

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Felipe Salvador Stefanello

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E DERIVATIZAÇÃO DE
1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-
CARBOHIDRAZIDA**

Santa Maria, RS
2016

Felipe Salvador Stefanello

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E DERIVATIZAÇÃO DE
1-(2,6-DIFLUORBENZIL)-5-METIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada
ao Curso de Química Bacharelado da
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),
como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Química.

Orientador: Professor Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS
2016

Felipe Salvador Stefanello

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E DERIVATIZAÇÃO DE
1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada
ao Curso de Química Bacharelado da
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),
como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharel em Química.

Aprovado em 1 de Julho de 2016

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Prof. Dr. Denis Broock Rosemberg

Santa Maria, RS, Brasil
2016

*Em especial aos meus pais, Rosane Salvador Stefanello e Jandir Roque Stefanello
por todo carinho, suporte e incentivo para eu
buscar meu melhoramento.
À vocês, por todo o amor, meu muito obrigado.*

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao Professor Dr. Helio G. Bonacorso, pela oportunidade, orientação, compreensão e incentivo durante esse período.

À minha família, sempre amorosa e incentivadora, no qual sempre me incentivou e me ajudou a buscar o meu melhor.

A minha namorada e companheira Nátalie, que sempre esteve por perto me incentivando, me fazendo feliz e me ajudando durante toda a graduação o meu eterno muito obrigado.

A minha colega, Francieli Maria Líbero, por toda ajuda e paciência no desenvolvimento deste trabalho, o meu muito obrigado.

Aos meus PG's Márcio, Rosália, Fábio, Melissa que durante que toda a minha graduação eu tive a felicidade e a oportunidade de trabalhar junto sempre aprendendo, muito obrigado.

Aos colegas do Lab. 2113/2114 por estes anos de amizade, chimarrão, cafés, bolos, cucas, churrascos, músicas insuportáveis e seminários intermináveis; mas também pelas discussões científicas e contribuições em artigos, projetos e pesquisas: Susiane Cavinatto, Fábio Dutra, Gean Michel Dal Forno, Andrizia Junges, Chaiene Rossato Belo, Pablo Nogara, Tainara Calheiro, Wilian Carvalho, Alex Ketzer, Maiara Moraes, Carson Wiethan, Letícia Barros, Hernane Tolentino, Iuri Robert, João Paulo Menezes, Ariel Henrique, Steffany Zorzin e Sara Feitosa.

Ao Lab. RMN da UFSM, pelo desenvolvimento de todas as análises de RMN e aoNAPO pelas análises de CG/CL.

Ao CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Síntese, Caracterização e Derivatização de 1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida

AUTOR: Felipe Salvador Stefanello

ORIENTADOR: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho de conclusão de curso descreve os estudos experimentais realizados acerca do uso de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida no desenvolvimento sintético para obtenção de compostos inéditos: 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (ferrocenil derivado) e 1-(2,6-difluorbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (pirrol derivado).

Em passo reacional inicial, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona e 2,6-difluorbenzil azida, levou a obtenção de 4-tricloacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (60%). Como passo intermediário a reação halofórmica entre 4-tricloacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol e hidrazina monohidratada conduziu a obtenção da 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (78%). Em passos reacionais finais uma reação entre 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida e ferroceno carbaldeído possibilitou a síntese de uma imina (base de Schiff) denominada 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (50%) e uma reação de ciclocondensação [4+1] entre 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida e 2,5-hexanodiona levou a obtenção de 1-(2,6-difluorbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida em 30% de rendimento.

Finalmente, foi efetuada a caracterização estrutural dos compostos obtidos por técnicas de Espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (LC-ESIMS/ MS) e cálculos DFT para o derivado *N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida evidenciando uma configuração *E*(*cis*) para o mesmo.

Palavras-Chave: Azidas, Triazóis, Hidrazidas, Pirróis, Ferroceno.

ABSTRACT

Synthesis, Characterization and Derivatization of 1-(2,6-Difluorobenzyl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl-carbohydrazide

AUTHOR: Felipe Salvador Stefanello

ADVISOR: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This final course assignment describes the experimental studies about the use of 1-(2,6-difluorobenzyl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-yl-carbohydrazide in a synthetic development to obtain novel compounds, namely, 1-(2,6-difluorobenzyl)-5-methyl-*N'*(ferrocenylmethylene)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbohydrazide (ferrocenyl derivative) and 1-(2,6-difluorobenzyl)-*N*-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide (pyrrole derivative).

The initial step, i.e, the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between 4-methoxy-1,1,1-trichloro-3-penten-2-one and 2,6-difluorobenzyl azide, achieved the 4-trichloroacetyl-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole in 60% yield. As an intermediary step, a haloformic reaction between 4-trichloroacetyl-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole and hydrazine monohydrate resulted in 1-(2,6-difluorobenzyl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazide in 78% yield.

At the final reaction steps, a reaction between 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazide and ferrocene carbaldehyde allowed the synthesis of an imine (base de Schiff), namely 1-(2,6-difluorobenzyl)-5-methyl-*N'*(ferrocenylmethylene)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbohydrazide in 50% yield and a [4+1] cyclocondensation reaction of 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazide with 2,5-hexanedione allowed to isolate 1-(2,6-difluorobenzyl)-*N*-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide in 30% yield.

Finally, it was performed the structural characterization of the new compounds obtained by ^1H , ^{13}C , NMR spectroscopy techniques, Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS) and DFT calculations for compound *N'*(ferrocenylmethylene)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbohydrazide indicating the configuration *E*(*cis*), as the most stable for this complex hydrazide.

Keywords: Azide, Triazole, Hydrazide, Pyrrole, Ferrocene.

SUMÁRIO

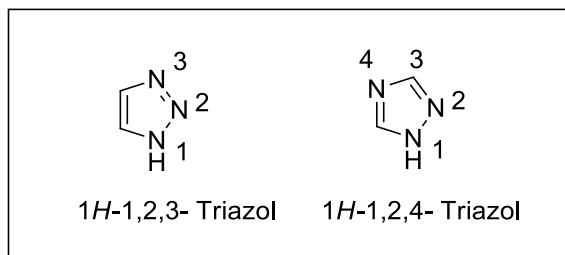
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1. SÍNTESE DE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRIALO-4-ALQUIL[ARIL(HETEROARIL)]-3-ALQUEN-2-ONAS.....	20
2.2. SÍNTESE DE 1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZÓIS.....	21
2.3. SÍNTESE DE CARBOHIDRAZIDAS	25
2.4. SÍNTESE DE COMPOSTOS FERROCENIL DERIVADOS	27
2.5. SÍNTESE DE PIRRÓIS 2,5-DISSUBSTITUÍDOS	29
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	31
3.1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS	32
3.2. SÍNTESE DA 4-METÓXI-1,1,1-TRICLOROPENT-3-EN-2-ONA (1).....	35
3.3. SÍNTESE DA 2,6-DIFLUORBENZIL AZIDA (4)	36
3.4. SÍNTESE DE 4-TRICLOACETIL-1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL (5).....	37
3.5. SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDA (7)	37
3.6 SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL- <i>N'</i> (FERROCENILMETILENO)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOHIDRAZIDA (9)	38
3.6.1 IDENTIFICAÇÃO ESPECTROSCÓPICA POR RMN DO COMPOSTO (9)	39
3.7. SÍNTESE DA 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)- <i>N</i> -(2,5-DIMETIL-1 <i>H</i> -PIRROL-1-IL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDA (11).....	46
3.7.1 IDENTIFICAÇÃO ESPECTROSCÓPICA POR RMN DOS COMPOSTOS (11).....	48
3.7.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS (GC-MS) (11)	51
4. MATERIAL E MÉTODOS	52
4.1. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS	52
4.1.1. REAGENTES	52
4.1.2. SOLVENTES.....	53
4.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.....	53
4.2.1. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	53
4.2.2 CROMATOGRAFIA GASOSA- ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-MS).....	54
4.2.3 PONTO DE FUSÃO.....	54
4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS.....	54

4.3.1 SÍNTESE DA 4-METÓXI-1,1,1-TRICLOROPENT-3-EN-2-ONA (1).....	54
4.3.2 SÍNTESE DE 2,6 DIFLÚORBENZIL AZIDA (4).....	55
4.3.2.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DAS 2,6-DIFLÚORBENZIL AZIDA (4)	56
4.3.3. SÍNTESE DE 4-TRICLOACETIL-1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL (5).....	56
4.3.3.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 4-TRICLOACETIL-1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL (5).....	57
4.3.4. SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDA (7).....	57
4.3.4.1 NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDAS (7).....	58
4.3.5. SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL- <i>N'</i> (FERROCENILMETILENO)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOHIDRAZIDA (9).....	58
4.3.5.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL- <i>N'</i> (FERROCENILMETILENO)-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOHIDRAZIDA (9).....	59
4.3.6. SÍNTESE DA 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)- <i>N</i> -(2,5-DIMETIL-1 <i>H</i> -PIRROL-1-IL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDA (11)	60
4.3.6.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)- <i>N</i> -(2,5-DIMETIL-1 <i>H</i> -PIRROL-1-IL)-5-METIL-1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDA (11).....	60
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

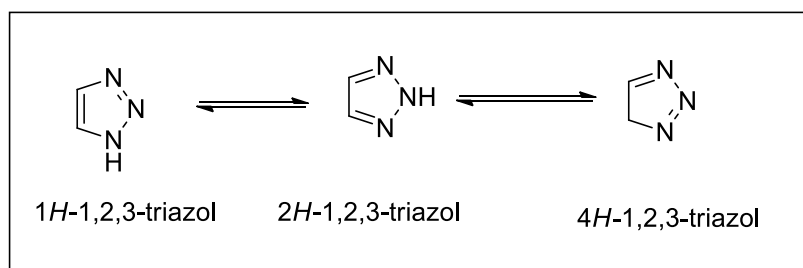
Entre os compostos heterocíclicos podemos destacar a classe dos triazóis, que são anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio. Há dois tipos de anéis triazólicos: 1,2,3- triazóis e 1,2,4-triazóis (Figura 1).¹

Figura 1 - Tipos de anéis Triazólicos



Triazóis são substâncias hetero-aromáticos, apresentando seis elétrons pi, sendo que aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas. As estruturas protonadas no carbono, isotriazóis, não são aromáticas e raramente são mencionadas na literatura. As medidas de momento de dipolo indicam que para o 1,2,3-triazol, 83% do equilíbrio está na direção do triazol simétrico 2H-1,2,3-triazol (Figura 2). O 1H-1,2,3-triazol é, ao mesmo tempo, uma base fraca ($pK_a=1,17$) e um ácido fraco ($pK_a=9,40$).²

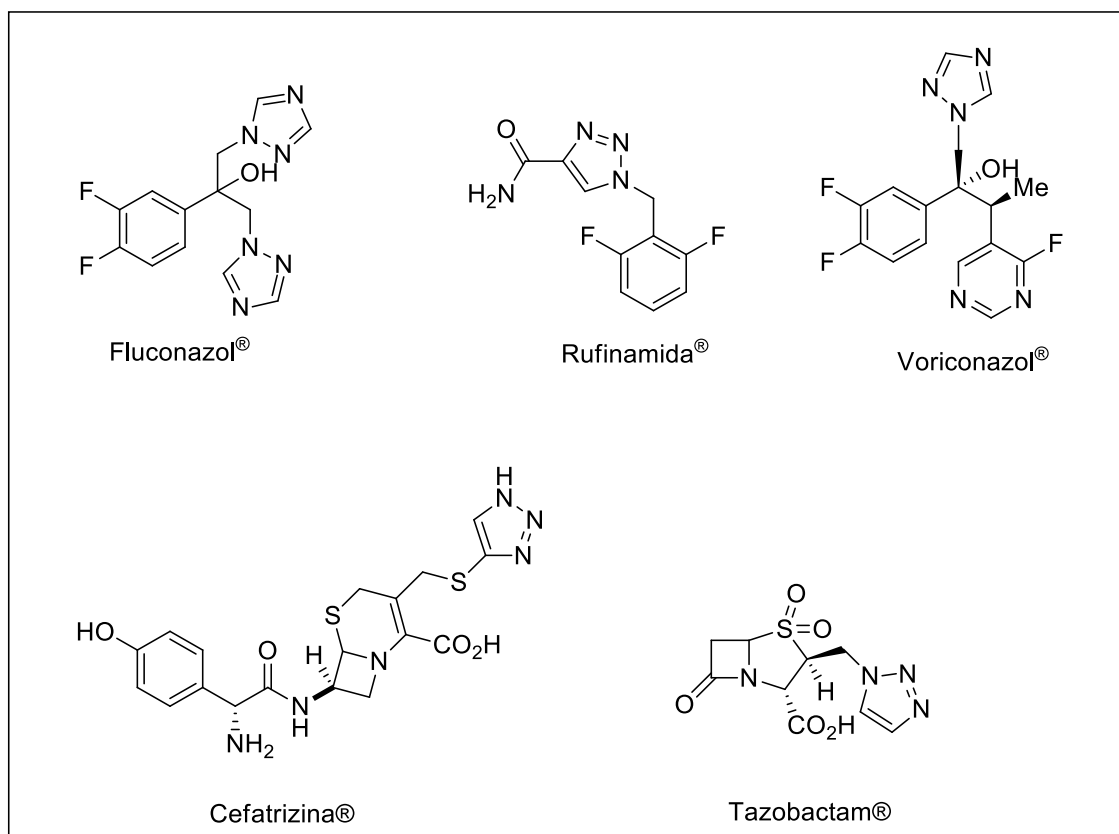
Figura 2 - Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis



1,2,3-Triazóis são exclusivamente de origem sintética pois é muito difícil para sistemas bioquímicos produzir moléculas com três átomos de nitrogênio vizinhos em um arranjo cíclico.³ Apresentam um amplo espectro de aplicações nas áreas farmacêuticas, bioquímicas, agroquímica, ciência dos materiais.⁴ e são excelentes ligantes para ferro assim como para outros metais e têm sido utilizados com sucesso como inibidores de corrosão em radiadores e em sistemas de refrigeração. Podemos encontrar também polímeros contendo o 2-(2-hidróxi-)-benzo-2*H*-1,2,3-triazol que são usados como estabilizantes contra radiação. Outros triazóis são drogas biologicamente ativas incluindo as propriedades anti-HIV, antialérgica, antifúngica, antimicrobiana e anticonvulsivante. São também usados como blocos precursores em química e são estáveis a umidade, oxigênio, luz e transformações biológicas tais como oxidação, redução e hidrólise ácida e básica.^{2,5}

Podemos ver alguns exemplos de fármacos contendo o núcleo triazólico mostrados na (Figura 3), com destaque para a Rufinamida[®] que é aprovado para o tratamento da síndrome de Lennox-Gaustaut, uma severa forma de epilepsia infantil.⁶

Figura 3 - Exemplos de fármacos contendo o núcleo triazólico



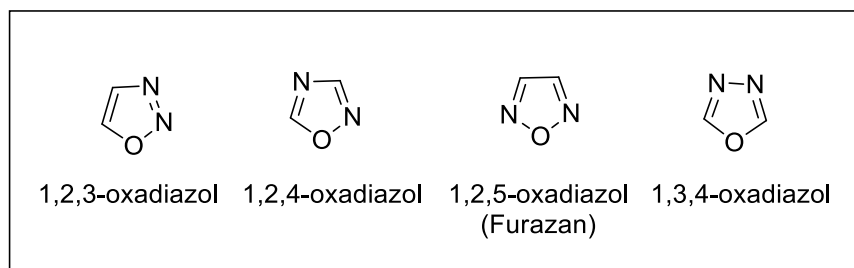
Há diversos métodos para a síntese de triazóis descritos na literatura sendo a cicloadição 1,3-dipolar, de uma azida, com duplas e triplas ligações a rota sintética mais importante e versátil.⁷ Outros métodos clássicos para a síntese desses compostos são a ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou bis-semicarbazidas, ciclização [2N+1N], ciclização de triazinas, ou ainda a partir da modificação de outros heterocíclis.⁸

Quando se realiza a síntese de 1,2,3-triazóis a partir da adição de azidas a alcinos dissustituídos não simétricos, esta leva frequentemente a uma mistura isomérica de produtos. A proporção relativa dos dois isômeros formados está ligada fortemente da natureza dos substituintes no alcino.²

Além dos triazóis, outra classe heterocíclica merece destaque, que é a classe dos oxadiazóis.

Os oxadiazóis são compostos heterocíclicos que contêm um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio, como heteroátomos, em um ciclo de cinco membros. Eles são derivados do furano através da substituição de dois grupos metilênicos(=CH) por nitrogênios semelhantes ao nitrogênio piridínico (-N=).^{9a,b,c} Essas moléculas possuem quatro isômeros posicionais, os quais são; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, e 1,3,4-oxadiazol (Figura 4). Entretanto, o isômero 1,3,4-oxadiazol tem-se tornado principal foco de estudo dos pesquisadores devido às suas propriedades químicas e biológicas.

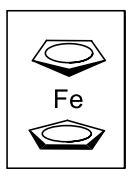
Figura 4 - Isômeros de posição dos oxadiazóis.



Atualmente na literatura, existem uma variada gama de metodologias para preparação de simétricos ou não simétricos 1,3,4-oxadiazóis 2,5 dissustituídos. A metodologia mais comumente usada envolve a ciclo desidratação de 1,2-diacilhidrazinas usando-se um agente desidratante.^{9a} Entretanto uma nova metodologia tem ganhado o foco de pesquisadores, a qual é a ciclização de 1,3,4-oxadiazóis através de hidrazidas aromáticas com ortoésteres, tendo como base ciclizações do tipo [4+1].¹⁸

A literatura também tem mostrado que a inclusão de organometálicos em moléculas orgânicas tem sido um desafio crescente.¹¹⁻¹⁵ Dentre os organometálicos, o ferroceno, desde a sua descoberta em 1951, é merecedor de destaque.¹¹ O ferroceno é um protótipo do metaloceno consistindo de dois anéis de ciclopentadienila delimitados em lados opostos por um átomo de ferro central (Figura 5). Muitos derivados sintetizados e caracterizados por métodos clássicos da química orgânica.¹² Atualmente esta molécula organometálica vem atraindo grande atenção para a sua utilização em catálise, síntese orgânica e novos materiais, tais como cristais líquidos ou polímeros e na química supramolecular.¹³

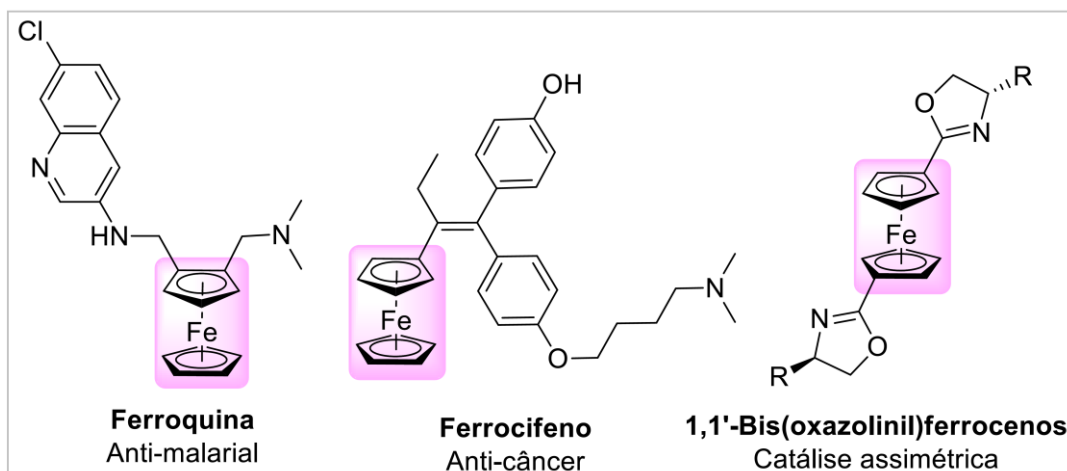
Figura 5 - Estrutura do ferroceno



Estudos demonstram que o grupo ferroceno quando introduzido em compostos orgânicos frequentemente causa um aumento da atividade biológica nessas moléculas, ou até mesmo originam novas propriedades medicinais.¹⁴

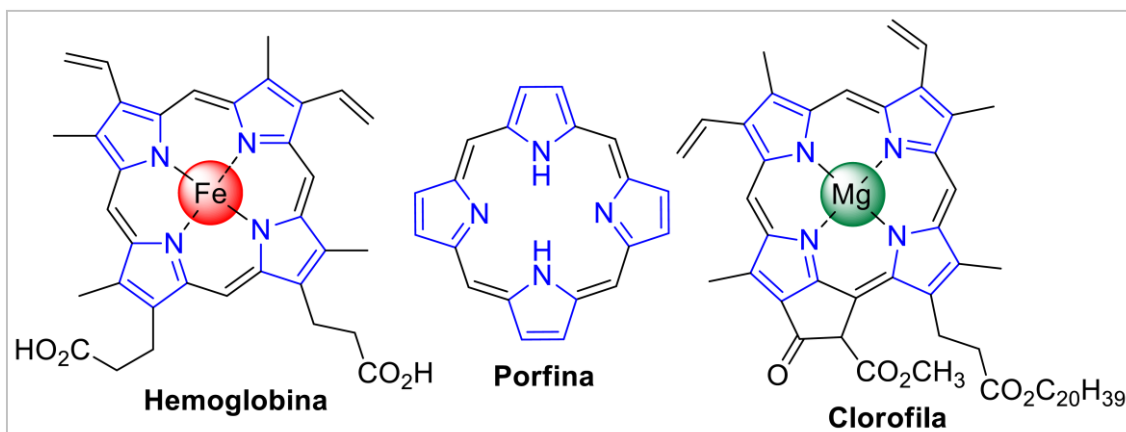
Dentro da classe dos organometálicos, o ferroceno – um metaloceno importante que consiste em dois anéis ciclopentadienila ligados em lados opostos por um átomo de ferro central – tem atraído muitos cientistas e grupos de pesquisa por causa de suas mais diversas aplicações (Figura 6).¹⁶ Por apresentar diferentes propriedades de permeabilidade de membrana e metabolismo anômalo, a incorporação de uma unidade de ferroceno em compostos orgânicos pode resultar em atividade biológica inesperada.¹⁷ Assim, nas últimas décadas vêm sendo avaliado o desenvolvimento de compostos ligados a um substituinte ferrocenila contra doenças nas quais há resistência a medicamentos,¹⁸ tais como doenças anti-tumoral, anti-malarial, antibacteriana, antifúngica, anti-HIV e na inibição da acetilcolinesterase.

Figura 6 - Moléculas ferrocenil substituídas com aplicações diversas. ¹²⁻¹⁶



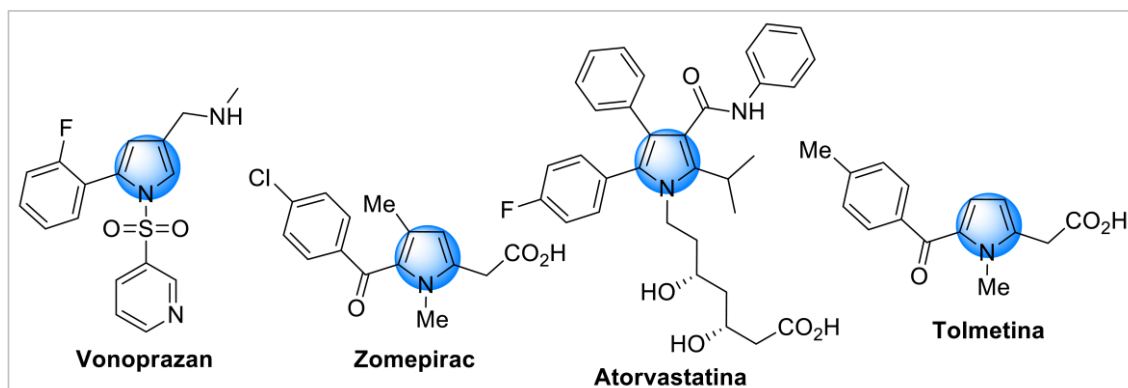
Heterociclos aromáticos de cinco membros contendo um ou mais átomos de nitrogênio pertencem à classe de substâncias denominadas genericamente de azóis e são representados pelo pirrol, pirazol, imidazol, triazol e tetrazol. O pirrol, sistema aza-heterocíclico aromático de fórmula C_4H_5N , é encontrado como estrutura básica de produtos naturais e moléculas biologicamente ativas,^{19a-c} com vasta gama de aplicações biológicas, tais como atividades antitumoral,^{19d} antibacteriana,^{19e} antiviral,^{19f} entre outras. Além disso, são moléculas altamente versáteis como precursores dentro da síntese orgânica.^{19g} Salienta-se a importância biológica dos pirróis na formação dos compostos naturais porfirínicos, que consistem em macro ciclos heterocíclicos formados por quatro subunidades modificadas de pirróis, interligadas por uma ponte metínica. Representados pela sua unidade mais básica, a porfirina, formam sistemas aromáticos com bandas de absorção bastante intensas na região do visível.²⁰ Exemplos de porfirinas de extrema importância são a hemoglobina e a clorofila (Figura7).

Figura 7 - Produtos naturais compostos por núcleos pirrólicos.



Ainda, entre muitos dos medicamentos mais vendidos no mundo, encontram-se compostos contendo heterociclos e, em particular, o pirrol. Exemplos de alguns dos fármacos de maior comercialização no mundo são mostrados na (Figura 8), como o anti-ácido Vonoprazan, anti-inflamatórios como Zomepirac e Tolmetina e o redutor de colesterol Atorvastatina.

Figura 8 - Exemplos de fármacos comerciais baseados na molécula pirrol.



Uma vez que compostos contendo o núcleo pirrólico apresentam diferentes atividades biológicas, a adição, fusão ou derivatização destas moléculas com outros heterocíclicos ou com compostos organometálicos tem sido reconhecida como um meio interessante para atribuir novas funções a estes compostos.

Um dos melhores métodos para a inserção de halogênios em compostos orgânicos é através de blocos precursores que já contenham. Tendo isso em vista o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) tem utilizado as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-4-alquil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas como precursores sintéticos para a preparação de séries de heterocíclicos halogenados.²¹ Além disso, a natureza “push-pull” da dupla ligação desses compostos faz deles potenciais dipolarófilos para a reação de ciclo adição 1,3-dipolar,²² e assim, através da reação com a 2,6-difluórbenzil azida pode possibilitar a obtenção de 1-*H*-1,2,3-triazóis desejados, análogos a Rufinamida, fármaco comercializado atualmente.

Dentre esses fragmentos halogenados, tem-se como exemplo o substituinte tricloroacetil, o qual, é encontrado na natureza de maneira rarefeita, mas que possui uma promissora atividade biológica, além de possuir a capacidade de realizar a clássica reação halofórmica.²³ Essa capacidade é devido ao fato do grupamento triclorometila ser um ótimo grupo abandonador, sendo o mecanismo da referida habilidade abandonadora estudada de maneira sistemática.^{24a-g} Contudo, várias transformações sintéticas tem sido relatadas na literatura tendo em vista, a versatilidade do grupamento CCl₃. Como, por exemplo, podemos citar a síntese de amidas,²⁵ ésteres,²⁶ hidrazidas,^{27a-d} e também de heterociclos.^{28a-d}

Apesar de todas as abordagens desenvolvidas até o momento para a síntese dos compostos contendo grupos ferroceno, nota-se na literatura poucos estudos sobre as carboidrazidas frente a compostos contendo ferroceno assim como os pirróis, para a síntese dos compostos pirrólicos.

Deste modo, precursores menos usuais, porém bastante versáteis, azidas vinílicas surgem como alternativa às metodologias clássicas para obtenção de heterocíclicos contendo ferroceno e pirróis. Basicamente, são síntons contendo três átomos de nitrogênio vizinhos a um carbono vinílico, caracterizando excelentes reagentes para obtenção de aza-heterocíclicos. Reações com nucleófilos, eletrófilos ou radicais podem gerar respectivamente ânions, cátions e radicais de nitrogênio, formando uma nova ligação com o nitrogênio da azida e liberando nitrogênio molecular.²⁹

Há vantagens em colapsar etapas reacionais múltiplas através da telescopagem dos passos reacionais^{30a,b} – economizando naturalmente trabalho, reduzindo tempos de reação, equipamentos e outros recursos materiais, como solventes e etapas adicionais de purificação de intermediários, resultando em protocolos inovadores como reações multicomponente, dominó ou reações em cascata.^{30c-e} A busca por novas metodologias e novos precursores para geração de moléculas inéditas e com potencial interesse para a comunidade científica é um

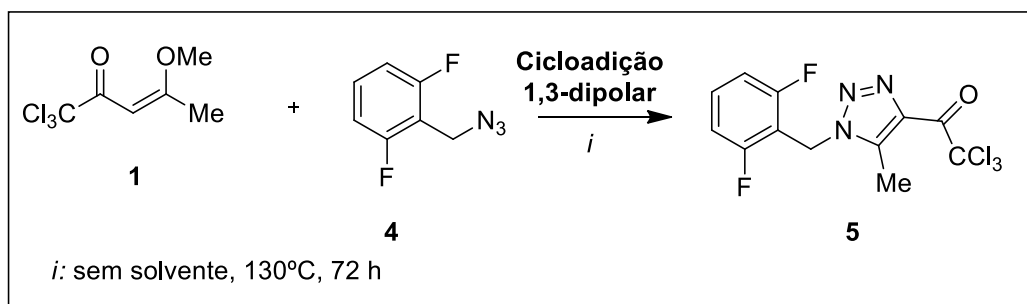
desafio a ser vencido, uma vez que os procedimentos usuais podem ser inovados para tornarem-se vantajosos economicamente e ambientalmente menos agressivos.

Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo principal o desenvolvimento de novos processos sintéticos para obtenção de compostos inéditos contendo o ferroceno e o pirrol em derivados de uma triazolil-carbohidrazida, a partir de duas derivatizações. Primeiramente envolvendo um grupo organometálico no caso, um ferrocenil substituído que leva a formação de uma base de Schiff ligado a um organometálico, no caso, o ferroceno. Em um segundo momento, uma reação de ciclocondensação [4+1] que envolve uma dicetona alifática, e que leva a formação de um anel pirrólico. Finalmente, efetuar a elucidação estrutural de tais compostos por métodos espectroscópicos, espectrométricos e/ou de cálculos DFT.

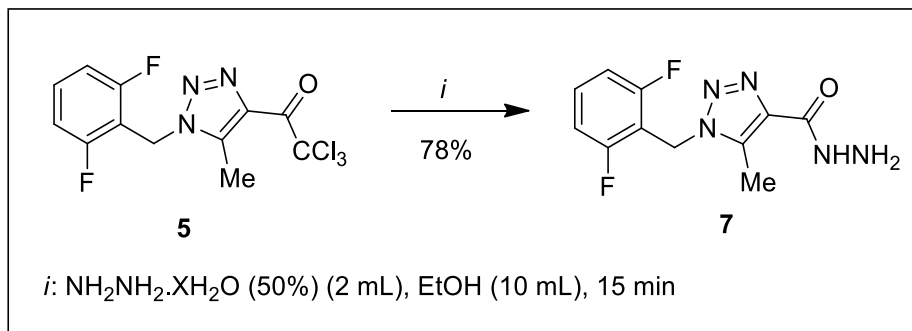
Assim, subdividimos estes objetivos gerais nos seguintes objetivos específicos:

- 1- Mostrar o comportamento químico da 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona (**1**) frente a 2,6-diflúorbenzil azida (**4**) em reações de cicloadição 1,3-dipolares visando a síntese de 4-tricloroacetil-1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**5**), análogo estrutural da Rufinamida (Esquema 1).

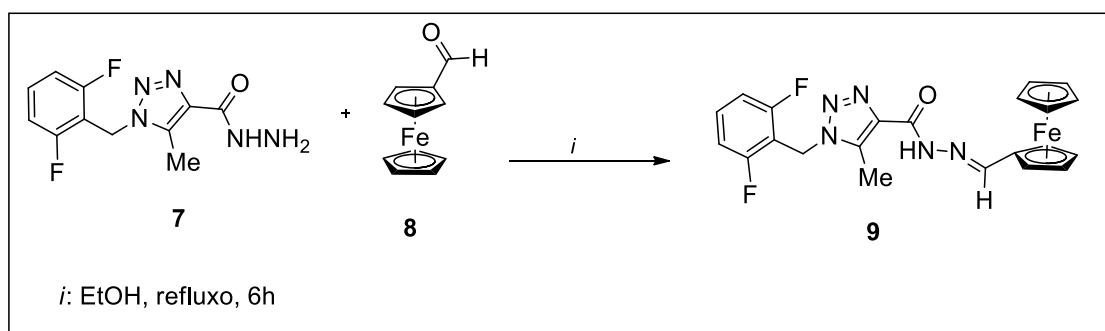
Esquema 1 - Síntese de 4-tricloroacetil-1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol



- 2- Promover a transformação química do substituinte tricloroacetila ligado na posição 4 síntese de 4-tricloroacetil-1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**5**), em 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) (Esquema 2).

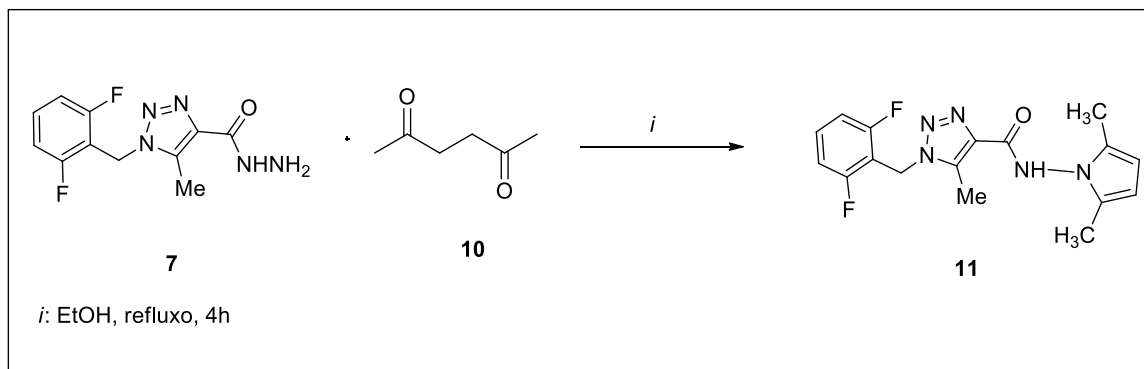
Esquema 2 - 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida

- 3- Estudar o comportamento químico de 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**), na presença de aldeídos como o ferroceno carboxaldeído (**8**), visando a formação de uma base de Schiff ligado ao um organometálico levando a síntese de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**9**) (Esquema 3).

Esquema 3 - Síntese de 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida

- 4- Estudar o comportamento químico de 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) na presença de uma dicetona alifática, a hexano-2,5-diona (**10**), visando a síntese de um composto inédito denominado de 1-(2,6-diflúorbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Esquema 4).

Esquema 4 - Síntese de 1-(2,6-difluorbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Visando facilitar a leitura e compreensão, o presente trabalho está dividido da seguinte maneira: O Capítulo 2 apresenta uma concisa revisão da literatura, abordando brevemente a obtenção e aplicações dos triazóis, bem como das hidrazidas, e alguns estudos feitos até então sobre compostos contendo ferroceno e pirróis. No Capítulo 3, são apontados e discutidos os resultados obtidos, conforme os objetivos supracitados; no Capítulo 4 serão apresentados os materiais e métodos da parte experimental.

2. REVISÃO DA LITERATURA

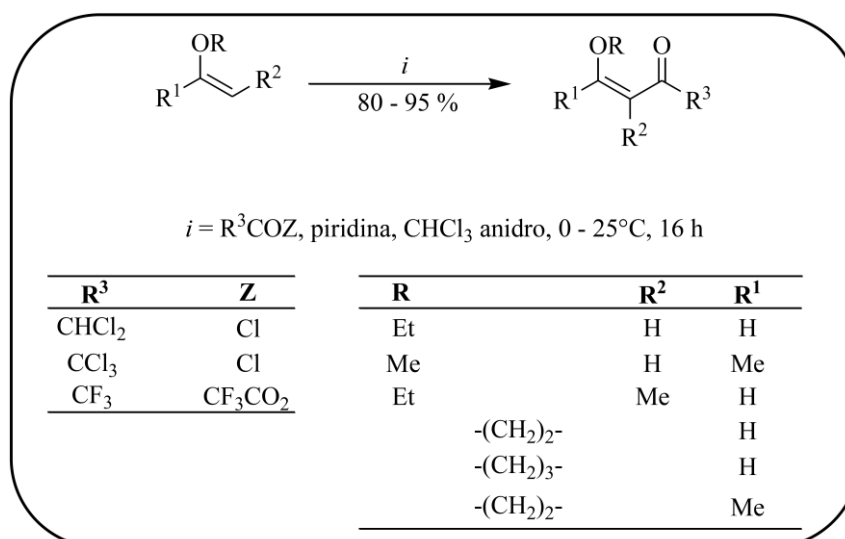
2.1. SÍNTESE DE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRIALO-4-ALQUIL[ARIL(HETEROARIL)]-3-ALQUEN-2-ONAS

Desde a década de 70, pesquisas têm sido publicada referentes à síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger *et al.*,^{31a,b} e a seguir por Hojo *et al.*^{32a-c}

Há mais de 3 décadas, o NUQUIMHE tem aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para a preparação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3- dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regioseletivas.³³

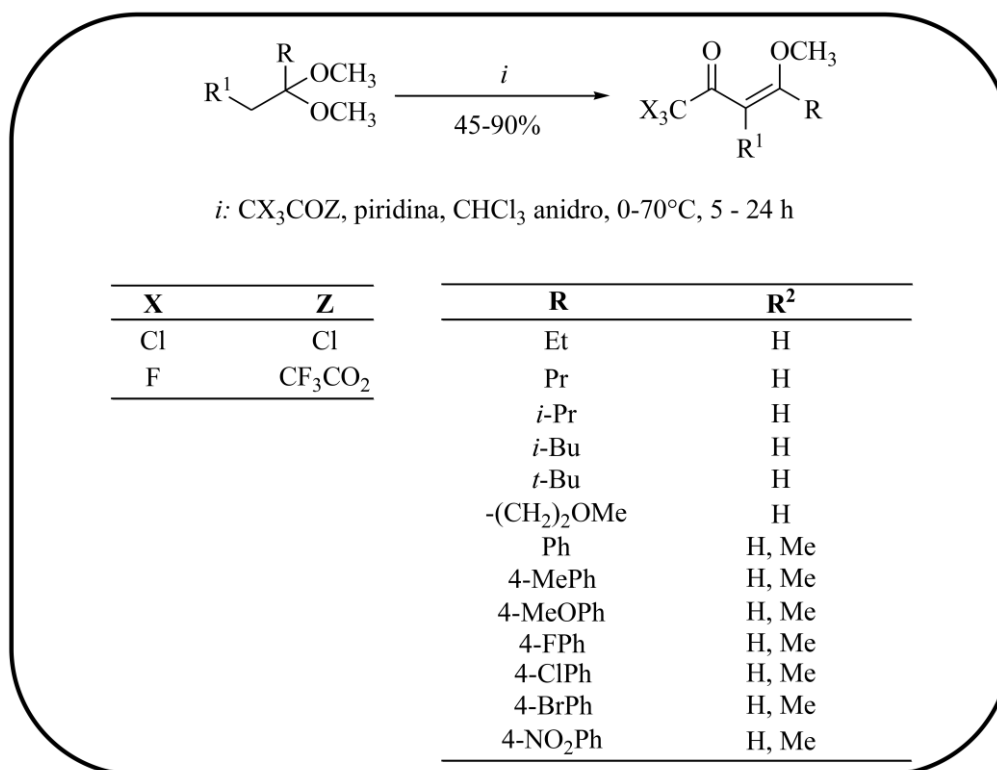
Assim, foram obtidas 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila. As reações de enoléteres com cloreto de tricloroacetila ou de dicloroacetila, foram realizadas usando diclorometano como solvente; e nas reações de enoléteres com anidrido trifluoracético foi usado éter etílico como solvente^{34a-j} (Esquema 5).

Esquema 5 - Acilação de enoléteres.



A metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*,³² foi ampliada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas, propiofenonas *p*-substituídas e alquilcetonas^{34,35} com rendimentos de moderados a bons (Esquema 6).

Esquema 6 - Acilação de acetais.



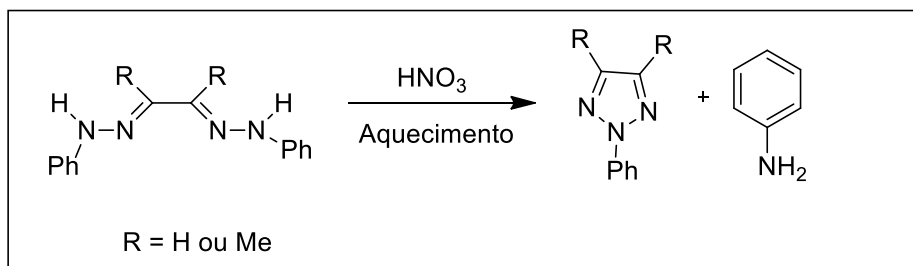
2.2. SÍNTESE DE 1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS

O núcleo 1,2,3-triazólico é sintetizado através de uma ampla gama de metodologias, dentre de quase um século e meio de estudos, a partir da sua primeira síntese até os dias atuais. Entretanto, apenas serão referenciadas algumas metodologias, isto é, aquelas que possuem uma maior relação com os compostos sintetizados neste trabalho.

O pioneirismo na síntese de 1,2,3-triazóis deve-se ao químico alemão Hans von Pechmann, que em 1888, através do trabalho intitulado “*Ueber Osazone*”³⁵ (“*Über Osazone*” no alemão moderno), revelou à comunidade científica uma metodologia na qual eram empregadas *bis*-fenil-hidrazonas, originárias de compostos 1,2-dicarbonílicos, com ácido nítrico, sob aquecimento (Esquema 7). O produto desta reação era o composto 2-aril-

2H-1,2,3-triazol, substância que continha o núcleo 1,2,3- triazólico, que até aquele momento, jamais fora sintetizado.

Esquema 7 - Síntese de 2H-1,2,3-triazol a partir de bis-fenil hidrazona.

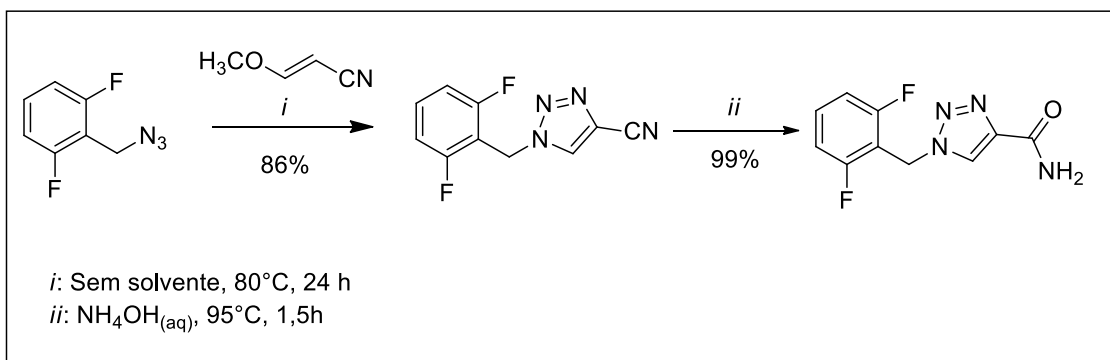
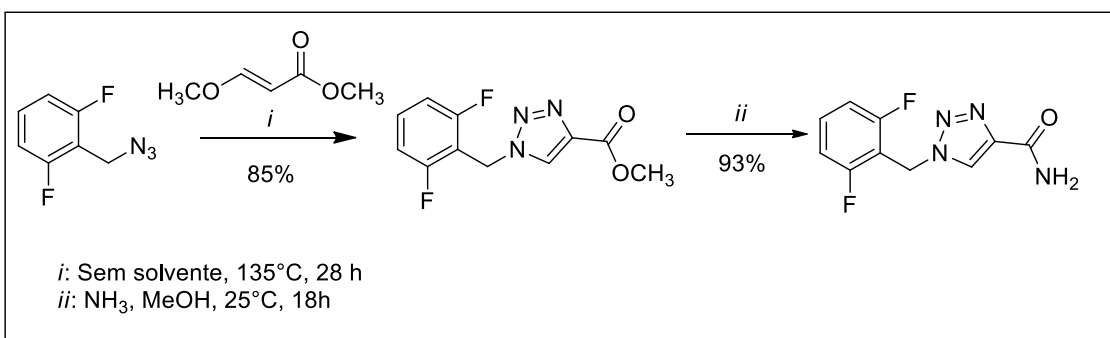


Em 2010, Mudd *et al.*³⁶ descreveram uma nova metodologia para o fármaco antiepilético Rufinamida[®], através de duas rotas sintéticas, sendo uma delas a partir da 3-metoxiacrilonitrila (Esquema 8) e a outra a partir do metoxiacrilato de metila (Esquema 9), em ambas as rotas foi usado como um dos precursores a 2,6- difluórbenzil azida.

Pela primeira rota proposta, a 3-metoxiacrilonitrila reagiu com a 2,6- difluórbenzil azida e obteve-se, no primeiro passo reacional, um triazol ciano substituído, para que este, em um segundo passo reacional fosse convertido à 1-(2,6-difluórbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-cboxiamida (Rufinamida[®]). Mesmo chegando à obtenção do fármaco, esta rota apresentou um problema, a formação de regioisômeros.³⁶

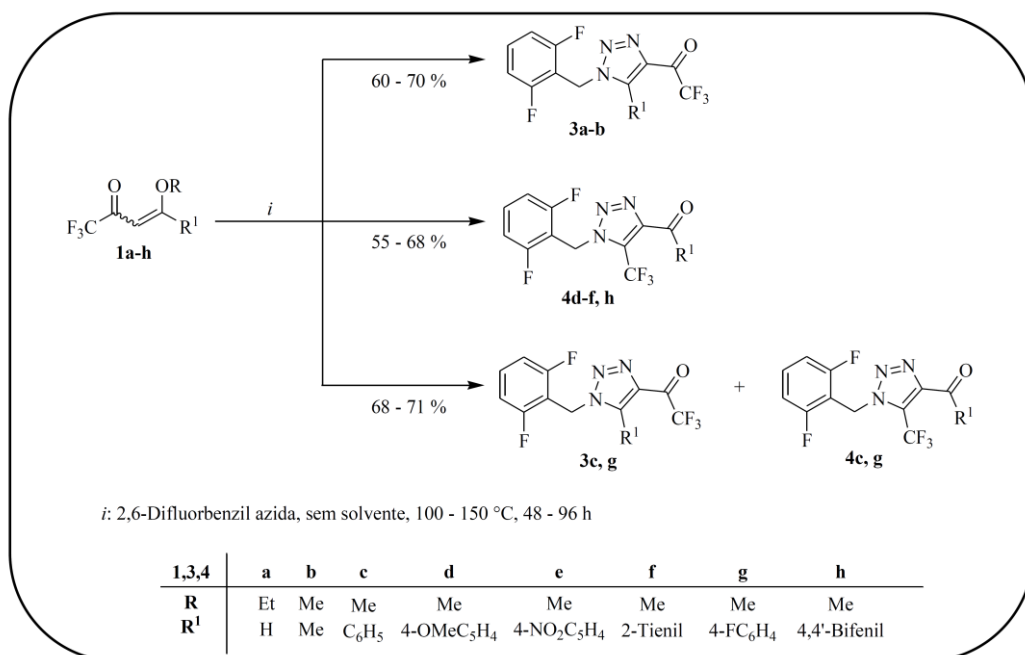
Agora, seguindo pela segunda rota proposta, utilizou-se como precursores o enoléter metoxiacrilato de metila e a 2,6-difluórbenzil azida, para a obtenção do éster com alta regioseletividade. Esta rota apresentou melhores resultados para a síntese da Rufinamida[®].

Após a escolha da rota sintética mais conveniente e adequada, iniciou-se a reação de cicloadição 2,6-difluórbenzil azida a um leve excesso de enol éter, livre de solvente, a 135 °C por 28 h, para a obtenção do triazol com um substituinte éster. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e então isolou-se um produto sólido de alta pureza. Em um segundo passo reacional, foi realizado a amonólise do éster, formado no passo anterior, utilizando para isso 14 equivalentes de amônia metanólica (7M) a temperatura ambiente por 18 h. O produto formado, depois deste último passo, foi o fármaco Rufinamida[®].

Esquema 8 - Síntese da Rufinamida[®] a partir da 3-metoxiacrilonitrila.Esquema 9 - Síntese da Rufinamida[®] a partir do enoléter metoxiacrilato de metila.

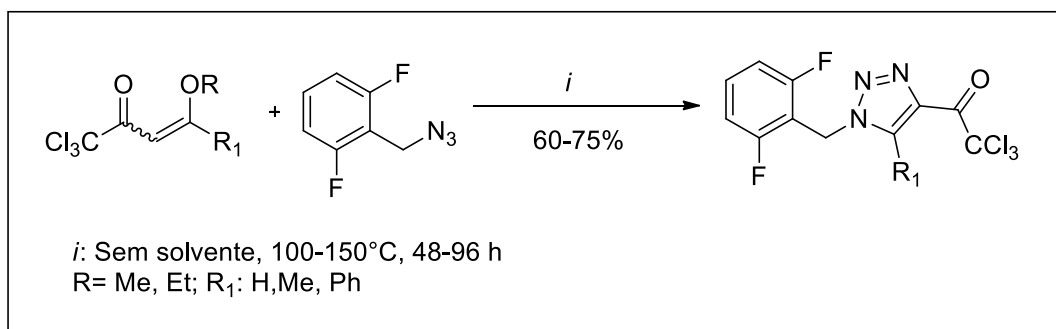
No ano de 2013, Bonacorso e col.³⁷ desenvolveram uma eficiente metodologia sintética para compostos análogos à Rufinamida[®]. Promovendo uma reação de cicloadição entre 2,6-difluorbenzil azida e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas, os autores obtiveram o núcleo 1*H*-1,2,3-triazólico com o substituinte trifloracetila na posição 4 ou triflúormetila na posição 5, e também uma misturas de regioisômeros, que dependia do substituinte presente na posição 4 da β-alcóxi vinil cetona triflúormetilada (Esquema 10). No mesmo trabalho, os autores explicaram que a formação destes regioisômeros se deve ao fato da reação se processar por dois mecanismos distintos um pela cicloadição 1,3-dipolar e outro por eletrociclicização.³⁷

Esquema 10 - Síntese de 4-triflúoracetil-1-(2,6-difluórbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (3) e 1-(2,6-difluórbenzil)-5-triflúormetil-1*H*-1,2,3-triazol



Em 2013, Moraes³⁸ sintetizou 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos através de uma cicloadição 1,3-dipolar entre a 2,6-difluórbenzil azida e 4-alcóxi-4-alquil/aryl-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas em bons rendimentos (60–75 %), sob condições térmicas de 130 a 150 °C e em um espaço temporal de 48 a 96 horas (Esquema 11). A autora reportou também que a utilização de β-alcóxi vinil cetonas triclorometiladas não levou a formação de uma mistura de regioisômeros, isto é, levou a formação de apenas o núcleo triazólico com substituinte tricloroacetila na posição 4.

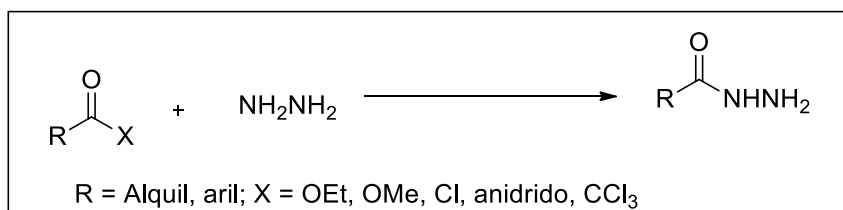
Esta é a metodologia principal para a formação dos núcleos 1*H*-1,2,3-triazólicos tricloroacetil substituídos sintetizados neste trabalho.

Esquema 11 - Síntese de 5-aryl/alquil-1-(2,6-diflúorbenzil)-4-tricloroacetil-1*H*-1,2,3-triazóis.

2.3. SÍNTESE DE CARBOHIDRAZIDAS

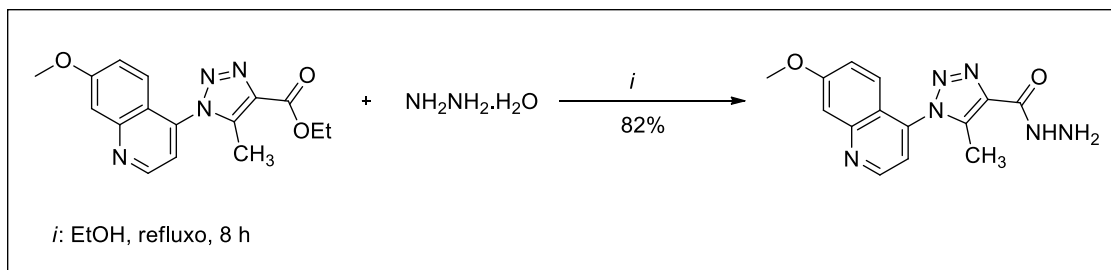
Carbohidrazidas, ou também chamadas hidrazidas, são sintetizadas a partir de vários derivados acila, dos quais podem ser ésteres, anidridos cíclicos, haletos de acila e tricloroacetilcetonas. Um esquema geral para a formação de carbohidrazidas é demonstrado (Esquema 12).³⁹

Esquema 12 - Esquema geral para síntese de carbohidrazidas.



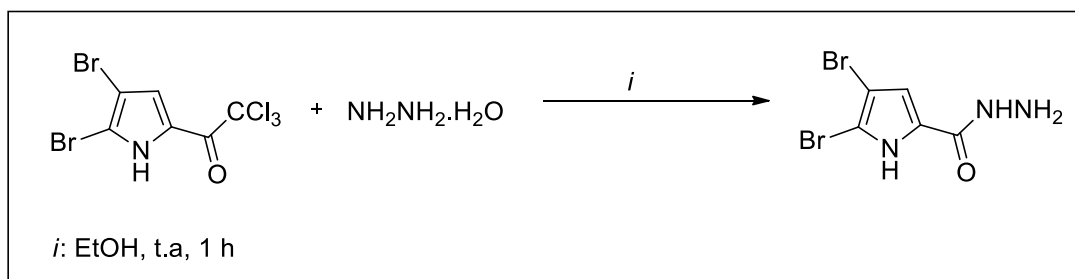
Em 2012, Dharshan e col.,⁴⁰ sintetizaram a 1-(7-metoxiquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida, reagindo ao 1-(7-metoxiquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboxilato com a hidrazina hidratada, em quantidades equimolares (Esquema 13). Esta reação se procedeu em meio etanólico, sob refluxo, por 8 horas.

Esquema 13 - Síntese de 1-(7-metoxiquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida.



Entretanto, uma metodologia tem sido relatada nos últimos anos, a obtenção de carbohidrazidas através do substituinte tricloroacetila. Rane e col.,^{41a} em 2012, buscando realizar a síntese de um núcleo 1*H*-pirrol-2-il-1,3,4-oxadiazólico, para avaliar a sua atividade antimicrobiana, os pesquisadores, pela sua rota sintética, deveriam passar por uma 1*H*-pirrol-4-il-carbohidrazida. Esta carbohidrazida foi sintetizada através de uma reação entre 4,5-dibromo-2-tricloroacetil-1*H*-pirrol e hidrazina hidratada a temperatura ambiente, utilizando etanol como solvente, e um tempo de 1 hora (Esquema 14).

Esquema 14 - Síntese de 2,2-dibromo-1*H*-pirrol-2-il-carbohidrazida.

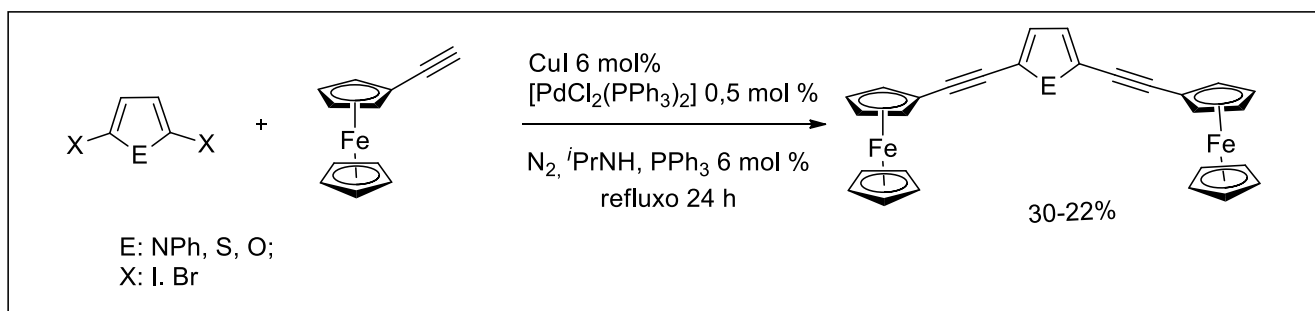


No mesmo ano, Rane e col.,^{41b} também publicou outro artigo científico relatando a mesma síntese. Este protocolo sintético relatado por Rane e col.^{41a,b} foi utilizado como respaldo literário para a síntese das carbohidrazidas sintetizadas neste trabalho.

2.4. SÍNTESE DE COMPOSTOS FERROCENIL DERIVADOS

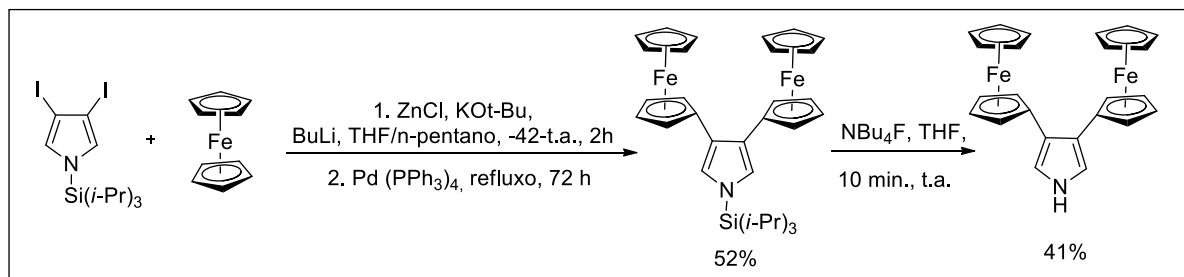
Recentemente, pirróis ferrocenil substituídos inéditos foram sintetizados por Lang e col., com a finalidade de estudar as propriedades espectro e eletroquímicas destes compostos, principalmente pela presença de sistemas π -conjugados na conexão de dois grupos terminais com potencial redox, como substituintes ferrocenil, de grande interesse em microeletrônica.⁴² Os 2,5-dietinil ferrocenil pirróis e análogos como tiofeno e furano foram obtidos por reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, a partir de precursores como 2,5-dihalopirróis e alcinos terminais ferrocenil substituídos, com o emprego de catalisadores de paládio e cobre, resultando na formação de novas ligações C-C (Esquema 15).

Esquema 15 - Síntese de 2,5-dietinil ferrocenil pirróis



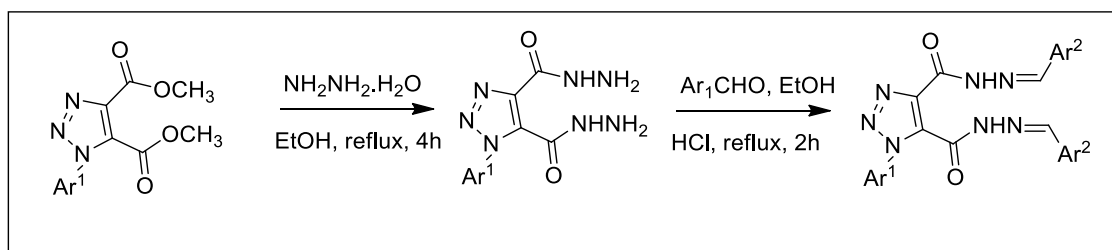
Em 2014, também com interesse na condutividade e nas propriedades redox de sistemas 3,4-diferrocenil pirrólicos, foi conduzido um trabalho visando à obtenção e aplicação de tais compostos.⁴³ A síntese de 3,4-Diiodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol, 3,4-diferrocenil-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol, e 3,4-diferrocenil-1*H*-pirrol foram preparados e caracterizados com rendimentos razoáveis; a síntese do composto parte do 3,4-diiodo pirrol que, após reação de acoplamento com 2 equivalentes de ferroceno e reação de desproteção com fluoreto de tetrabutylamônio, é convertido ao NH-pirrol ferrocenil substituído (Esquema 16).

Esquema 16 – Síntese de 3,4-diferrocenil-1- (triisopropilsilil)-1*H*-pirrol, e 3,4-diferrocenil-1*H*-pirrol



Em 2015, Mohamed R. Aouad realizou a síntese de bis- hidrazonas partindo diésteres que após foram submetidos di-hidrazidas obtendo rendimentos satisfatórios. O qual levou a formação isômeros nas bis- hidrazonas⁴³ (Esquema 17).

Esquema 17 - Síntese de novos 1,2,3-triazóis dihidrazidas flourados e bis-hidrazonas



Até o presente momento, notou-se uma grande carência na literatura sobre o desenvolvimento de compostos ferrocenil, no qual pode-se apresentar como uma alternativa, uma hidrazida muito reativa frente a compostos contendo ferroceno, na síntese de heterociclos, na área de química orgânica. Sendo que os mesmos são de grande importância para o desenvolvimento da síntese orgânica, bem como consegue fazer uma interlocução com compostos inorgânicos, já que o ferroceno é denominado desta forma. Visando isso, como já foi descrito nos objetivos, a extrema importância de desenvolver e estudar essas moléculas com este segmento para o desenvolvimento da comunidade científica.

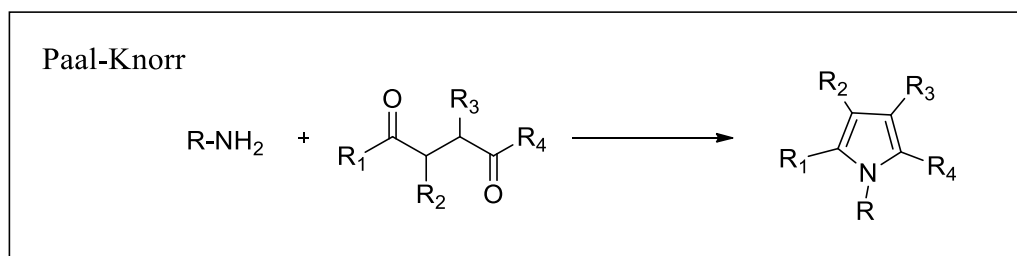
2.5. SÍNTESE DE PIRRÓIS 2,5-DISSUBSTITUÍDOS

O pirrol, sistema aza-heterocíclico aromático de fórmula C_4H_5N , foi primeiramente isolado de óleo de osso, mas também ocorre no carvão. Esse composto é encontrado como estrutura básica de produtos naturais e moléculas biologicamente ativas,^{45a-c} com vasta gama de aplicações biológicas, tais como atividade antitumoral, antibacteriana^{45d} e antiviral^{45e}. Além disso, são moléculas altamente versáteis como precursores dentro da síntese orgânica.^{45f}

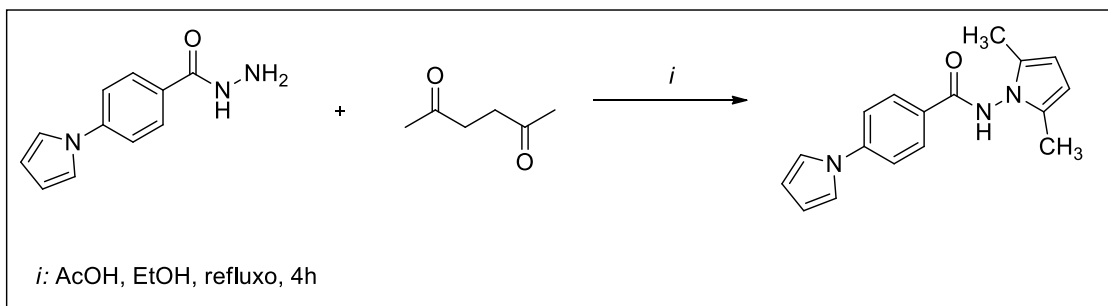
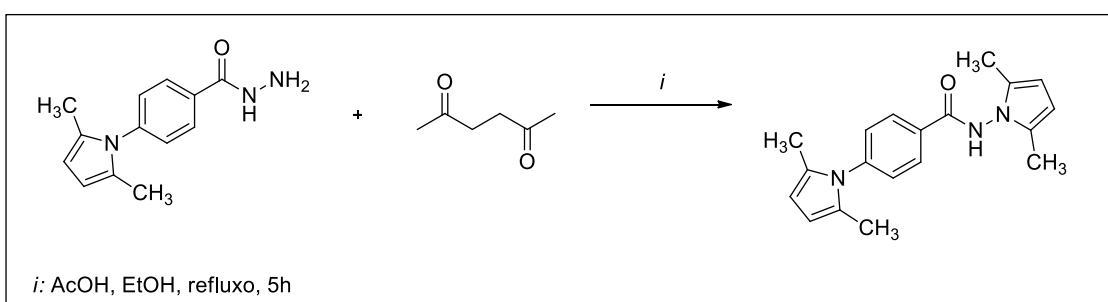
Pirróis com substituintes nas posições adjacentes ao nitrogênio são observados também em importantes classes de produtos naturais marinhos, alguns dos quais demonstram excepcionais propriedades biológicas e farmacológicas.^{45c}

Além da extração e da modificação a partir de derivados de produtos naturais, é possível obter pirróis por métodos sintéticos convencionais, principalmente através de vias clássicas, partindo de reagentes simples, como as reações de Paal-Knorr (Esquema 18).⁴⁶

Esquema 18 – Reações de Paal-Knorr



Em 2008, Joshi e col⁴⁷ descreveram a síntese de *N*-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-pirrol-1-il benzamida, a partir de 4-pirrol-1-il-ácido benzoico hidrazida frente a hexano-2,5-diona, com rendimento de 86%, após 4 horas de refluxo em etanol (Esquema 19). O composto foi avaliado quanto a sua atividade *in vitro* antibacteriano contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. E em 2013,⁴⁸ os mesmo autores publicaram o potencial antibacteriano, antifúngico e antituberculose da molécula *N*-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il) benzamida, apresentando CIM de 2 $\mu g/mL$, para a bactéria Gram-positiva *S. aureus*, de 4 $\mu g/mL$, para o fungo *C. tropicalis*, e de 2 $\mu g/mL$, para *M. tuberculosis* H37Rv (Esquema 20)

Esquema 19 - *N*-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-pirrol-1-il benzamidaEsquema 20 - *N*-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il) benzamida

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos obtidos e isolados, dos reagentes adquiridos comercialmente, bem como a discussão da otimização das condições reacionais dos compostos inéditos, sua purificação e os mecanismos propostos.

A identificação de todos os compostos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) bem como, por comparação com os dados físicos e espectroscópicos encontrados na literatura.

No primeiro tópico deste capítulo, será descrita a síntese da 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona (**1**) a partir da reação de acilação de 2-metóxiopropeno com cloreto de tricloroacetila, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.³² e sistematizada por Martins e col.³⁵

Dando continuidade será descrita a síntese da 2,6-diflúorbenzilazida (**4**) seguindo a metodologia relatada por Kopach *et al.*,⁴⁹ e já utilizada no NUQUIMHE por Bonacorso *et al.*³⁷ e Luz.⁵³ Esta molécula será utilizada juntamente com a cetona (**1**) como precursor do núcleo triazólico.

Após será descrita a síntese da 4-tricloroacetil-1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**5**), já relatada por Moraes³⁸ em sua dissertação de mestrado, no qual se obteve uma série de triazóis com o grupamento tricloroacetila na posição 4, produtos estes almejados e já mostrados anteriormente na introdução, como primeiro objetivo.

Como já foi descrito por Luz⁵³ e colabores o qual aproveitando a capacidade que o substituinte triclorometila apresenta como um bom grupo abandonador quando parte de substituintes tricloroacila, o triazol (**5**) irá reagir com hidrazina hidratada (**6**) para a obtenção da hidrazida (**7**).

Por fim, serão descritas duas reações inéditas, as quais partem do composto 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) e seguem as metodologias já descritas por Joshi e col.⁴⁷ e A. Kanchanadevi e col.⁵¹ conduzindo a formação de dois compostos inéditos. Em um primeiro momento irá se realizar uma síntese com o uso do organometálico ferroceno, levando a formação de uma base de Schiff contendo um organometálico isolando o composto 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida.

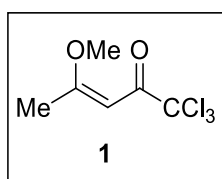
Posteriormente, outra síntese será desenvolvida envolvendo a obtenção de um pirrol através de uma ciclo condensação [4+1] e isolando-se a 1-(2,6-diflúorbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida. A possibilidade de isomerização do

composto 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida será abordada de forma complementar.

3.1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS

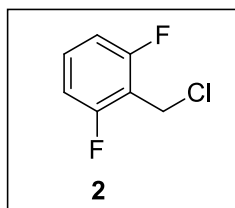
A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo a IUPAC estão representadas nas Tabelas 1–7.

Tabela 1 - Numeração e Nomenclatura do Composto **1**

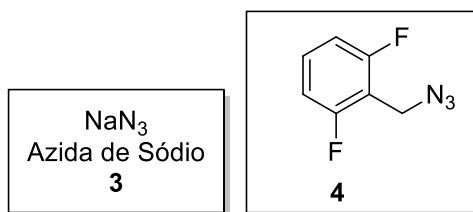


Nº	Nomenclatura
1	4-Metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona

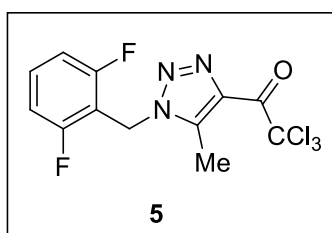
Tabela 2 - Numeração e Nomenclatura do Composto **2**



Nº	Nomenclatura
2	Cloreto de 2,6-diflúorbenzila

Tabela 3 - Numeração e Nomenclatura dos Compostos **3** e **4**

Nº	Nomenclatura
3	Azida de Sódio
4	2,6-Diflúorbenzil azida

Tabela 4 - Numeração e Nomenclatura do Composto **5**

Nº	Nomenclatura
5	4-Tricloacetil-1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol

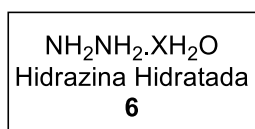
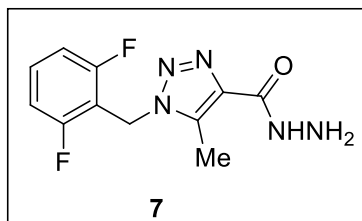
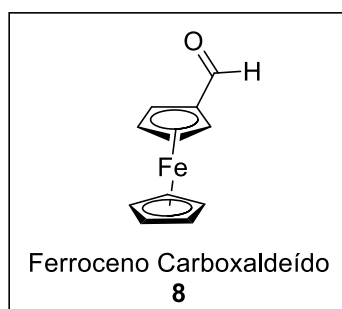
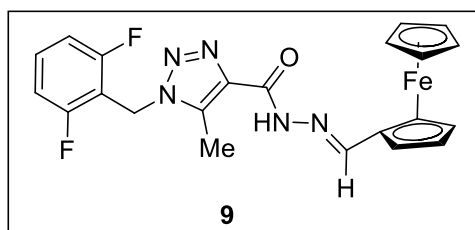
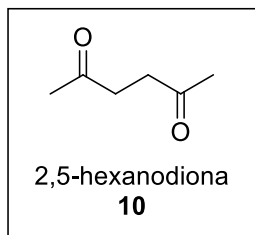
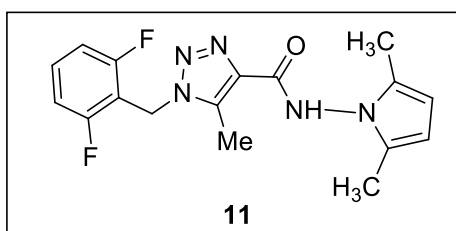
Figura 9 - Numeração e Nomenclatura do Composto **6**

Tabela 5 - Numeração e Nomenclatura do Composto **7**

Nº	Nomenclatura
7	1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida

Figura 10 - Numeração e Nomenclatura do Composto **8**.Tabela 6 - Numeração e Nomenclatura do Composto **9**.

Nº	Nomenclatura
9	1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil- <i>N'</i> (ferrocenilmetileno)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbohidrazida

Figura 11 - Numeração e Nomenclatura do Composto **10**.Tabela 7 - Numeração e Nomenclatura do Composto **11**.

Nº	Nomenclatura
11	1-(2,6-difluórbenzil)- <i>N</i> -(2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxamida

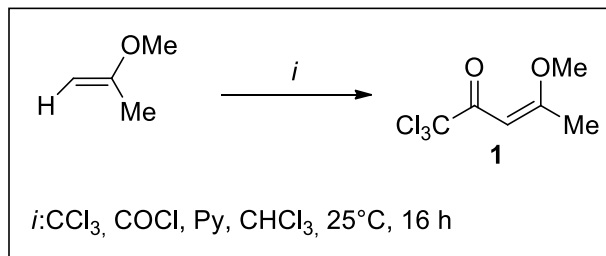
3.2. SÍNTESE DA 4-METÓXI-1,1,1-TRICLOROPENT-3-EN-2-ONA (**1**)

A síntese do composto (**1**) está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do grupo NUQUIMHE.^{32,35}

A reação de acilação foi realizada adicionando o cloreto de tricloroacetila à uma mistura de 2-metóxi propeno (30 mmol) em piridina (30 mmol) e clorofórmio anidro (30 mL), sob banho de gelo e agitação magnética. A mistura permanece durante 24 horas à temperatura ambiente e sob agitação magnética. A mistura foi extraída com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) (3 x 15 mL) e, a seguir, com água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido no rota-evaporador. O

produto (**1**) foi purificado por destilação à pressão reduzida. Os rendimentos foram próximos aos descritos na literatura (Esquema 21) assim como os dados físicos e espectroscópicos.^{32,35}

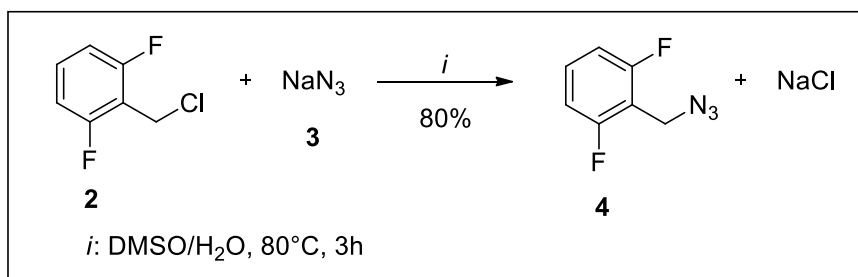
Esquema 21 - Síntese da 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (**1**)



3.3. SÍNTESE DA 2,6-DIFLUORBENZIL AZIDA (**4**)

A 2,6-difluorbenzil azida foi sintetizada seguindo a metodologia descrita por Kopach e col.,⁴⁹ que consiste em uma reação de substituição nucleofílica de cloreto de 2,6-difluorbenzila com azida de sódio (Esquema 22). Primeiramente, a azida de sódio (10 mmol) foi suspensa em água (2mL), seguida da adição de DMSO (4 mL). Esta mistura foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, por 30 minutos, com o intuito de haver a total solubilização da azida de sódio. Após a solubilização, foi gotejada, ao meio reacional, uma solução formada pela referida benzil azida (9 mmol) em DMSO (10 mL). Após o término da adição, a mistura reacional foi aquecida, sob agitação, a 80 °C por 3 h. Após a reação ser completada, esta foi arrefecida até 25 °C e então diluída com hexano (20 mL), seguido pela adição de água (1 mL). Esta mistura formada foi agitada por mais 30 minutos. A fase orgânica foi extraída com água (3 x 15 mL) e fase orgânica seca com carbonato de sódio. Após a extração, o solvente foi evaporado da fase orgânica em rotaevaporador sob pressão reduzida, resultando em um líquido transparente com rendimentos de 80 % para a 2,6-difluorbenzil azida (**4**). Esta benzil azida sintetizada foi caracterizada por RMN de ¹H comparando os dados encontrados com os da literatura.⁴⁹

Esquema 22 - Síntese de 2,6-difluorbenzil azida.

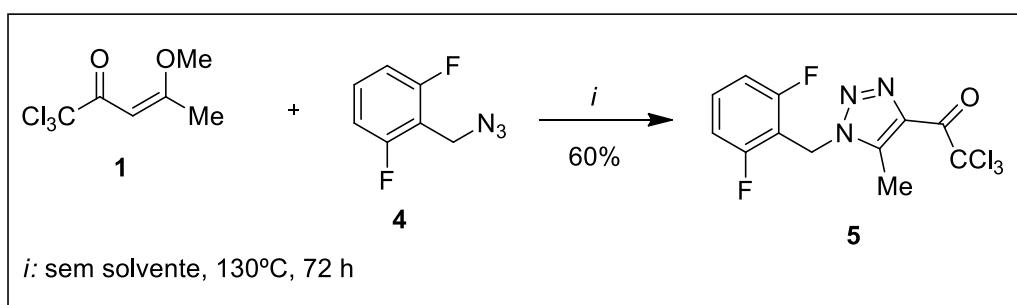


3.4. SÍNTESE DE 4-TRICLOACETIL-1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1H-1,2,3-TRIAZOL (5)

A síntese do composto (5) está baseada na metodologia conforme descrito na dissertação de mestrado de Maiara C. de Moraes.³⁸

Para a síntese do triazol (5), foi utilizado a 2,6-difluorbenzil azida (4) e a 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (1). Para promover a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (1) (1 mmol) e a 2,6-difluorbenzil azida (4) (1,2 mmol), a mistura foi agitada a 130 °C por 72 horas para obtenção do triazol (5). O produto (5) foi purificado por recristalização com ponto de fusão de 100-102°C. O rendimento foi próximo ao descrito na literatura (Esquema 1) assim como os dados físicos e espectroscópicos.³²

Esquema 23 - Síntese de 4-tricloacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol

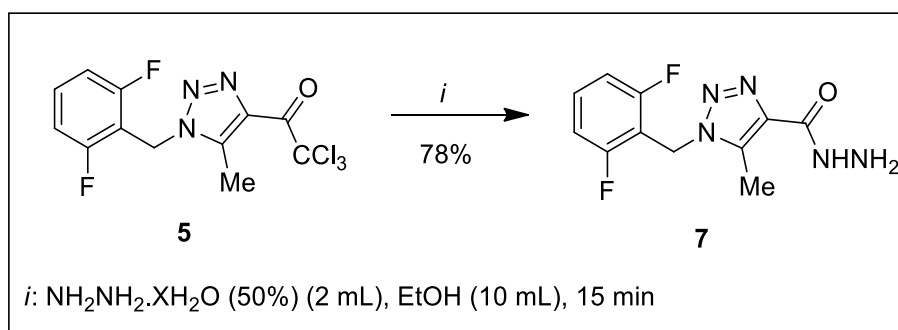


3.5. SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDA (7)

A síntese do composto (7) está baseada na metodologia conforme descrito na dissertação de mestrado de Fabio M. da Luz.⁵³

Para a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**), foi utilizado a 4-tricloacetil-1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**5**) (1 mmol) solubilizado com etanol (10 mL) por uma 1 hora a temperatura ambiente. Após a solubilização foi adicionado a hidrazina monohidratada (**6**) (2 mL). Após a adição a mistura foi deixada reagir por 15 minutos, sob agitação magnética. Depois de transcorrida a reação, o solvente evaporado e o produto foi recristalizado em etanol (10 mL). O sólido formado (**7**) foi filtrado e lavado com etanol, obtendo-se sólidos brancos. O rendimento foi próximo ao descrito na literatura, assim como os dados físicos e espectroscópicos.⁵³

Esquema 24 -Síntese da 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida



3.6 SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-*N'*(FERROCENILMETILENO)-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOHIDRAZIDA (**9**)

Visto que uma das propostas do presente trabalho é promover a síntese de moléculas inéditas, propôs-se incorporar sistemas diferenciados aos compostos de interesse, como o substrato metalocênico ferroceno.

Assim para esta síntese do foi utilizado a metodologia descrita por A.Kanchanadevi e col⁵¹ que consiste em uma reação de adição do ferroceno carboxialdeído (**8**) à carbohidrazida (**7**). Em um balão de 25 mL de fundo redondo foi adicionado a 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) (1 mmol) em seguida o ferroceno carboxialdeído (**8**) (2 mmol) foi solubilizado em etanol (5 mL) em um bequer e adicionado gota a gota ao balão à temperatura ambiente. A mistura foi agitada sob refluxo durante 3 h . O solvente foi evaporado e a solução foi concentrada para 5 mL e deixado à temperatura ambiente . O sólido

resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (AcOEt/hexano 40 %) e sua recristalização (AcOEt/hexano), resultando em um cristal vermelho escuro.

Esquema 25 - Síntese da 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida

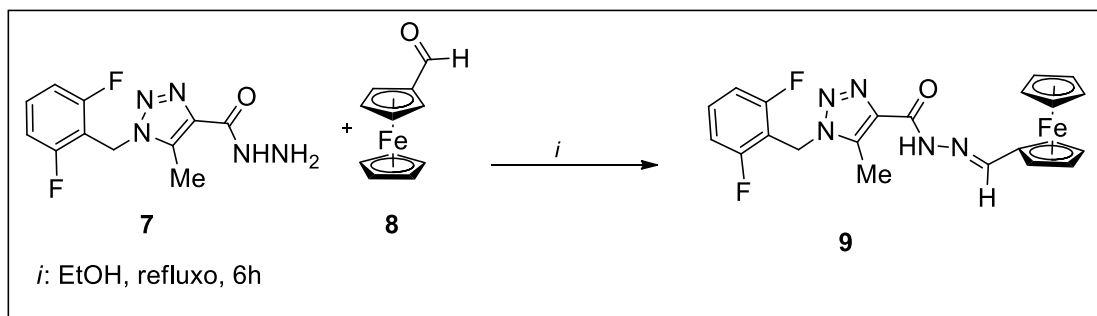
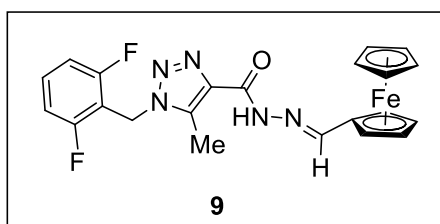


Tabela 8 - Propriedades físicas da 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida



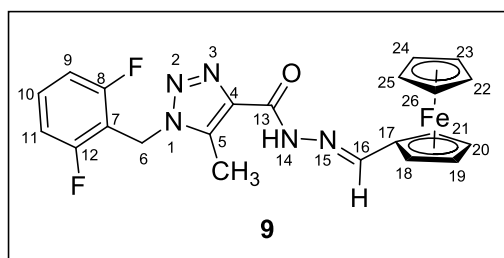
Nº	Rend. (%)	P.F. (°C)	Peso Molecular (g/mol)
9	60	192	C ₂₄ H ₂₅ F ₂ FeN ₅ O (493,14)

3.6.1 IDENTIFICAÇÃO ESPECTROSCÓPICA POR RMN DO COMPOSTO (9)

A identificação do composto (9) foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, na temperatura de 313 K, utilizando TMS como referência interna. A atribuição dos sinais para o composto foi baseada a partir da interpretação dos dados da literatura.^{37,38,50}

A seguir apresenta-se a atribuição dos sinais de RMN ^1H e ^{13}C para a hidrazida ferrocenil substituída (**9**), os quais foram utilizados para evidenciar a caracterização espectroscópica deste composto.

Figura 12 - 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*-(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida



O espectro de ^1H do composto 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*-(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**9**) (Figura 13) mostra um simpleto na região de 11,36 ppm com a integração de 1H, referente ao NH da hidrazida; um valor característico de hidrazidas. Em 8,34 ppm mostra outro simpleto referente a imina com integração de 1H. Já em 7,52 ppm pode-se ver um quártuplo de constantes $J = 7$ Hz e $J = 8$ Hz de integração 1H e referente ao hidrogênio do anel benzênico (H-10); esse quártuplo é devido ao acoplamento com os hidrogênios vizinhos e com os átomos de flúor. Um pouco mais para campo alto, em 7,17 ppm, um tripleto com constante $J = 8$ Hz e integração de 2H referentes aos hidrogênios do anel aromático (H-9, H-11); esse tripleto é devido ao acoplamento com os átomos de hidrogênio e flúor vicinais. Na região de 5,64 ppm, um simpleto com integração de 2H referentes a unidade metilênica do grupamento benzila (H-6). Em aparece outro simpleto de integração de 5H característico do outro anel do ferroceno isso nos comprova a efetiva formação do produto, pois em 4,42 ppm aparece um singlete de integração de 2H referente ao NH_2 da função hidrazida. Por fim, um sinal em campo alto a 2,60 ppm com a integração de 3H e referente à substituinte metila ligado ao anel triazólico.

O espectro de RMN ^{13}C {H} do composto (**9**) (Figura 14) mostra na região de 161,9 ppm e 159,3 ppm um duplo duplete dos carbonos do anel benzênico ligados ao flúor (C-8, C-12) com constantes de acoplamento de $^1J_{\text{CF}} = 251$ Hz e $^3J_{\text{CF}} = 7$ Hz. Em 149,1 ppm observa-se um sinal referente ao carbono carbonílico situado entre o triazol e a hidrazida (C-13). Em 148,3 ppm um sinal referente ao carbono da imina ligado ao ferroceno (C-16) é

observado. Em 132,8 ppm é observado um sinal referente ao carbono triazólico ligado à carbonila (C-4). Na região de 131,9 ppm aparece um tripleto referente ao carbono C-10 com uma constante de acoplamento de ${}^3J_{CF} = 10,57$ Hz, e bem próximo a este tripleto, em 131,7 ppm observa-se um sinal referente ao carbono triazólico (C-5). Um pouco mais blindado, na região de 111,6 ppm e 111,4 ppm observa-se um duplo duplete referente aos carbonos 9 e 11 com constantes de acoplamento de ${}^2J_{CF} = 5,87$ Hz e ${}^4J_{CF} = 5,82$ Hz, e muito próximo a ele, em 110,5 ppm, um tripleto com ${}^2J_{CF} = 19$ Hz referente ao carbono 7. Na região de 78,7 ppm, observa-se um sinal referente ao carbono do anel da ciclopentadienil (C-17). Já na região de 69,7 ppm aparece um simpleto com dois carbonos (C-18 e C-21) bem como aparecem novamente um simpleto com dois carbonos na região de 67,2 ppm (C-19 e C-20) referentes ao anel ciclopentadienil. Outro sinal característico aparece em 68,6 ppm referente ao ciclopentadienil com um simpleto contendo cinco carbonos. Na região de 39,52 ppm observa-se um tripleto com ${}^3J_{CF} = 3$ Hz do carbono metilênico da porção benzilica (C-6), no qual observa-se uma sobreposição com o solvente DMSO. Salienta-se que a presença dos sinais em 69,7 ppm (C-18 e C-21), 67,2 ppm (C-19 e C-20) e em 68,6 ppm referente ao ciclopentadienil comprovam a formação de uma base de Schiff, neste caso uma imina ligado a um organometálico.

Figura 13 - 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-carbohidrazida (C) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

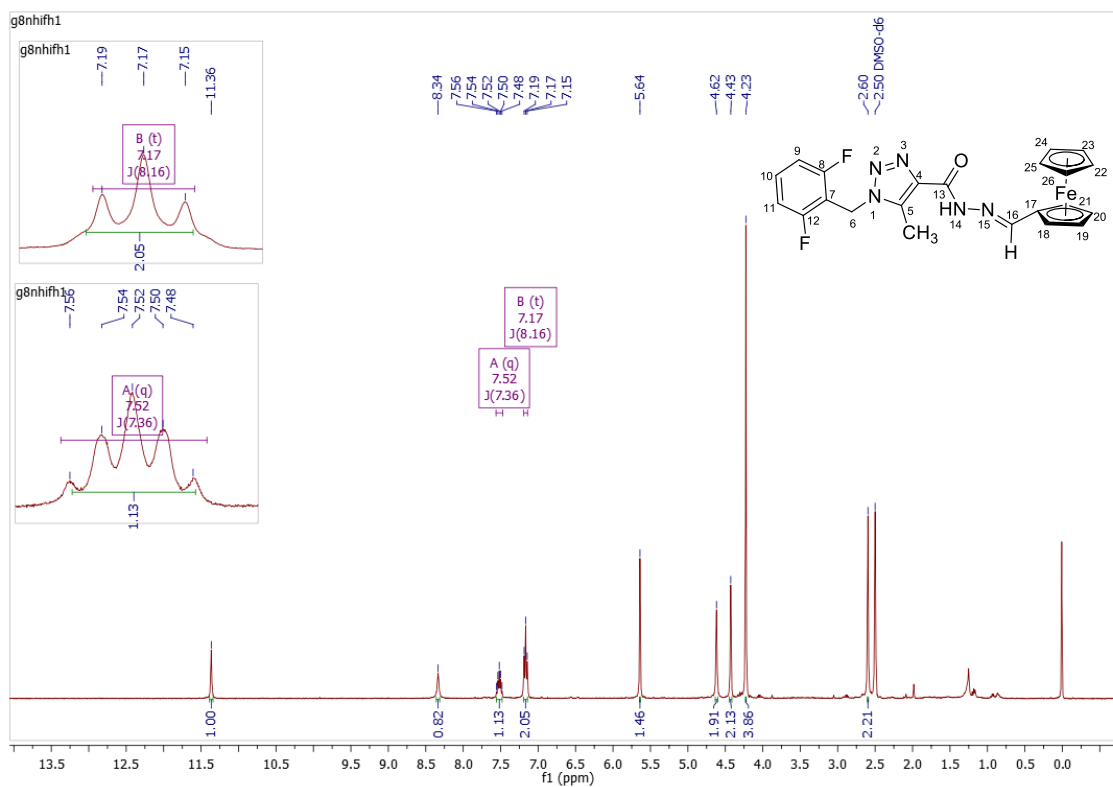
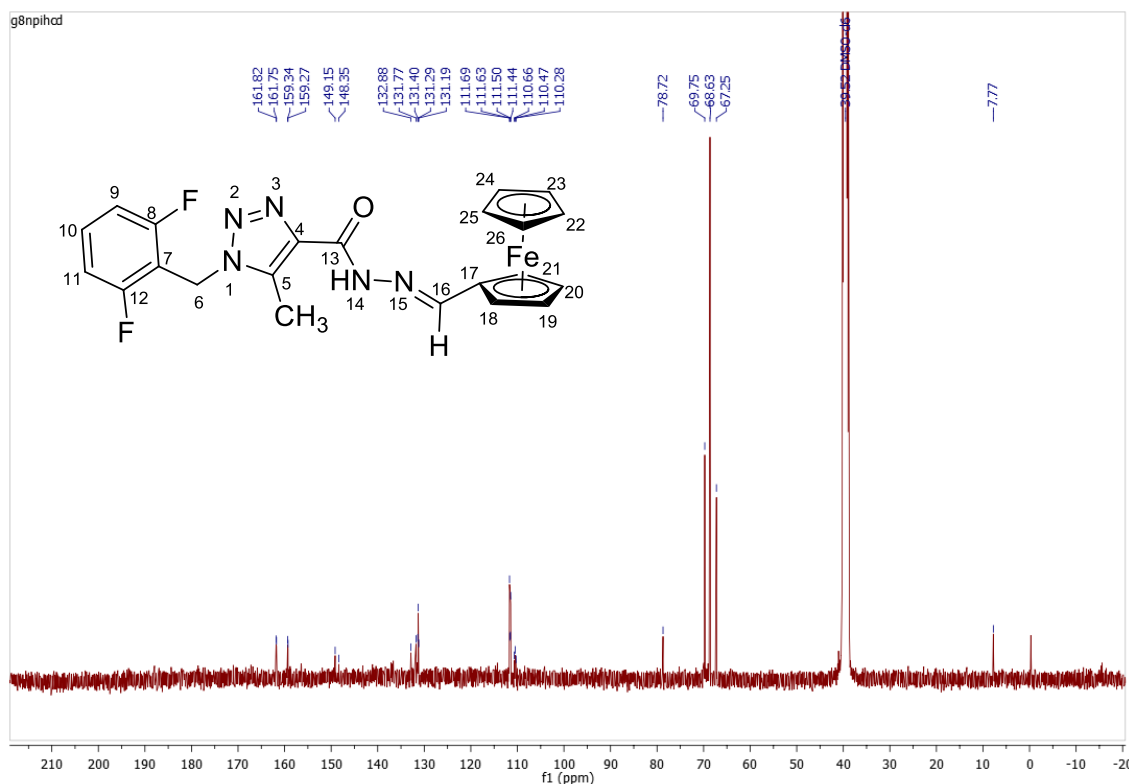
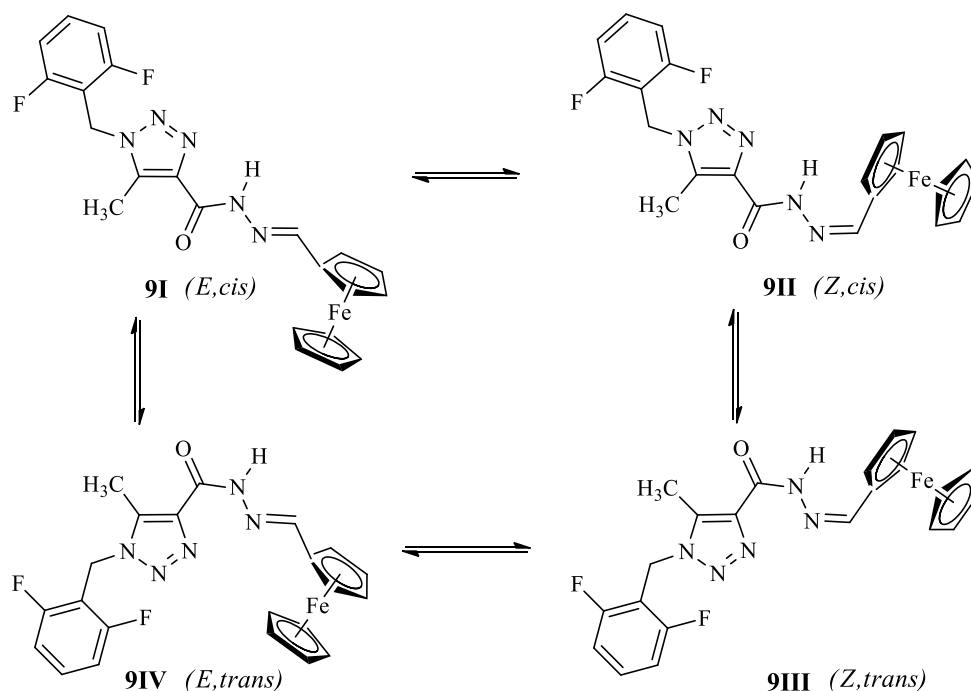


Figura 14 - 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (C) ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Conforme já foi descrito na literatura por Karthikeyan, M. S. e col.⁵¹ e Mohamed R. Aouad⁴⁴, hidrazonas podem existir como isômeros geométricos *E/Z* considerando a função imina ($\text{C}=\text{N}$) e também em configuração *cis/trans* considerando a função amida ($\text{C}(\text{O})-\text{N}$). Estes arranjos espaciais em torno da ligação amídica ($\text{O}-\text{C}=\text{N}$) são possíveis devido à rotação restrita desta ligação, gerando assim, diferentes arranjos geométricos na função hidrazona. Além disso, segundo Mohamed R. Aouad⁴⁴, isômeros *E* (*cis/trans*) são predominante obtidos em solvente altamente polar, como por exemplo, o dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$) e o isômero *Z* (*cis/trans*) foi observado apenas em solventes bem menos polares. Sabendo que as hidrazonas podem existir como isômeros *E/Z* considerando a ligação imina ($\text{C}=\text{N}$), podemos assumir que a função imina contendo o substituinte ferrocenila podem se apresentar como isômeros geométricos *E/Z*, bem como arranjos *cis/trans* considerando a função amida ($\text{C}(\text{O})-\text{N}$) (Esquema 26). Desta forma surge a necessidade de uma discussão sobre qual seria a conformação espacial mais estável referente a molécula 1-(2,6-difluorobenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**9**), uma vez que 04(quatro) diastereoisômeros seriam possíveis.

Esquema 26 - Isômeros geométricos *E/Z* (*cis/trans*)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C registrados em $\text{DMSO-}d_6$, na temperatura de 313 K, utilizando TMS como referência interna (Figuras 09 e 10) mostram claramente a presença de somente 01(um) jogo de sinais por espectro, o que configura a presença de somente um diastereoisômero nestas condições de solvente e temperatura, considerando os 04(quatro) possíveis teoricamente. Salienta-se que diastereoisômeros diferentes apresentam sinais de RMN com deslocamentos químicos diferentes.

A análise do espectro de RMN de ^1H desta base de Schiff (**9**), confirma a presença de somente um diastereoisômero devido o espectro apresentar somente um simpleto a 8,34 ppm relativo ao um próton NH imínico e outro simpleto a 11,36 ppm relativo a um próton NH amídico, ou seja, ambos na relação 1:1. Os demais deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ^1H como no RMN de ^{13}C , também são compatíveis em multiplicidade e integração com apenas um isômero.

A literatura descreve que em solventes polares⁴⁴ os isômeros *E* (*cis/trans*) teriam uma preferência sobre os isômeros *Z* (*cis/trans*). Analisando a estrutura do composto (**9**) observamos que o efeito estérico produzido pelos substituintes arila e ferrocenila em torno da função hidrazona (Ar-C(O)NH-N=CHFerrocenila), induz a concluir pelo isômero (**9I**) *E(cis)*

como o mais favorável energeticamente, ou seja, aquele que apresenta a menor repulsão estérica entre os substituintes mencionados. Entretanto, se torna impossível somente a partir dos espectros de RMN fazer conclusões sobre a possibilidade *cis/trans* para um possível isômero *E*.

Assim, como as técnicas de RMN não permitiram determinar a configuração espacial e considerando que composto (**9**) não pôde ser isolado sob a forma de sólido cristalino, mas sim sob a forma de pó, impedindo desta maneira um estudo mais aprofundado através de Difração de Raios-X, optou-se pelo uso de cálculos teóricos denominados DFT (*Density Functional Theory*), os quais foram realizados segundo o pacote de programas Gaussian 09,⁵² As estruturas para os diastereoisômeros (**9I-9IV**) foram otimizadas e cálculos de frequência foram realizados para comprovar que as estruturas se encontram em mínimos de energia.

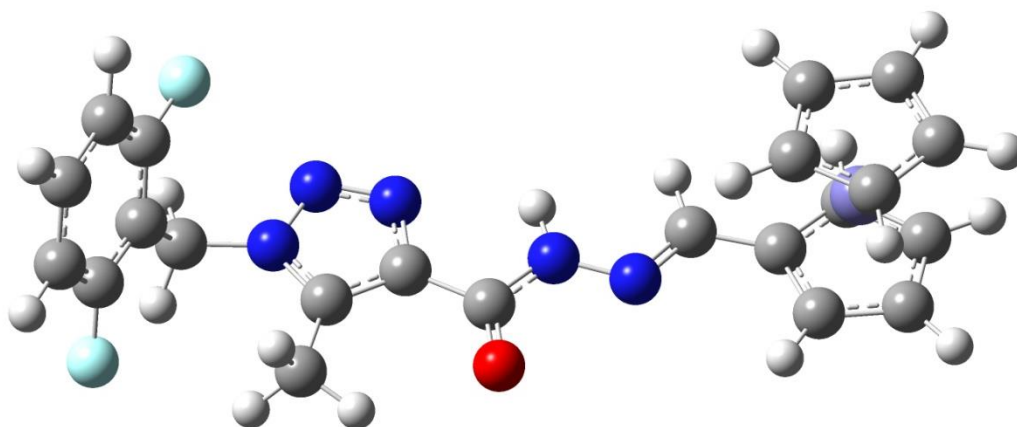
O composto (**9**) pode se apresentar sob quatro arranjos possíveis, no entanto, os cálculos DFT mostraram uma conformação preferencial em termos energéticos. Observa-se que na primeira configuração (**9I**), os substituintes arila e ferrocenila apresentam-se o mais afastado possível um do outro, fazendo com que a repulsão estérica interna deste arranjo seja a mínima possível. Para os demais diastereoisômeros esta observação não resulta em uma minimização deste efeito de repulsão devido ao volume dos substituintes em torno da função hidrazona. Confirmando, os cálculos teóricos (DFT) mostraram que o diastereoisômero (**9I**) é cerca de 1,56 kcal mol⁻¹ (Tabela 9) mais estável que o isômero (**9II**), 7,62 kcal mol⁻¹ mais estável que o isômero (**9III**) e 4,20 kcal mol⁻¹ mais estável que o isômero (**9VI**). Assim, considerando as observações realizadas através da análise nos espectros de RMN e obtidas pelos cálculos DFT, apontamos o isômero (**9I**) com configuração *E (cis)* como o mais provável.

Os valores de energia absoluta e relativa dos compostos em estudo estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Cálculos DFT (método DFT no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ) para os isômeros do composto (**9**).

Isômeros	E (u.a.)	ΔE (kcal.mol)	Configuração
9I	-2662.27247557	0.00	(E, cis)
9II	-2662.26999359	1.56	(Z, cis)
9III	-2662.26032625	7.62	(Z, trans)
9IV	-2662.26577014	4.20	(E, trans)

Figura 15 - Estrutura otimizada para o isômero mais estável (E, cis) (**9I**) através de cálculo DFT



3.7. SÍNTESE DA 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-*N*-(2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)-5-METIL-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDA (**11**)

Em continuidade outra proposta deste presente trabalho seria promover a síntese de uma molécula heterocíclica inédita. Propôs-se a formação de um sistema pirrólico, usando como o substrato uma dicetona alifática e a carbohidrazida (**7**).

Assim, para esta síntese foi utilizada a metodologia descrita por Joshi e col⁴⁷ que consiste em uma reação de adição de uma cetona alifática frente a carbohidrazida para a formação do composto pirrólico (**11**). Em um balão de 25 mL foi adicionado a 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) (1 mmol) e solubilizado em etanol (10 ml) a esta suspensão esta foi adicionado o hexano 2,5-diona (**10**) (2 mmol) e ácido acético (1 mL) . A mistura foi agitada sob refluxo durante 4 h . No transcorrer da reação foi observado a solubilização dos reagentes a 70°C e solução escura após 3h de reação. Após o termino da reação o solvente foi evaporado e a solução concentrada à 5 ml, os sólidos formados foram filtrados com etanol gelado e purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (AcOEt / hexano 60 %) e recristalização (AcOEt / hexano), resultando em um sólido amarelo .

Esquema 27 - 1-(2,6-difluórbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida

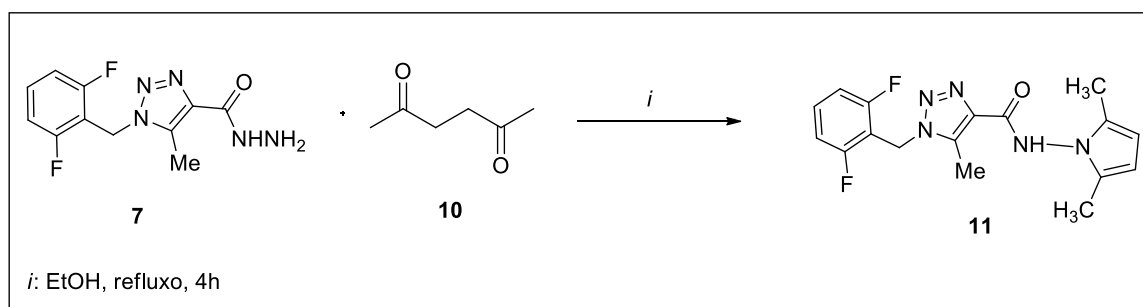
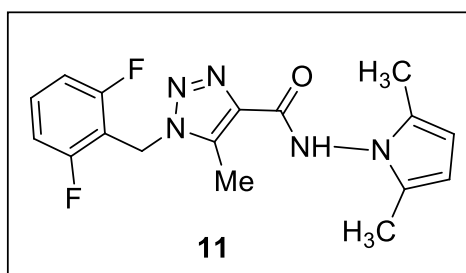


Tabela 10 - Propriedades físicas das 1-(2,6-difluórbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida



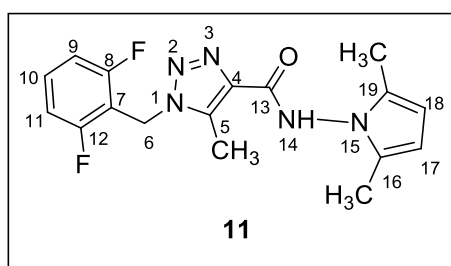
Nº	Rend. (%)	P.F. (°C)	Peso Molecular (g/mol)
11	30	182 °C	C ₁₇ H ₁₇ F ₂ N ₅ O (345,14)

3.7.1 IDENTIFICAÇÃO ESPECTROSCÓPICA POR RMN DOS COMPOSTOS (11)

A identificação dos compostos (**11**) foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Os espectros foram registrados em DMSO- d_6 , na temperatura de 313 K, utilizando TMS como referência interna. As atribuições de sinais para os compostos foram baseadas a partir da interpretação dos dados da literatura.^{37,38,50}

A seguir apresenta-se a atribuição dos sinais de RMN ^1H e ^{13}C para o pirrol (**11**), o qual foi utilizado para evidenciar o comportamento espectroscópico destes compostos.

Figura 16 - 1-(2,6-difluórbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamida



O espectro de RMN de ^1H do composto das 1-(2,6-difluórbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamida (**11**) (Figura 16) mostra um simpleto na região de 11,17 ppm com a integração de 1H, referente ao NH da hidrazida, um valor característico de hidrazidas. Em 7,53 ppm pode-se ver um quártuplo com constantes de acoplamento $J = 8,45$ Hz de integração 1H e referente ao hidrogênio do anel benzênico (H-10); esse quártuplo é devido ao acoplamento com os hidrogênios vizinhos e com o átomo de flúor. Um pouco mais para campo alto, em 7,18 ppm, um tripleto com constante $J = 8,20$ Hz e integração de 2H referentes aos hidrogênios do anel aromático (H-9, H-11); esse tripleto é devido ao acoplamento com os átomos de hidrogênio e flúor vicinais. Na região de 5,66 ppm e 5,65 ppm, aparecem um simpleto respectivamente em cada região com integração de 2H referentes ao anel pirrólico. Já na região em 2,59 ppm aparece um simpleto com a integração de 3H e referente à substituinte metila ligado ao anel triazólico. Por fim, um sinal em campo alto a 2,01 ppm referente a simpleto com a integração de 6H referente as duas metilas ligadas ao anel pirrólico. Desta forma comprova-se a formação do anel pirrolico ligado ao NH da hidrazida.

O espectro de RMN ^{13}C {H} do composto (**11**) (Figura 17) mostra na região de 161,9 ppm um duplo duplo dos carbonos do anel benzênico ligados ao flúor (C-8, C-12) com constantes de acoplamento de $^1J_{\text{CF}} = 7,46$ Hz e $^3J_{\text{CF}} = 7,34$ Hz. Em 160 ppm observa-se um sinal referente ao carbono carbonílico situado entre o triazol e a pirazolina (C-13). Em 137,2 ppm é observado um sinal referente ao carbono triazólico ligado à carbonila (C-4). Na região de 131,4 ppm aparece um tripleto referente ao carbono C-10 com uma constante de acoplamento de $^3J_{\text{CF}} = 10,56$ Hz, e bem próximo a este tripleto, em 135,79 ppm observa-se um sinal referente ao carbono triazólico (C-5). Um pouco mais blindado, na região de 111,7 ppm e 111,6 ppm observa-se um duplo duplo referente aos carbonos 9 e 11 com constantes de acoplamento de $^2J_{\text{CF}} = 6,05$ Hz e $^4J_{\text{CF}} = 5,83$ Hz, e muito próximo a ele, em 110,4 ppm, um tripleto com $^2J_{\text{CF}} = 18,74$ Hz referente ao carbono 7. Na região de 102,7 ppm, observa-se um singleto esse sinal referente ao anel pirrólico. Na região de 36,4 ppm observa-se o carbono metilênico da porção benzilica (C-6), no qual observa-se um overlapped com o solvente DMSO. Por fim observa-se uma região de campo mais alto na região de 10,7 ppm e 7,87 ppm referentes as duas metilas respectivamente ligadas ao anel pirrólico. Salienta-se desta forma que a presença dos sinais em 102,7 ppm referente ao anel pirrólico e em 10,7 ppm e 7,87 ppm referente as metilas ligadas ao anel provando assim a formação do composto de interesse.

Figura 17 - 1-(2,6-difluórbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

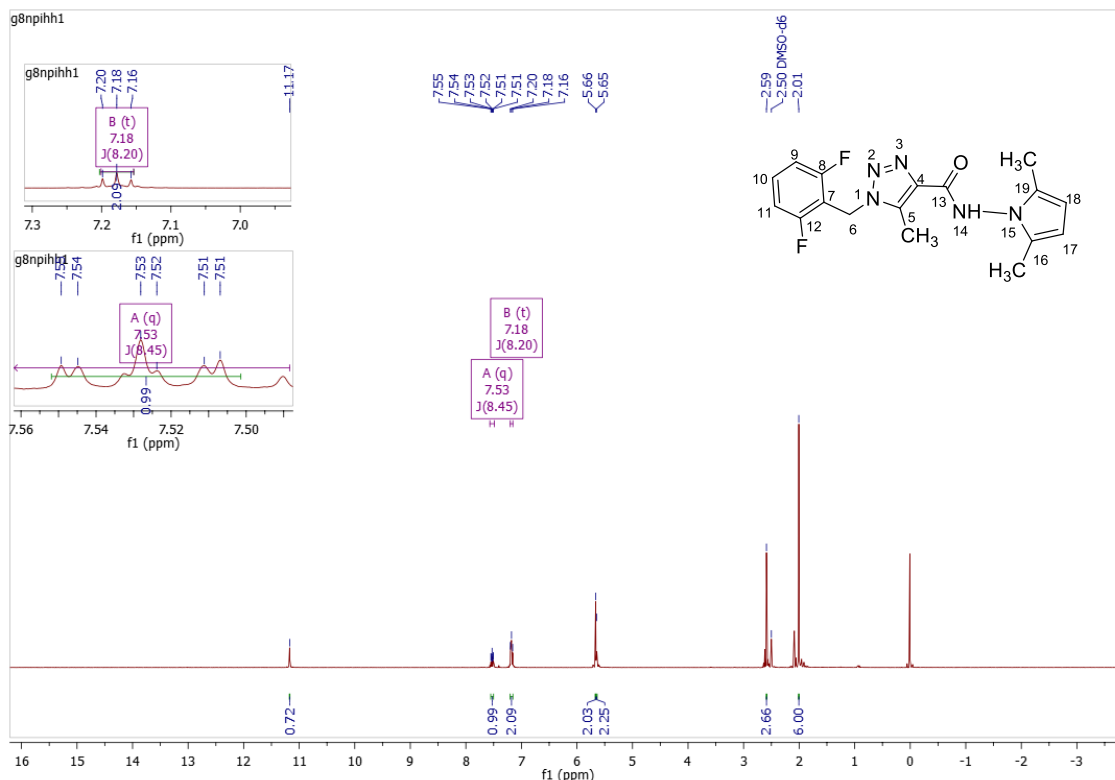
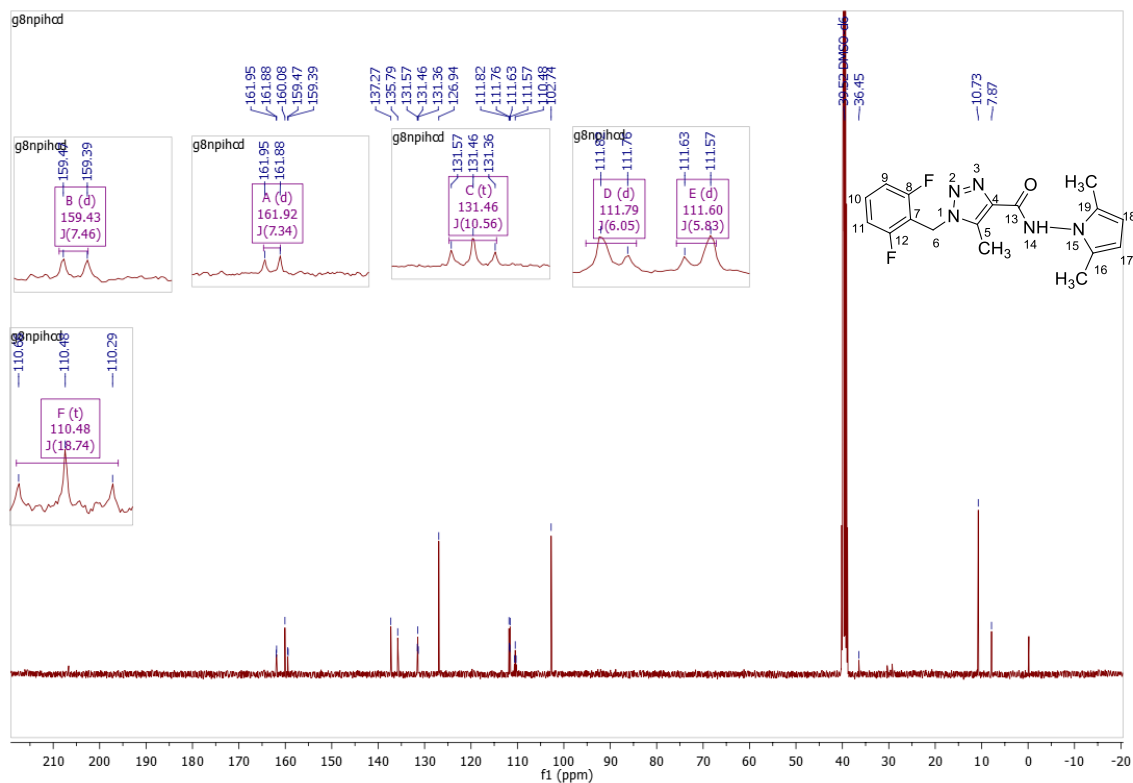


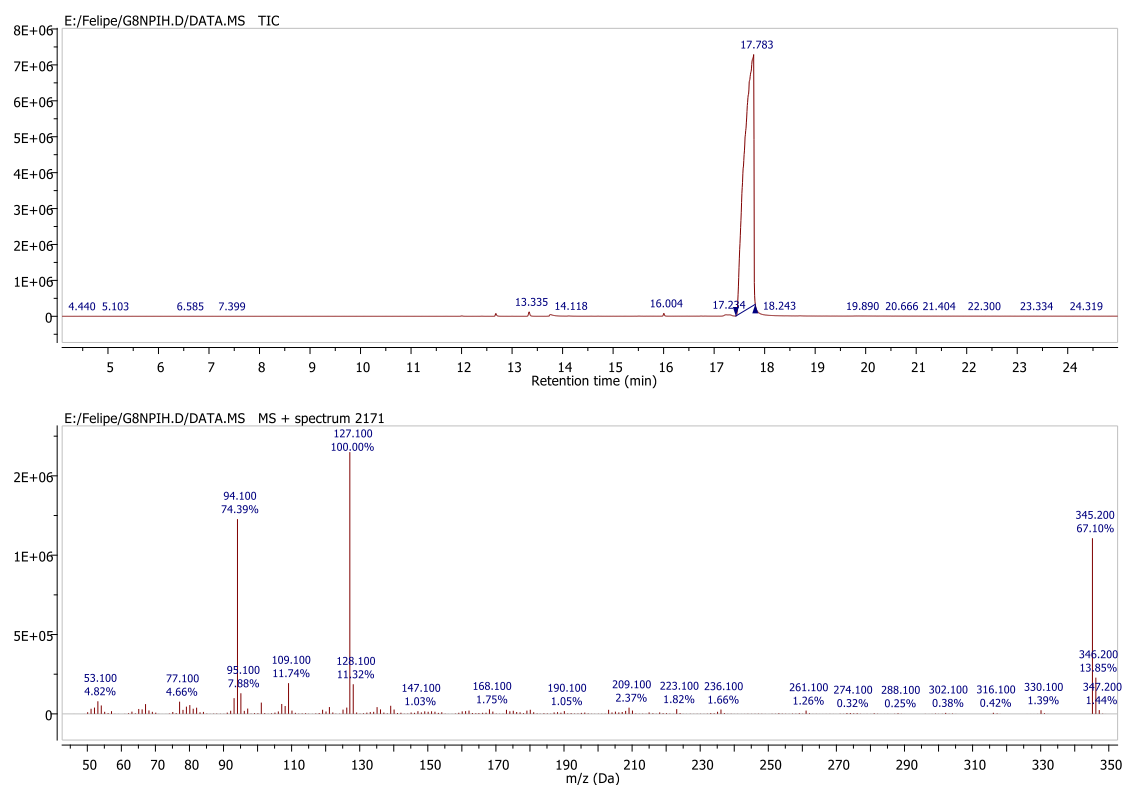
Figura 18 - 1-(2,6-difluórbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida ^{13}C NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



3.7.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS (GC-MS) (**11**)

O espectro de massas do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (**11**) (Figura 18) apresenta um único sinal com tempo de retenção de 17 minutos, bem como uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV.(GC-MS): m/z (%) (EI) 345 (M+, 67), 127 (100), 94 (74).

Figura 19 - 1-(2,6-difluorbenzil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida 70 eV GC-MS: m/z (%)



4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório. Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

4.1.1. REAGENTES

- Etil vinil éter;
- Cloreto de benzila (Aldrich)
- Cloreto de 2,6-difluorbenzila (Aldrich)
- Azida de sódio (Aldrich)
- Cloreto de tricloroacetila (Aldrich)
- Hidrazina hidratada (Merck)
- Acetofenona (Aldrich)
- Ortoacetato de trietila (Merck);
- Carbonato de Sódio Anidro (Vetec);
- Sulfato de Sódio Anidro P.A (Vetec);
- Ortoformiato de Trimetila (Sigma Aldrich)
- Ácido *p*-toluenossulfônico dihidratado (Aldrich);
- Piridina (Merck): destilada sob KOH.

4.1.2. SOLVENTES

- Álcool Etílico (Vetec e Synth);
- Álcool Metílico (Vetec e Synth): destilado sob magnésio e iodo.
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;
- Piridina
- Hexano

4.2. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

4.2.1. ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados no Espectrômetro e BRUKER DPX-400 e AVANCE III – 400 (400,13 MHz para ¹H e 100,62 MHz para ¹³C) do (Departamento de Química – UFSM, Santa Maria). Os dados de ¹H e ¹³C, verificados no aparelho BRUKER DPX - 400 e AVANCE III - 400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) e clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas nos espectrômetros foram: SF 400,13 MHz para ¹H e 100,61 MHz para ¹³C; *lock* interno pelo 2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ¹H e 13,7 μs para ¹³C; tempo de aquisição 6,5 s para ¹H e 7,6 s para ¹³C; janela espectral 2400 Hz para ¹H e 11500 Hz para ¹³C; número de varreduras de 8 a 32 para ¹H e 2000 a 20000 para ¹³C; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ¹H e 0,371260 para ¹³C. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de 0,01 ppm.

4.2.2 CROMATOGRAFIA GASOSA- ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram: temperatura máxima de 325°C (30m x 0.32mm, 0.25µm); fluxo de gás hélio de 2mL/min, pressão de 5.05 psi; temperatura do injetor 250°C; seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C por min até 280°C.

Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas. O cromatógrafo está localizado no Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas (NAPO – Prédio 15 – UFSM, Santa Maria).

4.2.3 PONTO DE FUSÃO

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MQAPF-302- aparelho digital de ponto de fusão no prédio 18 do Departamento de Química, UFSM, Santa Maria.

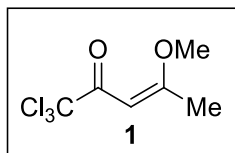
4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS

4.3.1 SÍNTESE DA 4-METÓXI-1,1,1-TRICLOROPENT-3-EN-2-ONA (**1**)

A reação de acilação foi realizada adicionando o cloreto de tricloroacetila à uma mistura de 2-metóxi propeno (30 mmol) em piridina (30 mmol) e clorofórmio anidro (30 mL), sob banho de gelo e agitação magnética. A mistura permanece durante 24 horas à temperatura ambiente e sob agitação magnética. As misturas foram extraídas com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) (3 x 15 mL) e, a seguir, com água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido no rota-evaporador. O produto (**1**) foi purificado por destilação à pressão reduzida

4.3.1.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DAS SÍNTESE DA 4-METÓXI-1,1,1-TRICLOROPENT-3-EN-2-ONA (1)

Neste item será apresentada a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (1) sintetizadas neste trabalho.³⁷



Rendimento: 94 %

Característica física: Líquido incolor

Ponto de ebulição: 101 °C a 9 Torr

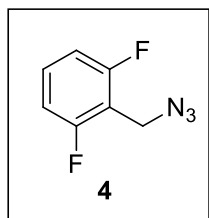
RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6,01 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 1,32 (t, 3H).

4.3.2 SÍNTESE DE 2,6 DIFLÚORBENZIL AZIDA (4)

A azida de sódio (3) (1,14 mmol) foi suspensa em água (25 mL), seguida da adição de DMSO (0,6 mL). Esta mistura foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, por 30 minutos, com o intuito de haver a total solubilização da azida de sódio. Após a solubilização, foi gotejado, sob o meio reacional, uma solução formada entre o referido cloreto de 2,6-diflúorbenzila (2) (0,97 mmol) e DMSO (0,5 mL). Após o término da adição, a mistura reacional foi aquecida, sob agitação, a 40 °C por 1 h. Após a reação ser completada, esta foi arrefecida até 23 °C e então diluída com hexano (1,5 mL), seguido pela adição de água (1 mL). Esta mistura formada sofreu agitação por 30 minutos. As misturas foram extraídas com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) (3 x 15 mL) e, a seguir, com água destilada (1 x 15 mL). Após a extração, a fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente foi evaporado da fase orgânica no rotaevaporador sob pressão reduzida, rendimento de 80 % para a 2,6-diflúorbenzil azida (4). Esta 2,6-diflúorbenzil azida sintetizada foi caracterizada por RMN de ¹H e ¹³C e comparado com os dados encontrados na literatura.

4.3.2.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DAS 2,6-DIFLÚORBENZIL AZIDA (**4**)

Neste item será apresentada a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da 2,6-diflúorbenzil azida (**4**) sintetizadas neste trabalho.⁵³



Rendimento: 80%

Característica física: Líquido incolor

Ponto de ebulição: 50 °C a 1 Torr

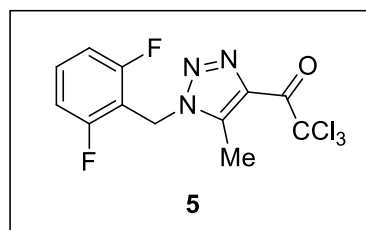
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,35 – 7,30 (m, 5H, Fenila); 4,33 (s, 2H, CH₂).

4.3.3. SÍNTESE DE 4-TRICLOACETIL-1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1H-1,2,3-TRIAZOL (**5**)

Para a síntese do triazol (**5**), foi utilizado a 2,6-diflúorbenzil azida (**4**) e a 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (**1**). Para promover a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (**1**) (1 mmol) e a 2,6-diflúorbenzil azida (**4**) (1,2 mmol), na ausência de solvente. Esta mistura foi agitada a 130 °C sob agitação por 72 horas para obtenção do triazol (**5**). Após o tempo reacional os compostos foram purificados por recristalização, com carvão ativo em uma mistura de (10:5) de hexano/acetato. Este composto foi obtido na forma de sólido branco, em rendimentos de 60 %.

4.3.3.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 4-TRICLOACETIL-1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1*H*-1,2,3-TRIAZOL (5)

Neste item serão apresentados a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da série dos 4-tricloacetil-1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (5) obtidos no decorrer deste trabalho.³



Rendimento: 60%

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 108,5 – 109,0 °C;

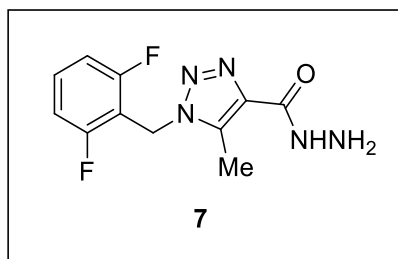
RMN ¹H (200,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,38 (tt, *J* = 8 Hz e *J* = 7, 1H, H-10); 6,97 (m, 2H, H-9, H-11); 5,57 (s, 2H, H-6); 2,71 (s, 3H, H-15).

4.3.4. SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDA (7)

Para a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (7), uma mistura reacional formada por 4-tricloacetil-1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (5) (1 mmol) e etanol (10 mL), foi aquecida até atingir-se a temperatura de refluxo do etanol. Após a solubilização foi adicionado a hidrazina monohidratada (6) (2 mL). Após a adição a mistura foi deixada reagir por 15 minutos, sob agitação magnética. Depois de transcorrida a reação, o solvente evaporado e o produto foi recristalizado em etanol (10 mL). O sólido formado é filtrado e lavado com etanol gelado, obtendo-se assim um sólido branco com rendimento de 78 %.

4.3.4.1 NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-CARBOHIDRAZIDAS (7)

Neste item será apresentada a nomenclatura, os dados físicos e espectrais do composto 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (7) obtidos no decorrer deste trabalho.⁵³



Rendimento: 78 %

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 168 – 169 °C

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9,53 (s, 1H, H-14); 7,52 (tt, *J* = 8 Hz e *J* = 7 Hz, 1H, H-10); 7,17 (t, *J* = 8 Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,61 (s, 2H, H-6); 4,42 (s, 2H, H-15); 2,57 (s, 3H, H-16).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 160,7 (dd, ¹*J*_{CF} = 257 Hz e ³*J*_{CF} = 8 Hz, C-8 e C-12); 160,2 (C-13); 137,0 (C-4); 135,6 (C-5); 131,5 (t, ³*J*_{CF} = 10 Hz, C-10); 111,8 (dd, ²*J*_{CF} = 24 Hz e ⁴*J*_{CF} = 6 Hz, C-9 e C-11); 110,7 (t, ²*J*_{CF} = 19 Hz, C-7); 39,0 (C-6); 7,9 (C-16).

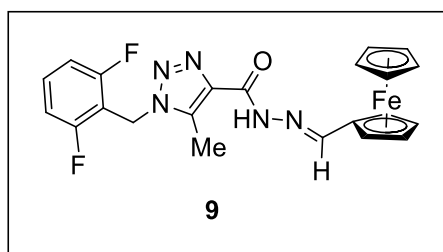
4.3.5. SÍNTESE DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-*N'*(FERROCENILMETILENO)-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOHIDRAZIDA (9)

Em um balão de 25 mL de fundo redondo foi adicionado a 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (7) (1 mmol) em seguida o ferroceno carboxialdeído (8) (2 mmol) foi solubilizado em etanol (5 mL) em um bequer e adicionado gota a gota ao balão à temperatura ambiente. A mistura foi agitada sob refluxo durante 3 h. O solvente foi evaporado e a solução foi concentrada para 5 mL e deixado à temperatura ambiente. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica

(AcOEt/hexano 40 %) e sua recristalização (AcOEt/hexano), resultando em um cristal vermelho escuro.

4.3.5.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-5-METIL-*N'*(FERROCENILMETILENO)-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOHIDRAZIDA (**9**)

Neste item serão apresentados a nomenclatura, os dados físicos e espectrais do composto 1-(2,6-diflúorbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**9**) obtidos no decorrer deste trabalho.



Rendimento: 50 %

Característica física: Vermelho escuro

Ponto de fusão: 190-192°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11.36 (s, 1H, H-14), 8.34 (s, 1H, H-16), 7.52 (qui., 1H, *J* = 7.3 Hz, H-10), 7.17 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-9 e H-11), 5.64 (s, 2H, H-6), 4.62 (s, 2H, H-18 e H-21), 4.43 (s, 2H, H-19 e H-20), 4.23 (s, 5H, Cp), 2.60 (s, 3H)

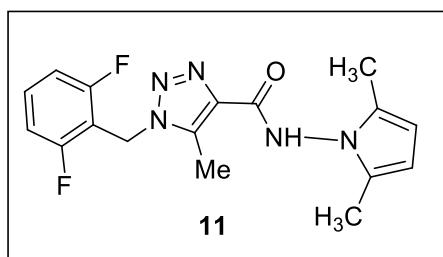
RMN¹³C (100 MHz, DMSO): δ 161.9 (d, *J* = 7.5 Hz, C-8), 159.3 (d, *J* = 7.44 Hz, C-12), 149.1 (C-13), 148.3 (C-16), 132.88 (C-4), 131.7 (C-5), 131.29 (t, *J* = 10.57 Hz, C-10), 111.6 (d, *J* = 5.82 Hz, C-9), 111.4 (d, *J* = 5.87 Hz, C-11), 110.5 (t, *J* = 19.02 Hz, C-7), 78.7 (C-17), 69.7 (C-18 e C-21), 68.6 (Cp), 67.2 (C-19 e C-20), 39.52 (sobreposição DM/SO), 7.8 (CH₃).

4.3.6. SÍNTESE DA 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-*N*-(2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)-5-METIL-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDA (**11**)

Em um balão de 25 mL foi adicionado a 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) (1 mmol) e solubilizado em etanol (10 ml) a esta suspensão esta foi adicionado o hexano 2,5-diona (**10**) (2 mmol) e ácido acético (1 mL) . A mistura foi agitada sob refluxo durante 4 h . No transcorrer da reação foi observado a solubilização dos reagentes a 70°C e solução escura após 3h de reação. Após o termino da reação o solvente foi evaporado e a solução concentrada à 5 ml, os sólidos formados foram filtrados com etanol gelado e purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (AcOEt / hexano 60 %) e recristalização (AcOEt / hexano), resultando em um sólido amarelo .

4.3.6.1. NOMENCLATURA, DADOS FÍSICOS E ESPECTRAIS DE 1-(2,6-DIFLÚORBENZIL)-*N*-(2,5-DIMETIL-1*H*-PIRROL-1-IL)-5-METIL-1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDA (**11**)

Neste item será apresentada a nomenclatura, os dados físicos e espectrais do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-*N*'-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (**11**) obtidos no decorrer deste trabalho.



Rendimento: 30%

Característica física: sólido amarelo

Ponto de fusão: 182 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11.17 (s, 1H, H-14), 7.53 (t, 1H, *J* = 8.45 Hz, H-10), 7.18 (t, 1H, *J* = 8.20 Hz, H-9 e H-11), 5.66 (s, 2H, H-18), 5.65 (s, 2H, H-19), 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 6H, CH₃)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO): δ 161.9 (d, *J* = 7.34 Hz, C-8), 160.0 (C-13), 159.3 (d, *J* = 7.46 Hz, C-12), 137.2 (C-4), 135.79 (C-5), 131.4 (t, *J* = 10.56 Hz, C-10), 126.94 (Py), 111.7 (d, *J* = 6.05 Hz, C-9), 111.6 (d, *J* = 5.83 Hz, C-11), 110.4 (t, *J* = 18.74 Hz, C-7), 102.7 (Py), 36.4 (C-6), 10.7 (CH₃), 7.87 (CH₃).

MS: *m/z* (%) 345 (M⁺, 67), 127 (100), 94 (74)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos objetivos propostos inicialmente para a realização deste trabalho, analisando-se os novos métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, pode-se concluir que o objetivo principal foi alcançado. O desenvolvimento de novos processos sintéticos para obtenção de uma hidrazida ferrocenil substituída, decorrente da formação de uma base Schiff frente a um organometálico, no caso o ferroceno. E num segundo momento, envolvendo uma dicetona alifática ocorrendo um ciclocondensação [4+1] levando a formação de um composto pirrólico.

- i. Sintetizou-se uma reação inédita de hidrazida ferrocenil substituída (**9**) com bom rendimento, através da reação entre 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) e ferroceno carboxialdeído (**8**). Obteve-se previamente o triazol (**5**) via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (**1**) e a 2,6-difluórbenzil azida (**4**). Após ocorreu a reação entre 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**5**) e a hidrazina monohidratada (**6**) levando a formação da 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**). A síntese se procedeu de maneira simples e eficiente e o manuseio das azidas ocorreu sem incidentes.
- ii. Obteve-se também outra reação inédita de 1-(2,6-difluórbenzil)-*N'*-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (**11**), através da reação de ciclo condensação [4+1] entre 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**) e dicetona alifática (**10**). Obteve-se previamente o triazol (**5**) via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-metóxi-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona (**1**) e a 2,6-difluórbenzil azida (**4**). Após ocorreu a reação entre 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**5**) e a hidrazina monohidratada (**6**) levando a formação da 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**7**). A síntese se procedeu de maneira simples e eficiente e o manuseio das azida ocorreu sem incidentes.
- iii. Foi feito o estudo sobre qual seria a conformação espacial mais estável referente a molécula 1-(2,6-difluórbenzil)-5-metil-*N'*(ferrocenilmetileno)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbohidrazida (**9**) uma vez que 04 diastereoisômeros seriam possíveis e através de análises de RMN concluiu-se que o isômero **9I**

E(cis) como o mais favorável energeticamente, ou seja, aquele que apresenta a menor repulsão estérica entre os substituintes mencionados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Melo, J. O.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 569.
- Builla, J. A.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*; Wiley – VCH: Weinheim, Germany, **2011**, 4, 989-1008.
- Peng, W.; Zhu, S. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4395.
- Singh, N.; Pandey, S. K.; Tripathi, R. P. *Carbohydrate Research*, **2010**, 345, 1641.
- Habib, P. M.; Raju, B. R.; Kavala, V.; Kuo, C.; Yao, C. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5799.
- Mudd, W. H.; Stevens, E. P. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3229.
- Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scriven, E.F.V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Pergamon. **1996**. 4: 03-126
- Katritzky, A. R.; Ress, C. W. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The structure, reactions, synthesis and use of heterocyclic compound*; Vol. 5, Pergamon Press Ltd: New York, USA, **1984**. 5:669
- (a) Athayde-Filho, P. F.; Oliveira, S. O.; Lira, B. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Lorenzo, J. G. F. *Molecules*, **2012**, 17, 10192. (b) Nagaraj; Chaluvvaraju, K. C.; Nirajan, M. S.; Kiran, S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2011**, 3, 9. (c) Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Weiner, E.; Plowright, A T. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 1817.
- Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1148. Sanghetti, J. N.; Chabukswar, A. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 444.
- Kealy, T.J; Pauson, P.L. *Nature* **1951**
- Damljanovic, I.; Vukicevic, M.; Radulovic, N.; Palic, R.; Ellmerer, E.; Ratkovic, Z.; Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1093;
- Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 674, 1
- Hanzlik, R. P.; Soine, P.; Soine, W. H. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 424
- Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 17, 143
- a) Hudson, R. D. A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 47, 637; b) Nguyen, P.; Gomez-Elipe, P.; Manners, I.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1515; c) Whittall, I. R.; McDonagh, A. M.; Humphrey, M. G. *Adv. Organomet. Chem.* **1998**, 42, 291; d) Uno, M.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1714; e) Togni, A.; Hayashi T. **Ferrocene: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis and Materials Science**, New York, VCH, 1995; f) Balavoine, G. G. A.; Daran, J. C.; Iftime, G.; Lacrolx, P. G.; Manoury, E.; Delaire, J. A.; Fanton, I. M.; Natatani, K.; Bella, S. D. *Organometallics* **1999**, 18, 21; g) Liu, J.; Castro, R.; Abboud, K. A.; Kaifer, A. E.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6973; h) Biernat, J. F.; Wilczewski, T. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2521; i) Akabori, S.; Habata, Y.; Sakamoto, Y.; Sato, M.; Ebine, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 537; j) Torres, J. C.; Pilli, R. A.; Vargas, M. D.; Violante, F. A.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 4487; k) Sarhan, A. A. O.; Izumi, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 675, 1; l) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 674, 1; m) Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Schwanz, T. G.; Meyer, A. R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Het. Chem.* **2014**, 51, 1333; n) Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 17, 143; o) Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2297.
- a) Hanzlik, R. P.; Soine, P.; Soine, W. H. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 424; b) Pansuriya, P. B.; Patel, M. N. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 926 (e referências); c) Zecri, O.; Hillard, E. A.; Top, S.; Vessiéres, A.; Pigeon, P.; Plamont, M.; Huche, M.; Boutamine, S.; McGlinchey, M. J.; Bunz, H. M.; Jaouen, G. *Dalton Trans.* **2009**, 22, 4318; d) Joksovic, M. D.; Markovic, V.; Juranic, Z. D.; Stanojkovic, T.; Jovanovic, L. S.; Damljanovic, I. S.; Szeseyi, K. M.; Todorovic, N.; Trifunovic, S.; Vukicevic, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2009**,

- 694, 3935; e) Pan, X. H.; Liu, X.; Zhao, B. X.; Xie, Y. S.; Shin, D. S.; Zhang, S. L.; Zhao, J.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9093; f) Nguyenb, A.; Marsaud, V.; Bouclier, C.; Top, S.; Vessieres, A.; Pigeon, P.; Gref, R.; Legrand, P.; Jaouen, G.; Renoir, J. M. *Int. J. Pharm.* **2008**, *347*, 128; g) Spencer, J.; Mendham, A. P.; Kotha, A. K.; Richardson, S. C. W.; Elizabeth, A.; Hillard, E. A.; Jaouen, G.; Malec, L.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2009**, *6*, 918; h) Ferreira, A. P.; Silva, J. L. F.; Duarte, M. T.; Piedade, M. F. M.; Robalo, P. M.; Harjivan, S. G.; Marzano, C.; Gandin, V.; Marques, M. M.; *Organometallics* **2009**, *28*, 5412.
18. a) Itoh, T.; Shirakami, S.; Ishida, N.; Yamashita, Y.; Yoshida, T.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1657; b) Guillon, J.; Moreau, S.; Mouray, E.; Sinou, V.; Forfar, I.; Fabre, S. B.; Desplat, V.; Millet, P.; Parzy, D.; Jarry, C.; Grellier, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9133; c) Wu, X.; Wilairatb, P.; Go, M. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299; d) Biot, C.; Daher, W.; Chavain, N.; Fandeur, T.; Khalife, J.; Dive, D.; Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2845; e) Biot, C.; Dessolin, J.; Ricard, I.; Dive, D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4678; f) Wu, X.; Tiekink, E. R. T.; Kostetski, I.; Kocherginsky, N.; Tan, A. L. C.; Khoo, S. B.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *27*, 175; g) Biot, C.; Caron, S.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *XLI*, 911.
19. a) Yates, F. S.; Boulton A. J.; McKillop A. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, Oxford, Pergamon, 1984, vol. 2; b) Walsh, C. T.; Tsodikova, G.; Jones, A. R. H. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517; c) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213; d) Su, T. L.; Lee, T. C.; Kakadiya, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 609; e) Biava, M. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1859. f) Almerico, A. M.; Diana, P.; Barraja, P.; Dattolo, G.; Mingoia, F.; Loi, A. G.; Scintu, F.; Milia, C.; Puddu, I.; La Colla, P. *Farmaco* **1998**, *53*, 33; g) Pelkey, E. T. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2005**, *17*, 109.
20. a) Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R.; Grazynski, L. L. **The porphyrin handbook**, San Diego, Academic Press, 2000, vol. 2; b) Srinivasan, A.; Furuta, H. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 10.
21. Martins M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, A. F.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. *J. Braz. Chem. Soc* **2007**, *18*, 1486
22. Peng, W.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *116*, 81.
23. Pechmann, H. v. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1888**, *21*, 2751.
24. (a) Nome, F.; Erbs, W.; Correia, V. R. *J. Org. Chem.*, **1982**, *46*, 3802. (b) Nome, F.; Schwingel, E. W.; Ionescu, L. G. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 705. (c) Lins, H. S.; Nome, F.; Rezende, M. C.; de Souza, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1521. (d) Uieara, M.; Zucco, C.; Zanatte, D.; Rezende, M. C.; Nome, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 175. (e) Rebelo, R. A.; Rezende, M. C.; Nome, F.; Zucco, C. *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 1741. (f) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, M. C. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1181. (g) Hess, S. C.; Nome, F.; Zucco, C.; Rezende, M. C. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 3037.
25. Dyson, L.; Wright, A. D.; Young, K. A.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1690.
26. Meng, Y.; Wang, G.; Li, Y.; Hou, K.; Yuan, Y.; Zhang, L-J.; Song, H-R.; Shi, W. *Chinese Chem. Lett.*, **2013**, *24*, 619.
27. (a) Jing-lin, W.; Bin, L.; Bin-sheng, Y. *Cryst. Eng. Comm.*, **2011**, *13*, 7086. (b) , R. J.; Gutte, S. D.; Sahu, N. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 6429. (c) Rane, R. A.; Bangalore, P.; Borhade, S. D.; Khandare, P. K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *70*, 49. (d) Harrington, P. E.; Bourbeau, M. P.; Fotsch, C.; Frohn, M.; Pickrell, A. J.; Reichelt, A.; Sham, K.; Siegmund, A. C.; Bailis, J. M.; Bush, T.; Escobar, S.; Hickman, D.; Heller, S.; Hsier, F.; Orf, J. N.; Rong, M.; San Miguel, T.; Tan, H.; Zalameda, L.; Allen, J. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 6396.

28. (a) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. C.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 509. (b) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1213. (c) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5005. (d) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9315.
29. Braise, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 5188.
30. (a) Zhao, W.; Chen, F. E. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873; b) Marinozzi, M.; Marcelli, G.; Carotti, A.; Natalini, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7019; c) Chung, T.-W.; Hung, Y. T.; Thikekar, T.; Paik, V. V.; Lo, F. Y.; Tsai, P. H.; Liang, M. C.; Sun, C. M. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 442; d) Baumann, M.; Garcia, A. M. R.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4231; e) Adams, J.; Hardin, A.; Vounatsos, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9895.
31. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
32. a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013; (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis*, **1986**, 1016.
33. Cechinel, C. A. *Síntese de bis-1H-pirazóis trialometil substituídos*. 251 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2008**.
34. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, *32*, 739. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4309. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177. (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis*, **2002**, 2353. (g) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055. (h) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (i) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (j) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055. (k) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4835.
35. (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391. (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
36. Mudd, W. H.; Stevens, E. P. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3229.
37. Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Wiethan, C. W.; Luz, F. M.; Meyer, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.*, **2013**, *156*, 112.
38. de Moraes, M. C. *Síntese 1H-1,2,3-triazóis trialoacetil substituídos análogos estruturais da Rufinamida* Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2013**.
39. Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 1942.
40. Dharshan, J. C.; Vishnumurth, K. A. A.; Bodke, Y. D.; Vagdevi, H. M.; Jayanna, N. D.; Raghvendra, R. *Pharm. Chem.*, **2012**, *4*, 272.

41. (a) Rane, R. A.; Gutte, S. D.; Sahu, N. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 6429.
(b) Rane, R. A.; Sahu, N. U.; Shah, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 7131.
42. Pfaff, U.; Hildebrandt, A.; Korb, M.; Lang, H. *Polyhedron* **2015**, 86, 2.
43. Goetsch, W. R.; Solntsev, P. V.; Stappen, C. V.; Purchel, A. A.; Dudkin, S. V.; Nemykin, V. N. *Organometallics* **2014**, 33, 145.
44. Mohamed R. Aouad *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, 26, 10, 2105
45. Yates, F. S.; Boulton A. J.; McKillop A. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, Oxford, Pergamon, 1984, vol. 2; b) Walsh, C. T.; Tsodikova, G.; Jones, A. R. H. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 517; c) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213; d) Su, T. L.; Lee, T. C.; Kakadiya, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 609; e) Biava, M. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 1859. f) Almerico, A. M.; Diana, P.; Barraja, P.; Dattolo, G.; Mingoia, F.; Loi, A. G.; Scintu, F.; Milia, C.; Puddu, I.; La Colla, P. *Farmaco* **1998**, 53, 33; g) Pelkey, E. T. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2005**, 17, 109.
46. Eicher, T; Hauptmann, S. **The Chemistry of Heterocycles**. Londres, Wiley, 2003. 2^a ed.;
47. Joshi, S. D.; Vagdevi, H. M.; Vaidya, V. P., Gadaginamath, G. S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1989.
48. Joshi, S. D.; Vagdevi, H. M.; Vaidya, V. P., Gadaginamath, G. S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 22 (3), 1073;
49. Kopach, M. E.; Murray, M. M.; Braden, T. M. *Org. Process. Res. Dev.*, **2009**, 13, 150.
50. Tashtuosh, H.; Abu-Orabi, Ta'na, E.; Al-Telib, M. *Asian J. Chem.*, **1999**, 11, 441.
51. Kanchanadevi et al. *Journal of Organometallic Chemistry* 2015, 788, 49
52. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. sendo o método DFT B3LYP associado com a base cc-pVDZ ao nível de teoria empregado.
53. Luz, F. M. *Síntese de 1H-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis a partir de 4-álquil-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas* Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2015**.