

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

**SÍNTESE DE 1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-1,3,4-OXADIAZÓIS
A PARTIR DE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRICLORO-3-ALQUEN-2-
ONAS**

**DISSERTAÇÃO DE
MESTRADO**

Fábio Mulazzani da Luz

Santa Maria, RS, Brasil

2014

**SÍNTESE DE 1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-1,3,4-OXADIAZÓIS
A PARTIR DE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRICLORO-3-ALQUEN-2-
ONAS**

Elaborada por

Fábio Mulazzani da Luz

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do Grau de **Mestre em Química** ao curso de Mestrado da Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria – RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS, Brasil

2014

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

da Luz, Fábio Mulazzani
Síntese de 1H-1,2,3-Triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis a partir de 4-Alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas / Fábio Mulazzani da Luz.-2014.
153 p.; 30cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso
Coorientadores: Marcos Antônio Pinto Martins, Nilo Zanatta
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2014

1. 1,2,3-Triazóis 2. 1,3,4-Oxadiazóis 3. Carboidrazidas
4. 4-Alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas 5.
Heterociclos I. Bonacorso, Helio Gauze II. Martins,
Marcos Antônio Pinto III. Zanatta, Nilo IV. Título.

© 2014

Todos os direitos autorais reservados a Fábio Mulazzani da Luz. A reprodução de partes ou todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, n. 734, Bairro Castilhos, Santiago, RS. CEP: 97700-000
Fone (55) 3251-8072; E-mail:fabiomdaluz@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA APROVA A
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE 1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-1,3,4-OXADIAZÓIS A PARTIR DE 4-
ALCÓXI-1,1,1-TRICLORO-3-ALQUEN-2-ONAS**

ELABORADA POR

Fábio Mulazzani da Luz

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DE GRAU DE MESTRE EM
QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM



Profa Dra Ionara Irion Dalcol - UFSM



Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho - UNISC

Santa Maria, 12 de Setembro de 2014

Aos meus pais Maria e Mario pela força, companhia e confiança para superar os obstáculos que aparecem na nossa vida. Agradeço também o velho ensinamento de saber escutar os mais experientes para absorver a sua sabedoria. Gostaria de agradecer mais, mas não encontro palavras para demonstrar o quão honrado me sinto em ser vosso filho. Eternamente, muito obrigado!

Ao meu grande e único irmão Fabiano por tudo que me ensinastes nesta vida. A sua fé e crédito em mim me fez superar vários obstáculos, levando-me a pensar que não apenas compartilhamos o mesmo sangue, mas a mesma alma. Um forte abraço!

À Mariele Borkowski Rodrigues pelo companheirismo e apoio nos momentos em que a luz da esperança estava se apagando, fazendo-me acreditar no meu potencial para superar os obstáculos e recuperar as forças que me trouxeram até aqui.
Muito Obrigado!

Ao Prof. Helio Gauze Bonacorso pela orientação e por todos os ensinamentos passados, desde os tempos de aluno da engenharia química, aluno de iniciação científica e finalmente aluno de mestrado. Agradeço cordialmente por ter me ajudado e acreditado em mim e no meu potencial por todos esses anos, por mais que às vezes eu tenha falhado no cumprir das minhas tarefas. Para o Sr. e pelo conhecimento a mim transmitido, faço minhas as palavras do grande Isaac Newton: “*Se fui capaz de ver mais longe, é porque me apoiei em ombros de gigantes*”.
Eternamente, muito obrigado por tudo!

AGRADECIMENTOS

À Profa Dra Michelle Budke Costa por aceitar e fazer parte da banca de qualificação, e pelas idéias, correções e críticas construtivas que só engrandeceram este trabalho. Muito Obrigado!

Aos doutores Cleber André Cechinel, Liliane Medianeira Fávero Porte e Jussara Navarini pelos ensinamentos e acompanhamento nos tempos de iniciação científica. Sinto-me honrado de ter sido IC e saibam que serei sempre discípulo de vocês. Muito obrigado!

À Maiara Correa de Moraes por me transmitir conhecimentos e a idéia principal deste trabalho. Sem a tua humilde ajuda, possivelmente as próximas páginas deste trabalho estariam em branco ou nem existiriam. Sou eternamente grato por isso, e relamente me faltam palavras pra te agradecer mais. Desejo-te muito sucesso nesta vida! *Thank you very much!*

À Susiane Cavinatto Meira por me passar teus conhecimentos sobre formação de heterociclos e também, pela ajuda com solventes e reagentes que, indubitavelmente, foram de grande valia para a obtenção dos compostos deste trabalho. Sou infinitamente grato por tudo, e desejo que Deus ilumine a tua vida sempre! Muito Obrigado!

Ao meu grande IC Felipe Salvador Stefanello pela dedicação e comprometimento com o nosso trabalho. A tua ajuda no “*modus operandi*” fez com que esse trabalho saísse do papel e se tornasse concreto. Cordialmente, muito obrigado!

Ao grande colega Carson Wiethan pelos muitos anos de parceria no laboratório, e pelas conversas construtivas sobre as teorias mais complexas da química. Tens um grande futuro.

À Melissa Budke Rodrigues pela parceria em várias cadeiras da pós-graduação e pelos momentos de descontração, principalmente, escutando clássicos da MPB. (“*Música nova de Belchior, Medo de Avião*”).

À Tainara Paulus Calheiro pela a parceria e amizade desta grande menina vinda de Canguçu. Parceria de muitas gordices, mates e conversas.

À Letícia Barros da Silva pelas conversas e os momentos de descontração no café (Chá dos vovôs).

À Francieli Maria Libero pelas várias conversas sobre todos os temas existentes no planeta, e claro, pelas tirações de sarro. Vários papéis de parede!

Ao Everton Pitalluga pelo companherismo de anos no laboratório, e pelas trocas de conhecimentos sobre o mundo das fluorações.

Aos novos colegas Willian Carvalho e Pablo Nogara pela parceria e momentos de conversas (trova).

Aos ICs Gean Dal Forno, Pedro Quintana e Yeriah Kader, por alguns favores, como lavar algumas vidrarias.

Às antigas ICs Andrizia Junges e Chaiene Rossato pela amizade e os momentos de descontração, e claro, por alguns serviços prestados, como, limpar vidrarias.

Aos antigos colegas de laboratório, Rosália Andrighetto, Fábio Dutra, Guilherme Bortolotto, Michele Correa, Lenon Mello, Nicolás Krüger, pelo companherismo, troca de conhecimento e ajuda nos deveres do laboratório.

Ao serviço de RMN pelas análises, competência e agilidade no desenvolvimento de seu trabalho.

Aos funcionários Ademir e Valéria pela paciência e competente trabalho frente à Coordenação do PPGQ.

E claro, ao Deus, pelo dom da vida, dando-me força, saúde e sabedoria para enfrentar os obstáculos que encontramos no caminho, iluminado-me sempre. “*Deo gratias!*”

*“This is not the end. It is not even the beginning of
the end, but it, perhaps, the end of beginning”*

(Winston Churchill)

*“Apri la mente a quel ch'io ti paleso
e fermalvi entro; che non fa sciienza,
sanza lo ritenere, avere inteso”*

(La Divina Commedia – Dante Alighieri)

*“Nada na vida é para ser temido, apenas sim, para
ser entendido”*

(Marie Curie)

RESUMO

SÍNTESE DE 1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-1,3,4-OXADIAZÓIS A PARTIR DE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRICLORO-3-ALQUEN-2-ONAS

Autor: Fábio Mulazzani da Luz

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve a síntese e a caracterização de séries de 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10 – 12**), 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**) e 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 – 19**), obtidos através de um rota sintética que contém três passos reacionais, tendo como passo inicial, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a,b**) e benzil azidas substituídas (**7 – 9**), como passo intermediário a reação halofórmica entre 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10 – 12**) e hidrazina monoidratada (**13**), e como passo final a reação de ciclocondensação [4 + 1] entre 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**) e ortoacetato de trietila (**17**).

Duas 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a,b**) e três benzil azidas substituídas (**7 – 9**) foram empregadas na síntese 1*H*-1,2,3-triazol tricloroacetil substituídos (**10 – 12**), que resultou em seis compostos com rendimentos de 40 a 75 %, todos contendo, estrategicamente, o substituinte tricloroacetila na posição 4 do anel triazólico. Posteriormente estes triazóis (**10 – 12**) levaram a obtenção de cinco exemplos de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**) através da reação frente hidrazina monoidratada (**13**), com rendimentos de 73 a 82 %. Por fim, as carboidrazidas (**14 – 16**) e o ortoacetato de trietila (**17**) foram empregados para a obtenção de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 – 19**), com rendimentos de 65 a 71 %, entretanto, o composto 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**16**) levou à obtenção da carbazona *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**), com rendimento de 48 %. A grande maioria destes compostos obtidos (11 exemplos) são inéditos.

Para provar a versatilidade sintética de carboidrazidas, os compostos 1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14a**) e 4-fenil-1,1,1-trifluor-4-metóxi-but-3-en-2-ona (**2**) foram empregados na síntese de um exemplo de

pirazoliniltriazoilcetona (**21**), obtido com um rendimento de 70 %. Composto também inédito.

A análise estrutural dos compostos sintetizados foi caracterizada por experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C , e espectrometria de massas (GC-EM), e sua pureza determinada via análise elementar.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
SANTA MARIA, SETEMBRO DE 2014

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 1*H*-1,2,3-TRIAZOL-4-IL-1,3,4-OXADIAZOLES FROM 4-ALCOXY-1,1,1-TRICHLORO-3-ALKEN-2-ONES

Author: Fábio Mulazzani da Luz

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes the synthesis and the characterization of series of substituted trichloroacetyl 1*H*-1,2,3-triazoles (**10** – **12**), 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazides (**14** – **16**) and 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-1,3,4-oxadiazoles (**18** – **19**), obtained through a synthetic route that contains three reactions steps, having as the initial step, the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition between 4-alcoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones (**1a,b**) and substituted benzyl azides (**7** – **9**), like a intermediate step, the haloform reaction between substituted trichloroacetyl 1*H*-1,2,3-triazoles (**10** – **12**) and hydrazine monohydrate (**13**), and as the final step, the cycloaddition reaction type [4 + 1] between 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazides (**14** – **16**) and triethyl orthoacetate (**17**).

Two 4-alcoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones (**1a,b**) and three substituted benzyl azides (**7** – **9**) were employed in the synthesis of substituted trichloroacetyl 1*H*-1,2,3-triazoles (**10** – **12**), resulting in six compounds with yields of 40 to 75 %, all of them having, strategically, the trichloroacetyl substituent in the position 4 of the triazolic ring. Posteriorly, this triazoles (**10** – **12**) carried the obtaining of five examples of 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazides (**14** – **16**) through the reactions front hydrazine monohydrate (**13**), with yields of 73 to 82 %. Finally, the carbohydrazides (**14** – **16**) and the triethyl orthoacetate (**17**) were employed to obtaining of 1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-1,3,4-oxadiazoles (**18** – **19**), with yields of 65 to 71 %, however, the compound 1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazide (**16**) carried the obtaining of a carbazone *N'*-(1-ethoxyethylene)-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]hydrazine (**20**), with yields of 48 %. The most of this compounds obtained (11 examples) are unpublished.

Proving the synthetic versatility of carbohydrazides, the compounds 1-(2,6-difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-carbohydrazide (**14a**) and 1,1,1-trifluoro-4-

methoxy-4-phenyl-but-3-en-2-one (**2**) were employed in the synthesis of one example of pyrazolinyltriazolyketone (**21**), get with a yield of 70 %. This compound is also unpublished.

The structural analysis of the compounds were characterized for experiments of ^1H , ^{13}C , and mass spectrometry (CG-MS), and them purity determined by elemental analysis.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
CHEMISTRY POST-GRADUATE PROGRAM
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, SEPTEMBER 2014

SUMÁRIO

I. ÍNDICE DE FIGURAS.....	xxiii
II. ÍNDICE DE TABELAS.....	xxvii
III. LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xxix
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. Síntese de 4-Alcóxi-1,1,1-trialo-4-alquil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas.....	15
2.2. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazóis.....	18
2.3. Síntese de Carboidrazidas.....	24
2.4. Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis 2,5-Dissubstituídos.....	26
2.4.1. Síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5dissubstituídos a partir de ortoésteres.....	34
2.5. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis.....	40
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	45
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	48
3.2 Síntese de 1-(1,1-Dimetoxietil)benzeno.....	51
3.3. Síntese de 4-Alcóxi-4-alquil(aril)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (1a,b e 2).....	52
3.4. Síntese de Benzil Azidas Substituídas (7–9).....	53
3.5. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazóis Tricloroacetil Substituídos (10 – 12).....	53
3.5.1. Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (11 e 12).....	58
3.5.2. Espectrometria de massas.....	61
3.5.3. Mecanismo proposto para 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos.....	63
3.6. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol-4-il-carboidrazidas (14–16).....	63
3.6.1. Identificação espectroscópica por RMN das carboidrazidas (14–16).....	68
3.6.2. Espectrometria de massas.....	72
3.6.3 Mecanismo proposto para a síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14–16).....	73
3.7. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (18–19).....	74
3.7.1 Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (18 - 19).....	76

3.7.1.1. Identificação espectroscópica por RMN do composto <i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20).....	80
3.7.2. Espectrometria de massas.....	82
3.7.3. Mecanismo proposto para a obtenção de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (18 - 19).....	84
3.8. Síntese de (3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1<i>H</i>-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il]cetona (21).....	85
3.8.1. Identificação espectroscópica por RMN do composto (21).....	86
3.8.2. Mecanismo proposto para a síntese de (21).....	91
3.9. Análise Retrossintética.....	92
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	97
4.1. Reagentes e Solventes Utilizados.....	99
4.1.1. Reagentes.....	99
4.1.2. Solventes.....	99
4.2. Equipamentos Utilizados.....	100
4.2.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	100
4.2.2 Cromatografia gasosa- espectrometria de massas (CG-EM).....	100
4.2.3 Ponto de fusão.....	101
4.2.4 Análise elementar.....	101
4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	101
4.3.1 Síntese de 1-(1,1-dimetoxietil)benzeno.....	101
4.3.2 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a,b e 2).....	102
4.3.2.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais das 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a,b - 2).....	102
4.3.4. Síntese de benzil azidas substituídas (7 - 9).....	103
4.3.4.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais das benzil azidas substituídas (7 - 9).....	104
4.3.5. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 - 12).....	104
4.3.5.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 - 12).....	105
4.3.6. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 - 16).....	107
4.3.6.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 - 16).....	107
4.3.7. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-5-metil-1,3,4-oxadiazóis (18 - 19).....	109

4.3.7.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-5-metil-1,3,4-oxadiazóis (18 – 19).....	110
4.3.8. Síntese de <i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20).....	111
4.3.8.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de <i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20).....	111
4.3.9. Síntese de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21).....	112
4.3.9.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21).....	112
5. CONCLUSÕES.....	115
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
ANEXOS I.....	131
ANEXOS II.....	147

I. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01: Exemplos de heterociclos bioativos.....	03
Figura 02: Herbicidas sintéticos que contém núcleos heterocíclicos.....	04
Figura 03: Tipos de triazóis isoméricos.....	04
Figura 04: Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis.....	05
Figura 05: Moléculas bioativas que possuem o anel triazólico.....	05
Figura 06: Isômeros de posição dos oxadiazóis.....	06
Figura 07: Fármacos contendo 1,3,4-oxadiazóis.....	07
Figura 08: Sistema heterocíclico alvo desta dissertação.....	08
Figura 09: Numeração e nomenclatura do composto 13	49
Figura 10: Numeração e nomenclatura do composto 17	50
Figura 11: Numeração e nomenclatura do composto 21	51
Figura 12: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-tricloroacetil-1-(4-metóxi-benzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (12a) em DMSO- d_6	59
Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (12a) em DMSO- d_6	60
Figura 14: Espectro CG/MS-EI de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (12a).....	62
Figura 15: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (14b) em DMSO- d_6	69
Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (14b) em DMSO- d_6	71
Figura 17: Espectro CG/MS-EI de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (14b).....	72
Figura 18: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18a) em DMSO- d_6	77
Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18a) em DMSO- d_6	79
Figura 20: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de <i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20) em CDCl_3	81

Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de <i>N</i> '-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20) em CDCl_3	82
Figura 22: Espectro CG/MS-EI de 2-(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (19).....	83
Figura 23: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21) em $\text{DMSO}-d_6$	87
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21) em $\text{DMSO}-d_6$	89
Figura 25: Espectro, com expans3es, de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21) em $\text{DMSO}-d_6$	90
Figura 26 - Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-benzil-4-tricloroacetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (11a), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	133
Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-benzil-4-tricloroacetil-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (11b), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	134
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, registrado em CDCl_3 e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (12a), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	135
Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tricloroacetil-5-metil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (12b), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	136
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (14a), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	137
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (14b), registrado em $\text{DMSO}-d_6$	138
Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (15a), registrado em CDCl_3	139

Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-benzil-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (15b), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .	140
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (16), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .	141
Figura 35 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18a), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .	142
Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18b), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .	143
Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (19), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .	144
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de <i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .	145
Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21), registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .	146
Figura 40 : Espectro CG/MS-EI de 1-benzil-4-tricloroacetil-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (11b).	149
Figura 41 : Espectro CG/MS-EI de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (12a).	149
Figura 42 : Espectro CG/MS de 4-tricloroacetil-5-metil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (12b).	150
Figura 43 - Espectro CG/MS-EI de 1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (14a).	150
Figura 44 : Espectro CG/MS-EI de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (14b).	151
Figura 45 : Espectro CG/MS-EI de 1-benzil-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (15b).	151

Figura 46 – Espectro CG/MS-EI de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18a).....	152
Figura 47 – Espectro CG/MS-EI de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18b).....	152
Figura 48: Espectro CG/MS-EI de 2-(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (19).....	153

II. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 01 - Numeração e nomenclatura dos compostos 1a,b e 2	48
Tabela 02 - Numeração e nomenclatura dos compostos 3 - 5	48
Tabela 03 - Numeração e nomenclatura dos compostos 6 - 9	49
Tabela 04 - Numeração e nomenclatura dos compostos 10a,b , 11a,b e 12a,b	49
Tabela 05 - Numeração e nomenclatura dos compostos 14a,b , 15a,b e 16	50
Tabela 06 - Numeração e nomenclatura dos compostos 18a,b , 19 e 20	51
Tabela 07 - Condições reacionais iniciais para a reação entre 4-alkil-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (1a,b) e benzil azidas substituídas (7,8,9).....	54
Tabela 08 - Testes reacionais para otimização da reação de obtenção dos triazóis (11a,b e 12a).....	55
Tabela 09 - Testes de condições reacionais para a síntese do triazol (12b).....	56
Tabela 10 - Condições reacionais otimizadas para (10 - 12).....	57
Tabela 11 - Propriedades físicas dos 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 - 12).....	57
Tabela 12 - Valores de deslocamento químico de RMN ¹ H para a série de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 - 12).....	59
Tabela 13 - Valores de deslocamento químico de RMN ¹³ C para a série de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 - 12).....	61
Tabela 14 - Testes para a otimização da temperatura na síntese da hidrazida 14a	64
Tabela 15 - Testes para otimização da temperatura de reação da síntese de 14a	65
Tabela 16 - Testes para a otimização da quantidade de solvente necessária para a reação de obtenção de 14a	65
Tabela 17 - Testes de otimização da quantidade de hidrazina na obtenção do produto 14a	66
Tabela 18 - Condições reacionais otimizadas para a síntese 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 - 16).....	67
Tabela 19 - Propriedades físicas das 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 - 16).....	67
Tabela 20 - Valores de deslocamento químico de RMN ¹ H para a série de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 - 16).....	69
Tabela 21 - Valores de deslocamento químico de RMN ¹³ C para a série de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 - 16).....	71

Tabela 22 - Condições reacionais para a síntese 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,2,3-oxadiazóis (18–19) e <i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20).	75
Tabela 23 - Propriedades físicas dos 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (18 – 19) e <i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20).	76
Tabela 24 - Valores de deslocamento químico de RMN ¹ H para a série de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (18 – 19).	78
Tabela 25: Valores de deslocamento químico de RMN ¹³ C para a série de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (18 – 19).	79
Tabela 26 - Propriedades físicas da de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21).	86
Tabela 27 - Valores de deslocamento químico de RMN ¹ H para o composto (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21).	87
Tabela 28 - Valores de deslocamento químico de RMN ¹³ C para o composto (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]cetona (21).	91

III. LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ac ₂ O	Anidrido acético
AcOH	Ácido acético
Bz ₂ O	Anidrido benzóico
CAN	Nitrato de amônio e cério
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CG – EM	Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
HIV	” <i>Human immunodeficiency virus</i> ”
LSD	Ácido lisérgico
M.O	Irradiação de micro-ondas
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
RMN	Ressonância magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TCCA	Ácido tricloroisocianúrico
TEA	Trietilamina
TEOA	Ortoacetato de trietila
Tf ₂ O	Anidrido tríflico
THIP	Gaboxadol (4,5,6,7-tetraidroisoxazolo[5,4- <i>c</i>]piridin-3-ol)
TMS	Tetrametilsilano
<i>p</i> -TSOH	Ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
δ	Deslocamento químico

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos constituem o grupo de compostos mais amplo e muito importante na Química Orgânica, sendo que por volta de 55% das publicações referentes à Química Orgânica estão inclusas neste campo. Devido a essa relevância e o grande valor que possuem, tempos atrás, o cientista russo Beketov^{1,2,3} comparou os heterociclos com anéis de brilhantes, isto é, os átomos de carbono formariam o aro do anel, adornado por uma pedra preciosa, o heteroátomo.¹

Extraídos da natureza ou obtidos de forma sintética, muitos heterociclos possuem propriedades biológicas definidas.^{4,5} Como por exemplo o psicodélico ácido lisérgico (LSD) e o analgésico Propifenazona, presentes como heterociclos nitrogenados, e o sedativo Gaboxadol (THIP) e o antiviral Oxazofurin, onde estão presentes heterociclos que contêm oxigênio e nitrogênio⁶ (Figura 01).

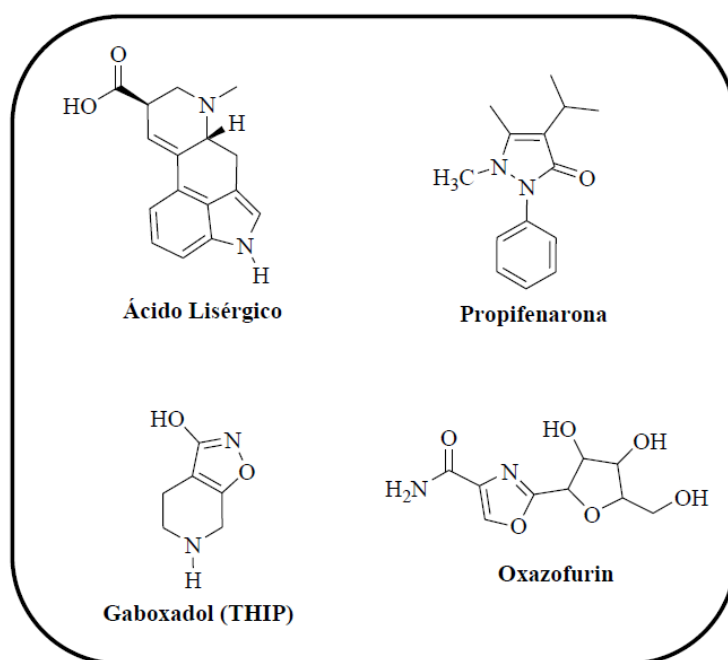


Figura 01: Exemplos de heterociclos bioativos.

De maneira geral, a eficácia do uso destes compostos deve-se à sua grande variedade e complexidade estrutural, e isso tem levado a uma série ilimitada de novas estruturas, com largas faixas de propriedades físicas, químicas e biológicas, com amplo espectro de estabilidade e reatividade.^{4,5}

Outro dado importante e relevante do ponto de vista farmacêutico, é que 85% das drogas disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética e 62% destas

possuem anéis heterocíclicos.⁷ Porém, compostos heterocíclicos não são utilizados apenas como fármacos, mas também como agroquímicos. A Figura 02, mostra dois exemplos de herbicidas sintéticos.^{8a}

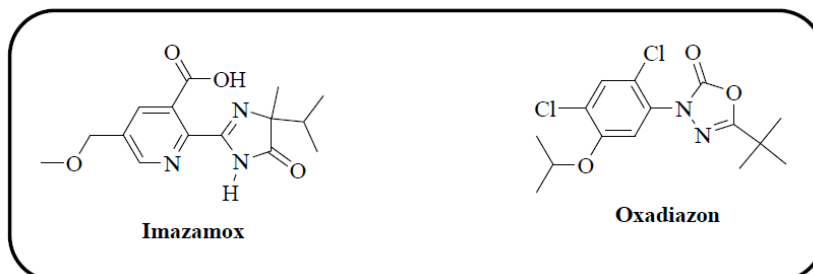


Figura 02: Herbicidas sintéticos que contém núcleos heterocíclicos.

Entre as inúmeras classes de heterociclos existentes, os triazóis e os oxadiazóis merecem um lugar de destaque.

Os triazóis são compostos heterocíclicos que contém cinco membros, onde três são átomos de nitrogênio. Há dois tipos de anéis triazólicos dependendo das posições dos átomos de nitrogênio, o 1*H*-1,2,3-triazol e o 1*H*-1,2,4-triazol (Figura 03).⁹

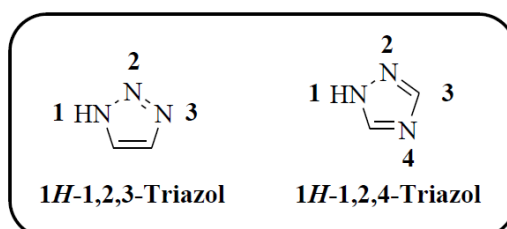


Figura 03: Tipos de triazóis isoméricos.

Triazóis são heteroaromáticos, apresentando seis elétrons π . Quando não há substituinte nos nitrogênios do triazol, pode-se apresentar como três estruturas tautométricas. As estruturas protonadas no carbono (isotriazóis) não são aromáticas e raramente são mencionadas na literatura. As medidas de momento de dipolo indicam que para o 1,2,3-triazol, 83% do equilíbrio está na direção do triazol simétrico 2*H*-1,2,3-triazol (Figura 04).⁹

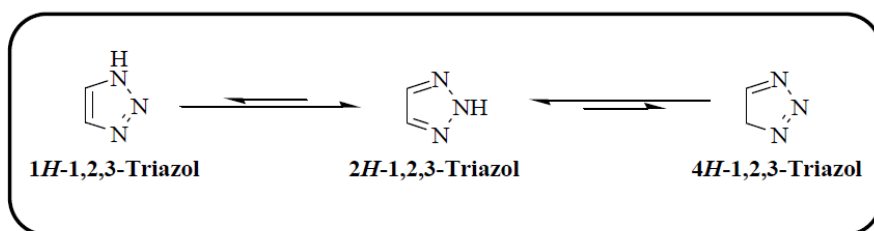


Figura 04: Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis.

Os 1,2,3-triazóis são exclusivamente de origem sintética pois é muito difícil para sistemas biológicos produzir moléculas com três átomos de nitrogênio vizinhos em um arranjo cíclico.¹⁰ Eles apresentam um amplo espectro de aplicações, tanto no ramo de fármacos como nos ramos de agroquímicos e da ciência de materiais.¹¹ Por serem ótimos ligantes para o ferro e outro metais, eles têm sido utilizados com sucesso como inibidores de corrosão em radiadores e em sistemas de refrigeração.

Algumas drogas biologicamente ativas que possuem propriedades anti-HIV, antialérgica, antifúngica, antimicrobiana e antifúngica, e ainda alguns defensivos agrícolas utilizados no controle de insetos e ervas daninhas, possuem o anel triazólico na sua estrutura (Figura 05). Além disso, os triazóis também são usados como blocos percussores em reações químicas devido à sua estabilidade frente à oxidação, redução, hidrólise ácida e básica, umidade, luz e transformações biológicas.^{6,8,12,13}

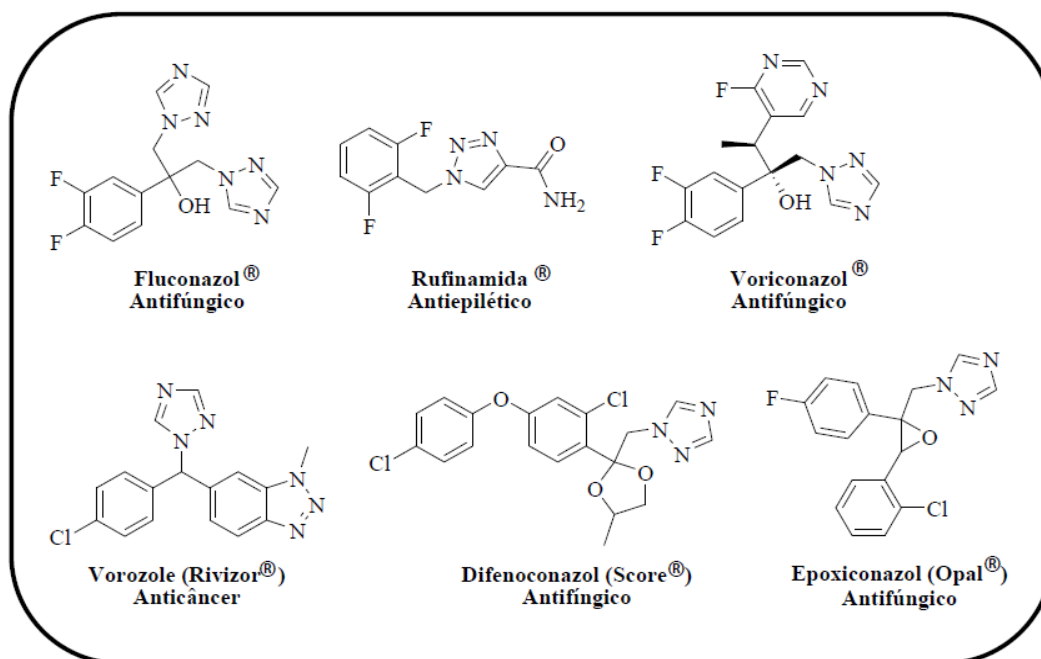


Figura 05: Moléculas bioativas que possuem o anel triazólico.

Há diversos métodos para a síntese de triazóis descritos na literatura, sendo a cicloadição 1,3-dipolar de uma azida a duplas e triplas ligações a rota mais importante e versátil.¹⁴ Outros métodos clássicos para síntese destes compostos são a ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou semicarbazidas, ciclização [2N + 1N], ciclização de triazinas, ou ainda a partir da modificação de outros heterociclos.^{15,16}

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

Os oxadiazóis são compostos heterocíclicos que contêm um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio, como heteroátomos, em um ciclo de cinco membros. Eles são derivados do furano através da substituição de dois grupos metilênicos (=CH) por nitrogênios semelhantes ao nitrogênio piridínico (-N=).^{17a,b,c} Essas moléculas possuem quatro isômeros posicionais, os quais são; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, e 1,3,4-oxadiazol (Figura 06). Entretanto, o isômero 1,3,4-oxadiazol tem-se tornado principal foco de estudo dos pesquisadores devido às suas propriedades químicas e biológicas.

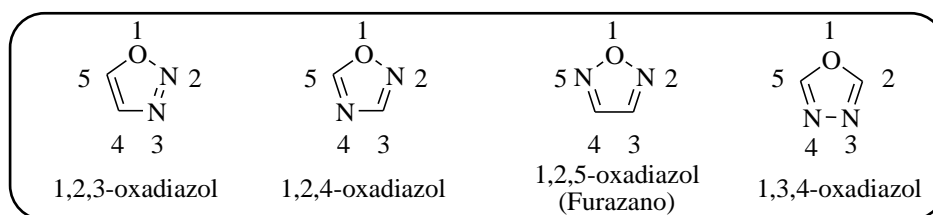


Figura 06: Isômeros de posição dos oxadiazóis.

Compostos contendo o núcleo 1,3,4-oxadiazólico possuem um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo, dentre elas, propriedades antibióticas, antifúngicas, analgésicas, anti-inflamatórias,^{17a,c,f-o} antivirais, anticancerígenas,^{17a,c,e,p,q} anti-hipertensivas, anticonvulsivantes e antidiabéticas.^{17a,c,f,g} Eles também têm ganhado atenção na química medicinal como substitutos (bioisómeros) para ácidos carboxílicos, ésteres e carboxamidas.^{17a,c} Além disso, a capacidade destes compostos em submeter-se à várias reações químicas lhes confere significativa importância, principalmente no planejamento de novas moléculas. Dois exemplos de compostos contendo a unidade 1,3,4-oxadiazol usados como medicamentos são: o Raltegravir[®], uma droga antiretroviral,^{17a,d} e o Zibotentam[®], um agente anticâncer^{17a,e} (Figura 07).

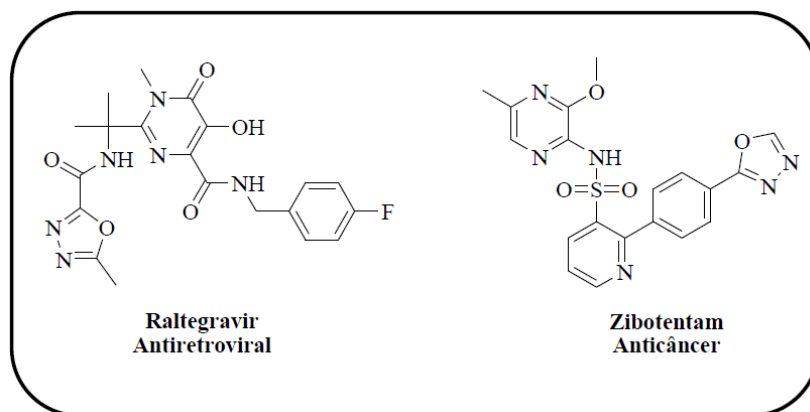


Figura 07: Fármacos contendo 1,3,4-oxadiazóis.

Existe, atualmente na literatura, uma variada gama de metodologias para preparação de simétricos ou não simétricos 1,3,4-oxadiazóis. A metodologia mais comumente usada envolve a ciclodesidratação de 1,2-diacilidrazinas empregando-se um agente desidratante.^{17a} Entretanto uma nova metodologia tem ganhado o foco dos pesquisadores, a qual é a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis através de hidrazidas aromáticas com ortoésteres, tendo como base ciclizações do tipo [4 + 1].¹⁸

Nas últimas décadas, visando a possibilidade de unir essas propriedades químicas, físicas e biológicas dos referidos núcleos heterocíclicos relatados anteriormente, os pesquisadores estão desenvolvendo novas metodologias sintéticas para a obtenção de um centro 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico, com intuito de obter-se novas moléculas biologicamente ativas. Alguns estudos detectaram atividades anticâncer,¹⁹ antifúngica,²⁰ e antibiótica,²¹ nesses novos compostos.

A maioria das metodologias sintéticas, presentes até este momento, para a obtenção deste núcleo molecular com dois heterociclos, parte do propósito de obter-se, primeiramente, o núcleo triazólico e com reações posteriores, o núcleo oxadiazólico diretamente ligado ao triazólico.¹⁹⁻²¹ Entretanto, algumas novas metodologias estão surgindo seguindo-se o caminho inverso.²² Mesmo assim, dentro da literatura, metodologias sintéticas para a obtenção do centro 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico, são relativamente escassas, isto é, pouco foi relatado à comunidade científica mundial e pouco pode ser encontrado.

Devida à toda essa importância química, biológica e na ciência dos materiais, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), ha mais de 3 décadas, tem desenvolvido novas metodologias de síntese de heterociclos dos mais variados tipos, e estrategicamente, introduzindo a esses novos compostos, fragmentos halogenados,

como por exemplo, substituintes trialometilados ou trialoacetilados, seguindo assim, a filosofia sintética do grupo ao utilizar 4-alcóxi-1,1,1-trialo-4-alkuil[aril(heteroaril)]-3-alkuen-2-onas como precursores.

Dentre esses fragmentos halogenados, tem-se como exemplo o substituinte tricloroacetil, o qual é encontrado na natureza de maneira rarefeita, mas que possui uma promissora atividade biológica, além do mais, possui a capacidade de realizar a clássica reação halofórmica.²³ Essa capacidade é devido ao fato do grupamento triclorometila ser um ótimo grupo abandonador, sendo o mecanismo da referida habilidade abandonadora estudada de maneira sistemática.^{24a-g} Contudo, várias transformações sintéticas tem sido relatadas na literatura tendo em vista, a versatilidade do grupamento CCl_3 . Como, por exemplo, podemos citar a síntese de amidas,²⁵ ésteres,²⁶ hidrazidas,^{27a-d} e também de heterociclos.^{28a-d}

Portanto, tendo em vista a importância dos heterociclos citados anteriormente, a versatilidade sintética do grupamento triclorometila e procurando dar continuidade à filosofia sintética empregada com êxito pelo NUQUIMHE, essa dissertação tem como objetivo geral:

- (i) Investigar, estudar e promover uma metodologia sintética com o objetivo de se obter dois núcleos heterocíclicos, 1*H*-1,2,3-triazólico e 1,3,4-oxadiazólico, conectados entre si, através de uma ligação simples (Figura 08).

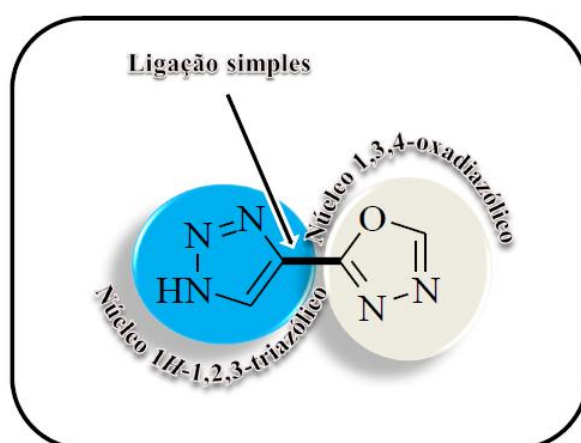
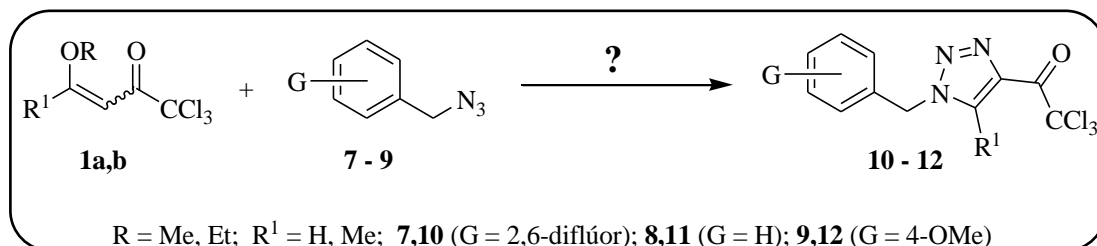


Figura 08: Sistema heterocíclico alvo desta dissertação.

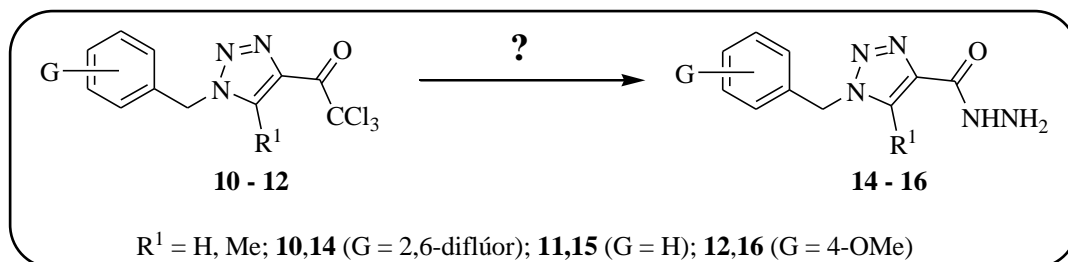
Para execução do objetivo geral, o mesmo está dividido em três objetivos específicos sequenciais, os quais são:

- (i) Realizar a síntese de 4-tricloroacetil-1*H*-1,2,3-triazóis (**10 - 12**) partindo da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a,b**) com benzilazidas substituídas (**7 - 9**) (Esquema 01).



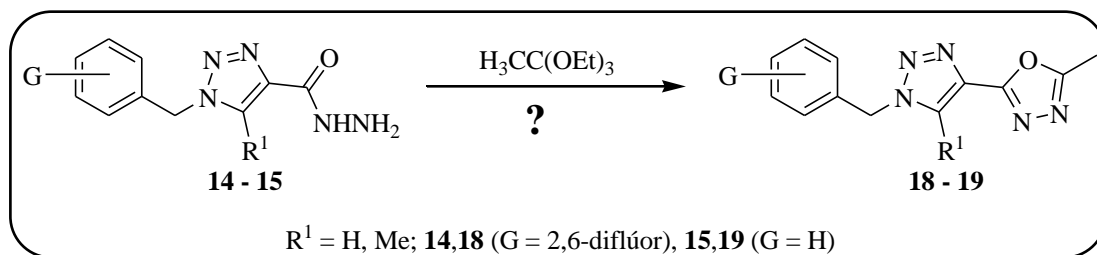
Esquema 01: Síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis.

- (ii) Promover a transformação química do substituinte tricloroacetila ligado na posição 4 dos triazóis (**10 - 12**), em carboidrazidas (**14 - 16**); um reconhecido precursor para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis (Esquema 02).



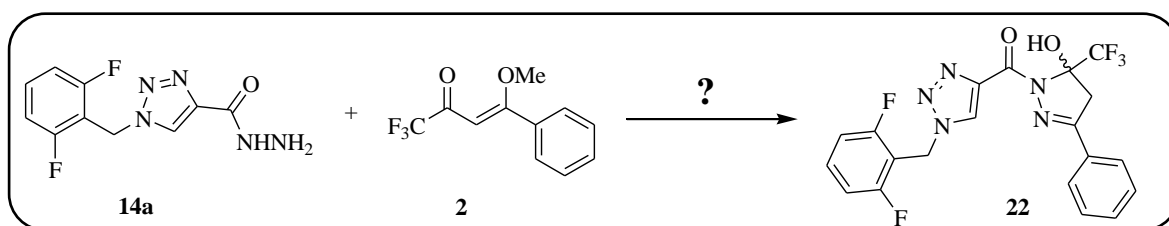
Esquema 02: Síntese de carboidrazidas.

- (iii) Estudar o comportamento químico de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 - 16**) frente ao ortoéster ortoacetato de trietila (**17**), visando a síntese final de uma série de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 - 19**) (Esquema 03).



Esquema 03: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis.

- (iv) Realizar a síntese de um exemplo de pirazolinil triazolil cetona, visando à viabilidade sintética de carboidrazidas para as reações de ciclocondensação do tipo [3 + 2] (Esquema 04).



Esquema 04: Síntese de pirazolinil triazolil cetona.

Com o término deste capítulo introdutório, o restante desta dissertação está dividido, de forma sistemática, em mais cinco capítulos e dois anexos, os quais são:

- Revisão da Literatura – Dentro deste capítulo estão descritos, de forma resumida, os trabalhos científicos encontrados na literatura que serviram de base para o desenvolvimento da metodologia sintética para a conclusão dos objetivos;
- Apresentação e Discussão dos Resultados – Neste capítulo será apresentado e discutido o desenvolvimento da metodologia sintética, as moléculas sintetizadas, e os resultados obtidos, no decorrer desta dissertação;
- Materiais e Métodos – Neste capítulo serão apresentados os materiais utilizados e a metodologia de obtenção dos compostos presentes neste trabalho;
- Conclusões – Este capítulo é referente às conclusões tiradas após o fechamento deste trabalho;
- Referências Bibliográficas – Neste capítulo estão presente as referências científicas que auxiliaram no desenvolvimento desta dissertação;

- Anexo I – Neste anexo serão apresentados os espectros de RMN ^1H e de ^{13}C dos compostos sintetizados;
- Anexo II – Neste anexo serão apresentados os espectros de massa dos compostos sintetizados.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo será apresentada uma revisão da literatura abordando os temas referentes a este trabalho. Primeiramente, esta revisão está focada nas metodologias de síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-4-alquil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas, precursores 1,3-dieletrofílicos que possuem uma reconhecida utilização na síntese de heterociclos, sendo os mesmos, muito estudado pelo NUQUIMHE. Logo após, será relatada as metodologias de síntese do núcleo 1H-1,2,3-triazólico, núcleo este que faz parte do primeiro objetivo específico (*vide* Introdução e Objetivos).

Seguindo-se esta revisão, serão relatadas as metodologias de síntese de carboidrazidas, conhecido precursor de uma vasta gama de heterociclos e importante para a conclusão do objetivo geral desta dissertação.

Finalizando-se essa revisão da literatura, serão relatadas as metodologias de síntese do núcleo 1,3,4-oxadiazólico, tendo como subitem a síntese deste núcleo através da reação de hidrazidas e ortoésteres, e também as metodologias de síntese de compostos contendo o núcleo 1H-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico.

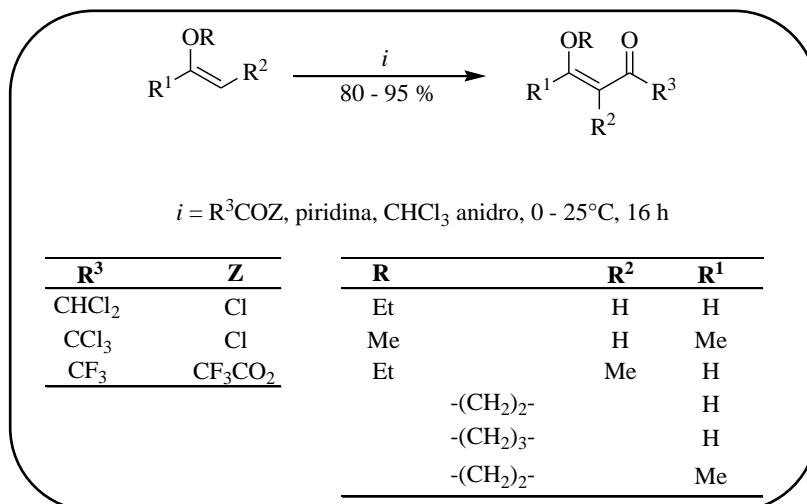
2.1. Síntese de 4-Alcóxi-1,1,1-trialo-4-alquil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas

Desde a década de 70, pesquisas envolvendo a síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas têm sido publicadas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger *et al.*,^{29a,b} e a seguir por Hojo *et al.*^{30a-c}

A mais de três décadas, o NUQUIMHE têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para a preparação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta no dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regioseletivas.³¹

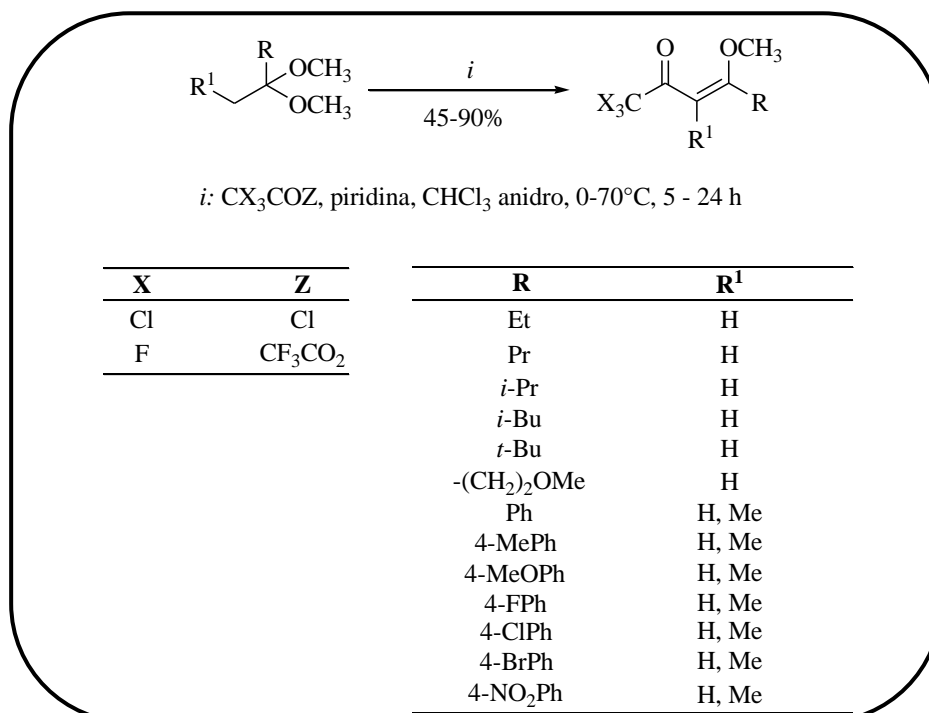
Assim, foram obtidas 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloracetila ou cloreto de dicloroacetila. As reações de enoléteres com cloreto de

tricloroacetila ou de dicloroacetila foram realizadas usando clorofórmio como solvente; e nas reações de enoléteres com anidrido trifluoroacético também foi usado clorofórmio como solvente^{32a-j} (Esquema 05).



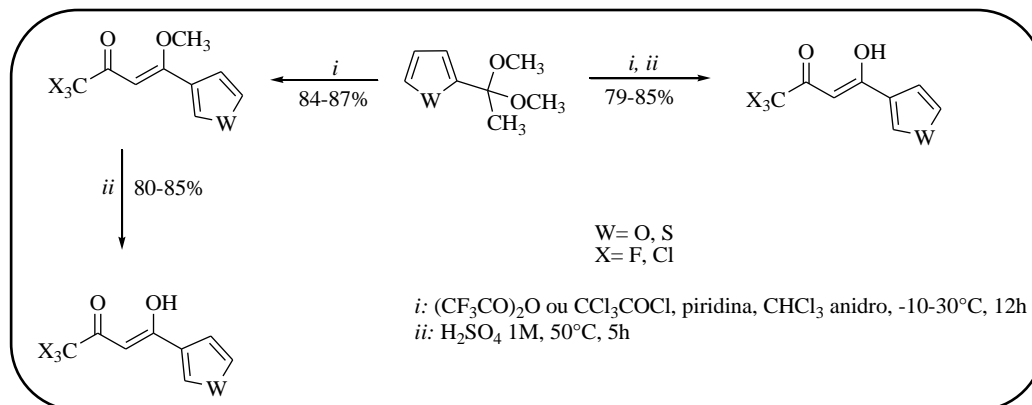
Esquema 05: Acilação de enoléteres.

A metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*,³⁰ foi ampliada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas, propiiofenonas *p*-substituídas e alquilcetonas^{32,33} com rendimentos de moderados a bons (Esquema 06).



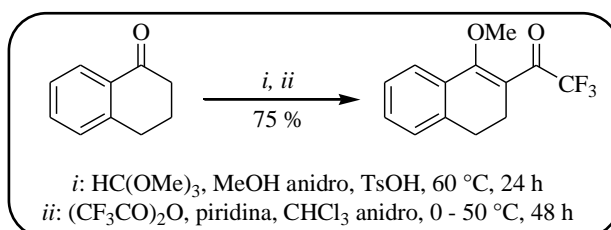
Esquema 06: Acilação de acetais.

Em 2002 foram realizadas acilações regioseletivas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 07) para obtenção de 4-heteroaril-4-metóxi-1,1,1-trialo-but-3-en-2-onas, derivadas do tiofeno e furano.^{32e}

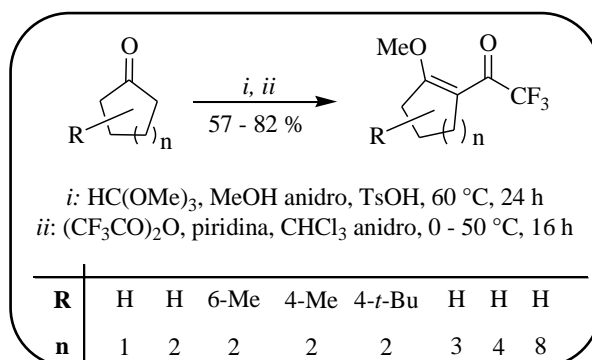


Esquema 07: Acilação de heteroaril acetais.

Bonacorso *et al.*,^{32h} em 2005, obtiveram o 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno, através da acilação da α -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 08). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados. Um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas³²ⁱ e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno (Esquema 09), com anidrido trifluoracético^{32g} e com cloreto de tricloroacetila.^{32k}



Esquema 08: Acilação de α -tetralona.



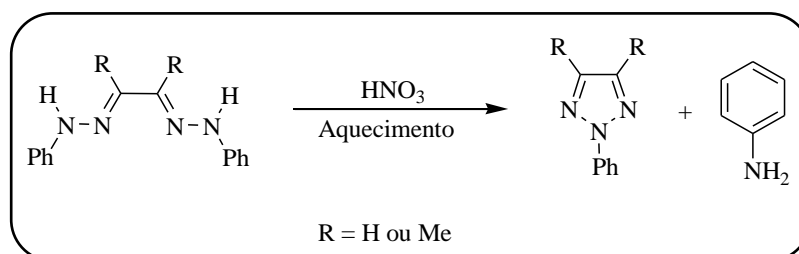
Esquema 09: Acilação de cicloalcanonas.

Atualmente as metodologias de obtenção das vinil cetonas trialometiladas envolvem além dos métodos convencionais, reações por microondas e também através de líquidos iônicos. No entanto o método convencional de obtenção continua sendo o mais empregado devido a possibilidade de realizar a reação em maior quantidade.³³

2.2. Síntese de 1*H*-1,2,3-Triazóis.

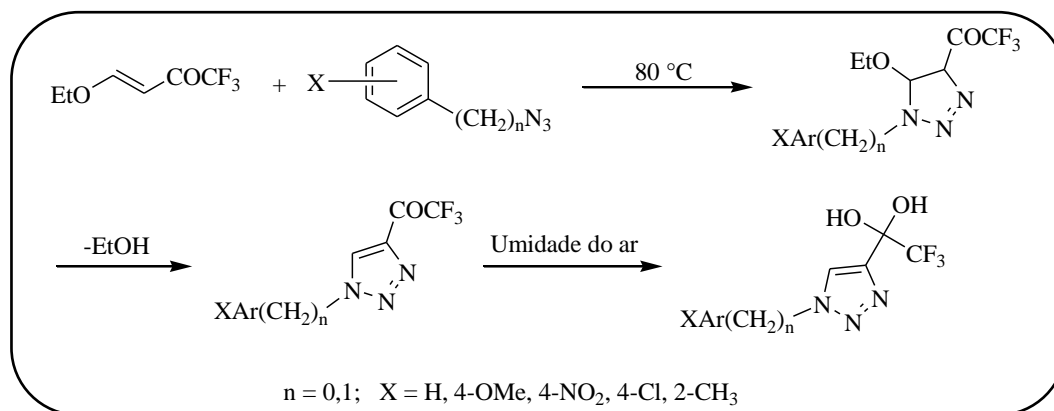
O núcleo 1,2,3-triazólico, desde a sua primeira síntese até os dias atuais, tem sido sintetizado por uma ampla e variada gama de metodologias. Entretanto, apenas serão referenciadas algumas metodologias, isto é, aquelas que possuem uma maior relação com os compostos sintetizados neste trabalho.

O pioneirismo na síntese de 1,2,3-triazóis deve-se ao químico alemão Hans von Pechmann, que em 1888, através do trabalho intitulado “*Ueber Osazone*”³³ (“*Über Osazone*” no alemão moderno), revelou à comunidade científica uma metodologia na qual eram empregadas *bis*-fenil-hidrazonas, originárias de compostos 1,2-dicarbonílicos, com ácido nítrico, sob aquecimento (Esquema 10). O produto desta reação era o composto 2-*aryl*-2*H*-1,2,3-triazol, substância que continha o núcleo 1,2,3-triazólico, que até aquele momento, jamais fora sintetizado.



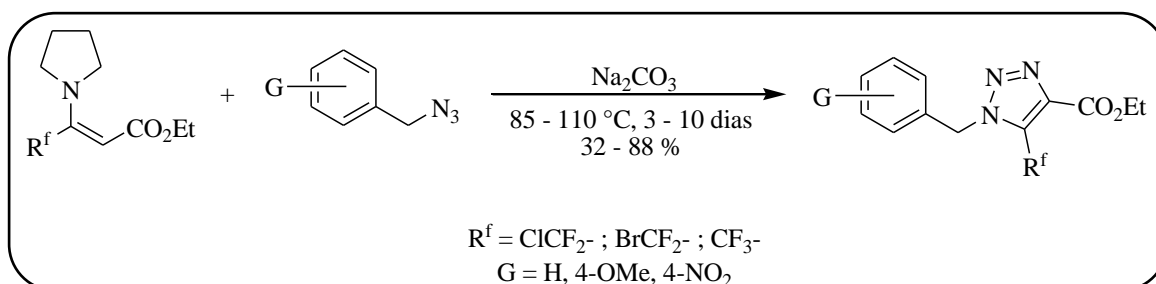
Esquema 10: Síntese de 2*H*-1,2,3-triazol a partir de bis-fenil hidrazona.

Anos mais tarde, em 2002, Peng *et al.*³⁵ realizaram a cicloadição 1,3-dipolar de aril e benzil azidas com 1,1,1-trifluór-4-etóxi-but-3-en-2-ona para a síntese regioseletiva, na ausência de solvente, de 1*H*-1,2,3-triazóis 4-trifluoracetil substituídos em bons rendimentos (51 – 88 %) (Esquema 11). A metodologia consiste na utilização de um excesso de aril ou benzil azidas reagindo com 1,1,1-trifluór-4-etóxi-but-3-en-2-ona sob aquecimento de 70 – 80 °C, e a reação geralmente se completa em 3 – 4 dias. Os autores também relataram que os triazóis são convertidos em seus respectivos hidratos por exposição à umidade do ar.



Esquema 11: Síntese de 1-aryl(benzil)-4-trifluoroacetyl-1H-1,2,3-triazóis.

No ano seguinte, em 2003, Peng *et al.*,¹⁰ reportaram a síntese de 1H-1,2,3-triazóis 5-trifluoroalquilados e halogênio diflormetilados 1H-1,2,3-triazóis, sob condições térmicas e livre de solvente, a partir do acrilato de 3-trifluoroalquil-3-pirrolidino-etila com benzil e aril azidas. Os autores salientam que para as reações que utilizam as azidas benzílicas foi necessária uma adição de 1 – 2 equimolar de Na₂CO₃, uma faixa de temperatura de 85 a 110 °C, e tempos de 3 a 10 dias (Esquema 12).



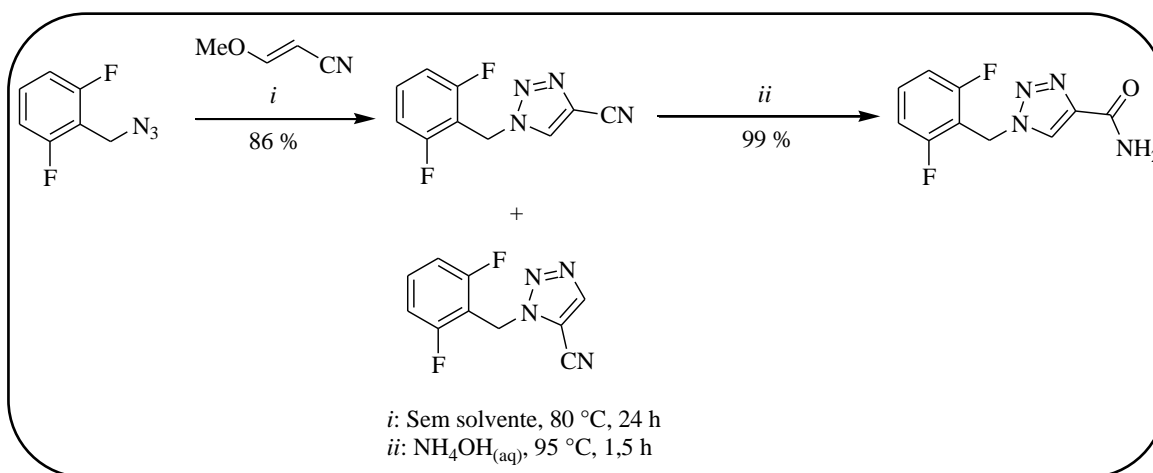
Esquema 12: Síntese de 1-benzil-5-fluoroalquil-1H-1,2,3-triazóis.

Em 2010, Mudd *et al.*^{37a} descreveram uma nova metodologia para o fármaco antiepilético Rufinamida[®], através de duas rotas sintéticas, sendo uma delas a partir da 3-metoxiacrilonitrila (Esquema 13) e a outra a partir do metoxiacrilato de metila (Esquema 14), em ambas as rotas foi usado como um dos precursores a 2,6-difluorbenzil azida.

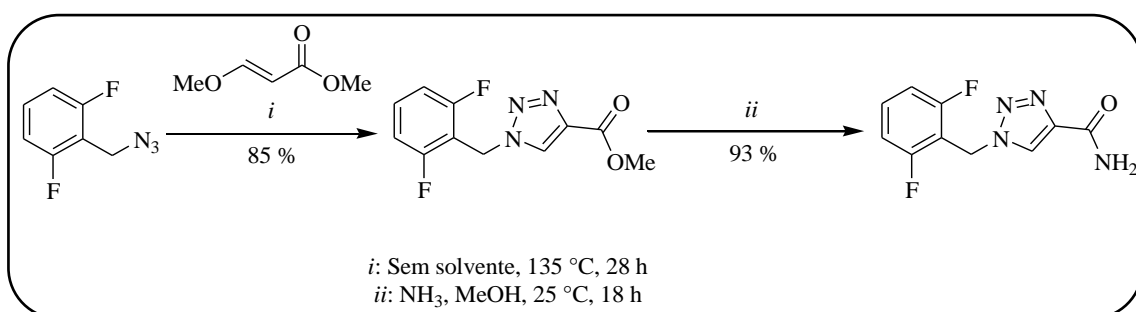
Pela primeira rota proposta, a 3-metoxiacrilonitrila reagiu com a 2,6-difluorbenzil azida e obteve-se, no primeiro passo reacional, um triazol ciano substituído, para que este, em um segundo passo reacional fosse convertido à 1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboxiamida (Rufinamida[®]). Mesmo chegando à

obtenção do fármaco, esta rota apresentou um problema, a formação de regioisômeros na etapa de formação do triazol.^{37a}

Agora, seguindo pela segunda rota proposta, utilizou-se como precursores o enoléter metoxiacrilato de metila e a 2,6-difluorbenzil azida, para a obtenção do éster triazólico com alta regioseletividade. Em um segundo passo, este éster sofreu uma amonólise utilizando-se 14 equivalentes de amônia metanólica (7 M) a temperatura ambiente por 18 h. Devido à alta regioseletividade na formação do triazol, essa rota foi escolhida para a síntese da Rufinamida®.



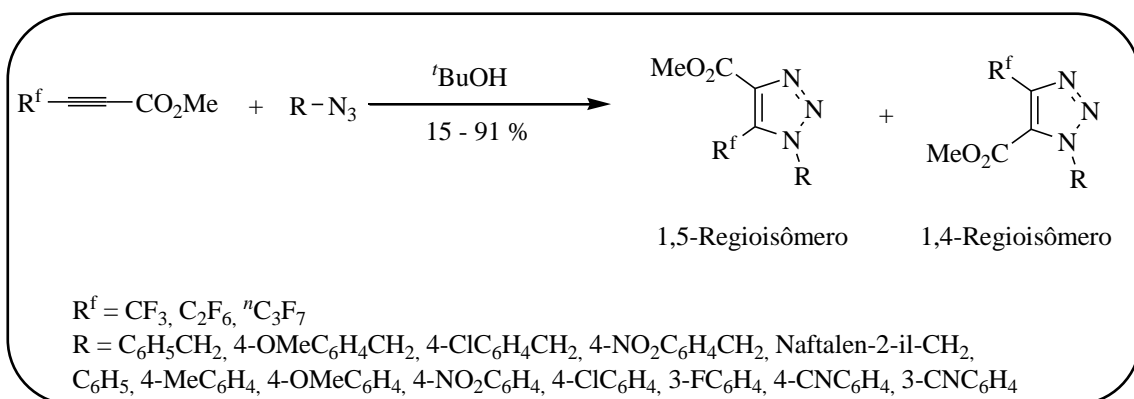
Esquema 13: Síntese da Rufinamida® a partir da 3-metoxiacrilonitrila.



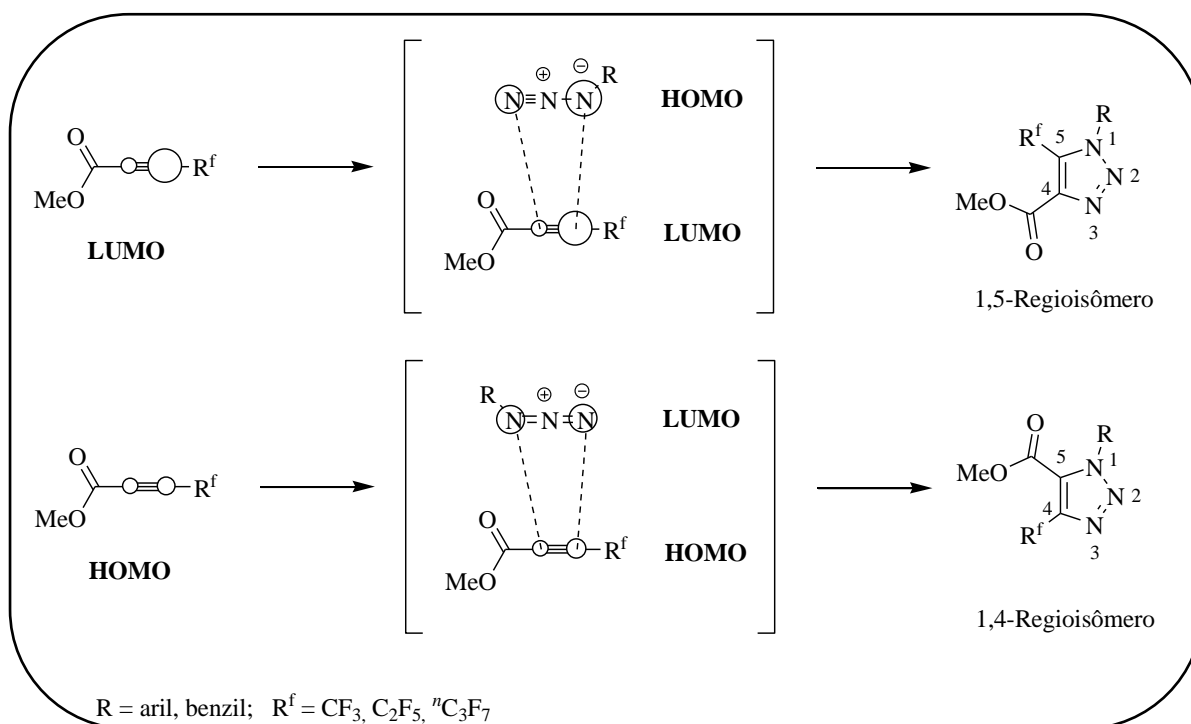
Esquema 14: Síntese da Rufinamida® a partir do enoléter metoxiacrilato de metila.

Em 2012, Wei *et al.*,^{37b} realizaram a cicloadição 1,3-dipolar de metil-2-perfluoralquinoatos com várias benzil e aril azidas substituídas, sob condições livre de metal e à temperatura ambiente, dando misturas de regioisômeros, os triazóis 1,4-regioisômero e 1,5-regioisômero (Esquema 15). Os autores descrevem que o resultado da regioquímica foi controlado por orbital molecular de fronteira (Esquema 16) e

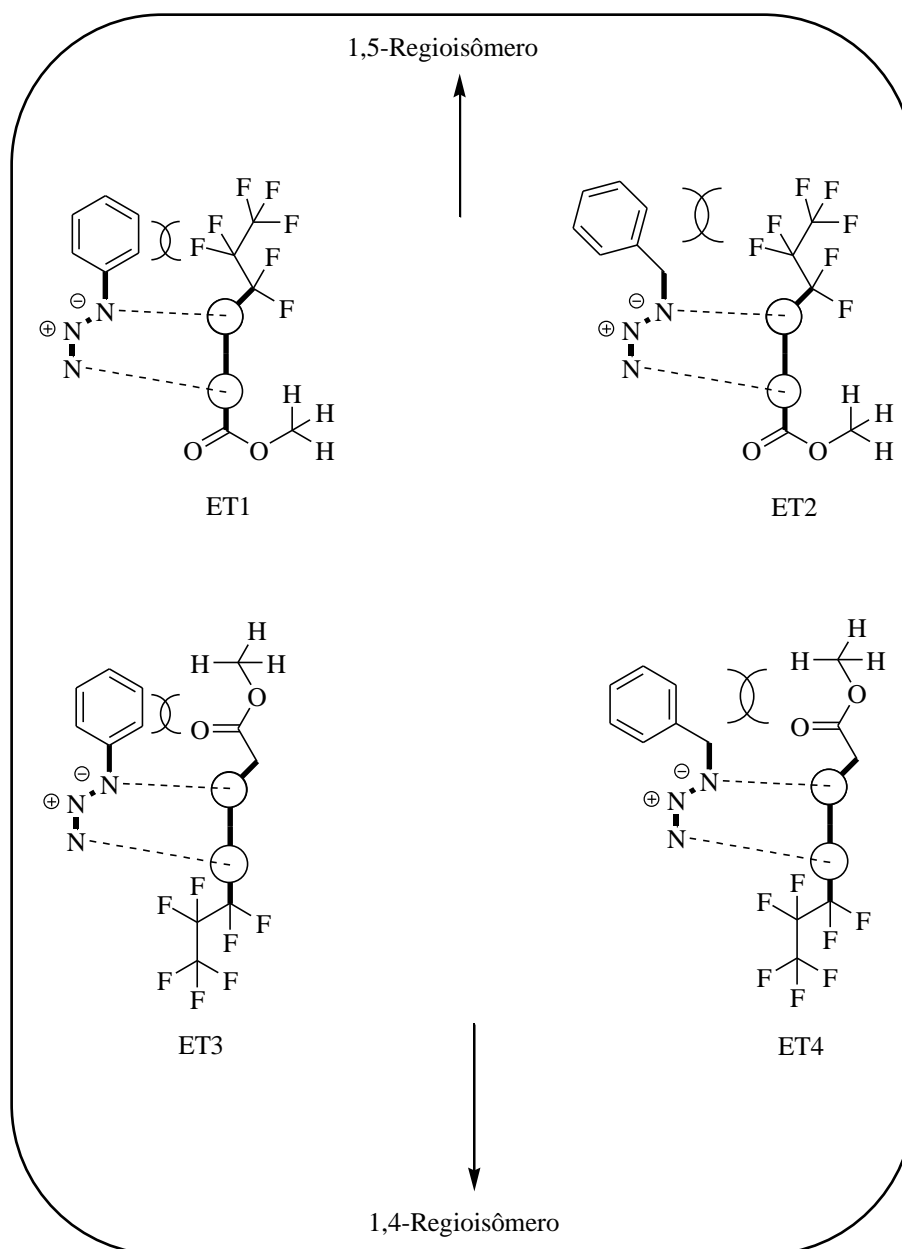
interações como impedimento estérico no estado de transição (Esquema 17).



Esquema 15: Cicloadição 1,3-dipolar entre benzil e aril azidas e metil-2-perfluoralquinoatos.



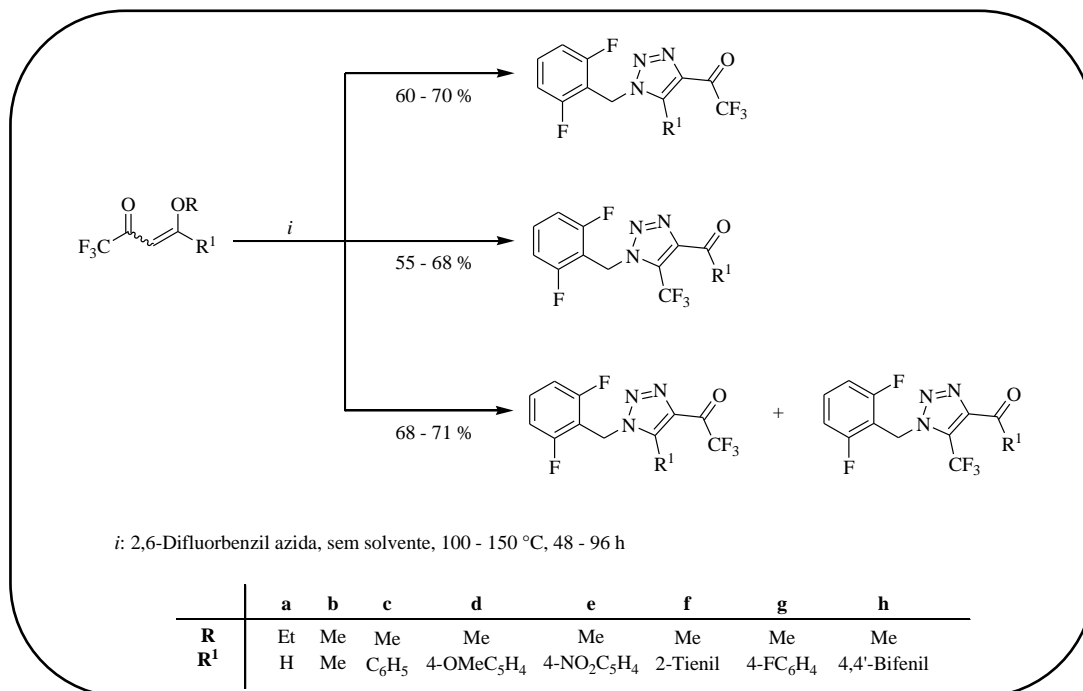
Esquema 16: Formação de regioisômeros controlada por orbitais de fronteira.



Esquema 17: Formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5 controlada pelo impedimento estérico no estado de transição.

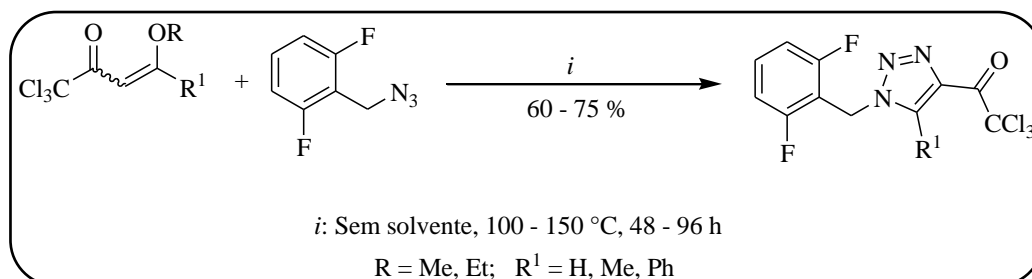
No ano de 2013, Bonacorso *et al.*,³⁸ desenvolveram uma eficiente metodologia sintética para compostos análogos à Rufinamida[®]. Promovendo uma reação de cicloadição entre 2,6-difluorbenzil azida e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas, os autores obtiveram o núcleo 1*H*-1,2,3-triazólico com o substituinte trifluoracetila na posição 4 ou trifluormetila na posição 5, e também uma misturas de regioisômeros, isto dependia do substituinte presente na posição 4 da β -alcóxi vinil cetona trifluormetilada (Esquema 18). No mesmo trabalho, os autores explicaram que a formação destes regioisômeros se deve ao fato da reação se processar

por dois mecanismos distintos um pela cicloadição 1,3-dipolar e a outra por eletrociclicação.³⁸



Esquema 18: Síntese de 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol e 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluorometil-1*H*-1,2,3-triazol.

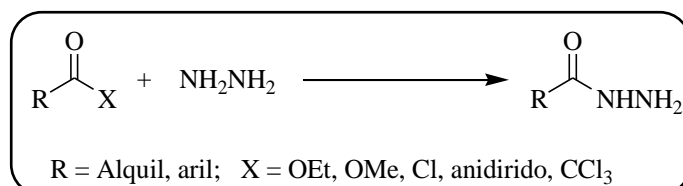
Em 2013, Moraes³⁹ sintetizou 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos através de uma cicloadição 1,3-dipolar entre a 2,6-difluorbenzil azida e 4-alcóxi-4-alkil/aryl-1,1,1-tricloro-but-3-en-2-onas em bons rendimentos (60 – 75 %), sob condições térmicas de 130 a 150 °C e em um espaço temporal de 48 a 96 horas (Esquema 19). A autora reportou também que a utilização de β-alcóxi vinil cetonas triclorometiladas não levou a formação de uma mistura de regioisômeros, isto é, levou a formação de apenas o núcleo triazólico com substituinte tricloroacetila na posição 4.



Esquema 19: Síntese de 5-aryl/alkil-1-(2,6-difluorbenzil)-4-tricloroacetil-1*H*-1,2,3-triazóis.

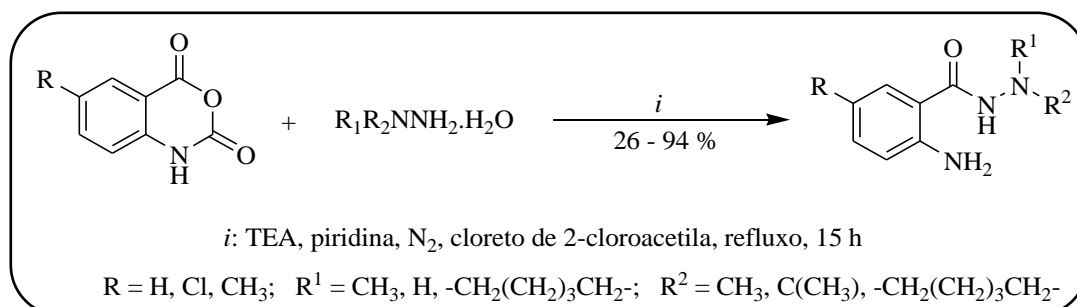
2.3. Síntese de Carboidrazidas

Carboidrazidas, ou também chamadas hidrazidas, são sintetizadas a partir de vários derivados acila, dos quais podem ser ésteres, anidridos cíclicos, haletos de acila e tricloroacetilcetonas. Um esquema geral para a formação de carboidrazidas é demonstrado no Esquema 20.⁴⁰



Esquema 20: Esquema geral para síntese de carboidrazidas.

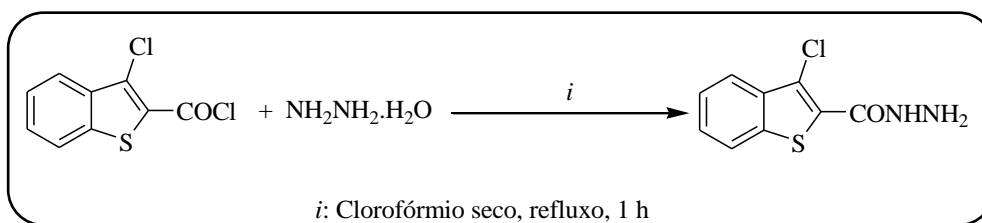
Em 1983, Kornet *et al.*,⁴¹ com o objetivo de sintetizar 3-amino-4-(3*H*)-quinazolinas, acabaram passando por um passo reacional no qual eles sintetizaram carboidrazidas a partir de um anidrido cíclico (Esquema 21).



Esquema 21: Síntese de carboidrazida a partir de anidrido cíclico.

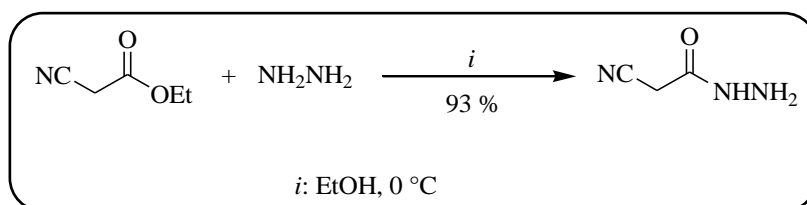
Entretanto essa síntese, partindo de anidridos cíclicos não é muito conveniente e há poucos relatos na literatura.

Outro método de síntese de carboidrazidas é demonstrada no Esquema 20, é a síntese a partir de um cloreto de acila. Em 2005, Sharba *et al.*,⁴² sintetizaram uma carboidrazida a partir do composto cloreto de 3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-ona, que reagiu com hidrazina hidratada, em clorofórmio, a temperatura de refluxo, por uma hora, obtendo um rendimento de 73 % (Esquema 22).



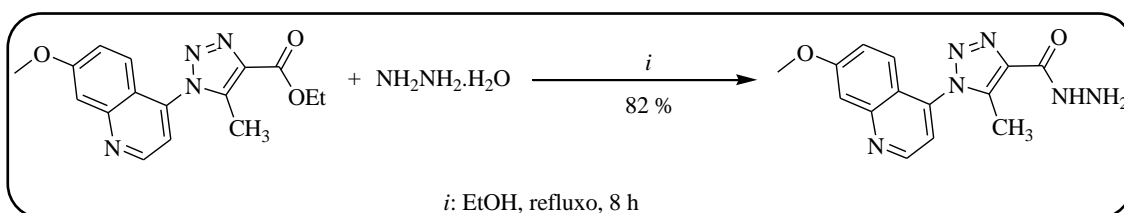
Esquema 22: Síntese de 3-clorobenzo[*b*]tiofen-2-il-carbohidrazida.

Dentro do escopo de metodologias sintéticas para a formação de carbohidrazidas, os protocolos mais relatados na literatura são os que utilizam como precursor um éster. Em 2004, Gorobets *et al.*,⁴³ relataram a síntese de cianoacetilidrazida através da reação entre cianoacetato de etila e hidrazina, esta reação se procedeu a 0 °C e obteve-se um rendimento de 93 % (Esquema 23).



Esquema 23: Síntese de cianoacetilidrazida.

Anos mais tarde, em 2012, Dharshan *et al.*,⁴⁴ sintetizaram a 1-(7-metoxiquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida, reagindo o 1-(7-metoxiquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboxilato com a hidrazina hidratada, em quantidades equimolares (Esquema 24). Esta reação se procedeu em meio etanólico, sob refluxo, por 8 horas.

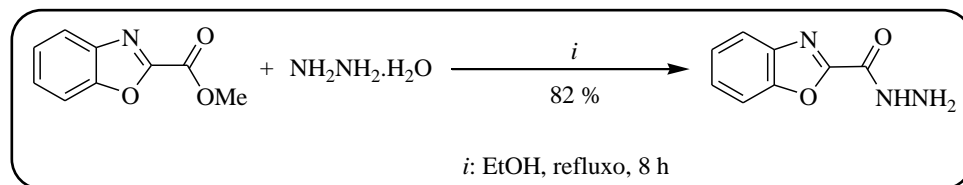


Esquema 24: Síntese de 1-(7-metoxiquinolin-4-il)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida.

Um fato interessante neste trabalho é que os autores sintetizaram o núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazídico.

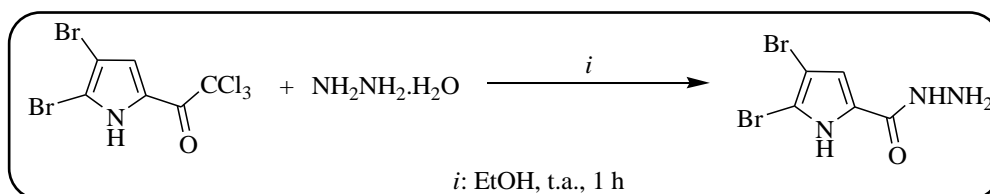
Seguindo esta metodologia de se utilizar um éster como precursor, Vodela *et al.*,⁴⁵ realizaram a síntese de 2-benzoxazol-2-il-carbohidrazida a partir da reação entre o

seu respectivo éster e um excesso de hidrazina hidratada (1:4 mol/mol). Essa reação foi realizada em meio etanólico, sob refluxo, por 8 h. O rendimento obtido foi de 74 % (Esquema 25).



Esquema 25: Síntese de 2-benzoxazol-2-il-carboidrazida.

Entretanto, tem sido relatado nos últimos anos a obtenção de carboidrazidas através do substituinte tricloacetila. Rane *et al.*,^{46a} em 2012, buscando realizar a síntese de um núcleo 1*H*-pirrol-2-il-1,3,4-oxadiazólico, para avaliar a sua atividade antimicrobiana. Os pesquisadores, pela sua rota sintética, deveriam passar por uma 1*H*-pirrol-4-il-carboidrazida. Esta carboidrazida foi sintetizada através de uma reação entre 4,5-dibromo-2-tricloroacetil-1*H*-pirrol e hidrazina hidratada a temperatura ambiente, utilizando etanol como solvente, e um tempo de 1 hora (Esquema 26).

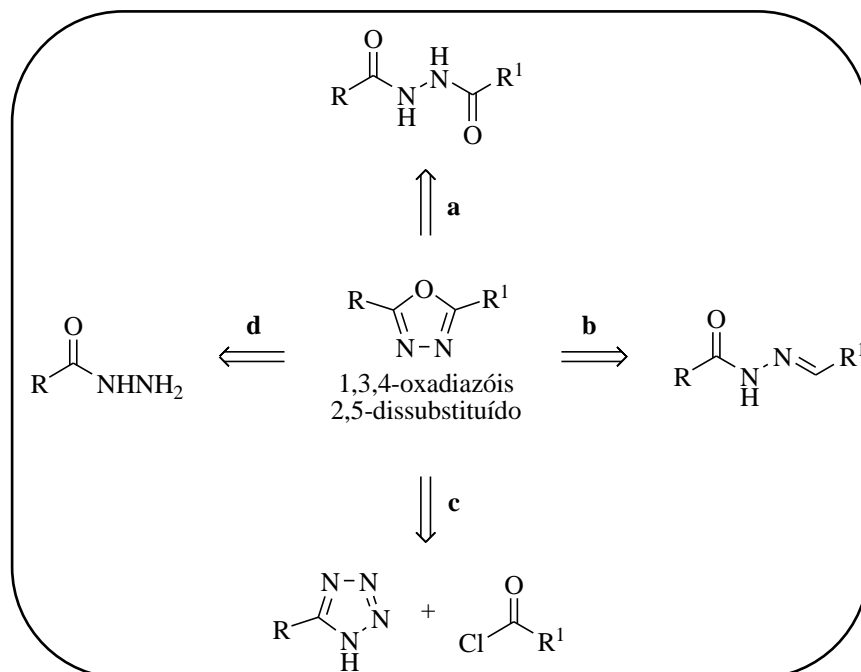


Esquema 26: Síntese de 2,2-dibromo-1*H*-pirrol-2-il-carboidrazida.

No mesmo ano, Rane *et al.*,^{46b} publicaram outro artigo científico relatando a mesma síntese. Este protocolo sintético relatado por Rane *et al.*,^{46a,b} foi utilizado como respaldo científico para a síntese das carboidrazidas sintetizadas nesta dissertação.

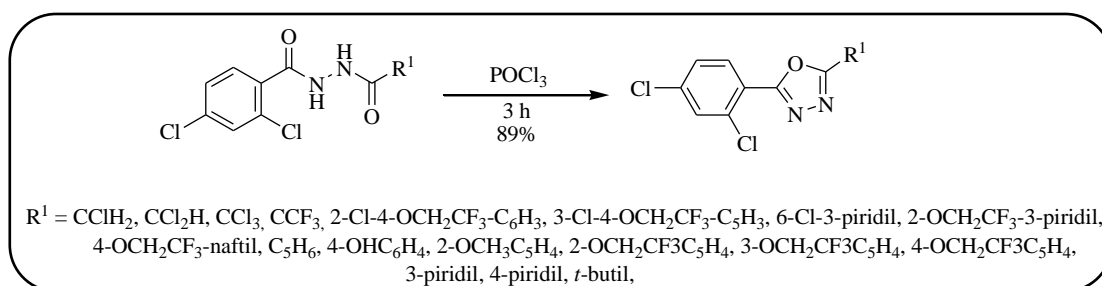
2.4. Síntese de 1,3,4-Oxadiazóis 2,5-Dissubstituídos

Na literatura, atualmente, existem várias metodologias descritas e reportadas para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos, partindo-se de 4 conhecidos precursores, entre eles, 1,2-diacilidrazinas (**a**), *N*-acilidrazonas (**b**), tetrazóis (**c**) e carboidrazidas (**d**) (Esquema 27).^{17a}



Esquema 27: Precusores sintéticos para 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos.

Das metodologias para a obtenção do núcleo 1,3,4-oxadiazólico demonstradas de forma sintética no Esquema 27, a mais utilizada e conhecida popularmente é a que envolve a ciclodesidratação de 1,2-diacilidrazinas (**a**) usando-se oxicloreto de fósforo (POCl_3) como agente desidratante, essa foi a metodologia empregada por Qian *et al.*,⁴⁷ em 1996 (Esquema 28).^{17a}

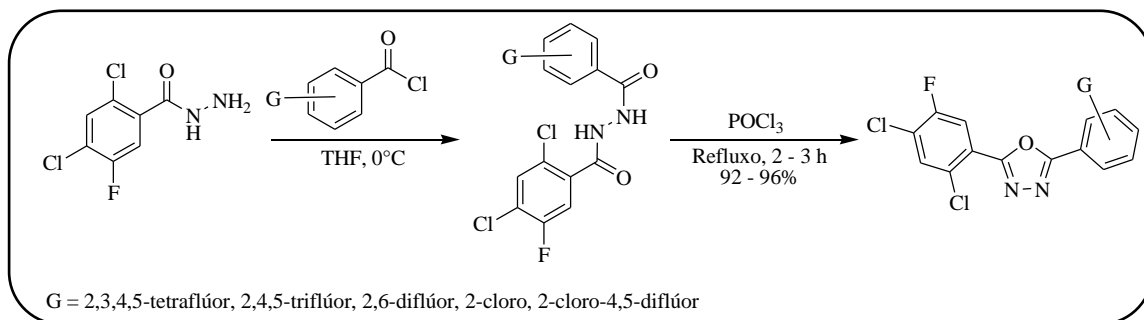


Esquema 28: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir de 1,2-diacilidrazinas.

Neste mesmo trabalho, os autores relataram a tentativa de síntese de 1,3,4-oxadiazóis através da reação entre um ácido carboxílico, hidrazida hidratada e ácido polifosfórico, e também obtiveram êxito.

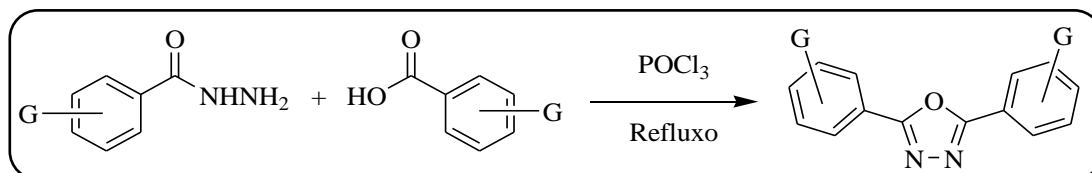
No ano de 2003, Zheng *et al.*,⁴⁸ retomaram os estudos e a síntese descrita por Quian *et al.*,⁴⁷ com o intuito de sintetizar os compostos 1,3,4-oxadiazólicos que

apresentaram atividade inseticida, introduzindo átomos de flúor no substrato aumentando assim, a solubilidade e a bioatividade (Esquema 29).



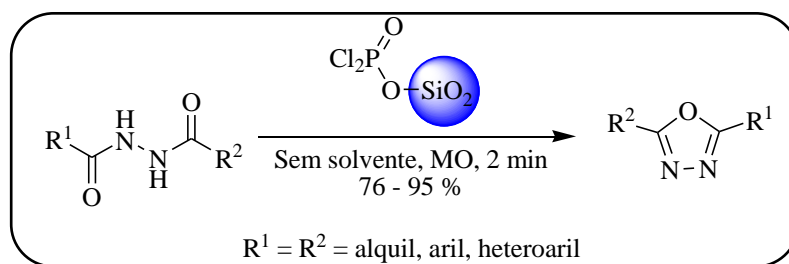
Esquema 29: Síntese de 5-aryl-2-(2,4-dicloro-5-fluor)fenil-1,3,4-oxadiazóis assimétricos.

Os pesquisadores, também testaram a metodologia sintética “one pot” utilizando-se de ácidos carboxílicos, hidrazidas e do agente desidratante POCl_3 (Esquema 30), mas os mesmos relataram ser uma síntese lenta e passível de formar subprodutos derivados da hidrazida, estes subprodutos já haviam sido estudados e relatados no ano de 2000 por Shi *et al.*⁴⁹



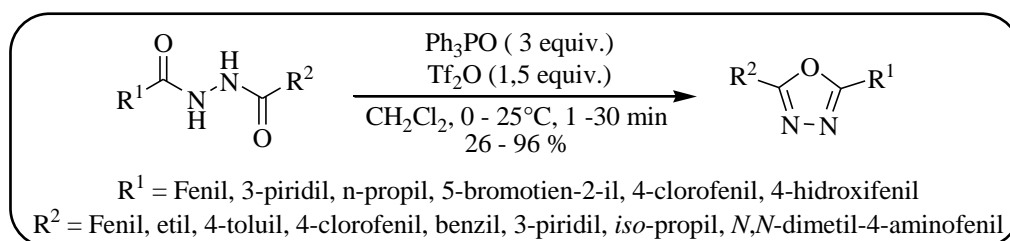
Esquema 30: Esquema genérico da reação “one pot” entre hidrazidas, ácidos carboxílicos e POCl_3 .

Entretanto, o uso de POCl_3 requer um cuidado no manuseio devido à sua toxicidade e atividade corrosiva. Assim, nos recentes anos, tem surgido novos reagentes menos perigosos.^{17a} Na busca por uma síntese ambientalmente correta, Li *et al.*, reportaram o uso de sílica suportada com o diclorofosfato como agente de ciclodesidratação, evitando assim o uso de POCl_3 e os problemas ambientais que este reagente pode causar.⁵⁰ Nesta nova metodologia, os 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos são formados, partindo de 1,2-diacilidrazinas, através da irradiação de micro-ondas e na ausência de solvente (Esquema 31).



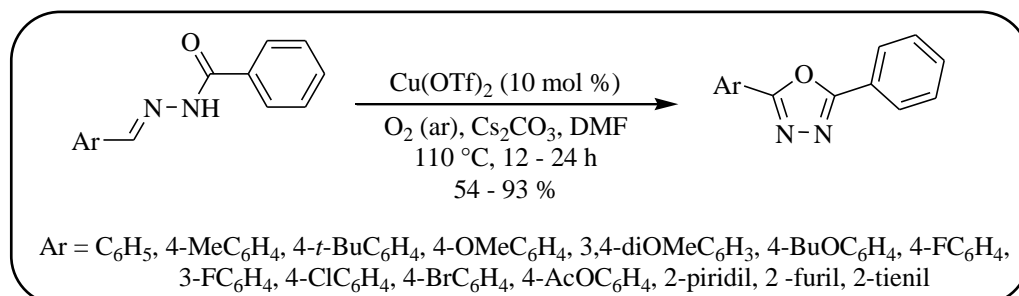
Esquema 31: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos a partir de 1,2-acilhidrazinas e sílica suportada.

Um outro exemplo de metodologia na qual há a substituição do POCl_3 foi descrita em 2012 por Boström *et al.*,^{17c} que utilizaram óxido de trifenilfosfina e anidrido trifílico para promover a ciclodesidratação de 1,2-diacilidrazinas (Esquema 32).



Esquema 32: Ciclodesidratação de 1,2-diacilidrazina usando óxido de trifenilfosfina e anidrido trifílico.

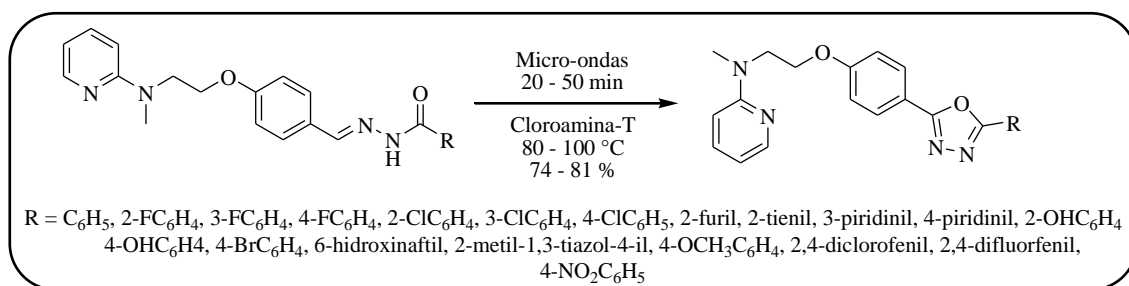
Entretanto, é descrito também na literatura, a formação de núcleo 1,3,4-oxadiazólico através de um outro substrato inicial, as chamadas *N*-acilidrazonas (caminho **b** do Esquema 27). Esta metodologia sintética foi descrita por Guin *et al.*, em 2011, como uma rota simples e direta para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos por meio da funcionalização de uma imina, utilizando-se $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ em quantidades catalíticas (Esquema 33).⁵¹



Esquema 33: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis partindo de *N*-acilidrazonas e $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

Os autores também relataram que essa metodologia é compatível com substituintes arila e heteroarila, entretanto os substratos com substituinte heteroarila tiveram menor rendimento, e entre os substituintes arila, tiveram maior eficiência os que possuíam grupamento retiradores de elétrons.⁵¹

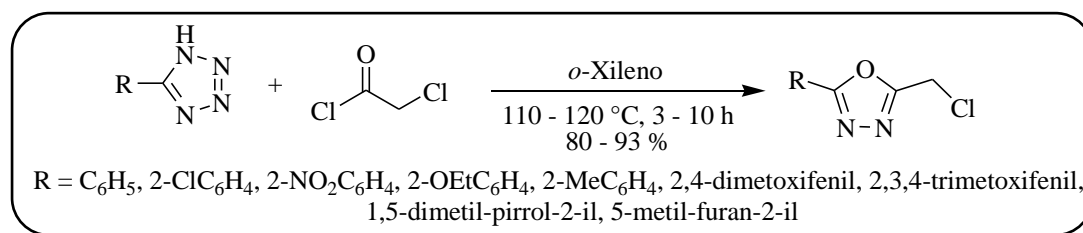
Neste mesmo ano, Gaonkar *et al.*, também realizaram a ciclização oxidativa de *N*-acilidrazonas, mas com uma metodologia bem distinta. Eles utilizaram cloroamina-T e irradiação de micro-ondas (Esquema 34).⁵² Essa metodologia é ambientalmente benigna, rápida, com bons rendimentos e evita a purificação através de uma coluna cromatográfica. Eles também ressaltaram a importância da Cloroamina-T como reagente de cicloadição devido ao seu fácil manuseio, eficiência, pode ser trabalhada em condições brandas, não é tóxica, comercialmente viável e a sua tolerância à água.



Esquema 34: Ciclização oxidativa de *N*-acilidrazonas com Cloroamina-T.

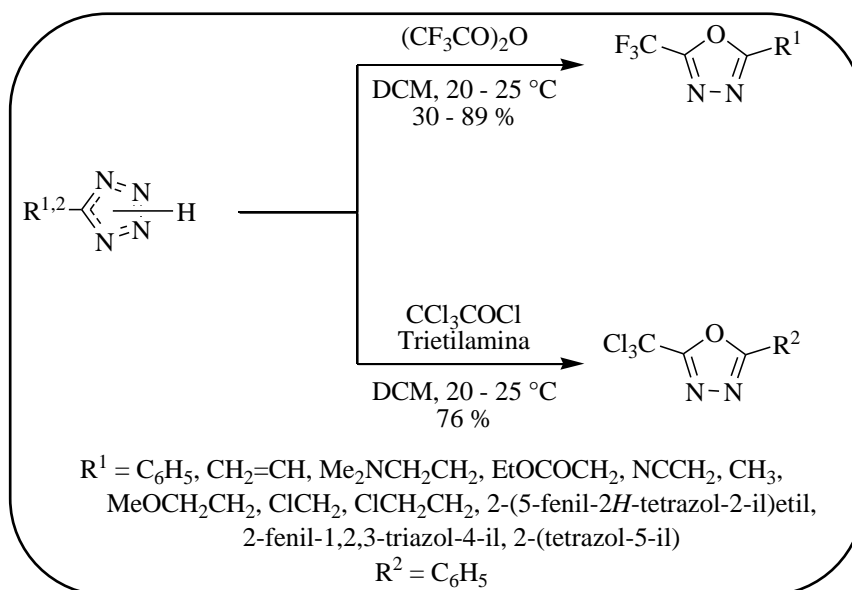
Por fim, os pesquisadores promoveram a ciclização oxidativa de *N*-acilidrazonas pelo método convencional e constataram que, por esta metodologia, a reação era mais longa, entre 6 – 10 h, e havia a formação de subprodutos o que leva a uma purificação mais minuciosa, utilização de coluna cromatográfica e ainda uma posterior recristalização. Dando mais crédito à metodologia com Cloroamina-T e micro-ondas.⁵²

Embora sendo menos popular que as metodologias mencionadas anteriormente, a metodologia sintética descrita pela primeira vez por Huisgen *et al.*,^{10a,b} em 1958, a qual foi batizada como Reação de Huisgen, possui um amplo uso devido a variedade de materiais de partida que podem ser utilizados. Essa reação ocorre entre 5-acil/ariltetrazóis e cloretos de acila ou anidridos ácidos (caminho c do Esquema 27). Anos mais tarde, em 2005, Baranov *et al* utilizam-se desta metodologia para sintetizar 1,3,4-oxadiazóis (Esquema 35).⁵⁹



Esquema 35: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis através da reação de Huisgen.

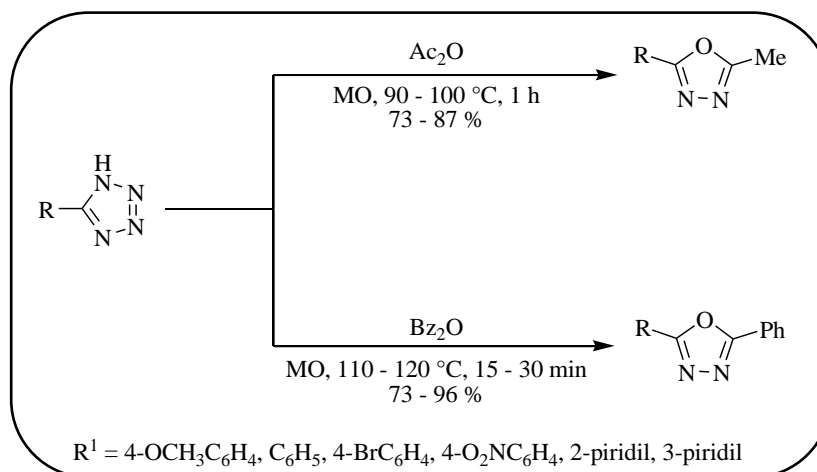
Mesmo sendo eficiente, essa metodologia possuía uma desvantagem, não estava livre da instabilidade térmica dos tetrazóis. Pensando nisso, Vereshchagin *et al.*,^{55a} utilizaram como reagente anidrido trifluoroacético, logo as reações puderam ser conduzidas a uma faixa de temperatura bem mais reduzida, entre 20 – 25 °C, conseguindo assim livrar-se da restrição térmica imposta pelos tetrazóis. Poucos meses depois, o mesmo grupo de pesquisa publica outro trabalho só que agora utilizando cloreto de tricloroacetila, em condições muito similares as do trabalho anterior, obtendo êxito e aumento do seu escopo (Esquema 36).^{55b}



Esquema 36: Reação de Huisgen para a obtenção de 1,3,4-oxadiazóis com menores temperaturas.

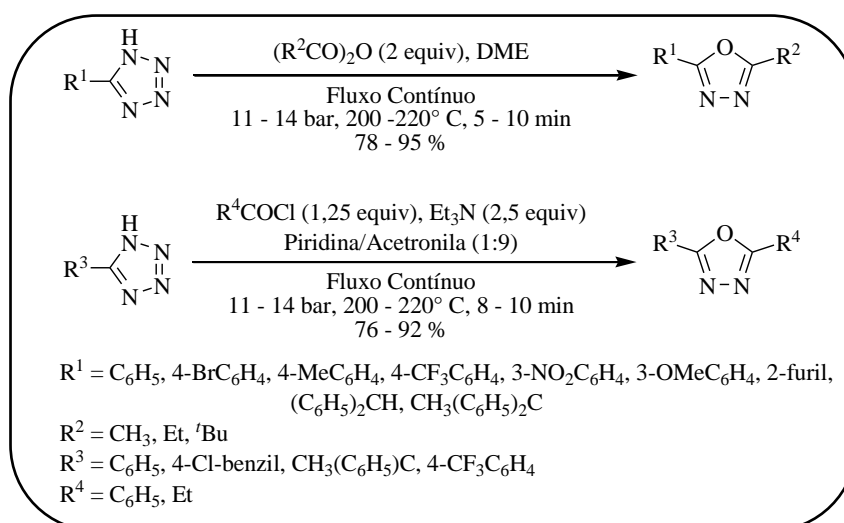
Entretanto, mesmo havendo resolvido um problema outro acabara de surgir, essa metodologia afunila o escopo de produtos, pois se restringe a utilização de anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila. Buscando uma forma de resolver esse impasse, em 2008, Efimova *et al.*, utilizaram a irradiação de micro-ondas e testaram outros anidridos como o anídrico acético e o anidrido benzóico.¹³ Como os mesmos

havia previsto, esse novo meio reacional conduziu à formação de 1,3,4-oxadiazóis com êxito (Esquema 37). Os problemas da instabilidade térmica dos tetrazóis e da amplitude de escopo dos 1,3,4-oxadiazóis havia sido resolvido.



Esquema 37: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis pela reação de Huisgen utilizando-se micro-ondas.

Em 2012, Reichart *et al*, pensando uma forma de utilizar um outro tipo de tecnologia, estudaram a viabilidade de se usar um reator de fluxo contínuo para a reação de Huisgen,⁵⁷ como parâmetro de comparação, eles realizaram a mesma síntese utilizando micro-ondas. Os resultados obtidos foram satisfatórios, revelando-se assim que pode ser utilizado este tipo de tecnologia para a síntese 1,3,4-oxadiazóis (Esquema 38). A reação por fluxo contínuo tem um tempo de residência baixíssimo entre 5 e 10 minutos e assim pode ser passível para a síntese em grande escala.

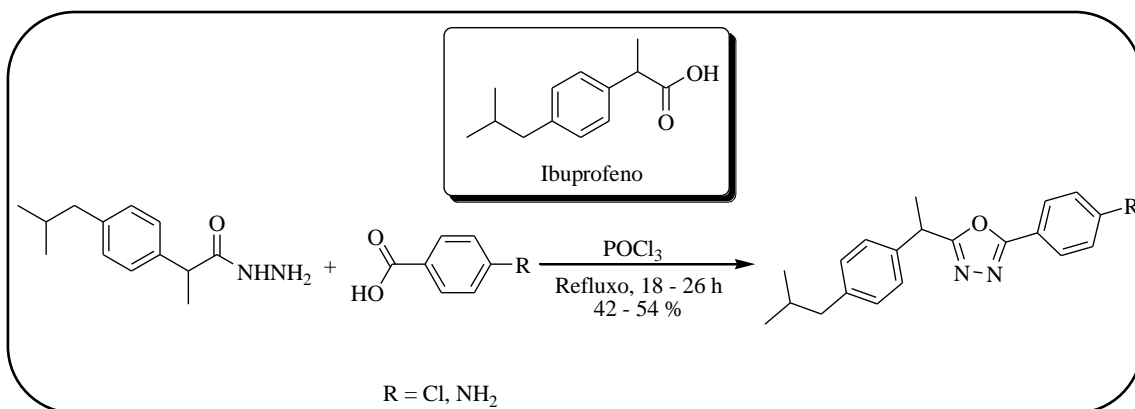


Esquema 38: Reação de Huisgen utilizando-se um reator de fluxo contínuo.

Seguindo-se os passos reacionais demonstrados no Esquema 27 para a síntese 1,3,4-oxadiazóis, é agora descrito o caminho mais importante para esse trabalho, o caminho (**d**), o qual utiliza-se de carboidrazidas como material de partida.

Algumas metodologias descritas anteriormente, de forma indireta, começavam primeiramente por um ponto de partida em comum, isto é, uma hidrazida. Nestes trabalhos as 1,2-diacilidrazinas eram formadas a partir de hidrazidas com cloretos ácidos (pode ser visto no Esquema 29 no primeiro passo reacional), e posteriormente sofriam a ciclodesidratação levando ao núcleo 1,3,4-oxadiazólico.⁴⁹⁻⁵² Alguns até relatam a síntese direta de 1,3,4-oxadiazóis a partir das carboidrazidas (*vide* Esquema 30).⁴⁹

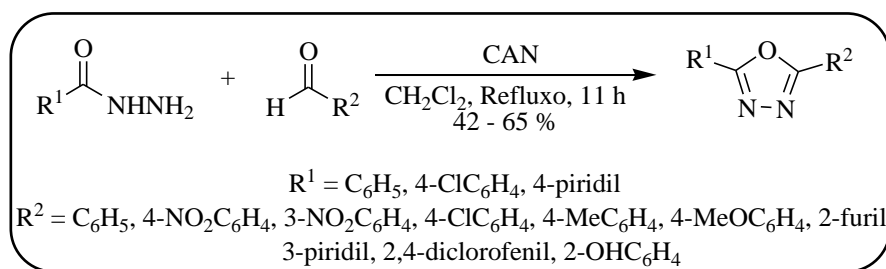
Devido à variedade de hidrazidas que podem ser utilizadas, essa metodologia é conhecida então por ter um amplo escopo de possibilidades e alternativas para a obtenção do núcleo 1,3,4-oxadiazólico. Um exemplo desta variedade foi descrita por Amir *et al.*, os quais descreveram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir de ácidos carboxílicos e uma hidrazida proveniente do fármaco Ibuprofeno® (Esquema 39).⁵⁸ Esse trabalho tinha como idéia principal, a tentativa de sintetizar um derivado do Ibuprofeno® que tivesse um efeito anti-inflamatório semelhante ao fármaco mas com uma atividade ulcerogênica reduzida.



Esquema 39: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos derivados do Ibuprofeno®.

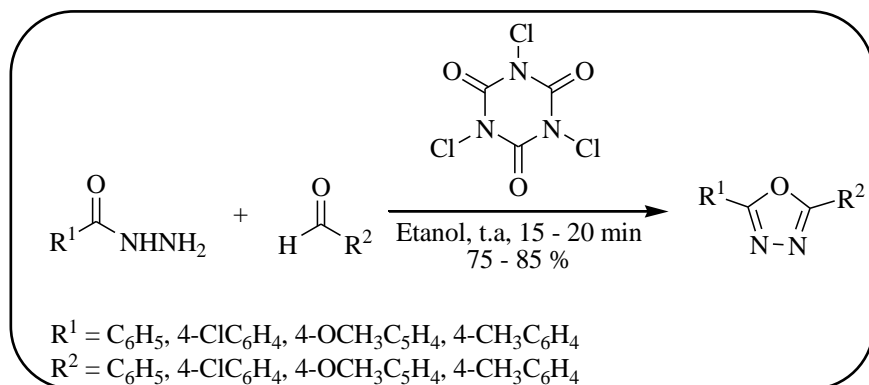
Outra classe de compostos que podem reagir com hidrazidas para formar 1,3,4-oxadiazóis são os aldeídos. No ano de 2006, Dabiri *et al.*, reportaram um procedimento de síntese de oxadiazóis dissubstituídos através de uma reação “one pot” utilizando aldeídos aromáticos na presença de nitrato de amônio e cério (CAN) (Esquema 40).

Conforme os próprios autores, esta foi a primeira vez que esse tipo de heterociclo foi sintetizado de forma “one pot” com aldeídos.⁵⁹



Esquema 40: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir de hidrazidas e aldeídos aromáticos.

Poucos anos depois, Pore *et al*, desenvolveram um eficiente método de síntese “one pot” para assimétricos 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos partindo de aldeídos. Eles utilizaram ácido tricloroisocianúrico (TCCA) na temperatura ambiente. A principal vantagem é uma síntese de natureza mais branda e com um curto tempo reacional (Esquema 41).²¹



Esquema 41: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis usando ácido tricloroisocianúrico (TCCA).

Por fim, um outro tipo de precursor utilizado para a síntese do núcleo 1,3,4-oxidiazólicos a partir de hidrazidas são os ortoésteres. Entretanto, devido à sua importância nesse trabalho essa metodologia sintética será melhor descrita no subitem 2.4.1.

2.4.1. Síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5 dissubstituídos a partir de ortoésteres

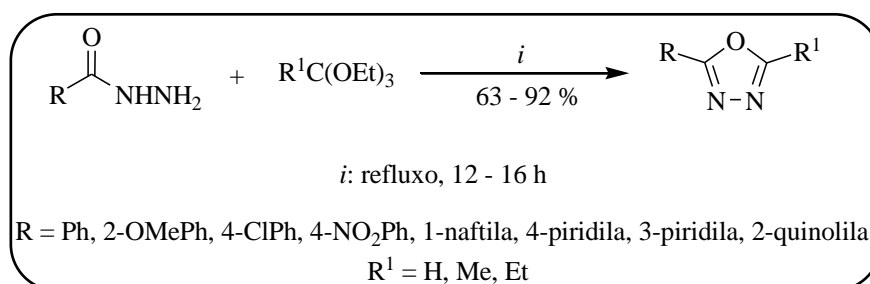
Como visto anteriormente, existem várias metodologias sintéticas para a síntese do núcleo 1,3,4-oxidiazólico, entretanto uma delas recebe maior atenção dos

pesquisadores atuais devido a sua versatilidade e por ser uma metodologia mais branda e ecologicamente correta em relação as outras.

Esta nova metodologia surgiu nos laboratórios de pesquisa da indústria farmacêutica Lilly Company (atualmente Eli-Lilly and Company) na cidade de Indianápolis nos Estados Unidos da América.

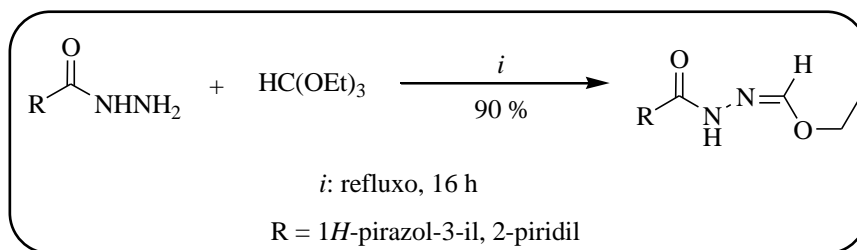
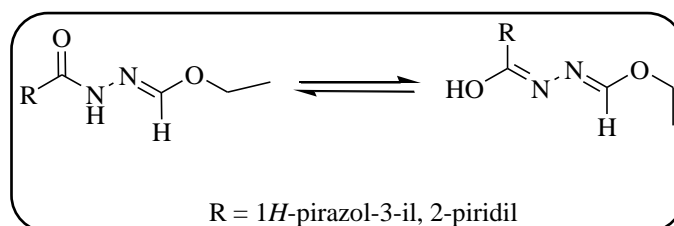
Sob a autoria de C. Ainsworth, é publicado em 1955, o artigo científico intitulado “*The Condensation of Aryl Carboxylic Acid Hydrazides with Orthoesters*” sendo este, o primeiro a relatar a síntese de 1,3,4-oxadiazóis através da reação entre uma hidrazida aromática ou heteroaromática com ortoésteres.¹⁸

As condições reacionais utilizadas por Ainsworth eram menos abrasivas que as condições encontradas até o momento para a formação de 1,3,4-oxadiazóis, os quais eram sintetizados pela reação de ciclodesidratação de 1,2-diacilhidrazinas com POCl_3 . Ele fez uso de hidrazidas e um excesso de ortoéster, na relação molar de 1:6, sem a utilização de solvente, o próprio ortoéster desempenhava esta função, sob refluxo, e em uma faixa de tempo de 12 a 16 h. Os 1,3,4-oxadiazóis foram assim sintetizados com bons rendimentos entre 63 a 92 % (Esquema 42).



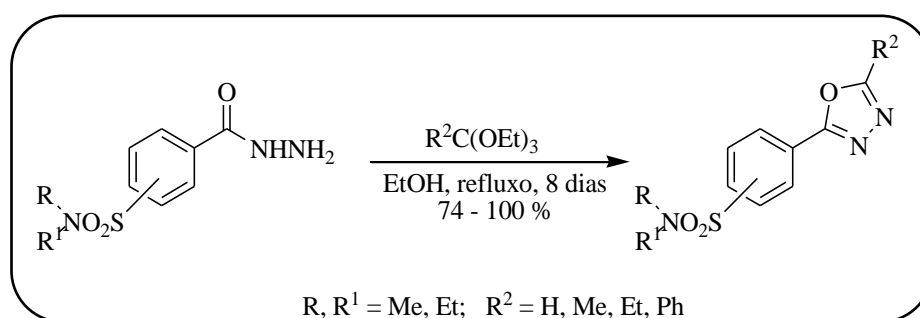
Esquema 42: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir de aril hidrazidas e ortoésteres.

Entretanto, Ainsworth também relatou que duas de suas hidrazidas reagindo com ortofomato de trietila, nas mesmas condições descritas anteriormente, acabaram por não formar o heterociclo oxadiazólico, mas sim uma carbazona (Esquema 43). Assim, sugerindo ser um intermediário para a formação do oxadiazol, o que talvez passaria pela sua forma enólica (Esquema 44).¹⁸

**Esquema 43:** Síntese de carbazonas.**Esquema 44:** Forma tautomérica da carbazona.

Para promover a ciclização da carbazona, Aisworth a submeteu a uma temperatura de 200 °C por 3 h, conseguindo assim obter os 1,3,4-oxadiazóis almejados anteriormente.

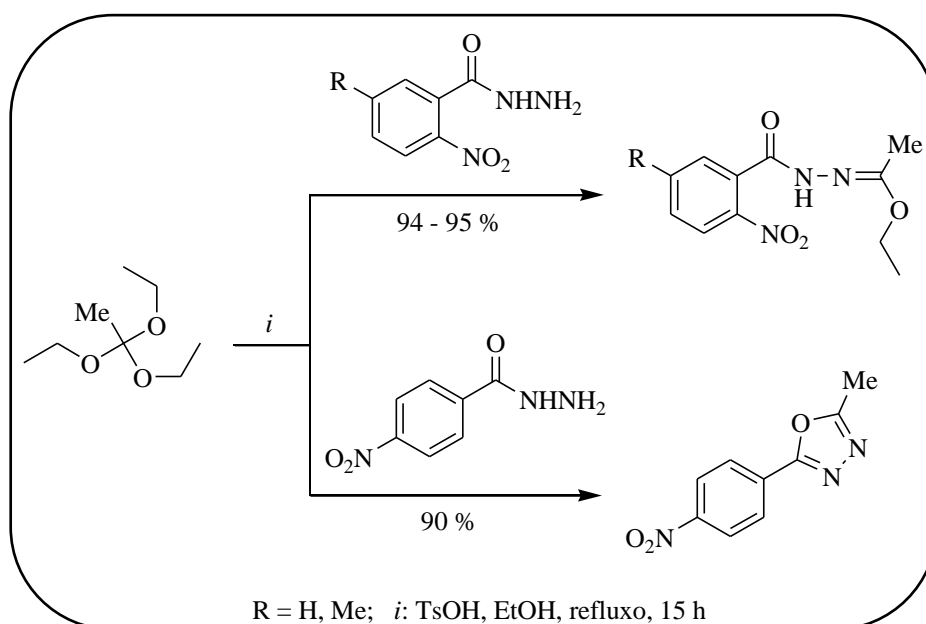
Em 1984, Peet *et al.*,⁶¹ fizeram um estudo sobre a formação de oxadiazóis através de algumas benzoilidrazinas para averiguar o efeito do solvente, da razão molar entre os reagentes e a influência do substituinte no anel benzênico.⁶¹ E obtiveram resultados muito interessantes. Primeiramente eles realizaram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis através da reação entre ortoésteres e [(dialquiamino)sulfonil]fenicarbohidrazidas. Diferente da metodologia desenvolvida por Ainsworth, os autores utilizaram etanol como solvente e também o tempo reacional foi alterado (Esquema 45).

**Esquema 45:** Síntese de 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N,N*-alquilbenzenosulfonamida.

Outro estudo realizado pelos autores foi o de averiguar o comportamento químico de benzoilidrazinas. com um grupamento retirador de elétrons nas posições

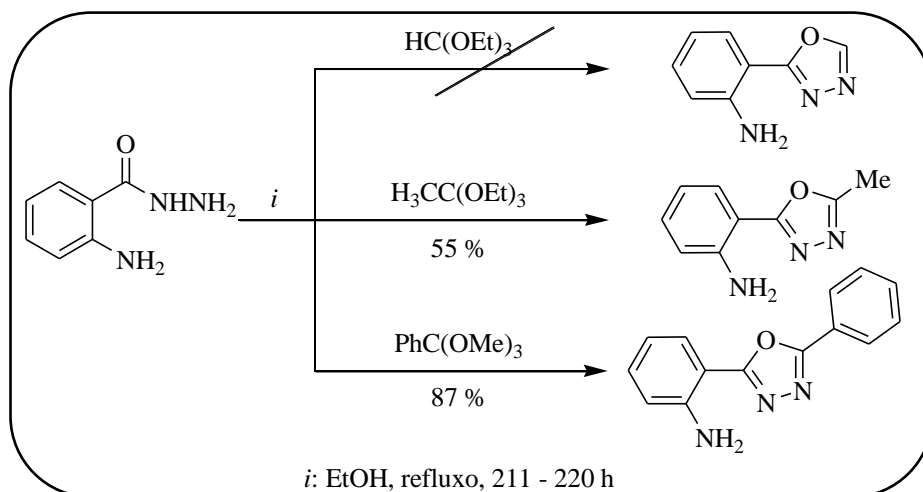
orto e *para* em relação à carbohidrazida, quando postos a reagir com ortoacetato de trietila, na proporção molar de 1:4 respectivamente (Esquema 46). Estas reações foram catalizadas por ácido *p*-toluenossulfônico.⁶¹

Peet *et al.*, chegaram a conclusão que o efeito estérico era um fator muito importante na formação do núcleo oxadiazólico, mais relevante que o efeito eletrônico do grupamento nitro, sendo que quando estava na posição *orto*, este grupamento influenciava de modo a não formação do anel 1,3,4-oxadiazólico, diferentemente quando o mesmo grupamento estava na posição *para*.⁶¹



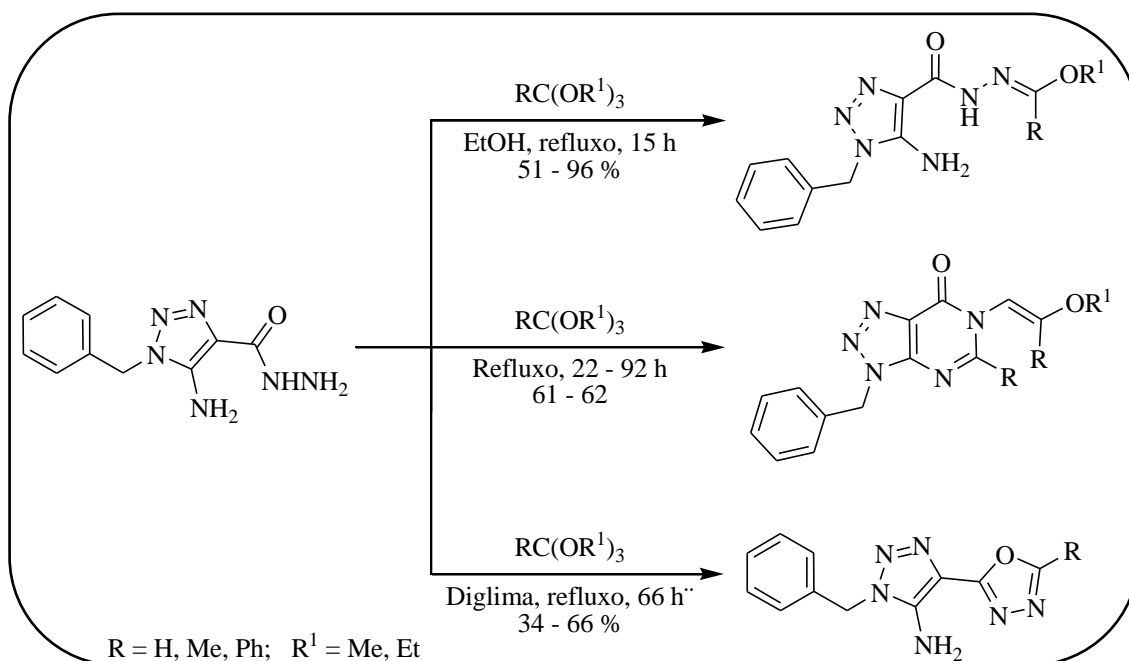
Esquema 46: Síntese de oxadiazol ou carbazona, relação ortoéster hidrazida.

No mesmo ano, 1984, Scheiner *et al.*,⁶² também estudaram o comportamento da antranilidrazida com ortoésteres, e concluíram que a formação do núcleo oxadiazólico é favorecido quanto maior for o efeito estérico do ortoéster, isto é, o ortobenzoato de trimetila teve uma maior eficiência na formação do núcleo oxadiazólico em relação ao ortoacetato e ortofomiato de trietila (Esquema 47).



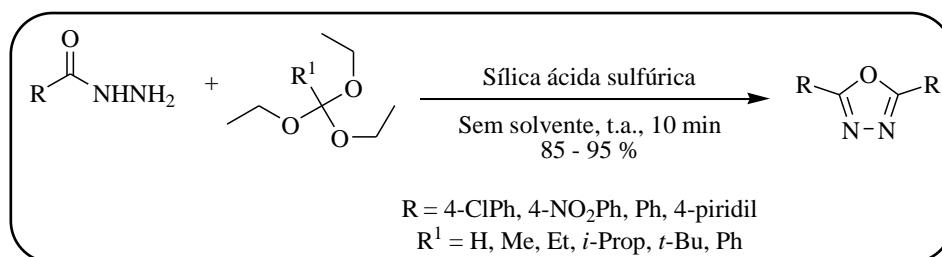
Esquema 47: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis: efeito do substituinte no ortoéster.

Em 1985, Scheiner *et al.*⁶³ utilizaram a 5-amino-1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida e realizaram uma série de testes, variando o solvente e os ortoésteres e chegaram a resultados interessantes. Eles reportaram que quando a reação entre a carbohidrazida e o ortoéster é em meio etanólico, é obtido a carbazona. Se a reação se processar na ausência de solvente, é obtido uma 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-4-ona, entretanto, e se diglima for utilizado como solvente, a reação leva a formação do 1,3,4-oxadiazol (Esquema 48).



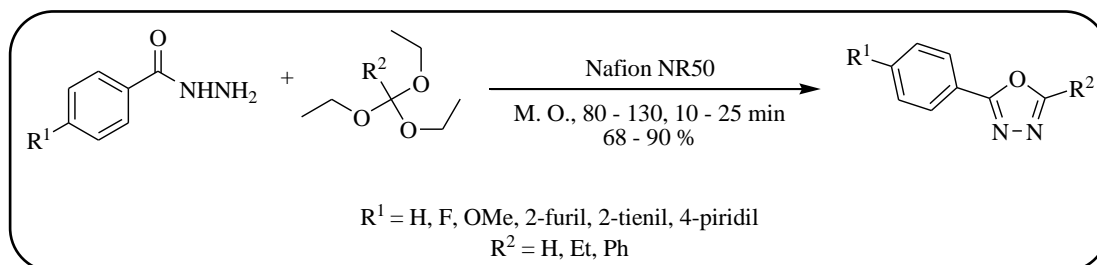
Esquema 48: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis – influência do solvente.

Anos mais tarde, em 2007, Dabiri *et al.*,⁶⁴ sintetizaram 1,3,4-oxadiazóis através da reação de hidrazidas aromáticas com ortoésteres. O relevante desta síntese é a utilização de sílica ácida sulfúrica, o qual é um catalisador versátil, pouco danoso ao meio ambiente e reutilizável. Conforme os autores, neste tipo de síntese não é necessária a presença de algum tipo de solvente e nem um excesso de ortoéster, podendo ser a relação entre hidrazida e ortoéster equimolar. Estas reações procederam por 10 minutos à temperatura ambiente (Esquema 49).



Esquema 49: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis suportado por sílica ácida.

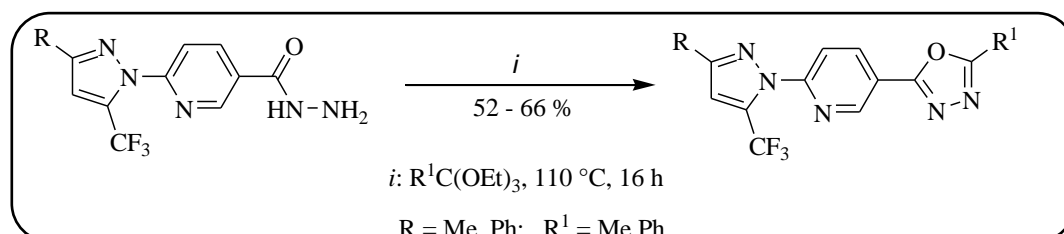
Em 2008, o protocolo de Ainsworth¹⁸ foi revisado por Polshettiwar *et al.*,⁶⁵ os quais buscavam uma metodologia que não utilizasse um excesso de ortoésteres, longo tempo reacional e condições drásticas, isto é, buscavam uma metodologia mais econômica e ambientalmente correta. Os autores realizaram algumas reações entre aril ou heteroaril hidrazidas e ortoésteres, só que desta vez sob radiação de micro-ondas e utilizando um catalisador sólido o Nafion[®]NR50, este catalisador dispensa a presença de algum tipo de solvente. Estas reações se procederam por um tempo de 10 a 25 minutos a temperaturas de 80 a 130 °C, obtendo-se ótimos rendimentos (68 – 90%) (Esquema 50).



Esquema 50: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis por micro-ondas.

Em 2014, Bonacorso *et al.*,⁶⁶ realizaram a reação entre 6-[3-alquil(aril)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il]nicotinoidrazidas e ortoésteres, com o objetivo de se obter

um sistema com três heterociclos diferentes interligados (pirazol-piridina-1,3,4-oxadiazol). As reações seguiram a metodologia de Ainsworth¹⁸, isto é, utilizando o ortoéster como reagente/solvente, 110 °C por 16 h. O sistema tricíclico foi obtido com bons rendimentos, entre 52 e 66 % (Esquema 51). Este trabalho foi a idéia chave para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis sintetizados nesta dissertação.



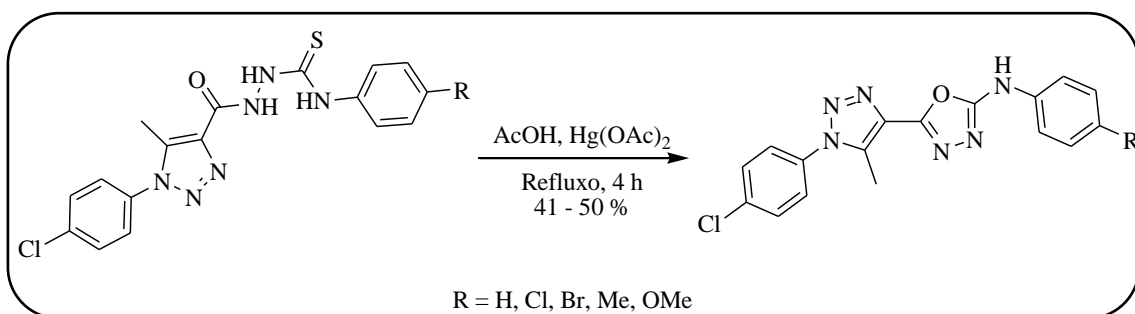
Esquema 51: Síntese de 5-[5-Metil(fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3-alquil(aril)-5-trifluorometil-1H-pirazol-1-il) piridina.

2.5. Síntese de 1H-1,2,3-Triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis

A síntese do sistema 1H-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico é recente e há muito a ser estudado ainda, tanto do ponto de vista sintético como do ponto de vista biológico, pois os heterociclos que o compõe possuem atividades biológicas conhecidas, as quais já foram citadas anteriormente (*vide* Introdução e Objetivos).

Fazendo um repasso sobre as metodologias de síntese deste sistema bicíclico, volta-se para o ano de 1985, que, como já citado anteriormente, Scheiner *et al.*,⁶³ realizaram a síntese de 5-alquil/aril-2-(5-amino-1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3,4-oxadiazóis através da reação entre 5-amino-1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida com ortoésteres (*vide* Esquema 48). Esta síntese teve como objetivo, estudar o comportamento sintético desta carboidrazida com diferentes ortoésteres e em diferentes solventes.⁶³

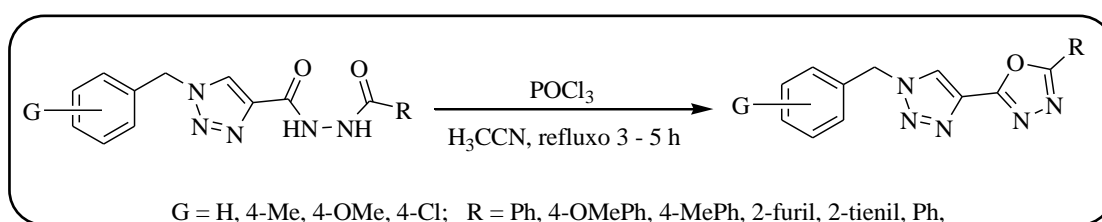
Anos mais tarde, em 1999, Sun *et al.*,²¹ realizaram a síntese do sistema 1H-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazol, através da reação de ciclização de tiosemicarbazidas com ácido acético e acetato de mercúrio. Essa reação teve duração de 4 horas sob temperatura de refluxo, obtendo-se os produtos com rendimentos na faixa de 41 a 50 % (Esquema 52).



Esquema 52: Síntese de 5-(1-*p*-clorofenil-5-metil-1,2,3-triazol-4-il)2-fenilamino-1,3,4-oxadiazol.

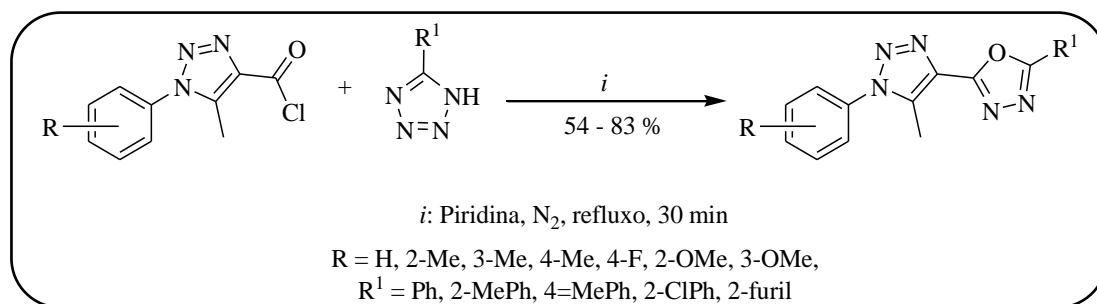
Os autores relataram que um destes exemplos (R = Me) apresentou atividade bactericida.²¹

No mesmo ano (1999), Tashtoush *et al.*,⁶⁷ sintetizaram uma gama de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis a partir de 1,2-diacilidrazinas (Esquema 53). Para promover a formação do núcleo oxadiazólico, os autores utilizaram POCl₃ como agente desidratante, o qual é muito abrasivo.^{17a}



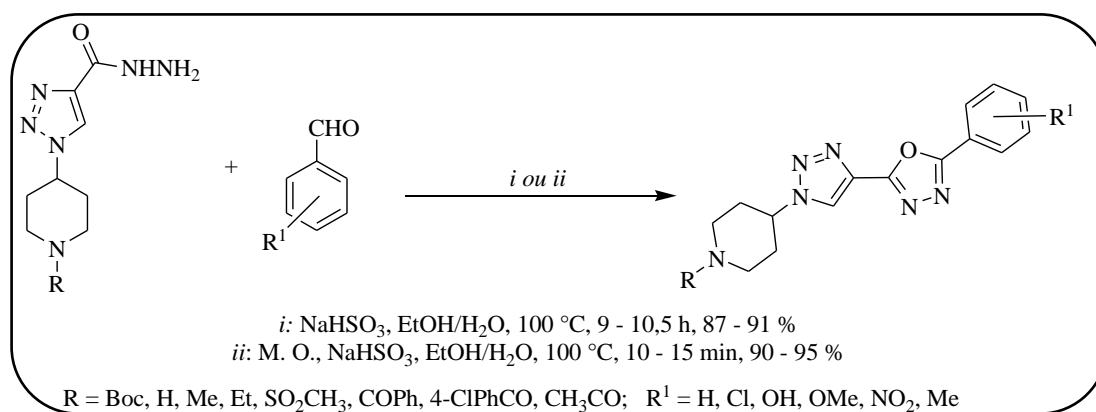
Esquema 53: Síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis a partir de 1,2-diacilidrazinas.

No ano de 2008, Obushak *et al.*,⁴⁵ realizaram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir de tetrazóis, utilizando o protocolo de Huisgen.^{53a} Os pesquisadores reagiram cloreto de 1-*aril*-1*H*-1,2,3-triazóis com *aril* tetrazóis e obtiveram o sistema 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico em bons rendimentos de 54 a 83 %. Essa reação foi conduzida em atmosfera inerte (N₂), em piridina, sob temperatura de refluxo e por 30 minutos (Esquema 54).



Esquema 54: Síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis pela reação de Huisgen.

Em 2011, Sangshetti *et al.*,²⁰ reportaram a síntese “one pot” de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis a partir de hidrazidas e aldeídos utilizando bissulfito de sódio (NaHSO₃). Os autores fizeram testes para comparar duas metodologias sintéticas, uma utilizando meios convencionais e a outra utilizando micro-ondas (Esquema 55). Conforme os resultados apresentados, a metodologia por micro-ondas sagrou-se mais efetiva, pois obteve bons rendimentos (90 – 95 %) em tempos relativamente curtos (10 – 15 min), enquanto a metodologia convencional obteve rendimentos de 87 a 91 %, mas em tempos reacionais relativamente mais longos, entre 9 e 10,5 horas. Ambas as metodologias utilizaram uma solução de etanol/água (1:2 v/v) como solvente e temperatura de 100 °C.

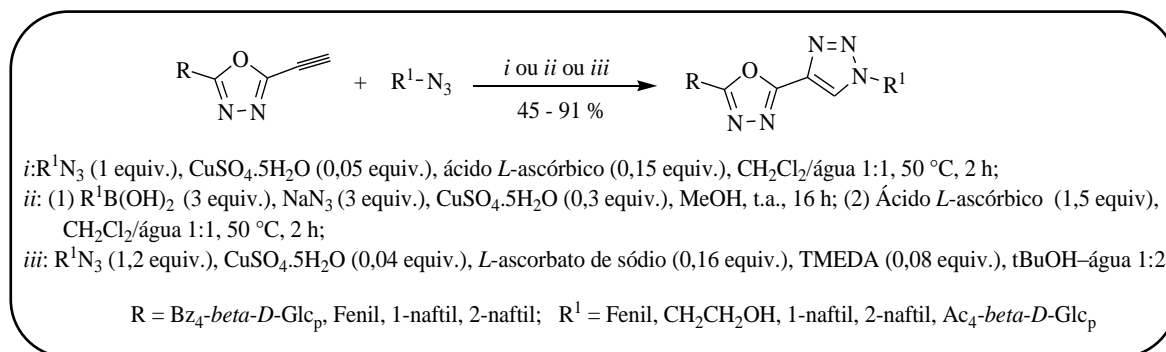


Esquema 55: Síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis a partir utilizando-se micro-ondas.

Os autores fizeram testes biológicos dos produtos obtidos e relataram que alguns exemplos apresentaram atividades antifúngicas.³³

A grande maioria dos trabalhos publicados para a síntese do núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico relatam a formação primeiramente do núcleo triazólico e posteriormente a formação do núcleo oxadiazólico, devido à estabilidade que os triazóis

possuem frente a transformações químicas,^{17a} porém Kun *et al.*,²² em 2011, descreveram o caminho inverso, isto é, primeramente sintetizaram o núcleo oxadiazólico e posteriormente o triazólico, a partir de 1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-etinos e azidas orgânicas. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 45 a 91 %, e alguns exemplos apresentaram atividade inibitória frente à enzima glicogeno fosforilase (Esquema 56).



Esquema 56: Síntese do núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico a partir de 1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-etinos.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos obtidos, dos reagentes adquiridos comercialmente, bem como a discussão da otimização das condições reacionais dos compostos inéditos, sua purificação, o mecanismo de síntese proposto e a elucidação estrutural por métodos espectrométricos convencionais.

Na primeira etapa deste capítulo, será descrita a síntese de três exemplos de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**1a,b** e **2**) a partir da reação de acilação de dois enoléteres e um acetal com anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.³⁰ e sistematizada por Martins e col.³²

Na sequência, também será descrita a síntese das benzil azidas substituídas (**7 - 9**) seguindo a metodologia relatada por Kopach *et al.*,⁶⁸ e já utilizada no NUQUIMHE por Bonacorso *et al.*³⁸ e Moraes.³⁹ Estas moléculas serão utilizadas juntamente com as cetonas **1a,b** e **2** como precursores dos núcleos triazólicos.

Seguindo a apresentação dos resultados, será descrita a síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10 - 12**), utilizando a metodologia relatada por Moraes em sua dissertação de mestrado,³⁹ pois desta forma, obter-se-á no presente trabalho, uma série de triazóis com o grupamento tricloroacetila na posição 4, produtos estes desejados e já mostrados anteriormente na introdução, como primeiro objetivo.

Aproveitando a capacidade que o substituinte triclorometila apresenta como um bom grupo abandonador quando parte de substituintes tricloroacila, os triazóis (**10 - 12**) reagiram com hidrazina monohidratada (65 %) (**13**) para a obtenção das carboidrazidas (**14 - 16**).

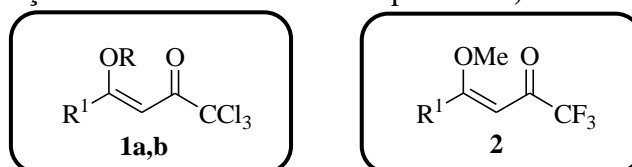
Na quinta etapa, será descrita a síntese do núcleo 1,3,4-oxadiazólico utilizando-se a metodologia utilizada por Ainswoth,¹⁸ a qual já vem sendo também utilizada pelo nosso grupo de pesquisa,⁶⁶ para reações de ciclocondensação do tipo [4 + 1]; finalizando-se assim, a síntese total de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 - 19**). Também será relatada a síntese de *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**), a qual é considerado como um intermediário na reação entre uma carboidrazida e ortoéster visando a obtenção de oxadiazóis.¹⁸

A identificação de todos os compostos inéditos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), bem como, por comparação com os dados físicos e espectroscópicos encontrados na literatura. A pureza dos compostos (**11** – **20**) foi determinada por análise elementar de CHN.

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

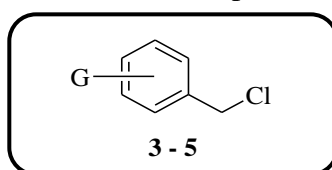
A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo a IUPAC estão representadas nas Tabelas 1 – 6.

Tabela 01 - Numeração e nomenclatura dos compostos **1a,b** e **2**.



Nº	R	R ^I	Nomenclatura
1a	Et	H	1,1,1-Tricloro-4-etóxi-but-3-en-2-ona
1b	Me	Me	1,1,1-Tricloro-4-metóxi-pent-3-en-2-ona
2	-	Ph	4-Fenil-1,1,1-triflúor-4-metóxi-but-3-en-2-ona

Tabela 02 - Numeração e nomenclatura dos compostos **3 - 5**.



Nº	G	Nomenclatura
3	2,6-diflúor	Cloreto de 2,6-difluorbenzila
4	H	Cloreto de benzila
5	4-OMe	Cloreto de 4-metoxibenzila

Tabela 03 - Numeração e nomenclatura dos compostos **6 – 9**.

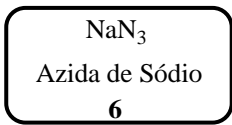
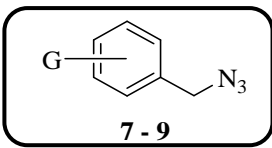
			
Nº	G	Nomenclatura	
6	-	Azida de Sódio	
7	2,6-diflúor	2,6-Difluorbenzil azida	
8	H	Benzil azida	
9	4-OMe	4-Metoxibenzil azida	

Tabela 04 - Numeração e nomenclatura dos compostos **10a,b, 11a,b e 12a,b**.

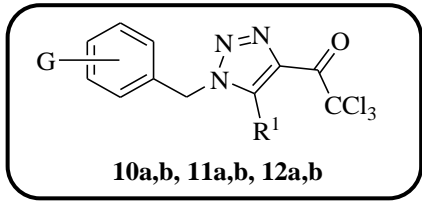
			
Nº	G	R ¹	Nomenclatura
10a	2,6-diflúor	H	4-Tricloacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
10b	2,6-diflúor	Me	4-Tricloacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
11a	H	H	1-Benzil-4-tricloroacetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
11b	H	Me	1-Benzil-4-tricloroacetil-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
12a	4-OMe	H	4-tricloacetil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
12b	4-OMe	Me	4-tricloacetil-5-metil-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol

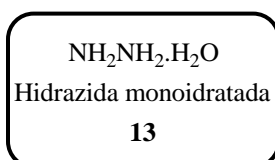
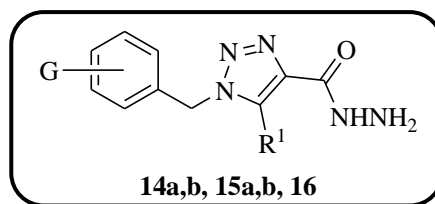
Figura 09: Numeração e nomenclatura do composto **13**.

Tabela 05 - Numeração e nomenclatura dos compostos **14a,b**, **15a,b** e **16**.



Nº	G	R ¹	Nomenclatura
14a	2,6-diflúor	H	1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida
14b	2,6-diflúor	Me	1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida
15a	H	H	1-Benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida
15b	H	Me	1-Benzil-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida
16	4-OMe	H	1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida

Figura 10: Numeração e nomenclatura do composto **17**.

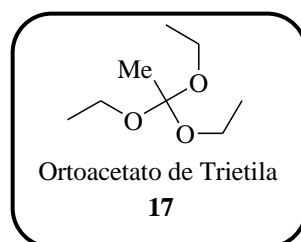
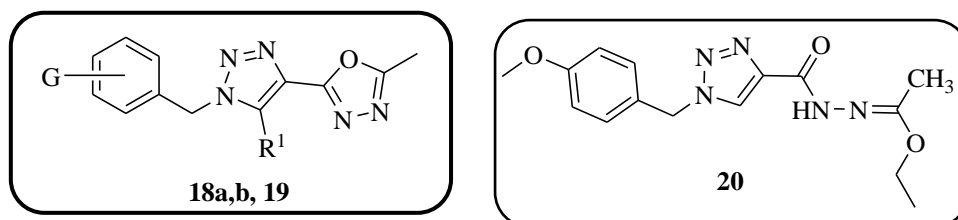
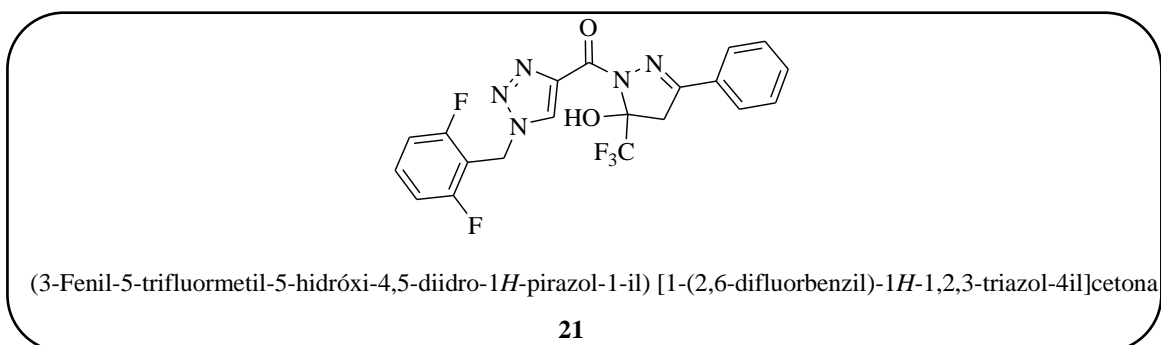


Tabela 06 - Numeração e nomenclatura dos compostos **18a,b, 19** e **20**.

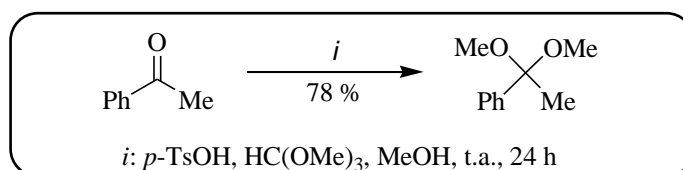
Nº	G	R ¹	Nomenclatura
18a	2,6-diflúor	H	2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol
18b	2,6-diflúor	Me	2-[1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol
19	H	H	2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol
20	4-OMe	H	<i>N'</i> -(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]hidrazida

Figura 11: Numeração e nomenclatura do composto **21**.

3.2 Síntese de 1-(1,1-Dimetoxietil)benzeno

A reação de obtenção do 1-(1,1-dimetoxietil)benzeno foi realizada de acordo com a metodologia já descrita,^{30, 32} a partir de acetofenona em reação com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro como solvente (Esquema 57). O ponto de ebulição encontrado, bem como o rendimento, está de acordo com dados da literatura.^{30, 32}

O acetal também foi caracterizado por RMN ^1H e comparado com os seus respectivos dados encontrados na literatura citada anteriormente.

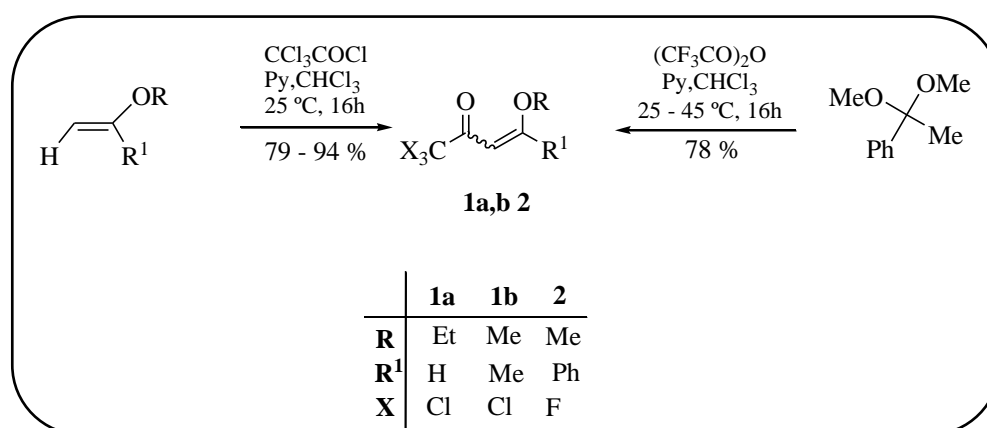


Esquema 57: Síntese de 1-(1,1-dimetoxietil)benzeno.

3.3. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (1a,b e 2)

A síntese dos compostos **1a,b** e **2** está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do grupo NUQUIMHE.^{30,32}

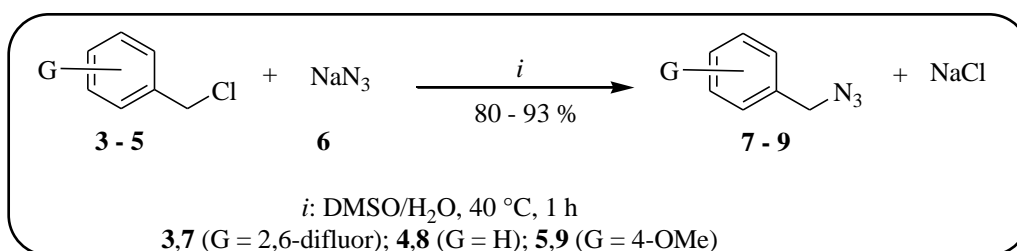
As reações de acilação foram realizadas adicionando-se anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila à uma mistura de enol éter (adquiridos comercialmente), para a síntese de **1a** e **1b**, ou acetal (item 3.2), para a síntese dos compostos **2**, ambas em piridina e clorofórmio anidro, sob banho de gelo e agitação magnética. As misturas permaneceram durante 24 horas à temperatura ambiente e sob agitação magnética, para os enol éteres, e 16 horas a 45 °C e, para o 1-(1,1-dimetoxietil)benzeno. As misturas foram extraídas com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e, a seguir, com água destilada. Os produtos (**1a,b** e **2**) foram purificados por destilação à pressão reduzida. Os rendimentos foram próximos aos descritos na literatura (Esquema 58) assim como os dados físicos e espectroscópicos.^{30,32}



Esquema 58: Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas.

3.4. Síntese de Benzil Azidas Substituídas (7 – 9)

As benzil azidas foram sintetizadas seguindo a metodologia descrita por Kopach *et al.*,⁶⁸ que consiste em uma reação de substituição nucleofílica de cloretos de benzila com azida de sódio (Esquema 59). Primeiramente, a azida de sódio (1,14 mmol) foi suspensa em 0,125 mL de água, seguida da adição de 0,6 mL de DMSO. Estas benzil azidas sintetizadas foram caracterizadas por RMN de ¹H comparando os dados encontrados com os da literatura.⁶⁸



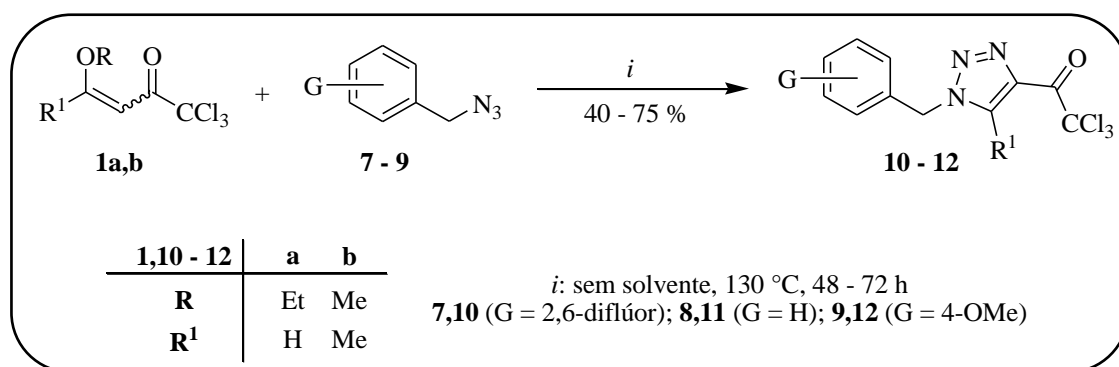
Esquema 59: Síntese de benzil azidas substituídas.

3.5. Síntese de 1*H*-1,2,3-Triazóis Tricloroacetil Substituídos (10 – 12)

Para a síntese dos triazóis (10 – 12), foi utilizado a metodologia desenvolvida na dissertação de mestrado de Maiara C. de Moraes,³⁹ a qual descreve a síntese de alguns dos triazóis sintetizados também neste trabalho ou seja, os triazóis **10a** e **10b** provenientes da 2,6-difluorbenzil azida (**3**) e das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a,b**).

Segundo a literatura,³⁹ esses triazóis foram sintetizados numa proporção molar entre a enona e a azida de 1:1,2 respectivamente, na temperatura de 130 °C, na ausência de solvente e com tempos reacionais de 48 h para o **10a** e 72 h para o **10b**.

Tendo essas condições reacionais definidas previamente,³⁹ foram aplicadas inicialmente para as reações entre 4-alkil-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a,b**) e as seguintes azidas: benzil azida (**8**) e 4-metoxibenzil azida (**9**) (Esquema 60).



Esquema 60: Síntese de 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos.

Seguindo a metodologia citada acima, as reações obtiveram êxito, isto é, os respectivos triazóis (**11** – **12**) foram formados, mas comparando-se os rendimentos obtidos com os dos triazóis **10a** e **10b**, observou-se que estes foram bem inferiores, essa comparação é nitidamente observada na Tabela 07.

Tabela 07 - Condições reacionais iniciais para a reação entre 4-alkil-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (**1a,b**) e benzil azidas substituídas (**7,8,9**).

Cetona	Azida	Tempo Reacional (h)	Temperatura (°C)	Produto Obtido (Triazol)	Rendimento ^b (%)
1a	7	48	130	10a	73 ^a
	8	48	130	11a	48
	9	48	130	12a	45
1b	7	72	130	10b	60 ^a
	8	72	130	11b	40
	9	72	130	12b	12

[a] Rendimento descrito na literatura 39. [b] Rendimento obtido do produto isolado por coluna cromatográfica.

Conforme os dados da Tabela 07, pôde-se observar claramente que os rendimentos obtidos para os compostos **11a,b** (48 % e 40 %) e **12a,b** (45 % e 12 %) são bem inferiores aos descritos para os compostos **10a,b** (75 % e 60 %). Também se notou que para o composto **12b** (R = Me, G = 4-OMe), ao término da reação, houve o surgimento de um sólido preto, com aspecto de carvão, sendo este completamente insolúvel em solventes polares e apolares. Essa observação levou a concluir que na temperatura de 130 °C, por um tempo de 72 horas, os compostos pertencentes ao meio reacional (**1b**, **9** e **12b**), eram passíveis de sofrer decomposições com posterior carbonização. Então, visando melhorar os rendimentos para os compostos **11** – **12** que

obtiveram baixo rendimento com a metodologia já descrita,³⁹ novos testes reacionais forem feitos (Tabela 08), com o intuito de se encontrar uma condição otimizada. Os parâmetros que sofreram o processo de otimização formam a temperatura e o tempo reacional.

Tabela 08 - Testes reacionais para otimização da reação de obtenção dos triazóis (**11a,b** e **12a**).^a

Teste	Cetona	Azida	Tempo Reacional (h)	Temperatura (°C)	Produto Obtido	Rendimento (%) ^b
1	1a	8	48	130	11a	48
2	1a	8	60	130	11a	45
3	1a	8	72	130	11a	[c]
4	1a	8	48	150	11a	30
5	1a	8	60	150	11a	[c]
6	1a	9	48	130	12a	45
7	1a	9	60	130	12a	20
8	1a	9	72	130	12a	[c]
9	1a	9	48	150	12a	[c]
10	1b	8	72	130	11b	40
11	1b	8	84	130	11b	[c]
12	1b	8	72	150	11b	[c]

[a] Reação de ciclocondensação entre **1a,b** (1 mmol) e azidas **8** e **9** (1,2 mmol) na ausência de solvente. [b] Rendimento obtido do produto isolado por coluna cromatográfica. [c] Carbonização do meio reacional.

Entretanto, esta otimização não pode ser a mesma empregada para a síntese do composto **12b**, devido à observação relatada anteriormente. Para este composto os testes estão expostos na Tabela 09.

Tabela 09 - Testes de condições reacionais para a síntese do triazol (**12b**).^a

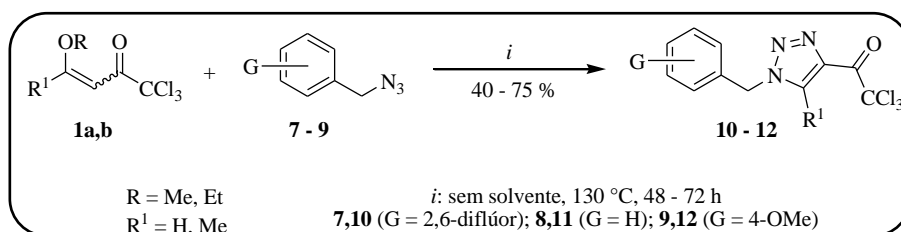
Teste	Cetona	Azida	Tempo Reacional (h)	Temperatura (°C)	Produto Obtido	Rendimento (%) ^b
1	1b	9	72	130	12b	12
2	1b	9	60	130	12b	41
3	1b	9	48	130	12b	[c]
4	1b	9	72	100	12b	[d]
5	1b	9	60	100	12b	[c]

[a] Reação de ciclocondensação entre **1b** (1 mmol) e azidas **9** (1,2 mmol) na ausência de solvente. [b] Rendimento obtido do produto isolado por coluna cromatográfica. [c] Traços do produto (< 5%). [d] Carbonização do meio reacional.

Com o objetivo de aumentar-se o rendimento na formação dos triazóis **11a,b** e **12a**, a temperatura reacional foi mantida a 130 °C e, ao tempo reacional, foram acrescentados 12 h (Tabela 8, testes 2, 7 e 11). Entretanto esse acréscimo de tempo fez com que o rendimento das reações diminuisse de forma pouco significativa para **11a**, mas de forma bem significativa para **12a** (de 45 para 20 %). Já para o composto **11b**, aconteceu a carbonização do meio reacional e ficou difícil a purificação do produto. Então, era de se esperar que a adição de um tempo de 12 horas a mais, faria com que os compostos sofressem degradação e posterior carbonização. Esse fato pode ser claramente observado na Tabela 08, testes (3 e 8).

Outro parâmetro testado foi a temperatura reacional, a qual foi aumentada de 130 °C para 150 °C (Tabela 08, teste 5, 9 e 12). Entretanto, constatou-se que ocorreu uma carbonização do meio reacional e uma consequente perda total da reação, sem a possibilidade de isolamento de produto ou recuperação dos reagentes.

A Tabela 10 mostra as condições otimizadas para a reação de ciclocondensação entre as respectivas 4-alkil-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (**1a,b**) e as respectivas azidas (**7 – 9**).

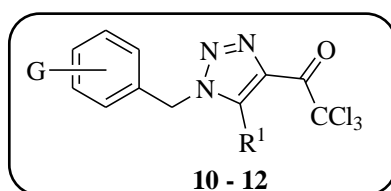
Tabela 10 - Condições reacionais otimizadas para (10 – 12).^a

Cetona	Azida	Tempo Reacional (h)	Produto Obtido	Rendimento (%)
1a	7	48	10a	73 ^b
1b	7	72	10b	60 ^b
1a	8	48	11a	48 ^c
1b	8	72	11b	40 ^c
1a	9	48	12a	45 ^c
1b	9	60	12b	41 ^c

[a] Reação de ciclocondensação entre **1a,b** (1 mmol) e azidas **7 - 9** (1,2 mmol) a 130 °C e na ausência de solvente. [b] Rendimento obtido após recristalização. [c] Rendimento obtido do produto isolado por coluna cromatográfica.

Os triazóis **11a,b** e **12a,b** foram purificados através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel e uma solução de hexano/acetato de etila (10:1 v/v) como eluente. Entretanto, os compostos **10a** e **10b**, foram purificados por recristalização, empregando carvão ativo e em uma mistura de hexano/acetato de etila (10:5 v/v).

A Tabela 11 mostra as propriedades físicas e os rendimentos destes compostos após sua purificação.

Tabela 11 - Propriedades físicas dos 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10–12).

Nº	G	R ¹	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
						C	H	N
10^a	2,6-difluor	H	73 (75) ^a	139 – 140 (139 – 140) ^a	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ F ₂ N ₃ O (338,95)	38,80 [a]	1,78 [a]	12,34 [a]

Tabela 11 - Propriedades físicas dos 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10–12**) (continuação).

10b	2,6-difluór	CH ₃	60 (60) ^a	108 – 109 (109 – 110) ^a	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ F ₂ N ₃ O (352,97)	40,65 [a]	2,27 [a]	11,85 [a]
11a	H	H	48	85 – 86	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ N ₃ O (304,56)	43,38 43,41	2,65 2,67	13,80 13,82
11b	H	CH ₃	40	100 – 102	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O (318,57)	45,24 45,29	3,16 3,19	13,19 13,25
12a	4-OMe	H	45	92 – 93	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₂ (334,59)	43,08 43,09	3,01 3,01	12,56 12,59
12b	4-OMe	CH ₃	41	Óleo	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O ₂ (348,61)	44,79 44,91	3,47 3,58	12,05 12,20

[a] Dados da referência 39.

3.5.1. Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (**11** e **12**)

A identificação dos compostos (**11a,b** e **12a,b**) foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, na temperatura de 313 K, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos foram baseados a partir da interpretação de dados coletados da literatura.^{38,39,69}

A seguir, apresenta-se a atribuição dos sinais de RMN ¹H e ¹³C para o composto **12a**, o qual foi utilizado para exemplificar o comportamento espectroscópico da série **10 – 12a,b**.

O espectro de ¹H do composto 4-tricloroacetil-1-(4-metóxi)benzil-1*H*-1,2,3-triazol (**12a**) (Figura 12), mostra um simpleto na região de 9,32 ppm referente ao hidrogênio vinílico do triazol (H-5), comprovando que a reação de ciclização ocorreu. Na região dos aromáticos, observa-se mais precisamente no deslocamento químico de 7,41 ppm um duplete com *J* = 8 Hz e uma integração de 2H referente a H-8 e H-12, que possuem equivalência química e em 6,97 ppm outro duplete com *J* = 7 Hz com o mesmo valor de integração e referente a H-9 e H-11, em campo mais alto devido a blindagem eletrônica do grupamento metoxila por efeito mesomérico. Em 5,68 ppm, um simpleto referente à unidade metilênica do substituinte benzila (H-6). Por fim, um

simpleto com integração de 3H na região de 3,75 ppm referente à metoxila (H-14).

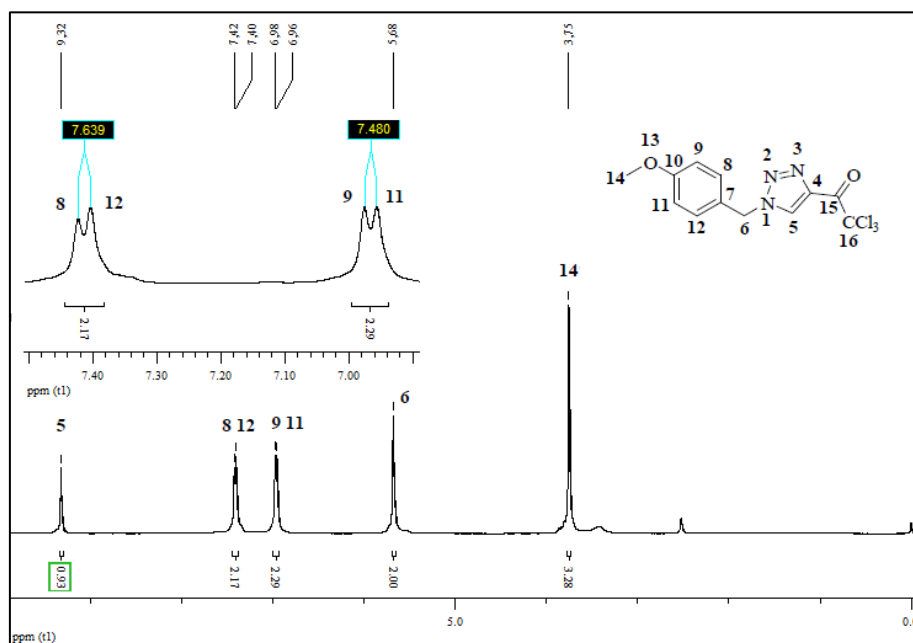
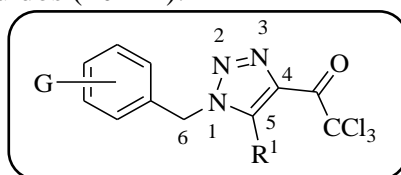


Figura 12: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-tricloroacetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-1,2,3-triazol (**12a**) em $\text{DMSO-}d_6$.

A seguir, a Tabela 12, mostra os valores de deslocamento químico obtidos através de RMN ^1H para os compostos da série de 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10 – 12**).

Tabela 12 - Valores de deslocamento químico de RMN ^1H para a série de 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10 -12**).^{a,b}



Composto	G	δH5	δH6	$\delta\text{Aromáticos}$	δOutros
10a	2,6-difluór	8,37 ^c	5,73 ^c	7,44; 5,73 ^c	-
10b	2,6-difluór	-	5,57 ^c	7,38; 6,97 ^c ;	2,71 (Me) ^c
11a	H	9,34	5,74	7,38	-
11b	H	-	5,72	7,39; 7,30;	2,61 (Me)
12a	4-OMe	9,32	5,68	7,41; 6,97	3,75 (OMe)
12b	4- OMe	-	5,63	7,28; 6,95	3,74 (OMe); 2,61 (Me)

[a] δ = ppm a partir do TMS. [b] 400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$. [c] 200 MHz, CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **12a** (Figura 13) apresenta um sinal em 174,5 ppm referente ao carbono carbonílico (C-15) e em 159,9 ppm um sinal referente ao carbono *ipso* ligado à metoxila (C-10), em campo baixo, devido a desblindagem do grupo metoxila. Em 138,6 ppm um sinal referente ao carbono triazólico ligado a carbonila (C-4). Em 132,7 ppm, um sinal referente ao carbono triazólico (C-5). Em 130,4 ppm um sinal intenso referente a dois carbonos (C-8, C-12), logo depois um sinal em 127,4 ppm referente ao carbono aromático (C-7). Em 114,7 ppm outro sinal intenso referente a dois carbonos aromáticos (C-9, C-11). Na região de 94,8 ppm, um sinal de pequena intensidade referente ao carbono triclorometílico (C-16) e em 55,6 ppm o sinal referente ao carbono metoxílico (C-14). Finalizando, observa-se um sinal relativo ao carbono metilênico em 53,4 ppm.

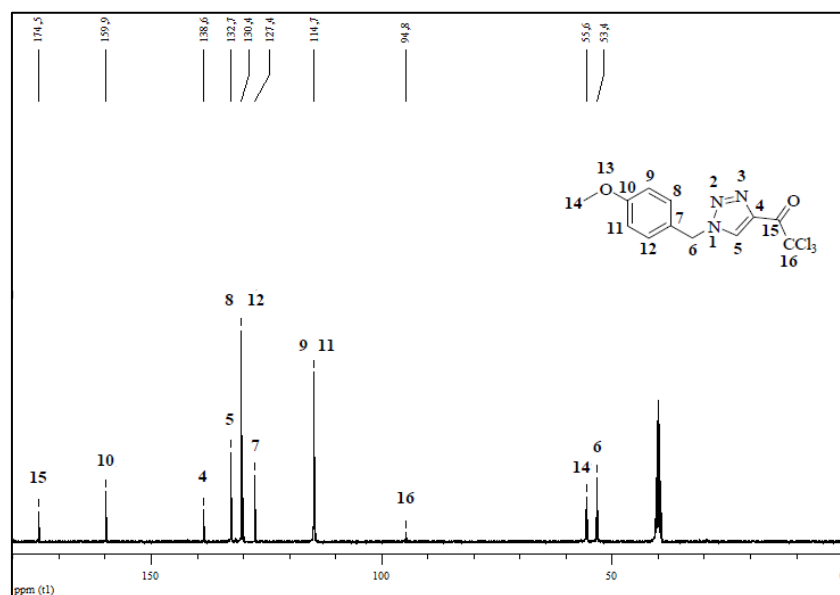
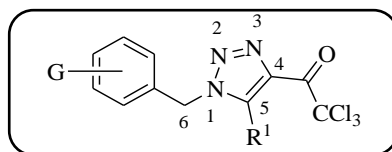


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tricloroacetil-1-(4-metóxi-benzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**12a**) em DMSO- d_6 .

Tabela 13 - Valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C para a série de 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10** - **12**).^{a,b}

Composto	G	δC4	δC5	δC6	$\delta\text{Aromáticos}$	$\delta(\text{C=O})$	δCCl_3	δOutros
10^a	2,6-diflúor	139,9 ^c	130,2 ^c	41,8 ^c	161,3; 132,0; 112,0; 109,7 ^c	173,9 ^c	94,4 ^c	-
10^b	2,6-diflúor	142,6 ^c	136,0 ^c	39,4 ^c	161,2; 131,5; 111,7; 109,7 ^c	175,5 ^c	94,8 ^c	9,3 (Me) ^c
11^a	H	137,9	132,2	53,1	134,8; 128,6; 128,2; 127,9	173,8	94,2	-
11^b	H	135,3	143,6	50,8	134,5; 128,8; 128,2; 127,6	174,9	94,7	9,4 (Me)
12^a	4-OMe	138,6	132,7	53,4	159,9; 130,4; 127,4; 114,7	174,5	94,8	55,6 (OMe)
12^b	4-OMe	135,3	143,3	50,4	159,1; 129,3; 126,4; 114,2	174,9	94,7	55,1 (OMe); 9,4 (Me)

[a] δ = ppm a partir do TMS. [b] 100 MHz, DMSO-*d*₆. [c] 100 MHz, CDCl₃.

3.5.2. Espectrometria de massas

Para exemplificar a série de 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (**10** – **12**), será utilizado o espectro de massa do composto 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**12a**), o qual demonstrará um padrão de fragmentação semelhante ao dos demais compostos desta série (**10** – **12**).

O espectro de massas do composto **12a** (Figura 14), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os íons são: o íon relativo a perda do grupamento triclorometila ($m/z = 218$); o íons relativo a perda do grupamento tricloroacetila ($m/z = 188$); e o íon relativo a 4-metoxibenzila ($m/z = 121$) (Esquema 61).

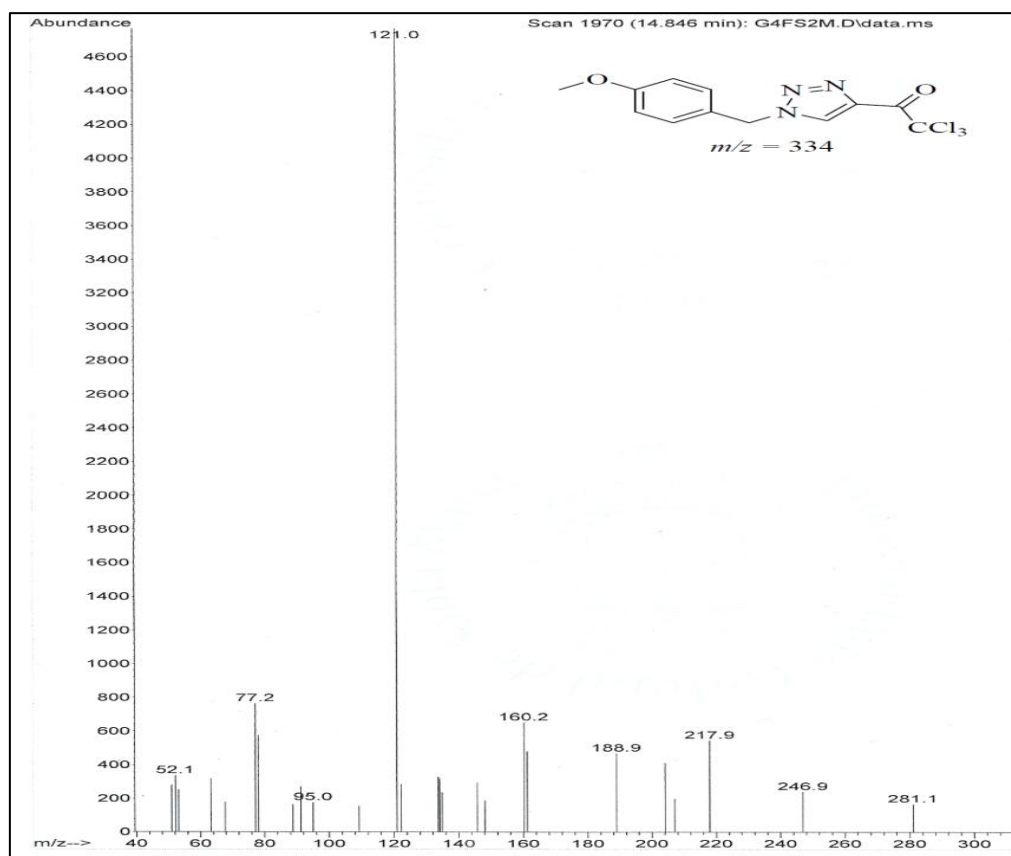
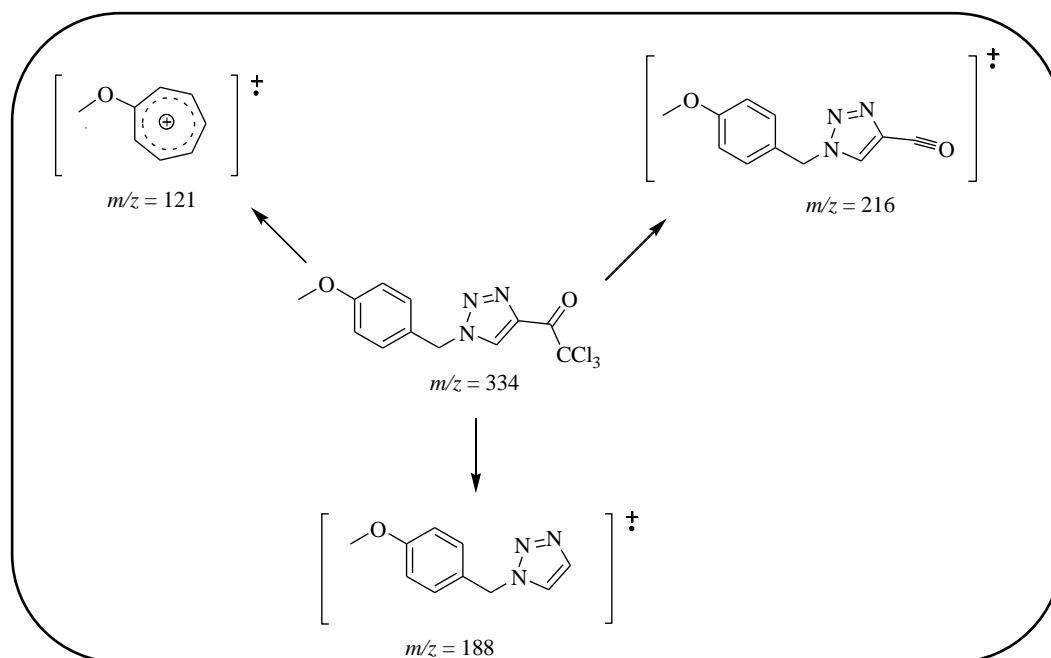


Figura 14: Espectro CG/MS-EI de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (12a).

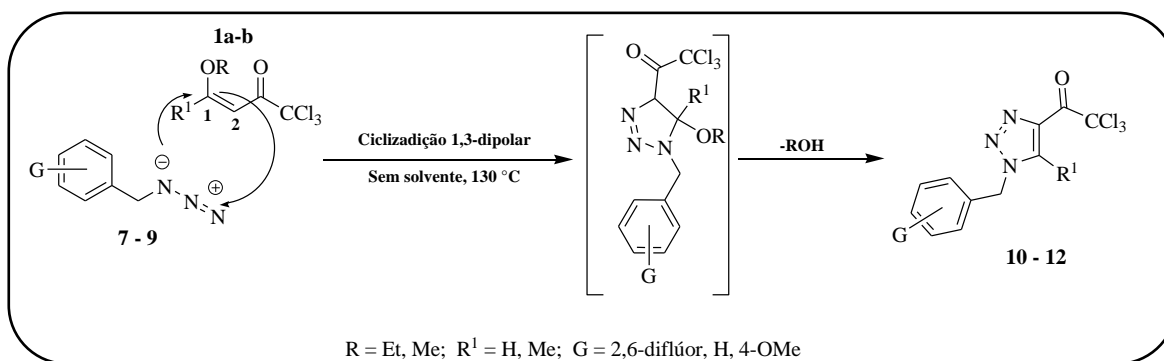


Esquema 61: Íons característicos para a fragmentação de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (12a).

Os demais compostos pertencentes a esta série (**10 – 12**) com comportamento espectrométrico similar ao triazol **12a** e os valores das fragmentações, são apresentados na parte experimental e nos anexos desta dissertação.

3.5.3. Mecanismo proposto para 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos

A formação do núcleo triazólico é regido por um mecanismo de cicloadição 1,3-dipolar descritos por Rozin *et al.*,¹⁴ e Moraes.⁶ O mecanismo sugere, inicialmente, que as 4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1** e **2** (dipolarófilos), e as benzil azidas substituídas **7 – 9** (dípolo), se combinam quimicamente para a formação inicial de triazolinas, que por sua vez, sofrem uma eliminação de metanol ou etanol gerando 1H-1,2,3-triazóis trissubstituídos (**10–12**) (Esquema 62).

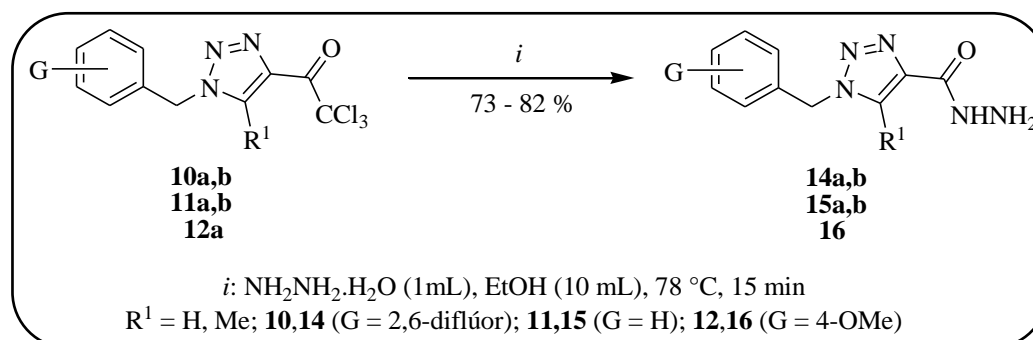


Esquema 62: Mecanismo proposto para a síntese de 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos.

3.6. Síntese de 1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**)

Para a síntese de 1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas, foi usado como base a metodologia descrita por Rane *et al.*, em 2012.^{46a,b} Nesta metodologia 1 mol da substância contendo o substituinte tricloroacetila é solubilizado com 30 mL de etanol, após a solubilização são adicionados 2,5 equivalentes de hidrazina monohidratada durante 1 hora a temperatura ambiente. Entretanto, ao tentar-se repetir esse método, notou-se que ao adicionar a hidrazina (**13**), instantaneamente surgiu uma grande quantidade de um precipitado avermelhado. Depois de transcorrida uma hora de reação, o precipitado foi filtrado e lavado com hexano, com posterior secagem sob pressão reduzida. O produto formado foi analisado por RMN de ¹H e constou-se ser a carboidrazida requerida, com um rendimento de 53 %. Devido à formação instantânea

do produto em 53% de rendimento, essa reação foi submetida a vários testes para a sua otimização.



Esquema 63: Síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazidas.

Para se realizar os testes de otimização, foi utilizado 1 mmol de 4-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**10a**) como reagente. A escolha deste triazol deveu-se ao fato do mesmo ser obtido com bons rendimentos e a sua purificação ser menos trabalhosa que para os demais.³⁹ Assim, tendo como ponto de partida a metodologia de Rane *et al.*,^{46a,b} foram feitos testes começando com a otimização do tempo reacional, logo depois a temperatura, seguida da quantidade de solvente e por fim a quantidade de hidrazida. A Tabela 14, mostra as tentativas realizadas para a otimização desta reação.

Tabela 14 - Testes para a otimização da temperatura na síntese da hidrazida **14a**.^a

Teste	Tempo Reacional (min)	Produto Obtido	Rendimento (%) ^b
1	60	14a	53
2	30	14a	60
3	15	14a	65
4	10	14a	58
5	5	14a	47

[a] Reação de adição e substituição na carbonila entre o triazol **10a** (1 mmol) e hidrazina **13** (42 mmol) em 30 mL de etanol a 25 °C. [b] Dados obtidos após recristalização de **14a**.

Analisando-se a tabela 14, a diminuição de tempo de 60 para 30 minutos (teste 2) significou um acréscimo no rendimento, revelando assim que um tempo de 60 minutos é suficiente para a formação de produtos. Então, o tempo foi reduzido para 15 minutos (teste 3), e, como esperado, outro acréscimo no rendimento aconteceu, subindo

agora para 65 % (o maior encontrado nesta bateria de testes), mas ao diminuir-se para 10 e 5 minutos (testes 4 e 5), o rendimento decresce, dando a concluir que a reação, nestas condições tem seu melhor rendimento em 15 minutos.

Seguindo-se a otimização, o próximo parâmetro avaliado foi a temperatura. A Tabela 13 mostra os testes realizados.

Tabela 15 - Testes para otimização da temperatura de reação da síntese de **14a**.^a

Teste	Temperatura (°C)	Produto Obtido	Rendimento (%) ^b
1	25	14a	65
2	50	14a	68
3	78	14a	75

[a] Reação de adição e substituição na carbonila entre o triazol **10a** (1 mmol) e hidrazina **13** (42 mmol) em 30 mL de etanol por 25 min. [b] Dados obtidos após recristalização de **14a**.

Tendo como base o tempo otimizado anteriormente, foram feitos testes para se encontrar a temperatura ideal. Os dados da tabela acima demonstram que, como o esperado, o aumento da temperatura (até a temperatura de refluxo do etanol) também ocasionou o acréscimo no rendimento.

Com a otimização da temperatura, o próximo parâmetro estudado foi a quantidade de solvente, o qual pode ser visto na Tabela 16.

Tabela 16 - Testes para a otimização da quantidade de solvente necessária para a reação de obtenção de **14a**.^a

Teste	Etanol (mL)	Produto Obtido	Rendimento (%) ^b
1	30	14a	75
2	20	14a	74
3	10	14a	82
4	5	14a	53

[a] Reação de adição e substituição na carbonila entre o triazol **10a** (1 mmol) e hidrazina **13** (42 mmol) a 78 °C por 15 min. [b] Dados obtidos após recristalização de **14a**.

Analisando-se a Tabela 16, observa-se que a diminuição de solvente de 30 mL para 10 mL (teste 3), revelou ser conveniente, aumentado o rendimento de 75 para 82%. Entretanto, 5 mL de solvente conduziu ao menor dos rendimentos (teste 4). Esse baixo rendimento aconteceu, devido à formação de impurezas não identificáveis por RMN, além de ter sido identificado uma significantesobra de hidrazida. Por outro lado, 20 mL

a menos, em relação à primeira condição (teste 3), fizeram com que a reação tivesse um acréscimo no rendimento de 7 pontos percentuais, devido ao fato do meio reacional encontrar-se mais concentrado, ou seja, com uma quantidade menor de etanol para competir com a hidrazida.

Por fim, um último teste foi feito, desta vez considerando a concentração de hidrazina na reação, alterando o volume de hidrazina (65%) adicionados em cada teste (Tabela 17).

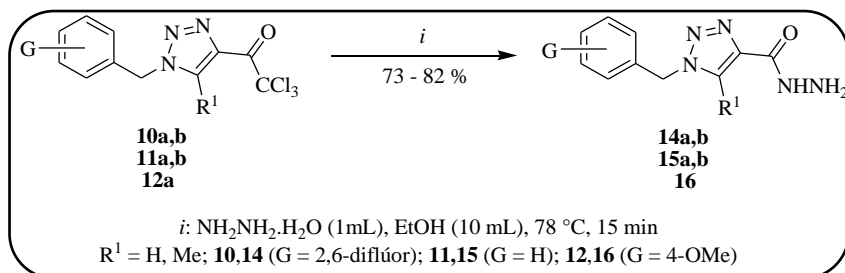
Tabela 17 - Testes de otimização da quantidade de hidrazina na obtenção do produto **14a**.^a

Teste	Hidrazina (mmol)	Triazol 10a (mmol)	Produto Obtido	Rendimento (%) ^b
1	42	1	14a	82
2	21	1	14a	82
3	63	1	14a	80

[a] Reação de adição e substituição na carbonila entre o triazol **10a** (1 mmol) e hidrazina **13** em etanol (10 mL) a 78 °C por 15 min. [b] Dados obtidos após recristalização de **14a**.

O segundo teste (teste 2), nos revela que a quantidade de hidrazina pode ser diminuída para 1 mL (21 mmol) sem alteração no rendimento. Embora os três testes feitos praticamente não obtiveram relevante significância no rendimento, esses dados nos revelam que, olhando-se para termos econômicos e de meio ambiente, é muito mais conveniente utilizar-se somente 21 mmol de hidrazina.

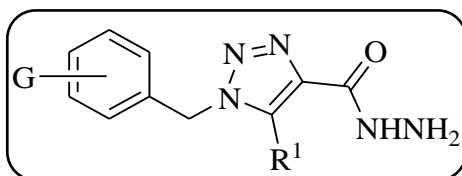
Assim, as condições otimizadas para a formação do composto **14a** (Tabela 18), foram utilizadas para a síntese de todos os compostos desta série, obtendo-se bons rendimentos.

Tabela 18 - Condições reacionais otimizadas para a síntese 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14** - **16**).^a

Precursor (Triazol)	Produto (Hidrazida)	Rendimento ^b (%)
10a	14a	82
10b	14b	78
11a	15a	78
11b	15b	75
12a	16	76

[a] Reação de adição e substituição na carbonila entre 1*H*-1,2,3-triazóis **10** - **12** (1 mmol) e hidrazina hidratada **13** (21 mmol) em etanol (10 mL) a 78 °C por 15 min. [b] Rendimento obtido após recristalização.

A Tabela 19 mostra as propriedades físicas e os rendimentos destes compostos.

Tabela 19 - Propriedades físicas das 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14** - **16**).

N°	G	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elemntar		
						Calc./Exp.		
						C	H	N
14a	2,6-difluór	H	82	194 – 195	C ₁₀ H ₉ F ₂ N ₅ O (253,21)	47,43 47,43	3,58 3,60	27,66 27,71
14b	2,6-difluór	CH ₃	78	168 – 169	C ₁₁ H ₁₁ F ₂ N ₅ O (267,23)	49,44 49,50	4,15 4,23	26,21 26,36
15a	H	H	78 (85) ^a	179 – 180 (184 – 185) ^a	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O (217,23)	55,26 [a]	5,10 [a]	32,24 [a]

Tabela 19 - Propriedades físicas das 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14** – **16**) (continuação).

15b	H	CH ₃	75	100 – 102	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O (231,25)	57,13 57,31	5,67 5,80	30,28 30,50
16a	4-OMe	H	76 (78) ^a	183 – 184 (180 – 181) ^a	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ (247,25)	53,43 [a]	5,30 [a]	28,32 [a]

[a] Dados encontrados na literatura 67.

3.6.1. Identificação espectroscópica por RMN das carboidrazidas (14 – 16)

A identificação dos compostos (**14** – **16**) foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, na temperatura de 313 K, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos foram baseados a partir da interpretação dos dados da literatura.^{38,39,67}

A seguir apresenta-se a atribuição dos sinais de RMN ¹H e ¹³C para a carboidrazida **14b**, a qual foi utilizada para exemplificar o comportamento espectroscópico das séries **14** – **16**.

O espectro de ¹H do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14b**) (Figura 15) mostra um simpleto na região de 9,53 ppm com a integração de 1H, referente ao NH da hidrazida (H-14); um valor característico de hidrazidas. Em 7,52 ppm pode-se ver um triplo triplete de constantes $J = 7$ Hz e $J = 8$ Hz de integração 1H e referente ao hidrogênio do anel benzênico (H-10); esse triplo triplete é devido ao acoplamento com os hidrogênios vizinhos e com o átomo de flúor. Um pouco mais pra campo alto, em 7,17 ppm, um triplete com constante $J = 8$ Hz e integração de 2H referentes aos hidrogênios do anel aromático (H-9, H-11); esse triplete é devido ao acoplamento com os átomos de hidrogênio e flúor vicinais. Na região de 5,61 ppm, um simpleto com integração de 2H referentes a unidade metilênica do grupamento benzila (H-6). Em 4,42 ppm um simpleto de integração 2H referente ao NH₂ da função hidrazida (H-15); este também é um sinal característico, o qual junto com o sinal em 9,53 ppm, provam a presença da função hidrazida na molécula. Por fim, um sinal em 2,57 ppm com a integração de 3H e referente ao substituinte metila (H-16).

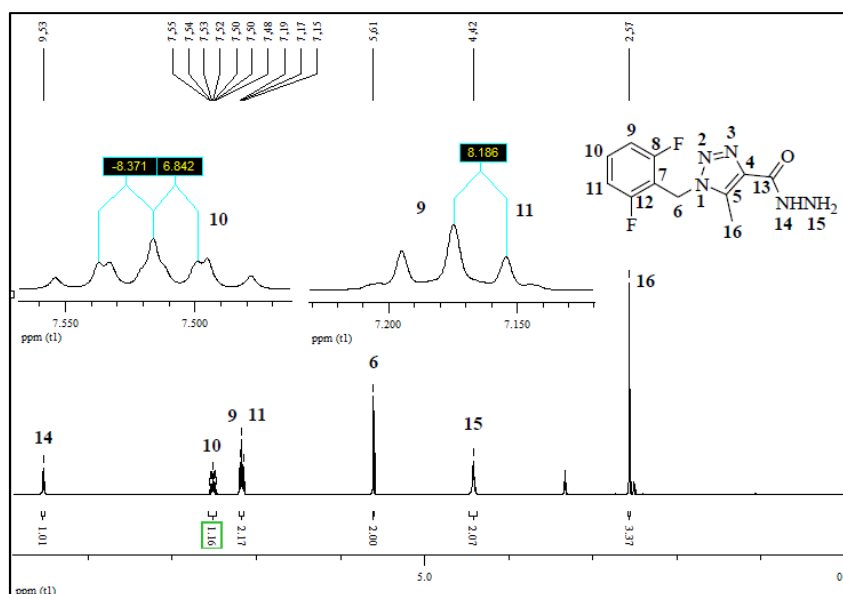
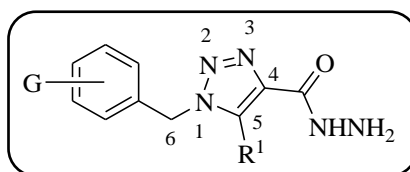


Figura 15: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 1-(2,6-difluorbenzyl)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**14b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 20 - Valores de deslocamento químico de RMN ^1H para a série de 1H-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazidas (**14** – **16**).^a



Composto	G	δH5	δH6	$\delta\text{Aromáticos}$	δNH	δNH_2	δOutros
14a	2,6-difluór	8,57	5,75	7,53; 7,19	9,68	4,48	-
14b	2,6-difluór	-	5,61	7,52; 7,17	9,53	4,42	2,57 (Me)
15a	H	7,98 (8,60) ^b	5,56 (5,65) ^b	7,34 (7,36) ^b	8,31 (9,69) ^b	4,05 (4,46) ^b	-
15b	H	-	5,61	7,29	9,49	4,47	2,45 (Me)
16	4-OMe	8,51 (8,55) ^b	5,56 (5,56) ^b	7,32 (7,33) ^b 6,93 (6,93) ^b	9,52 (9,68) ^b	4,45 (4,45) ^b	3,74 (2,29) ^b (OMe)

[a] Espectros registrados a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ / TMS (δ em ppm). [b] Dados da literatura 13.

O espectro de RMN ^{13}C {H} da carbohidrazida **14b** (Figura 16) mostrou na região de 160,7 ppm um duplo duplete dos carbonos do anel benzênico ligados ao flúor (C-8, C-12) com constantes de acoplamento de $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz e $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz. Em 160, 2

ppm um sinal referente ao carbono carbonílico (C-13); esse carbono aparece em uma região mais blindada que quando era ligado ao grupamento triclorometila (seu valor anteriormente era de 175,5 ppm). Este fato indica que o carbono carbonílico está agora ligado a uma hidrazina, passando a ser uma carbonila de hidrazida. Em 137,0 ppm observa-se um sinal referente ao carbono triazólico ligado à carbonila (C-4), este carbono também sofreu mudança no seu deslocamento com a formação da hidrazida, sendo que seu deslocamento no triazol tricloroacetilado era de 142,6 ppm. Em 135,6 ppm observa-se um sinal referente a carbono triazólico ligado à metila (C-5). Na região de 131,5 ppm aparece um tripleto referente ao carbono C-10 do anel aromático com uma constante de acoplamento de $^3J_{C-F} = 10$ Hz. Um pouco mais blindado, na região de 111,8 ppm nota-se um duplo duplete referente aos carbonos 9 e 11 do anel benzênico com constantes de acoplamento $^2J_{C-F} = 24$ Hz e $^4J_{C-F} = 5$ Hz. Muito próximo a C-9 e C-11, em 110,7 ppm, observa-se um tripleto com $^2J_{C-F} = 19$ Hz referente ao carbono 7. Na região de 39,0 ppm observa-se o sinal do carbono metilênico da porção benzilica (C-6), o qual está quase que totalmente sobreposto pelos sinais do solvente (DMSO), e por fim um sinal referente a metila (C-16) em 7,9 ppm.

Um fato relevante neste espectro é que, além dos carbonos 13 e 4 sofrerem uma significativa mudança nos seus deslocamentos químicos, também pôde-se notar a ausência de um sinal na região de 94,8 ppm. Este sinal é característico para o carbono do substituinte triclorometila, evidenciando assim, a conversão do grupo tricloroacetila em carbohidrazida.

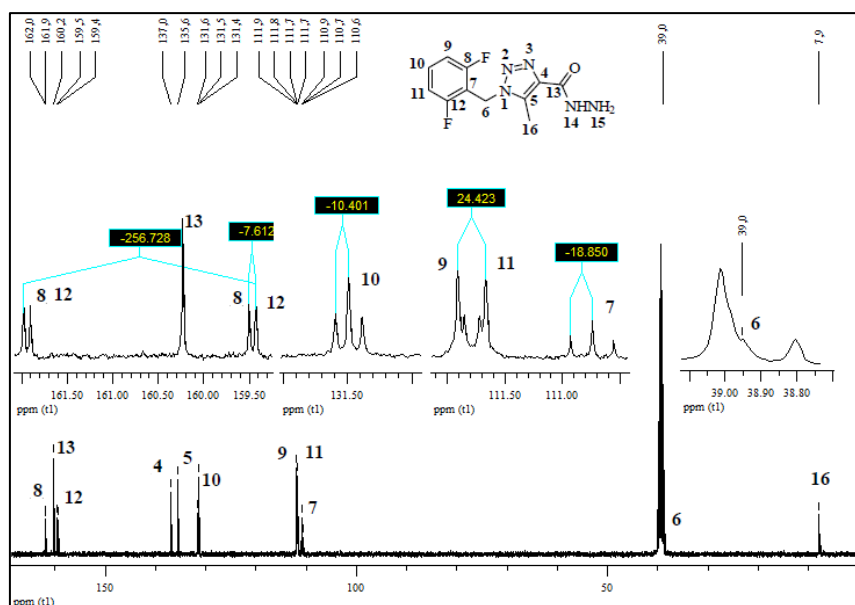
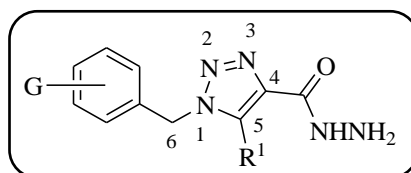


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14b**) em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 21 - Valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C para a série de 1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**).^a



Composto	G	δC4	δC5	δC6	$\delta\text{Aromáticos}$	$\delta(\text{C=O})$	δOutros
14a	2,6-difluór	141,6	126,1	41,1	160,7; 131,7; 111,8; 110,7	159,0	-
14b	2,6-difluór	137,0	135,6	39,0	160,7; 131,5; 118,2 ; 110,7	160,2	7,9(Me)
15a	H	142,1	125,3	54,9	133,6; 129,3; 129,2; 128,3	160,7	-
15b	H	137,4	135,2	50,4	135,0; 128,5; 127,7; 127,0	160,1	7,9 (Me)
16	4-OMe	141,7	125,4	52,4	159,0;129,4;127,2; 114,0;	159,1	54,9(OMe)

[a] Espectros registrados a 100,61 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ / TMS (δ em ppm).

3.6.2. Espectrometria de massas

Para exemplificar a série de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14** – **16**), será utilizado o espectro de massa do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14b**), o qual demonstrará um padrão de fragmentação semelhantes ao dos demais compostos desta série (**14** - **16**).

O espectro de massas do composto **14b** (Figura 17), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os íons são: o íon relativo $M^+ - 2$ ($m/z = 265$); o íons relativo a perda do grupamento hidrazínico ($m/z = 236$); e o íon relativo a perda da carboidrazida ($m/z = 208$); o íon relativo da metila ($m/z = 193$); o íon relativo ao rearranjo molecular da carboidrazida tornando-se uma lactona ($m/z = 194$); o íon relativo a 2,6-difluorbenzila ($m/z = 127$) (Esquema 64).

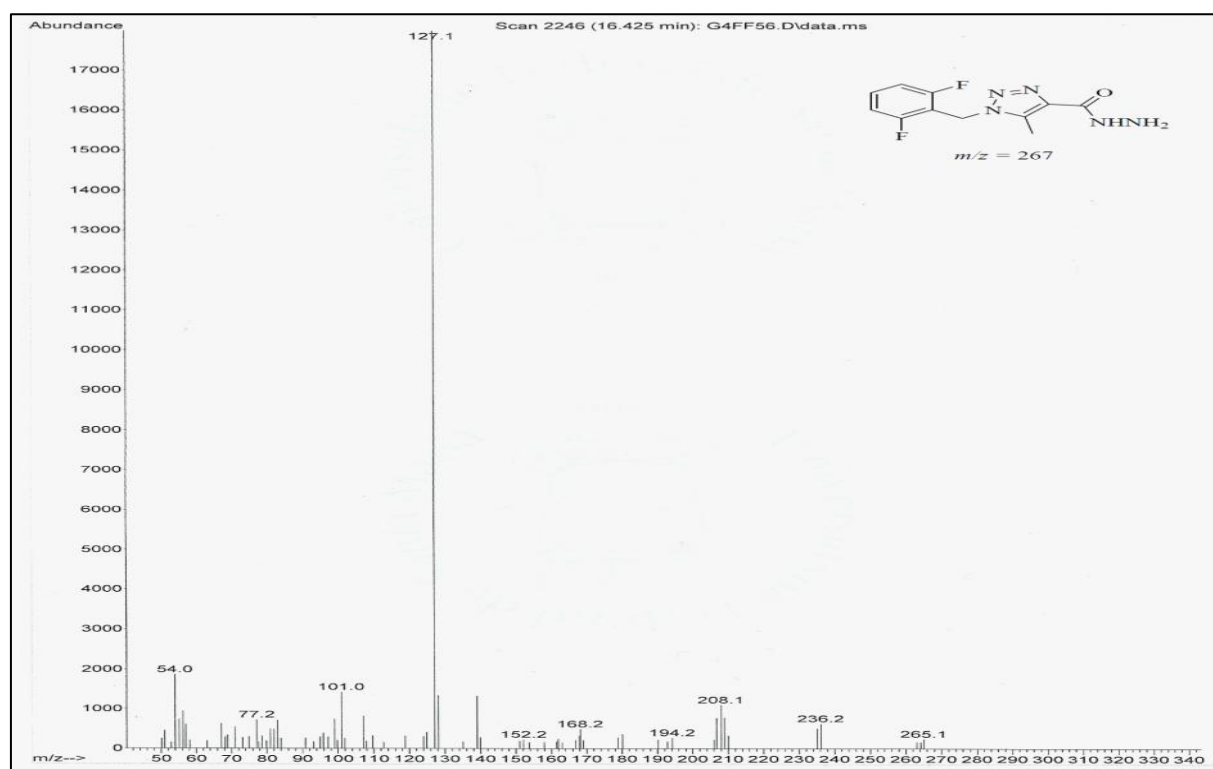
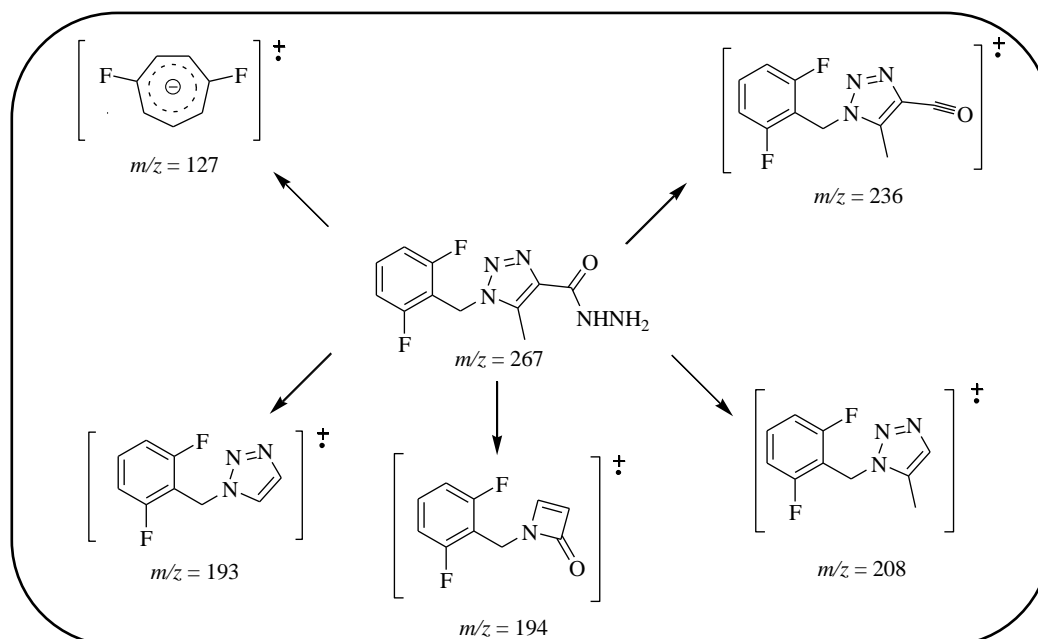


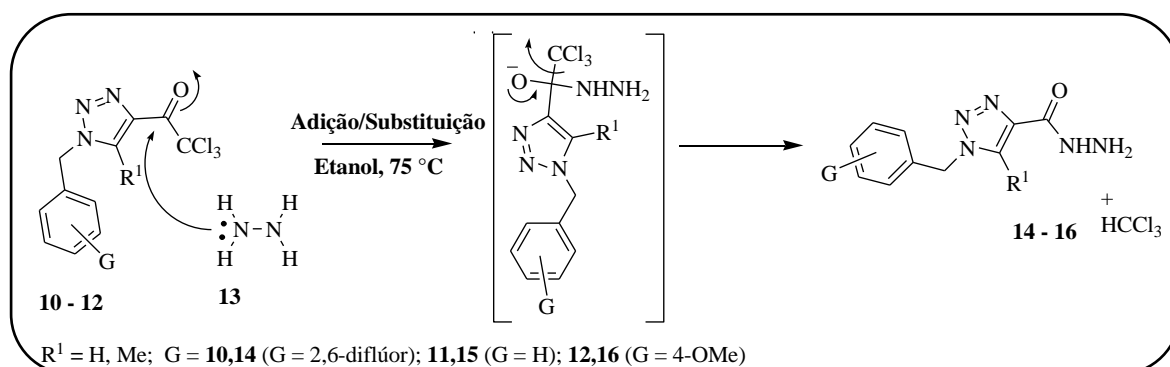
Figura 17: Espectro CG/MS-EI de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14b**).



Esquema 64: Íons característicos para a fragmentação de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14b**).

3.6.3 Mecanismo proposto para a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14** – **16**)

Considerando dados da literatura, sugerimos que a formação da 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida aconteça através de uma reação de adição e substituição nucleofílica na carbonila, conhecida como reação halofórmica.²³ O mecanismo sugere que inicialmente ocorra o ataque nucleofílico de hidrazina à carbonila, havendo a deslocalização eletrônica em direção ao oxigênio carbonílico. Por fim, a densidade eletrônica retorna ao carbono, restaurando uma dupla ligação carbono-oxigênio (carbonila) e, conseqüentemente, expulsando o grupamento triclorometila (Esquema 65).



Esquema 65: Mecanismo proposto para a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**).

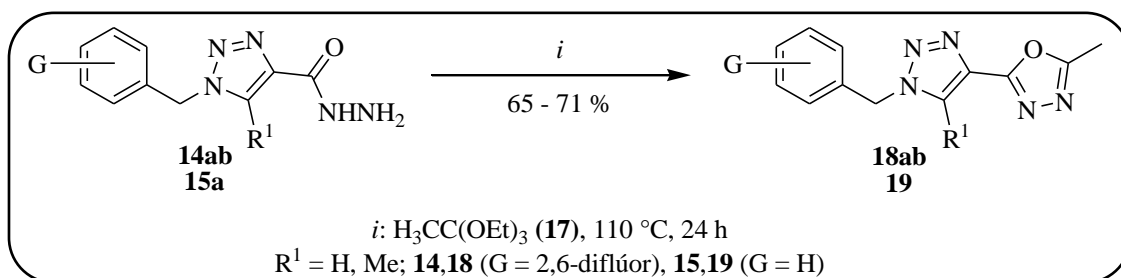
3.7. Síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 – 19**)

Com a obtenção satisfatória das 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**), seguiu-se para a execução do objetivo principal desta dissertação, a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 – 19**).

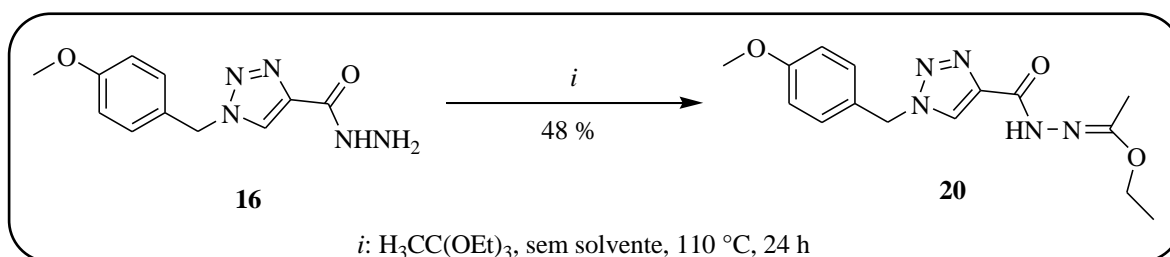
Para a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 – 19**), utilizou-se a metodologia publicada por Ainsworth,¹⁸ a qual consiste em uma reação de ciclocondensação [4 + 1] envolvendo hidrazidas (fragmento – OCNN) e ortoésteres (fragmento – C).

Desta forma e seguindo o protocolo da literatura,¹⁸ as 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**) sintetizadas no passo reacional anterior foram submetidas a reagir com excesso de ortoacetato de trietila (**17**), na proporção molar de (1:6), a temperatura de 110 °C por 24 h (Esquema 66). Salienta-se que nestas reações o próprio ortoéster desempenha o papel de solvente. A aplicação destas condições reacionais de ciclocondensação tiveram êxito e os oxadiazóis (**18a,b** e **19**) foram obtidos com bons rendimentos, em 71 e 65 % respectivamente. Entretanto, as mesmas condições reacionais quando usadas para a hidrazida 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**16**) não foi possível o isolamento do núcleo 1,3,4-oxadiazólico. O produto formado foi identificado como a substância *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**) (Esquema 67); considerada por Ainsworth como um intermediário reacional da síntese de oxadiazóis via hidrazidas e ortoésteres.¹⁸ Embora não sendo planejada a formação do produto (**20**), o seu surgimento não foi uma novidade, pois vários trabalhos já foram publicados mostrando

a formação deste tipo de composto e confirmando o mecanismo de síntese de anéis oxadiazólicos.



Esquema 66: Síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis.



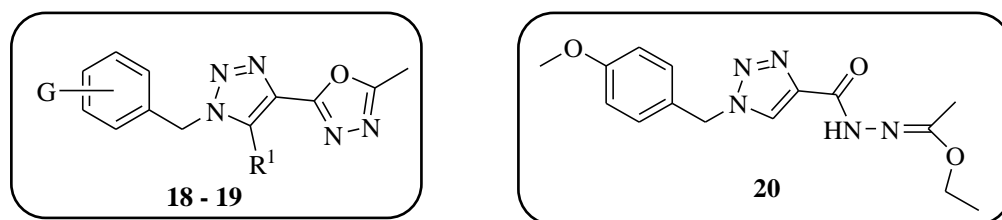
Esquema 67: Síntese de *N'*-(1-etoietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida.

Tabela 22 - Condições reacionais para a síntese 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,2,3-oxadiazóis (**18–19**) e *N'*-(1-etoietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**).^a

Precursor (Hidrazida)	Produto (Oxadiazol)	Rendimento ^b (%)
14a	18a	71
14b	18b	68
15a	19	65
16	20	48

[a] Reação de ciclocondensação [4 + 1] entre hidrazidas **14 – 16** (1 mmol) e ortoacetato de trietila **13** (6 mmol) na temperatura de 110 °C por 24 h. [b] Rendimento obtido após coluna cromatográfica.

A Tabela 23 mostra as propriedades físicas e os rendimentos destes compostos.

Tabela 23 - Propriedades físicas dos 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 - 19**) e *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20a**).

Nº	G	R ¹	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula	Análise Elementar		
					Molecular (g/mol)	Calc./Exp.		
						C	H	N
18a	2,6- diflúor	H	71	159 – 160	C ₁₂ H ₉ F ₂ N ₅ O	51,99	3,27	25,26
					(253,21)	52,10	3,40	25,35
18b	2,6- diflúor	Me	68	104 - 105	C ₁₃ H ₁₁ F ₂ N ₅ O	53,61	3,81	24,05
					(291,26)	53,80	3,92	24,15
19	H	H	65	127 - 128	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O	59,74	4,60	29,03
					(241,25)	59,90	4,69	29,25
20	4- OMe	H	48	216 - 217	C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₃	56,77	6,03	22,07
					(317,34)	56,83	6,15	22,12

3.7.1 Identificação espectroscópica por RMN dos compostos (**18 - 19**)

A identificação dos compostos (**18 - 19**) foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆ ou CDCl₃, na temperatura de 313 K, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos foram baseados a partir da interpretação dos dados da literatura.^{38,39,66,67,70}

A seguir apresenta-se a atribuição dos sinais de RMN ¹H e ¹³C para o composto **18b**, o qual foi utilizado para exemplificar o comportamento espectroscópico das séries **18 - 19**.

O espectro de ¹H do composto 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**18a**) (Figura 18) mostra um simpleto na região de 8,97 ppm com a integração de 1H, referente ao hidrogênio do anel triazólico (H-5). Em 7,54 ppm pode-se ver um triplo tripleto com constantes *J* = 7 Hz e *J* = 8 Hz de integração 1H referente ao hidrogênio do anel benzênico (H-10). Esse triplo tripleto é devido ao acoplamento com os hidrogênios vizinhos e com o átomo de flúor, um pouco mais pra

campo alto, em 7,19 ppm, um tripleto com constante $J = 8$ Hz e integração de 2H, referentes aos hidrogênios do anel aromático (H-9, H-11). Esse tripleto é devido ao acoplamento com os átomos de hidrogênio e flúor vizinhos. Na região de 5,8 ppm, observa-se um simpleto com integração de 2H referente a unidade metilênica do grupamento benzila (H-6), e por fim, um sinal em campo alto a 2,58 ppm com a integração de 3H, referente ao substituinte metila ligado ao anel oxadiazólico (H-16). Salienta-se que a ausência dos sinais referentes ao NH e NH₂ da função hidrazida, em 9,74 e 4,42 ppm, e a presença do sinal referente a essa metila, que é proveniente do ortoacetato de etila, são evidências da formação do núcleo oxadiazólico.

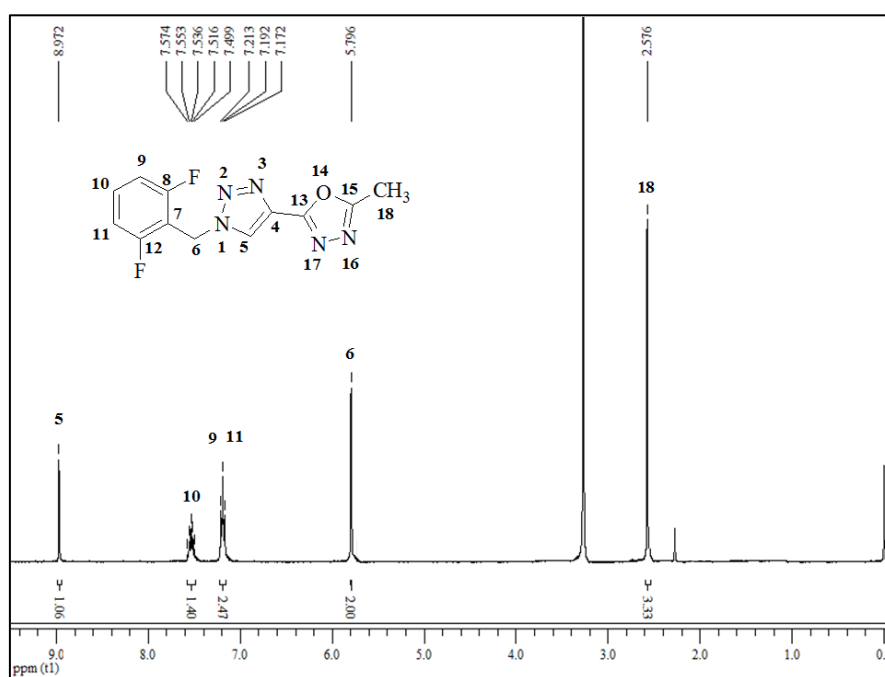
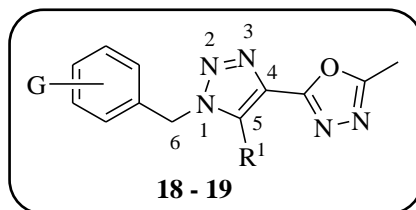


Figura 18: Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**18a**) em DMSO-*d*₆.

Tabela 24 - Valores de deslocamento químico de RMN ^1H para a série de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18** – **19**).^a

Composto	G	δH5	δH6	$\delta\text{Aromáticos}$	δMetila	δOutros
18a	2,6-diflúor	8,97	5,80	7,54; 7,19	2,58	-
18b	2,6-diflúor	-	5,69	7,52; 7,17	2,58	2,66 (Me)
19	H	9,06	5,73	7,42	2,58	-

[a] Espectros registrados a 100,61 MHz em DMSO- d_6 / TMS (δ em ppm).

O espectro de RMN ^{13}C {H} do composto **18a** (Figura 19) mostrou na região de 163,8 ppm um simpleto referente ao C-13 do oxadiazol. Em 160,8 ppm observa-se um duplo duplete dos carbonos do anel benzênico ligados ao flúor (C-8, C-12) com constantes de acoplamento de $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz e $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz. Em 157,7 ppm observa-se um sinal referente ao carbono oxadiazólico ligado à metila (C-15). Em 132,7 ppm um sinal referente ao carbono triazólico ligado ao oxadiazol (C-4) é observado. Na região de 132,0 ppm aparece um tripleto referente ao carbono C-10 do anel aromático com uma constante de acoplamento de $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz. Em 126,2 observa-se um simpleto referente ao carbono 5 do triazol. Um pouco mais blindado, na região de 111,9 ppm observa-se um duplo duplete referente aos carbonos 9 e 11 do anel benzênico com constantes de acoplamento de $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz e $^4J_{\text{C-F}} = 5$ Hz, e muito próximo a ele, um tripleto com $^2J_{\text{C-F}} = 19$ Hz referente ao carbono 7. Na região de 41,5 ppm observa-se um tripleto com $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz do carbono metilênico da porção benzilica (C-6), e na região de 10,4 um sinal referente à metila (C-18). Salienta-se que a presença do sinal referente à metila (C-18) e os sinais em 157,7 ppm (C-15) e em 163,8 (C-13), são sinais de carbonos que comprovam a formação do anel oxadiazólico.

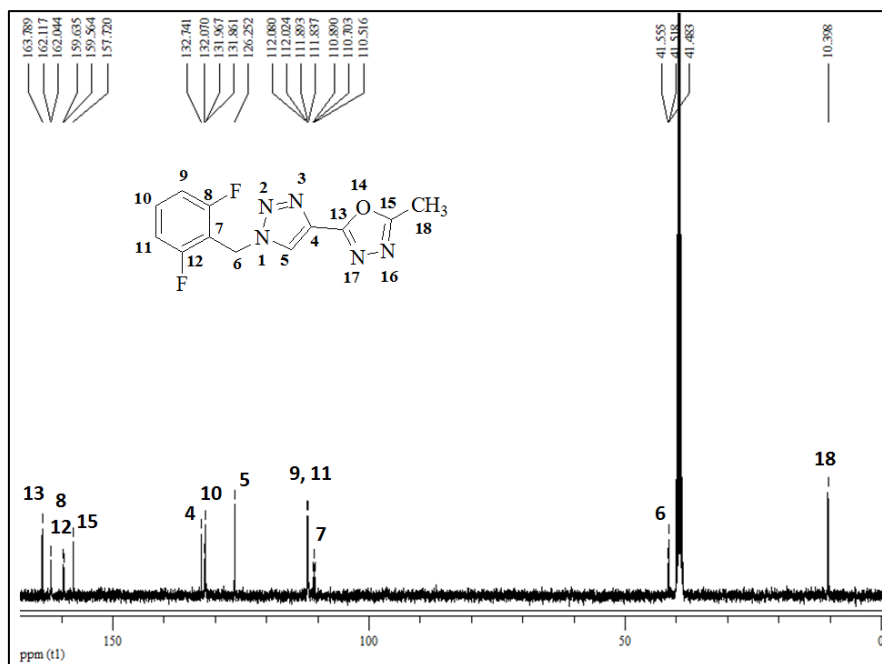
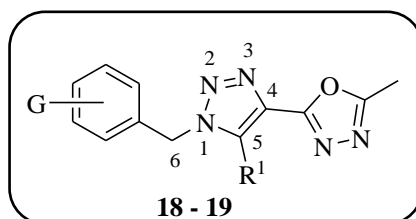


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**18a**) em DMSO- d_6 .

Tabela 25: Valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C para a série de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 – 19**).^a



Composto	G	δC4	δC5	δC6	$\delta\text{Aromáticos}$	$\delta\text{Oxadiazólicos}$	δOutros
18a	2,6-difluór	132,7	126,2	41,5	160,8; 132,0; 111,9; 110,7	163,8; 157,7	10,4(Me)
18b	2,6-difluór	135,2	130,2	39,3	160,6; 131,4; 111,6; 110,3	162,9; 158,0	10,0 (Me); 8,0 (Me)
19	H	139,8	135,0	53,1	128,5; 128,4; 127,7	163,3; 157,6	10,0 (Me)

[a] Espectros registrados a 400 MHz em DMSO- d_6 / TMS (δ em ppm).

3.7.1.1. Identificação espectroscópica por RMN do composto *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20)

O espectro de ^1H do composto *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20) (Figura 20) mostra um simpleto de integração 1H na região de 10,24 ppm referente ao NH, vizinho à carbonila (H-16). Em 8,03 ppm aparece um simpleto de integração 1H referente ao hidrogênio triazólico (H-5) Na região dos aromáticos, mais precisamente no deslocamento de 7,24 ppm um duplete com $J = 9$ Hz e uma integração de 2H referente aos (H-8, H-12) que possuem equivalência química e em 6,90 ppm outro duplete com $J = 9$ Hz e o mesmo valor de integração referentes aos (H-9, H-11), em campo mais alto devido a blindagem eletrônica do grupamento metoxila por efeito mesomérico. Em campo mais alto, em 5,48 um simpleto de integração 2H referente à unidade metilênica do substituinte benzila (H-6). Na região de 4,19 ppm com integração de 2H, um quarteto de $J = 7$ Hz referentes ao H-20, próximo a esse um simpleto com integração de 3H na região de 3,75 ppm referente ao grupamento metoxila (H-14). Na região de 2,20 ppm e com integração de 3H, um simpleto referente ao hidrogênio 22, e em 1,42 ppm um tripleto de integração 3H e com constante de $J = 7$ Hz referentes ao hidrogênio 21. A presença dos picos em 10,24, 4,19 e 1,42 ppm, indica que o oxadiazol não foi formado.

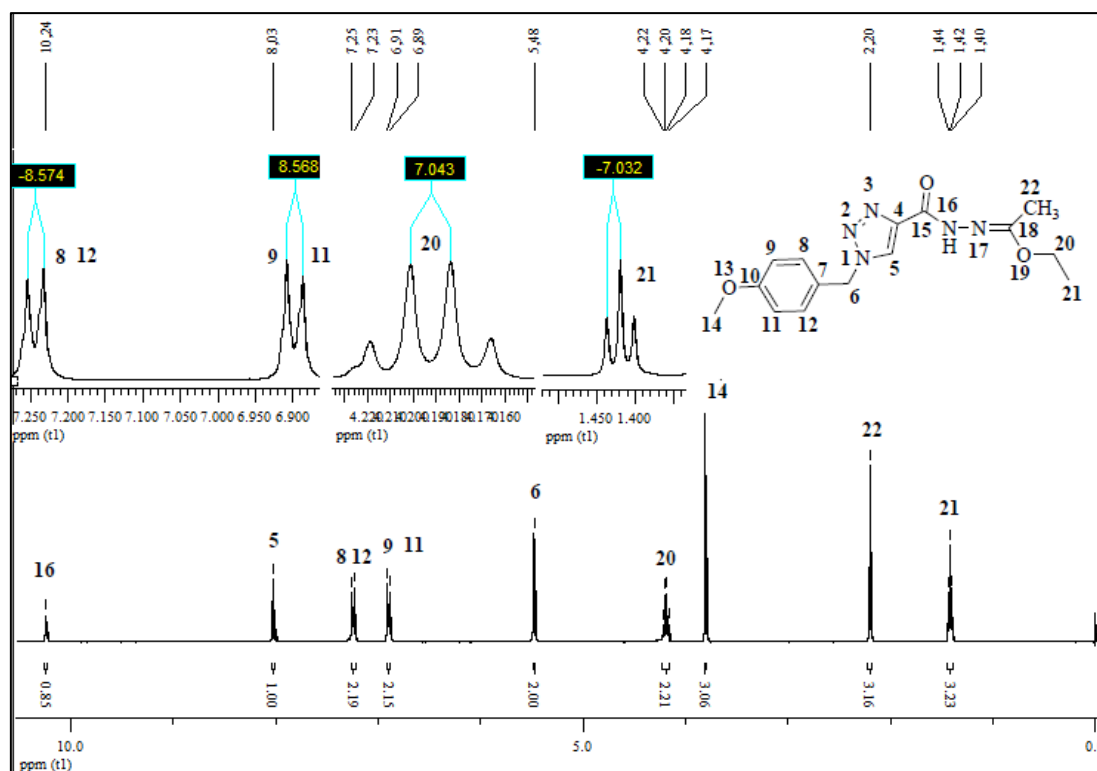


Figura 20: Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**) em CDCl₃.

O espectro de RMN ¹³C {H} do composto **20** (Figura 21) mostrou na região de 164,9 ppm um simpleto referente ao C-15, o carbono carbonílico. Em 160,1 ppm observa-se um sinal referente ao C-18. Em 155,3 ppm observa-se um sinal referente ao carbono fenílico ligado à metoxila (C-10). Em 142,7 ppm um sinal referente ao carbono triazólico ligado à carbonila (C-4) é observado. Na região de 129,9 ppm aparece um sinal referente aos carbonos fenílicos C-8 e C-12, e próximo a esse sinal, em 129,8 observa-se um pico referente ao carbono 7 da fenila. Um pouco mais blindado, na região de 125,6 ppm observa-se um sinal referente ao carbono 5 do anel triazólico. Em 114,6 ppm observa-se um pico referentes aos carbonos 9 e 11 da parte benzílica da molécula. Na região de 64,9 ppm observa-se um sinal referente ao carbono metilênico da etoxila (C-20). Na região de 55,3 um sinal referente à metoxila (C-14). Em 54,0 ppm observa-se um sinal referente à unidade metilênica da parte benzílica da molécula. Por fim, em 16,1 e 15,2 ppm, observa-se dois sinais intensos referentes aos carbonos C-21 e C-22 respectivamente.

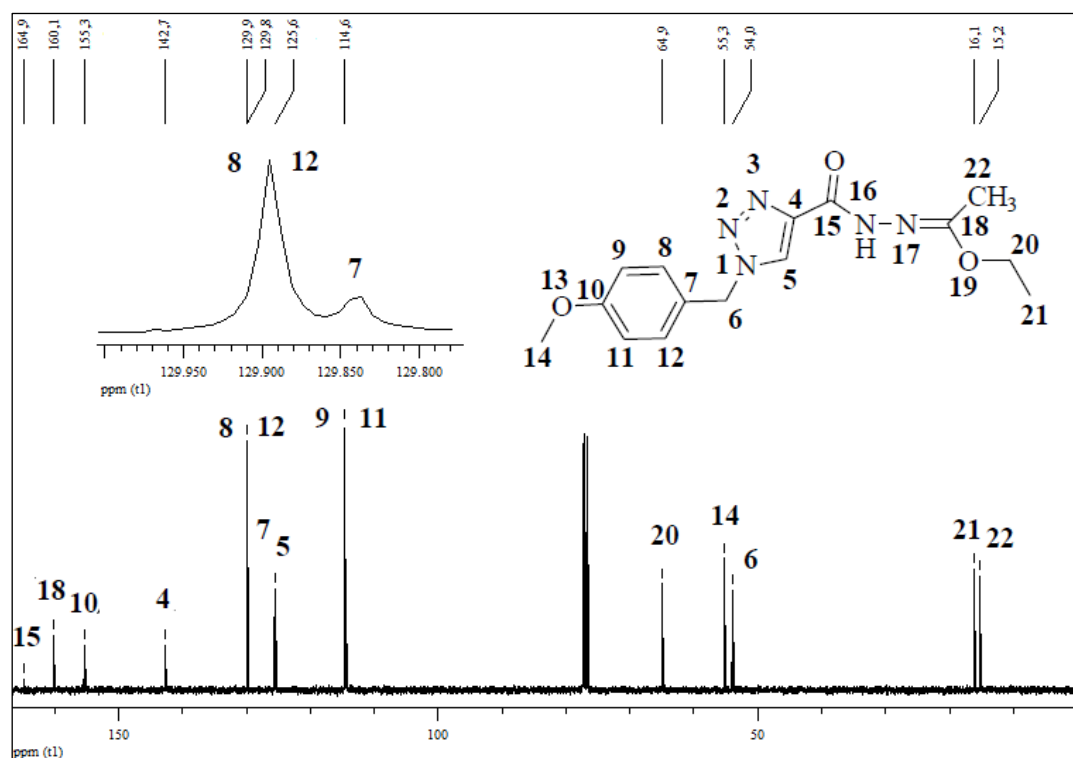


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**) em CDCl_3 .

3.7.2. Espectrometria de Massas

Para exemplificar a série de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18** – **19**), será utilizado o espectro de massa do composto 2-(1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**19**), o qual demonstrará um padrão de fragmentação semelhantes ao dos demais compostos desta série (**18** - **19**).

O espectro de massas do composto **19** (Figura 22), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os íons são: o íon molecular ($m/z = 241$); o íons relativo a perda do grupamento oxadiazolínico ($m/z = 158$); e o íon relativo à benzila ($m/z = 91$) (Esquema 68).

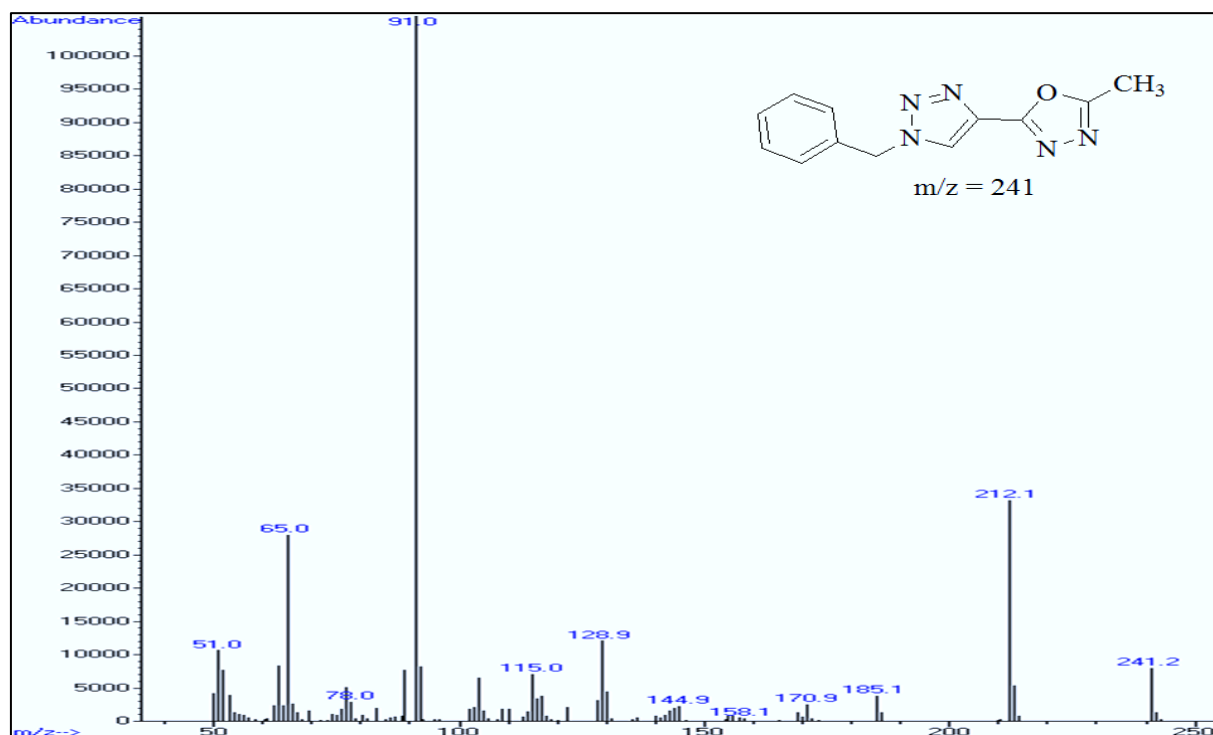
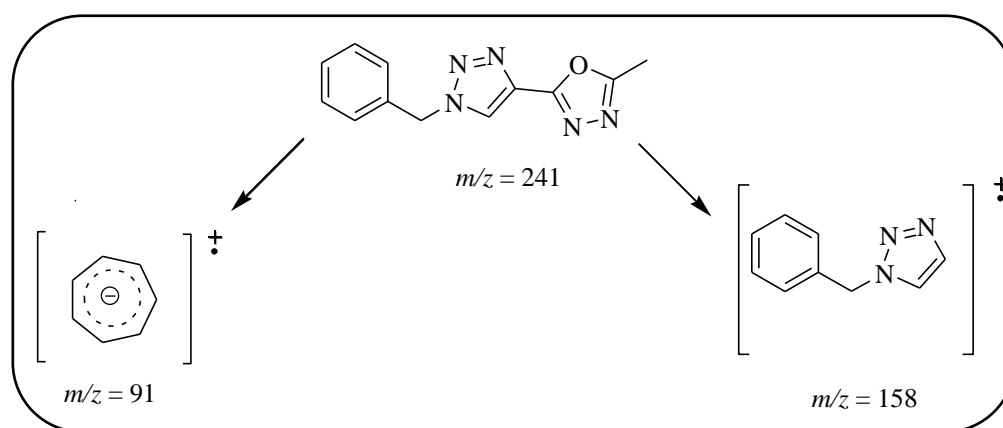


Figura 22. Espectro CG/MS-EI de 2-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**19**).



Esquema 68: Íons característicos para a fragmentação de 2-(1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**19**).

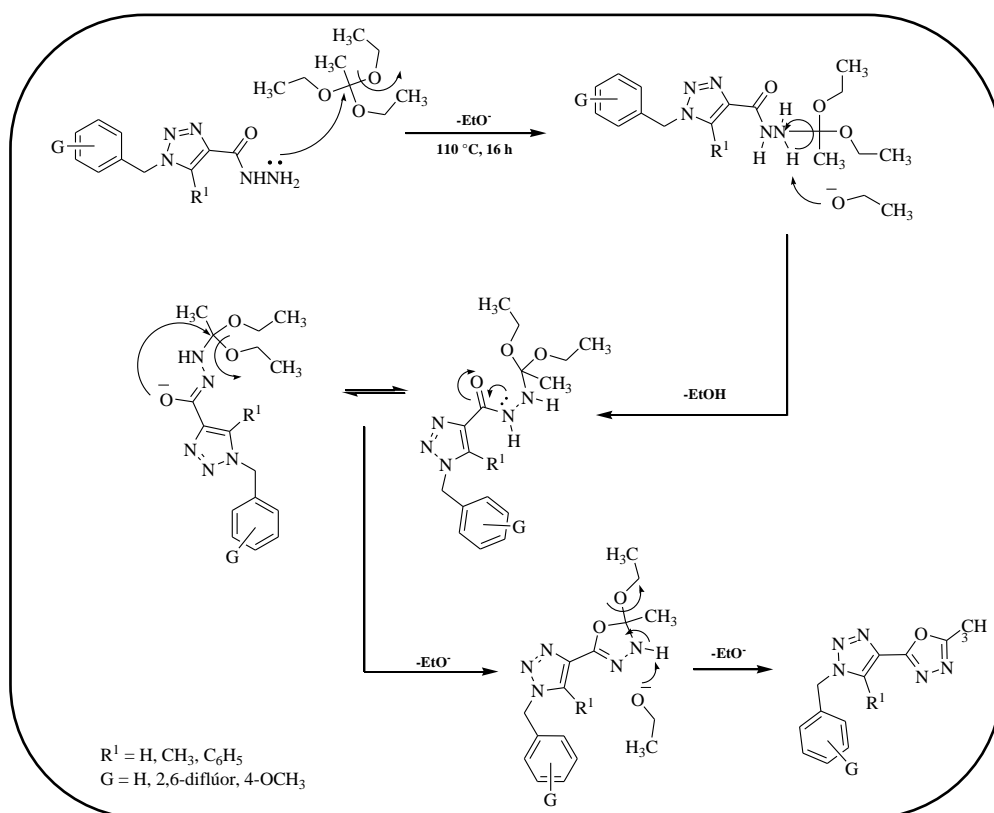
Os demais compostos pertencentes com comportamento espectrométrico similar ao oxadiazol **19** e os valores das fragmentações são apresentados na parte experimental e nos anexos desta dissertação.

3.7.3. Mecanismo proposto para a obtenção de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 - 19**)

Considerando dados da literatura, sugere-se que a formação dos 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 - 19**) aconteça através de uma reação de ciclocondensação [4 + 1] envolvendo hidrazidas (fragmento – OCNN) e ortoésteres (fragmento – C), a qual tem sido proposta por Ainsworth.^{18,70}

Assim, sugere-se que o primeiro passo mecanístico seria o ataque nucleofílico do nitrogênio (N-2) ao carbono eletrofílico do ortoacetato de trietila, com saída do grupamento –OCH₂CH₃ (etoxila). A seguir ocorrem reações de transferências de elétrons, com posterior ataque do oxigênio/nitrogênio com par de elétrons livres, formando um anel de cinco membros, que sofre posterior ataque de outro ânion etóxido, ocorrendo a aromatização do anel, através da eliminação de etanol.

A partir das considerações anteriores e do produto isolado, pode-se propor o mecanismo para a obtenção de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 - 19**), através de uma ciclocondensação do tipo [4 + 1] (Esquema 69).

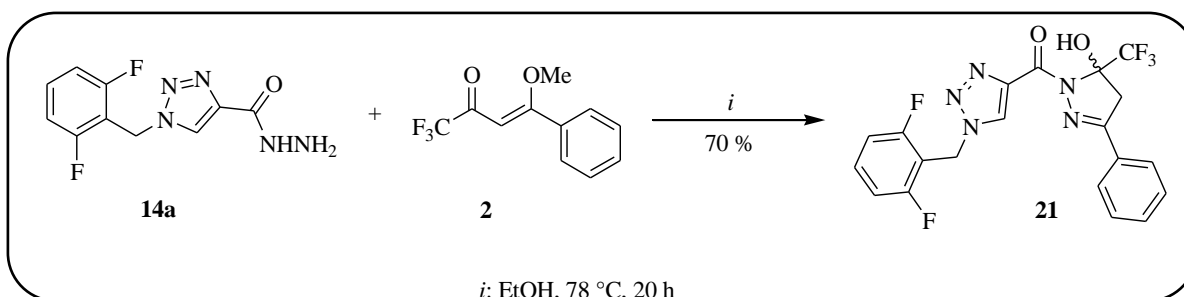


Esquema 69: Mecanismo proposto para a síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis (**18 - 19**).

3.8. Síntese de (3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**)

Após a realização, com sucesso, da síntese do núcleo 1,3,4-oxadiazólico através de uma metodologia de cicloadição do tipo [4 + 1], pensou-se em utilizar a versatilidade sintética das hidrazidas e promover uma reação de ciclocondensação do tipo [3 + 2] envolvendo a hidrazida como fragmento – *NN* e uma 1,1,1-trifluór-4-metóxi-but-3-en-2-ona substituída como fragmento – *CCC*. Este procedimento levará a obtenção de uma cetona substituída por dois aza-heterociclos diferentes, um triazol e um pirazol.

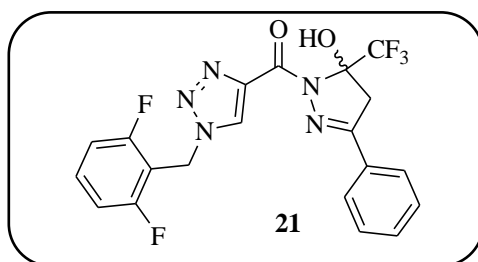
Tendo como base a metodologia sintética descrita por Bonacorso *et al.*,⁷¹ foram utilizados 1 mmol da 1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14a**), e 1 mmol da 4-fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-but-3-en-2-ona (**2**) como bloco precursores para formação do núcleo pirazólico. A reação ocorreu em meio etanólico na temperatura de refluxo, sob agitação, por 20 horas, e obteve-se um rendimento de 70 % (Esquema 70). Entretanto o pirazol não foi obtido na sua forma aromática mas sim, na forma não aromática, um 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**21**), o que era esperado devido a presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 deste anel.³¹



Esquema 70: Síntese de (3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).

Após o término da reação descrita genericamente no item 3.8, o solvente foi evaporado em um rotaevaporador a pressão reduzida e o sólido restante foi recristalizado em etanol. O produto final foi obtido na forma de um sólido de coloração bege.

A Tabela 26 mostra as propriedades físicas e o rendimento do composto **21** após a purificação.

Tabela 26 - Propriedades físicas da (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).

Nº	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula	Análise Elementar		
			Molecular (g/mol)	Calc./Exp.		
				C	H	N
21	70	259 - 260	C ₂₀ H ₁₄ F ₅ N ₅ O ₂ (451,35)	53,22	3,13	15,52
				53,24	3,16	15,58

3.8.1. Identificação espectroscópica por RMN do composto (**21**)

A identificação do composto (**21**) foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, na temperatura de 313 K, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos foram baseados a partir da interpretação dos dados da literatura.^{31,38,39,71}

O espectro de ¹H do composto (3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**) (Figura 23) mostra um simpleto, com integração de 1H, na região de 8,81 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila (H-26). Em 8,24 ppm observa-se um simpleto com integração de 1H referente ao hidrogênio triazólico (H-5). Em 7,83 ppm, observa-se um multipeto com integração de 2H referentes ao H-10 e um hidrogênio da fenila ligada à pirazolina. Na região dos aromáticos, mais precisamente no deslocamento de 7,56 ppm, observa-se um multipeto com 4 hidrogênios referentes aos hidrogênios da fenila ligada à pirazolina. Em 7,24 ppm um triplete com integração de 2H e *J* = 8 Hz referente aos H-9 e H-11. Em 5,87 ppm, com integração de 2H, observa-se um simpleto referente ao carbono metilênico da porção benzílica (H-6), e por fim em 3,97 e 3,63 ppm, observam-se dois dupletos com a integração de 1H e *J* = 19 Hz cada um, referentes aos hidrogênios diastereotópicos do anel da pirazolina (H-17a e H-17b). A presença destes hidrogênios (H-17) indica que o

um novo anel de cinco membros foi formado mas que a sua aromatização não ocorreu, isolando-se somente a respectiva pirazolina (**21**).

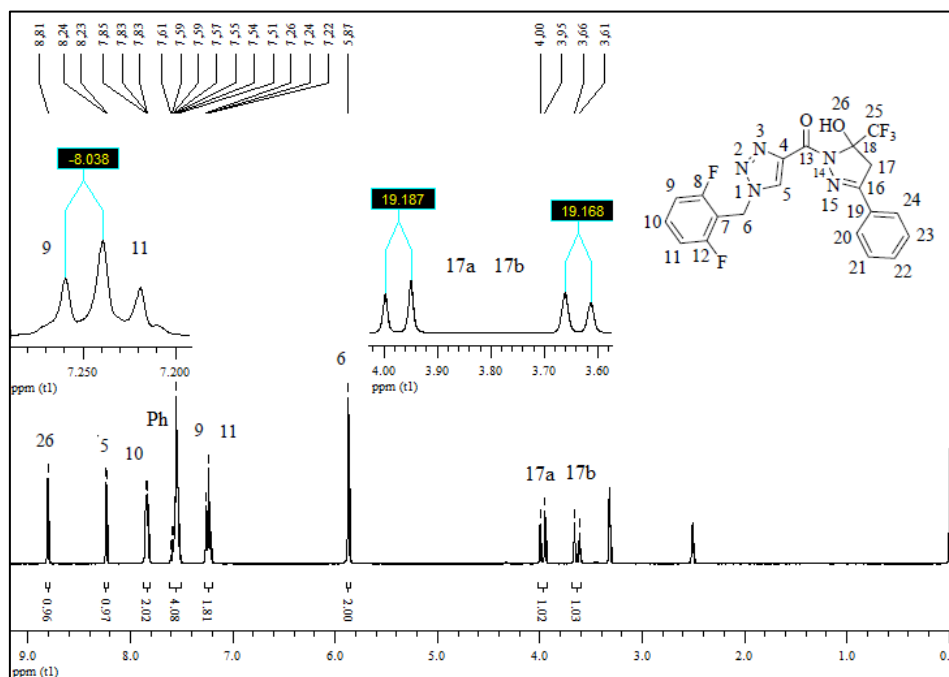
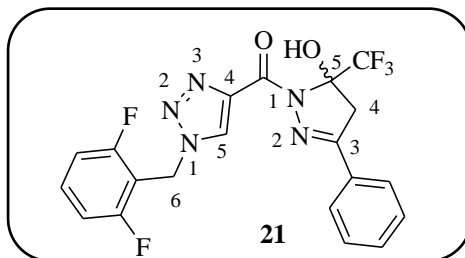


Figura 23: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de (3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**) em $\text{DMSO-}d_6$.

A seguir, a Tabela 27, demonstra os valores de deslocamentos químicos obtidos através de RMN ^1H para o composto (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).

Tabela 27 - Valores de deslocamento químico de RMN ^1H para o composto (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).^a



Composto	δH5	δH6	δOH	$\delta\text{Aromáticos}$	$\delta\text{Pirazolínicos}$	δOutros
					H-4a, H-4b	
22	8,24	5,87 ^c	8,81 ^c	7,84; 7,56; 7,24 ^c	3,97; 3,63	8,81 (OH)

[a] Espectro registrado a 100,61 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ / TMS como solvente (δ em ppm).

O espectro de RMN ^{13}C {H} do composto **21** (Figura 24) mostra na região de 160,7 ppm um duplo duplete dos carbonos do anel benzênico ligados ao flúor (C-8, C-12) com constantes de acoplamento de $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz e $^3J_{\text{C-F}} = 7$ Hz. Em 157,9 ppm observa-se um sinal referente ao carbono carbonílico situado entre o triazol e a pirazolina (C-13). Em 153,4 ppm um sinal referente ao carbono pirazolínico ligado à fenila (C-16) é observado. Em 140,3 ppm é observado um sinal referente ao carbono triazólico ligado à carbonila (C-4). Na região de 131,9 ppm aparece um tripleto referente ao carbono C-10 com uma constante de acoplamento de $^3J_{\text{C-F}} = 11$ Hz, e bem próximo a este tripleto, em 130,8 ppm observa-se um sinal referente ao carbono triazólico (C-5). Na região dos aromáticos, observa-se 4 sinais com magnitudes de deslocamento químico de 129,9; 129,7; 128,8; e 126,7 ppm, referentes aos carbonos da fenila ligada ao anel pirazolínico (C-19-24). Na região de 123,2 ppm, observa-se um quarteto referente ao acoplamento do carbono 25 com três átomos de flúor, com constante de acoplamento de $^1J_{\text{C-F}} = 286$ Hz. Um pouco mais blindado, na região de 111,9 ppm observa-se um duplo duplete referente aos carbonos 9 e 11 com constantes de acoplamento de $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz e $^4J_{\text{C-F}} = 6$ Hz, e muito próximo a ele, em 111,2 ppm, um tripleto com $^2J_{\text{C-F}} = 19$ Hz referente ao carbono 7. Na região de 92,0 ppm, um quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 34$ Hz, referente ao carbono ligado à hidroxila e à trifluormetila (C-18). Em 44,2 ppm, observa-se um sinal referente ao carbono pirazolínico (C-17). Na região de 41,5 ppm observa-se um tripleto com $^3J_{\text{C-F}} = 3$ Hz do carbono metilênico da porção benzilica (C-6). Salienta-se que a presença dos sinais em 153,4 ppm (C-16), 92,0 ppm (C-18) e em 44,2 ppm (C-17) comprovam a formação do núcleo pirazolínico.

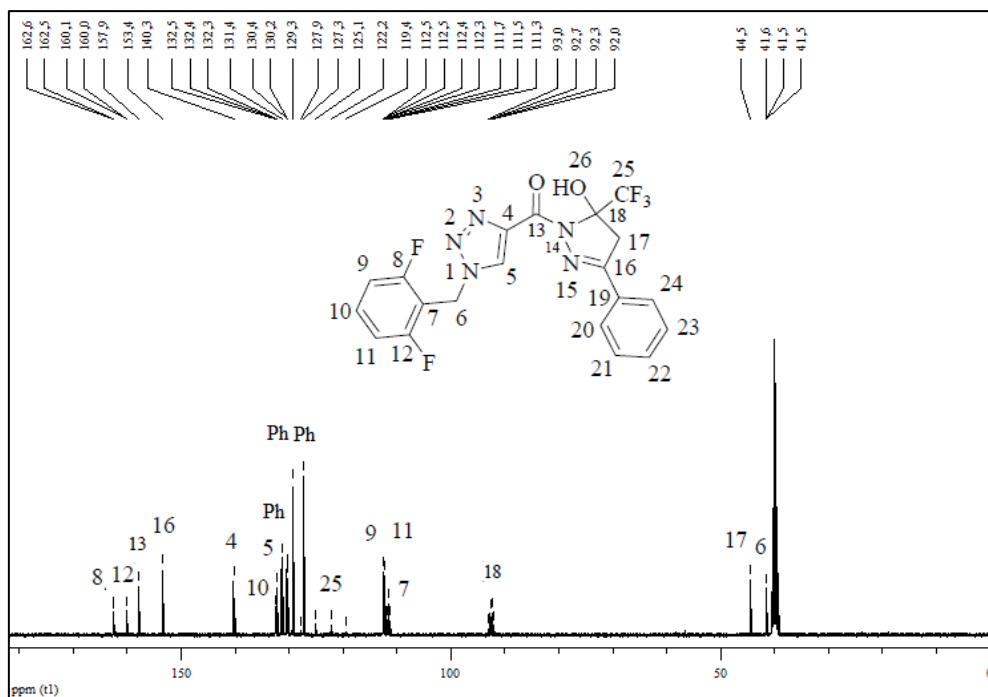


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**) em $\text{DMSO-}d_6$.

Para uma melhor visualização e compreensão dos sinais de carbono (Figura 24) e seus acoplamentos com os átomos de flúor, a Figura 25, mostra algumas expansões de certas regiões do RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **21**. As regiões expandidas estão demarcadas por círculos e identificadas por algarismos romanos.

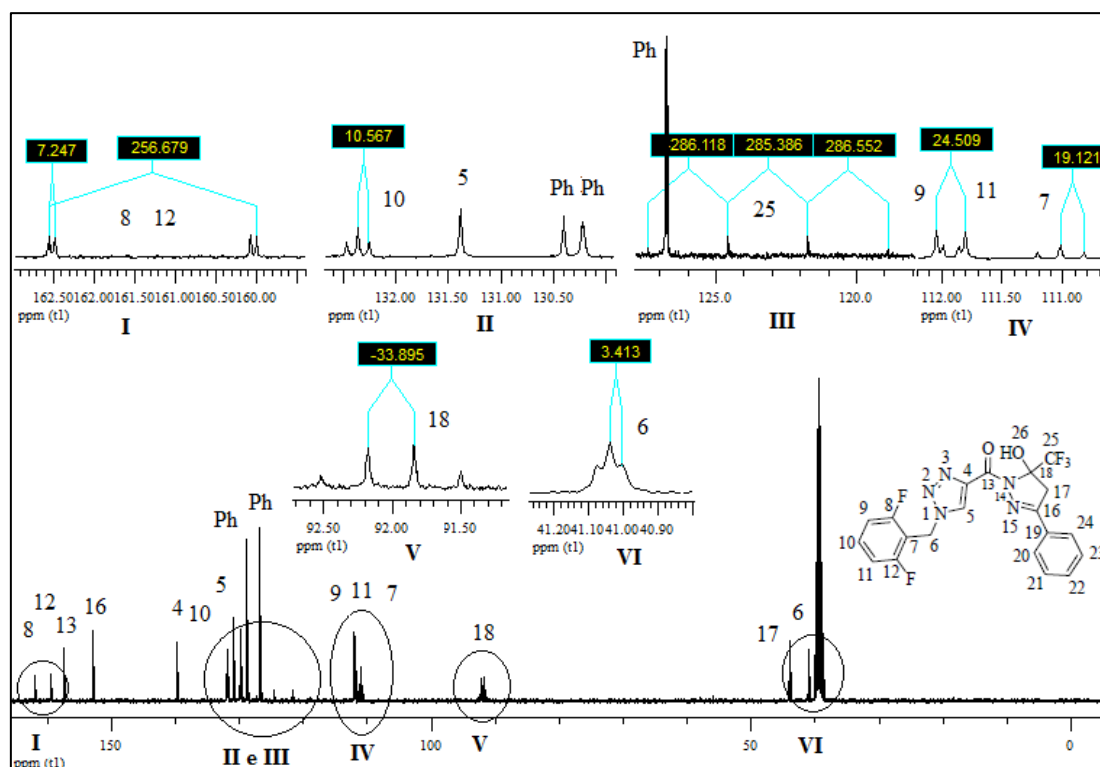
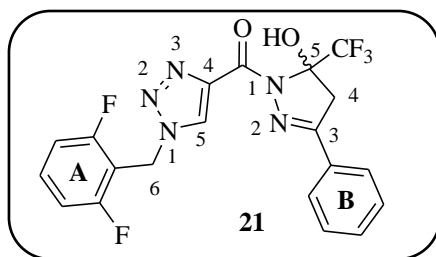


Figura 25: Espectro, com expansões, de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de (3-Fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**) em $\text{DMSO-}d_6$.

A seguir, a Tabela 28, mostra os valores de deslocamento químico obtidos através de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (3-fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).

Tabela 28 - Valores de deslocamento químico de RMN ^{13}C para o composto (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).^a



Composto	δ Triazólicos		δC6	δ Aromáticos (A)	δ Pirazólicos			δ Aromáticos (B)	$\delta(\text{C=O})$	$\delta(\text{CF}_3)$
	C4	C5			C3	C4	C5			
22	140,3	130,8	41,5	160,7; 131,9; 111,9; 111,2	153,4	44,2	92,0	129,9; 129,7; 128,8; 126,7	157,9	123,2

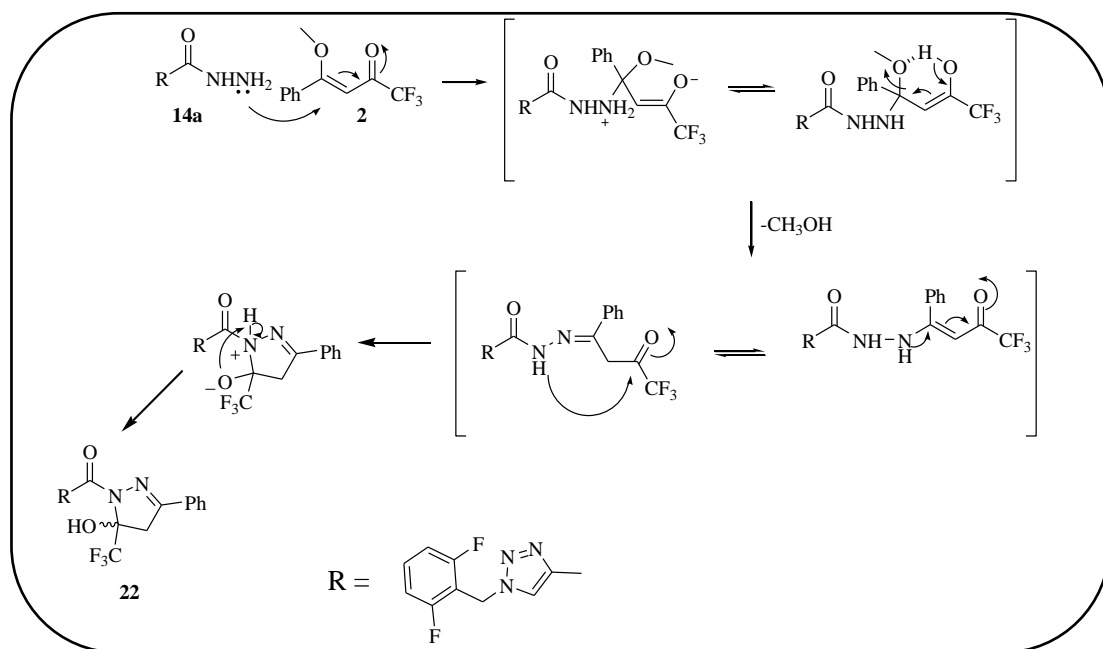
[a] Espectro registrado a 100,61 MHz em $\text{DMSO-}d_6$ / TMS como solvente (δ em ppm).

3.8.2. Mecanismo proposto para a síntese de (21)

A reação de ciclocondensação do tipo [3 + 2] envolvendo hidrazidas como fragmento – *NN* e uma 1,1,1-trifluór-4-metóxi-but-3-en-2-ona substituída como fragmento – *CCC* na síntese de núcleos pirazólicos, que já é conhecida e amplamente estudada pelos pesquisadores do NUQUIMHE. Em dois trabalhos publicados em 2009, Bonacorso *et al.*,^{71,72} descrevem esse tipo de síntese. É interessante ressaltar que em um destes trabalhos,⁷² Bonacorso *et al.*, isolaram e identificaram o intermediário desta reação de ciclodensação do tipo [3 + 2], o que serviu de base para se propor o mecanismo demonstrado no Esquema 66.

Sendo que a 4-fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona (**2**) possui dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e que o carbono olefínico C-4 é um centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico, devido a sua estrutura de ressonância, e que, por sua vez, a hidrazida (**14a**) possuem dois centros nucleofílicos diferenciados, fato que demonstra a sua alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, concluiu-se através da identificação do produto, que o primeiro passo da reação foi o ataque nucleofílico do nitrogênio do grupo NH_2 ao carbono olefínico (C-4) com posterior saída do grupamento metoxila. A seguir, ocorreu o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco

membros (Esquema 71).

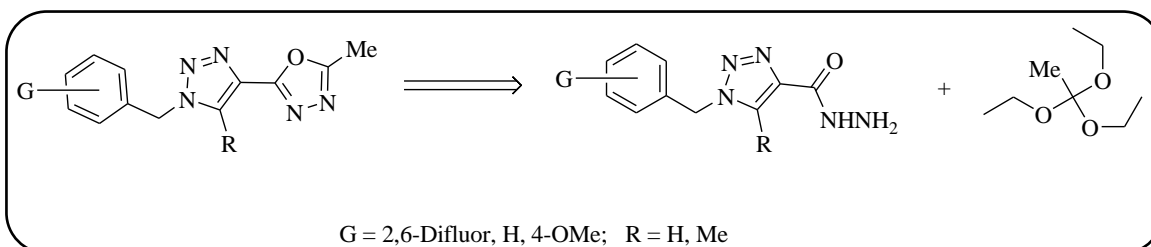


Esquema 71: Mecanismo proposto para a síntese de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).

3.9. Análise Retrossintética

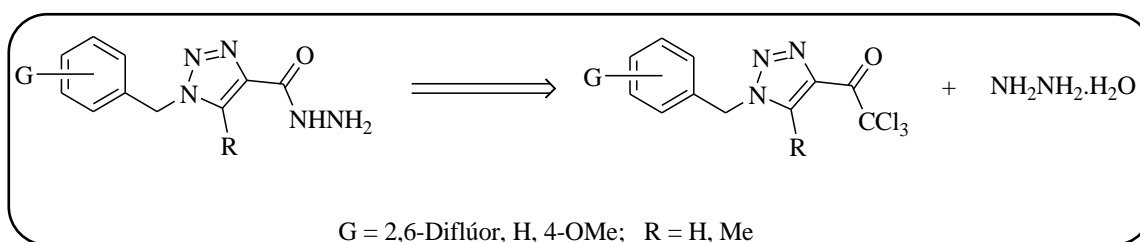
Neste item será demonstrada, de forma sistemática, uma análise retrossintética dos passos reacionais realizados para a obtenção do núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico, o qual é o objetivo geral proposto nesta dissertação.

Para a reação de obtenção do núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico, foram utilizados 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas e o ortoéster ortoacetato de trietila como precursores (Esquema 72).



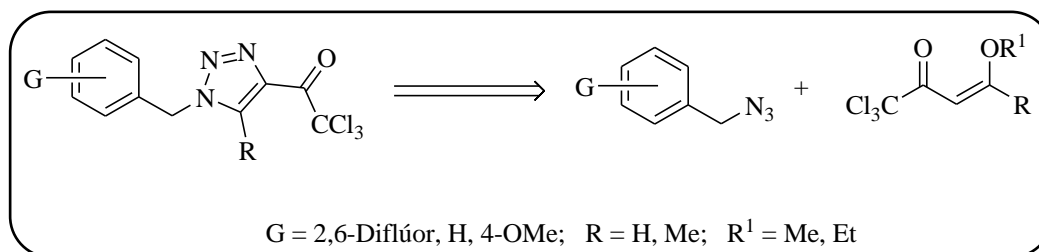
Esquema 72: Rota retrossintética para a obtenção do núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico.

As 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas foram sintetizadas através das reações entre 1*H*-1,2,3-triazóis tricloacetil substituídos e hidrazina monoidratada (Esquema 73).



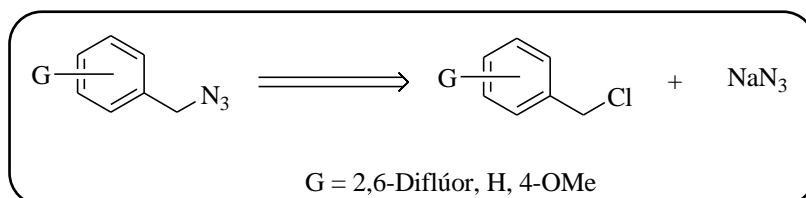
Esquema 73: Rota retrossintética para a obtenção das 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas

Para a síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis tricloacetil substituídos, foram utilizados banzil azidas substituídas e 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (Esquema 74).

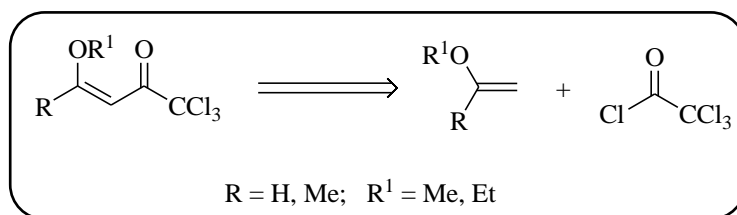


Esquema 74: Rota retrossintética para a síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos.

Os precursores utilizados para a síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos foram obtidos através das reações entre cloretos de benzila substituídos e azida de sódio (Esquema 75), e entre enoléteres e o cloreto de tricloroacetila (Esquema 76).

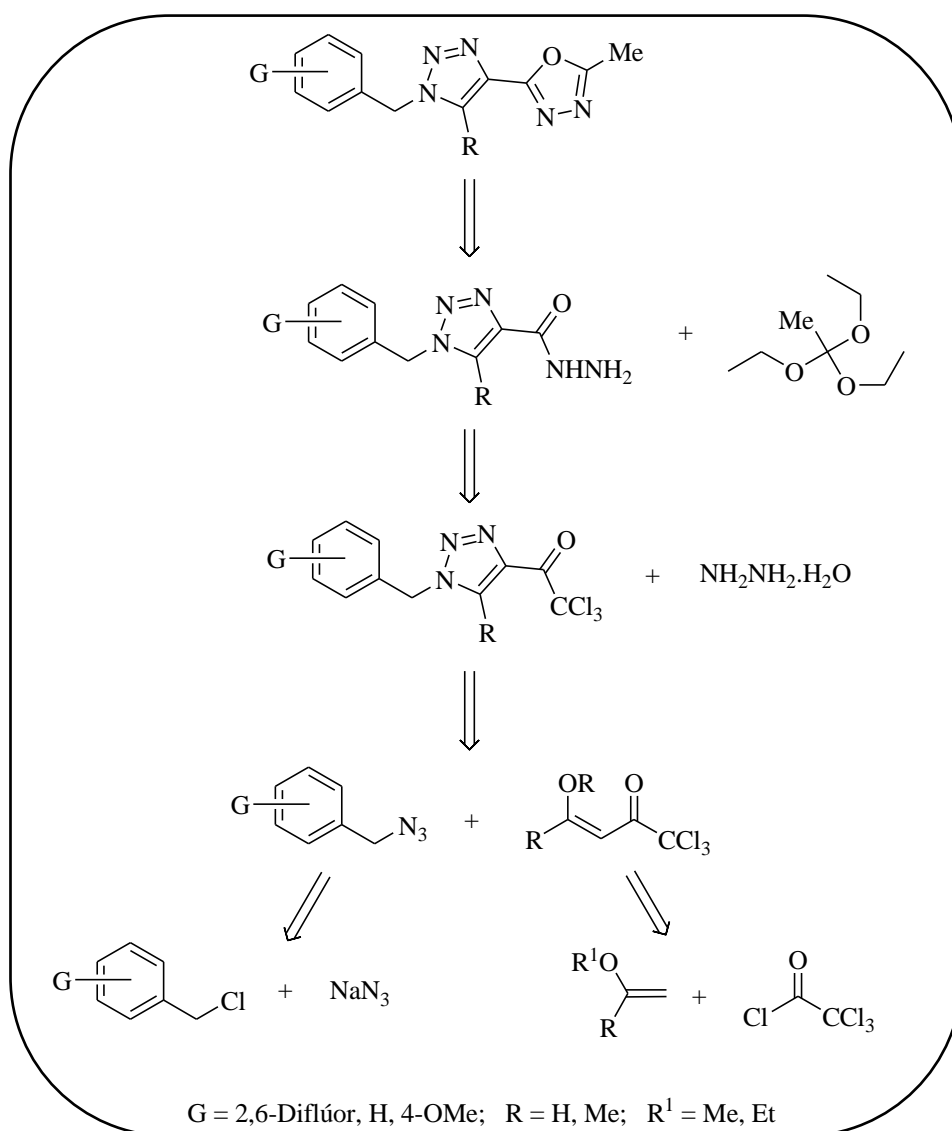


Esquema 75: Rota retrossintética para a síntese das benzil azidas substituídas.



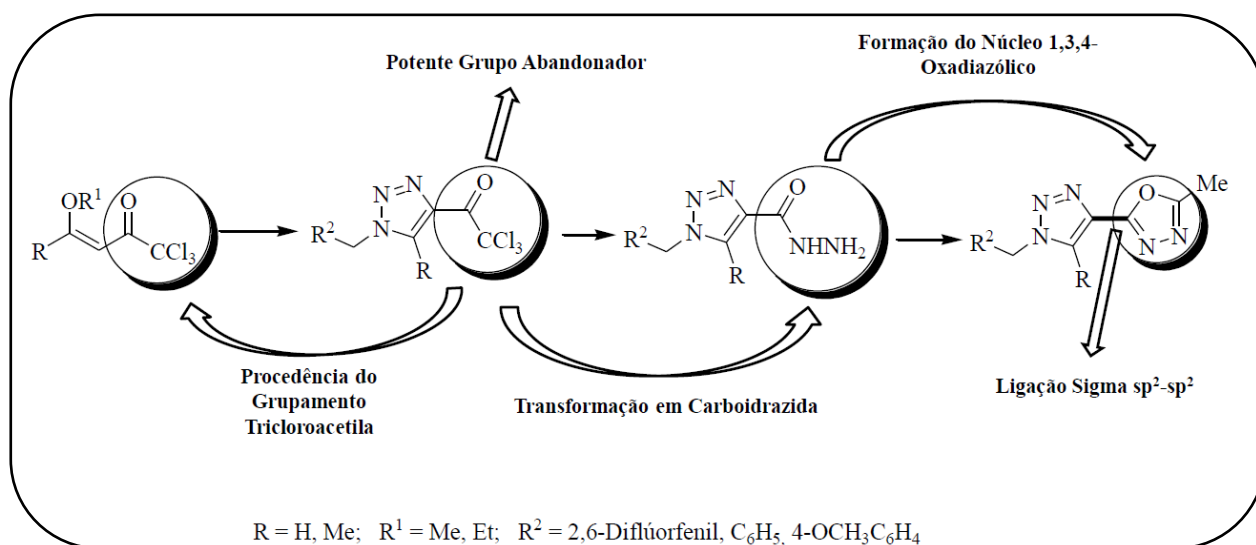
Esquema 76: Rota retrossintética para a obtenção das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas.

O Esquema 77, mostra a retrossíntese total para a obtenção do núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico.



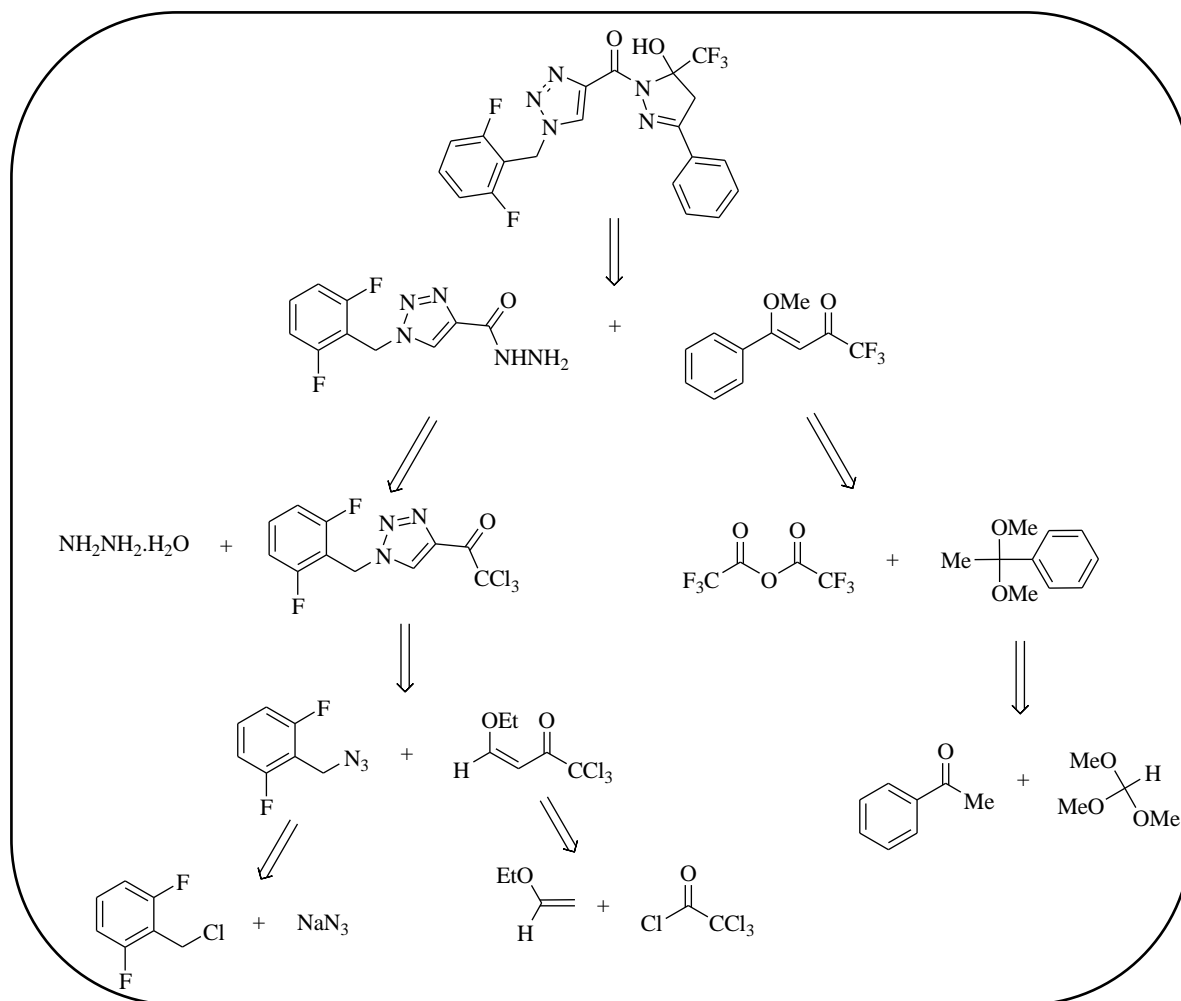
Esquema 77: Rota retrossintética total para a obtenção do núcleo 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico.

Analisando-se a retrosíntese do Esquema 77, pode-se observar que o grupamento tricloroacetila desempenha um papel de grande importância na obtenção de dois núcleos heterocíclicos, um 1*H*-1,2,3-triazólico e um 1,3,4-oxadiazólico, ligado através uma ligação simples sp^2-sp^2 . Proveniente das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas, esse grupamento na posição 4 do triazol, pode sofrer a reação halofórmica²³ e se transformar em uma carboidrazida, e esta sofrer a reação de ciclocondensação do tipo [4 + 1],¹⁸ e transformar-se em um 1,3,4-oxadiazol (Esquema 78).



Esquema 78: Esquema reacional que explicita a importância do grupamento tricloroacetila.

As carboidrazidas são um potente precursor para uma variada gama de heterociclos,⁴⁰ como por exemplo, no esquema anterior, a síntese 1,3,4-oxadiazóis. Assim para provar a sua versatilidade sintética, foi promovida a síntese do núcleo pirazolínico. Para explicitar o caminho sintético utilizado pra a síntese da (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona, o Esquema 79, demonstra a rota retrosintética para a sua obtenção.



Esquema 79: Rota retróssintética para obtenção da (3-fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**).

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

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

4.1.1. Reagentes

- 1-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- Etil vinil éter;
- Cloreto de benzila (Aldrich)
- Cloreto de 4-metoxibenzila (Sigma-Aldrich);
- Cloreto de 2,6-difluorbenzila (Aldrich)
- Azida de sódio (Aldrich)
- Cloreto de tricloroacetila (Aldrich)
- Hidrazina monoidratada (Merck)
- Acetofenona (Aldrich)
- Ortoacetato de trietila (Merck);
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Carbonato de Sódio Anidro (Vetec);
- Sulfato de Sódio Anidro P.A (Vetec);
- Ortoformiato de Trimetila (Sigma Aldrich)
- Ácido *p*-toluenossulfônico diidratado (Aldrich);
- Piridina (Merck): destilada sob KOH.
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas

4.1.2. Solventes

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

- Hexano (Vetec)
- Acetato de etila (Vetec)
- Água destilada

4.2. Equipamentos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados no Espectrômetro e BRUKER DPX-400 e AVANCE III – 400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C) do Departamento de Química – UFSM, Santa Maria. Os dados de ^1H e ^{13}C , verificados no aparelho BRUKER DPX - 400 e AVANCE III - 400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em dimetilsulfóxido-deuterado (DMSO-d_6) e clorofórmio-deuterado (CDCl_3) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas nos espectrômetros foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

4.2.2 Cromatografia gasosa- espectrometria de massas (CG-EM)

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

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

4.2.3 Ponto de fusão

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

4.2.4 Análise elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, Central Analítica, USP, São Paulo.

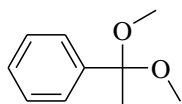
4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Síntese de 1-(1,1-dimetoxietil)benzeno

A uma solução da acetofenona (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8 g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19 g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24 horas à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30 g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rotaevaporador e o acetal foi então destilado a pressão reduzida.

1-(1,1-Dimetoxietil)benzeno

Característica física: Líquido transparente



Ponto de ebulição: 44 °C a 1 mbar

RMN ¹H (200,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,40 – 7,36 (m, 2H, Fenila); 7,20 – 7,17 (m, 2H, Fenila); 3,08 (s, 6H, Metoxilas)

4.3.2 Síntese de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a,b e 2)

Método A: Síntese de (1a, b) – procedimento geral

A uma solução do enoléter (1- metoxipropeno ou etil vinil éter) (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado cloreto de tricloroacetila (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e o produto, purificado através de destilação, sob pressão reduzida.

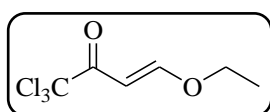
Método B: Síntese a partir de acetal (2) – procedimento geral

A uma solução de 1-(1,1-dimetoxi)benzeno (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e o produto (2) purificado através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.2.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais das 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a,b – 2)

Neste item serão apresentados a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da série das 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (1a,b – 2) sintetizadas neste trabalho.

1,1,1-Tricloro-4-etóxi-but-3-en-2-ona (1a)



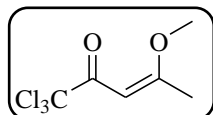
Rendimento: 79 %

Característica física: Líquido incolor

Ponto de ebulição: 84 – 86 °C a 1 mmHg Ref. 11

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,61 (d, 1H); 5,34 (d, 1H); 4,09 (quart., 2H); 1,32 (t, 3H). Ref. 10

1,1,1-Tricloro-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (1b)



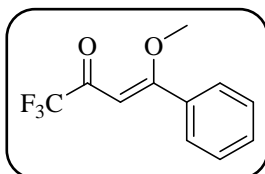
Rendimento: 94 %

Característica física: Líquido incolor

Ponto de ebulição: 101 °C a 9 Torr Ref. 12

RMN ^1H (400,13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6,01 (s, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 1,32 (t, 3H). Ref. 10

4-Fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-but-3-en-2-ona (2)



Rendimento: 85 %

Característica física: Líquido amarelo

Ponto de ebulição: 57 °C a 3 mbar

RMN ^1H (200,13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,45 – 7,38 (m, 5H, Fenila); 5,82 (s, 1H); 3,97 (s, 3H, OMe). Ref. 35

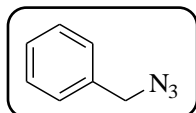
4.3.4. Síntese de benzil azidas substituídas (7 – 9)

Azida de sódio (1,14 mmol) foi suspensa em 25 mL de água, seguida da adição de 0,6 mL de DMSO. Esta mistura foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, por 30 minutos, com o intuito de haver a total solubilização da azida de sódio. Após a solubilização, foi gotejado, sob o meio reacional, uma solução formada entre o referido cloreto de benzila (**3** – **5**) (0,97 mmol) e 0,5 mL de DMSO. Após o término da adição, a mistura reacional foi aquecida, sob agitação, a 40 °C por 1 h. Após a reação ser completada, esta foi arrefecida até 23 °C e então diluída com 1,5 mL de hexano, seguido pela adição de 1 mL de água. Esta mistura formada sofreu agitação por 30 minutos. A agitação foi interrompida e a fase aquosa removida. A fase orgânica foi extraída com água. Após a extração, o solvente foi evaporado da fase orgânica no rotaevaporador sob pressão reduzida, resultando-se em um líquido transparente com um rendimento de 80 % para a 2,6-difluorbenzil azida (**7**), 88% para benzil azida (**8**) e 93% para a 4-metóxi-benzil azida (**9**). Estas benzil azidas sintetizadas foram caracterizadas por RMN de ^1H e comparado com os dados encontrados na literatura.

4.3.4.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais das benzil azidas substituídas (7 – 9)

Neste item serão apresentados a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da série das benzil azidas substituídas (7 – 9) sintetizadas neste trabalho.

Benzil azida (8)



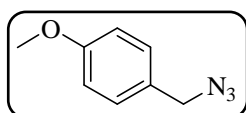
Rendimento: 88 %; 98 % (Ref. 23)

Característica física: Líquido incolor

Ponto de ebulição: 50 °C a 1 Torr (Ref. 24)

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,35 – 7,30 (m, 5H, Fenila); 4,33 (s, 2H, CH₂). (Ref. 23)

4-Metoxibenzil azida (9)



Rendimento: 93%; 99 % (Ref. 23)

Característica física: Líquido incolor

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,24 (dd, *J* = 9 Hz e *J* = 2 Hz, 2H); 6,90 (dd, *J* = 9 Hz e *J* = 2 Hz, 2H); 4,27 (s, 2H, CH₂); 3,82 (s, 3H, OMe). (Ref. 23)

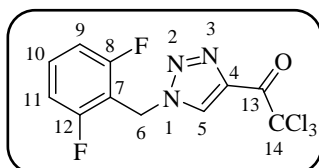
4.3.5. Síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 – 12)

Em um balão de 10 mL, foram adicionado as respectivas 4-alcóxi-4-alkil-1,1,1-tricloro-3-alken-2-ona (1 mmol) (**1a,b**) e benzil azida (1,2 mmol) (**7 - 9**), na ausência de solvente. Esta mistura reacional foi aquecida a 130°C, sob agitação por 48 h para obter-se os produtos **10a**, **11a** e **12a**, por 60 h para obter-se o produto **12b**, e por 72 h para obter-se os produtos **10b** e **11b**. Após o tempo reacional os compostos foram purificados por recristalização, com carvão ativo em uma mistura de (10:5) de hexano/acetato (compostos **10a** e **10b**), e por coluna cromatográfica, hexano/acetato (10:1) (compostos **11a**, **11b**, **12a** e **12b**). Estes compostos foram obtidos na forma de sólidos brancos, com exceção de **12b** que é um óleo amarelado, em rendimentos de 40 a 70 %.

4.3.5.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 – 12)

Neste item serão apresentados a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da série dos 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (10 – 12) obtidos no decorrer deste trabalho.

4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (10a)



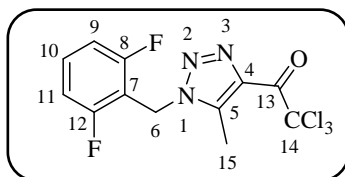
Rendimento: 73 %; 75 % (Ref. 39)

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 139 – 140 °C; 139 – 140 °C (Ref. 39)

RMN ¹H (200,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,37 (s, 1H, H-5); 7,44 (tt, $J = 8$ Hz e $J = 7$ Hz, 1H, H-10); 7,02 (m, 2H, H-9, H-11); 5,73 (s, 2H, H-6). (Ref. 39)

4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (10b)



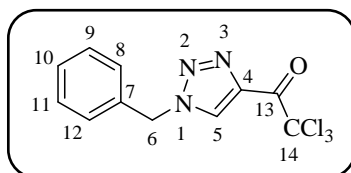
Rendimento: 60 %; 60% (Ref. 36)

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 108,5 – 109,0 °C; 109 – 110 °C (Ref. 36)

RMN ¹H (200,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,38 (tt, $J = 8$ Hz e $J = 7$, 1H, H-10); 6,97 (m, 2H, H-9, H-11); 5,57 (s, 2H, H-6); 2,71 (s, 3H, H-15). (Ref. 36)

1-Benzil-4-tricloroacetil-1*H*-1,2,3-triazol (11a)



Rendimento: 48%

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 85 – 86 °C

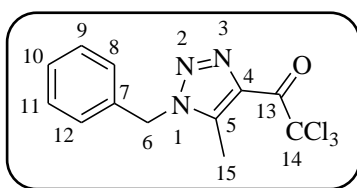
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9,34 (s, 1H, H-5); 7,38 (m, 5H, Fenila); 5,74 (s, 2H, H-6).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 173,8 (C-13); 137,9 (C-4); 134,8 (C-7); 132,2 (C-5); 128,6 (C-9 e C-11); 128,2 (C-10); 127,9 (C-8 e C-12); 94,2 (C-14); 53,1 (C-6).

E. M: m/z (%) = 186 (31,2); 158 (1,8); 91 (100)

Análise Elementar CHN: C₁₁H₈Cl₃N₃O (304,56 g/mol) – Calculada C, 43,38; H, 2,65; N, 13,80; Experimental C, 43,41; H, 2,67; N, 13,82.

1-Benzil-4-tricloroacetil-5-metil-1H-1,2,3-triazol (11b).



Rendimento: 40 %.

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 100 – 102 °C

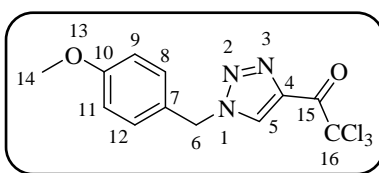
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 7,39 (m, 3H, H-9, H-10 e H-11); 7,30 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H-8 e H-12); 5,72 (s, 2H, H-6); 2,61 (s, 3H, H-15).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 174,9 (C-13); 143,6 (C-5); 135,3 (C-4); 134,5 (C-7); 128,8 (C-9 e C-11); 128,2 (C-10); 127,6 (C-8 e C-12); 94,7 (C-14); 50,8 (C-6); 9,4 (C-15).

E. M: *m/z* (%) = 200 (80,3); 172 (2,6); 91 (100).

Análise Elementar CHN: C₁₂H₁₀Cl₃N₃O (318,57 g/mol) – Calculada C, 45,24; H, 3,16; N, 13,19; Experimental C, 45,29; H, 3,19; N, 13,25.

4-Tricloroacetil-1-(4-metoxibenxil)-1H-1,2,3-triazol (12a)



Rendimento: 45%

Característica física: Sólido branco

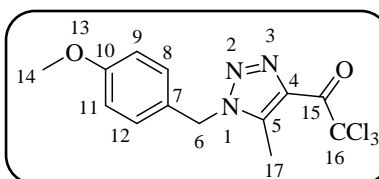
Ponto de fusão: 92 – 93 °C

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9,32 (s, 1H, H-5); 7,41 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-8 e H-12); 6,97 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,68 (s, 2H, H-6); 3,75 (s, 3H, H-14).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 174,5 (C-15); 159,9 (C-10); 138,6 (C-4); 132,7 (C-5); 130,4 (C-8 e C-12); 127,4 (C-7); 114,7 (C-9 e C-11); 94,8 (C-16); 55,6 (C-14); 53,4 (C-6).

E.M: *m/z* (%) = 218 (11,3); 188 (10,4); 121 (100) **Análise Elementar CHN:** C₁₂H₁₀Cl₃N₃O₂ (334,59 g/mol) – Calculada C, 43,08; H, 3,01; N, 12,56; Experimental C, 43,09; H, 3,01; N, 12,59.

4-Tricloroacetil-5-metil-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol (12b)



Rendimento: 41%

Característica física: Óleo amarelado

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7,28 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-8 e H-12); 6,95 (d, *J* = 8, 2H, H-9 e H-11); 5,63 (s, 2H, H-6); 3,74 (s, 3H, H-14); 2,61 (s, 3H, H-17).

RMN ^{13}C (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 174,9 (C-15); 159,1 (C-10); 143,3 (C-5); 135,3 (C-4); 129,3 (C-8 e C-12); 126,4 (C-7); 114,2 (C-9 e C-11); 94,7 (C-16); 55,1 (C-14); 50,4 (C-6); 9,4 (C-17).

E. M: m/z (%) = 348 (M^+ , 0,9); 230 (8,6); 202 (3,6); 121 (100)

Análise Elementar CHN: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (348,61 g/mol) – Calculada C, 44,79; H, 3,47; N, 12,05; Experimental C, 44,91; H, 3,58; N, 12,20.

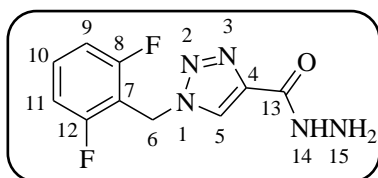
4.3.6. Síntese de 1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 – 16)

Uma mistura reacional formada por 1mmol de 1H-1,2,3-triazol (1 mmol) (**10 - 12**) e EtOH (10 mL), foi aquecida até atingir-se a temperatura de refluxo do etanol. Ao atingir-se a temperatura de refluxo, foi adicionado 1 mL de hidrazina monoidratada (21 mmol) (**13**). Após a adição a mistura foi deixada reagir por 15 min, sob agitação. O solvente foi evaporado, e o produto recristalizado em 10 mL de etanol seco. O sólido formado é filtrado e lavado com etanol gelado, obtendo-se assim sólidos brancos com rendimentos de 73 a 82 %.

4.3.6.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de 1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (14 – 16)

Neste item serão apresentados a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da série dos 1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazidas (**14 – 16**) obtidos no decorrer deste trabalho.

1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (14a)



Rendimento: 82 %

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 194 – 195 °C

RMN ^1H (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9,68 (s, 1H, H-14); 8,57 (s, 1H, H-5); 7,53 (quint., $J = 7$ Hz, 1H, H-10); 7,19 (t, 2H, H-9 e H-11); 5,75 (s, 2H, H-6); 4,48 (s, 2H, H-15).

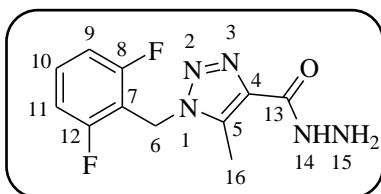
RMN ^{13}C (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 160,7 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz e $^3J_{\text{C-F}} = 7$ Hz, C-8 e C-12); 159,0 (C-13); 141,6 (C-4); 131,7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C-10); 126,1 (C-5);

111,8 (dd, $^2J_{C-F} = 24$ Hz e $^4J_{C-F} = 6$ Hz, C-9 e C-11); 110,9 (t, $^2J_{C-F} = 19$ Hz, C-7); 41,1 (C-6).

E.M: m/z (%) = 253 (12,2); 222 (3,1); 196 (15,3); 127 (100).

Análise Elementar CHN: C₁₀H₉F₂N₅O (253,21 g/mol) – Calculada C, 47,43; H, 3,58; N, 27,66; Experimental C, 47,43; H, 3,60; N, 27,71.

1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (14b)



Rendimento: 78 %

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 168 – 169 °C

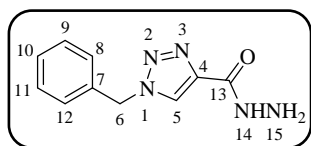
RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9,53 (s, 1H, H-14); 7,52 (tt, $J = 8$ Hz e $J = 7$ Hz, 1H, H-10); 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,61 (s, 2H, H-6); 4,42 (s, 2H, H-15); 2,57 (s, 3H, H-16).

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

E. M: m/z (%) = 265 ($M^+ - 2$, 1,8); 236 (3,6); 208 (8,6); 194 (1,3); 127 (100)

Análise Elementar CHN: C₁₁H₁₁F₂N₅O (267,23 g/mol) – Calculada C, 49,44; H, 4,15; N, 26,21; Experimental C, 49,50; H, 4,23; N, 26,36.

1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (15a)

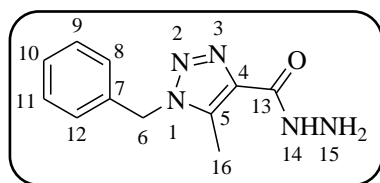


Rendimento: 78 %; 85 % (Ref. 67)

Característica física: Sólido branco
Ponto de fusão: 179 – 180 °C; 184 – 185 °C (Ref. 67)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,31 (s, 1H, H-14); 7,98 (s, 1H, H-5); 7,34 (m, 5H, Fenila); 5,56 (s, 2H, H-6); 4,05 (s, 2H, H-15). / **(DMSO-*d*₆):** δ (ppm) = 9,69 (s, 1H, H-14); 8,60 (s, 1H, H-5); 7,36 (s, 5H; Fenila); 5,65 (s, 2H, H-6); 4,46 (s, 2H, H-15). (Ref. 67)

RMN ¹³C (100,61 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 160,7 (C-13); 142,1 (C-4); 133,6 (C-7); 129,3 (C-9 e C-11); 129,2 (C-10); 128,3 (C-8 e C-12); 125,3 (C-5); 54,9 (C-6).

1-Benzil-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (15b)

Rendimento: 75 %

Característica física: Sólido branco

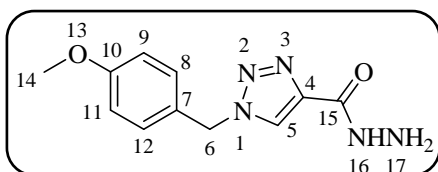
Ponto de fusão: 100 – 102 °C

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9,49 (s, 1H, H-14); 7,39 - 7,18 (m, 5H, Fenila); 5,61 (s, 2H, H-6); 4,47 (s, 2H, H-15); 2,45 (s, 3H, H-16).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 160,1 (C-13); 137,4 (C-4); 135,2 (C-5); 135,0 (C-7); 128,5 (C-9 e C-11); 127,7 (C-10); 127,0 (C-8 e C-12), 50,4 (C-6); 7,9 (C-16).

E. M: m/z (%) = 231 (M⁺, 43,1); 200 (11,8); 172 (1,7); 159 (0,6); 91 (100).

Análise Elementar CHN: C₁₁H₁₃N₅O (231,25 g/mol) – Calculada C, 57,13; H, 5,67; N, 30,28; Experimental C, 57,31; H, 5,80; N, 30,50.

1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (16)

Rendimento: 76 %, 78 % (Ref. 67)

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 183 – 184 °C, 180 – 181 °C (Ref. 67)

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9,52 (s, 1H, H-16); 8,51 (s, 1H; H-5); 7,32 (dd, $J = 9$ Hz e $J = 2$ Hz, 2H, H-8 e H-12); 6,93 (dd, $J = 9$ Hz e $J = 2$ Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,56 (s, 2H, H-6); 4,45 (s, 2H, H-17); 3,74 (s, 3H, H-14). / 9,68 (s, 1H, H-16); 8,55 (s, 1H, H-5); 7,33 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-8 e H-12); 6,93 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,56 (s, 2H, H-6); 4,45 (s, 2H, H-17); 2,29 (s, 3H, H-14). Ref.

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 159,1 (C-15); 159,0 (C-10); 141,7 (C-4); 129,4 (C-8 e C-12); 127,2 (C-7); 125,4 (C-5); 114,0 (C-9 e C-11); 54,9 (C-14); 52,4 (C-6).

4.3.7. Síntese de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-5-metil-1,3,4-oxadiazóis (18 – 19)

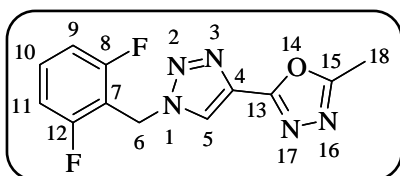
Em um balão reacional, foram adicionados a 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (1 mmol) (**14 - 16**) e ortoacetato de trietila (6 mmol) (**17**), esta mistura foi aquecida, sob agitação e na ausência de solvente, a 110°C por 24 h. Após o tempo reacional a sobra de ortoéster é evaporado e o produto purificado por coluna

cromatográfica utilizando-se sílica gel e uma solução de hexano/acetato de etila (10:5 v/v) como eluente. Os produtos obtidos são sólidos brancos com rendimento de 65 -71 %.

4.3.7.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-5-metil-1,3,4-oxadiazóis (18 – 19)

Neste item serão apresentados a nomenclatura, os dados físicos e espectrais da série dos 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-5-metil-1,3,4-oxadiazóis (18 – 19) obtidos no decorrer deste trabalho.

2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18a)



Rendimento: 71 %

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 140 – 141 °C

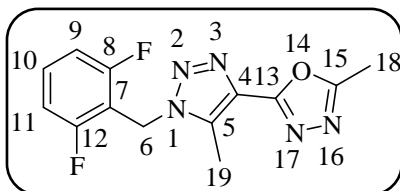
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8,97 (s, 1H, H-5); 7,54 (tt, *J* = 7 Hz e *J* = 8 Hz, 1H, H-10); 7,19 (t, *J* = 8 Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,80 (s, 2H, H-6); 2,58 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 163,8 (C-13); 160,8 (dd, ¹*J*_{C-F} = 257 Hz e ³*J*_{C-F} = 8 Hz, C-8 e C-12); 157,7 (C-15); 132,7 (C-4); 132,0 (t, ³*J*_{C-F} = 10 Hz, C-10); 126,2 (C-5); 111,9 (dd, ²*J*_{C-F} = 24 Hz e ⁴*J*_{C-F} = 5 Hz, C-9 e C-11); 110,7 (t, ²*J*_{C-F} = 19, C-7); 41,5 (t, ³*J*_{C-F} = 10 Hz, C-6); 10,4 (C-18).

E. M: *m/z* (%) = 277 (M⁺, 16,7); 127 (100).

Análise Elementar CHN: C₁₂H₉F₂N₅O (253,21 g/mol) – Calculada C, 51,99; H, 3,27; N, 25,26; Experimental C, 52,10; H, 3,40; N, 25,35.

2-[1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (18b)



Rendimento: 68 %

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 104 – 105 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 7,52 (tt, *J* = 7 Hz e *J* = 8 Hz, 1H, H-10); 7,17 (t, *J* = 8 Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,69 (s, 2H, H-6); 2,66 (s, 3H, H-19); 2,58 (s, 3H, H-18).

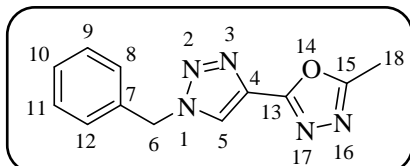
RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) = 162,9 (C-13); 160,6 (dd, ¹*J*_{C-F} = 257 Hz e ³*J*_{C-F} = 7 Hz, C-8 e C-12); 158,0 (C-15); 132,2 (C-4); 131,4 (t, ³*J*_{C-F} = 10 Hz, C-10);

130,2 (C-5); 111,6 (dd, $^2J_{C-F} = 25$ Hz e $^4J_{C-F} = 6$ Hz, C-9 e C-11); 110,3 (t, $^2J_{C-F} = 19$, C-7); 39,3 (C-6); 10,4 (C-18); 8,0 (C-19).

E. M: m/z (%) = 291 (M^+ , 24,7); 127 (100).

Análise Elementar CHN: C₁₃H₁₁F₂N₅O (291,26 g/mol) – Calculada C, 53,61; H, 3,81; N, 24,05; Experimental C, 53,80; H, 3,92; N, 24,15.

2-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (19)



Rendimento: 65 %

Característica física: Sólido branco

Ponto de fusão: 127 – 128 °C

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 9,06 (s, 1H, H-5); 7,42 (s, 5H, Fenila); 5,73 (s, 2H, H-6); 2,58 (s, 3H, H-18).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 163,3 (C-13); 157,6 (C-15); 139,8 (C-4); 135,0 (C-5); 132,7 (C-7); 128,5 (C-9 e C-11); 128,4 (C-10); 127,7 (C-8 e C-12); 53,1 (C-6); 10,0 (C-18).

E. M: m/z (%) = 241 (M^+ , 8); 212 (31); 128 (12); 91 (100).

Análise Elementar CNH: C₁₂H₁₁N₅O (241,25 g/mol) – Calculada C, 59,74; H, 4,60; N, 29,03; Experimental C, 59,90; H, 4,69; N, 29,25.

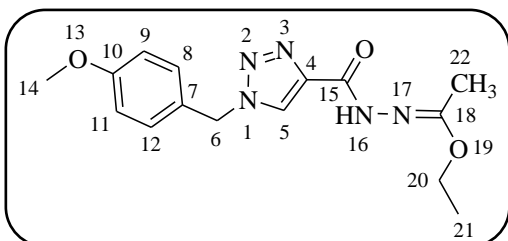
4.3.8. Síntese de *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20)

Em um balão reacional, foram adicionados a 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (1 mmol) (**16**) e ortoacetato de trietila 6 mmol) (**17**), esta mistura foi aquecida, sob agitação e na ausência de solvente, a 110°C por 24 h. Após o tempo reacional a sobra de ortoéster é evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel e uma solução de hexano/acetato de etila (10:5 v/v) como eluente. O produto obtido é um sólido róseo com rendimento de 48 %.

4.3.8.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20)

Neste item será apresentado a nomenclatura, os dados físicos e espectrais do composto *N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**) obtido no decorrer deste trabalho.

***N'*-(1-etoxietileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (20)**



Rendimento: 48%

Característica física: Sólido rosa

Ponto de fusão: 216 – 217 °C

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ(ppm) =
10,24 (s, 1H, H-16); 8,03 (s, 1H, H-5); 7,24 (d,

J = 9 Hz, 2H, H-8 e H-12); 6,90 (d, *J* = 9, 2H, H-9 e H-11); 5,48 (s, 2H, H-6); 4,19 (quart., 2H, H-20); 3,75 (s, 3H, H-14); 2,20 (s, 3H, C-22); 1,42 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H-21).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 164,9 (C-15); 160,1 (C-18); 155,3 (C-10); 142,7 (C-4); 129,9 (C-8 e C-12); 129,8 (C-7); 125,6 (C-5); 114,6 (C-9 e C-11); 64,9 (C-20); 55,3 (C-14); 54,0 (C-6); 16,1 (C-21); 15,2 (C-22).

Análise Elementar CNH: C₁₅H₁₉N₅O₃ (317,34 g/mol) - Calculada C, 56,77; H, 6,03; N, 22,07; Experimental C, 56,83; H, 6,15; N, 22,12.

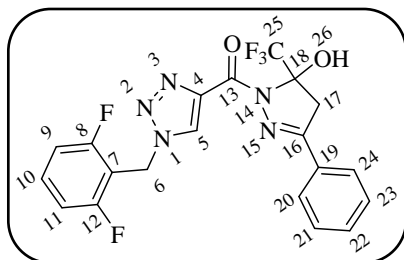
4.3.9. Síntese de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (21)

A uma solução de etanol absoluto tratado (10 mL) e 1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14a**) (1 mmol) foi adicionado 4-fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-but-3-en-2-ona (1 mmol) (**2**) e deixado reagir, sob agitação a temperatura de refluxo, por 20 horas. Após, o tempo reacional, foi evaporado o solvente em rotaevaporador e o sólido bege (**22**) foi isolado por filtração a frio em funil de Büchner, e recristalizados em etanol. Foi obtido o produto na forma de um sólido bege e com um rendimento de 70 %.

4.3.9.1. Nomenclatura, dados físicos e espectrais de (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (21)

Neste item será apresentado a nomenclatura, os dados físicos e espectrais do composto (3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**) obtido no decorrer deste trabalho.

(3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)[1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il] cetona (21**)**



Rendimento: 70 %

Característica física: Sólido bege

Ponto de fusão: 259 – 260 °C

RMN ¹H (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8,81

(s, 1H, H-26); 8,24 (s, 1H, H-5); 7,84 (m, 2H, H-10 e

Ph); 7,56 (m, 4H, Ph); 7,24 (t, *J* = 8 Hz, 2H, H-9 e H-11); 5,87 (s, 2H, H-6); 3,97 (d, *J* = 19 Hz, 1H, H-17a); 3,63 (d, *J* = 19 Hz, 1H, H-17b).

RMN ¹³C (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 160,7 (dd, ¹*J*_{C-F} = 257 Hz e ³*J*_{C-F} = 7

Hz, C-8 e C-12); 157,9 (C-13); 153,4 (C-16); 140,3 (C-4); 131,9 (t, ³*J*_{C-F} = 10 Hz, C-10); 130,8 (C-5); 129,9 (Ph); 129,7 (Ph); 128,8 (Ph); 126,7 (Ph); 123,2 (quart., ¹*J*_{C-F} =

285 Hz, C-25); 111,9 (dd, ²*J*_{C-F} = 24 Hz e ⁴*J*_{C-F} = 5 Hz, C-9 e C-11); 111,2 (t, ²*J*_{C-F} = 19, C-7); 92,0 (quart., ²*J*_{C-F} = 34 Hz, C-18); 44,2 (C-17); 41,6 (t, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, C-6).

Análise Elementar CNH: C₂₀H₁₄F₅N₅O₂ (451,35 g/mol) - Calculada C, 53,22; H, 3,13; N, 15,52; Experimental C, 53,24; H, 3,16; N, 15,58.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Considerando o objetivo proposto para a obtenção deste trabalho podemos concluir que:

I – Uma nova metodologia sintética para a obtenção de 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazóis foi possível de ser desenvolvida com um rendimento global de 40 %. Essa metodologia é mais segura e ambientalmente mais correta em comparação às encontradas na literatura, as quais utilizam-se de reagentes desidratantes perigosos e corrosivos, como o POCl₃, para promover a síntese 1,3,4-oxadiazóis.

III – Pode-se sintetizar dois núcleos heterocíclicos ligados diretamente, entre si, por uma ligação simples sp²-sp² com uma utilização mínima de solvente, na maioria das vezes a ausência dele.

IV – A reação de ciclização entre benzil azidas e 4-alcóxi-4-alkil-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas formam núcleo triazólicos sem o surgimento de regioisômeros

Sugestões para continuidade deste trabalho

(a) Levando-se em consideração o potencial biológico que os dois núcleos heterocíclicos apresentam, realizar testes de suas atividades farmacológicas, as quais foram pouco estudadas para o sistema 1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,3,4-oxadiazólico.

(b) Explorar a versatilidade das hidrazidas formadas para a síntese de outros sistemas bis-heterociclos, como sistemas triazol-tiadiazol, 1,2,3-triazol-1,2,4-triazol, triazol-pirrol, triazol-triazina.

(c) Explorar o potencial precursor das β-alcóxi vinil cetonas triclorometiladas, derivadas da acilação de enoléteres ou acetais na síntese de heterociclos tricloroacetil substituídos, os quais podem sofrer reações halorfórmicas para se transformar em outros grupos funcionais, como por exemplo, hidrazidas, amidas, ácidos etc.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and application*; 2nd Ed., John Wiley & Sons: Wiltshire, Great Britain, **2011**.
2. Andrusev, M. M. *Metallurgist*, **1977**, 6, 53.
3. Morachevskii, A. G. *Russ. J. Appl. Chem.*, **2002**, 75, 856.
4. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1034.
5. (a) Lednecer, D.; Mitscher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-4. (b) Arriba, A.F.; Gómez-Casajús, L.A.; Cavalcante, F.; Almansa, C; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.
6. Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Coumpounds Classes:Pharmaceuticals*; Wiley – VCH: Weinheim, Germany, **2012**.
7. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*, Artmed: Porto Alegre; **2001**. (b) Zelenin, K. N. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, 27, 519.
8. (a) Dinges, J.; Lamberth, C. *Bioactive Heterocyclic Coumpounds Classes:Agrochemicals*; Wiley – VCH: Weinheim, Germany, **2012**. (b) Knauf-Beiter, G.; Fleischhacker, C.; Mittermeier, L.; Ligouri, R. *Proc. Brighton Crop. Prot. Conf. – Pests. Dis.* **1992**, 2, 651.
9. Melo, J. O; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova*, **2006**, 29, 569.
10. Peng, W.; Zhu, S. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 4395.
11. Singh, N.; Pandey, S. K.; Tripathi, R. P. *Carbohydrate Research*, **2010**, 345, 1641.
12. Builla, J. A.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*; Wiley – VCH: Weinheim, Germany, **2011**.
13. Habib, P. M.; Raju, B. R.; Kavala, V.; Kuo, C.; Yao, C. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5799.

14. Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Zhdankin, V. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: Five-membered rings: triazoles, oxadiazoles, thiadiazoles, and their fused carbocyclic derivatives*; Vol. 5, Elsevier Ltd, **2008**.
15. Katritzky, A. R.; Ress, C. W. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The structure, reactions, synthesis and use of heterocyclic compound*; Vol. 5, Pergamon Press Ltd: New York, USA, **1984**.
16. Farghaly, A.-R.; El-Kashef, H. *ARKIVOC*, **2006**, *11*, 76.
17. (a) Athayde-Filho, P. F.; Oliveira, S. O.; Lira, B. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Lorenzo, J. G. F. *Molecules*, **2012**, *17*, 10192. (b) Nagaraj; Chaluvaraju, K. C.; Nirajan, M. S.; Kiran, S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2011**, *3*, 9. (c) Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Weiiner, E.; Plowright, A T. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 1817. (d) Savarino, A. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2006**, *15*, 1507. (e) James, N. D.; Growcott, J. W. *Drugs Future*, **2009**, *34*, 624. (f) Jones, R. M.; Leonard, J. N.; Buzard, D. J.; Lehmann, J. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, **2009**, *19*, 1339. (g) IRM LLC. Robert Epple, Phillip B. Alper, Gerald Lelais, Daniel Mutnick. Compostos e composições como moduladores da actividade de GPR119. Int. C07D 401/14. PT n. PT 2134704 E. 08 mar 2007. (h) Zarghi, A.; Hajimahdi, Z. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2013**, *23*, 1209. (i) Omar, F. A.; Mahfouz, N. M.; Rahman, M. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **1996**, *31*, 819. (j) Mullican, M. D.; Wilson, M. W.; Connor, D. T.; Kostlan, C. R.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1090. (k) Amir, M.; Shikha, K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 535. (l) Dekhane, D. V.; Pawar, S. S.; Gupta, S.; Shingare, M. S.; Patil, C. R.; Thore, S. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 6527. (m) Gilani, S. J.; Khan, S. A.; Siddqui, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 4762. (n) Palaska, E.; Sahin, G.; Kelicen, P.; Durlu, N. T.; Altinok. G. *Farmacologia*, **2002**, *57*, 101. (o) Amir, M.; Oberoi, A.; Alam, S. *Indian J. Chem. B*, **1999**, *38B*, 237. (p) Zhang, L-R.; Liu, Z-J.; Zhang, H.; Sun, J.; Luo, Y.; Zhao, T-T.; Gong, H-B.; Zhu, H-L. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 3615. (q) Bondock, S.; Adel, S.; Etman, H. A.; Badria, F. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *48*, 192.
18. Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1148.
19. Pokhodylo, N.; Shyyka, O.; Matiychuk, V. *Sci. Pharm.*, **2013**, *81*, 663.

20. Sanghetti, J. N.; Chabukswar, A. R.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 444.
21. Sun, X-W.; Liang, H-T.; Zhang, Z-Y. *Indian J. Chem. B*, **1999**, *38B*, 679.
22. Kun, S.; Nagy, G. Z.; Tóth, M.; Czece, L.; Van Nhien, A. N.; Docsa, T.; Gergely, P.; Charavgi, M-D.; Skourti, P. V.; Chrysina, E. D.; Patonay, T.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.*, **2011**, *346*, 1427.
23. March, J. *Advanced Organic Chemistry*; Wiley Interscience: New Your, USA, **1992**.
24. (a) Nome, F.; Erbs, W.; Correia, V. R. *J. Org. Chem.*, **1982**, *46*, 3802. (b) Nome, F.; Schwingel, E. W.; Ionescu, L. G. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 705. (c) Lins, H. S.; Nome, F.; Rezende, M. C.; de Souza, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1521. (d) Uieara, M.; Zucco, C.; Zanatte, D.; Rezende, M. C.; Nome, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 175. (e) Rebelo, R. A.; Rezende, M. C.; Nome, F.; Zucco, C. *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 1741. (f) Salim, J. R.; Nome, F.; Rezende, M. C. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1181. (g) Hess, S. C.; Nome, F.; Zucco, C.; Rezende, M. C. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 3037.
25. Dyson, L.; Wright, A. D.; Young, K. A.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Bioorgan. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 1690.
26. Meng, Y.; Wang, G.; Li, Y.; Hou, K.; Yuan, Y.; Zhang, L-J.; Song, H-R.; Shi, W. *Chinese Chem. Lett.*, **2013**, *24*, 619.
27. (a) Jing-lin, W.; Bin, L.; Bin-sheng, Y. *Cryst. Eng. Comm.*, **2011**, *13*, 7086. (b) , R. J.; Gutte, S. D.; Sahu, N. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 6429. (c) Rane, R. A.; Bangalore, P.; Borhade, S. D.; Khandare, P. K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *70*, 49. (d) Harrington, P. E.; Bourbeau, M. P.; Fotsch, C.; Frohn, M.; Pickrell, A. J.; Reichelt, A.; Sham, K.; Siegmund, A. C.; Bailis, J. M.; Bush, T.; Escobar, S.; Hickman, D.; Heller, S.; Hsier, F.; Orf, J. N.; Rong, M.; San Miguel, T.; Tan, H.; Zalameda, L.; Allen, J. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 6396.
28. (a) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. C.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 509. (b) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 1213. (c) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5005. (d) Bonacorso, H. G.;

- Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9315.
29. (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.
30. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013; (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis*, **1986**, 1016.
31. Cechinel, C. A. *Síntese de bis-1H-pirazóis trialometil substituídos*. 251 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2008**.
32. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, *32*, 739. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4309. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177. (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis*, **2002**, 2353. (g) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055. (h) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (i) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (j) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055. (k) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4835.
33. (a) Martins, M. A.P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391. (b)

- Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
34. Pechmann, H. v. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1888**, *21*, 2751.
35. Peng, W.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *116*, 81.
36. Peng, W.; Zhu, S. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4395.
37. (a) Mudd, W. H.; Stvens, E. P. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3229. (b) Wei, J.; Chen, J.; Xu, J.; Cao, L.; Deng, H.; Sheng, W.; Cao, W. *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *133*, 146.
38. Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Wiethan, C. W.; Luz, F. M.; Meyer, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.*, **2013**, *156*, 112.
39. de Moraes, M. C. *Síntese 1H-1,2,3-triazóis trialoacetil substituídos análogos estruturais da Rufinamida* Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2013**.
40. Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 1942.
41. Kornet, M. J.; Varia, T.; Beaven, W. *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, *20*, 1553.
42. Sharba, A. H. K.; Al-Bayati, R. H.; Aouad, M.; Rezki, N. *Molecules*, **2005**, *10*, 1161.
43. Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8633.
44. Dharshan, J. C.; Vishnumurth, K. A. A.; Bodke, Y. D.; Vagdevi, H. M.; Jayanna, N. D.; Raghvendra, R. *Pharm. Chem.*, **2012**, *4*, 272.
45. Obushak, N. D.; Pokhodylo, N. T.; Pidlypnyi, N. I.; Matiichuk, V. S. *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, *44*, 1522.
46. (a) Rane, R. A.; Gutte, S. D.; Sahu, N. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 6429. (b) Rane, R. A.; Sahu, N. U.; Shah, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 7131.
47. Qian, X.; Zhang, H. *J. Chem. Technol. Biot.*, **1996**, *67*, 124.
48. Zheng, X.; Li, Z.; Wang, Y.; Chen, W.; Huang, Q.; Liu, C.; Song, G. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *123*, 163.
49. Shi, W.; Qian, X.; Song, G.; Zhang, R.; Li, R. *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *106*, 173.
50. Li, Z.; Zhu, A.; Mao, X.; Sun, X.; Gong, X. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2008**, *19*, 1622.

51. Guin, S.; Ghosh, T.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Patel, B. K. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5976.
52. Gaonkar, S. L.; Nagashima, I.; Shimizu, H. *Org. Chem. Int.*, **2011**, *2011*.
53. (a) Huisgen, R.; Sauer, J.; Sturm, H. J. *Angew. Chem.*, **1958**, *70*, 272. (b) Huisgen, R.; Sauer, J.; Sturm, H. J.; Markgraf, J. H. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 2106.
54. Baranov, A. B.; Tsy-pin, V. G.; Malin, A. S.; Laskin, B. M. *Russ. J. Appl. Chem.*, **2005**, *78*, 773.
55. (a) Vereshchagin, L. I.; Verkhozina, O. N.; Pokatilov, F. A.; Kizhnyaev, V. N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, *43*, 1575. (b) Vereshchagin, L. I.; Verkhozina, O. N.; Pokatilov, F. A.; Strunevich, S. K.; Proidakov, A. G.; Kizhnyaev, V. N. *Russ. J. Org. Chem.*, **2007**, *43*, 1710.
56. Efimova, Y. A.; Artamonova, T. V.; Koldobskii, G. I. *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, *44*, 1345.
57. Reichart, B.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 952.
58. Amir, M.; Kumar, S. *Acta Pharm.*, **2007**, *57*, 31.
59. Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Bahramnejad, M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6983.
60. Pore, D. M.; Mahadik, S. M.; Desai, U. V. *Synth. Commun.*, **2008**, *38*, 3121.
61. Peet, N. P.; Sunder, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, *21*, 1807.
62. Scheiner, P.; Leroy, F.; Giusti, I.; Arwin, S.; Pearson, S. A.; Excellent, F.; Harper, A. P. *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, *21*, 1817.
63. Scheiner, P.; Arwin, S.; Eliacin, M.; Tu, J. *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, *22*, 1435.
64. Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbandeh, M.; Zolfigol, M. A.; Bahramnejad, M. *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 1201.
65. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 879.
66. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Cavinatto, S.; Meyer, A. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, *51*, 1171.
67. Tashtuosh, H.; Abu-Orabi, Ta'na, E.; Al-Telib, M. *Asian J. Chem.*, **1999**, *11*, 441.

68. Kopach, M. E.; Murray, M. M.; Braden, T. M. *Org. Process. Res. Dev.*, **2009**, *13*, 150.
69. Holzer, W. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9783.
70. Paim, G. R. *Hidrazida 6-hidrazinonicotínica: síntese química e regioseletiva de piridinohidrazonas, ácidos pirazolil-nicotínicos e heterociclos derivados*. 220 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, **2012**.
71. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D. ; Sehnem, R. C.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; *Arkivoc* ,**2009**, (ii), 174.
72. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Cavinatto, S.; Sehnem, R. C.; Martins, D. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, *47*, 1073.

ANEXOS

ANEXO I

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos obtidos e citados na dissertação

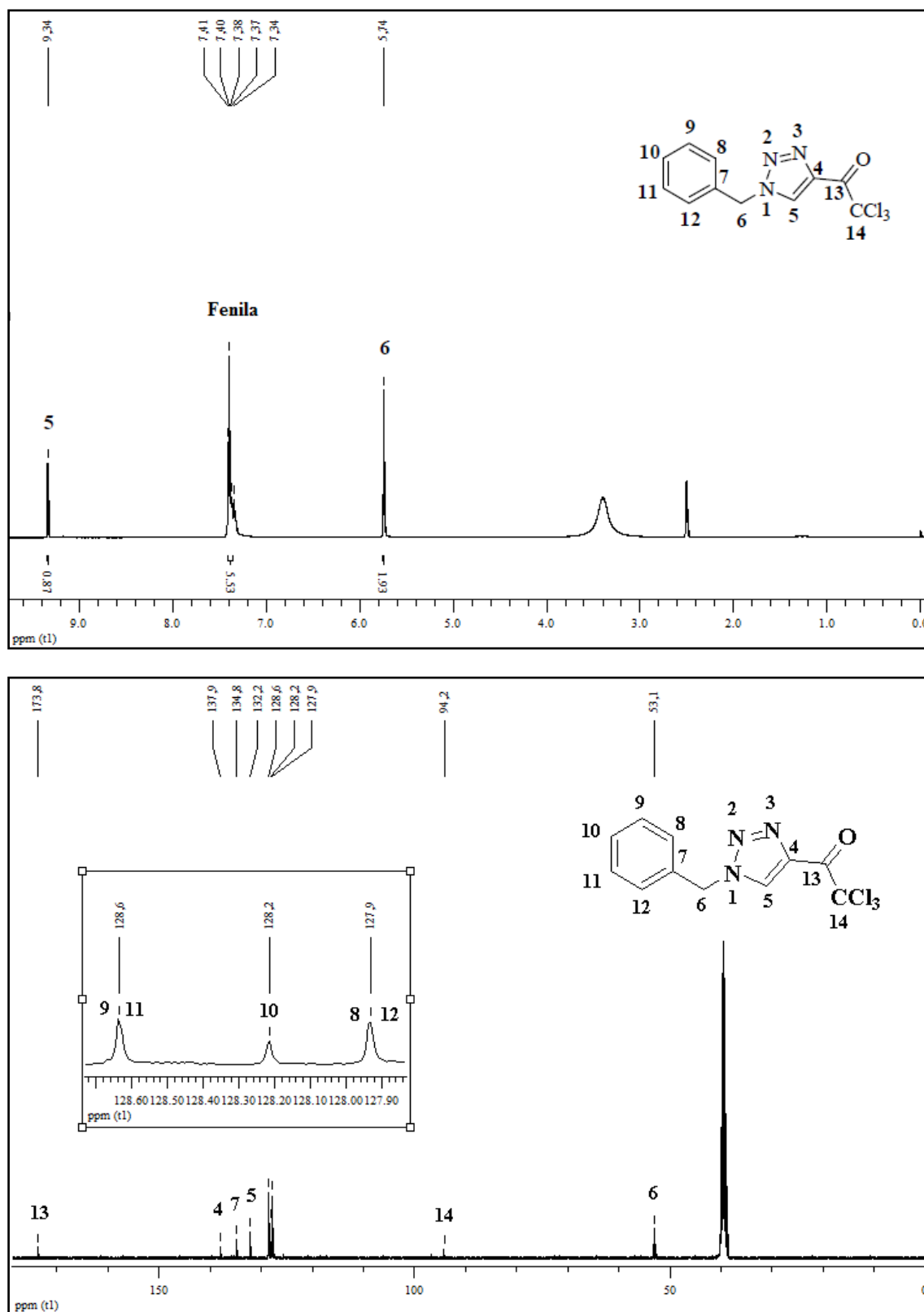


Figura 26 - Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-benzil-4-tricloroacetil-1H-1,2,3-triazol (**11a**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

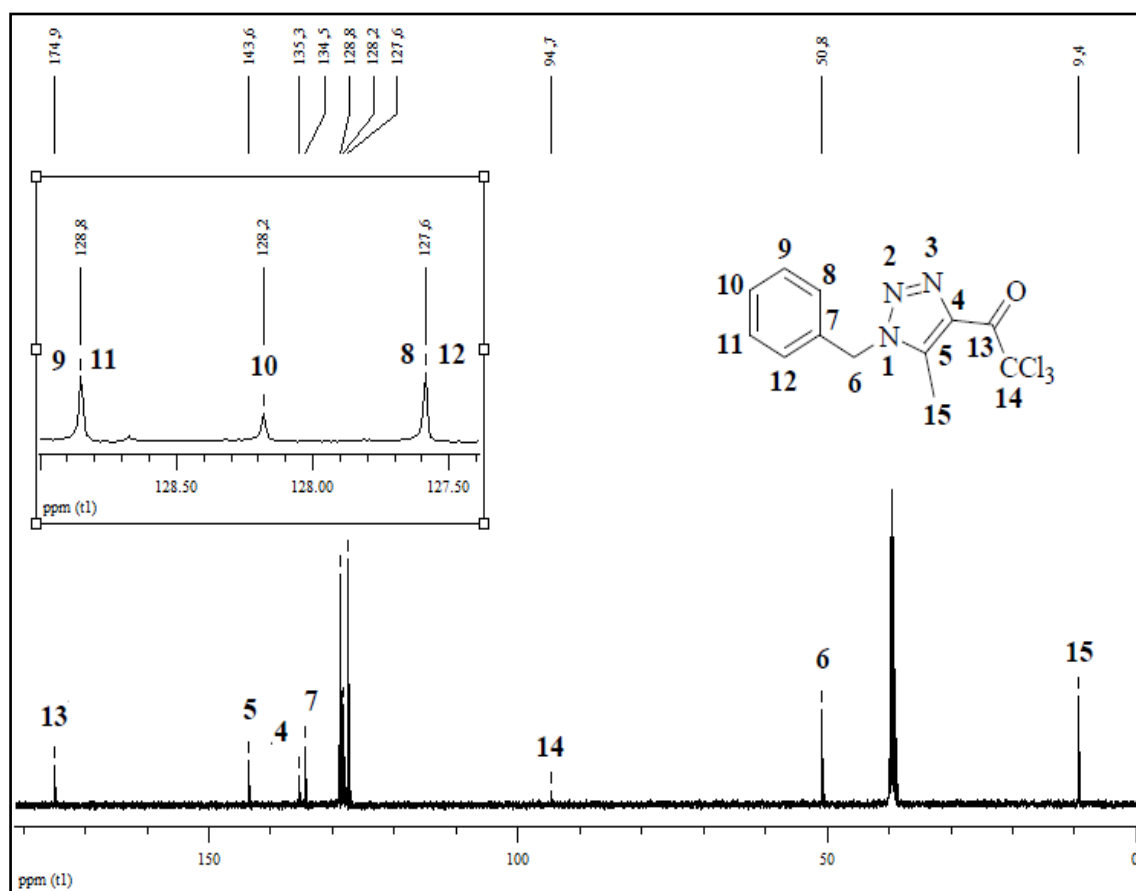
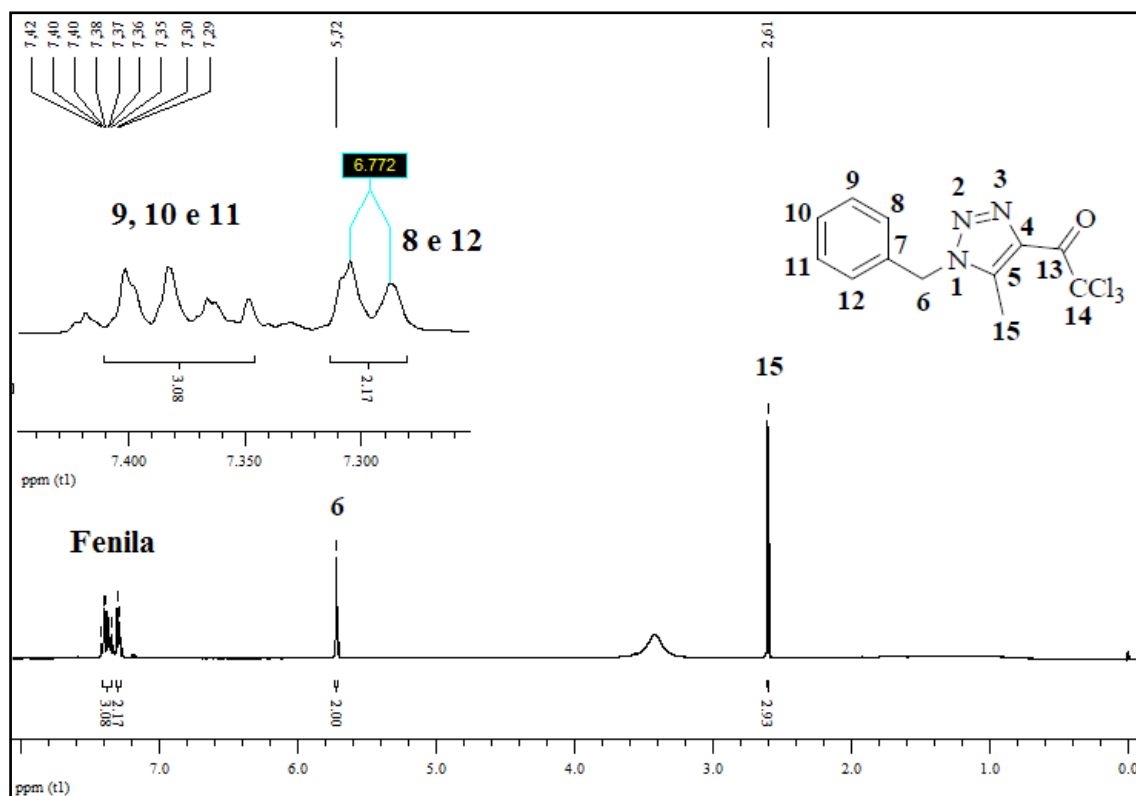


Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-Benzil-4-tricloroacetil-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**11b**), registrado em DMSO-*d*₆.

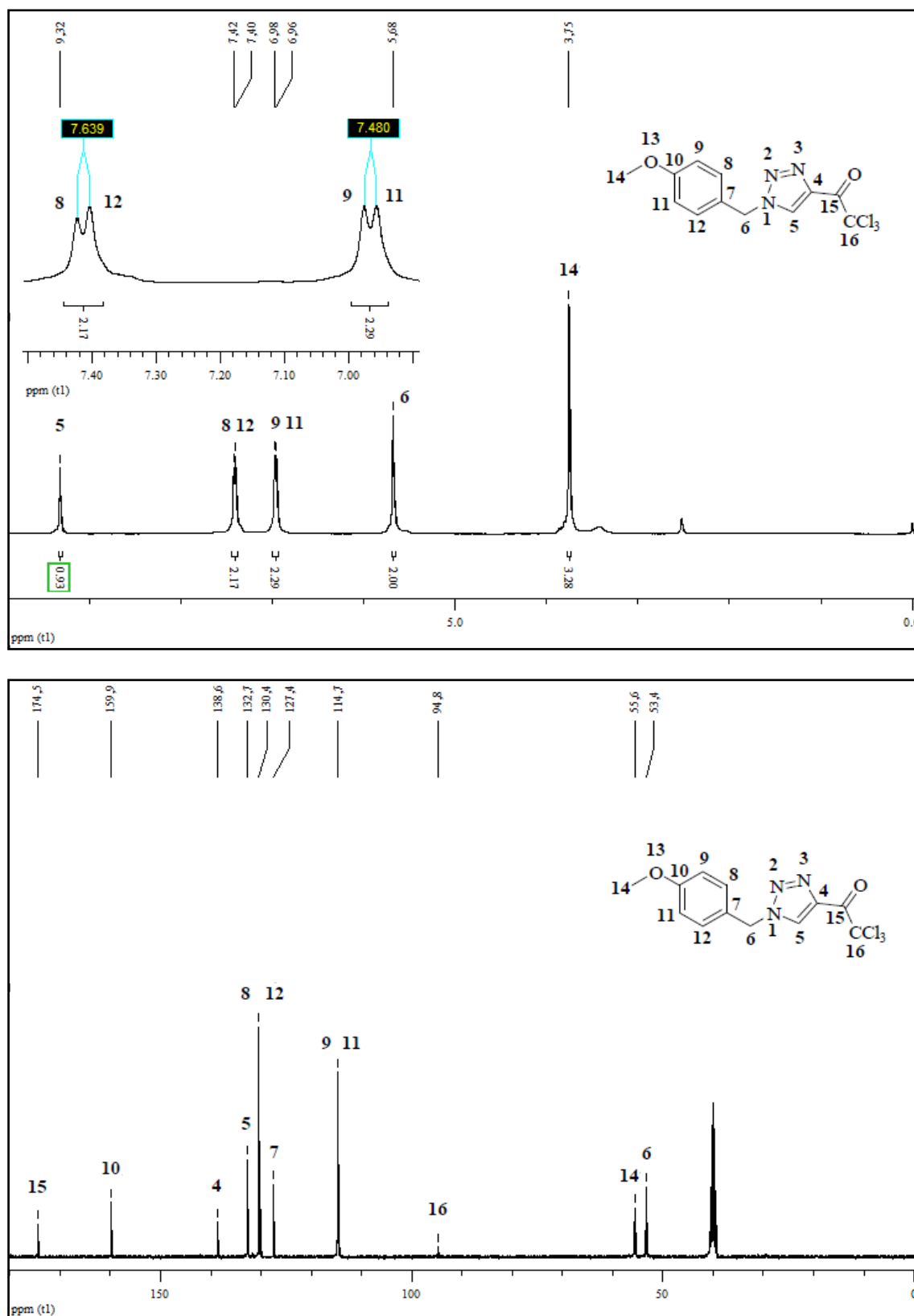


Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, registrado em CDCl_3 e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol (**12a**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

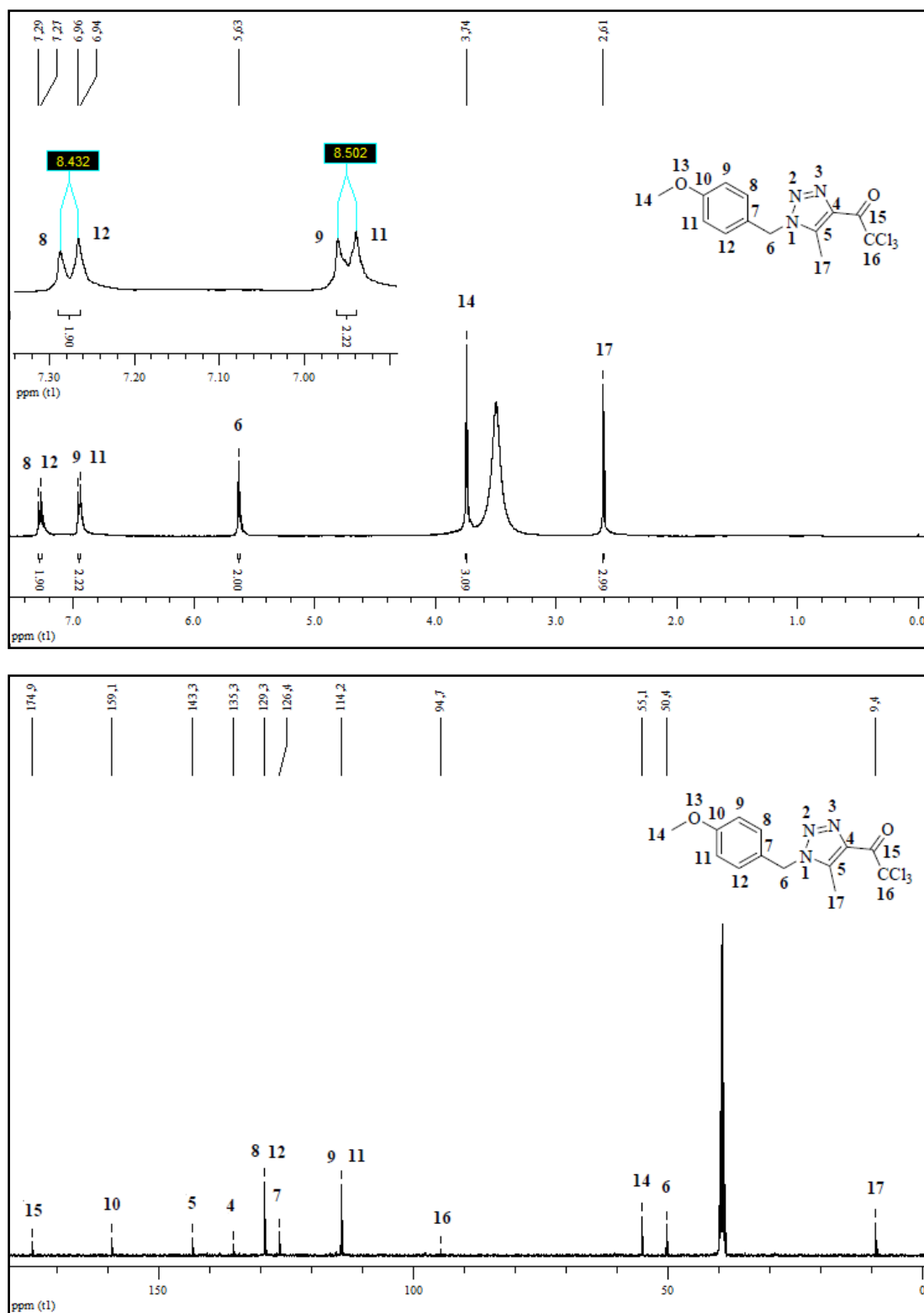


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tricloroacetil-5-metil-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**12b**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

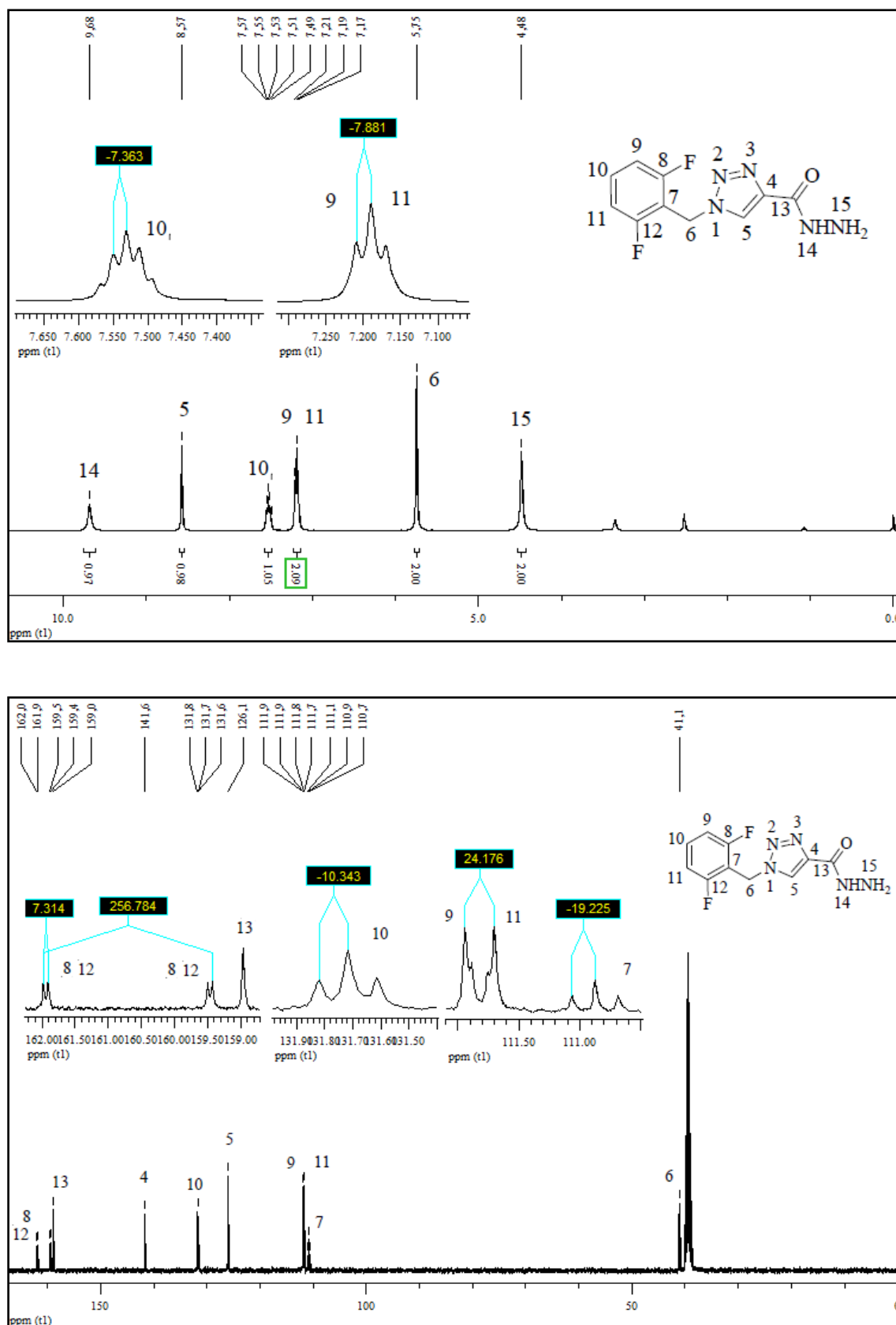


Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14a**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

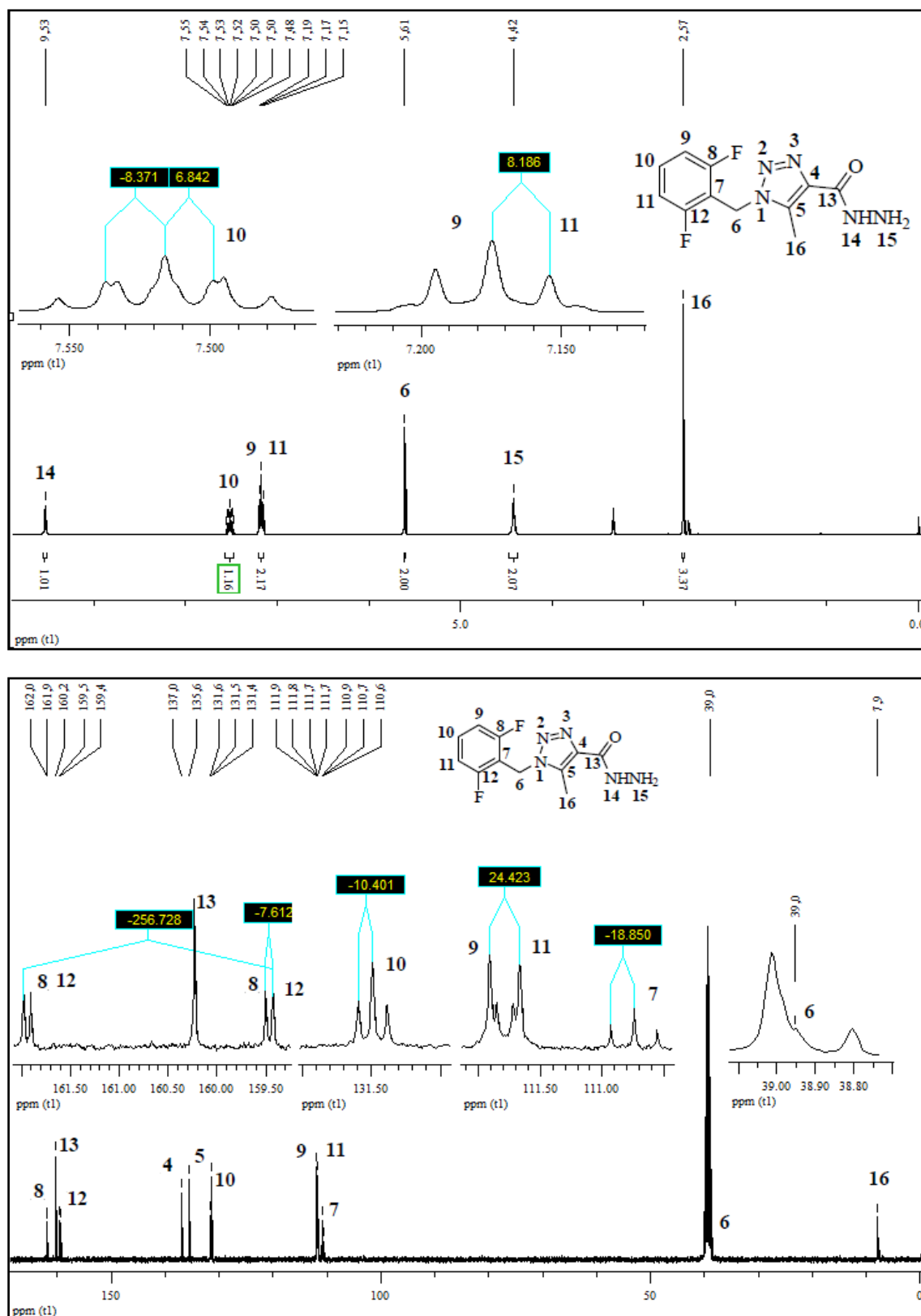


Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carbohidrazida (**14b**), registrado em DMSO- d_6 .

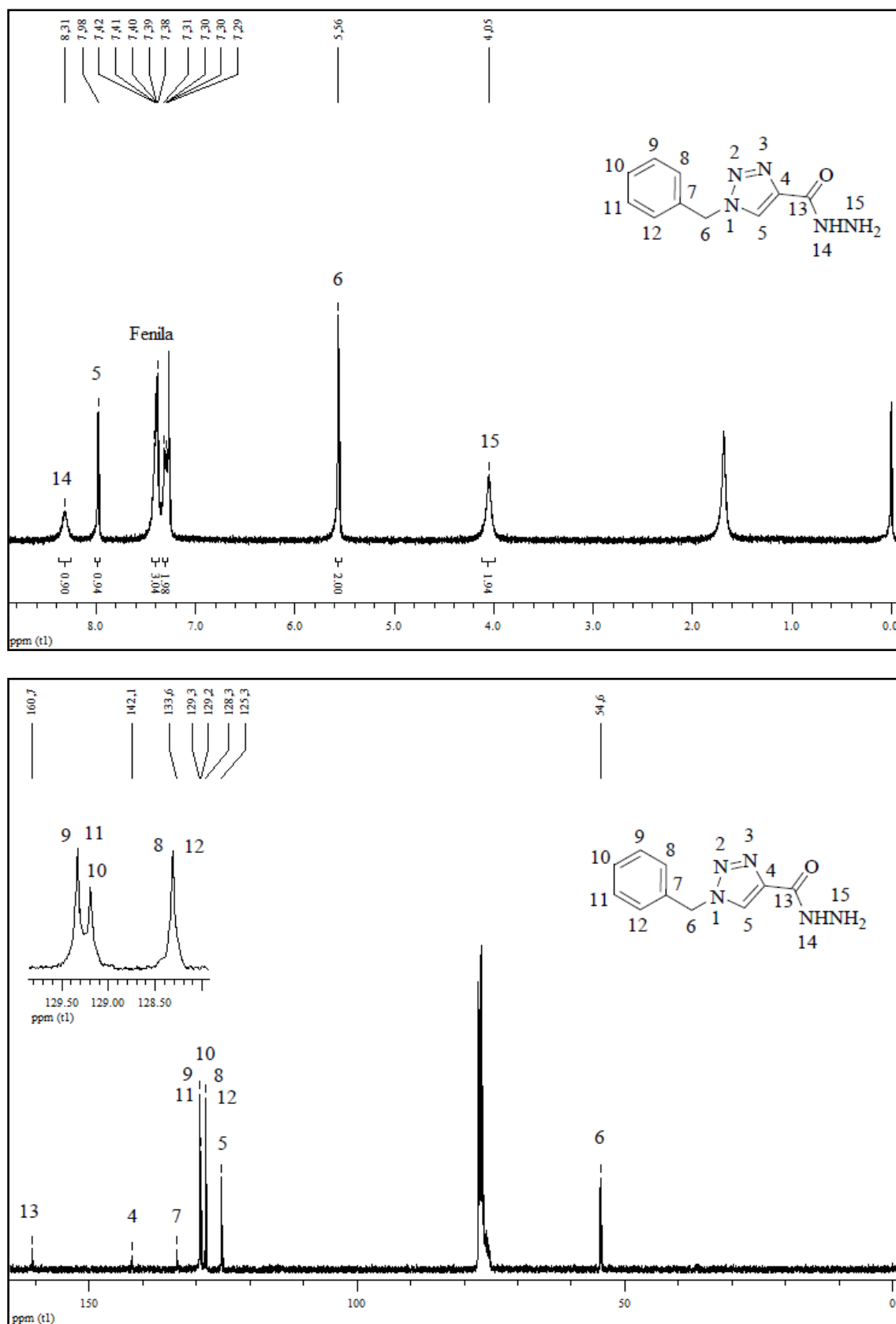


Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-Benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**15a**), registrado em CDCl_3 .

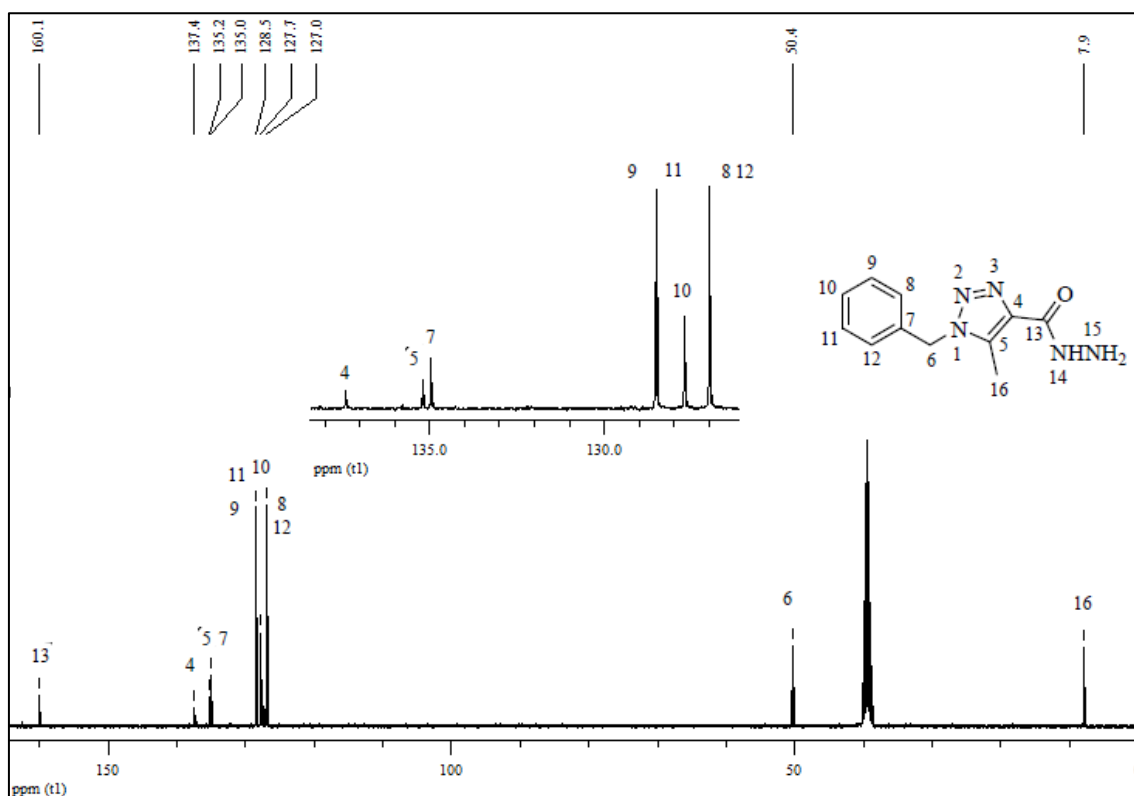
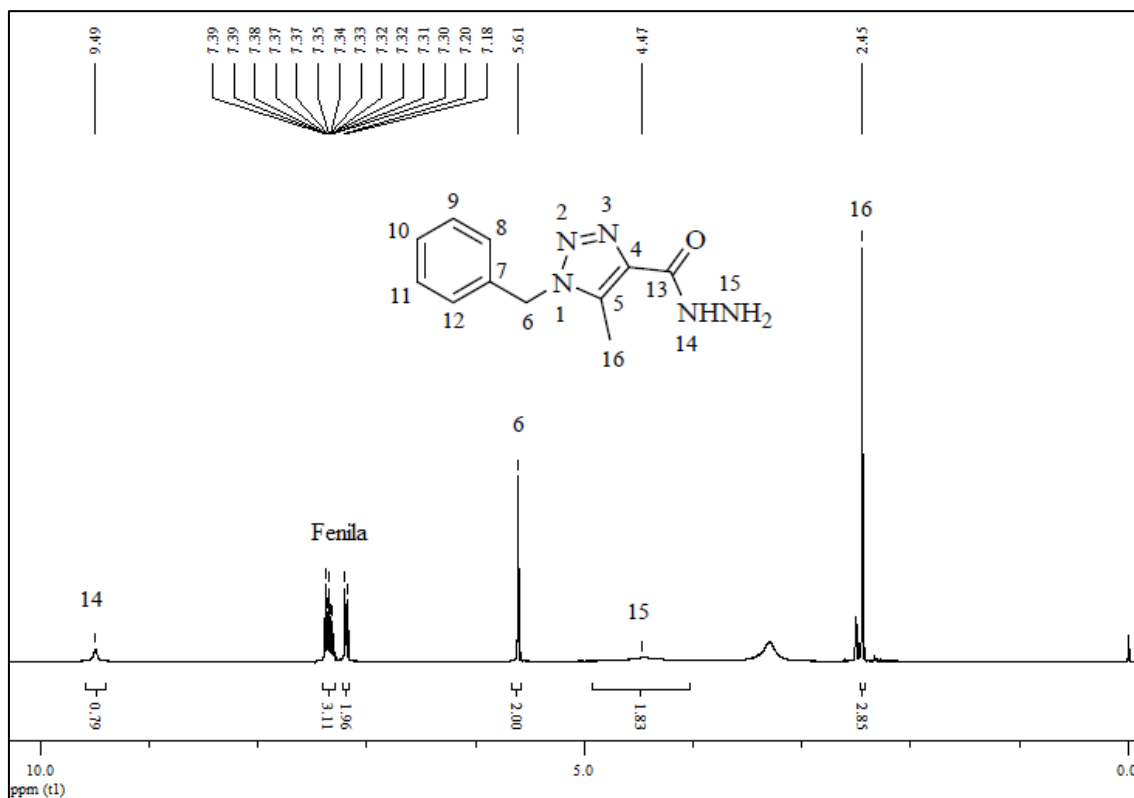


Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-Benzil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**15b**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

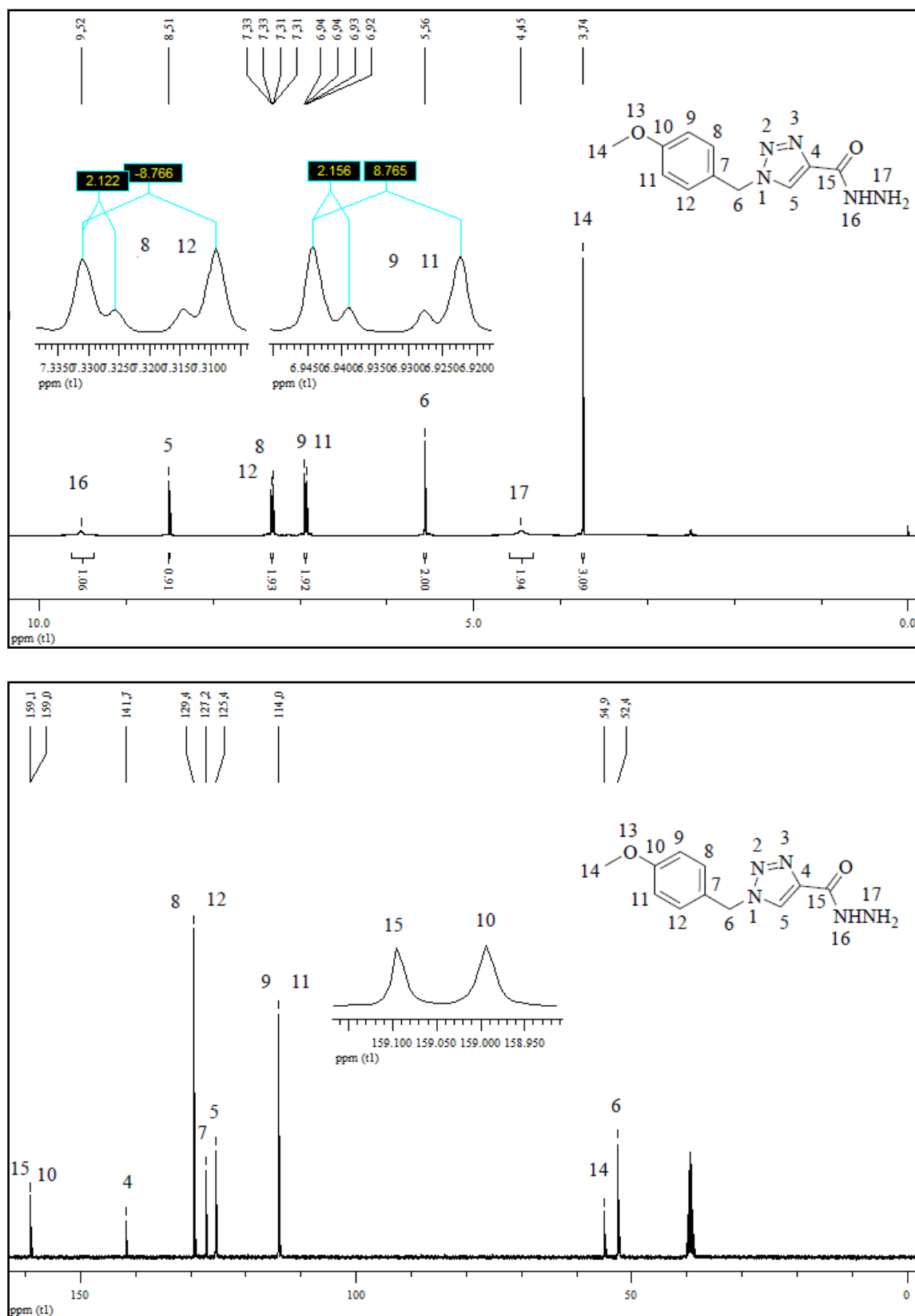


Figura 34 – Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz 1-(metoxybenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**16**), registrado em DMSO- d_6 .

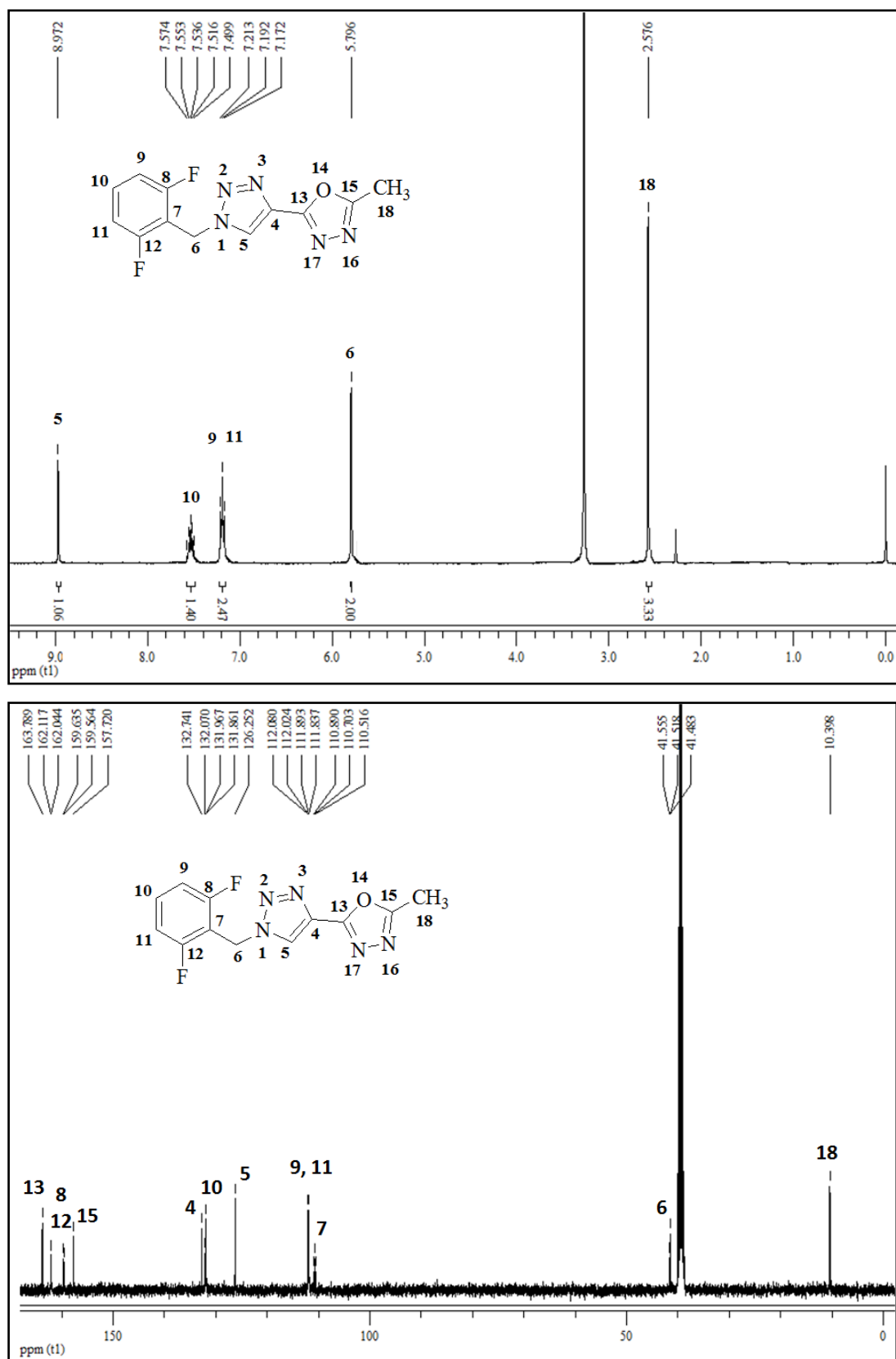


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**18a**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

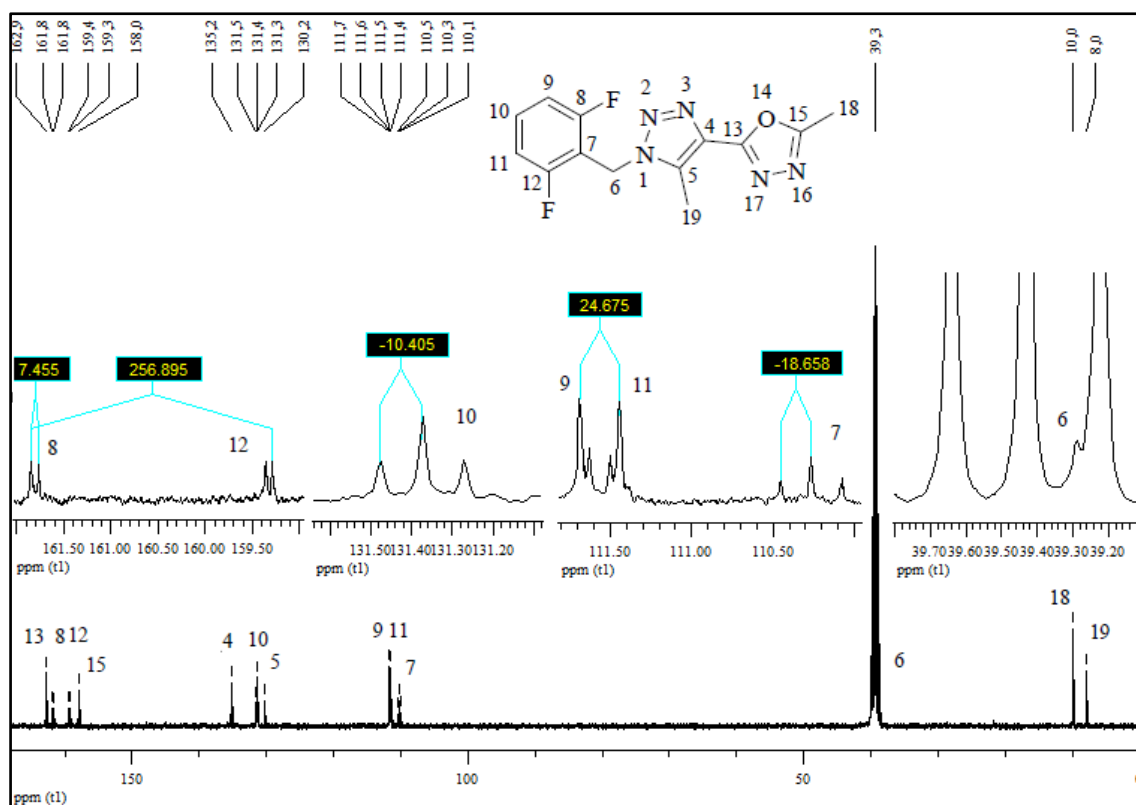
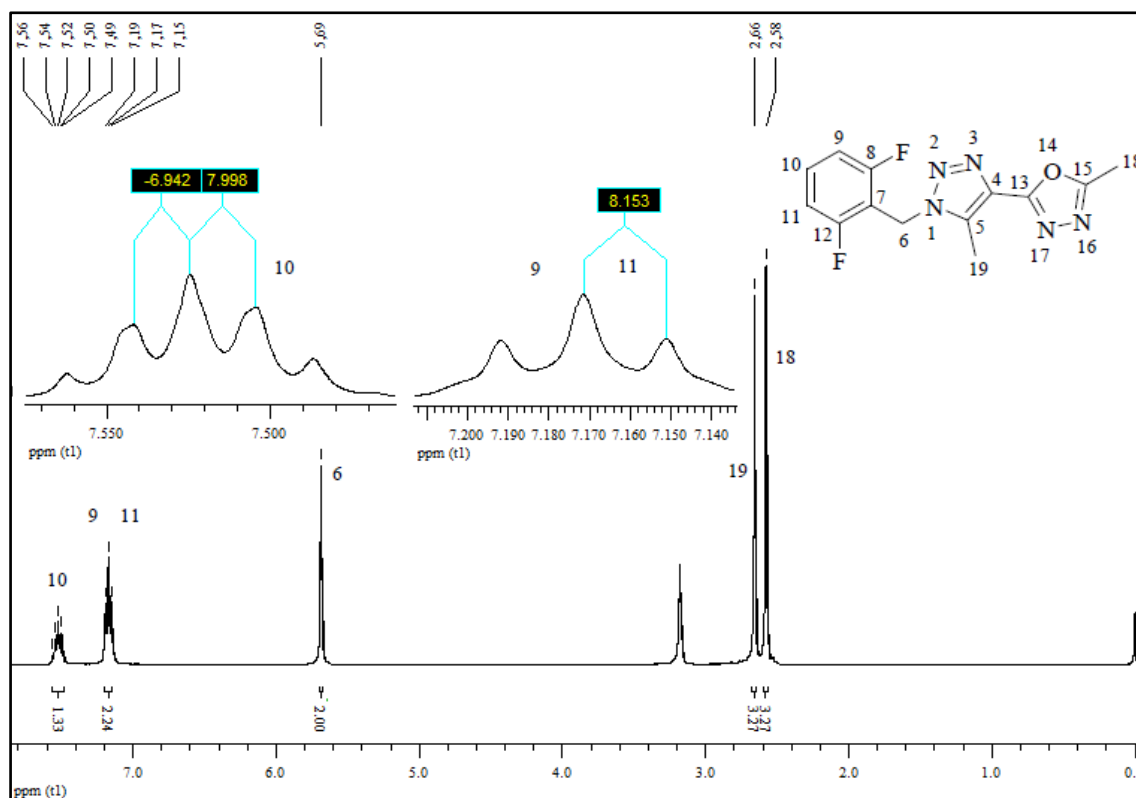


Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**18b**), registrado em $\text{DMSO}-d_6$.

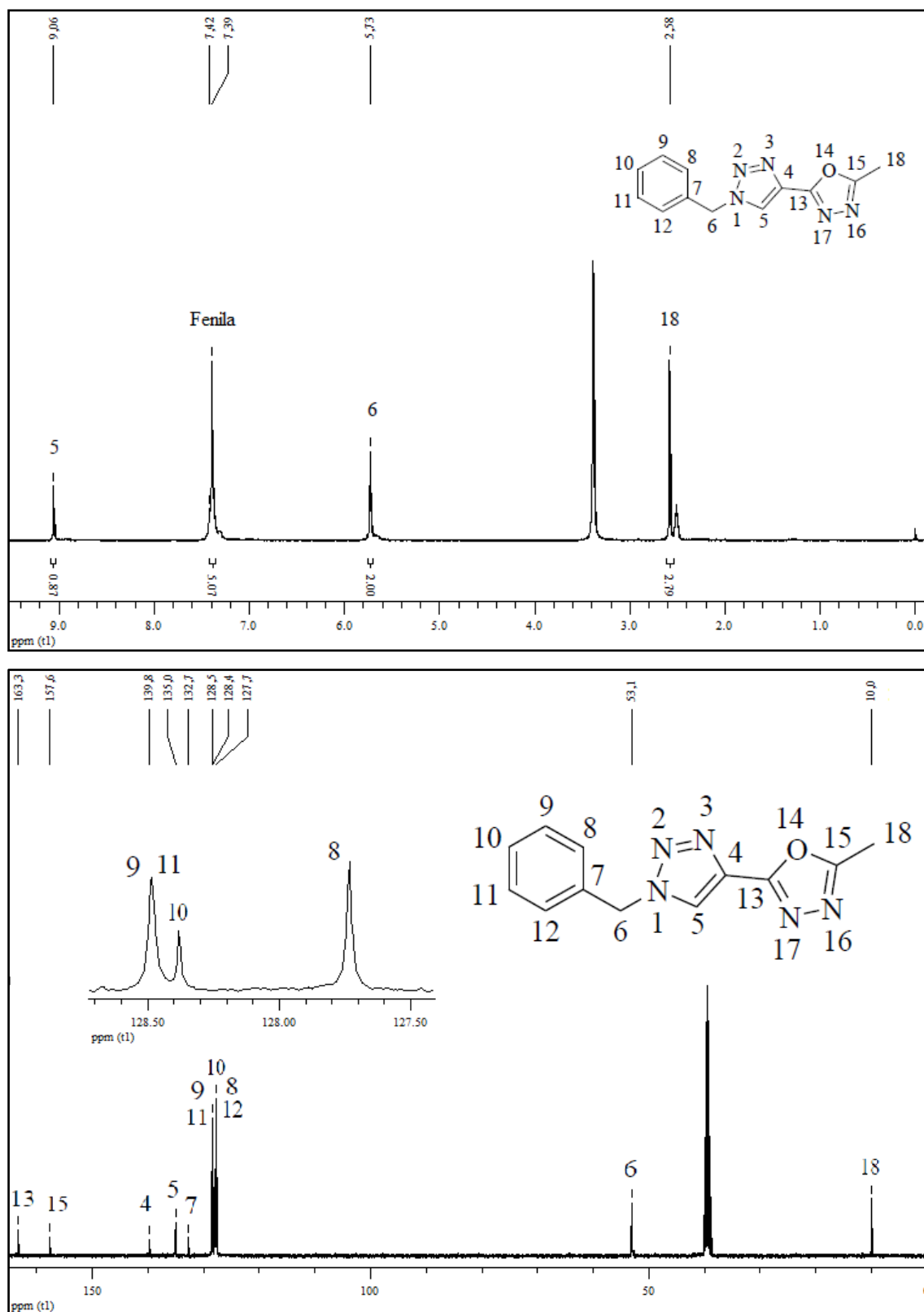


Figura 37 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**19**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

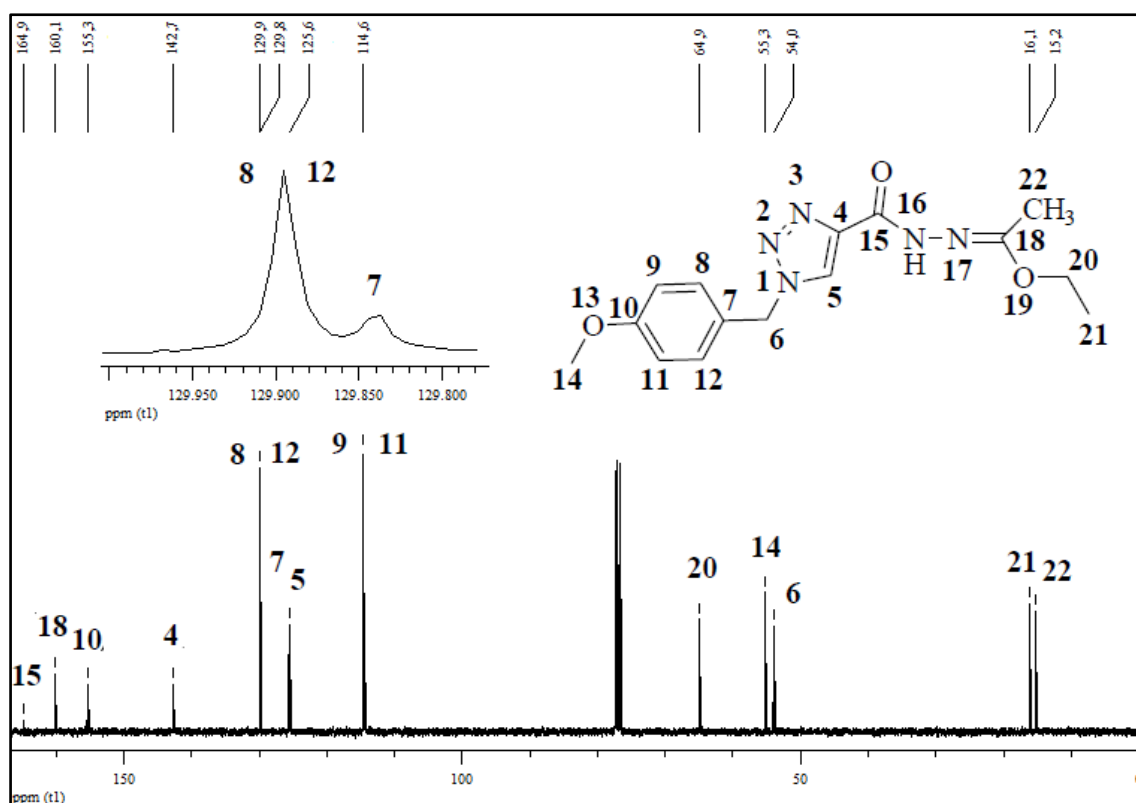
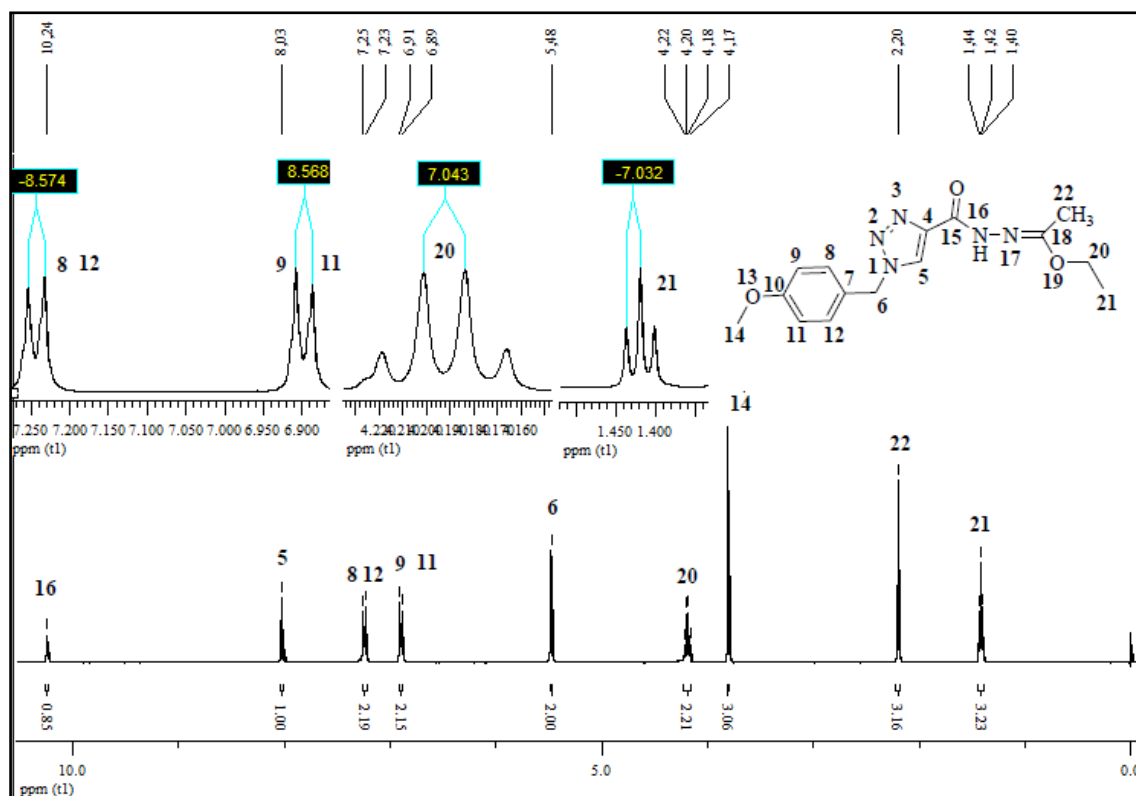


Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de *N'*-(1-etoetileno)-[1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]hidrazida (**20**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

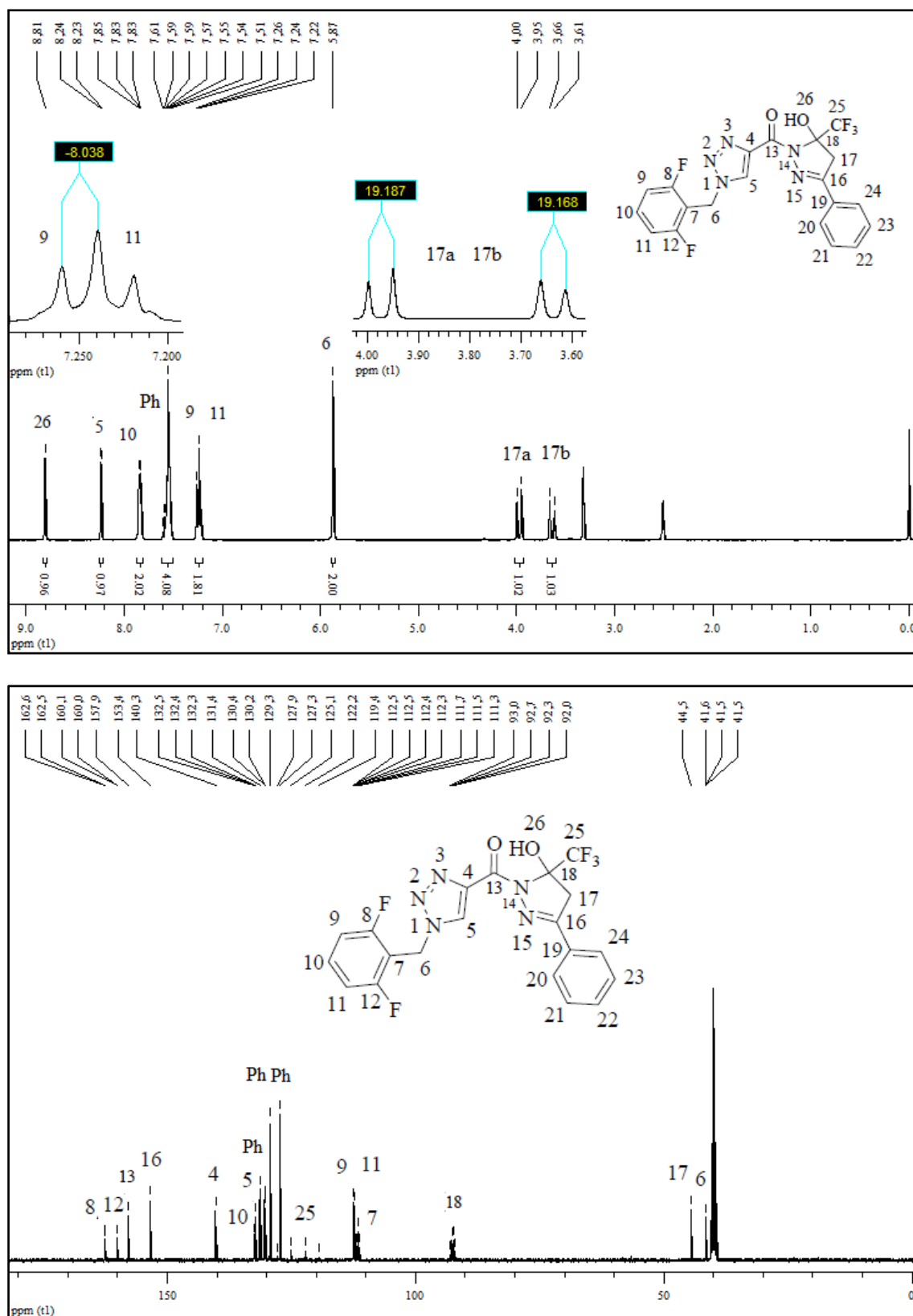


Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz e de ^{13}C (^1H) a 100,61 MHz de (3-phenil-5-trifluorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-[1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]cetona (**21**), registrado em $\text{DMSO-}d_6$.

ANEXO II

Espectros de Massas dos compostos obtidos e citados na dissertação

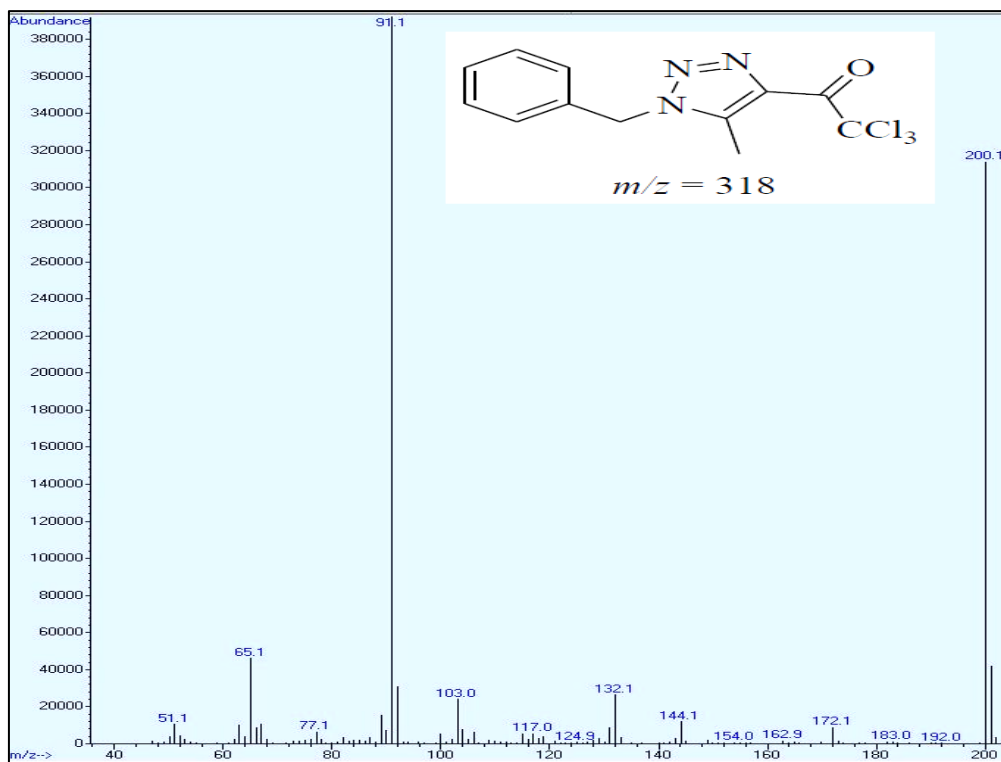


Figura 40: Espectro CG/MS-EI de 1-benzil-4-tricloroacetil-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (11b).

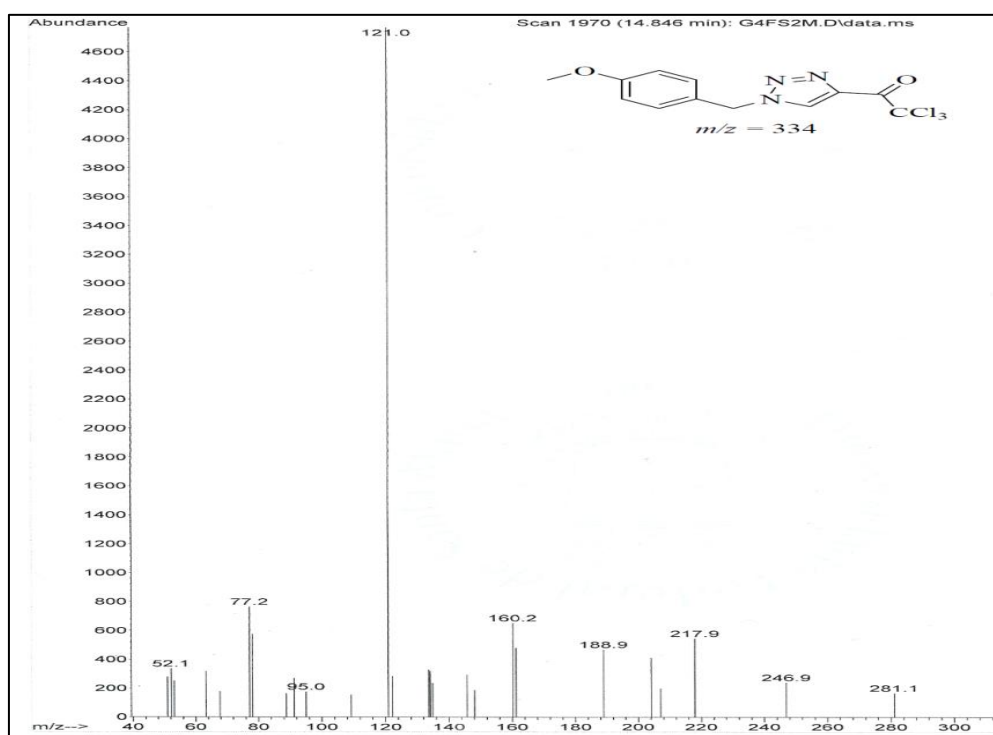


Figura 41: Espectro CG/MS-EI de 4-tricloroacetil-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (12a).

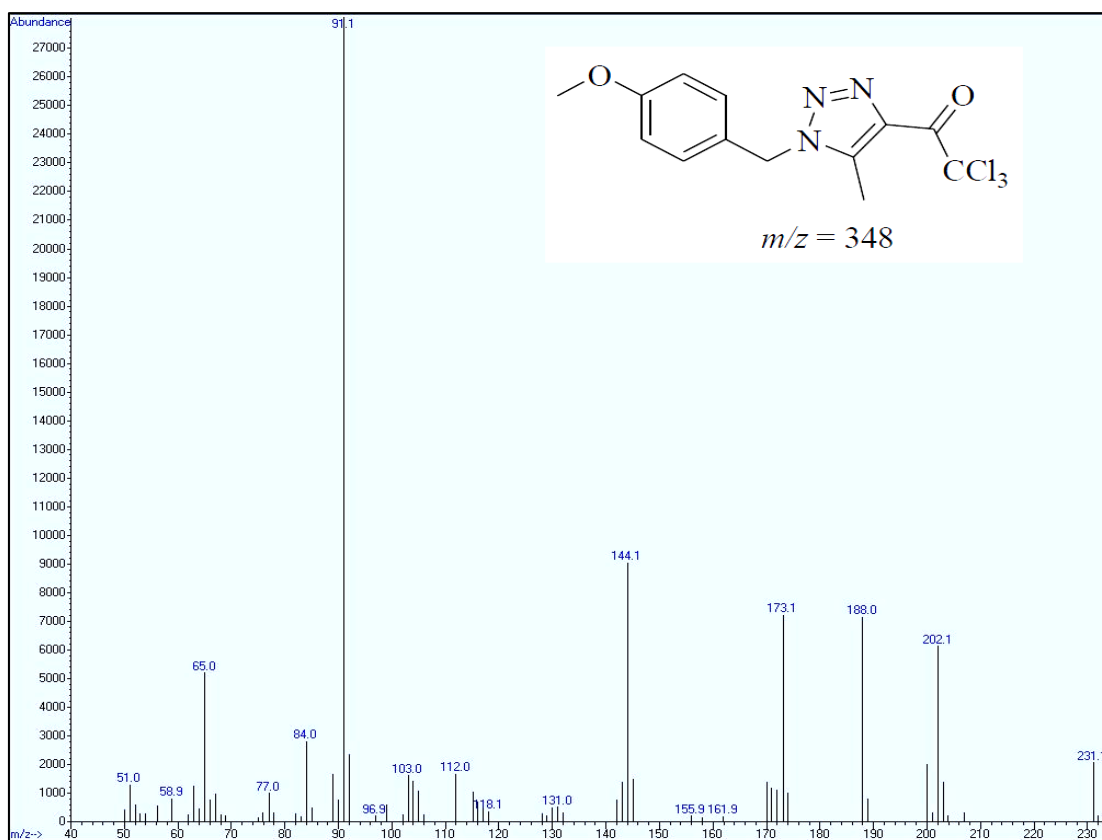


Figura 42: Espectro CG/MS-EI de 4-tricloroacetil-5-metil-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol (**12b**).

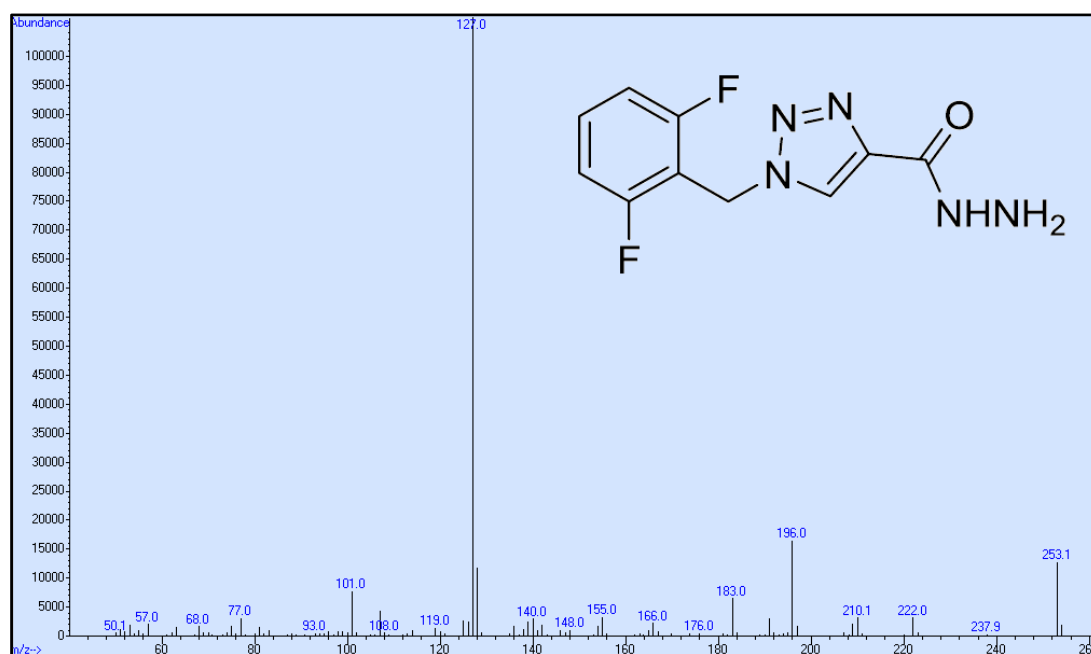


Figura 43: Espectro CG/MS-EI de 1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14a**).

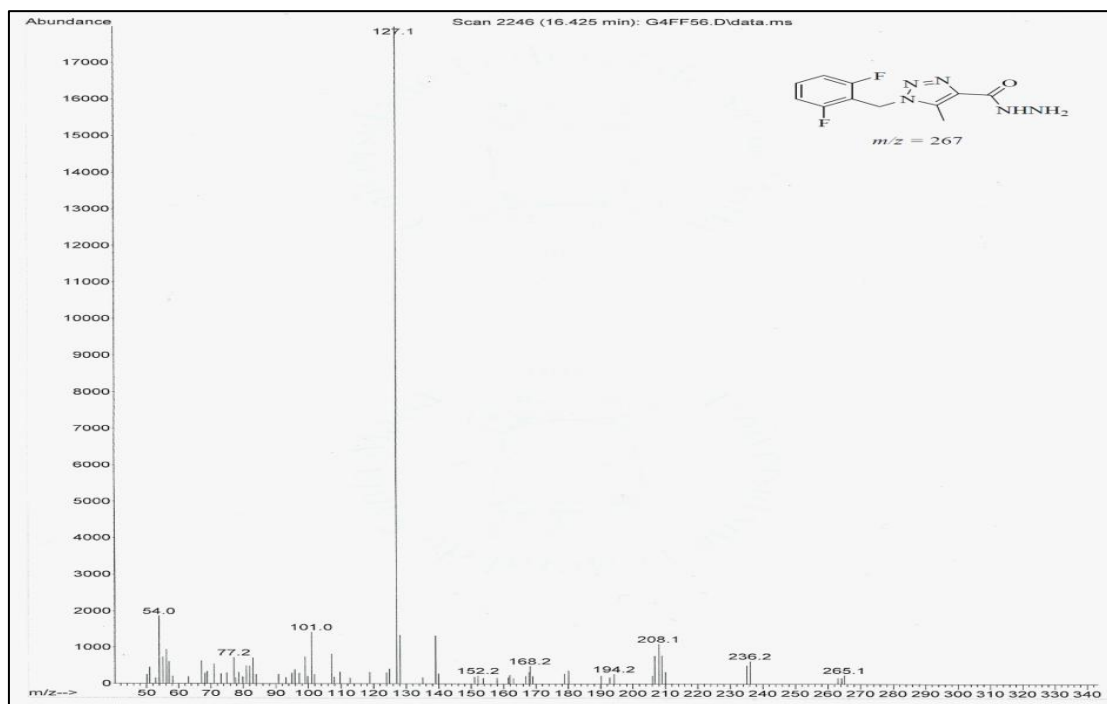


Figura 44 – Espectro CG/MS-EI de 1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**14b**).

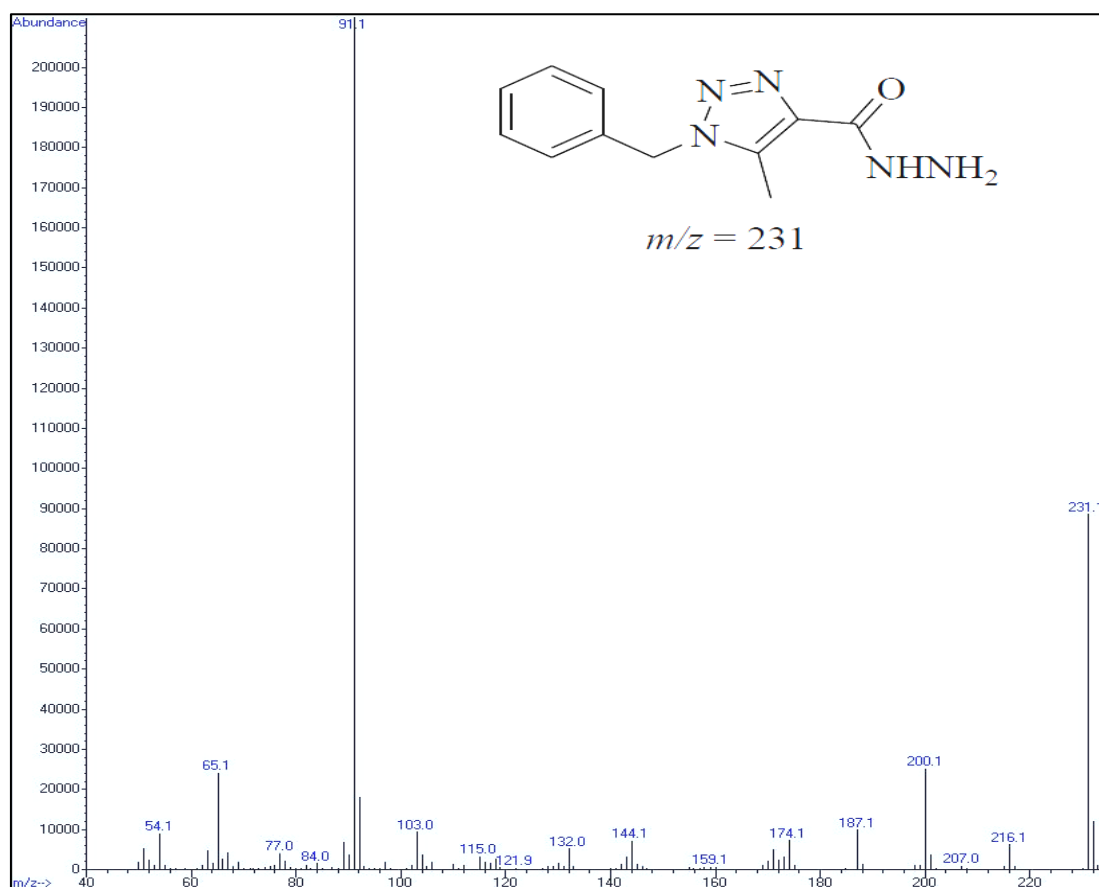


Figura 45: Espectro CG/MS-EI de 1-benzil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il-carboidrazida (**15b**).

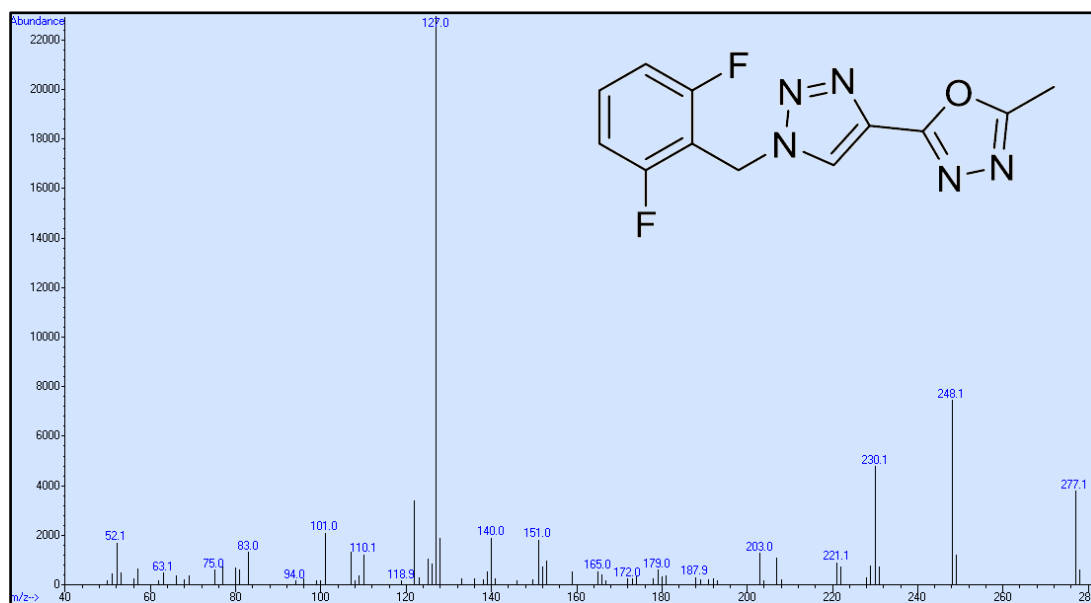


Figura 46: Espectro CG/MS-EI de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**18a**).

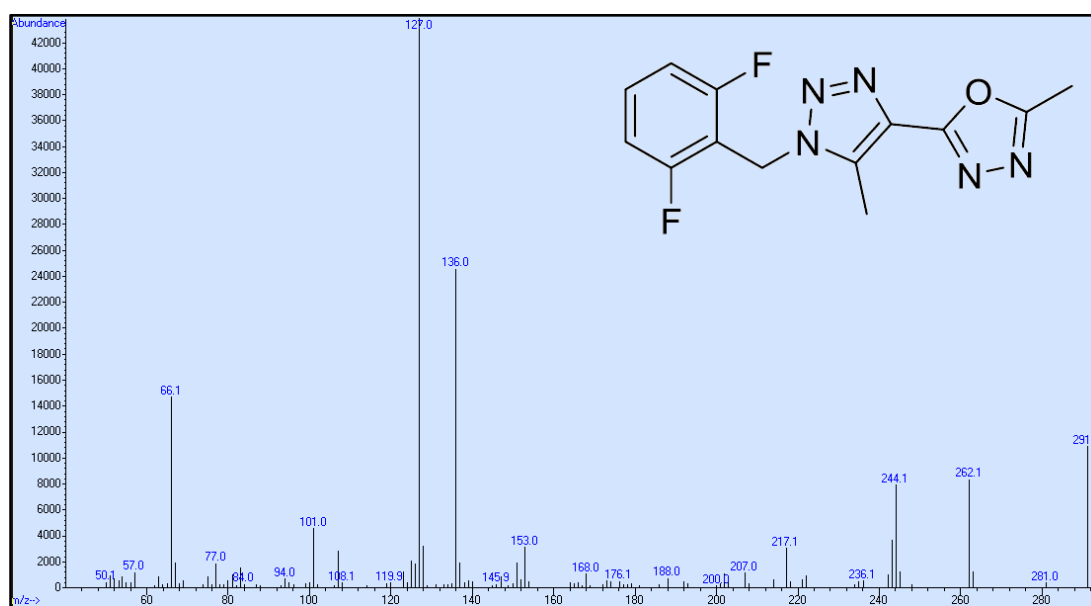


Figura 47: Espectro CG/MS-EI de 2-[1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**18b**).

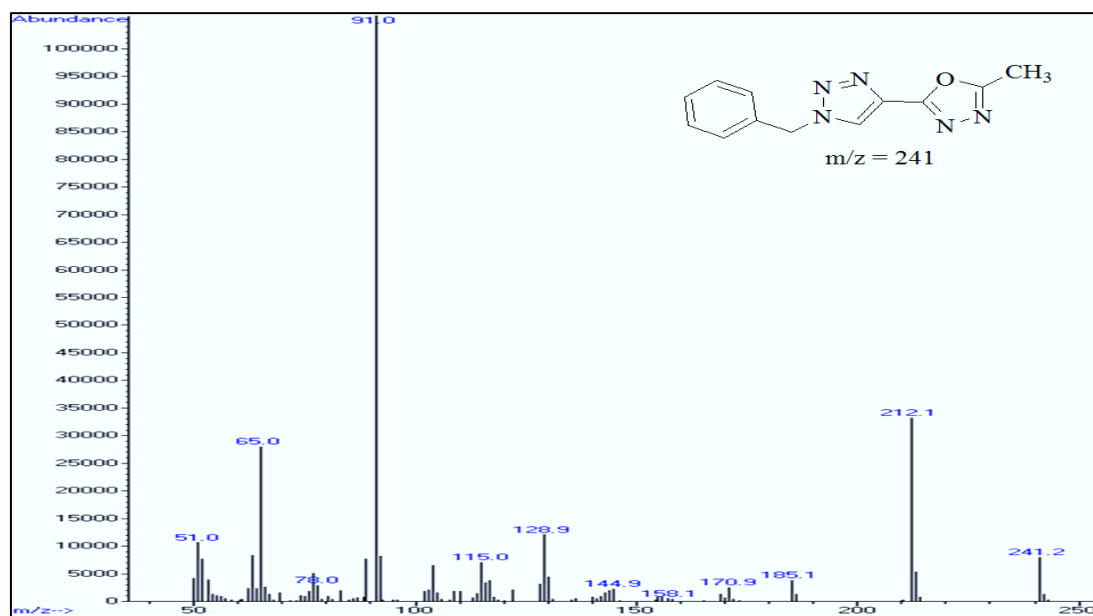


Figura 48: Espectro CG/MS-EI de 2-(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (**19**).