



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

**SÍNTESE DE 1,1,1-TRICLORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS COM
CADEIAS GRAXAS E SUAS DERIVATIZAÇÕES PARA ISOXAZÓIS E
ALCOXICARBONIL-1H-PIRAZÓIS GRAXOS**

TESE DE DOUTORADO

Rogério Felix Blanco

Santa Maria, RS, Brasil

2013

**SÍNTESE DE 1,1,1-TRICLORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS COM
CADEIAS GRAXAS E SUAS DERIVATIZAÇÕES PARA ISOXAZÓIS E
ALCOXICARBONIL-1H-PIRAZÓIS GRAXOS**

por

Rogério Felix Blanco

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

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, RS, Brasil

2013

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE 1,1,1-TRICLORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS COM CADEIAS
GRAXAS E SUAS DERIVATIZAÇÕES PARA ISOXAZÓIS E ALCOXICARBONIL-1H-
PIRAZÓIS GRAXOS**

elaborada por

Rogério Felix Blanco

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Alex F. C. Flores – (Presidente/Orientador) – UFSM

Prof. Dr^a. Fátima Squizani – UFSM

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira – UFPel

Prof. Dr. Luciano Dornelles – UFSM

Prof. Dr. Wilson J. Cunico Filho – UFPel

Santa Maria, 5 de março de 2013.

*Ao Grande Arquiteto Do Universo,
por sempre iluminar e
guiar meus passos e nunca me deixar desistir.
Dedico também ao meu bom e velho pai,
Vilson Pereira Blanco,
que durante esta caminhada partiu
para o oriente eterno,
mas sei que de onde esta
continua olhando e torcendo por mim.*

*Ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores
pela orientação, pela compreensão,
pelo vasto conhecimento compartilhado,
pelos vários momentos
de confiança e respeito,
minha eterna gratidão.*

AGRADECIMENTOS

À **Prof. Dra. Clarice P. Frizzo** e os **Profs. Drs. Geonir Machado Siqueira, Lucas Pizzuti** e **Wilson João Cunico Filho**, pela colaboração no exame de qualificação desta tese.

Aos **meus familiares**, por compreenderem e torcerem pelo meu sucesso. Principalmente a minha mãe **Nadia Felix Blanco**, irmã **Ana Paula Felix Blanco** e sobrinha **Ana Maria**, que, com muito amor, me aguentaram por inúmeras vezes durante esta caminhada, ao "Mano Grande" **Mauricio** que em suas preces rogava por meu sucesso. Aos meus sogros Claudio e Darci Sano que são um exemplo de vida para mim.

Aos colegas de grupo, **Mauro Martins, Alynne Souto** e **Leandro Frigo**, pela convivência (mesmo que pouca) e respeito. Em especial, a colega **Juliana Malavolta**, extremamente prestativa e solidária, nos vários momentos em que precisei de sua ajuda.

Ao **laboratório de RMN**, a todos os operadores e especialmente à **Maria Angélica Lima**.

À **Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química**, por todo o auxílio, principalmente aos funcionários **Ademir S. Sartori** e **Valéria Velasquez**.

A **União de Ensino do Sudoeste do Paraná (UNISEP)**, por compreenderem a minha necessidade de me dedicar com afinco a esse desafio.

Ao "**Seu Luiz**" que nas muitas madrugadas de frio se deslocou em seu taxi para encerrar minha jornada semanal com segurança.

As queridas "filhas emprestadas" **Caroline Lermen** e **Fabiola Mundstock** por toda dedicação, pela boa convivência, companheirismo e incentivo moral, assim como pela torcida por essa conquista.

A minha amada esposa **Patricia Sano Blanco** que nesta caminhada foi essencial. Compreensiva as minhas ausências e solidária nos vários momentos que este trabalho foi prioridade em minha vida. Que nossa convivência continue sendo abençoada.

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE DE 1,1,1-TRICLORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS COM CADEIAS GRAXAS E SUAS DERIVATIZAÇÕES PARA ISOXAZÓIS E ALCOXICARBONIL-1H-PIRAZÓIS GRAXOS

Autor: Rogério Felix Blanco
Orientador: Prof. Dr. Alex F. C. Flores
Defesa de Tese: Santa Maria, 5 de março de 2013

Este trabalho apresenta o método de acilação de acetais aplicado à obtenção quimiosseletiva de 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas graxas derivadas de alquil metil cetonas e dialquil cetonas, inclusive com substituintes não simétricos, como exemplo, a octan-3-ona. A síntese dos dimetóxicetais foi conduzida do modo já estabelecido, fornecendo rendimentos de 82-90 % do produto isolado. Os acetais foram acilados com cloreto de tricloroacetila do modo já descrito pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), chamado método de acilação de acetais, e possibilitou a síntese regiospecífica das 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas. Foram obtidas sete 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas, sendo seis inéditas ($\text{Cl}_3\text{CCO}(\text{OR})\text{C}(\text{OR})\text{R}^1$, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_9\text{H}_{19}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}, \text{C}_{13}\text{H}_{27}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$; $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$) em rendimento entre 9-91%. Foi observado que algumas das 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas foram obtidas juntamente com a respectiva triclorometil- β -dicetona, provavelmente devido à hidrólise durante o processo de isolamento que envolve o uso de solução aquosa ácida. Os produtos obtidos da acilação dos acetais derivados das dialquil ($\text{R}^2 = \text{alquil}$) cetonas foram somente as respectivas triclorometil- β -dicetonas, derivadas da hidrólise completa das 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas. Isso ocorre provavelmente em função de questões termodinâmicas envolvendo o acomodamento dos quatro substituintes no plano da dupla ligação das 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas com $\text{R}^2 = \text{alquil}$. Também foi observado para essas triclorometil- β -dicetonas, com $\text{R}^2 = \text{alquil}$, que existem no equilíbrio, em solução, preferencialmente na forma ceto.

As 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas e/ou respectivas triclorometil- β -dicetonas foram reagidas com cloridrato de hidroxilamina e cloridrato de hidrazina para obtenção das séries inéditas dos respectivos 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro- isoxazóis e carboxialquil-1H-pirazóis com substituintes graxos. Os 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis foram obtidos com

rendimentos 28-95%. Já os carboxialquil-1*H*-pirazóis foram obtidos na faixa de rendimentos 30-97%. É importante salientar a semelhança estrutural entre os carboxialquil-1*H*-pirazóis e os ésteres de ácidos graxos, esses representam uma forma funcionalizada dos ácidos graxos convencionais.

Também foi realizada nesse trabalho a transterificação de óleos vegetais (soja, canola e oliva) com trimetil e trietilortoformatos sob catálise de ácido *p*-toluenosulfônico. E para ressaltar a possibilidade de esterificação direta do ácido livre foram feitas também as reações de esterificação de ácidos graxos (ácidos palmítico e oleico) sob as mesmas condições das transterificações. Esse método se mostrou eficaz do ponto de vista sintético, fornecendo tanto a partir do óleos comerciais utilizados como a partir dos ácidos graxos livres os respectivos ésteres etílicos e metílicos. Esse método se mostra importante, tendo em vista o grande destaque do biodiesel no contexto da produção de biocombustíveis, pois fornece os produtos de transterificação sob condições brandas sob catálise ácida e também promove a esterificação da porção de ácidos livres contidos no óleo vegetal. Tornando uma possibilidade atrativa para o caso de reciclagem de óleos vegetais já usados na cocção, ricos em ácido livres.

ABSTRACT

Doctorate Thesis
 Graduate Program in Chemistry
 Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS 1,1,1-TRICHLORO-4-METHOXY-3-ALQUEN-2-ONES WITH GREASE CHAINS AND THEIR DERIVATIONS FOR ISOXAZOLES AND GREASE ALKOXYXCARBONYL 1-H PYRAZOLES.

AUTHOR: Rogério Felix Blanco
 ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, march 5, 2013

This project presents the acylation methods of acetals applied for chemoselective synthesis of greases 1,1,1-trichloro-4-methyl-3-alquen-2-ones derived from alkyl methyl ketones and dialkyl ketones, including those with unsymmetrical substituents, for example, the octan-3-one. The synthesis of dimethoxyacetal was conducted in the manner already established, providing yields, 82-90% after isolation. The acetals were acylated with trichloroacetyl chloride, as already described, called acetal acylation method and allowed the regiospecific synthesis of 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-alquen-2-ones. Seven 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-alquen-2-ones, were obtained being six unreleased ($(\text{Cl}_3\text{CCO}\text{C}\text{R}^2=\text{C}(\text{OR})\text{R}^1, \text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_9\text{H}_{19}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}, \text{C}_{13}\text{H}_{27}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9; \text{R} = \text{H}, \text{CH}_3)$), in yield between 9-91%. It was observed that some of 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-alquen-2-ones were obtained together with the respective trichloromethyl- β -diketone, probably due the hydrolysis during the isolation process which involves the use of aqueous acidic solution. The products obtained from the acylation of dialkyl acetals ($\text{R}^2 = \text{alkyl}$) ketones derivatives were only the trichloromethyl- β -diketones, derived from the complete hydrolysis of 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-alquen-2-ones. This is probably due to thermodynamic issues involving the accommodation of the four substituents on the double bond plane of 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-alquen-2-ones with $\text{R}^2 = \text{alkyl}$. It was also observed for these trichloromethyl- β -diketones, with $\text{R}^2 = \text{alkyl}$, that exist in solution preferably in the keto form.

The 1,1,1-trichloro-4-methoxy-3-alquen-2-ones and/or respective trichloro- methyl- β -diketones reacted with hydroxylamine chloride and hydrazine chloride to obtain the unprecedented

series of the respective 5-trichloromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro- isoxazoles and carboxyalquil-1*H*-pyrazoles with greases substitutes. The 5-trichloro methyl-5-hydroxy-4,5-diidroisoxazóis were obtained in yields 28-95%. The carboxyalquil -1*H*-pyrazoles were obtained in yields of 30-97% range. It's important accentuate the structural similarity between the carboxyalquil-1*H*-pyrazoles and esters of grease acids, these represent a functionalized form of conventional grease acids.

It was also realized in these project the transterification of vegetable oils (soya, canola and olive) with trimethyl trietilortoformatos under *p*-toluenesulfonic acid catalysis. And to emphasize the possibility of direct esterification of the free acid were also made the esterification reaction of grease acids (stearic, oleic and linoleic) under the same transterification conditions. This method proved to be efficient from the synthetic point providing from commercial oils used as from free grease acids and their methyl ethyl esters. This method proves important, given the high profile of biodiesel in the context of biofuel production, because it provides from transterification products under mild conditions under acid catalysis and also promotes the esterification of the free acids portion contained in vegetable oil. Making it an attractive possibility for the case of recycling vegetable oils now used for cooking, rich in free acid.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores médio (%) de ácidos graxos do óleo de soja comercial.....	25
Tabela 2	Valores médio (%) de ácidos graxos do óleo de canola comercial.....	25
Tabela 3	Valores médio (%) de ácidos graxos do azeite de oliva comercial.....	25
Tabela 4	Nomenclatura das cetonas 1a-g	29
Tabela 5	Nomenclatura dos dimetóxiacetais 2a-g	30
Tabela 6	Nomenclatura das 4-alcóxi-1,1,1-triclorometilil-3-alquen-2-onas e β -dicetonas 3a-g	31
Tabela 7	Nomenclatura dos 4,5-diidroisoxazóis 4 a-g	33
Tabela 8	Nomenclatura dos 1 <i>H</i> -pirazóis carboximetilados 5 a-g	34
Tabela 9	Nomenclatura dos 1 <i>H</i> -pirazóis carboxietilados 6 a-g	36
Tabela 10	Rendimentos dos compostos 3a-g	41
Tabela 11	Os dados de RMN ¹ H dos compostos 3a, 3b, 3b', 3c, 3c', 3d, 3e, 3e', 3f, 3f', 3g e 3g'	42
Tabela 12	Os dados de RMN ¹³ C dos compostos 3a, 3b, 3b', 3c, 3c', 3d, 3e, 3e', 3f, 3f', 3g e 3g'	44
Tabela 13	Análise elementar e rendimentos dos compostos 3a e 3c	44
Tabela 14	Rendimentos dos compostos 4a-g	46
Tabela 15	Os dados de RMN ¹ H dos dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis 4a-g	47
Tabela 16	Os dados de RMN ¹³ C dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis 4a-g	49
Tabela 17	Dados de espectrometria de massa dos compostos 4a, b, c, d, f e g a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70eV.....	50
Tabela 18	Análise elementar e rendimentos dos compostos 4a, b, c, d, f e g	50
Tabela 19	Rendimentos dos compostos 5a-g e 6a-g	54
Tabela 20	Dados de RMN ¹ H dos compostos dos 1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos de metila 5a-g e de etila 6a-g	56
Tabela 21	Dados de RMN ¹³ C dos compostos dos 1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos de metila 5a-g e de etila 6a-g	60
Tabela 22	Análise elementar e rendimentos dos compostos 5a, 6a, 5c, 6c, 5e, 6e, 5f e 6f	61
Tabela 23	Média das absorbâncias obtidas nos testes de microdiluição em caldo (nm) frente a <i>Candida albicans</i>	63
Tabela 24	Média das absorbâncias obtidas nos testes de microdiluição em caldo (nm) frente a <i>Candida krusei</i>	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas da Vitamina B ₁ , Celecoxib e Viagra®	1
Figura 2	Estruturas de isoxazóis que apresentam atividade biológica comprovada.....	2
Figura 3	Estruturas da Dipirona e do Fipronil.....	3
Figura 4	Bi-heterociclos com atividade farmacológica comprovada.....	3
Figura 5	Heterociclos com substituintes graxos que apresentam atividade antifúngica...	5
Figura 6	Estrutura química de antifúngicos azóis.....	22
Figura 7	Estrutura química do antifúngico anfotericina B.....	22
Figura 8	Estrutura química do antifúngico pirimidínico flucitosina.....	23
Figura 9	Estrutura química dos antifúngicos equinocandinas.....	24
Figura 10	Espectro RMN ¹ H da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona(3a , 87%) com tricloro- acetato de metila em CDCl ₃	42
Figura 11	Espectro de RMN ¹³ C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona (87%) com tricloroacetato de metila (3a) em CDCl ₃	43
Figura 12	Espectro de RMN ¹ H do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4a) em CDCl ₃	47
Figura 13	Espectro de RMN ¹³ C do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4a) em CDCl ₃	48
Figura 14	Espectro de RMN ¹ H do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila (5a) em CDCl ₃	55
Figura 15	Espectro de RMN ¹ H do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila (5a) em CDCl ₃ Expansão entre 0,5-6,6 ppm.....	56
Figura 16	Espectro de RMN ¹³ C do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila (5a) em CDCl ₃	58
Figura 17	Espectro de RMN ¹ H do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila (6a) em CDCl ₃	59
Figura 18	Espectro de RMN ¹³ C do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila (6a) em CDCl ₃	60
Figura 19	Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trietilortoformiato.....	68
Figura 20	Espectro de massa do octadecanoato de etila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 15.061 (13,55).....	69
Figura 21	Espectro de massa do produto da transesterificação com trietilortoformiato (derivado do ácido linoleico) com tempo de retenção de 16.44 (47,5%).....	70
Figura 22	Espectro de massa de massa do produto transesterificado com trietilortoformiato (derivado do ácido oléico) com tempo de retenção de 16.48 (20,7%)	71

Figura 23	Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trimetilorto-formiato.....	72
Figura 24	Espectro de massa do octadecanoato de metila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 14.505 (12,8%).....	72
Figura 25	Espectro de massa do produto transesterificado com trimetilorto-formiato (derivado do ácido linoléico) com tempo de retenção de 15.939 (44,72%).....	73
Figura 26	Espectro de massa do produto transesterificado com trimetilorto-formiato (derivado do ácido oléico) com tempo de retenção de 15.98 (18,7%).....	74
Figura 27	Espectro RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona (3a , 87%) com tricloroacetato de metila(13%) em CDCl_3	89
Figura 28	Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona (3a , 87%) com tricloroacetato de metila(13%) em CDCl_3	90
Figura 29	Espectro RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-metil-2,4-nonanodiona (3b , 75%) + 1,1,1-tricloro-3-butil-2,4-hexanodiona (3b' , 25%) em CDCl_3	91
Figura 30	Espectro RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-metil-2,4-nonanodiona (3b , 75%) + 1,1,1-tricloro-3-butil-2,4-hexanodiona (3b' , 25%), em CDCl_3 . Expansão entre 0,5 e 4,7 ppm.....	92
Figura 31	Espectro RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-3-metil-2,4-nonanodiona (3b , 75%) + 1,1,1-tricloro-3-butil-2,4-hexanodiona (3b' , 25%) em CDCl_3	93
Figura 32	Espectro de RMN ^1H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-undecen-2-ona (3c , 59%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-undecan-2-ona (3c' , 39%) + tricloroacetato de metila.....	94
Figura 33	Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-undecen-2-ona (3c , 59%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-undecan-2-ona (3c' , 39%) + tricloroacetato de metila em CDCl_3	95
Figura 34	Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-undecen-2-ona (3c , 59%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-undecan-2-ona (3c' , 39%) + tricloroacetato de metila. Expansão entre 13,5 e 37,5 ppm.....	96
Figura 35	Espectro de RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-propiloctan-2,4-diona (3d) em CDCl_3	97
Figura 36	Espectro de RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-propiloctano-2,4-diona (3d),em CDCl_3 . Expansão entre 0 e 4,6 ppm.	98
Figura 37	Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-3-propiloctano-2,4-diona (3d).....	99
Figura 38	Espectro de RMN ^1H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (3e , 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona 3e' ,82%).....	100
Figura 39	Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (3e , 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona (3e' , 82%).....	101

Figura 40	Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (3e , 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona (3e' , 82%), expansão entre 11 e 59 ppm.....	102
Figura 41	Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (3e , 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona (3e' , 82%) em CDCl_3 . Expansão entre 25,5 e 32,6 ppm.....	103
Figura 42	Espectro de RMN ^1H 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (3f , 91%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-pentadecan-2-ona (3f' , 9%), em CDCl_3	104
Figura 43	Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (3f , 91%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-pentadecan-2-ona (3f' , 9%), em CDCl_3	105
Figura 44	Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (3f , 91%) + 1,1,1-tricloropentadecan-2-ona (3f' , 9%), em CDCl_3 . Expansão entre 22-35 ppm.....	106
Figura 45	Espectro de RMN ^{13}C (DEPT135) da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (3f , 91%) + 1,1,1-tricloropentadecan-2-ona (3f' , 9%), em CDCl_3	107
Figura 46	Espectro de RMN ^{13}C (DEPT135) da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (3f , 91%) + 1,1,1-tricloropentadecan-2-ona (3f' , 9%), em CDCl_3 , expansão entre 13-38 ppm.....	108
Figura 47	Espectro de RMN ^1H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (3g , 51%) e 1,1,1-triclorotridecan-2,4-diona (3g' , 49%).....	109
Figura 48	Espectro de RMN ^1H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (3g , 51%) e 1,1,1-tricloroheptadecan-2,4-diona (3g' , 49%).....	110
Figura 49	Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (3g , 51%) e 1,1,1-tricloroheptadecan-2,4-diona (3g' , 49%).....	111
Figura 50	Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (3g , 51%) e 1,1,1-tricloroheptadecan-2,4-diona (3g' , 49%), ampliação entre 28,3 e 30,3 ppm.	112
Figura 51	Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4a) em CDCl_3	114
Figura 52	Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4a) em CDCl_3	115
Figura 53	Espectro RMN ^1H dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (4b , 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4b' , 28%) em CDCl_3	116
Figura 54	Espectro RMN ^1H do 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (4b , 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4b' , 28%) em CDCl_3 . Expansão entre 0,7 e 4,0 ppm.....	117
Figura 55	Espectro RMN ^{13}C dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (4b , 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4b' , 28%) em CDCl_3	118

Figura 56	Espectro RMN ^{13}C dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (4b , 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4b' , 28%) em CDCl_3 . Expansão entre 9 e 35 ppm.....	119
Figura 57	Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4c) em CDCl_3	120
Figura 58	Espectro de RMN ^{13}C do do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4c) em CDCl_3	121
Figura 59	Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-3-butil-5-hidroxi-4-propil-4,5-diidroisoxazol (4d) em CDCl_3	122
Figura 60	Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-nonil-4,5-diidroisoxazol (4e) em CDCl_3	123
Figura 61	Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-nonil-4,5-diidroisoxazol (4e), expansão entre 0,6-3,9 ppm.....	124
Figura 62	Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-nonil-4,5-diidroisoxazol (4e) em CDCl_3	125
Figura 63	Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (4f) em CDCl_3	126
Figura 64	Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (4f) em CDCl_3	127
Figura 65	Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (4f) em CDCl_3 , expansão entre 13-33 ppm.....	128
Figura 66	Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (4g) em CDCl_3	129
Figura 67	Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (4g) em CDCl_3	130
Figura 68	Espectro de RMN ^1H do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5a) em CDCl_3	132
Figura 69	Espectro de RMN ^{13}C do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5a) em CDCl_3	133
Figura 70	Espectro RMN ^1H dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5b)+ 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il carboxilato de metila (5b') em CDCl_3	134
Figura 71	Espectro RMN ^1H dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5b)+ 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il carboxilato de metila (5b') em CDCl_3 . Expansão entre 0,6 e 4,2 ppm.....	135
Figura 72	Espectro RMN ^{13}C dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5b)+ 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il carboxilato de metila (5b') em CDCl_3	136
Figura 73	Espectro RMN ^{13}C dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5b) + 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5b') em CDCl_3 . Expansão entre 6 e 56 ppm.....	137
Figura 74	Espectro de RMN ^1H do 3-heptil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5c) em CDCl_3	138
Figura 75	Espectro de RMN ^{13}C do 3-heptil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5c) em CDCl_3	139

Figura 76	Espectro de RMN ¹ H do 3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5d) em CDCl ₃	140
Figura 77	Espectro de RMN ¹ H do 3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5d) em CDCl ₃ .Expansão entre 0,5 e 4,2 ppm.....	141
Figura 78	Espectro de RMN ¹³ C do 3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5d) em CDCl ₃	142
Figura 79	Espectro de RMN ¹ H do 3-nonil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5e) em CDCl ₃	143
Figura 80	Espectro de RMN ¹³ C do 3-nonil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5e) em CDCl ₃	144
Figura 81	Espectro de RMN ¹ H do 3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5f) em CDCl ₃	145
Figura 82	Espectro de RMN ¹³ C do 3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila (5f) em CDCl ₃	146
Figura 83	Espectro de RMN ¹ H do 3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila (5g) em CDCl ₃	147
Figura 84	Espectro de RMN ¹ H do 3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila (5g) em CDCl ₃ . Expansão entre 0,5 e 4,2 pm.....	148
Figura 85	Espectro de RMN ¹³ C do 3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila (5g) em CDCl ₃	149
Figura 86	Espectro de RMN ¹ H do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6a) em CDCl ₃	150
Figura 87	Espectro de RMN ¹ H do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6a) em CDCl ₃ . Expansão entre 0,5-6.7 ppm	151
Figura 88	Espectro de RMN ¹³ C do 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6a) em CDCl ₃	152
Figura 89	Espectro RMN ¹ H dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b) + 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b') em CDCl ₃	153
Figura 90	Espectro RMN ¹ H dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b) + 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b') em CDCl ₃ . Expansão entre 0,7 e 4,7 ppm.	154
Figura 91	Espectro RMN ¹³ C Espectro RMN ¹ H dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b) + 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b') em CDCl ₃	155
Figura 92	Espectro RMN ¹³ C Espectro RMN ¹ H dos 4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b) + 4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6b') em CDCl ₃ . Expansão entre 8 e 33,5 ppm.....	156
Figura 93	Espectro de RMN ¹ H do 3-heptil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6c) em CDCl ₃	157
Figura 94	Espectro de RMN ¹³ C 3-heptil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6c) em CDCl ₃	158

Figura 95	Espectro de RMN ^1H do 3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6d) em CDCl_3	159
Figura 96	Espectro de RMN ^{13}C do 3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6d) em CDCl_3	160
Figura 97	Espectro de RMN ^{13}C do 3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6d) em CDCl_3 . Expansão entre 10 e 34 ppm.....	161
Figura 98	Espectro de RMN ^1H do 3-nonil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6e) em CDCl_3	162
Figura 99	Espectro de RMN ^{13}C do 3-nonil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6e) em CDCl_3	163
Figura 100	Espectro de RMN ^1H do 3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6f) em CDCl_3	164
Figura 101	Espectro de RMN ^1H do 3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6f) em CDCl_3 . Expansão entre 0,5-6,9 ppm.....	165
Figura 102	Espectro de RMN ^{13}C do 3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6f) em CDCl_3	166
Figura 103	Espectro de RMN ^{13}C do 3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6f) em CDCl_3 . Expansão entre 12,5-33,5 ppm.....	167
Figura 104	Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6g) em CDCl_3	168
Figura 105	Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6g) em CDCl_3 . Expansão 0,73-6,95 ppm.....	169
Figura 106	Espectro de RMN ^{13}C do 3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6g) em CDCl_3	170
Figura 107	Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila (6g) em CDCl_3 . Expansão 12,35-34,94 ppm.....	171
Figura 108	Cromatograma do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4a)... ..	173
Figura 109	Espectro de massa do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4a).....	173
Figura 110	Cromatograma do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol (4c) ..	174
Figura 111	Espectro de massa do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol (4c).....	174
Figura 112.	Cromatograma do 3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4-propil-4,5-diidroisoxazol (4d).....	175
Figura 113	Espectro de massa do 3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4-propil-4,5-diidroisoxazol (4d).....	175
Figura 114	Cromatograma do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (4f).....	176
Figura 115	Espectro de massa do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (4f).....	176
Figura 116	Cromatograma do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (4g).....	177

Figura 117	Espectro de massa do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (4g).....	177
Figura 118	Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trietilortoformiato.....	179
Figura 119	Espectro de massa do hexadecanoato de etila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 15.061 (13,5%).....	180
Figura 120	Espectro de massa do octadec-9,12-dienoato de etila (derivado do ácido linoleico) com tempo de retenção de 16.44 (47,5%).....	181
Figura 121	Espectro de massa do octadec-9-enoato de etila (derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 16.48 (20,7%).....	182
Figura 122	Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trimetilortoformiato.....	183
Figura 123	Espectro de massa do hexadecanoato de metila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 14.505 (12,8%).....	184
Figura 124	Espectro de massa do octadec-9,12-dienoato de metila (derivado do ácido linoleico) com tempo de retenção de 15.939 (44,72%).....	185
Figura 125	Espectro de massa do octadec-9-enoato de metila(derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 15.98 (18,7%).....	186
Figura 126	Cromatograma da amostra de óleo de canola transesterificado com trimetilortoformiato.....	187
Figura 127	Espectro de massa do hexadecanoato de metila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 14.499 (8,10%).....	188
Figura 128	Espectro de massa do octadec-9-enoato de metila(derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 16.001 (77,1%).....	189
Figura 129	Espectro de massa do octadecanoato de metila(derivado do ácido esteárico) com tempo de retenção de 16.134 (5,9%).....	190
Figura 130	Espectro de RMN ¹ H do oleato de metila em CDCl ₃ . Produto da esterificação do ácido oléico com trimetilorto-formiato.....	191
Figura 131	Espectro de RMN ¹ H do oleato de etila em CDCl ₃ . Produto da esterificação do ácido oléico com trietilorto-formiato.....	192

SUMÁRIO

Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Figuras.....	xii
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1 Acilação de enoléteres e acetais.....	9
2.2 Síntese de Isoxazóis	15
2.3 Síntese de pirazóis.....	17
2.4 Potencial de atividade biológica.....	19
2.5 Oleoquímica.....	24
2.4.1 Transesterificações.....	26
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	28
3.1 Numeração e Nomenclatura dos compostos.....	28
3.2 Síntese e identificação dos compostos.....	38
3.2.1 Síntese dos dimetóxiacetais 2a-g	38
3.2.2 Síntese dos precursores 3a-g	38
3.2.2.1 Mecanismo proposto para síntese dos compostos 3a-g	39
3.2.2.2 Purificação dos compostos 3a-g	41
3.2.2.3 Identificação dos compostos 3a-g	41
3.2.2.3.1 RMN ¹ H, ¹³ C	41
3.2.3 Síntese dos compostos alquildiidroisoxazóis 4a-g	44
3.2.3.1 Mecanismo proposto para síntese dos compostos 4a-g	45

3.2.3.2 Dados experimentais dos compostos 4a-g	46
3.2.3.3 Identificação dos compostos 4a-g	46
3.2.3.3.1 RMN ¹ H, ¹³ C.....	46
3.2.4 Síntese dos compostos alquil-1 <i>H</i> -pirazoilcarboximetilados 5a-g e alquil-1 <i>H</i> -pirazoilcarboxietilados 6a-g	49
3.2.4.1 Mecanismo proposto para síntese dos compostos 5a-g e 6a-g	50
3.2.4.2 Dados experimentais dos compostos 5a-g e 6a-g	52
3.2.4.3 Identificação dos compostos 5a-g e 6a-g	53
3.2.4.2.1 RMN ¹ H, ¹³ C.....	53
3.3 Identificação das espécies de <i>candida spp.</i>	62
3.4 Teste de atividade biológica	62
3.5 Preparo da suspensão de <i>candida spp.</i>	62
3.6 Inoculação no meio RPMI 1640[®]	62
3.6.1 Controle Positivo.....	62
3.7 Tubos testes	62
3.8 Testes de atividade biológica	63
3.9 Transesterificações	67
3.9.1 Identificação dos produtos das Transesterificações.....	68
4 CONCLUSÕES	75
5 PARTE EXPERIMENTAL	76
5.1 Equipamentos	76
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	76
5.1.2 Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	76
5.1.3 Análise elementar.....	76
5.2. Reagentes e solventes utilizados	76
5.3 Técnicas de síntese	76

5.3.1 Procedimento geral para síntese dos acetais 2a-g	76
5.3.2 Procedimento geral para síntese das β -alcoxiviniltrialometilcetonas 3a-g	77
5.3.3 Procedimento geral para síntese alquil-4,5-diidroisoxazóis 4a-g	77
5.3.4 Procedimento geral para síntese alcóxicarbonil-1 <i>H</i> -pirazóis 5a-g e 6a-g	77
5.3.5 Procedimento geral para Transesterificação dos óleos vegetais.....	78
5.3.6 Procedimento geral para esterificação dos ácidos graxos.....	78
5.4 Técnicas para leitura da atividade antifúngica	78
5.4.1 Procedimento de preparo das soluções antifúngicas.....	78
5.4.2 Procedimento de preparo das soluções teste.....	78
5.4.3 Procedimento de preparo dos tubos teste.....	78
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXO I	88
ANEXO II	178

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A classe de compostos heterocíclicos tem grande importância para a vida, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos são heterociclos, sendo integrantes de materiais de diversificada aplicabilidade¹, com destaque para fármacos, produtos agroquímicos, vitaminas, princípios ativos em plantas. Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente os compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas definidas². A vitamina B₁ (Tiamina), o *Celecoxib* (usado como anti-inflamatório)³, o medicamento *Viagra*[®], são alguns exemplos de compostos que possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura conforme Figura 1.

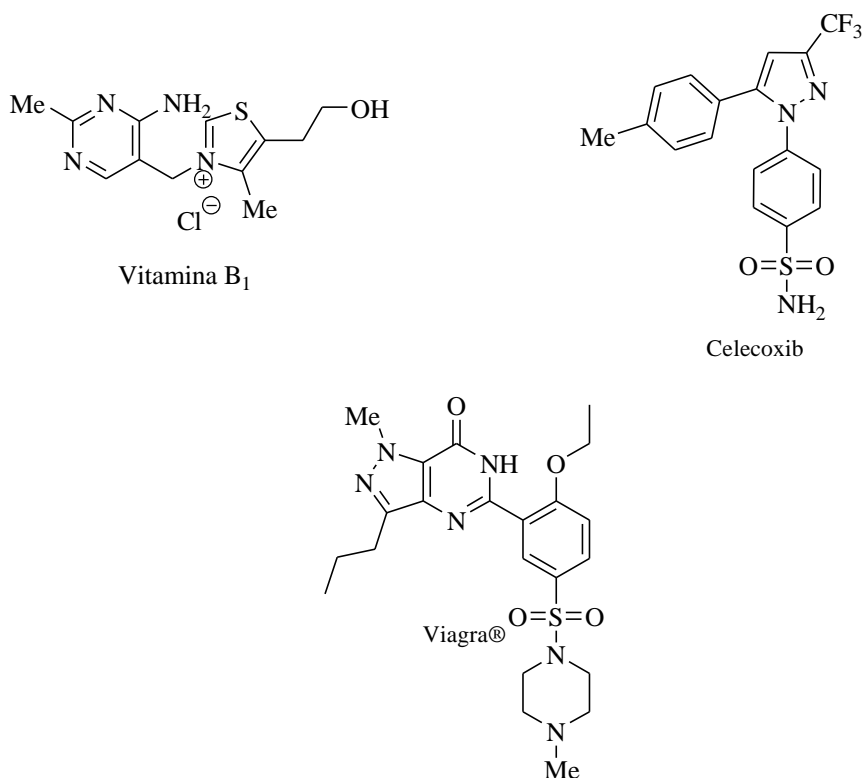


Figura 1. Estruturas da Vitamina B₁, Celecoxib e Viagra[®].

Na luta contra doenças, alguns dos avanços mais significativos foram alcançados devido ao planejamento da síntese dos heterocíclicos e de testes realizados com novas estruturas, muitas das quais são derivados heteroaromáticos. Além disso, um grande número de pesticidas, antibióticos e alcaloides são produtos naturais heterocíclicos de grande relevância para a saúde humana e animal.

Os heterociclos são uma fonte inesgotável de novos compostos, pelas inúmeras combinações possíveis. Atualmente pesquisadores trabalham constantemente no desenvolvimento e na produção de fármacos, pesticidas, inseticidas e rodenticidas, baseados em modelos naturais, o que tem proporcionado melhores condições de vida à sociedade. Outras importantes aplicações práticas dos

heterociclos são como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na de cosméticos, plásticos, tintas, solventes e antioxidantes, além de possuírem papel fundamental em grande parte dos processos bioquímicos⁴. Consequentemente, o desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese de compostos heterocíclicos complexos continuam a dirigir o campo da química orgânica sintética.

Dentre os sistemas heterocíclicos destacam-se os 1,2-azóis, principalmente isoxazóis e 1H-pirazóis e seus derivados, que atraem interesse de pesquisadores devido a sua importância medicinal e biológica.

No caso de isoxazóis, isso ocorre principalmente porque eles estão presentes em produtos naturais e muitos deles fazem parte de moléculas com atividade farmacológica. Esta bioatividade pode ser modificada ou desativada, dependendo do tipo e da posição de substituintes⁵. Compostos isoxazolínicos têm sido utilizados na medicina como analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios^{6,7} (Figura 2). Isoxazóis também estão sendo amplamente utilizadas na agricultura como herbicidas, inseticidas e fungicidas.⁸

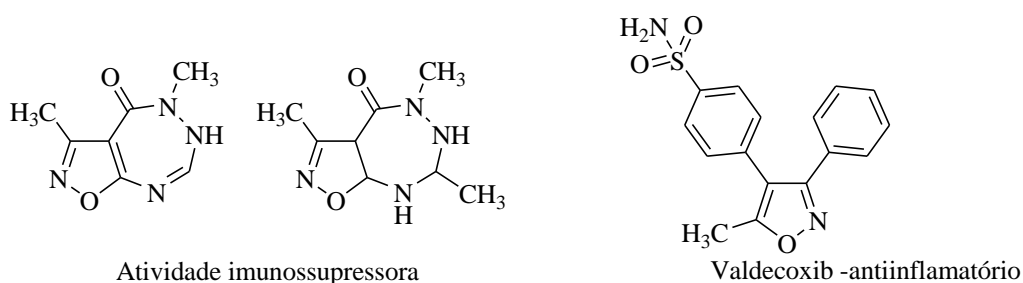
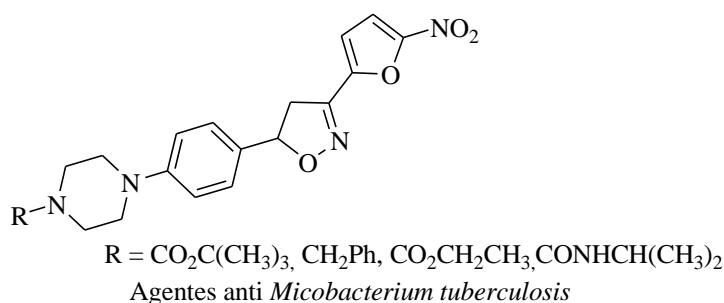


Figura 2. Estruturas de isoxazóis que apresentam atividade biológica comprovada.

Já os núcleos pirazolínicos, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas⁵. Sendo assim, estes núcleos são empregados como anti-inflamatórios, antipiréticos, analgésicos,⁹

bactericidas, fungicidas,¹⁰ bem como promissora atividade inibidora contra a monoamino oxidase, para o tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer.¹¹ Como exemplos, podemos citar a *Dipirona*, um dos mais conhecidos analgésicos comercialmente disponíveis, e o *Fipronil*, usado como inseticida¹² (Figura 3).

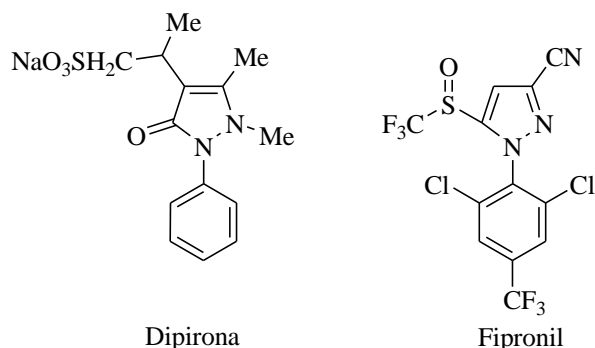


Figura 3. Estruturas da Dipirona e do Fipronil

Compostos heterocíclicos com substituintes graxos são interessantes por apresentarem grande potencial de aplicação como materiais tensoativos e eletrônicos, como monômeros para a síntese de polímeros condutores,¹³⁻¹⁵ com interessantes propriedades físico-químicas.

Os bi-heterociclos derivados de anéis pirimidínicos e pirazolínicos fazem parte de uma importante classe de compostos com comprovada atividade farmacológica^{16,17}, como agentes contra tumor pulmonar (Figura 4).

Em 1969, pesquisadores japoneses realizaram a síntese e investigação da atividade anti-inflamatória de vários 1- e 2-[pirazolil]pirimidinas. Isto conduziu, em 1973, à descoberta do 4-metóxi-2-[5-metóxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il]-6-metilpirimidina, o *Epirizol*, um fármaco que apresenta atividade anti-inflamatória com baixa toxicidade.

Este produto provou inibir lesões gástricas induzidas por agentes antiinflamatórios não-esteroidais (NSAIDs)^{16,18,19}.

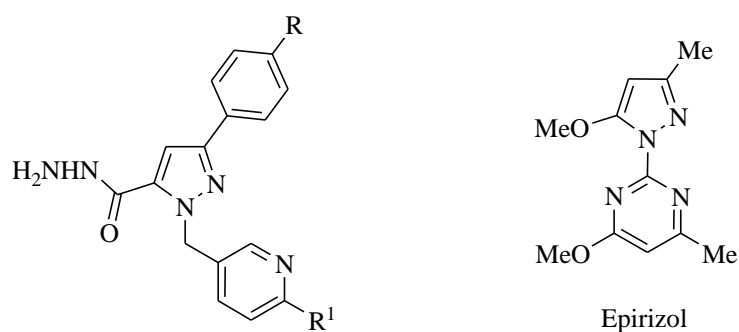


Figura 4. Bi-heterociclos com atividade farmacológica comprovada

Uma aplicação bastante promissora dos heterociclos com substituintes graxos é a ação antimicrobiana, especialmente como antifúngicos, há no mercado cinco classes de drogas antifúngicas disponíveis (polienos, fluoropirimidinas, azóis, equinocandinas e alilaminas). Todas elas com sérias desvantagens, algumas não possuem amplo espectro de ação, outras não são seletivas para o fungo, sendo tóxicas para o hospedeiro e muitas são fungistáticas e não fungicidas havendo o risco de recidivas, além do aparecimento de cepas resistentes aos antifúngicos de uso clínico, o que é atualmente um problema de difícil solução²⁰⁻²².

Isso motiva a necessidade de obtenção de novos antifúngicos, principalmente, para leveduras do gênero *Candida spp.* que são muito comuns em ambientes hospitalares, mas principalmente, sendo encontradas na microbiota normal humana, não sendo patológicas na maioria das vezes, em indivíduos imunocompetentes, porém em casos de imunodeficiência, estes fungos podem causar patologias graves, podendo ser até fatais.

A patologia mais comum relacionada à *Candida spp.* é a candidíase vulvovaginal, que atinge cerca de 20% das mulheres, podendo ser assintomática ou não²³. Medicamentos de escolha para o tratamento de infecções por leveduras do gênero *Candida spp.* são da classe dos azolíticos, sendo o fluconazol e o itraconazol os mais comumente receitados, ambos agindo sobre o metabolismo enzimático dos microrganismos²⁴⁻²⁶. Entretanto, os resultados de pesquisas sobre a atividade antifúngica de heterociclos com substituintes graxos tem apresentado resultados promissores²⁷⁻³⁰ (Figura 5).

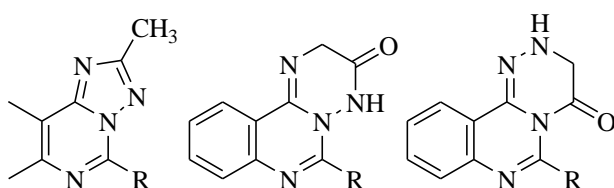
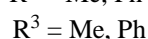
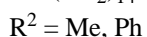
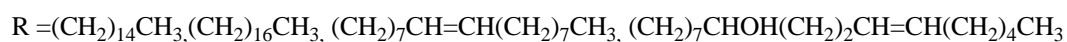
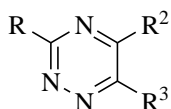
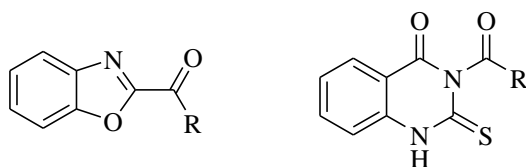


Figura 5. Heterociclos com substituintes graxos que apresentam atividade antifúngica.

Outra área de interesse de aplicação das substâncias graxas é a oleoquímica, pois nos últimos anos o crescimento da economia mundial proporcionou um aumento substancial no consumo de combustíveis derivados do petróleo. Este crescimento ocasiona emissões de gases poluentes como CO, CO₂ entre outros,³¹⁻³³ que são os grandes vilões causadores do efeito estufa. O nível de emissão desses gases chegou a níveis nunca antes imaginados afetando drasticamente o meio ambiente.

Portando a produção de combustíveis a partir de fontes renováveis, surgem como uma alternativa para mitigar esses efeitos tão nocivos. Os biocombustíveis apresentam menor taxa de emissão de poluentes e inúmeras vantagens nos aspectos ambientais, sociais e econômicos, tornando-os promissores coadjuvantes no processo de desenvolvimento sustentável, sem agressões ao meio ambiente. Um dos biocombustíveis em destaque é o biodiesel, obtido através da transesterificação de triacilgliceróis em presença de catalisador. As fontes desses triacilgliceróis podem ser os óleos obtidos de plantas oleaginosas ou as gorduras animais são matéria prima para obtenção de biodiesel. Essas gorduras são classificadas como sebos e se apresentam no estado sólido a temperatura ambiente, dada a sua composição química percentual ser elevada em ácidos graxos saturados, principalmente de ácido esteárico. As gorduras de

frango são uma exceção, e são classificadas como óleo, em função também de sua composição química percentual, neste caso com concentrações menores de ácido esteárico, ficando semelhante a óleos como o de soja.

Considerando a importância das substâncias graxas e do desenvolvimento de metodologias que levem a produção dessas substâncias os objetivos desse trabalho são:

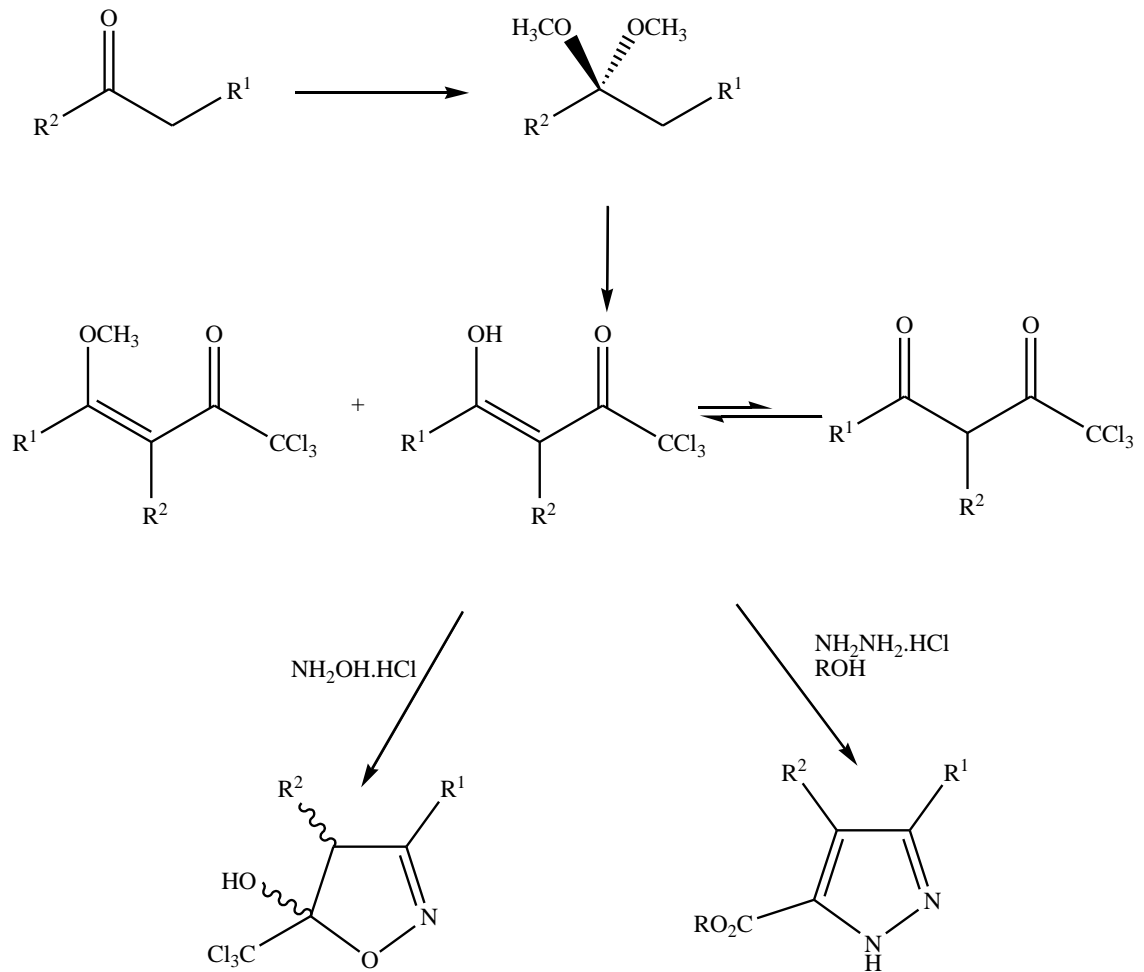
Objetivo geral:

- Avaliar a aplicação sistemática da acilação de acetais visando o estudo da regioquímica envolvida e do escopo teórico desse método. Obtenção de novas substâncias graxas para demonstração da eficiência da acilação de acetais na produção de precursores diversificados e versáteis na obtenção de heterociclos.

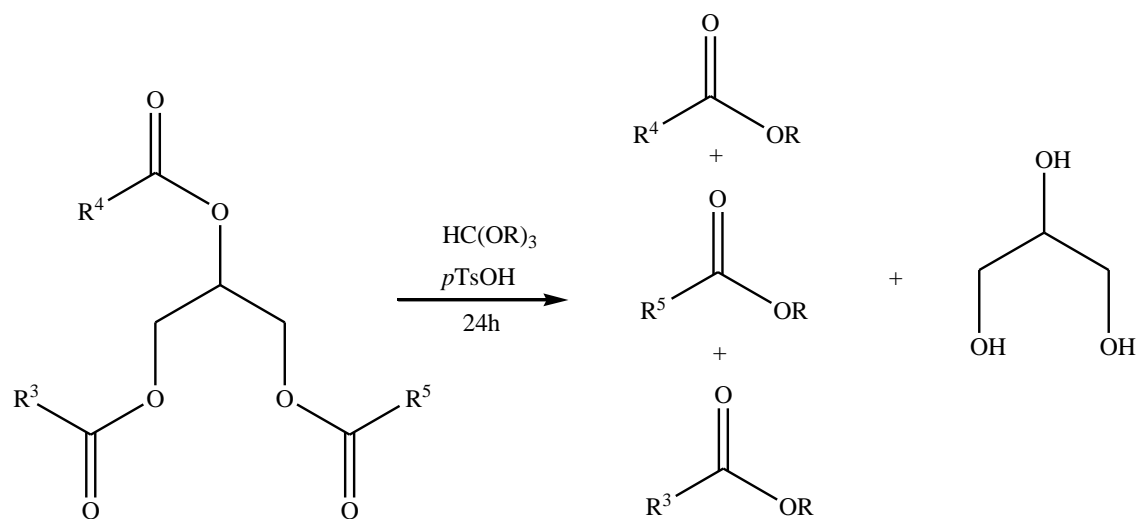
Objetivos específicos:

- Aplicação do Método de Acilação de Acetais na obtenção de uma nova série 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas derivadas de cetonas graxas (octan-2-ona, octan-3-ona, nonan-2-ona, nonan-5-ona, undecan-2-ona, tridecan-2-ona e pentadecan-2-ona) Esquema 1.
- Ciclocondensação das novas 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas graxas, obtidas no passo anterior, com cloridrato de hidroxilamina para obtenção de série de novos 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroisoxazóis graxos (Esquema 1).
- Ciclocondensação das novas 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alquen-2-onas graxas, obtidas no passo anterior, com cloridrato de hidrazina para obtenção de série de novos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de metila e etila graxos (Esquema 1).
- Identificação e atribuição da estrutura molecular dos 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroisoxazóis graxos e 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de metila e etila graxos será feita através de dados espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C e para os produtos das transesterificações a identificação por espectroscopia de massa.
- Teste preliminar de potencial de atividade biológica *in vitro* das séries de compostos isoxazóis e 1*H*-pirazóis sintetizados frente aos fungos *Candida albicans* e *Candida Krusei*.

- Transesterificação de triacilgliceróis de óleos vegetais comerciais ou esterificações de ácidos graxos livres (palmítico e oleico) com trimetil e trietilortoformiato sob catálise de ácido *p*-toluenossulfônico (Esquema 2).



Esquema 1.



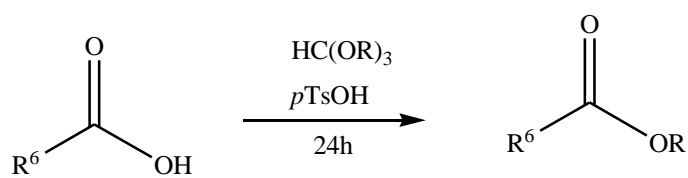
R = Me, Et

R³ = C₁₇H₃₁

R⁴ = C₁₅H₃₁

R⁵ = C₁₇H₃₃

Esquema 2.



R = Me, Et

R⁶ = C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₃

Esquema 3.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Inicialmente, serão mostrados trabalhos relacionados à obtenção de 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (β -alcoxi vinil trialometil cetonas) e/ou β -dicetonas trialometil substituídas por reações de acilação e hidrólise. Será apresentada uma revisão sobre a síntese de 1,2-azóis (isoxazóis e 1*H*-pirazóis) via métodos de ciclocondensação entre 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com dinucleófilos. Esta revisão da literatura pretende mostrar os principais artigos relacionados de maneira específica aos assuntos tratados neste trabalho. Faz-se também, um demonstrativo das pesquisas realizadas pelo NUQUIMHE no que diz respeito a linha de pesquisa deste trabalho.

Também será abordado a atividade antifúngica de compostos heterocíclicos e por fim, serão mostrados trabalhos sobre transesterificações de triacilgliceróis esterificação de ácidos graxos.

2.1 Acilação de enoléteres e acetais

As olefinas ligadas a heteroátomos contendo pares de elétrons não ligantes apresentam um grande potencial nucleofílico no carbono β . Estes substratos têm grande aplicação em síntese orgânica para formação de ligações C-C. Os principais exemplos desta classe de compostos são as enaminas e os enoléteres. Estes compostos sofrem reações análogas frente a reagentes eletrofílicos, como por exemplo, reações de acilações e cicloadições, existindo vários exemplos destas reações na literatura.^{35a-g,36,37}

Nas duas classes de compostos, o carbono β possui grande densidade de elétrons π ^{36,37}, entretanto, pelas diferenças entre os átomos de nitrogênio e oxigênio, principalmente em termos de eletronegatividade (maior disponibilidade do par de elétrons do doador), o carbono β das enaminas reage com uma faixa mais ampla de reagentes eletrofílicos. Por outro lado, em alguns casos não existe seletividade na reação, e a alta disponibilidade do par de elétrons favorece reações no próprio nitrogênio que, na maioria dos casos, são indesejáveis¹⁵.

A nucleofilicidade do carbono β de enoléteres é menor do que nas enaminas análogas não sendo suficiente para reagir com compostos de baixo potencial eletrofílico. Por exemplo, enquanto enaminas reagem facilmente com haletos de alquila os enoléteres não sofrem reações de alquilação³⁹, estes acilam somente com acilantes ativados.

A ativação dos agentes acilantes com catalisadores do tipo ácidos de Lewis é impossibilitada pela susceptibilidade dos enoléteres à polimerização no meio ácido. Portanto, a acilação de

enoléteres acontece somente com agentes acilantes que contém substituintes eletronegativos ativantes da função acila³⁹.

A influência do potencial eletrofílico da função acila no curso das reações de acilação de enol éteres sob condições convencionais foi demonstrado por *Effenberger e col*^{36,40}. Uma pequena série de enoléteres daqueles mostrados nos Esquemas 3, foram acilados sob condições brandas com cloretos de acila ativados como, por exemplo, cloreto de di- e tricloroacetila, cloreto de cianoacetila e cloretos derivados do ácido malônico, em bons rendimentos.

Os produtos formados e os rendimentos de reações dependem do potencial eletrofílico do cloreto de acila. O cloreto de acetila não reagiu com enoléteres e o cloreto de cloroacetila levou a produtos de polimerização. O cloreto de dicloroacetila levou ao produto de adição que tratado com trietilamina formou o produto de substituição, e o cloreto de tricloroacetila levou diretamente ao produto de substituição.

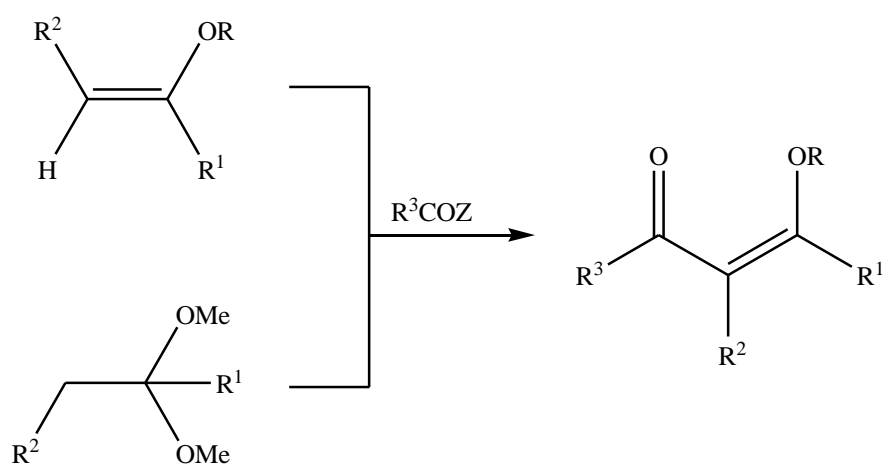
Foram publicados dois importantes trabalhos que tratam da síntese de precursores do tipo 1,1,1-trialometil-3-alquen-2-onas com a posição 4 substituída com um grupo de saída. Inicialmente *Hojo e col.*⁴¹ obtiveram bons resultados em reações de substituição eletrofílica de hidrogênios olefínicos com os anidridos trifluor- e tricloroacéticos, o grupo investigava a química de triariltioacetatos, $(\text{ArS})_3\text{C}-\text{CH}_3$, e determinaram que estes compostos reagem facilmente com anidrido trifluoroacético a temperatura ambiente (25°C), levando a trifluoroacetilalcenos $(\text{ArS})_2\text{C}=\text{CHCOCF}_3$ em rendimentos quantitativos. Os autores justificaram a formação dos produtos como resultante do ataque eletrofílico do anidrido de ácido ao ceteno ditioacetil, $(\text{ArS})_2\text{C}=\text{CH}_2$. Estes resultados permitiu aos pesquisadores a busca de reações de substituição eletrofílica de hidrogênios olefínicos primeiramente partindo de cetenos ditioacetais e então com sulfetos vinílicos, enoléteres e *N*-vinil-amidas.

Formalmente, essas reações são semelhantes às reações de acilação de enaminas, entretanto *Hojo e col.* também observaram que, nem o cloreto de acetila ou o anidrido acético reagiram com sulfetos vinílicos ou com os ceteno-ditioacetais. Outra característica importante destas reações foi o efeito de substituintes no carbono- β . Enquanto, a acilação de enaminas ou a hidrólise de sulfetos vinílicos acontece sem maiores dificuldades em reagentes com substituintes no carbono- β , a acilação, mesmo com acilantes altamente eletrofílicos, como acilantes polialogenados, foi completamente inibida nesses precursores. Por exemplo, o fenil propenil sulfeto não reagiu com anidrido trifluoroacético mesmo a temperaturas elevadas, sendo o reagente recuperado totalmente⁴¹.

Em 1986, *Hojo e col.*^{18b} descreveram a acilação dos acetais derivados da propanona e da acetofenona com anidrido trifluoracético que forneceram as respectivas 1,1,1-trifluormetil-4-alcoxi-3-alquen-2-ona, em um meio reacional semelhante ao utilizado em reações com enoléteres.

No Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) o método de acilação de enoléteres^{35a-g} com acilantes halogenados tem sido aplicado de maneira sistemática. Foi sintetizada uma ampla série de 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com diferentes substituintes R¹ e R². As reações de acilação foram otimizadas para preparação de 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas analiticamente puras, em quantidades molares. No primeiro momento foram obtidas 1,1,1-trialometil-4-alcóxi-3-alquen-2-onas em altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres comerciais com anidrido trifluoracético e com cloreto de tricloroacetila. A mesma série de enoléteres foi acilada a partir de seus respectivos cetais. Essa reação demonstrada pelo NUQUIMHE obteve uma de 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas acilando diretamente cetais derivados de acetofenonas^{35b} e propiofenonas^{35g} *p*-substituídas, com excelentes rendimentos.

Neste trabalho sistemático de acilação de enoléteres com agentes acilantes halogenados, foram usados também derivados da ciclohexanona e da ciclopentanona^{35c}. Foram comparados os rendimentos de reação de acilações de enaminas, enoléteres e acetais derivados das duas cicloalcanonas. Todos os trabalhos citados anteriormente tratam da acilação de enoléteres (gerados *in situ* ou não) conforme Esquema 4.



Esquema 4.

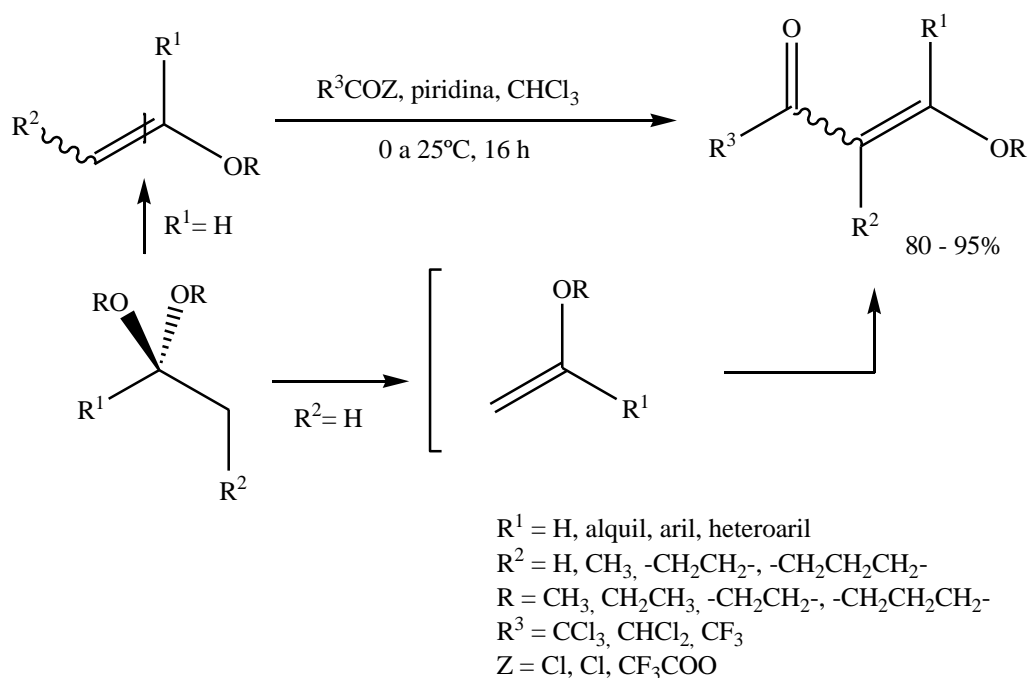
R ¹	R ²	R	Ref.
H	H	Et	41a
Me	H	Me	40a
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	Et	41a
C ₆ H ₅	H	Me	42e
4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	Me	42e
4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	Me	42e
4-F-C ₆ H ₄	H	Me	42e
4-Cl-C ₆ H ₄	H	Me	42e
4-Br-C ₆ H ₄	H	Me	42e
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	Me	42e
Et	H	Me	35g
<i>n</i> -Pr	H	Me	35g
<i>i</i> -Pr	H	Me	35g
<i>Cyclo</i> -Pr	H	Me	35g
<i>n</i> -Bu	H	Me	35g
<i>i</i> -Bu	H	Me	35g
<i>t</i> -Bu	H	Me	35g
(CH ₂) ₅ CO ₂ Me	H	Me	35g
C ₆ H ₅	Me	Me	35b
	-(CH ₂) ₄ -	Me	35c
	-(CH ₂) ₃ -	Me	35c
H	Me	Et	40a
H		-(CH ₂) ₃ -	40a
H		-(CH ₂) ₂ -	40a

Em 1997, *Nenajdenko e col*^{38e}. publicaram um artigo de revisão sobre a síntese e utilização em síntese orgânica de trifluormetilcetonas α,β -insaturadas. Este trabalho incluía a descrição da

reação de acilação de enoléteres com anidrido trifluoracético, como um bom método para a obtenção dos compostos estudados.

Atualmente pesquisadores do NUQUIMHE na busca de metodologias na síntese sistemática de compostos heterocíclicos de interesse tecnológico, aplicam a acilação de enoléteres ou gerados *in situ* com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila e cloreto de dicloroacetila^{35a-d}. Nessa rota sintética, o enoléter é o precursor nucleofílico o qual ataca o agente acilante derivado dos ácidos haloacéticos que age como centro eletrofílico, em presença de piridina.

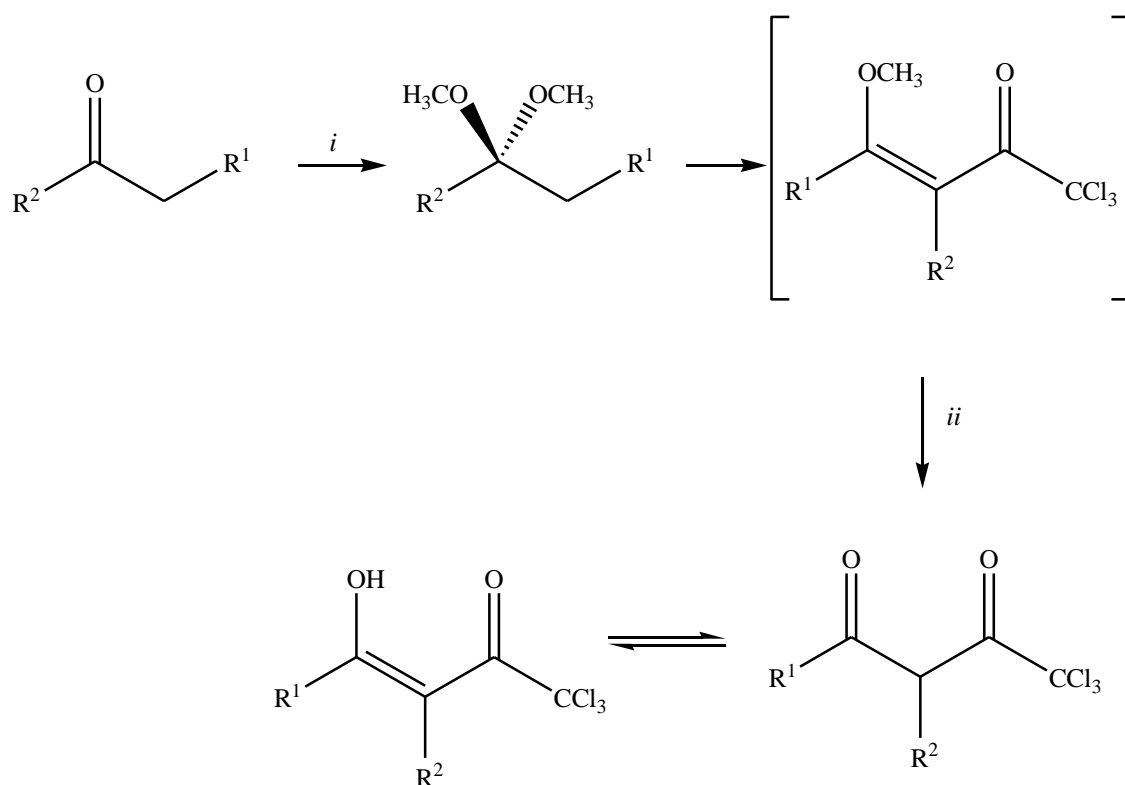
Assim para obtenção de β -alcoxiviniltrialo- metilcetonas, a partir de aldeídos e cetonas, é necessário a formação do enoléter para ocorrer a acilação. Devido as barreiras encontradas, tanto na síntese como no isolamento de enoléteres em escala molar, desenvolveu-se um método de acilação de enoléteres gerados *in situ* a partir de dimetóxicetais. Esse método mostrou-se uma rota alternativa versátil para a obtenção de compostos 1,3-dieletrofílicos conforme Esquema 5^{42s}.



Esquema 5.

Flores e col.^{35o} evidencia a síntese de 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-alquen-2-onas a partir de dimetóxicetais derivados de metil cetonas reagindo com acilantes trialoacéticos, e demonstra sua utilização na obtenção de trialometil- β -dicetonas. Foram obtidas 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-4-alquen-2-onas e as respectivas 1,1,1-trialo-4-(2-heteroaril)-2,4-butanodionas, a

partir do acetiltiofeno e do acetilfurano, propanona, pentan-3-ona, acetofenona e cicloalcanonas com cloreto de tricloroacetila presente no Esquema 6 apresentado.



$i = 2 Cl_3CCOCl, 2$ Piridina, $CHCl_3, 8h, 30^\circ C.$

$ii = H_2SO_4, 2M, 50-80^\circ C.$

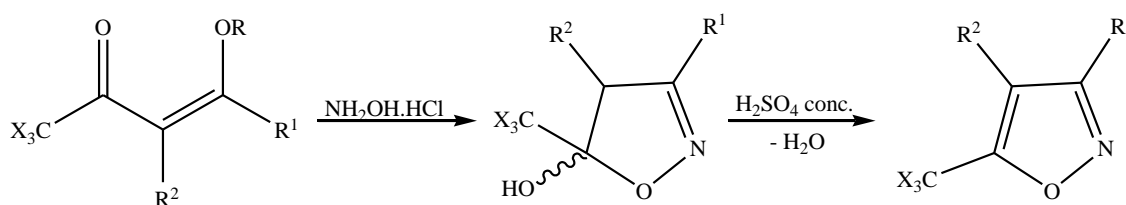
Esquema 6.

Em 1995, pesquisadores japoneses publicaram o estudo detalhado do mecanismo³⁷ das reações de olefinas com densidade de elétrons aumentada por substituintes com pares de elétrons não ligantes, enoleteres e sulfetos vinílicos, com anidrido trifluoroacético. Estas reações em tetracloreto de carbono e a temperatura ambiente, levaram inicialmente aos produtos de adição, os quais foram identificados como intermediários estáveis pelos espectros de RMN de 1H e infravermelho. As reações foram realizadas também em clorofórmio e diclorometano, em ausência de bases como piridina ou trietilamina. Assim, os resultados demonstram que o mecanismo era de adição-eliminação. Os produtos de adição levaram às olefinas trifluoroaciladas e no processo de eliminação, dependendo da estabilidade do intermediário catiônico.

2.2 Síntese de Isoxazóis.

A síntese de isoxazóis, via rota [3+2], (CCC + NN) ou (CCC + NO) utiliza, em geral, como componente CCC, derivados de compostos β -dicarbonílicos, e como bloco NN a hidrazina ou NO hidroxilamina^{35,42,44,45}.

As β -alcoxivinil trialometil cetonas são precursores extremamente versáteis na formação de isoxazóis. As β -alcoxivinil trialometil cetonas juntamente com trialometil- β -dicetonas, são os blocos (CCC) mais usados para a síntese de 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis. A presença do grupamento trialometil no precursor é fator determinante para a regioespecificidade da reação e, também, para a alta estabilidade termodinâmica dos 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis formados. O isolamento e identificação desses intermediários foi um passo importante para compreender o mecanismo de formação dos isoxazóis pelo processo [3+2] [CCC + NY]. O átomo de nitrogênio nucleofílico da hidroxilamina ataca exclusivamente o átomo de carbono vinílico (posição β) da enona, uma adição conjugada tipo Michael, formando um intermediário tipo oxima. A ciclização com o ataque do oxigênio nucleofílico ao carbono carbonílico vizinho ao carbono peralogenado é um passo termodinâmica e cineticamente favorável. Os produtos 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis obtidos regioespecificamente⁴⁶⁻⁴⁹ podem ser convertidos aos respectivos 5-trialometil-isoxazóis, por eliminação de água vide Esquema 7. A estabilidade dos 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis chega ao grau de dificultar o passo da eliminação de água para aromatização até o isoxazol.^{42s,45c} A aromatização acontece somente em meios reacionais com condições drásticas, sendo que o meio mais eficiente foi a desidratação catalisada por ácido sulfúrico.^{35a,d,e, 45c, 46,49,50}



X = F, Cl

R = Me, Et

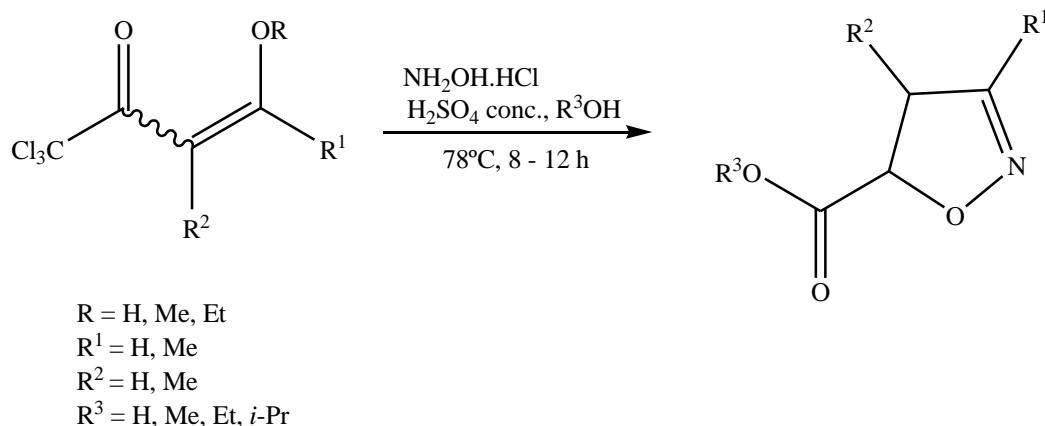
R¹ = H, Me, Et, *i*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

R² = H, Me, Et

Esquema 7

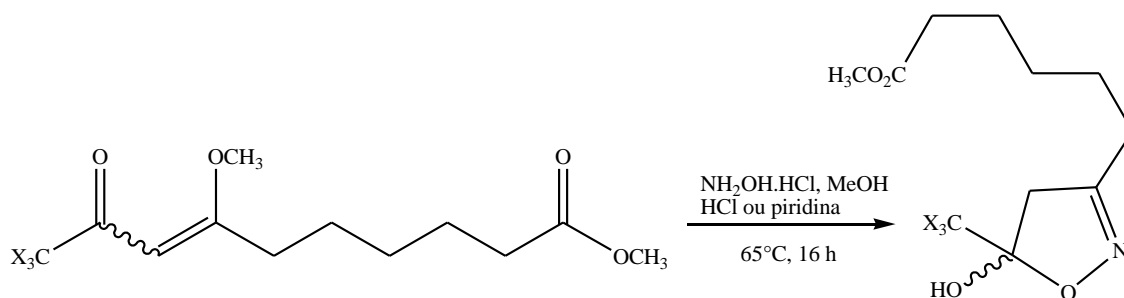
O grupo NUQUIMHE em seus estudos de obtenção regioespecifica de 5-carboxil-isoxazóis, utilizando β -alcoxiviniltrialometilcetonas como precursores, através da reação de ciclocondensação *one-pot* de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas com cloridrato de

hidroxilamina em meio ácido. O produto da hidrólise do grupo triclorometila depende do solvente utilizado no meio reacional. Em meio aquoso obtêm-se derivados de ácidos carboxílicos e em meio alcoólico derivados de ésteres^{39c}. (Esquema 8)



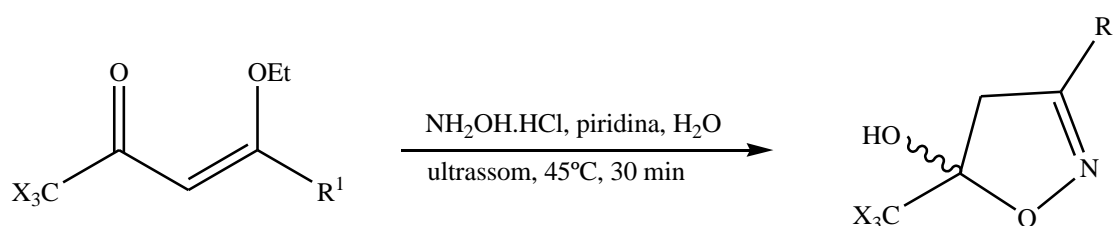
Esquema 8.

Nas reações de obtenção de precursores 10,10,10-trifluor(cloro)-9-oxo-7-metoxi-dec-7-enoatos^{35g} pela acilação do 7,7-dimetoxioctanoato de metila^{35f}, foi observado a formação de isoxazóis com substituintes de cadeia longa funcionalizados^{39d}. (Esquema 9)



Esquema 9.

Uma metodologia recente na síntese de 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis é por irradiação de ultrassom, em meio aquoso⁵¹, com tempos reacionais menores, torna a reação menos poluente e ainda com custos menores. O que configura-se como vantagem desse método sob o método convencional^{35a,42e} conforme Esquema 10.



X = F, Cl

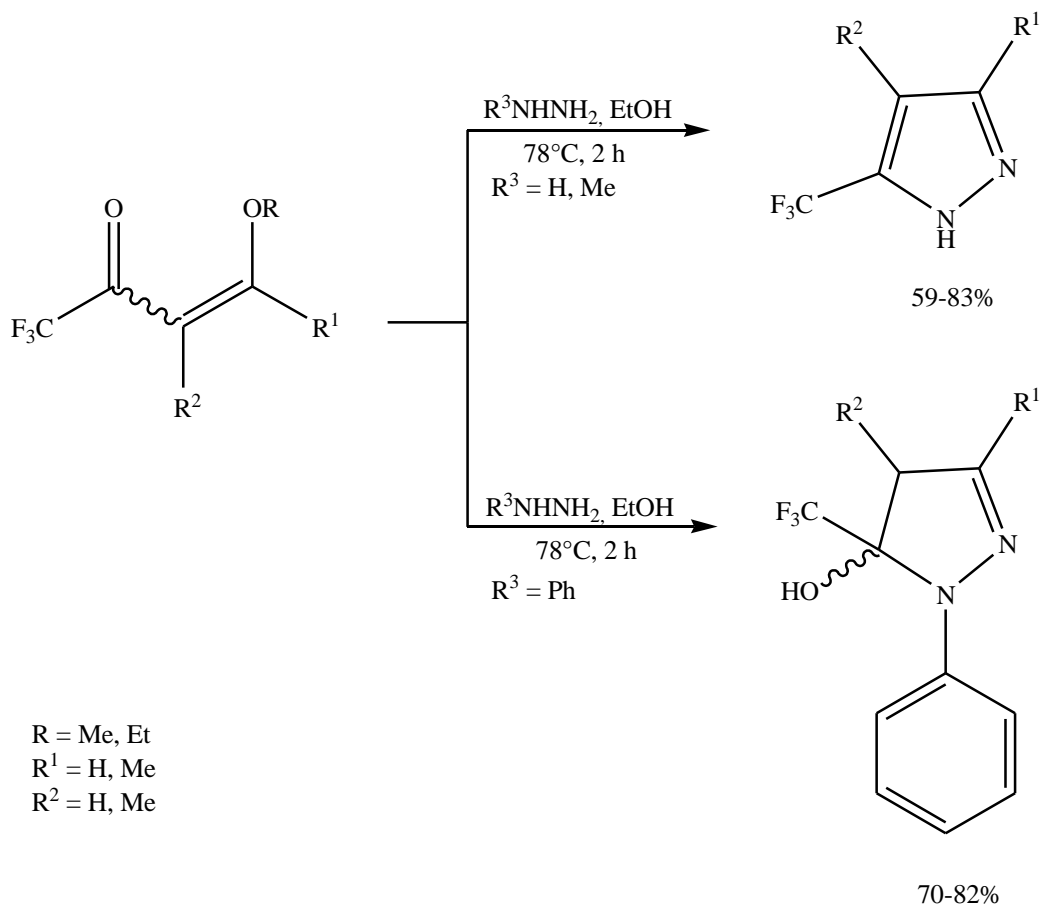
R¹ = H, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Bu, *tert*-Bu, *n*-Pentil, *i*-Pentil, *n*-Hex, Ph

Esquema 10.

2.3 Síntese de Pirazóis

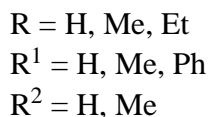
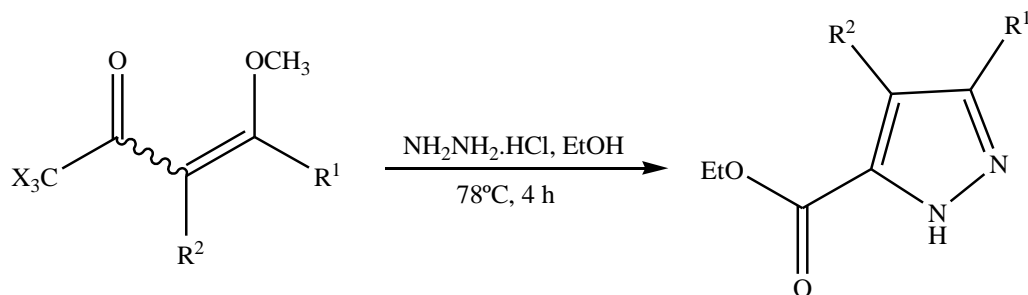
A síntese de heterociclos pirazolínicos possuem utilidade ampla na química aplicada e fundamental. Os pirazóis são relativamente fáceis de sintetizar e apresentam atividades químicas e farmacológicas diversificadas. Neste item serão abordadas publicações referentes à síntese de pirazóis e seus derivados a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas. Para revisão a respeito da síntese de compostos pirazolínicos a partir destes ou outros precursores, podem ser consultadas as referências 45 e 52.

As reações entre β -alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazinas para obtenção de pirazóis substituídos com o grupo trifluormetil (Esquema 11)^{42a,54} foram estudadas inicialmente com aquelas β -alcoxivinil trialometil cetonas obtidas pela acilação de enoléteres comerciais. As reações dessas enonas com hidrazina e metil-hidrazina novamente levaram diretamente aos 1*H*-pirazóis, porém com fenil-hidrazina levaram aos respectivos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Esses produtos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis são estáveis e não são facilmente aromatizados. Novamente, essa dificuldade na desidratação desses intermediários foi atribuída ao efeito sinérgico dos substituintes retiradores de elétrons substituindo o heterociclo pirazol. O grupo trifluormetil estabiliza a porção aminocetal (posição 5 do pirazol) e a fenila na posição 1, compromete o par de elétrons não ligantes do nitrogênio 1 com a conjugação do sistema aromático, dificultando o auxílio deste sistema ao processo de eliminação de água.



Esquema 11.

Como já descrito para os isoxazóis, pode ocorrer em um mesmo sistema de reação, a ciclocondensação [3+2] para formação do azol e a hidrólise do substituinte triclorometil. Essa possibilidade foi comprovada na rota de síntese *one-pot* para a obtenção de 3(5)-etoxicarbonilpirazóis, pela ciclocondensação de β -alcoxivinil triclorometil cetonas com cloridrato de hidrazina (1:1,2 eq/mol) sob condições brandas (Esquema 12)^{44a}. Foi observado que o uso de um excesso pequeno do dinucleófilo foi essencial para o aumento do rendimento das reações. O estudo provou que ao contrário do que acontece na síntese dos isoxazóis, as β -alcoxivinil triclorometil cetonas com substituintes $R^1 = \text{aril}$, reagem com hidrazina e fenil-hidrazina formando o intermediário triclorometil-1*H*-pirazol aromático o qual, tem o seu grupo triclorometil hidrolisado sob condições ácidas brandas.



Esquema 12.

Em estudos investigativos propostos por *Martins e col.*⁵⁵ com uma série de 5-trifluormetil-4-5diidro-1*H*-pirazóis, em testes de determinação de propriedades analgésicas e antiinflamatória comprovam o potencial biológico destas séries. Os pirazóis são uma classe de compostos com um histórico de aplicação farmacológica e agroquímica, por apresentarem atividades biológicas como antipirética, analgésica, fungicida, inseticida entre outros.

Outros heterociclos biologicamente ativos, são os tetrazólicos análogos de ácidos graxos, sendo utilizados na medicina, como antiviral (inclusive para HIV) e fungicida⁵⁶, e na agricultura como herbicida, é o caso do 2,5-diaril, 2,5-dialquil e 2-alkuil-5-aryl-1,3,5-oxadiazol utilizado como herbicida contra ervas daninhas (capim) e em lavouras de arroz e milho⁵⁷. Uma série de compostos 4,5-diidrooxazóis, com substituintes derivados de ácidos graxos na posição 2, são estudados desde a década de 70 e desde então utilizados como agente surfactantes catiônicos. Em pesquisas mais recentes foram comprovadas as atividades antimicrobiana e tranquilizantes desta série de 4,5-diidrooxazóis e por apresentarem semelhança estrutural com as prostaglandinas o seu uso é interessante como homoprostanóides⁵⁸.

2.4 Potencial atividade biológica

Nos últimos anos, após o uso excessivo de medicamentos antimicrobianos pela população, houve um grande índice de microrganismos que se tornaram resistentes a terapia convencional. Isso fez com que a pesquisa de novas substâncias úteis para combater infecções, tanto em fontes animais como vegetais, fosse intensificada⁵⁹.

Segundo *Alvarenga e col.*⁶⁰ cada vez mais estudos buscam por um antimicrobiano ideal, ou seja, aquele que apresenta maior espectro de ação, menor toxicidade, menor custo e menor índice de resistência bacteriana. Muitos ácidos graxos possuem propriedades antibacterianas e antifúngicas. Essas propriedades podem ser exploradas de forma isolada ou associadas com

sinergia com fármacos ou compostos já existentes. Estudos afirmam que o ácido aracdônico aumenta a suscetibilidade dos biofilmes formados por duas espécies de *Candida*, reduzindo a dose de antimicótico necessária para inibir o fungo^{61,62}.

Em estudos feitos por *Altieri e col.*⁶⁰ os ácidos dodecanóico, tetradecanóico, hexadecanóico, octadecanóico e linoleico estão entre os ácidos que apresentam potencial antibacteriano e antifúngico, e por apresentarem esta atividade biológica são compostos promissores para aplicação clínica^{63,64-66}.

Em estudos de atividades biológicas *in vitro* de ácidos graxos e de compostos que os contenham em quantidades significativas, demonstraram resultados promissores de atividade frente a diversos micro-organismos, dentre os quais espécies de *Candida spp* e *Staphylococcus coagulase positiva*^{63,66,67}.

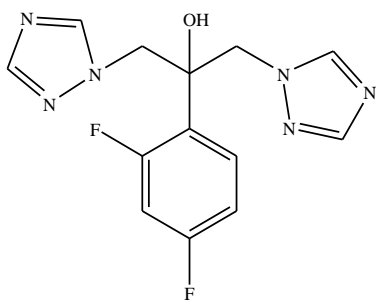
As espécies do gênero *Candida* são as causas mais comuns de infecções fúngicas, denominadas candidíase, comumente enquadradas como doença sexualmente transmissível⁴⁶. A candidíase é uma infecção fúngica causada gênero *Candida*, que leva a quadros clínicos de espectros bem variáveis. A grande maioria dos isolamentos são de *C. albicans*, porém frequentemente encontramos dados considerados significativos sobre *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. viswanathii*, *C. famata*, dentre outras, que devem ser levadas em conta devido ao seu potencial patogênico⁶⁹. Para *Álvares e col.*⁶⁰ candidíase é uma doença que varia desde uma infecção leve e superficial a uma micose profunda fulminante com prognóstico ruim, sendo que em crianças tende a ser mais generalizada e grave do que em adultos⁷⁰.

Em geral, a colonização pelo gênero *Candida* é mais comum no trato genitourinário de mulheres com vida sexual ativa ou não, sendo muitas vezes assintomática em homens, seguida pela manifestação oral principalmente em crianças. Os principais relatos são de *C. albicans*, havendo também relatos de *C. tropicalis* como agente causador. Em torno de 20 a 25% das mulheres sadias e completamente sem sintomas são positivas para culturas de *C. albicans*. Cerca de 75% das mulheres adultas tiveram episódios de candidíase vaginal durante a vida, com prevalência de *C. albicans* de 70 a 90%, e cerca de 5% dessas pacientes apresentaram episódios de recorrência^{71,72}.

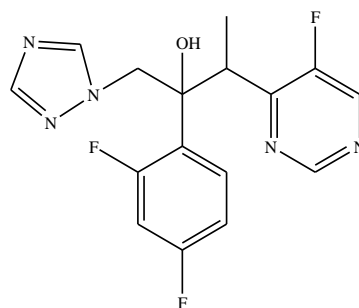
C. krusei tem sido reconhecida como um patógeno fúngico resistente a um amplo repertório de antifúngicos, por apresentar uma resistência intrínseca ao fluconazol. Os antifúngicos azóis (Figura 6) constituem uma classe de antifúngicos sintéticos, são fungistáticos e possuem amplo espectro de atividade. O mecanismo de ação desta classe baseia-se na inibição

da enzima fúngica 3A (CYP 3A) do citocromo P450. A lanosina 14 α - desmetilase é responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol, sendo este o principal esteroide encontrado na membrana celular dos fungos, a redução do ergosterol altera a fluidez da membrana, causando interferência nas suas ações enzimáticas, o que gera um efeito final de inibição da replicação fúngica.

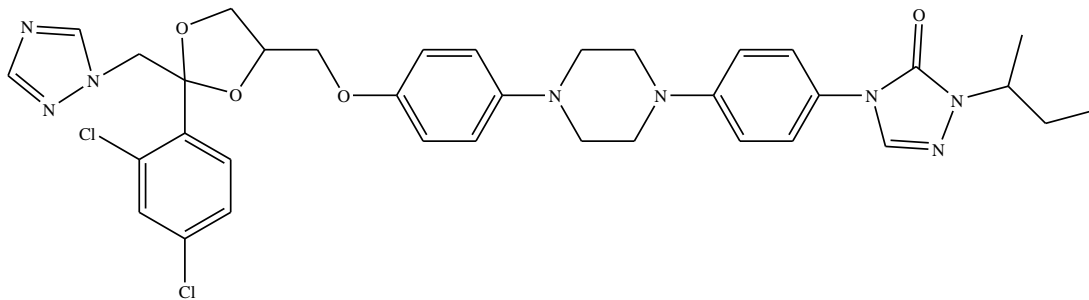
No caso de leveduras do gênero *Candida* os azóis inibem também a transformação das células leveduriformes em hifas, que são a forma patogênica deste fungo. Dentre as drogas antifúngicas pertencentes a esta classe, encontram-se o fluconazol, voriconazol, itraconazol, ravuconazol, e o posaconazol⁷³. Embora as drogas antifúngicas possuam um efeito desejável na maioria dos casos, há relatos de resistência fúngica frente drogas da classe dos azóis, no que se refere a *Candida spp.*⁷²



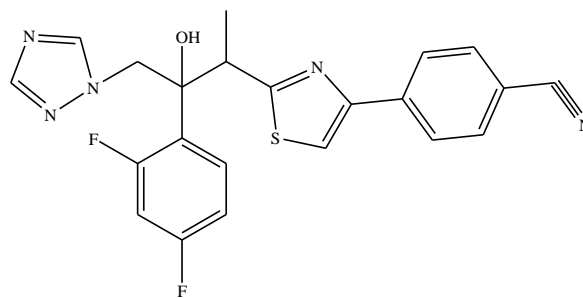
Fluconazol



Voriconazol



Itraconazol



Ravuconazol

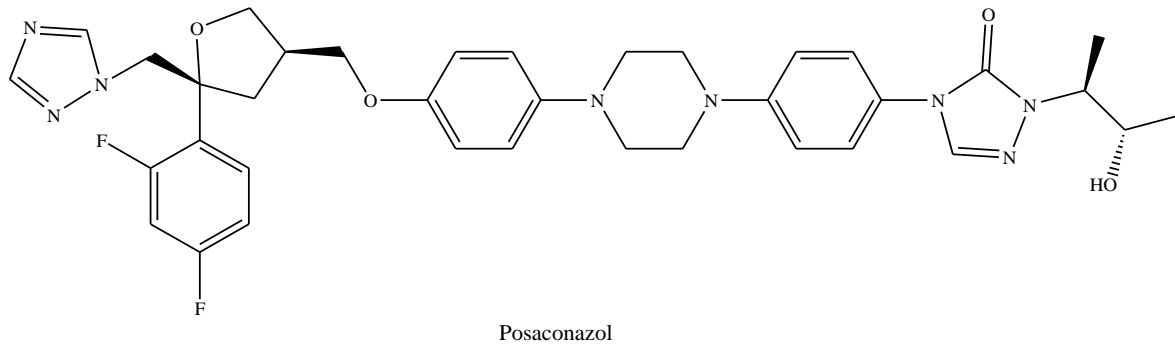


Figura 6. Estruturas químicas de antifúngicos azóis.

A anfotericina B (Figura 7) é um fármaco pertencente à classe dos polienos e age ligando-se aos esteróis, preferencialmente ao principal esteroide da membrana celular fúngica, o ergosterol. Essa ligação propicia a alteração da integridade da membrana fúngica e causa desequilíbrio osmótico, resultando a perda de potássio intracelular, magnésio, açúcares, e de outros metabólitos, levando a morte celular⁷⁴⁻⁷⁶. Apesar de ser primeira escolha no tratamento das infecções causadas pelo gênero *Candida*, esta substância está associada a vários efeitos tóxicos e requer administração intravenosa⁷⁷.

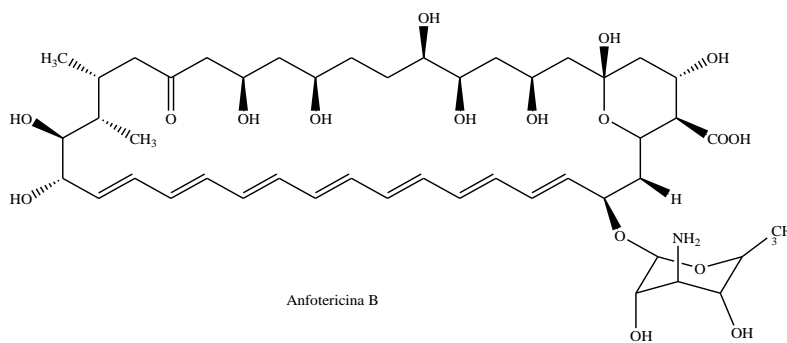
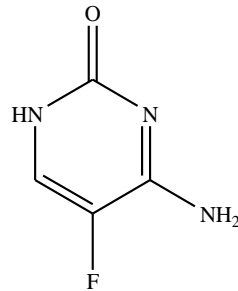


Figura 7. Estrutura química do antifúngico anfotericina B.

Muitos autores têm reportado um avanço em infecções por *C. krusei* entre pacientes que receberam terapia com fluconazol e anfotericina B. O fenótipo de multirresistência exibido por *C. krusei* é um problema para o tratamento de pacientes em geral, principalmente grupos comprometidos (neutropênicos, com hanseníase, com leucemia, HIV-positivo, dentre outros) e fungemias.

A flucitosina (Figura 8) é um antifúngico do tipo antimetabólito. Trata-se quimicamente de uma pirimidina, que dentro das células fúngicas sofre uma desamilação responsável por sua ativação, transformando-se em 5-fluorouracil. Ela inibe a síntese proteica fúngica, substituindo

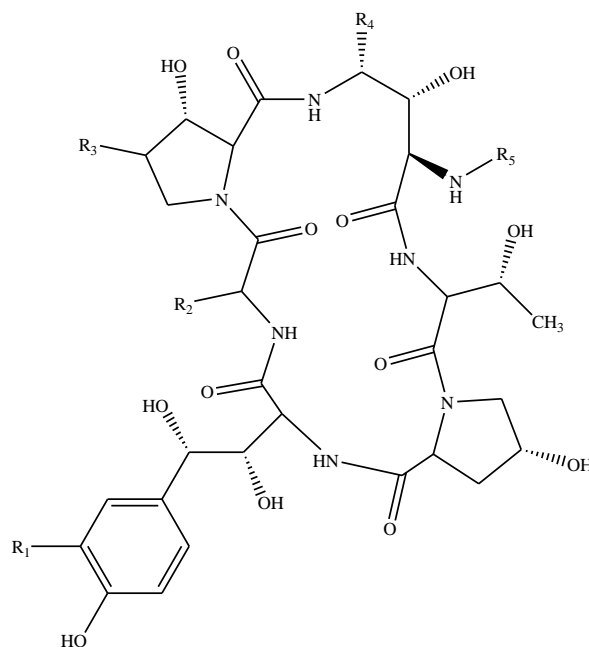
uracila pelo 5-fluorouracil no RNA e também interfere na síntese do DNA fúngico. A sua formulação intravenosa não está mais disponível e é limitada pela sua toxicidade na medula óssea e elevada taxa de mutação espontânea levando a resistência microbiana^{78,79}



Flucitosina

Figura 8. Estrutura química do antifúngico pirimidínico flucitosina.

O grupo de antifúngicos equinocandinas (Figura 9) (caspofungina, anidulafungina e micafungina) tem demonstrado excelente atividade *in vitro*. Essa classe de fármacos age inibindo a síntese de glucana presente na parede celular dos fungos por meio da inibição da enzima $\beta(1,3)$ -glucana sintase. A inibição desta enzima resulta em esgotamento dos polímeros de glucana na célula fúngica, resultando em uma parede celular anormal, fraca e incapaz de resistir ao estresse osmótico. Toxicidade associada à equinocandina é rara, pois sua ação é específica sobre a glucana presente na parede celular, e as células de mamíferos não possuem essa estrutura⁷⁵. Todavia, autores vêm relatando uma diminuição da sensibilidade para o voriconazol e as equinocandinas. Devido a plasticidade apresentada pela *C. krusei* ela pode desenvolver resistência a antifúngicos, por isso, é considerada uma importante espécie a ser monitorada com relação à resistência antifúngica⁸¹⁻⁸⁵.



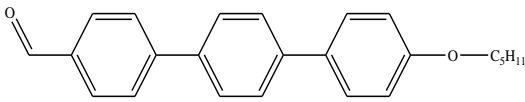
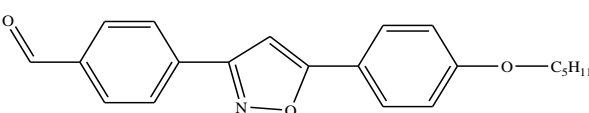
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
H	NH ₂ (CO)CH ₂ CHOH	H	OH	CO(CH ₂) ₇ CHCH ₃ CH ₂ CHCH ₃ CH ₂ CH ₃
H	NH ₂ (CH ₂) ₂ CHOH	H	NH(CH ₂) ₂ NH ₂	CO(CH ₂) ₇ CHCH ₃ CH ₂ CHCH ₃ CH ₂ CH ₃
H	CH ₃ CHOH	CH ₃	OH	CO(CH ₂) ₆ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₄ CH ₃
H	CH ₃ CHOH	CH ₃	OH	
HOSO ₃	NH ₂ (CO)CH ₂ CHOH	CH ₃	OH	CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃
HOSO ₃	NH ₂ (CO)CH ₂ CHOH	CH ₃	OH	

Figura 9. Estrutura química dos antifúngicos equinocandinas.

2.5 Oleoquímica

Compostos oleoquímicos mais comuns são ácidos graxos, alcoóis graxos, ésteres graxos, podendo ser de fontes naturais (animal e/ou vegetal) ou de fontes sintéticas. Apresentam um grande interesse comercial, principalmente das indústrias petroquímicas e farmacêuticas.

Muitos compostos derivados de ácidos graxos têm sido estudados como antifúngicos, antibacterianos, antivirais e antiinflamatórios. Essas atividades têm grande importância no desenvolvimento de novos compostos para tratamento e prevenção das infecções causadas por diversos micro-organismos de preocupação epidemiológica⁸⁰ como já citado acima.

No campo petroquímico, a produção de combustíveis a partir de fontes renováveis ou de diferentes rotas sintéticas de obtenção destes têm despertado interesse da comunidade científica, uma vez que, a partir de óleos vegetais e /ou animais é possível obter combustível ambientalmente correto. Os óleos vegetais tem em sua composição triglicerídeos e ácidos graxos saturados e insaturados, estes que são a base de obtenção de biodiesel. Na pesquisa foram usados os seguintes óleos vegetais: soja, canola e oliva e as composições são apresentadas nas tabelas abaixo⁸⁶⁻⁸⁹.

Tabela 1. Valores médio (%) de ácidos graxos do óleo de soja comercial.

Nº de carbonos	Ácidos graxos	Concentração (%)
C 12:0	láurico	0,1 (máx.)
C 14:0	mirístico	0,2 (máx.)
C 16:0	palmitico	9,9 - 14
C 18:0	esteárico	3 - 5,4
C 16:1n6	palmitoleico	traços
C 18:1n9	oléico	17,7 - 26
C 18:2n6	linoleico	45,7 - 56,9
C 18:3n3	linolênico	4 - 9,5
Outros (araquídico, gadoléico, behênico, erúico, lignocérico)		0,1 - 0,7

Tabela 2. Valores médio (%) de ácidos graxos do óleo de canola comercial.

Nº de carbonos	Ácidos graxos	Concentração (%)
C 14:0	mirístico	< 0,2
C 16:0	palmitico	2,5-6,5
C 18:0	esteárico	0,8-3
C 20:0	araquídico	0,1-1,2
C 22:0	behênico	< 0,6
C 24:0	lignecérico	< 0,2
C 16:1n6	palmitoléico	< 0,2
C 18:1n9	oléico	53-70
C 18:2n6	linoleico	15-30
C 18:3n3	linolênico	5-13
C 20:1n6	eicoseinoico	0,1-4,3
C 22:1n9	erúico	< 2
C 24:1n3	tetracosenóico	< 0,2

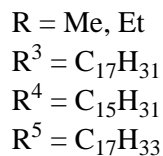
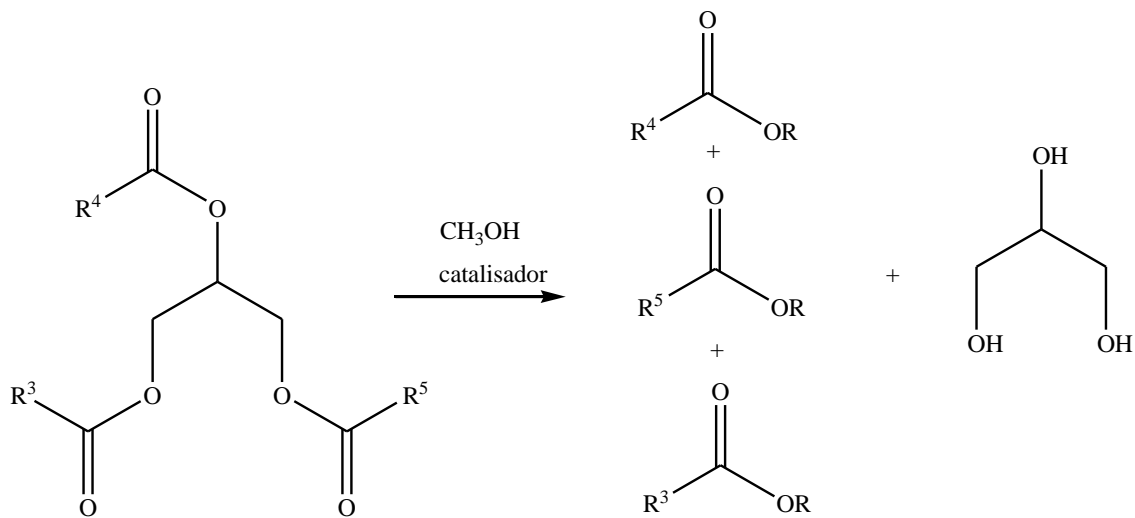
Tabela 3. Valores médio (%) de ácidos graxos do azeite de oliva comercial.

Nº de carbonos	Ácidos graxos	Concentração (%)
C 16:0	palmitico	12,3
C 18:0	esteárico	1,9
C 20:0	araquídico	0,2
C 23:0	tricosanóico	3,35
C 24:0	lignecérico	0,85
C 16:1n6	palmitoleico	1,4
C 18:1n9	oléico	58,56
C 18:2n6	linoleico	9,3
C 18:3n3	linolênico	4 - 9,5
C 22:6n3	cervônico	7,15

2.6 Transesterificações

A transesterificação é o processo mais comum para obtenção de biodiesel, consiste numa reação com óleos vegetais e/ou animais com alcoóis em presença de um catalisador ácido e/ou básico. Este combustível pode ser utilizado puro ou em mistura com diesel convencional, derivado petroquímico. Quando em mistura o biodiesel é chamado de BLEND, prática utilizada por países como Alemanha e Áustria, essa mistura manterá as mesmas propriedades do diesel comum com a vantagem de ser menos poluente. A classificação da mistura está atrelada a quantidade, em porcentagem, de biodiesel no diesel, se a mistura conter 2% de biodiesel para 98% de diesel ela é classificada como B2, e assim sucessivamente, até chegar a B100⁹⁰. A qualidade deste óleo está diretamente ligada a presença de ésteres graxos na sua composição, e estes dependem da presença de ácidos graxos livres no óleo a ser utilizado como matéria-prima.

As reações de transesterificação podem ocorrer tanto em meio básico como em meio ácido (Esquema 13), entretanto a presença de quantidade superior a 0,5% de ácidos graxos livres no óleo torna o meio básico não recomendado, pois levará a formação de sabão e consumirá tanto o catalisador como parte no óleo vegetal e acabará dificultando a separação e a purificação do biodiesel no término do processo⁹¹.



Esquema 13.

O mecanismo de transesterificação catalítica homogênea em meio ácido, prevê a aproximação do catalisador ao triacilglicerol protonando ao oxigênio carbonílico, aumentando o caráter

eletrofílico do carbono adjacente, facilitando o ataque nucleofílico do álcool⁹². O mecanismo de transesterificação com monoálcool em meio básico⁹³, inicialmente é formado um íon alcóxido, pela reação do álcool com a base, a carbonila do triacilglicerol sofre um ataque nucleofílico do alcóxido, formando um intermediário tetraédrico e a partir de um rearranjo deste intermediário formam-se o éster de monoálcool e o ânion, o qual, após a desprotonação do ácido conjugado da base formado no início da reação, regenera a base e produz um diacilglicerol, que sofrerá as mesmas reações que o triacilglicerol sofreu, formando um monoacilglicerol que reage novamente formando o glicerol⁹⁴.

Os resíduos e óleos vegetais puros apresentam em sua composição uma quantidade significativa de ácidos graxos livres, estes podem ser convertidos no éster consequentemente aumentando o rendimento de produção do biodiesel. Fatores como temperatura da reação, relação molar entre o ácido e o álcool, índice de umidade, o uso de catalisador e a quantidade de ácido graxo livre, podem afetar a eficiência do processo, esses processos de esterificação e transesterificação são uma alternativa viável para o tratamento dos resíduos de óleos vegetais gerados, assim como uma possibilidade ecologicamente correta para produção de combustíveis.

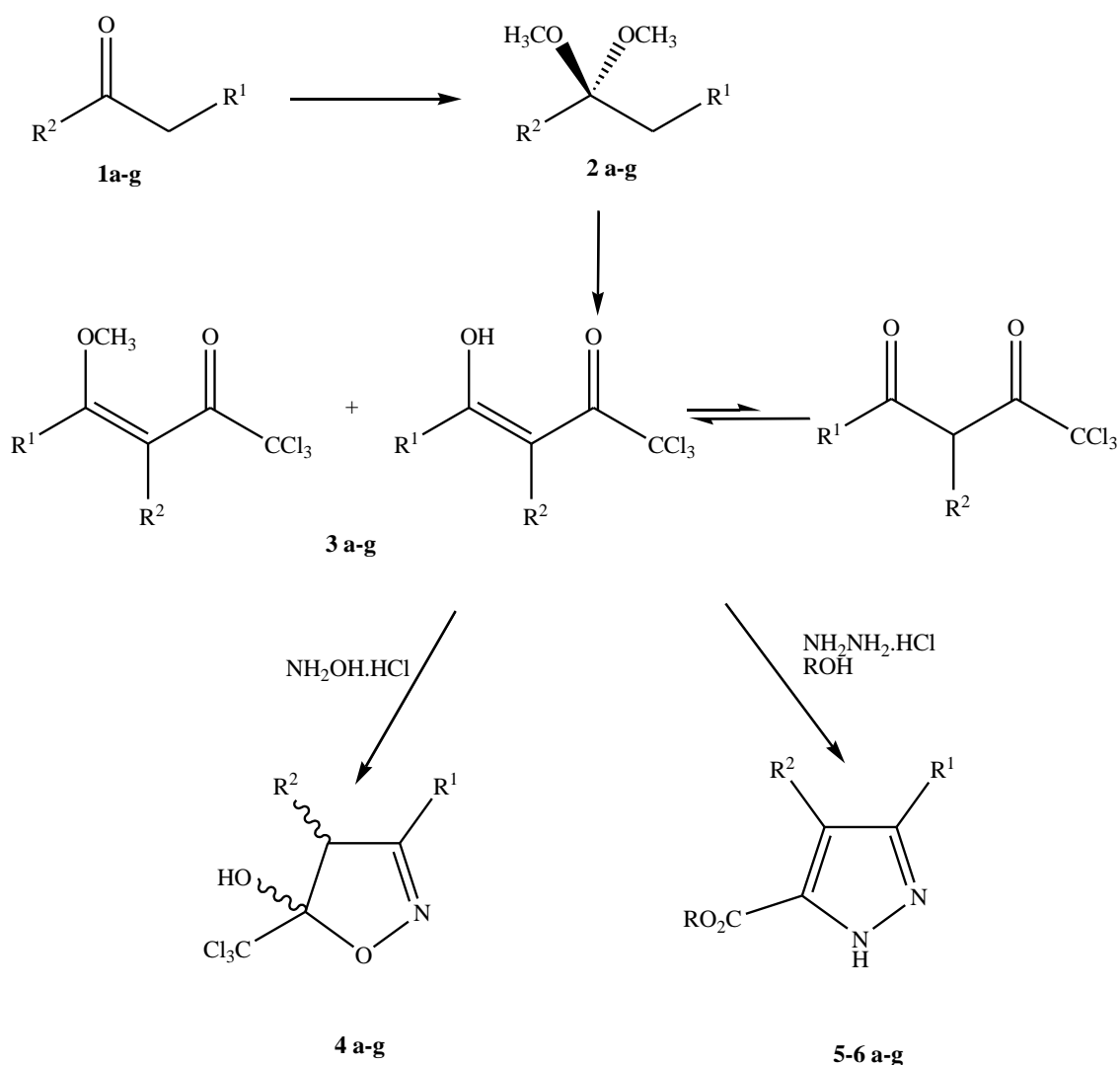
Algumas alternativas de esterificação e transesterificação vem sendo estudadas e otimizadas nesta última década, reações com diferentes catalisadores, diferentes meios (homogêneo e/ou heterogêneo), uso de co-solventes entre outros.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentado a numeração e a nomenclatura realizada para as séries sintetizadas. Bem como a metodologia de síntese e identificação estrutural dos compostos em forma de tabelas e esquemas.

3.1. Numeração e Nomenclatura dos compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada no Esquema 14. Foi estabelecida a seguinte numeração: cetonas (**1**), dimetóxiacetais (**2**), β -alcoxiviniltriclorometilcetonas (**3**), diidroisoxazóis (**4**), pirazóis carboximetilados (**5**), pirazóis carboxietilados (**6**), onde as cetonas de partida determinam as letras. As nomenclaturas utilizadas no *Chemical Abstract* dos compostos sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas tabelas 1-6.



Esquema 14.

Tabela 4. Nomenclatura das cetonas **1a-g**.

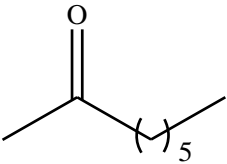
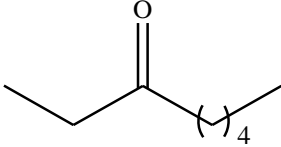
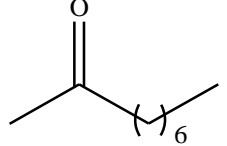
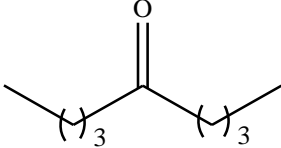
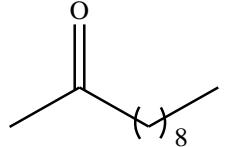
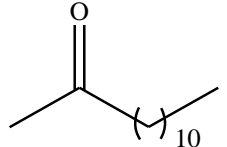
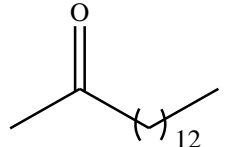
Estrutura dos compostos	Nomenclatura	
1a		octan-2-ona
1b		octan-3-ona
1c		nonan-2-ona
1d		nonan-5-ona
1e		undecan-2-ona
1f		tridecan-2-ona
1g		pentadecan-2-ona

Tabela 5. Nomenclatura dos dimetóxiacetais **2a-g**.

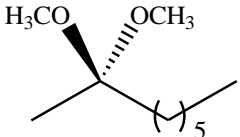
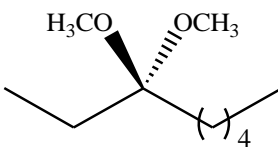
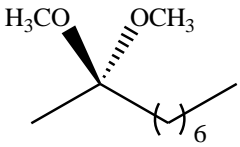
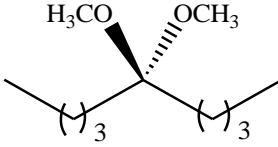
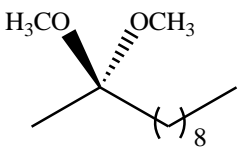
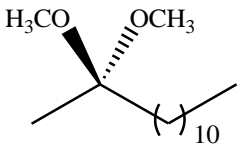
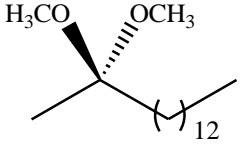
	Estrutura dos compostos	Nomenclatura
2a		2,2-dimetoxioctano
2b		3,3-dimetoxioctano
2c		2,2-dimetoxinonano
2d		5,5-dimetoxinonano
2e		2,2-dimetoxi-undecano
2f		2,2-dimetoxitridecano
2g		2,2-dimetoxipentadecano

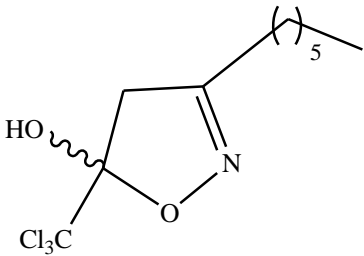
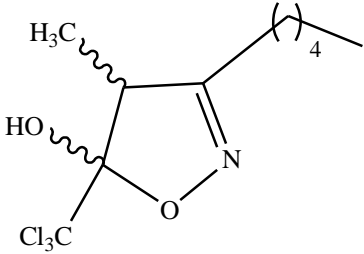
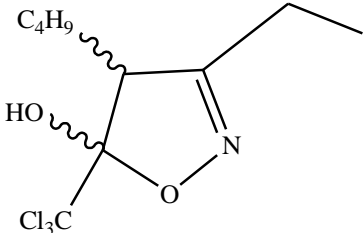
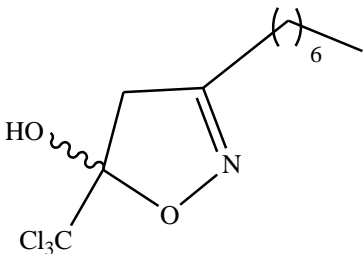
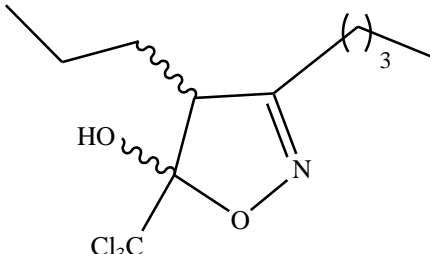
Tabela 6. Nomenclatura das 4-alcóxi-1,1,1-triclorometilil-3-alquen-2-onas e β -dicetonas **3a-g**.

	Estrutura dos compostos	Nomenclatura
3a		1,1,1-tricloro-4-metoxi-dec-3-en-2-ona
3b		1,1,1-tricloro-3-metil-4-metoxi-non-3-en-2-ona
3b'		3-butil-1,1,1-tricloro-4-metoxi-hex-3-en-2-ona
3c		1,1,1-tricloro-4-metoxi-undec-3-en-2-ona
3c'		1,1,1-tricloro-4-hidroxi-undec-3-en-2-ona
3d		1,1,1-tricloro-3-propil-octan-2,4-diona
3e		1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-propil-tridec-3-en-2-ona

Continuação (Tabela 6. Nomenclatura das 4-alcóxi-1,1,1-triclorometilil-3-alquen-2-onas e β -dicetonas **3a-g**.)

	Estrutura dos compostos	Nomenclatura
3e'		1,1,1-tricloro-tridecan-2,4-diona
3f		1,1,1-tricloro-4-metoxi-pentadec-3-en-2-ona
3f'		1,1,1-tricloro-4-hidroxi-pentadec-3-en-2-ona
3g		1,1,1-tricloro-4-metoxi-heptadec-3-en-2-ona
3g'		1,1,1-tricloro-4-hidroxi-heptadec-3-en-2-ona

Tabela 7. Nomenclatura dos diidroisoxazóis **4a-g**.

Estrutura dos compostos	Nomenclatura
4a 	5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
4b 	5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-5-pentil-4,5-diidroisoxazol
4b' 	4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
4c 	5-triclorometil-3-heptil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
4d 	3-butil-5-triclorometil-5-hidroxi-4-propil-4,5-diidroisoxazol

Continuação (Tabela 7. Nomenclatura dos diidroisoxazóis **4a-g**.)

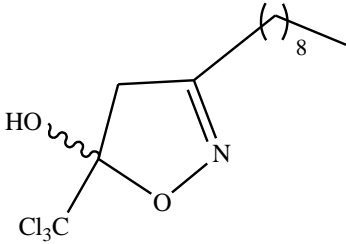
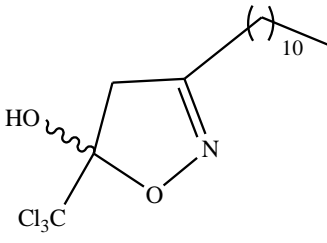
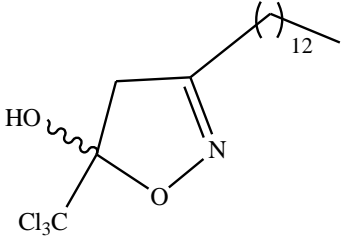
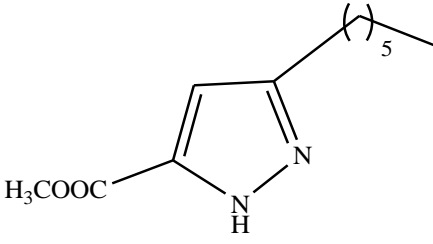
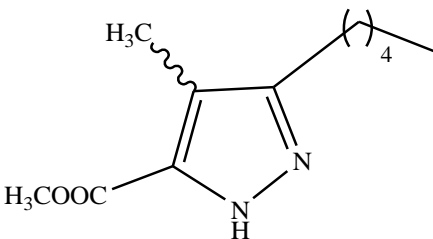
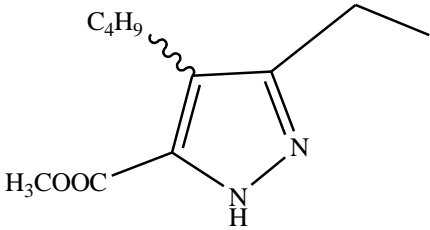
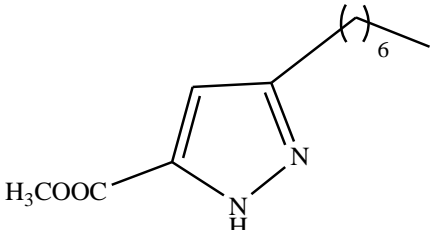
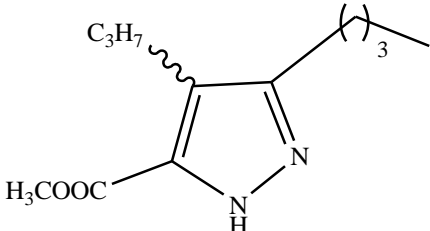
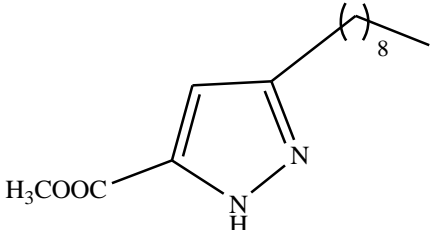
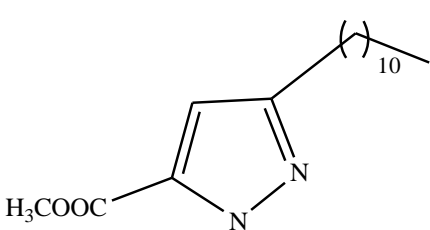
Estrutura dos compostos	Nomenclatura
4e 	5-triclorometil-5-hidroxi-3-nonil-4,5-diidroisoxazol
4f 	5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol
4g 	5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol

Tabela 8. Nomenclatura dos 1*H*-Pirazóis-carboximetilados **5a-g**.

Estrutura dos compostos	Nomenclatura
5a 	3-hexil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila
5b 	4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila

Continuação (Tabela 8. Nomenclatura dos 1*H*-Pirazóis-carboximetilados **5a-g**.)

Estrutura dos compostos	Nomenclatura
5b' 	4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila
5c 	4-heptil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila
5d 	3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila
5e 	3-nonil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila
5f 	3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila

Continuação (Tabela 8. Nomenclatura dos 1*H*-Pirazóis-carboximetilados **5a-g**)

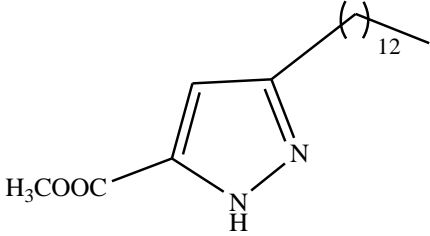
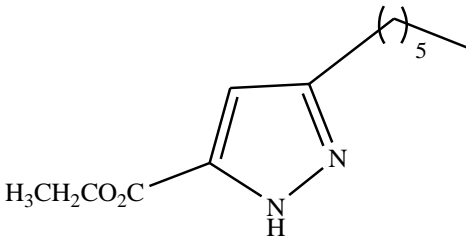
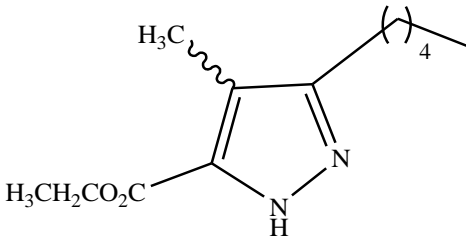
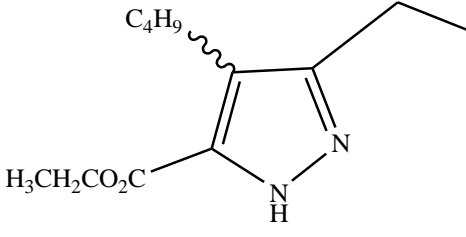
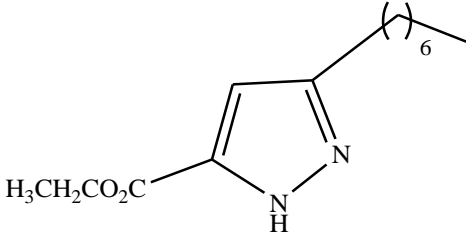
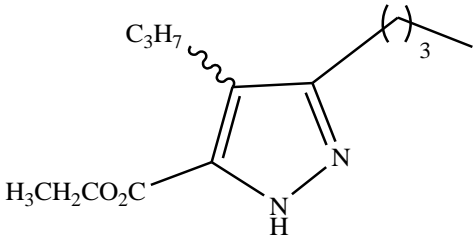
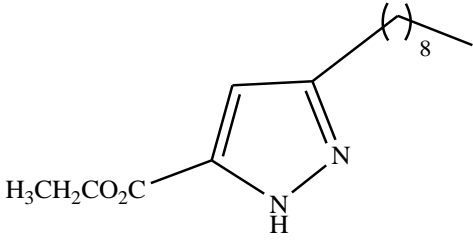
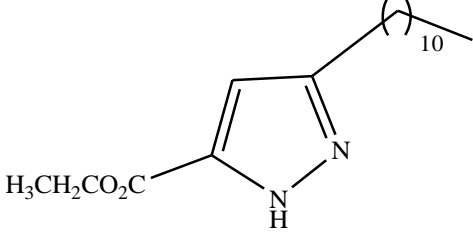
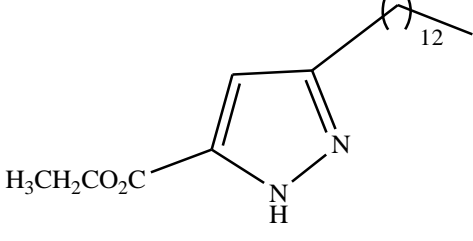
Estrutura dos compostos	Nomenclatura
5g 	3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de metila

Tabela 9. Nomenclatura dos 1*H*-Pirazóis-carboxietilados **6a-g**.

Estrutura dos compostos	Nomenclatura
6a 	3-hexil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila
6b 	4-metil-3-pentil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila
6b' 	4-butil-3-etil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila
6c 	4-heptil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila

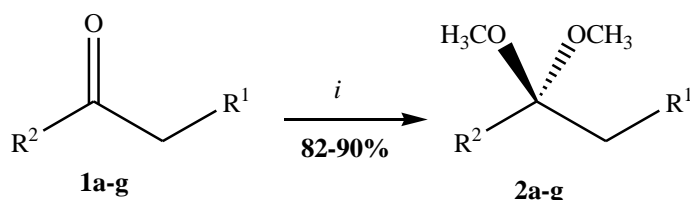
Continuação (Tabela 9. Nomenclatura dos 1*H*-Pirazóis-carboxietilados **6a-g**)

Estrutura dos compostos	Nomenclatura
6d 	3-butil-4-propil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila
6e 	3-nonil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila
6f 	3-undecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila
6g 	3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazo-5-il-carboxilato de etila

3.2 Síntese e identificação dos compostos

3.2.1 Síntese dos dimetóxiacetais **2a-g**

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 15) foi realizada de acordo com técnica descrita por *Martins e col.*³², a partir de cetonas graxas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo reacional foi de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente. Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram filtrados e obtidos na sua forma pura com bons rendimentos.



$i = \text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, TsOH, MeOH, 24 h, t.a.

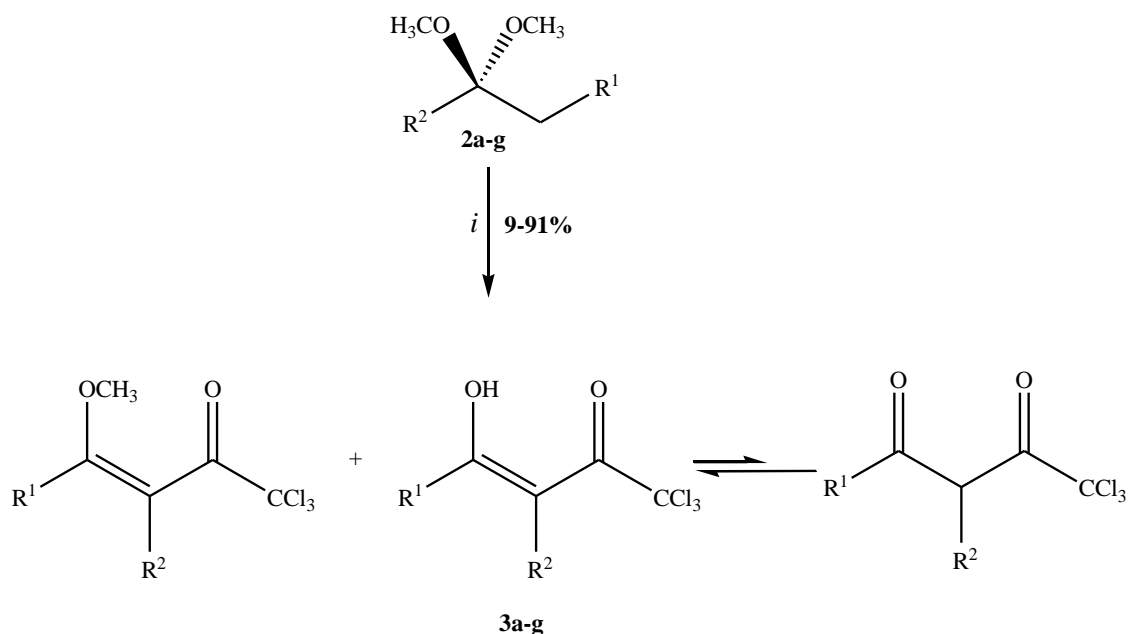
$\text{R}^2 = \text{CH}_3$, C_2H_5 , C_4H_9 .

$\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, C_3H_7 , C_4H_9 , C_5H_{11} , C_6H_{13} , C_7H_{15} , C_9H_{19} , $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$.

Esquema 15.

3.2.2 Síntese dos precursores **3a-g**.

A síntese dos compostos **3a-g**, está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do grupo NUQUIMHE. A reação de acilação foi realizada adicionando-se cloreto de tricloroacetila a uma mistura de acetal, piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. Após adição completa do acilante a mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, a 50°C (Esquema 16)



$i = \text{CCl}_3\text{COCl}$, Piridina, 50°C , 24 h.

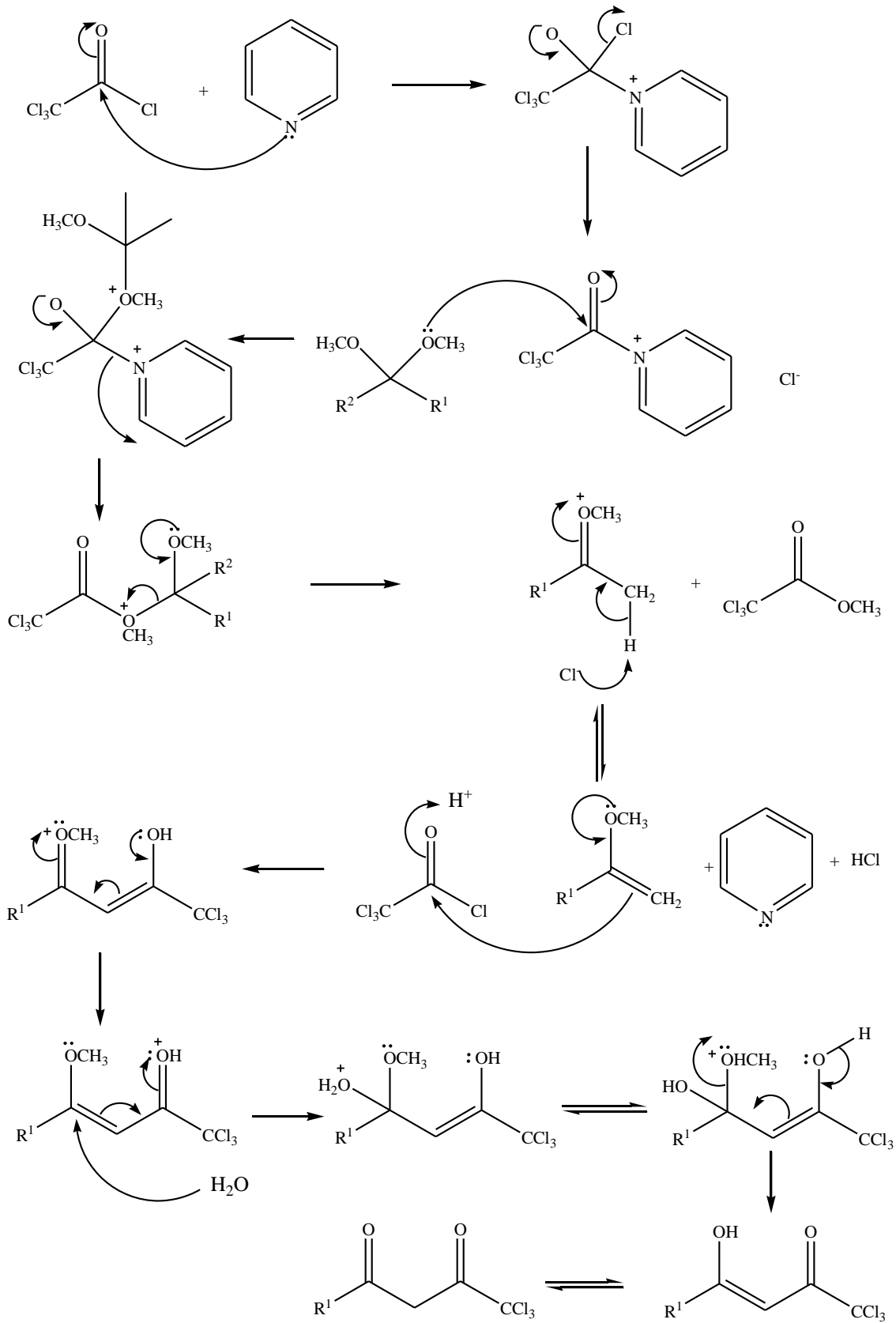
$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$.

$\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{19}, \text{C}_{10}\text{H}_{21}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}, \text{C}_{13}\text{H}_{27}$.

Esquema 16.

3.2.2.1 Mecanismo proposto para síntese dos compostos **3a-g**

Para que ocorra a acilação dos acetais são necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto porque, o mecanismo da reação envolve primeiro o consumo de uma molécula de acilante e de uma molécula de piridina na formação do enoléter, com a consequente saída do tricloroacetato de metila. Em seguida, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a β -alcóxiviniltriclorometil cetona desejada, segundo mecanismo proposto no Esquema 17.



Esquema 17.

3.2.2.2 Purificação dos compostos **3a-g**.

Os compostos foram isolados do meio reacional na forma de sólidos estáveis, com rendimentos de 9-91%. A tabela 10 mostra os dados de rendimentos.

Tabela 10. Rendimentos dos compostos **3a-g**.

Comp.	R ¹	R ²	Rend. (%)
3a	C ₆ H ₁₃	H	87
3b	C ₅ H ₁₁	CH ₃	75
3b'	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	25
3c	C ₇ H ₁₅	H	66
3c'	C ₇ H ₁₅	H	44
3d	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	90
3e	C ₉ H ₁₉	H	18
3e'	C ₉ H ₁₉	H	82
3f	C ₁₁ H ₂₃	H	91
3f'	C ₁₁ H ₂₃	H	9
3g	C ₁₃ H ₂₇	H	51
3g'	C ₁₃ H ₂₇	H	49

3.2.2.3. Identificação dos compostos **3a-g**

A identificação dos compostos **3a**, **3b**, **3b'**, **3c**, **3c'**, **3d**, **3e**, **3e'**, **3f**, **3f'**, **3g** e **3g'** sintetizados foram feita através de dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e Carbono (RMN ¹³C). Os espectros estão apresentados no Anexo I.

3.2.2.3.1 RMN de ¹H e ¹³C

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C mostram que as variações encontradas para deslocamentos químicos devem-se aos efeitos de blindagem e desblindagem dos diferentes substituintes. Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Pela análise espectral de RMN ¹H do composto **3a** (Figura 10), pode-se analisar um singleto em 5,89 ppm referente ao sinal do hidrogênio vinílico, um singleto em 3,72 ppm referente a metoxila, além os sinais alquílicos entre 0,79-2,72 ppm. O singleto em 3,91 ppm é referente a presença de tricloroacetato de metila.

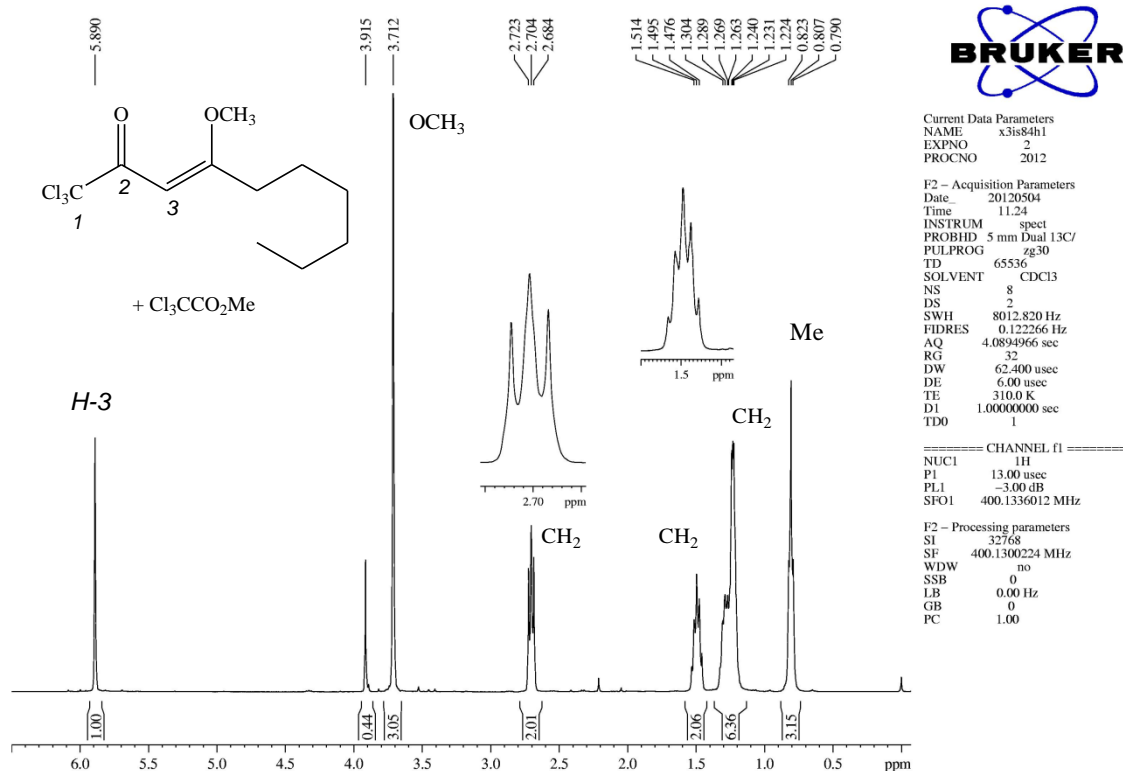
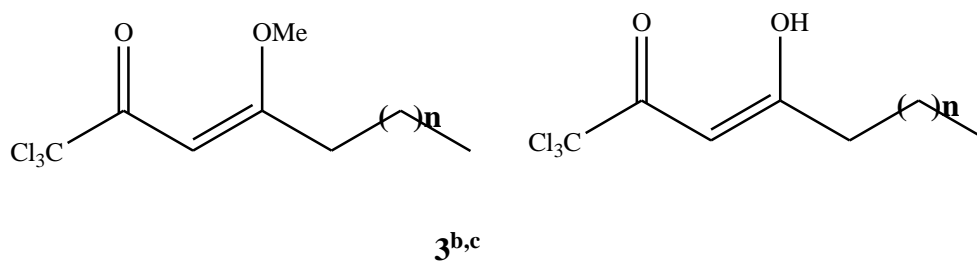


Figura 10. Espectro RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona (**3a**, 87%) com tricloroacetato de metila em CDCl_3 .

Tabela 11. Os dados de RMN ^1H dos compostos **3a**, **3b**, **3b'**, **3c**, **3c'**, **3d**, **3e**, **3e'**, **3f**, **3f'**, **3g** e **3g'** são mostrados na tabela 11. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I.



Composto	H-3	OMe	H-5	H-6	Others	Me
3a	5,89 (s)	3,71	2,70 (t, J 8,0 Hz)	1,49 (qui, J 7,6 Hz)	1,52-1,22 (m)	0,81 (t, J 6,4 Hz)
3b^c	4,48 (q, J 7,2 Hz)	-	2,67 (t, J 7,6 Hz)	1,36 (qui, J 7,6 Hz)	1,55-1,36 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)
3b^{ic}	4,30 (t, J 7,2 Hz)	-	2,56 (q, J 7,6 Hz)	-	1,55-1,36 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)
3c	5,67 (s)	3,79	2,78 (t, J 7,6 Hz)	1,57 (qui, J 7,6 Hz)	1,22-1,40 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)
3c^b	5,67 (s)	3,79	2,78 (t, J 7,6 Hz)	1,57 (qui, J 7,6 Hz)	1,22-1,40 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)
3d^c	4,37 (s)	-	2,68 (t, J 7,6 Hz)	1,54 (qui, J 7,6 Hz)	1,86-1,31 (m)	0,87 (t, J 6,4 Hz)

Continuação (Tabela 11. Os dados de RMN ^1H dos compostos **3a**, **3b**, **3b'**, **3c**, **3c'**, **3d**, **3e**, **3e'**, **3f**, **3f'**, **3g** e **3g'**)

Composto	H-3	OMe	H-5	H-6	Others	Me
3e	5,97 (s)	3,78	2,77 (t, J 7,6 Hz)	1,67 (qui, J 7,6 Hz)	1,65-1,28 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)
3e'	6,14 (s)	-	2,81 (t, J 7,6 Hz)	1,69 (qui, J 7,6 Hz)	1,65-1,28 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)
3f	5,97 (s)	3,80	2,77 (t, J 7,6 Hz)	1,56 (qui, J 7,6 Hz)	1,35-1,26 (m)	0,88 (t, J 6,4 Hz)
3f'	6,13 (s)	-	2,77 (t, J 7,6 Hz)	1,56 (qui, J 7,6 Hz)	1,35-1,26 (m)	0,88 (t, J 6,4 Hz)
3g	5,97 (s)	3,80	2,41 (t, J 7,6 Hz)	1,62 (qui, J 7,6 Hz)	1,32-1,27 (m)	0,88 (t, J 6,4 Hz)
3g'	6,14 (s)	-	2,79 (t, J 7,6 Hz)	1,68 (qui, J 7,6 Hz)	1,32-1,27 (m)	0,88 (t, J 6,4 Hz)

^b Triclorometil- β -dicetonas em forma ceto-enólica, δ OH aproximadamente 13,7 ppm

^c Triclorometil- β -dicetonas na forma ceto-ceto. Ver Anexo I,

Na análise do espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** (Figura 11) pode-se observar os sinais em 183,9 ppm referente ao C-2 (C=O), em 179,8 ppm referente ao C-4, em 98,0 ppm referente ao C-1, em 89,6 ppm referente ao C-3, além dos sinais alquílicos de 13,8-33,3 ppm.

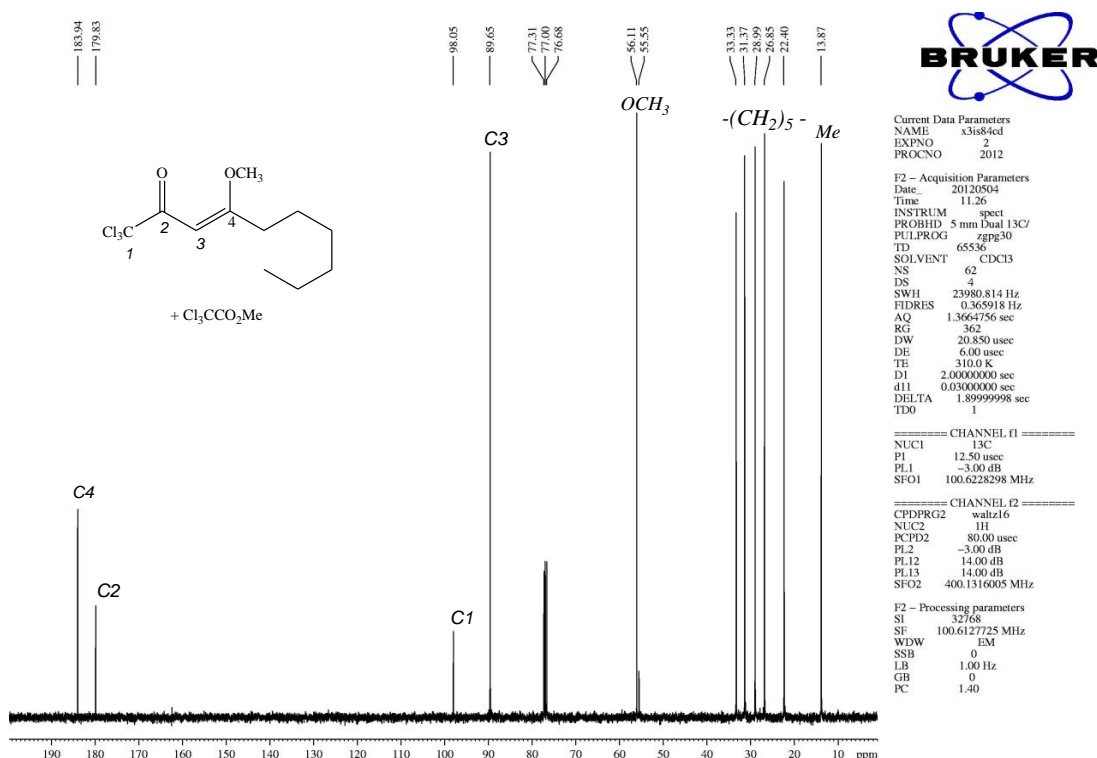
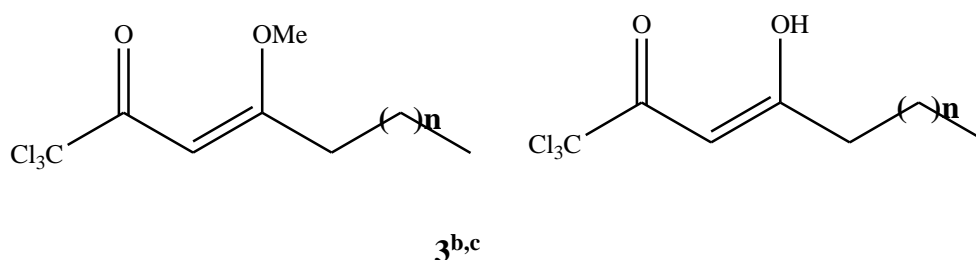


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona (**3a**, 87%) com tricloroacetato de metila (13%) em CDCl_3 .

Tabela 12. Os dados de RMN ^{13}C dos compostos **3a**, **3b**, **3b'**, **3c**, **3c'**, **3d**, **3e**, **3e'**, **3f**, **3f'**, **3g** e **3g'** são mostrados na tabela 12. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I.



Composto	C-1	C-2	C-3	C-4	OMe	Others
3a	98,0	179,8	89,6	183,9	56,1	33,3; 31,3; 28,9; 26,8; 22,4; 13,7
3b^c	96,1	186,7	58,6	203,5	-	40,5; 31,2; 29,7,4; 23,0; 13,5
3b'^c	96,1	185,7	58,6	203,3	-	40,5; 31,0; 28,9; 22,2; 13,6
3c	98,1	185,4	89,6	183,9	56,1	36,6; 31,5; 28,9; 28,7; 26,0; 22,4; 13,9
3c'^b	98,1	179,9	89,6	184,0	-	33,4; 31,5; 28,9; 28,7; 26,0; 22,4; 13,9
3d^c	96,4	185,2	58,7	203,6	-	40,7; 33,5; 25,4; 22,0; 21,0; 13,8; 13,7
3e	94,5	184,1	92,1	190,6	56,2	43,2; 33,5; 31,8; 29,3; 29,2; 29,2; 29,0; 23,5; 21,0; 13,8
3e'^b	94,5	180,0	92,2	190,7	-	48,3; 36,8; 31,9; 29,6; 29,4; 29,3; 29,1; 23,6; 14,0
3f	98,1	183,4	92,1	190,6	56,1	36,6; 33,4; 31,8; 29,5; 29,4; 29,2; 29,0; 26,9; 26,1; 22,9; 14,0
3f'^b	98,1	179,8	92,1	190,6	-	36,6; 33,4; 31,8; 29,6; 29,5; 29,3; 29,1; 26,9; 26,1; 22,9; 14,0
3g	94,8	184,1	-	-	56,2	36,7; 31,9; 29,6; 29,6; 29,6; 29,6; 29,4; 29,3; 29,1; 29,1; 29,1; 28,9; 26,9; 13,8
3g'^b	94,8	179,9	58,7	203,5	-	43,2; 33,4; 29,6; 29,6; 29,6; 29,4; 29,3; 29,1; 29,1; 29,1; 28,9; 26,9; 13,8

^b Triclorometil- β -dicetonas em forma ceto-enólica.

^c Triclorometil- β -dicetonas na forma ceto-ceto. Ver Anexo I.

A análise elementar e os rendimentos são apresentados na tabela 13.

Tabela 13. Análise elementar e rendimentos dos compostos **3a** e **3c**.

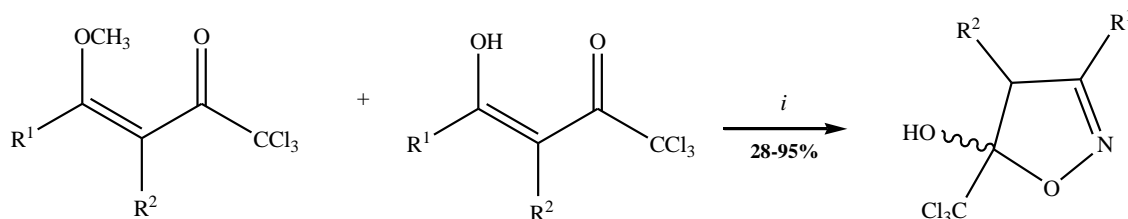
Composto	Fórmula molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%) Calculado			Rendimento ^a
		C	H	N	
3a	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₃ O ₂	46	5,9		87
3c	C ₁₂ H ₁₉ Cl ₃ O ₂	47,5	6,5		66

^a Rendimentos dos produtos isolados.

3.2.3 Síntese dos compostos alquildiidroisoxazois **4a-g**

A síntese dos compostos **4a-f**, está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do grupo NUQUIMHE. A reação de ciclização da β -alcoxiviniltrialometil cetona foi

realizada em meio básico, adicionando-se quantidades equimolares de piridina e cloridrato de hidroxilamina, sob refluxo em metanol anidro sob agitação por 24 horas. Após tempo racional evaporou-se o solvente e quando necessário recristalizado em hexano Esquema 18.



$i = \text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}, \text{MeOH}, \text{refluxo}, 24\text{h}.$

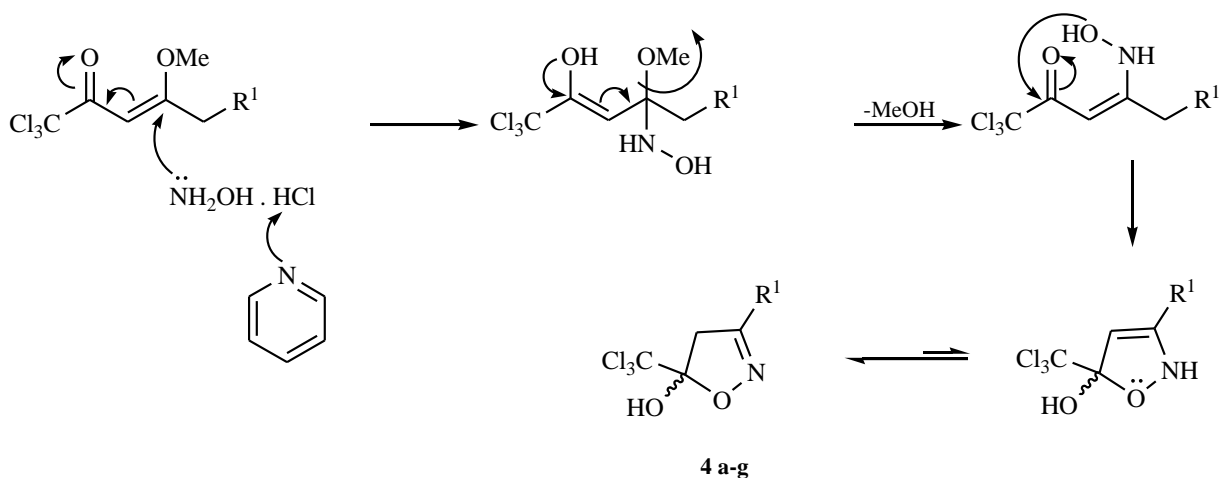
$\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_9\text{H}_{19}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}, \text{C}_{13}\text{H}_{27}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$

Esquema 18.

3.2.3.1 Mecanismo proposto para síntese dos compostos **4a-g**.

O mecanismo proposto para a formação dos alquildiidroisoxazois **4a-g** está demonstrado no Esquema 19 e inicia com a formação do de cloridrato de piridina e hidroxilamina livre através do trapeamento do ácido clorídrico da piridina, a qual é usada em quantidade equimolar com cloridrato de hidroxilamina. Após ocorre o ataque do par de elétrons do nitrogênio da hidroxilamina livre no $\text{C}\beta$, saída do grupamento metoxila e posterior ataque do grupo hidroxí amino do carbono carbonílico trialometil-substituído. Então, é formado o produto 4,5-diidroisoxazol, demonstrando a grande estabilidade termodinâmica dos semi-acetais trialometil-substituídos no C5 do ciclo.



Esquema 19.

3.2.3.2 Dados experimentais dos compostos **4a-g**.

Os compostos **4a**, **4b**, **4b'**, **4c**, **4e**, **4f**, **4g** foram isolados do meio reacional na forma de sólidos estáveis, com rendimentos de 28-95%, o composto **4d** foi isolado na forma de óleo com rendimento de 90%. A tabela 14 mostra os dados de rendimentos.

Tabela 14. Rendimentos dos compostos **4a-g**.

Comp.	R ¹	R ²	Rend. (%)	Fórmula Molecular (g.mol ⁻¹)	P.F. (°C)
4a	C ₆ H ₁₃	H	74	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₃ NO ₂ (287,60)	83,0-85
4b	C ₅ H ₁₁	CH ₃	72	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₃ NO ₂ (287,60)	80,1-84,2
4b'	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	28	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₃ NO ₂ (287,60)	80,1-84,2
4c	C ₇ H ₁₅	H	70	C ₁₁ H ₁₈ Cl ₃ NO ₂ (302,68)	78-78,4
4d	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	90	C ₁₁ H ₁₈ Cl ₃ NO ₂ (302,68)	Óleo
4e	C ₉ H ₁₉	H	89	C ₁₃ H ₂₂ Cl ₃ NO ₂ (330,68)	79,0-81,3
4f	C ₁₁ H ₂₃	H	72	C ₁₅ H ₂₆ Cl ₃ NO ₂ (358,73)	81,5-83,2
4g	C ₁₃ H ₂₇	H	95	C ₁₇ H ₃₀ Cl ₃ NO ₂ (386,78)	82,0-84,4

3.2.3.3 Identificação dos compostos **4a-g**

A identificação dos compostos **4a-g** sintetizados foi feita através de dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e Carbono (RMN ¹³C) . Os espectros estão apresentados nos Anexos I.

3.2.3.3.1 RMN ¹H, ¹³C

Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Pela análise espectral de RMN ¹H do composto **4a** (Figura 12), pode-se analisar dois dubletos um em 3,55 e outro em 3,12 ppm referente aos sinais dos hidrogênios (H4), os sinais de 2,35 - 1,19 ppm são referentes aos grupamentos alquílicos (CH₂) e um tripleto em 0,81 ppm referente a metila do substituinte da posição 3.

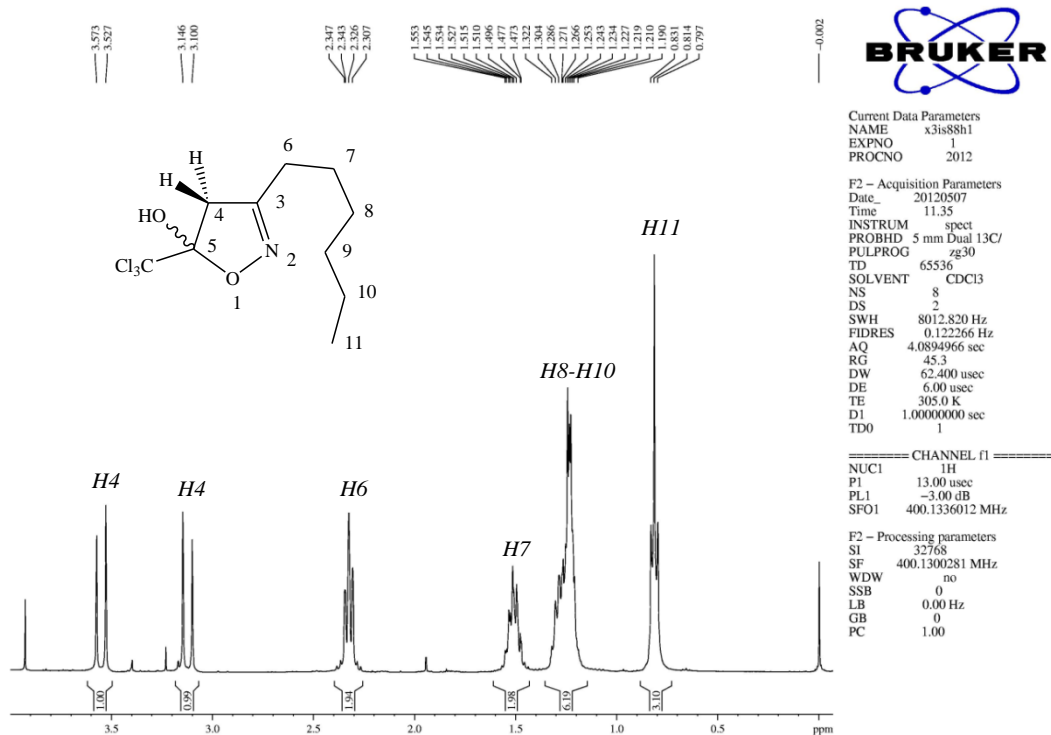
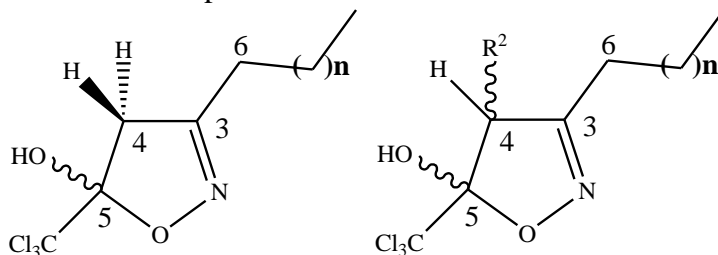


Figura 12. Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **4a** em CDCl_3 .

Tabela 15. Os dados de RMN ^1H dos dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-isoxazóis **4a-g** são mostrados na tabela 15. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I.



Composto	H-4	H-4'	H-6	H-7	Others	Me
4a	3,12 (d, J 18,4 Hz)	3,54 (d, J 18,4 Hz)	2,32 (t, J 6,8 Hz)	1,53 (qui, J 7,6 Hz)	1,19-1,32 (m)	0,81 (t, J 6,8 Hz)
4b	-	3,70 (q, J 18,4 Hz)	2,40 (t, J 18,4 Hz)	1,55 (qui, J 18,4 Hz)	1,19-1,35 (m)	0,89 (t, J 6,8 Hz)
4b'	3,12 (t, J 18,4 Hz)	-	2,25 (t, J 18,4 Hz)	1,55 (q, J 18,4 Hz)	1,19-1,35 (m)	0,89 (t, J 6,8 Hz)
4c	3,20 (d, J 18,4 Hz)	3,55 (d, J 18,4 Hz)	2,32 (t, J 7,2 Hz)	1,51 (qui, J 7,6 Hz)	1,19-1,32 (m)	0,81 (t, J 6,4 Hz)
4d	3,18 (d, J 18,4 Hz)	-	2,35 (t, J 7,2 Hz)	1,53 (Sex, J 7,6 Hz)	1,20-1,40 (m)	0,90 (t, J 6,8 Hz)
4e	3,20 (d, J 18,4 Hz)	3,63 (d, J 18,4 Hz)	2,41 (t, J 7,6 Hz)	1,58 (qui, J 7,6 Hz)	1,19-1,33 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)
4f	3,19 (d, J 18,4 Hz)	3,63 (d, J 18,4 Hz)	2,41 (t, J 7,2 Hz)	1,61 (qui, J 7,6 Hz)	1,19-1,35 (m)	0,90 (t, J 6,4 Hz)
4g	3,20 (d, J 18,8 Hz)	3,63 (d, J 18,4 Hz)	2,41 (t, J 7,2 Hz)	1,59 (qui, J 7,6 Hz)	1,25-1,33 (m)	0,89 (t, J 6,4 Hz)

Na análise do espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** (Figura 13) pode-se observar os sinais em 160,6 ppm referente ao C3, em 110,5 ppm referente ao C5, em 101,1 ppm referente ao CCl_3 , em 46,1 ppm referente ao C4, além dos sinais alquílicos de 31,7-22,4 ppm referente aos substituintes em C3 ($5 \times \text{CH}_2$) e 13,9 ppm referente a metila.

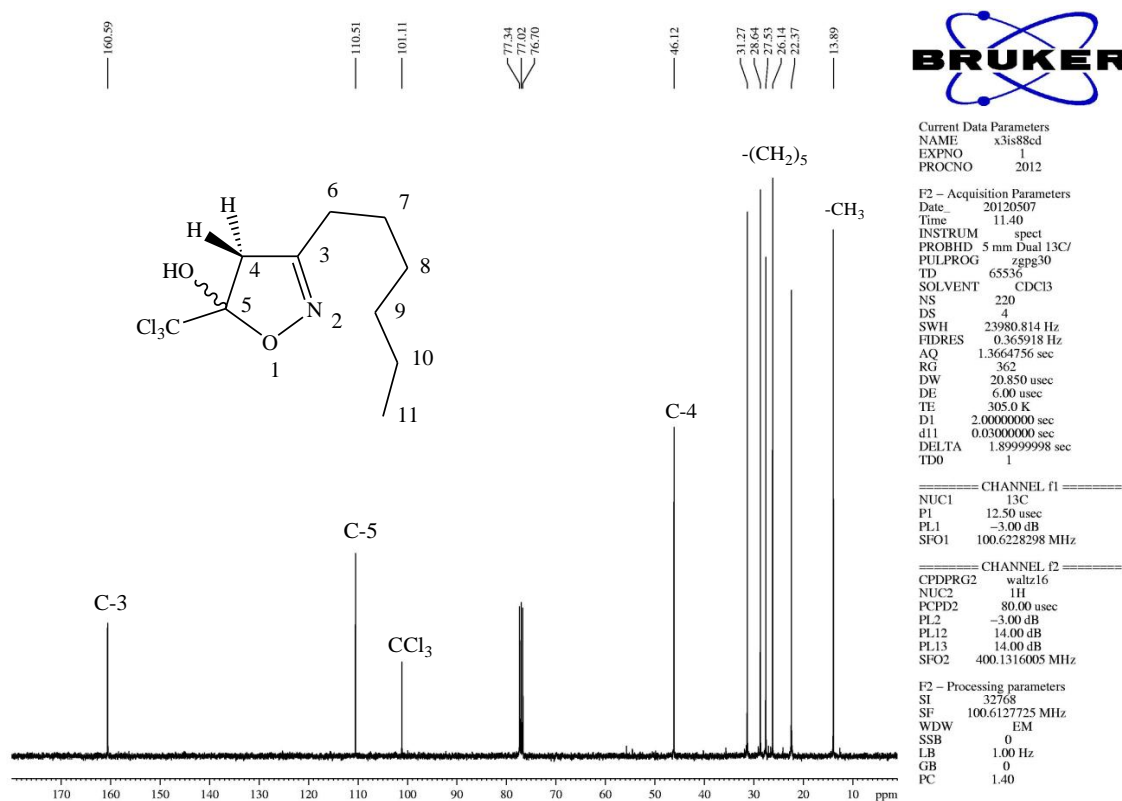
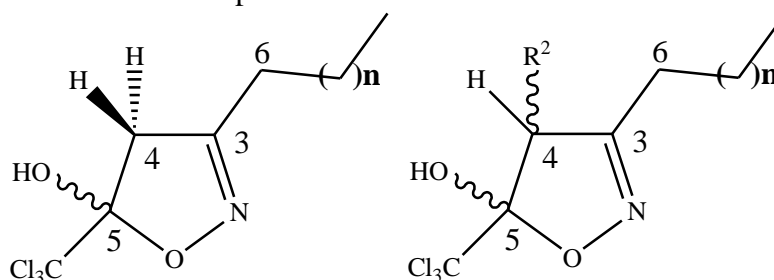


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **4a** em CDCl_3 .

Tabela 16. Os dados de RMN ^{13}C dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-isoxazóis **4a-g** são mostrados na tabela 16. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I.



Composto	C-3	C-4	C-5	CCl ₃	-CH ₂ -	Me
4a	160,5	46,1	110,5	101,1	31,2; 28,6; 27,5; 26,1; 22,3	13,8
4b	160,6	46,1	110,5	101,1	31,5; 28,9; 28,7; 27,5; 26,1; 22,5	13,9
4c	160,5	46,0	110,4	101,0	31,7; 29,3; 29,16; 29,12; 28,9; 27,5; 26,2; 22,6	14,0
4d	160,3	46,0	110,4	101,1	31,8; 29,4; 29,3; 29,2; 29,0; 28,9; 27,5; 26,2; 22,5	13,9
4e	160,5	46	1104	101,1	31,8; 29,3; 29,2; 29,1; 28,1; 27,6; 26,2; 22,6	14,0
4f	163,8	49,0	109,4	102,3	31,2; 26,2; 25,3; 22,1	13,8; 11,5
4f'	164,6	53,1	110,4	102,7	29,5; 26,4; 22,8; 20,6	13,7; 10,4
4g	163,3	53,1	110,3	102,8	28,9; 28,0; 26,6; 22,2; 20,6;	14,1; 13,6

A análise dos dados de espectrometria de massas (EM) dos compostos **4a-g** (Tabela 17) confirmou o peso molecular das substâncias, sendo observado o íon molecular (M^+ 287) para **4a**, **4b** e **4b'** correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2$, (M^+ 302) para **4c** e **4d** correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NO}_2$, (M^+ 330) para **4e** correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_2$, (M^+ 358) para **4f** correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{NO}_2$ e (M^+ 386) para **4g** correspondente a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}_2$. A saída do grupo triclorometil originou os fragmentos em m/z 170 para os compostos **4a**, **4b** e **4b'**, m/z 184 para **4c** e **4d**, m/z 213 para **4e**, m/z 241 para **4f** e m/z 269 para **4g**. Os fragmentos alquílicos da ramificação R^1 (M^+ -15, 29, 43, 57, 73) são observados em todos os compostos da série. Outros fragmentos observados no espectro são justificados a partir de reações de degradação da molécula. Uma proposta de mecanismo de fragmentação para o composto **4a** é apresentada no Esquema 20.

A análise elementar e os rendimentos são apresentados na tabela 18.

Tabela 17. Dados de espectrometria de massas dos compostos **4a**, **b**, **c**, **d**, **f** e **g** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

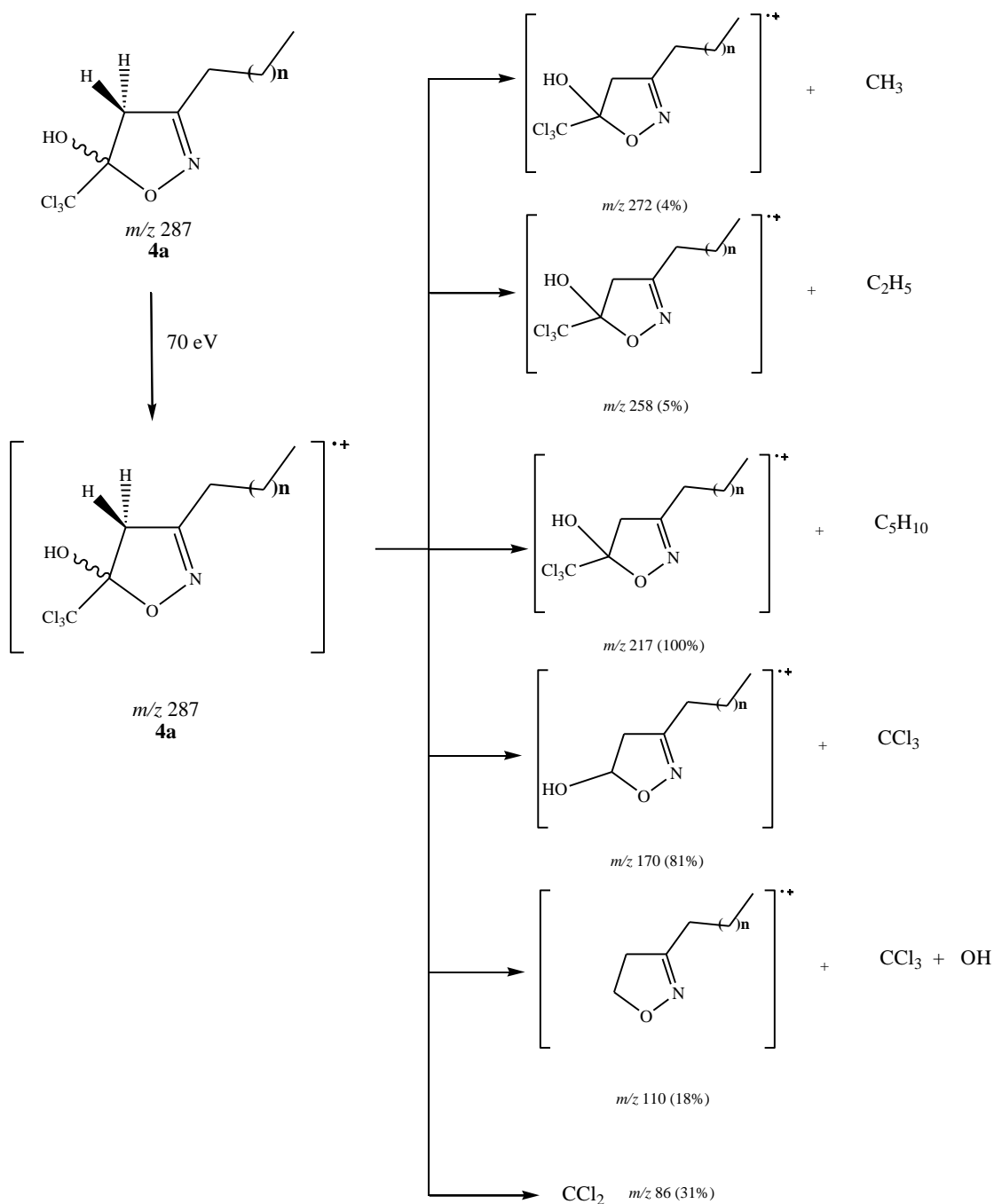
Compostos	MS ^a [m/z (%)]
4a	287(M ⁺ , < 4), 272 (-CH ₃ , 4), 258 (-C ₂ H ₅ , 5), 244 (-C ₃ H ₇ , 6), 230 (-C ₄ H ₉ , 27), 217 (-C ₅ H ₁₀ , 100), 170 (-CCl ₃ , 81), 152 (-CCl ₃ , -OH, 7), 110 (-CCl ₃ , -OH, -C ₃ H ₇ , 18), 100(C ₇ H ₁₆ , 42), 86 (CCl ₂ , 31).
4c	302(M ⁺ , < 1), 286 (-CH ₃ , < 2), 217 (C ₆ H ₁₃ , 41), 184 (-CCl ₃ , 40), 166 (-CCl ₃ , -OH, < 3), 100(C ₇ H ₁₆ , 18), 82 (CCl ₂ , 11), 57 (C ₄ H ₉ , 100).
4d	302(M ⁺ , < 1), 286 (-CH ₃ , < 1), 217 (C ₄ H ₉ , < 1), 184 (-CCl ₃ , < 4), 138 (-CCl ₃ , -OH, C ₂ H ₅ , 17), 128 (C ₉ H ₂₀ , 100), 100(C ₇ H ₁₆ , 21), 82 (CCl ₂ , 16), 57 (C ₄ H ₉ , 38).
4f	358 (M ⁺ , 9), 316(C ₃ H ₇ , 7), 281 (-C ₄ H ₉ -OH, 11), 240 (-CCl ₃ , 100), 219 (C ₁₀ H ₁₉ , 45), 181 (C ₁₂ H ₂₃ N, 10), 153 (C ₁₁ H ₂₁ , 13), 100(C ₇ H ₁₆ , 24), 82 (-CCl ₂ , 20), 57 (C ₄ H ₉ , 53).
4g	386 (M ⁺ , < 1), 367(H ₂ O, 5), 350 (-Cl, 11), 332 (? , 28), 296 (, 12), 260 (C ₉ H ₂₁ , 95), 214 (C ₁₂ H ₂₇ , 66), 178(? , 35), 152 (? , 14), 119 (-CCl ₃ , 30), 83 (CCl ₂ , 32), 55 (C ₄ H ₇ , 100).

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS). com injetor automático HP 6890.

Tabela 18. Análise elementar e rendimentos dos compostos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4f** e **4g**.

Composto	Fórmula molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Rendimento ^a
		Calculado			
		C	H	N	
4a	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₃ NO ₂	41,5	5,6	4,8	74
4b	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₃ NO ₂	41,6	5,7	4,8	28-72
4c	C ₁₁ H ₁₈ Cl ₃ NO ₂	43,75	6,0	4,5	70
4d	C ₁₁ H ₁₈ Cl ₃ NO ₂	43,8	5,8	4,5	90
4e	C ₁₃ H ₂₂ Cl ₃ NO ₂	47,35	6,5	4,2	89
4f	C ₁₅ H ₂₆ Cl ₃ NO ₂	50,3	7,5	3,9	72
4g	C ₁₇ H ₃₀ Cl ₃ NO ₂	52,9	8,0	3,65	95

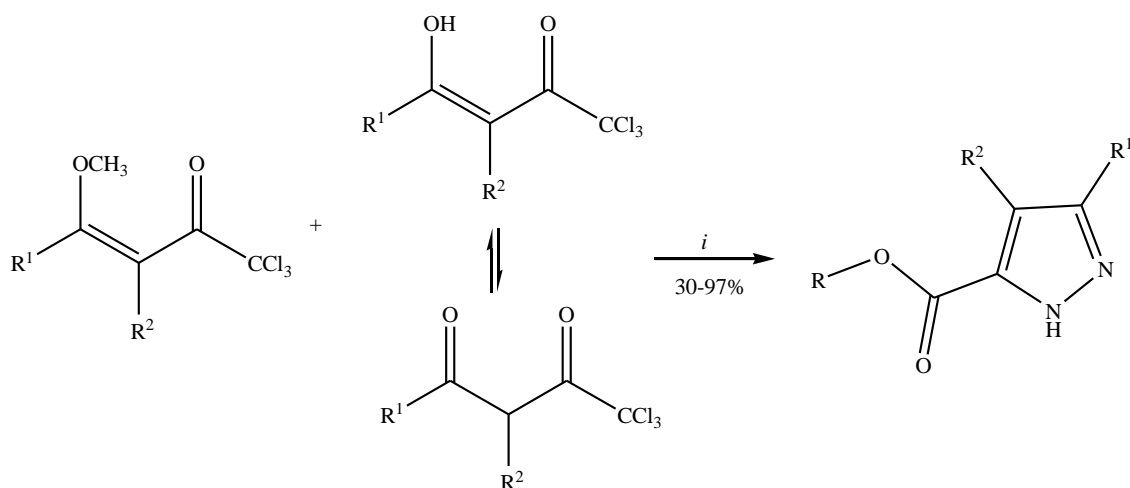
^a Rendimentos dos produtos isolados.



Esquema 20.

3.2.4 Síntese dos compostos alquil-1*H*-pirazoilcarboximetilados **5a-g** e alquil-1*H*-pirazoil-carboxietilados **6a-g**.

A síntese dos compostos **5-6a-f**, está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do grupo NUQUIMHE. A reação de ciclização foi realizada adicionando-se à β -alcoxiviniltrialometilcetona o cloridrato de hidrazina, sob refluxo em metanol ou etanol anidros, de acordo com a transformação a que se deseja chegar, sob agitação por 24 horas. Após tempo racional evaporou-se o solvente ver Esquema 21.



$i = \text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}, \text{MeOH}$ ou EtOH , refluxo, 24h.

$\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_9\text{H}_{19}, \text{C}_{11}\text{H}_{23}, \text{C}_{13}\text{H}_{27}$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9$

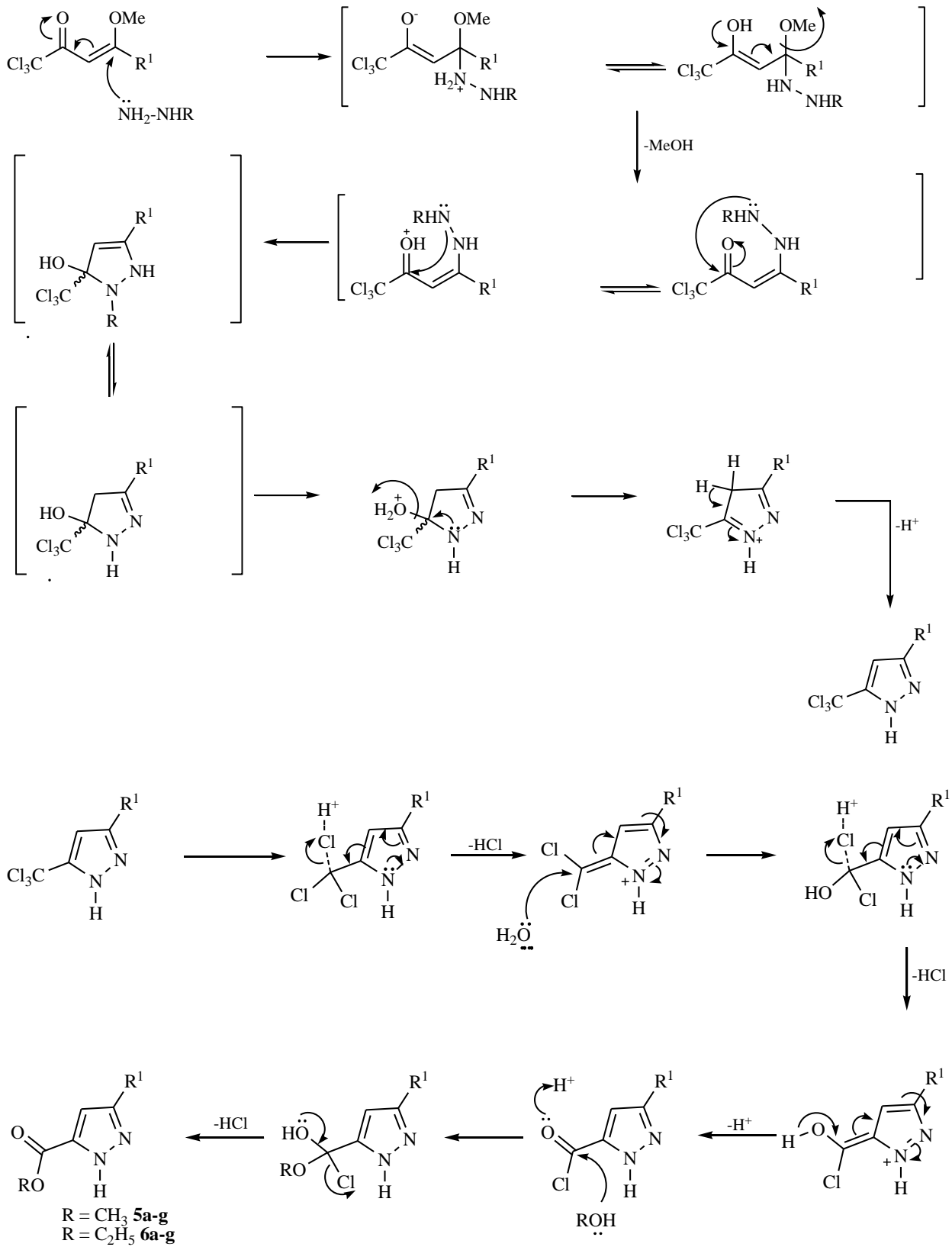
$\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Esquema 21

3.2.4.1 Mecanismo proposto para síntese dos compostos **5a-g** e **6a-g**.

O Esquema 22 apresenta um mecanismo proposto para síntese dos compostos alquil-1*H*-pirazoilcarboximetilados **5a-g** e alquil-1*H*-pirazoilcarboxietilados **6a-g**, sendo exemplificado um mecanismo geral para a síntese.

Considerando que os precursores β -alcoxiviniltrialometilcetona ou triclorometil- β -dicetonas são moléculas formadas por um bloco CCC com dois centros eletrofílicos com reatividades diferenciadas e que as hidrazinas são muito reativas frente a carbonos sp^2 , o primeiro passo é o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao $\text{C}\beta$, com saída posterior do grupo metoxila, formando o intermediário do tipo enamionona. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico trialometilado, formando o núcleo pirazolina. A posterior saída de água forma o núcleo pirazol. Na sequência o 1*H*-pirazol triclorometilado sofre o mecanismo de hidrólise do CCl_3 , com posterior esterificação do cloreto de acila resultante da hidrólise, resultando nos produtos carboxilatos de alquila **5a-g** e **6a-g**.



Esquema 22.

3.2.4.2 Dados Experimentais dos compostos **5a-g** e **6a-g**.

Os compostos foram isolados do meio reacional na forma de sólidos estáveis e óleos com alta pureza, com rendimentos de 30-97%. A tabela 19 mostra os dados de rendimentos.

Tabela 19. Rendimentos dos compostos **5a-g** e **6a-g**.

Comp.	R ²	R ³	R ⁴	Rend.(%)
5a	C ₆ H ₁₃	H	CH ₃	90
5b	C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃	70
5b'	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	CH ₃	30
5c	C ₇ H ₁₅	H	CH ₃	92
5d	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	CH ₃	95
5e	C ₉ H ₁₉	H	CH ₃	97
5f	C ₁₁ H ₂₃	H	CH ₃	96
5g	C ₁₃ H ₂₇	H	CH ₃	91
6a	C ₆ H ₁₃	H	CH ₃ CH ₂	87
6b	C ₅ H ₁₁	CH ₃	CH ₃ CH ₂	47
6b'	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	CH ₃ CH ₂	46
6c	C ₇ H ₁₅	H	CH ₃ CH ₂	98
6d	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	CH ₃ CH ₂	96
6e	C ₉ H ₁₉	H	CH ₃ CH ₂	94
6f	C ₁₁ H ₂₃	H	CH ₃ CH ₂	90
6g	C ₁₃ H ₂₇	H	CH ₃ CH ₂	93

3.2.4.3 Identificação dos compostos **5a-g** e **6a-g**

A identificação dos compostos **5a-g** e **6a-g** sintetizados foi feita através de dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e Carbono (RMN ^{13}C). Os espectros estão apresentados nos Anexos I.

3.2.3.2.1 RMN ^1H , ^{13}C

Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

Pela análise espectral de RMN ^1H do composto **5a** (Figuras 14-15), pode-se analisar o sinal de singlete em 10,45 ppm referente ao sinal do hidrogênio (H1), em 6,49 ppm singlete H4, em 3,78 ppm singlete OCH_3 , de 2,62-1,66 ppm sinais alquílicos do substituinte da posição 3 ($5 \times \text{CH}_2$) e 0,78 ppm tripleto referente a metila.

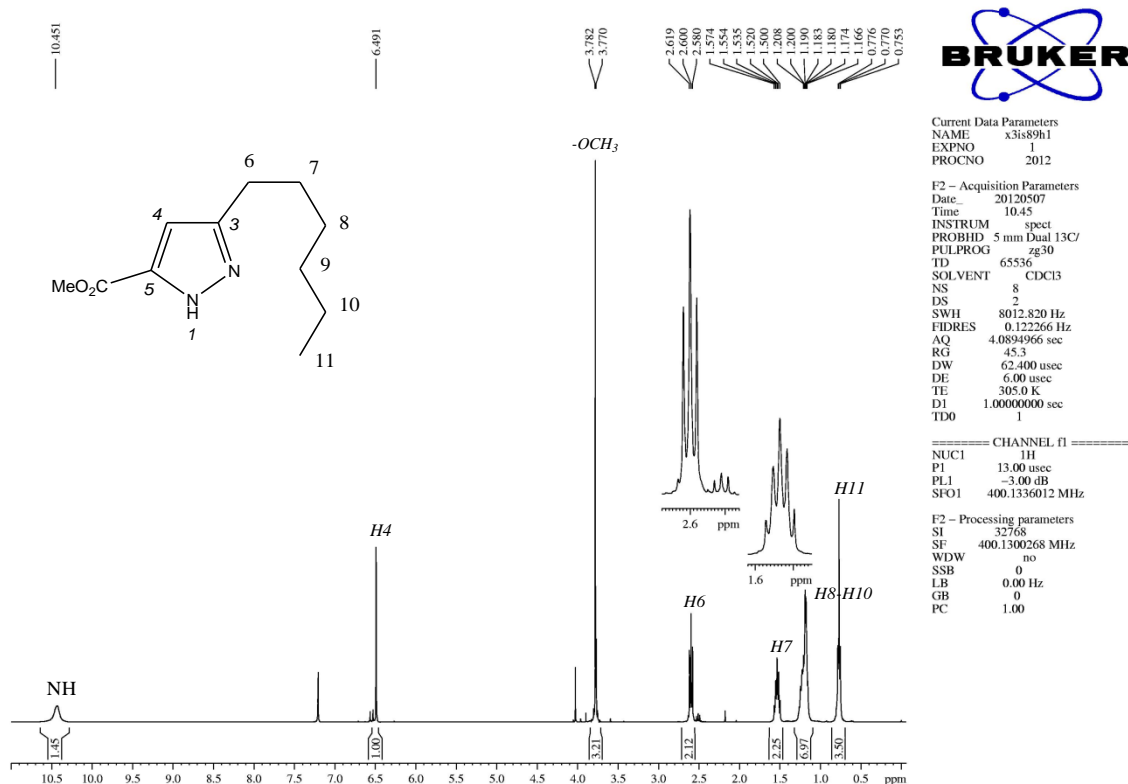


Figura 14. Espectro de RMN ^1H do 3-hexil-1H-pirazol-5-carboxilato de metila (**5a**) em CDCl_3 .

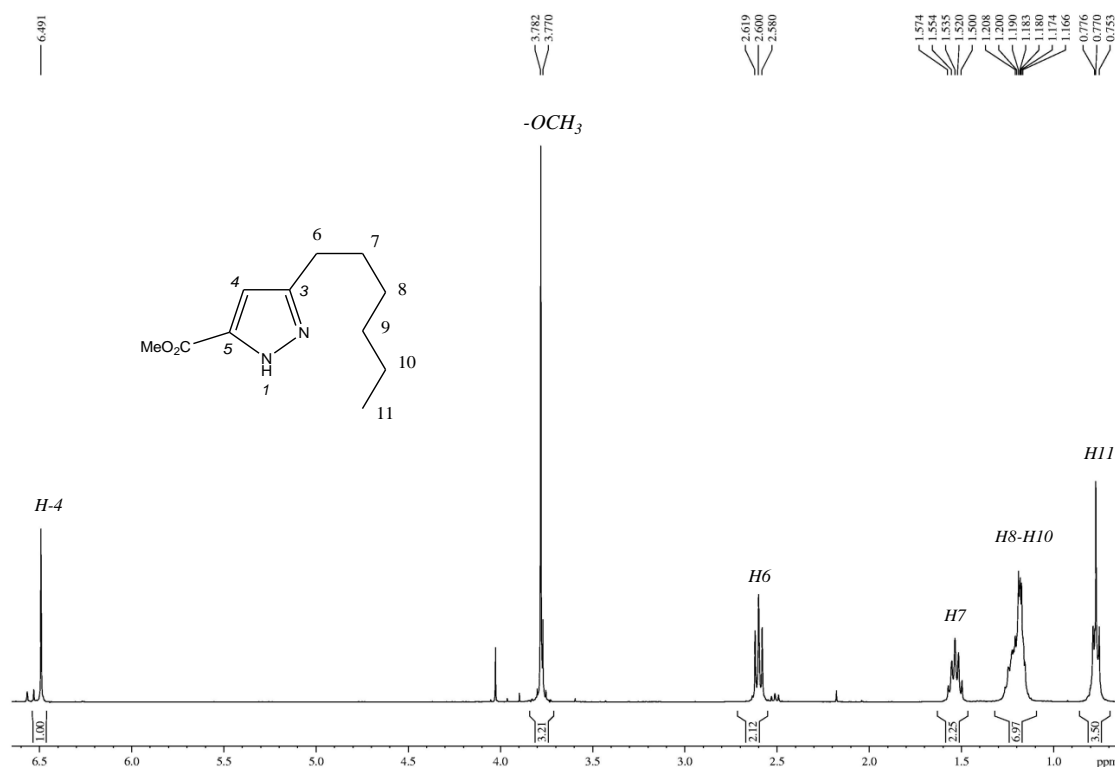
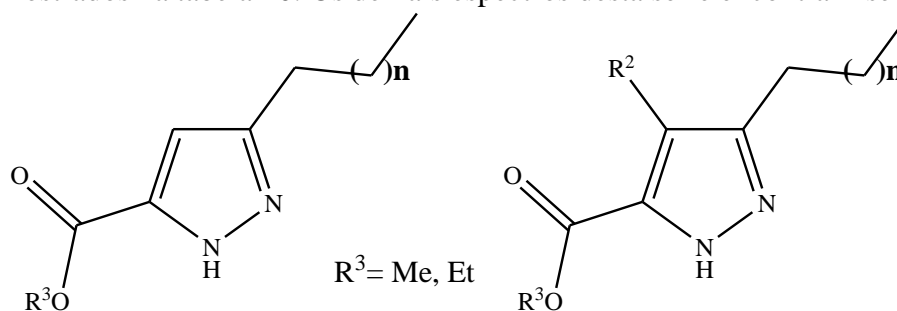


Figura 15. Espectro de RMN ¹H do 3-hexil-1H-pirazol-5-carboxilato de metila (**5a**) em CDCl₃. Expansão entre 0,5-6,6 ppm.

Tabela 20. Os dados de RMN ¹H dos compostos dos 1H-pirazol-5-carboxilatos de metila **5a-g** e de etila **6a-g** são mostrados na tabela 20. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I.



Composto	H-4	OR	H-6	H-7	Others	Me
5a	6,49	3,78	2,60 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,53 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,16-1,21 (m)	0,77 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
5b	6,49	3,77	2,61 (t, <i>J</i> 7,8 Hz)	1,52 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,16-1,22 (m)	0,77 (t, <i>J</i> 6,4 Hz)
5b	6,49	3,77	2,61 (t, <i>J</i> 7,8 Hz)	1,52 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,16-1,22 (m)	0,77 (t, <i>J</i> 6,4 Hz)
5c	6,48	3,77	2,60 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,52 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,15-1,33 (m)	0,89 (t, <i>J</i> 6,4 Hz)
5d	-	3,82	2,58 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,54 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,15-1,32 (m)	0,88 (t, <i>J</i> 6,4 Hz)
5e	6,49	3,78	2,60 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,52 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,15-1,32 (m)	0,78 (t, <i>J</i> 6,4 Hz)

Continuação (Tabela 20. Os dados de RMN ^1H dos compostos dos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de metila **5a-g** e de etila **6a-g** são mostrados na tabela 20. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I).

Composto	H-4	OR	H-6	H-7	Others	Me
5f	6,61	3,90	2,71 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,65 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,26-1,31 (m)	0,90 (t, <i>J</i> 6,4 Hz)
5g	-	3,81	2,56 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,54 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,47 (m) 1,30 (m)	0,85 (t) 0,83 (t)
6a	6,48	4,25 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,24 (t, <i>J</i> 7,20 Hz)	2,59 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,53 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,16-1,22 (m)	0,78 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
6b	6,49	4,26 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,25 (t, <i>J</i> 7,2 Hz)	2,60 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,54 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,16-1,22 (m)	0,78 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
6b'	6,49	4,26 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,25 (t, <i>J</i> 7,2 Hz)	2,60 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,54 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,16-1,22 (m)	0,78 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
6c	6,51	4,28 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,27 (t, <i>J</i> 7,2 Hz)	2,60 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,56 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,15-1,22 (m)	0,79 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
6d	6,60	4,37 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,37 (t, <i>J</i> 7,2 Hz)	2,69 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,65 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,25-1,31 (m)	0,88 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
6e	6,51	4,28 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,27 (t, <i>J</i> 7,2 Hz)	2,61 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,55 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,18-1,30 (m)	0,88 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
6f	6,60	4,37 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,38 (t, <i>J</i> 7,2 Hz)	2,69 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,65 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,26-1,31 (m)	0,89 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)
6g	6,59	4,36 (qu, <i>J</i> 7,2 Hz) 1,36 (t, <i>J</i> 7,20 Hz)	2,69 (t, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,63 (qui, <i>J</i> 7,6 Hz)	1,18-1,31 (m)	0,89 (t, <i>J</i> 6,8 Hz)

Na análise do espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** (Figura 16) pode-se observar os sinais em 162,49 ppm referente ao carboxilato, em 147,32 o sinal do C3, em 141,5 ppm referente ao C5, em 106,0 ppm referente ao C4, em 51,6 ppm referente ao grupamento metoxila, além dos sinais alquílicos de 31,3-22,3 ppm referente aos substituintes em C3 (5 x CH₂) e 13,8 ppm referente a metila.

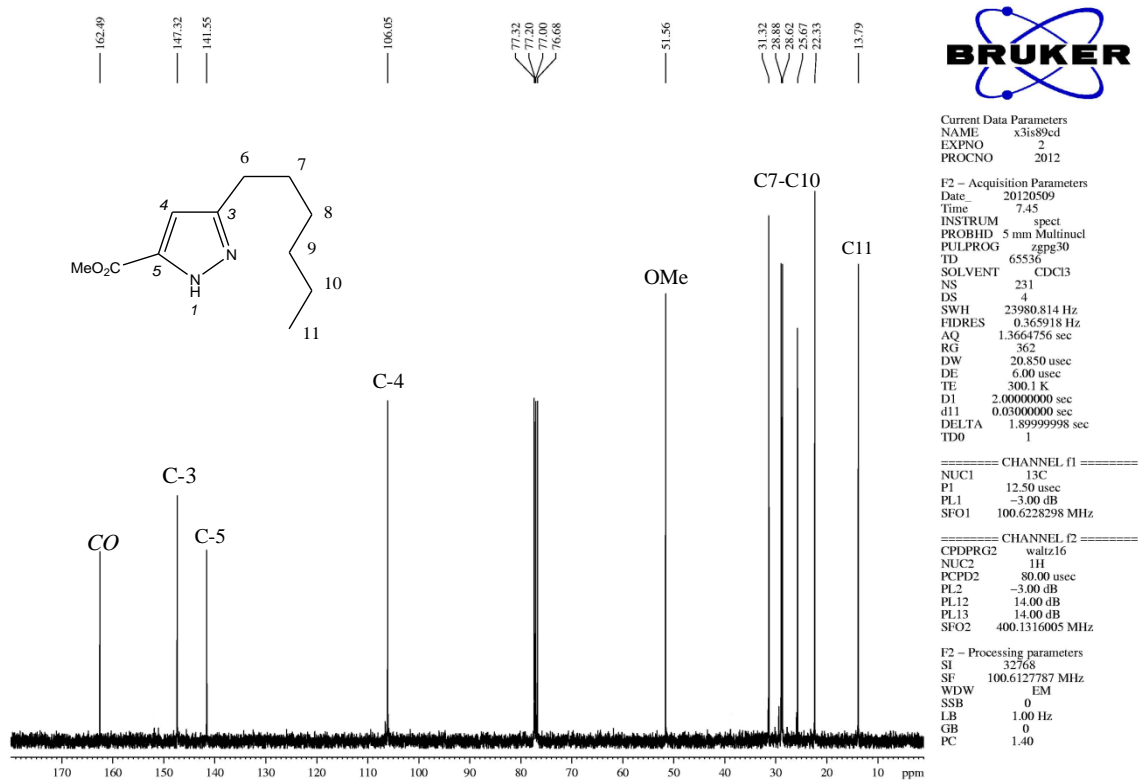


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do 3-hexil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metila (**5a**) em CDCl_3 .

Pela análise espectral de RMN ^1H do composto **6a** (Figura 17), pode-se analisar o sinal em 9,15 ppm referente ao sinal H1, de singlete em 6,49 ppm referente ao sinal do hidrogênio vinílico (H4), um quarteto em 4,26 ppm referente ao metileno da etoxila, além os sinais alquílicos entre 2,61-1,18 ppm e 1,17 ppm referente a metila do carboxilato, 0,78 ppm um tripleto referente a metila (H11).

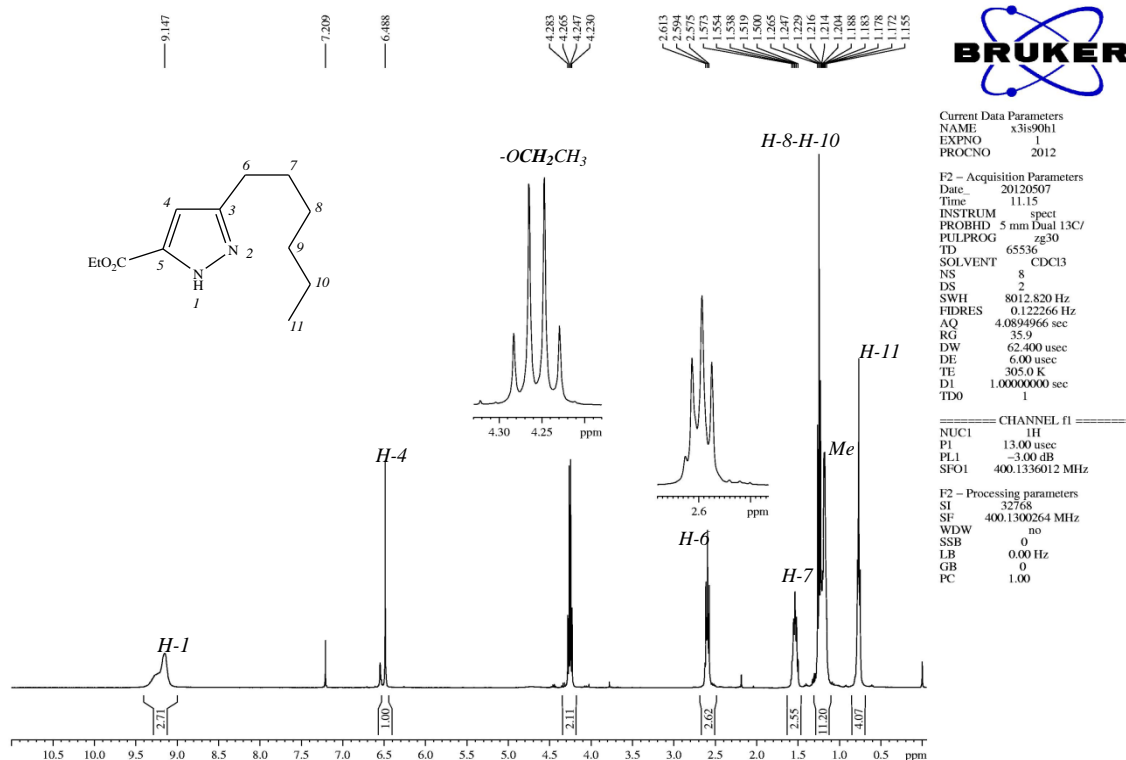


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do 3-hexil-1H-pirazol-5-carboxilato de etila(6a) em CDCl_3 .

Na análise espectral de RMN ^{13}C do composto 6a (Figura 18) pode-se observar os sinais em 162,5 ppm referente ao carboxilato (CO), em 147,3 ppm referente ao C5, em 141,3 ppm referente ao C3, em 106,0 ppm referente ao C4, em 51,6 ppm o sinal da metoxila, além dos sinais alquílicos de 13,8-31,3 ppm.

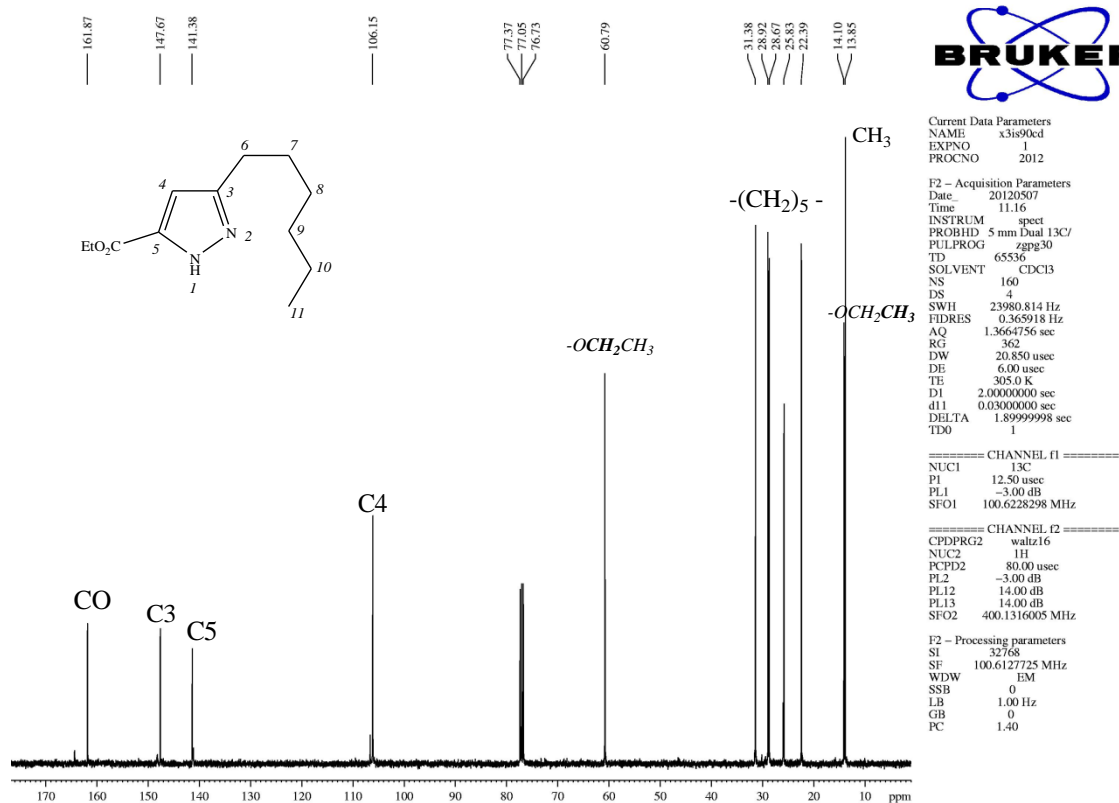
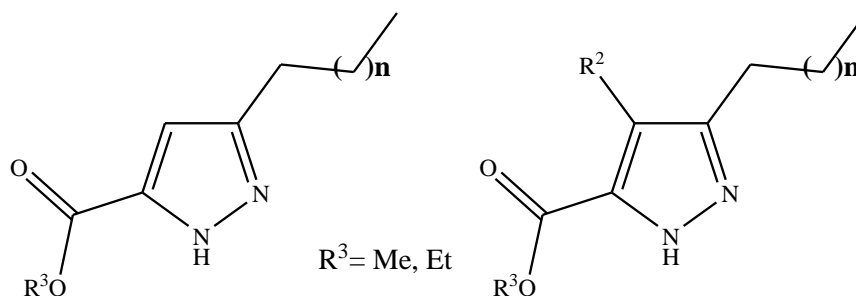


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do 3-hexil-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (**6a**) em CDCl_3 .

Tabela 21. Os dados de RMN ^{13}C dos compostos dos 1H-pirazol-5-carboxilatos de metila **5a-g** e de etila **6a-g** são mostrados na tabela 21. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I.



Composto	C-3	C-4	C-5	CO_2R	$-\text{CH}_2-$	Me	OR
5a	147,3	106,0	141,5	162,4	31,3; 28,8; 28,6; 25,6; 22,3	13,7	51,5
5b	147,3	106,1	141,4	162,2	31,6; 28,97; 28,93; 28,8; 25,6; 22,4	13,9	51,7
5b	147,3	106,1	141,4	162,2	31,6; 28,97; 28,93; 28,8; 25,6; 22,4	13,9	51,7
5c	147,2	106,0	141,6	162,5	31,7; 29,3; 29,16; 29,12; 28,99; 28,93; 25,6; 22,4	13,8	51,5
5d	147,1	122,2	136,1	162,1	31,3; 25,2; 24,7; 24,0; 22,3	13,9; 13,7	51,4
5e	148,1	106,3	141,0	162,1	31,8; 29,6; 29,5; 29,4; 29,2; 29,0; 26,0; 22,6	14,0	51,8
5f	148,1	106,4	141,0	162,1	31,8; 29,6; 29,6; 29,4; 29,3; 29,3; 29,1; 29,0; 26,0; 22,6	13,8; 11,5	51,8

Continuação (Tabela 21. Os dados de RMN ^{13}C dos compostos dos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de metila **5 a-g** e de etila **6a-g** são mostrados na tabela 21. Os demais espectros desta série encontram-se no Anexo I).

Composto	C-3	C-4	C-5	CO ₂ R	-CH ₂ -	Me	OR
5g	147,1	122,2	136,1	162,1	31,3; 25,2; 24,6; 24,0; 22,3	13,8; 13,6	51,4
6a	147,6	106,1	141,3	161,8	31,3; 28,9; 28,6; 25,8; 22,3	13,7	60,7; 14,1
6b	147,5	106,0	141,6	162,0	31,6; 29,0; 28,99; 28,8; 25,8; 22,4	13,9	60,6; 14,1
6b'	147,3	106,1	141,4	162,2	31,6; 28,97; 28,93; 28,8; 25,6; 22,4	13,9	51,7
6c	148,3	106,3	141,0	161,6	31,7; 29,37; 29,23; 29,17; 29,0; 26,1; 22,5;	13,9	60,7; 14,1
6d	148,2	106,3	141,1	161,7	31,8; 29,57; 29,55; 29,4; 29,2; 29,09; 29,07; 26,1; 22,6	14,0	60,8; 14,2
6e	148,2	106,3	141,0	161,7	31,8; 29,3; 29,2; 29,2; 29,0; 29,0; 26,1; 22,5	13,9	60,8; 14,2
6f	148,0	122,2	135,5	161,5	31,3; 25,3; 24,9; 24,1; 22,4	13,9	60,5; 14,1

A análise elementar e os rendimentos são apresentados na tabela 22.

Tabela 22. Análise elementar e rendimentos dos compostos **5a**, **6a**, **5c**, **6c**, **5e**, **6e**, **5f** e **6f**.

Composto	Fórmula molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%) Calculado			Rendimento ^a
		C	H	N	
5a	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂	62,8	8,8	13,3	90
6a	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	64,3	9,1	12,5	87
5c	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂	64,2	9,1	12,5	92
6c	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	65,5	9,5	11,8	98
5e	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	66,5	9,5	11,0	97
6e	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	67,5	9,8	10,5	94
5f	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂	68,5	10,0	10,0	96
6f	C ₁₇ H ₃₀ N ₂ O ₂	69,5	10,3	9,5	90

^a Rendimentos dos produtos isolados.

3.3. Identificação das espécies de *Candida spp.*

A identificação procedeu por meio de semeadura em Chrome Ágar *Candida*. As amostras foram semeadas no ágar e incubadas em estufa micológica a 35°C durante 24h. A identificação se dá pela demonstração de coloração específica para cada diferente espécie de *Candida spp.* Depois de identificadas, as espécies foram semeadas em Ágar Sabouraud para uso na determinação da atividade biológica do composto.

3.4 Teste da atividade biológica

A metodologia empregada nos testes realizados segue as normas propostas pelo Protocolo NCCLS/CLSI (2002) de Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica.

3.5 Preparo da suspensão de *Candida spp.*

Preparou-se uma suspensão com colônias de 24h de *Candida albicans* em solução fisiológica estéril. Esta suspensão foi agitada em vórtex por 15 segundos e ajustada com solução fisiológica, até que se obteve a mesma transmitância da escala de McFarland 0,5 em comprimento de onda de 530 nm. Esta suspensão padrão forneceu uma concentração de 1.10^6 a 5.10^6 células.mL⁻¹.

Para preparar a solução de trabalho fez-se uma diluição 1:100 da solução padrão em solução fisiológica, seguida de uma diluição 1:20 em meio RPMI 1640[®], o que forneceu concentração de $5,0.10^2$ a $2,5.10^3$ células. mL⁻¹.

Este mesmo processo foi repetido para *Candida Krusei*.

3.6 Inoculação no meio RPMI 1640[®]

3.6.1 Controle Positivo

Para cada espécie de *Candida spp.* preparou-se um tubo de controle positivo, adicionando-se 2,0mL da suspensão de micro-organismos previamente preparada, e incubou-se em estufa micológica a 35°C durante 48h.

3.7 Tubos teste

Para cada tubo teste adicionou-se 2,0 mL da suspensão de *C. albicans*, com três diferentes quantidades da solução antifúngica, sendo estas $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, $12\mu\text{g.mL}^{-1}$, $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Incubou-se os tubos preparados em estufa micológica a 35°C pelo período de 48h.

O mesmo processo foi repetido para *Candida Krusei*.

A leitura foi realizada em espectrofotômetro em faixa de 560nm, utilizando-se como branco meio RPMI 1640[®], e todos os testes foram realizados em triplicata.

3.8. Testes de atividade biológica

A tabela 23 e tabela 24 demonstra a média dos valores de absorvância dos ensaios realizados em triplicata, para cada espécie de *Candida spp.* testada frente aos compostos selecionados **4c**, **4d**, **4e**, **5c**, **5d**, **5e**, **6c** e **6d**. A partir das análises é possível fazer dois tipos de leitura, uma comparando os valores de absorvância com o controle positivo (para saber se o composto tem alguma atividade antifúngica) e outra comparando com o controle antifúngico (para determinar se o composto tem mais ou menos atividade que o fármaco industrial).

Tabela 23 - Média das absorvâncias obtidas nos testes de microdiluição em caldo (nm) frente a *Candida albicans*.

Composto	Controle positivo	Controle fluconazol	Controle itraconazol	Concentração	<i>Candida albicans</i>	Sensibilidade <i>in vitro</i>
4c	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.191±0.20	65,9%
				12µg.mL ⁻¹	0.416±0.03	25,7%
				16µg.mL ⁻¹	VND	VND
4d	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.608±0.07	SA
				12µg.mL ⁻¹	0.645±0.07	SA
				16µg.mL ⁻¹	0.674±0.08	SA
4e	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.661±0.13	SA
				12µg.mL ⁻¹	0.724±0.08	SA
				16µg.mL ⁻¹	VND	
5c	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.638±0.01	SA
				12µg.mL ⁻¹	0.628±0.01	SA
				16µg.mL ⁻¹	1.114±0.05	SA
5d	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.385±0.05	30,3%
				12µg.mL ⁻¹	0.523±0.01	6,6%
				16µg.mL ⁻¹	VND	
5e	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.296±0.05	47,1%
				12µg.mL ⁻¹	0.551±0.01	1,61%
				16µg.mL ⁻¹	0.816±0.02	SA
6c	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.350±0.01	37,5%
				12µg.mL ⁻¹	0.552±0.06	0,98%
				16µg.mL ⁻¹	0.647±0.01	VND
6d	0.560	0.400	0.300	8µg.mL ⁻¹	0.406±0.01	27,5%
				12µg.mL ⁻¹	0.483±0.01	13,75%
				16µg.mL ⁻¹	VND	VND

VND: valores não determinados

SA: sem atividade

Em estudos feitos por *Galle e col.* a *Candida albicans* apresenta-se atualmente como a espécie de *Candida* mais freqüente como agente patológico nos episódios de candidíase vulvovaginal. Em pesquisa realizada com 62 fluidos vaginais, em 87% dos casos houve presença de *C. albicans*, sendo que deste total, 5,9% apresentaram suscetibilidade dose dependente ao fluconazol, e 2% apresentaram-se resistentes ao itraconazol. Este fato pode ser explicado pelo uso inadequado de terapias, não se utilizando de testes de sensibilidade fúngica antes de recomendar o tratamento medicamentoso⁷⁴.

Nas concentrações testadas, as leituras frente a *Candida albicans* não foram satisfatórias, pois os compostos **4d**, **4e**, **5c** e **5d** não apresentaram atividade pois os valores foram acima do controle positivo, o composto **4c** nos mostra que a que a sensibilidade *in vitro* nos tubos foram de 66,9% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 25,7% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e não foi possível determinar a leitura de maior concentração $16\mu\text{g.mL}^{-1}$, devido a influência da coloração do próprio composto. Para o composto **5e** sensibilidade *in vitro* nos tubos foram de 47,1% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 1,61% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e não apresentando atividade na diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **6c** sensibilidade *in vitro* nos tubos foram de 37,5% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 0,98% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e não apresentando atividade na diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **6d** sensibilidade *in vitro* nos tubos foram de 27,5% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 13,75% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e não foi possível determinar a leitura de maior concentração $16\mu\text{g.mL}^{-1}$, devido a influência da coloração do próprio composto. Quanto ao comparativo com os antifúngicos comerciais fluconazol e itraconazol que apresentaram valores médios de absorbância 0.400 nm e 0.300 nm respectivamente, o composto **4c** ($8\mu\text{g.mL}^{-1}$), apresentou uma atividade antifúngica superior para ambos os fármacos. O composto **5d** ($8\mu\text{g.mL}^{-1}$) apresentou um potencial antifúngico um pouco superior ao fluconazol. O composto **5e** ($8\mu\text{g.mL}^{-1}$) apresentou uma atividade antifúngica superior aos fármacos fluconazol e itraconazol. O composto **6c** ($8\mu\text{g.mL}^{-1}$) demonstrou um potencial antifúngico um pouco superior ao fluconazol.

Tabela 24 - Média das absorvâncias obtidas nos testes de microdiluição em caldo (nm) frente a *Candida krusei*

Composto	Controle positivo	Controle fluconazol	Controle itraconazol	Concentração	<i>Candida krusei</i>	Sensibilidade <i>in vitro</i>
4c	1422	0.397	0.283	8µg.mL ⁻¹	0.513±0.05	63,9%
				12µg.mL ⁻¹	0.447±0.02	68,6%
				16µg.mL ⁻¹	0.256±0.15	82%
4d	1422	0.397	0.283	8µg.mL ⁻¹	0.347±0.013	75,6%
				12µg.mL ⁻¹	0.364±0.06	74,4%
				16µg.mL ⁻¹	0.320±0.07	77,5%
4e	1422	0.397	0.283	8µg.mL ⁻¹	0.371±0.29	73,9%
				12µg.mL ⁻¹	0.381±0.18	73,2%
				16µg.mL ⁻¹	0.438±0.07	69,2%
5c	1422	0.397	0.283	8µg.mL ⁻¹	0.343±0.05	75,9%
				12µg.mL ⁻¹	0.257±0.12	81,9%
				16µg.mL ⁻¹	0.548±0.31	61,5%
5d	1422	0.397	0.283	8µg.mL ⁻¹	0.302±0.02	78,8%
				12µg.mL ⁻¹	0.444±0.14	68,8%
				16µg.mL ⁻¹	0.607±0.20	57,3%
				8µg.mL ⁻¹	0.245±0.11	82,8%
5e	1422	0.397	0.283	12µg.mL ⁻¹	0.408±0.004	71,3%
				16µg.mL ⁻¹	0.229±0.05	83,9%
				8µg.mL ⁻¹	0.272±0.13	80,9%
6c	1422	0.397	0.283	12µg.mL ⁻¹	0.390±0.13	72,6%
				16µg.mL ⁻¹	0.433±0.07	69,5%
6d	1422	0.397	0.283	8µg.mL ⁻¹	0.374±0.14	73,7%
				12µg.mL ⁻¹	0.309±0.12	78,3%
				16µg.mL ⁻¹	0.304±0.08	78,6%

VND: valores não determinados

SA: sem atividade

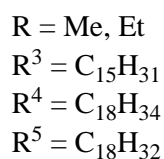
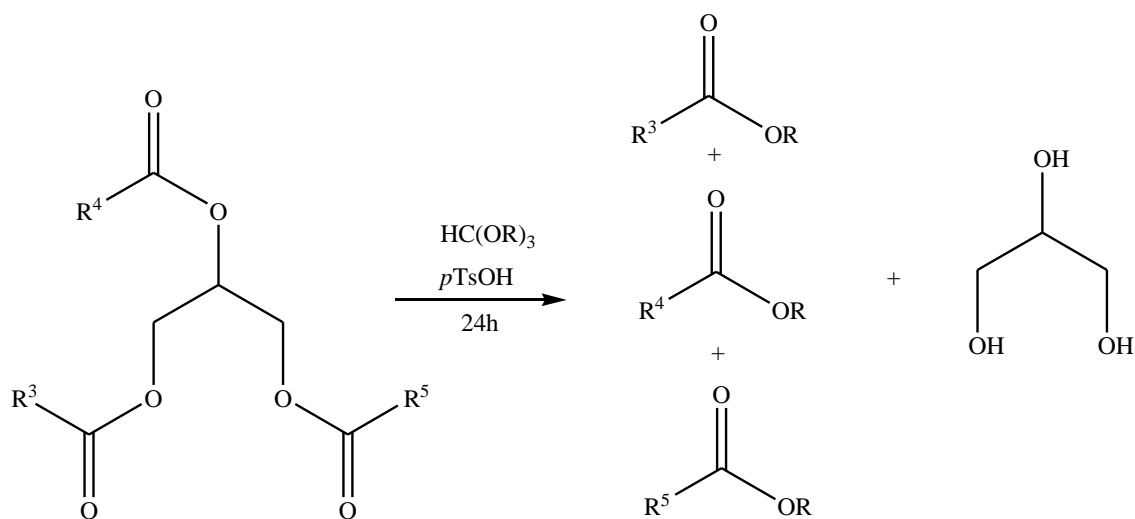
Segundo Hager e col⁹⁸, a *Candida krusei* tem se apresentado como patógeno emergente nos quadros de infecções fúngicas, principalmente em pacientes imunocomprometidos que fizeram uso de tratamento profilático com antifúngicos azóis como fluconazol, cetoconazol e itraconazol, pois esta profilaxia resulta numa seleção de patógenos resistentes, porém não há indicações para que se evite o uso de fluconazol como tratamento para tal patologia, visto que, em doses terapêuticas de 400mg /dia o fármaco possui sua capacidade antifúngica.

As leituras de absorvância frente a *Candida krusei* foram consideradas satisfatórias, pois as análises nos mostram que a sensibilidade *in vitro* para o composto **4c** foi de 63,9% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 68,6% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 82% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **4d** os resultados foram 75,6% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 74,4% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 77,5% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **4e** os resultados foram 73,9% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 73,2% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 69,2% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **5c** os resultados foram 75,9% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 81,9% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 61,5% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **5d** os resultados foram 78,8% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 68,8% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 57,3% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **5e** os resultados foram 82,8% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 71,3% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 83,9% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **6c** os resultados foram 80,9% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 72,6% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 69,5% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o composto **6d** os resultados foram 73,7% para a diluição $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, 78,3% para $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e 78,6% para diluição $16\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Quanto ao comparativo com os antifúngicos fluconazol e itraconazol que apresentaram valores médios de absorvância 0.397nm e 0.283nm respectivamente, o composto **4c** ($12\mu\text{g.mL}^{-1}$) apresentou potencial antifúngico superior a ambos os fármacos. O composto **4d** ($8\mu\text{g.mL}^{-1}$, $12\mu\text{g.mL}^{-1}$, $16\mu\text{g.mL}^{-1}$) apresentou potencial antifúngico um pouco superior ao fluconazol apenas. O composto **4e** ($8\mu\text{g.mL}^{-1}$, $12\mu\text{g.mL}^{-1}$) apresentou potencial antifúngico superior ao fluconazol apenas. O composto **5c** demonstrou uma atividade superior ao fluconazol para a concentração de $8\mu\text{g.mL}^{-1}$ e na concentração de $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ apresentou potencial antifúngico superior a ambos os antifúngicos comerciais testados. O composto **5d** ($8\mu\text{g.mL}^{-1}$) apresentou potencial antifúngico superior ao fluconazol apenas. O composto **5e** demonstrou uma atividade superior ao fluconazol e ao itraconazol para as concentrações de $8\mu\text{g.mL}^{-1}$ e $16\mu\text{g.mL}^{-1}$. O composto **6c** apresentou atividade superior ao fluconazol e ao itraconazol para a concentração de $8\mu\text{g.mL}^{-1}$ e na concentração de $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ apresentou potencial antifúngico um pouco superior, somente ao fluconazol. O compostos **6d** demonstrou uma atividade superior ao fluconazol para as concentrações de $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, $12\mu\text{g.mL}^{-1}$ e $16\mu\text{g.mL}^{-1}$.

3.9 TRANSESTERIFICAÇÕES

Para as reações de transesterificações foi utilizada uma adaptação do método de obtenção de acetais (Esquema 23) descrita por *Martins e col.*^{35b}, a partir de amostras de óleo vegetal com ortoformiato de trimetila e trietila com quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo reacional foi de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente.



Esquema 23.

3.9.1 Identificação dos produtos da transesterificações.

A identificação dos produtos derivados da transesterificação dos óleos vegetais comerciais foi por espectrometria de massa CG-MS. Os espectros estão apresentados nos Anexos II.

A análise dos dados cromatográficos do produto da transesterificação do óleo de soja comercial com trietilortoformiato (Figura 19), identifica os compostos majoritários, correspondentes aos ésteres formados. Com 15.061s de tempo de retenção e com concentração de 13,5% sinal correspondente ao octadecanoato de etila, éster derivado do ácido palmítico. Com 16.443s de tempo de retenção e concentração de 47,5% correspondendo ao octadec-7,10-dienoato de etila, éster derivado do ácido linoleico e com 16.486s de tempo de retenção e concentração de 20,7% correspondente ao octadec-9-enoato de etila, éster derivado do ácido oleico.

GERAL-EI.M Fri Apr 17 09:05:45 2009

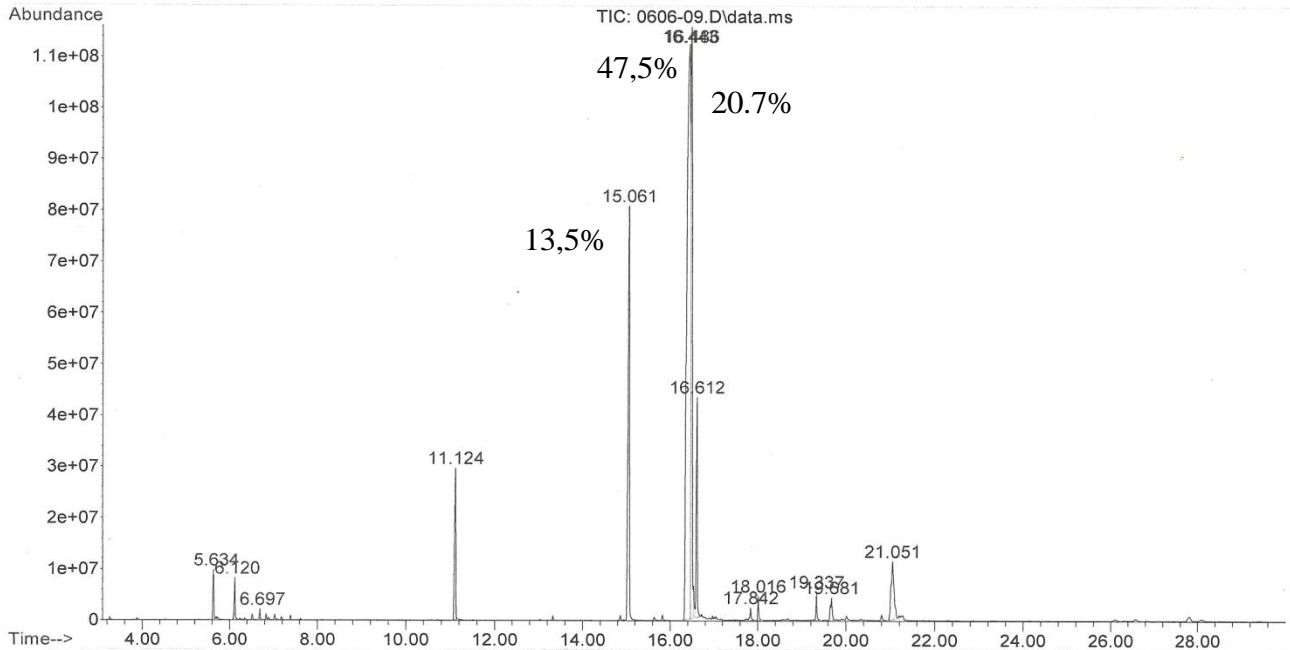


Figura 19. Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trietilorto- formiato.

A análise dos dados de espectrometria de massas do produto da transesterificação do óleo de soja com trietilortoformiato (Figura 20) com tempo de retenção 15.061s e abundância de 13,5%, confirmou o peso molecular do produto transesterificado, correspondente a fração do triglicerídeo (R^1) e do ácido graxo livre saturado, apresentando o íon molecular (M^+ 284) com fórmula molecular $C_{18}H_{36}O_2$, as fragmentações são apresentadas na Figura 11 comprovando a estrutura alquílica saturada do produto nos fragmentos de 14 em 14 unidades de massa. O fragmento m/z 88 é característico da ruptura do *Rearranjo de Maclafferty* e o fragmento m/z 73 corresponde a ruptura do carbono α ao grupamento carbonil.

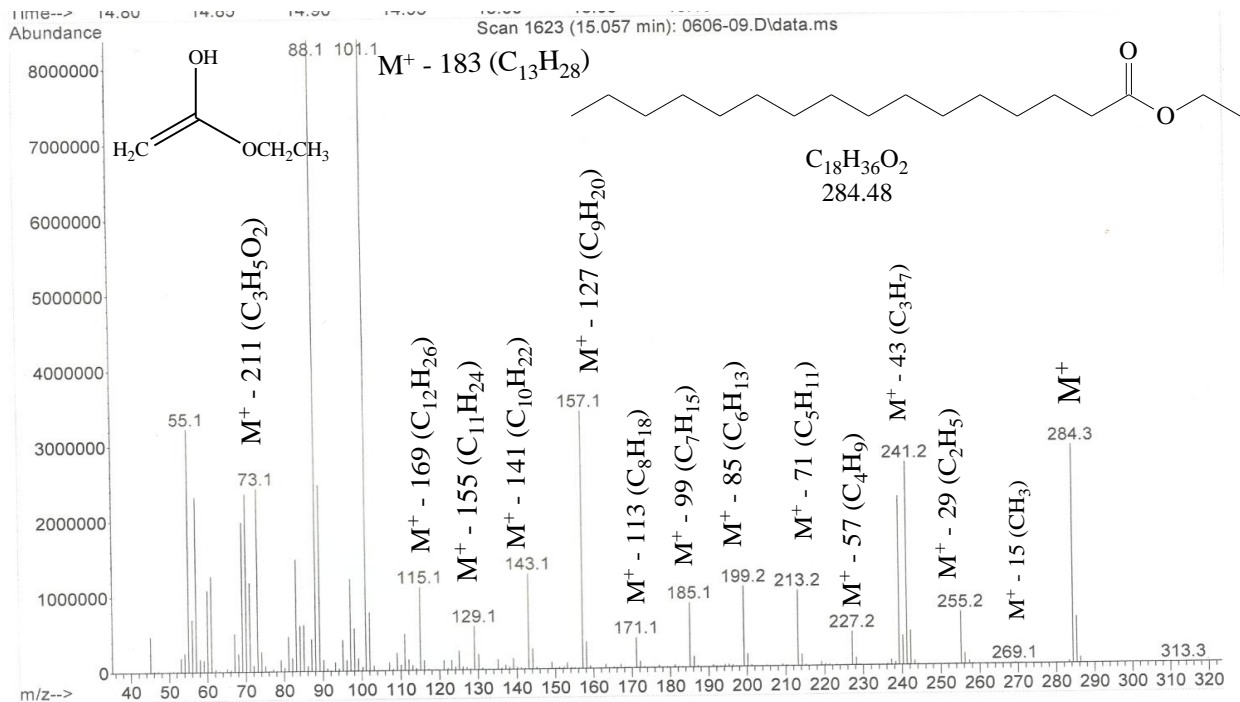


Figura 20. Espectro de massa do octadecanoato de etila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 15.061 (13,5%)

A análise dos dados de espectrometria de massas do produto da transesterificação do óleo de soja com trietilortoformiato (Figura 21) confirmou o peso molecular do produto transesterificado, correspondente a fração do triglicerídeo (R^3), apresentando o íon molecular m/z 308 de fórmula molecular $C_{20}H_{36}O_2$, o fragmento (m/z 279 ou $[M-29]^+$) corresponde a perda do grupamento alquílico C_2H_5 , a perda do íon do *Rearranjo de McLafferty* $[M-88]^+$ em m/z 220. O sinal em m/z 178 representa o fragmento contendo o grupo carbonil através da clivagem entre os carbonos 5 e 6 com adição de um hidrogênio rearranjado. O sinal em m/z 67, 95 corresponde ao pico base característico de fragmento de íons de hidrocarbonetos $[C_nH_{2n-3}]^+$.

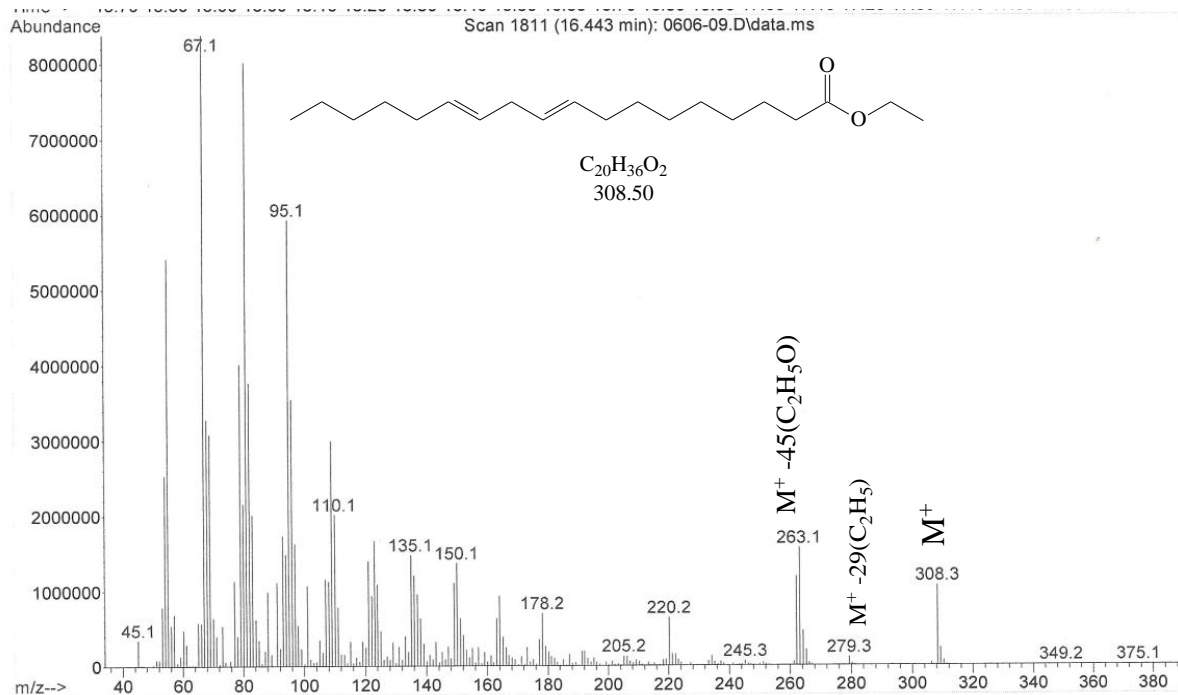


Figura 21. Espectro de massa do produto da transesterificação com trietilortoformiato (derivado do ácido linoleico) com tempo de retenção de 16.44 (47,5%)

A análise dos dados de espectrometria de massas do produto da transesterificação do óleo de soja com trietilortoformiato (Figura 22) confirmou o peso molecular do produto transesterificado, correspondente a fração do triglicerídeo (R^2), apresentando o íon molecular m/z 310 de fórmula molecular $C_{20}H_{38}O_2$, o fragmento (m/z 281 ou $[M-29]^+$) corresponde a perda do grupamento alquilico C_2H_5 , a perda do íon do *Rearranjo de Maclafferty* $[M-88]^+$ em m/z 222. O sinal em m/z 180 representa o fragmento contendo o grupo carbonil através da clivagem entre os carbonos 5 e 6 com adição de um hidrogênio rearranjado. O sinal em m/z 55 corresponde ao pico base característico de fragmento de íons de hidrocarbonetos $[C_nH_{2n-1}]^+$.

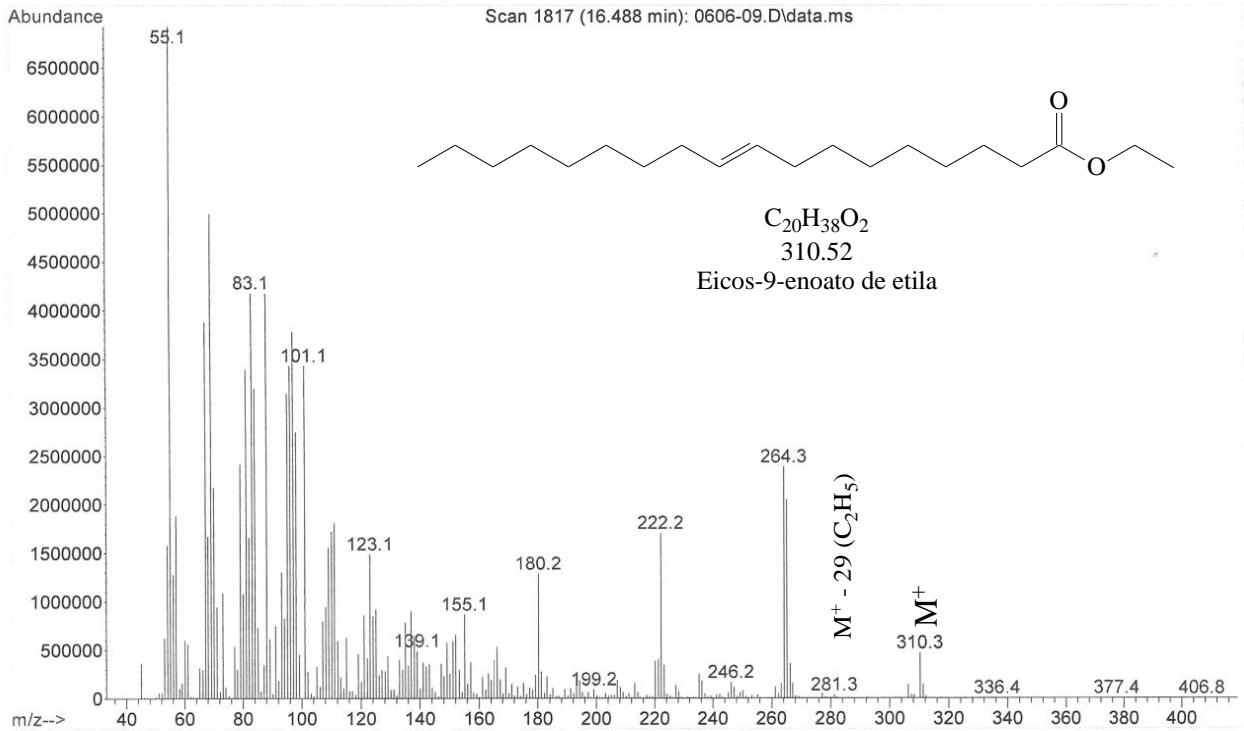


Figura 22. Espectro de massa do produto da transesterificação com trietilortoformiato (derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 16.48 (20,7%)

A análise dos dados cromatográficos do produto da transesterificação do óleo de soja comercial com trimetilortoformiato (Figura 23), identifica os compostos majoritários, correspondentes aos ésteres formados. Com 14.505s de tempo de retenção e com concentração de 12,8% sinal correspondente ao octadecanoato de metila, éster derivado do ácido palmítico (R^1). Com 15.939s de tempo de retenção e concentração de 44,7% correspondendo ao octadec-7,10-dienoato de metila, éster derivado do ácido linoleico (R^3) e com 15.983s de tempo de retenção e concentração de 18,7% correspondente ao octadec-9-enoato de metila, éster derivado do ácido oleico(R^3).

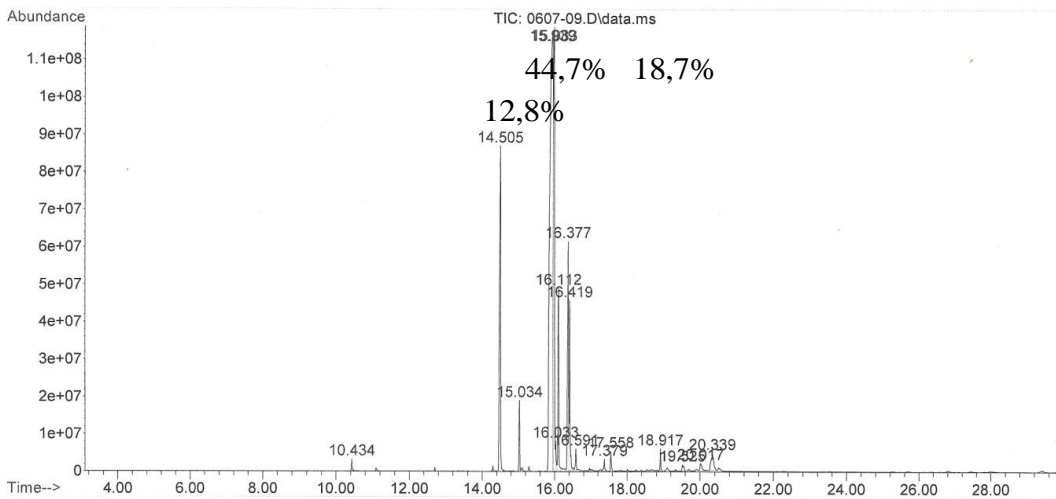


Figura 23. Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trimetilorto- formiato.

A análise dos dados de espectrometria de massas do produto da transesterificação do óleo de soja com trimetilortoformiato (Figura 24) confirmou o peso molecular do produto transesterificado, correspondente a fração do triglicerídeo (R^1), apresentando o íon molecular m/z 270 de fórmula molecular $C_{17}H_{34}O_2$, o fragmento (m/z 239 ou $[M-31]^+$) corresponde a perda do grupamento metoxi, o sinal em m/z 227 $[M-43]^+$ corresponde ao fragmento alquílico. Em m/z 74 corresponde ao íon do fragmento do *Rearranjo de Maclafferty*. Os demais sinais representam a série homóloga hidrocarbônica em intervalos de 14 unidades de massa atômica.

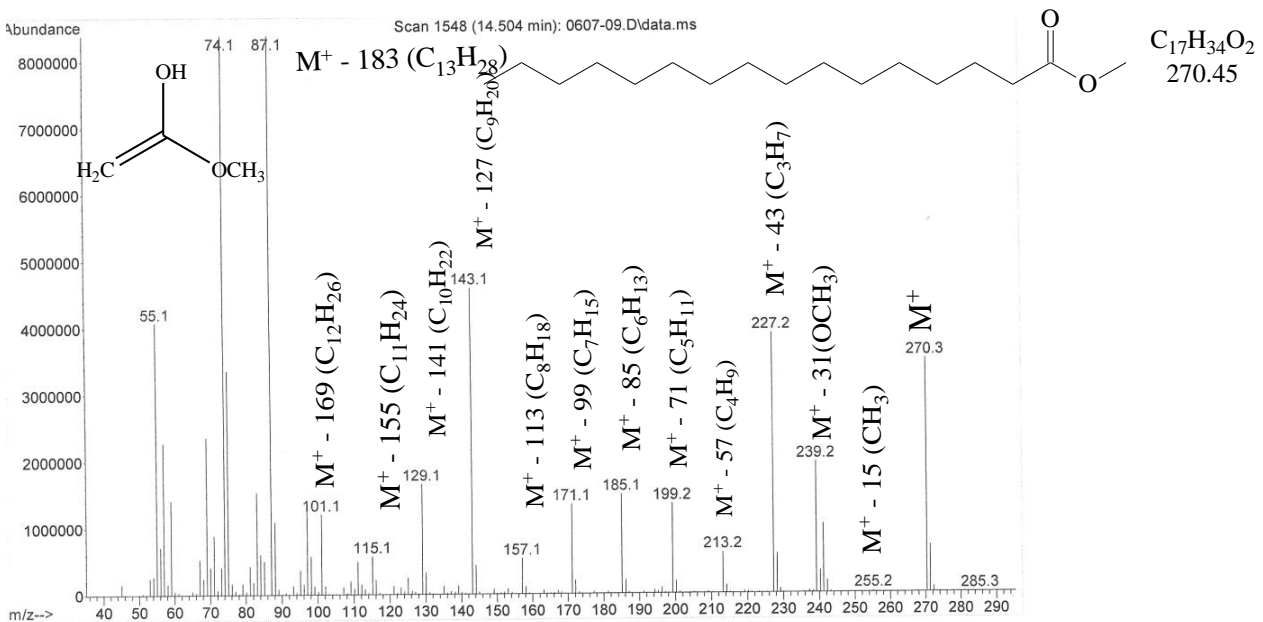


Figura 24. Espectro de massa do octadecanoato de metila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 14.505 (12,8%)

A análise dos dados de espectrometria de massas do produto da transesterificação do óleo de soja com trimetilortoformiato (Figura 25) confirmou o peso molecular do produto transesterificado, correspondente a fração do triglicerídeo (R^3), apresentando o íon molecular m/z 294 de fórmula molecular $C_{19}H_{34}O_2$, o fragmento (m/z 279 ou $[M-15]^+$) corresponde a perda do grupamento metila, o sinal em m/z 263 $[M - 31]^+$ corresponde ao fragmento metoxila. Em m/z 220 ou $[M - 74]^+$ corresponde a perda do fragmento do *Rearranjo de Maclafferty*. Os fragmentos dos íons hidrocarbônicos de fórmula geral $[C_nH_{2n-3}]^+$ correspondem aos sinais em m/z 67, 81, 95.

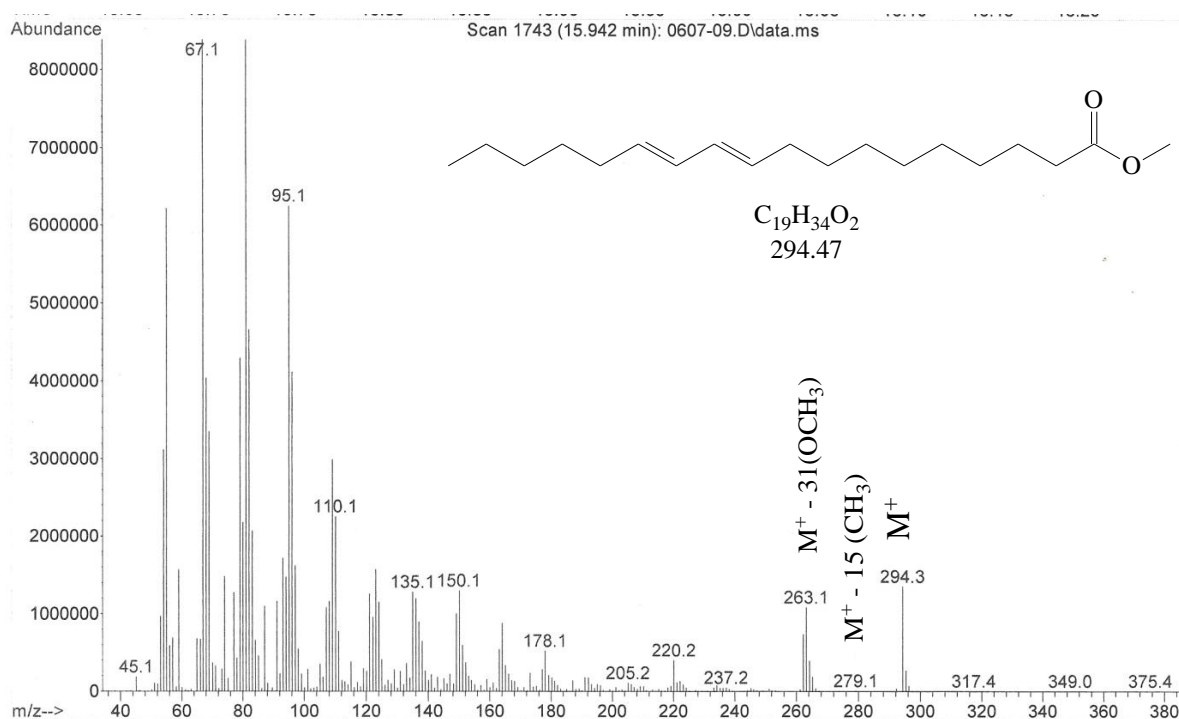


Figura 25. Espectro de massa do produto da transesterificação com trimetilortoformiato (derivado do ácido linoleico) com tempo de retenção de 15.939 (44,72%)

A análise dos dados de espectrometria de massas do produto da transesterificação do óleo de soja com trimetilortoformiato (Figura 26) confirmou o peso molecular do produto transesterificado, correspondente a fração do triglicerídeo (R^2), apresentando o íon molecular m/z 296 de fórmula molecular $C_{19}H_{36}O_2$, o fragmento (m/z 264 ou $[M-32]^+$) corresponde a perda do grupamento metoxila mais um átomo de hidrogênio. Em m/z 222 ou $[M - 74]^+$ corresponde a perda do fragmento do *Rearranjo de Maclafferty*. Em m/z 180 corresponde ao fragmento $[M-116]^+$ da clivagem do grupo carbonil entre os carbonos 5 e 6, com um átomo de hidrogênio rearranjado. O sinal em m/z 55 corresponde ao pico base. Os fragmentos dos íons hidrocarbônicos de fórmula geral $[C_nH_{2n-1}]^+$ correspondem aos sinais em m/z 194, 180, 166, 152, etc.

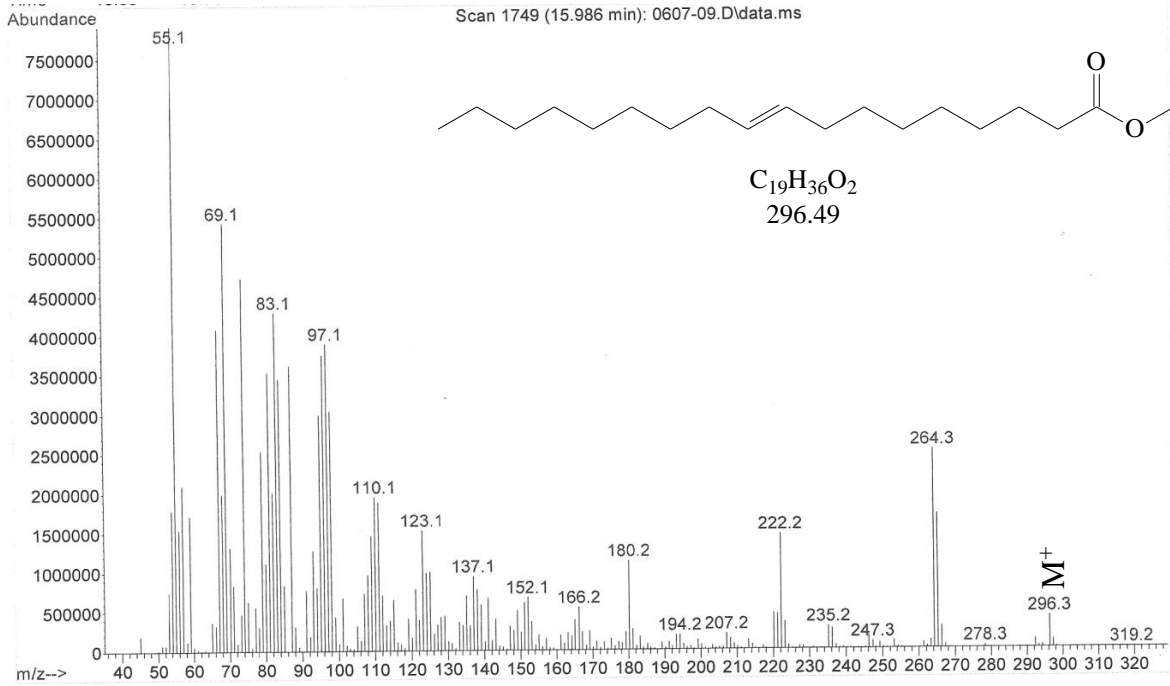


Figura 26. Espectro de massa do produto da transesterificação com trimetilortoformiato (derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 15.98 (18,7%)

4 CONCLUSÃO

Após análise dos resultados, de acordo com os objetivos propostos, foi possível concluir que:

- A proposta de síntese de uma nova série de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas **3a-g** derivadas de cetonas graxas **1a-g** a partir da reação de acilação de dimetóxiacetais **2a-g** em um passo reacional continua sendo um método eficaz.
- os 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas **3a-g** derivadas de cetonas graxas, reagiram com cloridrato de hidroxilamina de maneira regioespecífica, formando derivados alquil-diidroisoxazóis **4a-g**.
- os 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas derivadas de cetonas graxas reagiram regioespecificamente com cloridrato de hidrazina, e a posterior transformação do grupo triclorometila em carboxilatos de metila e etila formando uma nova série de alquil-1*H*-pirazolcarboximetilado **5a-g** ou alquil-1*H*-pirazolcarboxi etilado **6a-g**.
- Todos os produtos foram obtidos com bons rendimentos e grau de pureza, sendo os heterociclos caracterizados por dados espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C.
- A série de heterociclos **4c**, **4d**, **4e**, **5c**, **5d**, **5e**, **6c** e **6d** se mostraram candidatos promissores para teste de atividade antifúngica, pelos resultados obtidos frente aos fungos *Candida albicans* e *Candida krusei*.
- A versatilidade do método de formação de acetais em reações de transesterificações de óleos vegetais foi comprovadamente eficaz do ponto de vista sintético, pois, reage simultaneamente com os triglicerídeos como com os ácidos graxos livres presentes no óleo formando os respectivos ésteres etílicos e metílicos que são os principais indicadores de qualidade do biodiesel. Tornou-se assim uma alternativa atrativa para a reciclagem de óleos vegetais e conseqüentemente na produção de biocombustível.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipamentos

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

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

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; 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.

5.1.2 Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso 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) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/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/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.3 Análise elementar

As amostras para análise elementar dos compostos foram realizadas no Instituto de Química, USP, São Paulo, em analisador Perkin Elmer 2400 CHN.

5.2 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório⁴⁵.

5.3 Técnicas de síntese

5.3.1 Procedimento geral para a síntese dos acetais **2a-g**

Os acetais **1a-g**; foram sintetizados a partir de uma mistura de sua respectiva cetona (20 mmol) com trimetilortoformiato (40 mmol), 40 mL de metanol previamente purificado e seco (2

mL de solvente para cada 1mmol de cetona) e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfônico. A mistura reacional foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 24h. Após, o ácido *p*-toluenosulfônico foi neutralizado pela adição de carbonato de sódio anidro, em seguida filtrada por gravidade e removido o solvente em rotaevaporador. A purificação acetais foi por destilação fracionada à pressão reduzida.

5.3.2 Procedimento geral para a síntese das β -alcoxiviniltrialometil cetonas **3a-g**

Em balão de 100mL, sob agitação magnética, adiciona-se o acilante, cloreto de tricloroacetila (65mmol), e clorofórmio previamente purificado e seco (25mL). Esta solução foi resfriada em banho de gelo. Em seguida foi adicionado gota a gota uma solução de piridina (65 mmol) e o cetal (60 mmol) em clorofórmio seco. A mistura ficou sob agitação magnética por 12 horas. Em seguida a mistura reacional foi diluída em clorofórmio e extraída duas vezes de 50 mL com uma solução de HCl 5N, e após duas vezes de 50 mL com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e em seguida filtrada por gravidade. O solvente foi removido em rotaevaporador.

5.3.3 Procedimento geral para a síntese dos alquil-4,5-diidroisoxazóis **4a-g**

Em balão de 100 mL contendo β -alcoxiviniltrialometilcetona (10 mmol) dissolvida em metanol previamente purificado e seco (10 mL) sob agitação magnética foi adicionado o cloridrato de hidroxilamina (11 mmol), após adição e dissolução, adicionou-se 1 mL de HCl. A mistura reacional foi mantida sob refluxo (65- 70°C) por 16 horas. Após o metanol foi removido em rotaevaporador, em seguida diluída em clorofórmio previamente purificado e seco, após extraída com água destilada, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador.

5.3.4 Procedimento geral para síntese alcoxicarbonil-1*H*-pirazóis **5a-g** e **6a-g**

Em balão de 100 mL adicionando-se à β -alcoxiviniltrialometilcetona (10 mmol) o cloridrato de hidrazina (12 mmol), sob refluxo (65-75°C), em metanol ou etanol anidro (de acordo com a transformação a que se deseja chegar), sob agitação por 16 horas. Após tempo racional evaporou-se o solvente em rotaevaporador e o produto solubilizado em clorofórmio, em seguida extraiu-se uma vez com água destilada e a fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro. Em seguida filtrado por gravidade e o solvente removido em rotaevaporador. Quando necessário recristalizado em hexano:clorofórmio (1:1) e carvão ativo.

5.3.5 Procedimento geral para reação de transesterificação dos óleos vegetais.

Em balão de 100 mL adicionando-se o óleo vegetal (3,6mmol) o trimetil ou trietilortoformato (7,2 mmol) e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolenosulfônico. A mistura reacional foi deixada agitação por 24 horas. Após tempo racional o ácido *p*-tolenosulfônico foi neutralizado com carbonato de sódio anidro em seguida filtrado à vácuo e levado ao rotaevaporador. Em seguida o sub produto(glicerol) foi separado por destilação fracionada à pressão reduzida.

5.3.6 Procedimento geral para reação de esterificação dos ácidos graxos.

Em balão de 100 mL adicionando-se o ácido graxo (palmítico ou oleico) (3,0mmol) o trimetil ou trietilortoformato (3,0 mmol) e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolenosulfônico. A mistura reacional foi deixada agitação por 24 horas à temperatura de 50°C. Após tempo racional o ácido *p*-tolenosulfônico foi neutralizado com carbonato de sódio anidro e em seguida a solução foi filtrada à vácuo e levada ao rotaevaporador.

5.4 Técnicas para a leitura da atividade antifúngica

As leituras de potencial de atividade biológica foram desenvolvidas nas dependências dos laboratórios Química Orgânica e Microbiologia do departamento de Farmácia da União de Ensino do Sudoeste do Paraná – UNISEP campus Dois Vizinhos.

5.4.1 Procedimento de preparo das soluções antifúngicas

Para o preparo da solução de fluconazol, segundo protocolo NCCLS (2002), solubilizou-se 0,2mg do princípio ativo em pó em 25mL de meio RPMI 1640. Para o preparo da solução de itraconazol solubilizou-se 0,2mg do princípio ativo em pó em 100μL de DMSO, em seguida adicionou-se 24,9mL de meio RPMI 1640.

5.4.2 Procedimento de preparo das soluções teste

Para o preparo da solução teste de concentração 8μg.mL⁻¹ solubilizou-se 0,2mg do composto ser testado em 100μL de DMSO, em seguida adicionou-se 24,9mL de meio RPMI 1640. Para o preparo da solução teste de concentração 12μg.mL⁻¹ solubilizou-se 0,3mg do composto ser testado em 100μL de DMSO, em seguida adicionou-se 24,9mL de meio RPMI 1640. Para o preparo da solução teste de concentração 16μg.mL⁻¹ solubilizou-se 0,4mg do composto ser testado em 100μL de DMSO, em seguida adicionou-se 24,9mL de meio RPMI 1640.

5.4.3.Procedimento de preparo do tubo teste

Para cada tubo teste adiciona-se 1,8mL da suspensão de *Candida* em questão, com 0,2mL da solução de antifúngico utilizado e três diferentes quantidades da solução teste, $8\mu\text{g.mL}^{-1}$, $12\mu\text{g.mL}^{-1}$, $16\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Incubou-se os tubos preparados em estufa micológica a 35°C pelo período de 48h.

A leitura é realizada em espectrofotômetro em faixa de 560nm, utilizando-se como branco meio RPMI 1640 puro e todos os testes foram realizados em triplicata.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) COTTINEAU, B.; TOTO, P.; MAROT, C.; PIPAUD, A.; CHENAULT, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **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.; TARPPELEY, W. G.; ROMERO, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 44, 1034.
2. (a) LEDNECER, D. and MITCHER, L. A. **Organic chemistry of drugs Synthesis**, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley e Sons, NY, **1997**, vol. 1-3. (b) ARRIBA, A. F.; GÓMEZ-CASAJÚS, L. A.; CAVALCANTE, F.; ALMANSA, C.; GARCÍA-RAFANELL, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.
3. VAN, RYN, J.; TRUMMLITZ, G.; PAIRET, M. COX-2 Selectivity and Inflammatory Processes **Current Medicinal Chemistry**, v. 07, n. 11, p. 1145-1161, 2000.
4. LADD, D. L.; *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 917.
5. (a) KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W. **Comprehensive Heterocycl Chemistry**, Eds.; Pergamon Press: NY, **1984**, vol. 6. (b) KATRITZKY, A. R.; RESS, C. W.; SCRIVE, E. F. V. **Comprehensive Heterocycl Chemistry II**, Eds.; Pergamon: NY, **1996**, vol.1-8.
6. LEE, R. E.; TANGALLAPALLY, R. P.; SUN, D.; RAKESH; BUDHA, N.; LEE, R. E. B.; LENAERTS, A. J. M.; MEIBOHM, B. Discovery of novel isoxazolines as anti-tuberculosis agents. **Bioorganic & medicinal Chemistry Letters**, 17, p. 6638-6642, 2007.
7. ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA. **Drug Research**, v. 65. p. 793-794. 2008
8. DADIBOYENA, S.; NEFZI, A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 45 (11). p.4697-4707, 2010.
9. (a) BEKHIT, A. A.; ABDEL-AZIEM, T. **Bioorg. Med. Chem. **2004**, 12, 1935. (b) SELVAM, C.; JACHAK, S. M.; THILAGAVANTHI, R.; CHARKRABORTI, A. K. **Biorg. Med. Chem. Lett. **2005**, 15, 1793.****
10. (a) SING, S. P.; NAITHANI, R.; AGGARWAL, R.; PRAKESH, O. **Indian J. Hetrocycl. Chem.** **2001**, 11, 27. (b) DJURIC, S. W.; BMAUNG, N. Y.; BASHA, A.; LIU, H.; LULY, J. R.; MADAR, D. J.; SCIOTTI, R. J.; TU, N. P.; WAGENAAR, F. L.; WIDMAN, P. E.; ZHOU, X.; BALLARON, S.; BAUCH, J.; CHEN, Y. W.; CHIOU, X. G.; FREY, T.; GAUVIN, D.; GUBBIS, E.; HSIEH, G. C.; MARSCH, K. C.; MOLIISON, K. W.; WARRIOR, U.; WEGNER, C. D.; CARTER, G.W. **J. Med. Chem.** **2000**, 43, 2975.
11. CHIMENTI, F.; MACCIONI, E.; SECCI, D.; BOLASCO, A.; CHIMENTI, P.; GRANESE, A.; BEFANI, O.; TURINI, P.; ALCARO, S.; ORTUSO, F.; CIRILLI, R.; LATORRE, F.; CARDIA, M.C.; SIMONA, D. **J. Med. Chem.** **2005**, 48, 7113.
12. CASIDA, J. E.; HAINZL, D.; COLE, L. M. **Chem, Res. Toxicol. **1998**, 11, 1529.**
13. (a) DIVEKAR, P. V.; READ, G.; VINNING, L. C.; **Can. J. Chem. **1967**, 45, 1215. (b) WHITTEN, L. C. **Acc. Chem. Res. **1980**, 13, 83. (c) KAMBARA, T.; KOSHIDA, T.; SAITO, N.; KUWAJIMA, I.; KUBATA, K.; YAMAMOTO, T. **Chem. Lett. **1992**, 583.******

14. YAMAMOTO, T.; MARUYAMA, T.; ZHOU, Z.; ITO, T.; FUKUDA, T.; YONEDA, Y.; BEGUM, F.; IKEDA, T.; SASAKI, S.; TAKEZOE, H.; FUKUDA, A.; KUBODA, K. **J. Am. Chem. Soc.** **1994**, *116*, 4832.
15. (a) ALPHA, B.; ANKLAM, E.; DESCENAU, R.; LEHN, J. M.; PIETRAKIEWICZ, M. **Helv. Chim. Acta** **1988**, 1042. (b) WILLIAMS, R. M.; DE COLA, L.; HARTL, F.; LAGREF, J. J.; PLAINEX, J. M.; DE CAIN, A.; HOSSEINE, M. W. **Coord. Chem. Rev.** **2002**, *230*, 253.
16. CULLEN, E. **J. Pharm. Sci.** **1984**, *73*, 579.
17. KONISHI, K.; KURAGANO, T.; MATSURA, K.; TOKKYO K. **Chem. Abstr.** **1987**, *106*, 171125.
18. OSHIMA, Y.; AKIMOTO, T.; TSUKADA, W.; YAMASAKI, T.; YAMAGUCHI, K.; KOJIMA, H. **Chem. Pharm. Bull.** **1996**, *17*, 1492.
19. NAITO, T.; YOSHIKAWA, T.; KITAHARA, S. I.; AOKI, N. E. **Chem. Pharm. Bull.** **1969**, *17*, 1467.
20. BECK-SAGUÉ, C.; JARVIS, W. R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. **J Infect Dis.**, v.167, p. 1247-1251, 1993.
21. REX, J. H.; WALSH, T. J.; SOBEL, J. D.; FILLER, S. G.; PAPPAS, P. G.; DISMUKES, W. E.; EDWARDS, J. E. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, v.30, p. 662-678, 2000.
22. CHEN, S. C.; SORRELL, T. C. Antifungal agents. **Med J Aust.**, v. 187, p. 404-409, 2007.
23. HOLANDA, A. A. R., FERNANDES, A. C. S., BEZERRA, C. M., FERREIRA, M. A. F., HOLANDA, M. R. R., HOLANDA, J. C. P., MILAN, E. P. Candidiase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Bras. Ginecol. Obstet.** V. 29, n. 1, Rio de Janeiro, Jan. 2007.
24. DARKES, M. J. M., SCOTT, L. J., GOA, K. L. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. **Am. J. Clin. Dermatol.** V. 4, n. 1, p. 39-65, 2003
25. MEINERZ, A. R. M., CLEFF, M. B., NASCENTE, P. S., NOBRE, M. O., SCHUCH, L. F. D., ANTUNES, T. A., XAVIER, M. O., MAIRELES, M. C. A., MELLO, J. R. B. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Braz. J. Pharmac. Sci.** v. 43, n. 1, jan/mar., 2007.
26. CONSIGLIERI, V. O., MOURÃO, S., SAMPAIO, M., GRANIZO, P., GARCIA, P., MERTINELLO, V., SPRICIGO, R., FERRAZ, H. G. Improvement of fluconazole flowability and its effect on dissolution from tablets and capsule. **Braz. J. Pharmac. Sci.**, v. 46, n. 1, São Paulo, Mar. 2010.
27. AMINE, M. S.; EISSA, A. M.; EL-SAWY, A. A.; SHAABAN, A. F.; EL-SAYED, R. **Grasas y Aceites** **55**(4), **2004**, 370-377.
28. RAUF, A.; SHARM, S.; GANGAL, S. **Arkivov (XVI)**, **2007**, 137-147.
29. TOLI WAL, S. D.; JADAV, K.; BHATT, B.; VERMA, N.; JHA, N. **Archives of Applied Science Research** **1**(2), **2009**, 344-355.

30. EISSA, A. M.; EL-SAYED, R. *Grasas y Aceites* 58(1), **2007**, 20-28.
31. MASJUK, H.; SAPUAN, M. S. **J. Am. Oil Chem. Soc.** **1995**, 12, 609.
32. HAAS, M. J.; SCOTT, K. M.; ALLEMAN, T. L.; MCCORMICK, R. L. *Energy Fuels* **2001**, 15, 1207.
33. PETERSON, C. L.; COOK, J. L.; THOMPSON, J. C.; TABERSKI, J. S. *Appl. Eng. Agric.* **2002**, 18, 5.
34. RINALDI, R.; GARCIA, C.; MARCINIUK, L. L.; ROSSI, A. V.; SCHUCHARDT, U. Síntese de biodiesel: Uma proposta contextualizada de experimento para laboratório de química geral. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p.1374-1380, 2007.
35. (a) COLLA, A.; MARTINS, M. A. P.; CLAR, G.; KRIMMER, S.; FISCHER, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) MARTINS, M. A. P.; SIQUEIRA, G. M.; FLORES, A. F. C.; CLAR, G.; ZANATTA, N. *Quím Nova* **1994**, 17, 24. (c) MARTINS, M. A. P.; FLORES, A. F. C.; SIQUEIRA, G. M.; FREITAG, R.; ZANATTA, N. *Quím Nova* **1994**, 17, 298. (d) MARTINS, M. A. P.; ZOCH, A. N.; FLORES, A. F. C.; CLAR, G.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *J Heterocycl Chem* **1995**, 32, 739. (e) 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. (f) MARTINS, M. A. P.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A. P.; FLORES, A. F. C.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *Synlett* **1999**, 789. (g) MARTINS, M. A. P.; BASTOS, G. P.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N.; FLORES, A. F. C.; SIQUEIRA, G. M. *Tetrahedron Lett* **1999**, 40, 4309. (h) BONACORSO, H. G.; BITTENCOURT, S. R. T.; LOUREGA, R. V.; FLORES, A. F. C.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (i) MARTINS, M. A. P.; SINHORIN, A.; ZIMMERMANN, N. E. K.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; BASTOS, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (j) FLORES, A. F. C.; BRONDANI, S.; ZANATTA, N.; ROSA, A.; MARTINS, M. A. P. *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 8701. (k) BONACORSO, H. G.; LOUREGA, R. V.; WASTOWSKI, A. D.; FLORES, A. F. C.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 9315. (l) MARTINS, M. A. P.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A.; ZIMMERMANN, N. E. K.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *Synthesis* **2002**, 2220. (m) 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. (n) MARTINS, M. A. P.; EMMERICH, D. J.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W.; ROSSATO, M.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *Tetrahedron Lett* **2004**, 45, 4935. (o) MARTINS, M. A. P.; BRONDANI, S.; LEIDENS, V. L.; FLORES, D. C.; MOURA, S.; ZANATTA, N.; HÖRNER, M.; FLORES, A. F. C. *Can J Chem* **2005**, 83, 1.
36. FISCHER, P. "Enolethers-Struture, Synthesis and Reactions" em *The Chemistry of Functional Groups*, Supplement E, Part 2, Willey-Intersc., **1980**.
37. MORIGUCHI, T.; ENDO, T.; TAKATA, T. **J. Org. Chem.**, 1995, 60, 3523.
38. (a) STORK, G.; BRIZZOLARA, A.; LANDESMAN, H.; SZMUSZKOVICZ, J.; TERREL, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 207. (b) DYKE, S. F. *Chemistry of enamines*, Cambridge Chemistry Texts, Cambridge University, Londres, **1973**. (c) WHITESELL, J. K.; WHITESELL, M. A. *Synthesis*, **1983**, 517. (d) VERBOOM, W.; REINHOUDT, D. N. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3339-3342. (e) NENAJDENKO, V. G.; SANIN, A. V.; BALENKOVA, E. S. **Molecules**, **1997**, 2, 186-232.
39. (a) HOUSE, H. O. "Modern Synthetic Reactions" 2nd ed., W. A. Benjamin, Menlo Park, 459-478. (b) CAREY & SUNDBERG, **Advanced Organic Chemistry**, Part A-Structure and Mechanisms; 3rd Ed.; Plenum Press; New York. **1990**.
40. (a) EFFENBERGER, F.; MAIER, R.; SCHÖNWÄLDER, K.-H.; ZIEGLER, T. *Chem Ber* **1982**, 115, 2766. (b) EFFENBERGER, F.; SCHÖNWÄLDER, K.-H. *Chem Ber* **1984**, 117, 3270. (c) EFFENBERGER, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2260.

41. (a) HOJO, M.; MASUDA, R.; KOKURYO, Y.; SHIODA, H.; MATSUO, S. *Chem Lett* **1976**, 499. (b) HOJO, M.; MASUDA, R.; OKADA, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (c) HOJO, M.; MASUDA, R.; SAKAGUSHI, S.; TAKAGAWA, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
42. (a) BRAIBANTE, M. E. F.; CLAR, G.; MARTINS, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1159 (b) BONACORSO, H. G.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; NAUE, J. A. *J Fluorine Chem* **1998**, 92, 23. (c) BONACORSO, H. G.; OLIVEIRA, M. R.; WENTZ, A. P.; WASTOWSKI, A. D.; OLIVEIRA, A. B. DE; HÖERNER, M.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345. (d) MARTINS, M. A. P.; FLORES, A. F. C.; FREITAG, R.; ZANATTA, N. *J Heterocyclic Chem* **1996**, 33, 1223. (e) MARTINS, M. A. P.; SIQUEIRA, G. M.; BASTOS, G. P.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *J Heterocyclic Chem* **1996**, 33, 1619. (f) BONACORSO, H. G.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. *Synth Commun* **2000**, 30, 1457 (g) BONACORSO, H. G.; WENTZ, A. P.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 10, 1505. (h) FLORES, A. F. C.; ROSA, A.; FLORES, D. C.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; MARTINS, M. A. P. *Synth Commun* **2002**, 32, 1585. (i) MARTINS, M. A. P.; BECK, P.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M. P.; SINHORIN, A. P.; BLANCO, R. F.; PERES, R.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 7005. (j) MARTINS, M. A. P.; PEREIRA, C. M. P.; ZIMMERMANN, N. E. K.; CUNICO, W.; MOURA, S.; BECK, P.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *J Fluorine Chem* **2003**, 123, 261. (k) MARTINS, M. A. P.; PEREIRA, C. M. P.; ZIMMERMANN, N. E. K.; MOURA, S.; SINHORIN, A. P.; CUNICO, W.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; FLORES, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353. (l) BONACORSO, H. G.; LANG, E.S.; LEWANDOWSKI, H.; MARTINS, M. A. P.; PEPPE, C.; ZANATTA, N. *Inorganic Chem Commun* **2003**, 6, 646. (m) MARTINS, M. A. P.; BLANCO, R. F.; PEREIRA, C. M. P.; BECK, P.; BRONDANI, S.; CUNICO, W.; BONACORSO, H.G.; ZANATTA, N. *Tetrahedron Lett* **2003**, 44, 6669. (n) BONACORSO, H. G.; MUNIZ, M. N.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. *Heteroatom Chem* **2003**, 14, 132. (o) BONACORSO, H. G.; OLIVEIRA, M. R.; COSTA, M. B.; SILVA, L. B.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. *J Heterocycl Chem* **2005**, 42, 631. (p) FLORES, A. F. C.; BRONDANI, S.; PIZZUTI, L.; MARTINS, M. A. P.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; FLORES, D. C. *Synthesis* **2005**, 2744. (q) MARTINS, M. A. P.; BECK, P.; MACHADO, P.; BRONDANI, S.; MOURA, S.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; FLORES, A. F. C. *J Braz Chem Soc* **2006**, 17, 408. (r) BONACORSO, H. G.; WENTZ, A. P.; LOUREGA, R. V.; CECHINEL, C. A.; MORAES, T. S.; COELHO, H. S.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; HÖRNER, M.; ALVES, S. H. *J Fluorine Chem* **2006**, 127, 1066. (s) MARTINS, M. A. P.; MACHADO, P.; ROSA, F. A.; CUNICO, W.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *Mini-Rev Org Chem* **2008**, 5, 53.
43. (a) MARTINS, M. A. P.; SIQUEIRA, G. M.; FLORES, A. F. C.; ZANATTA, N. *Spectrosc Lett* **1995**, 28, 459. (b) MARTINS, M. A. P.; FLORES, A. F. C.; FREITAG, R. A.; ZANATTA, N.; HÖRNER, M.; BORTOLUZZI, A. J. *Spectrosc Lett* **1997**, 30, 661. (c) MARTINS, M. A. P.; ZOCH, A. N.; ZANATTA, N.; FLORES, A. F. C. *Spectrosc Lett* **1998**, 31, 621. (d) MARTINS, M. A. P.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; SIQUEIRA, G. M.; FLORES, A. F. C. *Magnet Reson Chem* **1999**, 37, 852. (e) MARTINS, M. A. P.; SIQUEIRA, G. M.; FLORES, A. F. C.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *Spectrosc Lett* **1999**, 32, 973.
44. (a) MARTINS, M. A. P.; FREITAG, R.; FLORES, A. F. C.; ZANATTA, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) MARTINS, M. A. P.; FREITAG, R.; ROSA, A.; FLORES, A. F. C.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *J Heterocyclic Chem* **1999**, 36, 217. (c) MARTINS, M. A. P.; FLORES, A. F. C.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A. *Tetrahedron Lett* **2000**, 41, 293. (d) MARTINS, M. A. P.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A. P.; ZIMMERMANN, N. E. K.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *J Fluorine Chem* **2003**, 123, 249. (e) MARTINS, M. A. P.; EMMERICH, D.; BECK, P.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M. P.; SINHORIN, A. P. S.; BRONDANI, S.; PERES, R.; TEIXEIRA, M. V. M.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *Synthetic Comm* **2004**, 34, 1915.

45. (a) NENAJDENKO, V. G.; SANIN, A. V.; BALENKOVA, E. S. *Molecules* **1997**, *2*, 186. (b) NENAJDENKO, V. G.; SANIN, A. V.; BALENKOVA, E. S. *Russ Chem Rev* **1999**, *68*, 437. (c) 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. (d) NENAJDENKO, V. G.; DRUZHININ, S. V.; BALENKOVA, E. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
46. SPIEGLER, W.; GÖTZ, N. *Synthesis* **1986**, 69.
47. GERUS, I. I.; GORBUNOVA, M. G.; VDODENKO, S. I.; YAGUPOLSKII, YU. L.; KUKHAR, V. P. *Zh Org Khim* **1990**, *26*, 1877.
48. KLAUSENER, A.; BASSNER, B. *J Fluorine Chem* **1991**, *55*, 215.
49. MARTINS, M. A. P.; PEREIRA, C. M. P.; MOURA, S.; FISS, G. F.; FRIZZO, C. P.; EMMERICH, D. J.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *Arkivoc* **2006**, *xiii*, 187.
50. MARTINS, M. A. P.; GUARDA, E. A.; FRIZZO, C. P.; SCAPIN, E.; BECK, P.; COSTA, A. C.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *J Mol Catal A-Chem* **2007**, *266*, 100.
51. MARTINS, M. A. P.; PEREIRA, C. M. P.; CUNICO, W.; MOURA, S.; ROSA, F. A.; PERES, R. L.; MACHADO, P.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. *Ultrason Sonochem* **2006**, *13*, 364.
52. (a) ELGUERO, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, pp 1. (b) BALABAN, A. T.; ONICIU, D. C.; KATRITZKY, A. R. *Chem Rev* **2004**, *104*, 2777.
53. YILDIRIN, A.; ÇETIN, M. *Corrosion Science* **2008**, *50*, 155-165.
54. SANIN, A. V.; NEJADENKO, V. G.; DENISENKO, D. I.; SMOLKO, K. I.; BALENKOVA, E. S. *Zh Org Khim* **1999**.
55. MARTINS, A. P. M.; MACHADO, P.; SAUZEM, P. D.; RUBIN, M. A.; SANT'ANNA, G. S.; FABER, H. B.; SOUZA, A. H.; MELLO, C. F.; BECK, P.; BURROW, R. A.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43*, 1237-1247.
56. NUGENT, S. T.; MULLER, R. A. (G. D. Searle & Co.), US 5599947, **1997**.
57. (a) HILL, J. in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry - Fivemembered Rings with Two or More Oxygen, Sulfur or Nitrogen Atoms* (Ed.: K. T. Potts), vol. 6, part 4B, Pergamon Press Ltd., Oxford, **1984**, pp. 427- 446. (b) W. G. Brouwer, E. J. MacPherson, R. B. Ames, R. W. Neidermyer (Uniroyal Inc., Uniroyal Ltd.), Can. 1.002.336, **1976**. (c) Hodogaya Chemical Co., Ltd., Jpn. Tokyo Koho 8027.042, **1980** (*Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 232718q).
58. FÜRMEIER, S.; METZGER, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 885-893.
59. FRANCO, J.; NAKASHIMA, T.; FRANCO, I.; BOLLER, C. *Rev Bras farmacognosia*, v. 15, n. 3, **2005**.
60. ALVARENGA, A. L. *Rev. Bras. Plantas Mediciniais*, v. 9, n. 4, **2007**.
61. ELLS, R.; KOCK, J.L.F.; VANWYK, P.W.J.; BOTES, P.J.; POHL, C.H. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **2009**. *63*. 124-128.

62. POHL, C.H.; KOCK, J.L.F.; THIBANE, V.S. *Antifungal free fatty acids: A review. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances.* **2011.** 1. 61-71.
63. ALTIERI, C.; CARDILLO, D.; BEVILACQUA, A.; SINGAGLIA, M. Antifungal activity of fatty acids and their monoglycerides against *Fusarium* spp. in a laboratory medium. **International Journal of Food Science & Technology.** v.44, p.242-245, 2009.
64. McGAW, L.J.; JÄGER, A.K.; VAN, L.J.; STADEN, J. Isolation of antibacterial fatty acids from *Schotia brachypetala*. **Fitoter.**, v.73, p.431-433. 2002.
65. SEIDEL, V.; TAYLOR, P.W. *In vitro* activity of extracts and constituents of *Pelagonium* against rapidly growing mycobacteria. **Int. J. Antimicrob. Agen.** v.23, p.613-619. 2004.
66. LIU, S.; WEIBIN, R.; JING, L.; HUA, X.; JINGAN, W.; YUBAO, G.; JINGGUO, W. Biological control of phytopathogenic fungi by fatty acids. **Mycopathologia.** v. 166. p.93-102. 2008.
67. OGUNLESI, M.; OKIEI, W.; ADEMOYE, M.; OSIBOTE, E.A. Analysis of Essential Oil from the Stem of *Chansmanthera dependens*. **Journal of Natural Products.** v.3, p.47-53. 2010.
68. PAPPAS, P.G.; REX, J.H.; SOBEL, J.D.; FILLER, S.G.; DISMUKES, W.E.; WALSH, T.; EDWARDS, J.E. Guidelines for treatment of Candidiasis. **Clin. Infect. Dis.** v.38, n.2, p.161-189. 2004.
69. CHAVES, G.M.; CAVALVANTI, M.A.Q.; PORTO, A.L.F. Pathogenicity characteristics of stocked and fresh yeast strains. **Braz J Microbiol.** v. 34, p.197-202, 2003.
70. ÁLVARES, C.A.; SVIDZINSKI, T.I.E.; CONSOLARO, M.E.L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J Bras Patol Med Lab.** v.43, n.5. p. 319-327. 2007
71. SHINOBU, C.S.; OGATTA, S.F.Y.; BIZERRA, F.; FURLANETO, L.; PERALTA, R.M.; SVIDZINSKI, T.I.E. Lack of association between genotypes and virulence factors in *C. albicans* strains isolated from vagina secretion. **Brazi J Microbiol.** v.38, p.467-471. 2007.
72. BARBEDO, L. S. SGARBI, D. B. G. Candidíase – Revisão. DST . **J. Bras. Doenças Sex. Transm.** v. 22. n. 1. p- 22-38. 2010
73. RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., MOORE, P. K. **Farmacologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 761-762.
74. TERRELL, C. L.; HUGHES, C. E. Antifungal agents used for deep-seated mycoticinfections. **Mayo. Clin. Proc.**, v. 67, p.69-91, 1992.
75. CHEN, S. C.; SORRELL, T. C. Antifungal agents. **Med J Aust.**, v. 187, p. 404-409,2007.
76. HUGHES, M. V.; SMITH, S.; GARCIA-SANCHEZ, A.; SALES, J.; STEVENSON, K. Proteomic comparison of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis grown in vitro and isolated from clinical cases of ovine paratuberculosis. **Microbiology.** v.153, p. 196-205, 2007.
77. GOODWIN, S. D.; CLEARY, J. D.; WALAWANDER, C. A.; TAYLOR, J. W.;

- GRASELA, T. H JR. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. **Clin Infect Dis.**, v.20, p.755-761,1995.
78. BENNETT, J. E. Flucytosine. **Ann. Intern. Med.**, v.86, p.319-322, 1977.
79. ANDES, D.; M. VAN OGTROP. In vivo characterization of the pharmacodynamics of flucytosine in a neutropenic murine disseminated candidiasis model. **Antimicrob. Agents. Chemother.**, v. 44, p.938-942, 2000.
80. HUANG, C.B.; ALIMOVA, Y.; MYERS, T.M.; EBERSOLE, J.L. Short- and mediumchain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. **Arch. Oral. Biol.**v.56, n.7. p.650-654. 2011.
81. SHEMER R, WEISSMAN Z, HASHMAN N, KORNITZER D. A highly polymorphic degenerate microsatellite for molecular strain typing of *Candida krusei*. **Microbiology** 2001; 147: 2021-2028.
82. REICHART PA, SAMARANAYAKE LP, SAMARANAYAKE YH, GROTE M, POW E, CHEUNG B. High oral prevalence of *Candida krusei* in leprosy patients in northern Thailand. **J Clin Microbiol** 2002; 40(12): 4479-4485.
83. HAKKI M, STAAB JF, MARR KA. Emergence of *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. **Antimicrob Agents Ch** 2006; 50(7): 2522-2524.
84. VOS, M.C.; ENDTZ. H. P.; HORST-KREFT D.; DOORDUJIN J.; LUGTENBURG, E.; VERBRUGH, H. A. *Candida krusei* transmission among hematology patients resolved by adapted antifungal prophylaxis and infection control measures. **J Clin Microbiol** 2006; 44(3): 1111-1114.
85. PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J.; GIBBS, D. L.; NEWELL, V. A.; NAGY, E.; DOBIASOVA, S. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program, 2001 to 2005. **J Clin Microbiol** 2008; 46(2): 515-521.
86. ALBUQUERQUE, G. A. *Obtenção e caracterização físico-química de biodiesel de canola (Brassica napus)*. João Pessoa. Programa de Pós –Graduação em Química. UFPB/CCEN. Dissertação de Mestrado. 2006.
87. GUNSTONE, F. D.; HARWOOD, J. L.; PADLEY, P. *The Lipid Handbook*, 2a ed., Chapman and Hall, London (1994).
88. BANNI, S.; DAY, B. W.; EVANS, R. W.; CORONGIO, P. F. P.; LOMBARDI, B. Detection of conjugated diene isomers of linoléico acid in liver lipids of rats fed a choline-devoid diet indicates that the diet does not cause lipoperoxidation. **Journal of Nutrition Biochemistry, Woburn**, v. 6, n. 5, p. 281-289, may. 1995.
89. PEIXOTO, E. R. M.; SANTANA, D. M. N.; ABRANTES, S. Avaliação dos índices de identidade e qualidade do azeite de oliva: Proposta para atualização da legislação brasileira. **Boletim da Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 18, n. 4, p. 363-470, out./dez. 1998.

90. PINTO A. C.; GUARIEIRO, L. L. N.; REZENDE, M. J. C; RIBEIRO, N. M.; TORRES, E. A.; LOPES, W. A. Biodiesel:an overview. *J. Brazil Chem Soc* **2005**;16:1313-30.
91. MA, F.; HANNA, M. A. *Biodiesel production:a review*. *Bioresource Technol* **1999**; 70:1-15.
92. LOTERO, E.; LIU, Y, LOPEZ, D. E.; SUWANNAKARN, K.; BRUCE, D. A.; GOODWIN, J. J. *Synthesis of biodiesel via acid catalysis. Ind. Eng. Chem. Res* **2005**; 44:5353-63.
93. ECKEY, E. W. **J. Am. Oil Chem. Soc** **1956**, 33, 575
94. SIVAIAH, M.V.; ROBLES-MANUEL, S.; VALANGE S.; BARRAULT J. *Catalysis Today*. **2012**. 198. 305-313.
95. GUAN, G.; KUSAKABE, K.; SAKURAI, N.; MORIYAMA, K. *Fuel*. **2009**. 88. 81-86.
96. PERRIN, D. D; ARMAREGO, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.
97. GALLE, L. C., GIANINNI,, M. J. S. M. *Prevalência e susceptibilidade de leveduras vaginais. J. Bras. Patol. Med. Lab.* v. 40. n. 4. p.229-236. ago. **2004**.
98. HAGER, J. L., MIR, M. R., HSU. S. *Candida krusei fungemia in an immunocompromised patient. Derm. Online J.* vol. 16. n. 4. Abr. **2010**.

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN ^1H e ^{13}C

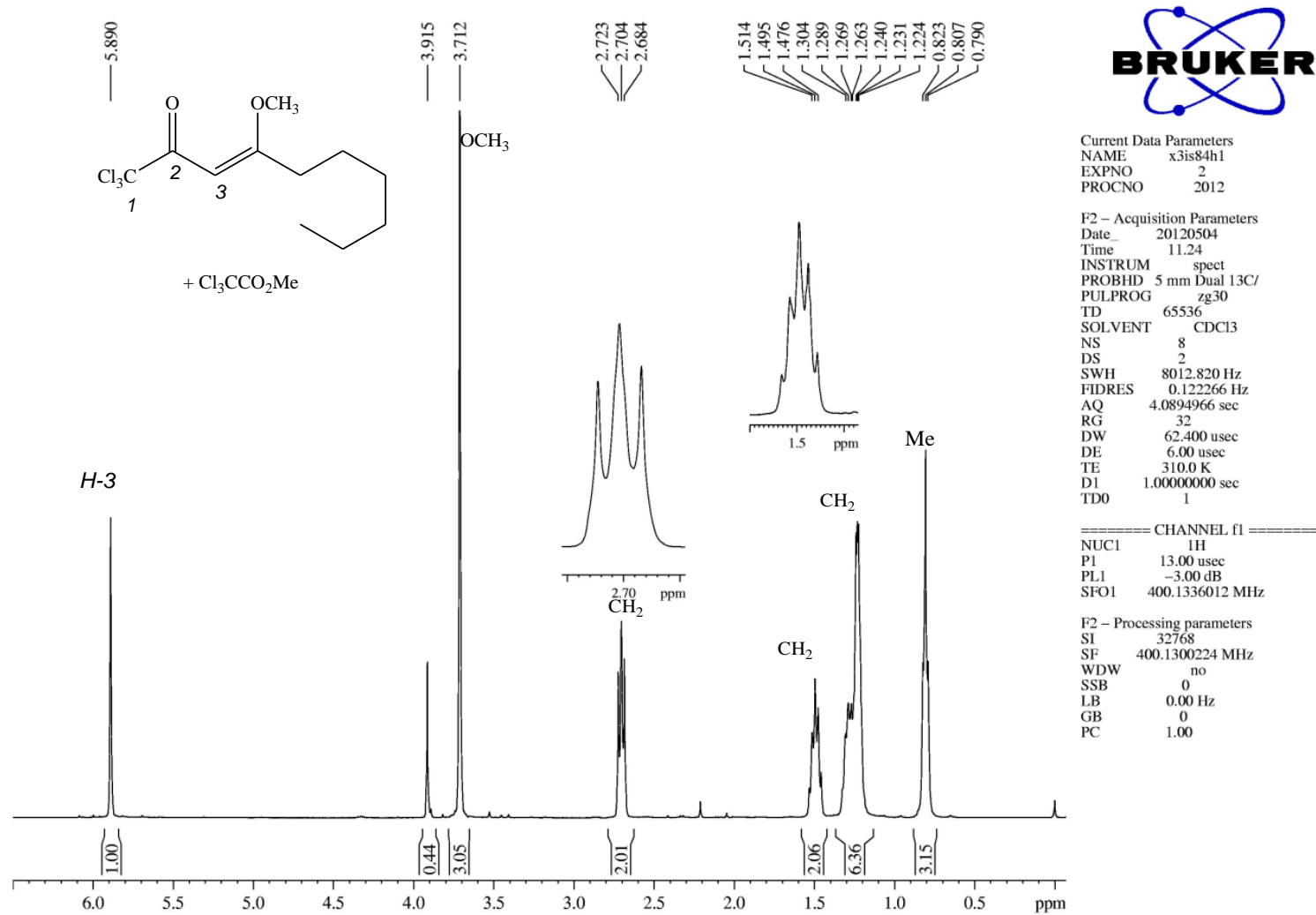


Figura 27. Espectro RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona (**3a**, 87%) com tricloroacetato de metila(13%) em CDCl_3 .

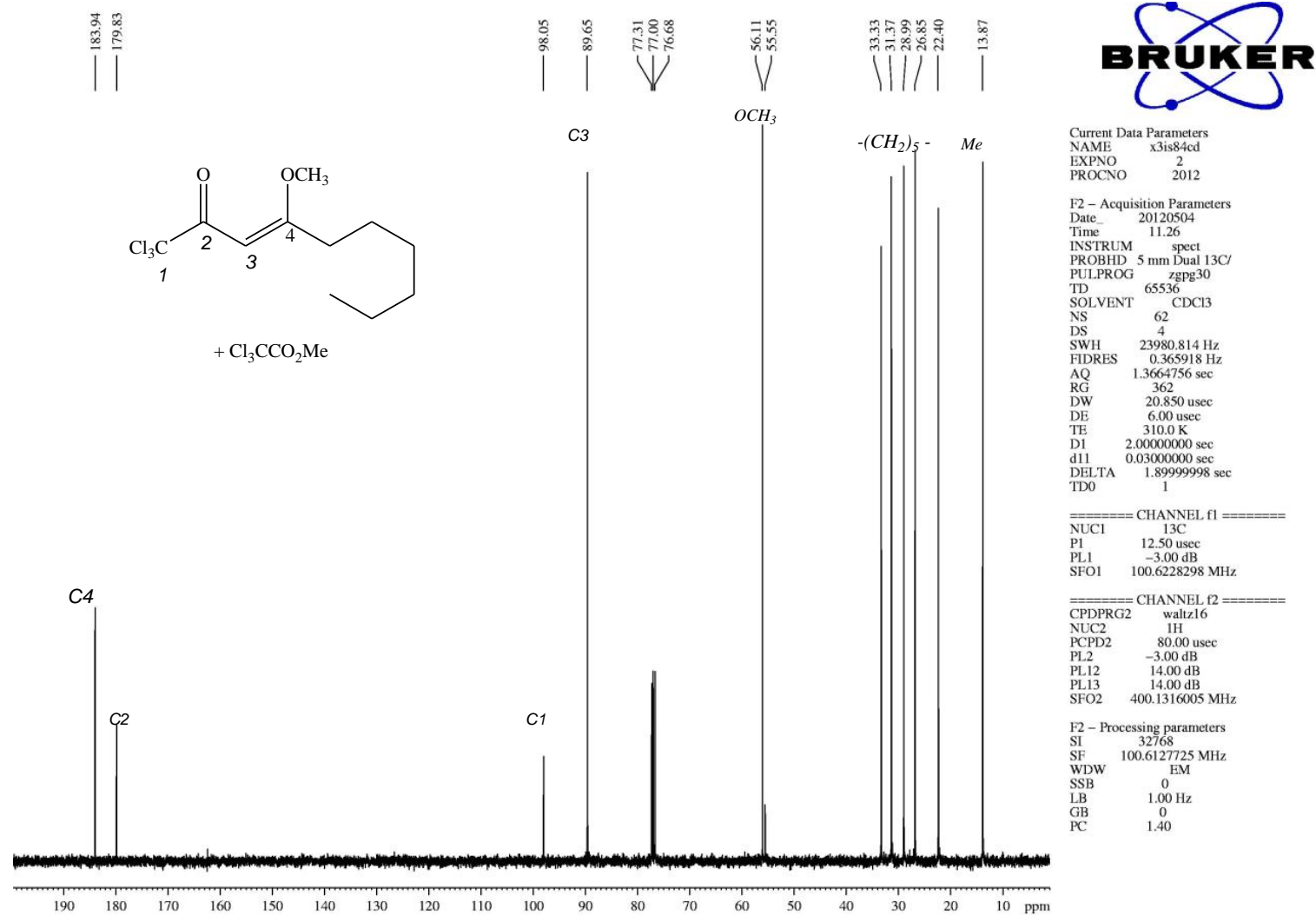


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-decen-2-ona (**3a**, 87%) com tricloroacetato de metila(13%) em CDCl_3 .

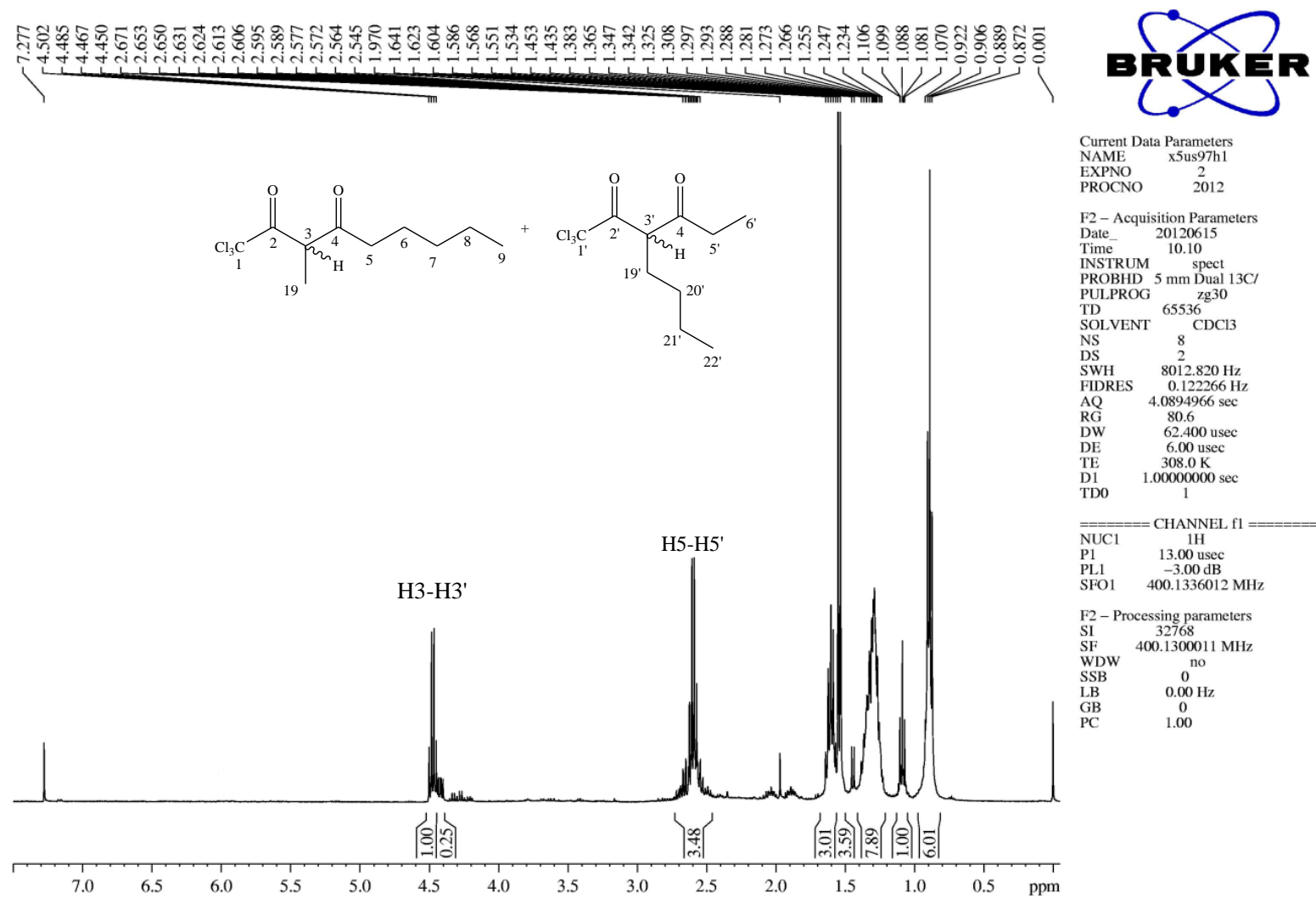


Figura 29. Espectro RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-metil-2,4-nonanodiona (**3b**, 75%) + 1,1,1-tricloro-3-butil-2,4-hexanodiona (**3b'**, 25%) em CDCl_3 .

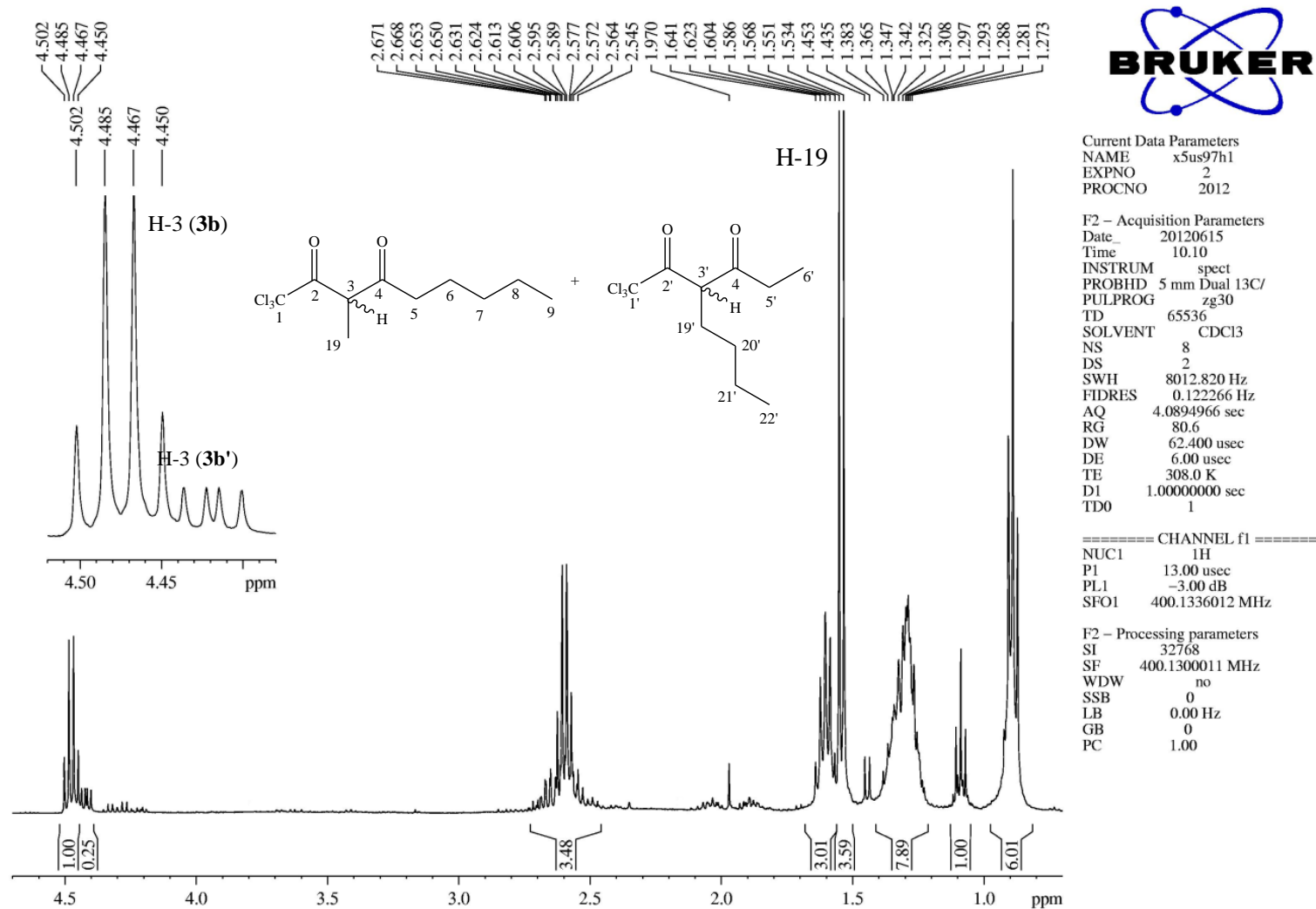


Figura 30. Espectro RMN ¹H da 1,1,1-tricloro-3-metil-2,4-nonanodiona (**3b**, 75%) + 1,1,1-tricloro-3-butil-2,4-hexanodiona (**3b'**, 25%), em CDCl₃. Expansão entre 0,5 e 4,7 ppm.

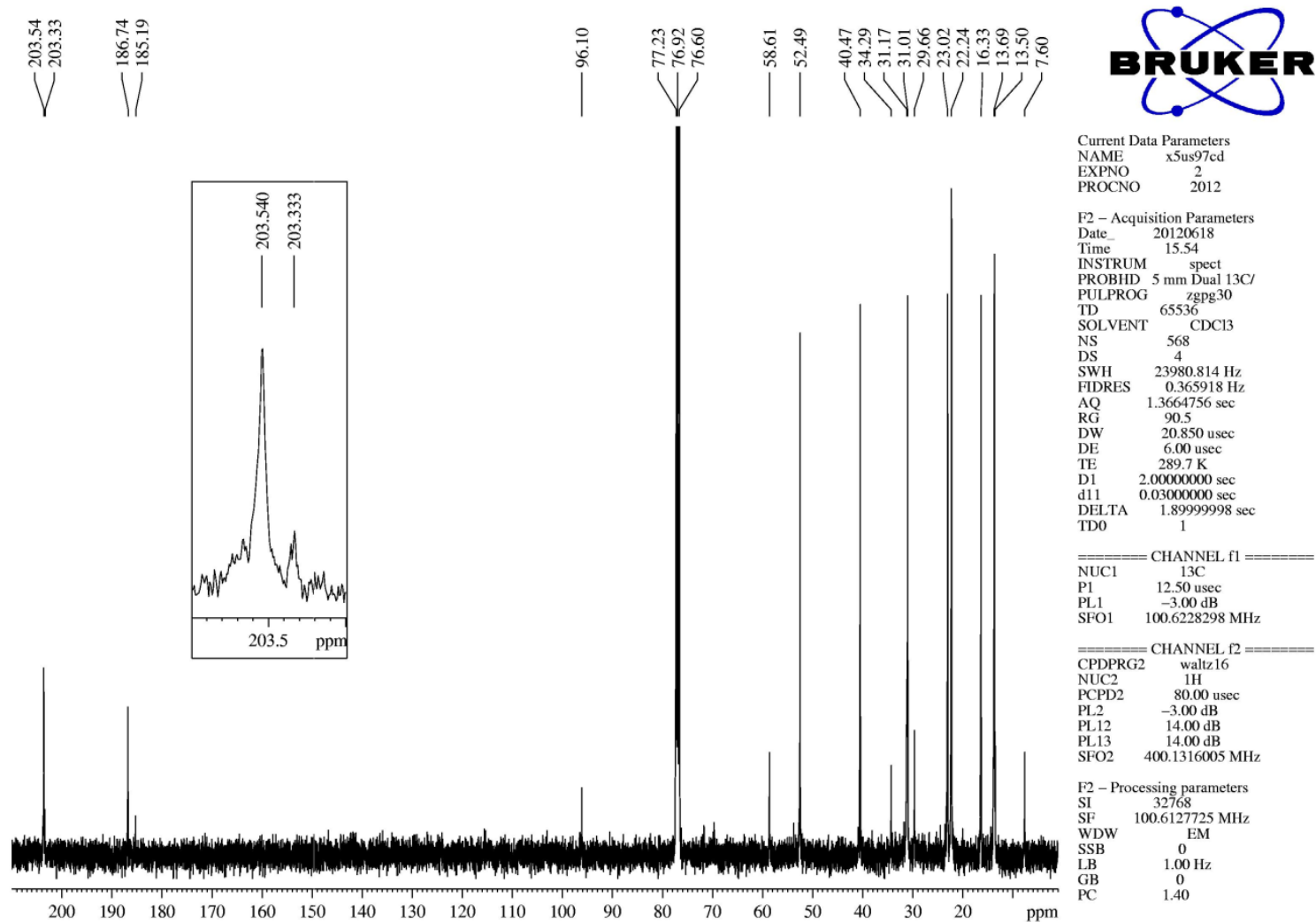


Figura 31. Espectro RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-3-metil-2,4-nonanodiona (**3b**, 75%) + 1,1,1-tricloro-3-butil-2,4-hexanodiona (**3b'**, 25%) em CDCl_3 .

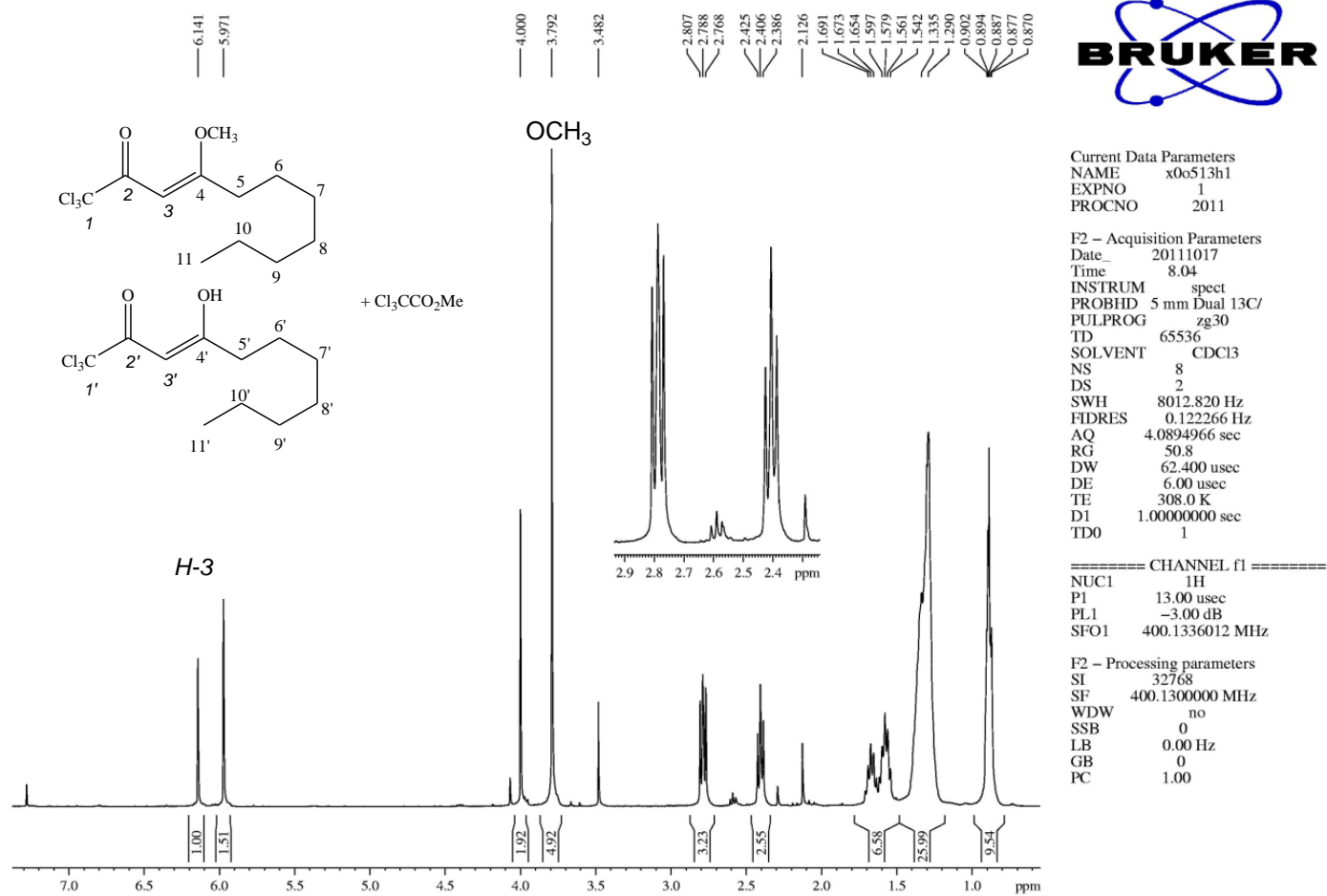


Figura 32. Espectro de RMN ^1H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-undecen-2-ona (**3c**, 59%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-undecan-2-ona (**3c'**, 39%) + tricloroacetato de metila em CDCl_3 .

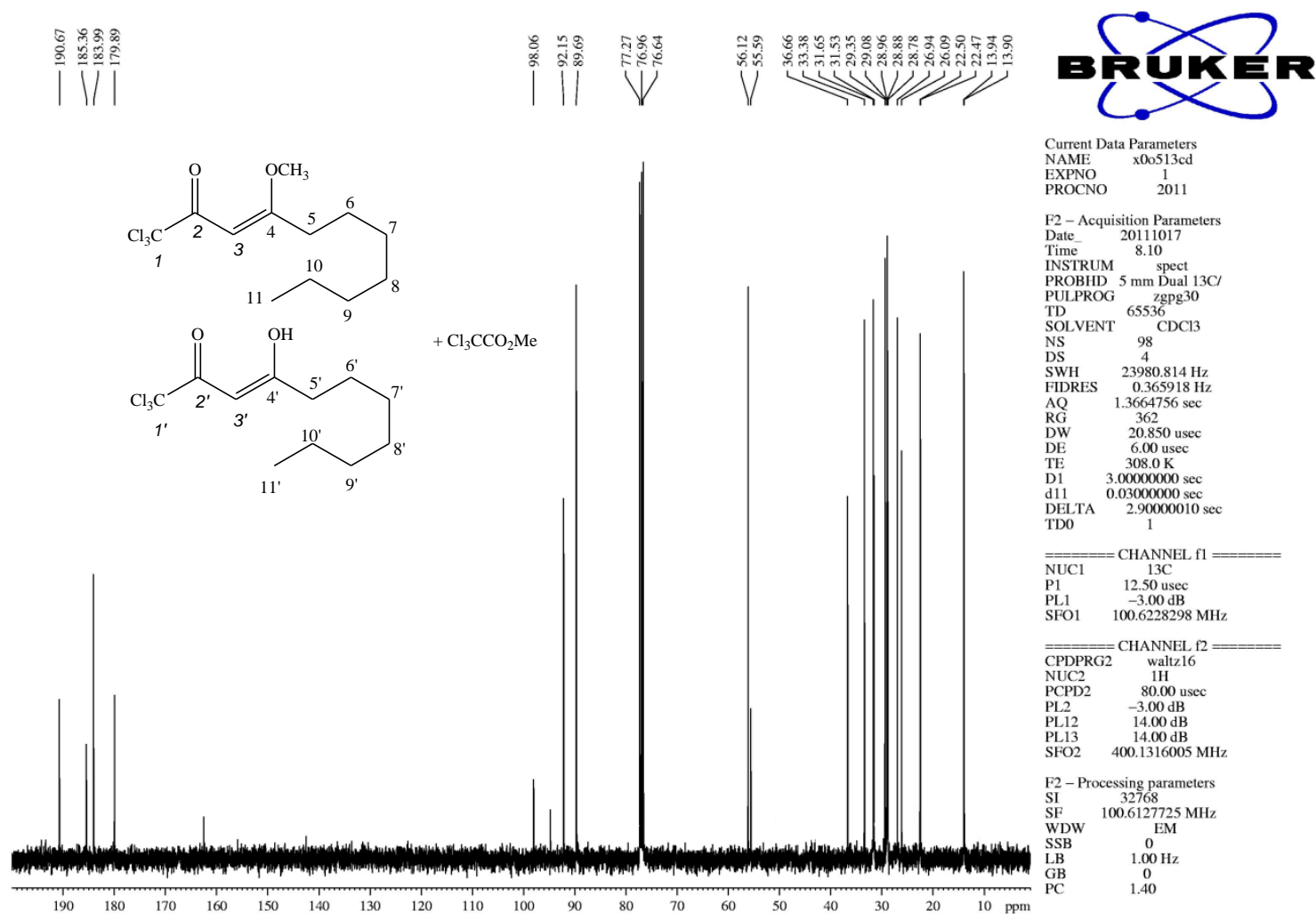


Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-undecen-2-ona (**3c**, 59%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-undecan-2-ona (**3c'**, 39%) + tricloroacetato de metila em CDCl_3 .

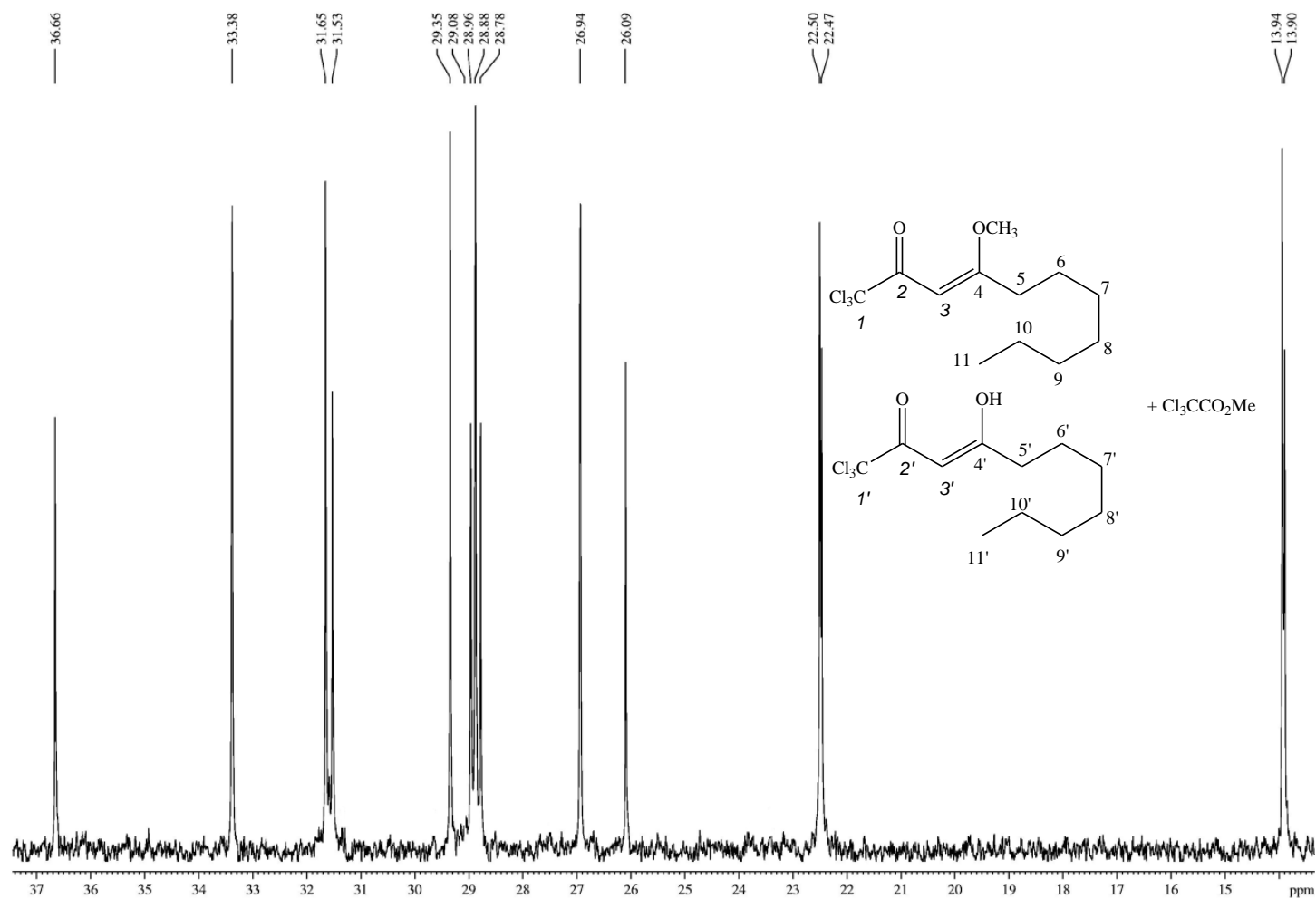


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-undecen-2-ona (**3c**, 59%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-undecan-2-ona (**3c'**, 39%) + tricloroacetato de metila em CDCl_3 . Expansão entre 13,5 e 37,5 ppm.

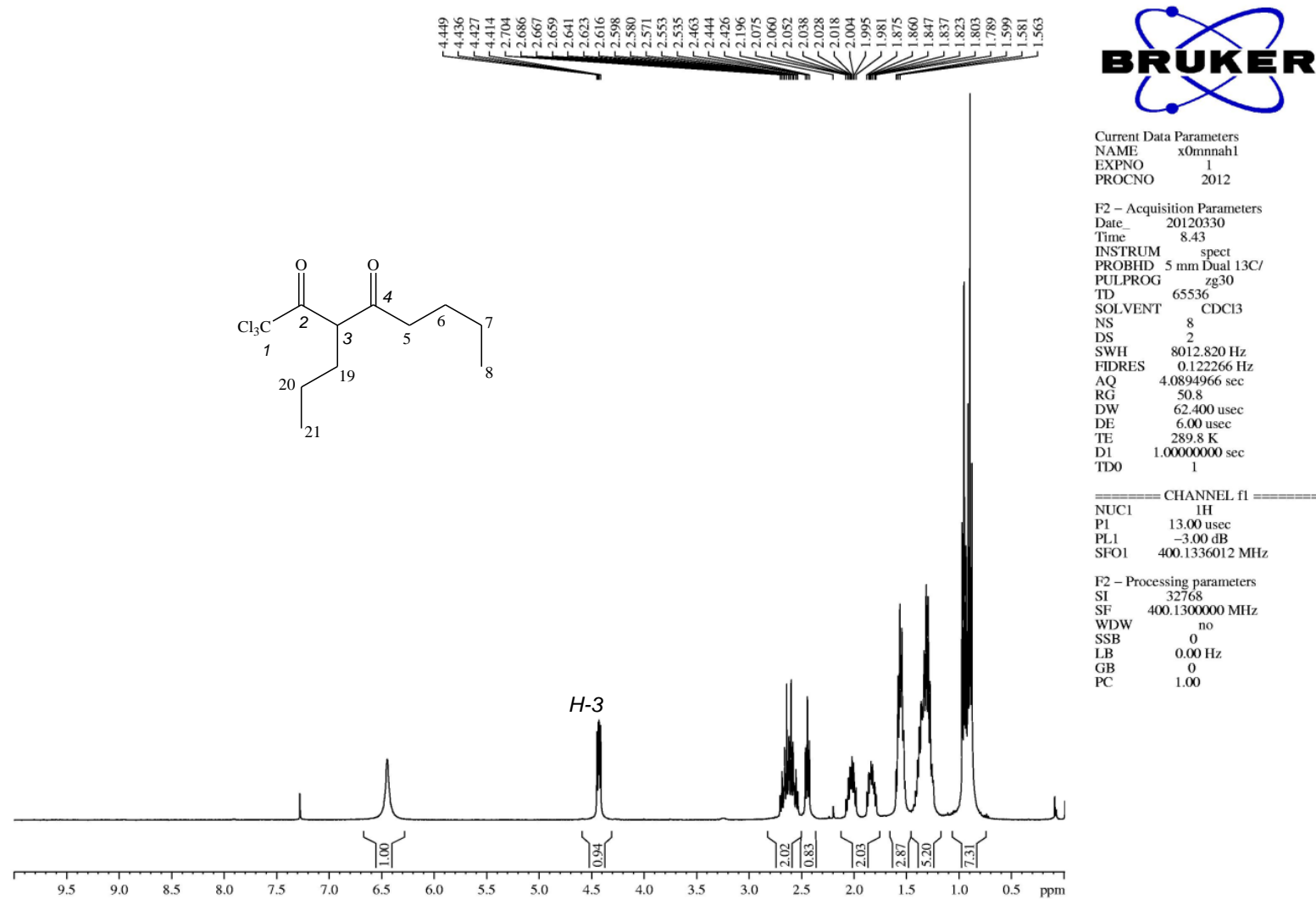


Figura 35. Espectro de RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-propyloctan-2,4-diona (**3d**) em CDCl_3 .

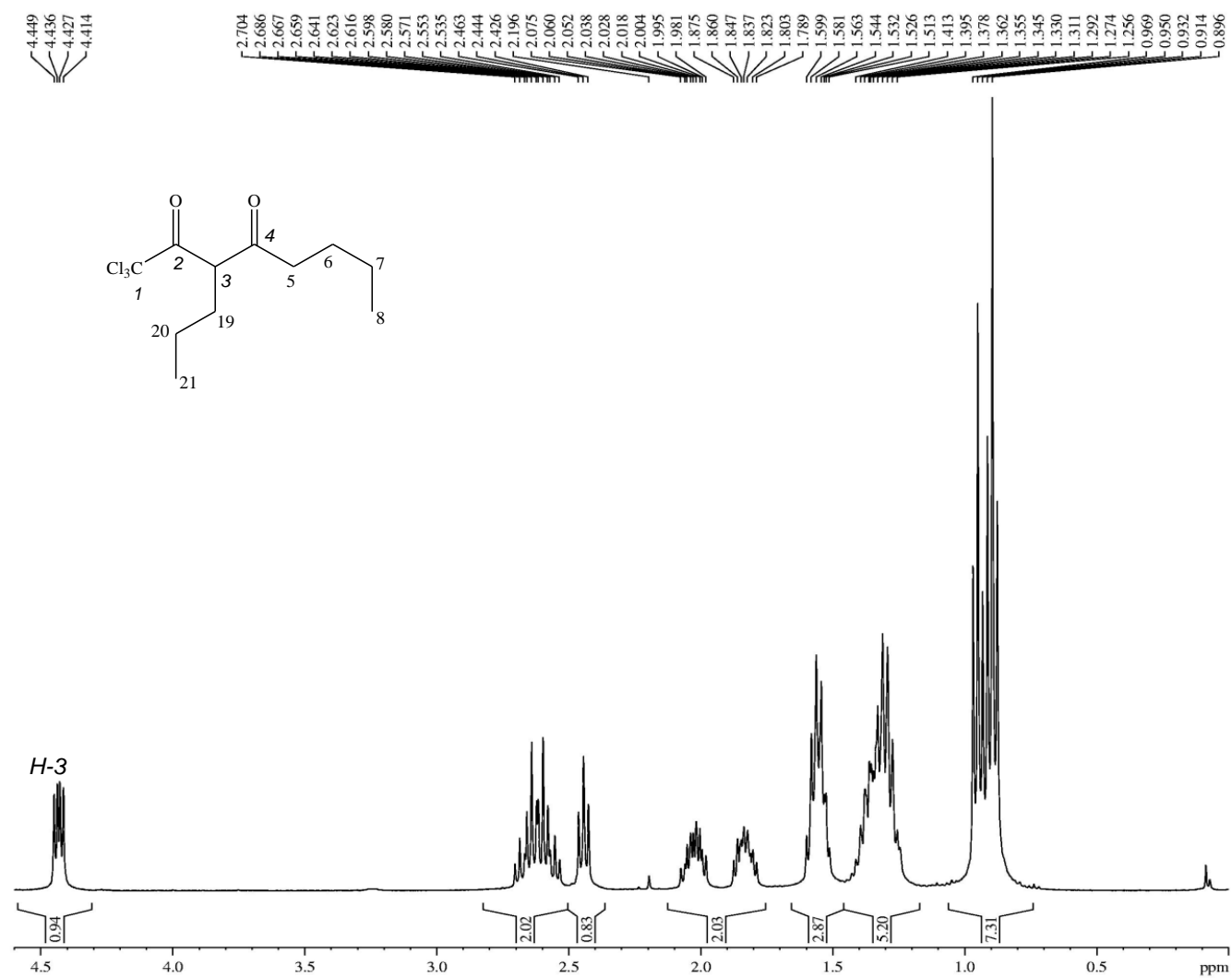


Figura 36. Espectro de RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-propilheptano-2,4-diona (**3d**) em CDCl_3 . Expansão entre 0 e 4,6 ppm.

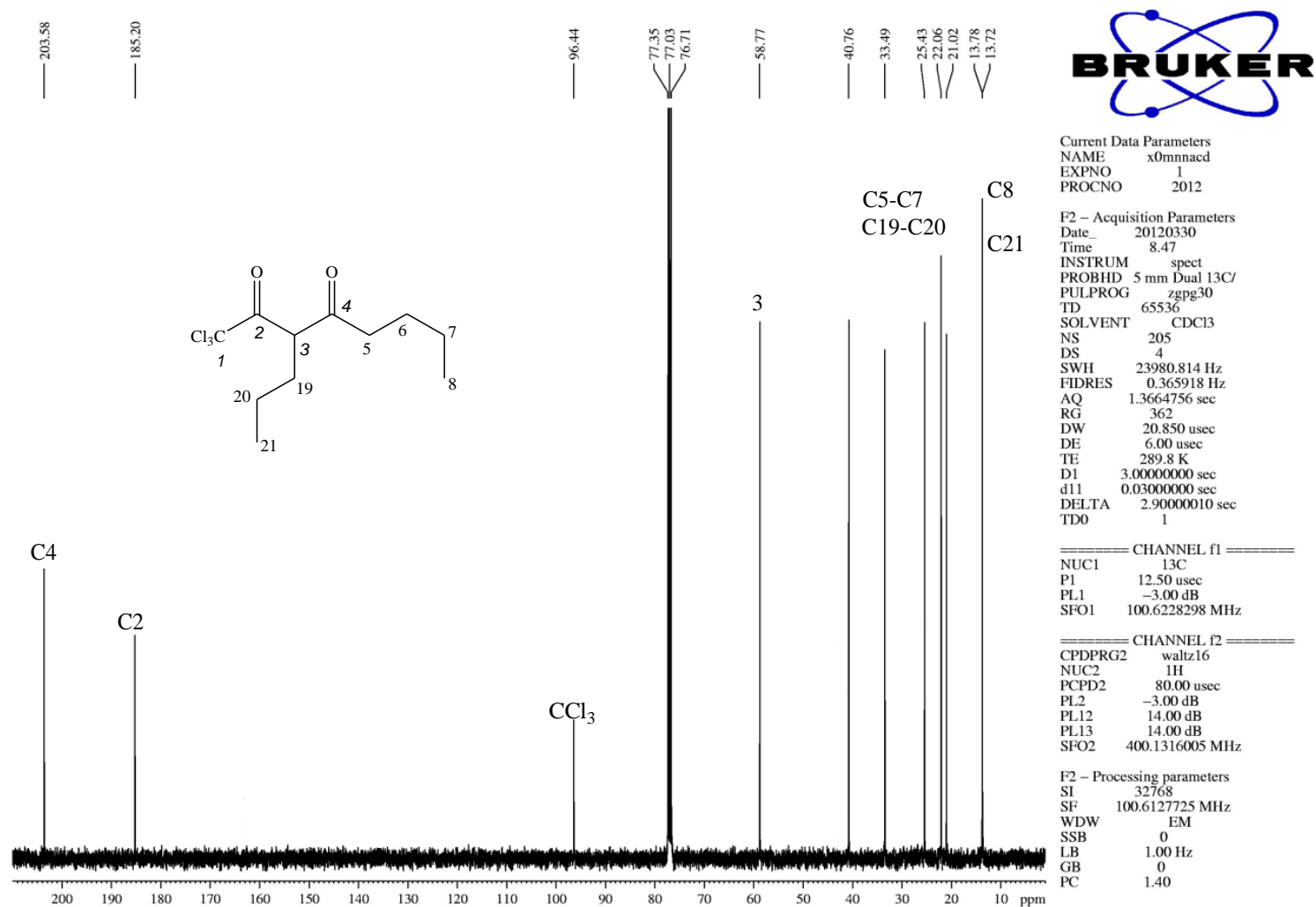


Figura 37. Espectro de RMN ¹³C da 1,1,1-tricloro-3-propiloctano-2,4-diona (3d) em CDCl₃.

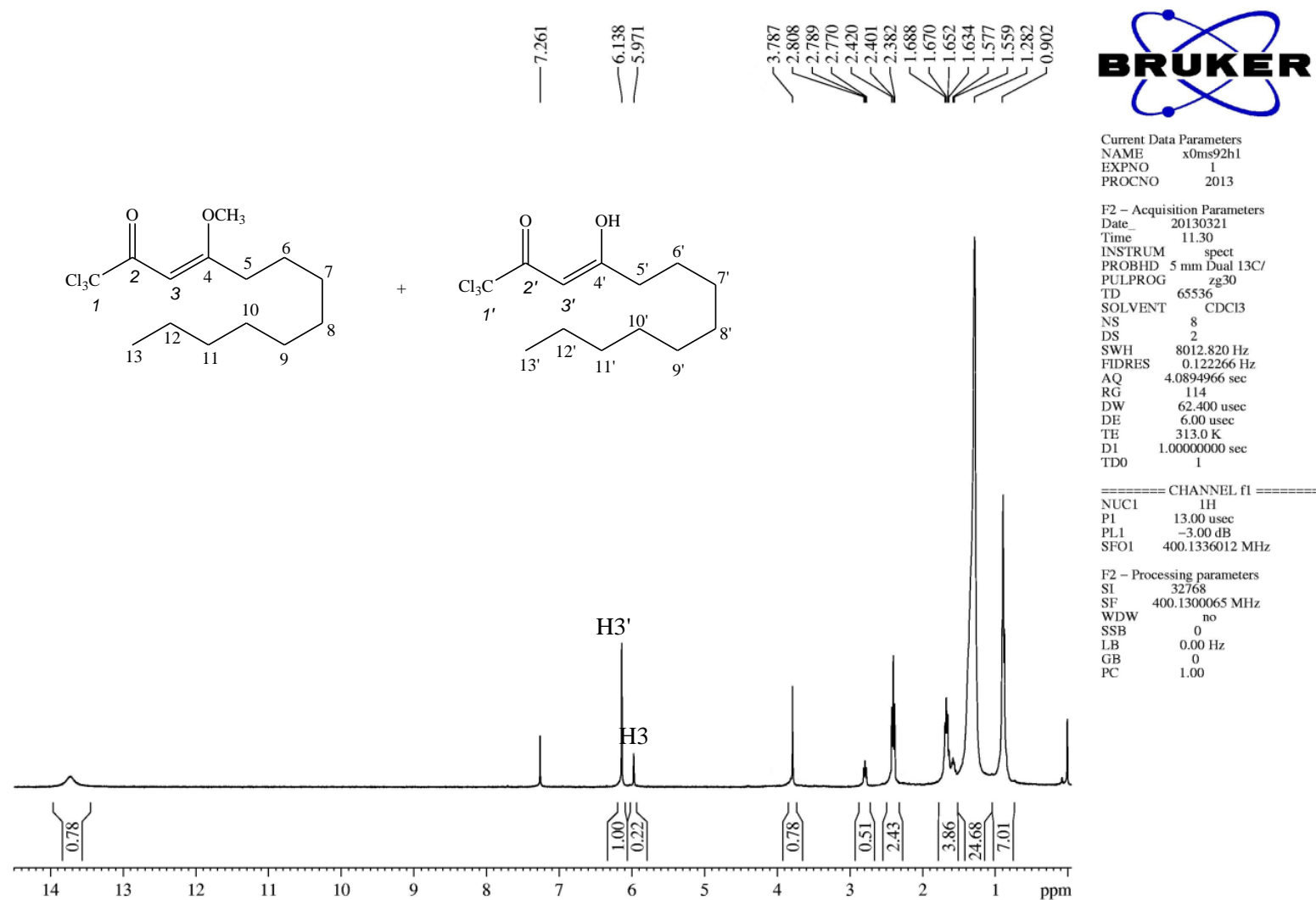


Figura 38. Espectro de RMN ^1H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (**3e**, 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona (**3e'**, 82%) em CDCl_3 .

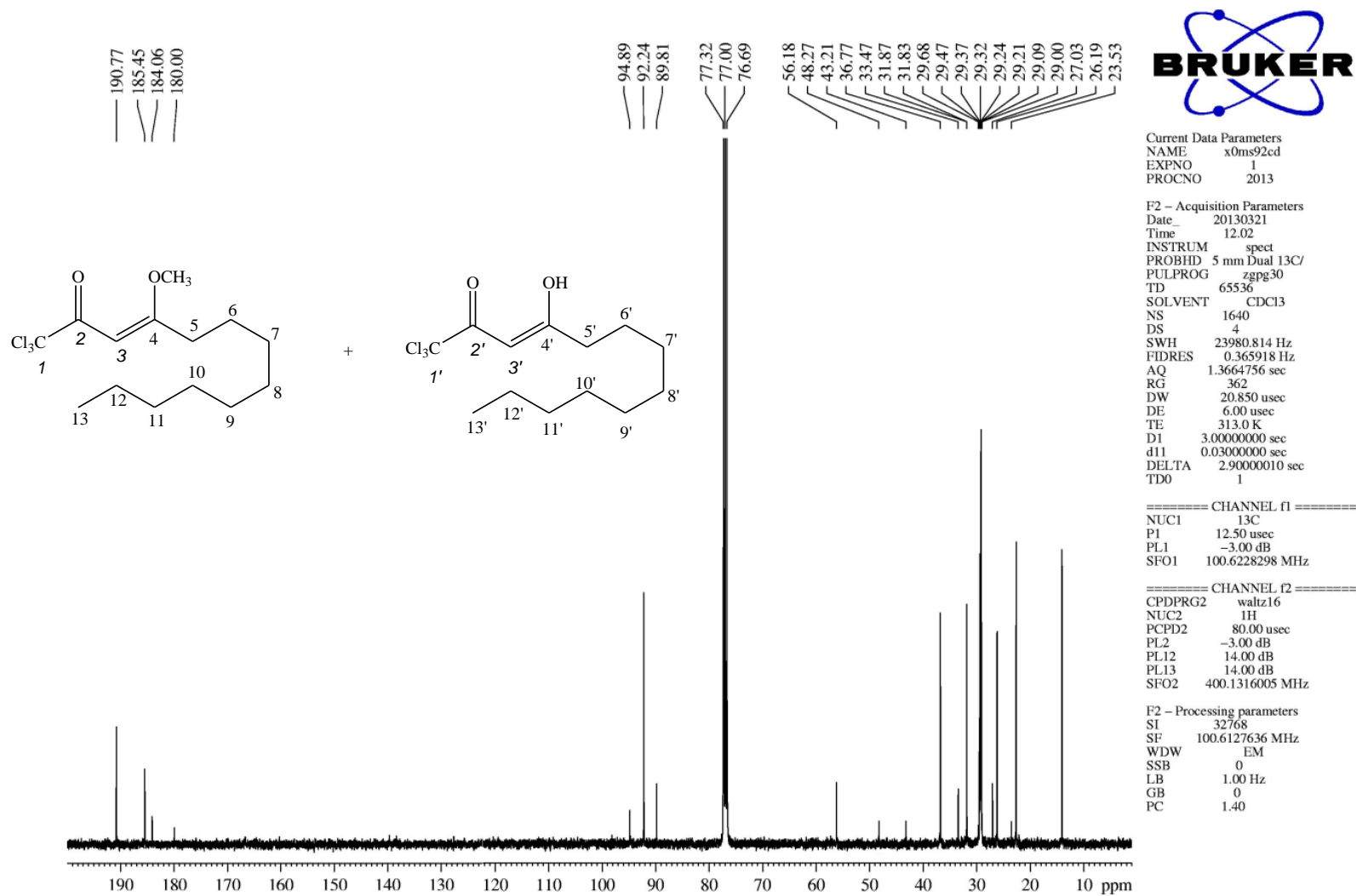


Figura 39 . Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (**3e**, 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona (**3e'**, 82%) em CDCl_3 .

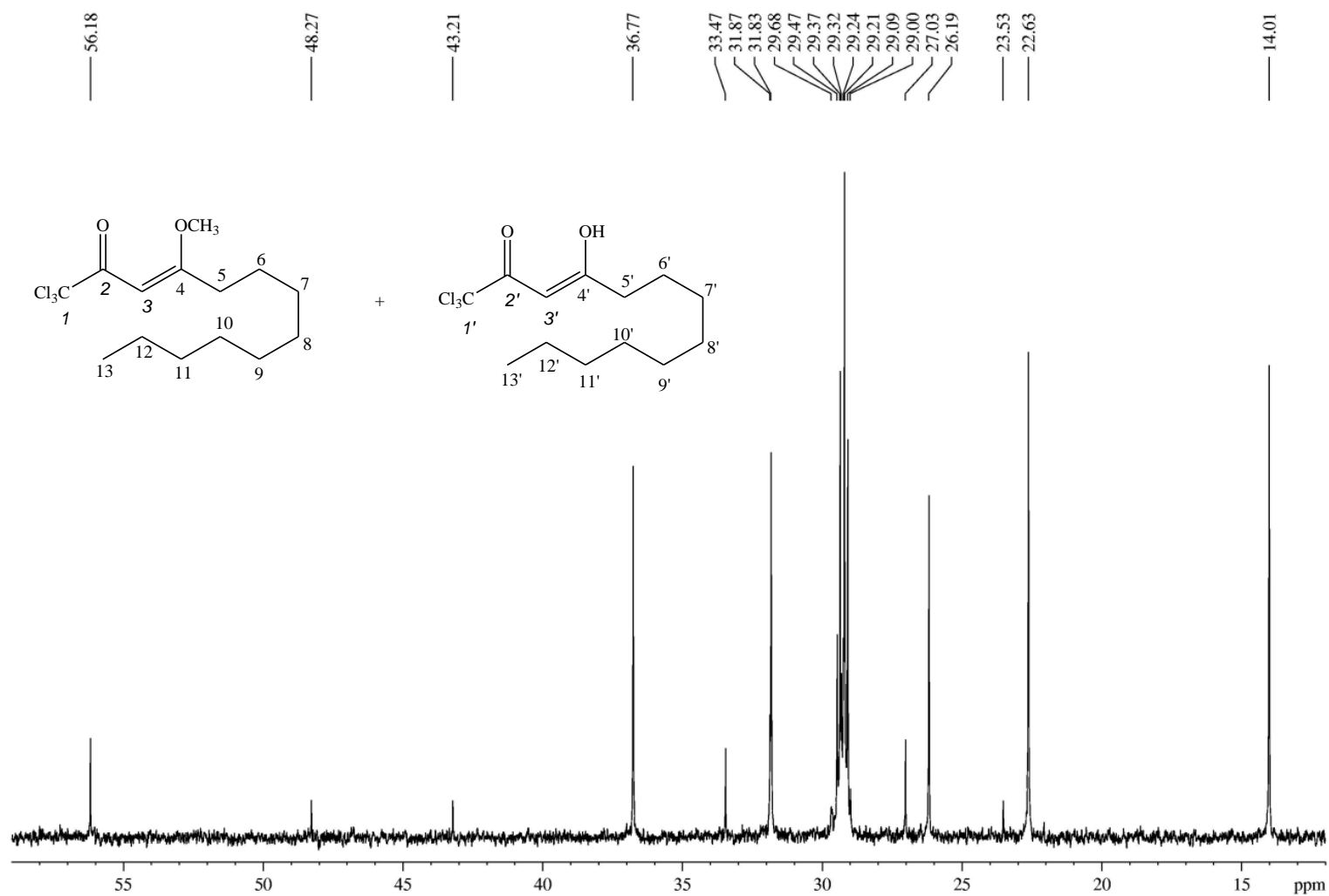


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (**3e**, 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona (**3e'**, 82%) em CDCl_3 . Expansão entre 11 e 59 ppm.

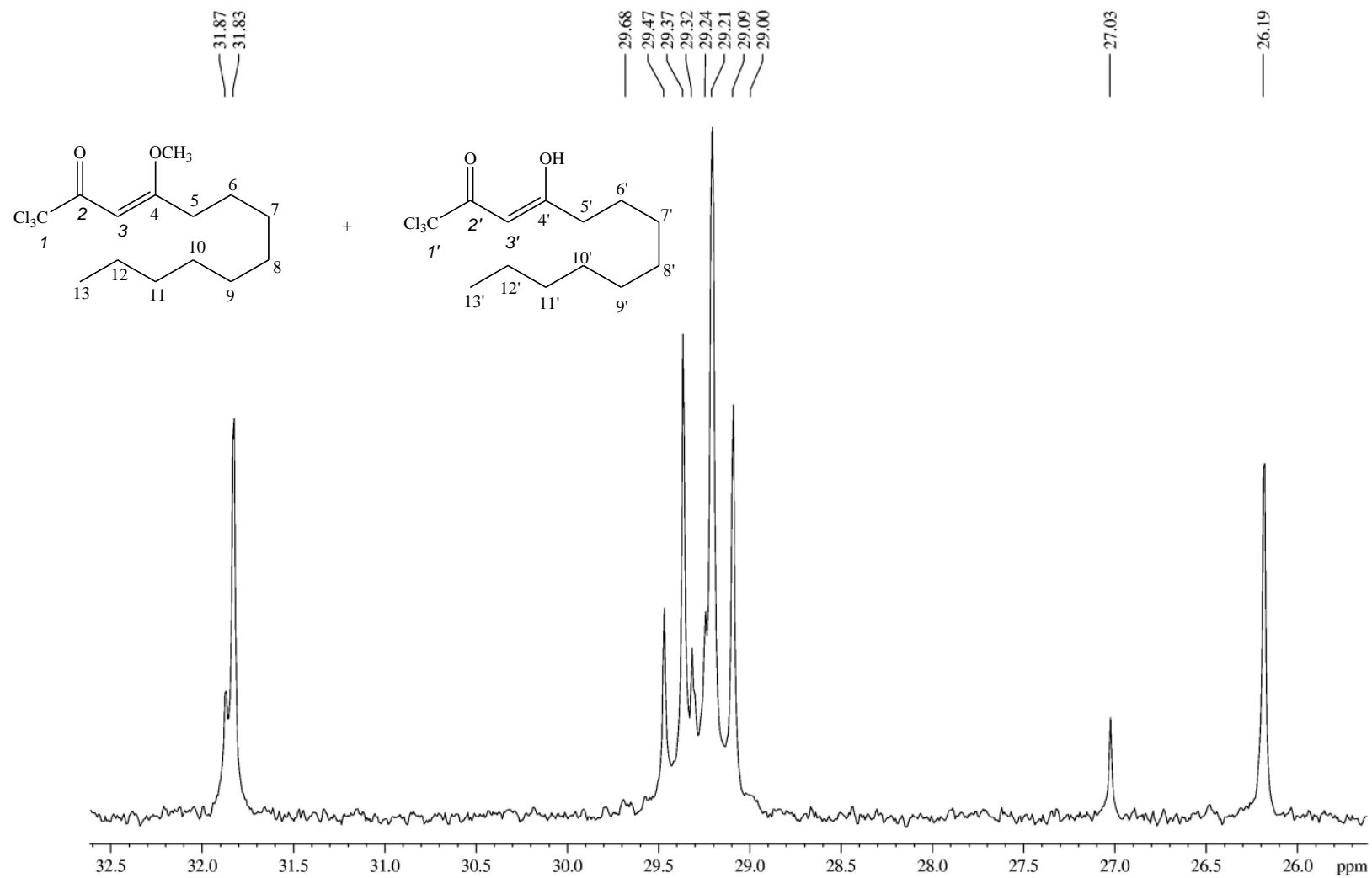


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-tridecen-2-ona (**3e**, 18%) + 1,1,1-tricloroundecan-2,4-diona (**3e'**, 82%) em CDCl_3 . Expansão entre 25,5 e 32,6 ppm.

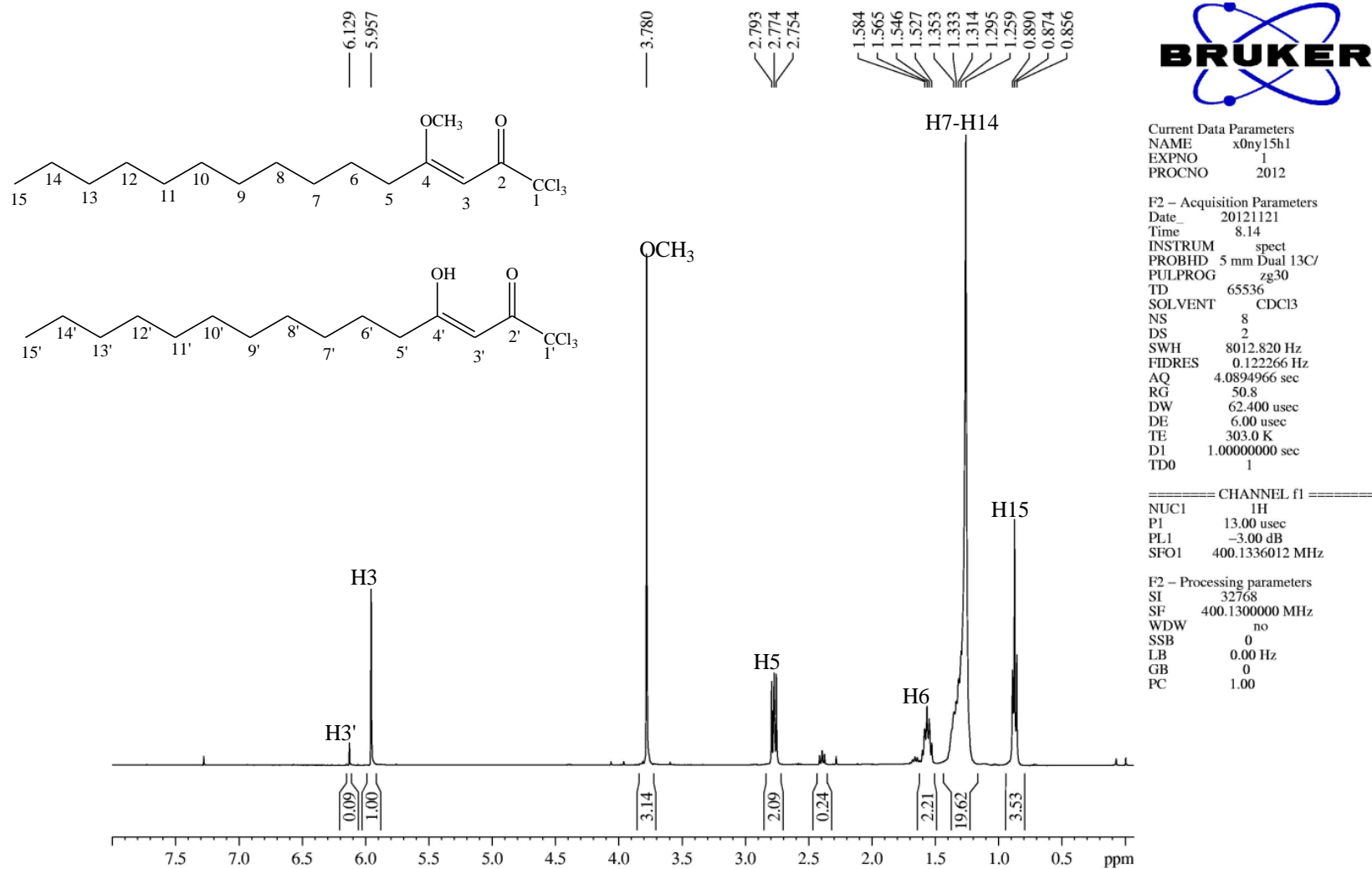


Figura 42. Espectro de RMN ^1H 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (**3f**, 91%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-pentadecan-2-ona (**3f'**, 9%), em CDCl_3 .

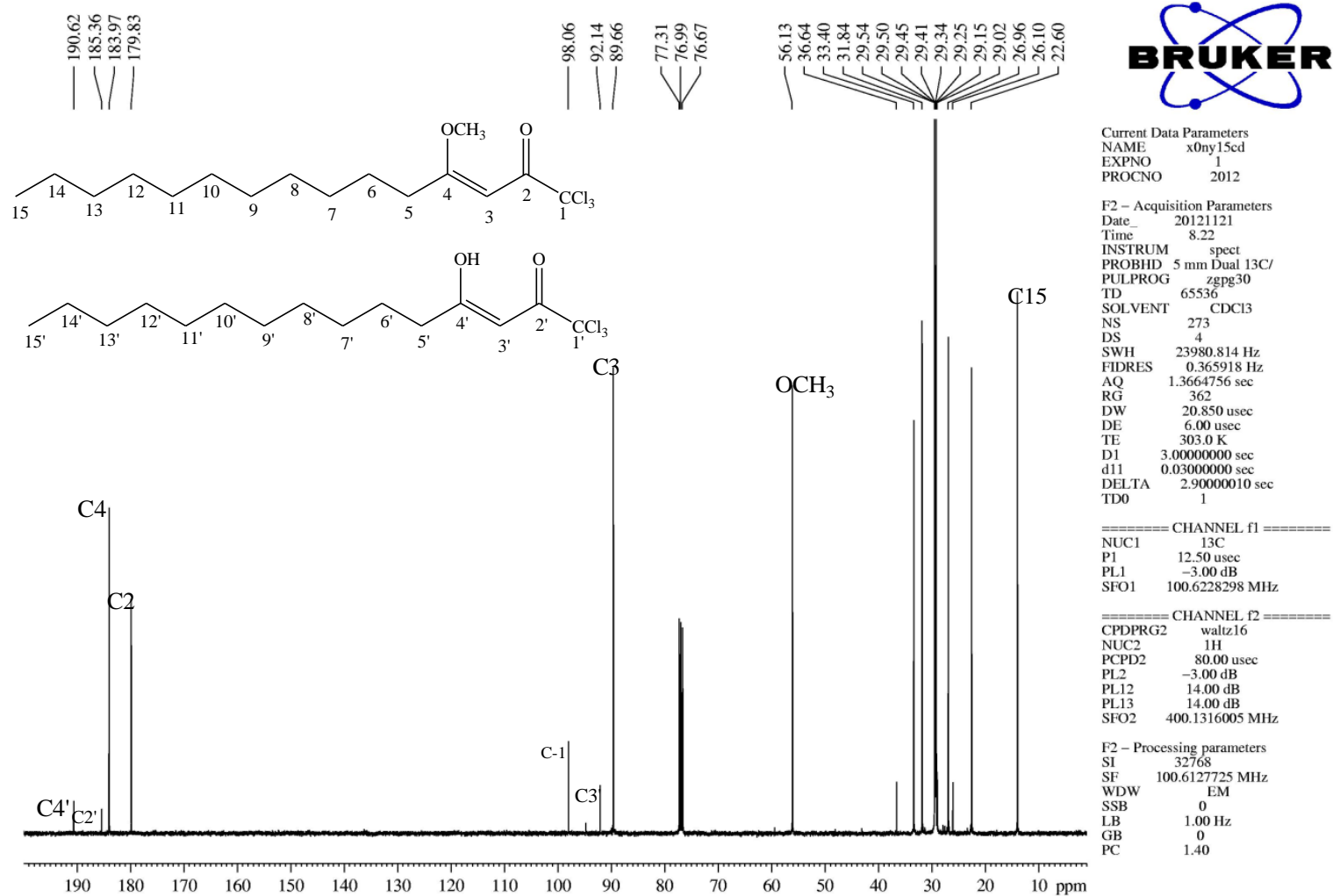


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (**3f**, 91%) + 1,1,1-tricloro-4-hidroxi-pentadecan-2-ona (**3f'**, 9%), em CDCl_3 .

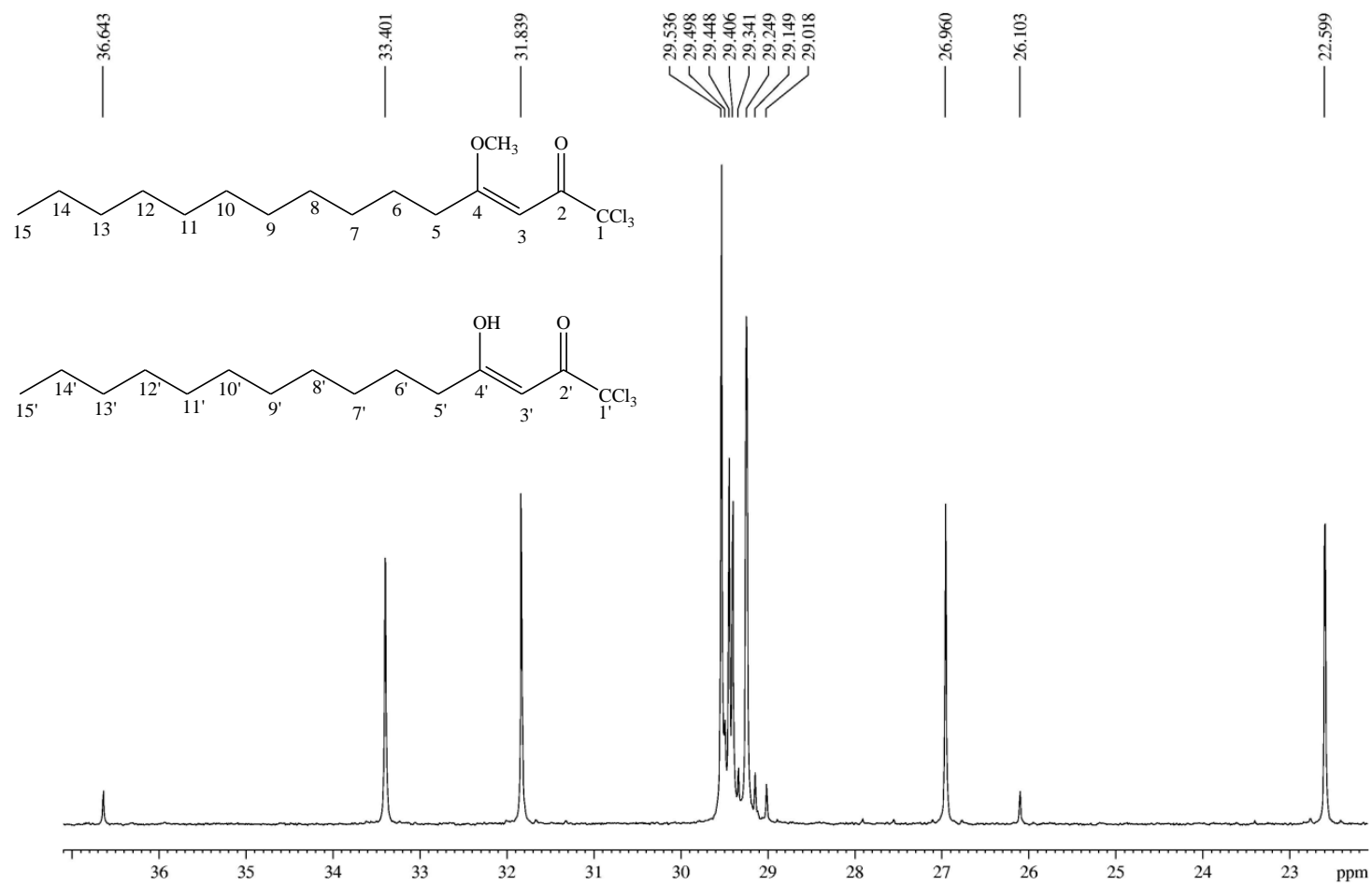


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (**3f**, 91%) + 1,1,1-tricloropentadecan-2-ona (**3f'**, 9%), em CDCl_3 . Expansão entre 22-35 ppm.



Figura 45. Espectro de RMN ¹³C (DEPT135) da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (**3f**, 91%) + 1,1,1-tricloropentadecan-2-ona (**3f'**, 9%), em CDCl₃.

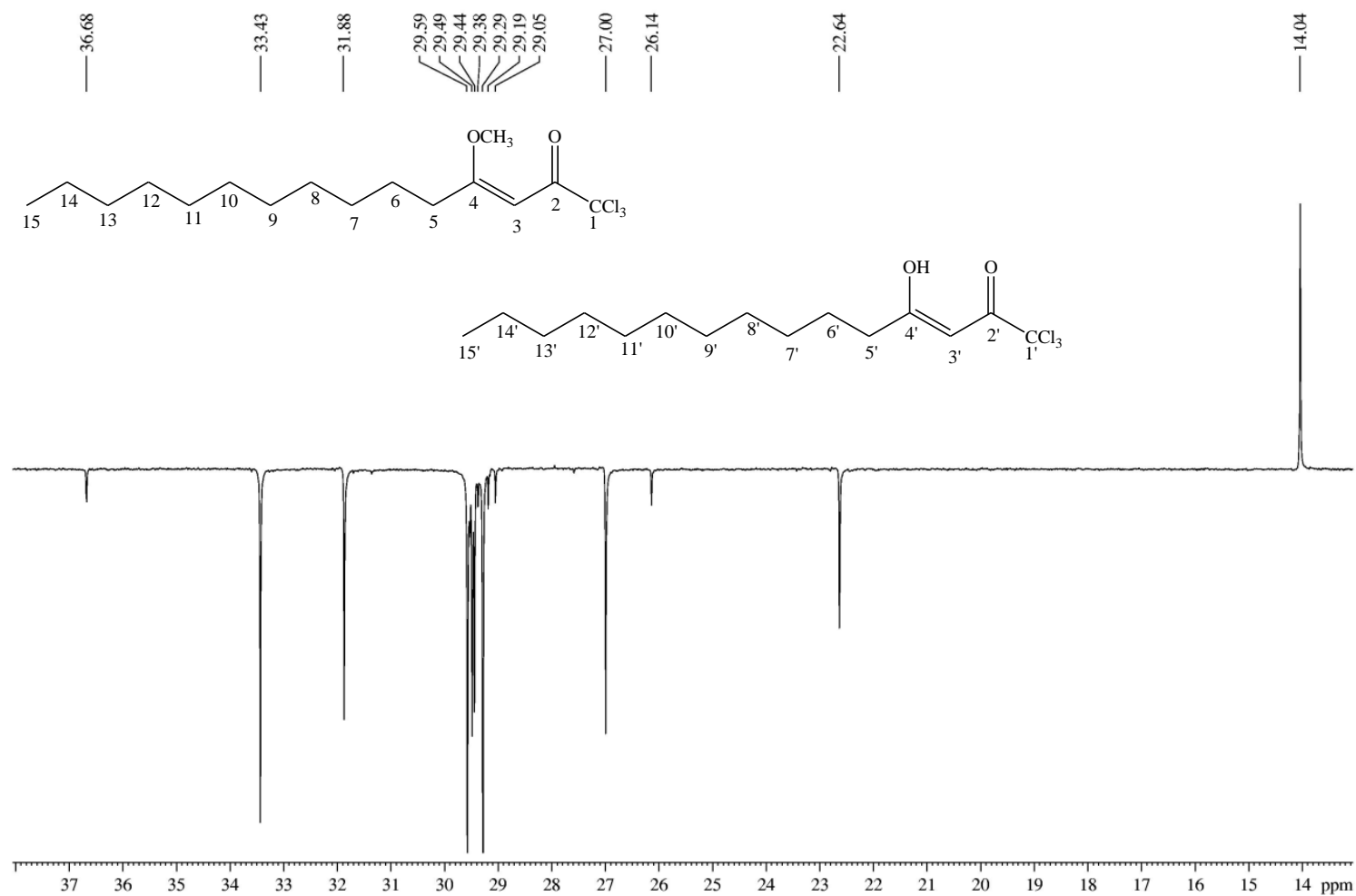


Figura 46. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT135) da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona (**3f**, 91%) + 1,1,1-tricloropentadecan-2-ona (**3f'**, 9%), em CDCl_3 . Expansão entre 13-38 ppm.

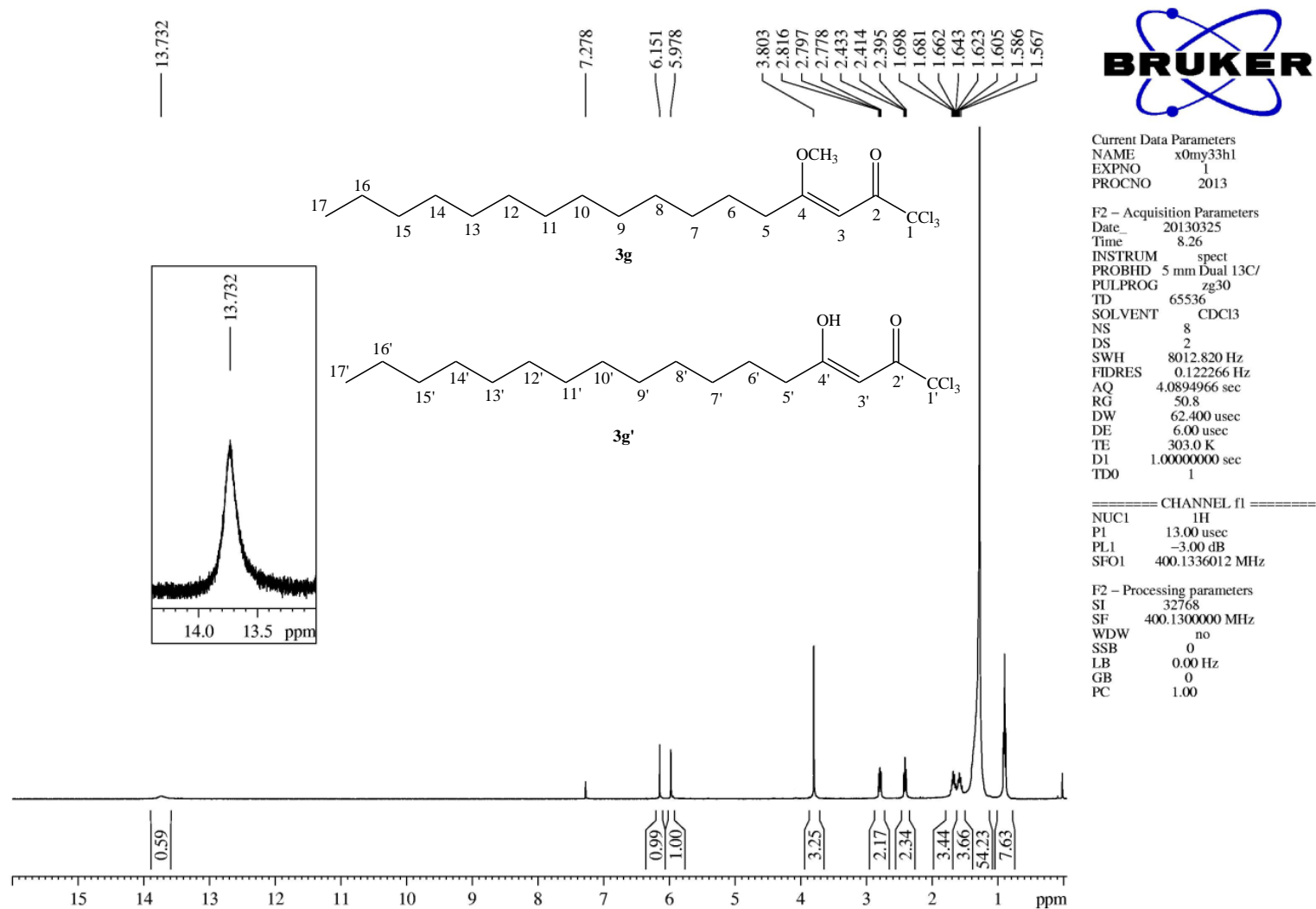


Figura 47. Espectro de RMN ¹H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (**3g**, 51%) e 1,1,1-triclorotridecan-2,4-diona (**3g'**, 49%) em CDCl₃.

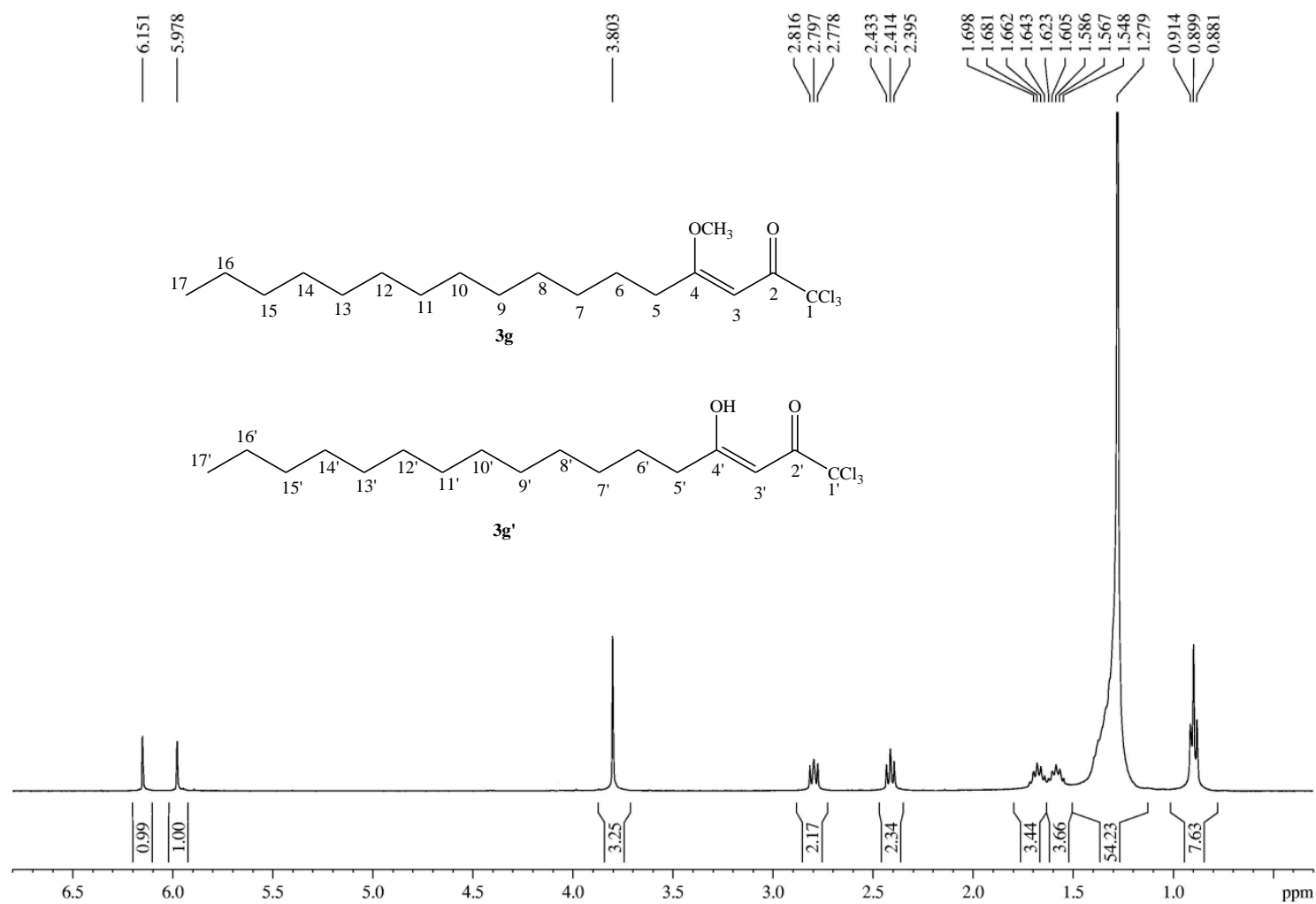


Figura 48. Espectro de RMN ¹H da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (**3g**, 51%) e 1,1,1-tricloroheptadecan-2,4-diona (**3g'**, 49%) em CDCl₃.

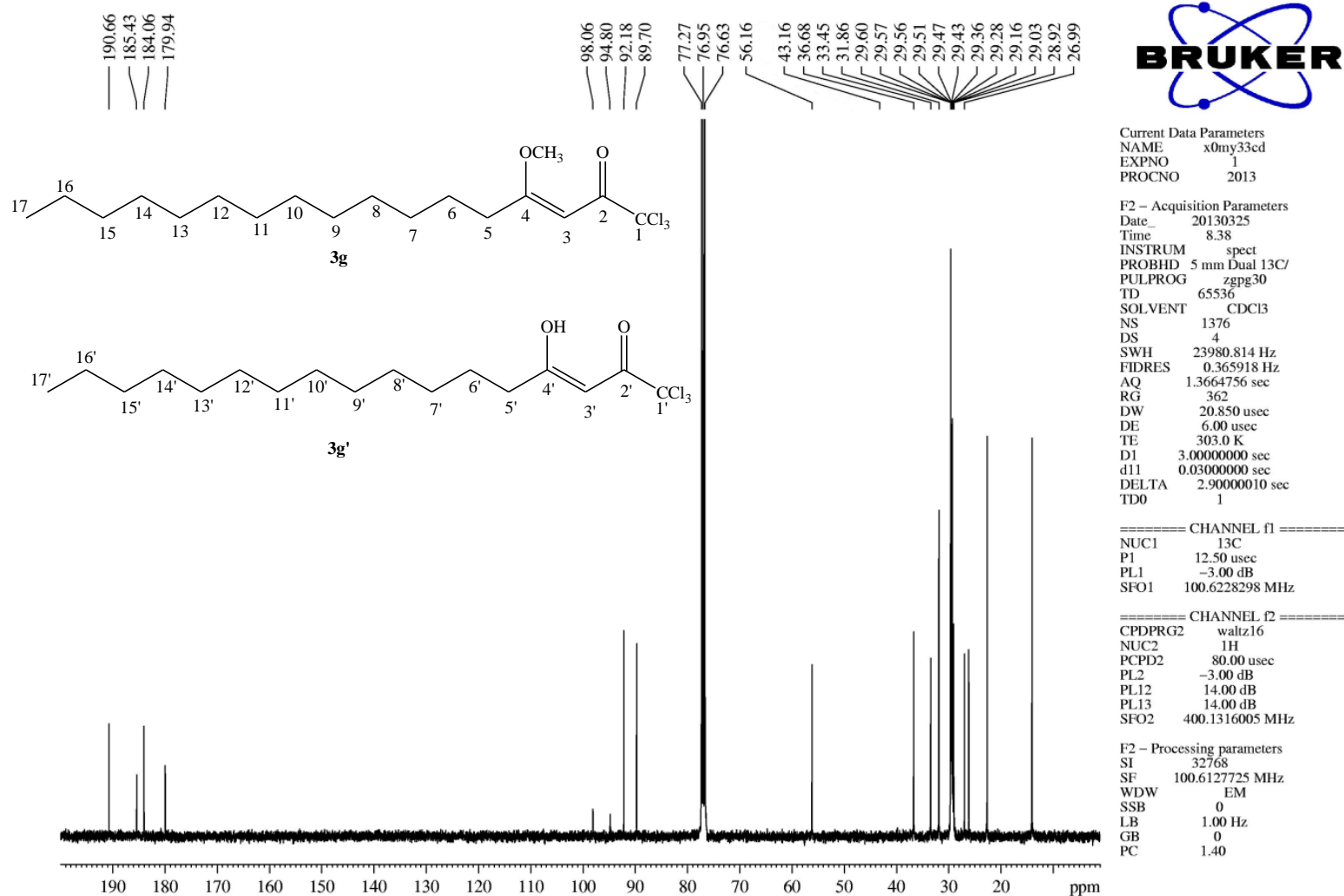


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (**3g**, 51%) e 1,1,1-tricloroheptadecan-2,4-diona (**3g'**, 49%) em CDCl_3 .

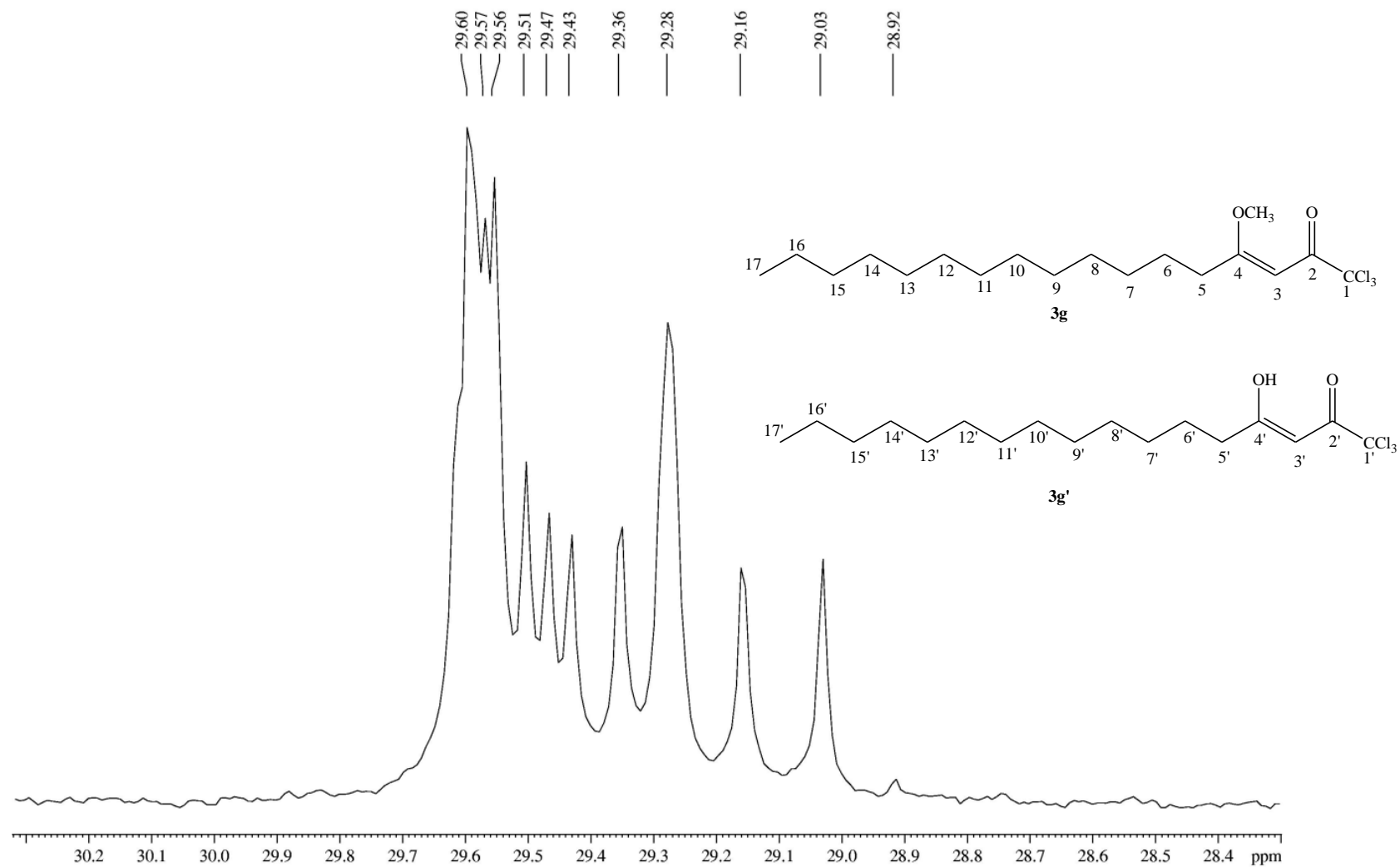


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona (**3g**, 51%) e 1,1,1-tricloroheptadecan-2,4-diona (**3g'**, 49%) em CDCl_3 . Expansão entre 28,3 e 30,3 ppm.

SÉRIE DOS 4,5-DIIDROISOXAZÓIS

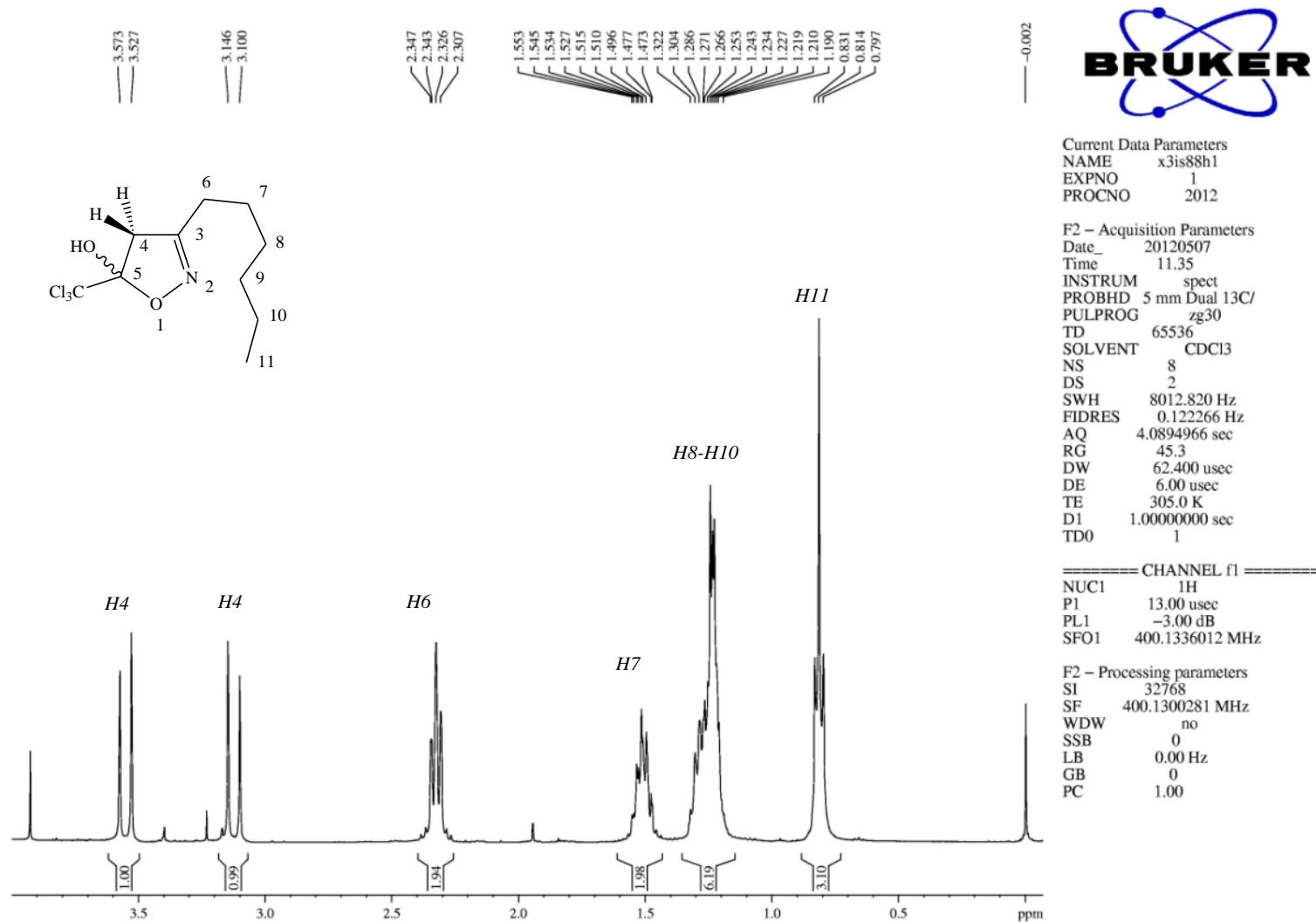


Figura 51. Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4a**) em CDCl_3 .

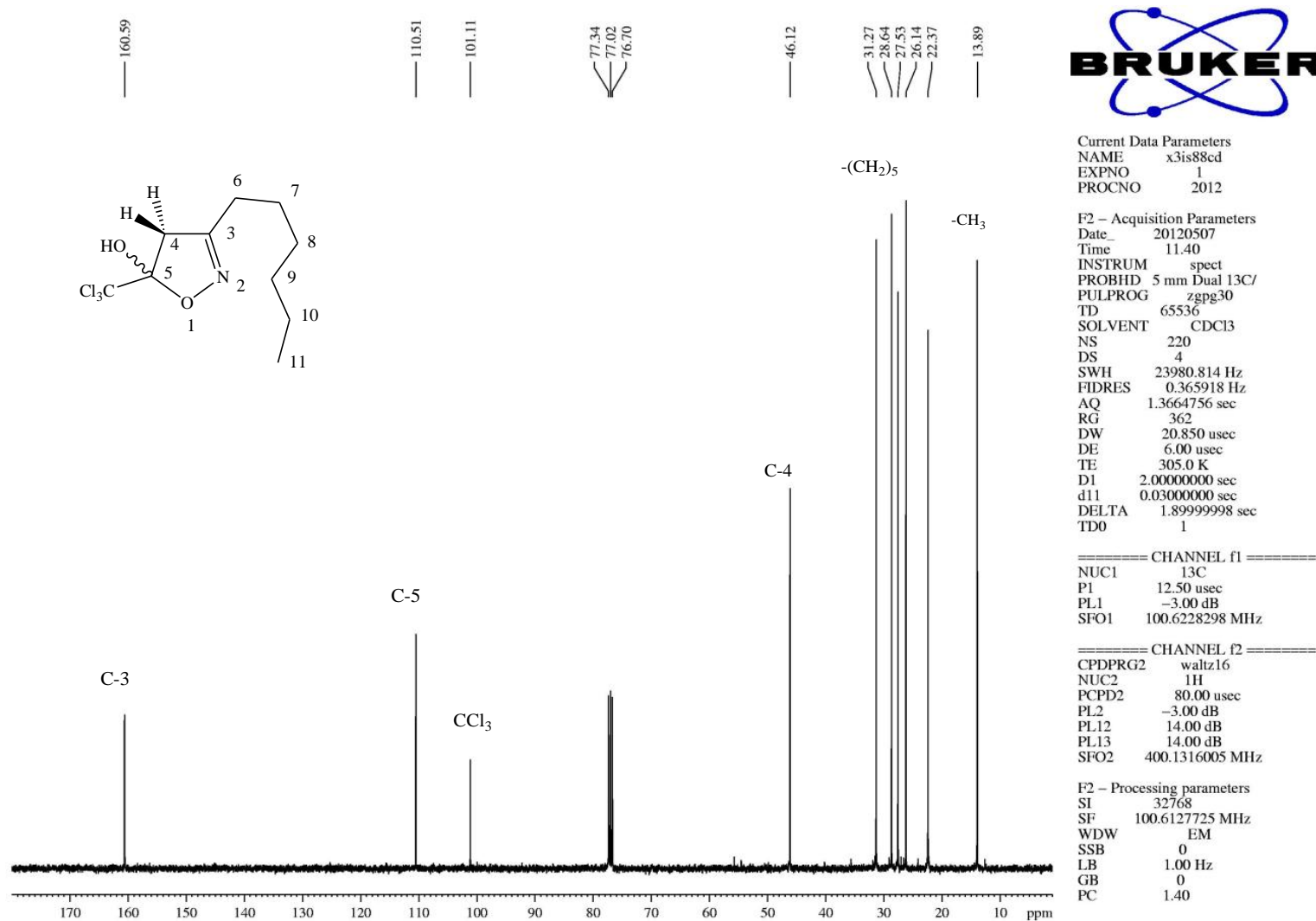


Figura 52. Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4a**) em $CDCl_3$.

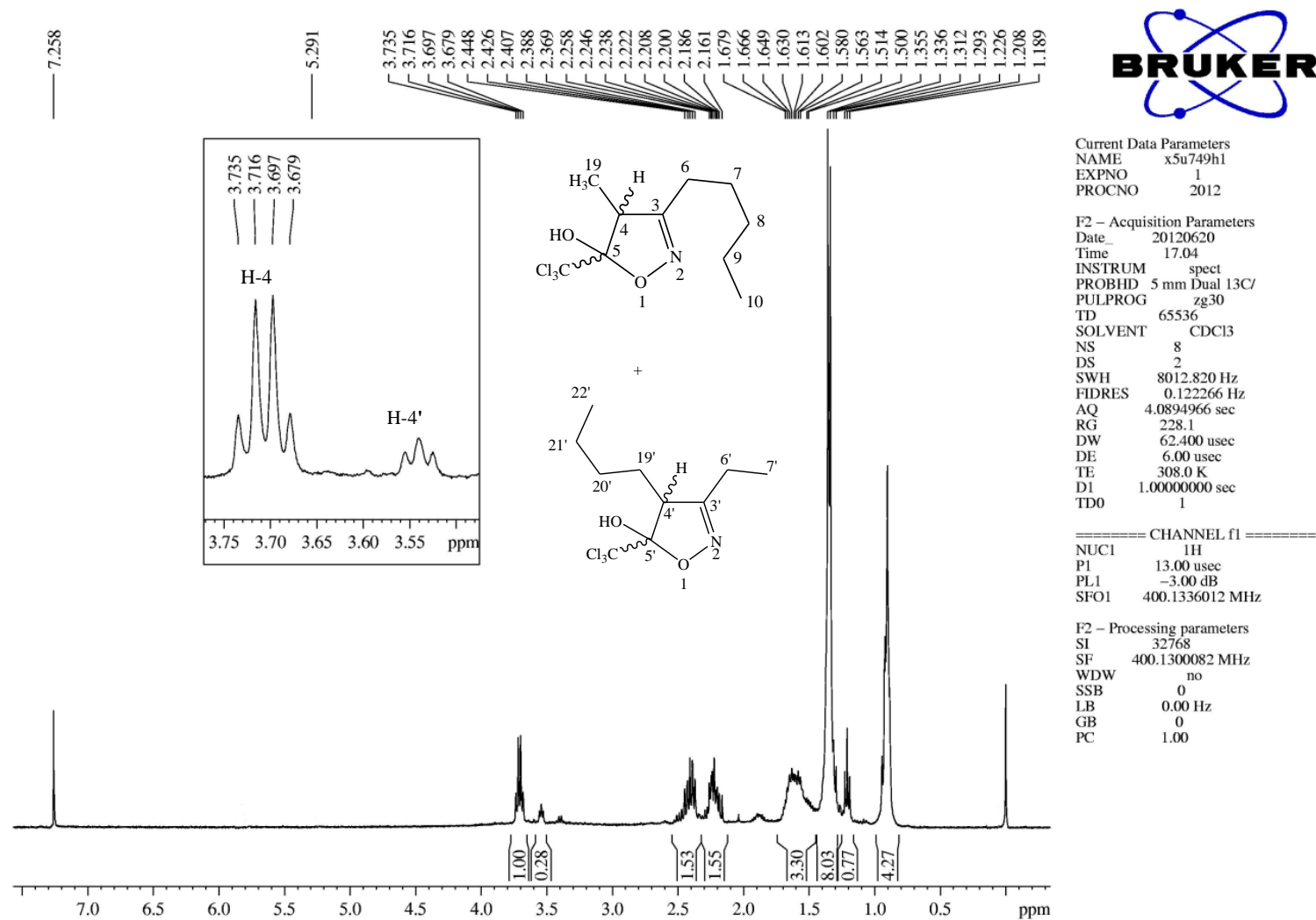


Figura 53. Espectro RMN ¹H dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (**4b**, 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4b'**, 28%) em CDCl₃.

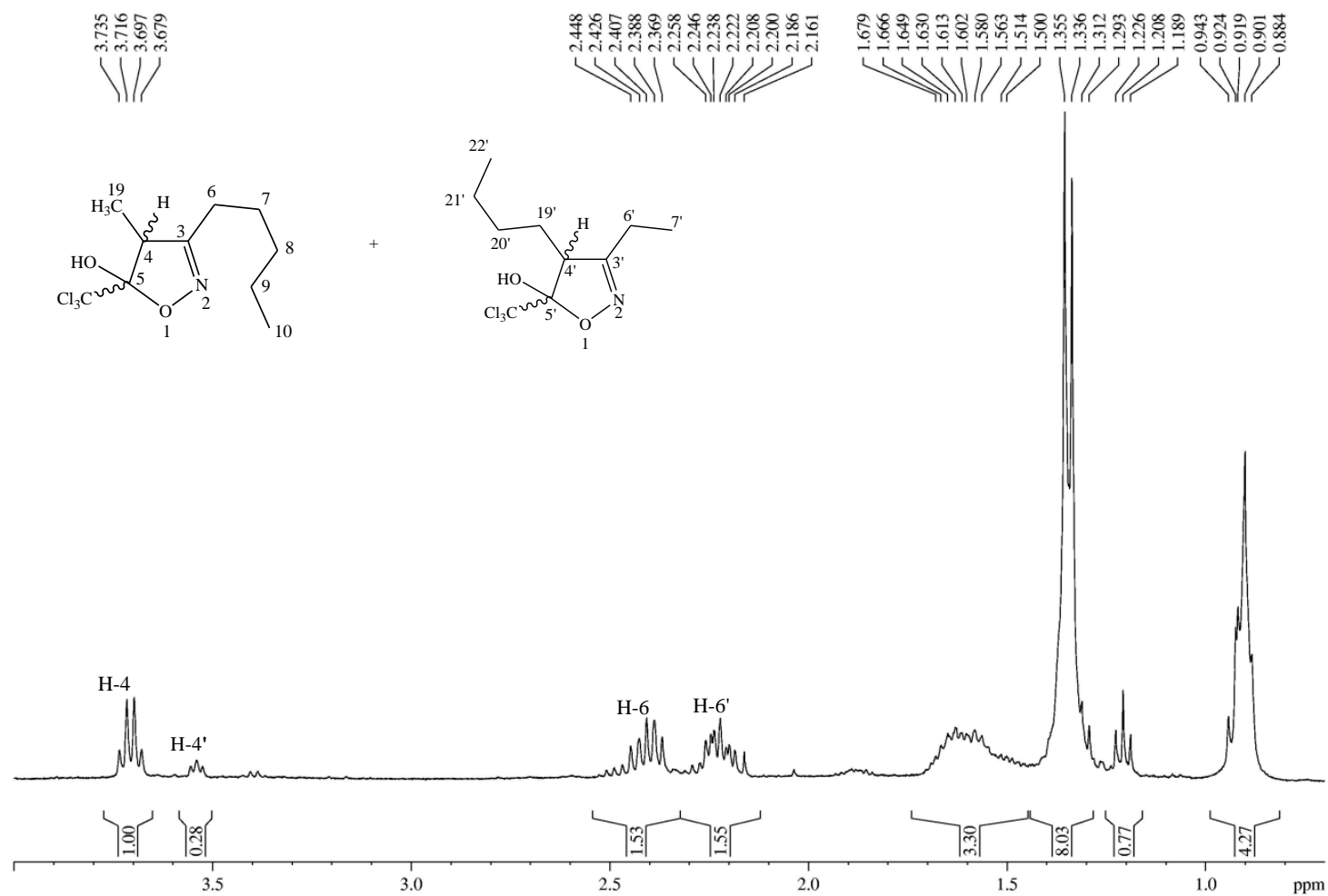


Figura 54. Espectro RMN ^1H do 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (**4b**, 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4b'**, 28%) em CDCl_3 . Expansão entre 0,7 e 4,0 ppm.

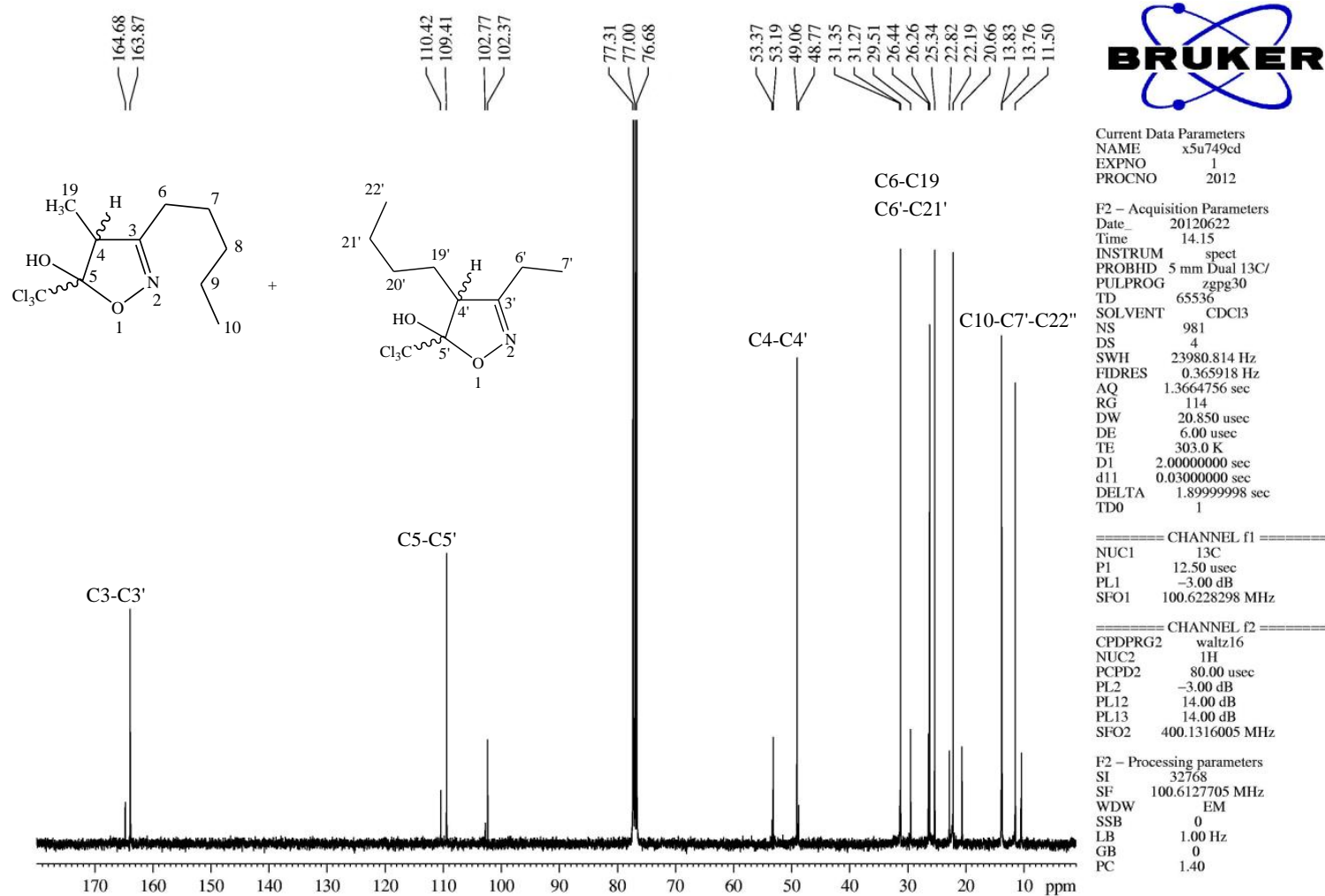


Figura 55. Espectro RMN ^{13}C dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (**4b**, 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4b'**, 28%) em CDCl_3 .

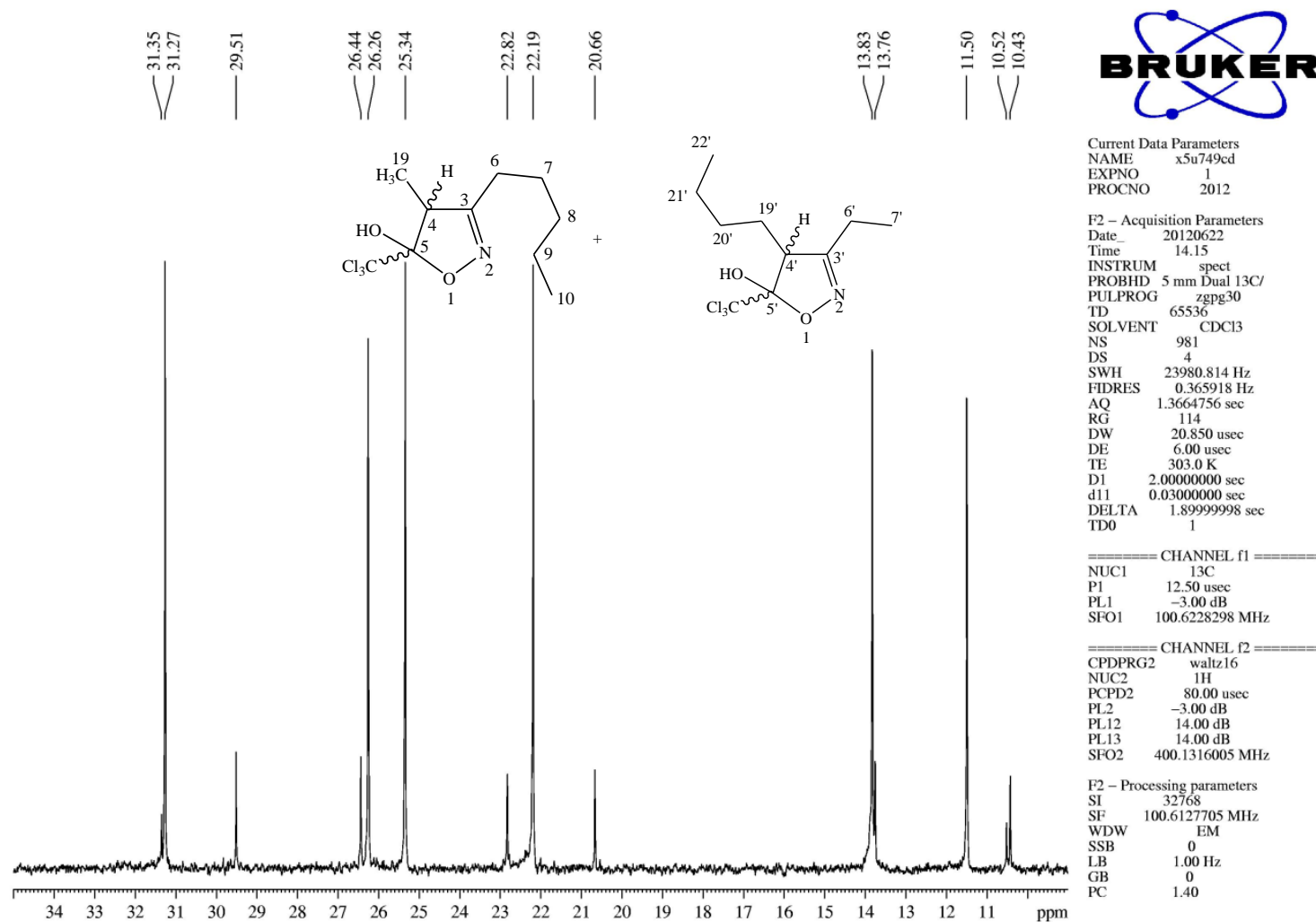


Figura 56. Espectro RMN ^{13}C dos 5-triclorometil-5-hidroxi-4-metil-3-pentil-4,5-diidroisoxazol (**4b**, 72%) + 4-butil-5-triclorometil-3-etil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4b'**, 28%) em CDCl_3 . Expansão entre 9 e 35 ppm.

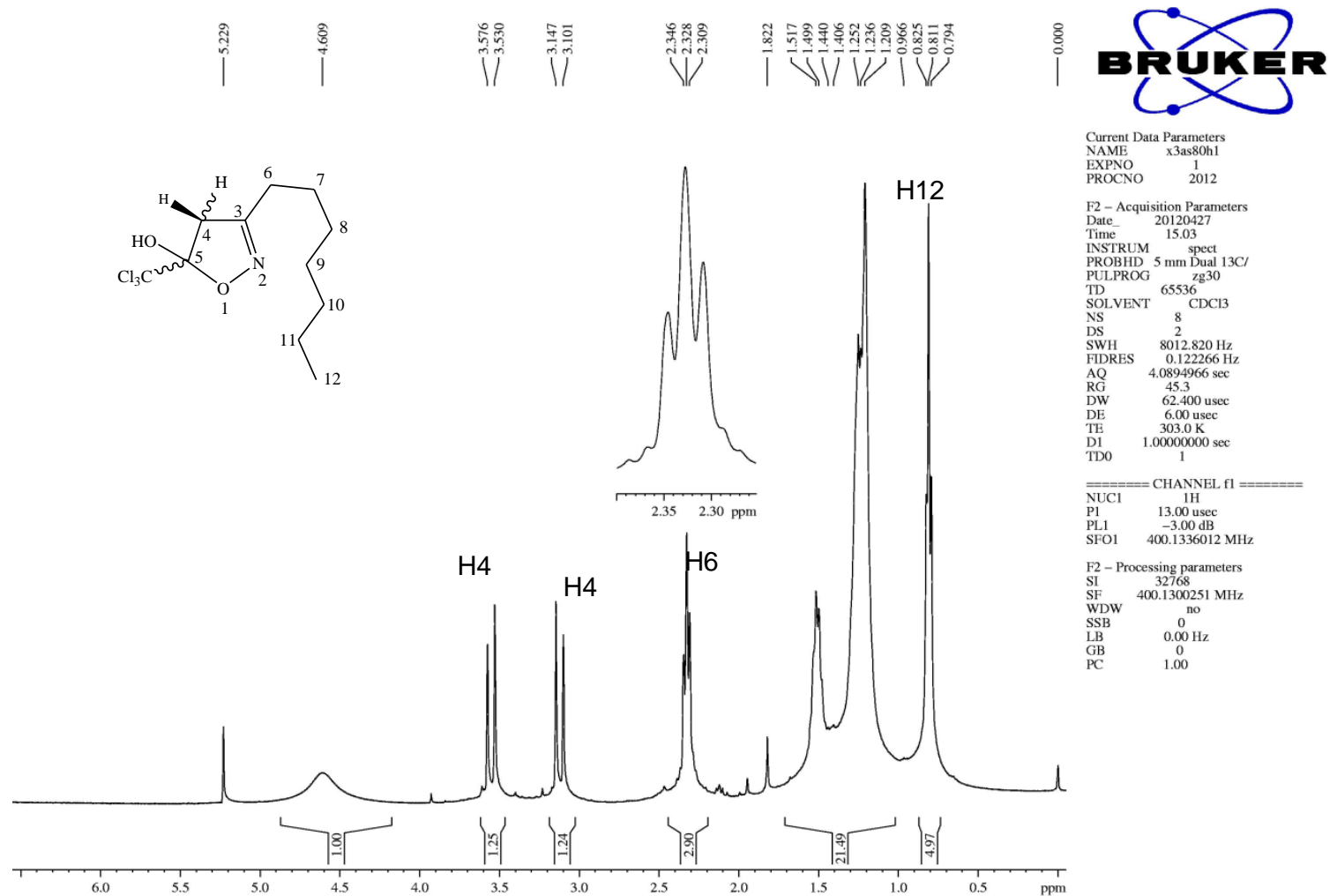


Figura 57. Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4c**) em CDCl_3 .

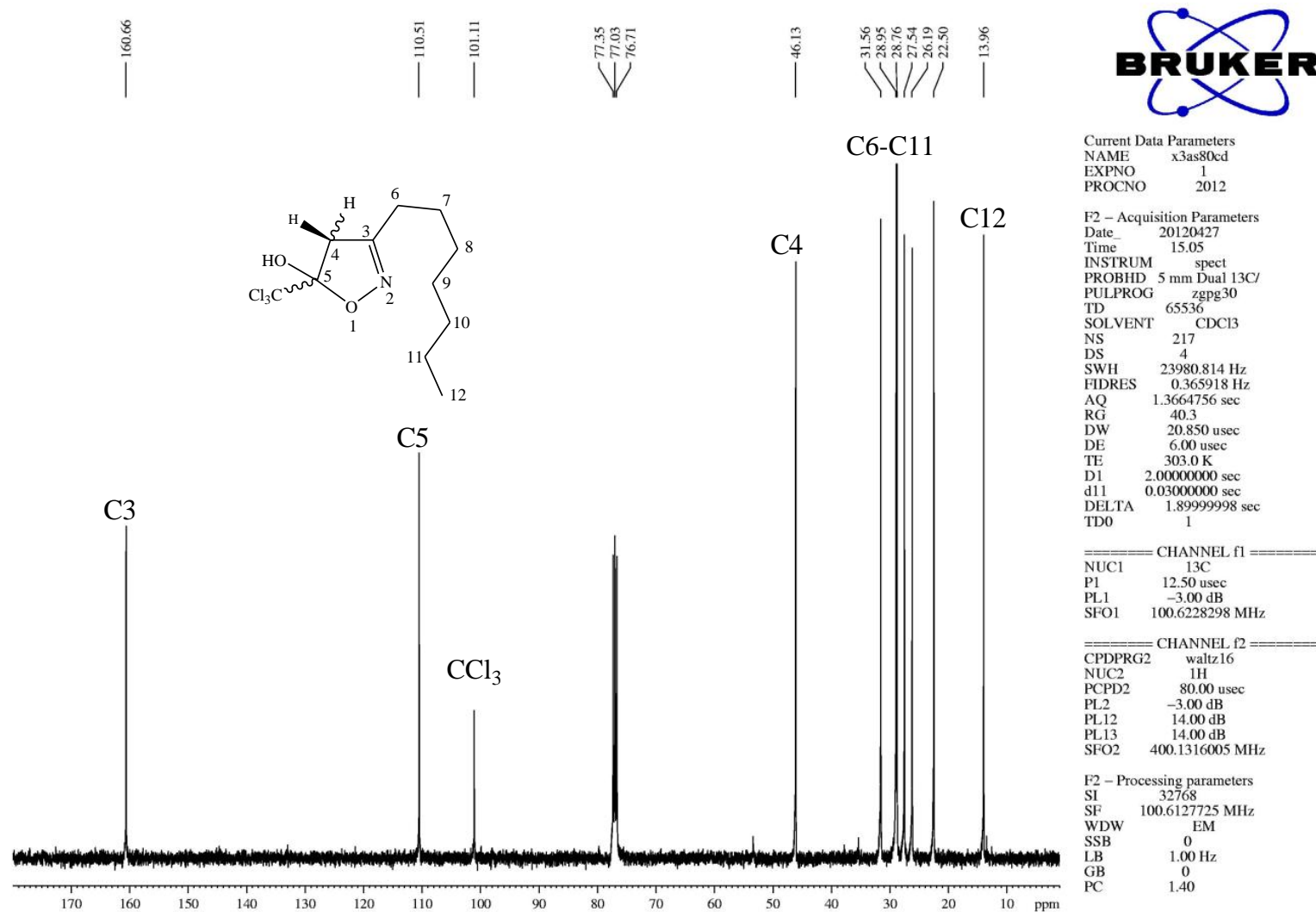


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C do do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (4c) em CDCl_3 .

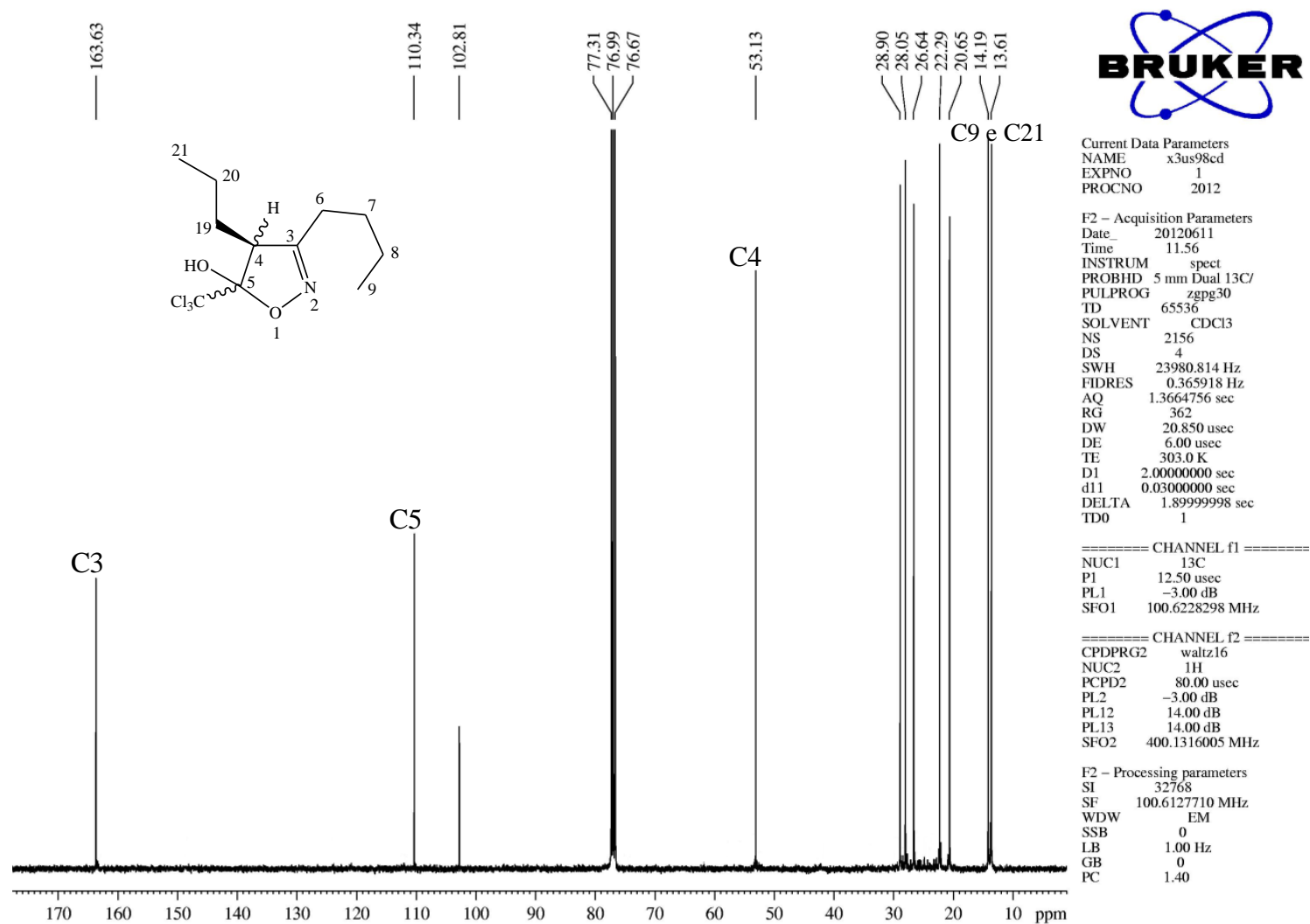


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-3-butil-5-hidroxi-4-propil-4,5-diidroisoxazol (**4d**) em CDCl_3 .

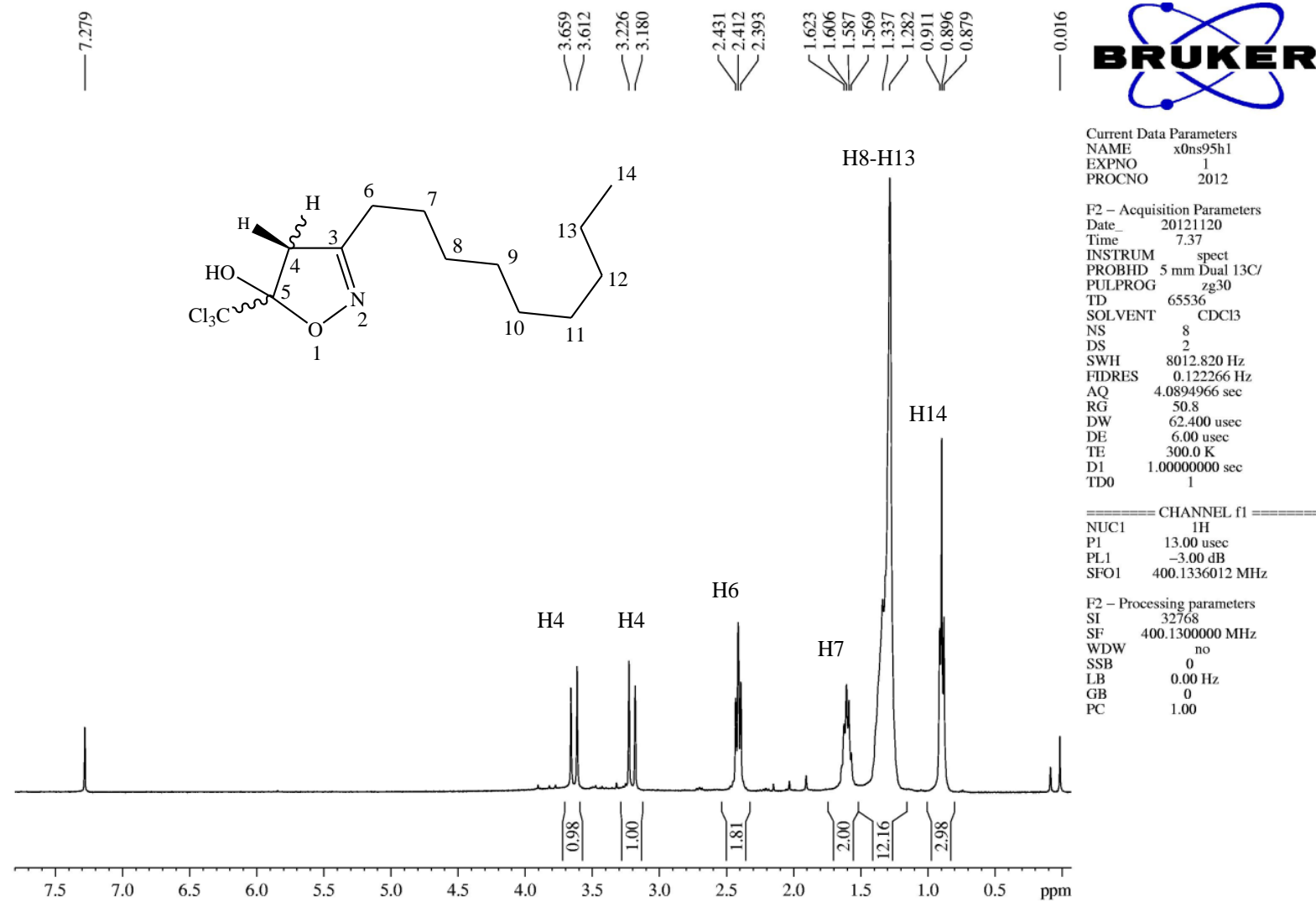


Figura 60. Espectro de RMN ^1H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-nonil-4,5-diidroisoxazol (**4e**) em CDCl_3 .

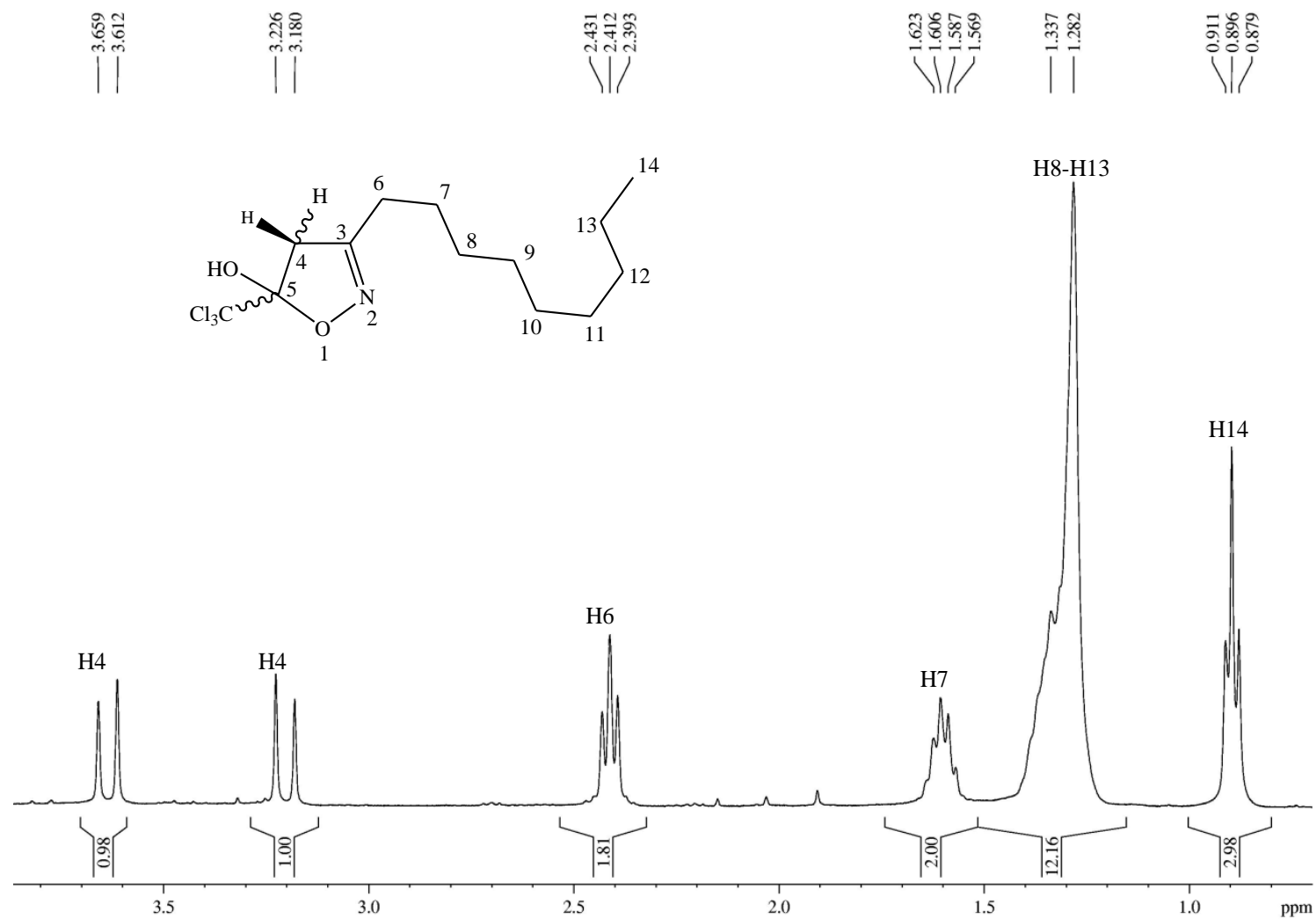


Figura 61. Espectro de RMN ¹H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-nonil-4,5-diidroisoxazol (**4e**) em CDCl₃. Expansão entre 0,6-3,9 ppm.

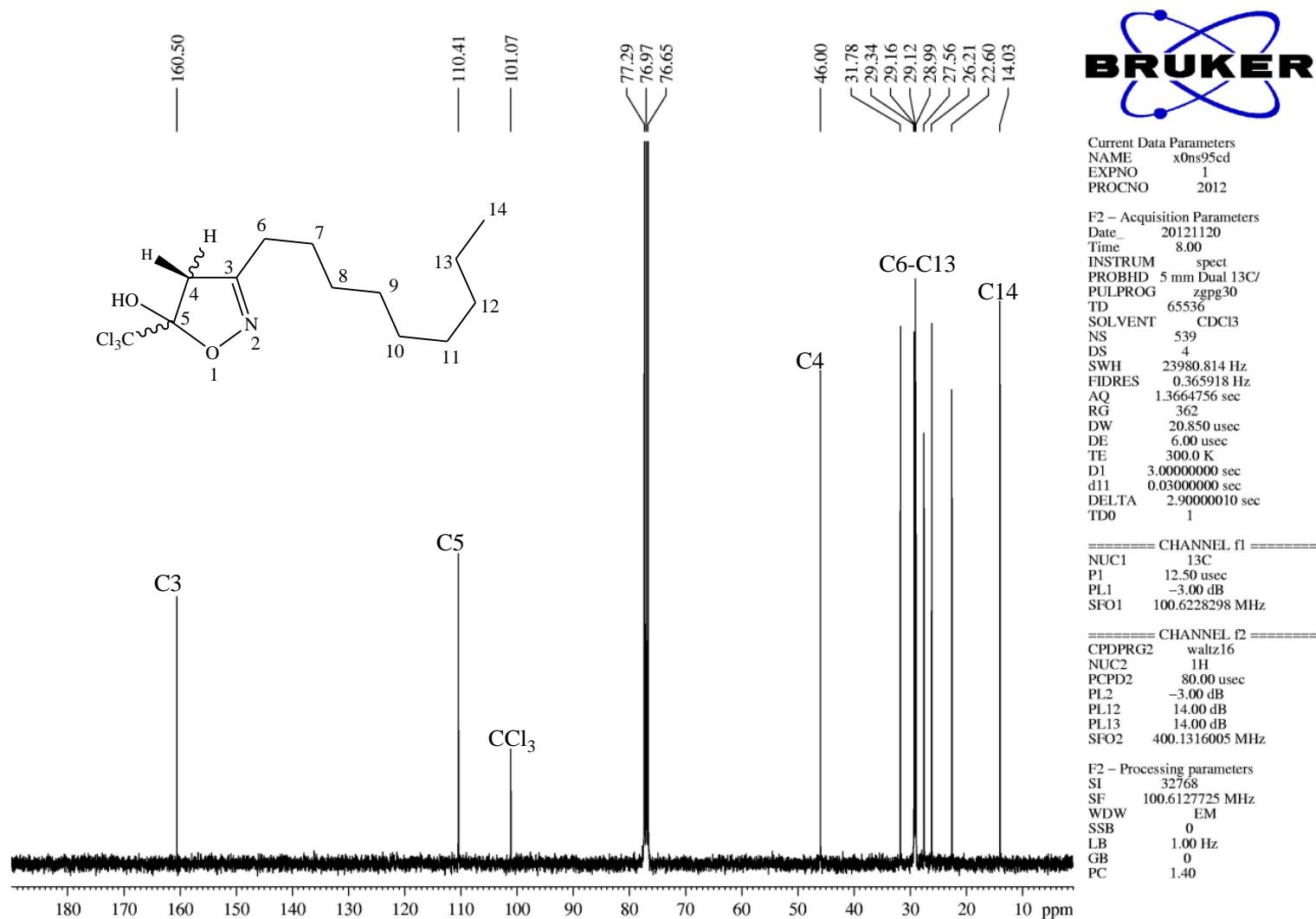


Figura 62. Espectro de RMN ¹³C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-nonyl-4,5-diidroisoxazol (**4e**) em CDCl₃.

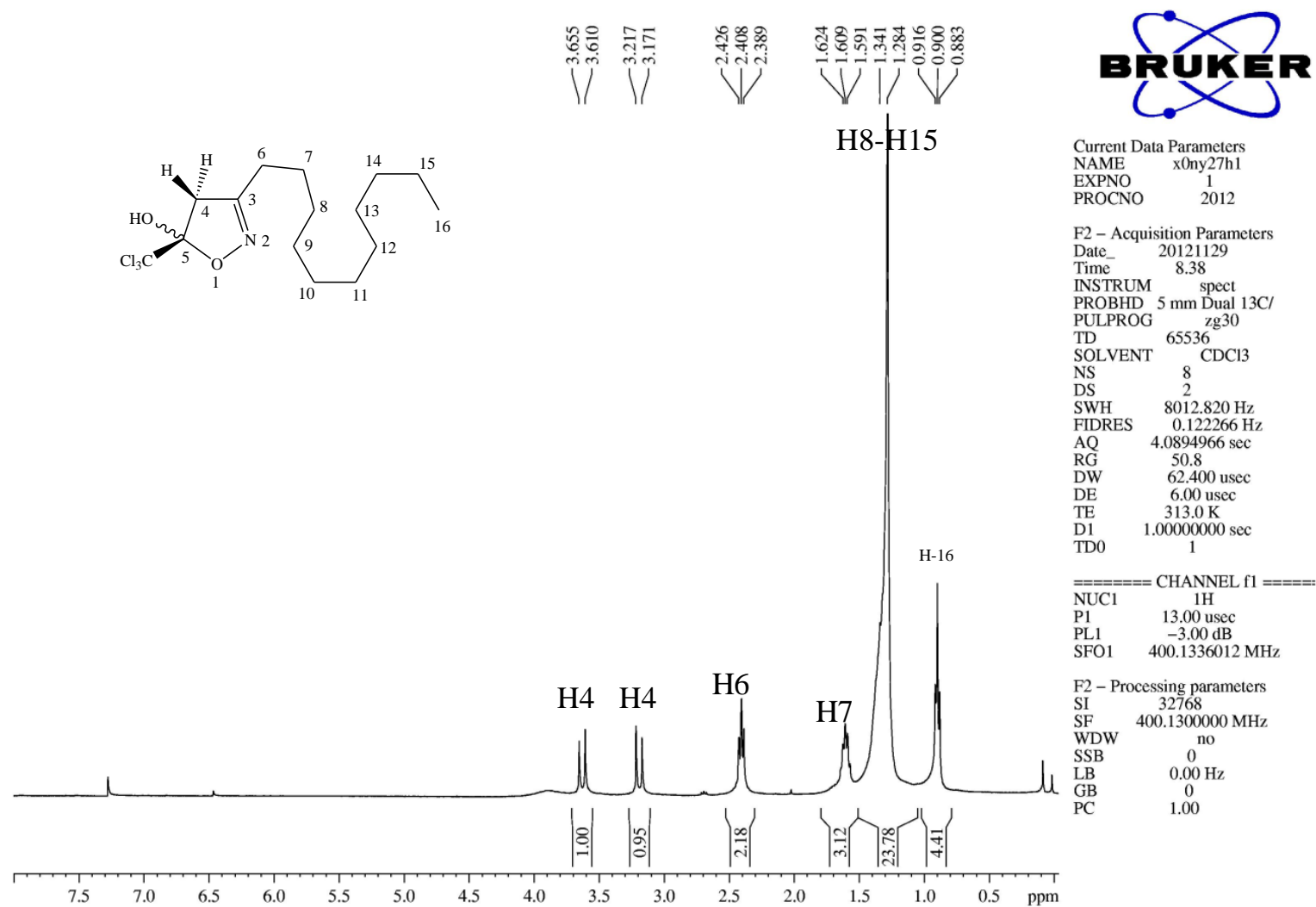


Figura 63 . Espectro de RMN ¹H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (**4f**) em CDCl₃.

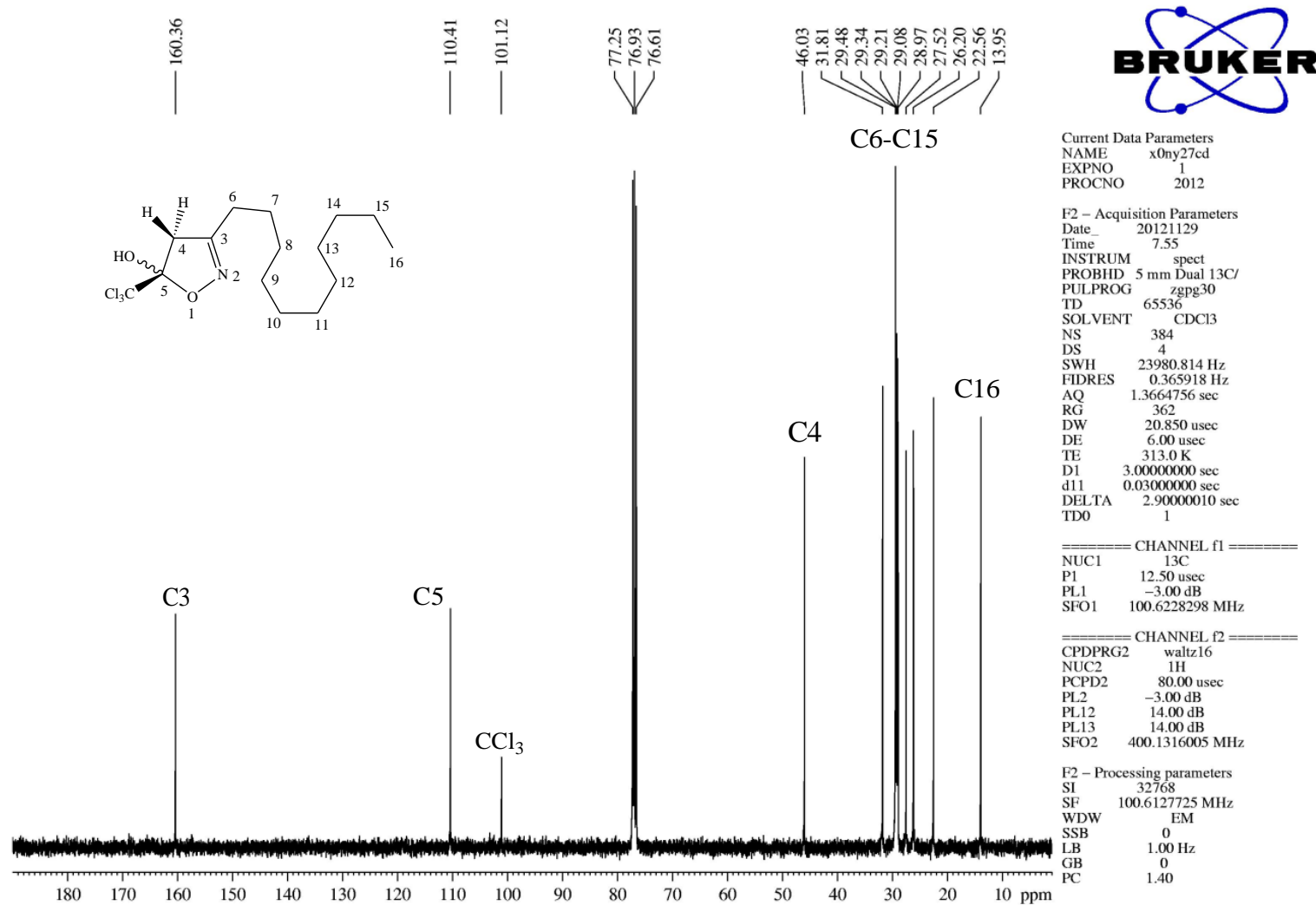


Figura 64. Espectro de RMN ¹³C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (**4f**) em CDCl₃.

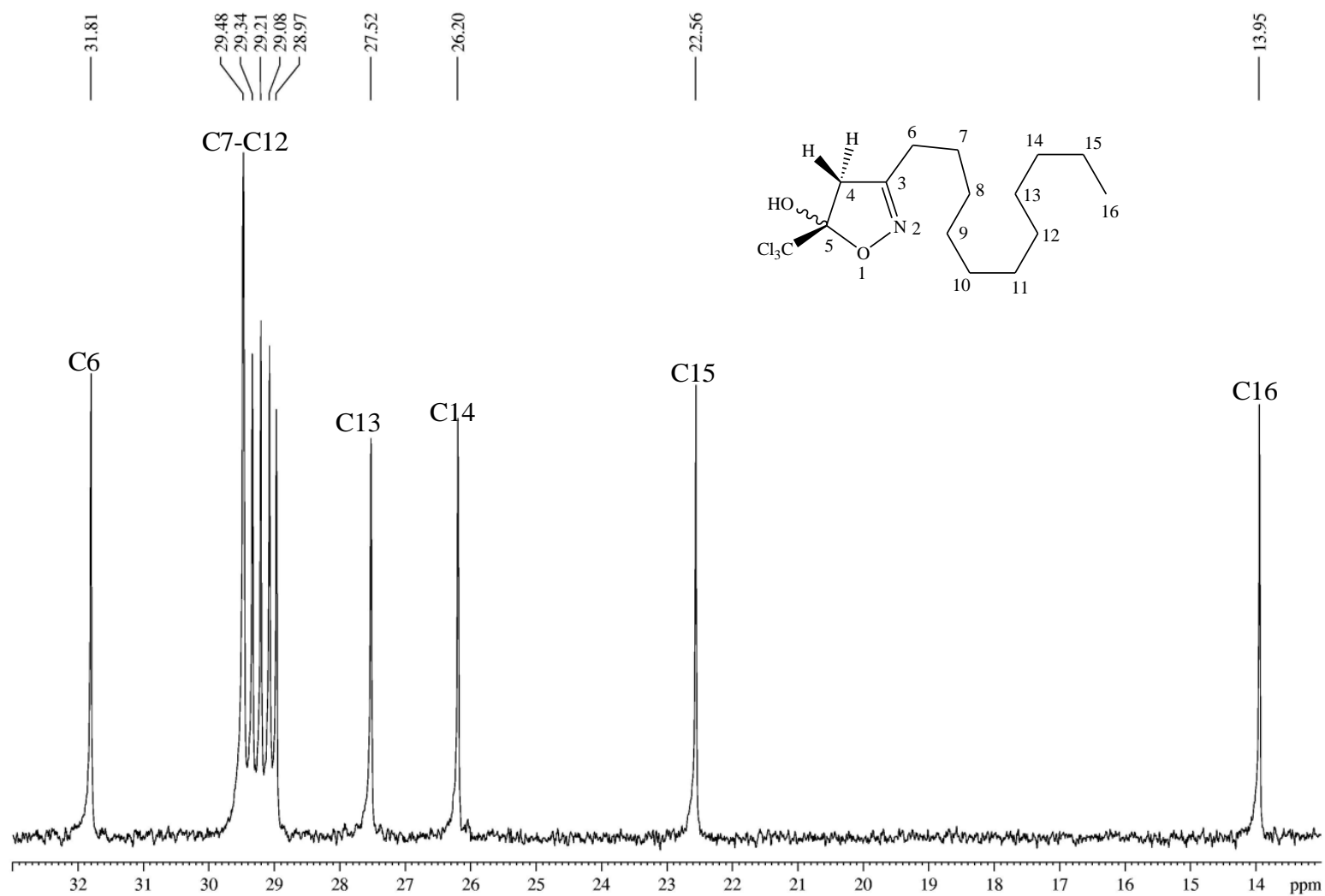


Figura 65 . Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (**4f**) em CDCl_3 . Expansão entre 13-33 ppm.

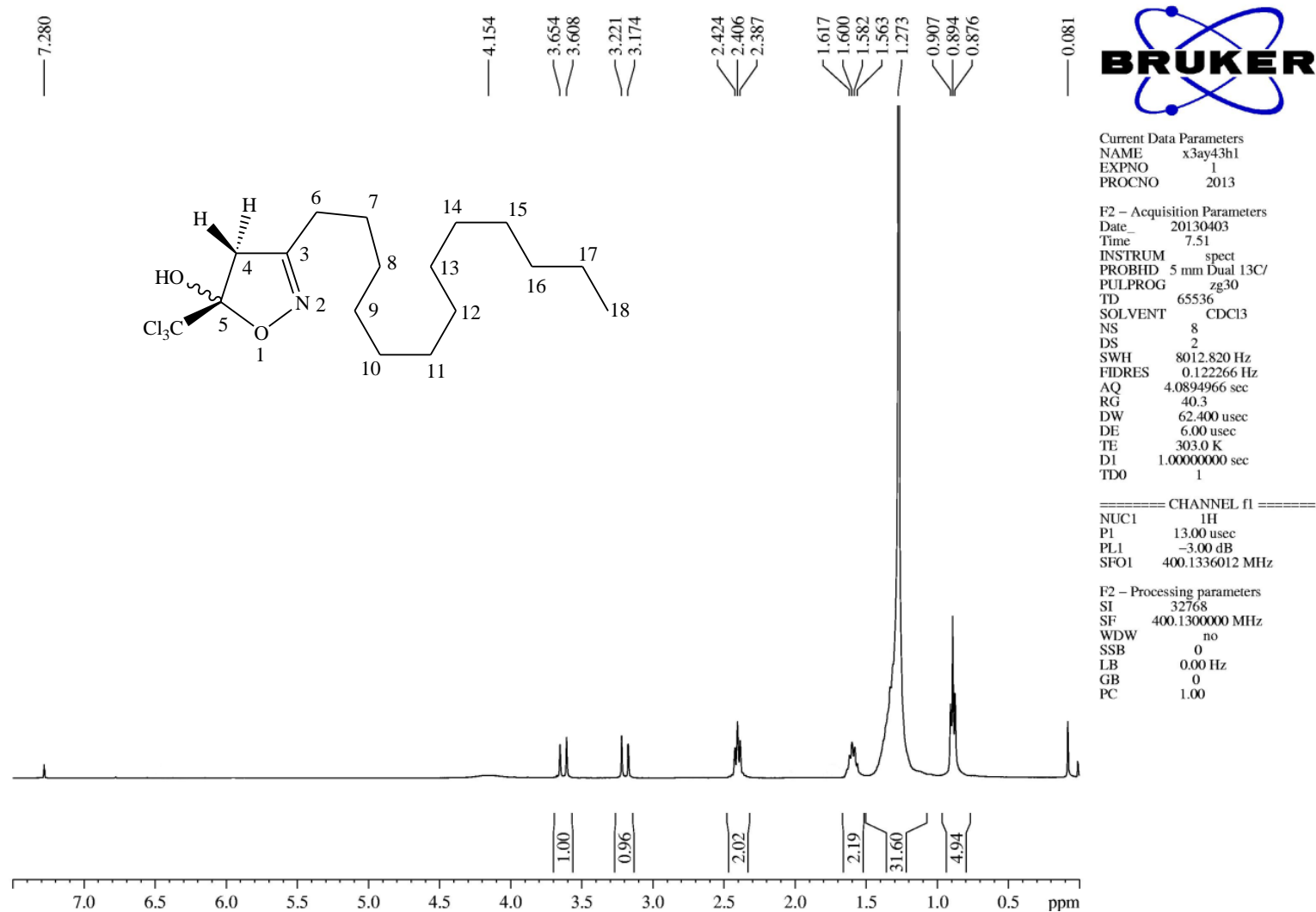


Figura 66 . Espectro de RMN ¹H do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (**4g**) em CDCl₃.

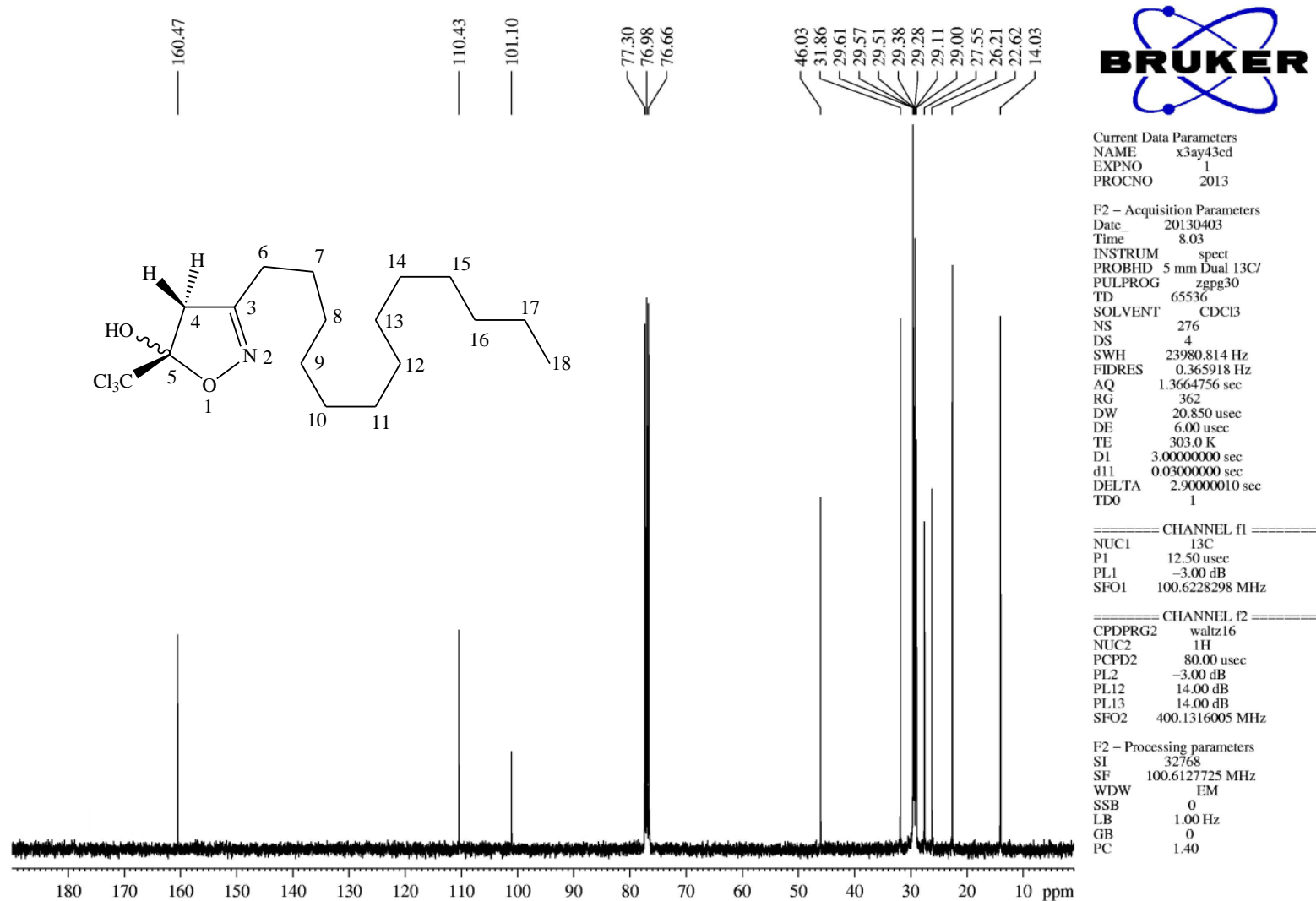


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (**4g**) em CDCl_3 .

SÉRIE DOS CARBOXI-1*H*-PIRAZÓIS

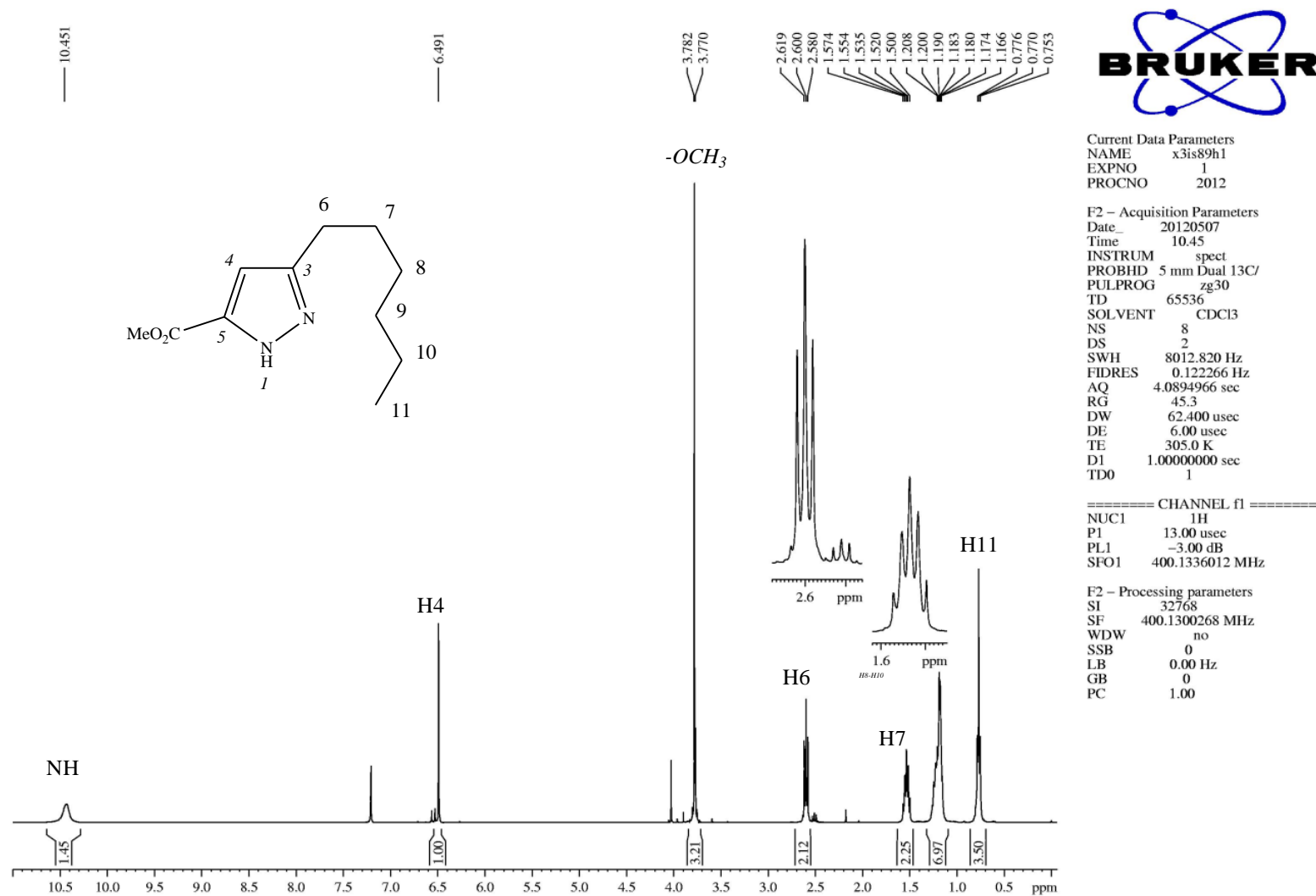


Figura 68. Espectro de RMN ¹H do 3-hexil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (5a) em CDCl₃.

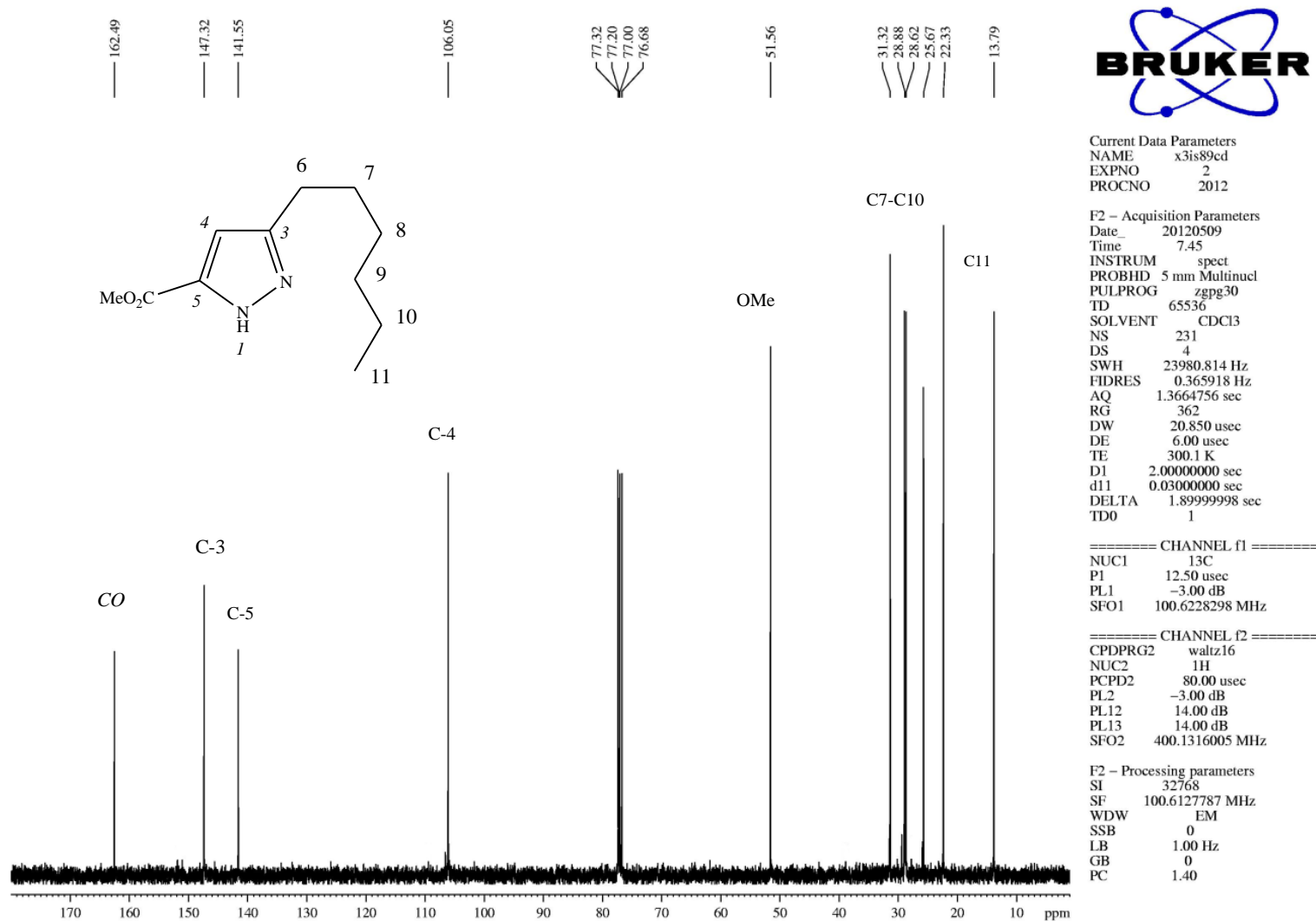


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C do 3-hexil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5a**) em CDCl_3 .

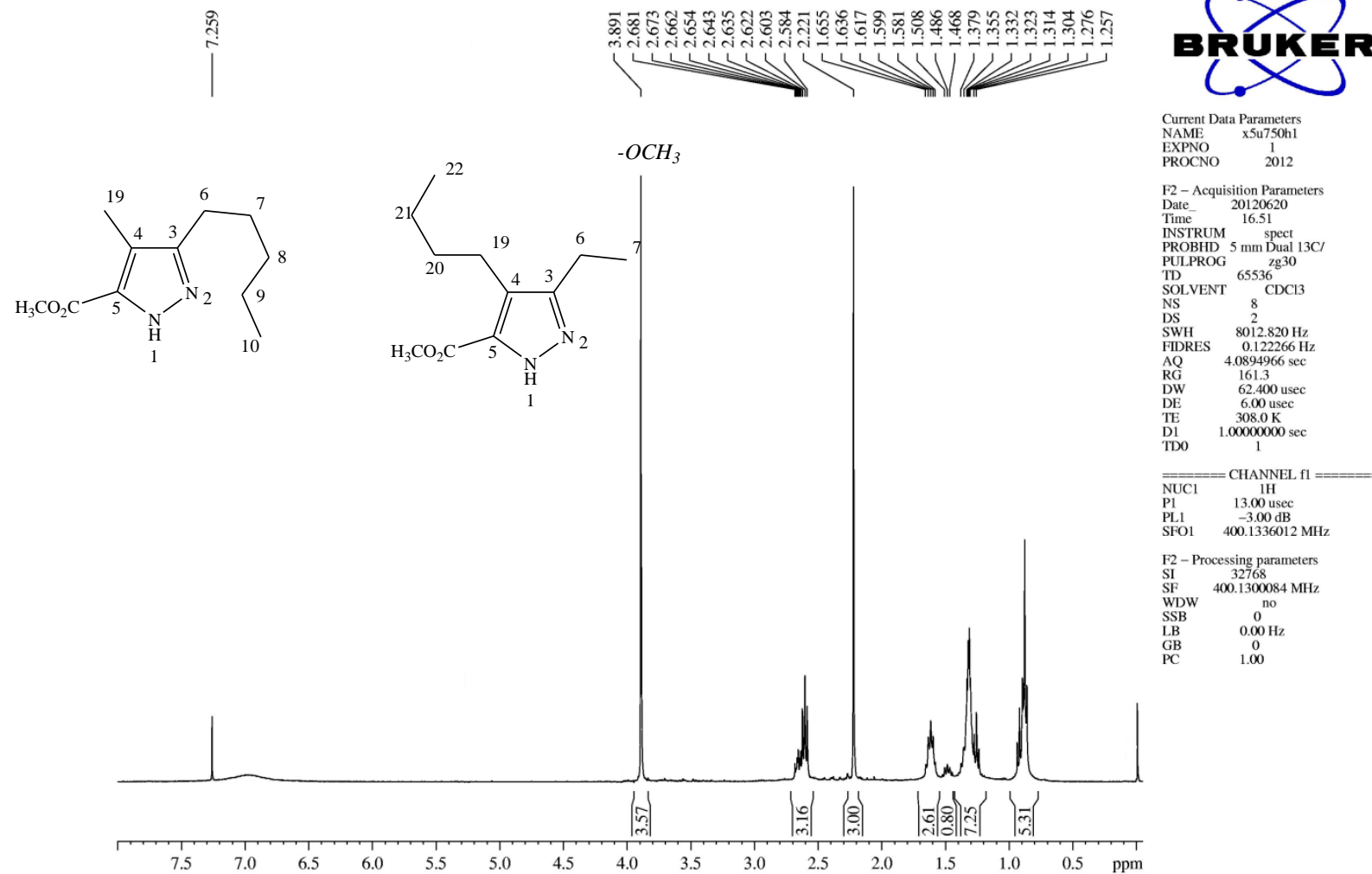


Figura 70. Espectro RMN ¹H dos 4-metil-3-pentil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5b**) + 4-butil-3-etil-1H-pirazo-5-il carboxilato de metila (**5b'**) em CDCl₃.

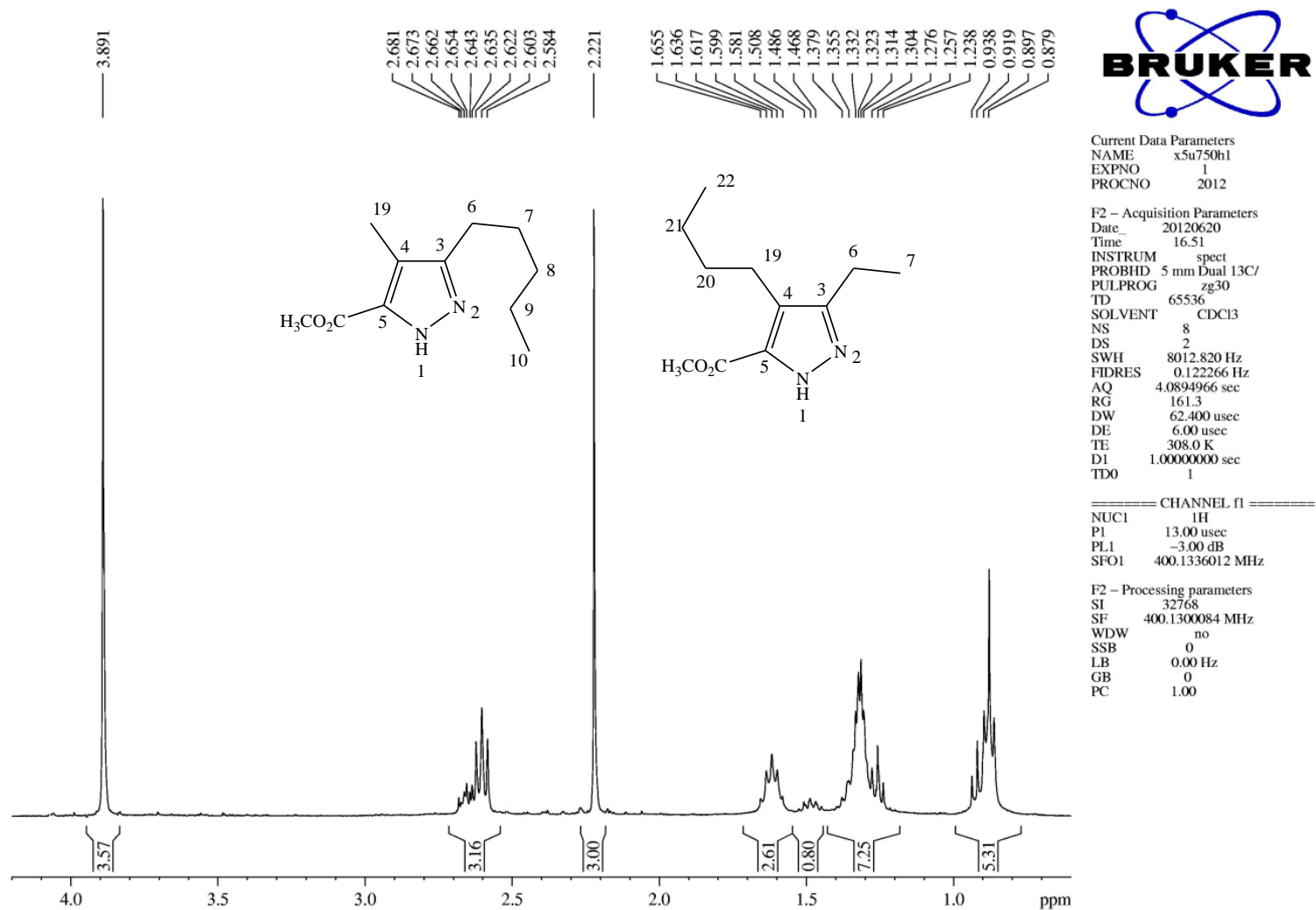


Figura 71. Espectro RMN ^1H dos 4-metil-3-pentil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5b**) + 4-butil-3-etil-1H-pirazo-5-il carboxilato de metila (**5b'**) em CDCl_3 . Expansão entre 0,6 e 4,2 ppm.

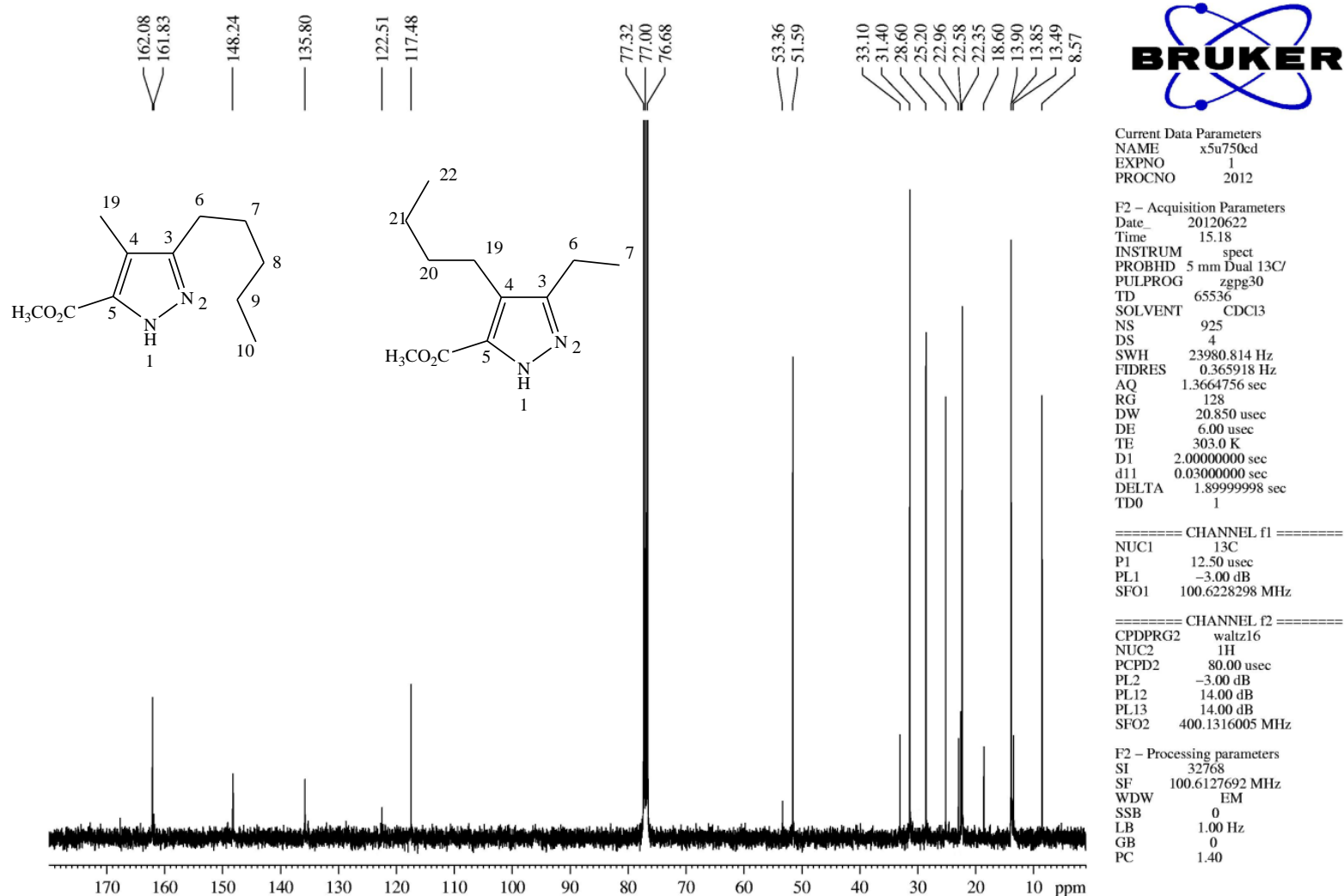


Figura 72. Espectro RMN ^{13}C dos 4-metil-3-pentil-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5b**) + 4-butil-3-etil-1*H*-pirazo-5-il carboxilato de metila (**5b'**) em CDCl_3 .

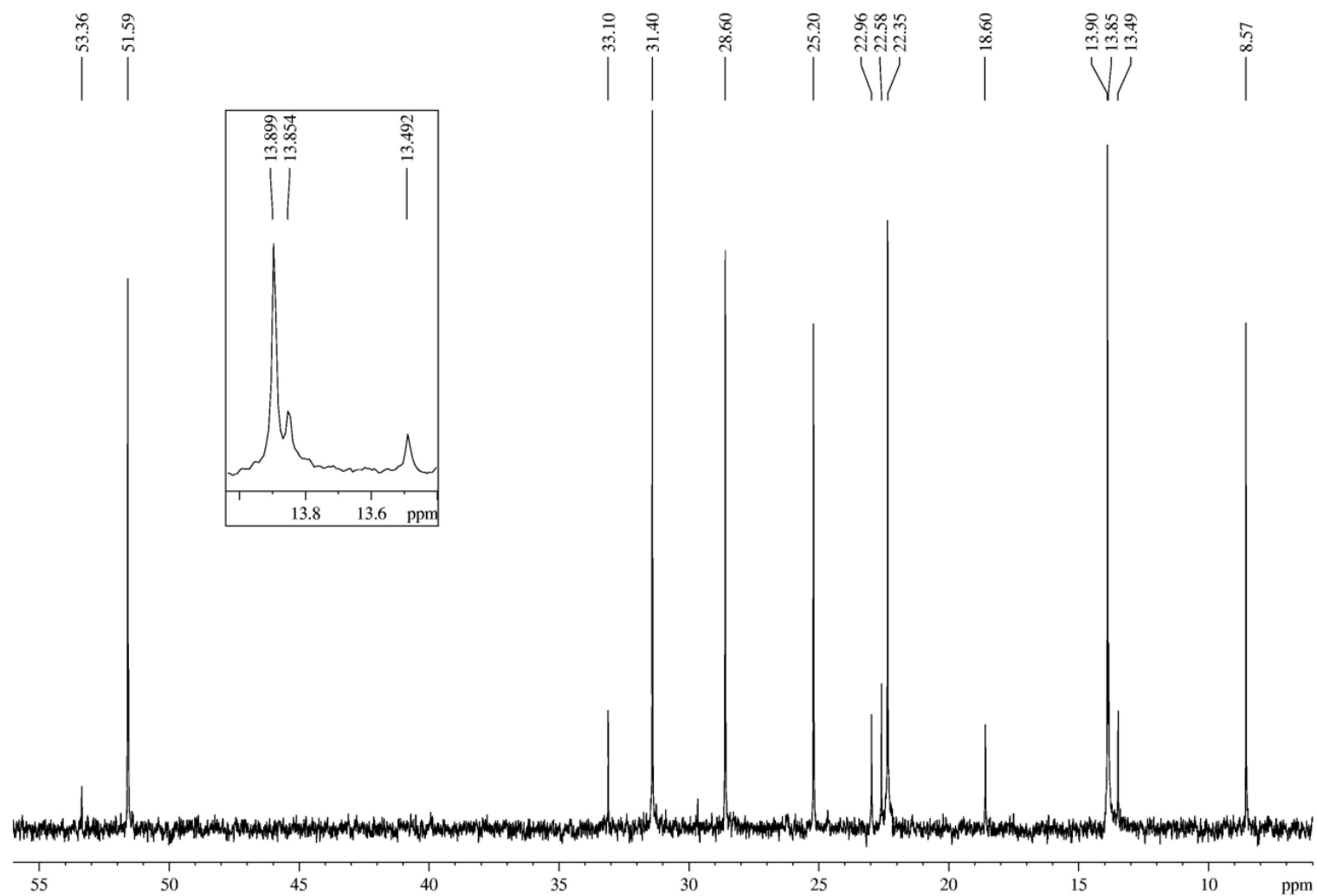


Figura 73. Espectro RMN ^{13}C dos 4-metil-3-pentil-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5b**) + 4-butil-3-etil-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5b'**) em CDCl_3 . Expansão entre 6 e 56 ppm.

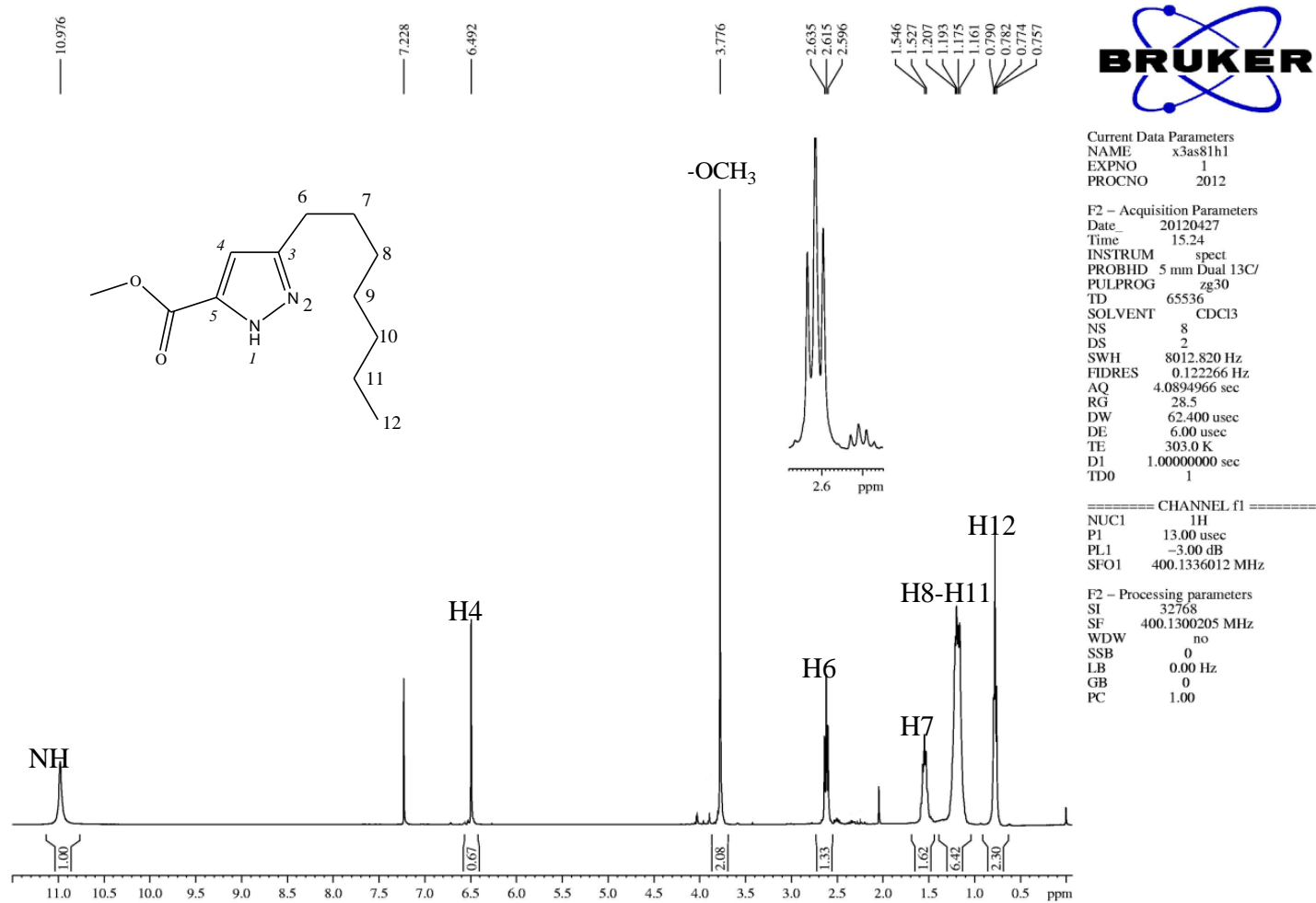


Figura 74. Espectro de RMN ¹H do 3-heptil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (5c) em CDCl₃.

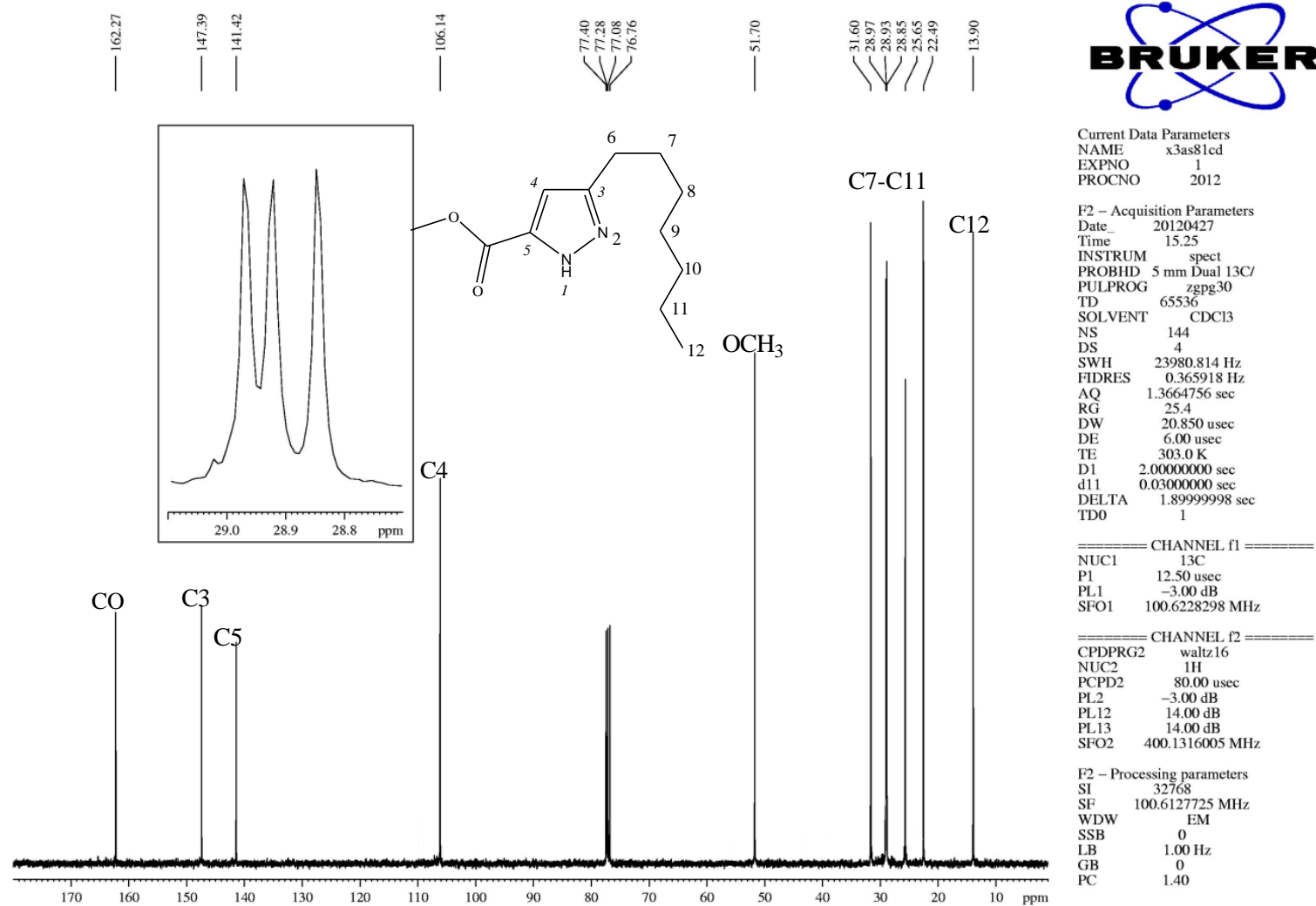


Figura 75. Espectro de RMN ¹³C do 3-heptil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (5c) em CDCl₃.

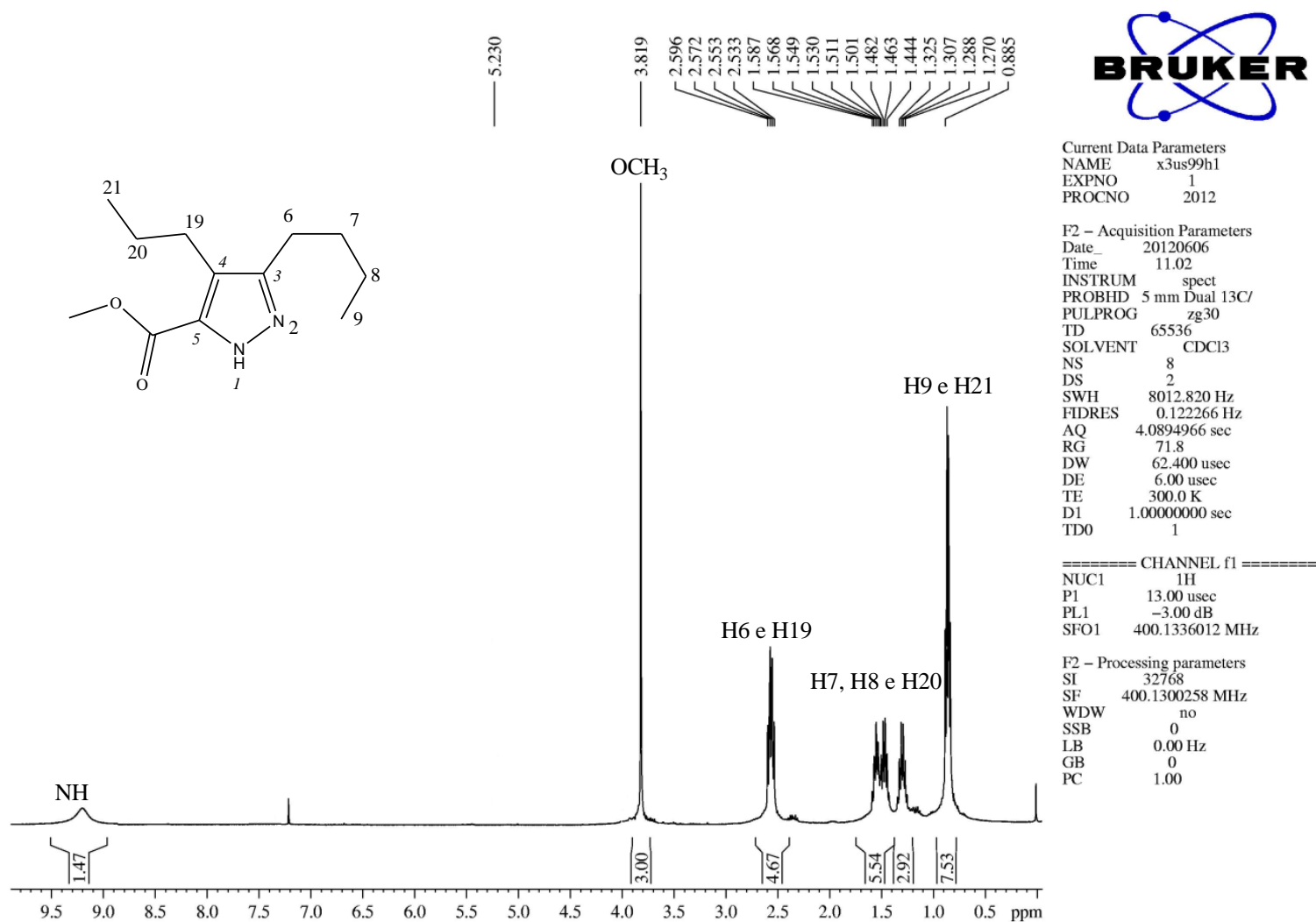


Figura 76. Espectro de RMN ¹H do 3-butil-4-propil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5d**) em CDCl₃.

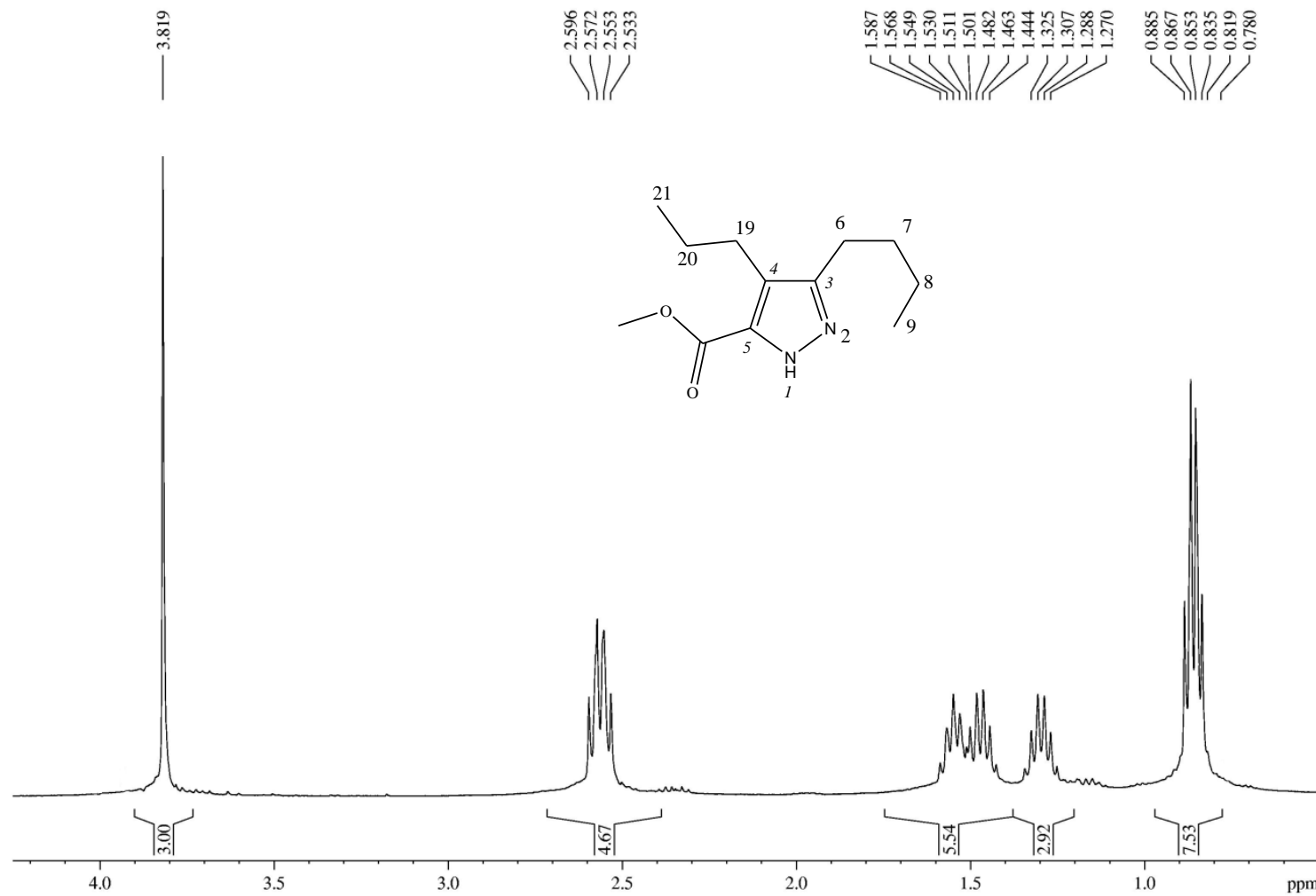


Figura 77. Espectro de RMN ^1H do 3-butil-4-propil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5d**) em CDCl_3 . Expansão entre 0,5 e 4,2 ppm.

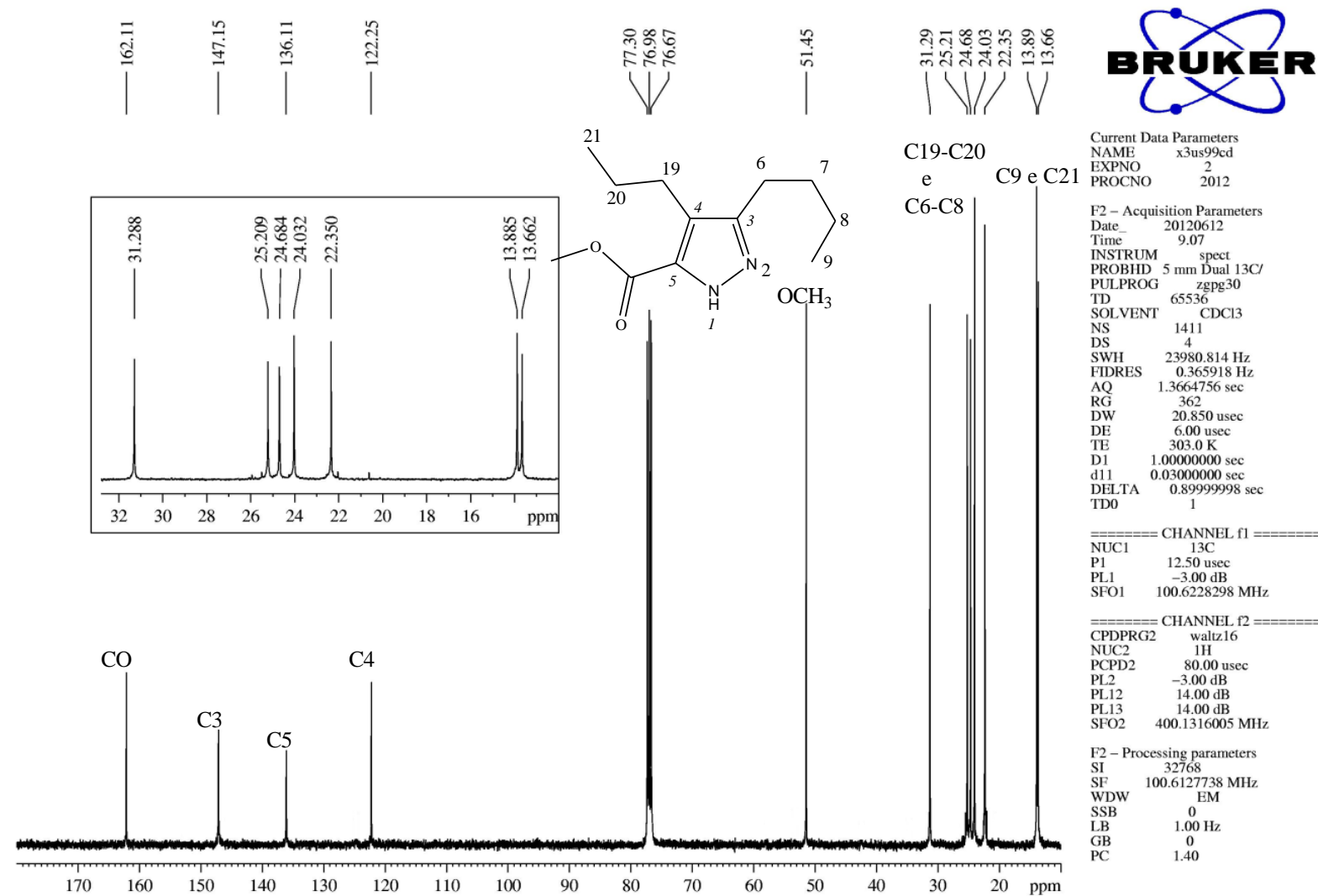


Figura 78. Espectro de RMN ¹³C do 3-butil-4-propil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5d**) em CDCl₃.

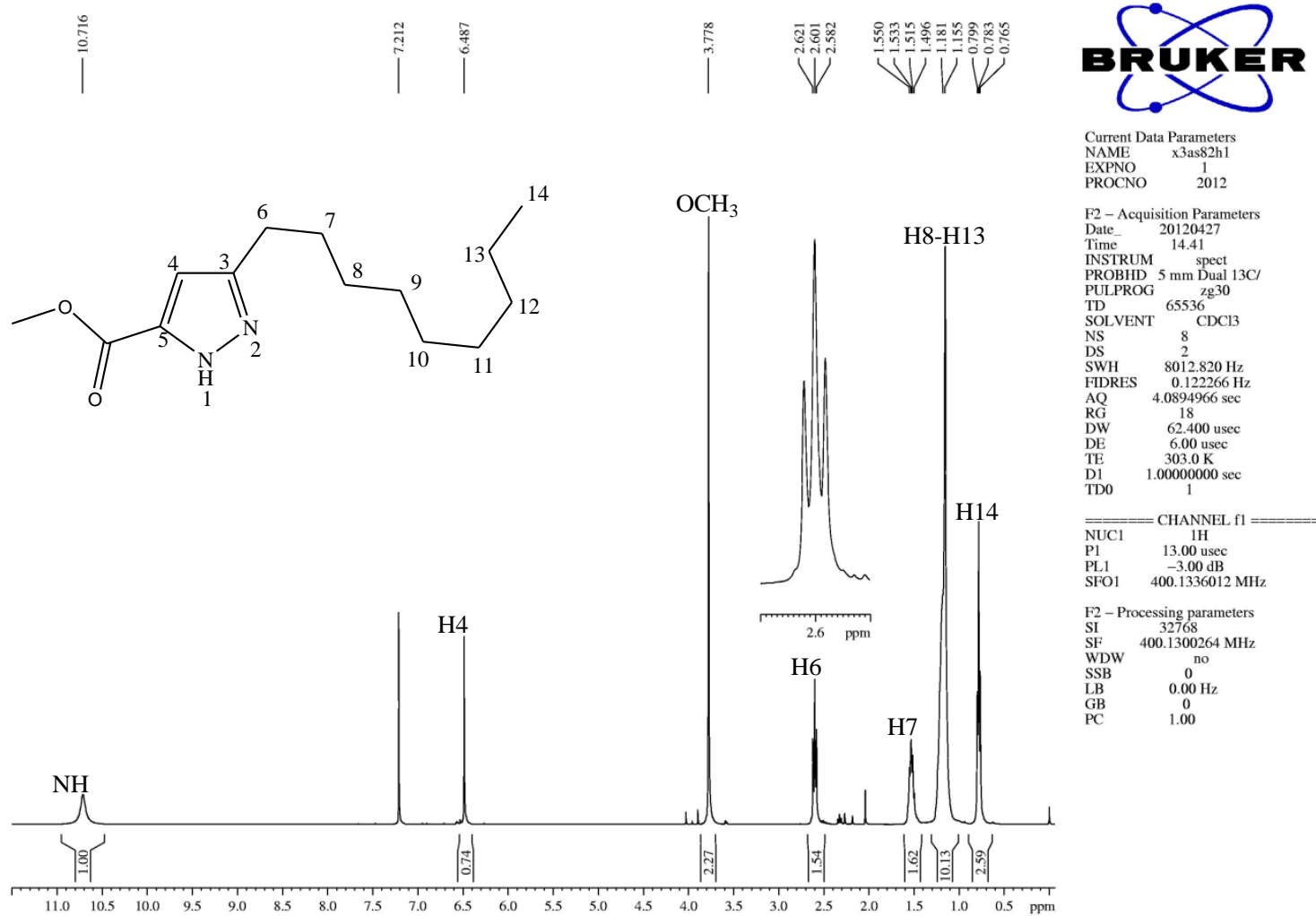


Figura 79. Espectro de RMN ^1H do 3-nonil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (5e) em CDCl_3 .

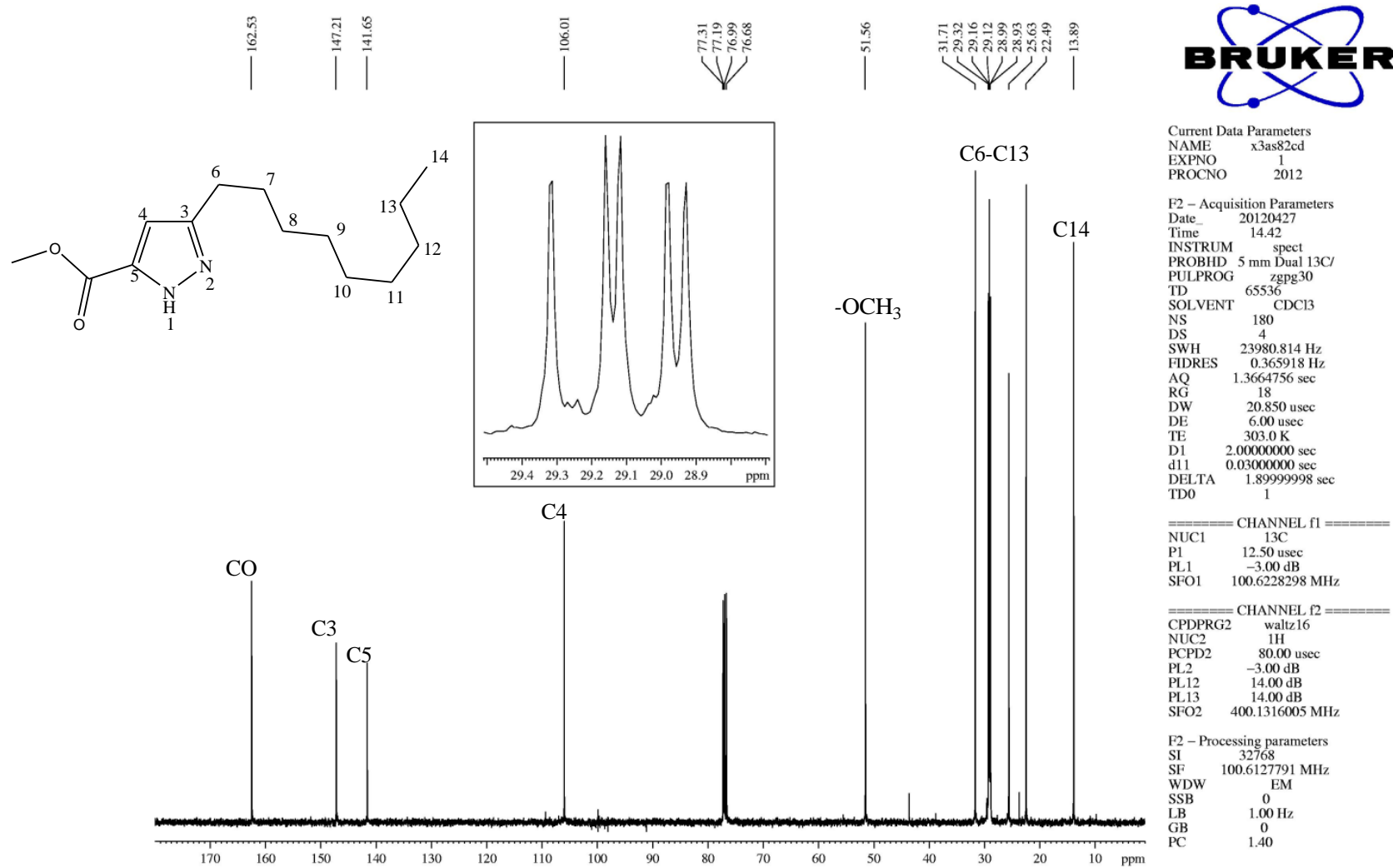


Figura 80. Espectro de RMN ¹³C do 3-nonyl-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (5e) em CDCl₃.

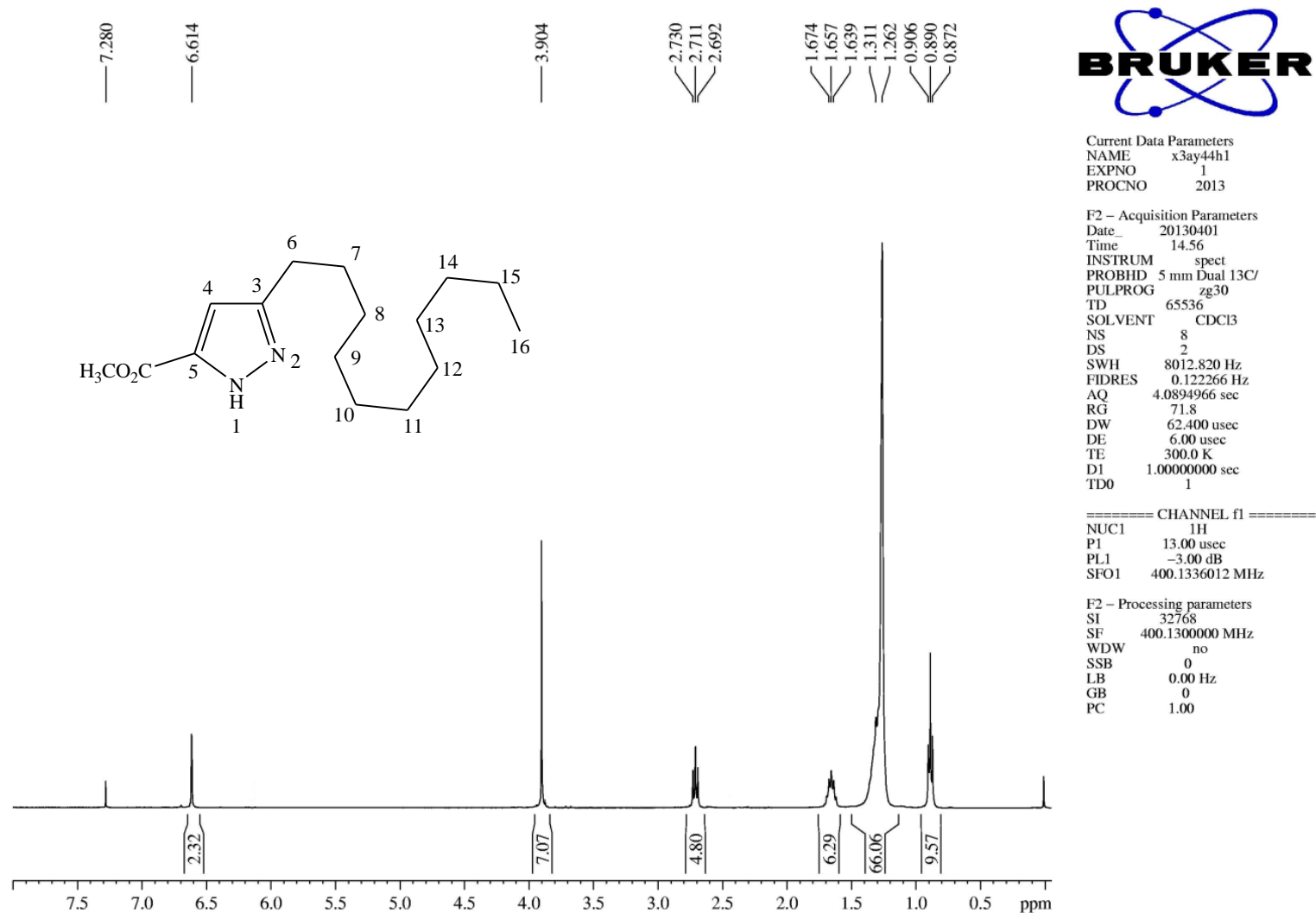


Figura 81. Espectro de RMN ^1H do 3-undecil-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5f**) em CDCl_3 .

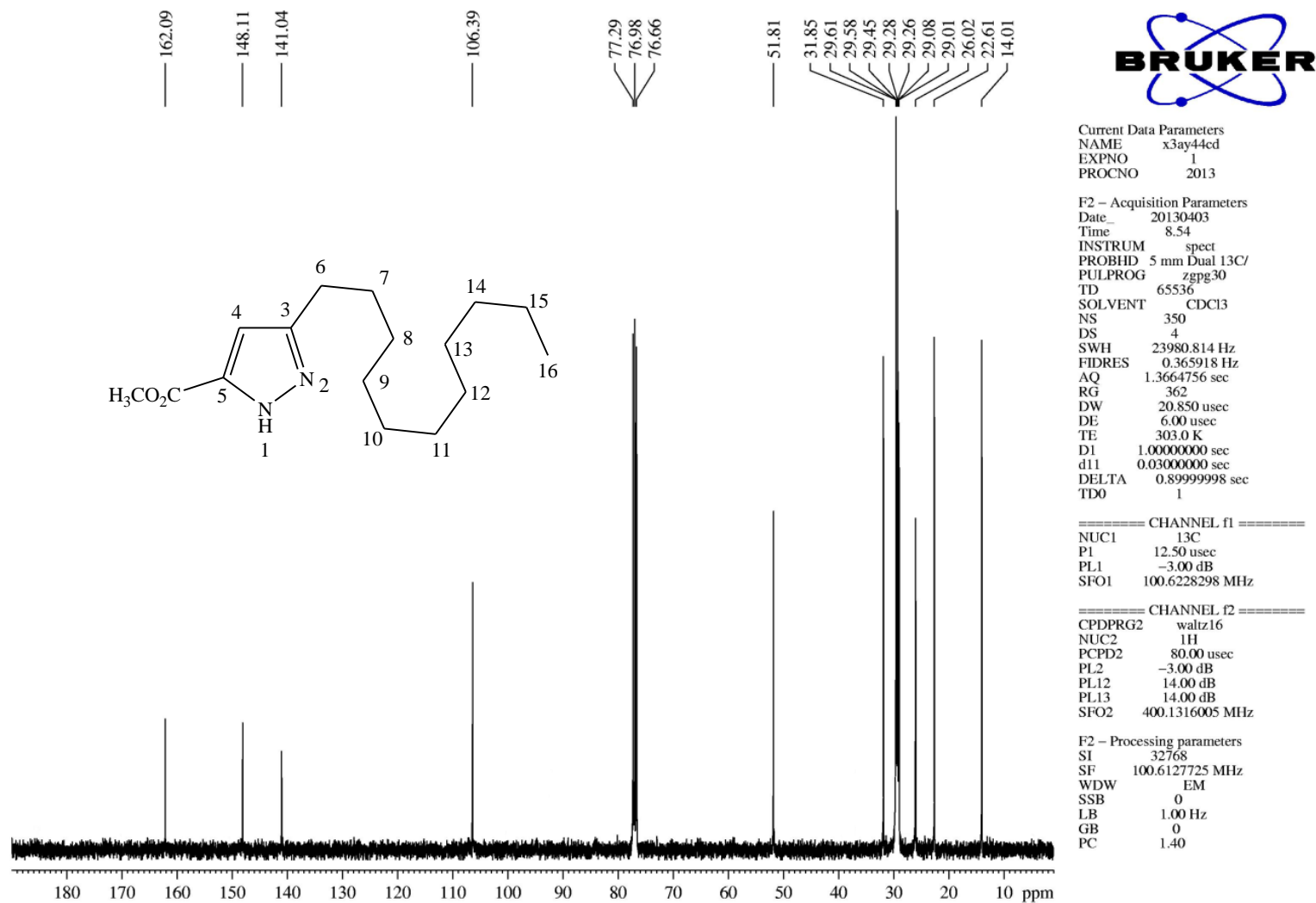


Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C do 3-undecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de metila (**5f**) em CDCl_3 .

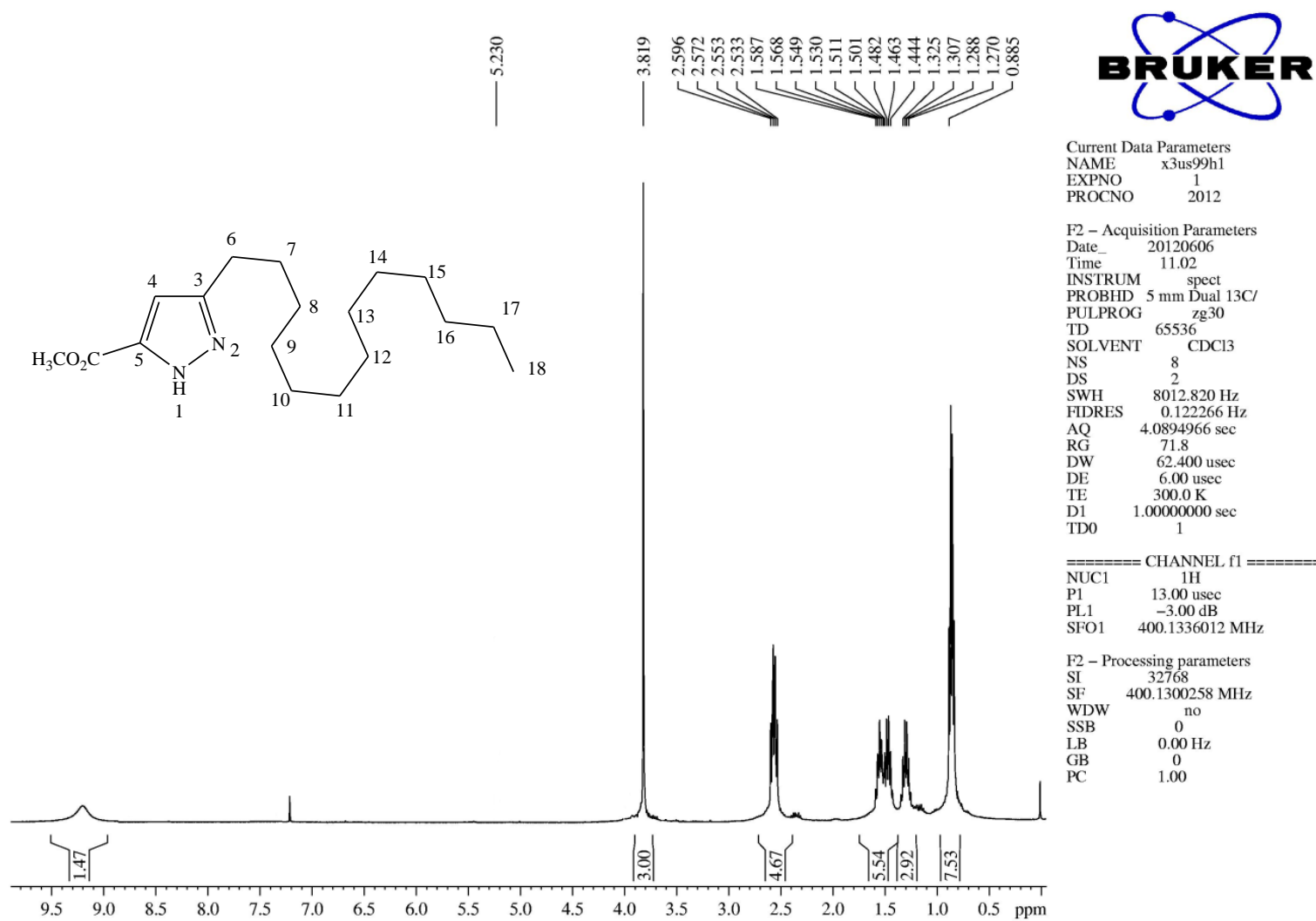


Figura 83. Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1H-pirazol-5-carboxilato de metila (**5g**) em CDCl_3 .

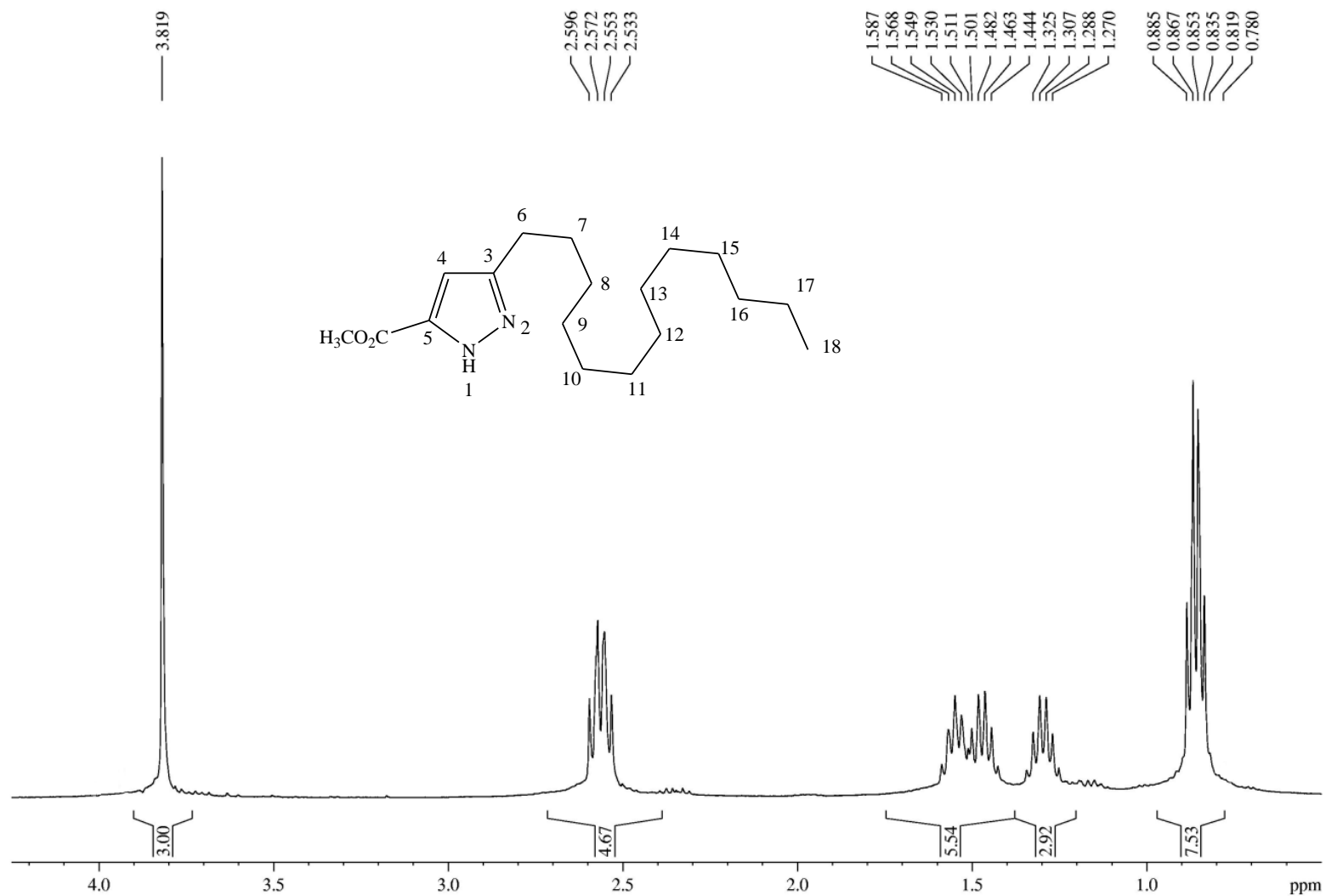


Figura 84. Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1H-pirazol-5-carboxilato de metila (**5g**) em CDCl_3 . Expansão entre 0,5 e 4,2 ppm.

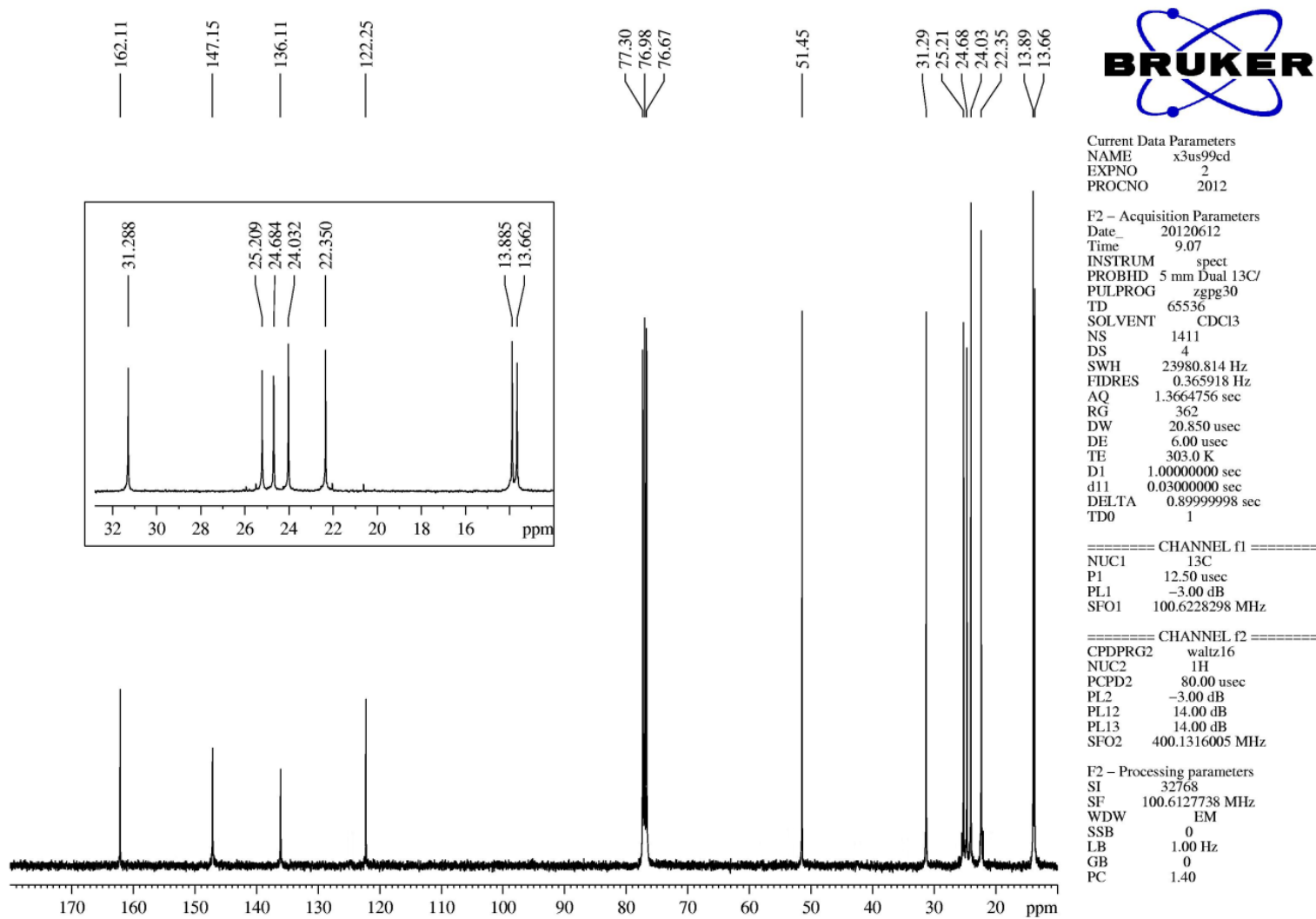


Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C do 3-tridecil-1H-pirazol-5-carboxilato de metila (**5g**) em CDCl_3 .

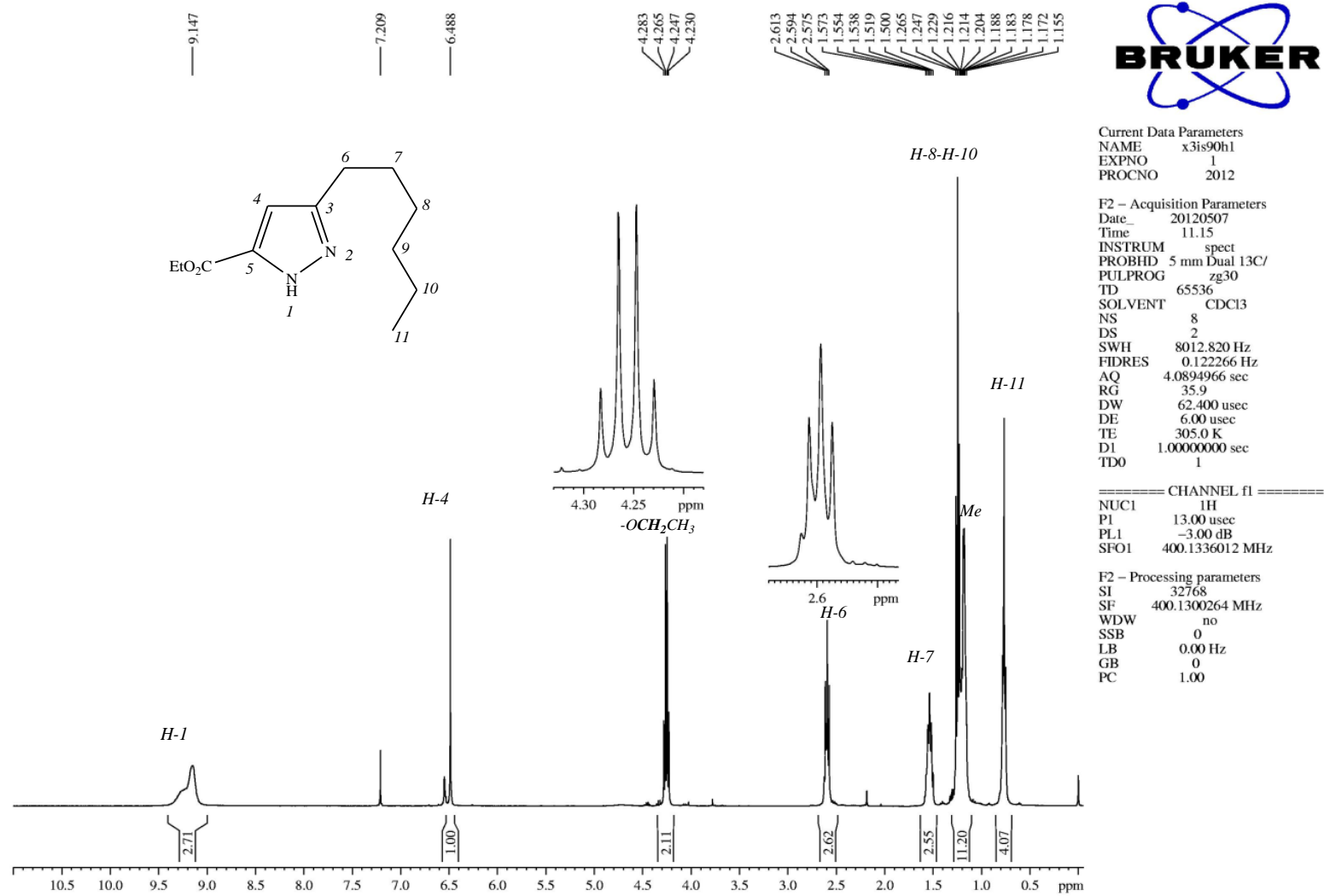


Figura 86. Espectro de RMN ^1H do 3-hexil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6a**) em CDCl_3 .

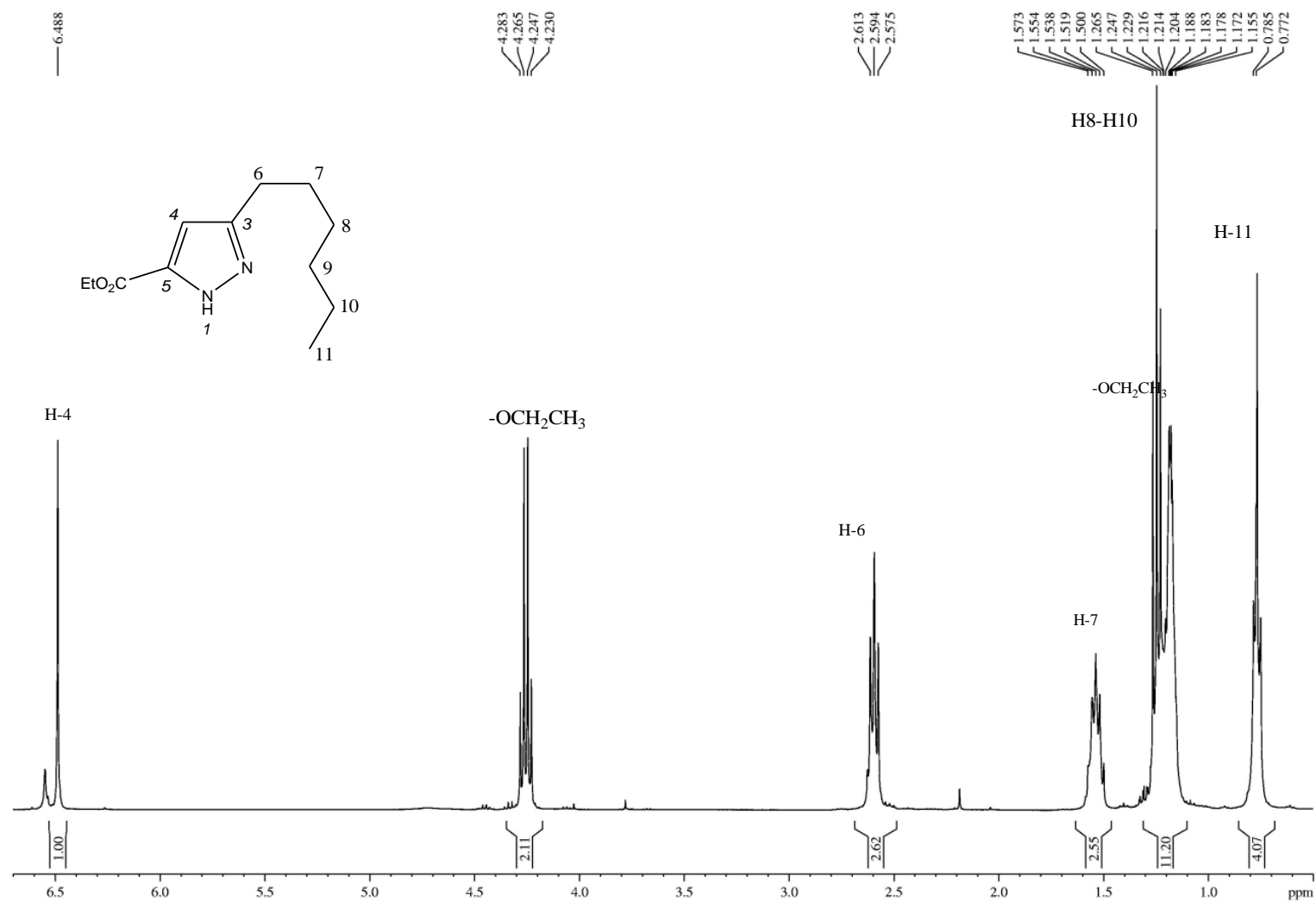


Figura 87. Espectro de RMN ¹H do 3-hexil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6a**) em CDCl₃. Expansão entre 0,5-6.7 ppm

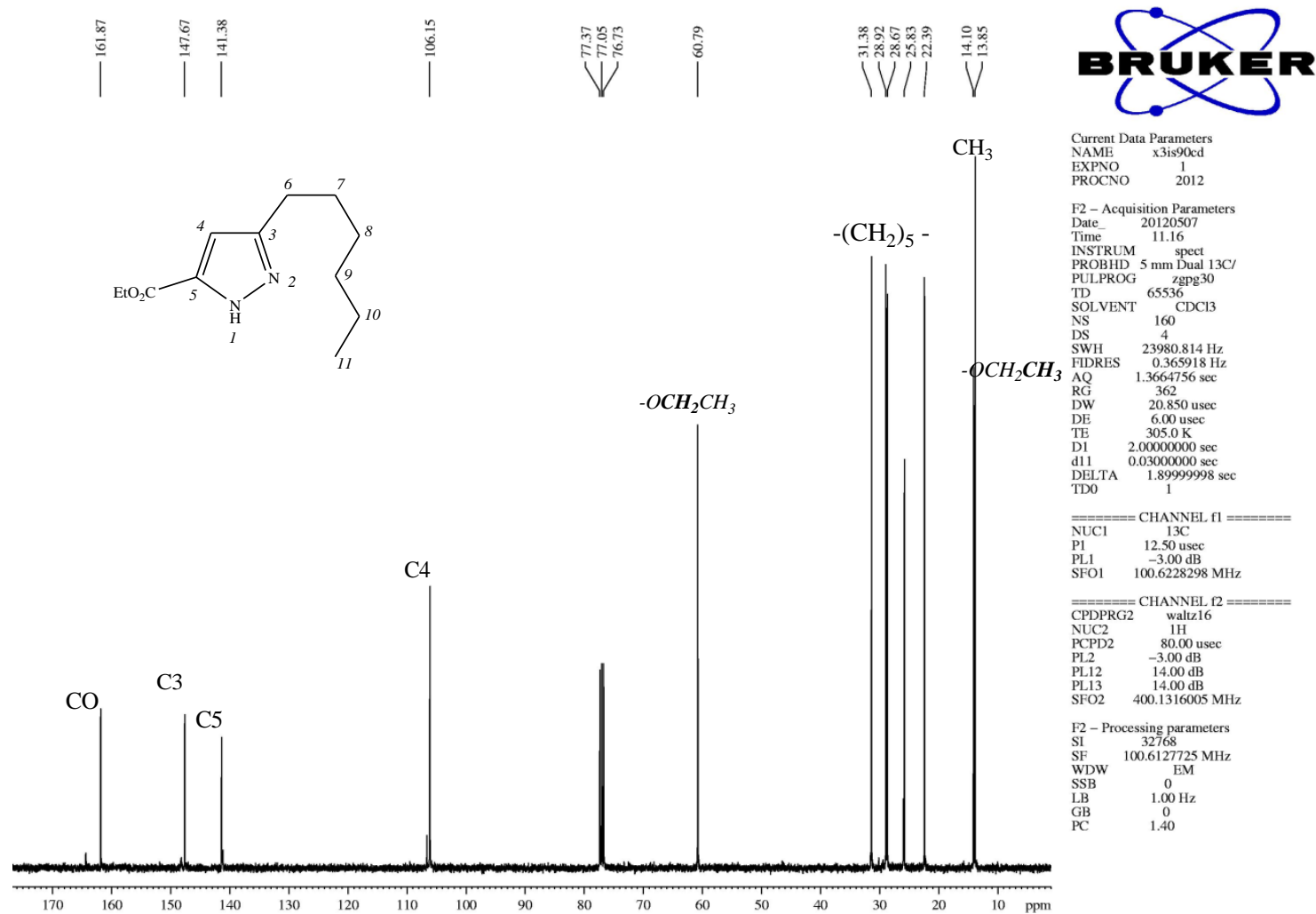


Figura 88. Espectro de RMN ¹³C do 3-hexil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (6a) em CDCl₃.

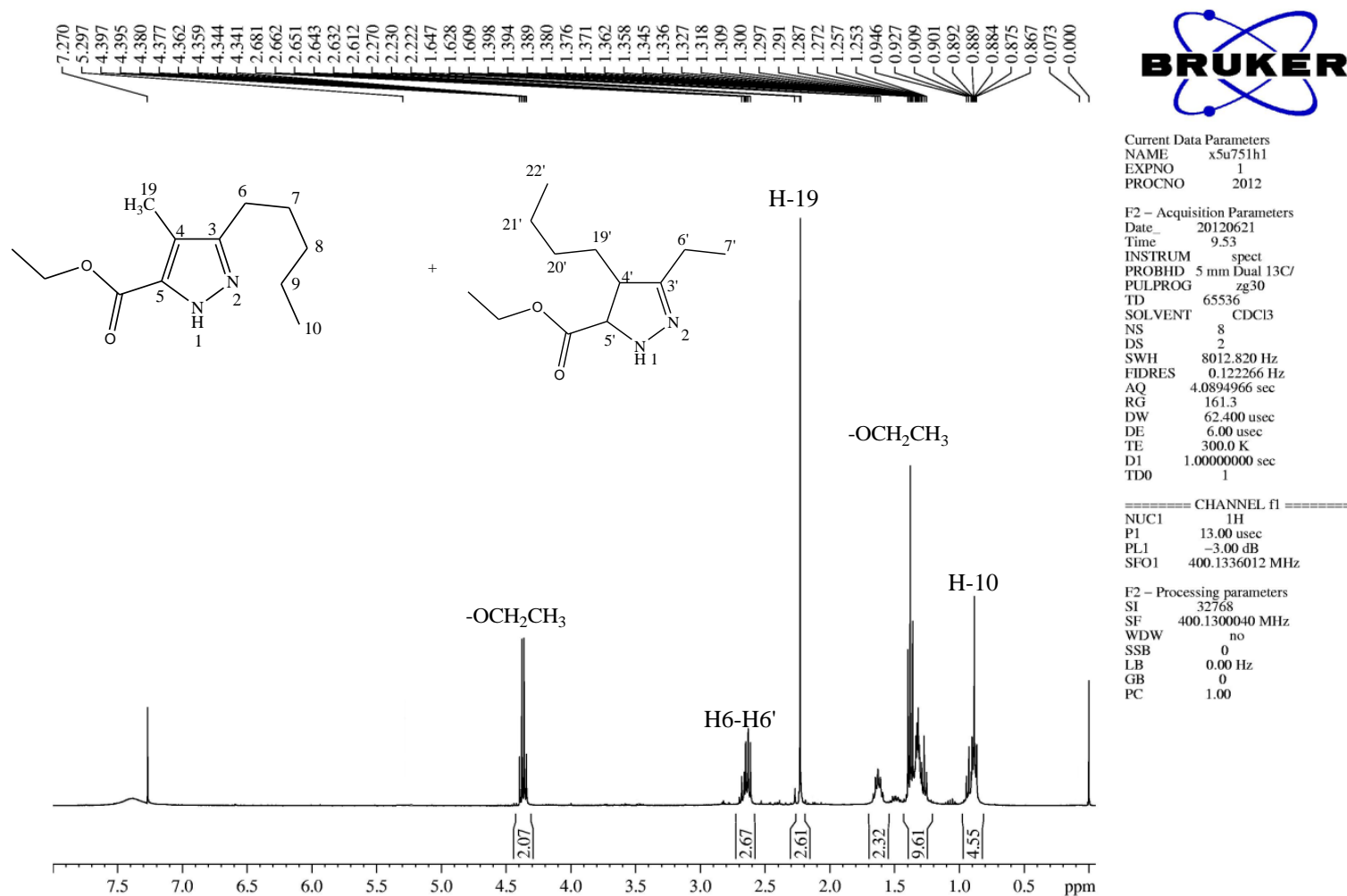


Figura 89. Espectro RMN ¹H dos 4-metil-3-pentil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b**) + 4-butil-3-etil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b'**) em CDCl₃.

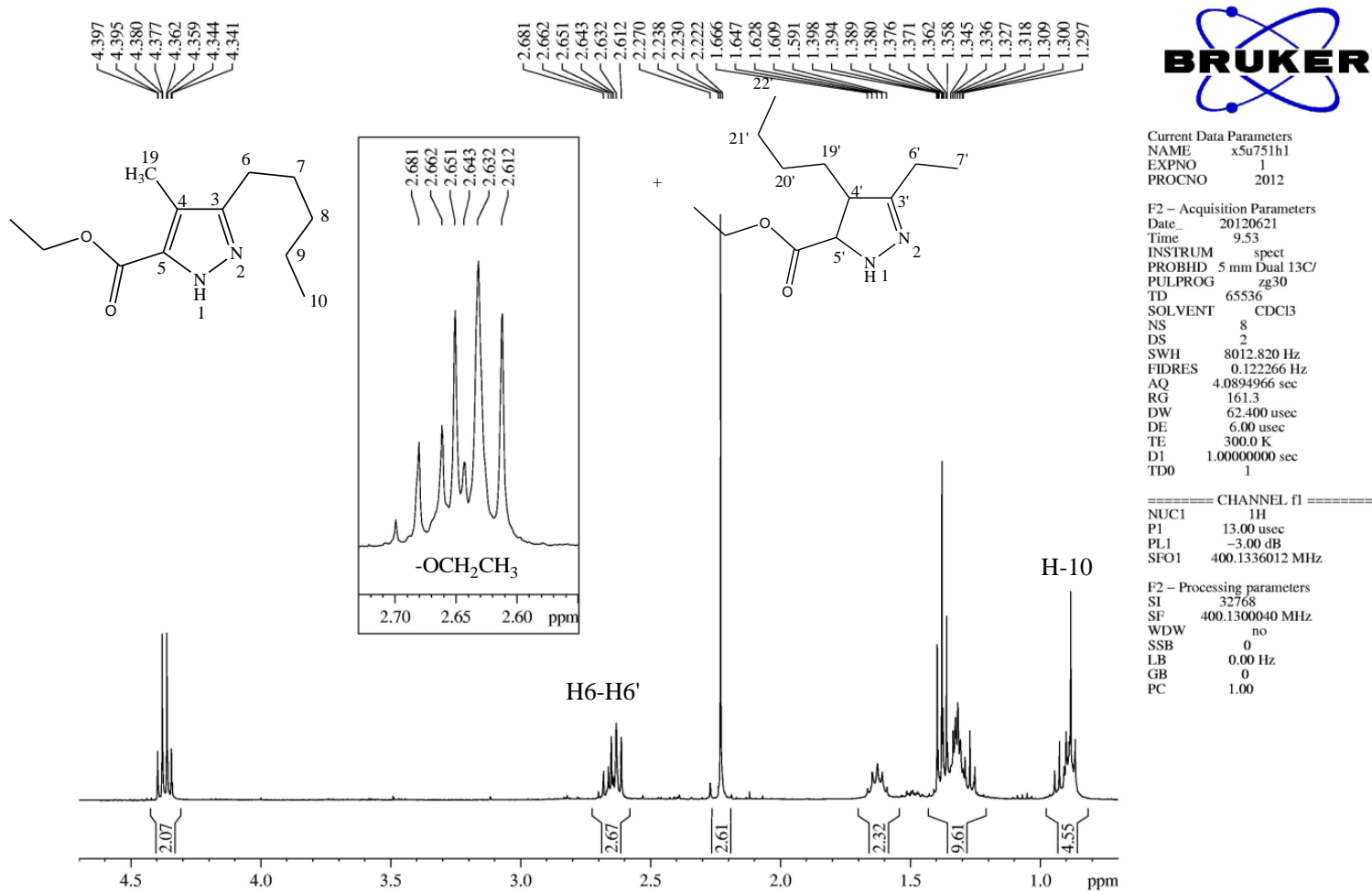


Figura 90. Espectro RMN ^1H dos 4-metil-3-pentil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b**) + 4-butil-3-etil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b'**) em CDCl_3 . Expansão entre 0,7 e 4,7 ppm.

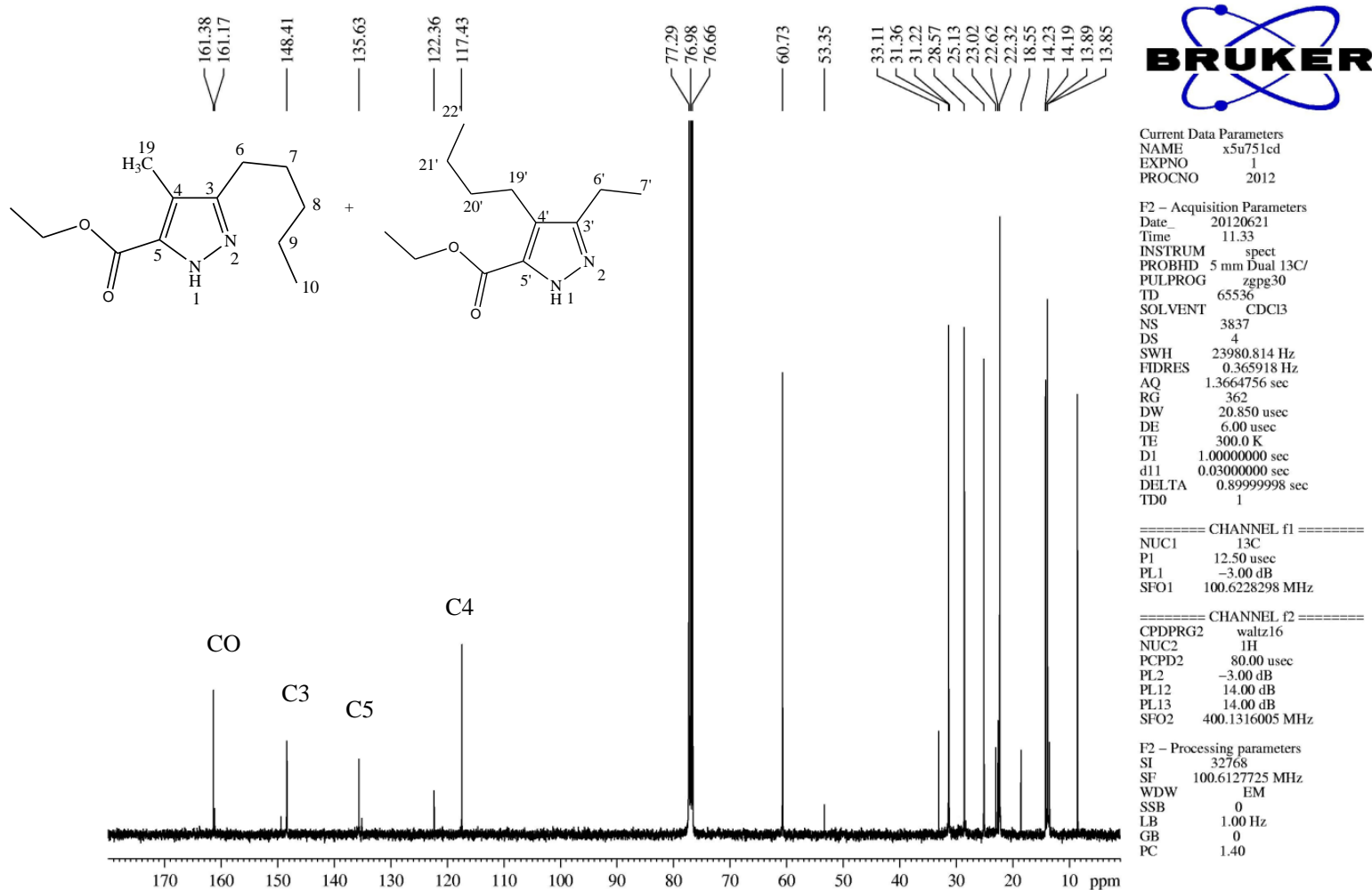


Figura 91. Espectro RMN ^{13}C Espectro RMN ^1H dos 4-metil-3-pentil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b**) + 4-butil-3-etil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b'**) em CDCl_3 .

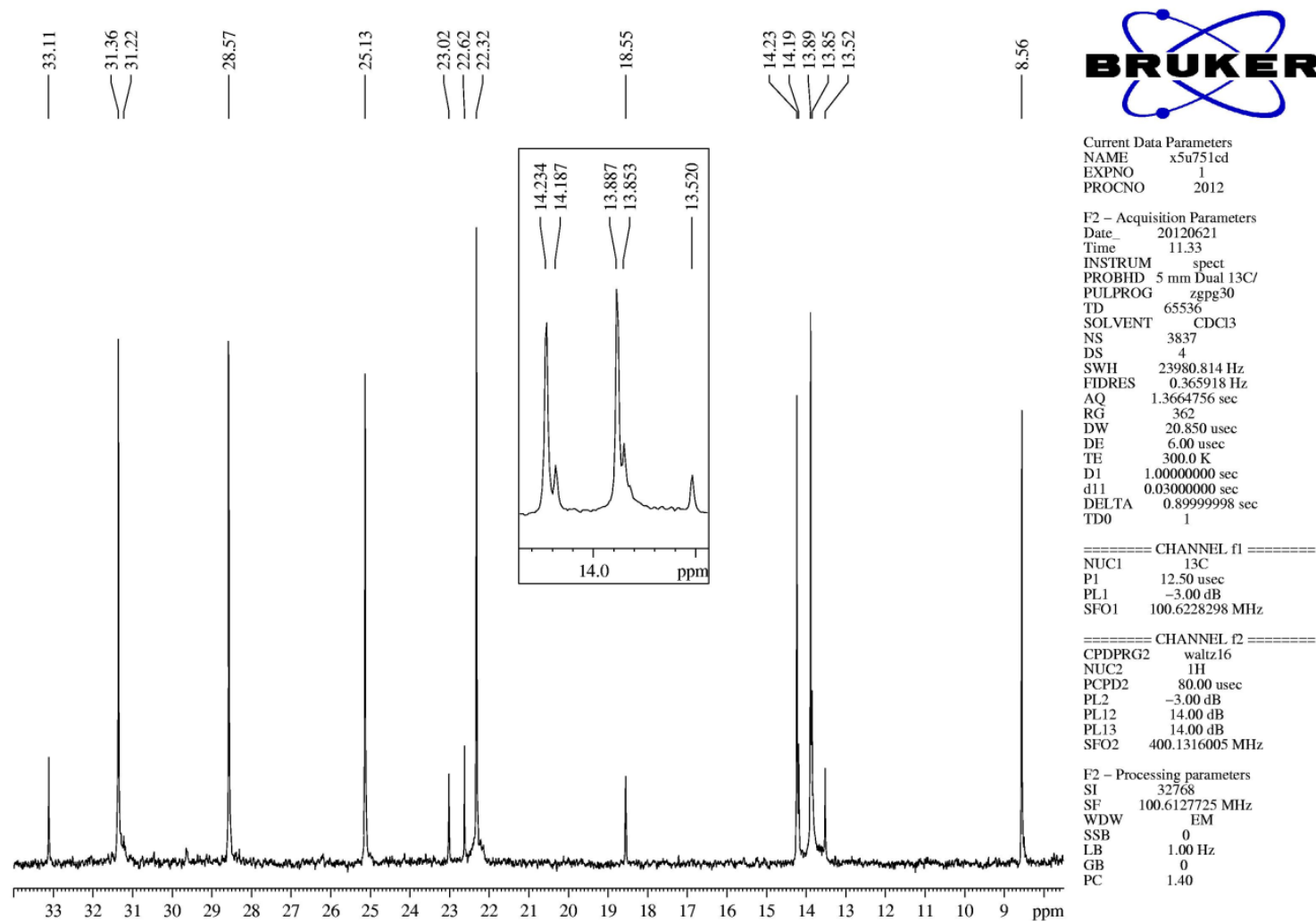


Figura 92. Espectro RMN ^{13}C Espectro RMN ^1H dos 4-metil-3-pentil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b**) + 4-butil-3-etil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6b'**) em CDCl_3 . Expansão entre 8 e 33,5 ppm.

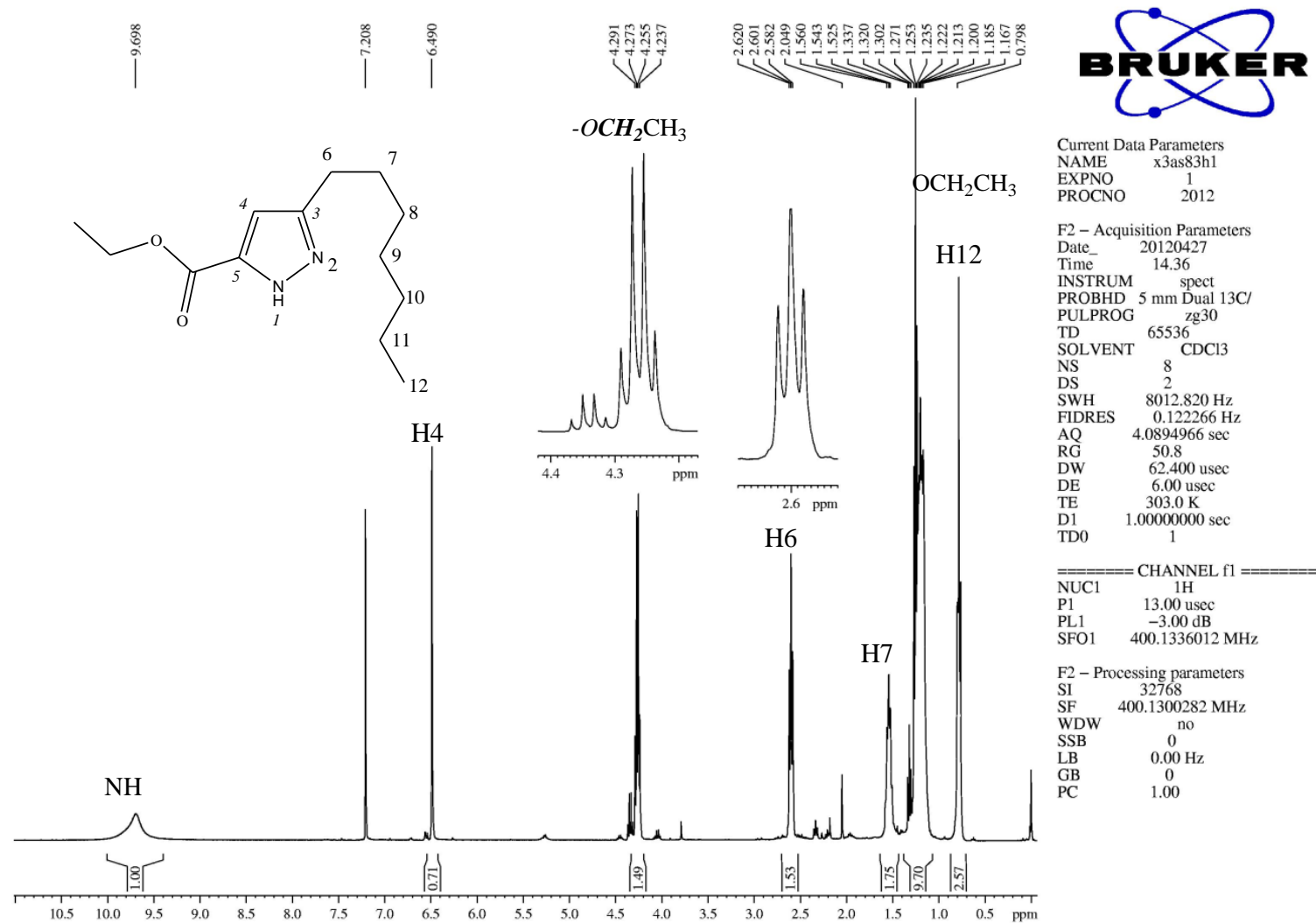


Figura 93. Espectro de RMN ¹H do 3-heptil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (6c) em CDCl₃.

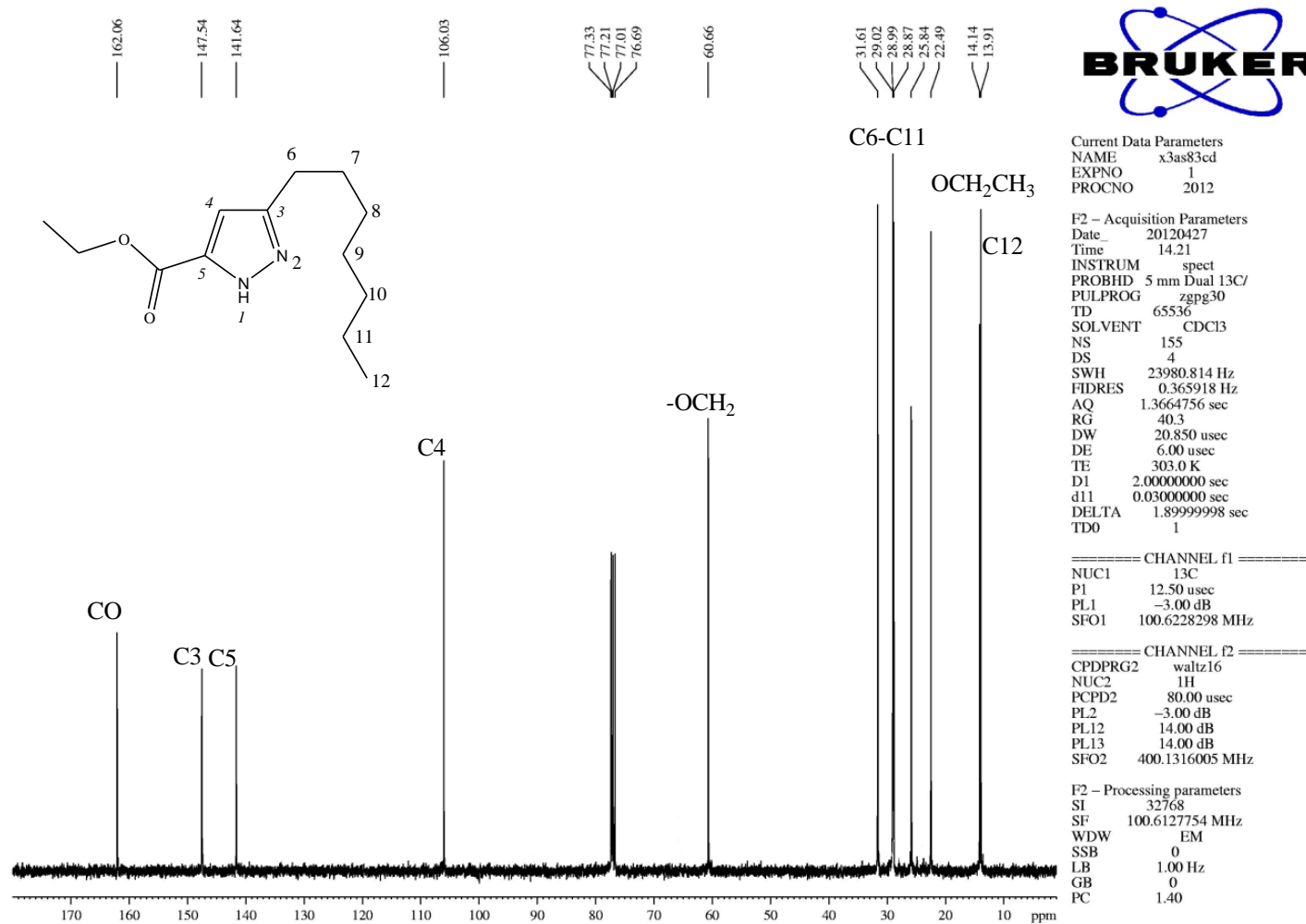


Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C 3-heptil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (6c) em CDCl_3 .

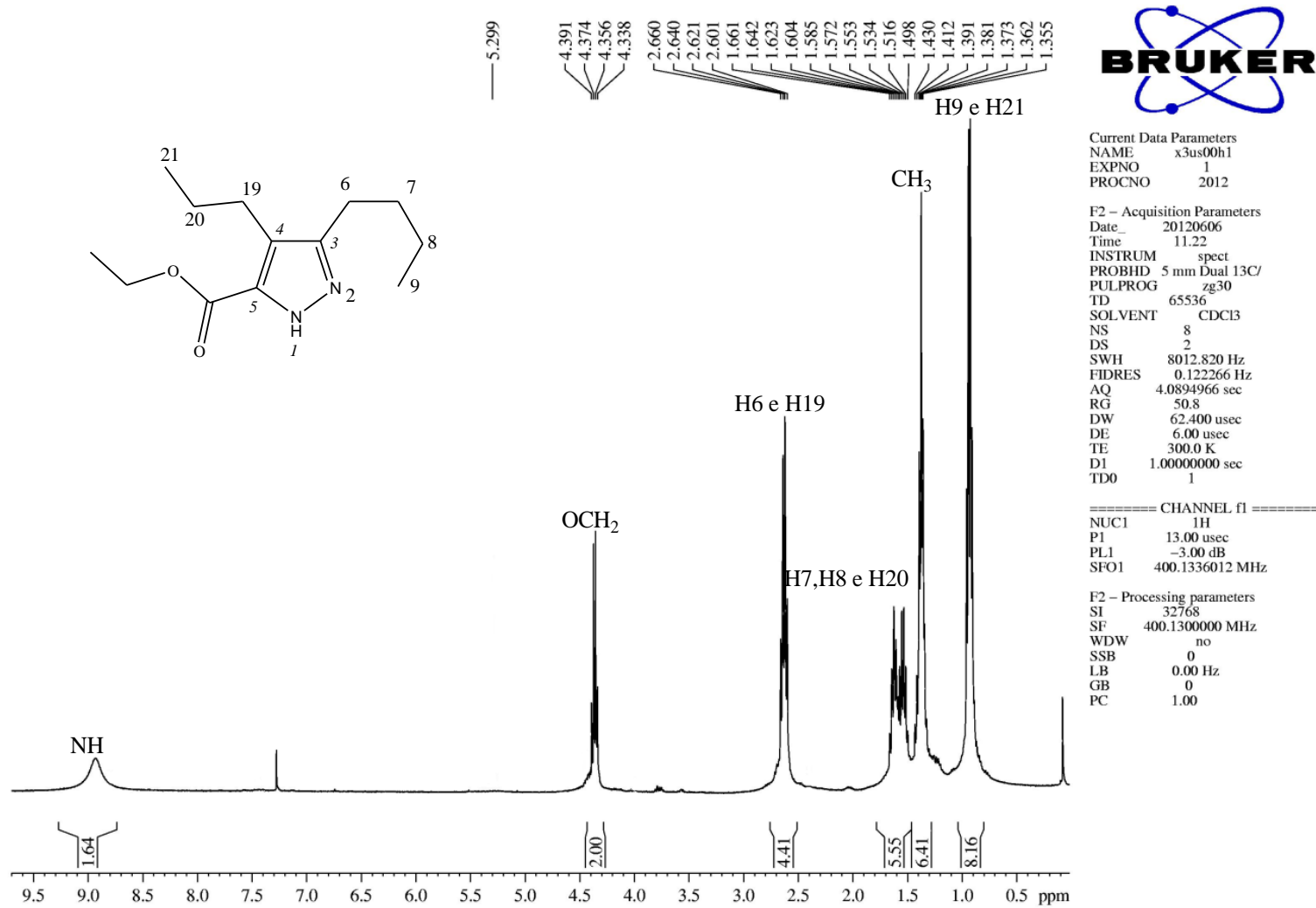


Figura 95. Espectro de RMN ¹H do 3-butil-4-propil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6d**) em CDCl₃.

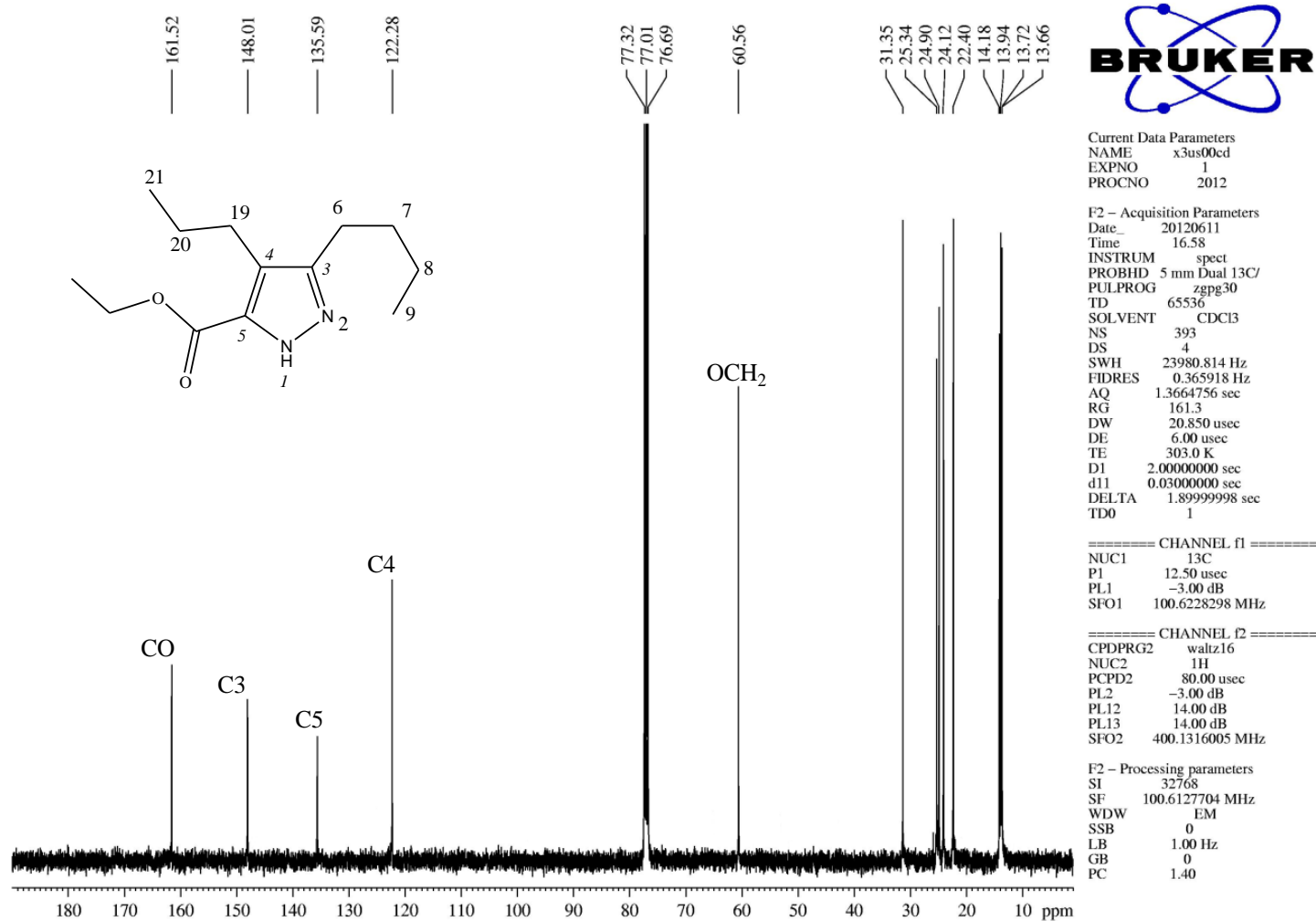


Figura 96. Espectro de RMN ¹³C do 3-butil-4-propil-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6d**) em CDCl₃.

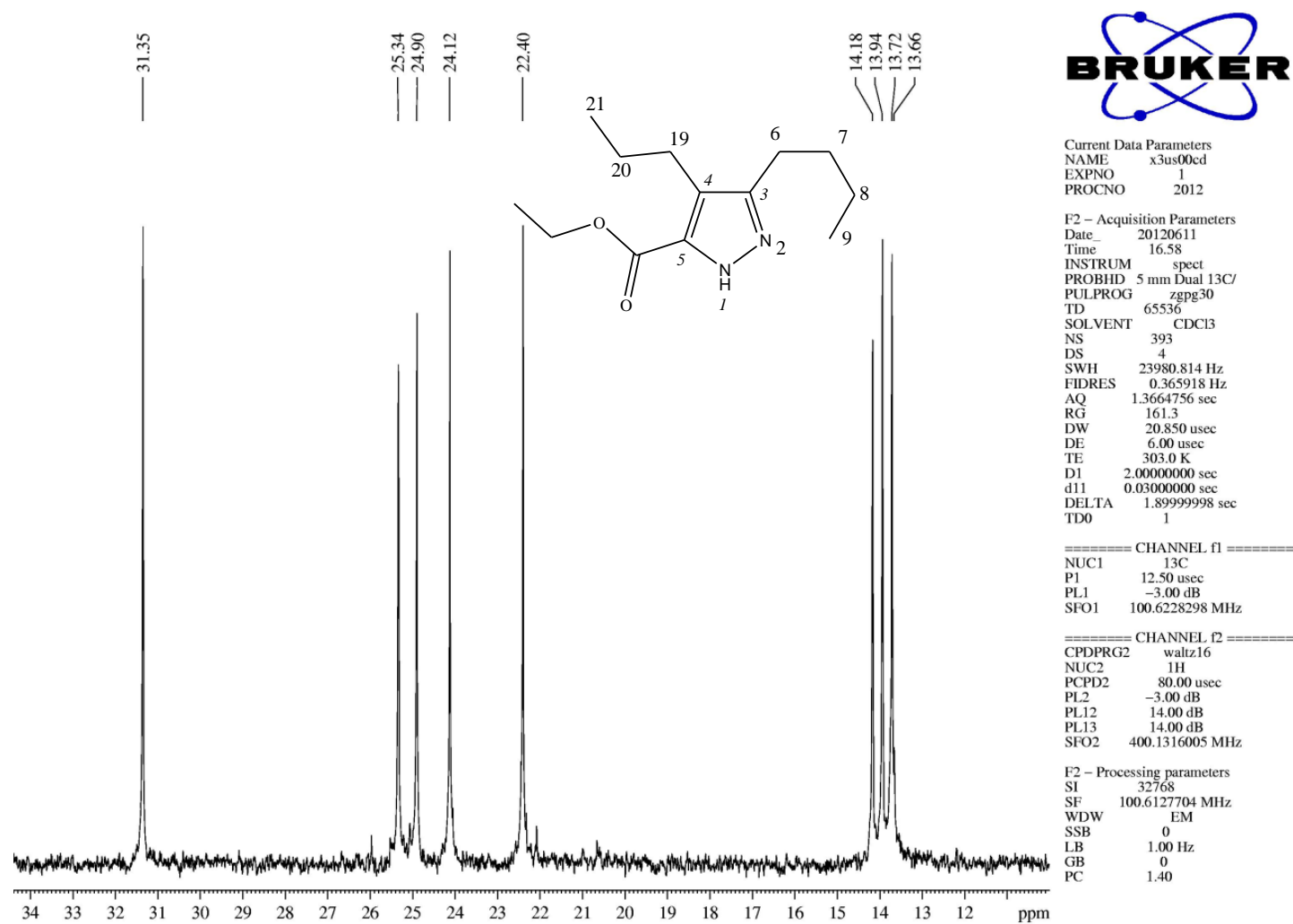


Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C do 3-butil-4-propil-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6d**) em CDCl_3 . Expansão entre 10 e 34 ppm.

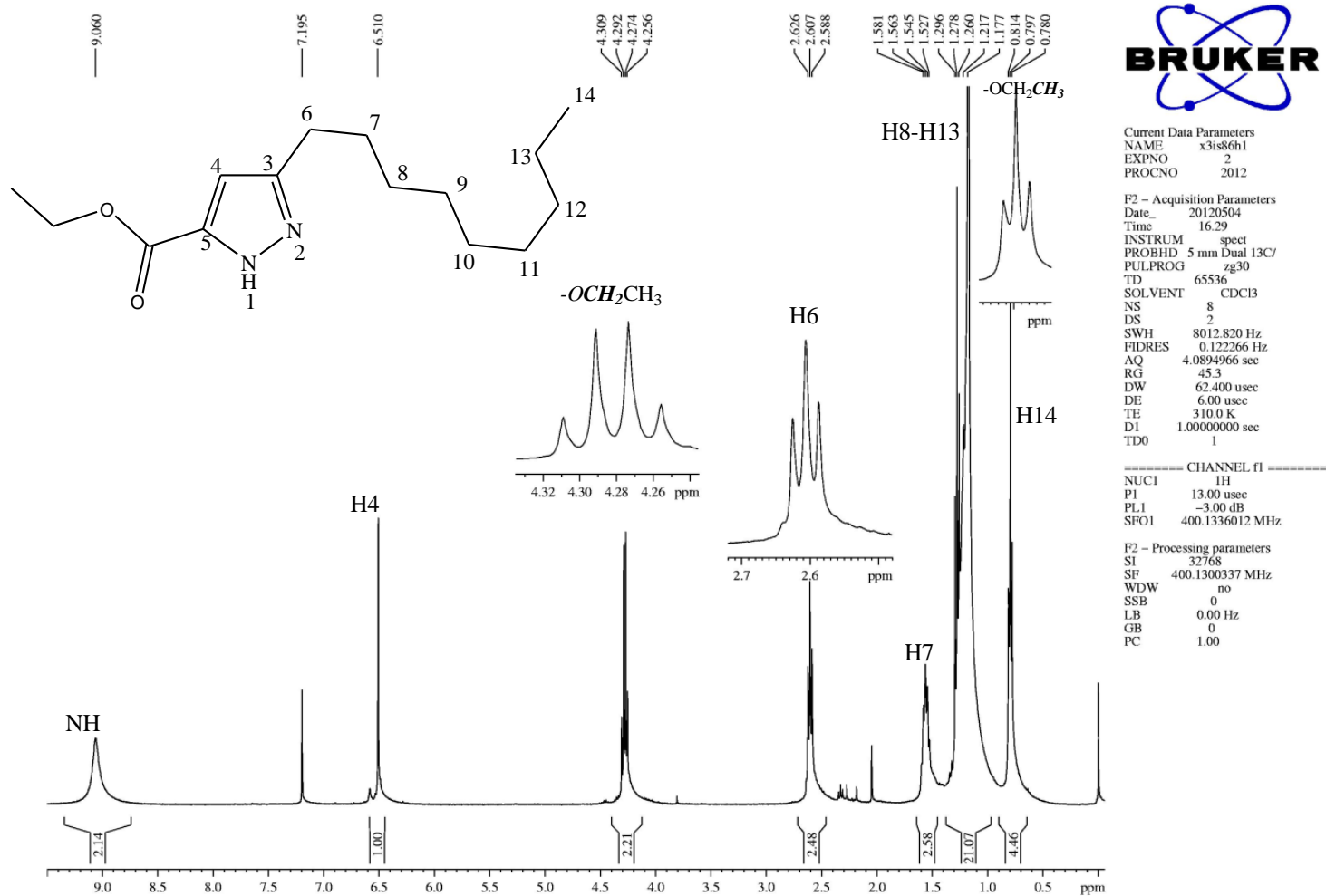


Figura 98. Espectro de RMN ^1H do 3-nonyl-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6e**) em CDCl_3 .

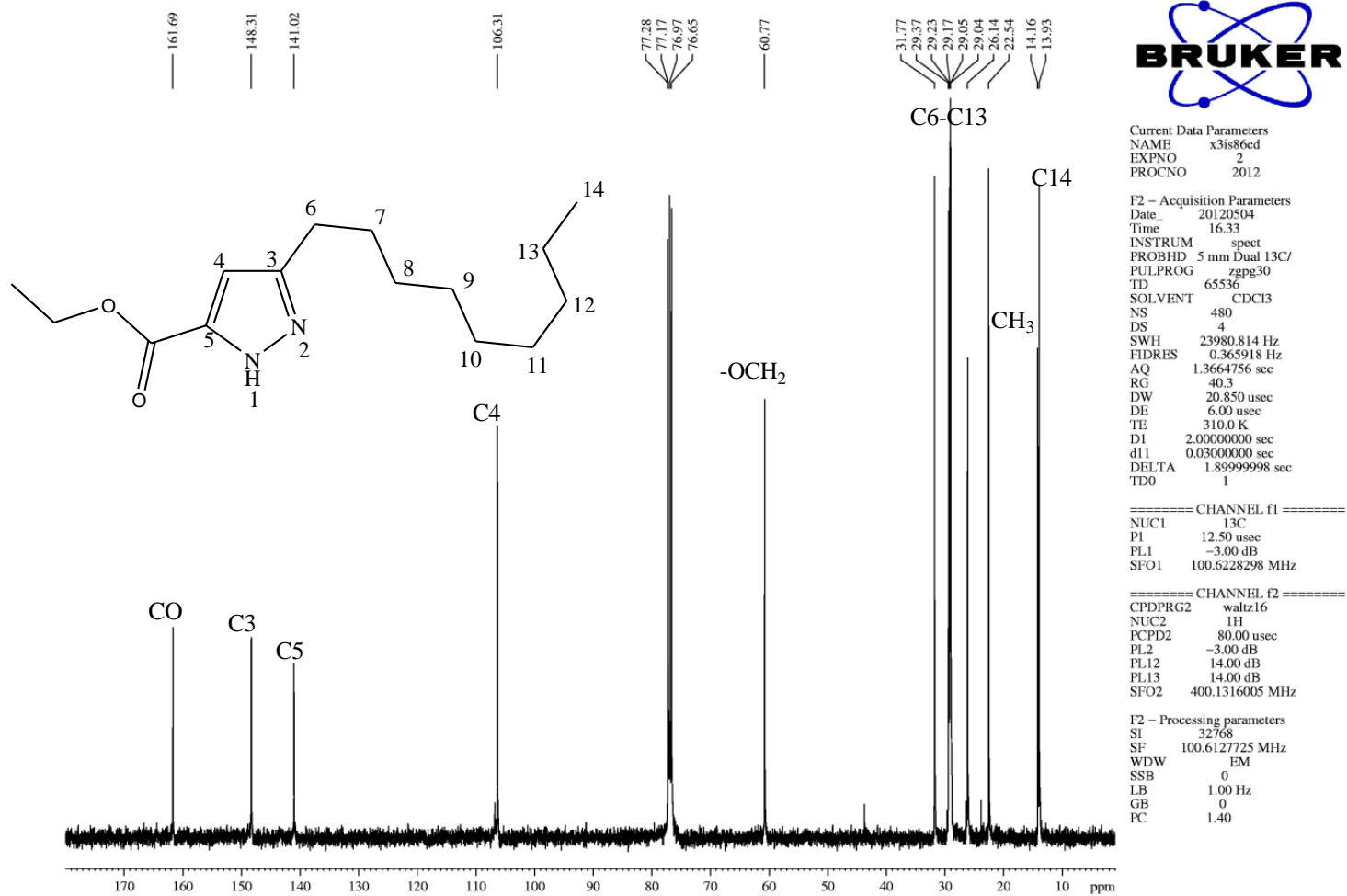


Figura 99. Espectro de RMN ^{13}C do 3-nonyl-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6e**) em CDCl_3 .

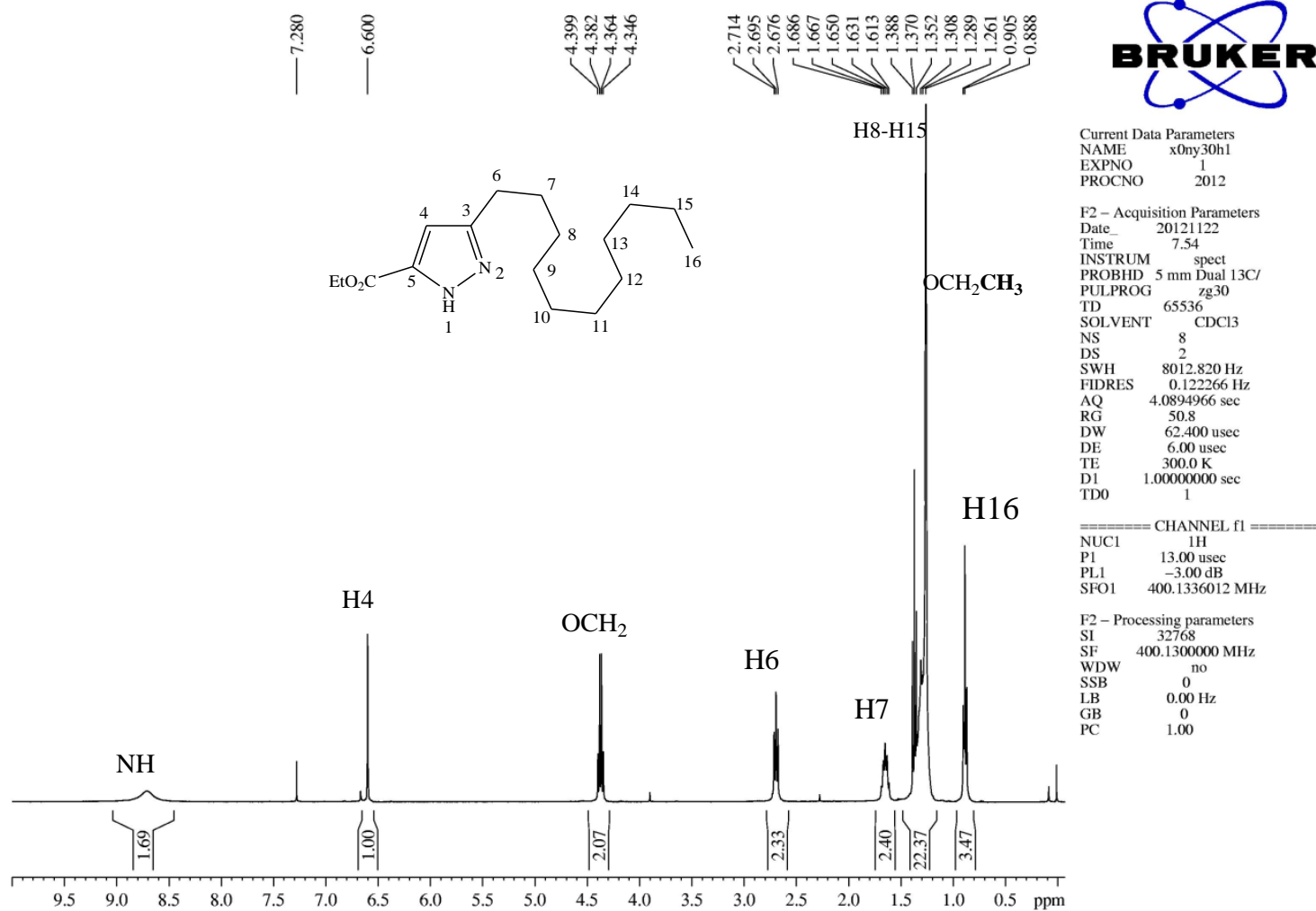


Figura 100. Espectro de RMN ¹H do 3-undecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6f**) em CDCl₃.

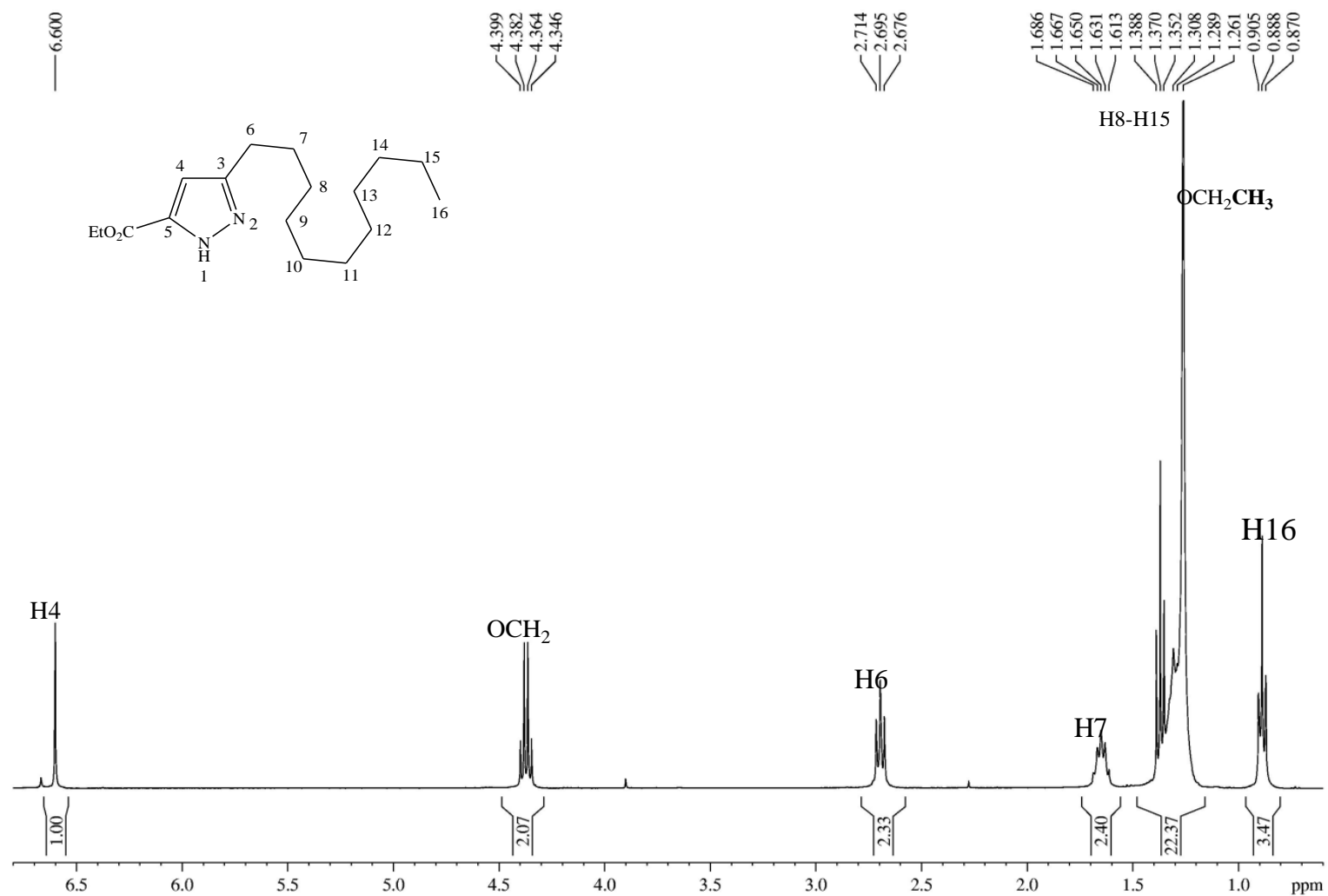


Figura 101. Espectro de RMN ^1H do 3-undecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6f**) em CDCl_3 . Expansão entre 0,5-6,9 ppm.

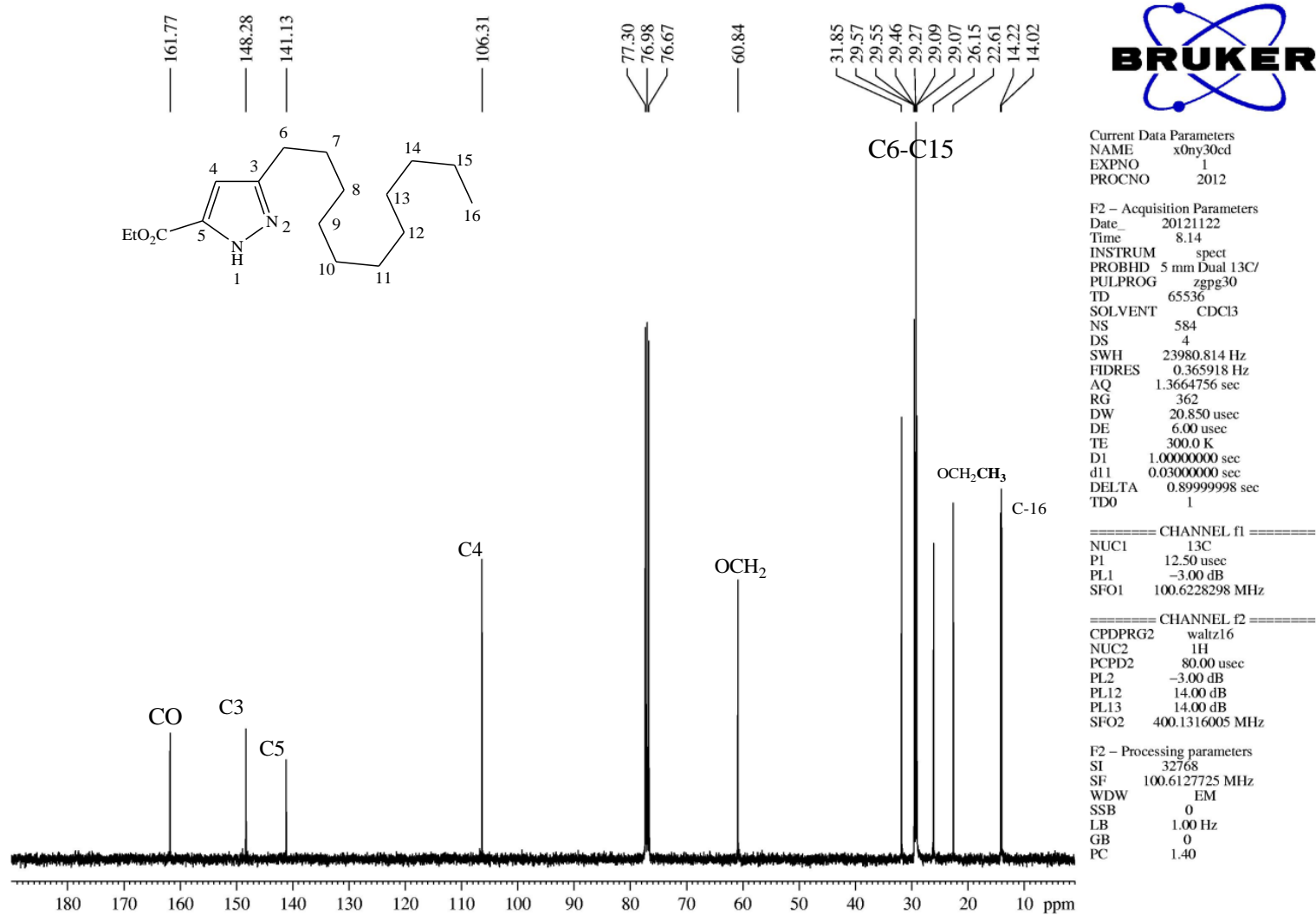


Figura 102. Espectro de RMN ¹³C do 3-undecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (6f) em CDCl₃.

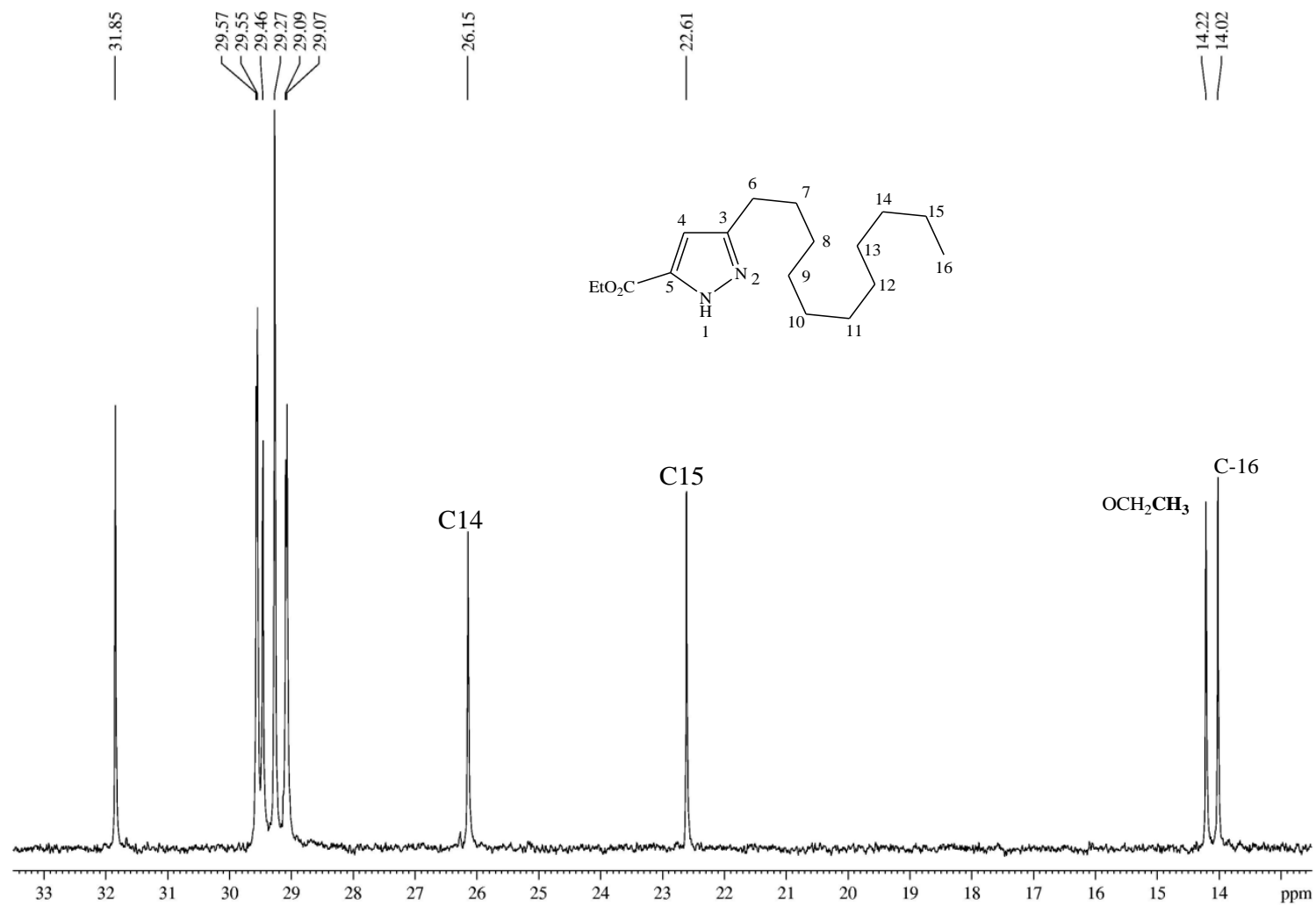


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C do 3-undecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6f**) em CDCl_3 . Expansão entre 12,5-33,5 ppm.

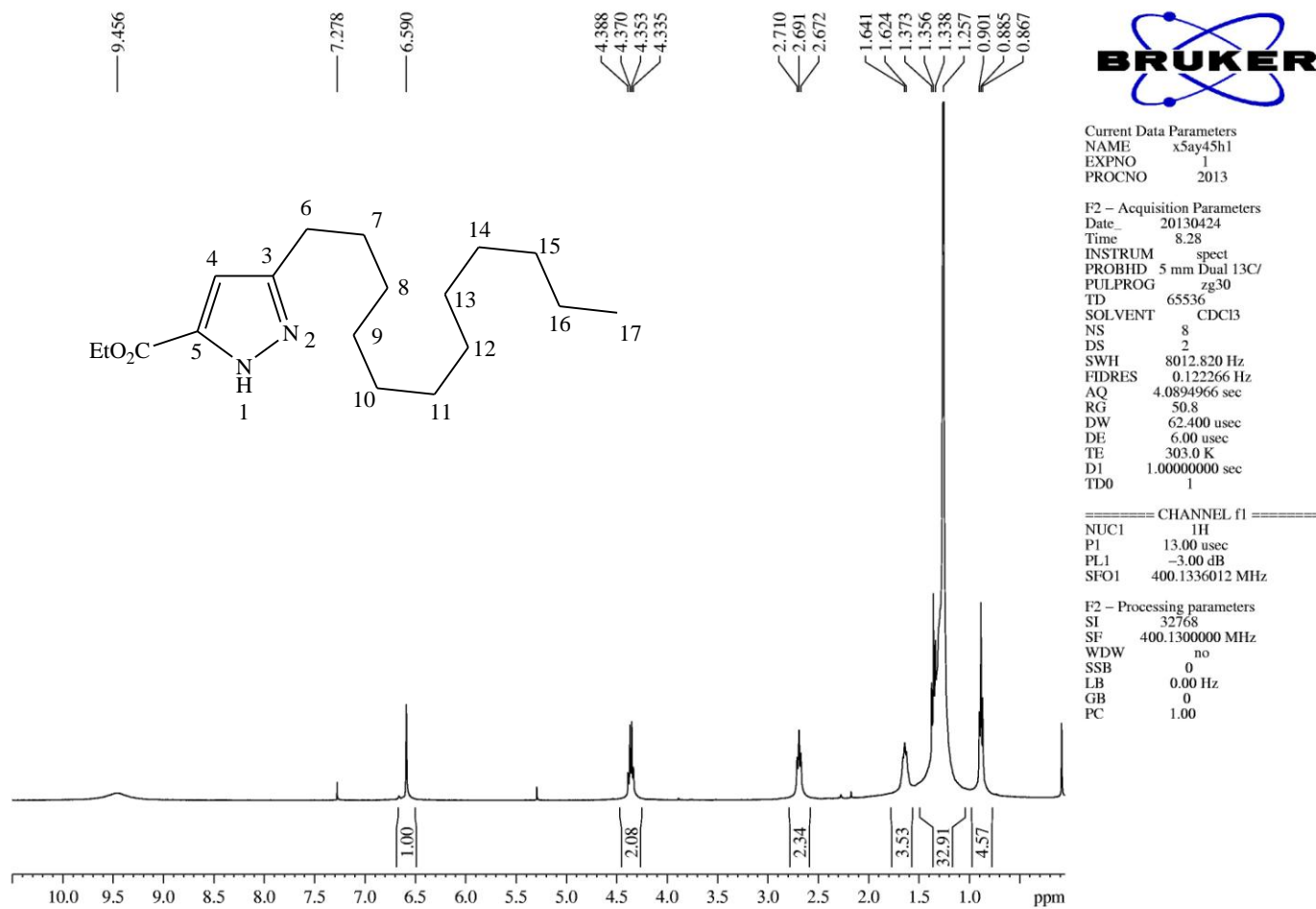


Figura 104. Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6g**) em CDCl_3 .

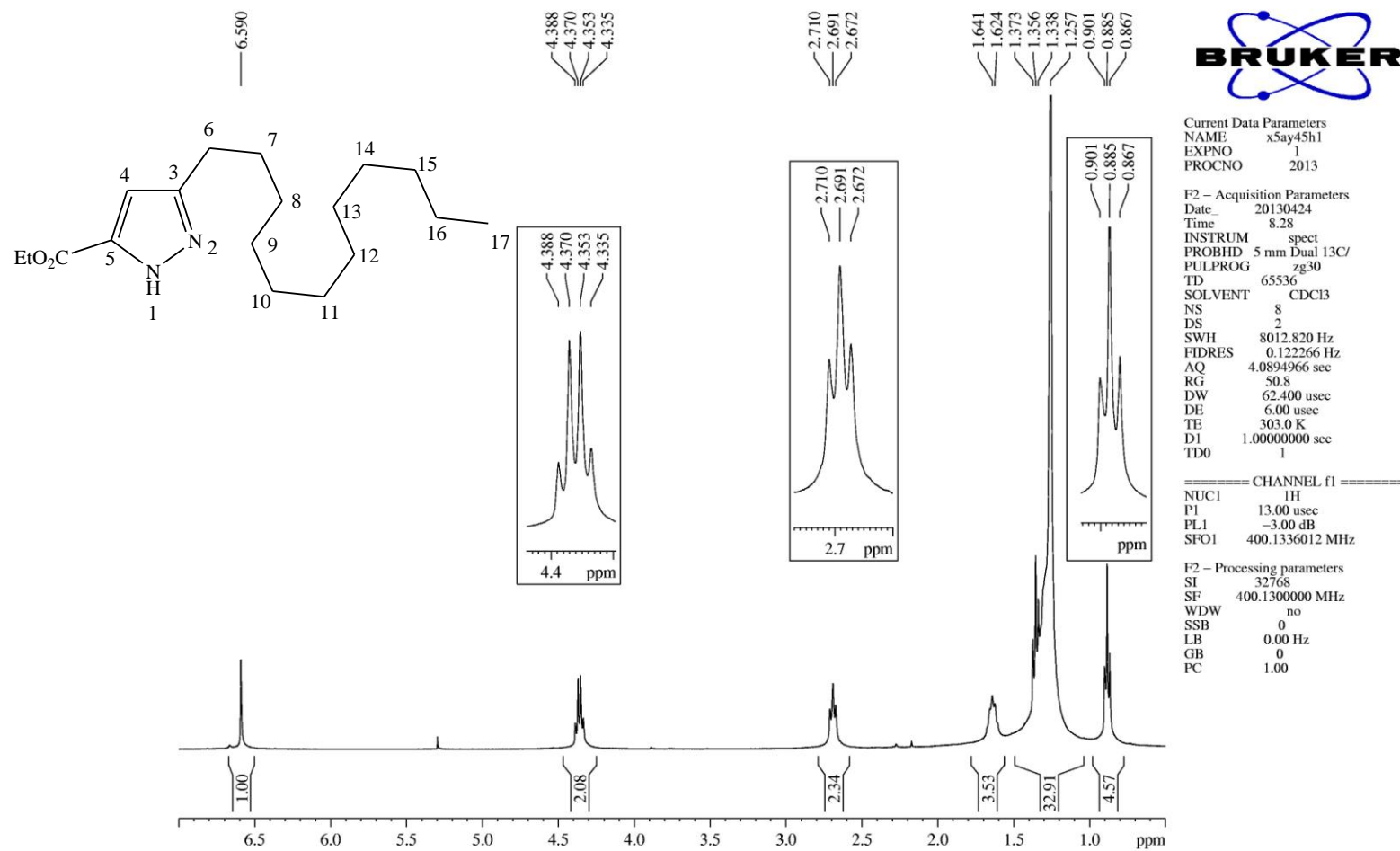


Figura 105. Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6g**) em CDCl_3 . Expansão 0,73-6,95 ppm.

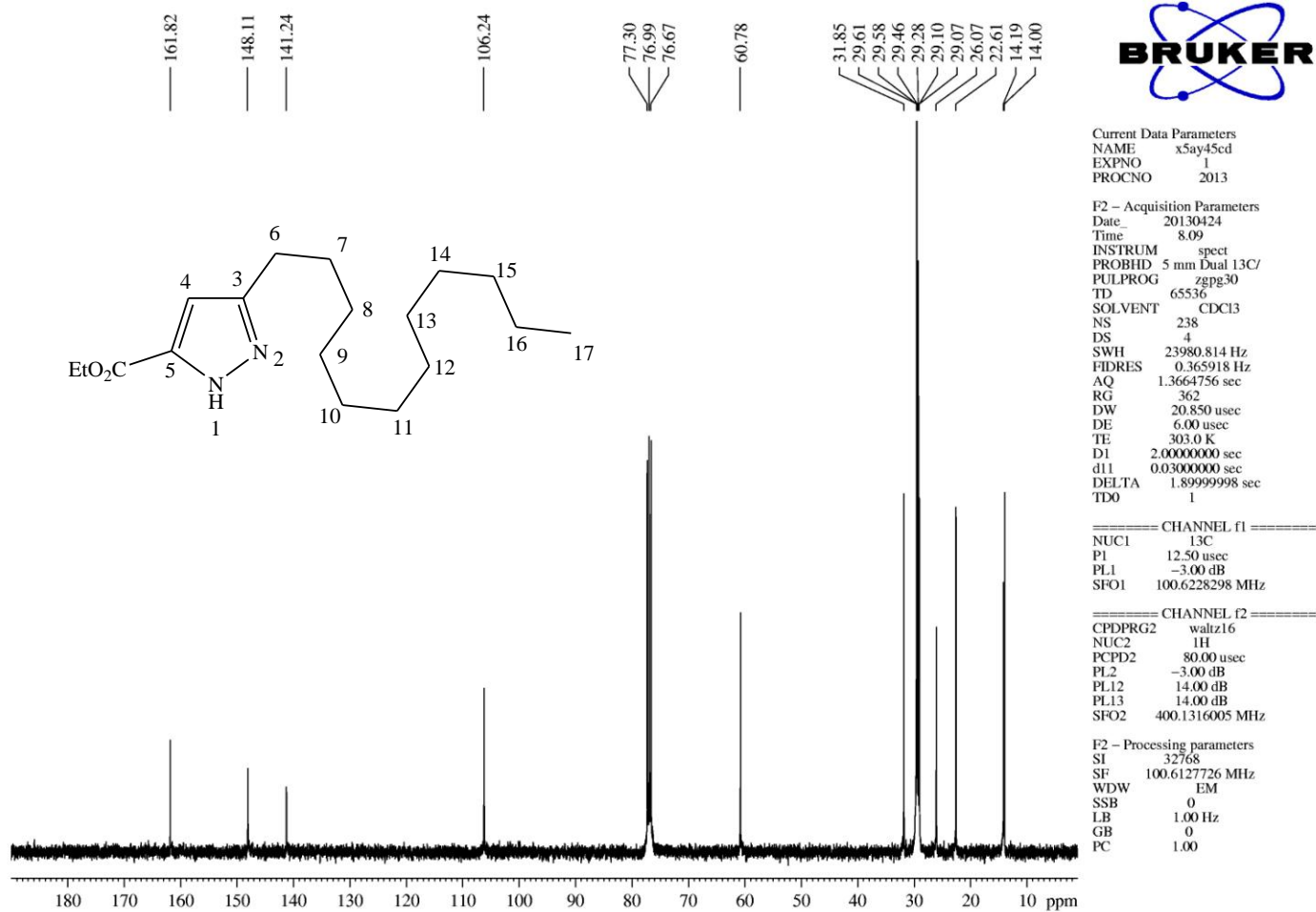


Figura 106. Espectro de RMN ¹³C do 3-tridecil-1H-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6g**) em CDCl₃.

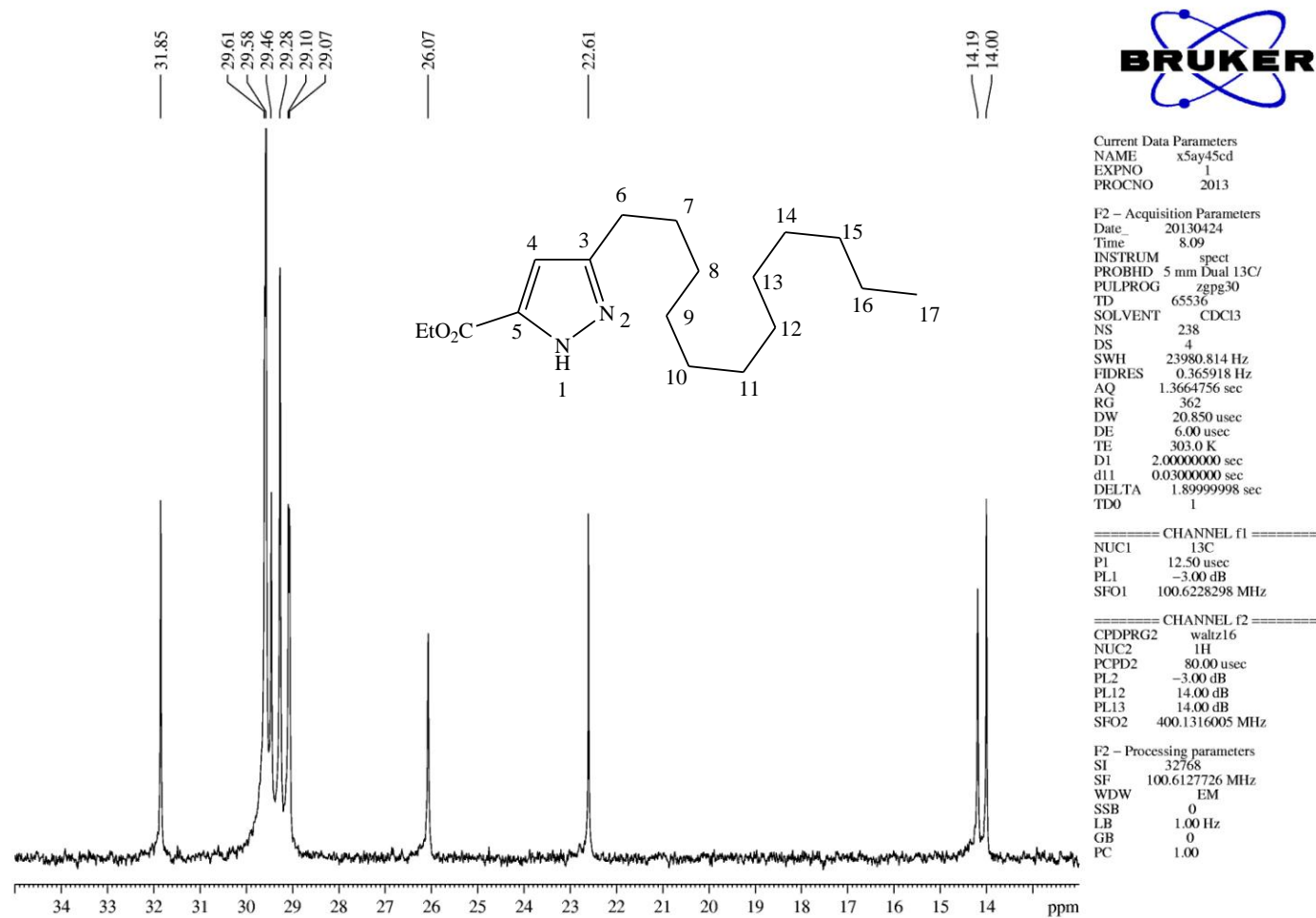


Figura 107. Espectro de RMN ^1H do 3-tridecil-1*H*-pirazo-5-il-carboxilato de etila (**6g**) em CDCl_3 . Expansão 12,35-34,94 ppm.

ESPECTROS DE MASSA DA SÉRIE 4,5-DIIDROISOXAZÓIS

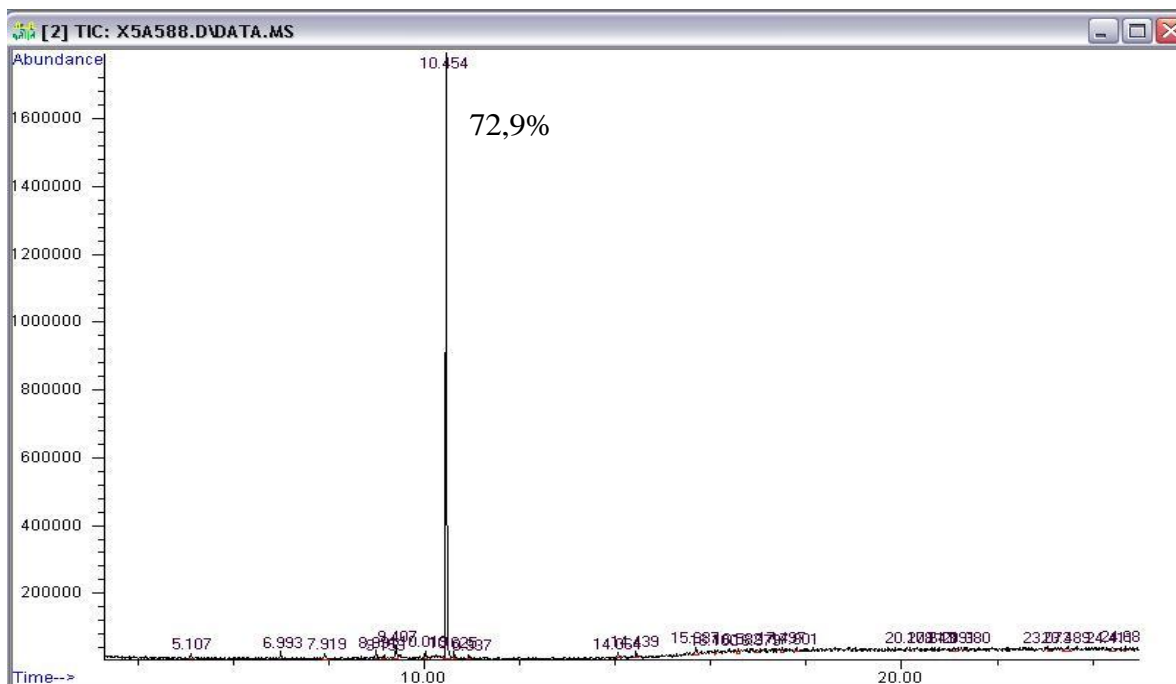


Figura 108. Cromatograma do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4a**)

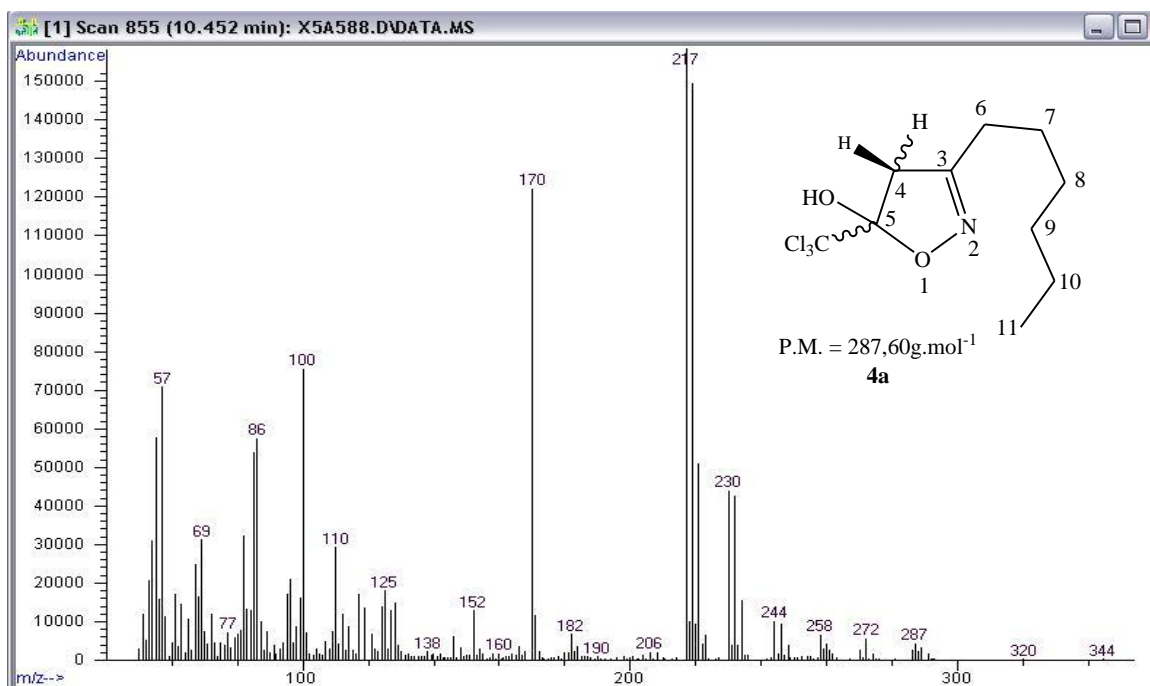


Figura 109. Espectro de massa do 5-triclorometil-3-hexil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (**4a**)

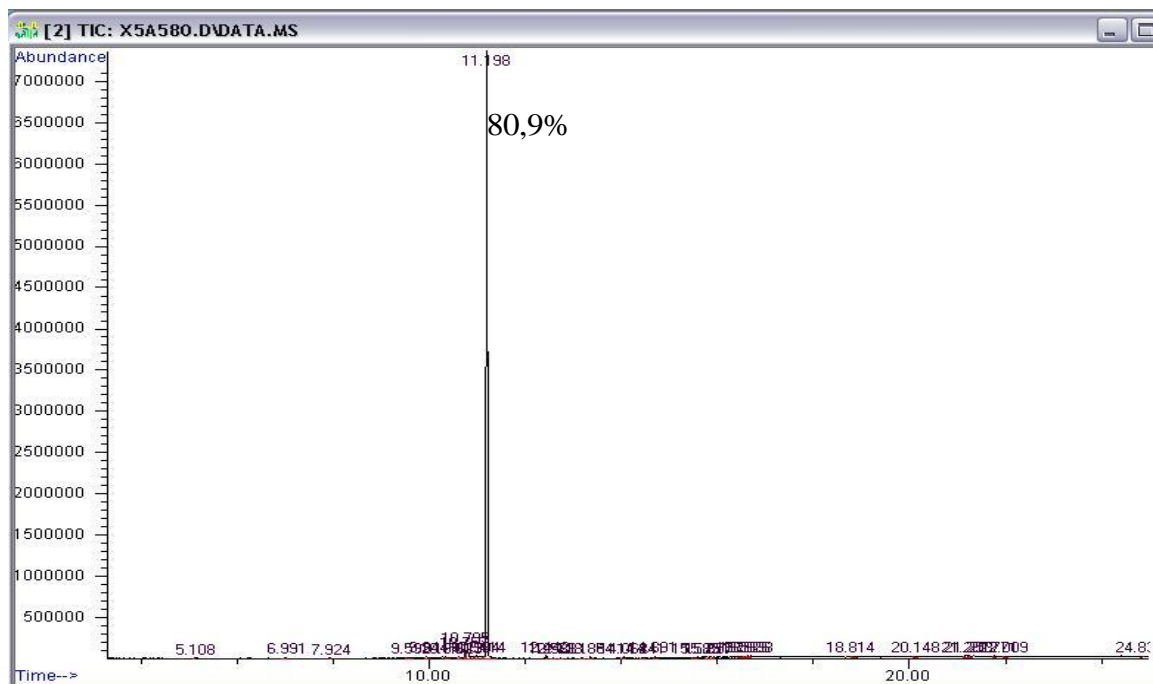


Figura 110. Cromatograma do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol (**4c**)

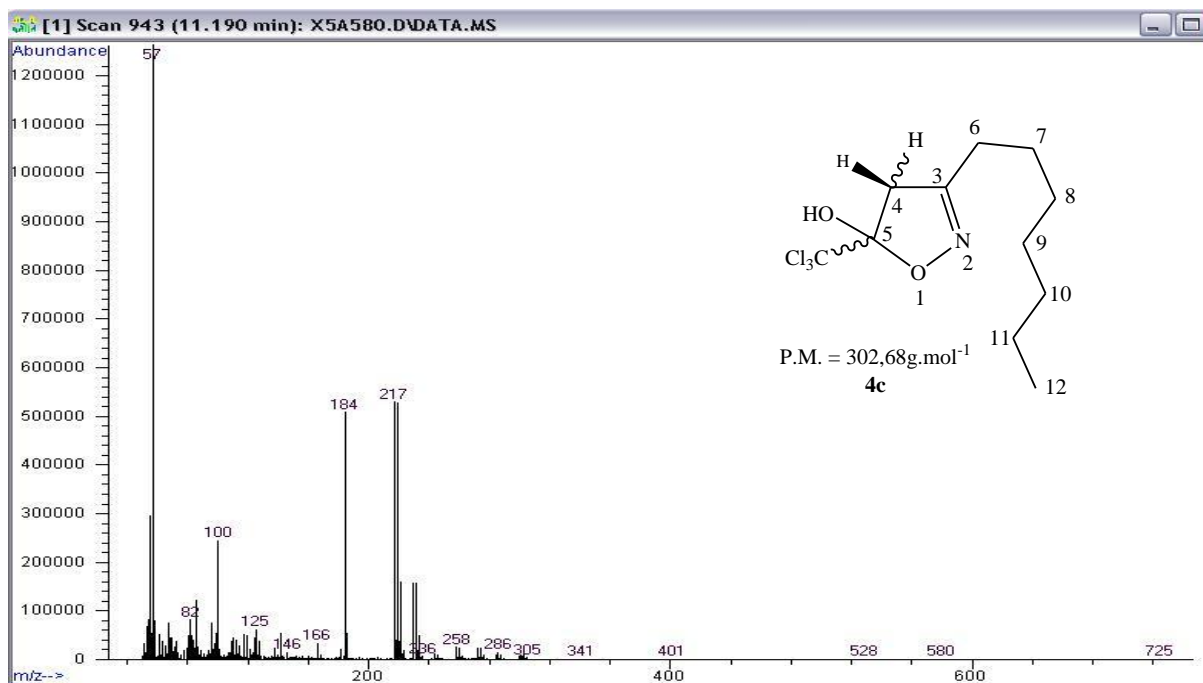


Figura 111. Espectro de massa do 5-triclorometil-3-heptil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol (**4c**)

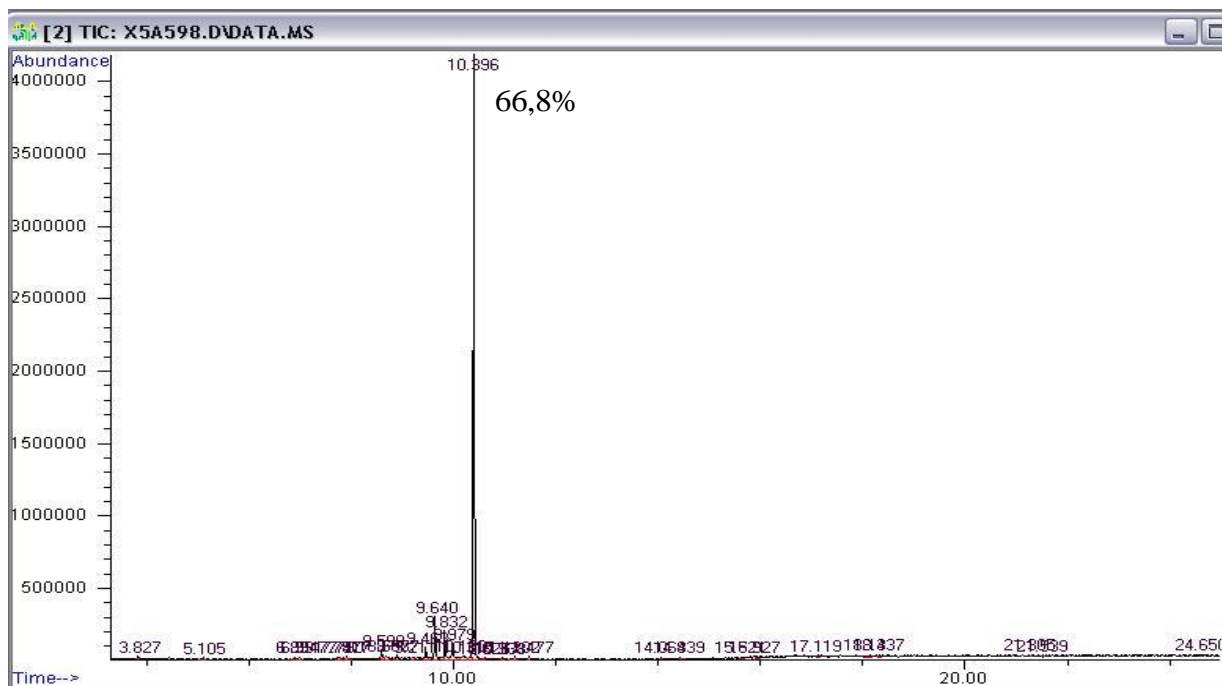


Figura 112. Cromatograma do 3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4-propil-4,5-diidroisoxazol (**4d**)

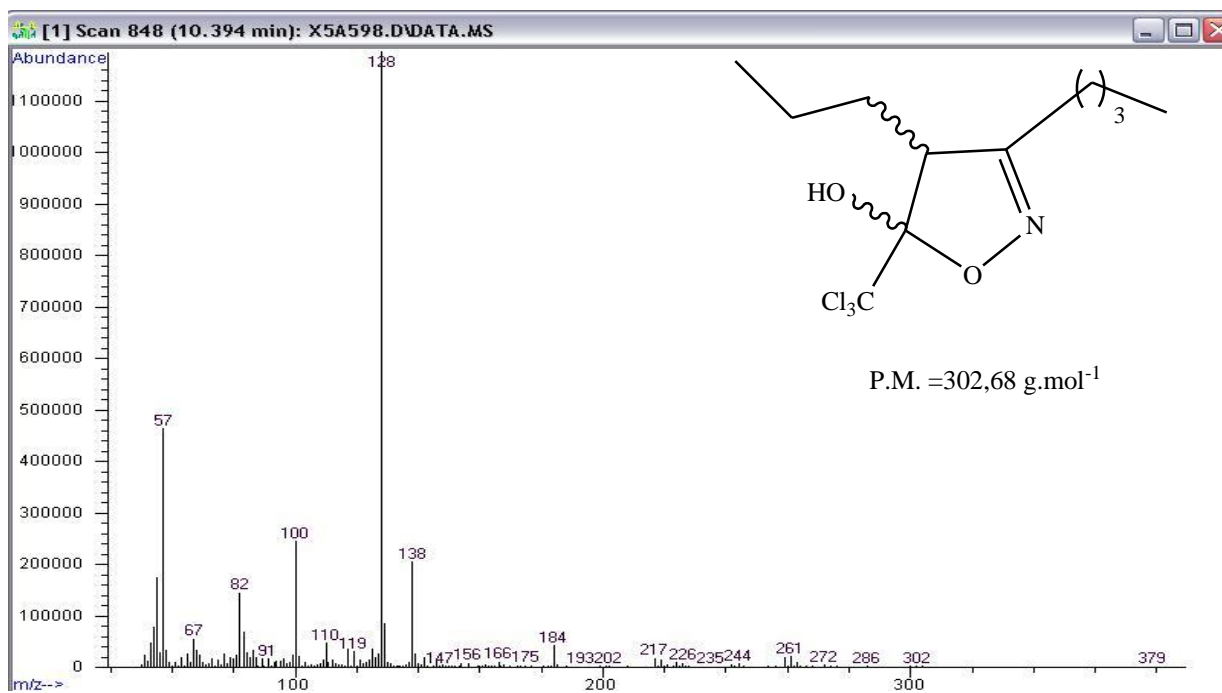


Figura 113. Espectro de massa do 3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4-propil-4,5-diidroisoxazol (**4d**)

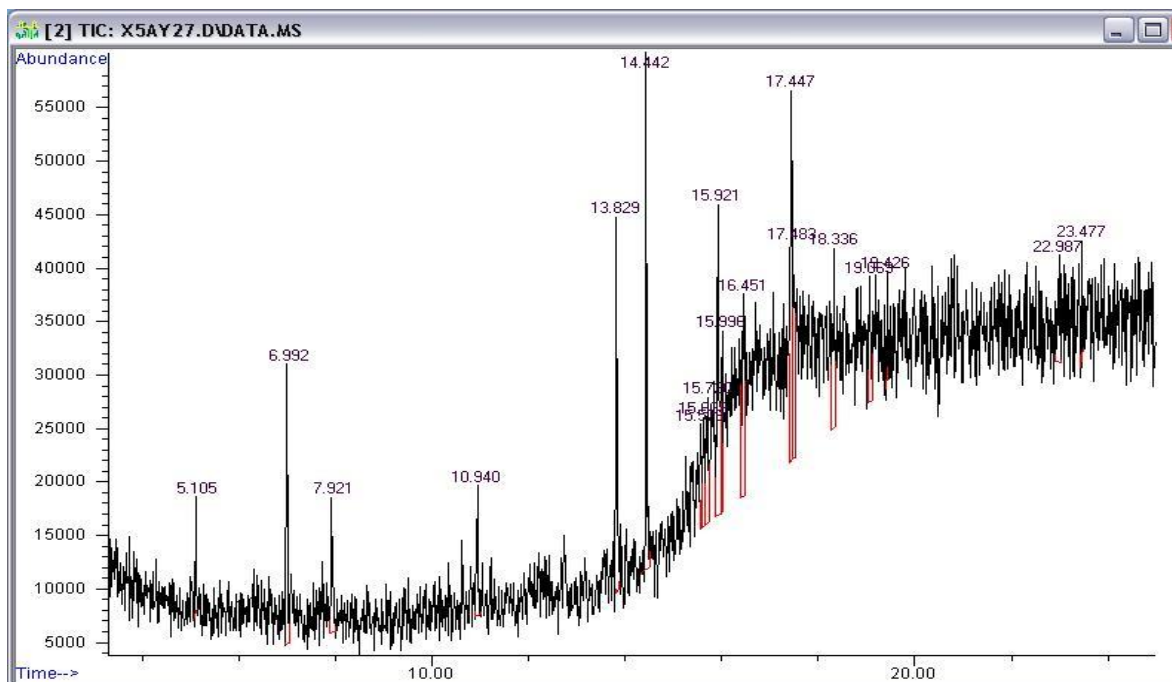


Figura 114. Cromatograma do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (**4f**).

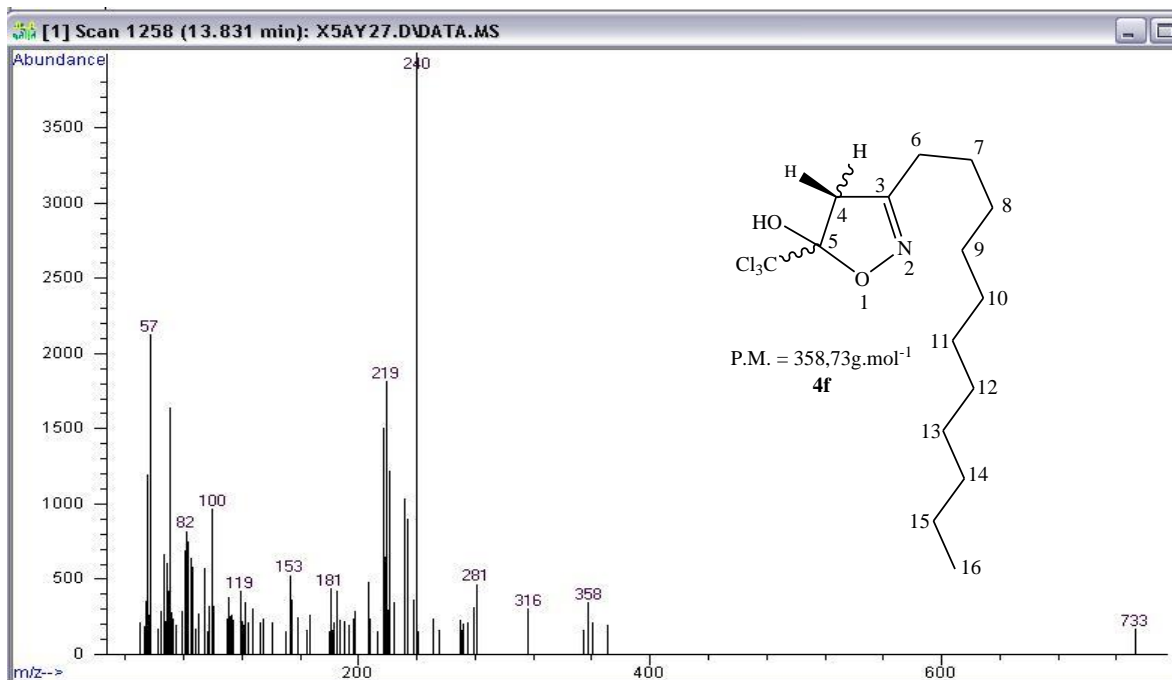


Figura 115. Espectro de massa do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidroisoxazol (**4f**).

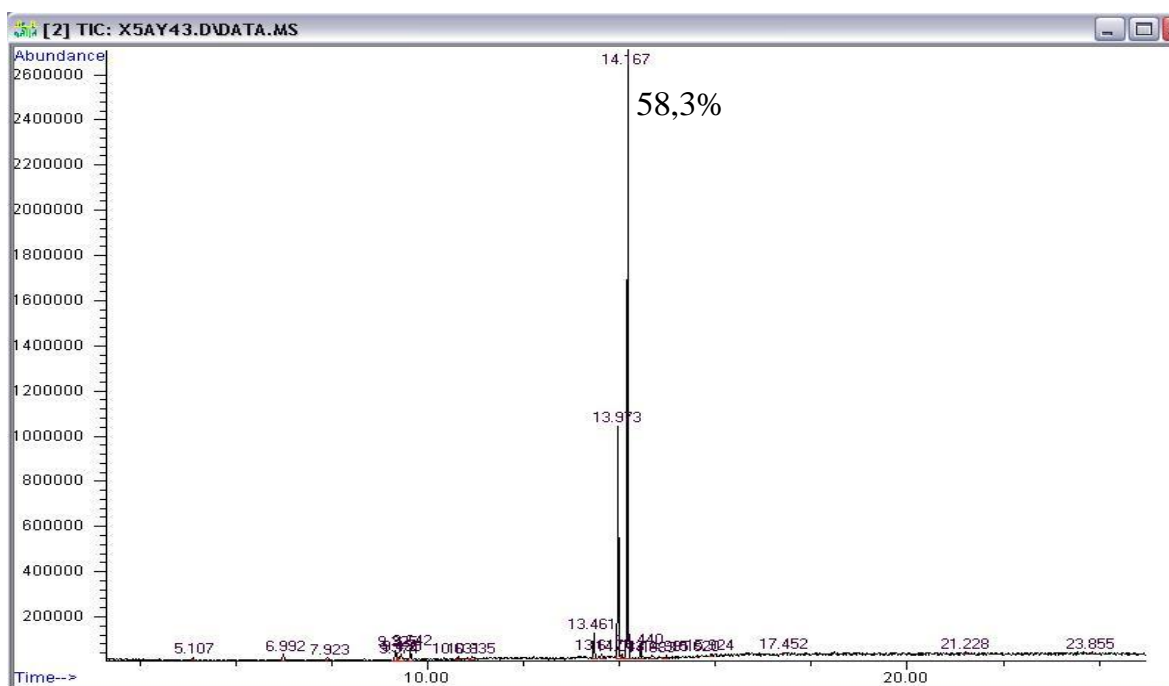


Figura 116. Cromatograma do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (**4g**)

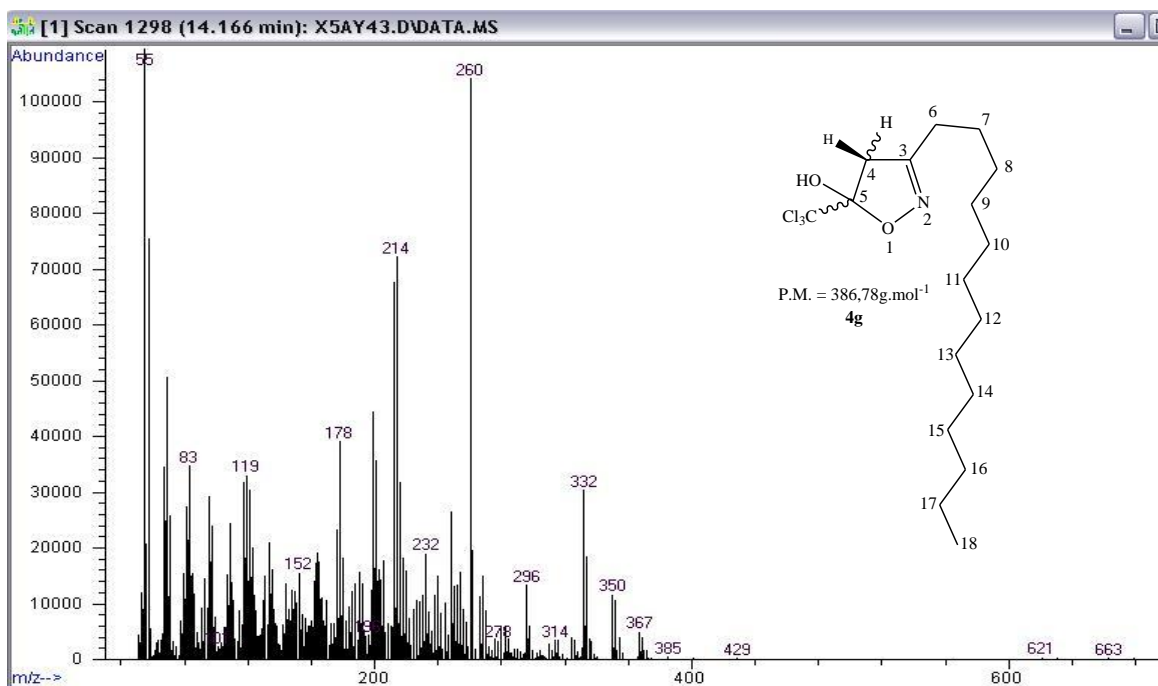


Figura 117. Espectro de massa do 5-triclorometil-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidroisoxazol (**4g**).

ANEXO II

ESPECTROS DE MASSA DOS PRODUTOS
DAS TRANSESTERIFICAÇÕES DOS
ÓLEOS VEGETAIS

GERAL-EI.M Fri Apr 17 09:05:45 2009

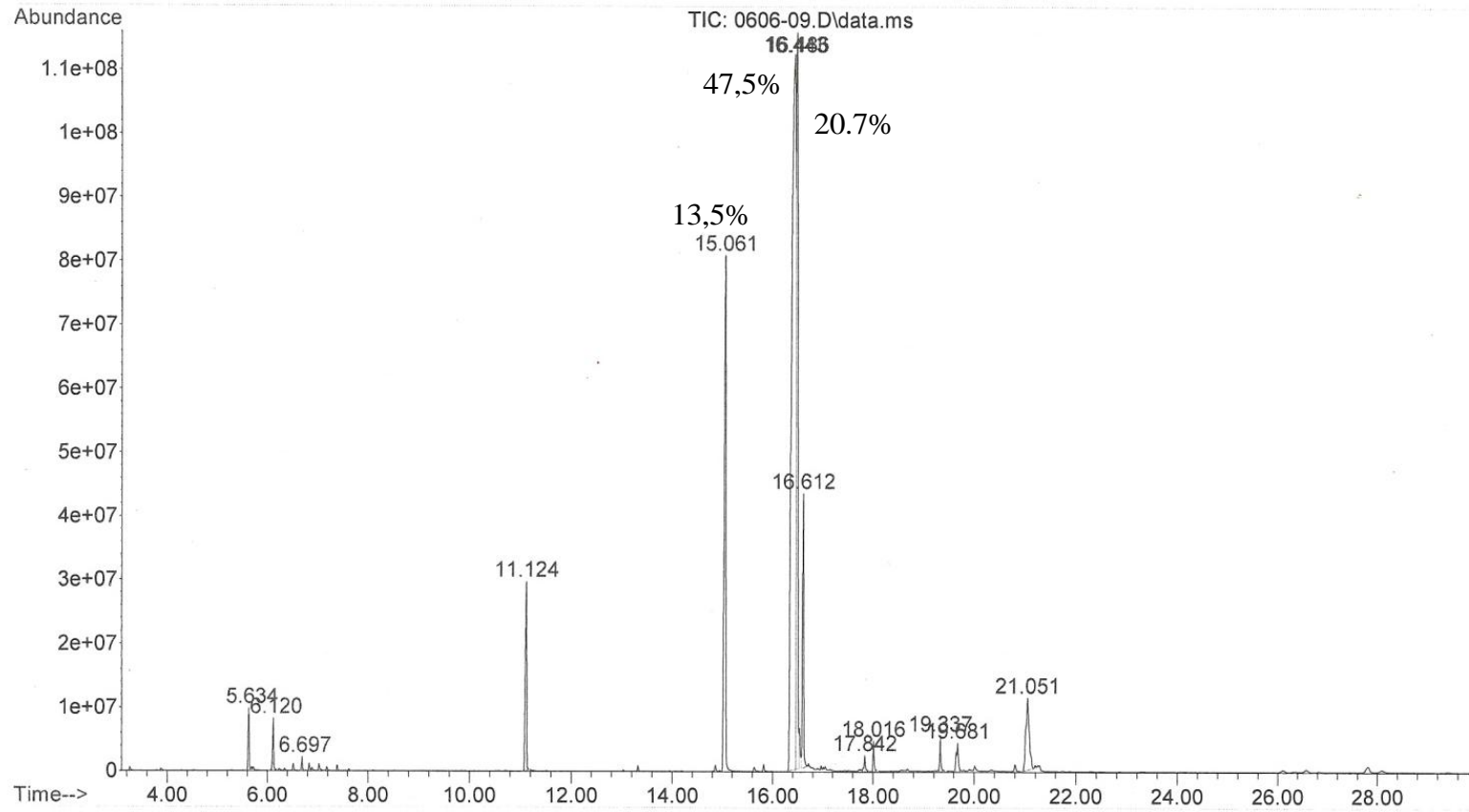


Figura 118. Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trietilorto- formiato.

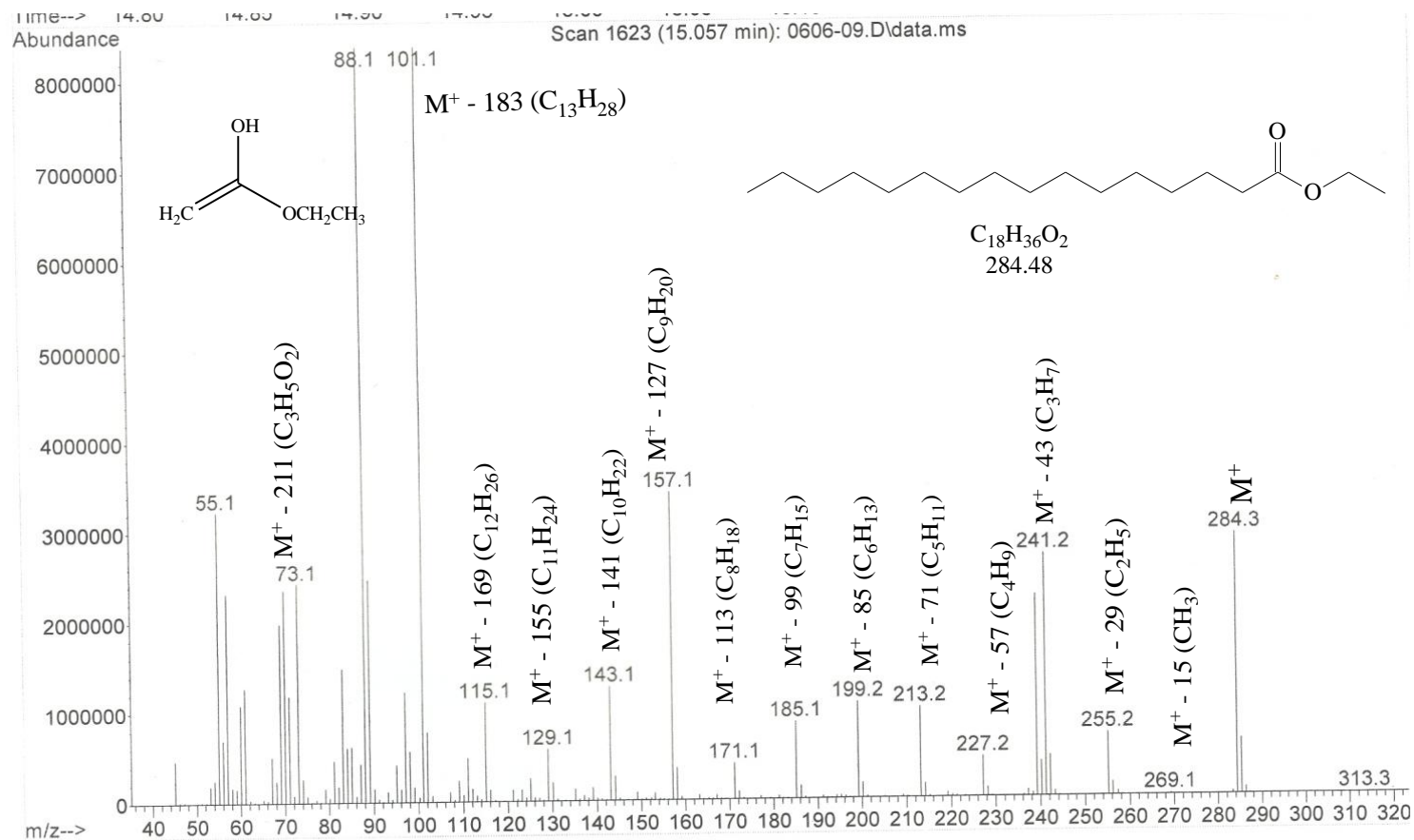


Figura 119. Espectro de massa do hexadecanoato de etila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 15.061 (13,5%)

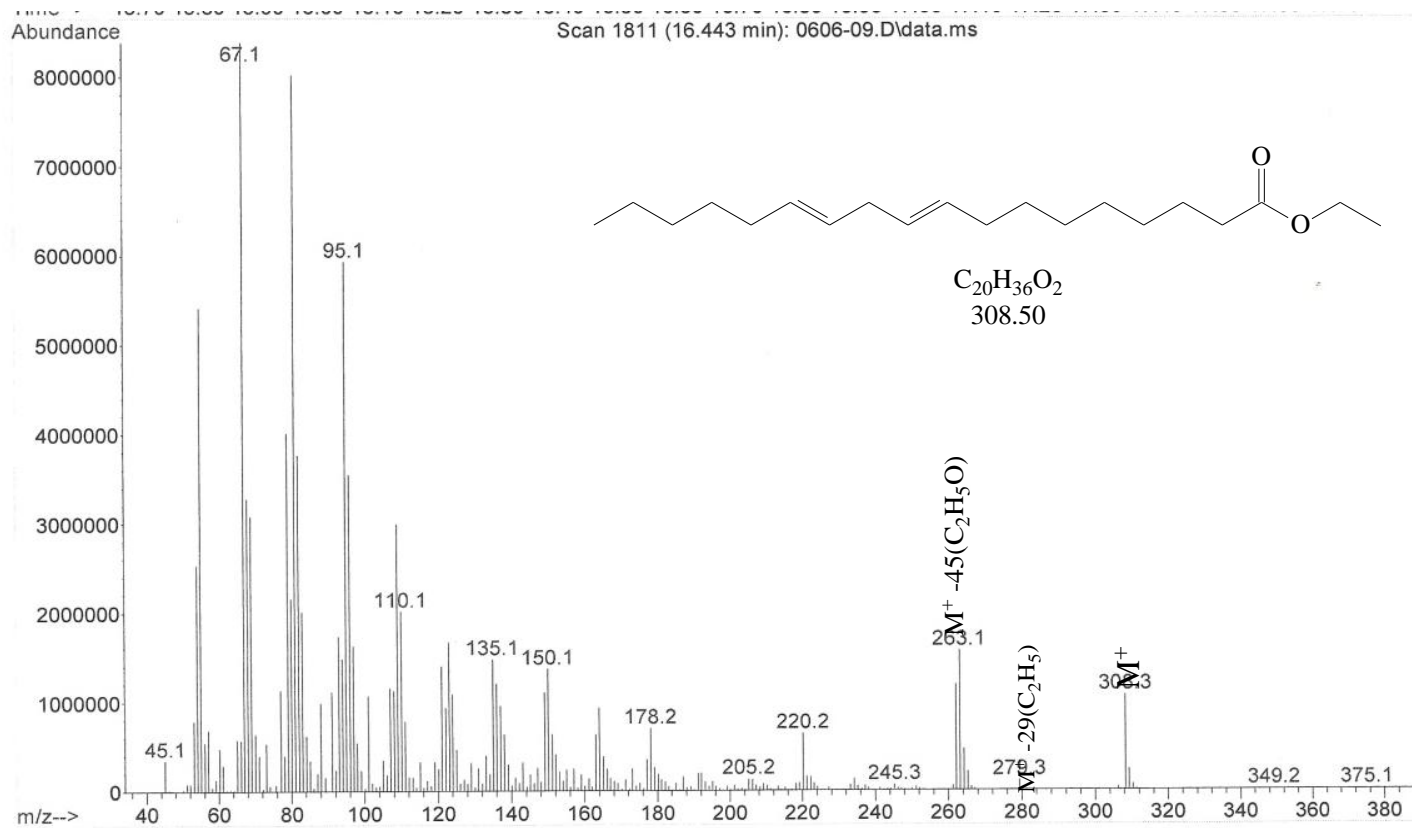


Figura 120. Espectro de massa do octadec-9,12-dienoato de etila (derivado do ácido linoleico) com tempo de retenção de 16.44 (47,5%)

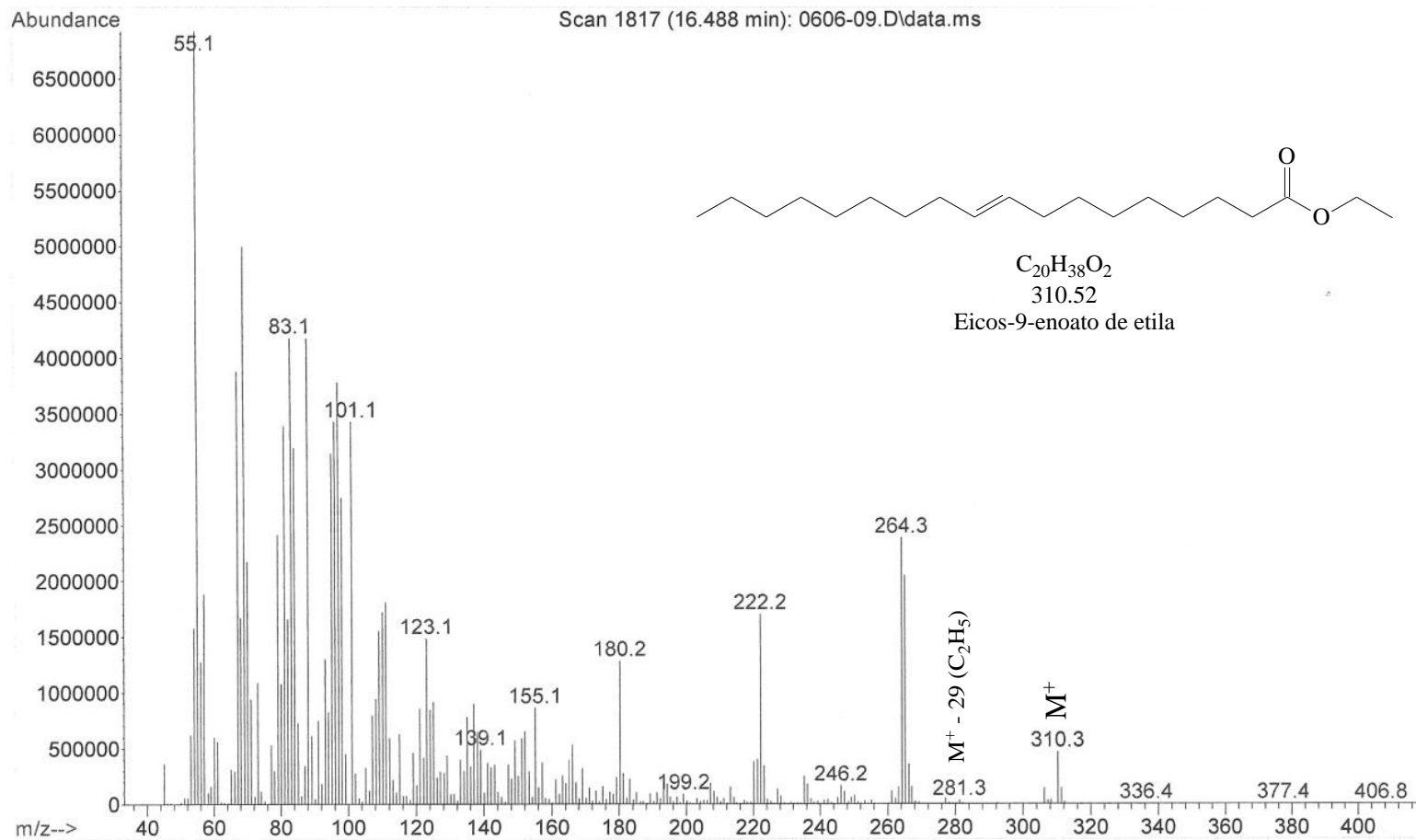


Figura 121. Espectro de massa do octadec-9-enoato de etila (derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 16.48 (20,7%)

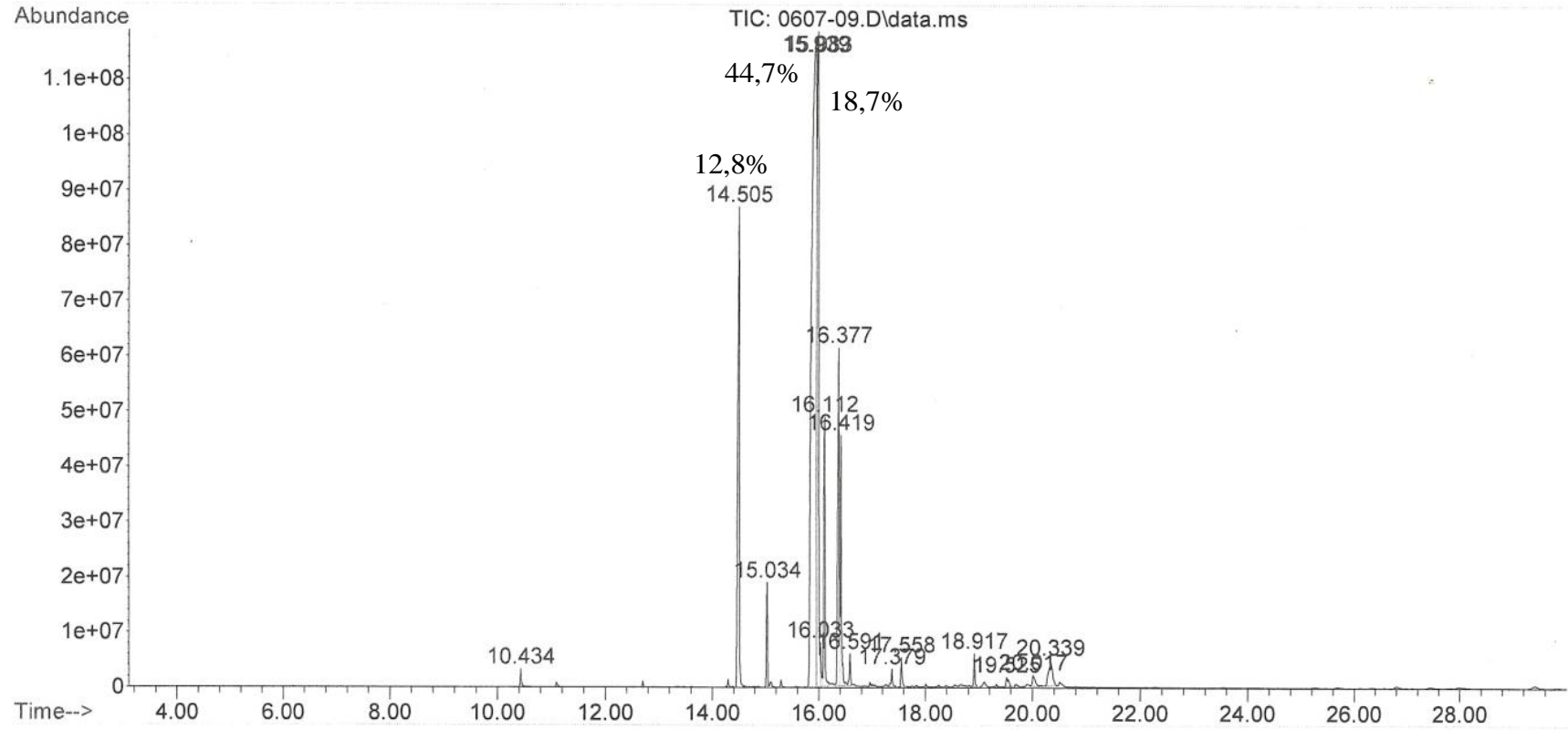


Figura 122. Cromatograma da amostra de óleo de soja transesterificado com trimetilortoformiato.

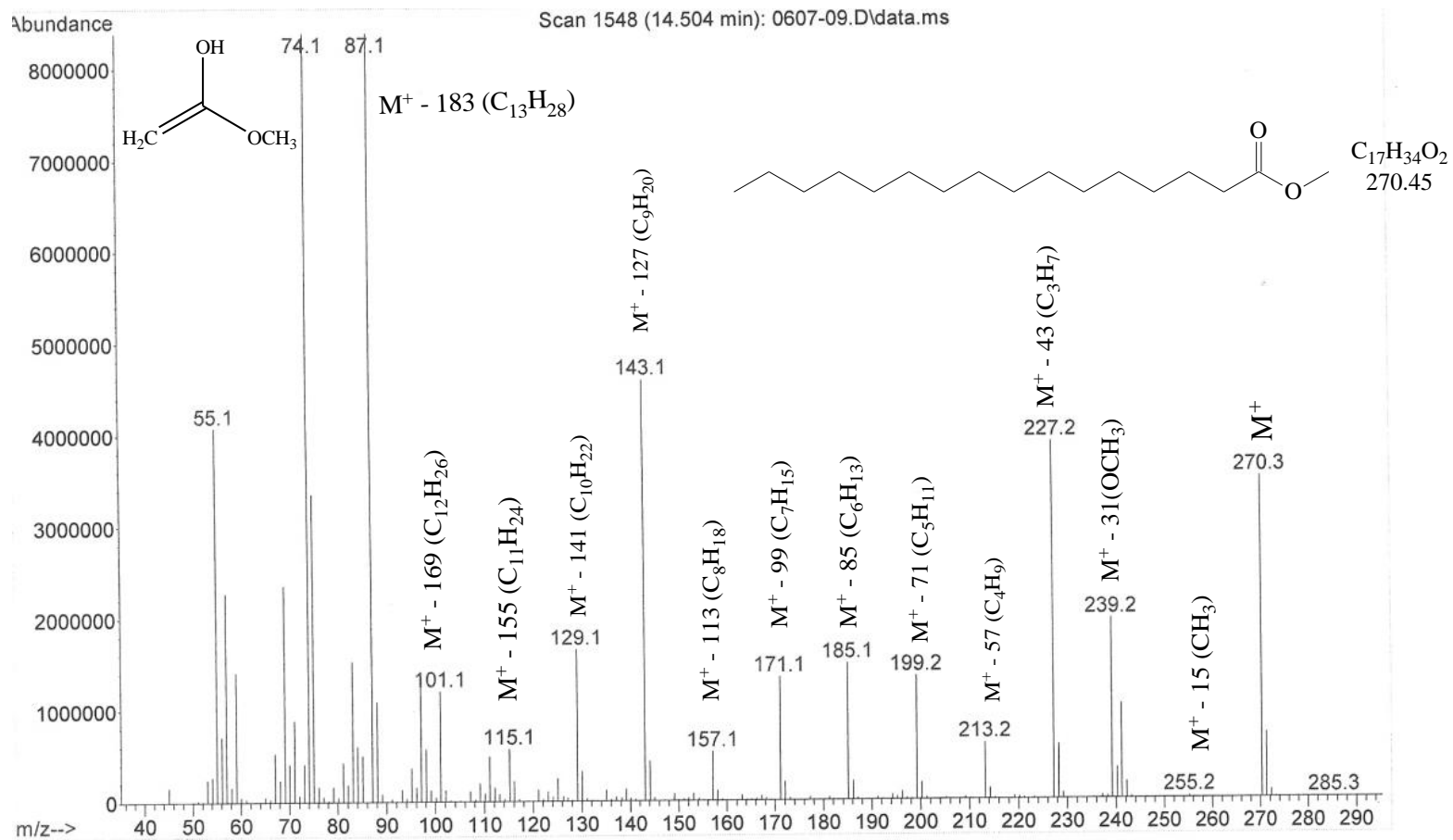


Figura 123. Espectro de massa do hexadecanoato de metila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 14.505 (12,8%)

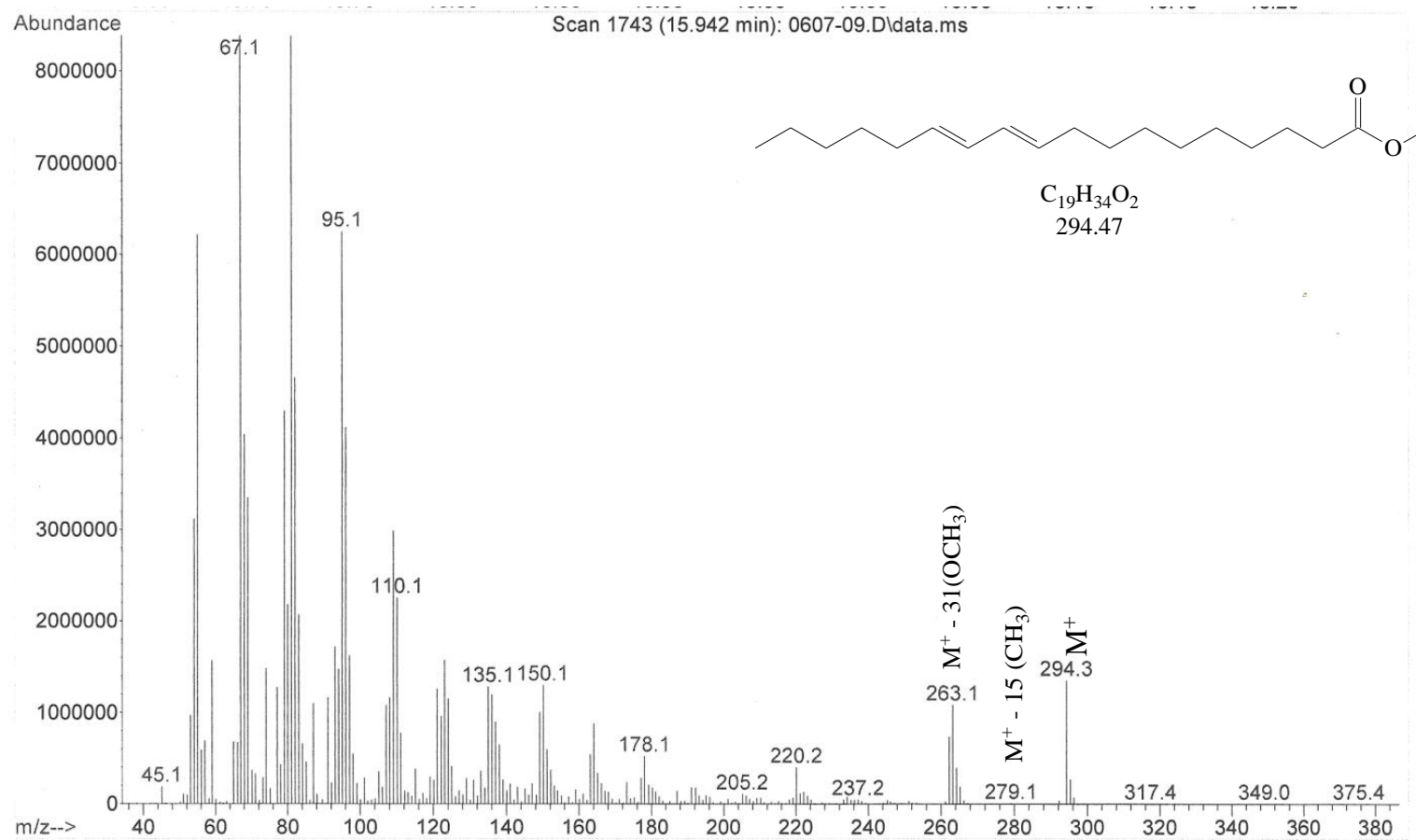


Figura 124. Espectro de massa do octadec-9,12-dienoato de metila(derivado do ácido linoleico) com tempo de retenção de 15.939 (44,72%)

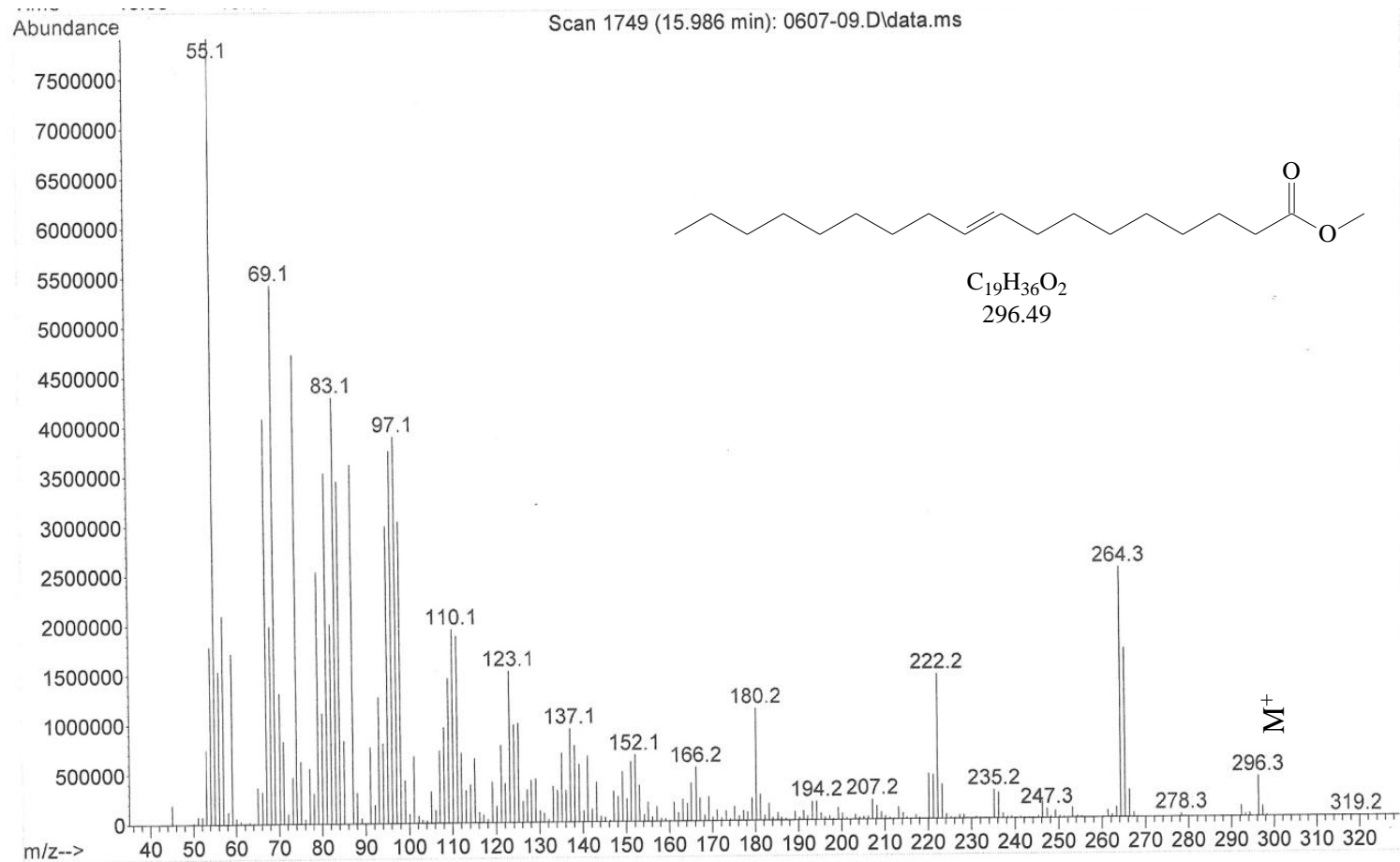


Figura 125. Espectro de massa do octadec-9-enoato de metila(derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 15.98 (18,7%)

GERAL-EI.M Thu Mar 19 14:23:26 2009

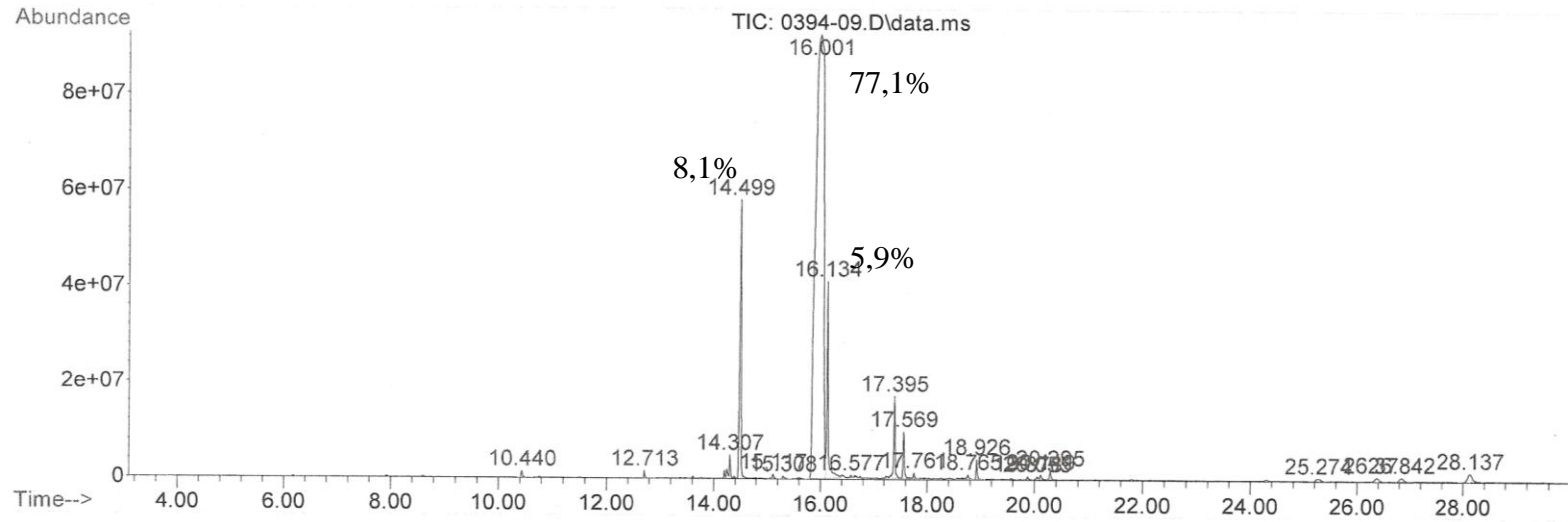


Figura 126. Cromatograma da amostra de óleo de canola transesterificado com trimetilortoformiato

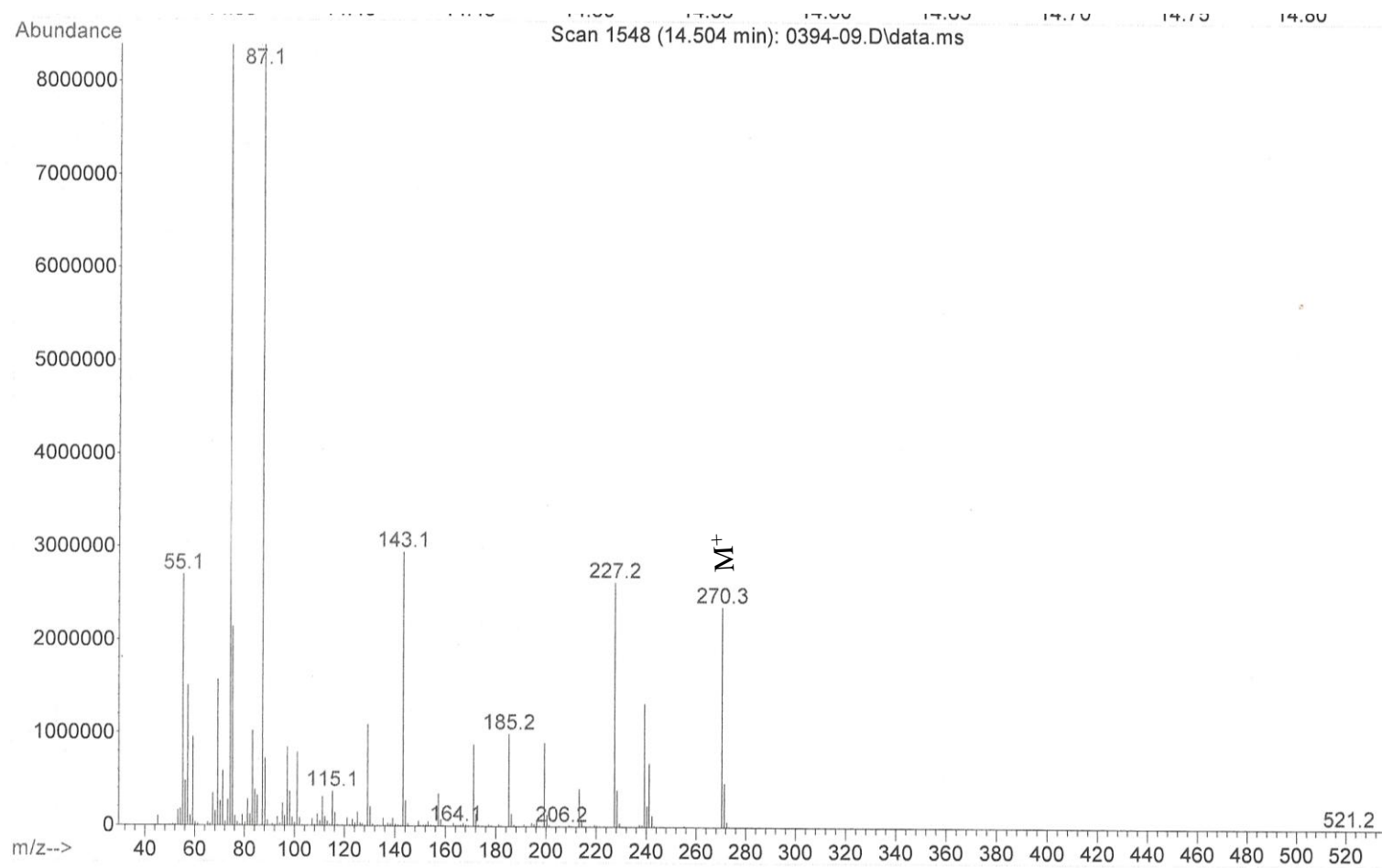


Figura 127. Espectro de massa do hexadecanoato de metila (derivado do ácido palmítico) com tempo de retenção de 14.499 (8,10%)

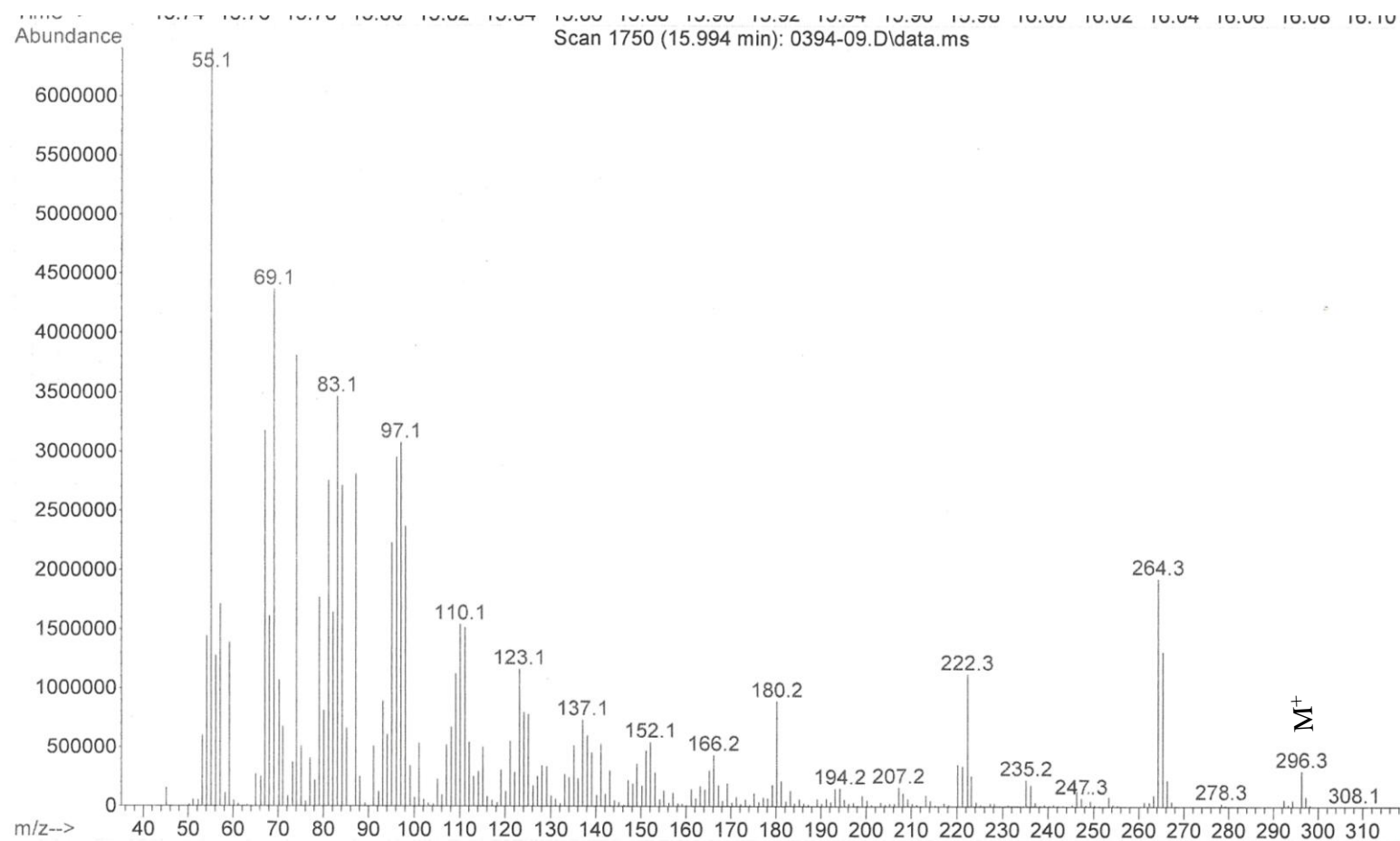


Figura 128. Espectro de massa do octadec-9-enoato de metila(derivado do ácido oleico) com tempo de retenção de 16.001 (77,1%)

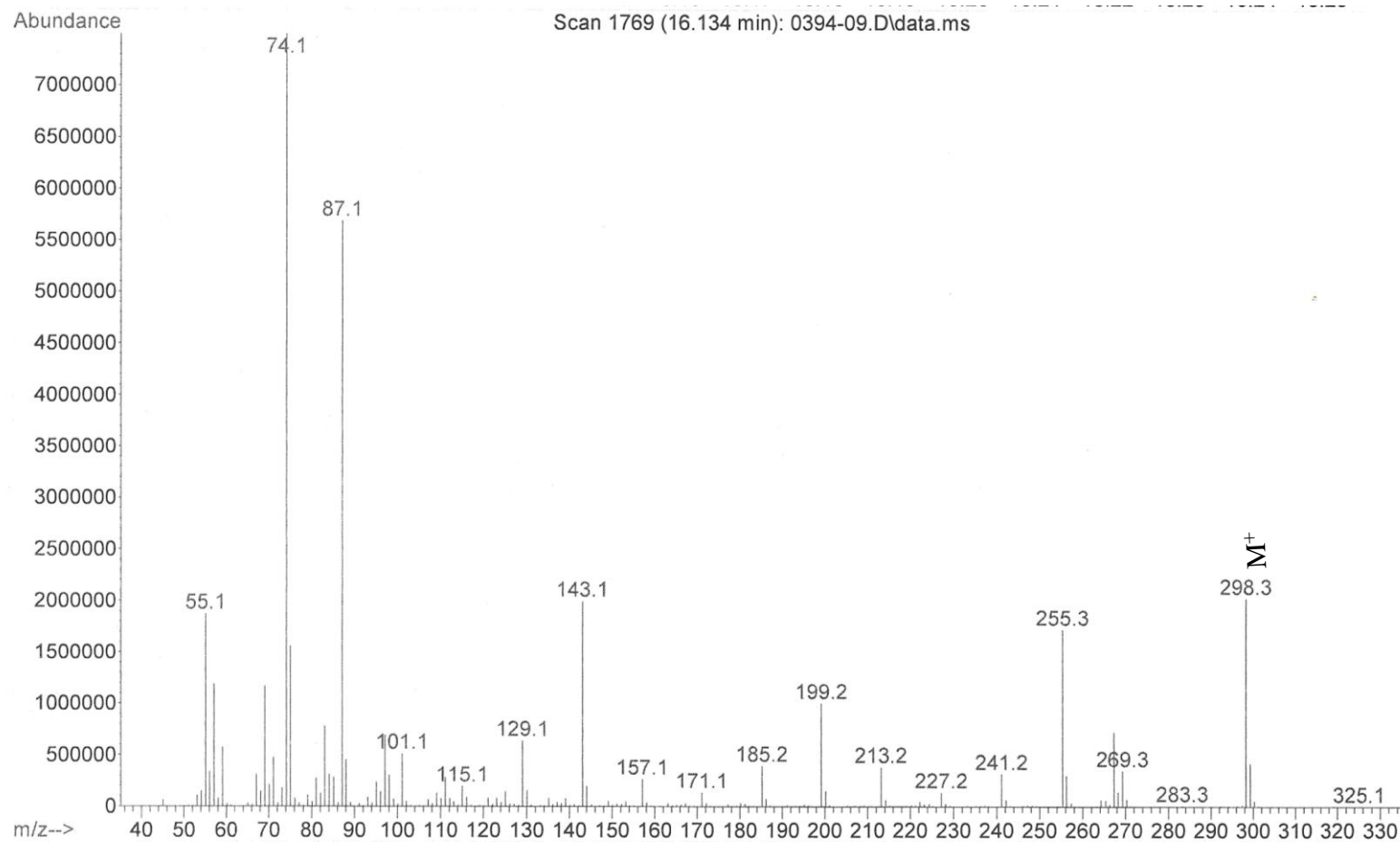


Figura 129. Espectro de massa do octadecanoato de metila(derivado do ácido esteárico) com tempo de retenção de 16.134 (5,9%)

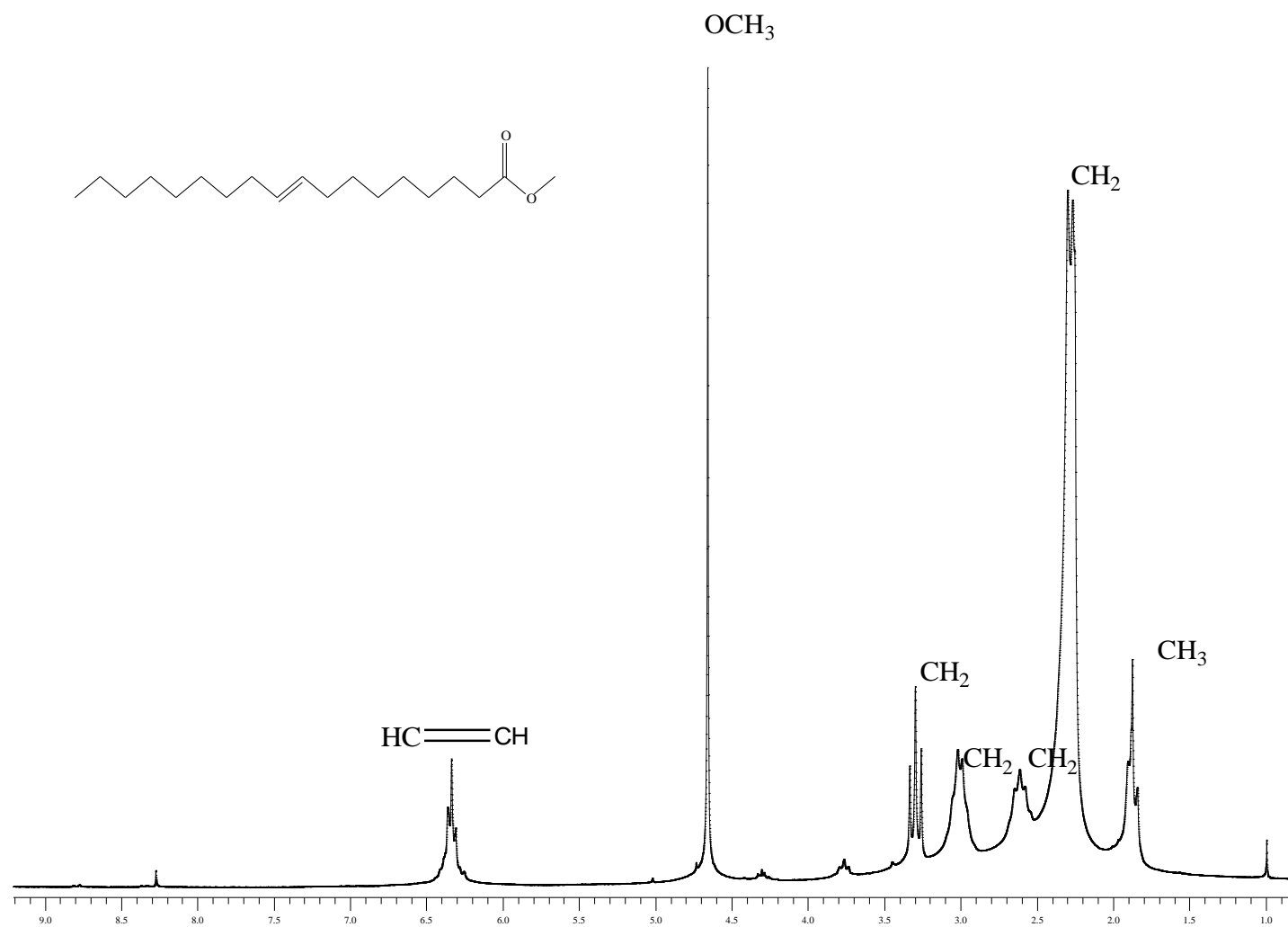


Figura 130. Espectro de RMN ^1H do oleato de metila em CDCl_3 . Produto da esterificação do ácido oléico com trimetilortoformiato

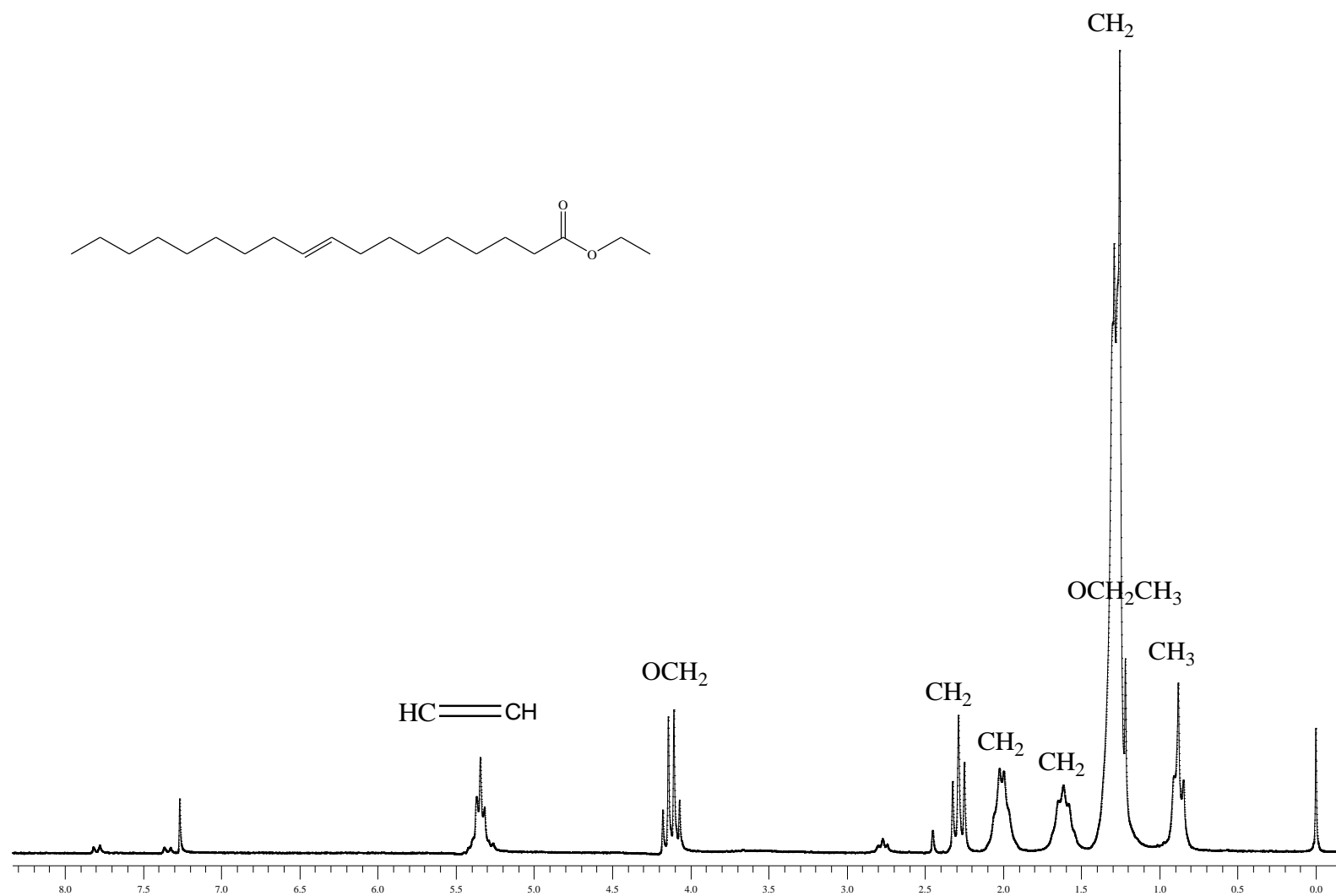


Figura 131. Espectro de RMN ^1H do oleato de etila em CDCl_3 . Produto da esterificação do ácido oléico com trietilorto-formiato

