



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SINTESE DE NOVOS AZÓIS DERIVADOS DA 1,1-  
DIFENILACETONA**

---

**Dissertação de Mestrado**

**Alynne Alegre Souto Friedein**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

# **SINTESE DE NOVOS AZÓIS DERIVADOS DA 1,1-DIFENILACETONA**

por

**Alyne Alegre Souto Friedein**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2014**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova  
a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE NOVOS AZÓIS DERIVADOS DA 1,1-  
DIFENILACETONA**

elaborada por  
**Alynne Alegre Souto Friedein**

Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

**Comissão Examinadora**

---

**Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (Presidente/Orientador)**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ionara Irion Dalcol (UFSM)**

---

**Prof. Dr. Pablo Machado (PUCRS)**

*Dedico esta dissertação à minha mãe **Maria Luiza** e  
à minha avó **Eva**, por todo amor, carinho e  
dedicação. Com certeza sem a ajuda de vocês  
esse sonho não teria se realizado. Obrigado por  
tudo.*

*Amo vocês!*

Ao **Prof. Dr. Alex F. C. Flores**, os meus  
sinceros agradecimentos.  
Obrigada pela confiança, orientação  
e exemplo profissional.

## AGRADECIMENTOS

*Um especial agradecimento às minhas irmãs **Kelly** e **Kellyani**, que mesmo de longe sempre me apoiaram, me incentivaram e foram inspiração para seguir meu próprio caminho. Obrigado pelo amor e carinho de vocês.*

*Aos meus amores incondicionais: **Mayara**, **Lorenzo**, **Gabriella** e **Maria Eduarda** com os quais aprendi a ser tia, dinda e às vezes até um pouco mãe. Sem vocês a Didi não teria os melhores sorrisos, os mais sinceros abraços e as maiores alegrias.*

*Ao **Robson**, que em meio a esses anos de laboratório foi meu namorado, noivo e agora esposo. Soube ser meu amigo e companheiro nas horas em que mais precisei, meu muito obrigado ao carinho, amor, paciência e por me presentear com uma segunda família que muito me apóia meus sogros **Maria de Lourdes** e **José Carlos**.*

*À **Prof. Dra. Ionara I. Dalcol**, **Prof. Dr. Claudio Martin P. de Pereira** e ao **Prof. Dr. Pablo Machado** pela disponibilidade e colaboração no exame de qualificação e defesa desta dissertação.*

*A doutoranda **Juliana**, por acompanhar cada passo, mostrou desde a primeira vidraria a ser lavada, a primeira reação a ser colocada e acompanhou até o último espectro deste trabalho. Com certeza sem seu coleguismo, companheirismo e amizade nada teria dado tão certo. Sempre levarei comigo as nossas inúmeras conversas, sonhos e planos. O quanto corremos atrás daquilo que queríamos e daquilo que o laboratório precisava, junto a isso também serão lembradas nossas viagens, afinal foi com nosso esforço e trabalho que conseguimos chegar em Fortaleza, Florianópolis, Brasília e Canela.*

*Às minhas amigas **Letícia** e **Tássia**, que sempre estão presentes em todos os momentos da minha vida, sabendo me alegrar e me dedicar suas amizades.*

*Às colegas e amigas de laboratório: **Débora** e **Laura** pelos momentos de alegria, respeito e companheirismo compartilhados.*

*À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários **Ademir Sartori** e **Valéria Velasquez**.*

*Ao **NuQuimHe** pelos empréstimos de reagentes, solventes e até mesmo de equipamentos para realização deste trabalho.*

*Ao **RMN** e **NAPO** pela realização das análises.*

*Ao **CNPq**, **CAPES** e **FAPERGS** pelo suporte financeiro à pesquisa.*

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

### SÍNTESE DE NOVOS AZÓIS DERIVADOS DA 1,1- DIFENILACETONA

AUTOR: Alynne Alegre Souto Friedein  
ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, 7 de agosto de 2014.

Este trabalho descreve um método eficiente para a obtenção de novos heterociclos a partir da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enoléter, gerado *in situ* a partir do acetal derivado da 1,1-difenilacetona, com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila, anidrido clorodifluoracético e anidrido pentaflúorpropiónico na ausência de solventes. Foram realizadas reações de ciclocondensação entre as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e cloridrato de hidroxilamina, formando, de maneira geral, os 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis. Para obtenção dos compostos pirazolínicos, foi proposta a ciclocondensação entre as  $\beta$ -alcoxivinil cetonas e quatro diferentes dinucleófilos: monohidrato de hidrazina, fenilhidrazina, tiosemicarbazida e carbonato de aminoguanidina. Todos os compostos sintetizados neste trabalho, desde o acetal até os heterociclos finais são inéditos e suas estruturas foram confirmadas por dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Neste trabalho, também foram realizados testes de atividade antimicrobiana de alguns compostos contra microorganismos, sendo que alguns apresentaram significativo resultado para a bactéria de grande interesse clínico, ***Staphylococcus aureus***.

**Palavras-chave:**  $\beta$ -alcoxivinil cetonas, isoxazóis, pirazóis.

## ABSTRACT

Master's Dissertation  
Postgraduate Program in Chemistry  
Federal University of Santa Maria

### SYNTHESIS OF NEW AZOLES DERIVATIVES OF 1,1 DIPHENYLACETONE

AUTHOR: Alynne Alegre Souto Friedein  
ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, August 7th, 2014.

This work describes an efficient method to obtaining new heterocycles from the reaction of acetalization of the ketonic carbonyl, followed by acylation of the enolether, generated in situ from the acetal derivative of 1,1-diphenylacetone, with trifluoroacetic anhydride, trichloroacetic anhydride, dichloroacetic anhydride, pentafluoropropionic anhydride in the absence of solvents. There were performed reactions of cyclocondensation between 1,1,1-trialkoxy-2-alken-2-ones and hydroxylamine hydrochloride, forming, in general, the 5-trialkyl-5-hydroxy-4,5-dihydroisoxazoles. To obtaining pyrazoline compounds, was proposed the cyclocondensation between the  $\beta$ -ketones alcoxivinil (ou é  $\beta$ -alcoxivinil ketones?) and four different dinucleophiles: monohydrate hydrazine, phenylhydrazine, thiosemicarbazide and aminoguanidine carbonate. All compounds synthesized on this work, since the acetal to the final heterocycles are inedited and their structures were confirmed by RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  data. In this work, were also performed antimicrobial activity tests of some compounds against microorganisms, wherein some showed significant result for bacteria of great clinical interest, *Staphylococcus aureus*.

**Keywords:**  $\beta$ -alcoxivinil ketones, isoxazoles, pyrazoles



# SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	vi
<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xiv
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	xvii
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	19
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	24
2.1. Fármacos antimicrobianos.....	25
2.1.1 <i>A patogenia (virulência) das bactérias</i> .....	25
2.1.2 <i>Evolução dos agentes antimicrobianos</i> .....	26
2.1.3. <i>A busca por novos agentes antimicrobianos</i> .....	27
2.2 Síntese de heterociclos.....	34
2.2.1 <i>Síntese de <math>\beta</math>-alcoxivinil trialometil cetonas e utilização na síntese de heterociclos</i> .....	34
2.2.2. <i>Síntese de 4,5-diidro-1H-pirazóis</i> .....	37
2.2.3 <i>Síntese de isoxazóis</i> .....	44
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	48
3.1 Apresentação dos compostos sintetizados.....	49
3.1.1. <i>Numeração dos compostos</i> .....	49

---

3.1.2. <i>Nomenclatura dos compostos</i> .....	51
3.2. Obtenção dos precursores 2,2-dimetoxi-1,1-difenilpropano <b>2</b> e 1,1,1-trialo-4-metoxi-5,5-difenilpenten-2-ona <b>3a-d</b> .....	56
3.2.1 Identificação estrutural dos compostos <b>2,3a – d</b> .....	57
3.3. Reações com hidroxilamina: Síntese de 4,5-diidroisoxazóis.....	59
3.4 Reações com hidrazinas: Síntese de pirazóis.....	66
3.4.1. Identificação estrutural dos compostos <b>5a, c-d</b> e <b>6a, c-d</b> .....	68
3.4.2 <i>Mecanismo proposto para a síntese</i> compostos <b>5a, c-d</b> e <b>6a, c-d</b> .....	72
3.5. Reações com tiosemicarbazida: Síntese de tiocarbamoilpirazóis.....	75
3.5.1 <i>Identificação estrutural dos compostos</i> <b>7a-d</b> .....	76
3.6. Reações com aminoguanidina: Síntese de amidinopirazóis.....	80
3.6.1. <i>Identificação estrutural do composto</i> <b>8c</b> .....	80
<b>4. AVALIACAO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA</b> .....	82
<b>5. CONCLUSÕES</b> .....	85
<b>6. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	87
6.1 Equipamentos.....	88
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	88
6.1.2 <i>Ponto de Fusão</i> .....	88
6.2 Reagentes e solventes utilizados.....	88
6.3 Técnicas de síntese.....	89
6.3.1. Preparação de acetal a partir da 1,1-difenilcetona.....	89
6.3.2 Reação de acilação de acetais.....	89

6.4 Reações de ciclocondensação [3 + 2]: síntese de pirazóis e isoxazóis.....	89
6.5 Análise microbiológica.....	90
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>92</b>

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Alguns dos principais microorganismos patogenicos.....	25
<b>Tabela 2.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>2,3 a - d</b> .....	51
<b>Tabela 3.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>4a - d</b> .....	52
<b>Tabela 4.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>6a - f</b> .....	53
<b>Tabela 5.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>6a, c,d</b> .....	54
<b>Tabela 6.</b>	Nomenclatura dos compostos <b>7a – d</b> .....	54
<b>Tabela 7.</b>	Nomenclatura do composto <b>8c</b> .....	55
<b>Tabela 8.</b>	Fórmula molecular e Rendimentos dos compostos <b>2,3a - d</b> .....	57
<b>Tabela 9.</b>	Dados de espectroscópicos de RMN de H e C {H} dos compostos <b>2,3a - d</b> .....	57
<b>Tabela 10.</b>	Pontos de fusão de rendimentos dos compostos <b>4a - d</b> .....	60
<b>Tabela 11.</b>	Dados de espectroscópicos de RMN de H e C {H} dos compostos <b>4 a - d</b> .....	63
<b>Tabela 12.</b>	Dados de espectroscopia de Massas dos compostos <b>4a - c</b> .....	64
<b>Tabela 13.</b>	Pontos de Fusão e Rendimentos dos compostos <b>5a – d e 6a, c,d</b> .....	67
<b>Tabela 14.</b>	Dados espectroscópicos de RMN de H e C {H} dos compostos <b>5a – f e 6a – c,d</b> .....	70
<b>Tabela 15.</b>	Pontos de fusão de rendimentos dos compostos <b>7 a – d</b> .....	76
<b>Tabela 16.</b>	Dados de espectroscópicos de RMN de H e C {H} dos compostos <b>7a – d</b> .....	78

<b>Tabela 17.</b>	Pontos de fusão de rendimentos do composto <b>8 c</b> .....	81
<b>Tabela 18.</b>	Dados de espectroscópicos de RMN de H e C {H} do composto <b>8c</b> .....	82
<b>Tabela 19.</b>	Atividade antimicrobiana in vitro dos compostos ( <b>4a, 4c, 4d, 5a, 6a e 7a</b> ) .....	84

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Hetereciclos com atividade farmacológica comprovada.....	20
<b>Figura 2.</b>	4, 5 diidroisoxazóis testados, regioisômero A(III) e regioisômero B (IV).....	28
<b>Figura 3.</b>	3-(1-R-3-Metil-4-nitroso 1 <i>H</i> -5-pirazol)-5-metilisoxazóis (V) e 3-(1-R-5-metil-4-nitroso-1 <i>H</i> -3-pirazolium)-5-metilisoxazóis .....	29
<b>Figura 4.</b>	Estrutura química do Bifonazol.....	29
<b>Figura 5.</b>	Isoxazolinas (IX e XI) e isoxazóis (X) 3,5-disubstituídos.....	30
<b>Figura 6.</b>	Isoxazolinas (IX e XI) e isoxazóis (X) 3,5-disubstituídos.....	31
<b>Figura 7.</b>	Isoxazolidinas 5-imidazolil substituídas, regioisômero A e B.....	32
<b>Figura 8.</b>	Pirrol[3,4- <i>d</i> ]isoxazol-4,6-dionas 2,3,5-substituídas.....	33
<b>Figura 9.</b>	Phthalazina metilsulfonil oxadiazóis 3-isoxazolinas substituídas.....	34
<b>Figura 10.</b>	Centros eletrofílicos de $\beta$ -alcoxivinil haloalquil cetonas.....	35
<b>Figura 11.</b>	Estrutura de um pirazol e de seu análogo 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.....	38
<b>Figura 12.</b>	Complexo ativado e intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol para o correspondente pirazol.....	38
<b>Figura 13.</b>	5-Hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.....	39
<b>Figura 14.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4a</b> .....	61
<b>Figura 15.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do compostos <b>4a</b> .....	62

<b>Figura 16.</b>	Espectro de massas do composto <b>4a</b> .....	64
<b>Figura 17.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5a</b> .....	69
<b>Figura 18.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do compostos <b>5a</b> .....	70
<b>Figura 19.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7a</b> .....	77
<b>Figura 20.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do compostos <b>7a</b> .....	78
<b>Figura 21.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	99
<b>Figura 22.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>2</b> .....	100
<b>Figura 23.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3a</b> .....	101
<b>Figura 24.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3a</b> .....	102
<b>Figura 25.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3b</b> .....	103
<b>Figura 26.</b>	Espectro de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3c</b> .....	104
<b>Figura 27.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3c</b> .....	105
<b>Figura 28.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3c</b> .....	106
<b>Figura 29.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3d</b> .....	107
<b>Figura 30.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3d</b> .....	108
<b>Figura 31.</b>	Espectro expandido de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>3d</b> .....	109
<b>Figura 32.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4a</b> .....	110
<b>Figura 33.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4a</b> .....	111
<b>Figura 34.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4b</b> .....	112

<b>Figura 35.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4b</b> .....	113
<b>Figura 36.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4c</b> .....	114
<b>Figura 37.</b>	Espectro expandido de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4c</b> .....	115
<b>Figura 38.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4d</b> .....	116
<b>Figura 39.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4d</b> .....	117
<b>Figura 40.</b>	Espectro expandido de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>4d</b> .....	118
<b>Figura 41.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5a</b> .....	119
<b>Figura 42.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5a</b> .....	120
<b>Figura 43.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5b</b> .....	121
<b>Figura 44.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5b</b> .....	122
<b>Figura 45.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5c</b> .....	123
<b>Figura 46.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5c</b> .....	124
<b>Figura 47.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5d</b> .....	125
<b>Figura 48.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5d</b> .....	126
<b>Figura 49.</b>	Espectro expandido de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5d</b> .....	127
<b>Figura 50.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5e</b> .....	128
<b>Figura 51.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5e</b> .....	129
<b>Figura 52.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5f</b> .....	130
<b>Figura 53.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>5f</b> .....	131
<b>Figura 54.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>6a</b> .....	132



<b>Figura 55.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>6a</b> .....	133
<b>Figura 56.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>6c</b> .....	134
<b>Figura 57.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>6c</b> .....	135
<b>Figura 58.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>6d</b> .....	136
<b>Figura 59.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>6d</b> .....	137
<b>Figura 60.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7a</b> .....	138
<b>Figura 61.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7a</b> .....	139
<b>Figura 62.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7b</b> .....	140
<b>Figura 63.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7b</b> .....	141
<b>Figura 64.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7c</b> .....	142
<b>Figura 65.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7c</b> .....	143
<b>Figura 66.</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7d</b> .....	144
<b>Figura 67.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>7d</b> .....	145
<b>Figura 68.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>8c</b> .....	146
<b>Figura 69.</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>8c</b> .....	147
<b>Figura 71.</b>	Espectro de massas do composto <b>4b</b> .....	149
<b>Figura 72.</b>	Espectro de massas do composto <b>4c</b> .....	150
<b>Figura 73.</b>	Espectro de massas do composto <b>5c</b> .....	150
<b>Figura 74.</b>	Espectro de massas do composto <b>6a</b> .....	151

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

6-APA	Ácido 6-aminopenicilâmico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CG/MS	Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
Equiv.	Equivalente
EtOH	Etanol
MeO	Metoxila
EtO	Etoxila
Ph	Fenila
Hz	Hertz
MeOH	Metanol
Me	Metila
Py	Piridina
p.f.	Ponto de Fusão
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
LAPEMI	Laboratório de Análises Micológicas
ATCC	American Type Culture Collection
CLSI	Manual Clinical and Laboratory Standards Institute (antigo NCCLS)
CIM	Concentração Inibitória Mínima
RPMI	Meio de cultura de animal desidratado conhecido pelas iniciais do centro de seus descobridores <b>Roswell Park Memorial Institute</b>

---

## **Introdução e Objetivos**

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A necessidade de novos fármacos efetivos contra patologias ainda sem tratamento adequado e que possam substituir os existentes, com menores custos e reduzidos efeitos adversos, tem impulsionado a comunidade científica a novas e importantes pesquisas nesta área. A síntese orgânica tem contribuído significativamente neste aspecto, sendo responsável por cerca de 75% dos fármacos existentes no mercado, os quais, em sua maioria, possuem em sua estrutura anéis heterocíclicos.

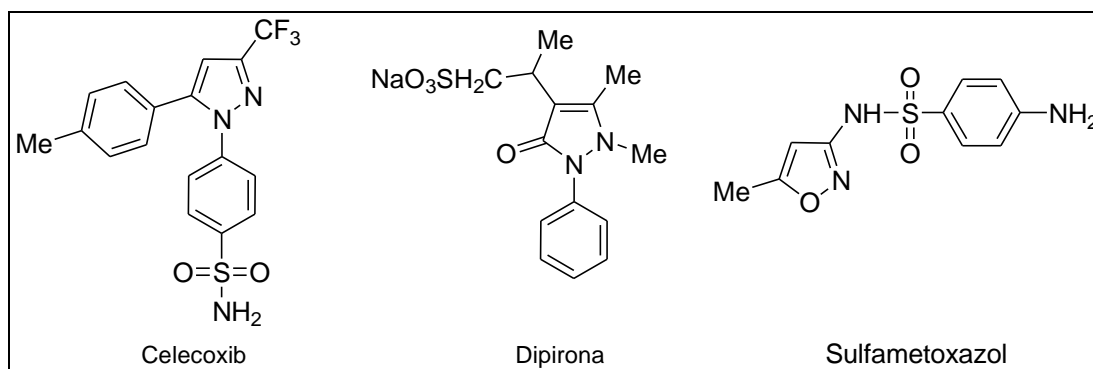
Compostos heterocíclicos vêm despertando grande interesse devido a sua aplicabilidade nos mais diversos campos da química moderna e a enorme variedade e complexidade estrutural, que possibilita gerar uma série ilimitada de novas estruturas com propriedades físicas, químicas e biológicas diversas. Estes fatores justificam o incremento no número de heterociclos desenvolvidos nos últimos anos.<sup>1,2</sup>

Há 30 anos, aproximadamente, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo e adaptando rotas sintéticas visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos e de seus precursores, utilizando como blocos iniciais enoléteres, acetais e enaminas, os quais sofrem reação de substituição eletrofílica no carbono- $\beta$  com agentes acilantes halogenados, levando a uma ampla série de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas ou 1,3-dicetonas.<sup>3,4</sup> Estes blocos precursores 1,3-dieletrofílicos vêm sendo utilizados na obtenção de séries de heterociclos trialometil substituídos de 5- 6- e 7-membros a partir de reação de ciclocondensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos.<sup>5</sup>

O trabalho do NUQUIMHE tem possibilitado a introdução de fragmentos halogenados em compostos heterocíclicos, bem como no precursor, possibilitando a solução de problemas sintéticos, além de conferir mudanças nas propriedades físico-químicas destes compostos, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes no comportamento químico espectroscópico, e na atividade farmacológica dos compostos obtidos. Além disso, o

grupo trifluormetil leva a uma acentuada mudança na reatividade do anel heterocíclico.<sup>5</sup> A alta eletronegatividade de flúor capacita o grupo trifluormetil diminuir a densidade de elétrons e a basicidade da molécula, como também acentuar a eletrofilicidade dos grupos vizinhos. Em muitos sistemas, a substituição do grupo metil por um grupo trifluormetil resulta em um acréscimo de lipofilicidade. Esta lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção, e transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas dos fármacos. Estas propriedades têm feito com que compostos organo-fluorados sejam muito utilizados na Química Medicinal.<sup>6</sup>

Dentre as séries de compostos heterocíclicos merecem destaque os pirazóis e isoxazóis por serem conhecidos por diversas atividades farmacológicas. Exemplos disso são o *Celecoxib*, usado como antiinflamatório, a *Dipirona*, usada como analgésico e o *Sulfametoxazol*, utilizado como antibacteriano (**Figura 1**).



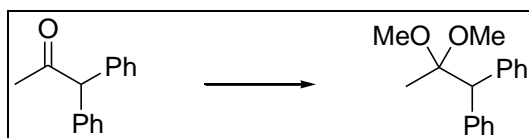
**Figura 1.** Heterociclos com atividade farmacológica comprovada.

A vulnerabilidade da população humana às doenças infecciosas por microorganismos resistentes é um problema mundial. O número de casos clínicos de infecções por bactérias e fungos multirresistentes está aumentando a uma velocidade alarmante. Outro fato a ser considerado é a epidemia mundial da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) que favorece o surgimento de infecções oportunistas fatais.

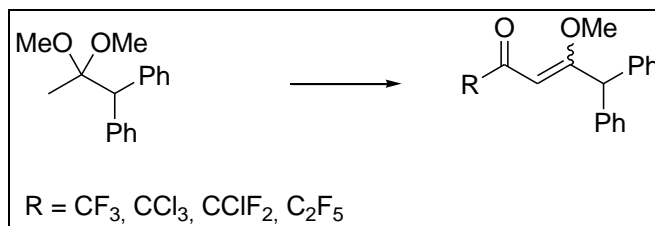
Por tudo isso, existe a necessidade constante de produção de novos agentes com atividade antimicrobiana. A pesquisa por agentes antimicrobianos é urgente considerando a nossa vulnerabilidade aos nossos mais nefastos predadores.

Considerando os fatos descritos e, além disso, a urgência da formação de redes de produção de conhecimento e de profissionais capacitados nessa interface estratégica, ligando a produção de moléculas inéditas, de maneira sistemática e a busca de aplicações desses novos materiais em novas tecnologias, o presente trabalho provém de um planejamento sintético para a obtenção de novos compostos estruturalmente semelhantes a fármacos já conhecidos com atividade antimicrobiana, e assim também, a sua análise microbiológica. Considerando então as necessidades explanadas e a larga experiência de nosso grupo de pesquisa na síntese de compostos heterocíclicos com atividades farmacológicas comprovada, os objetivos deste trabalho são:

- (i) Promover a reação de acetalização da 1,1-difenilacetona:

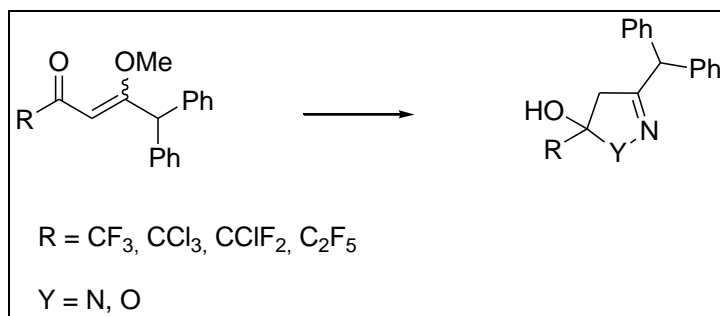


- (ii) Realizar a reação de acilação do acetal formado a partir da cetona de partida, na ausência de solvente a fim de obter os blocos precursores 1,1,1-trialo-5,5-difenil-4-metoxi-3-penten-2-ona:



- (iii) De posse dos precursores, promover a reação de ciclização dos mesmos para obtenção de heterociclos funcionalizados derivados de

anéis pirazolínicos e isoxazolínicos com o substituinte bifenila no anel heterocíclico.



- (iv) Avaliação da atividade antimicrobiana da série de compostos sintetizados com bactérias e fungos.
- (v) Elucidar as estruturas dos compostos sintetizados através de técnicas de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

---

## Revisão da Literatura



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Fármacos antimicrobianos

#### 2.1.1 A patogenicidade (virulência) das bactérias

Virulência refere-se à habilidade do microorganismo em estabelecer uma infecção e causar uma doença. Essa capacidade quantitativa de causar doenças é influenciada por inúmeros fatores como temperatura, pH, fatores de defesa do hospedeiro, predisposição genética tanto do hospedeiro quanto do microorganismo, entre outros.<sup>7,8,9</sup>

A identificação e caracterização dos fatores de virulência que auxiliam na patogenicidade de bactérias sustenta o planejamento, desenvolvimento e produção de fármacos que podem ser aplicadas especificamente a algum microorganismo ou a diferentes classes de bactérias.<sup>8-10</sup>

A **Tabela 1** mostra alguns dos principais microorganismos patogênicos.

**Tabela 1.** Alguns dos principais microorganismos patogênicos.

Patógeno	Características	Doenças causadas	Resistência <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bactéria Gram-positiva, pertencente à flora normal humana. <sup>11</sup>	Infecções piogênicas (desde abscessos até osteomielites) e das vias respiratórias até pneumonia; infecções alimentares. <sup>12</sup>	Sim
<i>Escherichia coli</i>	Bactéria Gram-negativa, pertencente à flora normal humana. <sup>11</sup>	Infecções do trato urinário, infecções do sangue, diarreia e falência dos rins. <sup>11</sup>	Sim
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bactéria Gram-negativa, oportunista. <sup>11</sup>	Septicemia e pneumonia, frequentes em casos de fibrose cística ou imunossupressão; ceratite ulcerativa aguda em usuários de lentes de contato ou por cirurgias oculares. <sup>13</sup>	Sim

<sup>a</sup> Já foram identificadas cepas resistentes aos antibióticos e quimioterápicos comercializados.

### 2.1.2 Evolução dos agentes antimicrobianos

Agentes antibacterianos são fármacos usados no tratamento de infecções causadas por bactérias, sendo que de acordo com sua ação podem ser classificados em bactericidas ou bacteriostáticos. Os agentes mais amplamente utilizados em infecções bacterianas sistêmicas são os antibióticos e sulfanamidas.<sup>14</sup>

Pasteur e Joubert, em 1877, foram os responsáveis pelos primeiros conhecimentos acerca dos antibióticos. Fleming (1928) contribuiu valorosamente com o primeiro componente através da contaminação acidental de uma colônia de *Staphylococcus* que foi lisada pelo fungo do gênero *Penicillium notatum*.

A era moderna da terapia antimicrobiana teve início em 1936, com o uso clínico das sulfanamidas e seus derivados com ação antibacteriana. No decorrer da 2ª Guerra Mundial, as sulfas passaram a ser usadas em infecções decorrentes dos ferimentos da guerra e em disenterias bacilares, confirmando a sua efetividade. A 2ª Guerra Mundial, portanto, provocou um grande desenvolvimento da indústria químico-farmacêutica de síntese, originando-se daí inúmeros novos quimioterápicos, acarretando no surgimento de uma nova era no tratamento das infecções, com a introdução dos antibióticos na prática médica.<sup>14,15</sup>

A produção da penicilina em 1941, em escala industrial, causou uma revolução no tratamento das infecções. A partir de 1943, com o uso terapêutico da penicilina, estava iniciada a era da antibioticoterapia.<sup>14,15</sup>

Porém, desde o início da era da antibioticoterapia, o aparecimento de patógenos resistentes às drogas antimicrobianas já era uma realidade. Por isso, novos fármacos continuam a ser alvo dos cientistas e, em 1949, o clorafenicol foi obtido por síntese química em laboratório. Nos anos seguintes, muitos outros compostos com ação antibiótica foram descobertos ou sintetizados.

Em 1959, pesquisadores descobriram um método acessível em escala industrial para obtenção do ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), substância que constitui o núcleo central da benzilpenicilina, inaugurando a era dos antibióticos

semi-sintéticos. A introdução de novos radicais 6-APA permitiu o aparecimento de novos antibióticos penicilínicos, parte produzidos por fermentação natural, parte resultantes de reações químicas programadas em laboratório.<sup>15</sup>

A descoberta de novas penicilinas semi-sintéticas impulsionou a pesquisa para a produção de novos antibióticos cuja estrutura pudesse sofrer alterações químicas, resultando, em 1963, no aparecimento das cefalosporinas.<sup>14,15</sup>

Atualmente, devido à importância e frequência das doenças causadas por bactérias e ao aparecimento de cepas resistentes, a procura por novos agentes antibacterianos é necessária.<sup>16,17</sup> Por isso, muitos pesquisadores têm estudado novas rotas sintéticas para a obtenção de agentes antibacterianos com propriedades mais seletivas e menos toxicidade ao paciente.<sup>18</sup>

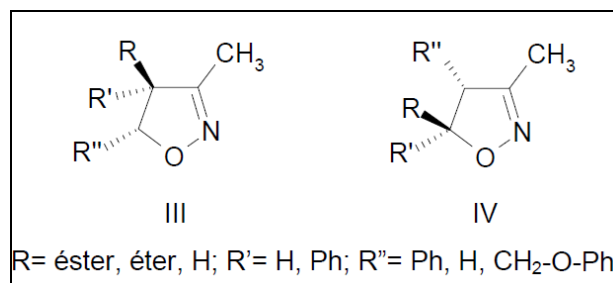
### *2.1.3 A busca por novos agentes antimicrobianos*

Em todo o mundo, atualmente, pelo menos 40% dos pacientes hospitalizados são tratados com um ou mais agentes antimicrobianos, e milhões de infecções potencialmente fatais já foram por eles curadas.<sup>14,15</sup> Porém, estes agentes estão entre os mais incorretamente utilizados pelos médicos. A maior consequência desse uso disseminado foi o aparecimento de patógenos resistentes aos antibióticos e quimioterápicos existentes na atualidade, o que tornou a necessidade de novas terapias para infecções microbianas clara e imediata.<sup>16,18,19,20</sup>

Em vista desta necessidade, muitas moléculas têm sido testadas quanto a sua atividade antimicrobiana, dentre as quais se destacam os derivados azólicos devido a sua analogia estrutural a diversos agentes antimicrobianos existentes no mercado. Existem trabalhos de diversos grupos de pesquisa que relatam a síntese e avaliação quanto à ação contra bactérias e/ou fungos de diversos azóis, como imidazóis<sup>21</sup>, pirazóis<sup>22</sup>, tiazóis<sup>23</sup>, oxazóis<sup>24</sup>, triazóis<sup>25</sup>, entre outros.

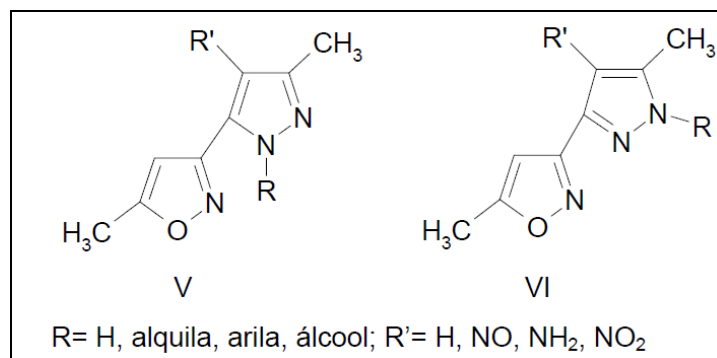
Nos últimos anos alguns estudos já foram relatados com moléculas contendo os núcleos pirazol e isoxazol quanto a suas ações antimicrobianas, demonstrando que estes núcleos possuem atividade apreciável tanto contra bactérias, quanto contra fungos.

No ano de 2000, Zadrozna e col.<sup>26</sup>, sintetizaram e testaram uma série de 4,5-diidroisoxazóis substituídos com vários grupos funcionais, como ésteres, carbonilas e éteres (**Figura 2**) quanto a sua atividade antimicrobiana contra diferentes espécies pelo método de difusão em disco. Todos os compostos testados apresentaram atividade contra todos os microrganismos testados.



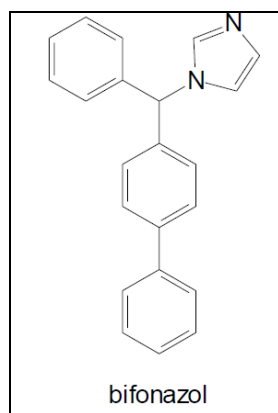
**Figura 2.** 4,5-diidroisoxazóis testados, regioisômero A (III) e regioisômero B (IV).

Em outro trabalho do ano de 2000, Aiello e col.<sup>27</sup> sintetizaram e testaram uma série de heterociclos novos contendo anéis isoxazolínicos e pirazolínicos fundidos (**Figura 3**), quanto a sua atividade antibacteriana e antifúngica, contra diferentes patógenos humanos, pelo método de microdiluição em série. Todos os compostos testados apresentaram significantes atividades contra fungos, sendo que dois dos compostos se mostraram mais potentes e seletivos que o miconazol. Nenhum dos compostos testados apresentou atividade significativa contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.



**Figura 3.** 3-(1-R-3-metil-4-nitroso-1H-5-pirazolil)-5-metilisoxazóis (V) e 3-(1-R-5-metil-4-nitroso-1H-3-pirazolil)-5-metilisoxazóis (VI).

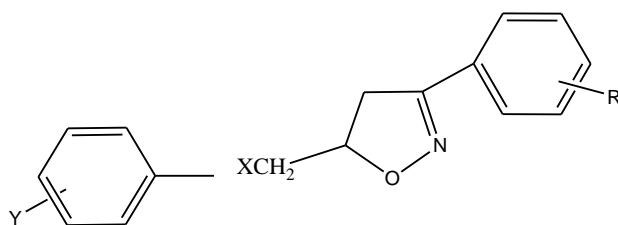
Menzio e col.<sup>28</sup>, em 2001, sintetizaram e avaliaram biologicamente derivados azólicos contendo os núcleos fenilisoxazol e fenilpirimidina, sendo estes análogos do bifonazol (**Figura 4**). Os compostos foram testados *in vitro* contra uma série de fungos e bactérias patogênicos, pelo método de diluição em caldo e os resultados provaram que a mudança da porção bifenila do bifonazol para um fenilisoxazolil ou fenilpirimidinil não é interessante para a atividade antimicrobiana.



**Figura 4.** Estrutura química do bifonazol.

Em 2003, Velikorodov e col.<sup>29</sup>, sintetizaram e testaram quanto à atividade antimicrobiana isoxazolinas e isoxazóis 3,5-dissubstituídas com grupos carbamato (**Figura 5**). A atividade antimicrobiana foi determinada testando contra cepas

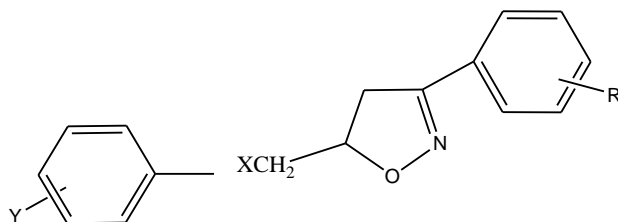
padrões de *S. aureus* e *E. coli* e com culturas de *Micrococcus* de isolados clínicos. A resistência das culturas testadas contra os compostos sintetizados foi estudada pela difusão direta do meio nutriente e pelo método de difusão em disco, usando gentamicina como fármaco de referência. Muitos dos compostos sintetizados possuíam propriedades antimicrobianas, a qual depende da natureza do substituinte e sua posição no núcleo benzênico do átomo de C3 do fragmento azólico, sendo que a atividade antimicrobiana foi mais pronunciada nos isoxazóis do que nas isoxazolininas.



**IX**

X= NHCO<sub>2</sub>, O ; Y= H, NHCO<sub>2</sub>Me;

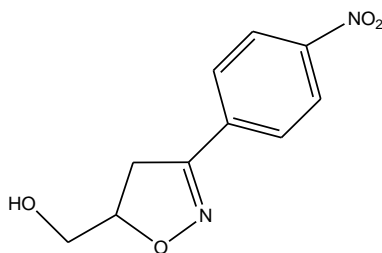
R'= H, 4-MeO, 3,4-OCH<sub>2</sub>O, 4-Cl, 4-Br, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-OMe, 3-Br, 3,4-(OMe)<sub>2</sub>



**X**

R= alquila; X= NHCO<sub>2</sub>; Y= H

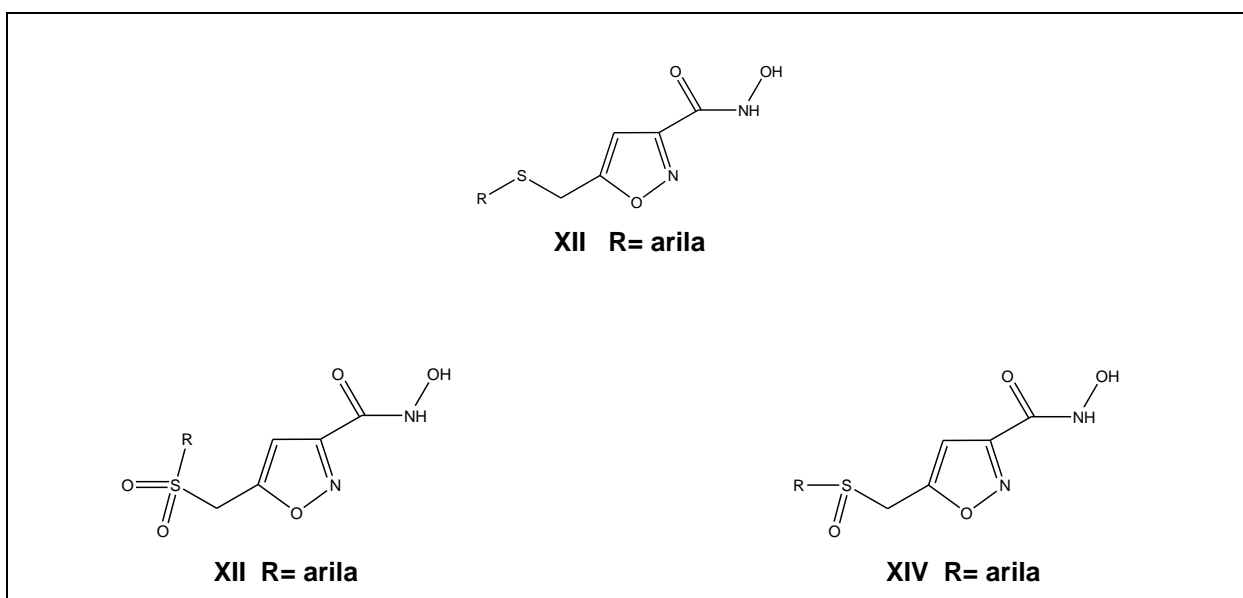
R'= H, 4-MeO, 3,4-OCH<sub>2</sub>O, 4-Cl, 4-Br, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-OMe, 3-Br, 3,4-(OMe)<sub>2</sub>



**XI**

**Figura 5.** Isoxazolinas (IX e XI) e isoxazóis (X) 3,5-dissubstituídos.

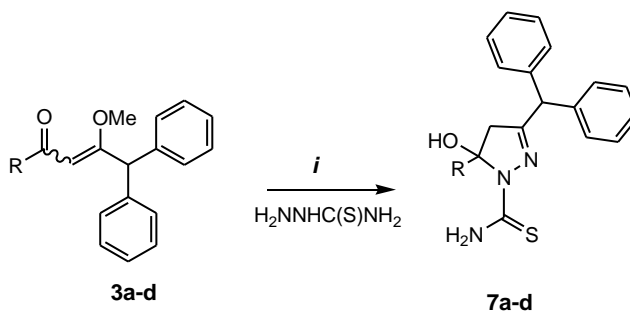
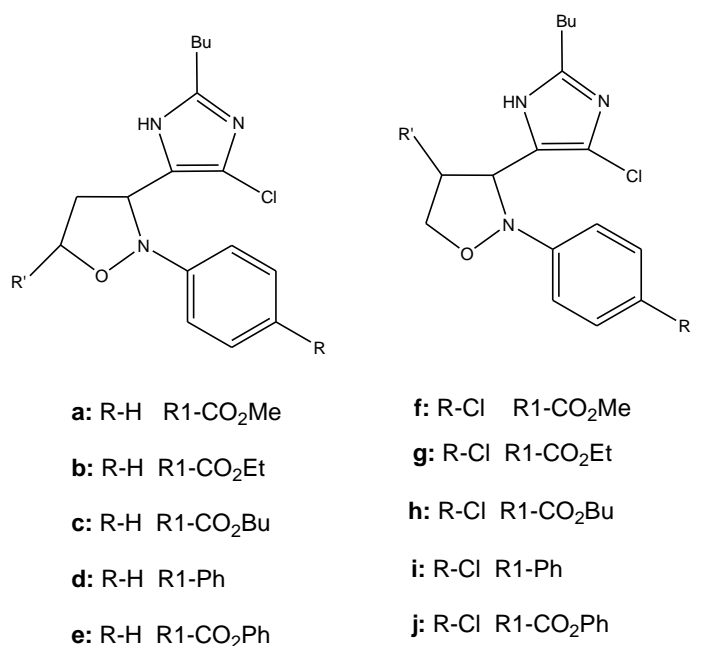
Calí e col.<sup>30</sup> em 2004, identificaram uma série de derivados isoxazol-3-ácido hidroxâmico (**Figura 6**), como uma nova classe de inibidores não peptídicos da peptídeo deformilase (PDF), sendo a síntese, inibição enzimática e investigação preliminar do modelo de ligação e seu potencial como composto antibacteriano relatados. Os ácidos hidroxâmicos foram avaliados quanto a sua atividade inibitória *in vitro* contra enzimas PDF de *E. coli* e *S. aureus*. A atividade dos compostos foi comparada com a actionina, sendo que apresentaram fraca atividade antibacteriana.



**Figura 6.** Isoxazolinas (IX e XI) e isoxazóis (X) 3,5-dissubstituídos.

Também em 2004, Sadashiva e col.<sup>31</sup> sintetizaram e testaram quanto à inibição microbiana novas isoxazolidinas 5-imidazolil substituídas (**Figura 7**).

Os novos compostos foram avaliados quanto à atividade antibacteriana pelo método turbidimétrico, usando Nistatina como controle. A concentração inibitória mínima (CIM) contra *S. aureus*, *E. coli* e *B. subtilis* foi definida e alguns compostos apresentaram cerca de 50% de inibição quando comparados com a Nistatina.



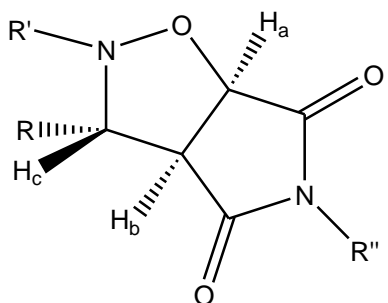
*i.* MeOH, 50°C, 16 h

R=CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CClF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>

**Figura 7.** Isoxazolidinas 5-imidazolil substituídas, regioisômero A e B e atividades antimicrobianas.

Em 2007, Agirbas e col.<sup>32</sup> sintetizaram uma série de novos heterociclos contendo anéis pirrolonas e isoxazóis fundidos (**Figura 8**) e testaram sua atividade bacteriana frente a *E. faecalis* e *S. aureus* utilizando como padrão ampicilina. Todos os compostos se mostraram ser ativos e alguns deles demonstraram ser fármacos potentes. Os autores relataram ainda, a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) ug/mL de toda a série de compostos.

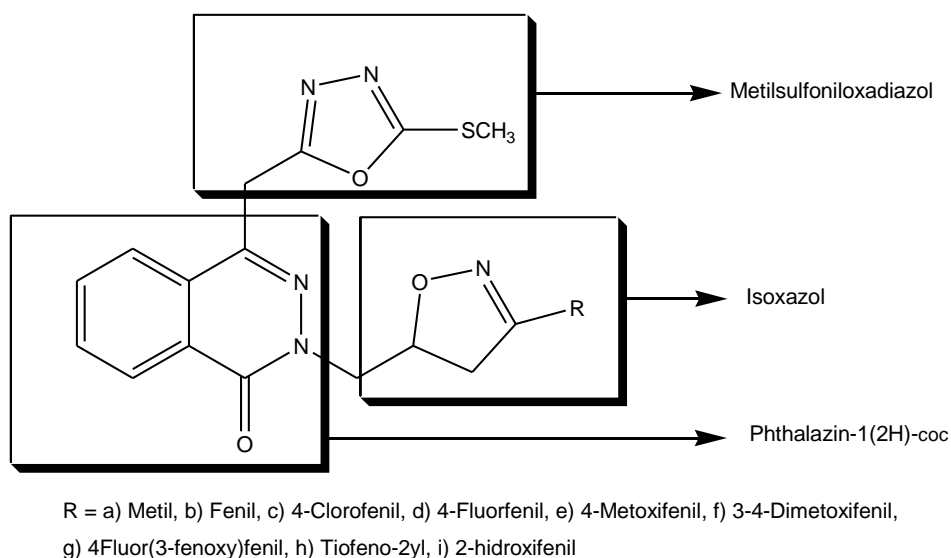




Comp. 3	R	R'	R''
a	<i>p</i> -Et <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
b	<i>p</i> -Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
c	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
d	4-BzO-3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	Me
e	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
f	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	Me
g	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
h	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
i	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
j	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
k	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me
l	<i>p</i> -Et <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
m	<i>p</i> -Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
n	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
o	4-BzO-3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	Ph
p	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
q	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	Ph
r	<i>m</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
s	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
t	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
u	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph
v	<i>p</i> -Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Me

**Figura 8.** Pirrol[3,4-*d*]isoxazol-4,6-dionas 2,3,5-substituídas

Sridhara e col.<sup>33</sup> em 2011 sintetizaram Phthalazina metilsulfonil oxadiazóis 3-isoxazolininas substituídas (**Figura 9**) e fizeram análise da atividade antimicrobiana *in vitro* da série de compostos sintetizados contra as bactérias do tipo *E. coli* e *S. aureus* utilizando como padrão amoxicilina. Os resultados demonstraram que os compostos com substituintes 3,4-dimetoxifenil (f) e 4-flúor(3-fenóxi)fenil (g) foram os que apresentaram a melhor atividade para as duas bactérias testadas.



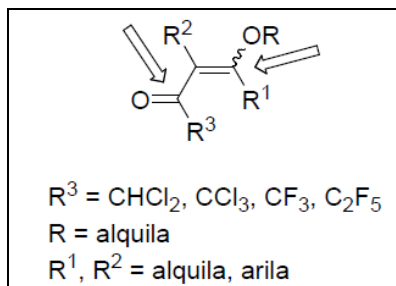
**Figura 9.** Phthalazina metilsulfonil oxadiazóis 3-isoxazolininas substituídas.

## 2.2. Síntese de heterociclos

Nesta seção serão apresentados alguns trabalhos de síntese que têm relação com o objetivo desse estudo, desde a obtenção dos precursores até a síntese de análogos dos compostos alvo.

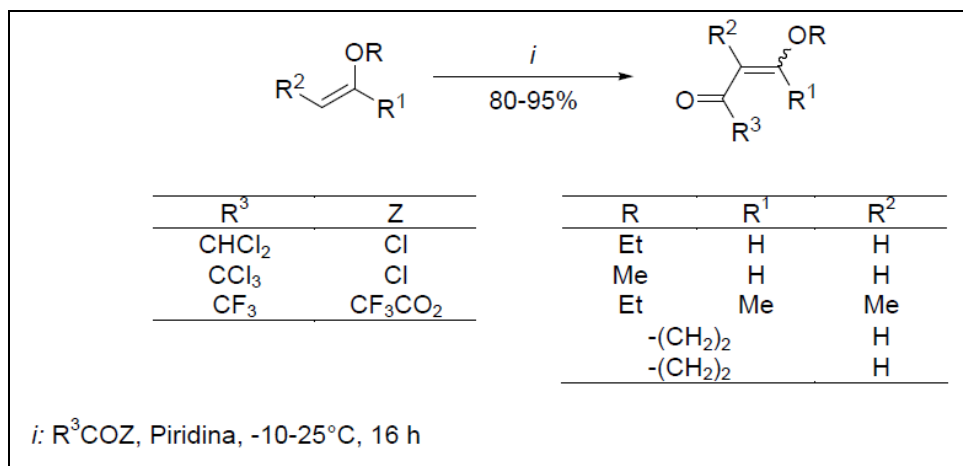
### 2.2.1 Síntese de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e utilização na síntese de heterociclos

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos têm sido publicados sobre a síntese de  $\beta$ -alcoxivinilalometil cetonas, em especial, 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas.<sup>34-36</sup> Este sistema, análogo aos dos compostos 1,3-dicarbonílicos, apresenta uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono- $\beta$ . Esta diferença de reatividade tem conduzido, muitas vezes, a reações regioseletivas ou regioespecíficas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos (**Figura 10**).



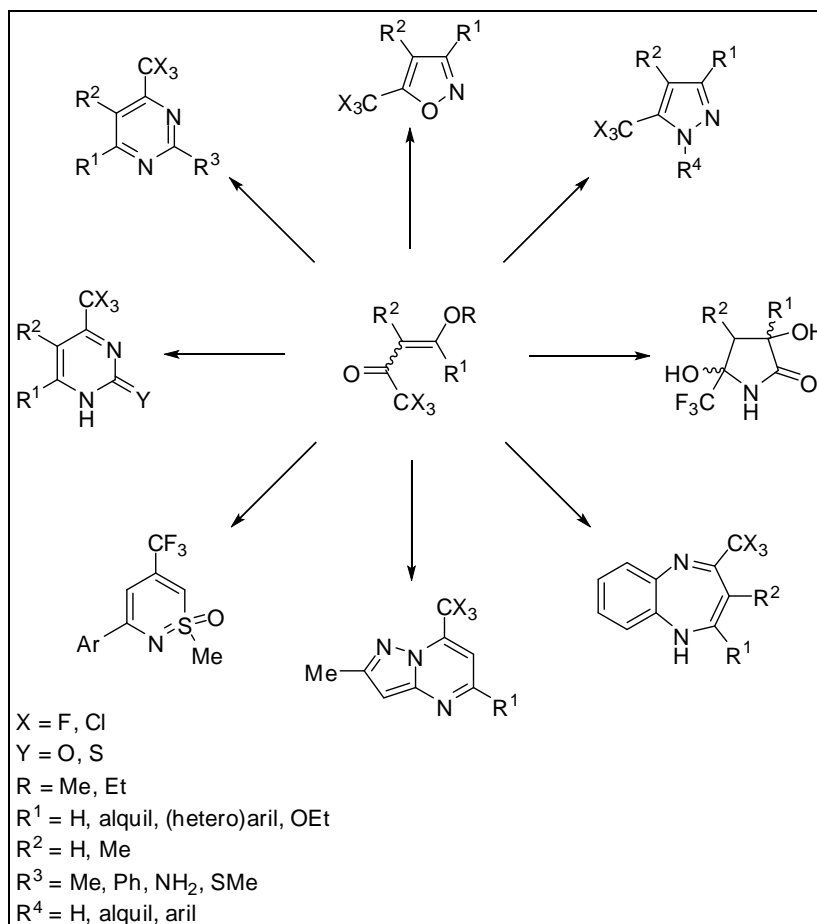
**Figura 10.** Centros eletrofílicos de  $\beta$ -alcoxivinil haloalquil cetonas.

A síntese de  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas foi inicialmente publicada por Hojo e col.<sup>35</sup> e, a seguir, por Effenberger e col.<sup>36</sup>, a partir da reação de enoléteres ou acetais com agentes halo-acilantes. A partir da década de 90, os pesquisadores do NUQUIMHE têm desenvolvido metodologias de síntese de  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas, bem como a sua utilização na obtenção de anéis heterocíclicos.<sup>37</sup>  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas foram obtidas, em bons rendimentos, a partir da reação de enoléteres com anidrido trifluoroacético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila (**Esquema 1**). Nas reações de enoléteres com o cloreto de tricloroacetila ou de dicloroacetila, a reação foi realizada usando diclorometano como solvente; e na reação com anidrido trifluoroacético o solvente escolhido foi o éter etílico.



**Esquema 1**

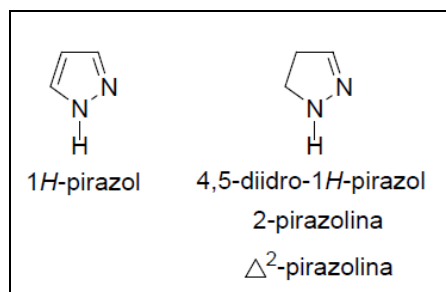




Esquema 3.

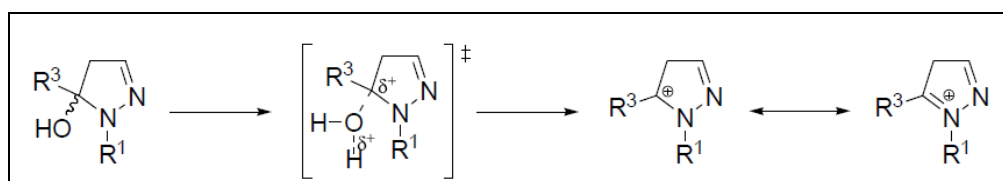
### 2.2.2 Síntese de 4,5-diidro-1H-pirazóis

4,5-Diidro-1H-pirazóis são pirazóis que contêm uma ligação saturada entre os carbonos C4–C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos por 2-pirazolinas (**Figura 11**).



**Figura 11.** Estrutura de um pirazol e de seu análogo 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

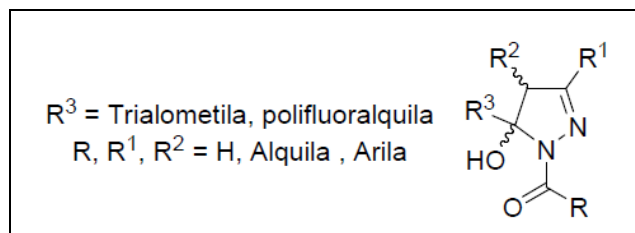
A síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis geralmente envolve uma reação de ciclocondensação de um composto 1,3-dieletrofílico com uma hidrazina. No caso da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus análogos com hidrazinas para a obtenção de pirazóis, há a formação inicial de 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Estes compostos, de forma geral, perdem uma molécula de água levando diretamente ao pirazol. Entretanto, na presença de substituintes fortemente retiradores de elétrons ligado ao N-1 ou C-5 do anel pirazolínico, foi possível o isolamento dos 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.<sup>40</sup> Segundo Singh e col.<sup>41</sup> a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, *E1* (**Figura 12**). Sendo assim, a presença de grupamentos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação da hidroxila na forma de H<sub>2</sub>O e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico.<sup>42</sup>



**Figura 12.** Complexo ativado e intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol para o correspondente pirazol

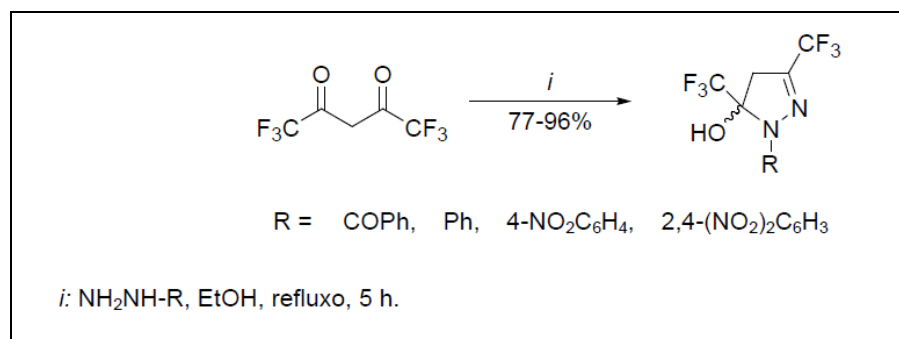
Desta forma, o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos (ou análogos) contendo substituintes trialometilas e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos

retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma altamente regioseletiva. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados (**Figura 13**).



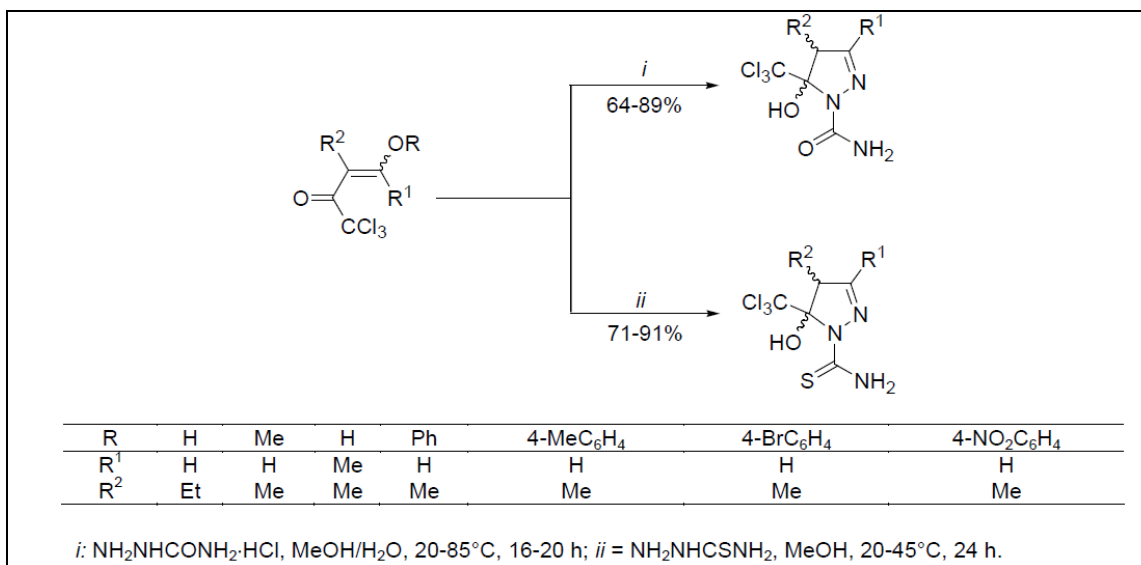
**Figura 13.** 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.

Em 1993, Threadgil e col.,<sup>43</sup> estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (**Esquema 4**).



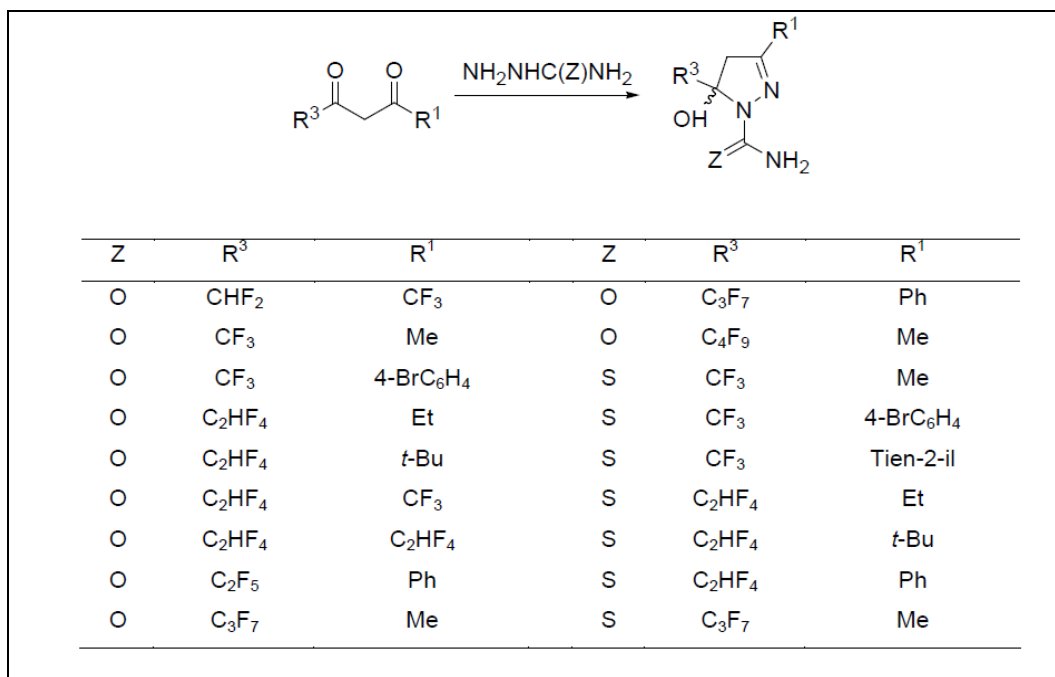
**Esquema 4.**

Em 1999, Bonacorso e col.<sup>44</sup> sintetizaram duas series de 3-alquil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis reagindo 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida, em uma solução de metanol/água (3:1) como solvente (**Esquema 5**).



**Esquema 5.**

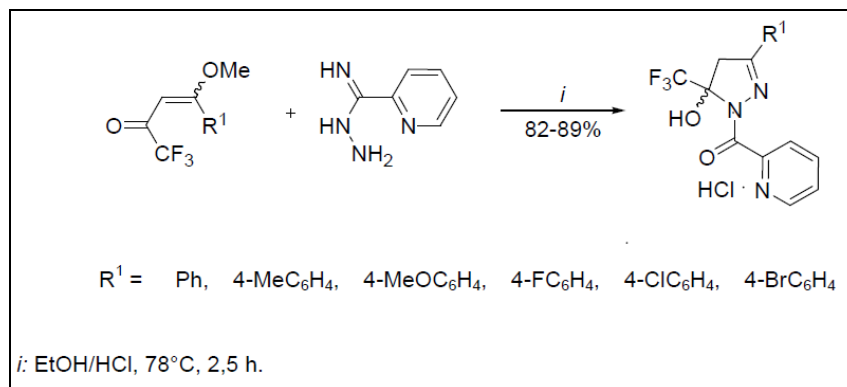
Em 2000, Pashkevich e col.<sup>45</sup> também sintetizaram séries de 4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamida(tiocarboxiamida)pirazóis a partir da reação de compostos polifluoralquil-1,3-dicarbonílicos com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (**Esquema 6**).



**Esquema 6.**

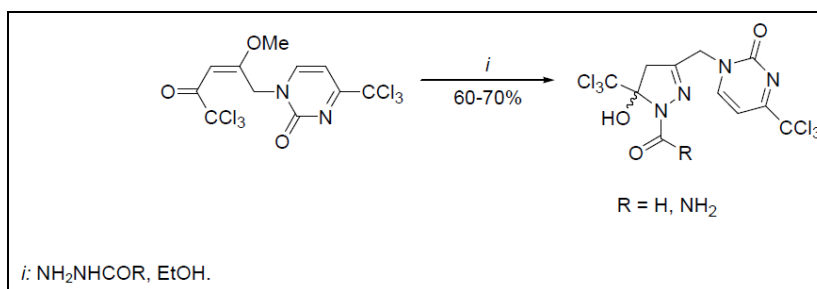


Em 2003, Bonacorso e col.<sup>46</sup> sintetizaram uma série de cloretos de 3-aryl-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-piconoilpirazóis em um único passo de reação e com bons rendimentos (82-89%), a partir da reação entre 1,1,1-trifluoro-4-metóxi-3-buten-2-onas e 2-piridinocarboxiamidrazona, utilizando uma solução de etanol e ácido clorídrico como solvente (**Esquema 7**).



**Esquema 7.**

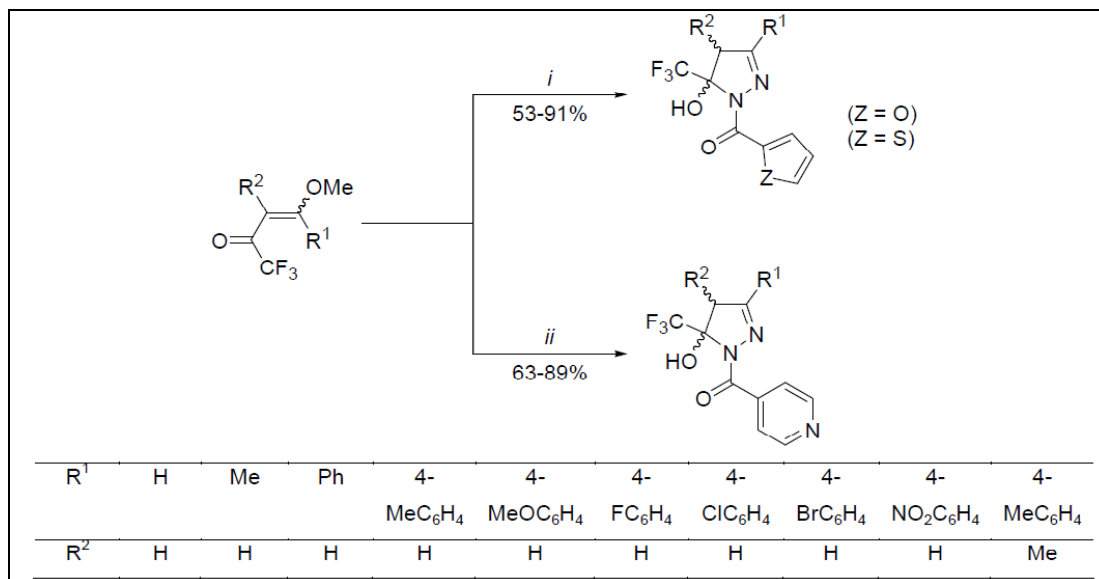
Em 2005, Zanatta e col.<sup>47</sup> sintetizaram o 4,5-diidro-1*H*-1-carbaldeidopirazol e o 4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol, a partir da reação da 1-[(*E*)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1,2-diidro-1*H*-pirimidi-2-ona com formil hidrazina e cloridrato de semicarbazida, respectivamente (**Esquema 8**).



**Esquema 8.**

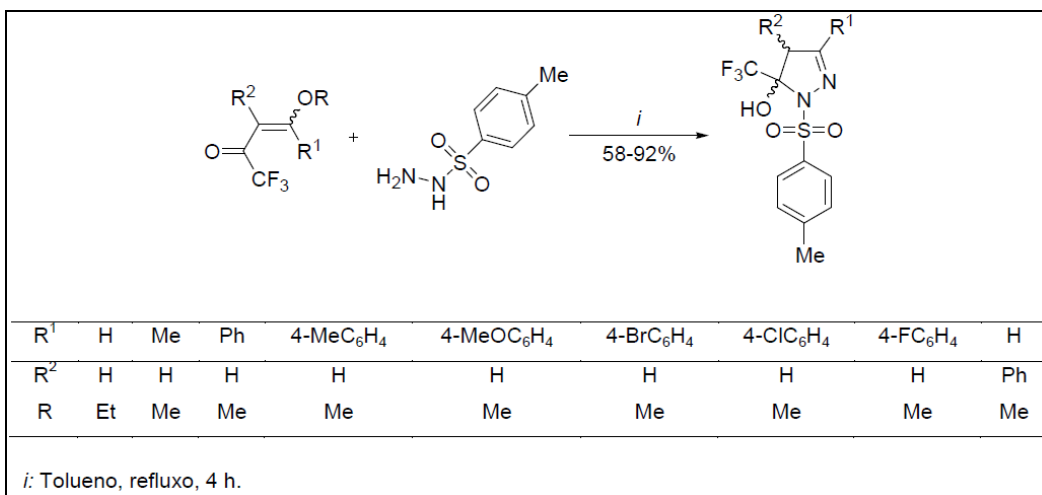
Também em 2005, Bonacorso e col.<sup>48</sup> propuseram a síntese de séries de 1-(2-tenoil)-1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)- 3-alkil(aryl)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de 1,1,1-trifluoro-4-alcóxi-3-buten-2-

onas com tenoilidrazina, furanoilidrazina e isonicotinoilidrazina, respectivamente. As três séries de compostos foram obtidas utilizando uma relação molar de 1:1 entre as hidrazinas e enonas e metanol como solvente, levando a obtenção dos produtos de maneira regioespecífica, em um passo reacional e com rendimentos de moderados a bons (**Esquema 9**).



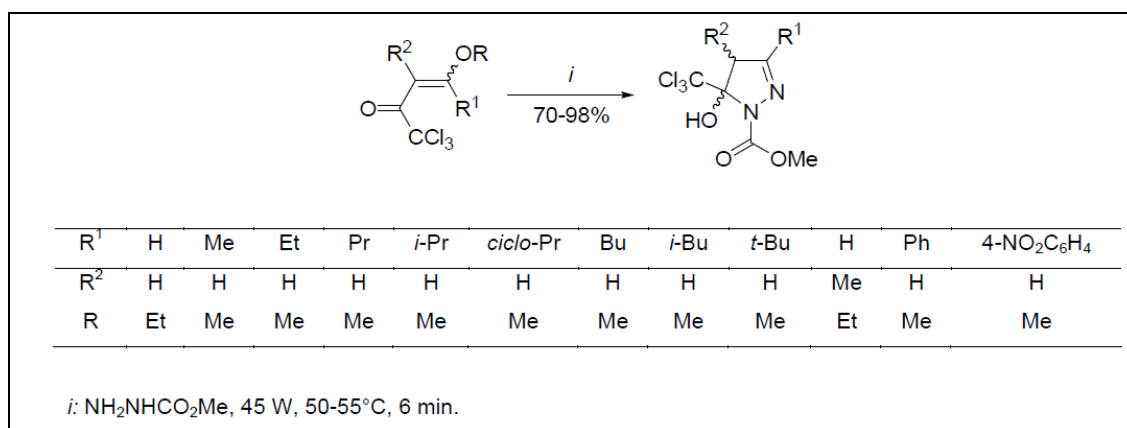
**Esquema 9.**

Em 2006, Bonacorso e col.<sup>49</sup> sintetizaram uma série de 4-fenil-3-alkil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da ciclocondensação das 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-buten-2-onas com *p*-tosilidrazina, em benzeno como solvente. (**Esquema 10**). Os compostos sintetizados tiveram suas atividades avaliadas *in vitro* contra leveduras, bactérias e algas. O composto *p*-F-fenil substituído na posição 3 do anel pirazólico, apresentou uma atividade promissora nos ensaios realizados.



**Esquema 10.**

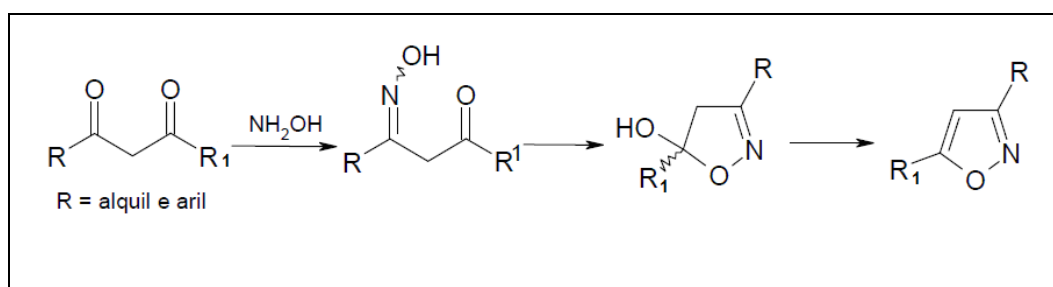
Martins e col.<sup>50</sup> publicaram um trabalho demonstrando a utilização da energia proveniente da irradiação de microondas na síntese de uma série de 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis. A reação entre as 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-buten-2-onas e carboximetilidrazina foi realizada em um forno de microondas sem a necessidade do uso de qualquer tipo de solvente. A mistura foi aquecida por 6 minutos fornecendo os 4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis em bons rendimentos. O uso desta metodologia reduziu drasticamente o tempo reacional, que no método convencional requeria 24 h em refluxo de metanol, e, além disso, aumentou os rendimentos em aproximadamente 10% (**Esquema 11**).



**Esquema 11.**

### 2.2.3 Síntese de diidroisoxazóis

A condensação de  $\beta$ -dicetonas com hidroxilamina foi o primeiro método utilizado para a síntese de isoxazóis. O mecanismo aceito para a ciclocondensação entre  $\beta$ -dicetonas e hidroxilamina em pH~5,0 se processa através d formação dos dois intermediários, monoxima e 5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**Esquema 12**). Estes intermediários podem ser isolados dependendo dos substituintes R e R<sup>1</sup> e do meio reacional usado. Geralmente, quando R e R<sup>1</sup> são alquilas, o intermediário diidroisoxazol é facilmente convertido no isoxazol, por tratamento com ácidos ou bases, ou por aquecimento.<sup>51</sup> O uso de  $\beta$ -dicetonas é muito conveniente para a preparação de isoxazóis com substituintes idênticos nas posições 3 e 5, possibilitando a variação de substituintes na posição 4.<sup>51</sup>

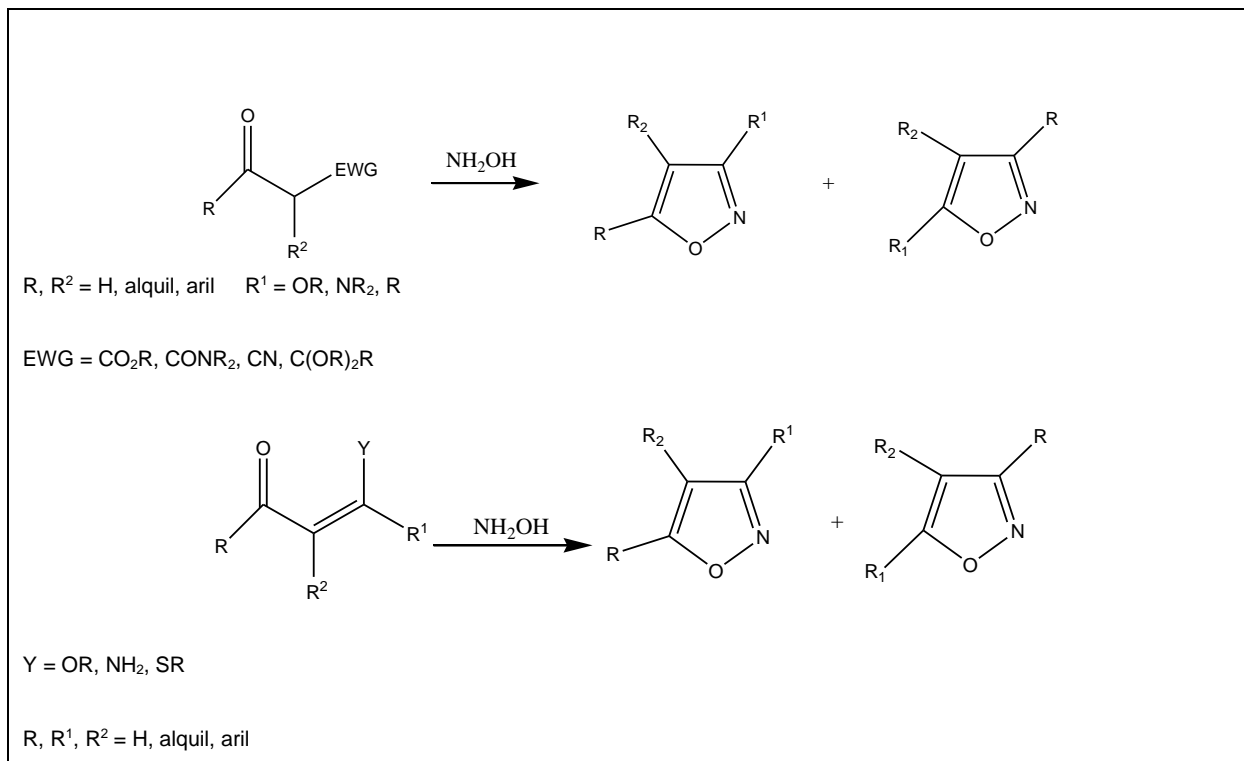


**Esquema 12.**

Entretanto, a reação de  $\beta$ -dicetonas não simétricas com hidroxilamina produz uma mistura isomérica de isoxazóis, o que implica na diminuição de rendimento do produto desejado e em problemas práticos para separação, principalmente quando R e R<sup>1</sup> são semelhantes nos efeitos químicos produzidos sobre os carbonos eletrofílicos. A diferenciação do potencial eletrofílico das carbonilas através dos efeitos químicos dos substituintes R e R<sup>1</sup> em  $\beta$ -dicetonas pode levar a predominância de um isômero sobre o outro ou mesmo tornar a reação seletiva.<sup>51</sup>

Além de  $\beta$ -dicetonas, têm sido usados outros substratos 1,3-dieletrofilos, reagindo com hidroxilamina. Já foram utilizados  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -cetoamidas,  $\beta$ -

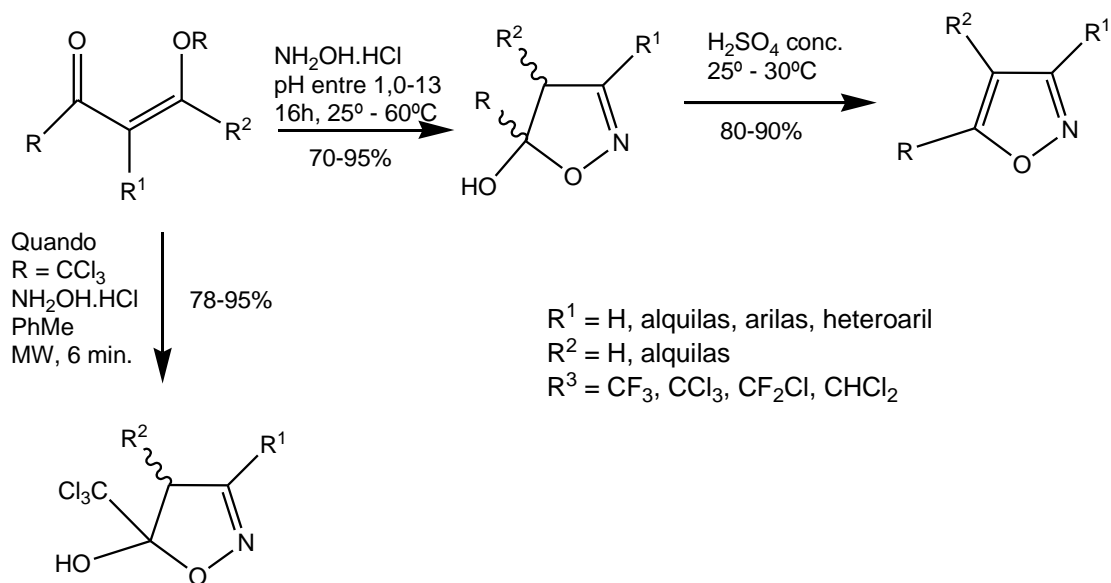
cetonitrilas,  $\beta$ -cetoacetais, além de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados substituídos na posição  $\beta$  com bons grupos de saída (**Esquema 13**).<sup>51,52</sup>



**Esquema 13.**

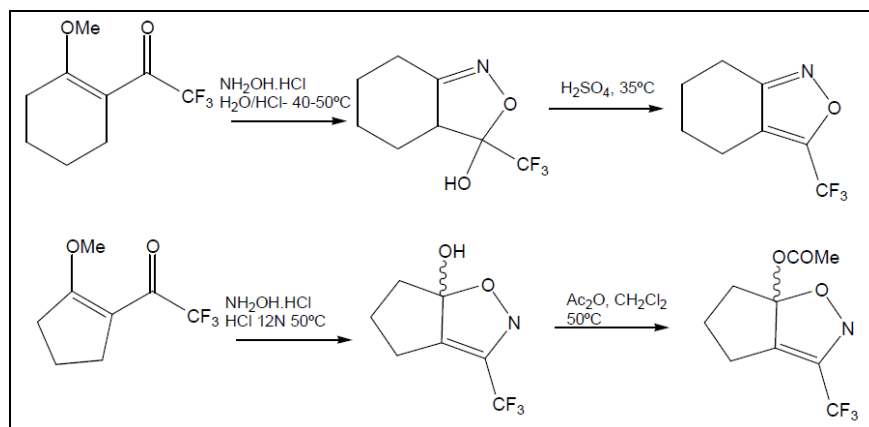
Estes substratos também oferecem dois sítios para o ataque de nucleófilos, eles reagem facilmente com hidroxilamina, fornecendo como produtos finais isoxazóis. Nosso grupo de trabalho demonstra a obtenção regioespecífica de isoxazóis 5-halometilsubstituídos. Nossos resultados demonstram que partindo de 1,1,1-trifluor(cloro)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e cloreto de hidroxilamina em várias condições de pH e temperaturas de 30-50°C, sempre foram obtidos os 5-halometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis, resultanes do ataque do nitrogênio nucleofílico da hidroxilamina no carbono vinílico (posição  $\beta$ ) e do oxigênio nucleofílico da hidroxilamina com o carbono carbonílico. Essas reações de ciclocondensação também foram feitas sob irradiação de microondas, e a regioquímica da reação permaneceu a mesma. Os produtos 5-hidroxi-5-halometil-4,5-diidroisoxazóis obtidos

de modo convencional foram convertidos em 5-halometil-isoxazóis por eliminação de água utilizando ácido sulfúrico concentrado. A grande estabilidade dos 5-halometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis foi atribuída à presença do grupo halogenado na porção hemiacetal da molécula precursora (**Esquema 14**).<sup>5a</sup>



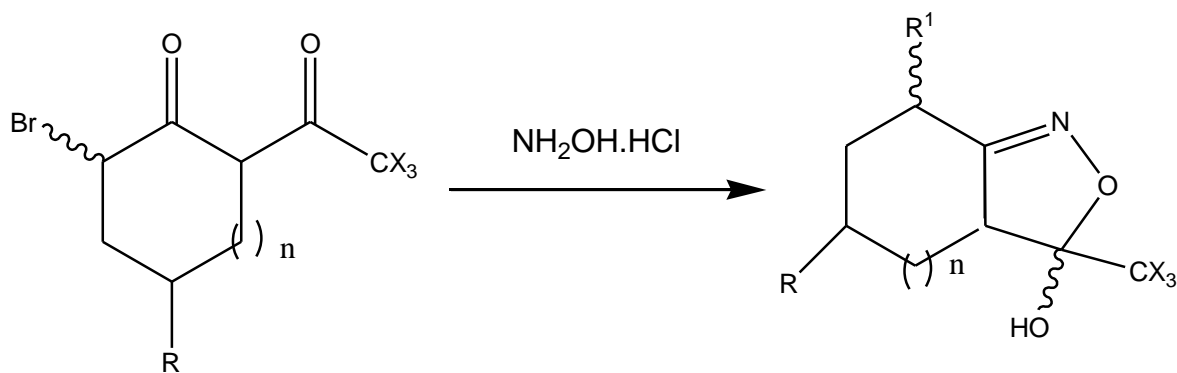
**Esquema 14.**

Martins e col.<sup>53</sup> investigaram o efeito do grupo halometil na regioquímica de reações de 2-trifluoracetil-1-metoxiciclopenteno e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno com hidroxilamina para formação de isoxazóis (**Esquema 15**). Em comparação ao diidroisoxazol derivado do 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno, o isoxazol derivado do 2-trifluoracetil-1-metoxiciclopenteno mostrou regioquímica invertida, onde o oxigênio está diretamente ligado ao carbociclo.



Esquema 15.

Flores e colaboradores<sup>54</sup>, empregaram 2-tricloroacetilcicloalcanonas bromadas, derivadas da ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona e ciclooctanona na síntese de isoxazóis triclorometil substituídos. Trabalho semelhante foi desenvolvido, ainda por Flores e colaboradores<sup>55</sup>, que publicaram a bromação de 2-trifluoroacetilcicloalcanonas e sua aplicação na obtenção de isoxazóis trifluorometilados (Esquema 16).



$n = 1, 2, 3$   
 $R = H, t\text{-Bu}$   
 $R^1 = H, Br$

Esquema 16.

---

## **Apresentação e Discussão dos Resultados**



### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão tratadas as questões referentes aos compostos sintetizados. Inicialmente, serão apresentadas as estruturas dos materiais de partida e produtos, bem como a sua numeração e nomenclatura. Em seguida, serão discutidos os pontos relativos às metodologias de síntese adotadas, incluindo-se a identificação estrutural dos compostos sintetizados, sendo os resultados apresentados na forma de tabelas e esquemas.

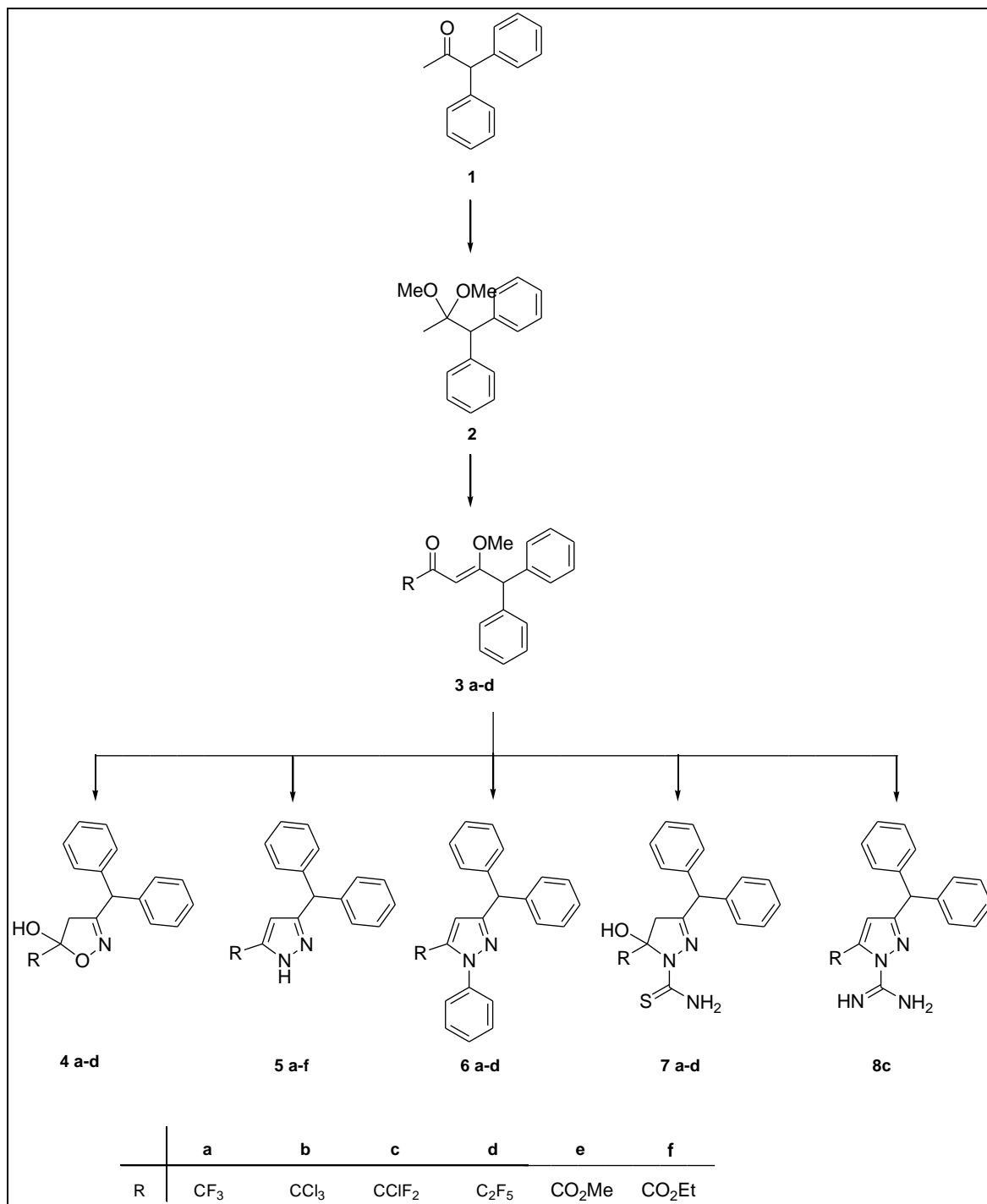
#### 3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

##### 3.1.1 Numeração dos compostos

Foram utilizados dois critérios para a numeração dos compostos sintetizados nesta dissertação:

- (a) Sequência de números (1-8): os compostos foram numerados partindo-se da cetona até os compostos heterocíclicos, sendo que cada série de heterociclo sintetizado recebeu uma numeração.
- (b) Sequência de letras (a-d): referente ao substituinte halogenado (R) do acilante utilizado, sendo que foram utilizados quatro acilantes diferentes (a-d), os quais correspondem ao substituinte na posição 5 dos heterociclos.

O critério geral utilizado para a numeração dos compostos sintetizados está representado no **Esquema 17**

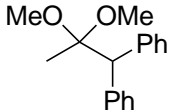
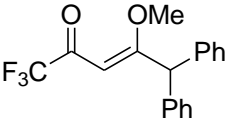
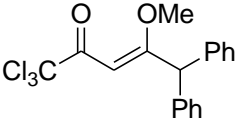
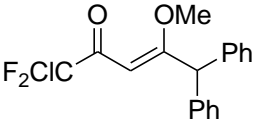
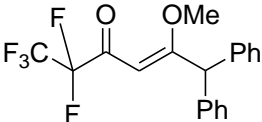


Esquema 17. Rota sintética

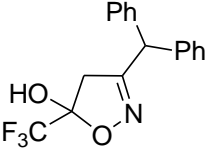
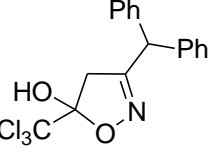
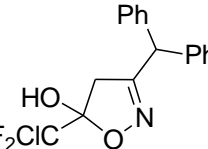
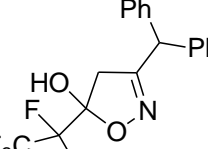
### 3.1.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e é apresentada nas **Tabelas 2 a 7**.

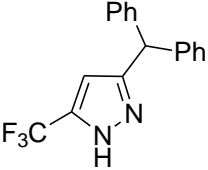
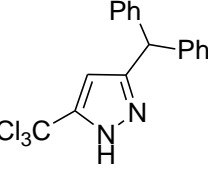
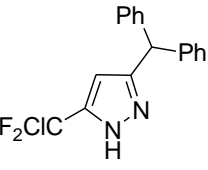
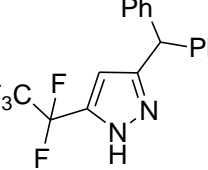
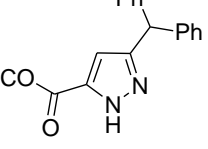
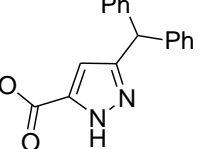
**Tabela 2.** Nomenclatura dos compostos **2, 3a-d**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>2</b>	2,2-dimetoxi-1,1-difenilpropano
	<b>3a</b>	1,1,1-trifluor-4-metoxi-5,5-difenilpent-3-en-2-ona
	<b>3b</b>	1,1,1-tricloro-4-metoxi-5,5-difenilpent-3-en-2-ona
	<b>3c</b>	1-cloro-1,1-difluor-4-metoxi-5,5-difenilpent-3-en-2-ona
	<b>3d</b>	1,1,1,2,2-pentafluor-5-metoxi-6,6-difenilhex-4-en-3-ona

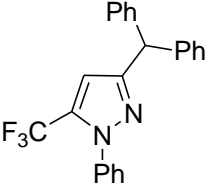
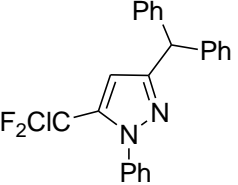
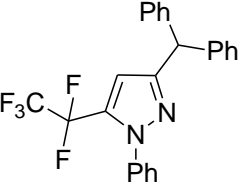
**Tabela 3.** Nomenclatura dos compostos **4a-d**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>4a</b>	3-benzidril-(5-hidroxi-5-trifluormetil)-4,5-diidroisoxazol
	<b>4b</b>	3-benzidril-(5-hidroxi-5-triclorometil)-4,5-diidroisoxazol
	<b>4c</b>	3-benzidril-(5-hidroxi-5-clorodifluormetil)-4,5-diidroisoxazol
	<b>4d</b>	3-benzidril-(5-hidroxi-5-perfluoroetil)-4,5-diidroisoxazol

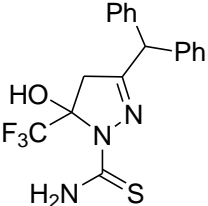
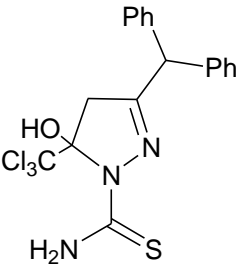
**Tabela 4.** Nomenclatura dos compostos **5a-f**

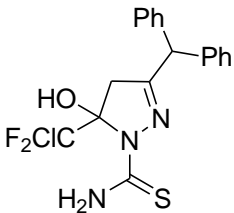
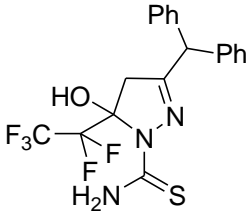
Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>5a</b>	3-benzidril-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>5b</b>	3-benzidril-5-(triclorometil)-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>5c</b>	3-benzidril-5-(clorodifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>5d</b>	3-benzidril-5-(perfluoretil)-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>5e</b>	3-benzidril-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
	<b>5f</b>	3-benzidril-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila

**Tabela 5.** Nomenclatura dos compostos **6a, c, d**.

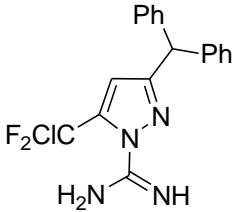
Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>6a</b>	3-benzidril-1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>6c</b>	3-benzidril-1-fenil-5-(clorodifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>6d</b>	3-benzidril-5-(perfluoretíl)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol

**Tabela 6.** Nomenclatura dos compostos **7a-d**.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>7a</b>	3-benzidril-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>7b</b>	3-benzidril-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-triclorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

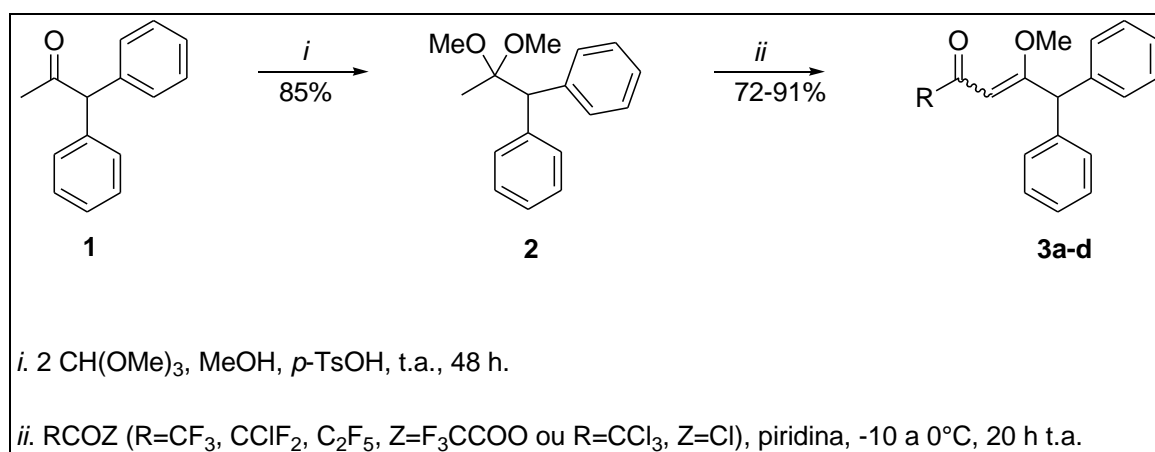
Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>7c</b>	3-benzidril-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5- clorodifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
	<b>7d</b>	3-benzidril-(1-tiocarbamoil-5-hidroxi-5-perfluoretil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

**Tabela 7.** Nomenclatura do composto **8c**

Composto	Numeração	Nomenclatura
	<b>8c</b>	3-benzidril-5-(clorodifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida

### 3.2. Obtenção dos precursores 2,2-dimetoxi-1,1-difenilpropano **2** e 1,1,1-trialo-4-metoxi-5,5-difenilpenten-2-ona **3a-d**.

A 1,1-difenilacetona **1** foi utilizada como material de partida para a obtenção do acetal **2** através da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enoléter, gerado *in situ* a partir do acetal, com anidrido trifluoracético (**a**), cloreto de tricloroacetila (**b**), anidrido clorodifluoracético (**c**) e anidrido pentaflúorpropiónico (**d**) conforme procedimento descrito por Martins e col.<sup>37</sup> e mostrado no **Esquema 18**. Vale ressaltar que as reações de acilação feitas até o momento por nosso grupo de pesquisa utilizava solventes halogenados como meio de reação, como por exemplo, clorofórmio ou diclorometano e que as acilações realizadas neste trabalho foram feitas na ausência de solvente, diminuindo a toxicidade na execução do trabalho e consequentemente priorizando os Princípios da Química Verde. Importante ainda é frisar que todos os produtos obtidos nesta dissertação são inéditos.



**Esquema 18.** Formação do acetal e das 1,1,1-trialo-4-metoxi-5,5-difenilpenten-2-ona

Os compostos apresentaram rendimentos satisfatórios de 85% para o composto **2** e de 71-92% para os compostos **3a-d**. Os compostos apresentaram-se como óleos não sendo necessário nenhum tipo de purificação. A **Tabela 4** mostra os dados físicos dos compostos.



**Tabela 8.** Fórmulas moleculares, massa e rendimentos dos compostos **2**, **3a-d**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>2</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> 256,3	85
<b>3a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 320,1	91
<b>3b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 368,01	72
<b>3c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 336,07	84
<b>3d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 370,1	77

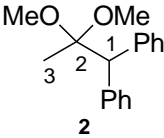
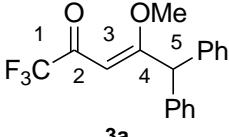
<sup>a</sup> Rendimentos dos compostos isolados.

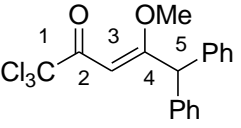
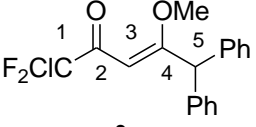
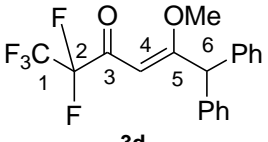
### 3.2.1. Identificação estrutural dos compostos **2**, **3a-d**.

A identificação dos compostos **2**, **3a-d** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos foi baseada em dados contidos na literatura<sup>37,38,42</sup> para compostos similares.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os compostos dentro da mesma série. A **Tabela 9**, mostra em detalhes os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} dos compostos **2**, **3a-d**, e a **Tabela 6** mostra os dados de espectrometria de massas dos compostos **2**, **3a-d**.

**Tabela 9.** Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} dos compostos **2**, **3a-d**.

Composto	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> δ (ppm) (m, n <sup>o</sup> H, J <sub>HH</sub> (Hz), identificação)	RMN <sup>13</sup> C <sup>a</sup> δ (ppm) (m, J <sub>CF</sub> (Hz), identificação)
 <b>2</b>	7,34-7,16 (m, 10H, Ph); 4,40 (s, 1H, H <sub>1</sub> ); 3,16 (s, 6H, (OMe) <sub>2</sub> ); 1,34 (s, 1H, H <sub>3</sub> )	141,5-126,0 (Ph); 103,0 (C2); 58,1 (C1); 48,5 ((OMe) <sub>2</sub> ); 21,0 (C3)
 <b>3a</b>	7,18-7,32 (m, 10H, Ph); 6,59 (s, 1H, H <sub>3</sub> ); 5,79 (s, 1H, H <sub>5</sub> ); 3,84 (s, 3H, OMe);	182,6 (C4); 178,5 (q, <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =35,3, C2); 139,2-127,0 (Ph); 116,5 (q, <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =288,9, CF <sub>3</sub> ); 92,3 (C3); 56,9 (OMe); 52,1 (C5)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz), identificação)
 <p>3b</p>	7,35-7,25 (m, 10H, Ph); 6,18 (s, 1H, H <sub>3</sub> ); 5,06 (s, 1H, H <sub>5</sub> ); 3,99 (s, 3H, OMe);	189,4 (C2); 182,4 (C4); 126,3-137,4 (Ph); 103,2 (CCl <sub>3</sub> ); 94,3 (C3); 62,3 (OMe); 58,3 (C5)
 <p>3c</p>	7,32-7,22 (m, 10H, Ph); 6,59 (s, 1H, H <sub>3</sub> ); 5,80 (s, 1H, H <sub>5</sub> ); 3,80 (s, 3H, OMe);	182,3 (C4); 179,8 – 178,3(m, <sup>2</sup> $J_{\text{C-F}}=35,2$ , C2); 139,4-127,0 (Ph); 123,8 – 117,1 (m, <sup>1</sup> $J_{\text{C-F}}=288,5$ , CClF <sub>2</sub> ); 95,5 (C3); 59,8 (OMe); 52,0 (C5)
 <p>3d</p>	7,33-7,20 (m, 10H, Ph); 5,88 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,11 (s, 1H, H <sub>6</sub> ); 3,82 (s, 3H, OMe);	197,9 (C4); 174,3 – 159,9 (m, <sup>2</sup> $J_{\text{C-F}}=35,0$ , C2); 137,6-127,4 (Ph); 120,7-104,8 (m, C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> ); 99,1 (C3); 65,2 (OMe); 60,8 (C5)

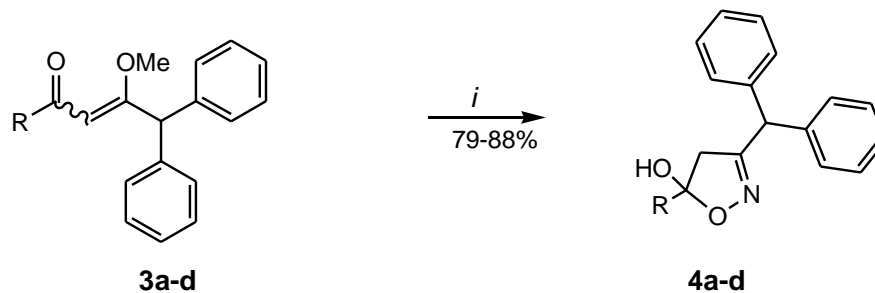
<sup>a</sup> Amostras feitas em CDCl<sub>3</sub> no aparelho Bruker DPX 400.

### 3.3 Reações com hidroxilamina: Síntese de 4,5-diidroisoxazóis.

As reações entre as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e cloridrato de hidroxilamina são bem conhecidas pelo nosso grupo de pesquisa.<sup>4c,5a,5d,34,44,53</sup> Estas reações de ciclocondensação ocorrem em condições brandas em meio ácido ou básico formando, de maneira geral, os 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis intermediários, que posteriormente, em presença de ácido sulfúrico concentrado, são desidratados aos correspondentes isoxazóis. Nossos estudos demonstraram que a presença do grupo trialometil nos substratos é o principal responsável pela regioquímica da reação, além de desempenhar importante papel na estabilidade do intermediário 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol obtido.<sup>5d,44,53</sup>

Assim, no estudo realizado neste trabalho sobre as  $\beta$ -alcoxiltrialometil cetonas e cloridrato de hidroxilamina foi testado o meio de reação utilizando piridina como base para liberação da hidroxilamina que encontrava-se na forma salina em metanol sob refluxo durante 16 h, obtendo-se os compostos 4,5-diidroisoxazóis **4a-d** (**Esquema 19**).

Os compostos foram isolados do meio de reação através de extração com diclorometano e água e apresentaram-se como sólidos em bons rendimentos e alto grau de pureza e, quando necessário, foram purificados por recristalização em hexano à quente. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **4a-d** constam na **Tabela 10**.



*i.* Py, MeOH, refluxo

	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
R	CF <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	CClF <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>

**Esquema 19.** Síntese dos isoxazóis

**Tabela 10.** Pontos de fusão e rendimentos dos compostos **4a-d**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	p. f. (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>4a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 321,1	83 – 84	83,0
<b>4b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 369,01	50 – 51	79,0
<b>4c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> 337,07	90 – 91	88,0
<b>4d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> 371,09	96 – 97	81,0

<sup>a</sup> Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.3.1. Identificação estrutural dos compostos **4a-d**.

A identificação dos compostos **4a-d** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos foi baseada em dados contidos na literatura<sup>4c,5a,5d,34,44,53</sup> para compostos similares. Todos os

espectros de RMN apresentaram sinais característicos para esta classe de compostos e apresentaram uma regioquímica definida para o fechamento do anel.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **4a** (Figura 14) apresenta um singlete referente ao H do grupamento bifenil com deslocamento químico ( $\delta$ ) 5,22 ppm. O espectro também apresenta um dubleto de dubletos referente aos hidrogênios diastereotópicos da posição 4 do anel isoxazolinico, com  $\delta$  3,10 e 3,28 ppm e com constante de acoplamento de aproximadamente  $J_{\text{H-H}} = 18$  Hz, característico deste tipo de compostos. Foi observado também os sinais referentes às fenilas da porção bifenil, substituinte na posição 3 do anel isoxazolinico que apresentaram-se como um multipeto com  $\delta$  7,20 – 7,36 ppm.

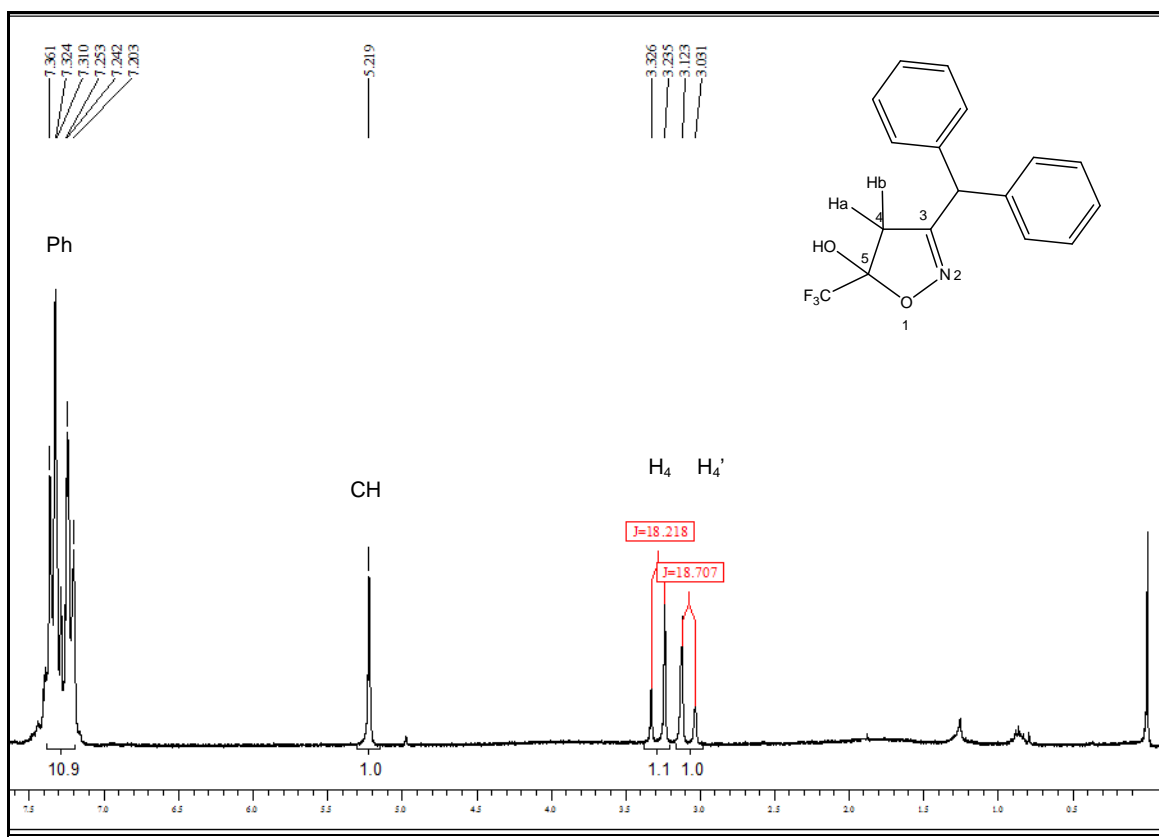


Figura 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **4a**.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 15) do composto **4a** apresenta os sinais referentes as duas fenilas do grupamento bifenil em 127,5 – 138,5 ppm, e o sinal

referente ao C3 do anel isoxazolinico em 161,0 ppm. O sinal do CF<sub>3</sub> do anel isoxazolinico apresentou-se com um quarteto devido ao acoplamento C-F com deslocamento químico de 121,8 ppm e  $J_{C-F} = 287,1$  Hz, bem como o carbono 5 do anel com deslocamento químico de 102,6 ppm e  $J_{C-F} = 34,5$  Hz. O espectro apresenta ainda, em uma região mais blindada os sinais referentes aos carbonos C4 do anel e CH, substituinte da porção bifenil em 49,8 ppm e 44,4 ppm, respectivamente.

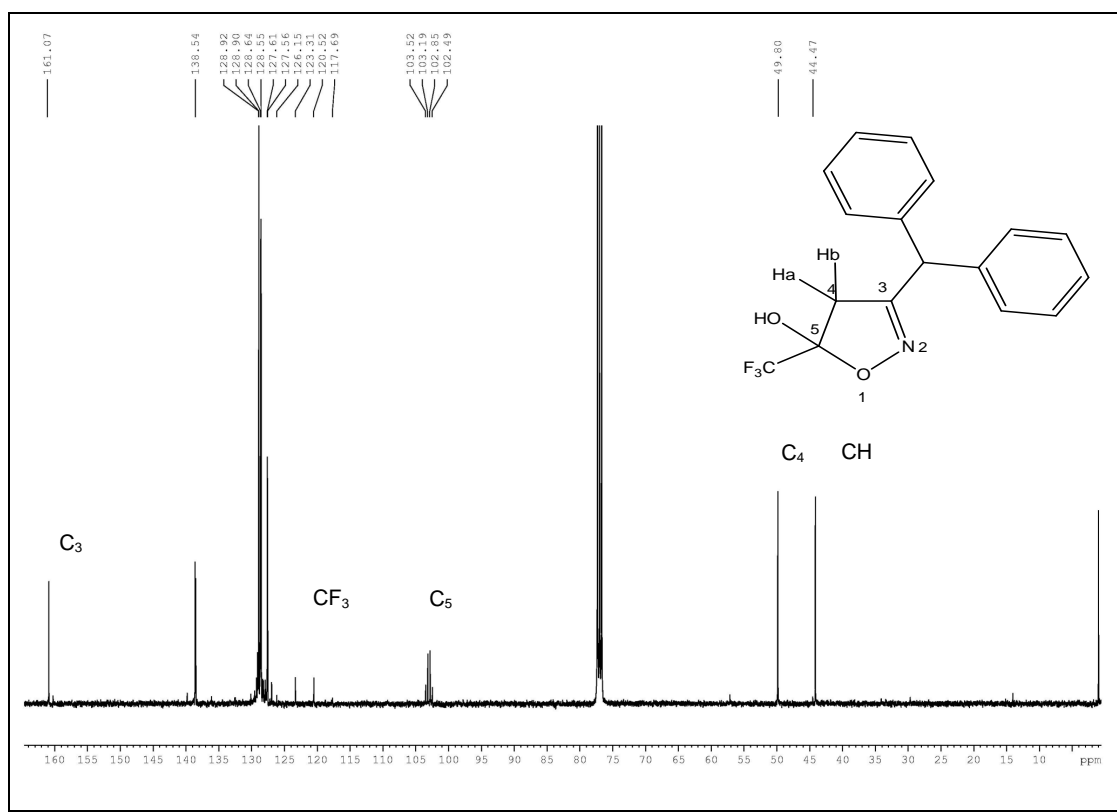
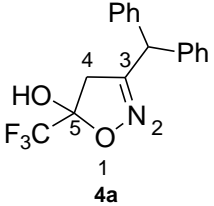
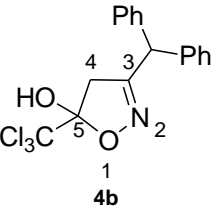
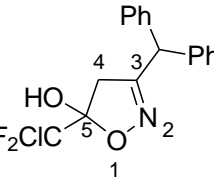
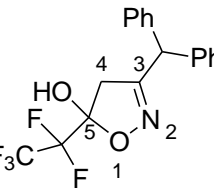


Figura 15. Espectro de RMN <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> do composto **4a**.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os compostos dentro da mesma série. A **Tabela 11** mostra em detalhes os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} dos compostos **4a-d**.

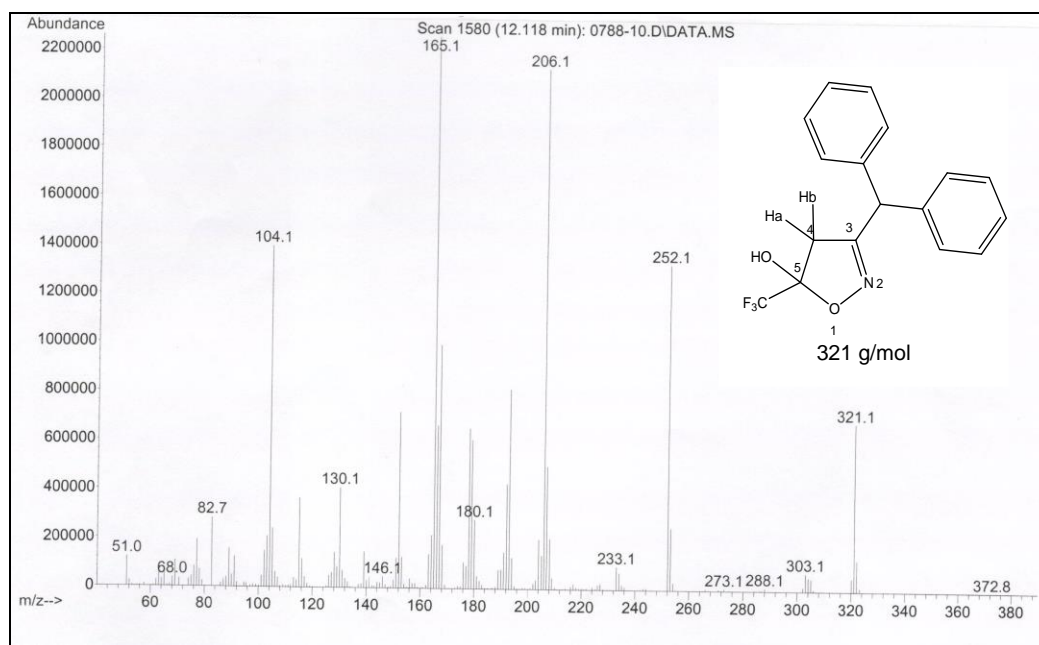
**Tabela 11.** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  dos compostos **4a-d**.

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz), identificação)
 <p><b>4a</b></p>	<p>7,36-7,20 (m, 10H, Ph); 5,21 (s, 1H, CH); 3,27/3,07 (dd, 2H, <math>J_{\text{H4a-H4b}}=18,2/18,7</math>)</p>	<p>161,0 (C3); 138,5-127,5 (Ph); 121,8 (q, <math>J = 287,1</math> <math>\text{CF}_3</math>); 102,6 (q, <math>J = 34,5</math> C5); 49,8 (C4); 44,4 (CH)</p>
 <p><b>4b</b></p>	<p>7,44-7,24 (m, 10H, Ph); 5,21 (s, 1H, CH); 3,59/3,21 (dd, 2H, <math>J_{\text{H4a-H4b}}=18,8/18,3</math>)</p>	<p>161,3 (C3); 138,7-127,5 (Ph); 110,9 (C5); 100,0 (<math>\text{CCl}_3</math>); 50,4 (C4); 45,4 (CH)</p>
 <p><b>4c</b></p>	<p>7,36-7,20 (m, 10H, Ph); 5,21 (s, 1H, CH); 3,42/3,25 (dd, 2H, <math>J_{\text{H4a-H4b}}=18,2/18,3</math>)</p>	<p>161,2 (C3); 138,4-127,4 (Ph); 126,8 – 120,3 (m, <math>J = 285,4</math> <math>\text{CClF}_2</math>); 105,9 (t, <math>J = 34,4</math> C5); 49,8 (C4); 44,1 (CH)</p>
 <p><b>4d</b></p>	<p>7,36-7,18 (m, 10H, Ph); 5,07 (s, 1H, CH); 3,34/3,10 (dd, 2H, <math>J_{\text{H4a-H4b}}=18,7/18,2</math>)</p>	<p>161,2 (C3); 138,7-126,9 (Ph); 123,2-108,1 (m, <math>\text{C}_2\text{F}_5</math>); 104,0 (t, <math>J = 35,4</math> C5); 50,2 (C4); 44,8 (CH)</p>

<sup>a</sup> Amostras feitas em  $\text{CDCl}_3$  no aparelho Bruker DPX 400.

A análise dos dados de espectrometria de massas dos compostos **4a-d** confirmou o peso molecular das substâncias, sendo observados seus íons moleculares. A saída do grupamento bifenil forneceu o pico base dos espectros de massas da série de compostos, sendo assim, foi possível observar o mesmo padrão

de fragmentação para a série de compostos. A **Tabela 12** mostra os dados de espectrometria de massas para os compostos **4a-d** com os principais fragmentos ionizados. A **Figura 16** mostra o espectro de massas para o composto **4a**.



**Figura 16.** Espectro de massas do composto **4a**

**Tabela 12.** Dados de espectrometria de massas dos compostos **3b-g** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

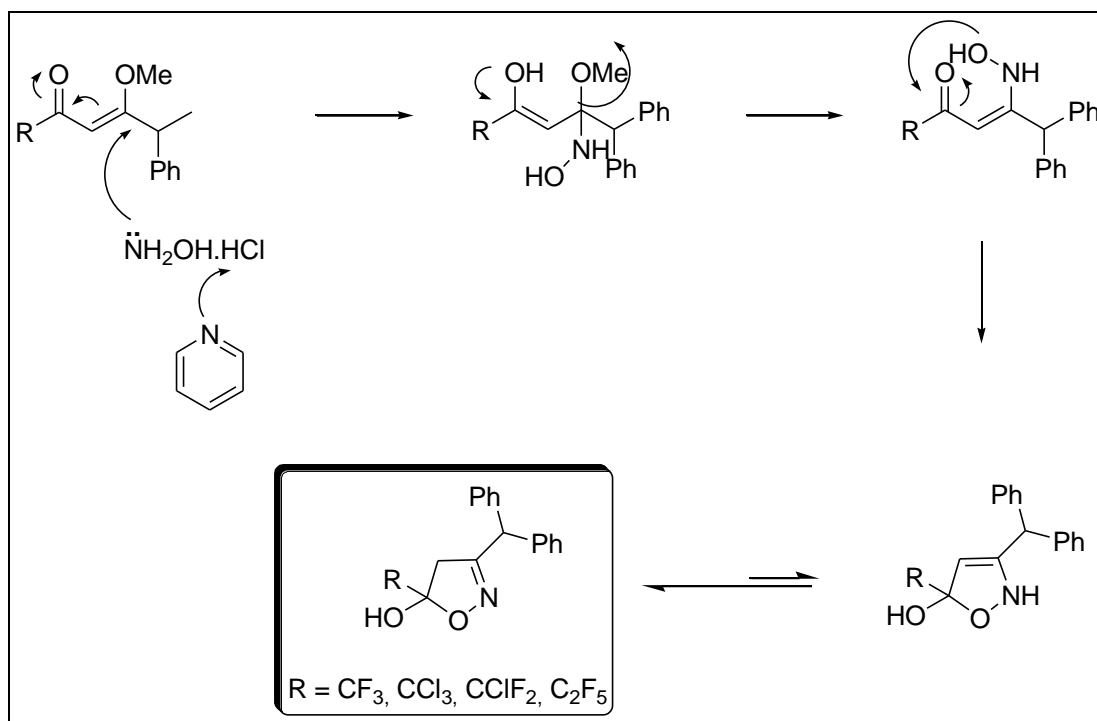
Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>4a</b>	321 (M <sup>+</sup> , 31), 252 (61), 206 (93), 165 (100), 104 (64)
<b>4b</b>	370 (M <sup>+</sup> , 8), 252 (35), 206 (30), 167 (100)
<b>4c</b>	337 (M <sup>+</sup> , 30), 292 (98), 206 (3), 165 (100), 104 (38)

<sup>a</sup> Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.



### 3.3.2. Mecanismo proposto para a síntese dos isoxazóis **4a-d**.

O mecanismo proposto para a formação dos compostos isoxazólicos **4a-d** está demonstrado no Esquema 20 e inicia com a formação de cloridrato de piridina e hidroxilamina livre através do trapeamento do ácido clorídrico pela piridina, a qual é usada em quantidade equimolar com o cloridrato de hidroxilamina. Após ocorre o ataque do par de elétrons do nitrogênio da hidroxilamina livre no C $\beta$ , saída do grupamento metoxila e posterior ataque do grupo hidroxil amino ao carbono carbonílico trialometil-substituído. Então, é formado o produto 4,5-diidroisoxazol, demonstrando a grande estabilidade termodinâmica dos semi-acetais trialometilsubstituídos no C5 do ciclo.



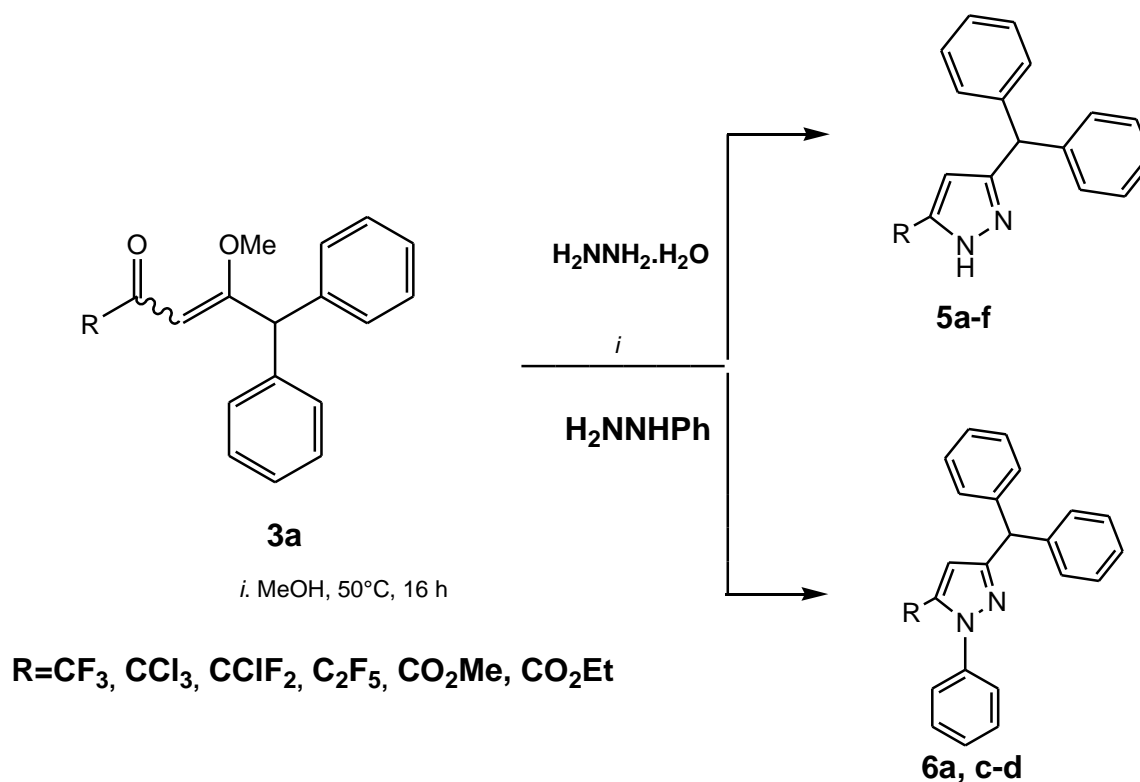
Esquema 20. Mecanismo reacional para a síntese dos isoxazóis.

### 3.4 Reações com hidrazinas: Síntese de pirazóis.

A obtenção de pirazóis e 4,5-diidro-1*H*-pirazóis através de reações de ciclocondensação entre compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados halogenados e hidrazinas já é bem conhecida por nosso grupo de pesquisa<sup>44,48,49,50</sup>. Nesses trabalhos a obtenção dos compostos ocorreram de maneira altamente regioseletiva com o grupamento haloalquila presente na posição-5 do anel pirazolínico, e geralmente envolveu o uso de condições brandas como por exemplo, refluxo de etanol ou metanol.

Seguindo os objetivos desse trabalho em obter compostos pirazolínicos, foi proposta a ciclocondensação entre as  $\beta$ -alcoxiviniltrifluormetil cetonas **3a-d** e duas diferentes hidrazinas, monohidrato de hidrazina e fenilhidrazina.

A ciclocondensação da  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas **3a-d** com hidrazinas para obtenção dos compostos pirazolínicos **5a,c-e** e **6a,c-d** foi realizada em metanol e/ou etanol a 50°C por 16 h (**Esquema 21**).



**Esquema 21.** Síntese de pirazóis

As reações da enona triclorada com monohidrato de hidrazina quando levadas à temperatura de refluxo em metanol ou etanol levou à obtenção respectivos ésteres metílicos e etílicos como substituinte na posição 5 do anel pirazolínico. Já nos casos em que a mesma reação se procedeu a temperaturas mais amenas, não atingindo a temperatura de refluxo dos álcoois utilizados como solvente levou à formação dos respectivos pirazóis com o substituinte triclorometil na posição 5 do anel pirazolínico.

Os compostos foram isolados do meio de reação da mesma maneira que os compostos isoxazolínicos, através de extração com diclorometano e água e apresentaram-se como sólidos em bons rendimentos e alto grau de pureza e, quando necessário, foram purificados por recristalização em hexano à quente. As constantes físicas e rendimentos dos compostos **5a, c-d** e **6a, c-d** constam na **Tabela 13**.

**Tabela 13.** Pontos de fusão e rendimentos dos compostos **5a-f** e **6a, c-d**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	p. f. (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>5a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 302,1	— <sup>a</sup>	85
<b>5b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 350,0	— <sup>a</sup>	75
<b>5c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> 318,1	— <sup>a</sup>	89
<b>5d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> 352,1	— <sup>a</sup>	80
<b>5e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 292,3	— <sup>a</sup>	83
<b>5f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 306,4	— <sup>a</sup>	79
<b>6a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 374,1	87 – 89	89
<b>6c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> 394,1	— <sup>a</sup>	90

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	p. f. (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>6d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> 428,1	— <sup>a</sup>	86

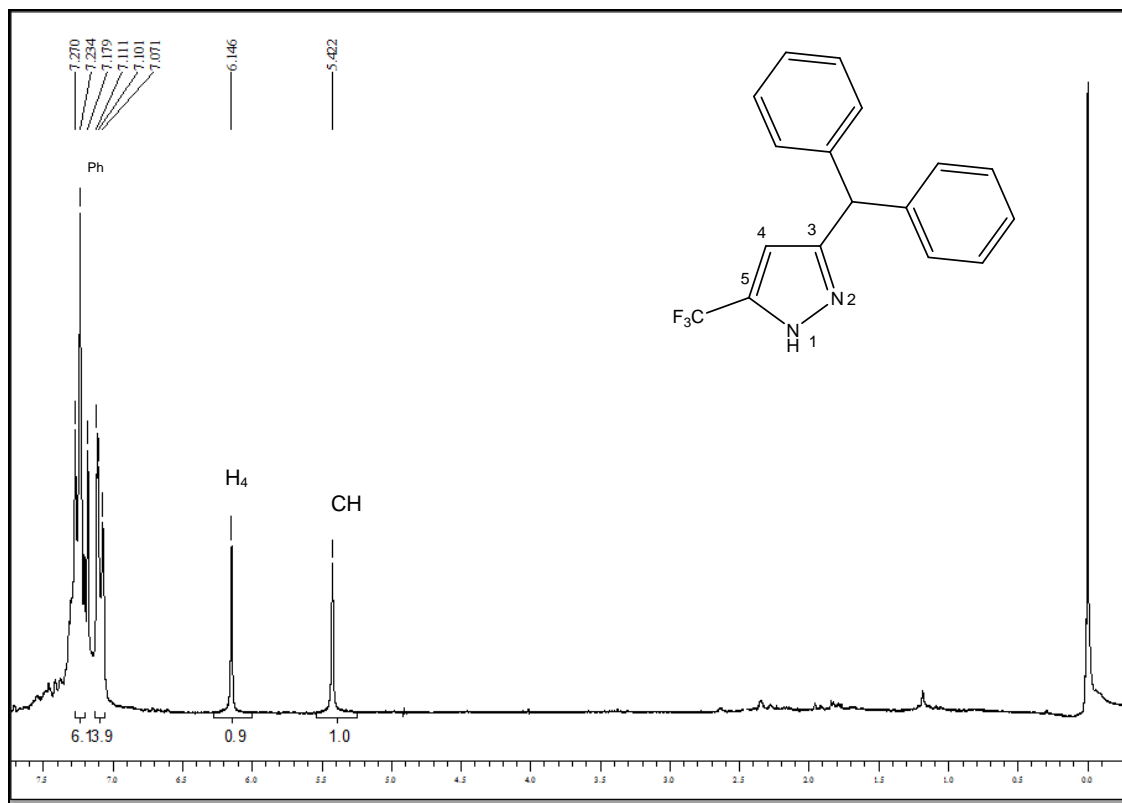
<sup>a</sup> Produto obtido na forma de óleo.

<sup>b</sup> Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.4.1. Identificação estrutural dos compostos **5a-d** e **6a, c-d**.

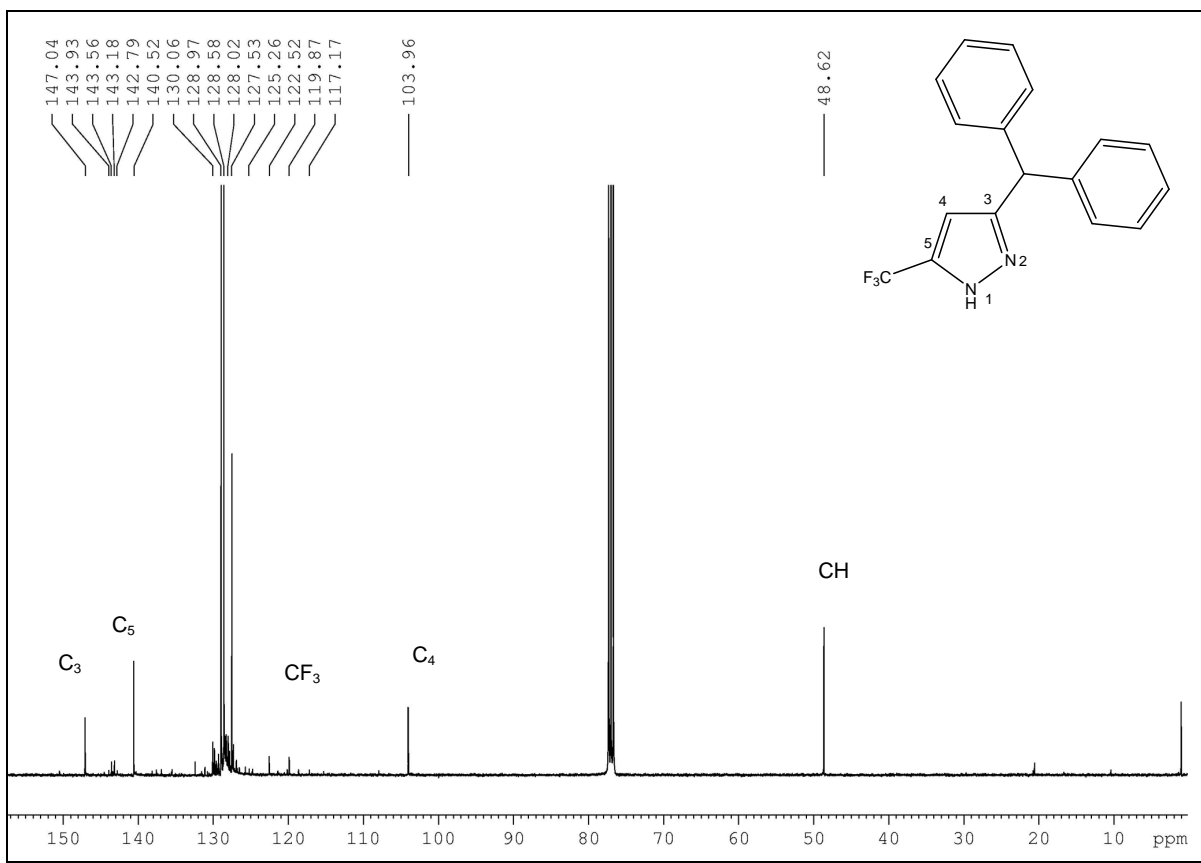
A identificação dos compostos **5a-d** e **6a, c-d** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A atribuição de sinais para os compostos foi baseada em dados contidos na literatura<sup>44,48,49,50</sup> para compostos similares. Todos os espectros de RMN apresentaram sinais característicos para esta classe de compostos e apresentaram uma regioquímica definida para o fechamento do anel, com o grupamento trialometila na posição 5 e os compostos sintetizados apresentaram-se na forma de pirazóis aromáticos, como já era esperado devido a resultados já relatados por nosso grupo de pesquisa de que quando o substituinte do N1 do anel pirazolínico são grupamentos alquil ou aril, estes favorecem a formação do intermediário catiônico que leva à eliminação de água e posterior aromatização do sistema.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **5a** (**Figura 17**) apresenta um singleto referente ao H do grupamento bifenil com deslocamento químico ( $\delta$ ) 5,42 ppm. O espectro também apresenta um outro singleto referente ao hidrogênio vinílico da posição 4 do anel pirimidínico, com  $\delta$  6,14 ppm, característico desta classe de compostos. Foi observado também os sinais referentes às fenilas da porção bifenil, substituinte na posição 3 do anel isoxazolínico que apresentaram-se como um multiplete com  $\delta$  7,07 – 7,27 ppm.



**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto 5a.

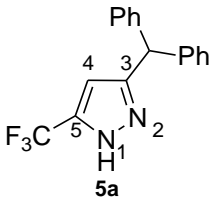
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 18) do composto 5a apresenta os sinais referentes as duas fenilas do grupamento bifenil em 127,5 – 140,5 ppm, e o sinal referente ao C4 do anel pirazolínico em 147,0 ppm. O sinal do  $\text{CF}_3$  do anel apresentou-se com um quarteto devido ao acoplamento C-F com deslocamento químico de 121,1 ppm e  $J_{\text{C-F}} = 286,7$  Hz, bem como o carbono 5 do anel com deslocamento químico de 143,5 ppm e  $J_{\text{C-F}} = 34,6$  Hz . O espectro apresenta ainda, em uma região mais blindada, os sinais referentes aos carbonos C do anel e CH, substituído da porção bifenil em 103,9 ppm e 48,6 ppm, respectivamente.

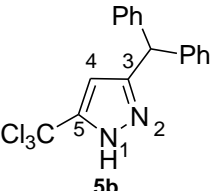
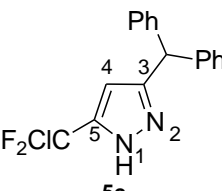
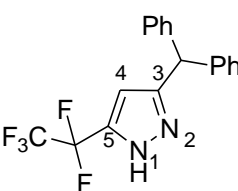
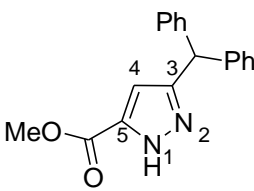
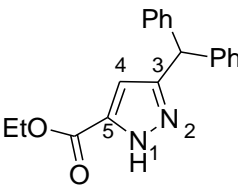
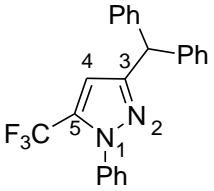


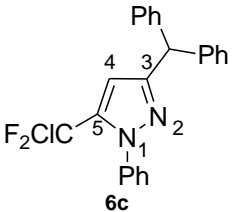
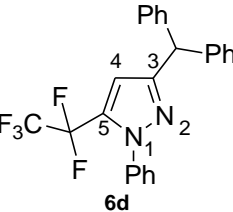
**Figura 18.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do compostos **5a**.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os compostos dentro da mesma série. A **Tabela 14** mostra em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  dos compostos **5a-d** e **6a, c-d**.

**Tabela 14.** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  dos compostos **5a-f** e **6a, c-d**.

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $n^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz), identificação)
 5a	7,27-7,07 (m, 10H, Ph); 6,14 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,42 (s, 1H, CH);	147,0 (C <sub>3</sub> ); 143,5 (q, $J = 34,6$ C <sub>5</sub> ); 140,5-127,5 (Ph); 121,1 (q, $J = 286,7$ , CF <sub>3</sub> ); 103,9 (C <sub>4</sub> ); 48,6 (CH)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $n^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz), identificação)
 <p>5b</p>	7,48-7,33 (m, 10H, Ph); 6,44 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,96 (s, 1H, CH);	147,5 (C3); 143,5 (C5); 137,5-126,3 (Ph); 103,4 (C4); 102,5 (CCl <sub>3</sub> ); 45,8 (CH)
 <p>5c</p>	7,14-7,37 (m, 10H, Ph); 6,20 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,50 (s, 1H, CH);	147,2 (C3); 144,4 (t, $J = 34,4$ C5); 140,6-127,3 (Ph); 126,9 – 117,2 (m, $J = 285,4$ CCIF <sub>2</sub> ); 103,5 (C4); 48,5 (CH)
 <p>5d</p>	7,05-7,24 (m, 10H, Ph); 6,16 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,40 (s, 1H, CH);	147,2 (C3); 141,6 (t, $J = 35,1$ C5); 140,5-127,3 (Ph); 107,2-123,9 (m, C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> ); 104,9 (C4); 48,6 (CH)
 <p>5e</p>	7,33-7,16 (m, 10H, Ph); 6,53 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,54 (s, 1H, CH); 3,89 (s, 3H, OMe);	172,2 (CO); 141,4 (C3); 139,2 (C5); 138,2-126,4 (Ph); 104,1 (C4); 65,19 (OMe); 46,0 (CH)
 <p>5f</p>	7,40-7,19 (m, 10H, Ph); 6,58 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,56 (s, 1H, CH); 4,37 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ); 1,38 (t, 3H, CH <sub>3</sub> );	175,5 (CO); 141,6 (C3); 141,4 (C5); 137,8-126,9 (Ph); 108,5 (C4); 61,2 (OCH <sub>2</sub> ); 49,7 (CH); 14,3 (CH <sub>3</sub> )
 <p>6a</p>	7,38-7,03 (m, 15H, Ph); 6,29 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,37 (s, 1H, CH);	147,6 (C3); 142,2 (q, $J = 35,3$ C5); 138,4-129,0 (Ph); 121,2 (q, $J = 286,5$ , CF <sub>3</sub> ); 105,7 (C4); 48,4 (CH)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz), identificação)
 <p>6c</p>	7,38-7,03 (m, 15H, Ph); 6,27 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,38 (s, 1H, CH);	147,6 (C3); 142,4 (t, $J = 34,4$ C5); 140,8-127,1 (Ph); 126,6 – 117,1 (m, $J = 285,4$ CClF <sub>2</sub> ); 105,3 (C4); 48,6 (CH)
 <p>6d</p>	7,38-7,04 (m, 15H, Ph); 6,30 (s, 1H, H <sub>4</sub> ); 5,37 (s, 1H, CH);	154,6 (C3); 142,5 (t, $J = 35,1$ C5); 139,2-126,4 (Ph); 107,2-123,9 (m, C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> ); 108,2 (C4); 50,7 (CH)

<sup>a</sup> Amostras feitas em CDCl<sub>3</sub> no aparelho Bruker DPX 400.

### 3.4.2. Mecanismo proposto para a síntese compostos **5a-f** e **6a, c-d**.

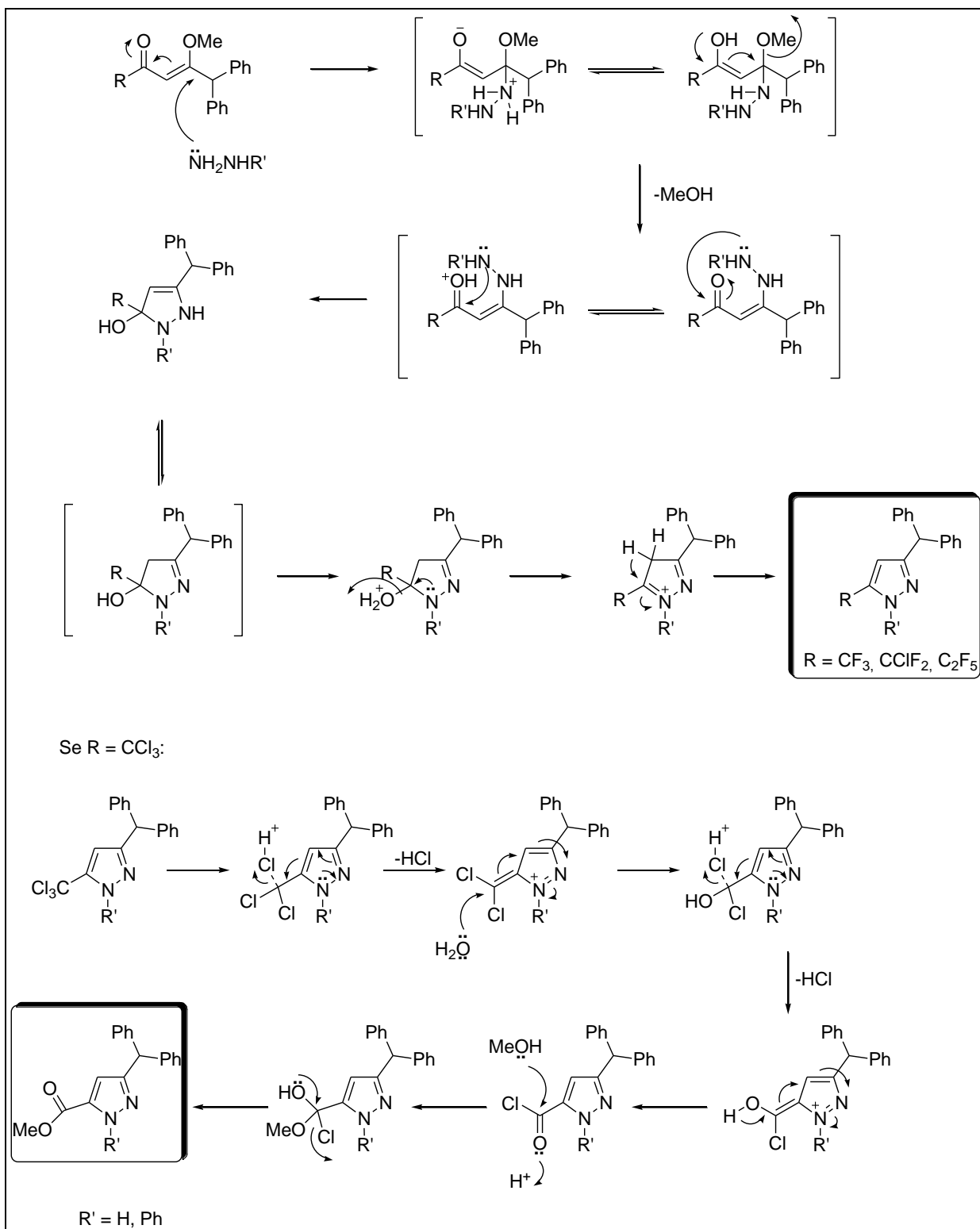
O Esquema 22 apresenta um mecanismo proposto para síntese dos compostos pirazolínicos, sendo exemplificado um mecanismo geral para a síntese dos derivados das duas hidrazinas utilizadas.<sup>42</sup>

Considerando que os precursores são moléculas formadas por um bloco CCC com dois centros eletrofílicos com reatividades diferenciadas e que as hidrazinas são muito reativas frente a carbonos sp<sup>2</sup>, o primeiro passo é o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao C $\beta$ , com saída posterior do grupo metoxila, formando o intermediário do tipo enaminona. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico trialometilado, formando o núcleo pirazolina. A posterior saída de água forma o núcleo pirazol.

Quando é considerado o precursor **3b**, triclorometilado, é proposto que na sequência ocorra o mecanismo de hidrólise do grupamento CCl<sub>3</sub>, com posterior esterificação do cloreto de acila resultante da hidrólise, resultando nos produtos carboxilatos de metila e etila **5e** e **5f**, na presença de MeOH em refluxo e na presença de EtOH em refluxo, respectivamente.



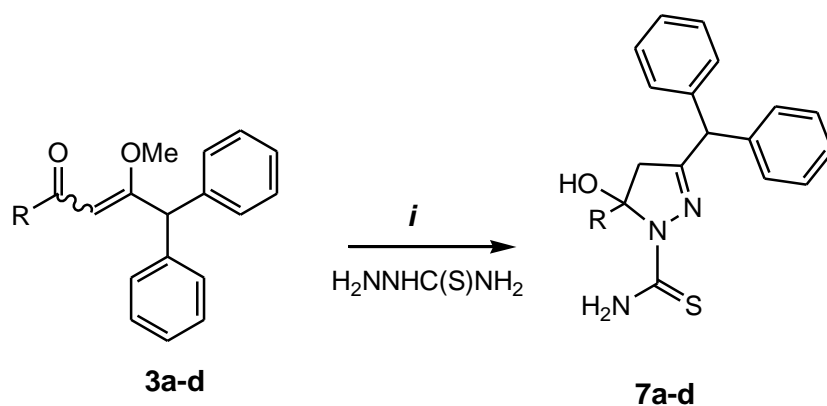
Quando esta mesma reação é realizada em temperaturas mais amenas, não chegando à temperatura de refluxo, pode-se notar que o produto obtido é o pirazol triclorado **5b**, sem a devida esterificação esperada, ou seja, sem a saída do grupamento triclorometil, exibindo o mesmo comportamento que os compostos trifluorados.



Esquema 22. Mecanismo proposto para a síntese dos pirazóis.

### 3.5 Reações com tiosemicarbazida: Síntese de tiocarbamoilpirazóis

Foram realizadas reações via ciclocondensação [3+2] dos precursores 1,3-dieletrofílicos **3a-d** com 1,2-dinucleófilos do tipo tiosemicarbazida, conforme as rotas sintéticas apresentadas no **Esquema 23**.



*i.* MeOH, 50°C, 16 h

R=CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, CClF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>

**Esquema 23.** Síntese de tiocarbamoilpirazóis

As reações dos precursores **3a-d** com tiosemicarbazida foram feitas em metanol ou etanol, sob refluxo. Após o tratamento das reações, foram obtidos os compostos **7a-d**, com bons rendimentos (**Tabela 15**). As reações com tiosemicarbazida tiveram o mesmo comportamento que os isoxazóis já relatados nesta dissertação, sendo todos os produtos obtidos na forma de 4,5-diidropirazol e não a aromatização do sistema.

Os compostos foram isolados do meio reacional da mesma maneira que os compostos isoxazolinicos, através de extração com diclorometano e água e apresentaram-se como sólidos em bons rendimentos e alto grau de pureza e, quando necessário, foram purificados por recristalização em hexano à quente. As

propriedades físicas, análise elementar e rendimentos para os compostos são encontradas na **Tabela 15**.

**Tabela 15.** Pontos de fusão e rendimentos dos compostos **7a-d**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	p. f. (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>7a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS 379,1	111 – 112	80,0
<b>7b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> S 408,9	— <sup>a</sup>	74,0
<b>7c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS 395,1	— <sup>a</sup>	87,0
<b>7d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> OS 429,1	110 – 113	80,0

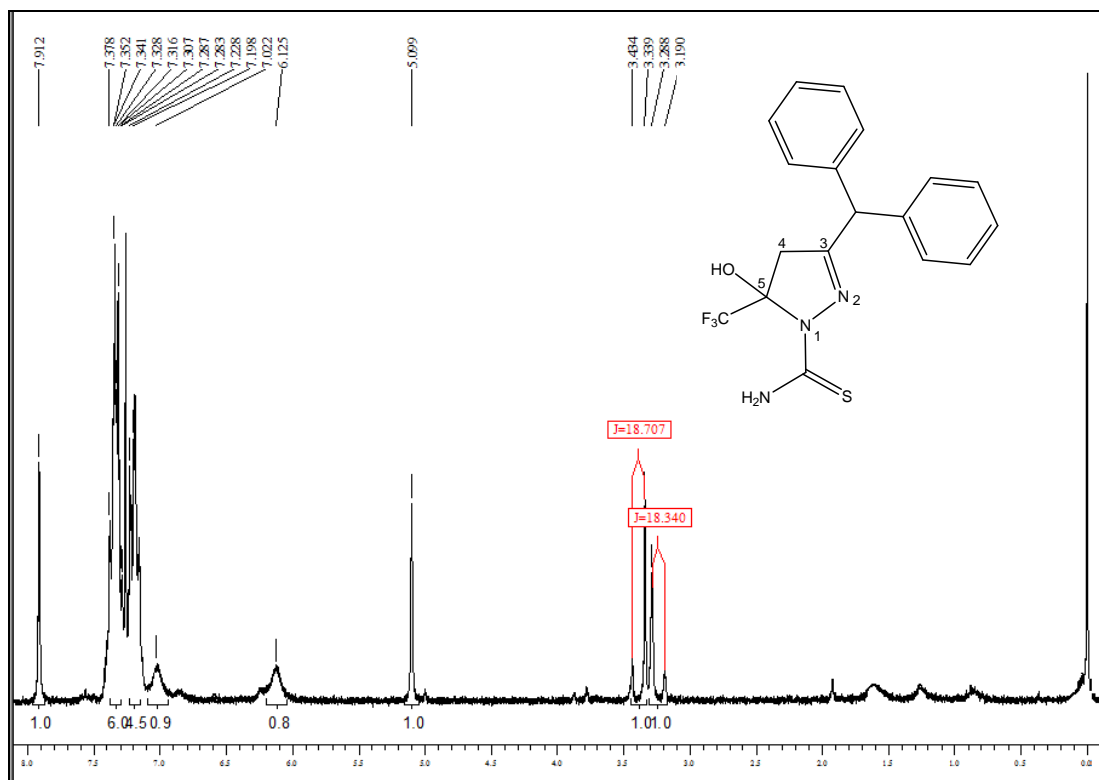
<sup>a</sup> Produto obtido na forma de óleo.

<sup>b</sup> Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.5.1. Identificação estrutural dos compostos **7a-d**.

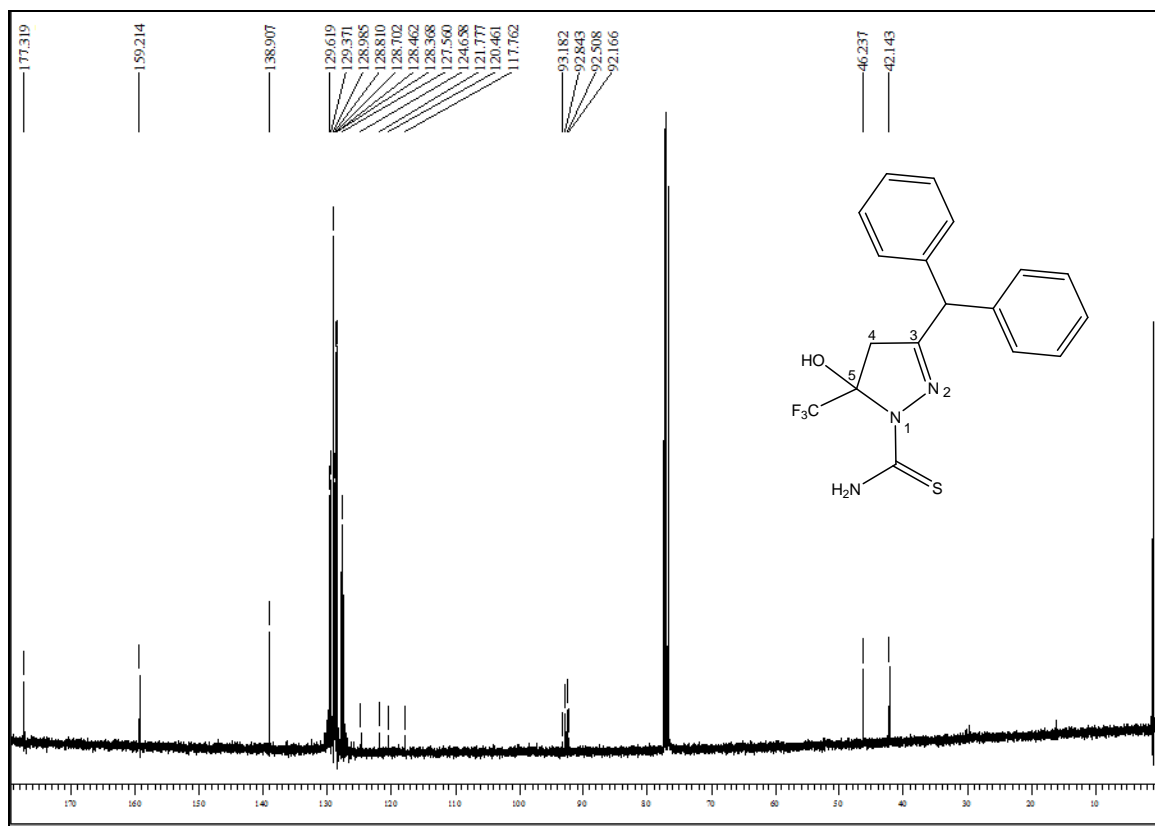
A identificação dos compostos **7a-d** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A atribuição de sinais para os compostos foi baseada em dados já descritos nesta dissertação.

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **7a** (**Figura 19**) apresenta um singlete referente ao H do grupamento bifenil com deslocamento químico ( $\delta$ ) 5,09 ppm. O espectro também apresenta um duplete de dupletos referente aos hidrogênios diastereotópicos da posição 4 do anel pirazolínico, com  $\delta$  3,23 ppm e 3,38 ppm, característico desta classe de compostos. Foi observado também os sinais referentes às fenilas da porção bifenil, substituinte na posição 3 do anel que apresentaram-se como um multiplete com  $\delta$  7,19 – 7,37 ppm. Por fim o espectro apresenta ainda os sinais referentes aos grupamentos OH e NH<sub>2</sub>, sendo que o grupamento OH foi observado em 7,91 ppm e o grupamento NH<sub>2</sub> em 6,12 e 7,02 ppm.



**Figura 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **7a**.

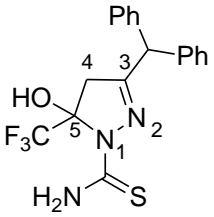
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 20**) do composto **7a** apresenta os sinais referentes as duas fenilas do grupamento bifenil em 127,5 – 138,9 ppm, e o sinal referente ao C=S em 177,3 ppm. O sinal do  $\text{CF}_3$  do anel apresentou-se com um quarteto devido ao acoplamento C-F com deslocamento químico de 117,7 ppm e  $J_{\text{C-F}} = 285,5$  Hz, bem como o carbono 5 do anel com deslocamento químico de 95,5 ppm e  $J_{\text{C-F}} = 35,4$  Hz. Observou-se ainda o sinal referente ao C3 do anel pirazolínico com deslocamento químico de 159,2 ppm. O espectro apresenta ainda, em uma região mais blindada os sinais referentes aos carbonos C4 do anel e CH, substituinte da porção bifenil em 46,2 ppm e 42,1 ppm, respectivamente.

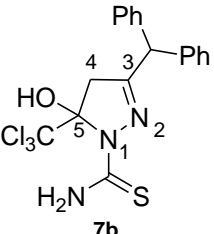
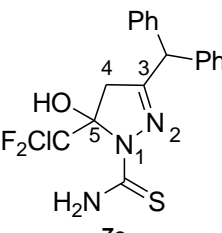
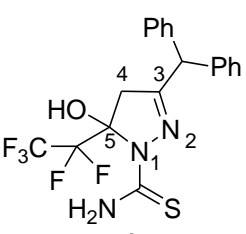


**Figura 20.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do compostos **7a**.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os compostos dentro da mesma série. A **Tabela 17** mostra em detalhes os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  dos compostos **7a-d**.

**Tabela 16.** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  dos compostos **7a-d**.

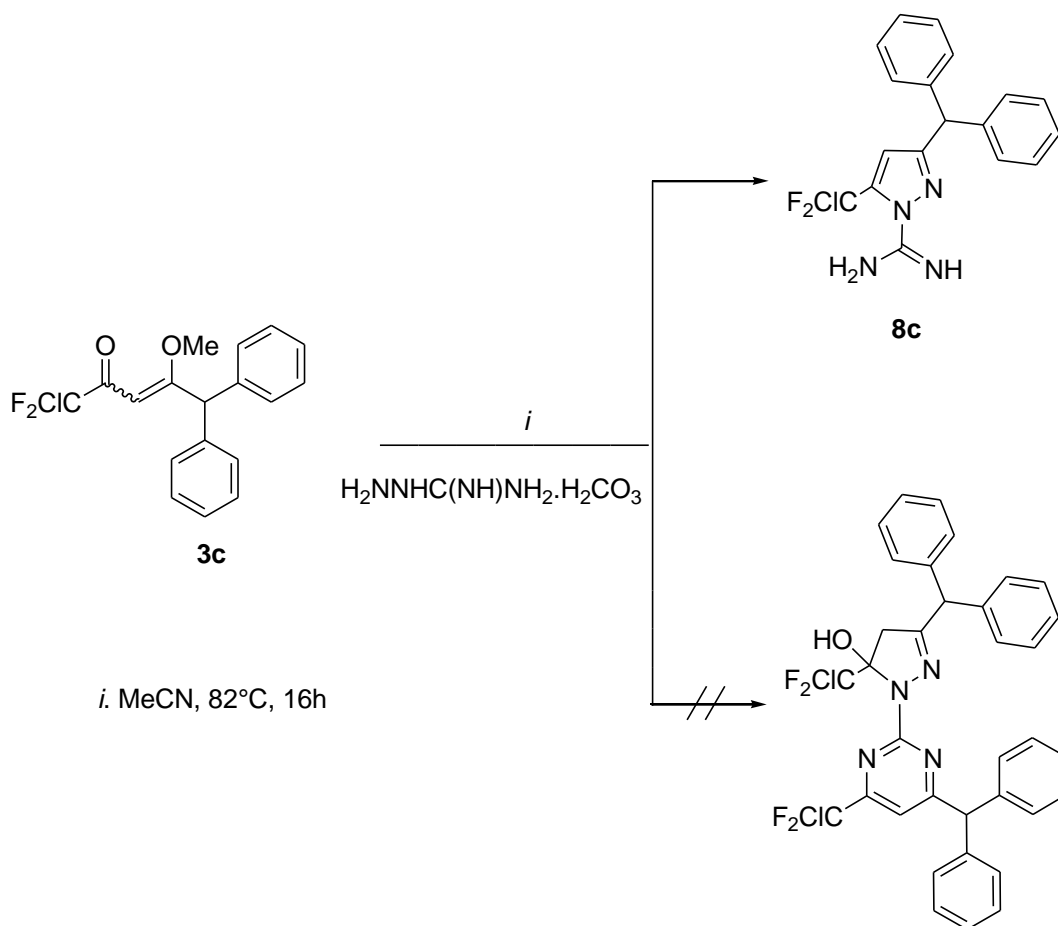
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $n^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz), identificação)
 <p><b>7a</b></p>	7,81 (s, 1H, OH); 6,89/6,48 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ); 7,26-7,07 (m, 10H, Ph); 5,00 (s, 1H, CH); 3,28/3,15 (dd, 2H, $J_{\text{H4a-H4b}}=18,7/18,3$ )	177,4 (C=S); 159,2 (C3); 138,4-128,8 (Ph); 119,7 (q, $J = 285,2$ $\text{CF}_3$ ); 92,9 (q, $J = 35,4$ C5); 46,5 (C4); 42,3 (CH)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ $\delta$ (ppm) (m, n $^\circ$ H, $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta$ (ppm) (m, $J_{\text{CF}}$ (Hz), identificação)
 <p>7b</p>	7,97 (s, 1H, OH); 6,95/6,04 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,30-7,12 (m, 10H, Ph); 5,02 (s, 1H, CH); 3,36/3,20 (dd, 2H, $J_{\text{H4a-H4b}}=18,4/18,1$ )	177,9 (C=S); 159,4 (C3); 138,3-127,5 (Ph); 96,7 (CCl <sub>3</sub> ); 96,1 (C5); 52,6 (C4); 47,6 (CH)
 <p>7c</p>	8,07 (s, 1H, OH); 7,02/6,07 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7,35-7,19 (m, 10H, Ph); 5,10 (s, 1H, CH); 3,42/3,26 (dd, 2H, $J_{\text{H4a-H4b}}=18,6/18,2$ )	178,2 (C=S); 159,6 (C3); 138,3-127,3 (Ph); 122,8 (CClF <sub>2</sub> ); 96,4 (C5); 52,7 (C4); 47,6 (CH)
 <p>7d</p>	8,07 (s, 1H, OH); 6,26 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ); 7,31-6,26 (m, 10H, Ph); 5,07 (s, 1H, CH); 3,40/3,22 (dd, 2H, $J_{\text{H4a-H4b}}=19$ )	178,9 (C=S); 159,5 (C3); 139,4-126,9 (Ph); 107,2-123,9 (m, C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> ); 95,3 (t, $J = 35,1$ C5); 59,6 (C4); 52,2 (CH)

<sup>a</sup> Amostras feitas em CDCl<sub>3</sub> no aparelho Bruker DPX 400.

### 3.6 Reações com aminoguanidina: Síntese de amidinopirazóis

Foram realizadas reações via ciclocondensação [3+2] dos precursores 1,3-dieletrofílicos **3a-d** com 1,2-dinucleófilo do tipo aminoguanidina na tentativa de obtenção de amidinopirazóis e pirazolil-pirimidinas, conforme as rotas sintéticas apresentadas no **Esquema 24**. No entanto houve reação apenas com o precursor **3c**.



**Esquema 24.** Síntese de amidinopirazóis

Foram testadas diversas condições reacionais para obtenção do produto pirazolil-pirimidina, porém não foi possível a obtenção do produto puro, sempre foi obtido uma mistura de produtos e materiais não identificáveis, mesmo quando se utilizou catalisadores e/ou outros solventes.



As reações do precursor **3c** com aminoguanidina foram feitas em acetonitrila, sob refluxo. Após o tratamento das reações, foi obtido o composto **8c**, com bom rendimento (Tabela 18). As reações com aminoguanidina tiveram o mesmo comportamento que os pirazóis derivados de hidrazinas já relatados nesta dissertação, sendo todos os produtos obtidos na forma de pirazóis aromáticos e não de diidropirazóis.

As propriedades físicas, análise elementar e rendimentos para o composto obtido nestas reações são encontradas na Tabela 18.

**Tabela 17.** Pontos de fusão e rendimentos dos compostos **8c**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol <sup>-1</sup> )	p. f. (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>8c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>4</sub> 360,1	83 – 84	83,0

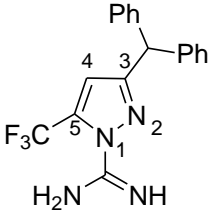
<sup>a</sup> Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.6.1. Identificação estrutural do composto **8c**.

A identificação do composto **8c** foi feita através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A atribuição de sinais para o composto foi baseada em dados já descritos nesta dissertação.

A **Tabela 19** mostra em detalhes os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **8c**.

**Tabela 18.** Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **8c**

Composto	RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> δ (ppm) (m, n <sup>o</sup> H, J <sub>HH</sub> (Hz), identificação)	RMN <sup>13</sup> C <sup>a</sup> δ (ppm) (m, J <sub>CF</sub> (Hz), identificação)
 <p><b>8c</b></p>	7,20-7,39 (m, 10H, Ph); 5,90 (s, 1H, CH); 5,07 (s, 1H, H4);	158,2 (C=NH); 141,2 (C3); 137,4 (C5); 132,8-127,3 (Ph); 126,9 – 117,2 (m, J = 285,4 CClF <sub>2</sub> ); 95,5 (C4); 59,5 (CH)

<sup>a</sup> Amostras feitas em CDCl<sub>3</sub> no aparelho Bruker DPX 400.

---

## **Análise de atividade microbiológica**

#### 4. Avaliação da atividade antimicrobiana

Alguns dos novos compostos sintetizados foram avaliados quanto a sua atividade antimicrobiana *in vitro*, sendo que foram escolhidos aleatoriamente com amostras de isoxazóis e pirazóis para que a análise estrutura-atividade fosse mais debatida.

Estes compostos foram testados contra um grupo de micro-organismos incluindo, fungos leveduriformes, como *Candida albicans* ATCC 28367, isolados clínicos de *Aspergillus fumigatus* e *Prototheca zopfii*, uma alga de interesse clínico e veterinário, já entre as bactérias foram incluídas neste estudo *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 35218 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, sendo que, todas eram gram-negativas devido ao maior índice de patogenicidade.

Estes compostos testados também foram escolhidos de acordo com o maior grau de pureza. Sendo analisados, os isoxazóis **4a**, **4c** e **4d**; bem como também os pirazóis **5a**, **6a** e **7a**.

Para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pelos métodos de microdiluição em caldo segundo os padrões do CLSI. Nas avaliações das atividades, considerou-se que CIMs entre 64-128 µg/mL como de significativa atividade; como atividade moderada considerou-se CIMs entre 256-512 µg/mL; acima destas concentrações, as atividades antimicrobianas não foram consideradas.

Na série dos isoxazóis, as atividades mais interessantes foram frente ao *S. aureus* que foi suscetível ao 3-benzidril-(5-hidroxi-5-clorodifluormetil)-4,5-diidroisoxazol (4c) e 3-benzidril-(5-hidroxi-5-perfluoroetil)-4,5-diidroisoxazol (4d), pois exibiram o mesmo padrão observado pelo padrão bacteriano azólico.

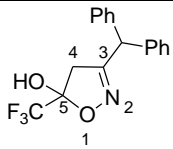
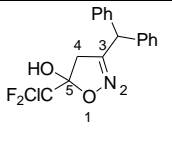
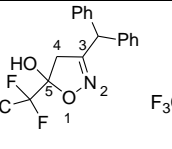
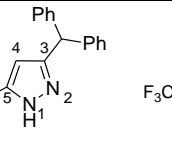
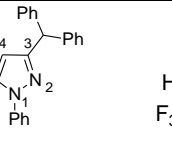
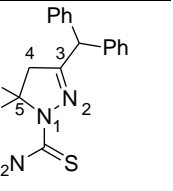
A atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos pirazolínicos foi avaliada frente ao mesmo grupo de micro-organismos que os anteriores, mas não houve resultado de grande interesse.

Uma observação importante é que os compostos que apresentam o anel isoxazolínicó evidenciaram significativa atividade antimicrobiana, enquanto que os

compostos da série **5a**, **6a** e **7a** com a presença do anel pirazolínico não demonstraram atividade para os micro-organismos testados. Esses resultados mostraram que mudanças básicas na estrutura de um isoxazol para um pirazol, induzem a significativas diferenças quanto a atividade antimicrobiana.

Os dados obtidos nesses testes, apesar de não mostrarem interesse clínico podem ser observados de forma mais clara na **Tabela 19**.

**Tabela 19:** Atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos (**4a**, **4c**, **4d**, **5a**, **6a** e **7a**) contra bactérias patogênicas, fungos leveduriformes e alga (CIM µg/mL):

						
<i>S. aureus</i>	128		64	> 512	> 512	> 512
<i>E.coli</i>	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512
<i>P. eruginosa</i>	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512
<i>C. albicans</i>	512	512	> 512	> 512	> 512	256
<i>A.fumigatus</i>	> 512	>512	> 512	> 512	> 512	> 512
<i>Prototheca</i>	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512

**Controle:** Sulfisoxazol 64-128 µg/mL para bactéria **S. aureus** e Fluconazol 8-64 µg/mL para fungo **C. albicans**

---

## **Conclusões**

## 5. CONCLUSÕES

Com base nos objetivos proposto neste trabalho e análise da discussão dos resultados conclui-se que:

- Todos os compostos sintetizados neste trabalho são inéditos na literatura e as rotas sintéticas utilizadas são de fácil manuseio, bem como utilização de reagentes de fácil acesso.
- Com o desenvolvimento desse trabalho pôde-se constatar que a acilação de acetais sem a utilização de solventes é uma metodologia eficiente e colabora para o desenvolvimento de novas rotas de síntese mais “verdes”, pelo fato de não fazer uso de solventes halogenados como nas técnicas já descritas até então na literatura.
- Tanto os compostos precursores bem como os finais foram obtidos com bons rendimentos (72-91%) e tiveram suas estruturas elucidadas através de dados de RMN e espectrometria de massas, os quais serviram para comprovar a formação dos mesmos, bem como comprovar uma regioquímica bem definida para o fechamento dos anéis azólicos sintetizados.
- As reações de ciclocondensação para a síntese de pirazóis levou a importantes resultados quanto aos compostos triclorados pelo fato dos diferentes comportamentos exibidos por estes no que diz respeito às condições reacionais utilizadas, podendo-se obter tanto compostos com o grupamento triclorometil na posição 5 do anel pirazolínico como compostos com os ésteres metílicos e etílicos nesta mesma posição.

- Um importante resultado foi evidenciado para os compostos **4c e 4d**, os quais apresentaram uma atividade restrita para *Staphylococcus aureus* que é um importante patógeno devido à sua virulência, resistência aos antimicrobianos e associação a várias doenças, incluindo enfermidades sistêmicas potencialmente fatais, infecções cutâneas, infecções oportunistas e intoxicação alimentar.<sup>56</sup>
- Também foi considerado importante o resultado que foi mostrado para o composto **4a**, o qual apresentou atividade antimicrobiana moderada e restrita a *Staphylococcus aureus*.
- Com base nesses resultados foi possível confirmar que mudanças básicas na estrutura de um isoxazol para um pirazol ou no substituinte, induzem a significativas diferenças quanto à atividade antimicrobiana.

---

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6- MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **6.1 Equipamentos**



### *6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear*

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  foram registrados em Espectrômetro BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, com clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

### *6.1.2 Ponto de Fusão*

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR.

## **6.2 Reagentes e solventes utilizados**

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

## **6.3 Técnicas de Síntese**

### *6.3.1. Preparação de acetal a partir da 1,1-difenilcetona*

A 1,1-difenilcetona foi pesada em um balão e a ela foram adicionados ortoformato de trimetila na proporção de (2:1 de cetona) e metanol como solvente e ácido p-tolueno sulfônico como catalisador. A mistura reacional foi deixada em repouso por 48 horas.

Após esse tempo, a mistura reacional foi neutralizada com carbonato de sódio anidro e deixada novamente em repouso por 2 horas.

Decorrido esse tempo, filtrou-se o carbonato e o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório.

### 6.3.2 Reação de acilação de acetais

Partindo-se do acetal obtido na etapa anterior, fez-se acilação deste com diferentes agentes acilantes halogenados.

No balão colocou-se o acetal e um meio básico, no caso a piridina; e acoplou-se um funil de adição onde foi adicionado o agente acilante que foi lentamente adicionado em temperatura de 0°C. Após o tempo reacional, os produtos 1,3-dieletrófilos, na forma de 1,1,1-trialo-5,5-difenil-4-metoxi-3-penten-2-onas, foram isolados do meio reacional com éter etílico.

## 6. 4. Reações de ciclocondensação [3 + 2]: síntese de pirazóis e isoxazóis

As 1,1,1-trialo-5,5-difenil-4-metoxi-3-penten-2-onas sofreram reações de ciclocondensação com dinucleófilos: hidroxilamina e hidrazinas para produção dos respectivos derivados heterocíclicos, isoxazóis, 1*H*-pirazóis e pirazóis.

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se as 1,1,1-trialo-5,5-difenil-4-metoxi-3-penten-2-onas **3a-d** (3 mmol, 1 equiv.) e a hidrazina, ou hidroxilamina correspondente (3 mmol, 1 equiv.) e metanol ou etanol seco (10 mL). Aqueceu-se a mistura reacional à

50°C por 16h ou até a temperatura de refluxo para os pirazóis e sob refluxo por 16h para os isoxazóis. Após transcorrido o tempo, o solvente foi removido em evaporador rotatório e os compostos obtidos solubilizados em diclorometano e lavados com água destilada (1 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida.

## 6.5 Análise microbiológica

### LAPEMI

A atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos foi avaliada frente a um grupo de microrganismos incluindo fungos leveduriformes como *Candida albicans* ATCC 28367, isolados clínicos de *Aspergillus fumigatus* e *Prototheca zopfii*, uma alga de interesse clínico e veterinário.

Entre as bactérias incluídas neste estudo estão *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Escherichia coli* ATCC 35218 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) foram determinadas com base nos métodos de microdiluição em caldo padronizados pelo CLSI. Os compostos foram dissolvidos em DMSO (1 mL) e as soluções foram diluídas no meio de cultura. Diluições ao dobro foram obtidas com meio de cultura para obter as concentrações 512; 256; 128; 64; 32; 16; 8; 4 µg/mL. A atividade antimicrobiana foi avaliada baseando-se nas concentrações inibitórias mínimas (CIM) de acordo com procedimentos descritos pelo CLSI no documento M27-A3 para fungos leveduriformes. Para as bactérias foram empregados os procedimentos descritos no CLSI M7-A5,e, considerando-se a morfologia das algas do gênero *Prototheca*, utilizou-se a técnica M27-A3 para avaliação com estes micro-organismos. As bactérias foram inicialmente inoculadas em ágar Mueller-Hinton e após 24 horas de incubação, as colônias foram suspensas diretamente em solução salina até que a turbidez fosse semelhante ao tubo 0,5 da escala McFarland (aproximadamente 108 ufc/mL). As suspensões foram diluídas 1:100 em salina seguidas por nova diluição

1:20 em caldo Mueller-Hinton, resultando em uma concentração final de  $5 \times 10^4$  ufc/mL. Os fungos leveduriformes e *P. zopfii* foram inoculados em ágar Sabourand e os procedimentos de padronização do inóculo foram semelhantes; o meio utilizado para o teste foi caldo RPMI 1640. Os ensaios, em geral, consistiam em colocar em contato 100µL de composto diluído e 100µL de inóculo.

As placas de microdiluição contendo 96 poços foram incubadas a 35°C/24 horas para bactérias e espécies de *Cândida* e *Prototheca zopfii* se estendeu por 48 horas. A leitura da atividade dos compostos testados era determinada pela comparação com o crescimento controle, indicado pela turbidez. A menor concentração que inibia completamente o crescimento visível do microrganismo foi considerada como CIM. Todos os testes foram realizados em duplicata.

A interpretação dos resultados foi baseada nos *breakpoints* do fluconazol para fungos e no do sulfisoxazol para bactérias, todos de acordo com as técnicas M27-A3 e M7-A5 respectivamente.

---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Eds Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6, cap. 4.16, *Pergamon Press*, New York, **1984**. b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Eds Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.3, cap. 3.03, *Pergamon Press*, New York, **1996**.
2. Piovesan, L. A. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2005**.
3. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; *Quím. Nova* **1994**, 17(1), 24.
4. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309. b) 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. c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, n.; Rosa, A.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.
5. a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N.; *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 731. b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N.; *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1223. c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 35, 837. d) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005.
6. Oliveira, Simone; Pizzutti, Lucas; Quina, Frank; Flores, Alex; Lund, Rafael; Lencina, Claiton; Pacheco, Bruna; de Pereira, Claudio; Piva, Evandro. Anti-Candida, Anti-Enzyme Activity and Cytotoxicity of 3,5-Diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides. *Molecules (Basel. Online)*<sup>JCR</sup>, v. 19, p. 5806-5820, **2014**.
7. Sidrim, J. J. C.; Moreira, J. L. B.; Fundamentos Clínicos e Laboratoriais de Micologia Médica, *Guanabara Koogan*, Rio de Janeiro, **1998**.
8. Bodey, G. P.; *Clin. Infect Dis.* **1992**, 14, 161.

9. Quindós, G.; *Rev. Iberoamericana de Micología*, **2002**, 19, 1.
10. Lee, Y. M.; Almqvist, F.; Hultgren, S. J.; *Curr. Opinion Pharm.* **2003**, 3, 513.
11. Murray, P. R.; *Microbiologia Médica*, 3 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, **2000**.
12. Otto, M.; *FEMS Microbiology Lett.* **2004**, 241, 135.
13. Lyczak, J. b.; Cannon, C. I.; Píer, G. B.; *Microbes and Infection* **2000**, 2, 1051.
14. Chambers, H. F.; Sande, M. A. in: Goodman and Gilman, 6 ed., McGraw Hill, México, **1996**.
15. Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, 2 ed., Atheneu, São Paulo, **1996**.
16. Dowell, S. F.; *Seminars in Pediatric Infections Diseases* **2004**, 15, 99.
17. Heinemann, J. A.; *Drug Disc. Today* **1999**, 4, 72.
18. Coast, J.; Smith, R. D.; *Drug Disc. Today*, **2003**, 8, 1
19. Canuto, M. M.; Rodero, F. G.; *THE LANCET Infect. Dis.* **2002**, 2, 550.
20. Taylor, P. W.; Stapleton, P. D.; Luzio, J. P. *Drug Disc. Today* **2002**, 7, 1086.
21. a) Karakurt, A.; Dalkara, S.; Özalp, M.; Özbey, S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 421. b) Matysiak, J.; Niewiadomy, A.; Krajewska-KulaK, E.; Macik-Niewiadomy, G.; *Farmaco*, **2003**, 58, 455. c) Na, Y. M.; Le Borgne, M.; Pagniez, F.; Le Baut, G.; Le Pape, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 75. d) Silvestri, R.; Ártico, M.; La Regina, G.; Di Pasquali, A.; De Martino, g.; D'Auria, F. D.; Nencioni, L.; Palamara, A. T.; *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3924.
22. a) Menozzi, G.; Merello, L.; Fossa, P.; Schenone, S.; Ranise, A.; Mosti, L.; Bondavalli, F.; Loddo, R.; Murgioni, C.; Mascia, V.; La Colla, P.; Tamburini, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5465. b) Küçükgülzel, S. G.; Rollas, S.; Erdeniz, H.; Kiraz, M.; Ekincir, A. C.; Vidin, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 761.

23. a) Beuchet, P.; Varache-Lembège, M.; Neveu, A.; Léger, J. M.; Vercauteren, J.; Larrouture, S.; Deffieux, G.; Nuhlich, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 773. b) Baraldi, P. G.; Pavani, M. G.; Nuñez, M. C.; Brigidi, p.; Vitali, B.; Gambari, R.; Romagnoli, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 449. c) Narayana, B.; Raj, K. K. V.; Ashalatha, B. V.; Kumari, N. S.; Sarojini, B. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 867.
24. a) Lee, C. S.; Allwine, D. A.; Barbachyn, M. R.; Grega, k. C.; Dolak, L. A.; Ford, C. W.; Jensen, R. M.; Seest, E. P.; Hamel, J. C.; Schaad, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H.; Zurenki, G. E.; Genin, m. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3243. b) Lee, J. S.; Cho, Y. S.; Chang, M. H.; Koh, H. Y.; Chung, B. Y.; Pae, A. N.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 4117.
25. a) Papakonstantinou-Garoufalas, S.; Pouli, N.; Marakos, P.; Chytyroglou-Ladas, A.; *Farmaco*, **2002**, *57*, 973. b) Mares, D.; Romagnol, C.; Andreotti, E.; Manfrini, M.; Vicenti, C. B.; *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, *52*, 2003.
26. Zadrozna, I.; Kurkowska, J.;Kruszewska, H. Makuch, I. *Farmaco* **2000**, *55*, 499.
27. Aiello, E.; Aiello, S.; Mingoia, F.; Bacchi, A.; Pellizi, G.; Musiu, C.; Setzu, M. G.; Pani, A.; La Colla, P.; Marongiu, M. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *8*, 2719.
28. Menozzi, G.; Mosti, L.; Fossa, P.; Musiu, C.; Murgioni, C.; La Colla, P. *Farmaco*, **2001**, *56*, 633.
29. Velikorodov, A. V.; Sukhenko, L. T.; *Pharm. Chem. J.* **2003**, *37*, 22.
30. Calí, P.; Naerum, L.; Mukhija, S.; Hjelmencrantz, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 5597.
31. Sadashiva, M. P.; Mallesha, H.; Hitesh, N. A.; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 6389.
32. Agirbas, H.; Guner, S.; Budak, F.; Keceli, S.; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Kovalishyn, V.; Dimoglo, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2322.



33. Sridhara, A. M.; Venugopala, R. K. R.; Keshavayya, J.; Ambika, D. S.; Sanathkumar, G.; Peethambar, S. K. *E-Journal of Chemistry*, **2011**, *8*, 1022.
34. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
35. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
36. (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.
37. 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.
38. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 298.
39. Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, *2*, 186.
40. Elguero, J. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, 1.
41. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J.; *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
42. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669
43. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
44. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345
45. Pashkevich, K. I.; Khomutov, O. G.; Sevenard, D. V.; *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1144.

46. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. P. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.
47. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, *20*, 3079.
48. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631
49. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine. Chem.* **2006**, *127*, 1066
50. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.
51. Grunanger, P.; Vita-Finzi, P. *The Chemistry of Heterocycles Compounds – Isoxazoles*, Weissenberg and Taylor Eds., Wiley-Interscience, New York, **1991**.
52. Soresen, U. S.; Falch, E.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1003.
53. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1619
54. Flores, D. C.; Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Leidens, V. L.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. F. C. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1171.
55. Flores, A. F. C.; Peres, R. L.; Piovesan, L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 79
56. Lowry, F. D. *Staphylococcus aureus* infections. *New England Journal of Medicine*. V.339, p.520-532, **1998**.

**ANEXO I**  
**ESPECTROS DE RMN**

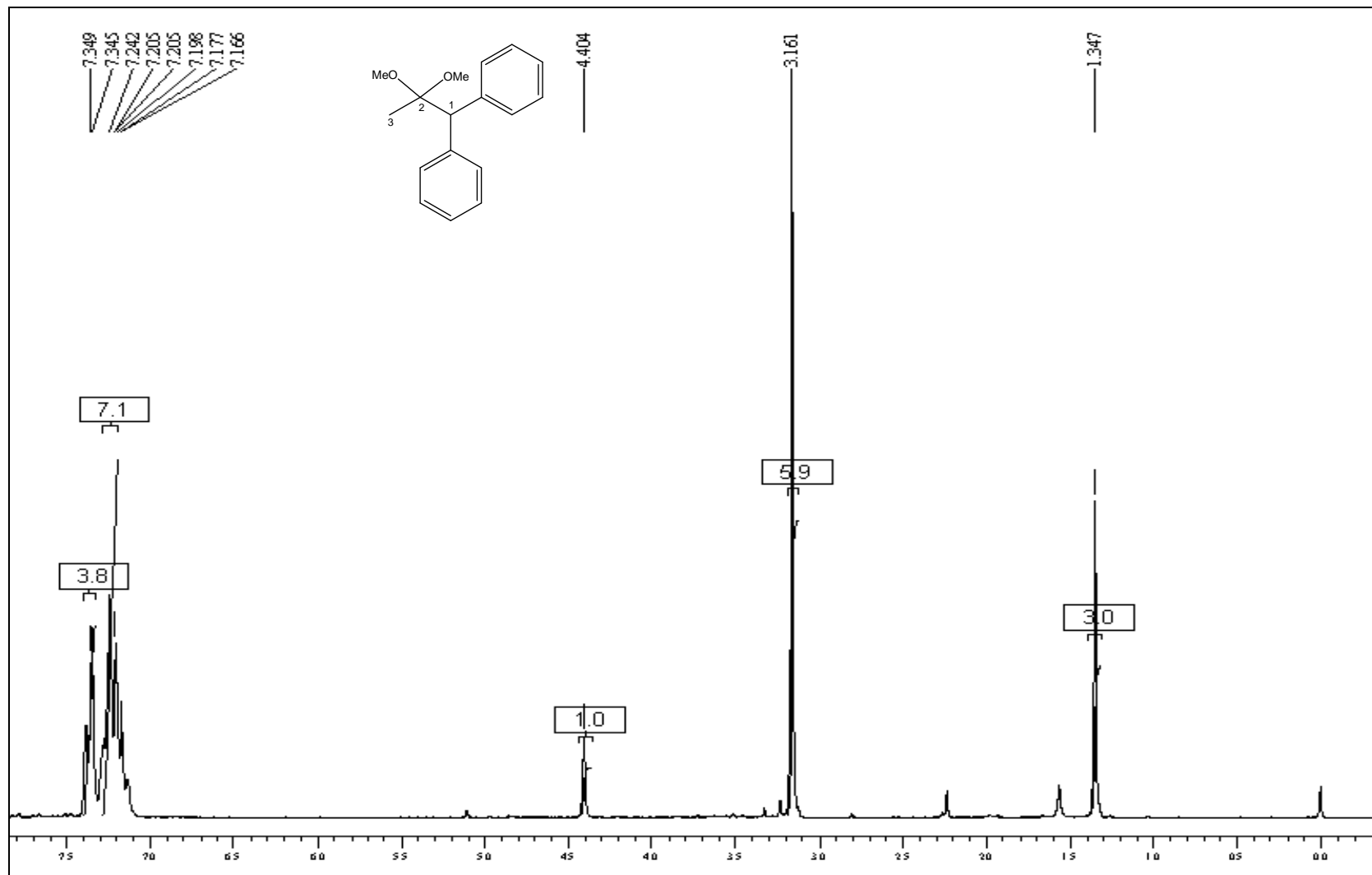


Figura 21. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2 em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

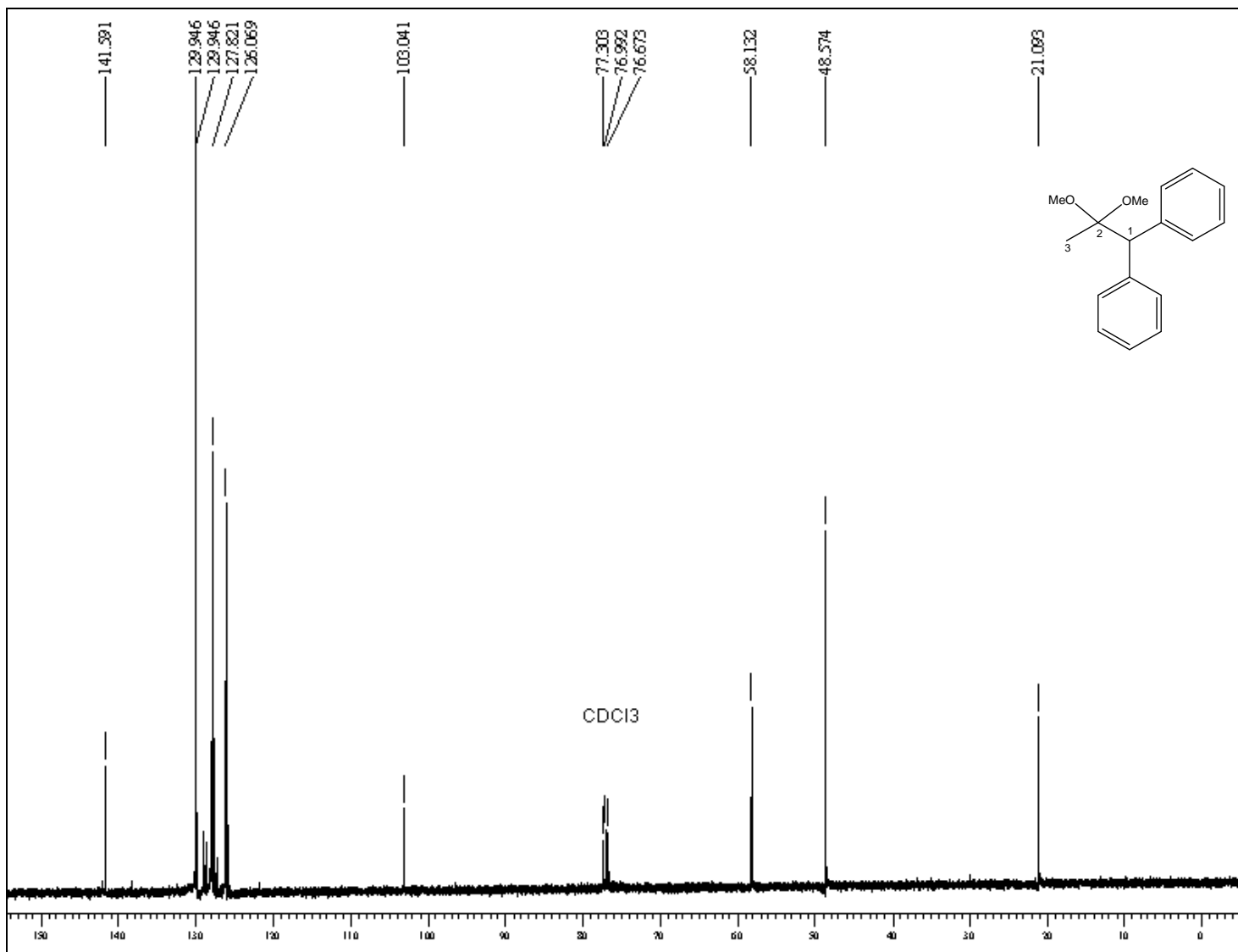


Figura 22. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do **composto 2** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

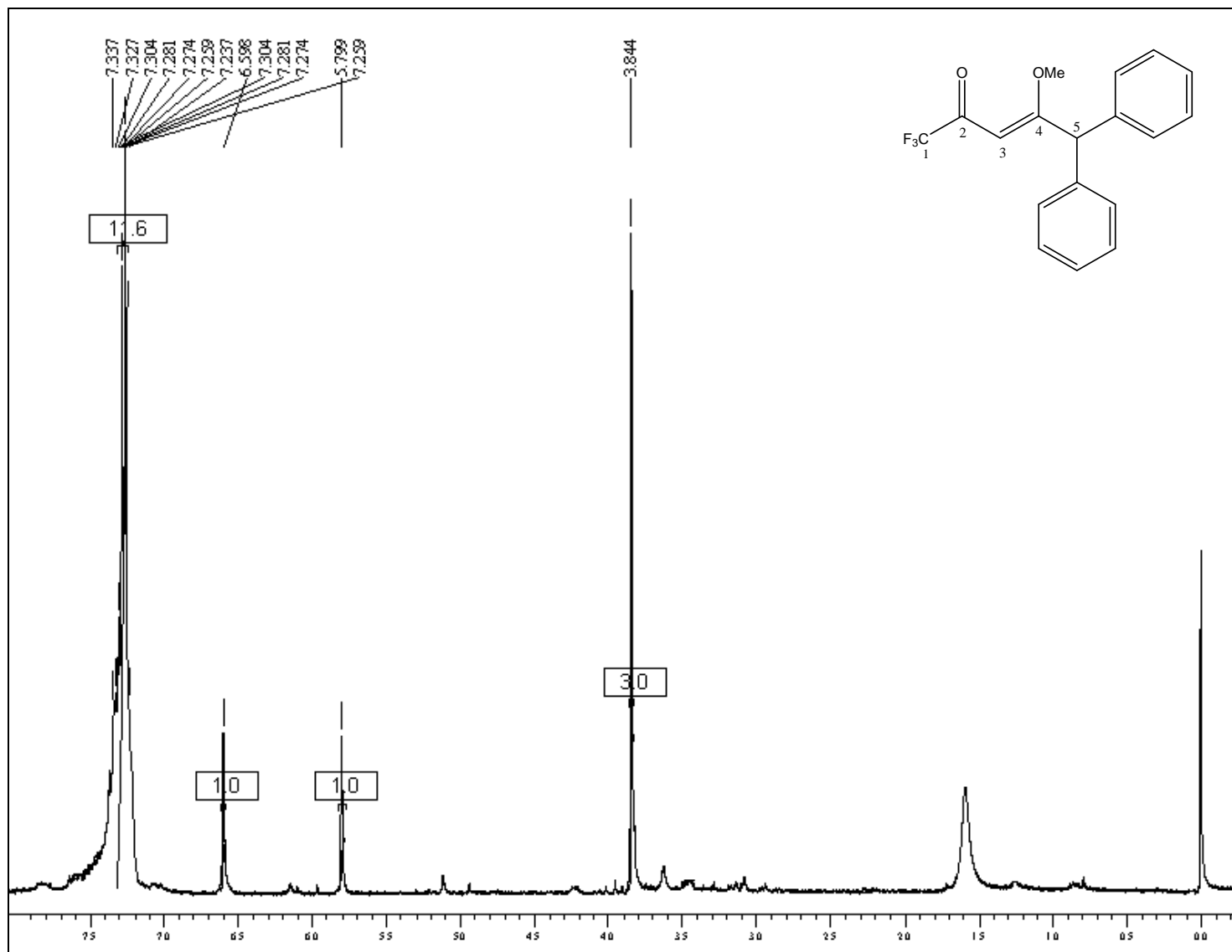


Figura 23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 3a em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

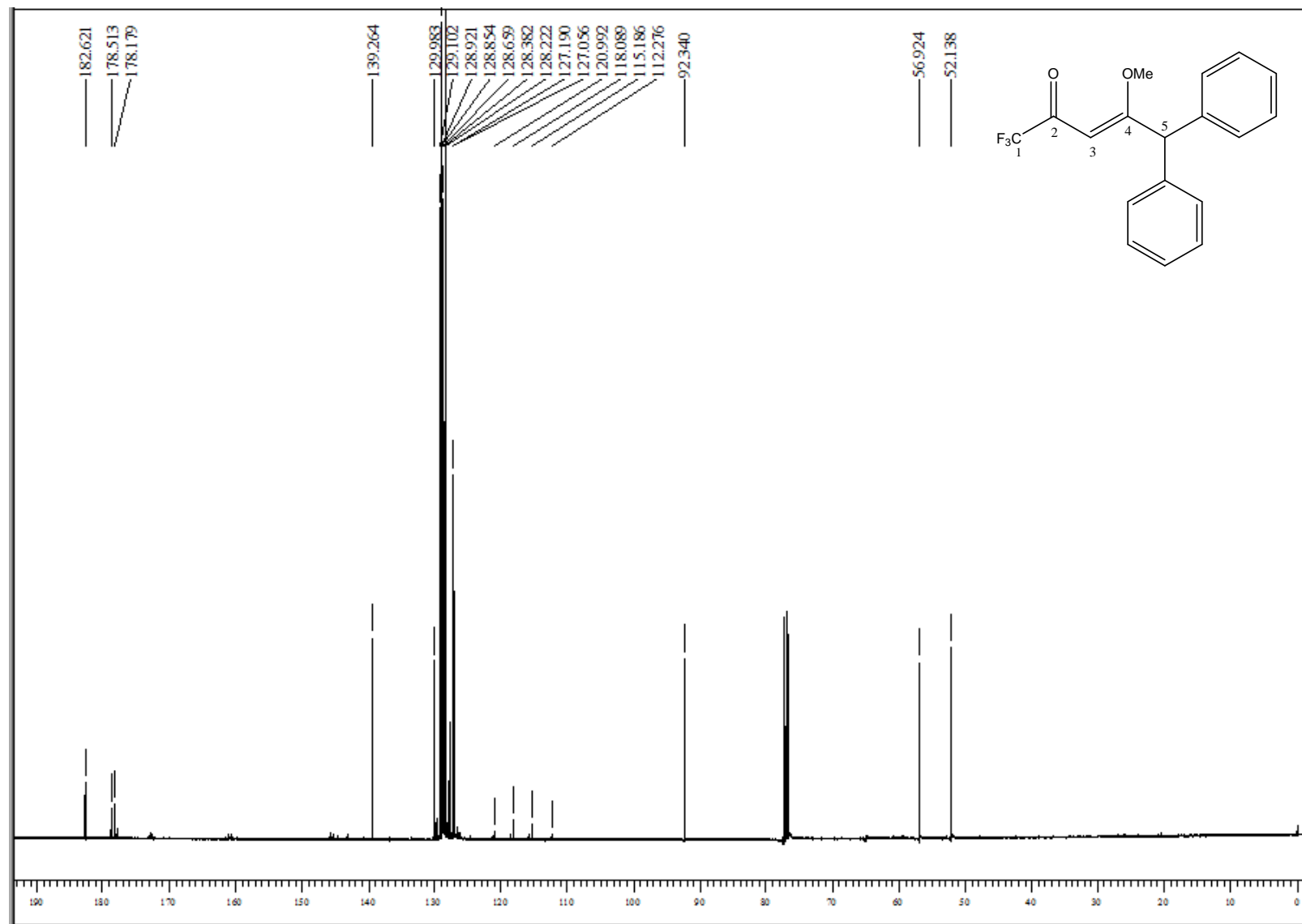


Figura 24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

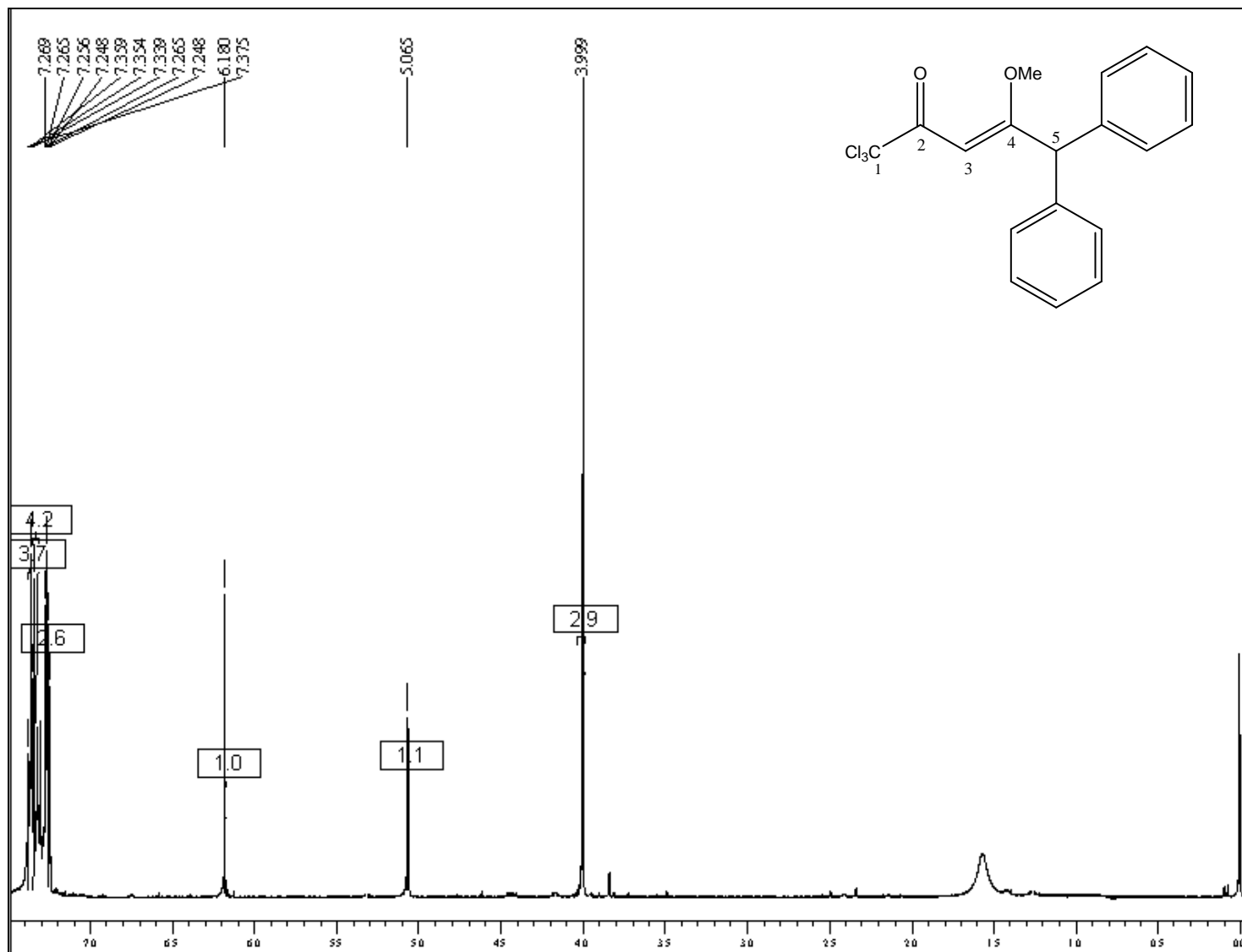


Figura 25. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400



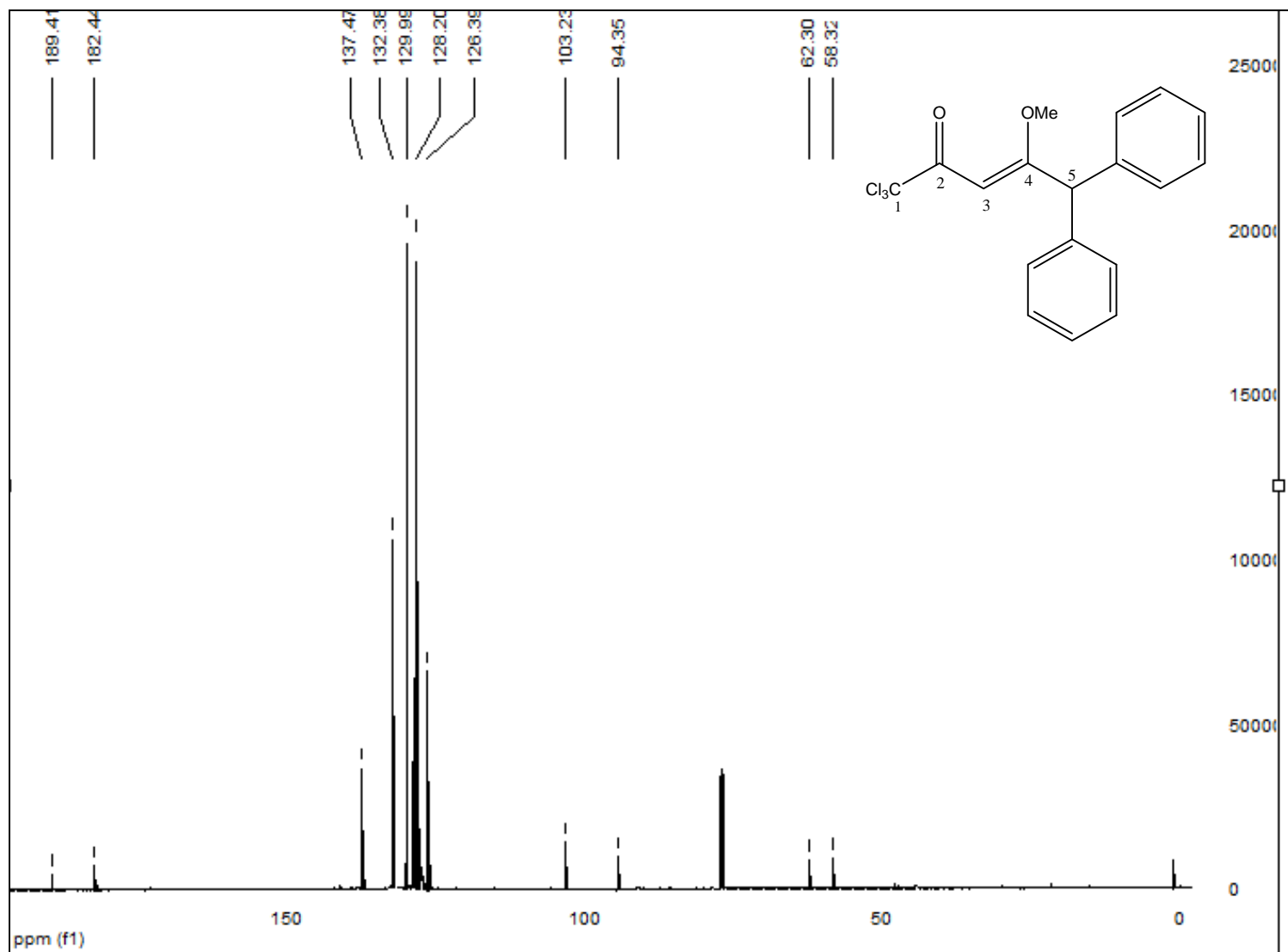


Figura 26. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3b** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

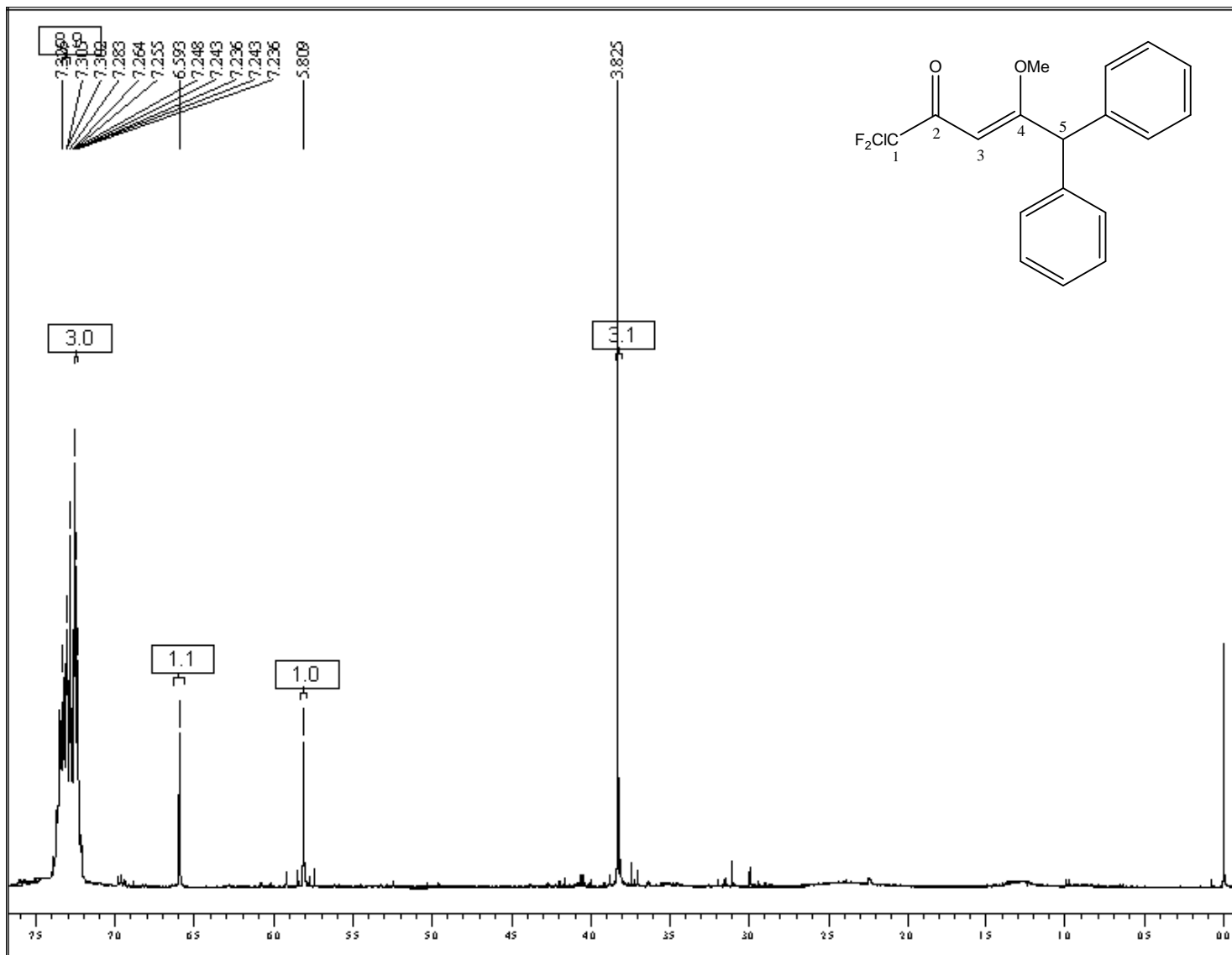


Figura 27. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

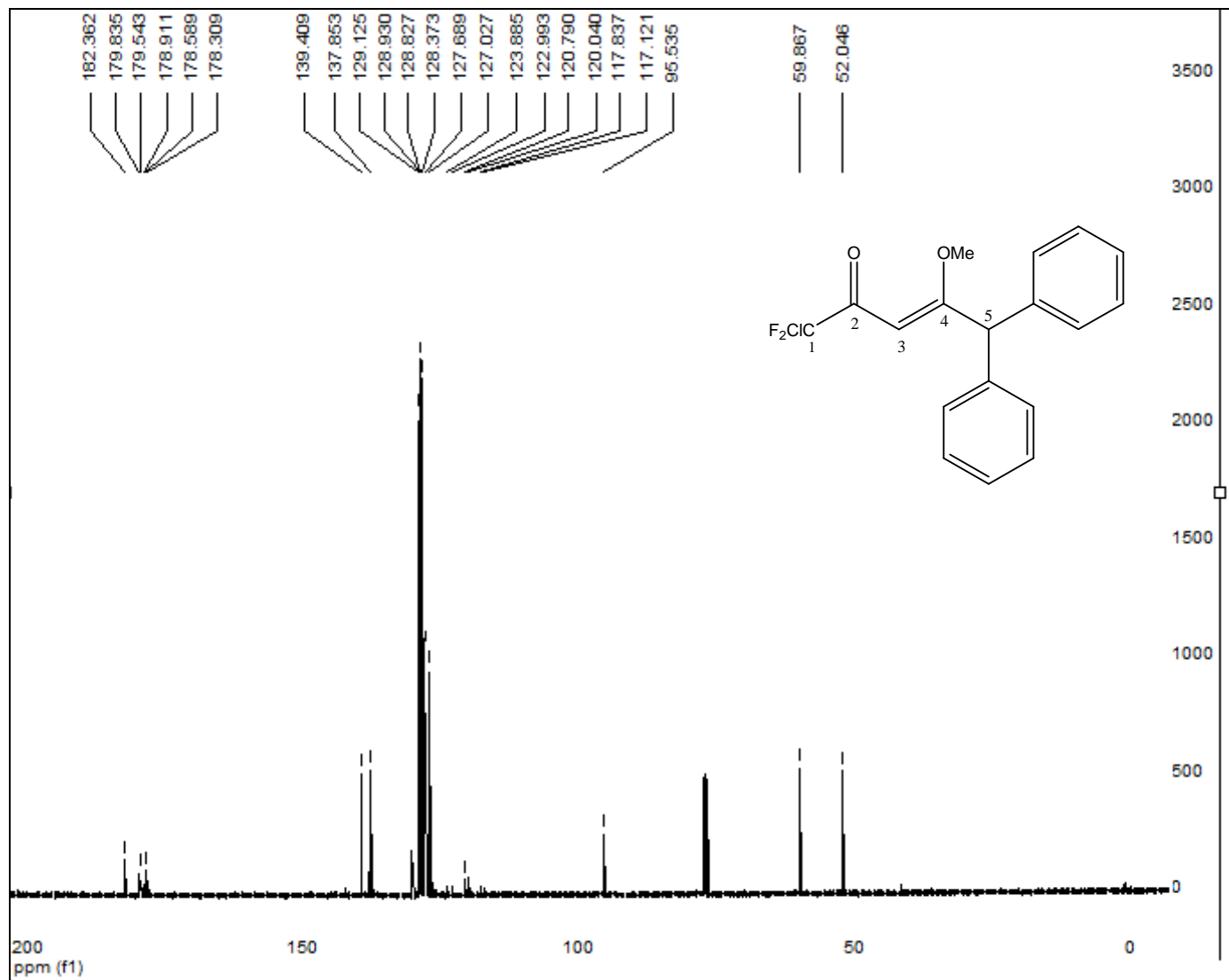


Figura 28. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3c** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

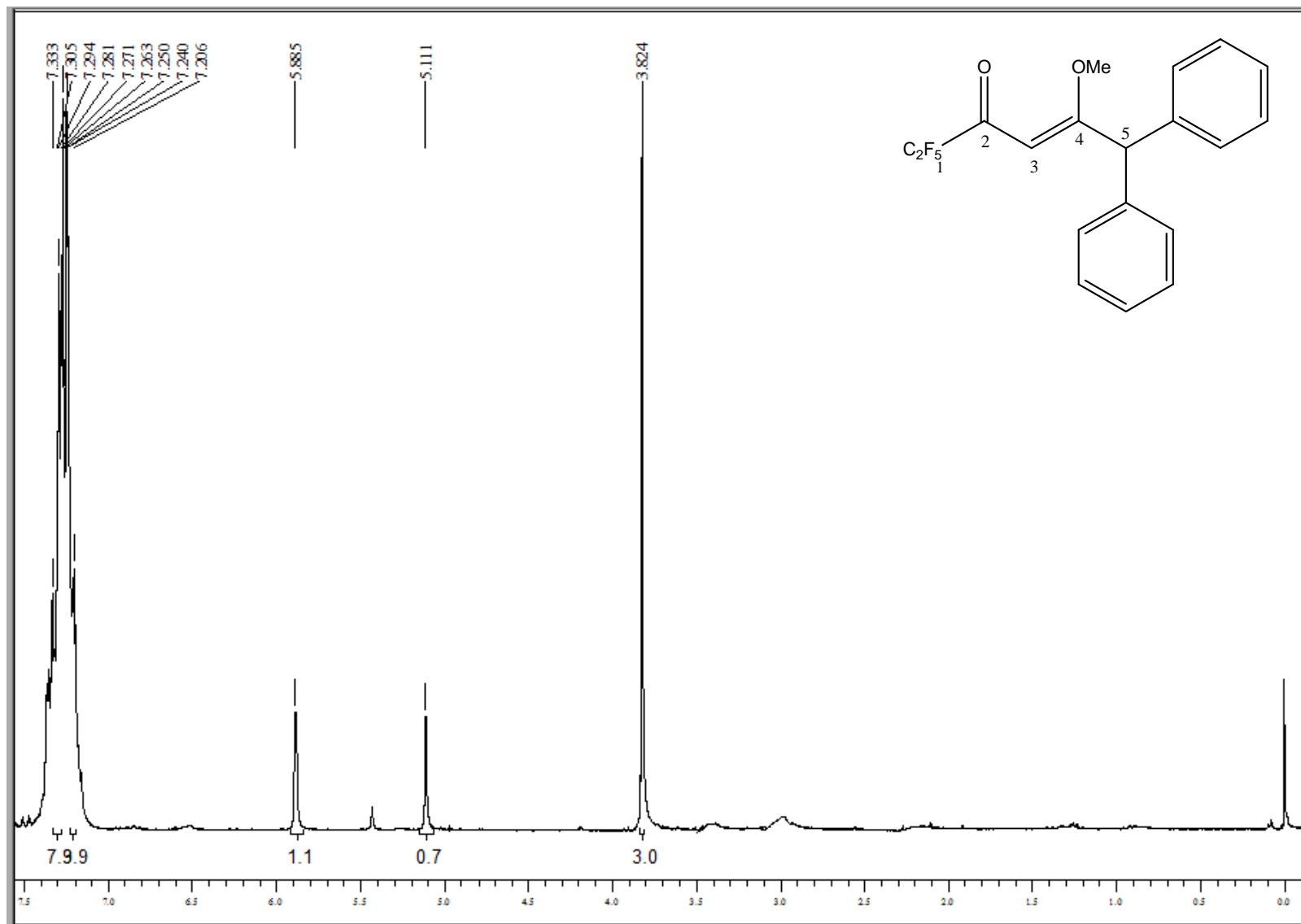


Figura 29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

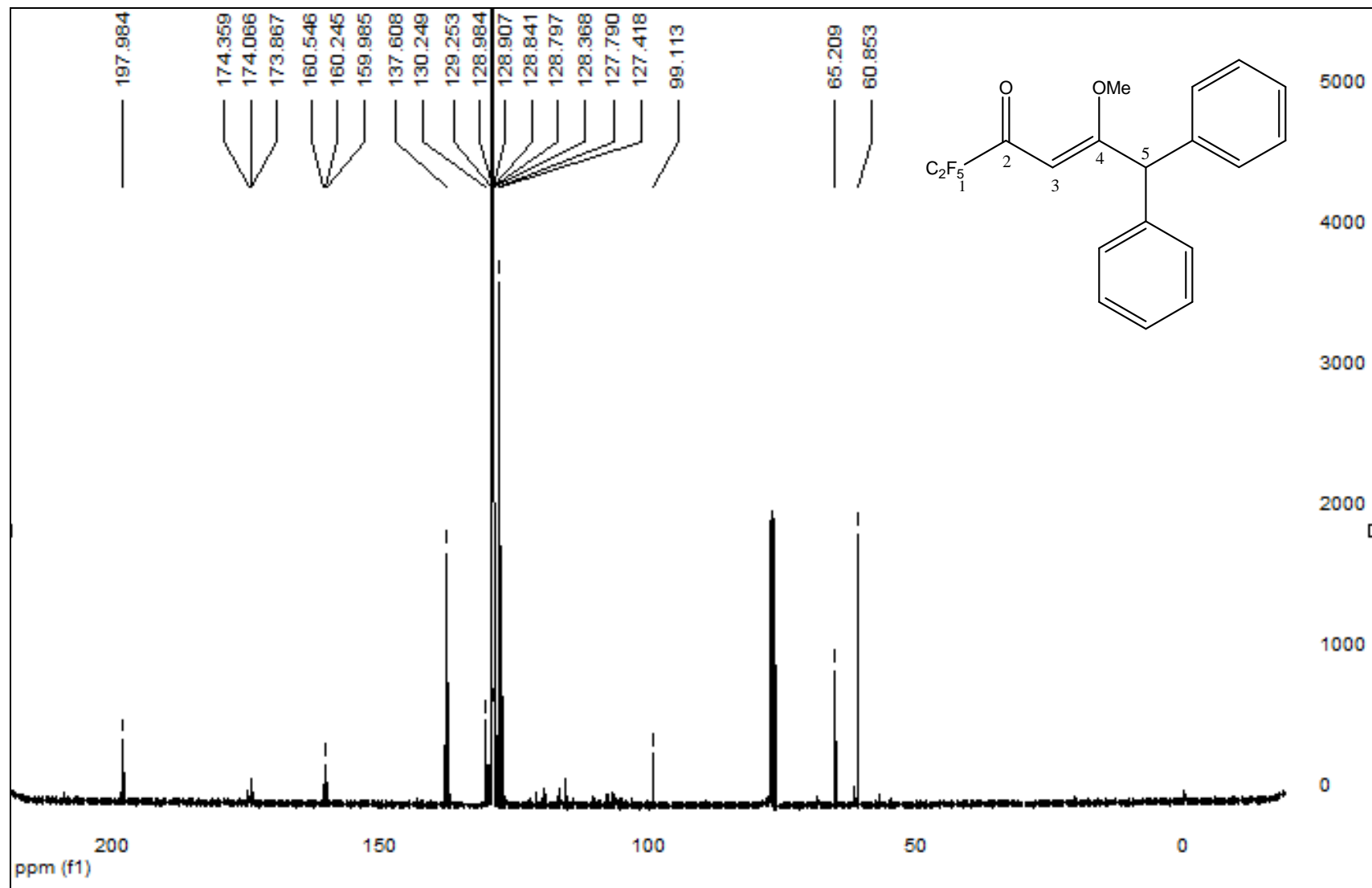


Figura 30. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3d** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

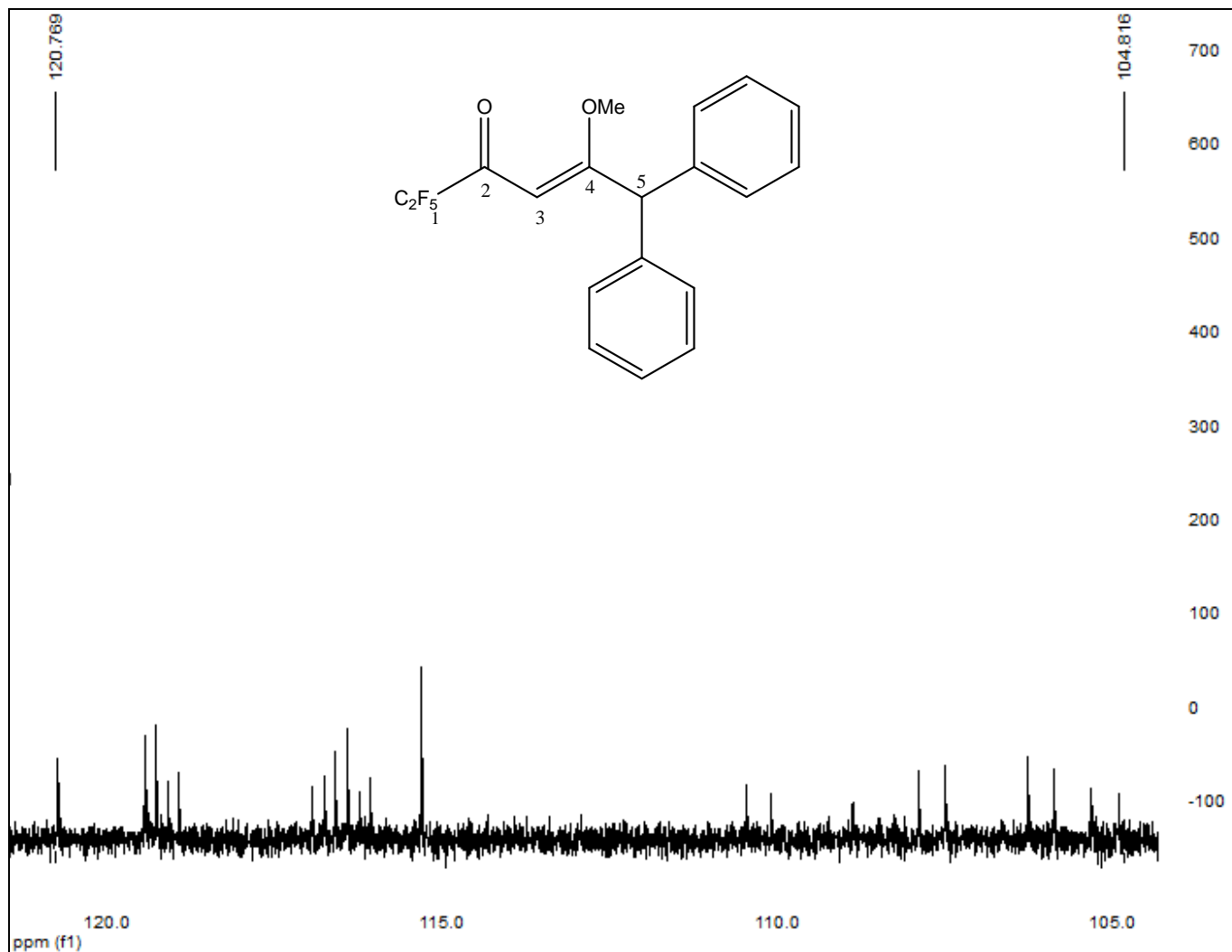


Figura 31. Espansão do espectro de RMN <sup>13</sup>C **3d** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

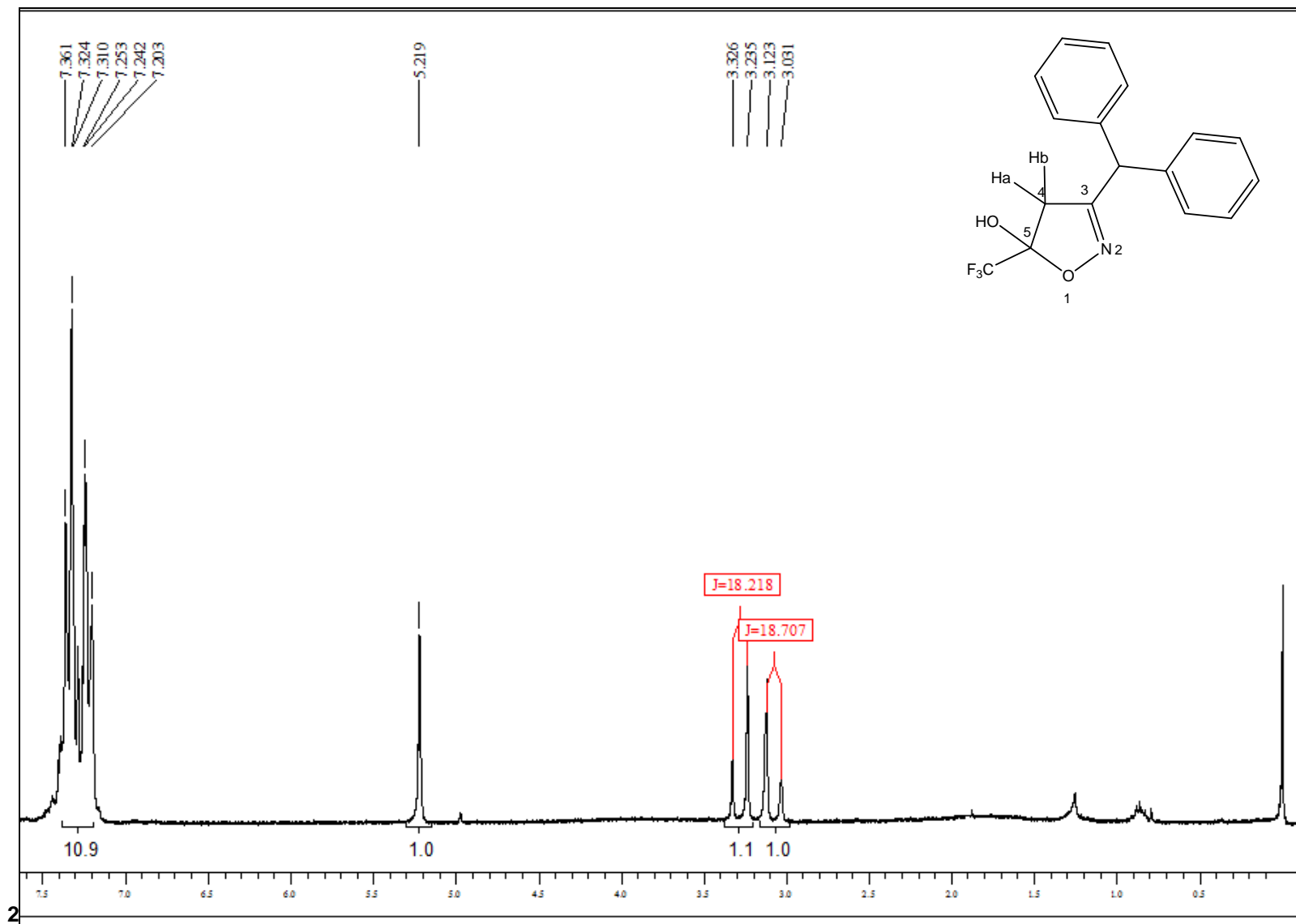


Figura 32. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4a em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

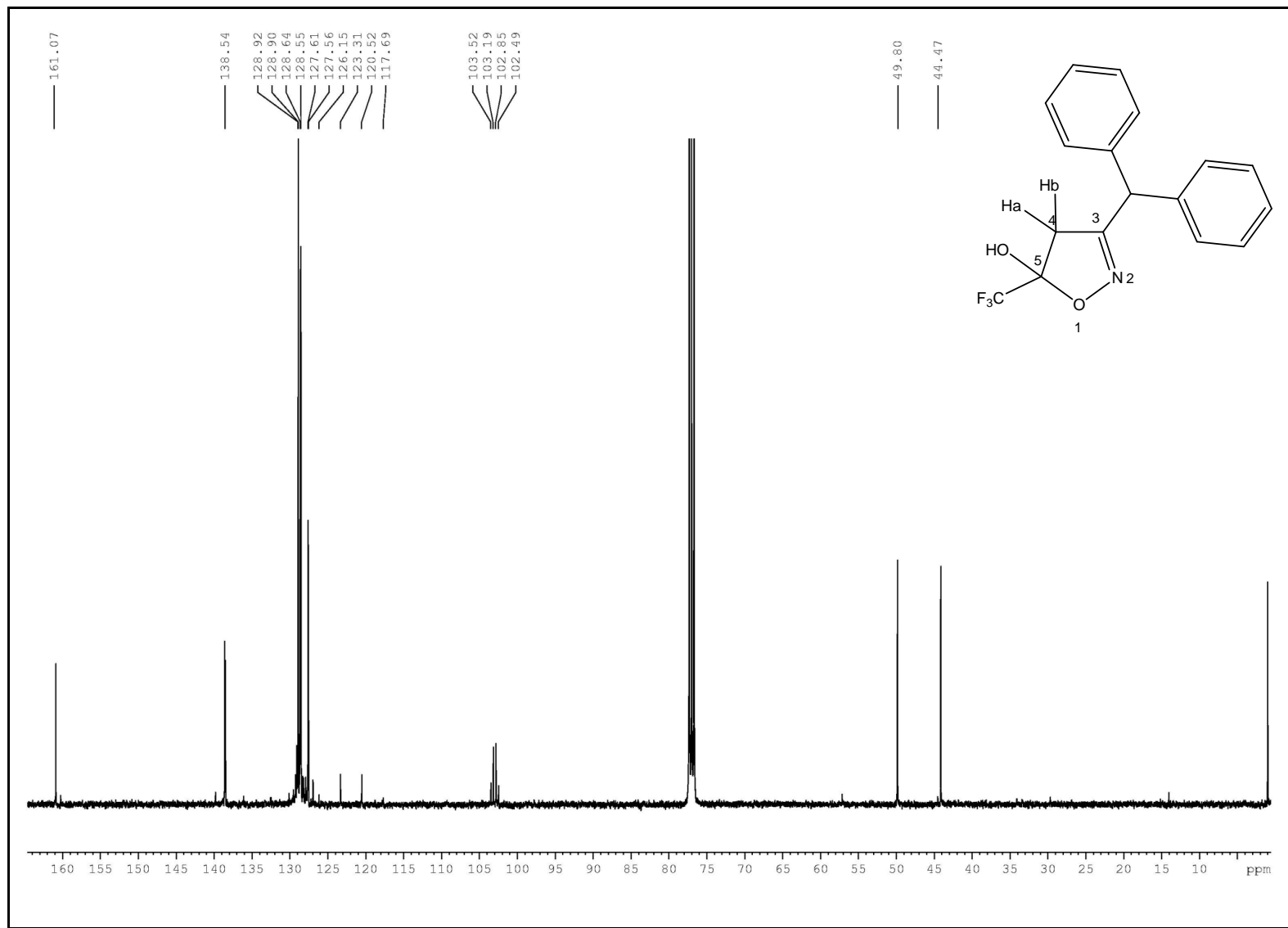


Figura 33. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400





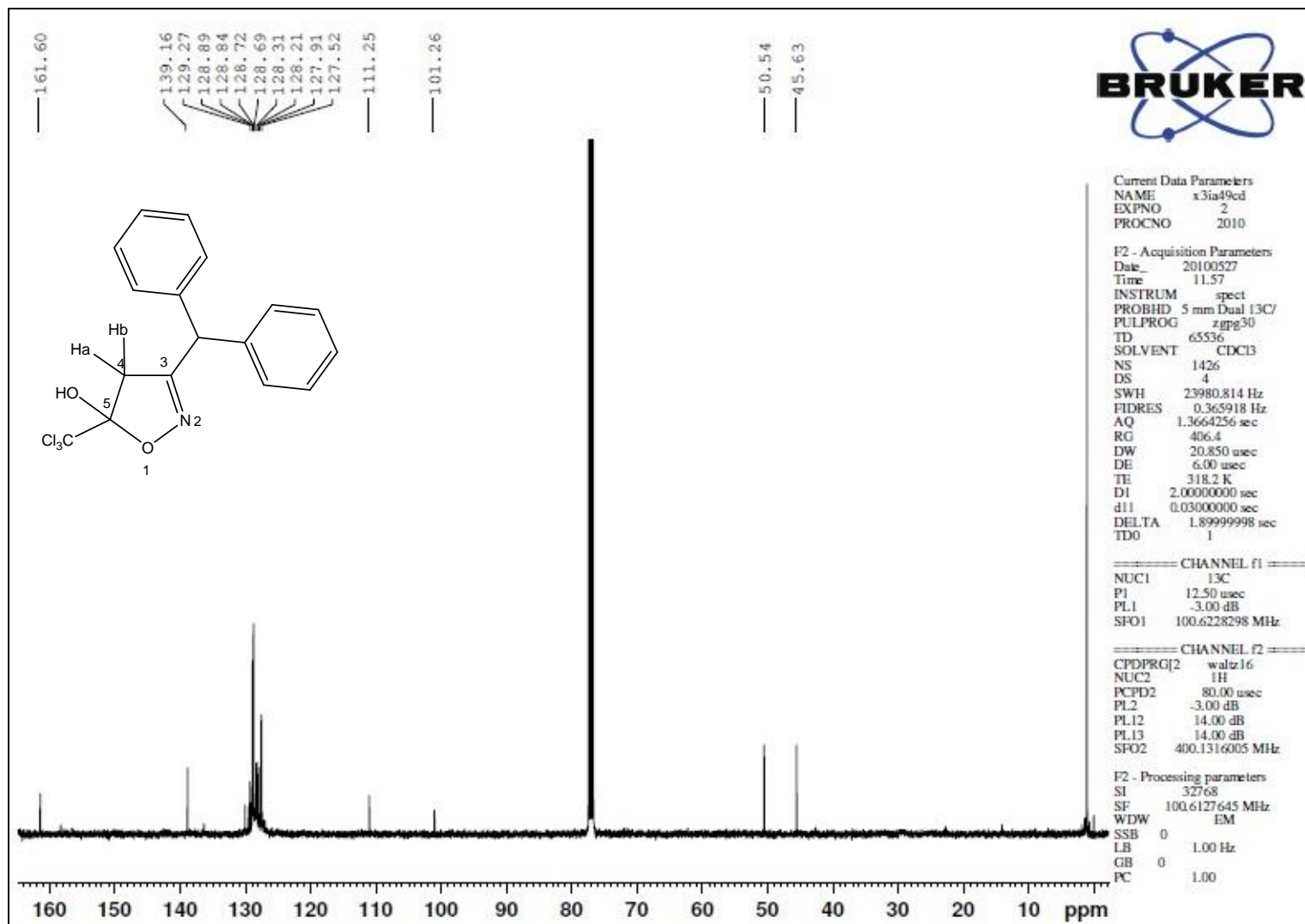


Figura 35. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **4b** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

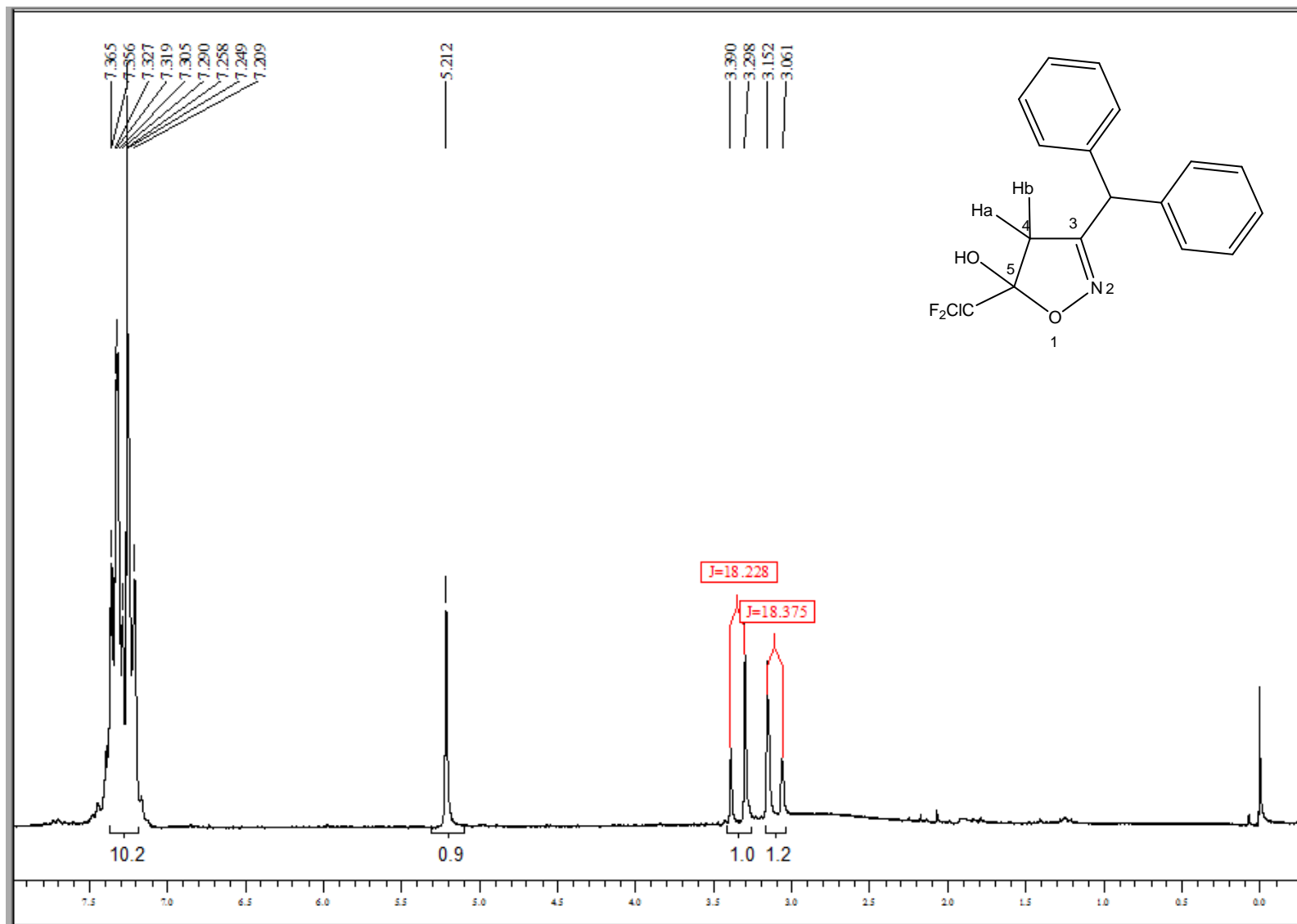


Figura 36. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

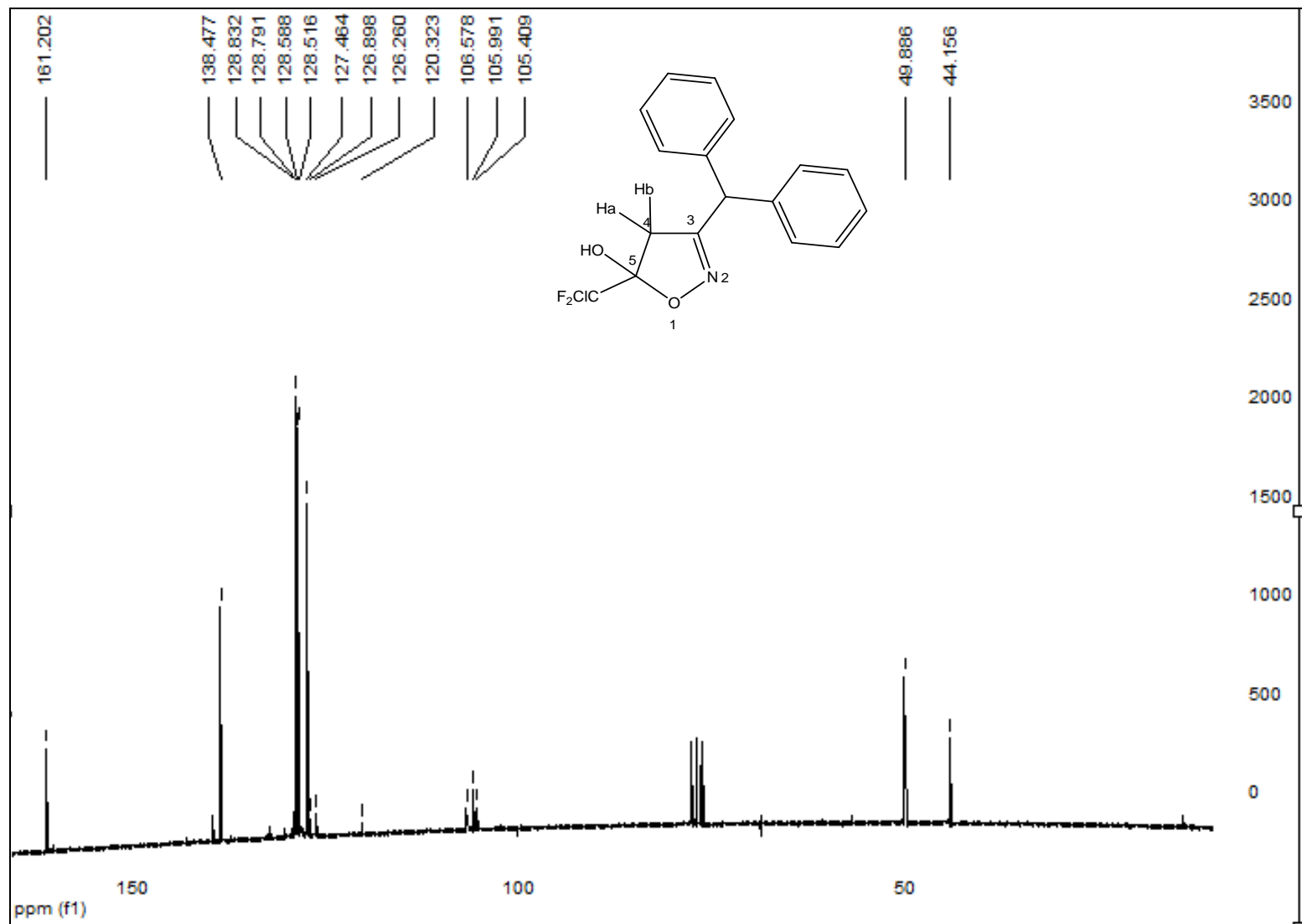


Figura 37. Espansão do espectro de RMN <sup>13</sup>C composto **4c** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

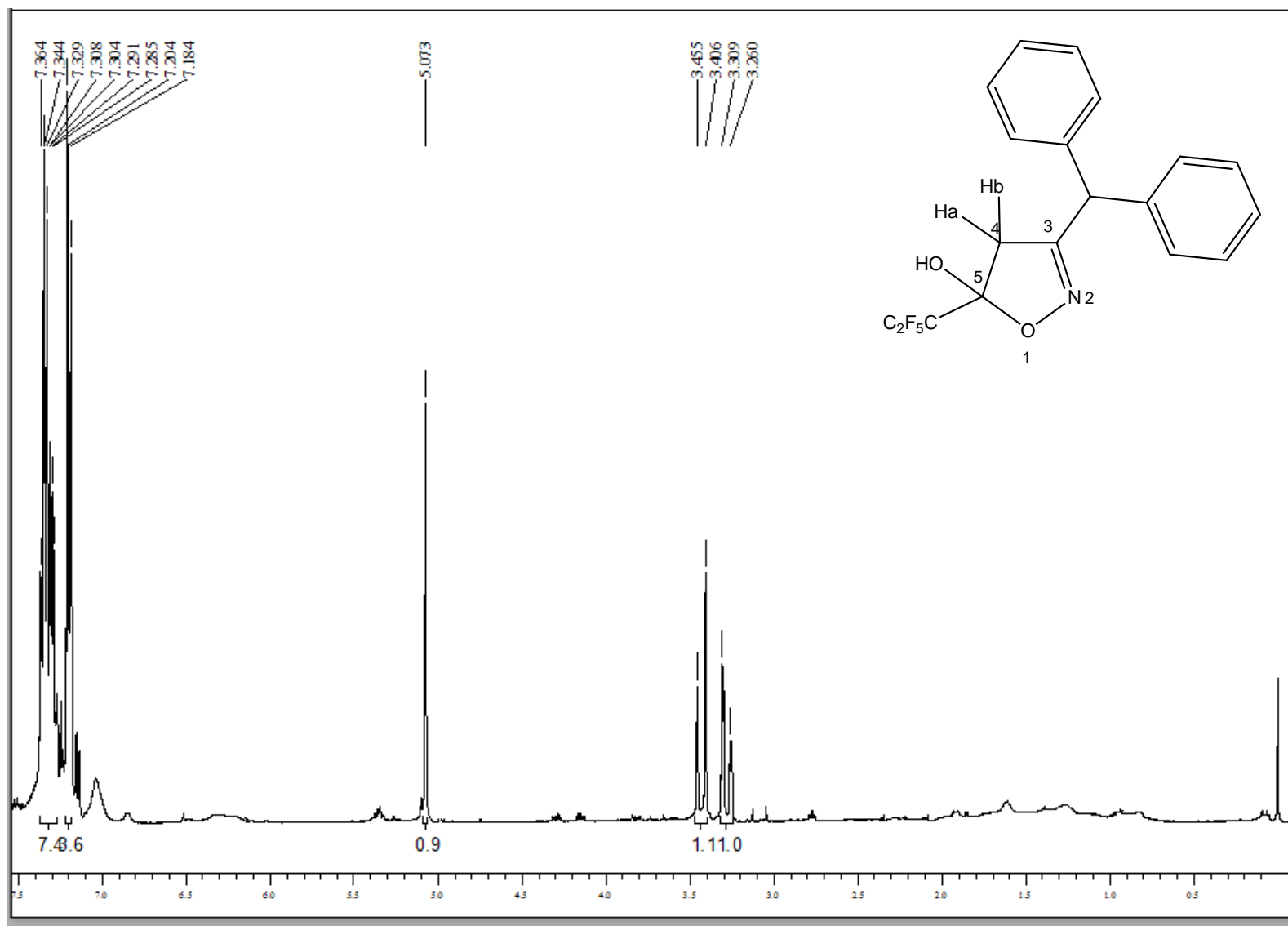


Figura 38. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

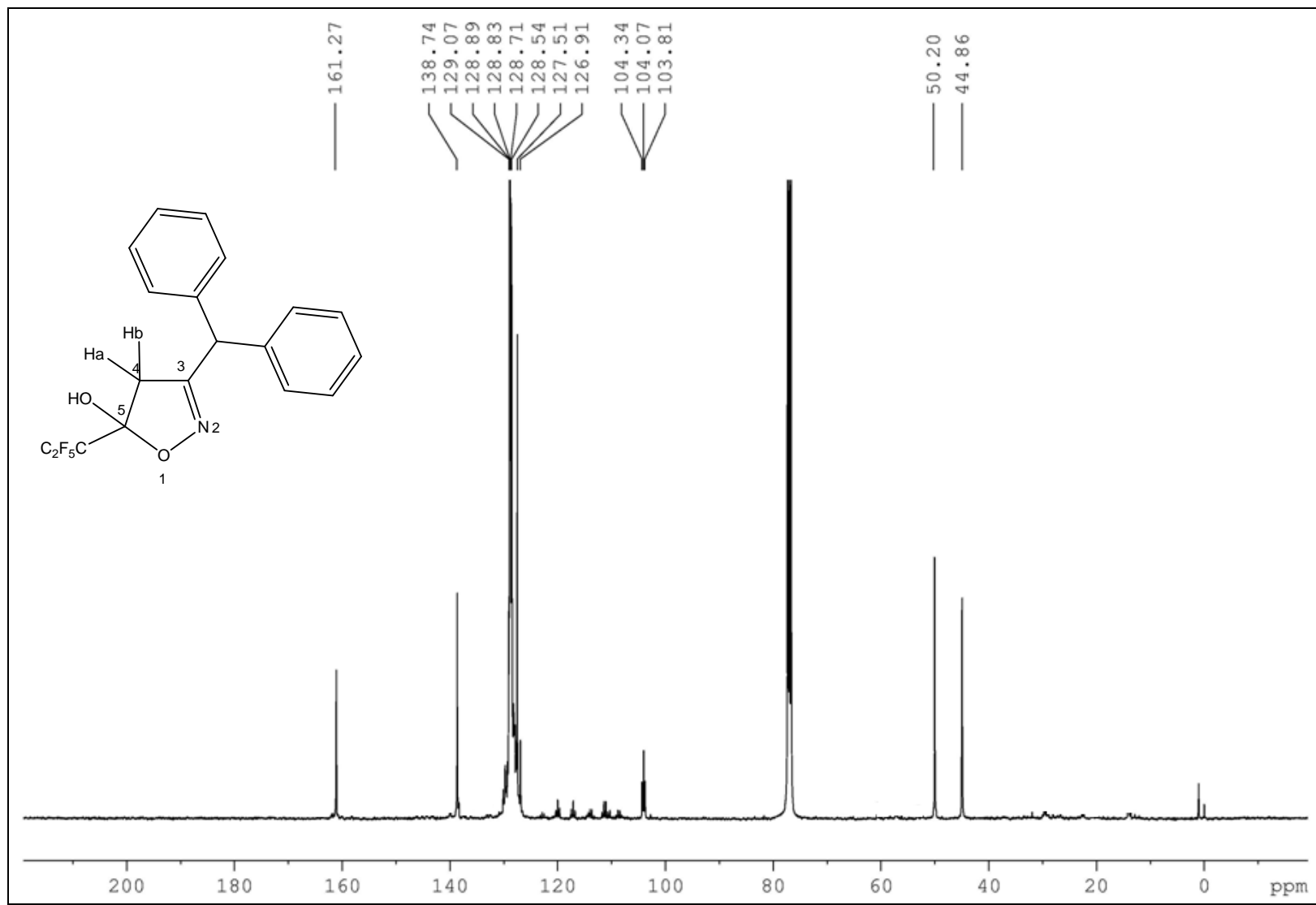


Figura 39. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

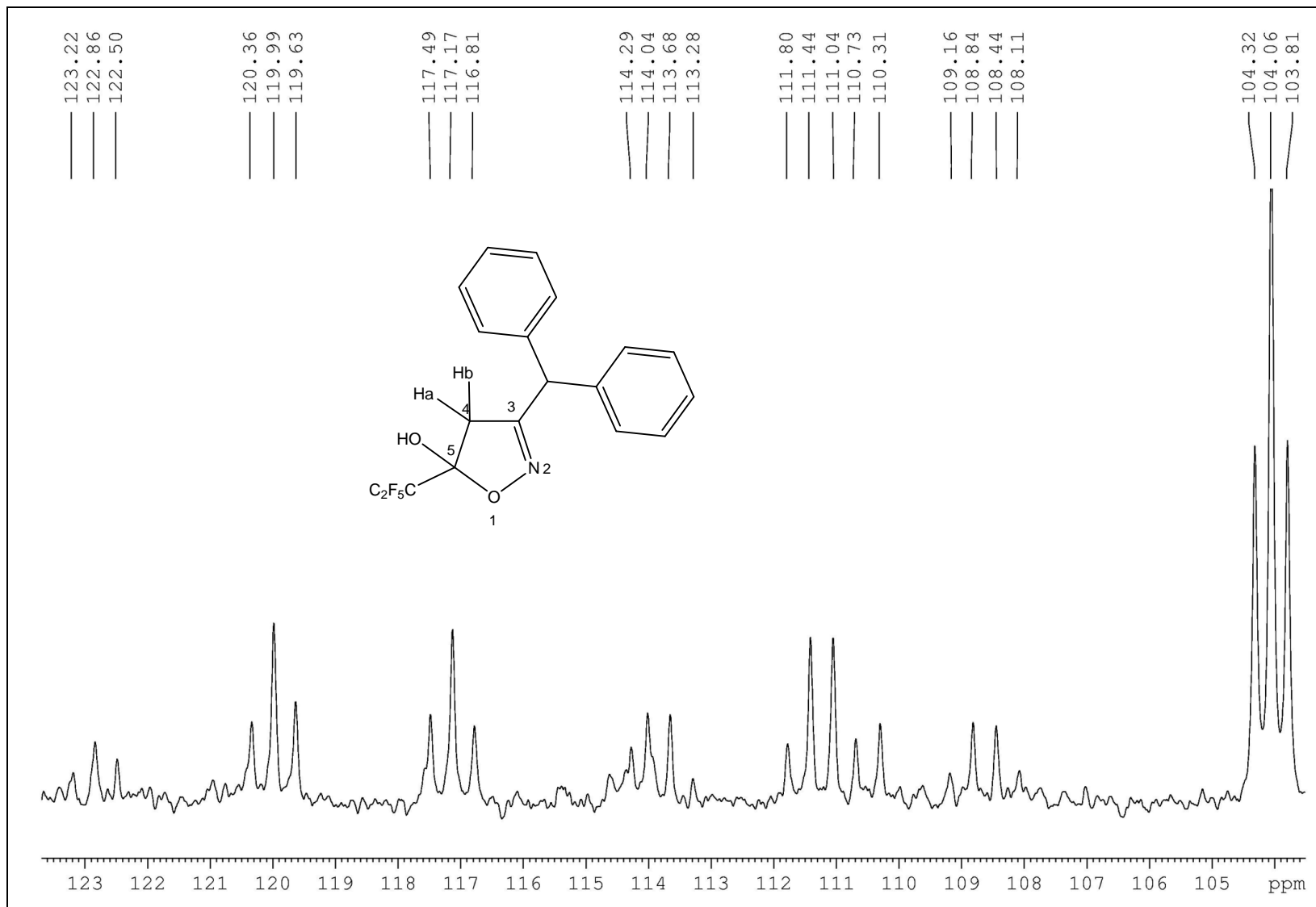


Figura 40. Espansão do espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 4d em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

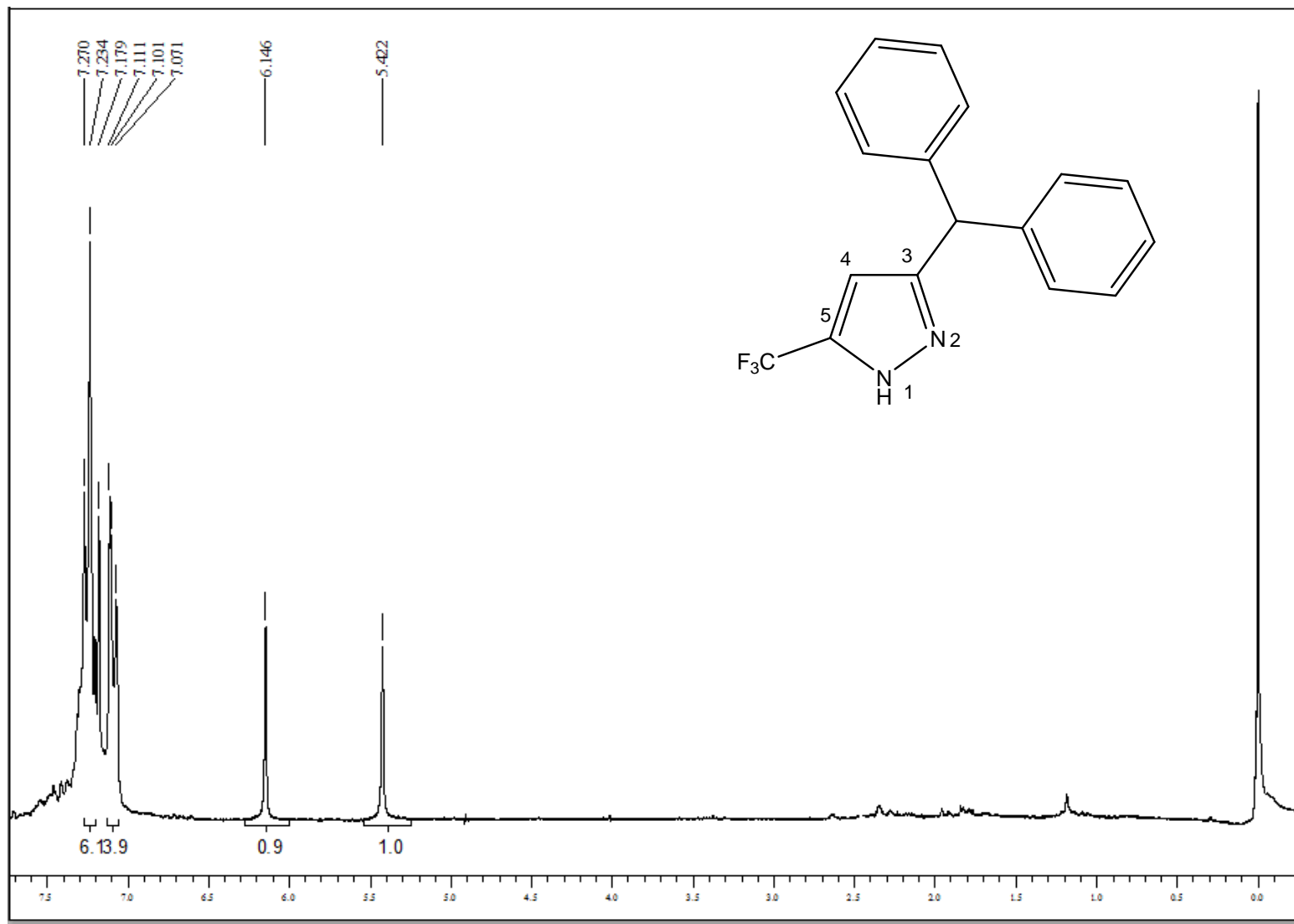


Figura 41. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5a** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400



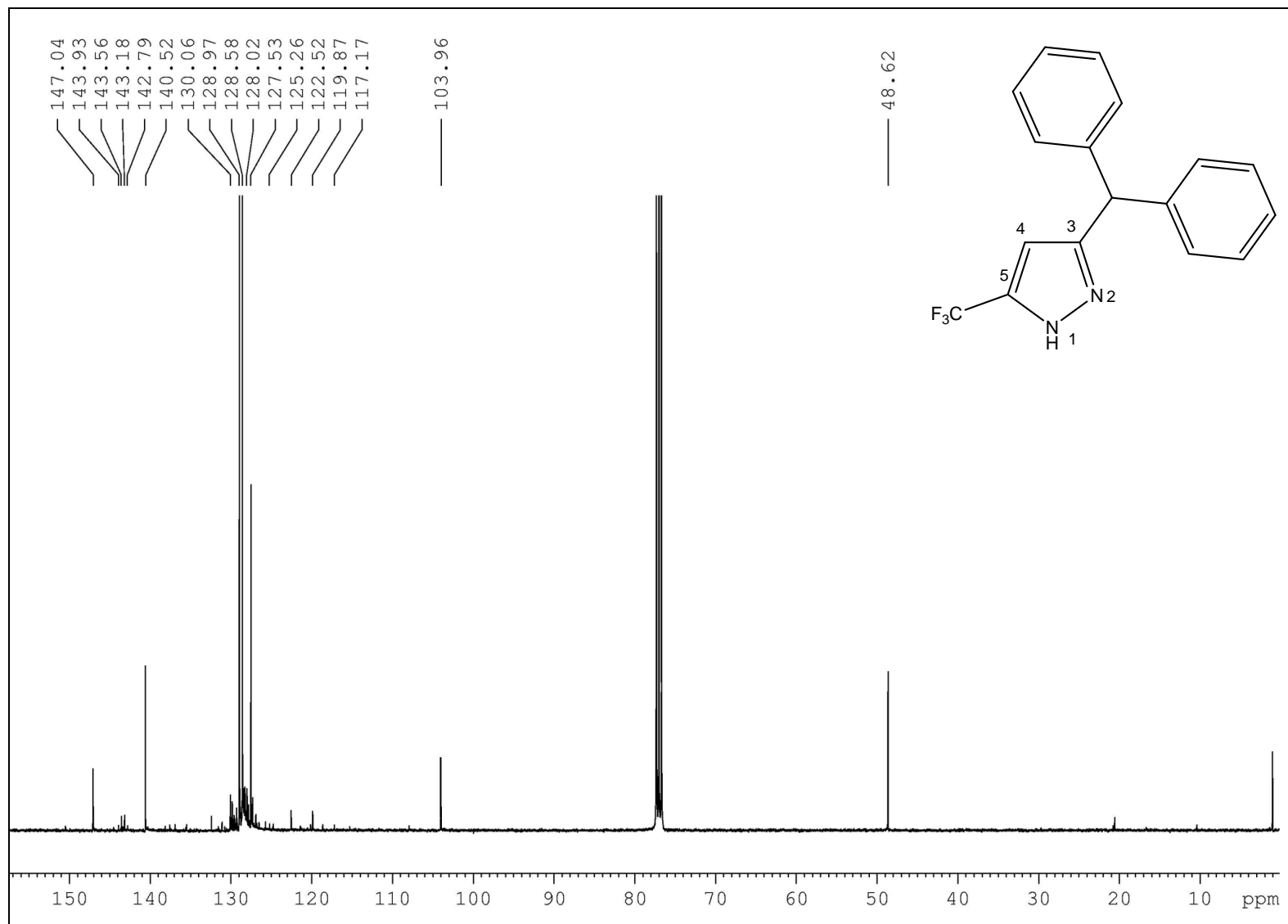


Figura 42. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

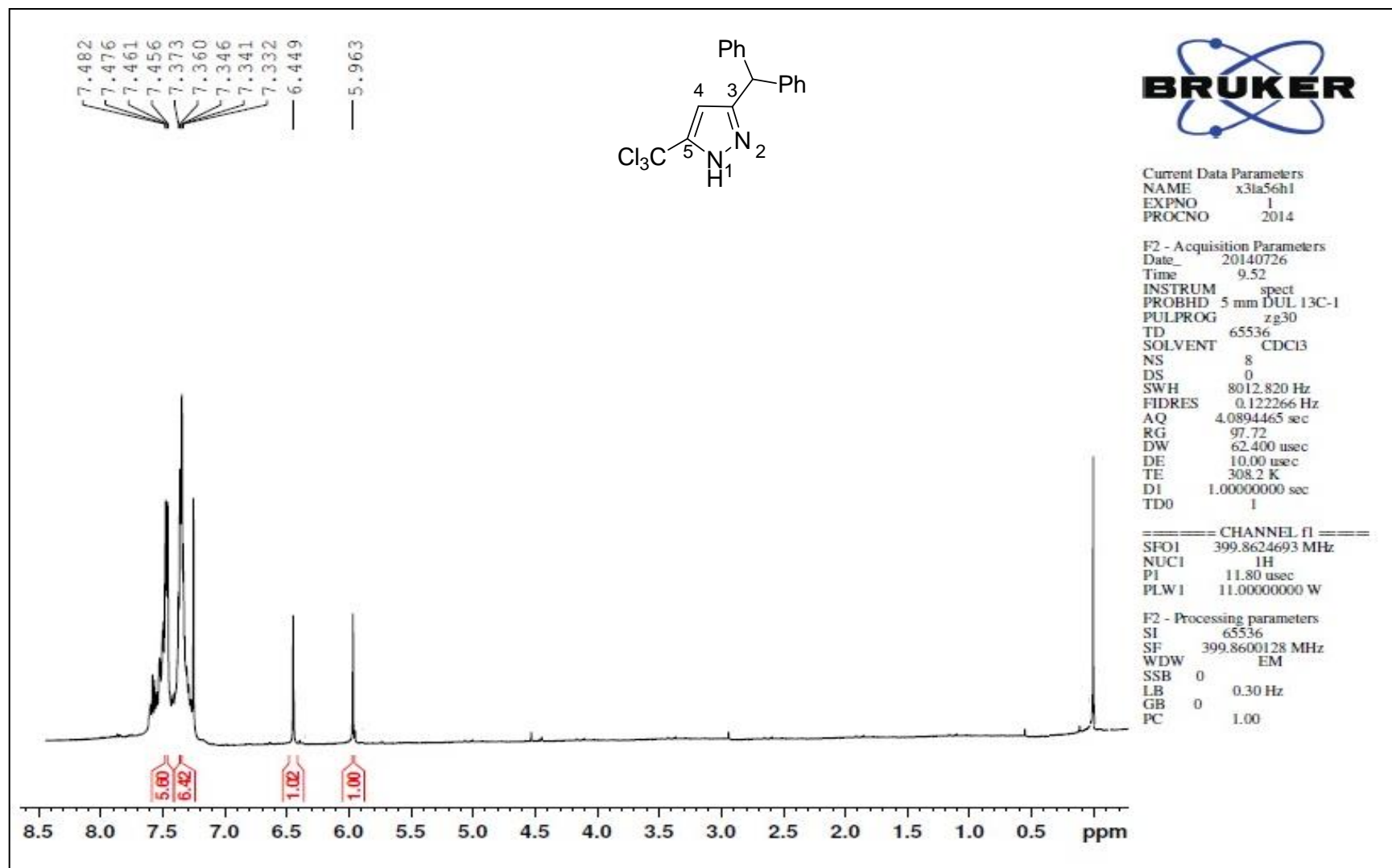


Figura 43. Espectro RMN  $^1\text{H}$  **5b** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

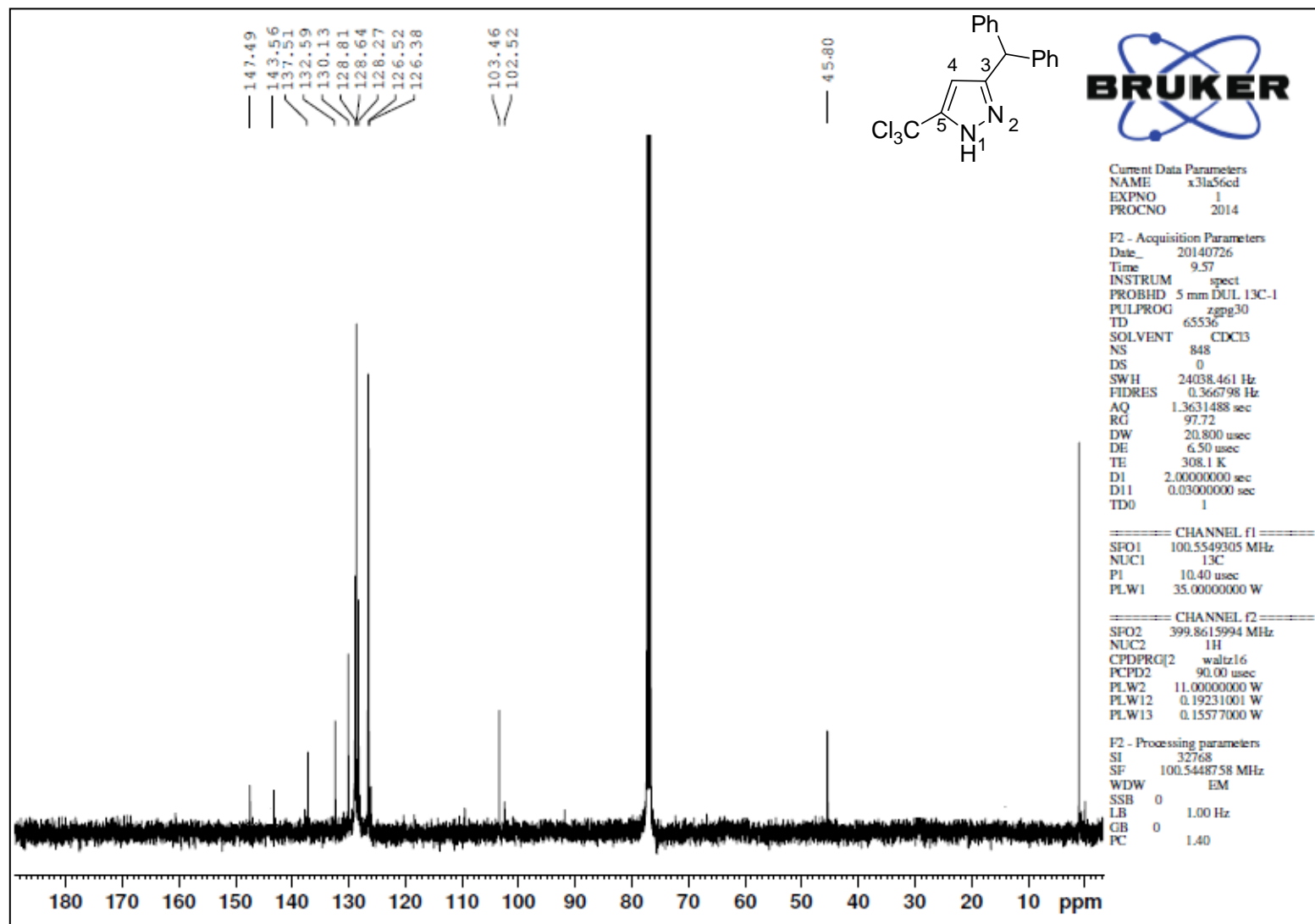


Figura 44. Espectro RMN <sup>13</sup>C 5b em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

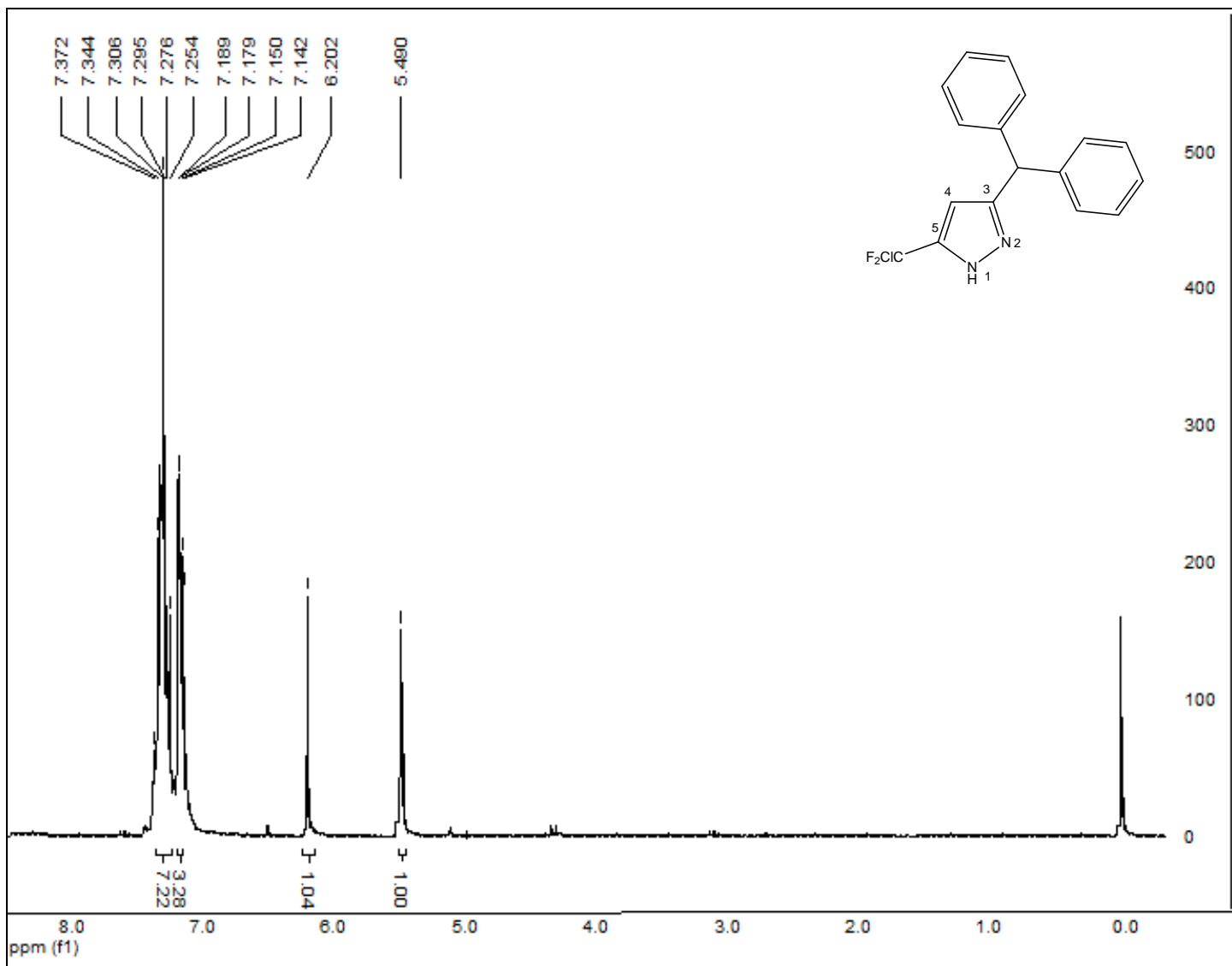


Figura 45. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5c em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

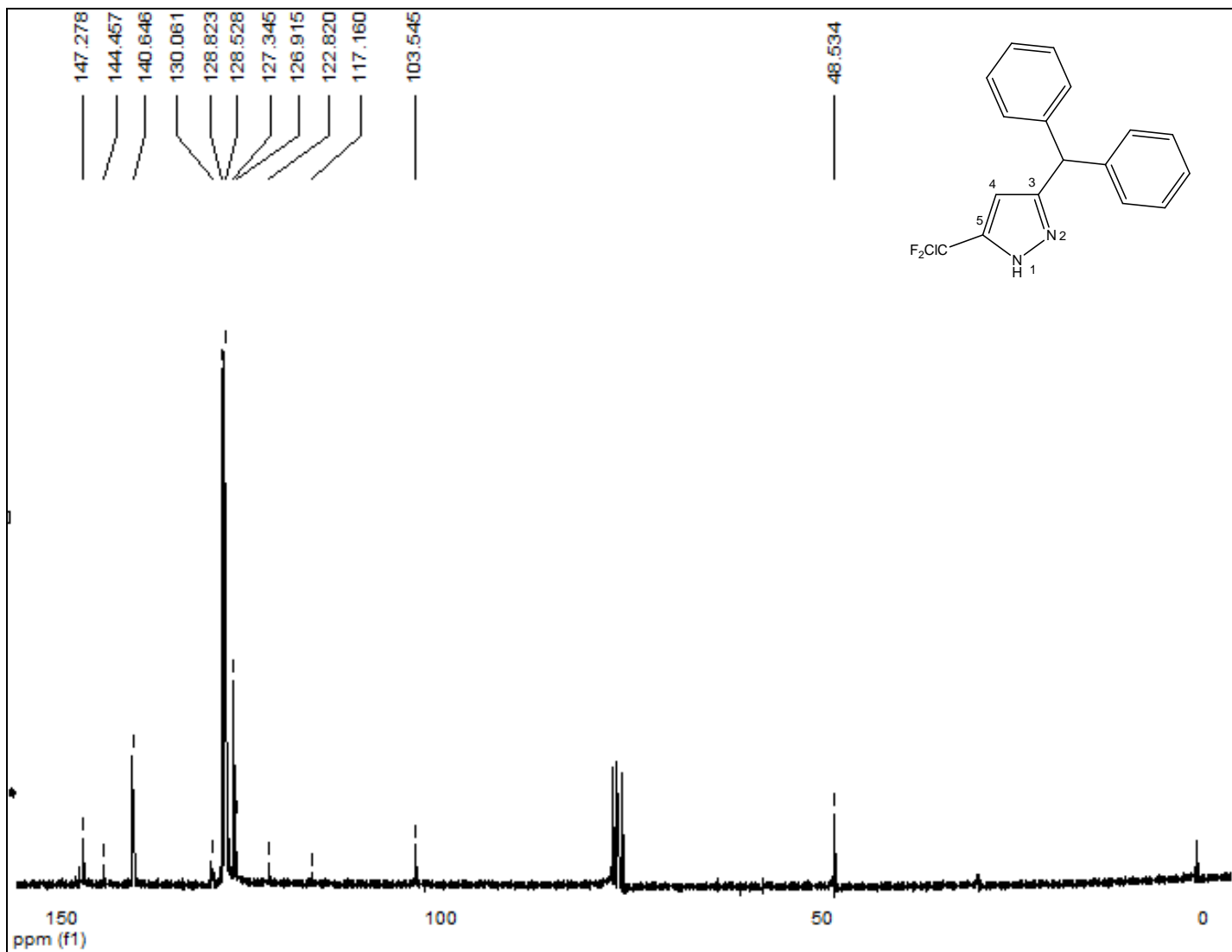


Figura 46. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5c em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

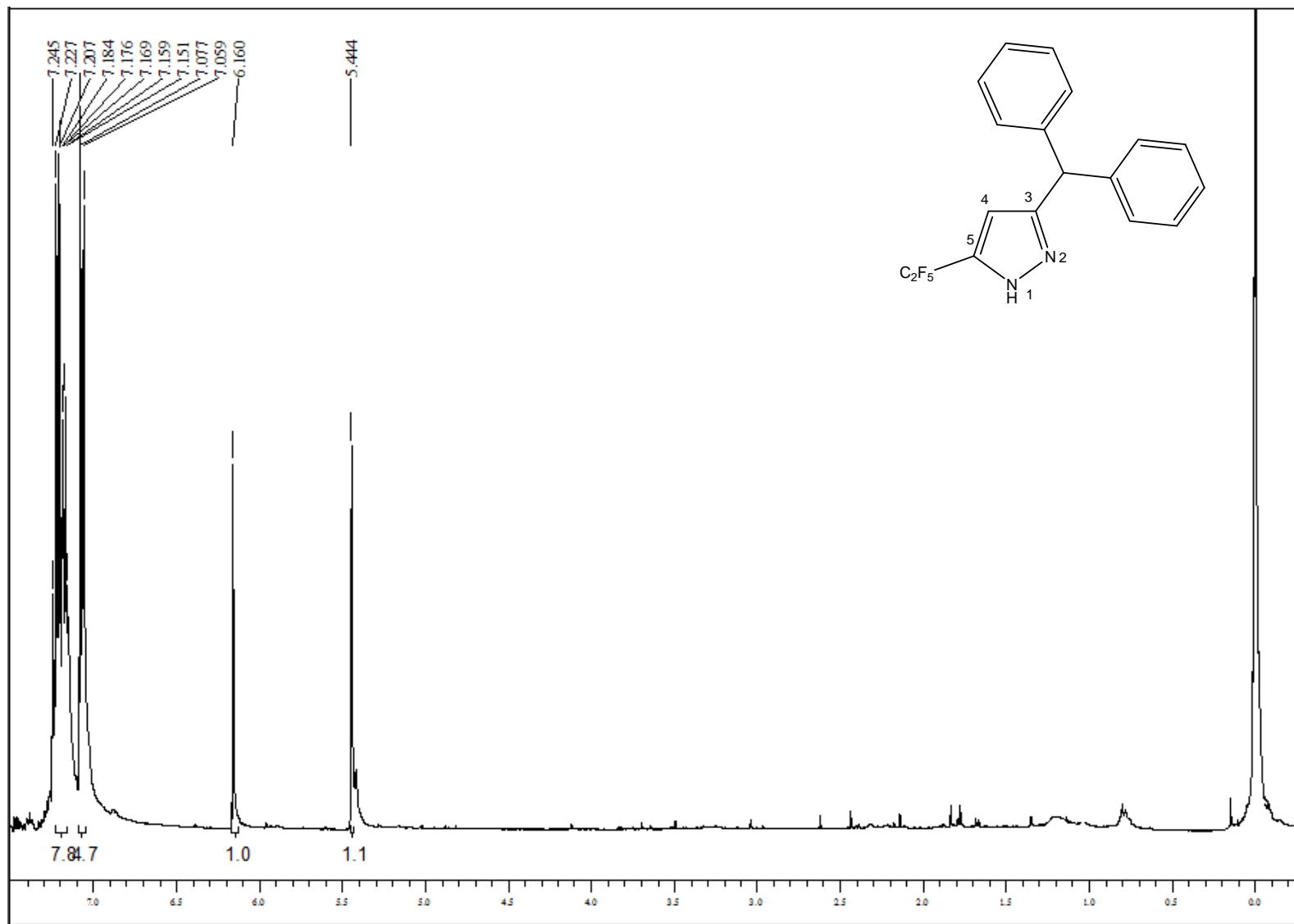


Figura 47. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 5d em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

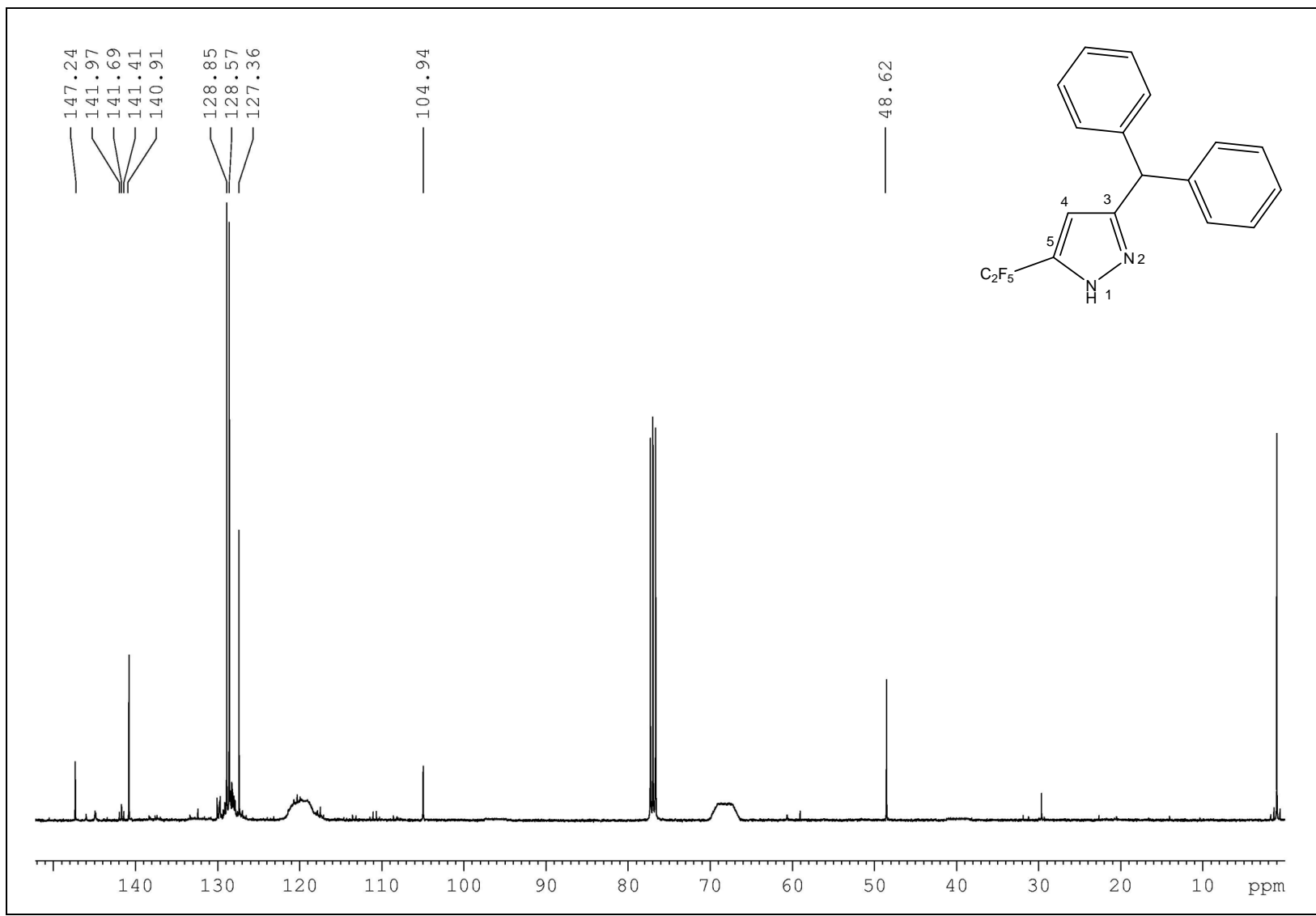


Figura 48. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5d em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

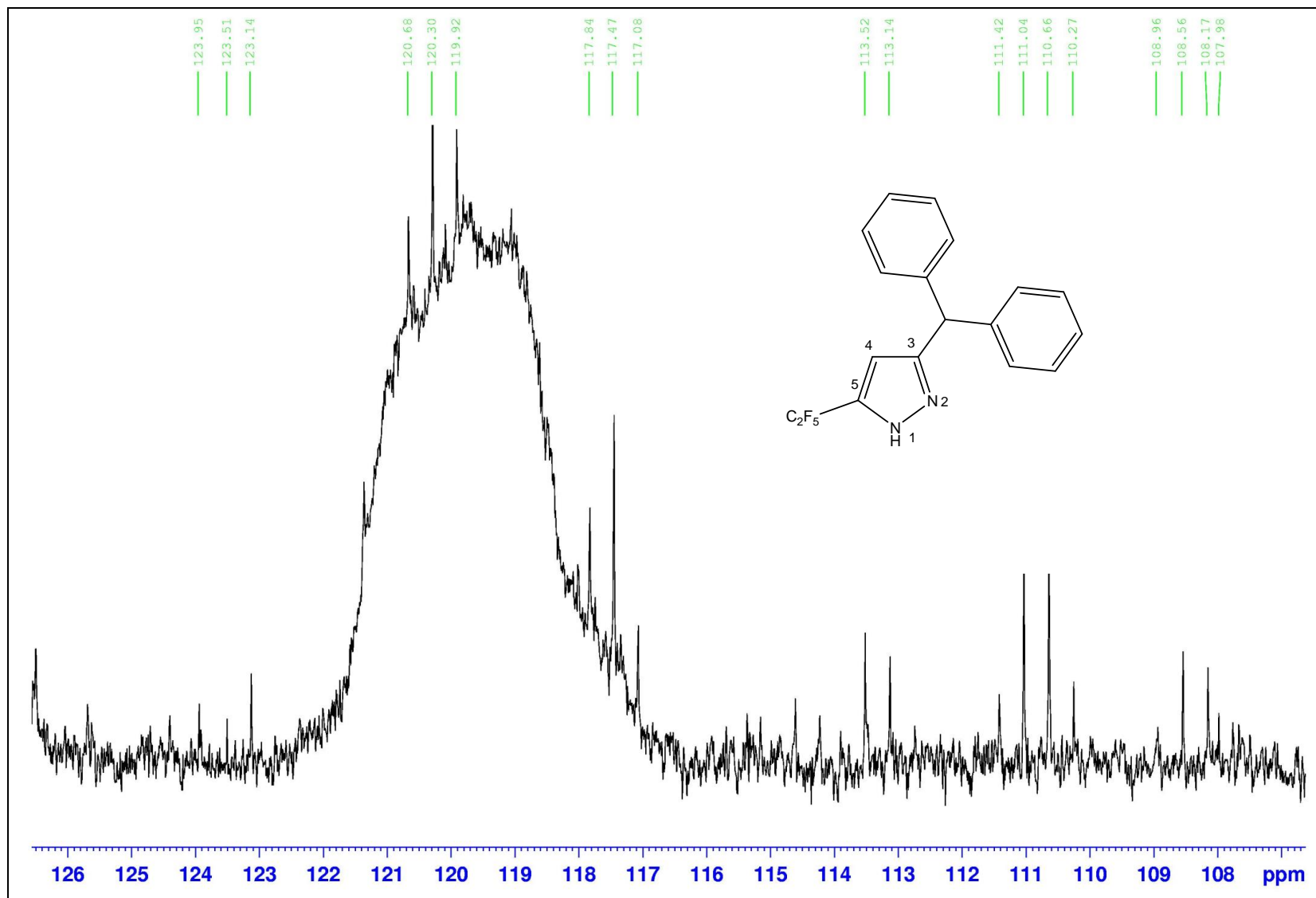


Figura 49. Espansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5d** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400



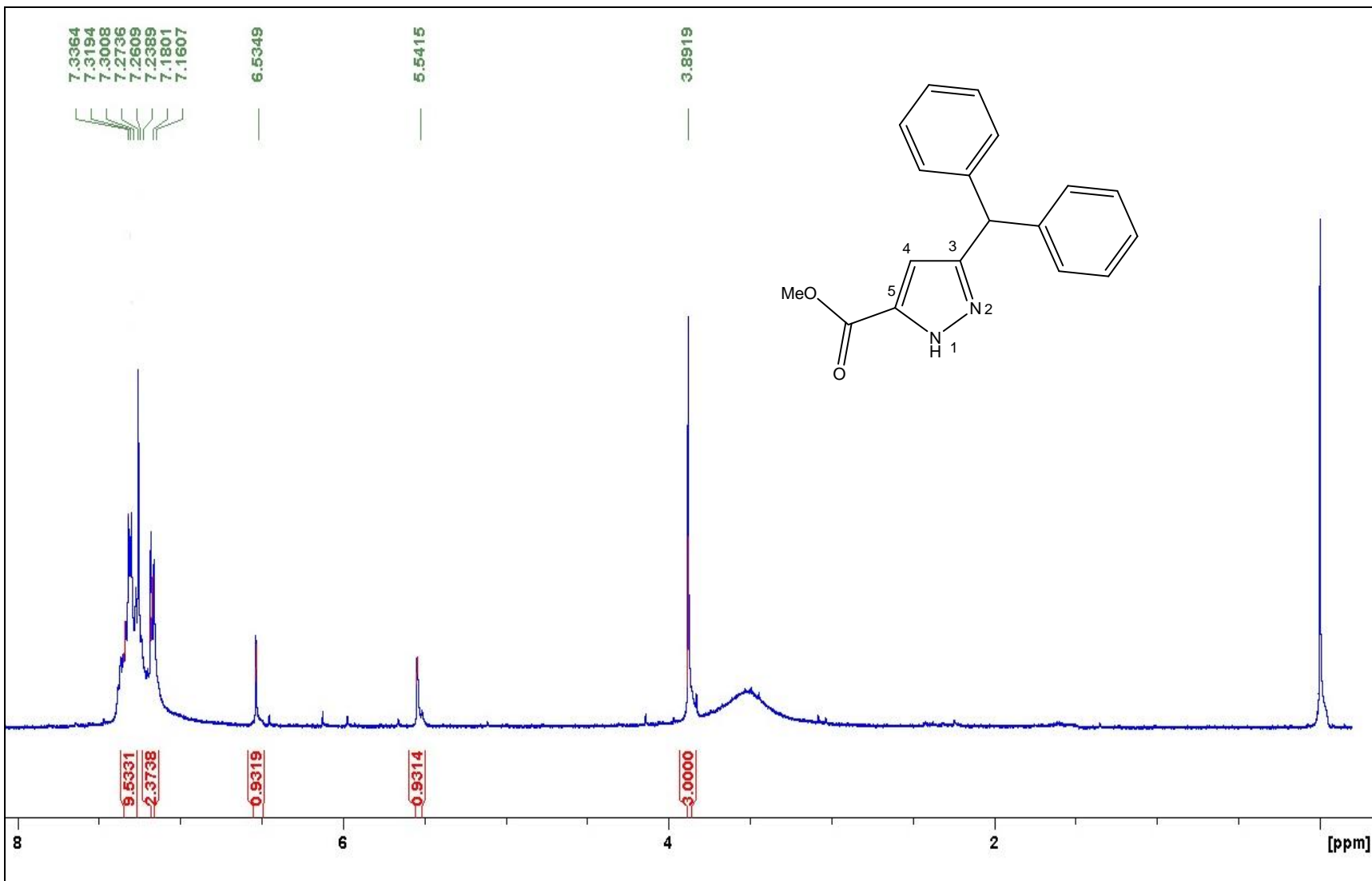


Figura 50. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5e** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

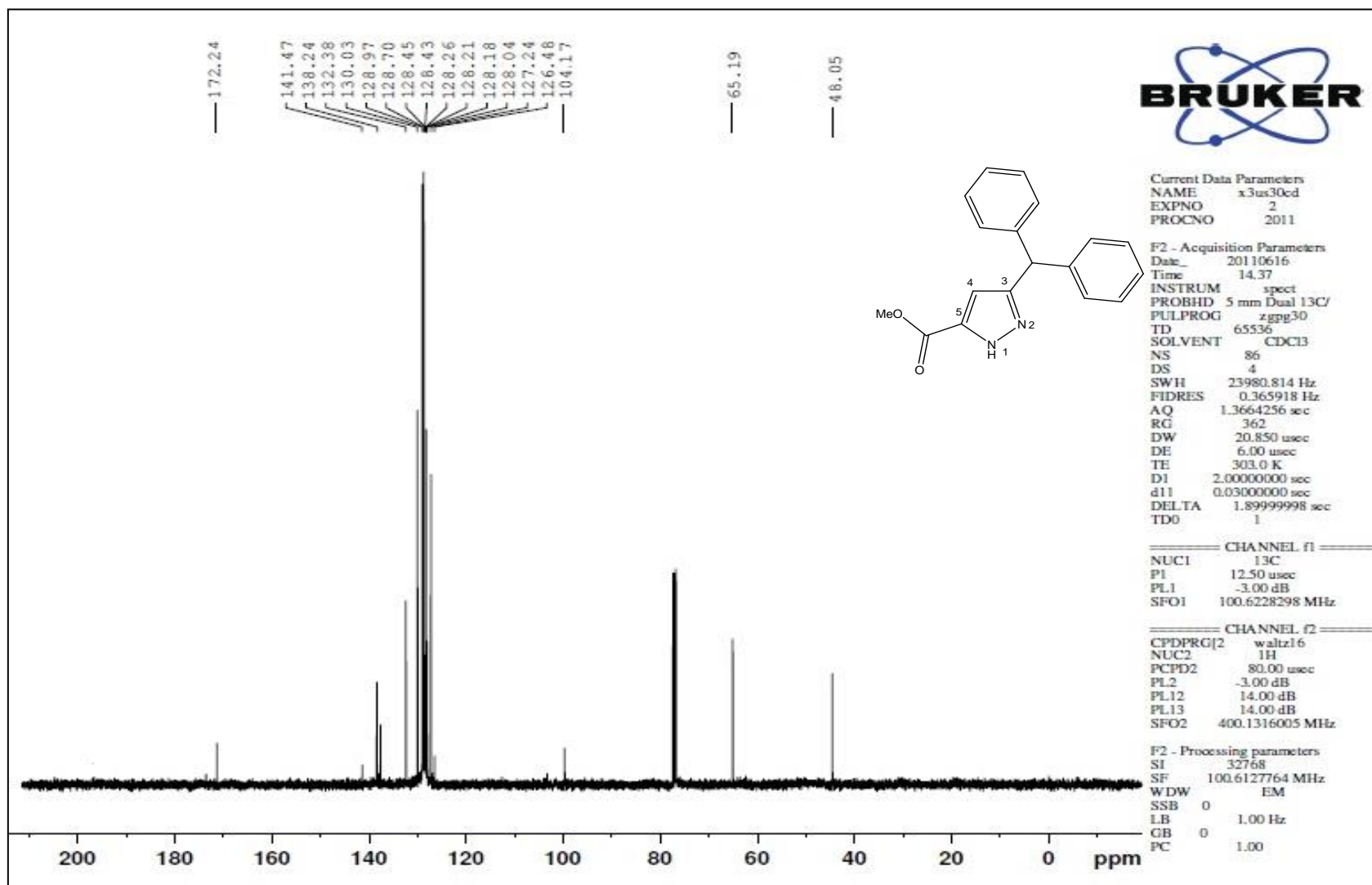


Figura 51. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 5e em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

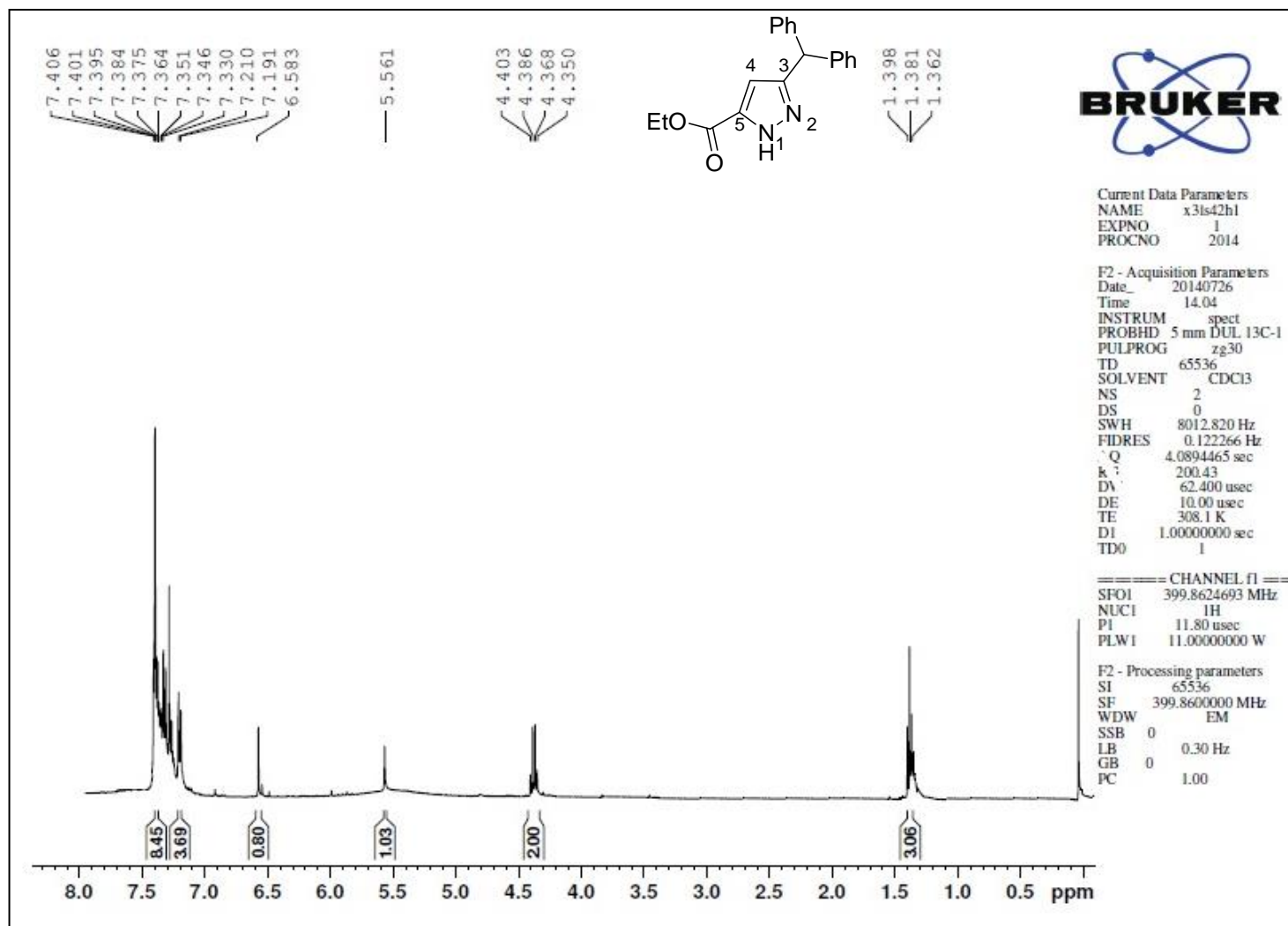


Figura 52. Espectro de RMN <sup>1</sup>H 5f em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

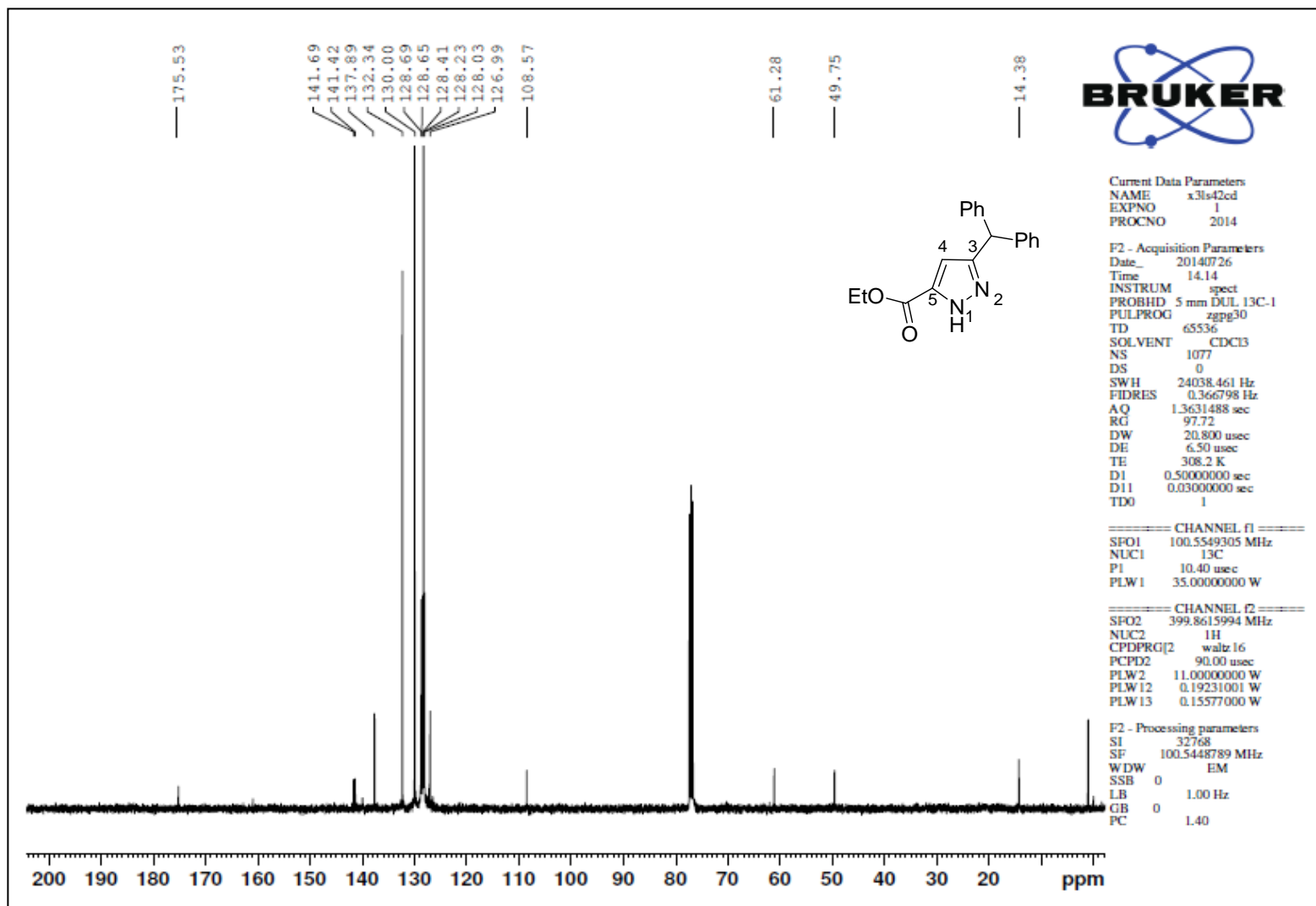


Figura 53. Espectro de RMN <sup>13</sup>C 5f em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

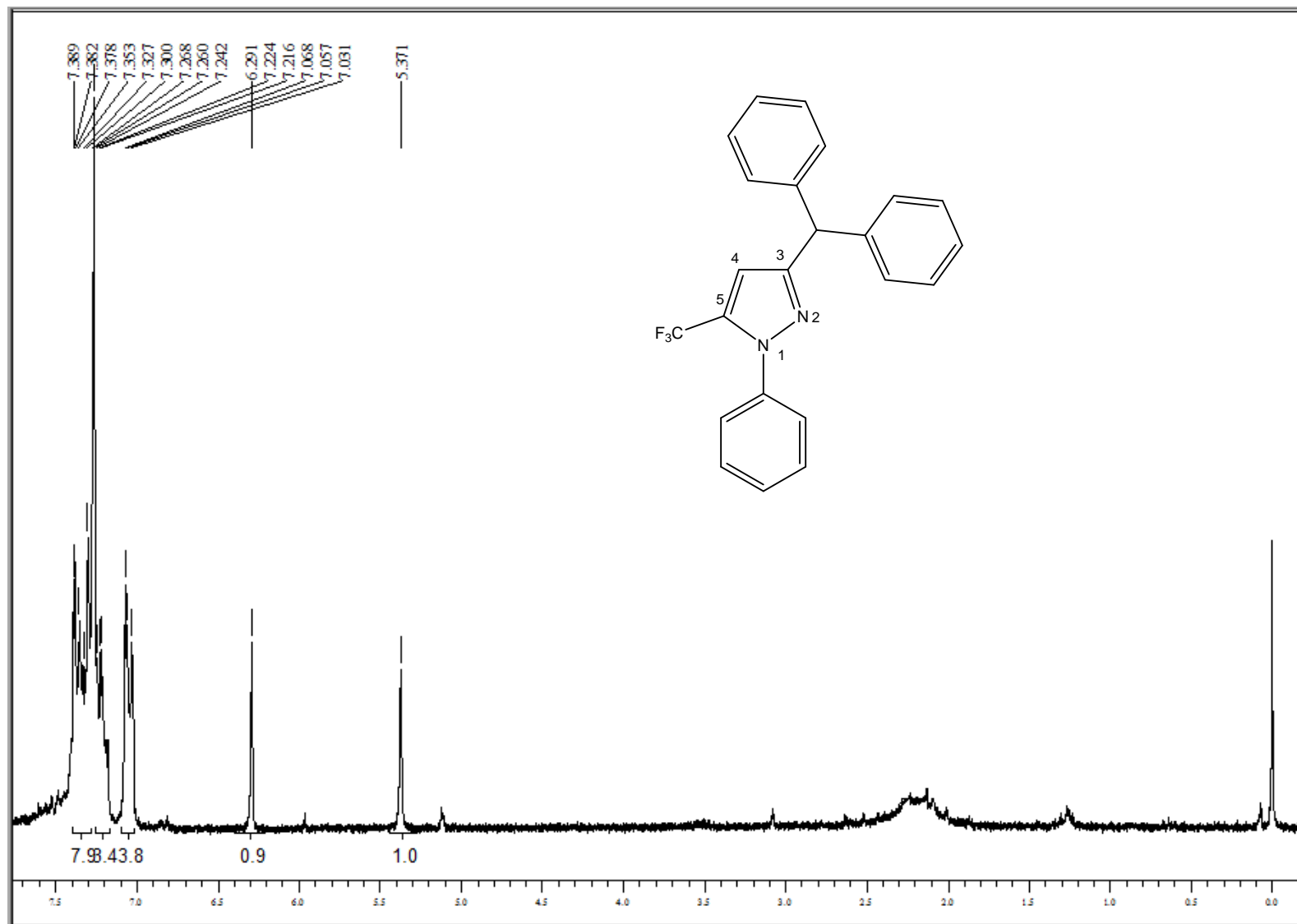


Figura 54. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 6a em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

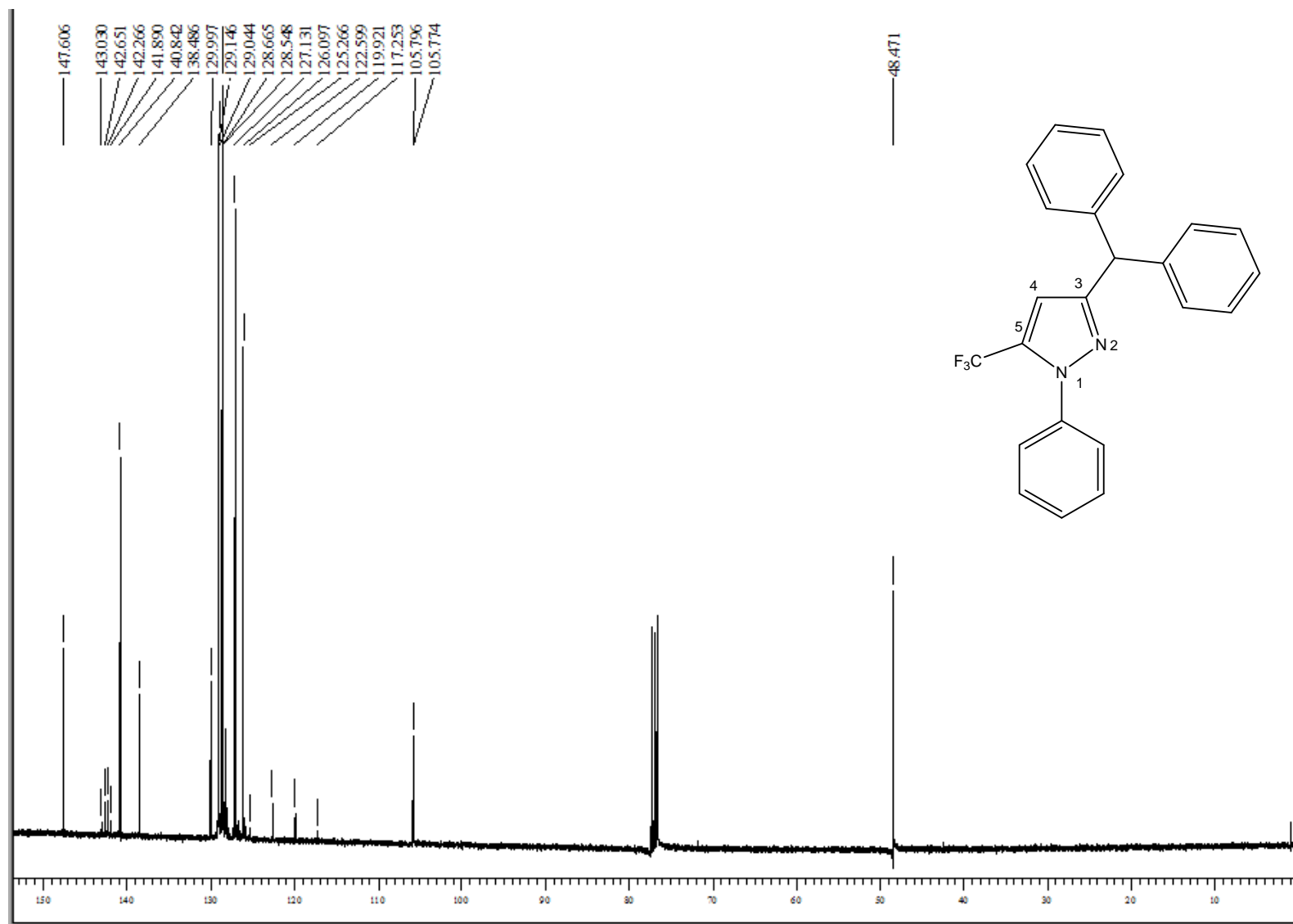


Figura 55. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400

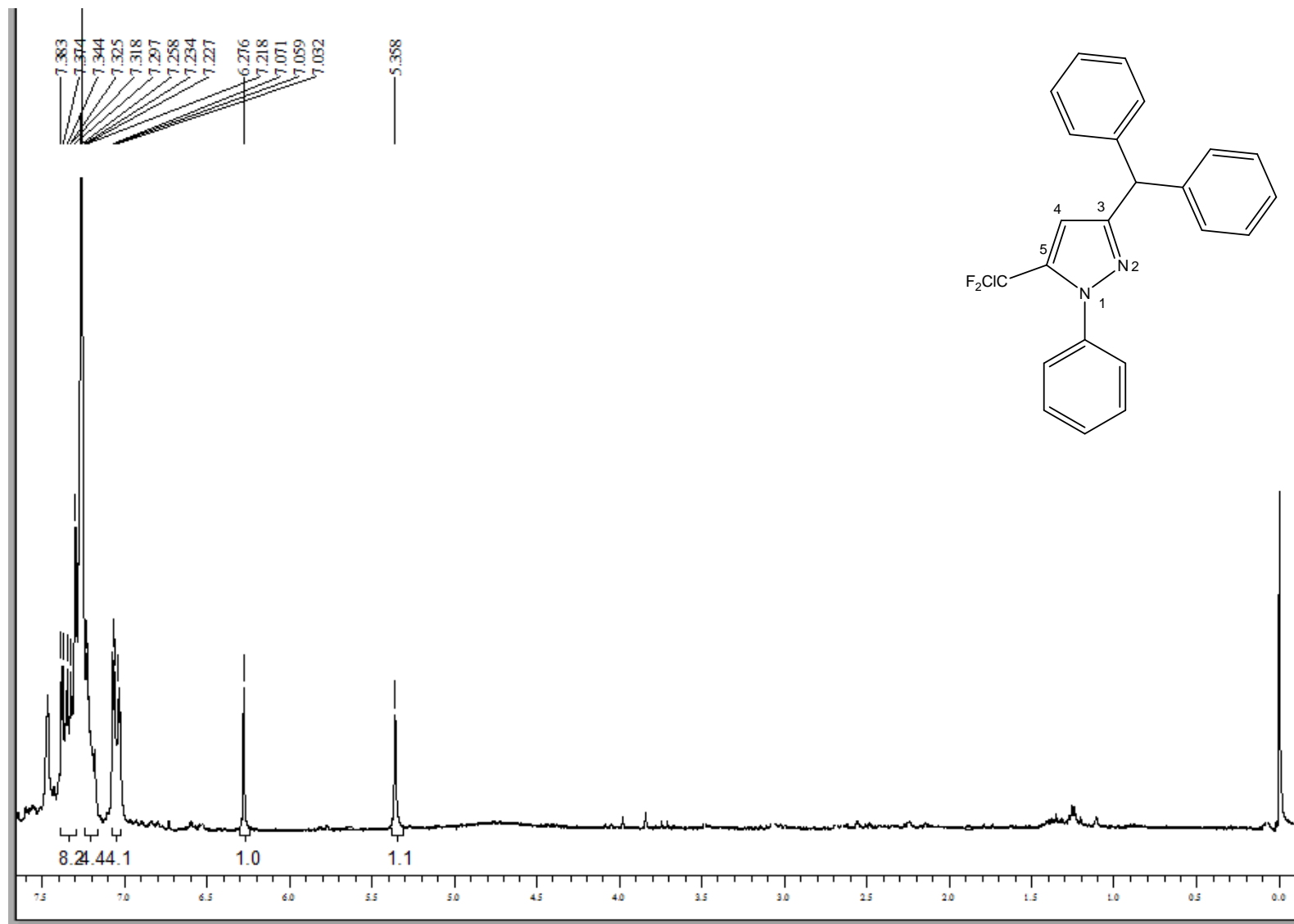


Figura 56. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **6c** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

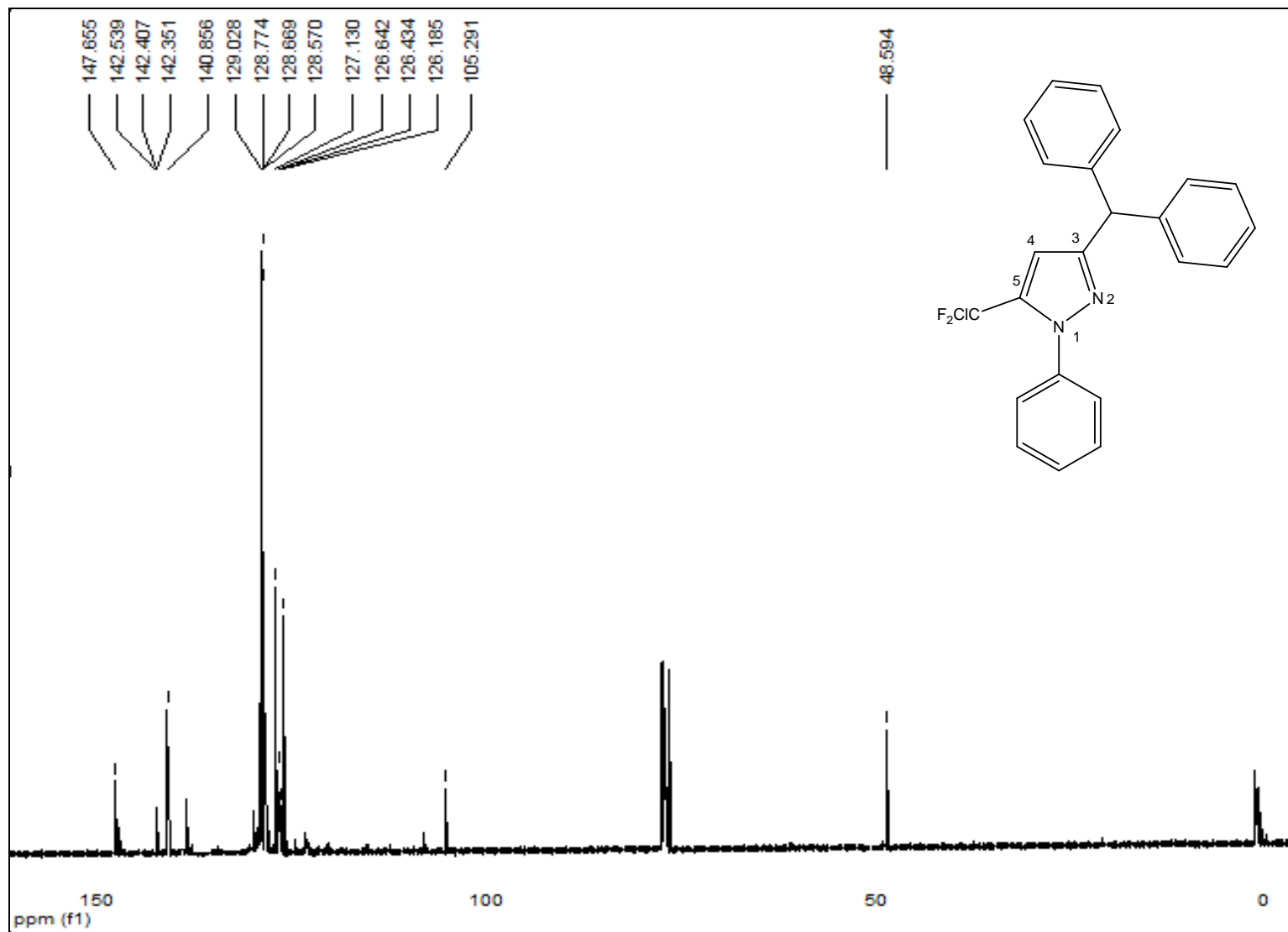


Figura 57. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400



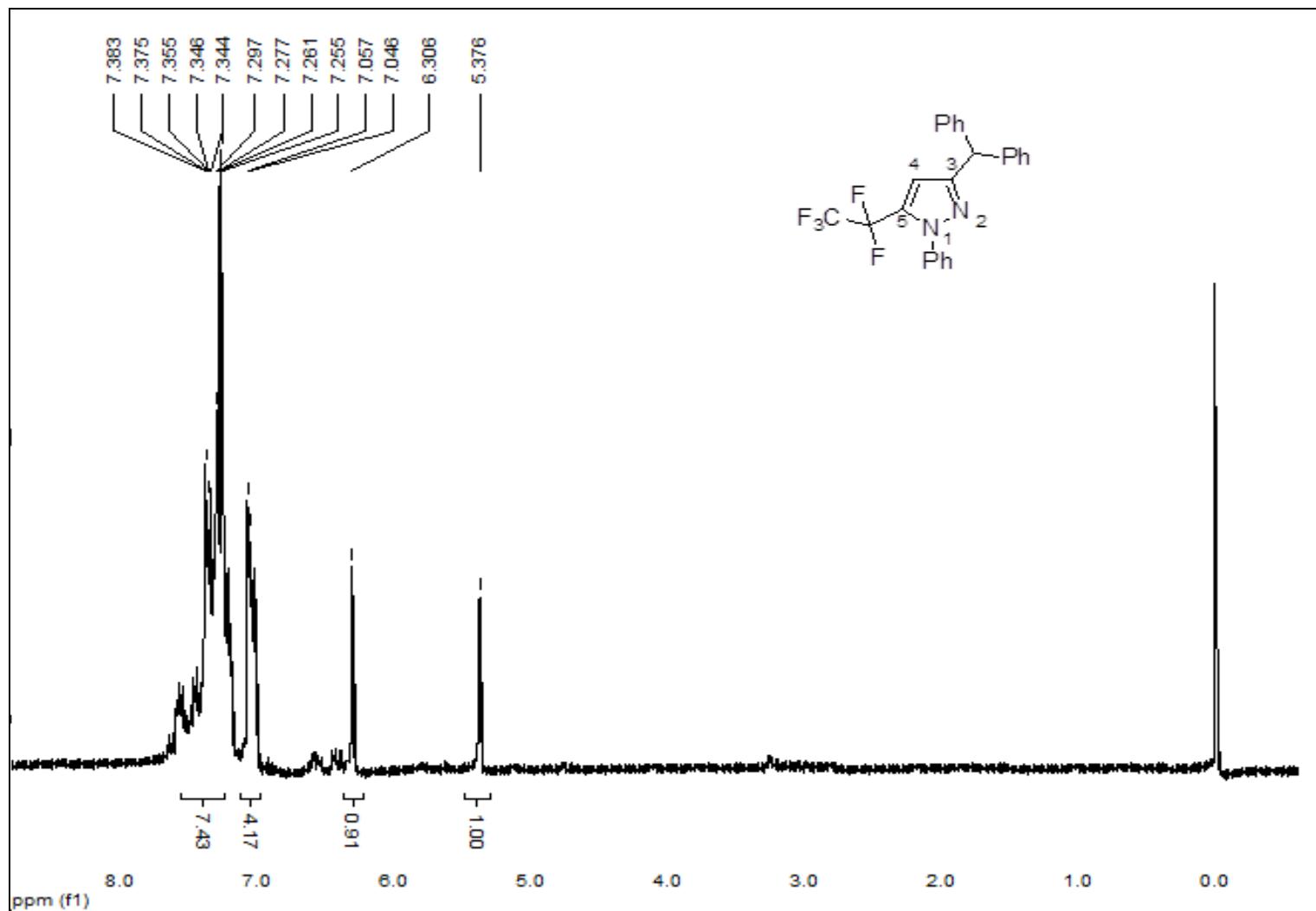


Figura 58. Espectro de RMN H do composto **6d** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

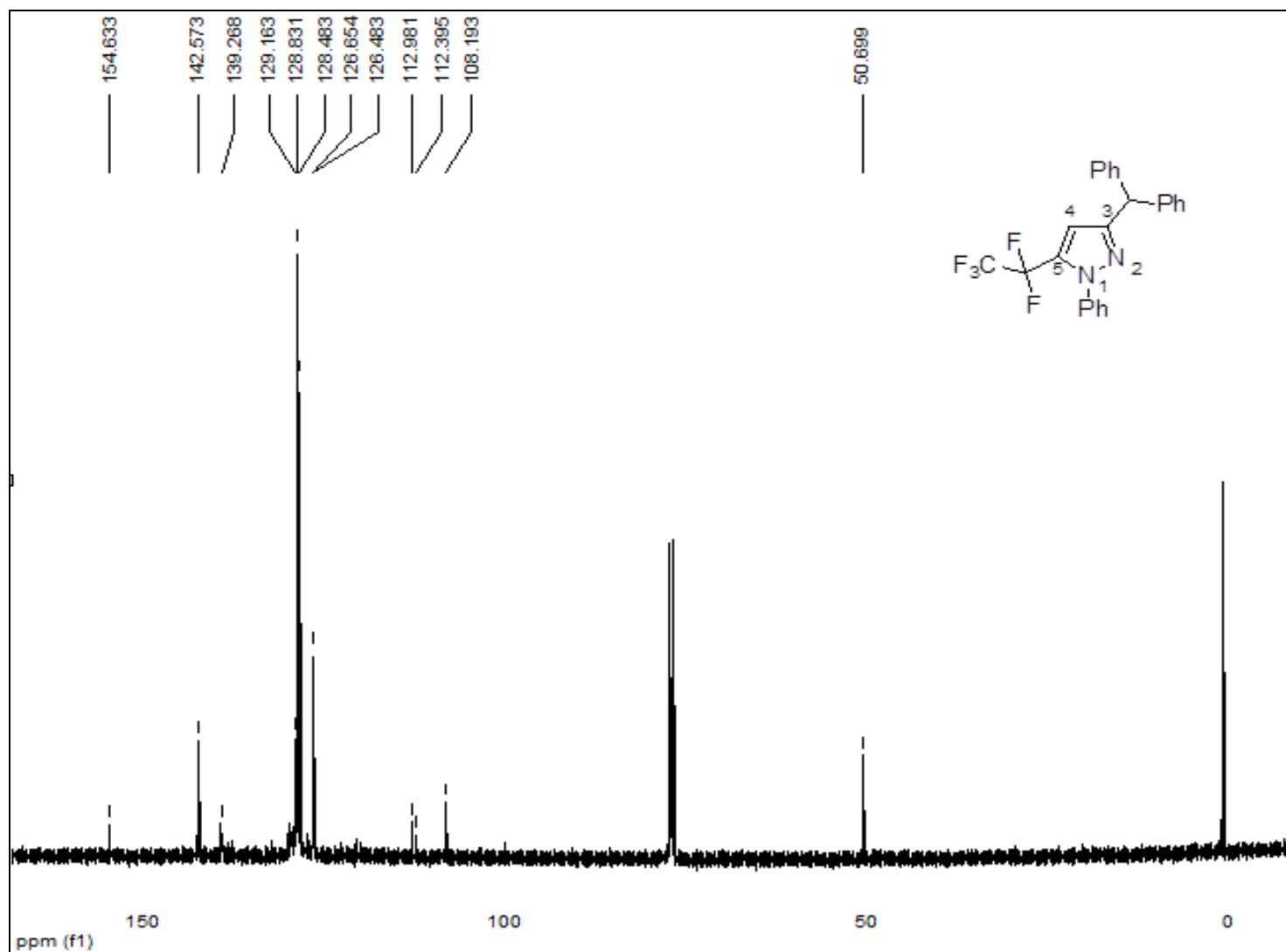


Figura 59. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 6d em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

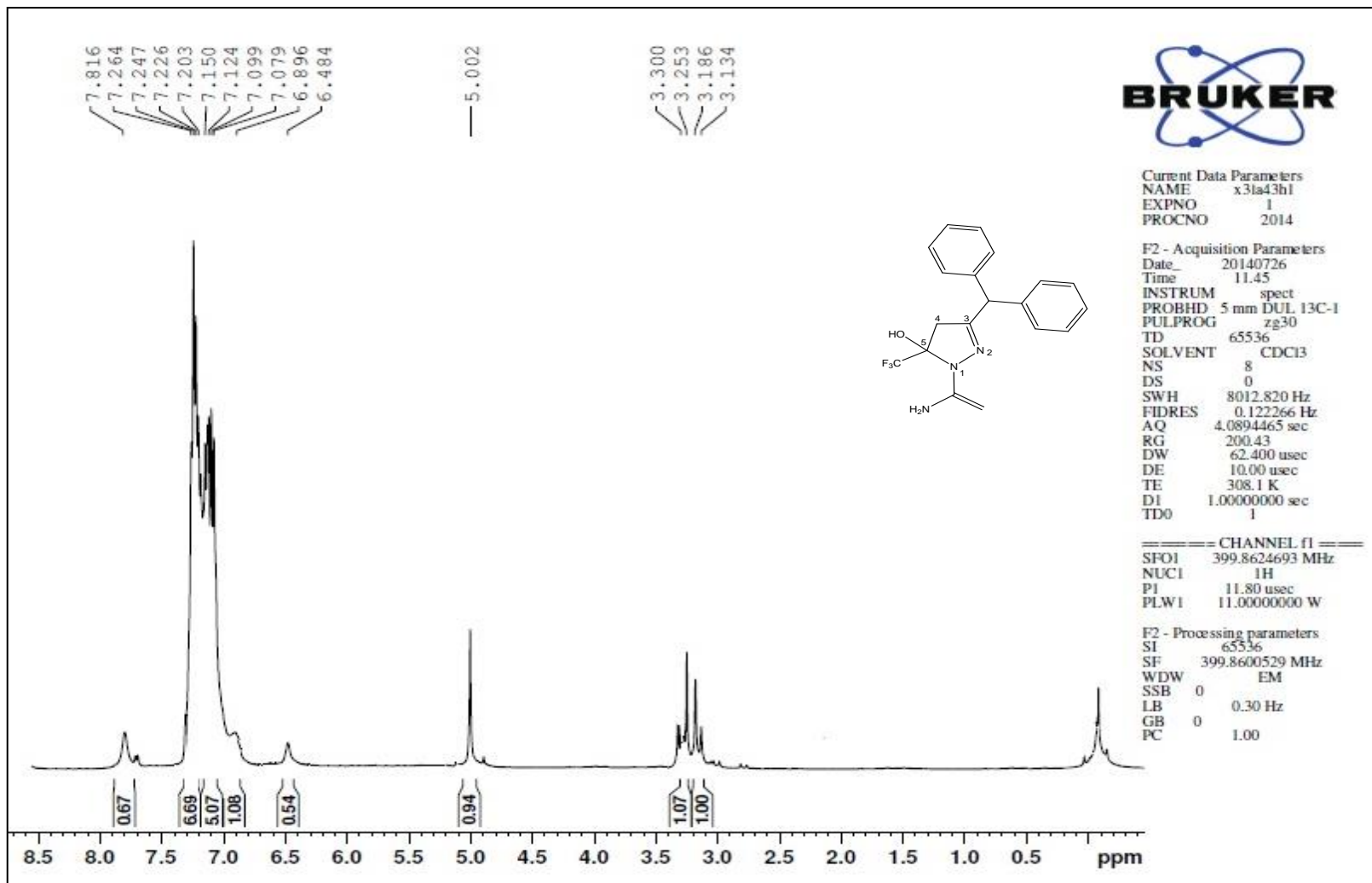


Figura 60. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7a** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

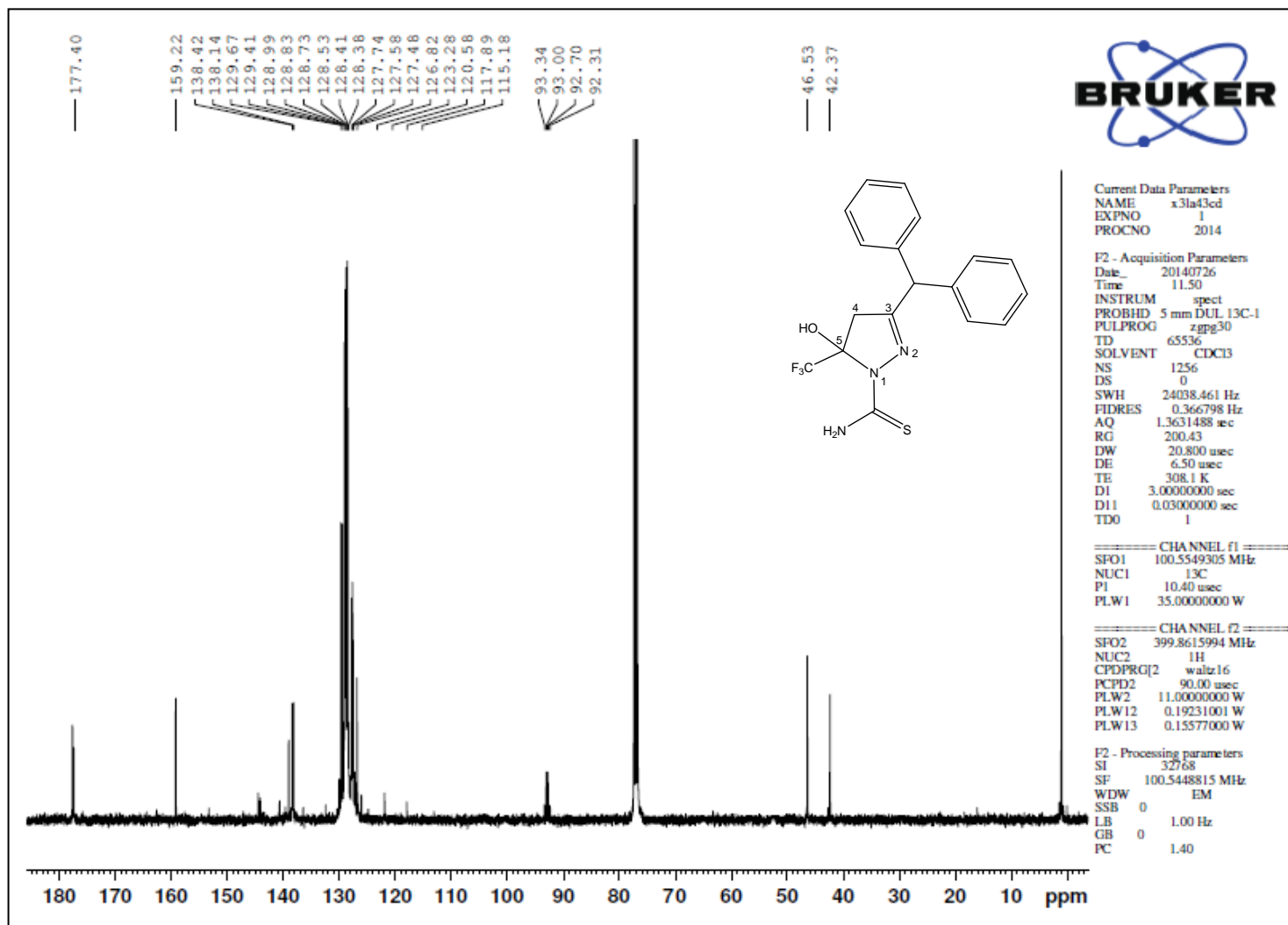


Figura 61. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7a** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

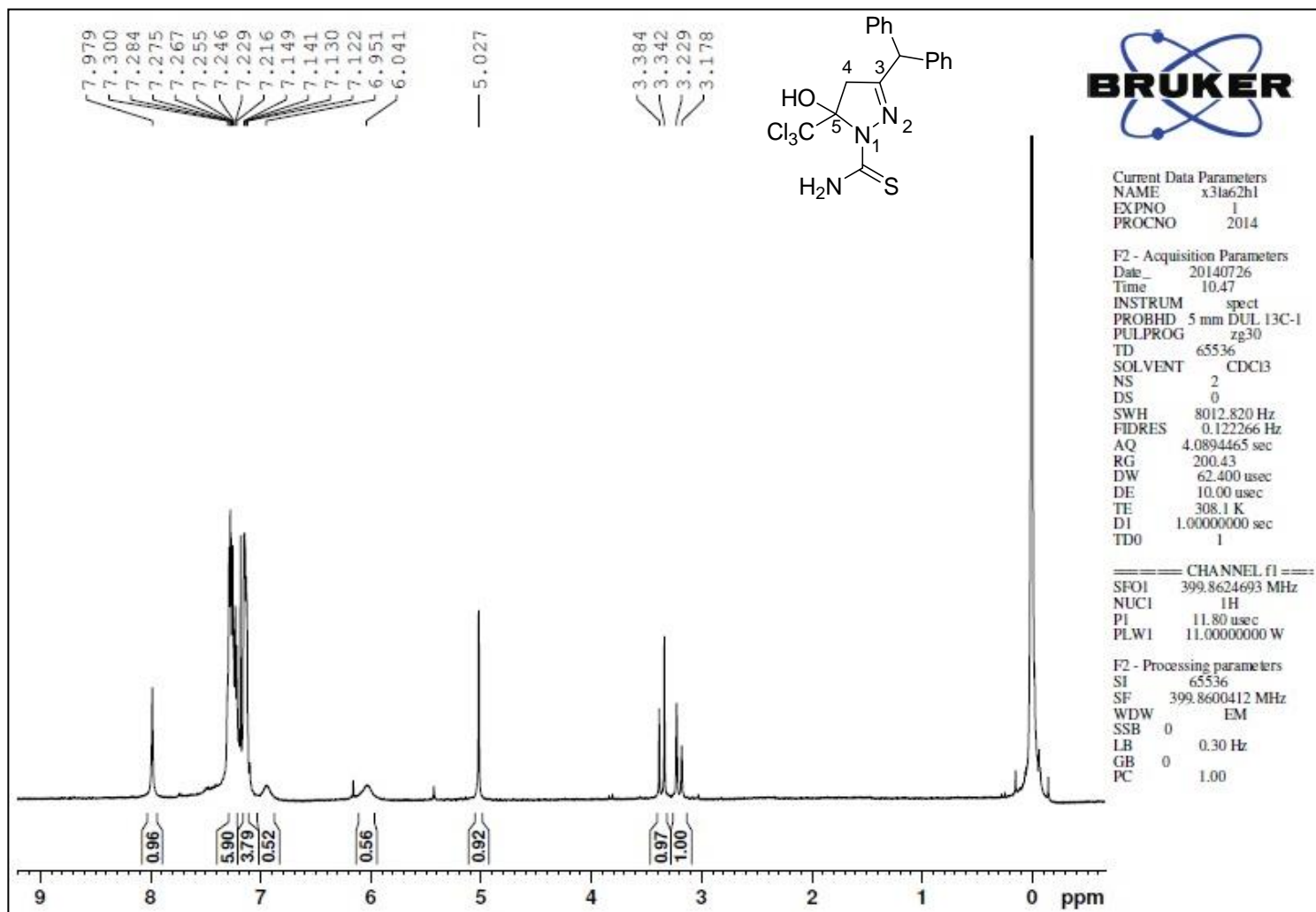


Figura 62. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7b** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

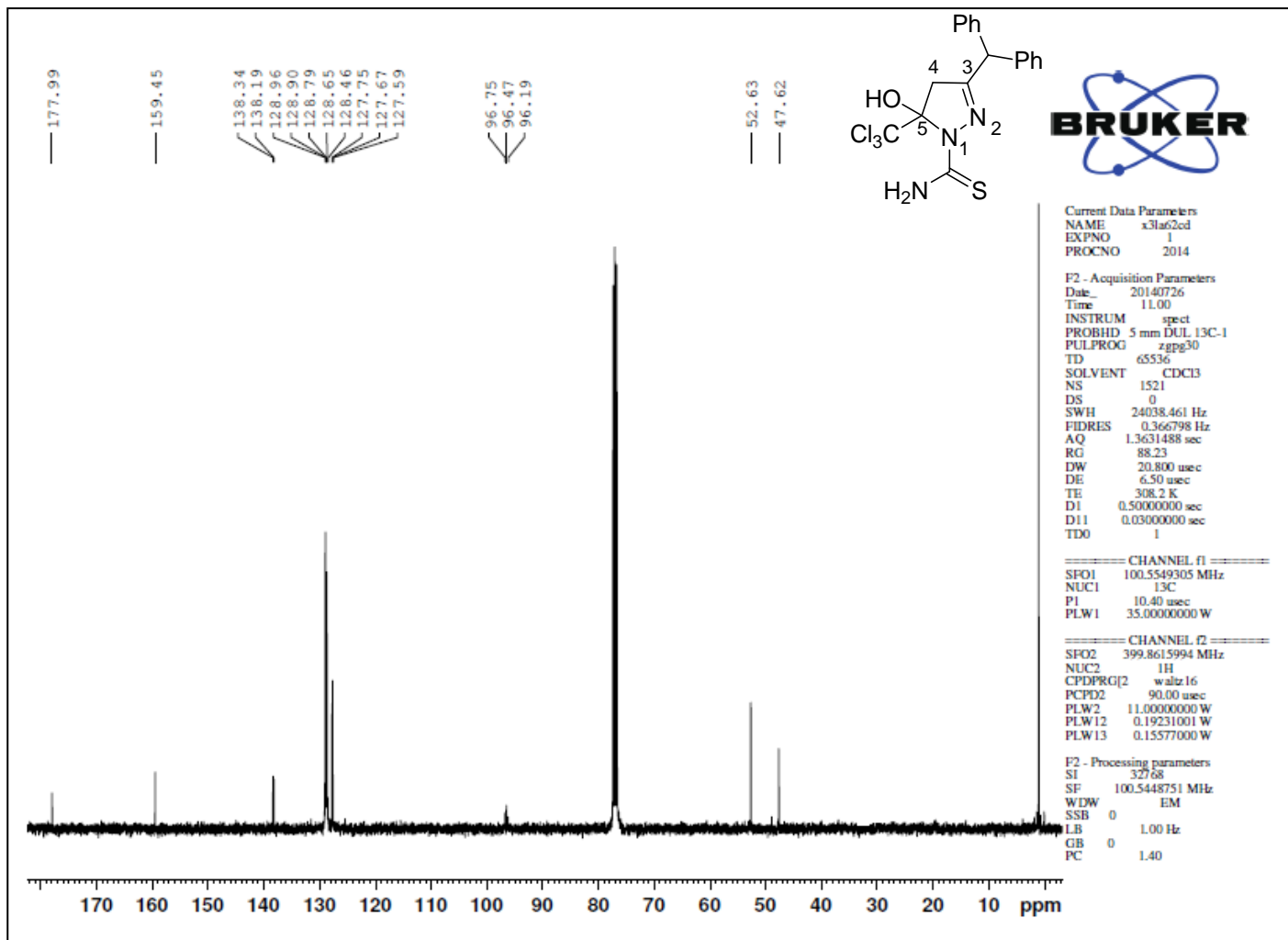


Figura 63. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7b** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

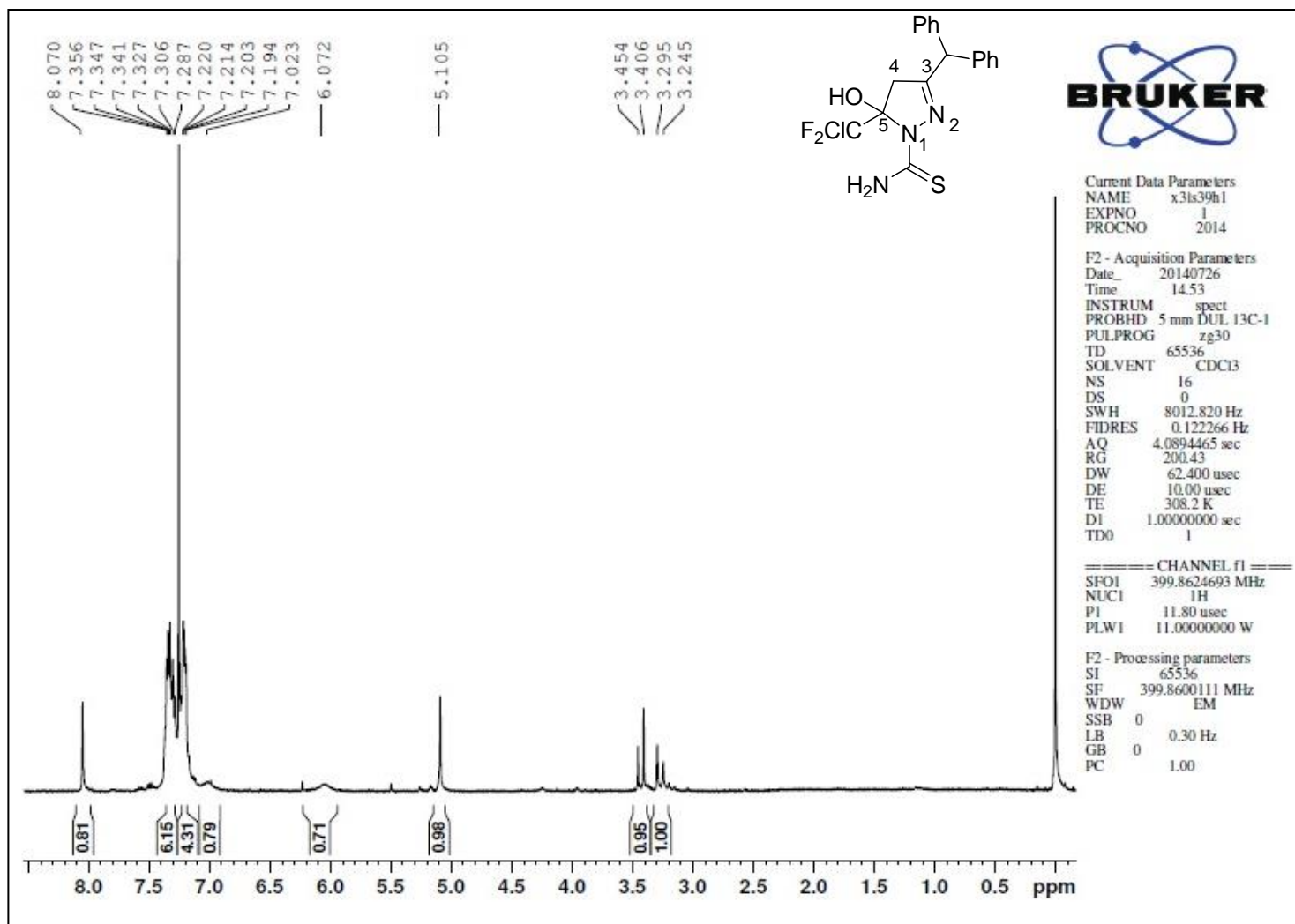


Figura 64. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 7c em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

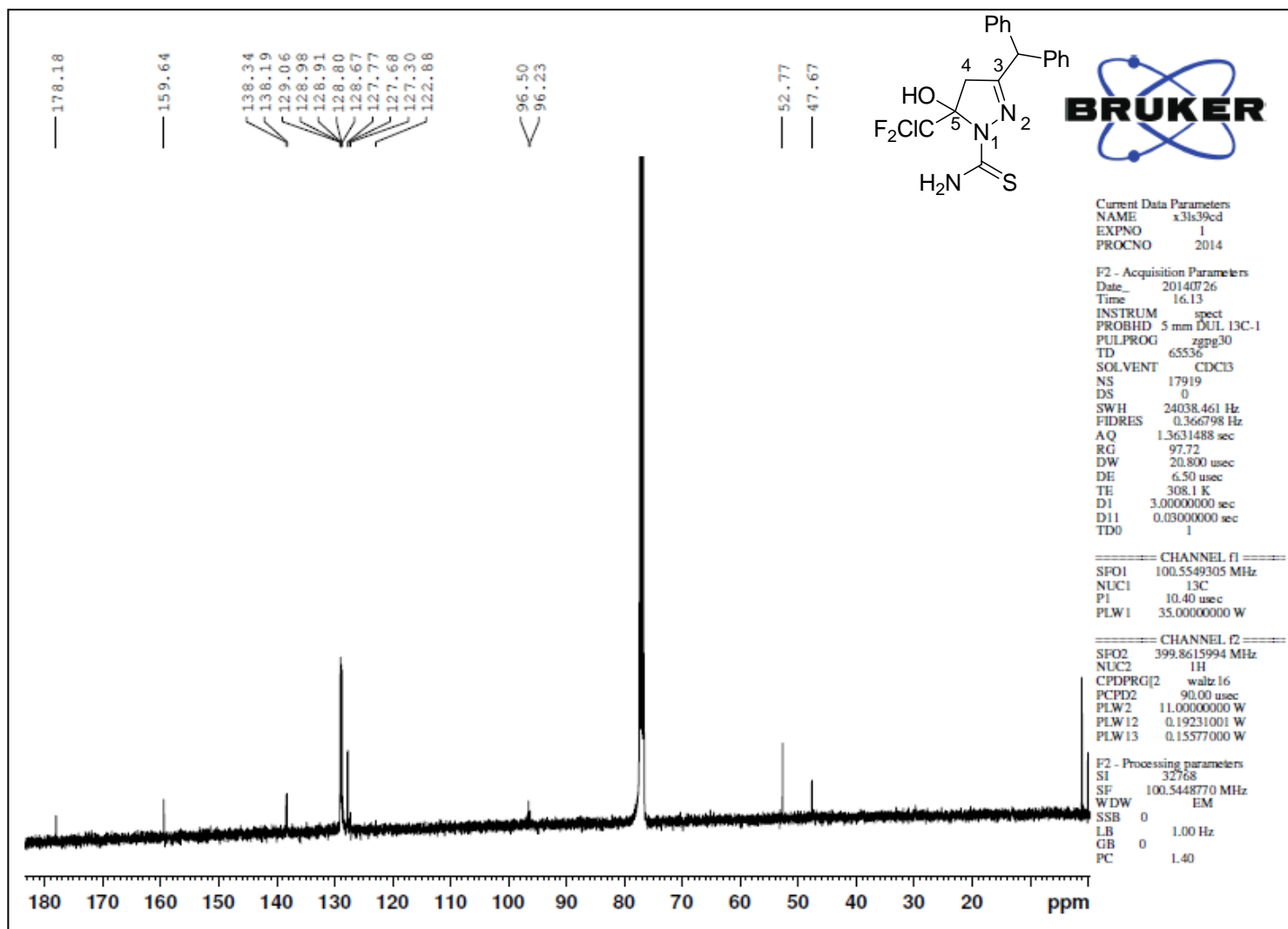


Figura 65. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$ , DPX 400



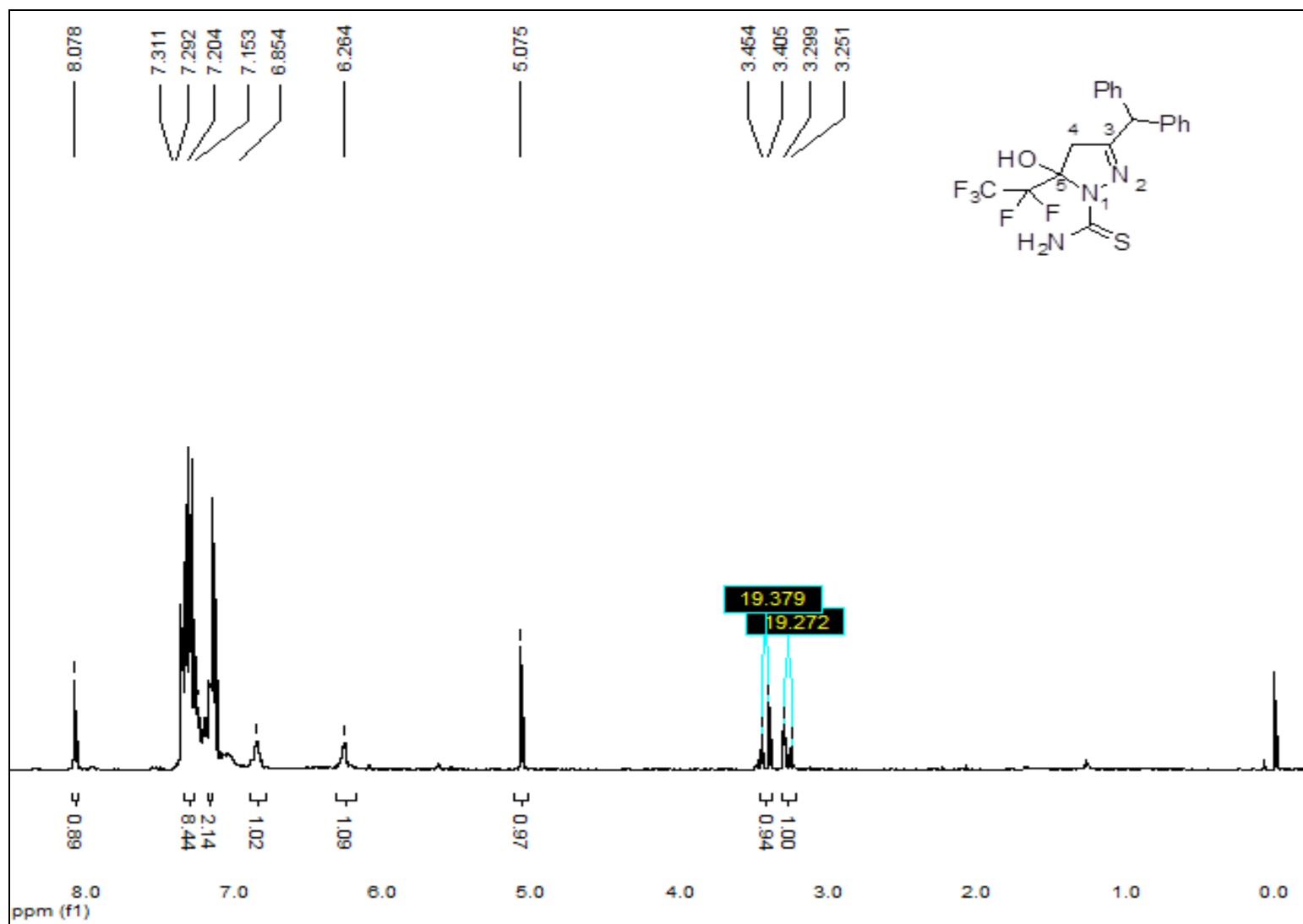


Figura 66. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7d** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

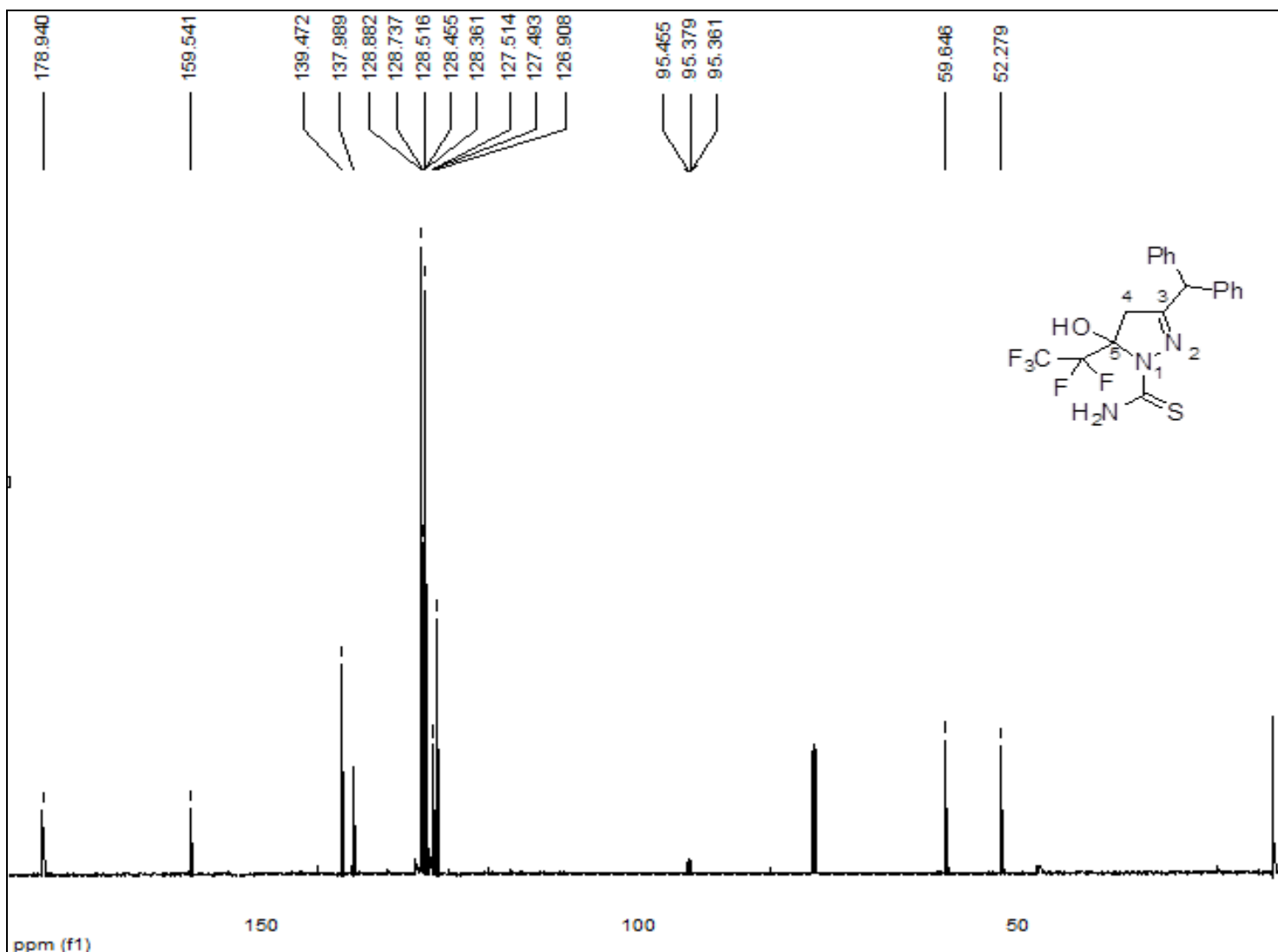


Figura 67. Espectro de RMN <sup>13</sup>C **7d** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

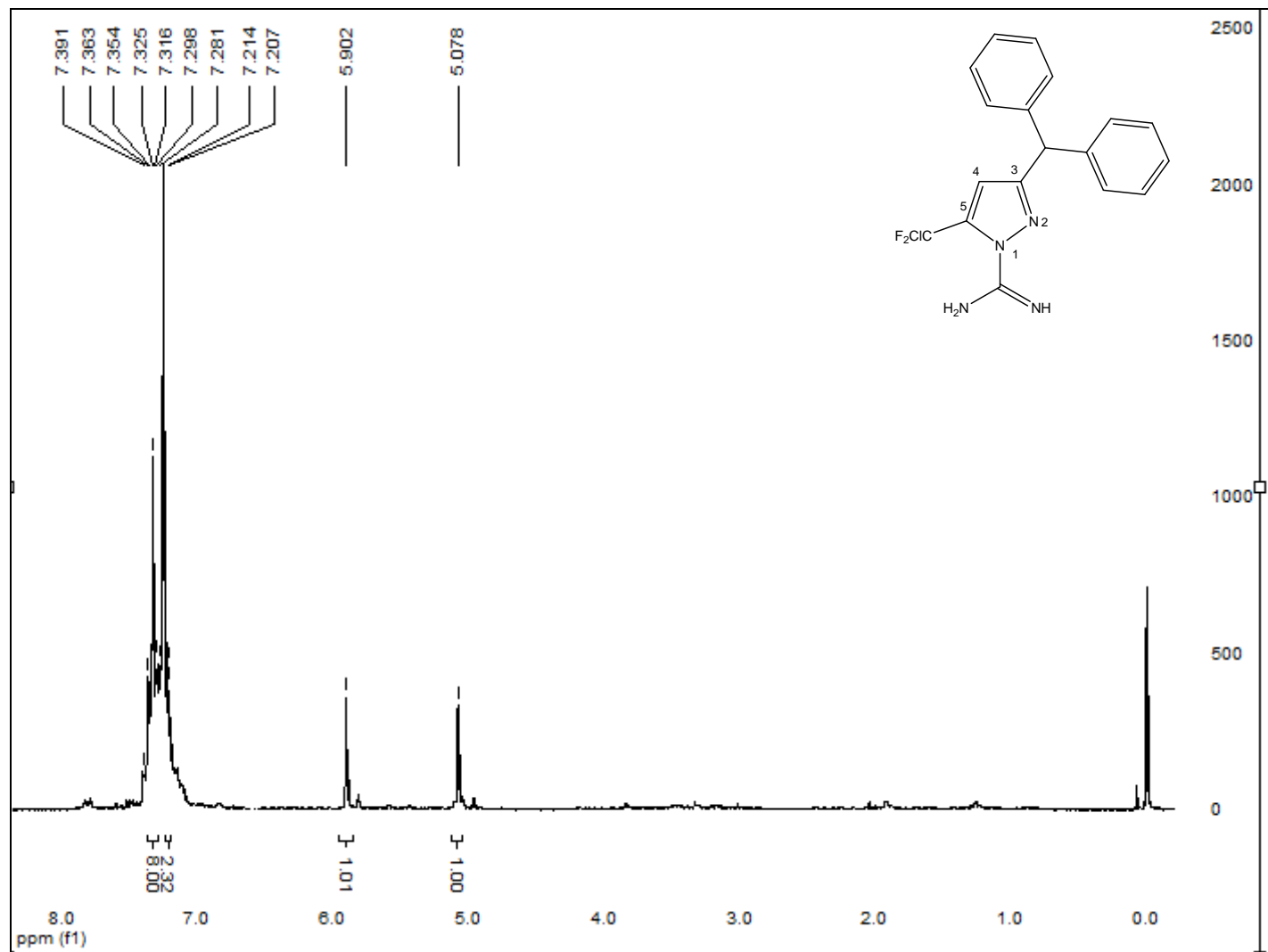


Figura 68. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8c** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

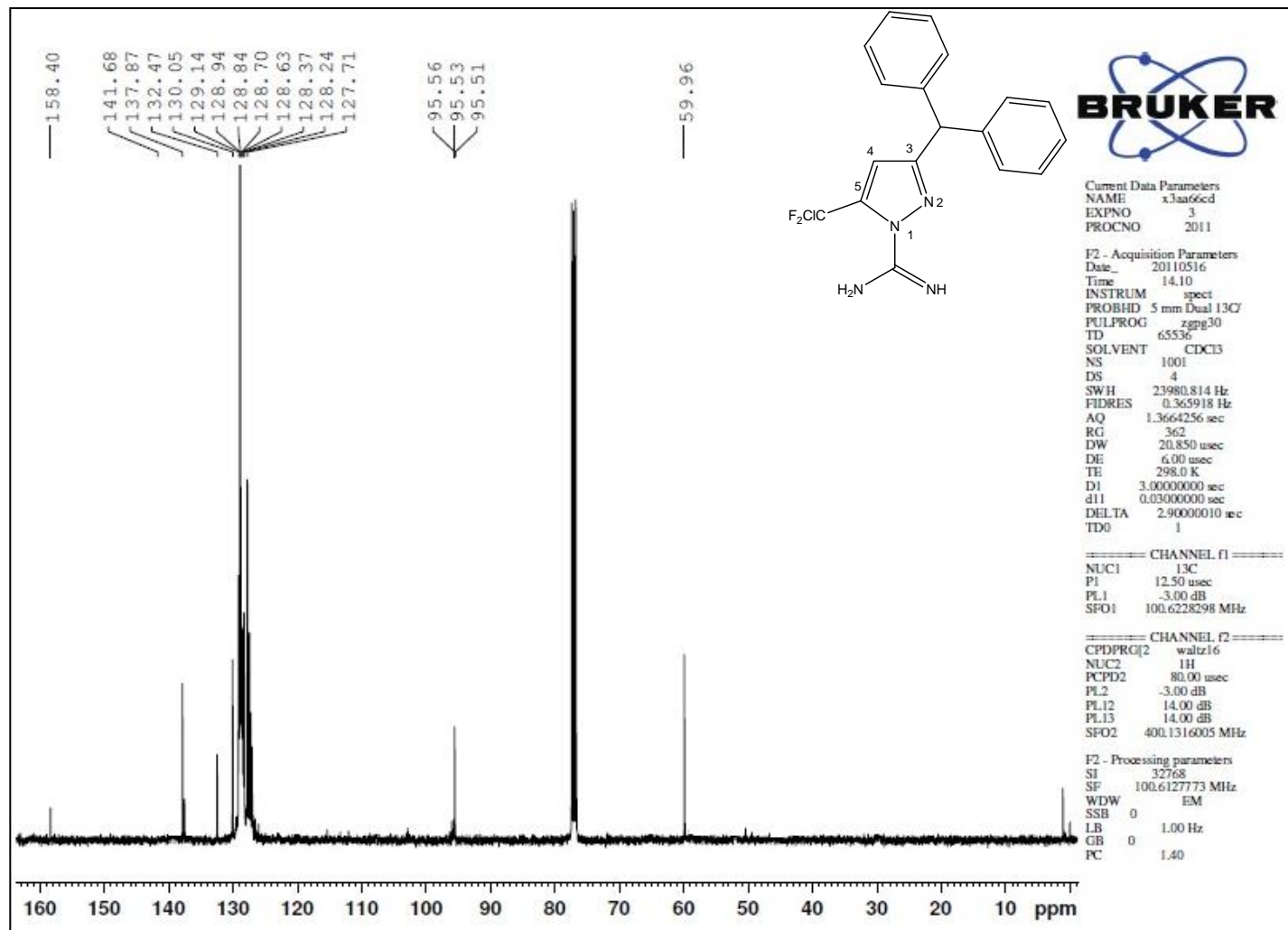
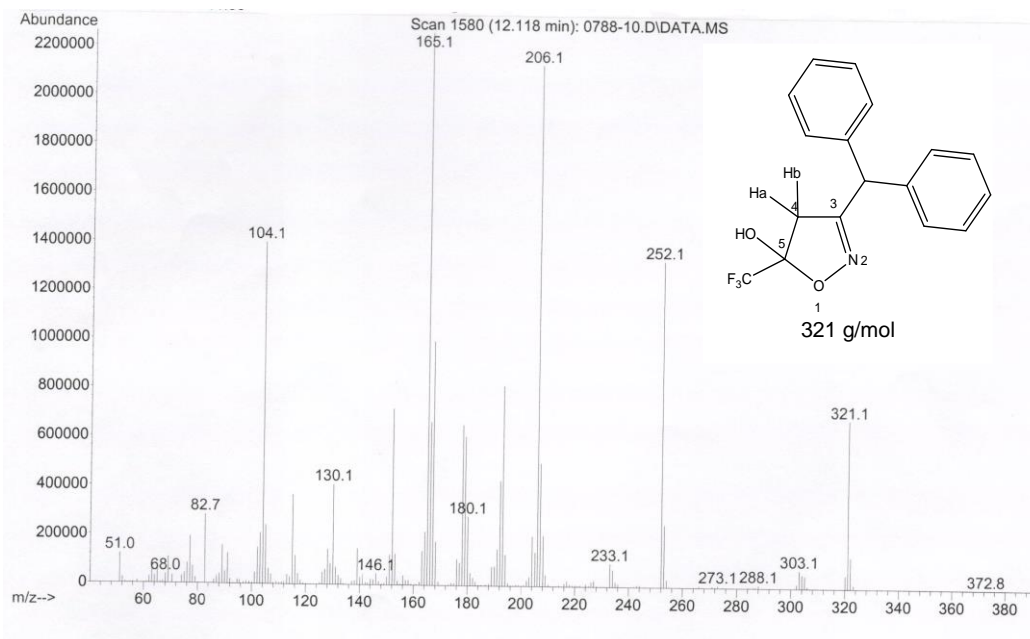
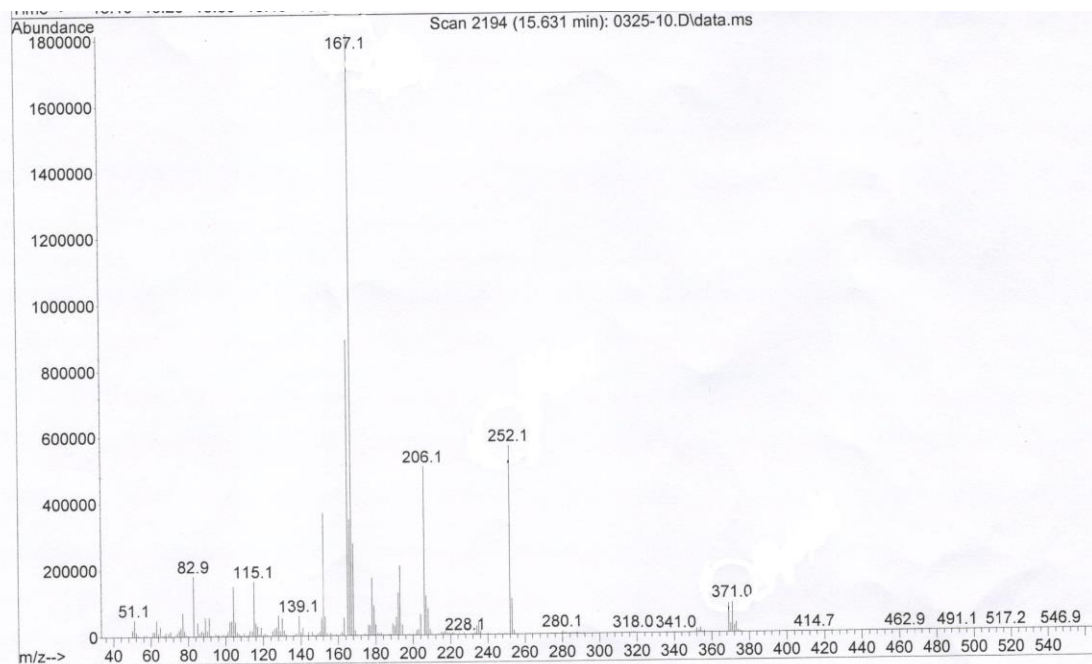


Figura 69. Espectro de RMN C do composto **8c** em CDCl<sub>3</sub>, DPX 400

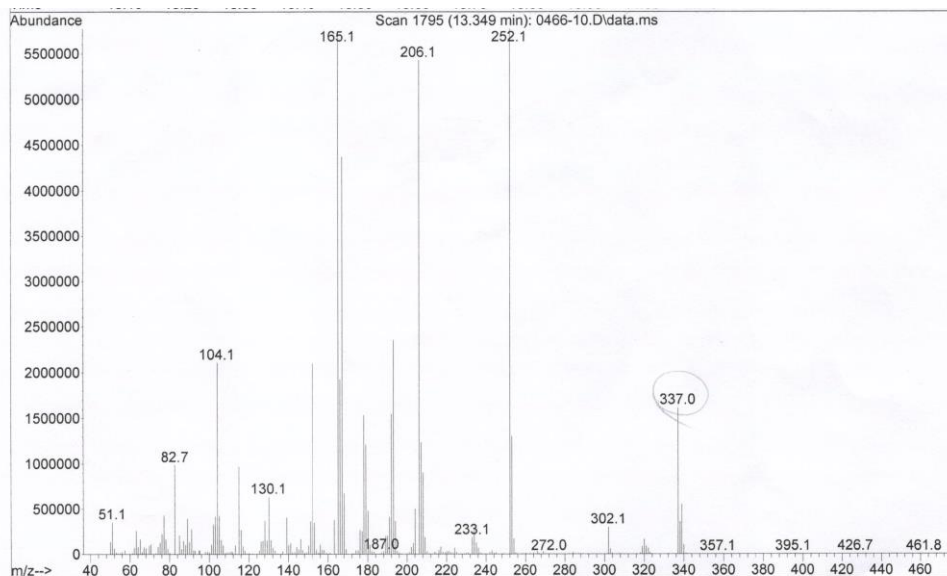
**ANEXO II**  
**ESPECTROS DE MASSAS**



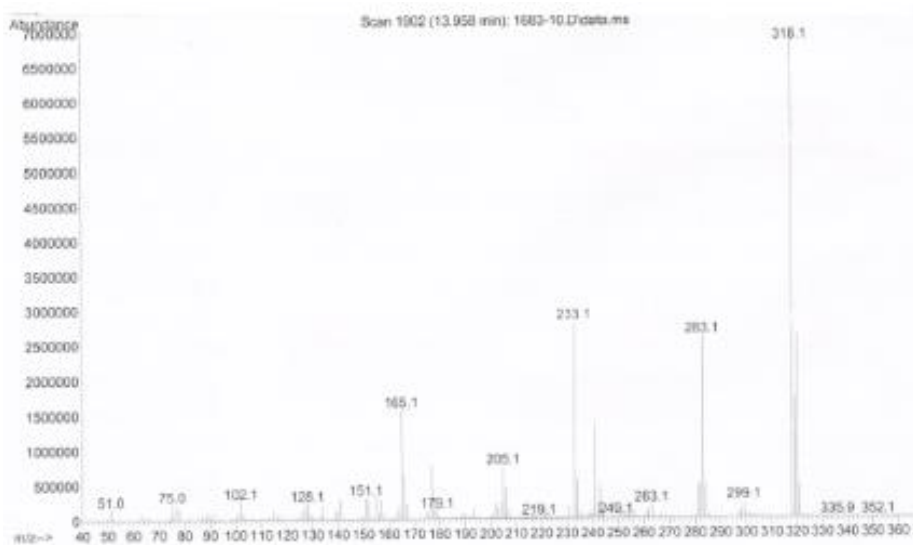
**Figura 70: CG/EM do composto 4a**



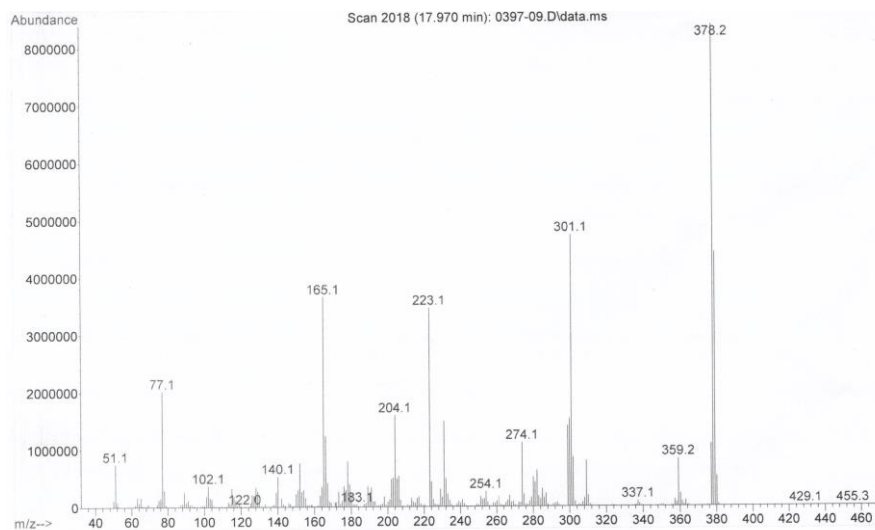
**Figura 71. CG/EM do composto 4b**



**Figura 72. CG/EM do composto 4c**



**Figura 73. CG/EM do composto 5c**



**Figura 74. CG/EM do composto 6a**