



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

BYANCA SILVA FERREIRA

SÍNTESE, ESTUDOS *IN SILICO* E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
TRIPANOCIDA DE SISTEMAS PIRAZÓLICOS E TRIAZÓLICOS

ITAJUBÁ

2024

BYANCA SILVA FERREIRA

**SÍNTESE, ESTUDOS *IN SILICO* E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
TRIPANOCIDA DE SISTEMAS PIRAZÓLICOS E TRIAZÓLICOS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
Multicêntrico em Química de Minas Gerais
como parte dos requisitos para a obtenção do
título de Doutora em Química.

Orientador: prof. Dr. Maurício Silva dos Santos

ITAJUBÁ

2024

Dedico este trabalho à minha mãe Zélia.

Sei que aí de cima você olha por mim e se orgulha por eu ter tido forças para continuar, mesmo quando desistir parecia mais fácil.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais Valdivino e Zélia (*in memoriam*), que sempre me apoiaram, deram suporte aos meus sonhos, sempre com muito amor e zelo, e mesmo que não compreendam completamente o que a filha pesquisadora deles fazem, se orgulham de quem eu sou hoje.

Ao meu noivo e companheiro de vida Pedro, pelo amparo, carinho, amor e cuidado durante todo o desenvolvimento deste trabalho, por acolher minhas alegrias e anseios, por tentar compreender cada detalhe deste trabalho e sempre me incentivar a continuar.

À minha família, por serem alicerce e porto seguro e por compreenderem quando não pude estar com eles.

Ao meu orientador Maurício Silva dos Santos, por confiar no meu trabalho, por todo o tempo disponibilizado para me ajudar no desenvolvimento deste trabalho, orientando, corrigindo e revisando, e por compreender meus limites e sempre tentar extrair o melhor de mim.

Aos meus colegas do LaSSH, pela convivência no dia a dia, nas trocas sobre a vida de pesquisador e no suporte para execução do trabalho, em especial à Rafaela Correa e Cynthia Pereira, amigas queridas com quem pude dividir a jornada do Doutorado e à Ana Carolina Mazzochi, a quem tive o prazer de orientar o trabalho de Iniciação Científica e se tornou uma grande amiga.

Aos meus amigos, por tornarem a caminhada mais leve e sempre foram tão compreensivos quando precisei abdicar de estar com eles para me dedicar a esse trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais e a Universidade Federal de Itajubá, pela oportunidade de formação.

À agência de fomento FAPEMIG pela bolsa de estudos e, juntamente com a CNPq e O Instituto de Física e Química da UNIFEI, pelo financiamento de equipamentos e bens de consumo.

À FIOCRUZ-RJ, em particular à Rede de Plataformas Analíticas (PMA), pelas análises de RMN, HRMS e GC-MS e à Dr^a. Mirian Claudia de Souza Pereira e ao Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) pelos testes de atividade tripanocida e de citotoxicidade e apoio para realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal de Alfenas, pelas análises de RMN.

À banca avaliadora, prof^a. Dr^a. Amanda Danuello Pivatto, prof. Dr. Daniel Henriques Soares Leal, prof^a. Dr^a. Mara Rúbia Costa Couri e prof.^a Dr^a Maria Elena Leyva González, por terem aceitado o convite e pelo tempo disponibilizado para leitura e avaliação deste trabalho.

RESUMO

Os compostos heterocíclicos são uma importante classe de compostos que apresentam diversas aplicações, inclusive na química medicinal. Presente em cerca de 85% substâncias biologicamente ativas, os heterociclos, principalmente os nitrogenados, fazem parte da estrutura de diversos fármacos e apresentam uma ampla gama de atividades, incluindo atividade tripanocida. Causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, a Doença de Chagas (DC) é uma Doença Tropical Negligenciada que atinge de 6 a 7 milhões de pessoas em todo mundo, com 10 mil óbitos/ano. Para o tratamento da DC existem apenas dois fármacos, o benznidazol e o nifurtimox, ambos ativos na fase aguda, mas que induzem diversos efeitos colaterais. Apesar dos esforços de diversos pesquisadores, ainda existe uma necessidade de desenvolvimento de novas substâncias com atividade tripanocida. Baseado nos resultados promissores que nosso grupo de pesquisa vem obtendo nesse campo, neste trabalho foram sintetizadas e caracterizadas vinte e cinco produtos finais, sendo: dez 2-(1-aryl-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazóis **1(a-g,i-k)**, dez 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **2(b-h,j-l)** e cinco 5-amino-1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **3(c-g)** para avaliação da atividade tripanocida destes compostos. Os estudos das propriedades físico-químicas *in silico* indicam que os produtos propostos seguem a “regra dos 5” de Lipinski, sugerindo boa absorção e boa permeabilidade celular, além de apresentarem valores de tPSA que sugerem boa biodisponibilidade oral. Também foram obtidos cinquenta e cinco intermediários-chave **5(a-k)**, **6(a-k)**, **8(a-l)**, **9(b-h,j-l)**, **10(b-h,j-l)** e **11g** que foram caracterizados por FT-IR, HRMS ou GC-MS e RMN e apresentam alto grau de pureza. Quanto aos testes de atividade biológica, os derivados **1(a-g,i-k)** não apresentaram citotoxicidade ($CC_{50} > 100 \mu\text{M}$), exceto **1b** ($CC_{50} = 40,3 \pm 12,4 \mu\text{M}$). Contra forma tripomastigota de *T. cruzi*, **1(a-c,e,f,h-j)** apresentaram atividades similares ou melhores que o benznidazol, utilizado como fármaco de referência. Já contra a forma amastigota, os destaques foram **1f** ($IC_{50} = 6,6 \pm 1,9 \mu\text{M}$) e **1i** ($IC_{50} = 9,4 \pm 0,1 \mu\text{M}$) que apresentaram $IS > 45$ e potência similar à do benznidazol ($pIC_{50} = 5,52$). **1f** e **1i** foram utilizados no tratamento de microtecido cardíaco e apresentaram inibição parasitária similar à do fármaco de referência, sem efeito cardiotoxíco. Embora os estudos de *docking* molecular tenham mostrado a interação de **1f** e **1i** com a cruzipaina, no ensaio de inibição de cisteína protease, ambos os compostos atingiram inibição enzimática máxima de 40%, na concentração de $300 \mu\text{M}$, mostrando que este não é o mecanismo de ação desses produtos. Já os derivados **2(b-h,j-l)**, apesar de não serem citotóxicos ($CC_{50} > 500 \mu\text{M}$), apresentaram baixa atividade frente ao *T. cruzi*, sendo todos menos ativos que o benznidazol contra as formas tripomastigota e amastigota, exceto **2b** que apresentou $IC_{50} = 2,8 \pm 0,2 \mu\text{M}$ e $IS = 179,2$ contra a forma tripomastigota.

Palavras-chave: Heterociclos; Pirazol; Benzoimidazol; Triazol; Imidazolina; Doença de Chagas.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds are a crucial class of compounds with diverse applications, especially in medicinal chemistry. Found in approximately 85% of biologically active substances, nitrogen-containing heterocycles are integral to the structure of many drugs and exhibit a wide range of activities, including trypanocidal activity. Chagas disease (CD), caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is a neglected tropical disease that affects 6 to 7 million people worldwide, causing 10,000 deaths annually. The only treatments for CD are benznidazole and nifurtimox, both effective in the acute phase but associated with various side effects. Despite extensive research efforts, there remains a pressing need for new trypanocidal agents. Based on the promising results from our research group, this study synthesized and characterized twenty-five compounds, including ten 2-(1-aryl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-benzimidazoles **1(a-k)**, eleven 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles **2(a-k)**, and eleven 5-amino-1-aryl-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles **3(a-k)**. *In silico* studies of physicochemical properties indicated that these compounds obey Lipinski's "rule of 5," suggesting good absorption and cellular permeability, along with tPSA values indicating good oral bioavailability. Fifty-five key intermediates **5(a-k)**, **6(a-k)**, **8(a-l)**, **9(b-h,j-l)**, **10(b-h,j-l)**, and **11g** were also obtained and characterized by FT-IR, HRMS or GC-MS, and NMR, demonstrating high purity. Regarding biological activity, the derivatives **1(a-g,i-k)** showed no cytotoxicity ($CC_{50} > 100 \mu\text{M}$), except for **1b** ($CC_{50} = 40,3 \pm 12,4 \mu\text{M}$). **1(a-c,e,f,h-j)** compounds exhibited similar or better activity against the trypomastigote form of *T. cruzi* than benznidazole ($IC_{50} = 19,3 \pm 2,8 \mu\text{M}$) the reference drug. Analyses involving amastigote form demonstrated that compounds **1f** ($IC_{50} = 6,6 \pm 1,9 \mu\text{M}$) and **1i** ($IC_{50} = 9,4 \pm 0,1 \mu\text{M}$) were particularly notable, showing an $SI > 45$ and similar potency to benznidazole ($pIC_{50} = 5,52$). The treatment of cardiac microtissue with these compounds demonstrated parasitic inhibition comparable to the reference drug, without cardiotoxic effects. Although the molecular docking showed interactions of **1f** and **1i** with the catalytic domain of cruzipain, these compounds demonstrated only 40% cysteine protease inhibition at $300 \mu\text{M}$, indicating that this is not the mechanism of action of these compounds. On the other hand, **2(b-h,j-l)** had no cytotoxicity ($CC_{50} > 500 \mu\text{M}$) and also no anti-*T. cruzi* activity against trypomastigote and amastigote forms, except 2b which showed $IC_{50} = 2,8 \pm 0,2 \mu\text{M}$ and $SI = 179,2$, against the trypomastigote form.

Keywords: Heterocycles; Pyrazole; Benzimidazole; Triazole; Imidazoline; Chagas Disease.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Representações estruturais de alguns heterociclos nitrogenados mais frequentes... | 20 |
| Figura 2. Representações das estruturas dos tautômeros do pirazol não substituído. | 20 |
| Figura 3. Representações estruturais de alguns fármacos pirazólicos..... | 21 |
| Figura 4. Representações estruturais dos isômeros do triazol..... | 23 |
| Figura 5. Representações das estruturas dos tautômeros do 1,2,3-triazol..... | 23 |
| Figura 6. Fármacos que contêm 1,2,3-triazol em suas estruturas..... | 24 |
| Figura 7. Representações das estruturas tautoméricas prototrópicas do benzoimidazol..... | 26 |
| Figura 8. Representação estrutural da vitamina B12..... | 26 |
| Figura 9. Representações estruturais de alguns fármacos benzoimidazólicos. | 27 |
| Figura 10. Representações das estruturas dos isômeros da imidazolina. | 28 |
| Figura 11. Representações estruturais de fármacos contendo 2-imidazolina..... | 29 |
| Figura 12. Espécies de triatomíneos de grande importância epidemiológica encontradas no Brasil. (a) <i>Triatoma infestans</i> ; (b) <i>Panstrongylus megistrus</i> ; (c) <i>Rhodnius robustus</i> | 30 |
| Figura 13. Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> | 31 |
| Figura 14. Distribuição dos casos de DC. | 32 |
| Figura 15. Representações estruturais dos fármacos disponíveis para tratamento da DC. | 34 |
| Figura 16. Representação estrutural do fexinidazol. | 35 |
| Figura 17. Representações estruturais de fármacos azólicos com atividade tripanocida: ravuconazol e fosravuconazol. | 36 |
| Figura 18. Representação estrutural do potente inibidor de cruzaina K777..... | 37 |
| Figura 19. Representação estrutural da série pirazol-imidazolina avaliada por Monteiro et al (2019) e os melhores resultados obtidos nos ensaios <i>in vitro</i> | 38 |
| Figura 20. Representação estrutural da série com os melhores resultados avaliados por Orlando et al (2021)..... | 38 |
| Figura 21. Representação da estrutura geral dos derivados pirazol-tiazolina com os melhores resultados obtidos por Lara et al (2022). | 39 |
| Figura 22. Derivados triazólicos com atividade <i>in vitro</i> contra <i>T. cruzi</i> | 40 |
| Figura 23. Representações das estruturas de derivados benzimidazólicos inibidores de cruzaina..... | 40 |
| Figura 24. Representações estruturais de substâncias contendo benzoimidazol com atividade tripanocida. | 41 |

| | |
|--|----|
| Figura 25. Representação da estrutura do composto 7-cloroquinolina-imidazolina com atividade tripanocida..... | 41 |
| Figura 26. Representações das estruturas dos produtos finais propostos..... | 42 |
| Figura 27. Planejamento das substâncias propostas neste trabalho..... | 44 |
| Figura 28. Espectro de absorção na região do infravermelho para o derivado 1a , obtido a partir da metodologia 6. | 49 |
| Figura 29. Representação da possibilidade de formação de dímero do composto 1a | 49 |
| Figura 30. Espectro de HRMS (ESI) do derivado 1a | 50 |
| Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do derivado 1a | 51 |
| Figura 32. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do derivado 1a | 51 |
| Figura 33. Mapa de correlação HSQC para o composto 1a | 52 |
| Figura 34. Mapa de correlação HMBC para o composto 1a | 53 |
| Figura 35. Representações das estruturas do intermediários-chave 5(a-k) | 57 |
| Figura 36. Espectros de FT-IR obtidos para 5k e para o produto da entrada 1..... | 59 |
| Figura 37. Espectros de FT-IR obtidos para 5k e para o produto da entrada 2..... | 59 |
| Figura 38. Representações das estruturas dos derivados 6(a-k) | 60 |
| Figura 39. Representações das estruturas dos derivados 1(a-k) sintetizados..... | 67 |
| Figura 40. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) de 1d | 70 |
| Figura 41. Mapa de correlação HSQC de 1e | 75 |
| Figura 42. Expansão do mapa de correlação HMBC de 1e | 75 |
| Figura 43. Mapa de correlação HSQC de 1c | 77 |
| Figura 44. Mapa de correlação HMBC de 1c | 78 |
| Figura 45. Mapa de correlação HSQC de 1g | 79 |
| Figura 46. Mapa de correlação HMBC de 1g | 80 |
| Figura 47. Mapa de correlação HSQC de 1k | 81 |
| Figura 48. Mapa de correlação HMBC de 1k | 82 |
| Figura 49. Representação da estrutura do subproduto 7c | 83 |
| Figura 50. Espectro de FT-IR do subproduto 7c | 84 |
| Figura 51. Espectro de HRMS (ESI) obtido para 7c | 84 |
| Figura 52. Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) de 7c | 85 |
| Figura 53. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) de 7c | 86 |
| Figura 54. Expansão (1) do mapa de correlação HSQC de 7c | 87 |
| Figura 55. Expansão (2) do mapa de correlação HSQC de 7c | 88 |
| Figura 56. Expansão (1) do mapa de correlação HMBC de 7c | 89 |

| | |
|--|-----|
| Figura 57. Expansão (2) do mapa de correlação HMBC de 7c | 90 |
| Figura 58. Expansão (3) do mapa de correlação HMBC de 7c | 90 |
| Figura 59. Representações estruturais dos intermediários-chave 8(a-k) | 93 |
| Figura 60. Representações estruturais dos derivados 9(b-h,j,l) obtidos. | 96 |
| Figura 61. Espectro de HRMS e representação estrutural do produto obtido na tentativa de síntese de 9i | 101 |
| Figura 62. Representações estruturais dos intermediários-chave 10(b-h,j-l) | 103 |
| Figura 63. Representações estruturais dos produtos finais 2(b-h,j-l) | 109 |
| Figura 64. Representação da eliminação de gás nitrogênio nos derivados 2(b-h,j-l) | 112 |
| Figura 65. Espectro de FT-IR de 3c obtido pelo método da Entrada 1..... | 116 |
| Figura 66. Espectro de massas de 3c obtido pelo método da Entrada 1..... | 117 |
| Figura 67. Espectro de FT-IR para o derivado 3c (Entrada 3). | 118 |
| Figura 68. Espectro de HRMS do produto obtido na síntese de 3c (Entrada 3)..... | 118 |
| Figura 69. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 3c (Entrada 3)..... | 119 |
| Figura 70. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 3c (Entrada 3)..... | 119 |
| Figura 71. Espectro de FT-IR de 3c obtido por metodologia sem aquecimento..... | 121 |
| Figura 72. Espectro de HRMS de 3c obtido por metodologia sem aquecimento..... | 121 |
| Figura 73. Representações das estruturas dos produtos finais 3(d-g) | 122 |
| Figura 74. Comparativo entre os espectros de FT-IR da matéria-prima 9c e do produto da reação 1..... | 127 |
| Figura 75. Comparativo entre os espectros de FT-IR obtidos nas reações das entradas 5 e 6. | 128 |
| Figura 76. Estrutura proposta para os produtos obtidos na reação de proteção com DBU... | 129 |
| Figura 77. Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 13c | 131 |
| Figura 78. Espectro de RMN de ¹³ C (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 13c | 131 |
| Figura 79. Representação da placa de CCD dos produtos obtidos nas tentativas de síntese de 11g | 132 |
| Figura 80. Espectro de FT-IR do derivado 11g | 133 |
| Figura 81. Espectro de HRMS do derivado 11g | 133 |
| Figura 82. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 11g | 134 |
| Figura 83. Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para 11g | 135 |
| Figura 84. Efeito dos compostos 1f e 1i e Bz no microtecido cardíaco. | 138 |
| Figura 85. Efeito de 1f e 1i no tratamento de microtecido cardíaco infectado com <i>T. cruzi</i> . | 139 |

| | |
|--|-----|
| Figura 86. Análise de <i>docking</i> molecular de 1f, 1i e do inibidor de cruzipaina 3H5 no sítio ativo da enzima..... | 140 |
| Figura 87. Efeito dos derivados 1f, 1i e E-64.na atividade de cisteína proteases do <i>T. cruzi</i> | 141 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|-----|
| Esquema 1. Representação geral da metodologia desenvolvida por Knorr para a obtenção de pirazóis. | 21 |
| Esquema 2. Representação de metodologia de síntese de pirazóis polissubstituídos. | 22 |
| Esquema 3. Representação de metodologias de síntese de derivados pirazólicos via reação de cicloadição [3+2]. | 22 |
| Esquema 4. Método de Pechmann para a síntese de 1,2,3-triazóis. | 24 |
| Esquema 5. Rotas sintéticas para a obtenção de 1,2,3-triazóis (a) via cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de Huisgen e (b) via reação CuAAC. | 25 |
| Esquema 6. Representação da reação para a obtenção de 1,2,3-triazóis funcionalizados. | 25 |
| Esquema 7. Representação da síntese de Hobrecker. | 27 |
| Esquema 8. Metodologia para a obtenção de pirazol-benzoimidazóis. | 28 |
| Esquema 9. Representação da primeira síntese de imidazolina. | 29 |
| Esquema 10. Metodologia de síntese de híbridos pirazol-imidazolina. | 29 |
| Esquema 11. Análise retrossintética para a obtenção dos produtos finais 1(a-k) | 45 |
| Esquema 12. Análise retrossintética para a síntese dos produtos finais 2(a-k) e 3(a-k) | 46 |
| Esquema 13. Síntese de 1a a partir do derivado cianopirazol 4a | 47 |
| Esquema 14. Mecanismo proposto para a obtenção de 1a , parte 1. | 54 |
| Esquema 15. Mecanismo proposto para a obtenção de 1a , parte 2. | 54 |
| Esquema 16. Rota sintética para a obtenção de 1(a-k) via 6(a-k) | 55 |
| Esquema 17. Mecanismo proposto para a obtenção de 5(a-k) | 56 |
| Esquema 18. Mecanismo proposto para a obtenção de 6(a-k) , via reação de Duff. | 62 |
| Esquema 19. Mecanismo proposto para a obtenção de 1(a-k) a partir de 6(a-k) | 67 |
| Esquema 20. Reação de formação dos subprodutos 7(a-h,j) | 69 |
| Esquema 21. Mecanismo proposto para a obtenção de 7(a-h,j) | 69 |
| Esquema 22. Rota sintética para a obtenção dos derivados 2(a-l) | 92 |
| Esquema 23. Mecanismo para a obtenção de 8(a-l) | 94 |
| Esquema 24. Mecanismo proposto para a obtenção de 9(a-l) | 95 |
| Esquema 25. Mecanismo proposto para a obtenção de 10(b-h,j-l) | 102 |
| Esquema 26. Primeira parte do mecanismo proposto para a obtenção de 2(b-h,j-l) | 108 |
| Esquema 27. Segunda parte do mecanismo proposto para a obtenção de 2(b-h,j-l) | 109 |
| Esquema 28. Rota sintética avaliada para a obtenção dos derivados 3(b-h,j-l) | 115 |

| | |
|--|-----|
| Esquema 29. Representação das estruturas de ressonância dos derivados 9(b-h,j-l) , indicando a influência do grupo amino na carbonitrila. | 125 |
| Esquema 30. Rota sintética para a obtenção dos derivados 3(b-h,j-l) com proteção do grupo amino. | 126 |
| Esquema 31. Mecanismo proposto para obtenção dos derivados 13(b,c,k,l) | 130 |
| Esquema 32. Síntese do derivado 2-(1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol 1a | 143 |
| Esquema 33. Síntese dos intermediários-chave 1-aril-1 <i>H</i> -pirazóis 5(a-k) | 144 |
| Esquema 34. Síntese dos intermediários-chave 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbaldeídos 6(a-k) | 145 |
| Esquema 35. Síntese dos produtos finais 2-(1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazóis 1(a-k) | 145 |
| Esquema 36. Síntese dos intermediários-chave arilazidas 8(a-l) | 146 |
| Esquema 37. Síntese dos intermediários-chave 5-amino-1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 9(b-h,j-l) | 147 |
| Esquema 38. Síntese dos intermediários-chave 1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 10(b-h,j-l) | 147 |
| Esquema 39. Síntese dos derivados 1-aril-4(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis 2(b-h,j-l) | 148 |
| Esquema 40. Síntese do derivado 3c via irradiação por micro-ondas. | 148 |
| Esquema 41. Síntese dos derivados 3(b-h,j,k) à temperatura ambiente. | 149 |
| Esquema 42. Síntese do intermediário 11g | 150 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 1. Condições reacionais avaliadas para a obtenção de 1a | 47 |
| Tabela 2. Rendimentos e características físicas dos derivados 5(a-k) | 57 |
| Tabela 3. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados 5(a-k) | 58 |
| Tabela 4. Condições reacionais avaliadas para a obtenção de 6k | 58 |
| Tabela 5. Rendimentos e características físicas dos derivados 6(a-k) | 61 |
| Tabela 6. Principais absorções na região do Infravermelho para 6(a-k) | 62 |
| Tabela 7. Dados de GC-MS (EI) dos derivados 6(a-k) | 63 |
| Tabela 8. Dados de RMN de ^1H (300 ou 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para os derivados 6(a-k) | 64 |
| Tabela 9. Dados de HRMS (ESI) obtidos para os derivados 1(a-e, g-k) e para os subprodutos 7(a-e, g-k) | 68 |
| Tabela 10. Rendimentos, aspecto e faixas de fusão obtidos para os derivados 1(b-k) | 71 |
| Tabela 11. Principais absorções na região do Infravermelho para 1(b-k) | 72 |
| Tabela 12. Dados obtidos nas análises de HRMS para 1(b-k) | 72 |
| Tabela 13. Dados de RMN de ^1H (400 ou 500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para os derivados 1(b-k) | 73 |
| Tabela 14. Dados de RMN de ^{13}C (100 ou 125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para os derivados 1(b-k) | 82 |
| Tabela 15. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para 7c | 91 |
| Tabela 16. Rendimentos e características físicas dos derivados 8(a-k) | 93 |
| Tabela 17. Dados de FT-IR obtidos para os derivados 8(a-l) | 94 |
| Tabela 18. Rendimentos, aspecto e faixas de fusão obtidos para os derivados 9(b-h,j-l) | 96 |
| Tabela 19. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados 9(b-h,j-l) | 97 |
| Tabela 20. Dados de HRMS (ESI) dos derivados 9(b-h,j-l) | 98 |
| Tabela 21. Dados de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para os derivados 9(b-h,j-l) | 99 |
| Tabela 22. Rendimento, características físicas e faixas de fusão obtidas para 10(b-h,j-l) | 103 |
| Tabela 23. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados 10(b-h,j-l) | 104 |
| Tabela 24. Dados de GC-MS (EI) dos derivados 10(b-h,j-l) | 104 |
| Tabela 25. Fragmentos observados nos espectros de massas (EI) obtidos para 10(b-h,j-l) .. | 105 |
| Tabela 26. Dados de RMN de ^1H (400 ou 500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para 10(b-h,j-l) | 107 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 27. Rendimento, aspecto e faixas de fusão obtidas para os derivados 2(b-h,j-l) | 110 |
| Tabela 28. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados 2(b-h,j-l) ... | 110 |
| Tabela 29. Dados de HRMS (ESI) dos derivados 2(b-h,j-l) | 111 |
| Tabela 30. Dados de HRMS (ESI) da perda de N ₂ observada para os compostos 2(b-h,j-l) | 112 |
| Tabela 31. Dados de RMN de ¹ H (400 ou 500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm, <i>J</i> Hz) obtidos para 2(b-h,j-l) | 113 |
| Tabela 32. Condições reacionais para otimização da reação de obtenção de 3c com aquecimento. | 115 |
| Tabela 33. Rendimento, aspecto e faixas de fusão obtidas para os derivados 3(d-g) | 122 |
| Tabela 34. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados 3(d-g) | 122 |
| Tabela 35. Dados de HRMS (ESI) dos derivados 3(d-g) | 123 |
| Tabela 36. Dados de HRMS (ESI) da perda de N ₂ observada para os compostos 3(d-g) | 123 |
| Tabela 37. Dados de RMN de ¹ H (400 ou 500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ ppm, <i>J</i> Hz) obtidos para 3(d-g) | 124 |
| Tabela 38. Condições reacionais avaliadas para a obtenção de 11c | 126 |
| Tabela 39. Dados de HRMS (ESI) dos produtos obtidos na reação com DBU. | 128 |
| Tabela 40. Condições reacionais avaliadas para obtenção de 11g | 132 |
| Tabela 41. Propriedades físico-químicas dos produtos finais 1(a-k) | 136 |
| Tabela 42. Propriedades físico-químicas dos produtos finais 2(b-h,j-l) | 136 |
| Tabela 43. Propriedades físico-químicas dos produtos finais 3(b-h,j-l) | 136 |
| Tabela 44. Dados de atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados 1(a-g,i-k) | 137 |
| Tabela 45. Dados de atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados 2(b-h,j-l) | 142 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|-----------------------------|---|
| 3H5 | (<i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-1,3-dimetilpirazol-4-carboxamida) |
| AcOH | ácido acético |
| AGF | adição de grupo funcional |
| ATR | Reflexão Total Atenuada, do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i> |
| BENDITA | do inglês <i>BE</i> nzimidazole <i>NI</i> ew <i>D</i> oses <i>I</i> mproved <i>T</i> reatment <i>A</i> ssociation |
| Boc | <i>t</i> -butoxicarbonil |
| Bz | benznidazol |
| CC ₅₀ | Concentração citotóxica média |
| CCD | cromatografia em camada delgada |
| cLogP | coeficiente de partição octanol/água calculado |
| CuAAC | cicloadição de alcino-azida catalisada por Cu (I), do inglês <i>Copper(I)-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition</i> |
| d | duplete |
| DBU | 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| DC | Doença de Chagas |
| dd | duplete de dupletos |
| ddd | duplete de dupletos de dupletos |
| DMAP | 4-(<i>N,N</i> -dimetil)piridina |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | dimetilsulfóxido hexadeuterado |
| DNDi | Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas, do inglês <i>Drug for Neglected Diseases initiative</i> |
| dt | duplete de tripletos |
| DTN | Doença Tropical Negligenciada |
| δ | deformação angular no plano |
| δ | deslocamento químico |
| E-64 | ácido ((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(((<i>S</i>)-1-((4-guanidinobutil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamoil)oxi-rano-2-carboxílico |
| EI | ionização por impacto de elétrons |
| EM | equivalente molar |
| ESI | ionização por eletrospray |
| FDA | Agência regulatória de alimentos e medicamentos, do inglês <i>Food and Drug Administration</i> |
| FT-IR | Espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier, do inglês <i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i> |
| GC-MS | Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas, do inglês <i>Gas Chromatography-mass spectrometry</i> |
| HBA | Aceptor de hidrogênio, do inglês <i>Hydrogen bond acceptor</i> |
| HBD | Doador de hidrogênio, do inglês <i>Hydrogen bond donator</i> |

| | |
|------------------------|---|
| HMBC | Correlação heteronuclear a múltiplas ligações, do inglês <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> |
| HMTA | hexametilenotetramina |
| HRMS | Espectrometria de Massas de Alta Resolução, do inglês <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> |
| HSQC | Correlação direta heteronuclear, do inglês <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> |
| IC ₅₀ | Concentração inibitória média, do inglês <i>Inhibitory Concentration</i> |
| IGF | interconversão de grupo funcional |
| IS | índice de seletividade |
| <i>J</i> | constante de acoplamento |
| <i>m</i> | multiplete |
| <i>M</i> | íon molecular |
| <i>M+H</i> | íon molecular protonado |
| <i>M+Na</i> | íon molecular cationizado com sódio |
| <i>M-H</i> | íon molecular com perda de próton |
| <i>m/z</i> | razão massa/carga |
| MM | massa molecular |
| MW | micro-ondas |
| ND | não determinado |
| OPD | <i>o</i> -fenilenodiamina, do inglês <i>o-phenylenediamine</i> |
| PA | padrão analítico |
| pIC ₅₀ | -log(IC ₅₀) |
| Q-TOF | Quadrupolo tempo de voo, do inglês <i>Quadruple Time-of-flight</i> |
| rf | refluxo |
| Rf | fator de retenção |
| RGF | remoção de grupo funcional |
| RMN | Ressonância magnética nuclear |
| <i>s</i> | simpleto |
| <i>t</i> | triplete |
| <i>t</i> | <i>tert</i> |
| <i>T.</i> | <i>Trypanosoma</i> |
| ta | temperatura ambiente |
| TEA | triethylamina |
| TFA | ácido trifluoroacético, do inglês <i>trifluoroacetic acid</i> |
| THF | tetra-hidrofurano |
| TMS | tetrametilsilano |
| tPSA | área de superfície polar topológica, do inglês <i>Topological Polar Surface Area</i> |
| <i>v</i> | estiramento |
| <i>v</i> _{as} | estiramento assimétrico |
| <i>v</i> _s | estiramento simétrico |

SUMÁRIO

| | | |
|-------|--|-----|
| 1 | Introdução | 19 |
| 1.1 | Heterociclos..... | 19 |
| 1.1.1 | Pirazol..... | 20 |
| 1.1.2 | Triazol | 22 |
| 1.1.3 | Benzoimidazol..... | 25 |
| 1.1.4 | Imidazolina..... | 28 |
| 1.2 | Doença de Chagas | 30 |
| 1.3 | Busca por novas substâncias tripanocidas..... | 34 |
| 2 | Objetivos..... | 42 |
| 2.1 | Objetivo geral..... | 42 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 42 |
| 3 | Justificativas e planejamento das substâncias..... | 43 |
| 4 | Análise reostrossintética | 45 |
| 4.1 | Síntese dos derivados pirazol-benzimidazólicos 1(a-k) | 45 |
| 4.2 | Síntese dos derivados triazol-imidazolínicos 2(a-k) e 3(a-k) | 46 |
| 5 | Resultados e discussão..... | 47 |
| 5.1 | Síntese dos derivados pirazol-benzimidazólicos 1(a-k) | 47 |
| 5.1.1 | Obtenção de 1a via 1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrila..... | 47 |
| 5.1.2 | Obtenção de 1(a-k) via 1-aril-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbaldeídos 6(a-k) | 55 |
| 5.2 | Síntese dos derivados triazol-imidazolínicos 2(a-l) | 92 |
| 5.2.1 | Síntese dos intermediários-chave arilazidas 8(a-l) | 92 |
| 5.2.2 | Síntese dos intermediários-chave 5-amino-1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 9(a-l) | 95 |
| 5.2.3 | Síntese dos intermediários-chave 1-aril-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 10(b-h,j-l) | 101 |
| 5.2.4 | Síntese dos derivados 1-aril-4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis 2(b-h,j-l) | 108 |
| 5.3 | Síntese dos derivados aminotriazol-imidazolínicos 3(b-h,j-l) | 115 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 5.3.1 | Avaliação de metodologias com aquecimento convencional e por irradiação de micro-ondas..... | 115 |
| 5.3.2 | Avaliação de metodologia sem aquecimento | 120 |
| 5.3.3 | Avaliação de metodologia com a proteção do grupo amino | 125 |
| 5.4 | Avaliação das propriedades físico-químicas..... | 135 |
| 5.5 | Avaliação da atividade tripanocida e citotoxicidade..... | 137 |
| 6 | Metodologias | 143 |
| 6.1 | Síntese dos derivados pirazol-benzimidazólicos 1(a-k) | 143 |
| 6.1.1 | Obtenção de 1a via 1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonitrila 4a | 143 |
| 6.1.2 | Obtenção de 1(a-k) via 1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -pirazol-4-carbaldeídos 6(a-k) | 143 |
| 6.2 | Síntese dos derivados triazol-imidazolínicos 2(a-l) | 145 |
| 6.2.1 | Síntese dos intermediários-chave arilazidas 8(a-l) | 145 |
| 6.2.2 | Síntese dos intermediários-chave 5-amino-1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 9(b-h,j-l) | 146 |
| 6.2.3 | Síntese dos intermediários-chave 1- <i>aril</i> -1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonitrilas 10(b-h,j-l) | 147 |
| 6.2.4 | Síntese dos derivados 1- <i>aril</i> -4-(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis 2(b-h,j-l) | 147 |
| 6.3 | Síntese dos derivados amino-triazol-imidazolínicos 3(a-l) | 148 |
| 6.3.1 | Síntese de 5-amino-1(3,5-diclorofenil)-4(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 3c via irradiação por micro-ondas | 148 |
| 6.3.2 | Síntese dos derivados 5-amino-1- <i>aril</i> -4(4,5-di-hidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis 3(b-h,j,k) sem aquecimento | 149 |
| 6.3.3 | Síntese do intermediário (1-(3-clorofenil)-4-ciano-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)carbamato de <i>t</i> -butila 11g | 149 |
| 6.4 | Caracterização das substâncias | 150 |
| 6.4.1 | Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR)..... | 150 |
| 6.4.2 | Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)..... | 150 |
| 6.4.3 | Cromatografia a Gás acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS) | 150 |
| 6.4.4 | Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear | 150 |
| 6.4.5 | Determinação das faixas de fusão | 151 |

| | |
|---|-----|
| 6.5 Propriedades físico-químicas | 151 |
| 6.6 Testes de atividade tripanocida | 151 |
| 7 Conclusões | 152 |
| Referências Bibliográficas..... | 153 |
| Apêndice A - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 5(a-k) | 162 |
| Apêndice B - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 6(a-k) | 168 |
| Apêndice C - Cromatogramas e espectros de massas (EI) dos derivados 6(a-k) | 174 |
| Apêndice D - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 6(a-k) | 185 |
| Apêndice E - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 1(a-e,g-k) , obtidos antes da purificação por cromatografia em coluna | 196 |
| Apêndice F - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 1(b-k) | 201 |
| Apêndice G - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 1(b-k) , obtidos após purificação por cromatografia em coluna | 206 |
| Apêndice H - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 1(b-k) | 211 |
| Apêndice I - Espectros de correlação bidimensionais do subproduto 7c | 222 |
| Apêndice J - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 8(a-k) | 223 |
| Apêndice K - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 9(b-h,j-l) .. | 229 |
| Apêndice L - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 9(b-h,j-l) | 234 |
| Apêndice M - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 9(b-h,j-l) | 239 |
| Apêndice N - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 10(b-h,j-l) | 249 |
| Apêndice O - Cromatogramas e espectros de massas (EI) dos derivados 10(b-h,j-l) | 254 |
| Apêndice P - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 10(b-h,j-l) | 264 |
| Apêndice Q - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 2(b-h,j-l) .. | 274 |
| Apêndice R - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 2(b-h,j-l) | 279 |
| Apêndice S - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 2(b-h,j-l) | 284 |
| Apêndice T - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 3(d-g) | 294 |
| Apêndice U - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 3(d-g) | 296 |
| Apêndice V - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 3(d-g) | 298 |
| Apêndice W - Caracterização dos derivados 3(b,c,h,j,k) após a purificação | 302 |
| Apêndice X - Espectros de correlação bidimensionais do derivado 11g | 309 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 HETEROCICLOS

Amplamente utilizados na obtenção de novas substâncias biologicamente ativas, os heterociclos são ciclos que apresentam em sua estrutura ao menos um átomo diferente de carbono, sendo que os átomos mais comumente encontrados são: nitrogênio, oxigênio e enxofre. Derivados heterocíclicos estão presentes em fármacos, agroquímicos, fotoestabilizantes, corantes, aromatizantes, dentre outras aplicações industriais (Afsina et al., 2021; Kabir; Uzzaman, 2022; Qadir et al., 2022).

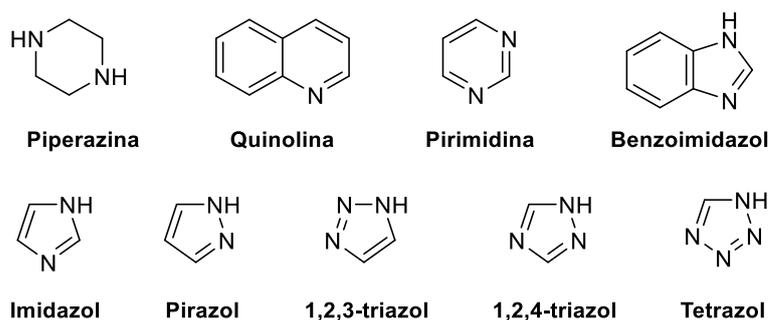
Compostos heterocíclicos são encontrados em sistemas biológicos, como nas bases nitrogenadas do DNA e do RNA, nos aminoácidos essenciais triptofano, prolina e histidina, em vitaminas e outras substâncias, e desempenham funções importantes para manutenção da vida. Estima-se que mais de 85% das substâncias biologicamente ativas contêm pelo menos um heterociclo em sua estrutura, indicando a grande importância desta classe de compostos no desenvolvimento de novos fármacos (Gujjar et al., 2023; Mermer; Keles; Sirin, 2021; Qadir et al., 2022).

Os heterociclos estão presentes em moléculas que apresentam variada atividade biológica, como em antibacterianos, antivirais, antifúngicos, anti-inflamatórios, antineoplásicos e antiprotozoários (Ebenezer et al., 2022; Kabir; Uzzaman, 2022; Kerru et al., 2020). Esses núcleos estão presentes em 20 formulações que figuram na lista dos 50 produtos farmacêuticos mais vendidos em 2023, dos quais 19 contêm heterociclos nitrogenados (Buntz, 2024).

Os sistemas heterocíclicos nitrogenados com um ou mais átomos de nitrogênio, ou ainda com átomos de oxigênio ou de enxofre, estão presentes em diversas substâncias biologicamente ativas. Dentre os núcleos nitrogenados, os mais recorrentes são os de cinco e os de seis membros, com destaque para piperazina, quinolina, pirimidina, benzoimidazol, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol e tetrazol (Figura 1), que tem sido os mais explorados nos últimos anos (Amin et al., 2022; Balci, 2020; Ebenezer et al., 2022; Heravi; Zadsirjan, 2020; Li Petri et al., 2023; Qadir et al., 2022).

Dados da agência regulatória de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*), mostram que 28 dos 55 dos novos medicamentos aprovados pela agência no último ano contêm pelo menos um heterociclo nitrogenado em sua estrutura, o que corresponde a cerca de 50%, destacando a importância dessa classe no desenvolvimento de novos compostos bioativos (de la Torre; Albericio, 2024; FDA, 2024a).

Figura 1. Representações estruturais de alguns heterociclos nitrogenados mais frequentes.

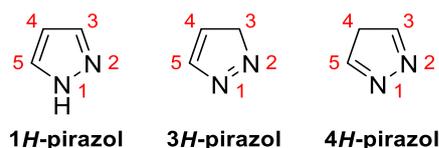


Uma importante classe de heterociclos nitrogenados é a dos azóis, que são anéis aromáticos de cinco membros, como imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol e tetrazol apresentados na figura 1, que, em conjunto com seus análogos benzoazóis, ocupam um importante espaço na química de heterociclos. A alta estabilidade relativa, a capacidade de formar ligações de hidrogênio e o considerável momento de dipolo fazem com que os azóis sejam muito utilizados no desenvolvimento de novas substâncias bioativas (Kerru et al., 2020; Larina, 2022).

1.1.1 Pirazol

O pirazol (Figura 2) é um derivado azólico com dois átomos de nitrogênio adjacentes que apresentam características distintas. Enquanto o par de elétrons de N₁ está conjugado com o sistema aromático, chamado nitrogênio “pirrólico”, o par de elétrons de N₂ não está comprometido com a ressonância, chamado nitrogênio “piridínico”, o que garante que esses átomos tenham reatividades diferentes e faz com que o pirazol apresente caráter anfótero. Outra importante propriedade desse heterociclo é o tautomerismo prototrópico (Figura 2), em que o pirazol não substituído apresenta três tautômeros, sendo o 1*H*-pirazol o mais importante, uma vez que mantém a aromaticidade do sistema (Faria et al., 2017; Ferreira et al., 2021; Karrouchi et al., 2018; Kumar; Bansal; Goyal, 2019).

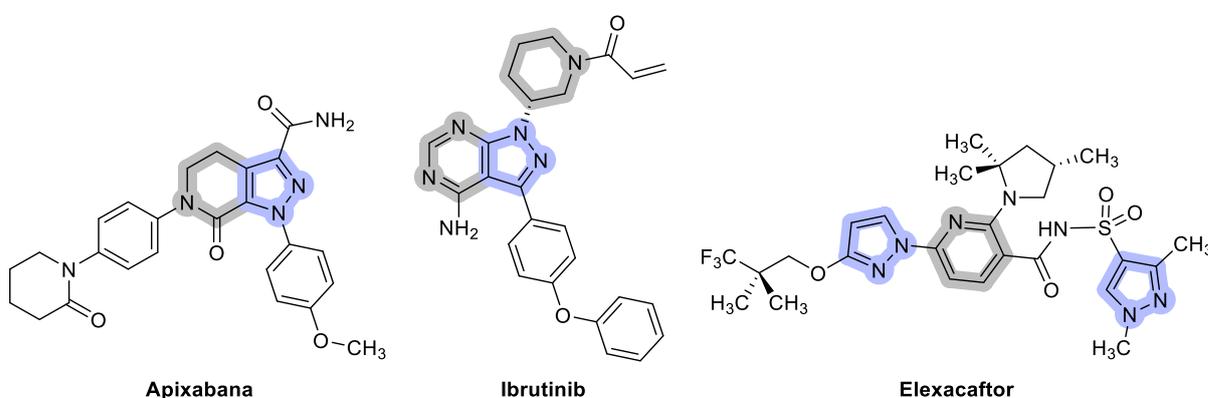
Figura 2. Representações das estruturas dos tautômeros do pirazol não substituído.



Compostos contendo pirazol em sua estrutura representam uma importante classe de substâncias na química medicinal, uma vez que apresentam um amplo espectro de ação. Tais derivados exibem atividades antifúngica, antineoplásica, anti-inflamatória, antibacteriana,

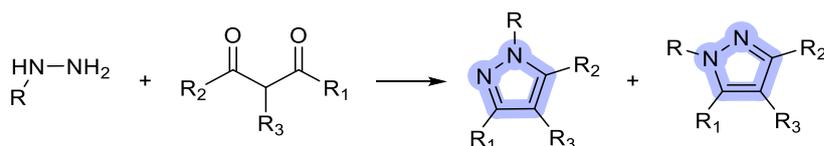
antidepressiva, analgésica, anti-hipertensiva, anti-histamínica, leishmanicida, tripanocida, dentre outras (Afsina et al., 2021; Faria et al., 2017; Ferreira et al., 2021; Kerru et al., 2020). O pirazol é encontrado em diversos fármacos (Figura 3), como no anticoagulante apixabana (Eliquis[®]), no antineoplásico ibrutinib (Ibruvica[®]) e no elexacaftor (Trikafta[®]) presente na formulação de um medicamento utilizado no tratamento de fibrose cística, todos incluídos na lista dos fármacos mais vendidos em 2023 (Buntz, 2024). Além disso, o núcleo pirazólico está presente em cinco dos 55 novos medicamentos aprovados pela FDA no ano de 2023 (de la Torre; Albericio, 2024; FDA, 2024a).

Figura 3. Representações estruturais de alguns fármacos pirazólicos.



Devido a importância desse núcleo, diversas metodologias de síntese de sistemas pirazólicos têm sido desenvolvidas ao longo dos anos, sendo inclusive tema de muitos trabalhos de revisão, os quais trazem um compilado das mais distintas formas de obtenção de pirazóis (Afsina et al., 2021; Karrouchi et al., 2018; Kumar; Bansal; Goyal, 2019). A primeira síntese desse núcleo foi reportada em 1883 por Knorr (Esquema 1), que consiste na reação entre compostos 1,3-dicarbonílicos com hidrazinas, uma reação de ciclocondensação, podendo haver a formação de uma mistura de produtos quando o composto 1,3-dicarbonílico utilizado não é simétrico (Knorr, 1883).

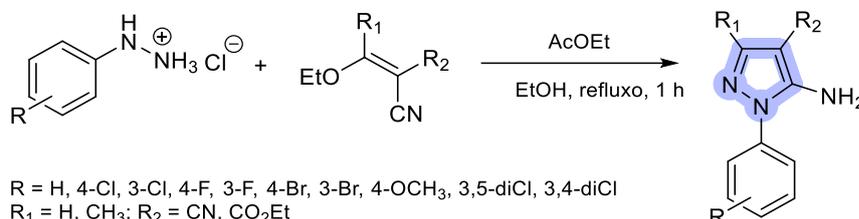
Esquema 1. Representação geral da metodologia desenvolvida por Knorr para a obtenção de pirazóis.



A síntese de Knorr é utilizada ainda hoje como inspiração para o desenvolvimento de novas rotas sintéticas visando a obtenção de derivados pirazólicos funcionalizados, como a metodologia utilizada pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 2), onde arilhidrazinas reagem com derivados malônicos obtendo pirazóis 1,3,4,5- ou 1,4,5-substituídos, com bons

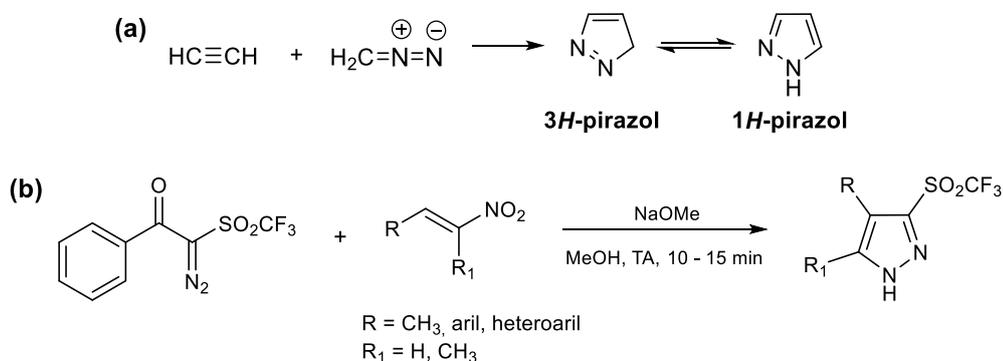
rendimentos (68-99%), e que são utilizados como *building blocks* (dos Santos et al., 2011a; Faria et al., 2013; Ferreira et al., 2021).

Esquema 2. Representação de metodologia de síntese de pirazóis polissubstituídos.



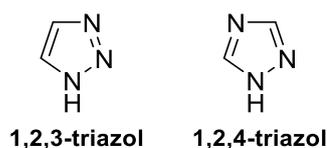
Outro método muito utilizado para a síntese de pirazóis é a cicloadição [3+2], metodologia descrita pela primeira vez por Pechmann em 1898, quando reagiu etino com diazometano, obtendo como produto 3*H*-pirazol, que é isomerizado para 1*H*-pirazol, devido a maior estabilidade do sistema aromático (Esquema 3a) (Pechmann, 1898). Esta metodologia foi utilizada por Das e colaboradores para a obtenção de pirazol-3-triflonas a partir da reação de 2-diazo-1-fenil-2-((trifluorometil)sulfonyl)etan-1-ona com nitroalcenos (Esquema 3b), com rendimentos que variaram de 24 a 91% (Das et al., 2018).

Esquema 3. Representação de metodologias de síntese de derivados pirazólicos via reação de cicloadição [3+2].



1.1.2 Triazol

Outros derivados azólicos que têm chamado atenção dos pesquisadores ao longo dos anos são os triazóis, heterociclos com três átomos de nitrogênio e dois isômeros, quando não substituídos no átomo de nitrogênio: 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol (Figura 4). Nestes heterociclos um dos átomos de nitrogênio é do tipo “pirrólico”, com o par de elétrons não-ligante comprometido com a ressonância, enquanto os outros dois átomos de nitrogênio são do tipo “piridínico”, com os pares de elétrons não-ligantes perpendiculares ao sistema π (de Souza; Miranda, 2019; Santos et al., 2020a; Serafini; Pirali; Tron, 2021; Varala; Bollikolla; Kurmarayuni, 2021).

Figura 4. Representações estruturais dos isômeros do triazol.

Neste trabalho, o objeto de estudo será o isômero 1,2,3-triazol que, quando não substituído, pode existir na forma de três tautômeros (Figura 5), assim como o pirazol não substituído, sendo *1H*- e *2H*-1,2,3-triazol os mais estáveis devido a manutenção da aromaticidade. Os três átomos de nitrogênio adjacentes fazem com que o ciclo seja muito polarizado, com momento de dipolo entre 5,2-5,6 Debye. Apresenta ainda baixa acidez (pK_a 9,26) e basicidade praticamente insignificante (de Souza; Miranda, 2019; Santos et al., 2020a; Serafini; Pirali; Tron, 2021).

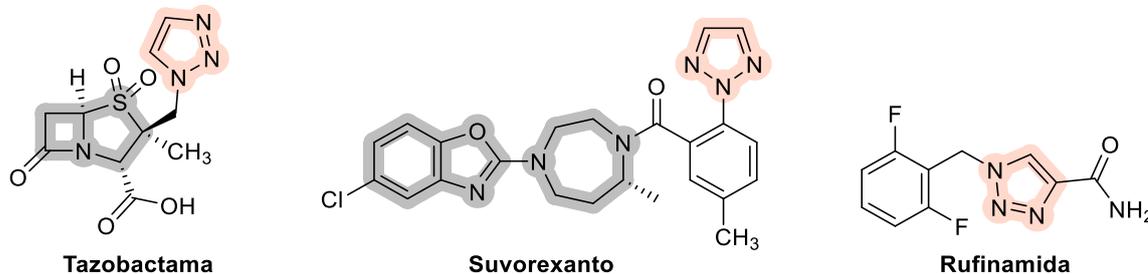
Figura 5. Representações das estruturas dos tautômeros do 1,2,3-triazol.

A alta estabilidade aromática deste heterociclo proporciona uma alta resistência a algumas reações químicas, como hidrólises ácida e básica, reações de oxidação e redução e degradação enzimática. Além disso, a possibilidade de estabelecer ligações de hidrogênio e realizar interações intermoleculares do tipo dipolo-dipolo e tipo π , associado ao caráter de base fraca dos átomos de nitrogênio do tipo “piridínico”, que não são protonados em pH fisiológico, facilitam a interação com diferentes alvos biológicos (Kaushik et al., 2019; Santos et al., 2020a; Serafini; Pirali; Tron, 2021; Vaishnani et al., 2024; Varala; Bollikolla; Kurmarayuni, 2021).

Todas essas características têm despertado o interesse de pesquisadores para o desenvolvimento de substâncias biologicamente ativas que contenham o núcleo 1,2,3-triazol, que é bastante utilizado como bioisómero de amidas, *trans*-olefinas, ácidos carboxílicos e de outros heterociclos azólicos como pirazol, oxazol, imidazol e tiazol. Diversos compostos contendo este núcleo apresentam um amplo espectro de ação, tendo sido observadas atividades antioxidante, antifúngica, anti-HIV, anti-inflamatória, antineoplásica, leishmanicida, tripanocida, dentre outras. Derivados triazólicos estão presentes em fármacos (Figura 6) como no antibiótico β -lactâmico tazobactama (Zerbaxa[®]), no suvorexanto (Belsomra[®]) utilizado no tratamento de insônia e na rufinamida (Inovelon[®]), um fármaco empregado no tratamento de distúrbios convulsivos (Bijani et al., 2022; Grover et al., 2020; Guan et al., 2024; Kaushik et

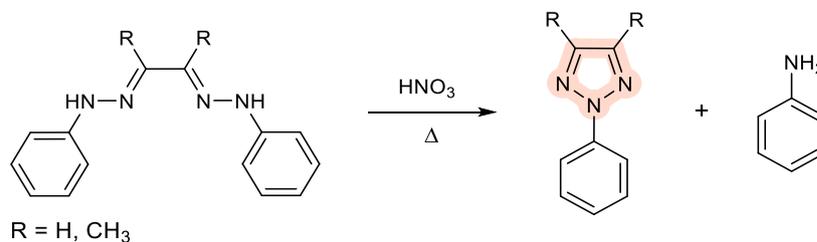
al., 2019; Lu et al., 2019; Santos et al., 2020a; Serafini; Pirali; Tron, 2021; Vaishnani et al., 2024; Varala; Bollikolla; Kurmarayuni, 2021).

Figura 6. Fármacos que contêm 1,2,3-triazol em suas estruturas.



A síntese de moléculas bioativas contendo 1,2,3-triazóis tem despertado interesse de pesquisadores ao longo dos anos, levando ao desenvolvimentos de diversas metodologias de síntese (Dai et al., 2022; de Souza; Miranda, 2019; Kaushik et al., 2019; Santos et al., 2020a; Vaishnani et al., 2024; Varala; Bollikolla; Kurmarayuni, 2021). O primeiro registro de obtenção desse heterociclo foi a síntese descrita por Pechmann em 1888, quando preparou 2-fenil-2*H*-1,2,3-triazóis (Esquema 4) a partir da reação de *bis*-fenilhidrazonas sob aquecimento com ácido nítrico (Pechmann, 1888).

Esquema 4. Método de Pechmann para a síntese de 1,2,3-triazóis.

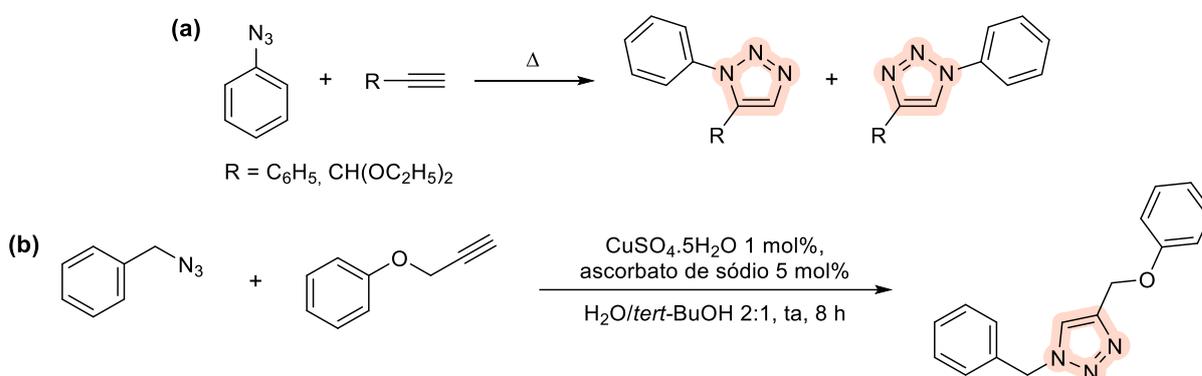


A principal forma de obtenção de 1,2,3-triazóis é a partir da reação 1,3-dipolar entre azidas e alcinos terminais, descrita pela primeira vez por Michael, em 1893. Contudo, foi somente em 1963, quando Huisgen, após os estudos de mecanismo e cinética, classificou esse tipo de reação como uma cicloadição [3+2], que essa reação ficou em evidência. A partir da reação de fenilazida com alcinos terminais sob aquecimento, Huisgen obteve uma mistura de regioisômeros 1,4- e 1,5-1*H*-1,2,3-triazóis (Esquema 5a). Como essas reações demandavam temperaturas elevadas, longos tempos de reação e a utilização de reagentes potencialmente explosivos, não se tornaram populares (Huisgen, 1963; Michael, 1893; Santos et al., 2020a).

Na busca por uma rota sintética regioseletiva e com condições reacionais mais brandas, o grupo de Sharpless reportou a utilização de sais de cobre como catalisadores da reação de cicloadição de Huisgen. Nesse trabalho, a reação entre benzilazida e um alcino terminal,

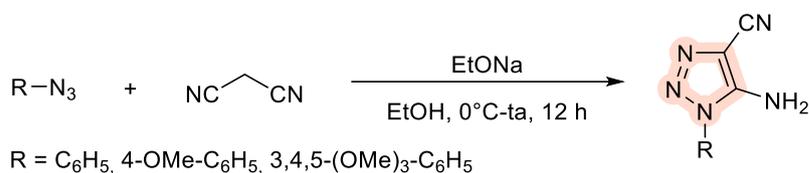
catalisada por íons Cu (I) gerados *in situ*, levou a formação apenas do regioisômero 1,4-1*H*-1,2,3-triazol (Esquema 5b), com 91% de rendimento. Graças a contribuição de Sharpless, as reações CuAAC (cicloadição de alcino-azida catalisada por Cu (I), do inglês *Copper(I)-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition*), consideradas reações do tipo “click”, é o método de síntese mais popular de 1,2,3-triazóis, tema que laureou Sharpless, Meldal e Bertozzi com Prêmio Nobel de Química em 2022 (Rostovtsev et al., 2002; Santos et al., 2020a; “The Nobel Prize in Chemistry 2022”, 2022).

Esquema 5. Rotas sintéticas para a obtenção de 1,2,3-triazóis (a) via cicloadição [3+2] 1,3-dipolar de Huisgen e (b) via reação CuAAC.



Após a ascensão das reações CuAAC, muitos pesquisadores desenvolveram novas metodologias baseadas na cicloadição de Huisgen para a obtenção de 1,2,3-triazóis funcionalizados, que podem ser utilizadas como parte da síntese de substâncias com estruturas mais complexas. Um desses exemplos é a rota sintética apresentada por Frasson e colaboradores, onde arilazidas reagiram com malononitrila para a obtenção de 5-amino-1-aryl-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas (Esquema 6) com bons rendimentos: 60-70% (Frasson et al., 2019).

Esquema 6. Representação da reação para a obtenção de 1,2,3-triazóis funcionalizados.

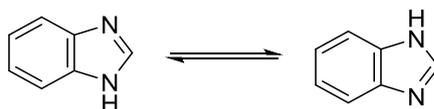


1.1.3 Benzoimidazol

O benzoimidazol é um heterociclo bicíclico aromático formado pela fusão entre o benzeno e o imidazol, um azol que contém dois átomos de nitrogênio não adjacentes. Também chamado de 1,3-benzodiazol ou 1*H*-benzo[*d*]imidazol, o benzoimidazol apresenta dois

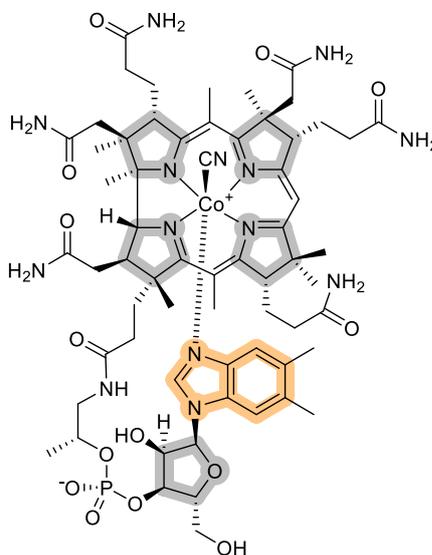
tautômeros prototrópicos equivalentes (Figura 7), quando não substituído, e caráter anfótero, ou seja, o átomo de nitrogênio N₁, do tipo “pirrólico”, apresenta caráter ácido, enquanto N₃, do tipo “piridínico”, apresenta caráter básico (Anand; Wakode, 2017; Beltran-Hortelano et al., 2020; Feng et al., 2022; Salahuddin; Shaharyar; Mazumder, 2017).

Figura 7. Representações das estruturas tautoméricas prototrópicas do benzoimidazol.



Identificado nos anos 1950 como ligante axial do cobalto na vitamina B12 (Figura 8), o benzoimidazol é considerado um importante grupo farmacofórico para o desenvolvimento de substâncias bioativas, em razão de sua capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio e outros tipos de interação intermoleculares, alta polaridade, estabilidade e reatividade, além do fato de ter caráter anfótero, que o torna capaz de interagir com diversos receptores biológicos, enzimas e proteínas (Alaqeel, 2017; Anand; Wakode, 2017; Beltran-Hortelano et al., 2020; Feng et al., 2022).

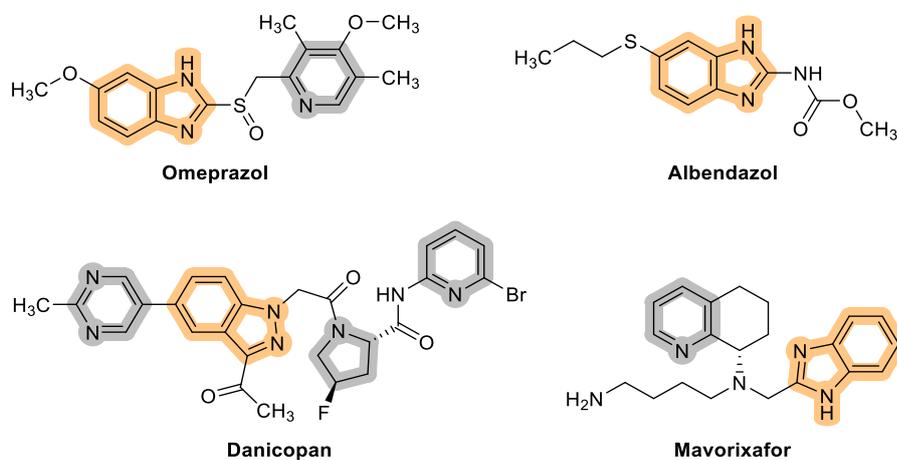
Figura 8. Representação estrutural da vitamina B12.



Compostos contendo benzoimidazol apresentam um amplo espectro de ação, como por exemplo, atividades antineoplásica, antimicrobiana, antiparasitária, anti-histamínica, anti-ulcerosa e anti-inflamatória. Esse núcleo é encontrado em diversos fármacos (Figura 9) como no anti-ulceroso omeprazol (Losec[®]), no antiparasitário albendazol (Albel[®]) e nos recém-aprovados pela FDA danicopan (Voydeya[®]) para o tratamento de anemia e mavorixafor (Xolremdi[®]) utilizado no tratamento de uma rara imunodeficiência que leva a diminuição de

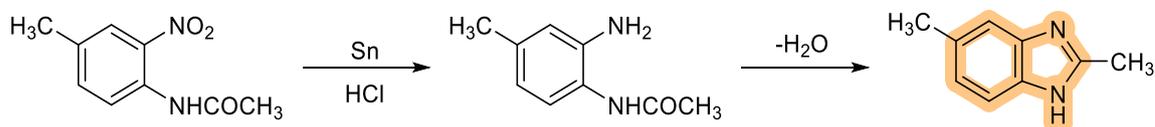
glóbulos brancos circulantes no corpo (Anand; Wakode, 2017; Beltran-Hortelano et al., 2020; FDA, 2024b; Tahlan; Kumar; Narasimhan, 2019).

Figura 9. Representações estruturais de alguns fármacos benzoimidazólicos.

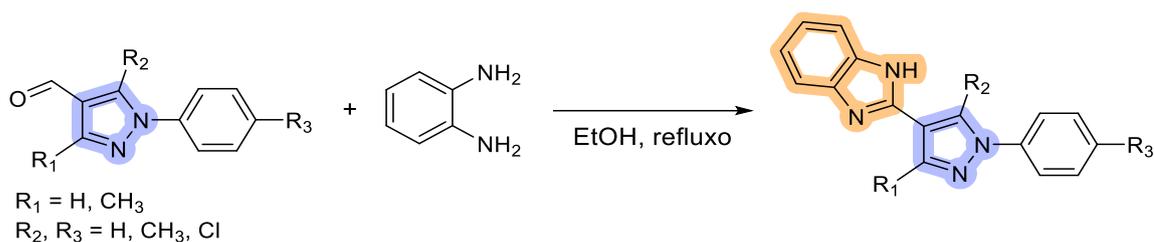


Por ser um importante grupo farmacofórico, inúmeras rotas de obtenção de benzoimidazóis têm sido desenvolvidas ao longo dos anos. O primeiro registro da obtenção desse heterociclo foi em 1872, quando Hobrecker obteve 2,5-dimetilbenzoimidazol (Esquema 7) a partir da redução e desidratação de 2-nitro-4-metilacetanilida (Hobrecker, 1872).

Esquema 7. Representação da síntese de Hobrecker.

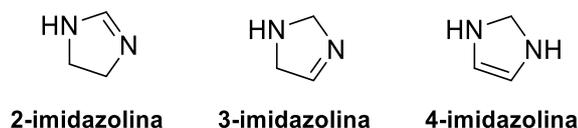


O método clássico para a obtenção de benzoimidazol é a chamada reação de Phillips-Ladenburg, que consiste na reação entre 1,2-diaminobenzeno (*o*-fenilenodiamina) com ácidos carboxílicos e seus derivados, como ésteres, anidridos, amidas e nitrilas. Também é bastante utilizada a síntese de derivados benzimidazólicos a partir de *o*-fenilenodiamina e aldeídos ou cetonas (Alaqueel, 2017; Mamedov; Zhukova, 2021; Marinescu, 2019). Diversas rotas sintéticas foram desenvolvidas baseadas nos métodos clássicos, como a síntese de 2-(1-arylpirazol-4-il)-benzoimidazóis proposta por Tie-gang e colaboradores (Esquema 8). Nessa metodologia os produtos preteridos foram obtidos a partir da reação entre aldeído-pirazóis e *o*-fenilenodiamina, com rendimentos que variaram de 85 a 91% (Tie-gang et al., 2012).

Esquema 8. Metodologia para a obtenção de pirazol-benzoimidazóis.

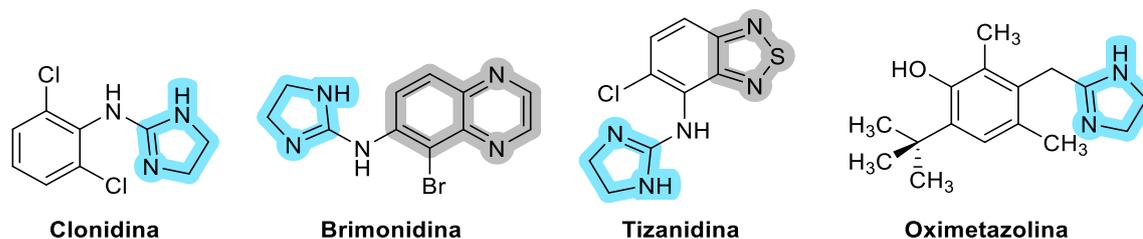
1.1.4 Imidazolina

Imidazolinas ou di-hidromidazóis são uma importante classe de heterociclos nitrogenados de cinco membros não aromáticos. Estes núcleos são derivados do imidazol parcialmente saturados e, de acordo com a posição da ligação dupla no anel, podem ser classificados em (Figura 10): 2-imidazolina (4,5-di-hidroimidazol), 3-imidazolina (2,5-di-hidroimidazol) e 4-imidazolina (2,3-di-hidroimidazol) (Krasavin, 2015; Liu; Du, 2009; Mehedi; Tepe, 2020).

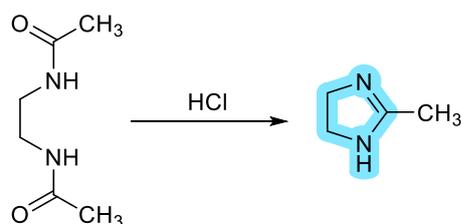
Figura 10. Representações das estruturas dos isômeros da imidazolina.

Dentre os três isômeros, a 2-imidazolina é o de maior importância biológica e química e é considerada um importante grupo farmacofórico, principalmente devido à alta afinidade com uma família de receptores adrenérgicos, chamados de receptores imidazolina, o que despertou o interesse dos pesquisadores para o desenvolvimento de fármacos que tenham esses receptores como alvo. Compostos contendo 2-imidazolina apresentam atividades antiparasitária, antifúngica, antineoplásica, anti-hipertensiva, anti-inflamatória, antiprotozoária, dentre outras (Krasavin, 2015, 2017; Liu; Du, 2009; Mehedi; Tepe, 2020).

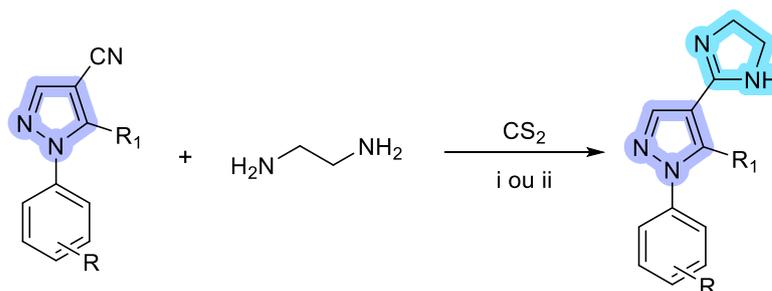
O núcleo 2-imidazolina pode ser encontrado em alguns fármacos (Figura 11) como no anti-hipertensivo clonidina (Atensina[®]), no fármaco utilizado no tratamento de glaucoma brimonidina (Alphagan[®]), no relaxante muscular tizanidina (Sirdalud[®]) utilizado no tratamento de doenças como esclerose múltipla e no descongestionante nasal oximetazolina (Afrin[®]) (Crouch, 2009; Mehedi; Tepe, 2020).

Figura 11. Representações estruturais de fármacos contendo 2-imidazolina.

Por ser um importante grupo farmacofórico, diversos pesquisadores têm buscado metodologias de síntese para a obtenção de compostos 2-imidazolinícos (Liu; Du, 2009; Mehedi; Tepe, 2020). Em 1888, Hofmann obteve 2-metilimidazolina (Esquema 9) aquecendo etilenodiacetamida com ácido clorídrico, sendo este o primeiro registro de síntese de 2-imidazolina (Hofmann, 1888).

Esquema 9. Representação da primeira síntese de imidazolina.

O método tradicional de síntese desse núcleo é usando etilenodiamina com diferentes eletrófilos, como aldeídos, ácidos carboxílicos e nitrilas (Liu; Du, 2009; Mehedi; Tepe, 2020), como é o caso da rota utilizada pelo nosso grupo de pesquisa, onde arilpirazolcarbonitrilas reagem com etilenodiamina e dissulfeto de carbono (Esquema 10). Os híbridos pirazol-imidazolinas, obtidos com rendimentos de 34 a 92%, podem ser sintetizados tanto por aquecimento convencional, a uma temperatura de 115°C por 14 a 15 h, quanto por irradiação por micro-ondas, utilizando uma potência de 50 ou 70 W e tempo de 20 a 30 min (dos Santos et al., 2011b; Rosa et al., 2019).

Esquema 10. Metodologia de síntese de híbridos pirazol-imidazolina.

i) 115 °C, 14-15h ou ii) 50 W, 20 min ou 70 W, 30 min

R = H, 4-Cl, 3-Cl, 4-F, 3-F, 4-Br, 3-Br, 4-OCH₃, 3,5-diCl, 3,4-diCl

R₁ = H, NH₂

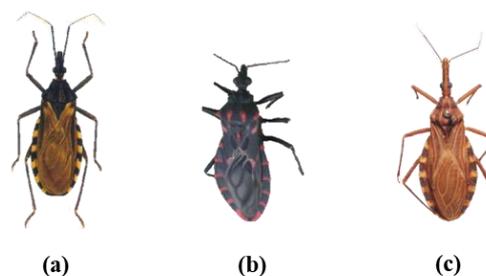
Diante do exposto, é notória a importância dos heterociclos no desenvolvimento de novas substâncias bioativas, uma vez que estes núcleos estão presentes em compostos com as mais variadas aplicações biológicas, inclusive em diversos derivados que apresentam atividade tripanocida, com potencial para serem utilizados no tratamento da Doença de Chagas.

1.2 DOENÇA DE CHAGAS

Em 1909, o médico brasileiro Carlos Chagas identificou o vetor, o parasito e os sintomas de uma doença que, após alguns anos, levaria seu nome: a Doença de Chagas (DC) (Chao; Leone; Vigliano, 2020; Lidani et al., 2019). A DC é uma condição infecciosa de caráter crônico, não contagiosa, com alta prevalência e expressiva morbimortalidade que, mesmo após 115 anos da sua descrição, ainda é considerada uma Doença Tropical Negligenciada (DTN), atingindo principalmente pessoas marginalizadas e em situação de pobreza que vivem em áreas de risco de transmissão (Brasil, 2022; López-Vélez; Norman; Bern, 2020; WHO, 2020).

A transmissão da DC ocorre principalmente via vetorial, quando os insetos triatomíneos hematófagos, popularmente conhecidos como “barbeiros”, se alimentam de sangue de mamíferos e defecam próximo ao local da picada; as fezes contaminadas com o protozoário entram em contato com mucosas ou feridas na pele, inclusive a própria picada, conduzindo-o para a corrente sanguínea. Existem mais de 130 espécies de insetos capazes de transmitir a DC, sendo a maioria dos gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*. No Brasil são encontradas mais de 68 espécies de “barbeiros”, sendo que as espécies (a) *Triatoma infestans*, (b) *Panstrongylus megistus* e (c) *Rhodnius robustus* (Figura 12) são algumas de maior importância epidemiológica (Lidani et al., 2019; López-Vélez; Norman; Bern, 2020; WHO, 2020).

Figura 12. Espécies de triatomíneos de grande importância epidemiológica encontradas no Brasil. (a) *Triatoma infestans*; (b) *Panstrongylus megistus*; (c) *Rhodnius robustus*.



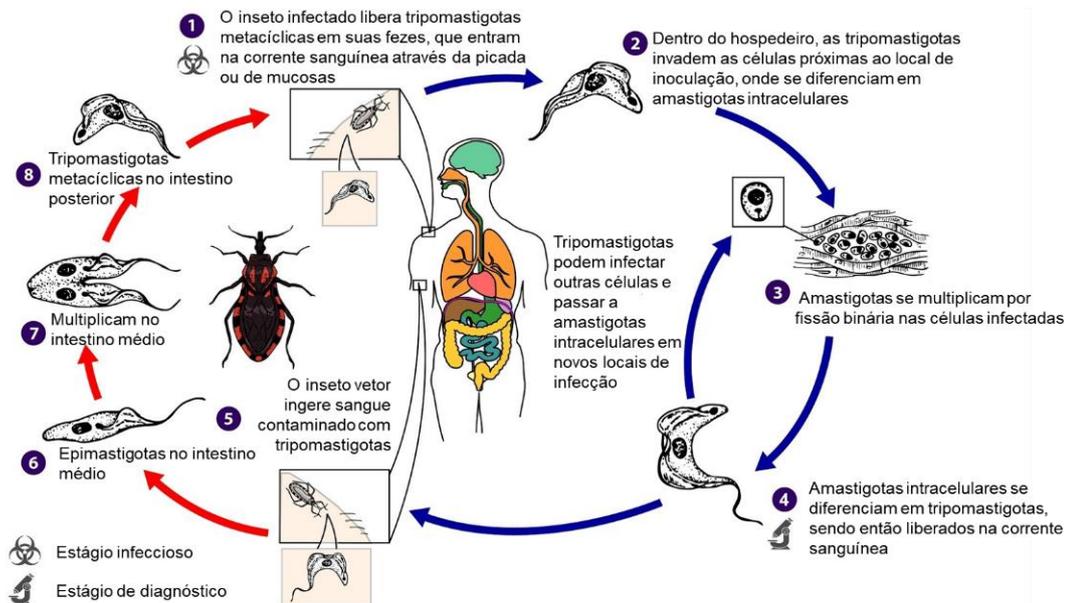
Adaptado de: Jurberg et al., (2014).

A DC é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, da ordem Kinetoplastida, que pode existir em três formas principais: amastigotas, forma proliferativa encontrada dentro de células dos hospedeiros vertebrados; epimastigotas, forma proliferativa

presente no intestino dos hospedeiros invertebrados; e tripomastigotas, a forma infecciosa extracelular originada das amastigotas, em hospedeiros vertebrados, ou das epimastigotas no trato digestivo do inseto vetor (Lidani et al., 2019; López-Vélez; Norman; Bern, 2020).

O ciclo de vida (Figura 13) envolve estágios tanto nos hospedeiros invertebrados (insetos vetores) quanto nos vertebrados (mamíferos). Nos hospedeiros mamíferos, ocorre o contato de fezes do inseto vetor contaminadas com *T. cruzi* (1), na forma de tripomastigota metacíclica, com feridas na pele ou com mucosas e a partir destas entram na corrente sanguínea e invadem células próximas ao local de infecção (2), se diferenciando em amastigotas. Na forma intracelular, os protozoários se multiplicam por divisão binária (3), até que sejam novamente diferenciados em tripomastigotas e liberados na corrente sanguínea (4). A partir deste ponto, pode ocorrer a infecção de outras células saudáveis e assim continuar aumentando a parasitemia. Se o inseto vetor não infectado se alimentar de sangue contaminado, os protozoários presentes no sangue na forma tripomastigota são aspirados pelo inseto (5) e passam a epimastigotas no intestino médio (6), onde se multiplicam, também por divisão binária (7), diferenciando em tripomastigotas metacíclicas no intestino posterior (8), a partir de onde serão liberados nas fezes, continuando o ciclo (Lidani et al., 2019; López-Vélez; Norman; Bern, 2020).

Figura 13. Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*.



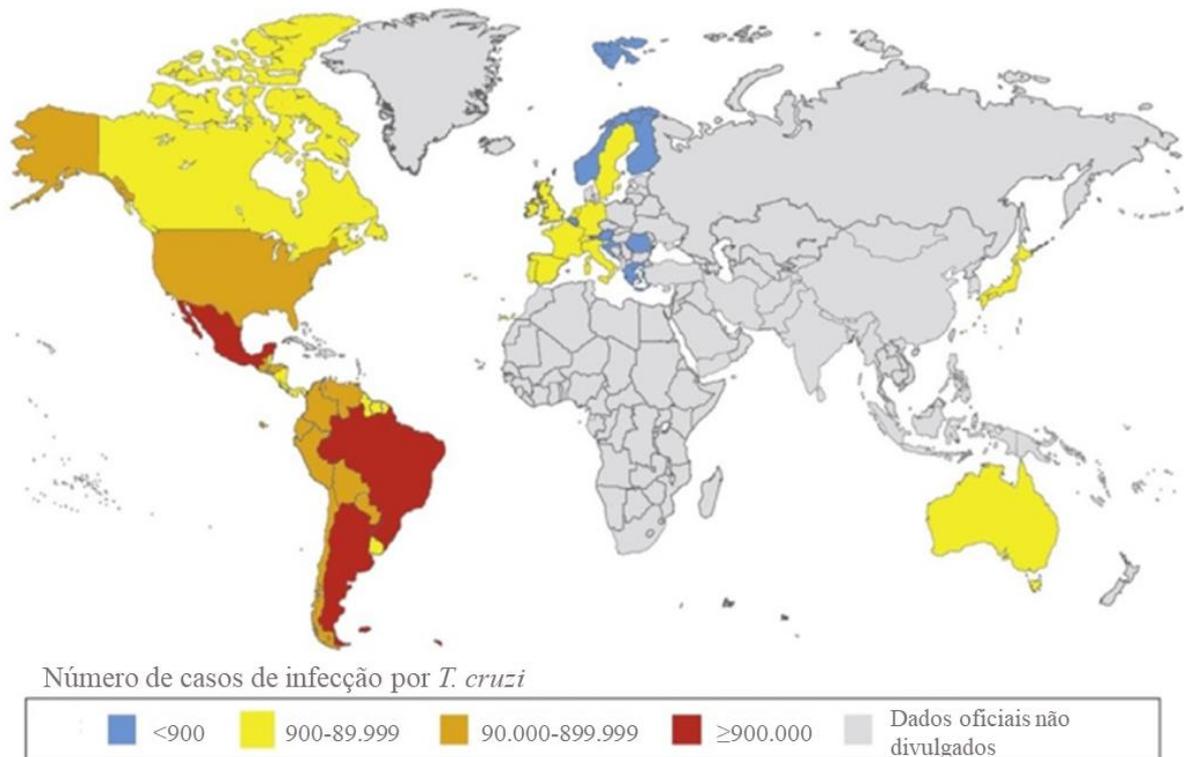
Adaptado de: https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasis_American/index.html. Acesso em 09/10/2023.

Além da transmissão vetorial, a infecção pode ocorrer devido à transfusão de sangue ou transplante de órgãos contaminados, de forma congênita, ou ainda a partir do consumo de alimentos e bebidas contaminados, muitas vezes com fezes ou até mesmo partes do inseto vetor.

Nos últimos anos, a transmissão via oral tem se mostrado como uma via importante de contaminação, enquanto a transmissão vetorial, ainda que muito significativa, tem diminuído graças as iniciativas bem-sucedidas de erradicação das populações de insetos vetores. Planos de triagem anti-*T. cruzi* em bancos de sangue também diminuíram a infecção por transfusão sanguínea (Lidani et al., 2019; López-Vélez; Norman; Bern, 2020; WHO, 2020).

Dados indicam que a DC afeta de 6 a 7 milhões de pessoas em todo o mundo, a maioria destas em 21 países da América Latina, como pode ser observado na figura 14, uma vez que é endêmica da região, e em países como México, Argentina e Brasil há registros de mais de 900 mil casos. Todavia, existem registros de cerca de 300 mil casos em países não endêmicos, como Estados Unidos, Canadá, Japão, Austrália, além de alguns países europeus, principalmente Espanha, ocasionados pela imigração da população advinda da região endêmica, muitas vezes sem o diagnóstico prévio da doença. Anualmente são registradas mais de 30 mil novas infecções por *T. cruzi* e mais de 10 mil mortes decorrentes da DC (López-Vélez; Norman; Bern, 2020; Santos et al., 2020b; WHO, 2020).

Figura 14. Distribuição dos casos de DC.



Adaptado de: Santos et al., (2020b).

Apesar das iniciativas de controle do vetor terem reduzido consideravelmente a incidência da DC, de 18 milhões de casos em 1991 para 6 milhões em 2010, há ainda mais de 70 milhões de pessoas sob risco de contaminação por viverem em áreas endêmicas, onde há a

possibilidade de transmissão vetorial. No Brasil, estima-se que o número de infectados por *T. cruzi* seja cerca de 1,0 a 2,4% da população, ou seja, de 1,9 a 4,6 milhões, sendo uma das quatro maiores causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias no país, com uma média de 4 mil óbitos/ano, nos últimos 10 anos (Brasil, 2022; López-Vélez; Norman; Bern, 2020; WHO, 2020).

Desde 1975 têm sido promovidos planos de ação de controle químico do vetor em todo o país, o que ocasionou a interrupção da transmissão pelo *Triatoma infestans*, espécie de maior importância epidemiológica no passado, provocando uma redução drástica de registro de casos de DC aguda. Atualmente, a principal forma de transmissão observada no país é por via oral, com maior número de casos concentrados na região amazônica, região esta que no passado não era considerada endêmica, principalmente no estado do Pará, onde em 2020 registrou-se 88,3% dos casos de DC aguda no país (129 de 146 casos). Dados apresentados pelo Ministério da Saúde em 2019 mostram ainda que, entre 2012 e 2016, o maior número de casos foram registrados entre os meses de agosto a fevereiro do ano seguinte, que coincide com a safra do açaí na região Norte, região com maior número de casos no período (Brasil, 2019, 2020, 2021, 2022).

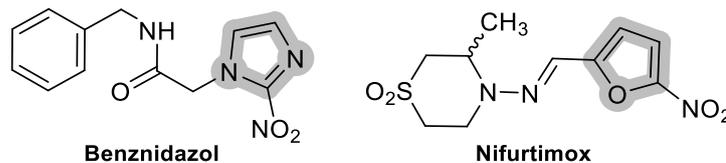
A DC apresenta duas fases de manifestações clínicas: uma fase aguda e uma fase crônica. A primeira delas ocorre cerca de duas semanas após a infecção por *T. cruzi* e é caracterizada pela alta parasitemia, sendo possível a identificação do parasito na corrente sanguínea, por meio de microscopia. Essa fase geralmente é assintomática, contudo, alguns pacientes podem apresentar sintomas como febre persistente, dor de cabeça, dor muscular e outros sintomas não específicos, que fazem com que, na maioria dos casos, esses pacientes não procurem atendimento médico ou que não haja suspeita de DC aguda. A taxa de mortalidade nessa fase é baixa e há indícios de uma maior mortalidade quando a via de transmissão é a oral. Após cerca de 8 a 12 semanas, os sintomas cessam, a carga parasitária diminui e a doença entra em sua fase crônica, caso não tenha sido adequadamente tratada (Lidani et al., 2019; López-Vélez; Norman; Bern, 2020).

Durante a fase crônica não é possível identificar a presença do parasito na corrente sanguínea e a maior parte dos pacientes, de 60 a 70%, não desenvolve nenhum tipo de complicação decorrente da DC, o que caracteriza a fase crônica indeterminada ou assintomática. Após 10 a 30 anos de fase indeterminada, 30 a 40% dos pacientes desenvolvem algum quadro clínico consequente da infecção por *T. cruzi*. As manifestações clínicas dessa fase podem ser neurológicas, que acontecem em alguns casos raros, problemas digestivos, com aumento do volume do esôfago e do cólon, cardíaca ou cardiodigestiva. Dentre estas, a forma cardíaca é a

manifestação mais séria da DC, afetando um terço dos indivíduos infectados, sendo a principal responsável pela morbimortalidade da doença (Lidani et al., 2019; López-Vélez; Norman; Bern, 2020).

Para o tratamento da DC existem apenas dois fármacos disponíveis: o benznidazol (Bz) (Figura 15), produzido no Brasil pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), é o fármaco de escolha para o tratamento, e o nifurtimox (Figura 15) é utilizado principalmente em casos de resistência ao Bz. Ambos são derivados nitro-heterocíclicos, desenvolvidos na década de 1960, que apresentam boa eficácia na fase aguda, em casos de infecção congênita, de reativação em pacientes crônicos devido a imunossupressão e como profilaxia para mulheres em idade fértil, para prevenção de transmissão congênita. Entretanto, o tempo de tratamento é longo, cerca de 60 a 90 dias, e podem ocorrer diversos efeitos colaterais, que levam a uma alta desistência do tratamento, de 15 a 20% (Kratz, 2019; Lidani et al., 2019; Santos et al., 2020b).

Figura 15. Representações estruturais dos fármacos disponíveis para tratamento da DC.



No que diz respeito ao tratamento durante a fase crônica da doença, o uso do Bz e do nifurtimox ainda divide opiniões. Embora alguns estudos observacionais indiquem que ambos os fármacos reduzem a morbimortalidade quando administrados em pacientes adultos crônicos, e podem atrasar o início de manifestações da DC crônica, é difícil estabelecer uma “prova de cura” de tais pacientes. Além disso, não foram observados nenhum efeito do tratamento tripanocida na progressão clínica de pacientes com cardiopatia chagásica crônica, a forma mais grave da doença (Kratz, 2019; Lidani et al., 2019; Santos et al., 2020b).

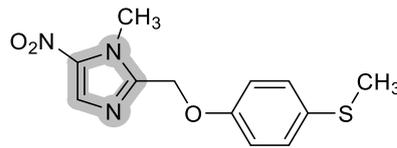
1.3 BUSCA POR NOVAS SUBSTÂNCIAS TRIPANOCIDAS

Diante das limitações dos tratamentos atualmente disponíveis para DC, diversas estratégias vêm sendo aplicadas para o desenvolvimento de novas substâncias com atividade tripanocida. Por ser uma DTN, é de interesse que o custo do desenvolvimento desses novos candidatos a fármaco seja baixo, visando ampliar o acesso ao tratamento. Uma técnica de baixo custo é a avaliação de fármacos já utilizados para o tratamento de outras doenças, que possam apresentar atividade contra *T. cruzi*, chamada de reposicionamento. Outra abordagem é a

realização de estudos de novos regimes de tratamento com os fármacos já disponíveis, buscando aumentar a eficácia e diminuir o tempo de administração e as reações adversas. Além disso, a identificação de alvos no protozoário também é um grande aliado no planejamento e desenvolvimento de novas substâncias contra a DC (García-Huertas; Cardona-Castro, 2021; Ribeiro et al., 2020; Santos et al., 2020b).

Recentemente aprovado para o tratamento da doença do sono, causada pelo protozoário *Trypanosoma brucei gambiense*, o fexinidazol (Figura 16) é um derivado 5-nitroimidazólico com atividades *in vitro* e *in vivo* contra o *T. cruzi*, que em modelo animal, foi capaz de, em ambas as fases da doença, promover uma alta taxa de cura, quando comparado com o grupo de controle tratado com os fármacos de referência, mesmo em indivíduos imunossuprimidos (Ribeiro et al., 2020; Santos et al., 2020b).

Figura 16. Representação estrutural do fexinidazol.



A DNDi (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas, do inglês *Drugs for Neglected Diseases initiative*) conduziu dois estudos clínicos duplo-cego e randomizado de validação de conceito de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança do fexinidazol no tratamento da DC crônica. No primeiro estudo, conduzido na Bolívia com 47 pacientes adultos que foram tratados por 2, 4 ou 8 semanas com doses de 1200 mg/dia ou 1800 mg/dia ou receberam placebo. Todos os participantes tratados apresentaram a eliminação do protozoário, sem reincidência mesmo após 12 meses do fim do tratamento. Contudo, as altas doses utilizadas no estudo levaram a interrupção do tratamento devido a efeitos adversos graves como diminuição de células sanguíneas, labirintite, dor abdominal, náusea, vômito, dor de cabeça, ansiedade, depressão, dentre outros, incluindo um caso de suicídio (Torrico et al., 2023).

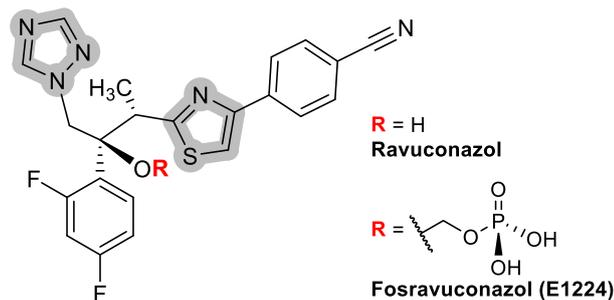
Já no estudo realizado na Espanha, com 45 participantes adultos de origem latino-americana, os pacientes foram tratados com 600 mg/dia por 10 dias, 1200 mg/dia por 3 dias e 600 mg/dia por 3 dias mais 1200 mg/dia por 4 dias e, apesar de terem sido observados alguns efeitos adversos, o perfil de segurança do fexinidazol foi considerado aceitável. Entretanto, apenas seis pacientes não apresentaram reincidência parasitária após 12 meses de tratamento, mostrando que a diminuição da dose, quando comparado com o estudo anterior, diminuiu a eficácia do tratamento. Uma vez que o sucesso do tratamento com fexinidazol está atrelado ao uso de altas doses, que leva a significativos efeitos adversos, este composto não deve seguir

para estudos de fase 3 e estudos de terapia combinada com os fármacos de referência não estão sendo considerados pela DNDi (Pinazo et al., 2024).

Uma importante via do protozoário muito utilizada para o desenvolvimento de novos fármacos é a via de biossíntese de ergosterol. Ergosteróis são moléculas lipofílicas que modulam a fluidez, integridade e permeabilidade da membrana celular, assim como todo esterol, e está presente em protozoários e fungos. Muitos antifúngicos azólicos, cuja capacidade de inibição da síntese de ergosterol em fungos já é consolidada, foram avaliados quanto à atividade tripanocida, *in vitro*, *in vivo* e em alguns ensaios clínicos (García-Huertas; Cardona-Castro, 2021; Santos et al., 2020b).

O fármaco azólico ravuconazol (Figura 17) foi avaliado como tratamento para DC e apresentou boa atividade *in vitro*, porém sua atividade *in vivo* foi limitada devido ao seu curto tempo de meia-vida no modelo estudado. O pró-fármaco fosravuconazol (Figura 17), também chamado E1224, devido às melhores propriedades farmacocinéticas de absorção e biodisponibilidade do que o ravuconazol, foi submetido a um estudo clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado, com controle por placebo e mostrou atividade tripanocida durante o tratamento, que teve duração de oito semanas. Todavia, esse resultado não foi mantido 12 meses após o tratamento, o que desencorajou novos estudos utilizando este composto como monoterapia (García-Huertas; Cardona-Castro, 2021; Torrico et al., 2018; Urbina et al., 2003).

Figura 17. Representações estruturais de fármacos azólicos com atividade tripanocida: ravuconazol e fosravuconazol.



Embora não tenha sido eficaz como monoterapia, o E1224 foi avaliado em associação com Bz no teste clínico conduzido pela DNDi chamado BENDITA (do inglês *BEnzinidazole New Doses Improved Treatment Association*), um estudo de validação de conceito de fase 2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Esse estudo, realizado em três regiões da Bolívia, teve por objetivo melhorar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do tratamento em adultos com DC crônica (Torrico et al., 2021).

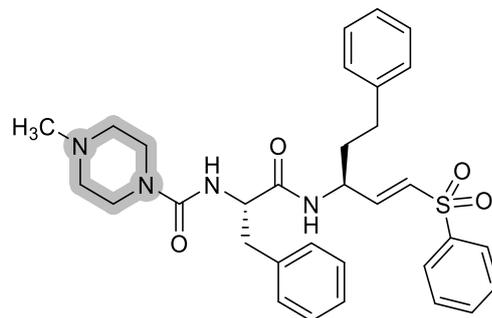
Todos os grupos tratados apresentaram uma alta taxa de eficácia, medida pela eliminação do protozoário, mantida mesmo após 6 e 12 meses de tratamento, com uma taxa de

83-89% e 78-89%, respectivamente. Dos seis regimes de tratamento avaliados, dois consistiam na terapia combinada entre Bz e E1224 e os resultados mostram que esta associação foi significativamente mais eficaz que o placebo, ainda assim faz-se necessário realizar novas investigações para confirmar a eficácia e a segurança da terapia combinada e sua superioridade em relação a monoterapia com Bz (Torrice et al., 2021).

O regime de tratamento mais promissor foi verificado para o grupo tratado com 300 mg/dia de Bz durante duas semanas, 1/4 do tempo de tratamento atual, no qual não houve nenhuma interrupção do tratamento em decorrência de efeitos adversos. Embora ainda sejam necessários mais estudos para validar sua eficácia e segurança, a redução do tempo de tratamento e, conseqüentemente, seus efeitos colaterais, pode expandir o acesso ao tratamento da DC, aumentar a adesão dos pacientes e diminuir os custos para os sistemas de saúde em relação ao controle dos efeitos colaterais e do suporte aos casos crônicos (Torrice et al., 2021).

Outro importante alvo a ser considerado na pesquisa e desenvolvimento de fármacos tripanocida é a cruzaina, também chamada de cruzipaina, que é a cisteína protease mais abundante no *T. cruzi*, sendo essencial para a replicação intracelular, diferenciação do protozoário e evasão do sistema imunológico do hospedeiro. O primeiro inibidor dessa protease desenvolvido é a substância chamada K777 (Figura 18) que, embora tenha sido eficaz para a inibição do protozoário, apresentou alta hepatotoxicidade em estudos pré-clínicos, mesmo em pequenas doses, o que impossibilitou o avanço dos testes (Santos et al., 2020b; Silva et al., 2019).

Figura 18. Representação estrutural do potente inibidor de cruzaina K777.



Nosso grupo de pesquisa tem investigado a atividade tripanocida de derivados heterocíclicos e alguns resultados obtidos chamam a atenção. Dentre os derivados pirazolimidazolina avaliados, os melhores resultados *in vitro* foram obtidos para os compostos diclorados **A** e **B** (Figura 19). A atividade dessas substâncias contra a forma tripomastigota foi superior à apresentada pelo Bz, porém contra a forma amastigota, apesar do bom resultado, ambos não foram mais eficientes do que o fármaco de referência (Monteiro et al., 2019).

Estudos *in silico* sugeriram que ambos os compostos podiam interagir com a enzima cruzipaína, capacidade de interação demonstrada pelo *docking* molecular dos compostos com o sítio ativo da enzima. Além disso, os estudos de relação estrutura-atividade sugerem que o átomo de cloro na posição *meta* é essencial para a atividade desses derivados (Monteiro et al., 2019).

Figura 19. Representação estrutural da série pirazol-imidazolina avaliada por Monteiro et al (2019) e os melhores resultados obtidos nos ensaios *in vitro*.

| | Tripomastigotas | | | Amastigotas | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|---------|
| | CC ₅₀ (μM) | IC ₅₀ (μM) | IS | IC ₅₀ (μM) | IS |
| A (3,5-diCl) | 257,1 ± 22,7 | 9,5 ± 1,2 | 27,1 | 16,5 ± 1,6 | 15,6 |
| B (3,4-diCl) | 249,9 ± 51,6 | 10,5 ± 1,2 | 23,3 | 13,6 ± 1,5 | 17,9 |
| Bz | > 500 | 19,1 ± 3,3 | > 26,3 | 1,9 ± 0,2 | > 263,1 |

R= H; 3-Cl; 3,5-diCl; 3,4-diCl; 4-Cl; 4-F; 4-Br; 3-Br; 4-OCH₃

IC₅₀ = Concentração Inibitória média, CC₅₀ = Concentração citotóxica média, IS = Índice de Seletividade

Usando os compostos **A** e **B** como *hits*, outros derivados contendo pirazol foram avaliados a fim de compreender melhor a relação estrutura-atividade desses compostos e encontrar um melhor candidato a fármaco contra a DC. Dos compostos avaliados, os melhores resultados foram obtidos com os derivados pirazol-imidazolina (Figura 20), estrutura semelhante a avaliada anteriormente, sem o grupo amino. Contrariando o comportamento esperado, os derivados com os mesmos substituintes dos *hits* não foram os com melhor atividade. Contra a forma tripomastigota nenhuma das substâncias estudadas foi mais ativa do que o Bz, no entanto, contra a forma amastigota se destacaram os compostos **C**, **D** e **E** (Figura 20), dois *para* substituídos e um *para* e *meta* dissubstituído, com IC₅₀ < 6,1 μM, atividade similar ou superior ao Bz (Orlando et al., 2021).

Figura 20. Representação estrutural da série com os melhores resultados avaliados por Orlando et al (2021).

| | Tripomastigotas | | | Amastigotas | |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|-------|
| | CC ₅₀ (μM) | IC ₅₀ (μM) | IS | IC ₅₀ (μM) | IS |
| C (4-Cl) | 277,2 ± 15,8 | 64,6 ± 1,6 | 4,3 | 6,09 ± 0,5 | 45,5 |
| D (4-Br) | 309,3 ± 34,3 | 57,7 ± 3,1 | 5,36 | 2,75 ± 0,6 | 122,5 |
| E (3-Cl-4-CH ₃) | 160,5 ± 16,1 | 34,54 ± 8,3 | 4,6 | 3,58 ± 0,3 | 44,8 |
| Bz | > 500 | 18,7 ± 4,6 | > 26,7 | 4,67 ± 0,2 | > 107 |

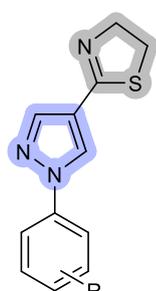
R= H; 3-Cl; 2,4-diCl; 3,5-diCl; 3,4-diCl; 2,6-diCl; 4-Cl; 4-F; 3-F; 4-Br; 3-Br; 4-OCH₃; 3-Cl-4-CH₃; 4-Cl-2-CH₃

IC₅₀ = Concentração Inibitória média, CC₅₀ = Concentração citotóxica média, IS = Índice de Seletividade

Outros estudos *in vitro* mostraram ainda que, embora o composto **E** não tenha sido o que apresentou o melhor IC₅₀, nos ensaios de *washout* e em cultura 3D de células esse composto teve um comportamento similar ao do Bz, reduzindo a parasitemia e a reincidência do protozoário, ressaltando o potencial tripanocida desse derivado (Orlando et al., 2021).

Com intuito de potencializar a atividade tripanocida dos híbridos pirazol-imidazolina já estudados, o anel imidazolina foi substituído pelo anel tiazolina e os derivados pirazol-tiazolina, sem o grupo amino, apresentaram o melhor perfil contra o *T. cruzi* (Figura 21). Contra a forma tripomastigota a maioria dos compostos apresentou IC₅₀ < 10 µM, sendo mais ativos do que o Bz, com alguns exibindo atividade na escala de nM como o derivado **F** (Figura 21). Contra a forma amastigota, os compostos também apresentaram boa atividade, porém apenas o composto **F** foi mais ativo do que o Bz. É importante destacar que muitos dos compostos, embora tenham apresentado boa atividade, mostraram alta toxicidade contra células de mamíferos, entretanto **F**, **G** e **H** (Figura 21) foram os que mostraram melhores valores de IS (CC₅₀/IC₅₀), indicando o potencial dos compostos pirazol-tiazolina para o desenvolvimento de novos tratamentos contra a DC (Lara et al., 2022).

Figura 21. Representação da estrutura geral dos derivados pirazol-tiazolina com os melhores resultados obtidos por Lara et al (2022).



| | CC ₅₀ (µM) | Tripomastigotas | | Amastigotas | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| | | IC ₅₀ (µM) | IS | IC ₅₀ (µM) | IS |
| F (2,4-diCl) | 106,7 ± 11,4 | 0,4 ± 0,02 | 269,9 | 1,4 ± 0,4 | 76,2 |
| G (3,4-diCl) | > 500 | 1,9 ± 0,4 | > 254 | 7,84 ± 1,0 | > 62,9 |
| H (4-Br) | 217,2 ± 15,2 | 2,1 ± 0,9 | 101,2 | 6,8 ± 1,1 | 31,8 |
| Bz | > 500 | 19,6 ± 2,3 | > 18,9 | 3,3 ± 1,1 | > 216 |

R= H; 3-Cl; 2,4-diCl; 3,5-diCl; 3,4-diCl; 4-Cl; 4-F; 3-F; 4-Br; 3-Br; 4-OCH₃; 2,3-diCl

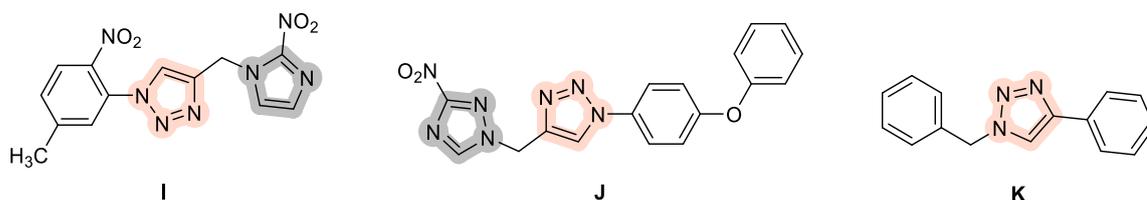
IC₅₀ = Concentração Inibitória média, CC₅₀ = Concentração citotóxica média, IS = Índice de Seletividade

Outros grupos de pesquisa também têm investigado a atividade tripanocida de diversos derivados azólicos e muitos resultados promissores têm sido obtidos, como é o caso do trabalho desenvolvido por Leite e colaboradores, onde foram obtidos diversos análogos do benznidazol. O melhor resultado foi alcançado para o composto 1-(5-metil-2-nitrofenil)-4-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (Figura 22, composto **I**) com IC₅₀ de 4,4 e 2,2 µM contra as formas amastigotas e tripomastigotas, respectivamente (Leite et al., 2018).

Outro trabalho que avaliou a atividade tripanocida de derivados triazólicos foi publicado por Pelizaro e colaboradores onde foram avaliados diversos compostos 3-nitro-1*H*-1,2,4-

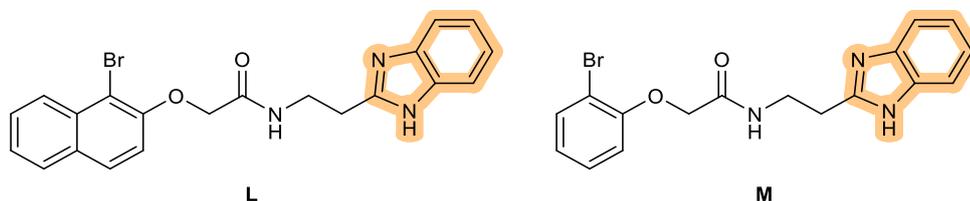
triazol-1,2,3-triazol-1,4-disubstituídos. O composto com melhor atividade contra a forma amastigota foi o 4-((3-nitro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(4-fenoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol (Figura 22, **J**), com IC_{50} de $0,07 \pm 0,01 \mu M$ (Pelizaro et al., 2024). Orlando e colaboradores avaliaram a atividade anti-*T. cruzi* de diversos derivados 1*H*-1,2,3-triazol-1,4-disubstituídos contra as formas tripomastigota e amastigota e o composto 1-benzil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (Figura 22, **K**) foi o mais ativo, com IC_{50} de $0,21 \pm 0,23$ e $3,27 \pm 0,90 \mu M$, respectivamente, com alto índice de seletividade ($IS > 2380$ e 152) (Orlando et al., 2023).

Figura 22. Derivados triazólicos com atividade *in vitro* contra *T. cruzi*.



O núcleo benzoimidazol também vem sendo investigado quanto à atividade contra o *T. cruzi*, como na pesquisa apresentada por Ferreira e colaboradores que estudaram a atividade tripanocida e de inibição de cruzaiína de alguns derivados benzimidazólicos e obtiveram resultados que chamam a atenção. Em relação a inibição da cruzaiína, o melhor resultado foi para o composto **L** (Figura 23), com IC_{50} de $0,2 \pm 0,04 \mu M$ e inibição de 92% da atividade enzimática. Contudo, não foi a substância com melhor atividade tripanocida frente a forma epimastigota do protozoário ($IC_{50} = 16,2 \pm 3,5 \mu M$). A melhor atividade tripanocida foi observada para o composto **M** (Figura 23), com IC_{50} de $1,6 \pm 0,6 \mu M$, que apresentou 89% de inibição da atividade da cruzaiína, com IC_{50} de $0,8 \pm 0,1 \mu M$ (Ferreira et al., 2014).

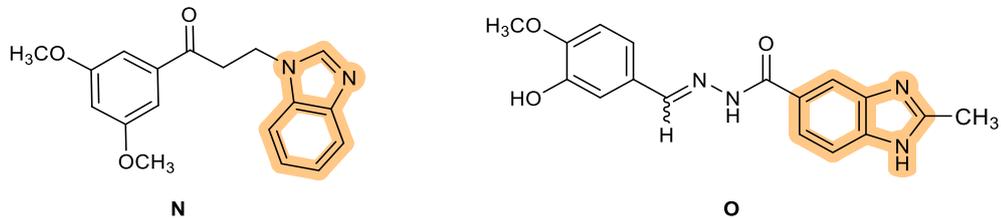
Figura 23. Representações das estruturas de derivados benzimidazólicos inibidores de cruzaiína.



Algumas séries de bases de Mannich contendo benzoimidazol foram testadas contra células epimastigotas do *T. cruzi* e o melhor resultado de atividade foi observado para o composto **N** (Figura 24), com IC_{50} de $11,1 \pm 3,2 \mu M$ (Beltran-Hortelano et al., 2021). No trabalho em que foram testados diversos derivados 2-metil-1*H*-benzoimidazol-5-carbohidrazidas, o melhor resultado de atividade tripanocida, contra a forma epimastigota do

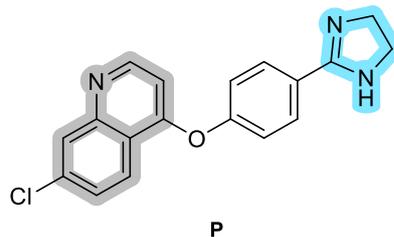
protozoário, foi obtido para o composto **O** (Figura 24), com IC_{50} de 3 μ M e $IS = 53,5$ (de la Torre et al., 2017).

Figura 24. Representações estruturais de substâncias contendo benzoimidazol com atividade tripanocida.



No que se refere à atividade anti-*T. cruzi* para compostos contendo imidazolina, Cuevas-Hernández e colaboradores sintetizaram e testaram derivados contendo 7-cloroquinolina como base e o melhor resultado foi gerado com o composto **P** (Figura 25), que apresentou 90,8% de inibição celular, com IC_{50} de $2,2 \pm 0,3 \mu$ M contra a forma epimastigota e IC_{50} de $26,7 \pm 3,7$ nM contra a forma tripomastigota, com $IS = 5170$ (Cuevas-Hernández et al., 2021).

Figura 25. Representação da estrutura do composto 7-cloroquinolina-imidazolina com atividade tripanocida.



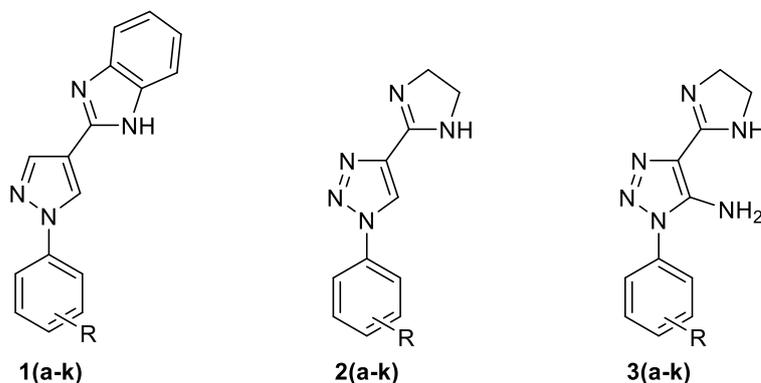
Com base no exposto, apesar dos inúmeros esforços na busca por novas substâncias com atividade tripanocida recentemente observados, especialmente com o emprego de derivados heterocíclicos, ainda é possível enxergar uma lacuna a ser preenchida, visto que há mais de 50 anos não é introduzido um novo tratamento no mercado.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar, caracterizar e avaliar a atividade tripanocida de 11 derivados 2(1-aryl-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazóis **1(a-k)**, 11 derivados 1-aryl-4(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **2(a-k)** e 11 derivados 5-amino-1-aryl-4(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **3(a-k)** (Figura 26), sendo **1(b-i)**, **2(a-k)** e **3(a-j)** inéditos.

Figura 26. Representações das estruturas dos produtos finais propostos.



R = **a**: H; **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **i**: 4-OCH₃; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar as substâncias sintetizadas por Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS) e/ou Cromatografia a Gás acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS).
- Determinar as faixas de fusão dos produtos finais.
- Realizar estudos de propriedades físico-químicas *in silico*.

3 JUSTIFICATIVAS E PLANEJAMENTO DAS SUBSTÂNCIAS

A Doença de Chagas, embora descoberta há mais de um século, ainda é um grave problema de saúde pública, sendo responsável por mais de 10 mil mortes/ano em todo o mundo e é uma das quatro maiores causas de mortes por doenças infecciosas e parasitárias no Brasil. Segundo dados oficiais, entre março e agosto de 2020 foram registrados no país 1746 óbitos que tinham como causa básica a DC (Brasil, 2021; WHO, 2020).

A quimioterapia da DC é limitada a dois fármacos: o benznidazol e o nifurtimox, sendo o primeiro considerado fármaco de escolha, tais fármacos são eficazes na fase aguda da DC, mas limitados para o tratamento de pacientes na fase crônica, além de induzirem o aparecimento de diversos efeitos colaterais (Lidani et al., 2019; Santos et al., 2020b). Apesar da constante busca por novas opções de tratamento, ainda há uma urgência de desenvolvimento de novas terapias que sejam mais eficientes do que as atuais e que amplie o acesso ao tratamento.

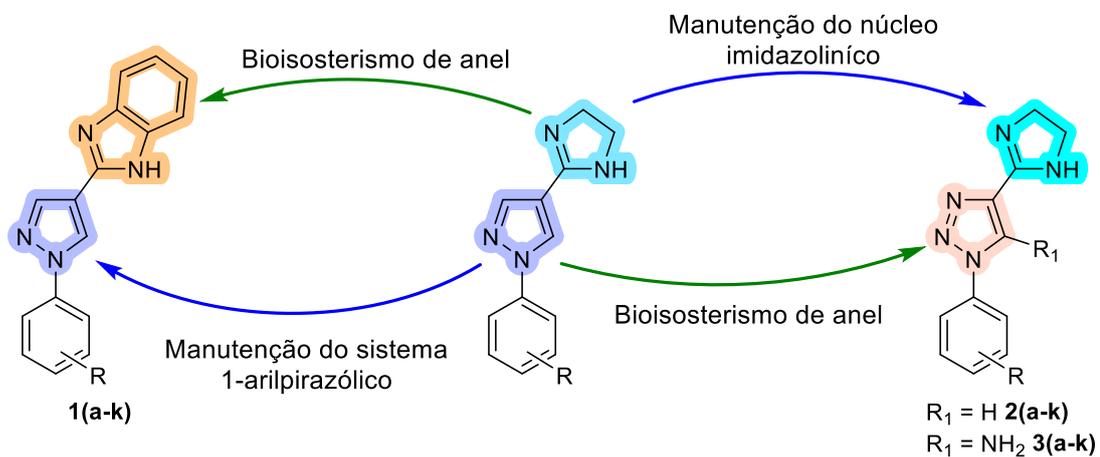
Baseado nos trabalhos que nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo quanto à avaliação da atividade contra o *T. cruzi* e os resultados promissores obtidos (Lara et al., 2022; Monteiro et al., 2019; Orlando et al., 2021), principalmente para os híbridos pirazolimidazolina, neste trabalho planejou-se a síntese e avaliação da atividade tripanocida de 33 substâncias, das quais 29 são inéditas, utilizando como estratégia principal o bioisosterismo de anel.

Primeiramente, planejou-se a obtenção de 11 derivados 2-(1-aryl-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazóis **1(a-k)**, dos quais 8 são inéditos, partindo da substituição do anel imidazolina dos compostos previamente testados pelo nosso grupo pelo núcleo benzoimidazol (Figura 27), a partir de um bioisosterismo de anel. A escolha deste núcleo foi baseada na sua importância como grupo farmacofórico, uma vez que está presente em substâncias com amplo espectro de ação, inclusive com atividade tripanocida, como mencionado anteriormente. Decidiu-se pela manutenção do sistema 1-arylpirazólico com os seus substituintes, considerando que o pirazol também está presente em substâncias com atividade tripanocida, incluindo nas recentemente estudadas pelo nosso grupo.

Para a obtenção dos 22 derivados 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **2(a-k)** e **3(a-k)**, sendo 21 inéditos, idealizou-se a substituição do pirazol pelo 1,2,3-triazol (Figura 27), utilizando novamente a estratégia de bioisosterismo de anel. O núcleo triazólico apresenta importantes propriedades farmacológicas, como capacidade de atuar como bioisómero de diferentes grupos funcionais e de interagir com vários alvos biológicos, além de compostos contendo esse heterociclo apresentarem variada atividade biológica, incluindo ação

tripanocida, como já exposto. Nestes compostos foi mantido o anel imidazolina, baseado nos resultados obtidos pelo nosso grupo de pesquisa em relação à atividade tripanocida desse anel, bem como a sua importância biológica já mencionada.

Figura 27. Planejamento das substâncias propostas neste trabalho.



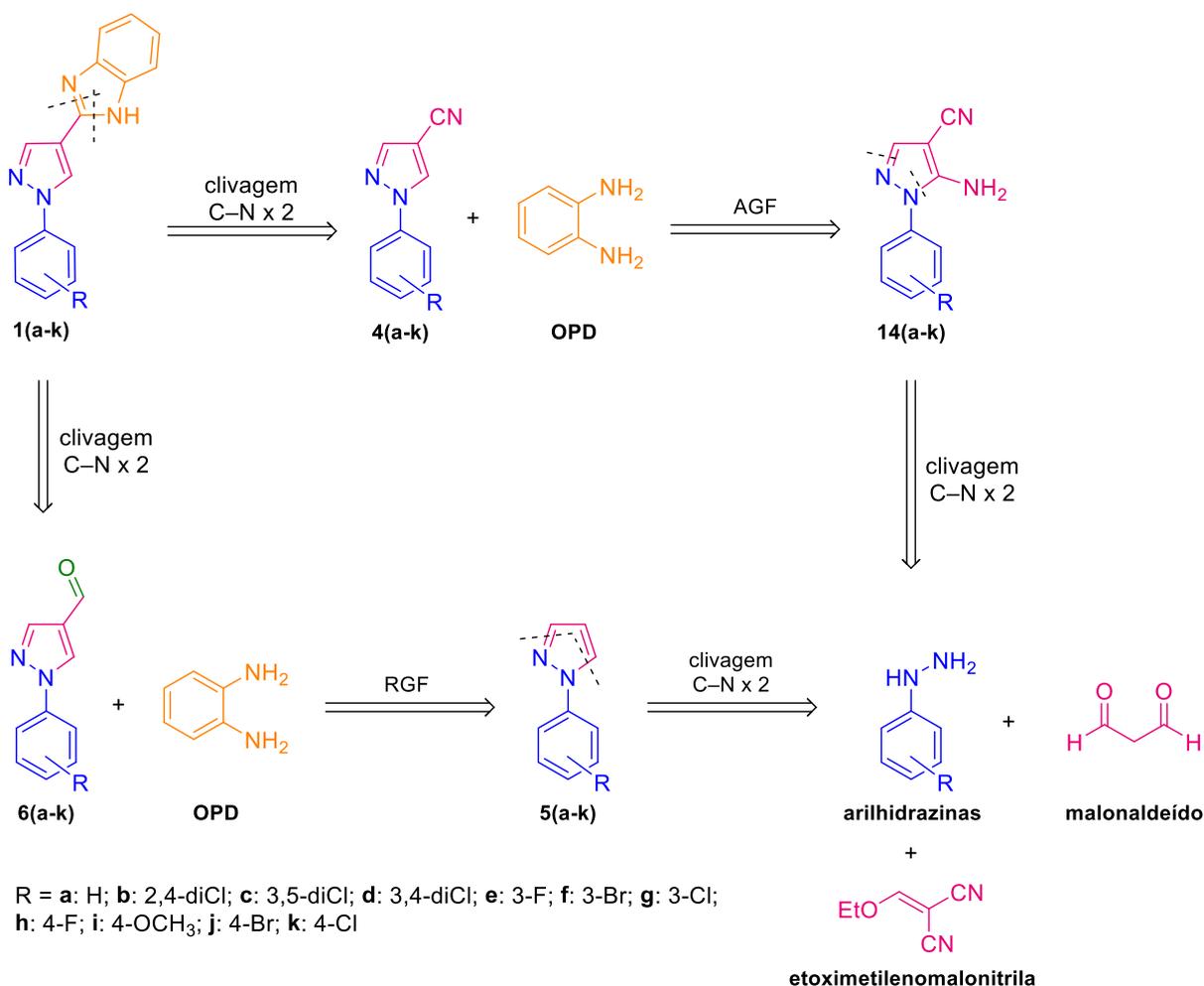
R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl

4 ANÁLISE RESTROSSINTÉTICA

4.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-BENZIMIDAZÓLICOS **1(a-k)**

Conforme apresentado no esquema 11, a análise retróssintética para a obtenção dos produtos finais 2-(1-*aryl*-1*H*-pirazol-4-*yl*)-1*H*-benzimidazóis **1(a-l)** mostra que a desconexão das ligações C₂-N₁ e C₂-N₃ remete à *o*-fenilenodiamina (OPD) e aos intermediários 1-*aryl*-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **4(a-k)** ou 1-*aryl*-1*H*-pirazol-4-carbaldeídos **6(a-k)**. A adição de grupo funcional (AGF) à **4(a-k)** gera os derivados 5-amino-1-*aryl*-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **14(a-k)**, enquanto a remoção de grupo funcional (RGF) de **6(a-k)** leva a formação de 1-*aryl*-1*H*-pirazóis **5(a-k)**. Por fim, as desconexões das ligações N₂-C₃ e N₁-C₅ em **14(a-k)** e **5(a-k)** remetem às matérias-primas arilhidrazinas e etoximetilenomalonitrila ou malonaldeído.

Esquema 11. Análise retróssintética para a obtenção dos produtos finais **1(a-k)**.

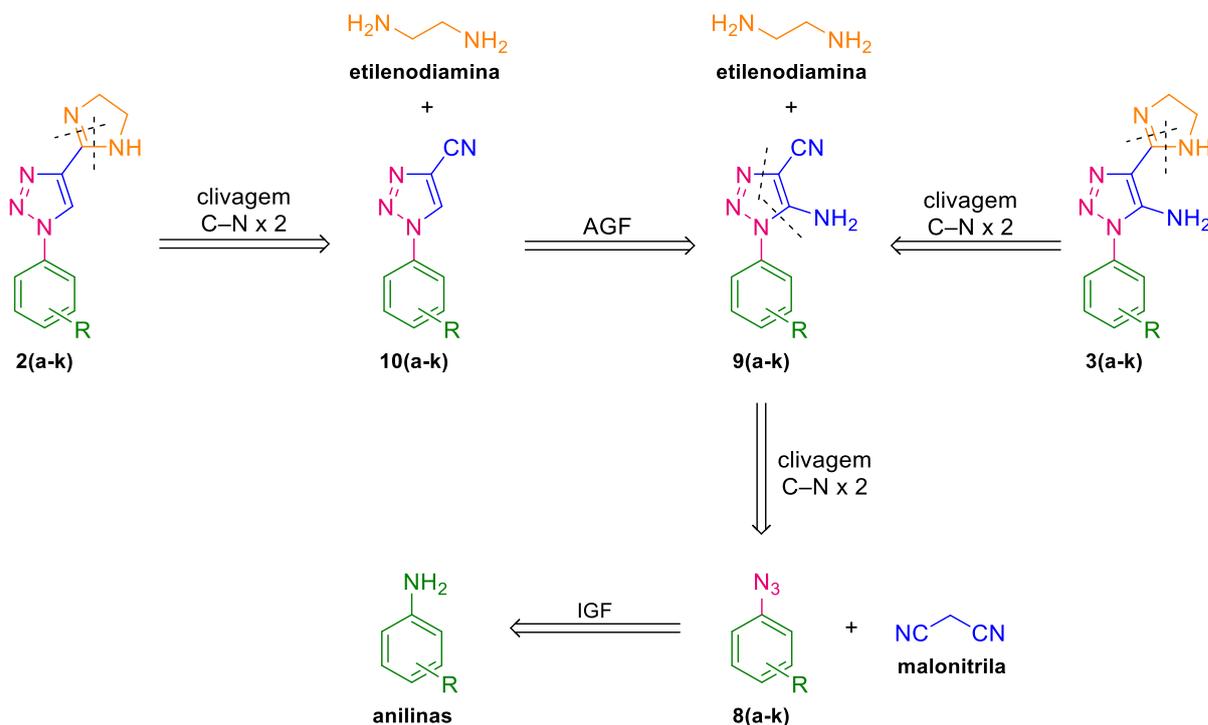


4.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS TRIAZOL-IMIDAZOLÍNICOS **2(a-k)** E **3(a-k)**

Na análise retrossintética para a síntese dos produtos finais 1-*aryl*-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **2(a-k)**, apresentada no e 12, observa-se que a desconexão das ligações C₂-N₁ e C₂-N₃ remete à etilenodiamina e aos intermediários-chave 1-*aryl*-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **10(a-k)**, a partir dos quais a adição de grupo funcional (AGF) gera os derivados 5-amino-1-*aryl*-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **9(a-k)**.

Os derivados **9(a-k)** também podem ser identificados na análise retrossintética para a obtenção dos produtos finais 5-amino-1-*aryl*-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **3(a-k)**, uma vez que a desconexão das ligações C₂-N₁ e C₂-N₃ remete tanto à etilenodiamina quanto aos intermediários-chave **9(a-k)**. A desconexão em **9(a-k)** entre as ligações N₃-C₄ e N₁-C₅ levam aos intermediários arilazidas **8(a-k)** e a malonitrila. Por fim, a interconversão de grupo funcional (IGF) de **8(a-k)** remetem às anilinas utilizadas como matérias-primas.

Esquema 12. Análise retrossintética para a síntese dos produtos finais **2(a-k)** e **3(a-k)**.



R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl

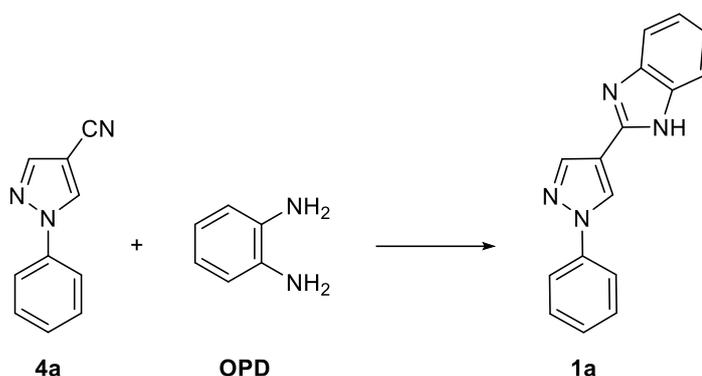
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-BENZIMIDAZÓLICOS **1(a-k)**

5.1.1 Obtenção de **1a** via 1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonitrila

O nosso grupo de pesquisa tem obtido sucesso na síntese de diversos heterociclos a partir de pirazol-4-carbonitrilas, destacando 2-imidazolina, 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina, 2-tiazolina e tetrazol (dos Santos et al., 2011b, 2012; Faiões et al., 2014; Faria et al., 2013; Lara et al., 2022; Monteiro et al., 2019; Rosa et al., 2019), o que motivou a tentativa de síntese do derivado **1a** a partir da reação entre 1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbonitrila **4a** e *o*-fenilendiamina (OPD) como apresentado no esquema 13.

Esquema 13. Síntese de **1a** a partir do derivado cianopirazol **4a**.



Com o objetivo de otimizar a metodologia para a obtenção dos derivados **1a**, investigou-se seis condições reacionais distintas, conforme mostrado na tabela 1. Em todos os casos utilizou-se 200 mg de **4a**, equivalente a 1,18 mmol, variando a quantidade de OPD, o composto sulfurado, o solvente e o tipo de aquecimento: irradiação por micro-ondas (MW) ou aquecimento convencional.

Tabela 1. Condições reacionais avaliadas para a obtenção de **1a**.

| Entrada | OPD (EM 4a) | Composto sulfurado | Solvente | Tipo de aquecimento | Potência | Tempo de reação |
|----------|---------------------|--------------------|----------|---------------------|----------|-----------------|
| 1 | 1 | CS ₂ | DMF | MW | 50 W | 60 min |
| 2 | 1 | CS ₂ | DMF | MW | 100 W | 30 min |
| 3 | 1 | CS ₂ | DMSO | MW | 50 W | 30 min |
| 4 | 2 | S ₈ | - | MW | variável | 150 min |
| 5 | 4 | CS ₂ | - | convencional | - | ~24 h |
| 6 | 4 | CS ₂ | - | MW | 50 W | 110 min |

Legenda: EM **4a** = proporção, em mol, em relação ao derivado **4a**.

Nas reações das entradas 1 e 2, **4a** reagiu com 1 equivalente molar (EM **4a**) de OPD (127,8 mg, 1,18 mmol) em 1,5 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) utilizando dissulfeto de carbono (CS₂). Na reação da entrada 1 foi utilizada potência de 50 W e, após 60 min (6 pulsos de 10 min) de reação, a cromatografia em camada delgada (CCD) (eluente: heptano:acetato de etila 1:7) indicou que ainda havia matéria-prima no meio reacional e a reação foi interrompida. Portanto, a fim de verificar o efeito do aumento da potência, na entrada 2 foi utilizado o dobro da potência (100 W) e o acompanhamento por CCD não mostrou evolução após 30 min (3 pulsos de 10 min) de reação, o que levou à sua interrupção.

Decidiu-se então substituir o solvente por dimetilsulfóxido (DMSO) (Entrada 3), mantendo os demais parâmetros da entrada 1. A CCD não mostrou evolução da reação e o procedimento foi interrompido depois de 30 min.

Uma vez que as metodologias empregadas até então não foram eficientes, tomou-se a decisão de utilizar a metodologia apresentada por Dwivedi (2015), empregando enxofre elementar (S₈), aumentando a proporção de OPD para 2 EM **4a**, sem utilizar solvente. No método empregado (Entrada 4), foi usada a temperatura fixa de 120°C, com potência variável, acima da temperatura de fusão da OPD (104°C) a fim de mantê-la líquida. Nessas condições, além de não haver o consumo de toda matéria-prima, também houve a formação de diversos subprodutos, o que inviabilizou a utilização deste procedimento.

Considerando que nas metodologias de ciclização empregando carbonitrilas e CS₂ utilizadas pelo nosso grupo, com o solvente sendo o próprio reagente da reação, decidiu-se aumentar a quantidade de OPD para 4 EM **4a**, utilizando CS₂, sem solvente e comparar a influência do aquecimento convencional (Entrada 5) e irradiação por micro-ondas (Entrada 6) para a obtenção de **1a**.

Para a síntese empregando aquecimento convencional, a reação foi conduzida em banho de óleo a 120°C. Após cerca de 24 h de reação, a CCD não mostrava a presença de matéria-prima, embora tratasse de uma mistura. Contudo, a tentativa de separação dos produtos por cromatografia em coluna não obteve sucesso e o produto **1a** não foi obtido.

Já na metodologia empregando irradiação por micro-ondas, com potência de 50 W, ao final de 110 min (11 pulsos de 10 min) de reação, a CCD indicava que não havia mais matéria-prima, porém também consistia numa mistura de diversos produtos, que foi purificada por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel 230-400 mesh, fase móvel: heptano/acetato de etila nas proporções 4:1, 3:2 e 1:1) e **1a** foi obtido como um sólido bege com 23% de rendimento e faixa de fusão de 278 a 280 °C. A metodologia detalhada pode ser consultada no item 6.1.1.

O derivado **1a** foi caracterizado por espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) e no espectro obtido (Figura 28) foi identificada uma banda serrilhada entre 3143 e 2528 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação N-H, devido as interações por ligação de hidrogênio entre o átomo de hidrogênio do grupo NH com o átomo de nitrogênio piridínico do benzoimidazol (Figura 29) que leva a formação de dímeros, fenômeno tipicamente verificado em sistemas contendo imidazol. Também foram observadas bandas na faixa de 1633 a 1433 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C=C e C=N.

Figura 28. Espectro de absorção na região do infravermelho para o derivado **1a**, obtido a partir da metodologia 6.

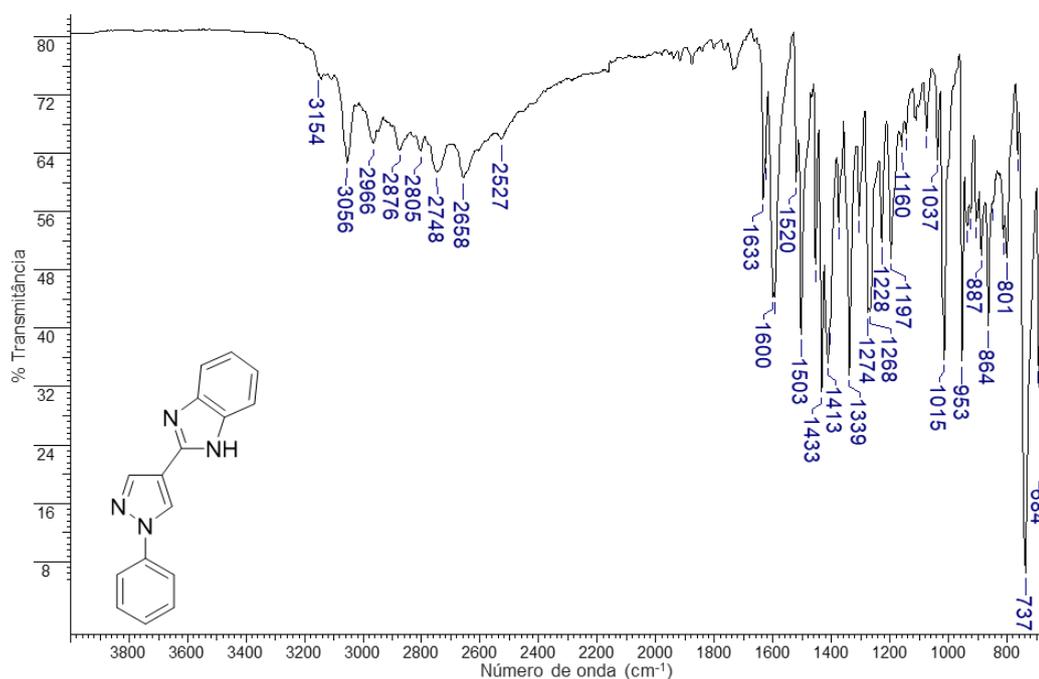
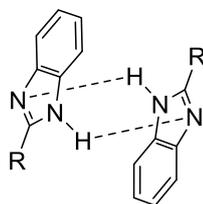
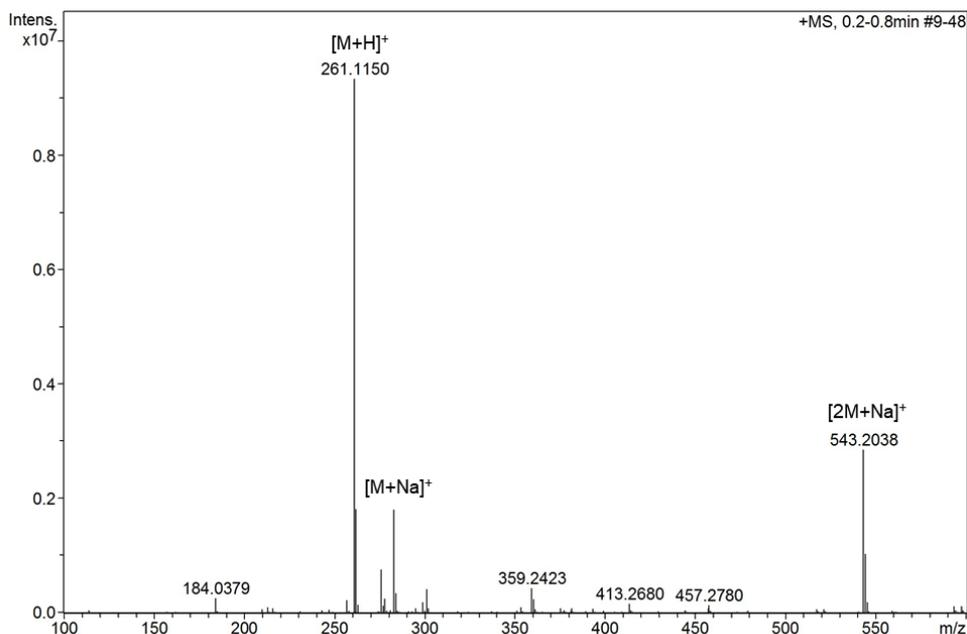


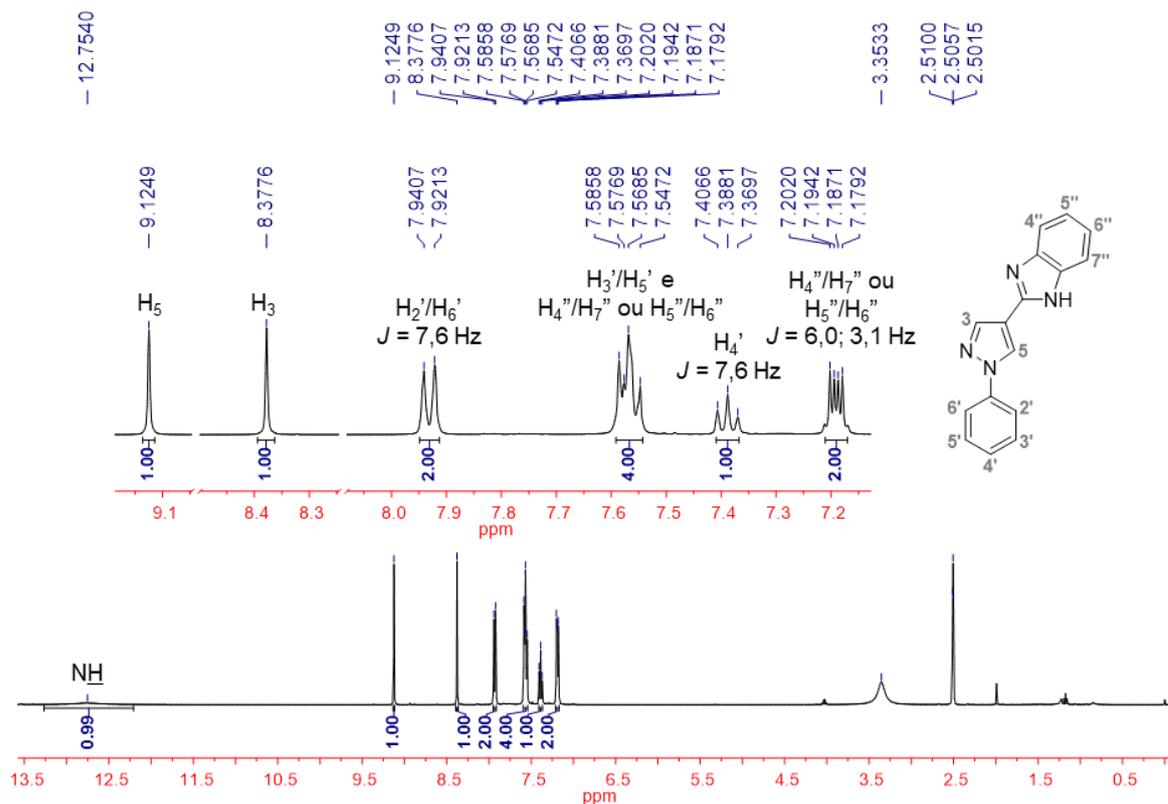
Figura 29. Representação da possibilidade de formação de dímero do composto **1a**.



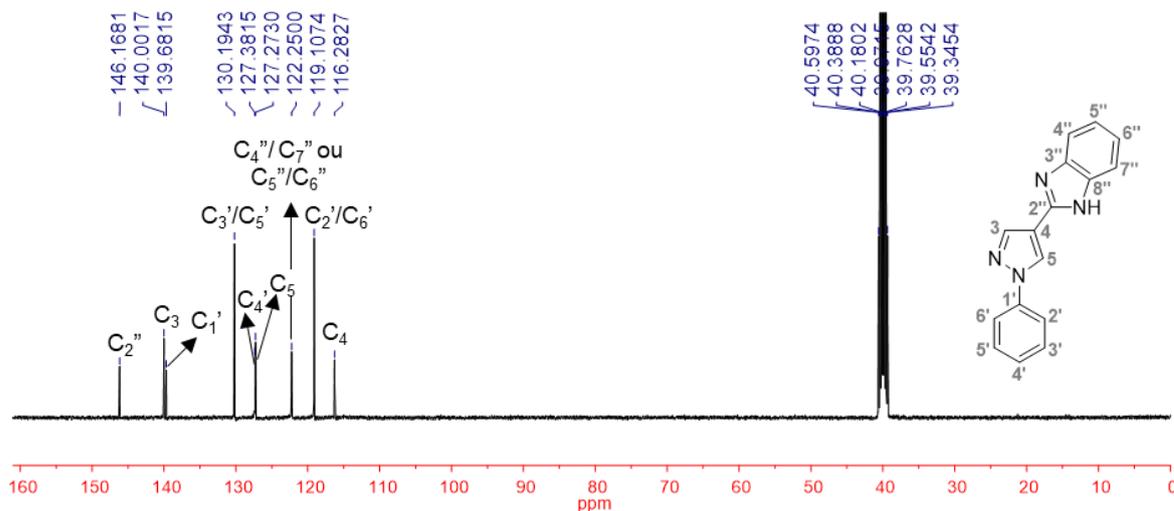
A análise por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) (Figura 30) mostrou um pico com razão m/z 261,1150 referente ao íon molecular protonado, com erro de 5,74 ppm (m/z teórico 261,1135), que sugere a obtenção do produto desejado. Também foi possível identificar um pico com ~ 22 unidades a mais do que o de maior intensidade ($[M+H]^+$), provavelmente relativo ao composto cationizado com sódio e um pico com m/z 543,2038 que pode ser associado ao dímero cationizado com sódio, com erro de 3,38 ppm (m/z teórico 543,2017).

Figura 30. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1a**.

A caracterização por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C comprovou a obtenção de **1a**. No espectro de RMN de ^1H (Figura 31), todos os sinais estão na região típica de átomos de hidrogênio ligados a anéis aromáticos. Os átomos H_3 e H_5 do anel pirazólico foram identificados como sinais simples em δ 8,38 e 9,12, respectivamente. O sinal duplete em δ 7,93 ($^3J = 7,6$ Hz) foi atribuído aos átomos H_2'/H_6' e o sinal multiplete entre 7,54 e 7,59 ppm aos átomos do anel benzênico H_3'/H_5' e aos do anel benzoimidazólicos $\text{H}_4''/\text{H}_7''$ ou $\text{H}_5''/\text{H}_6''$. O tripleto em δ 7,39 ($^3J = 7,6$ Hz) é referente ao átomo H_4' , enquanto que o duplete de dupletos em δ 7,19 ($^3J = 6,0$; $^4J = 3,1$ Hz) foi associado aos átomos $\text{H}_4''/\text{H}_7''$ ou $\text{H}_5''/\text{H}_6''$. Um sinal alargado relativo ao átomo de hidrogênio do grupo NH do benzoimidazol foi observado em δ 12,75.

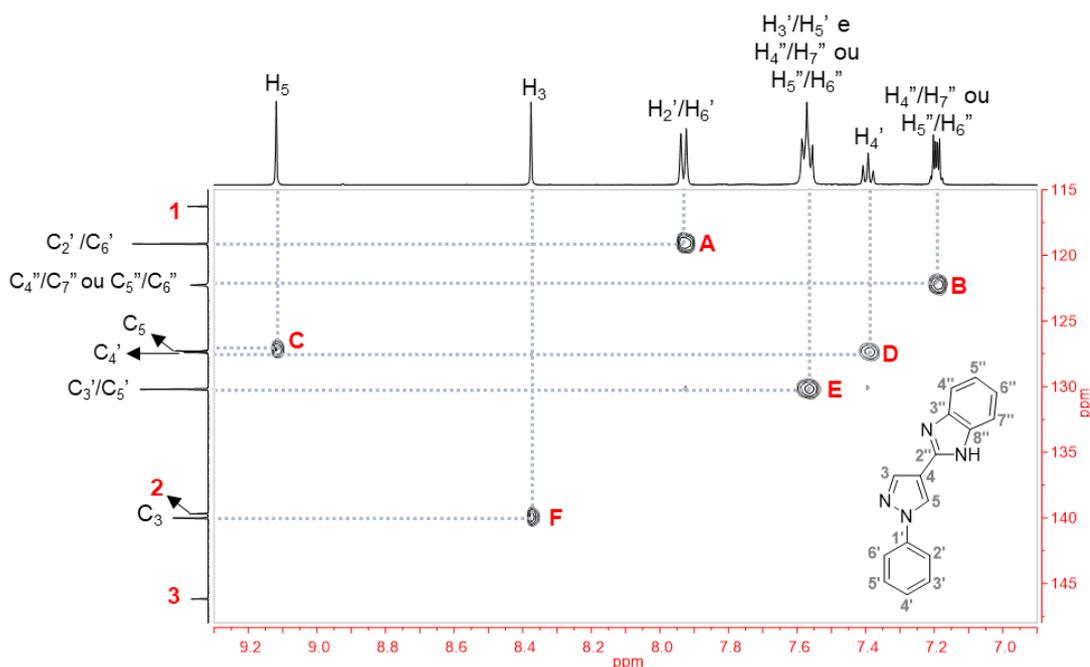
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1a**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32) foram identificados nove sinais na região característica de átomos de carbono de sistemas aromáticos, entre 116,3 e 146,2 ppm, dois sinais a menos do que o esperado. A atribuição dos sinais foi realizada a partir das análises de espectros de correlação bidimensionais heteronucleares ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) HSQC (do inglês *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) e HMBC (do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Coherence*).

Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1a**.

No espectro de HSQC (Figura 33) foram identificados seis sinais de correlação, quando eram esperados sete sinais de carbono com correlação direta com sinais de hidrogênio. Em **A**, o sinal em δ 7,93, atribuído aos átomos H_2'/H_6' , apresentou correlação com o sinal em δ 119,1 (C_2'/C_6'). O sinal em δ 7,19, associado aos átomos H_4''/H_7'' ou H_5''/H_6'' , foi correlacionado, em **B**, com o sinal em δ 122,2 (C_4''/C_7'' ou C_5''/C_6''). Em **C** foi observada a correlação do sinal relativo a H_5 em δ 9,12 com o sinal em δ 127,3 (C_5) e em **D** a correlação entre H_4' , em δ 7,39, com o sinal de carbono em δ 127,4 (C_4'). Para o sinal em δ 7,54-7,59 eram esperadas duas correlações, visto que este sinal foi atribuído a sobreposição dos sinais dos átomos H_3'/H_5' e H_4''/H_7'' ou H_5''/H_6'' , todavia, foi observada apenas a correlação em **E** com o sinal em δ 130,2 (C_3'/C_5'). Já em **F** foi possível observar a correlação entre o sinal em δ 8,38 (H_3) com o em δ 140,0 (C_3).

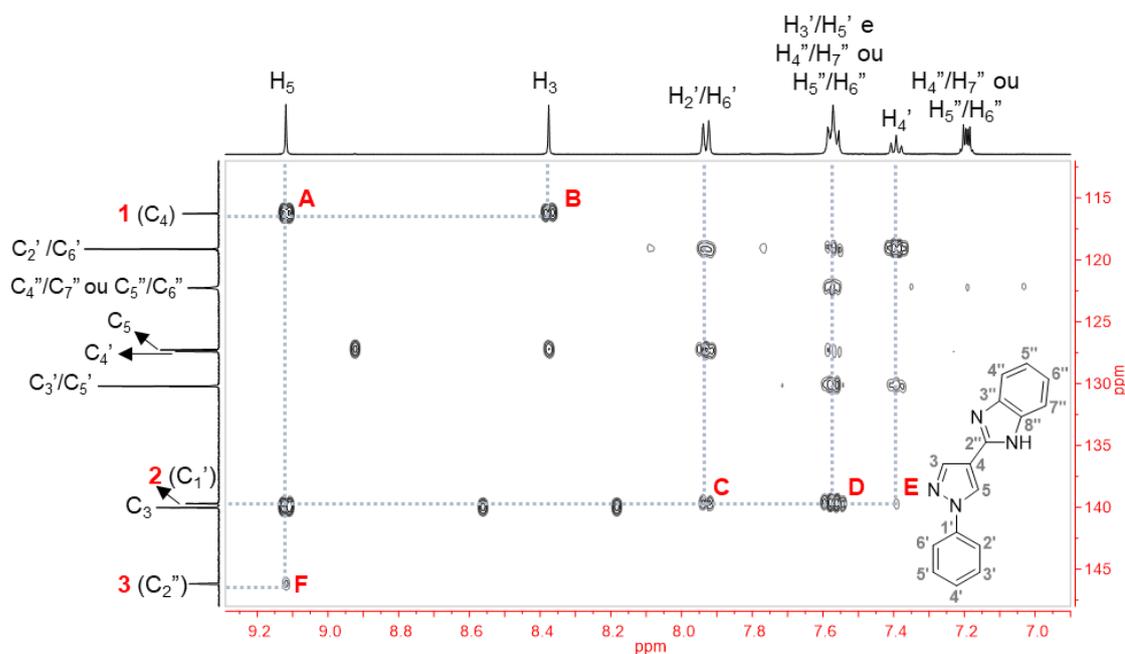
Figura 33. Mapa de correlação HSQC para o composto **1a**.



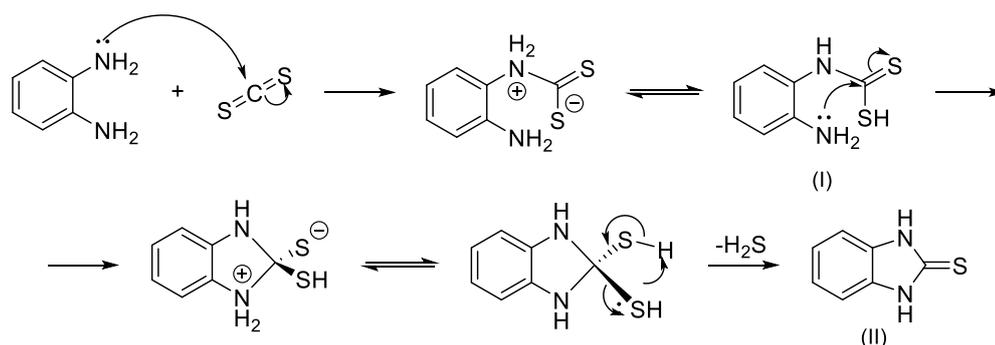
Se faz necessário destacar que, embora o sinal em δ 7,54-7,59 tenha sido atribuído a sobreposição dos sinais dos átomos H_3'/H_5' e H_4''/H_7'' ou H_5''/H_6'' , o sinal de carbono em δ 130,2 (correlação **E**) só pode ser relacionado aos átomos C_3'/C_5' , dado que no espectro de HMBC (Figura 34) não foi observada a correlação deste sinal com o em δ 7,19, sinal também referente aos átomos de hidrogênio do benzoimidazol. Diante disso, o sinal de carbono ligado a átomo de hidrogênio que não foi observado no espectro é referente a dois dos átomos equivalentes do benzoimidazol C_4''/C_7'' ou C_5''/C_6'' .

Os três sinais em δ (1) 116,3, (2) 139,7 e (3) 146,2 para os quais não foram observadas correlações no HSQC, um sinal a menos que o esperado, são relativos a átomos de carbono que não estão ligados a átomos de hidrogênio e foram atribuídos após a análise do espectro de HMBC (Figura 34). O sinal **1** é relativo a C_4 , uma vez que apresentou correlação com os sinais de H_5 (**A**) e H_3 (**B**). Para o sinal **2** foram observadas correlações com os sinais de hidrogênio referente aos átomos do anel benzênico H_2'/H_6' , H_3'/H_5' e H_4' em **C**, **D** e **E**, respectivamente, sendo atribuído a C_1' . Já o sinal **3**, com fraca correlação em **F** com o sinal de H_5 , foi associado a C_2'' , devido ao alto valor de deslocamento químico observado, conforme esperado para um átomo de carbono ligado a dois átomos de nitrogênio. Vale destacar que o sinal relativo aos átomos da fusão dos anéis no benzoimidazol C_3''/C_8'' não foi observado no espectro.

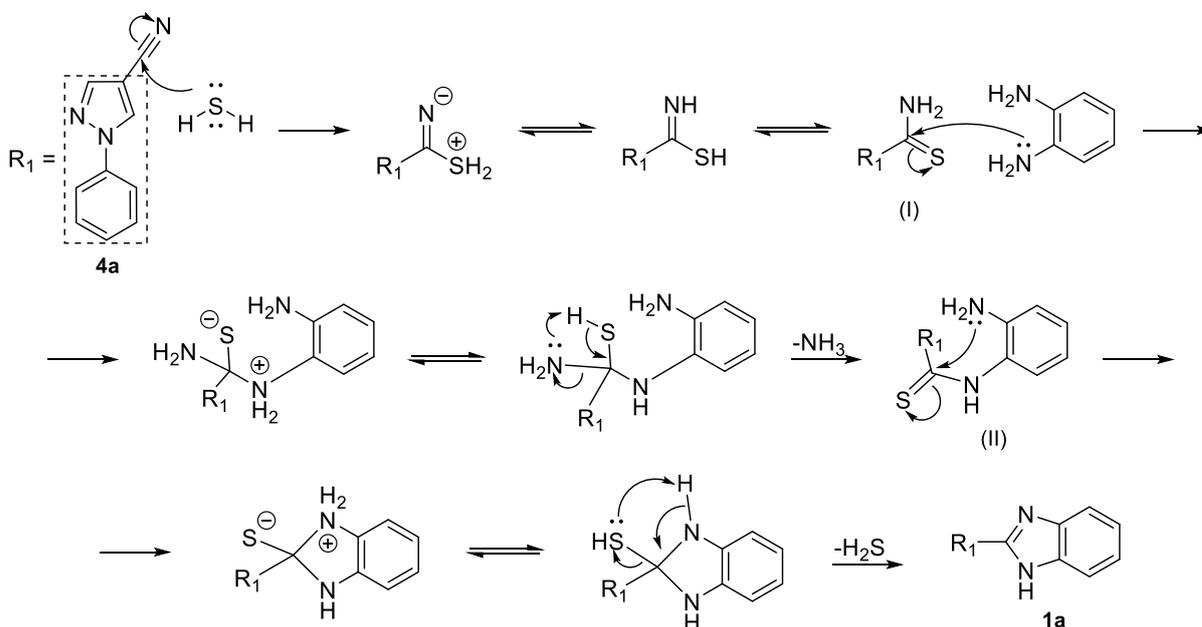
Figura 34. Mapa de correlação HMBC para o composto **1a**.



O mecanismo proposto para a obtenção do derivado **1a** a partir desta metodologia pode ser dividido em duas partes. Na primeira parte (Esquema 14), o átomo de carbono do dissulfeto de carbono sofre uma adição nucleofílica da OPD e, logo em seguida, um equilíbrio prototrópico no intermediário gerado leva à formação de ácido carbamoditioico (I). Uma nova adição nucleofílica leva a ciclização que, após um equilíbrio prototrópico, forma uma tiourea cíclica (II) e libera sulfeto de hidrogênio.

Esquema 14. Mecanismo proposto para a obtenção de **1a**, parte 1.

Na segunda etapa, o grupo ciano de **4a** sofre uma adição nucleofílica do sulfeto de hidrogênio gerado na etapa anterior, formando, após equilíbrio ácido-base seguido de tautomerismo imidotiol-tioamida, o intermediário (I) que então reage com OPD, via adição nucleofílica. Após sucessivas transferências de prótons, acontece a liberação de amônia e formação de *N*-(2-aminofenil)arilitioamida (II). A ciclização ocorre após a adição nucleofílica intramolecular e o tautomerismo prototrópico leva a obtenção de 2-(1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzoimidazol **1a**, com regeneração do sulfeto de hidrogênio.

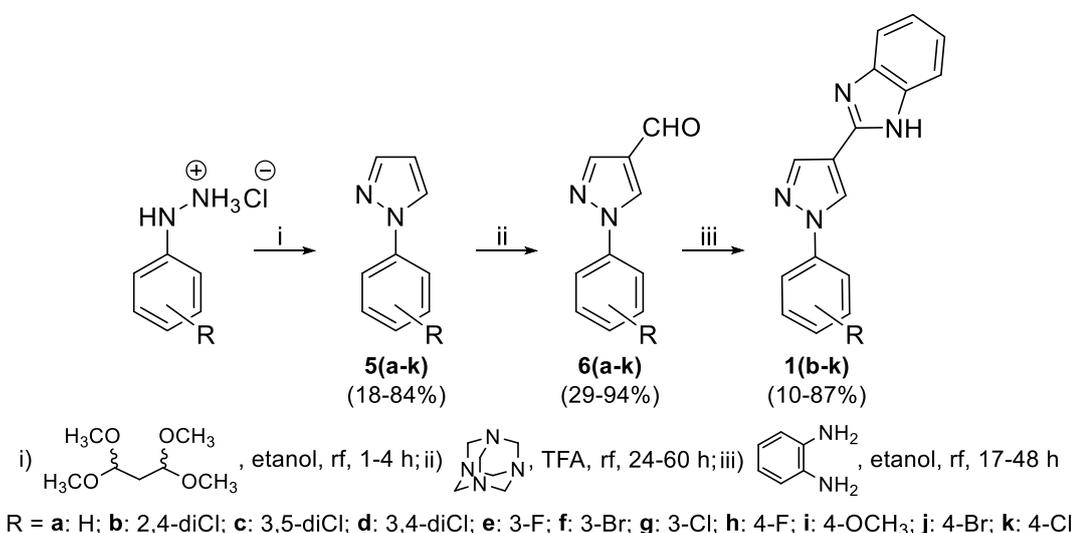
Esquema 15. Mecanismo proposto para a obtenção de **1a**, parte 2.

Embora o procedimento da entrada 6 tenha possibilitado a obtenção de **1a**, o protocolo utilizado foi considerado pouco viável, uma vez que se tratava de uma metodologia sem uso de solvente, o que dificultou o controle e o acompanhamento da reação e pode ter sido um facilitador para a formação de diversos subprodutos. Esses resultados levaram a investigação de uma nova metodologia para a obtenção de **1(a-k)**, como será discutido no próximo tópico.

5.1.2 Obtenção de **1(a-k)** via 1-aril-1*H*-pirazol-4-carbaldeídos **6(a-k)**

Para a obtenção dos derivados benzoimidazólicos **1(a-k)**, foi investigado um protocolo a partir de pirazol-aldeído, em substituição ao intermediário pirazol-carbonitrila, visto que o grupo aldeído é bastante recorrente na literatura para a síntese de benzoimidazol (Alaqueel, 2017; Mamedov; Zhukova, 2021; Marinescu, 2021; Tie-gang et al., 2012). Nesta metodologia, os derivados **1(a-k)** foram sintetizados em três etapas (Esquema 16) e os resultados obtidos são apresentados a seguir.

Esquema 16. Rota sintética para a obtenção de **1(a-k)** via **6(a-k)**.



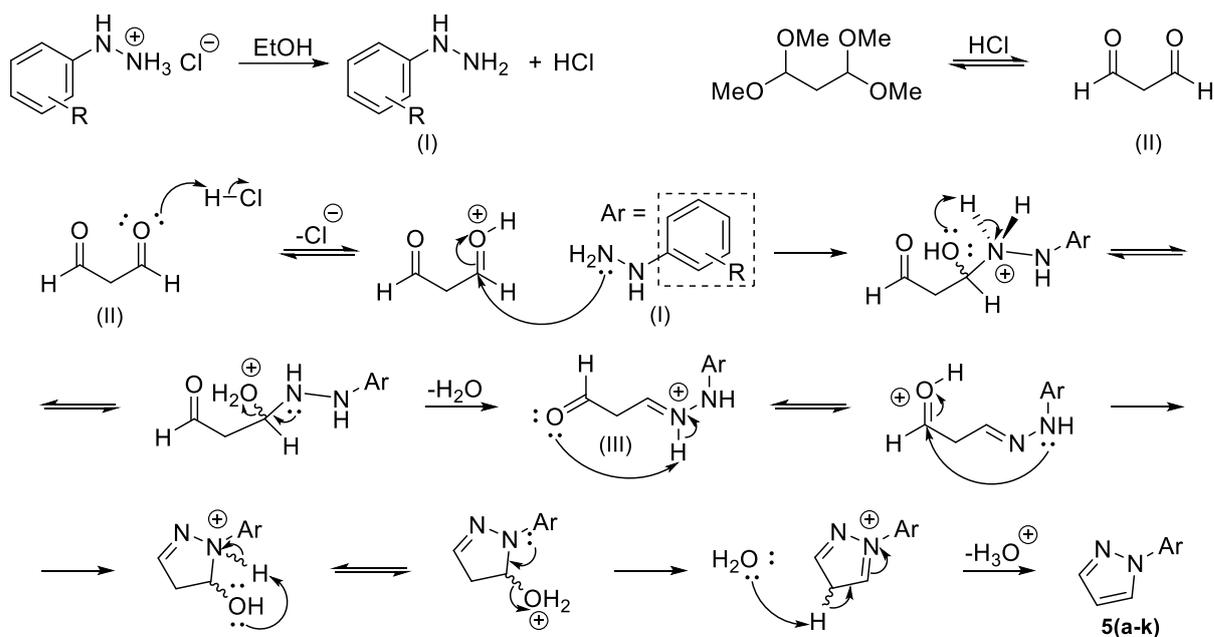
5.1.2.1 Síntese dos intermediários-chave 1-aril-1*H*-pirazol **5(a-k)**

A síntese dos intermediários-chave 1-aril-1*H*-pirazol **5(a-k)** ocorreu de acordo com a metodologia descrita no item 6.1.2.1, a partir da reação entre cloridratos de arilhidrazina e 1,1,3,3-tetrametoxipropano, em etanol como solvente. Para a obtenção de **5(a-k)**, conforme o mecanismo apresentado no esquema 17, ocorre inicialmente a dissociação dos cloridratos de arilhidrazina, gerando arilhidrazina (I) e ácido clorídrico. O meio ácido promove a desproteção dos dois acetais do 1,1,3,3-tetrametoxipropano produzindo malonaldeído (II), um composto 1,3-dicarbonílico. Por se tratar de uma reação entre uma hidrazina e um composto 1,3-dicarbonílico, esta reação pode ser considerada uma reação análoga ao método de Knorr (Esquema 1).

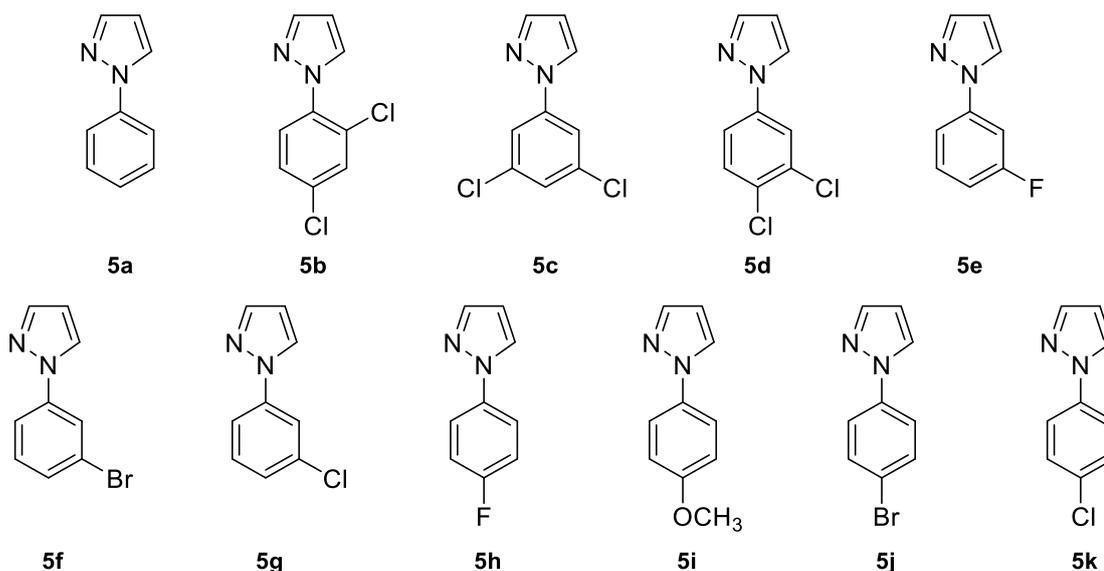
A reação se inicia com a ativação de uma das carbonilas do malonaldeído, que sofre uma adição nucleofílica da arilhidrazina. A partir disto, o equilíbrio ácido-base intramolecular provoca a liberação de água e formação da hidrazona protonada (III). A transferência de próton da hidrazona para o aldeído ativa a outra carbonila, que sofre uma adição nucleofílica do átomo

de nitrogênio ligado ao anel benzênico, formando o ciclo. Após a ciclização, ocorre prototropismo intramolecular, que leva a liberação de água e, com a abstração do próton, a aromaticidade do sistema é alcançada, obtendo assim os derivados 1-*aryl-1H*-pirazol **5(a-k)** (Flood et al., 2018).

Esquema 17. Mecanismo proposto para a obtenção de **5(a-k)**.



Os intermediários-chave **5(a-k)**, cujas estruturas estão representadas na figura 35, foram obtidos com rendimentos que variaram de 18 a 84% (Tabela 2). Vale ressaltar que os derivados **5c**, **5d**, **5f**, **5i**, **5j** e **5k** são sólidos enquanto **5a**, **5b**, **5e**, **5g** e **5h** são líquidos, com coloração amarelo escuro a marrom. O produto **5e** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna.

Figura 35. Representações das estruturas do intermediários-chave **5(a-k)**.**Tabela 2.** Rendimentos e características físicas dos derivados **5(a-k)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração |
|-----------|--------------------|---------------|------------------|
| 5a | H | líquido | castanho |
| 5b | 2,4-diCl | líquido | castanho |
| 5c | 3,5-diCl | sólido | amarelo |
| 5d | 3,4-diCl | sólido | amarelo mostarda |
| 5e | 3-F | líquido | amarelo escuro |
| 5f | 3-Br | líquido | marrom amarelado |
| 5g | 3-Cl | líquido | amarelo escuro |
| 5h | 4-F | líquido | amarelo escuro |
| 5i | 4-OCH ₃ | sólido | marrom |
| 5j | 4-Br | sólido | amarelo mostarda |
| 5k | 4-Cl | sólido | amarelo |

A fim de confirmar a obtenção do sistema desejado, os derivados sintetizados **5(a-k)** foram caracterizados por FT-IR (Apêndice A, espectros 1 a 11). Os dados com as principais absorções analisadas para todos os compostos constam na tabela 3. As bandas na região de 3151-3016 cm⁻¹ são relativas aos estiramentos (ν) das ligações C-H de Csp² e as bandas entre 2961-2838 cm⁻¹ observadas no espectro de **5i** são referentes aos estiramentos das ligações C-H do grupo metóxi (OCH₃). Para os estiramentos das ligações C=C e C=N foram identificadas bandas na faixa de 1612-1442 cm⁻¹.

Tabela 3. Principais absorções na região do infravermelho para os derivados **5(a-k)**

| | Movimento vibracional | ν C-H | ν C=C/C=N |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 5a | H | 3143-3051 | 1599-1498 |
| 5b | 2,4-diCl | 3095-3041 | 1568-1485 |
| 5c | 3,5-diCl | 3147-3083 | 1587-1470 |
| 5d | 3,4-diCl | 3145-3051 | 1591-1482 |
| 5e | 3-F | 3145-3084 | 1612-1478 |
| 5f | 3-Br | 3143-3075 | 1592-1481 |
| 5g | 3-Cl | 3145-3081 | 1595-1462 |
| 5h | 4-F | 3143-3067 | 1521-1508 |
| 5i | 4-OCH ₃ | 3135-3016; 2961-2839 | 1522-1445 |
| 5j | 4-Br | 3139-3095 | 1598-1442 |
| 5k | 4-Cl | 3151-3104 | 1603-1447 |

5.1.2.2 Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldeídos **6(a-k)**

Para a obtenção de **6(a-k)**, inicialmente foi realizado um estudo de otimização das condições reacionais. Ao todo foram avaliadas quatro metodologias distintas (Tabela 3), baseadas em trabalhos já divulgados na literatura (de Oliveira et al., 2013; Zárrega et al., 2021), onde **5k** e hexametilenotetramina (HMTA) foram utilizados como matérias-primas.

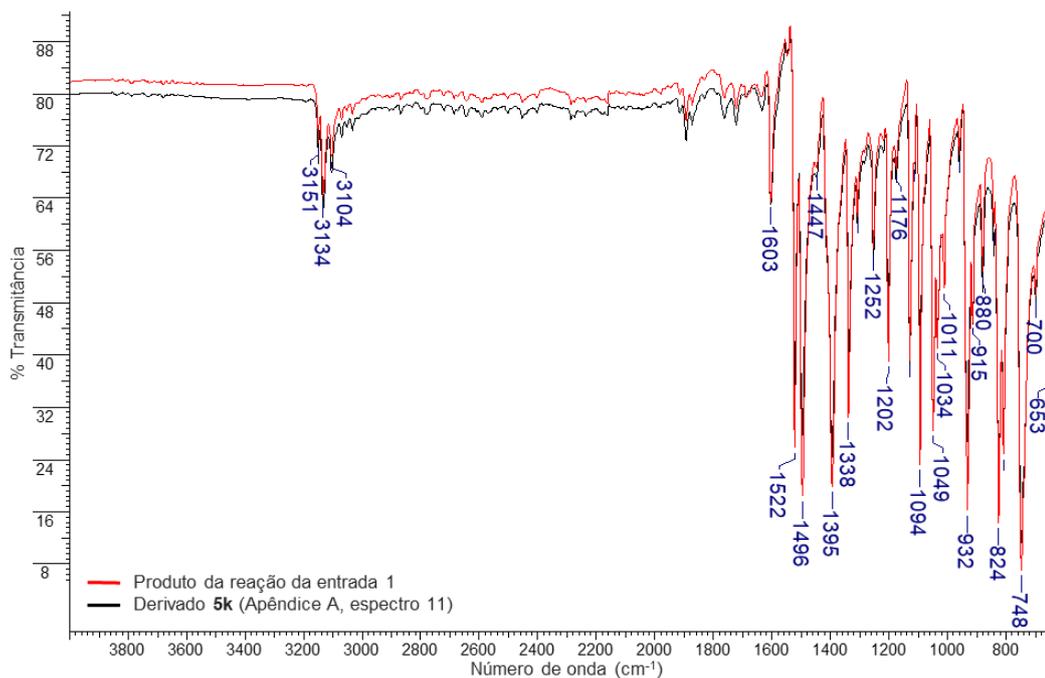
Tabela 4. Condições reacionais avaliadas para a obtenção de **6k**.

| Entrada | 5k | HMTA | Solvente | Tempo |
|----------------|-----------|--------------------|-----------------|--------------|
| 1 | 0,28 mmol | 0,42 mmol (1,5 EM) | AcOH | 48 h |
| 2 | 0,28 mmol | 0,42 mmol (1,5 EM) | TFA | 36 h |
| 3 | 0,28 mmol | 0,56 mmol (2,0 EM) | TFA | 50 h |
| 4 | 0,28 mmol | 0,70 mmol (2,5 EM) | TFA | 49 h |

Legenda: EM = proporção, em mol, em relação a **5l**.

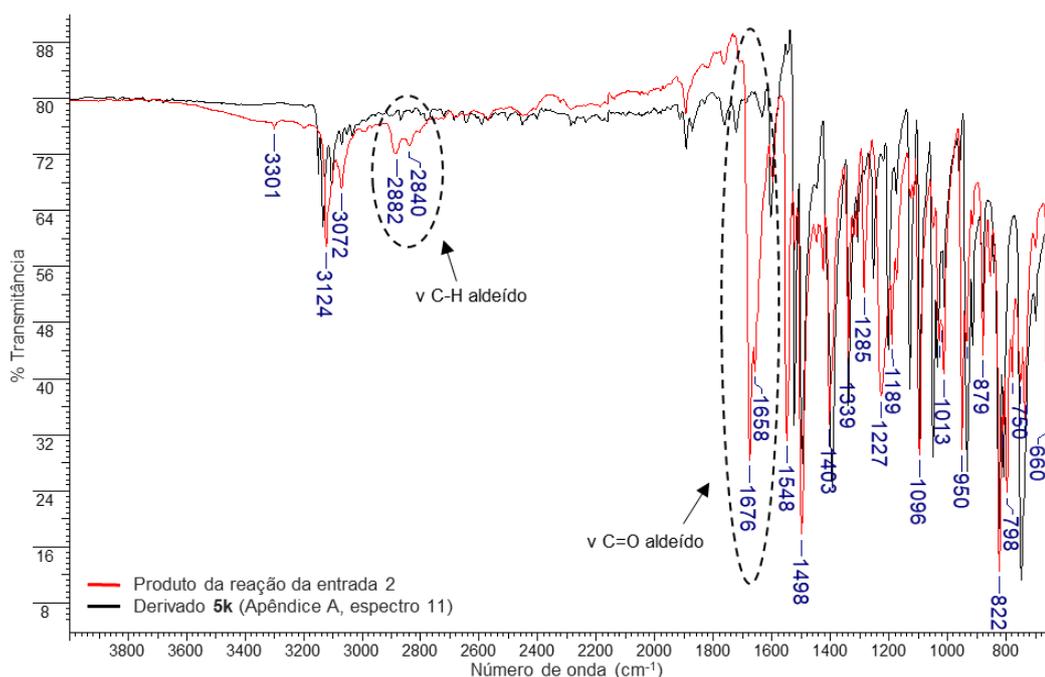
Na primeira metodologia (Entrada 1), foi utilizada uma proporção, em mol, de 1,0:1,5 de **5k** para HMTA e ácido acético (AcOH) como solvente. Após 48 h, a CCD não indicava a formação de produto, observação confirmada pela análise de FT-IR (Figura 36), visto que o espectro obtido para o produto isolado da reação indicava que se tratava de **5k**.

Figura 36. Espectros de FT-IR obtidos para **5k** e para o produto da entrada 1.



No segundo teste (Entrada 2) alterou-se apenas o solvente, de ácido acético para ácido trifluoroacético (TFA), e a reação foi acompanhada por CCD. Após 36 h, não foi observada mancha referente a **5k** no meio reacional. Contudo, a CCD do sólido obtido após isolar a reação indicava uma mistura de produtos, com matéria-prima residual. O espectro de FT-IR (Figura 37) mostrou bandas relativas aos estiramentos das ligações C=O e C-H do aldeído, sugerindo que a mistura continha o produto desejado.

Figura 37. Espectros de FT-IR obtidos para **5k** e para o produto da entrada 2.



Na terceira metodologia empregada (Entrada 3) o solvente foi o mesmo (TFA) e a proporção de **5k**:HMTA passou para 1,0:2,0. Após 50 h de reação, a análise de CCD mostrou apenas uma mancha. O produto **6k** foi obtido com 69% de rendimento e a sua estrutura foi confirmada pelas análises de FT-IR (Apêndice B, espectro 21) e de RMN (Apêndice D, espectros 47 e 58). No intuito de diminuir o tempo de reação foi realizado um teste aumentando a proporção de reagentes para 1,0:2,5 de **5l**:HMTA (Entrada 4), porém não houve diminuição do tempo de reação, que também foi de 50 h, e o produto foi obtido com rendimento inferior ao da terceira metodologia: 39%. Diante disso, concluiu-se que as melhores condições reacionais foram as da entrada 3, conforme detalhado no item 6.1.2.2.

Após a otimização, os derivados **6(a-j)** foram obtidos seguindo o procedimento supracitado. Os produtos **6(a-k)** (Figura 38), sendo **6c** e **6d** inéditos, foram sintetizados com rendimentos que variaram de 29 a 94% (Tabela 5), dos quais **6b** e **6d** foram obtidos após purificação por cromatografia em coluna. Todos os produtos **6(a-k)** são sólidos de coloração branca, amarelo pálido ou marrom claro.

Figura 38. Representações das estruturas dos derivados **6(a-k)**.

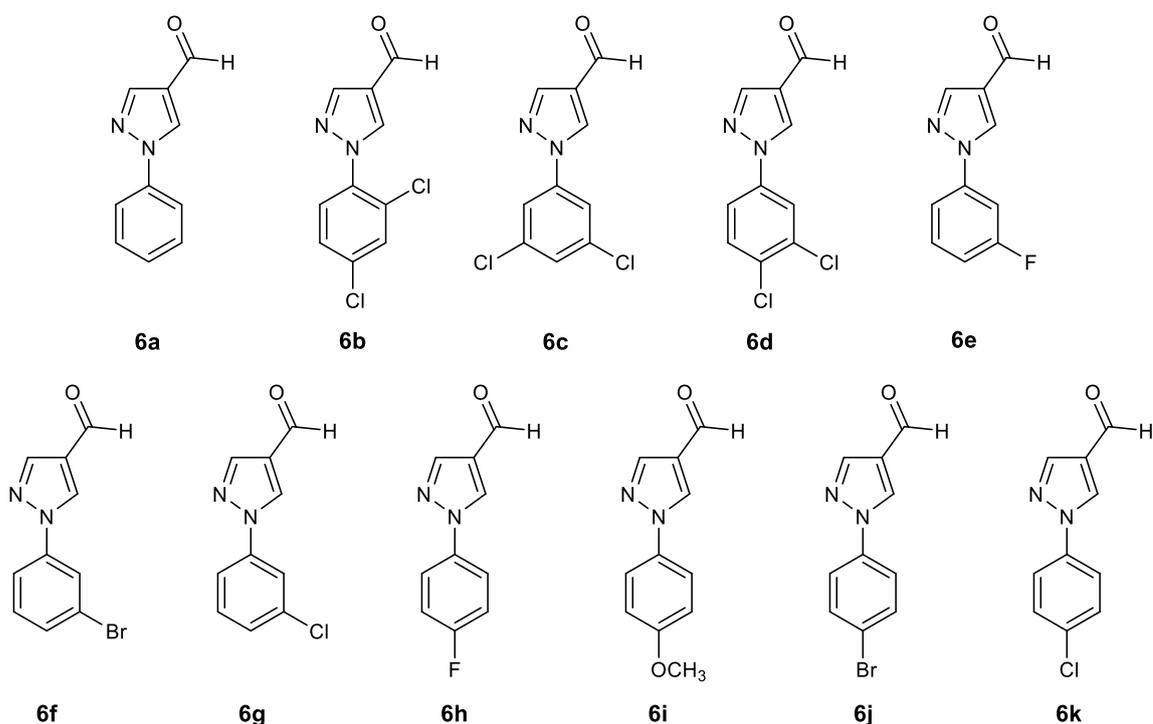
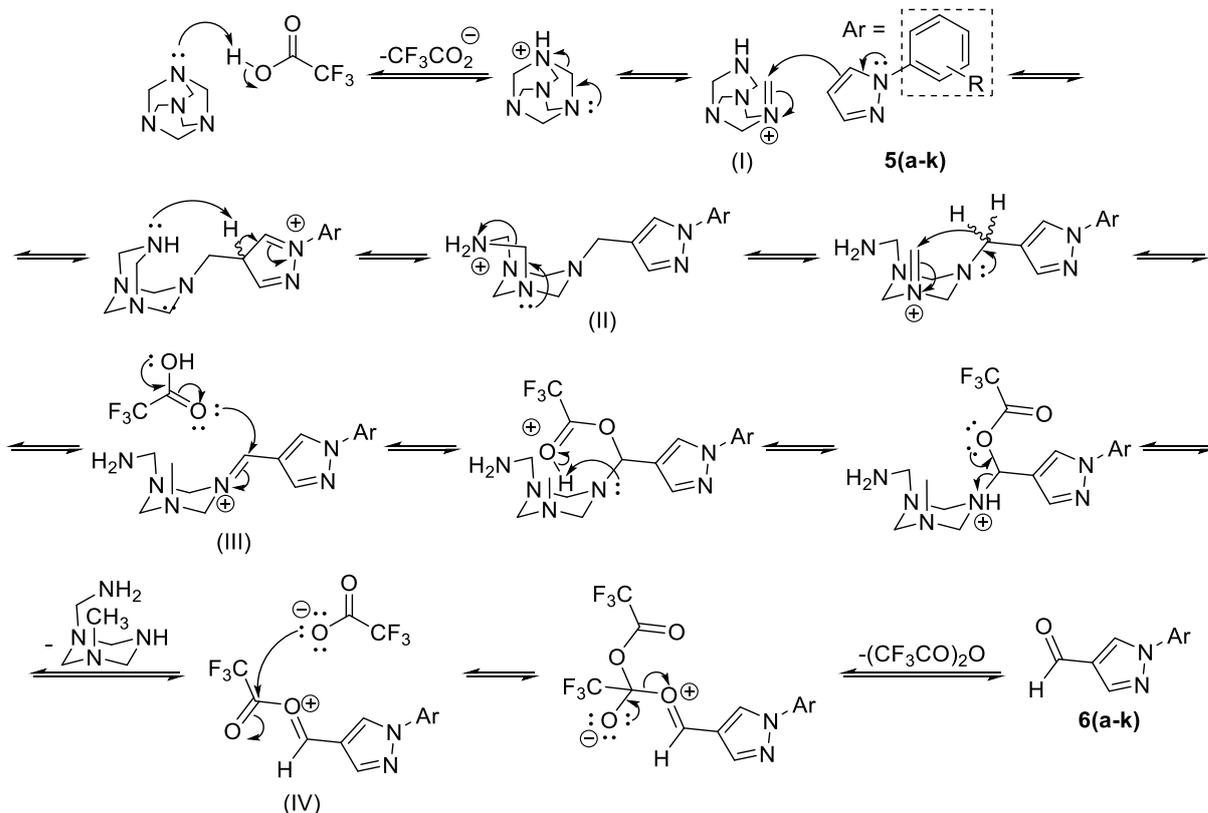


Tabela 5. Rendimentos e características físicas dos derivados **6(a-k)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração |
|------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| 6a H | 73 | sólido | bege claro |
| 6b 2,4-diCl | 70 | sólido | marrom claro |
| 6c 3,5-diCl | 86 | sólido | amarelo |
| 6d 3,4-diCl | 77 | sólido | branco |
| 6e 3-F | 74 | sólido | branco |
| 6f 3-Br | 60 | sólido | marrom |
| 6g 3-Cl | 94 | sólido | bege claro |
| 6h 4-F | 59 | sólido | branco amarelado |
| 6i 4-OCH ₃ | 71 | sólido | marrom |
| 6j 4-Br | 92 | sólido | amarelo claro |
| 6k 4-Cl | 69 | sólido | branco |

A reação de formilação utilizando HMTA em meio ácido é chamada reação de Duff e foi descrita pela primeira vez em 1941 (Duff, 1941). O mecanismo proposto para reação é apresentado no esquema 18 e se inicia com a protonação da HMTA que, após transferência de próton, leva a formação de um intermediário cátion imínico (I). Em seguida, (I) promove uma reação de substituição eletrofílica aromática (SEA) no C4 do anel pirazólico, produzindo o intermediário (II) que, após clivagem de ligação C-N com posterior equilíbrio ácido-base intramolecular, leva a formação de um novo intermediário imínico (III). A literatura sugere que para a conversão de (III) em **6(a-k)** ocorra uma hidrólise ácida, entretanto, isso não seria possível para a reação estudada nesse trabalho, considerando que, devido ao grau de pureza dos reagentes utilizados, não haveria quantidade suficiente de água no meio reacional capaz de promover a hidrólise. Portanto, a proposta é de que ocorra uma adição nucleofílica do solvente ao carbono imínico de (III), seguido de um equilíbrio ácido-base, promovendo a liberação da porção amina e a obtenção do intermediário (IV). A adição do trifluoroacetato a (IV) gera anidrido trifluoroacético e os derivados **6(a-k)** (Blažzević et al., 1979; Grimblat et al., 2016; Ogata; Kawasaki; Sugiura, 1968).

Esquema 18. Mecanismo proposto para a obtenção de **6(a-k)**, via reação de Duff.

R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl

A formação do aldeído foi confirmada na caracterização por FT-IR (Apêndice B, espectros 12 a 22), devido à presença de bandas características desse grupo, sendo as associadas ao estiramento da ligação C-H observadas na região de 2896-2731 cm⁻¹ e a referente ao estiramento da ligação C=O entre 1686-1665 cm⁻¹, com banda harmônica da ligação C=O na faixa de 3357 a 3301 cm⁻¹ (Tabela 6). Também foram observadas as bandas referentes aos estiramentos das ligações dos anéis pirazólico e benzênico, sendo entre 3142 e 3047 cm⁻¹ relativas aos estiramentos da ligação C-H de Csp² e na faixa de 1607 a 1422 cm⁻¹ associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N.

Tabela 6. Principais absorções na região do Infravermelho para **6(a-k)**.

| Movimento vibracional | | C=O harmônica | ν C-H | ν C-H (CHO) | ν C=O | ν C=C/C=N |
|-----------------------|----------|------------------|-----------|----------------|-------|-----------|
| 6a | H | 3339 | 3126-3075 | 2852-2735 | 1671 | 1598-1426 |
| 6b | 2,4-diCl | 3357 | 3128-3047 | 2849-2731 | 1681 | 1547-1437 |
| 6c | 3,5-diCl | 3321 | 3127-3070 | 2834-2805 | 1673 | 1587-1441 |
| 6d | 3,4-diCl | 3337 | 3131-3058 | 2868-2810 | 1686 | 1548-1422 |
| 6e | 3-F | 3327 | 3142-3083 | 2871-2767 | 1672 | 1607-1480 |

| Movimento vibracional | | C=O harmônica | ν C-H | ν C-H (CHO) | ν C=O | ν C=C/C=N |
|-----------------------|--------------------|------------------|-------------------------|--------------------|-----------|---------------|
| 6f | 3-Br | 3328 | 3116-3083 | 2851-2729 | 1670 | 1590-1487 |
| 6g | 3-Cl | 3326 | 3101 | 2896-2843 | 1665 | 1592-1462 |
| 6h | 4-F | 3336 | 3116-3081 | 2861-2735 | 1672 | 1549-1425 |
| 6i | 4-OCH ₃ | 3336 | 3122-3069; 2960-2936 | 2838-2793 | 1671 | 1547-1442 |
| 6j | 4-Br | 3302 | 3124-3067 | 2891-2840 | 1674 | 1547-1425 |
| 6k | 4-Cl | 3301 | 3124-3071 | 2891-2841 | 1676 | 1547-1425 |

Os derivados **6(a-k)** foram analisados por Cromatografia a Gás acoplada a Espectrometria de Massas (GC-MS) e os resultados estão resumidos na tabela 7. Os cromatogramas dos compostos sintetizados indicam alta pureza, visto que apresentaram apenas um sinal (Apêndice C, cromatogramas de 1 a 11, espectros 23 a 33), exceto para **6a**, **6f**, **6g** e **6h** que apresentaram dois sinais, sendo o relativo ao produto de maior intensidade. Nos espectros de massas dos intermediários **6(a-g,j,k)** foi observado pico com razão m/z relativo ao íon molecular com a perda de um átomo de hidrogênio [M-H], com a formação do cátion acílio, a principal fragmentação do grupo aldeído quando se utiliza a ionização por impacto de elétrons (EI). Todavia, no espectro de **6f** o valor assinalado se refere ao [M+2] onde o pico base é o íon [M-H]. Nos espectros de **6h** e **6i** o pico de maior intensidade tem razão m/z relativa ao íon molecular [M].

Devido à abundância isotópica dos átomos de cloro e de bromo, para os derivados diclorados **6(b-d)** foram observados picos [M+2] com 2/3 da intensidade do pico base; para os monoclorados **6h** e **6k** o pico [M+2] tem cerca de 1/3 da intensidade do pico base, enquanto para os bromados **6f** e **6j** o pico [M+2] apresenta aproximadamente 97% da intensidade do pico base.

É importante destacar que as análises dos derivados **6(a-k)** por HRMS, mesmo utilizando diferentes solventes (metanol e acetonitrila), foram inconclusivas, uma vez que os espectros apresentaram vários picos e não foi possível identificar os picos com razão m/z relativos aos produtos sintetizados.

Tabela 7. Dados de GC-MS (EI) dos derivados **6(a-k)**.

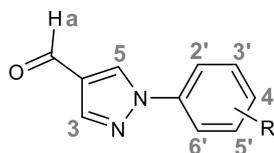
| Derivado | Tempo de retenção (min) | Íon | m/z | | |
|-----------|----------------------------|--------|--------------|---------|-------|
| | | | experimental | teórico | |
| 6a | H | 16,709 | M-H | 171,1 | 171,1 |
| 6b | 2,4-diCl | 19,549 | M-H | 239,0 | 239,0 |

| | | | | | |
|-----------|--------------------|--------|----------------------|-------|-------|
| 6c | 3,5-diCl | 20,193 | M-H | 239,0 | 239,0 |
| 6d | 3,4-diCl | 20,769 | M-H | 239,0 | 239,0 |
| 6e | 3-F | 16,428 | M-H | 189,1 | 189,0 |
| 6f | 3-Br | 19,447 | [M-H] ⁺ 2 | 251,0 | 251,0 |
| 6g | 3-Cl | 18,730 | M-H | 205,0 | 205,0 |
| 6h | 4-F | 16,521 | M | 190,1 | 190,1 |
| 6i | 4-OCH ₃ | 19,605 | M | 202,1 | 202,1 |
| 6j | 4-Br | 20,006 | M-H | 250,0 | 250,0 |
| 6k | 4-Cl | 18,823 | M-H | 205,1 | 205,0 |

As estruturas dos intermediários-chave **6(a-k)** foram confirmadas pelas análises de RMN de ¹H e de ¹³C. Os resultados obtidos na RMN de ¹H (Apêndice D, espectros 33 a 44) para **6(a-k)** são apresentados na tabela 8.

Para todos os derivados analisados, o sinal simpleto (s) em δ 9,88 a 9,93 foi atribuído ao átomo de hidrogênio do aldeído, enquanto os sinais também simpletos em δ na faixa de 8,22 a 8,33 e de 8,92 a 9,37 são relativos aos átomos H₃ e H₅ do anel pirazólico, respectivamente.

Tabela 8. Dados de RMN de ¹H (300 ou 400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz) obtidos para os derivados **6(a-k)**.



R = **a:** H; **b:** 2,4-diCl; **c:** 3,5-diCl; **d:** 3,4-diCl; **e:** 3-F; **f:** 3-Br; **g:** 3-Cl; **h:** 4-F; **i:** 4-OCH₃; **j:** 4-Br; **k:** 4-Cl

| | H_a | H₃ | H₅ | H₂' | H₃' | H₄' | H₅' | H₆' |
|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 6a | 9,93 (s) | 8,29 (s) | 9,23 (s) | 7,92 (d, 7,8) | 7,57 (t, 7,8) | 7,43 (t, 7,8) | 7,57 (t, 7,8) | 7,92 (d, 7,8) |
| 6b | 9,93 (s) | 8,29 (s) | 8,92 (s) | - | 7,95 (d, 2,2) | - | 7,65 (dd, 8,6; 2,2) | 7,71 (d, 8,6) |
| 6c | 9,92 (s) | 8,33 (s) | 9,37 (s) | 8,05 (d, 1,8) | - | 7,67 (t, 1,8) | - | 8,05 (d, 1,8) |
| 6d | 9,92 (s) | 8,32 (s) | 9,34 (s) | 8,25 (d, 2,6) | - | - | 7,83 (d, 8,8) | 7,95 (dd, 8,8; 2,6) |
| 6e | 9,93 (s) | 8,31 (s) | 9,31 (s) | 7,80-7,85 (m) | - | 7,26-7,29 (m) | 7,58-7,64 (m) | 7,80-7,85 (m) |
| 6f | 9,92 (s) | 8,31 (s) | 9,33 (s) | 8,17 (t, 2,1) | - | 7,62 (ddd, 8,1; 2,1; 0,8) | 7,51 (t, 8,1) | 7,96 (ddd, 8,1; 2,1; 0,8) |
| 6g | 9,92 (s) | 8,31 (s) | 9,31 (s) | 8,04 (t, 2,0) | - | 7,47-7,50 (m) | 7,59 (t, 8,1) | 7,91-7,93 (m) |

| | H_a | H₃ | H₅ | H₂' | H₃' | H₄' | H₅' | H₆' |
|------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 6h | 9,92 (s) | 8,23 (s) | 9,21 (s) | 7,96 (dd, 8,8; 4,7) | 7,41 (t, 8,8) | - | 7,41 (t, 8,8) | 7,96 (dd, 8,8; 4,7)) |
| 6i* | 9,88 (s) | 8,22 (s) | 9,07 (s) | 7,80 (d, 9,1) | 7,09 (d, 9,1) | - | 7,09 (d, 9,1) | 7,80 (d, 9,1) |
| 6j | 9,92 (s) | 8,30 (s) | 9,27 (s) | 7,90 (d, 8,9) | 7,76 (d, 8,9) | - | 7,76 (d, 8,9) | 7,90 (d, 8,9) |
| 6k | 9,89 (s) | 8,27 (s) | 9,24 (s) | 7,93 (d, 8,8) | 7,60 (d, 8,8) | - | 7,60 (d, 8,8) | 7,93 (d, 8,8) |

*também identificado sinal simpleto em δ 3,80, referente ao grupo OCH_3

Em relação aos átomos de hidrogênio do anel benzênico de todos os compostos, os sinais foram observados na região típica de sistemas aromáticos. Para o derivado não substituído **6a**, foram observados três sinais, sendo dois tripletos (t) em δ 7,43 e 7,57 referentes aos átomos de hidrogênio H_4' e H_3'/H_5 , respectivamente, e um dupletos (d) em δ 7,92 ppm relativo aos átomos H_2'/H_6' , todos com $^3J = 7,8$ Hz.

Para **6b** (R= 2,4-diCl) foram identificados dois sinais dupletos em δ 7,71 ($^3J = 8,6$ Hz) e 7,95 ($^4J = 2,2$ Hz) relacionados aos átomos H_6' e H_3' , respectivamente, e o dupletos de dupletos (dd) em δ 7,65 ($^3J = 8,6$; $^4J = 2,2$ Hz) foi atribuído ao átomo de hidrogênio H_5' .

No espectro de **6c** (R= 3,5-diCl) o sinal triplete em δ 7,67 foi associado ao átomo H_4' , enquanto para os átomos H_2'/H_6' foi atribuído o sinal dupletos em δ 8,05, ambos os sinais com $^4J = 1,8$ Hz. O espectro de **6d** (R= 3,4-diCl) apresentou três sinais referentes aos átomos de hidrogênio benzênico, sendo dois dupletos em δ 7,83 ($^3J = 8,8$ Hz) e 8,25 ($^4J = 2,6$ Hz) que correspondem a H_5' e H_2' , respectivamente, e um dupletos de dupletos em δ 7,95 ($^3J = 8,8$ e $^4J = 2,6$ Hz) relativo a H_6' .

No espectro do derivado *meta* substituído **6e** (R= 3-F) foram identificados três sinais multipletos (m) relativos aos átomos de hidrogênio benzênicos: δ 7,80-7,85 (H_2' e H_6'), 7,58-7,64 (H_5') e 7,26-7,29 (H_4'). Para os demais derivados *meta* substituídos foram observados quatro sinais: dois sinais triplete associados aos átomos H_2' e H_5' em δ 8,17 ($^4J = 2,1$ Hz) e 7,51 ($^3J = 8,1$ Hz) e dois sinais dupletos de dupletos de dupletos (ddd) relativos em δ 7,62 e 7,96 ($^3J = 8,1$; $^4J = 2,1$ e $^5J = 0,8$ Hz) para **6f** (R= 3-Br) e para **6g** (R= 3-Cl) os dois sinais tripletos em δ 8,04 ($^4J = 2,0$ Hz) e 7,59 ($^3J = 8,1$ Hz) foram atribuídos aos átomos H_2' e H_5' enquanto os dois sinais multipletos entre δ 7,47-7,50 e δ 7,91-7,93 aos átomos H_4' e H_6' .

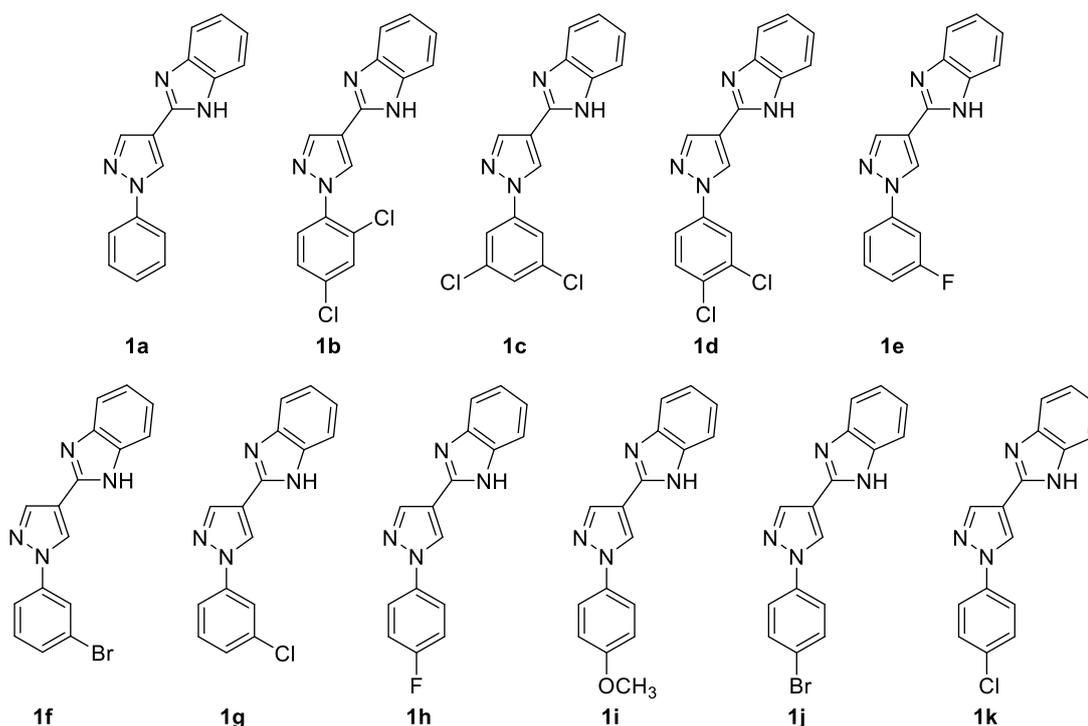
Quanto aos derivados *para* substituídos **6h** (R= 4-F), **6i** (R= OCH_3), **6j** (R= 4-Br) e **6k** (R= 4-Cl), foram identificados dois sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico. Para **6h**, devido ao acoplamento dos átomos de hidrogênio com o átomo de flúor,

os sinais presentes no espectro são: um tripleto em δ 7,41 atribuído aos átomos H_3'/H_5' , com ${}^3J = 8,8$ Hz e um duplete de dupletos em δ 7,96, com ${}^3J = 8,8$ e ${}^4J = 4,7$ Hz, associado aos átomos H_2'/H_6' . Para os demais derivados (**6i**, **6j** e **6k**), os sinais referentes aos átomos H_2'/H_6' e H_3'/H_5' , respectivamente, são dupletos em δ 7,80 e 7,09 (${}^3J = 9,1$ Hz) para **6i**, que ainda apresentou um sinal simpleto em δ 3,80 associado aos átomos de hidrogênio do grupo metoxi (OCH_3); δ 7,90 e 7,76 (${}^3J = 8,9$ Hz) para **6j**; e δ 7,93 e 7,60 (${}^3J = 8,8$ Hz) para **6k**.

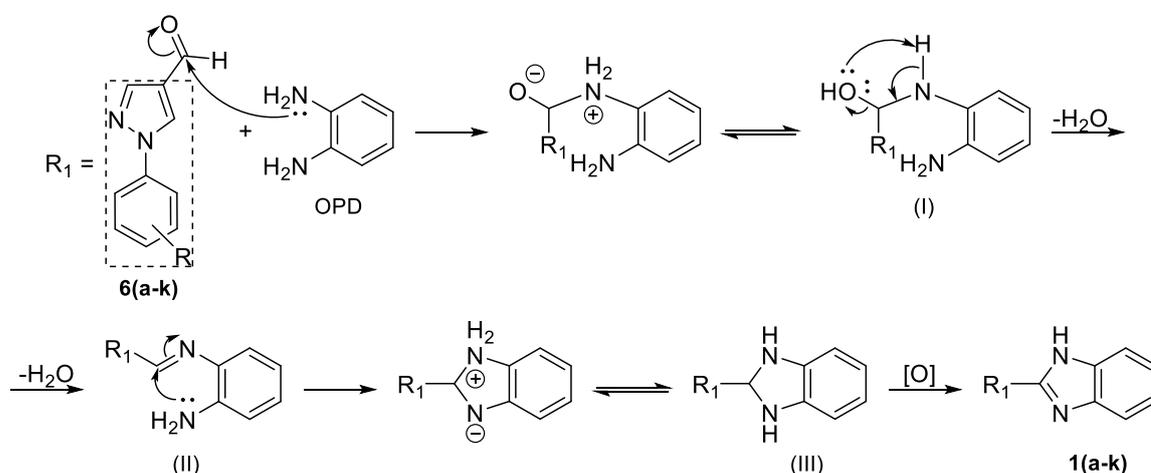
Nos espectros de RMN de ${}^{13}C$ (Apêndice D, espectros 44 a 55) dos derivados **6(a-k)** foi possível identificar o sinal referente ao átomo de carbono carbonílico de 184,8 a 185,5 ppm e todos os sinais relativos aos átomos de carbono dos núcleos pirazol e benzeno na região de carbonos aromáticos: 107,1 a 163,0 ppm. No espectro dos derivados fluorados **6e** e **6h** foi possível verificar os dupletos referentes aos acoplamentos entre o átomo de flúor e os átomos de carbono do anel benzênico, sendo δ 163,0 (${}^1J = 244,3$ Hz), δ 140,6 (${}^3J = 10,5$ Hz), δ 132,1 (${}^3J = 9,3$ Hz), δ 114,7 (${}^2J = 21,1$ Hz), δ 115,6 (${}^4J = 3,0$ Hz) e δ 107,1 (${}^2J = 26,8$ Hz) para **6e** e δ 160,9 (${}^1J = 244,6$ Hz), δ 135,3 (${}^4J = 2,6$ Hz), δ 121,4 (${}^3J = 8,7$ Hz) e δ 116,4 (${}^2J = 23,1$ Hz) para **6h**. Ao átomo de carbono do grupo metoxi (OCH_3) do derivado **6i** foi atribuído o sinal em δ 55,6.

5.1.2.3 Síntese dos derivados 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazóis **1(a-k)**

Os produtos finais 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazóis **1(a-k)** (Figura 39) foram obtidos seguindo a metodologia descrita no item 6.1.2.3, a partir da reação dos intermediários **6(a-k)** com OPD em etanol como solvente. Todos os produtos, exceto **1i** e **1k**, foram purificados por cromatografia em coluna. O produto **1a** sintetizado utilizando esta metodologia não foi purificado, visto que já havia sido obtido a partir da metodologia discutida no item 5.1.1.

Figura 39. Representações das estruturas dos derivados **1(a-k)** sintetizados.

O mecanismo proposto para a formação de **1(a-k)** é apresentado no esquema 19 e se inicia com a adição nucleofílica do átomo de nitrogênio de uma das aminas da OPD ao átomo de carbono carbonílico de **6(a-k)**. Uma transferência de próton permite a formação do aminoálcool (I) que, após desidratação, gera a base de Schiff (II). A ciclização ocorre quando o átomo de carbono imínico de (II) sofre uma adição nucleofílica do átomo de nitrogênio do outro grupo amino. A transferência de próton intramolecular leva a formação do produto não aromático (III) que sofre oxidação gerando **1(a-k)** (Dezfoolnezhad; Ghodrati; Badri, 2016; Mohanty et al., 2018; Naeimi; Alishahi, 2012).

Esquema 19. Mecanismo proposto para a obtenção de **1(a-k)** a partir de **6(a-k)**.

R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl

Antes da purificação por cromatografia em coluna, os produtos obtidos foram caracterizados por FT-IR e as análises indicavam sucesso na sua obtenção, visto que os espectros apresentaram banda serrilhada na região de 3508 a 2535 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H dos produtos propostos, conforme já discutido para derivado **1a** no item 5.1.1, bem como bandas de 1634 a 1420 cm^{-1} relativas aos estiramentos das ligações C=C e C=N.

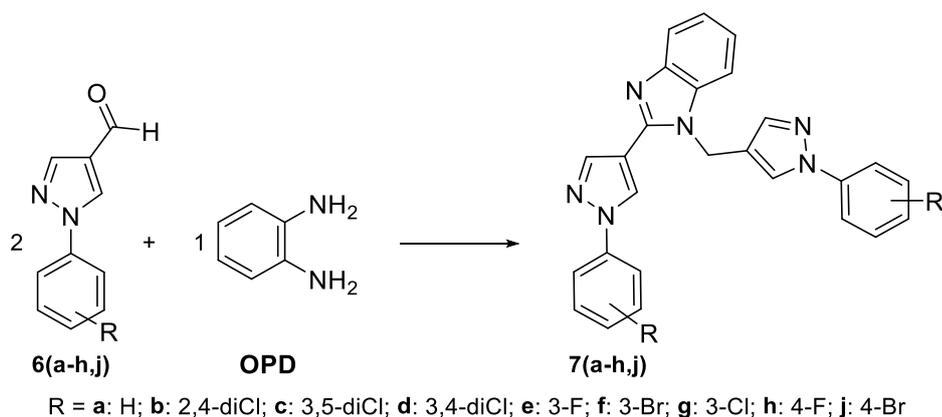
Após isolar os produtos, foram realizadas análises de CCD que mostraram duas manchas com Rfs muito próximos para **1(a,c,d-h)**. Como tentativa de purificação destes compostos, realizou-se a recristalização em etanol/água, sem êxito. Os produtos **1(a-e,g-k)** foram analisados por HRMS (Apêndice E, espectros 56 a 65) e foi possível identificar, em todos os casos, um pico com razão m/z referente ao íon molecular protonado $[M+H]^+$ (Tabela 9) com as devidas razões isotópicas observadas para os derivados clorados, diclorados e bromado e erro na faixa de 0,00 a 5,08 ppm.

Entretanto, com exceção dos espectros de **1d** e **1k** (Apêndice E, espectros 58 e 64), foi observado um pico intenso com razão m/z que sugeria a formação de um subproduto, o que corrobora com a observação feita na CCD da maioria dos compostos. As diferenças de unidades entre o pico $[M+H]^+$ e o pico do subproduto nos respectivos espectros, como pode ser consultado na tabela 9, sugerem que os subprodutos 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1-((1-aryl-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-benzoimidazóis **7(a-h,j)** tenham sido formados da reação 2:1 entre os arilpirazolaldeídos correspondentes e OPD (Esquema 20).

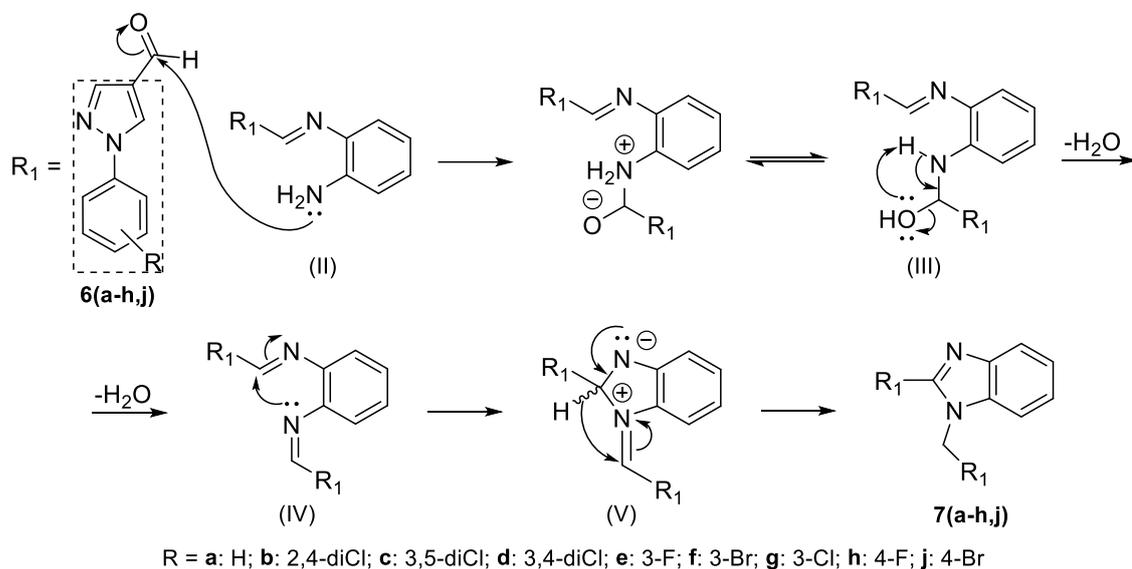
Tabela 9. Dados de HRMS (ESI) obtidos para os derivados **1(a-e, g-k)** e para os subprodutos **7(a-e, g-k)**.

| | m/z $[M+H]^+$ | | | m/z $[M+H]^+$ | | | |
|-----------|-----------------|----------|------------|-----------------|----------|------------|------|
| | experimental | teórico | Erro (ppm) | experimental | teórico | Erro (ppm) | |
| 1a | 261,1138 | 261,1135 | 1,15 | 7a | 417,1828 | 417,1823 | 1,20 |
| 1b | 329,0358 | 329,0356 | 0,61 | 7b | 555,0234 | 555,0234 | 0,00 |
| 1c | 329,0364 | 329,0356 | 2,43 | 7c | 555,0247 | 555,0234 | 2,34 |
| 1d | 329,0354 | 329,0356 | 0,61 | 7d | - | 555,0234 | - |
| 1e | 279,1039 | 279,1041 | 0,72 | 7e | 453,1625 | 453,1634 | 1,99 |
| 1g | 295,0760 | 295,0745 | 5,08 | 7g | 485,1062 | 485,1043 | 3,92 |
| 1h | 279,1045 | 279,1041 | 1,43 | 7h | 453,1640 | 453,1634 | 1,32 |
| 1i | 291,1242 | 291,1241 | 0,34 | 7i | 477,2032 | 477,2034 | 0,42 |
| 1j | 339,0240 | 339,0240 | 0,00 | 7j | 575,0007 | 575,0012 | 0,87 |
| 1k | 295,0740 | 295,0745 | 1,69 | 7k | - | 453,1634 | - |

R= **a:** H; **b:** 2,4-diCl **c:** 3,5-diCl; **d:** 3,4-diCl; **e:** 3-F; **g:** 3-Cl; **h:** 4-F; **i:** 4-OCH₃; **j:** 4-Br; **k:** 4-Cl.

Esquema 20. Reação de formação dos subprodutos **7(a-h,j)**.

A formação dos subprodutos **7(a-h,j)** pode ser justificado pelo mecanismo apresentado no esquema 21. Nesta proposta, a base de Schiff (II), cuja formação foi discutida no esquema 19, reage com uma nova molécula de **6(a-h,j)**, via adição nucleofílica. A transferência de próton intramolecular gera o intermediário aminoálcool (III), que sofre desidratação, formando a bis-imina (IV). A adição nucleofílica do átomo de nitrogênio de uma das iminas ao carbono imínico da outra promove a ciclização, formando o intermediário (V) que, após transferência de hidreto, gera **7(a-h,j)** (Arya et al., 2024; Chebolu et al., 2012).

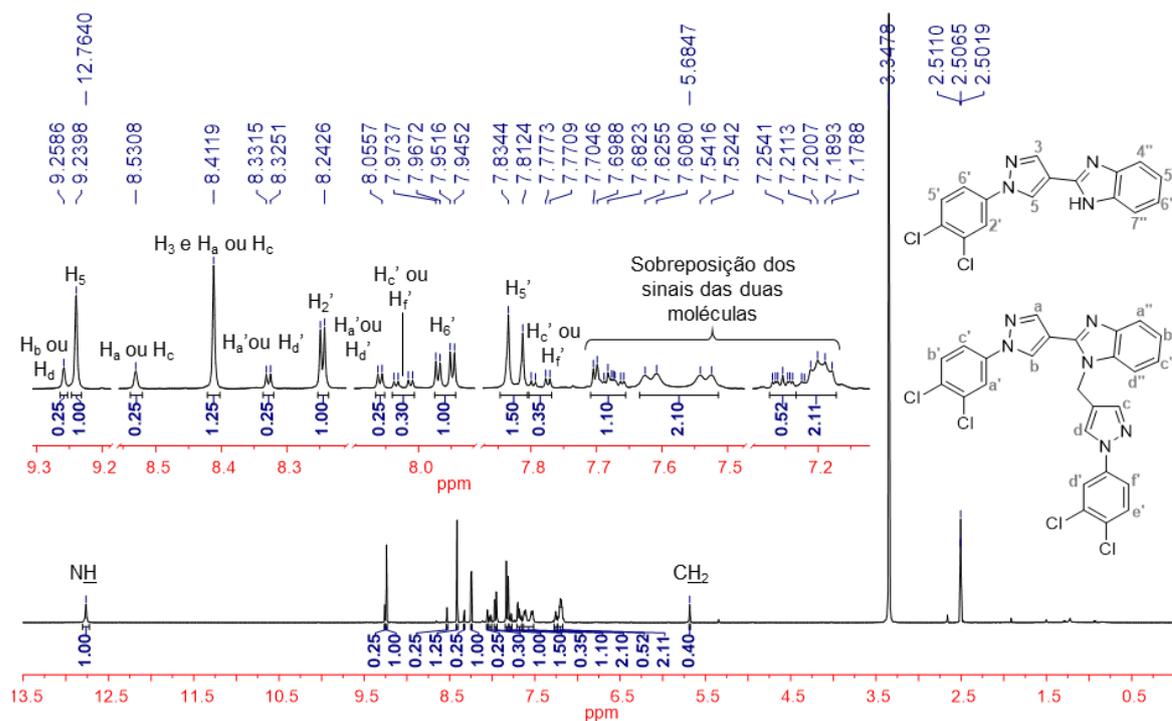
Esquema 21. Mecanismo proposto para a obtenção de **7(a-h,j)**.

A confirmação de que se tratava de uma mistura se deu a partir das análises de RMN de ^1H . É importante ressaltar que, embora a CCD de **1b** indicasse apenas um produto, as análises de HRMS e de RMN de ^1H mostraram a existência de uma mistura. No caso do derivado **1i**, o espectro de HRMS indicava a possibilidade de mistura, devido ao limite de detecção da técnica, entretanto, no espectro de RMN de ^1H (Apêndice H, espectro 92) não foram observados sinais

que indicavam a presença do subproduto, o que corroborou com a observação feita na análise por CCD. Já para **1d**, apesar do espectro de HRMS (Apêndice E, espectro 59) sugerir pureza, a análise de RMN de ^1H (Figura 40) confirmou que se tratava de uma mistura, o que já havia sido observado na CCD.

Analisando o espectro de RMN de ^1H da mistura obtida na síntese de **1d**, é possível identificar um sinal simpleto em δ 12,76 associado ao átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH) de **1d**, ao passo que o sinal em δ 5,68 pode ser atribuído aos átomos de hidrogênio metilênicos (CH_2) do subproduto **7d**. É possível inferir ainda que a proporção de **1d** na mistura é maior do que a de subproduto **7d** e que há uma duplicação dos sinais da porção arilpirazol no subproduto **7d**, sugerindo que a estrutura proposta está correta. A elucidação estrutural completa do subproduto será discutida no item 5.1.2.4.

Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **1d**.



A fim de investigar se variações na proporção dos reagentes da reação favoreceriam a formação de um produto em detrimento do outro, foram avaliadas duas novas proporções partindo do derivado **6d**. Na primeira reação, o aumento de OPD de 1 para 2,5 EM mostrou um perfil similar ao observado quando utilizado a proporção 1:1, com a CCD sugerindo o consumo da matéria-prima **6d** e a formação da mistura, com duas manchas com, Rf muito próximos.

Já na reação onde houve o aumento de **6d** de 1 para 2,5 EM, não foi observado o consumo completo da matéria-prima **6d**, o que já era esperado, visto que esta estava em excesso,

todavia, além da formação da mistura com duas manchas de R_f muito próximos, também foi observado que conforme o tempo de reação aumentava, aumentava também o número de subprodutos formados, sendo esta metodologia considerada insatisfatória. Como mudanças nas proporções dos reagentes não mostraram vantagens em relação a proporção já utilizada para síntese, decidiu-se que o melhor caminho para a obtenção dos derivados preteridos puros era realizando a purificação por cromatografia em coluna.

Todos os produtos **1(b-k)** são sólidos com coloração predominantemente bege claro ou amarelo claro. Os derivados **1(b-h,j)**, submetidos a purificação por cromatografia em coluna, foram obtidos com rendimentos que variaram de 10 a 38%, enquanto os produtos **1i** e **1k**, obtidos por precipitação direta, apresentaram rendimento de 87 e 71%, respectivamente, como pode ser consultado na tabela 10. O baixo rendimento obtido para os produtos purificados por cromatografia pode ser justificado pela dificuldade de separação das duas substâncias, devido a polaridade próxima. Mesmo utilizando um eluente pouco polar (heptano:acetato de etila 8:2), boa parte das frações recolhidas ainda consistiam na mistura inicial. Foi determinada a faixa de fusão para **1(b-k)**, com variação de 2 a 5 °C.

Tabela 10. Rendimentos, aspecto e faixas de fusão obtidos para os derivados **1(b-k)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração | Faixas de fusão (°C) |
|------------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------------|
| 1b 2,4-diCl | 10 | sólido | bege claro | 240-242 |
| 1c 3,5-diCl | 38 | sólido | amarelo claro | 300-303 |
| 1d 3,4-diCl | 37 | sólido | bege claro | 305-307 |
| 1e 3-F | 18 | sólido | bege claro | 249-251 |
| 1f 3-Br | 28 | sólido | bege | 246-247 |
| 1g 3-Cl | 15 | sólido | amarelo claro | 253-255 |
| 1h 4-F | ND | sólido | amarelo | ND |
| 1i 4-OCH ₃ | 87 | sólido | marrom claro | 273-277 |
| 1j 4-Br | 29 | sólido | laranja claro | 320-323 |
| 1k 4-Cl | 71 | sólido | bege claro | 310-312 |

ND = não determinado, devido à baixa pureza do produto.

Na tabela 11 estão relacionadas as principais bandas observadas nos espectros de FT-IR dos derivados **1(b-k)** (Apêndice F, espectros 66 a 75): uma banda serrilhada na região entre 3428 e 2526 cm⁻¹ associada ao estiramento da ligação N-H da porção benzoimidazol e de 1652 a 1421 cm⁻¹ as bandas relativas aos estiramentos das ligações C=C e C=N.

Tabela 11. Principais absorções na região do Infravermelho para **1(b-k)**.

| | Movimento vibracional | ν N-H | ν C=C/C=N |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 1b | 2,4-diCl | 3120-2533 | 1631-1440 |
| 1c | 3,5-diCl | 3332-2875 | 1629-1421 |
| 1d | 3,4-diCl | 3108-2528 | 1652-1426 |
| 1e | 3-F | 3064-2536 | 1632-1432 |
| 1f | 3-Br | 3051-2527 | 1628-1429 |
| 1g | 3-Cl | 3160-2529 | 1629-1432 |
| 1h | 4-F | 3428-2530 | 1631-1428 |
| 1i | 4-OCH ₃ | 3477-2768 | 1631-1423 |
| 1j | 4-Br | 3059-2526 | 1634-1421 |
| 1k | 4-Cl | 3413-2673 | 1634-1427 |

Na caracterização dos compostos por HRMS (Apêndice G, espectros 76 a 85) foi identificado, para todos os derivados **1(b-k)**, o pico com razão m/z referente ao íon molecular protonado ($[M+H]^+$), com erro na faixa de 0,61 a 3,65 ppm. Foi possível observar ainda a relação da abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo, com pico $[M+2]$, em relação ao pico base, com 2/3 de intensidade para os compostos diclorados **1(b-d)**, 1/3 de intensidade para os monoclorados **1h** e **1k** e cerca de 97% de intensidade para os monobromados **1f** e **1j**.

Tabela 12. Dados obtidos nas análises de HRMS para **1(b-k)**.

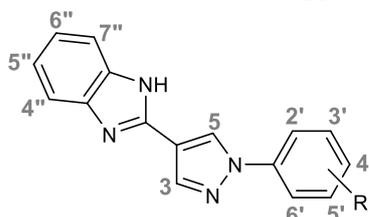
| Derivado | m/z $[M+H]^+$ | | Erro (ppm) |
|------------------------------|--|----------------|-------------------|
| | experimental | teórico | |
| 1b 2,4-diCl | 329,0368 | 329,0356 | 3,65 |
| 1c 3,5-diCl | 329,0358 | 329,0356 | 0,61 |
| 1d 3,4-diCl | 329,0350 | 329,0356 | 1,82 |
| 1e 3-F | 279,1051 | 279,1041 | 3,58 |
| 1f 3-Br | 339,0243 | 339,0240 | 0,88 |
| 1g 3-Cl | 295,0754 | 295,0745 | 3,05 |
| 1h 4-F | 279,1031 | 279,1041 | 3,58 |
| 1i 4-OCH ₃ | 291,1251 | 291,1241 | 3,43 |
| 1j 4-Br | 339,0250 | 339,0240 | 2,95 |
| 1k 4-Cl | 295,0740 | 295,0745 | 1,69 |

A confirmação das estruturas dos produtos **1(b-k)** sintetizados foi feita a partir dos espectros obtidos na RMN de ¹H e de ¹³C. É importante destacar que, mesmo após a

purificação, nos espectros de HRMS dos derivados **1(b,c,e,h,j)**, devido ao limite de detecção da técnica, foram observados os picos referentes ao subproduto **7(b,c,e,h,j)**. Contudo, nas análises de RMN, não foram detectados sinais referentes a mistura, e, portanto, os produtos foram considerados puros.

Os dados da RMN de ^1H (Apêndice H, espectros 86 a 95) estão organizados na tabela 13. Para todos os compostos foi observado um sinal simpleto alargado entre 12,70 e 12,79 ppm referente ao átomo de hidrogênio do grupo N-H. Aos átomos do anel pirazólico H_3 e H_5 foram atribuídos os sinais simpletos em δ 8,32-8,42 e 8,78-9,30, respectivamente.

Tabela 13. Dados de RMN de ^1H (400 ou 500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) obtidos para os derivados **1(b-k)**.



R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl

| | NH | H ₃ | H ₅ | H ₂ ' | H ₃ ' | H ₄ ' | H ₅ ' | H ₆ ' | H ₄ '', H ₅ '', H ₆ '', H ₇ '' |
|-----------------------|--------------|----------------|----------------|---------------------------|------------------|-------------------|------------------------|------------------------|--|
| 1b | 12,76 (s) | 8,39 (s) | 8,78 (s) | - | 7,95 (d, 2,2) | - | 7,66 (dd, 8,6; 2,2) | 7,75 (d, 8,6) | 7,18 (dd, 5,9; 3,1) e 7,53-7,57 (m) |
| 1c | 12,76 (s) | 8,42 (s) | 9,30 (s) | 8,05 (d, 1,5) | - | 7,62 (s) | - | 8,05 (d, 1,5) | 7,20 (dd, 5,6; 3,2) e 7,57-7,59 (m) |
| 1d | 12,76 (s) | 8,41 (s) | 9,24 (s) | 8,25 (d, 2,6) | - | - | 7,83 (d, 8,8) | 7,96 (dd, 8,8; 2,6) | 7,18-7,23 (m); 7,52-7,54 (m) e 7,60-7,62 (m) |
| 1e | 12,79 (s) | 8,40 (s) | 9,20 (s) | 7,23- 7,25 (m) | - | 7,80- 7,84 (m) | 7,57-7,62 (m) | 7,80-7,84 (m) | 7,20 (dd, 6,0; 3,1) e 7,57-7,62 (m) |
| 1f | 12,76 (s) | 8,41 (s) | 9,21 (s) | 8,17 (s) | - | 7,57- 7,59 (m) | 7,52 (t, 8,0) | 7,97 (d, 8,0) | 7,20 (dd, 6,0; 3,1) e 7,57-7,59 (m) |
| 1g | 12,76 (s) | 8,40 (s) | 9,21 (s) | 8,04 (s) | - | 7,44- 7,46 (m) | 7,58-7,61 (m) | 7,93 (dd, 8,1; 1,1) | 7,20 (dd, 6,0; 3,1) e 7,58-7-61 (m) |
| 1h¹ | 12,73 (s) | 8,36 (s) | 9,10 (s) | 7,96 (dd, 9,0; 4,7) | 7,41 (t, 9,0) | - | 7,41 (t, 9,0) | 7,96 (dd, 9,0; 4,7) | 7,17-7,20 (m); 7,52 (d, 7,4) e 7,61 (d, 7,4) |
| 1i² | 12,70 (s) | 8,32 (s) | 8,99 (s) | 7,83 (d, 9,0) | 7,11 (d, 9,0) | - | 7,11 (d, 9,0) | 7,83 (d, 9,0) | 7,17-7,20 (m); 7,52 (d, 8,2) e 7,60 (d, 8,2) |
| 1j | 12,77 (s) | 8,39 (s) | 9,13 (s) | 7,90 (d, 8,9) | 7,76 (d, 8,9) | - | 7,76 (d, 8,9) | 7,90 (d, 8,9) | 7,18-7,21 (m); 7,53 (d, 7,0) e 7,61 (d, 7,0) |

| | NH | H₃ | H₅ | H₂' | H₃' | H₄' | H₅' | H₆' | H₄'', H₅'', H₆'', H₇'' |
|-----------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 1k | 12,77 (s) | 8,39 (s) | 9,13 (s) | 7,96 (d, 8,9) | 7,61- 7,64 (m) | - | 7,61-7,64 (m) | 7,96 (d, 8,9) | 7,18-7,21 (m); 7,53 (d, 6,6) e 7,61-7,64 (m) |

¹ foram identificados vários sinais referentes a contaminação

² também foi identificado um sinal simpleto em δ 3,82, referente ao grupo OCH₃

Para os átomos de hidrogênio do anel benzênico do derivado **1b** (R= 2,4-diCl) foram identificados três sinais: dois dupletos em δ 7,95 ($^4J = 2,2$ Hz) e 7,75 ($^3J = 8,6$ Hz) relacionados a H₃' e H₆', respectivamente, e um dupleto de dupletos em δ 7,66, com $^3J = 8,6$ e $^4J = 2,2$ Hz, associado a H₅'. Os sinais multipletos entre 7,53-7,57 ppm e o dupleto de dupletos em δ 7,18 ($^3J = 5,9$; $^4J = 3,1$ Hz) são relativos aos átomos de hidrogênio H₄'', H₅'', H₆'' e H₇'' do núcleo benzoimidazol.

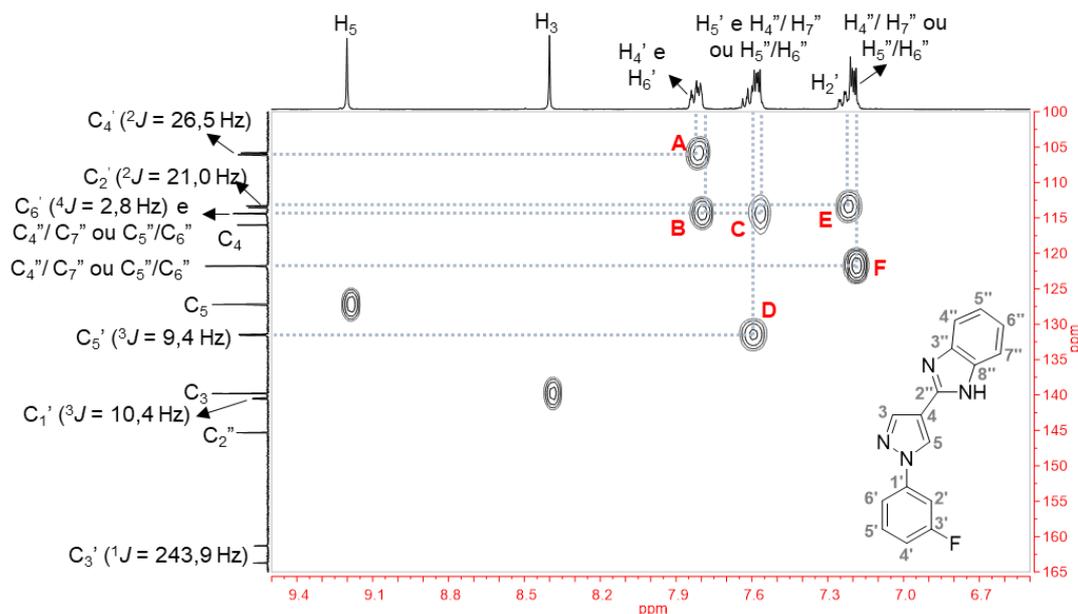
No espectro de **1c** (R= 3,5-diCl) foram observados um sinal dupleto em δ 8,05 e $^4J = 1,5$ Hz e um simpleto em δ 7,62, referentes aos átomos do anel benzênico H₂'/H₆' e H₄', respectivamente. Já para os átomos H₄'', H₅'', H₆'' e H₇'' do benzoimidazol foram atribuídos ao sinal dupleto de dupletos em δ 7,20, com $^3J = 5,6$ e $^4J = 3,2$ Hz e ao multipleto em δ 7,53-7,57.

Os sinais dupletos em δ 8,25 ($^4J = 2,6$ Hz) e 7,83 ($^3J = 8,8$ Hz) no espectro de **1d** (R= 3,4-diCl) foram relacionados aos átomos do anel benzênico de H₂' e H₅', respectivamente, enquanto o dupleto de dupletos em δ 7,96, com $^3J = 8,8$ e $^4J = 2,6$ Hz, foi associado a H₆'. Aos átomos do benzoimidazol H₄'', H₅'', H₆'' e H₇'' foram atribuídos os três sinais multipletos em δ 7,18-7,23, 7,52-7,54 e 7,60-7,62.

Na análise do derivado *meta* substituído **1e** (R= 3-F), a atribuição dos sinais dos átomos de hidrogênio do anel benzênico, H₂', H₄', H₅' e H₆', e do benzoimidazol, H₄'', H₅'', H₆'' e H₇'', foi feita utilizando os espectros de correlação bidimensionais HSQC e HMBC. O espectro de HSQC (Figura 41) mostra que o multipleto em δ 7,80-7,84 está correlacionado em **A** com o sinal dupleto em δ 105,9 com $^2J = 26,5$ Hz, podendo corresponder aos hidrogênios H₂' ou H₄', e em **B** com o dupleto em δ 114,4 e $^4J = 2,8$ Hz, relacionado a H₆'.

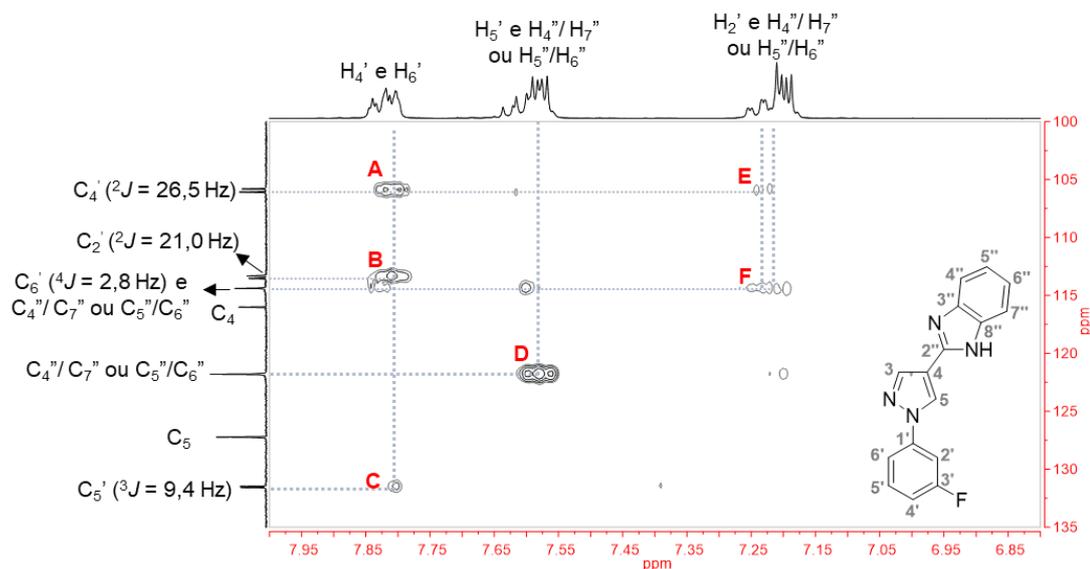
Para o multipleto em δ 7,57-7,62, foi observada a correlação em **C** com o dupleto em δ 114,4 e $^4J = 2,8$ Hz, indicando uma sobreposição com o sinal que pode ser atribuído aos átomos H₄'', H₅'', H₆'' ou H₇'' e em **D** com o dupleto em δ 131,5 e $^3J = 9,4$ Hz, associado a H₅'. O multipleto em δ 7,23-7,25 apresentou correlação em **E** com o sinal dupleto em δ 113,4 e $^3J = 21,1$ Hz, podendo ser associado aos hidrogênios H₂' ou H₄', e o dupleto de dupletos em δ 7,20 ($^3J = 6,0$; $^4J = 3,1$ Hz) correlaciona-se em **F** com o sinal em δ 121,8, relativo aos átomos H₄'', H₅'', H₆'' ou H₇''.

Figura 41. Mapa de correlação HSQC de **1e**.



No espectro de HMBC (Figura 42) é possível observar que o multipeto em δ 7,80-7,84 está correlacionado com os sinais dupeto em δ 105,9 ($^2J = 26,5$ Hz) em **A**, δ 113,4 ($^3J = 21,1$ Hz) em **B** e em δ 131,5 ($^3J = 9,4$ Hz) em **C**, portanto, podem ser associados a este sinal os átomos H_4' e H_6' . Para o multipeto em δ 7,57-7,62, a correlação em **D** com o sinal em δ 121,8, relativo aos átomos H_4'' , H_5'' , H_6'' ou H_7'' , confirmando a atribuição feita com o HSQC. O multipeto em δ 7,19-7,24 apresentou correlação em **E** com o sinal dupeto em δ 105,9 ($^2J = 26,5$ Hz) e em **F** com o dupeto em δ 114,4 ($^4J = 2,8$ Hz), então a este sinal podem ser relacionados os átomos H_2' e os do anel benzoimidazólico H_4'' , H_5'' , H_6'' ou H_7'' . O espectro de HMBC completo pode ser consultado no Apêndice H, espectro 106.

Figura 42. Expansão do mapa de correlação HMBC de **1e**.



Para os derivados **1f** (R= 3-Br) e **1g** (R= 3-Cl) foram identificados quatro sinais relacionados aos átomos de hidrogênio benzênico H₂', H₄', H₅' e H₆', sendo: um simpleto em δ 8,17, um multiplete em δ 7,57-7,59, um triplete em δ 7,52 ($^3J = 8,0$ Hz) e um duplete em δ 7,97 ($^3J = 8,0$ Hz), respectivamente, para **1f** e um simpleto em δ 8,04, um multiplete em δ 7,44-7,46, um multiplete em δ 7,58-7,61 e um duplete de dupletos em δ 7,93 ($^3J = 8,1$; $^4J = 1,1$ Hz), nessa ordem, para **1g**. Para os átomos benzoimidazólicos H₄''/H₇'' e H₅''/H₆'', em ambos os espectros foram observados um sinal duplete de dupletos em δ 7,20 ($^3J = 6,0$; $^4J = 3,1$ Hz) e um multiplete em δ 7,57-7,59, para **1f**, e em δ 7,58-7,61, para **1g**.

Para **1h** (R= 4-F), devido ao acoplamento dos átomos de hidrogênio do anel benzênico com o átomo de flúor, foi identificado um sinal duplete de dupletos em δ 7,96 ($^3J = 9,0$; $^4J = 4,7$ Hz) referente aos átomos equivalentes H₂' e H₆', e um triplete em δ 7,41 ($^3J = 9,0$ Hz) relativo aos átomos também equivalentes H₃' e H₅'. Também foram observados sinais de contaminação que podem ser atribuídos aos solventes utilizados no processo de purificação do composto (Fulmer et al., 2010).

Nos espectros de **1i** (R= 4-OCH₃), **1j** (R= 4-Br) e **1k** (R= 4-Cl) foram identificados dois sinais dupletos atribuídos aos átomos de hidrogênio H₂'/H₆' e H₃'/H₅': em δ 7,83 e 7,11 ($^3J = 9,0$ Hz), 7,90 e 7,76 ($^3J = 8,9$ Hz) e 7,83 e 7,63 ($^3J = 8,9$ Hz), respectivamente. No espectro de **1i** ainda foi observado um simpleto em δ 3,82, referente aos átomos de hidrogênio do grupo metoxi (OCH₃) e o sinal em δ 7,63 ($^3J = 8,9$ Hz) no espectro do derivado **1k** foi sobreposto com o sinal de um dos hidrogênios do anel benzoimidazólico.

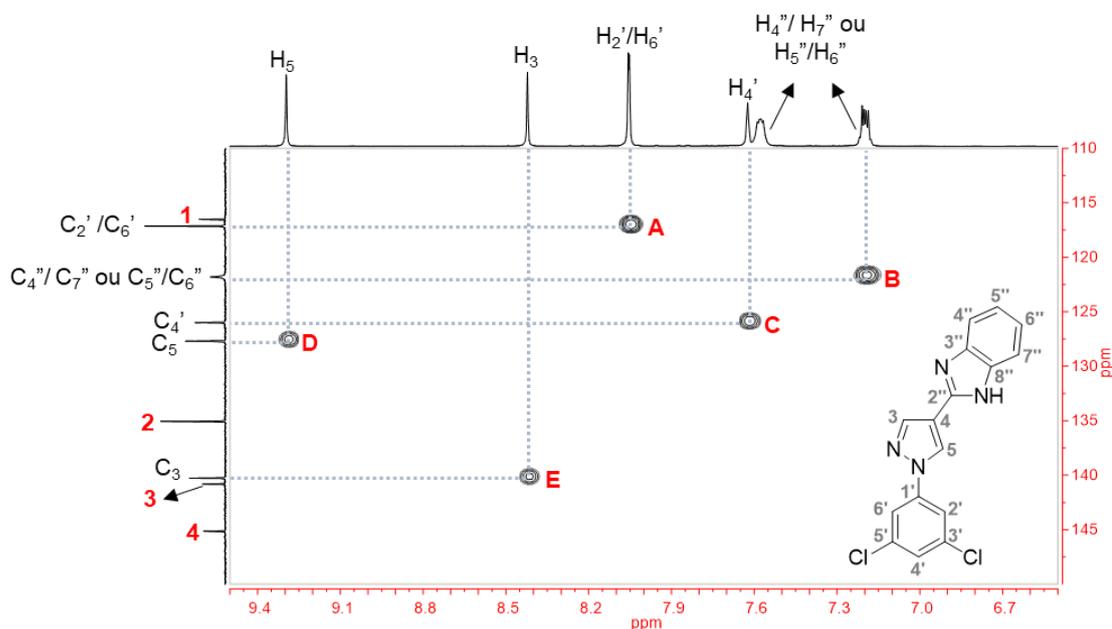
Importante destacar que para todos os derivados *para* substituídos **1(h-k)** foram observados três sinais para os átomos do benzoimidazol: um sinal multiplete na faixa de 7,17 a 7,21 ppm, dois sinais dupletos entre δ 7,52 e 7,53, com $^3J = 7,4, 8,2, 7,0$ e 6,6 Hz, respectivamente, entre δ 7,60 e 7,61, com $^3J = 7,4, 8,2, 7,0$ Hz, nessa ordem, exceto para **1k**, que teve o sinal sobreposto no multiplete em δ 7,61-7,64. Esses dados indicam uma assimetria nesse núcleo, ao contrário dos demais derivados, para os quais foram observados apenas dois sinais, devido a simetria proporcionada pelo prototropismo no núcleo benzoimidazol, conforme já apresentado no item 1.1.3.

Em relação aos espectros de RMN de ¹³C (Apêndice H, espectros 96 a 105), para os derivados **1(b,c,e-g)**, em que foi observada simetria no anel benzoimidazólico na RMN de ¹H, todos os espectros apresentam dois sinais a menos do que o esperado. Nos espectros dos produtos com assimetria no anel benzoimidazólico na RMN de ¹H **1(d,h-k)**, o número de sinais identificados foi igual ao número de átomos de carbono esperado nas moléculas. A atribuição

dos sinais de carbono foi realizada a partir dos espectros de correlação HSQC e HMBC obtidos para os compostos **1c**, **1g** e **1k**.

O espectro de HSQC (Figura 43) do derivado **1c** mostra que em **A** o sinal relativo aos átomos de hidrogênio H_2'/H_6' está correlacionado como o sinal de carbono em δ 117,1 (C_2'/C_6'); em **B**, o sinal referente aos átomos H_4''/H_7'' ou H_5''/H_6'' em δ 7,20, correlaciona com o sinal de carbono em δ 121,8 (C_4''/C_7'' ou C_5''/C_6''); a correlação em **C** é entre o sinal atribuído a H_4' e o sinal em δ 126,0 (C_4'). As correlações em **D** e **E** são relativas aos átomos do anel pirazólico, sendo a primeira entre o sinal de H_5 com o sinal em δ 127,7 (C_5) e a segunda entre o sinal de H_3 com o sinal de carbono em δ 140,3 (C_3). Não foi observada a correlação direta para os átomos de hidrogênio benzoimidazólicos relativo ao sinal em δ 7,57-7,59. Portanto, dos nove sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C de **1c**, cinco são de carbonos metínicos, um a menos que o esperado. Os demais sinais em δ (1) 116,5, (2) 135,0, (3) 140,8 e (4) 145,1 são referentes aos átomos de carbono que não estão ligados a átomo de hidrogênio, também um sinal a menos que o esperado.

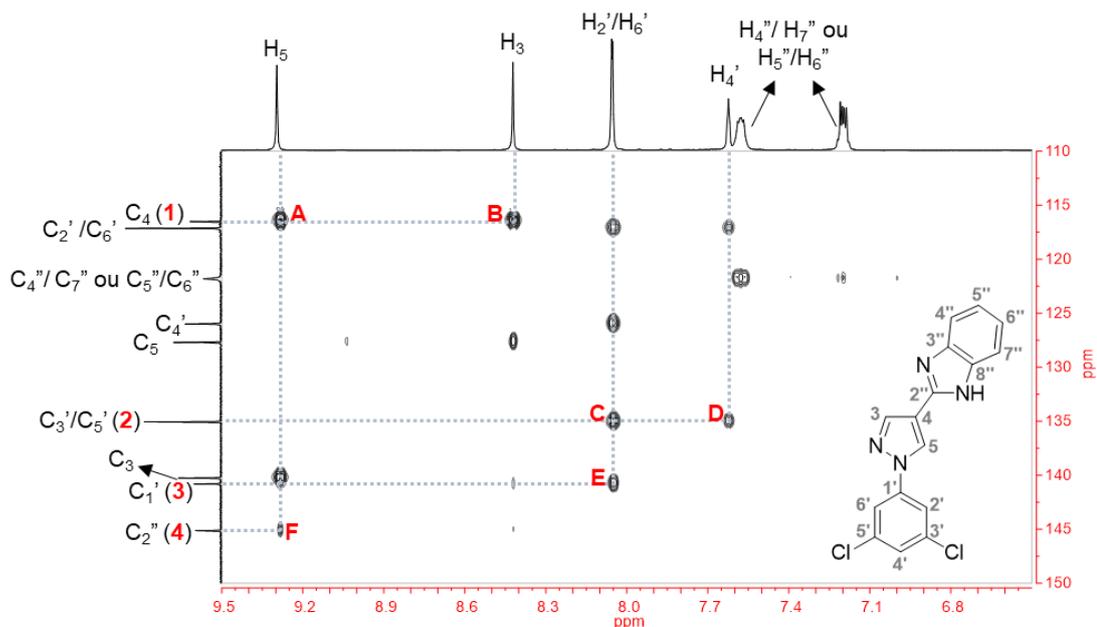
Figura 43. Mapa de correlação HSQC de **1c**.



Para atribuição dos sinais de **1c** que não apresentaram correlação no HSQC foi utilizado o espectro de HMBC (Figura 44). O sinal de carbono **1** em δ 116,5 mostrou correlação em **A** com o sinal de H_5 e em **B** com o sinal de H_3 , sendo referente ao átomo C_4 . O sinal **2** em δ 135,0 apresenta correlação em **C** com o sinal dos átomos equivalentes H_2' e H_6' e em **D** com o sinal H_4' , sendo, portanto, relativo aos átomos equivalentes C_3' e C_5' . Já o sinal **3** em δ 140,8 apresenta correlação em **E** apenas com o sinal dos átomos equivalentes H_2' e H_6' , tendo sido

atribuído ao átomo C_1' e o sinal **4** em δ 145,1 apresenta uma fraca correlação em **F** com o sinal de H_5 , por isso associado ao átomo C_2'' . O sinal relativo ao átomo de carbono não ligado a átomo de hidrogênio que não apareceu no espectro foi relacionado aos átomos da fusão dos anéis no benzoimidazol C_3'' e C_8'' .

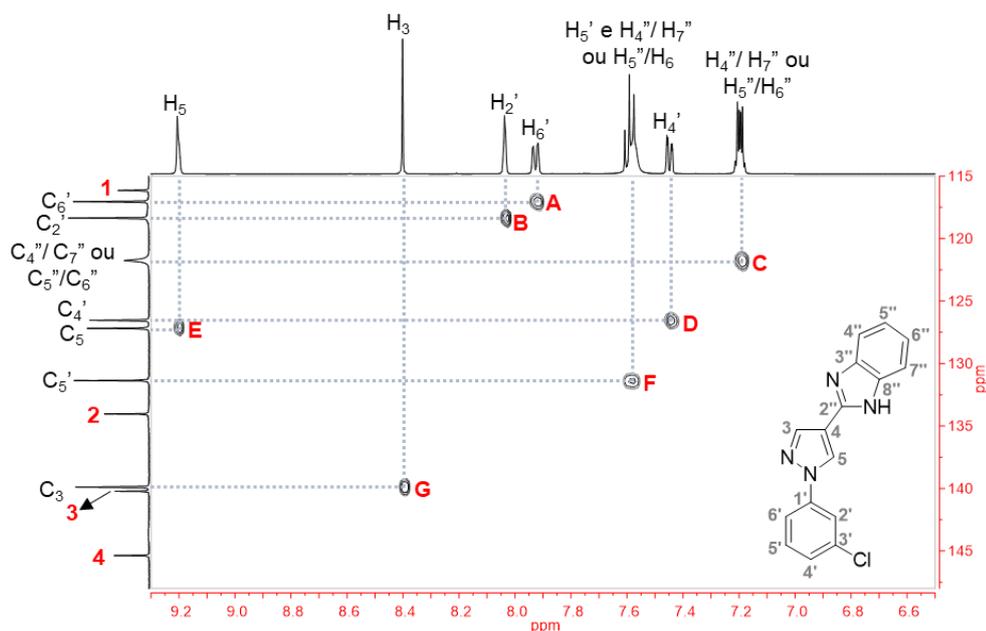
Figura 44. Mapa de correlação HMBC de **1c**.



No espectro de HSQC (Figura 45) do derivado **1g** foram observados sete sinais de correlação, uma a menos que o esperado, sendo: **A** entre o sinal referente ao átomo H_6' e o sinal de carbono em δ 117,0 (C_6'); **B** entre o H_2' e o sinal de carbono em δ 118,4 (C_2'); **C** entre o sinal referente aos átomos H_4''/H_7'' ou H_5''/H_6'' em δ 7,20 e o sinal em δ 121,7 (C_4''/C_7'' ou C_5''/C_6''); **D** entre o sinal H_4' e o sinal em δ 126,5 (C_4'); **E** entre o sinal de H_5 e o sinal em δ 127,2 (C_5); **F** entre H_5' e o sinal em δ 131,4 (C_5') e **G** entre H_3 e o sinal em δ 139,9 (C_3).

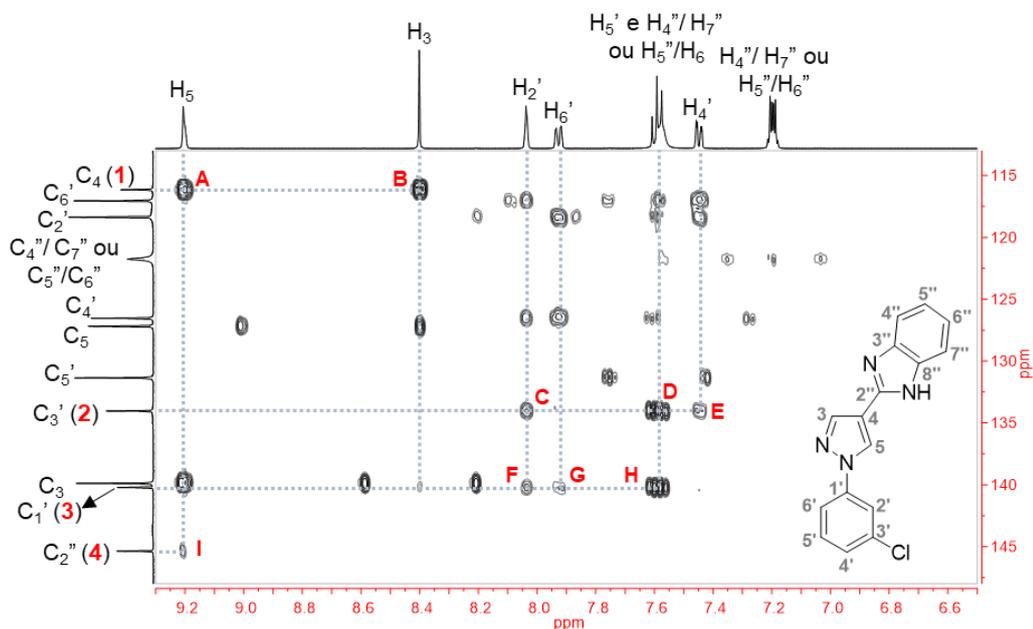
É importante destacar que, mesmo que o sinal de hidrogênio em δ 7,59 seja relativo a sobreposição dos sinais de H_5' e H_4''/H_7'' ou H_5''/H_6'' , o sinal de carbono em δ 131,4 (correlação **F**) só pode ser atribuído a C_5' , uma vez que no espectro de HMBC (Figura 46) não é observada correlação entre esse sinal de carbono e o sinal em δ 7,20 referente aos átomos H_4''/H_7'' ou H_5''/H_6'' . Sendo assim, tal como para **1c**, o sinal de carbono metínico não observado é referente a dois dos átomos de carbono equivalentes do benzoimidazol.

Figura 45. Mapa de correlação HSQC de **1g**.



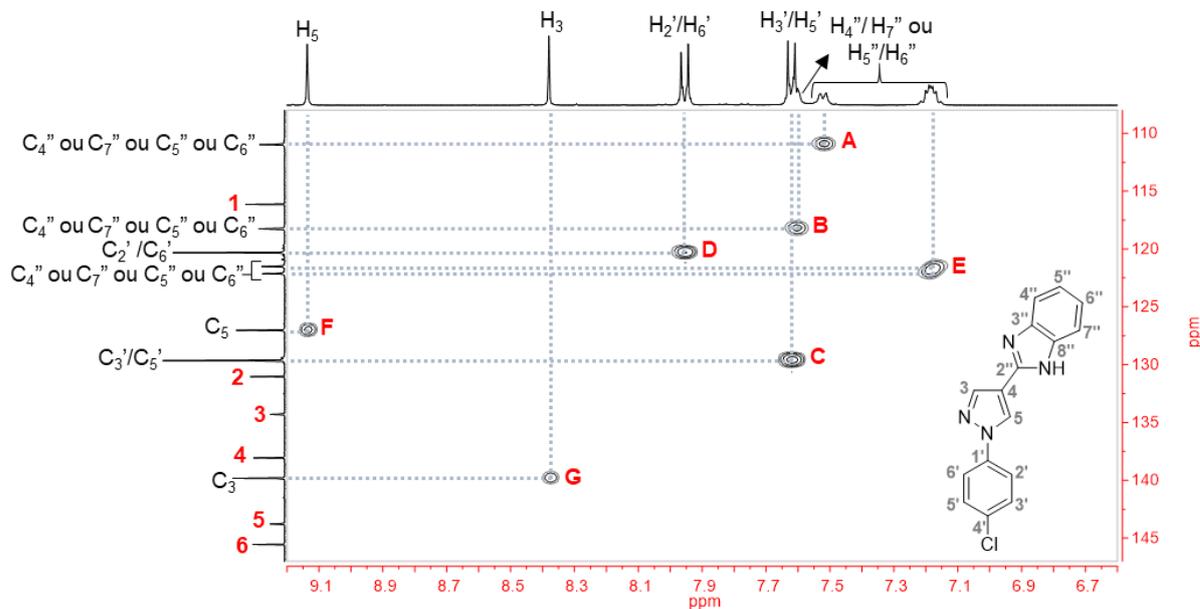
Os quatro sinais de carbono que não apresentaram correlação no HSQC são relativos aos átomos que não estão ligados a átomos de hidrogênio, um sinal a menos que o esperado, os quais foram atribuídos a partir da análise do espectro de HMBC (Figura 46). O sinal **1** em δ 116,4 é referente a C_4 , uma vez que apresentou correlação em **A** com H_5 e em **B** com H_3 . O sinal **2** em δ 134,0 mostrou correlação com os átomos de hidrogênio do anel benzênico H_2' , H_5' e H_4' em **C**, **D** e **E**, respectivamente, sendo associado a C_3' . Para o sinal **3** em δ 140,2 foram observadas correlações com os sinais de H_2' , H_6' e H_5' em **F**, **G** e **H**, nessa ordem, sendo relativo ao átomo C_3' . Já o sinal **4** em δ 145,4 apresentou uma correlação em **I** menos intensa com H_5 , tendo sido atribuído a C_2'' . O sinal não observado é relativo aos átomos da fusão dos anéis no benzoimidazol C_3'' e C_8'' .

Figura 46. Mapa de correlação HMBC de **1g**.



No espectro de HSQC de **1k** (Figura 47) foram observados oito sinais de correlação, o número esperado de sinais de átomos de carbono ligados a átomos de hidrogênio. A correlação em **A** é entre o sinal em δ 7,53, referente a um dos átomos de hidrogênio do benzoimidazol (H_4'' , H_7'' ou H_5'' , H_6''), e o sinal de carbono em δ 110,9 (C_4'' ou C_7'' ou C_5'' ou C_6''); o sinal em δ 7,61-7,64 (H_2'/H_6' e H_4'' , H_7'' ou H_5'' , H_6'') apresentou correlação em **B** com o sinal em δ 118,2 (C_4'' ou C_7'' ou C_5'' ou C_6'') e em **C** com o sinal em δ 129,6 (C_3'/C_5'). Já em **D**, o sinal relativo a H_2'/H_6' ou H_3'/H_5' foi correlacionado com o sinal em δ 120,2 (C_2'/C_6'), enquanto em **E** o sinal em δ 7,18-7,21, atribuídos a dois dos átomos de hidrogênio do benzoimidazol (H_4'' , H_7'' ou H_5'' , H_6''), mostrou correlação com os sinais de carbono em δ 121,4 e 122,1 (C_4'' ou C_7'' ou C_5'' ou C_6''). Os átomos do anel pirazólico H_5 e H_3 foram correlacionados com os sinais de carbono em δ 125,9 (**F**, C_5) e δ 139,7 (**G**, C_3), respectivamente.

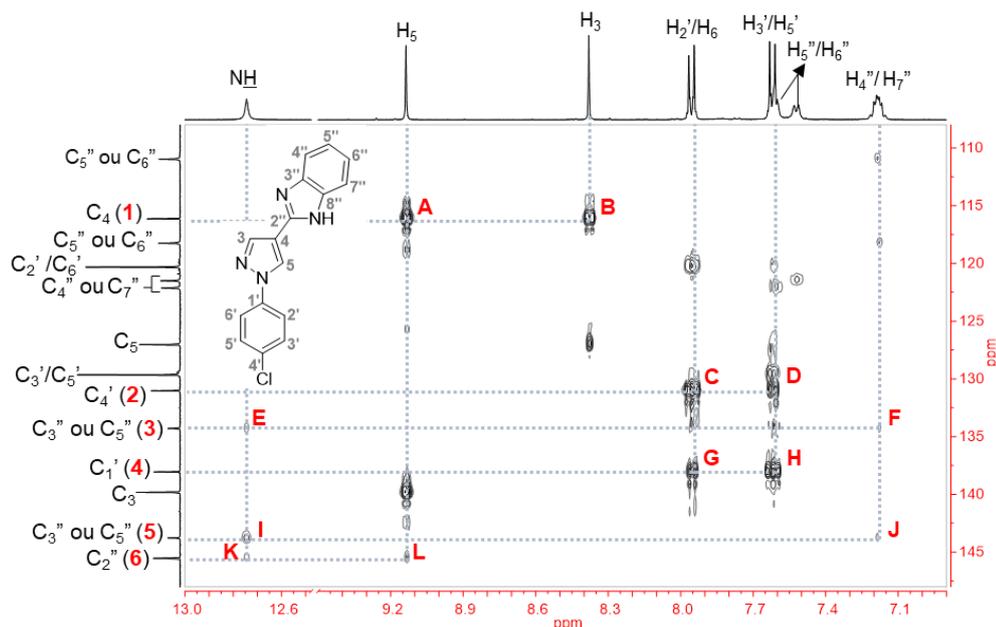
Figura 47. Mapa de correlação HSQC de **1k**.



Os seis sinais de carbono que não apresentaram correlação no HSQC são relativos aos átomos que não estão ligados a átomos de hidrogênio, os quais foram atribuídos a partir da análise do espectro de HMBC (Figura 48). O sinal **1** em δ 116,0 é relativo a C₄, visto que apresentou correlação em **A** com H₅ e em **B** com H₃. O sinal **2** em δ 131,0, correlacionado com os átomos de hidrogênio do anel benzênico H₂'/H₆' e H₃'/H₅' em **C** e **D**, respectivamente, foi associado a C₄'. O sinal **3** em δ 134,2 foi atribuído a um dos átomos da fusão do anel benzoimidazol C₃'' ou C₈'' devido as correlações em **E** com o sinal de NH e em **F** com o sinal em δ 7,18-7,21, atribuído então a H₄'' e H₇'' devido a maior proximidade destes (³J) com a fusão dos anéis.

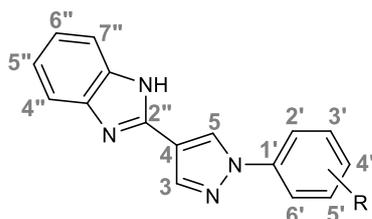
O sinal **4** apresentou correlações com os mesmos sinais que **2**, H₂'/H₆' e H₃'/H₅' em **G** e **H**, respectivamente, e foi associado ao átomo C₁', devido a região em que o sinal relativo a este átomo foi observado no espectro dos demais derivados. O sinal **5** em δ 143,6, assim como o sinal **3**, foi atribuído a um dos átomos da fusão do anel benzoimidazol C₃'' ou C₈'' posto que apresentou correlações com o sinal de NH em **I** e com H₄'' e H₇'' em **J**. Já o sinal **6** em δ 145,4 mostrou correlação em **K** com o sinal de NH e em **L** com H₅, sendo referente a C₂'.

Figura 48. Mapa de correlação HMBC de **1k**.



Com base nessas análises, foi feita a atribuição dos sinais de carbono dos demais derivados e os dados obtidos podem ser consultados na tabela 14. Os sinais observados estão na faixa típica de carbono de sistemas aromáticos de δ 162,5 a 105,9, com um sinal em δ 55,4 no espectro de **1i**, referente ao átomo de carbono do grupo metoxi (OCH_3). Para o derivado **1h** (R= 4-F) não foi possível atribuir os sinais de carbono, devido ao grande número de sinais de contaminantes (Apêndice H, espectro 102).

Tabela 14. Dados de RMN de ¹³C (100 ou 125 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz) obtidos para os derivados **1(b-k)**.



R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl

| | 1b | 1c | 1d | 1e | 1f | 1g | 1i* | 1j | 1k |
|------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|
| C3 | 136,2 | 140,3 | 139,6 | 139,8 | 140,0 | 139,9 | 138,9 | 139,8 | 139,7 |
| C4 | 115,1 | 116,5 | 115,9 | 116,0 | 116,2 | 116,2 | 115,4 | 116,1 | 116,0 |
| C5 | 128,7 | 127,7 | 128,4 | 127,2 | 127,3 | 127,2 | 126,5 | 126,8 | 126,9 |
| C1' | 139,6 | 140,8 | 138,2 | 140,5 (d, 10,4) | 140,4 | 140,2 | 134,2 | 138,4 | 137,9 |

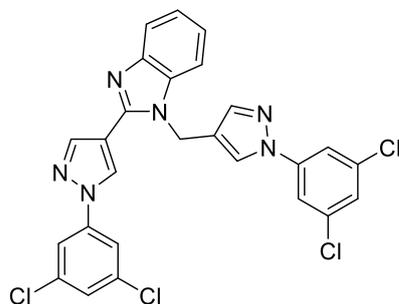
| | 1b | 1c | 1d | 1e | 1f | 1g | 1i* | 1j | 1k |
|-----------------------|-----------|-----------|------------------|---------------------|-----------|-----------|------------------|------------------|------------------|
| C2' | 133,8 | 117,2 | 117,7 | 105,9 (d, 26,7) | 121,3 | 118,4 | 114,6 | 120,6 | 120,2 |
| C3' | 130,0 | 135,1 | 131,6 e 126,9 | 162,5 (d, 243,9) | 131,7 | 134,0 | 120,2 | 132,4 | 129,6 |
| C4' | 131,0 | 126,0 | | 113,4 (d, 21,1) | 122,4 | 126,5 | 158,0 | 119,2 | 131,0 |
| C5' | 129,1 | 135,1 | 131,0 | 131,5 (d, 121,4) | 129,5 | 131,4 | 120,2 | 132,4 | 129,6 |
| C6' | 128,5 | 117,2 | 119,7 | 114,4 (d, 2,8) | 117,5 | 117,1 | 114,6 | 120,6 | 120,2 |
| C2'' | 145,4 | 145,1 | 144,7 | 145,3 | 145,5 | 145,4 | 145,8 | 145,4 | 145,4 |
| C3'', C8'' | - | - | 143,2 e 133,7 | - | - | - | 143,7 e 132,8 | 143,7 e 134,2 | 143,6 e 134,2 |
| C4'', C7'' | 121,7 | 121,8 | 121,6 e 120,9 | 121,8 e 114,4 | 121,8 | 121,8 | 121,9 e 121,3 | 122,0 e 121,4 | 122,1 e 121,4 |
| C5'', C6'' | 121,7 | 121,8 | 118,1 e 110,4 | 121,8 e 114,4 | 121,8 | 121,8 | 118,1 e 110,8 | 118,2 e 110,8 | 118,2 e 110,9 |

*também identificado sinal em δ 55,4, referente ao grupo OCH_3

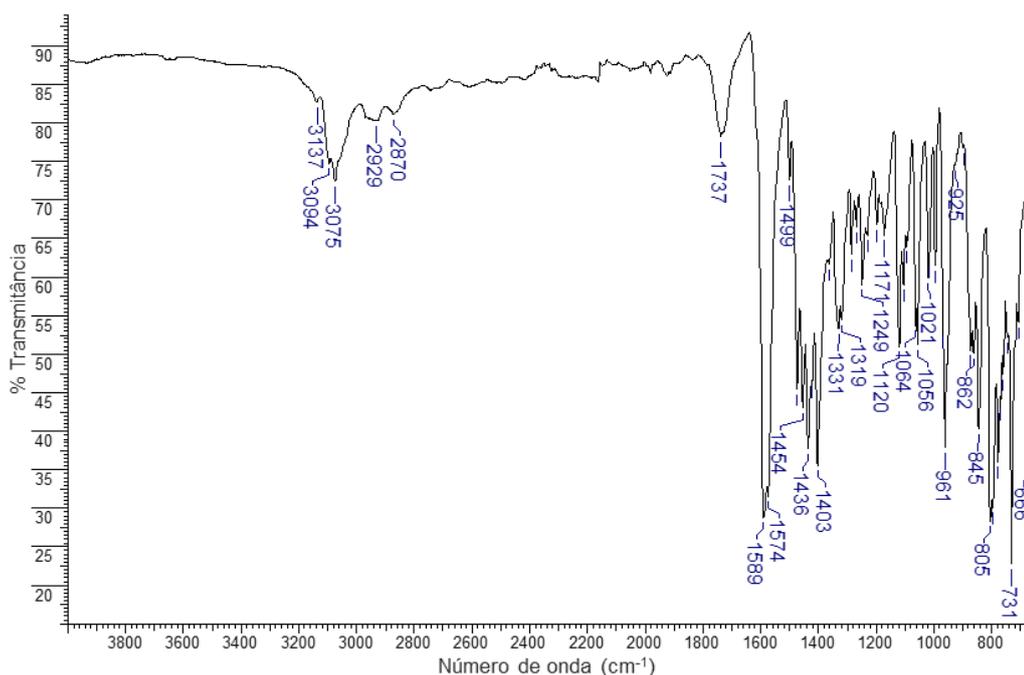
5.1.2.4 Caracterização do subproduto 7c

Embora os derivados **1(b-h,j)** tenham sido submetidos a purificação por cromatografia em coluna, apenas o subproduto **7c** (Figura 49) foi obtido puro, como um sólido branco, devido ao processo de separação ter sido pouco eficaz para separar as duas substâncias, visto que uma quantidade significativa das frações obtidas consistia ainda na mistura dos dois compostos.

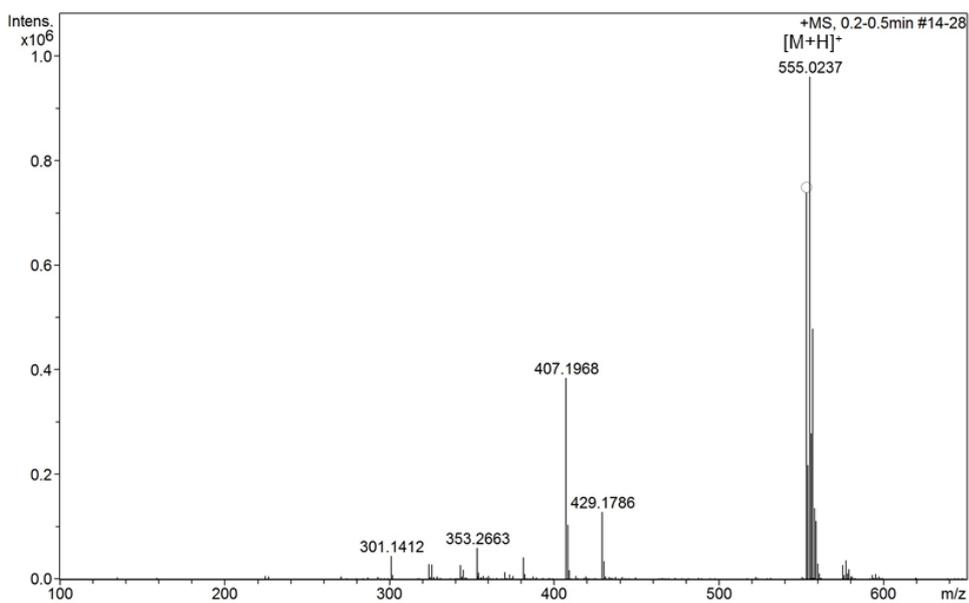
Figura 49. Representação da estrutura do subproduto **7c**.



A análise de FT-IR (Figura 50) mostrou que o átomo de nitrogênio pirrólico do benzoimidazol estava substituído, uma vez que não foi observada a banda serrilhada característica da ligação N-H do anel benzoimidazólico. Foram identificadas bandas referentes às ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ dos anéis aromáticos entre 3137 e 3075 cm^{-1} e $\text{Csp}^3\text{-H}$ do grupo metilênico de 2929 a 2870 cm^{-1} , além das relativas às ligações C=C e C=N de 1589 a 1436 cm^{-1} .

Figura 50. Espectro de FT-IR do subproduto **7c**.

Na análise de HRMS (Figura 51) foi identificado um pico com razão m/z referente ao íon molecular protonado $[M+H]^+$ (m/z teórico: 555,0234), com erro de 0,54 ppm. Também foi possível confirmar que existem quatro átomos de cloro na molécula, uma vez que foram observados os picos $[M-2]^+$ e $[M+2]^+$, em relação ao pico base, com cerca de 80% e 50% de intensidade, respectivamente, proporções esperadas devido à combinação da abundância isotópica do cloro.

Figura 51. Espectro de HRMS (ESI) obtido para **7c**.

A confirmação da estrutura proposta foi realizada a partir das análises de RMN de ^1H e de ^{13}C e dos espectros de correlação bidimensionais HSQC e HMBC. O espectro de RMN de ^1H (Figura 52) apresentou 11 sinais: cinco simples, dois dupletos, dois tripletos e dois multipletos, com integração relativa dos sinais referente a 16 átomos de hidrogênio, enquanto no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 53) existem 22 sinais. Portanto, a quantidade de sinais tanto de hidrogênio quanto de carbono corresponde ao número esperado para a estrutura sugerida. As atribuições mostradas nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram realizadas a partir das análises dos espectros HSQC (Apêndice I, espectro 107) e HMBC (Apêndice I, espectro 108), discutidas a seguir.

Figura 52. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **7c**.

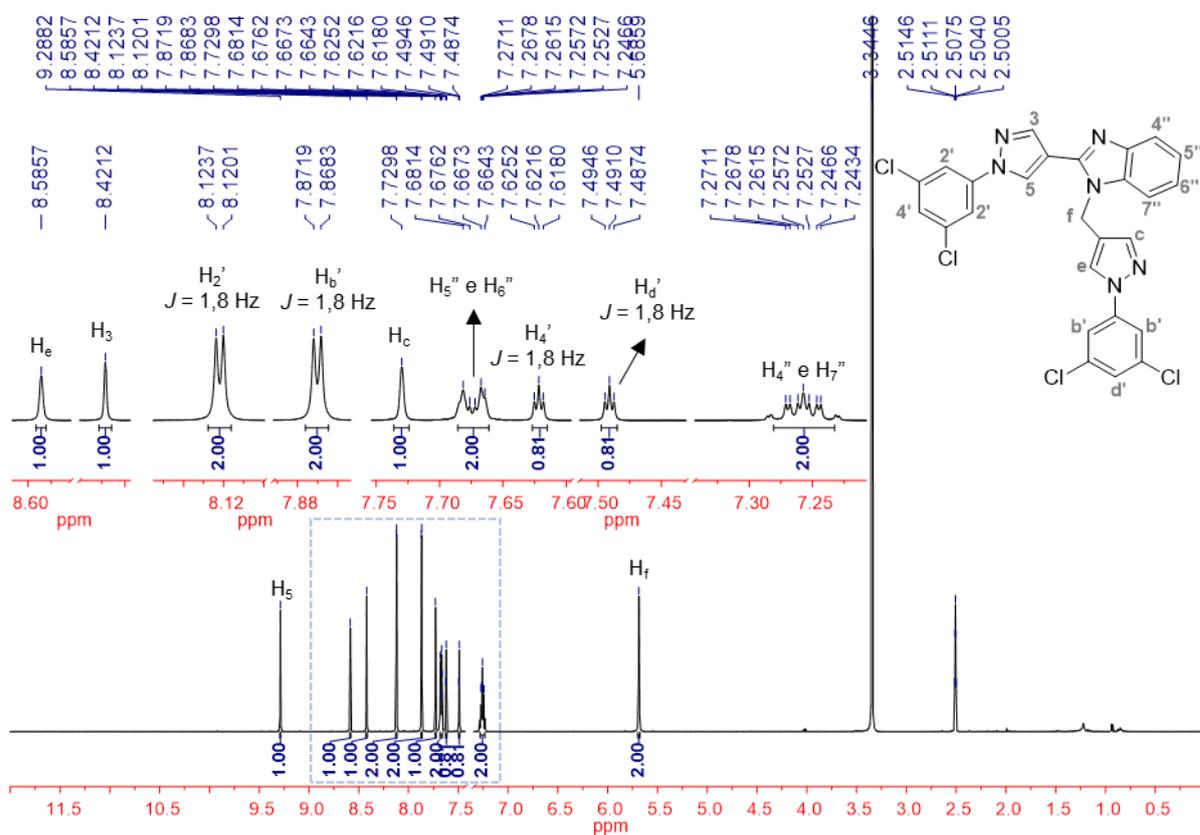
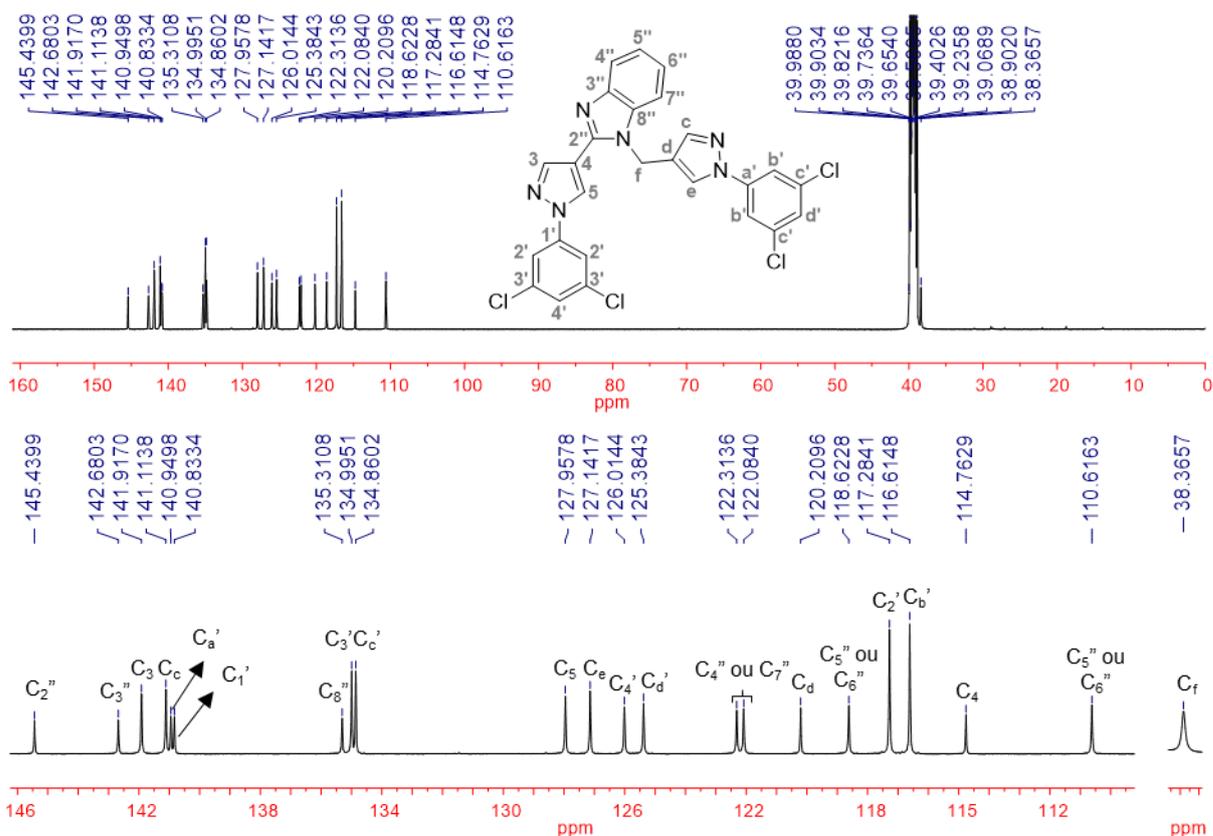


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **7c**.



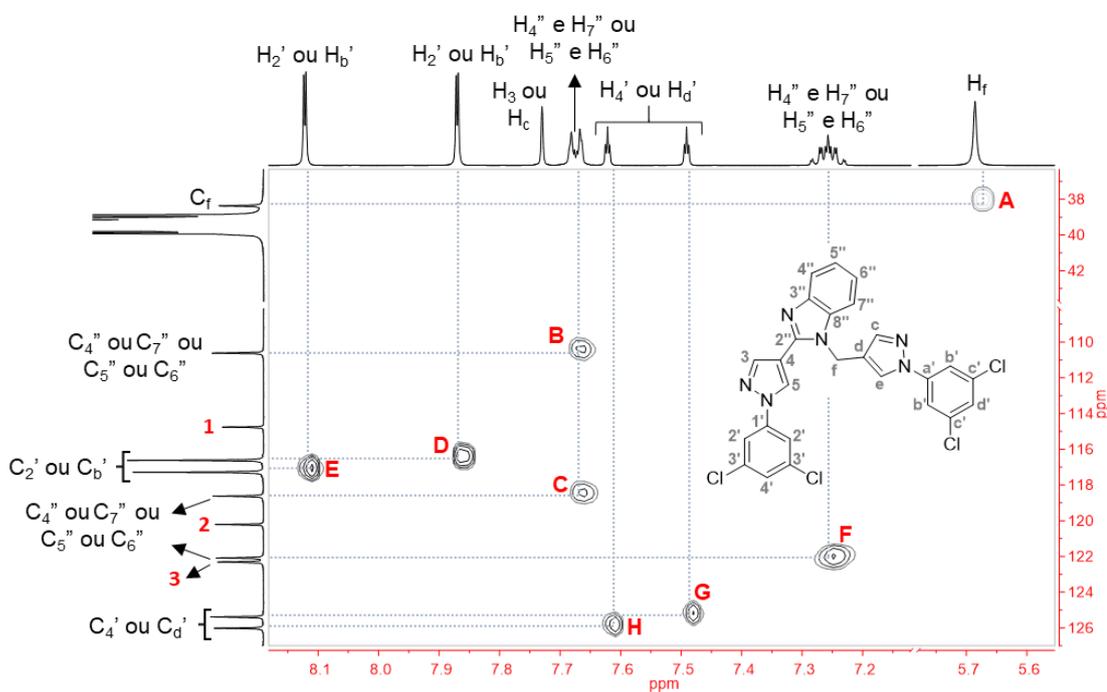
Dos cinco sinais simples observados, quatro, em δ 9,29, 8,59, 8,42 e 7,73, apresentaram integração relativa de um átomo de hidrogênio e podem ser associados aos átomos dos anéis pirazólicos H_5 , H_e , H_3 e H_c , e um sinal em δ 5,69, o único sinal fora da região de átomos de hidrogênio aromáticos, com integração relativa a dois átomos de hidrogênio, é referente aos átomos de hidrogênio metilênicos H_f . Os dois sinais dupletos em δ 8,12 e 7,87, com integração relativa a dois átomos de hidrogênio, e os dois sinais tripletos em δ 7,62 e 7,49, com integração relativa a um átomo de hidrogênio, são relativos aos átomos dos anéis benzênicos H_2' , H_b' , H_4' e H_d' . Os dois sinais multipletos em δ 7,24-7,27 e 7,66-7,68, com integração relativa a dois átomos de hidrogênio, foram associados aos átomos de hidrogênio do benzoimidazol H_4'' , H_5'' , H_6'' e H_7'' .

No espectro de HSQC foram observados doze sinais de correlação, um a menos que o esperado para o número de átomos de carbono ligados a átomos de hidrogênio. Para melhor compreensão, o espectro de HSQC foi dividido em duas expansões (Figuras 54 e 55). Na figura 54, pode ser observado em **A** que o sinal em δ 5,69, referente aos hidrogênios metilênicos H_f , está correlacionado com o sinal de carbono em δ 38,4, denominado C_f . O sinal multipletos em δ 7,66-7,68 apresentou correlação com dois sinais de carbono: em **B** com o sinal em δ 110,6 e

em **C** com o sinal em δ 118,6, evidenciando que os átomos de carbono do benzoimidazol não são equivalentes.

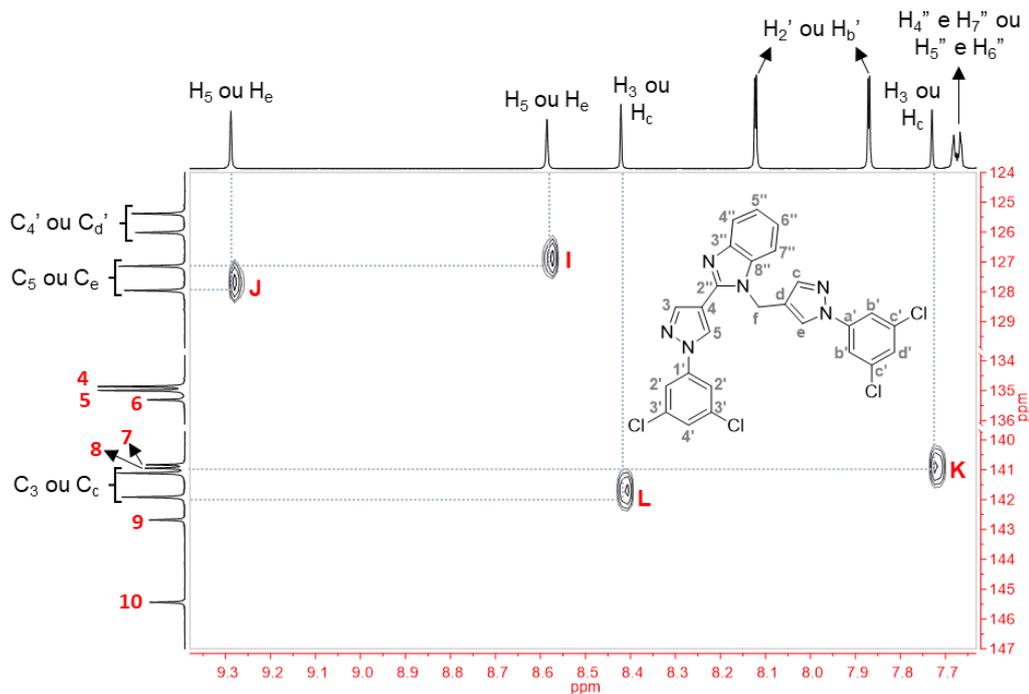
Para os sinais dupletos, foi observada a correlação em **D** entre o sinal em δ 7,87 e o em δ 116,6, e em **E** entre os sinais em δ 8,12 e 117,3. O multipletto em δ 7,24-7,27 apresentou correlação apenas com o sinal em δ 122,1, em **F**, quando eram esperadas duas correlações tal qual observado para o multipletto em δ 7,66-7,68. Já para os tripletos, o sinal em δ 7,49 está relacionado ao sinal em δ 125,4 (**G**) e em δ 7,62 está relacionado ao em δ 126,0 (**H**).

Figura 54. Expansão (1) do mapa de correlação HSQC de **7c**.



Para os sinais simples, referentes aos átomos de hidrogênio dos núcleos pirazólicos, foram observadas as seguintes correlações (Figura 55): em **I**, entre os sinais em δ 8,59 e 127,1; em **J**, entre os sinais em δ 9,29 e 128,0; em **K**, os sinais em δ 7,73 e 141,1; e em **L**, entre os sinais em δ 8,42 e 141,9.

Figura 55. Expansão (2) do mapa de correlação HSQC de 7c.



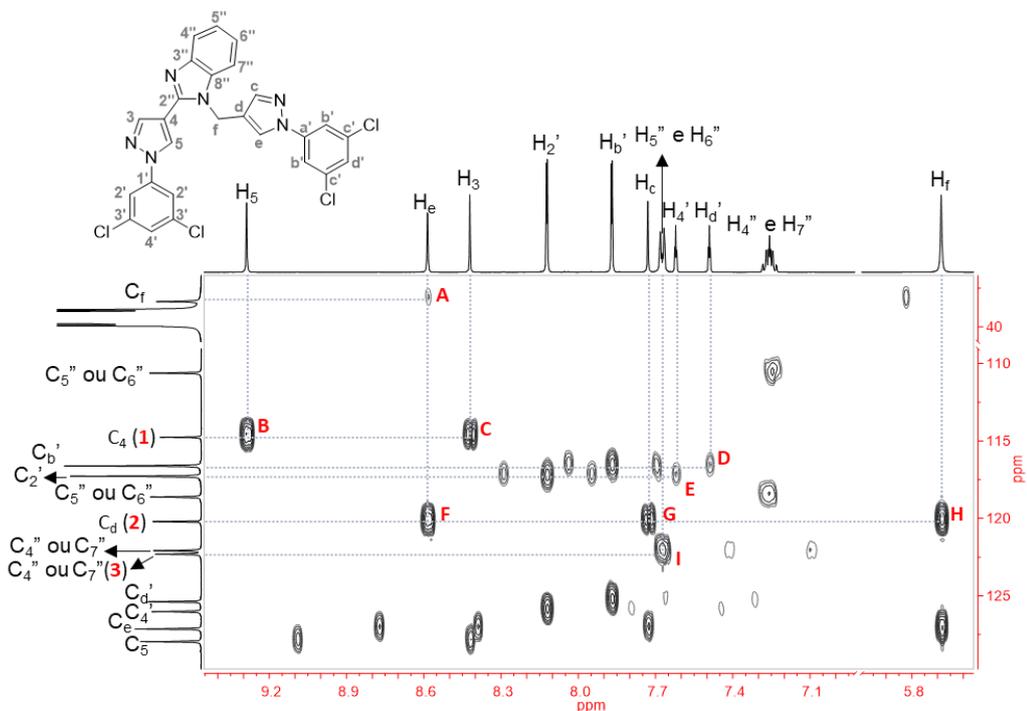
A correta atribuição dos sinais, tanto de hidrogênio quanto de carbono, se deu a partir da análise do espectro de HMBC. Com a finalidade de melhorar a compreensão da discussão, o espectro foi dividido em três expansões (Figuras 56, 57 e 58). A correlação em **A** (Figura 56), mostra a interação entre o átomo de carbono do grupo metilênico C_f , em δ 38,4, com o sinal de hidrogênio em δ 8,59 e, portanto, este foi atribuído a H_e , uma vez que este está mais próximo de C_f (3J) do que H_5 (5J), para o qual foi relacionado o sinal em δ 9,29. O sinal **1**, referente a um átomo de carbono não ligado a átomo de hidrogênio, em δ 114,8, foi associado ao carbono do anel pirazólico C_4 , visto que apresentou correlação em **B** com o sinal de H_5 (δ 9,29, 2J) e em **C** com o sinal em δ 8,42 (2J), que foi atribuído a H_3 .

Em **D**, o sinal em δ 116,6, associado ao duplete em δ 7,87, apresentou correlação com o tripleto em δ 7,49 (3J), enquanto em **E** é observada a correlação entre o sinal em δ 117,3, relacionado ao duplete em δ 8,12, com o tripleto em δ 7,62 (3J), indicando quais os sinais são de um mesmo anel benzênico. O sinal **2** (δ 120,2) referente a um átomo de carbono não ligado a átomo de hidrogênio foi associado ao átomo de carbono C_d , uma vez que apresentou correlação em **F** com H_e (δ 8,59, 2J), em **G** com o sinal em δ 7,73, que foi atribuído a H_c (2J) e em **H** com H_f (δ 5,69, 2J).

O sinal **3**, em δ 122,3, embora não tenha apresentado correlação com nenhum sinal de hidrogênio no HSQC, foi relacionado a um dos átomos de carbono ligado a átomos de hidrogênio do anel benzoimidazólico, uma vez que em **I** apresenta correlação com o sinal

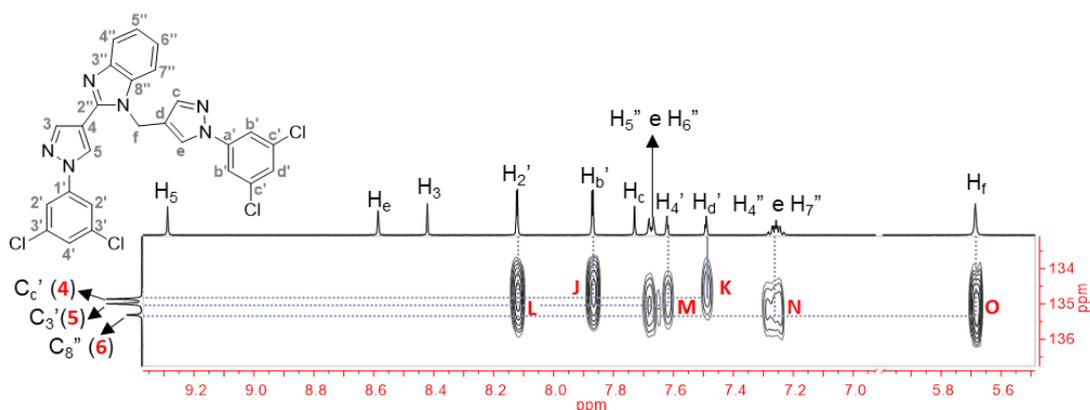
multiplete em δ 7,66-7,68 (2J), correlação também observada para o sinal em δ 122,1, que apresenta correlação 1J com o multiplete em δ 7,24-7,27.

Figura 56. Expansão (1) do mapa de correlação HMBC de **7c**.



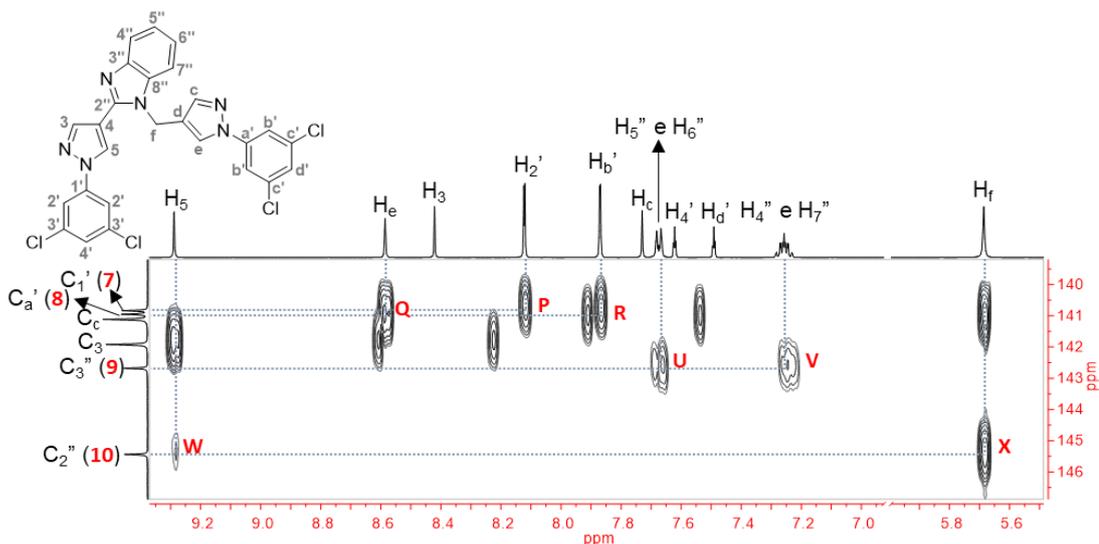
A figura 57 mostra que o sinal **4** em δ 134,9, com correlações com os sinais em δ 7,87 (**J**, 2J) e δ 7,49 (**K**, 2J), e o sinal **5** em δ 135,0, que apresentou correlação com os sinais δ 8,12 (**L**, 2J) e δ 7,62 (**M**, 2J), foram associados aos átomos de carbono ligados aos átomos de cloro $C_{c'}$ ou $C_{3'}$, indicando mais uma vez qual o conjunto de sinais de cada anel benzênico. Já o sinal **6** em δ 135,3 é referente ao átomo de carbono da fusão entre os anéis no benzoimidazol $C_{8''}$, visto que está correlacionado em **N** com multiplete em δ 7,24-7,27, correlação esta que permitiu a atribuição do multiplete a $H_{4''}$ e $H_{7''}$, devido a interação de $C_{8''}$ com átomo de hidrogênio vicinal $H_{7''}$ (2J), e em **O** com H_f (δ 5,69, 3J). Este sinal não poderia ser associado a $C_{3''}$ tendo em vista a maior distância entre este átomo e H_f (4J).

Figura 57. Expansão (2) do mapa de correlação HMBC de **7c**.

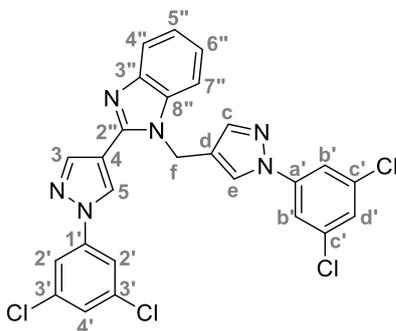


Para o átomo de carbono do anel benzênico diretamente ligado ao átomo de nitrogênio do pirazol de cada núcleo foram observadas (Figura 58) as correlações entre o sinal **7** em δ 140,8 e o duplete em δ 8,12 (2J), em **P**, e entre o sinal **8** em δ 141,0 e o sinal de H_e (δ 8,59, 2J), em **Q**, e o duplete em δ 7,87, em **R**, que pode então ser atribuído a $H_{b'}$, logo o duplete em δ 8,12 é referente a $H_{2'}$. Assim sendo, o sinal **7** pode então ser atribuído a $C_{1'}$, enquanto **8** é referente a $C_{a'}$.

Figura 58. Expansão (3) do mapa de correlação HMBC de **7c**.



O sinal **9** em δ 142,7 é referente ao átomo $C_{3''}$, da fusão entre os anéis do benzoimidazol, pois apresenta correlação em **U** com o multiplete atribuído a $H_{5''}$ e $H_{6''}$ (δ 7,66-7,68, 3J) e o multiplete relativo a $H_{4''}$ e $H_{7''}$ (δ 7,24-7,27, 2J). O sinal **10** em δ 145,4 exibe correlação fraca em **W** com H_5 (δ 9,29, 3J) e em **X** com H_f (δ 5,69, 3J) e, diante disto, foi atribuído ao átomo $C_{2''}$, devido a sua ligação direta a dois átomos de nitrogênio, o que desblinda o sinal do núcleo e justifica o maior deslocamento químico. A atribuição de todos os sinais de 1H e de ^{13}C , bem como os dados de correlação observados, podem ser consultados na tabela 15.

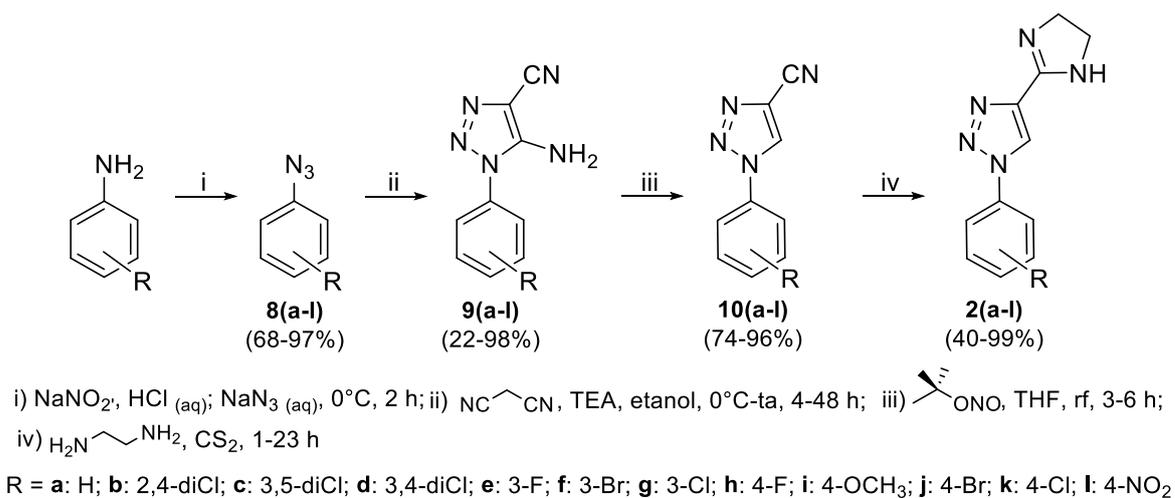
Tabela 15. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para **7c**.

| Atribuição | δ - ^{13}C (δ) | Correlação HSQC δ - ^1H (multiplicidade, J , integral) | Correlação HMBC Atribuição ^1H (δ) |
|------------|---|---|---|
| f | 38,4 | 5,69 (s, 1H) | H _e (8,59) |
| 5'' ou 6'' | 110,6 | 7,66-7,68 (m, 2H) | H _{4''} e H _{7''} (7,24-7,27) |
| 4 | 114,8 | - | H ₅ (9,29); H ₃ (8,42) |
| b' | 116,6 | 7,87 (d, 1,8, 2H) | H _{b'} (7,87); H _{d'} (7,49) |
| 2' | 117,3 | 8,12 (d, 1,8, 2H) | H _{2'} (8,12); H _{4'} (7,62) |
| 5'' ou 6'' | 118,6 | 7,66 -7,68 (m, 2H) | H _{4''} e H _{7''} (7,24-7,27) |
| d | 120,2 | - | H _e (8,59); H _c (7,73); H _f (5,69) |
| 4'' ou 7'' | 122,1 | 7,25-7,27 (m, 2H) | H _{5''} e H _{6''} (7,66-7,68) |
| 4'' ou 7'' | 122,3 | - | H _{5''} e H _{6''} (7,66-7,68) |
| d' | 125,4 | 7,49 (t, 1,8, 1H) | H _{b'} (7,87) |
| 4' | 126,0 | 7,62 (t, 1,8, 1H) | H _{2'} (8,12) |
| e | 127,1 | 8,59 (s, 1H) | H _c (7,73); H _f (5,69) |
| 5 | 128,0 | 9,29 (s, 1H) | H ₃ (8,42) |
| c' | 134,9 | - | H _{b'} (7,87); H _{d'} (7,49) |
| 3' | 135,0 | - | H _{2'} (8,12); H _{4'} (7,62) |
| 8'' | 135,3 | - | H _{4''} e H _{7''} (7,24-7,27); H _f (5,69) |
| 1' | 140,8 | - | H _{2'} (8,12) |
| a' | 141,0 | - | H _e (8,59); H _{b'} (7,87) |
| c | 141,1 | 7,73 (s, 1H) | H _f (5,69) |
| 3 | 141,9 | 8,42 (s, 1H) | H ₅ (9,29) |
| 3'' | 142,7 | - | H _{5''} e H _{6''} , (7,66-7,68); H _{4''} e H _{7''} (7,24-7,27) |
| 2'' | 145,4 | - | H ₅ (9,29); H _f (5,69) |

5.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS TRIAZOL-IMIDAZOLÍNICOS **2(a-l)**

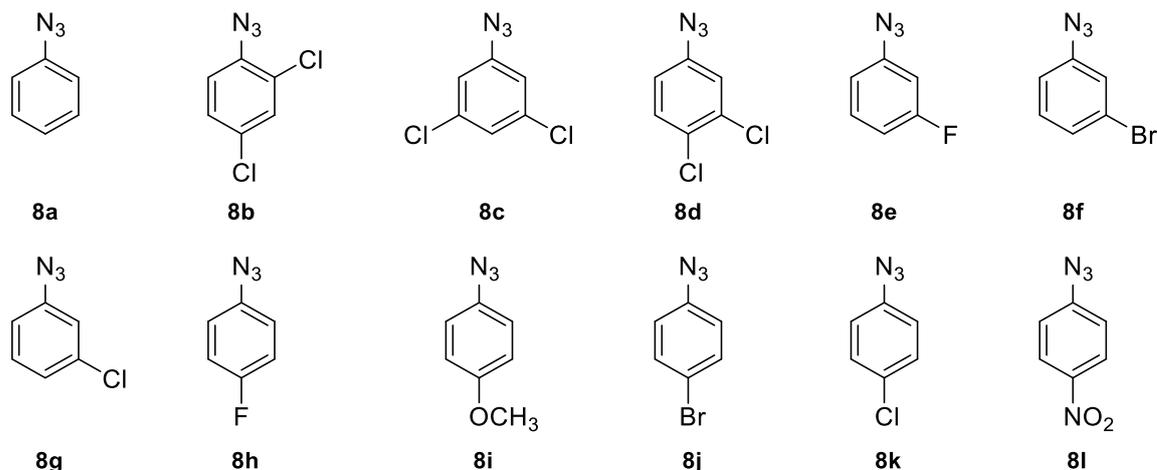
A rota sintética (Esquema 22) escolhida para a obtenção de **2(a-l)** é dividida em quatro etapas, cujas metodologias estão descritas no item 6.2. É importante destacar que, embora o composto com o substituinte 4-NO₂ não tenha sido inicialmente planejado, este foi acrescentado ao trabalho devido ao estudo de metodologia discutido no item 5.2.2.

Esquema 22. Rota sintética para a obtenção dos derivados **2(a-l)**.



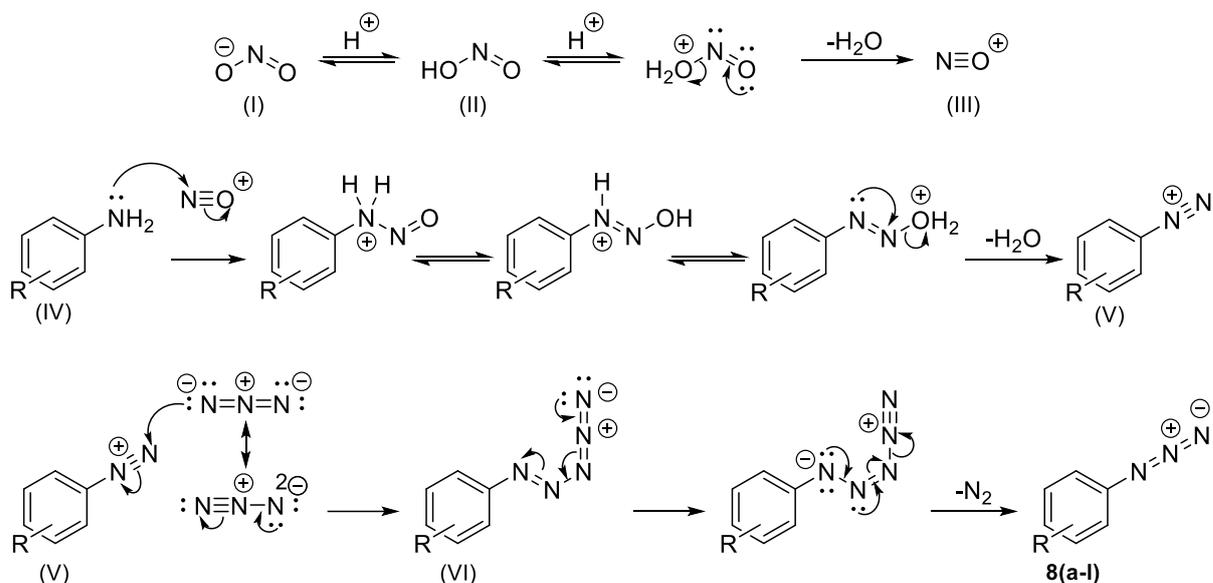
5.2.1 Síntese dos intermediários-chave arilazidas **8(a-l)**

As arilazidas **8(a-l)** foram sintetizadas a partir da reação de anilinas com nitrito de sódio e azida de sódio em meio ácido, tal qual a metodologia descrita no item 6.2.1. Os intermediários **8(a-l)** (Figura 59) foram obtidos com rendimentos que variaram de 68 a 97% (Tabela 16). Os produtos **8(b-d,j,l)** são sólidos com baixo ponto de fusão, fundindo a temperatura ambiente, exceto **8l**, e **8(a,e-i,k)** são líquidos. Todos os compostos apresentaram coloração de amarelo a castanho.

Figura 59. Representações estruturais dos intermediários-chave **8(a-k)**.**Tabela 16.** Rendimentos e características físicas dos derivados **8(a-k)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração |
|------------------------------|----------------|---------------|--------------------|
| 8a H | 95 | líquido | amarelo |
| 8b 2,4-diCl | 97 | sólido | amarelo claro |
| 8c 3,5-diCl | 83 | sólido | marrom claro |
| 8d 3,4-diCl | 90 | sólido | marrom |
| 8e 3-F | 68 | líquido | amarelo |
| 8f 3-Br | 88 | líquido | castanho |
| 8g 3-Cl | 84 | líquido | marrom claro |
| 8h 4-F | 96 | líquido | marrom arroxeadado |
| 8i 4-OCH ₃ | 80 | líquido | marrom escuro |
| 8j 4-Br | 77 | sólido | branco |
| 8k 4-Cl | 70 | líquido | amarelo |
| 8l 4-NO ₂ | 93 | sólido | laranja claro |

O mecanismo para a obtenção de **8(a-l)** é mostrado no esquema 23. Primeiramente, o meio ácido leva a formação de ácido nitroso (II) a partir do íon nitrito (I), que é protonado e sofre desidratação para a formação íon nitrosônio (III). Na sequência, o íon nitrosônio (III) sofre uma adição nucleofílica do par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio da anilina (IV). Em seguida, uma sequência de equilíbrios prototrópicos leva a liberação de água e formação do sal de diazônio (V). Na terceira parte, o sal de diazônio (V) sofre uma adição eletrofílica do íon azida formando o aduto pentazeno (VI) que sofre decomposição e libera gás nitrogênio e gera os intermediários **8(a-l)** (Butler et al., 1998; Joshi et al., 2015; Solomons; Fryhle, 2012).

Esquema 23. Mecanismo para a obtenção de **8(a-l)**.

R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl; l: 4-NO₂

As análises de FT-IR comprovaram a obtenção de **8(a-l)** (Apêndice J, espectros 109 a 120) e os dados das principais bandas estão organizados na tabela 17. As bandas referentes aos estiramentos das ligações do grupo azida (N₃) foram identificados entre 2150 e 2059 cm⁻¹ e na região de 1593 a 1419 cm⁻¹ foram observadas bandas relativas aos estiramentos das ligações C=C.

Tabela 17. Dados de FT-IR obtidos para os derivados **8(a-l)**.

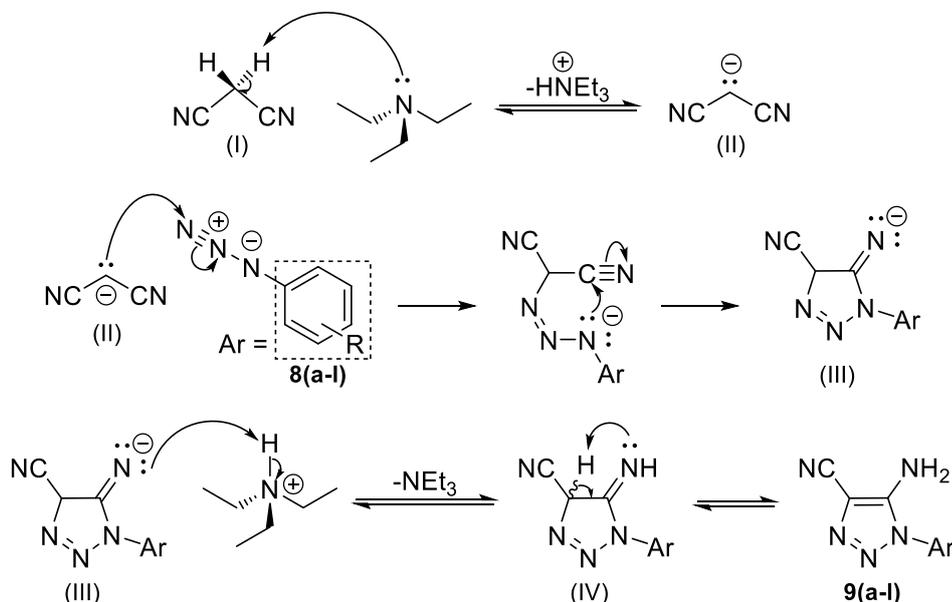
| Movimento vibracional | $\nu \text{ } ^- \text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ | $\nu \text{ C}=\text{C}$ |
|-----------------------|--|--------------------------|
| 8a | H | 2123; 2090 |
| 8b | 2,4-diCl | 2148; 2109; 2059 |
| 8c | 3,5-diCl | 2106 |
| 8d | 3,4-diCl | 2103 |
| 8e | 3-F | 2107 |
| 8f | 3-Br | 2133; 2098 |
| 8g | 3-Cl | 2150; 2098 |
| 8h | 4-F | 2107; 2066 |
| 8i | 4-OCH ₃ | 2098 |
| 8j | 4-Br | 2122; 2085 |
| 8k | 4-Cl | 2125; 2090 |
| 8l | 4-NO ₂ | 2119; 2085 |

5.2.2 Síntese dos intermediários-chave 5-amino-1-*aryl*-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **9(a-l)**

Para a síntese dos intermediários-chave **9(a-l)** foi utilizada a metodologia descrita no item 6.2.2, onde as arilazidas **8(a-l)** reagiram com malononitrila na presença de trietilamina (TEA), em etanol, segundo o mecanismo apresentado no esquema 24. Inicialmente, ocorre a reação ácido-base entre a malonitrila (I) e a TEA, formando o intermediário aniônico (II). Embora a metodologia descrita na literatura indique o uso de etóxido de sódio como base (Frasson et al., 2019), nesse trabalho optou-se pelo uso de trietilamina, uma vez que há relatos do uso de TEA para desprotonação de malonitrila na obtenção de tiofenos via síntese de Gewald (Mojtahedi et al., 2010). Tal substituição se mostrou eficiente para a maioria dos derivados.

Na segunda etapa da reação, o intermediário (II) promove uma adição nucleofílica ao átomo de nitrogênio mais afastado do grupo aril de **8(a-l)**. Em seguida, a ciclização ocorre após a adição nucleofílica do par de elétrons do átomo de nitrogênio, ligado diretamente ao grupo aril, ao átomo de carbono de uma das nitrilas, formando o intermediário (III), que é protonado pelo sal quaternário de trietilamônio, proveniente da reação ácido-base, gerando o intermediário não-aromático (IV). Por fim, a obtenção de **9(a-l)** se dá após o equilíbrio imina-enamina.

Esquema 24. Mecanismo proposto para a obtenção de **9(a-l)**.



R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl; l: 4-NO₂

A partir dessa metodologia foi possível obter com êxito os intermediários-chave **9(b-h,j,l)**, sendo que **9(c-h)** são inéditos. Os derivados **9(b-h,j-l)** (Figura 60) são sólidos, com

coloração branca, bege, cinza, laranja, lilás ou amarelo, obtidos com rendimentos de 22 a 98%, para os quais as faixas de fusão apresentaram variação 1 a 4 °C (Tabela 18).

Figura 60. Representações estruturais dos derivados **9(b-h,j,l)** obtidos.

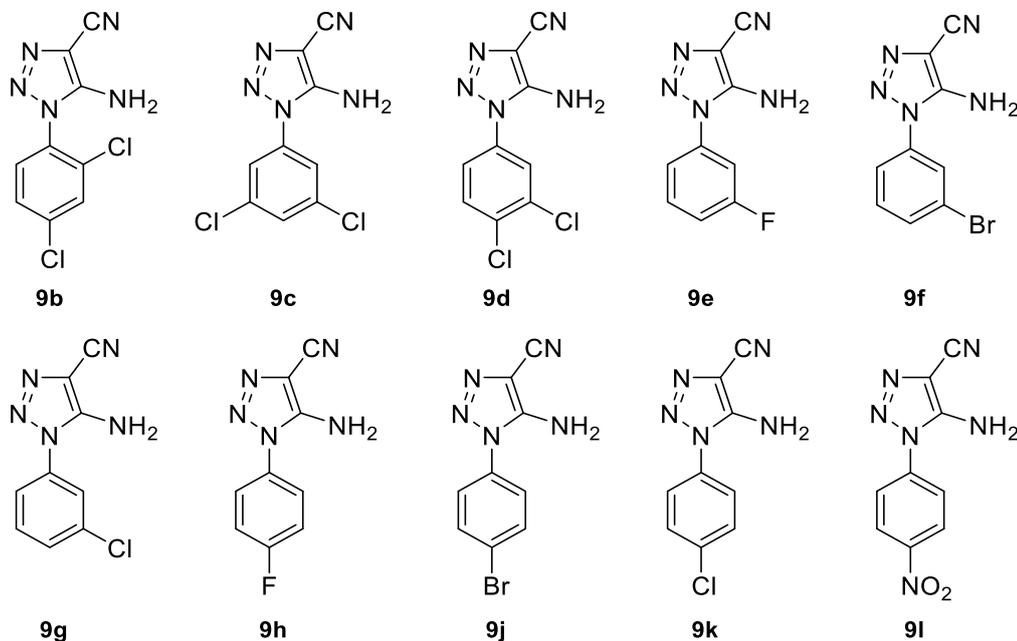


Tabela 18. Rendimentos, aspecto e faixas de fusão obtidos para os derivados **9(b-h,j,l)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração | Faixas de fusão (°C) | |
|-----------|-------------------|---------------|-----------|----------------------|---------|
| 9b | 2,4-diCl | 66 | sólido | cinza claro | 196-200 |
| 9c | 3,5-diCl | 98 | sólido | bege claro | 183-185 |
| 9d | 3,4-diCl | 65 | sólido | bege | 218-220 |
| 9e | 3-F | 61 | sólido | branco | 195-196 |
| 9f | 3-Br | 48 | sólido | branco | 220-222 |
| 9g | 3-Cl | 48 | sólido | laranja claro | 234-237 |
| 9h | 4-F | 22 | sólido | lilás | 214-216 |
| 9j | 4-Br | 79 | sólido | branco | 282-285 |
| 9k | 4-Cl | 43 | sólido | branco | 280-283 |
| 9l | 4-NO ₂ | 93 | sólido | amarelo claro | 309-311 |

Mesmo após longos períodos de reação (> 24 h) e da tentativa de alteração do solvente, não foi possível obter **9a** e **9i** a partir deste protocolo, os dois únicos derivados que não possuem halogênios, átomos retiradores de elétrons por efeito polar indutivo, no anel benzênico. As metodologias avaliadas para a obtenção destes compostos são apresentadas no item 5.2.2.1.

Diante disso, com o intuito de avaliar a influência do substituinte do anel benzênico na reação, decidiu-se avaliar a síntese do derivado 5-amino-1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrila **9l**, que não estava inicialmente planejado neste trabalho, considerando o pronunciado efeito retirador de elétrons do grupo nitro, tanto por efeito polar indutivo quanto por ressonância. O produto desejado foi obtido com o menor tempo de reação, evidenciando a importância do tipo de substituinte no grupo aril para que a reação ocorra nessas condições.

A ocorrência da reação e obtenção de **9(b-h,j-l)** foi confirmada pela caracterização por FT-IR (Apêndice K, espectros 121 a 130), uma vez que não foram observadas bandas referentes aos estiramentos das ligações do grupo azida (2059-2150 cm⁻¹). Os dados obtidos podem ser consultados tabela 19.

A presença do grupo NH₂ foi comprovada pelas bandas de estiramentos simétrico (ν_s), de 3305 a 3337 cm⁻¹, e assimétrico (ν_{as}), de 3361 a 3392 cm⁻¹, e de deformação angular no plano (δ) na região de 1655 a 1637 cm⁻¹, com banda harmônica entre 3234 e 3250 cm⁻¹. O grupo C≡N foi confirmado pela banda entre 2232 e 2252 cm⁻¹ e as bandas de estiramentos relacionadas aos sistemas aromáticos foram observadas em regiões características, com as relativas à ligação C-H entre 3078 e 3211 cm⁻¹ e as na região de 1421 a 1605 cm⁻¹ associadas às ligações C=C e C=N.

Tabela 19. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados **9(b-h,j-l)**.

| Movimento vibracional | ν _{as} NH ₂ | ν _s NH ₂ | Harmônica δ NH ₂ | ν C-H | ν C≡N | δ NH ₂ | ν C=C/C=N | |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------|-----------|-------------------|-----------|-----------|
| 9b | 2,4-diCl | 3369 | 3306 | 3250 | 3149-3094 | 2233 | 1639 | 1597-1470 |
| 9c | 3,5-diCl | 3373 | 3337 | - | 3211-3083 | 2238 | 1655 | 1586-1434 |
| 9d | 3,4-diCl | 3361 | 3327 | 3248 | 3203-3096 | 2240 | 1649 | 1595-1460 |
| 9e | 3-F | 3385 | 3327 | 3234 | 3203-3090 | 2247 | 1650 | 1605-1451 |
| 9f | 3-Br | 3392 | 3323 | 3250 | 3202-3078 | 2245 | 1647 | 1588-1422 |
| 9g | 3-Cl | 3390 | 3324 | 3250 | 3203-3079 | 2246 | 1649 | 1592-1425 |
| 9h | 4-F | 3389 | 3325 | 3238 | 3204-3085 | 2247 | 1649 | 1587-1421 |
| 9j | 4-Br | 3385 | 3326 | 3248 | 3203-3099 | 2246 | 1651 | 1595-1475 |
| 9k | 4-Cl | 3384 | 3325 | 3250 | 3202-3104 | 2246 | 1650 | 1596-1478 |
| 9l | 4-NO ₂ | 3381 | 3327 | 3238 | 3192-3080 | 2252; 2238 | 1650 | 1587-1478 |

A tabela 20 apresenta os dados obtidos nas análises de HRMS (Apêndice L, espectros 131 a 140) dos intermediários **9(b-h,j-l)**. Para os derivados **9(b-h, k)** foram identificados o pico de razão *m/z* relativa ao íon molecular cationizado com sódio [M+Na]⁺, com erro na faixa de

0,35 a 4,55 ppm, e o pico com m/z referente ao íon molecular protonado $[M+H]^+$, com menor intensidade, exceto para **9b**, com erro entre 0 e 6,37 ppm. Para os derivados **9j** e **9l** a análise foi realizada no modo negativo, sendo assim identificado o pico com m/z relativa ao íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ com erro de 1,91 e 3,93 ppm, respectivamente. Esses resultados confirmaram a massa esperada para os intermediários **9(b-h,j-l)** propostos.

A partir das análises de HRMS também foi possível confirmar a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo presentes nas moléculas, uma vez que identificou-se os picos com m/z com duas unidades a mais que o pico base e intensidade relativa de 2/3 para os derivados diclorados **9(b-d)**, de cerca de 97% para os bromados **9f** e **9j** e de 1/3 para os monoclorados **9g** e **9k**.

Além dos picos com m/z referente aos compostos analisados, também foram identificados alguns referentes a contaminantes comuns na espectrometria de massas com ionização por eletrospray, como os plastificantes dibutilftalato (m/z 301,1410) e diisocilftalato (m/z 413,2662), o detergente triton (m/z 353,2686 e m/z 381,2975) e eucaramida (m/z 360,3237), um tipo de graxa (Keller et al., 2008).

Tabela 20. Dados de HRMS (ESI) dos derivados **9(b-h,j-l)**.

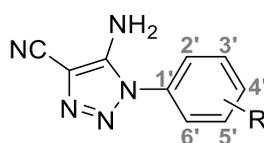
| Derivado | Íon | m/z experimental | m/z teórico | Erro (ppm) |
|-----------|-----------------------------|--------------------|---------------|------------|
| 9b | 2,4-diCl $[M+Na]^+$ | 275,9821 | 275,9815 | 2,17 |
| 9c | 3,5-diCl $[M+Na]^+$ | 275,9811 | 275,9815 | 1,45 |
| 9d | 3,4-diCl $[M+Na]^+$ | 275,9812 | 275,9815 | 1,09 |
| 9e | 3-F $[M+Na]^+$ | 226,0509 | 226,0500 | 3,98 |
| 9f | 3-Br $[M+Na]^+$ | 285,9700 | 285,9699 | 0,35 |
| 9g | 3-Cl $[M+Na]^+$ | 242,0213 | 242,0204 | 3,72 |
| 9h | 4-F $[M+Na]^+$ | 226,0507 | 226,0500 | 3,10 |
| 9j | 4-Br $[M-H]^-$ | 261,9739 | 261,9734 | 1,91 |
| 9k | 4-Cl $[M+Na]^+$ | 242,0215 | 242,0204 | 4,55 |
| 9l | 4-NO ₂ $[M-H]^-$ | 229,0488 | 229,0479 | 3,93 |

As estruturas dos intermediários **9(b-h,j-l)** foram confirmadas com a caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C. Os dados obtidos nas análises de RMN de ¹H (Apêndice M, espectros 141 a 150) estão organizados na tabela 21.

O sinal referente aos átomos de hidrogênio do grupo amino foi identificado como um simpleto na faixa de δ 7,15 a 7,44. Todos os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico foram identificados na região esperada, de δ 8,44 a 7,43.

No espectro de **9b** (R= 2,4-diCl) existem dois sinais dupletos, um em δ 7,73 ($^3J= 8,5$ Hz) associado a H_{6'} e o outro em δ 8,00 ($^4J= 2,2$ Hz) relativo à H_{3'}, e um duplete de dupletos em δ 7,68 ($^3J= 8,5$; $^4J= 2,2$ Hz) atribuído ao átomo H_{5'}. Para **9c** (R= 3,5-diCl) foram identificados dois sinais com $^4J= 1,8$ Hz: um duplete em δ 7,72 que corresponde a H_{2'/H_{6'}} e um triplete em δ 7,85 relacionado ao átomo H_{4'}.

Tabela 21. Dados de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz) obtidos para os derivados **9(b-h,j-l)**.



R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂

| | H _{2'} | H _{3'} | H _{4'} | H _{5'} | H _{6'} | NH ₂ |
|-----------|--------------------------------------|------------------|--|------------------------|------------------------|-----------------|
| 9b | - | 8,00 (d, 2,2) | - | 7,68 (dd, 8,5; 2,2) | 7,73 (d, 8,5) | 7,29 (s) |
| 9c | 7,72 (d, 1,8) | - | 7,85 (t, 1,8) | - | 7,72 (d, 1,8) | 7,36 (s) |
| 9d | 7,94 (d, 2,4) | - | - | 7,88 (d, 8,6) | 7,60 (dd, 8,6; 2,4) | 7,31 (s) |
| 9e | 7,43-7,47 (m) | - | 7,43-7,47 (m) | 7,64-7,69 (m) | 7,52 (dt, 9,5; 2,2) | 7,27 (s) |
| 9f | ver H _{4'} -H _{6'} | - | 7,79-7,81; 7,77-7,79; 7,54-7,59 (m) | | | 7,27 (s) |
| 9g | 7,70-7,71 (m) | - | 7,64-7,66 (m) | 7,64-7,66 (m) | 7,54-7,57 (m) | 7,28 (s) |
| 9h | 7,62 (dd, 8,9; 4,9) | 7,45 (t, 8,9) | - | 7,45 (t, 8,9) | 7,62 (dd, 8,9; 4,9) | 7,15 (s) |
| 9j | 7,82 (d, 8,6) | 7,54 (d, 8,6) | - | 7,54 (d, 8,6) | 7,82 (d, 8,6) | 7,22 (s) |
| 9k | 7,69 (d, 8,8) | 7,61 (d, 8,8) | - | 7,61 (d, 8,8) | 7,69 (d, 8,8) | 7,21 (s) |
| 9l | 7,90 (d, 9,1) | 8,44 (d, 9,1) | - | 8,44 (d, 9,1) | 7,90 (d, 9,1) | 7,44 (s) |

O sinal relativo ao átomo H_{2'} foi identificado no espectro de **9d** (R= 3,4-diCl) como um duplete em δ 7,94 ($^4J= 2,4$ Hz) e o duplete em δ 7,88 ($^3J= 8,6$ Hz) foi associado ao átomo H_{5'}. Para H_{6'} foi atribuído o sinal duplete de dupletos em δ 7,60 ($^3J= 8,6$; $^4J= 2,4$ Hz).

Para os derivados *meta* substituídos foram identificados três sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico, sendo dois multipletos em δ 7,43-7,47 (H₂' e H₄') e 7,64-7,69 (H₅') e um duplete de tripletos (dt) em δ 7,52 com $^3J = 9,5$ e $^4J = 2,2$ Hz (H₆'), para **9e** (R= 3-F); e três multipletos para **9f** (R= 3-Br), em δ 7,79-7,81, 7,77-7,79 e 7,54-7,59, e para **9g** (R= 3-Cl) em δ 7,70-7,71 (H₂'), 7,64-7,66 (H₄' e H₅') e 7,54-7,57 (H₆').

No espectro de **9h** (R= 4-F), o sinal tripleto em δ 7,45 e $^3J = 8,9$ Hz corresponde aos átomos H₃'/H₅' e o duplete de dupletos em δ 7,62 ($^3J = 8,9$; $^4J = 4,9$ Hz) foi associado a H₂'/H₆'. Para os demais derivados *para* substituídos **9j** (R= 4-Br), **9k** (R= 4-Cl) e **9l** (R= 4-NO₂) foram identificados dois sinais dupletos referentes aos hidrogênios benzênicos H₂'/H₆' e H₃'/H₅', nessa ordem, em δ 7,86 e 7,54 ($^3J = 8,6$ Hz), 7,69 e 7,61 ($^3J = 8,8$ Hz) e 8,44 e 7,90 ($^3J = 9,1$ Hz), respectivamente.

Todos os sinais de carbono (Apêndice M, espectros 151 a 160) foram observados na região característica de sistemas aromáticos entre 100,2 e 162,4 ppm, com o sinal de maior valor de deslocamento químico, exceto nos espectros dos derivados fluorados **9e** e **9h**, atribuído ao átomo de carbono C₅, diretamente ligado ao grupo amino, em δ 147,9 a 149,1. No espectro dos derivados fluorados **9e** e **9h** foi possível verificar os dupletos referentes aos acoplamentos entre o átomo de flúor e os átomos de carbono do anel benzênico, sendo δ 162,0 ($^1J = 245,9$ Hz), δ 135,1 ($^3J = 10,4$ Hz), δ 131,5 ($^3J = 9,0$ Hz), δ 121,2 ($^4J = 3,0$ Hz), δ 116,6 ($^2J = 21,0$ Hz) e δ 112,6 ($^2J = 24,9$ Hz) para **9e** e δ 162,4 ($^1J = 247,1$ Hz), δ 130,3 ($^4J = 2,8$ Hz), δ 127,9 ($^3J = 9,4$ Hz) e δ 116,8 ($^2J = 23,1$ Hz) para **9h**.

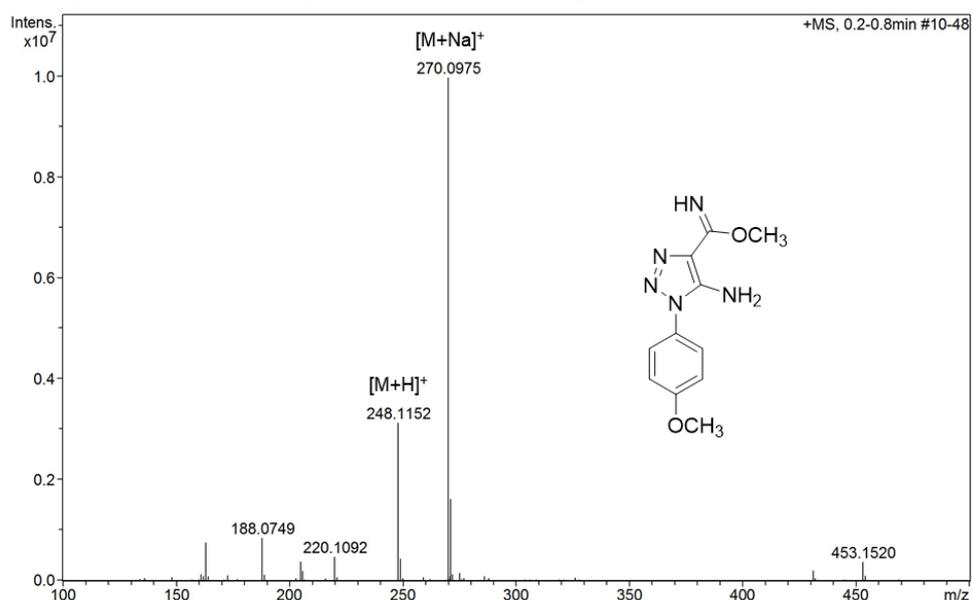
5.2.2.1 Investigação de metodologias para a obtenção dos derivados **9a** e **9i**

Na tentativa de síntese do produto **9a**, seguindo a mesma metodologia utilizada para os demais derivados, após 24 h de reação a análise por CCD indicava o consumo da matéria-prima e a formação de dois produtos. O conteúdo da reação foi vertido em água gelada, obtendo um produto oleoso e foi feita uma tentativa de extração com acetato de etila e, posteriormente, com diclorometano. Contudo, a extração não foi bem-sucedida, visto que o produto formado era de coloração muito escura, o que impossibilitava a visualização da separação das fases. Dessa forma, os solventes voláteis foram removidos e, quando restou apenas água, observou-se a formação de um sólido preto, que foi purificado por cromatografia em coluna. Entretanto, nenhuma das frações obtidas correspondiam ao produto esperado.

A mesma metodologia foi avaliada na tentativa de obter **9i**, porém o consumo total da matéria-prima (**8i**) só ocorreu após 96 h (4 dias) e foram observadas, a partir da análise de CCD, a formação de diversos compostos.

Diante disso, uma vez que a síntese de **9i** não foi possível pela metodologia empregada para os demais derivados, como forma alternativa para sua obtenção, utilizou-se uma solução de metóxido de sódio/metanol 30% m/v em substituição a TEA, mantendo a proporção estequiométrica de base e utilizando o mesmo protocolo da reação com TEA. Nessa metodologia, embora tenha sido observado na análise por CCD o consumo do material de partida **8i**, após 28 h de reação, na caracterização por HRMS (Figura 61) os picos identificados têm razão m/z que não correspondem aos íons $[M+H]^+$ (m/z 216,0880) e $[M+Na]^+$ (m/z 238,0700) de **9i**, mas sim ao $[M+H]^+$ (m/z 248,1142) e $[M+Na]^+$ (m/z 270,0962) de um imidato (Figura 61), sugerindo uma reação de adição entre a base utilizada e a nitrila formada. Diante disso, esta metodologia foi desconsiderada e as etapas posteriores foram realizadas sem os derivados **9a** e **9i**.

Figura 61. Espectro de HRMS e representação estrutural do produto obtido na tentativa de síntese de **9i**.

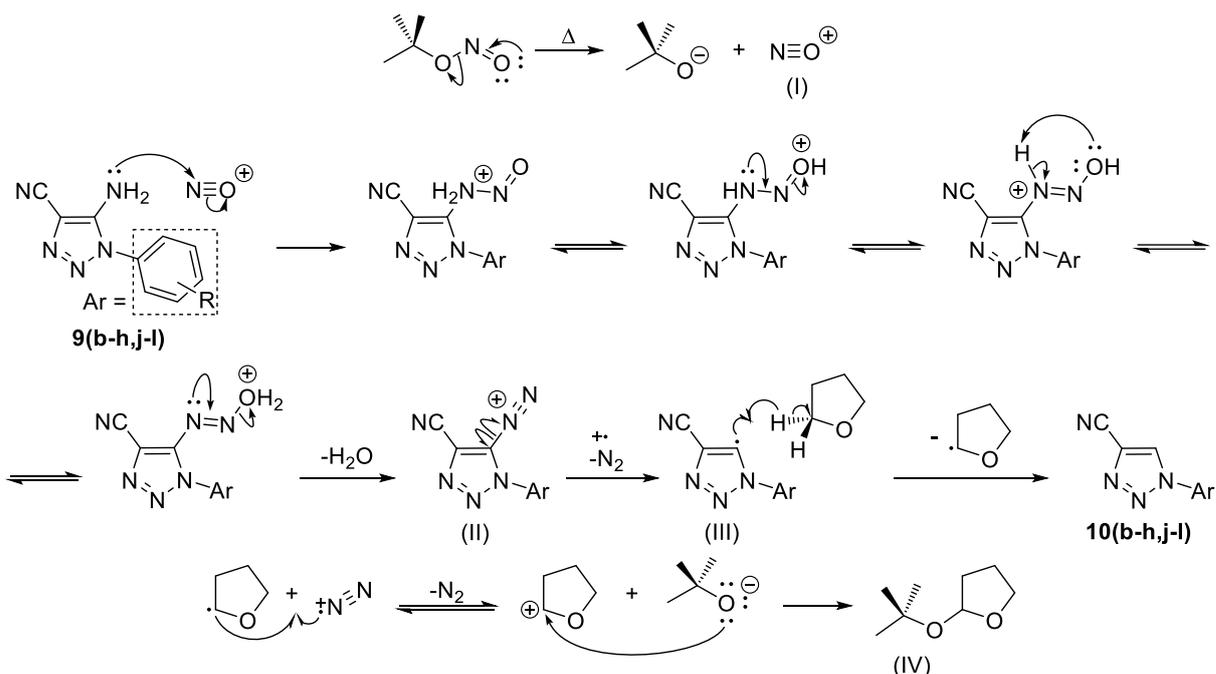


5.2.3 Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **10(b-h,j-l)**

Seguindo a metodologia descrita no item 6.2.3, os intermediários-chave **10(b-h,j-l)** foram obtidos a partir da reação de desaminação aprótica dos derivados **9(b-h,j-l)** com nitrito de *t*-butila em tetra-hidrofurano (THF). Baseado no mecanismo simplificado publicado por Cadogan e Molina (1973) e proposto em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa (dos Santos, 2009; Ferreira, 2020), o mecanismo para essa reação, apresentado no esquema 25, inicia-se com a liberação do íon nitrosônio (I) a partir do aquecimento do nitrito de *t*-butila. Em seguida, o íon nitrosônio (I) sofre uma adição nucleofílica do par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio do grupo amino dos intermediários **9(b-h,j-l)**, que, após uma sequência de

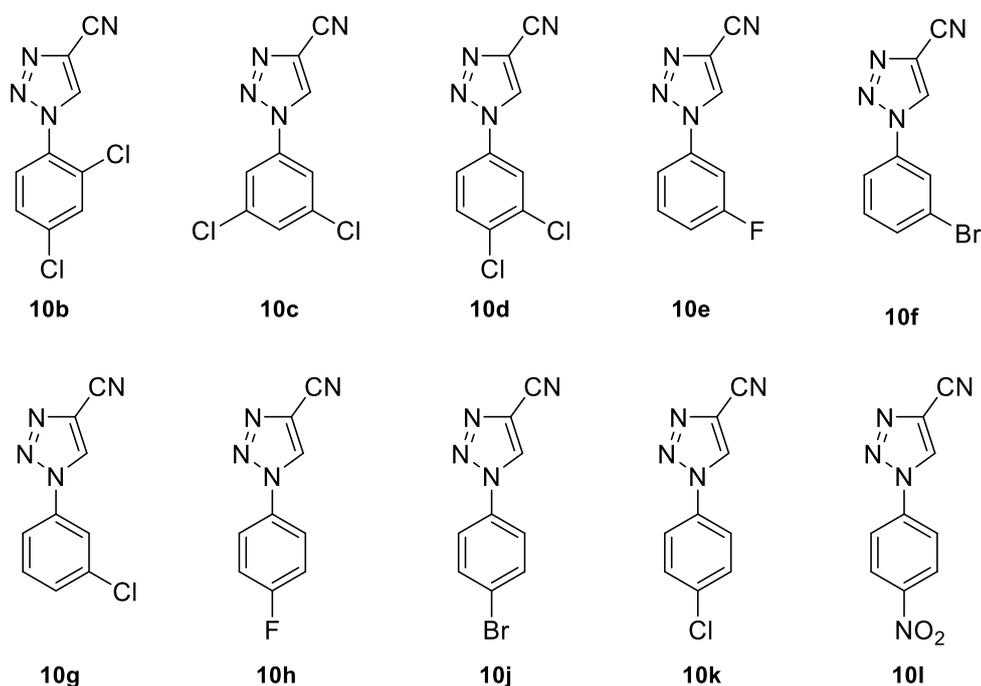
equilíbrios prototrópicos, leva a liberação de água e formação do sal de diazônio (II). Uma cisão homolítica da ligação entre o carbono do triazol e o grupo diazo, gera o triazol radicalar (III), que reage com o solvente THF, adquirindo um hidrogênio radicalar, obtendo assim **10(b-h,j-l)**. A reação entre o cátion-radical de nitrogênio e o radical formado pelo solvente leva a liberação de gás nitrogênio, obtendo o cátion do THF, que reage com *t*-butóxido formando o acetal (IV).

Esquema 25. Mecanismo proposto para a obtenção de **10(b-h,j-l)**.



R = b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; j: 4-Br; k: 4-Cl; l: 4-NO₂

Os derivados **10(b-h,j-l)** (Figura 62), sendo **10(b-f,h,k)** inéditos, foram obtidos com rendimentos de 74 a 96% e são sólidos de coloração bege claro, amarelo, amarelo claro ou laranja claro que apresentam faixa de fusão com variação de 2 a 5 °C (Tabela 22).

Figura 62. Representações estruturais dos intermediários-chave **10(b-h,j-l)**.**Tabela 22.** Rendimento, características físicas e faixas de fusão obtidas para **10(b-h,j-l)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração | Faixas de fusão (°C) | |
|------------|-------------------|---------------|-----------|----------------------|---------|
| 10b | 2,4-diCl | 96 | sólido | amarelo claro | 202-205 |
| 10c | 3,5-diCl | 74 | sólido | amarelo | 152-156 |
| 10d | 3,4-diCl | 95 | sólido | amarelo | 242-245 |
| 10e | 3-F | 87 | sólido | amarelo claro | 184-187 |
| 10f | 3-Br | 92 | sólido | laranja claro | 162-166 |
| 10g | 3-Cl | 96 | sólido | amarelo | 160-165 |
| 10h | 4-F | 79 | sólido | amarelo claro | 121-125 |
| 10j | 4-Br | 89 | sólido | amarelo | 221-226 |
| 10k | 4-Cl | 89 | sólido | bege claro | 203-205 |
| 10l | 4-NO ₂ | 87 | sólido | amarelo | 230-233 |

A principal evidência da ocorrência da reação se deu a partir das análises dos espectros de FT-IR (Apêndice N, espectros 161 a 170) dos compostos **10(b-h,j-l)**, nos quais não foram identificadas as bandas nas regiões características dos movimentos vibracionais do grupo NH₂, presente no material de partida. As principais bandas observadas (Tabela 23) podem ser associadas aos estiramentos da ligação C-H, quando o átomo de carbono tem hibridação sp², na região de 3153 a 3045 cm⁻¹; ao estiramento do grupo carbonitrila de 2255 a 2246 cm⁻¹ e aos estiramentos das ligações C=C e C=N de 1622 a 1426 cm⁻¹.

Tabela 23. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados **10(b-h,j-l)**.

| | Movimento vibracional | ν C-H (C sp ²) | ν C \equiv N | ν C=C/C=N |
|------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------|---------------|
| 10b | 2,4-diCl | 3136-3090 | 2251 | 1588-1440 |
| 10c | 3,5-diCl | 3117-3077 | 2254 | 1583-1439 |
| 10d | 3,4-diCl | 3151-3045 | 2249 | 1600-1474 |
| 10e | 3-F | 3144-3049 | 2249 | 1602-1433 |
| 10f | 3-Br | 3139-3060 | 2246 | 1586-1426 |
| 10g | 3-Cl | 3143-3062 | 2247 | 1593-1427 |
| 10h | 4-F | 3132-3093 | 2249 | 1526-1455 |
| 10j | 4-Br | 3142-3047 | 2248 | 1530-1441 |
| 10k | 4-Cl | 3147-3057 | 2254 | 1525-1441 |
| 10l | 4-NO ₂ | 3153-3094 | 2255 | 1622-1503 |

A massa molecular dos compostos **10(b-h,j-l)** obtidos foi confirmada pelas análises de GC-MS (Apêndice O, cromatogramas 12 a 21, espectros 171 a 180), uma vez que na caracterização por HRMS não foi possível identificar picos correspondentes aos derivados sintetizados, mesmo utilizando diferentes solventes. Os dados obtidos podem ser consultados na tabela 24. Os cromatogramas dos compostos sugerem alta pureza, uma vez que foi observado apenas um sinal e nos espectros de massas dos intermediários **10(b-h,j-l)** foi observado o pico com razão m/z relativo ao íon molecular [M], ainda que com baixa intensidade.

A abundância isotópica dos átomos de cloro e de bromo foi confirmada a partir da identificação dos picos [M+2] com 2/3 da intensidade do pico base para os derivados diclorados **10(b-d)**; com cerca de 1/3 da intensidade do pico base para os monoclorados **10g** e **10k** e de aproximadamente 97% da intensidade do pico base para os bromados **10f** e **10j**.

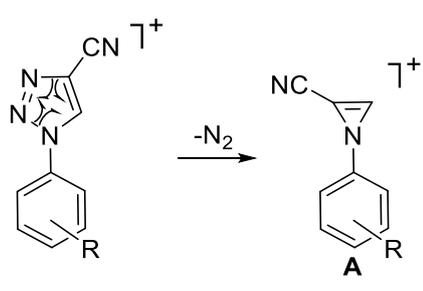
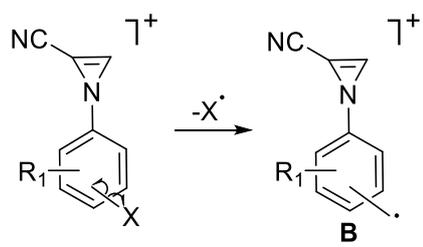
Tabela 24. Dados de GC-MS (EI) dos derivados **10(b-h,j-l)**.

| Derivado | Tempo de retenção (min) | Íon | m/z | |
|---------------------|-------------------------|-----|--------------|---------|
| | | | experimental | teórico |
| 10b 2,4-diCl | 18,879 | M | 238,0 | 238,0 |
| 10c 3,5-diCl | 33,636 | M | 237,8 | 238,0 |
| 10d 3,4-diCl | 34,780 | M | 237,8 | 238,0 |
| 10e 3-F | 16,022 | M | 188,1 | 188,0 |
| 10f 3-Br | 19,288 | M | 248,0 | 248,0 |
| 10g 3-Cl | 18,241 | M | 204,1 | 204,0 |
| 10h 4-F | 16,183 | M | 188,1 | 188,0 |

| Derivado | Tempo de retenção (min) | Íon | <i>m/z</i> | |
|------------|-------------------------|-----|--------------|---------|
| | | | experimental | teórico |
| 10j | 4-Br | M | 248,0 | 248,0 |
| 10k | 4-Cl | M | 204,1 | 204,0 |
| 10l | 4-NO ₂ | M | 215,1 | 215,0 |

A técnica de ionização por impacto de elétrons (EI) utilizada permitiu ainda a observação de alguns fragmentos das moléculas (Tabela 25). A fragmentação (1) foi observada no espectro de todos os derivados, na qual ocorre a liberação de gás nitrogênio, muito favorecida no sistema, formando a azirina **A**. O fragmento proveniente de (2), onde a azirina **A** perde um átomo de cloro, bromo ou o grupo nitro a partir de uma cisão homolítica formando a azirina radicalar **B**, foi identificado em todos os espectros, exceto nos dos derivados fluorados **10e** e **10h** e do derivado bromado **10f**. O fragmento radical aril **C** obtido em (3), identificado nos espectros dos derivados **10(b-e,g,h,k)**, vem da cisão homolítica da ligação entre o átomo de carbono da posição *ipso* do grupo aril e o átomo de nitrogênio 1 do triazol. Já a fragmentação representada em (4) trata da formação de benzino **D** após a liberação de HX a partir de **C**, sendo X= F, Cl ou Br.

Tabela 25. Fragmentos observados nos espectros de massas (EI) obtidos para **10(b-h,j-l)**.

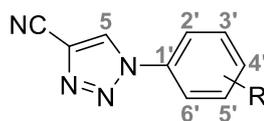
| Fragmentação | Derivado | <i>m/z</i> | Derivado | <i>m/z</i> |
|--|---|---------------------|------------------------------|-----------------|
| (1)  | 10b 2,4-diCl | 210,0 | 10g 3-Cl | 176,1 |
| | 10c 3,5-diCl | 209,8 | 10h 4-F | 160,1 |
| | 10d 3,4-diCl | 209,8 | 10j 4-Br | 220,0 |
| | 10e 3-F | 160,1 | 10k 4-Cl | 176,1 |
| | 10f 3-Br | 220,0 | 10l 4-NO ₂ | 187,1 |
| | (2)  R ₁ = H, Cl; X = Cl, Br, NO ₂ | 10b 2,4-diCl | 175,1 | 10g 3-Cl |
| 10c 3,5-diCl | | 174,8 | 10h 4-F | - |
| 10d 3,4-diCl | | 174,8 | 10j 4-Br | 141,1 |
| 10e 3-F | | - | 10k 4-Cl | 141,1 |
| 10f 3-Br | | - | 10l 4-NO ₂ | 141,1 |

| Fragmentação | | Derivado | <i>m/z</i> | Derivado | <i>m/z</i> | | |
|--------------|----------|------------|------------|------------|------------|-------------------|------------|
| (3) | | 10b | 2,4-diCl | 145,0 | 10g | 3-Cl | 111,1 |
| | | 10c | 3,5-diCl | 144,8 | 10h | 4-F | 95,1 |
| | | 10d | 3,4-diCl | 144,8 | 10j | 4-Br | - |
| | | 10e | 3-F | 95,1 | 10k | 4-Cl | 111,1 |
| | | 10f | 3-Br | - | 10l | 4-NO ₂ | - |
| | | (4) | | 10b | 2,4-diCl | 109,1 | 10g |
| 10c | 3,5-diCl | | | 108,8 | 10h | 4-F | 75,1 |
| 10d | 3,4-diCl | | | 108,8 | 10j | 4-Br | 75,1 |
| 10e | 3-F | | | 75,1 | 10k | 4-Cl | 75,1 |
| 10f | 3-Br | | | 75,1 | 10l | 4-NO ₂ | - |

As estruturas dos intermediários **10(b-h,j-l)** foram confirmadas a partir da caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C. Os dados obtidos nas análises de RMN de ¹H (Apêndice P, espectros 181 a 190) estão organizados na tabela 26. Em todos os espectros, para o átomo de hidrogênio do triazol H₅ foi atribuído o sinal simpleto na região de δ 9,94 a 9,57. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico foram observados na faixa típica de hidrogênios aromáticos, de δ 8,52 a 7,47.

No espectro de **10b** (R= 2,4-diCl) foram identificados dois sinais dupletos, um em δ 7,86 (³J= 8,6 Hz) associado a H₆' e o outro em δ 8,08 (⁴J= 2,3 Hz) relativo à H₃'. O sinal duplo de dupletos em δ 7,76 (³J= 8,6; ⁴J= 2,3 Hz) foi atribuído a H₅'. Para **10c** (R= 3,5-diCl) foram identificados dois sinais simpletos em δ 8,09 e 7,89 que correspondem aos átomos H₂'/H₆' e H₄', respectivamente. Já para **10d** (R= 3,4-diCl) foram identificados dois sinais: um duplo em δ 8,29 (⁴J= 2,2 Hz), relativo a H₂' e um sinal multiplo em δ 7,96-7,97 associado aos átomos H₅' e H₆'.

Para o derivado *meta* substituído **10e** (R= 3-F) foram identificados um sinal duplo de tripletos em δ 7,89 (³J= 9,7; ⁴J= 2,2 Hz) associado a H₆' e três sinais multiplos em δ 7,81-7,84, 7,69-7,75 e 7,47-7,49 referentes a H₅', H₂' e H₄', respectivamente, enquanto para **10f** (R= 3-Br) os sinais observados foram dois tripletos em δ 8,19 (⁴J= 2,1 Hz) e 7,62 (³J= 8,1 Hz) associados a H₂' e H₅', respectivamente, um multiplo em δ 7,79-7,82 relativo a H₄' e um duplo de dupletos em δ 7,76 (³J= 8,1; ⁴J= 2,1 Hz) atribuído a H₆'. Para **10g** (R= 3-Cl) foram identificados apenas três sinais: um duplo de tripletos em δ 7,94 (³J= 7,2; ⁴J= 2,1 Hz) referente a H₆', e dois multiplos em δ 8,08-8,07 e 7,67-7,72, relativo a H₂' e H₄' e H₅', respectivamente.

Tabela 26. Dados de RMN de ^1H (400 ou 500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm, J Hz) obtidos para **10(b-h,j-l)**.R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂

| | H₅ | H₂' | H₃' | H₄' | H₅' | H₆' |
|------------|----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 10b | 9,57 (s) | - | 8,08 (d, 2,3) | - | 7,76 (dd, 8,6, 2,3) | 7,86 (d, 8,6) |
| 10c | 9,81 (s) | 8,09 (s) | - | 7,89 (s) | - | 8,09 (s) |
| 10d | 9,79 (s) | 8,29 (d, 2,2) | - | - | 7,96-7,97 (m) | |
| 10e | 9,78 (s) | 7,69-7,75 (m) | - | 7,47-7,49 (m) | 7,81-7,84 (m) | 7,89 (dt, 9,7; 2,2) |
| 10f | 9,78 (s) | 8,19 (t, 2,1) | - | 7,79-7,82 (m) | 7,62 (t, 8,1) | 7,98 (dd, 8,1, 2,1) |
| 10g | 9,79 (s) | 8,08-8,07 (m) | - | 7,68-7,72 (m) | 7,68-7,72 (m) | 7,94 (dt, 7,2; 2,1) |
| 10h | 9,71 (s) | 7,98 (dd, 9,0, 4,7) | 7,53 (d, 9,0) | - | 7,53 (d, 9,0) | 7,98 (dd, 9,0, 4,7) |
| 10j | 9,76 (s) | 7,89 (s) | 7,89 (s) | - | 7,89 (s) | 7,89 (s) |
| 10k | 9,76 (s) | 7,97 (d, 8,9) | 7,75 (d, 8,9) | - | 7,75 (d, 8,9) | 7,97 (d, 8,9) |
| 10l | 9,94 (s) | 8,52 (d, 9,2) | 8,24 (d, 9,2) | - | 8,24 (d, 9,2) | 8,52 (d, 9,2) |

No espectro de **10h** (R= 4-F) o sinal tripleto em δ 7,53 e $^3J= 9,0$ Hz corresponde aos átomos H_3'/H_5' e o duplete de dupletos em δ 7,62 ($^3J= 9,0$; $^4J= 4,7$ Hz) foi associado a H_2'/H_6' . Já no espectro de **10j** (R= 4-Br) foi identificado um único sinal simpleto em δ 7,89 referente aos átomos de hidrogênio do anel benzênico. Para os demais derivados *para* substituídos **10k** (R= 4-Cl) e **10l** (R= 4-NO₂) foram identificados dois sinais dupletos referente a H_2'/H_6' e H_3'/H_5' , nessa ordem: em δ 7,97 e 7,75 ($^3J= 8,9$ Hz) e 8,24 e 8,52 ($^3J= 9,2$ Hz), respectivamente.

Todos os sinais de carbono (Apêndice P, espectros 191 a 200) foram observados na região característica de sistemas aromáticos, entre 108,6 e 163,2 ppm. Nos espectros dos derivados fluorados **10e** e **10h** foi possível verificar os dupletos referentes aos acoplamentos entre o átomo de flúor e os átomos de carbono do anel benzênico, sendo δ 163,2 ($^1J= 245,9$ Hz), δ 136,6 ($^3J= 10,7$ Hz), δ 132,0 ($^3J= 9,0$ Hz), δ 116,9 ($^4J= 3,3$ Hz), δ 116,6 ($^2J= 20,9$ Hz) e δ 108,6 ($^2J= 26,9$ Hz) para **10e** e δ 162,2 ($^1J= 247,5$ Hz), δ 132,05 ($^4J= 2,8$ Hz), δ 123,5 ($^3J= 9,3$ Hz) e δ 116,9 ($^2J= 23,5$ Hz) para **10h**.

5.2.4 Síntese dos derivados 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-1,2,3-triazóis 2(b-h,j-l)

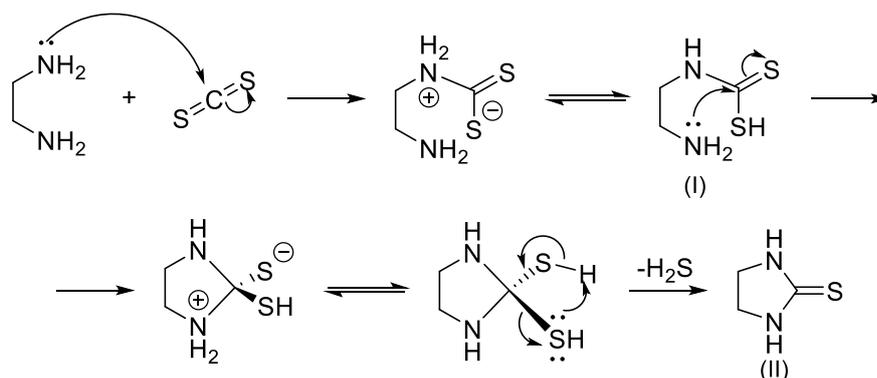
Para obtenção dos derivados **2(b-h,j-l)** inicialmente, utilizando 100 mg (0,42 mmol) de **10c**, 2 mL de etilenodiamina (EDA) e 0,1 mL de CS₂, foram avaliadas duas condições reacionais distintas: a primeira utilizando aquecimento a 100°C, conforme o procedimento já consolidado pelo grupo de pesquisa para a obtenção de derivados pirazol-imidazolínicos (dos Santos et al., 2011b) e uma segunda metodologia onde a reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente (ta).

Na primeira metodologia, após 3 h de aquecimento, a análise de CCD não indicava mais a presença do material de partida **10c**, todavia, apresentava três manchas na CCD, indicando a obtenção de uma mistura. Já a partir da segunda metodologia, após 18 h de reação, na análise de CCD não foi observada a presença do material de partida e o produto da reação apresentava apenas uma mancha. O acréscimo de um átomo de nitrogênio ao heterociclo, substituindo o pirazol (1,2-diazol) pelo 1,2,3-triazol, aumenta a eletrofilicidade do grupo nitrila, favorecendo a ocorrência da reação em condições mais brandas.

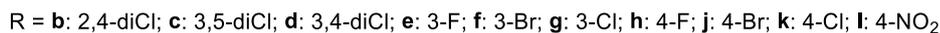
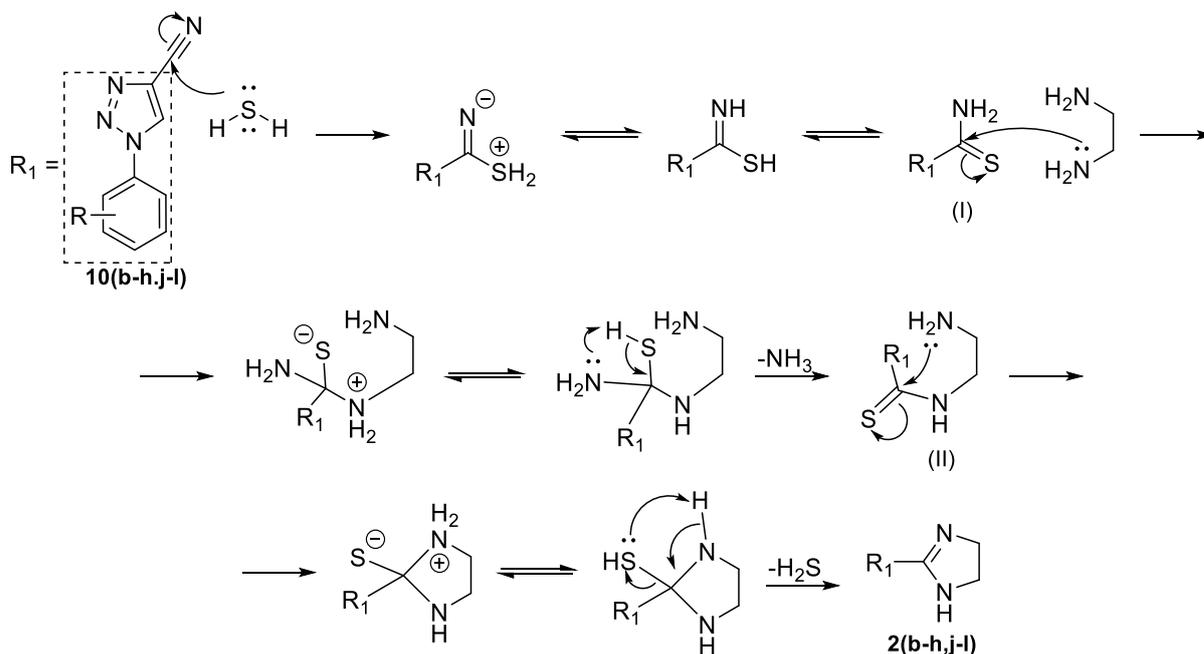
A partir das análises de FT-IR (Apêndice Q, espectro 202), de HRMS (Apêndice R, espectro 212) e de RMN de ¹H e de ¹³C (Apêndice S, espectros 222 e 232) do produto da segunda reação, foi possível confirmar a obtenção do produto **2c**. Diante disso, a metodologia com aquecimento foi desconsiderada e os demais produtos **2(b,d-h,j-l)** foram obtidos à temperatura ambiente, conforme a metodologia descrita no item 6.2.4.

O mecanismo para essa reação (Esquemas 26 e 27) é similar ao já discutido para a obtenção do derivado **1a** via carbonitrila (item 5.1.1, esquemas 14 e 15), onde o derivado carbonitrílico **4a** foi substituído pelos derivados **10(b-h,j-l)** e a *o*-fenilenodiamina foi substituída por etilenodiamina.

Esquema 26. Primeira parte do mecanismo proposto para a obtenção de **2(b-h,j-l)**.



Esquema 27. Segunda parte do mecanismo proposto para a obtenção de **2(b-h,j-l)**.



Os produtos finais 1-aryl-4-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-1,2,3-triazóis **2(b-h,j-l)** inéditos (Figura 63) são sólidos, de coloração branco, bege claro, amarelo claro ou marrom claro e foram obtidos com 40 a 99% de rendimento. As faixas de fusão medidas apresentaram variação de 1 a 4 °C (Tabela 27).

Figura 63. Representações estruturais dos produtos finais **2(b-h,j-l)**.

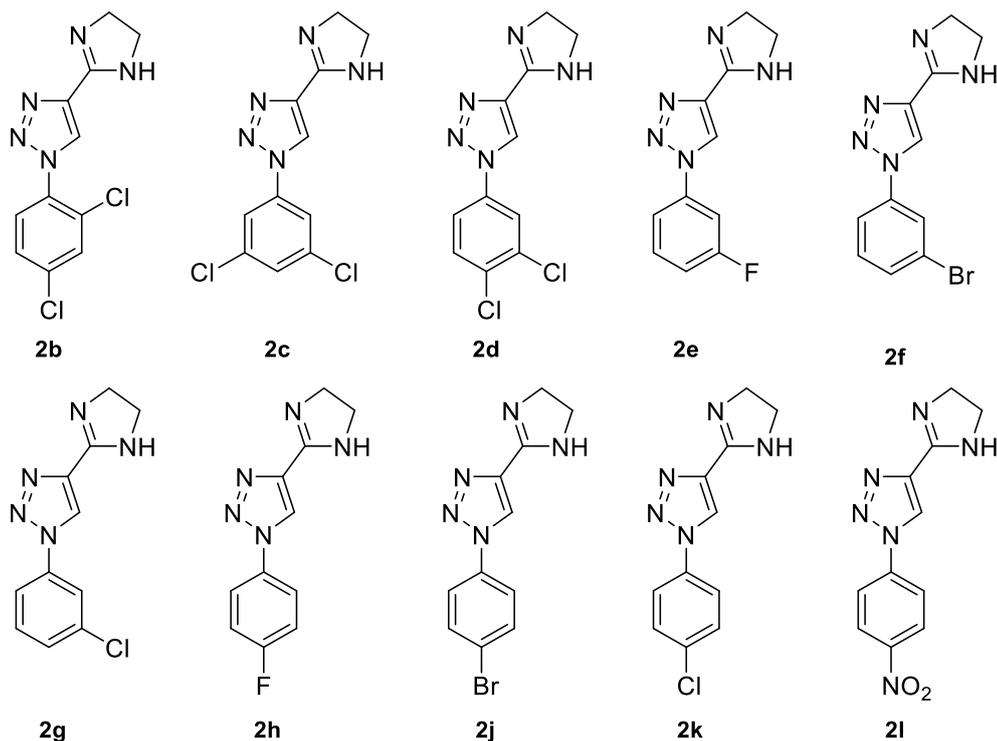


Tabela 27. Rendimento, aspecto e faixas de fusão obtidas para os derivados **2(b-h,j-l)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração | Faixas de fusão (°C) |
|-----------------------------|-----------------------|----------------------|------------------|-----------------------------|
| 2b 2,4-diCl | 40 | sólido | bege claro | 241-243 |
| 2c 3,5-diCl | 87 | sólido | amarelo claro | 249-251 |
| 2d 3,4-diCl | 99 | sólido | bege claro | 253-254 |
| 2e 3-F | 56 | sólido | branco | 223-225 |
| 2f 3-Br | 85 | sólido | bege claro | 227-230 |
| 2g 3-Cl | 76 | sólido | branco | 222-225 |
| 2h 4-F | 64 | sólido | marrom claro | 284-286 |
| 2j 4-Br | 93 | sólido | branco | 285-289 |
| 2k 4-Cl | 64 | sólido | amarelo claro | 273-275 |
| 2l 4-NO ₂ | 63 | sólido | bege claro | 275-278 |

Na caracterização por FT-IR (Apêndice Q, espectros 201 a 210) dos produtos **2(b-h,j-l)**, a principal evidência da ocorrência da reação foi a não observação de bandas na região de estiramento da ligação C≡N, presente no material de partida **10(b-h,j-l)**. Além disso, foram observadas bandas que sugerem a formação do anel imidazolina, como as bandas na região de 3326 a 3204 cm⁻¹, relativas ao estiramento da ligação N-H, as entre 2944 e 2865 cm⁻¹, referente aos estiramentos das ligações C-H quando o carbono tem hibridação sp³ e bandas de 1630 a 1624 cm⁻¹ que podem ser atribuídas a ligação C=N da imidazolina. Também foram identificadas as bandas relativas aos estiramentos das ligações C-H (3142-3035 cm⁻¹) e C=C/C=N (1605-1434 cm⁻¹) dos sistemas aromáticos (Tabela 28).

Tabela 28. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados **2(b-h,j-l)**.

| Movimento vibracional | v N-H | v C-H (C sp²) | v C-H (C sp³) | v C=N (imidazolina) | v C=C/C=N |
|------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|------------------|
| 2b 2,4-diCl | 3226 | 3137-3104 | 2938-2873 | 1626 | 1567-1452 |
| 2c 3,5-diCl | 3326 | 3112-3035 | 2944-2874 | 1629 | 1584-1434 |
| 2d 3,4-diCl | 3204 | 3114 | 2933-2865 | 1630 | 1584-1435 |
| 2e 3-F | 3231 | 3142-3079 | 2935-2877 | 1630 | 1605-1451 |
| 2f 3-Br | 3233 | 3135-3113 | 2935-2875 | 1628 | 1586-1450 |
| 2g 3-Cl | 3236 | 3137-3058 | 2936-2874 | 1628 | 1592-1439 |
| 2h 4-F | 3235 | 3135-3085 | 2934-2876 | 1628 | 1564-1462 |
| 2j 4-Br | 3233 | 3134-3102 | 2933-2876 | 1629 | 1563-1451 |

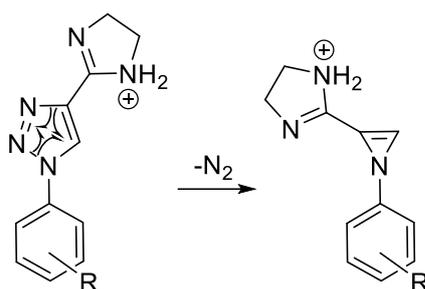
| Movimento vibracional | | ν N-H | ν C-H (C sp ²) | ν C-H (C sp ³) | ν C=N (imidazolina) | ν C=C/C=N |
|-----------------------|-------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| 2k | 4-Cl | 3233 | 3132-3083 | 2933-2876 | 1627 | 1562-1435 |
| 2l | 4-NO ₂ | 3237 | 3122-3102 | 2933-2876 | 1624 | 1596-1441 |

Nos espectros de HRMS de **2(b-h,j-l)** (Apêndice R, espectros 211 a 220) foi possível identificar tanto o pico de razão m/z referente ao íon molecular protonado $[M+H]^+$ quanto relativo ao íon molecular cationizado com sódio $[M+Na]^+$, com erros de 0 a 4,45 e 0 a 6,40 ppm, confirmando a massa esperada para os produtos sintetizados (Tabela 29). A partir da análise dos espectros foi possível ainda confirmar a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo, visto que foram identificados picos $[M+2]$, em relação ao pico base, com 2/3 de intensidade para os derivados diclorados **2(b-d)**, com cerca de 97% para os monobromados **2f** e **2h** e de 1/3 de intensidade para os monoclorados **2g** e **2k**.

Tabela 29. Dados de HRMS (ESI) dos derivados **2(b-h,j-l)**.

| Derivado | m/z (M+H) ⁺ | | Erro (ppm) | m/z (M+Na) ⁺ | | Erro (ppm) | |
|-----------|--------------------------|----------|------------|---------------------------|----------|------------|------|
| | experimental | teórico | | experimental | teórico | | |
| 2b | 2,4-diCl | 282,0314 | 282,0308 | 2,13 | 304,0127 | 304,0133 | 1,97 |
| 2c | 3,5-diCl | 282,0316 | 282,0308 | 2,84 | 304,0135 | 304,0133 | 0,66 |
| 2d | 3,4-diCl | 282,0307 | 282,0308 | 0,35 | 304,0125 | 304,0133 | 2,63 |
| 2e | 3-F | 232,0991 | 232,0993 | 0,86 | 254,0811 | 254,0812 | 0,39 |
| 2f | 3-Br | 292,0187 | 292,0192 | 1,71 | 313,9996 | 314,0012 | 5,10 |
| 2g | 3-Cl | 248,0697 | 248,0697 | 0,00 | 270,0517 | 270,0517 | 0,00 |
| 2h | 4-F | 232,0992 | 232,0993 | 0,43 | 254,0812 | 254,0812 | 0,00 |
| 2j | 4-Br | 292,0179 | 292,0192 | 4,45 | 313,9989 | 314,0012 | 7,32 |
| 2k | 4-Cl | 248,0693 | 248,0697 | 1,61 | 270,0512 | 270,0517 | 1,85 |
| 2l | 4-NO ₂ | 259,0930 | 259,0938 | 3,09 | 281,0739 | 281,0757 | 6,40 |

Embora a técnica de ionização utilizada (ESI) não favoreça a fragmentação das moléculas, nos espectros dos derivados **2(b-h,j-l)** foi identificado um pico com alta intensidade com m/z cerca de 28 unidades a menos que o pico $[M+H]^+$, referente a perda de gás nitrogênio formando azirina (Figura 64), com erro na faixa de 0,39 a 5,68 ppm (Tabela 30). Vale destacar que, nos espectros de **2c** e **2l**, embora o valor referente a esta fragmentação não esteja assinalado, foi possível identificar o pico correspondente.

Figura 64. Representação da eliminação de gás nitrogênio nos derivados **2(b-h,j-l)**.

R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂.

Tabela 30. Dados de HRMS (ESI) da perda de N₂ observada para os compostos **2(b-h,j-l)**.

| Derivado | <i>m/z</i> (M+H-N ₂) ⁺ | | Erro (ppm) |
|-----------------------------|---|----------|------------|
| | experimental | teórico | |
| 2b 2,4-diCl | 254,0252 | 254,0247 | 1,97 |
| 2c 3,5-diCl | não assinalado | 254,0247 | - |
| 2d 3,4-diCl | 254,0246 | 254,0247 | 0,39 |
| 2e 3-F | 204,0929 | 204,0932 | 1,47 |
| 2f 3-Br | 264,0119 | 264,0131 | 4,55 |
| 2g 3-Cl | 220,0635 | 220,0637 | 0,91 |
| 2h 4-F | 204,0930 | 204,0932 | 0,98 |
| 2j 4-Br | 264,0116 | 264,0131 | 5,68 |
| 2k 4-Cl | 220,0632 | 220,0637 | 2,27 |
| 2l 4-NO ₂ | não assinalado | 231,0877 | - |

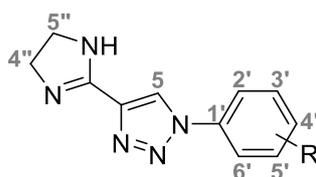
As estruturas dos produtos finais **2(b-h,j-l)** foram confirmadas a partir da caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C. Em todos os espectros de RMN de ¹H (Apêndice S, espectros 221 a 230) foram identificados três sinais simples (Tabela 31): na faixa de δ 9,43 a 8,91 o sinal foi atribuído ao átomo de hidrogênio do triazol H₅, de δ 7,09 a 7,00, o sinal alargado é relativo ao átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio (NH) e de δ 3,63 a 3,60, o sinal referente aos átomos de hidrogênio metilênicos equivalentes H₄' e H₅' da imidazolina. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico foram observados na faixa típica de hidrogênios aromáticos, de δ 8,46 a 7,36.

Em relação aos hidrogênios benzênicos, no espectro de **2b** (R=2,4-diCl) foram identificados dois sinais dupletos, em δ 7,79 (³J= 8,5 Hz) associado a H₆' e em δ 8,03 (⁴J= 2,3 Hz) relativo à H₃', e um duplo de dupletos em δ 7,71 (³J= 8,5; ⁴J= 2,3 Hz) atribuído a H₅'. Para **2c** (R= 3,5-diCl) foram identificados um duplo em δ 8,34 e um triplo em δ 7,80, ambos com ⁴J= 1,8 Hz, que correspondem aos átomos H₂'/H₆' e H₄', respectivamente. Já para

2d (R= 3,4-diCl) foram identificados dois dupletos, em δ 8,34 ($^4J= 2,6$ Hz) e 7,89 ($^3J= 8,8$ Hz), e um dupleto de dupletos em δ 8,02 ($^3J= 8,8$; $^4J= 2,8$ Hz) relativo a H₂' , H₅' e H₆' , respectivamente.

Para o derivado **2e** (R= 3-F) foram identificados um sinal dupleto de tripletos em δ 7,92 ($^3J= 8,8$ e $^4J= 2,8$ Hz) relativo a H₆' e três sinais multipletos em δ 7,86-7,89, 7,64-7,63 e 7,36-7,41 referentes aos átomos H₅' , H₂' e H₄' , respectivamente. Para os demais derivados *meta* substituídos foram observados quatro sinais: para **2f** (R= 3-Br) identificou-se dois tripletos em δ 8,24 ($^4J= 1,9$ Hz) e 7,57 ($^3J= 8,1$ Hz) associado a H₂' e H₅' , respectivamente, e dois multipletos em δ 8,01-8,03 e 7,72-7,74 referentes a H₄' ou H₆' , e para **2g** (R= 3-Cl) dois tripletos em δ 8,12 ($^4J= 1,9$ Hz) e 7,57 ($^3J= 8,0$ Hz) atribuídos a H₂' e H₅' , respectivamente, e dois multipletos em δ 7,97-8,00 e 7,58-7,67 relativos a H₄' ou H₆' .

Tabela 31. Dados de RMN de ¹H (400 ou 500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm, *J* Hz) obtidos para **2(b-h,j-l)**.



R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂

| | H ₅ | H ₂ ' | H ₃ ' | H ₄ ' | H ₅ ' | H ₆ ' | NH | H ₄ ''/H ₅ '' |
|-----------|----------------|------------------------|------------------|------------------|------------------------|------------------------|--------------|-------------------------------------|
| 2b | 8,91 (s) | - | 8,03 (d, 2,3) | - | 7,71 (dd, 8,5, 2,3) | 7,79 (d, 8,5) | 7,09 (br) | 3,60 (s) |
| 2c | 9,33 (s) | 8,14 (d, 1,8) | - | 7,80 (t, 1,8) | - | 8,14 (d, 1,8) | 7,04 (br) | 3,62 (s) |
| 2d | 9,30 (s) | 8,34 (d, 2,6) | - | - | 7,89 (d, 8,8) | 8,02 (dd, 8,8, 2,6) | 7,09 (br) | 3,62 (s) |
| 2e | 9,27 (s) | 7,64-7,70 (m) | - | 7,41-7,36 (m) | 7,86-7,89 (m) | 7,92 (dt, 9,9; 2,2) | 7,06 (br) | 3,62 (s) |
| 2f | 9,28 (s) | 8,24 (t, 1,9) | - | 7,72-7,74 (m) | 7,57 (t, 8,1) | 8,01-8,03 (m) | 7,04 (br) | 3,62 (s) |
| 2g | 9,28 (s) | 8,12 (t, 1,9) | - | 7,58-7,61 (m) | 7,65 (t, 8,0) | 7,97-8,00 (m) | 7,04 (br) | 3,62 (s) |
| 2h | 9,18 (s) | 8,02 (dd, 9,0, 4,7) | 7,47 (t, 9,0) | - | 7,47 (t, 9,0) | 8,02 (dd, 9,0, 4,7) | 7,00 (br) | 3,61 (s) |
| 2j | 9,23 (s) | 7,95 (d, 8,9) | 7,82 (d, 8,9) | - | 7,82 (d, 8,9) | 7,95 (d, 8,9) | 7,03 (br) | 3,63 (br) |
| 2k | 9,23 (s) | 8,01 (d, 8,9) | 7,69 (d, 8,9) | - | 7,69 (d, 8,9) | 8,01 (d, 8,9) | 7,02 (br) | 3,61 (s) |
| 2l | 9,43 (s) | 8,30 (d, 9,2) | 8,46 (d, 9,2) | - | 8,30 (d, 9,2) | 8,46 (d, 9,2) | 7,02 (br) | 3,63 (s) |

No espectro de **2h** (R= 4-F), o sinal tripleto em δ 7,47 ($^3J= 9,0$ Hz) corresponde aos átomos H₃'/H₅' e o duplete de dupletos em δ 8,02 ($^3J= 9,0$; $^4J= 4,7$ Hz) foi associado a H₂'/H₆'. Para os demais derivados *para* substituídos **2j** (R= 4-Br), **2k** (R= 4-Cl) e **2l** (R= 4-NO₂) foram identificados dois sinais dupletos: referente a H₂'/H₆' em δ 7,95 ($^3J= 8,9$ Hz), 8,01 ($^3J= 8,9$ Hz) e 8,30 ($^3J= 9,2$ Hz), respectivamente, e relativo a H₃'/H₅' em δ 7,82 ($^3J= 8,9$ Hz), 7,69 ($^3J= 8,9$ Hz) e 8,46 ($^3J= 9,2$ Hz), nessa ordem.

Os sinais de carbono (Apêndice S, espectros 231 a 240) dos sistemas aromáticos foram observados na região característica, entre 107,8 e 162,3 ppm, sendo o sinal de maior deslocamento químico, exceto nos espectros de **2e** e **2h**, atribuído ao átomo de carbono C₂' ligado diretamente a dois átomos de nitrogênio na imidazolina, de δ 157,2 a 156,4. Nos espectros dos derivados fluorados **2e** e **2h** foi possível verificar os dupletos referentes aos acoplamentos entre o átomo de flúor e os átomos de carbono do anel benzênico, sendo δ 162,3 ($^1J= 245,1$ Hz), δ 137,5 ($^3J= 10,5$ Hz), δ 131,8 ($^3J= 9,3$ Hz), δ 116,2 ($^4J= 3,0$ Hz), δ 115,6 ($^2J= 20,9$ Hz) e δ 107,8 ($^2J= 26,8$ Hz) para **2e** e δ 161,3 ($^1J= 246,0$ Hz), δ 132,8 ($^4J= 2,8$ Hz), δ 122,6 ($^3J= 8,8$ Hz) e δ 116,6 ($^2J= 23,1$ Hz) para **2h**.

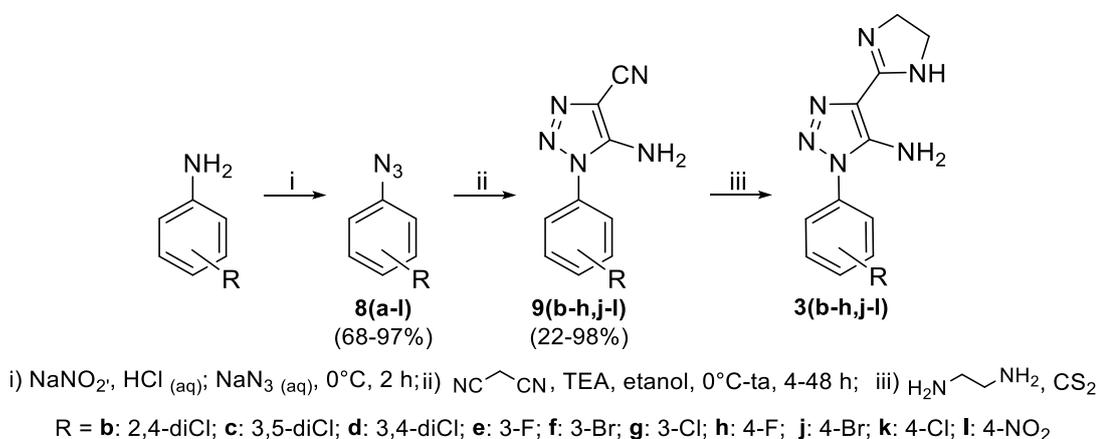
O sinal relativo aos átomos de carbono sp³ equivalentes C₄' e C₅' foram observados como um sinal alargado nos espectros dos derivados **2(b-h,l)** na faixa de δ 49,0 a 49,8 e no espectro de **2j** como dois sinais, também alargados, em δ 44,9 e 55,0. No espectro do derivado **2k** não foi observado o sinal relativo aos átomos de carbono sp³ da imidazolina.

5.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS AMINOTRIAZOL-IMIDAZOLÍNICOS **3(b-h,j-l)**

Para a síntese dos derivados **3(b-h,j-l)** planejou-se o emprego de uma metodologia em três etapas, apresentada no esquema 28. A síntese dos intermediários **8(a-l)** e **9(b-h,j-l)** já foram previamente discutidas (itens 5.2.1 e 5.2.2). Para a obtenção dos produtos finais **3(b-h,j-l)** foram avaliadas três abordagens diferentes, que serão apresentadas a seguir.

É importante ressaltar que os testes iniciais de metodologia para obtenção dos derivados **3(b-h,j-l)** (item 5.3.1) foram realizados antes da síntese dos derivados **2(b-h,j-l)**.

Esquema 28. Rota sintética avaliada para a obtenção dos derivados **3(b-h,j-l)**.



5.3.1 Avaliação de metodologias com aquecimento convencional e por irradiação de micro-ondas

Tendo como base as metodologias já utilizadas pelo nosso grupo para a síntese de derivados pirazol-imidazolina (dos Santos et al., 2011b; Orlando et al., 2021; Pereira et al., 2023; Rosa et al., 2019), para a obtenção dos derivados **3(b-h,j-l)** foi feita uma investigação de diferentes condições reacionais. Utilizando o intermediário **9c** (100 mg, 0,39 mmol) como matéria-prima, etilendiamina (2 mL) e dissulfeto de carbono (CS_2), foram testadas quatro metodologias, cujos parâmetros avaliados estão descritos na tabela 32.

Tabela 32. Condições reacionais para otimização da reação de obtenção de **3c** com aquecimento.

| Entrada | Volume CS_2 (mL) | Tipo de aquecimento | Potência (W) | Tempo (h) |
|---------|---------------------------|---------------------|--------------|-----------|
| 1 | 0,10 | convencional | - | 16 |
| 2 | 0,10 | MW | 70 | 1 |
| 3 | 0,10 | MW | 100 | 0,5 |
| 4 | 0,20 | MW | 100 | 0,5 |

Na entrada 1 foi utilizado aquecimento convencional e, após 16 h de reação a 100 °C, a análise de CCD (eluente: diclorometano) indicava o consumo de toda matéria-prima. A reação foi vertida em água gelada, sob vigorosa agitação, obtendo um sólido fino de coloração amarela e em pouca quantidade (2 mg, 1,7% de rendimento). O sólido obtido foi caracterizado pelas técnicas de FT-IR (Figura 65), que não apresentou banda referente ao estiramento da ligação C≡N por volta de 2240 cm⁻¹, e de HRMS (Figura 66), onde foi possível identificar o pico referente ao íon molecular protonado [M+H]⁺ com razão *m/z* 297,0428 (*m/z* teórico 297,0417) e erro de 3,70 ppm, sugerindo a obtenção do produto desejado. Além disso, foi possível notar o pico com duas unidades a mais que o pico [M+H]⁺ com 2/3 da intensidade deste, devido a abundância isotópica dos átomos de cloro. Como o rendimento da reação foi muito baixo, decidiu-se investir na síntese via irradiação por micro-ondas.

Figura 65. Espectro de FT-IR de **3c** obtido pelo método da Entrada 1.

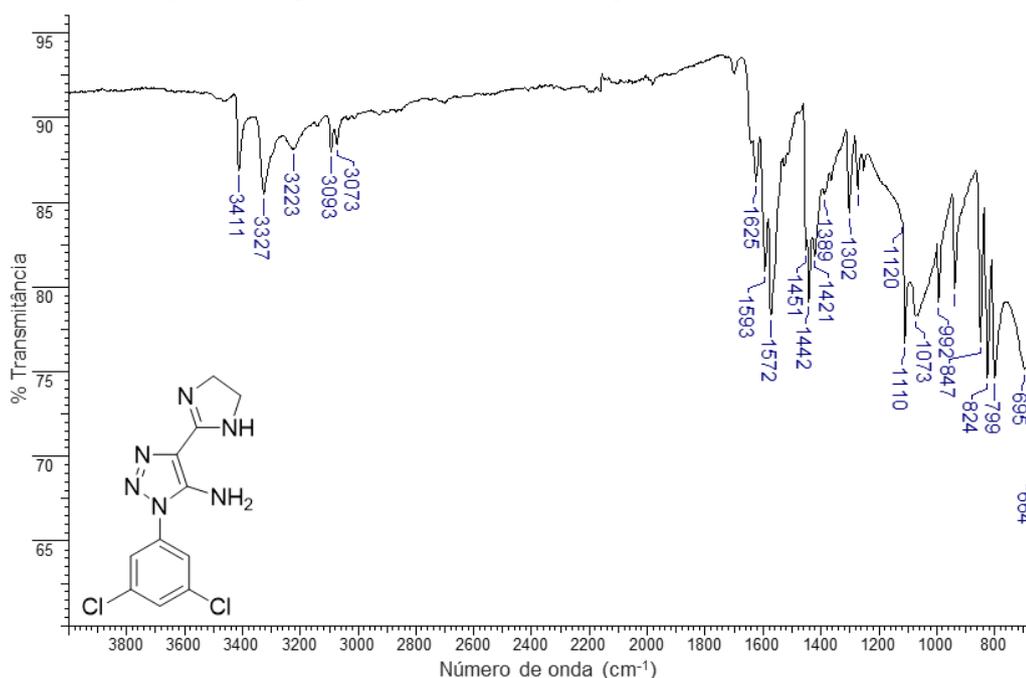
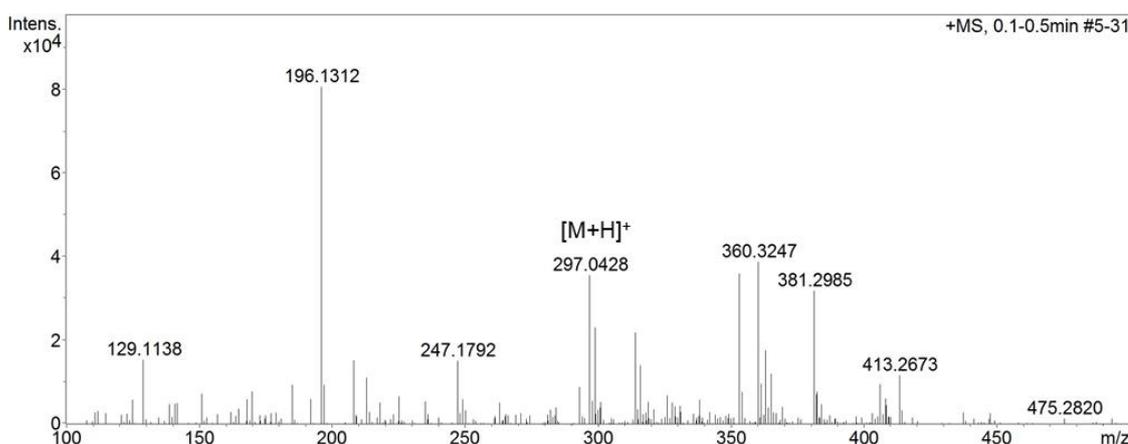
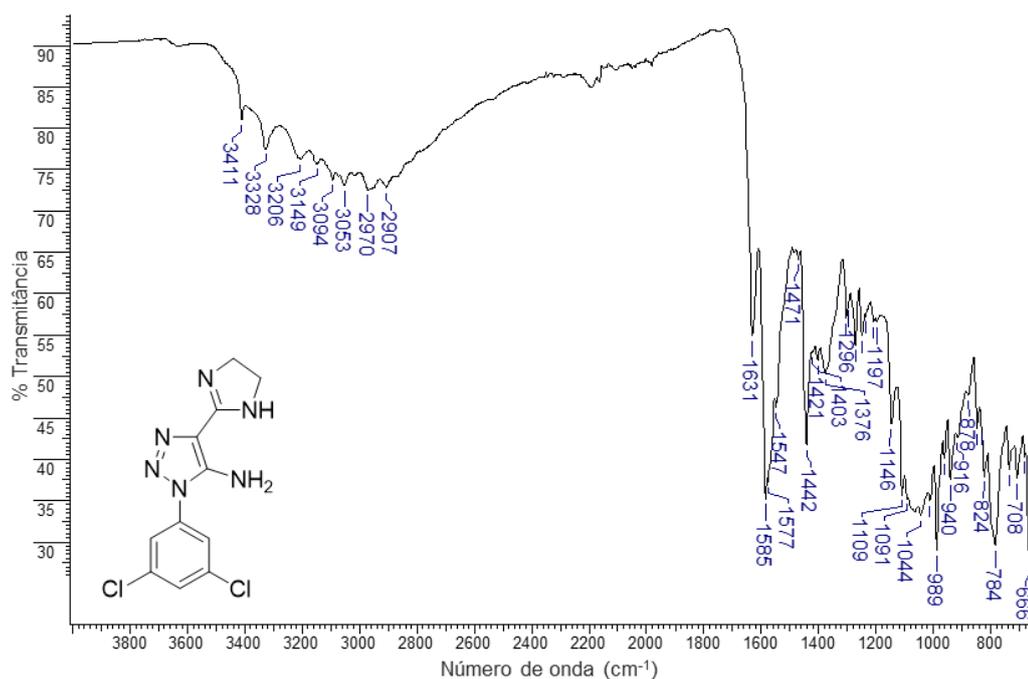


Figura 66. Espectro de massas de **3c** obtido pelo método da Entrada 1.

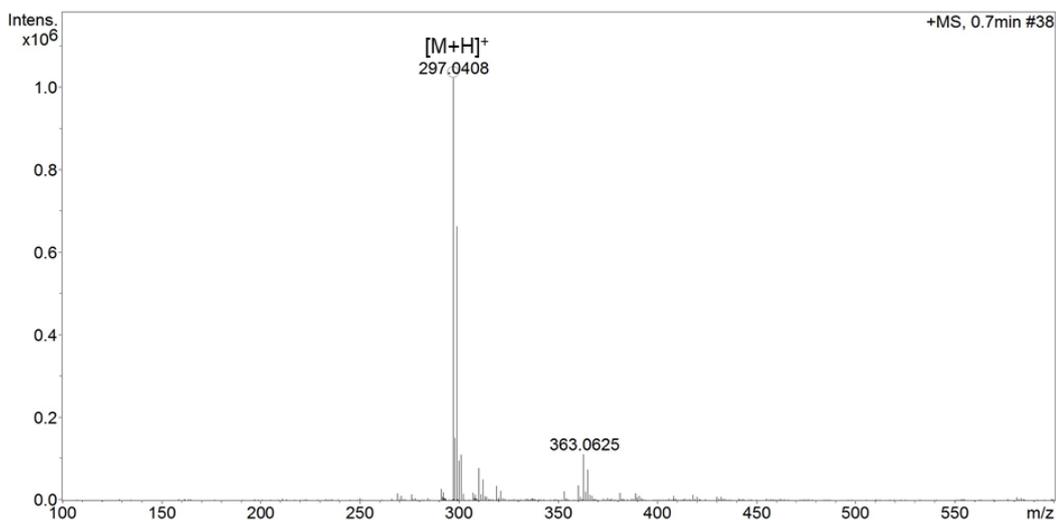
Os testes foram iniciados com a potência de 70 W (Entrada 2), a mesma utilizada para a obtenção de análogos com pirazol no lugar do núcleo 1,2,3-triazol (Rosa et al., 2019). Após 60 min de reação (2 pulsos de 30 min), a análise de CCD indicou que não havia mais matéria-prima. O produto foi isolado da mesma maneira que na reação anterior, formando um sólido amarelo com rendimento bruto de 17%. O espectro de FT-IR do produto da reação mostrou o mesmo perfil do obtido para **3c** sintetizado por método convencional, sugerindo sua obtenção também por irradiação por micro-ondas.

Na tentativa de aumentar o rendimento, aumentou-se a potência para 100 W, mantendo a quantidade de CS₂ (Entrada 3). Nessa metodologia, depois de 30 min, a análise de CCD não indicava mais a presença de matéria-prima no meio reacional. A reação também foi vertida em água gelada, obtendo um sólido marrom claro (30,0 mg, 26% de rendimento). A caracterização por FT-IR comprovou o consumo da matéria-prima e as caracterizações por HRMS e RMN comprovaram a obtenção de **3c** por esta metodologia.

O espectro de FT-IR (Figura 67) apresentou banda serrilhada entre 3411 e 2907 cm⁻¹, padrão diferente do observado no espectro do produto obtido por método convencional (Figura 65). A banda em 1631 pode ser associada a ligação C=N do anel imidazolina, uma forte evidência da formação do produto esperado. Foram observadas ainda bandas na região de 1585-1421 cm⁻¹ associadas aos estiramentos das ligações C=C e C=N dos sistemas aromáticos.

Figura 67. Espectro de FT-IR para o derivado **3c** (Entrada 3).

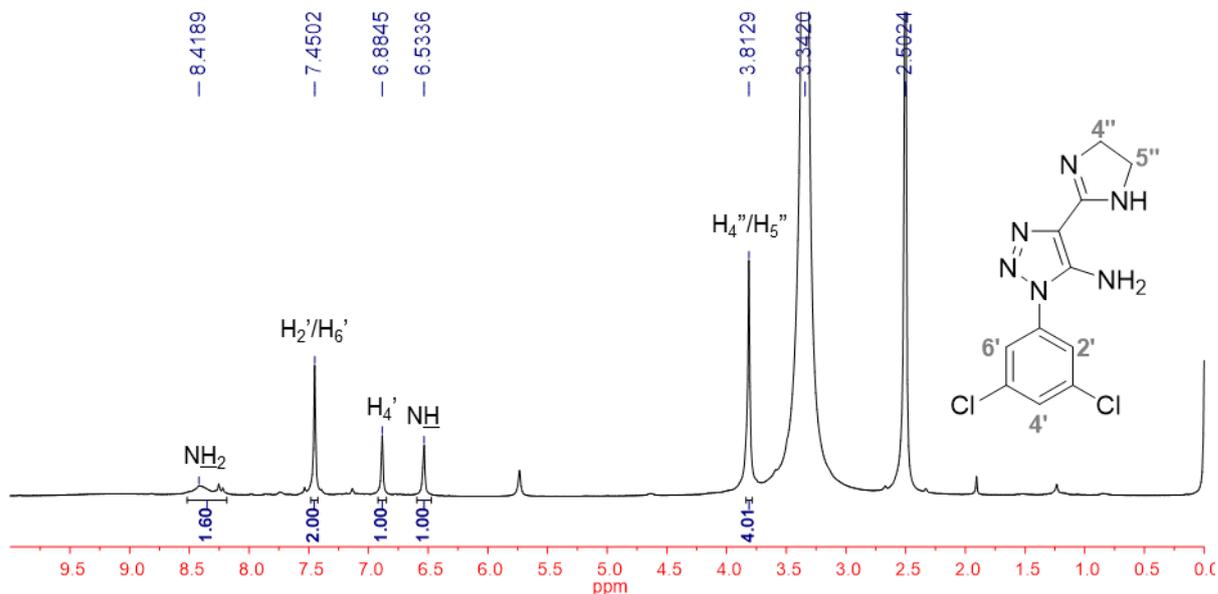
Na análise de HRMS, o espectro adquirido (Figura 68) contém um pico de razão m/z 297,0408, que corresponde ao íon $[M+H]^+$ de **3c** (m/z teórico 297,0417), com erro de 3,03 ppm, indicando a obtenção do produto desejado.

Figura 68. Espectro de HRMS do produto obtido na síntese de **3c** (Entrada 3).

A caracterização de RMN também confirmou a obtenção de **3c**. Conforme apresentado no espectro de RMN de ¹H (Figura 69), foram identificados os sinais esperados para o produto, em região típica, tanto para os átomos do anel benzênico, que foram observados como simpletos em δ 7,45 e 6,88, atribuídos a H₂'/H₆' e H₄', respectivamente, quanto para os átomos ligados aos átomos de carbono da imidazolina, associados ao sinal em δ 3,81. O sinal alargado em

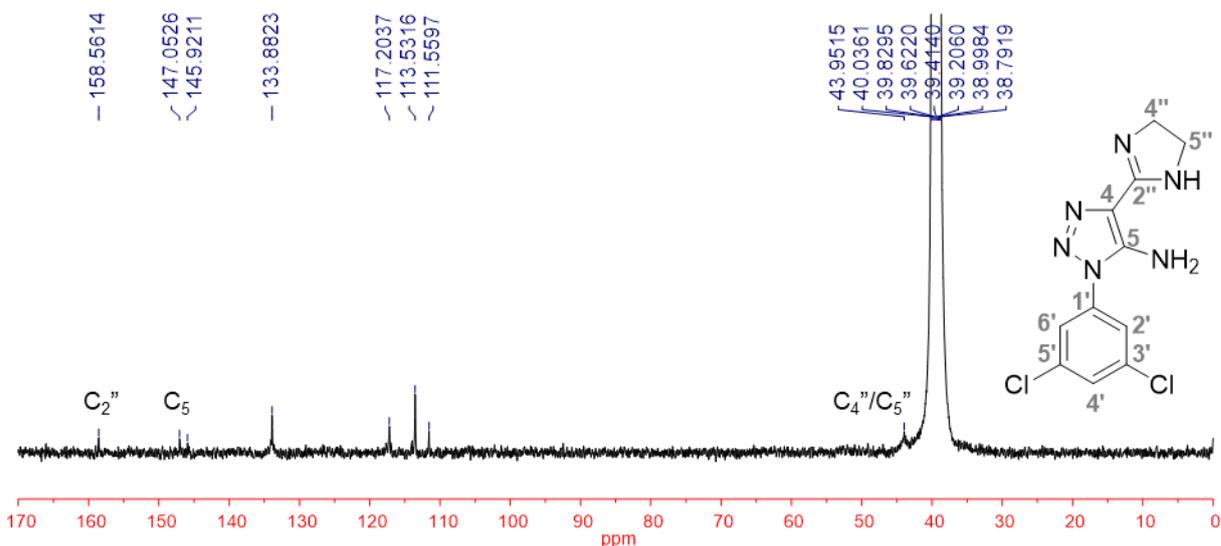
δ 8,42 e o simpleto em δ 6,53 são relativos aos átomos de hidrogênio ligados a nitrogênio do grupo amino e na imidazolina, respectivamente.

Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **3c** (Entrada 3).



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 70) foram identificados todos os sinais esperados para **3c**. O sinal com maior deslocamento químico, δ 158,6, foi atribuído ao átomo de carbono C_2'' da imidazolina, por estar ligado a dois átomos de nitrogênio simultaneamente, enquanto os átomos de carbono sp^3 deste heterociclo foram associados ao sinal em δ 43,9. O átomo C_5 do triazol, ligado diretamente ao grupo amino, foi relacionado ao sinal em δ 147,0. Os demais sinais encontram-se na faixa típica de átomos de carbono de sistemas aromáticos, entre δ 145,9 e 111,6.

Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **3c** (Entrada 3).

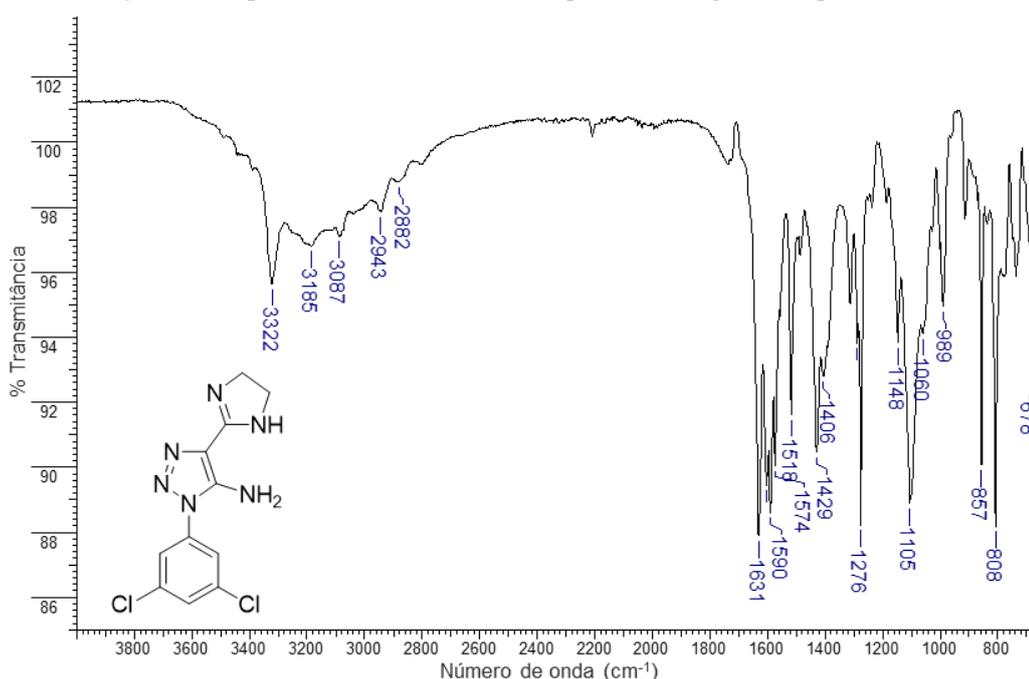
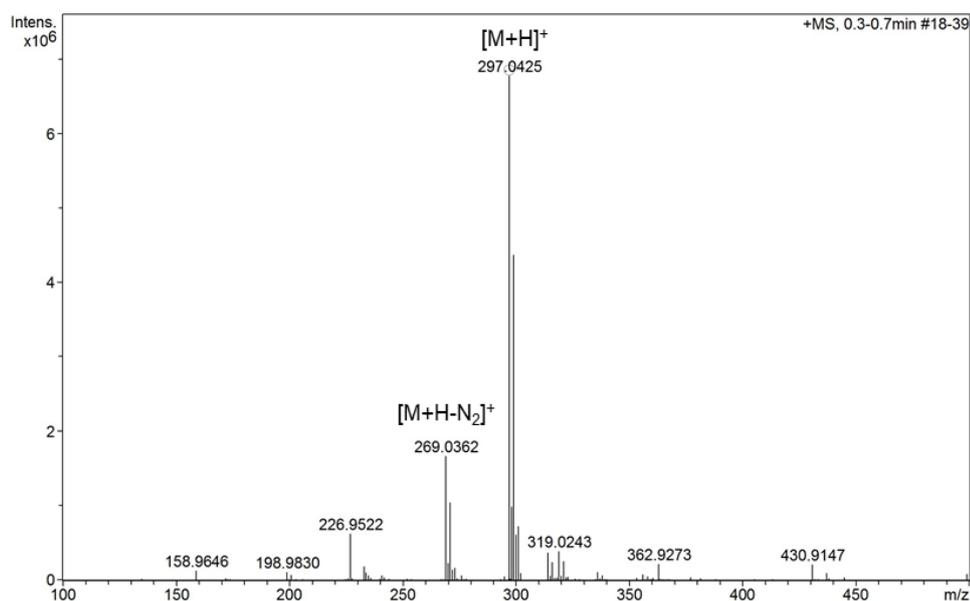


Com o intuito de aumentar o rendimento da reação, avaliou-se ainda uma terceira metodologia via irradiação por micro-ondas (Entrada 4), dobrando o volume de CS₂ utilizado. Após 30 min, a análise de CCD indicou o fim da reação. A reação foi isolada da mesma maneira que as anteriores, gerando um sólido de coloração cinza (49,5 mg, 42% de rendimento). Na caracterização por FT-IR obteve-se um espectro muito similar ao obtido para o produto da metodologia da entrada 3 e, diante da caracterização completa do produto anterior, a metodologia em questão foi considerada a melhor, uma vez que houve um aumento de rendimento de 26 para 42%.

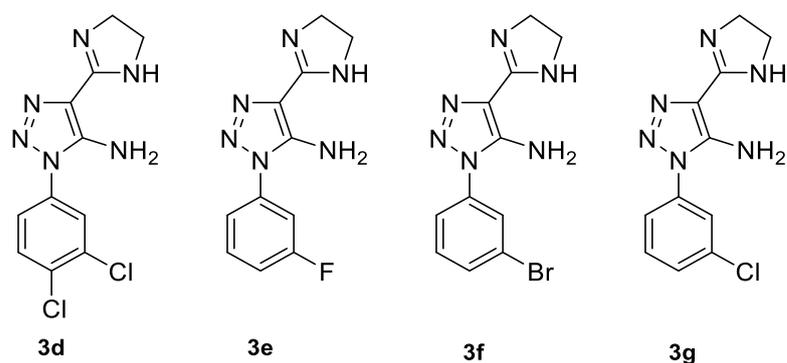
Diante de todos estes dados, a metodologia da entrada 4, apresentada em detalhes no item 6.3.1, foi selecionada como procedimento para a obtenção dos demais produtos da série. Este protocolo foi empregado na tentativa de síntese dos produtos **3(b,d-h)**. Contudo, não se obteve sucesso em nenhuma das reações, principalmente devido as dificuldades para isolar o produto da reação. Em virtude disso, novas metodologias foram avaliadas para obtenção dos produtos desejados.

5.3.2 Avaliação de metodologia sem aquecimento

Devido ao êxito na obtenção dos derivados **2(b-h,j-l)** sem aquecimento (item 5.2.4), avaliou-se a síntese de **3c** a temperatura ambiente, utilizando as mesmas condições reacionais para obtenção de **2(b-h,j-l)** (item 6.2.4). Após 30 h de reação, quando a análise por CCD não indicava mais a presença de matéria-prima. A reação foi vertida em água gelada com agitação vigorosa, obtendo-se um sólido de coloração bege, cuja as caracterizações por FT-IR (Figura 71) e HRMS (Figura 72) sugeriram a formação do produto.

Figura 71. Espectro de FT-IR de **3c** obtido por metodologia sem aquecimento.**Figura 72.** Espectro de HRMS de **3c** obtido por metodologia sem aquecimento.

Desse modo, o procedimento foi utilizado para a síntese dos demais derivados da série, conforme a metodologia descrita no item 6.3.2. Os derivados **3(b-h,j-l)**, são todos inéditos, exceto **3k**. É importante destacar que, dos dez derivados propostos, apenas quatro foram obtidos com sucesso a partir desta metodologia: **3d**, obtido após purificação por cromatografia em coluna, e **3(e-g)** obtidos por precipitação direta, sem necessidade de processo de purificação (Figura 73), todos substituídos na posição 3 do anel benzênico. O mecanismo para a obtenção de **3(d-g)** ocorre da mesma maneira já apresentada para **2(b-h,j-l)** (Esquemas 26 e 27).

Figura 73. Representações das estruturas dos produtos finais **3(d-g)**.

Os derivados **3(d-g)** foram obtidos com rendimentos entre 46 e 70% e são sólidos de coloração amarelo claro, rosa pálido, bege e bege claro, respectivamente. Em relação as faixas de fusão, **3d** e **3e** apresentaram variação de 5 °C, enquanto **3f** teve variação de 8 °C e **3g** de 4 °C (Tabela 33).

Tabela 33. Rendimento, aspecto e faixas de fusão obtidas para os derivados **3(d-g)**.

| Derivado | Rendimento (%) | Estado físico | Coloração | Faixas de fusão (°C) |
|--------------------|----------------|---------------|---------------|----------------------|
| 3d 3,4-diCl | 46 | sólido | amarelo claro | 205-210 |
| 3e 3-F | 56 | sólido | rosa pálido | 170-175 |
| 3 3-Br | 70 | sólido | bege | 143-150 |
| 3g 3-Cl | 70 | sólido | bege claro | 143-147 |

Na caracterização por FT-IR (Apêndice T, espectros 241 a 244) foi possível identificar bandas que sugerem a obtenção dos derivados **3(d-g)** (Tabela 34), como as que podem ser relacionadas aos movimentos vibracionais das ligações do núcleo imidazólico: entre 3328 a 3289 cm^{-1} referente aos estiramentos das ligações N-H; as de 2976 a 2860 cm^{-1} associadas as ligações C-H quando o átomo de carbono tem hibridação sp^3 , e as na região de 1626 a 1627 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação C=N. Além disso, também foram verificadas as bandas correlacionadas ao estiramentos das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$, e C=C/C=N , em 3155-3065 cm^{-1} e 1596-1428 cm^{-1} , respectivamente, provenientes da porção aromática da molécula.

Tabela 34. Principais absorções na região do Infravermelho para os derivados **3(d-g)**.

| Movimento vibracional | ν N-H | ν C-H (C sp^2) | ν C-H (C sp^3) | ν C=N (imidazolina) | ν C=C/C=N |
|-----------------------|-----------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------|
| 3d 3,4-diCl | 3328 | 3155-3089 | 2943-2873 | 1620 | 1568-1444 |
| 3e 3-F | 3289 | 3065 | 2976-2930 | 1619 | 1596-1451 |
| 3f 3-Br | 3301 | 3079 | 2936-2863 | 1617 | 1590-1428 |

| Movimento vibracional | ν N-H | ν C-H (C sp ²) | ν C-H (C sp ³) | ν C=N (imidazolina) | ν C=C/C=N |
|-----------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| 3g 3-Cl | 3303 | 3089 | 2934-2860 | 1626 | 1592-1431 |

A massa molecular dos compostos **3(d-g)** foi confirmada pela análise de HRMS (Apêndice U, espectros 245 a 248). Em todos os espectros foram identificados o pico referente ao íon molecular protonado $[M+H]^+$ (Tabela 35), com erro na faixa de 0 a 2,28 ppm, e o pico relacionado ao íon molecular cationizado com sódio $[M+Na]^+$, exceto no espectro de **3d**, com erro relativo entre 0 e 6,08 ppm. Também foram observados picos $[M+2]$, em relação ao sinal base, que confirmam a presença dos átomos cloro, com pico de 2/3 de intensidade para **3d** e de 1/3 para **3g**, e do átomo de bromo no derivado **3f**, com pico que apresentou cerca de 97% de intensidade.

Tabela 35. Dados de HRMS (ESI) dos derivados **3(d-g)**.

| Derivado | m/z (M+H) ⁺ | | Erro (ppm) | m/z (M+Na) ⁺ | | Erro (ppm) |
|--------------------|--------------------------|----------|------------|---------------------------|----------|------------|
| | experimental | teórico | | experimental | teórico | |
| 3d 3,4-diCl | 297,0420 | 297,0417 | 1,01 | - | 319,0237 | - |
| 3e 3-F | 247,1102 | 247,1102 | 0,00 | 269,0917 | 269,0921 | 1,49 |
| 3f 3-Br | 307,0294 | 307,0301 | 2,28 | 329,0101 | 329,0121 | 6,08 |
| 3g 3-Cl | 263,0807 | 263,0806 | 0,38 | 285,0626 | 285,0626 | 0,00 |

Assim como observado nos espectros de HRMS dos derivados **2(b-h,j-l)** (Figura 64), foi identificado nos espectros dos derivados **3(d-g)** o pico referente perda de gás nitrogênio $[M+H-N_2]^+$, proveniente do anel triazólico, com erro entre 0 e 5,02 ppm (Tabela 36), com pico $[M+2]$ corresponde a abundância isotópica dos átomos de cloro e bromo para **3d**, **3f** e **3g**.

Tabela 36. Dados de HRMS (ESI) da perda de N₂ observada para os compostos **3(d-g)**.

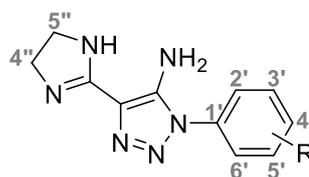
| Derivado | m/z (M+H-N ₂) ⁺ | | Erro (ppm) |
|--------------------|--|----------|------------|
| | experimental | teórico | |
| 3d 3,4-diCl | 269,0351 | 269,0355 | 1,49 |
| 3e 3-F | 219,1041 | 219,1041 | 0,00 |
| 3f 3-Br | 279,0226 | 279,024 | 5,02 |
| 3g 3-Cl | não assinalado | 235,0745 | - |

A caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C confirmou as estruturas dos derivados **3(d-g)** sintetizados. Nos espectros de RMN de ¹H (Apêndice V, espectros 249 a 252) foi identificado um sinal alargado entre δ 6,76 e 6,70, referente aos átomos de hidrogênio ligados aos átomos

de nitrogênio ($\underline{\text{NH}_2}$ e $\underline{\text{NH}}$), exceto no espectro de **3e**, no qual foram identificados dois sinais alargados em δ 6,71 e 6,96. O sinal simpleto associado aos átomos de hidrogênio equivalentes H_4'' e H_5'' da imidazolina ficaram na faixa de δ 3,57 a 3,56. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico foram observados na faixa típica de hidrogênios aromáticos na região de δ 7,93 a 7,37.

Em relação aos átomos de hidrogênio do anel benzênico, para **3d** (R= 3,4-diCl) foram identificados dois dupletos, em δ 7,93 ($^4J= 2,4$ Hz) e 7,88 ($^3J= 8,6$ Hz), e um dupleto de dupletos em δ 7,65 ($^3J= 8,6$; $^4J= 2,4$ Hz) relativos a H_2' , H_5' e H_6' , respectivamente. Para o derivado **3e** (R= 3-F) os átomos de hidrogênio benzênicos foram relacionados aos três sinais multipletos em δ 7,37-7,42, 7,49-7,55 e 7,63-7,67. No espectro de **3f** (R= 3-Br) identificou-se dois tripletos em δ 7,84 ($^4J= 1,9$ Hz) e 7,57 ($^3J= 8,0$ Hz) associados a H_2' e H_5' , respectivamente, e dois dupleto de dupletos de dupletos em δ 7,74 e 7,74 ($^3J= 8,0$, $^4J= 1,9$; $^4J= 1,0$ Hz) referentes a H_4' ou H_6' . Já para **3g** (R= 3-Cl), o simpleto em δ 7,72 foi atribuído a H_2' e o multipleto em δ 7,60-7,764 foi correlacionado aos átomos H_4' , H_5' e H_6' .

Tabela 37. Dados de RMN de ^1H (400 ou 500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm, J Hz) obtidos para **3(d-g)**.



R = **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl

| | H_2' | H_3' | H_4' | H_5' | H_6' | $\underline{\text{NH}_2}$ | $\underline{\text{NH}}$ | $\text{H}_4''/\text{H}_5''$ |
|-----------|-----------------------------------|---------------|--|------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 3d | 7,93 (d, 2,4) | - | - | 7,88 (d, 8,6) | 7,65 (dd, 8,6, 2,4) | 6,76 (s) | | 3,57 (s) |
| 3e | ver H_4' - H_6' | - | 7,37-7,42; 7,49-7,55; 7,63-7,67 (m) | | | 6,71 (s) | 6,96 (s) | 3,57 (s) |
| 3f | 7,84 (t, 1,9) | - | 7,66 ou 7,74 (ddd, 8,0, 1,9, 1,0) | 7,57 (t, 8,0) | 7,66 ou 7,74 (ddd, 8,0, 1,9, 1,0) | 6,70 (s) | | 3,56 (s) |
| 3g | 7,72 (s) | - | 7,60-7,64 (m) | 7,60-7,64 (m) | 7,60-7,64 (m) | 6,71 (s) | | 3,57 (s) |

Os sinais de carbono (Apêndice V, espectros 253 a 256) dos sistemas aromáticos foram observados na região característica, entre 110,2 e 162,8 ppm. O sinal de maior deslocamento químico, exceto no espectro de **3e**, foi atribuído ao átomo de carbono C_2'' ligado diretamente a dois átomos de nitrogênio da imidazolina, de δ 158,9 a 158,4. O sinal na faixa de δ 143,4 aos 142,7 foi correlacionado ao átomo de carbono C_5 , ligado diretamente ao grupo amino. No espectro do derivado fluorado **3e** foi possível verificar os sinais dupletos referentes aos acoplamentos entre o átomo de flúor e os átomos de carbono do anel benzênico, sendo δ 161,6

($^1J = 245,6$ Hz), δ 135,8 ($^3J = 10,4$ Hz), δ 130,9 ($^3J = 9,3$ Hz), δ 119,1 ($^4J = 3,0$ Hz), δ 115,1 ($^2J = 20,9$ Hz) e δ 110,4 ($^2J = 25,0$ Hz).

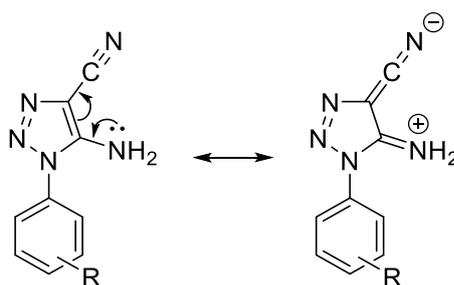
Assim como observado nos espectros dos derivados **2(b-h,j-l)**, o sinal relativo aos átomos de carbono sp^3 C₄' e C₅' foi observado apenas nos espectros dos derivados **3d** e **3g**, em δ 48,4 e 48,8, respectivamente.

Embora somente os derivados **3(d-g)** tenham sido obtidos com sucesso, outros produtos da série, os compostos **3(b,c,h,j,k)** também foram sintetizados. Contudo, mesmo com as análises de HRMS sugerindo a obtenção de tais produtos, as análises de RMN comprovou a contaminação mesmo após sucessivas tentativas de purificação tanto por recristalização quanto por cromatografia em coluna. Os espectros obtidos na caracterização dos produtos **3(b,c,h,j,k)** por FT-IR, HRMS e RMN de 1H após os processos de purificação podem ser consultados no Apêndice W, espectros 257 a 269. O produto **3b** foi caracterizado apenas por FT-IR (Espectro 257) devido a pequena quantidade obtida. O produto **3l** não foi sintetizado.

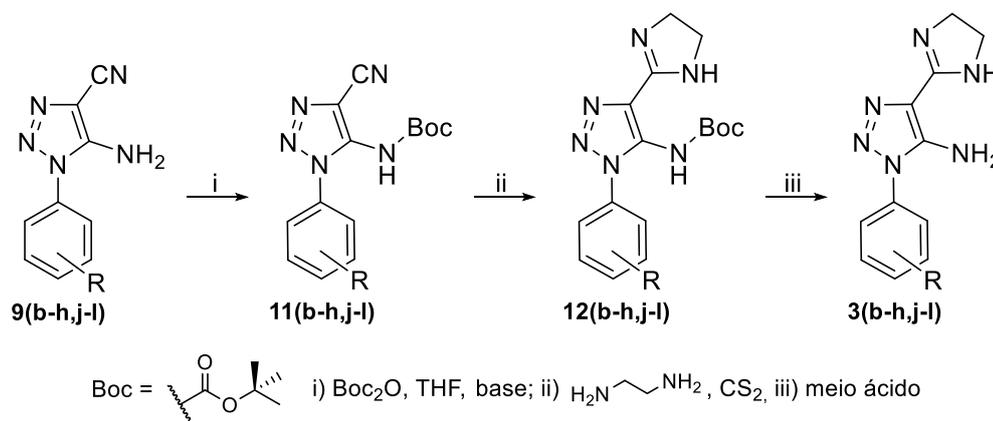
5.3.3 Avaliação de metodologia com a proteção do grupo amino

A dificuldade para obtenção dos derivados **3(b-h,j-l)** parece estar atrelada a presença do grupo amino na posição 5 do anel triazólico, visto que esse grupo aumenta a densidade eletrônica do núcleo devido sua contribuição por ressonância (Esquema 29), diminuindo a eletrofilicidade do átomo de carbono da carbonitrila dos intermediários-chave **9(b-h,j-l)**.

Esquema 29. Representação das estruturas de ressonância dos derivados **9(b-h,j-l)**, indicando a influência do grupo amino na carbonitrila.



Sendo assim, visando minimizar os efeitos do grupo amino na reatividade, decidiu-se realizar a proteção do grupo amino antes da síntese da imidazolina, seguida da reação de desproteção para a obtenção dos derivados **3(b-h,j-l)**, conforme apresentado no esquema 30.

Esquema 30. Rota sintética para a obtenção dos derivados **3(b-h,j-l)** com proteção do grupo amino.

R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂

Para isso, inicialmente foi realizado um estudo das condições reacionais para a geração dos derivados protegidos (1-*aryl*-4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)carbamatos de *t*-butila **11(b-h,j-l)** a partir do intermediário **9c** (100 mg, 0,39 mmol), dicarbonato de *t*-butila (Boc_2O) e THF anidro como solvente, sob agitação magnética, sem aquecimento. Foram avaliadas seis metodologias variando as proporções dos reagentes e a base utilizada (Tabela 38).

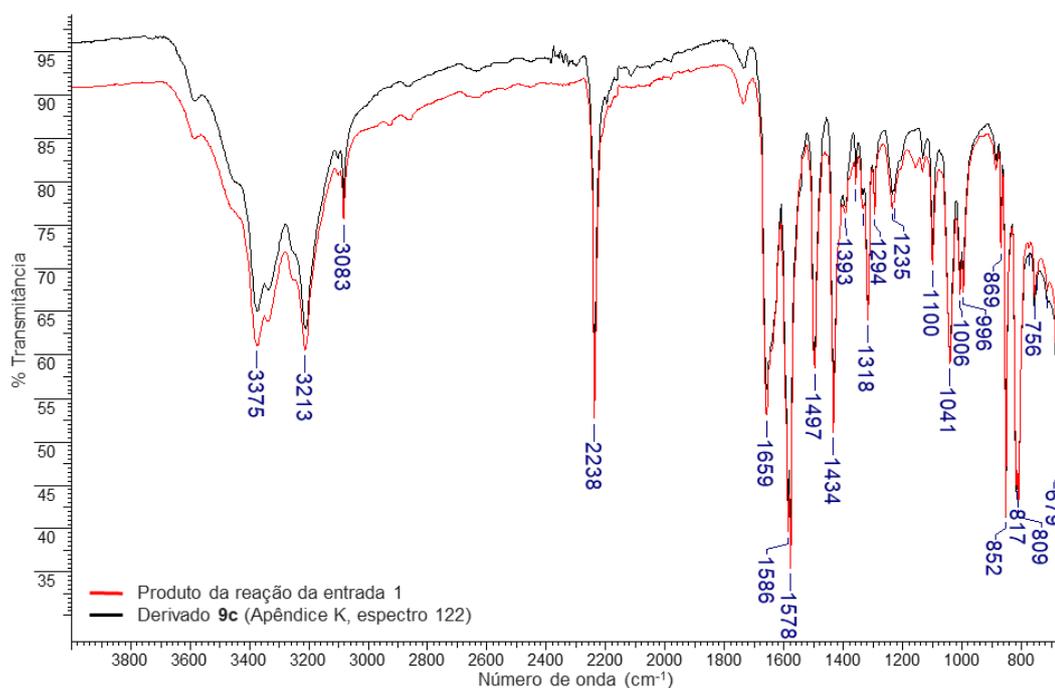
Tabela 38. Condições reacionais avaliadas para a obtenção de **11c**.

| Entrada | Boc_2O | Base | Quantidade de base | Tempo (h) |
|---------|------------------------|------|--------------------|-----------|
| 1 | 0,39 mmol (1 EM) | TEA | 0,78 mmol (2 EM) | 48 |
| 2 | 0,78 mmol (2 EM) | TEA | 0,78 mmol (2 EM) | 48 |
| 3 | 0,39 mmol (1 EM) | TEA | 1,56 mmol (4 EM) | 48 |
| 4 | 0,39 mmol (1 EM) | NaH | 0,39 mmol (1 EM) | 48 |
| 5 | 0,39 mmol (1 EM) | DBU | 0,39 mmol (1 EM) | 23 |
| 6 | 0,47 mmol (1,2 EM) | DBU | 0,39 mmol (1 EM) | 23 |

Legenda: EM = proporção, em mol, em relação a **9c**. TEA = trietilamina; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

A primeira tentativa para a síntese de **11c** (Entrada 1) foi baseada na metodologia empregada por Maslah e colaboradores (2023), na qual usou-se a proporção, em mmol, de 1:1:2 de **9c**: Boc_2O :TEA. Após 48 h, via CCD (eluente: heptano:acetato de etila 3:2), não foi observada a evolução da reação. Ainda assim, o produto da reação foi isolado, removendo o excesso de solvente no rotaevaporador e o sólido obtido foi recristalizado em uma mistura de etanol/água. Posteriormente, o sólido foi caracterizado por FT-IR, que comprovou que a reação não havia ocorrido, pois o espectro obtido foi similar ao da matéria-prima (Figura 74).

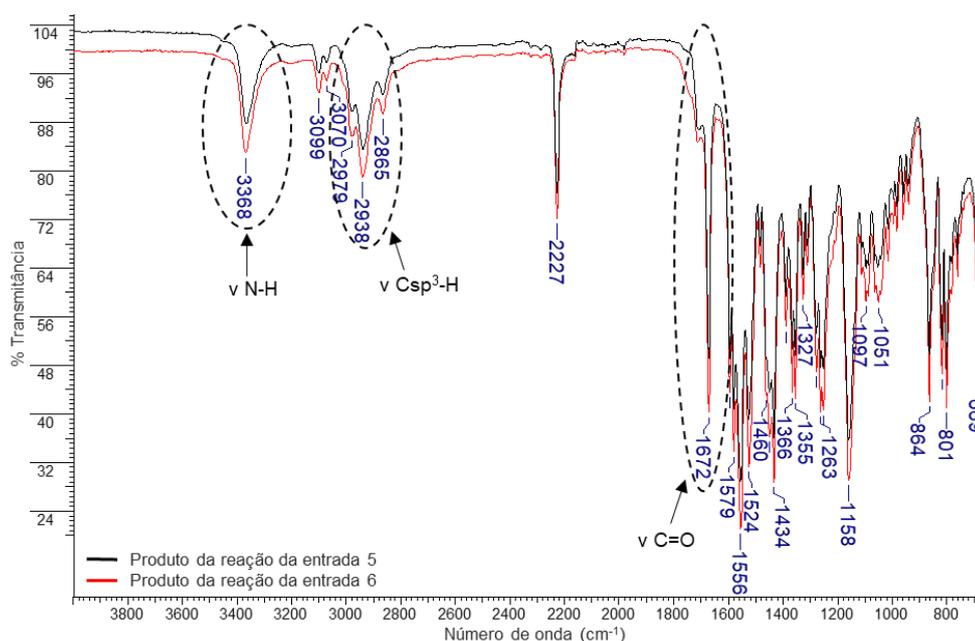
Figura 74. Comparativo entre os espectros de FT-IR da matéria-prima **9c** e do produto da reação 1.



Diante disso, na segunda reação para a obtenção de **11c** (Entrada 2) foi utilizado o dobro da quantidade de Boc_2O (1:2:2, **9c**: Boc_2O :TEA). Após 48 h, a CCD indicava a formação de um produto de fator de retenção (R_f) maior que do **9c**, entretanto, não houve a conversão completa da matéria-prima. Na tentativa de avaliar se a quantidade de base influenciava na reação, na entrada 3 utilizou-se a proporção de 1:1:4 de **9c**: Boc_2O :TEA e o resultado da reação observado na CCD após 48 h foi o mesmo que o da reação da entrada 1.

Como a TEA não se mostrou uma base adequada para esta reação, optou-se pela avaliação de outras duas bases: hidreto de sódio (Entrada 4) e 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (Entradas 5 e 6). Na reação da entrada 4 foi utilizada a mesma quantidade, em mmol, de todos os reagentes e, após 48 h de reação, a CCD mostrou que houve a formação de um produto com R_f maior que da matéria-prima, contudo, mais uma vez, não ocorreu o consumo completo de **9c**.

Na reação da entrada 5, onde foram utilizadas as mesmas quantidades, em mmol, de todos os reagentes, após 23 h foi observado na CCD a formação de um produto com R_f menor que o do intermediário **9c** e a conversão quase completa da matéria-prima. A caracterização por FT-IR apresentou bandas que eram esperadas para o derivado **11c** (Figura 75). A fim de garantir a completa conversão de **9c**, na reação da entrada 6 foi utilizado 20% a mais de Boc_2O e, após 23 h, a CCD indicava o consumo de toda a matéria-prima. O produto da reação 6 apresentou um espectro de FT-IR igual ao da reação anterior. O protocolo da entrada 6 foi o escolhido para síntese dos demais derivados da série **11(b-h,j-l)**.

Figura 75. Comparativo entre os espectros de FT-IR obtidos nas reações das entradas 5 e 6.

Seguindo este protocolo, foram realizadas as tentativas de síntese dos derivados **11(b,k,l)** e todos apresentaram espectros de FT-IR similares ao obtido para **11c**, entretanto, para todos os derivados o rendimento foi superior a 100%, indicando que os produtos podem não corresponder à estrutura esperada. Na caracterização por HRMS dos compostos sintetizados todos os espectros apresentaram pico com m/z com cerca de 175,12 a mais que o esperado (Tabela 39). Esse valor corresponde à razão m/z da base DBU cationizada com sódio (m/z teórico 175,1206), sugerindo a incorporação da base às estruturas das moléculas, com erros de 0,19 a 5,11 ppm, as quais foram denominadas **13(b,c,k,l)**.

Tabela 39. Dados de HRMS (ESI) dos produtos obtidos na reação com DBU.

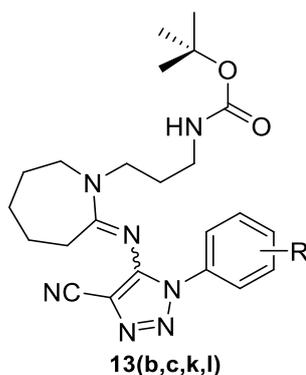
| Derivado | | m/z esperado* | m/z experimental | diferença | m/z teórico [M+DBU+Na] ⁺ | Erro (ppm) |
|------------|-------------------|--------------------|-----------------------|-----------|--|---------------|
| 13b | 2,4-diCl | 353,0446 | 528,1625 | 175,1179 | 528,1652 | 5,11 |
| 13c | 3,5-diCl | 353,0446 | 528,1651 | 175,1205 | 528,1652 | 0,19 |
| 13k | 4-Cl | 319,0836 | 494,2035 | 175,1199 | 494,2042 | 1,42 |
| 13l | 4-NO ₂ | 330,1077 | 505,2289 | 175,1212 | 505,2282 | 1,39 |

*razão m/z referente a **11(b,c,k,l)**.

Embora o DBU seja considerado uma base pouco nucleofílica, existem inúmeros relatos na literatura de reações em que o DBU é parte da reação e não apenas um catalisador, como nas diversas reações apresentadas na revisão feita por Muzart (2020). Tendo como referência o

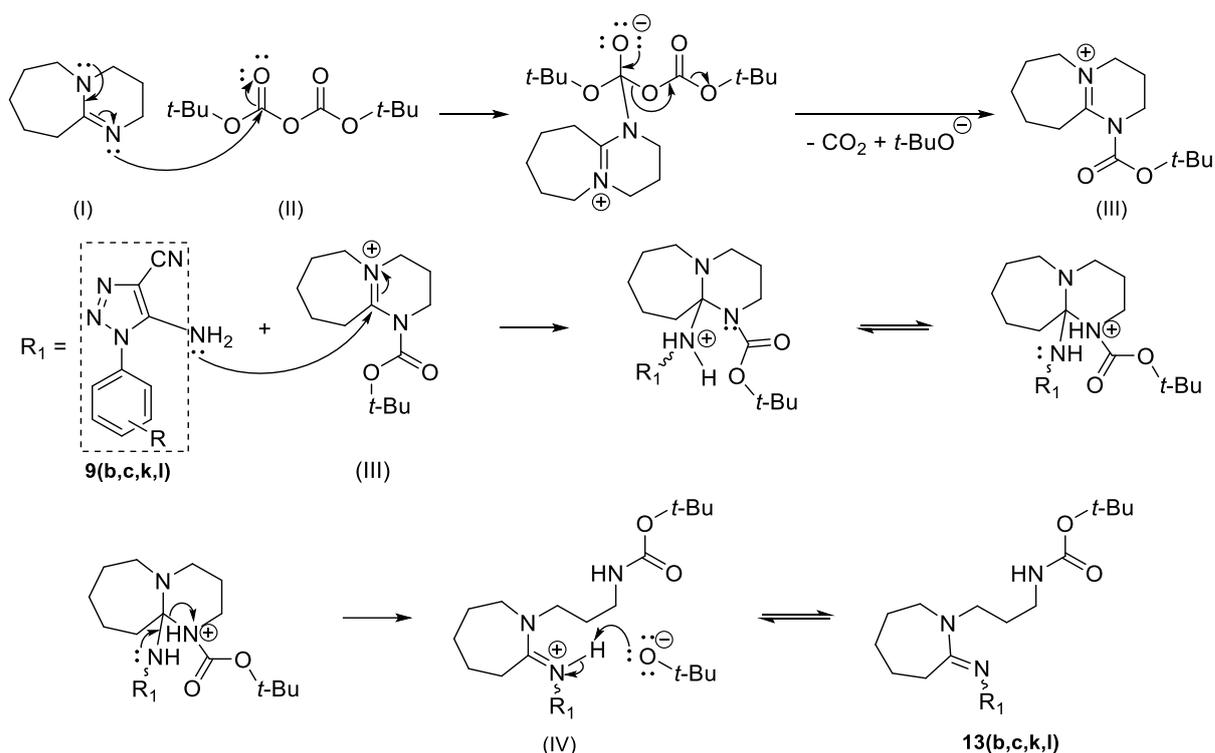
trabalho publicado por Vangala e Shinde (2016), no qual carbonato de *p*-nitrofenil promoveu a abertura do anel do DBU formando 3(azepin-1-il)propilcarbamatos com diferentes substituintes, a proposta para a estrutura obtida é apresentada na figura 76.

Figura 76. Estrutura proposta para os produtos obtidos na reação de proteção com DBU.



R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂

O mecanismo proposto para a formação de **13(b,c,k,l)** é apresentado no esquema 31. A reação começa com a substituição nucleofílica acílica do DBU (I) a uma das carbonilas do dicarbonato de *t*-butila (II), formando o intermediário *N*-substituído (III), liberando gás carbônico e *t*-butóxido. Em seguida, o átomo de carbono amidínico sofre uma adição nucleofílica do grupo amino dos intermediários **9(b,c,k,l)**, seguido de equilíbrio ácido-base que leva a abertura do anel, formando o carbamato (IV), que é desprotonado pela base *t*-butóxido, obtendo-se então 3(2((1-*aryl*-4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)imino)azepan-1-il)propilcarbamato de *t*-butila **13(b,c,k,l)** (Muzart, 2020; Vangala; Shinde, 2016).

Esquema 31. Mecanismo proposto para obtenção dos derivados **13(b,c,k,l)**.

R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂

No espectro de RMN de ¹H (Figura 77) do derivado **13c**, a integração mostra a proporção 1:1 dos sinais que podem ser relacionados ao DBU, o que confirma que a base faz parte da estrutura da molécula e não é apenas um contaminante. Os sinais na faixa de δ 1,52 a 3,56 encontram-se em uma região típica de hidrogênio metilênicos ligados a átomos de carbono com hibridação sp³ e correspondem aos átomos de hidrogênio provenientes do DBU (H_a-H_h).

Os sinais simples em δ 7,79 e 1,34 são referentes aos átomos de hidrogênio do anel benzênico (H₂'/H₆' e H₄') e aos do grupo *t*-butila, respectivamente. O sinal referente ao átomo de hidrogênio do grupo NH pode ser atribuído ao tripleto em δ 6,74 (³J= 5,4 Hz), devido ao acoplamento com os átomos de hidrogênio metilênicos do carbono vicinal C_h. No espectro de RMN de ¹³C foram identificados todos os sinais esperados para a estrutura proposta (Figura 78).

Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **13c**.

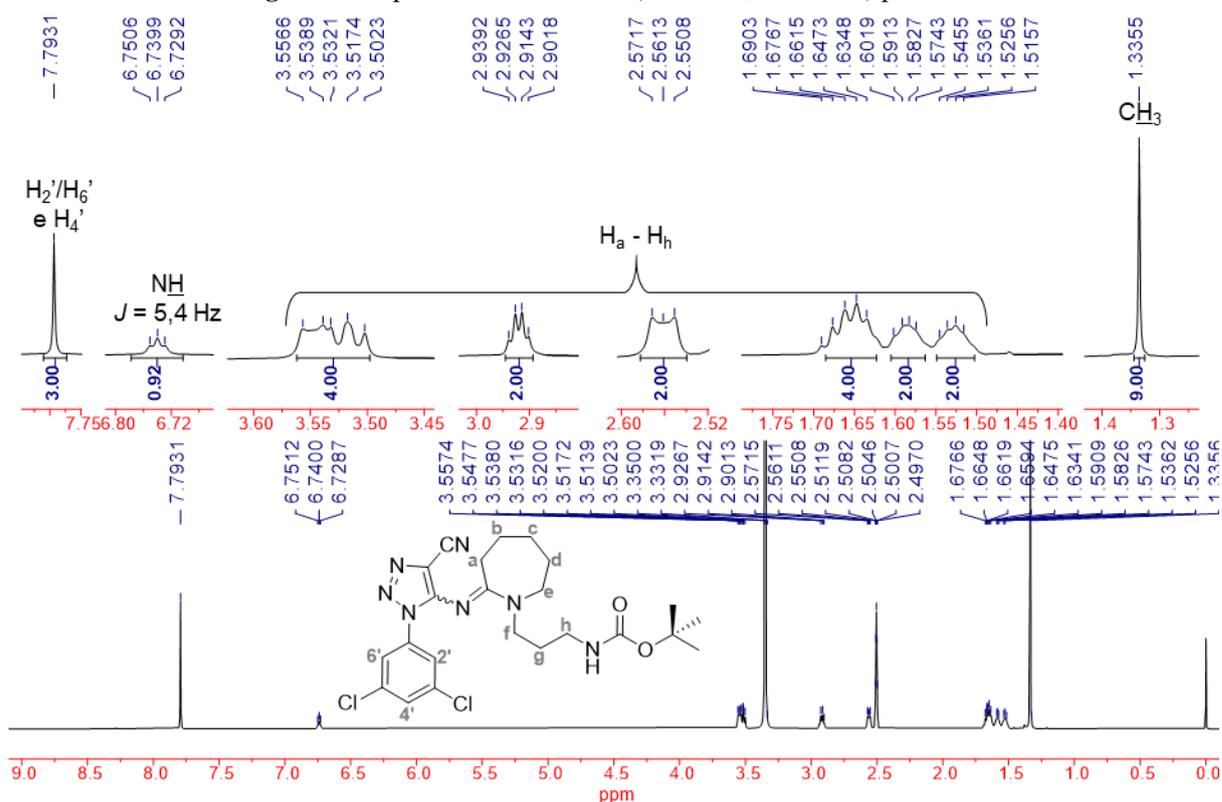
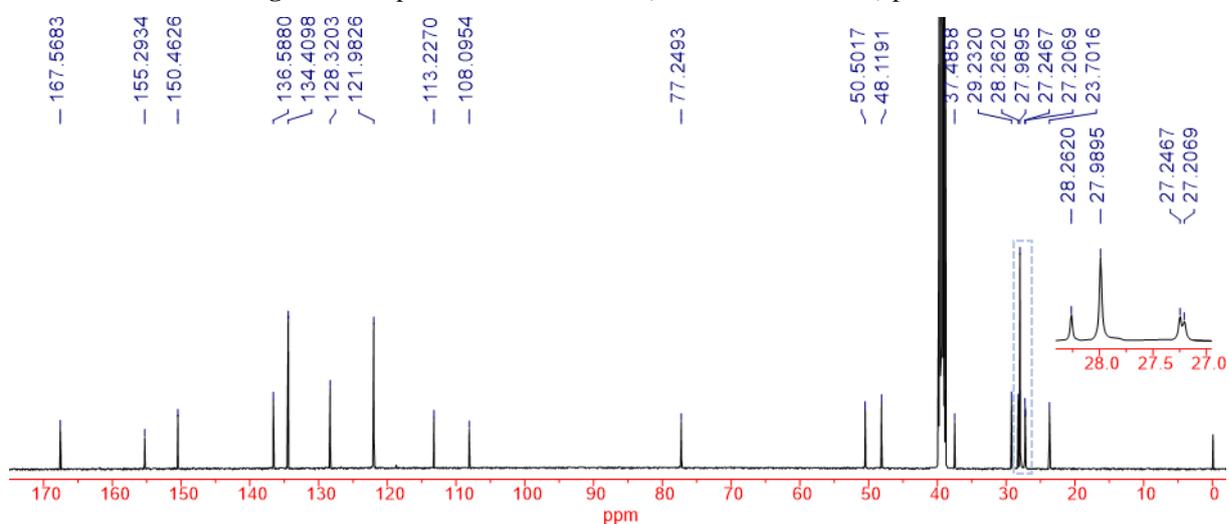


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **13c**.



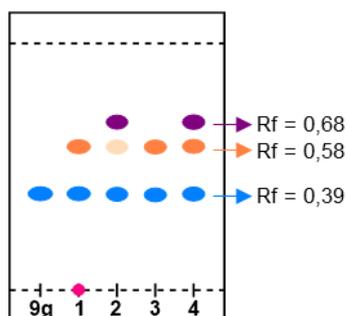
Dado que a caracterização mostrou que **13c** foi obtido e não **11c**, os demais derivados não foram caracterizados e novas metodologias de síntese foram avaliadas. Por questão de disponibilidade do composto, os testes seguiram utilizando o derivado **9g** e foram avaliadas outras duas bases: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) e piridina, mantendo THF anidro como solvente. As condições avaliadas estão organizadas na tabela 40.

Tabela 40. Condições reacionais avaliadas para obtenção de **11g**.

| Entrada | 9g | Boc ₂ O | Base | Quantidade de base | Tempo |
|---------|-----------|--------------------|----------|--------------------|-------|
| 1 | 0,91 mmol | 1,09 mmol (1,2 EM) | DMAP | 0,91 mmol (1 EM) | 48 h |
| 2 | 0,91 mmol | 1,09 mmol (1,2 EM) | piridina | 0,91 mmol (1 EM) | 48 h |
| 3 | 0,45 mmol | 0,91 mmol (2,0 EM) | piridina | 0,45 mmol (1 EM) | 48 h |
| 4* | 0,45 mmol | 0,55 mmol (1,2 EM) | piridina | 0,45 mmol (1 EM) | 48 h |

Legenda: EM = proporção, em mol, em relação a **9g**. *reação realizada sob refluxo.

Todas as reações foram mantidas sob agitação durante 48 h, sem aquecimento, exceto na reação da entrada 4, que foi mantida sob refluxo. Em nenhuma das reações a CCD (eluente: heptano:acetato de etila 2:3) indicou a conversão total da matéria-prima utilizada. Os produtos das reações foram vertidos em água gelada e gelo, formando um sólido viscoso. A fim de comparar o produto bruto de cada reação foi realizada uma CCD (eluente: heptano:acetato de etila 1:1) a qual está representada na figura 79.

Figura 79. Representação da placa de CCD dos produtos obtidos nas tentativas de síntese de **11g**.

Para o produto da reação 1, foi realizada uma tentativa de recristalização em etanol/água, porém não se obteve sucesso. Devido a pequena quantidade de produto, o mesmo foi descartado, assim como o produto da reação 4, visto que se tratava de uma mistura com valores de Rf muito próximos, que seria de difícil separação.

Já os produtos das reações 2 e 3 foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna, uma vez que o produto formado em cada reação apresentava Rf diferentes. Entretanto, para o produto da reação 2, embora a CCD apresentasse uma mancha fraca com Rf 0,58, não foi possível obter a substância de Rf 0,68 pura, já que todas as frações obtidas consistiam em uma mistura, cujo aspecto era de um óleo amarelo e o produto foi descartado.

Na purificação do produto da reação 3, a separação das substâncias foi eficiente, obtendo um sólido branco, com 17% de rendimento. A metodologia utilizada está descrita no item 6.3.3. A caracterização por FT-IR apresentou um perfil diferente dos espectros obtidos na síntese com DBU (Figura 80). Foi possível observar bandas que sugerem a formação de **11g**, como a em

3248 cm^{-1} , associada ao estiramento da ligação N-H, as entre 2994 a 2930 cm^{-1} relativas aos estiramentos das ligações C-H quando o carbono tem hibridação sp^3 e a em 1705 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação C=O. Já na caracterização por HRMS (Figura 81) foi identificado o pico relativo ao íon molecular cationizado com sódio $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (m/z teórico 342,0734) com erro de 7,02 ppm e pico $[\text{M}+2]$, em relação ao pico base, com cerca de 1/3 de intensidade, confirmando a massa esperada **11g**.

Figura 80. Espectro de FT-IR do derivado **11g**.

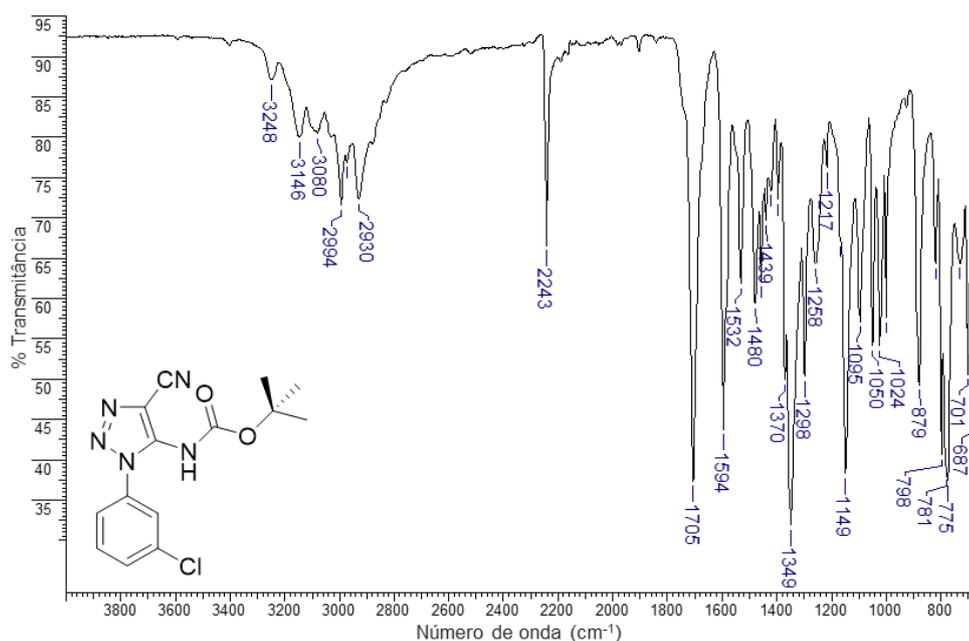
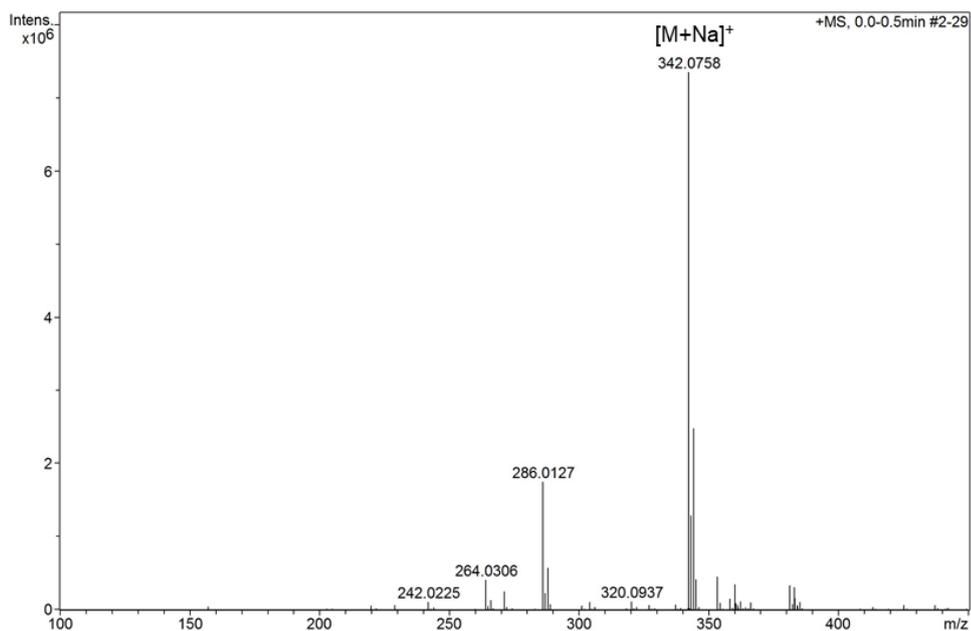
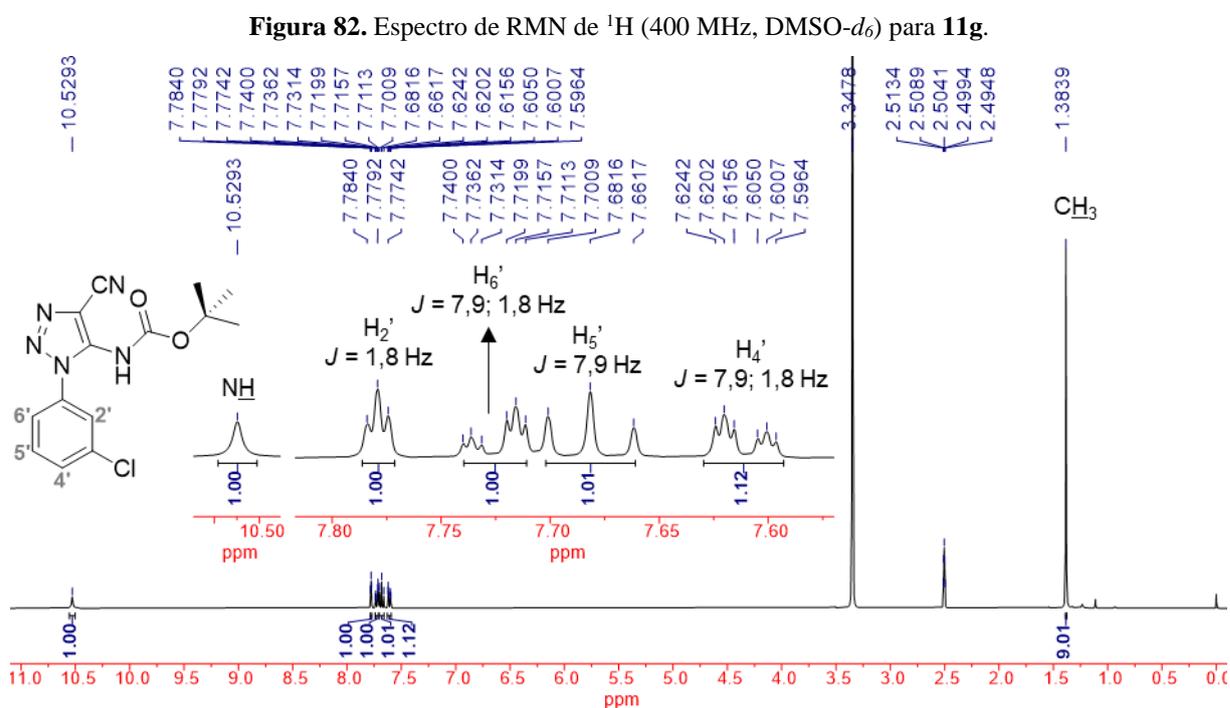


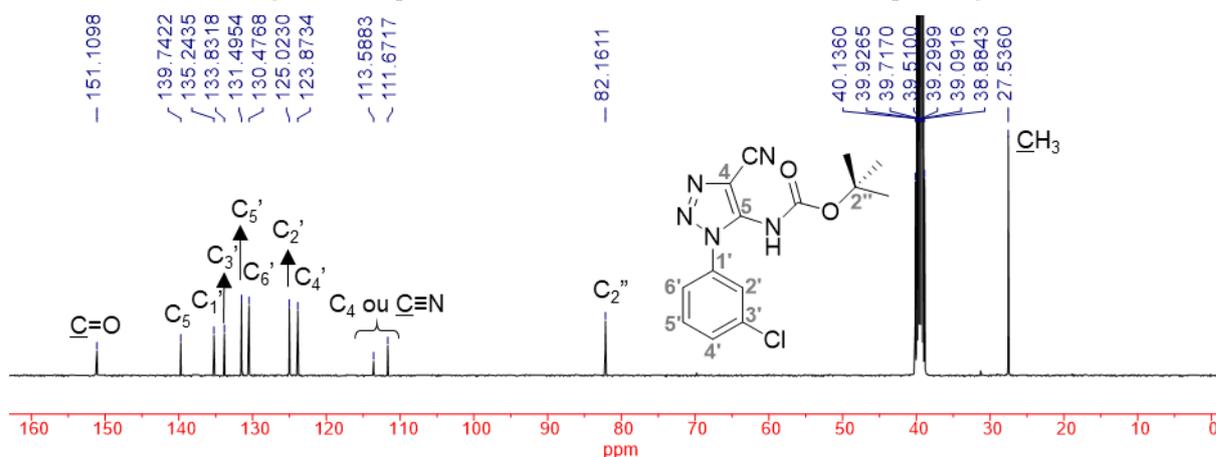
Figura 81. Espectro de HRMS do derivado **11g**.



A caracterização por RMN confirmou a obtenção do composto desejado **11g**. No espectro de RMN de ^1H (Figura 82) foram identificados dois sinais simples em δ 10,53 e 1,38, atribuídos aos átomos de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (NH) e aos átomos das metilas (CH_3) do grupo *t*-butila, respectivamente. Além disso, foram observados os sinais relativos aos átomos de hidrogênio do anel benzênico, sendo dois tripletos, em δ 7,78 ($^4J = 1,8$ Hz) e δ 7,68 ($^3J = 7,9$ Hz) relativos a H_2' e H_5' , respectivamente, e dois dupletos de tripletos em δ 7,73 e δ 7,61 associados a H_6' e H_4' , nessa ordem, ambos com $^3J = 7,9$ e $^4J = 1,8$ Hz.



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 83) foram identificados 12 sinais, número esperado para a estrutura sugerida. As atribuições dos sinais de carbono foram realizadas a partir das análises dos espectros HSQC (Apêndice X, espectro 270) e HMBC (Apêndice X, espectro 271). O sinal de maior deslocamento químico, em 151,1 ppm, foi relacionado ao átomo de carbono da carbonila ($\text{C}=\text{O}$), enquanto os sinais em δ 82,2 e 27,5 correspondem aos sinais C_2'' e CH_3 do grupo *t*-butila. Os demais sinais na faixa de 111,7 a 139,7 ppm são relativos aos demais átomos de carbono da molécula e encontram-se na região onde são tipicamente observados.

Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para **11g**.

Embora a metodologia 3 tenha sido satisfatória para a obtenção de **11g**, devido à falta de tempo hábil, não foram sintetizados nenhum outro derivado da série **11(b-h,j-l)**, bem como os das séries subsequentes.

5.4 AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Um estudo empírico conduzido por Lipinski com mais de dois mil compostos foram avaliadas quatro propriedades físico-químicas que podem ser associados com a solubilidade e permeabilidade destes fármacos: a massa molecular (MM), o coeficiente de partição octanol/água calculado (cLogP) e o número de doadores (HBD) e de aceptores (HBA) de ligação de hidrogênio. A análise desses parâmetros levou a formulação da “regra dos 5”, que preconiza que para uma boa absorção ou permeabilidade, um composto deve apresentar MM menor ou igual a 500 Daltons, cLogP menor ou igual a 5, HBD menor ou igual a 5 e HBA menor ou igual a 10. A presença de dois parâmetros fora da “regra dos 5” é considerado um indicativo de baixa absorção ou permeabilidade (Lipinski et al., 1997). Um estudo complementar ao de Lipinski, avaliou mais de mil compostos e estabeleceu que uma melhor biodisponibilidade oral está relacionada com uma área superficial polar topológica (tPSA) menor ou igual a 140 \AA^2 (Veber et al., 2002).

Para avaliar se os compostos propostos neste trabalho atendem aos critérios da “regra dos 5” e de biodisponibilidade oral, foram calculadas as propriedades físico-químicas dos derivados **1(a-k)** (Tabela 41), **2(b-h,j-l)** (Tabela 42) e **3(b-h,j-l)** (Tabela 43) segundo a metodologia descrita no item 6.5. Os dados obtidos indicam que todos os produtos atendem a ambas as regras, com $\text{MM} \leq 339,20 \text{ g.mol}^{-1}$, $\text{cLogP} \leq 3,28$, $\text{HBA} \leq 7$, $\text{HBD} \leq 2$ e tPSA entre 46,5 e $126,9 \text{ \AA}^2$, sugerindo boa permeabilidade na membrana celular e boa biodisponibilidade oral.

Tabela 41. Propriedades físico-químicas dos produtos finais **1(a-k)**.

| | Derivado | MM (g/mol) | cLogP | HBA | HBD | tPSA |
|-----------|--------------------|-------------------|--------------|------------|------------|-------------|
| 1a | H | 260,30 | 2,07 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1b | 2,4-diCl | 329,19 | 3,28 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1c | 3,5-diCl | 329,19 | 3,28 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1d | 3,4-diCl | 329,19 | 3,28 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1e | 3-F | 278,29 | 2,17 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1f | 3-Br | 339,20 | 2,80 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1g | 3-Cl | 294,74 | 2,68 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1h | 4-F | 278,29 | 2,17 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1i | 4-OCH ₃ | 290,33 | 2,00 | 5 | 1 | 55,7 |
| 1j | 4-Br | 339,20 | 2,80 | 4 | 1 | 46,5 |
| 1k | 4-Cl | 294,74 | 2,68 | 4 | 1 | 46,5 |

Tabela 42. Propriedades físico-químicas dos produtos finais **2(b-h,j-l)**.

| | Derivado | MM (g/mol) | cLogP | HBA | HBD | tPSA |
|-----------|-------------------|-------------------|--------------|------------|------------|-------------|
| 2b | 2,4-diCl | 282,13 | 1,11 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2c | 3,5-diCl | 282,13 | 1,11 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2d | 3,4-diCl | 282,13 | 1,11 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2e | 3-F | 231,23 | 0,00 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2f | 3-Br | 292,14 | 0,62 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2g | 3-Cl | 247,69 | 0,50 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2h | 4-F | 231,23 | 0,00 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2j | 4-Br | 292,14 | 0,62 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2k | 4-Cl | 247,69 | 0,50 | 5 | 1 | 55,1 |
| 2l | 4-NO ₂ | 258,24 | -1,02 | 7 | 1 | 100,9 |

Tabela 43. Propriedades físico-químicas dos produtos finais **3(b-h,j-l)**.

| | Derivado | MM (g/mol) | cLogP | HBA | HBD | tPSA |
|-----------|-------------------|-------------------|--------------|------------|------------|-------------|
| 3b | 2,4-diCl | 297,15 | 0,79 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3c | 3,5-diCl | 297,15 | 0,79 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3d | 3,4-diCl | 297,15 | 0,79 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3e | 3-F | 246,25 | -0,33 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3f | 3-Br | 307,15 | 0,30 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3g | 3-Cl | 262,70 | 0,18 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3h | 4-F | 246,25 | -0,33 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3j | 4-Br | 307,15 | 0,30 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3k | 4-Cl | 262,70 | 0,18 | 6 | 2 | 81,1 |
| 3l | 4-NO ₂ | 273,26 | -1,35 | 8 | 2 | 126,9 |

5.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TRIPANOCIDA E CITOTOXICIDADE

A avaliação da atividade anti-*T. cruzi* e da citotoxicidade dos derivados **1(a-g,j-k)** e **2(b-h,j-l)** foram realizadas no Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC), na Fiocruz - RJ, conforme o item 6.6.

Os resultados obtidos os para produtos finais **1(a-g,i-k)** estão organizados na tabela 44. O derivado **1h** (4-F) não foi testado, uma vez que não foi obtido puro, conforme discutido no item 5.1.2.3. Em geral, os compostos não foram tóxicos frente a células Vero, visto que os valores de CC₅₀ foram maiores que 100 µM, exceto para **1b**, cujo CC₅₀, no ensaio de 72 h, foi de 40,3 ± 12,4 µM.

Em relação à atividade tripanocida, contra tripomastigotas os compostos que apresentaram atividades similares ou melhores do que o benznidazol (IC₅₀= 19,3 ± 2,8 µM), exceto **1d** (IC₅₀ > 100 µM), **1g** (IC₅₀= 32,1 ± 15,9 µM) e **1k** (IC₅₀= 59,2 ± 7,5 µM). O derivado **1b** (IC₅₀= 3,0 ± 1,0 µM) apresentou a melhor eficácia e foi cerca de 6,3 vezes mais ativo que o Bz, enquanto **1f** (IC₅₀= 13,4 ± 2,6 µM) e **1i** (IC₅₀= 11,7 ± 3,1 µM) apresentaram alta seletividade contra o protozoário, com índice de seletividade (IS) maior que 37,3 e 42,7, respectivamente.

Tabela 44. Dados de atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados **1(a-g,i-k)**.

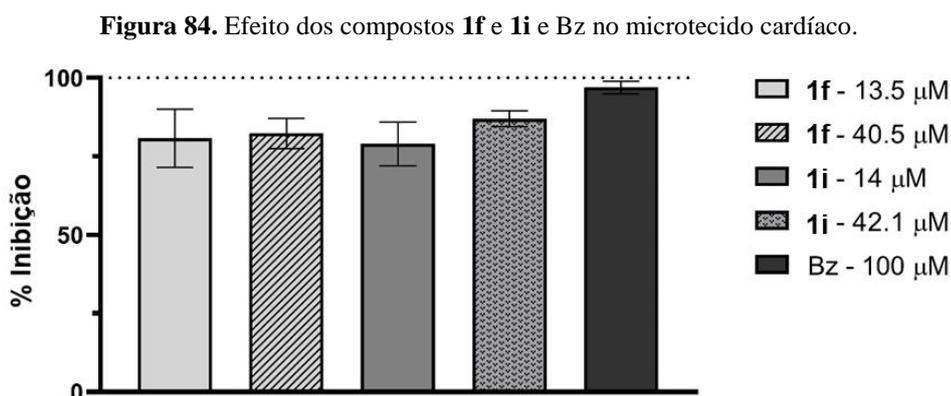
| Derivado | | Atividade anti- <i>T. cruzi</i> (µM) | | | | Citotoxicidade (µM) | | |
|-----------|--------------------|--------------------------------------|--------|------------------|---------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | Tripomastigota | | Amastigota | | Células Vero | | |
| | | IC ₅₀ | IS | IC ₅₀ | IS | pIC ₅₀ | CC ₅₀ 24 h | CC ₅₀ 72 h |
| 1a | H | 25,5 ± 4,3 | > 19,6 | 20,5 ± 1,2 | > 24,3 | 4,69 | > 500 | > 500 |
| 1b | 2,4-diCl | 3,0 ± 1,0 | 39,7 | 8,6 ± 3,8 | 4,6 | 5,06 | 120,7 ± 15,2 | 40,3 ± 12,4 |
| 1c | 3,5-diCl | 20,2 ± 5,2 | 21,6 | 26,0 ± 3,6 | 4,9 | 4,58 | 436,8 ± 21,6 | 130,0 ± 45,0 |
| 1d | 3,4-diCl | > 100 | ND | 46,9 ± 9,1 | > 10,6 | 4,32 | > 500 | > 500 |
| 1e | 3-F | 21,5 ± 8,7 | > 23,2 | 19,1 ± 2,4 | > 26,2 | 4,71 | > 500 | > 500 |
| 1f | 3-Br | 13,4 ± 2,6 | > 37,3 | 6,6 ± 1,9 | 45,2 | 5,17 | > 500 | 300,8 ± 26,7 |
| 1g | 3-Cl | 32,1 ± 15,9 | > 15,6 | 33,3 ± 3,3 | 9,6 | 4,48 | > 500 | 319,5 ± 90,3 |
| 1i | 4-OCH ₃ | 11,7 ± 3,1 | > 42,7 | 9,4 ± 0,1 | > 53,0 | 5,03 | > 500 | > 500 |
| 1j | 4-Br | 17,1 ± 3,4 | > 29,2 | 64,8 ± 6,4 | > 7,7 | 4,18 | > 500 | > 500 |
| 1k | 4-Cl | 59,2 ± 7,5 | > 8,4 | 19,4 ± 0,3 | > 25,7 | 4,71 | > 500 | > 500 |
| Bz | | 19,3 ± 2,8 | > 25,9 | 3,0 ± 1,5 | > 165,0 | 5,52 | > 500 | > 500 |

Legenda: ND = não determinado

Os derivados **1b**, **1f** e **1i**, os mais ativos contra a forma tripomastigota de *T. cruzi*, também foram os que demonstraram maior eficácia contra a forma amastigota. Os derivados **1f** (IC₅₀= 6,6 ± 1,9 µM) e **1i** (IC₅₀= 9,4 ± 0,1 µM) foram os que apresentaram maior seletividade

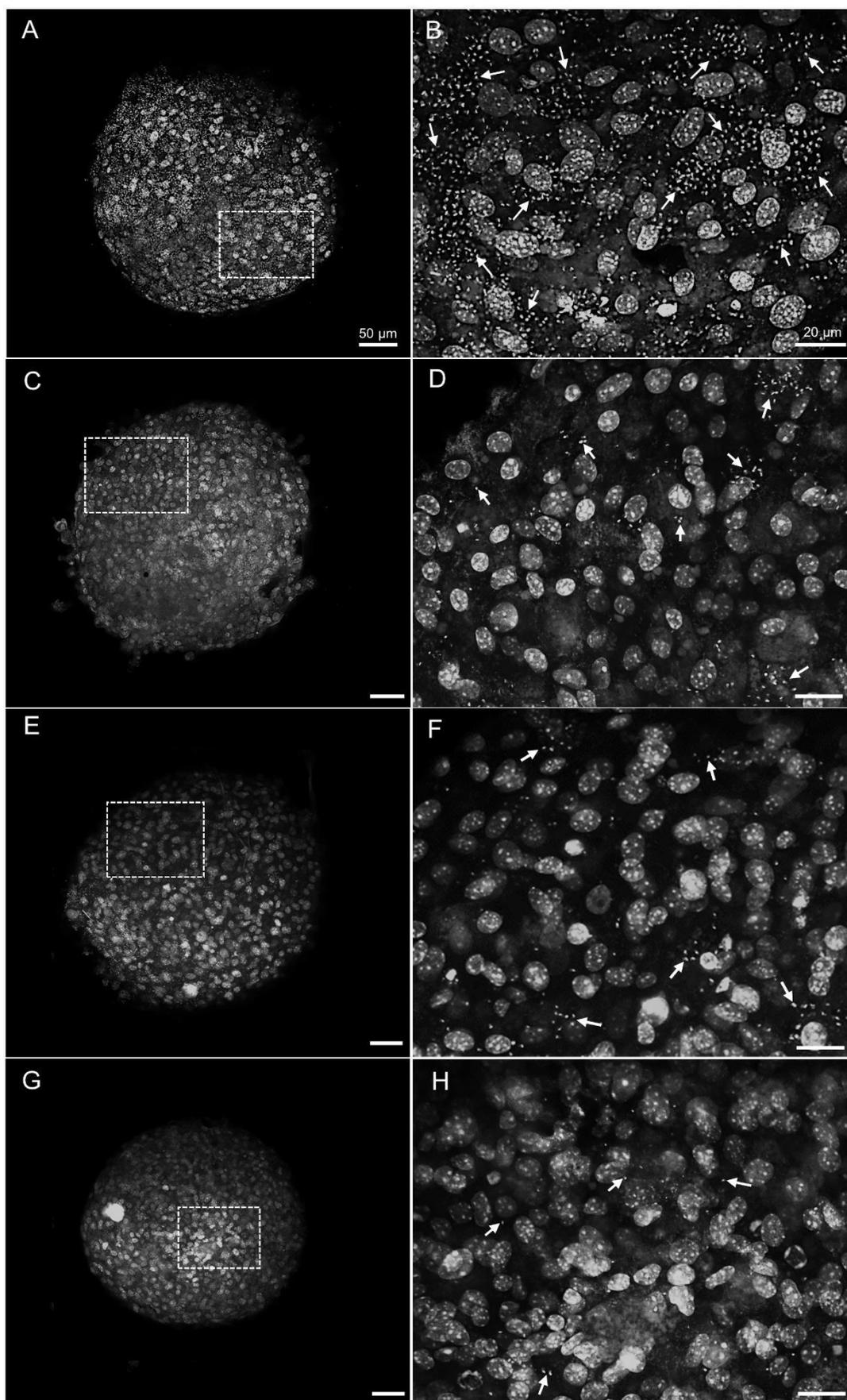
contra amastigotas, com $IS > 45$ e potência (pIC_{50}) superior a 5, potência similar a observada para o Bz ($pIC_{50} = 5,52$). O derivado **1b** ($IC_{50} = 8,6 \pm 3,8 \mu M$), embora tenha sido o segundo potente contra a forma intracelular do protozoário, apresentou baixo índice de seletividade ($IS = 4,6$), devido a sua alta toxicidade em células Vero ($CC_{50} = 40,3 \pm 12,4 \mu M$).

Diante disso, **1f** e **1i** foram selecionados para realização de ensaios em modelo de microtecido cardíaco *in vitro*, considerando que a Doença de Chagas apresenta relevante efeito no miocárdio dos pacientes e, portanto, é de interesse que a substância utilizada no tratamento não tenha efeito cardiotoxíco. Após 72 h de tratamento, comprovou-se que não há efeito citotóxico frente a células cardíacas, mesmo em concentrações maiores que $500 \mu M$. No tratamento do microtecido cardíaco infectado por *T. cruzi* nas concentrações avaliadas (Figura 84), tanto para **1f** quanto para **1i** foi observado uma alta inibição parasitária, com inibição máxima dos protozoários intracelulares, amastigotas, de 82 e 87%, nível de inibição próxima ao do Bz, que apresentou 97% de inibição na concentração de $100 \mu M$.



O efeito do tratamento com **1f** e **1i** no microtecido cardíaco também foi avaliado utilizando microscopia confocal de fluorescência. Na figura 85 é possível observar que os esferóides cardíacos infectados com *T. cruzi* por 96 h e não tratados apresentam um grande número de protozoários intracelulares (A-B). Por outro lado, o tratamento com **1f** (C-D) e **1i** (E-F) reduziu drasticamente o perfil de infecção, com uma diminuição expressiva da carga parasitária. No microtecido cardíaco tratado com Bz (G-H) são identificados apenas algumas amastigotas, ressaltando a eficácia desse composto na redução parasitária. Os resultados nos testes *in vitro* para **1f** e **1i** mostram o potencial desses compostos para avaliação da atividade *in vivo*.

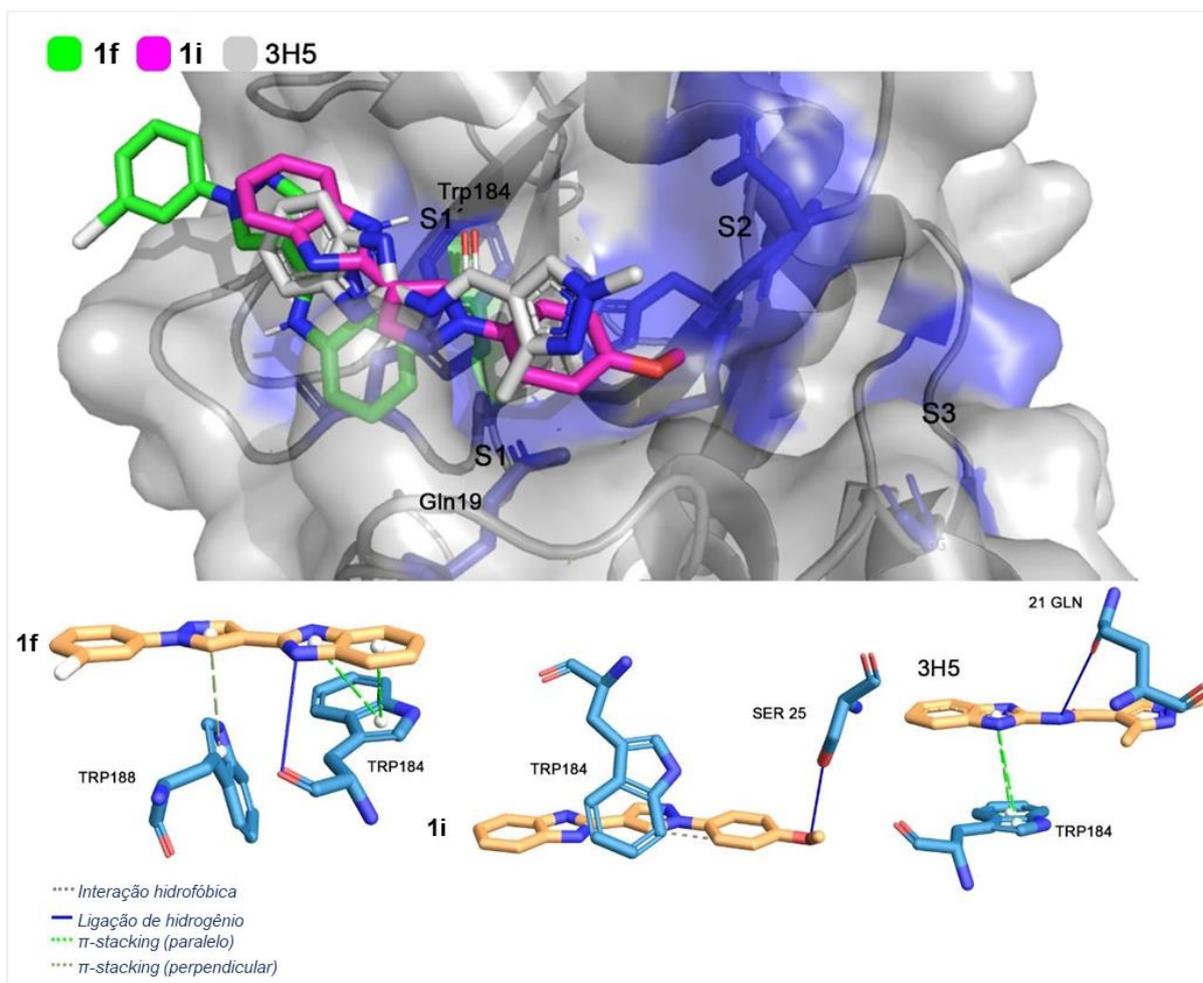
Figura 85. Efeito de **1f** e **1i** no tratamento de microtecido cardíaco infectado com *T. cruzi*.



Para a investigação do mecanismo de ação dos derivados **1f** e **1i**, foi realizado o estudo de *docking* molecular dos derivados no sítio ativo da enzima cruzipaina, devido à importância desta cisteína protease em processos biológicos essenciais do *T. cruzi*, comparando os resultados com o 3H5 (*N*-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1,3-dimetilpirazol-4-carboxamida), um composto que apresenta forte interação com esta enzima. Conforme observado na figura 86, tanto **1f** quanto **1i** interagiram nos subsítios S1 e S1', mas em locais diferentes. Assim como o 3H5, o núcleo benzimidazol de **1f** forma uma interação π -stacking com o resíduo TRP184, enquanto **1i** forma uma interação π -stacking entre o anel benzênico e o resíduo TRP184.

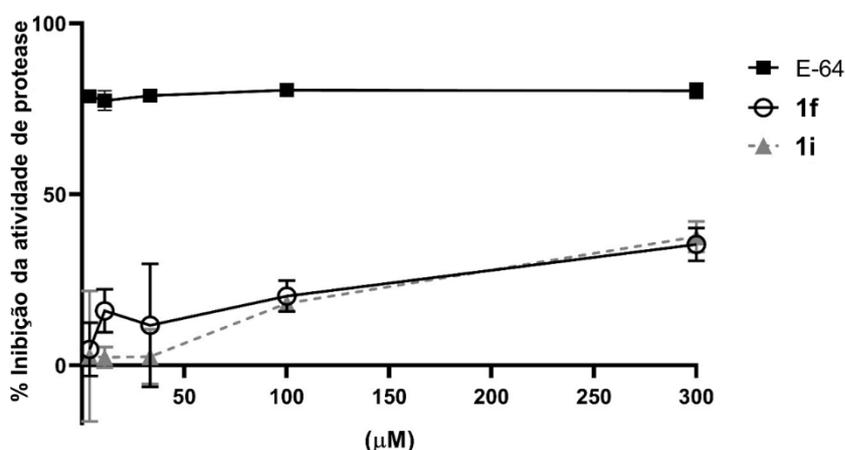
O derivado **1f** tem uma interação π -stacking adicional entre o anel de pirazol e TRP188, além de apresentar ligação de hidrogênio entre o átomo de nitrogênio do benzimidazol e o resíduo TRP184. No derivado **1i**, o grupo metoxi interage por meio de uma ligação de hidrogênio com o resíduo SER25, enquanto o grupo carboxamida no 3H5 interage com o resíduo GLN21 também a partir de uma ligação de hidrogênio.

Figura 86. Análise de *docking* molecular de **1f**, **1i** e do inibidor de cruzipaina 3H5 no sítio ativo da enzima.



Em posse dos dados obtidos no *dockinhg* molecular, a fim de avaliar se as interações de **1f** e **1i** com o sítio ativo da cruzipaína leva à inibição da atividade enzimática, foi realizado um estudo de inibição de cisteína protease, comparando **1f** e **1i** com o inibidor de protease E-64 (ácido ((2S,3S)-3-(((S)-1-((4-guanidinobutil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)carbamoil)oxirano-2-carboxílico). Como pode ser observado na f 87, enquanto a inibição do E-64 fica em torno de 80% em todas as concentrações avaliadas (de 3,7 a 300 μM), os derivados **1f** e **1i** atingiram inibição máxima de cerca de 40% na concentração de 300 μM , sugerindo que, embora haja uma interação com o sítio ativo da cruzipaína, este não é o principal mecanismo de ação destes compostos.

Figura 87. Efeito dos derivados **1f**, **1i** e E-64 na atividade de cisteína proteases do *T. cruzi*.



Em relação aos produtos finais **2(b-h,j-l)**, todos os derivados apresentaram baixa citotoxicidade, com CC_{50} maiores que 500 μM , como pode ser consultado na tabela 45. Entretanto, no geral, os compostos também se mostraram pouco ativos frente ao *T. cruzi*.

Contra a forma tripomastigota, a maioria dos compostos apresentaram $\text{IC}_{50} \geq 100 \mu\text{M}$, exceto **2j** ($\text{IC}_{50} = 46,7 \pm 16,41 \mu\text{M}$), também menos ativo que o Bz ($\text{IC}_{50} = 16,8 \pm 1,8 \mu\text{M}$), e **2b** ($\text{IC}_{50} = 2,8 \pm 0,2 \mu\text{M}$) que foi cerca de 6 vezes mais ativo que o Bz e apresentou alta seletividade contra o protozoário, com $\text{IS} = 179,2$. Já contra a forma amastigota, nenhum composto da série **2(b-h,j-l)** foi mais ativo que o Bz ($\text{IC}_{50} = 4,2 \pm 0,4 \mu\text{M}$), sendo novamente o derivado **2b** o com a maior eficácia e o mais seletivo, com $\text{IC}_{50} = 16,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ e $\text{IS} = 30,4$.

Tabela 45. Dados de atividade tripanocida e citotoxicidade dos derivados **2(b-h,j-l)**.

| Derivado | Atividade anti- <i>T. cruzi</i> (μM) (média \pm desvio) | | | | | Citotoxicidade (μM) (média \pm desvio) | |
|-----------------------------|---|-------|------------------|--------|-------------------|--|--|
| | Tripomastigota | | Amastigota | | pIC ₅₀ | CC ₅₀ | |
| | IC ₅₀ | IS | IC ₅₀ | IS | | | |
| 2b 2,4-diCl | 2,8 \pm 0,2 | 179,2 | 16,5 \pm 3,6 | 30,4 | 4,78 | > 500 | |
| 2c 3,5-diCl | >100 | ND | 98,4 \pm 2,8 | ND | 4 | > 500 | |
| 2d 3,4-diCl | 100,0 \pm 0,03 | ND | 70,8* | 7,06 | 4,15 | > 500 | |
| 2e 3-F | >100 | ND | >100 | ND | 4 | > 500 | |
| 2f 3-Br | >100 | ND | 72,2 \pm 6,5 | 6,9 | 4,14 | > 500 | |
| 2g 3-Cl | >100 | ND | 94,9 \pm 8,6 | 5,3 | 4,02 | > 500 | |
| 2h 4-F | >100 | ND | >100 | ND | 4 | > 500 | |
| 2j 4-Br | 46,7 \pm 16,4 | 10,7 | 35,1 \pm 9,6 | 14,23 | 4,45 | > 500 | |
| 2k 4-Cl | 99,4 \pm 0,8 | ND | >100 | ND | 4 | > 500 | |
| 2l 4-NO ₂ | >100 | ND | 99,5 \pm 0,9 | ND | 4 | > 500 | |
| Bz | 16,8 \pm 1,8 | 29,7 | 4,2 \pm 0,4 | >119,9 | 5,37 | > 500 | |

Legenda: ND = não determinado. *Resultado de um único experimento.

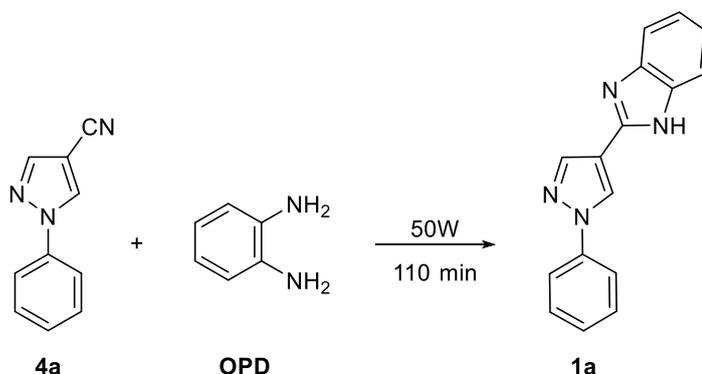
6 METODOLOGIAS

6.1 SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZOL-BENZIMIDAZÓLICOS 1(a-k)

6.1.1 Obtenção de 1a via 1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrila 4a

A um balão de 10 mL foram adicionados 200 mg (1,18 mmol) de 1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrila e 510 mg (4,74 mmol) de *o*-fenilenodiamina PA (OPD). A mistura foi submetida a irradiação por micro-ondas, utilizando um equipamento Discover CEM, com um condensador de Allihn acoplado e agitação com barra magnética, a 50 W de potência, em pulsos de 10 minutos. A cada pulso foi realizada a análise de CCD, para acompanhamento da evolução da reação, utilizando placas de sílica suportada em alumínio como fase estacionária e a mistura heptano/acetato de etila na proporção 3:2 como fase móvel. Ao final de 11 pulsos (110 min), obteve-se uma mistura que foi purificada por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel 230-400 mesh, fase móvel: heptano/acetato de etila nas proporções 4:1, 3:2 e 1:1). O produto **1a** foi obtido após a purificação (Esquema 32).

Esquema 32. Síntese do derivado 2-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol **1a**.



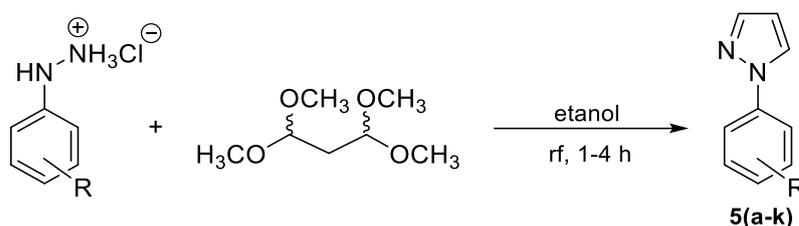
6.1.2 Obtenção de 1(a-k) via 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldeídos 6(a-k)

6.1.2.1 Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1H-pirazóis 5(a-k)

A um balão de fundo redondo de 50 mL, acoplado a um condensador de Allihn, adicionou-se 2,0011 g (13,7 mmol) de fenilhidrazina 99%, 2,2504 g (13,7 mmol) de tetrametoxipropano 99% e 30 mL de etanol (Esquema 33). A reação foi mantida sob refluxo (rf), com agitação com barra magnética, por 3,5 h, quando foi realizada a análise de CCD, utilizando heptano/acetato de etila (7:3) como eluente e constatou-se que não havia mais matéria-prima, determinando então o fim da reação (Vera-DiVaio et al., 2009). Após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, adicionou-se 15 mL de solução saturada de cloreto de

sódio ao balão, transferindo todo o conteúdo para um funil de separação e foi realizada a extração com três porções de 20 mL de diclorometano. A fase orgânica foi concentrada, depois de ser adicionado agente secante (CaCl_2 anidro), obtendo-se o produto **5a**. Os demais produtos **5(b-k)** foram obtidos utilizando a mesma metodologia. Para a obtenção de **5e** foi necessária a realização de purificação por cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel 230-400 mesh e como fase móvel as misturas de heptano/acetato de etila nas proporções 8:2 e 7:3.

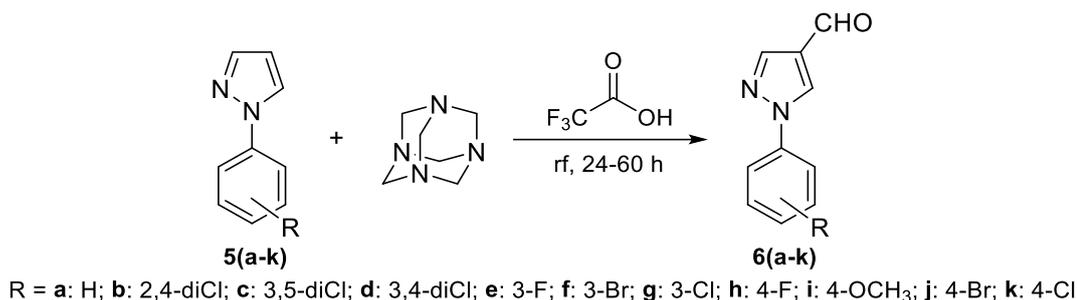
Esquema 33. Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1*H*-pirazóis **5(a-k)**.



R = **a**: H; **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **i**: 4-OCH₃; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl

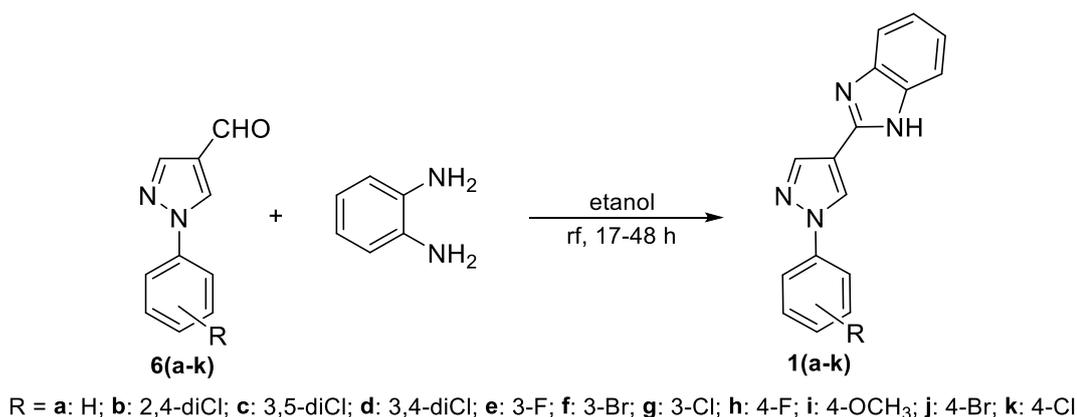
6.1.2.2 Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbaldeídos **6(a-k)**

Para a síntese de **6a** adicionou-se a um balão de fundo redondo de 10 mL, acoplado a um condensador de Allihn, 399,3 mg (2,8 mmol) de **5a**, 812,0 mg (5,6 mmol) de hexametilenotetramina (HMTA) PA e 2 mL de ácido trifluoroacético 99% (TFA) (Esquema 34). A reação foi mantida sob refluxo, com agitação com barra magnética, e acompanhada por análise de CCD, usando heptano/acetato de etila (7:3) como eluente. Após 44 h, não se observou mais mancha com R_f relativo à **5a** na CCD, evidenciando o fim da reação. O conteúdo do balão foi vertido em água gelada, neutralizado com solução aquosa de NaHCO₃ 10% m/v, ocorrendo a formação de um sólido que foi filtrado a vácuo em funil de Büchner e seco no dessecador (de Oliveira et al., 2013). Os demais derivados **6(b-k)** foram obtidos de maneira similar, sendo que **6b** e **6d** foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh como fase estacionária e como eluentes as misturas de heptano:acetato de etila nas proporções de 8:2 e 7:3, finalizando com acetato de etila.

Esquema 34. Síntese dos intermediários-chave 1-aryl-1H-pirazol-4-carbaldeídos **6(a-k)**.

6.1.2.3 Síntese dos derivados 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazóis **1(a-k)**

A um balão de 10 mL foram adicionados 100,2 mg (0,58 mmol) de **6a**, 63,0 mg (0,58 mmol) de *o*-fenilenodiamina (OPD) PA e 3 mL de etanol (Esquema 35) (Tie-gang et al., 2012). A reação foi mantida em refluxo, com agitação com barra magnética, e acompanhada por análise de CCD, usando heptano/acetato de etila (3:2) como eluente. Ao final de 18 h, a análise por CCD não indicava mais presença de substância com mesmo Rf da matéria-prima e, portanto, considerou-se que a reação havia finalizado. O produto bruto foi vertido em água gelada com agitação vigorosa, levando a precipitação de **1a**, que foi filtrado a vácuo e levado ao dessecador. Os outros produtos da série **1(b-k)** foram sintetizados usando a mesma metodologia, sendo que **1(b-h,j)** foram obtidos após purificação por cromatografia em coluna (fase estacionária: sílica gel 230-400 mesh, fase móvel: heptano/acetato de etila 8:2).

Esquema 35. Síntese dos produtos finais 2-(1-aryl-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazóis **1(a-k)**.

6.2 SÍNTESE DOS DERIVADOS TRIAZOL-IMIDAZOLÍNICOS **2(a-l)**

6.2.1 Síntese dos intermediários-chave arilazidas **8(a-l)**

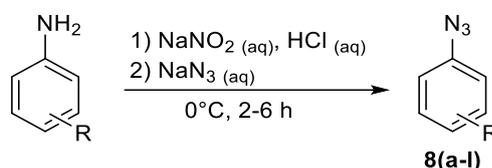
A um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 4,0110 g (0,043 mol) de anilina 99,5% e 43,0 mL de solução aquosa de ácido clorídrico 15% m/v, o qual foi colocado em banho

de gelo e a agitação com barra magnética foi iniciada. Quando a mistura atingiu 0°C, transferiu-se 4,4226 g (0,064 mol) de nitrito de sódio PA solubilizado em 133,0 mL de água, mantendo a reação com temperatura máxima de 0 °C.

Ao fim da adição da solução de NaNO₂, a reação foi mantida sob agitação por 30 min a temperatura entre -3 e 0°C e, em seguida, iniciou-se a adição de 5,5569 g (0,086 mol) de azida de sódio PA solubilizada em 100 mL de água, mantendo a temperatura máxima de 0°C (Esquema 36). Ao final da adição da solução de NaN₃, a análise de CCD, usando heptano:acetato de etila 3:2 como eluente, não indicava presença do material de partida e constatou-se o fim da reação.

O produto **8a** foi obtido após extração com quatro porções de 40 mL de acetato de etila, em que a fase orgânica foi lavada com água destilada até pH = 7, que foi concentra no rotaevaporador após adição de CaCl₂ anidro como agente secante. Os demais derivados líquidos **8(e-k)** foram isolados da mesma maneira. Para os derivados **8(b-d,I)**, o sólido obtido durante a reação foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada gelada até pH = 7 e seco sobre a bancada (Liu et al., 2016).

Esquema 36. Síntese dos intermediários-chave arilazidas **8(a-l)**.



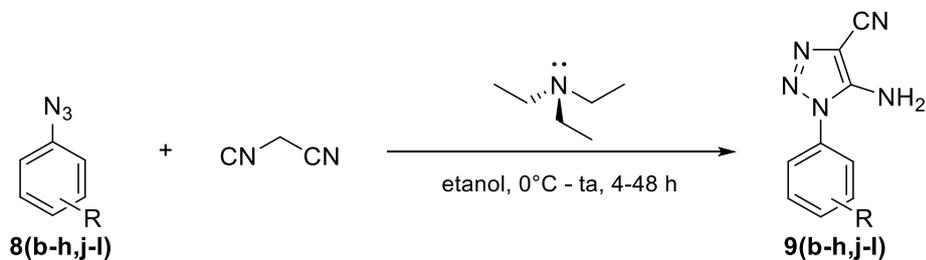
R = a: H; b: 2,4-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 3-F; f: 3-Br; g: 3-Cl; h: 4-F; i: 4-OCH₃; j: 4-Br; k: 4-Cl; l: 4-NO₂

6.2.2 Síntese dos intermediários-chave 5-amino-1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **9(b-h,j-l)**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 77,6 mg (1,17 mmol) de malononitrila 99%, 124 mg (1,23 mmol) de trietilamina 99% (TEA) e 6 mL de etanol (Esquema 37). O balão foi levado ao banho de gelo e a mistura ficou sob agitação com barra magnética por 30 min, quando se iniciou a adição de 183,9 mg (0,98 mmol) de **8c** solubilizado em 6 mL de etanol, mantendo a temperatura máxima durante a adição de 0°C (Frasson et al., 2019). Ao fim da adição, a reação foi mantida a temperatura ambiente (ta) e foi acompanhada por análise por CCD (eluente: heptano:acetato de etila 8:2). Após 5 h de reação não foi observada mancha com o mesmo R_f da matéria-prima na CCD, fato que estabeleceu o término da reação. O conteúdo do balão foi vertido em água gelada com agitação vigorosa, formando um sólido **9c** que foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e seco no dessecador. Os produtos **9(d-h,j-l)**

foram sintetizados de maneira análoga. Para a síntese de **9b** foi utilizado metanol como solvente.

Esquema 37. Síntese dos intermediários-chave 5-amino-1-*aryl*-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **9(b-h,j-l)**.

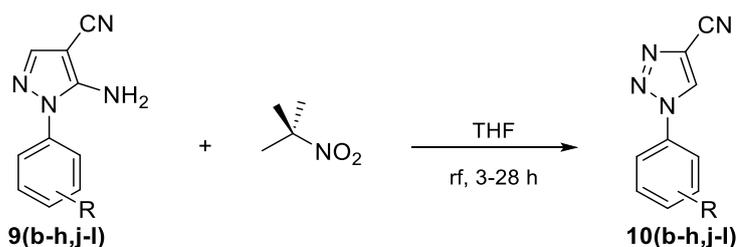


R = a: H; b: 2,3-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 2,4-diCl; f: 3-F; g: 3-Br; h: 3-Cl; i: 4-F; j: 4-OCH₃; k: 4-Br; l: 4-Cl

6.2.3 Síntese dos intermediários-chave 1-*aryl*-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **10(b-h,j-l)**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 1,2 mL de nitrito de *t*-butila e 5 mL de THF. O balão foi levado ao aquecimento, sob agitação magnética, e, 30 min após o início do refluxo, foram adicionados 400 mg (1,57 mmol) de **9b** (dos Santos et al., 2011b). A reação foi mantida sob refluxo durante 6 h e acompanhada por análise de CCD (eluente: heptano acetato de etila 1:1). Ao término da reação os voláteis foram removidos no rotaevaporador e o sólido obtido foi recristalizado em etanol/água. Os demais intermediários **10(c-h,j-l)** foram obtidos de maneira similar (Esquema 38).

Esquema 38. Síntese dos intermediários-chave 1-*aryl*-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilas **10(b-h,j-l)**.



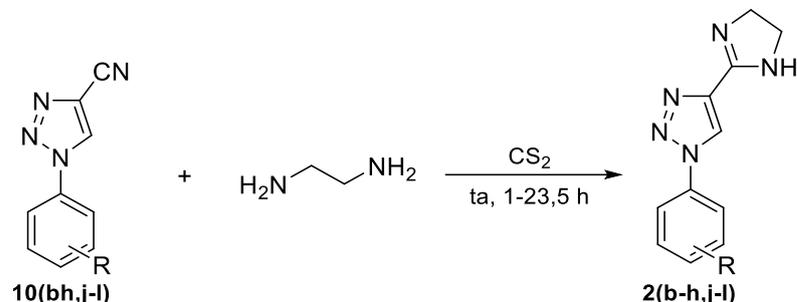
R = a: H; b: 2,3-diCl; c: 3,5-diCl; d: 3,4-diCl; e: 2,4-diCl; f: 3-F; g: 3-Br; h: 3-Cl; i: 4-F; j: 4-OCH₃; k: 4-Br; l: 4-Cl

6.2.4 Síntese dos derivados 1-*aryl*-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **2(b-h,j-l)**

A um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 100 mg (0,42 mmol) de **10b**, 2 mL de etilenodiamina PA e 0,1 mL de dissulfeto de carbono PA. A mistura foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente (ta), durante 1h. Após esse período, a análise de CCD (eluente: heptano:acetato de etila 1:1) não indicava mais a presença de material de partida no meio reacional. O produto bruto foi solubilizado em 5 mL de etanol e vertido em água gelada,

obtendo **2b** como um sólido que foi filtrado e seco no dessecador. Os demais produtos finais **2(c-h,j-l)** foram obtidos seguindo a mesma metodologia (Esquema 39).

Esquema 39. Síntese dos derivados 1-*aryl*-4(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **2(b-h,j-l)**.



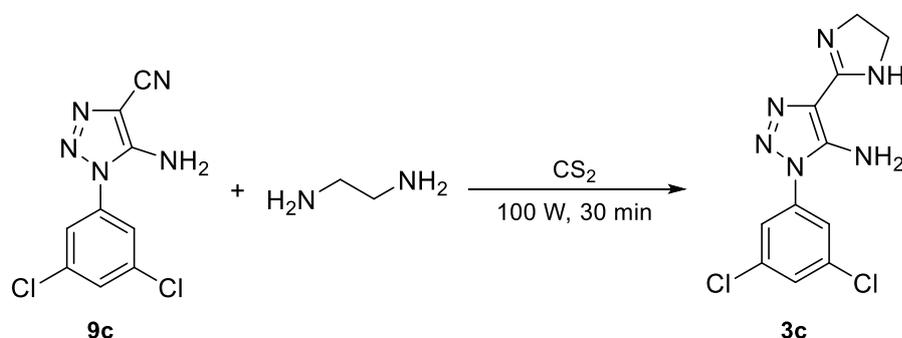
R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl; **l**: 4-NO₂

6.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS AMINO-TRIAZOL-IMIDAZOLÍNICOS **3(a-l)**

6.3.1 Síntese de 5-amino-1(3,5-diclorofenil)-4(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol **3c** via irradiação por micro-ondas

A um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 100 mg (0,39 mmol) de **9c**, 2 mL de etilenodiamina PA e 0,2 mL de dissulfeto de carbono PA. A mistura foi submetida a irradiação por micro-ondas, utilizando um equipamento Discover CEM, com um condensador de Allihn acoplado e agitação com barra magnética, a 100 W de potência, em pulsos de 15 minutos. A cada pulso foi realizada a análise de CCD (eluente: heptano:acetato de etila 3:2). Ao final de 2 pulsos (30 min), a análise de CCD não indicava mais a presença de material de partida no meio reacional. O produto bruto foi vertido em água gelada, obtendo **3c** como um sólido fino, que foi filtrado e seco no dessecador (Esquema 40).

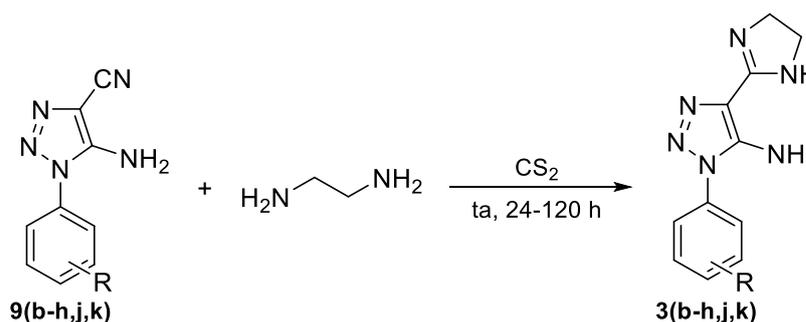
Esquema 40. Síntese do derivado **3c** via irradiação por micro-ondas.



6.3.2 Síntese dos derivados 5-amino-1-aryl-4(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-1,2,3-triazóis 3(b-h,j,k) sem aquecimento

A um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 100 mg (0,39 mmol) de **9c**, 2 mL de etilenodiamina PA e 0,11 mL de dissulfeto de carbono PA. A mistura foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, durante 30 h. Após esse período, a análise de CCD (eluente: heptano:acetato de etila 1:1) não indicava mais a presença de material de partida no meio reacional. O produto bruto foi solubilizado em 5 mL de etanol e vertido em água gelada, obtendo uma mistura sólida contendo **3c**, que foi filtrada e seca no dessecador. Os demais produtos finais **3(b,d-h,j,k)** foram sintetizados seguindo a mesma metodologia (Esquema 41), e foram submetidos à purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel 230-400 mesh como fase estacionária e heptano:acetato de etila 1:1 como fase móvel, exceto **3(e-g)** que foram obtidos por precipitação direta.

Esquema 41. Síntese dos derivados **3(b-h,j,k)** à temperatura ambiente.

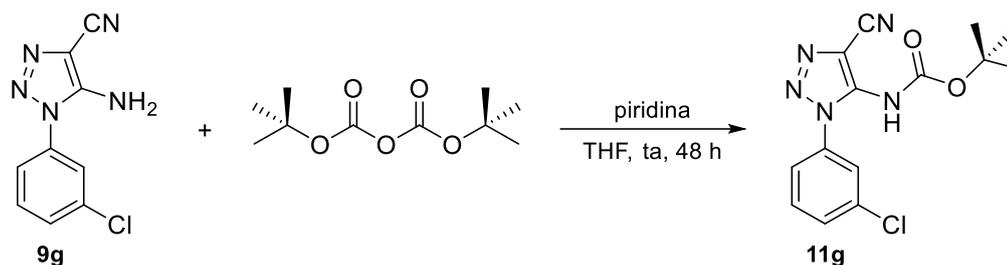


R = **b**: 2,4-diCl; **c**: 3,5-diCl; **d**: 3,4-diCl; **e**: 3-F; **f**: 3-Br; **g**: 3-Cl; **h**: 4-F; **j**: 4-Br; **k**: 4-Cl

6.3.3 Síntese do intermediário (1-(3-clorofenil)-4-ciano-1H-1,2,3-triazol-5-il)carbamato de *t*-butila **11g**

A um balão de 10 mL foram adicionados 100 mg (0,45 mmol) de **9g**, 202,8 mg (0,91 mmol) de dicarbonato de *t*-butila 98% e 0,04 mL (0,45 mmol) de piridina PA, utilizando 4 mL de THF anidro como solvente (Esquema 42). A mistura foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, e monitorada por CCD (eluente: heptano:acetato de etila 2:3). Após 48 h, a CCD não indicava a evolução da reação e a mesma foi interrompida sem o consumo completo da matéria-prima. A mistura reacional foi vertida em água gelada e gelo, recristalizada com etanol/água. O sólido obtido foi submetido a purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel 230-400 mesh como fase estacionária e heptano:acetato de etila 7:3 como fase móvel.

Esquema 42. Síntese do intermediário 11g.



6.4 CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

6.4.1 Espectroscopia na Região do Infravermelho (FT-IR)

Os espectros na região do Infravermelho foram adquiridos no equipamento modelo Spectrum 100 PerkinElmer, utilizando a técnica de reflexão total atenuada (ATR) com diamante-ZnSe, 16 varreduras, resolução de 4 cm^{-1} , no Laboratório de Espectroscopia do Biomateriais (Prédio J2) da UNIFEI.

6.4.2 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)

As análises foram realizadas em um espectrômetro de massas Q-TOF ZQ-4000 da marca Micromass/Waters de alta resolução, utilizando capilar 3,0 kV, cone 30,0 V, extrator 1 V, lente RF 1,0 V, temperatura de fonte 150°C, temperatura de dessolvatação 300 °C, com ionização por eletrospray (ESI-MS), na Central Analítica da Fiocruz-RJ.

6.4.3 Cromatografia a Gás acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS)

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas, com ionização por impacto de elétrons (EI) da marca Agilent, na Central Analítica da Fiocruz-RJ.

A coluna utilizada nas análises é HP-5 da Agilent, com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e espessura de filme de 0,25 μm . A amostra (1 μL) é injetada a temperatura de 20°C e split na razão 20:1, com temperatura inicial do forno no primeiro minuto de 60°C e rampa de 13°C/min até atingir 300°C.

6.4.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

As análises de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C foram realizadas no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da UNIFAL (Alfenas-MG) utilizando um instrumento BRUKER Avance III 300 MHz, e na Central Analítica da FIOCRUZ-RJ, em um

instrumento BRUKER Avance III HD 400 MHz e BRUKER Avance Neo 500 MHz, ambos com criosonda de N₂ líquido. O solvente utilizado foi dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-*d*₆) e tetrametilsilano (TMS – Si(CH₃)₄) como padrão interno.

6.4.5 Determinação das faixas de fusão

As faixas de fusão foram medidas em duplicata, sem correção, em um equipamento da marca Allerbest no Laboratório de Síntese de Sistemas Heterocíclicos (LaSSH) da UNIFEI.

6.5 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

As predições das propriedades físico-químicas dos produtos **1(a-k)**, **2(b-h,j-l)** e **3(b-h,j-l)** foram realizadas utilizando o software Osiris DataWarrior v. 5.2.1, disponível <http://www.openmolecules.org/datawarrior/download.html>.

6.6 TESTES DE ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Os testes de atividade tripanocida de Concentração Inibitória média (IC₅₀) frente às células amastigotas e tripomastigotas de *T. cruzi* e de Citotoxicidade Celular (CC₅₀) frente às células Vero, bem como os ensaios de tratamento de microtecido cardíaco, foram realizados no Laboratório de Ultraestrutura Celular (LUC) na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz-RJ), sob coordenação da Dr^a. Mirian Claudia de Souza Pereira.

7 CONCLUSÕES

Ao fim deste trabalho, foram obtidos 80 substâncias com alto grau de pureza, das quais cinquenta e cinco são intermediários-chave, sendo onze derivados 1-aryl-1*H*-pirazol **5(a-k)** com rendimentos de 18 a 84%, onze derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbaldeídos **6(a-k)** com rendimentos de 29 a 94%, doze derivados arilazidas **8(a-l)** com rendimentos de 68 a 97%, dez derivados 5-amino-1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **9(b-h,j-l)** com rendimentos de 22 a 98% e dez derivados 1-aryl-1*H*-pirazol-4-carbonitrilas **10(b-h,j-l)** com rendimentos de 74 a 96%, o intermediário (1-(3-clorofenil)-4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)carbamato de *t*-butila **11g**, com 17% de rendimento. Também foram obtidos quatro produtos inesperados 3(2((1-aryl-4-ciano-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)imino)azepan-1-il)propilcarbamato de *t*-butila **13(b,c,k,l)**.

Em relação aos produtos finais propostos, foram obtidos dez derivados 2-(1-aryl-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzimidazóis **1(a-g,i-k)**, a partir de duas metodologias distintas, com rendimentos de 10 a 87%, dez derivados 1-aryl-4(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **2(b-h,j-l)** com rendimentos de 40 a 99%, a partir de uma metodologia com condições brandas e cinco derivados 5-amino-1-aryl-4(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,2,3-triazóis **3(c-g)** com rendimentos 46 a 70%, utilizando metodologia com irradiação por micro-ondas ou a temperatura ambiente. Todos os produtos finais obedecem a “regra dos 5” de Lipinski e apresentam área superficial polar topológica $\leq 126,9 \text{ \AA}^2$ que sugerem boa biodisponibilidade oral e boa absorção ou permeabilidade a membrana celular.

Na avaliação da atividade biológica, tanto os produtos **1(a-g,i-k)** quanto **2(b-h,j-l)**, apresentaram baixa citotoxicidade, com $CC_{50} > 100$ e $> 500 \mu\text{M}$, respectivamente. Em relação a atividade anti-*T. cruzi* contra a forma tripomastigota, os destaques foram os compostos **1f** ($IC_{50} = 13,4 \pm 2,6 \mu\text{M}$), **1i** ($IC_{50} = 11,7 \pm 3,1 \mu\text{M}$) e **2b** ($IC_{50} = 2,8 \pm 0,2 \mu\text{M}$) com atividade superior ao benznidazol (Bz). Já contra a forma amastigota, **1f** ($IC_{50} = 6,6 \pm 1,9 \mu\text{M}$) e **1i** ($IC_{50} = 9,4 \pm 0,1 \mu\text{M}$) foram os mais seletivos contra amastigotas, com $IS > 45$ e potência (pIC_{50}) superior a 5, potência similar à observada para o Bz ($pIC_{50} = 5,52$). Os derivados **1f** e **1i** apresentaram ainda uma alta inibição dos protozoários intracelulares (amastigotas) no tratamento de microtecido cardíaco, sem efeito cardiotóxico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFSINA, C. M. *et al.* Recent advances in the synthesis of pyrazole derivatives. **Current Organic Synthesis**, v. 18, n. 2, p. 197–213, 2021.
- ALAQEEL, S. I. Synthetic approaches to benzimidazoles from *o*-phenylenediamine: A literature review. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 229–237, 2017.
- AMIN, A. *et al.* A Review on the medicinal and industrial applications of N-containing heterocycles. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 16, n. 1, p. e187410452209010, 2022.
- ANAND, K.; WAKODE, S. Development of drugs based on benzimidazole heterocycle: Recent advancement and insights. **International Journal of Chemical Studies**, v. 5, n. 2, p. 350–362, 2017.
- ARYA, C. G. *et al.* Sodium fluoride-assisted, solvent-controlled regioselective synthesis of 2-substituted and 1,2-disubstituted benzimidazoles with diverse substituents, and unveiling mechanistic insights. **Journal of Molecular Structure**, v. 1306, p. 137935, 2024.
- BALCI, M. Recent advances in the synthesis of fused heterocycles with new skeletons via alkyne cyclization. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 24, p. 151994, 2020.
- BELTRAN-HORTELANO, I. *et al.* The role of imidazole and benzimidazole heterocycles in Chagas disease: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 206, p. 112692, 2020.
- BELTRAN-HORTELANO, I. *et al.* Design and synthesis of Mannich base-type derivatives containing imidazole and benzimidazole as lead compounds for drug discovery in Chagas disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113646, 2021.
- BIJANI, S. *et al.* Green synthesis and anticancer potential of 1,4-dihydropyridines-based triazole derivatives: in silico and in vitro study. **Life**, v. 12, n. 4, p. 519, 2022.
- BLAŽŽEVIĆ, N. *et al.* Hexamethylenetetramine, a versatile reagent in organic synthesis. **Synthesis**, v. 1979, n. 03, p. 161–176, 1979.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas aguda e distribuição espacial dos triatomíneos de importância epidemiológica, Brasil 2012 a 2016. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, n. 2, p. 1–10, 2019.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas - 14 de abril - Dia Mundial. **Boletim Epidemiológico**, 2020.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas - 14 de abril - Dia Mundial. **Boletim Epidemiológico**, 2021.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Territorialização e vulnerabilidade para doença de Chagas crônica. **Boletim Epidemiológico**, 2022.

BUNTZ, B. **Best-selling pharmaceuticals of 2023 reveal a shift in pharma landscape.**

Disponível em: <<https://www.drugdiscoverytrends.com/best-selling-pharmaceuticals-2023/>>. Acesso em: 27 de maio de 2024.

BUTLER, R. N. *et al.* Pentazole chemistry: the mechanism of the reaction of aryldiazonium chlorides with azide ion at -80 °C: concerted versus stepwise formation of arylpentazoles, detection of a pentazene intermediate, a combined ¹H and ¹⁵N NMR experimental and ab initio theoretical study. **Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 2**, n. 10, p. 2243–2247, 1998.

CADOGAN, J. I. G.; MOLINA, G. A. A simple and convenient deamination of aromatic amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 541–542, 1973.

CHAO, C.; LEONE, J. L.; VIGLIANO, C. A. Chagas disease: historic perspective. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 5, p. 165689, 2020.

CHEBOLU, R. *et al.* Hydrogen-bond-driven electrophilic activation for selectivity control: scope and limitations of fluorous alcohol-promoted selective formation of 1,2-disubstituted benzimidazoles and mechanistic insight for rationale of selectivity. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 22, p. 10158–10167, 2012.

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

CUEVAS-HERNÁNDEZ, R. I. *et al.* An aromatic imidazoline derived from chloroquinoline triggers cell cycle arrest and inhibits with high selectivity the *Trypanosoma cruzi* mammalian host-cells infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 11, p. e0009994, 2021.

DAI, J. *et al.* Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: a review. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, p. 1-24, 2022.

DAS, P. *et al.* Anionic triflyldiazomethane: generation and its application for synthesis of pyrazole-3-triflones via [3 + 2] cycloaddition reaction. **Organic Letters**, v. 20, n. 3, p. 558–561, 2018.

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 LA TORRE, S. M. *et al.* Synthesis and biological evaluation of 2-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbohydrazides derivatives as modifiers of redox homeostasis of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 15, p. 3403–3407, 2017.

DE OLIVEIRA, C. H. A. A. *et al.* Chemoselective and regiospecific formylation of 1-phenyl-1*H*-pyrazoles through the Duff reaction. **Synthetic Communications**, v. 43, n. 12, p. 1633–1639, 2013.

DE SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Strategies towards the synthesis of N2-substituted 1,2,3-triazoles. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, n. suppl 1, p. e20180751, 2019.

DEZFOOLINEZHAD, E.; GHODRATI, K.; BADRI, R. Fe₃O₄@SiO₂ @polyionene/Br₃⁻ core-shell-shell magnetic nanoparticles: a novel catalyst for the synthesis of imidazole derivatives under solvent-free conditions. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 5, p. 4575–4587, 2016.

DOS SANTOS, M. S. **Planejamento e síntese de derivados azólicos para avaliação das atividades leishmanicida e antibacteriana**. 2009. Tese (Doutorado em Química), Universidade Federal Fluminense, 2009.

DOS SANTOS, M. S. *et al.* Synthesis and antileishmanial activity of new 1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboximidamides derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 2, p. 352–358, 2011a.

DOS SANTOS, M. S. *et al.* Synthesis and antileishmanial evaluation of 1-aryl-4-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 24, p. 7451–7454, 2011b.

DOS SANTOS, M. S. *et al.* An efficient synthesis of new 5-(1-aryl-1*H*-pyrazole-4-yl)-1*H*-tetrazoles from 1-aryl-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles via [3 + 2] cycloaddition reaction. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 49, n. 6, p. 1425–1428, 2012.

DUFF, J. C. A new general method for the preparation of *o*-hydroxyaldehydes from phenols and hexamethylenetetramine. **Journal of the Chemical Society**, p. 547, 1941.

DWIVEDI, A. A green approach for the syntheses of some benzimidazole molecules. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 5, p. 1190–1195, 2015.

EBENEZER, O. *et al.* An overview of the biological evaluation of selected nitrogen-containing heterocycle medicinal chemistry compounds. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8117, 2022.

FAIÕES, V. D. S. *et al.* Effectiveness of novel 5-(5-amino-1-aryl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-tetrazole derivatives against promastigotes and amastigotes of leishmania amazonensis. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 83, n. 3, p. 272–277, 2014.

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

FARIA, J. V. *et al.* Recently reported biological activities of pyrazole compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 21, p. 5891–5903, 2017.

FDA. Food and Drug Administration (EUA). **Novel Drug Approvals for 2023**. 2024a. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2023>>. Acesso em: 28 de maio de 2024a.

FDA. Food and Drug Administration (EUA). **Novel Drug Approvals for 2024**. 2024b. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2024>>. Acesso em: 16 de junho de 2024b.

- FENG, L. *et al.* Benzimidazole hybrids as anticancer drugs: an updated review on anticancer properties, structure–activity relationship, and mechanisms of action (2019–2021). **Archiv der Pharmazie**, v. 355, n. 6, p. 2200051, 2022.
- FERREIRA, B. S. **Síntese de sistemas híbridos pirazol-tetrazólicos, pirazol-tiazolínicos e pirazol-carboxamídicos com potencial atividade biológica**. 2020. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal de Itajubá, 2020.
- 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.
- FERREIRA, R. S. *et al.* Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of potent noncovalent and nonpeptidic cruzain inhibitors as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 6, p. 2380–2392, 2014.
- FLOOD, D. T. *et al.* Leveraging the Knorr pyrazole synthesis for the facile generation of thioester surrogates for use in native chemical ligation. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 57, n. 36, p. 11634–11639, 2018.
- FRASSON, I. *et al.* Synthesis and photocytotoxic activity of [1,2,3]triazolo[4,5-h][1,6]naphthyridines and [1,3]oxazolo[5,4-h][1,6]naphthyridines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 162, p. 176–193, 2019.
- FULMER, G. R. *et al.* NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist. **Organometallics**, v. 29, n. 9, p. 2176–2179, 2010.
- GARCÍA-HUERTAS, P.; CARDONA-CASTRO, N. Advances in the treatment of Chagas disease: promising new drugs, plants and targets. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 142, p. 112020, 2021.
- GRIMBLAT, N. *et al.* A theoretical study of the Duff reaction: insights into its selectivity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 44, p. 10496–10501, 2016.
- GROVER, G. *et al.* Synthetic and therapeutic perspectives of nitrogen containing heterocycles as anti-convulsants. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 15, p. 115585, 2020.
- GUAN, Q. *et al.* Triazoles in medicinal chemistry: physicochemical properties, bioisosterism, and application. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 10, p. 7788–7824, 2024.
- GUJJAR, K. N. *et al.* A review: important applications of heterocyclic compounds. **European Chemical Bulletin**, v. 12, n. 12, p. 625–628, 2023.
- HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, v. 10, n. 72, p. 44247–44311, 2020.
- HOBRECKER, F. Ueber reductionsprodukte der nitracetamidverbindungen. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 5, n. 2, p. 920–924, 1872.

HOFMANN, A. W. Notiz über anhydrobasen der aliphatischen diamine. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 21, n. 2, p. 2332–2338, 1888.

HUISGEN, R. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 2, n. 11, p. 633–645, 1963.

JOSHI, S. M. *et al.* Synthesis of radiolabelled aryl azides from diazonium salts: experimental and computational results permit the identification of the preferred mechanism. **Chemical Communications**, v. 51, n. 43, p. 8954–8957, 2015.

JURBERG, J. *et al.* Atlas iconográfico dos triatomíneos do Brasil (vetores da doença de Chagas). **Instituto Oswaldo Cruz**, p. 58, 2014.

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

KARROUCHI, K. *et al.* Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: a review. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 134, 2018.

KAUSHIK, C. P. *et al.* Synthetic routes for 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: a review. **Current Organic Chemistry**, v. 23, n. 8, p. 860–900, 2019.

KELLER, B. O. *et al.* Interferences and contaminants encountered in modern mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 627, n. 1, p. 71–81, 2008.

KERRU, N. *et al.* A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1909, 2020.

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

KRASAVIN, M. Biologically active compounds based on the privileged 2-imidazoline scaffold: The world beyond adrenergic/imidazoline receptor modulators. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, n. 1, p. 525–537, 2015.

KRASAVIN, M. N-(hetero)aryl-2-imidazolines: an emerging privileged motif for contemporary drug design. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 53, n. 3, p. 240–255, 2017.

KRATZ, J. M. Drug discovery for chagas disease: a viewpoint. **Acta Tropica**, v. 198, p. 105107, 2019.

KUMAR, H.; BANSAL, K. K.; GOYAL, A. Synthetic methods and antimicrobial perspective of pyrazole derivatives: an insight. **Anti-Infective Agents**, v. 18, n. 3, p. 207–223, 2019.

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.

LARINA, L. I. The structure of biologically active functionalized azoles: NMR spectroscopy and quantum chemistry. **Magnetochemistry**, v. 8, n. 5, p. 52, 2022.

LEITE, D. I. *et al.* New 1,2,3-triazole-based analogues of benznidazole for use against *Trypanosoma cruzi* infection: in vitro and in vivo evaluations. **Chemical Biology & Drug Design Drug Design**, v. 92, n. 3, p. 1670–1682, 2018.

LI PETRI, G. *et al.* Editorial: Emerging heterocycles as bioactive compounds. **Frontiers in Chemistry**, v. 11, p. 1202192, 2023.

LIDANI, K. C. F. *et al.* Chagas disease: from discovery to a worldwide health problem. **Journal of Physical Oceanography**, v. 49, n. 6, p. 1–13, 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, n. 1–3, p. 3–25, 1997.

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

LIU, M. *et al.* Discovery of a novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinolines bearing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as potent c-Met kinase inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 119, p. 96–108, 2016.

LÓPEZ-VÉLEZ, R.; NORMAN, F. F.; BERN, C. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *In: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 10. ed. Elsevier, 2020. cap. 103, p. 762–775.

LU, G. QING *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel uracil derivatives bearing 1, 2, 3-triazole moiety as thymidylate synthase (TS) inhibitors and as potential antitumor drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 171, p. 282–296, 2019.

MAMEDOV, V. A.; ZHUKOVA, N. A. Recent developments towards synthesis of (het)arylbenzimidazoles. **Synthesis**, v. 53, n. 11, p. 1849–1878, 2021.

MARINESCU, M. Introductory chapter: short insight in synthesis and applications of benzimidazole and its derivatives. *In: Chemistry and Applications of Benzimidazole and its Derivatives*. IntechOpen, 2019.

MARINESCU, M. Synthesis of antimicrobial benzimidazole–pyrazole compounds and their biological activities. **Antibiotics**, v. 10, n. 8, p. 1002, 2021.

MASLAH, H.; SKARBEEK, C.; LABRUÈRE, R. Synthesis of 6-methylphenanthridines and evaluation against human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma (KB 3.1) cells. **Phytochemistry Letters**, v. 54, p. 146–152, 2023.

MEHEDI, M. S. AL; TEPE, J. J. Recent advances in the synthesis of imidazolines (2009–2020). **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, n. 20, p. 4189–4225, 2020.

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.

- MICHAEL, A. Ueber die einwirkung von diazobenzolimid auf acetylendicarbonsäuremethylester. **Journal für Praktische Chemie**, v. 48, n. 1, p. 94–95, 1893.
- MOHANTY, S. K. *et al.* Design, synthesis of novel azo derivatives of benzimidazole as potent antibacterial and anti-tubercular agents. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 7, n. 4, p. 646–651, 2018.
- MOJTAHEDI, M. M. *et al.* Convenient synthesis of 2-aminothiophene derivatives by acceleration of Gewald reaction under ultrasonic aqueous conditions. **Synthetic Communications**, v. 40, n. 14, p. 2067–2074, 2010.
- MONTEIRO, M. E. 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. 1–13, 2019.
- MUZART, J. DBU: a reaction product component. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 37, p. 11608–11620, 2020.
- NAEIMI, H.; ALISHAHI, N. Highly efficient and facile method for synthesis of 2-substituted benzimidazoles via reductive cyclization of o -nitroaniline and aryl aldehydes. **Organic Chemistry International**, v. 2012, p. 1–5, 21, 2012.
- OGATA, Y.; KAWASAKI, A.; SUGIURA, F. Kinetics and mechanism of the Duff reaction. **Tetrahedron**, v. 24, n. 14, p. 5001–5010, 1968.
- 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, 2021.
- ORLANDO, L. M. R. *et al.* Antitrypanosomal activity of 1,2,3-triazole-based hybrids evaluated using in vitro preclinical translational models. **Biology**, v. 12, n. 9, 2023.
- PECHMANN, H. VON. Ueber Osazone. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 21, n. 2, p. 2751–2762, 1888.
- PECHMANN, H. VON. Pyrazol aus acetylen und diazomethan. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 31, p. 2950–2951, 1898.
- PELIZARO, B. I. *et al.* Design and synthesis of novel 3-nitro-1*H*-1,2,4-triazole-1,2,3-triazole-1,4-disubstituted analogs as promising antitrypanosomatid agents: evaluation of in vitro activity against Chagas disease and leishmaniasis. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 4, p. 2584–2601, 2024.
- PEREIRA, C. N. *et al.* Synthesis by microwave irradiation of new pyrazole-imidazoline-pyrimidine analogs: physicochemical and photophysical properties and their biological activity against *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Molecular Structure**, v. 1290, p. 135899, 2023.

- PINAZO, M. J. *et al.* Efficacy and safety of fexinidazole for treatment of chronic indeterminate Chagas disease (FEXI-12): a multicentre, randomised, double-blind, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 395–403, 2024.
- QADIR, T. *et al.* A review on medicinally important heterocyclic compounds. **The Open Medicinal Chemistry Journal**, v. 16, n. 1, p. 1–34, 2022.
- RIBEIRO, V. *et al.* Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 12, p. 7–17, 2020.
- ROSA, G. DE S. *et al.* A convenient synthesis of pyrazole-imidazoline derivatives by microwave irradiation. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 6, p. 1825–1830, 2019.
- ROSTOVTSEV, V. V. *et al.* A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 41, n. 14, p. 2596–2599, 2002.
- SALAHUDDIN; SHAHARYAR, M.; MAZUMDER, A. Benzimidazoles: a biologically active compounds. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S157–S173, 2017.
- SANTOS, C. S. *et al.* 1,2,3- Triazoles: general and key synthetic strategies. **Arkivoc**, v. 2020, n. 1, p. 219–271, 2020a.
- SANTOS, S. S. *et al.* Searching for drugs for Chagas disease, leishmaniasis and schistosomiasis: a review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 4, p. 105906, 2020b.
- SERAFINI, M.; PIRALI, T.; TRON, G. C. Click 1,2,3-triazoles in drug discovery and development: from the flask to the clinic? *In: Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1. ed. Elsevier, 2021. v. 134, cap. 3, p. 101–148.
- SILVA, A. C. C. *et al.* Chagas disease treatment and rational drug discovery: a challenge that remains. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1–6, 2019.
- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2012. v. 2.
- TAHLAN, S.; KUMAR, S.; NARASIMHAN, B. Antimicrobial potential of 1*H*-benzo[*d*]imidazole scaffold: a review. **BMC Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 18, 2019.
- The Nobel Prize in Chemistry 2022**. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/summary/>>. Acesso em: 16 de outubro de 2023.
- TIE-GANG, R. *et al.* Synthesis of benzimidazoles containing pyrazole group and quantum chemistry calculation of their spectroscopic properties and electronic structure. **Journal of Fluorescence**, v. 22, n. 1, p. 201–212, 2012.
- TORRICO, F. *et al.* Treatment of adult chronic indeterminate Chagas disease with benznidazole and three E1224 dosing regimens: A proof-of-concept, randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 419–430, 2018.

TORRICO, F. *et al.* New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 8, p. 1129–1140, 2021.

TORRICO, F. *et al.* A phase 2, randomized, multicenter, placebo-controlled, proof-of-concept trial of oral fexinidazole in adults with chronic indeterminate Chagas disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, p. e1186–e1194, 2023.

URBINA, J. A. *et al.* In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 21, p. 27–38, 2003.

VAISHNANI, M. J. *et al.* Biological importance and synthesis of 1,2,3-triazole derivatives: a review. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 17, n. 1, 2024.

VANGALA, M.; SHINDE, G. P. *p*-Nitrophenyl carbonate promoted ring-opening reactions of DBU and DBN affording lactam carbamates. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 12, p. 2086–2092, 2016.

VARALA, R.; BOLLIKOLLA, H. B.; KURMARAYUNI, C. M. Synthesis of pharmacological relevant 1,2,3-triazole and its analogues - a review. **Current Organic Synthesis**, v. 18, n. 2, p. 101–124, 2021.

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.

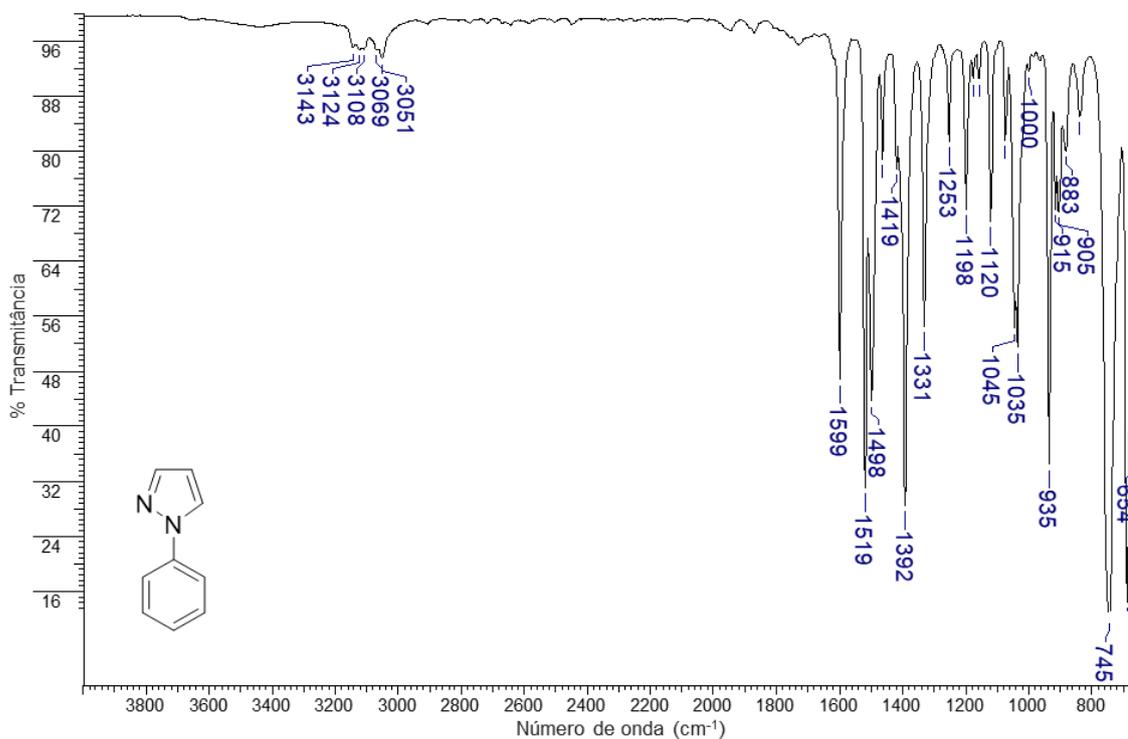
VERA-DIVAIO, M. A. F. *et al.* Synthesis, antichagasic in vitro evaluation, cytotoxicity assays, molecular modeling and SAR/QSAR studies of a 2-phenyl-3-(1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-acrylic acid benzylidene-carbohydrazide series. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 295–302, 2009.

WHO. World Health Organization. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Geneva: World Health Organization, 2020.

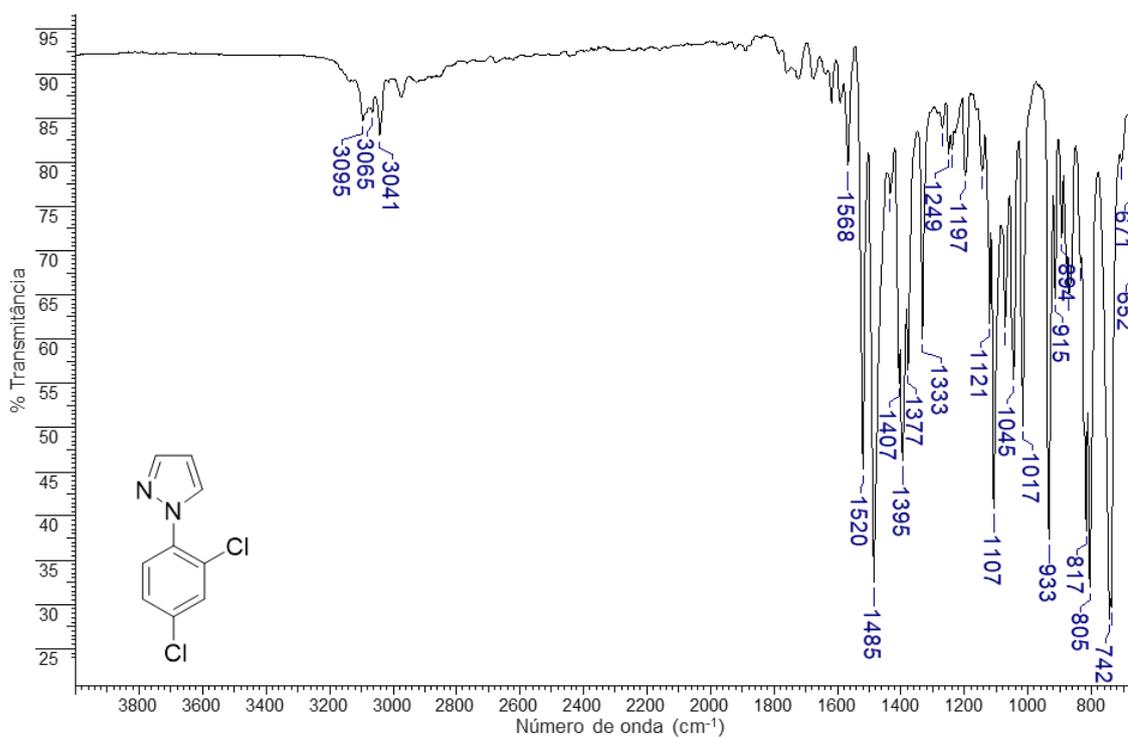
ZÁRRAGA, M. *et al.* Synthesis of 6-*tert*-octyl and 6,8-di *tert*-butyl coumarins, two coumarins of biological interest. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 66, n. 2, p. 5220–5222, 2021.

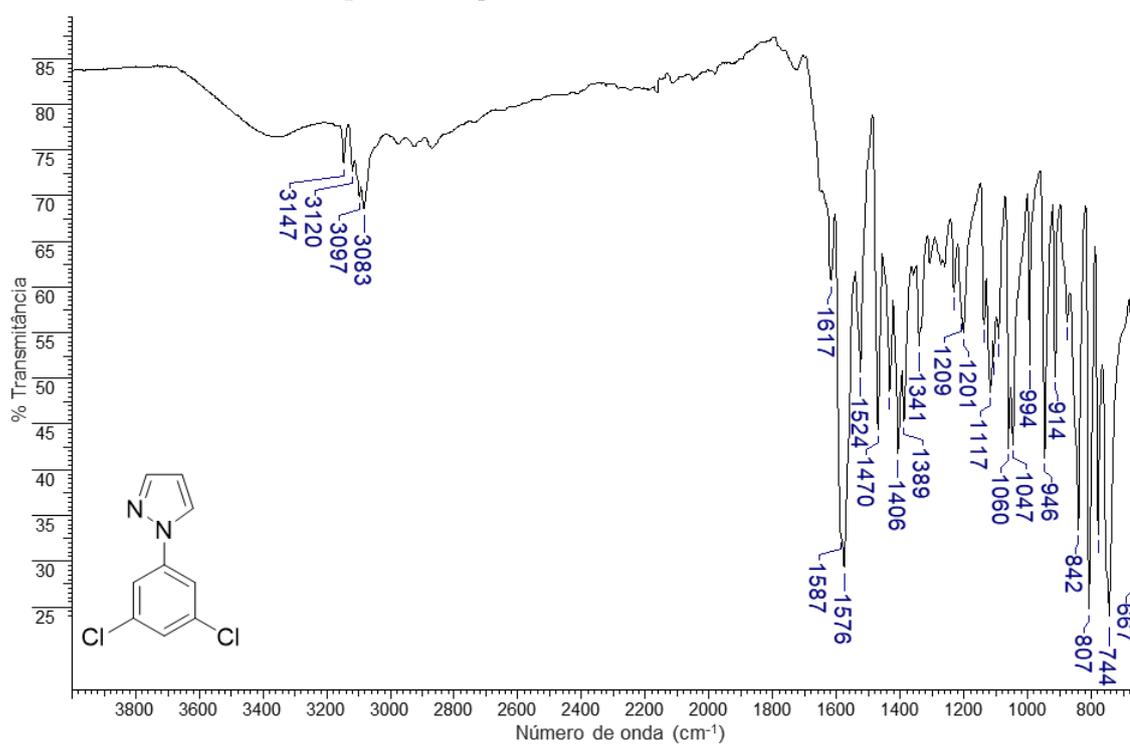
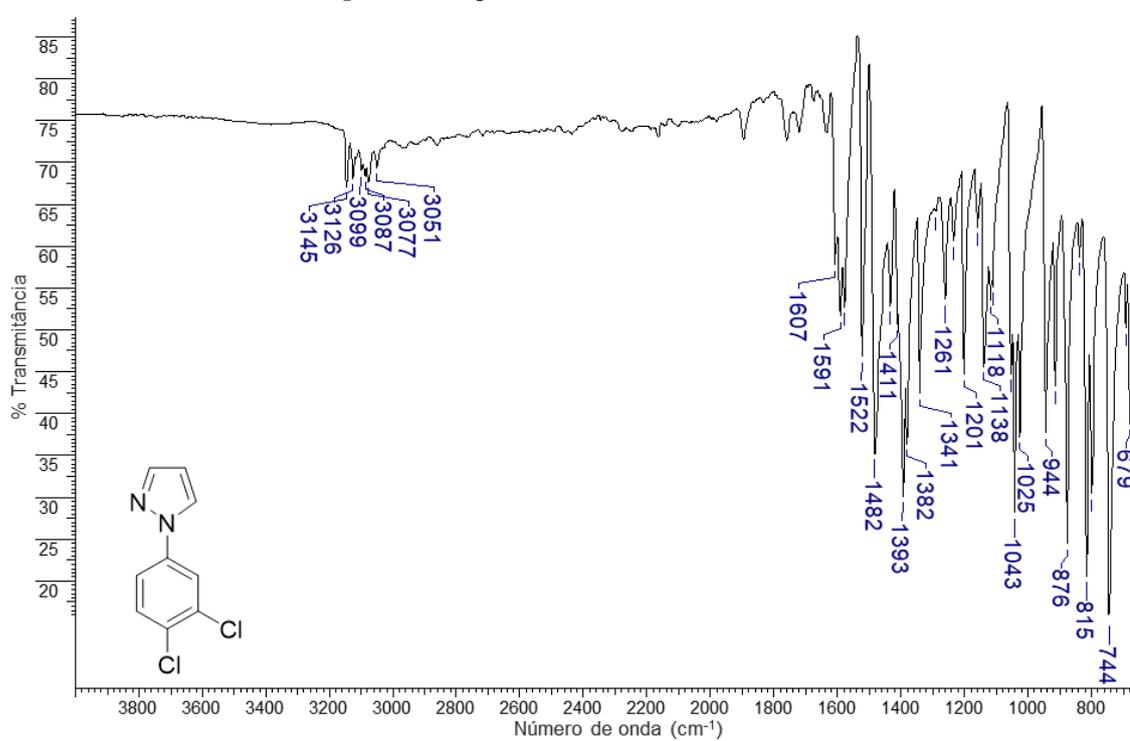
APÊNDICE A - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 5(a-k)

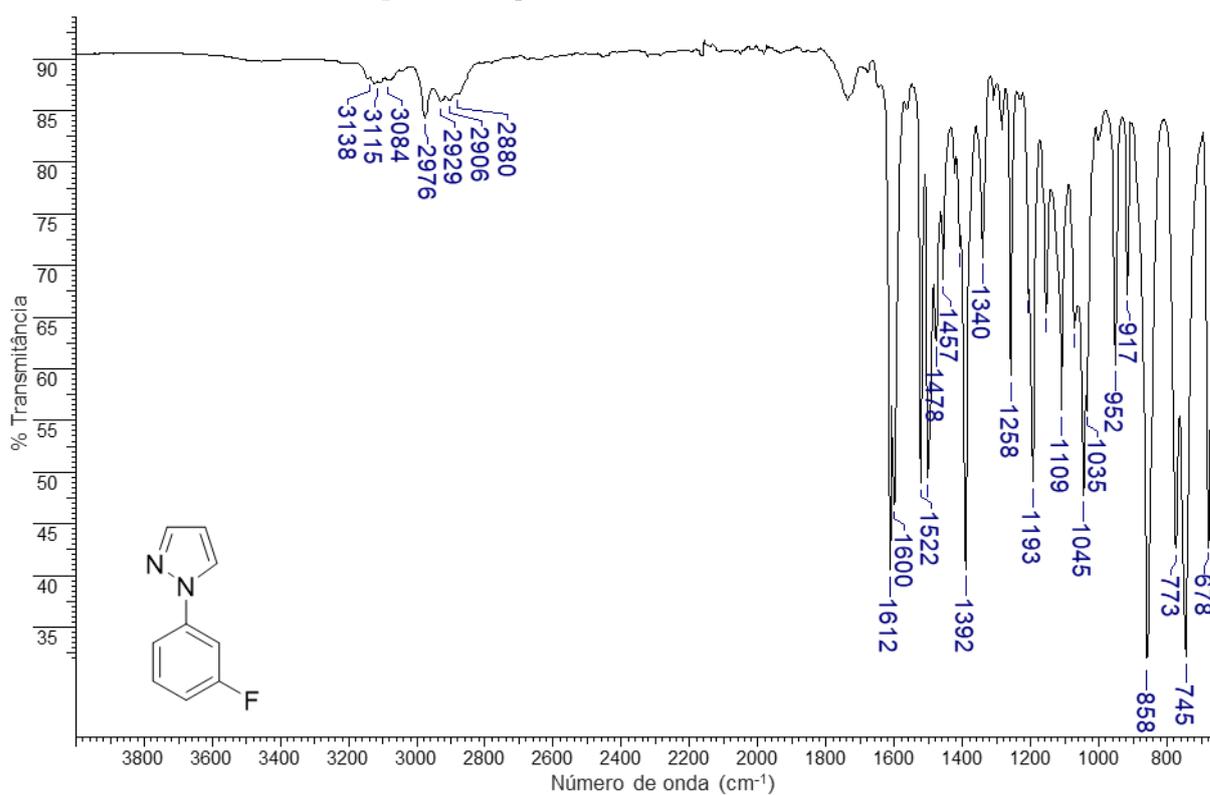
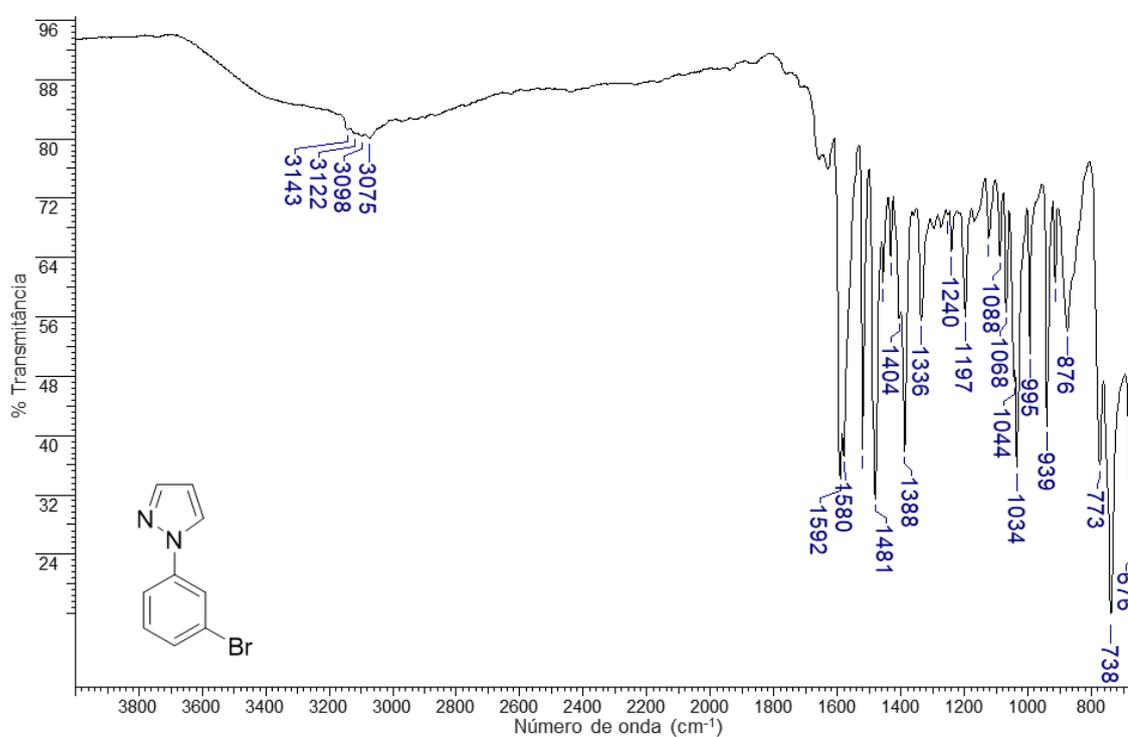
Espectro 1. Espectro de FT-IR do derivado 5a.



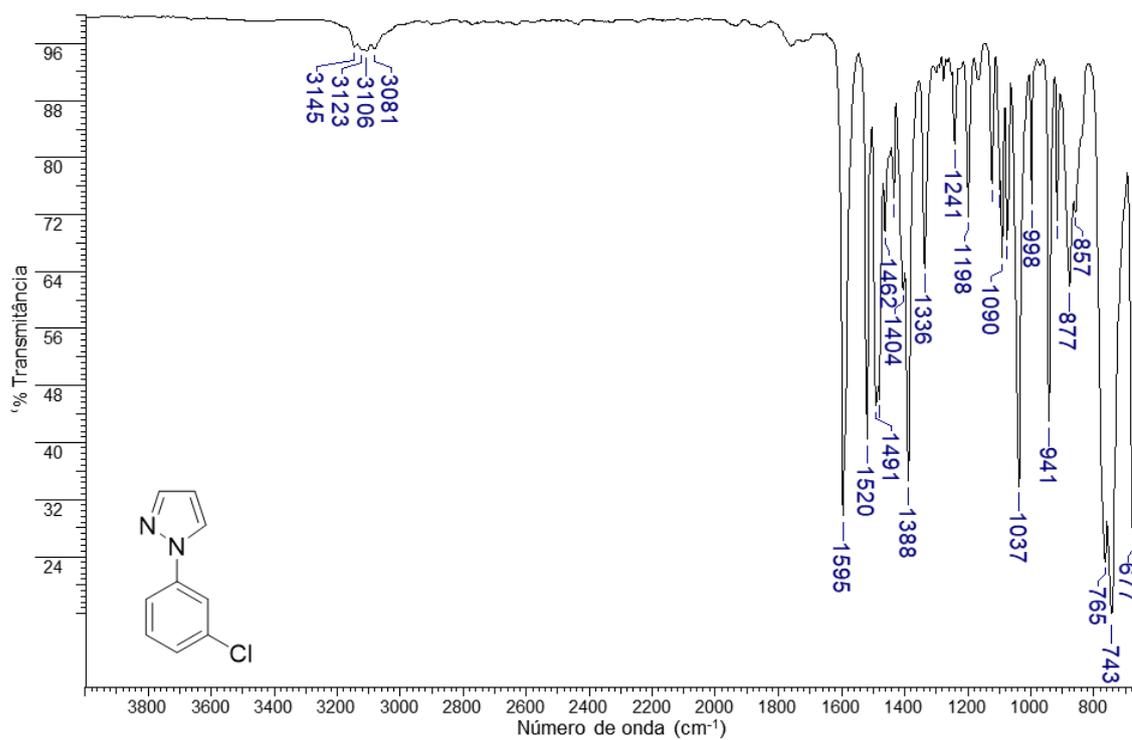
Espectro 2. Espectro de FT-IR do derivado 5b.



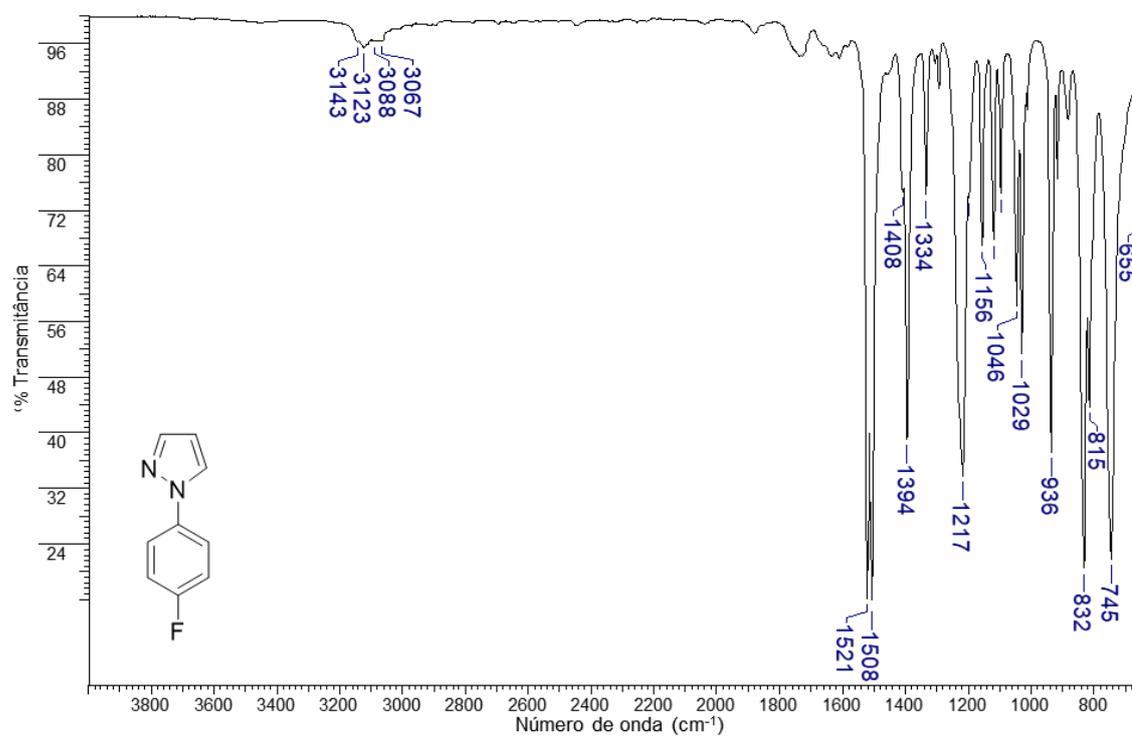
Espectro 3. Espectro de FT-IR do derivado **5c**.**Espectro 4.** Espectro de FT-IR do derivado **5d**.

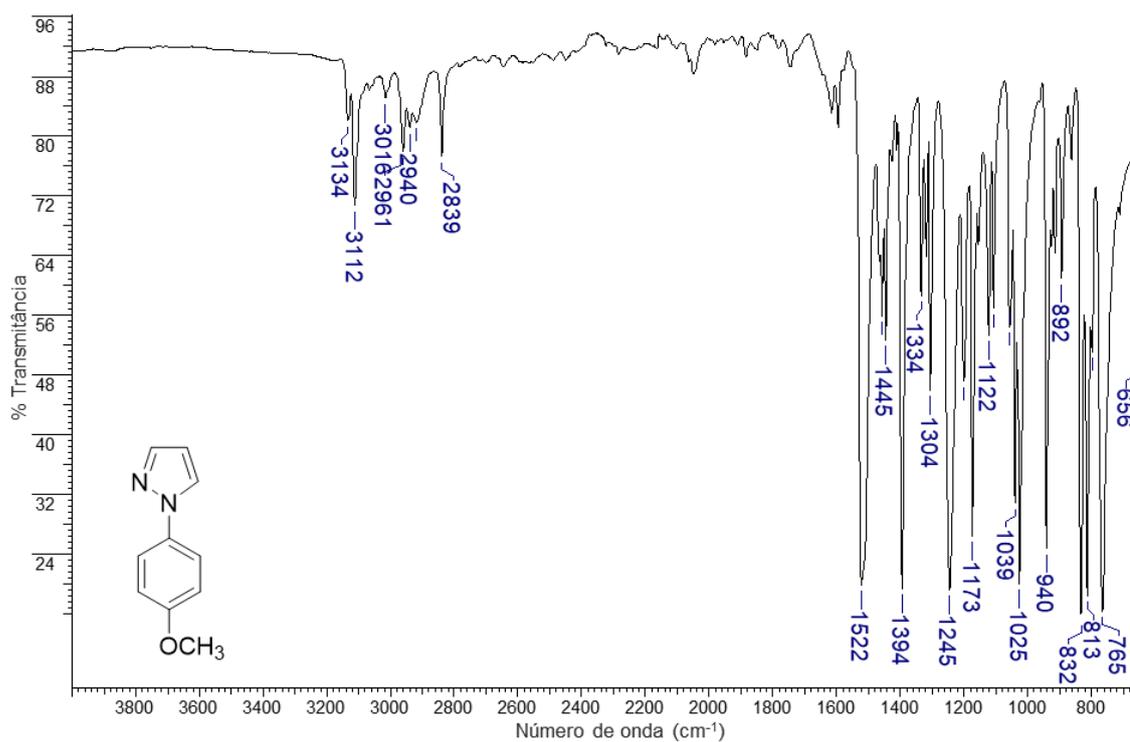
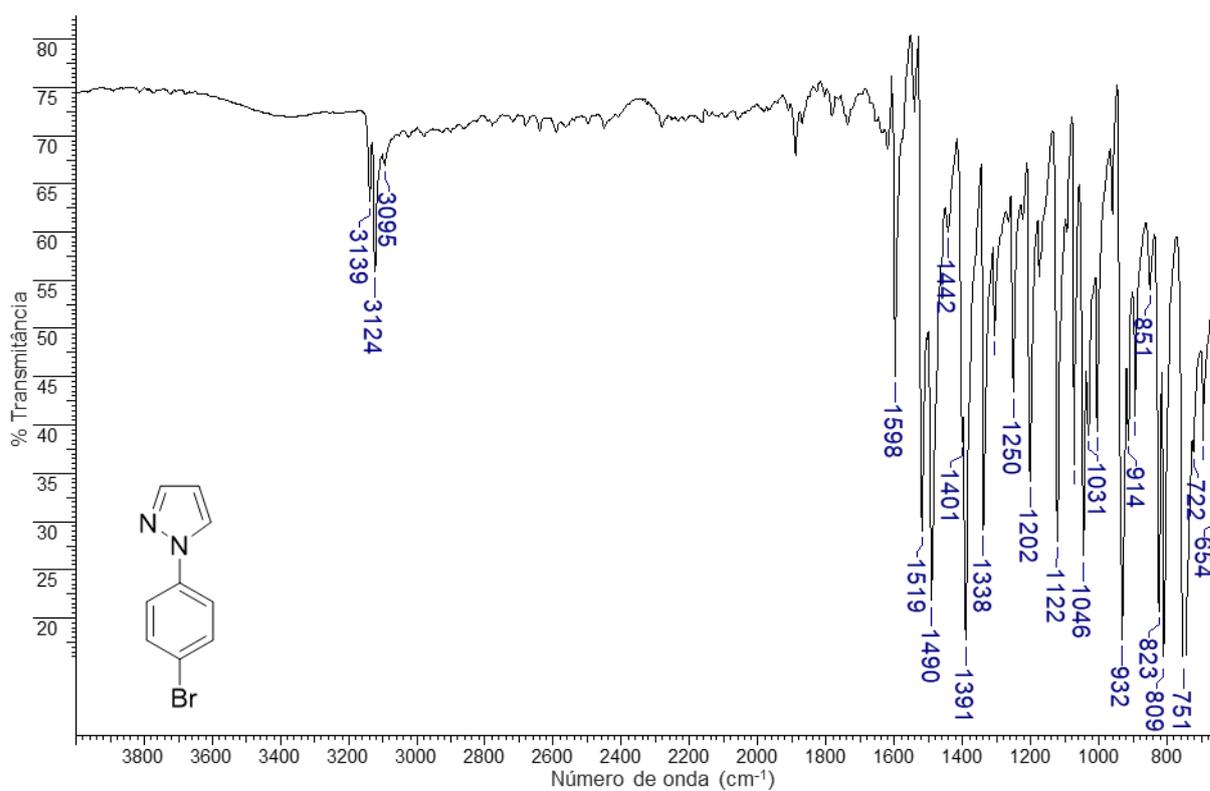
Espectro 5. Espectro de FT-IR do derivado **5e**.**Espectro 6.** Espectro de FT-IR do derivado **5f**.

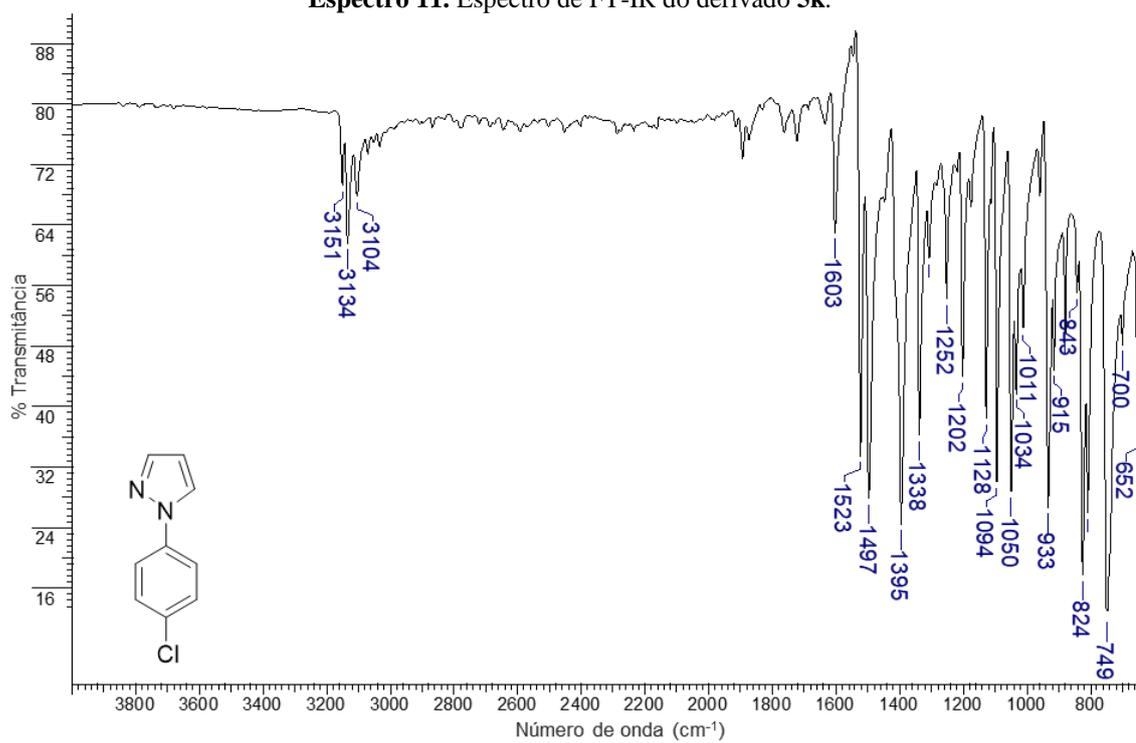
Espectro 7. Espectro de FT-IR do derivado 5g.



Espectro 8. Espectro de FT-IR do derivado 5h.

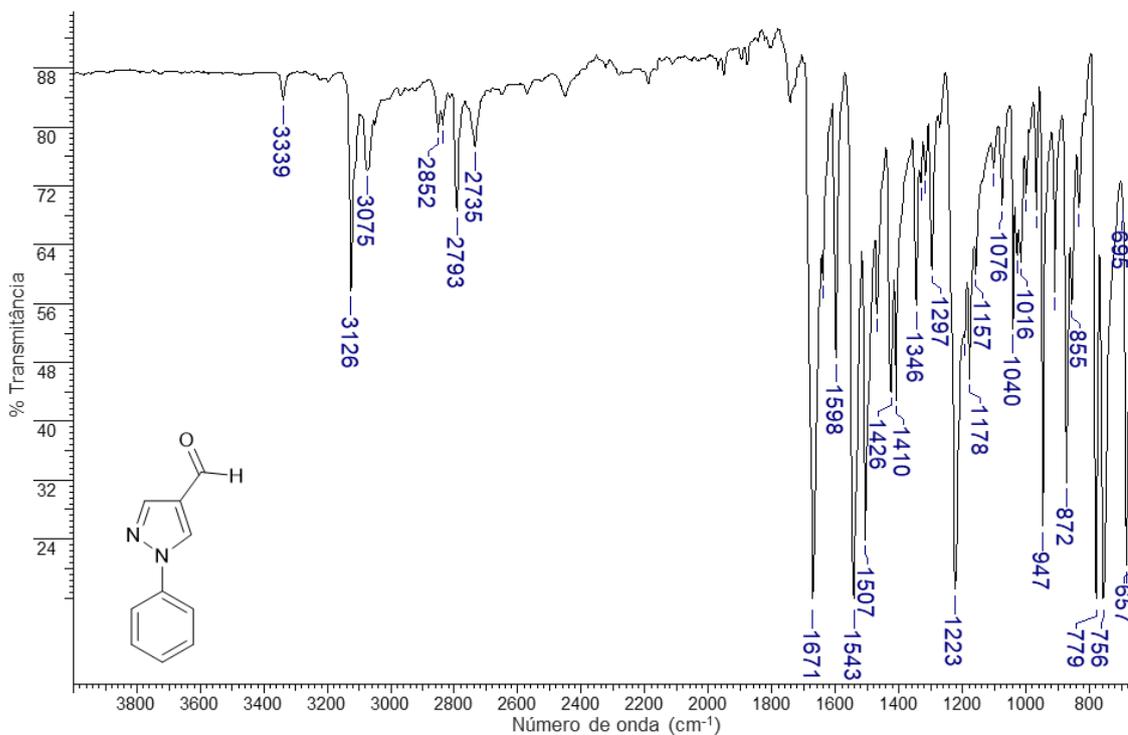


Espectro 9. Espectro de FT-IR do derivado **5i**.**Espectro 10.** Espectro de FT-IR do derivado **5j**.

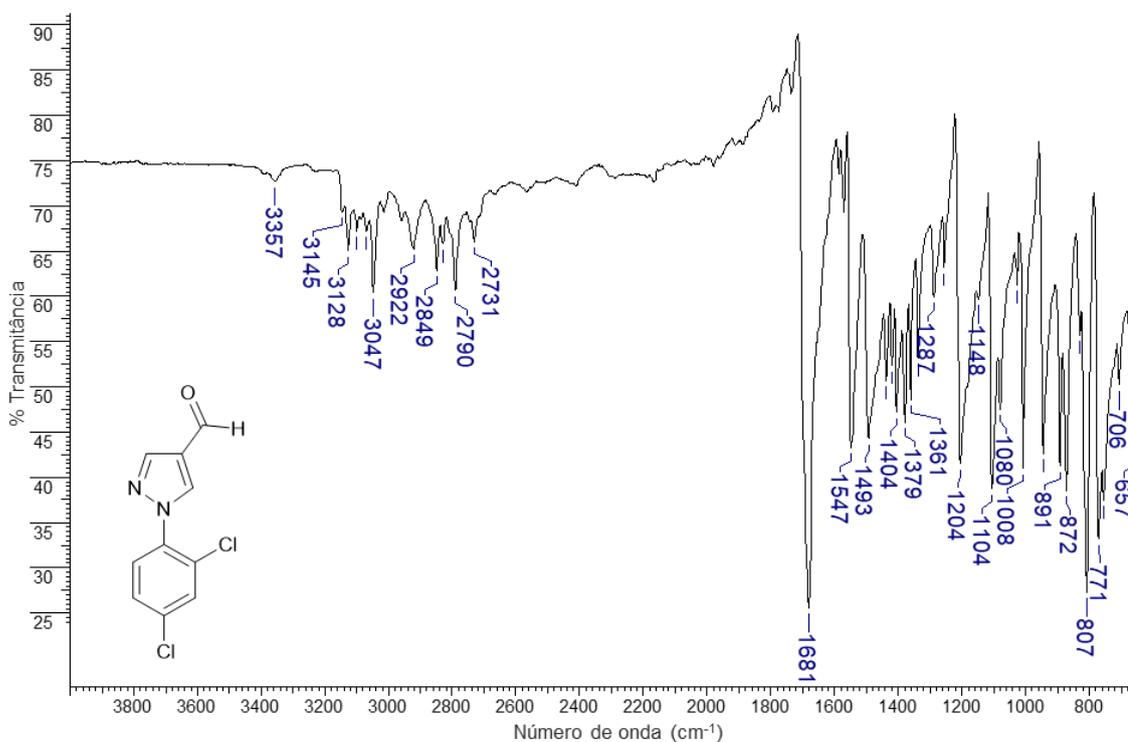
Espectro 11. Espectro de FT-IR do derivado **5k**.

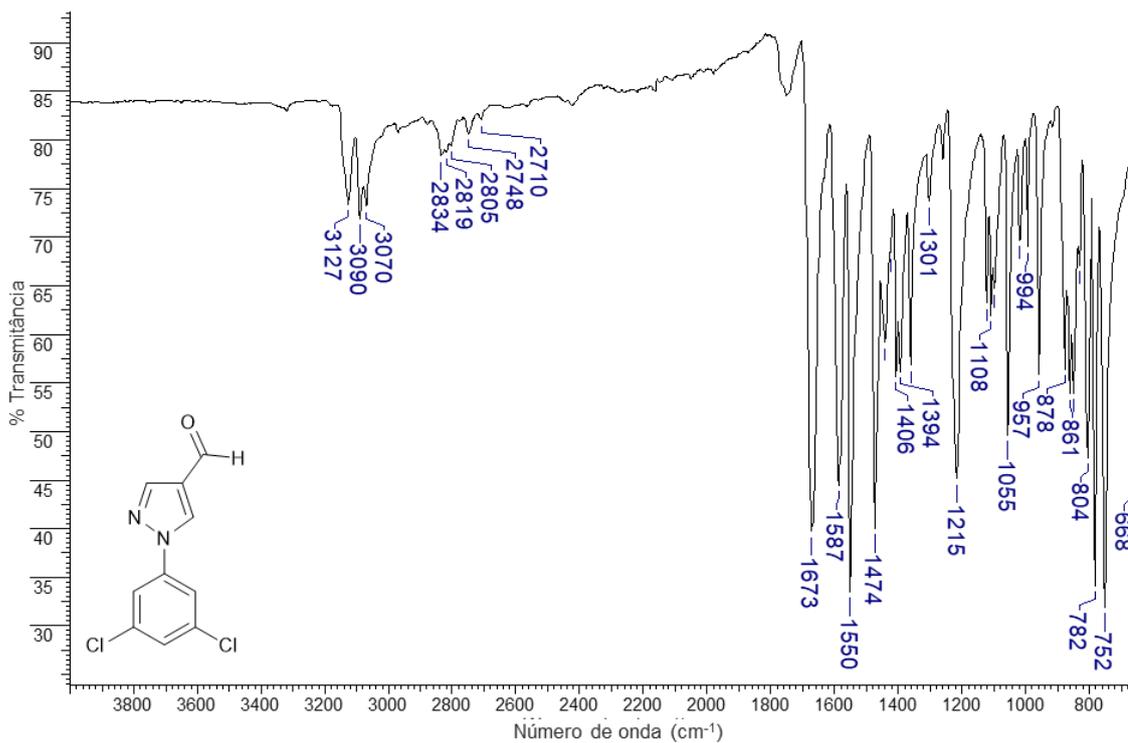
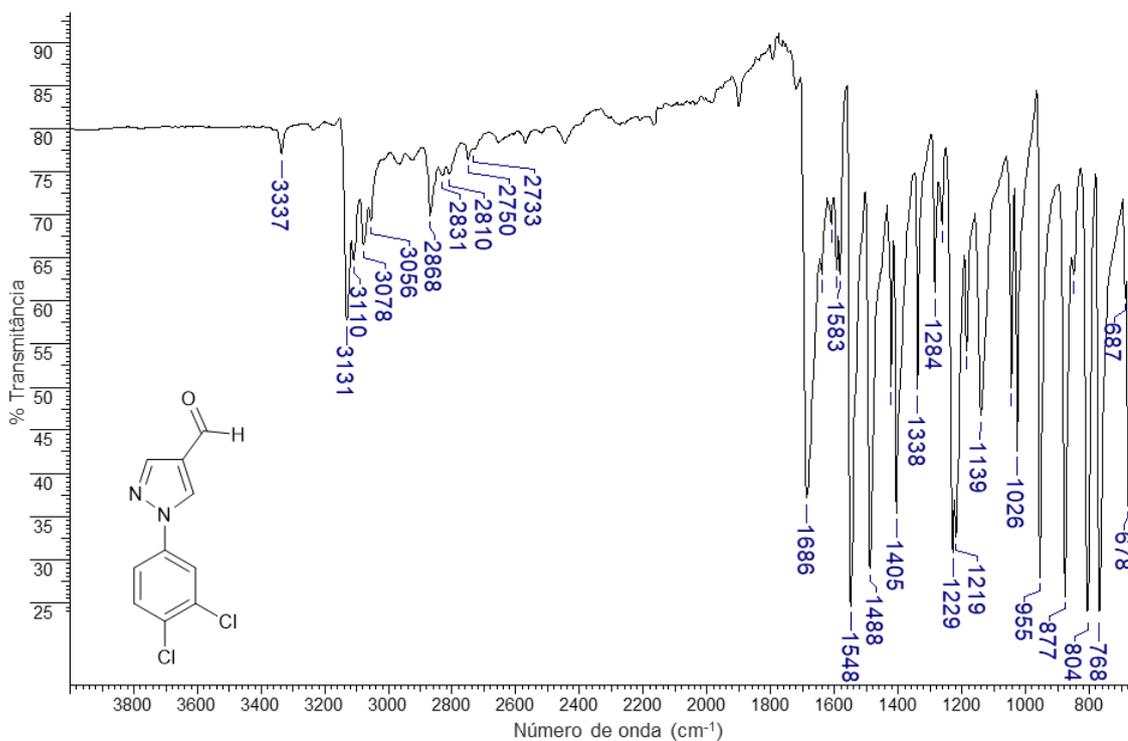
APÊNDICE B - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 6(a-k)

Espectro 12. Espectro de FT-IR do derivado 6a.

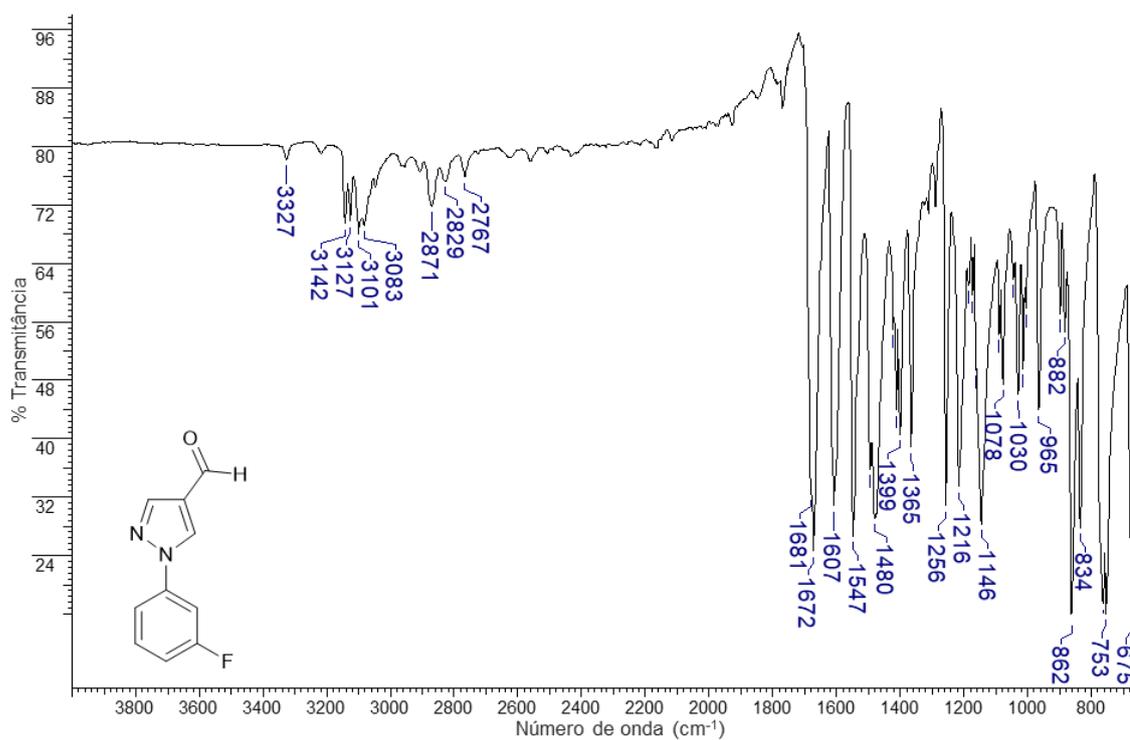


Espectro 13. Espectro de FT-IR do derivado 6b.

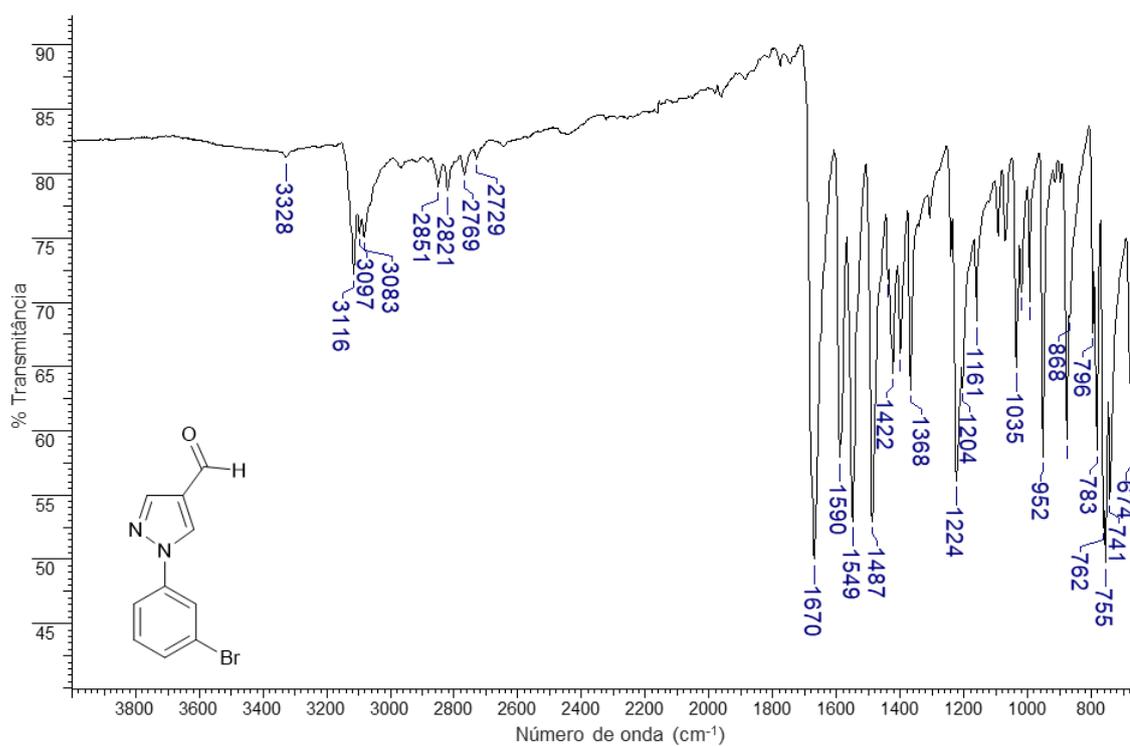


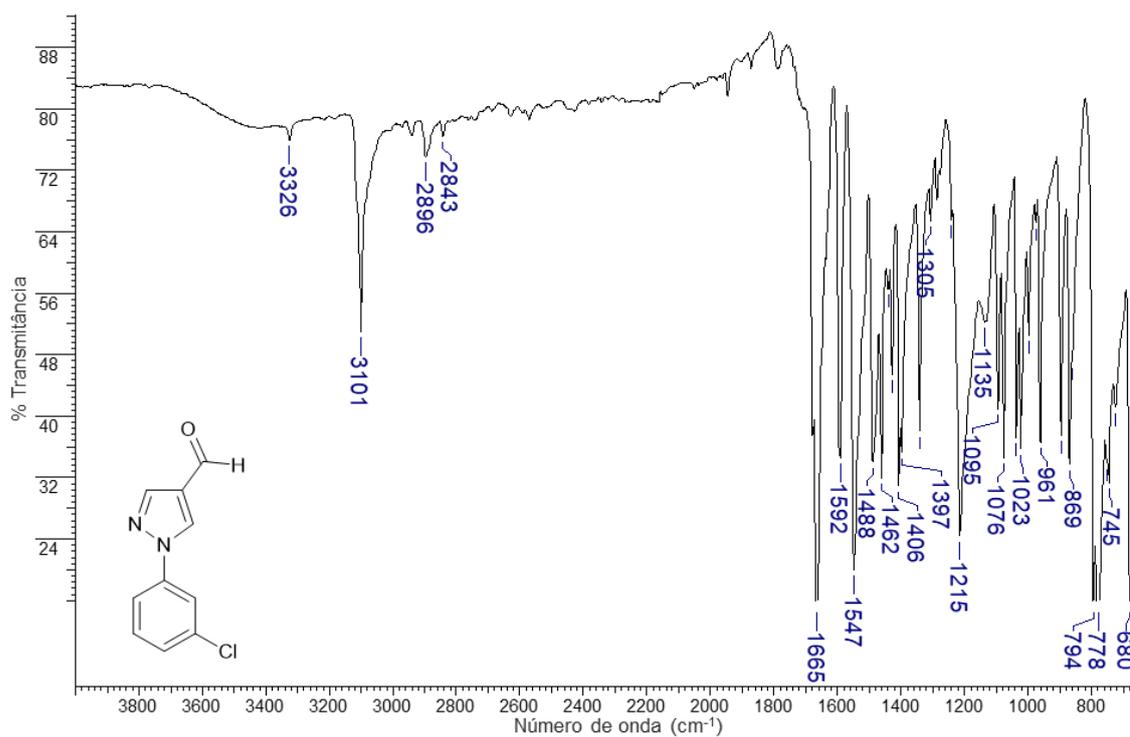
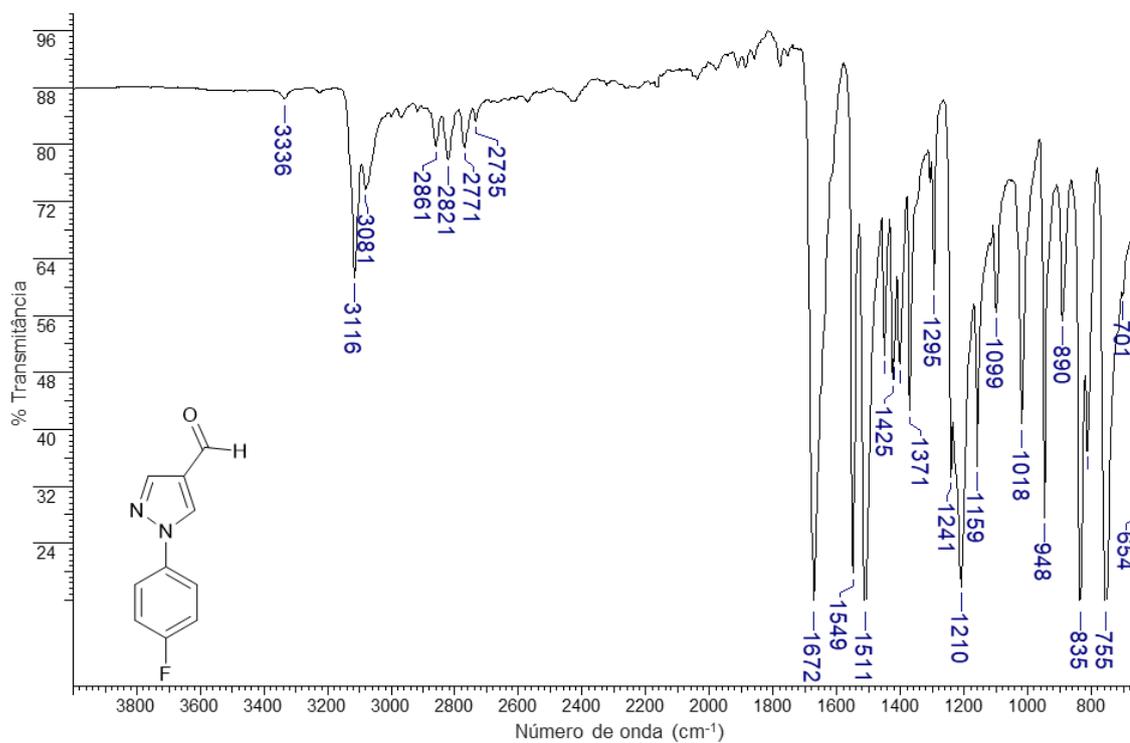
Espectro 14. Espectro de FT-IR do derivado **6c**.**Espectro 15.** Espectro de FT-IR do derivado **6d**.

Espectro 16. Espectro de FT-IR do derivado 6e.

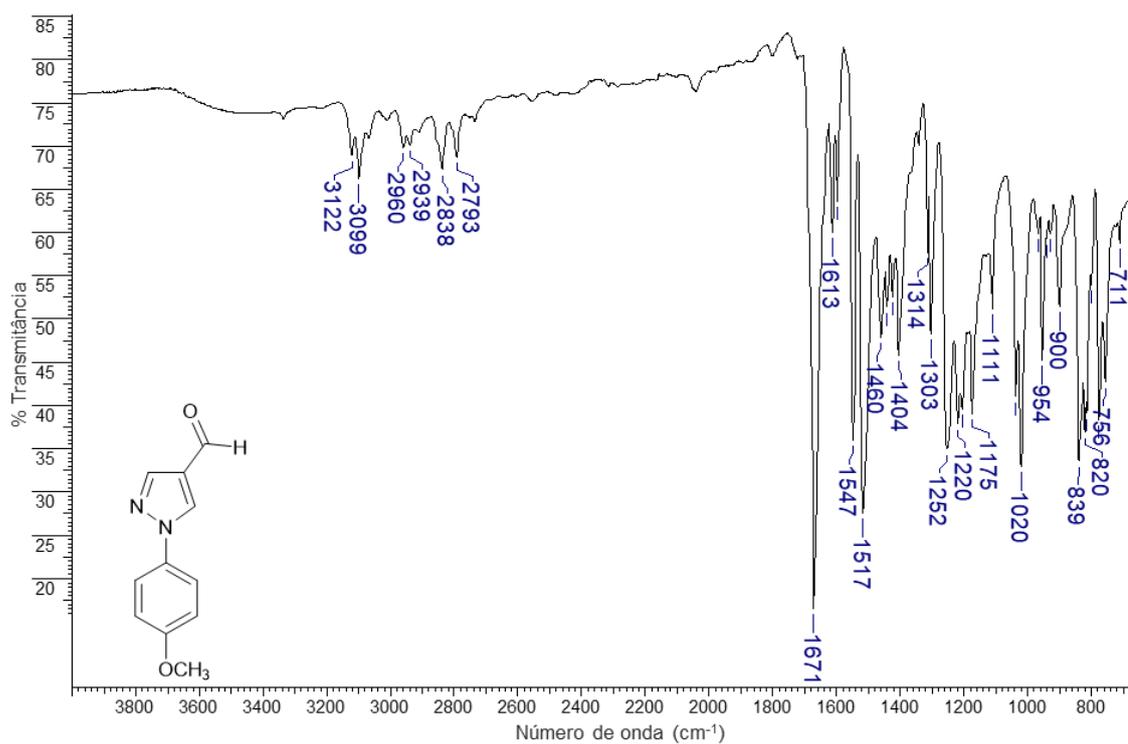


Espectro 17. Espectro de FT-IR do derivado 6f.

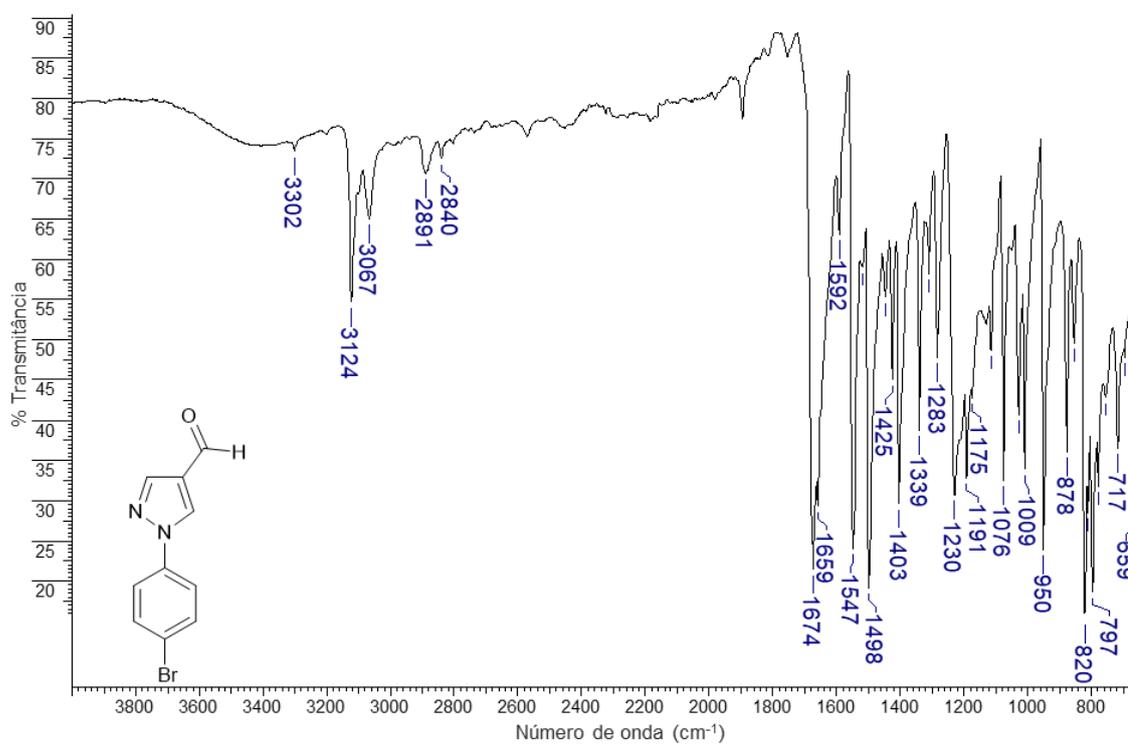


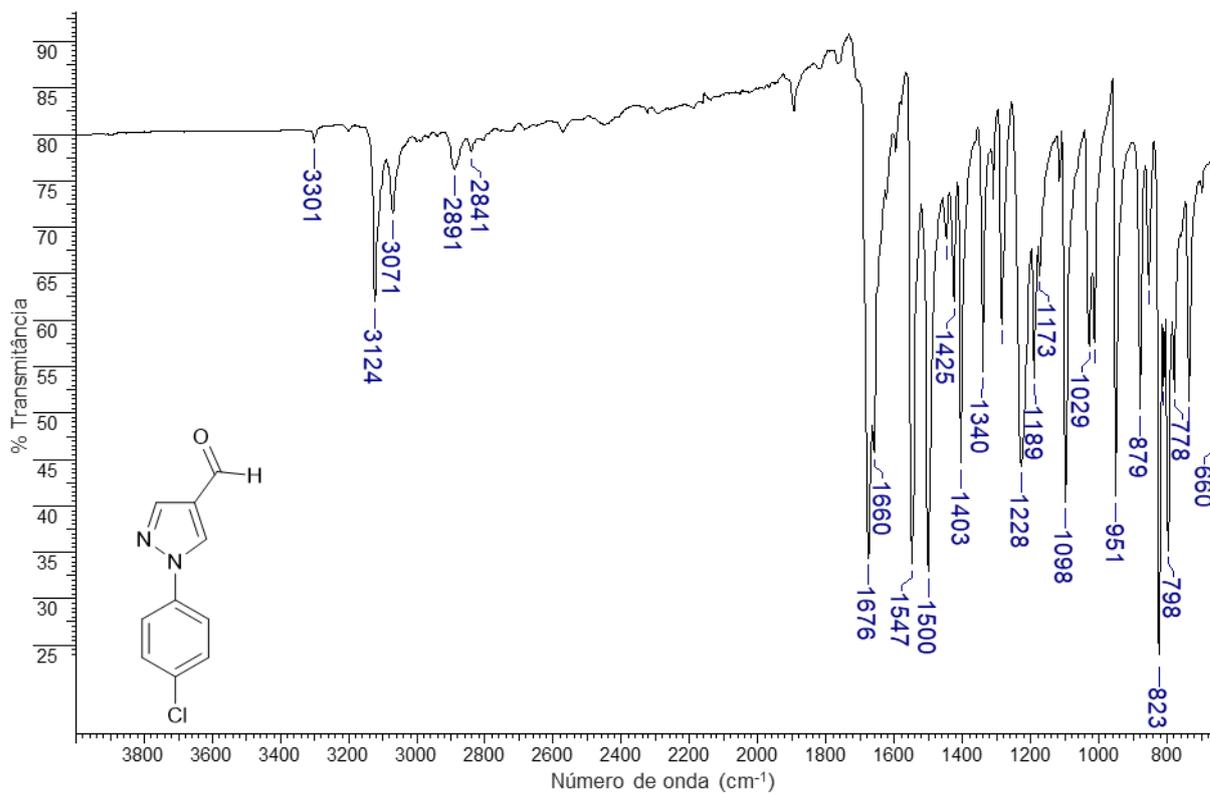
Espectro 18. Espectro de FT-IR do derivado **6g**.**Espectro 19.** Espectro de FT-IR do derivado **6h**.

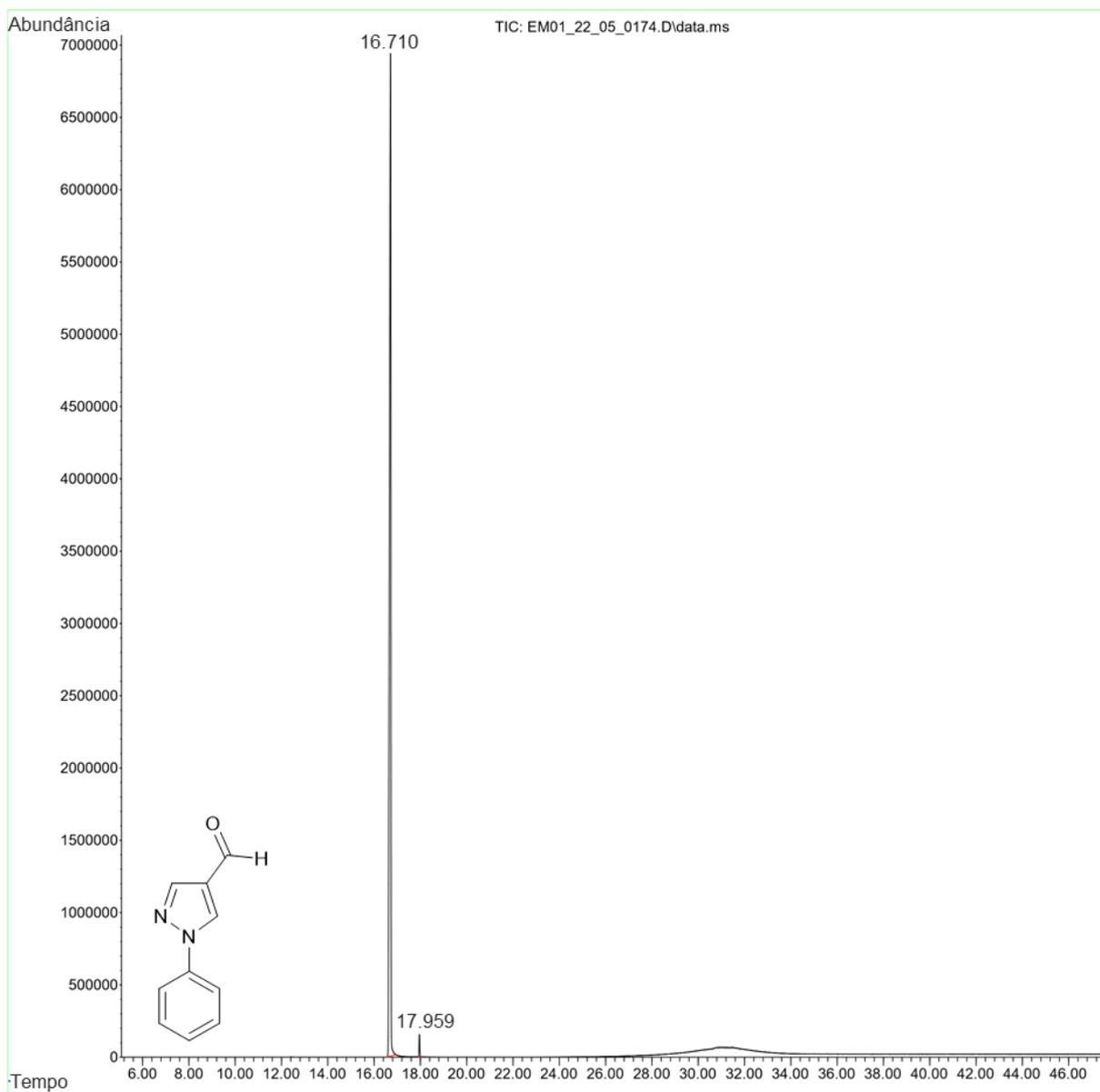
Espectro 20. Espectro de FT-IR do derivado 6i.



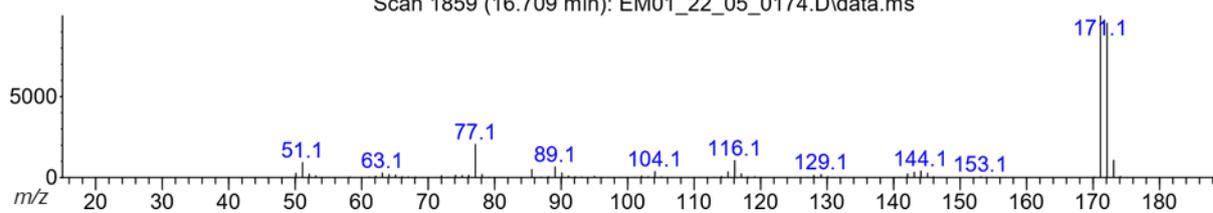
Espectro 21. Espectro de FT-IR do derivado 6j.

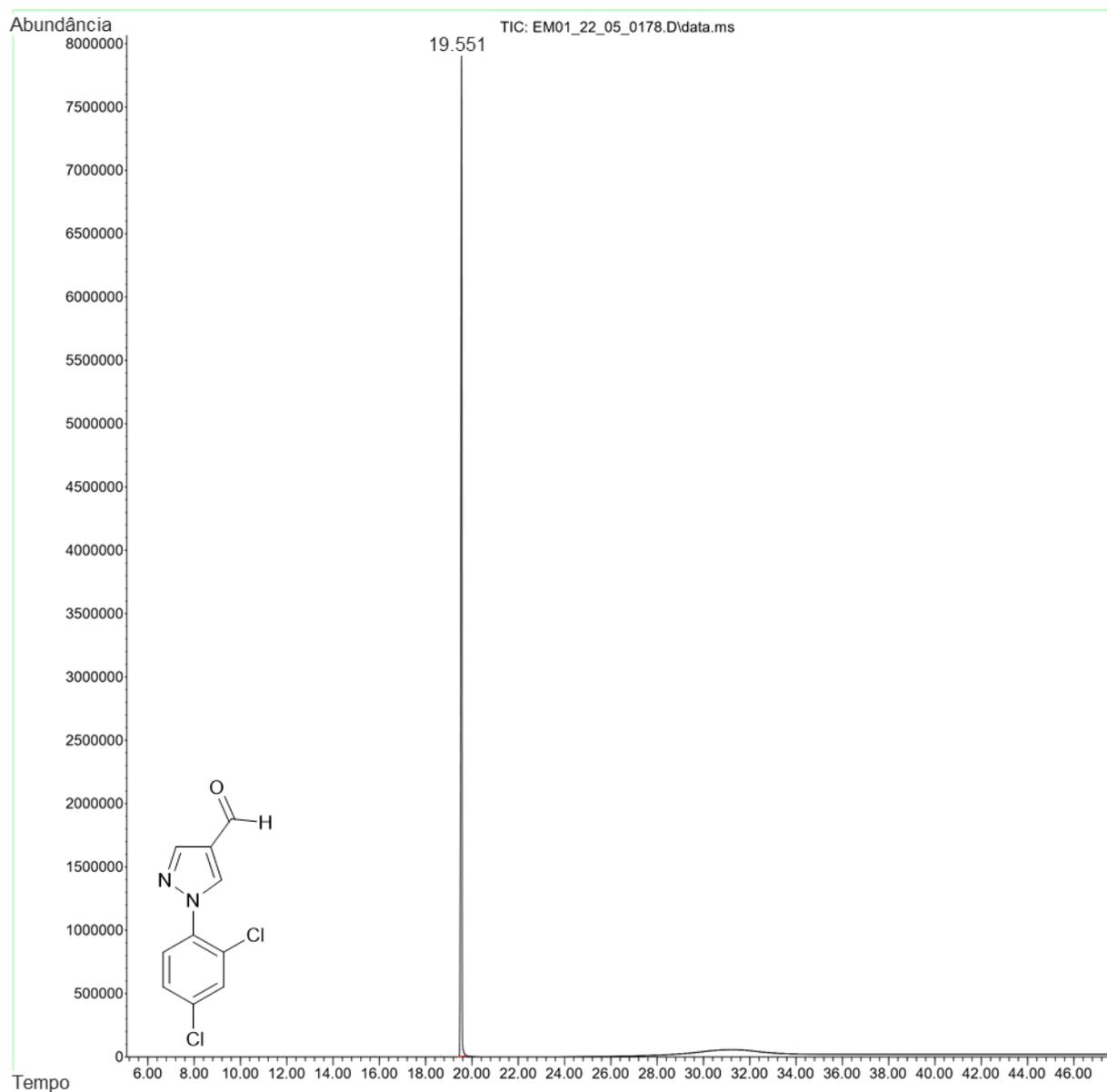
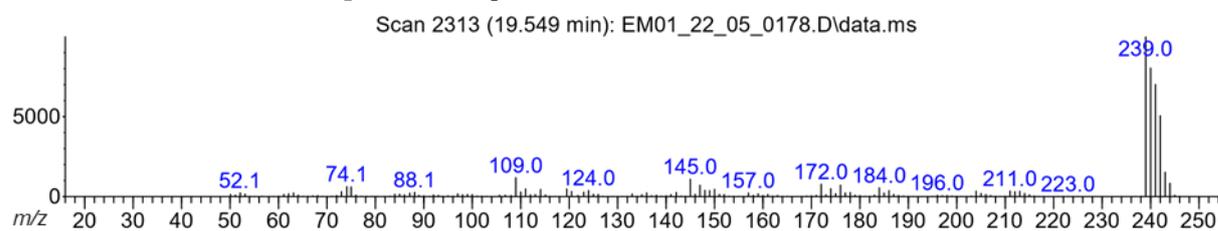


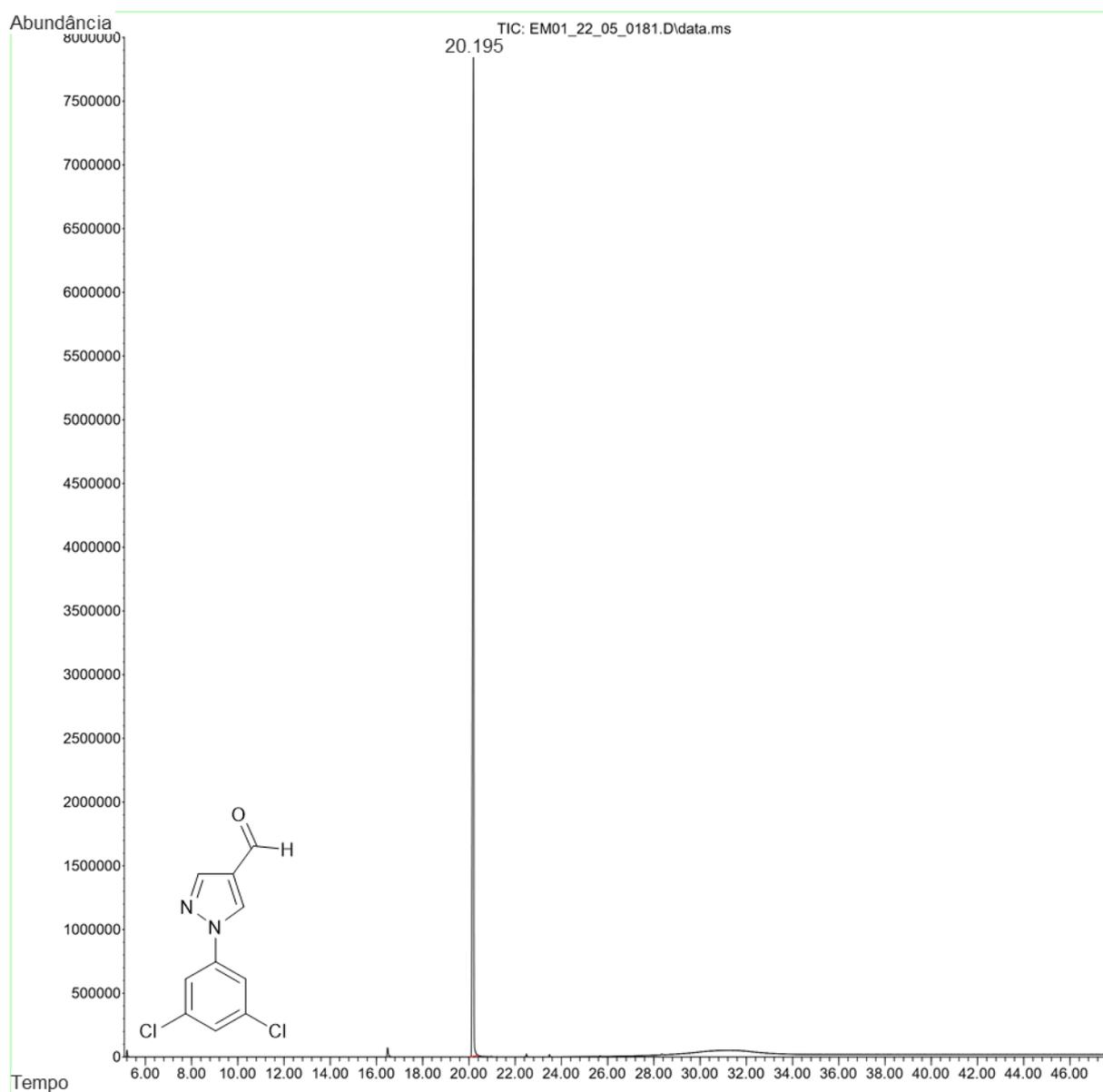
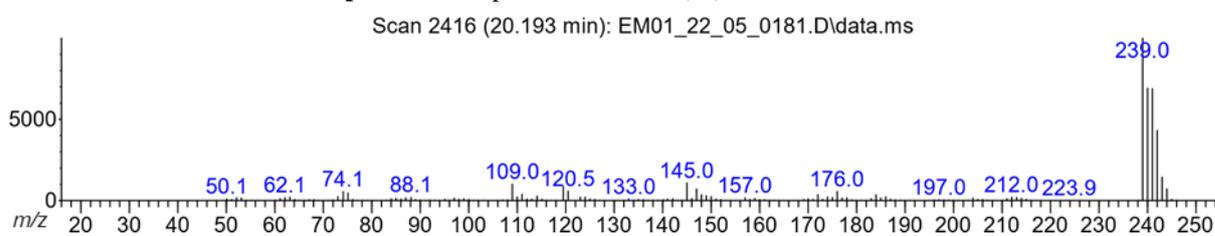
Espectro 22. Espectro de FT-IR do derivado **6k**.

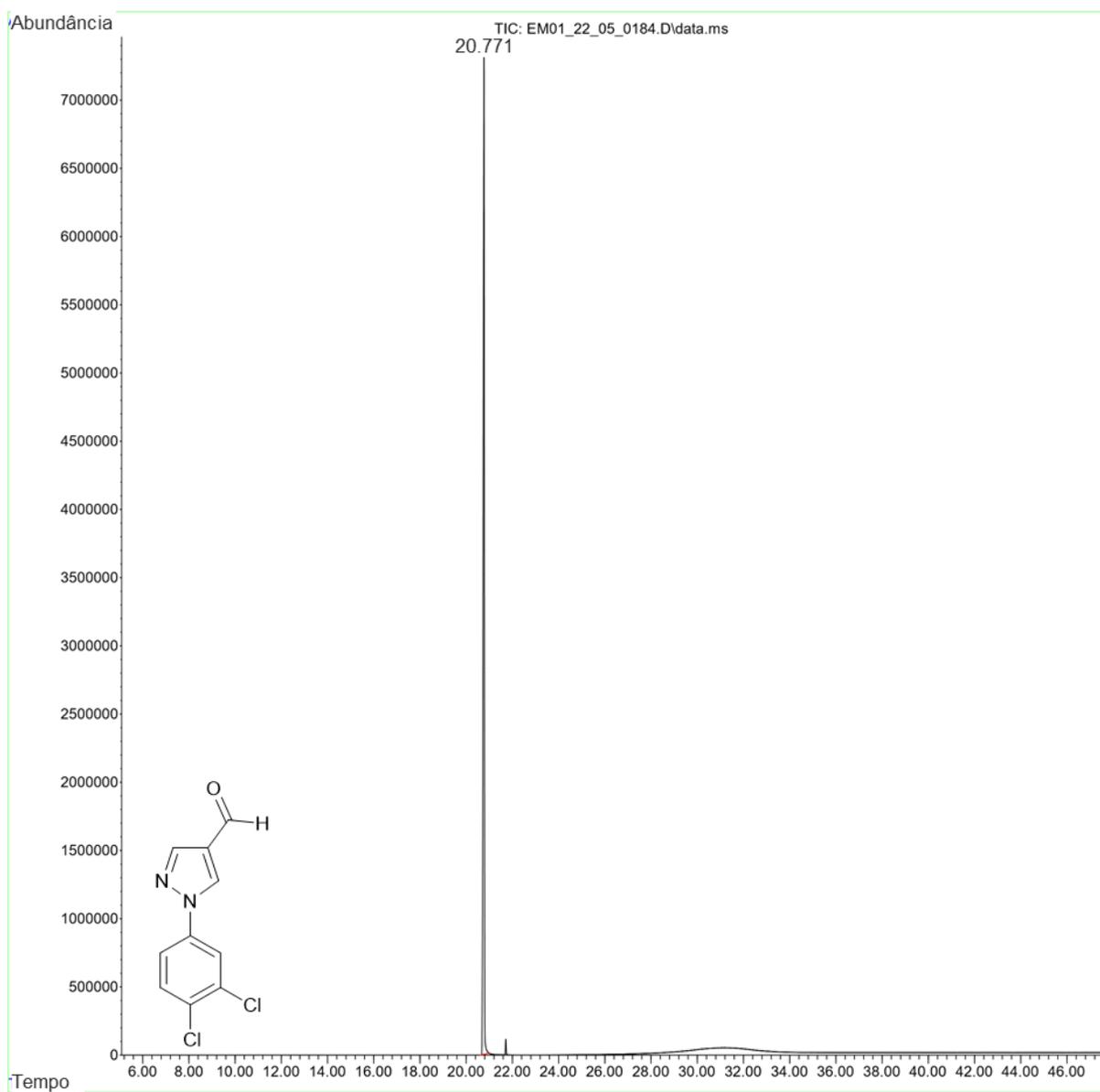
APÊNDICE C - Cromatogramas e espectros de massas (EI) dos derivados 6(a-k)**Cromatograma 1.** Cromatograma do derivado **6a**.**Espectro 23.** Espectro de massas (EI) do derivado **6a**.

Scan 1859 (16.709 min): EM01_22_05_0174.D\data.ms

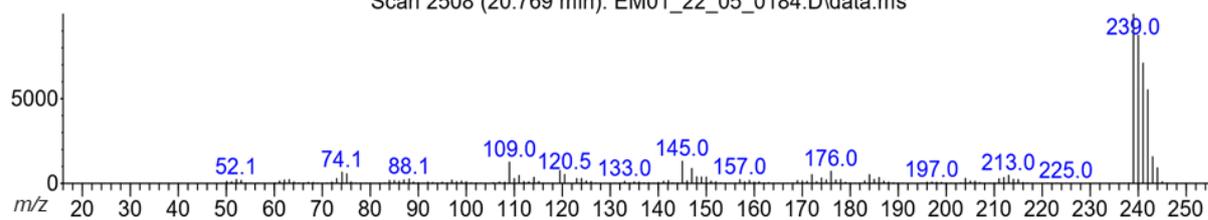


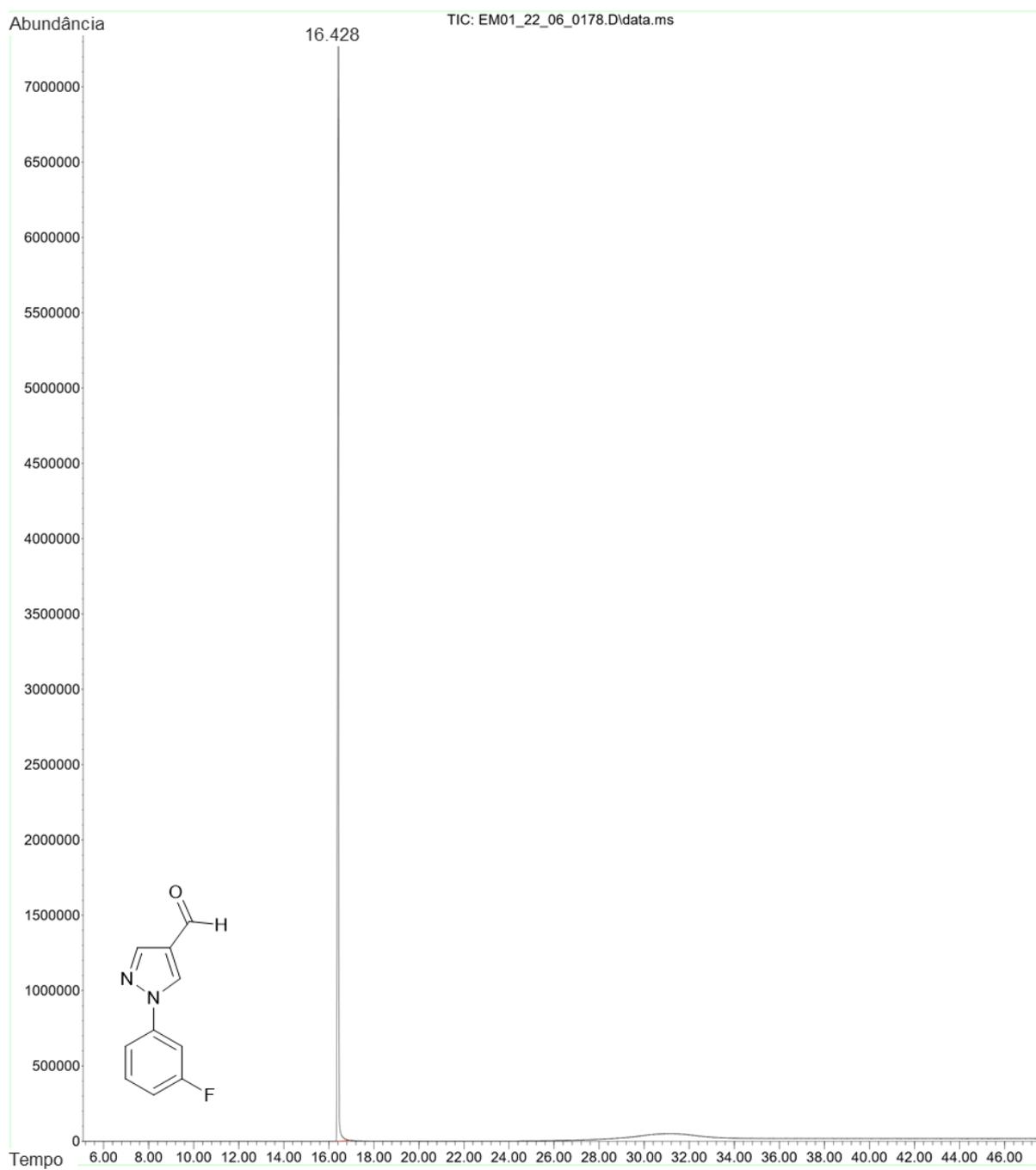
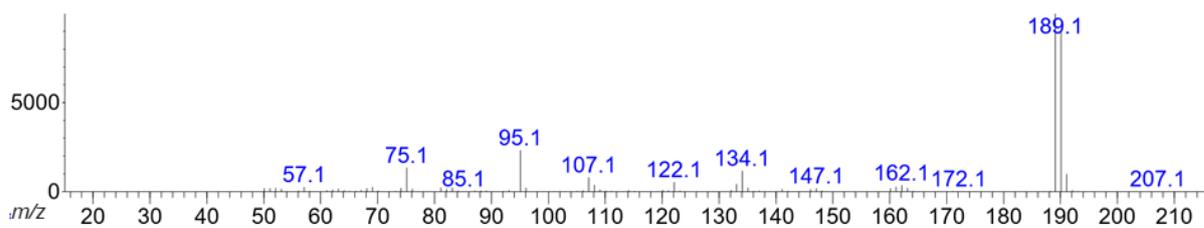
Cromatograma 2. Cromatograma do derivado **6b**.**Espectro 24.** Espectro de massas (EI) do derivado **6b**.

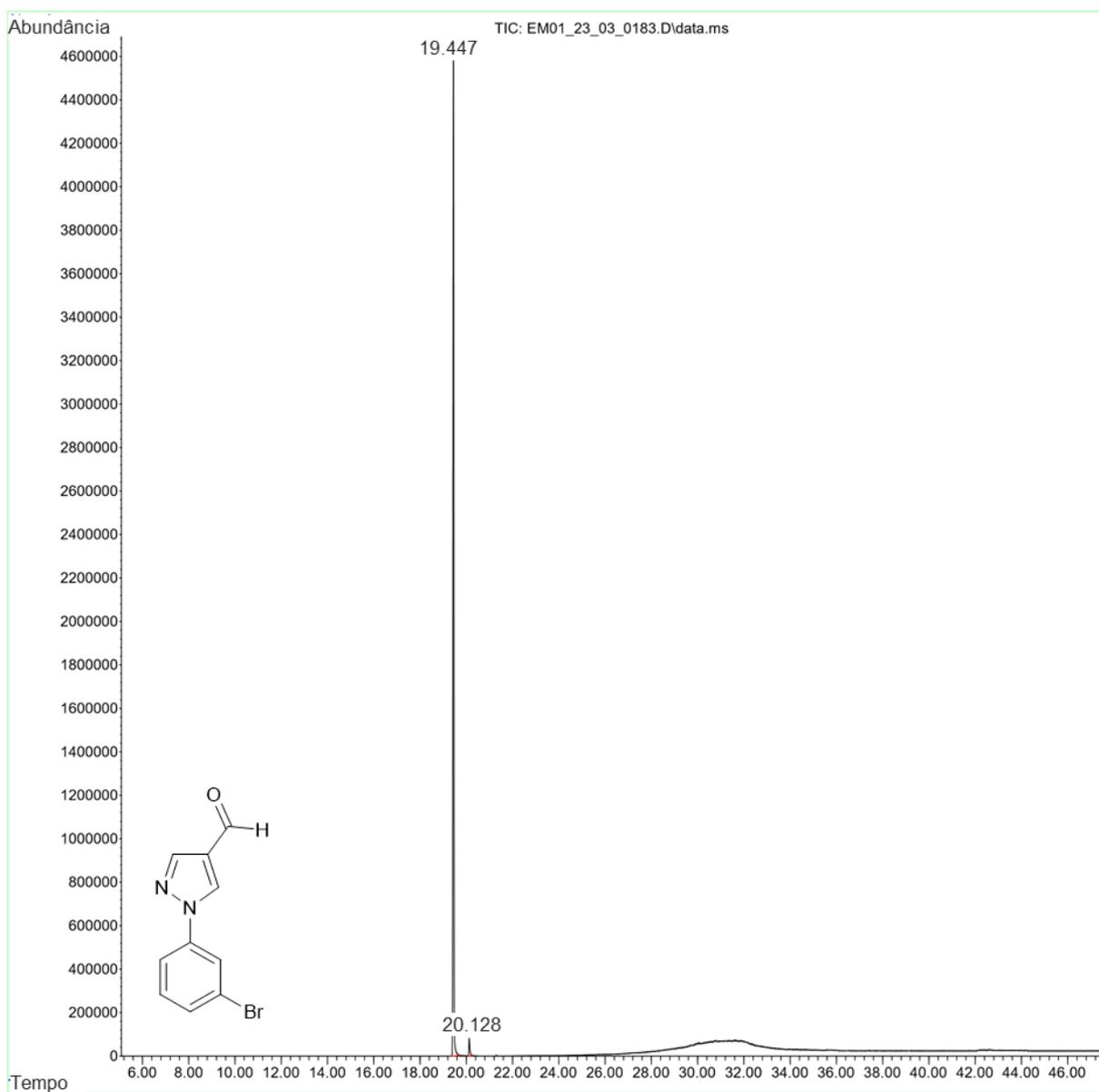
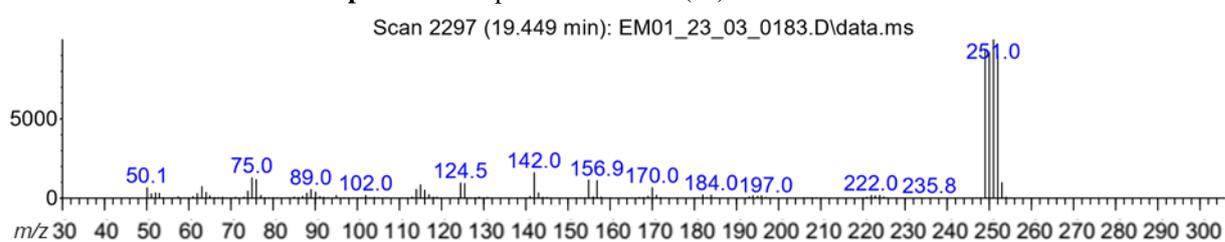
Cromatograma 3. Cromatograma do derivado **6c**.**Espectro 25.** Espectro de massas (EI) do derivado **6c**.

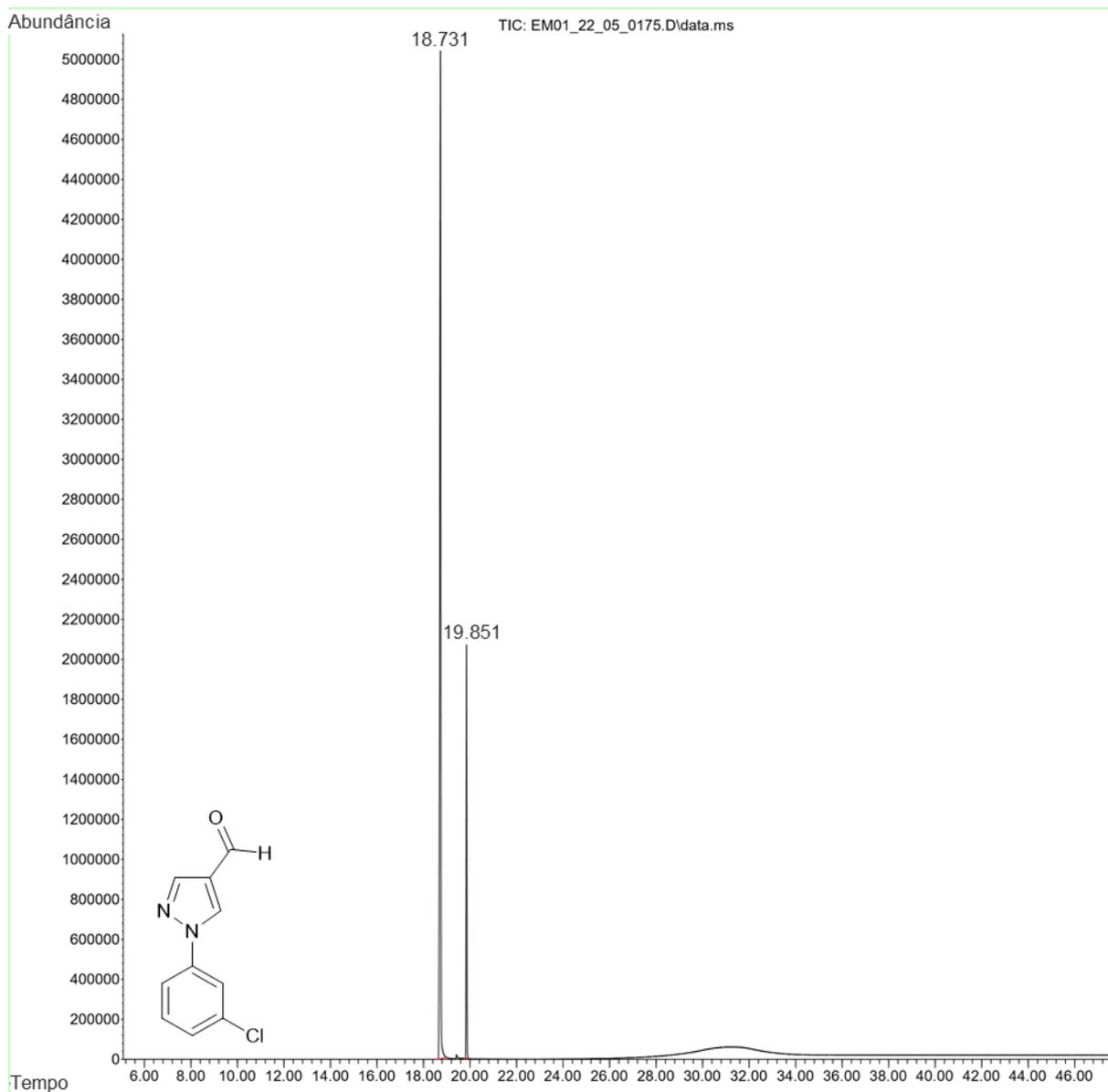
Cromatograma 4. Cromatograma do derivado **6d**.**Espectro 26.** Espectro de massas (EI) do derivado **6d**.

Scan 2508 (20.769 min): EM01_22_05_0184.D\data.ms

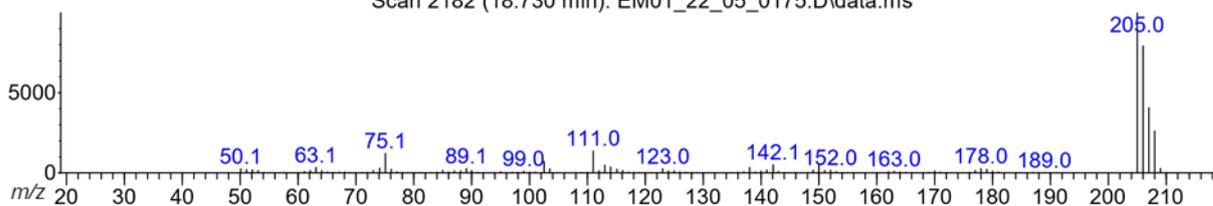


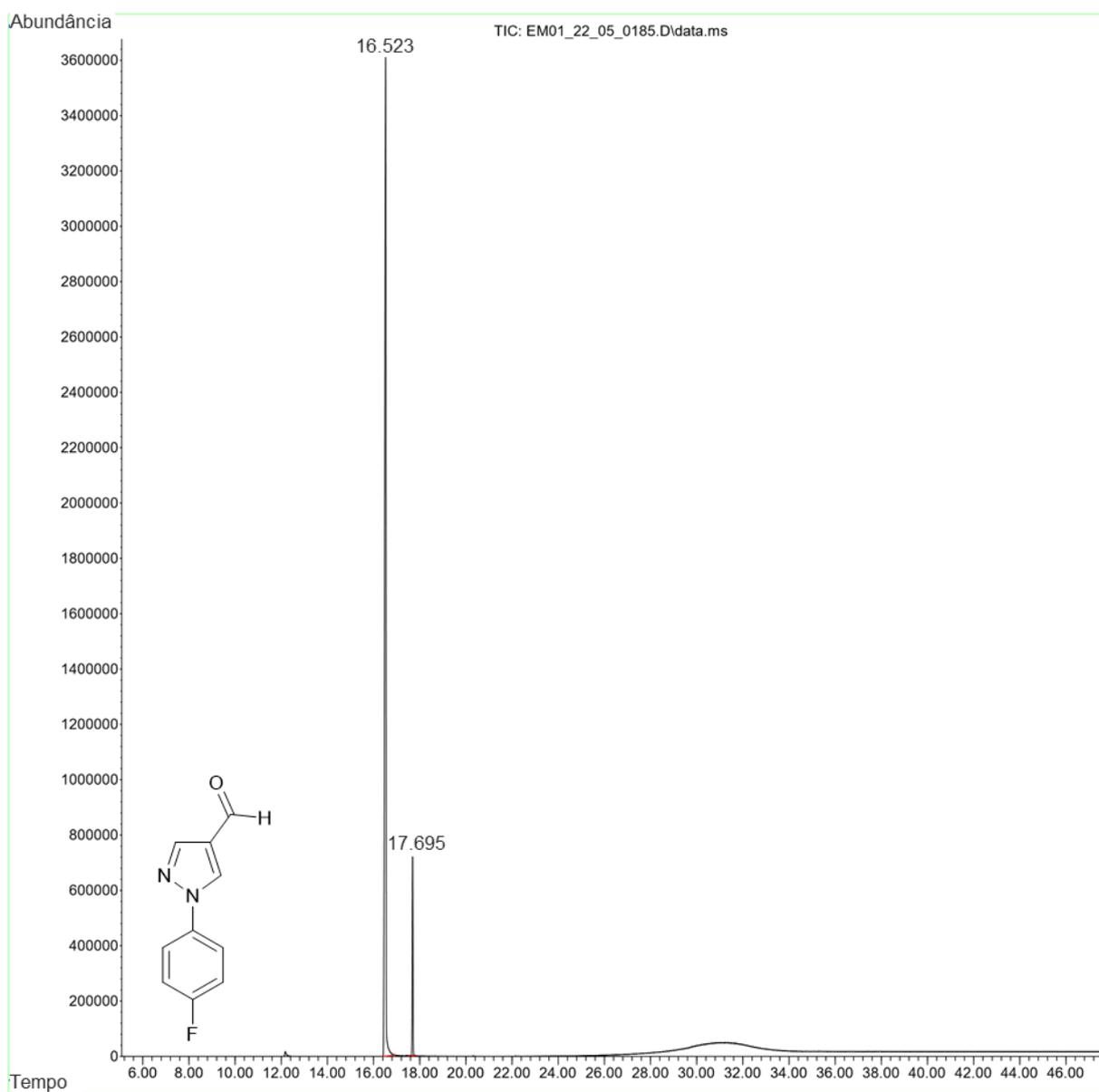
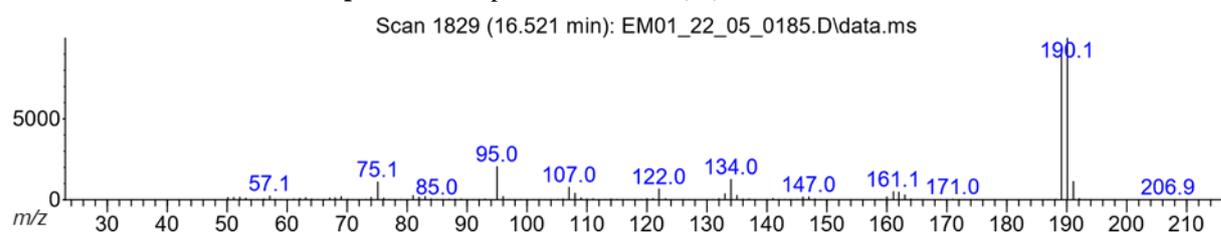
Cromatograma 5. Cromatograma do derivado **6e**.**Espectro 27.** Espectro de massas (EI) do derivado **6e**.

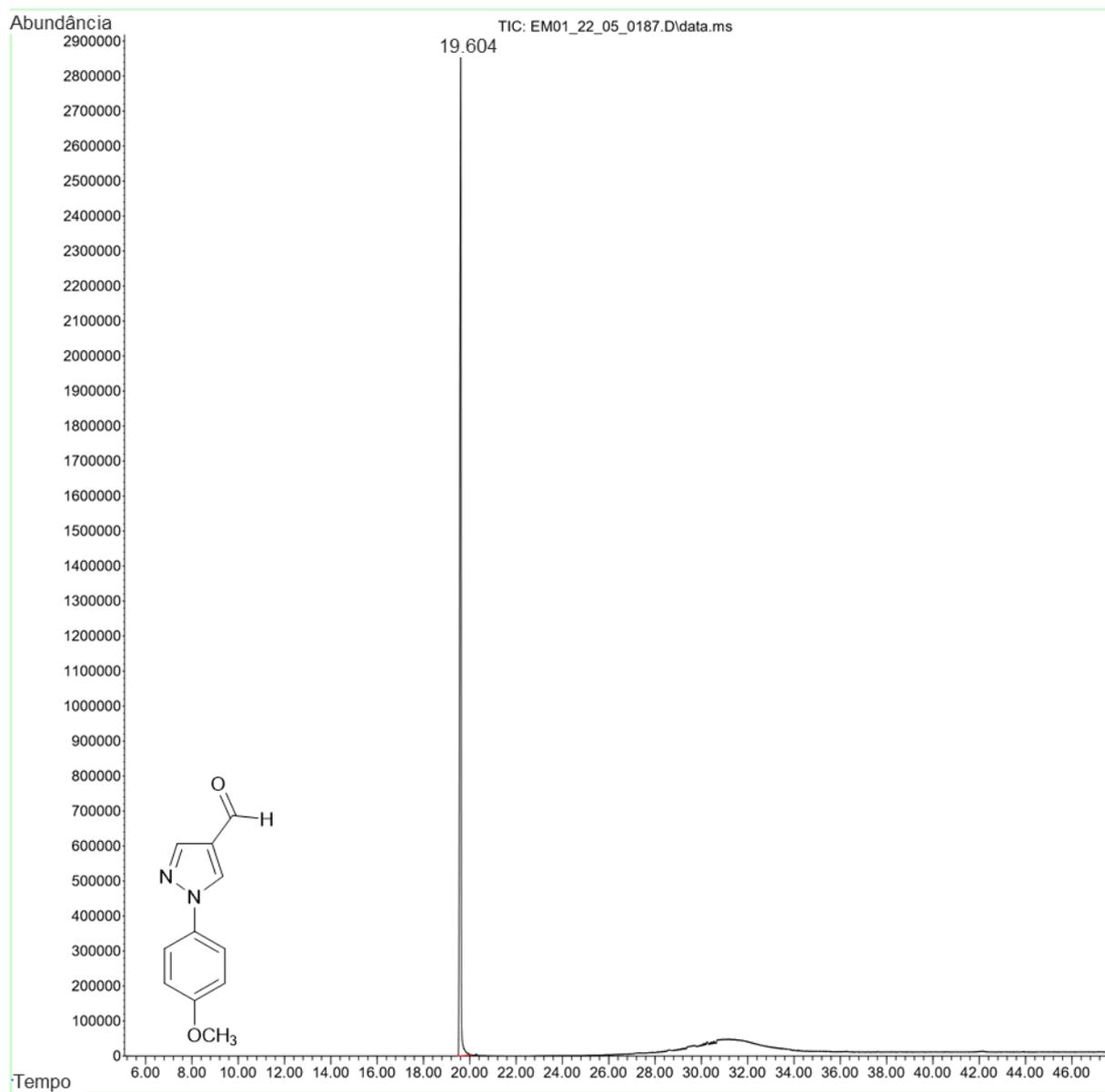
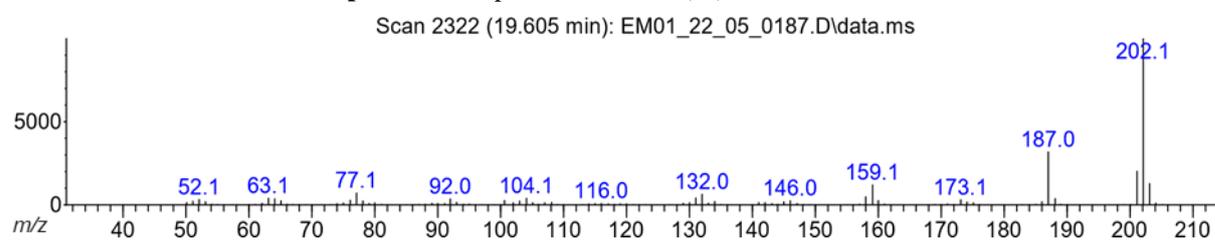
Cromatograma 6. Cromatograma do derivado **6f**.**Espectro 28.** Espectro de massas (EI) do derivado **6f**.

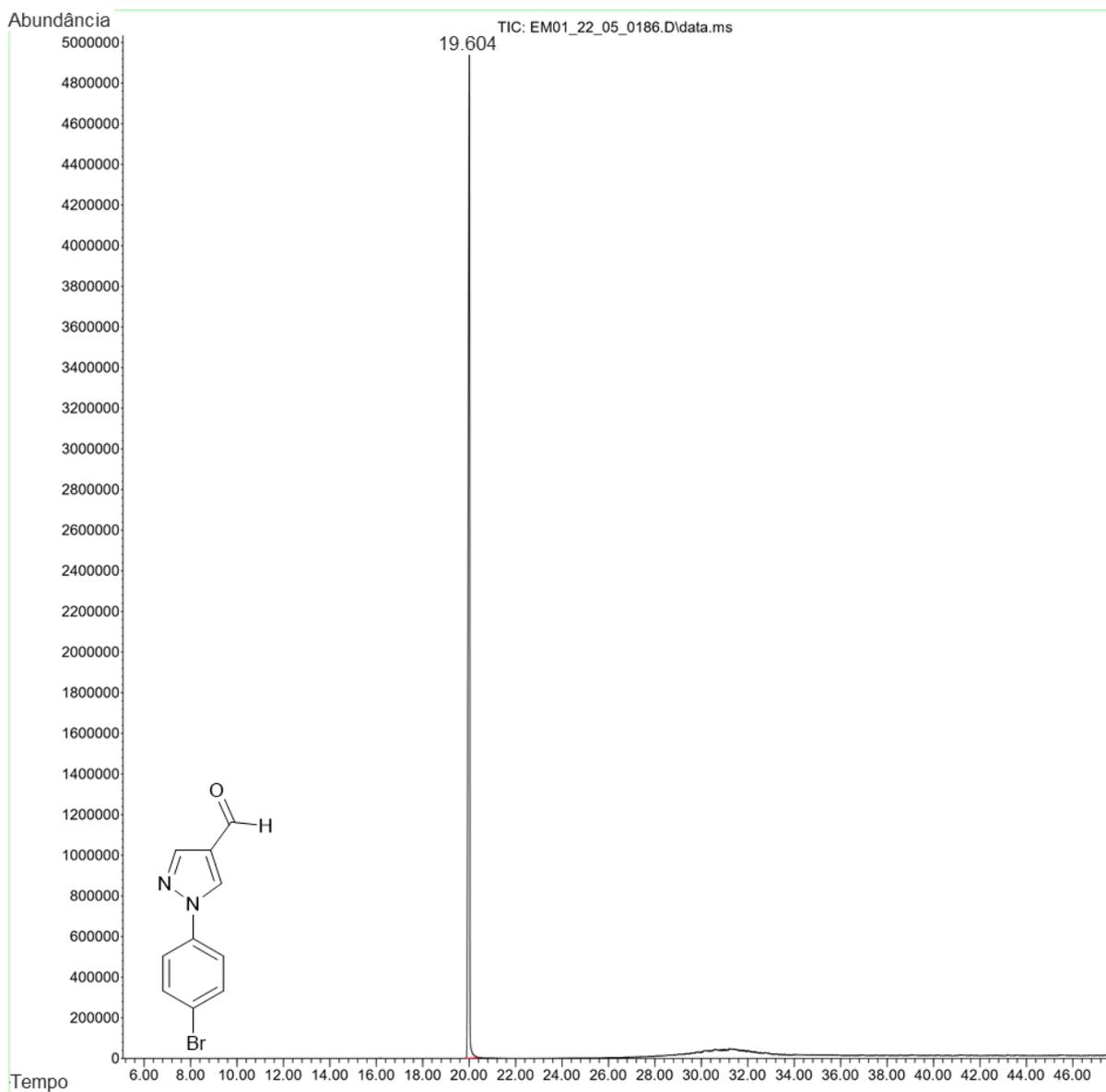
Cromatograma 7. Cromatograma do derivado **6g**.**Espectro 29.** Espectro de massas (EI) do derivado **6g**.

Scan 2182 (18.730 min): EM01_22_05_0175.D\data.ms

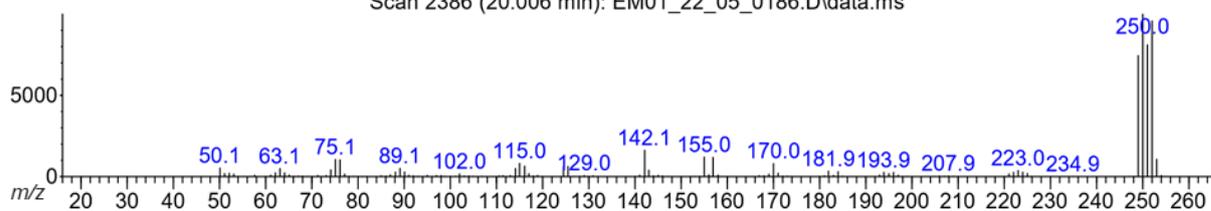


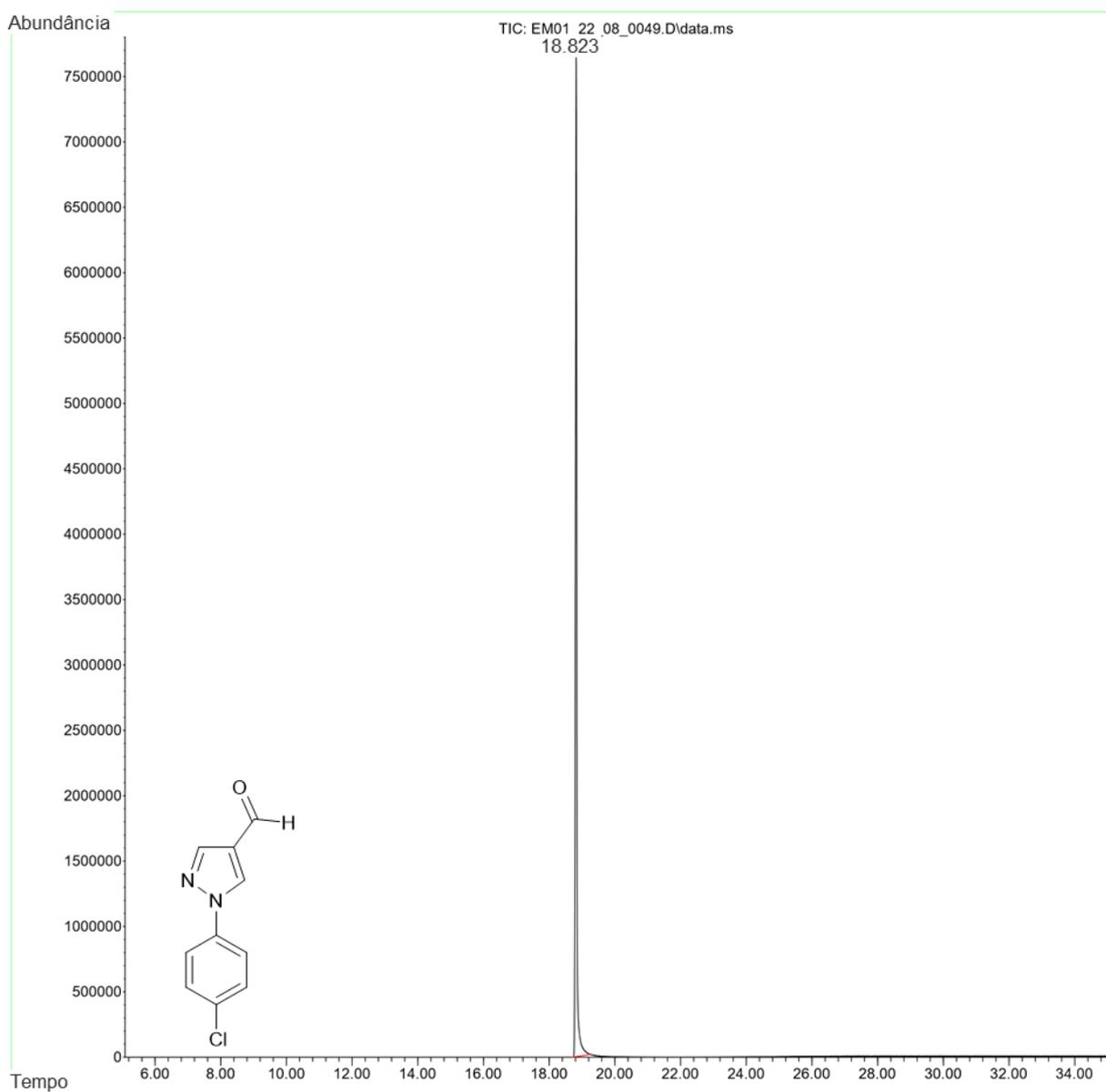
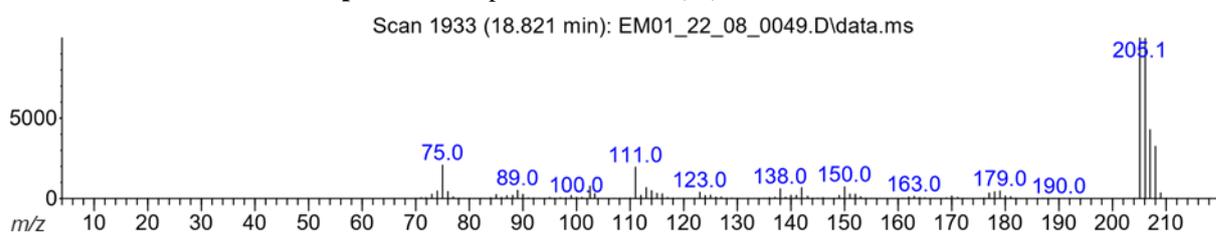
Cromatograma 8. Cromatograma do derivado **6h**.**Espectro 30.** Espectro de massas (EI) do derivado **6h**.

Cromatograma 9. Cromatograma do derivado **6i**.**Espectro 31.** Espectro de massas (EI) do derivado **6i**.

Cromatograma 10. Cromatograma do derivado **6j**.**Espectro 32.** Espectro de massas (EI) do derivado **6j**.

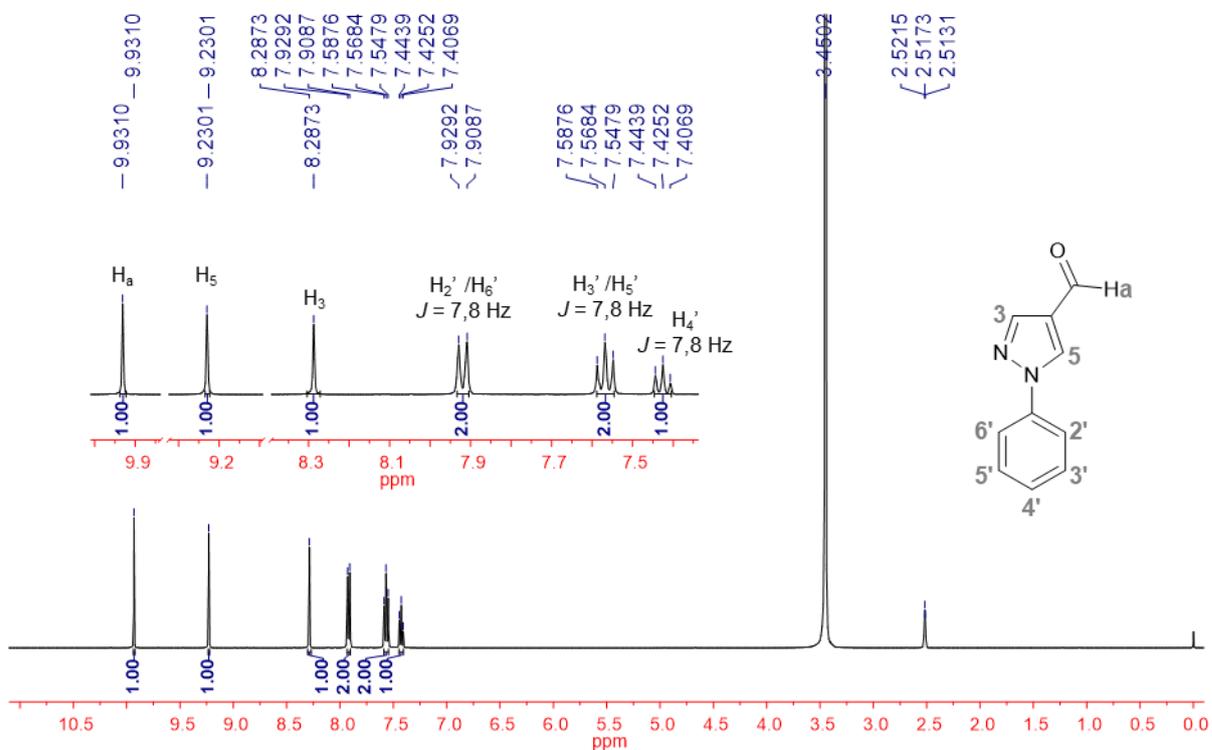
Scan 2386 (20.006 min): EM01_22_05_0186.D\data.ms



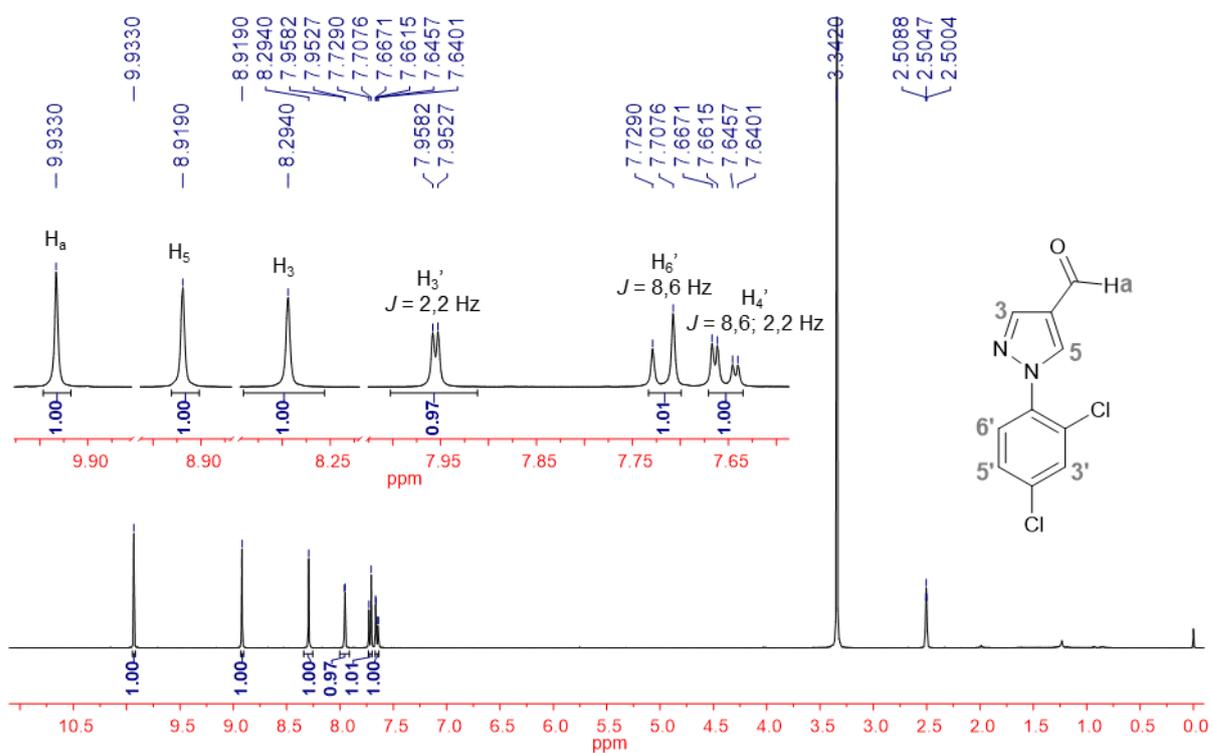
Cromatograma 11. Cromatograma do derivado **6k**.**Espectro 33.** Espectro de massas (EI) do derivado **6k**.

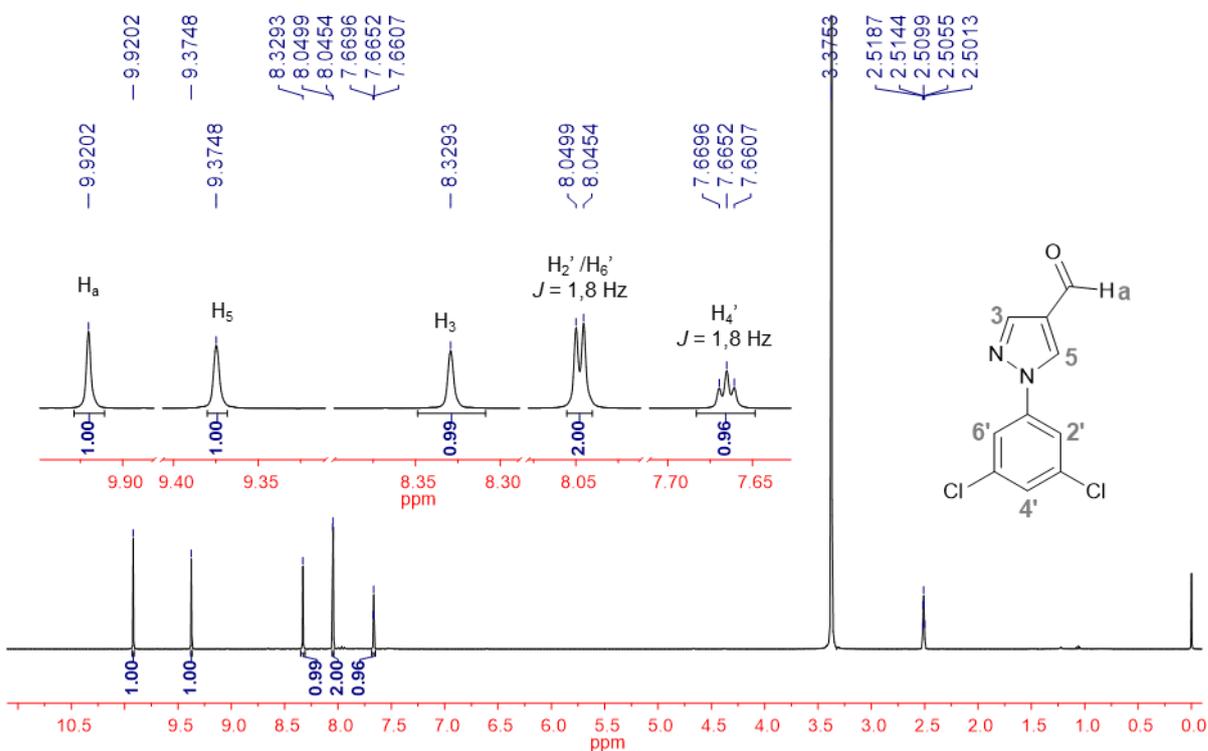
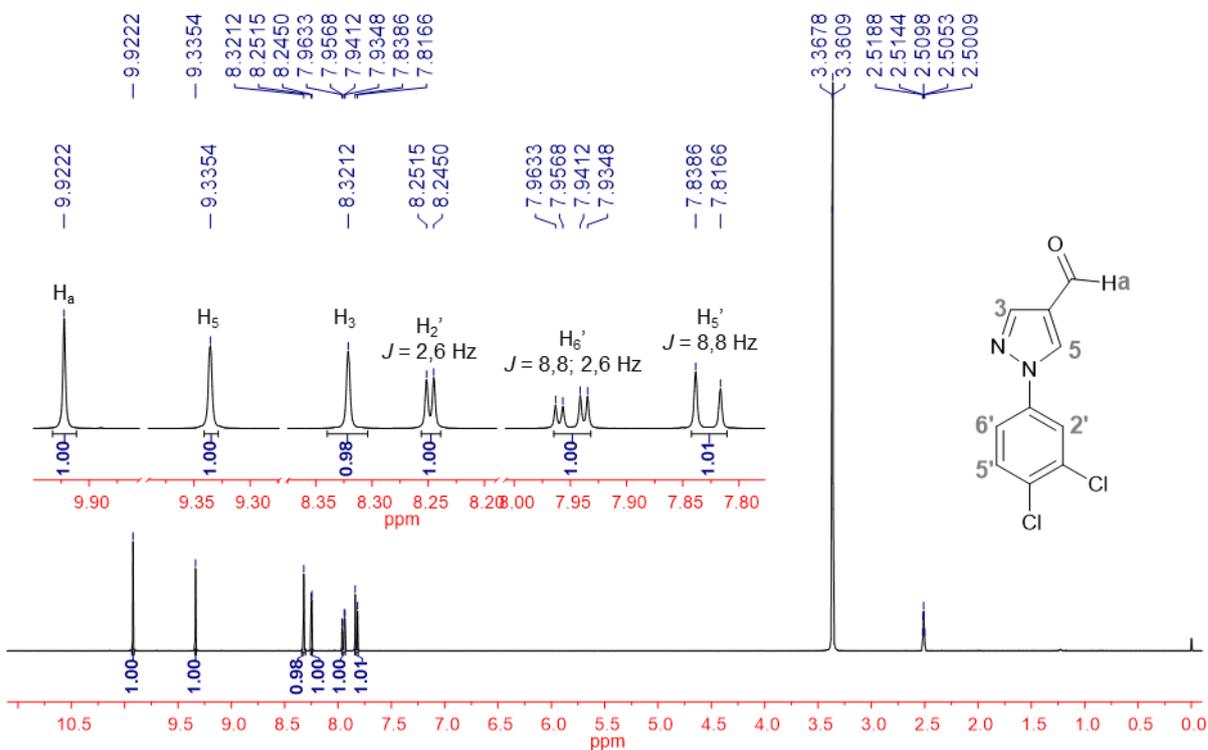
APÊNDICE D - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 6(a-k)

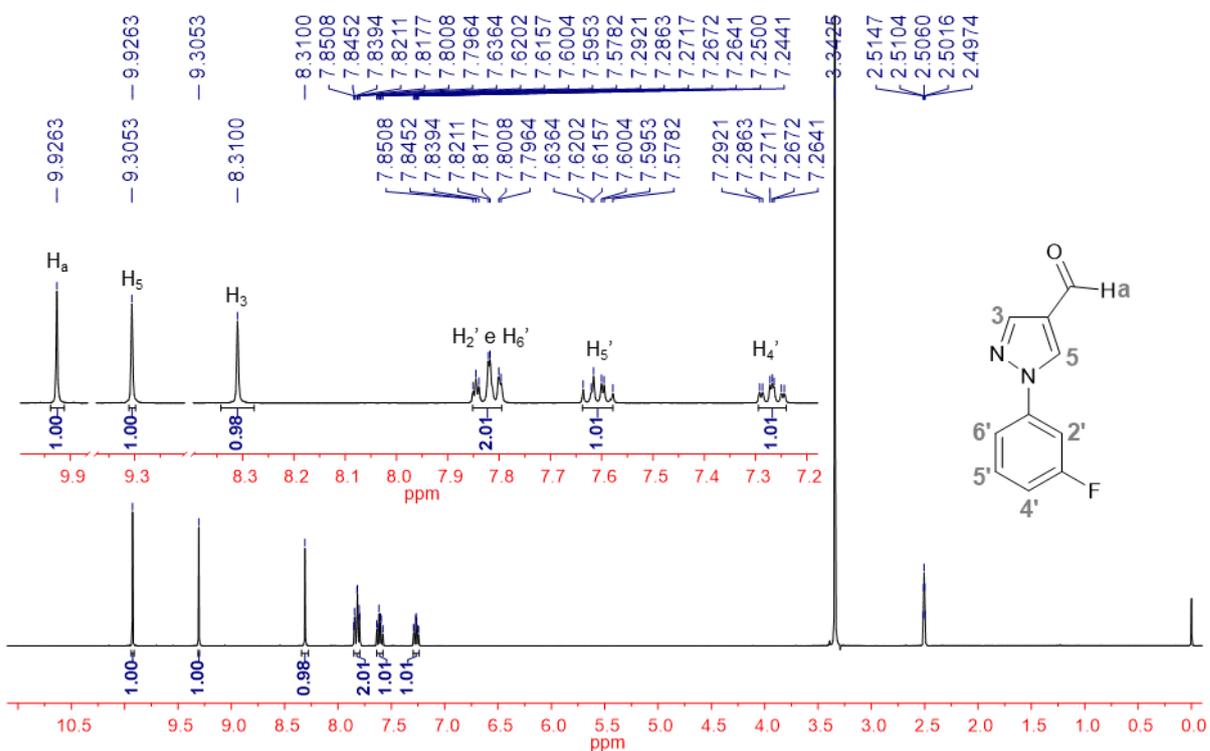
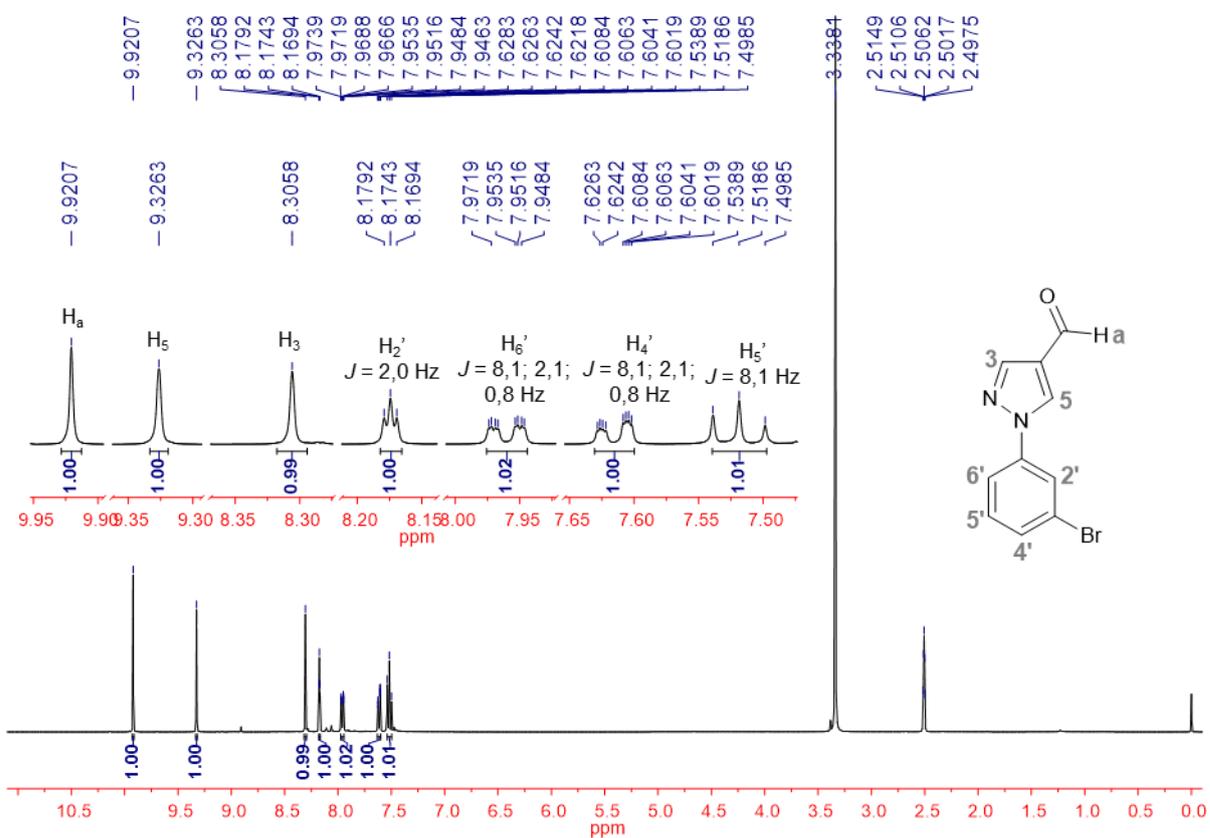
Espectro 34. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6a**.

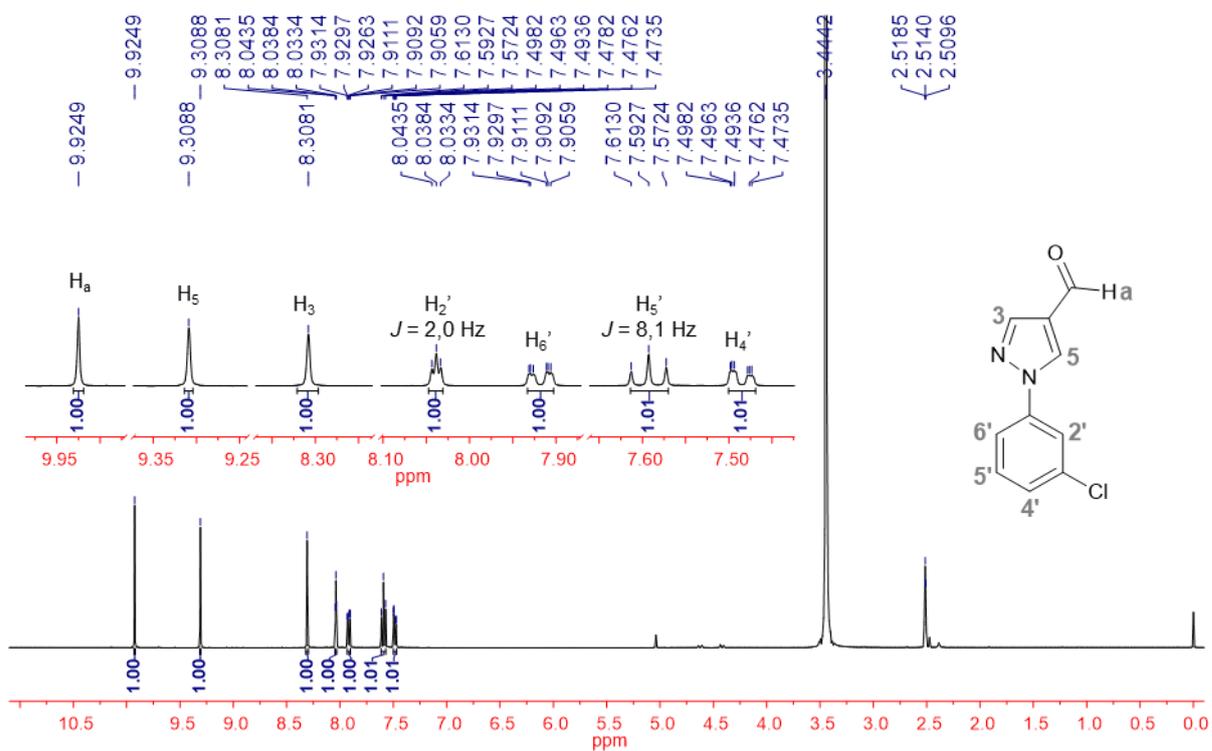
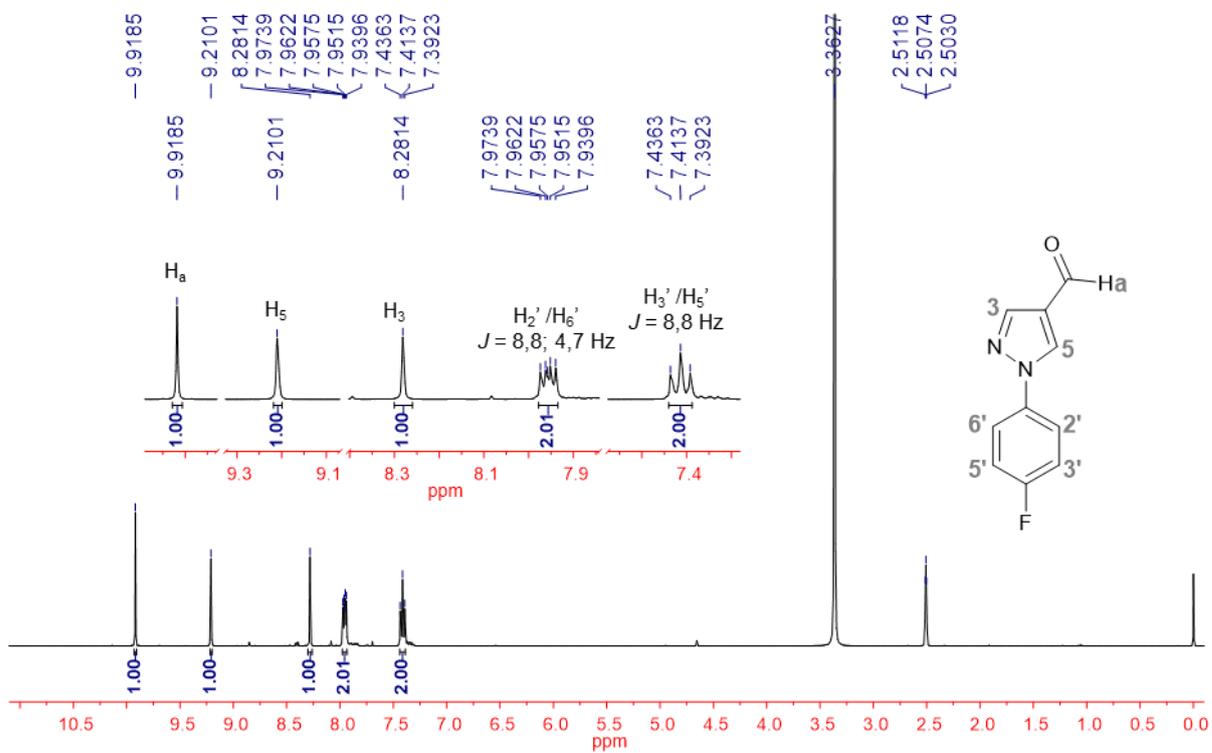


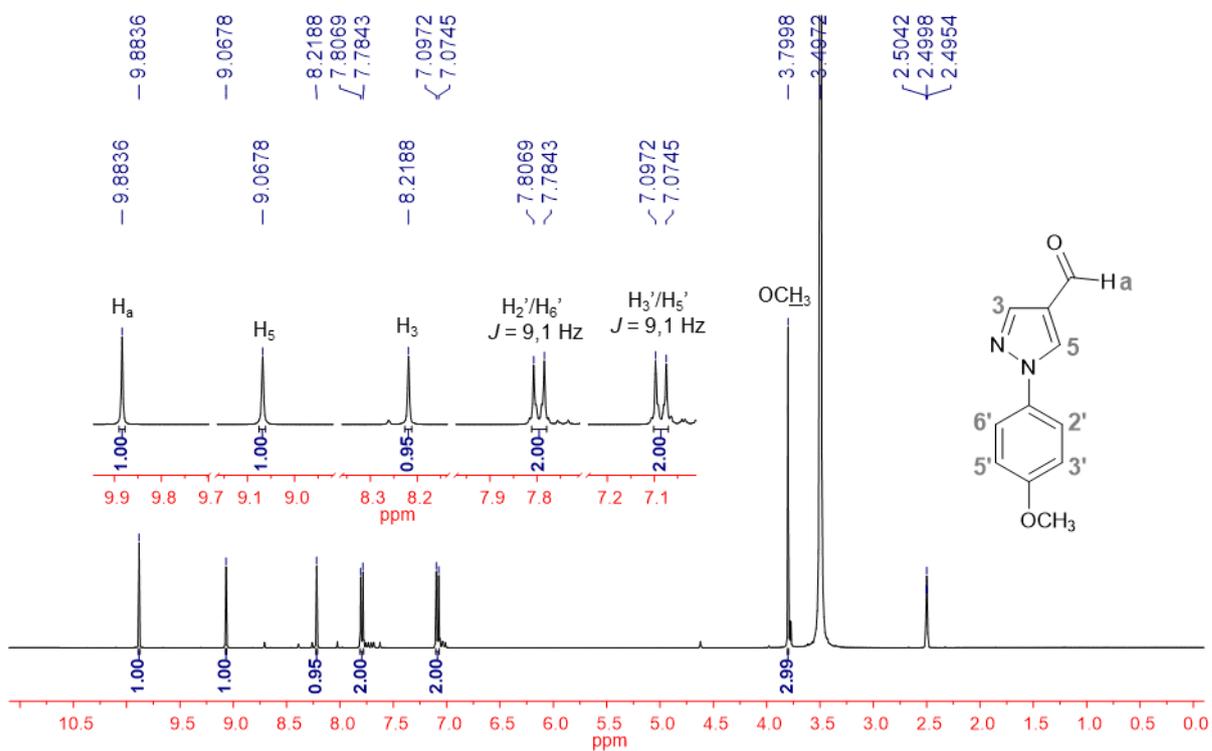
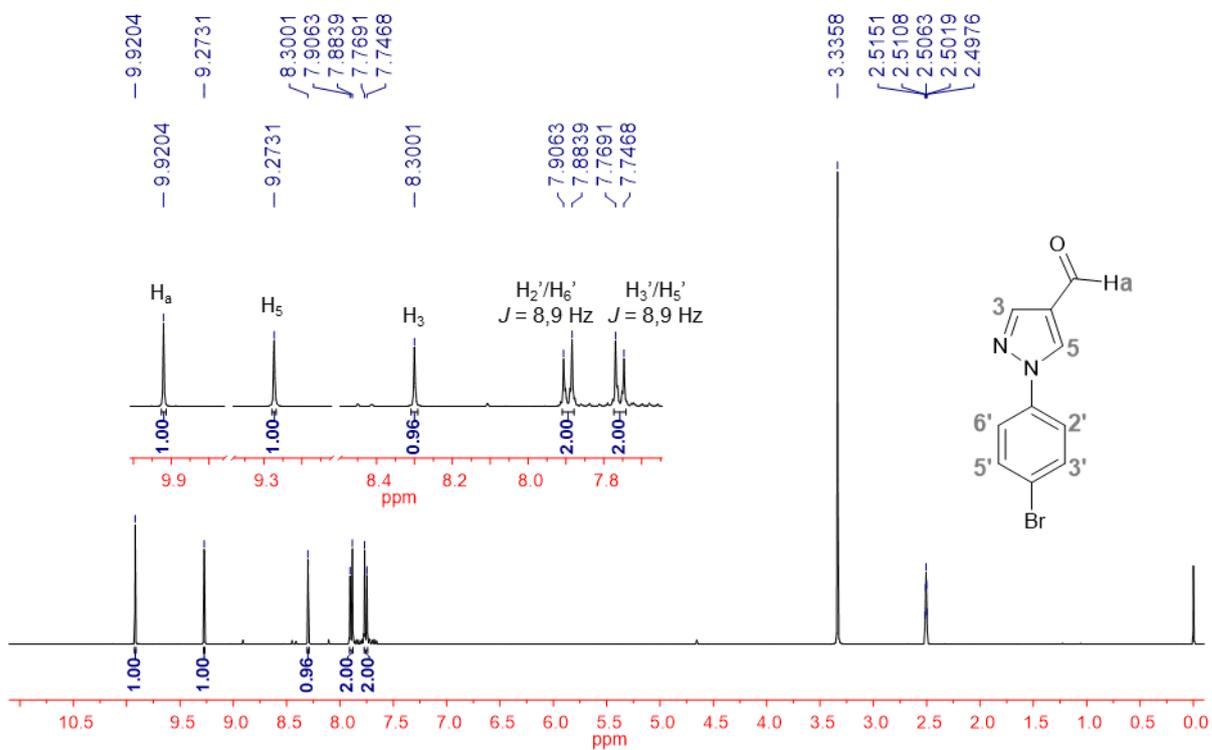
Espectro 35. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6b**.

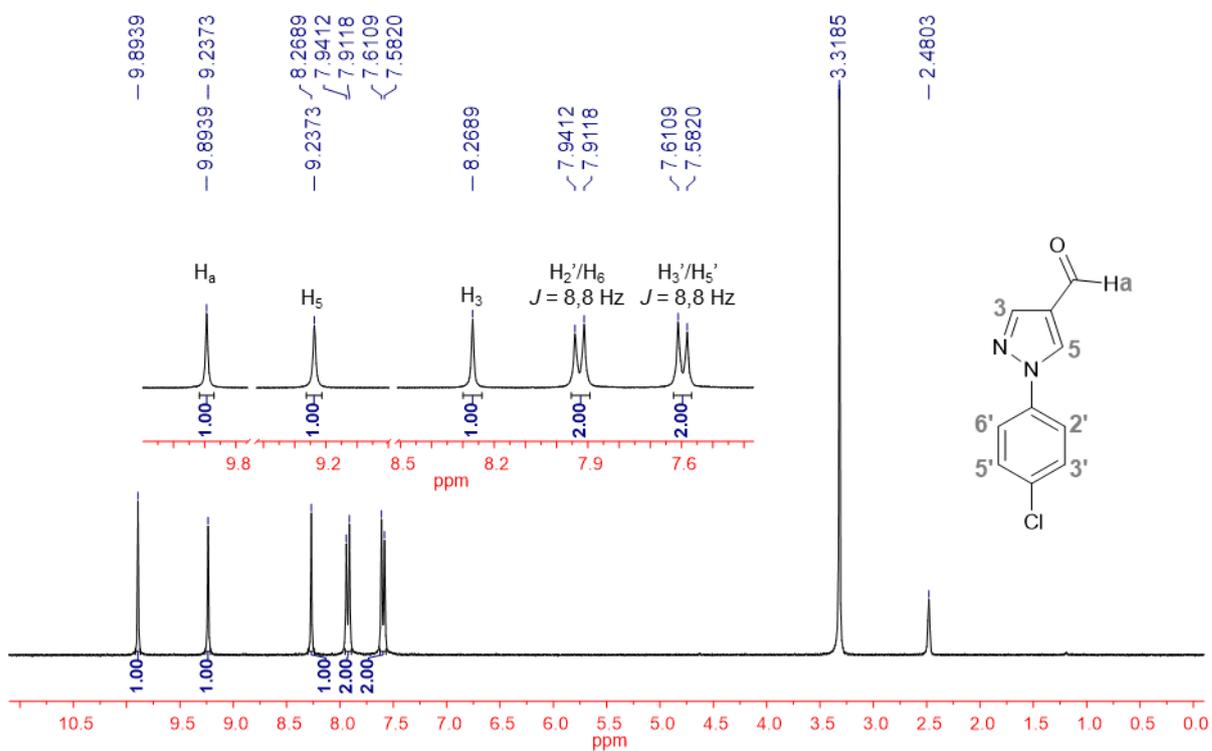
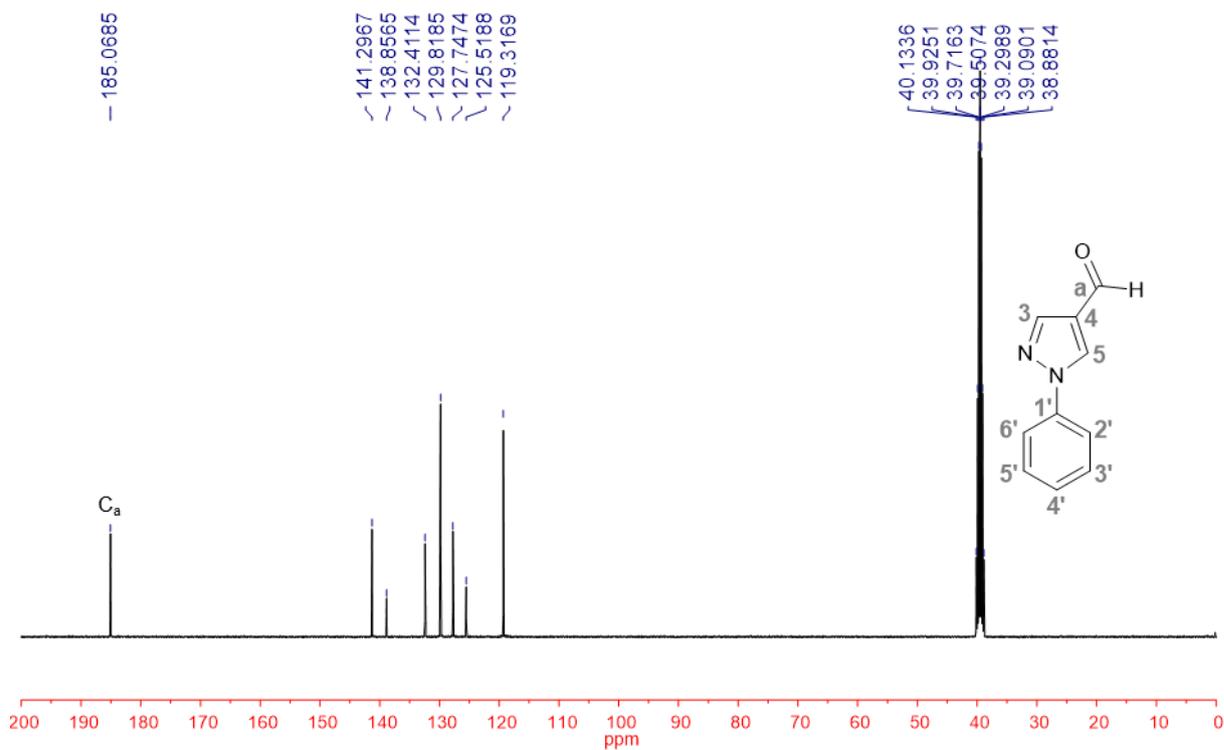


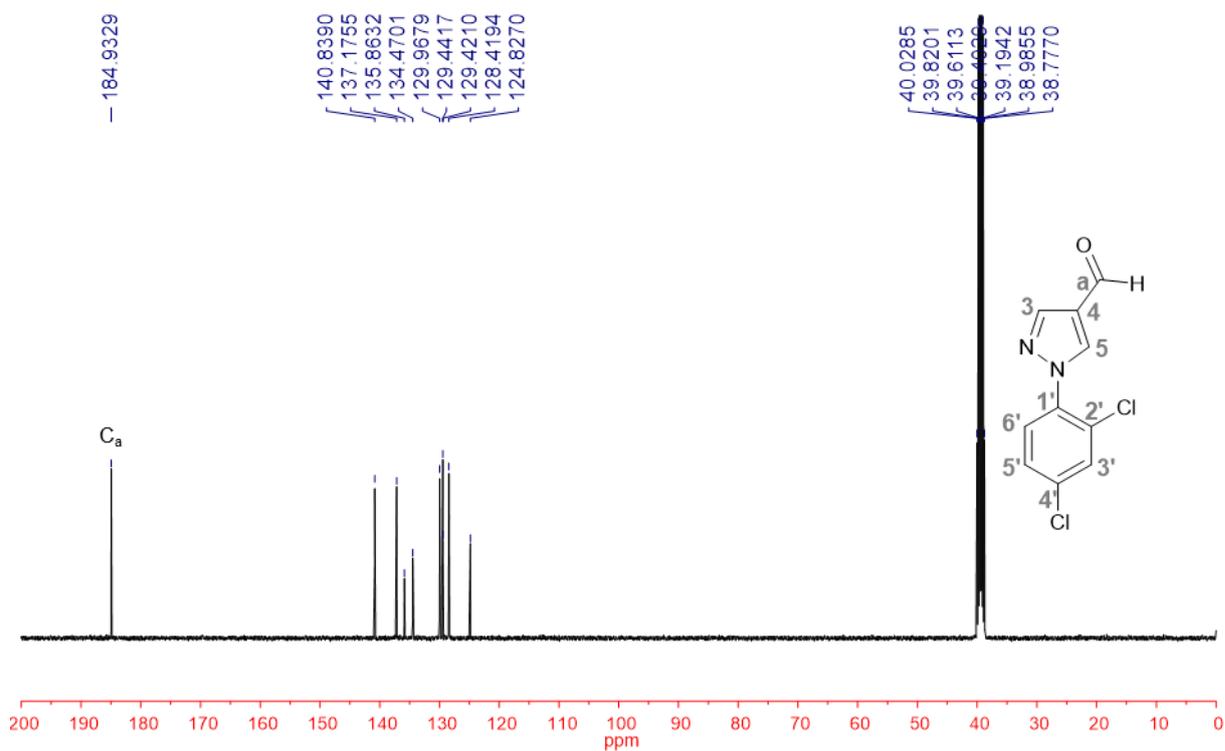
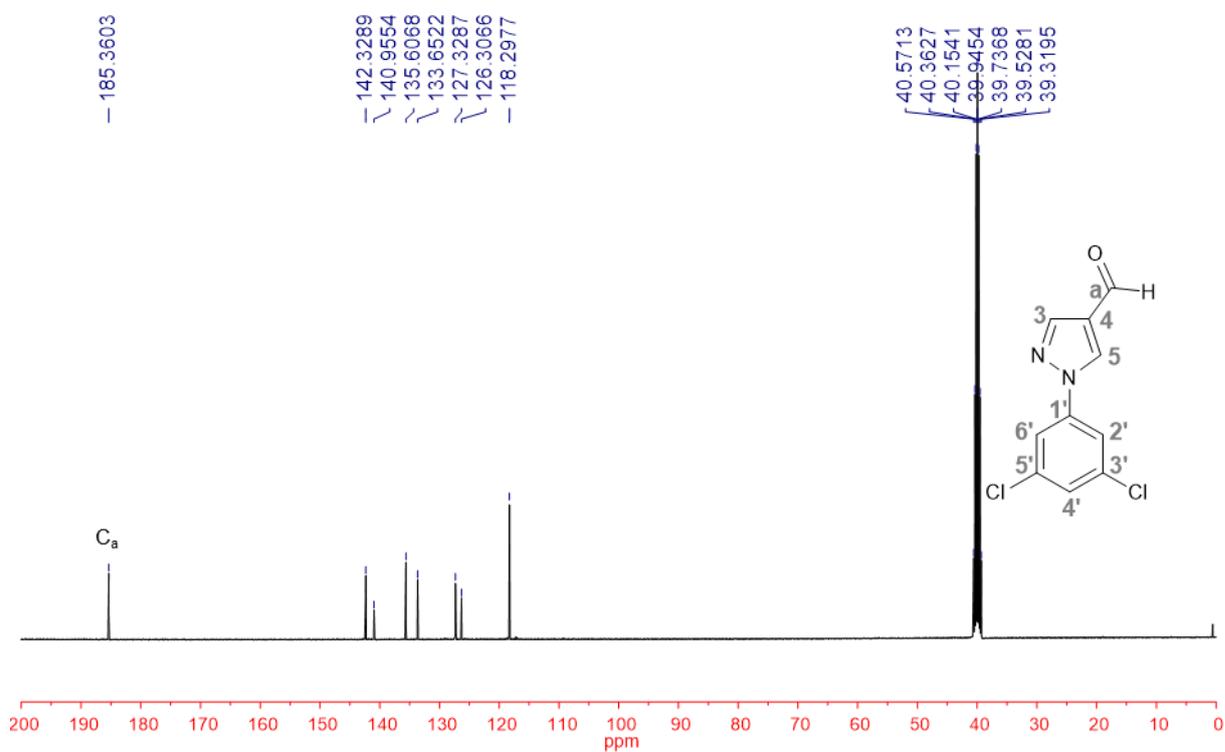
Espectro 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6c**.**Espectro 37.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6d**.

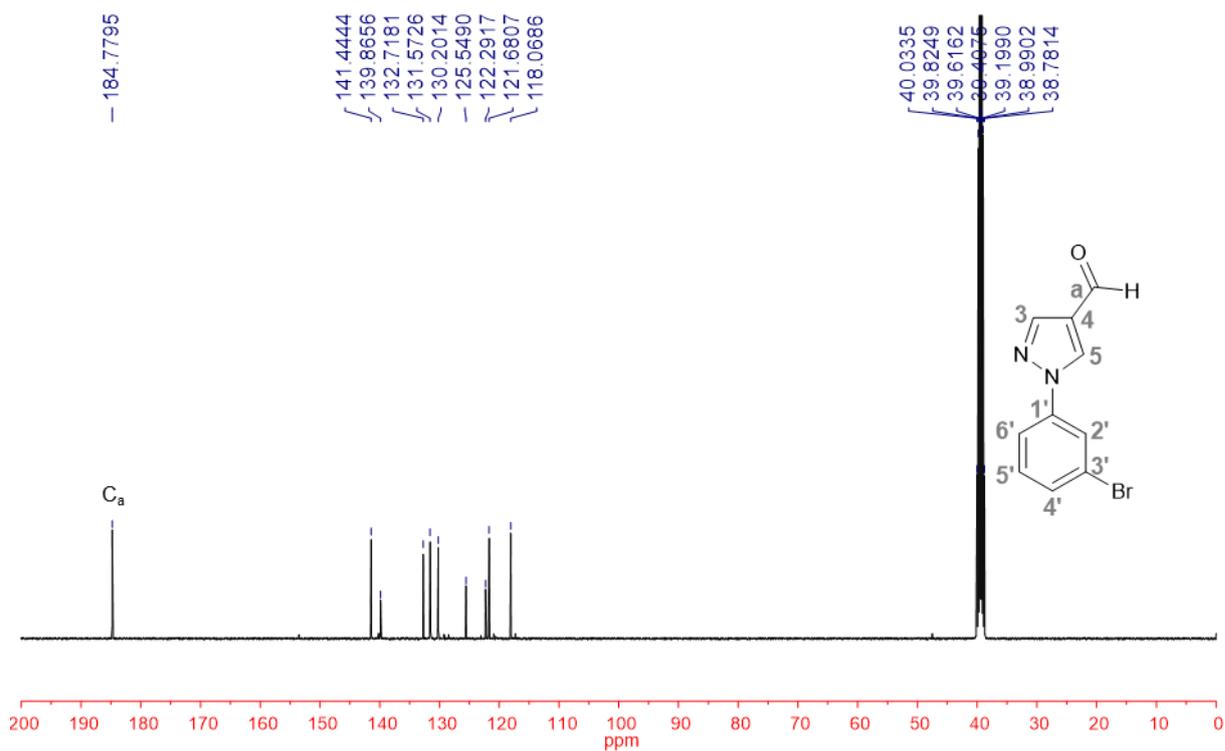
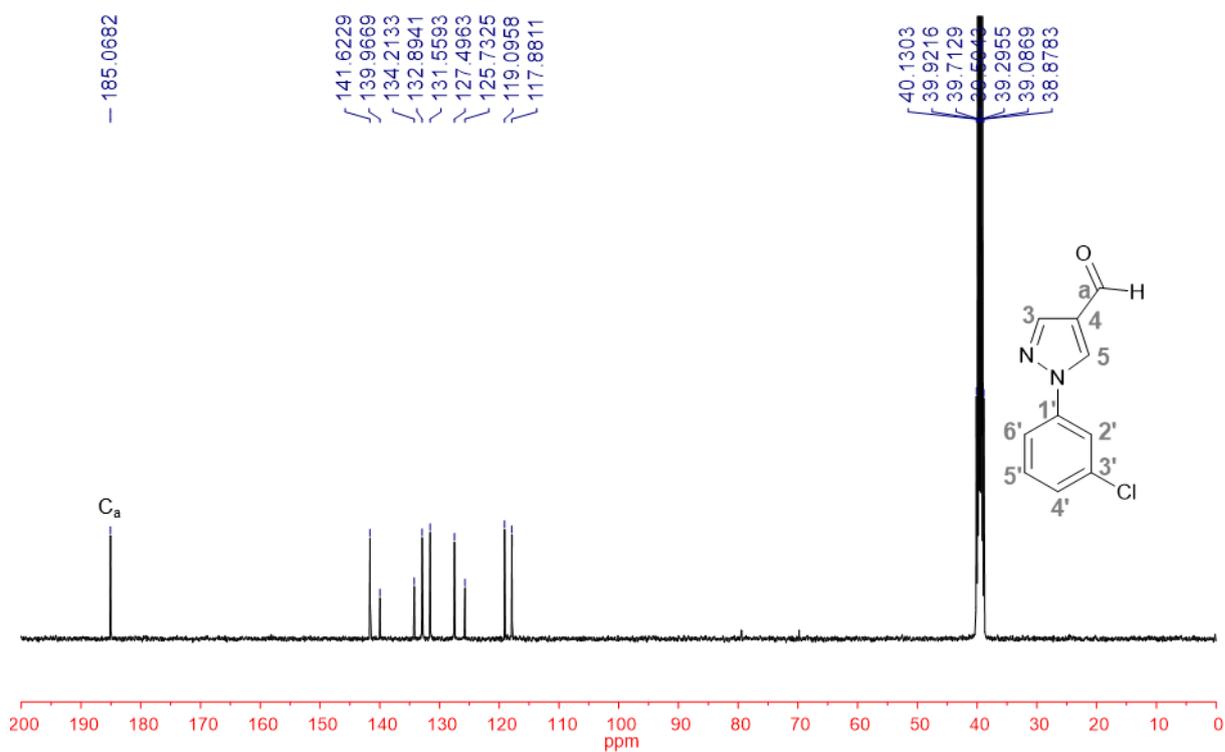
Espectro 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6e**.**Espectro 39.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6f**.

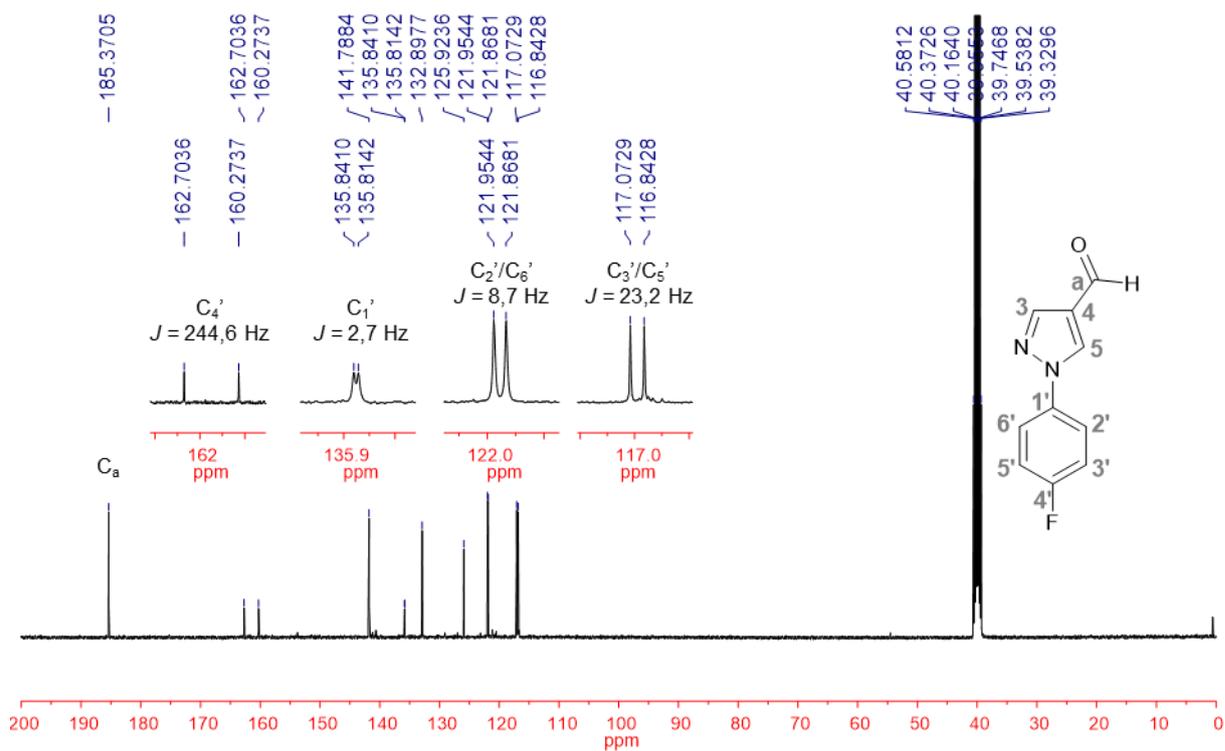
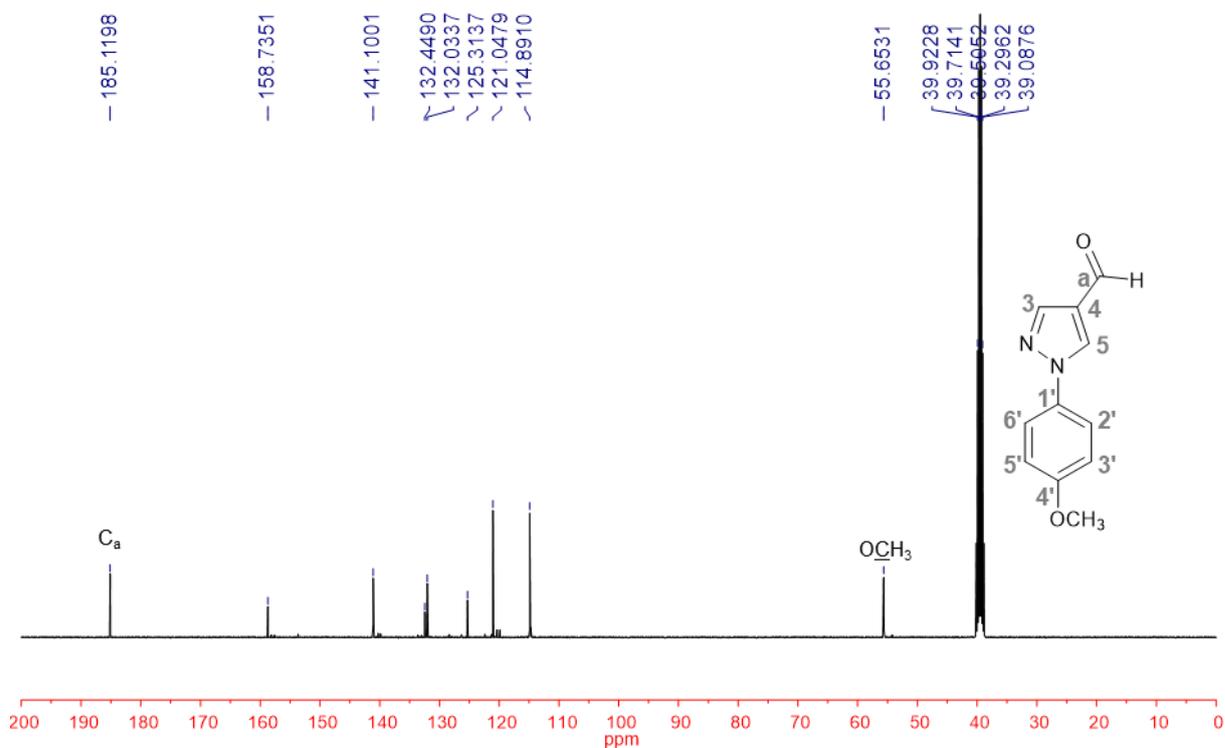
Espectro 40. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6g**.**Espectro 41.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6h**.

Espectro 42. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6i**.**Espectro 43.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6j**.

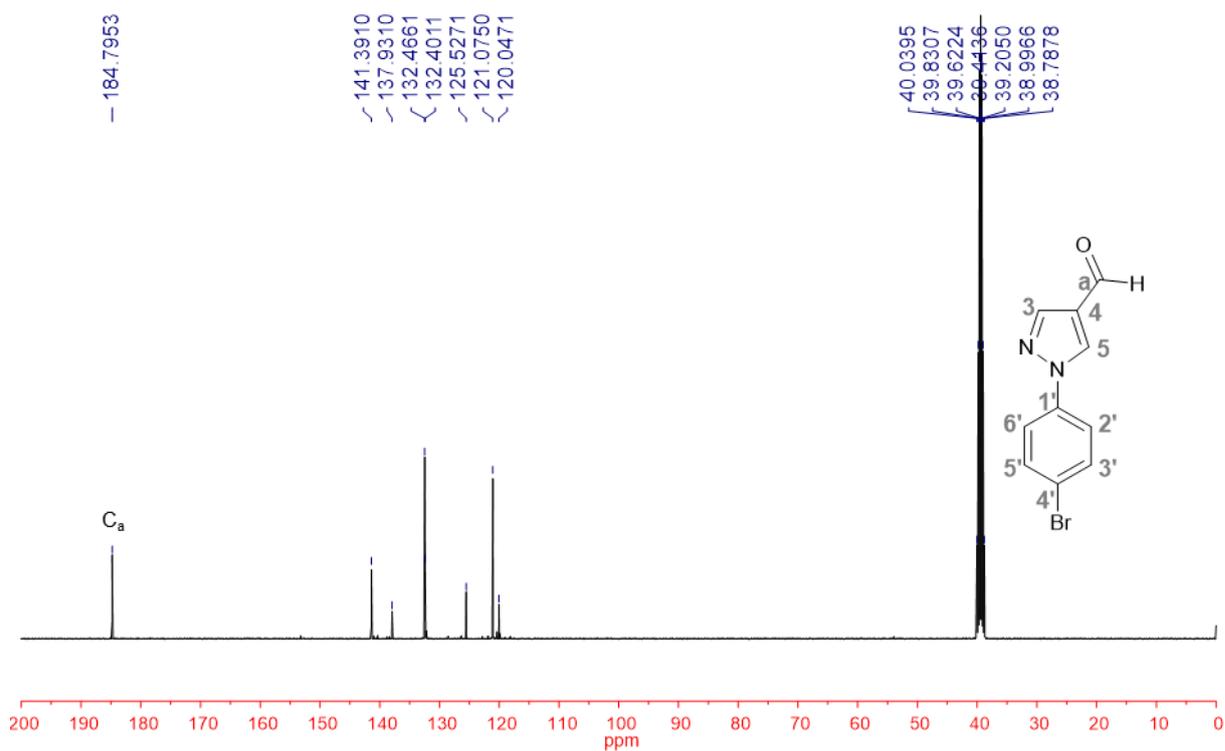
Espectro 44. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6k**.**Espectro 45.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6a**.

Espectro 46. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **6b**.**Espectro 47.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **6c**.

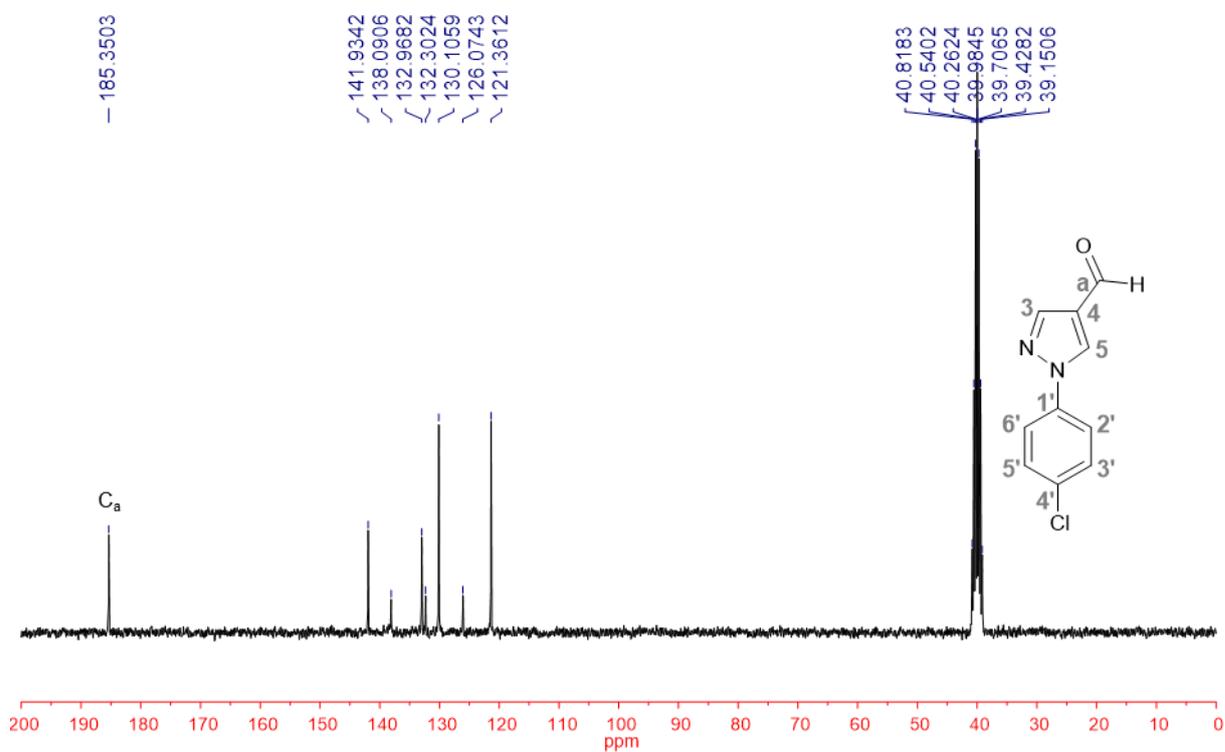
Espectro 50. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6f**.**Espectro 51.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6g**.

Espectro 52. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **6h**.**Espectro 53.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **6i**.

Espectro 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6j**.

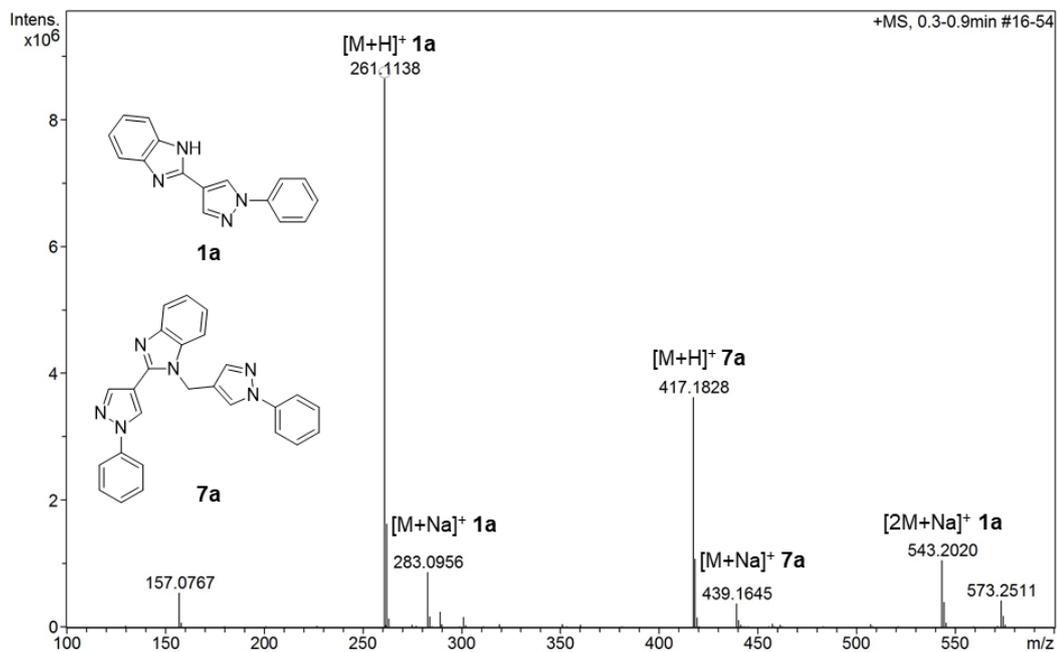


Espectro 55. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **6k**.

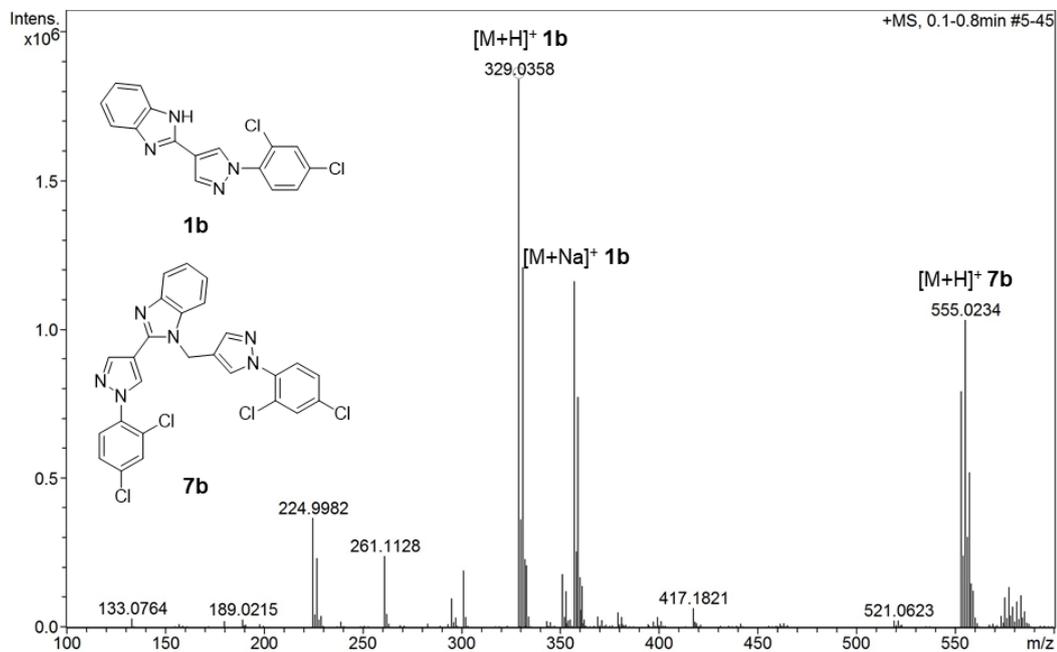


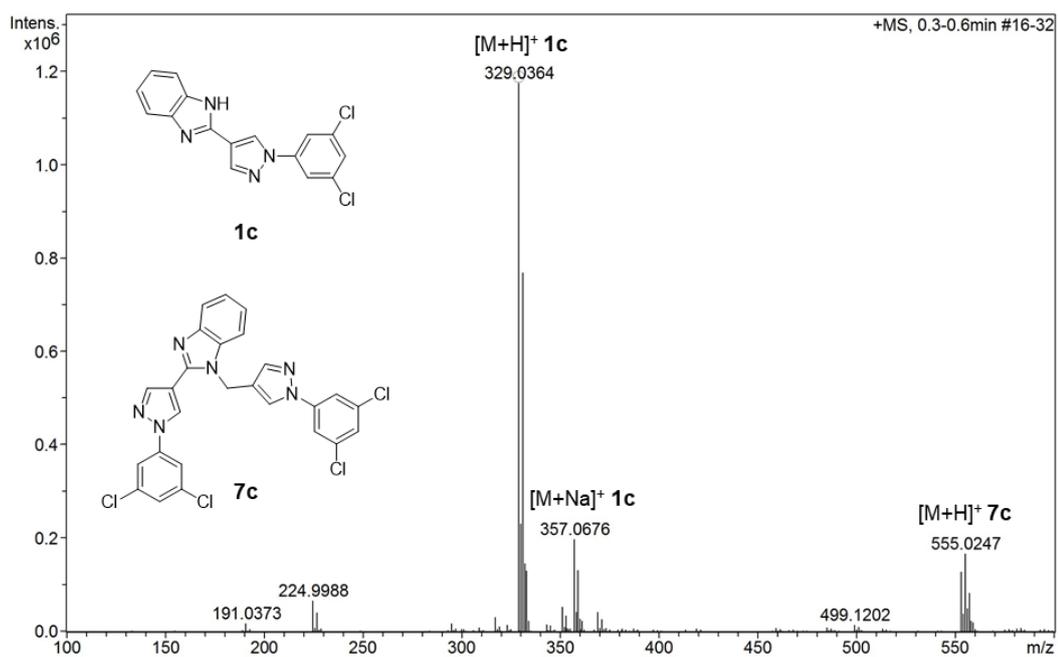
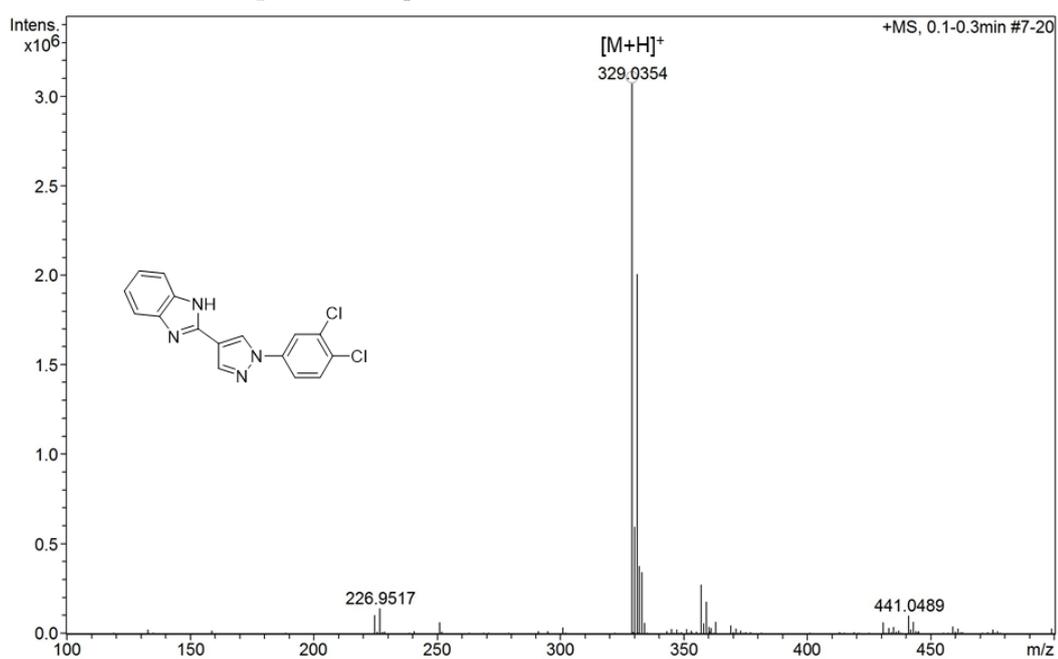
APÊNDICE E - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 1(a-e,g-k), obtidos antes da purificação por cromatografia em coluna

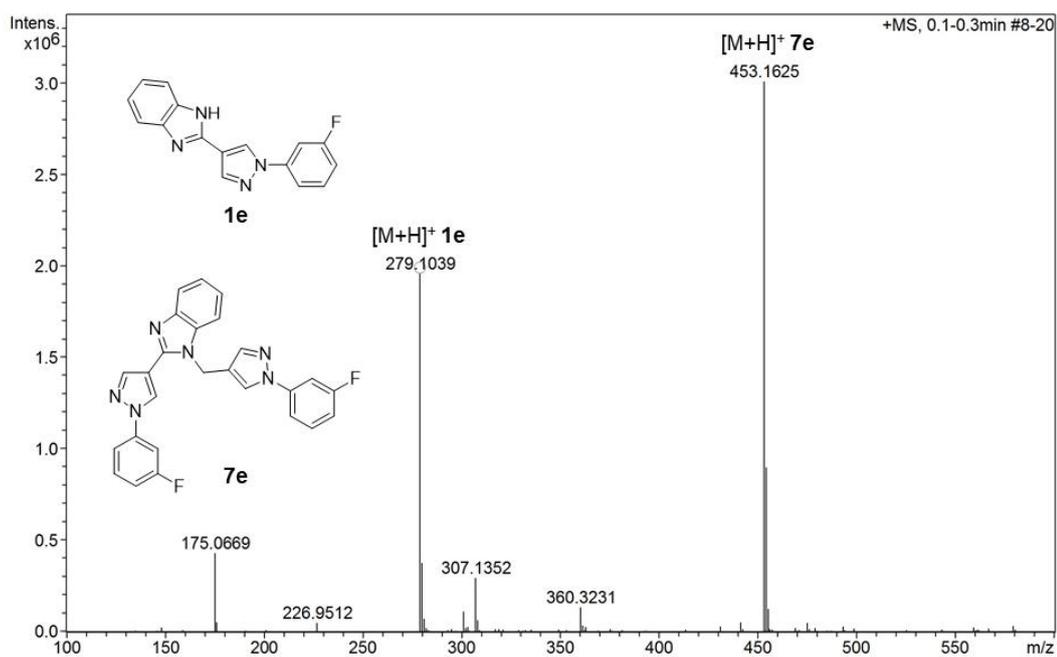
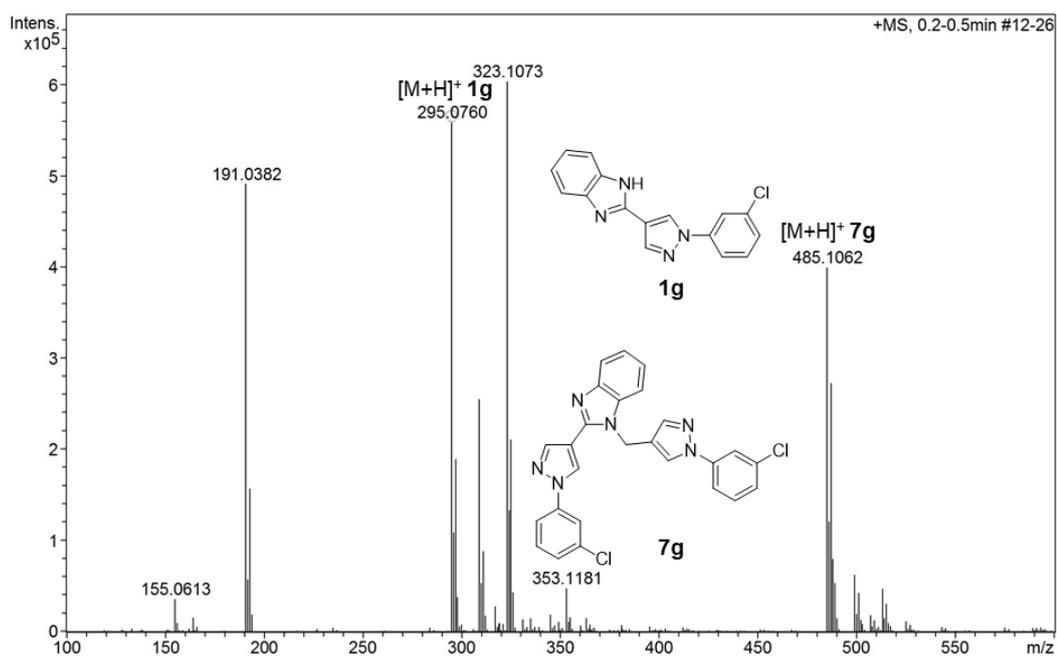
Espectro 56. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1a**.

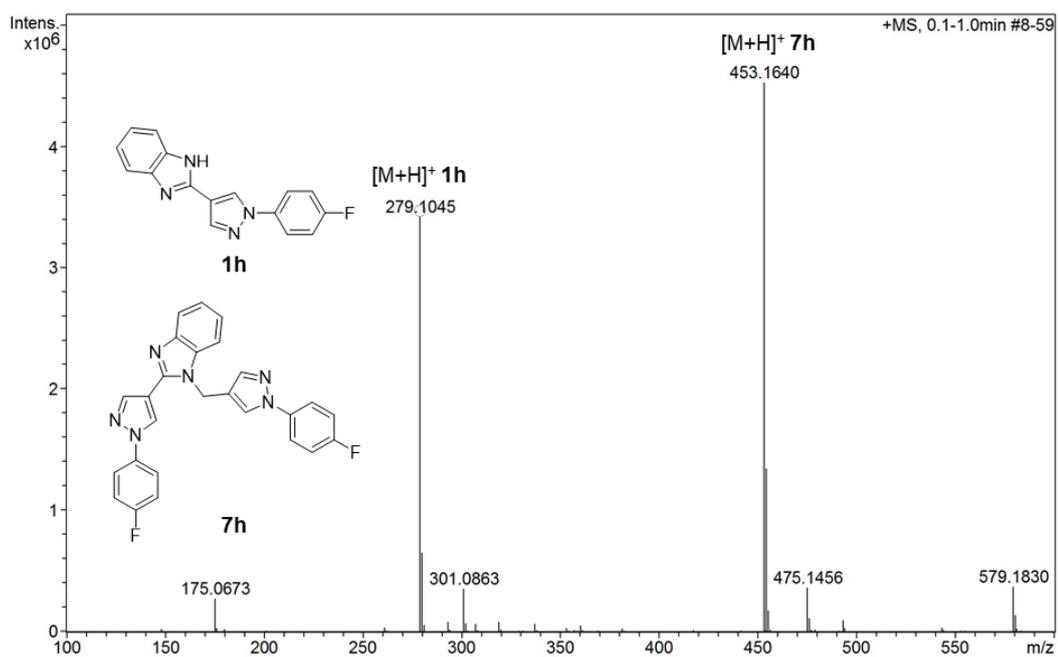
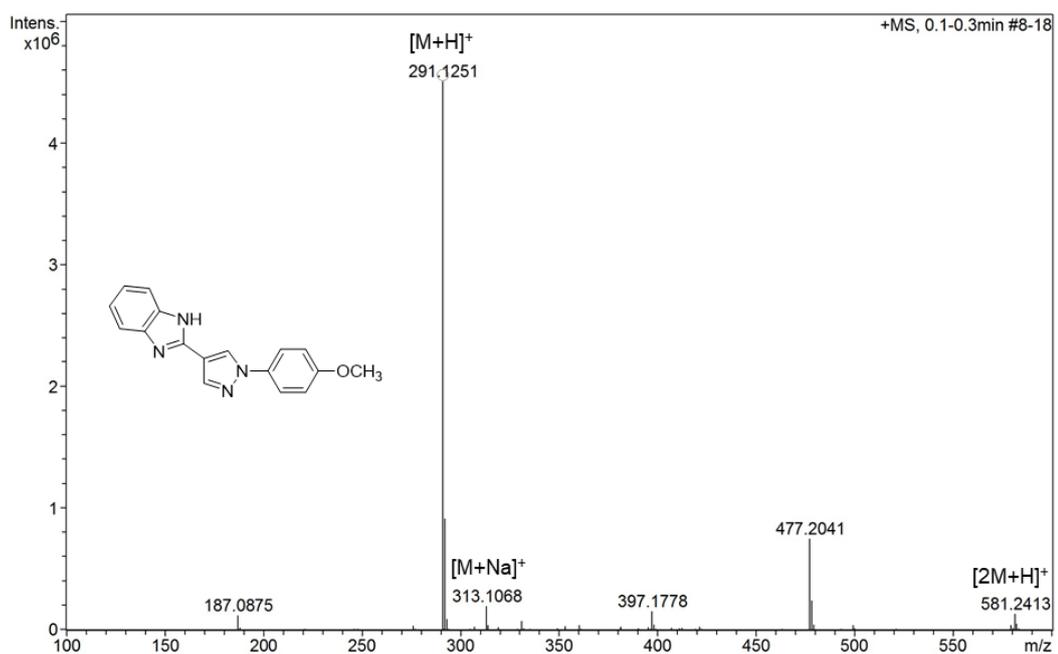


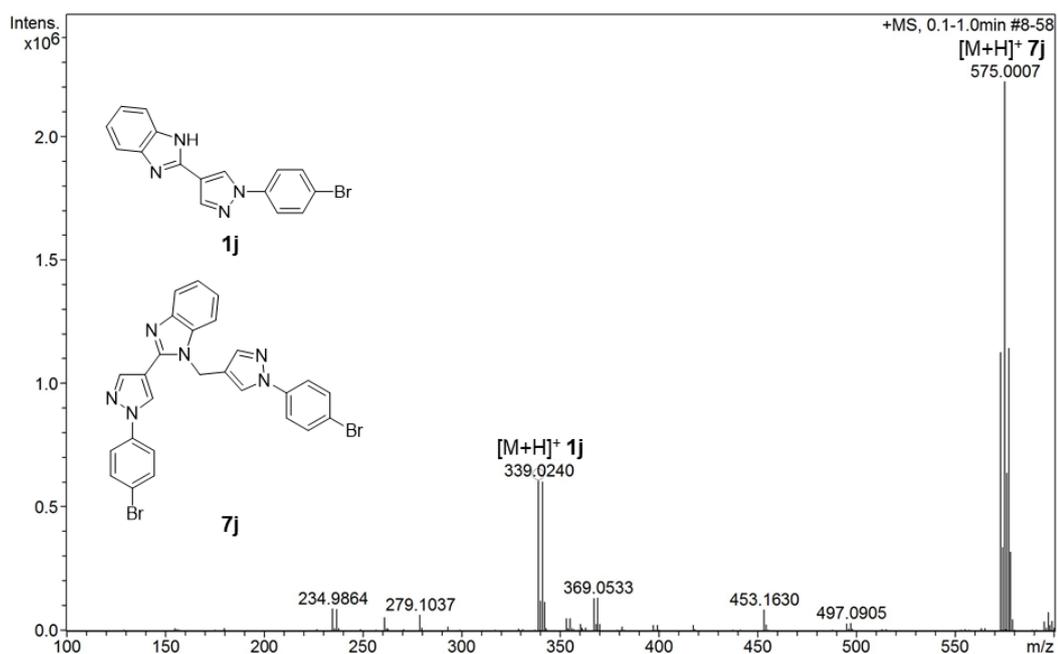
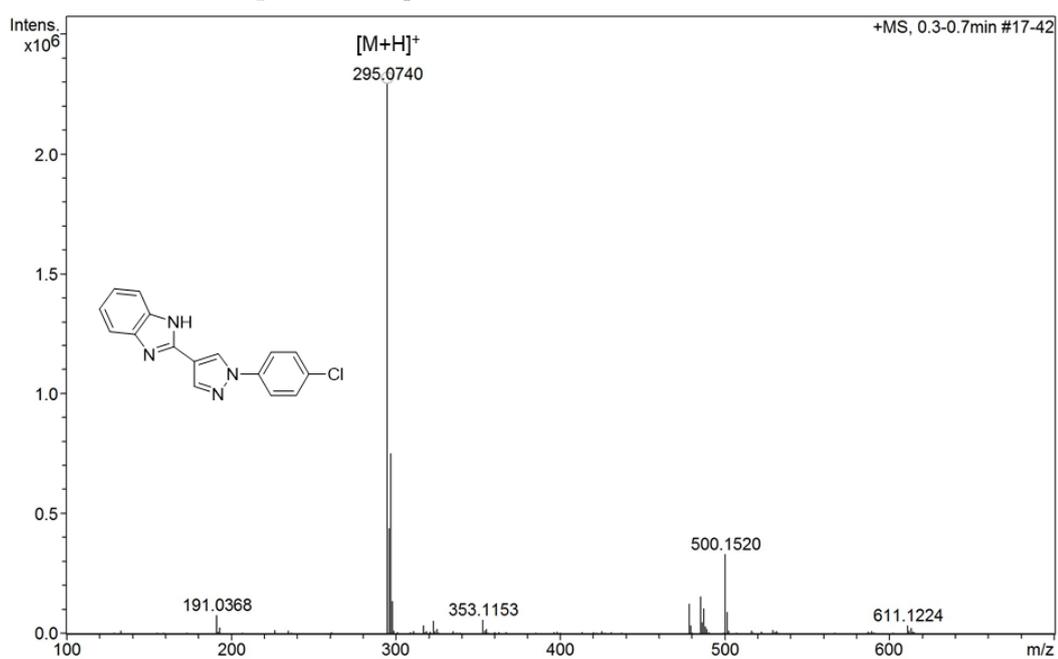
Espectro 57. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1b**.



Espectro 58. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1c**.**Espectro 59.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1d**.

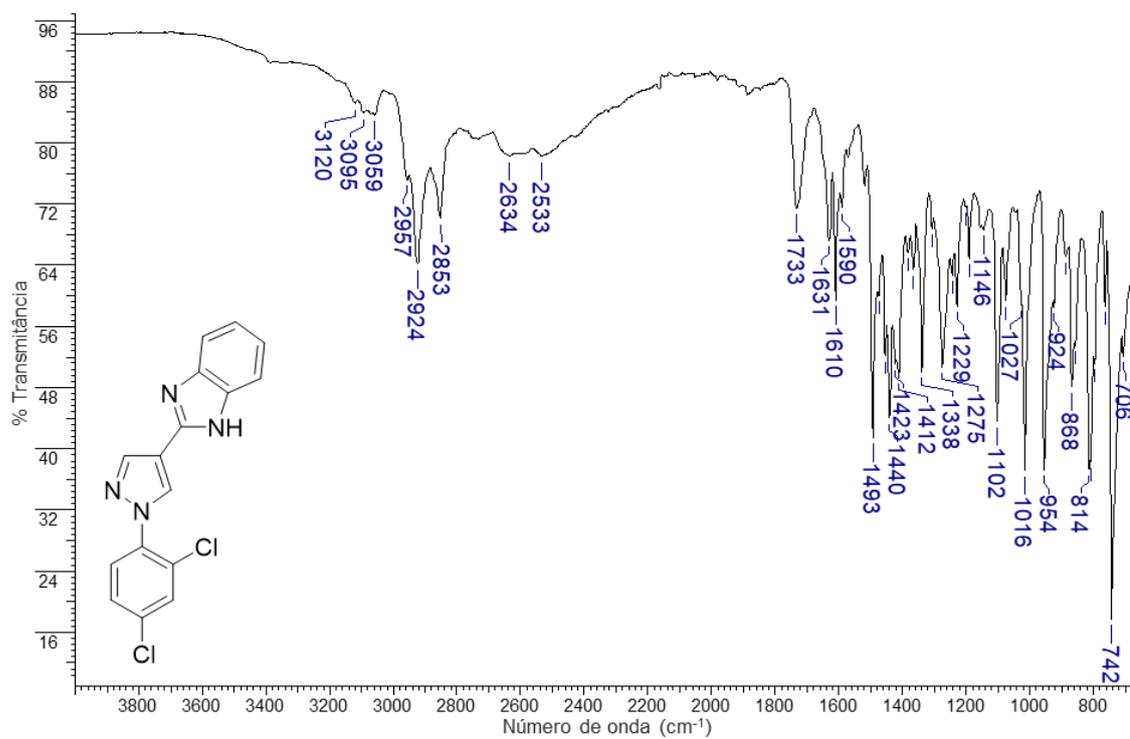
Espectro 60. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1e**.**Espectro 61.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1g**.

Espectro 62. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1h**.**Espectro 63.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1i**.

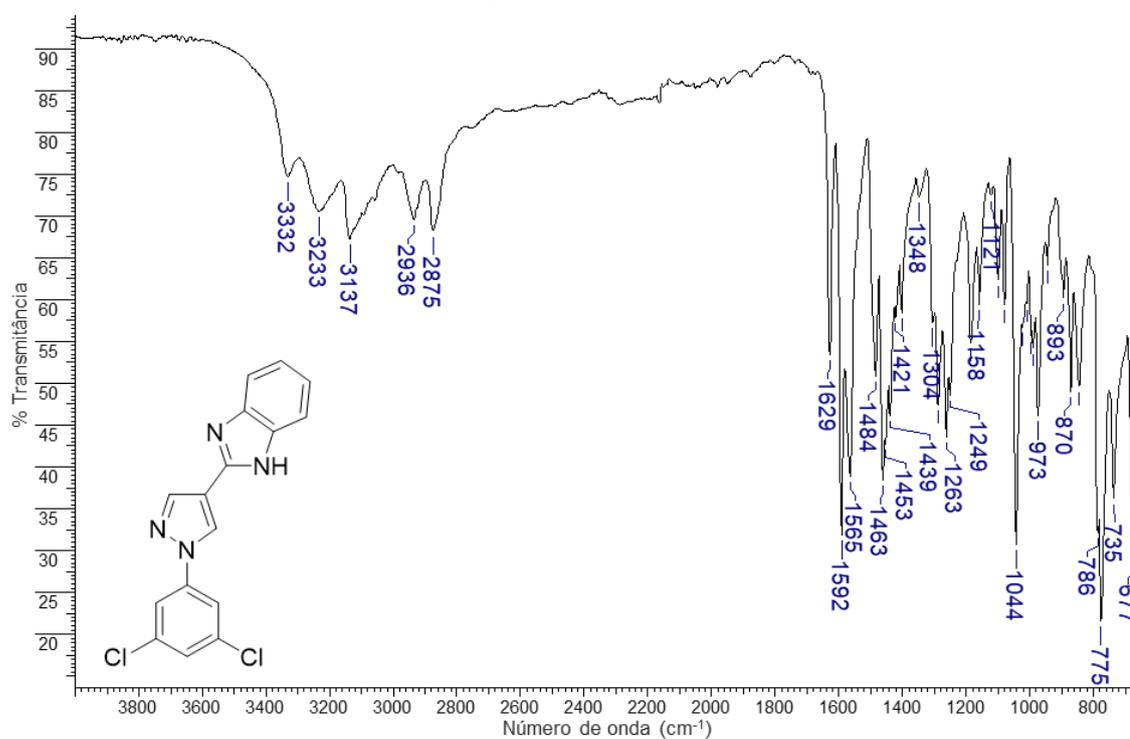
Espectro 64. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1j**.**Espectro 65.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1k**.

APÊNDICE F - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 1(b-k)

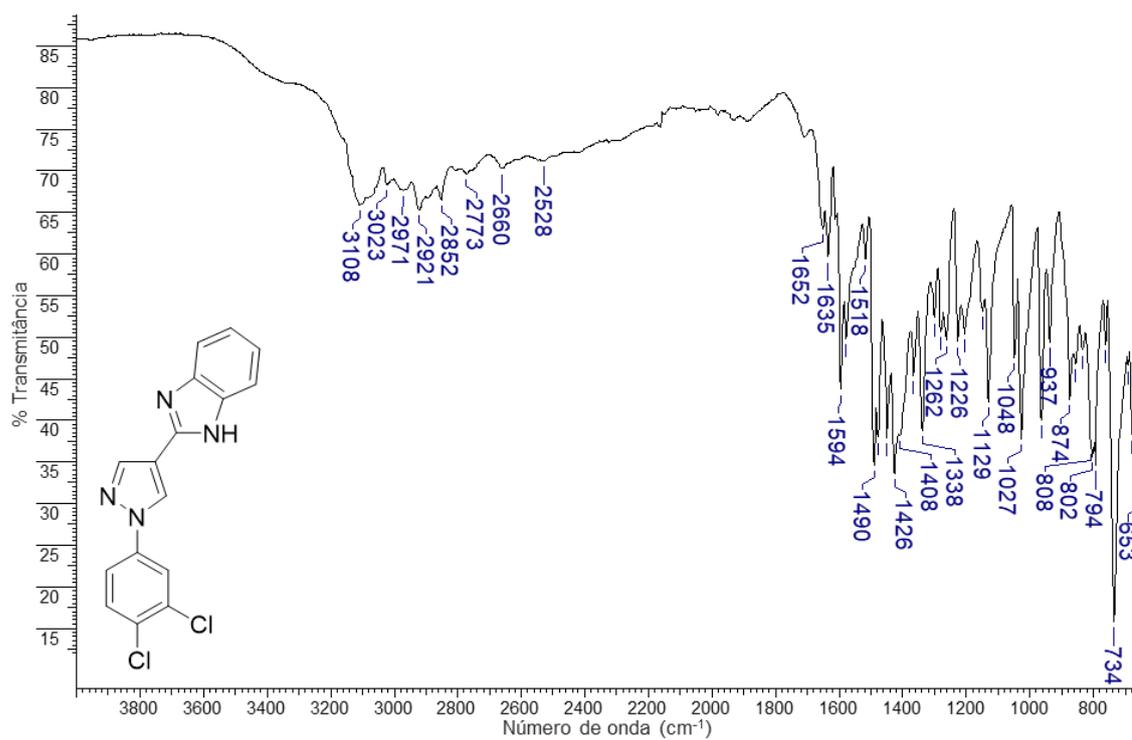
Espectro 66. Espectro de FT-IR do derivado **1b**.



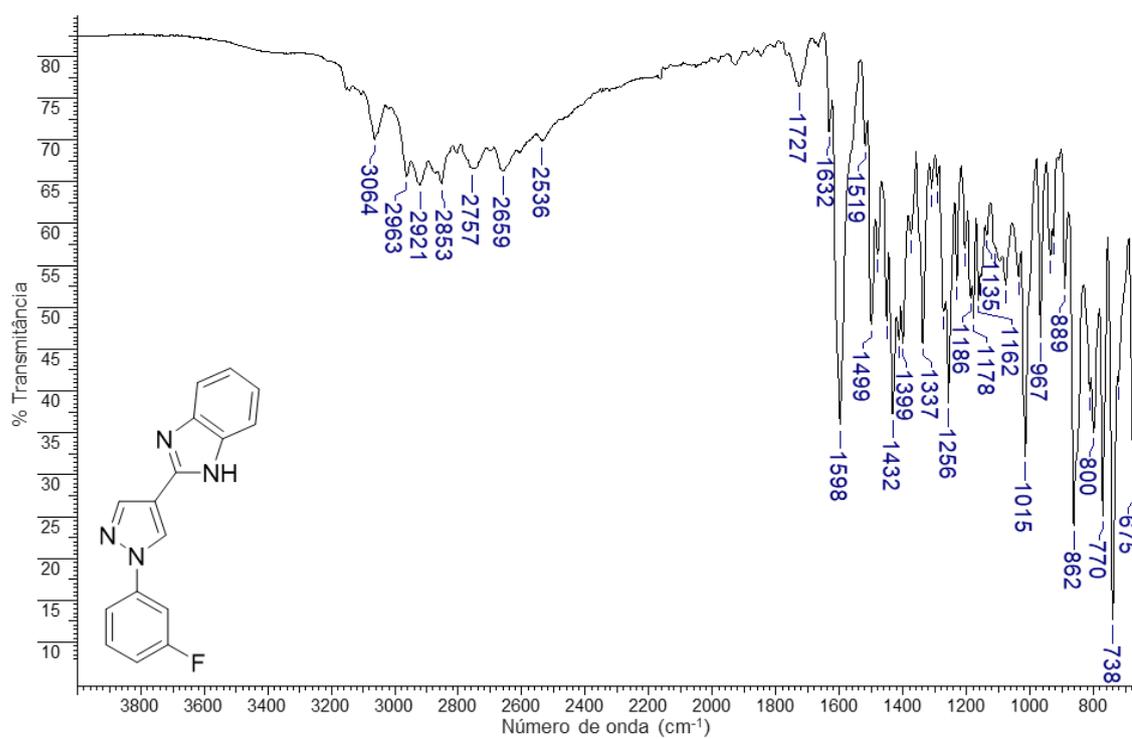
Espectro 67. Espectro de FT-IR do derivado **1c**.

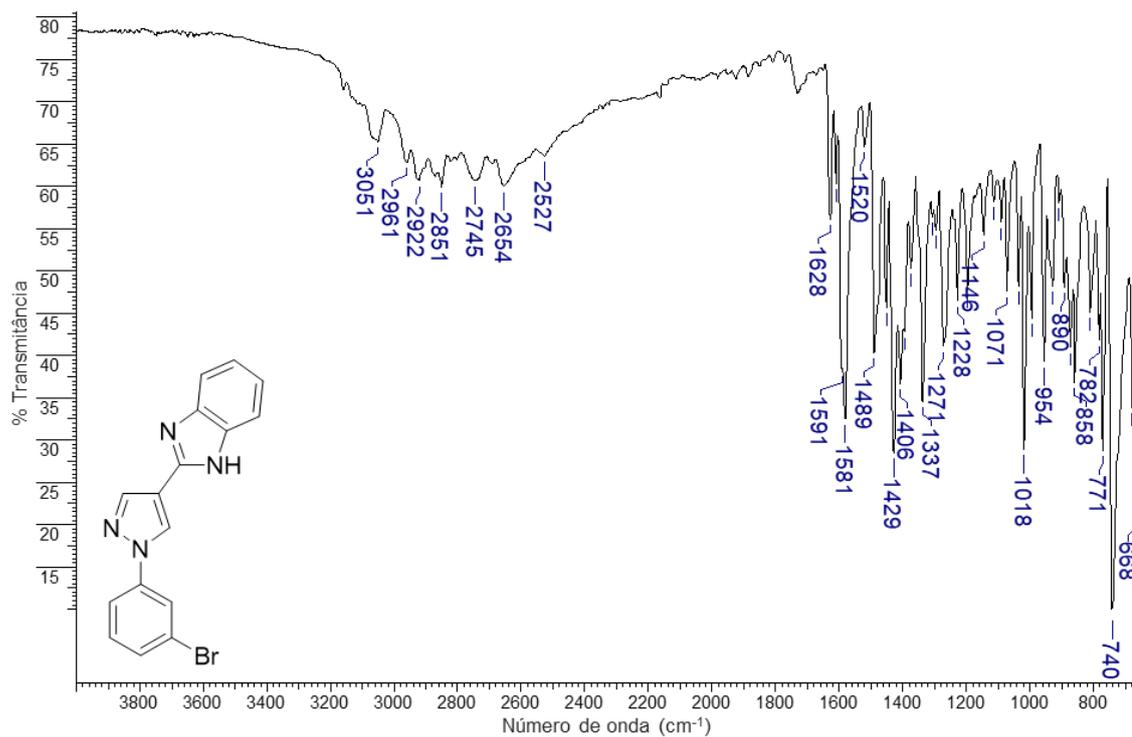
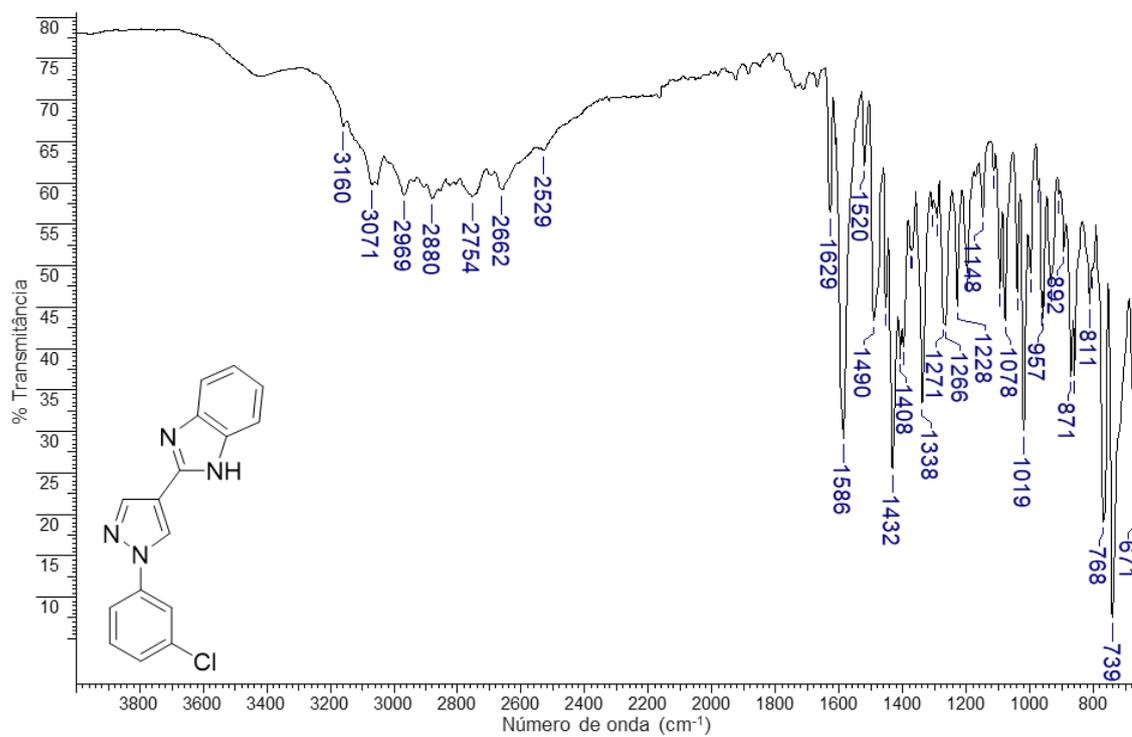


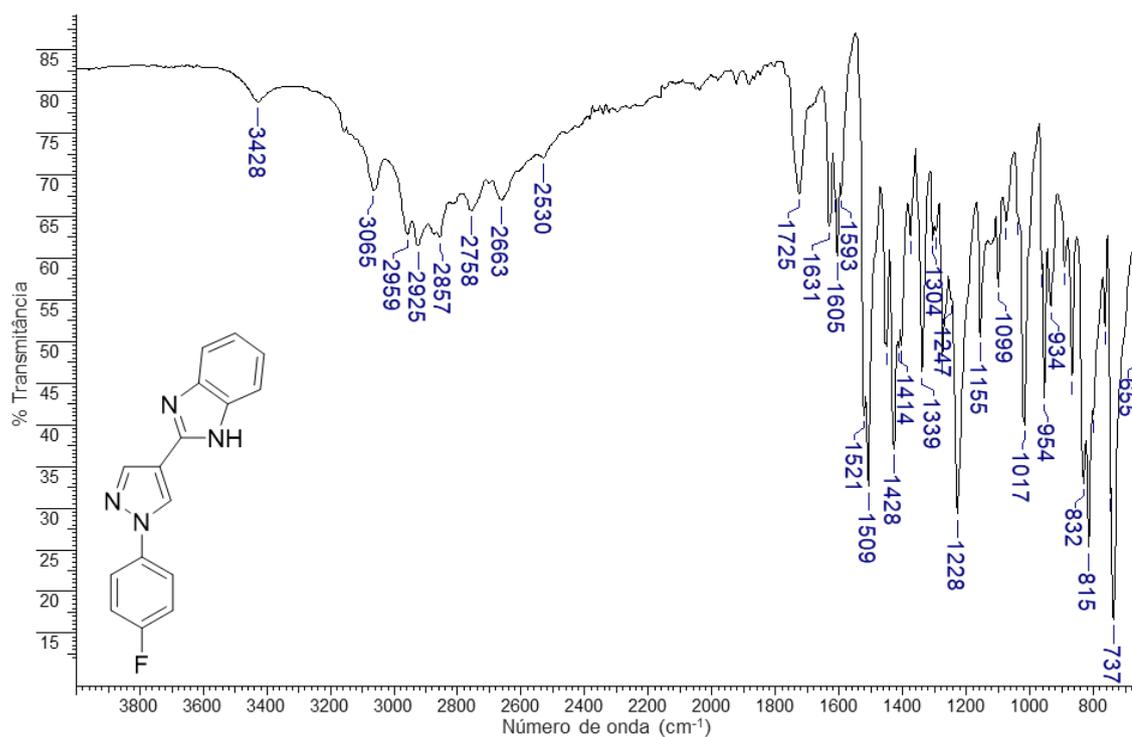
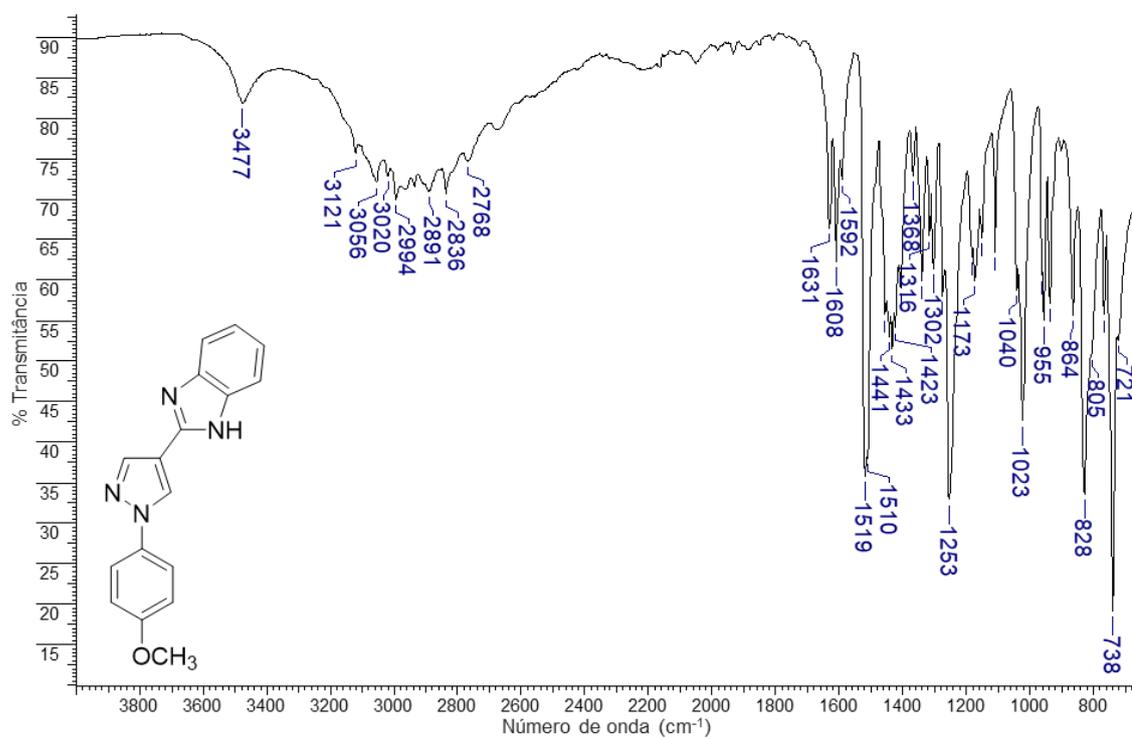
Espectro 68. Espectro de FT-IR do derivado 1d.



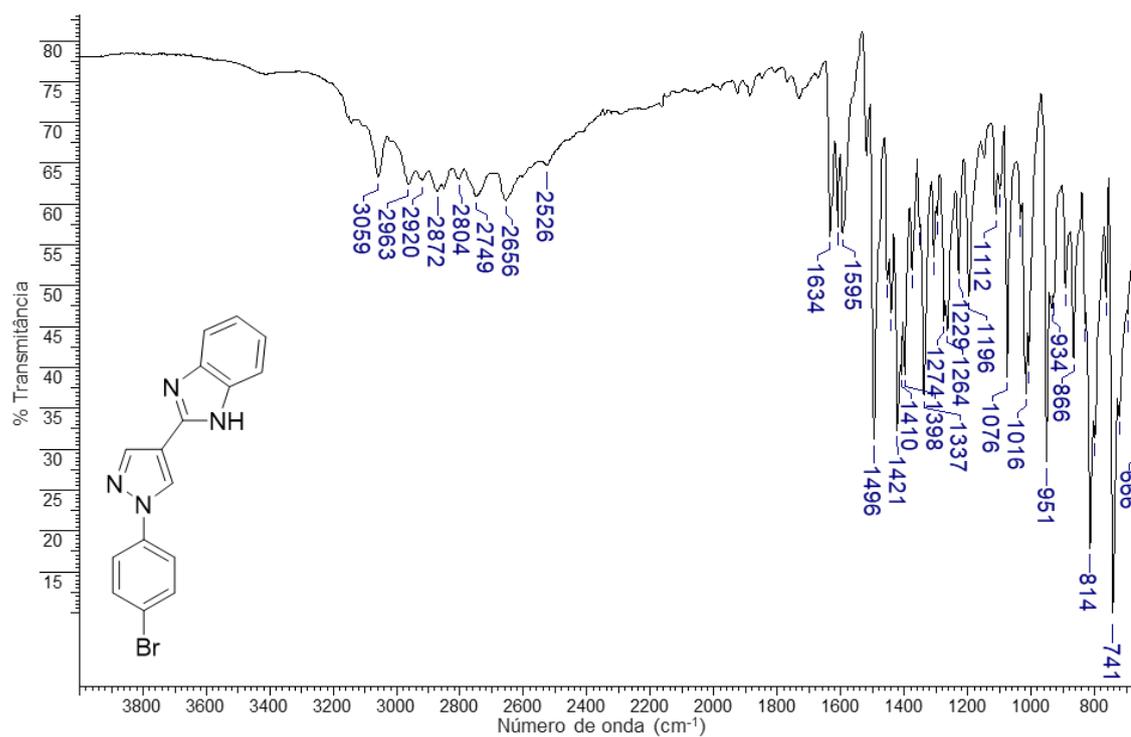
Espectro 69. Espectro de FT-IR do derivado 1e.



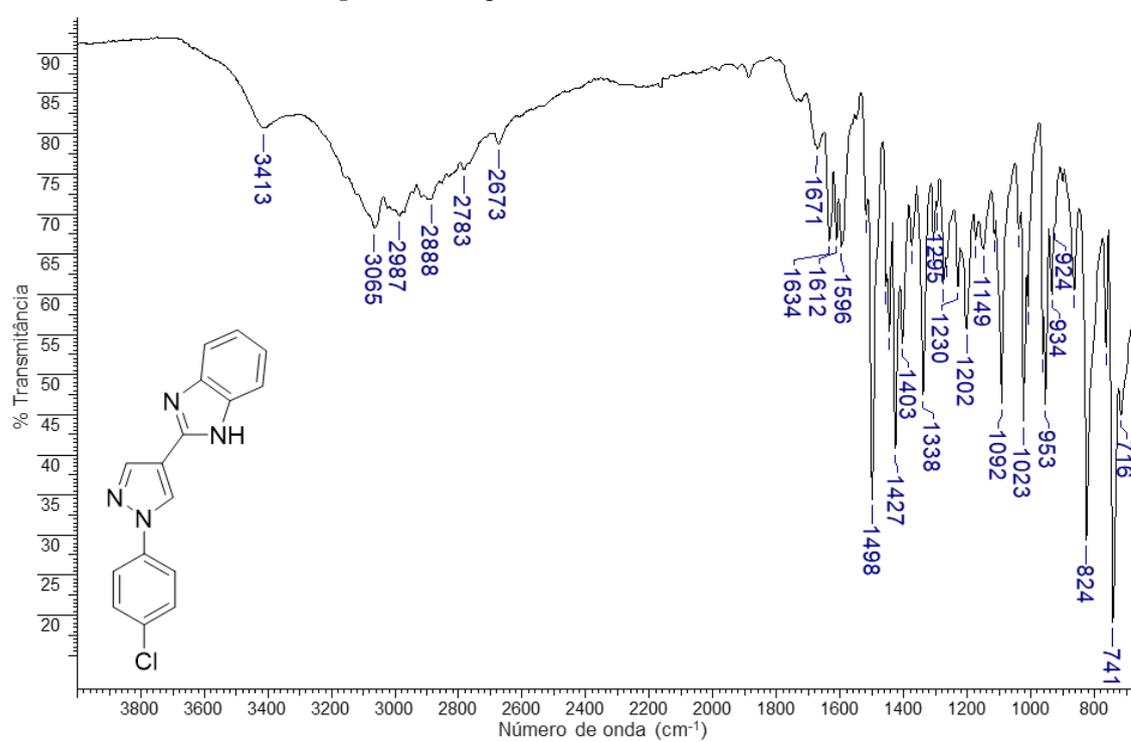
Espectro 70. Espectro de FT-IR do derivado **1f**.Espectro 71. Espectro de FT-IR do derivado **1g**.

Espectro 72. Espectro de FT-IR do derivado **1h**.Espectro 73. Espectro de FT-IR do derivado **1i**.

Espectro 74. Espectro de FT-IR do derivado 1j.

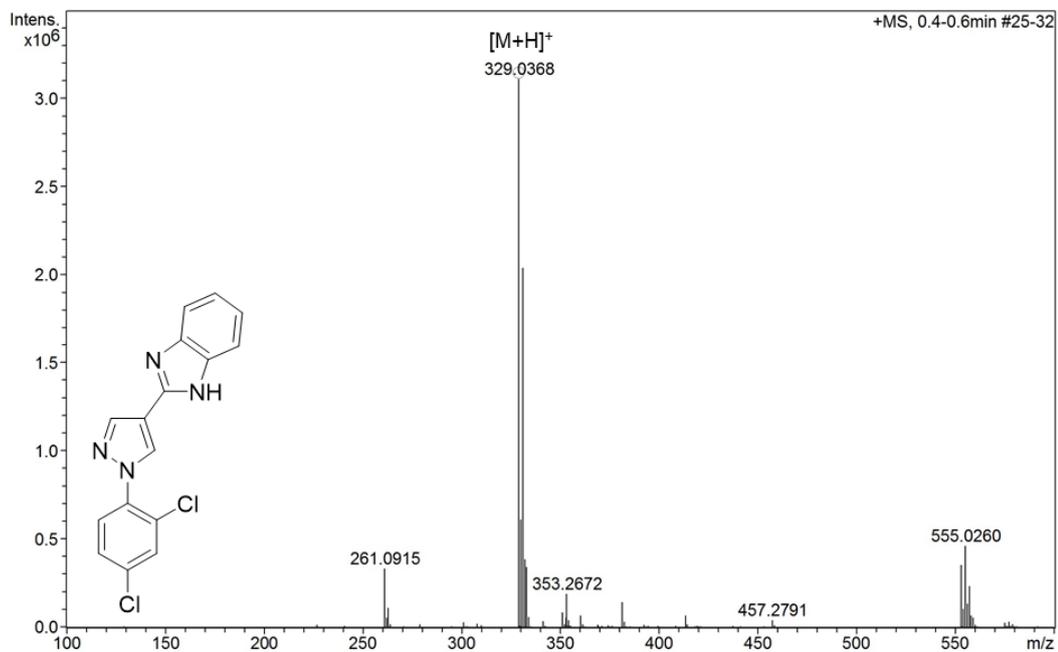


Espectro 75. Espectro de FT-IR do derivado 1k.

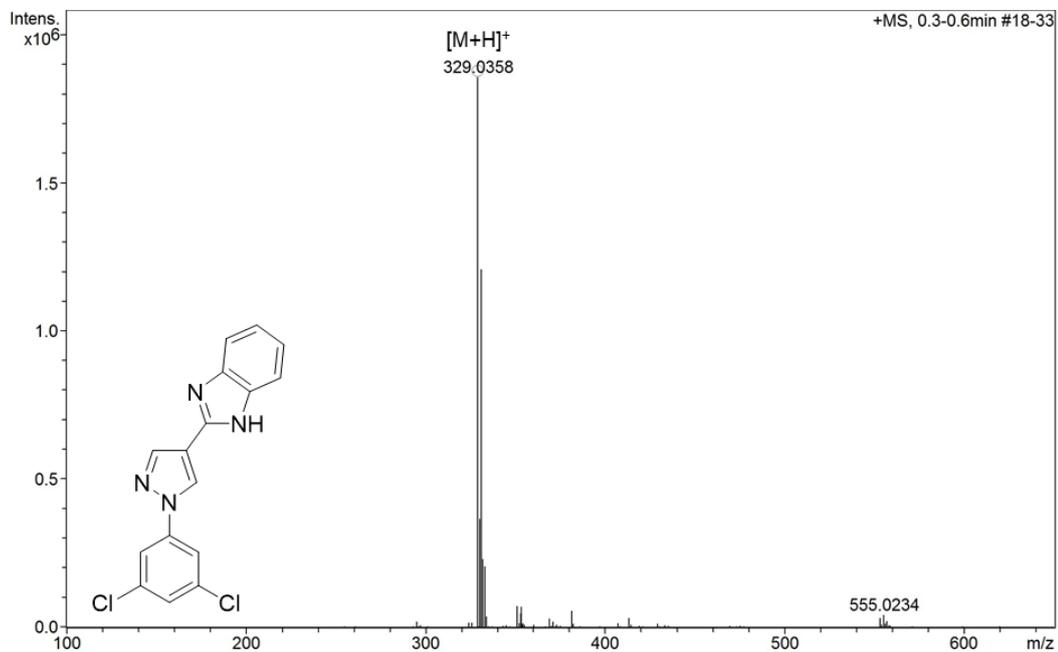


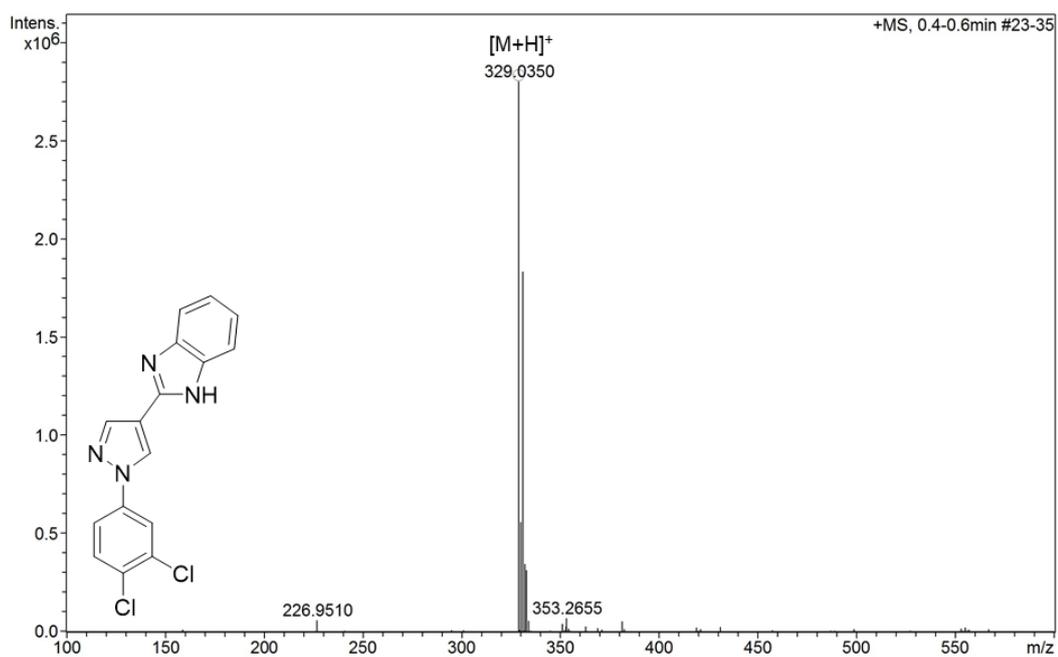
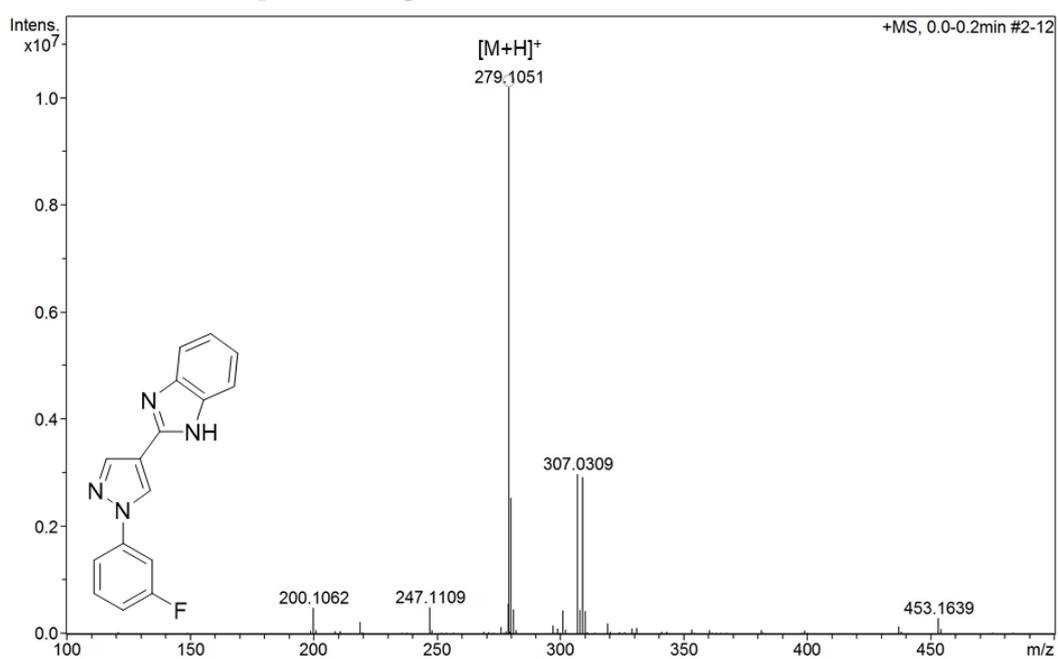
**APÊNDICE G - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 1(b-k),
obtidos após purificação por cromatografia em coluna**

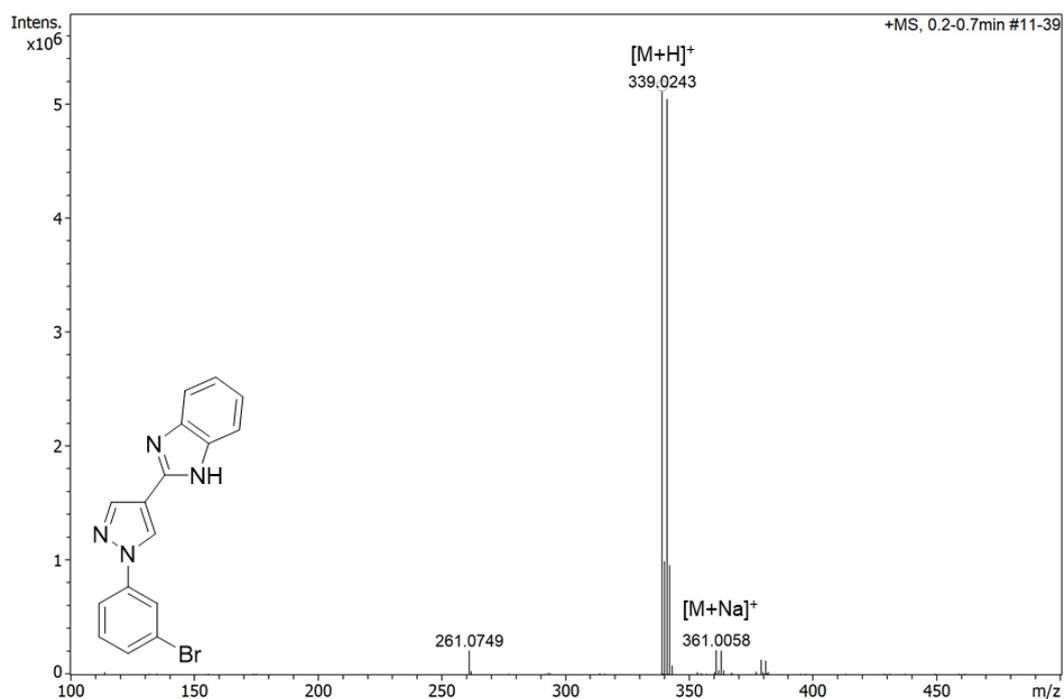
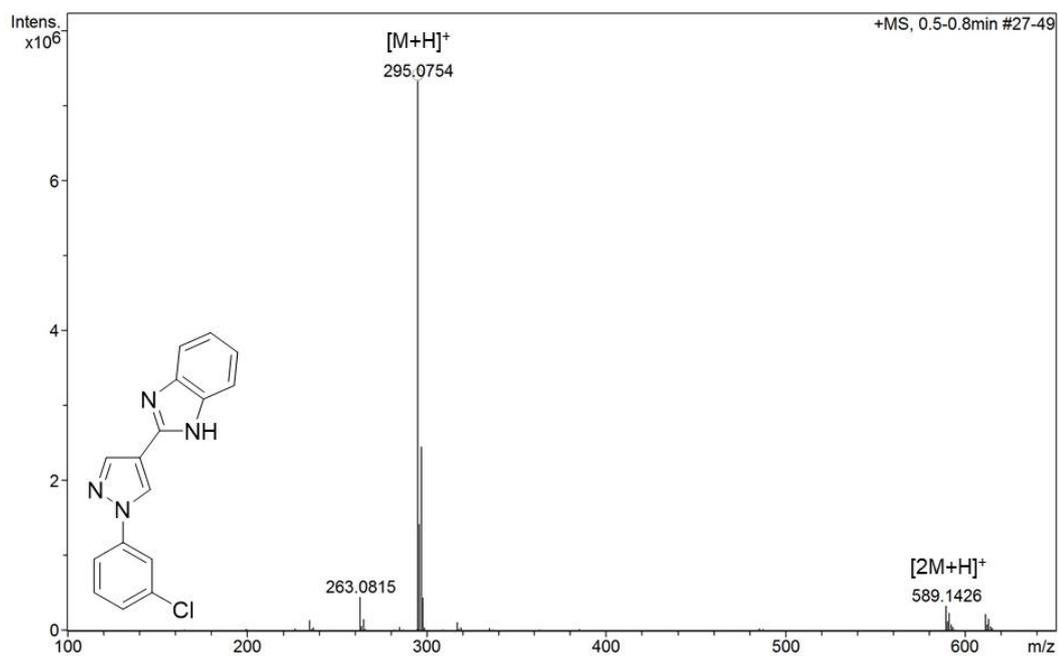
Espectro 76. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1b**.

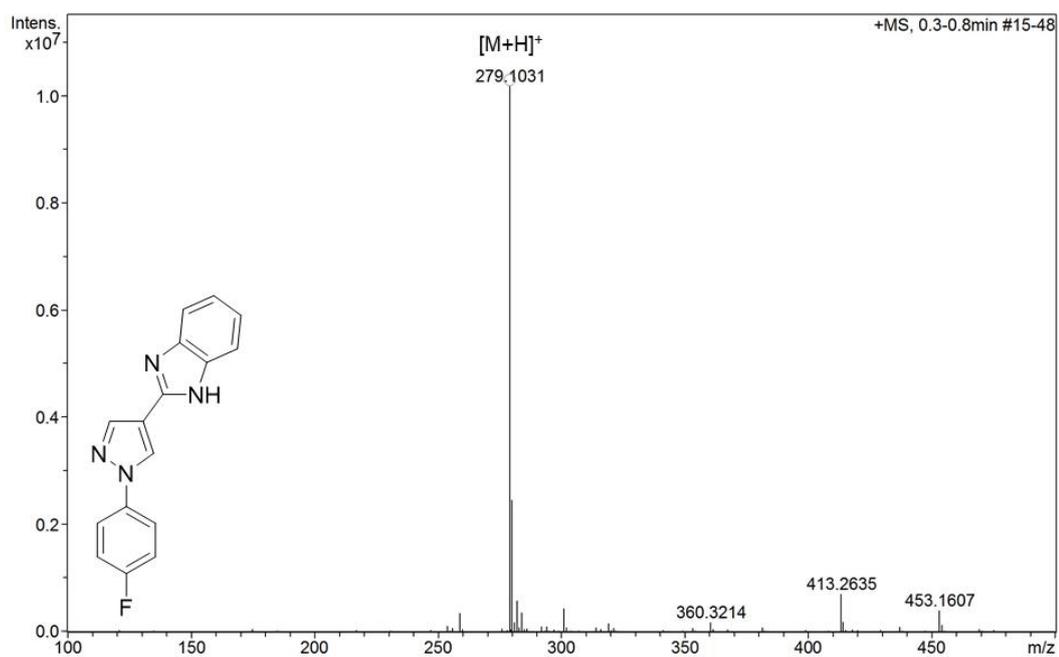
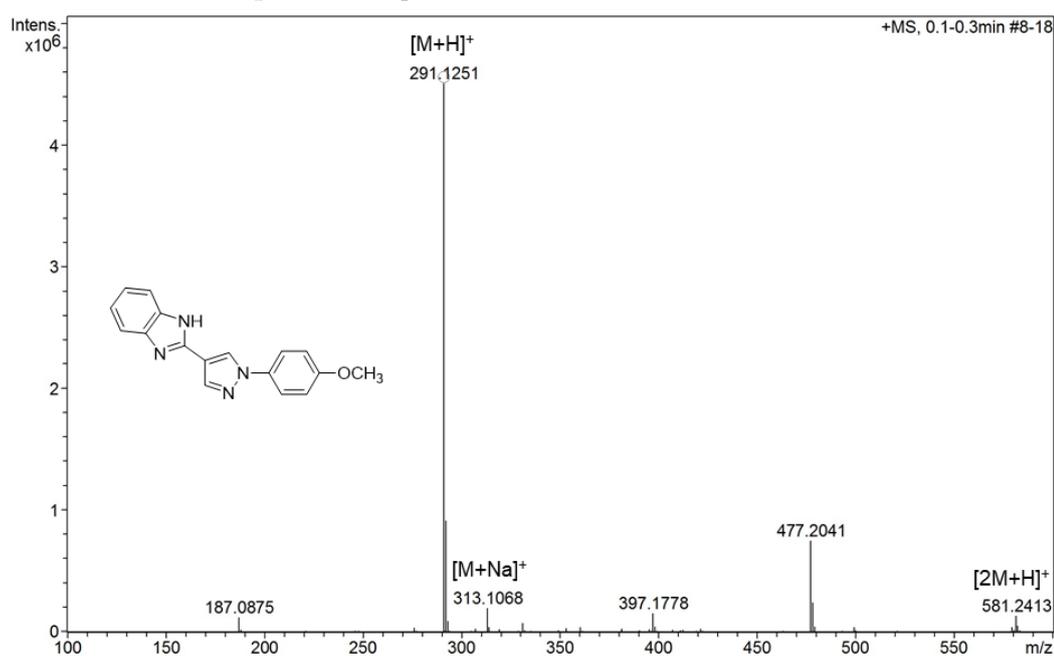


Espectro 77. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1c**.

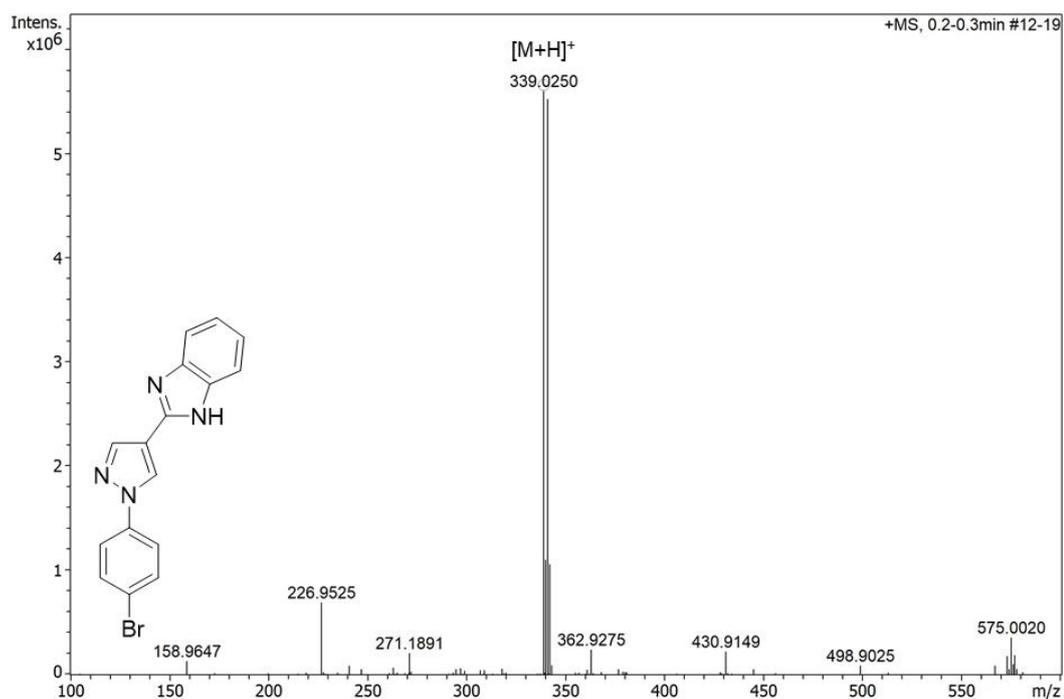
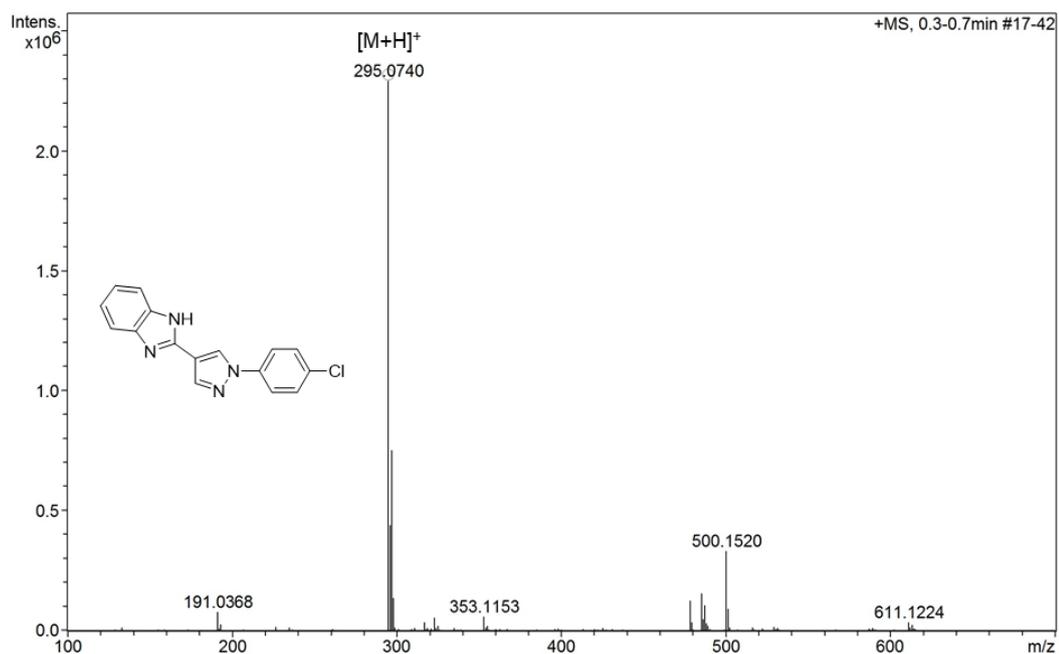


Espectro 78. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1d**.**Espectro 79.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1e**.

Espectro 80. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1f**.**Espectro 81.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1g**.

Espectro 82. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1h**.**Espectro 83.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1i**.*

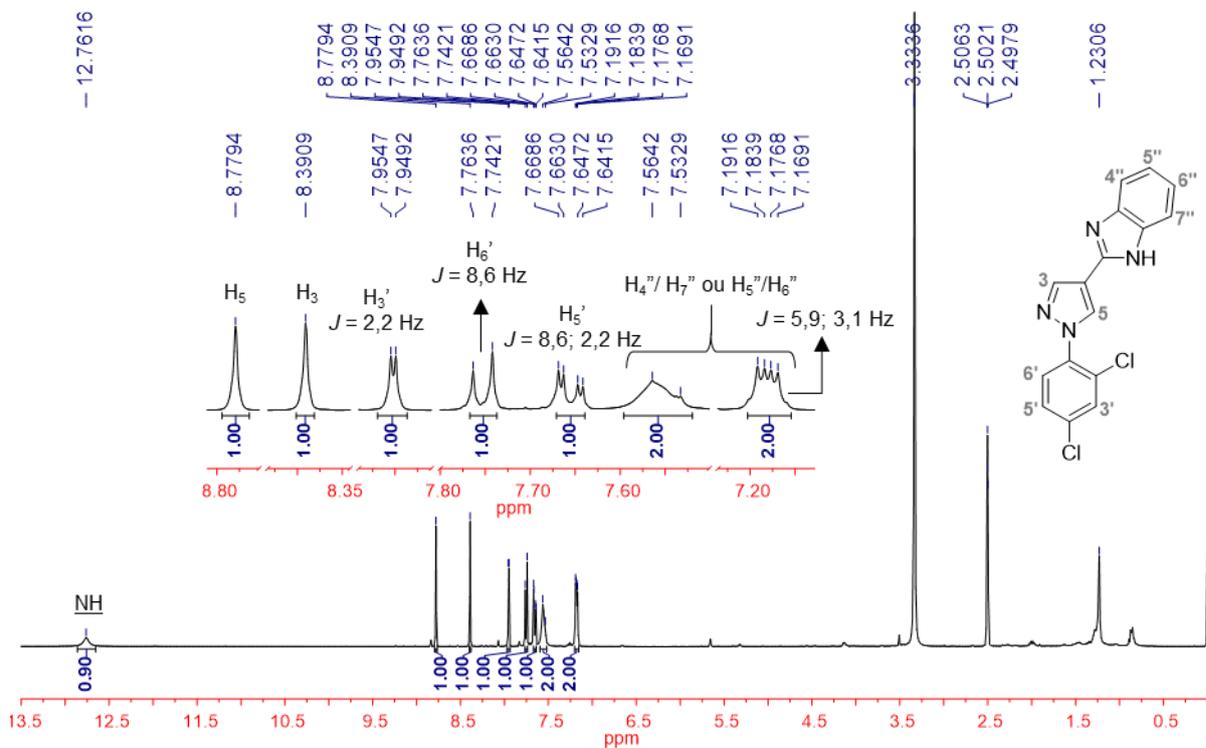
*Mesmo espectro apresentado no Apêndice E, espectro 63.

Espectro 84. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1j**.**Espectro 85.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **1k**.*

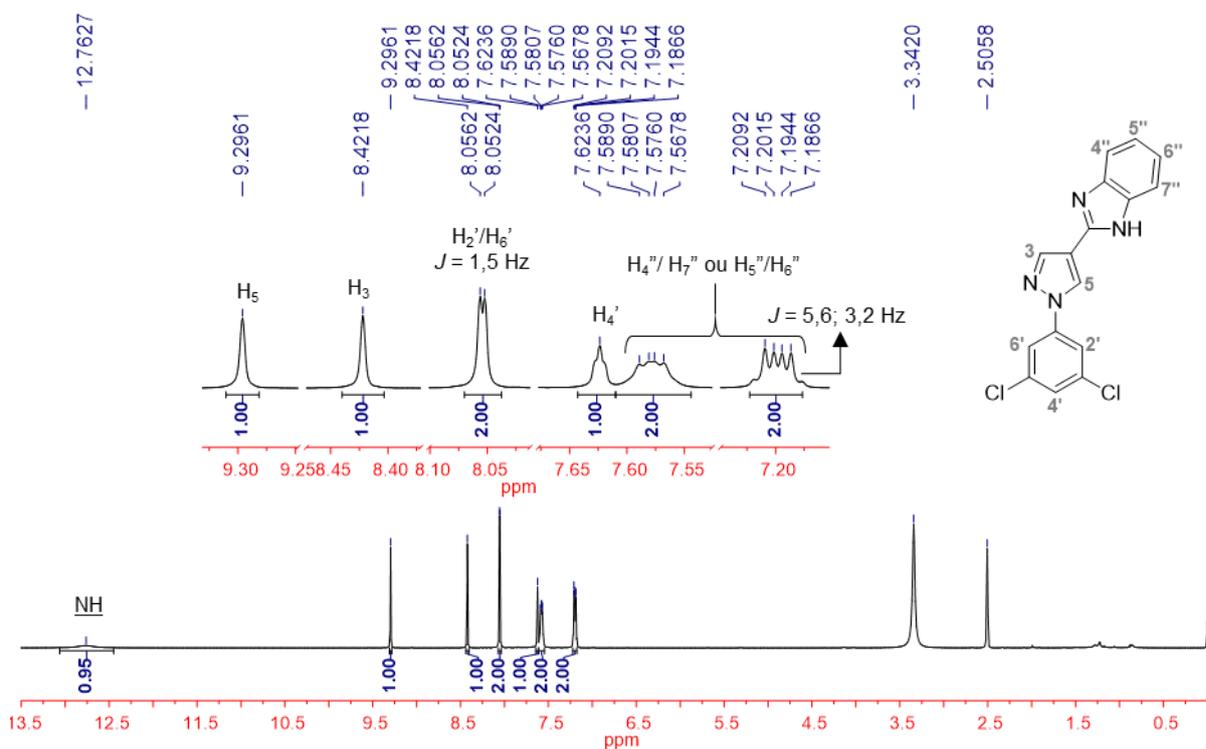
*Mesmo espectro apresentado no Apêndice E, espectro 65.

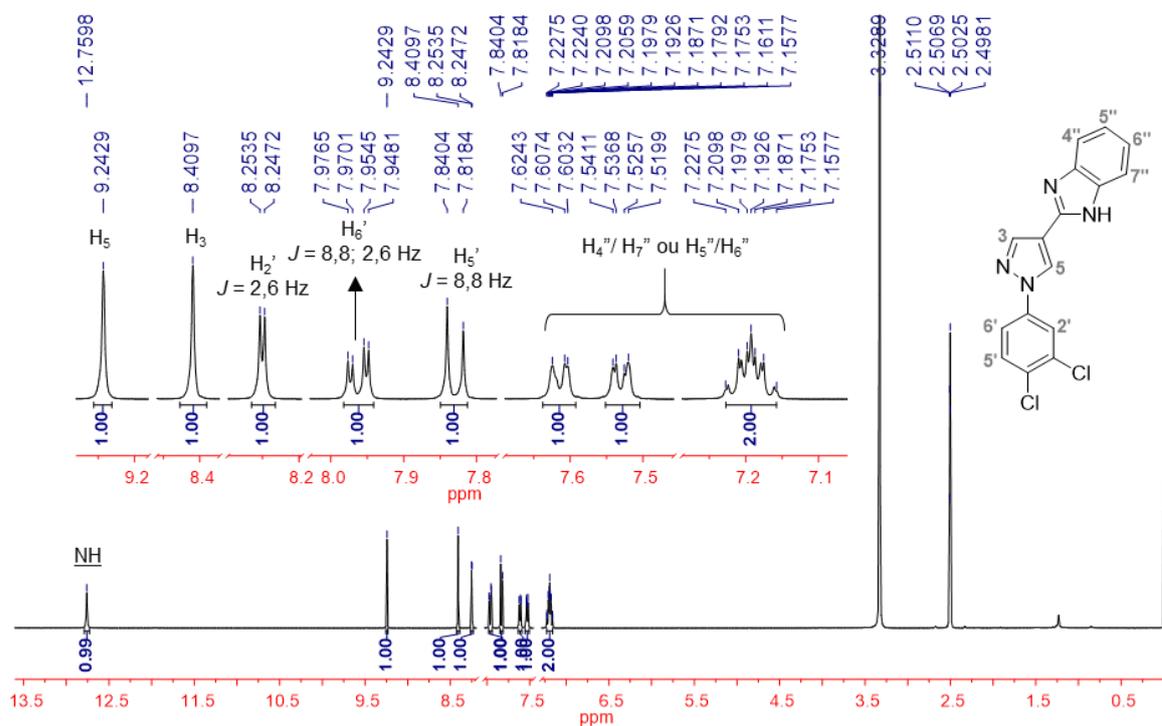
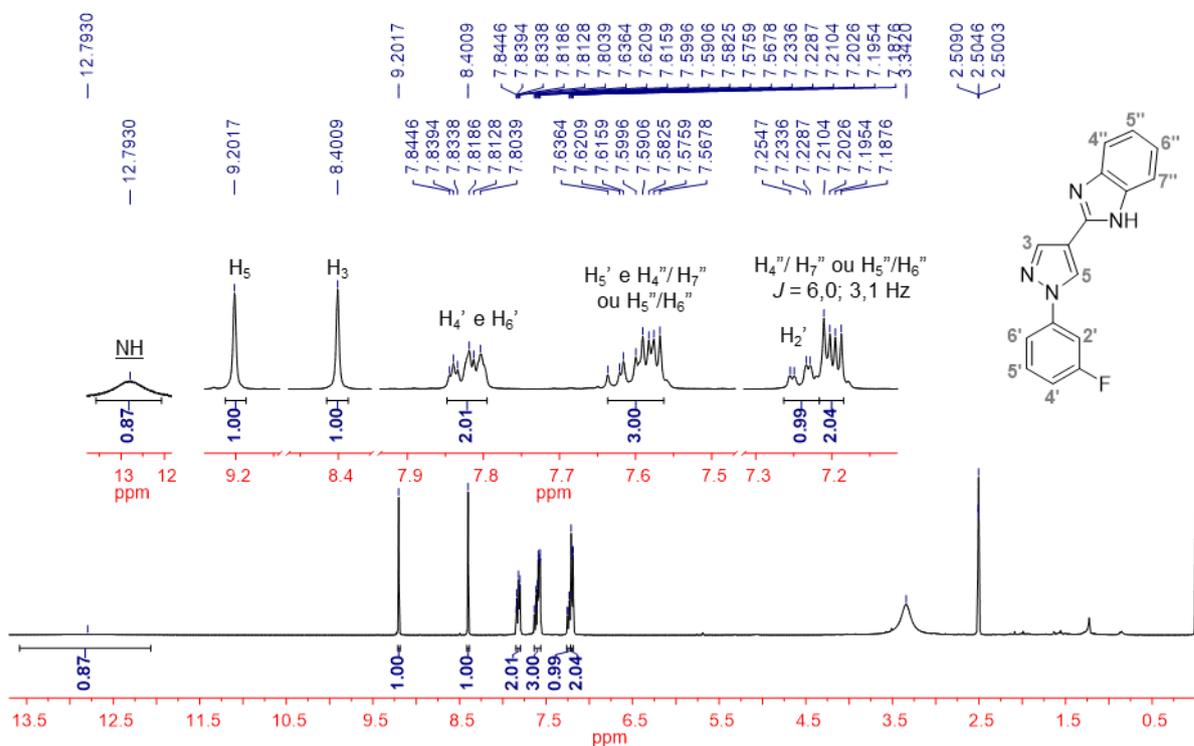
APÊNDICE H - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 1(b-k)

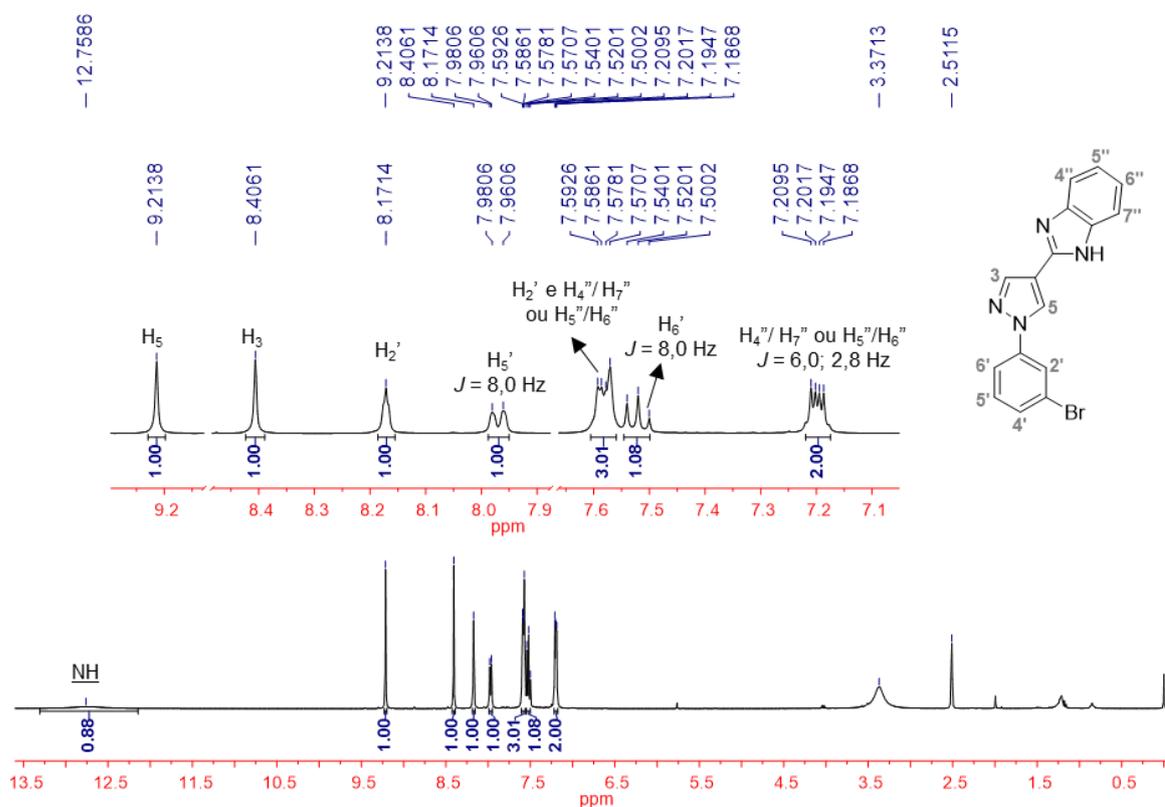
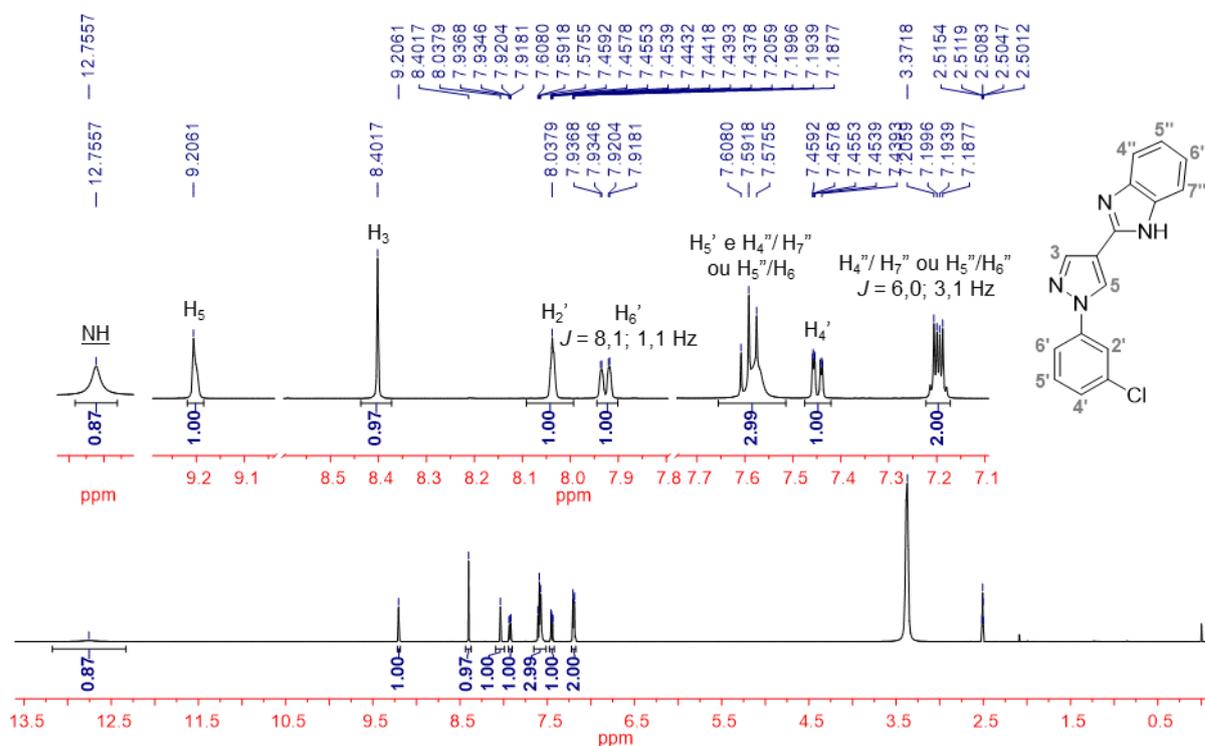
Espectro 86. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1b**.

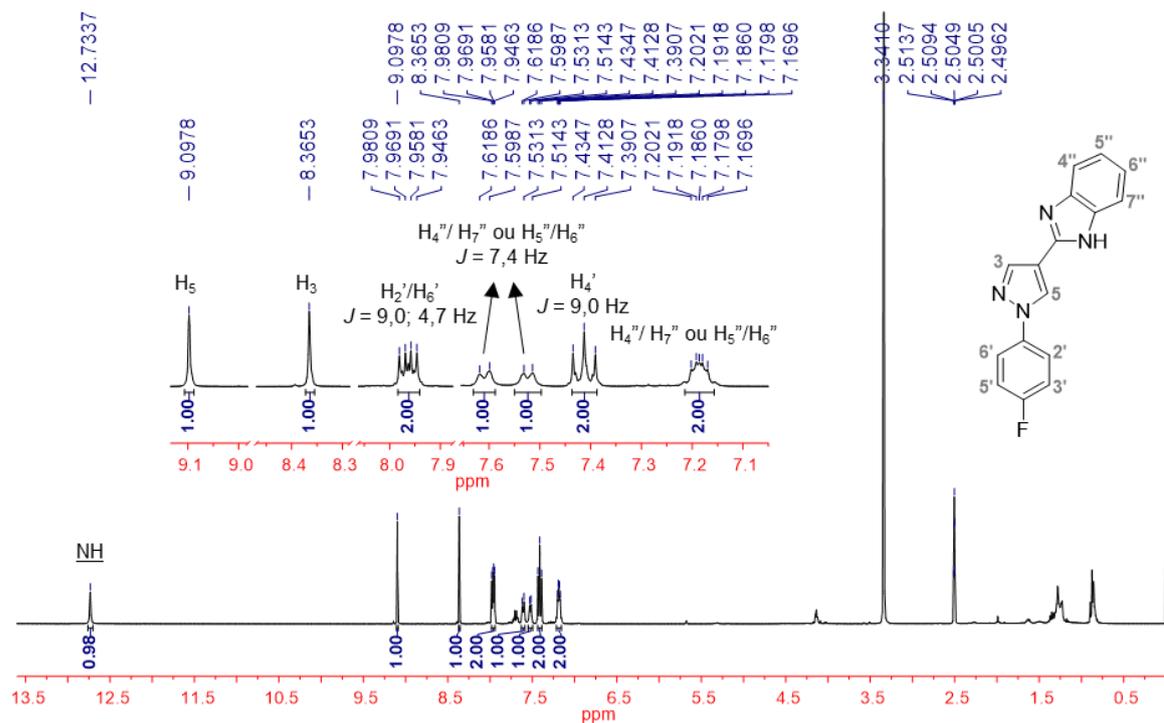
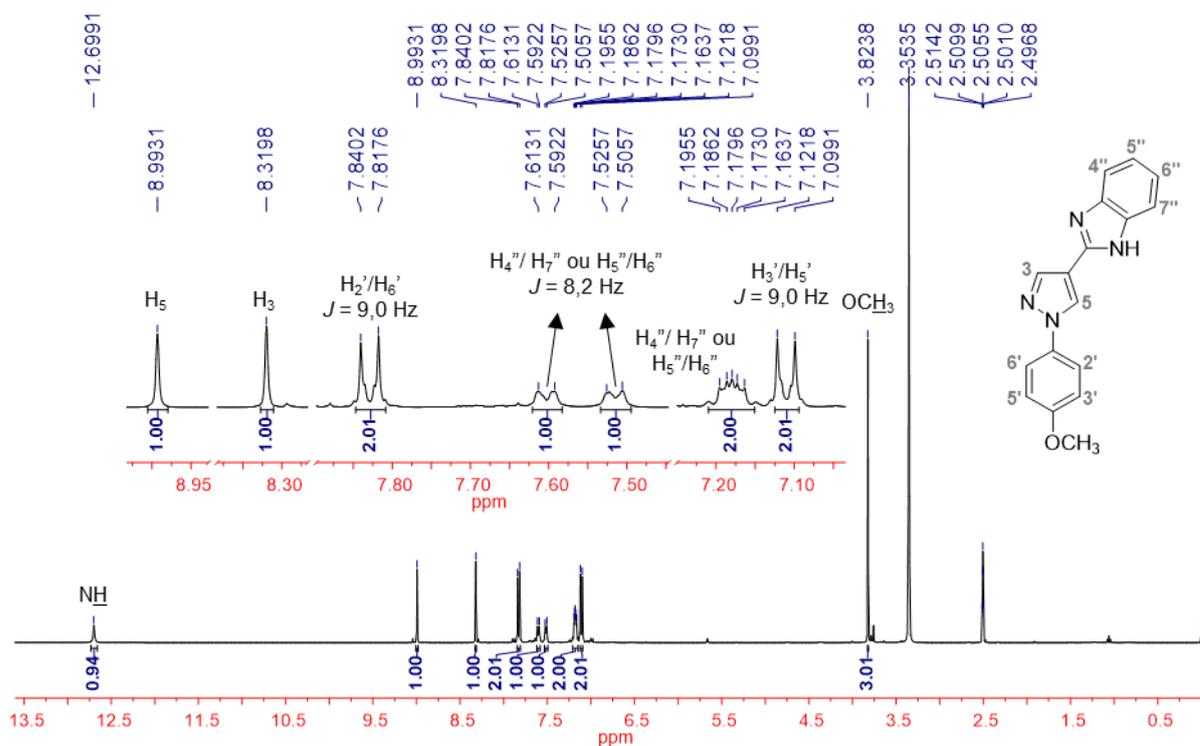


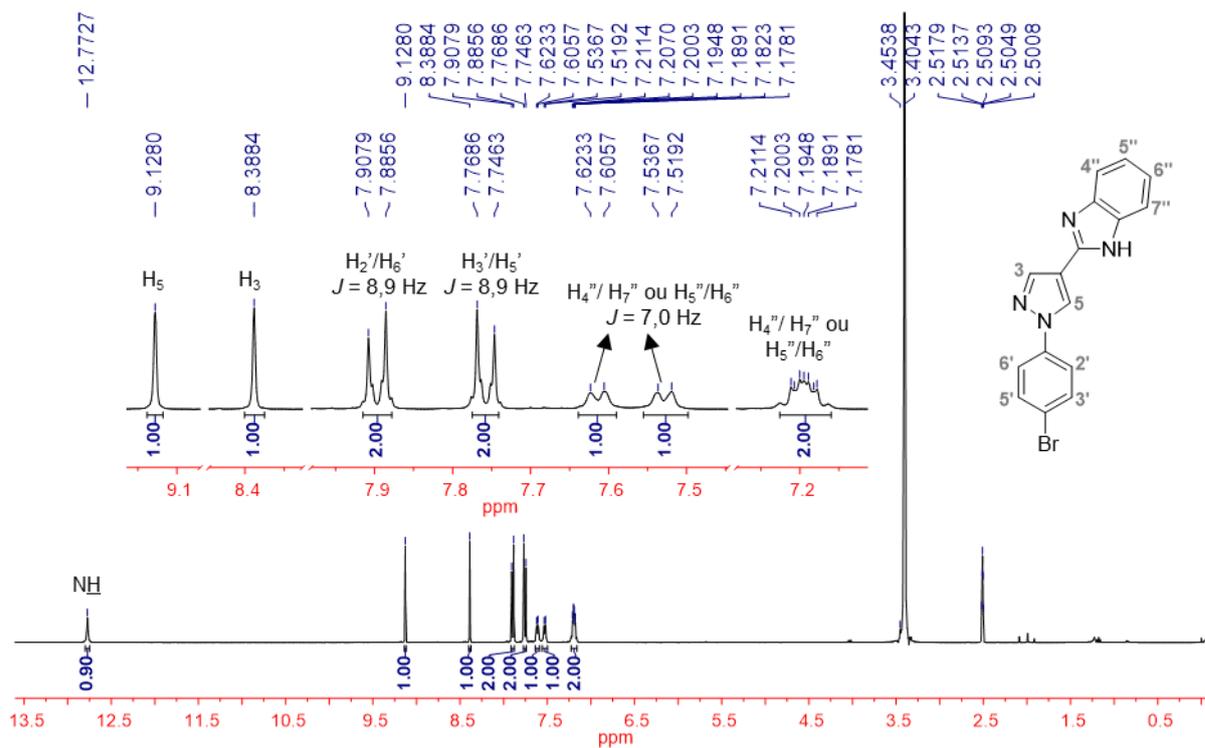
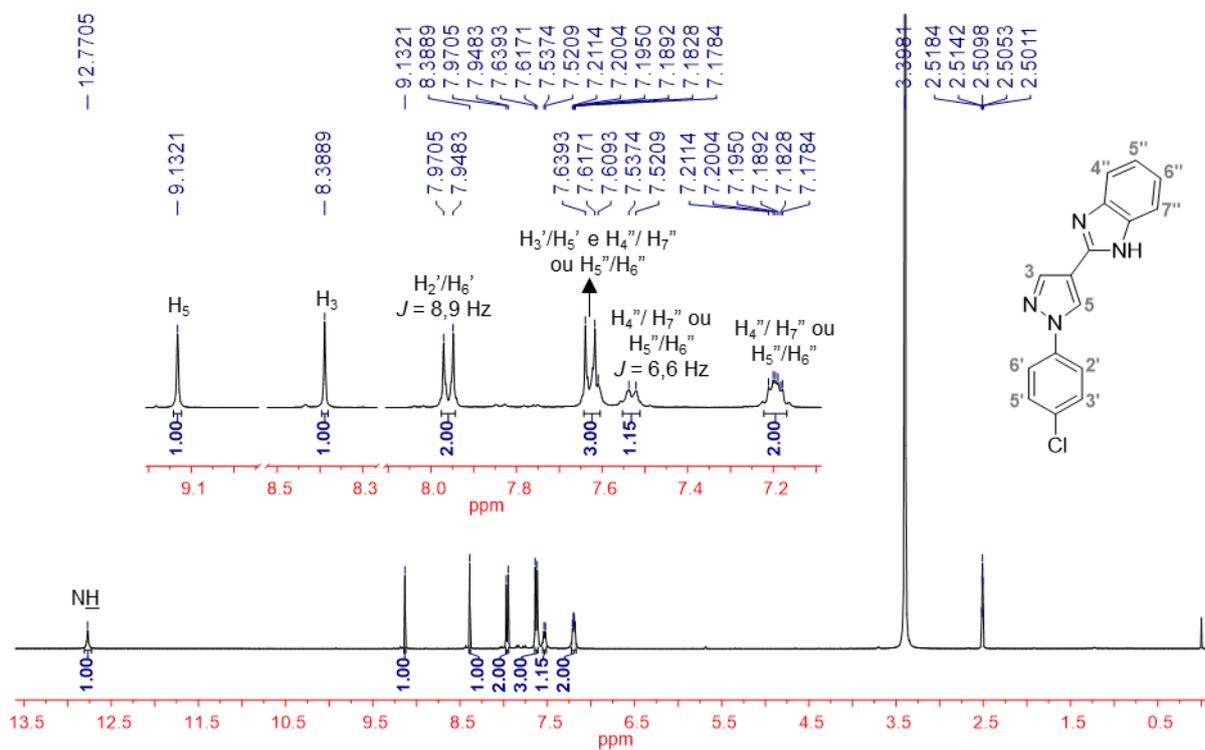
Espectro 87. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1c**.

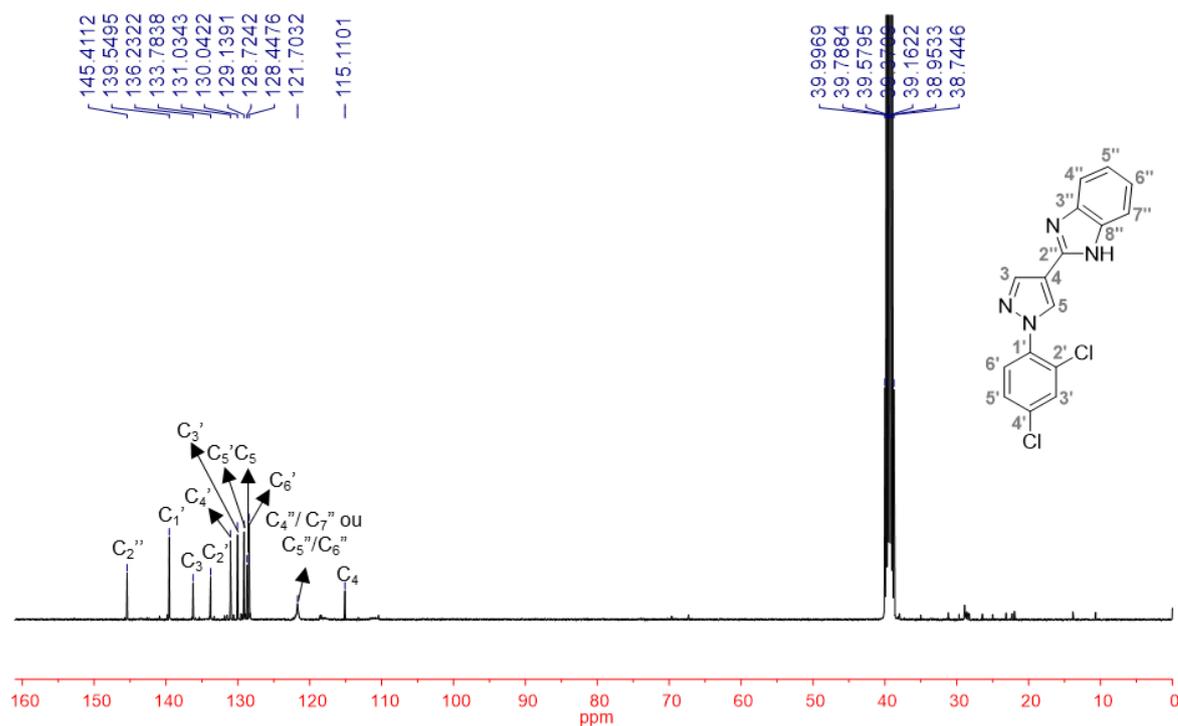
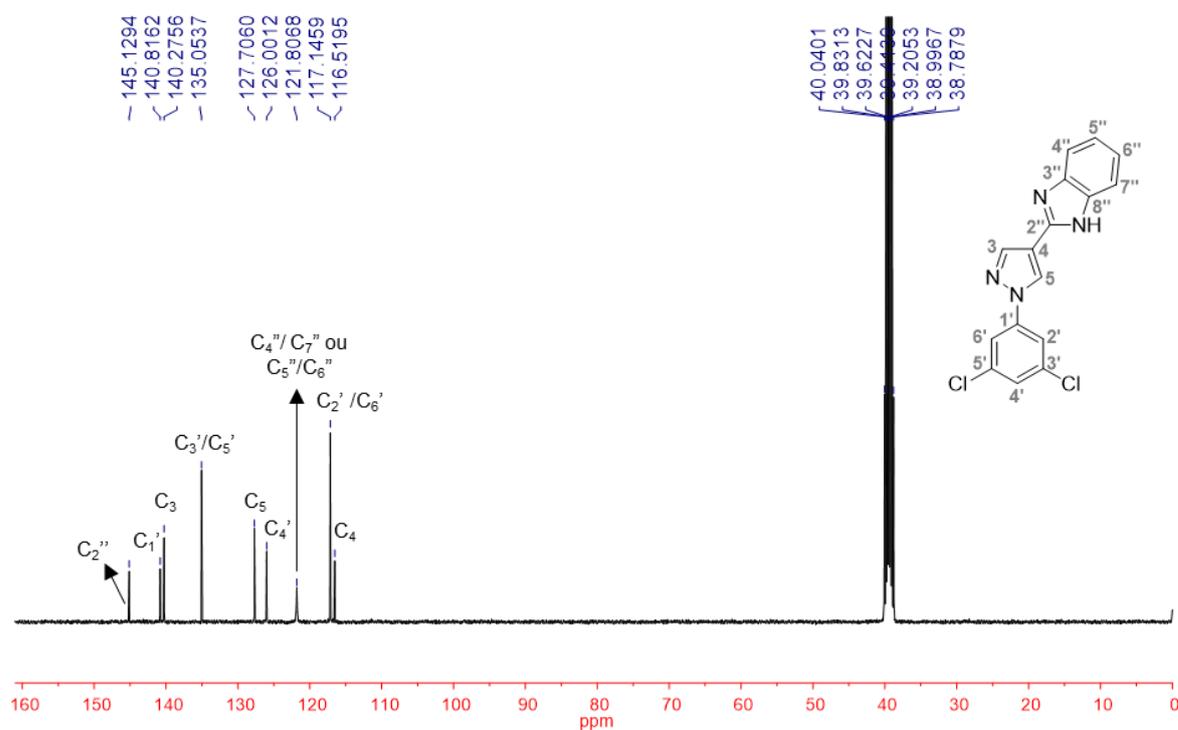


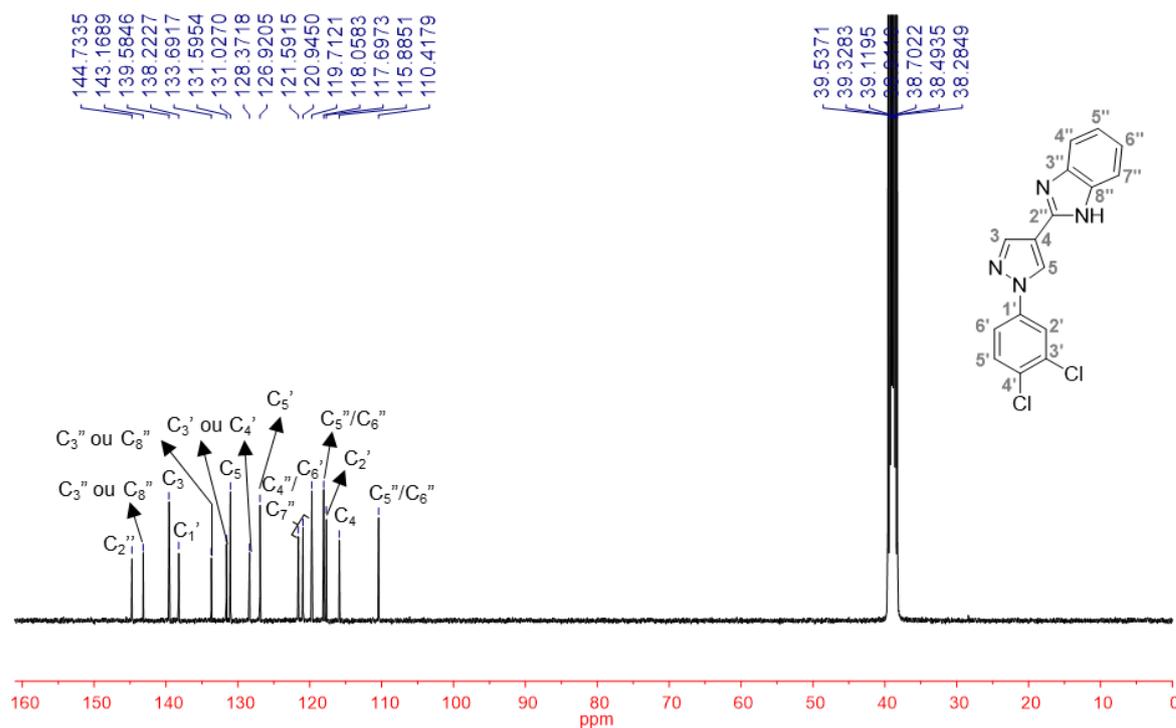
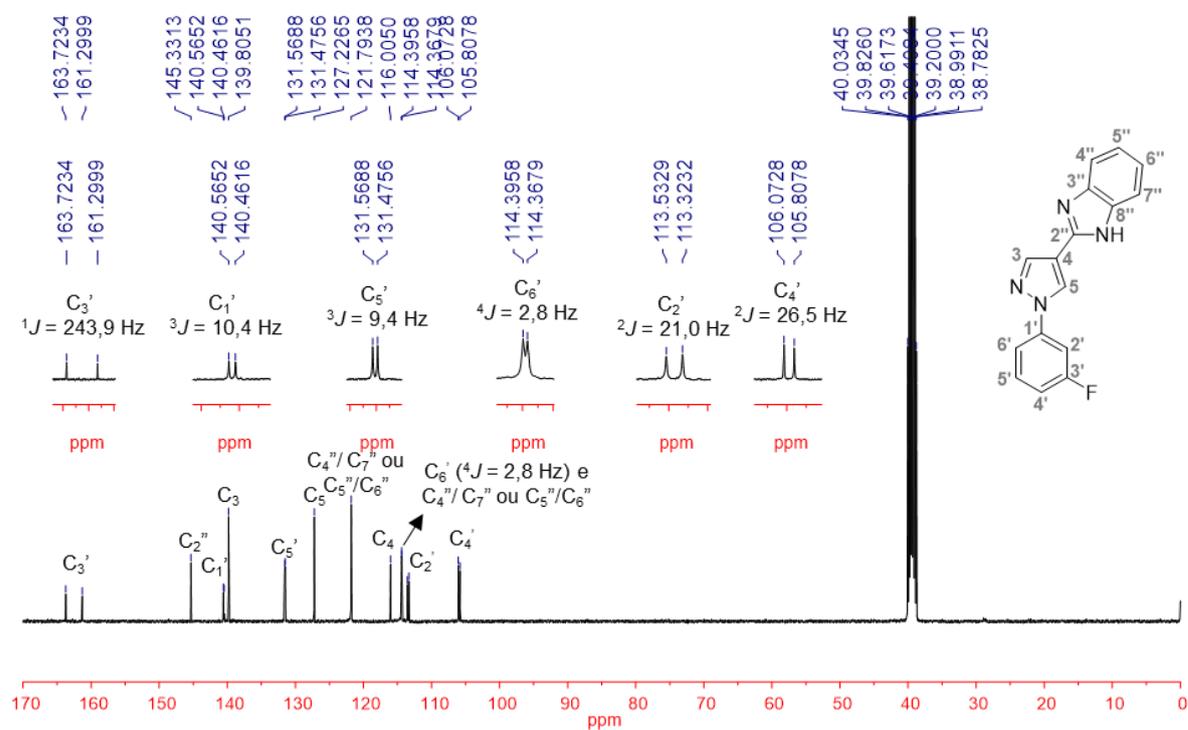
Espectro 88. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1d**.**Espectro 89.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1e**.

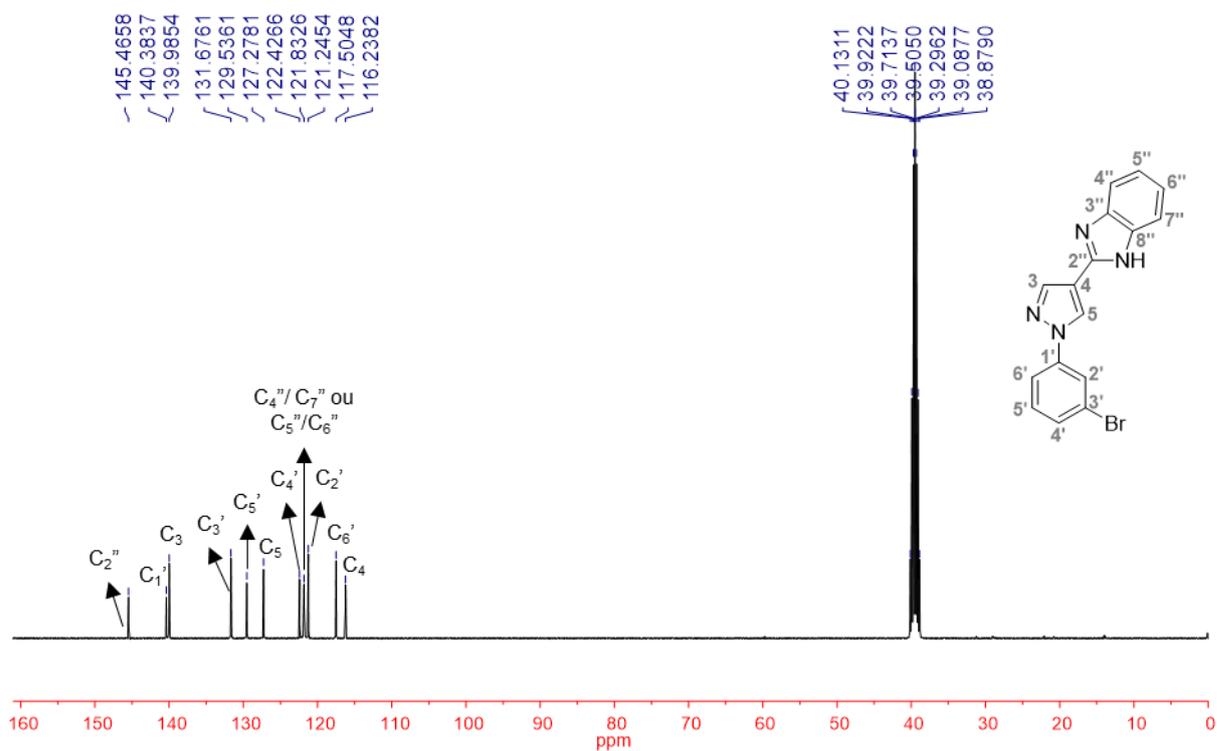
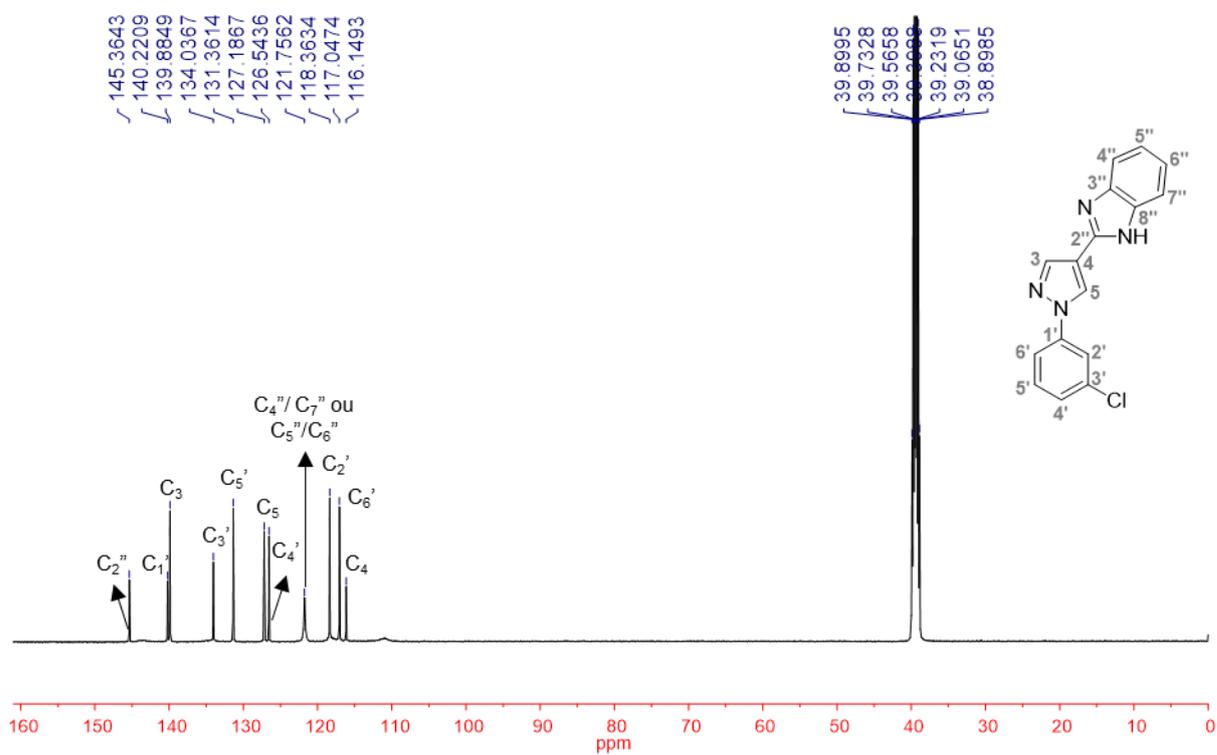
Espectro 90. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1f**.**Espectro 91.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1g**.

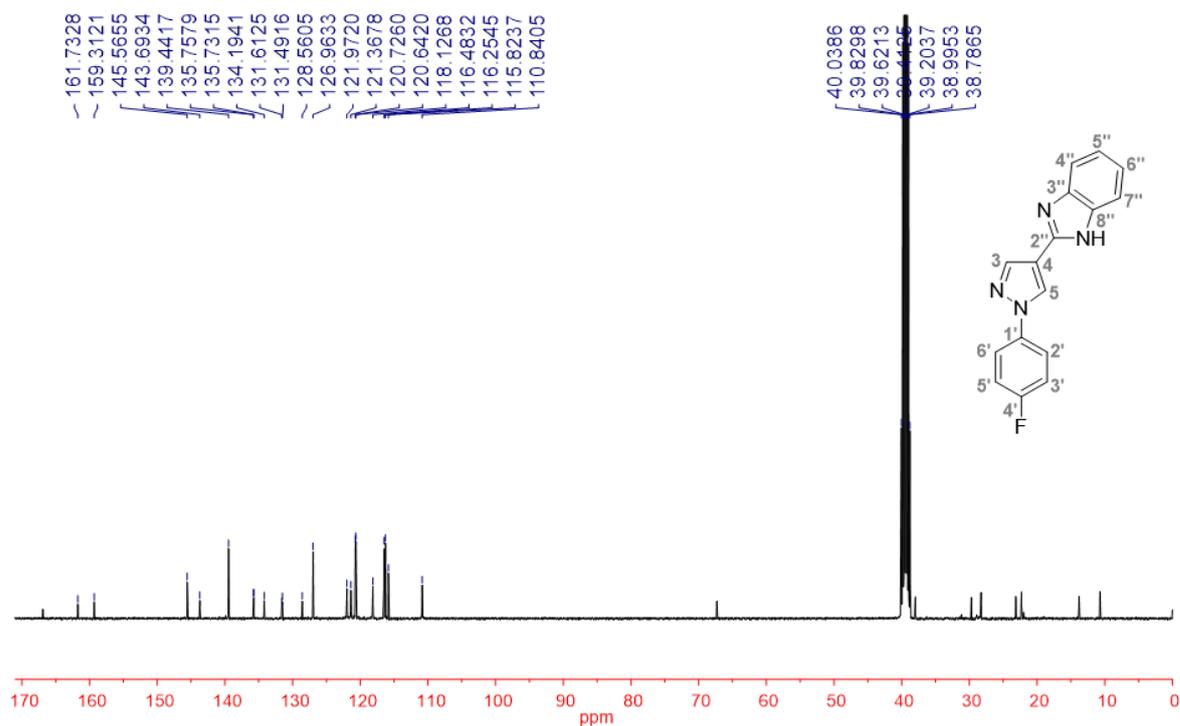
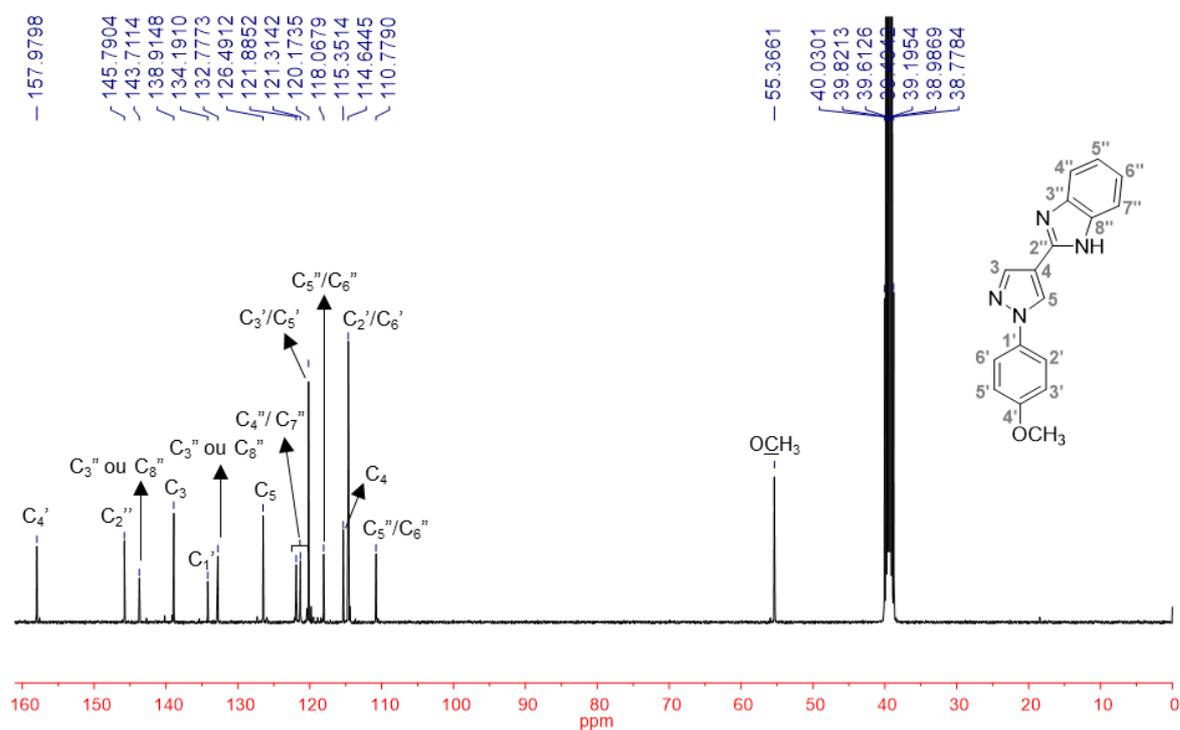
Espectro 92. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1h**.**Espectro 93.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1i**.

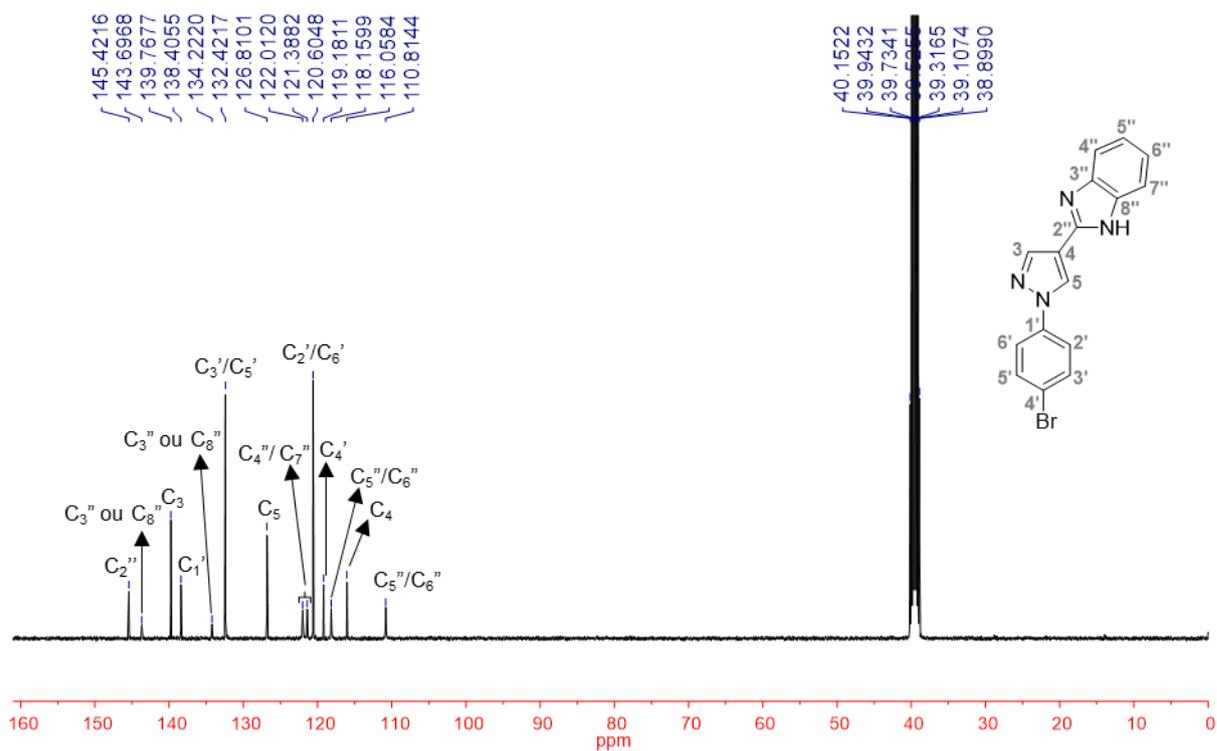
Espectro 94. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1j**.**Espectro 95.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1k**.

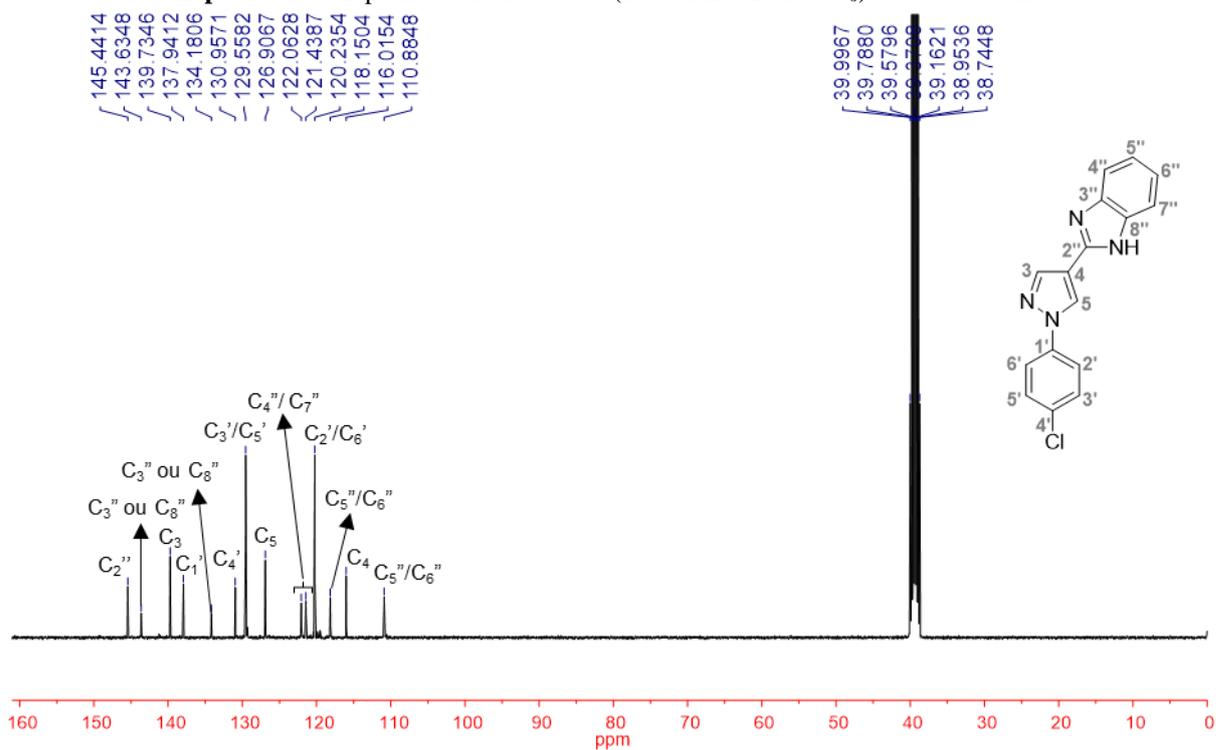
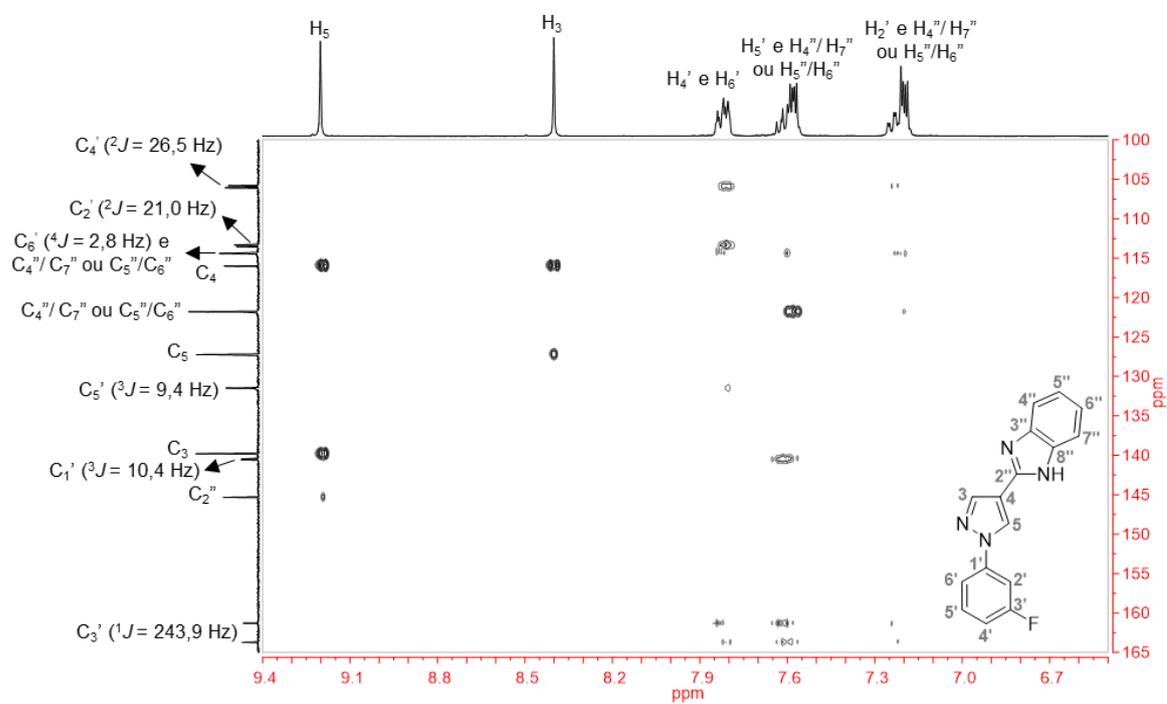
Espectro 96. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1b**.**Espectro 97.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1c**.

Espectro 98. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1d**.**Espectro 99.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1e**.

Espectro 100. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1f**.**Espectro 101.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1g**.

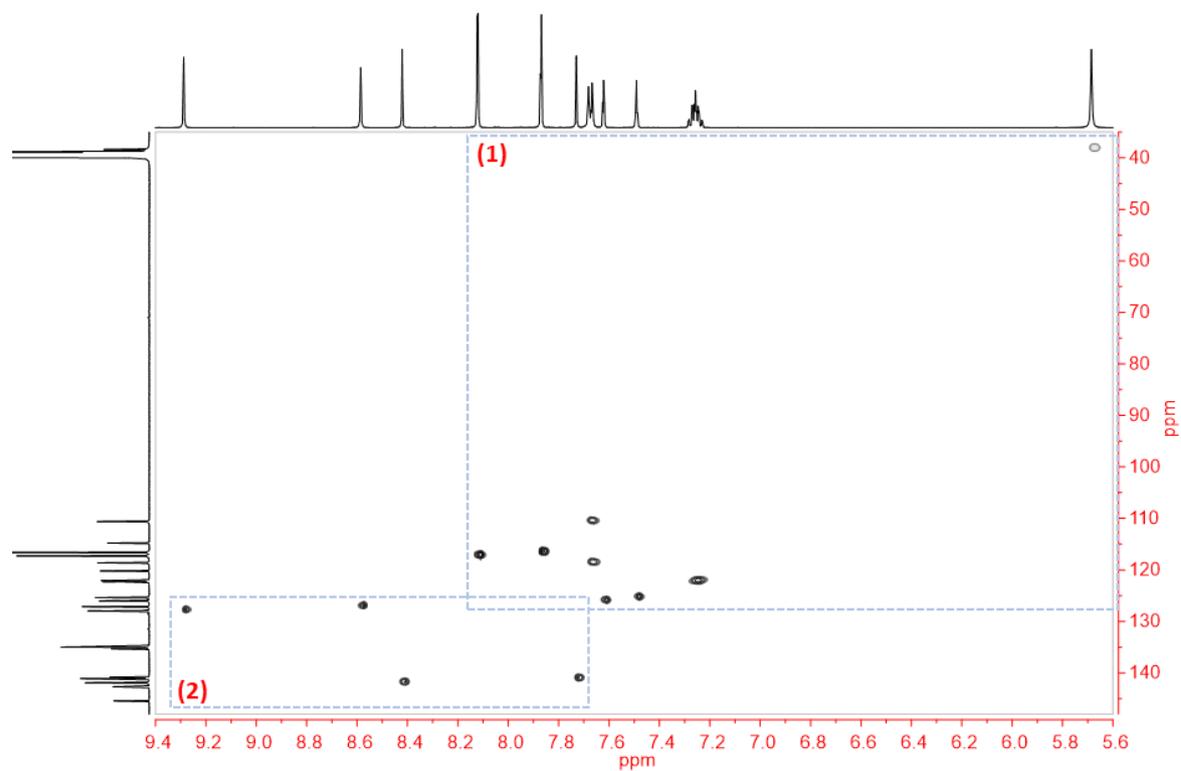
Espectro 102. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1h**.**Espectro 103.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1i**.

Espectro 104. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) do derivado **1j**.

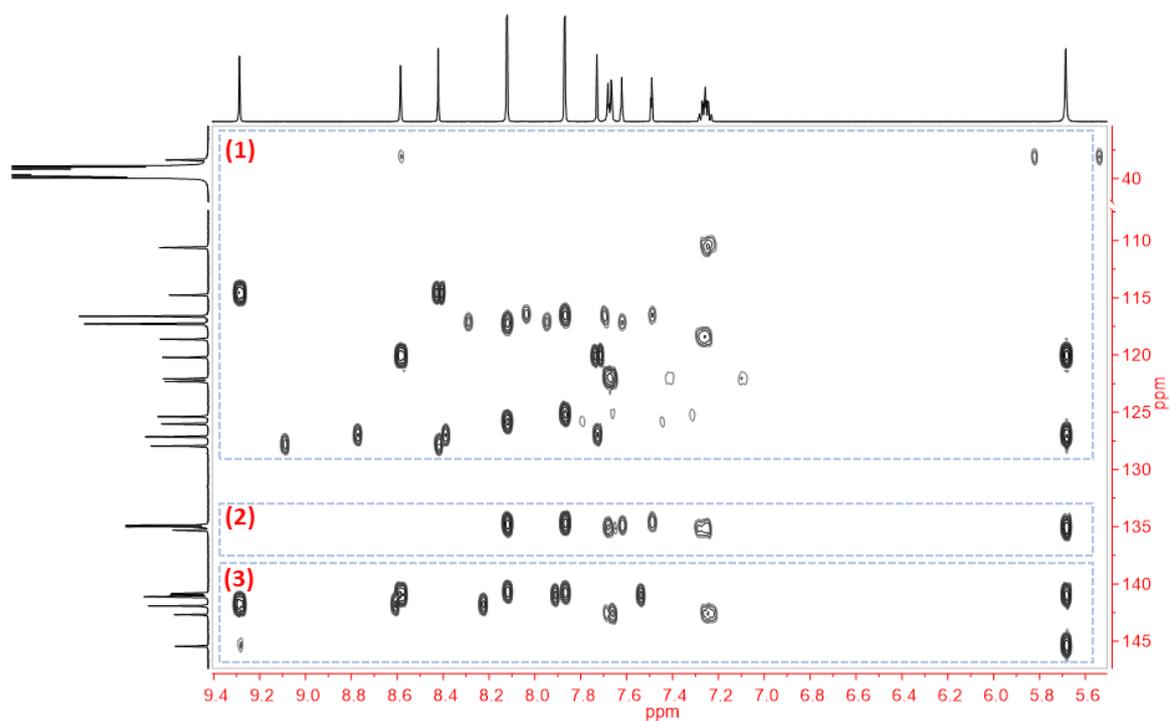
Espectro 105. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) do derivado **1k**.**Espectro 106.** Mapa de correlação HMBC do derivado **1e**.

APÊNDICE I - Espectros de correlação bidimensionais do subproduto 7c

Espectro 107. Mapa de correlação HSQC de 7c.

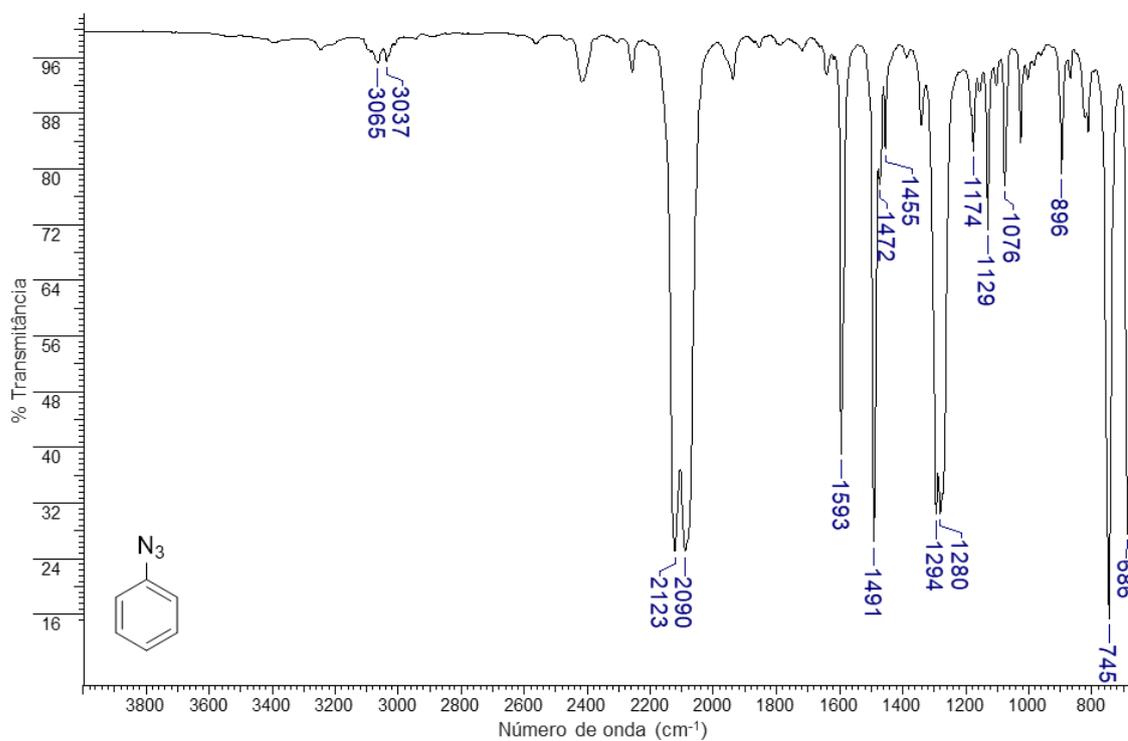


Espectro 108. Mapa de correlação HMBC de 7c.

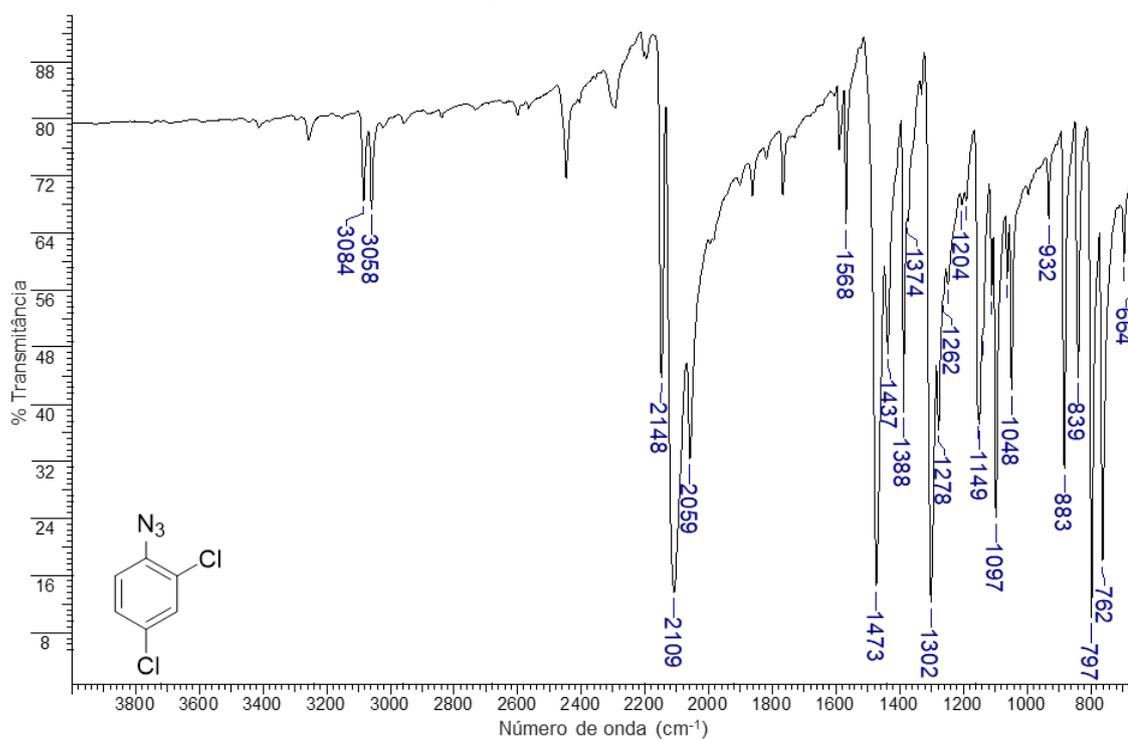


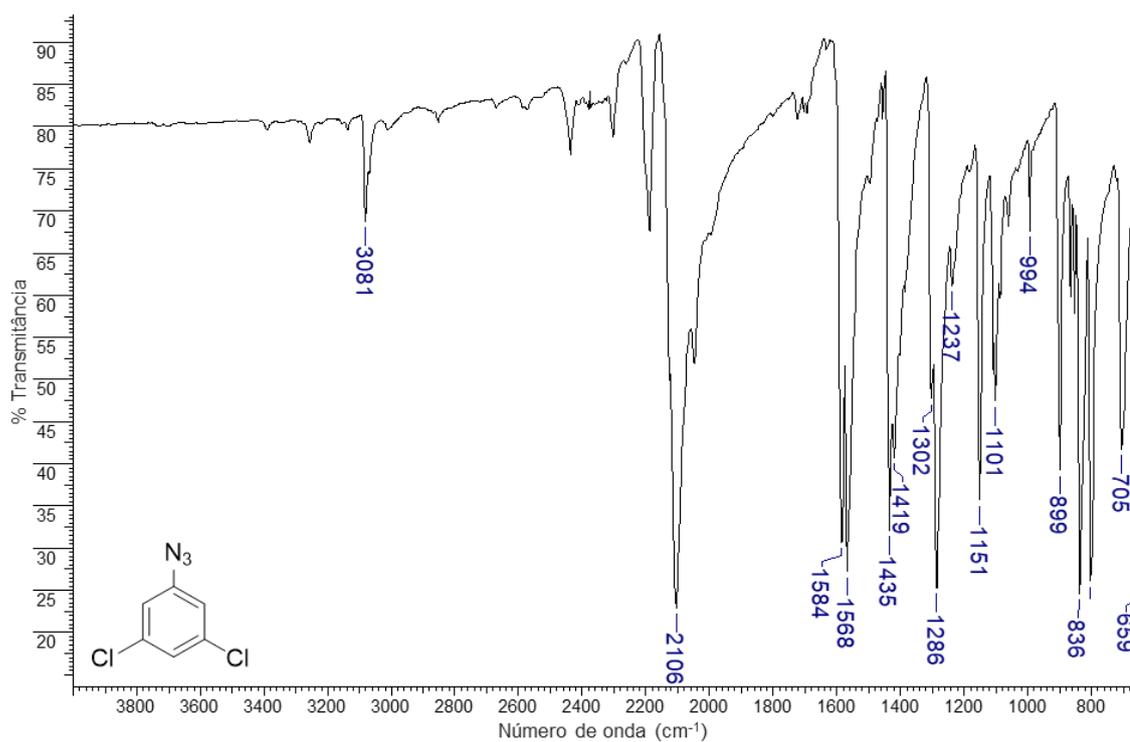
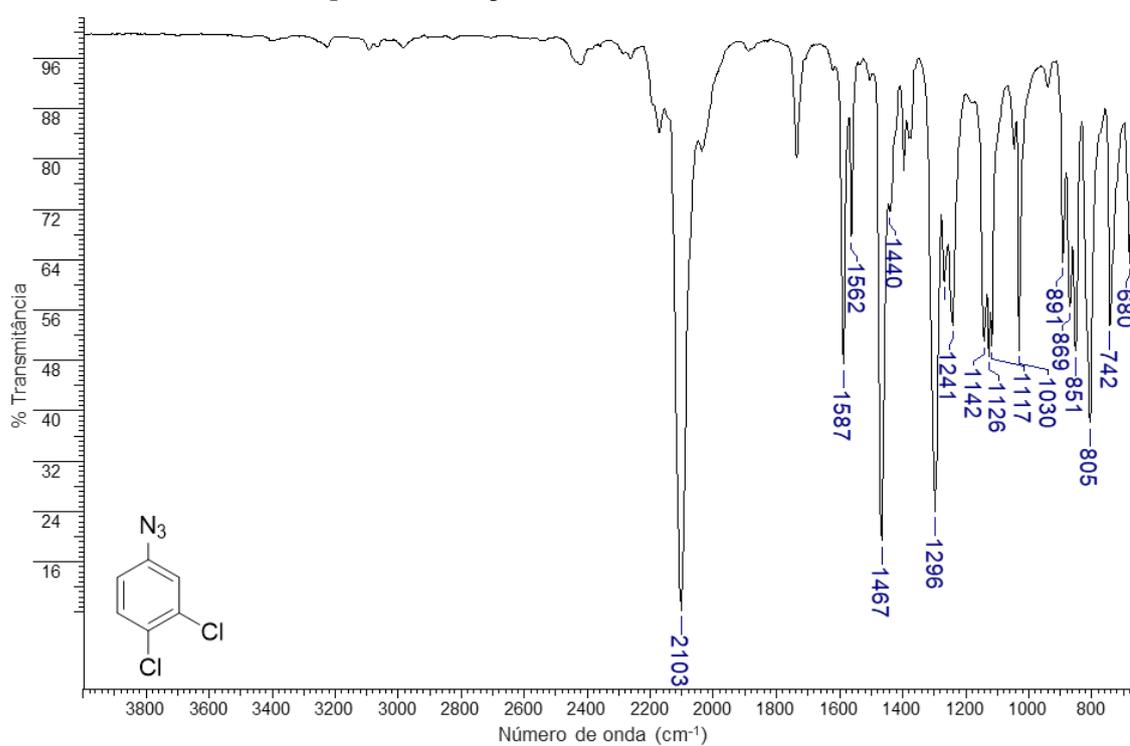
APÊNDICE J - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 8(a-k)

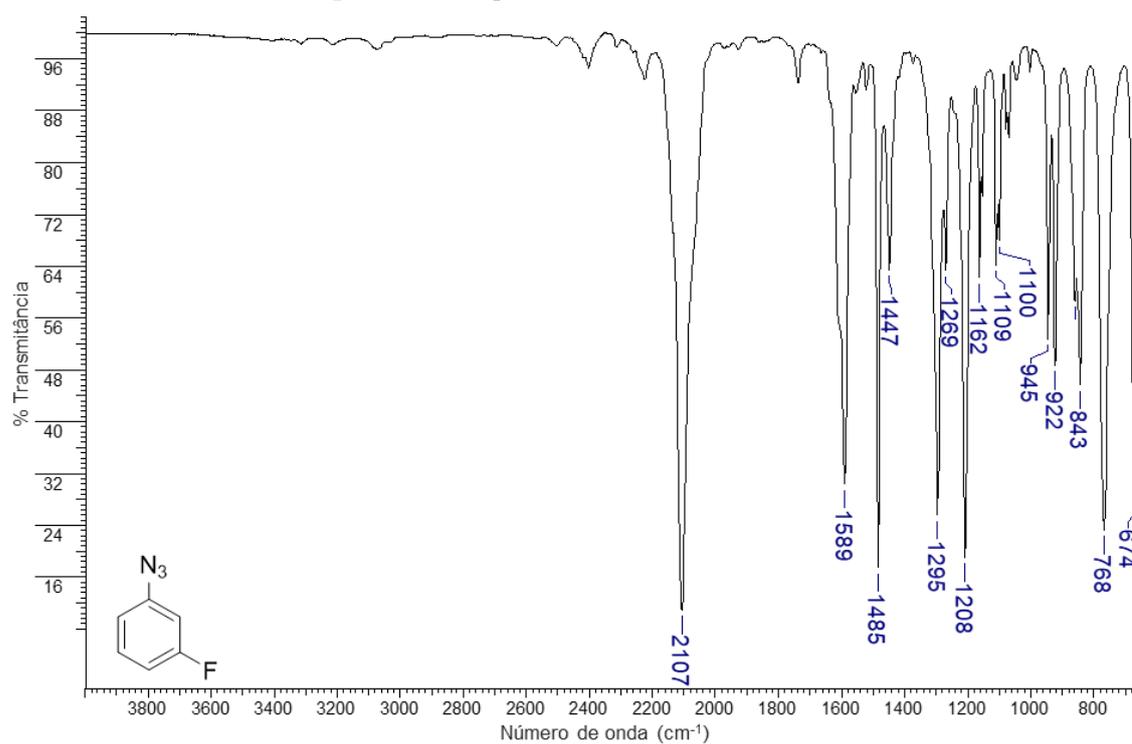
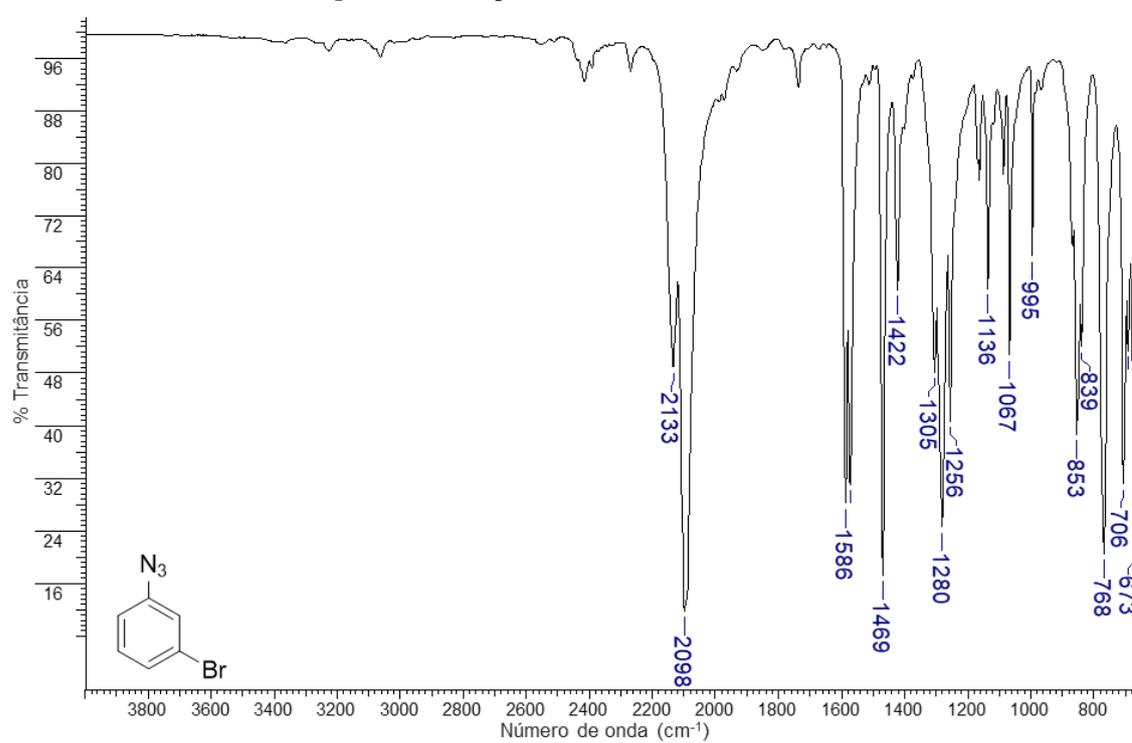
Espectro 109. Espectro de FT-IR do derivado 8a.

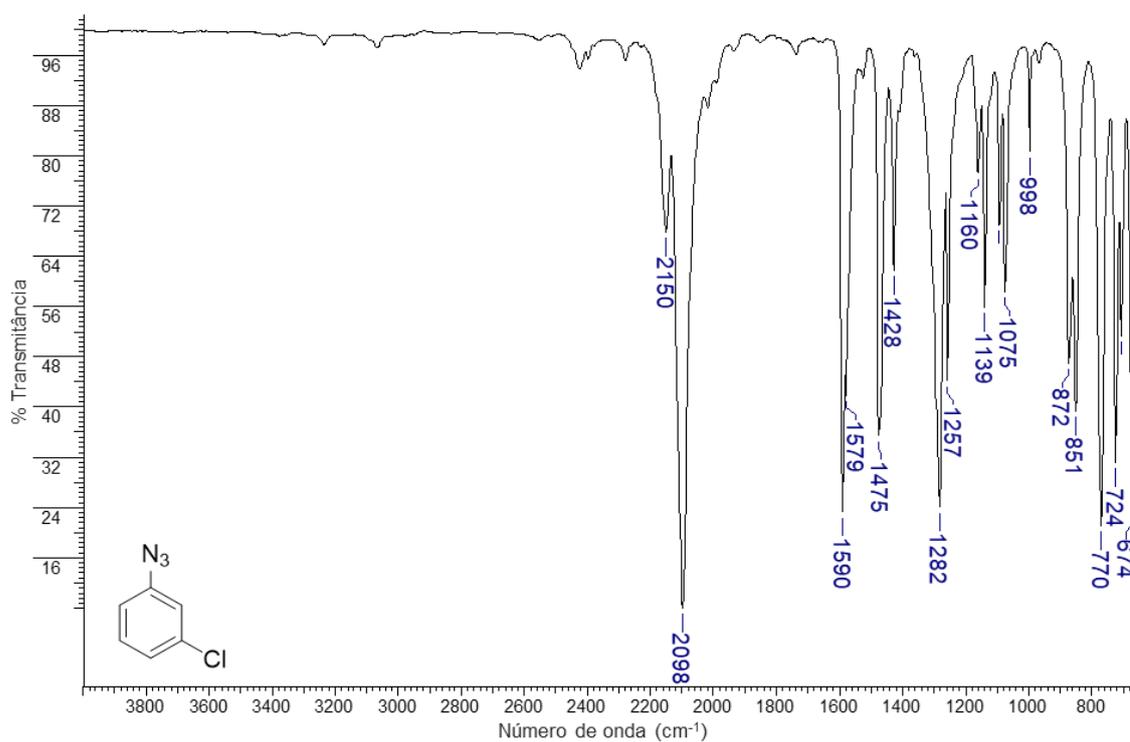
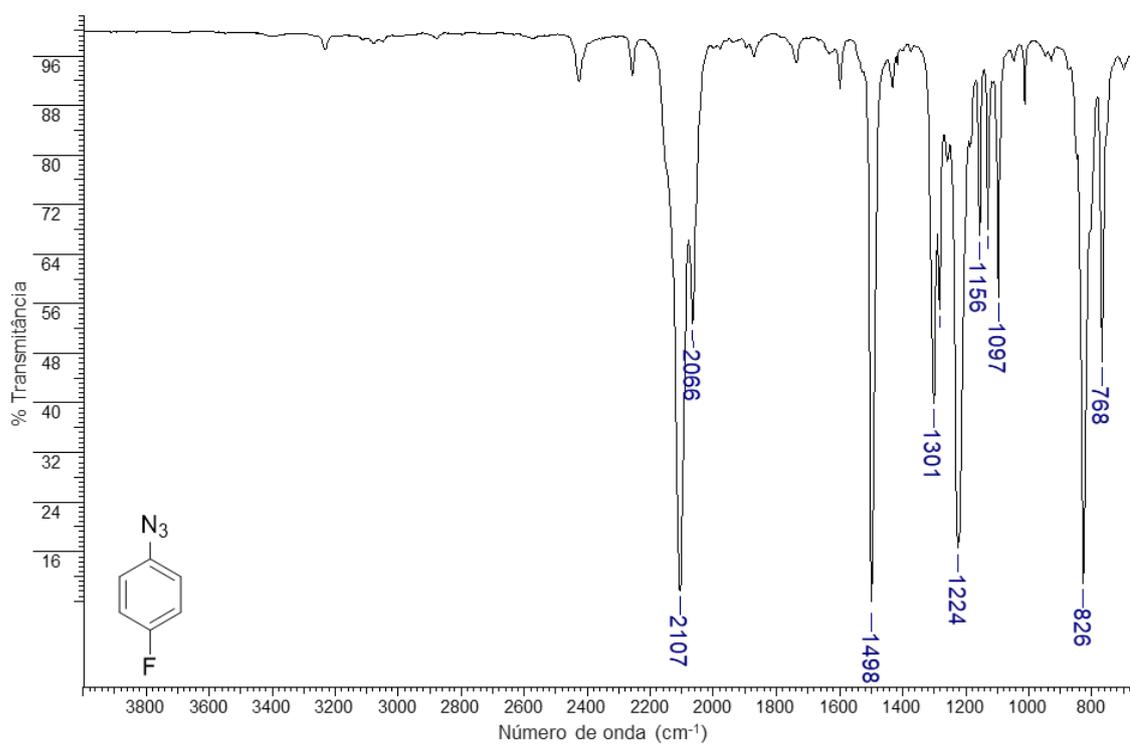


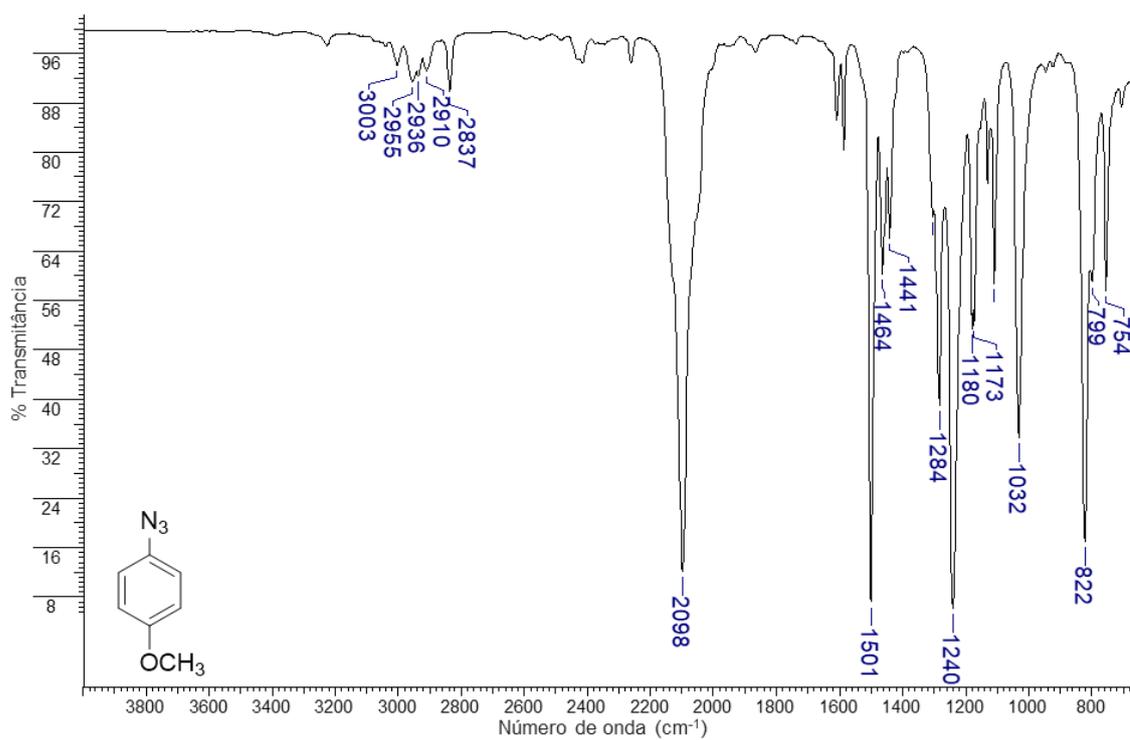
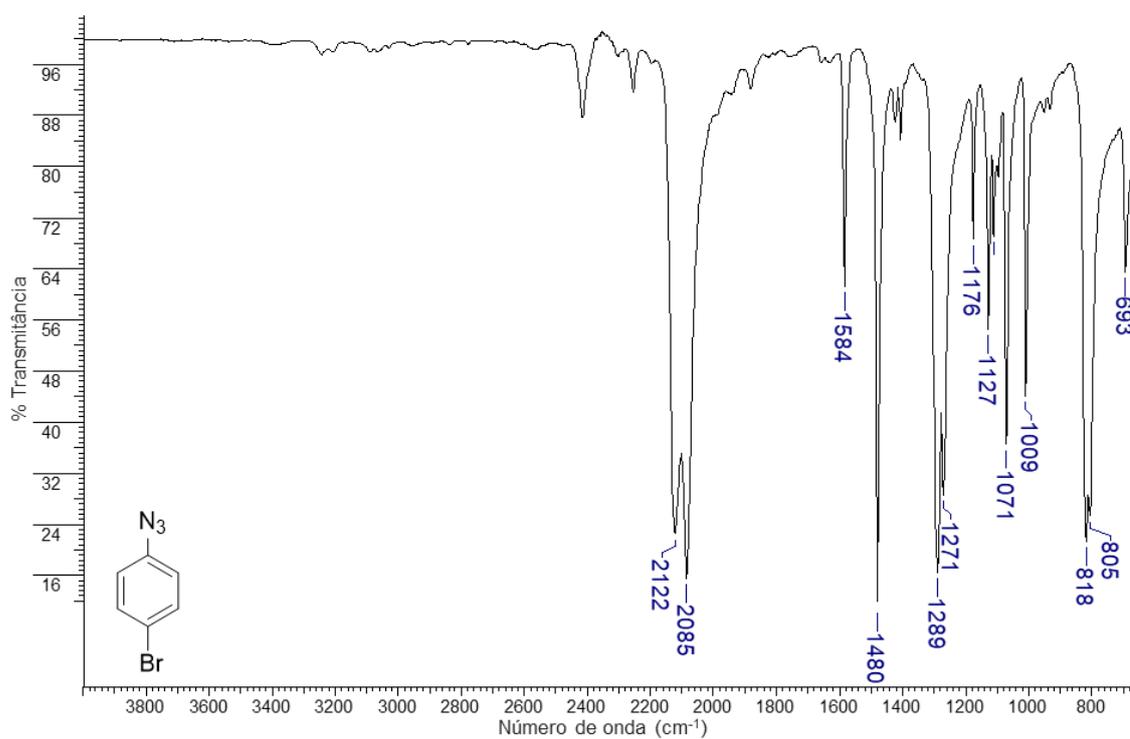
Espectro 110. Espectro de FT-IR do derivado 8b.

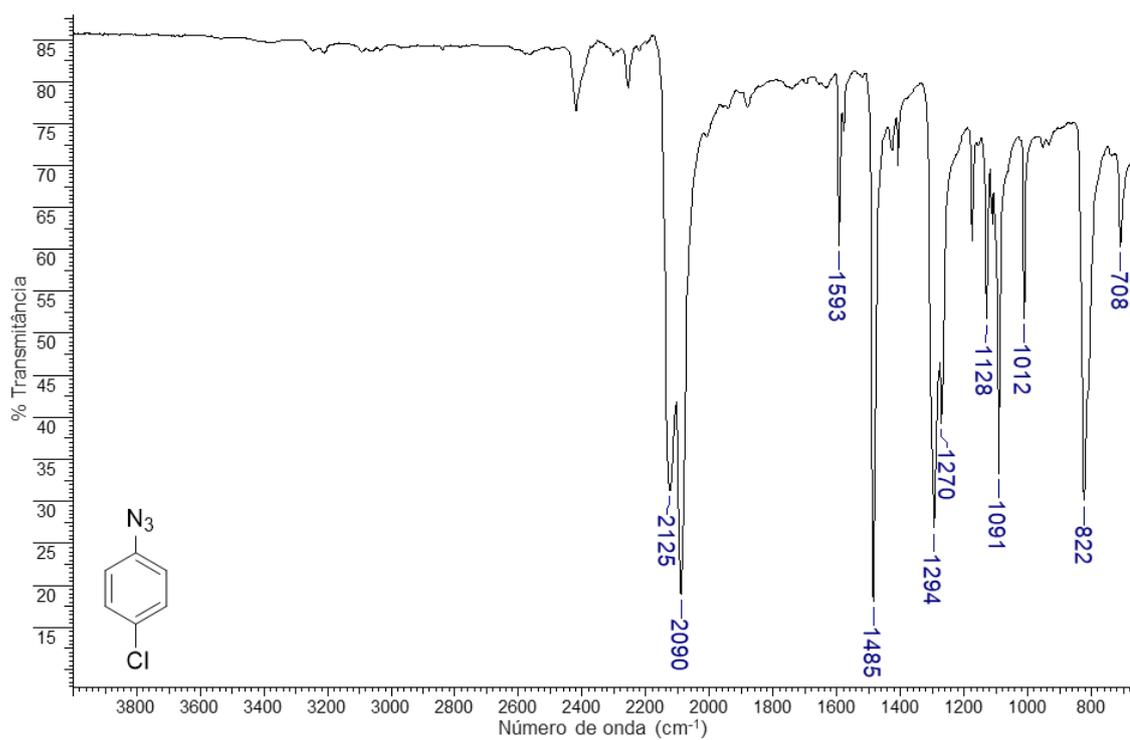
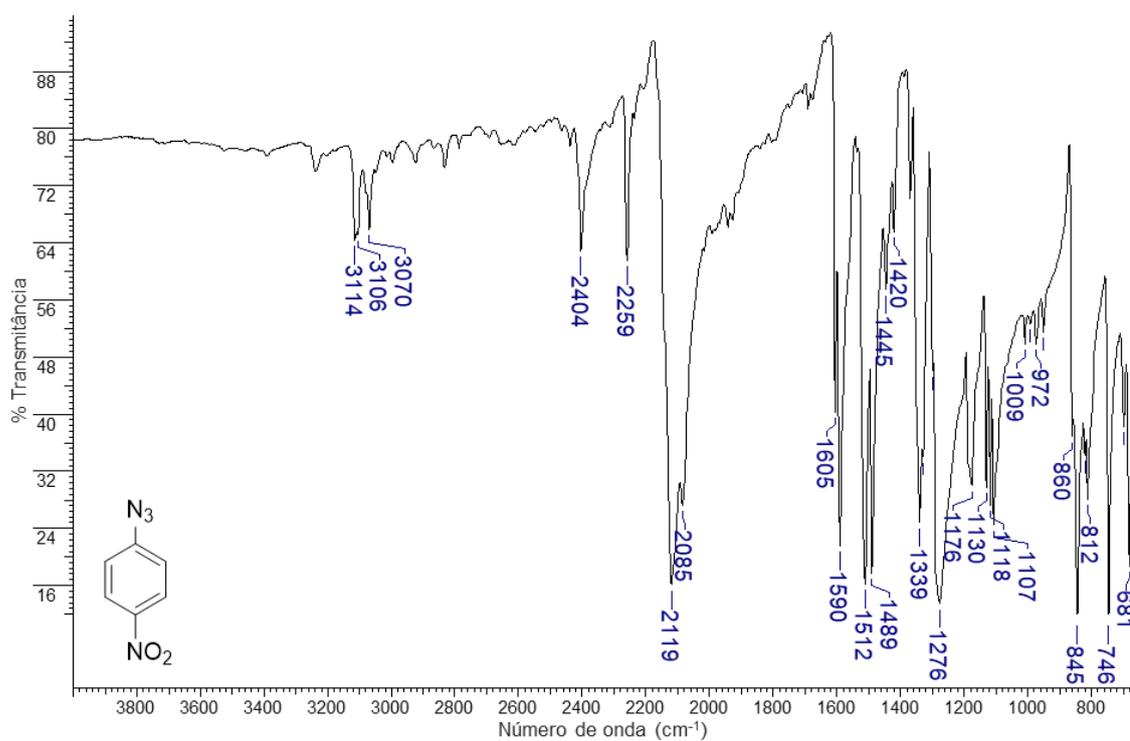


Espectro 111. Espectro de FT-IR do derivado **8c**.**Espectro 112.** Espectro de FT-IR do derivado **8d**.

Espectro 113. Espectro de FT-IR do derivado **8e**.**Espectro 114.** Espectro de FT-IR do derivado **8f**.

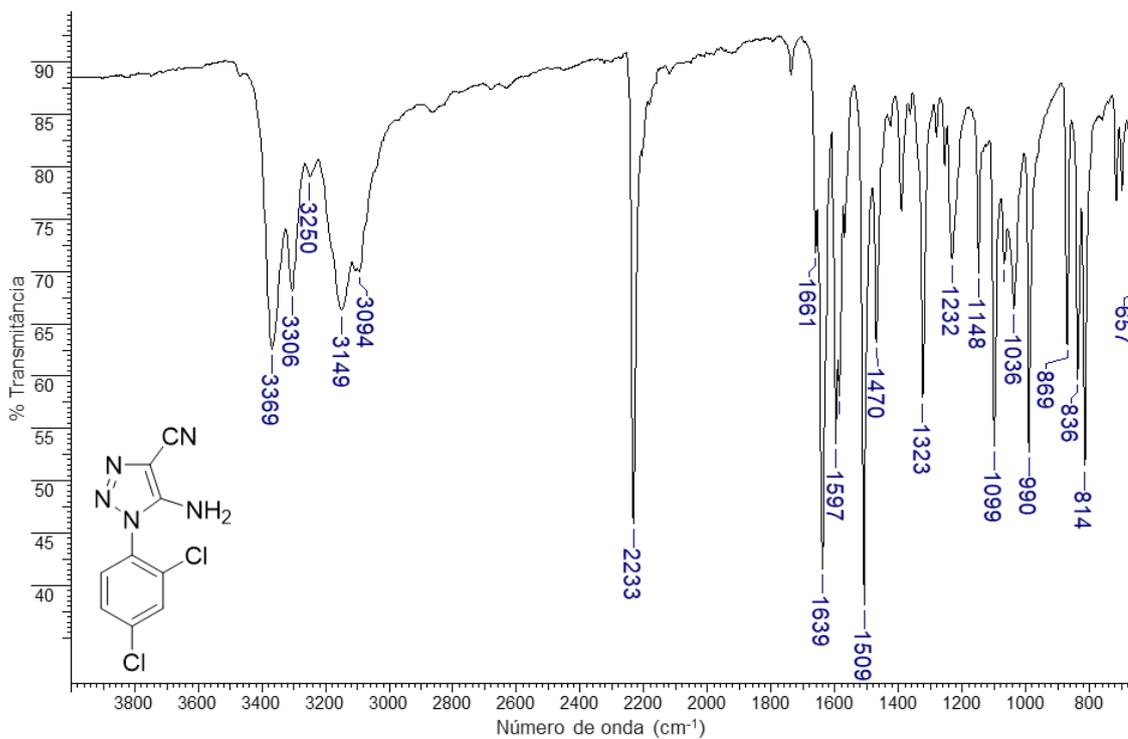
Espectro 115. Espectro de FT-IR do derivado **8g**.**Espectro 116.** Espectro de FT-IR do derivado **8h**.

Espectro 117. Espectro de FT-IR do derivado **8i**.**Espectro 118.** Espectro de FT-IR do derivado **8j**.

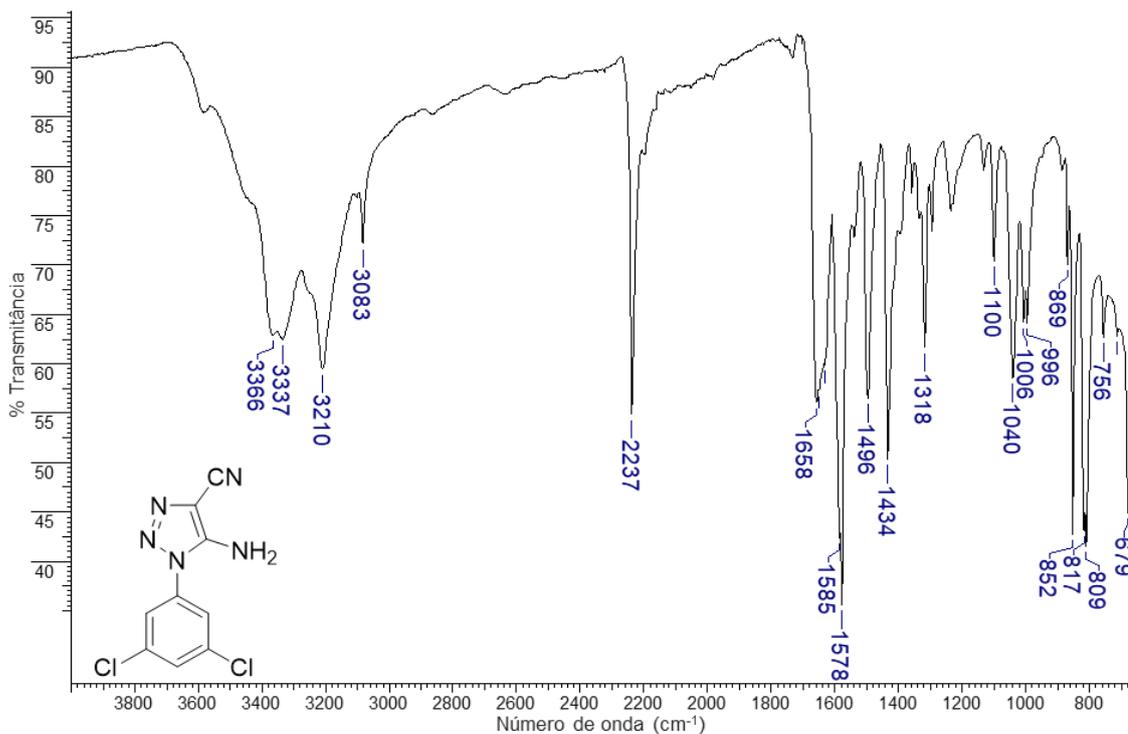
Espectro 119. Espectro de FT-IR do derivado **8k**.**Espectro 120.** Espectro de FT-IR do derivado **8l**.

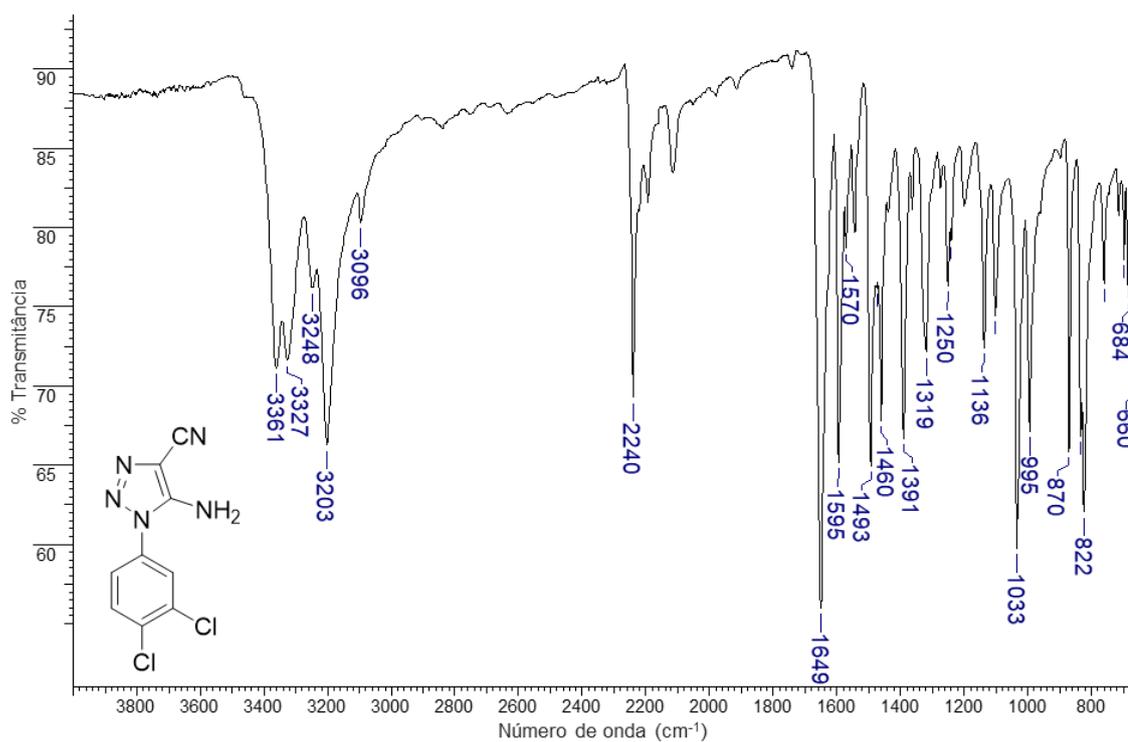
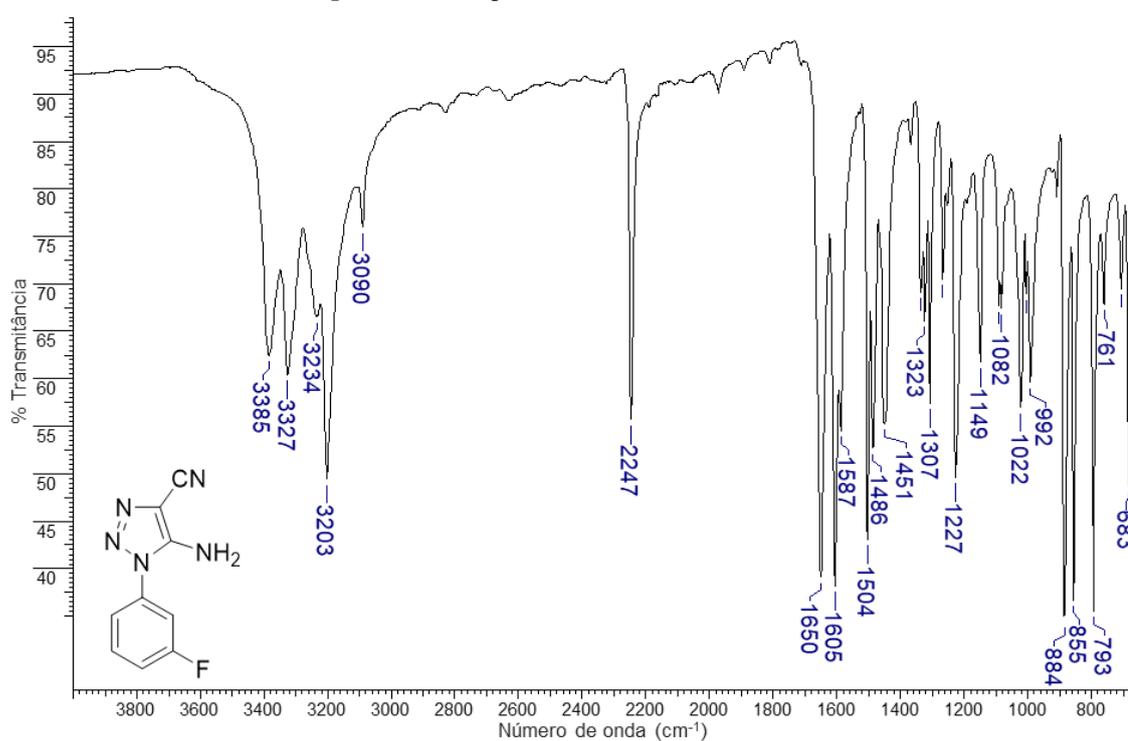
APÊNDICE K - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 9(b-h,j-l)

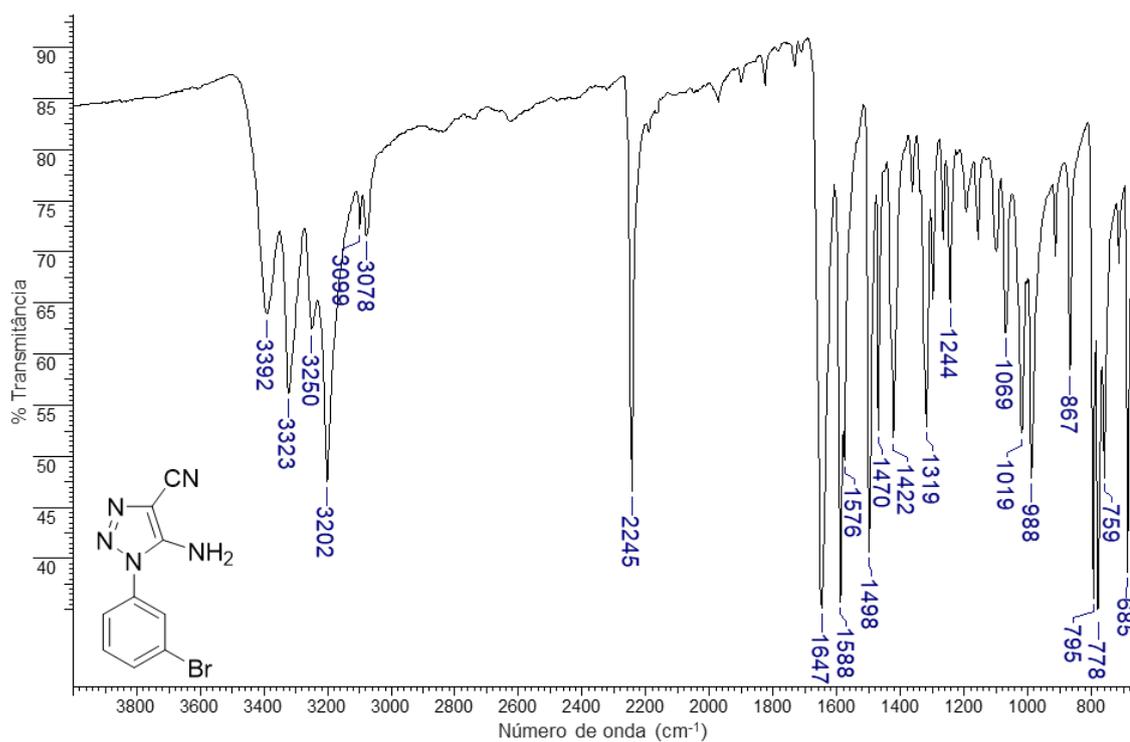
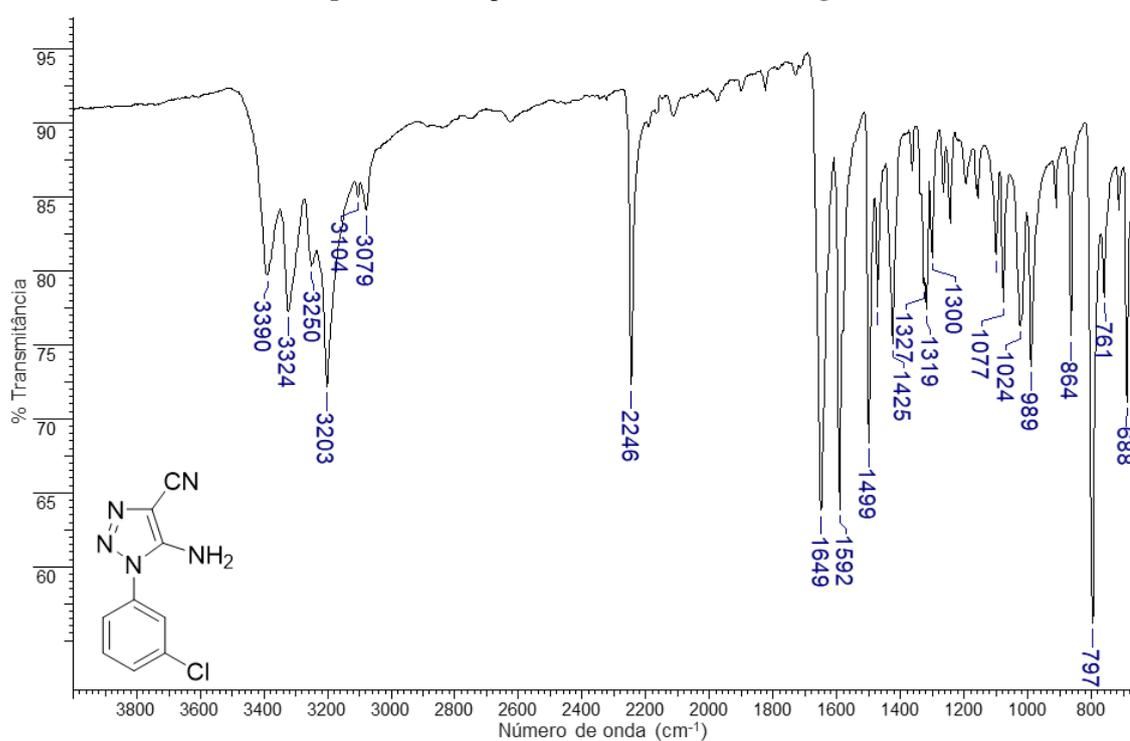
Espectro 121. Espectro de FT-IR do derivado **9b**.

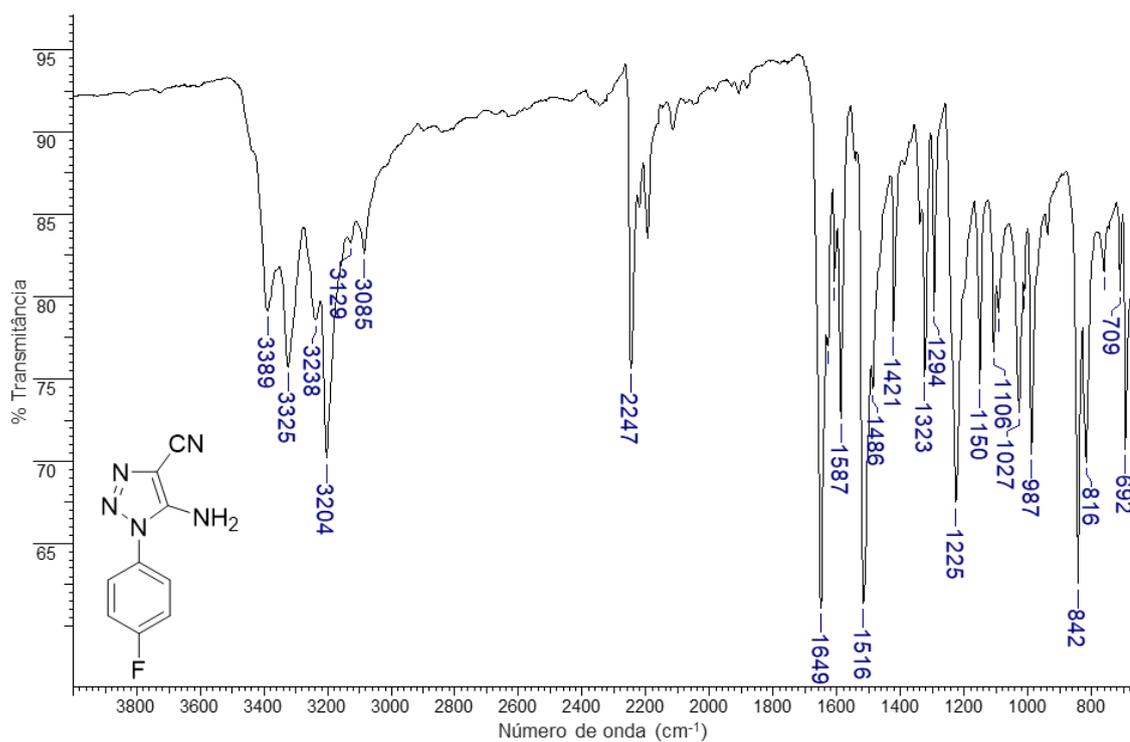
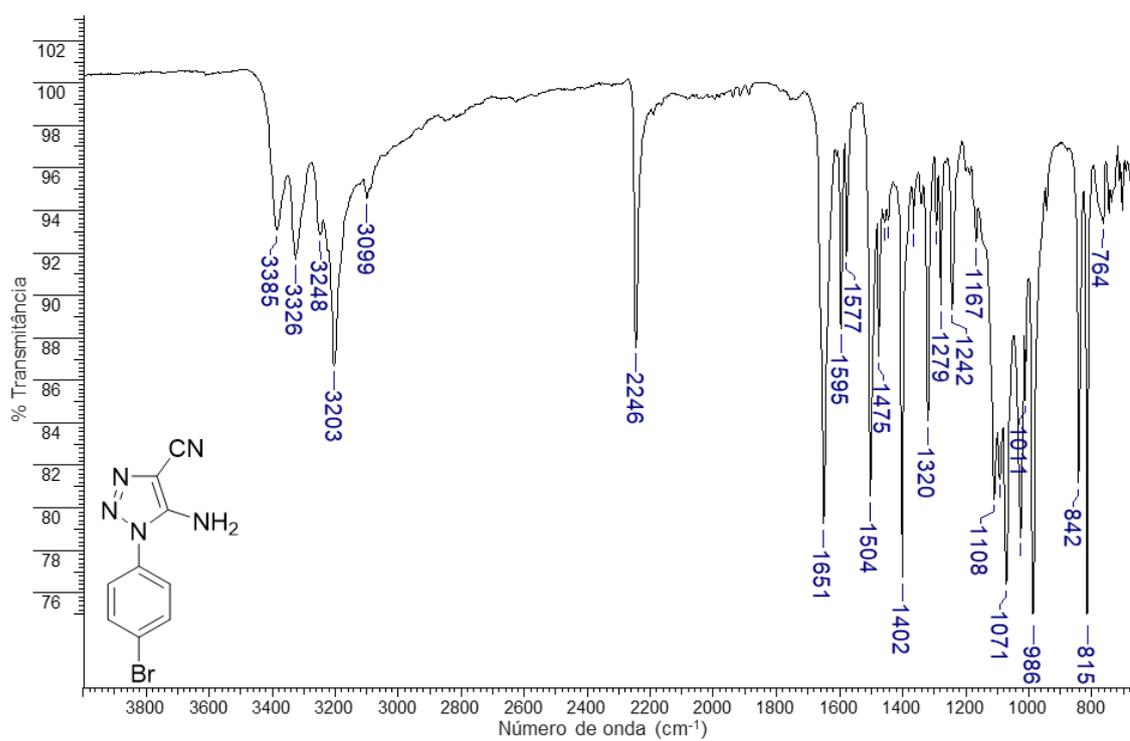


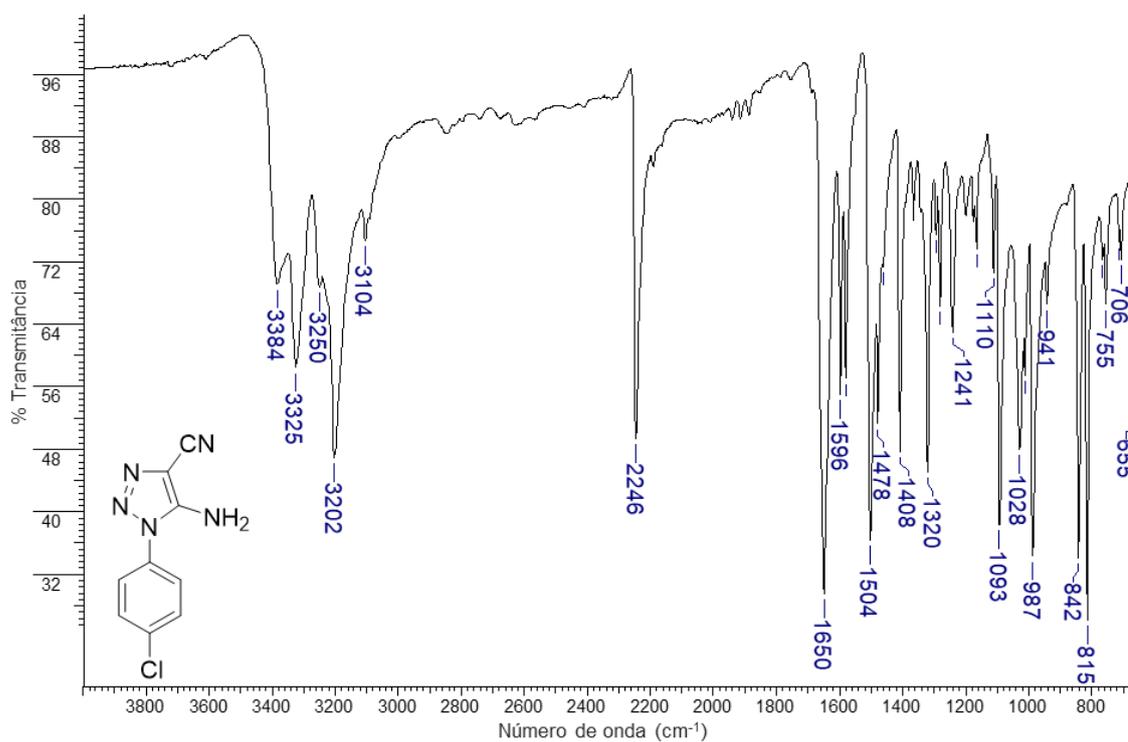
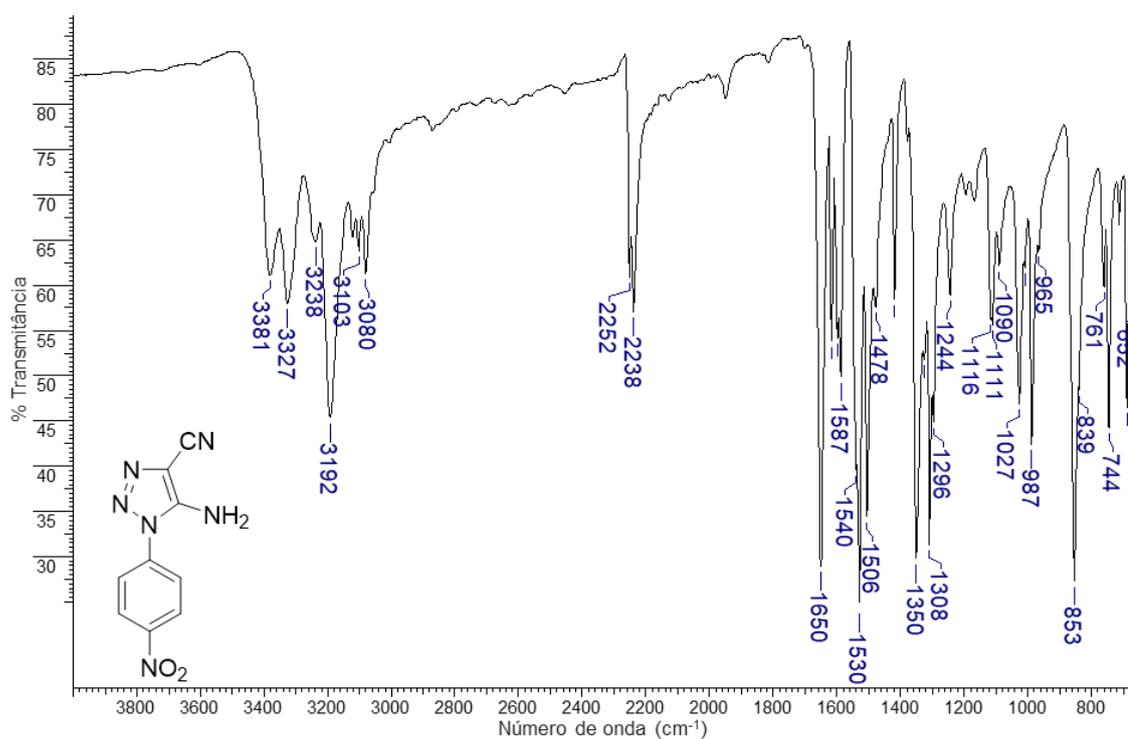
Espectro 122. Espectro de FT-IR do derivado **9c**.

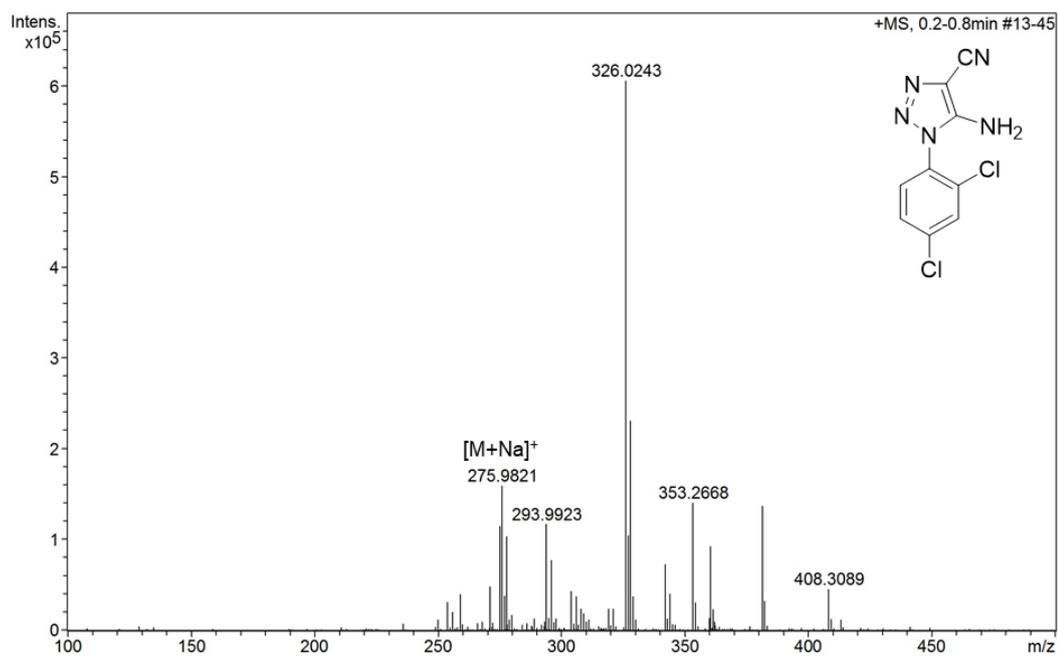
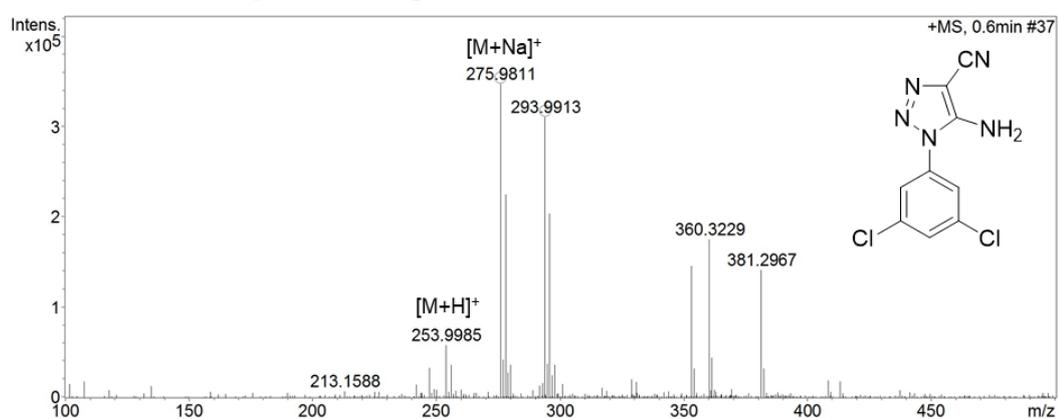


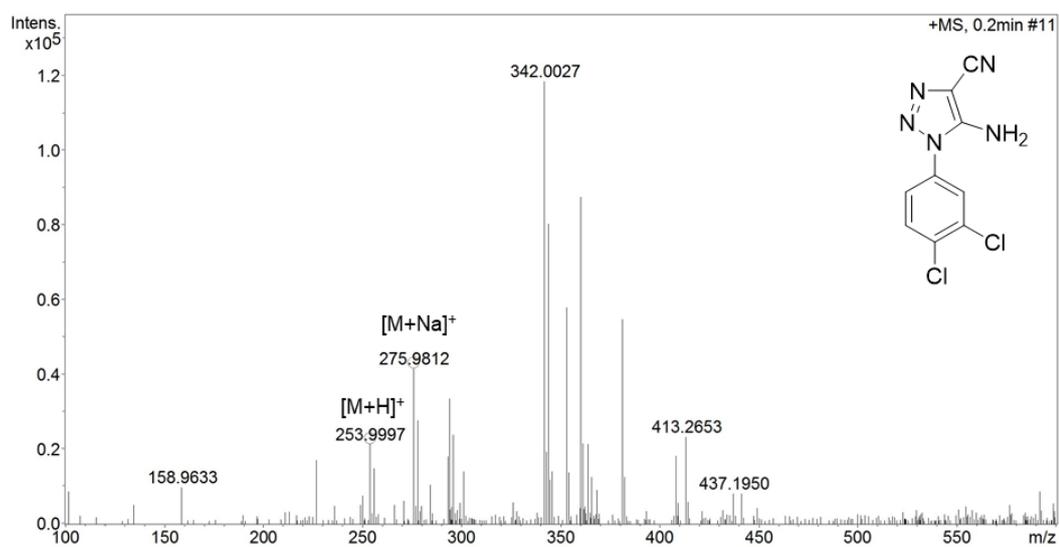
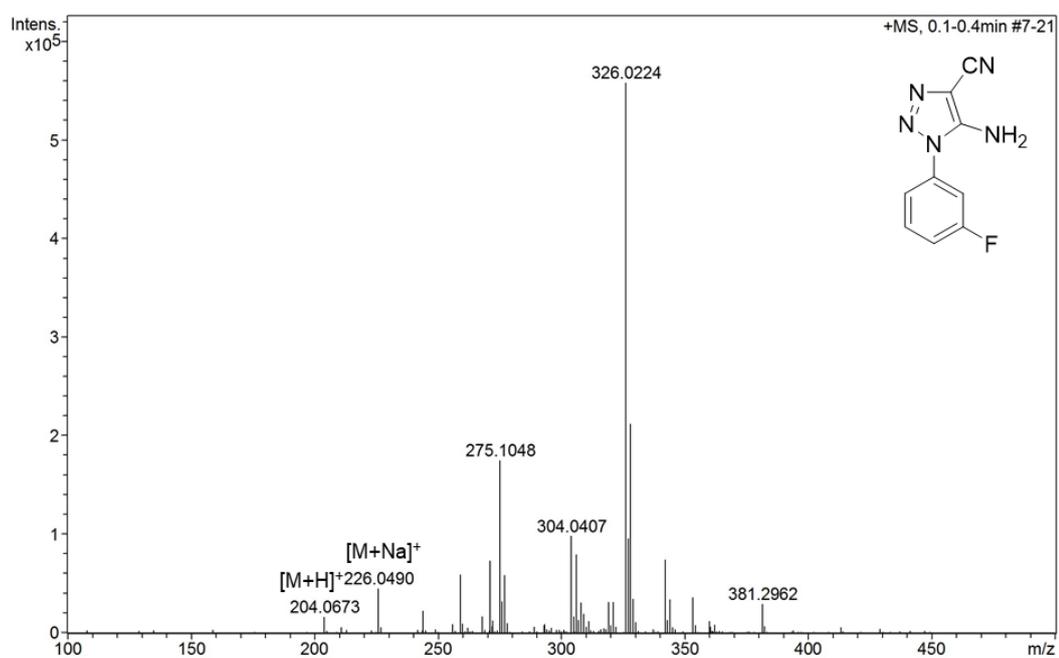
Espectro 123. Espectro de FT-IR do derivado **9d**.**Espectro 124.** Espectro de FT-IR do derivado **9e**.

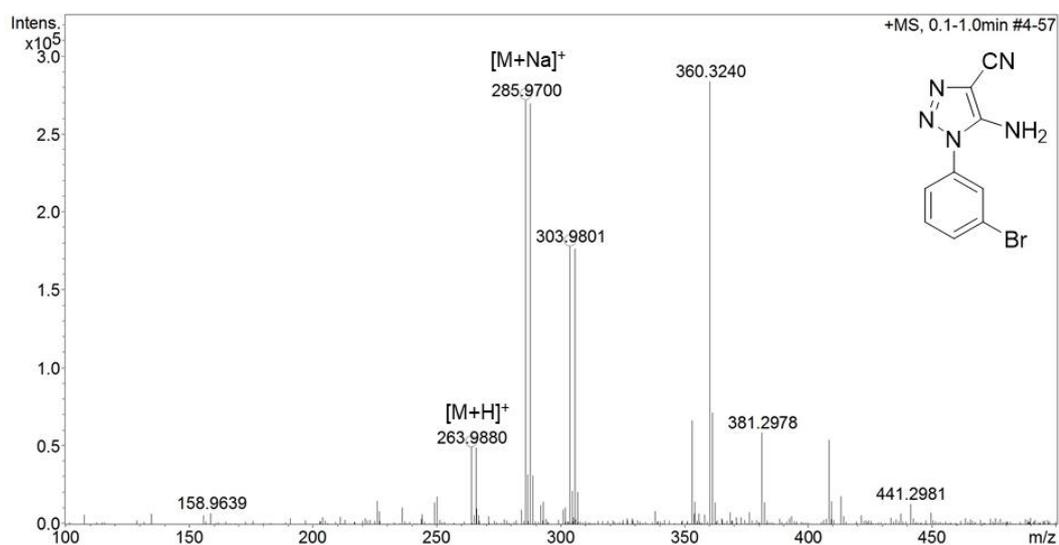
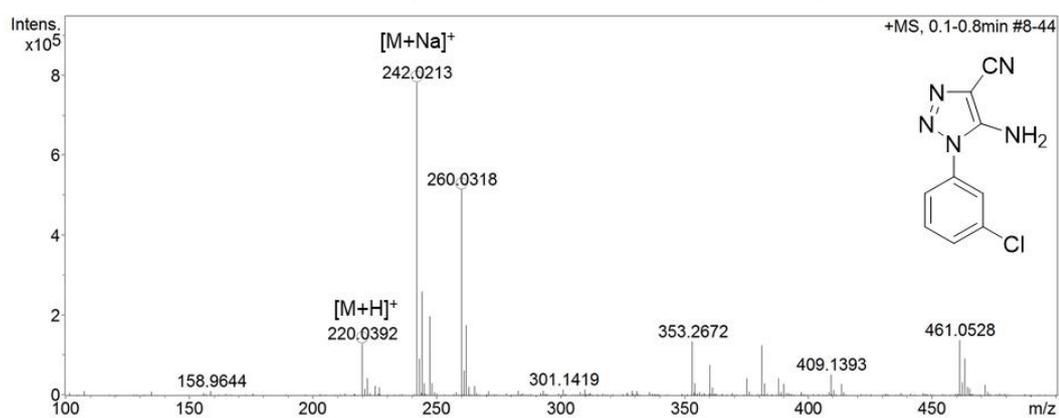
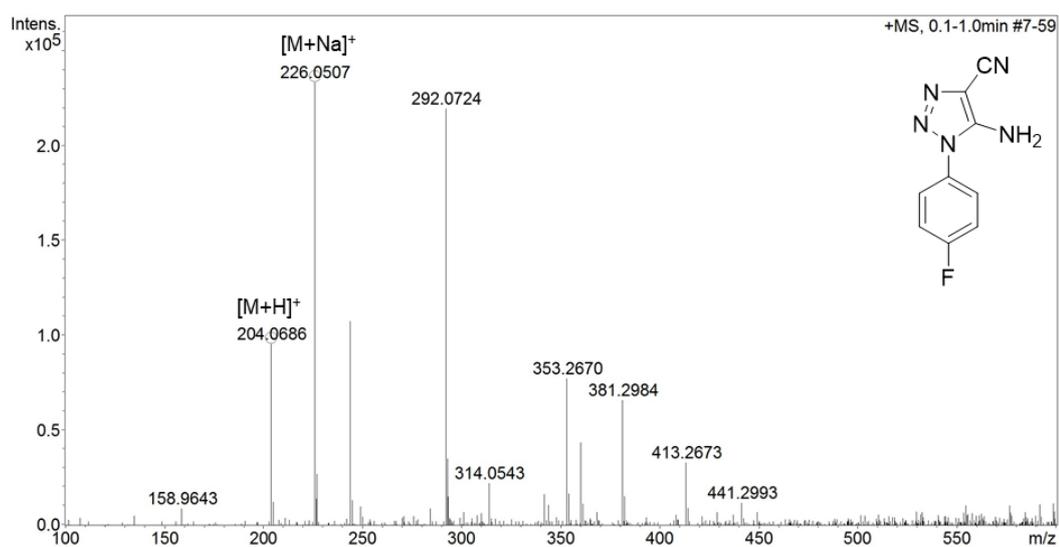
Espectro 125. Espectro de FT-IR do derivado **9f**.**Espectro 126.** Espectro de FT-IR do derivado **9g**.

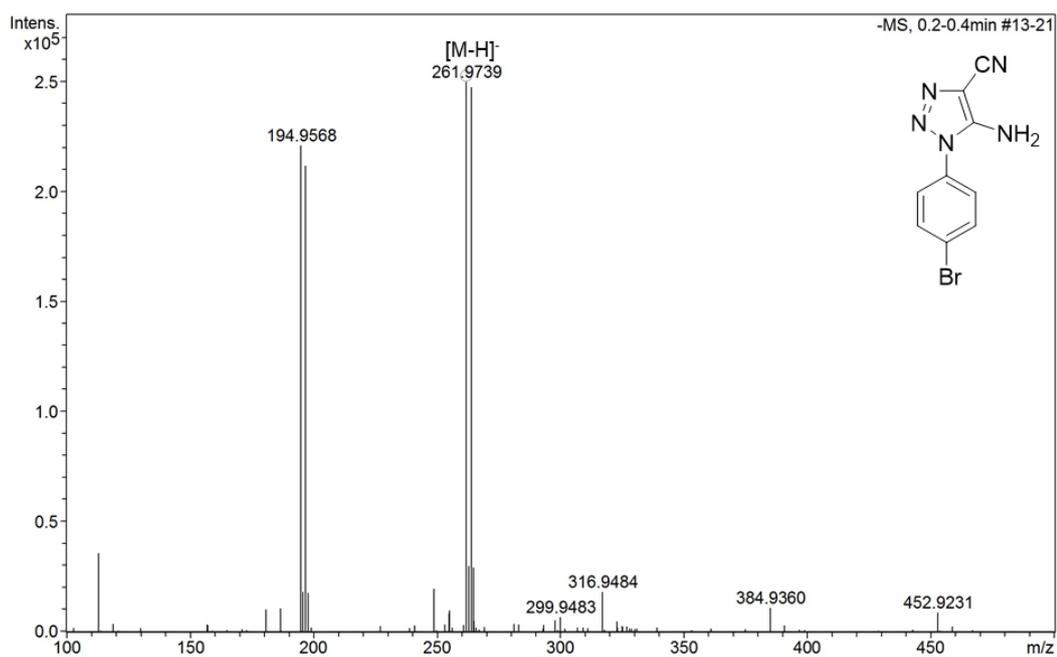
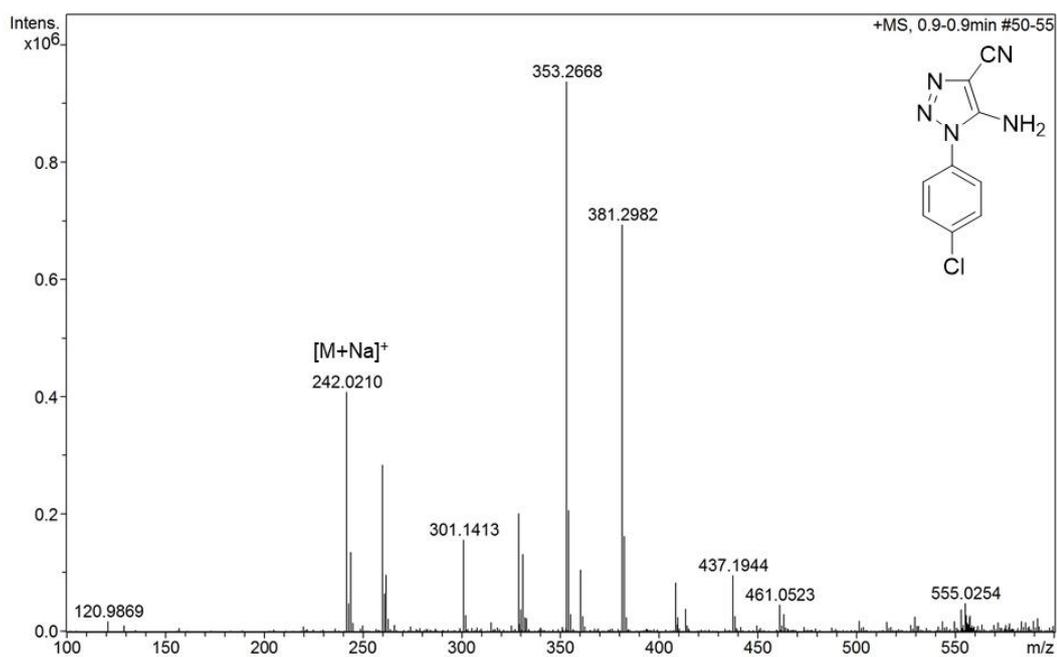
Espectro 127. Espectro de FT-IR do derivado **9h**.**Espectro 128.** Espectro de FT-IR do derivado **9j**.

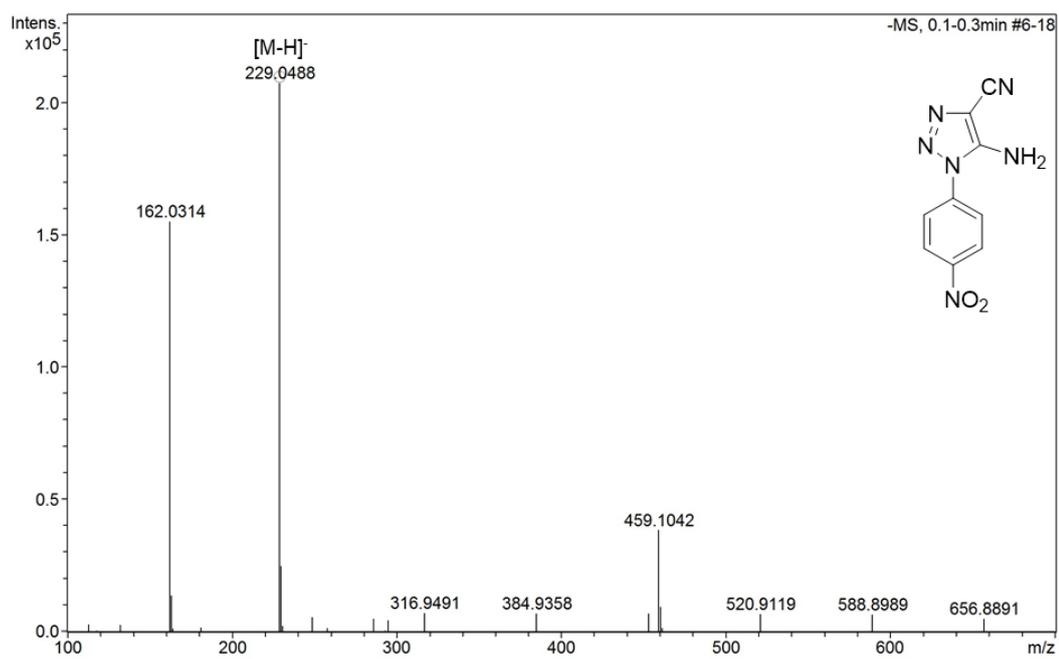
Espectro 129. Espectro de FT-IR do derivado **9k**.**Espectro 130.** Espectro de FT-IR do derivado **9l**.

APÊNDICE L - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 9(b-h,j-l)**Espectro 131.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9b**.**Espectro 132.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9c**.

Espectro 133. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9d**.**Espectro 134.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9e**.

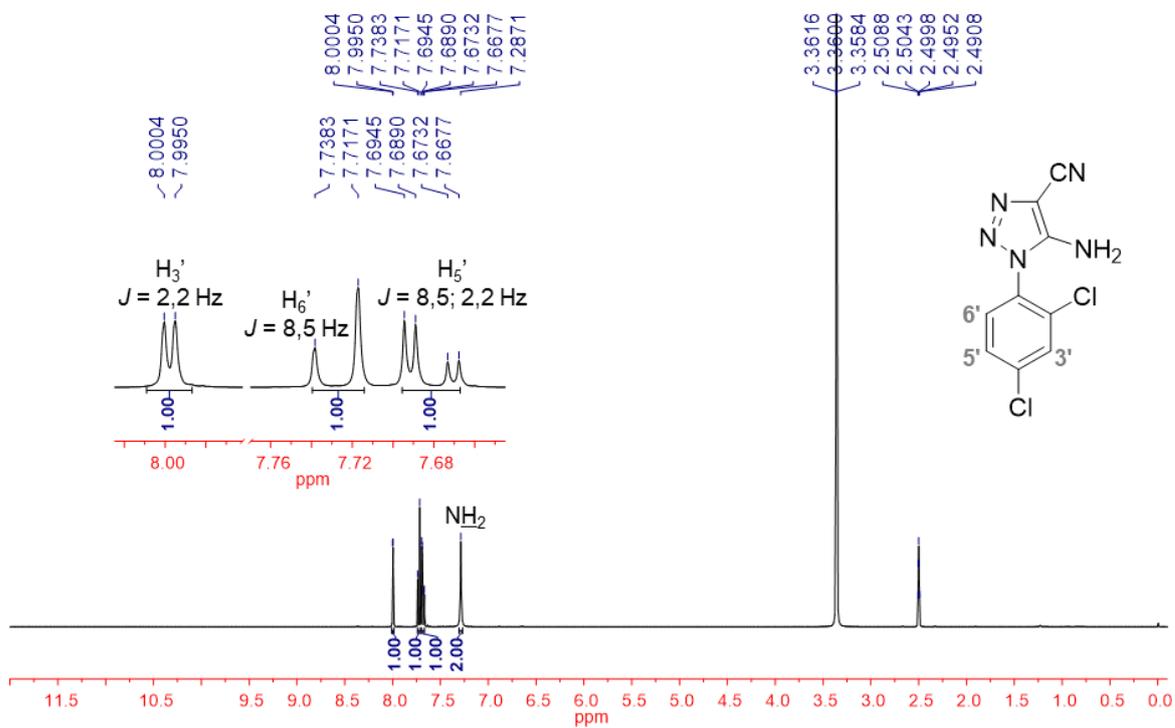
Espectro 135. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9f**.**Espectro 136.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9g**.**Espectro 137.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9h**.

Espectro 138. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9j**.**Espectro 139.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9k**.

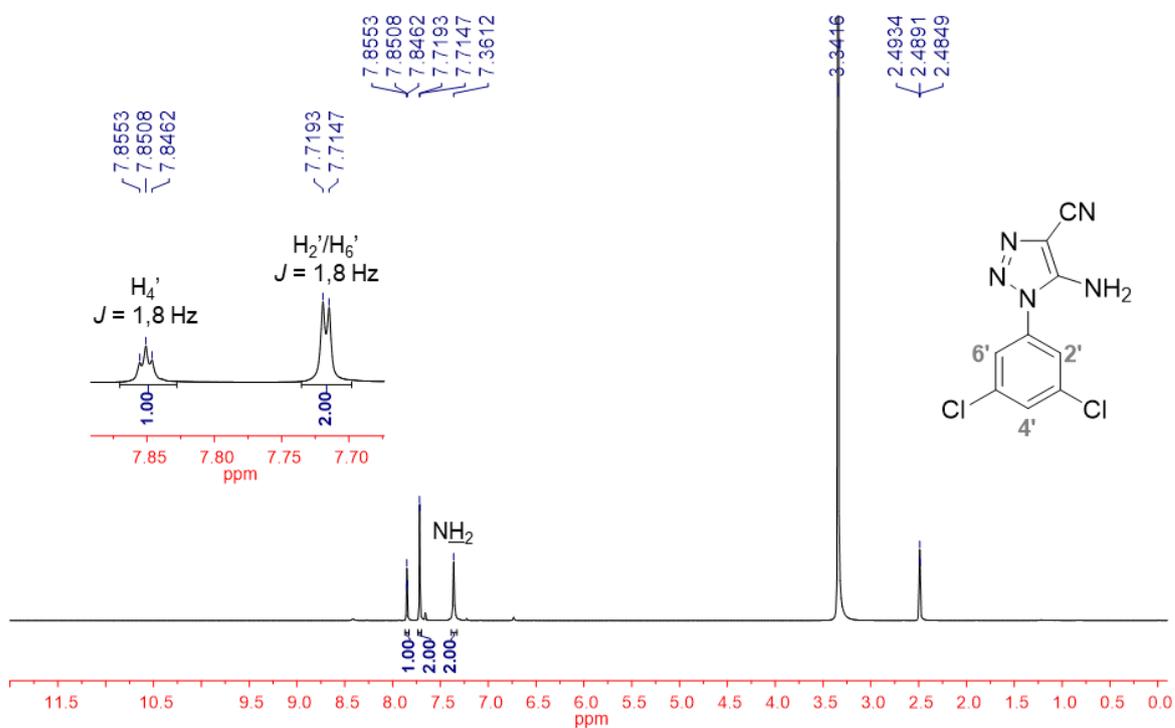
Espectro 140. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **9l**.

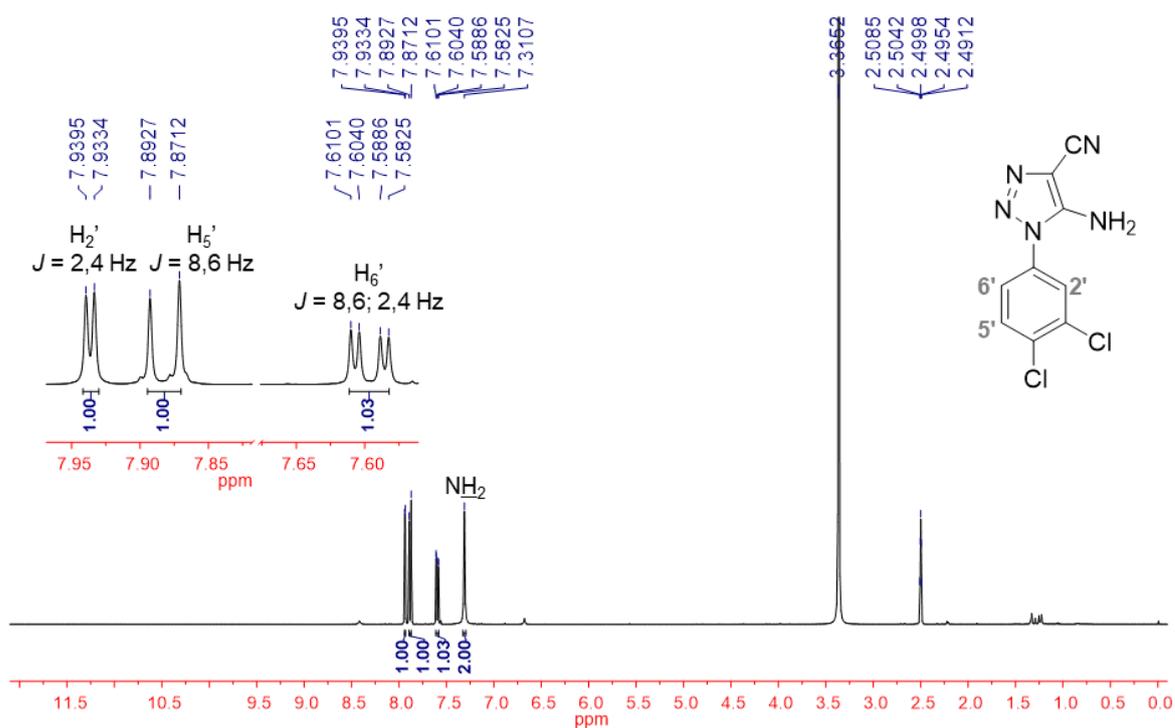
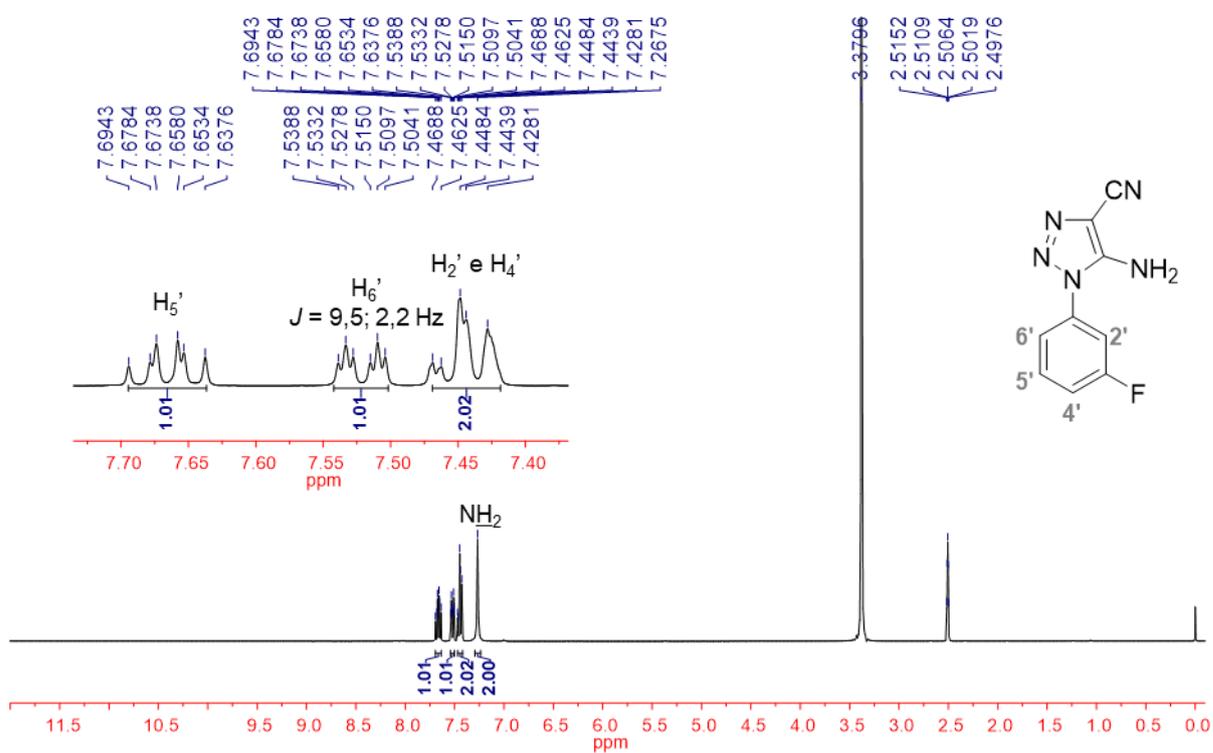
APÊNDICE M - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 9(b-h,j-l)

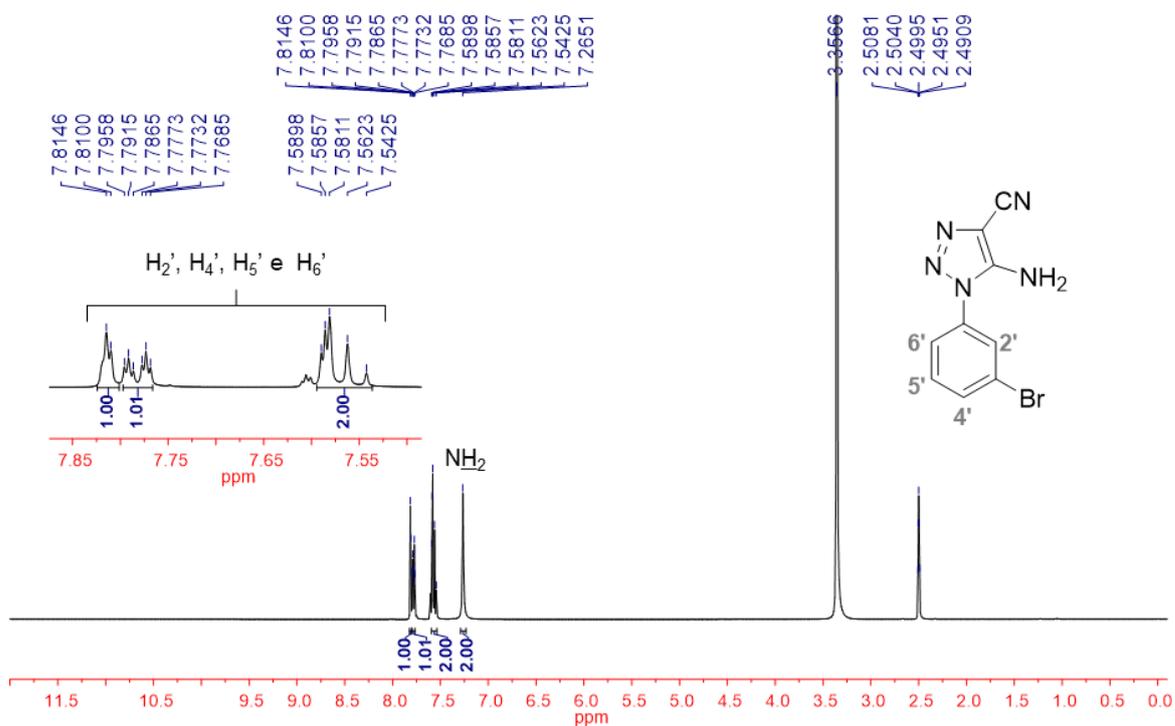
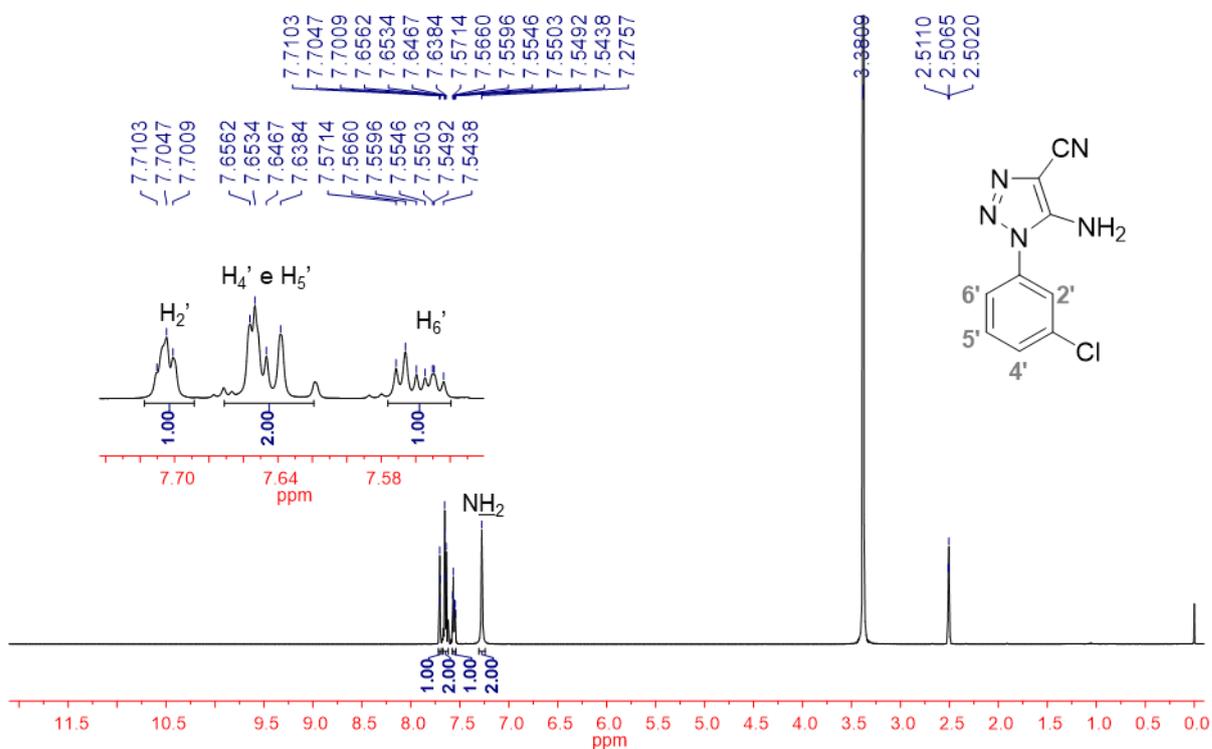
Espectro 141. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9b**.

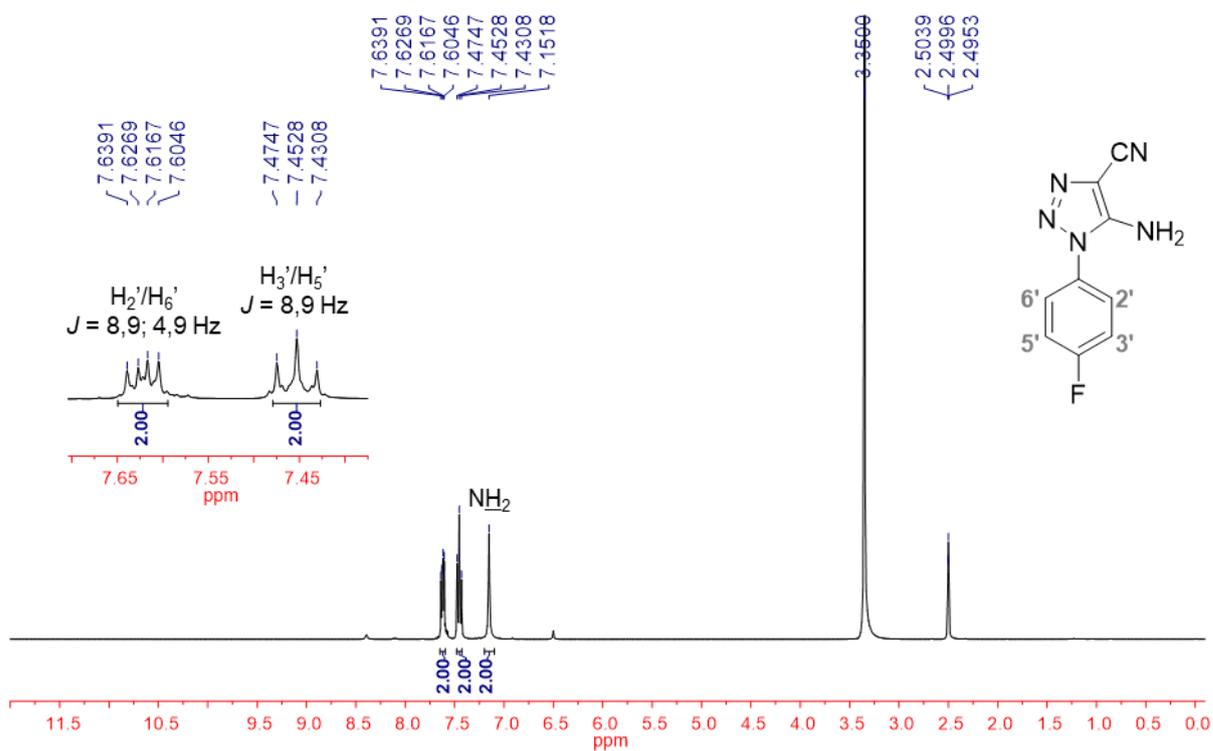
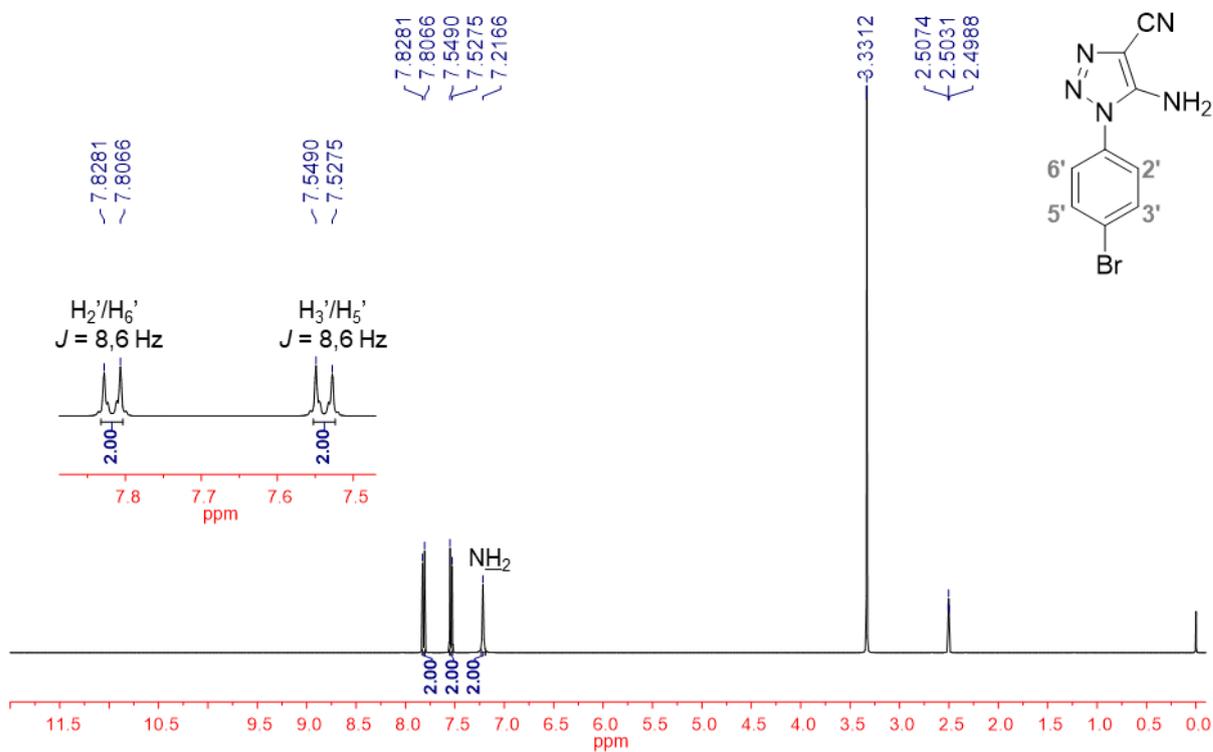


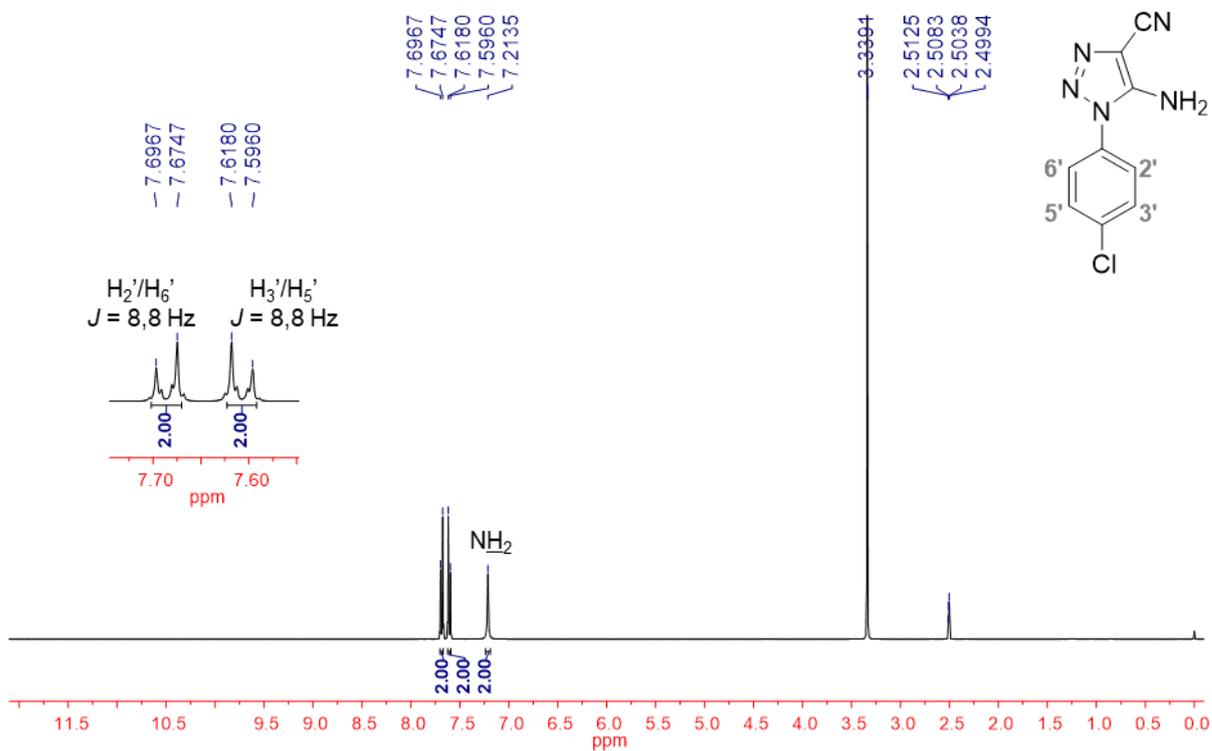
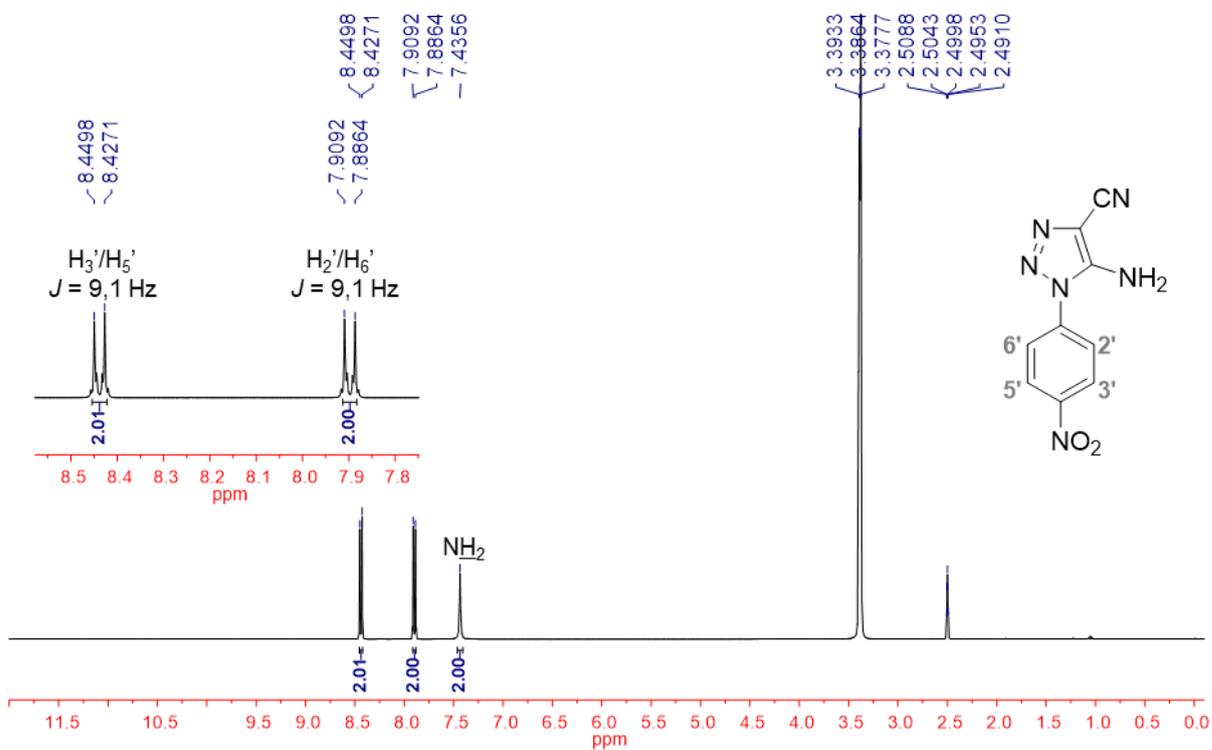
Espectro 142. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9c**.

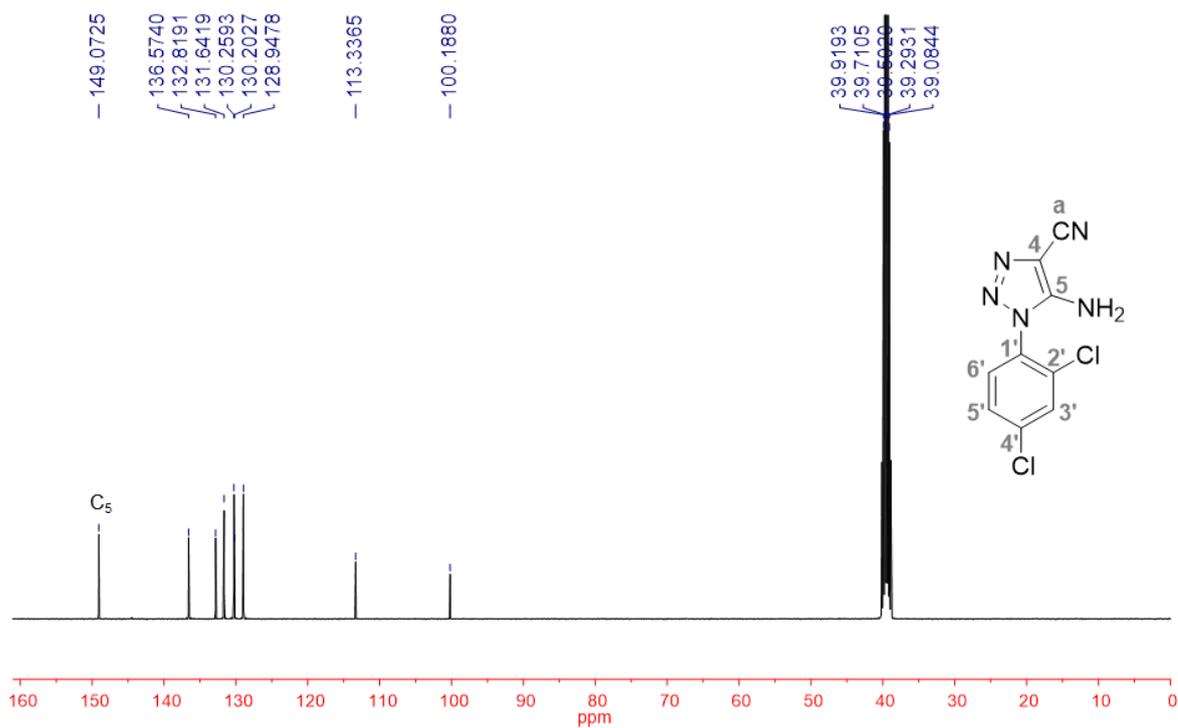
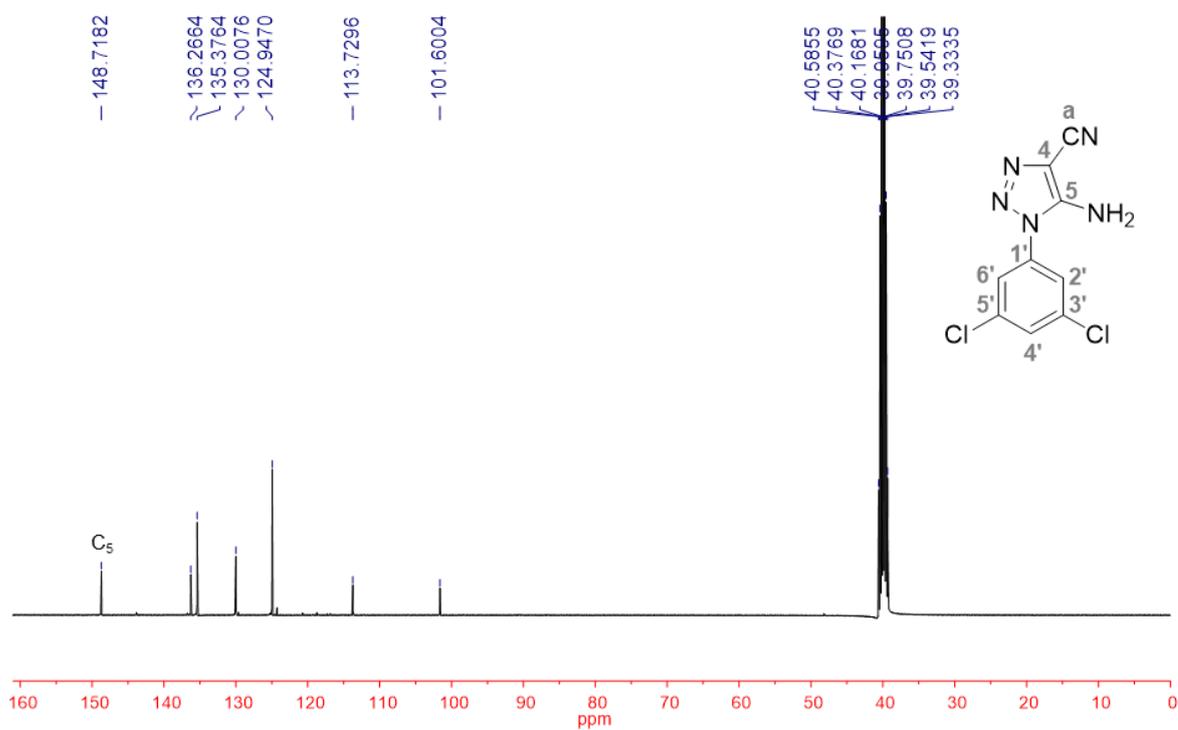


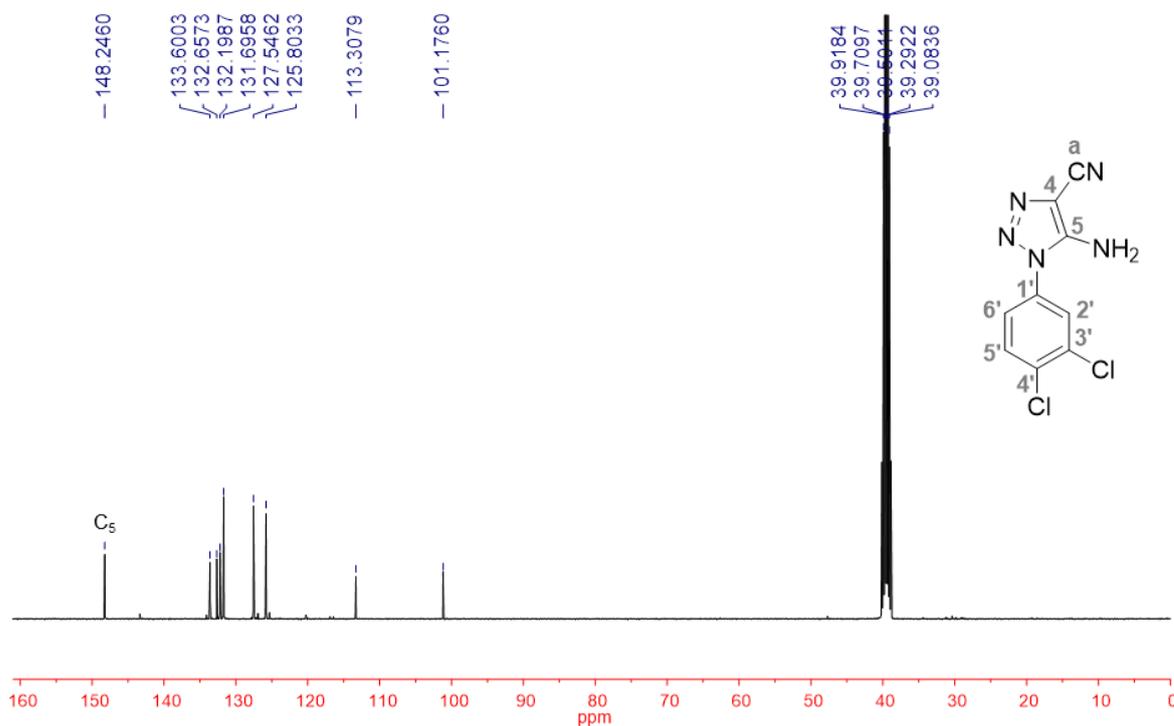
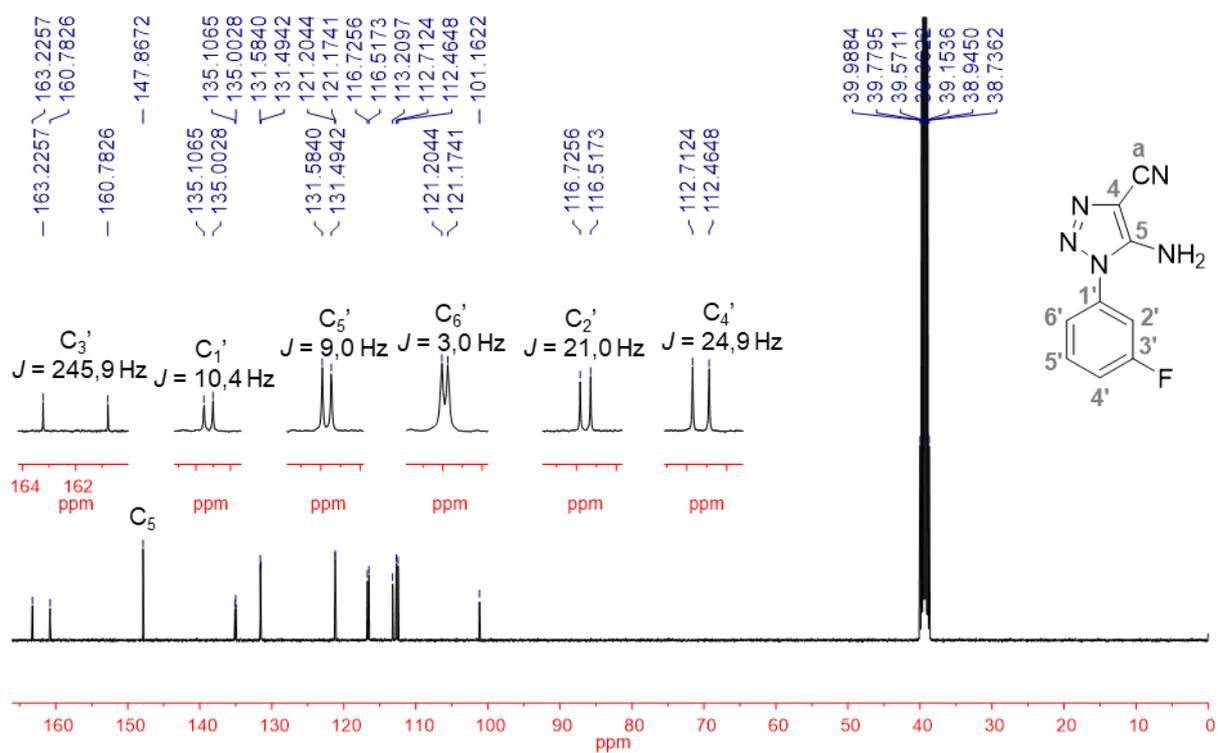
Espectro 143. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9d**.**Espectro 144.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9e**.

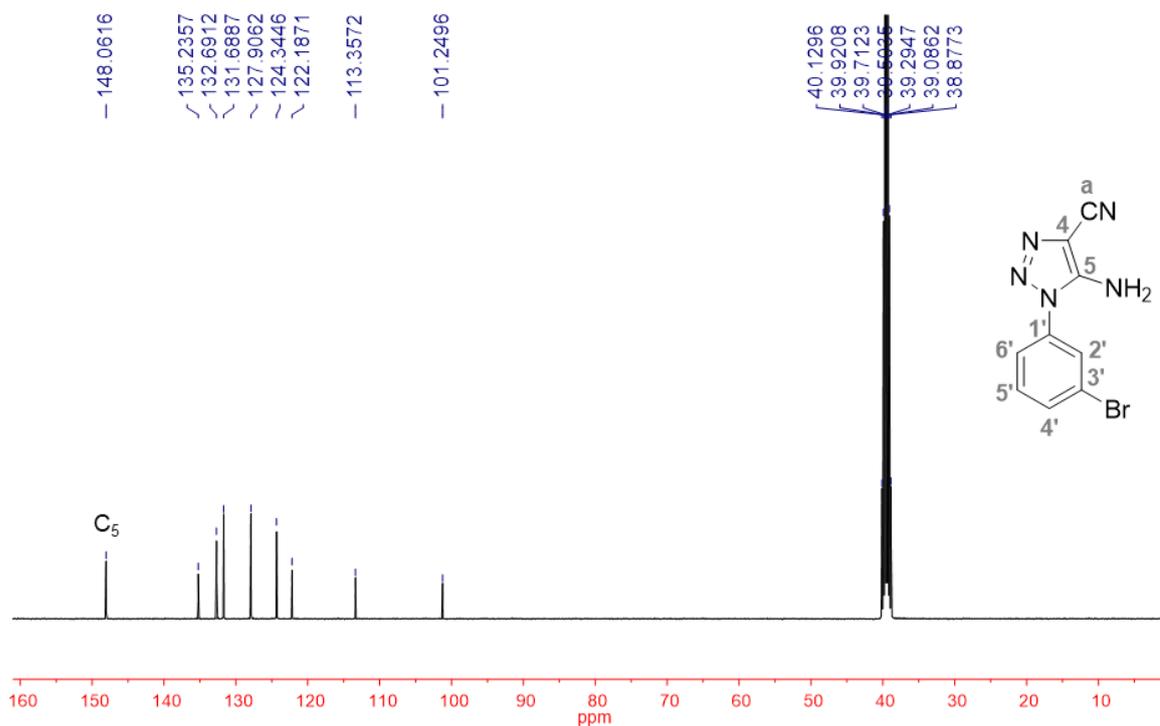
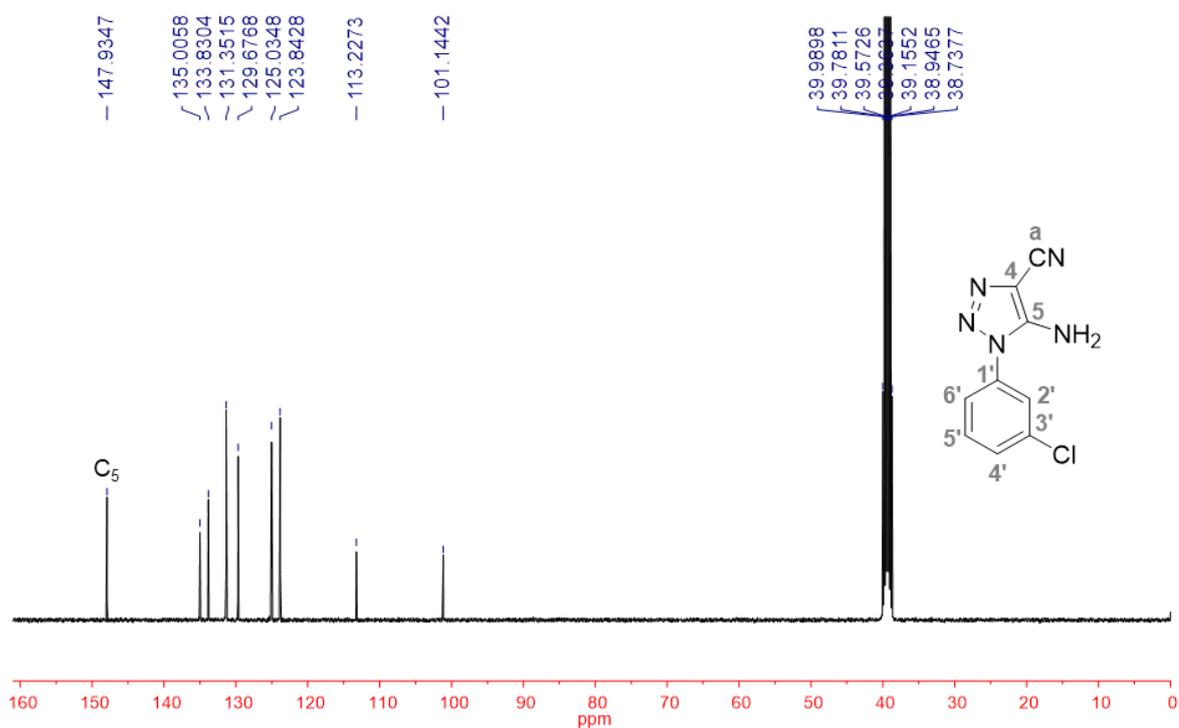
Espectro 145. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9f**.**Espectro 146.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9g**.

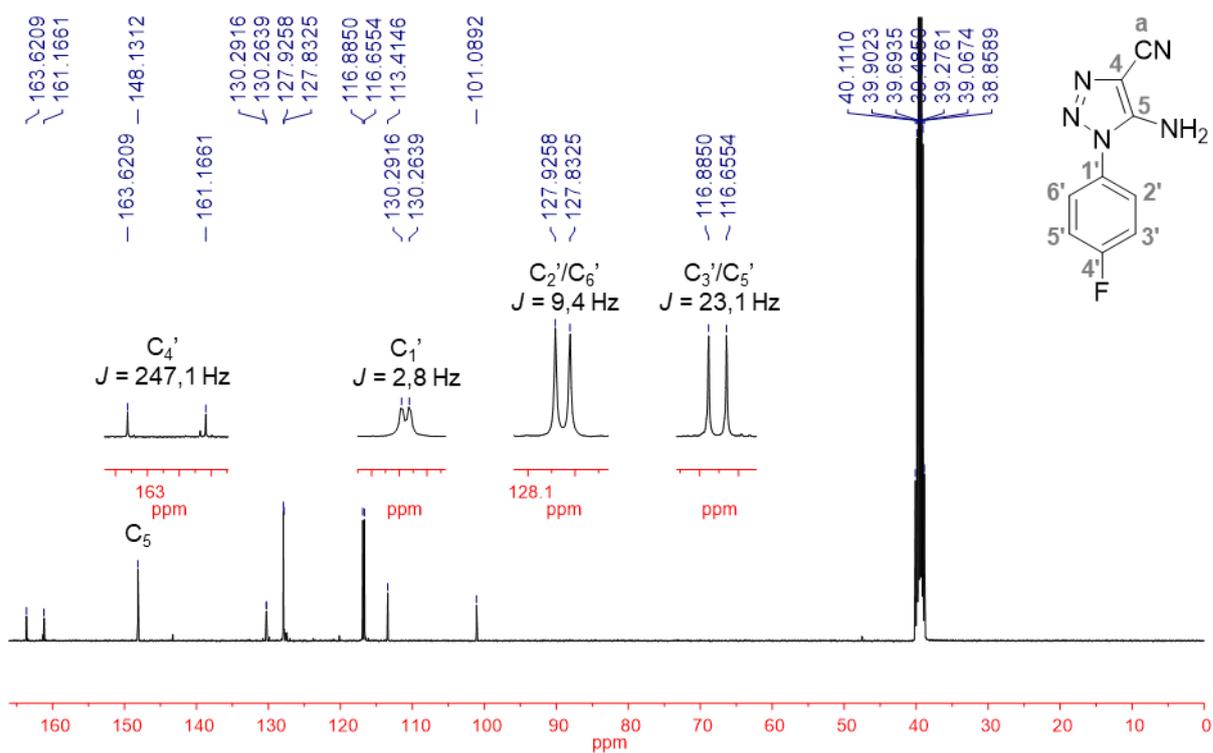
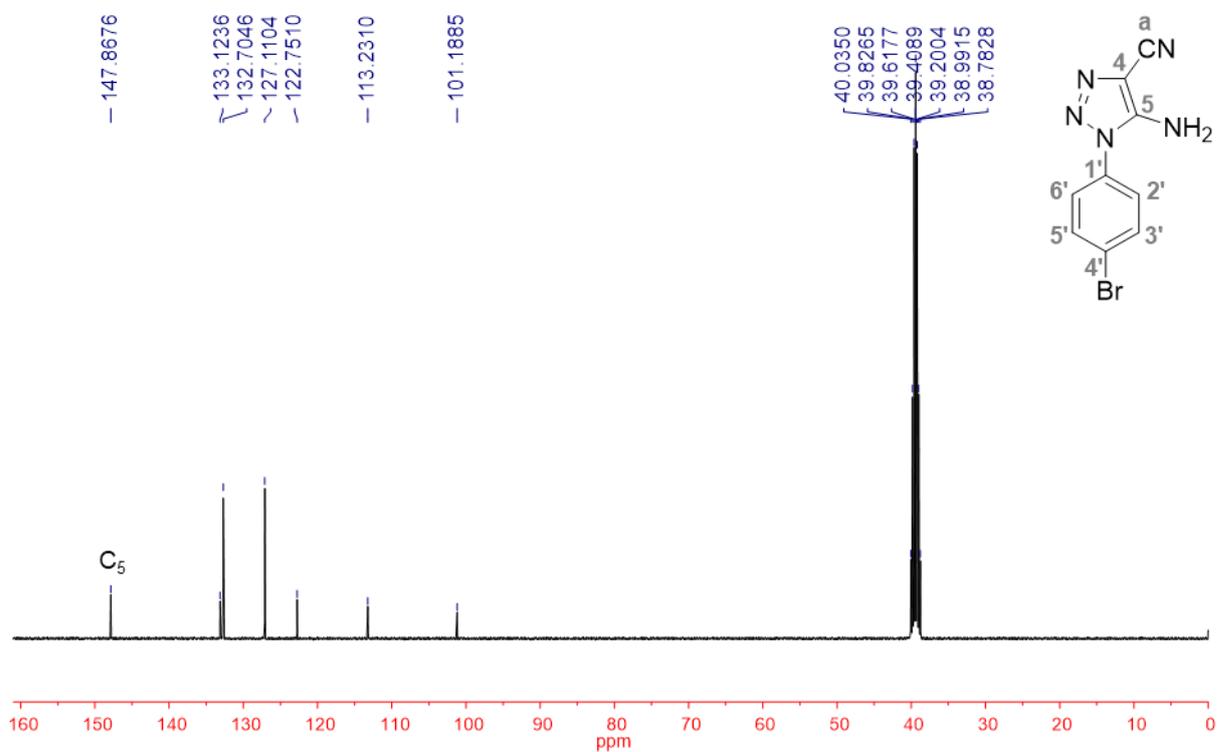
Espectro 147. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9h**.**Espectro 148.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9j**.

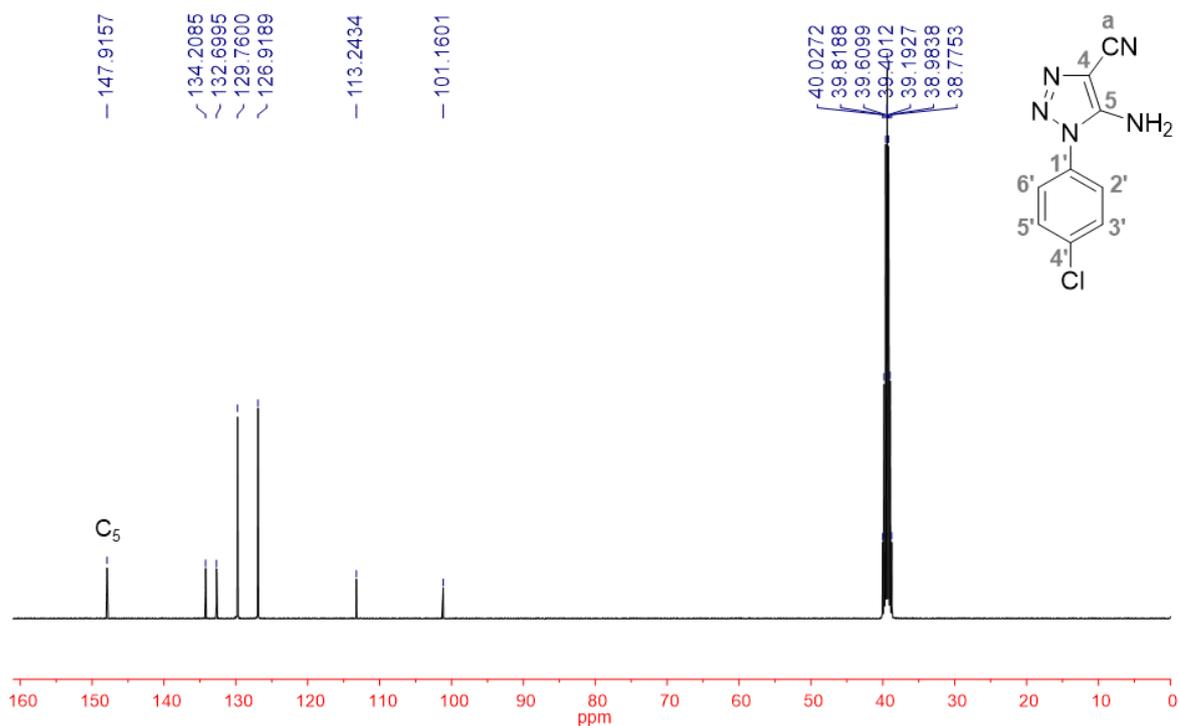
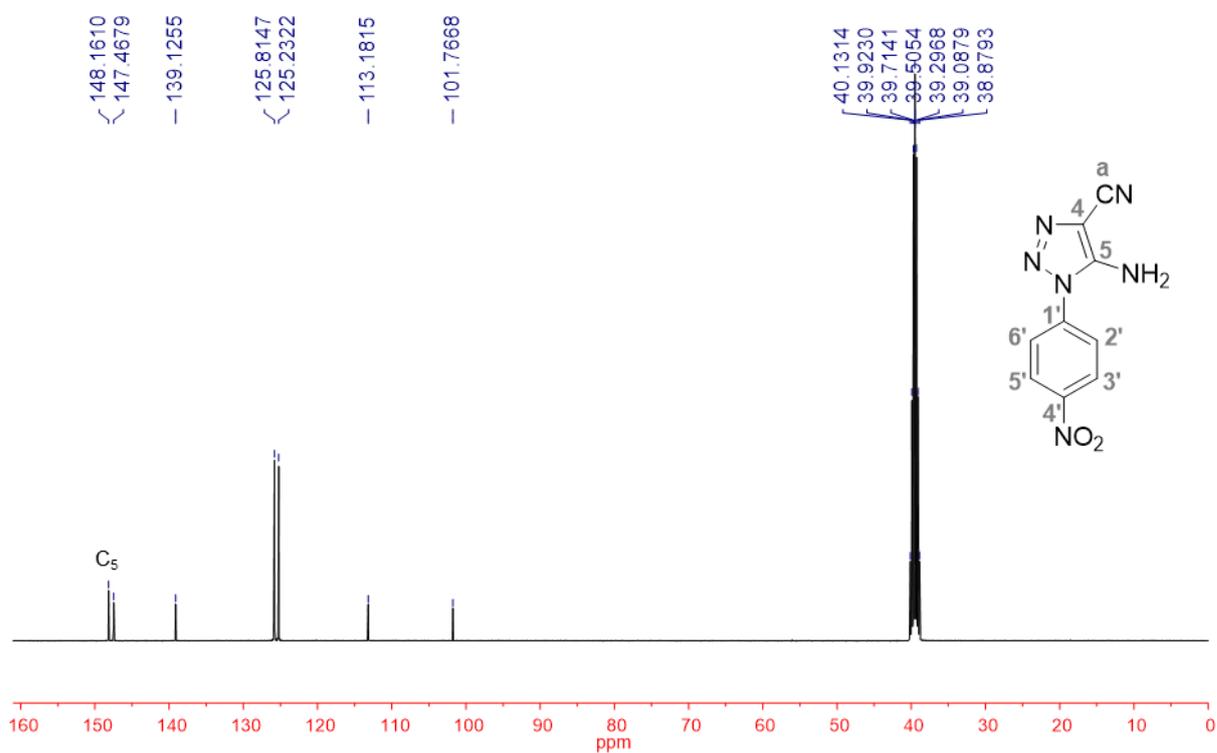
Espectro 149. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9k**.**Espectro 150.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9l**.

Espectro 151. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9b**.**Espectro 152.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9c**.

Espectro 153. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9d**.**Espectro 154.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9e**.

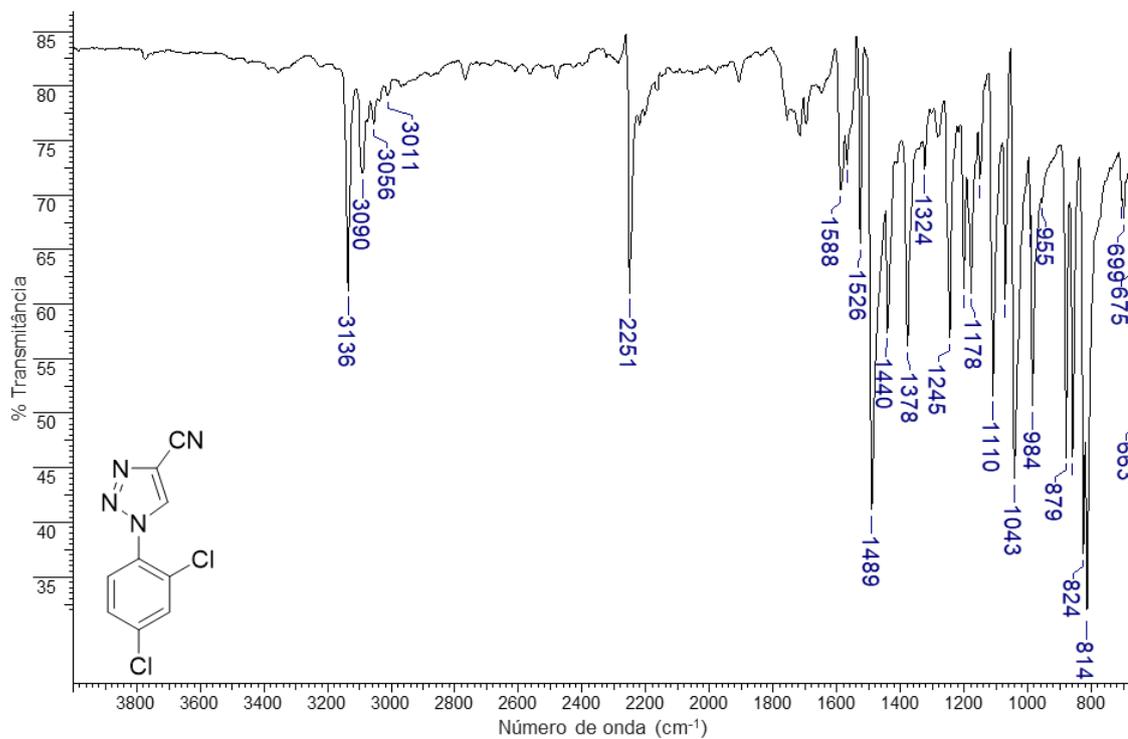
Espectro 155. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9f**.**Espectro 156.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9g**.

Espectro 157. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9h**.**Espectro 158.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **9j**.

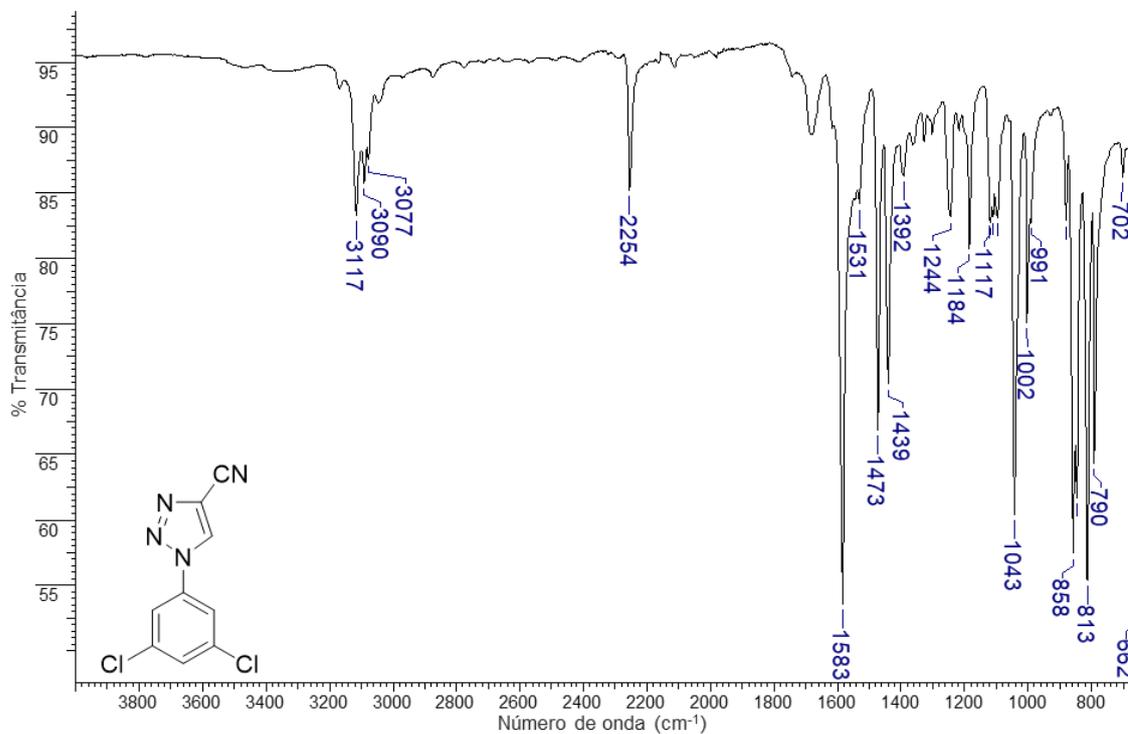
Espectro 159. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9k**.**Espectro 160.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **9l**.

**APÊNDICE N - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados
10(b-h,j-l)**

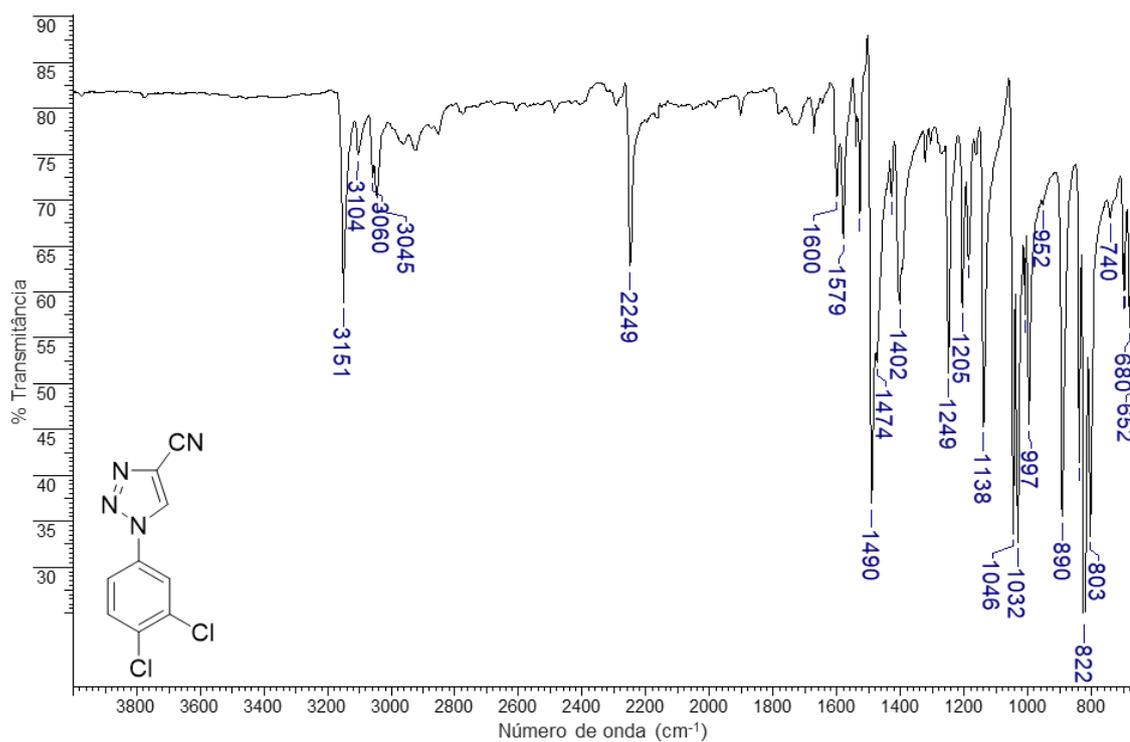
Espectro 161. Espectro de FT-IR do derivado **10b**.



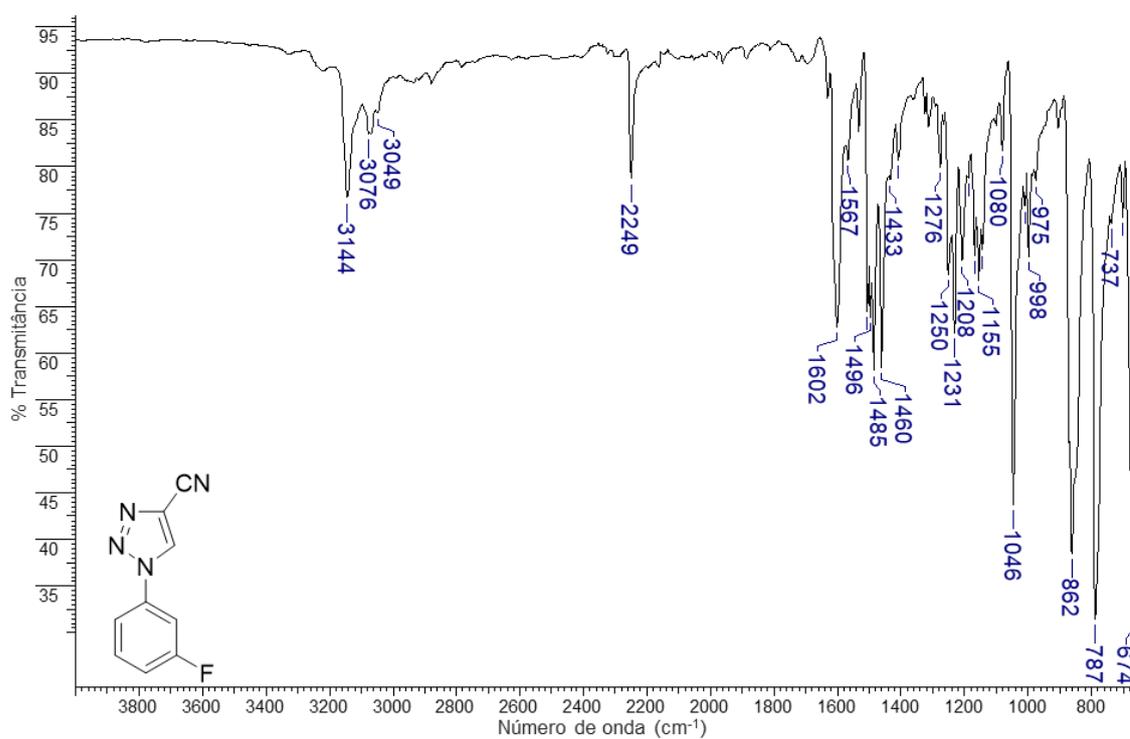
Espectro 162. Espectro de FT-IR do derivado **10c**.

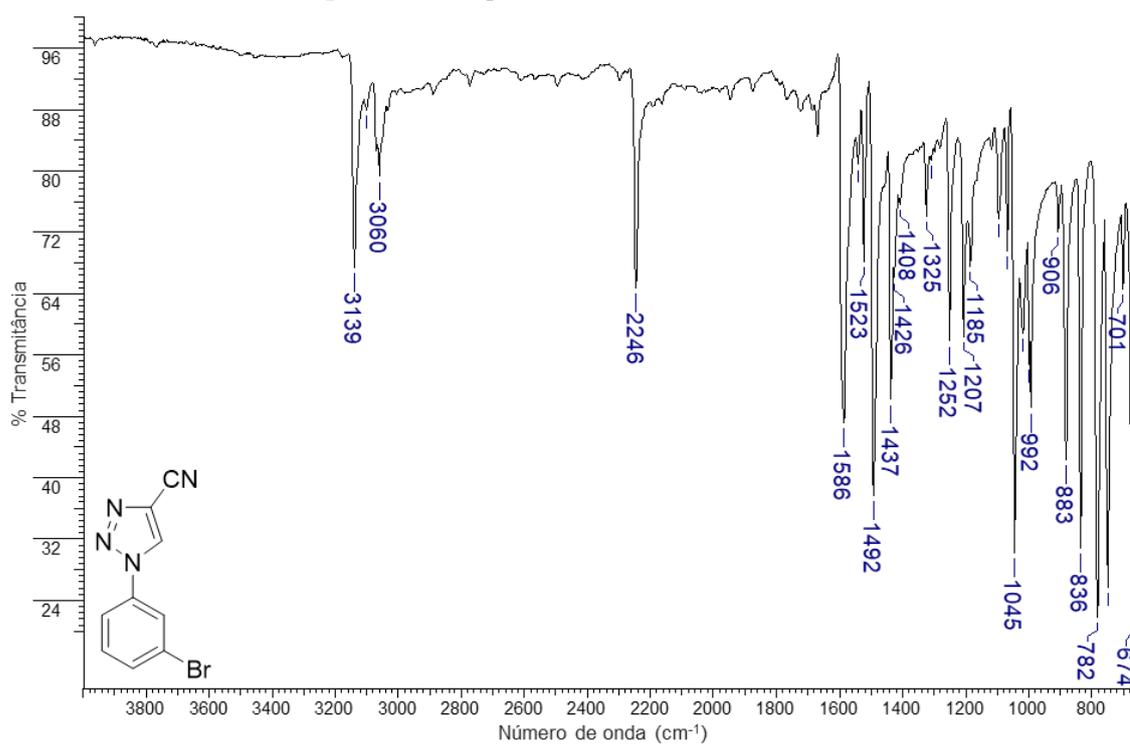
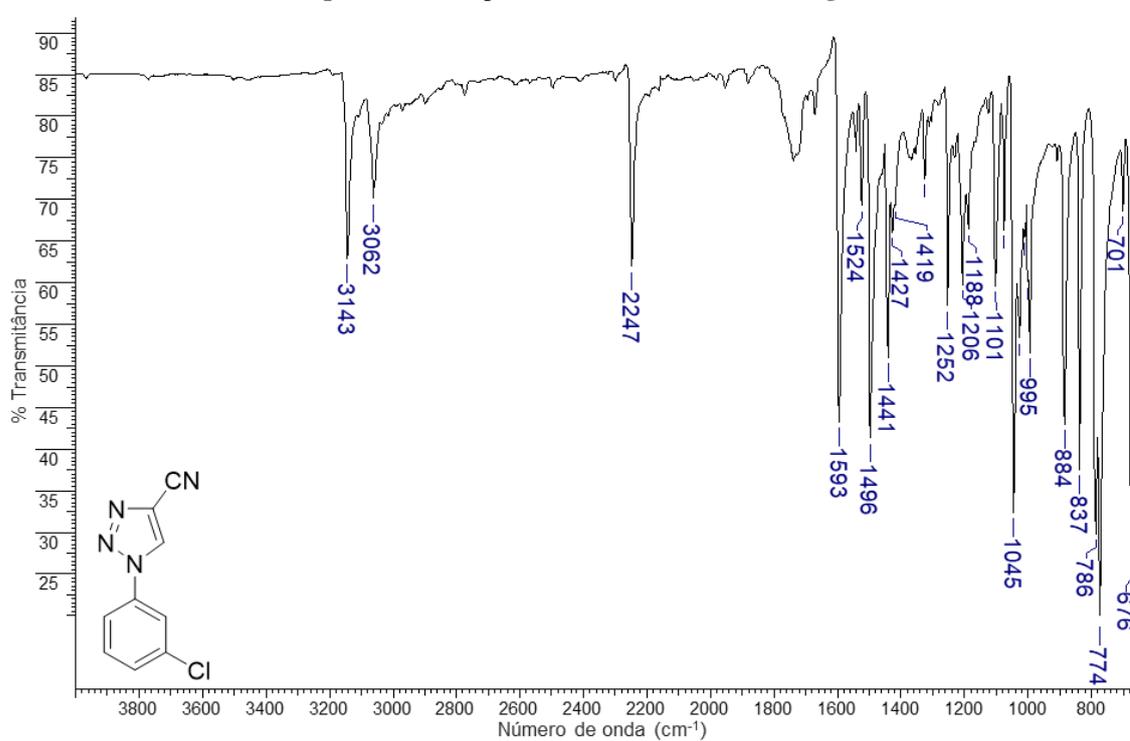


Espectro 163. Espectro de FT-IR do derivado 10d.

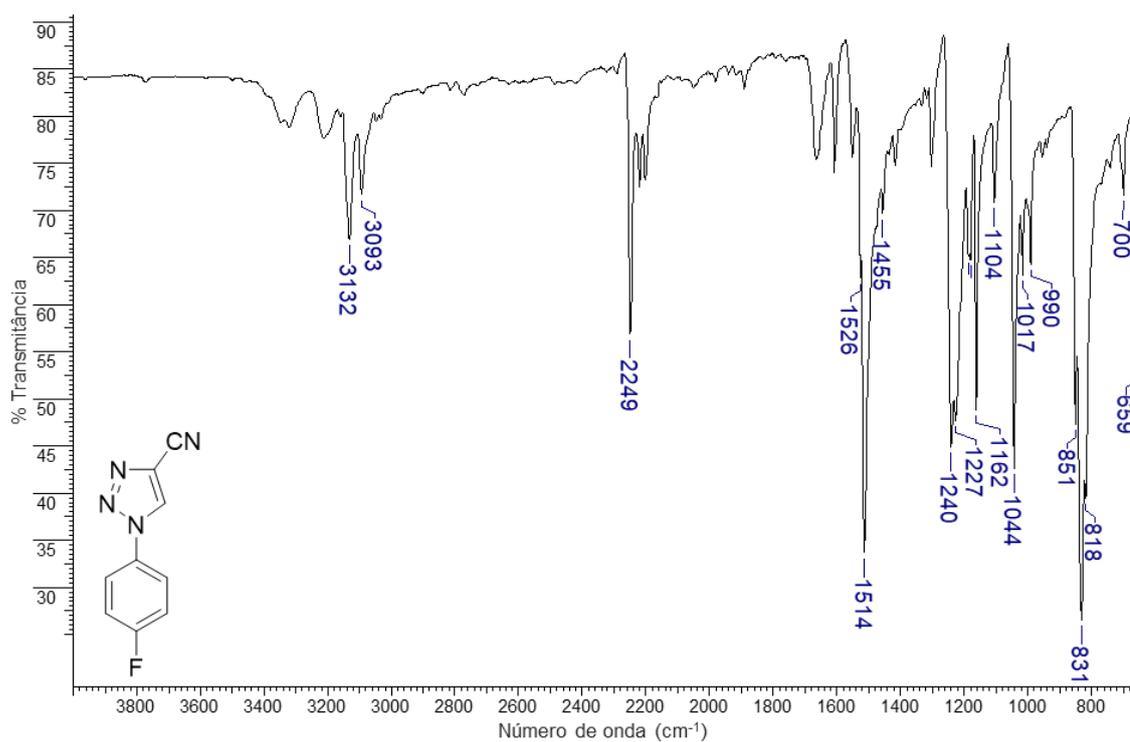


Espectro 164. Espectro de FT-IR do derivado 10e.

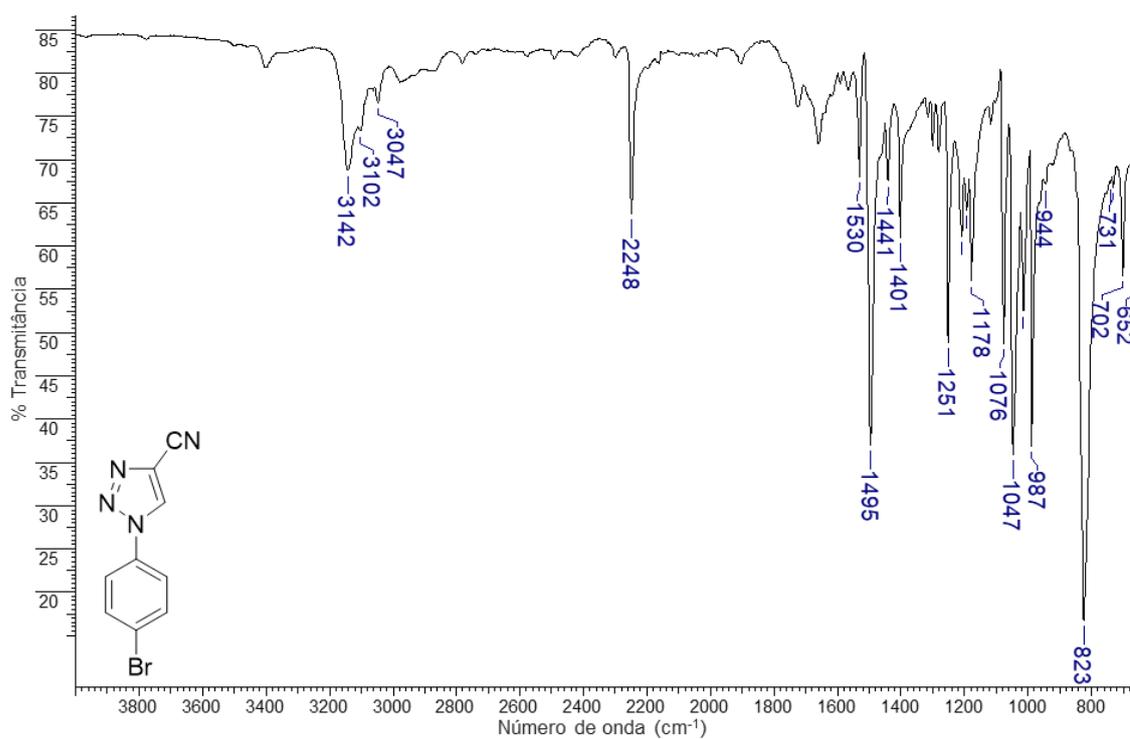


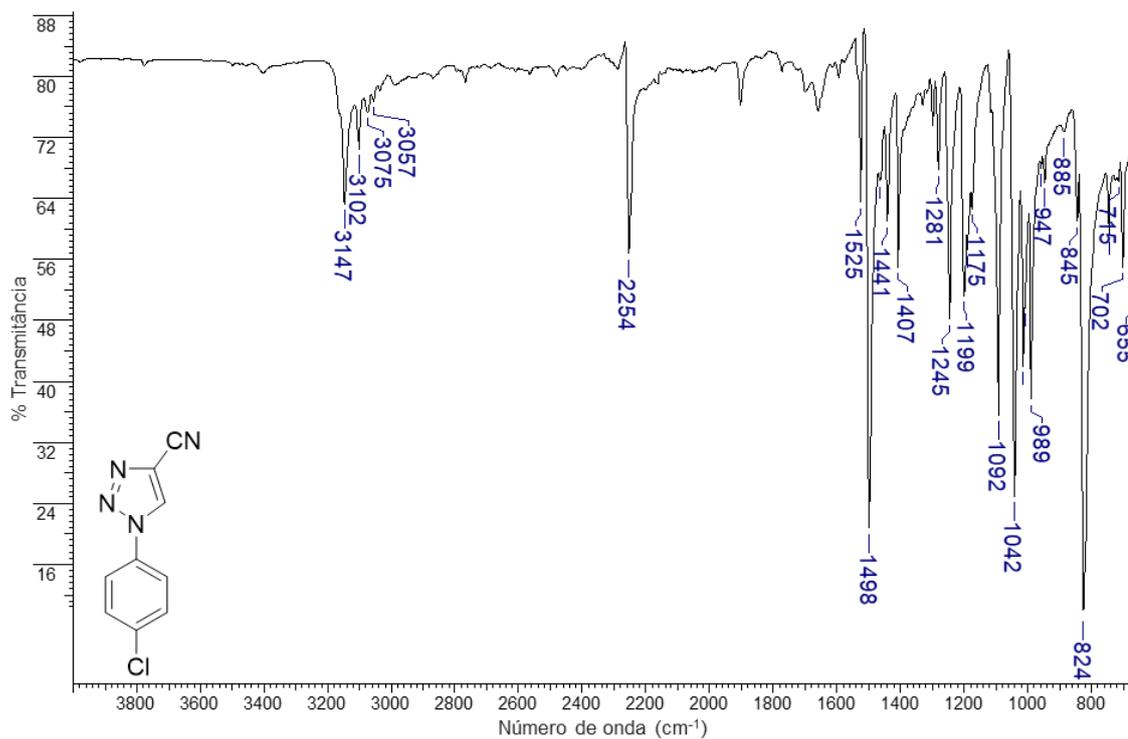
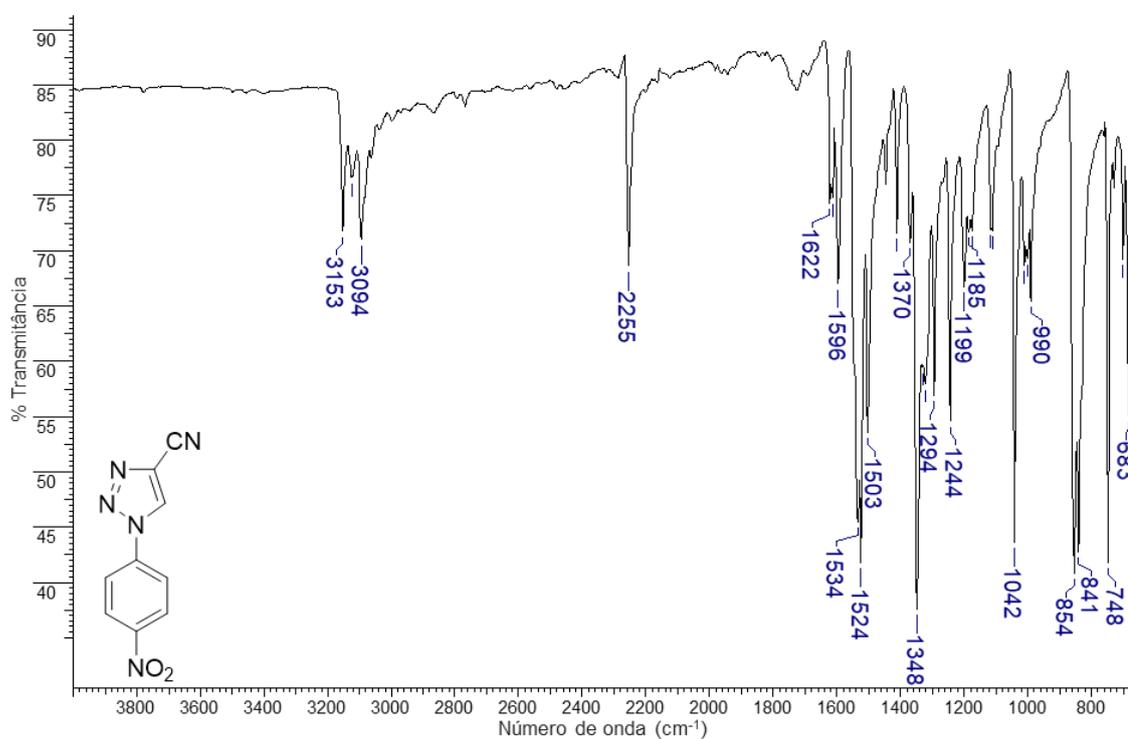
Espectro 165. Espectro de FT-IR do derivado **10f**.**Espectro 166.** Espectro de FT-IR do derivado **10g**.

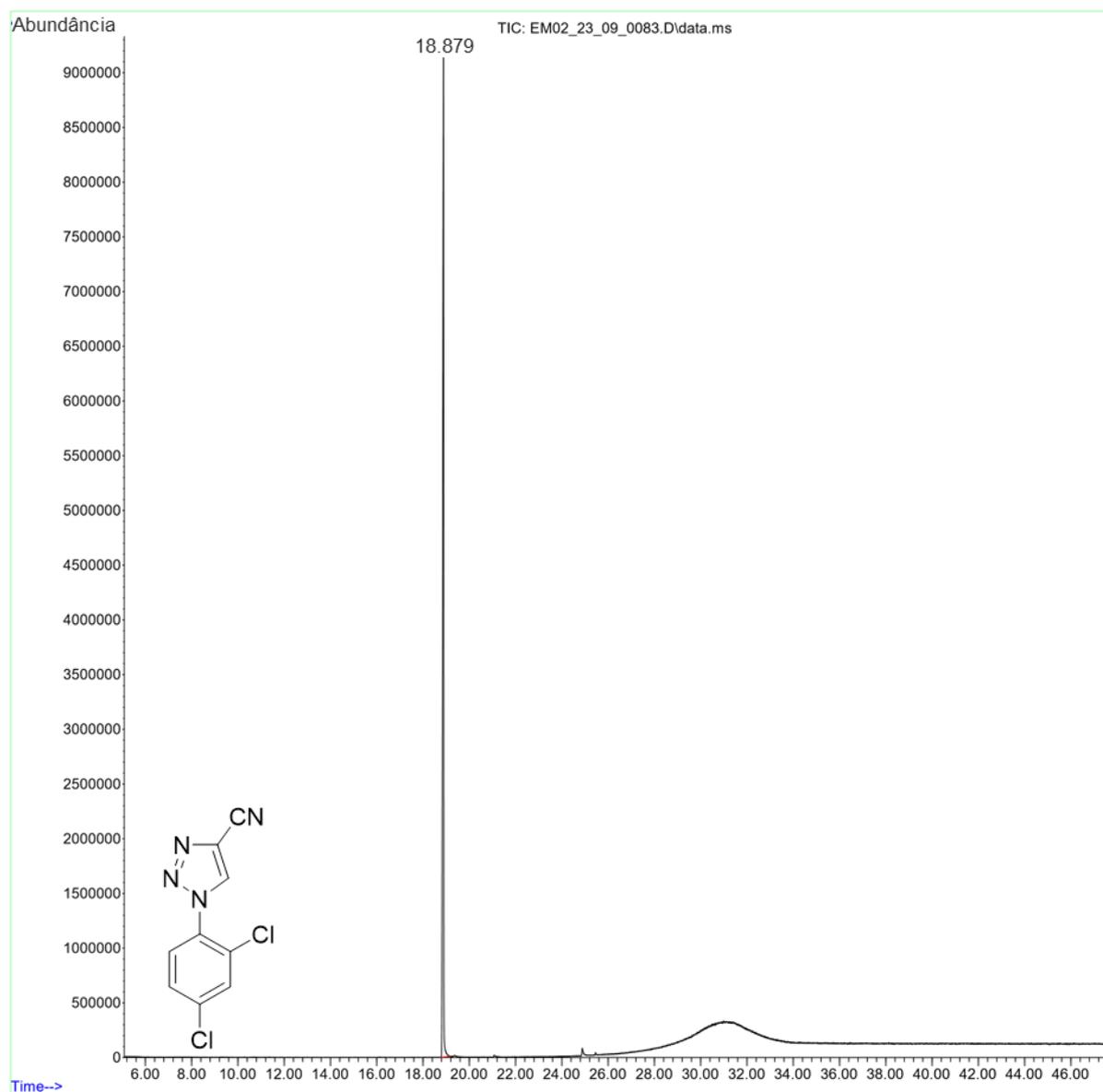
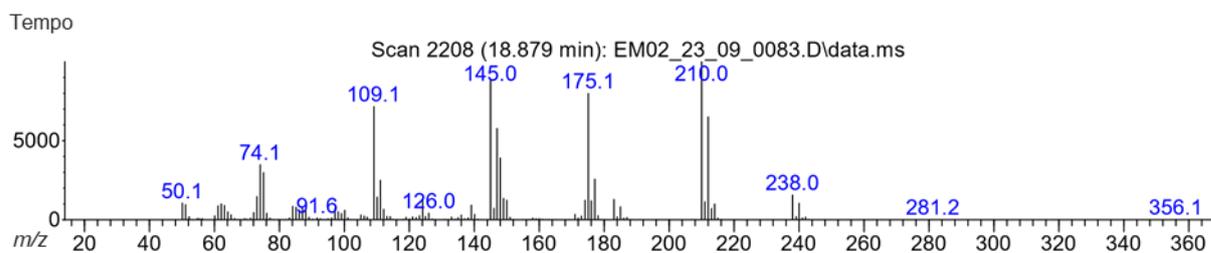
Espectro 167. Espectro de FT-IR do derivado 10h.

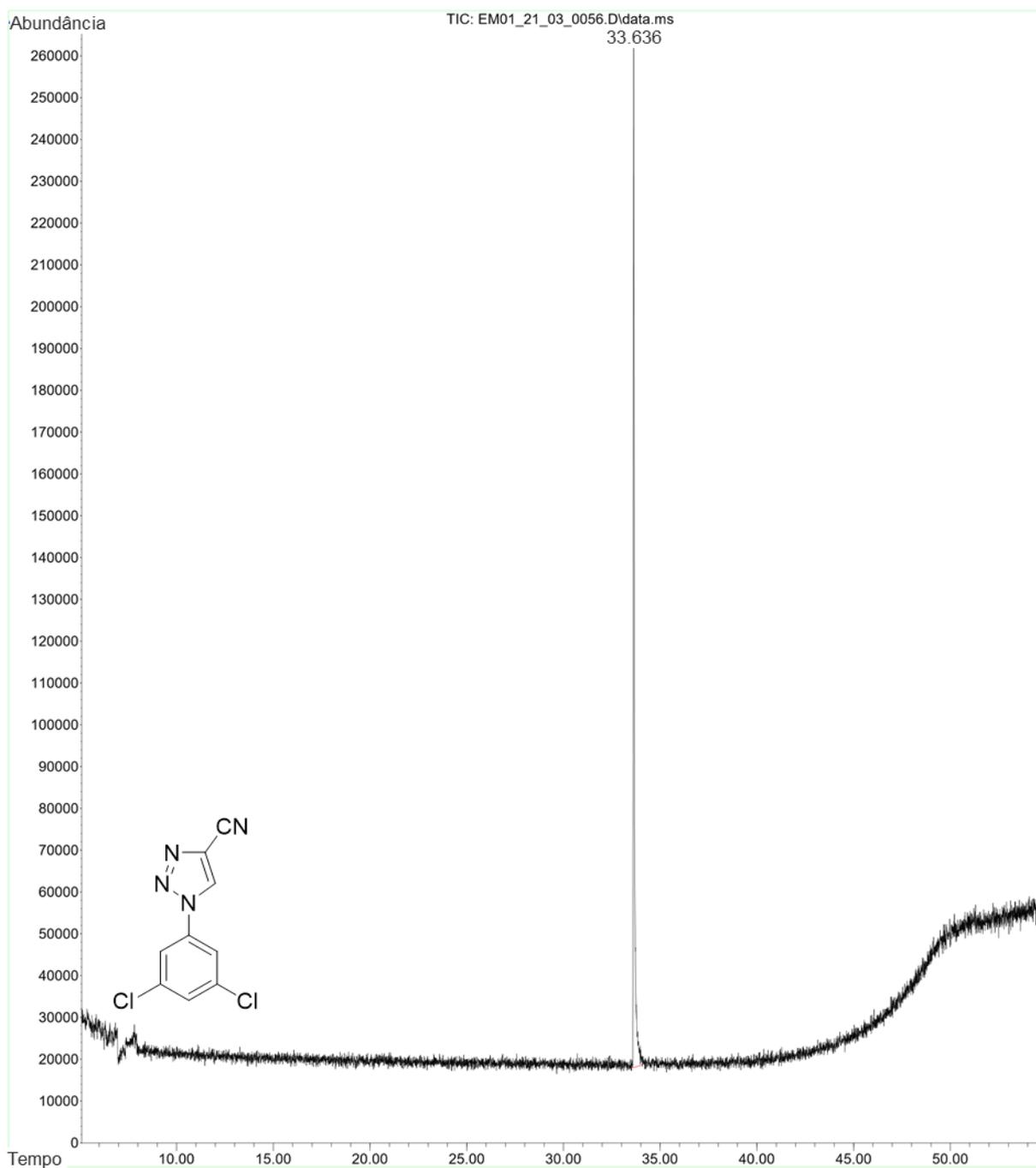
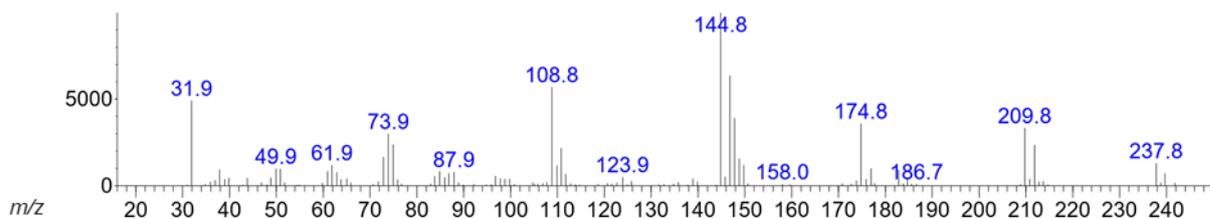


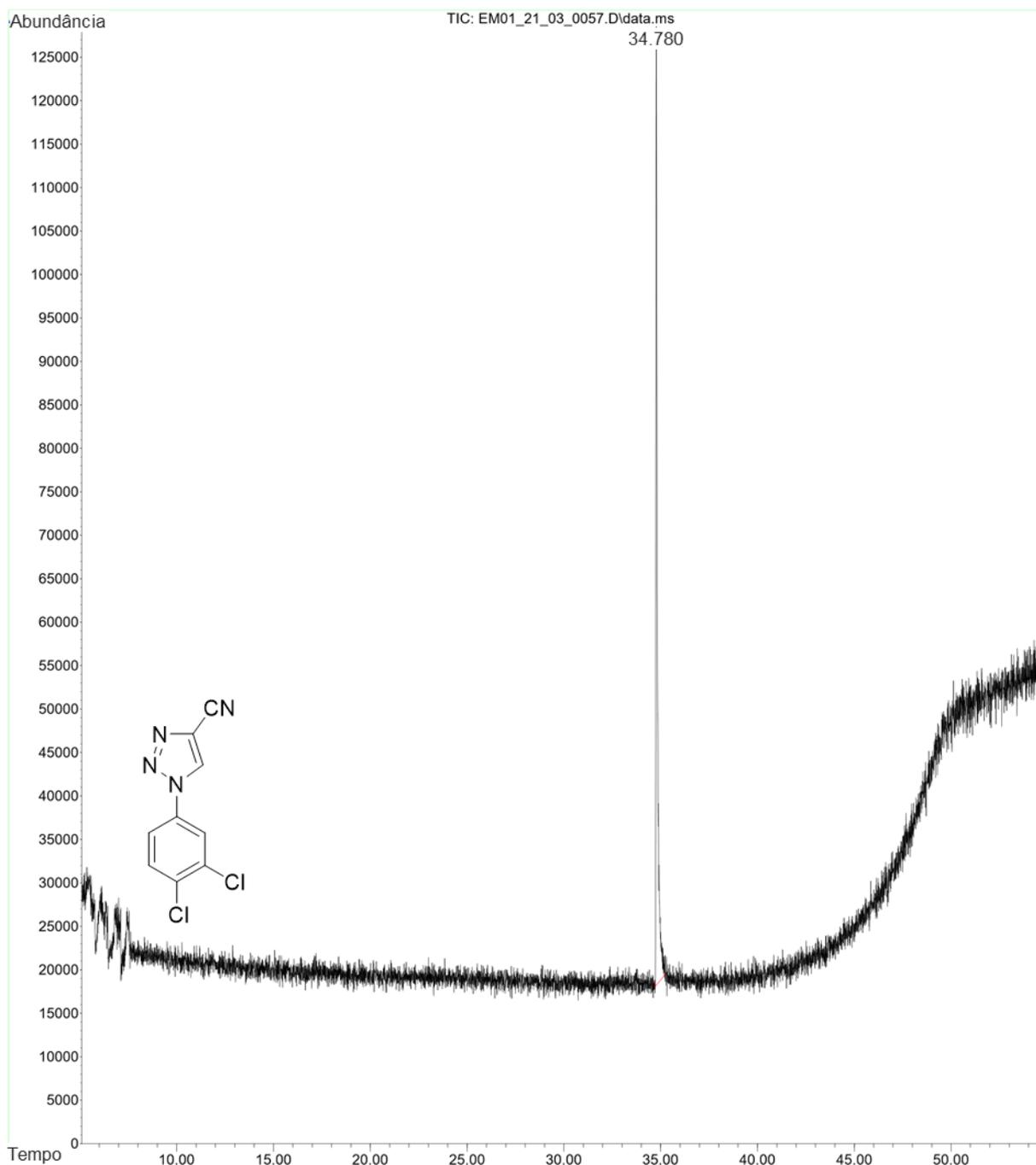
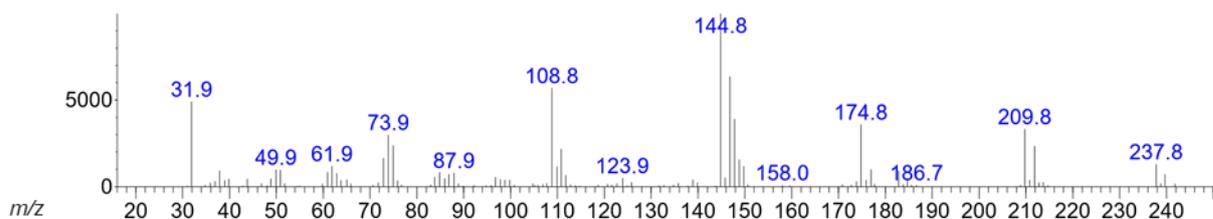
Espectro 168. Espectro de FT-IR do derivado 10j.

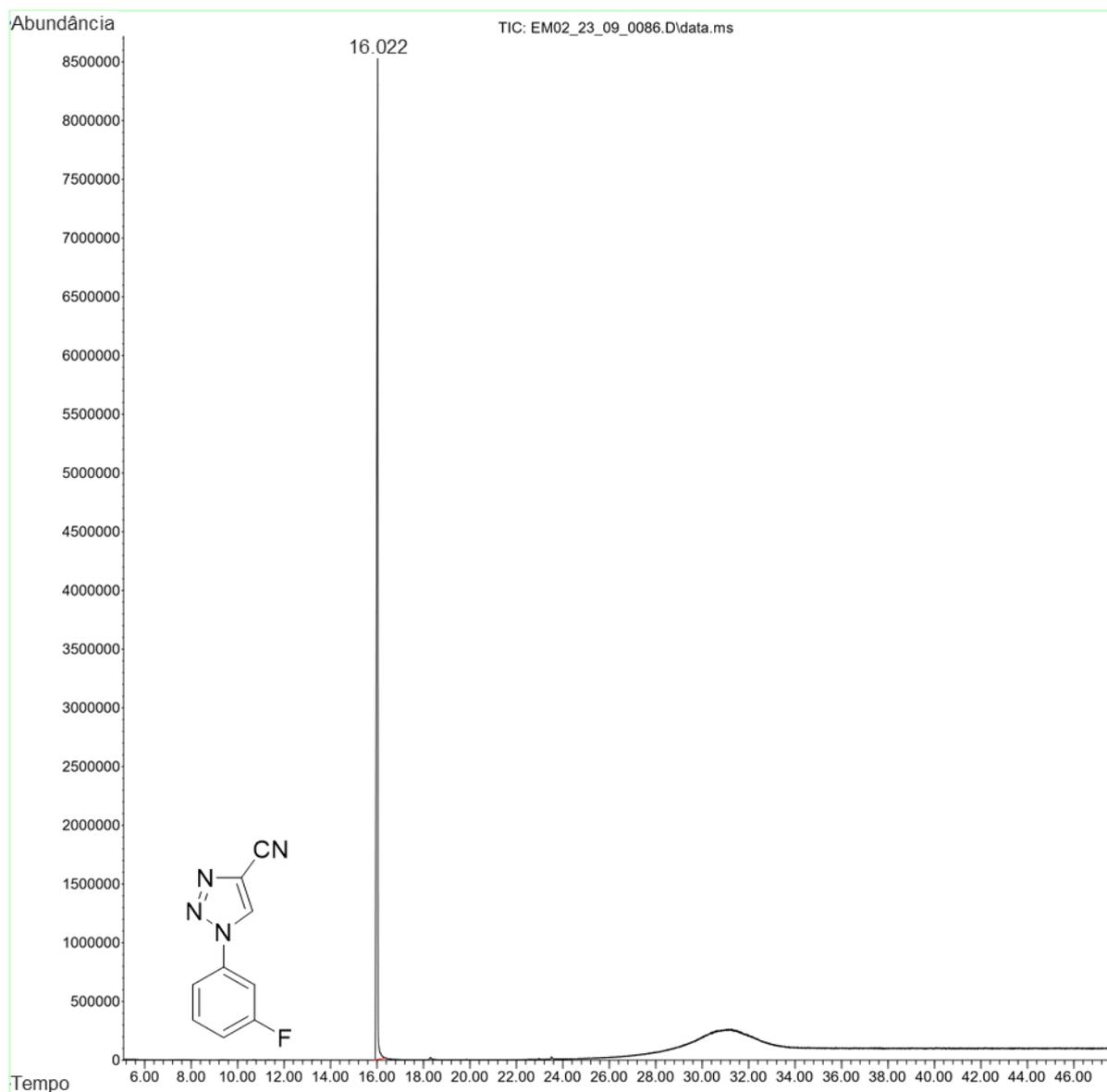
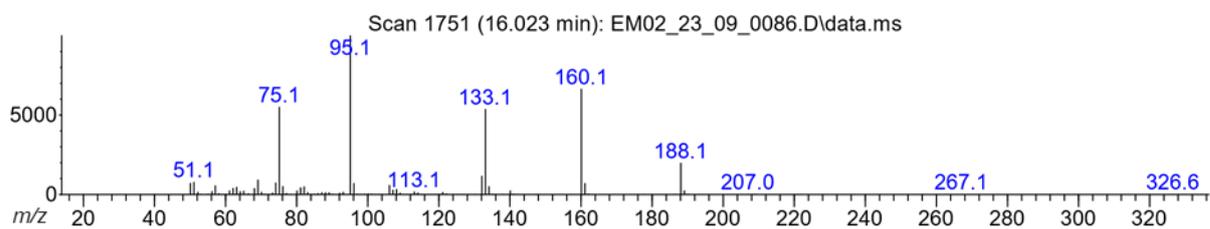


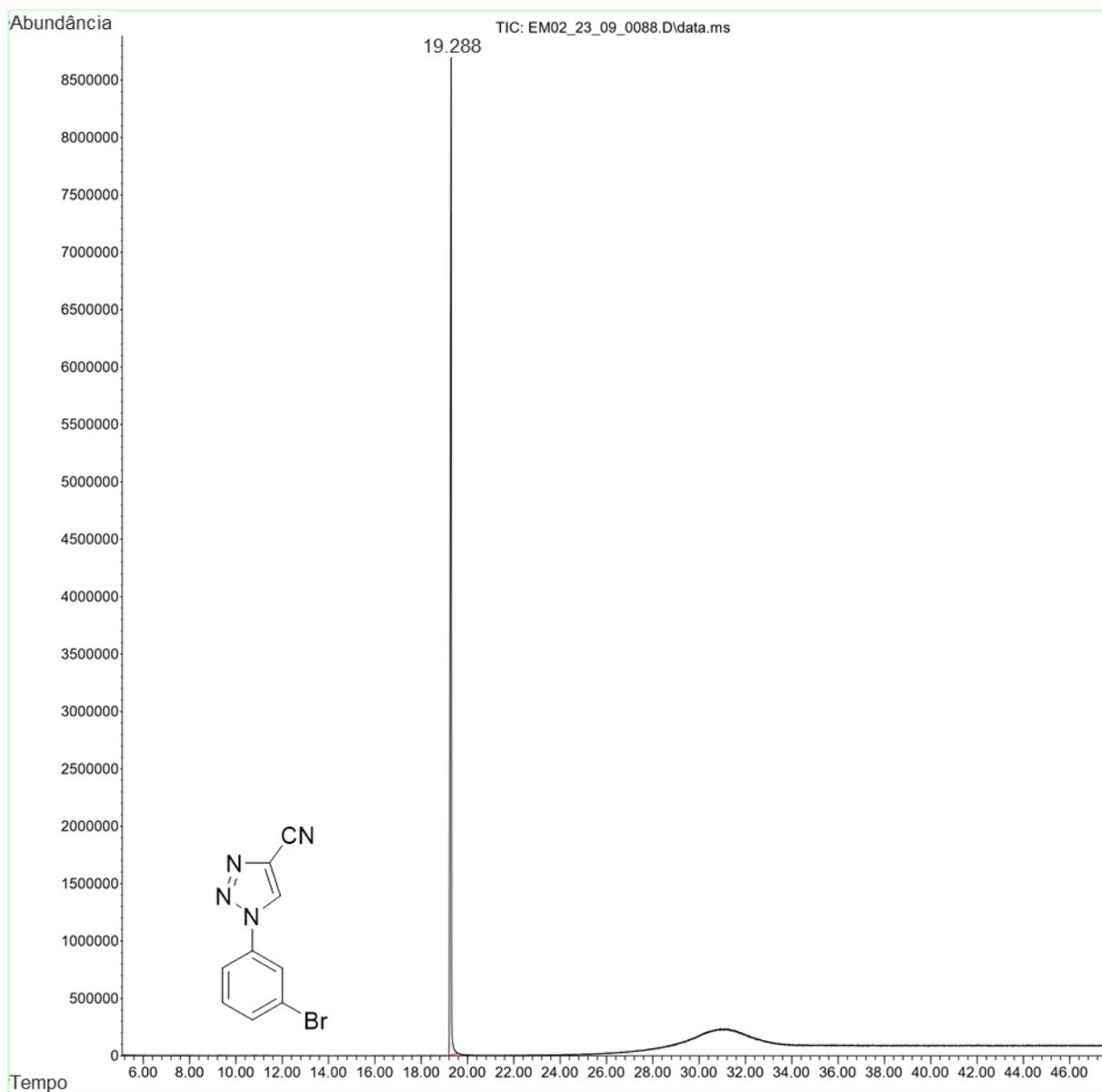
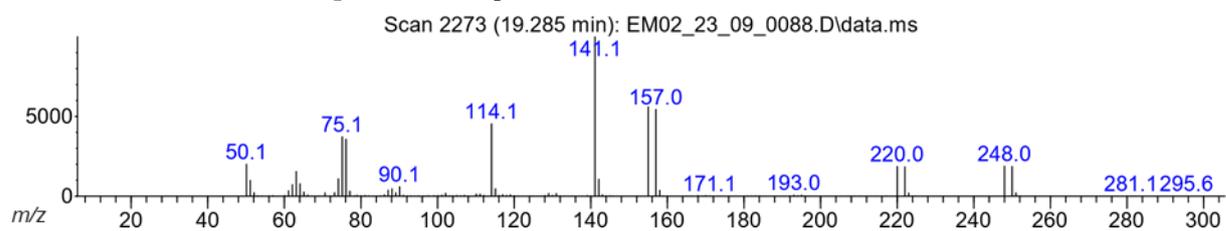
Espectro 169. Espectro de FT-IR do derivado **10k**.**Espectro 170.** Espectro de FT-IR do derivado **10l**.

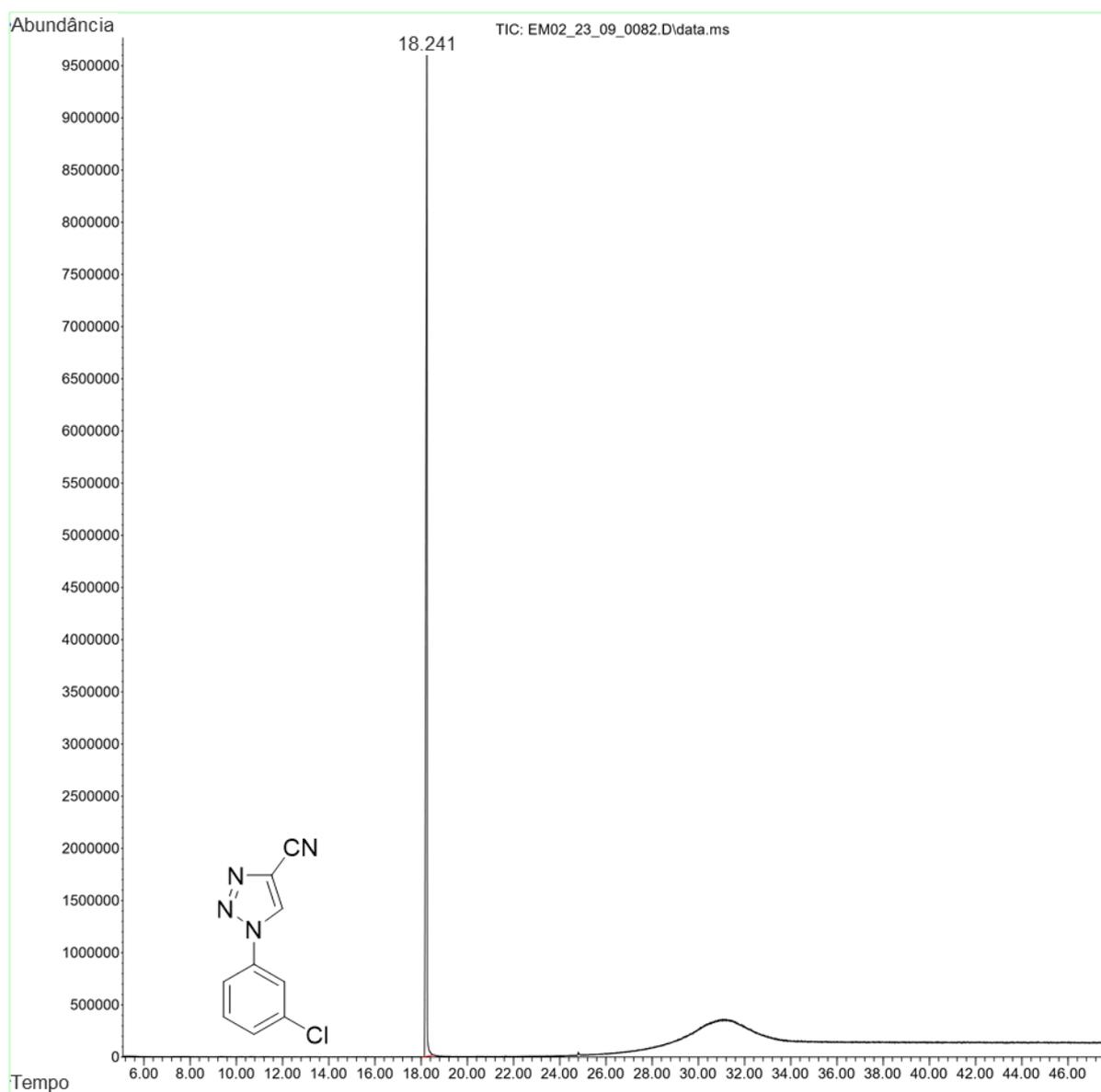
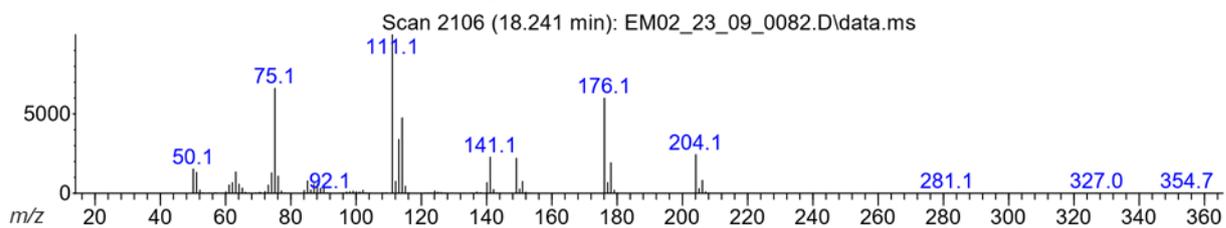
APÊNDICE O - Cromatogramas e espectros de massas (EI) dos derivados 10(b-h,j-l)**Cromatograma 12.** Cromatograma do derivado **10b**.**Espectro 171.** Espectro de massas (EI) do derivado **10b**.

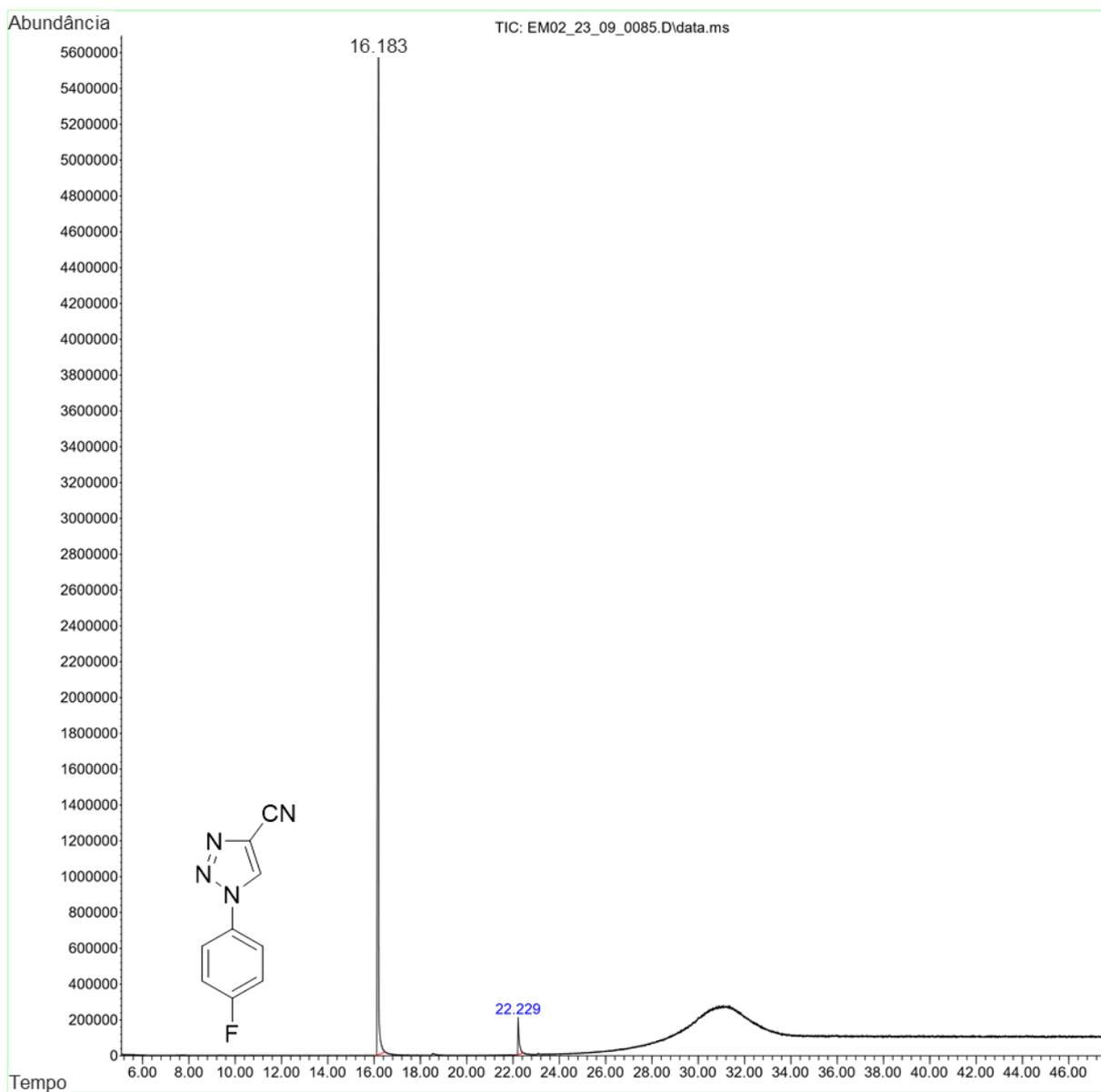
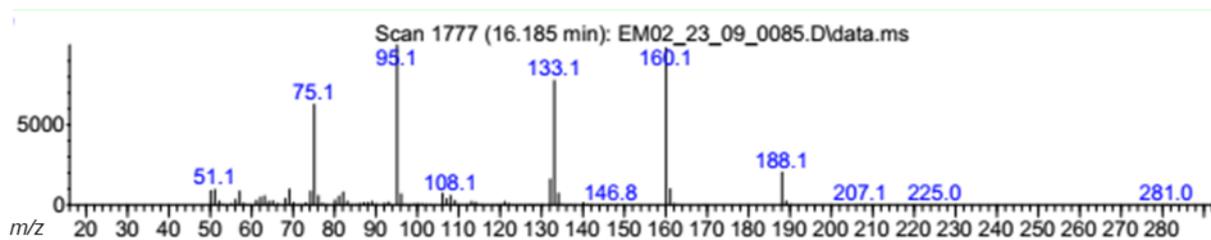
Cromatograma 13. Cromatograma do derivado **10c**.**Espectro 172.** Espectro de massas (EI) do derivado **10c**.

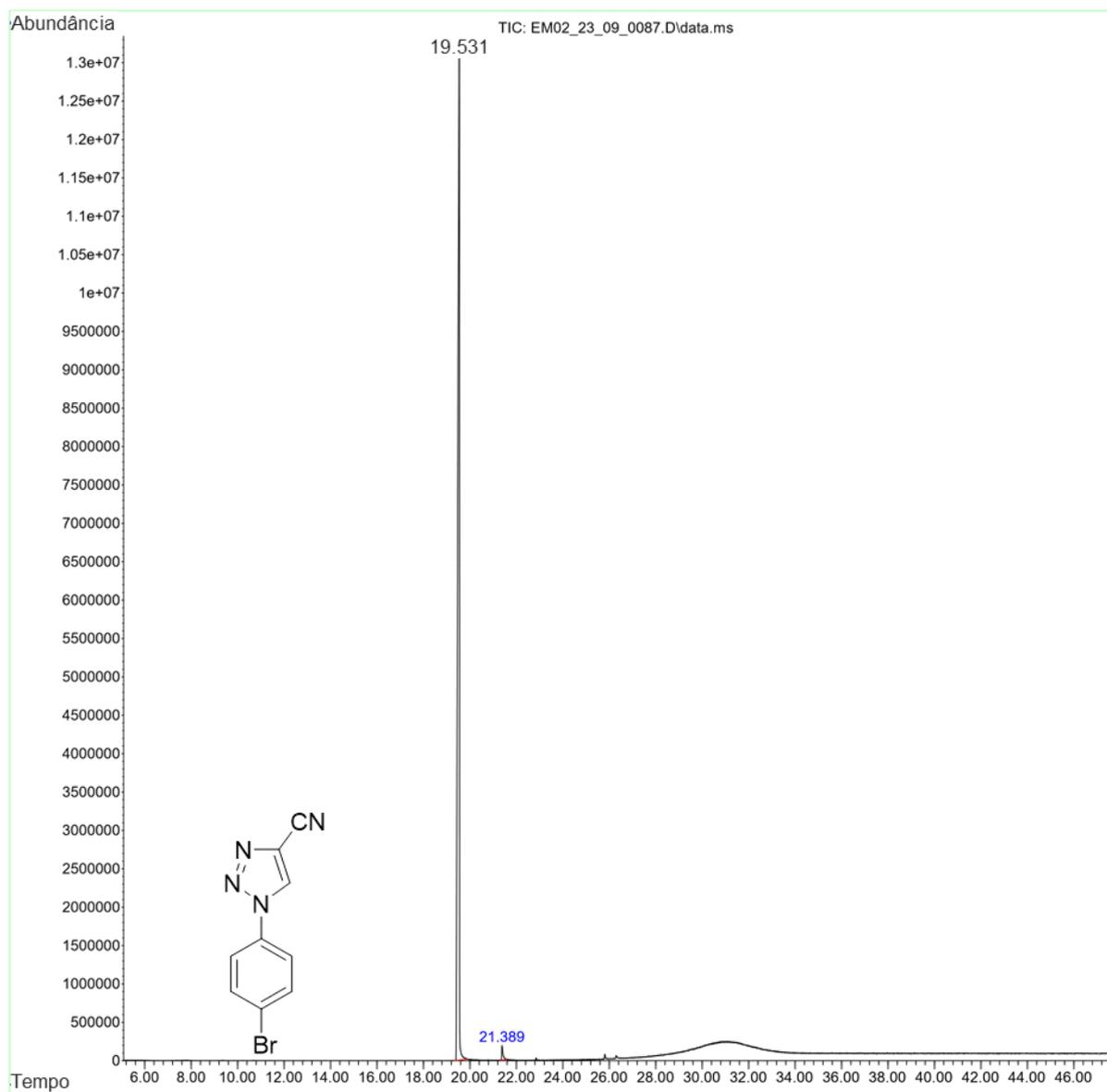
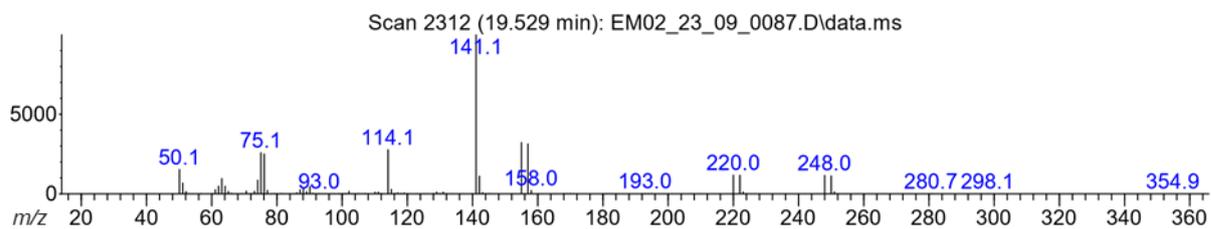
Cromatograma 14. Cromatograma do derivado **10d**.**Espectro 173.** Espectro de massas (EI) do derivado **10d**.

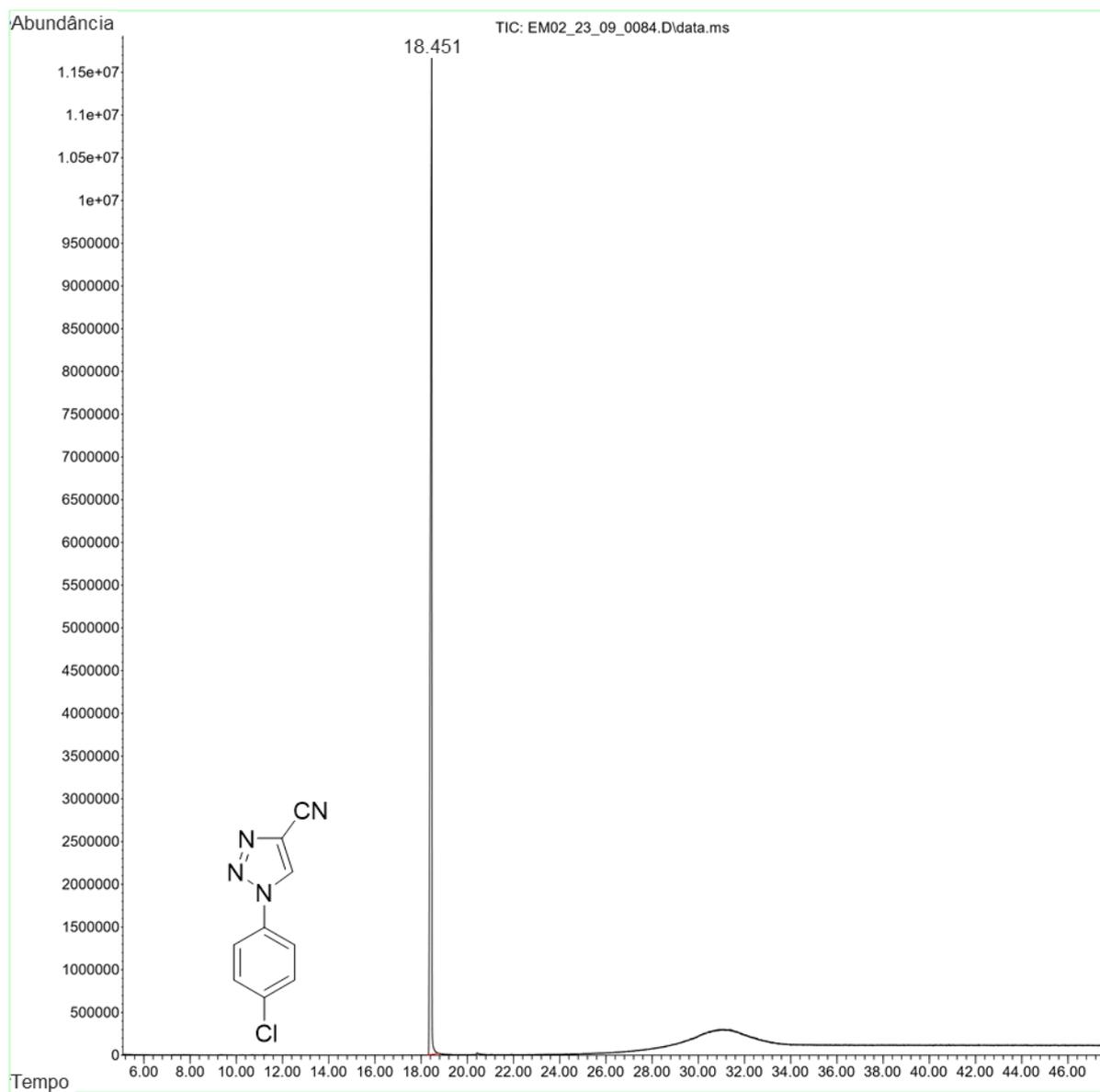
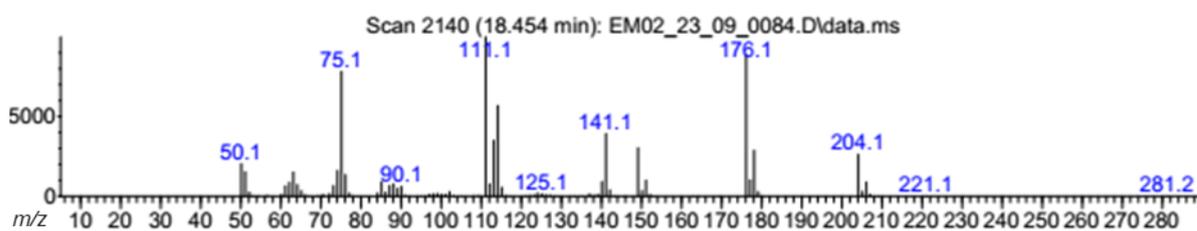
Cromatograma 15. Cromatograma do derivado **10e**.**Espectro 174.** Espectro de massas (EI) do derivado **10e**.

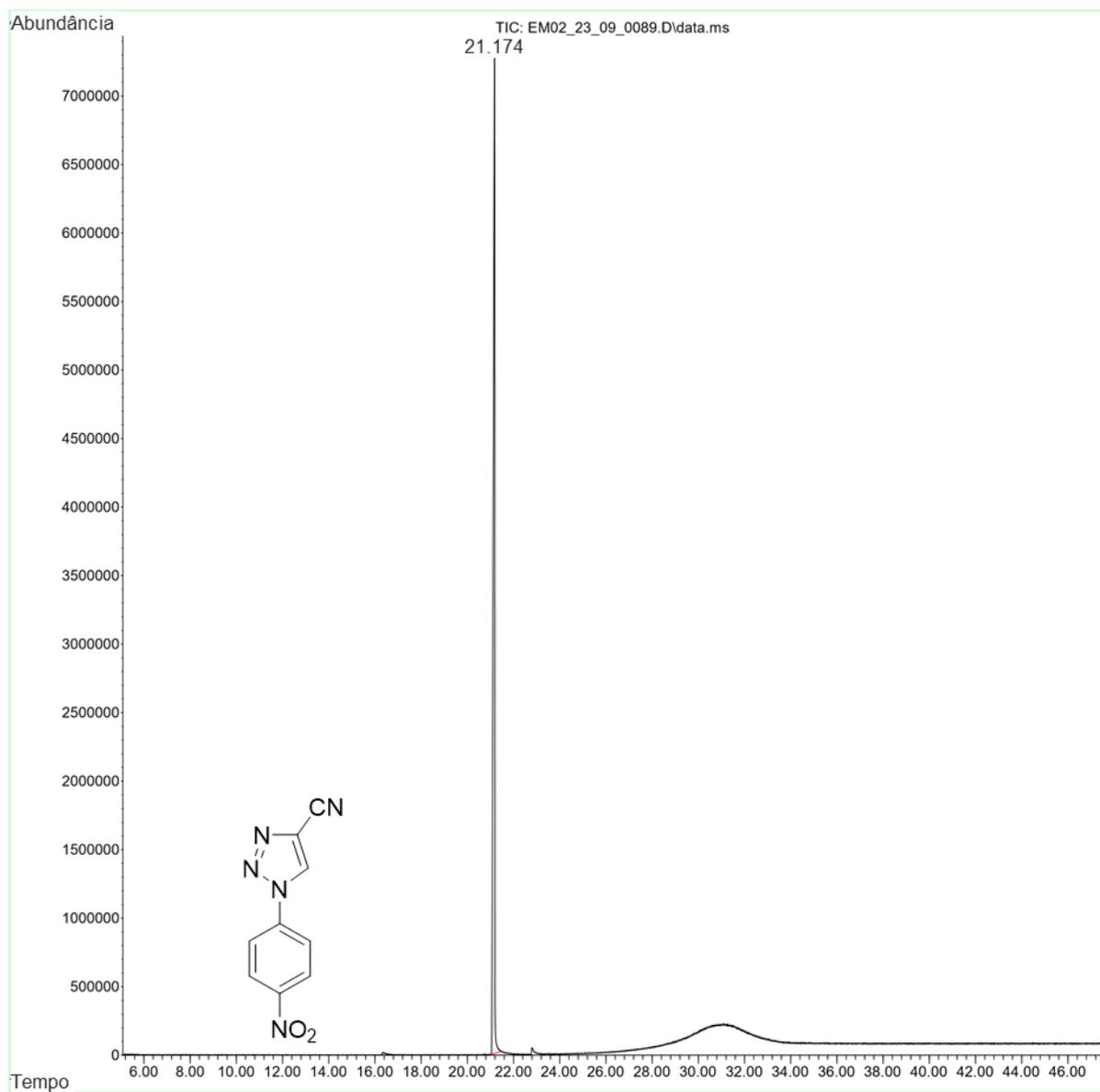
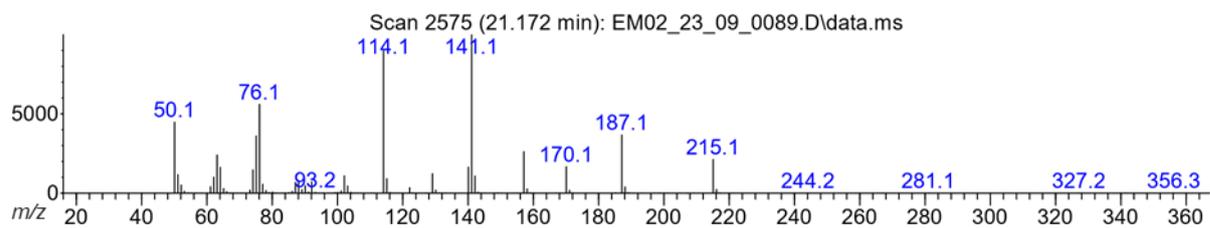
Cromatograma 16. Cromatograma do derivado **10f**.**Espectro 175.** Espectro de massas (EI) do derivado **10f**.

Cromatograma 17. Cromatograma do derivado **10g**.**Espectro 176.** Espectro de massas (EI) do derivado **10g**.

Cromatograma 18. Cromatograma do derivado **10h**.**Espectro 177.** Espectro de massas (EI) do derivado **10h**.

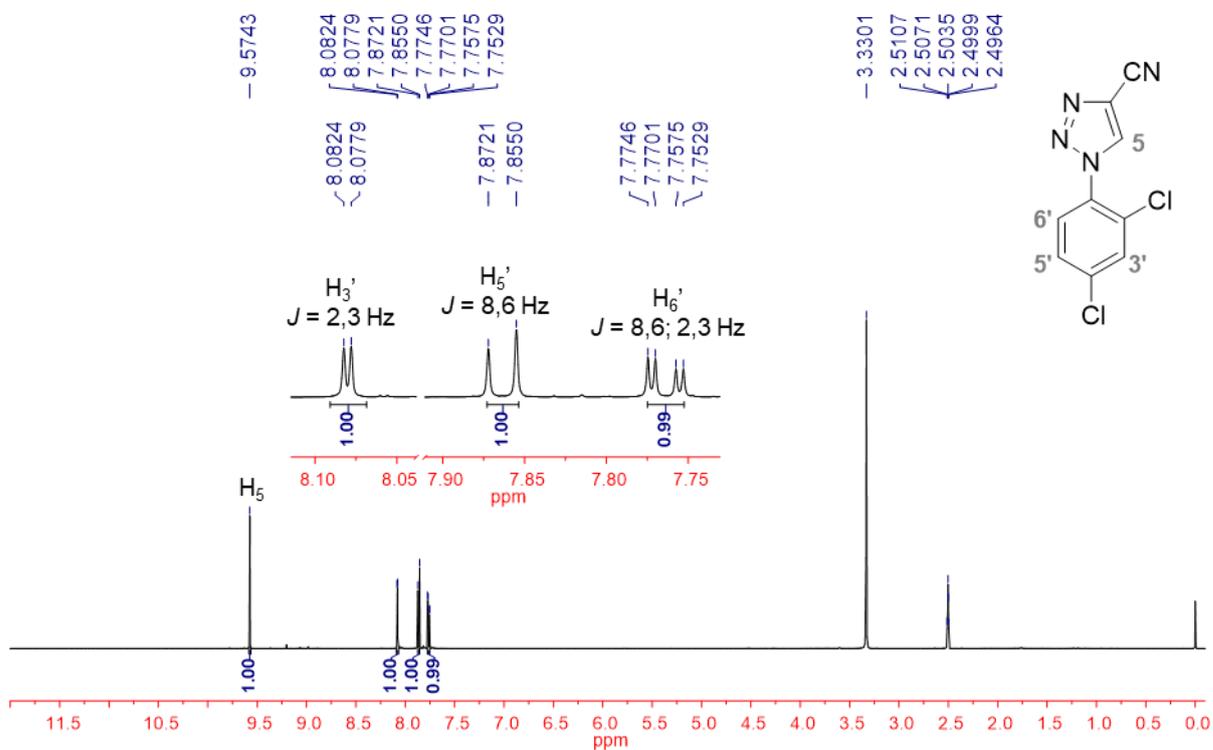
Cromatograma 19. Cromatograma do derivado **10j**.**Espectro 178.** Espectro de massas (EI) do derivado **10j**.

Cromatograma 20. Cromatograma do derivado **10k**.**Espectro 179.** Espectro de massas (EI) do derivado **10k**.

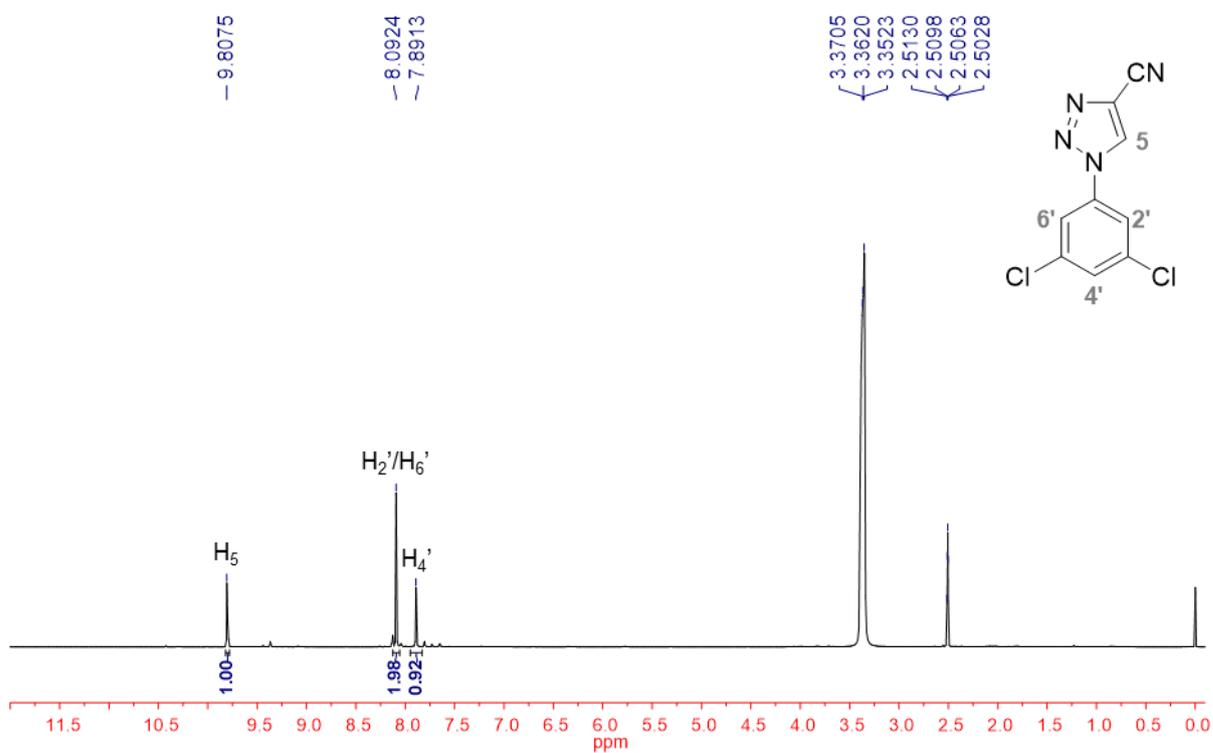
Cromatograma 21. Cromatograma do derivado **10I**.**Espectro 180.** Espectro de massas (EI) do derivado **10I**.

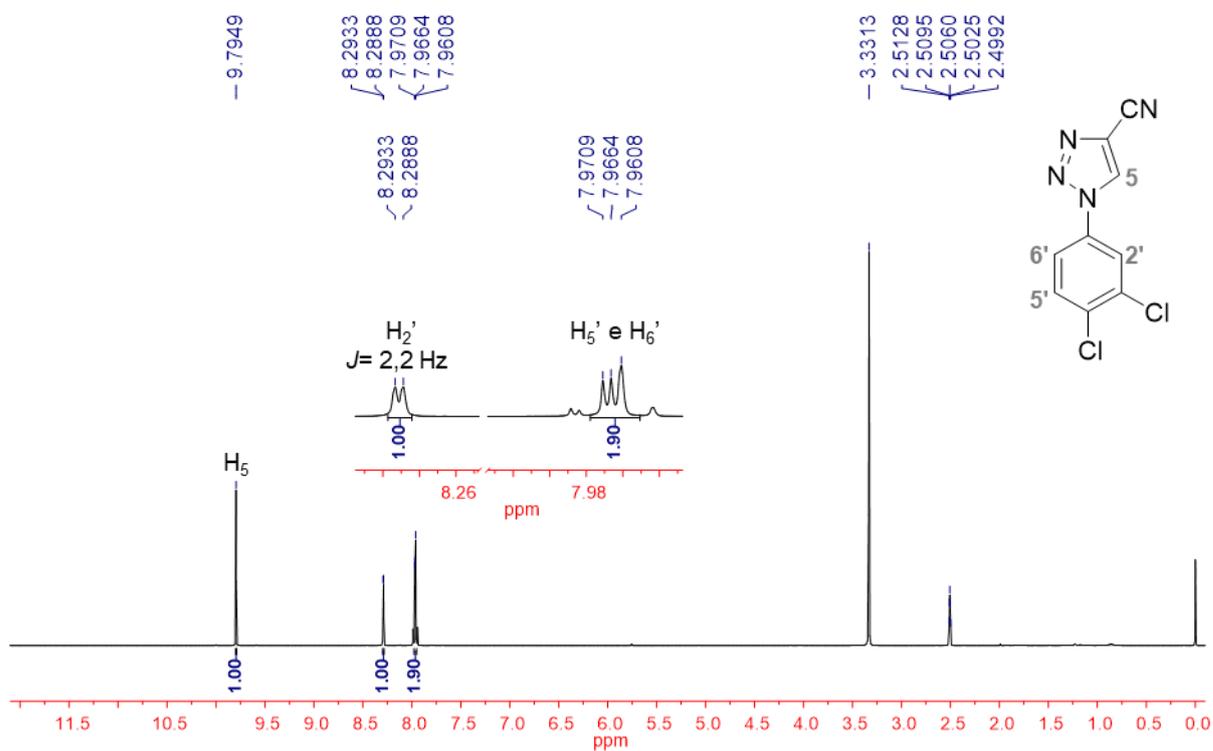
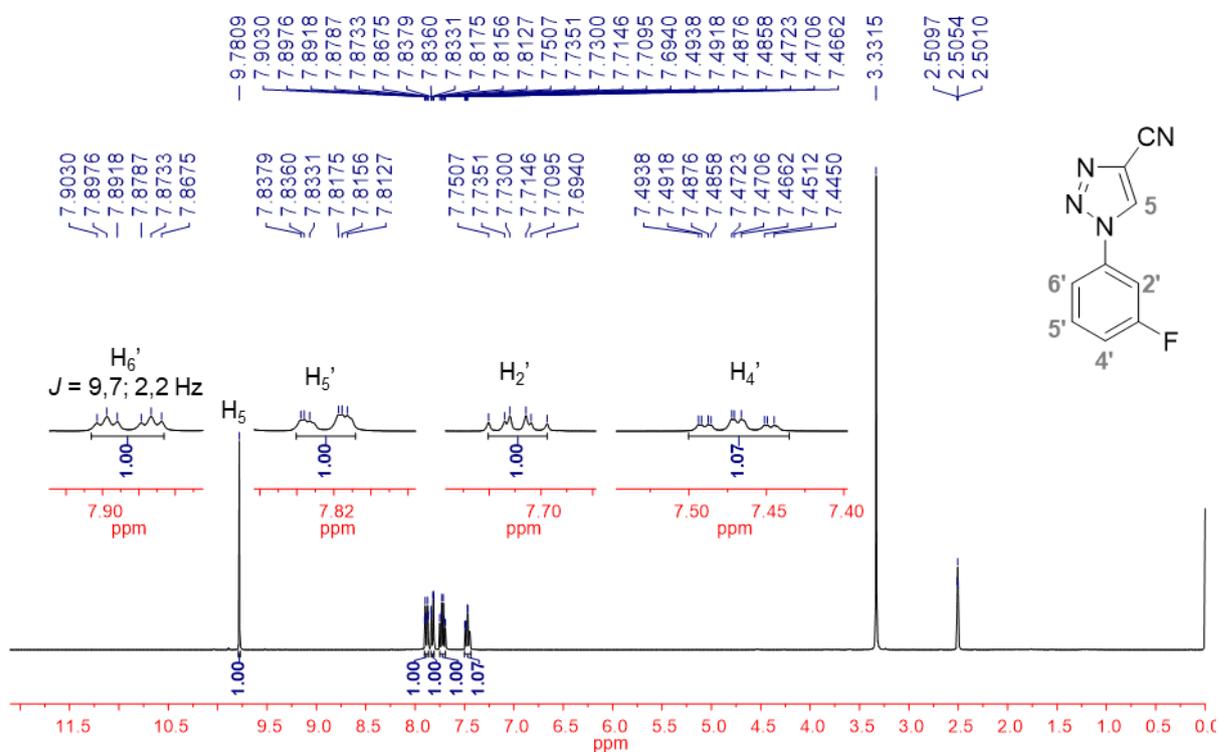
APÊNDICE P - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 10(b-h,j-l)

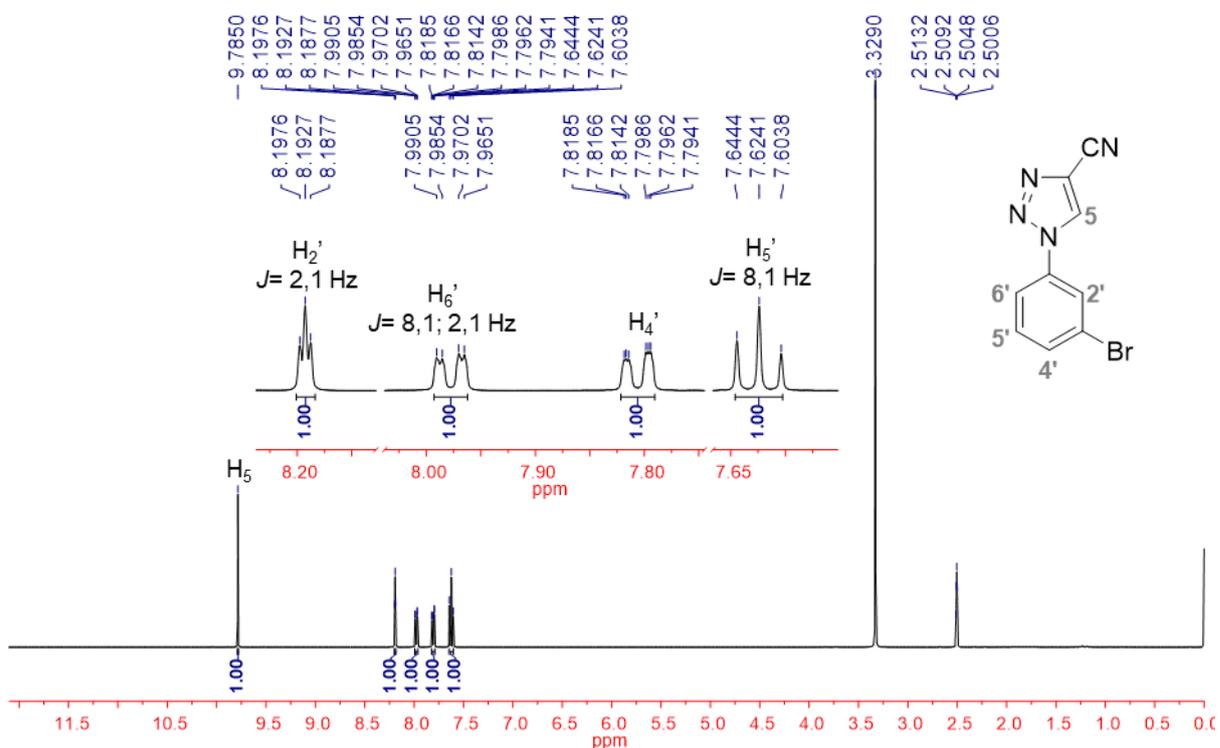
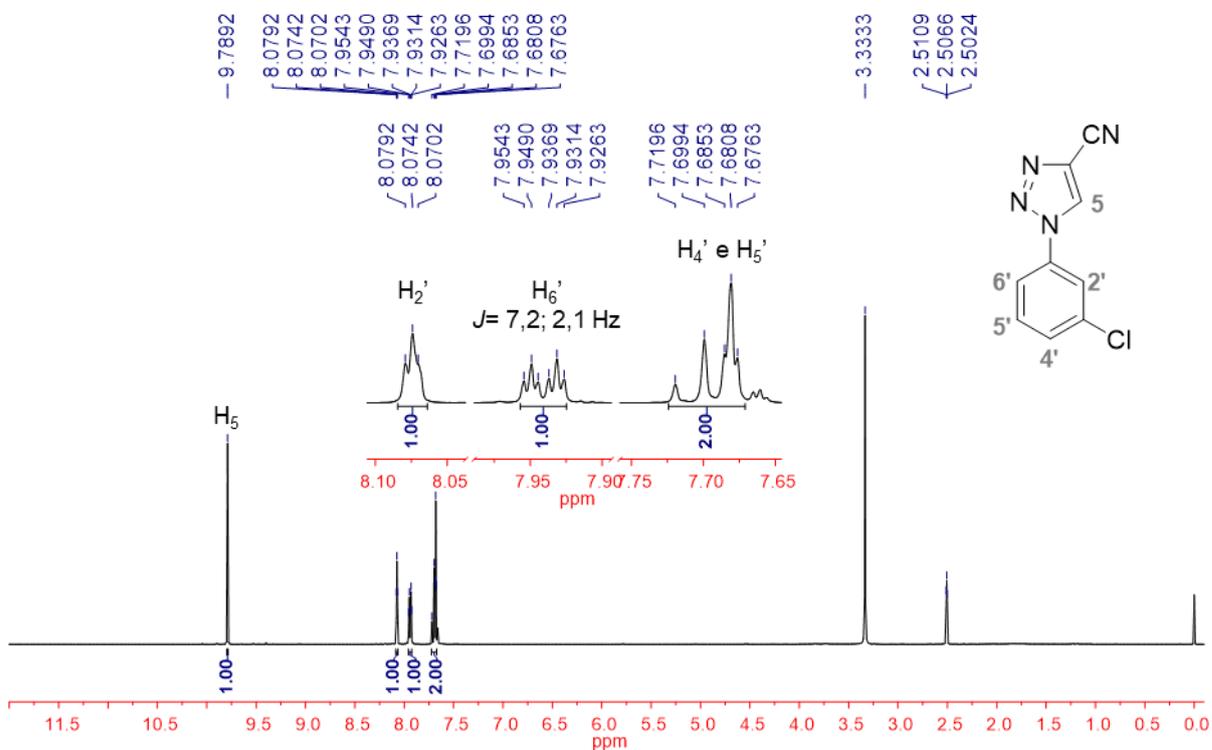
Espectro 181. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – DMSO- d_6) de **10b**.

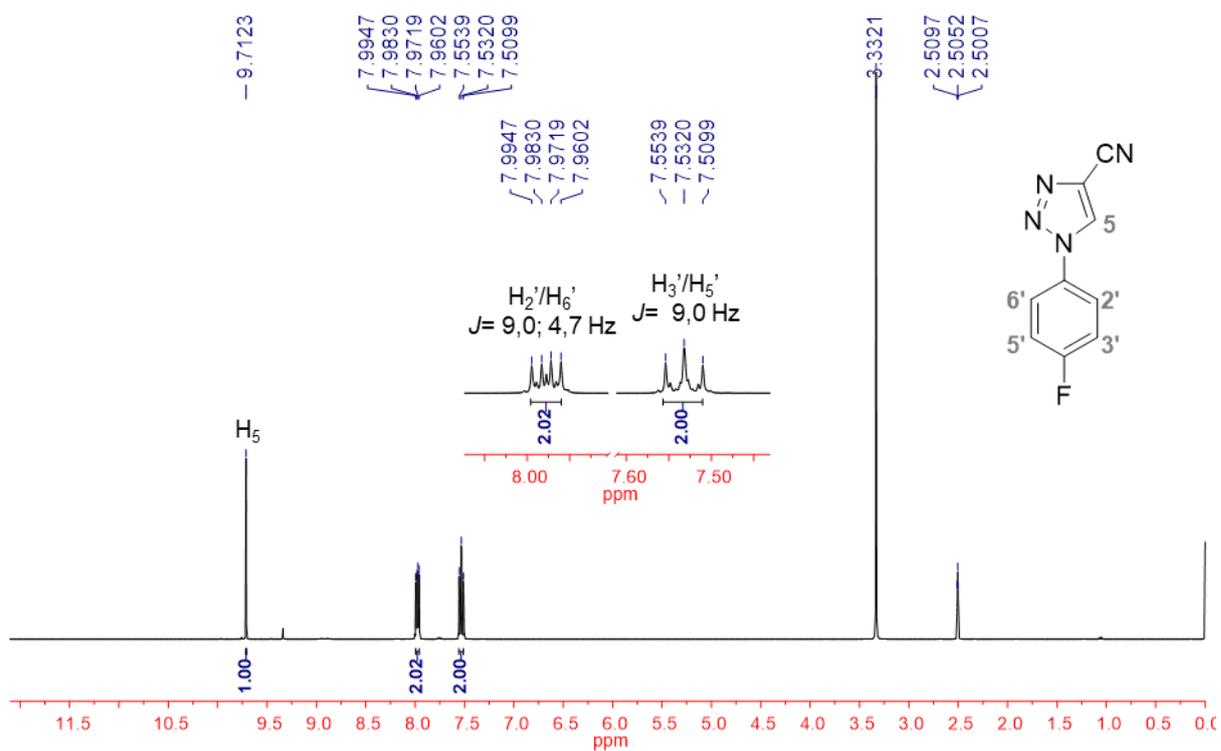
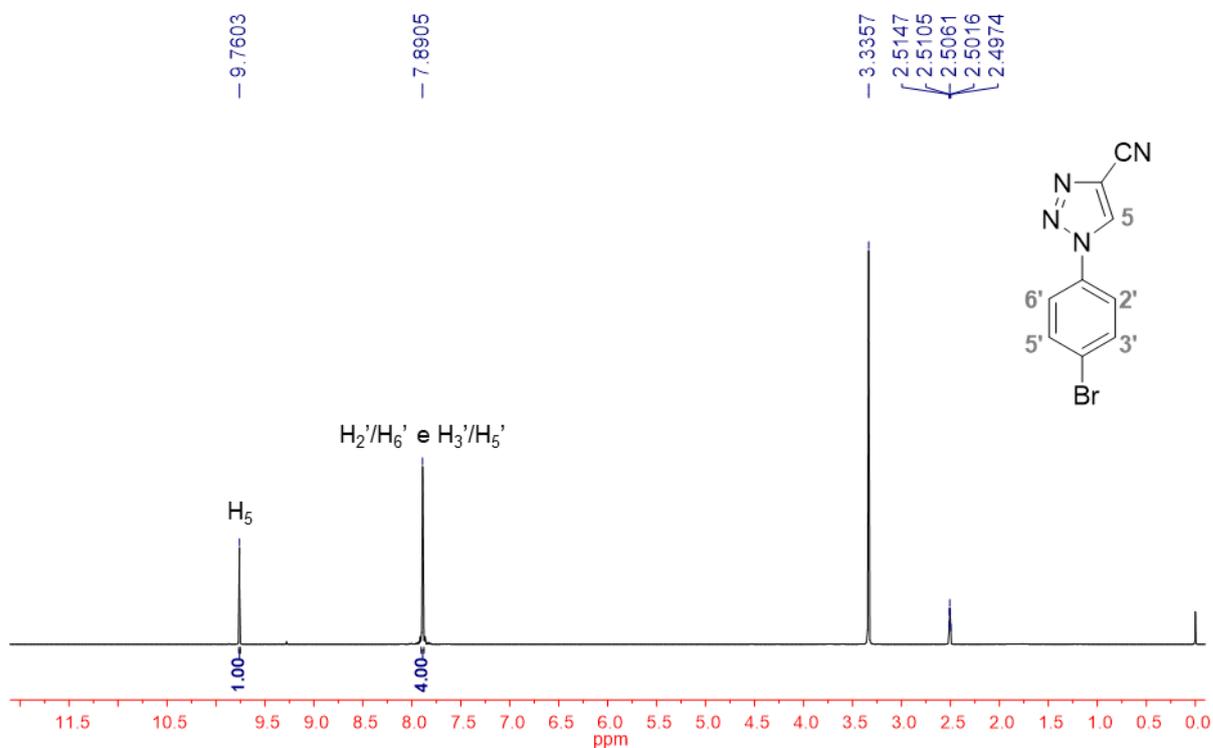


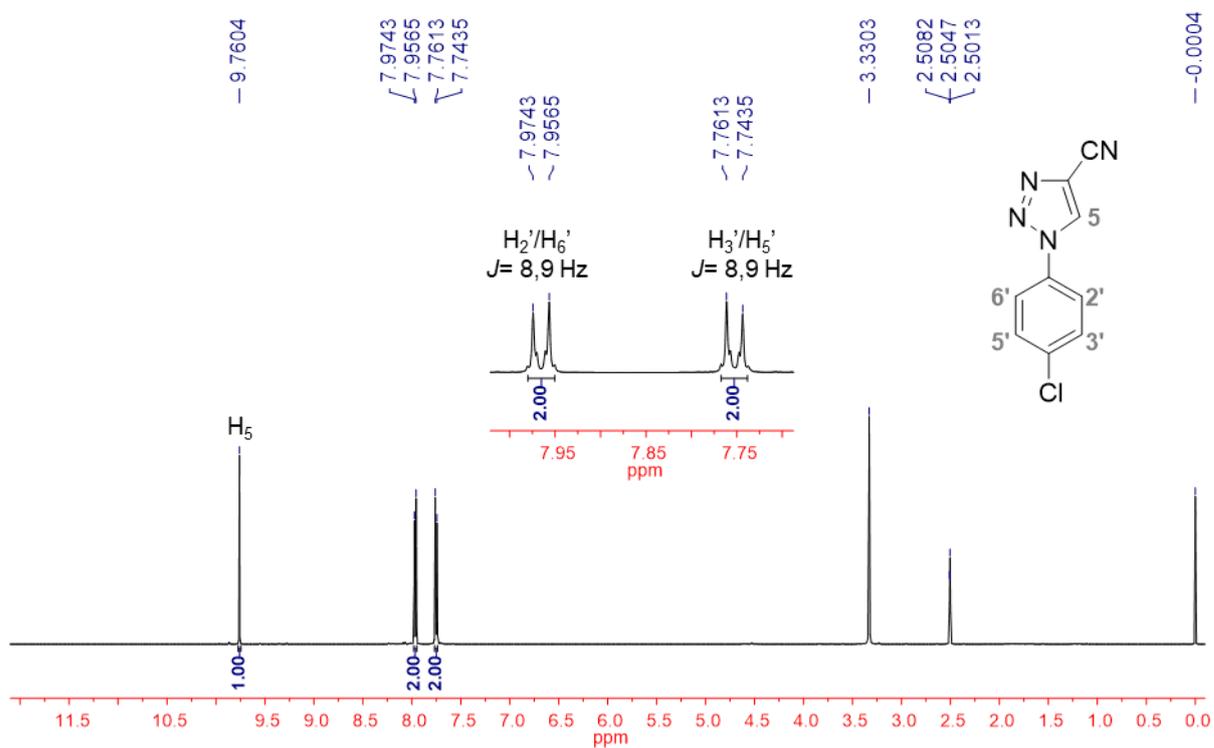
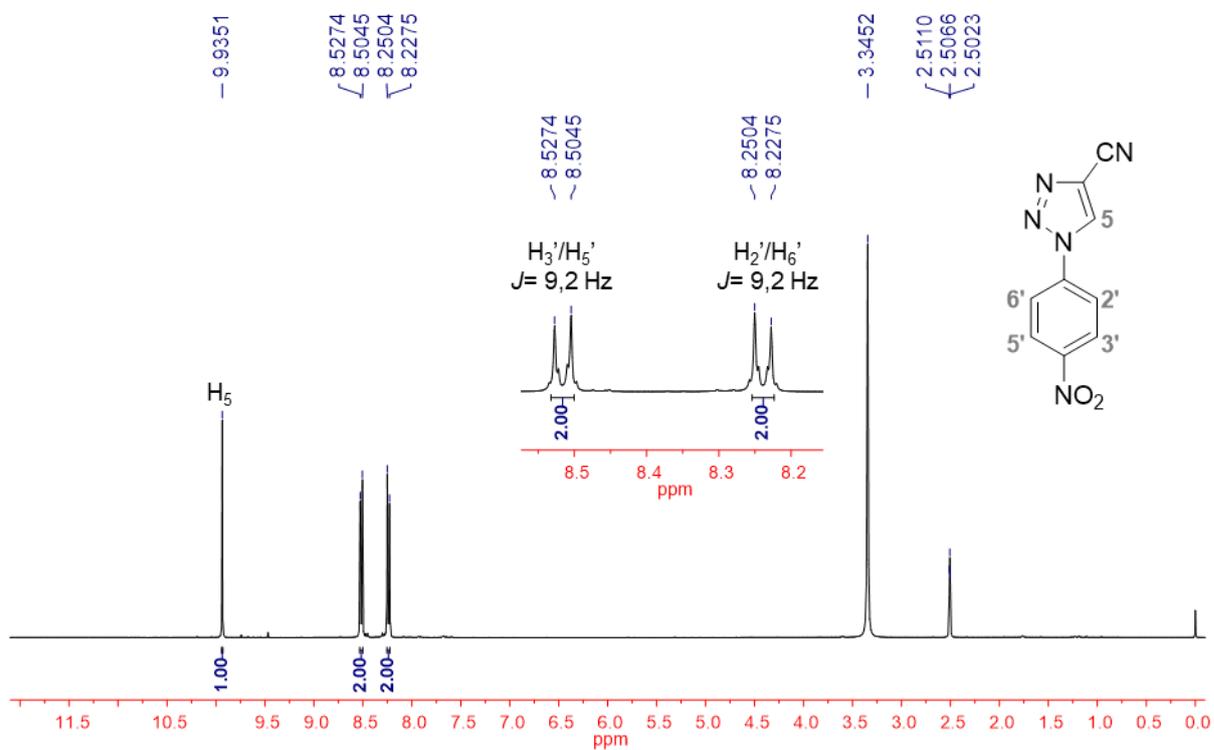
Espectro 182. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – DMSO- d_6) de **10c**.

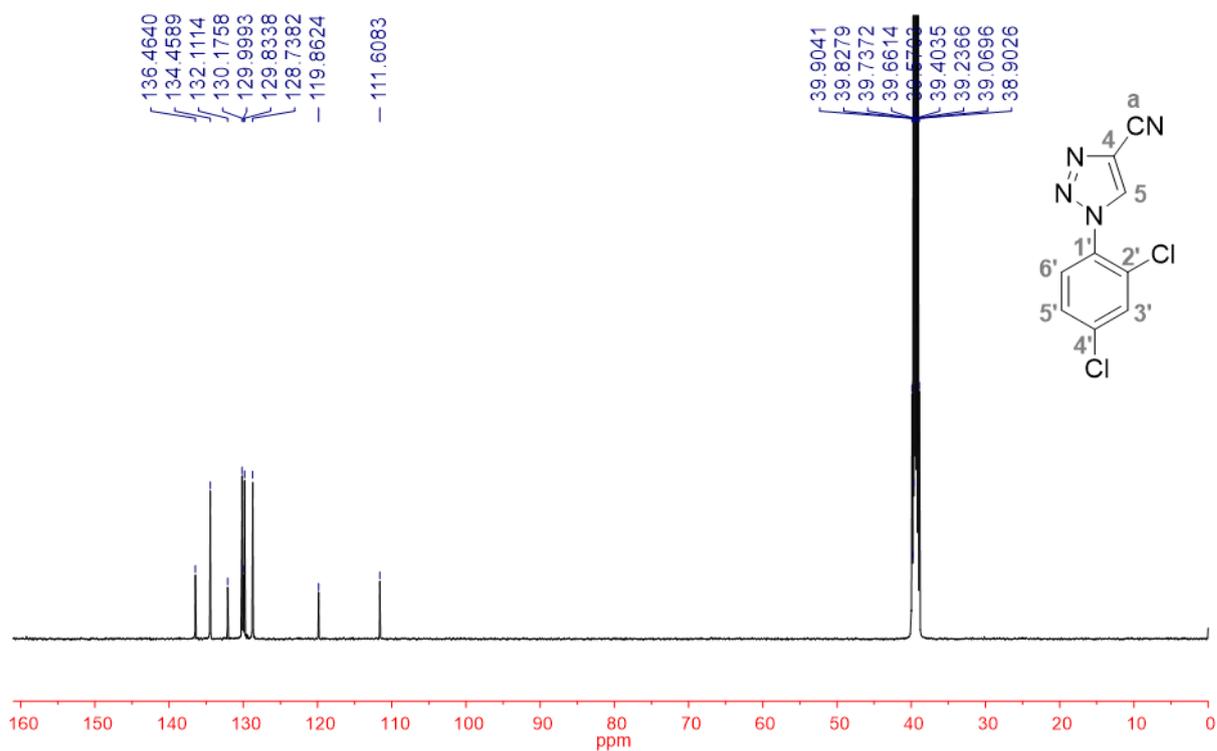
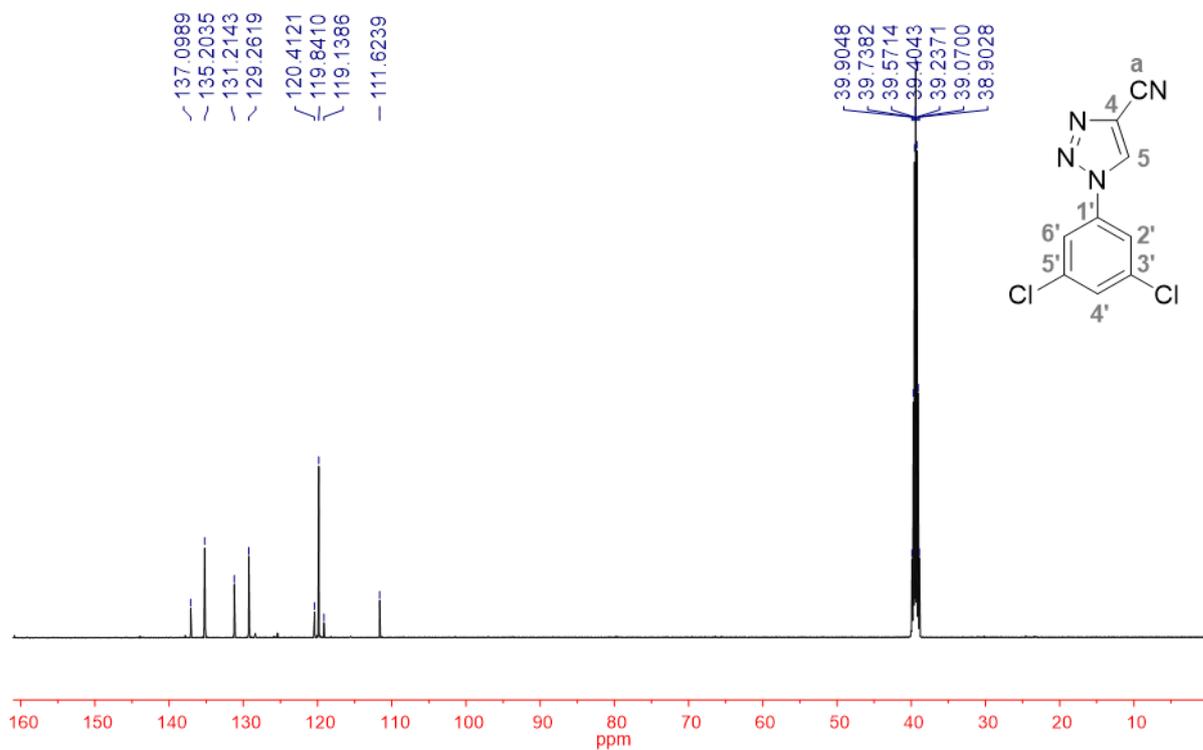


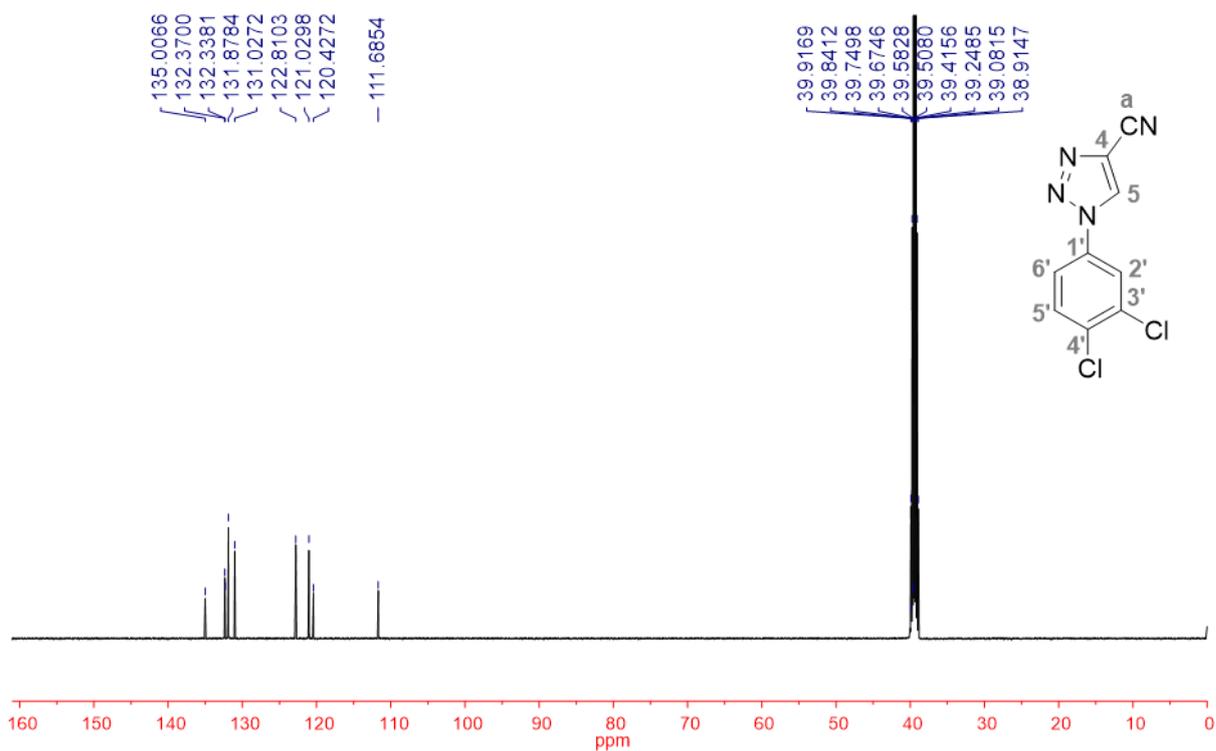
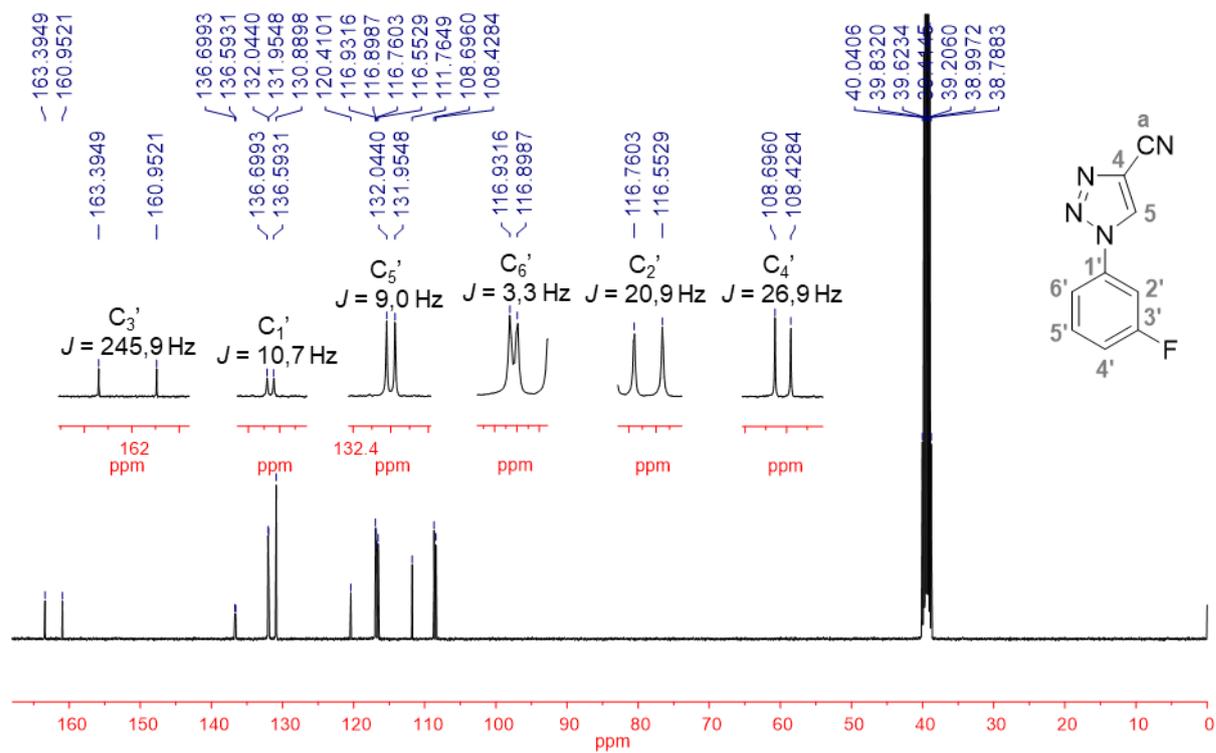
Espectro 183. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10d**.**Espectro 184.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10e**.

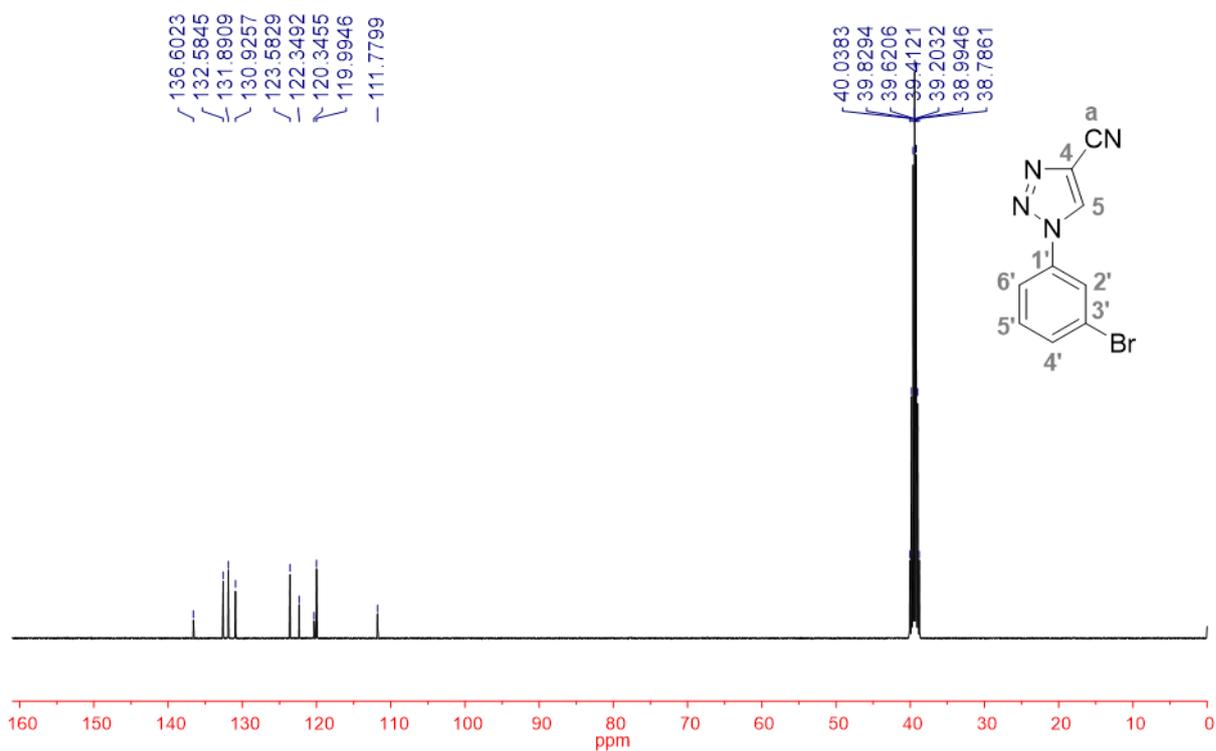
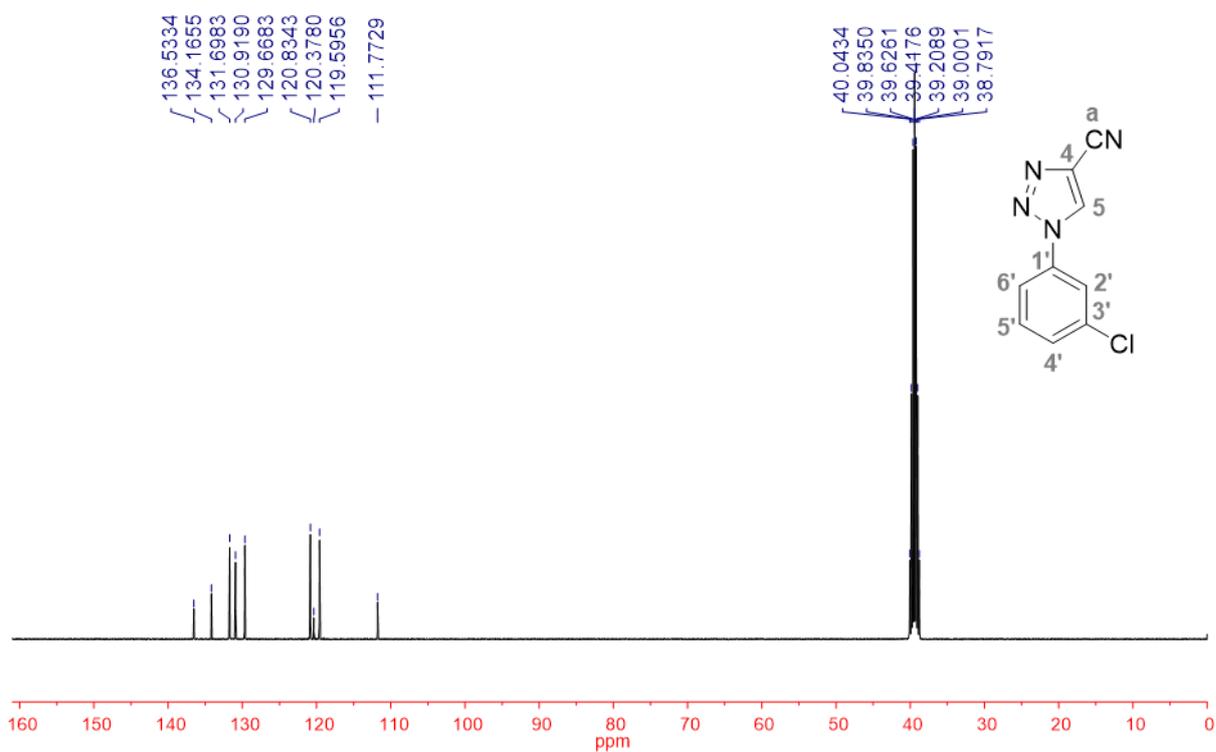
Espectro 185. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10f**.**Espectro 186.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10g**.

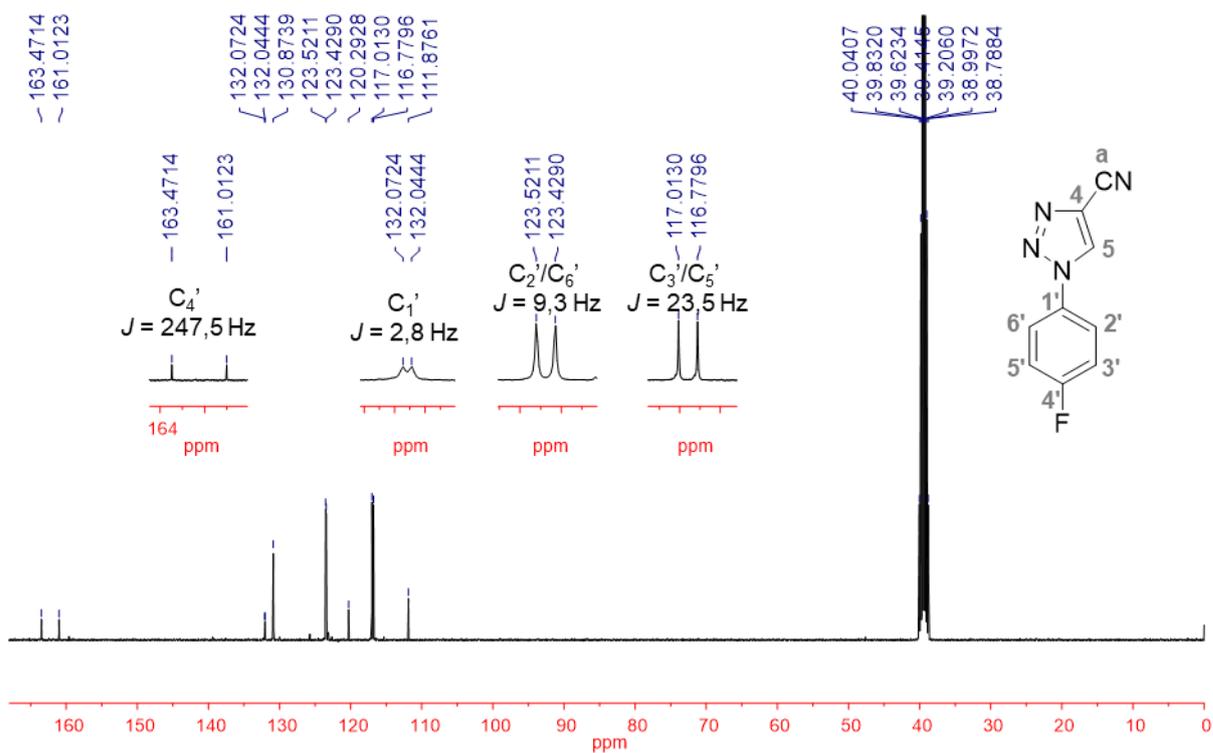
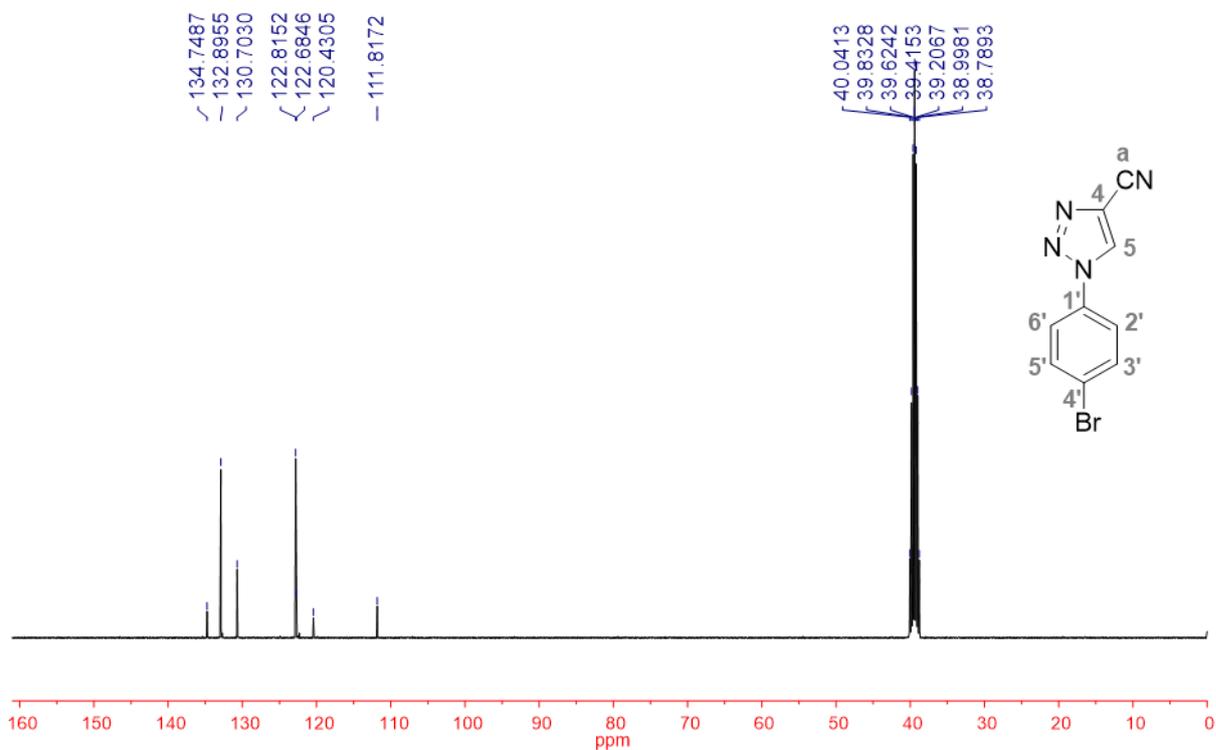
Espectro 187. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10h**.**Espectro 188.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10j**.

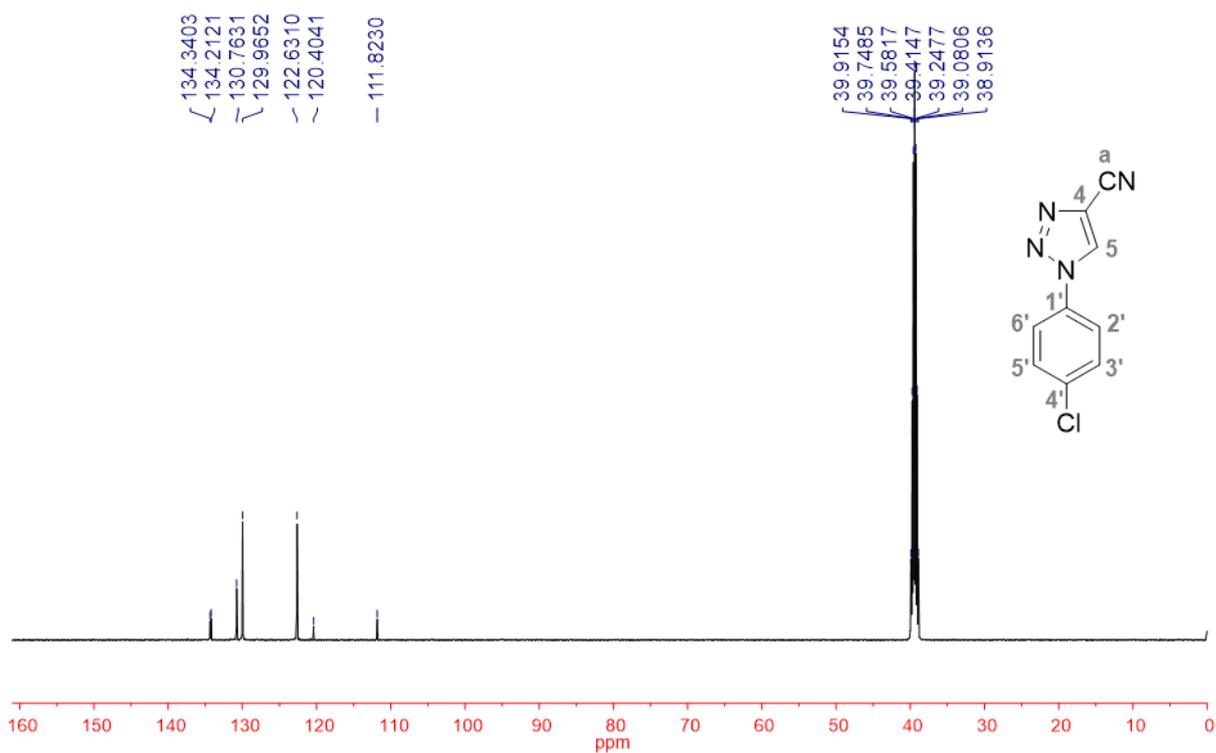
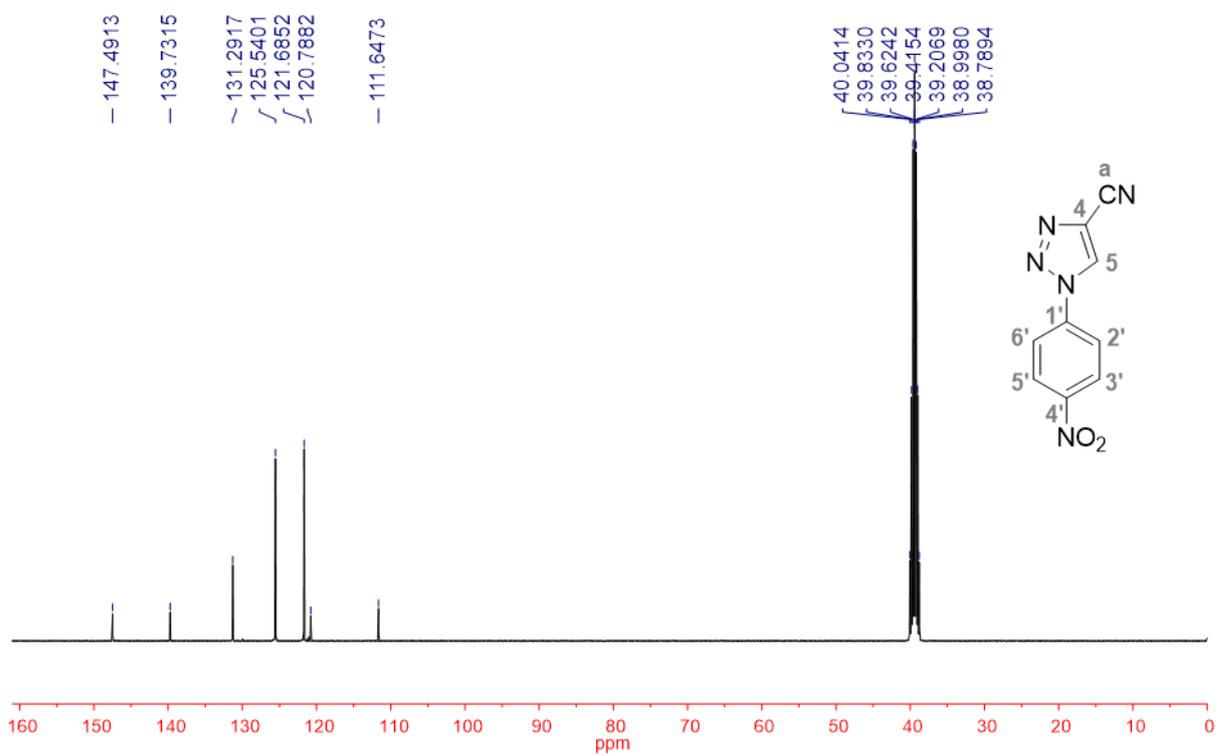
Espectro 189. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10k**.**Espectro 190.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10l**.

Espectro 191. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10b**.**Espectro 192.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10c**.

Espectro 193. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10d**.**Espectro 194.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10e**.

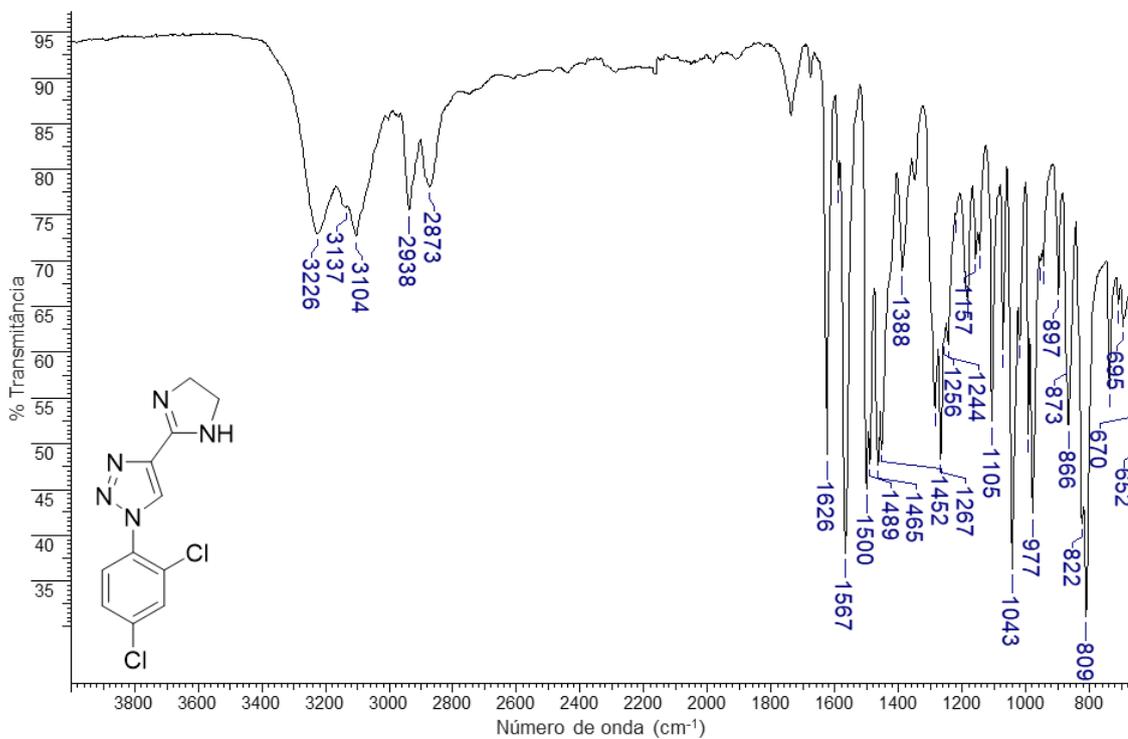
Espectro 195. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10f**.**Espectro 196.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10g**.

Espectro 197. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10h**.**Espectro 198.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10j**.

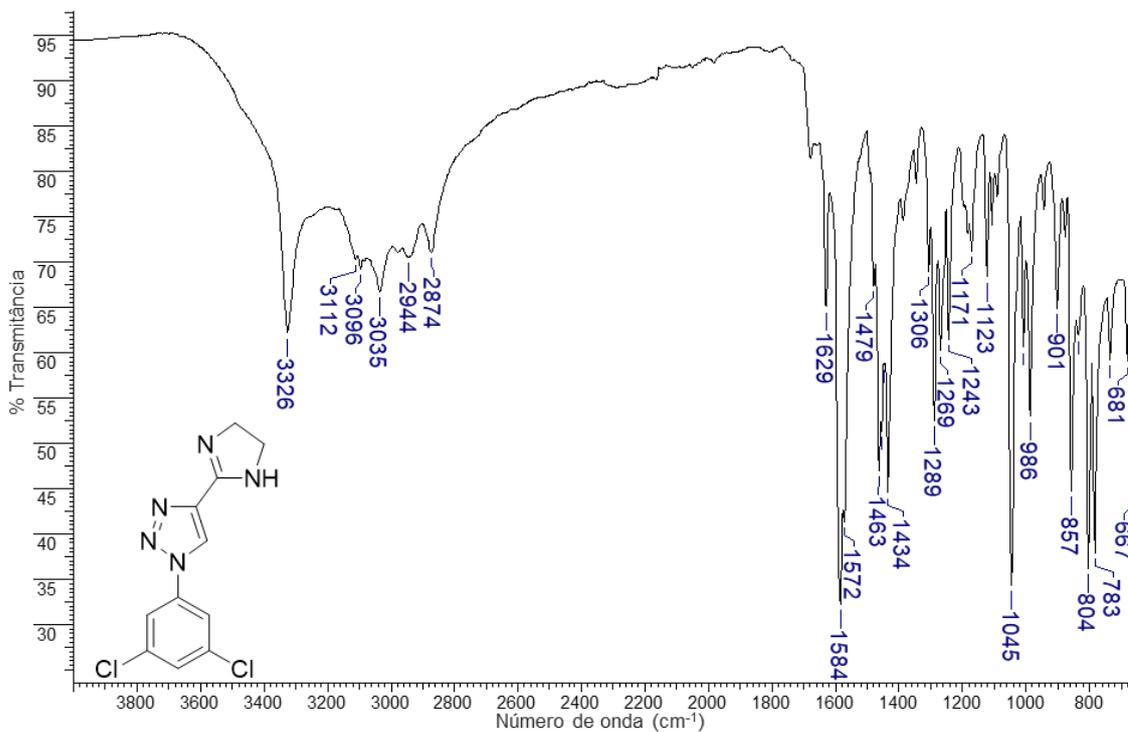
Espectro 199. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10k**.**Espectro 200.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **10l**.

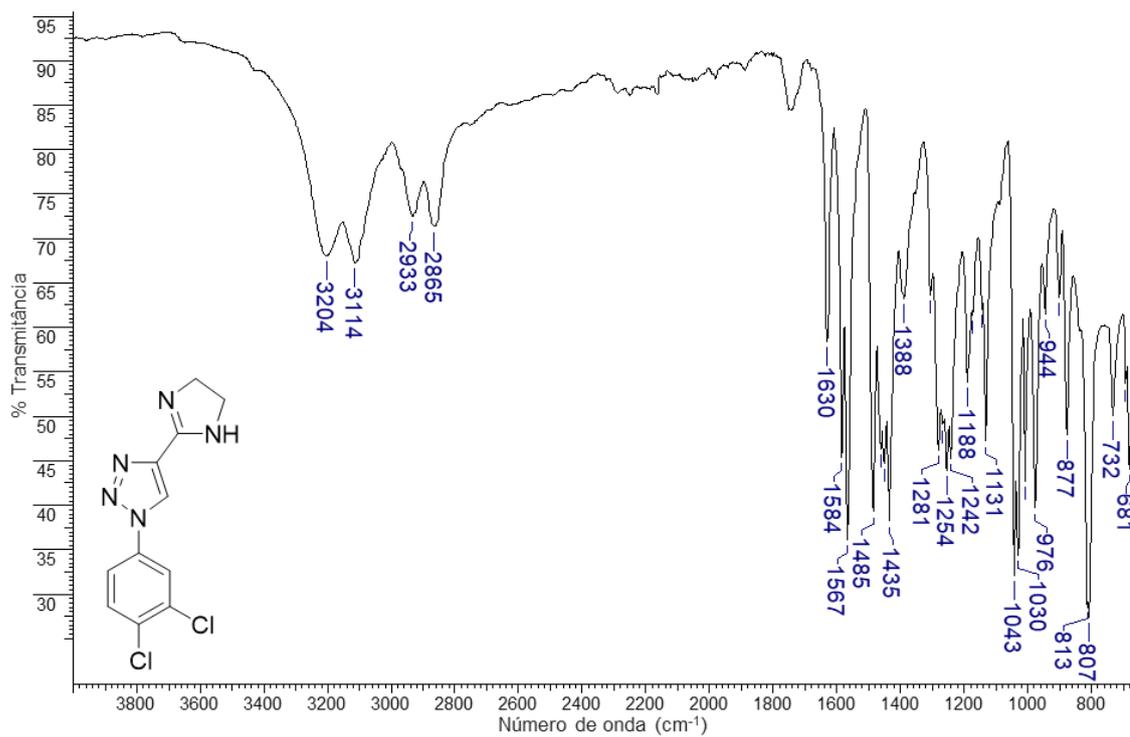
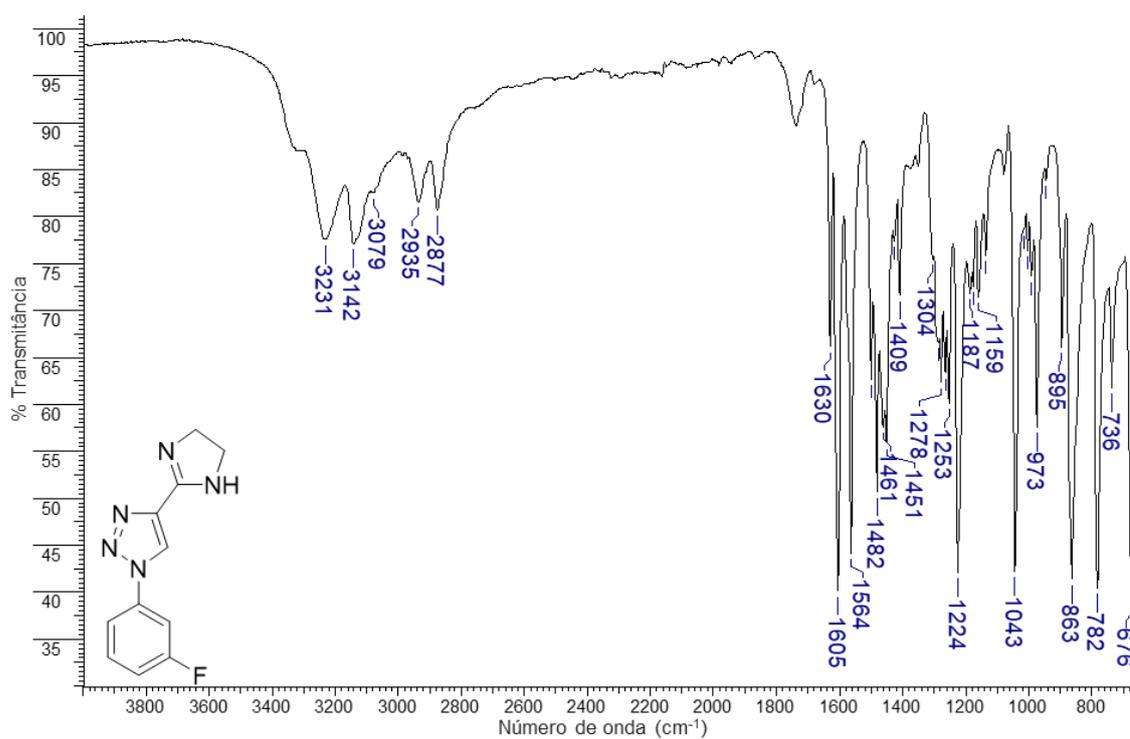
**APÊNDICE Q - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados
2(b-h,j-l)**

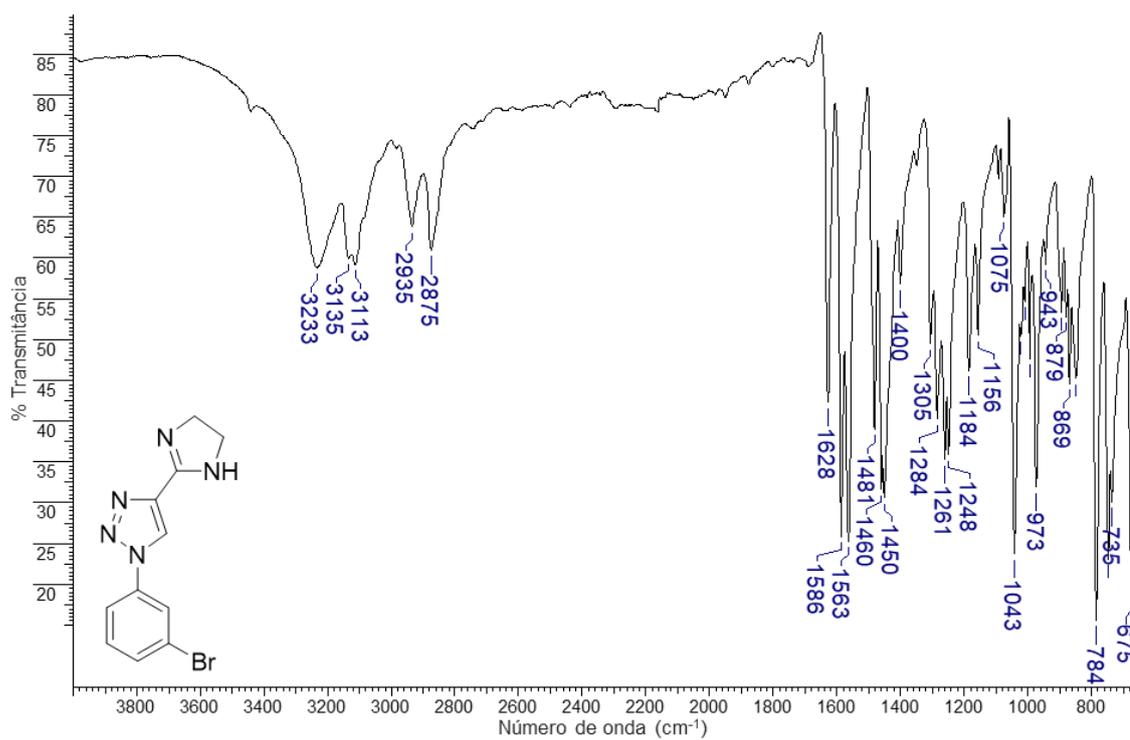
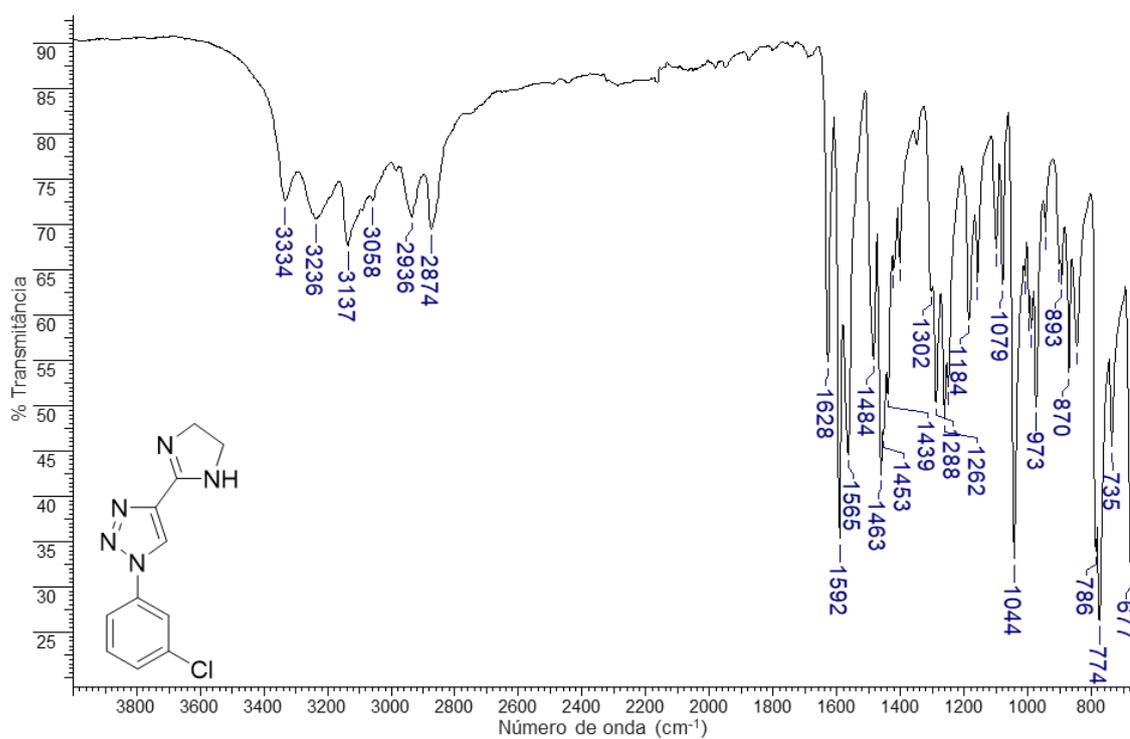
Espectro 201. Espectro de FT-IR do derivado **2b**.

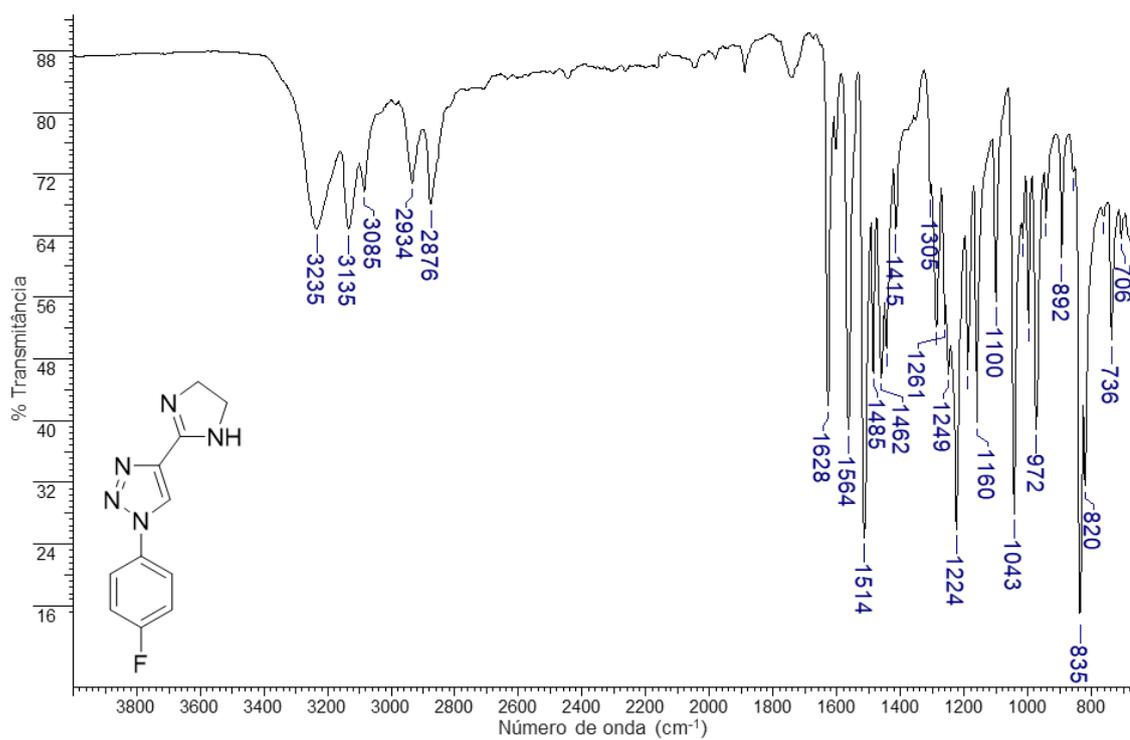
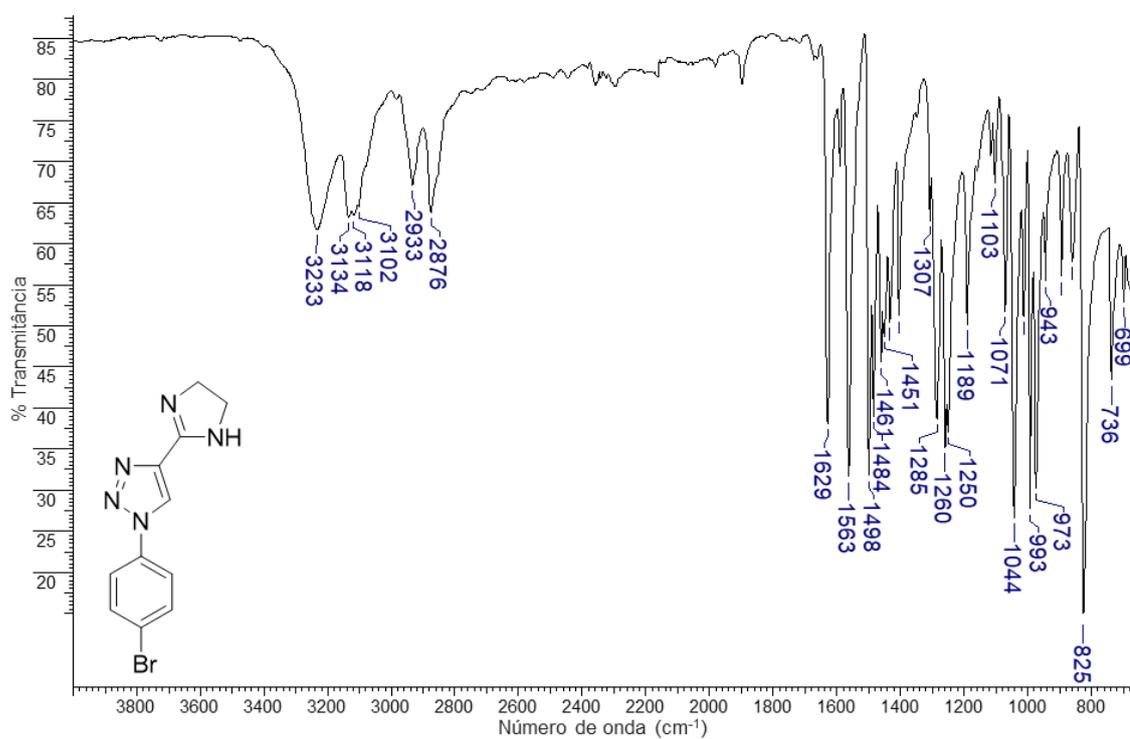


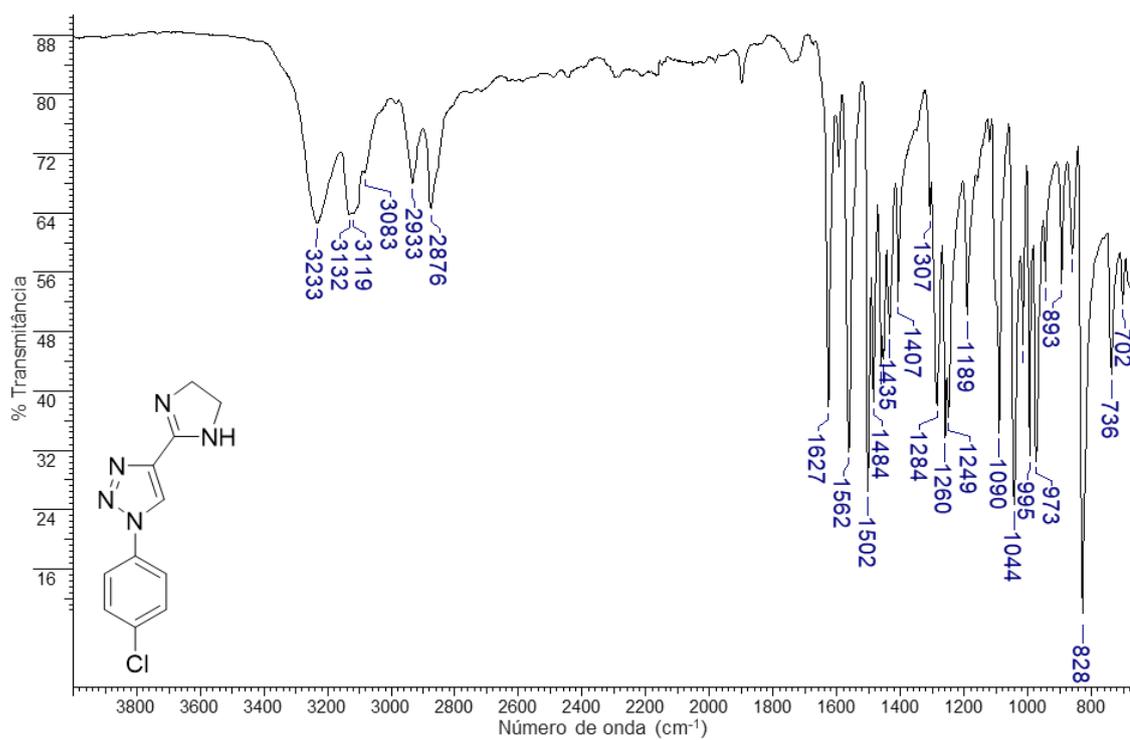
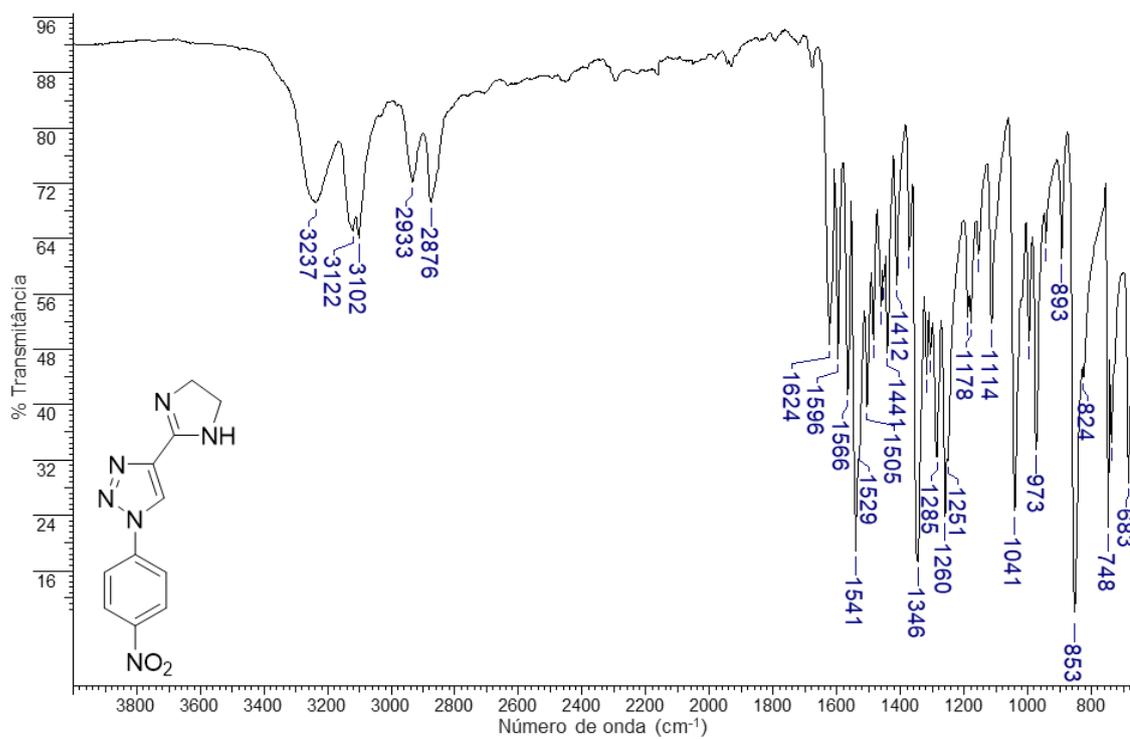
Espectro 202. Espectro de FT-IR do derivado **2c**.



Espectro 203. Espectro de FT-IR do derivado **2d**.**Espectro 204.** Espectro de FT-IR do derivado **2e**.

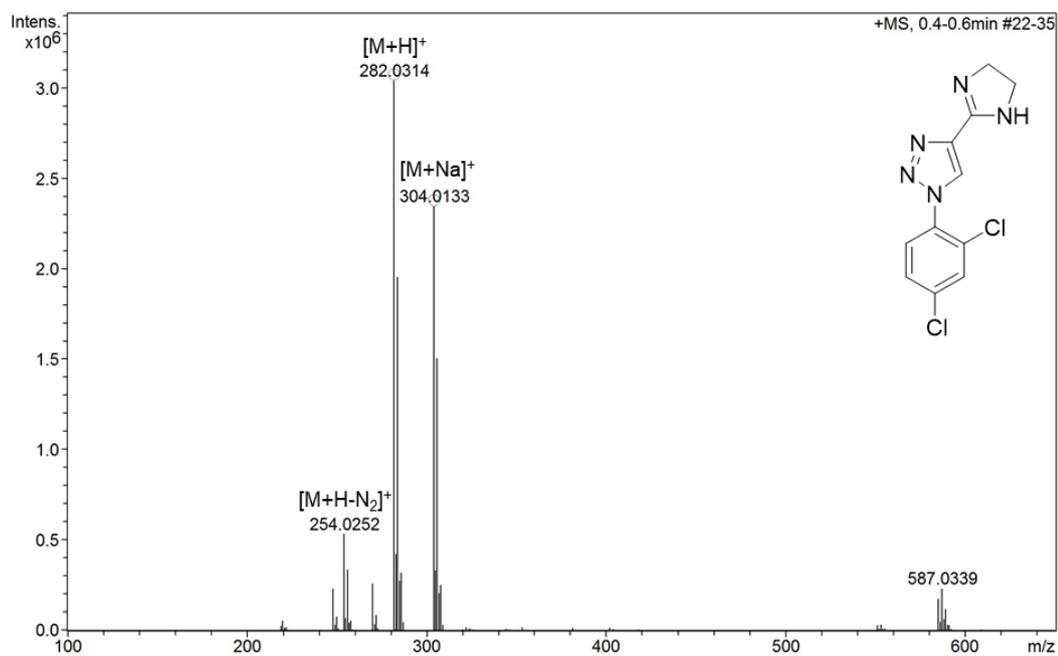
Espectro 205. Espectro de FT-IR do derivado **2f**.**Espectro 206.** Espectro de FT-IR do derivado **2g**.

Espectro 207. Espectro de FT-IR do derivado **2h**.**Espectro 208.** Espectro de FT-IR do derivado **2j**.

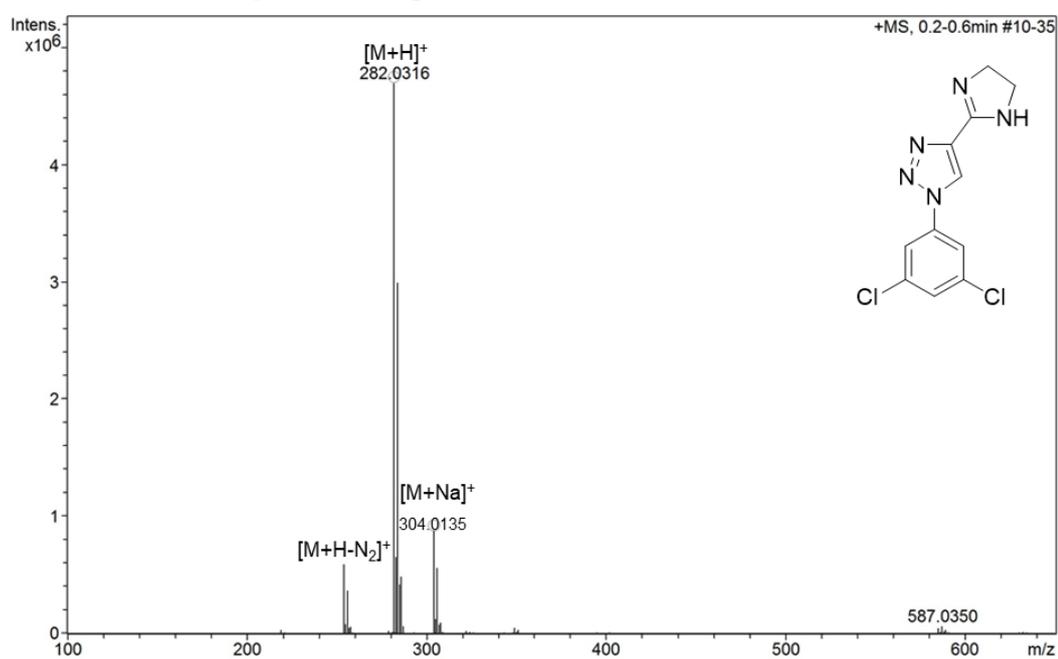
Espectro 209. Espectro de FT-IR do derivado **2k**.**Espectro 210.** Espectro de FT-IR do derivado **2l**.

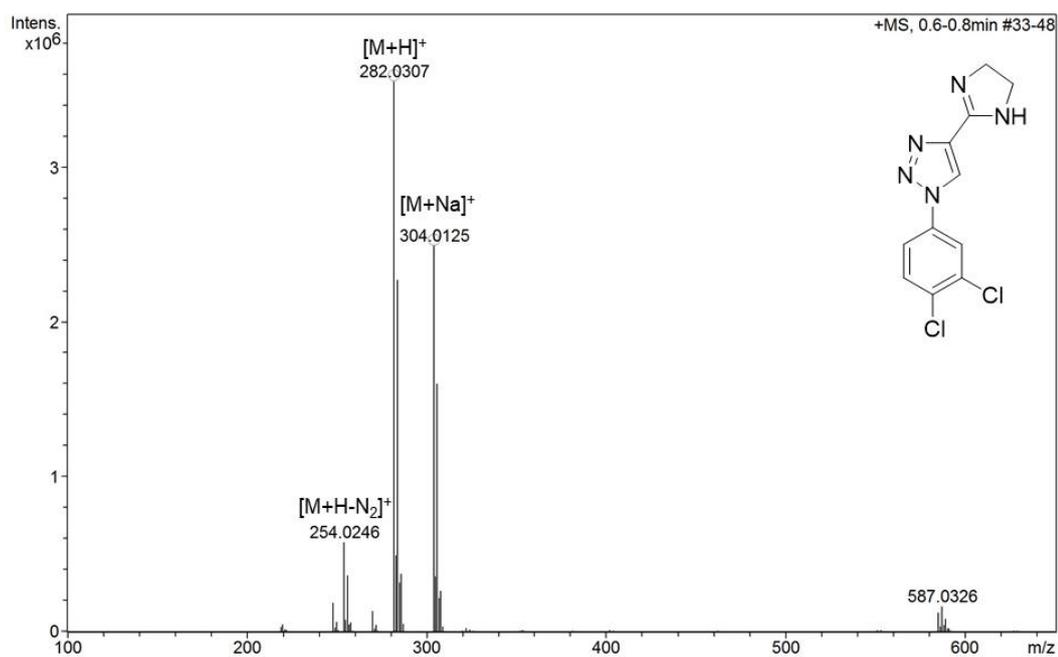
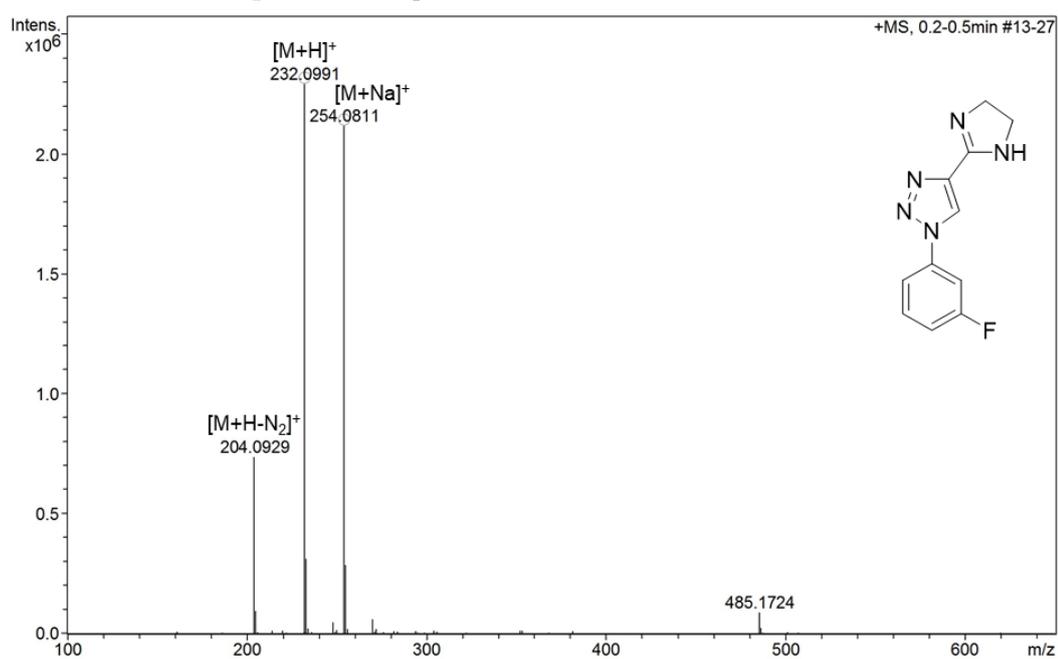
APÊNDICE R - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 2(b-h,j-l)

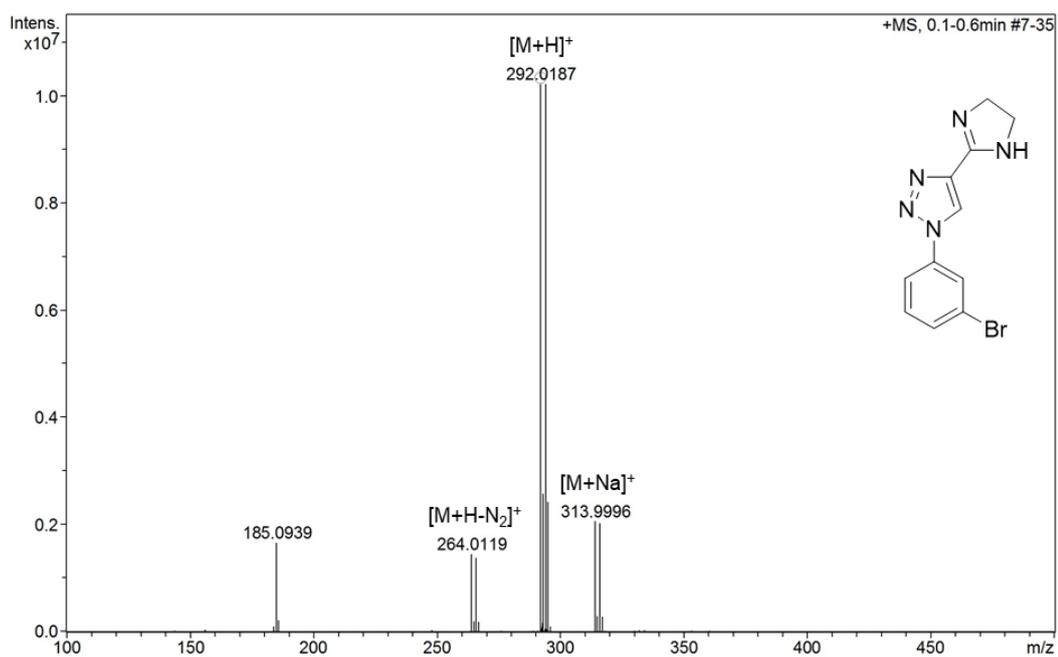
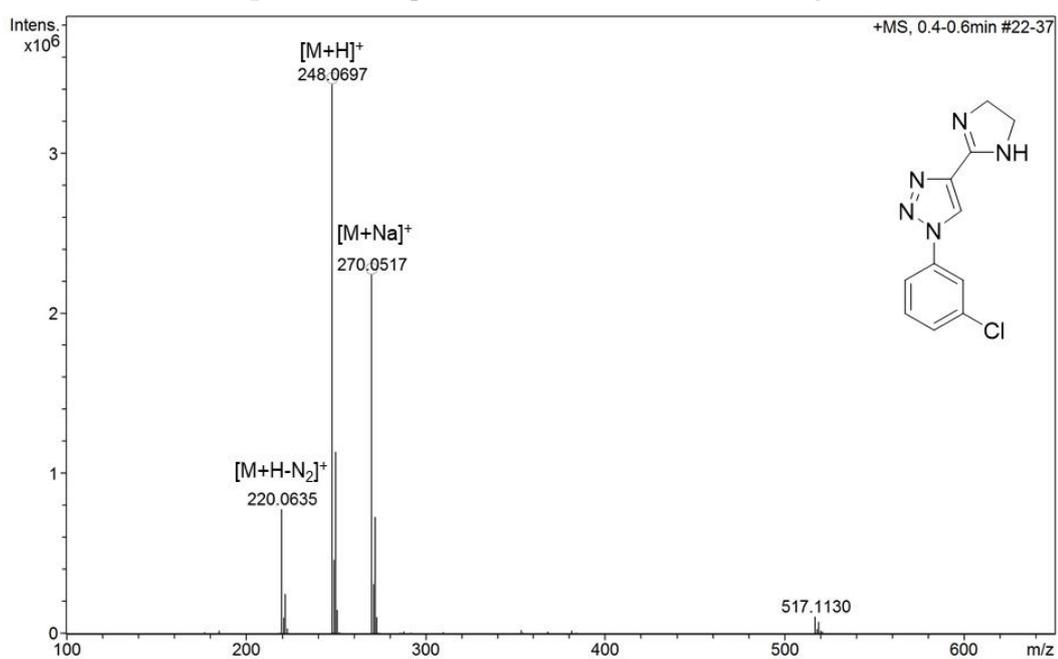
Espectro 211. Espectro de HRMS (ESI) do derivado 2b.

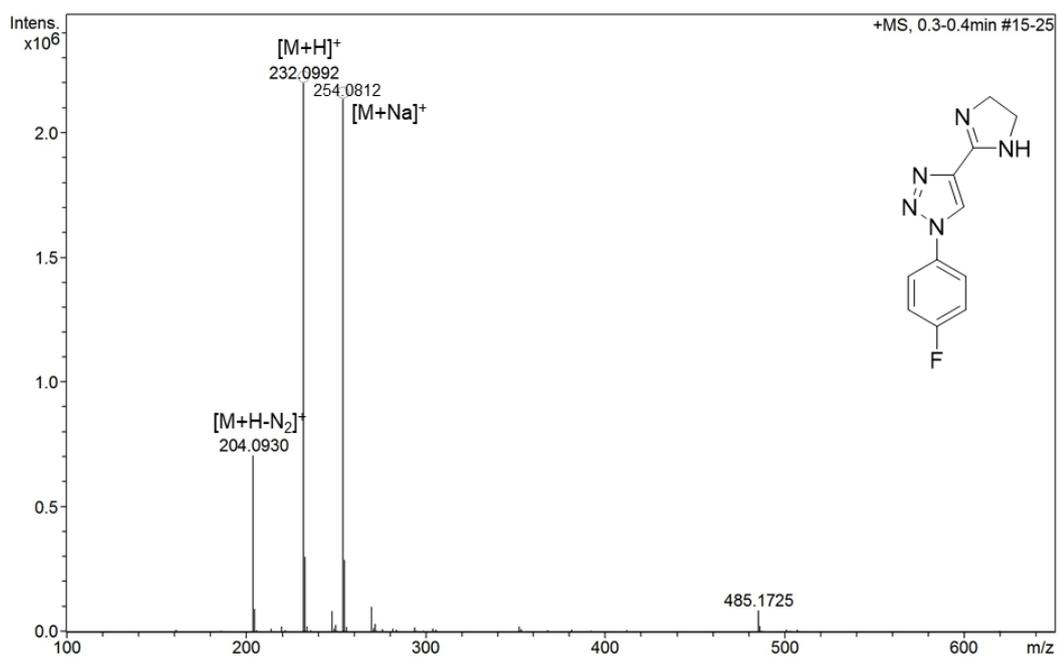
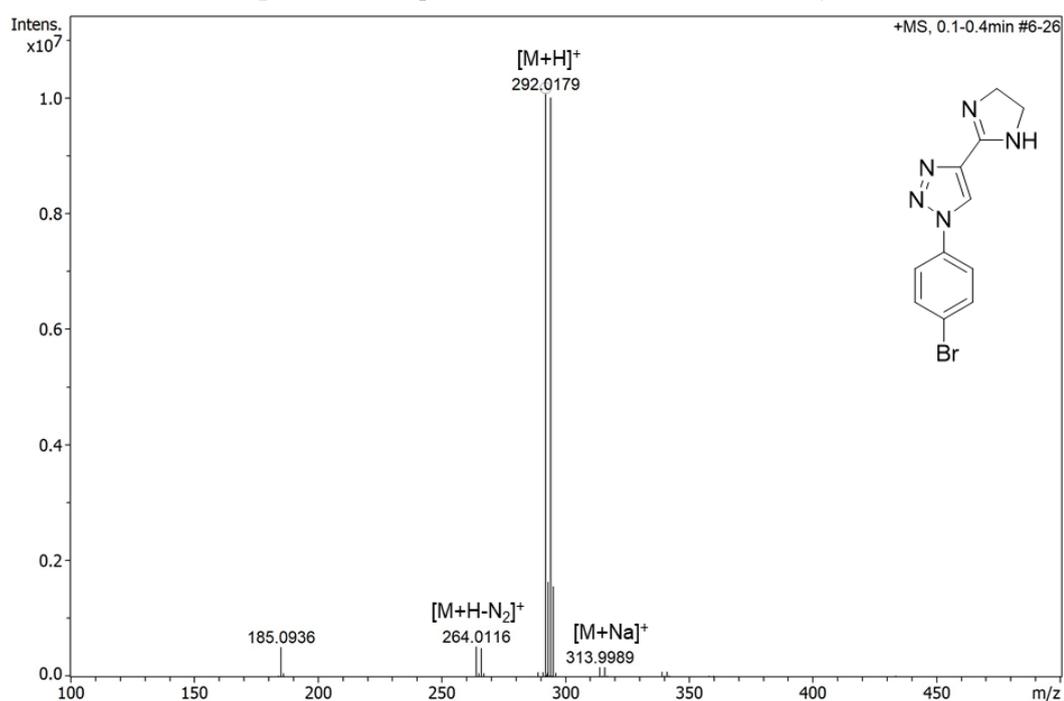


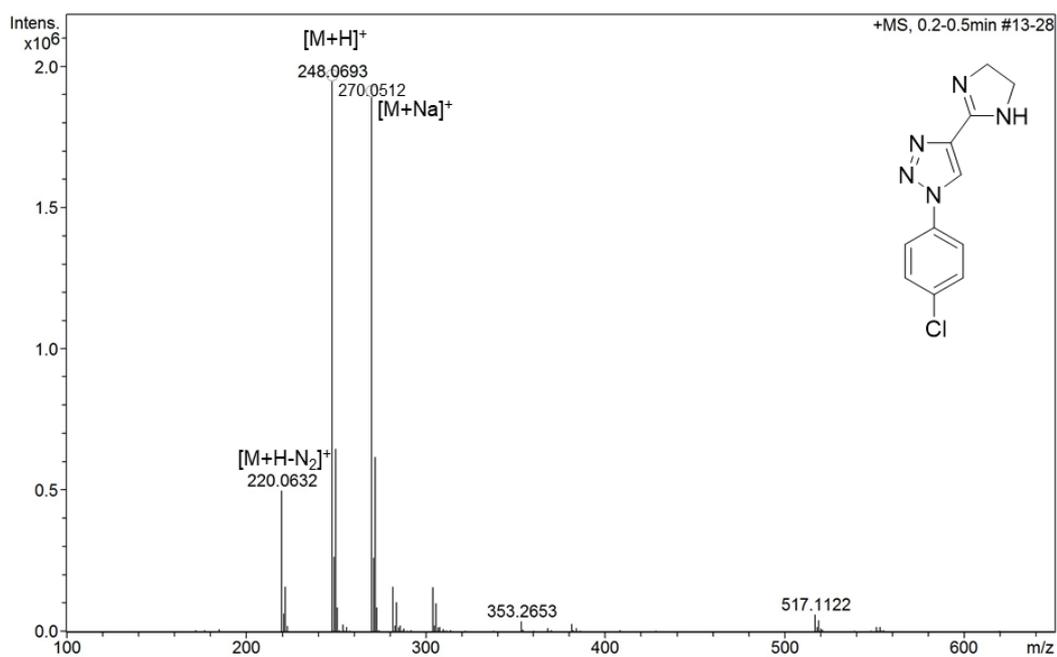
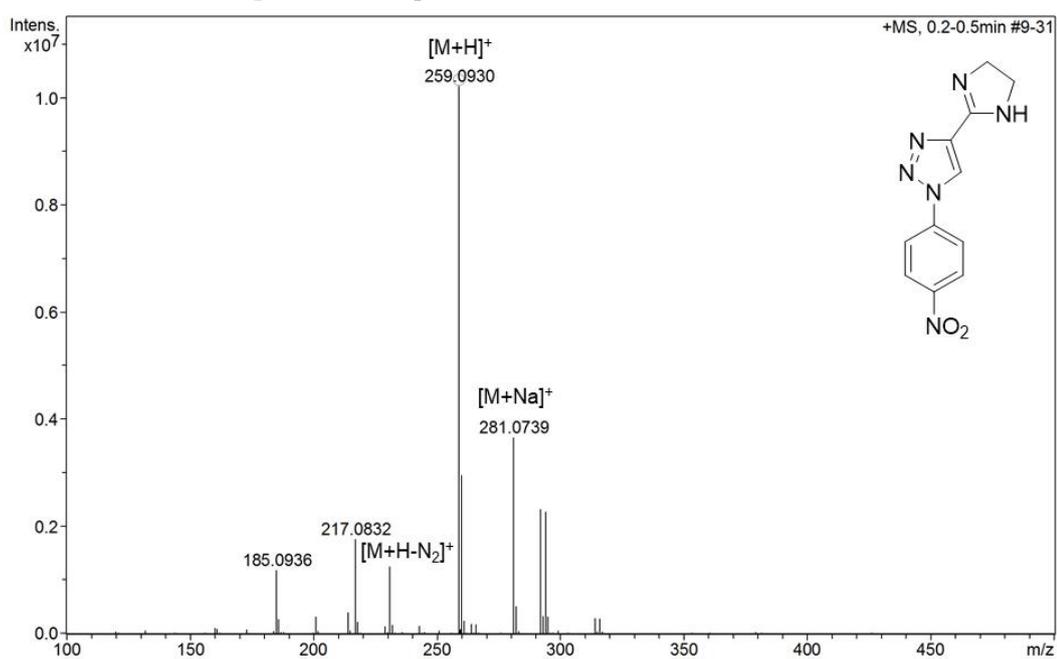
Espectro 212. Espectro de HRMS (ESI) do derivado 2c.



Espectro 213. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2d**.**Espectro 214.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2e**.

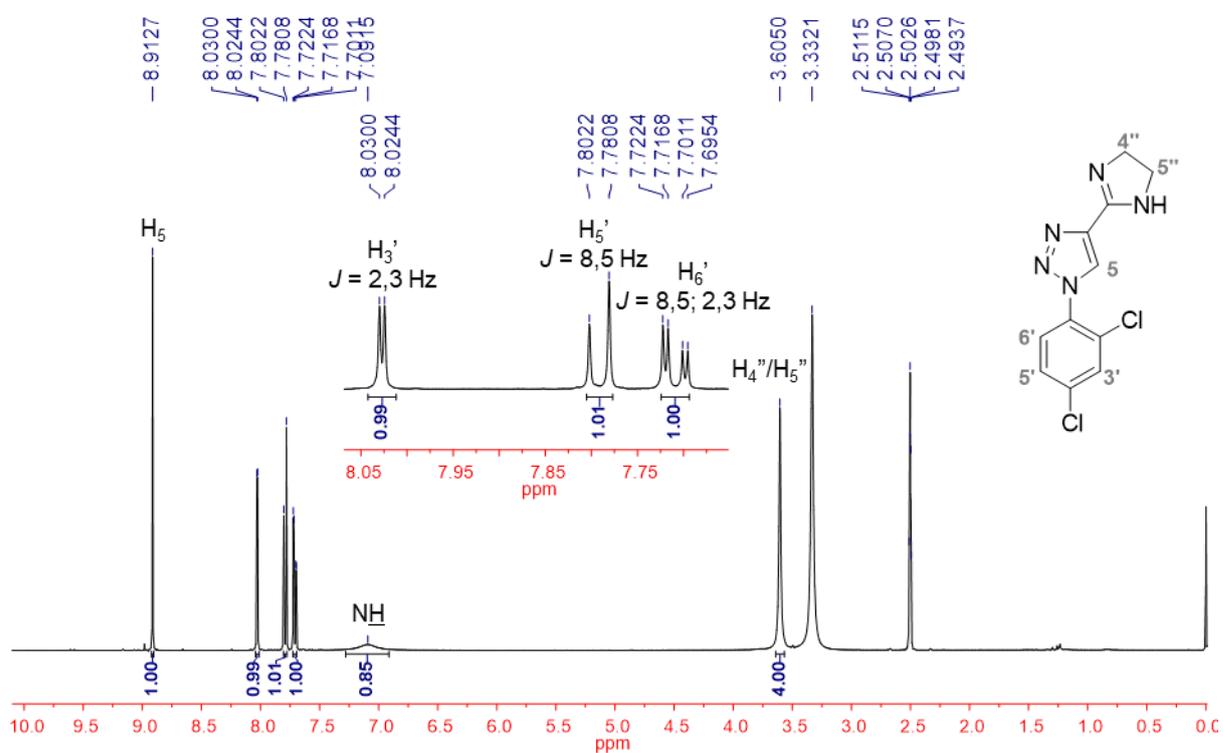
Espectro 215. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2f**.**Espectro 216.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2g**.

Espectro 217. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2h**.**Espectro 218.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2j**.

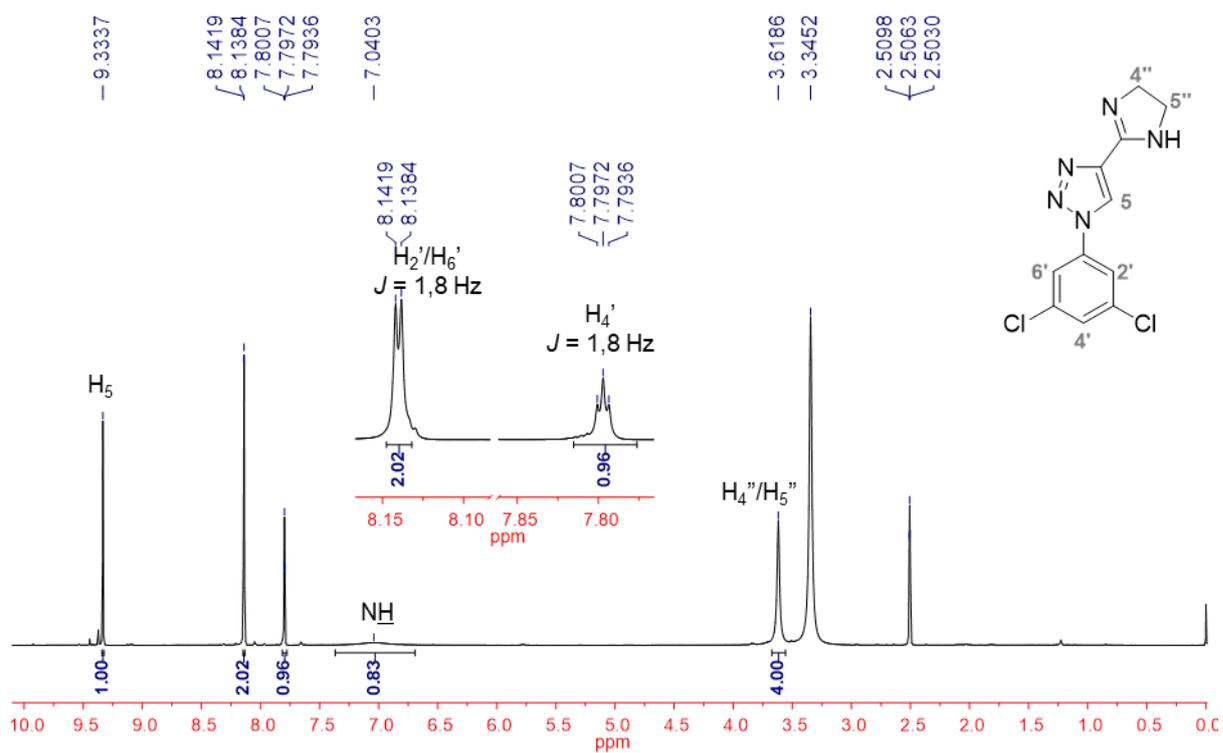
Espectro 219. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2k**.**Espectro 220.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **2l**.

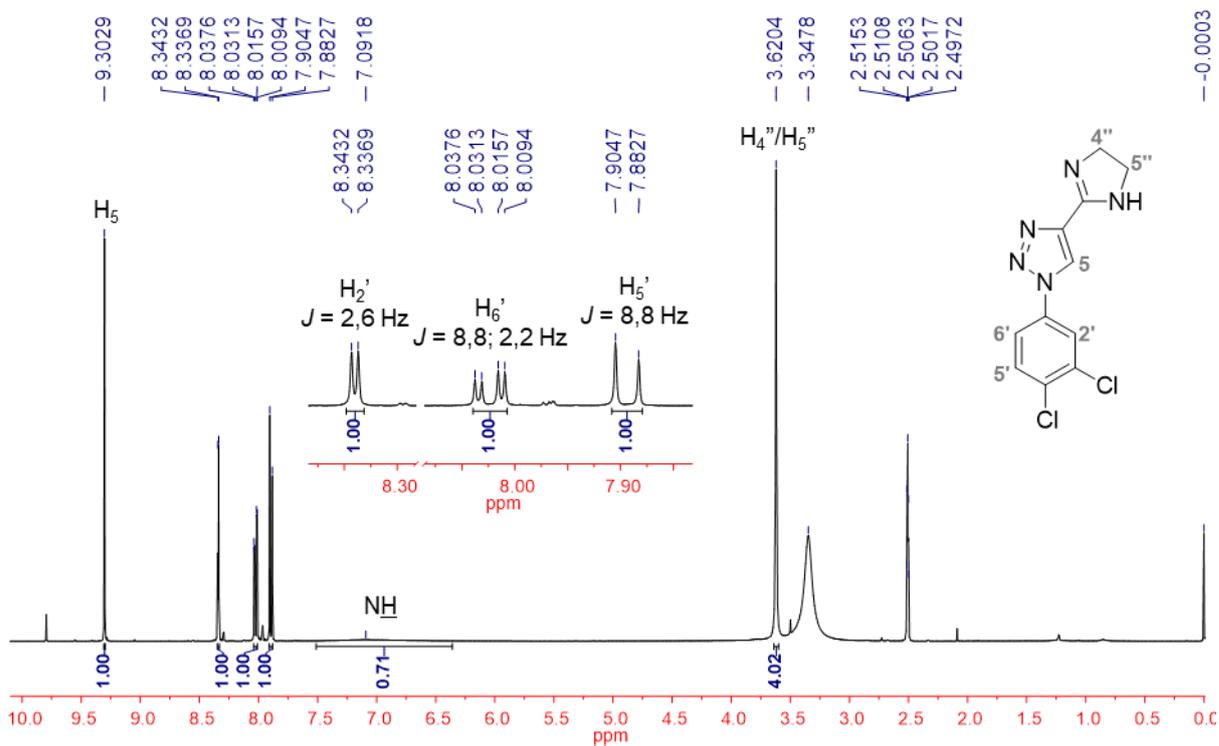
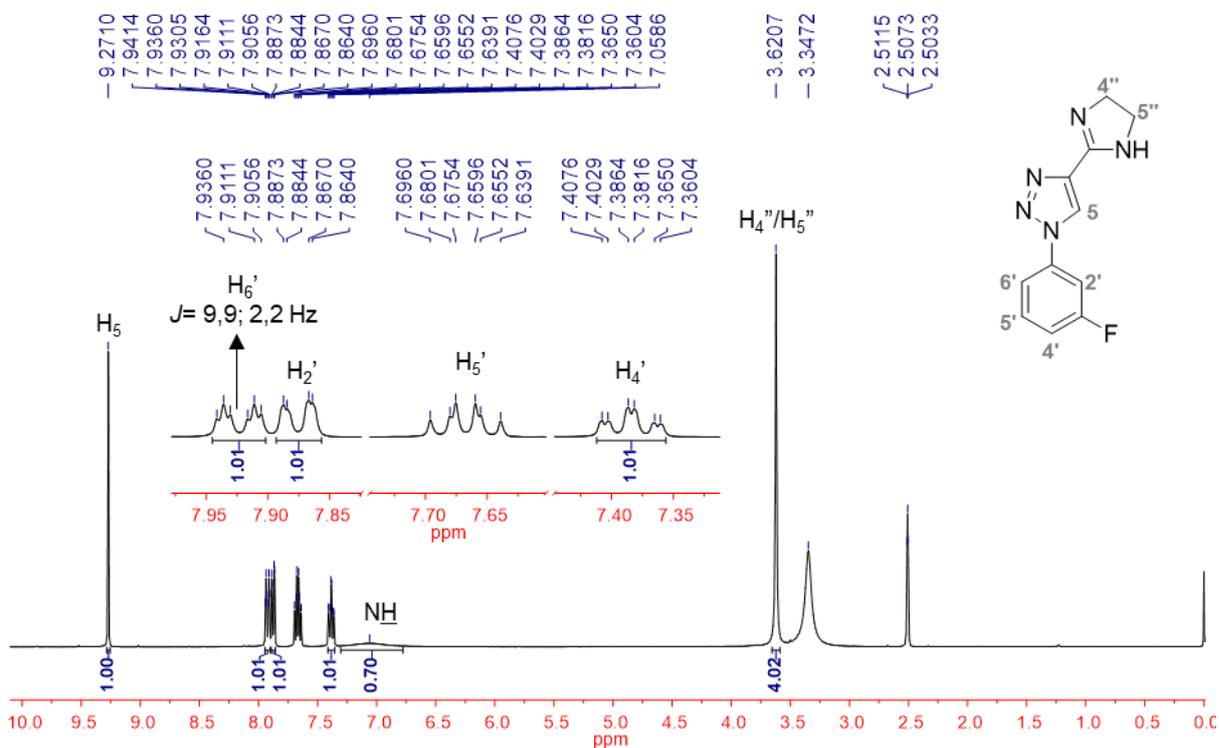
APÊNDICE S - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 2(b-h,j-l)

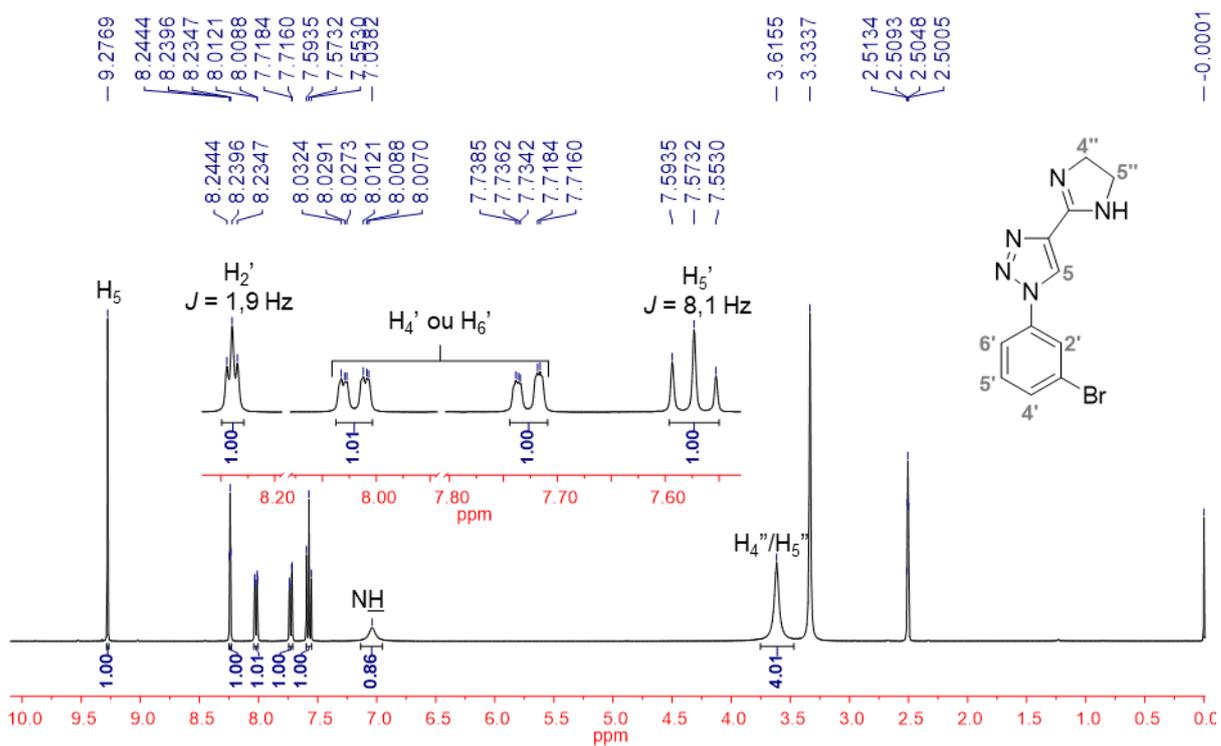
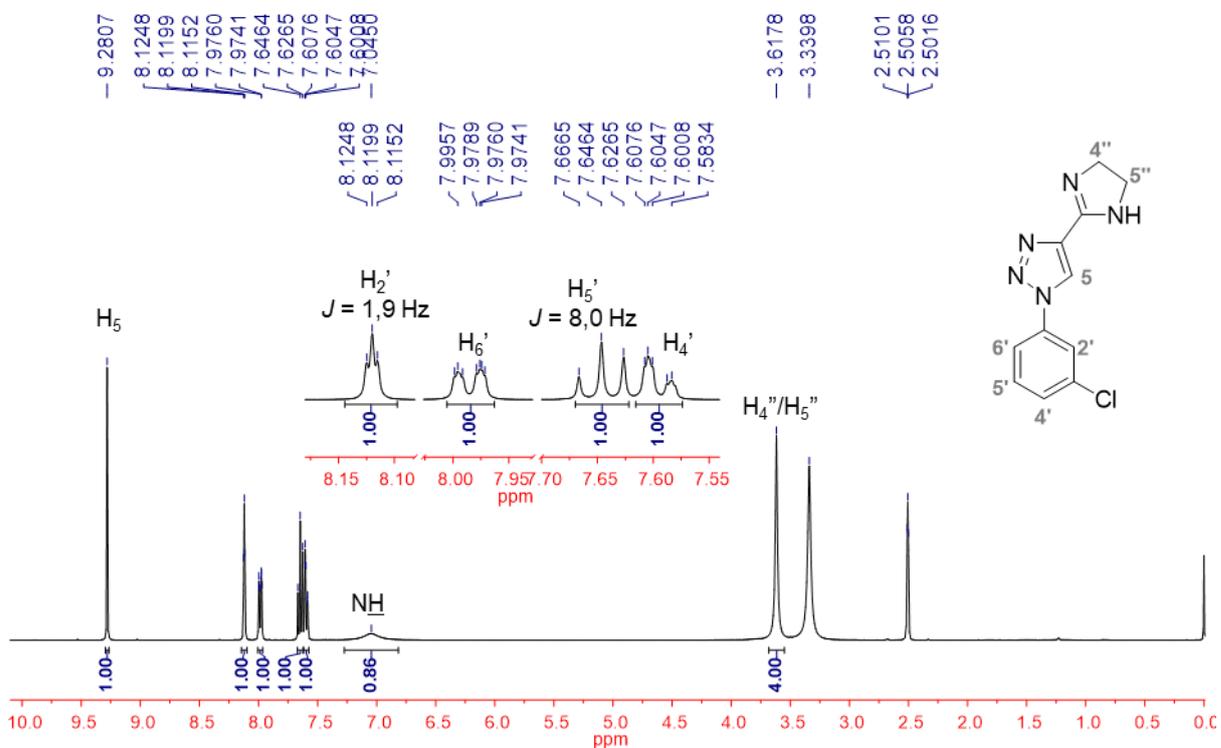
Espectro 221. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) de **2b**.

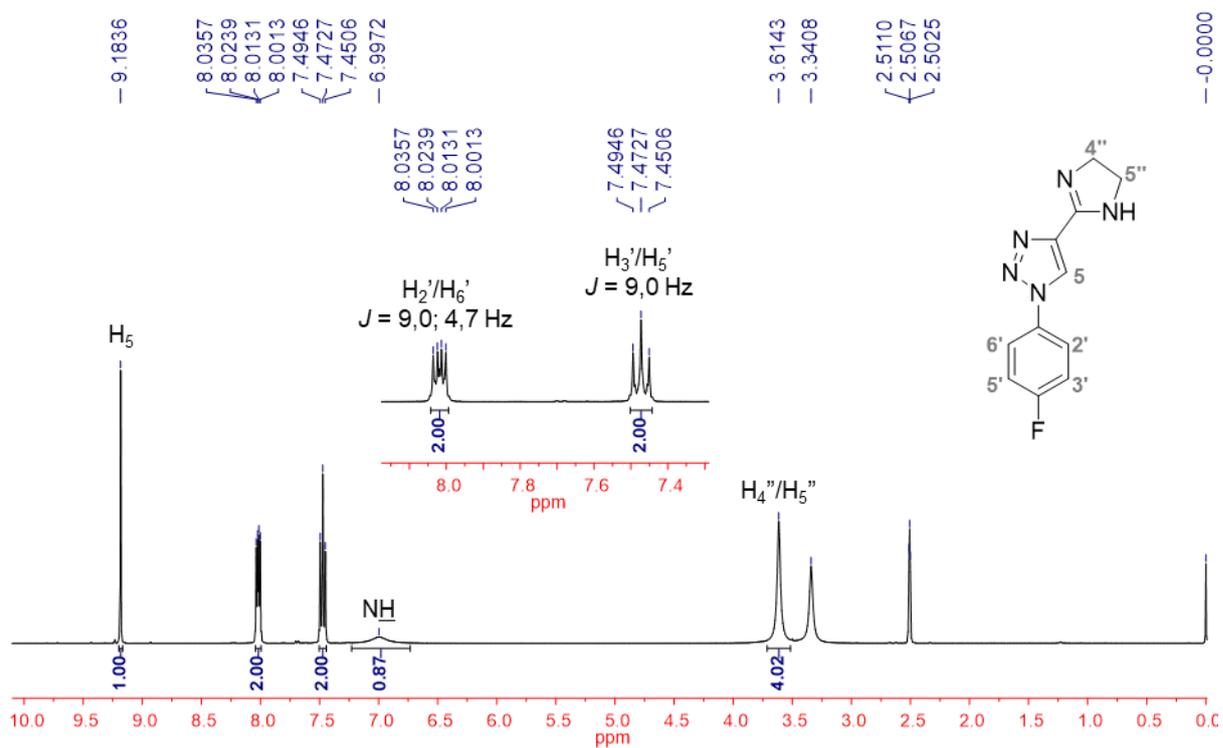
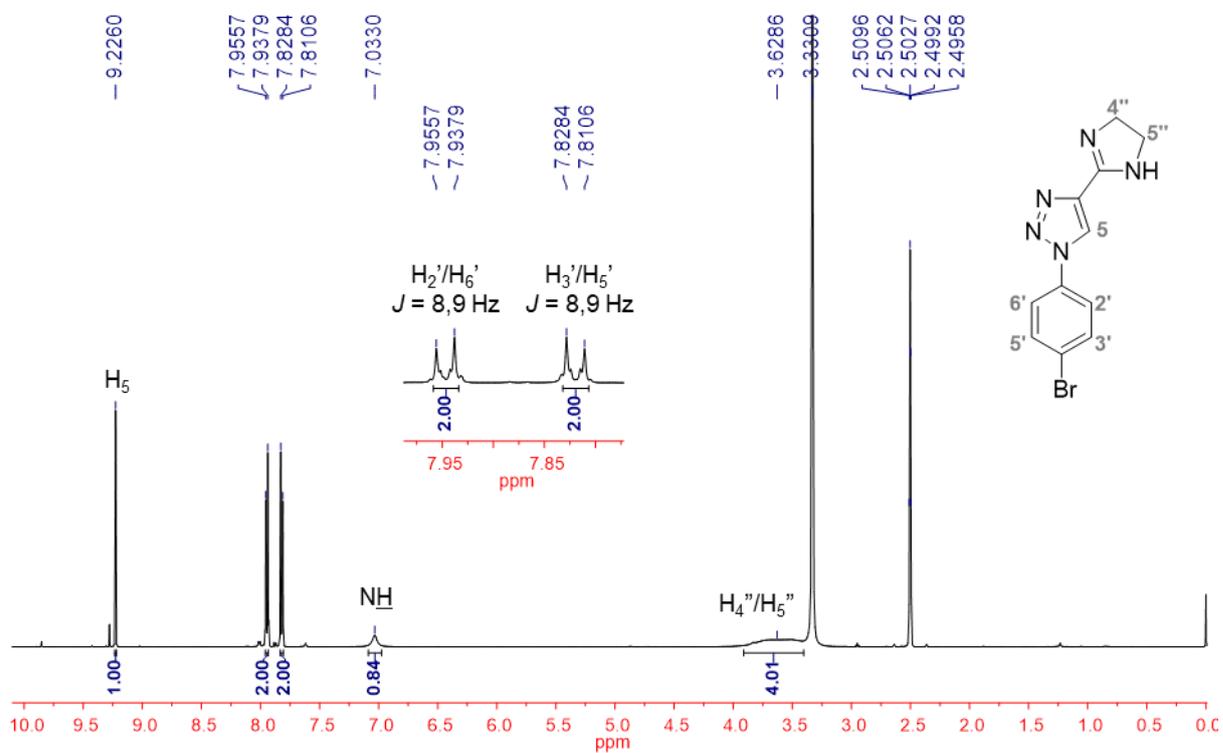


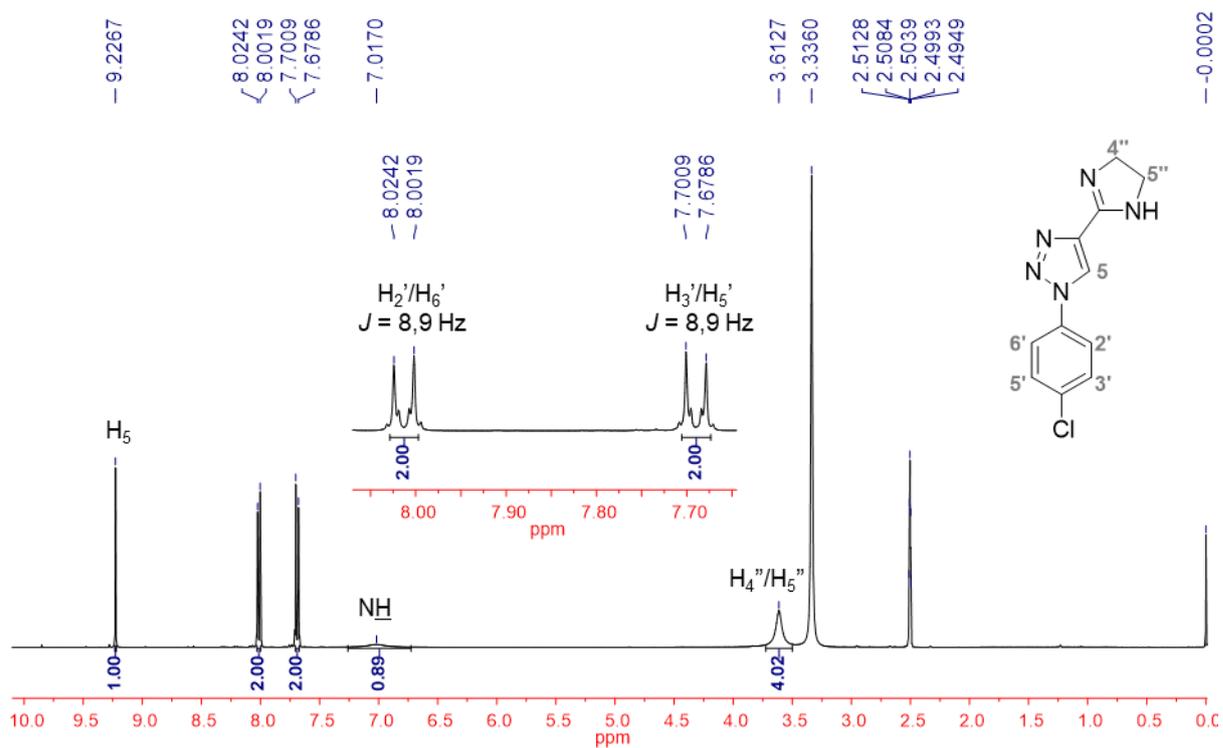
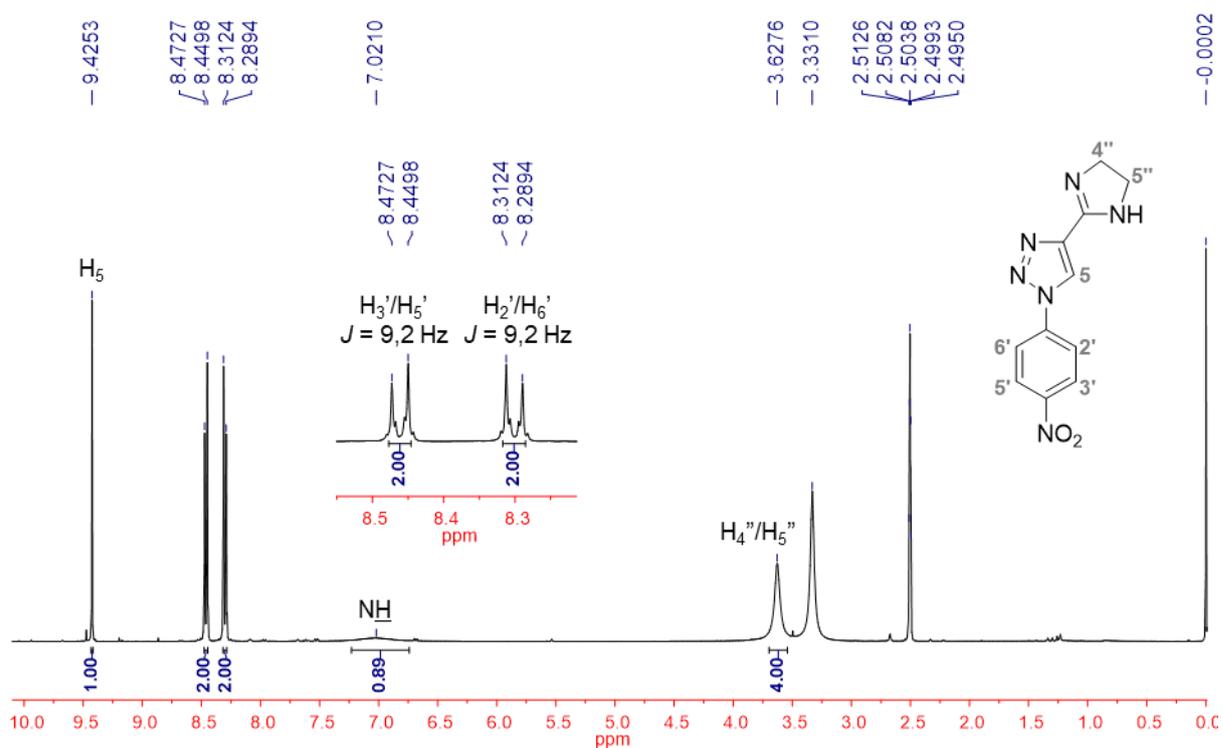
Espectro 222. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – DMSO- d_6) de **2c**.

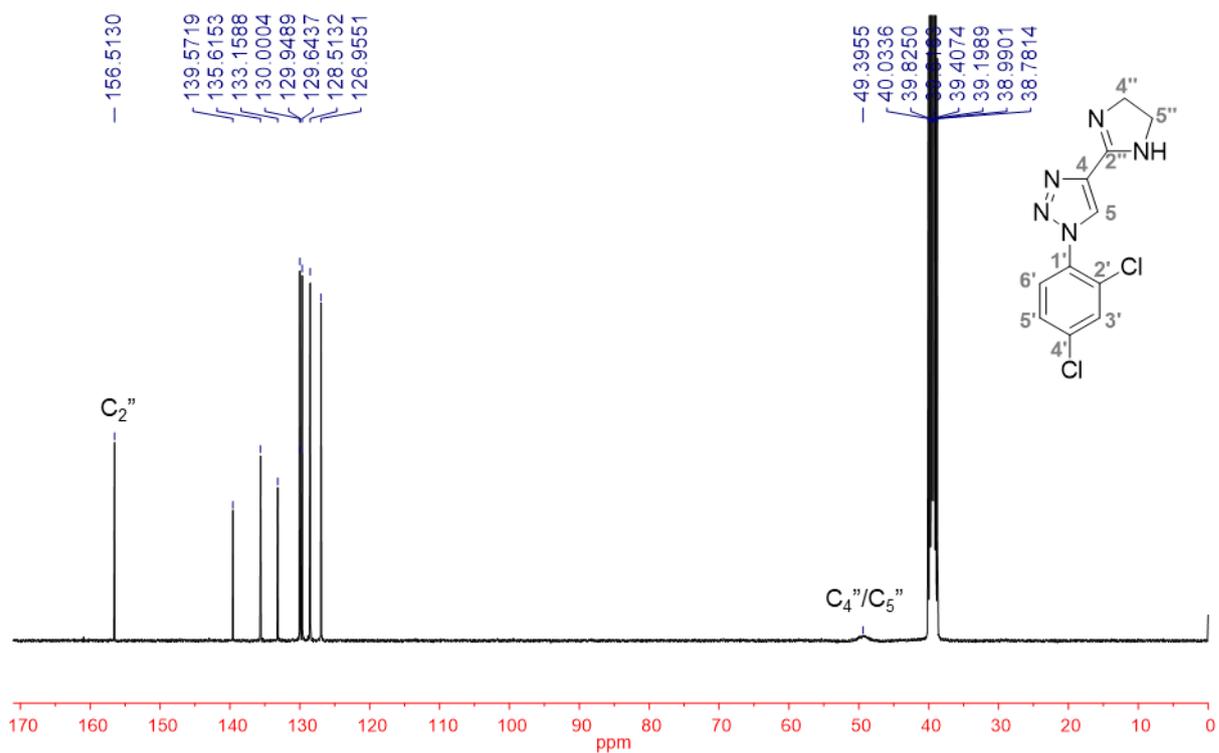
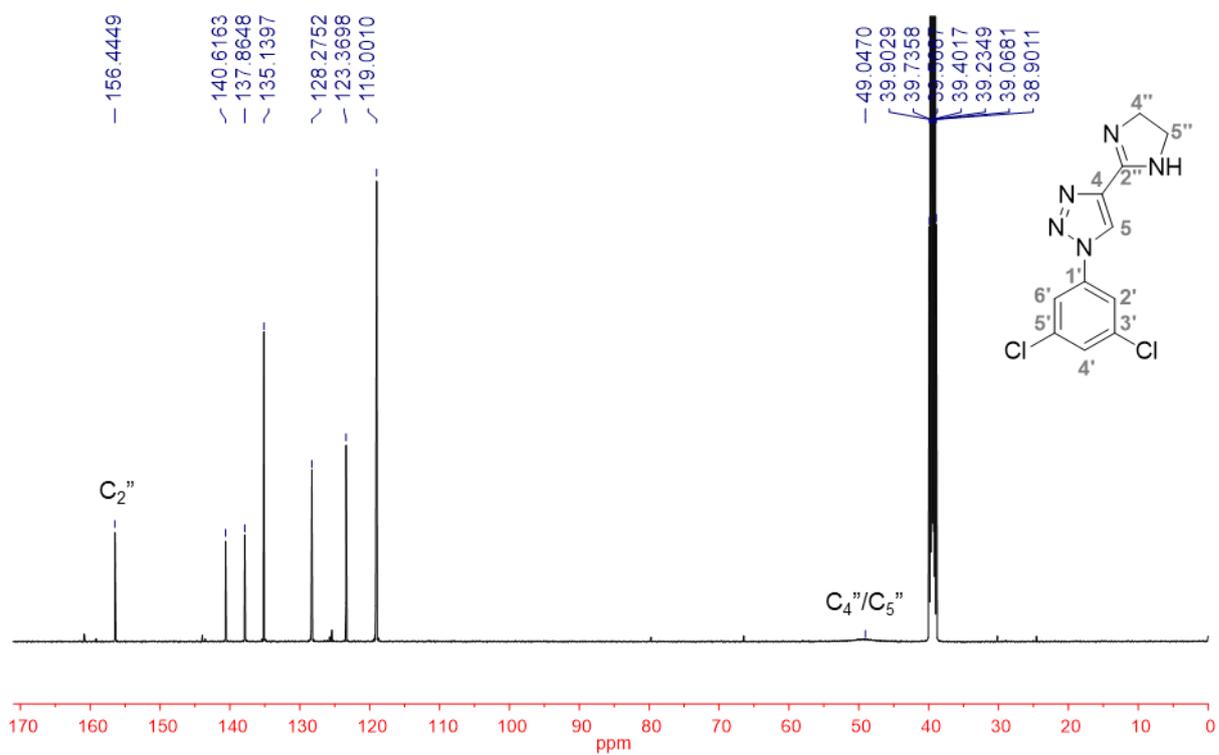


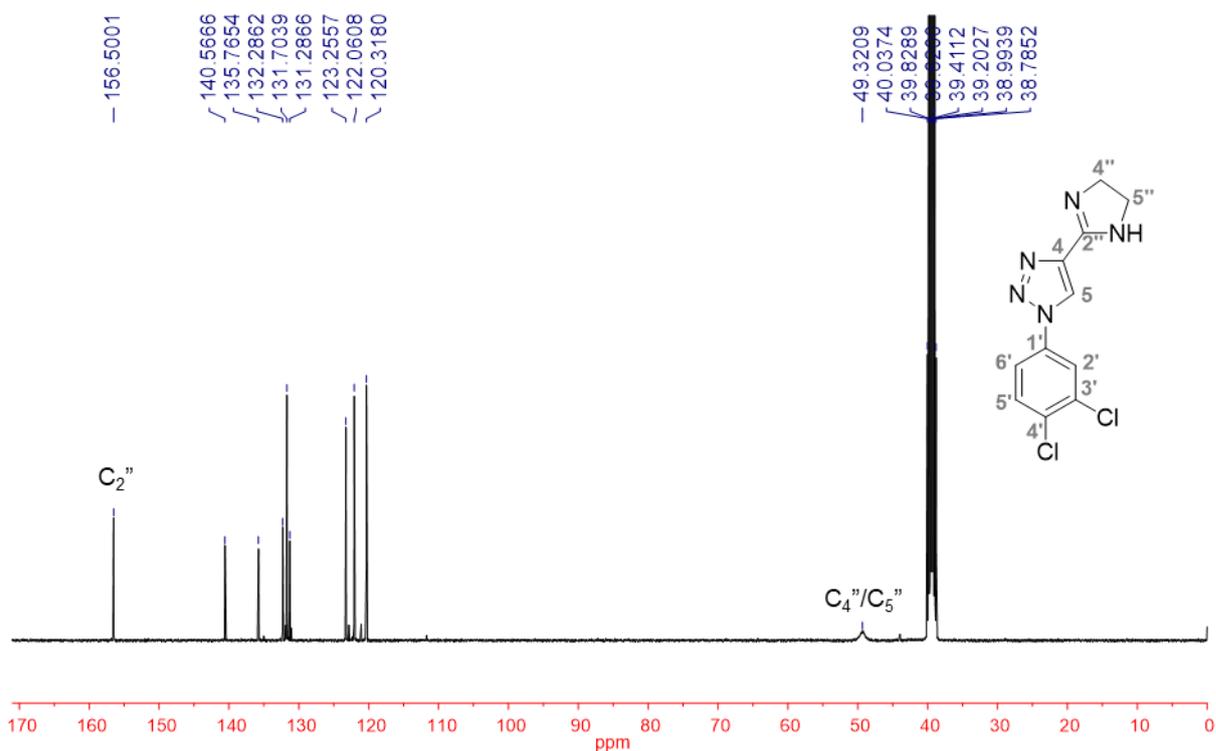
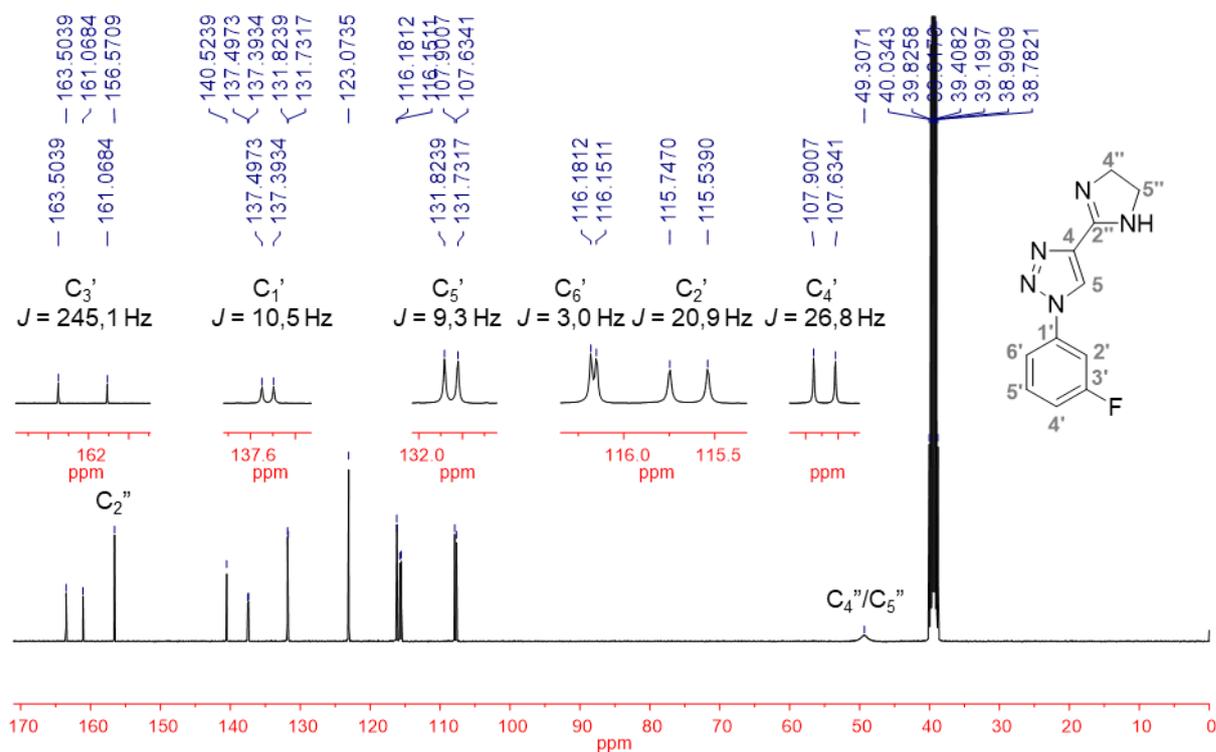
Espectro 223. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2d**.**Espectro 224.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2e**.

Espectro 225. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2f**.**Espectro 226.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2g**.

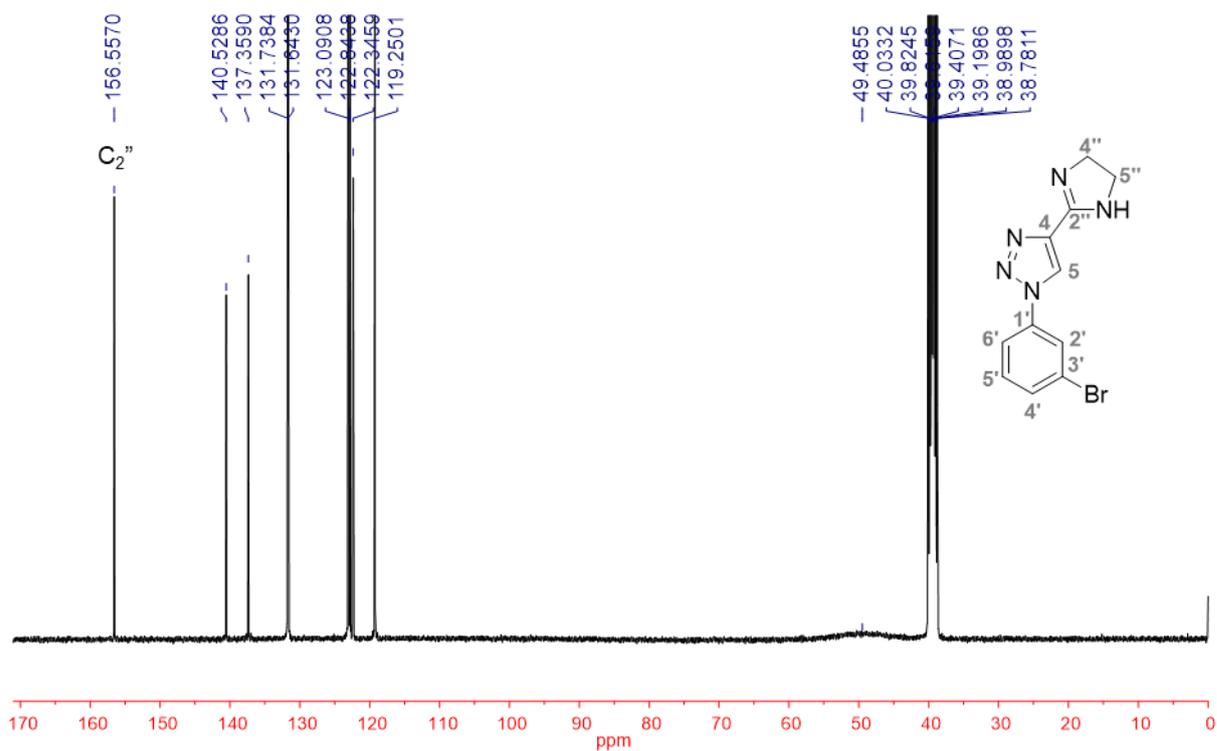
Espectro 227. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2h**.**Espectro 228.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2j**.

Espectro 229. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2k**.**Espectro 230.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2l**.

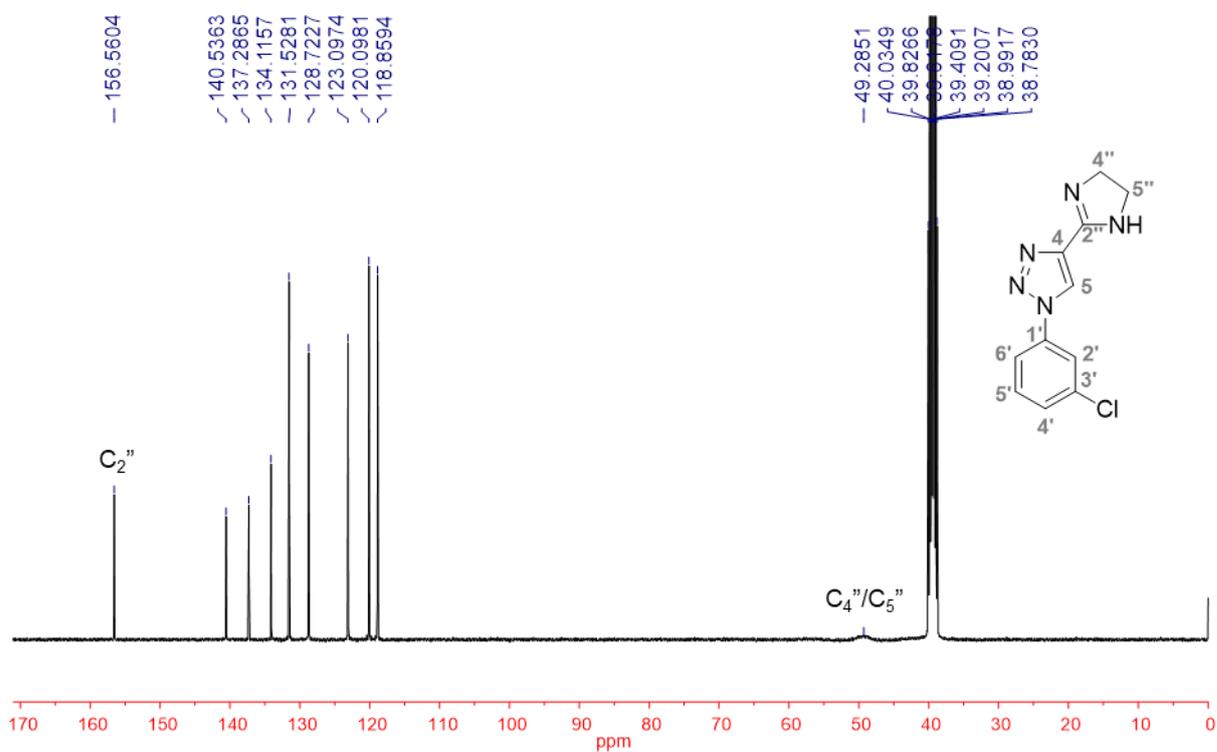
Espectro 231. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2b**.**Espectro 232.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2c**.

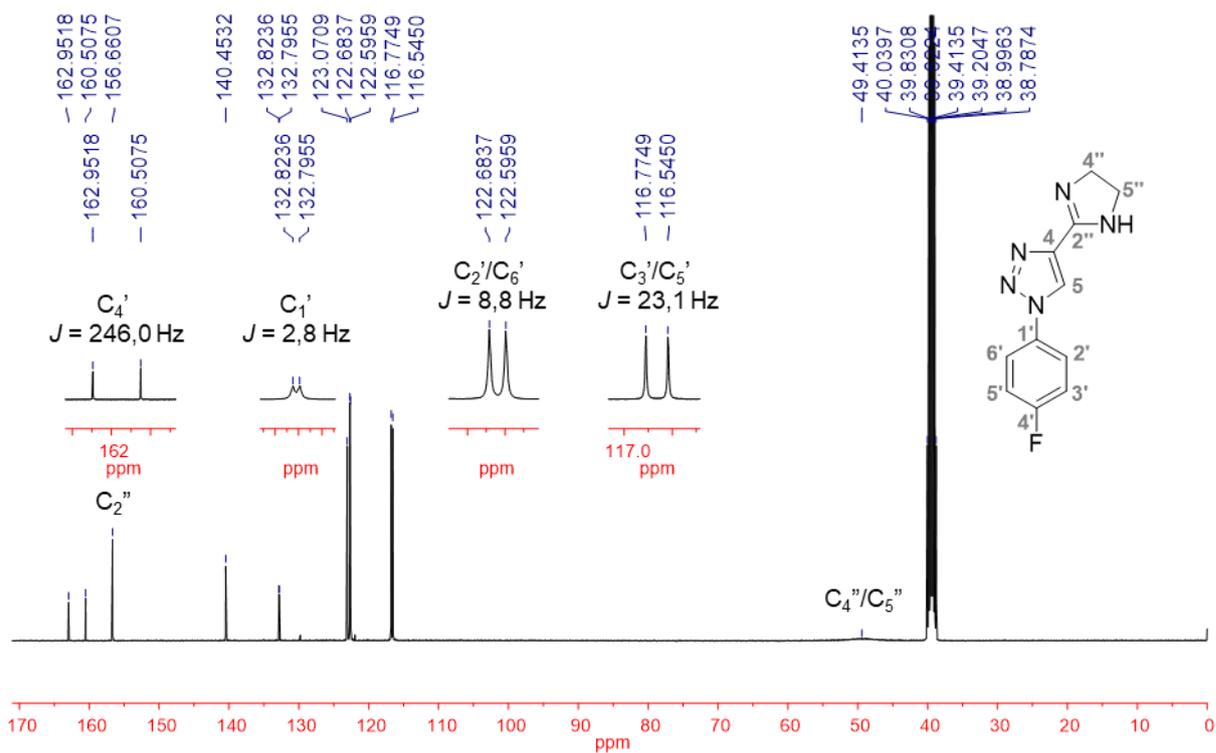
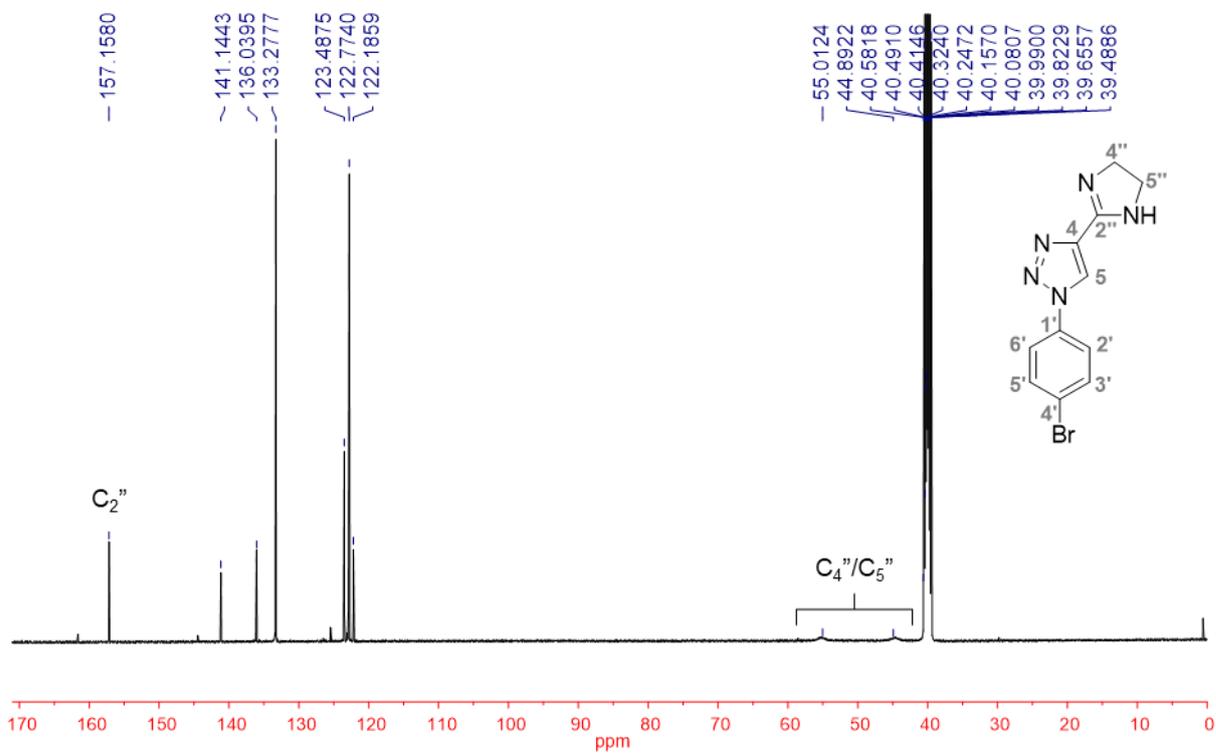
Espectro 233. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2d**.**Espectro 234.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2e**.

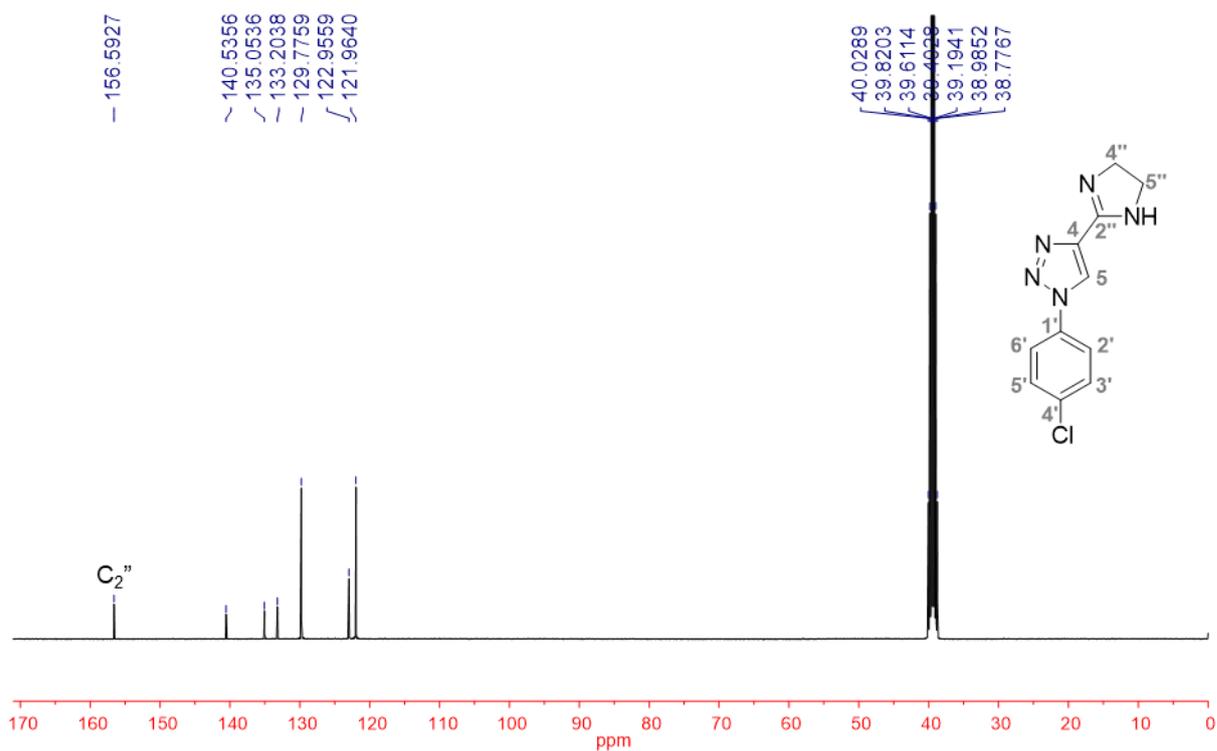
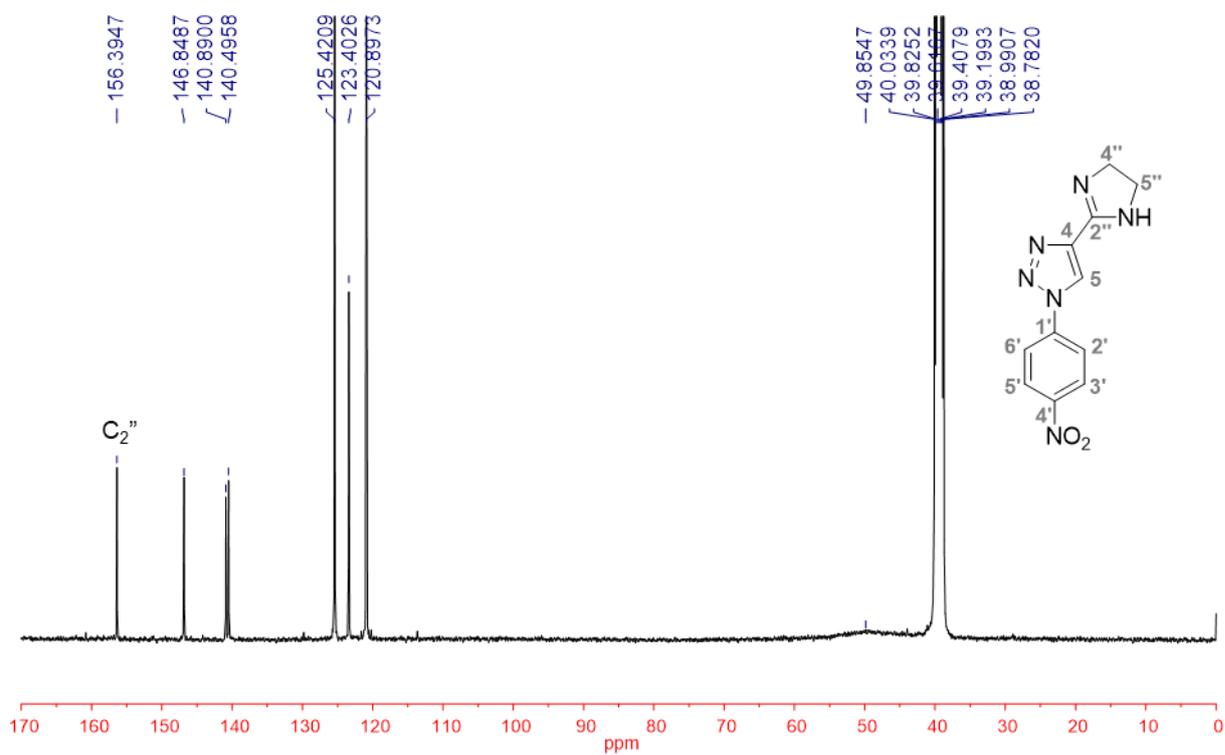
Espectro 235. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2f**.



Espectro 236. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **2g**.

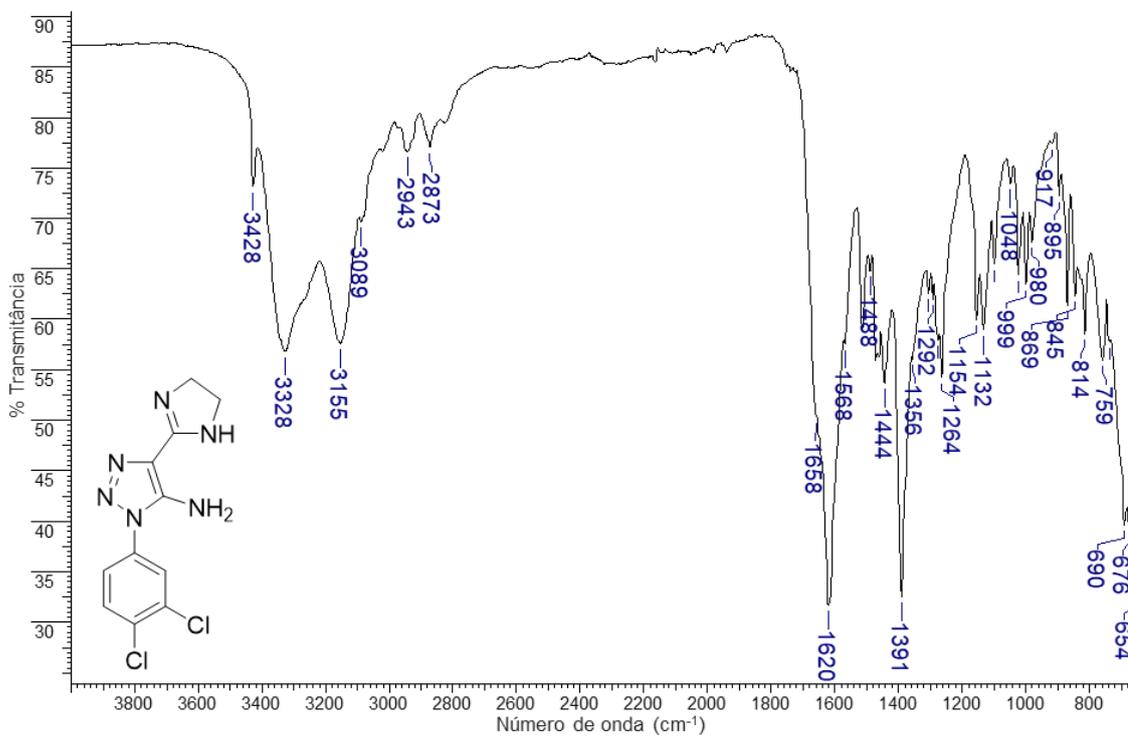


Espectro 237. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2h**.**Espectro 238.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2j**.

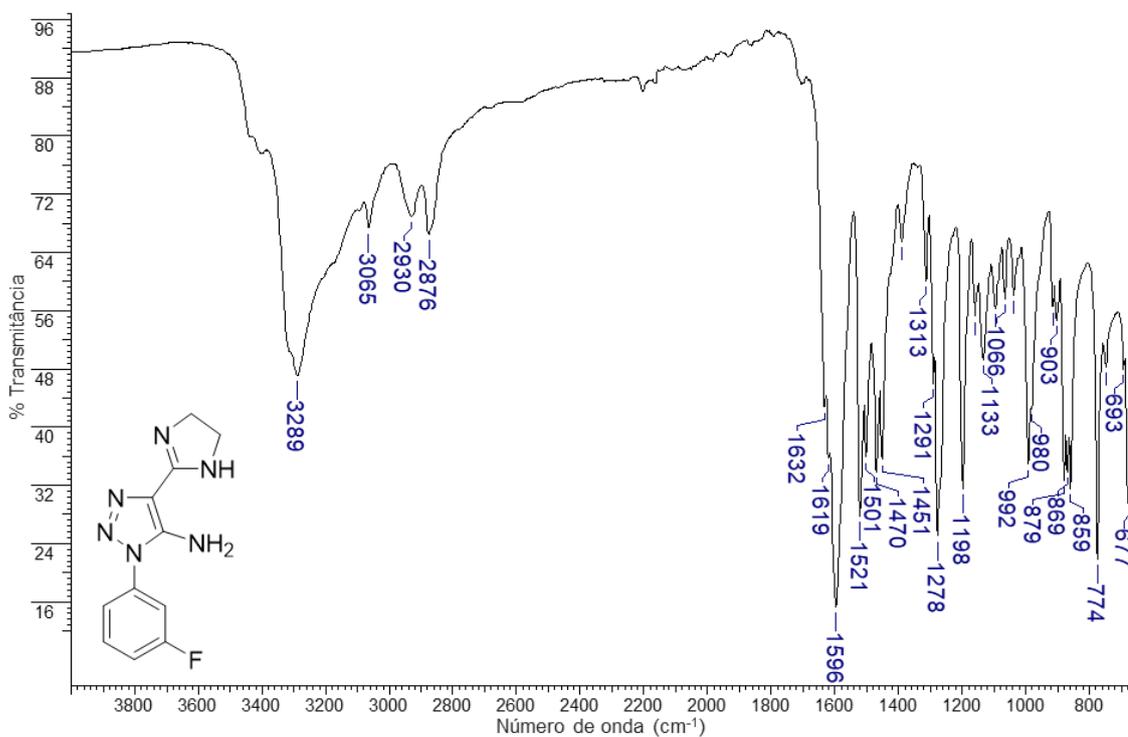
Espectro 239. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2k**.**Espectro 240.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **2l**.

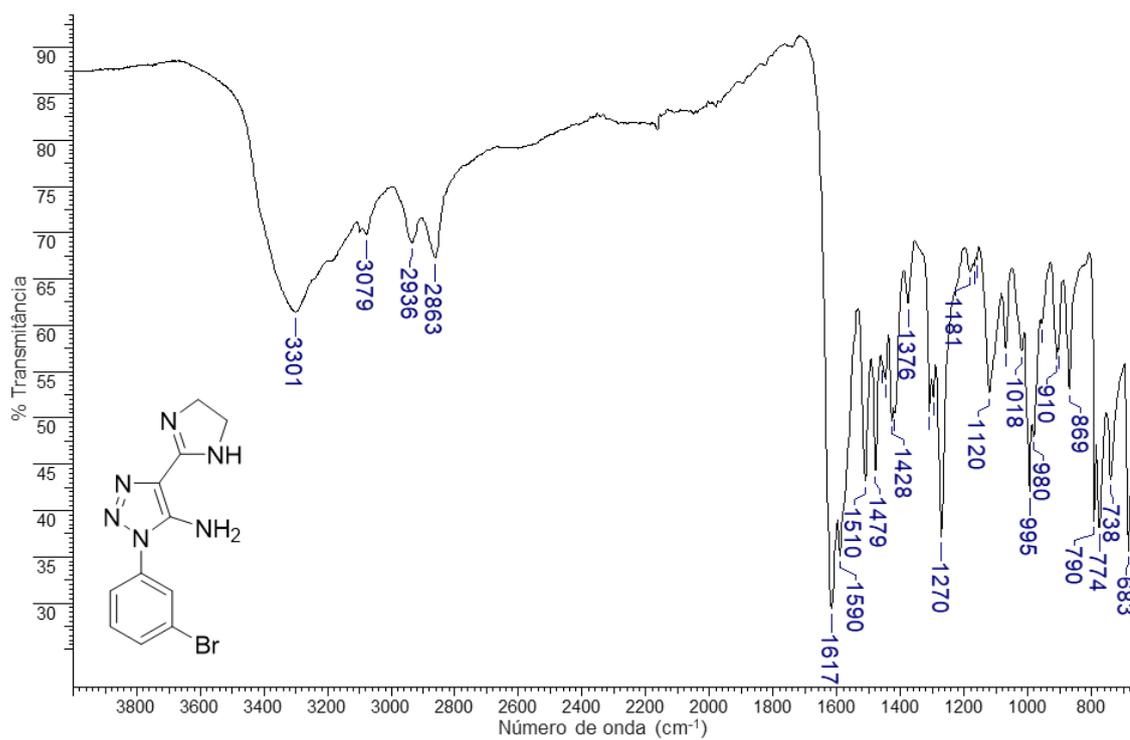
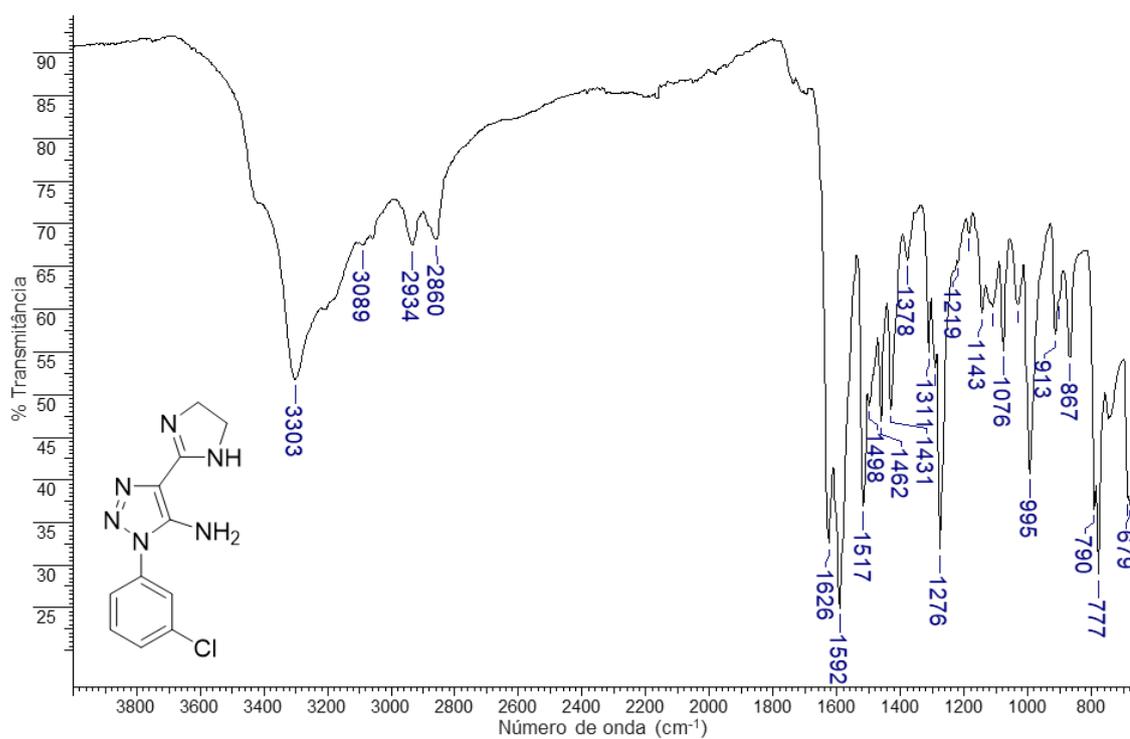
APÊNDICE T - Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados 3(d-g)

Espectro 241. Espectro de FT-IR do derivado 3d.



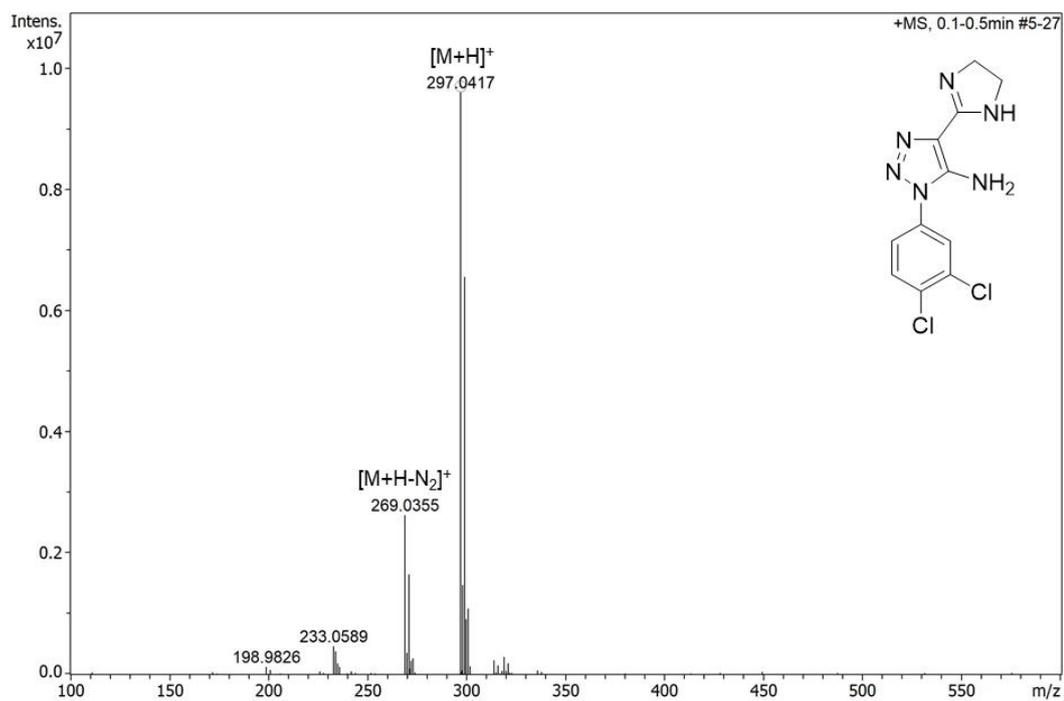
Espectro 242. Espectro de FT-IR do derivado 3e.



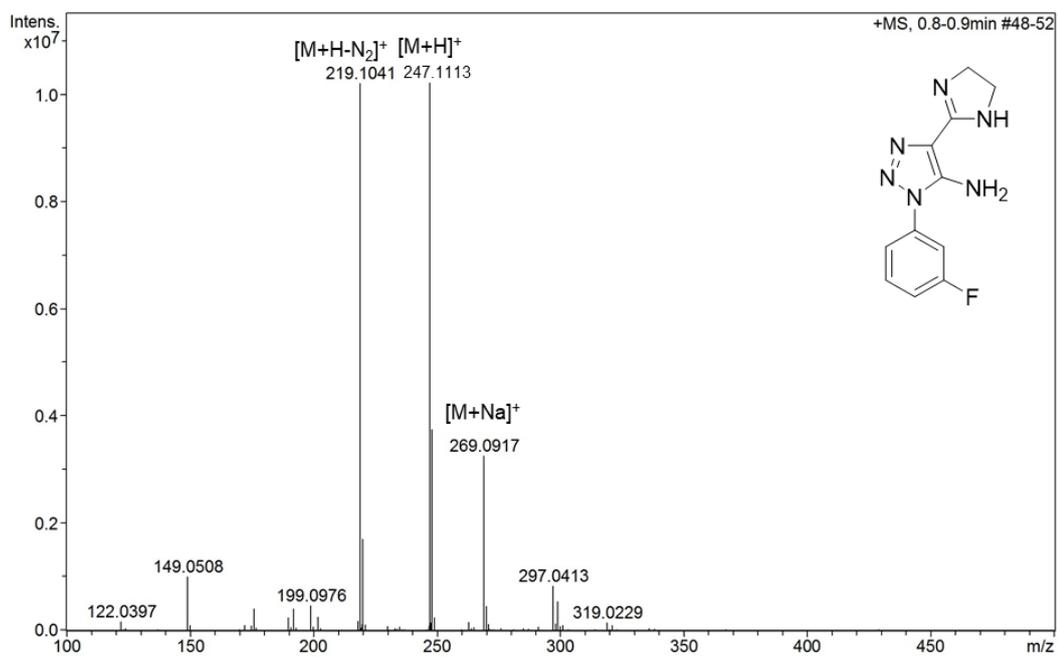
Espectro 243. Espectro de FT-IR do derivado **3f**.**Espectro 244.** Espectro de FT-IR do derivado **3g**.

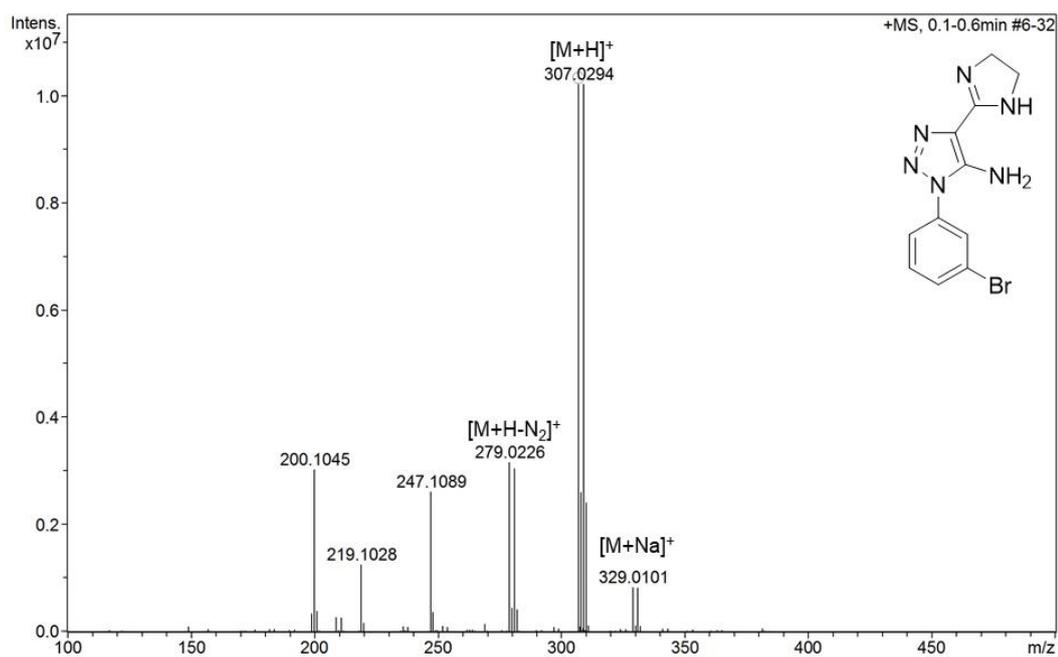
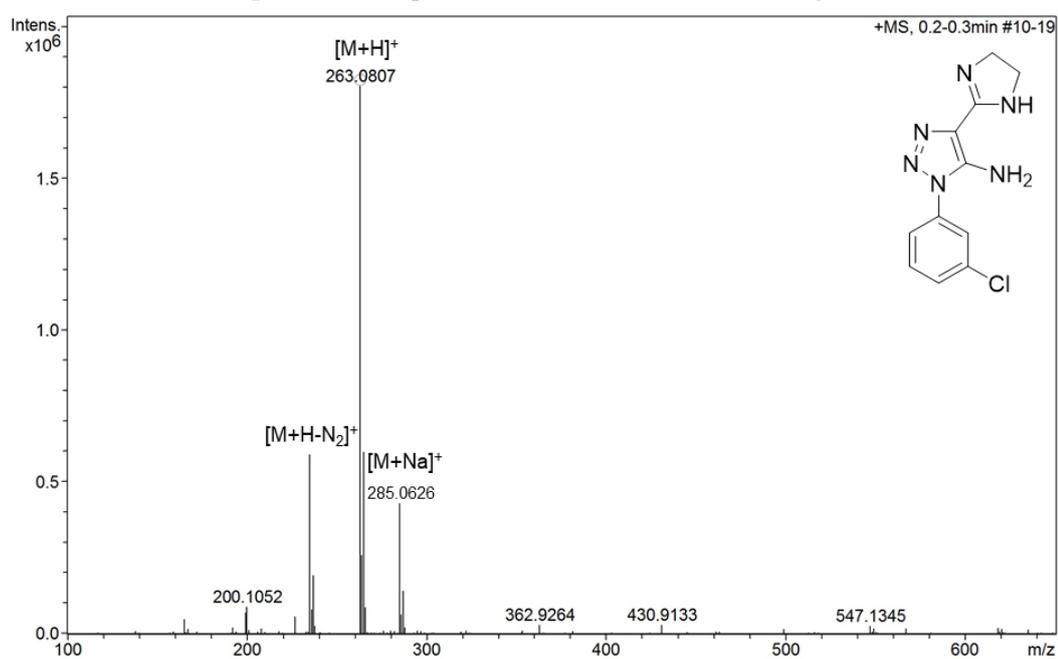
APÊNDICE U - Espectros de massas de alta resolução (ESI) dos derivados 3(d-g)

Espectro 245. Espectro de HRMS (ESI) do derivado 3d.



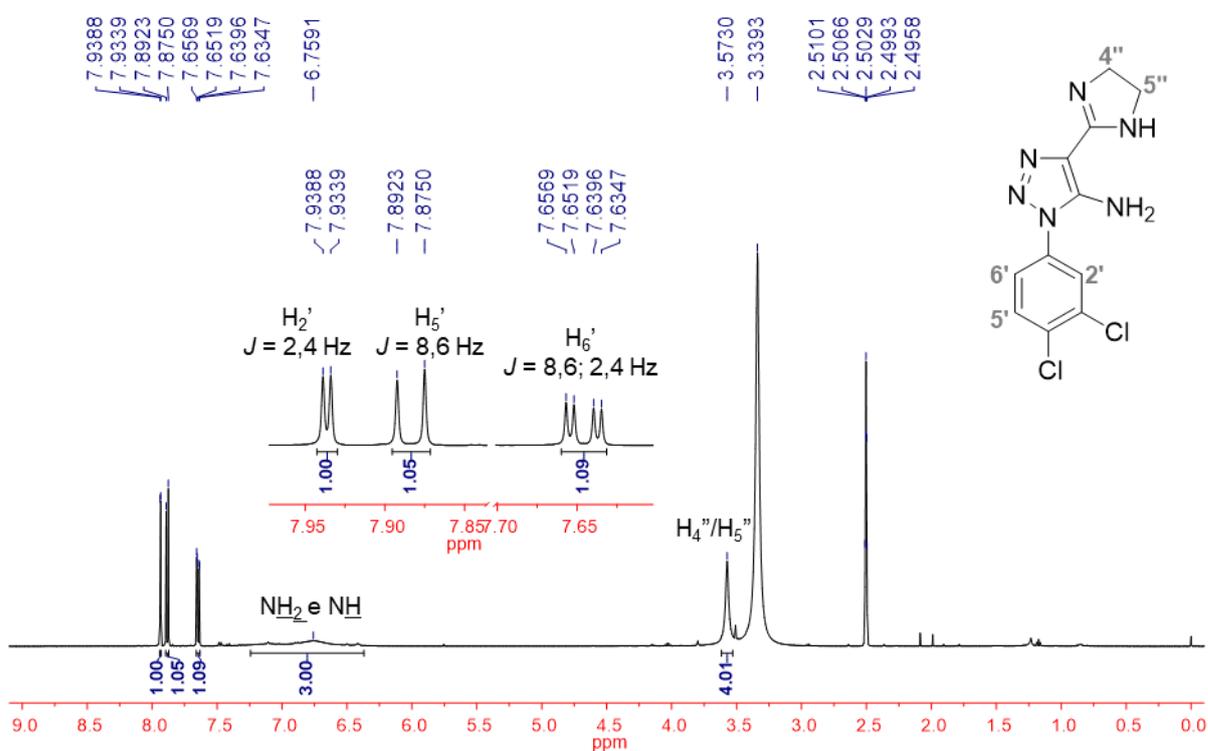
Espectro 246. Espectro de HRMS (ESI) do derivado 3e.



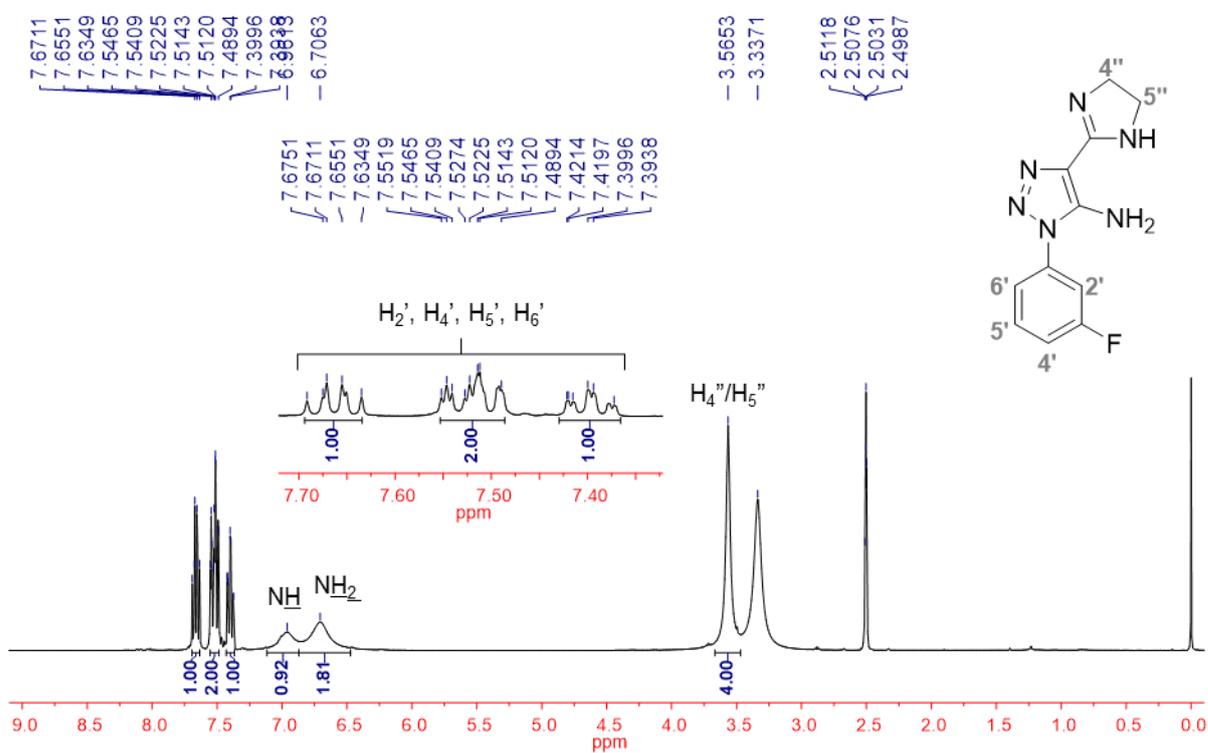
Espectro 247. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **3f**.**Espectro 248.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **3g**.

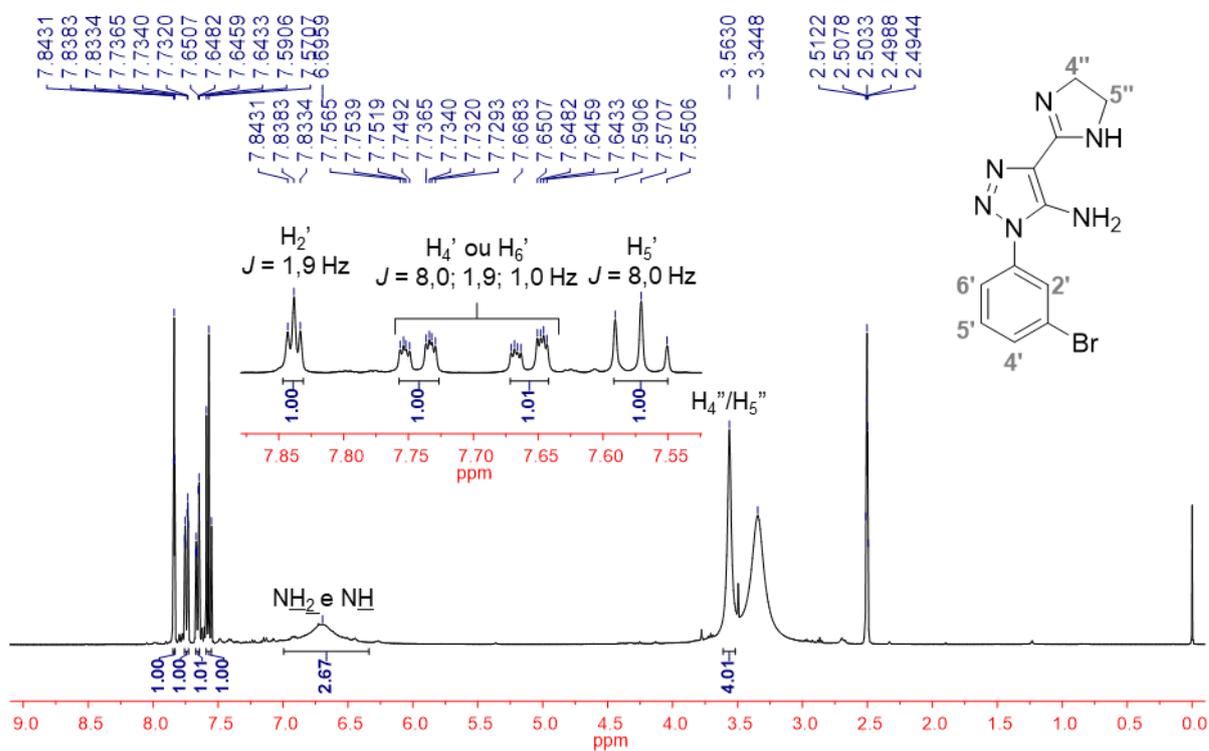
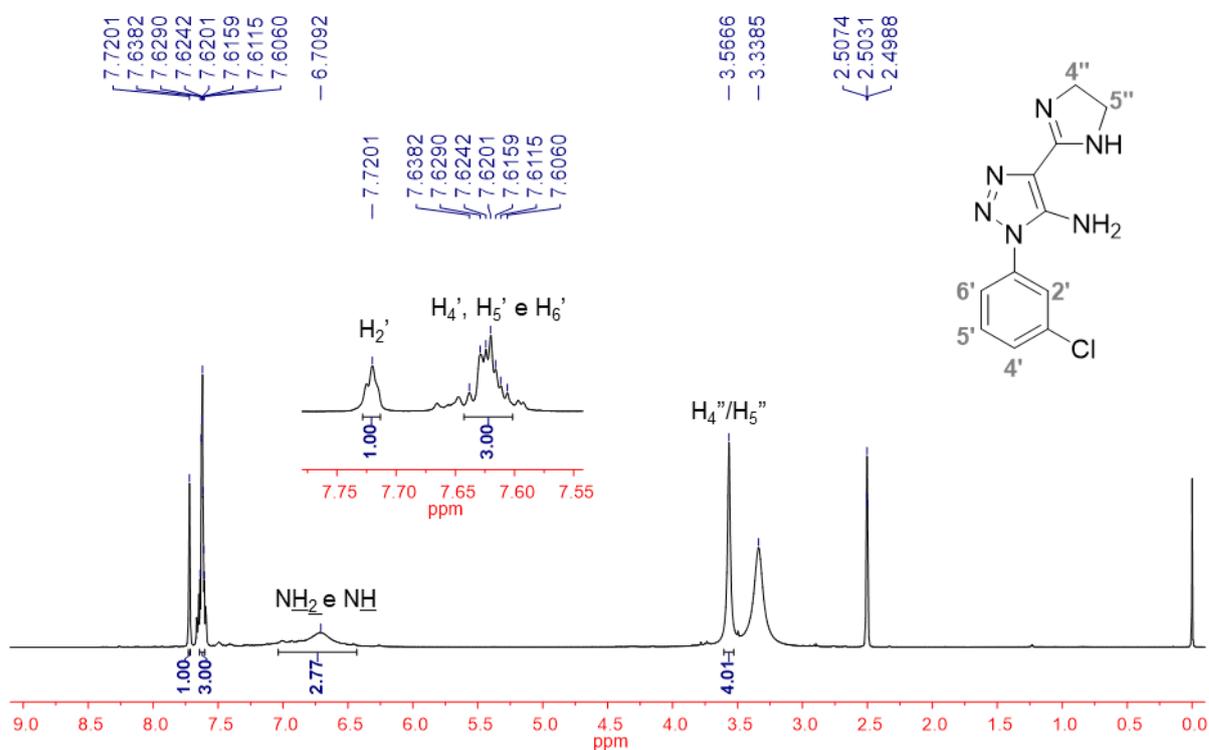
APÊNDICE V - Espectros de ressonância magnética nuclear dos derivados 3(d-g)

Espectro 249. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz – DMSO- d_6) de **3d**.

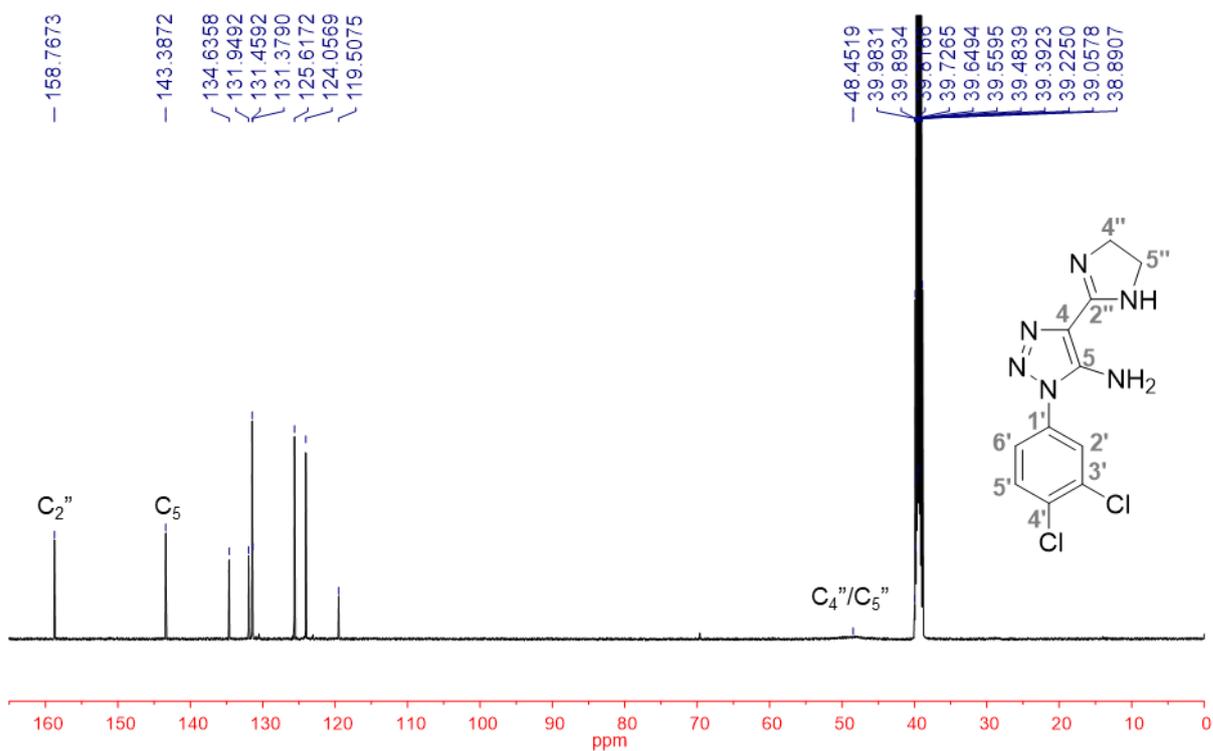


Espectro 250. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) de **3e**.

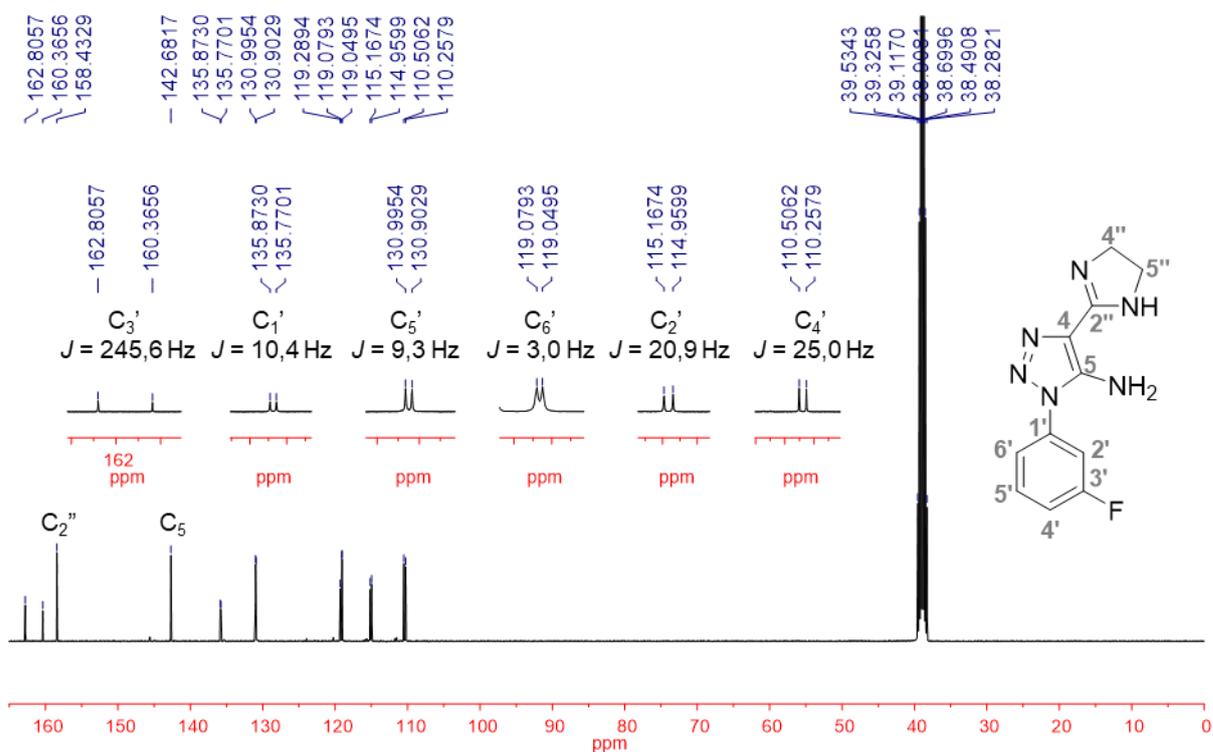


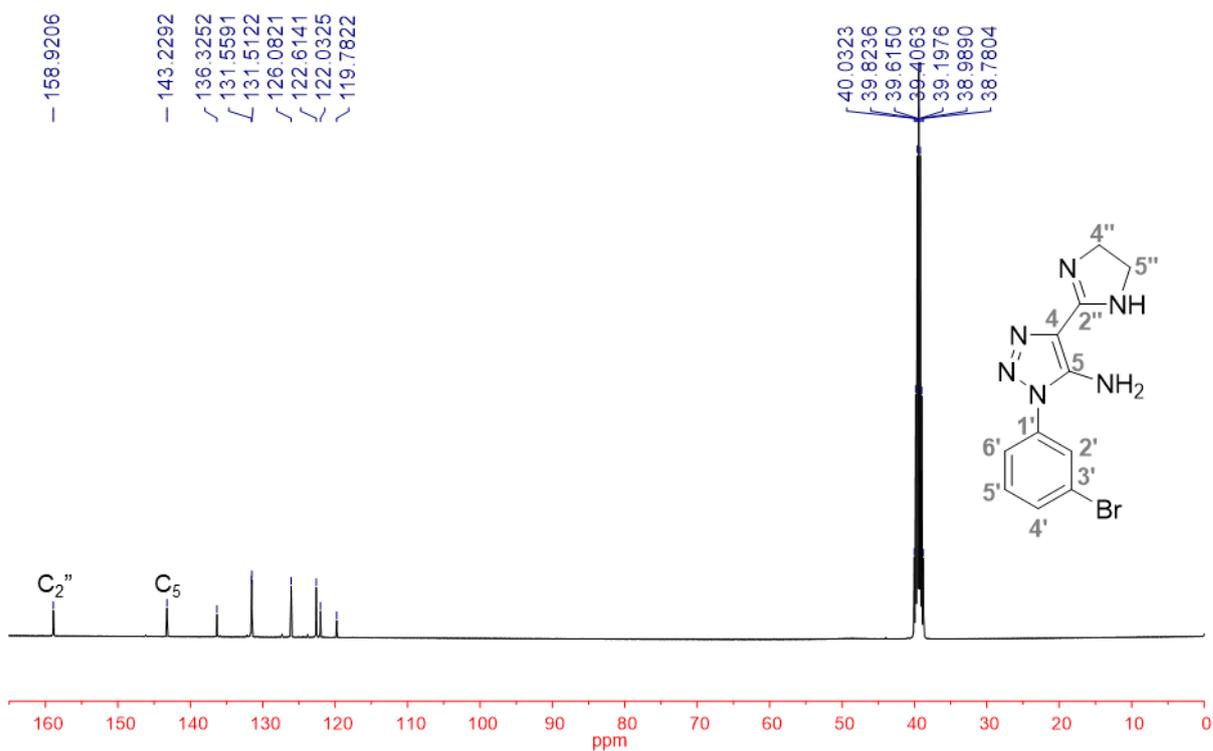
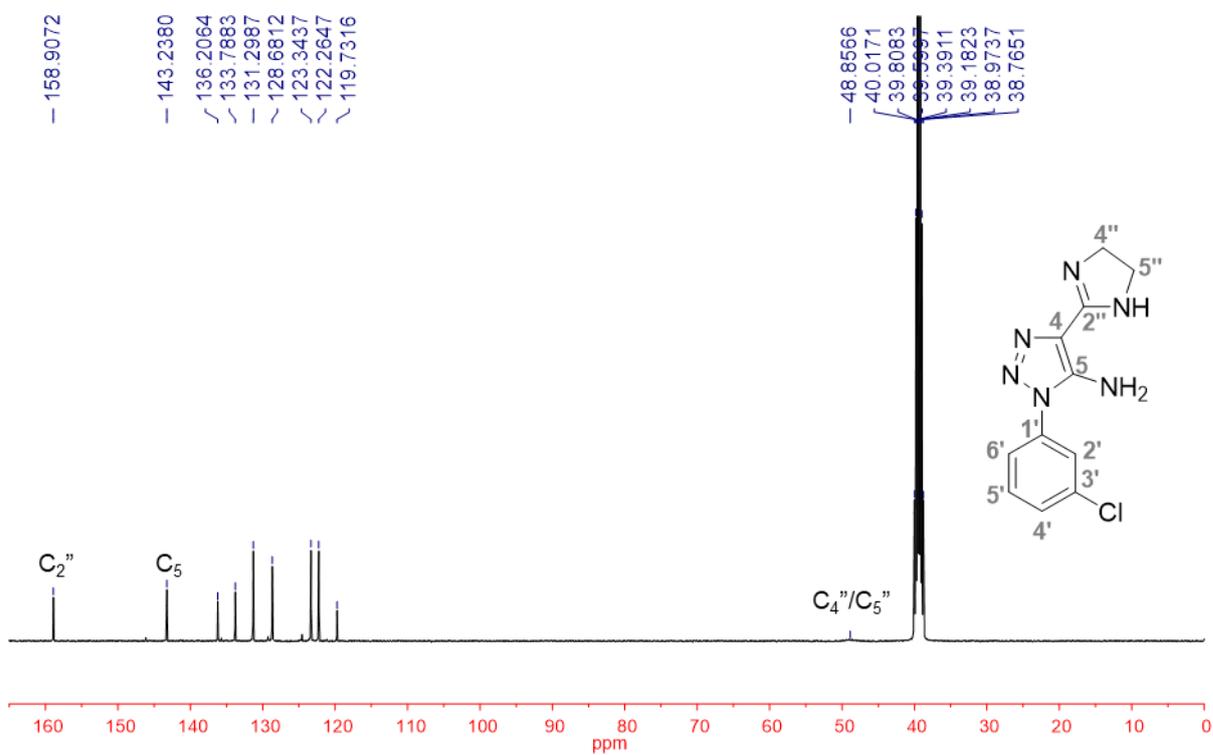
Espectro 251. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **3f**.**Espectro 252.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **3g**.

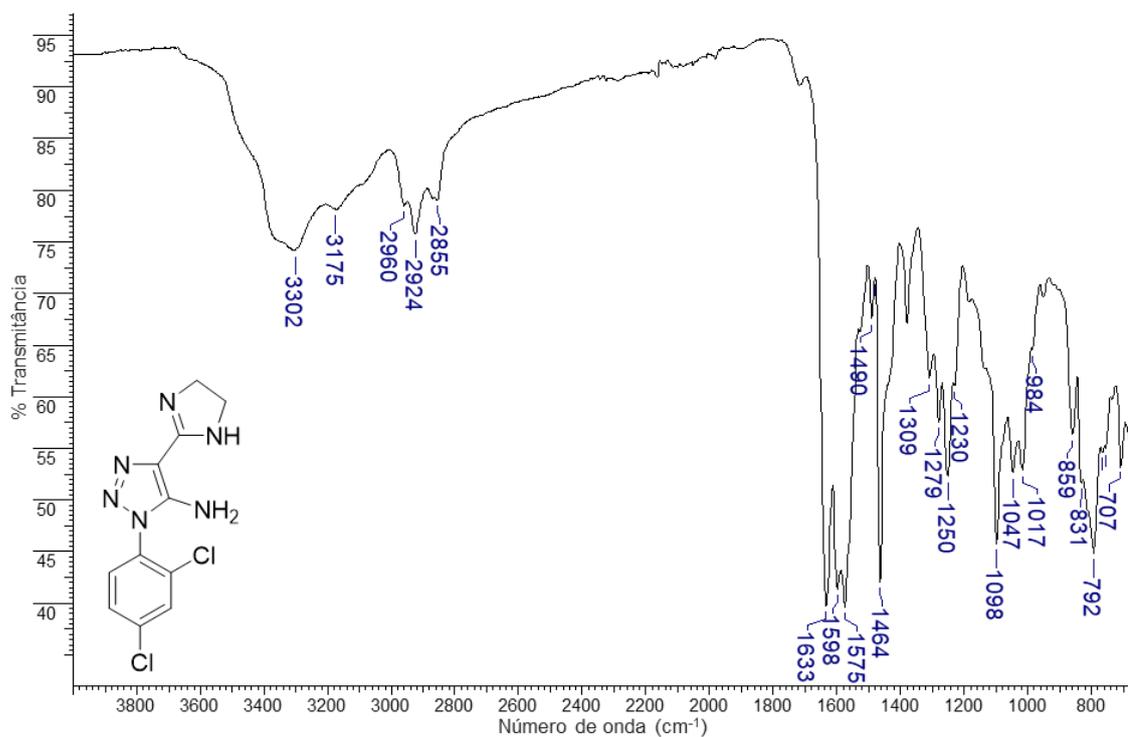
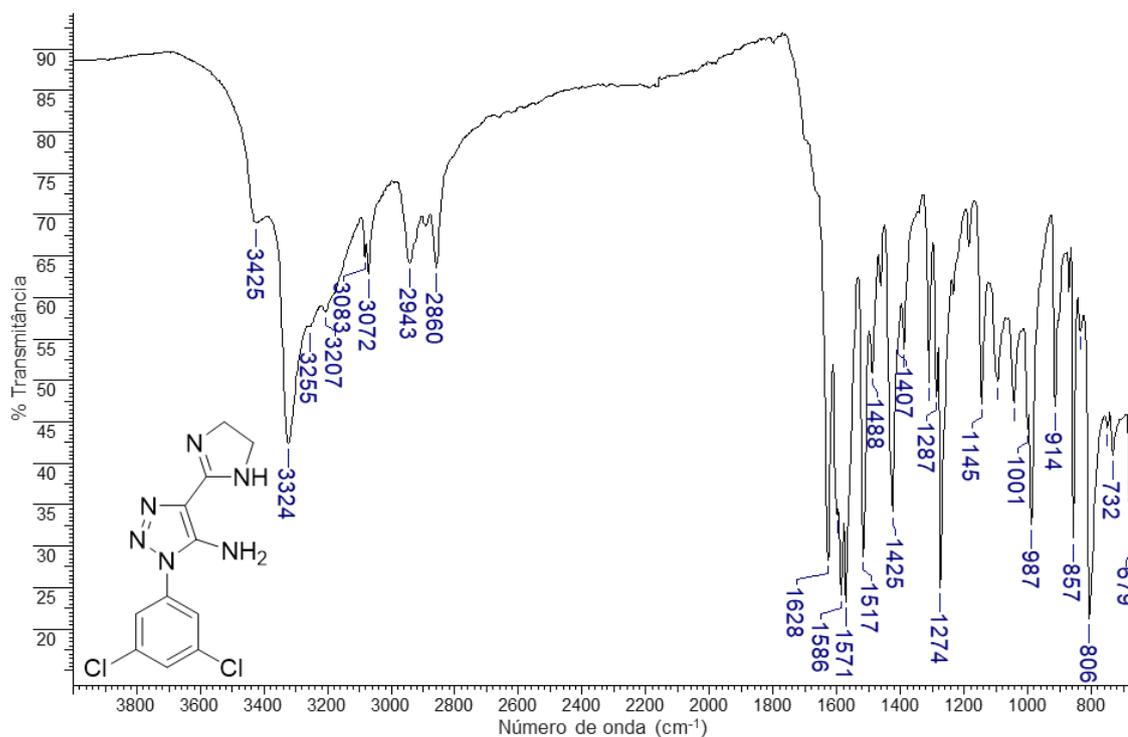
Espectro 253. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **3d**.

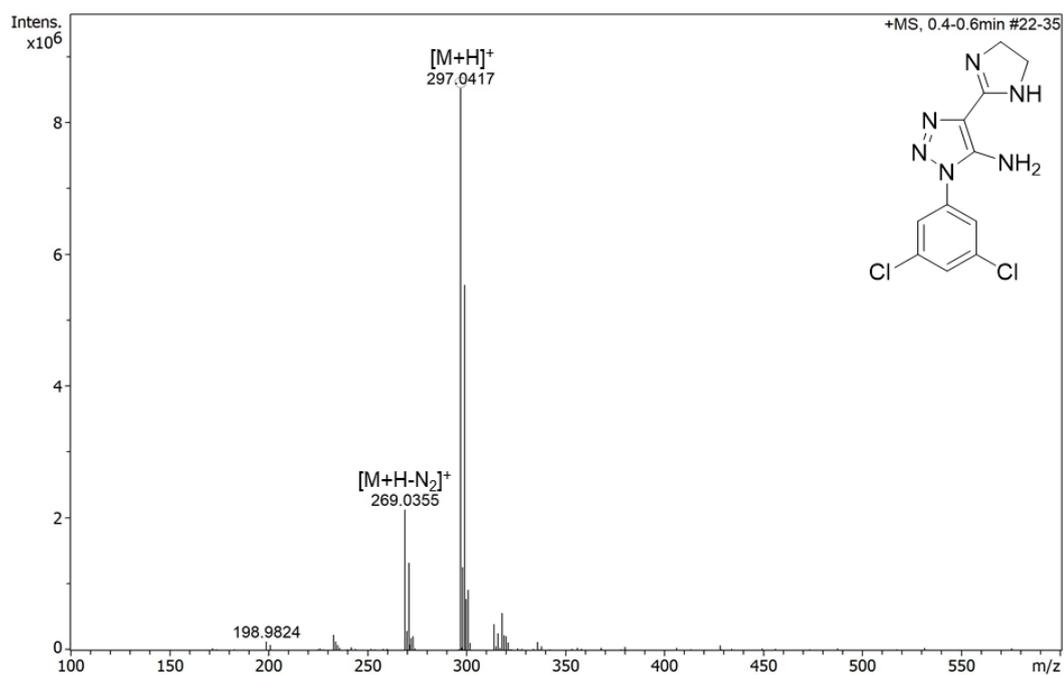
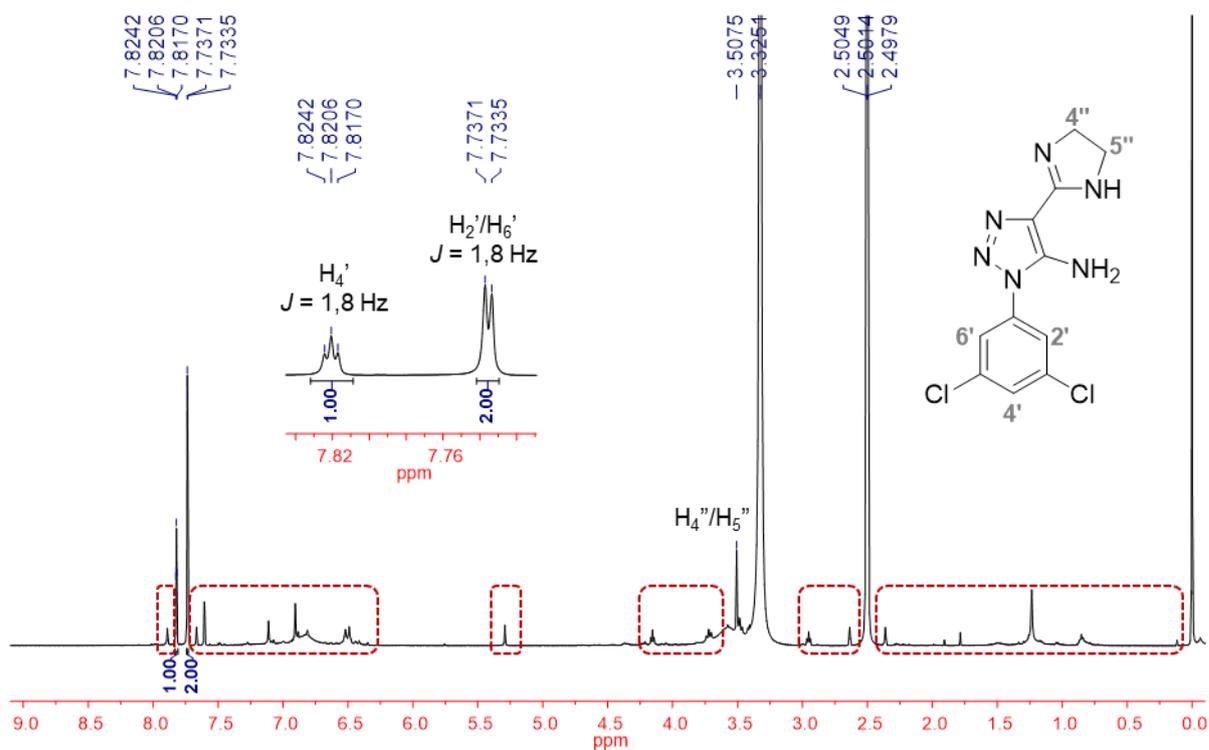


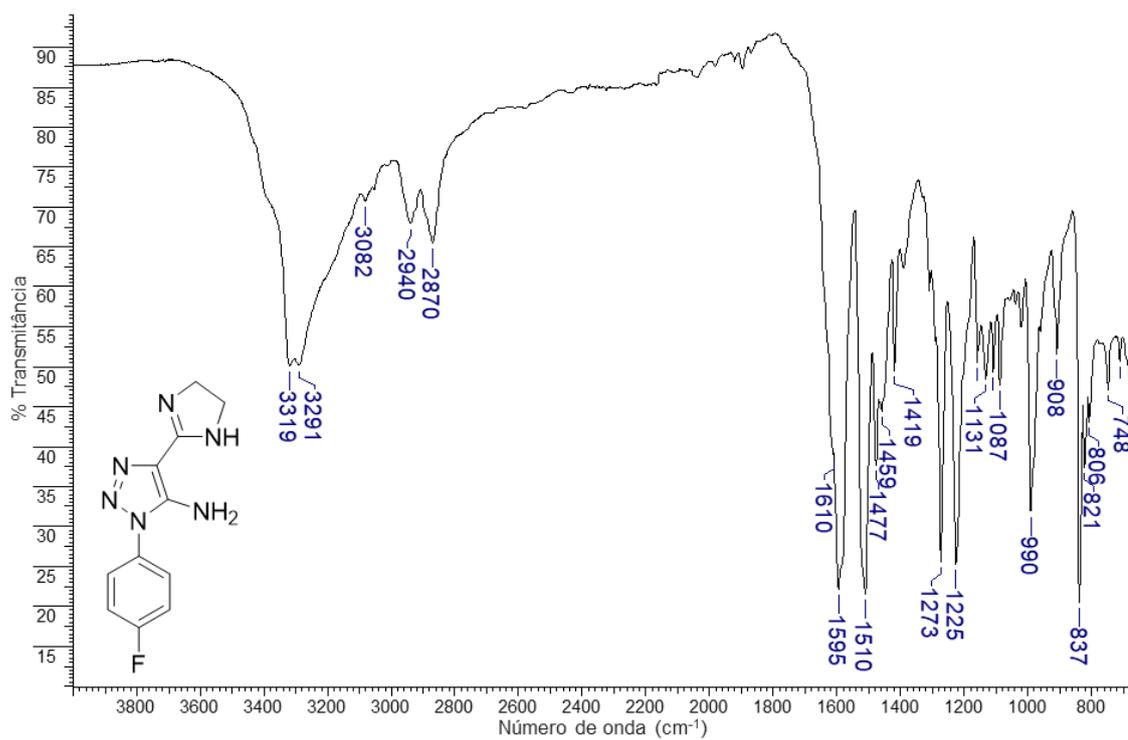
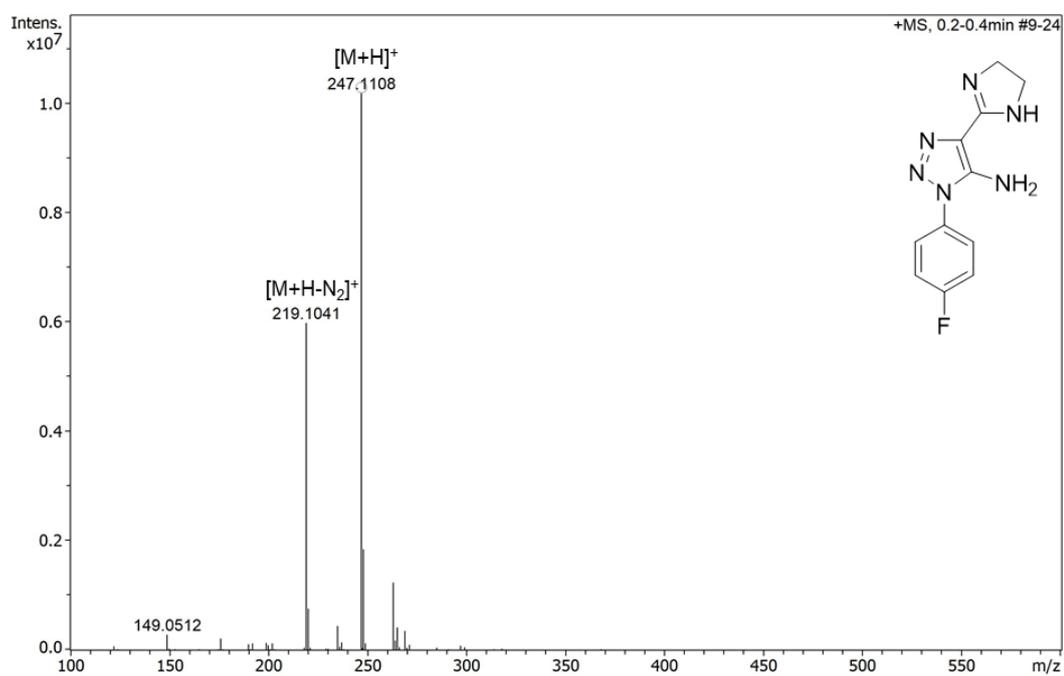
Espectro 254. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **3e**.

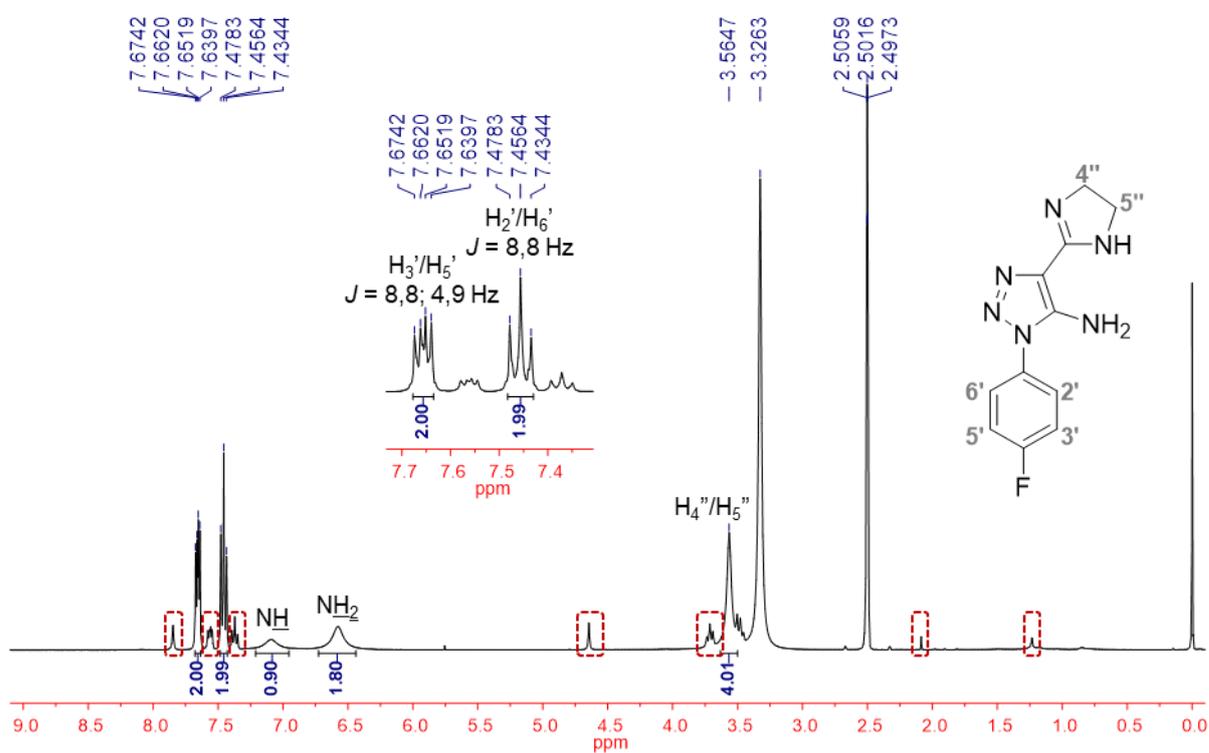
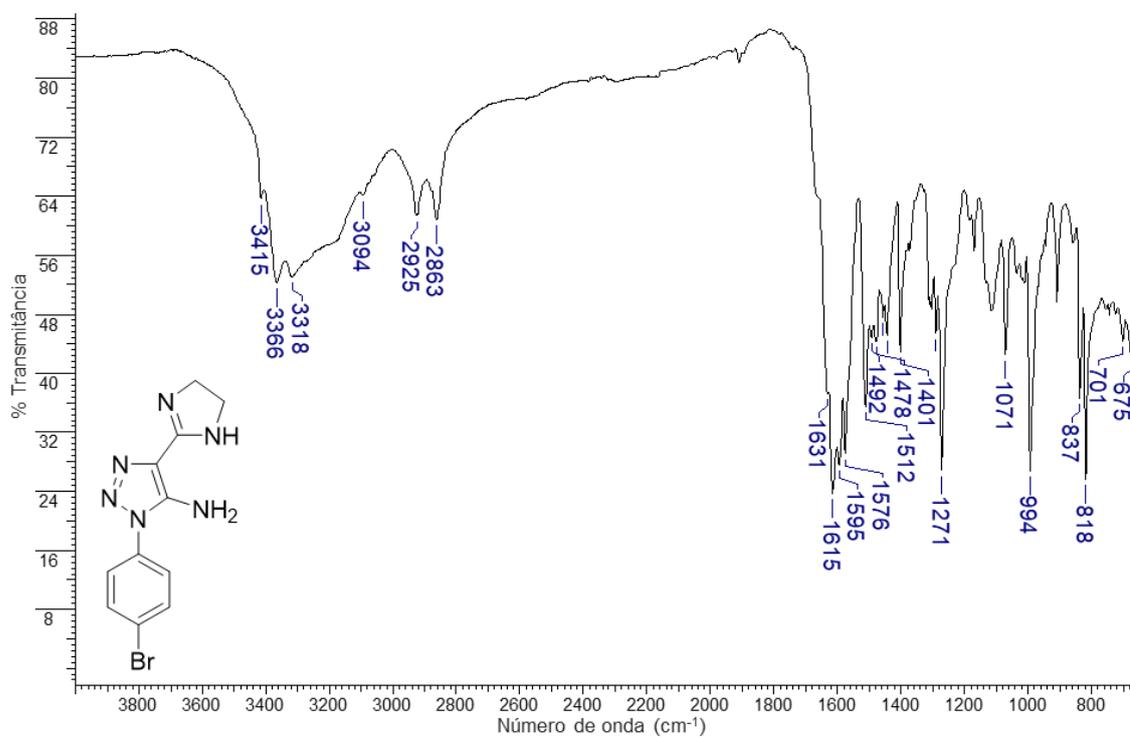


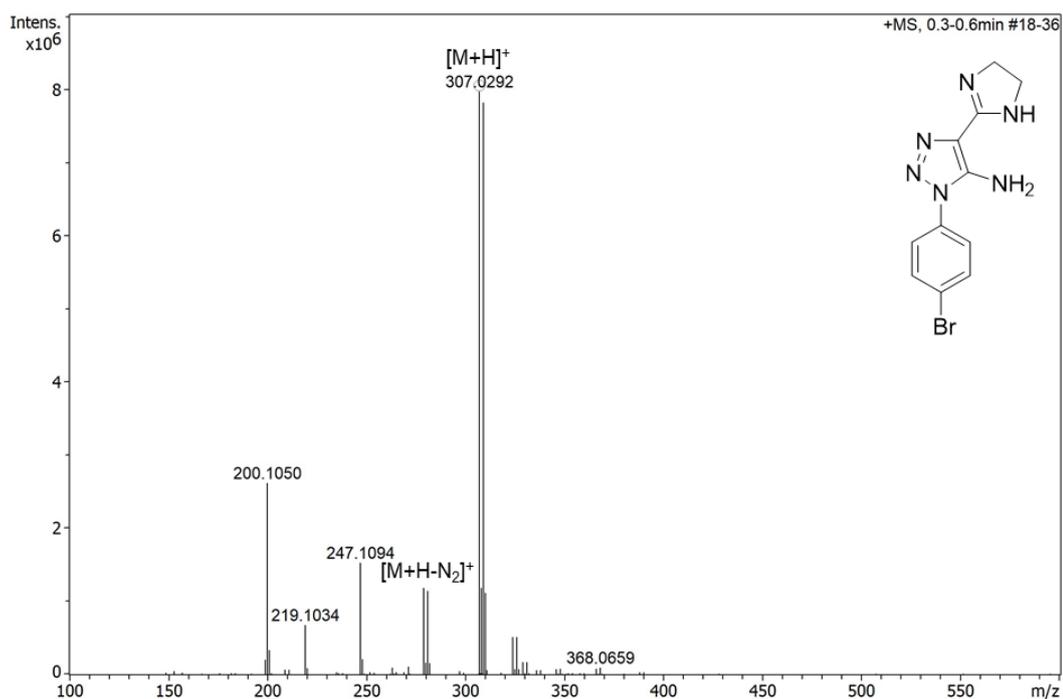
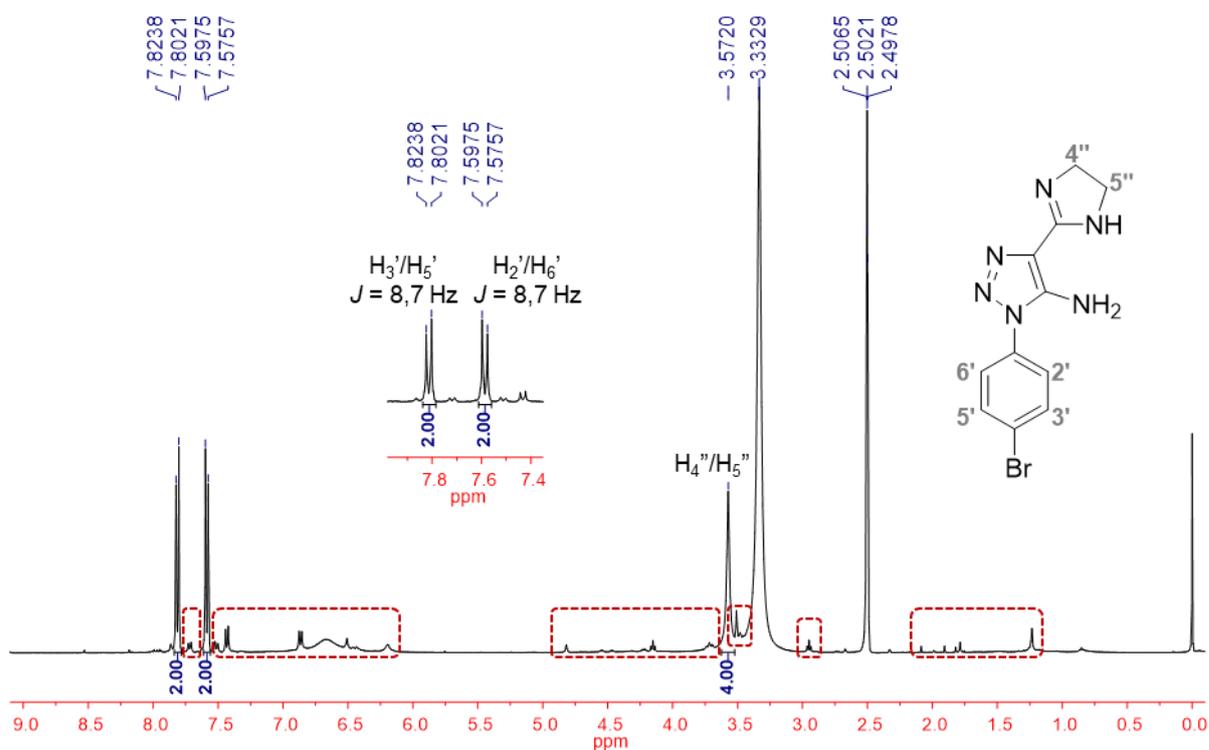
Espectro 255. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **3f**.**Espectro 256.** Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz – DMSO- d_6) de **3g**.

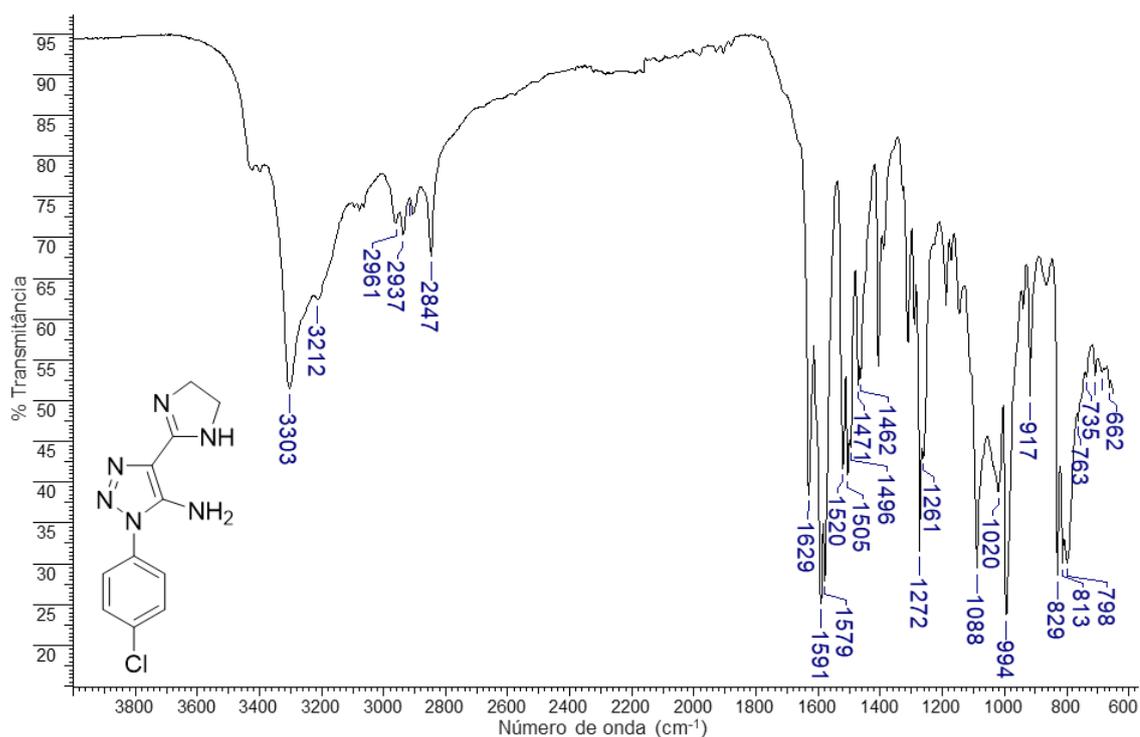
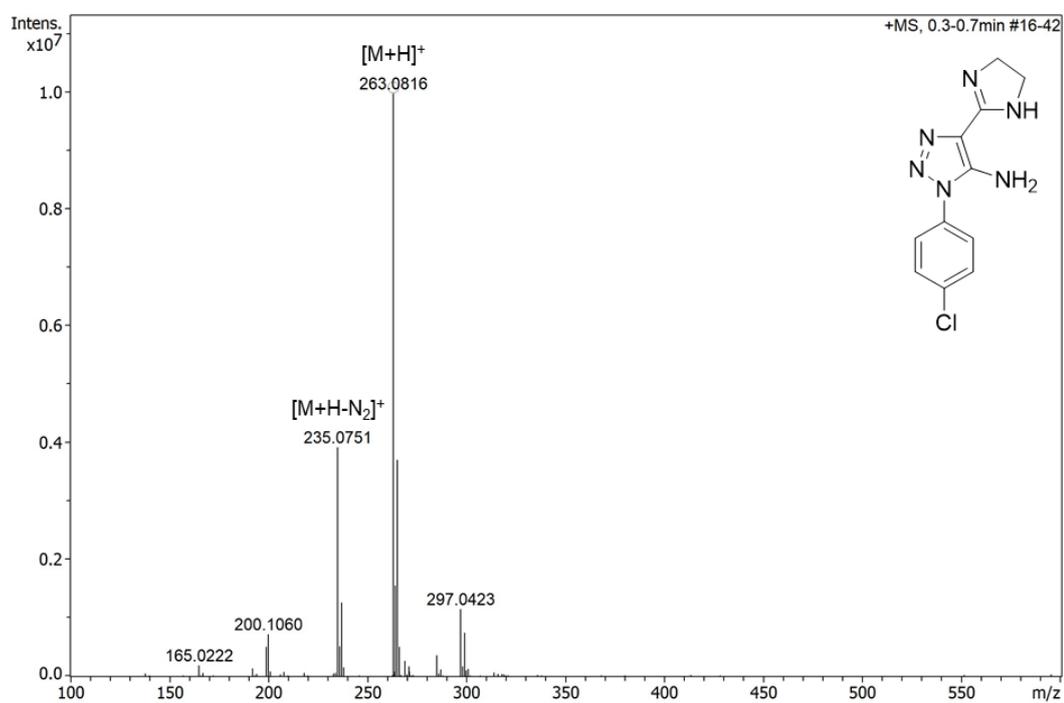
APÊNDICE W - Caracterização dos derivados 3(b,c,h,j,k) após a purificação**Espectro 257.** Espectro de FT-IR do derivado **3b**.**Espectro 258.** Espectro de FT-IR do derivado **3c**.

Espectro 259. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **3c**.**Espectro 260.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **3c**.

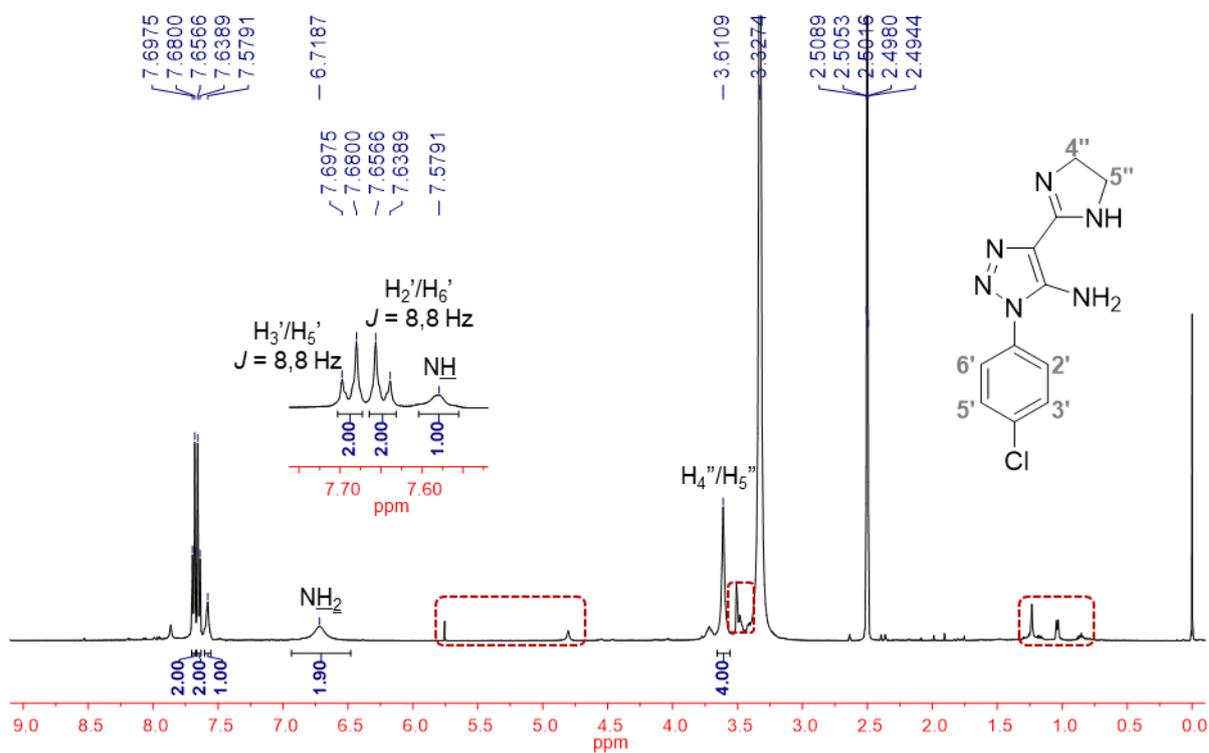
Espectro 261. Espectro de FT-IR do derivado **3h**.**Espectro 262.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **3h**.

Espectro 263. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **3h**.**Espectro 264.** Espectro de FT-IR do derivado **3j**.

Espectro 265. Espectro de HRMS (ESI) do derivado **3j**.**Espectro 266.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) de **3j**.

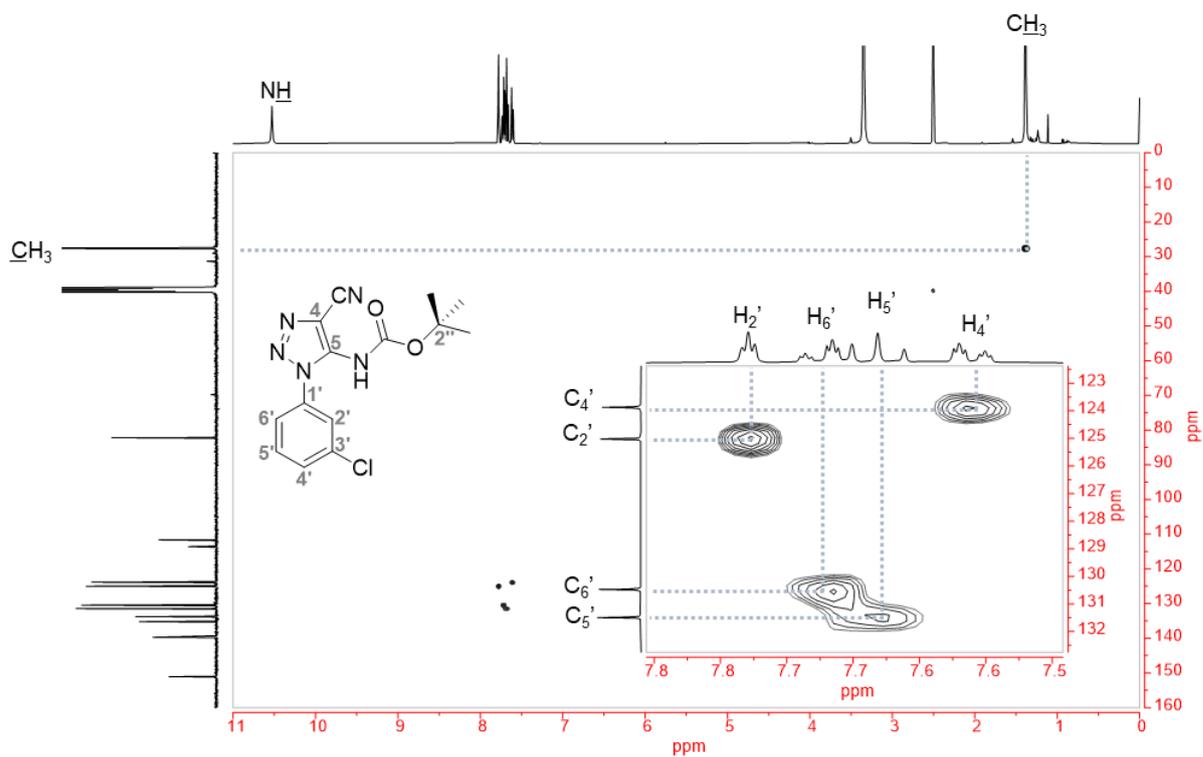
Espectro 267. Espectro de FT-IR do derivado **3k**.**Espectro 268.** Espectro de HRMS (ESI) do derivado **3k**.

Espectro 269. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz – $\text{DMSO-}d_6$) de **3k**.



APÊNDICE X - Espectros de correlação bidimensional do derivado 11g

Espectro 270. Mapa de correlação HSQC de 11g.



Espectro 271. Mapa de correlação HMBC de 11g.

