



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

**SÍNTESE DE NOVOS ISOXAZÓIS E PIRAZÓIS A
PARTIR DE DERIVADOS 1,3-DIÍNO INDÓLICOS**

TESE DE DOUTORADO

Mariana Moro Bassaco

Santa Maria, RS, Brasil

2015

SÍNTESE DE NOVOS ISOXAZÓIS E PIRAZÓIS A PARTIR DE DERIVADOS 1,3-DIÍNO INDÓLICOS

por

Mariana Moro Bassaco

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 a obtenção do grau de **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, RS, Brasil

2015

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

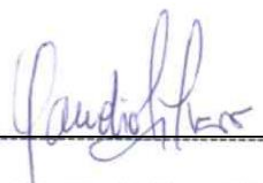
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE NOVOS ISOXAZÓIS E PIRAZÓIS A PARTIR DE
DERIVADOS 1,3-DIÍNO INDÓLICOS**

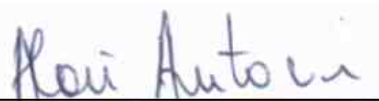
elaborada por
Mariana Moro Bassaco

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

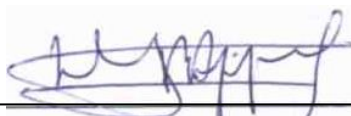
COMISSÃO EXAMINADORA:



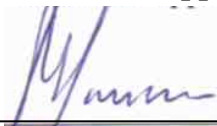
**Dr. Claudio da Cruz Silveira - UFSM
(Presidente/Orientador)**



Dr. Aloir Antonio Merlo - UFRGS



Dr. Helmoz Roseniaim Appelt - UNIPAMPA



Dr. Helio Gauze Bonacorso - UFSM



Dr. Luciano Dornelles – UFSM

Santa Maria, 06 de abril de 2015.

*Aos meus pais, Arlei e Cleusa
e minha irmã Juliana.
Esta vitória é de vocês!*

*Ao meu amigo e amor Rafa,
pelo apoio e companheirismo.
Obrigada por estar sempre ao meu lado!
Te amo!*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Claudio, pela orientação e principalmente pelo voto de confiança. Quando até eu mesma descreditei que conseguiria, o senhor me incentivou a seguir em frente.

Ao Prof. Teodoro Kaufman, pela ajuda incansável na redação dos artigos e pelas diversas contribuições feitas durante todo meu doutorado.

À minha colega, amiga e comadre Margi, que me deu muita força, me incentivando sempre, elogiando meus resultados e dizendo: tu vai conseguir defender sim! Margi querida, o teu apoio foi muito importante para mim, e eu nunca vou esquecer isso.

Aos meus queridos amigos e colegas do laboratório 2228, Galina, Matias, Gustavo e Bruna, pela amizade, companheirismo, brigas para escolher a *playlist* e tudo mais... Vocês serão sempre meus amigos do coração... E eu sempre estarei torcendo por vocês! Prometo que vou continuar visitando vocês no laboratório, nem que seja pra comer um pão com mortadela e ouvir Bon Jovi.

Aos meus colegas do Departamento de Engenharia Química, pelo incentivo e amizade. Agradeço especialmente os professores Lisiane Terra e Djalma da Silveira que, enquanto chefes, me permitiram e incentivaram a continuar estudando.

Aos colegas dos laboratórios do Prof. Luciano, Oscar, Gilson, Helio e Nilo. Muito obrigada pelos empréstimos, dicas e risadas no corredor.

Aos colegas que me atenderam incansavelmente no laboratório de RMN, sempre que eu pedia desesperadamente amostras “para ontem”.

Aos professores Gilson Zeni, Helio Bonacorso, Eder Lenardão e Teodoro Kaufman, pelas contribuições feitas no exame de qualificação.

Ao professor Davi Back, não só pela análise de Raios-X, mas pelas muitas tentativas de cristalização dos meus compostos.

Aos docentes do Programa de Pós Graduação em Química, pelos ensinamentos transmitidos.

Aos funcionários da secretaria, Ademir e Valéria, pelo trabalho sempre impecável e principalmente pela paciência.

A todos que de certa forma contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho.

RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE DE NOVOS ISOXAZÓIS E PIRAZÓIS A PARTIR DE DERIVADOS 1,3-DIÍNO INDÓLICOS

AUTORA: Mariana Moro Bassaco

ORIENTADOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, 06 de Abril de 2015.

Este trabalho descreve, inicialmente, a síntese e a caracterização de novos compostos 1,3-diíno indólicos, os 1,6-bis(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diínos simétricos (6 exemplos) e os 1-(5-aryl-penta-2,4-diinil)-1*H*-indol não simétricos (6 exemplos), que foram obtidos com rendimentos entre 60 e 85%, após reações de homo- e heteroacoplamento com precursores indólicos *N*-propargílicos, derivados do 1*H*-indol, 5-metoxi-1*H*-indol, 5-bromo-1*H*-indol, 2-metil-1*H*-indol, 5-(*p*-toluil)-1*H*-indol e carbazol.

Posteriormente, foram apresentadas metodologias para a síntese de novos isoxazóis (12 exemplos) e pirazóis 1*H*- (12 exemplos) e 1-aryl-1*H*- (14 exemplos) através da reação de hidroaminação entre os diínos previamente sintetizados e hidroxilamina, hidrazina e aril hidrazinas, respectivamente. Esta síntese se mostrou eficiente e limpa, já que é livre de catalisadores e utiliza PEG 400 como solvente. Para cada série de compostos foi descrita a otimização, a preparação de uma variedade de exemplos e a caracterização completa. Todos os produtos foram obtidos com alta seletividade e em rendimentos entre 58 e 89% para os isoxazóis, entre 68 e 96% para os 1*H*-pirazóis e entre 50 e 75% para os 1-aryl-1*H*-pirazóis.

ABSTRACT

Doctorate Thesis

Programa de Pós Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF NEW ISOXAZOLES AND PYRAZOLES FROM 1,3-DIYNE-INDOLE DERIVATES

AUTHOR: Mariana Moro Bassaco

ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Santa Maria, April 06th, 2015.

In this work it describe the synthesis and characterization of new 1,3-diynes indole derivatives, the 1,6-bis(1*H*-indol-1-yl)hexa-2,4-diynes (6 examples) and unsymmetrical 1-(5-arylpenta-2,4-diynyl)-1*H*-indoles (6 examples), which were obtained in yields between 60 and 85% by homo- and heterocoupling reactions from *N*-propargyl indolic precursors, derivative from 1*H*-indole, 5-methoxy-1*H*-indole, 5-bromo-1*H*-indole, 2-methyl-1*H*-indole, 5- (*p*-tolyl)-1*H*-indole and carbazole.

Subsequently, methodologies were provided for the synthesis of novel isoxazoles (12 examples), 1*H*-pyrazoles (12 examples) and 1-aryl-1*H*-pyrazoles (14 examples) by hydroamination reaction between the previously synthesized 1,3-diynes and hydroxylamine, hydrazine and aryl hydrazines, respectively. This synthesis proved to be efficient and clean, since it is free from catalysts and using PEG 400 as the solvent. For each series of compounds, the synthesis was optimized and full the examples were characterized. All products were obtained with high selectivity and yields from 58 to 89% for isoxazoles, 68 to 96% for 1*H*-pyrazoles and 50 to 75% for the 1-aryl-1*H*-pyrazoles.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xiv
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	2
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1. Síntese de 1,3-diínos e aplicação na formação de compostos heterocíclicos	6
2.1.1 Síntese de diínos simétricos.....	6
2.1.2 Síntese de diínos não simétricos	13
2.1.3 Formação de heterociclos a partir de diínos	17
2.2. Síntese de isoxazóis e pirazóis	20
2.2.1 Síntese de isoxazóis.....	20
2.2.2 Síntese de pirazóis	26
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	33
3.1. Introdução	33
3.2. Preparação dos materiais de partida	35
3.3. Síntese dos diínos simétricos 2 e não simétricos 3	37
3.3.1. Apresentação e discussão dos resultados	37
3.3.2. Apresentação dos dados espectrais.....	44
3.4 Síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos através da reação de hidroaminação dos diínos 2 e 3	52
3.4.1. Apresentação e discussão dos resultados	53
3.4.2 Apresentação dos dados espectrais.....	61
3.5 Síntese de pirazóis 3,5-dissubstituídos através da reação de hidroaminação dos diínos 2 e 3	70
3.5.1. Apresentação e discussão dos resultados	72
3.5.2. Apresentação dos dados espectrais.....	86
3.6 Resultados preliminares de testes para avaliação de atividades farmacológicas dos compostos preparados.	94
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	99

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	102
5.1. Materiais e Métodos	102
5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC)	102
5.1.3. Ponto de Fusão (PF)	103
5.1.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	103
5.1.5. Espectrometria de Massas (EM).....	103
5.1.6. Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV)	103
5.1.7 Análise Elementar	104
5.1.8 Difração de Raios X	104
5.1.9 Micro-ondas.....	104
5.1.10 Solventes e Reagentes	104
5.2. Procedimentos Experimentais e Dados Espectroscópicos	104
5.2.1 Preparação do 2-Metil-1 <i>H</i> -indol (68).....	104
5.2.2 Preparação do 5-(<i>p</i> -Toluil)-1 <i>H</i> -indol (69).....	105
5.2.3 Preparação dos heterociclos <i>N</i> -propargílicos 1	106
5.2.4 Preparação dos diínicos simétricos 2	109
5.2.5 Preparação dos diínicos não simétricos 3	112
5.2.6 Preparação dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 4	115
5.2.7 Preparação dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 5	119
5.2.7 Preparação dos 1 <i>H</i> -pirazóis 3,5-dissubstituídos 6 e 7	123
5.2.8 Preparação das aril hidrazinas 70	130
5.2.9 Preparação dos 1-aril-1 <i>H</i> pirazóis 3,5-dissubstituídos 8 e 9	131
6. ESPECTROS SELECIONADOS.....	142
6. ARTIGOS PUBLICADOS	195
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	202

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Síntese dos diínos simétricos 2 através da reação de homoacoplamento dos heterociclos <i>N</i> -propargílicos 1	38
Tabela 2. Síntese dos diínos não simétricos 3 através da reação de heteroacoplamento dos heterociclos <i>N</i> -propargílicos 1 com aril acetilenos.....	41
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 4	55
Tabela 4. Síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 4 através de reação de hidroaminação....	56
Tabela 5. Otimização das condições reacionais para a síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 5	58
Tabela 6. Síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 5 através de reação de hidroaminação....	59
Tabela 7. Otimização das condições reacionais para a síntese dos 1 <i>H</i> pirazóis 3,5-dissubstituídos 6	74
Tabela 8. Síntese dos 1 <i>H</i> -pirazóis 3,5-dissubstituídos 6 através de reação de hidroaminação.....	75
Tabela 9. Síntese dos 1 <i>H</i> -pirazóis 3,5-dissubstituídos 7 através da reação de hidroaminação.....	77
Tabela 10. Otimização das condições reacionais para a síntese dos 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis 3,5-dissubstituídos 8	80
Tabela 11. Síntese dos 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis 3,5-dissubstituídos 8 através de reação de hidroaminação.....	81
Tabela 12. Síntese dos 1-aryl-1 <i>H</i> -pirazóis 3,5-dissubstituídos 9 através de reação de hidroaminação.....	83
Tabela 13. Resultados dos testes de atividade antimicrobiana.....	94
Tabela 14. Resultados dos testes relacionados à atividade antitumoral.....	95
Tabela 15. Resultados dos testes relacionados à atividade antitumoral dos diínos 67a e 67b	96
Tabela 16: Resultados da IC ₅₀ diínos 67a e 67b	97

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Indol e derivados bioativos mais conhecidos.....	33
Figura 2. Estrutura da Diplina D e do Falcarinol.....	37
Figura 3. CCD dos produtos formados na reação de síntese dos diínos não simétricos 3 (Hexano:AcOEt, 90:10).....	43
Figura 4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 2a em CDCl_3	45
Figura 5: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 3a em CDCl_3	46
Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 2a em CDCl_3	47
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3a em CDCl_3	47
Figura 8. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 3a em CDCl_3	48
Figura 9. Espectro de Massas do composto 2a	49
Figura 10. Espectro de Massas do composto 3a	49
Figura 11. Espectro de Infravermelho do composto 2a	50
Figura 12. Espectro de Infravermelho do composto 3a	51
Figura 13. Projeção ORTEP do diíno simétrico 2a determinada por cristalografia de Raios-X.....	52
Figura 14. Produtos naturais e compostos farmacêuticos relevantes que contém o anel isoxazolínico.....	53
Figura 15. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 4a em CDCl_3	62
Figura 16. Expansão do espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 4a em CDCl_3	62
Figura 17. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de compostos 5a e 5'a em CDCl_3	63
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 4a em CDCl_3	64
Figura 19. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 5a em CDCl_3	65
Figura 20. Espectro de HMBC do composto 4a em CDCl_3	66
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros 5d e 5'd em CDCl_3	67
Figura 22. Comparação entre o espectro de ^{13}C e DEPT 135 dos compostos 5d e 5'd em CDCl_3	68
Figura 23. Espectro de Massas do composto 4a	69
Figura 24. Espectro de Massas do composto 5a	69
Figura 25. Espectro de Infravermelho do composto 4a	70
Figura 26. Exemplos de pirazóis polissubstituídos com atividade biológica.....	71
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6a em CDCl_3	87

Figura 28. Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 6a em CDCl_3	87
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto 7a em CDCl_3	88
Figura 30. Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto 8a em CDCl_3	89
Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6a em CDCl_3	90
Figura 32. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto 6a em CDCl_3	90
Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto 8a em CDCl_3	91
Figura 34. Espectro de HMBC do composto 8a em CDCl_3	92
Figura 35. Espectro de Massas do composto 8a	93
Figura 36. Espectro de Infravermelho do composto 6a	94

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Boc	<i>t</i> -butiloxicarbonila
BPDS	Batofenantrolina ácido dissulfônico
CCD	Cromatografia em camada delgada
CSA	Celulose modificada com ácido sulfúrico
d	Dupleto
DABCO	1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Dupleto de dupletos
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
dppm	Bis(difenilfosfina)metano
EM	Espectrometria de Massas
Equiv.	Equivalentes
Phen	1,10-fenantrolina
Hz	Hertz
HRMS	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
MIC	Concentração Inibitória Mínima
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
PEG 400	Polietilenoglicol com peso molecular médio 400
P.F.	Ponto de fusão
PIFA	Bis(trifluoracetato)iodobenzeno
PM	Peso molecular
ppm	Partes por milhão

Rf	Índice de Retenção de uma substância na cromatografia em camada delgada.
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
s	Simpleto
scCO ₂	Dióxido de carbono no estado de fluído supercrítico
s ₁	Simpleto largo
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TEBA	Trietilbenzil amônio
TFAA	Anidrido Trifluoracético
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
Ts	<i>p</i> -Toluenosulfonila
USY	Zeólita Y ultra estabilizada
δ	Deslocamento químico (ppm)
ν	Frequência

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Cada vez mais o foco das investigações em química orgânica está voltado para a síntese de moléculas de alta complexidade, partindo de blocos de construção simples, a partir de metodologias eficientes, limpas e com economia de átomos.

Compostos heterocíclicos compõem mais da metade de toda a gama de compostos orgânicos conhecidos, por isso o interesse pela síntese destes compostos vem crescendo exponencialmente. Núcleos heterocíclicos estão presentes em uma grande variedade de produtos naturais, fármacos, vitaminas e compostos biologicamente ativos, incluindo agentes antitumorais, antibióticos, anti-inflamatórios, antidepressivos, antimaláricos, antifúngicos, antivirais, antidiabéticos, herbicidas, fungicidas e inseticidas.¹

Entre os compostos heterocíclicos, *O*- e *N*-heterociclos de cinco e seis membros são, provavelmente, as unidades estruturais mais comuns encontradas em compostos biologicamente interessantes. Entre estes, heterociclos de cinco membros como os isoxazóis, pirazóis e indóis vêm ganhando destaque nos últimos anos devido à grande incidência em moléculas farmacologicamente ativas.²

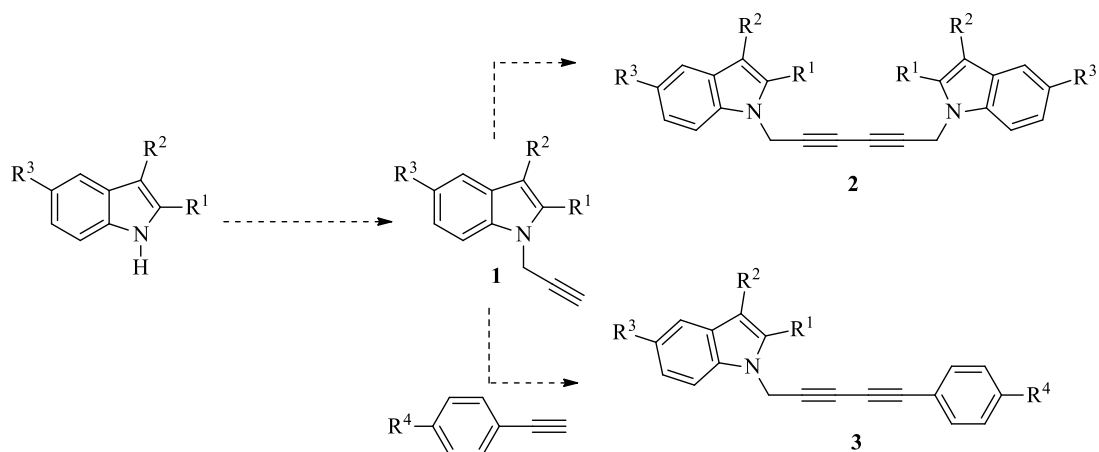
Nosso grupo de pesquisa vem trabalhando, desde 2009, com reações utilizando heterociclos indólicos como precursores sintéticos.³ Neste contexto, com a intenção de dar continuidade a esta linha de pesquisa, os objetivos deste trabalho são:

- Sintetizar novos 1,3-diínos simétricos **2** e não-simétricos **3** derivados dos compostos indólicos *N*-propargílicos **1** através de reações de homo- e heteroacoplamento (Esquema 1).

¹ (a) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles Structure, Reactions, Synthesis and Application*; Wiley, NY, 2013; (b) Saini, M. S.; Kumar, A.; Dwivedi, J.; Singh, R. *Int. J. Pharma Sci. Res.* **2013**, *4*, 66.

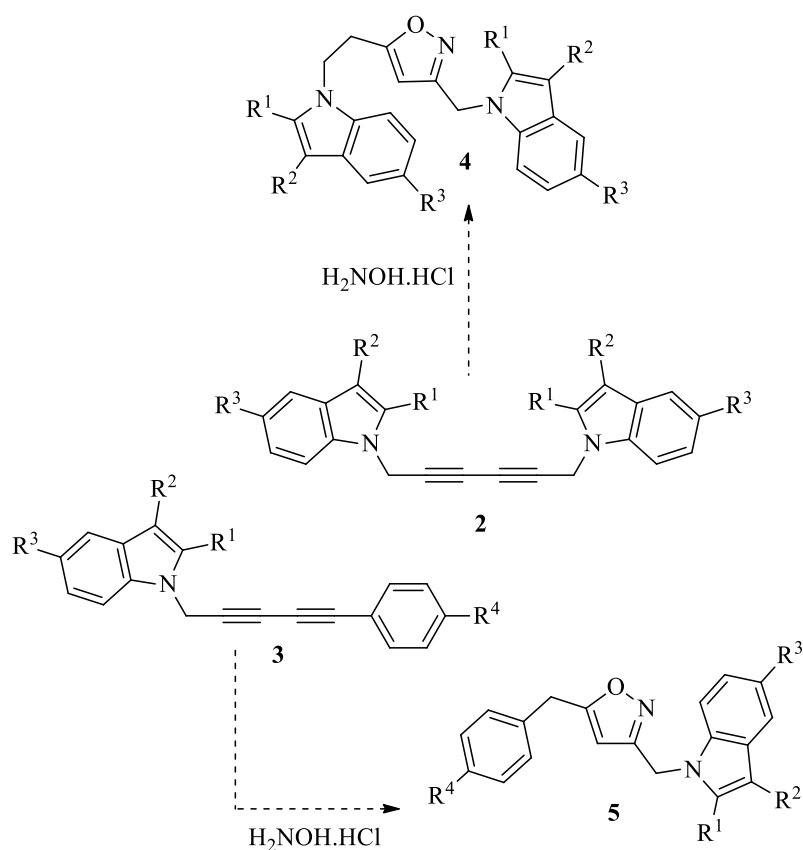
² (a) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620; (b) Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423; (c) Kumar, K. A.; Jayaropa, P. *Int. J. Pharma. Chem. Bio. Sci.* **2013**, *3*(2), 294.

³ (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Soares, J. R.; Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Savegnago, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4926; (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; von Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10464; (c) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Villetti, M. A.; Back, D. F.; Kaufman, T. S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2912; (d) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014; (e) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4560; (f) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060; (g) Kuhn, B. L.; Fortes, M. P.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1648.



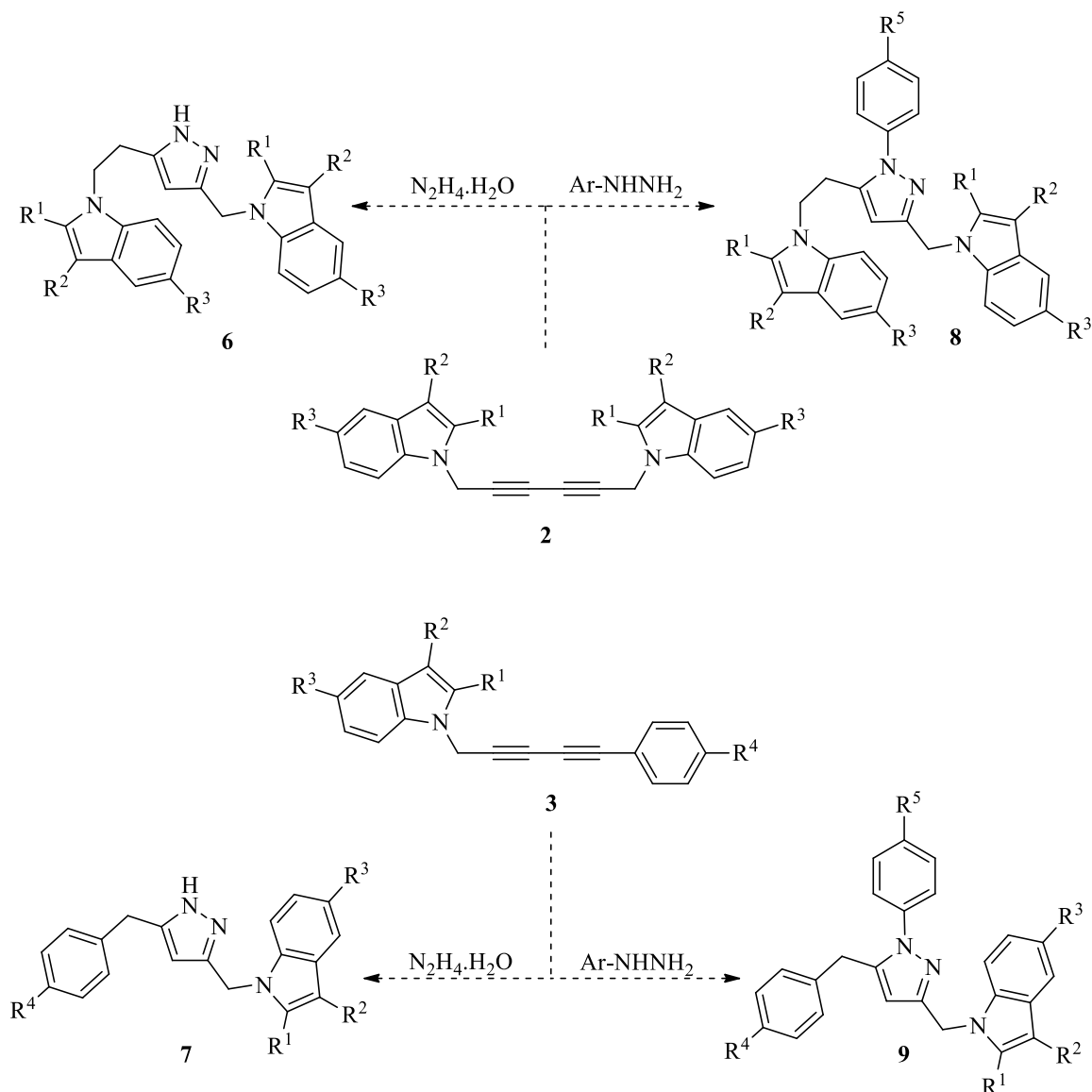
Esquema 1: Síntese dos diínos simétricos **2** e não simétricos **3** através de reações de acoplamento.

- Estudar a reatividade destes diínos perante reações de hidroaminação com hidroxilamina para a síntese de novos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** e **5** (Esquema 2).



Esquema 2: Síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** e **5** através da reação de hidroaminação entre os diínos **2** e **3** e hidroxilamina.

- Sintetizar novos 1*H*-pirazóis **6** e **7** e 1-*aril*-1*H*-pirazóis **8** e **9** através da reação entre os diínicos **2** e **3** e hidrazina e aril hidrazinas (Esquema 3).



Esquema 3: Síntese dos 1*H*-pirazóis **6** e **7** e 1-*aril*-1*H*-pirazóis **8** e **9** através da reação de hidroaminação entre os diínicos **2** e **3** e hidrazina ou aril hidrazinas.

- Realizar experimentos para avaliar as atividades antimicrobiana e antitumoral dos compostos sintetizados.

REVISÃO DA LITERATURA

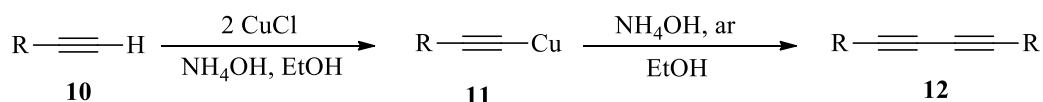
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Síntese de 1,3-diínos e aplicação na formação de compostos heterocíclicos

Devido a sua estrutura interessante, estabilidade e reatividade, 1,3-diínos são considerados blocos sintéticos importantes tanto para a química orgânica quanto para a química de materiais.⁴ Esta parte inicial da revisão da literatura visa apresentar um resumo sobre a síntese de diínos, tanto simétricos como não simétricos, e demonstrar a aplicabilidade destes em reações para a obtenção de compostos heterocíclicos.

2.1.1 Síntese de diínos simétricos

A síntese de diínos foi descrita pela primeira vez por Carl Glaser em 1869 (Esquema 4).⁵ Neste trabalho, partindo-se de fenilacetileno **10**, foi sintetizado inicialmente o fenilacetileno de cobre **11**, um sólido insolúvel amarelo que, após ser isolado, foi exposto a uma nova reação em presença de ar atmosférico para a obtenção do dímero **12**.



Esquema 4

Este método forneceu diínos, com rendimentos moderados, quando foram usados alcinos aromáticos, mas pouco satisfatórios quando foram usados alcinos alifáticos. Devido a estas limitações, novos métodos têm sido estudados desde então para a obtenção de diínos simétricos com maior eficiência.

Muitas modificações para a reação de Glaser foram descritas posteriormente, como o uso de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e solução metanólica de piridina, descrita por Eglinton e Galbraith em

⁴ (a) Shi, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2763; (b) Brandsma. L. *Preparative Acetylenic Chemistry in Studies in Organic Chemistry*, 2 edition, Elsevier Amsterdam, 1988; (c) Brandsma. L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques in Best Synthetic Methods*, Elsevier, Amsterdam, 1981.

⁵ Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422.

1956.⁶ Esta mudança promoveu uma aceleração na dimerização, efeito que foi atribuído ao papel de ligante exercido pela piridina segundo estudo reportado em seguida por Hay que, usando este método, preparou polímeros contendo ligações triplas conjugadas.⁷

Dando continuidade ao estudo desta reação, Hay também descobriu que outras aminas poderiam ser ligantes ainda melhores para este processo e, após alguns testes, TMEDA foi utilizada para a dimerização de alcinos terminais através de um método que utiliza apenas quantidade catalítica de CuCl.⁸

Esta metodologia que ficou conhecida por reação de Glaser-Eglinton-Hay representa o método clássico para a síntese de diínos simétricos. Contudo, apesar de ser um método eficiente para diversos substratos, ainda vêm sendo modificado com o objetivo de torná-lo ainda mais eficaz.

Uma modificação interessante que vêm sendo feita é a introdução de outros metais, o que melhora a eficiência desta reação em muitos casos, sendo que os co-catalisadores mais usados são Paládio, Ouro e Níquel. Além do uso de outros metais, o oxidante também pode variar desde o oxigênio do ar até reagentes orgânicos e inorgânicos, como Oxone, H₂O₂ e PhI(OAc)₂.⁹

Muitos métodos para a síntese de diínos simétricos através de reações de acoplamento oxidativo foram descritos nos últimos anos. A seguir serão comentadas algumas metodologias que merecem destaque.

Em 2009 Adimurthy e colaboradores realizaram um estudo no qual a influência de vários parâmetros foi investigada (Esquema 5).¹⁰ Neste trabalho, os autores comprovaram que o sucesso desta reação depende muito da escolha adequada da base e do ligante, sendo que para a maioria dos alcinos os melhores resultados foram obtidos com a combinação de CuCl, TMEDA e DBU. Todos os diínos **12** foram obtidos em bons rendimentos, inclusive quando um alcino alifático foi usado como substrato. Neste caso, o uso de DABCO se mostrou mais eficiente do que o uso de DBU.

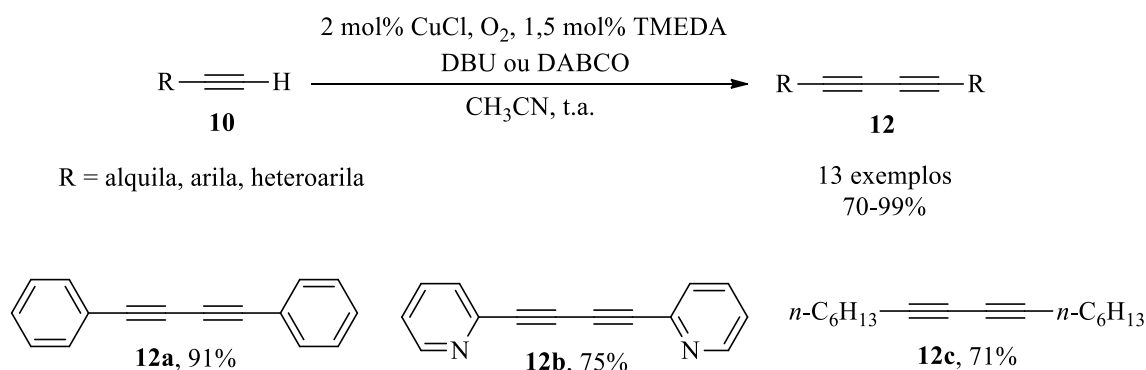
⁶ Eglinton, G; Galbraith, A. R. *Chem Ind.* **1956**, 737.

⁷ Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1275.

⁸ Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320.

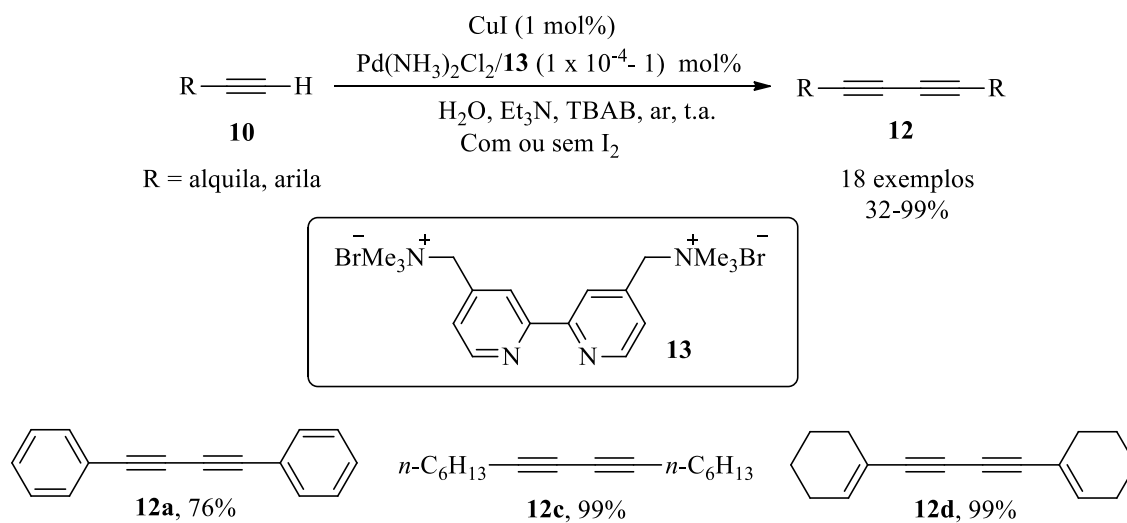
⁹ Stefani, H. A.; Guarezemini, A. S.; Cella, R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7871.

¹⁰ Adimurthy, S.; Malakar, C. C.; Beifuss, U. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5648.



Esquema 5

O uso de sistemas catalíticos que envolvem paládio/cobre foi descrito pela primeira vez pelo grupo de Rossi¹¹ e desde então têm atraído grande interesse devido a utilização de condições brandas e alta tolerância a diversos substratos.¹² Seguindo esta linha de pesquisa Chen e colaboradores descreveram em 2009 a síntese de diínos a partir de alcinos terminais utilizando um sistema catiônico reutilizável 2,2'-bipiridil paládio (II)/**13**/CuI (Esquema 6).¹³



Esquema 6

Neste trabalho, foram examinados os efeitos de diferentes bases, da quantidade do sistema catalítico e do uso de I₂ como oxidante auxiliar ao oxigênio do ar. Diversos exemplos

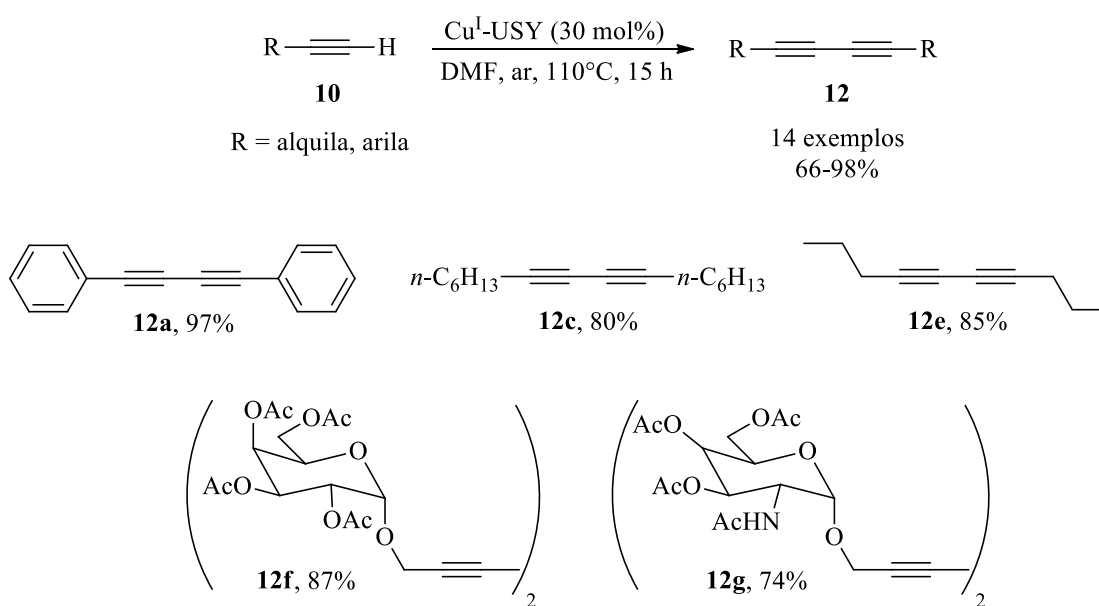
¹¹ Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26,523.

¹² (a) Alomso, D. A.; Carmen, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1146; (b) Batsanov, A. S.; Collings, J. C.; Fairlamb, I. J. S.; Holland, J. P.; Howard, J. A. K.; Lin, Z.; Marder, T. B.; Parsons, A. C.; Wardand, R. M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 703; (c) Shi, M.; Qian, H. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, 20, 771; (d) Yang, F.; Cui, X.; Li, Y.; Zhang, J.; Ren, G.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1963; (e) Yan, J.; Wu, J.; Jin, H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3636; (f) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Gstötmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C.-P.; Weskamp, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 616.

¹³ Chen, S.-N.; Wu, W.-Y.; Tsai, F.-Y. *Green Chem.* **2009**, 11, 269.

foram preparados, sendo que os diínos com substituintes aromáticos foram obtidos em ótimos rendimentos com ou sem o uso de I_2 e os diínos com substituintes alifáticos foram obtidos em bons rendimentos somente com o uso de I_2 . A grande vantagem deste método é a utilização de água como solvente, que além de ser não poluente, facilita a reutilização do sistema catalítico, que pode ser separado facilmente da fase orgânica e reutilizado diversas vezes com apenas uma ligeira diminuição da atividade.

Catalisadores heterogêneos também podem ser usados para catalisar a síntese de diínos a partir de alcinos terminais. Kuhn e colaboradores descreveram em 2009 a síntese de diínos utilizando zeólita USY modificada com cobre como catalisador e DMF como solvente, sem adição de ligantes, aditivos ou oxidantes (Esquema 7).¹⁴ Neste trabalho a influência de diversos parâmetros foi estudada, como a natureza do solvente, a temperatura, tamanho de poro e a quantidade de sítios ácidos da zeólita. Este método foi bastante eficaz para a síntese de vários diínos, com destaque para diínos **12f** e **12g** derivados de carboidratos.



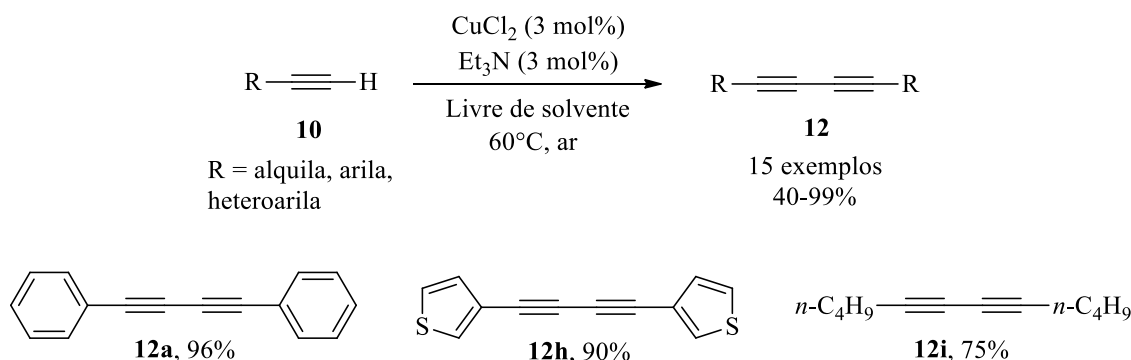
Esquema 7

Em 2010, Wang e colaboradores relataram a síntese de diínos simétricos através de um método livre de solvente. Neste trabalho, foram testados diferentes solventes, bases e sais de cobre, sendo que a melhor condição encontrada utiliza CuCl_2 como catalisador, Et_3N como base e oxigênio do ar como oxidante, sem a necessidade de solvente (Esquema 8).¹⁵ Este procedimento se mostrou eficiente para a síntese de diversos diínos simétricos **12** e tem como

¹⁴ Kuhn, P.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Louis, B.; Pale, P.; Sommer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 423.

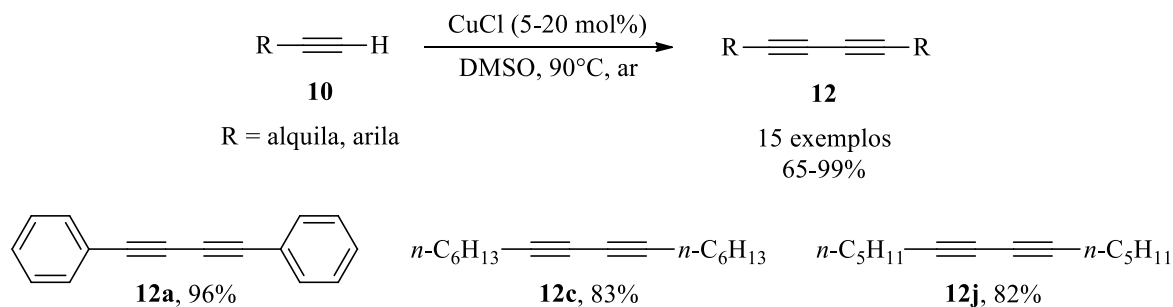
¹⁵ Wang, D.; Li, J.; Li, N.; Gao, T.; Hou, S.; Chen, B. *Green Chem.* **2010**, *12*, 45.

vantagem, além da condição livre de solvente, a possibilidade de reutilização do catalisador por até 5 vezes sem perda significativa de eficiência.



Esquema 8

Posteriormente, Yin e colaboradores descreveram um método no qual é utilizado apenas CuCl como catalisador e DMSO como solvente, livre de bases, ligantes e oxidantes adicionais (Esquema 9).¹⁶ Neste trabalho, foram testadas várias condições e algumas constatações foram feitas, como a importância da escolha do solvente, temperatura e sal de cobre adequados. Este procedimento é extremamente simples e forneceu uma gama de compostos em ótimos rendimentos, com destaque para diínos alifáticos usando octino e heptino, com rendimentos de 83 e 82%, respectivamente.

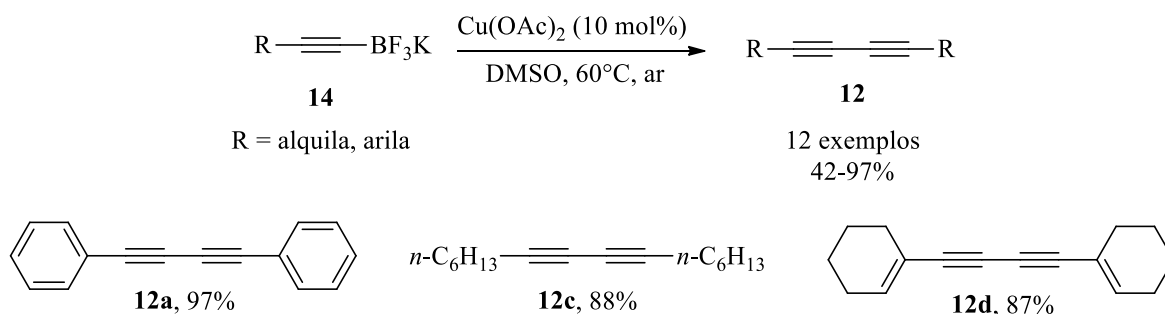


Esquema 9

Supõe-se, geralmente, que em sistemas catalíticos mediados por cobre, os acetiletos de cobre são os intermediários ativos. Porém, outros acetiletos metálicos também têm sido utilizados na síntese de diínos.

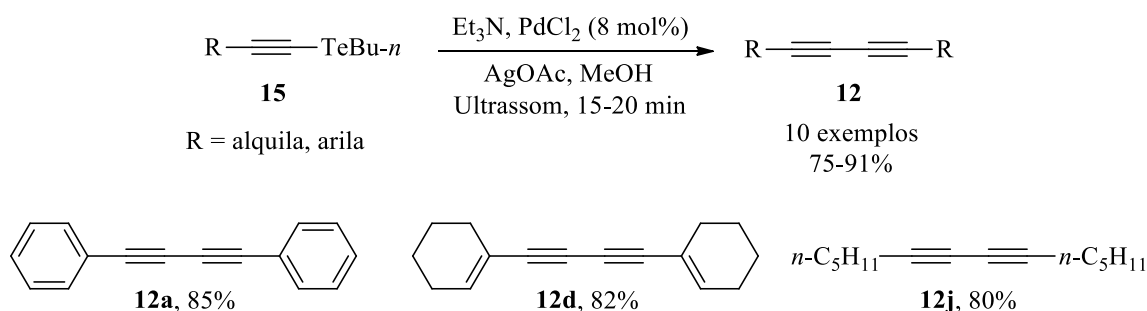
¹⁶ Yin, K.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Green Chem.* **2011**, *13*, 591.

Em 2008 Paixão e colaboradores descreveram a síntese de diínos via dimerização de alquiniltrifluorboratos de potássio **14** (Esquema 10).¹⁷ Este método utiliza Cu(OAc)₂ como catalisador, DMSO como solvente e oxigênio do ar como oxidante, sob condições brandas de reação, e fornece diínos simétricos em rendimentos de moderados a bons, sendo tolerante a um bom número de grupos funcionais e muito eficiente na síntese de diínos com substituintes alifáticos.



Esquema 10

Singh e colaboradores, posteriormente, demonstraram que *n*-butil alquinilteluretos **15** também podem sofrer reações de acoplamento para a obtenção de diínos simétricos (Esquema 11).¹⁸ Neste trabalho foram testados diferentes catalisadores, bases, aditivos e solventes, e tem como diferencial a utilização de ultrassom como fonte de energia para obtenção dos produtos em tempos reduzidos.



Esquema 11

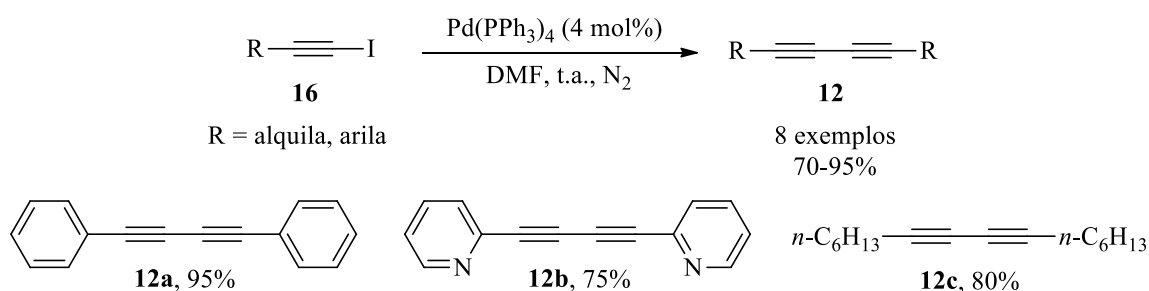
Além do acoplamento oxidativo, diínos simétricos também podem ser preparados através de reações de acoplamento reductivo a partir de alquinil haletos. No entanto, este tipo

¹⁷ Paixão, M. W.; Weber, M.; Braga, A. L.; de, A. J. B.; Deobald, A. M.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2366.

¹⁸ Singh, F. V.; Amaral, M. F. Z. J.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2636.

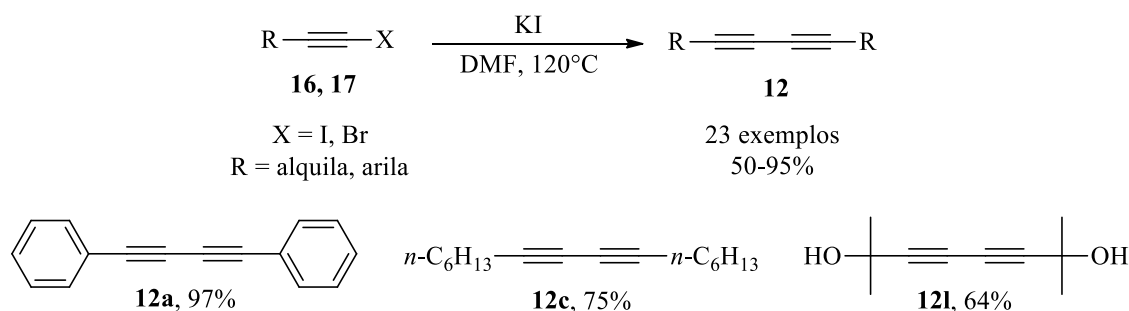
de reação ainda não foi muito explorada, já que poucos artigos foram publicados usando este tipo de mecanismo de reação.

Um exemplo da utilização de acoplamento reductivo, para a síntese de diínos, foi descrito por Damle e colaboradores (Esquema 12).¹⁹ Neste trabalho 1,3-diínos foram sintetizados em ótimos rendimentos partindo-se de 1-iodoalcinos **16** e utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalisador. Este método tem como vantagem a não utilização de bases e aditivos, o uso de atmosfera inerte, que evita reações secundárias associadas com o acoplamento de Glaser, além da obtenção de bons rendimentos para diínos com substituintes alifáticos.



Esquema 12

O grupo de Chen também preparou em 2010 uma variedade de diínos simétricos a partir de iodoalcinos **16** ou bromoalcinos **17** usando iodeto de potássio (Esquema 13).²⁰ Esta reação é tolerante a diversos grupos funcionais e não utiliza base e metais de transição, promovendo a formação dos produtos em rendimentos de bons a ótimos.



Esquema 13

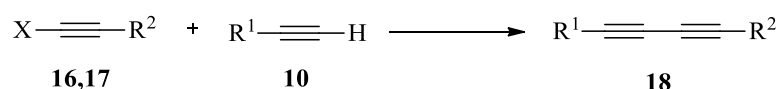
¹⁹ Damle, S. V.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7085.

²⁰ Chen, Z.; Jiang, H.; Wang, A.; Yang, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6700.

2.1.2 Síntese de diínos não simétricos

A síntese de diínos não simétricos é mais desafiadora do que a síntese de diínos simétricos. Tipicamente, existem vários métodos para formar estes diínos através da reação entre dois alcinos terminais diferentes sob uma atmosfera oxidativa. No entanto, a dificuldade é tornar esta reação quimiosseletiva, já que geralmente ocorre uma mistura de produtos de homo- e heteroacoplamento.

O método mais antigo e ainda amplamente utilizado para a síntese de diínos não simétricos é a reação de Cadiot-Chodkiewicz²¹ e suas modificações, na qual se utiliza um 1-haloalcino como eletrófilo e um alcino terminal como nucleófilo (Esquema 14). Esta reação vem sendo amplamente usada desde a década de 50, já que fornece os produtos geralmente em bons rendimentos, utiliza condições brandas e catalisador de baixo custo. No entanto, em alguns casos esta reação não é eficiente, já que pode ocorrer com baixa seletividade fornecendo produtos de homoacoplamento como subproduto, especialmente quando são utilizados alcinos volumosos ou quando as propriedades eletrônicas dos substituintes dos haloalcinos e dos alcinos terminais são semelhantes.



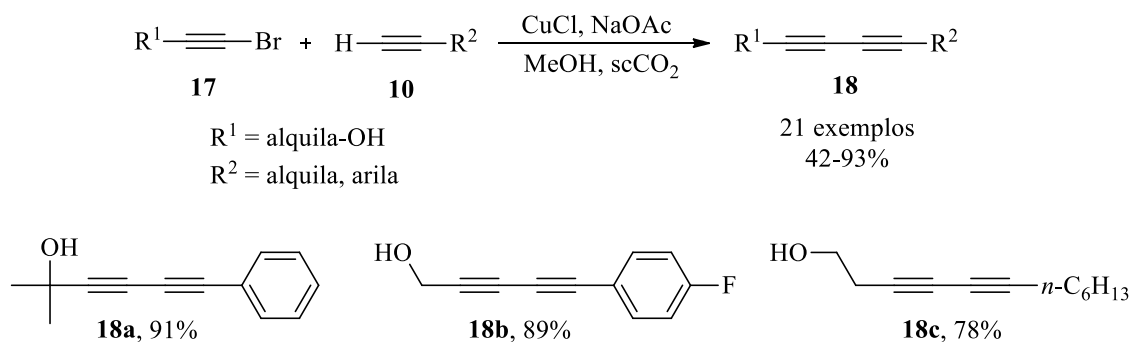
Esquema 14

Com o objetivo de aumentar a eficiência desta reação, melhorias vêm sendo descritas desde sua descoberta. Jiang e Wang em 2007 descreveram a síntese de diínos não simétricos através da reação entre bromoalcinos **17** e alcinos terminais **10** utilizando CO₂ supercrítico como meio reacional e NaOAc como base (Esquema 15).²² Neste trabalho, com base em uma metodologia anterior dos mesmos autores para a síntese de diínos simétricos,²³ foram examinados os efeitos de variação de pressão, temperatura, quantidade de base, e o uso de metanol como co-solvente, e após a obtenção da condição ideal os diínos não simétricos **18** foram sintetizados em bons rendimentos.

²¹ Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. In *Chemistry of Acetylenes*; Viehe, H. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1969; pp 597–647.

²² Jiang, H.-F.; Wang, A. Z. *Synthesis* **2007**, 1649.

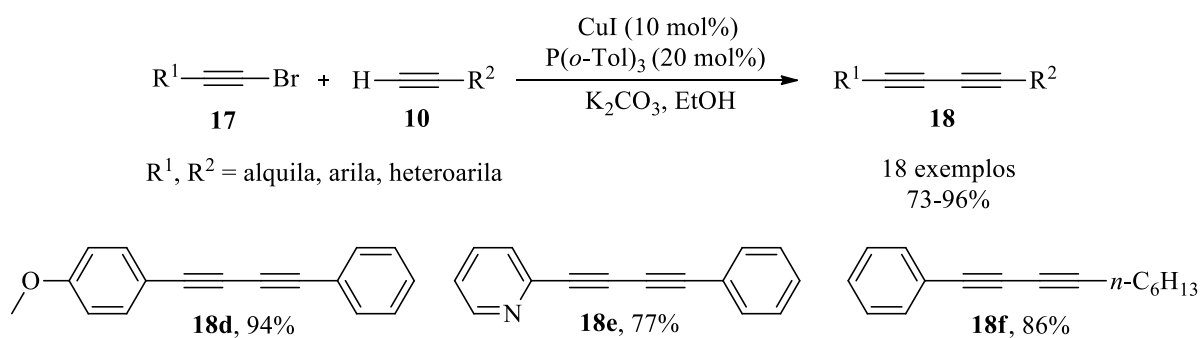
²³ Jiang, H.-F.; Tang, J.-Y.; Wang, A.-Z.; Deng, G.-H.; Yang, S.-R. *Synthesis* **2006**, 1155.



Esquema 15

A principal vantagem do método anterior, além do uso de scCO_2 , considerado um solvente verde, é a utilização de NaOAc como base ao invés de aminas orgânicas. Porém, o método é restrito apenas para bromoalcinos com grupamentos hidroxila, não sendo eficaz para substratos sem este grupo funcional.

Em 2011, Wang e colaboradores utilizaram CuI como catalisador e tris(*o*-toluol)fosfina como ligante e obtiveram bons rendimentos para a síntese de diínos não simétricos (Esquema 16).²⁴ Este método não utiliza catalisador de paládio, é tolerante a diversos substratos e fornece os produtos em bons rendimentos, inclusive quando são usados alcinos alifáticos, como no exemplo **18f**.



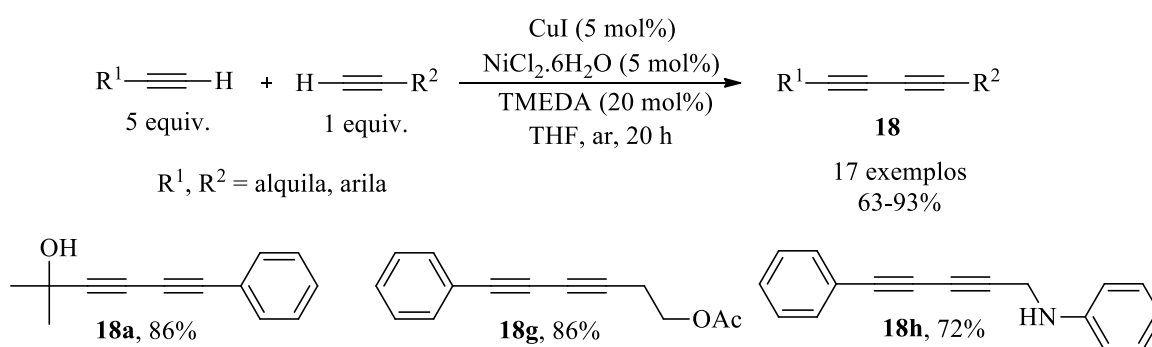
Esquema 16

Embora a reação de Cadiot-Chodkiewicz tenha alcançado grande sucesso, os instáveis 1-haloalcinos limitam a aplicação desta reação para alguns casos. Um acoplamento cruzado feito diretamente a partir de dois alcinos terminais diferentes é uma via muito interessante para a obtenção de diínos não simétricos. O problema, assim com em todos os métodos para a síntese de diínos não simétricos, é a falta de seletividade, que frequentemente conduz a uma

²⁴ Wang, S.; Yu, L.; Li, P.; Meng, L.; Wang, L. *Synthesis* **2011**, 1541.

mistura de produtos quando é utilizado o método clássico de acoplamento de Glaser-Eglinton-Hay.

Um exemplo do uso de diferentes alcinos terminais para a síntese de diínos não simétricos foi descrita por Yin e colaboradores em 2009 (Esquema 17).²⁵ Neste artigo foi relatado pela primeira vez o uso de sais de níquel junto a oxigênio do ar neste tipo de reação, e foi observado que CuI e NiCl₂ trabalham de maneira sinérgica na formação de produtos de heteroacoplamento. Esta metodologia se mostrou tolerante a diversos substratos e todos os diínos não simétricos pretendidos foram obtidos em bons rendimentos, desde que usada uma quantidade 5 vezes maior de um dos alcinos.

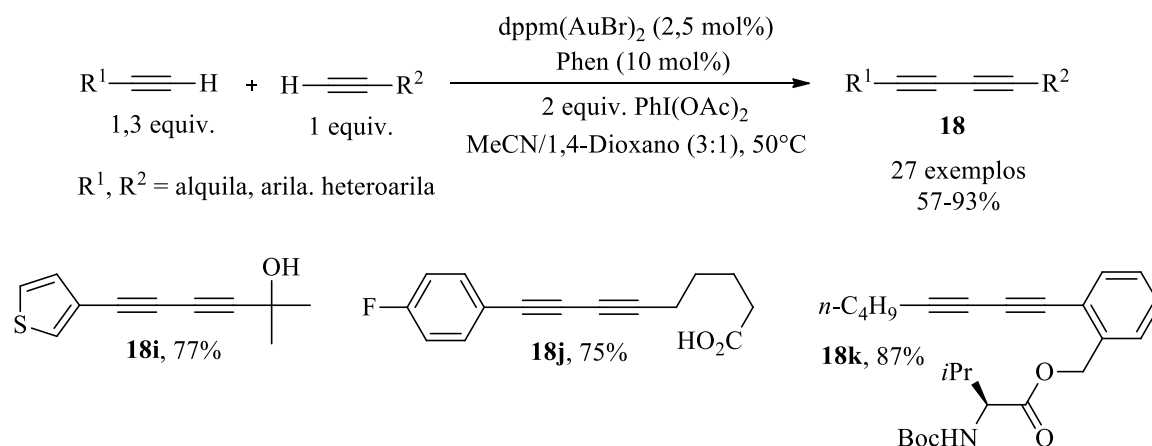


Esquema 17

Recentemente, Peng e colaboradores demonstraram que o ouro também pode ser um interessante catalisador em reações de acoplamento oxidativo entre dois alcinos terminais para a síntese de diínos não simétricos (Esquema 18).²⁶ Este trabalho tem como vantagem o uso de apenas um pequeno excesso de um dos alcinos além de ser altamente seletivo e tolerante a diversos grupos funcionais, como pode ser observado pelos exemplos **18i**, **18j** e **18k**.

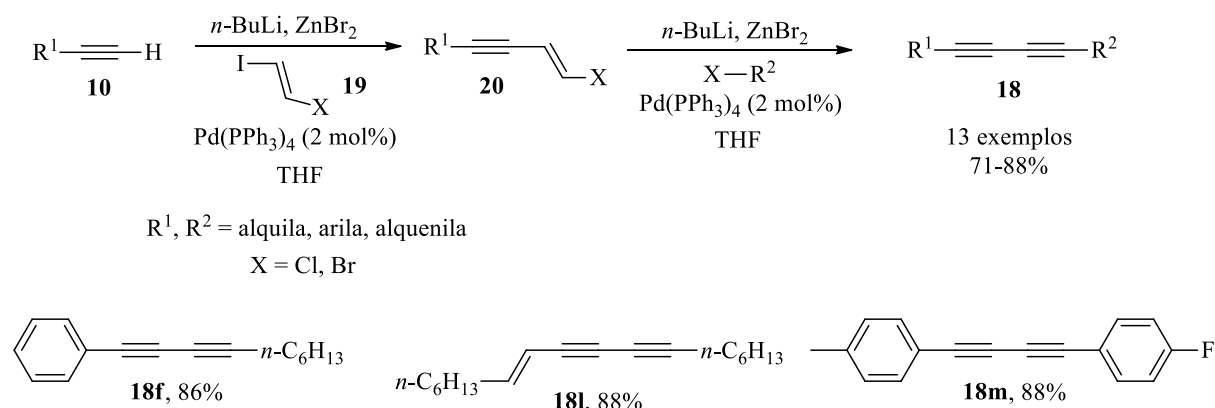
²⁵ Yin, W.; He, C.; Chen, M.; Zhang, H.; Lei, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 709.

²⁶ Peng, H.; Xi, Y.; Ronaghi, N.; Dong, B.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13174.



Esquema 18

Outro método importante para a síntese de diínos não simétricos foi desenvolvido por Negishi e colaboradores (Esquema 19).²⁷ Nesta metodologia diínos não simétricos podem ser obtidos com alta seletividade após duas etapas partindo-se de alcinos terminais e 1,2-dihaloalcenos, sendo aplicável a diversos substratos, inclusive grupos alquenil, como no exemplo **18l**.



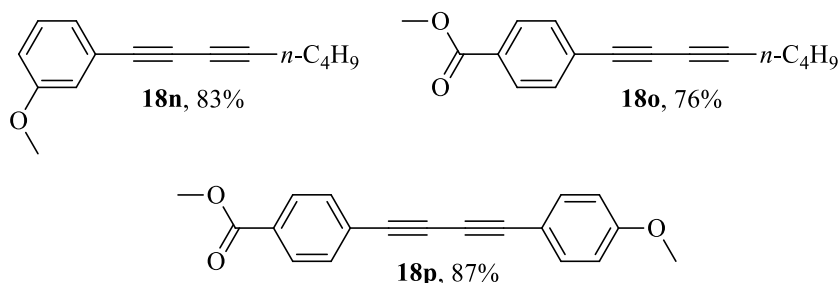
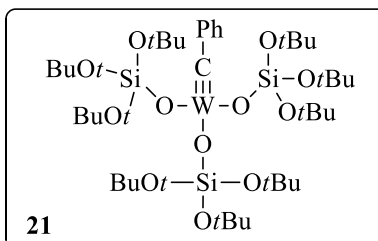
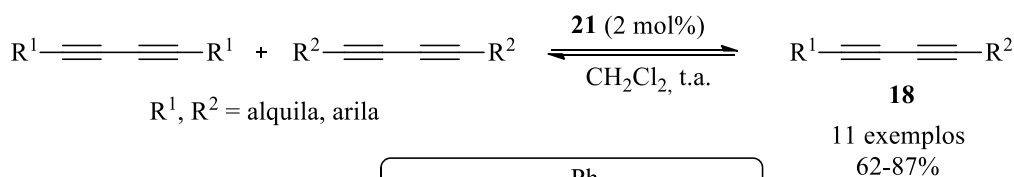
Esquema 19

Diínos não simétricos também podem ser obtidos por metátese cruzada de alcinos. Um exemplo deste tipo de reação foi descrito por Li e colaboradores em 2013, onde um complexo de tungstênio **21** foi usado para converter diínos simétricos em diínos não simétricos (Esquema 20).²⁸ Através desta metodologia diínos simétricos facilmente disponíveis são substratos para a obtenção de diínos não simétricos através de uma reação branda, sob

²⁷ Negishi, E.-I.; Hata, M.; Xu, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3687.

²⁸ Li, S. T.; Schnabel, T.; Lysenko, S.; Brandhorst, K.; Tamm, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7189.

temperatura ambiente, que fornece os produtos com alta seletividade quando 4 equivalentes de excesso de um dos diínos é usado.



Esquema 20

2.1.3 Formação de heterociclos a partir de diínos

Compostos heterocíclicos estão presentes na maioria das moléculas bioativas conhecidas, tanto de origem natural quanto sintética. Por este motivo, é incessante a busca por novas metodologias cada vez mais eficientes para a síntese destes compostos.

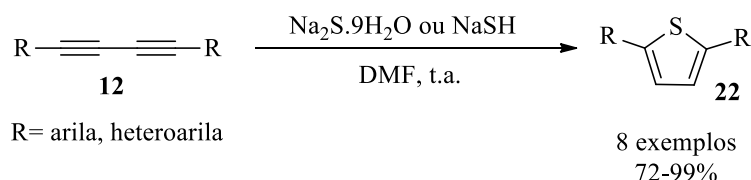
Diversos métodos são conhecidos para a síntese de compostos heterocíclicos, sendo que a reação de cicloadição em diínos se destaca por ser um método que tem como grande vantagem a economia de átomos.

Tiofenos são compostos heterocíclicos de grande interesse já que, além de serem importantes intermediários sintéticos, ainda possuem aplicação em química medicinal, de materiais e agrícola.²⁹ A preparação de tiofenos a partir de diínos foi relatada pela primeira

²⁹ (a) Gronowitz, S.; Hornfeldt, A. B. *Thiophenes*; Elsevier, Oxford, 2004; (b) Press, J. B. In *Heterocyclic Chemistry. Thiophene and its Derivatives*; Gronowitz, S., Ed.; Wiley: New York, 1990; Vol. 44 (Part 4), pp. 397-502.

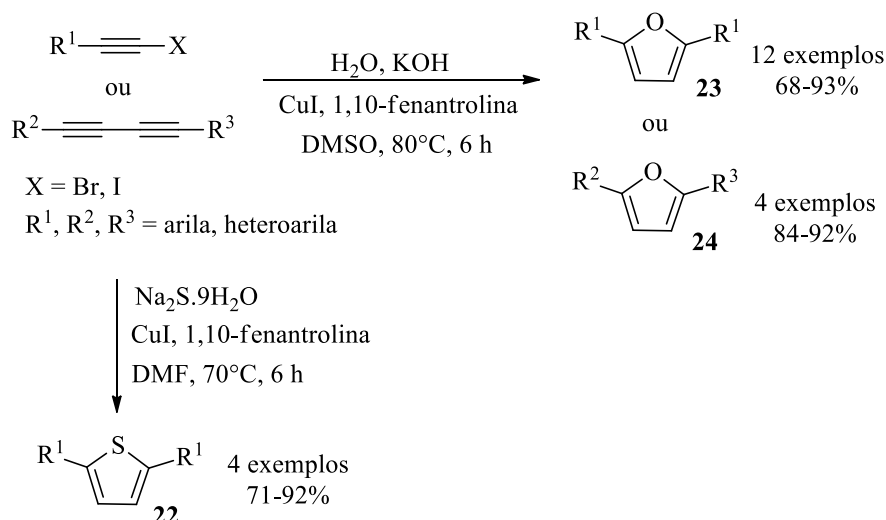
vez em 1960 por Schulte e colaboradores.³⁰ Após, o grupo de Kagan utilizou este método para preparar oligômeros de tiofenos em 1982³¹ e no ano seguinte.³²

Um dos métodos mais recentes para a síntese de tiofenos partindo de 1,3-diínos foi publicada por Tang e colaboradores em 2012 (Esquema 21).³³ Neste trabalho, foram testadas diferentes fontes de enxofre e tiofenos 2,5-dissubstituídos **22** foram obtidos em ótimos rendimentos usando tanto Na₂S.9H₂O quanto NaSH.



Esquema 21

Furanos também podem ser obtidos a partir de diínos, porém condições mais drásticas e o uso de catalisadores geralmente são necessários. Jiang e colaboradores descreveram em 2012 a síntese catalisada por Cu(I) de tiofenos **22** e furanos 2,5-dissubstituídos **23** e **24** a partir de haloalcinos ou 1,3-diínos usando 1,10-fenantrolina como ligante (Esquema 22).³⁴ Esta metodologia é vantajosa pois é tolerante a diferentes substratos e fornece ótimos rendimentos, independente do uso de haloalcinos ou 1,3-diínos previamente preparados.



Esquema 22

³⁰ Schulte, K. E.; Reisch, J.; Horner, L. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 920.

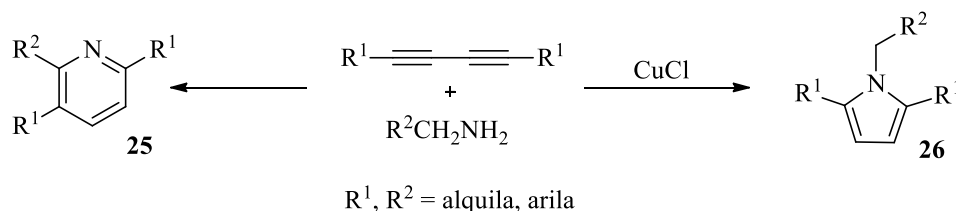
³¹ Beny, J. P.; Dhawan, S. N.; Kagan, J.; Sundlass, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2201.

³² Kagan, J.; Arora, S. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4317.

³³ Tang, J.; Zhao, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5488.

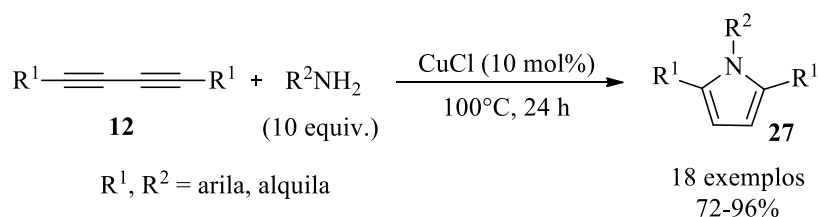
³⁴ Jiang, H.; Zeng, W.; Li, Y.; Wu, W.; Huang, L.; Fu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5179.

A síntese de pirróis a partir de diínos foi descrita pela primeira vez também por Reisch e Schulte, em 1961, um ano depois da síntese dos tiofenos.³⁵ Neste primeiro relato, 5 pirróis foram preparados a partir de diínos e aminas primárias na presença de CuCl. Em 1972 Chalk demonstrou que dependendo das condições da reação este método pode fornecer tanto pirróis quando piridinas, dependendo da quantidade de CuCl usado (Esquema 23).³⁶



Esquema 23

Em 2010, Hua e Zheng demonstraram que pirróis 1,2,5-trissubstituídos podem ser obtidos facilmente a partir de diínos e aminas primárias usando CuCl como catalisador (Esquema 24).³⁷ Este procedimento não utiliza solvente já que a amina é adicionada em excesso e fornece os produtos em ótimos rendimentos, inclusive usando aminas e diínos com substituintes alifáticos.



Esquema 24

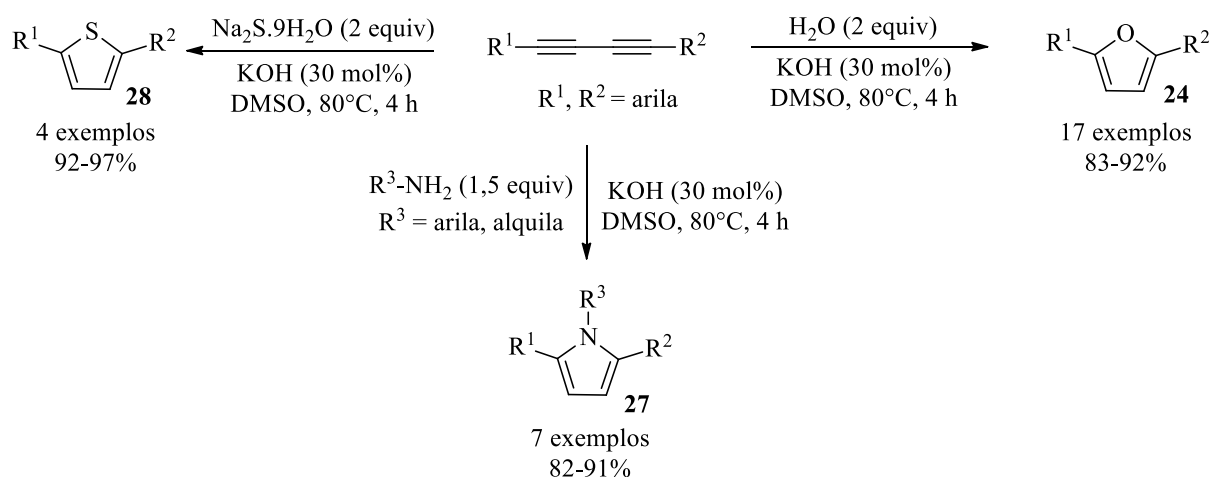
Um dos últimos artigos sobre a síntese de tiofenos, furanos e pirróis foi publicado em 2014 também pelo grupo de Hua e Zheng (Esquema 25).³⁸ Neste trabalho foram sintetizados com sucesso exemplos destes três tipos de compostos heterocíclicos a partir da reação de ciclocondensação de sulfeto, água e aminas primárias com diínos tanto simétricos quanto não simétricos. Esta metodologia é muito interessante já que, com o mesmo sistema livre de catalisador metálico, três tipos de compostos heterocíclicos foram obtidos em altos rendimentos, sob condições brandas.

³⁵ Reisch, J.; Schulte, K. E. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 241.

³⁶ Chalk, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3487.

³⁷ Hua, R.; Zheng, Q. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4512.

³⁸ Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252.



Esquema 25

Outros heterociclos também podem ser sintetizados partindo-se de 1,3-diínos, como selenofenos,³⁹ derivados de silício⁴⁰ e germânio,⁴¹ isoxazóis e pirazóis. Os detalhes da síntese de isoxazóis e pirazóis, que são o foco desta tese, serão explanados com detalhes no próximo capítulo, juntamente com outros métodos que são utilizados para a obtenção destes compostos.

2.2. Síntese de isoxazóis e pirazóis

Isoxazóis e pirazóis são compostos heterocíclicos de grande interesse científico, já que estão presentes em diversas moléculas bioativas, sendo largamente usados, principalmente, na medicina.^{42,2c} Nos últimos anos, muitos métodos foram desenvolvidos para a construção destes núcleos, sendo que os que mais se destacaram serão detalhados neste capítulo.

2.2.1 Síntese de isoxazóis

Isoxazóis são sintetizados geralmente a partir de dois métodos principais: a cicloadição de alcinos com óxidos nítrílicos e a reação de hidroxilamina com compostos 1,3-dicarbonílicos ou compostos 1,3-dieletrófilicos equivalentes.

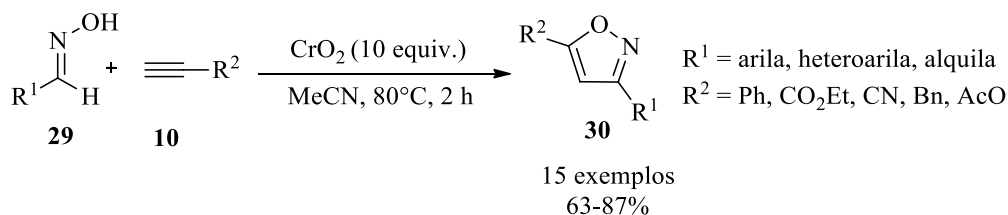
³⁹ Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

⁴⁰ Matsuda, T.; Kadowaki, S.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2007**, 2627.

⁴¹ Matsuda, T.; Kadowaki, S.; Yamaguchi, Y.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1056.

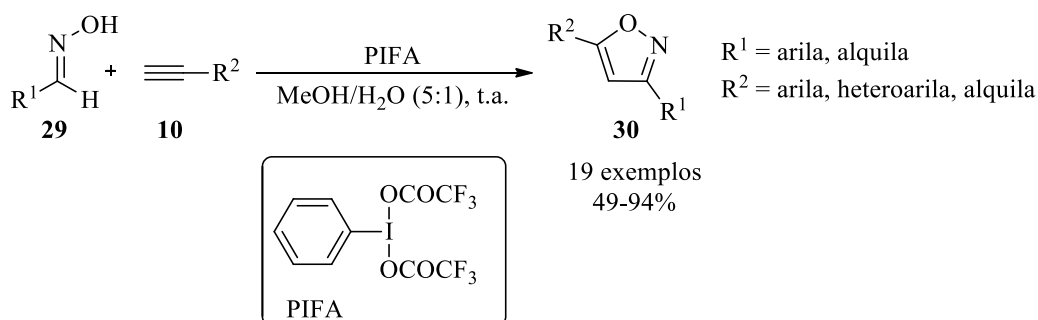
⁴² Keter, F. K.; Darkwa, J. *Biometals* **2012**, *25*, 9.

A cicloadição de alcinos com óxidos nítrílicos gerados *in situ* a partir de aldoximas **29** foi usada por Bhosale e colaboradores para a síntese de isoxazóis em 2009 (Esquema 26).⁴³ Neste tipo de reação a chave do processo está na geração eficiente dos óxidos nítrílicos, por isso a escolha do agente oxidante é muito importante. Neste método Magtrieve™ (CrO₂) foi usado como oxidante e os isoxazóis **30** foram obtidos em bons rendimentos, especialmente quando usadas aldoximas aromáticas ou heteroaromáticas.



Esquema 26

Iodo hipervalente também é um reagente que pode ser utilizado na reação de oxidação de oximas à óxidos nítrílicos.⁴⁴ Em 2011, Jawalekar e colaboradores descreveram a síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **30** a partir da reação entre alcinos terminais **10** e óxidos nítrílicos gerados *in situ* a partir de aldoximas **29** usando bis(trifluoroacetato)iodobenzeno como fonte de iodo hipervalente (Esquema 27).⁴⁵ Este reagente tem como vantagem baixa toxicidade, fácil manuseio e alta disponibilidade e se mostrou bastante eficiente, já que forneceu a maioria dos produtos em bons rendimentos.



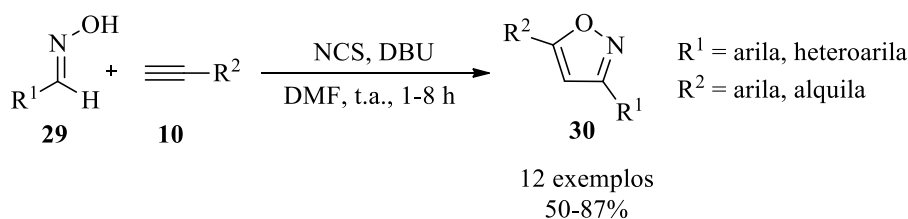
Esquema 27

⁴³ Bhosale, S.; Kurhadea, S.; Prasad, U. V.; Pallea, V. P.; Bhuniya, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3948.

⁴⁴ (a) Das, B.; Holla, H.; Mahender, G.; Banerjee, J.; Reddy, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7347; (b) Chatterjee, N.; Pandit, P.; Halder, S.; Patra, A.; Maiti, D. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7775; (c) Jen, T.; Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 728.

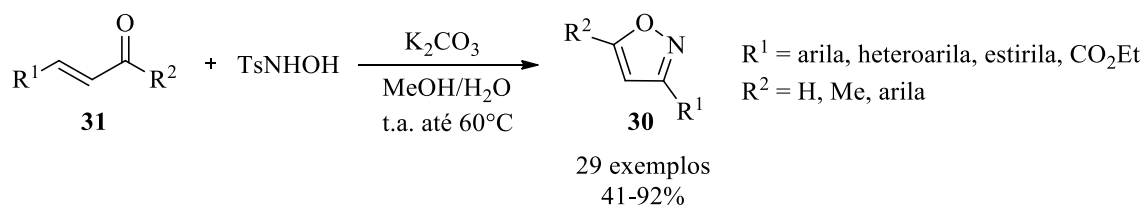
⁴⁵ Jawalekar, A. M.; Reubsat, E.; Flores, P. J. T. R.; van Delft, F. L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198.

Recentemente, Mohammed e colaboradores descreveram uma metodologia livre de metais para a síntese regioselectiva de isoxazóis a partir de aldoximas (Esquema 28).⁴⁶ Neste método, inicialmente, ocorre a reação entre a aldoxima e o NCS para a formação da uma cloro-aldoxima que, após posterior reação com DBU e eliminação de HCl, fornece o óxido nítrico correspondente. A adição do DBU, por promover uma reação exotérmica, também contribui para a posterior cicloadição entre o óxido nítrico e o alcino fornecendo os isoxazóis **30**. Esta metodologia fornece os produtos em bons rendimentos desde que a reação parta de aldoximas substituídas com grupamentos arila ou heteroarila.



Esquema 28

A reação entre derivados de hidroxilamina e compostos 1,3-dieletrofilicos também é muito usada para a síntese de isoxazóis. Um exemplo é o método descrito por Tang e colaboradores, onde isoxazóis 3-substituídos e 3,5-dissubstituídos **30** foram sintetizados através da reação entre *N*-hidroxil-4-toluenossulfonamina e aldeídos e cetonas α,β -insaturados **31** (Esquema 29).⁴⁷ Esta estratégia é atraente pois parte de materiais facilmente disponíveis e utiliza condições brandas, fornecendo uma grande variedade de exemplos, com alta regioselectividade e rendimentos de moderados a bons.



Esquema 29

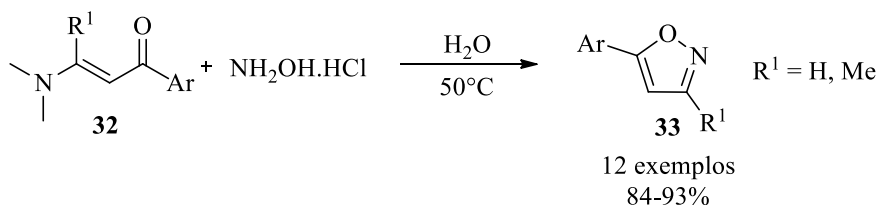
Em 2013, Dou e colaboradores descreveram a síntese de 5-aryl-isoxazóis **33** através da reação de enamino cetonas **32** com hidroxilamina (Esquema 30).⁴⁸ Esta reação foi executada em solução aquosa sem a adição de qualquer catalisador e forneceu os produtos com

⁴⁶ Mohammed, S.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3470.

⁴⁷ Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3982.

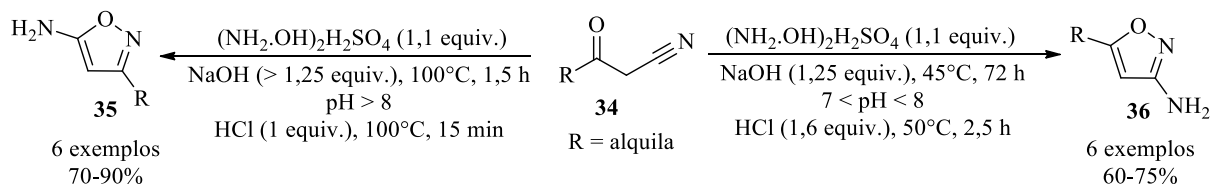
⁴⁸ Dou, G.; Xu, P.; Li, Q.; Xi, Y.; Huang, Z.; Shi, D. *Molecules* **2013**, *18*, 13645.

rendimentos de 84 a 93%, sendo que não foi observada mudança relevante quando foram usados substratos com substituintes retiradores ou doadores de elétrons. Entre as diversas vantagens deste método, além de ser livre de catalisador, está o uso de água como solvente fornecendo os produtos puros após filtração sem a necessidade de outro tipo de purificação.



Esquema 30

Johnson e colaboradores relataram, recentemente, um método no qual 5-amino e 3-amino isoxazóis podem ser sintetizados seletivamente (Esquema 31).⁴⁹ Esta metodologia parte da reação entre hidroxilamina e cetonitrilas **34** e fornece 5-amino-3-alkil isoxazóis **35** quando a reação é realizada sob pH acima de 8 e 3-amino-5-alkil isoxazóis **36** quando é realizada com pH entre 7 e 8. Este método é muito interessante pois amino isoxazóis são blocos estruturais para uma série de moléculas biologicamente ativas e na maioria das estratégias de síntese descritas anteriormente ocorria a formação de uma mistura de regioisômeros.



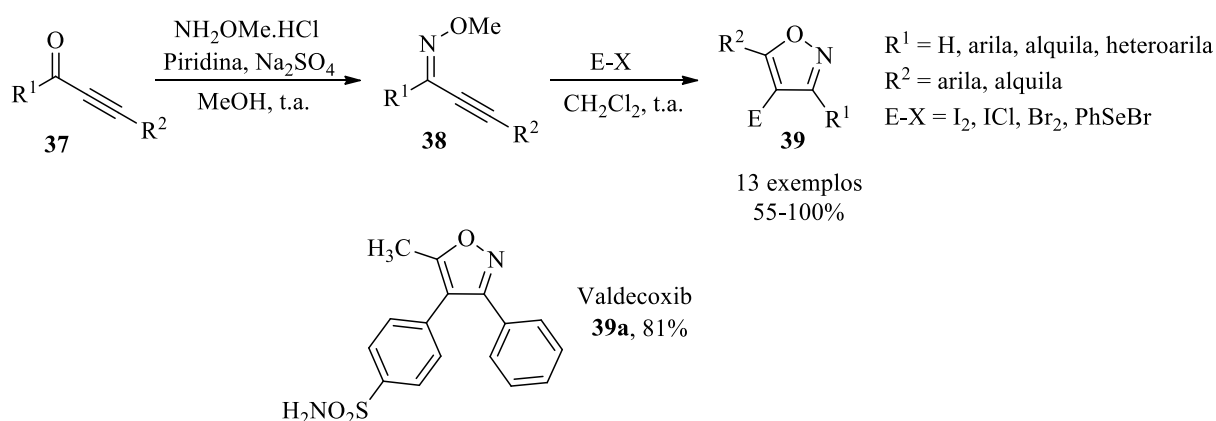
Esquema 31

Em 2005, Larock e Waldo desenvolveram uma metodologia para a síntese de isoxazóis 3,4,5-trissubstituídos **39** através de uma reação de ciclização eletrofílica entre *O*-metil-oximas **38** e diferentes eletrófilos (Esquema 32).⁵⁰ Este método utiliza materiais de partida simples que podem ser facilmente obtidos e promove a síntese de isoxazóis altamente substituídos, em bons rendimentos, sob condições brandas de reação. Além disso, isoxazóis 4-halo ou 4-selênio substituídos podem ser facilmente funcionalizados, como foi demonstrado

⁴⁹ Johnson, J.; Powers, J.; Ma, F.; Jendza, K.; Wang, B.; Meredith, E.; Mainolfi, N. *Synthesis* **2013**, 45, 171.

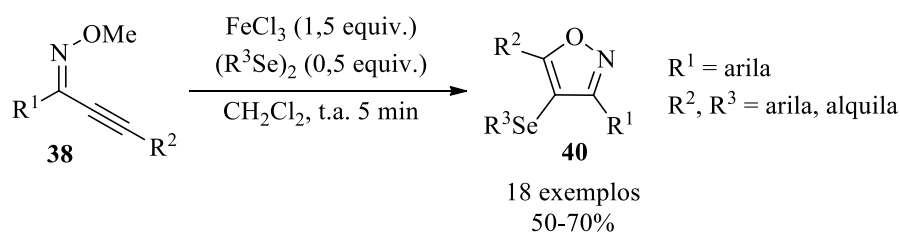
⁵⁰ Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5203.

pelos mesmos autores posteriormente quando o analgésico Valdecoxib **39a** foi sintetizado a partir desta metodologia.⁵¹



Esquema 32

Também usando ciclização eletrofílica, Sperança e colaboradores descreveram a síntese de 4-selenil isoxazóis através da reação entre *O*-metil-oximas **38** e disselenetos de diorganoíla usando FeCl_3 como catalisador (Esquema 33).⁵² Neste trabalho foram examinados os efeitos da variação de temperatura, solvente, fonte de ferro e estequiometria dos reagentes e após a otimização da reação os isoxazóis **40** foram obtidos em bons rendimentos.



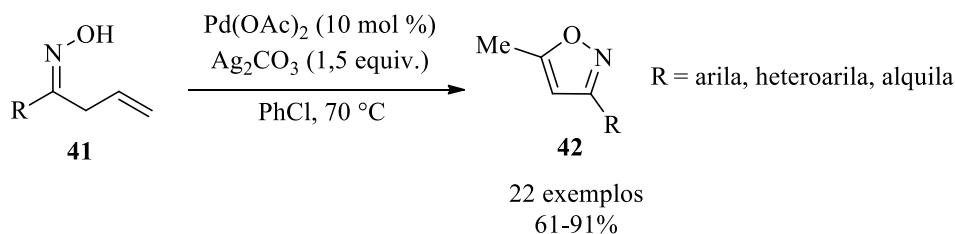
Esquema 33

Esta reação tem como vantagem a rapidez, tolerância a diversos substratos, o uso de um catalisador barato e não tóxico, além da incorporação das duas porções do disseleneto de diorganoíla no produto final, economizando átomos e indo ao encontro dos princípios da química verde. Neste mesmo trabalho também foi demonstrada a versatilidade destes selenil isoxazóis através da reação de troca entre o Se e Li, seguida de reação com diferentes eletrófilos como H_2O , TMSCl , $\text{Ph}(\text{CO})\text{Cl}$, *p*-tolualdeído e Ph_2CO .

⁵¹ Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9643.

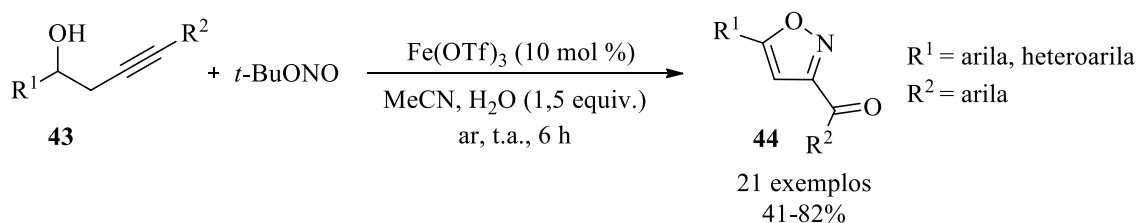
⁵² Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1630.

Recentemente, 5-metil-isoxazóis **42** foram obtidos com sucesso a partir da funcionalização de olefinas não ativadas de oximas β,γ -insaturadas **41** (Esquema 34).⁵³ Esta metodologia utiliza $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador e Ag_2CO_3 como oxidante e promove a formação de isoxazóis em bons rendimentos. Neste mesmo trabalho, a partir de um exemplo de isoxazol, foram sintetizados o analgésico Valdecoxib e o antibiótico Oxacillina.



Esquema 34

Álcoois homopropargílicos também podem ser usados na síntese de isoxazóis através da difuncionalização da ligação tripla não ativada. Gao e colaboradores descreveram em 2014 um método para a síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos **44** através de uma reação entre álcoois homopropargílicos **43**, $t\text{-BuONO}$ e H_2O , usando $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ como catalisador (Esquema 35).⁵⁴ Esta metodologia forneceu isoxazóis em rendimentos de moderados a bons, dependendo da natureza dos substituintes.



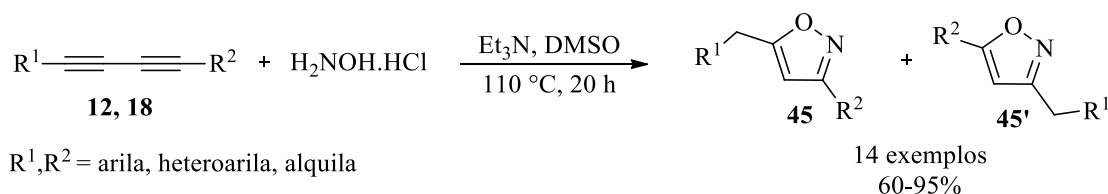
Esquema 35

Além das metodologias citadas anteriormente, isoxazóis também podem ser sintetizados a partir de diínos, assim como os outros compostos heterocíclicos que foram comentados no capítulo 2.1.3 desta revisão da literatura. Um exemplo desta metodologia foi descrito por Wang e colaboradores em 2012, quando isoxazóis 3,5-dissubstituídos **45** foram obtidos a partir da reação entre diínos simétricos **12** e não simétricos **18** e hidroxilamina

⁵³ Dong, K.-Y.; Qin, H.-T.; Bao, X.-X.; Liu, F.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5266.

⁵⁴ Gao, P.; Li, H.-X.; Hao, X.-H.; Jin, D.-P.; Chen, D.-Q.; Yan, X.-B.; Wu, X.-X.; Song, X.-R.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6298.

(Esquema 36).⁵⁵ Neste trabalho, isoxazóis foram obtidos em bons rendimentos, inclusive quando os diínos foram gerados *in situ* via acoplamento de alcinos catalisado por CuI.

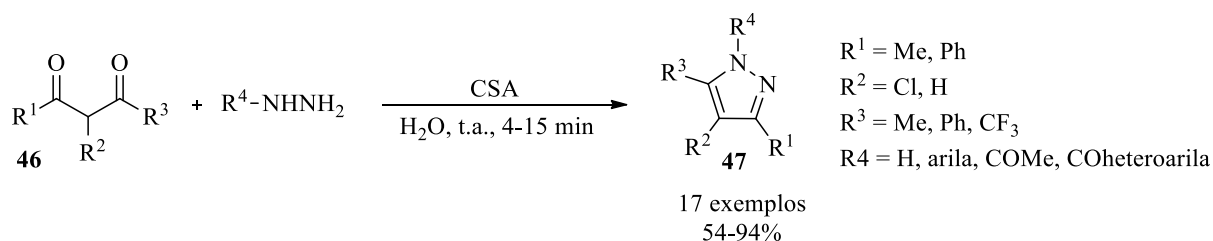


Esquema 36

2.2.2 Síntese de pirazóis

A síntese de núcleos pirazolínicos, geralmente, envolve a construção de ligações C-N por ciclocondensação entre hidrazinas e compostos 1,3-dieletrofílicos ou a formação de uma ligação C-C e uma ligação C-N através de reações de cicloadição 1,3-dipolar. Assim como foi observado para a síntese de isoxazóis, cada método possui vantagens mas também algumas limitações, sendo que muitas metodologias novas vêm sendo descritas nos últimos anos.

A ciclocondensação entre compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas para a síntese de pirazóis foi utilizada recentemente por Nasserri e colaboradores (Esquema 37).⁵⁶ Neste trabalho, a reação entre diferentes 1,3-dicetonas **46** e hidrazinas ou hidrazidas foi executada em água tendo celulose modificada com ácido sulfúrico como catalisador heterogêneo reciclável. Os pirazóis **47** foram obtidos em bons rendimentos (54-94%) após poucos minutos a temperatura ambiente e o catalisador se mostrou eficiente mesmo após ser usado quatro vezes.

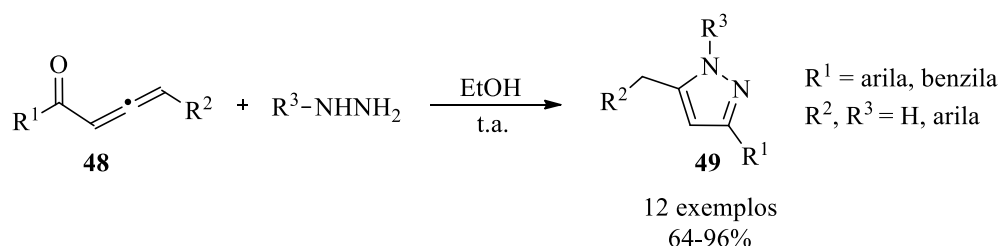


Esquema 37

⁵⁵ Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2418.

⁵⁶ Nasserri, M. A.; Salimia, M.; Esmailib, A. A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61193.

Cetonas 1,2-alênicas também podem ser utilizadas como substrato em reações de ciclocondensação com hidrazinas para a formação de pirazóis. Uma metodologia, descrita em 2012, utiliza etanol como solvente e promove a formação de pirazóis 3,5-dissubstituídos **49** em ótimos rendimentos após 1 hora de reação à temperatura ambiente (Esquema 38).⁵⁷ Este método é vantajoso pois utiliza uma condição livre de catalisador, porém é pouco seletiva, já que quando foi usada fenil hidrazina ocorreu a formação de regioisômeros na proporção 1,5:1.



Esquema 38

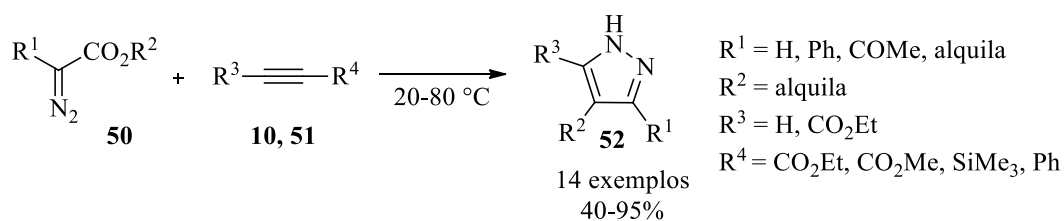
A cicloadição 1,3-dipolar também é um poderoso método para a síntese de pirazóis. Nesta metodologia ocorre a reação de cicloadição entre alcenos ou alcinos e compostos 1,3-dipolares, usualmente representados por diazoalcanos, iminas nitrílicas, hidrazonas ou sidnonas. Em relação à seletividade, a cicloadição 1,3-dipolar é geralmente mais regioseletiva devido a diferença de eletronegatividade entre os átomos de carbono e nitrogênio, diferentemente da ciclocondensação clássica entre compostos 1,3-dieletrofilicos e hidrazina, que depende da diferença de reatividade dos substituintes.

Em 2009 Vuluga e colaboradores descreveram uma metodologia na qual compostos diazo α -carbonila **50** reagem com alcinos em uma condição livre de solvente e catalisador (Esquema 39).⁵⁸ Este método é interessante pois, geralmente, neste tipo de reação é necessária a adição de ácidos de Lewis para diminuir a energia do LUMO de compostos diazocarbonila ou são usados compostos diazo ricos em elétrons,⁵⁹ que são pouco estáveis e muitas vezes explosivos. Esta reação foi conduzida com um pequeno excesso do substrato mais volátil (1,1 equiv.) e, após finalização, este excesso foi evaporado e os pirazóis **52** foram obtidos puros e, em geral, em bons rendimentos.

⁵⁷ Guo, S.; Wang, J.; Guo, D.; Zhang, X.; Fan, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3772.

⁵⁸ Vuluga, D.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Green Chem.* **2009**, *11*, 156.

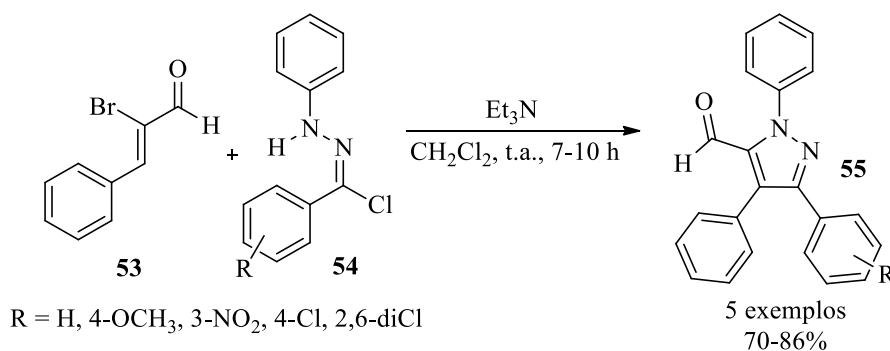
⁵⁹ (a) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381; (b) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.



Esquema 39

Nitriliminas são geradas *in situ* por tratamento de haletos de hidrazonila com base. Este substrato vem sendo usado por décadas na síntese de pirazóis,⁶⁰ inclusive sendo aplicado na síntese de medicamentos como o Celocoxib e o Rimonabant.⁶¹

Um exemplo do uso de nitriliminas na síntese de pirazóis foi descrito em 2010, quando novos pirazóis 1,3,4,5-tetrassubstituídos **55** foram obtidos via ciclização 1,3-dipolar (Esquema 40).⁶² Neste metodologia, α -bromocinamaldeído **53** foi usado como *synton* de alcino com o objetivo de aumentar a seletividade da reação já que alcinos podem fornecer misturas de regioisômeros.



Esquema 40

Este mesmo grupo de pesquisa já havia demonstrado anteriormente que o uso de bromoalcenos como *syntons* de alcinos também pode ser aplicado com sucesso na síntese regioseletiva de isoxazóis.⁶³

Recentemente, Kong e colaboradores descreveram a síntese de pirazóis 1,3,5-trissubstituídos **57**, usando hidrazonas **56** como substrato 1,3-dipolar (Esquema 41).⁶⁴ Neste trabalho diversos pirazóis foram sintetizados através de um procedimento simples usando tosil

⁶⁰ Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; J. Wiley and Sons: New York, 1984.

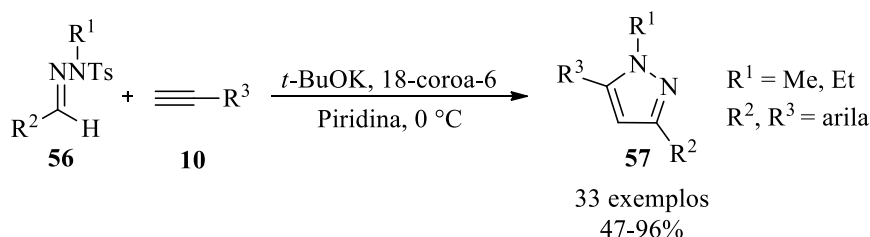
⁶¹ (a) Sui, Z.; Guan, J.; Ferro, M. P.; McCoy, K.; Walter, M. P.; Murria, W. V.; Singer, M.; Steber, M.; Ritchie, D. M.; Argentieri, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 601; (b) Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943; (c) Donohue, S. R.; Halldin, C.; Pike, V. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2789.

⁶² Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme II, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1341.

⁶³ (a) Dadiboyena, S.; Xu, J.; Hamme, A. T., II *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1295; (b) Xu, J.; Hamme, A. T., II *Synlett* **2008**, 919; (c) Hamme, A. T., II; Xu, J.; Wang, J.; Cook, T.; Ellis, E. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2885.

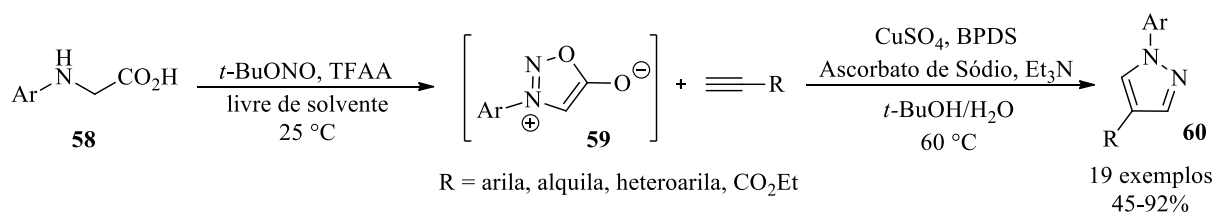
⁶⁴ Kong, Y.; Tang, M.; Wang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 576.

hidrazonas *N*-alquiladas e alcinos terminais. Esta metodologia se mostrou eficiente tanto para substratos com grupos doadores quanto receptores de elétrons, e ocorreu com total regioseletividade.



Esquema 41

Outros compostos que vêm sendo muito usados nos últimos anos como substratos 1,3-dipolar são as sidnonas.⁶⁵ Um exemplo do uso de sidnonas foi descrito por Specklin e colaboradores em 2014 (Esquema 42).⁶⁶ Neste trabalho sidnonas **59** foram obtidas *in situ* a partir de arilglicinas **58** e após sofrerem ciclização 1,3-dipolar com alcinos originaram os pirazóis 1,4-dissubstituídos **60** em ótimos rendimentos. Esta metodologia é vantajosa pois as sidnonas são obtidas de maneira fácil se comparados com outros métodos descritos na literatura.⁶⁷ Além disso, a reação se mostrou altamente regioseletiva, tendo em vista que não foi observada a formação de regioisômeros.



Esquema 42

Além dos métodos tradicionais, outras estratégias também podem ser aplicadas com sucesso na síntese de pirazóis. Um método que vêm se destacando é a adição intramolecular de nitrogênio a alcinos, recurso utilizado recentemente por Wen e colaboradores (Esquema 43).⁶⁸ Neste trabalho pirazóis altamente funcionalizados **62** foram obtidos a partir de *N*-

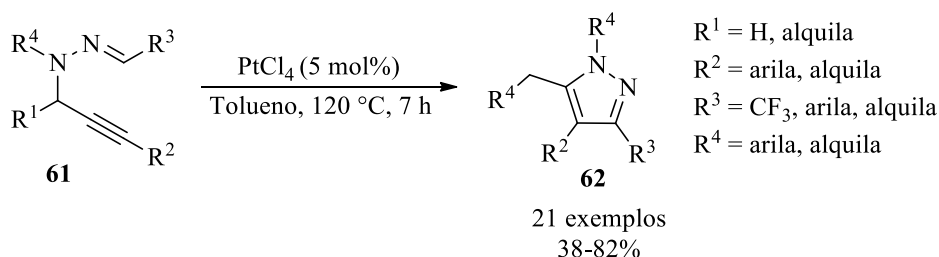
⁶⁵ (a) Foster, R. S.; Jakobi, H.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1506; (b) Harju, K.; Vesterinen, J.; Yli-Kauhahuoma, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2219; (c) Browne, D. L.; Taylor, J. B.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 984; (d) Foster, R. S.; Jakobi, H.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4858; (e) Foster, R. S.; Huang, J.; Vivat, J. F.; Browne, D. L.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4052.

⁶⁶ Specklin, S.; Decuypere, E.; Plougastel, L.; Aliani, S.; Taran, F. J. *Org. Chem.* **2014**, *79*, 7772.

⁶⁷ (a) Applegate, J.; Turnbull, K. *Synthesis* **1988**, 1011; (b) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1542.

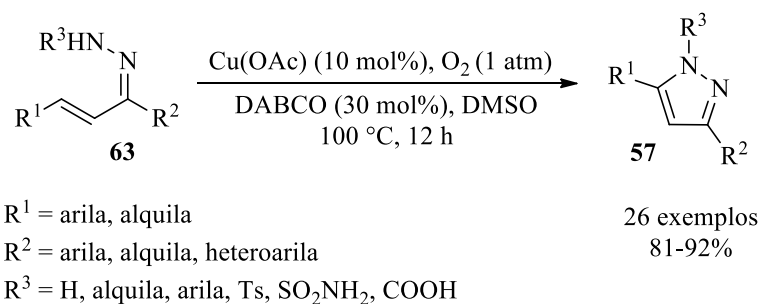
⁶⁸ Wen, J.-J.; Tang, H.-T.; Xiong, K.; Ding, Z.-C.; Zhan, Z.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5940.

propargil hidrazonas **61** via reação de ciclização intramolecular catalisada por platina, sendo que os melhores rendimentos foram obtidos com grupos R⁴ doadores de elétrons.



Esquema 43

Hidrazonas também podem sofrer outros tipos de reação para a formação de pirazóis. Em 2013, Li e colaboradores descreveram a síntese dos pirazóis **57** partindo de uma reação em que hidrazonas **63** sofrem um processo de acoplamento oxidativo intramolecular (Esquema 44).⁶⁹ Neste processo ocorre a funcionalização direta de uma ligação C-H, seguido pela formação de uma nova ligação C-N sem a necessidade de pré-funcionalização do substrato, fornecendo de forma direta pirazóis 1,3,5-trissubstituídos em ótimos rendimentos.



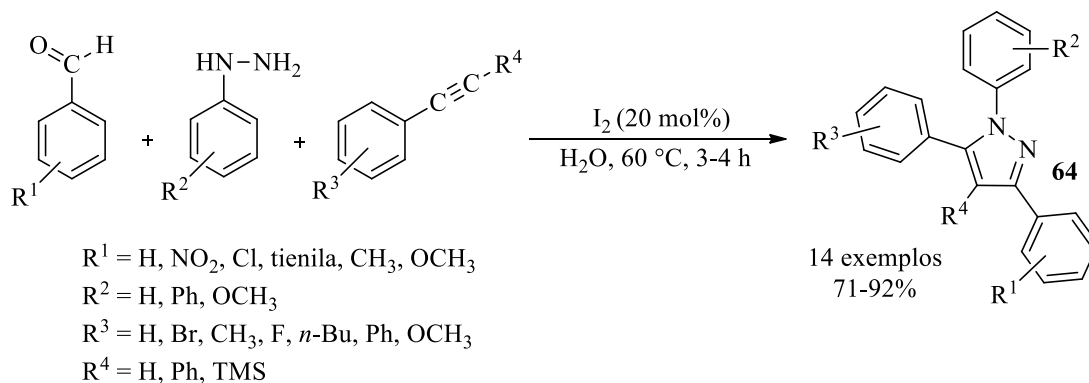
Esquema 44

Uma estratégia que vêm sendo usada recentemente na síntese de pirazóis é a reação multicomponentes, metodologia que tem como vantagem a combinação de mais de dois blocos de construção, conduzindo aos produtos desejados em uma única etapa, através da formação simultânea de duas ou mais ligações sem isolamento ou purificação de intermediários.

Recentemente, Rai e colaboradores demonstraram que pirazóis 1,3,5-trissubstituídos podem ser obtidos a partir da reação multicomponentes entre aldeídos aromáticos, aril

⁶⁹ Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636.

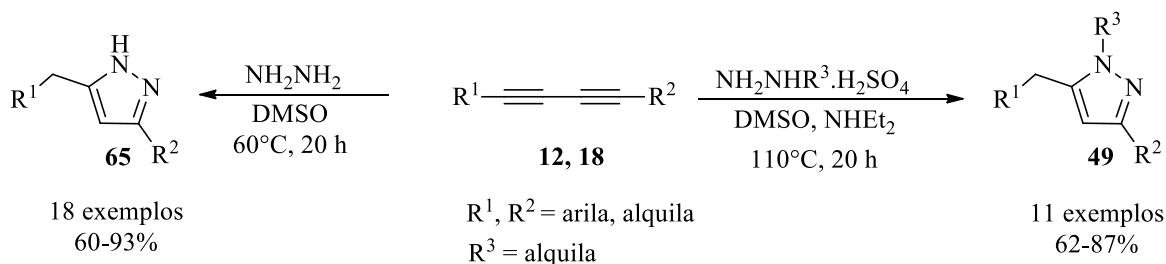
hidrazinas e alcinos (Esquema 45).⁷⁰ Neste metodologia iodo foi usado como catalisador e água como solvente, e após reações sequencias de formação de base de Schiff, adição de Mannich e ciclização intramolecular os pirazóis altamente substituídos **64** foram obtidos.



Esquema 45

A grande vantagem desta reação é a possibilidade da síntese de diversos produtos já que é possível mudar os substituintes de três diferentes substratos. Além disso, esta metodologia segue os princípios da química verde já que é um método *one pot* que economiza energia, utiliza água como solvente e um catalisador não tóxico e facilmente disponível.

Pirazóis, assim como isoxazóis, também podem ser sintetizados a partir de diínos. Além da síntese de isoxazóis comentada no capítulo 2.2.1, Wang e colaboradores também descreveram recentemente a síntese de *1H*-pirazóis⁷¹ **65** e pirazóis 1,3,5-trissubstituídos⁷² **49** através da reação de hidrogenação de diínos simétricos **12** e não simétricos **18** com hidrazinas (Esquema 46). Este método permitiu a síntese de pirazóis 3,5-dissubstituídos e 1,3,5-trissubstituídos em bons rendimentos, utilizando condições livres de catalisador.



Esquema 46

⁷⁰ Rai, P.; Srivastava, M.; Singh, J.; Singh, J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 779.

⁷¹ Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1693.

⁷² Yu, X.; Huang, N.; Feng, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Synthesis* **2014**, *46*, 2422.

**APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO
DOS RESULTADOS**

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Introdução

A química de compostos heterocíclicos é uma das fontes mais importantes de novos compostos com atividades farmacológicas devido, principalmente, a sua habilidade de fornecer compostos que imitam peptídeos e podem se ligar reversivelmente a proteínas.⁷³

Compostos com anéis heterocíclicos estão relacionados a diversos processos básicos do nosso metabolismo, já que três dos vinte aminoácidos encontrados nas enzimas e muitas coenzimas e cofatores possuem compostos heterocíclicos em sua estrutura.

Entre os compostos heterocíclicos, o indol se destaca por estar presente em um grande número de compostos bioativos isolados de fontes naturais. Três exemplos que evidenciam a importância do anel indólico são o aminoácido essencial triptofano, o hormônio neurotransmissor serotonina e o hormônio regulador do sono melatonina (Figura 1).

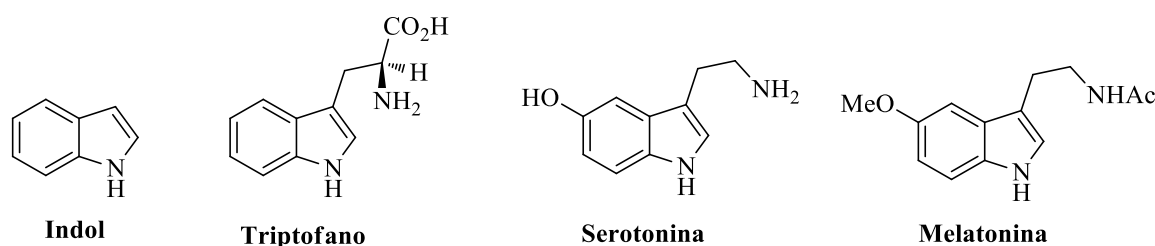


Figura 1: Indol e derivados bioativos mais conhecidos.

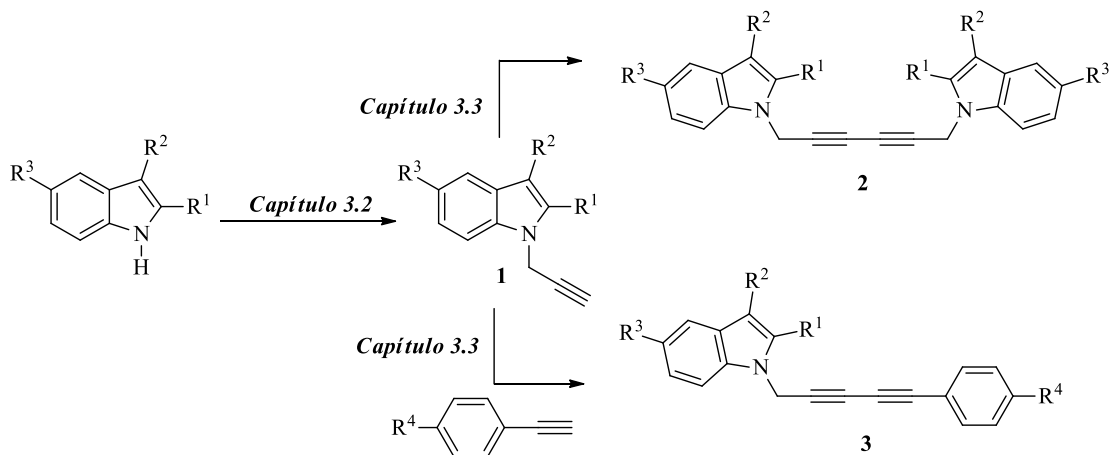
Nos últimos anos, diversos novos compostos derivados de indol foram sintetizados e avaliados farmacologicamente. Entre estes, destacam-se compostos em que o núcleo indólico foi combinado a outros núcleos heterocíclicos.^{2a}

No capítulo anterior foram revisados alguns dos principais métodos para a síntese de diínos simétricos e não simétricos, assim como isoxazóis e pirazóis.

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na realização do presente trabalho, divididos da seguinte maneira:

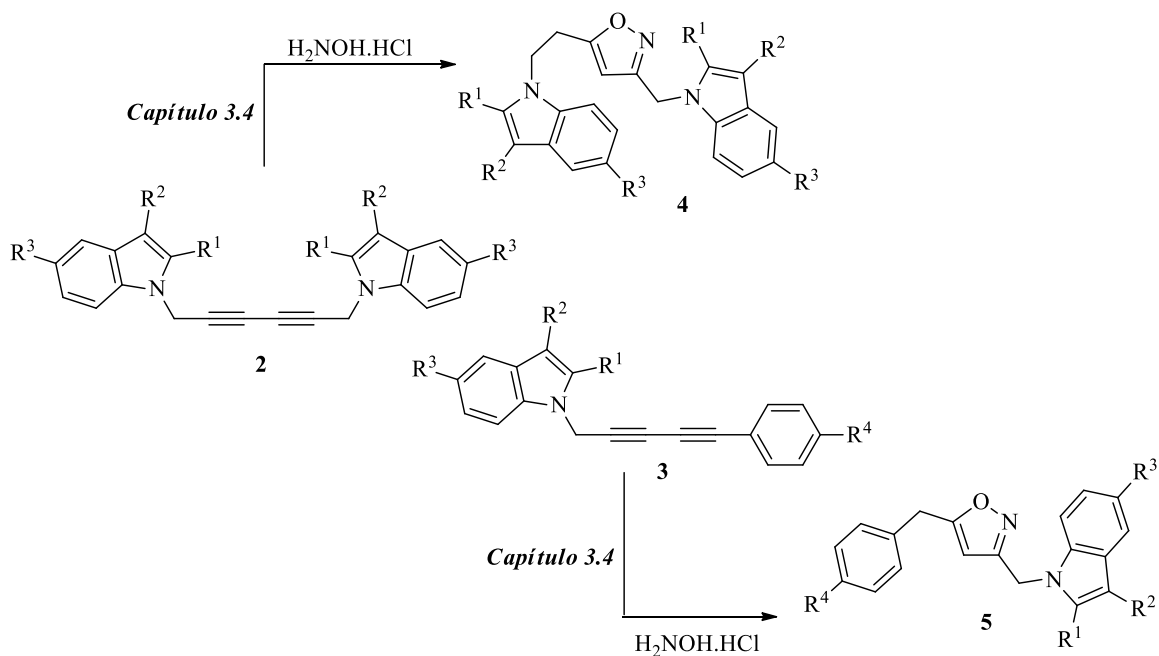
⁷³ (a) Dolle, R.E.; Nelson, K.H. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 235; (b) Franzen, R.G. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 195; (c) Dolle, R.E. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 477; (d) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.G.; Lubell, W.D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789.

- *Capítulo 3.2*: Preparação dos materiais de partida **1**;
- *Capítulo 3.3*: Síntese e caracterização dos díinos simétricos **2** e não simétricos **3**, através de reações de acoplamento dos heterociclos *N*-propargílicos **1** (Esquema 47);



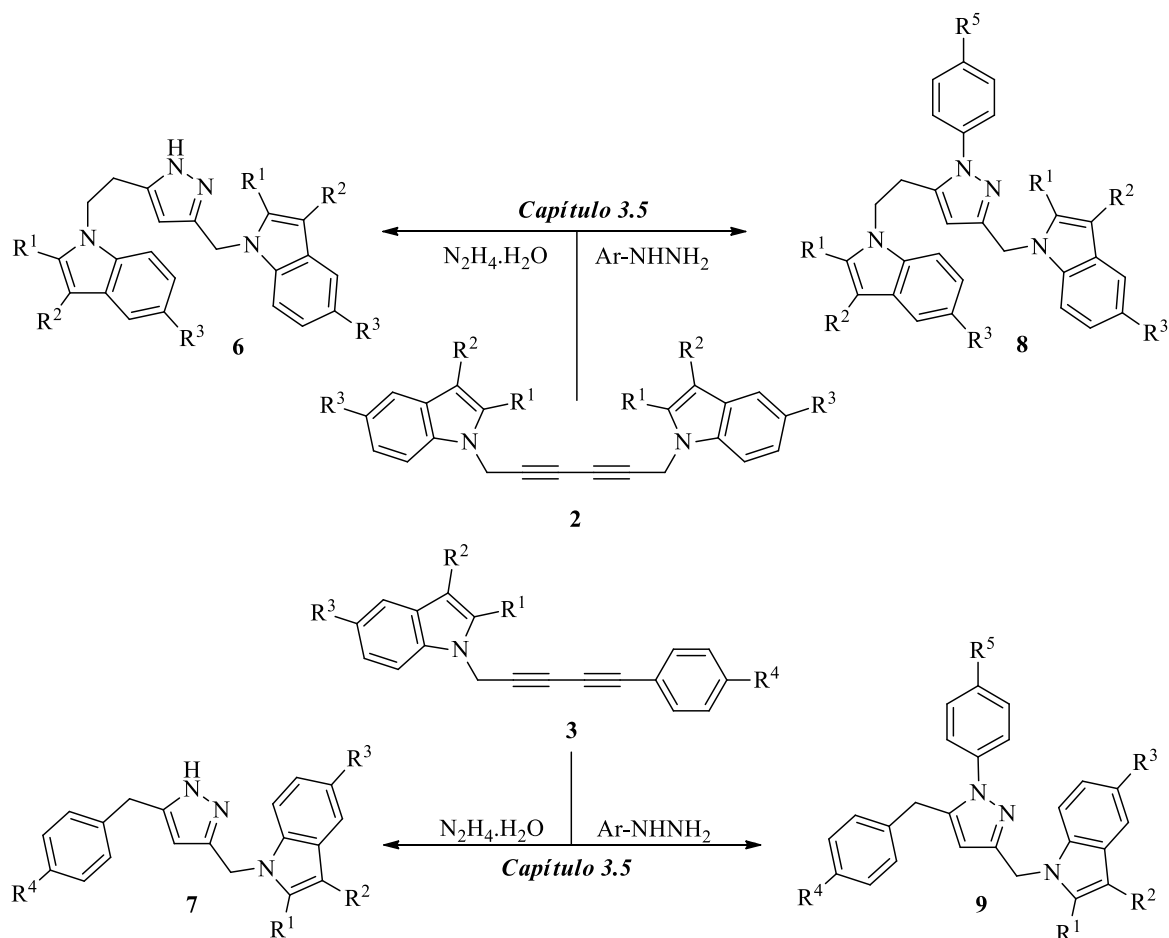
Esquema 47

- *Capítulo 3.4*: Síntese e caracterização dos isoxazóis **4** e **5**, obtidos através da reação de hidroaminação dos díinos preparados na etapa anterior com hidroxilamina (Esquema 48);



Esquema 48

→ *Capítulo 3.5*: Síntese e caracterização dos 1*H*-pirazóis **6** e **7** e 1-*aril*-1*H*-pirazóis **8** e **9** obtidos através da reação de hidroaminação entre os diínos **2** e **3** e hidrazina e aril hidrazinas, respectivamente (Esquema 49).



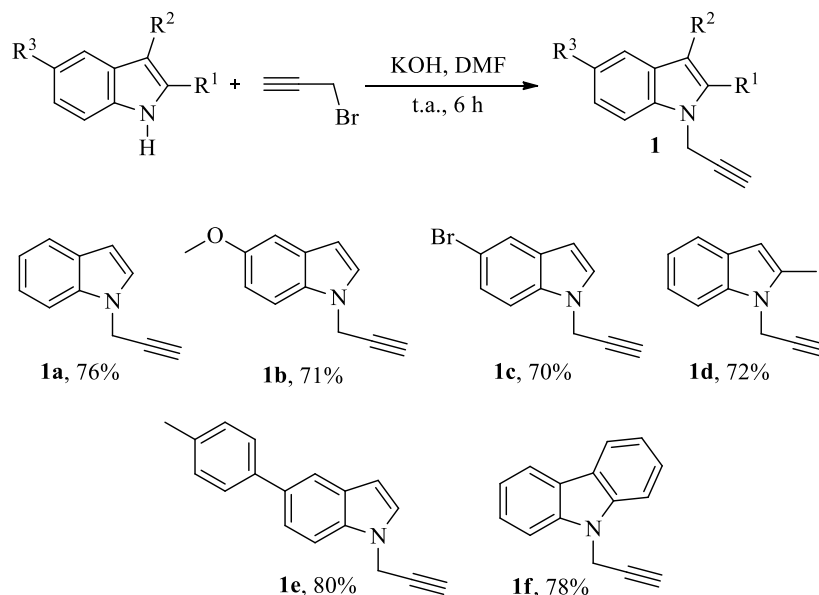
Esquema 49

→ *Capítulo 3.6*: Resultados preliminares de avaliações farmacológicas realizadas com alguns exemplos dos compostos sintetizados neste trabalho.

3.2. Preparação dos materiais de partida

Os materiais de partida para a síntese de todos os compostos deste trabalho foram obtidos partindo-se da reação de *N*-propargilação de compostos heterocíclicos como indol e carbazol, utilizando-se KOH como base, brometo propargílico e DMF como solvente

(Esquema 50).⁷⁴ Esta reação forneceu os heterociclos *N*-propargílicos **1** em bons rendimentos após extração e purificação em coluna cromatográfica ou recristalização. O procedimento experimental detalhado, assim como os dados espectroscópicos, podem ser encontrados na seção 5.2.1 deste trabalho.



Esquema 50

Compostos heterocíclicos *N*-propargílicos deste tipo são descritos, porém seu uso estava restrito a síntese de alenos,⁷⁵ reações com azidas para a síntese de triazóis⁷⁶ e outras.⁷⁷ Reações de acoplamento neste tipo de sistema foram feitas apenas com o objetivo de estudar reações de ciclização intramoleculares.⁷⁸ A obtenção de diínos partindo de heterociclos propargílicos e o estudo da reatividade destes diínos ainda não foi bem explorada, tendo em vista que poucos trabalhos foram publicados com este tema.⁷⁹

⁷⁴ (a) Kikugawa, Y.; Miyake, Y. *Synthesis* **1981**, 461; (b) Zhang, H.; Liu, D.; Chen, C.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9581.

⁷⁵ Muñoz, M. P.; Torre, M. C. de La; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4499.

⁷⁶ (a) Löber, S.; Rodriguez-Loaiza, P.; Gmeiner, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1753; (b) Damodiran, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3611.

⁷⁷ (a) Cantet, A-C.; Carreyre, H.; Gesson, J-P.; Jouannetaud, M-P.; Renoux, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2875; (b) Abbiati, G.; Casoni, A.; Canevari, V.; Nava, D.; Rossi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4839.

⁷⁸ (a) Haider, N.; Käferböck, J. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6495; (b) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bellinazzi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E.; Zanzola S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4088; (c) Dai, W.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6647; (d) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5331.

⁷⁹ (a) Li, C.; Liu, X.; Yuan, M.; Li, J.; Guo, J.; Xu, J.; Zhu, M.; Lv, J. Liu, H.; Li, Y. *Langmuir* **2007**, *23*, 6754; (b) Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; Torre, M. C. de La; Asenjo, M.; Sierra, M. A.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798.

O objetivo inicial deste trabalho foi a síntese de novos diínos simétricos e não simétricos derivados dos sistemas heterociclícos *N*-propargílicos **1** preparados nesta primeira etapa.

3.3. Síntese dos diínos simétricos **2** e não simétricos **3**

A ligação tripla carbono-carbono representa uma das mais antigas e versáteis funcionalidades conhecidas em química orgânica.⁸⁰ Compostos com mais de uma tripla ligação são conhecidos há mais de um século, ocorrendo em produtos naturais e compostos sintéticos bioativos, atuando, principalmente, como anti-inflamatórios, antifúngicos, antibacterianos e anticancerígenos.⁸¹

Alguns exemplos de estruturas complexas contendo ligações triplas conjugadas que possuem atividade biológica relevante são a Diplina D, isolada da esponja *Diplastrella sp.* e que exibe uma potente atividade anti-HIV⁸² e o Falcarinol, isolado do *Panax ginseng*, que apresenta uma grande atividade antibacteriana, antifúngica e anti-inflamatória (Figura 2).⁸³

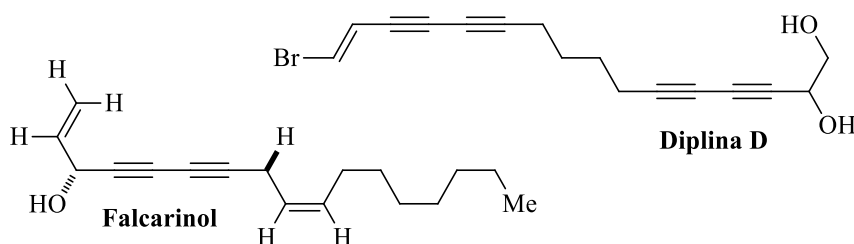


Figura 2: Estrutura da Diplina D e do Falcarinol.

3.3.1. Apresentação e discussão dos resultados

A síntese de diínos foi descrita pela primeira vez em 1869 por Glaser⁵ e desde então objetiva-se o desenvolvimento de métodos cada vez mais eficientes e limpos para a obtenção deste tipo de composto.

⁸⁰ Diederich, F.; Stang, P. *J Modern Acetylene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1995.

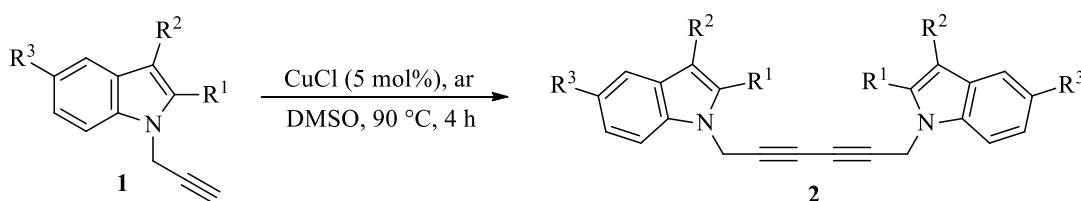
⁸¹ (a) Ladika, M.; Fisk, T. E.; Wu, W. W.; Jons, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12093; (b) Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R. V. A.; Faber, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9115; (c) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819; (d) Zhou, Y. Z.; Ma, H. Y.; Chen, H.; Qiao, L.; Yao, Y.; Cao, J. Q.; Pei, Y. H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1455.

⁸² Lerch, M. L.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 667.

⁸³ Lechner, D.; Stavri, M.; Oluwatuyi, M.; Perda-Miranda, R.; Gibbons, S. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 331.

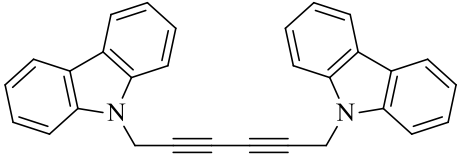
Sistemas catalíticos mediados pela combinação de paládio e sais de cobre são usualmente utilizados em reações de homoacoplamento de alcinos terminais devido ao uso de condições brandas e, principalmente, à eficiência deste método. No entanto, o paládio é um reagente caro e sensível ao ar, e esta característica só fez aumentar a busca por métodos mais simples, sem o uso deste metal. Entre os vários métodos existentes, alguns destes comentados na seção 2.2.1, destaca-se o procedimento descrito por Jia e colaboradores em 2011, no qual é utilizado apenas CuCl como catalisador, sem o uso de paládio e ligantes.¹⁶ Diante destas vantagens, este foi o método escolhido para a síntese dos diínos simétricos **2** (Tabela 1).

Tabela 1: Síntese dos diínos simétricos **2** através da reação de homoacoplamento dos heterociclos *N*-propargílicos **1**.^a



Díino	Estrutura	Rendimento (%) ^b
2a		83
2b		72
2c		76
2d		83
2e		72

Continuação da **Tabela 1**: Síntese dos diíno simétricos **2** através da reação de homocoplamento dos heterociclos *N*-propargílicos **1**.^a

Diíno	Estrutura	Rendimento (%) ^b
2f		60

^a Condições reacionais: heterociclo *N*-propargílico (**1**, 5 mmol); CuCl (25 mg, 5 mol%); DMSO (5 mL);

^b Rendimento dos compostos isolados após purificação por coluna cromatográfica.

Como pode ser observado na Tabela 1, os diíno simétricos **2** foram obtidos em bons rendimentos partindo-se dos heterociclos *N*-propargílicos **1** (2 mmol), CuCl como catalisador (5 mol%), DMSO como solvente (2 mL) e O₂ atmosférico como oxidante, após 4 h de reação a 90 °C.

A reação de Glaser, apesar de ser utilizada na síntese de diíno a mais de 100 anos, ainda tem seu mecanismo de reação sendo discutido.

Entre todos os estudos já realizados com este tema, o mecanismo proposto por Bohlmann e colaboradores em 1964⁸⁴ é o mais amplamente aceito, tendo em vista que diversas investigações feitas posteriormente confirmaram suas conclusões.

Recentemente, Vilhelmsen e colaboradores relataram um estudo detalhado da reação de Glaser usando métodos espectroscópicos como RMN ¹³C e ultravioleta, investigando a cinética da reação à temperatura ambiente com oxigênio do ar como oxidante.⁸⁵

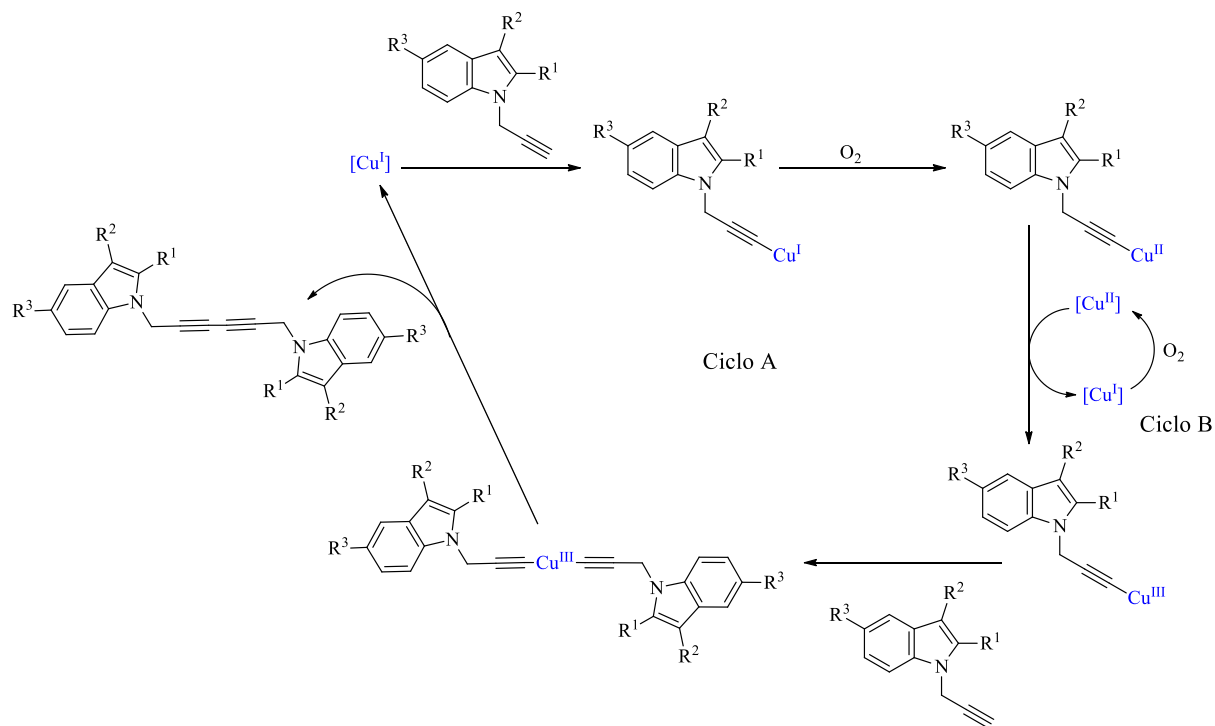
Baseado nesta e outras investigações⁸⁶ um mecanismo simplificado pode ser proposto para esta reação, já que, diferentemente de outros métodos, este não conta com a participação de bases e ligantes (Esquema 51). Parte-se, inicialmente, da formação de um intermediário acetileno de cobre I seguido pela oxidação desta espécie para um intermediário acetileno de cobre II, que posteriormente sofre uma nova oxidação para acetileno de cobre III ao mesmo tempo que ocorre uma redução de uma espécie de Cu^{II} para Cu^I. O intermediário acetileno de cobre III é coordenado a outro equivalente de acetileno e, após uma eliminação redutiva, fornece o diíno com regeneração do Cu^I que pode recomeçar o ciclo catalítico.

⁸⁴ Bohlmann, H. S. F.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1964**, *97*, 794.

⁸⁵ Vilhelmsen, M. H.; Jensen, J.; Tortzen, C. G.; Nielsen, M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 701.

⁸⁶ (a) Sindhu, K. S.; Anilkumar, G. *RSC adv.* **2014**, *4*, 27867; (b) Jover, J.; Spuhler, P.; Zhao, L.; McArdleb, C.; Maseras, F. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4200; (c) Fomina, L.; Vazquez, B.; Tkatchouk, E.; Fomine, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6741; (d) Zhu, Y.; Shi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7451.

No mecanismo proposto, a importância do uso do DMSO está sendo desconsiderada, mas investigações recentes alegam que ele pode estar assumindo um papel de base nesta reação.⁸⁷



Esquema 51

Posteriormente, após o sucesso na obtenção dos díinos simétricos **2**, voltamos nossos esforços para a síntese dos díinos não simétricos **3**, partindo-se também dos heterociclos *N*-propargílicos **1**.

Atualmente, a maioria dos díinos sintetizados por heteroacoplamento são obtidos através da reação de Cadiot-Chodkiewicz e suas modificações, reações estas entre haloalcinos e alcinos terminais, utilizando cobre como catalisador. Porém, tendo em vista que haloalcinos geralmente são preparados a partir da halogenação de alcinos terminais, um heteroacoplamento utilizando diretamente dois alcinos terminais seria muito mais interessante para a síntese dos díinos não simétricos **3** desejados nesta etapa do trabalho.

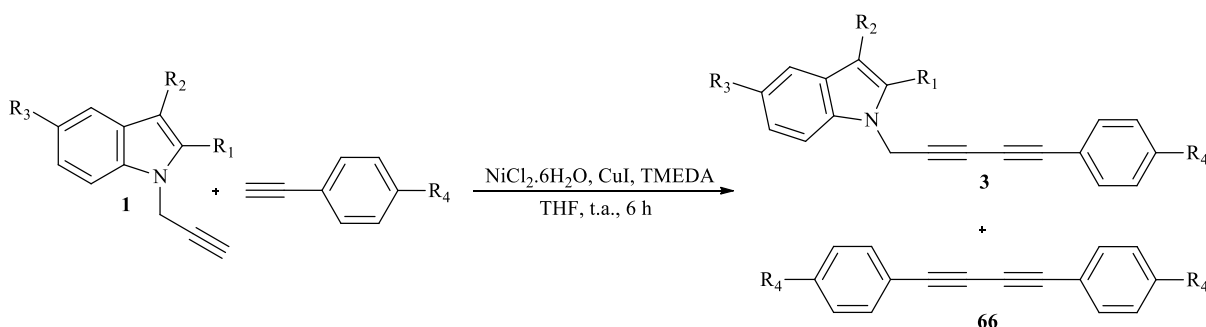
Em 2009, Lei e colaboradores descreveram um método para o heteroacoplamento oxidativo de alcinos terminais diferentes, usando ar atmosférico como oxidante e temperatura ambiente.²⁵ Este método utiliza CuCl como catalisador e NiCl₂·6H₂O como co-catalisador, TMEDA como ligante e THF como solvente, fornecendo díinos não simétricos em bons rendimentos, desde que a reação seja feita com excesso de um dos alcinos. Devido a estas

⁸⁷ Niu, X.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5559.

vantagens, este foi o método escolhido para a síntese dos diíno não simétricos **3**, conforme descrição a seguir:

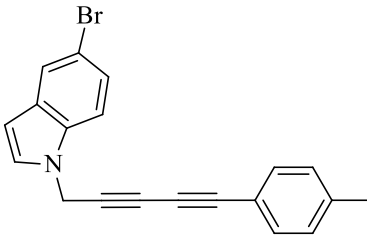
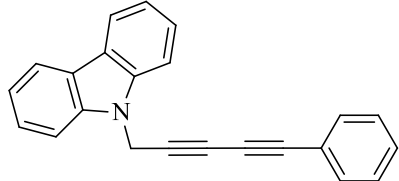
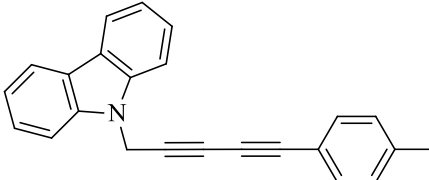
Sobre uma solução de TMEDA (20 mol%) e THF (4 mL), adicionou-se CuI (5 mol%) e NiCl₂.6H₂O (5 mol%). Em seguida, adicionou-se o heterociclo *N*-propargílico **1** (1 mmol) e o arilacetileno (5 mmol) e após 6h de reação à temperatura ambiente os diíno não simétricos **3** foram obtidos (Tabela 2).

Tabela 2: Síntese dos diíno não simétricos **3** através da reação de heteroacoplamento dos heterociclos *N*-propargílicos **1** com aril acetilenos.^a



Díno	Estrutura	Rendimento (%) ^b
3a		76
3b		70
3c		83

Continuação da **Tabela 2**: Síntese dos díinos não simétricos **3** através da reação de heteroacoplamento dos heterociclos *N*-propargílicos **1** com aril acetilenos.^a

Díino	Estrutura	Rendimento (%) ^b
3d		60
3e		80
3f		85

^a Condições reacionais: heterociclo *N*-propargílico (**1**, 1 mmol); acetileno (5 mmol); CuI (10 mg, 5 mol%); NiCl₂.6H₂O (12 mg, 5 mol%); TMEDA (30 µL, 20 mol%); THF (4 mL); ^b Rendimento dos compostos isolados após purificação por coluna cromatográfica.

Nesta reação, assim como na síntese dos díinos simétricos **2**, o tempo reacional foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) onde foi observada a formação de três produtos: o dímero **66**, formado a partir do homoacoplamento de duas unidades de arilacetileno, o produto de acoplamento cruzado **3** e ainda uma pequena parcela de díino simétrico **2** (Figura 3). Apesar da formação desta mistura de compostos, os díinos desejados **3** foram obtidos em bons rendimentos, já que todos os compostos puderam ser separados e quantificados, sendo que a soma dos rendimentos no final da coluna chegou próximo aos 100 %.

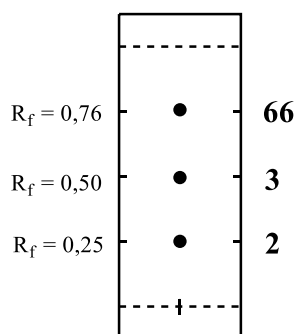
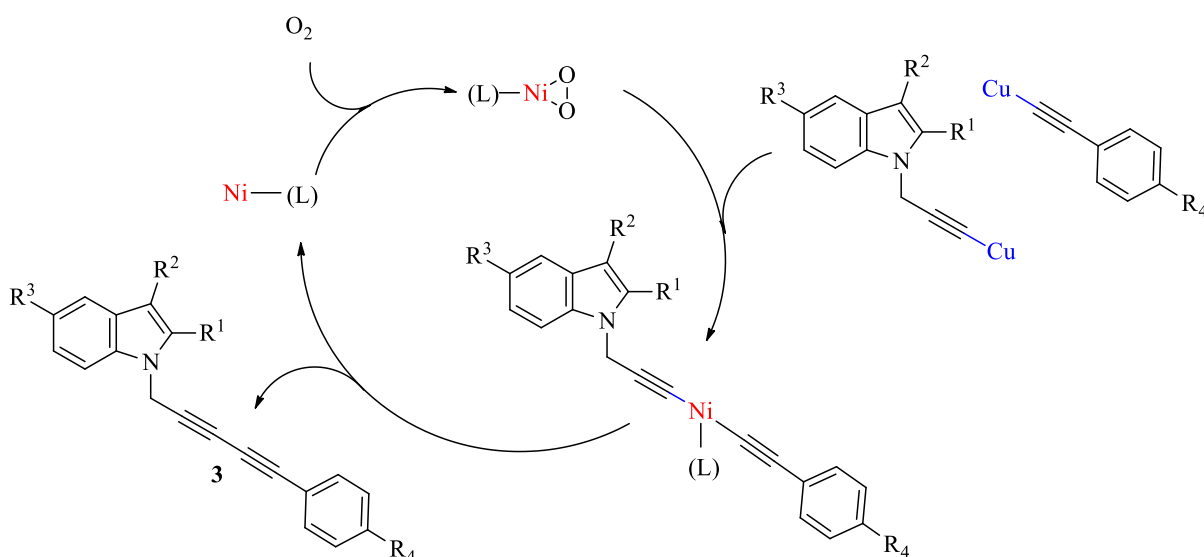


Figura 3: CCD dos produtos formados na reação de síntese dos diínos não simétricos **3** (Hexano:AcOEt, 90:10).

Baseado na literatura,²⁵ um mecanismo foi proposto para esta reação de acoplamento cruzado (Esquema 52). Tendo em vista que complexos alquinil níquel são preparados a partir de alcinos terminais e Ni (0) usando CuI como catalisador,⁸⁸ conclui-se que o CuI é mais reativo com alcinos terminais do que espécies de Ni (0), portanto, é proposto que a reação inicia com a oxidação do complexo de Ni (0) pelo oxigênio gerando um intermediário Ni(O₂), o qual é transmetalado por espécies de acetileno de cobre, formando um intermediário dialquinil-níquel. Uma eliminação redutiva final fornece o produto de heteroacoplamento e o complexo de Ni(O₂) regenerado.



Esquema 52

⁸⁸ (a) Butler, P.; Gallagher, J. F.; Manning, A. R.; Mueller-Bunz, H.; McAdam, C. J.; Simpson, J.; Robinson, B. *H. J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4545. (b) McAdam, C. J.; Manning, A. R.; Robinson, B. H.; Simpson, J. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 1673; (c) Gallagher, J. F.; Butler, P.; Hudson, R. D. A.; Manning, A. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 75; (d) Butler, P.; Gallagher, J. F.; Manning, A. R. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, 1, 343.

Dos diínos sintetizados nesta etapa do trabalho, apenas o 1,6-di(9*H*-carbazol-9-il)hexa-2,4-diíno (**2f**) está descrito na literatura,⁸⁹ todos os outros, tanto simétricos como não simétricos, são inéditos.

Estas espécies são muito interessantes pois podem participar de diversas reações para a síntese de heterociclos, como adição 1,3 dipolar, ciclização intramolecular e outras.^{90,4a} Portanto, esta porção estrutural é um importante bloco de construção, sendo encontrado como intermediário da síntese de diferentes produtos de interesse biomédico⁹¹ e tecnológico.⁹²

Neste trabalho os diínos simétricos **2** e não simétricos **3** foram submetidos a reações de hidroaminação para a síntese de isoxazóis e pirazóis e os detalhes deste estudo serão detalhados nos capítulos 3.4 e 3.5.

3.3.2. Apresentação dos dados espectrais

Todos os diínos **2** e **3** foram caracterizados através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, infravermelho, espectrometria de massas, além de análise elementar ou espectrometria de massas de alta resolução. A título de exemplo serão discutidos, a seguir, alguns resultados obtidos com estas análises.

3.3.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Com relação aos espectros de RMN ¹H dos diínos simétricos **2** e não simétricos **3** pode-se observar como principais características os sinais em forma de simpleto referentes aos acoplamentos dos hidrogênios dos grupamentos metilênicos entre 4,5 e 5,6 ppm.

Na Figura 4 podemos observar o espectro de RMN ¹H do 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (**2a**), onde destaca-se a presença de um simpleto em 4,84 ppm com integral relativa

⁸⁹ a) He, J.-A.; Yang, K.; Kumar, J.; Tripathy, S. K.; Samuelson, L. A.; Oshikiri, T.; Katagi, H.; Kasai, H.; Okada, S.; Oikawa, H.; Nakanashi, H. *J. Phys. Chem. B.* **1999**, *103*, 11050; b) Yaji, T.; Isoda, S.; Kawase, N.; Kobayashi, T.; Takeda, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2000**, *349*, 107; c) Arai, M.; Okada, S. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1012; d) Miyazaki, Y.; Okamoto, K.; Tsuchiya, K.; Ogino, K. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1217; e) Yee, K. C. Carbazolyl diacetylenic compounds. US Patent 4,125,534, 1978.

⁹⁰ Maretina, I. A.; Trofimov, B. A. *Adv. Heterocyclic Chem.* **2002**, *82*, 157.

⁹¹ a) Liang, X.; Lee, C.-J.; Chen, X.; Chung, H.-S.; Zeng, D.; Raetz, C. R. H.; Li, Y.; Zhou, P.; Toone, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 852; b) Liang, X.; Lee, C.-J.; Zhao, J.; Toone, E. J.; Zhou, P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6954; c) Kyi, S.; Wongkattiya, N.; Warden, A. C.; O'Shea, M. S.; Deighton, M.; Macreadie, I.; Graichen, F. H. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4555; d) Manzoni, L.; Belvisi, L.; Bianchi, A.; Conti, A.; Drago, C.; De Matteo, M.; Ferrante, L.; Mastrangelo, E.; Perego, P.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Servida, F.; Timpano, G.; Vasile, F.; Rizzo, V.; Seneci, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6687.

⁹² a) Zhang, L.; Gopee, H.; Hughes, D. L.; Cammidge, A. N. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4255; b) Jeschke, G. Sajid, M.; Schulte, M.; Ramezani, N.; Volkov, A.; Zimmermann, H.; Godt, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10107; c) Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5549; d) Venkataramana, G.; Dongare, P.; Dawe, L. N.; Thompson, D. W.; Zhao, Y.; Bodwell, G. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2240.

a 4H referente aos dois grupamentos metilênicos H^7 . Observa-se também os sinais característicos dos anéis indólicos: dois dupletos com constantes de acoplamento $J = 3,1$ Hz, integral relativa a 2H e deslocamentos químicos de 6,49 e 7,07 ppm característicos dos acoplamentos vicinais dos hidrogênios H^2 e H^1 , dois duplos dupletos colapsados em tripletos em 7,12 e 7,21 ppm referentes aos hidrogênios H^4 e H^5 e dois dupletos com $J = 8,2$ Hz e $J = 7,9$ Hz referentes aos hidrogênios H^6 e H^3 com deslocamentos químicos de 7,31 e 7,60 ppm respectivamente.

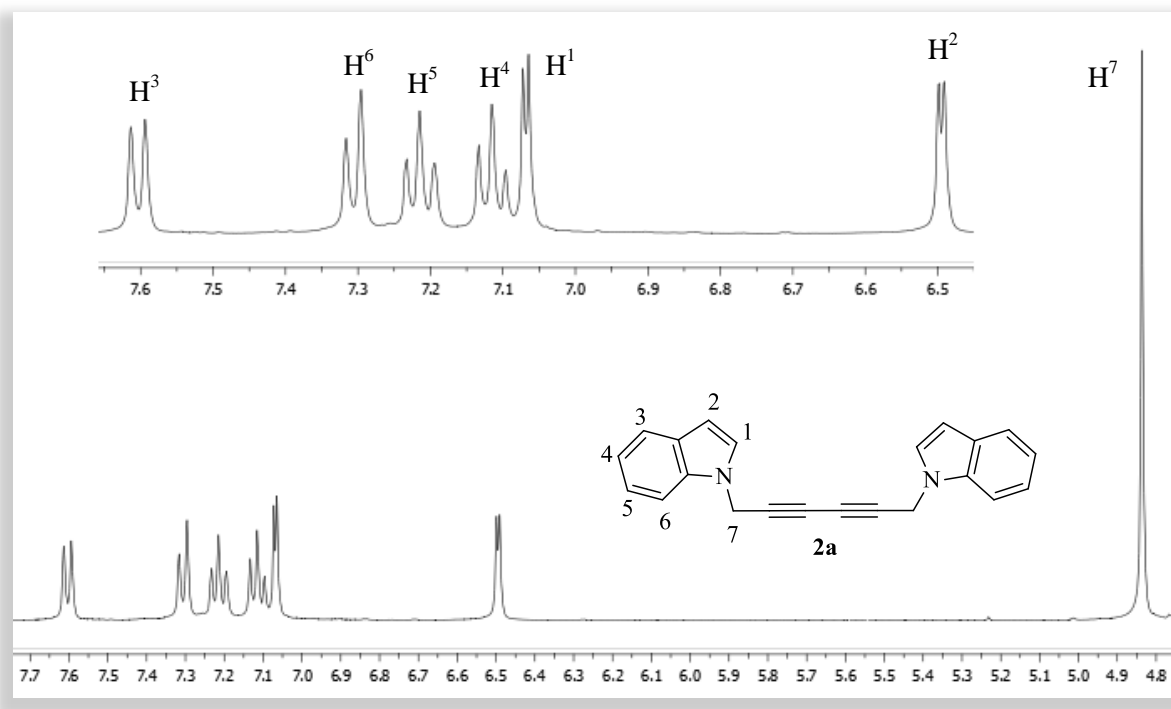


Figura 4: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **2a** em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^1H do díno não simétrico 1-(5-fenilpenta-2,4-diinil)-1H-indol (**3a**) (Figura 5) podemos observar em 4,97 ppm um simpleto com integral relativa a 2H referente ao grupamento metilênico H^7 , além de um dupleto de dupletos com deslocamento químico de 6,53 ppm e constantes de acoplamento de $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,6$ Hz referentes aos acoplamentos do hidrogênio H^2 do indol com os hidrogênios H^1 e H^3 , respectivamente. Observa-se também entre 7,12 e 7,63 ppm os demais sinais característicos dos outros hidrogênios dos anéis aromáticos tanto do indol quanto da fenila.

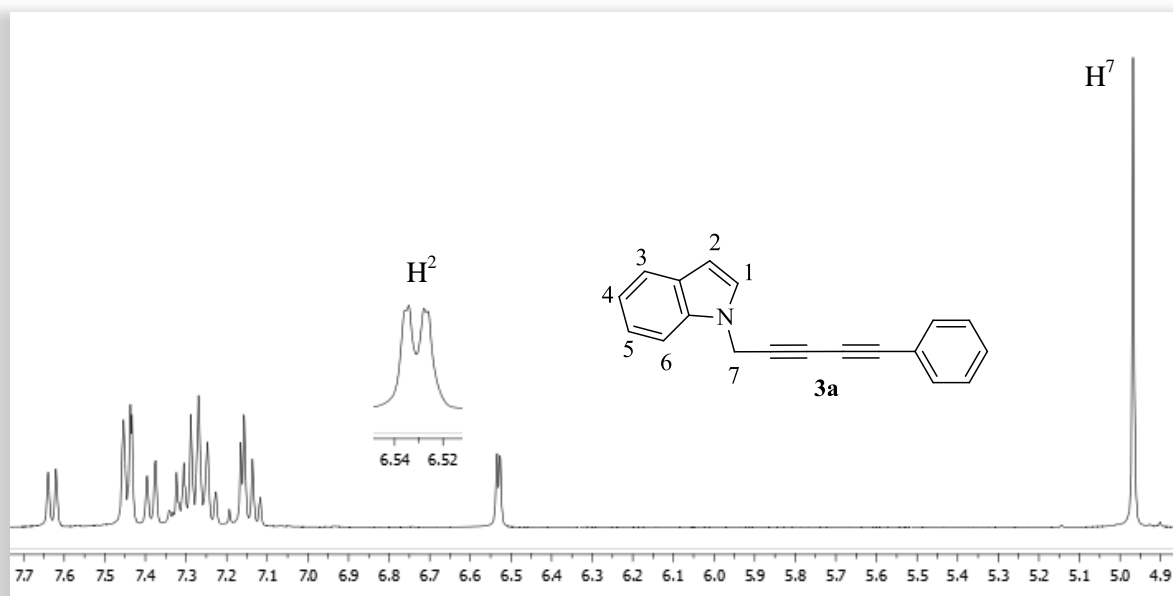


Figura 5: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .

Os espectros de RMN ^{13}C , assim como os espectros de RMN ^1H , confirmaram a formação dos produtos esperados. Os espectros de RMN ^{13}C dos díinos simétricos e não simétricos possuem como principais características sinais em duas regiões: entre 32 e 37 ppm, relativos aos sinais dos carbonos metilênicos e entre 66 e 80 ppm referentes aos sinais dos carbonos sp das ligações triplas.

Na Figura 6 podemos observar o espectro de RMN ^{13}C do díino simétrico **2a**. Destaca-se um sinal referente ao carbono metilênico C^9 com deslocamento químico de 36,3 ppm e dois sinais em 69,0 e 73,3 ppm referentes aos carbonos sp acetilênicos C^{11} e C^{10} , respectivamente. Na região acima de 100 ppm encontram-se 6 sinais maiores, entre 102,5 e 127,2 ppm referentes aos carbonos sp^2 CH dois anéis indólicos e dois sinais menores característicos dos carbonos sp^2 quaternários C^8 e C^7 em 128,9 e 135,8 ppm, respectivamente.

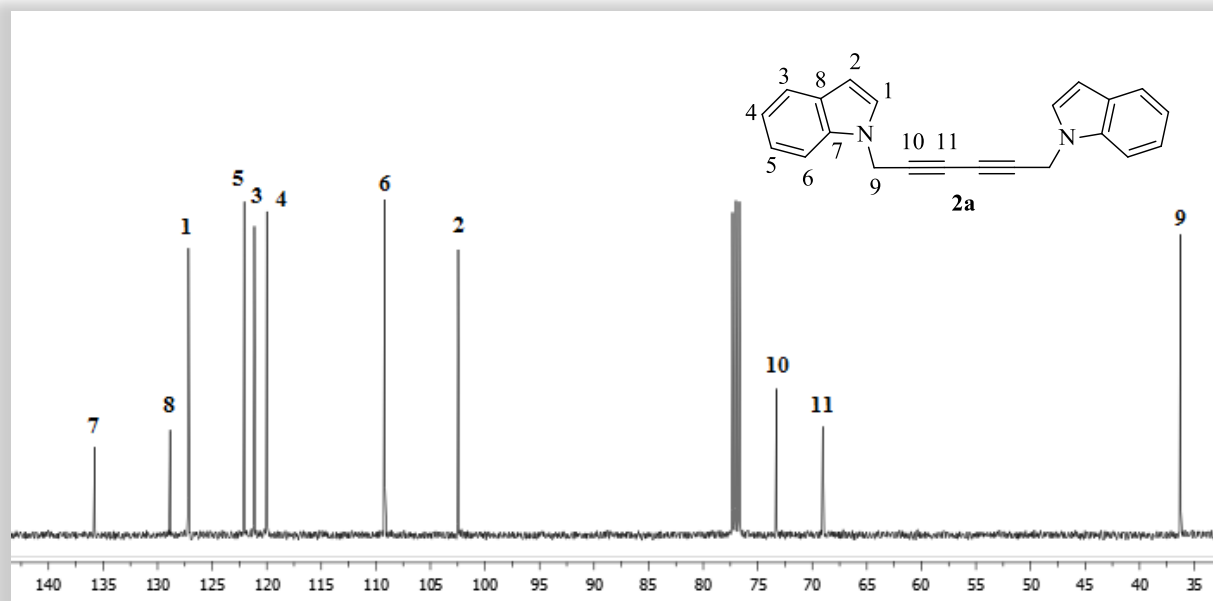


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2a** em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^{13}C do diíno não simétrico **3a** (Figura 7) observa-se em 36,6 ppm um sinal referente ao carbono metilênico C^9 e quatro sinais menores entre 69,9 e 78,2 ppm referentes aos quatro carbonos *sp* das duas ligações triplas.

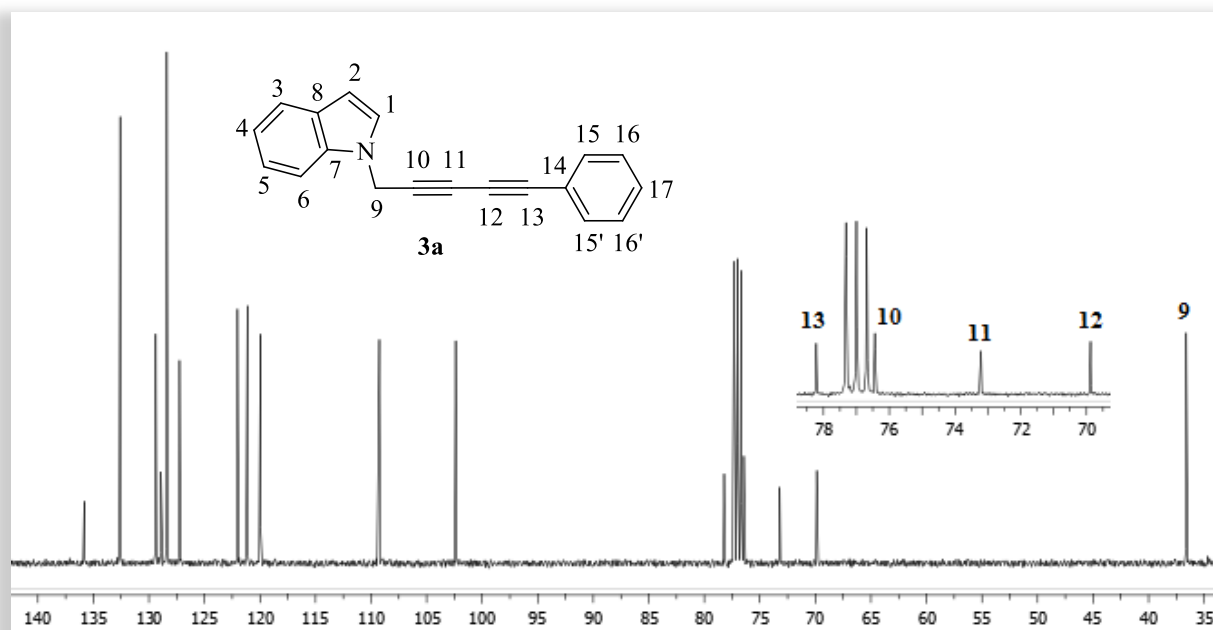


Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .

Na Figura 8, expansão do espectro de RMN ^{13}C do composto **3a**, podemos observar com mais clareza os sinais que caracterizam os carbonos dos anéis aromáticos deste diíno,

com destaque para os três sinais menores em 121,2 ppm, 128,9 e 135,8 ppm referentes aos carbonos quaternários 14, 8 e 7, respectivamente.

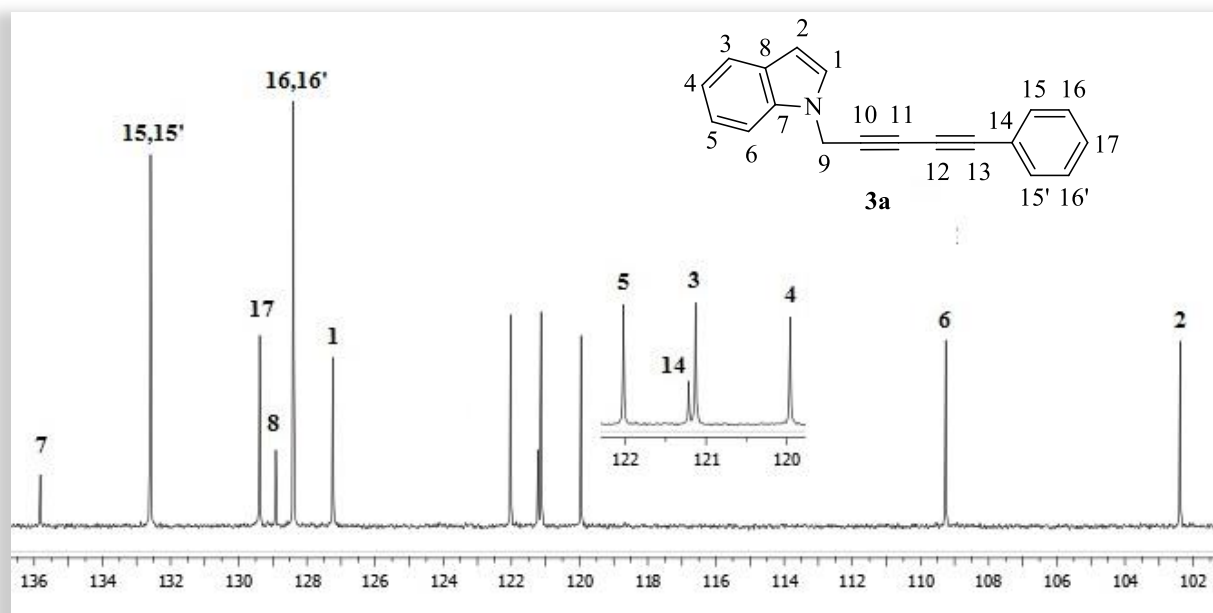


Figura 8: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .

3.3.2.2 Espectrometria de Massas (EM)

Os espectros de massas foram obtidos através da técnica de impacto de elétrons e forneceram informações que evidenciaram a formação dos díinos **2** e **3**, pois, além de apresentarem o íon molecular correspondente a massa dos compostos, exibem fragmentos que contribuem para a elucidação das estruturas dos produtos.

No espectro de massas do 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-díino (**2a**) (Figura 9) pode-se observar o íon molecular com razão massa/carga 308 correspondente a molécula intacta com a perda de um elétron removido pelo feixe de energia. Observa-se, também, o pico base com m/z 191, que representa a massa de um fragmento após a molécula perder um núcleo indólico (m/z 117) e um pico intenso com razão massa/carga 207 pertencente a um fragmento após uma ruptura do anel do indol.

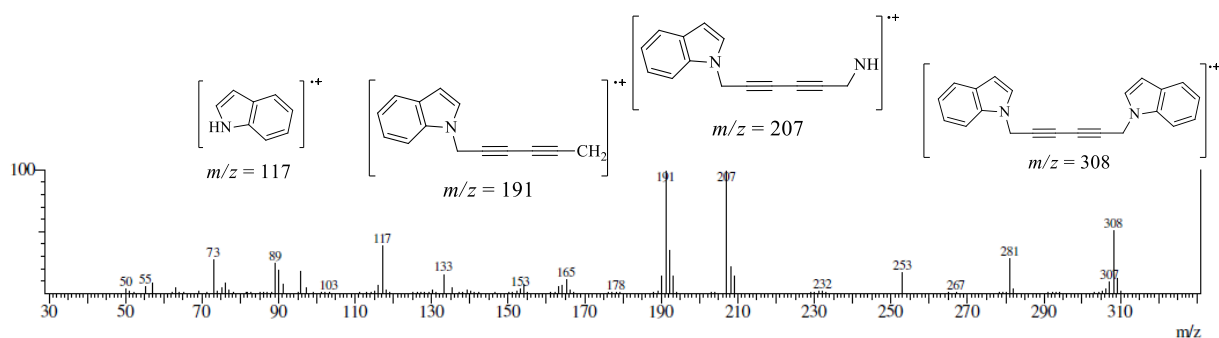


Figura 9: Espectro de Massas do composto **2a**.

No espectro de massas do composto **3a** (Figura 10), observa-se o íon molecular com razão massa/carga de 255 correspondente a massa do composto e o pico base com m/z 139, referente a massa do diíno após a perda de um núcleo indólico.

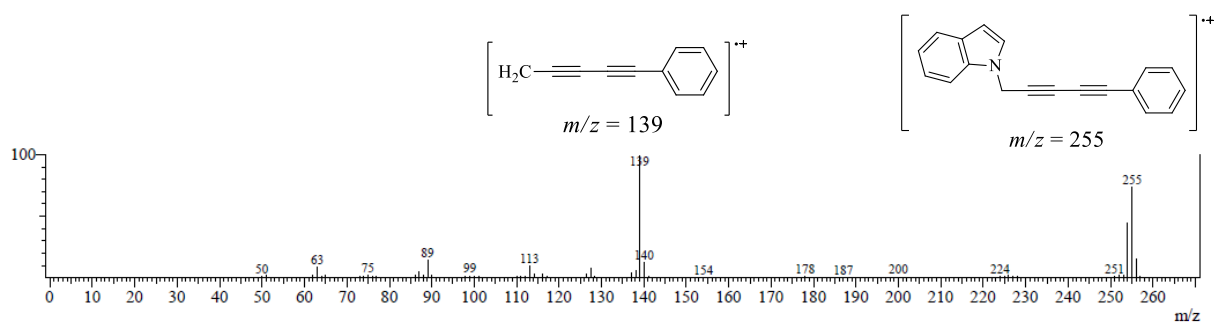


Figura 10: Espectro de Massas do composto **3a**.

3.3.2.3 Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Nos espectros de infravermelho dos compostos **2** e **3** diversas bandas características foram observadas.

Na Figura 11, espectro de infravermelho do 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (**2a**), pode-se observar na região entre 2900 e 3100 cm^{-1} bandas características de deformação axial simétrica e assimétrica de C-H de grupos metileno e de deformação axial de C-H dos anéis aromáticos. Na região entre 1650 e 1480 cm^{-1} observam-se bandas de deformação axial de C=C dos anéis aromáticos e entre 1470 e 1000 cm^{-1} bandas de deformação angular simétrica e assimétrica tanto no plano como fora do plano de C-H dos grupos metileno além de uma banda intensa de deformação axial da ligação C-N do anel indólico em 1333 cm^{-1} . Destacam-se ainda duas bandas em 738 e 719 cm^{-1} que são características de deformação angular fora do

plano de C-H dos anéis aromáticos e deformação angular assimétrica no plano de C-H dos grupos metileno.

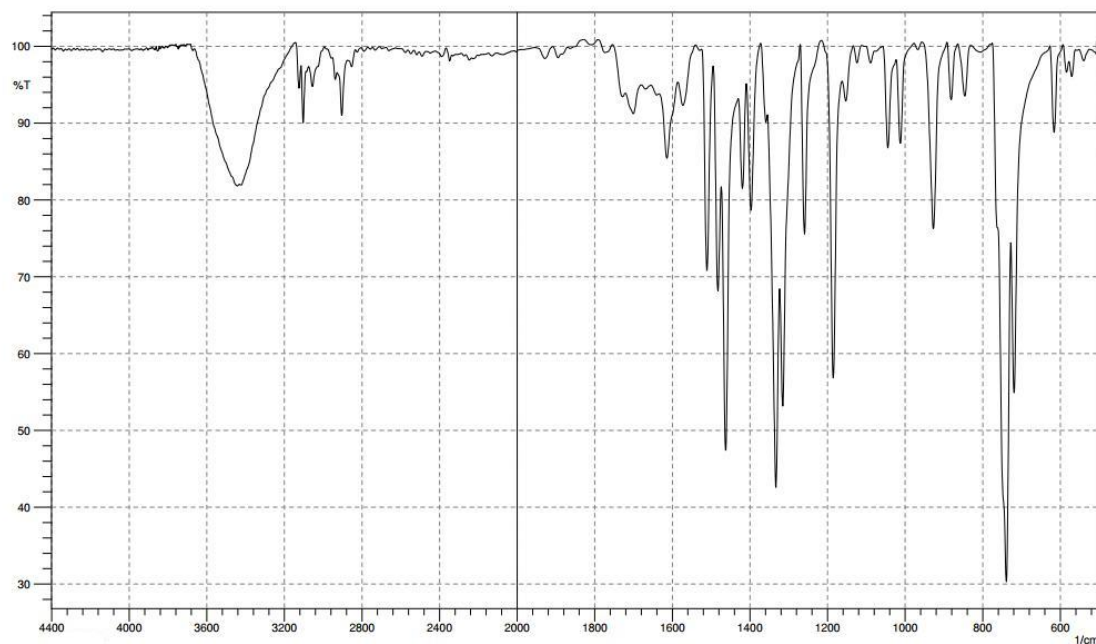


Figura 11: Espectro de Infravermelho do composto **2a**.

No espectro de infravermelho do diíno não simétrico **3a** (Figura 12) pode-se observar o mesmo padrão de bandas discutido anteriormente, além de uma banda fraca em 2240 cm^{-1} que é característica de deformação axial de $\text{C}\equiv\text{C}$. Esta banda não é observada no diíno simétrico **2a** devido ao fato de que vibrações moleculares que não implicam em variação de momento de dipolo não dão origem a bandas de absorção no infravermelho.

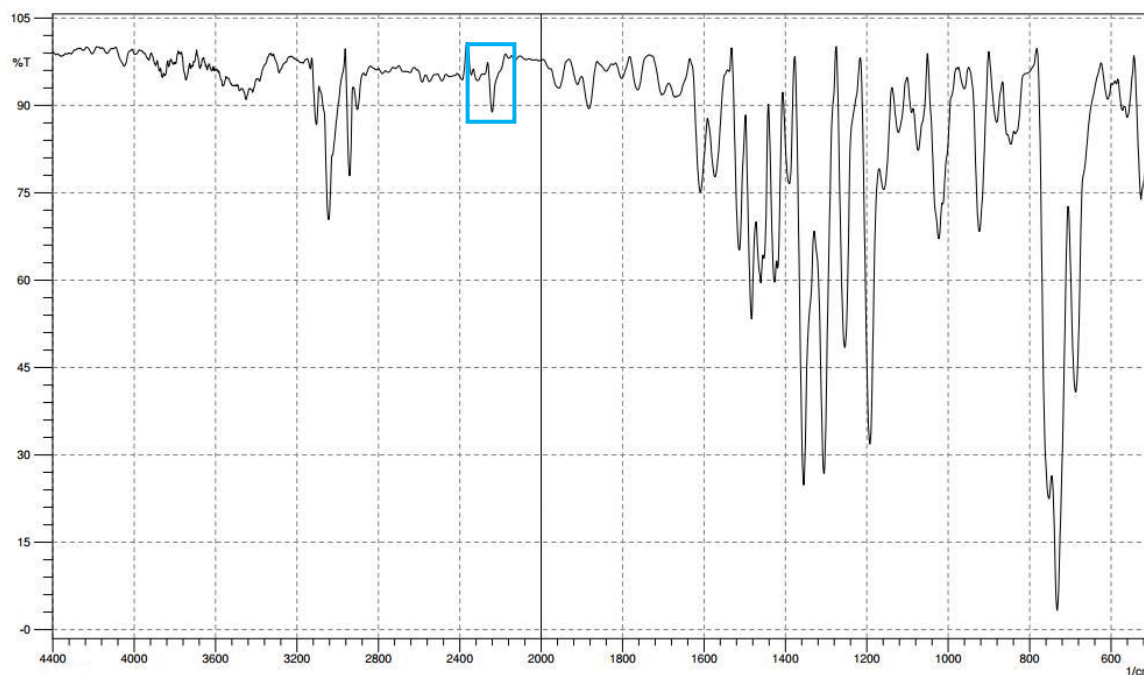


Figura 12: Espectro de Infravermelho do composto **3a**.

3.3.2.4 Difração de Raios X

Para o 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diino (**2a**) também foi realizado uma análise de raios X de monocristal que confirmou a estrutura proposta e revelou algumas características interessantes (Figura 13). A unidade 1,3-diino não é linear, com C2-C3-C4 e C3-C4-C5 em ângulos de $177,2 \pm 0,1^\circ$ e um ângulo de torção C2-C3-C4-C5 de $10,1^\circ$. Por outro lado, as porções de indol estão localizados em lados opostos do plano, apresentando uma pequena torção com um ângulo diedro N1-C1-C6-N2 de $146,9^\circ$.

Além disso, os seus anéis heterocíclicos estão situados no mesmo *hemispace*, observados com ângulos diedros C14-N1-C1-C2 e C22-N2-C6-C5 de $-79,0^\circ$ e $-65,3^\circ$ respectivamente, ao passo que os ângulos de N1-C1-C2 e N2-C6-C5 são de valores semelhantes ($112,8^\circ$ e $112,6^\circ$, respectivamente). Como consequência, as porções de indol não estão contidas em planos paralelos, mas inclinadas uma para a outra.

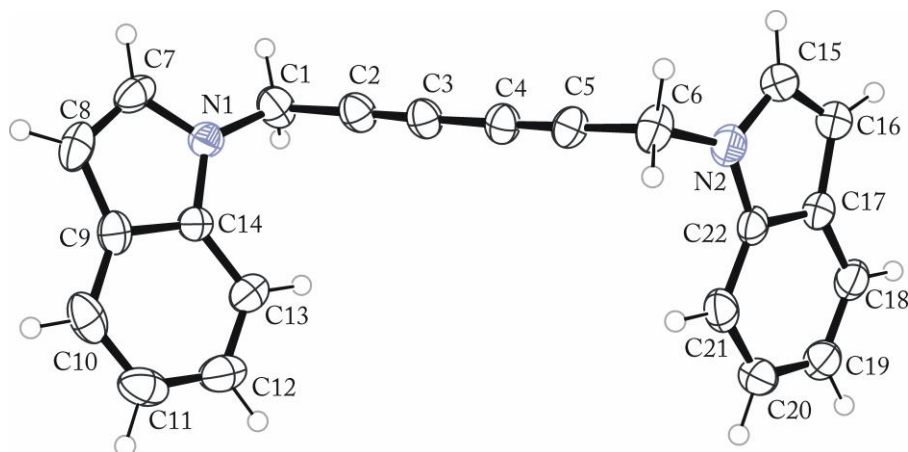


Figura 13: Projeção ORTEP do dieno simétrico **2a** determinada por cristalografia de Raios X.

3.4 Síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos através da reação de hidrogenação dos dienos **2** e **3**

Heterociclos nitrogenados que contém um átomo de oxigênio são importantes tanto na química orgânica quanto na química medicinal.⁹³ Os isoxazóis, em particular, estão presentes em um vasto número de moléculas naturais bioativas, tais como o ácido ibotênico e o muscicol.⁹⁴ Este tipo de heterociclo também faz parte da estrutura de diversos compostos de uso farmacêutico tais como os anti-inflamatórios valdecoxib e isoxicam e o antirreumático e antiartrítico leflunomida (Figura 14).⁹⁵

⁹³ (a) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925; (b) Kumar, K. A.; Jayaroopa, P. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**, *3*, 294.

⁹⁴ (a) Frydenvang, K.; Pickering, D. S.; Greenwood, J. R.; Krogsgaard-Larsen, N.; Brehm, L.; Nielsen, B.; Vogensen, S. B.; Hald, H.; Kastrup, J. S.; Krogsgaard-Larsen, P.; Clausen, R. P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8354; (b) Sakuda, S.; Kimura, M. *Toxins of Microorganisms in Comprehensive Natural Products II, Vol. 4*. Mander, L.; Liu, H.-W. (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 2010, pp. 411–455; (c) Rahbak, L.; Christophersen, C. *The Isoxazole Alkaloids*, in: *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Vol. 57*, Taylor, E. C. (Ed.), Wiley, New York, 2001, pp. 185–233.

⁹⁵ (a) Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775; (b) Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Bartolini, A.; Dal Piaz, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1055; (c) Li, W.-T.; Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Shen, C.-W.; Huang, C.-L.; Chen, T.-W.; Lin, C.-H.; Chang, Y.-L.; Chang, Y.-Y.; Lo, Y.-K.; Tseng, H.-Y.; Lin, C.-C.; Song, J.-S.; Chen, H.-C.; Chen, S.-J.; Wu, S.-H.; Chen, K.-T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1706; (d) *The Isoxazoles: Leflunomide, Muscimol, Flucloxacillin, Sulfamethoxazole, Sitaxentan, Dicloxacillin, Abt-418, Valdecoxib, 5ia, Ibotenic Acid*, LLC Books, 2010.

Isoxazóis também são vastamente usados em síntese orgânica, tanto como intermediários sintéticos⁹⁶ quanto ligantes quirais.⁹⁷ Além disso, muitas estruturas com anéis isoxazólicos possuem propriedades líquido-cristalinas.⁹⁸

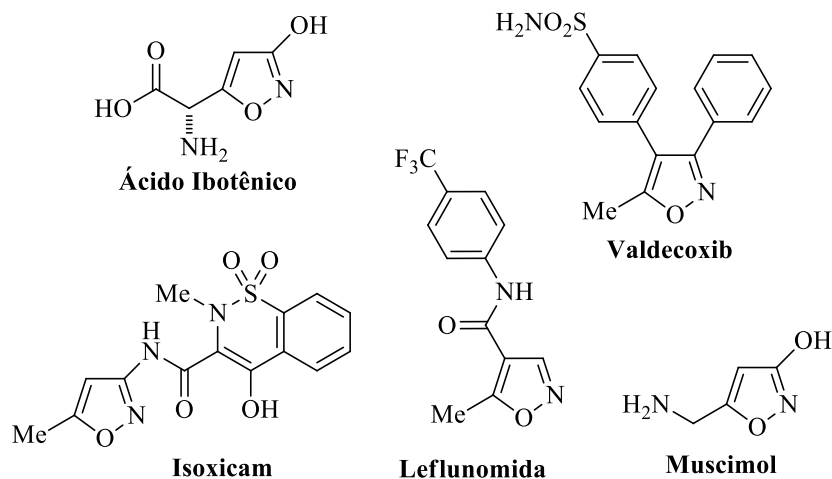


Figura 14: Produtos naturais e compostos farmacêuticos relevantes que contém o anel isoxazólico.

3.4.1. Apresentação e discussão dos resultados

O anel 1,2-isoxazólico é construído, geralmente, através de dois métodos principais que foram discutidos na revisão da literatura (Capítulo 2.2.1): a condensação de hidroxilamina com derivados 1,3-dicarbonílicos e a cicloadição [3+2] de alcinos com óxidos nítrílicos. A síntese de 1,2-isoxazóis através de precursores diínicos, apesar de descrita, ainda é pouco utilizada.

Tendo em mãos os diínicos simétricos **2** e não simétricos **3** descritos no capítulo anterior, nesta etapa do trabalho partiu-se para a avaliação da reatividade destes perante reações de hidrogenação com hidroxilamina, com o intuito de obter novos isoxazóis 3,5-dissubstituídos.

Em um primeiro experimento foram usadas as condições descritas por Bao e colaboradores⁵⁵ partindo-se do diíno simétrico 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (**2a**, 0,3

⁹⁶ (a) Roy, A. K.; Rajaraman, B.; Batra, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2301; (b) Wankhede, K. S.; Vaidya, V. V.; Sarang, P. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2069.

⁹⁷ (a) Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2492; (b) Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B. *Suzuki T., Onitsuka K., Sasai H. Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919.

⁹⁸ (a) Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 652; (b) Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2277; (c) Vieira, A. A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 905.

mmol). Seguindo esta metodologia foram utilizados 2,5 equivalentes de $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$, 4 equivalentes de Et_3N , DMSO como solvente, temperatura de $110\text{ }^\circ\text{C}$ e 20 h de reação, obtendo-se um rendimento de apenas 50% após extração e purificação em coluna cromatográfica (Tabela 3, Linha 1). Este resultado foi pouco satisfatório em termos de rendimento, porém demonstrou que os diínicos sintetizados anteriormente são reativos em reações de hidroaminação.

Após este resultado inicial, uma série de testes foi realizada a fim de estabelecer a melhor condição para esta reação, começando pela avaliação da influência da temperatura. Testou-se, então, esta reação sob aquecimento de 120, 80 e $60\text{ }^\circ\text{C}$, e observou-se que, dentre estas temperaturas testadas, a temperatura ideal é $80\text{ }^\circ\text{C}$ (Tabela 3, linhas 2, 3 e 4).

Tendo em vista que mesmo com a variação de temperatura o rendimento desta reação ainda estava longe de ser considerado satisfatório, seguiram-se os testes em busca do solvente ideal. Recentemente o nosso grupo de pesquisa alcançou sucesso na utilização do solvente polimérico PEG 400 para a síntese de heterociclos,⁹⁹ sendo assim este foi o próximo solvente a ser estudado. Este teste promoveu um rendimento de 90% em um tempo de apenas 12 horas (Tabela 3, Linha 5), resultado muito interessante devido ao fato do PEG 400 ser um solvente não tóxico, pouco volátil e biodegradável, possuindo muitas características que o enquadram como solvente verde.¹⁰⁰ Após o ótimo resultado deste teste decidiu-se optar diretamente pelo PEG 400 como solvente para aperfeiçoar os outros parâmetros reacionais.

Testou-se, posteriormente, esta reação sob irradiação de micro-ondas, com o objetivo de diminuir o tempo reacional, porém mesmo após 1 h de reação o consumo total do material de partida não foi observado, obtendo-se o produto em apenas 65% de rendimento (Tabela 3, Linha 6). Após este teste, novos experimentos foram realizados, como a redução da quantidade de Et_3N para 2,5 equivalentes (Tabela 3, Linha 7), redução da quantidade de Et_3N e $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$ para 1,5 equivalentes (Tabela 3, Linha 8) e o uso de 2,5 equivalentes de K_2CO_3 como base (Tabela 3, Linha 9).

Após a confirmação dos parâmetros anteriores, como a importância do uso da Et_3N e quantidade adequada $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$, para finalizar a otimização desta reação e confirmar PEG 400 como melhor solvente, realizou-se ainda mais três testes: utilizando glicerol e os álcoois *t*-butanol e 2-propanol como solvente (Tabela 3, Linhas 10, 11 e 12). Porém estas reações não

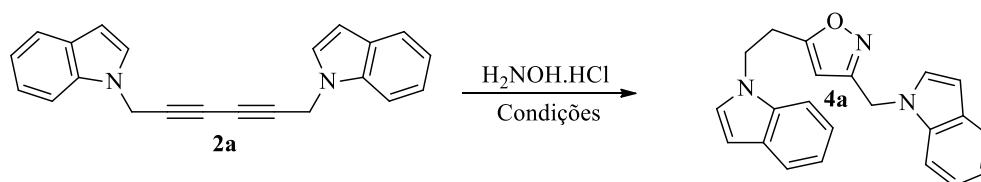
⁹⁹ Fortes, M. P.; Bassaco, M. M.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34519.

¹⁰⁰ (a) Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 64; (b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267; (c) Li, Y.-N.; Wang, J.-L.; He, L.-N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3485.

apresentaram resultados melhores que as anteriores, sendo que com o glicerol não foi observada a formação de produto e o material de partida pode ser completamente recuperado.

Sendo assim, após a análise de todos os resultados descritos na Tabela 3, a condição escolhida para a síntese dos novos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** foi: PEG 400 como solvente, 2,5 equivalentes de H₂NOH.HCl, 2,5 equivalentes de Et₃N sob 80 °C de temperatura por 12 h (Tabela 3, Linha 7).

Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4**.^a



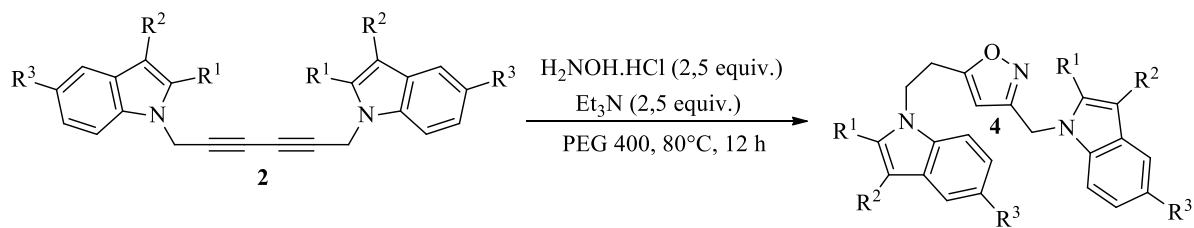
Linha	Solvente	H ₂ NOH.HCl (equiv.)	Et ₃ N (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	DMSO	2,5	4	110	20	50
2	DMSO	2,5	4	120	20	45
3	DMSO	2,5	4	80	20	59
4	DMSO	2,5	4	60	20	43
5	PEG 400	2,5	4	80	12	90
6 ^c	PEG 400	2,5	4	80	1	65
7	PEG 400	2,5	2,5	80	12	89
8	PEG 400	1,5	1,5	80	12	61
9	PEG 400	2,5	- ^d	80	12	73
10	Glicerol	2,5	2,5	80	12	- ^e
11	<i>t</i> -BuOH	2,5	2,5	80	12	75
12	2-PrOH	2,5	2,5	80	12	72

^a Condições reacionais: Díeno (**2a**, 0,3 mmol); Solvente (0,5mL); ^b Rendimentos dos compostos isolados após purificação por coluna cromatográfica; ^c Reação sob irradiação de micro-ondas; ^d K₂CO₃ foi usado como base;

^e Não se observou formação do produto e o material de partida foi recuperado.

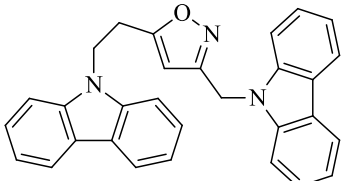
Após a otimização da reação entre o 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diino (**2a**) e H₂NOH.HCl (Tabela 3, Linha 7), estendeu-se o método para os outros díenos simétricos **2**. Para todos os exemplos testados, os isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 4).

Tabela 4: Síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** através de reação de hidroaminação.^a



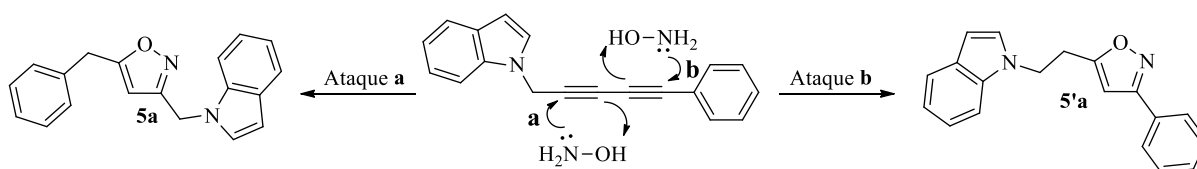
Isoxazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b
4a		89
4b		71
4c		83
4d		58
4e		63

Continuação da **Tabela 4**: Síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** através de reação de hidroaminação.^a

Isoxazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b
4f		89

^a Condições reacionais: Díino (**2**, 0,3 mmol); H₂NOH.HCl (48 mg, 2,5 equiv.); Et₃N (0,1 mL, 2,5 equiv.); PEG (0,5 mL); ^b Rendimento dos compostos isolados após purificação por coluna cromatográfica.

Devido ao sucesso na síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** decidiu-se ampliar o escopo da reação através do uso dos díinos não simétricos **3**, utilizando inicialmente a mesma condição reacional otimizada (Tabela 3, Linha 7) e usando como material de partida o 1-(5-fenilpenta-2,4-diínil)-1*H*-indol (**3a**). Nesta condição, porém, observou-se que a reação ocorre lentamente, fornecendo o produto em apenas 52% de rendimento mesmo após 24 h de reação (Tabela 5, Linha 1). Este teste inicial, apesar de fornecer um rendimento baixo, forneceu uma informação importante: nesta reação ocorre claramente a formação de regioisômeros, resultado da possibilidade do ataque do nitrogênio da hidroxilamina em ambas as triplas ligações (Esquema 53). Sendo assim, a regioseletividade desta reação precisou ser analisada através de espectroscopia de RMN ¹H em cada condição reacional testada.



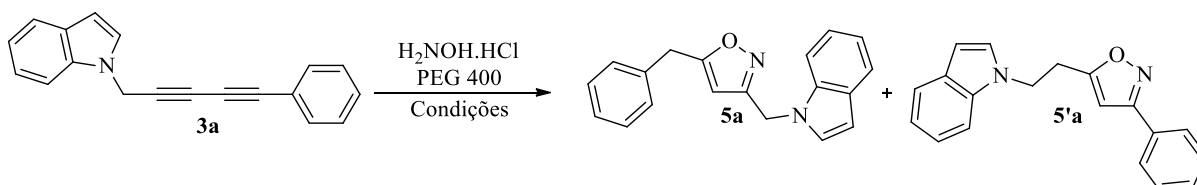
Esquema 53

O próximo teste realizado foi o aumento da temperatura para 100 °C, experimento que forneceu rendimento similar ao anterior mas uma melhor regioseletividade (Tabela 5, Linha 2). Posteriormente, o efeito do aumento da quantidade de base e de H₂NOH.HCl também foi examinado, fornecendo rendimentos bem superiores e com boa regioseletividade (Tabela 5, Linhas 3 e 4), sendo que, para a realização dos próximos testes, o aumento da quantidade de base foi adotado.

Com estes resultados preliminares em mãos, e tendo como interesse principal a busca pela condição de melhor regioseletividade possível, optou-se pela realização de testes com diferentes tipos de base, começando pelo uso de uma base inorgânica como o K_2CO_3 , condição que já havia sido testada anteriormente (Tabela 3, Linha 9) e que novamente não foi eficiente, já que forneceu o produto em menor rendimento e menor regioseletividade (Tabela 5, Linha 5).

Com o uso de outras bases orgânicas, resultados melhores foram obtidos (Tabela 5, Linhas 6-8), principalmente com o uso da DIPEA, que forneceu o mesmo rendimento que a melhor condição com Et_3N e melhor regioseletividade. Porém, como o aumento na regioseletividade foi sutil se comparado com a diferença de custo entre a Et_3N e DIPEA, optamos pelo uso da Et_3N como base para a síntese dos demais isoxazóis.

Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **5**.^a

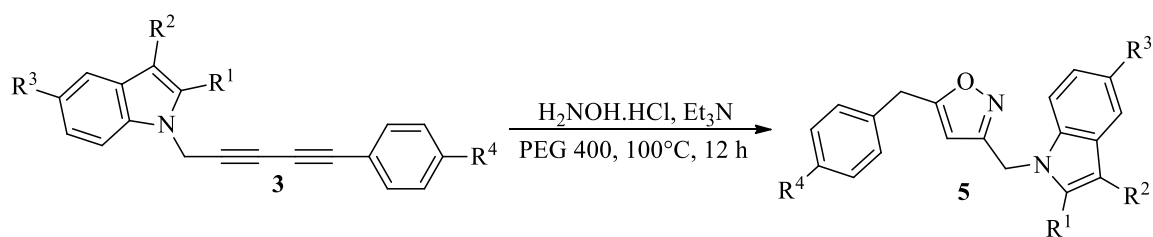


Linha	Base (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b	Relação 5a/5'a ^c
1	Et_3N (2,5)	80 °C	24	52	7/1
2	Et_3N (2,5)	100° C	24	53	10/1
3	Et_3N (4)	100° C	12	85	10/1
4 ^d	Et_3N (4)	100° C	12	84	10/1
5	K_2CO_3 (4)	100° C	12	50	7/1
6	DIPEA (4)	100° C	12	85	11/1
7	NH^iPr_2 (4)	100° C	12	85	8/1
8	$NHEt_2$ (4)	100° C	12	72	11/1

^a Condições reacionais: 1,3-diíno (**3a**, 0,3 mmol); $H_2NOH.HCl$ (2,5 equiv.); PEG 400 (0,5mL); ^b Rendimentos da mistura de compostos isolada após purificação por coluna cromatográfica; ^c Relação determinada por RMN 1H ;

^d Utilizou-se 4 equivalentes de $H_2NOH.HCl$.

Definiu-se, então, como condição reacional ideal para a síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **5**: 2,5 equivalentes de $H_2NOH.HCl$, 4 equivalentes de Et_3N , PEG 400 como solvente e temperatura de 100°C por 12 h (Tabela 5, Linha 3). Os resultados do estudo desta reação com diferentes diínos não simétricos **3** encontram-se descritos na Tabela 6:

Tabela 6: Síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **5** através da reação de hidroaminação.^a

Isoxazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b	Relação 5:5' ^c
5a		85	10:1
5b		84	8:1
5c		75	10:1
5d		76	9,5:1
5e		84	9:1
5f		89	7:1

^a Condições reacionais: Díno (**2**, 0,3 mmol); H₂NOH.HCl (48 mg, 2,5 equiv.); Et₃N (0,17 mL, 4 equiv.); PEG (0,5 mL); ^b Rendimento da mistura dos compostos após purificação por coluna cromatográfica; ^c Relação determinada por RMN ¹H.

Observando os resultados das Tabelas 4 e 6, podemos concluir que os melhores rendimentos foram obtidos na síntese dos isoxazóis **5** derivados da reação com os diíno não simétricos **3**. No entanto os rendimentos não puderam ser correlacionados claramente com as estruturas ou efeitos eletrônicos dos materiais de partida.

Constatou-se, também, que a reação de hidroaminação entre a hidroxilamina e os diíno não simétricos **3** forneceu invariavelmente os regioisômeros **5** em maiores quantidades do que os regioisômeros **5'**. É importante salientar que a mistura de isômeros não pode ser separada devido aos valores de Rf serem muito próximos.

Com base na literatura⁵⁵ e nos resultados obtidos, um mecanismo pode ser proposto para obtenção do isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** e **5** (Esquema 54). Acredita-se que este processo inicia com uma reação de hidroaminação intermolecular do tipo Cope (reação reversa a eliminação de Cope) do diíno com a hidroxilamina, sendo que é a regioseletividade deste primeiro ataque que define a formação preferencial do regioisômero **5**, já que ocorre preferência pelo ataque Markovnikov.¹⁰¹

Este ataque inicial promove a formação de um intermediário ene-*N*-óxido *i* que, diferentemente da cicloadição 1,3-dipolar catalisada por cobre entre óxidos nítrílicos e alcinos,¹⁰² é formado através de um processo concertado já que é realizado sob condições térmicas e livre de metal.¹⁰³ Após um processo de transferência de próton do nitrogênio para o oxigênio ocorre a formação do intermediário ene-hidroxilamina *ii*. Estudos recentes de DFT¹⁰⁴ afirmam que esta seria a etapa determinante da velocidade da reação, por isso realizar a transformação na presença de um solvente hidroxílico como o PEG 400 pode ter sido crucial para o sucesso desta reação, uma vez que o PEG 400 pode mediar uma transferência de próton bimolecular através de um intermediário de 5 membros acelerando este processo.¹⁰⁵

Subsequentemente, ocorre uma tautomerização assistida pela Et₃N do intermediário *ii* com a tripla ligação para a formação do intermediário alenil oxima *iii*. Uma rotação da ligação simples coloca a oxima e o aleno em posições adequadas para a finalização da reação com uma adição que promove a formação do produto.

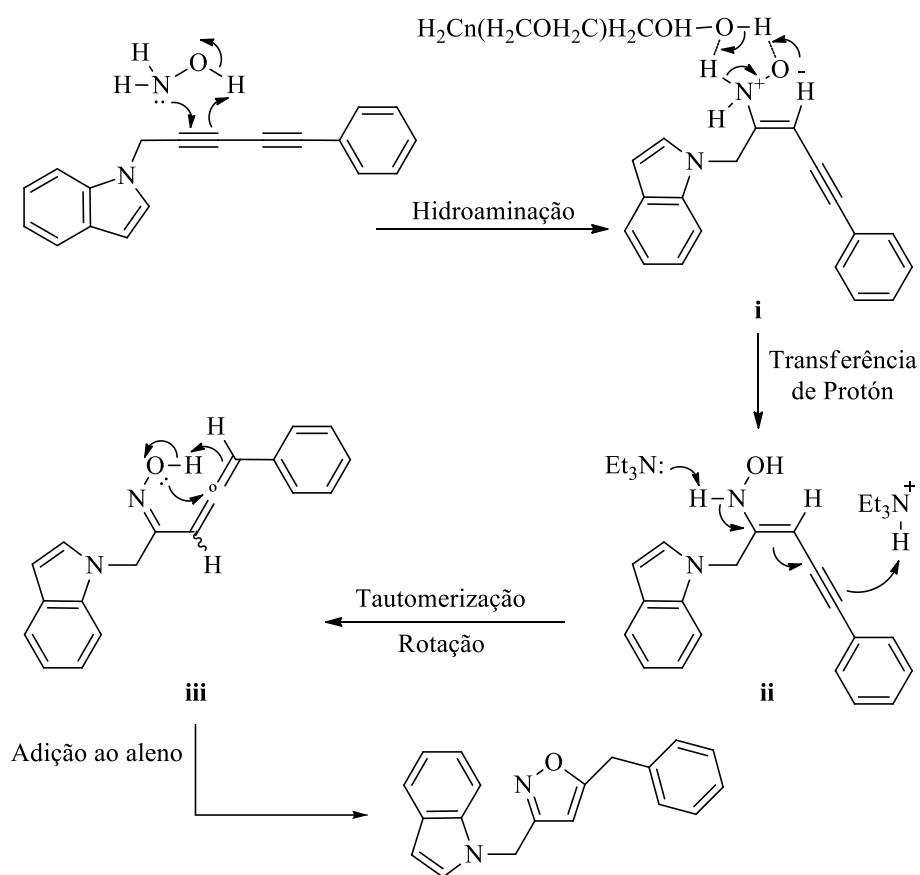
¹⁰¹ Moran, J.; Gorelsky, S. I.; Dimitrijevic, E.; Lebrun, M.-E.; Bédard, A.-C.; Séguin, C.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17893.

¹⁰² Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

¹⁰³ Krenske, E. H.; Davison, E. C.; Forbes, I. T.; Warner, J. A.; Smith, A. L.; Holmes, A. B.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2434.

¹⁰⁴ (a) Beauchemin, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7039; (b) Lebrun, M.-E.; Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *Synlett* **2009**, 1087.

¹⁰⁵ (a) Beauchemin, A. M.; Moran, J.; Lebrun, M.-E.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsky, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410; (b) Moran, J.; Pfeiffer, J. Y.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1895.



Esquema 54

3.4.2 Apresentação dos dados espectrais

Tendo em vista o fato de que os isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** e **5** são inéditos, a caracterização de todos os compostos foi completa, através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, infravermelho, espectrometria de massas, além de análise elementar ou espectrometria de massas de alta resolução.

3.4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** e **5** apresentaram como principais características: sinais referentes aos acoplamentos dos hidrogênios dos grupamentos metilênicos entre 3 e 6 ppm e um simpleto característico do hidrogênio do anel isoxazólico.

Na Figura 15 podemos observar o espectro de RMN ¹H do 5-(2-(1H-indol-1-il)etil)-3-((1H-indol-1-il)metil)isoxazol (**4a**), onde destaca-se a presença de dois tripletos com

constantes de acoplamento $J = 7,0$ Hz em 3,09 e 4,33 ppm referentes aos acoplamentos dos hidrogênios dos grupamentos metilênicos vizinhos H^5 e H^6 e um simpleto em 5,23 ppm característico do grupamento metilênico isolado entre os heterociclos H^1 . Podemos observar também um simpleto com integral relativa à 1H em 5,46 ppm pertencente ao hidrogênio do núcleo isoxazólico H^3 .

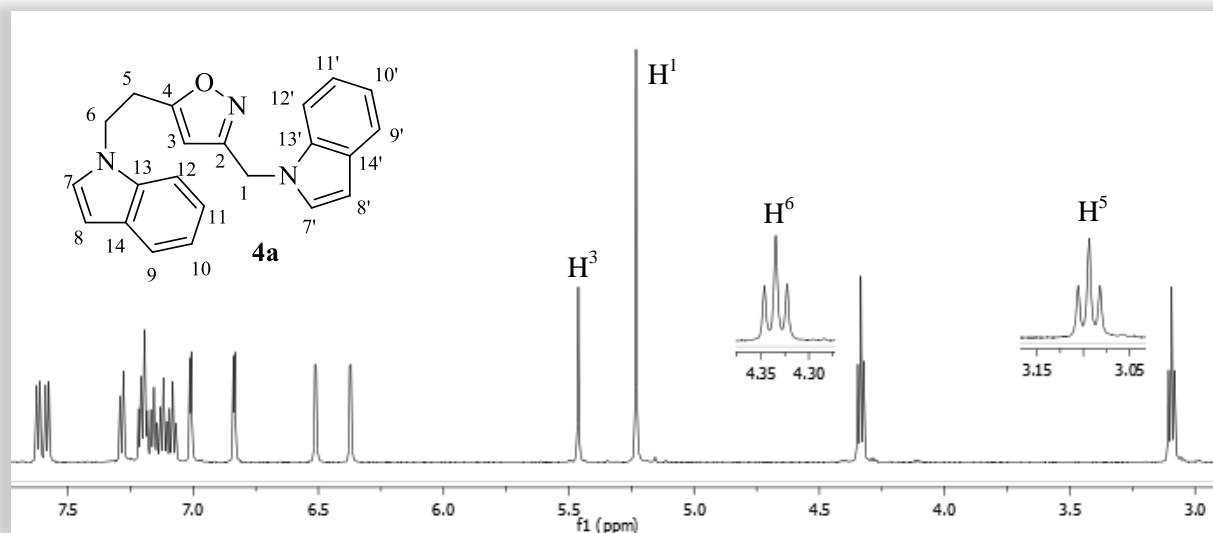


Figura 15: Espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

Na Figura 16, expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4a**, observa-se entre 6,35 e 7,01 ppm a presença de quatro dupletos com constante de acoplamento de $J = 3,1$ Hz pertencentes aos hidrogênios dos dois anéis indólicos. Pode-se ver ainda os sinais referentes aos hidrogênios ligados aos anéis aromáticos entre 7,04 e 7,62 ppm.

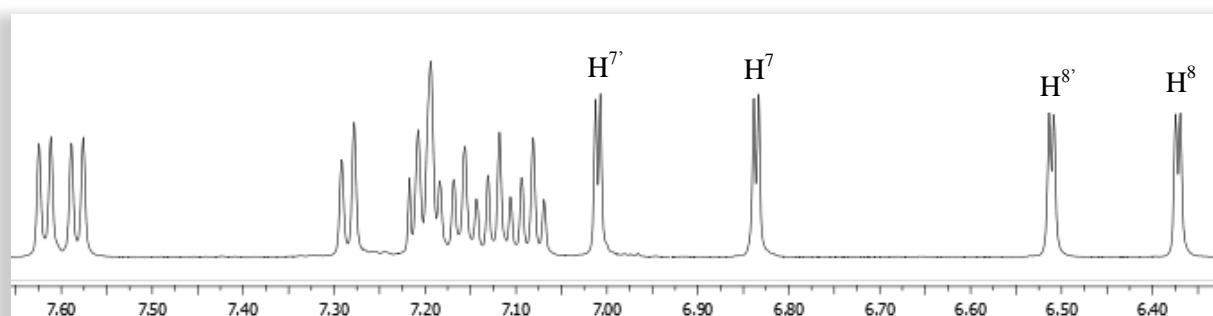


Figura 16: Expansão do espectro de RMN ^1H (600 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^1H do 3-((1*H*-indol-1-il)metil)-5-benzilisoxazol (**5a**) (Figura 17), destacam-se dois simpletos em 3,92 e 5,24 ppm pertencentes aos grupos metilênicos isolados H^1 e H^3 , um simpleto em 5,60 ppm característico do hidrogênio do isoxazol H^2 , e dois

dupletos com constantes de acoplamento de $J = 3,1$ Hz e deslocamentos químicos de 6,51 e 7,06 ppm pertencentes aos hidrogênios H^5 e H^4 do anel indólico, além dos sinais dos demais hidrogênios aromáticos.

É interessante observar que neste espectro fica clara a formação do isômero **5'a** em menor quantidade, evidenciado, principalmente, pelos tripletos menores com deslocamentos químicos de 3,26 e 4,47 ppm pertencentes aos hidrogênios metilênicos $H^{2'}$ e $H^{3'}$ e o duplete em destaque em 6,45 ppm, pertencente ao hidrogênio $H^{5'}$ do anel indólico.

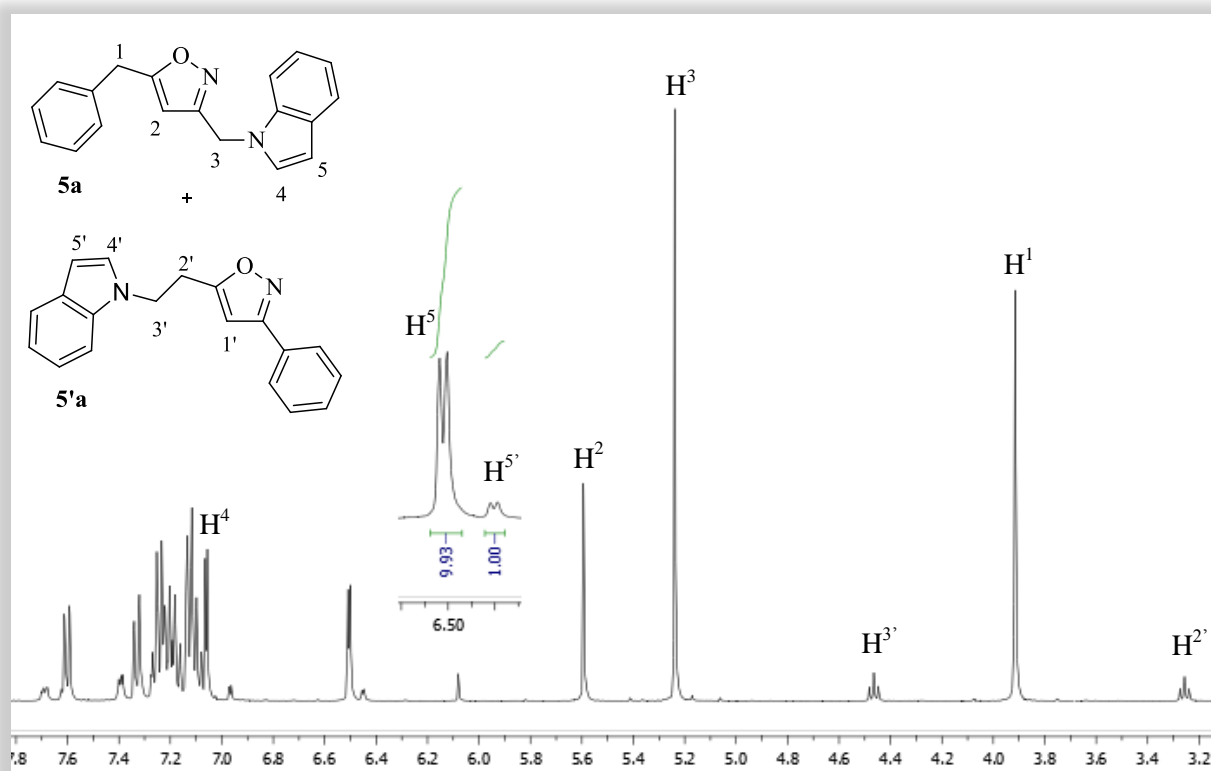


Figura 17: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de compostos **5a** e **5'a** em CDCl_3 .

Os espectros de RMN ^{13}C , assim como os espectros de RMN ^1H , confirmaram a formação dos produtos esperados.

Na Figura 18 podemos observar o espectro de RMN ^{13}C do isoxazol **4a**. Destacam-se os 3 sinais presentes na região dos carbonos alifáticos – em 27,8 ppm, referente ao sinal do carbono C^5 e em 41,8 e 43,9 ppm referentes aos carbonos C^1 e C^6 , respectivamente – e entre 100 e 170 ppm os sinais presentes na região dos carbonos aromáticos.

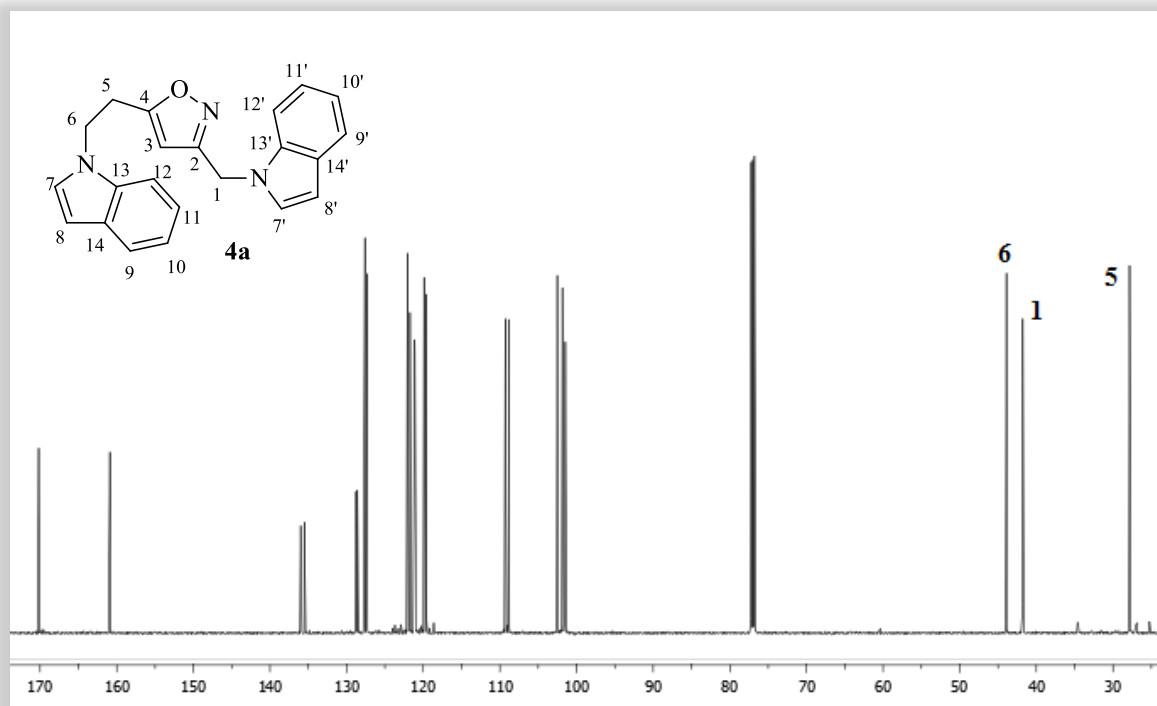


Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .

Na Figura 19, ampliação do espectro de RMN ^{13}C do composto **4a**, pode-se observar com maior clareza os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Neste espectro observam-se os sinais de todos os carbonos dos anéis heterocíclicos com destaque para os seis sinais de menor intensidade característicos dos carbonos quaternários: em 128,7 e 128,8 ppm referentes aos carbonos quaternários C^{14} e $\text{C}^{14'}$, respectivamente, em 135,5 e 136,0 ppm referentes aos carbonos C^{13} e $\text{C}^{13'}$, respectivamente, em 160,9 ppm referente ao carbono quaternário C^2 ligado ao nitrogênio e em 170,2 ppm um sinal característico do carbono C^4 ligado ao átomo de oxigênio.

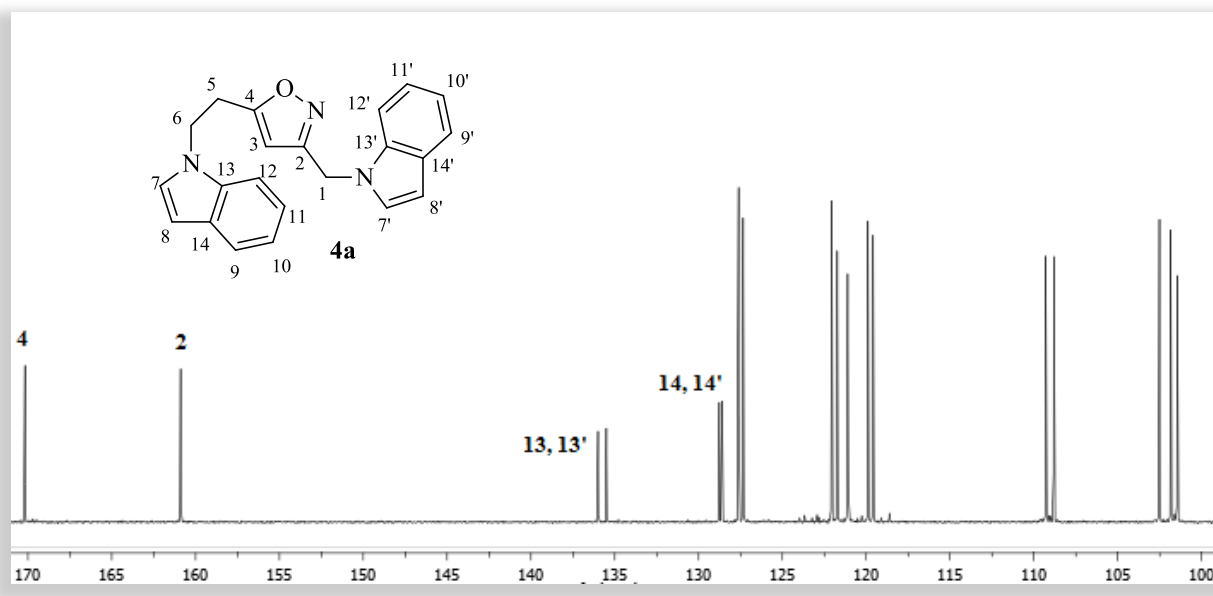
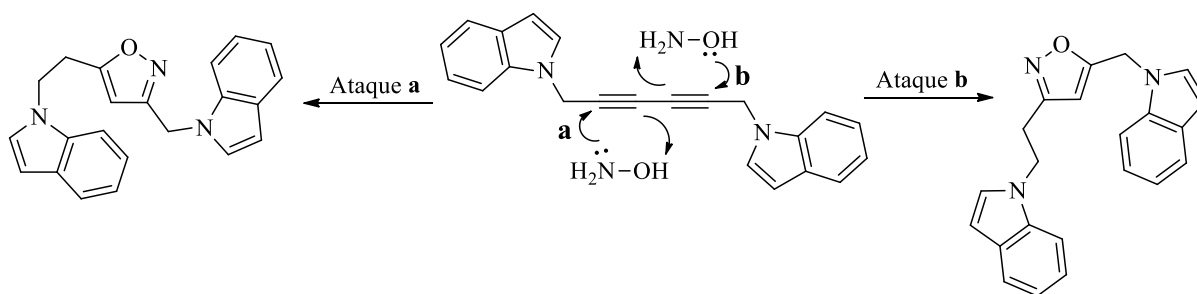


Figura 19: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto **5a** em CDCl_3 .

Adicionalmente, para este composto foi efetuado um experimento de RMN por correlações, o HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence), que correlaciona ^1H - ^{13}C com detecção de acoplamentos de duas ou mais ligações. O objetivo deste experimento foi comprovar que o ataque inicial é feito pelo nitrogênio da hidroxilamina, e não pelo oxigênio, já que o oxigênio também é um nucleófilo em potencial (Esquema 55):



Esquema 55

Neste experimento (Figura 20), podemos observar a correlação entre os hidrogênios metilênicos e os carbonos quaternários 2 e 4. Pode-se confirmar a estrutura do produto **4a** através da correlação entre os hidrogênios metilênicos vizinhos que são caracterizados pelos dois tripletos em 3,09 e 4,33 ppm e o carbono 4 que possui deslocamento químico bastante característico já que é menos blindado se comparado com o carbono 2 vizinho ao nitrogênio do anel isoxazólico. Adicionalmente, observa-se a correlação entre os hidrogênios do grupo metilênico isolado entre os heterociclos e o carbono 2, confirmando a atribuição anterior.

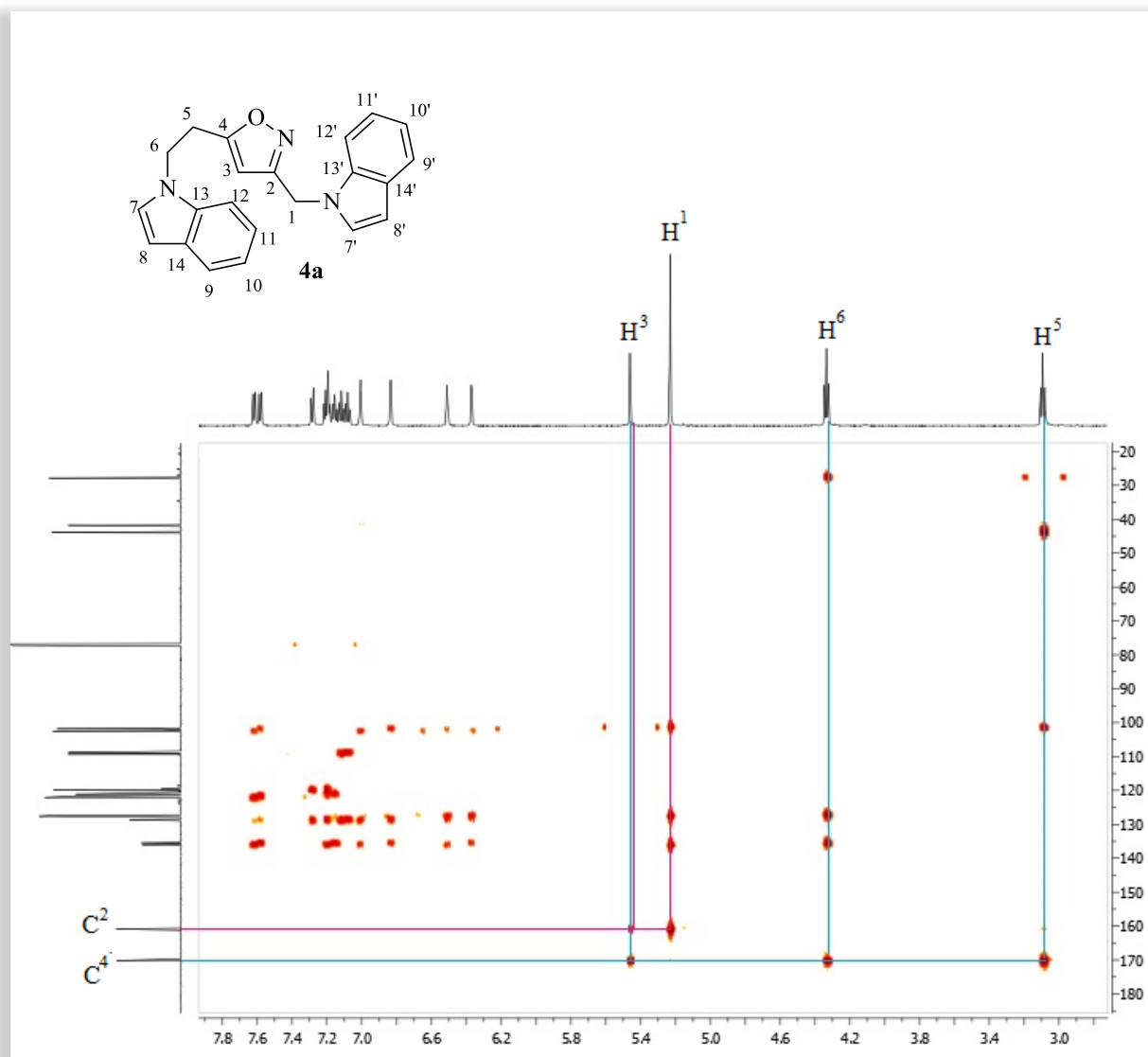


Figura 20: Espectro de HMBC do composto **4a** em CDCl_3 .

Com relação aos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **5**, para realizar uma atribuição adequada dos sinais de ^{13}C foi necessário um experimento adicional de DEPT 135, já que devido ao fato da reação fornecer uma mistura de isômeros alguns sinais dos carbonos quaternários sp^2 do isômero majoritário **5** se apresentaram com tamanhos e deslocamentos químicos muito próximos aos carbonos sp^2 C-H dos anéis aromáticos do isômero minoritário **5'**.

Na Figura 21, espectro de RMN ^{13}C do isoxazol **5d** podemos observar um sinal com deslocamento químico de 21 ppm referente ao carbono 10 do grupo CH_3 , além de dois sinais em 32,7 e 42,1 que representam os sinais dos carbonos 5 e 1, respectivamente. Observa-se,

também, dois sinais em 160,2 e 173,5 ppm referentes aos carbonos quaternários 2 e 4, respectivamente, e os demais sinais dos carbonos sp^2 C-H dos anéis aromáticos.

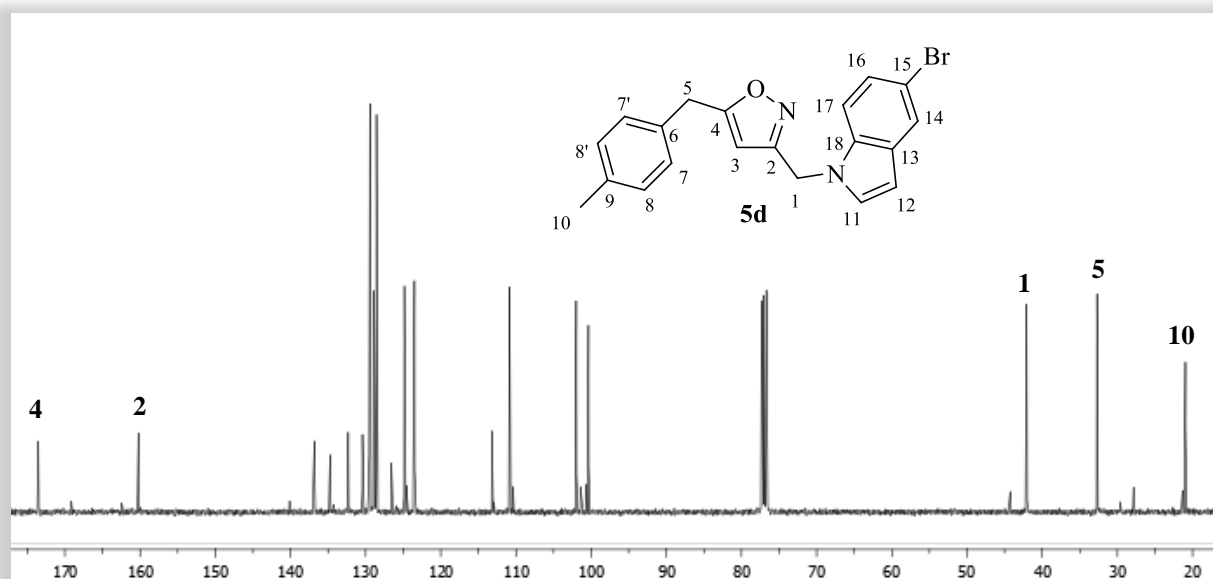


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **5d** e **5'd** em CDCl_3 .

Já na Figura 22, podemos observar a comparação entre o espectro de RMN ^{13}C e de DEPT 135 da mistura de regioisômeros **5d** e **5'd** na região entre 100 e 140 ppm. Nesta região deveriam ser observados cinco sinais característicos dos carbonos quaternários do composto **5d**, porém observa-se sete sinais com tamanhos aproximados, sendo que dois destes são do regioisômero **5'd**. Com a realização do experimento DEPT 135, que tem como característica o desaparecimento dos carbonos quaternários, podemos afirmar, claramente, quais são os sinais dos carbonos quaternários do regioisômero majoritário **5d**.

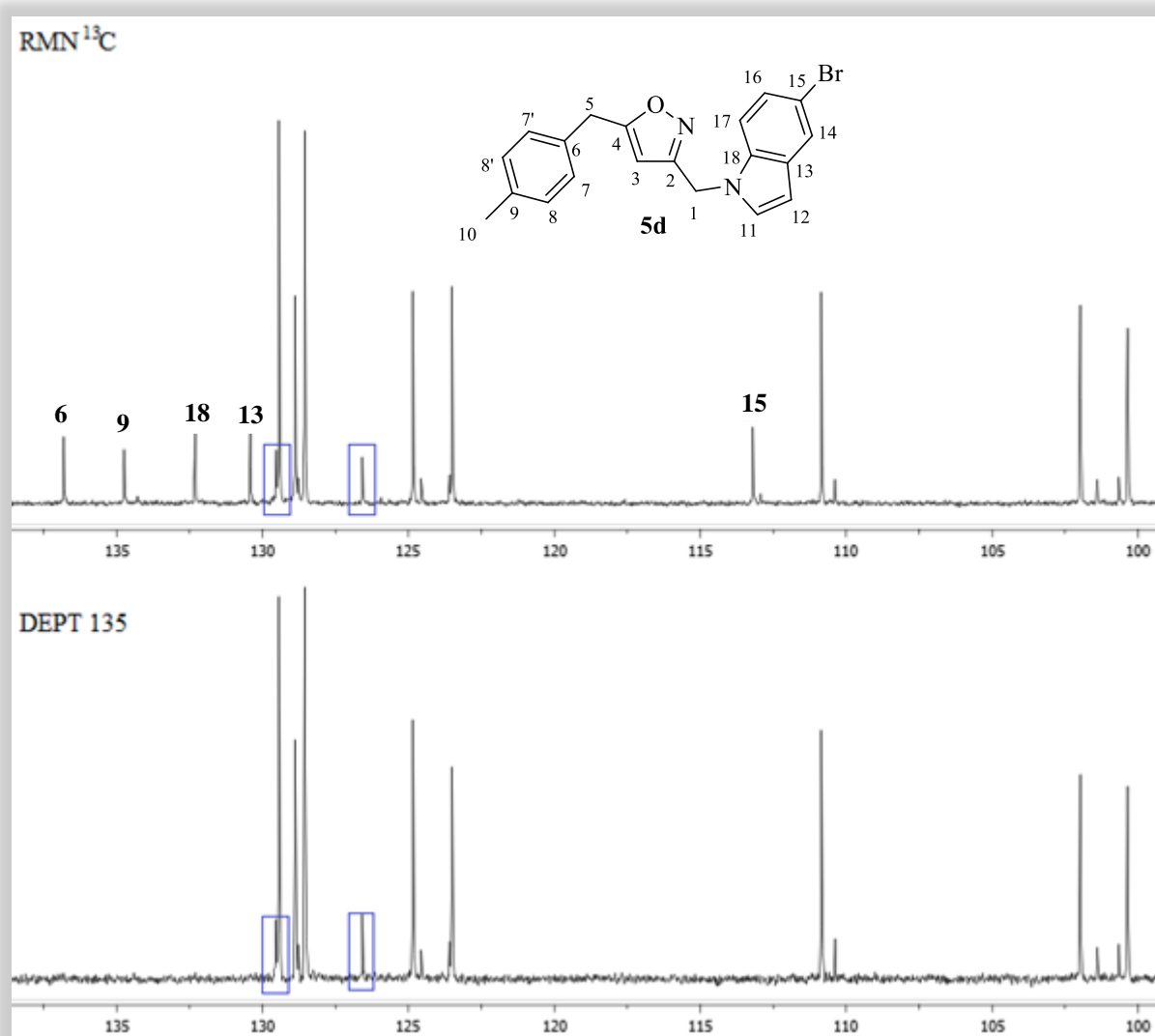


Figura 22: Comparação entre o espectro de ^{13}C e DEPT 135 dos compostos **5d** e **5'd** em CDCl_3 .

3.4.2.2 Espectrometria de Massas (EM)

Os espectros de massas dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** e **5** foram bastante esclarecedores já que apresentaram, além dos picos de íon molecular, outros picos característicos das estruturas dos compostos sintetizados.

Para exemplificar o comportamento padrão de quebras obtidos para estes compostos foram selecionados os espectros de massas dos compostos 5-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-3-((1*H*-indol-1-il)metil)isoxazol **4a** (Figura 23) e 3-((1*H*-indol-1-il)metil)-5-benzilisoxazol **5a** (Figura 24).

No espectro de massas do isoxazol **4a** (Figura 23) pode-se observar o íon molecular com razão massa/carga 341 correspondente a molécula intacta com perda de um elétron

removido pelo feixe de energia, além do pico base com m/z 130, que representa a massa do íon (1*H*-indol-1-il)metanida.

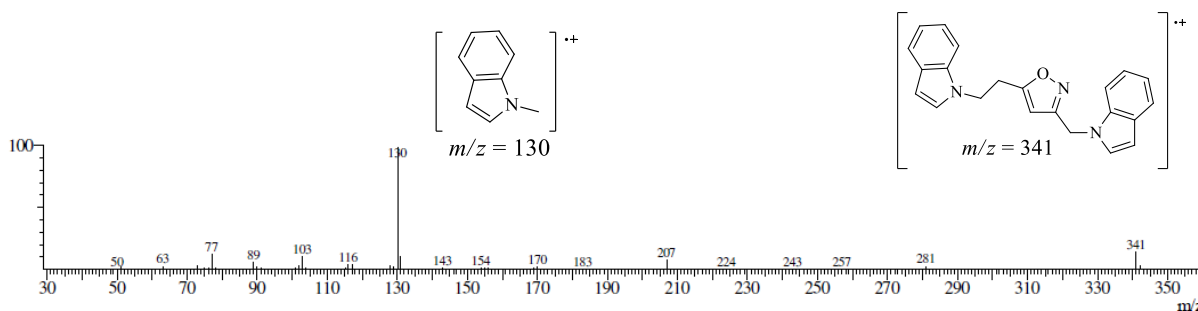


Figura 23: Espectro de Massas do composto **4a**.

No espectro de massas do composto **5a** (Figura 24), observa-se o íon molecular com razão massa/carga 288 correspondente a massa do composto, um pico em m/z 197, referente a massa do íon 3-((1*H*-indol-1-il)metil)isoxazol e o pico base em m/z 130 referente a massa do íon (1*H*-indol-1-il)metanida.

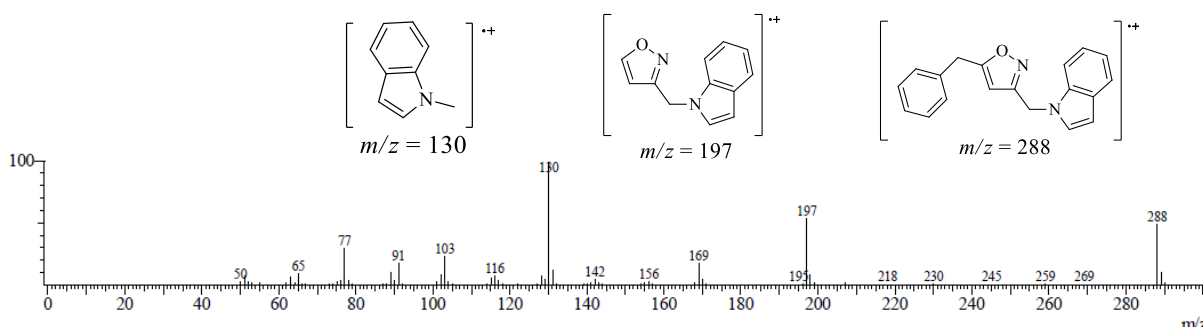


Figura 24: Espectro de Massas do composto **5a**.

3.4.2.3 Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho obtidos para os isoxazóis **4** e **5** foram similares, a não ser pelos sinais característicos de cada substituinte. Sendo assim, para exemplificar os resultados obtidos com esta caracterização, será discutido apenas o espectro do isoxazol **4a**.

No espectro de infravermelho do isoxazol **4a** (Figura 25) destaca-se, na região entre 2900 e 3100 cm^{-1} , bandas características de deformação axial simétrica e assimétrica de C-H de grupos metilênicos e de deformação axial C-H de anel aromático, assim como pode ser observado nos diínicos **2** e **3**. Na região entre 1700 e 1480 cm^{-1} observa-se bandas de deformação axial de C=C dos anéis aromáticos e entre 1470 e 1000 cm^{-1} bandas de

deformação angular simétrica e assimétrica tanto no plano como fora do plano de C-H dos grupos metilênicos, além de uma banda intensa de deformação axial da ligação C-N do anel indólico em 1333 cm^{-1} . Destaca-se, ainda, uma banda em 720 cm^{-1} característica de deformação angular fora do plano de C-H dos anéis aromáticos e deformação angular assimétrica no plano de C-H dos grupos metilênicos.

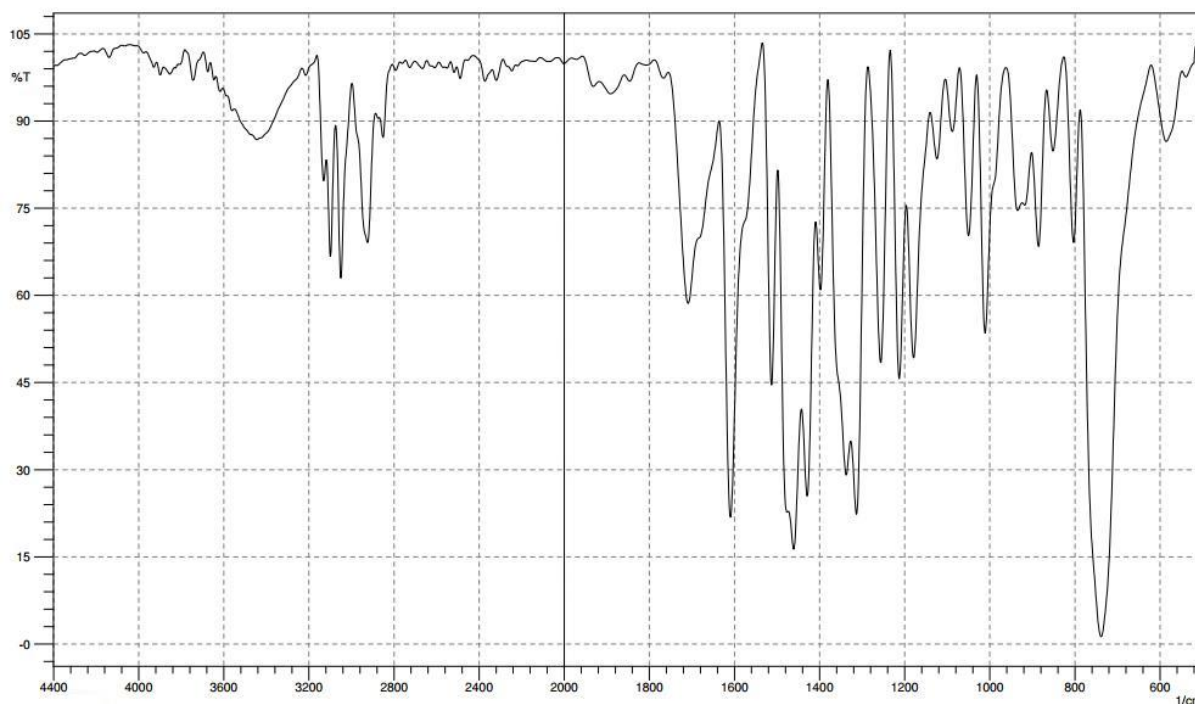


Figura 25: Espectro de Infravermelho do composto **4a**.

3.5 Síntese de pirazóis 3,5-dissubstituídos através da reação de hidroaminação dos diínos **2** e **3**

Os pirazóis são uma das classes mais promissoras de compostos heterocíclicos. Muitos compostos que possuem núcleos pirazólicos possuem importantes atividades farmacológicas,¹⁰⁶ sendo úteis como produtos farmacêuticos,^{107,42} agroquímicos e

¹⁰⁶ (a) McDonald, E.; Jones, K.; Brough, P. A.; Drysdale, M. J.; Workman, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1193; (b) Qiao, J. X.; Cheng, X.; Smallheer, J. M.; Galembo, R. A.; Drummond, S.; Pinto, D. J. P.; Cheney, D. L.; He, K.; Wong, P. C.; Luetgen, J. M.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1432; (c) Singh, P.; Paul, K.; Holzer, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5061; (d) Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Manna, F.; Chimenti, P.; Secci, D.; Befani, O.; Turini, P.; Ortuso, F.; Alcaro, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 425; (e) Kasiotis, K. M.; Tzanetou, E. N.; Haroutounian, S. A. *Front. Chem.* **2014**, *2*, Art. 78.

¹⁰⁷ (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies In Targets in Heterocyclic Systems* Vol. 6, Attanasi, O. A.; Spinelli, D. Eds.; RSC, Cambridge, UK, 2002, pp. 52; (b) Kumar, H.; Saini, D.; Jain, S.; Jain, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 248; (c) Bekhit, A. A.; Hymete, A.; Bekhit,

pesticidas.¹⁰⁸ Celecoxib,¹⁰⁹ Mavacoxib, Rimonobant, Mepiprazol e Lonazolac são alguns exemplos de compostos amplamente utilizados na indústria farmacêutica. Já o Fenpiroximato,¹¹⁰ RPA 406194, Tebufenpirad¹¹¹ e Cienopyrafen são exemplos de agroquímicos e biocidas que possuem o núcleo pirazol em sua estrutura (Figura 26).

Pirazóis também vêm sendo usados na síntese de polímeros e estruturas supramoleculares já que são ligantes pluripotentes.¹¹² Além disso, possuem aplicações na indústria de alimentos e cosméticos como estabilizantes de cor e ultravioleta e na indústria tecnológica como materiais energéticos.¹¹³

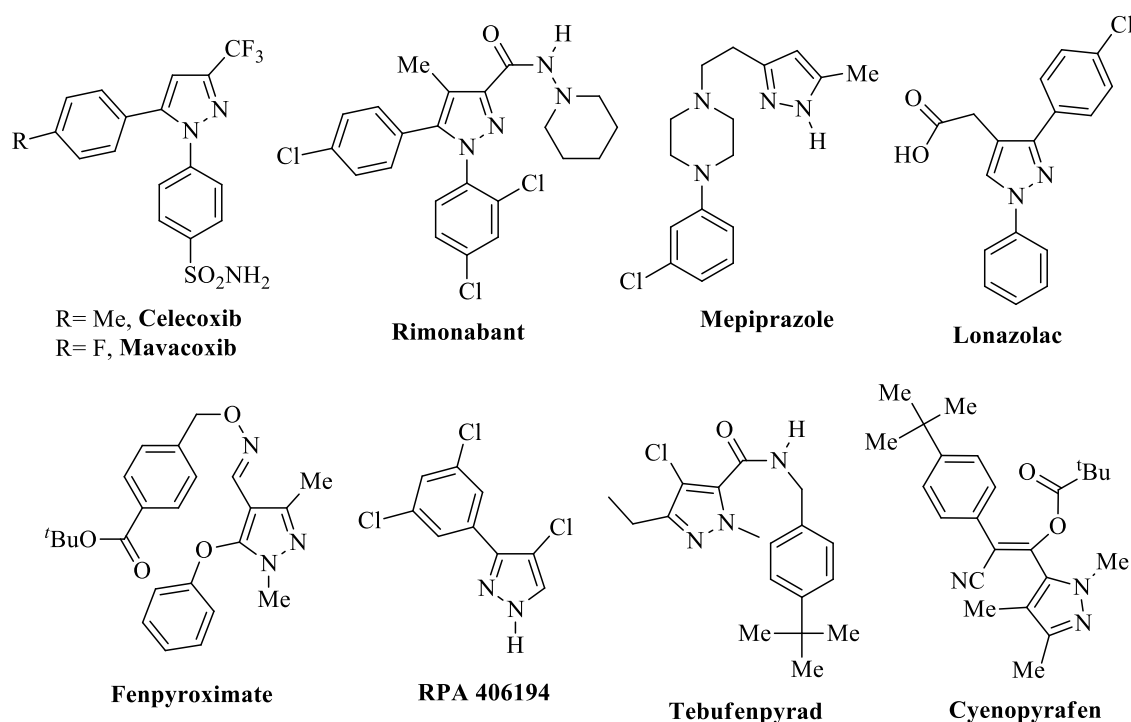


Figura 26: Exemplos de pirazóis polissubstituídos com atividade biológica.

A. E.-D. A.; Damtew, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1014; (d) Zhang, L.; Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.

¹⁰⁸ (a) Lamberth, C. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1467; (b) Vors, J.-P.; Gerbaud, V.; Gabas, N.; Canselier, J. P.; Jagerovic, N.; Jimeno, M. L.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 555.

¹⁰⁹ (a) Abdel-Aziz, H. A.; Al-Rashood, K. A.; ElTahir, K. E. H.; Suddek, G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 416; (b) Hassan, G. S.; Abou-Seri, S. M.; Kamel, G.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 482.

¹¹⁰ Kim, M.; Sim, C.; Shin, D.; Suh, E.; Cho, K. *Crop Protect.* **2006**, *25*, 542.

¹¹¹ Marcic, D. *Exp. Appl. Acarol.* **2005**, *36*, 177.

¹¹² (a) Mukherjee, R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 151; (b) Nelana, S. M.; Darkwa, J.; Guzei, I. A.; Mapolie, S. F. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1835;

¹¹³ (a) Ye, C.; Gard, G. L.; Winter, R. W.; Syvret, R. G.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3841;

(b) Willy, B.; Müller, T. J. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082; (c) Gondek, E. *Mat. Lett.* **2013**, *112*, 94.

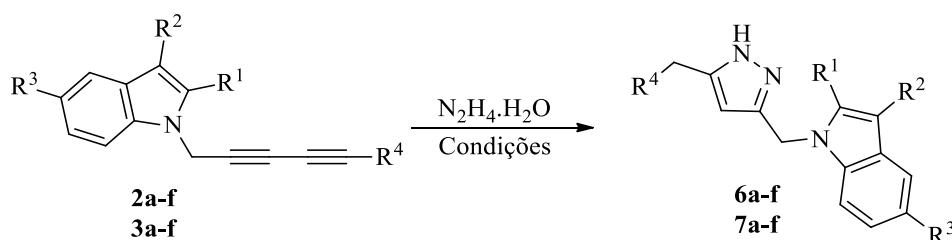
3.5.1. Apresentação e discussão dos resultados

Métodos para a síntese de pirazóis, geralmente, envolvem reações de cicloadição [3+2] de 1,3-dieletrófilos com hidrazinas. Estes dieletrófilos incluem 1,3-dicetonas e seus derivados, comentados no Capítulo 2.2.2 desta tese.

Diínos também podem ser considerados equivalentes sintéticos de 1,3-dicetonas já que são estruturas propensas a reações de ciclização. No entanto, a síntese de pirazóis polissubstituídos a partir de 1,3-diínos ainda é pouco utilizada, sendo que muitos procedimentos descrevem o uso de metais e ligantes, além de promoverem o produto como mistura de isômeros.^{114, 71, 72.}

Nesta parte do trabalho, dando continuidade ao uso dos 1,3-diínos para a síntese de compostos heterocíclicos, será descrita a síntese dos novos 1*H* e 1-*aril*-1*H* pirazóis 3,5-dissubstituídos, através da reação entre hidrazina ou aril hidrazinas e os diínos simétricos **2** e não simétricos **3**.

Inicialmente partiu-se para a síntese dos 1*H* pirazóis 3,5-dissubstituídos através da reação entre os diínos e hidrazina (Esquema 55):



Esquema 55

No primeiro teste utilizou-se como materiais de partida o 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (**2a**, 0,3 mmol), hidrato de hidrazina em solução aquosa 24% (0,9 mmol) e DMSO como solvente (0,5 mL), seguindo um procedimento descrito na literatura.⁷¹ Observou-se por cromatografia em camada delgada (CCD), a formação do pirazol 3,5-dissubstituído **6a** e o consumo total do material de partida após 3 horas de reação a 60°C, obtendo-se o produto em 74% de rendimento, após extração e purificação (Tabela 7, Linha 1).

Com o objetivo de encontrar a melhor condição para esta reação, partiu-se para a avaliação da importância da temperatura, realizando testes com aquecimento de 80 e 100 °C,

¹¹⁴ (a) Paudler, W. W.; Zeiler, A. G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 999; (b) Khrimyan, A. P.; Karapetyan, A. V.; Badanyan, S. O. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1984**, *20*, 189; (c) Kramer, S.; Madsen, J. L. H.; Rottlaender, M.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2758; (d) Kinjo, R.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5560.

nos quais se obteve rendimentos de 79 e 83% em apenas 1 hora de reação (Tabela 7, Linhas 2 e 3). Esta investigação confirmou a importância da temperatura neste tipo de reação, por isso após a escolha do melhor solvente este parâmetro foi novamente avaliado.

Dando continuidade aos testes, seguiram-se os experimentos agora envolvendo a escolha do melhor solvente, sendo que o primeiro solvente a ser testado foi o PEG 400. Assim como na síntese do isoxazóis, este solvente polimérico se mostrou muito eficiente, promovendo a formação do produto em 90% de rendimento (Tabela 7, Linha 4).

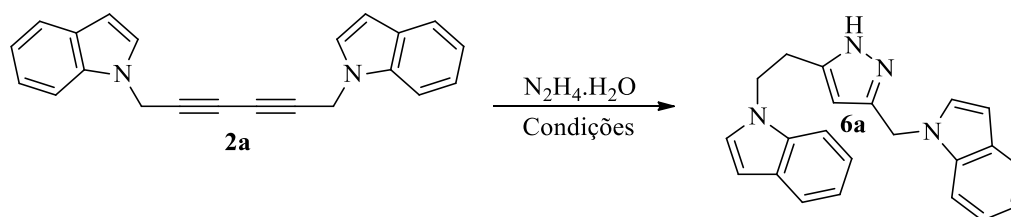
Apesar do bom resultado anterior, optou-se por realizar mais alguns testes usando álcoois de baixo peso molecular como solvente antes de otimizar os outros parâmetros. Porém, mesmo após 24 horas de reação sob temperatura de refluxo apenas rendimentos inferiores foram obtidos (Tabela 7, Linhas 5-7). Sendo assim, decidiu-se optar pelo PEG 400 como solvente para otimizar outros parâmetros reacionais como a temperatura, o tempo e a quantidade de $N_2H_4.H_2O$.

Examinou-se novamente a influência da temperatura, agora utilizando PEG 400. Dois testes foram realizados, com temperaturas de aquecimento de 120 e 80 °C, e observou-se que com o aumento da temperatura ocorreu um pequeno decréscimo no rendimento (Tabela 7, Linha 8) e com a redução da temperatura, mesmo após 3h de reação, obteve-se o rendimento de apenas 75% (Tabela 7, Linha 9).

Seguindo-se as investigações, já com a temperatura ideal de 100 °C, reduziu-se a quantidade de $N_2H_4.H_2O$ para 2 equivalentes, obtendo-se o rendimento de 89% (Tabela 7, Linha 10). Testou-se, então, uma quantidade ainda menor, mas com redução para apenas 1,5 equivalentes de $N_2H_4.H_2O$, e o rendimento da reação reduziu para 80% (Tabela 7, Linha 11).

Um último teste foi realizado, submetendo o meio reacional à irradiação de micro-ondas com potência máxima de 200 watts, porém observou-se o consumo total do diíno **2a** apenas após uma hora de reação, fornecendo o produto em rendimento inferior ao obtido sob as mesmas condições de tempo e temperatura utilizando aquecimento convencional (Tabela 7, Linha 12).

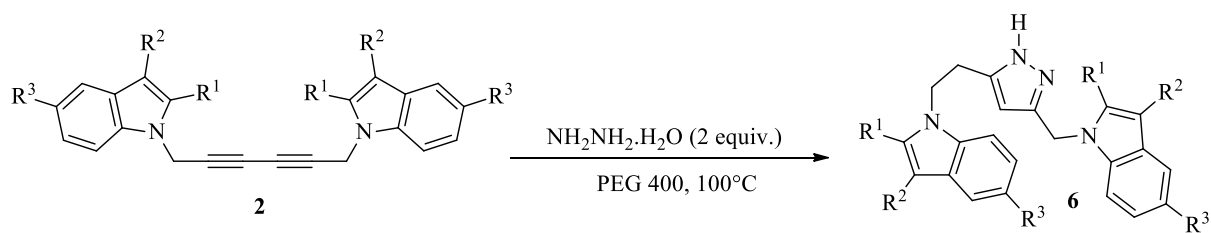
Sendo assim, após a realização de todos os testes descritos na Tabela 7, a condição escolhida para a síntese dos novos pirazóis 3,5-dissubstituídos **6** foi: PEG 400 como solvente, 2 equivalentes de $N_2H_4.H_2O$, sob temperatura de 100 °C por 1h (Tabela 1, Linha 10).

Tabela 7: Otimização das condições reacionais para a síntese dos 1*H* pirazóis 3,5-dissubstituídos **6**.^a

Linha	Solvente	$N_2H_4 \cdot H_2O$ (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	DMSO	3	60	3	74
2	DMSO	3	80	1	79
3	DMSO	3	100	1	83
4	PEG 400	3	100	1	90
5	EtOH	3	Refluxo	24	73
6	MeOH	3	Refluxo	24	31
7	2-PrOH	3	Refluxo	24	70
8	PEG 400	3	120	1	84
9	PEG 400	3	80	3	75
10	PEG 400	2	100	1	89
11	PEG 400	1,5	100	1	80
12 ^c	PEG 400	2	100	1	78

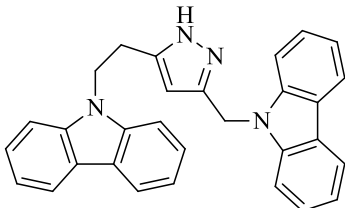
^a Condições reacionais: Díno (**2a**, 0,3 mmol); Solvente (0,5 mL); ^b Rendimentos dos compostos isolados após purificação por coluna cromatográfica; ^c Reação sob irradiação de micro-ondas.

Após a otimização da reação entre o 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diino (**2a**) e $N_2H_4 \cdot H_2O$ (Tabela 7, Linha 10), estendeu-se o método para os outros díinos simétricos **2**. Para todos os exemplos testados, os pirazóis 3,5-dissubstituídos **6** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 8), porém para alguns exemplos foi necessário um maior tempo reacional para o consumo total do material de partida.

Tabela 8: Síntese dos 1*H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **6** através de reação de hidroaminação.^a

Pirazol	Estrutura	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
6a		1	89
6b		3	77
6c		1	82
6d		3	68
6e		2	73

Continuação da **Tabela 8**: Síntese dos 1*H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **6** através de reação de hidroaminação.^a

Pirazol	Estrutura	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
6f		5	89

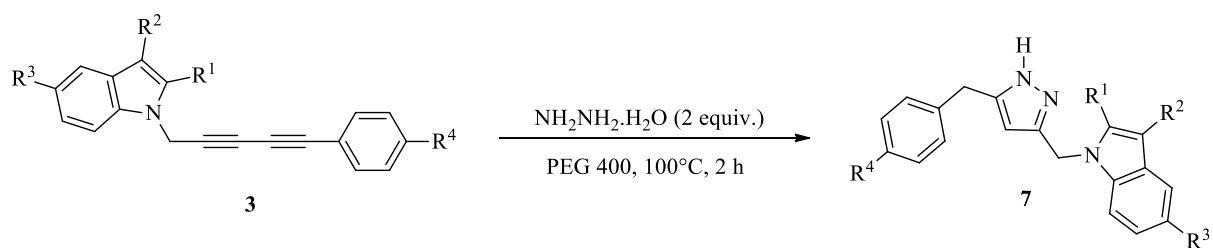
^a Condições reacionais: Díno (**2**, 0,3 mmol); N₂H₄.H₂O (solução 24%, 0,125 mL, 2 equiv.); PEG (0,5 mL).

^b Rendimento dos compostos isolados após purificação por coluna cromatográfica.

Devido ao sucesso da síntese dos pirazóis 3,5-dissubstituídos **6**, decidiu-se ampliar o escopo da reação através da síntese de pirazóis partindo-se dos dínos não simétricos **3**, utilizando inicialmente a mesma condição reacional otimizada anteriormente (Tabela 7, Linha 10).

Partindo-se do 1-(5-fenilpenta-2,4-diínil)-1*H*-indol (**3a**, 0,3 mmol) e hidrato de hidrazina em solução aquosa 24% (0,6 mmol) utilizando-se PEG 400 (0,5 mL) como solvente obteve-se o pirazol 3,5-dissubstituído **7a** com rendimento de 96%, porém observou-se por CCD que o consumo total do material de partida ocorreu apenas depois de 2 horas de reação.

Definiu-se então como condição reacional ideal para síntese dos pirazóis substituídos não simétricos **7**: 2 equivalentes de N₂H₄.H₂O, PEG 400 como solvente e temperatura de 100°C. Os resultados do estudo desta reação com diferentes dínos não simétricos **3** encontram-se descritos na Tabela 9.

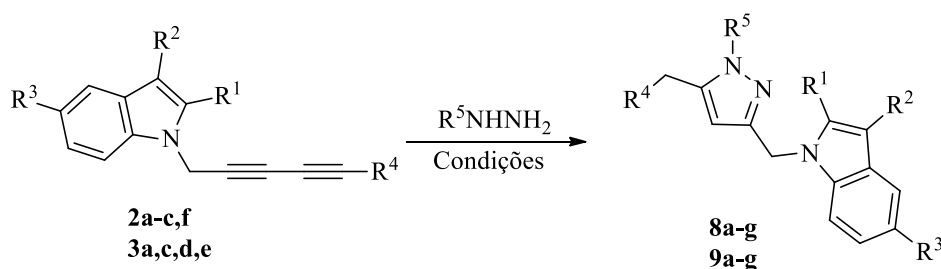
Tabela 9: Síntese dos 1*H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **7** através da reação de hidroaminação.^a

Pirazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b
7a		96
7b		92
7c		93
7d		83
7e		86
7f		84

^a Condições reacionais: Díeno (**2**, 0,3 mmol); $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (solução 24%, 0,125 mL, 2 equiv.); PEG (0,5 mL);^b Rendimento dos compostos isolados após purificação por coluna cromatográfica.

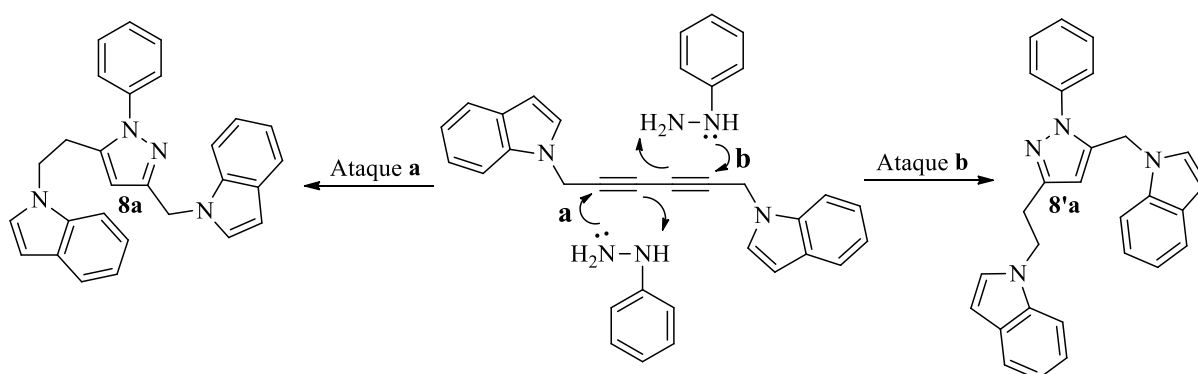
É importante salientar que diferentemente da síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **5**, na síntese dos pirazóis **7** a reação apresentou alta regioseletividade, já que não foi observada a formação de isômeros.

Dando continuidade ao trabalho, nosso próximo passo foi a otimização das condições reacionais para a síntese dos 1-aryl-1*H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos através da reação entre os diíno **2** e **3** com aril hidrazinas (Esquema 56):



Esquema 56

O primeiro teste realizado seguiu as mesmas condições ideais para a síntese dos 1*H* pirazóis (Tabela 7, Linha 10): 0,3 mmol do 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (**2a**) e 0,6 mmol de fenilhidrazina com PEG 400 como solvente e sob aquecimento de 100°C. Esta estratégia, porém, não forneceu o produto em grande quantidade, já que o rendimento foi de apenas 15%, mesmo após 24 horas de reação (Tabela 10, Linha 1). Este teste inicial, apesar de não fornecer um bom resultado, evidenciou a formação de isômeros através da observação do espectro de RMN 1H . Porém, diferentemente da síntese dos isoxazóis **5**, na qual os isômeros eram formados a partir da possibilidade de ataque nas duas ligações duplas, neste caso o que ocorre é que os dois nitrogênios da hidrazina podem realizar o primeiro ataque, fornecendo dois possíveis produtos, os isômeros **8a** e **8'a** (Esquema 57).



Esquema 57

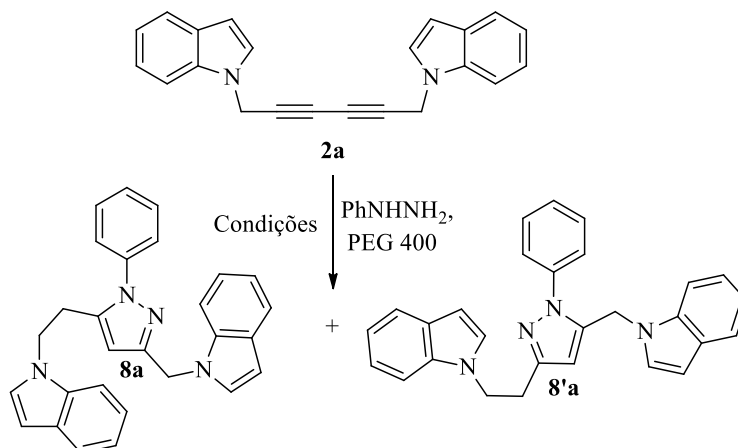
Sabendo-se que toda condição reacional testada deveria ser avaliada em função da relação de isômeros, deu-se continuidade aos testes para obter a melhor condição para a síntese dos 1-*aril-1H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **8**.

Testou-se inicialmente o aumento da temperatura para 120 °C, porém praticamente o mesmo rendimento e relação de isômeros foi obtido (14%, Tabela 10, Linha 2). Posteriormente, examinou-se o efeito do aumento da quantidade de fenil hidrazina, aumentando esta quantidade para até 5 equivalentes (Tabela 10, Linhas 3-5). Estes testes forneceram rendimentos progressivos conforme a quantidade de fenil hidrazina foi aumentando, comprovando a importância deste parâmetro para o sucesso da reação. Seguindo esta ideia, um novo teste com 10 equivalentes foi realizado e em apenas 6 horas de reação o produto foi obtido com boa seletividade e rendimento de 70% (Tabela 10, Linha 6). Quando a reação foi realizada sob temperatura de 110°C obteve-se um rendimento ainda melhor em menor tempo (76%, Tabela 10, Linha 7).

Em sequência alguns testes foram feitos usando bases como aditivos para esta reação (Et₃N, diisopropilamina, piridina e 1,10-fenantrolina), porém apesar de rendimentos similares o produto foi obtido com menor seletividade.

Com o objetivo de confirmar o PEG 400 como melhor solvente dois testes finais ainda foram feitos usando DMSO como solvente, porém após 5 horas de reação apenas 44% de produto foi obtido (Tabela 10, Linha 8). Já com 20 horas ocorreu decomposição do produto e do material de partida (Tabela 10, Linha 9).

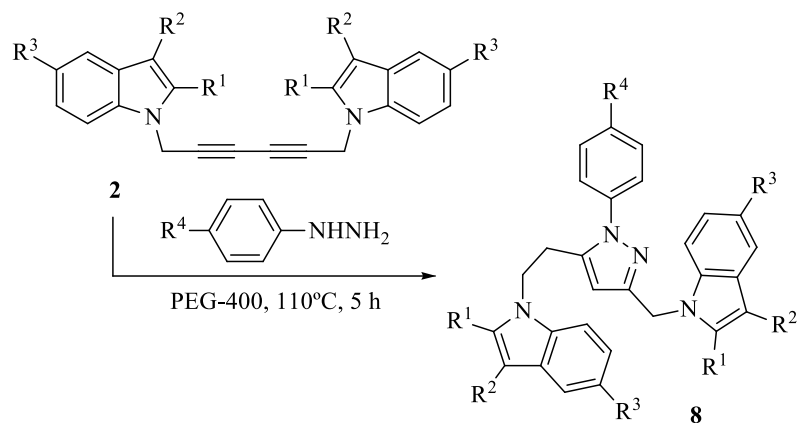
Sendo assim, após todos os testes descritos na Tabela 10, a melhor condição reacional encontrada, na qual foi alcançado concomitantemente um bom rendimento e uma boa seletividade, foi o uso de 10 equivalentes de fenil hidrazina, PEG 400 como solvente, sob temperatura de 110 °C por 5 horas (Tabela 10, Linha 7).

Tabela 10: Otimização das condições reacionais para a síntese dos 1-aryl-1*H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **8**.^a

Linha	PhNHNH ₂ (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b	Relação 8a/8'a ^c
1	2	100	24	15	15:1
2	2	120	24	14	14:1
3	3	100	24	21	15:1
4	4	100	24	37	9:1
5	5	100	24	39	10:1
6	10	100	6	70	10:1
7	10	110	5	76	10:1
8 ^d	10	110	5	44	>15:1
9 ^d	10	110	20	-	-

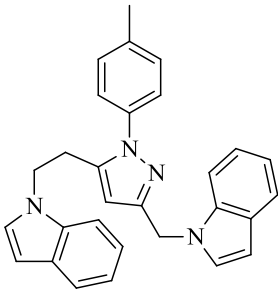
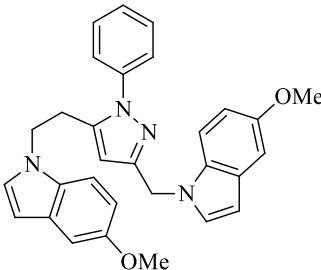
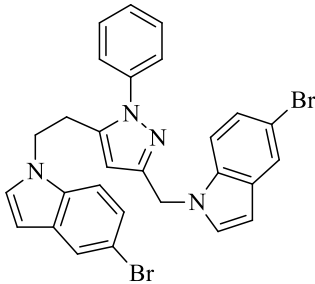
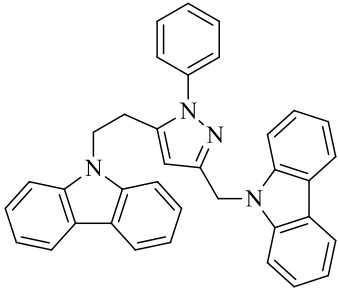
^a Condições reacionais: Díeno (**2a**, 0,3 mmol); PEG 400 (0,5 mL). ^b Rendimento da mistura de compostos após purificação em coluna cromatográfica. ^c Relação determinada por RMN ¹H. ^d DMSO foi utilizado como solvente.

Após a otimização da reação entre o 1,6-di(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diino (**2a**) e PhNHNH₂ (Tabela 10, Linha 7), estendeu-se o método para os outros diíenos simétricos **2** e outras aril hidrazinas que foram sintetizadas no laboratório (procedimentos no Capítulo 5.2.8). Para todos os exemplos testados, os pirazóis 3,5-dissubstituídos **8** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 11) e boa seletividade.

Tabela 11: Síntese dos 1-*aryl-1H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **8** através da reação de hidroaminação.^a

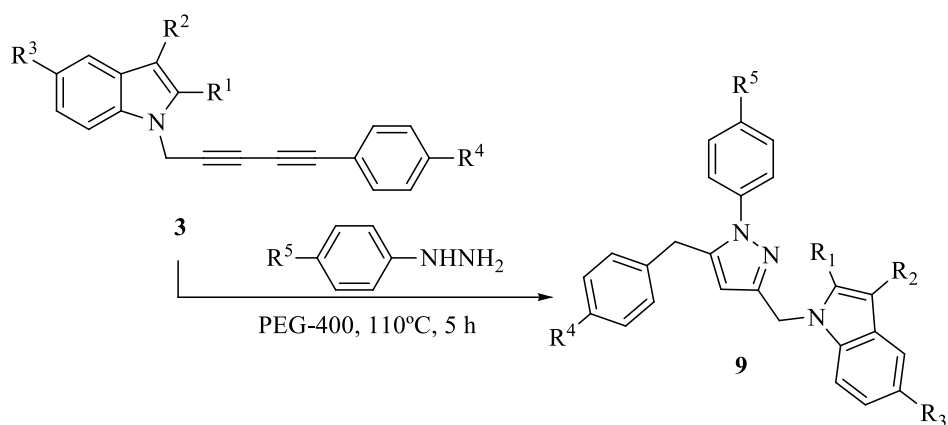
Pirazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b	Relação 8:8' ^c
8a		75	10:1
8b		61	16:1
8c		53	10:1

Continuação da **Tabela 11**: Síntese dos 1-*aryl-1H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **8** através da reação de hidroaminação.^a

Pirazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b	Relação 8:8 ^c
8d		62	6:1
8e		65	14:1
8f		69	12:1
8g		72	8:1

^a Condições reacionais: Díino (**2**, 0,3 mmol); aril hidrazina (10 equiv.); PEG (0,5 mL); ^b Rendimento da mistura de isômeros após purificação por coluna cromatográfica; ^c Relação determinada por RMN ¹H.

Assim como nas sínteses anteriores, optou-se por ampliar o escopo da reação através da reação dos díinos não simétricos **3** com aril hidrazinas para a obtenção de 1-*aryl-1H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **9** (Tabela 12), usando o mesmo procedimento otimizado para a síntese dos pirazóis **8** (Tabela 10, Linha 7).

Tabela 12: Síntese dos 1-*aryl-1H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **9** através da reação de hidroaminação.^a

Pirazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b	Relação 9:9 ^c
9a		73	10:1
9b		55	16:1
9c		50	10:1
9d		70	6:1

Continuação da **Tabela 12**: Síntese dos 1-aryl-1*H*-pirazóis 3,5-dissubstituídos **9** através da reação de hidroaminação.^a

Pirazol	Estrutura	Rendimento (%) ^b	Relação 9:9 ^c
9e		61	12:1
9f		65	10:1
9g		71	7:1

^a Condições reacionais: Díino (**2**, 0,3 mmol); aril hidrazina (10 equiv.); PEG (0,5 mL). ^b Rendimento da mistura de isômeros após purificação por coluna cromatográfica; ^c Relação determinada por RMN ¹H.

O mecanismo plausível para a reação entre díinos e hidrazinas é similar ao proposto para a síntese dos isoxazóis **4** e **5**, sugerindo que a ciclização é desencadeada pela hidrohidrazinação do díino, que é uma variação da hidroaminação de Cope (Esquema 58). Sob as condições otimizadas a reação é altamente regioseletiva, iniciando por um ataque do átomo de nitrogênio menos impedido da hidrazina a um dos átomos de carbono externos do díino, seguindo a regra de Markovnikov.

É interessante que, contrariamente da maioria dos processos de hidrohidrazinação descritos na literatura, que são promovidos ou catalisados por metais, esta reação fornece produtos Markovnikov sob condições relativamente brandas e livre de metais. A seletividade deste ataque torna esta reação ainda mais atraente, já na literatura este tipo de reação livre de metais fornecia produtos anti-Markovnikov preferencialmente.¹¹⁵

¹¹⁵ Cebrowski, P. H.; Roveda, J.-G.; Moran, J.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *Chem. Commun.* **2008**, 492.

O intermediário *N*-ene-ino hidrazina *i* formado pela hidrohidrazinação do diíno posteriormente sofre uma transferência de próton promovendo a formação do intermediário *ii*, etapa que possivelmente é assistida pelo PEG 400.

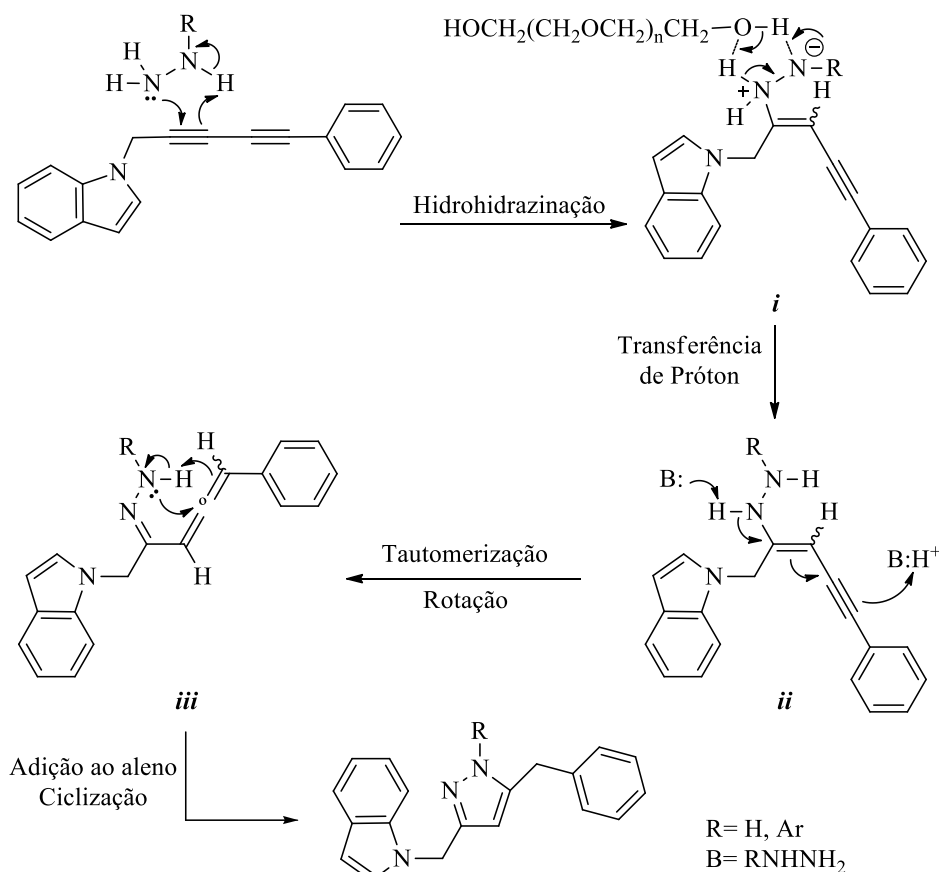
O intermediário hidrazina *ii* posteriormente sofre uma tautomerização promovida por base para a correspondente α -alenil hidrazona *iii*. A basicidade da hidrazina ($pK_b = 5,9$) é menor do que de aminas similares e diminui com o aumento da substituição, assim a metil hidrazina tem um $pK_b = 6,1$ e a fenil hidrazina um $pK_b = 9,8$.¹¹⁶ Possivelmente a basicidade da própria hidrazina pode ter sido suficiente para promover a tautomerização na síntese dos pirazóis **6** e **7**, mas devido a esta diferença de basicidade a reação com as aril hidrazinas necessitou de condições mais drásticas.

Na finalização da reação, ocorre uma rotação em torno da ligação simples Csp^2-Csp^2 do intermediário *ii* estabelecendo a geometria correta para a subsequente hidroaminação intramolecular. Por analogia com a ciclização de β -alenil hidrazonas que fornecem pirróis *N*-aminosubstituídos,¹¹⁷ ciclos de seis membros não são observados, provavelmente porque o átomo de carbono central do intermediário alênico é mais suscetível ao ataque nucleofílico do que os carbonos exteriores, já que estes se tornam mais estáveis após a quebra da ligação π com o átomo de carbono central formando 4 ligações σ , fornecendo carbonos em suas configurações mais estáveis. Este processo implica em uma ciclização do tipo *5-exo-dig*.¹¹⁸

¹¹⁶ Hinman, R. L. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1587.

¹¹⁷ Benedetti, E.; Lemièrre, G.; Chapellet, L.-L.; Penoni, A.; Palmisano, G.; Malacria, M.; Goddard, J.-P.; Fensterband, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4396.

¹¹⁸ Banerjee, S.; Barnea, E.; Odom, A. L. *Organometallics* **2008**, *27*, 1005.



Esquema 58

3.5.2. Apresentação dos dados espectrais

3.5.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H dos pirazóis 3,5-dissubstituídos, tanto 1*H* como 1-*aril*-1*H* apresentaram como principais características: sinais referentes aos hidrogênios dos grupamentos metilênicos entre 2 e 6 ppm e um sinal característico do hidrogênio do anel pirazólico.

Na Figura 27 podemos observar o espectro de RMN ¹H do 1-((5-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol (6a), onde destaca-se a presença de dois tripletos com integral relativa a 2H cada um e constante de acoplamento $J = 6,9$ Hz em 2,84 e 4,11 ppm referentes aos acoplamentos dos hidrogênios dos grupamentos metilênicos vizinhos H⁵ e H⁶ e um simpleto em 5,08 ppm, característico do grupamento metilênico H¹ isolado entre os

heterociclos. Podemos observar também um simpleto com integral relativa à 1H em 5,66 ppm pertencente ao hidrogênio H³ do anel pirazólico.

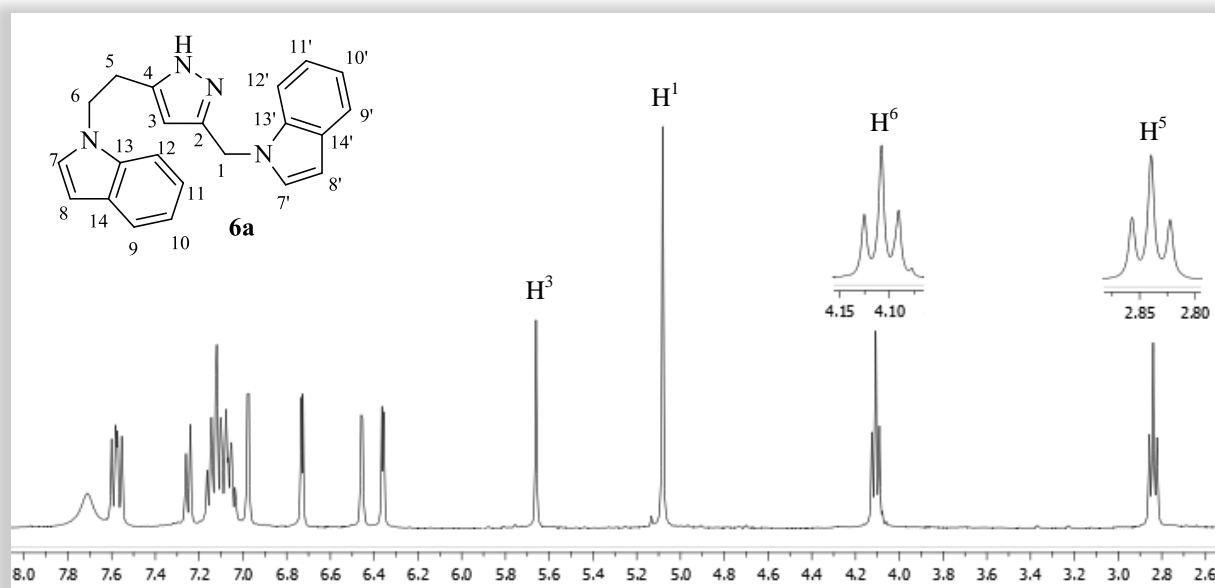


Figura 27: Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6a** em CDCl₃.

Na expansão do espectro de RMN ¹H do composto **6a** (Figura 28) podemos observar em destaque, entre 6,36 e 6,98 ppm, a presença de quatro dupletos com constantes de acoplamento $J = 3,1$ Hz pertencentes aos hidrogênios H⁷, H⁸, H^{7'} e H^{8'} dos anéis indólicos. Pode-se ver ainda sinais referentes aos demais hidrogênios dos anéis aromáticos e um simpleto largo com deslocamento químico de 7,71 ppm característico da ligação N-H do pirazol.

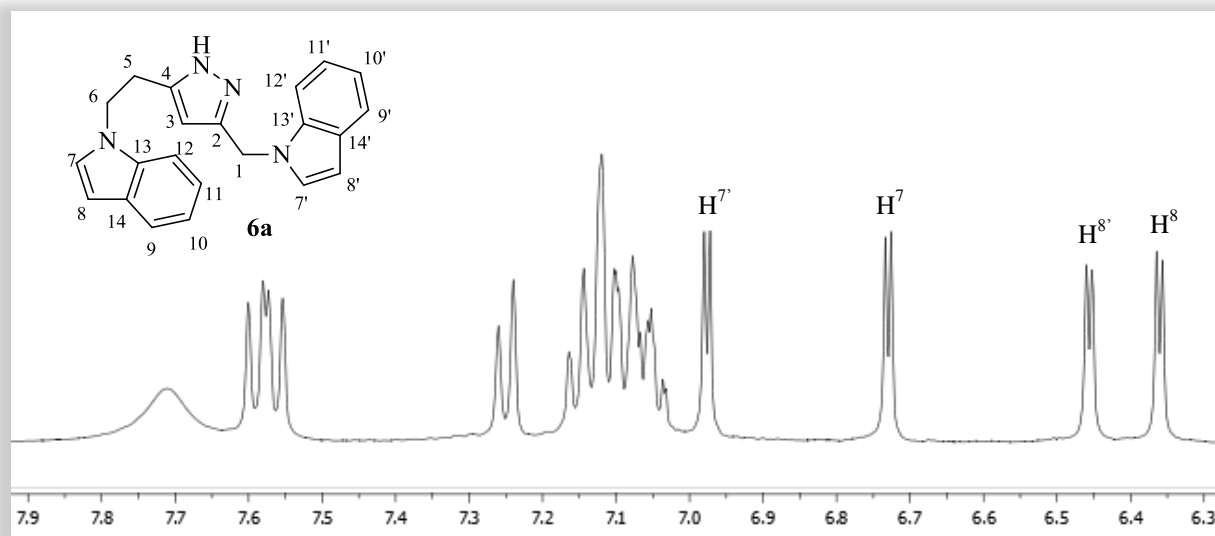


Figura 28: Expansão do espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **6a** em CDCl₃.

No espectro de RMN ^1H do 1-((3-benzil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indol (**7a**) (Figura 29), pode-se confirmar a regioseletividade desta reação para a formação preferencial do produto **7a**, já que não é observada a formação do produto **7'a**, como acontece no caso dos isoxazóis. Neste espectro destaca-se a presença de dois simpletos em 3,76 e 5,12 ppm pertencentes aos grupos metilênicos H^5 e H^1 , um simpleto em 5,78 característico do hidrogênio H^3 , um duplete com constante de acoplamento de $J = 3,0$ Hz pertencente ao hidrogênio H^7 do anel indólico, além dos sinais dos demais hidrogênios dos anéis aromáticos e um simpleto largo em 8,41 ppm característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirazol.

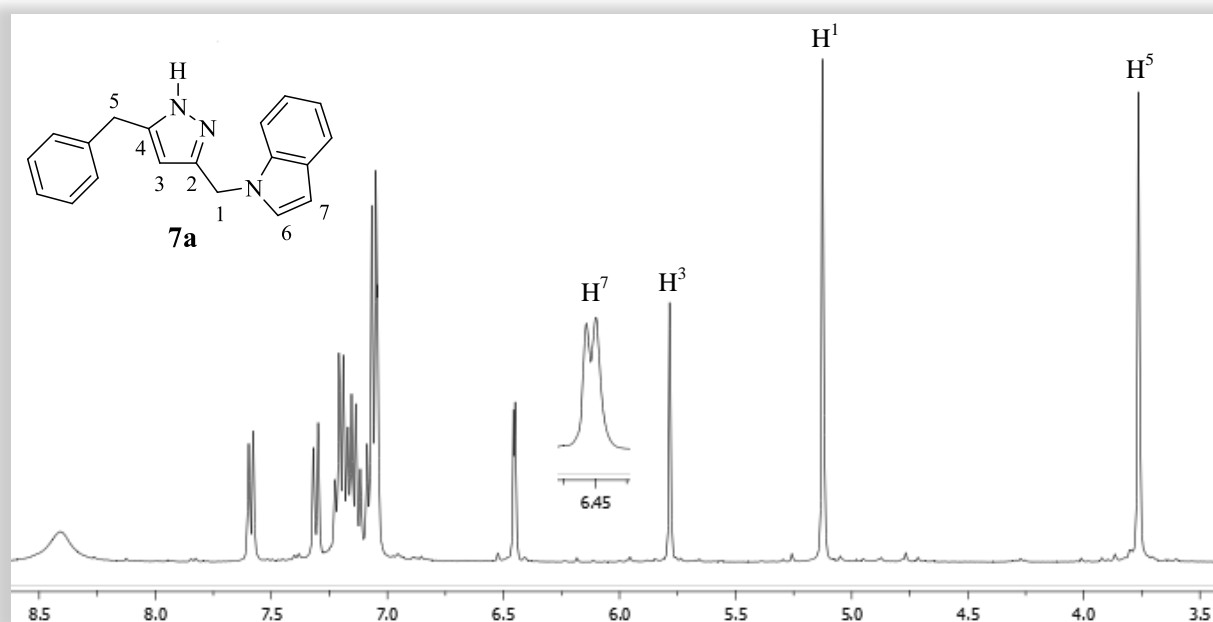


Figura 29: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **7a** em CDCl_3 .

Os 1-*aryl-1H* pirazóis **8** e **9** apresentaram espectros similares aos 1*H*-pirazóis **6** e **7**, sendo que o destaque destes espectros é a presença dos isômeros **8'** e **9'**, originados do ataque do nitrogênio ligado ao grupo arila das hidrazinas (Esquema 57). Discutir-se-á o espectro do 1-*aryl-1H* pirazol **8a** a título de exemplo.

Na Figura 30, espectro de RMN ^1H do 1-((5-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol (**8a**) podemos observar a presença de dois tripletos em 3,01 e 4,12 ppm com integral relativa a 2H cada um e constantes de acoplamento de $J = 7,4$ Hz referentes aos hidrogênios dos grupamentos metilênicos vizinhos H^5 e H^6 e um simpleto com deslocamento químico de 5,33 ppm característico do grupamento metilênico H^1 isolado entre os heterociclos. Observa-se também um simpleto com integral relativa à 1H em 5,90 ppm

pertencente ao hidrogênio do anel pirazólico, além dos demais hidrogênios dos anéis aromáticos.

Neste espectro destaca-se também a presença dos sinais do isômero minoritário **8'a**, evidenciado pelos sinais menores: dois tripletos com deslocamento químico de 3,11 e 4,40 ppm e constante de acoplamento de 7,3 Hz, dois simpletos em 5,16 e 5,77 ppm e além dos sinais dos hidrogênios dos anéis aromáticos.

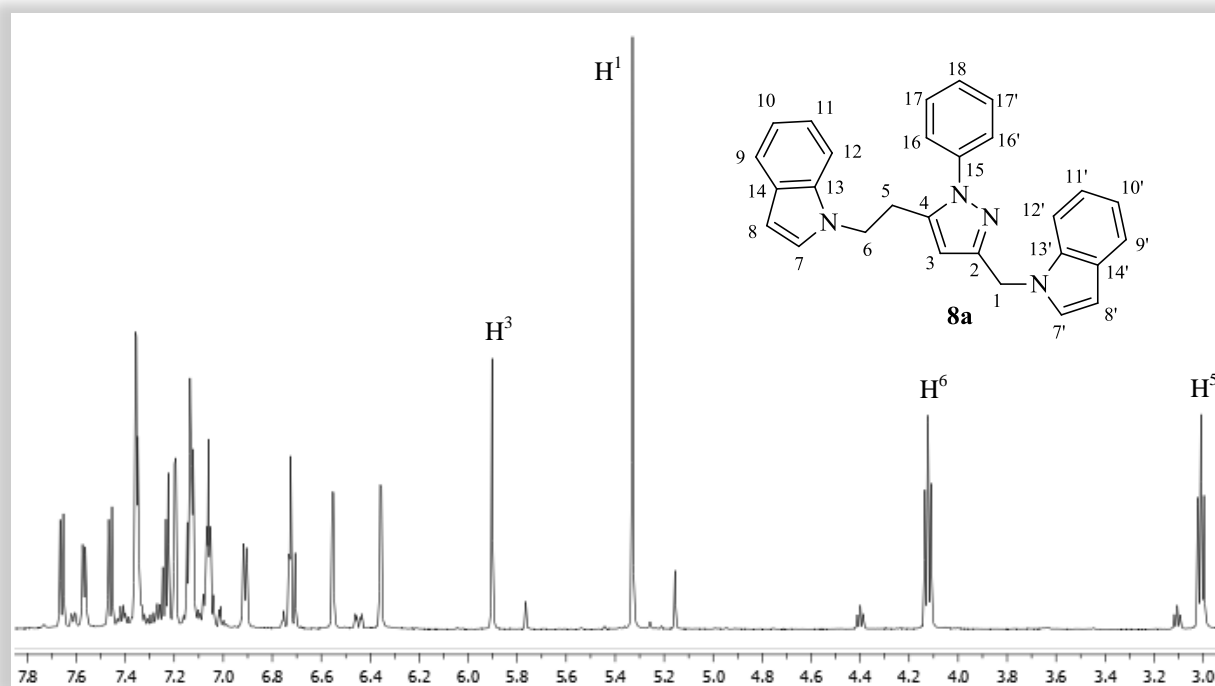


Figura 30: Espectro de RMN ¹H (600 MHz) do composto **8a** em CDCl₃.

Em relação aos espectros de RMN ¹³C dos pirazóis, sinais em duas regiões bem características foram observados: entre 20 e 50 ppm, relativos aos sinais dos carbonos metilênicos e acima de 100 ppm, referentes aos carbonos dos anéis aromáticos.

Na Figura 31 podemos observar o espectro de RMN ¹³C do 1-((5-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol (**6a**). Destacam-se os 3 sinais presentes na região dos carbonos alifáticos – em 27,1 ppm, referente ao sinal do carbono C⁵ e em 43,2 e 45,7 ppm referentes aos carbonos C¹ e C⁶, respectivamente – e entre 100 e 150 ppm os sinais presentes na região dos carbonos dos anéis aromáticos.

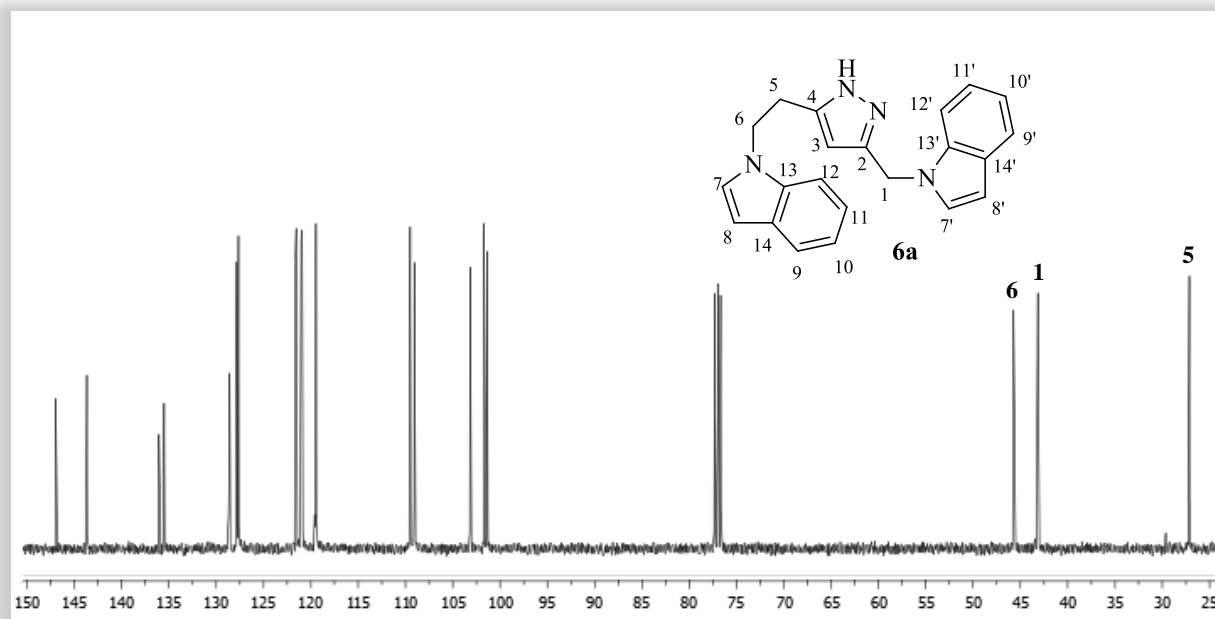


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6a** em CDCl_3 .

Na ampliação do espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** (Figura 32) pode-se ver com maior clareza os sinais dos carbonos dos anéis aromáticos. Destaca-se um pico em 103,2 ppm, referente ao sinal do carbono 3 do pirazol e seis sinais com menor intensidade, entre 128,6 e 147 ppm, pertencentes aos carbonos quaternários. Para os composto da série **7** os espectros foram bastante similares, como no caso dos isoxazóis **4** e **5**.

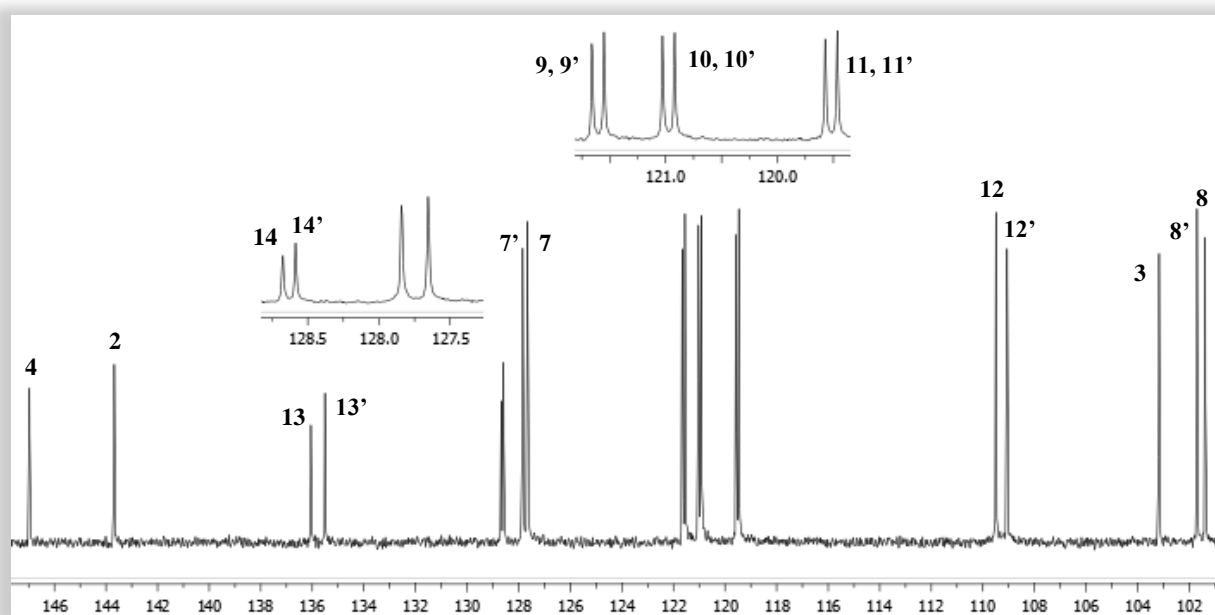


Figura 32: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6a** em CDCl_3 .

Nos espectros de RMN ^{13}C dos 1-aryl-1*H* pirazóis **8** e **9** a grande diferença foi a presença de sinais menores provenientes do isômero minoritário. Devido a isto, assim como na caracterização dos isoxazóis **5**, para alguns exemplos dos pirazóis **8** e **9**, foi necessária a realização de um experimento adicional de DEPT 135 para distinguir os sinais dos carbonos sp^2 quaternários dos isômeros majoritários dos carbonos C-H sp^2 dos isômeros minoritários.

A título de exemplo discutir-se-á o espectro de RMN ^{13}C do 1-((5-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol (**8a**) (Figura 33), onde destacam-se na região de campo baixo os três sinais dos carbonos dos grupamentos metilênicos, em 27,1, 44,2 e 45,5, referentes, respectivamente, aos carbonos C⁵, C¹ e C⁶. Observam-se, ainda, 23 sinais maiores referentes aos carbonos dos anéis aromáticos do isômero majoritário.

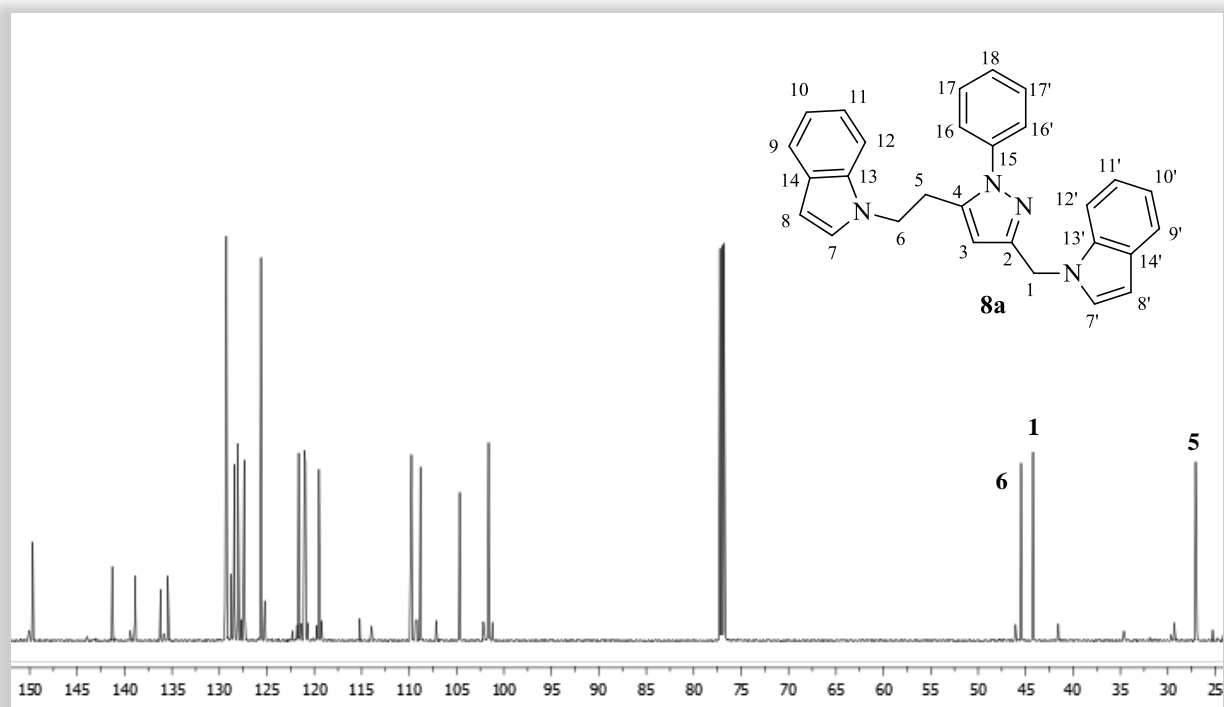


Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) do composto **8a** em CDCl_3 .

Adicionalmente, para este composto, foi efetuado um experimento de HMBC, pois através da correlação entre ^1H - ^{13}C com detecção de acoplamentos de duas ou mais ligações podemos comprovar que o isômero majoritário é o **8** e não o **8'** (ver Esquema 57).

Neste experimento (Figura 34), podemos observar a correlação entre os hidrogênios metilênicos e os carbonos quaternários 2 e 4. Pode-se confirmar a estrutura do produto **8a** através da correlação entre os hidrogênios metilênicos vizinhos que são caracterizados pelos dois tripletos em 3,01 e 4,12 ppm e o carbono 4 que é mais blindado se comparado com o

carbono 2. Adicionalmente observa-se a correlação entre os hidrogênios do grupo metilênico isolado entre os heterociclos e o carbono 2 confirmando a atribuição anterior.

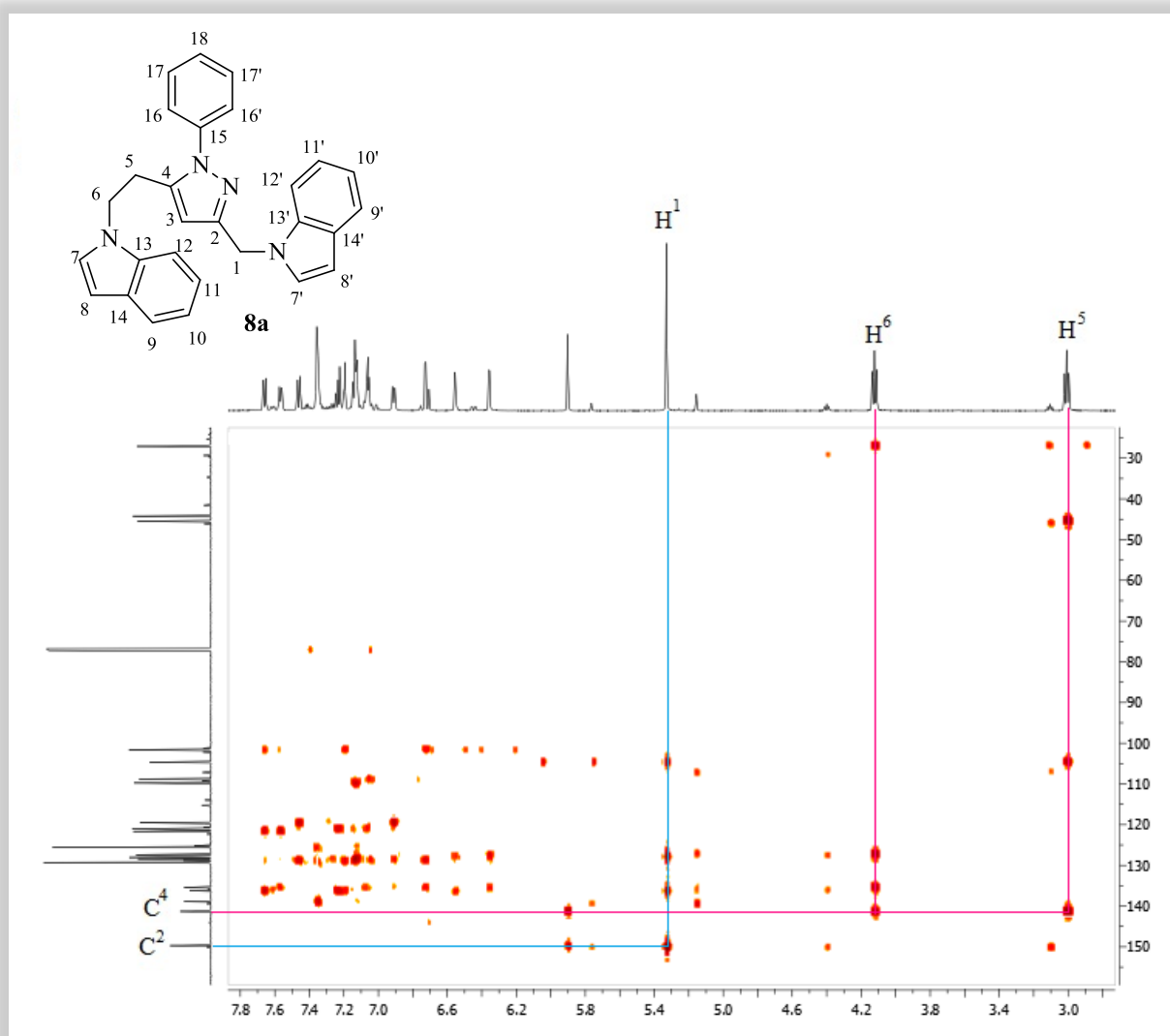


Figura 34: Espectro de HMBC do composto **8a** em CDCl_3 .

3.5.2.2 Espectrometria de Massas (EM)

Os espectros de massas dos pirazóis apresentaram um padrão de quebras muito similar aos isoxazóis, por isso apenas um espectro vai ser apresentado, do 1-((5-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol (**8a**), no qual destaca-se o pico do íon molecular com razão massa/carga 416 correspondente a massa do composto e o pico base com m/z 130 referente a massa do íon (1*H*-indol-1-il)metanida (Figura 35).

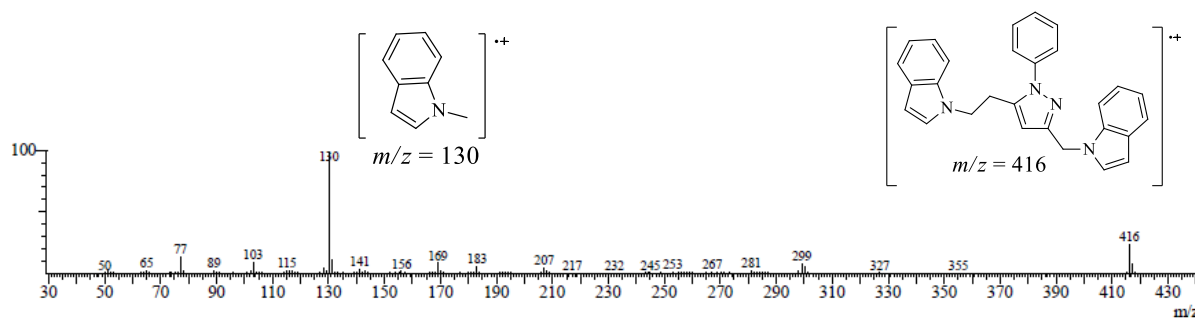


Figura 35: Espectro de Massas do composto **8a**.

3.5.2.3 Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Os espectros de infravermelho obtidos para as quatro séries de pirazóis foram similares, a não ser pelos sinais característicos de cada substituinte. A título de exemplo será discutido o espectro do 1*H* pirazol **6a**.

No espectro de infravermelho do 1-((5-(2-(1*H*-indol-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol (**6a**) (Figura 36), pode-se observar uma banda larga em 3448 cm^{-1} que pode ser atribuído a deformação axial da ligação N-H, além de bandas características de deformação axial simétrica e assimétrica de C-H de grupos metilênicos e deformação axial C-H de anel aromático na região entre 2900 e 3100 cm^{-1} , assim como pode ser observado nos dífnos e isoxazóis. Na região entre 1710 e 1420 cm^{-1} observam-se bandas de deformação axial de C=C dos anéis aromáticos, além de uma banda em 1512 cm^{-1} característico de deformação angular da ligação N-H. Entre 1360 e 1150 precebe-se a presença de bandas de deformação angular simétrica e assimétrica tanto no plano como fora do plano de C-H dos grupos metilênicos além de uma banda intensa de deformação axial da ligação C-N do anel indólico em 1339 cm^{-1} . Destaca-se ainda um sinal intenso em 739 cm^{-1} que pertence a duas bandas características de deformação angular fora do plano de C-H dos anéis aromáticos e deformação angular assimétrica no plano de C-H dos grupos metilênicos.

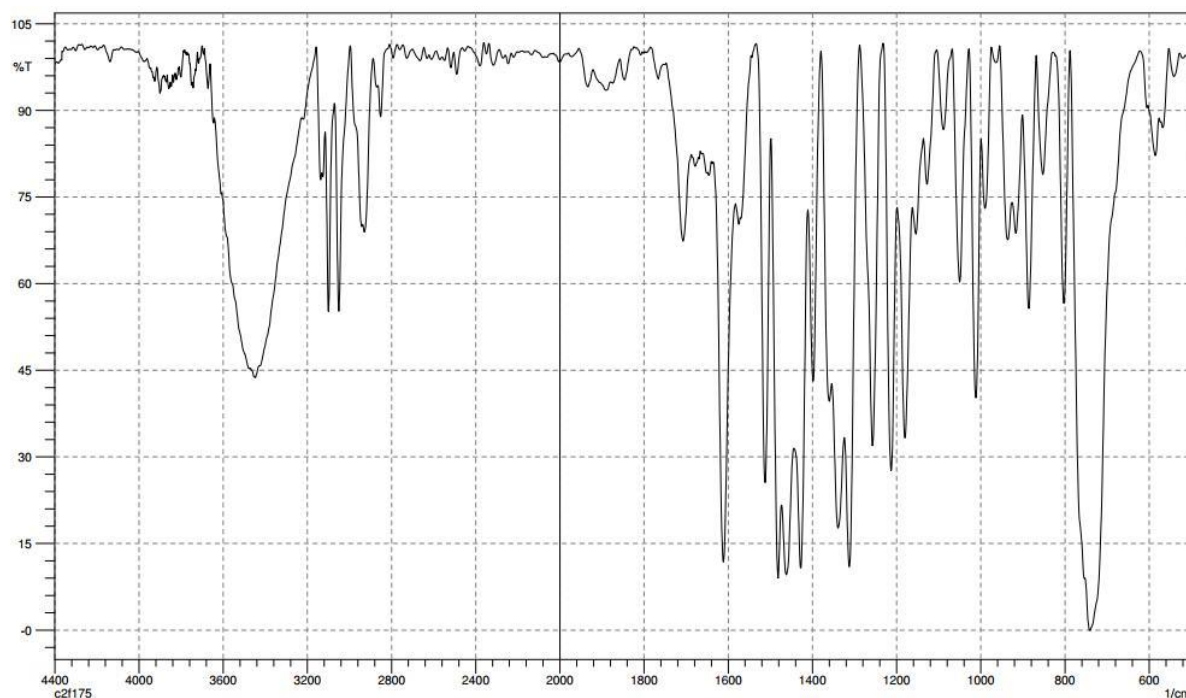


Figura 36: Espectro de Infravermelho do composto **6a**.

3.6 Resultados preliminares de testes para avaliação de atividades farmacológicas dos compostos preparados.

Devido às características interessantes dos compostos sintetizados neste trabalho, alguns exemplos foram submetidos a testes para avaliação de atividades farmacológicas.

Inicialmente, através de uma parceria entre nosso grupo de pesquisa e o Professor Roberto Christ Vianna Santos do Laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Franciscano, foi avaliada a atividade antimicrobiana de alguns compostos, como os diínos **2a**, **2f**, **3a** e **3e** e os pirazóis **6a**, **6f** e **7a**. Dentre estes, os diínos **2a**, **2f** e **3e** e os pirazóis **6f** e **7a** apresentaram atividade, como pode ser observado na Tabela 13:

Tabela 13: Resultados dos testes de atividade antimicrobiana.

Composto	Micro-organismo	MIC ^a
2a	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,25 mg/mL
2f	<i>Paenibacillus borealis</i>	4 mg/mL
	<i>Enterococcus sp</i>	4 mg/mL
3e	<i>Enterococcus sp</i>	3,375 mg/mL
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2968 mg/mL
6f	<i>Enterococcus sp</i>	2 mg/mL
7a	<i>Enterococcus sp</i>	2 mg/mL

^a Valores de concentração inibitória mínima.

Estes resultados demonstraram que a maioria dos compostos possui atividade antimicrobiana, porém, os cálculos de concentração inibitória mínima (MIC) forneceram valores acima do desejado. Sendo assim, novos experimentos ainda serão realizados com os outros exemplos de diínos e pirazóis e com os isoxazóis **4** e **5**, com o intuito de alcançar valores menores de MIC para estes e outros micro-organismos.

Em um segundo momento, foram realizados experimentos relacionados à atividade antitumoral de diferentes compostos junto ao Laboratório de Proliferação Celular da Universidade Federal de Pernambuco, sob responsabilidade da Professora Gardênia Militão.

Os primeiros testes realizados foram relacionados à inibição do crescimento celular de três tipos de tumores, NCI-H292 (câncer de pulmão), MCF-7 (câncer de mama) e HEP-2 (carcinoma de colo do útero).

Para estes testes, uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras testadas. Deste modo, as amostras foram avaliadas como amostras sem atividade, com pouca atividade (inibição de crescimento celular variando de 1 a 50%), com atividade moderada (inibição de crescimento celular variando de 50 a 75%) e com muita atividade (inibição de crescimento celular variando de 75 a 100%). Na Tabela 14 podemos observar os resultados apresentados em percentual de inibição de crescimento celular, após o tratamento nas linhagens tumorais, usando uma concentração única de 25 µg/mL para os compostos e doxorrubicina (10 µg/mL) como controle positivo.

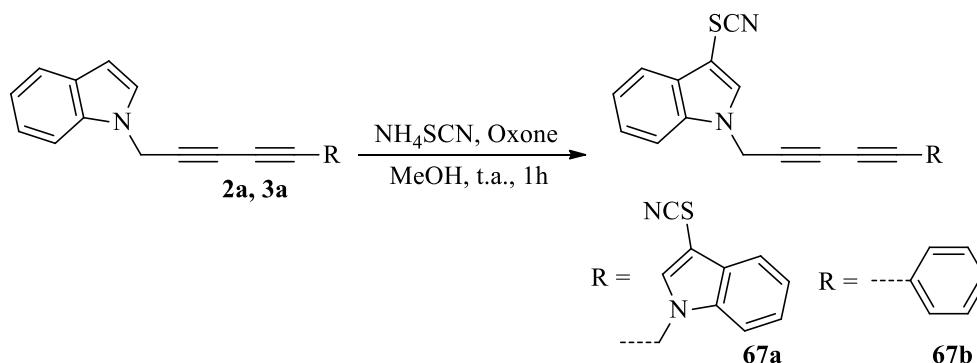
Tabela 14: Resultados dos testes relacionados à atividade antitumoral.^a

Composto	NCI-H292	MCF-7	HEP-2
Doxorrubicina	83,90	63,60	96,00
2a	0	0	0
2b	0	0	23,95
3a	33,07	0	52,16
3e	31,89	0	52,16
4a	0	0	0
6a	0	0	0
8a	0	0	0

^a Resultados apresentados em percentual de inibição de crescimento celular.

Apesar de alguns compostos apresentarem citotoxicidade para determinadas células tumorais, nenhum apresentou uma inibição de crescimento celular considerada satisfatória, já que mesmo os compostos com melhores resultados, os diínos **3a** e **3e**, além de não demonstrarem atividade para todas as células, apresentaram uma citotoxicidade apenas moderada para as células HEP-2.

Mesmo com estes resultados pouco promissores, resolvemos dar continuidade a estes testes, impulsionados por resultados positivos alcançados por compostos 3-sulfenil indóis sintetizados em nosso grupo de pesquisa.⁹⁹ Desta maneira, partimos para a síntese de novos díinos modificados com grupos tiocianato na posição 3 do anel indólico (Esquema 59).



Esquema 59

Os novos díinos **67a** e **67b** foram obtidos através de um método simples e eficiente,¹¹⁹ e submetidos a testes de inibição de crescimento de células tumorais NCI-H292 (câncer de pulmão), MCF-7 (câncer de mama) e HEP-2 (carcinoma de colo do útero) (Tabela 15).

Tabela 15: Resultados dos testes relacionados à atividade antitumoral dos díinos **67a** e **67b**.^a

Composto	NCI-H292	MCF-7	HEP-2
Doxorrubicina	83,90	63,60	96,00
67a	93,97	65,06	80,91
67b	94,93	86,70	88,07

^a Resultados apresentados em percentual de inibição de crescimento celular.

Na Tabela 15 pode-se observar que os resultados deste primeiro teste foram promissores, já que os dois compostos apresentaram citotoxicidade para os três tipos de células testadas, sendo que os valores de inibição de crescimento para as células NCI-H292 e HEP-2 demonstraram que estes compostos possuem alta atividade citotóxica.

O próximo passo destes testes foi o cálculo da concentração que causa 50% de inibição do crescimento das células tumorais (IC₅₀). Estes resultados podem ser observados na Tabela 16.

¹¹⁹ Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, W.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5831.

Tabela 16: Resultados da IC₅₀ dos díínos **67a** e **67b**.

Composto	NCI-H292	MCF-7	HEP-2
Doxorrubicina	0,02 µg/mL	0,30 µg/mL	0,70 µg/mL
67a	0,62 µg/mL	0,20 µg/mL	0,48 µg/mL
67b	1,09 µg/mL	0,84 µg/mL	0,31 µg/mL

Este segundo experimento forneceu um resultado bastante interessante, principalmente para as células HEP-2, pois ambos os díínos causaram 50% de inibição do crescimento celular em uma concentração menor que o controle.

Devido a estes resultados promissores, novos díínos modificados com grupos tiocianatos estão sendo sintetizados com o intuito de estudar seu potencial antitumoral bem como realizar uma análise da relação atividade-estrutura destes compostos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, pode-se fazer algumas considerações.

Desenvolveu-se, inicialmente, a síntese de duas séries de diínos, simétricos **2** e não simétricos **3**, através de reações de homo e heteroacoplamento. Estes produtos foram obtidos em bons rendimentos, entre 60 e 85%, e, além de serem inéditos na literatura, possuem características que os tornam biologicamente interessantes: triplas conjugadas e núcleos indólicos. Esta particularidade foi reconhecida e alguns destes compostos foram submetidos a testes de atividade antimicrobiana e antitumoral.

Posteriormente, foi realizado um estudo da reatividade dos diínos **2** e **3** frente a reações de hidroxilação, iniciando com a síntese dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos **4** e **5**. Foram investigados diversos parâmetros reacionais e o método desenvolvido forneceu os produtos em bons rendimentos, entre 58 e 89%.

Dando sequência a este estudo, testou-se a reatividade destes diínos também frente a reações de hidrodrazinação. A utilização de hidrazina e aril hidrazinas forneceu quatro séries de pirazóis 1H **6** e **7** e 1-aril-1H **8** e **9** em rendimentos entre 68 e 96% para os 1H-pirazóis e entre 50 e 75% para os 1-aril-1H-pirazóis.

O destaque das metodologias desenvolvidas, tanto para a síntese dos isoxazóis quanto dos pirazóis, é a alta regioselectividade e o uso de condições relativamente brandas e livres de catalisador, com ênfase para o uso de PEG 400 como solvente verde.

É importante salientar também que tanto os isoxazóis quanto os pirazóis sintetizados neste trabalho são inéditos e apresentam estruturas bastante interessantes, já que possuem dois ou mais núcleos heterocíclicos. Devido a estas características, estes novos compostos foram submetidos a testes relacionados à atividades farmacológicas, assim como os derivados diíno indólicos.

Por fim, convém ressaltar que os testes relacionados às atividades antimicrobiana e antitumoral ainda estão em andamento, portanto novos trabalhos relacionados aos compostos descritos nesta tese ainda serão finalizados. Uma nova série de diínos modificados com grupos tiocianato na posição 3 do anel indólico também está sendo sintetizada com o intuito de analisar sua atividade antitumoral.

Ao final, cabe ainda citar que o trabalho descrito nesta tese já foi publicado na forma de dois artigos, que podem ser encontrados no Capítulo 7, juntamente com outros trabalhos publicados durante o período do doutorado.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo, será apresentada a descrição dos equipamentos e dos métodos utilizados para a síntese e caracterização dos compostos apresentados neste trabalho, bem como as metodologias empregadas para a obtenção de reagentes que não foram obtidos comercialmente.

5.1. Materiais e Métodos

A vidraria utilizada, quando necessário, foi flambada sob corrente de argônio seco. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Heidolph VV2000 ou rotaevaporador Büchi, modelos EL-131 e R-114, ambos os aparelhos operando à pressão reduzida (~30 mmHg), sendo que o solvente remanescente foi eliminado em linha de vácuo, equipada com uma bomba de alto-vácuo Edwards, modelo E2M8.

5.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, utilizando-se cromatofolhas de sílicagel 60 (Whatman – AL SIL G/UV – N° 4420222 com 0,2 mm de espessura) sobre lâminas de alumínio. Como eluente, utilizou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Os reveladores foram: luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

5.1.2. Cromatografia em Coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílicagel 40-63 µm (230-400 mesh) e, como eluente, hexano ou soluções de hexano/acetato de etila e hexano/acetato de etila/diclorometano em diferentes proporções.

5.1.3. Ponto de Fusão (PF)

Os valores de ponto de fusão (P.F.) foram determinados em um aparelho MQAPF-301-Microquímica (DQ – UFSM).

5.1.4. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200, DPX-400 e DPX-600 (DQ – UFSM), operando nas frequências de 200 MHz, 400 MHz e 600 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 (para os espectros de ^{13}C). Colocou-se, entre parênteses, a multiplicidade, o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.5. Espectrometria de Massas (EM)

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado a detector de massas Shimadzu GCMS-QP2010 Plus (DQ – UFSM). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um aparelho Bruker microTOF-Q IIT (Instituto de Química Rosário – UNR ou Central Analítica – USP).

5.1.6. Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (IV)

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de pastilha de KBr ou filme líquido utilizando o seguinte aparelho: espectrofotômetro Shimadzu IR Prestige-21 (DEQ – UFSM).

5.1.7 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas usando um analisador Perkin-Elmer modelo 2400 (Central Analítica – USP).

5.1.8 Difração de Raios X

Para a coleta dos dados de difração de raios-X foi utilizado um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD (DQ – UFSM), dotado de monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073$).

5.1.9 Micro-ondas

Os testes executados sob irradiação de micro-ondas foram realizados em um equipamento modelo Dyscover da marca CEM (DQ – UFSM).

5.1.10 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados.¹²⁰ Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados. O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador e destilado imediatamente antes do uso.

5.2. Procedimentos Experimentais e Dados Espectroscópicos

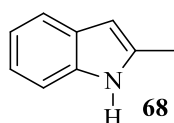
5.2.1 Preparação do 2-Metil-1H-indol (68)¹²¹

Uma mistura de fenil hidrazina (2,16 g, 20 mmol), acetona (20 mL), ácido acético (6 gotas) e etanol (20 mL) foi refluxada durante seis horas. Passado este tempo, os solventes orgânicos foram removidos no rotaevaporar e o resíduo foi extraído com EtOAc (2 x 50 mL)

¹²⁰ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5a Edição. Elsevier, New York, 2003.

¹²¹ (a) Roxburgh, C. J.; Sammes, P. G.; Abdullah, A. *Dyes Pigm.* **2009**, 82, 226; (b) Samsoniya, S. A.; Barbakadze, N. N.; Chikvaidze, I. S. *Arkivoc* **2012**, 143.

e lavado com água (50 mL). A fase orgânica proveniente desta extração foi seca sob MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Seguiu-se a reação com tratamento da hidrazona com ácido polifosfórico lentamente até ocorrer mudança de cor para preto (aproximadamente 10 mL). Deixou-se esta mistura agitando por alguns minutos até a formação de gás, e após neutralizou-se com solução de NaOH 1 M até a solução ficar amarela clara. Esta solução então foi diluída com solução saturada de NaCl (50 mL) e o produto foi extraído com EtOAc (2 x 50 mL). Posteriormente a fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica (hexano/ EtOAc , 9/1).



$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}$
PM: 131,1745
Rendimento: 72%

Sólido marrom.

P.F.: 51-53 °C (Lit.: 52 °C)¹²²

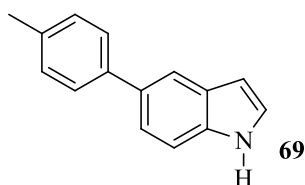
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,36 (s, 3H); 6,18 (s, 1H), 7,23-7,01 (m, 3 H); 7,52-7,48 (m, 1 H); 7,69 (s, 1H).

5.2.2 Preparação do 5-(*p*-Toluil)-1H-indol (69)¹²³

Em um balão de duas bocas, munido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 5-bromoindol (2,0 g, 10,2 mmol), tolueno seco (20 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%). Após 30 min de agitação, foi adicionado uma solução de ácido *p*-toluenoborônico (2,08 g, 15,3 mmol) em etanol anidro (10 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (6 mL). A mistura bifásica formada foi então agitada sob refluxo por 24 h. Passado este tempo, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente, adicionou-se solução saturada de NaCl (20 mL) e extraiu-se com AcOEt (2 x 30 mL) e água (30 mL). Posteriormente a fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (hexano/ CH_2Cl_2 , 1:1).

¹²² Masters, K.-S.; Wallesch, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9060.

¹²³ Prieto, M.; Zurita, E.; Rosa, E.; Muñoz, L.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812.



$C_{15}H_{13}N$
PM: 207,2704
Rendimento: 74%

Sólido bege.

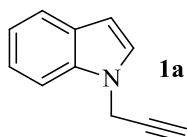
P.F.: 75-76 °C (Lit.: 78-79 °C)¹²⁴

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,38 (s, 3H); 6,57-7,55 (m, 1H); 7,11-7,20 (m, 1H); 7,24 (d, *J* = 8,0, 2H); 7,34 (d, *J* = 8,5, 1 H); 7,43 (dd, *J*₁ = 8,5 e *J*₂ = 1,5, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,0, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,97 (s₁, 1H).

5.2.3 Preparação dos heterociclos *N*-propargílicos **1**⁷⁴

Em um balão de 50 mL equipado com agitação magnética, adicionou-se DMF (30 mL) e o indol ou carbazol correspondente (15 mmol). Resfriou-se esta solução a 0°C e adicionou-se KOH (1,12 g, 20 mmol), deixando esta mistura reacional agitar por 15 minutos. Passado este tempo, adicionou-se o brometo propargílico em solução 80 % (2,22 mL, 20 mmol) e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 6 h. Posteriormente adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se a fase orgânica com AcOEt (3 x 30 mL). Secou-se o extrato orgânico sob MgSO₄ e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando com eluente hexano.

1-(Prop-2-inil)-1H-indol (**1a**)



$C_{11}H_9N$
PM: 155,1959
Rendimento: 76%

Sólido cristalino amarelo.

P.F.: 38-40 °C (Lit.:¹²⁵ 36-37 °C)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,33 (t, *J* = 2,5, 1H); 4,76 (d, *J* = 2,5, 2H); 6,51 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,08-7,26 (m, 3H); 7,35 (d, *J* = 8,1, 1H); 7,62 (d, *J* = 7,6, 1H).

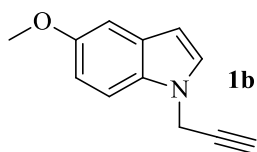
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 35,6; 73,4; 77,7; 102,0; 109,3; 119,8; 121,0; 121,8; 127,2; 128,8; 135,7.

E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 155 (66) [M]⁺, 154 (100), 116 (30), 89 (32), 63 (17).

¹²⁴ Peng, Y.-Y.; Liu, J.; Lei, X.; Yin, Z. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1072.

¹²⁵ Samsoniya, S. A.; Esakiya, N. A.; Suvorov, N. N. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1991**, *27*, 366.

5-Metóxi-1-(prop-2-inil)-1H-indol (1b)



$C_{12}H_{11}NO$
PM: 185,2218
Rendimento: 71%

Sólido branco.

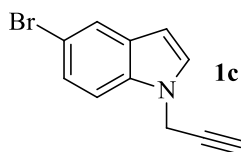
P.F.: 66-67 °C (Lit.:¹²⁶ 65-69 °C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,35 (t, $J = 2,5$, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,75 (d, $J = 2,5$, 2H); 6,42 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,88 (dd, $J_1 = 8,9$ e $J_2 = 2,4$, 1H); 7,07 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,12 (d, $J = 3,1$, 1H); 7,25 (d, $J = 8,9$, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 35,8; 55,8; 73,4; 77,8; 101,6; 102,9; 110,0; 112,1; 127,8; 129,3; 131,1; 154,3.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 186 (14) [M+1]⁺, 185 (100) [M]⁺, 171 (11), 170 (83), 146 (18), 142 (28), 115 (24), 103 (18), 76 (16).

5-Bromo-1-(prop-2-inil)-1H-indol (1c)¹²⁷



$C_{11}H_8BrN$
PM: 234,0919
Rendimento: 70%

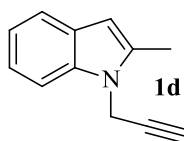
Óleo marrom.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,38 (t, $J = 2,5$, 1H); 4,80 (d, $J = 2,5$, 2H); 6,44 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,8$, 1H); 7,16 (d, $J = 3,2$, 1H); 7,23 (d, $J = 8,5$, 1H); 7,30 (dd, $J_1 = 8,7$ e $J_2 = 1,8$, 1H); 7,73 (d, $J = 1,8$, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 36,0; 73,9; 77,3; 101,7; 110,8; 113,3; 123,6; 124,8; 128,4; 130,7; 134,5.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 235 (51) [M+2]⁺, 234 (21) [M+1]⁺, 233 (50) [M]⁺, 154 (100), 153 (22), 127 (26), 126 (15), 115 (44), 114 (15), 88 (16), 62 (14).

2-Metil-1-(prop-2-inil)-1H-indol (1d)¹²⁸



$C_{12}H_{11}N$
PM: 169,2224
Rendimento: 72%

¹²⁶ Haider, N.; Käferböck, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6495.

¹²⁷ Haider, N.; Kabicher, T.; Käferböck, J.; Plenck, A. *Molecules* **2007**, *12*, 1900.

¹²⁸ Gibe, R.; Green, J. R.; Davidson, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1003.

Sólido branco.

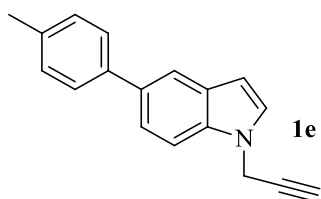
P.F.: 71-72 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,21 (t, *J* = 2,5, 1H); 2,44 (s, 3H); 4,73 (d, *J* = 2,5, 2H); 7,05-7,18 (m, 3H); 7,30 (d, *J* = 8,1, 1H); 7,50 (d, *J* = 7,8, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 12,4; 32,3; 72,1; 78,3; 100,9; 108,8; 119,8; 119,8; 120,9; 128,3; 135,9; 136,5.

E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 170 (12) [M+1]⁺, 169 (87) [M]⁺, 168 (100), 167 (40), 154 (22), 130 (31), 128 (13), 103 (27), 102 (13), 77 (28), 63 (14).

1-(Prop-2-inil)-5-p-toluil-1H-indol (1e)



C₁₈H₁₅N
PM: 245,3184
Rendimento: 80%

Sólido cristalino branco.

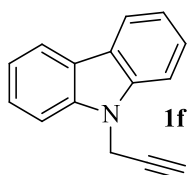
P.F.: 118-119 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 2,37 (s, 3H); 3,39 (t, *J* = 2,4, 1H); 5,11 (d, *J* = 2,4, 2H); 6,59 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,27 (d, *J* = 7,9, 2H); 7,46 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,51 (dd, *J*₁ = 8,5 e *J*₂ = 1,5, 1H); 7,59-7,63 (m, 3H), 7,87-7,88 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 20,4; 35,1; 75,2; 78,9; 101,6; 110,1; 118,2; 120,5; 126,4; 128,7; 128,8; 129,2; 131,9; 134,9; 135,2; 138,6.

E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 246 (20) [M+1]⁺, 245 (100) [M]⁺, 230 (16), 206 (26), 204 (12), 84 (10), 66 (13).

9-(Prop-2-inil)-9H-carbazol (1f)



C₁₅H₁₁N
PM: 205,2545
Rendimento: 78%

Sólido cristalino branco.

P.F.: 104-105 °C (Lit.:¹²⁹ 104-107 °C)

¹²⁹ Lendel, V. G.; Pak, B. I.; Balog, I. M.; Kiyak, M. V.; Migalina, Y. V. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1990**, *26*, 108.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 3,24 (t, *J* = 2,4, 1H); 5,31 (d, *J* = 2,4, 2H); 7,24-7,28 (m, 2H); 7,48-7,52 (m, 2H); 7,69 (d, *J* = 8,2, 2H); 8,17 (d, *J* = 7,8, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 31,7; 74,2; 78,9; 109,3; 119,2; 120,1; 122,3; 125,7; 139,5.

E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 206 (11) [M+1]⁺, 205 (71) [M]⁺, 204 (100), 166 (47), 140 (23), 139 (13).

5.2.4 Preparação dos diínos simétricos 2¹⁶

Em um balão de 10 mL equipado com agitação magnética, adicionou-se DMSO (5 mL), o heterociclo *N*-propargílico **1** (5 mmol) e CuCl (5 mol%, 25 mg, 0,25 mmol). Aqueceu-se até 90°C e deixou-se sob agitação por 4 h. Passado este tempo, resfriou-se a reação até t.a. e filtrou-se sob celite. A este filtrado adicionou-se água (15 mL) e AcOEt (4 x 25 mL), e a fase orgânica extraída foi lavada com água (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). Posteriormente secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em rotaevaporador. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica usando com eluente uma mistura hexano/AcOEt/CH₂Cl₂ (8/1/1), com exceção do diíno **2f** que foi recristalizado com hexano.

1,6-Bis(1*H*-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (**2a**)



C₂₂H₁₆N₂
PM: 308,3758
Rendimento: 83%

Sólido marrom claro.

P.F.: 147-149 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4,84 (s, 4H); 6,49 (d, *J* = 3,1, 2H); 7,07 (d, *J* = 3,1, 2H); 7,10-7,13 (m, 2H); 7,19-7,23 (m, 2H); 7,31 (d, *J* = 8,2, 2H); 7,60 (d, *J* = 7,9, 2H).

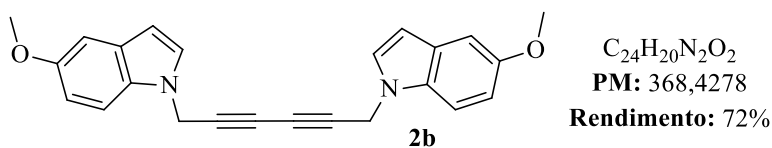
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 36,3; 69,0; 73,3; 102,5; 109,2; 120,0; 121,1; 122,1; 127,2; 128,9; 135,8.

I.V. ν (cm⁻¹): 3104, 2904, 1614, 1463, 1333, 1315, 1185, 739, 719.

E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 309 (12) [M+1]⁺, 308 (51) [M]⁺, 282 (28), 253 (17), 209 (14), 208 (21), 207 (100), 191 (100), 133 (15), 117 (38), 89 (24), 73 (27).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 331,1211; **Encontrado:** 331,1208.

1,6-Bis(5-metóxi-1H-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (2b)



Sólido bege.

P.F.: 166-168 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,82 (s, 6H); 4,84 (s, 4H); 6,42 (dd, *J*₁ = 3,2 e *J*₂ = 0,8, 2H); 6,88 (dd, *J*₁ = 8,9 e *J*₂ = 2,4, 2H); 7,06 (d, *J* = 3,2, 2H); 7,07 (d, *J* = 2,4, 2H); 7,21 (d, *J* = 8,9, 2H).

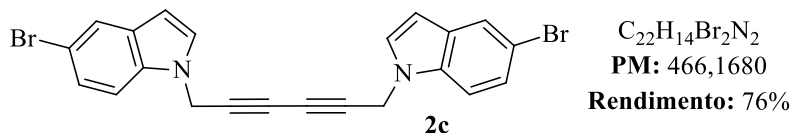
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 36,5; 55,9; 69,0; 73,3; 102,1; 103,0; 109,9; 112,3; 127,8; 129,3; 131,1; 154,5.

I.V. v (cm⁻¹): 3102, 2956, 2935, 2832, 1728, 1616, 1576, 1482, 1432, 1397, 1243, 1152, 802, 726.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 368 (3) [M]⁺, 78 (99), 63 (100), 62 (13), 61 (36).

Anal. Calc.: C, 78,24; H, 5,47; N, 7,60; **Encontrada:** C, 77,86; H, 5,54; N, 7,25.

1,6-Bis(5-bromo-1H-indol-1-il)hexa-2,4-diíno (2c)



Sólido bege.

P.F.: 157-159 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 5,26 (s, 4H); 6,46 (dd, *J*₁ = 3,2 e *J*₂ = 0,7, 2H); 7,29 (dd, *J*₁ = 8,7 e *J*₂ = 1,9, 2H); 7,42 (d, *J* = 3,2, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,7, 2H); 7,75 (d, *J* = 1,9, 2H).

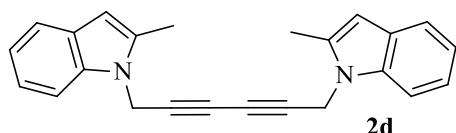
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 35,6; 67,5; 75,0; 101,3; 111,8; 112,2; 122,7; 123,9; 129,8; 130,0; 134,1.

I.V. v (cm⁻¹): 3106, 1705, 1604, 1562, 1507, 1463, 1333, 1208, 793, 754.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 468 (2) [M+2]⁺, 466 (4) [M]⁺, 235 (27), 233 (28), 197 (55), 195 (55), 154 (60), 127 (15), 116 (78), 89 (39), 43 (100).

Anal. Calc.: C, 56,68; H, 3,03; N, 6,01; **Encontrada:** C, 57,07; H, 3,13; N, 5,87.

1,6-Bis(2-metil-1H-indol-1-il)hexa-2,4-diino (2d)



$C_{22}H_{20}N_2$
PM: 336,4290
Rendimento: 83%

Sólido marrom.

P.F.: 218 °C (dec.)

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 2,39 (s, 6H); 5,13 (s, 4H); 6,22 (s, 2H); 6,98-7,09 (m, 4H); 7,40-7,43 (m, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 12,1; 32,4; 66,7; 75,3; 100,5; 109,3; 119,3; 119,5; 120,6; 127,7; 136,2; 136,3.

I.V. ν (cm^{-1}): 2916, 1614, 1552, 1462, 1337, 787, 745.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 337 (17) $[M+1]^+$, 336 (60) $[M]^+$, 205 (100), 204 (88), 191 (28), 167 (18), 149 (12), 130 (44), 97 (18), 81 (26), 69 (47).

HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 359,1524; **Encontrado:** 359,1507.

1,6-Bis(5-p-toluil-1H-indol-1-il)hexa-2,4-diino (2e)



$C_{36}H_{28}N_2$
PM: 488,6209
Rendimento: 72%

Sólido marrom.

P.F.: 175-177 °C

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 2,33 (s, 6H); 5,27 (s, 4H); 6,50 (d, $J = 3,1$, 2H); 7,23 (d, $J = 7,9$, 4H); 7,38 (d, $J = 3,1$, 2H); 7,44 (dd, $J_1 = 8,6$ e $J_2 = 1,6$, 2H); 7,53-7,55 (m, 6H); 7,79-7,80 (m, 2H).

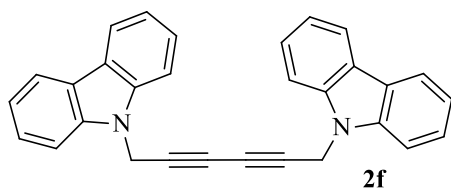
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 20,6; 35,6; 67,4; 75,4; 102,1; 110,3; 118,3; 120,8; 126,5; 128,9; 129,1; 129,4; 132,1; 134,9; 135,5; 138,5.

I.V. ν (cm^{-1}): 2915, 1616, 1476, 1335, 799, 720.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 489 (20) $[M+1]^+$, 488 (50) $[M]^+$, 282 (22), 281 (32), 267 (28), 266 (20), 244 (17), 208 (20), 207 (100), 206 (64), 204 (25), 97 (23), 57 (46).

HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 511,2150; **Encontrado:** 511,2129.

1,6-Bis(9H-carbazol-9-il)hexa-2,4-diino (2f)



$C_{30}H_{20}N_2$
PM: 408,1626
Rendimento: 60%

Sólido cristalino branco.

P.F.: 204 °C (dec.)

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 5,39 (s, 4H); 7,20-7,24 (m, 4H); 7,42-7,46 (m, 4H); 7,59 (d, $J = 8,1$, 4H); 8,12 (d, $J = 7,6$, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 32,2; 66,5; 74,8; 109,2; 119,4; 120,1; 122,4; 125,7; 139,3.

I.V. ν (cm^{-1}): 3050, 2910, 1625, 1599, 1485, 1454, 1325, 747, 720.

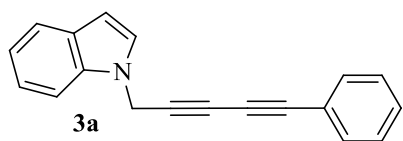
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 409 (16) $[M+1]^+$, 408 (50) $[M]^+$, 242 (36), 241 (100), 167 (18), 166 (29), 140 (16).

HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 431,1524; **Encontrado:** 431,1521.

5.2.5 Preparação dos diíno não simétricos 3²⁵

Em um balão de 10 mL equipado com agitação magnética, adicionou-se o CuI (5 mol%, 10 mg, 0,05 mmol) e NiCl₂.6H₂O (5 mol%, 12 mg, 0,05 mmol) sobre uma solução de THF (4 mL) e TMEDA (20 mol%, 30 μ L, 0,2 mmol). Subsequentemente, adicionou-se o acetileno (5 mmol) e o heterociclo *N*-propargílico **1** (1 mmol) e deixou-se sob agitação a t.a. por 6 h. Após a finalização da reação, evaporou-se o THF sob pressão reduzida e purificou-se o produto por coluna cromatográfica usando como eluente apenas hexano. Nesta etapa de separação é importante utilizar uma coluna com altura de pelo menos 15 cm de sílica, para que o primeiro produto de dimerização **66** saia antes do diíno não simético **3**.

1-(5-Fenilpenta-2,4-diinil)-1H-indol (3a)



$C_{19}H_{13}N$
PM: 255,3132
Rendimento: 76%

Sólido marrom claro.

P.F.: 68-70 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 4,97 (s, 2H); 6,53 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,6$, 1H); 7,12-7,19 (m, 2H); 7,23-7,34 (m, 4H); 7,38 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,43-7,45 (m, 2H); 7,63 (d, $J = 7,8$, 1H).

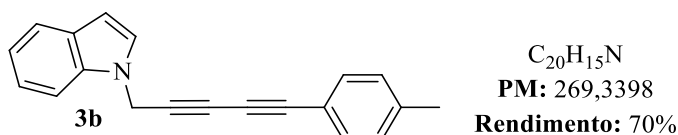
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 36,6; 69,9; 73,2; 76,4; 78,2; 102,4; 109,3; 120,0; 121,1; 121,2; 122,0; 127,2; 128,4; 128,9; 129,4; 132,6; 135,8.

I.V. v (cm⁻¹): 3045, 2942, 2240, 1609, 1513, 1483, 1355, 1304, 1254, 1192, 752, 732, 686.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 256 (15) [M+1]⁺, 255 (73) [M]⁺, 254 (44), 140 (12), 139 (100), 113 (9), 89 (14).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 278,0946; **Encontrado:** 278,0948.

1-(5-*p*-Toluilpenta-2,4-diinil)-1H-indol (3b)



Sólido marrom claro.

P.F.: 83-85 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,33 (s, 3H); 4,99 (s, 2H); 6,54 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,5$, 1H); 7,09 (d, $J = 8,0$, 2H); 7,12-7,16 (m, 1H); 7,18 (d, $J = 3,2$, 1H); 7,24-7,27 (m, 1H); 7,35 (d, $J = 8,1$, 2H); 7,40 (d, $J = 8,3$, 1H); 7,64 (d, $J = 7,9$, 1H).

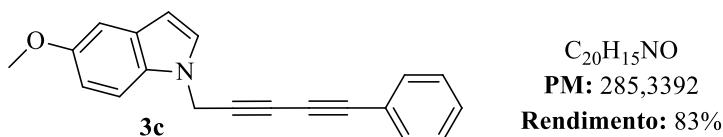
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,5; 36,7; 70,1; 72,7; 76,1; 78,6; 102,4; 109,3; 118,2; 120,0; 121,1; 122,0; 127,2; 129,0; 129,2; 132,5; 135,9; 139,8.

I.V. v (cm⁻¹): 3028, 2951, 2239, 1604, 1508, 1462, 1336, 1314, 1257, 1182, 811, 742, 720.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 270 (14) [M+1]⁺, 269 (63) [M]⁺, 268 (25), 207 (13), 154 (14), 153 (100), 152 (23).

HRMS: Calcd.: [(M+H)⁺] 270,1283; **Encontrado:** 270, 1255.

5-Metóxi-1-(5-fenilpenta-2,4-diinil)-1H-indol (3c)



Sólido bege.

P.F.: 105-107 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,84 (s, 3H); 4,95 (s, 2H); 6,45 (d, *J* = 3,0, 1H); 6,91 (dd, *J*₁ = 8,8 e *J*₂ = 2,3, 1H); 7,09 (d, *J* = 2,3, 1H); 7,14 (d, *J* = 3,0, 1H); 7,26-7,35 (m, 4H); 7,44-7,46 (m, 2H).

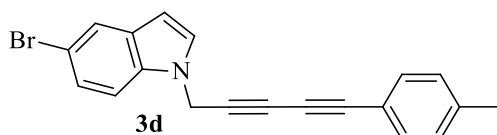
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 36,8; 55,9; 69,8; 73,2; 76,5; 78,2; 102,0; 103,0; 110,0; 112,3; 121,2; 127,9; 128,4; 129,4; 131,2; 132,6; 154,5.

I.V. ν (cm⁻¹): 2943, 2901, 2244, 1619, 1574, 1486, 1451, 1423, 1347, 1237, 1152, 801, 756, 722, 687.

E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 286 (16) [M+1]⁺, 285 (69) [M]⁺, 281 (11), 254 (11), 207 (29), 140 (13), 139 (100).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 308,1051; **Encontrado:** 308,1039.

5-Bromo-1-(5-*p*-toluilpenta-2,4-diinil)-1H-indol (3d)



C₂₀H₁₄BrN
PM: 348,2359
Rendimento: 60%

Sólido branco.

P.F.: 120-122 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,33 (s, 3H); 4,96 (s, 2H); 6,46 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,0, 2H); 7,17 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,26 (d, *J* = 8,7, 1H); 7,31-7,36 (m, 3H); 7,74 (d, *J* = 1,6, 1H).

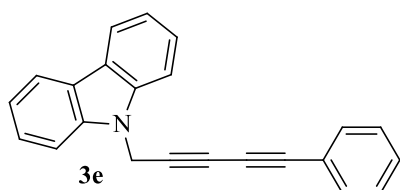
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,6; 36,9; 70,5; 72,5; 75,4; 78,9; 102,0; 110,8; 113,4; 118,0; 123,6; 124,9; 128,5; 129,2; 130,7; 132,6; 134,6; 140,0.

I.V. ν (cm⁻¹): 2916, 2891, 2247, 1650, 1560, 1508, 1463, 1433, 1400, 1344, 1268, 1242, 1210, 823, 794, 755, 723.

E.M. (*m/z*) (intensidade relativa %): 349 (8) [M+2]⁺, 347 (9) [M]⁺, 209 (12), 208 (21), 207 (100), 153 (44), 133 (15), 96 (17), 73 (33).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 370,0207; **Encontrado:** 370,0190.

9-(5-Fenilpenta-2,4-diinil)-9H-carbazol (3e)



C₂₃H₁₅N
PM: 305,3719
Rendimento: 80%

Sólido cristalino branco.

P.F.: 154-155 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 5,58 (s, 2H); 7,25-7,28 (m, 2H); 7,34-7,44 (m, 3H); 7,47-7,53 (m, 4H); 7,72 (d, *J* = 8,2, 2H); 8,18 (d, *J* = 7,8, 2H).

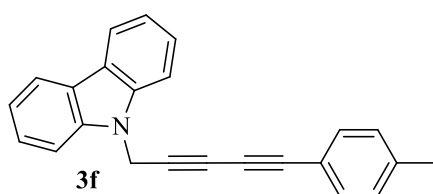
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 32,6; 67,0; 72,9; 77,2; 79,4; 109,4; 119,5; 119,9; 120,3; 122,5; 125,9; 128,6; 129,8; 132,3; 139,5.

I.V. v (cm⁻¹): 3053, 2914, 2244, 1626, 1597, 1486, 1454, 1329, 748, 720, 684.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 305 (32) [M]⁺, 304 (24), 166 (10), 140 (21), 139 (100).

Anal. Calc.: C, 90,46; H, 4,95; N, 4,59; **Encontrada:** C, 90,10; H, 4,91; N, 4,29.

9-(5-*p*-Toluilpenta-2,4-diinil)-9H-carbazol (3f)



C₂₄H₁₇N
PM: 319,3985
Rendimento: 85%

Sólido cristalino branco.

P.F.: 155-156 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 2,27 (s, 3H); 5,57 (s, 2H); 7,15 (d, *J* = 7,9, 2H); 7,24-7,28 (m, 2H); 7,36 (d, *J* = 7,9, 2H); 7,49-7,53 (m, 2H); 7,72 (d, *J* = 8,2, 2H); 8,17 (d, *J* = 7,7, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 20,9; 32,6; 67,2; 72,4; 77,5; 78,9; 109,4; 116,8; 119,5; 120,2; 122,5; 125,8; 129,2; 132,2; 139,5; 139,9.

I.V. v (cm⁻¹): 3052, 2912, 2242, 1627, 1606, 1489, 1455, 1332, 812, 746, 719.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 319 (5) [M]⁺, 170 (65), 150 (12), 135 (22), 133 (57), 103 (21), 102 (29), 86 (100), 84 (100), 66 (80).

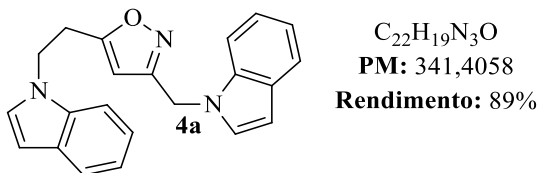
HRMS: Calcd.: [(M+H)⁺] 320,1439; **Encontrado:** 320,1420.

5.2.6 Preparação dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 4

Em um tubo de ensaio equipado com agitação magnética adicionou-se o diíno simétrico **2** (0,3 mmol), o PEG 400 (0,5 mL), a H₂NOH.HCl (2,5 equivalentes, 48 mg, 0,75 mmol) e a Et₃N (2,5 equivalentes, 0,1 mL, 0,75 mmol). Aqueceu-se o meio reacional a 80 °C e deixou-se agitando por 12 h. Passado este tempo, adicionou-se água (10 mL), extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL) e secou-se o extrato orgânico sob MgSO₄. O solvente foi evaporado

sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura hexano/AcOEt (85/15).

5-(2-(1H-Indol-1-il)etil)-3-((1H-indol-1-il)metil)isoxazol (4a)



Sólido bege.

P.F.: 90-92 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,05 (t, *J* = 7,0, 2H); 4,28 (t, *J* = 7,0, 2H); 5,18 (s, 2H); 5,42 (s, 1H); 6,35 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,49 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,80 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,98 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,04-7,19 (m, 5H); 7,26 (d, *J* = 8,2, 1H); 7,56 (dd, *J*₁ = 7,9 e *J*₂ = 0,6, 1H); 7,60 (dd, *J*₁ = 7,9 e *J*₂ = 0,6, 1H).

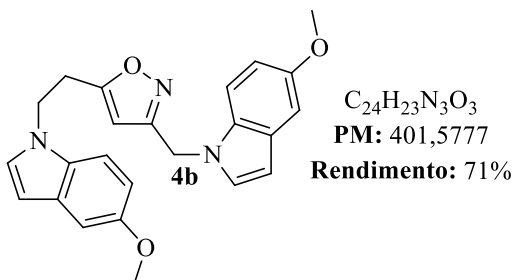
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 27,7; 41,7; 43,8; 101,3; 101,9; 102,5; 108,8; 109,3; 119,6; 119,9; 121,1; 121,1; 121,7; 122,0; 127,3; 127,6; 128,7; 128,8; 135,6; 136,1; 160,8; 170,2.

I.V. ν (cm⁻¹): 3099, 3051, 2924, 1709, 1610, 1513, 1477, 1461, 1429, 1338, 1314, 1257, 1213, 1180, 1011, 739.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 341 (14) [M]⁺, 131 (10), 130 (100), 103 (10).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 364,1426; **Encontrado:** 364,1425.

5-(2-(5-Metóxi-1H-indol-1-il)etil)-3-((5-metoxi-1H-indol-1-il)metil)isoxazol (4b)



Sólido bege.

P.F.: 94-95 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,09 (t, *J* = 7,0, 2H); 3,82 (s, 6H); 4,30 (t, *J* = 7,0, 2H); 5,19 (s, 2H); 5,46 (s, 1H); 6,29 (d, *J* = 3,0, 1H); 6,42 (d, *J* = 3,0, 1H); 6,81-6,87 (m, 3H); 6,98 (d, *J* = 3,0, 1H); 7,04 (d, *J* = 2,4, 1H); 7,07-7,09 (m, 2H); 7,15 (d, *J* = 8,9, 1H).

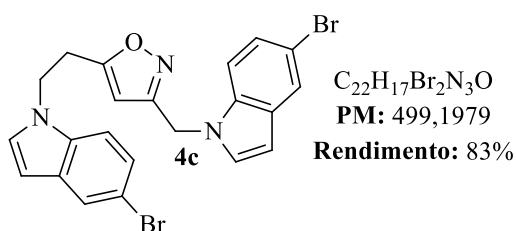
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 28,0; 42,0; 44,1; 55,9; 101,4; 101,5; 102,1; 103,1; 103,1; 109,5; 110,1; 112,1; 112,4; 127,9; 128,2; 129,1; 129,3; 131,0; 131,5; 154,3; 154,5; 161,0; 170,2.

I.V. ν (cm^{-1}): 3123, 2948, 2829, 1715, 1612, 1484, 1445, 1245, 1239, 1237, 1147, 1030, 802, 757, 730.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 401 (33) $[\text{M}]^+$, 281 (36), 208 (18), 207 (83), 161 (11), 160 (100), 117 (44).

Anal. Calc.: C, 71,80; H, 5,77; N, 10,47; **Encontrada:** C, 71,53; H, 5,55; N, 10,06.

5-(2-(5-Bromo-1H-indol-1-il)etil)-3-((5-bromo-1H-indol-1-il)metil)isoxazol (4c)



Sólido bege.

P.F.: 99-101 °C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 3,07 (t, $J = 6,8$, 2H); 4,30 (t, $J = 6,8$, 2H); 5,16 (s, 2H); 5,36 (s, 1H); 6,27 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,43 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,80 (d, $J = 2,3$, 1H); 6,97-7,00 (m, 2H); 7,09 (d, $J = 8,7$, 1H); 7,18 (d, $J = 8,7$, 1H); 7,24 (d, $J = 8,7$, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,72 (s, 1H).

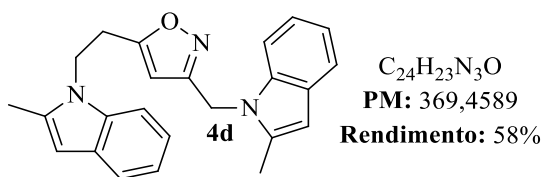
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 27,8; 41,9; 44,0; 101,4; 101,4; 102,0; 110,2; 110,7; 112,8; 113,2; 123,5; 123,5; 124,5; 124,8; 128,4; 128,8; 130,1; 130,4; 134,1; 134,5; 160,4; 170,0.

I.V. ν (cm^{-1}): 3125, 3099, 2932, 1712, 1601, 1510, 1467, 1329, 1276, 1192, 1049, 870, 794, 754, 718.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 501 (11) $[\text{M}+2]^+$, 499 (17) $[\text{M}]^+$, 420 (36), 419 (15), 418 (37), 250 (11), 248 (11), 210 (97), 208 (100), 129 (72).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 499,9796; **Encontrado:** 499,9775.

5-(2-(2-Metil-1H-indol-1-il)etil)-3-((2-metil-1H-indol-1-il)metil)isoxazol (4d)



Sólido marrom.

P.F.: 112-114 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,11 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,96 (t, *J* = 7,1, 2H); 4,18 (t, *J* = 7,1, 2H); 5,14 (s, 2H); 5,30 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,00-7,19 (m, 6H); 7,44 (d, *J* = 7,6, 1H); 7,49 (d, *J* = 7,7, 1H).

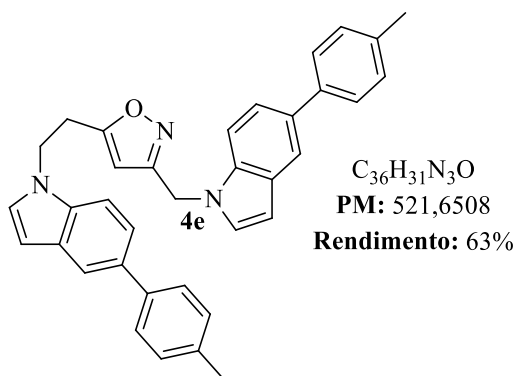
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 12,2; 12,5; 27,2; 38,4; 40,7; 100,5; 101,1; 101,3; 108,4; 108,7; 119,5; 119,8; 119,8; 119,8; 120,6; 121,0; 128,2; 128,3; 135,9; 136,1; 136,1; 136,7; 161,1; 170,1.

I.V. v (cm⁻¹): 3050, 2916, 1603, 1553, 1462, 1397, 1341, 1312, 1166, 909, 777, 743.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 369 (28) [M]⁺, 206 (22), 145 (12), 144 (100), 143 (11), 115 (12).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 392,1739; **Encontrado:** 392,1720.

5-(2-(5-p-Toluil-1H-indol-1-il)etil)-3-((5-p-toluil-1H-indol-1-il)metil)isoxazol (4e)



Sólido marrom claro.

P.F.: 55-56 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,34 (s, 6H); 2,97 (t, *J* = 6,7, 2H); 4,19 (t, *J* = 6,7, 2H); 5,11 (s, 2H); 5,38 (s, 1H); 6,36 (d, *J* = 3,0, 1H); 6,48 (d, *J* = 3,0, 1H); 6,76 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,92 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,13 (d, *J* = 8,5, 1H); 7,18 (d, *J* = 7,9, 4H); 7,23 (d, *J* = 8,5, 1H); 7,34-7,39 (m, 2H); 7,48 (d, *J* = 7,8, 4H); 7,74 (s, 1H); 7,77 (s, 1H).

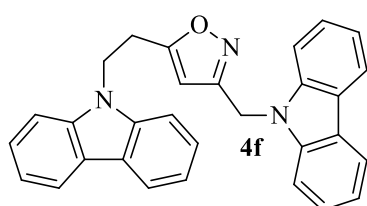
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 20,9; 27,7; 41,7; 43,8; 101,4; 102,2; 102,8; 109,0; 109,5; 119,2; 121,4; 121,7; 127,1; 127,9; 128,2; 129,1; 129,3; 129,3; 133,0; 133,4; 134,9; 135,4; 135,9; 135,9; 139,3; 139,3; 160,7; 170,1.

I.V. ν (cm^{-1}): 3098, 3020, 2919, 1602, 1516, 1477, 1450, 1335, 1260, 1181, 886, 798, 762, 722.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 521 (22) $[\text{M}]^+$, 260 (13), 221 (21), 220 (100), 207 (12), 204 (15).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 544,2365; **Encontrado:** 544,2350.

5-(2-(9H-Carbazol-9-il)etil)-3-((9H-carbazol-9-il)metil)isoxazol (4f)



$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$
PM: 441,5231
Rendimento: 89%

Sólido branco.

P.F.: 167-168 °C

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ (ppm): 3,13 (t, $J = 7,0$, 2H); 4,59 (t, $J = 7,0$, 2H); 5,60 (s, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,14-7,18 (m, 2H); 7,23-7,26 (m, 2H); 7,29-7,33 (m, 2H); 7,43 (d, $J = 8,2$, 2H); 7,45-7,49 (m, 2H); 7,59 (d, $J = 8,2$, 2H); 8,08 (d, $J = 7,7$, 2H); 8,16 (d, $J = 7,7$, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ (ppm): 25,5; 37,7; 40,2; 101,4; 108,9; 109,2; 118,8; 119,1; 120,0; 120,1; 122,0; 122,2; 125,5; 125,7; 139,5; 139,7; 160,1; 170,6.

I.V. ν (cm^{-1}): 3051, 1599, 1486, 1456, 1329, 1232, 750, 722.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 441 (17) $[\text{M}]^+$, 181 (19), 180 (100), 167 (77), 149 (40), 105 (39).

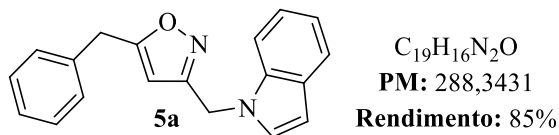
Anal. Calc.: C, 81,61; H, 5,25; N, 9,52; **Encontrada:** C, 81,58; H, 5,23; N, 9,25.

5.2.7 Preparação dos isoxazóis 3,5-dissubstituídos 5

Em um tubo de ensaio equipado com agitação magnética adicionou-se o diíno não simétrico **3** (0,3 mmol), PEG 400 (0,5 mL), $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$ (2,5 equivalentes, 48 mg, 0,75mmol) e Et_3N (4 equivalentes, 0,17 mL, 1,2 mmol). Aqueceu-se o meio reacional a 100°C e deixou-se agitando por 12 h. Passado este tempo, adicionou-se água (10 mL),

extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL) e secou-se o extrato orgânico sob MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura hexano/AcOEt (9/1).

3-((1H-Indol-1-il)metil)-5-benzilisoxazol (5a)



Sólido na forma de graxa bege.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,92 (s, 2H); 5,24 (s, 2H); 5,60 (s, 1H); 6,51 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,06 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,08-7,13 (m, 3H); 7,16-7,27 (m, 4H); 7,33 (d, *J* = 8,2, 1H); 7,60 (d, *J* = 7,8, 1H).

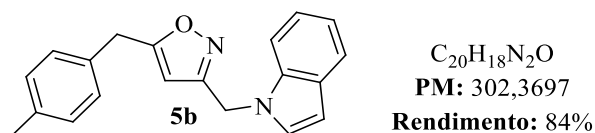
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 33,1; 41,8; 100,6; 102,4; 109,3; 119,8; 121,0; 122,0; 127,1; 127,7; 128,7; 128,7; 128,8; 135,5; 136,1; 160,7; 172,9.

I.V. v (cm⁻¹): 3111, 3027, 2924, 2860, 1724, 1598, 1468, 1420, 1327, 1260, 1186, 1131, 996, 822, 746, 743, 709.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 289 (10) [M+1], 288 (49) [M]⁺, 197 (54), 169 (17), 131 (12), 130 (100), 103 (23), 91 (17).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 311,1160; **Encontrado:** 311,1170.

3-((1H-Indol-1-il)metil)-5-(4-metilbenzil)isoxazol (5b)



Sólido na forma de graxa bege.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,27 (s, 3H); 3,88 (s, 2H); 5,24 (s, 2H); 5,59 (s, 1H); 6,50 (d, *J* = 3,0, 1H); 7,00-7,11 (m, 6H); 7,17 (d, *J* = 8,1, 1H); 7,33 (d, *J* = 8,1, 1H); 7,60 (d, *J* = 7,8, 1H).

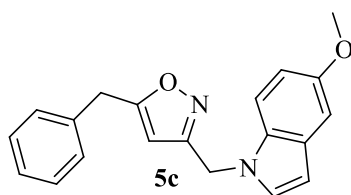
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 20,9; 32,7; 41,8; 100,5; 102,4; 109,3; 119,8; 121,0; 122,0; 127,6; 128,6; 128,7; 129,4; 132,4; 136,1; 136,7; 160,7; 173,3.

I.V. v (cm⁻¹): 2924, 2860, 1728, 1603, 1468, 1460, 1268, 1226, 751.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 303 (15) [M+1]⁺, 302 (60) [M]⁺, 207 (14), 197 (29), 170 (40), 169 (53), 131 (13), 130 (100).

HRMS: Calcd.: [(M+H)⁺] 303,1497; **Encontrado:** 303,1543.

5-Benzil-3-((5-metóxi-1H-indol-1-il)metil)isoxazol (5c)



$C_{20}H_{18}N_2O_2$
PM: 318,3691
Rendimento: 75%

Óleo marrom.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 3,81 (s, 3H); 3,93 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 5,60 (s, 1H); 6,42 (d, $J = 3,0$, 1H); 6,85 (dd, $J_1 = 8,9$ e $J_2 = 2,4$, 1H); 7,03 (d, $J = 3,0$, 1H); 7,06 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,12-7,14 (m, 2H); 7,19-7,28 (m, 4H).

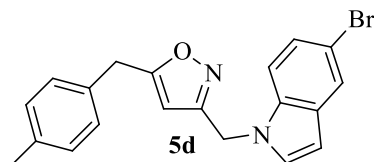
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 33,0; 42,0; 55,7; 110,6; 101,9; 102,8; 110,1; 112,2; 127,1; 128,2; 128,6; 128,7; 129,1; 131,3; 135,5; 154,3; 160,7; 172,9.

I.V. ν (cm^{-1}): 2939, 2833, 1599, 1484, 1443, 1341, 1243, 1144, 1032, 801, 715.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 319 (24) $[M+1]^+$, 318 (100) $[M]^+$, 303 (17), 227 (31), 160 (74), 117 (46), 91 (32).

HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 341,1266; **Encontrado:** 341,1260.

3-((5-Bromo-1H-indol-1-il)metil)-5-(4-metilbenzil)isoxazol (5d)



$C_{20}H_{17}BrN_2O$
PM: 381,2658
Rendimento: 76%

Óleo marrom.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 3,90 (s, 2H); 5,23 (s, 2H); 5,58 (s, 1H); 6,44 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,7$, 1H); 7,02-7,08 (m, 5H); 7,19-7,25 (m, 2H); 7,72 (d, $J = 1,8$, 1H).

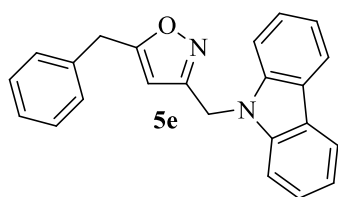
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 21,0; 32,7; 42,1; 100,4; 102,0; 110,8; 113,2; 123,5; 124,8; 128,6; 128,9; 129,4; 130,4; 132,3; 134,7; 136,8; 160,2; 173,5.

I.V. ν (cm^{-1}): 2922, 1600, 1514, 1467, 1434, 1334, 1278, 1187, 792, 762, 719.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 382 (84) $[M+2]^+$, 380 (85) $[M]^+$, 277 (26), 275 (26), 210 (70), 208 (74), 196 (64), 130 (18), 129 (100), 128 (22), 105 (31).

HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 403,0422; **Encontrado:** 403,0402.

3-((9H-Carbazol-9-il)metil)-5-benzilisoaxazol (5e)



$C_{23}H_{18}N_2O$
PM: 338,4018
Rendimento: 84%

Sólido branco.

P.F.: 103-104 °C

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 4,02 (s, 2H); 5,67 (s, 2H); 5,93 (s, 1H); 7,18-7,29 (m, 6H); 7,43-7,47 (m, 3H); 7,66 (d, $J = 8,2$, 2H); 8,15 (d, $J = 7,4$, 2H).

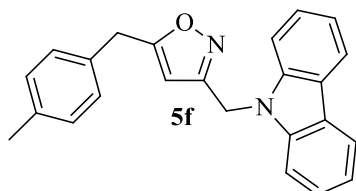
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 31,7; 37,7; 100,7; 109,1; 119,1; 120,0; 122,2; 125,6; 126,6; 128,3; 128,4; 135,9; 139,7; 160,2; 172,3.

I.V. v (cm^{-1}): 3113, 3050, 3030, 2927, 1598, 1487, 1456, 1425, 1329, 1261, 1207, 751, 725, 705.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 339 (11) $[M+1]^+$, 338 (46) $[M]^+$, 281 (17), 247 (17), 207 (56), 180 (100), 91 (31).

Anal. Calc.: C, 81,63; H, 5,36; N, 8,28; **Encontrada:** C, 81,17; H, 5,28; N, 7,89.

3-((9H-Carbazol-9-il)metil)-5-(4-metilbenzil)isoxazol (5f)



$C_{24}H_{20}N_2O$
PM: 352,4284
Rendimento: 89%

Sólido branco.

P.F.: 108-110 °C

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 2,22 (s, 3H); 3,95 (s, 2H); 5,67 (s, 2H); 5,90 (s, 1H); 7,06 (s, 4H); 7,20-7,24 (m, 2H); 7,43-7,47 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 8,2$, 2H); 8,15 (d, $J = 7,7$, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 20,4; 31,4; 37,8; 100,6; 109,2; 119,1; 120,1; 122,2; 125,7; 128,4; 129,0; 132,9; 135,8; 139,7; 160,2; 172,7.

I.V. v (cm^{-1}): 3052, 2954, 2924, 2856, 1730, 1598, 1515, 1483, 1455, 1326, 1206, 1154, 775, 751, 726.

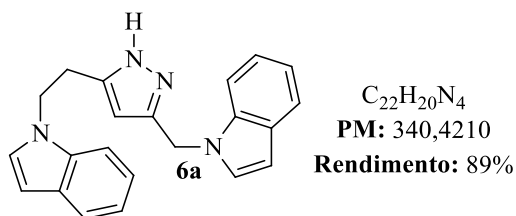
E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 352 (18) $[M]^+$, 180 (34), 84 (63), 78 (100).

HRMS: Calcd.: $[(M+H)^+]$ 353,1654; **Encontrado:** 353,1635.

5.2.7 Preparação dos 1H-pirazóis 3,5-dissubstituídos 6 e 7

Em um tubo de ensaio equipado com agitação magnética, adicionou-se o diíno **2** ou **3** (0,3 mmol), o PEG 400 (0,5 mL) e a solução 24 % de N₂H₄.H₂O (2 equivalentes, 0,125 mL, 0,6 mmol). Aqueceu-se o meio reacional a 100 °C e deixou-se agitando até consumo total do material de partida. Depois que a reação foi completada (acompanhou-se por CCD), adicionou-se água (10 mL), extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL) e secou-se o extrato orgânico com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura hexano/AcOEt (1/1) para os pirazóis **6** e uma mistura hexano/AcOEt (4/6) para os pirazóis **7**.

1-((5-(2-(1H-Indol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (6a)



Sólido bege.

P.F.: 96-98 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,84 (t, *J* = 6,9, 2H); 4,11 (t, *J* = 6,9, 2H); 5,08 (s, 2H); 5,66 (s, 1H); 6,36 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,46 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,73 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,98 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,03-7,16 (m, 5H); 7,25 (d, *J* = 8,1, 1H); 7,56-7,60 (m, 2H); 7,71 (s₁, 1H).

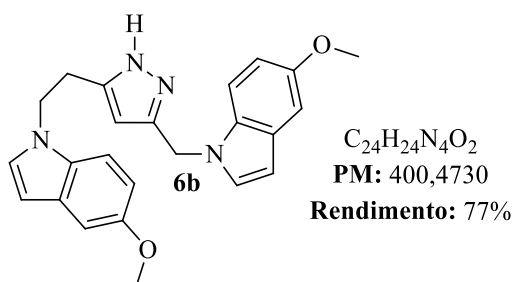
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 27,1; 43,2; 45,7; 101,4; 101,7; 103,2; 109,1; 109,5; 119,5; 119,6; 120,9; 121,0; 121,6; 121,7; 127,7; 127,8; 128,6; 128,7; 135,5; 136,1; 143,7; 147,0.

I.V. ν (cm⁻¹): 3448, 3100, 3051, 2929, 1707, 1612, 1512, 1481, 1462, 1428, 1313, 1213, 1011, 741.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 341 (6) [M + 1]⁺, 340 (24) [M]⁺, 131 (11), 130 (100), 103 (9), 77 (12).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 363,1586; **Encontrado:** 363,1586.

5-Metóxi-1-((5-(2-(5-metóxi-1H-indol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (6b)



Sólido bege.

P.F.: 104-106 °C

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,88 (t, $J = 6,9$, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,11 (t, $J = 6,9$, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,67 (s, 1H); 6,29 (d, $J = 2,9$, 1H); 6,38 (d, $J = 2,9$, 1H); 6,74 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,79 (dd, $J_1 = 8,9$ e $J_2 = 2,4$, 1H); 6,81 (dd, $J_1 = 8,9$ e $J_2 = 2,4$, 1H); 6,97 (d, $J = 3,1$, 1H); 7,01 (d, $J = 8,9$, 1H); 7,02 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,05 (d, $J = 2,3$, 1H); 7,12 (d, $J = 8,9$, 1H); 7,52 (s, 1H).

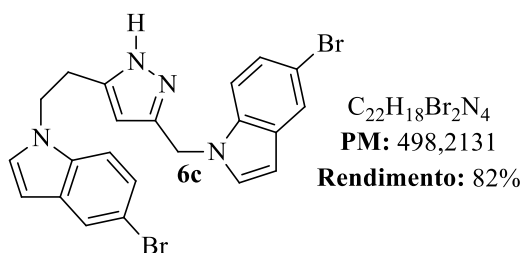
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 27,2; 43,3; 45,9; 55,8; 101,0; 101,3; 102,7; 102,8; 103,2; 109,8; 110,2; 111,9; 112,0; 128,2; 128,4; 129,0; 129,1; 130,9; 131,4; 143,8; 147,0; 154,0; 154,1.

I.V. v (cm^{-1}): 3360, 3261, 2933, 1702, 1621, 1576, 1488, 1450, 1239, 1151, 1029, 799, 720.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 401 (11) $[M+1]^+$, 400 (38) $[M]^+$, 161 (14), 160 (100), 145 (10), 117 (26), 83 (15).

Anal. Calc.: C, 71,98; H, 6,04; N, 13,99; **Encontrada:** C, 71,46; H, 5,92; N, 14,01.

5-Bromo-1-((5-(2-(5-bromo-1H-indol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (6c)



Sólido na forma de graxa bege.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,90 (t, $J = 6,7$, 2H); 4,15 (t, $J = 6,7$, 2H); 5,06 (s, 2H); 5,62 (s, 1H); 6,27 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,6$, 1H); 6,39 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,6$, 1H); 6,75 (d, $J = 3,2$, 1H); 6,94 (d, $J = 8,7$, 1H); 6,96 (d, $J = 3,2$, 1H); 7,07 (d, $J = 8,7$, 1H); 7,13 (dd, $J_1 = 8,7$ e $J_2 = 1,9$, 1H); 7,21 (dd, $J_1 = 8,7$ e $J_2 = 1,9$, 1H); 7,66 (d, $J = 1,9$, 1H); 7,70 (d, $J = 1,9$, 1H).

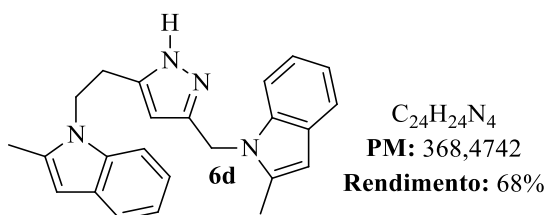
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 27,2; 43,3; 45,9; 101,2; 101,5; 103,4; 110,5; 110,9; 112,8; 113,0; 123,4; 123,5; 124,4; 124,5; 128,7; 129,0; 130,2; 130,4; 134,3; 134,7; 143,5; 146,7,

I.V. ν (cm^{-1}): 3396, 3131, 2927, 1703, 1508, 1468, 1329, 1276, 1050, 794, 754, 719.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 498 (14) $[\text{M}]^+$, 419 (28), 417 (27), 210 (63), 208 (70), 129 (40), 84 (13), 43 (100).

Anal. Calc.: C, 53,04; H, 3,64; N, 11,25; **Encontrada:** C, 53,08; H, 3,70; N, 11,05.

2-Metil-1-((5-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)etil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (6d)



Sólido marrom.

P.F.: 110-112 °C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1,99 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,85 (t, $J = 6,9$, 2H); 4,11 (t, $J = 6,9$, 2H); 5,14 (s, 2H); 5,54 (s, 1H); 6,11 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,01-7,11 (m, 5H); 7,22 (d, $J = 8,0$, 1H); 7,46-7,51 (m, 2H).

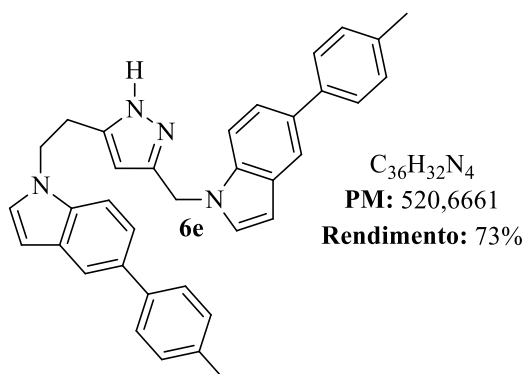
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 12,2; 12,6; 26,7; 40,2; 42,6; 100,2; 100,5; 102,8; 108,7; 109,0; 119,5; 119,5; 119,7; 119,8; 120,6; 120,7; 128,2; 128,2; 136,1; 136,4; 136,4; 136,9; 143,5; 147,7.

I.V. ν (cm^{-1}): 3378, 3049, 2934, 1703, 1614, 1462, 1399, 1342, 1164, 1117, 773, 746.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 368 (33) $[\text{M}]^+$, 281 (43), 207 (100), 144 (98), 130 (23), 73 (38).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 391,1899; **Encontrado:** 391,1891.

5-*p*-Toluil-1-((5-(2-(5-*p*-toluil-1*H*-indol-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indol (6e)



Sólido marrom.

P.F.: 80-82 °C

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,37 (s, 6H); 2,85 (t, $J = 6,7$, 2H); 4,11 (t, $J = 6,7$, 2H); 5,10 (s, 2H); 5,70 (s, 1H); 6,39 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,48 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,72 (d, $J = 3,1$, 1H); 7,00 (d, $J = 3,1$, 1H); 7,12 (d, $J = 8,5$, 1H); 7,18-7,21 (m, 4H); 7,27 (d, $J = 8,5$, 1H); 7,33 (dd, $J_1 = 8,5$ e $J_2 = 1,6$, 1H); 7,37 (dd, $J_1 = 8,5$ e $J_2 = 1,6$, 1H), 7,48-7,50 (m, 4H), 7,76 (dd, $J_1 = 8,8$ e $J_2 = 1,4$, 2H).

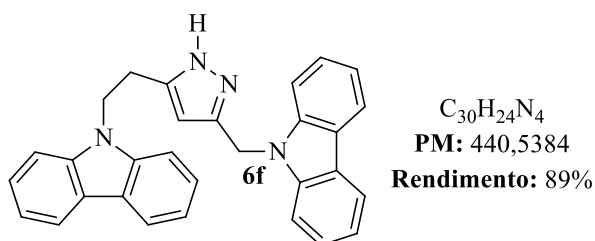
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 21,0; 27,1; 43,4; 45,9; 101,7; 102,0; 103,2; 109,3; 109,7; 119,1; 119,2; 121,3; 121,4; 127,0; 127,1; 128,3; 128,5; 129,0; 129,1; 129,3; 129,4; 132,9; 133,0; 134,9; 135,4; 135,9; 135,9; 139,3; 139,4; 143,5; 147,1.

I.V. v (cm^{-1}): 3375, 3021, 2919, 1696, 1615, 1571, 1478, 1448, 1334, 1259, 1180, 825, 798, 762, 721.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 521 (13) $[M+1]^+$, 520 (31) $[M]^+$, 221 (18), 220 (100), 204 (9).

HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 543,2525; **Encontrado:** 543,2507.

9-((5-(2-(9*H*-Carbazol-9-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-9*H*-carbazol (6f)



Sólido branco.

P.F.: 178-180 °C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 2,95 (t, $J = 7,5$, 2H); 4,51 (t, $J = 7,5$, 2H); 5,49 (s, 2H); 5,96 (s, 1H); 7,16 (t, $J = 7,4$, 2H); 7,22 (t, $J = 7,4$, 2H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,44-7,50 (m, 4H); 7,66 (d, $J = 8,2$, 2H); 8,09 (d, $J = 7,7$, 2H); 8,15 (d, $J = 7,7$, 2H).

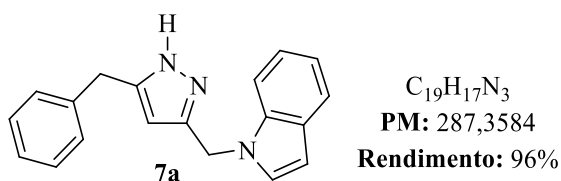
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ (ppm): 24,9; 40,3; 42,0; 102,4; 108,9; 109,3; 118,5; 118,6; 119,9; 119,9; 121,9; 122,0; 125,3; 125,4; 139,5; 139,8.

I.V. ν (cm^{-1}): 3167, 3052, 2923, 1625, 1597, 1486, 1459, 1455, 1452, 1329, 1253, 1153, 1003, 746, 744, 720.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 441 (13) $[\text{M}+1]^+$, 440 (45) $[\text{M}]^+$, 181 (19), 180 (100), 167 (37), 152 (17).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 463,1899; **Encontrado:** 463,1872.

1-((5-Benzil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (7a)



Sólido vermelho.

P.F.: 48-50 °C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,76 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 5,78 (s, 1H); 6,46 (d, $J = 3,0$, 1H); 7,04-7,09 (m, 4H); 7,12-7,23 (m, 4H); 7,31 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,59 (d, $J = 7,8$, 1H); 8,41 (s, 1H).

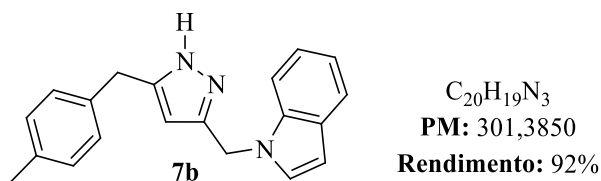
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 32,4; 43,5; 101,6; 103,3; 109,5; 119,5; 120,9; 121,6; 126,7; 127,8; 128,5; 128,6; 128,7; 136,2; 137,8; 145,2; 147,8.

I.V. ν (cm^{-1}): 3194, 3025, 2921, 1694, 1573, 1488, 1463, 1314, 1180, 1005, 799, 742, 710.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 288 (11) $[\text{M}+1]^+$, 287 (50) $[\text{M}]^+$, 171 (30), 117 (100).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 310,1320; **Encontrado:** 310,1319.

1-((5-(4-Metilbenzil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (7b)



Sólido bege.

P.F.: 97-99 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 3,81 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 5,81 (s, 1H); 6,48 (dd, *J*₁ = 3,1 e *J*₂ = 0,7, 1H); 7,00 (d, *J* = 8,0, 2H); 7,06 (d, *J* = 7,7, 2H); 7,09-7,11 (m, 2H); 7,15-7,19 (m, 1H); 7,34 (d, *J* = 8,0, 1H); 7,61 (d, *J* = 7,7, 1H); 7,68 (s, 1H).

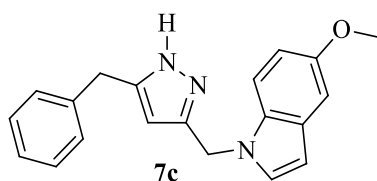
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 20,9; 31,9; 43,3; 101,8; 103,4; 109,5; 119,5; 120,9; 121,7; 127,9; 128,5; 128,7; 129,4; 134,3; 136,1; 136,4; 145,7; 147,8.

I.V. v (cm⁻¹): 3194, 2921, 1704, 1613, 1572, 1513, 1463, 1312, 1005, 743.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 302 (13) [M+1]⁺, 301 (51) [M]⁺, 185 (28), 117 (100).

Anal. Calc.: C, 79,70; H, 6,35; N, 13,94; **Encontrada:** C, 79,17; H, 6,07; N, 13,75.

1-((5-Benzil-1H-pirazol-3-il)metil)-5-metóxi-1H-indol (7c)



C₂₀H₁₉N₃O
PM: 317,3844
Rendimento: 93%

Óleo marrom.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,79 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,80 (s, 1H); 6,38 (dd, *J*₁ = 3,1 e *J*₂ = 0,8, 1H); 6,81 (dd, *J*₁ = 8,9 e *J*₂ = 2,4, 1H); 7,04 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,05 (d, *J* = 2,4, 1H); 7,07-7,09 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 4H); 8,25 (s, 1H).

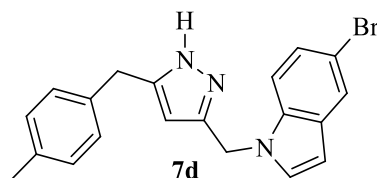
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 32,4; 43,6; 55,8; 101,2; 102,9; 103,4; 110,2; 111,9; 126,7; 128,4; 128,5; 128,6; 129,1; 131,6; 137,7; 145,4; 147,7; 154,2.

I.V. v (cm⁻¹): 3193, 3100, 2937, 2832, 1620, 1574, 1486, 1446, 1341, 1237, 1149, 1029, 800, 748, 719.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 318 (25) [M+1], 317 (98) [M]⁺, 171 (41), 148 (11), 147 (100), 132 (36), 119 (13), 91 (14).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 340,1426; **Encontrado:** 340,1417.

5-Bromo-1-((5-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (7d)



C₂₀H₁₈BrN₃
PM: 380,2810
Rendimento: 83%

Sólido bege.

P.F.: 109-111 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 5,14 (s, 2H); 5,79 (s, 1H); 6,39 (d, *J* = 3,1, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,0, 2H); 7,06 (d, *J* = 8,0, 2H); 7,08 (d, *J* = 3,1, 1H); 7,16-7,22 (m, 2H); 7,70 (d, *J* = 1,5, 1H); 8,65 (s, 1H).

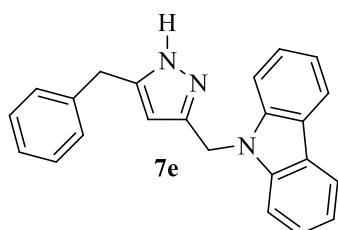
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 21,0; 31,8; 43,7; 101,2; 103,2; 111,1; 112,8; 123,3; 124,4; 128,4; 129,1; 129,4; 130,3; 134,2; 134,7; 136,5; 145,2; 147,8.

I.V. ν (cm⁻¹): 3450, 3173, 3016, 2925, 2870, 1511, 1469, 1434, 1334, 1275, 1184, 1007, 820, 789, 761, 712.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 381 (67) [M+2]⁺, 379 (70) [M]⁺, 197 (55), 195 (57), 186 (14), 185 (100), 115 (17), 91 (12).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 402,0582; **Encontrado:** 402,0570.

9-((5-Benzil-1H-pirazol-3-il)metil)-9H-carbazol (7e)



C₂₃H₁₉N₃
PM: 337,4171
Rendimento: 86%

Sólido branco.

P.F.: 143-145 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 3,82 (s, 2H); 5,50 (s, 2H); 5,79 (s, 1H); 7,16-7,23 (m, 7H); 7,44 (t, *J* = 7,3, 2H); 7,68 (d, *J* = 7,9, 2H); 8,13 (d, *J* = 7,3, 2H); 12,52 (s, 1H).

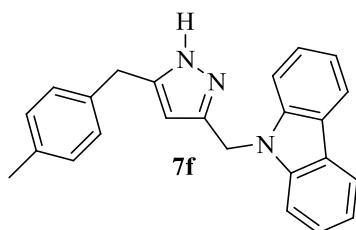
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 31,8; 40,3; 102,1; 109,3; 118,6; 119,9; 122,0; 125,4; 125,9; 128,1; 128,1; 139,8.

I.V. ν (cm⁻¹): 3398, 3178, 3092, 3022, 2930, 2865, 1599, 1487, 1457, 1330, 1001, 751, 721.

E.M. (m/z) (intensidade relativa %): 338 (13) [M+1]⁺, 337 (50) [M]⁺, 171 (23), 167 (100).

HRMS: Calcd.: [(M+Na)⁺] 360,1477; **Encontrado:** 360,1471.

9-((5-(4-Metilbenzil)-1H-pirazol-3-il)metil)-9H-carbazol (7f)



C₂₄H₂₁N₃
PM: 351,4436
Rendimento: 84%

Sólido branco.

P.F.: 167-169 °C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 2,21 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 5,49 (s, 2H); 5,74 (s, 1H); 7,03 (s, 4H); 7,19 (t, *J* = 7,3, 2H); 7,43 (t, *J* = 7,6, 2H); 7,68 (d, *J* = 8,2, 2H); 8,13 (d, *J* = 7,7, 2H); 12,53 (s₁, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, TMS) δ (ppm): 20,4; 30,6; 40,3; 102,0; 109,4; 118,7; 120,0; 122,0; 125,5; 128,1; 128,8; 135,0; 135,9; 139,8.

I.V. ν (cm⁻¹): 3418, 3175, 3015, 2928, 2863, 1599, 1485, 1458, 1328, 1200, 1151, 1051, 1004, 800, 746, 718.

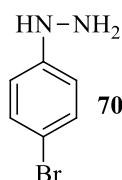
E.M. (*m/z*) (intensidade relativa%): 352 (22) [M+1]⁺, 351 (71) [M]⁺, 185 (29), 180 (14), 168 (21), 167 (100), 129 (14), 91 (11), 84 (88).

Anal. Calc.: C, 82,02; H, 6,02; N, 11,96; **Encontrada:** C, 81,48; H, 5,96; N, 11,64.

5.2.8 Preparação das aril hidrazinas 70¹³⁰

Em um balão de 25 mL adicionou-se a anilina correspondente (6 mmol) e ácido clorídrico (8 mL). Deixou-se agitando por 5 min e após, sob banho de gelo, e adicionou-se lentamente sobre esta mistura uma solução de NaNO₂ e água (6,5 mmol de NaNO₂ em 4 mL de água). Passados 10 minutos, adicionou-se lentamente sobre o meio reacional uma solução de SnCl₂.2H₂O em HCl (30 mmol de SnCl₂.2H₂O em 2 mL de HCl). Deixou-se o meio reacional sob agitação por 30 min, sob temperatura de 0 °C, e após filtrou-se e lavou-se o filtrado com Et₂O (3 x 10 mL). Ao sólido remanescente adicionou-se uma solução aquosa 2 M de NaOH (20 mL) e extraiu-se com AcOEt (2 x 20 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi seco sob vácuo, sendo usado logo após a síntese, já que não é estável na forma livre.

(4-Bromofenil)hidrazina (70a)



70a

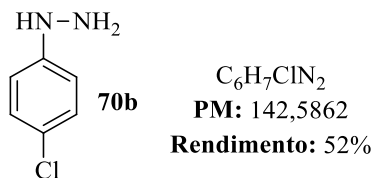
C₆H₇BrN₂
PM: 187,0372
Rendimento: 64%

P.F.: 98-100 °C

¹³⁰ (a) Sheng, C.; Che, X.; Wang, W.; Wang, S.; Cao, Y.; Yao, J.; Miao, Z.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1706; (b) Chandna, N.; Kumar, S.; Kaushik, P.; Kaushik, D.; Roy, S. K.; Gupta, G. K.; Jachak, S. M.; Kapoor, J. K.; Sharma, P. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4581; (c) Jansen, M.; Dannhardt, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 855.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,45 (s, 1H); 6,70 (d, *J* = 8,9, 2H); 7,31 (d, *J* = 8,9, 2H).

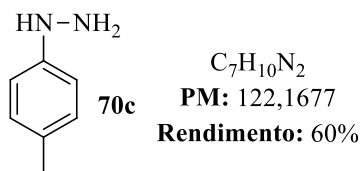
(4-Clorofenil)hidrazina (70b)



P.F.: 82-84 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 3,41 (s, 1H); 6,74 (d, *J* = 8,9, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,9, 2H).

***p*-Totuilhidrazina (70c)**



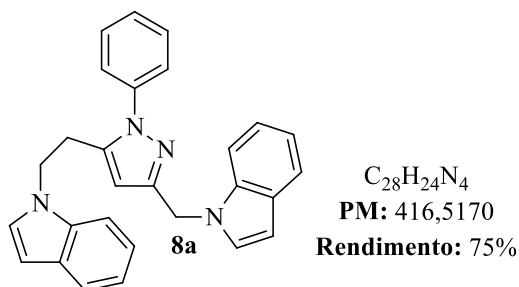
P.F.: 47-49 °C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 2,26 (s, 3H); 3,90 (s, 2H); 6,72 (d, *J* = 8,2, 2H); 7,04 (d, *J* = 8,2, 2H).

5.2.9 Preparação dos 1-aryl-1H pirazóis 3,5-dissubstituídos 8 e 9

Em um tubo de ensaio equipado com agitação magnética, adicionou-se o diíno **2** ou **3** (0,3 mmol), o PEG 400 (0,5 mL) e a aril hidrazina correspondente (10 equivalentes, 3 mmol). Aqueceu-se o meio reacional a 110 °C e deixou-se agitando por 5 horas. Passado este tempo, adicionou-se água (10 mL), extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL) e secou-se o extrato orgânico sob MgSO₄. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura hexano/AcOEt (9/1).

1-((5-(2-(1H-Indol-1-il)etil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (8a)



Sólido na forma de graxa laranja.

RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 3,01 (t, $J = 7,4$, 2H); 4,12 (t, $J = 7,4$, 2H); 5,33 (s, 2H); 5,90 (s, 1H); 6,36 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,56 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,73 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,90-6,92 (m, 1H); 7,04-7,07 (m, 2H); 7,11-7,15 (m, 3H); 7,20 (d, $J = 3,1$, 1H); 7,21-7,25 (m, 1H); 7,33-7,37 (m, 3H); 7,46 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,55-7,57 (m, 1H); 7,66 (d, $J = 7,9$, 1H).

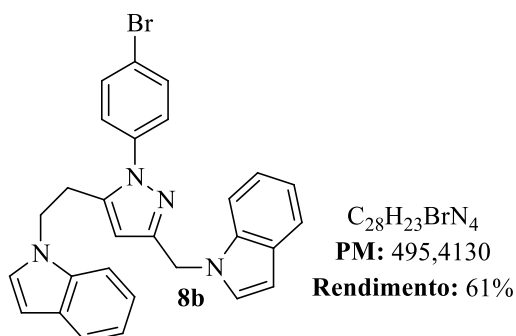
RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 27,1; 44,2; 45,5; 101,6; 101,7; 104,7; 108,8; 109,7; 119,4; 119,5; 120,9; 121,0; 121,6; 121,6; 125,6; 127,4; 128,0; 128,4; 128,6; 128,7; 129,3; 135,4; 136,2; 138,9; 141,3; 149,7,

I.V. v (cm^{-1}): 2925, 2852, 1597, 1502, 1462, 1314, 1180, 1015, 763, 741, 696.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 417 (7) $[M+1]^+$, 416 (24) $[M]^+$, 169 (8), 130 (100), 103 (9), 77 (13).

Anal. Calc.: C, 80,74; H, 5,81; N, 13,45; **Encontrada:** C, 80,00; H, 5,72; N, 18,18.

1-((5-(2-(1H-Indol-1-il)etil)-1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (8b)



Sólido na forma de graxa laranja.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,97 (t, $J = 7,0$, 2H); 4,11 (t, $J = 7,0$, 2H); 5,29 (s, 2H); 5,90 (s, 1H); 6,33 (dd, $J_1 = 3,1$ e $J_2 = 0,6$, 1H); 6,55 (dd, $J_1 = 3,1$ e $J_2 = 0,6$, 1H); 6,65 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,82-6,85 (m, 2H); 6,87-6,89 (m, 1H); 7,05-7,07 (m, 2H); 7,10-7,14 (m, 1H); 7,17 (d, $J = 3,1$, 1H); 7,20-7,24 (m, 1H); 7,34-7,38 (m, 2H); 7,43 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,54-7,56 (m, 1H); 7,65 (d, $J = 7,9$, 1H).

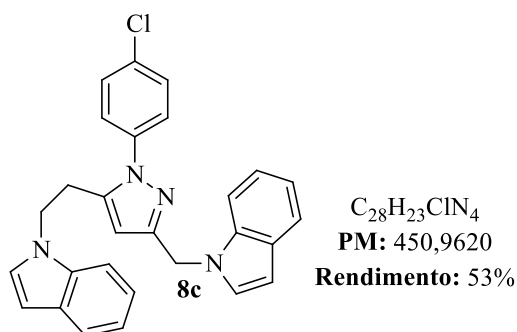
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 26,9; 44,2; 45,7; 101,7; 101,8; 104,9; 108,7; 109,7; 119,6; 119,6; 121,0; 121,1; 121,7; 121,7; 122,1; 126,9; 127,3; 128,0; 128,6; 128,8; 132,2; 135,4; 136,2; 137,7; 141,5; 150,1.

I.V. v (cm^{-1}): 2923, 1490, 1461, 1314, 1179, 1010, 828, 741, 719.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 494 (1) $[\text{M}]^+$, 149 (16), 130 (11), 129 (11), 123 (11), 111 (13), 97 (25), 81 (56), 69 (100).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 495,1184; **Encontrado:** 495,1178.

1-((5-(2-(1H-Indol-1-il)etil)-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-ill)metil)-1H-indol (8c)



Sólido na forma de graxa laranja.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,99 (t, $J = 7,0$, 2H); 4,14 (t, $J = 7,0$, 2H); 5,31 (s, 2H); 5,92 (s, 1H); 6,34 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,8$, 1H); 6,55 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,8$, 1H); 6,67 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,89-6,93 (m, 2H); 7,06-7,08 (m, 2H); 7,11-7,15 (m, 2H); 7,19 (d, $J = 3,2$, 1H); 7,20-7,24 (m, 3H); 7,44 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,55-7,57 (m, 1H); 7,64-7,67 (m, 1H).

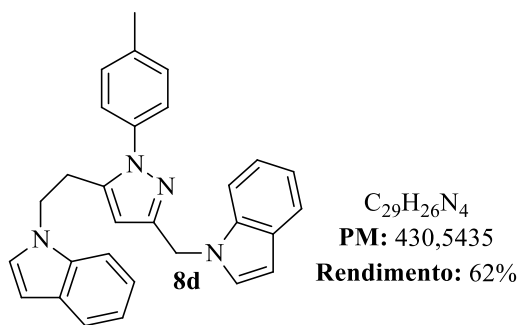
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 26,9; 44,2; 45,8; 101,7; 101,8; 104,9; 108,7; 109,7; 119,6; 119,6; 121,0; 121,1; 121,7; 121,7; 126,7; 127,4; 128,0; 128,7; 128,8; 129,2; 134,2; 135,4; 136,2; 137,3; 141,6; 150,1.

I.V. v (cm^{-1}): 2926, 2854, 1495, 1461, 1313, 1180, 1091, 1011, 833, 742.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 450 (11) $[\text{M}]^+$, 144 (16), 139 (11), 90 (97), 127 (39), 111 (26), 83 (32), 43 (100).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 451,1689; **Encontrado:** 451,1690.

1-((5-(2-(1H-Indol-1-il)etil)-1-(p-toluil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (8d)



Sólido na forma de graxa laranja.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,37 (s, 3H); 2,99 (t, $J = 7,4$, 2H); 4,11 (t, $J = 7,4$, 2H); 5,31 (s, 2H); 5,87 (s, 1H); 6,35 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,9$, 1H); 6,54 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,9$, 1H); 6,73 (d, $J = 3,2$, 1H); 6,89-6,92 (m, 1H); 7,01-7,06 (m, 4H); 7,12-7,16 (m, 4H); 7,18 (d, $J = 3,2$, 1H); 7,44-7,46 (m, 1H); 7,54-7,57 (m, 1H); 7,63-7,66 (m, 1H).

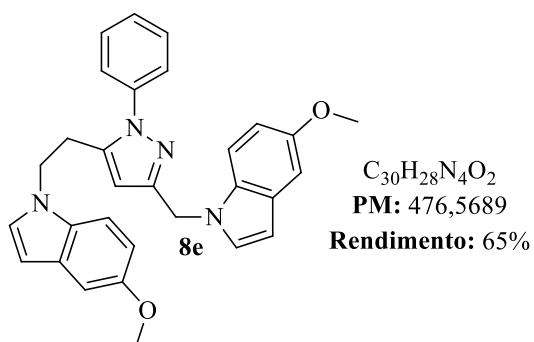
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 21,1; 27,1; 44,3; 45,5; 101,6; 101,6; 104,5; 108,8; 109,8; 119,4; 119,5; 120,9; 121,0; 121,5; 121,6; 125,5; 127,4; 128,0; 128,7; 128,8; 129,8; 136,3; 136,6; 138,5; 138,5; 141,2; 149,5.

I.V. v (cm^{-1}): 2919, 2851, 1612, 1518, 1484, 1463, 1388, 1314, 1181, 1014, 824, 763, 741.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 431 (23) $[M+1]^+$, 430 (61) $[M]^+$, 314 (15), 183 (17), 169 (11), 130 (100), 103 (12), 91 (11), 77 (12).

HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 453,2055; **Encontrado:** 453,2088.

5-Metóxi-1-((5-(2-(5-metoxi-1H-indol-1-il)etil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (8e)



Sólido na forma de graxa bege.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,99 (t, $J = 7,3$, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,09 (t, $J = 7,3$, 2H); 5,28 (s, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,28 (d, $J = 3,0$, 1H); 6,47 (d, $J = 3,0$, 1H); 6,70 (d, $J = 3,0$, 1H); 6,71-6,74 (m, 2H); 6,79 (d, $J = 8,9$, 1H); 6,89 (dd, $J_1 = 8,9$ e $J_2 = 2,4$, 1H); 7,03 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,11-7,13 (m, 2H); 7,15 (d, $J = 3,0$, 1H); 7,31-7,36 (m, 4H).

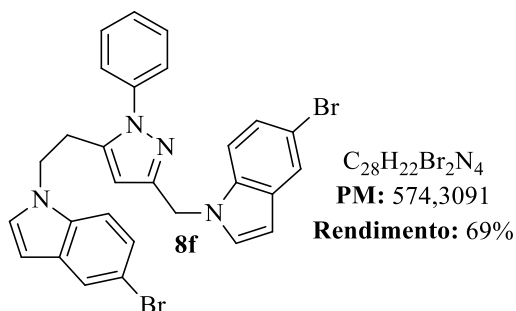
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 27,0; 44,3; 45,6; 55,8; 101,1; 101,1; 102,6; 102,6; 104,6; 109,5; 110,5; 111,9; 111,9; 125,5; 127,9; 128,3; 128,6; 128,9; 129,1; 129,2; 130,7; 131,5; 138,8; 141,3; 149,6; 154,0; 154,1.

I.V. ν (cm^{-1}): 2934, 2831, 1620, 1598, 1502, 1486, 1449, 1238, 1150, 1029, 799, 753, 719.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 477 (11) $[\text{M}+1]^+$, 476 (31) $[\text{M}]^+$, 160 (100), 117 (26), 77 (11); 43 (13).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 477,2291; **Encontrado:** 477,2292.

5-Bromo-1-((5-(2-(5-bromo-1H-indol-1-il)etil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (8f)



Sólido bege.

P.F.: 146-148 °C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,99 (t, $J = 7,1$, 2H); 4,07 (t, $J = 7,1$, 2H); 5,26 (s, 2H); 5,80 (s, 1H); 6,25 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,47 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,66 (d, $J = 3,1$, 1H); 6,69 (d, $J = 8,7$, 1H); 6,72-6,74 (m, 2H); 7,05-7,10 (m, 3H); 7,15 (d, $J = 3,1$, 1H); 7,27-7,28 (m, 1H); 7,33-7,35 (m, 2H); 7,67 (d, $J = 1,8$, 1H); 7,76-7,77 (m, 1H).

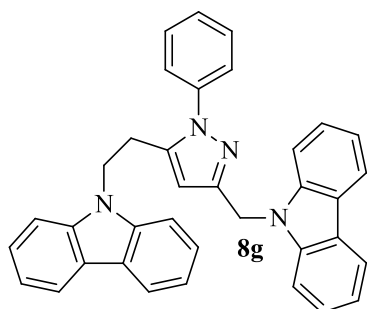
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 26,9; 44,4; 45,7; 101,2; 101,3; 104,6; 110,2; 111,2; 112,8; 112,9; 123,4; 123,5; 124,4; 124,5; 125,5; 128,5; 128,5; 129,2; 129,3; 130,2; 130,5; 134,1; 134,8; 138,8; 141,1; 149,2.

I.V. ν (cm^{-1}): 2924, 1734, 1598, 1505, 1469, 1275, 1255, 1193, 869, 793, 752, 719, 696.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 574 (10) $[\text{M}]^+$, 495 (54), 483 (54), 209 (97), 208 (100), 169 (42), 141 (17), 129 (79), 102 (24), 77 (37).

Anal. Calc.: C, 58,56; H, 3,86; N, 9,76; **Encontrada:** C, 58,57; H, 4,03; N, 9,72.

9-((5-(2-(9H-Carbazol-9-il)etil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-9H-carbazol (8g)



$C_{36}H_{28}N_4$
PM: 516,6343
Rendimento: 72%

Sólido bege.

P.F.: 182-184 °C

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,96 (t, $J = 7,5$, 2H); 4,12 (t, $J = 7,5$, 2H); 5,50 (s, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,81 (d, $J = 8,1$, 2H); 7,08-7,13 (m, 4 H); 7,18-7,22 (m, 3H); 7,25-7,30 (m, 4H); 7,47-7,51 (m, 2H); 7,55 (d, $J = 8,1$, 2H); 7,94 (d, $J = 7,7$, 2H); 8,13 (d, $J = 7,7$, 2H).

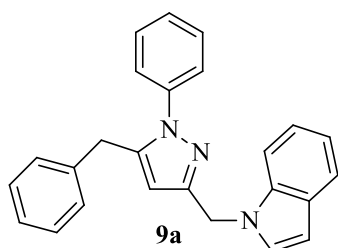
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 25,2; 40,9; 42,1; 104,8; 108,0; 109,0; 119,0; 119,2; 120,2; 120,3; 122,9; 123,1; 125,5; 125,6; 125,8; 128,2; 129,2; 138,9; 139,6; 140,5; 141,4; 149,4.

I.V. v (cm^{-1}): 2936, 1734, 1626, 1597, 1501, 1485, 1453, 1326, 1235, 1153, 776, 749, 721, 693.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 517 (9) $[M+1]^+$, 516 (23) $[M]^+$, 181 (15), 180 (100), 152 (9), 77 (6).

HRMS: Calcd.: $[(M+H)^+]$ 517,2392; **Encontrado:** 517,2389.

1-((5-Benzil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (9a)



$C_{25}H_{21}N_3$
PM: 363,4543
Rendimento: 73%

Óleo amarelo.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 3,87 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 5,89 (s, 1H); 6,51 (dd, $J_1 = 3,1$ e $J_2 = 0,7$, 1H); 6,97-6,99 (m, 2H); 7,08-7,12 (m, 1H); 7,16-7,22 (m, 5H); 7,33-7,41 (m, 5H); 7,47 (d, $J = 8,3$, 1H); 7,62 (d, $J = 7,8$, 1H).

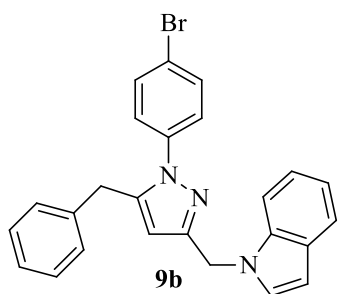
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 32,4; 44,3; 101,5; 105,9; 109,8; 119,4; 120,8; 121,5; 125,6; 126,6; 128,0; 128,2; 128,4; 128,5; 128,7; 129,1; 136,3; 137,7; 139,4; 143,5; 149,4.

I.V. ν (cm^{-1}): 2921, 1598, 1501, 1461, 1385, 1313, 1182, 1016, 761, 742, 696.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 364 (15) $[\text{M}+1]^+$, 363 (52) $[\text{M}]^+$, 247 (100), 207 (15), 115 (10), 91 (51); 77 (28).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 367,1814; **Encontrado:** 367,1811.

1-((5-Benzil-1-(4-bromofenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (9b)



$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$
PM: 442,3504
Rendimento: 57%

Óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 3,86 (s, 2H); 5,31 (s, 2H); 5,91 (s, 1H); 6,52 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,6$, 1H); 6,97-6,99 (m, 2H); 7,08-7,12 (m, 1H); 7,18-7,22 (m, 7H); 7,45 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,52 (d, $J = 8,7$, 2H); 7,62 (d, $J = 7,8$, 1H).

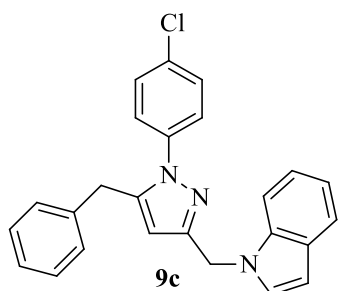
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 32,3; 44,1; 101,6; 106,5; 109,7; 119,5; 120,9; 121,6; 121,9; 126,7; 126,9; 128,0; 128,3; 128,6; 128,7; 132,2; 136,2; 137,4; 138,4; 143,4; 149,7.

I.V. ν (cm^{-1}): 2919, 1733, 1494, 1461, 1382, 1312, 1180, 1070, 1009, 831, 742, 704, 670.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 443 (72) $[\text{M}+2]^+$, 441 (71) $[\text{M}]^+$, 328 (21), 325 (100), 246 (31), 169 (24), 155 (29), 130 (32), 115 (22), 91 (77); 77 (33).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 442,0919; **Encontrado:** 442,0909.

1-((5-Benzil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (9c)



$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$
PM: 397,8994
Rendimento: 50%

Sólido na forma de graxa marrom.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 3,87 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 5,91 (s, 1H); 6,52 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,8$, 1H); 6,97-6,99 (m, 2H); 7,08-7,12 (m, 1H); 7,18-7,28 (m, 7H); 7,38 (d, $J = 8,8$, 2H); 7,46 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,63 (d, $J = 7,7$, 1H).

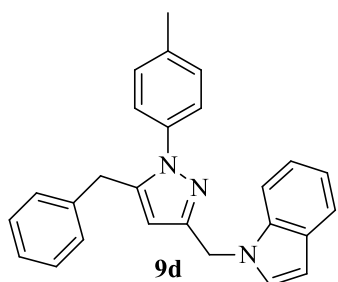
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 32,3; 44,2; 101,7; 106,4; 109,7; 119,5; 120,9; 121,6; 126,7; 126,7; 128,0; 128,3; 128,6; 128,7; 129,3; 134,0; 136,2; 137,4; 137,9; 143,5; 149,7.

I.V. ν (cm^{-1}): 2924, 1725, 1597, 1498, 1463, 1383, 1312, 1180, 1092, 1011, 835, 742, 706, 670.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 399 (25) $[\text{M}+2]^+$, 397 (69) $[\text{M}]^+$, 283 (34), 281 (100), 130 (15), 111 (15), 91 (40), 77 (11).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 398,1424; **Encontrado:** 398,1431.

1-((5-Benzil-1-(p-toluil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (9d)



$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3$
PM: 377,4809
Rendimento: 70%

Óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 2,39 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 5,31 (s, 2H); 5,87 (s, 1H); 6,51 (dd, $J_1 = 3,1$ e $J_2 = 0,6$, 1H); 6,97-6,99 (m, 2H); 7,07-7,11 (m, 1H); 7,17-7,22 (m, 9H); 7,47 (d, $J = 8,2$, 1H); 7,62 (d, $J = 7,9$, 1H).

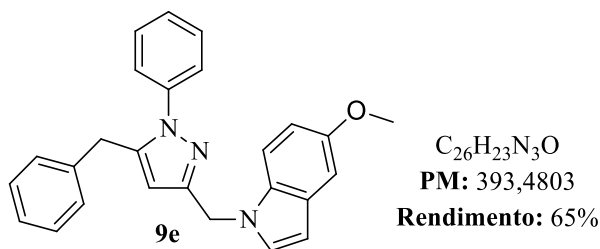
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 21,1; 32,3; 44,3; 101,5; 105,6; 109,8; 119,4; 120,8; 121,5; 125,4; 126,6; 128,0; 128,4; 128,5; 128,7; 129,7; 136,2; 136,9; 137,9; 138,2; 143,5; 149,1.

I.V. ν (cm^{-1}): 2920, 1612, 1612, 1543, 1517, 1461, 1386, 1313, 1182, 1014, 826, 742, 710.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 378 (15) $[\text{M}+1]^+$, 377 (49) $[\text{M}]^+$, 262 (21), 261 (100), 130 (12), 91 (53), 69 (12), 43 (12).

HRMS: Calcd.: $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 378,1970; **Encontrado:** 378,1964.

1-((5-Benzil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-5-metoxi-1H-indol (9e)



Óleo marrom.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 3,83 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 5,28 (s, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,43 (dd, $J_1 = 3,1$ e $J_2 = 0,8$, 1H); 6,86 (dd, $J_1 = 8,9$ e $J_2 = 2,5$, 1H); 6,97-7,00 (m, 2H); 7,09 (d, $J = 2,5$, 1H); 7,16-7,22 (m, 4H); 7,32-7,41 (m, 6H).

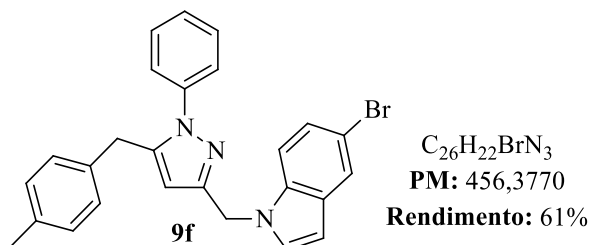
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 32,4; 44,5; 55,8; 101,0; 102,6; 105,9; 110,5; 111,8; 125,5; 126,6; 128,1; 128,4; 128,5; 128,6; 129,1; 129,1; 131,6; 137,7; 139,4; 143,4; 149,4; 154,1.

I.V. ν (cm^{-1}): 2933, 1726, 1598, 1500, 1486, 1449, 1384, 1237, 1150, 1030, 798, 763, 696.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 394 (24) $[M+1]^+$, 393 (80) M^+ , 248 (20), 247 (100), 117 (11), 91 (60), 77 (31).

HRMS: Calcd.: $[(M+H)^+]$ 394,1919; **Encontrado:** 394,1925.

5-Bromo-1-((5-(4-metilbenzil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indol (9f)



Óleo marrom.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 5,27 (s, 2H); 5,84 (s, 1H); 6,43 (dd, $J_1 = 3,2$ e $J_2 = 0,7$, 1H); 6,88 (d, $J = 7,9$, 2H); 7,02 (d, $J = 7,9$, 2H); 7,19 (d, $J = 3,2$, 1H); 7,27 (d, $J = 1,9$, 1H); 7,31-7,42 (m, 6H); 7,73 (d, $J = 1,9$, 1H).

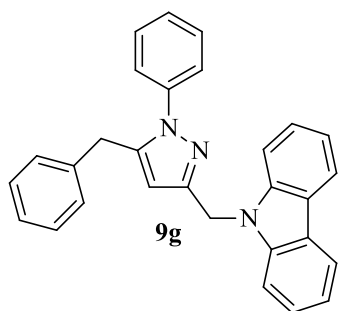
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 21,0; 32,0; 44,5; 101,1; 105,7; 111,3; 112,8; 123,3; 124,3; 125,5; 128,2; 128,3; 129,1; 129,2; 129,3; 130,4; 134,6; 134,9; 136,2; 139,4; 144,0; 148,7.

I.V. ν (cm^{-1}): 2920, 1732, 1598, 1503, 1466, 1442, 1383, 1186, 1016, 792, 756, 720, 694.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 457 (26) $[M+2]^+$, 455 (26) $[M]^+$, 262 (21), 261 (100), 169 (10), 105 (30), 77 (27).

HRMS: Calcd.: $[(M+H)^+]$ 456,1075; **Encontrado:** 456,1079.

9-((5-Benzil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)-9H-carbazol (9g)



$C_{29}H_{23}N_3$
PM: 413,5130
Rendimento: 71%

Sólido na forma de graxa bege.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 3,79 (s, 2H); 5,51 (s, 2H); 5,83 (s, 1H); 6,88-6,91 (m, 2H); 7,11-7,14 (m, 2H); 7,20-7,24 (m, 3H); 7,30-7,39 (m, 4H); 7,42-7,46 (m, 3H); 7,56 (d, $J = 8,2$, 2H); 8,08 (d, $J = 7,7$, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ (ppm): 32,2; 41,0; 105,7; 109,1; 119,1; 120,2; 123,0; 125,6; 125,7; 126,5; 128,1; 128,3; 128,5; 129,1; 137,7; 139,3; 140,5; 143,4; 149,2.

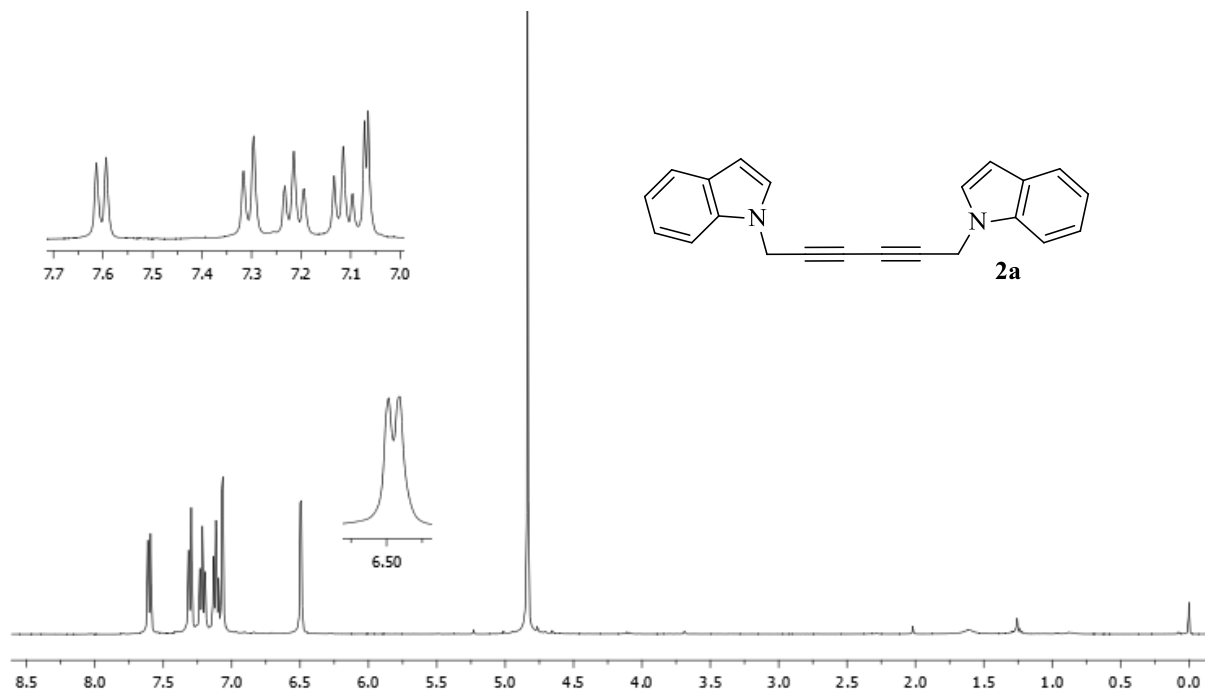
I.V. ν (cm^{-1}): 2920, 1589, 1493, 1460, 1382, 1309, 1179, 1069, 1008, 830, 742, 702.

E.M. (m/z) (intensidade relativa%): 414 (23) $[M+1]^+$, 413 (67) $[M]^+$, 248 (20), 247 (100), 180 (8), 115 (7), 91 (46), 77 (24).

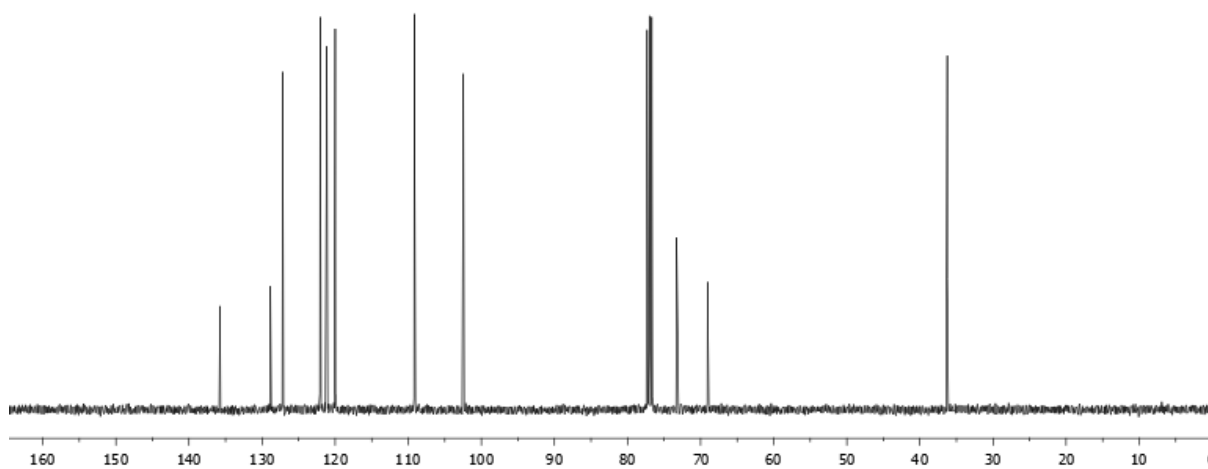
HRMS: Calcd.: $[(M+Na)^+]$ 436,1790; **Encontrado:** 436,1810.

ESPECTROS SELECCIONADOS

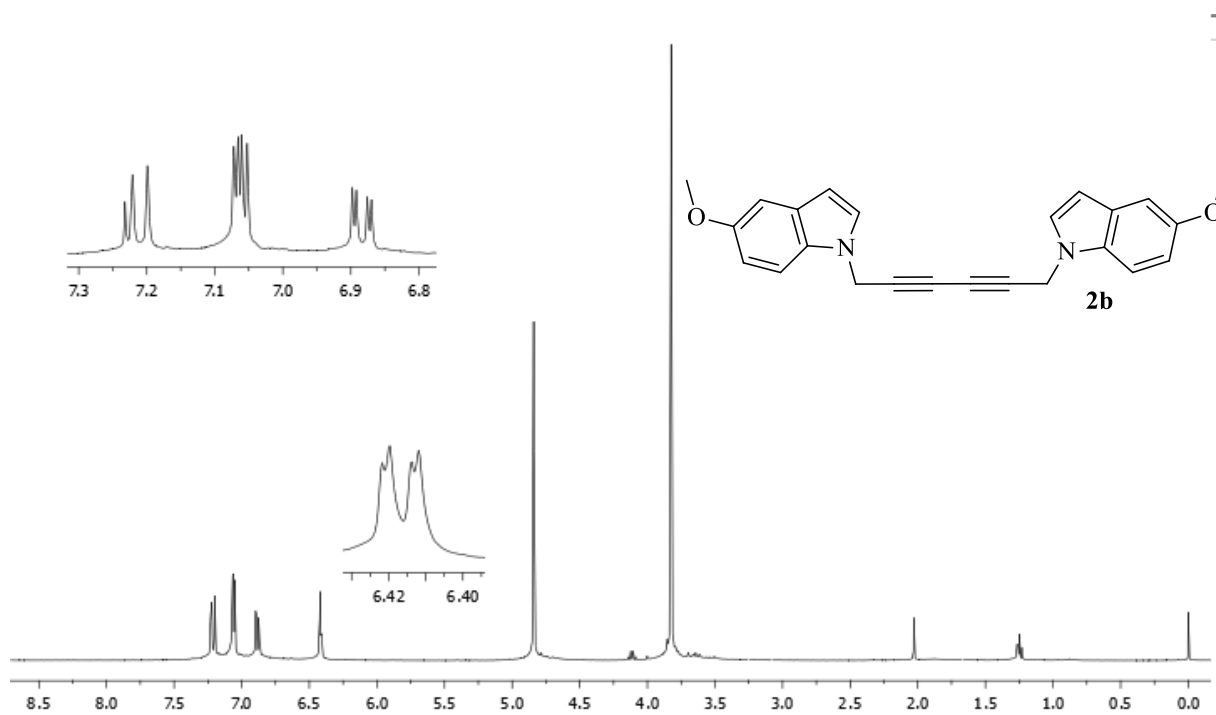
6. ESPECTROS SELECCIONADOS



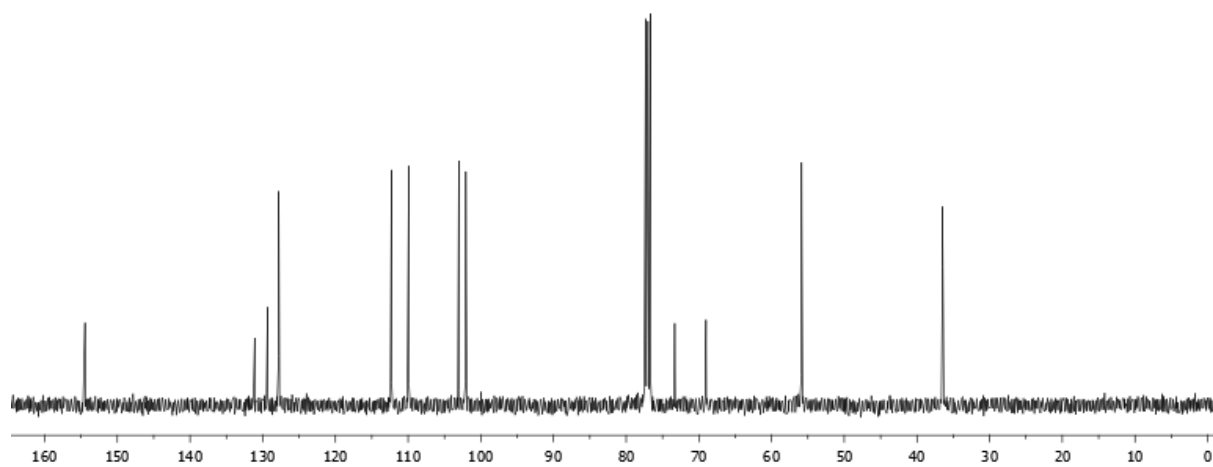
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **2a** em CDCl_3 .



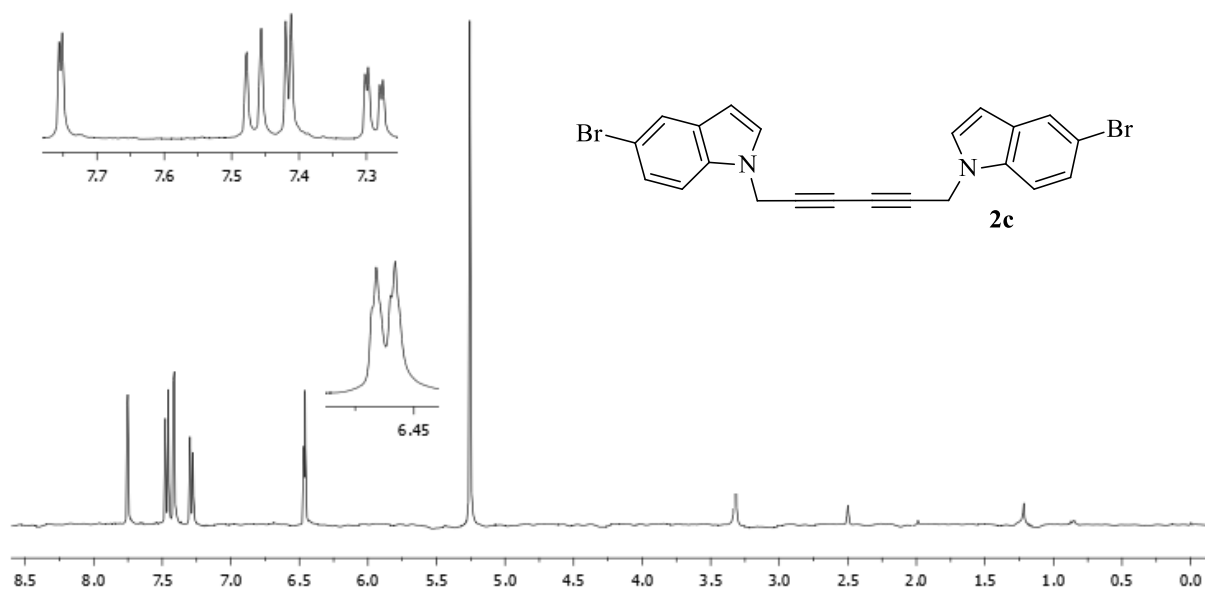
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2a** em CDCl_3 .



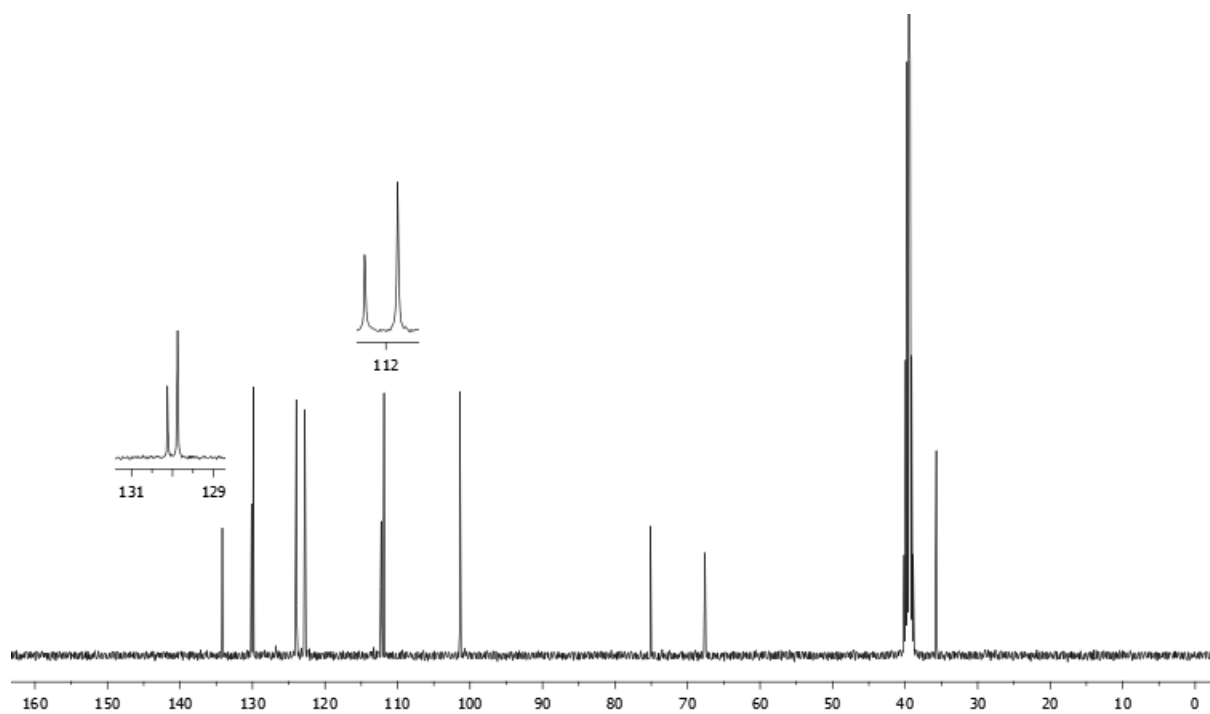
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **2b** em CDCl_3 .



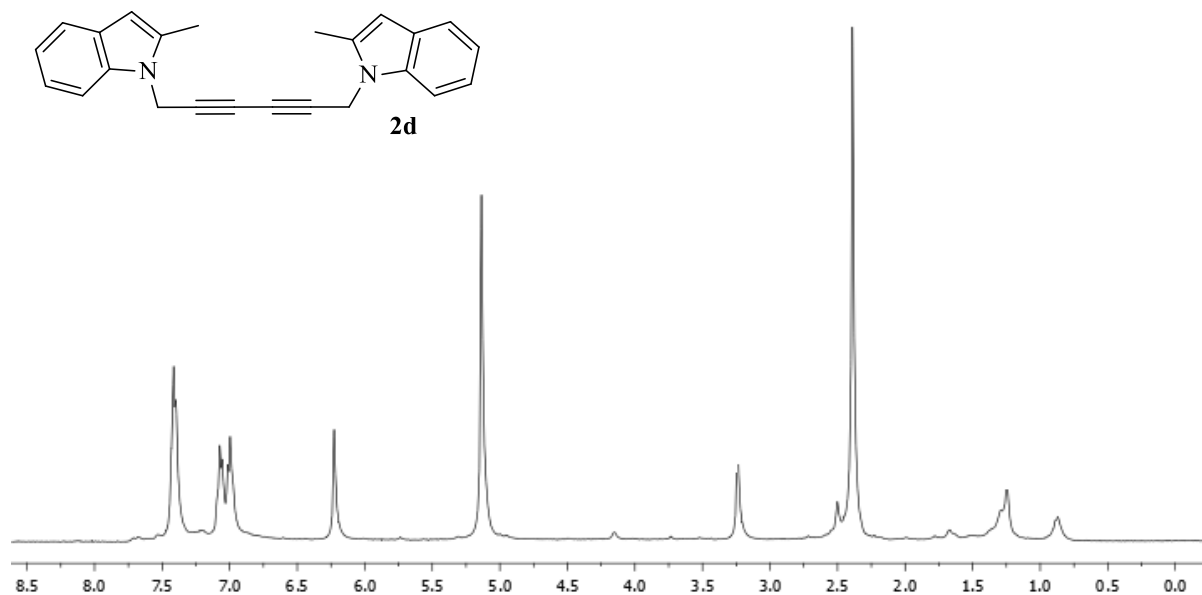
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2b** em CDCl_3 .



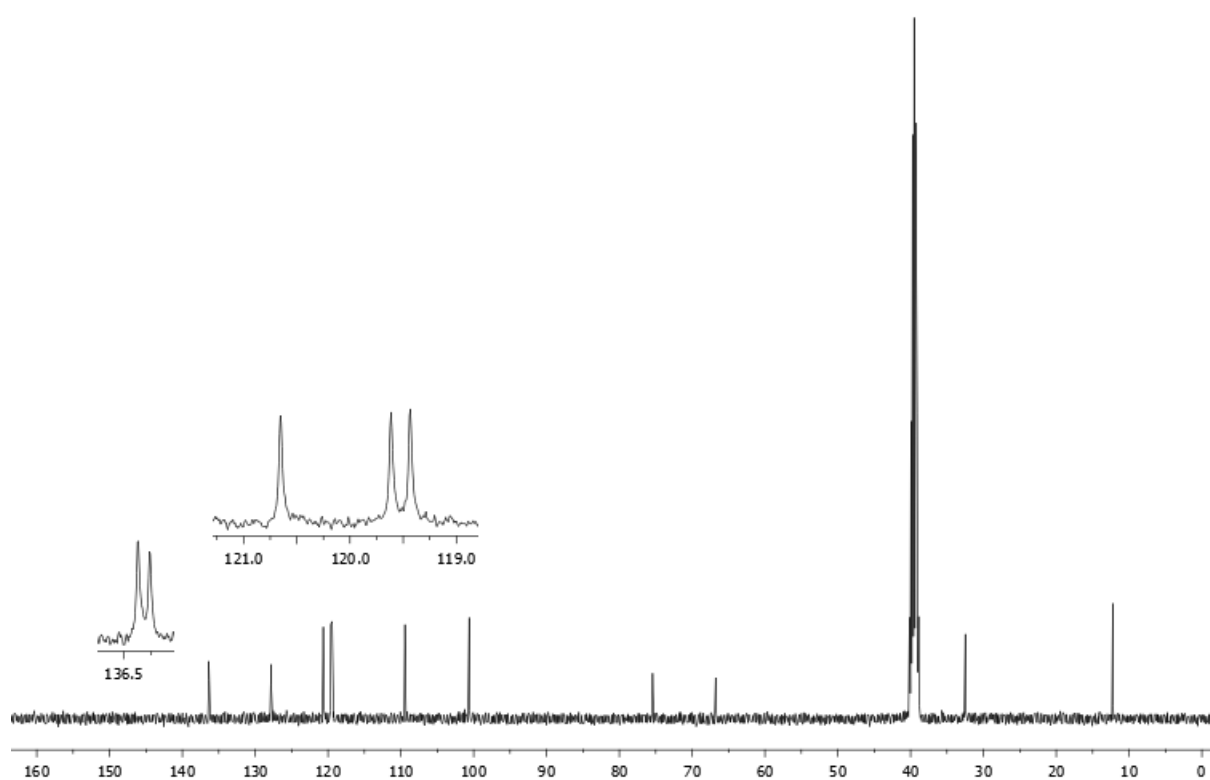
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **2c** em $\text{DMSO-}d_6$.



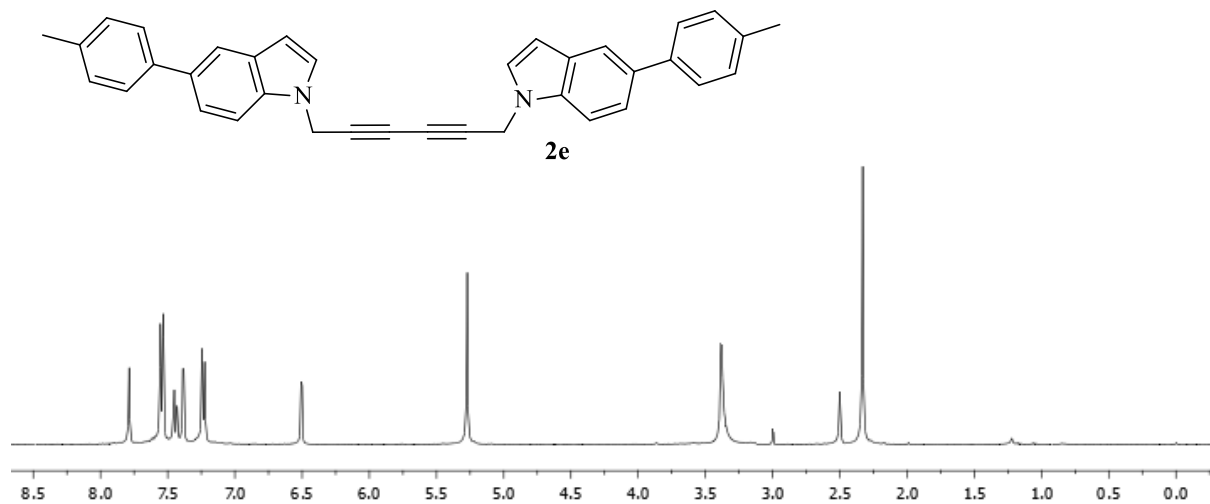
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2c** em $\text{DMSO-}d_6$.



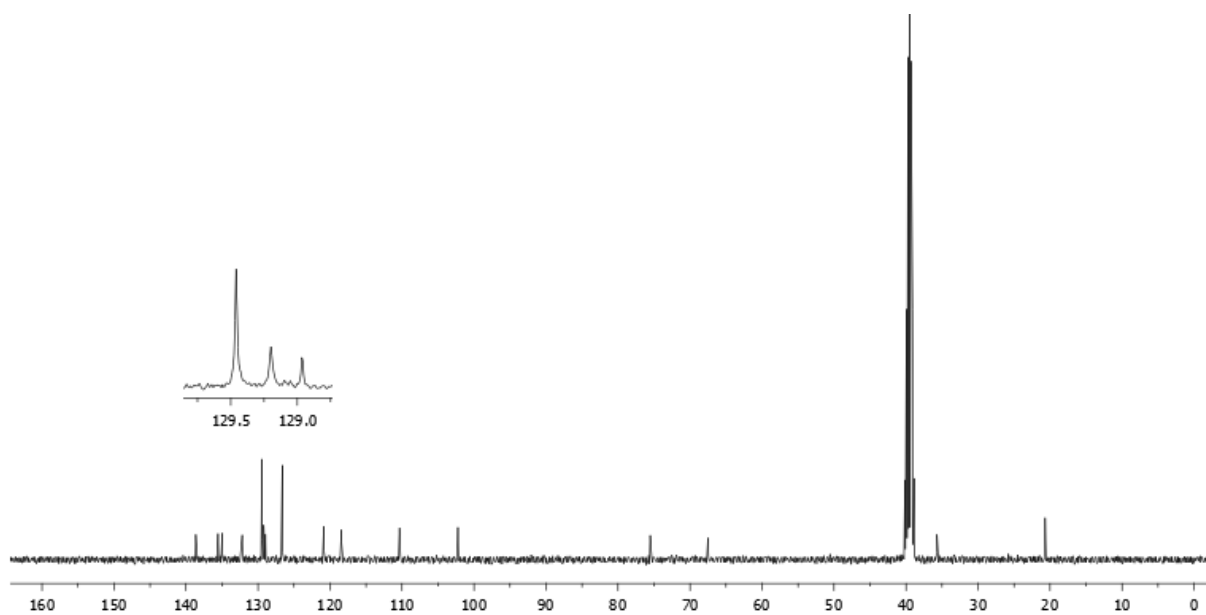
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **2d** em $\text{DMSO-}d_6$.



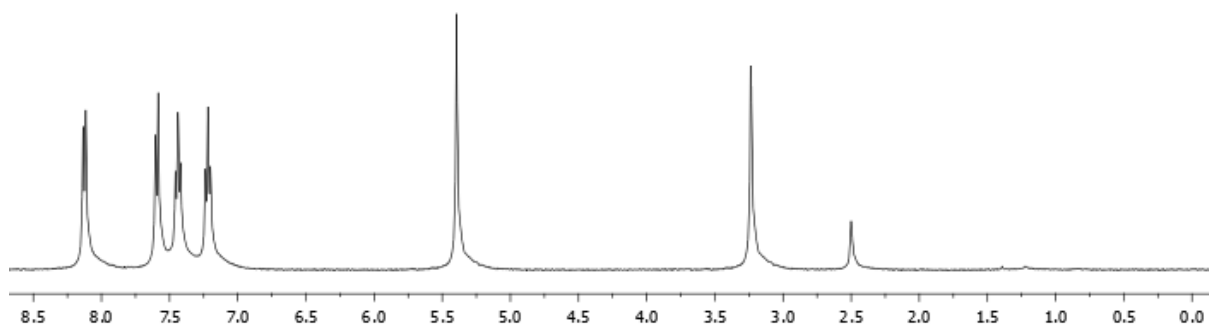
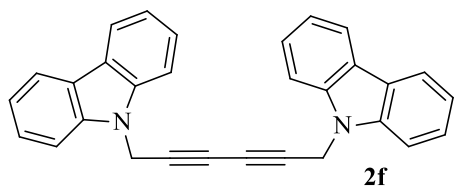
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2d** em $\text{DMSO-}d_6$.



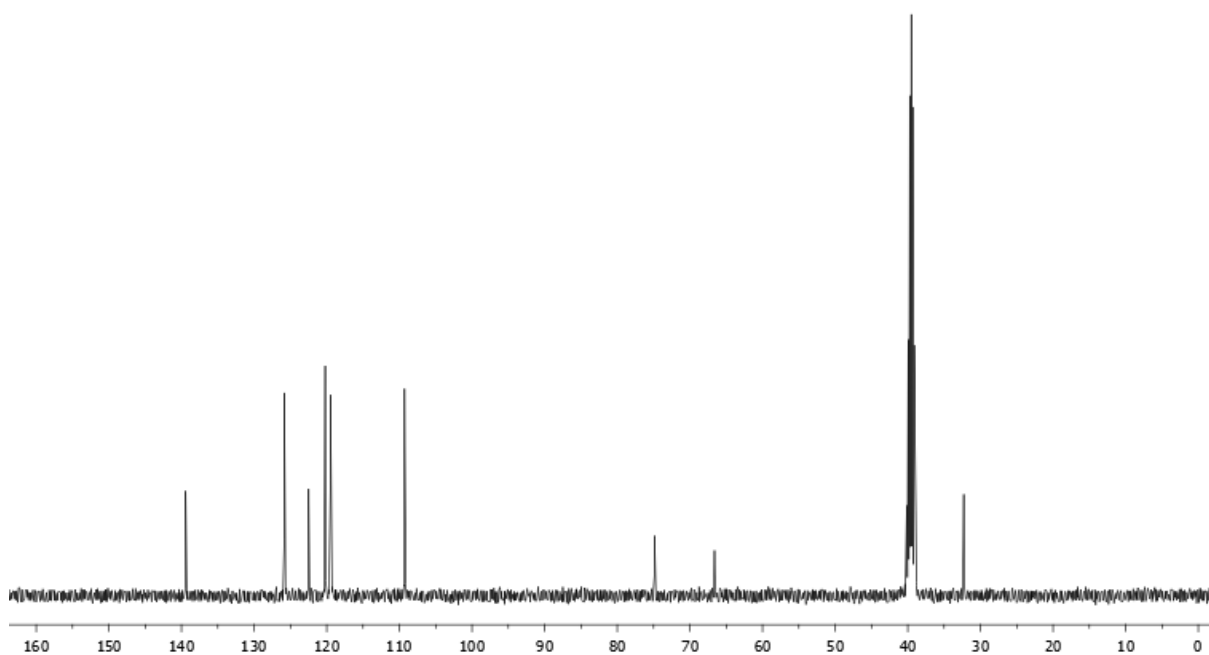
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **2e** em $\text{DMSO-}d_6$.



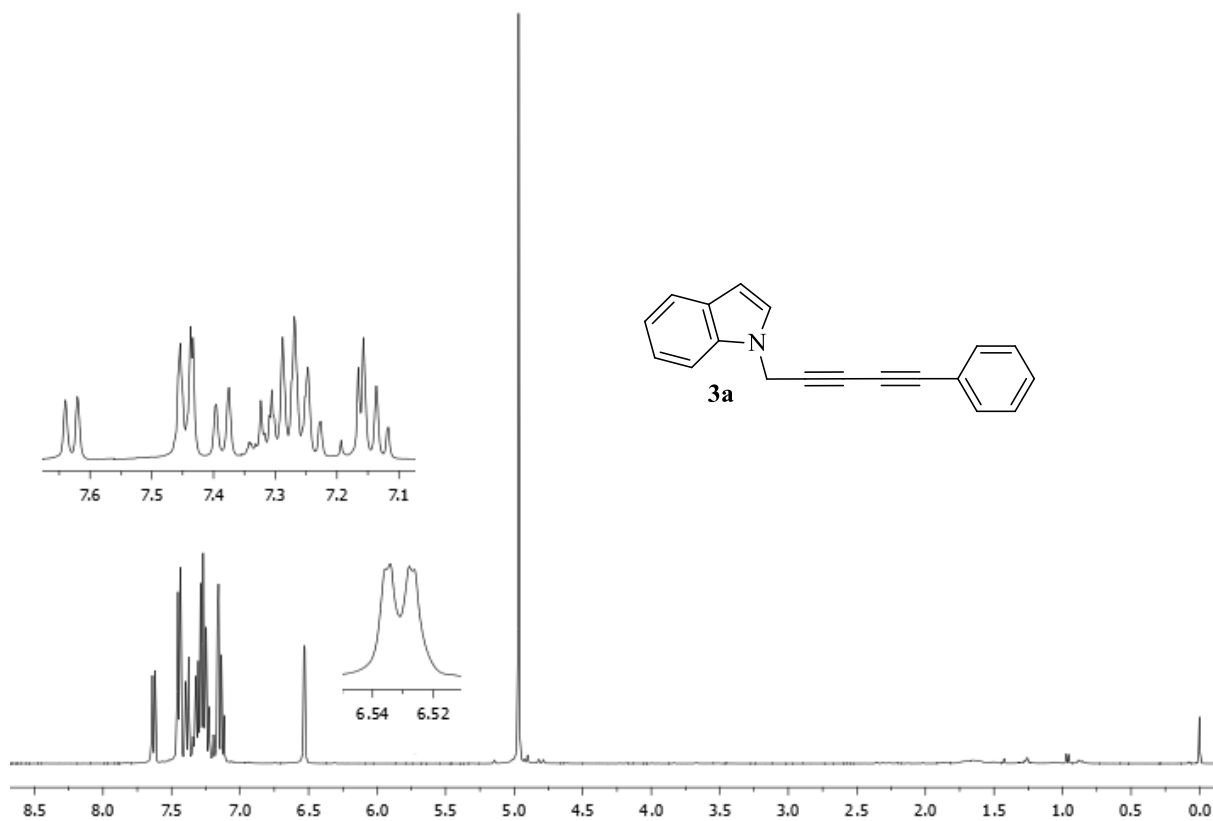
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2e** em $\text{DMSO-}d_6$.



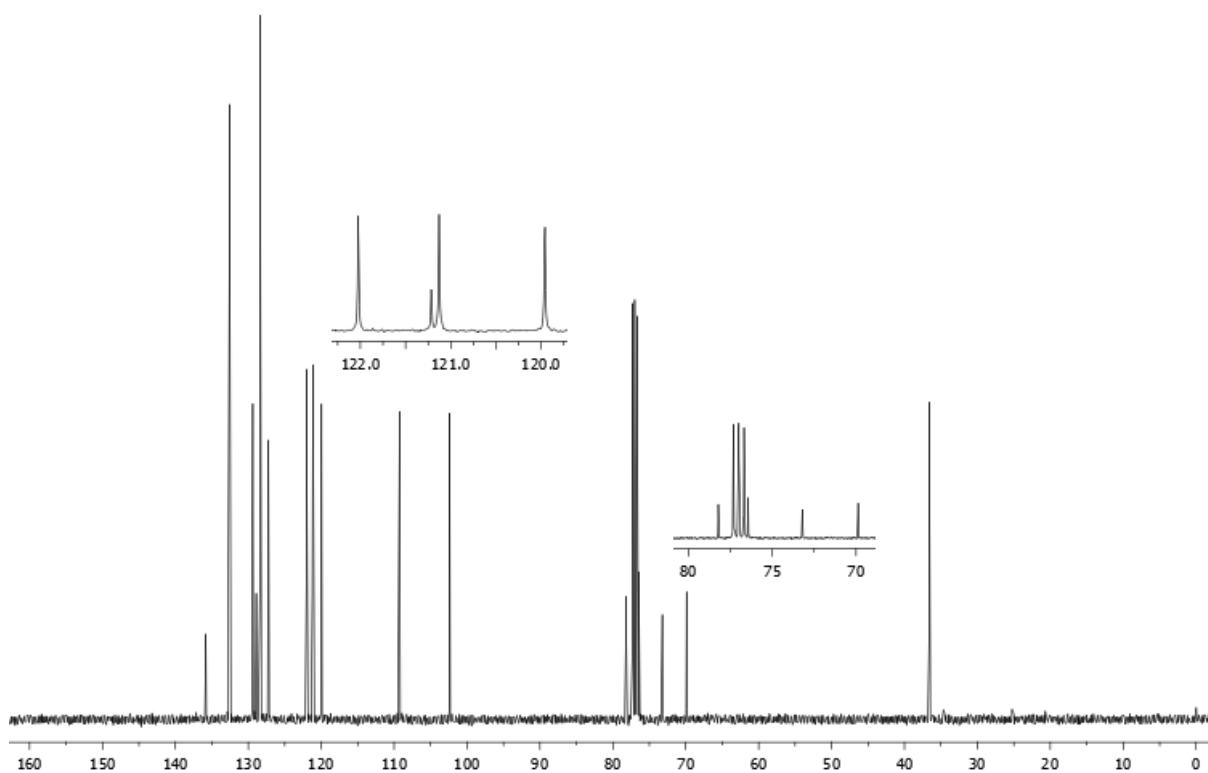
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **2f** em $\text{DMSO-}d_6$.



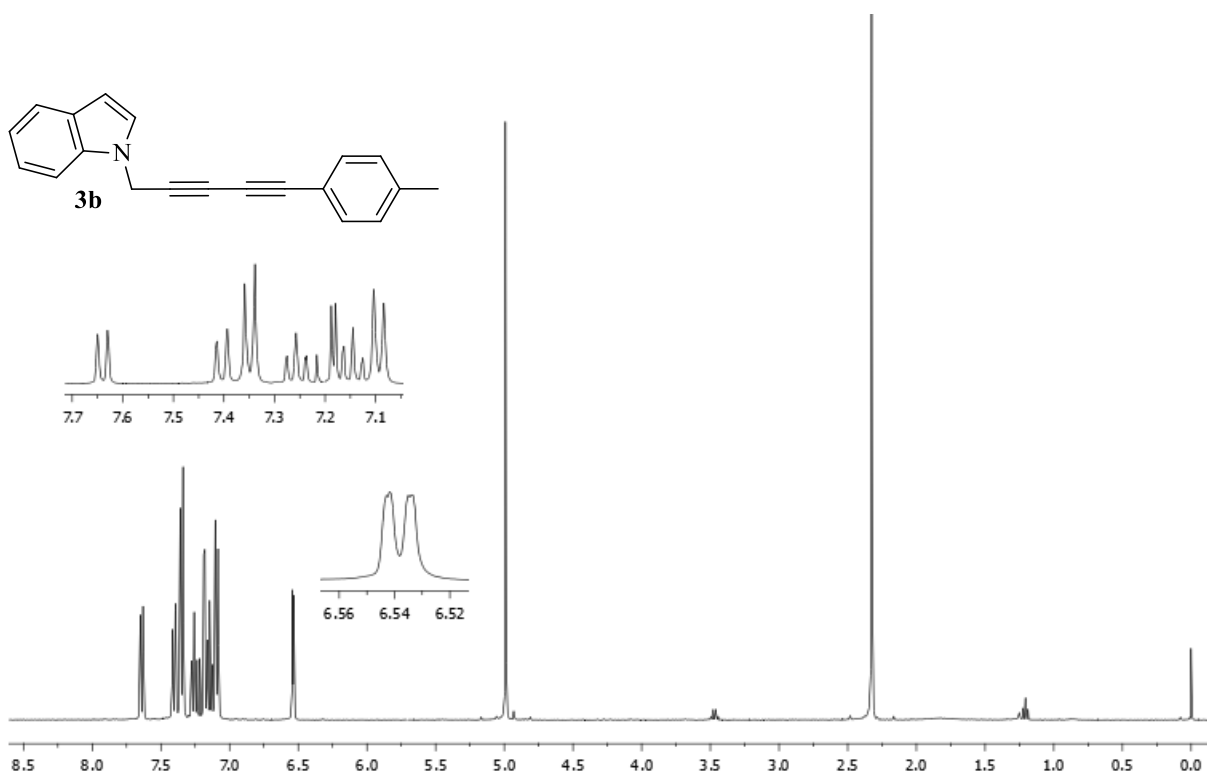
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **2f** em $\text{DMSO-}d_6$.



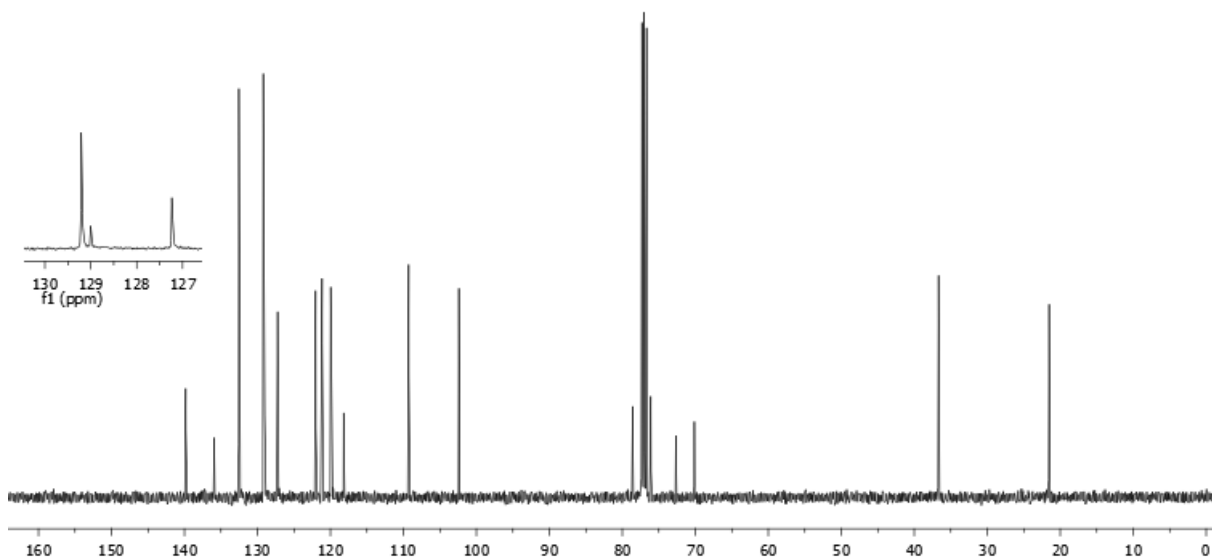
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .



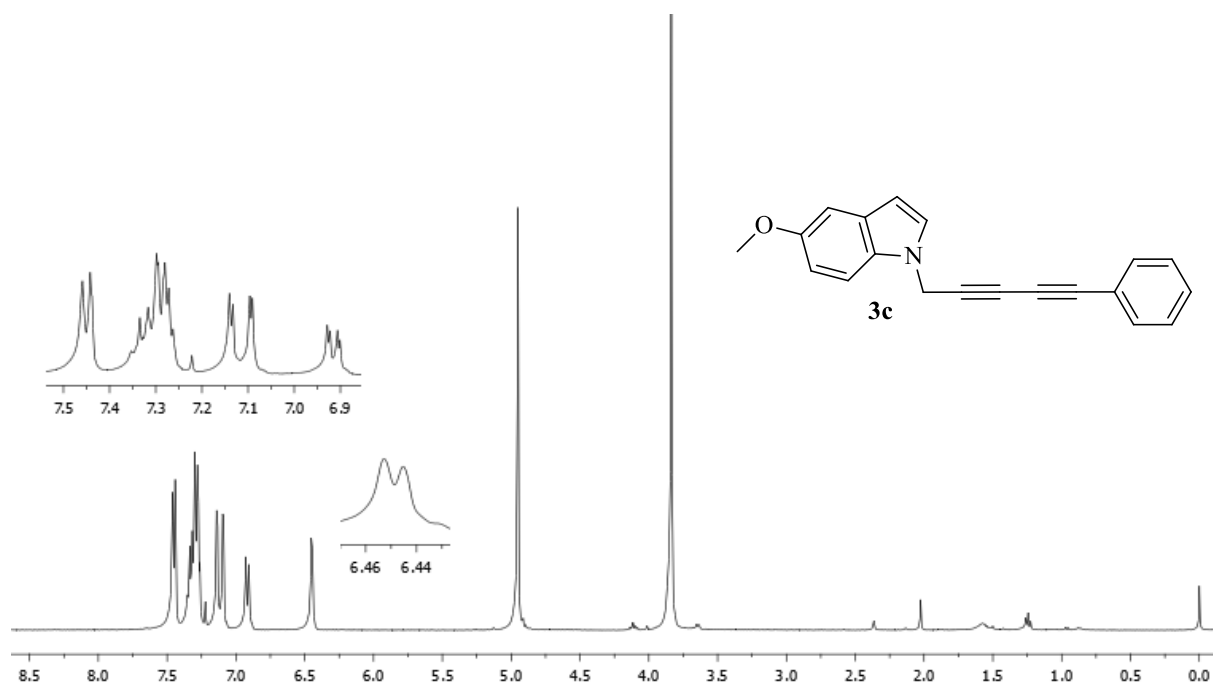
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3a** em CDCl_3 .



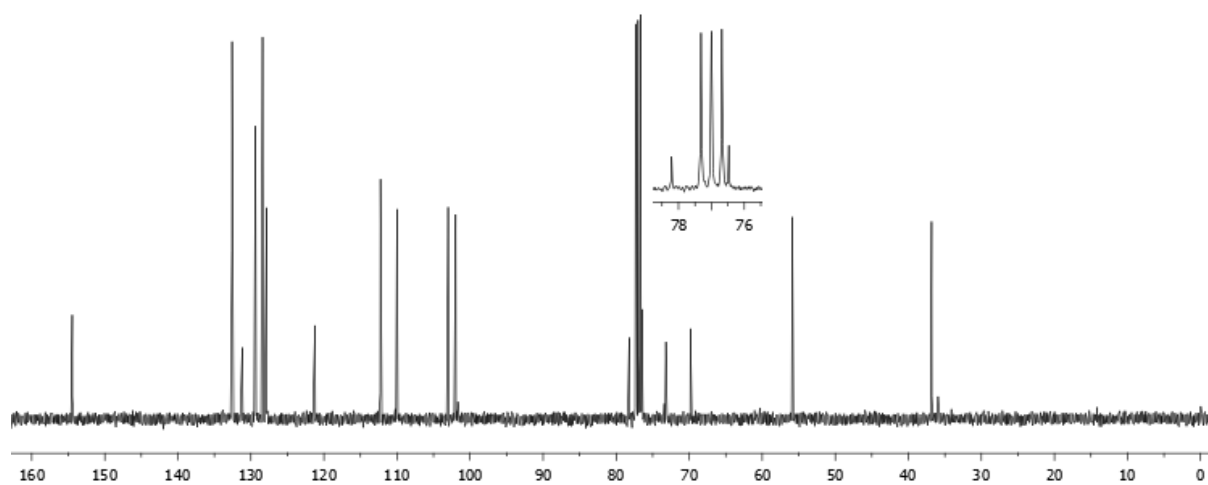
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3b** em CDCl_3 .



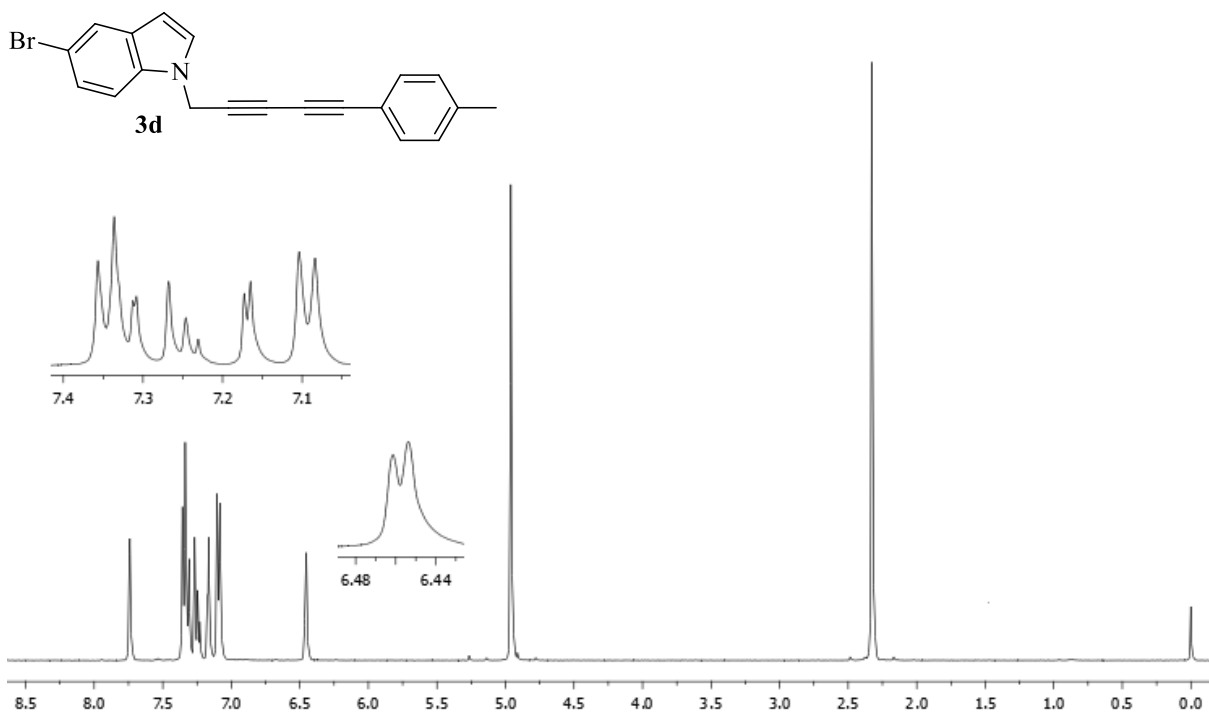
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3b** em CDCl_3 .



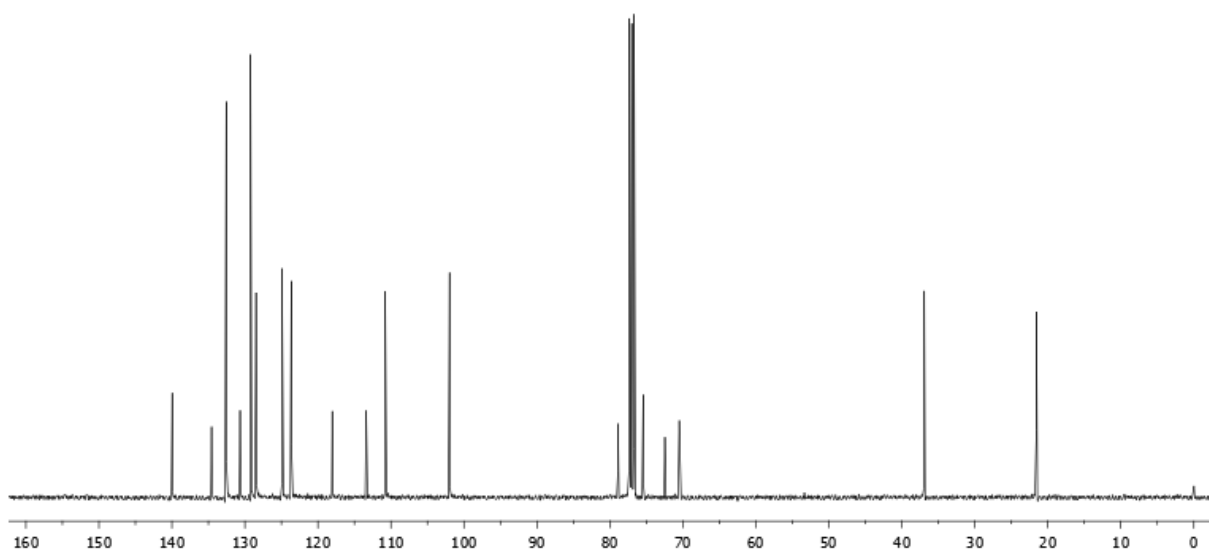
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3c** em CDCl_3 .



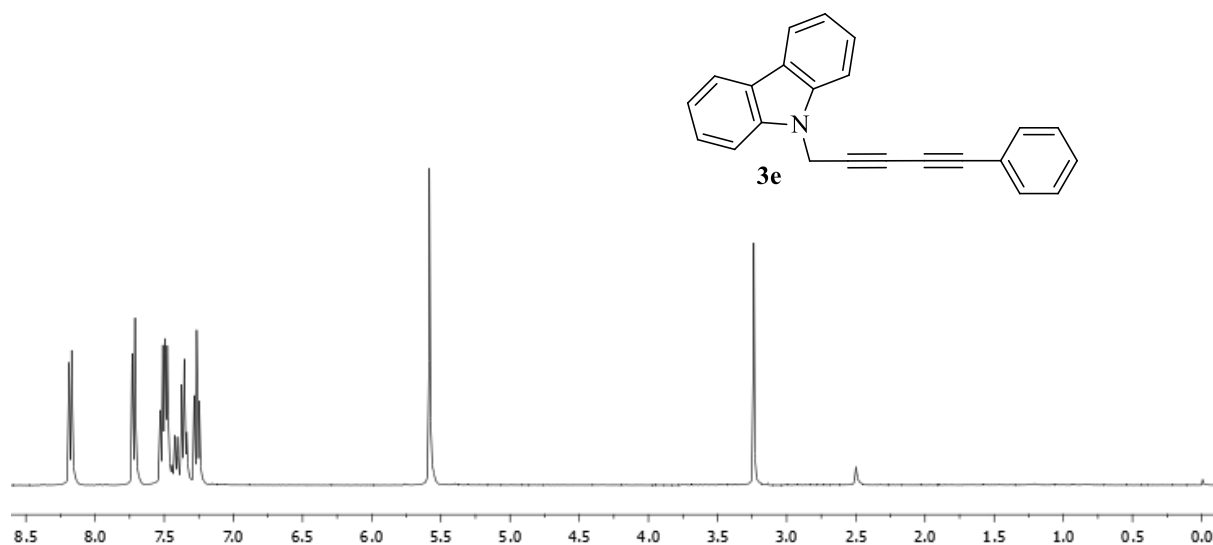
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3c** em CDCl_3 .



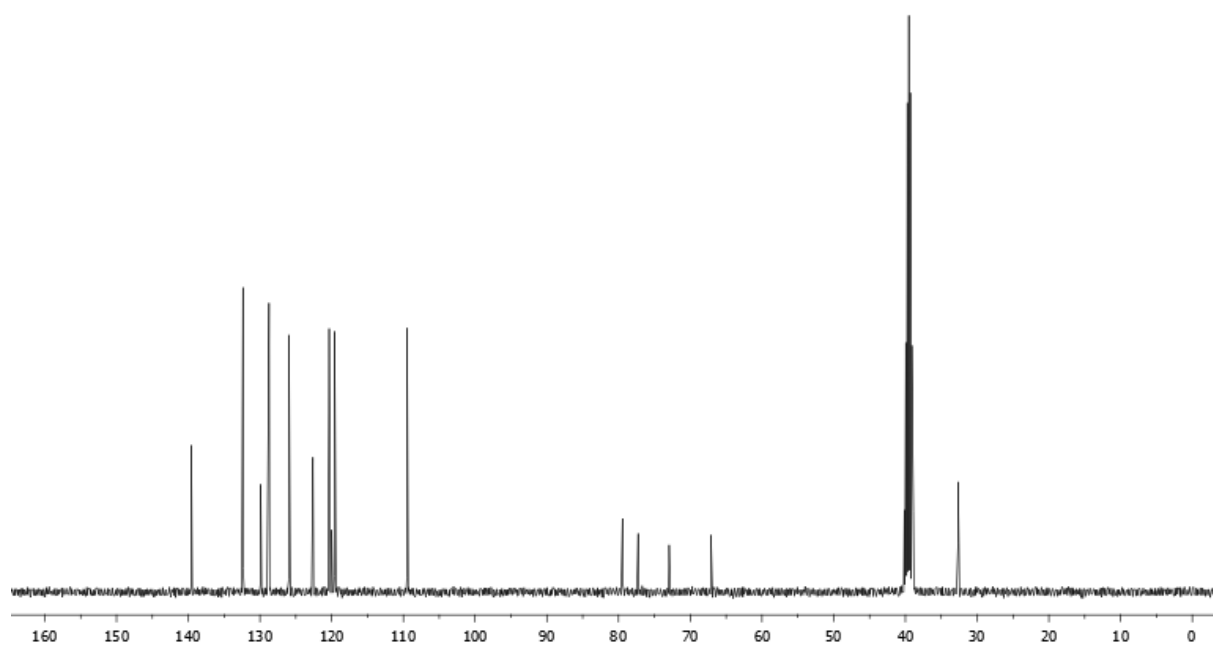
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3d** em CDCl_3 .



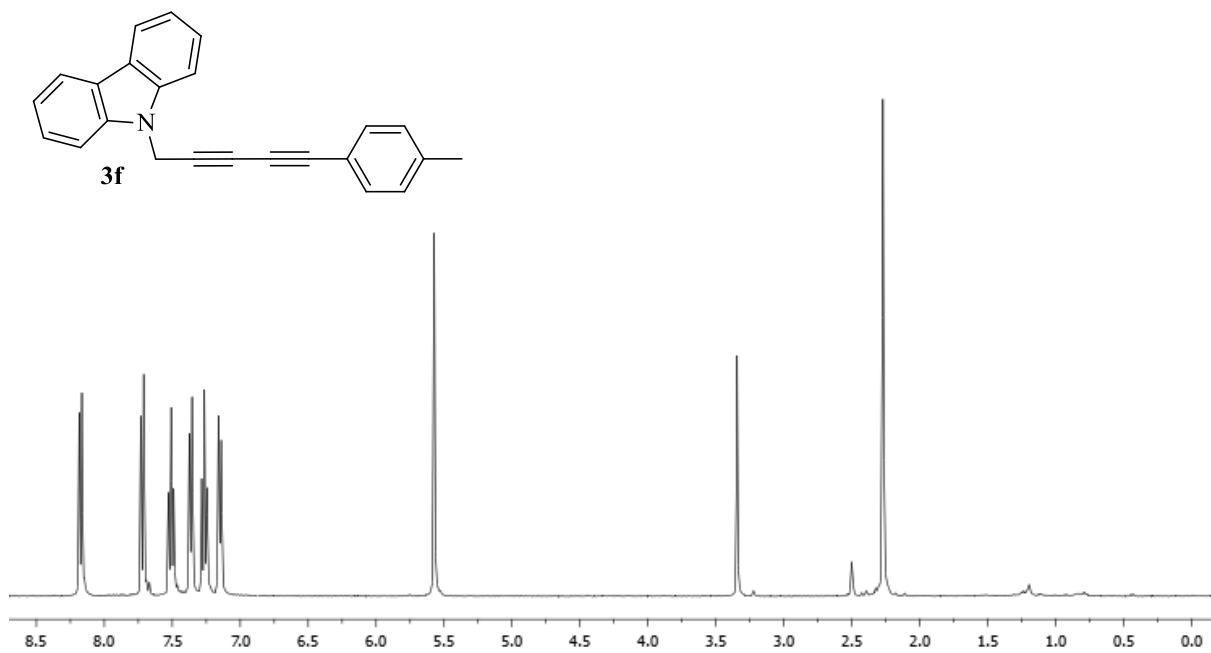
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3d** em CDCl_3 .



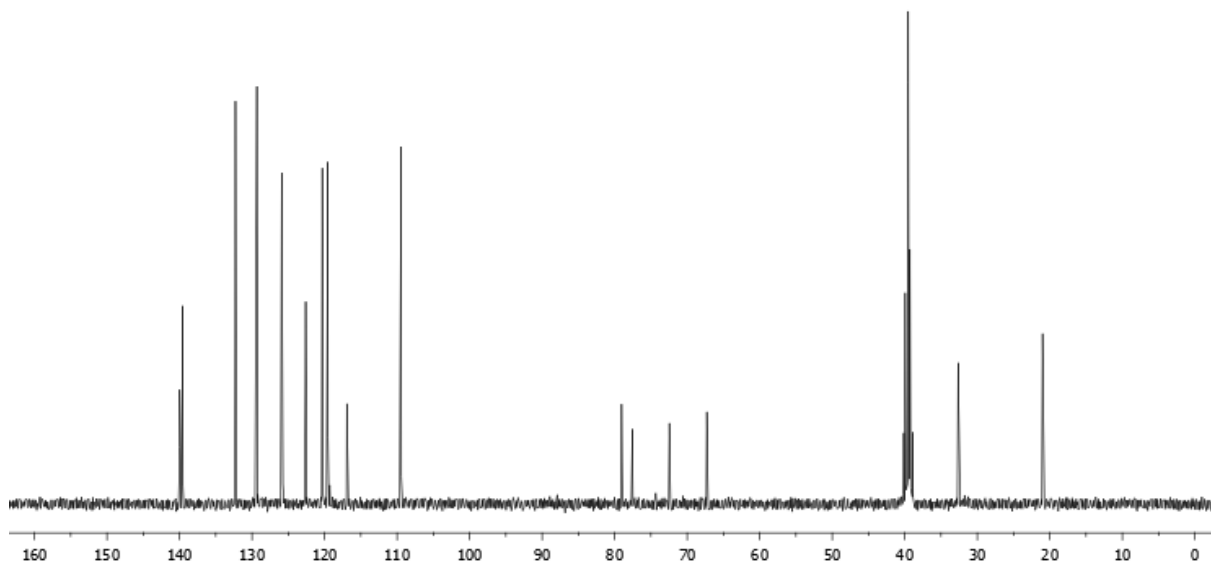
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3e** em $\text{DMSO-}d_6$.



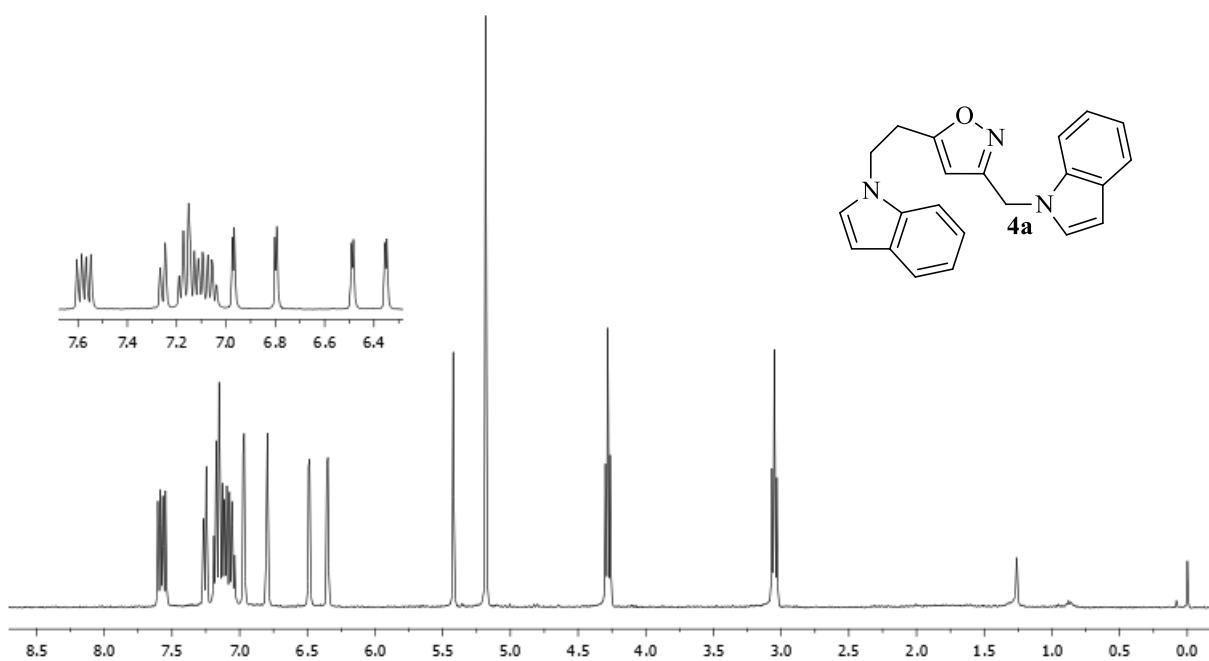
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3e** em $\text{DMSO-}d_6$.



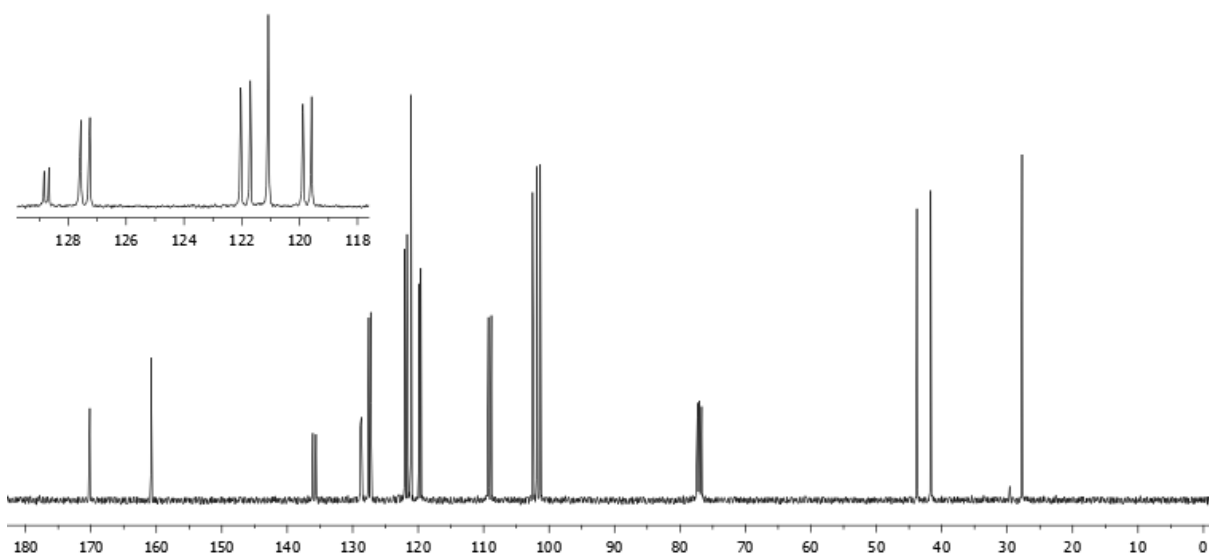
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **3f** em $\text{DMSO-}d_6$.



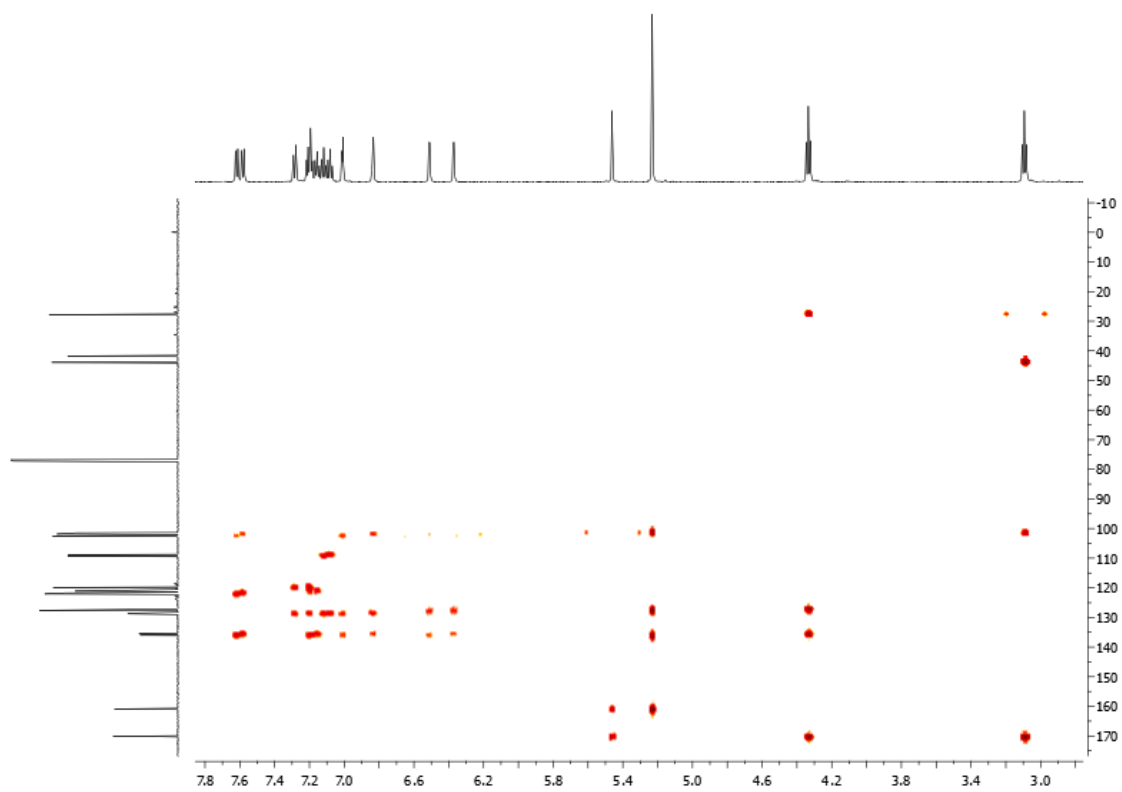
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **3f** em $\text{DMSO-}d_6$.



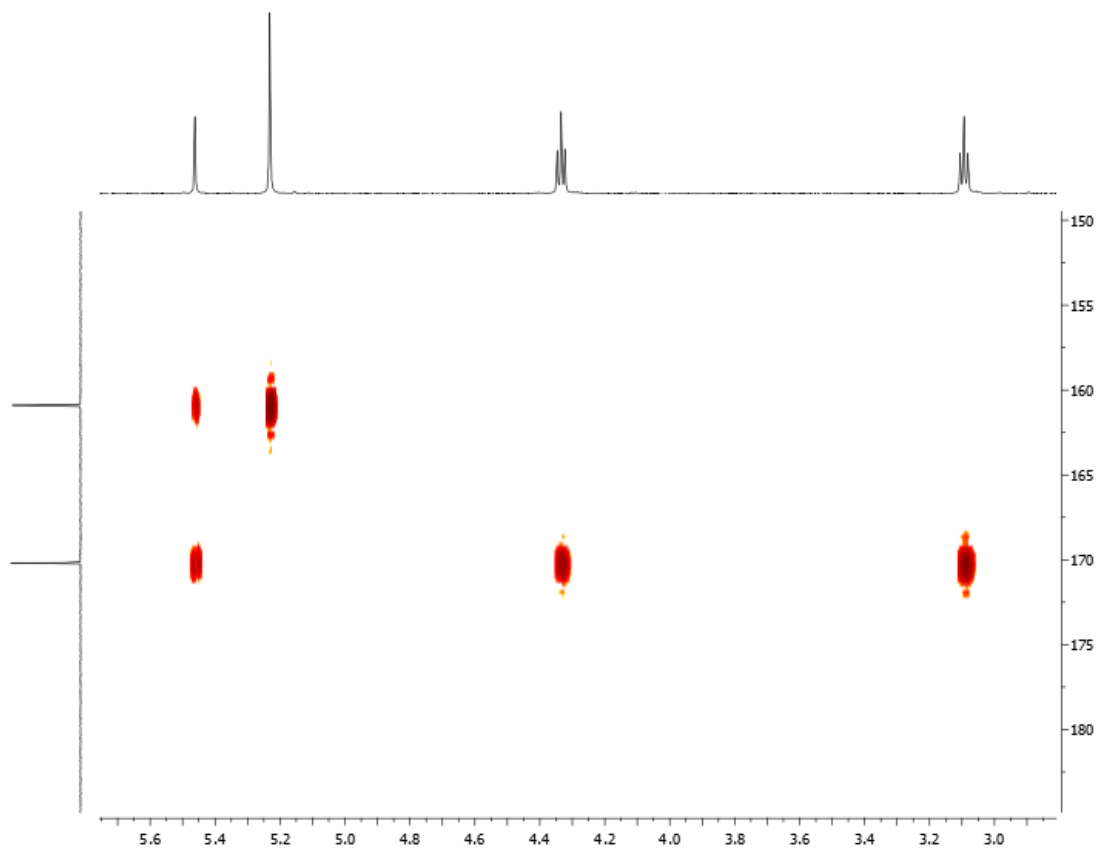
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .



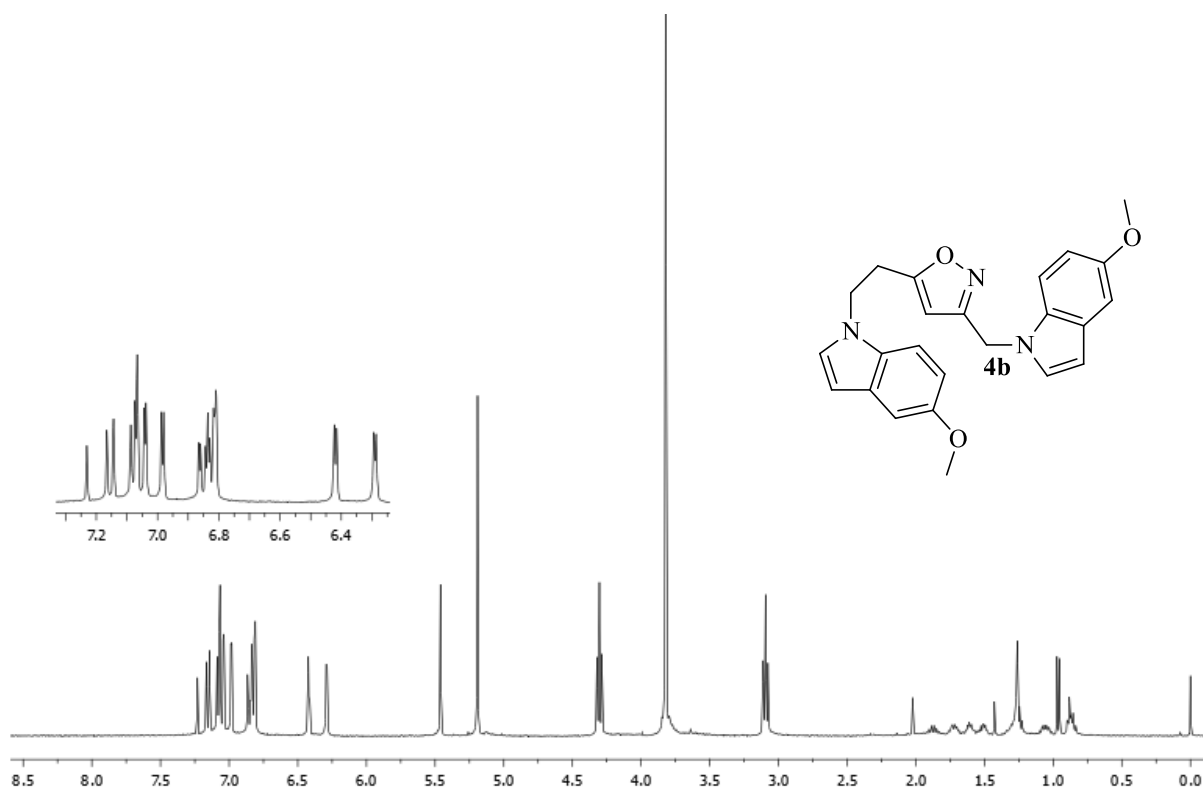
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4a** em CDCl_3 .



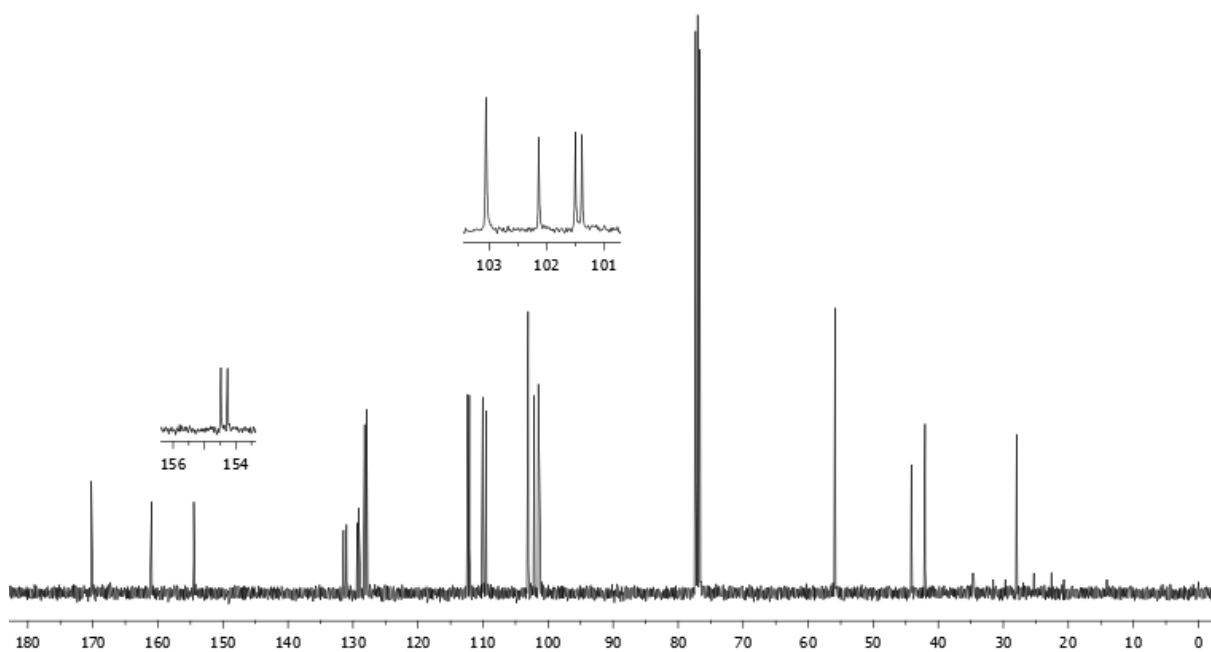
Espectro de HMBC do composto **4a** em CDCl_3 .



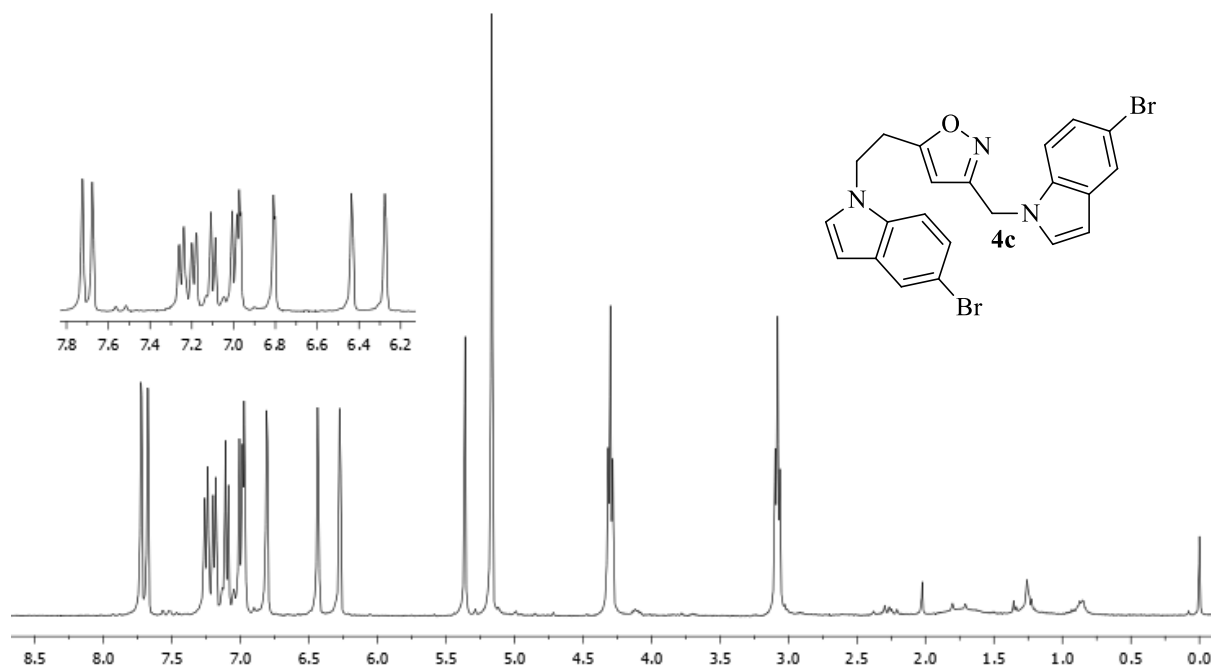
Expansão do espectro de HMBC do composto **4a** em CDCl_3 .



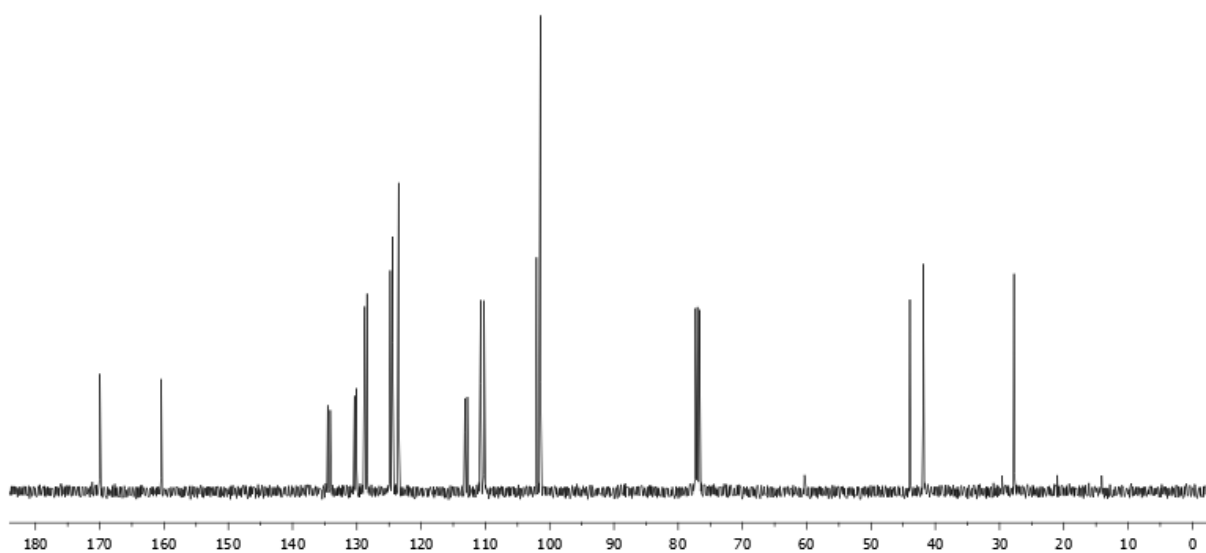
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4b** em CDCl_3 .



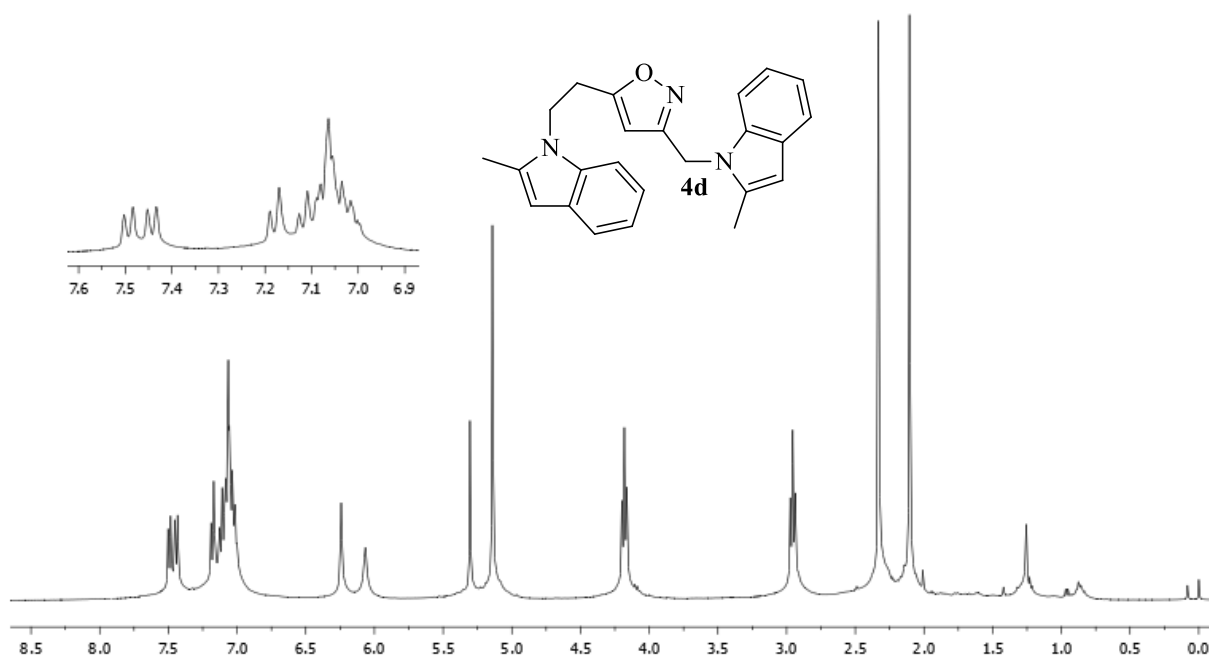
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4b** em CDCl_3 .



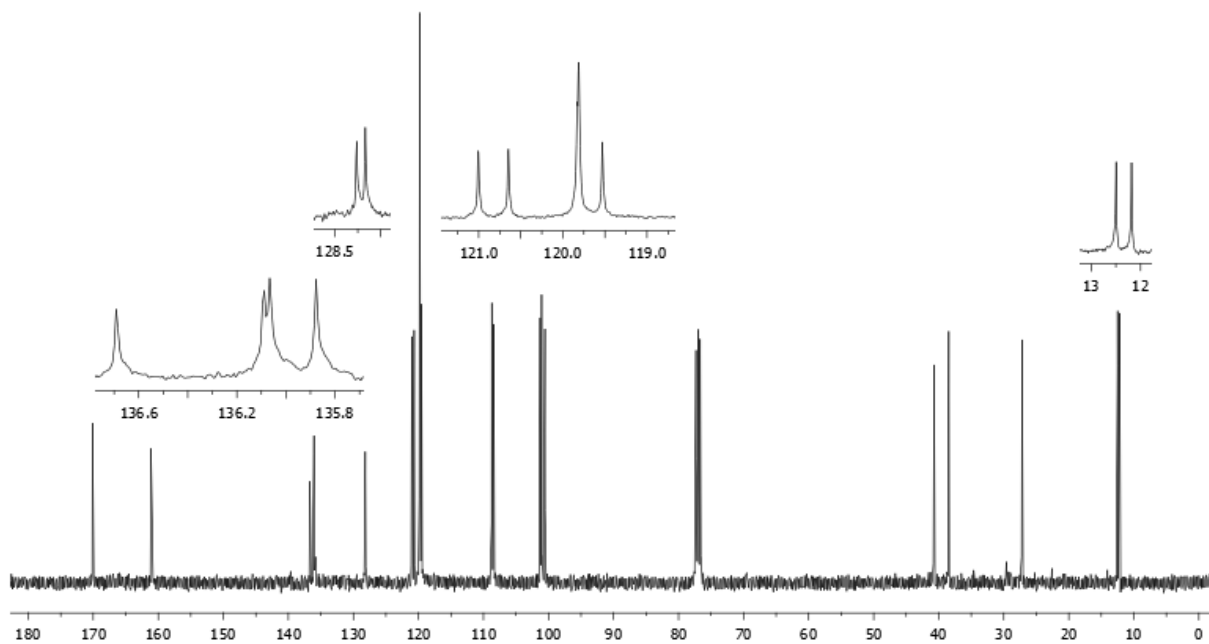
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4c** em CDCl_3 .



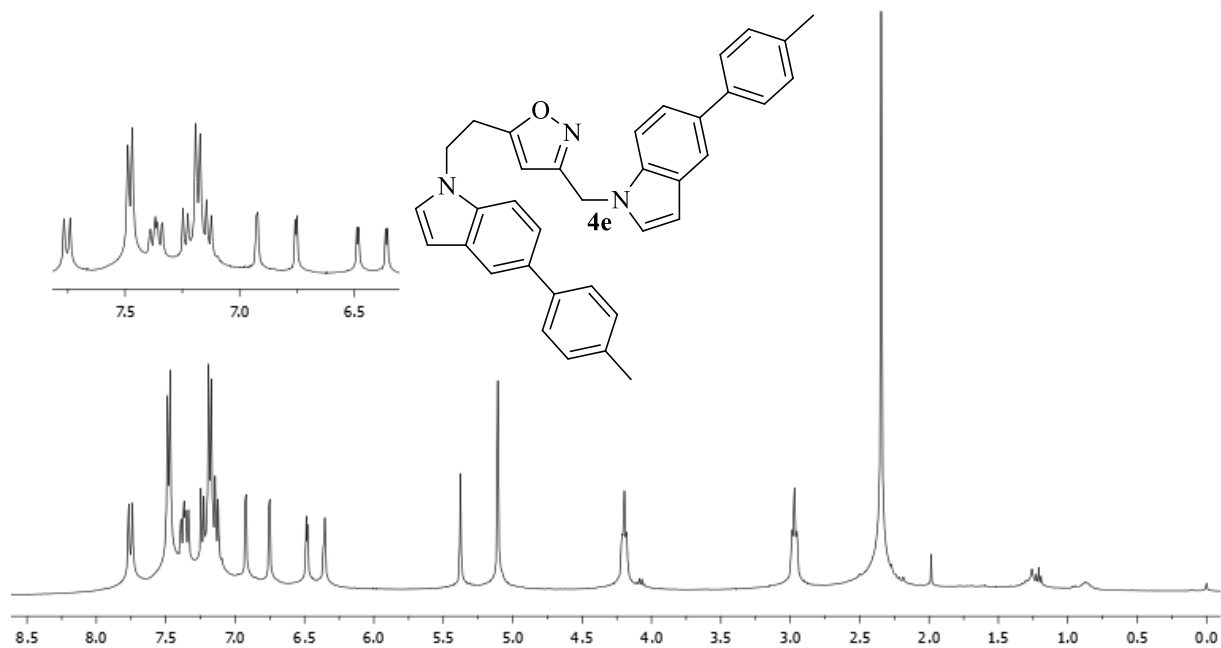
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4c** em CDCl_3 .



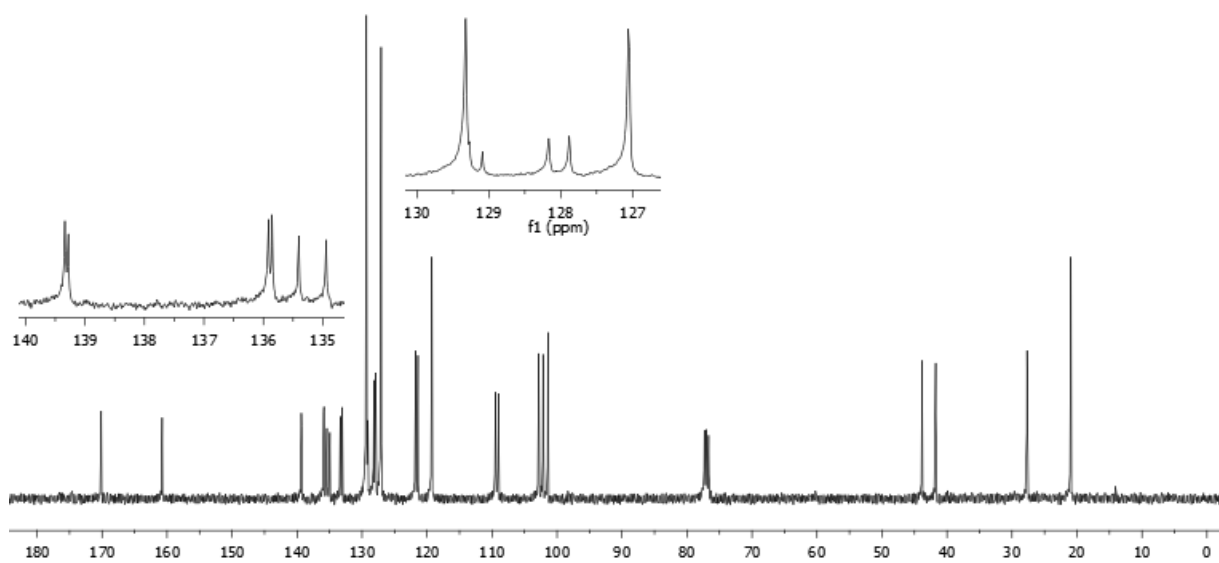
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4d** em CDCl_3 .



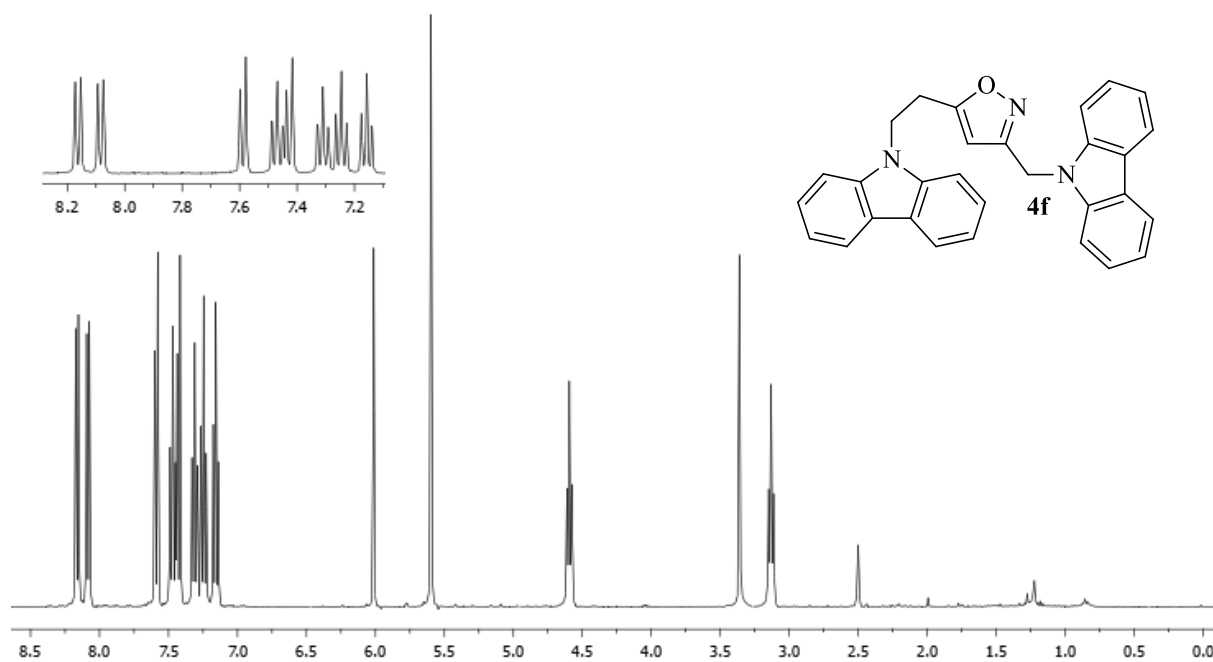
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4d** em CDCl_3 .



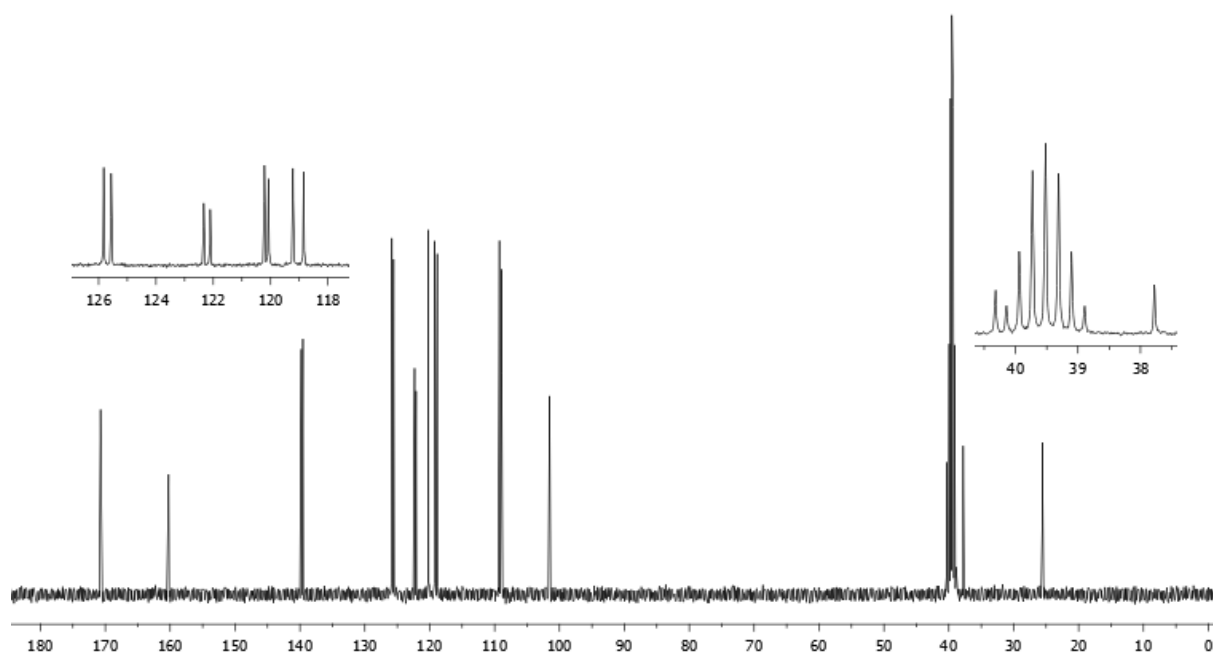
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4e** em CDCl_3 .



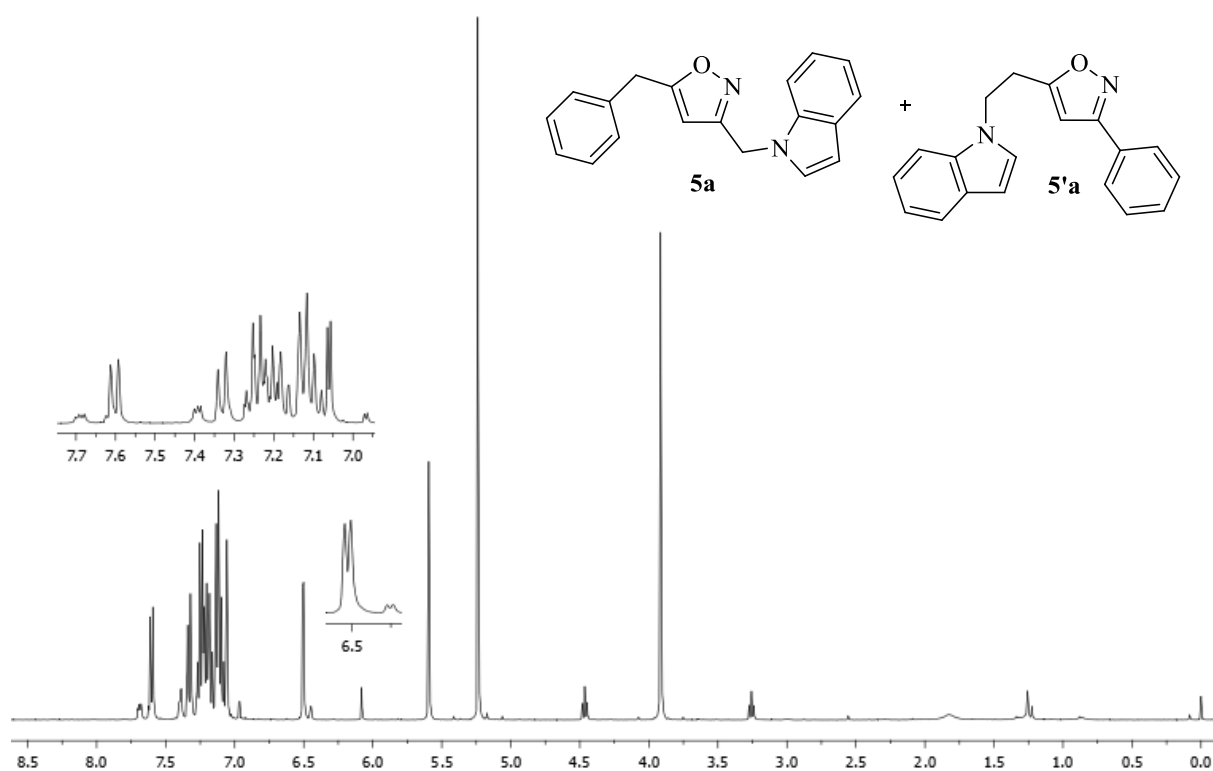
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4e** em CDCl_3 .



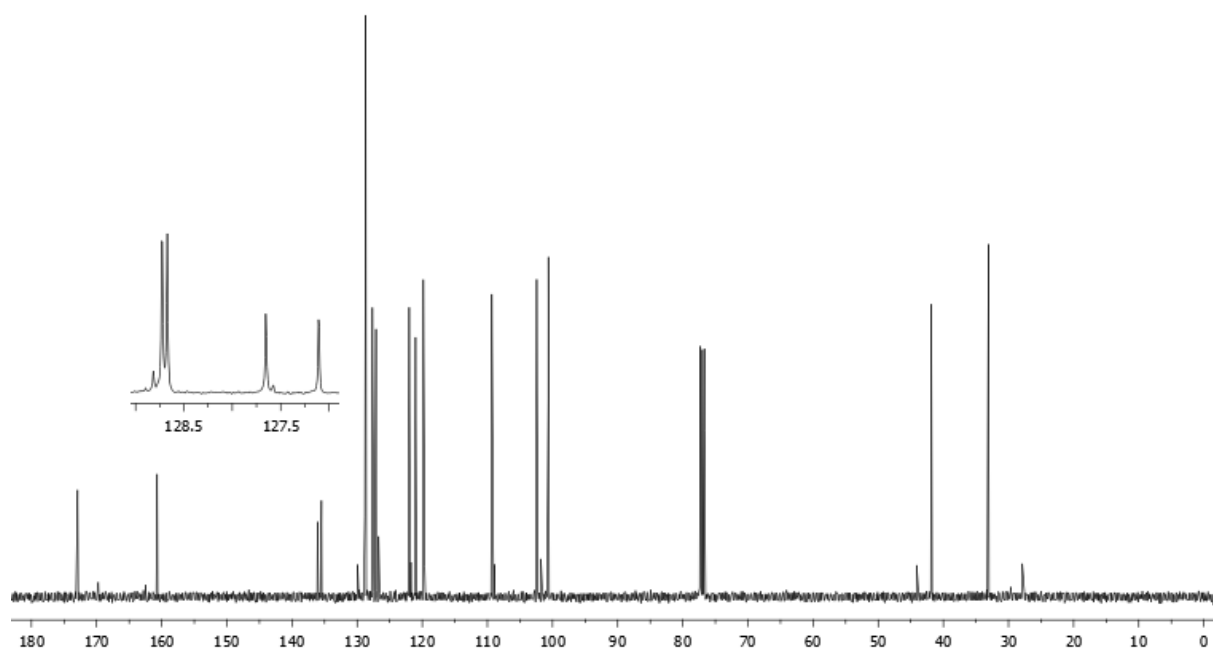
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **4f** em $\text{DMSO-}d_6$.



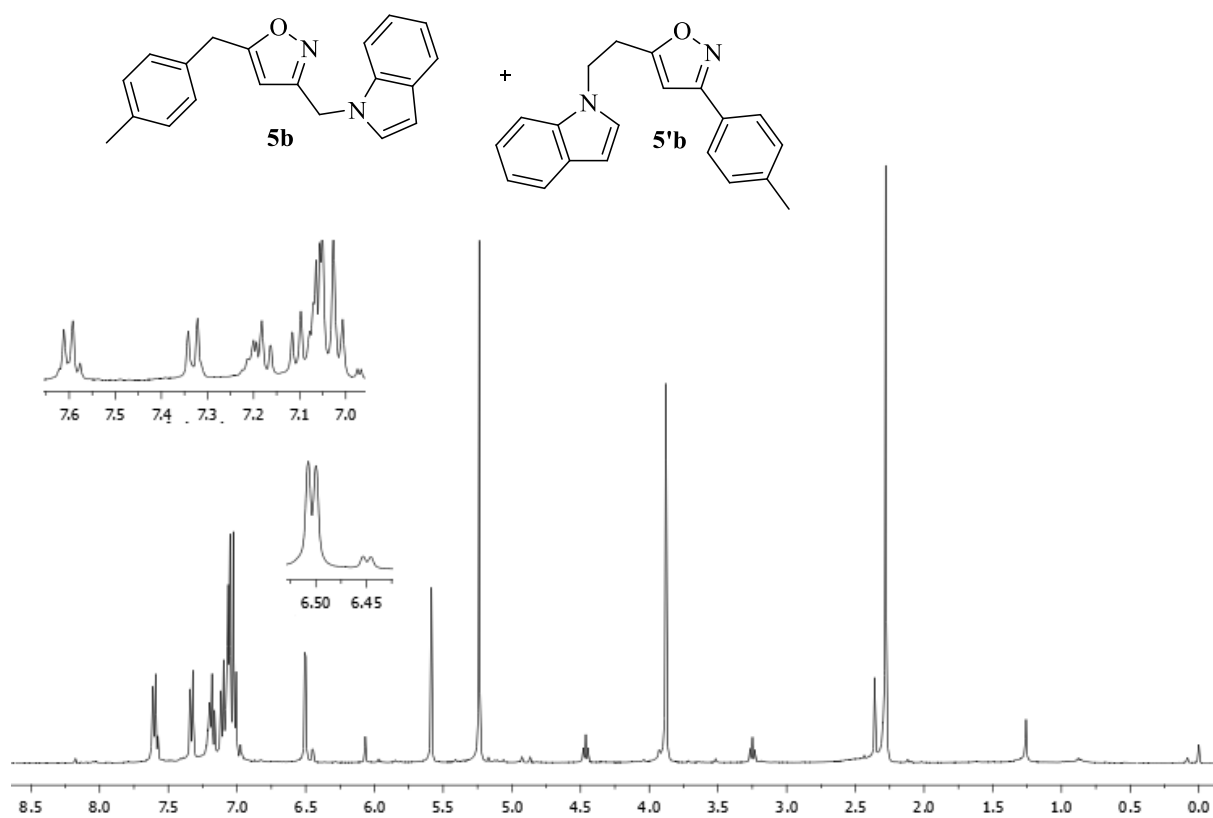
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **4f** em $\text{DMSO-}d_6$.



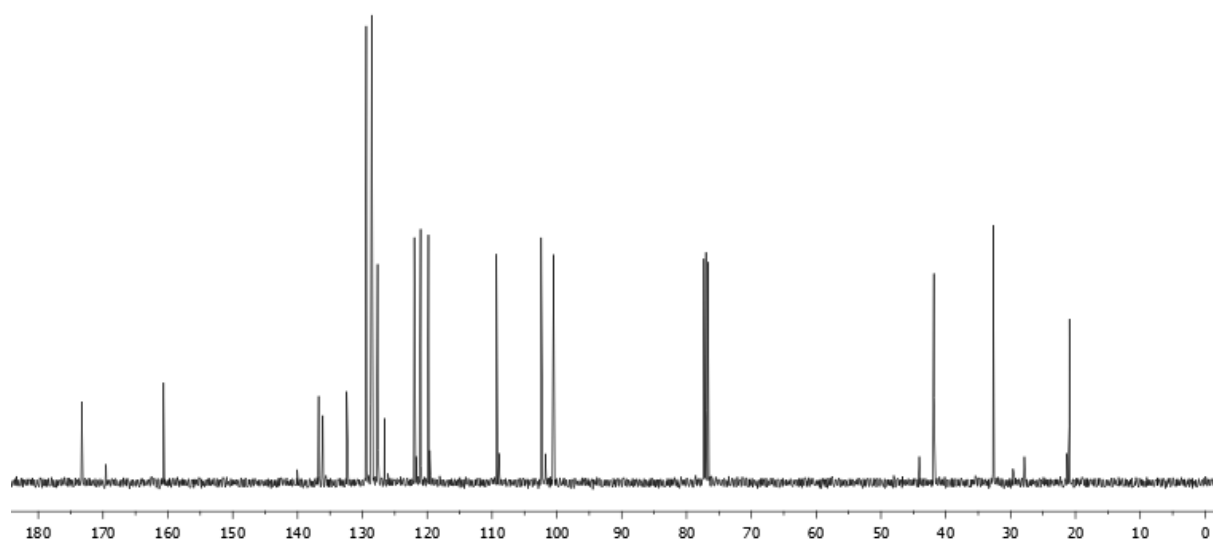
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **5a** e **5'a** em CDCl_3 .



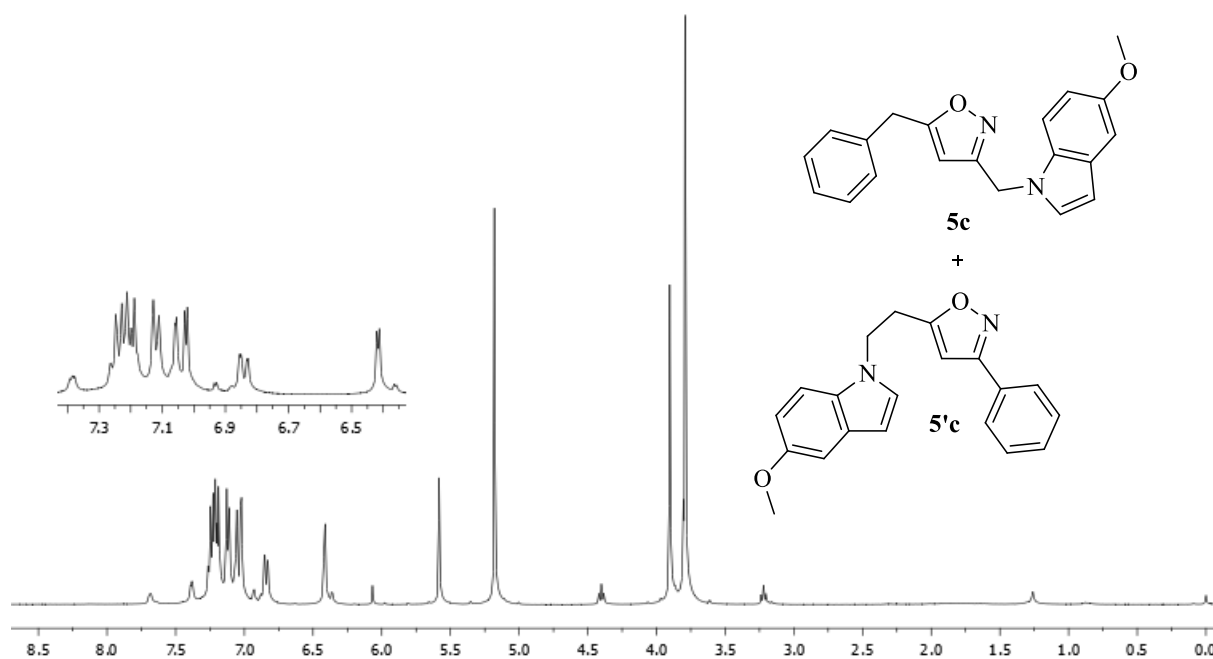
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **5a** e **5'a** em CDCl_3 .



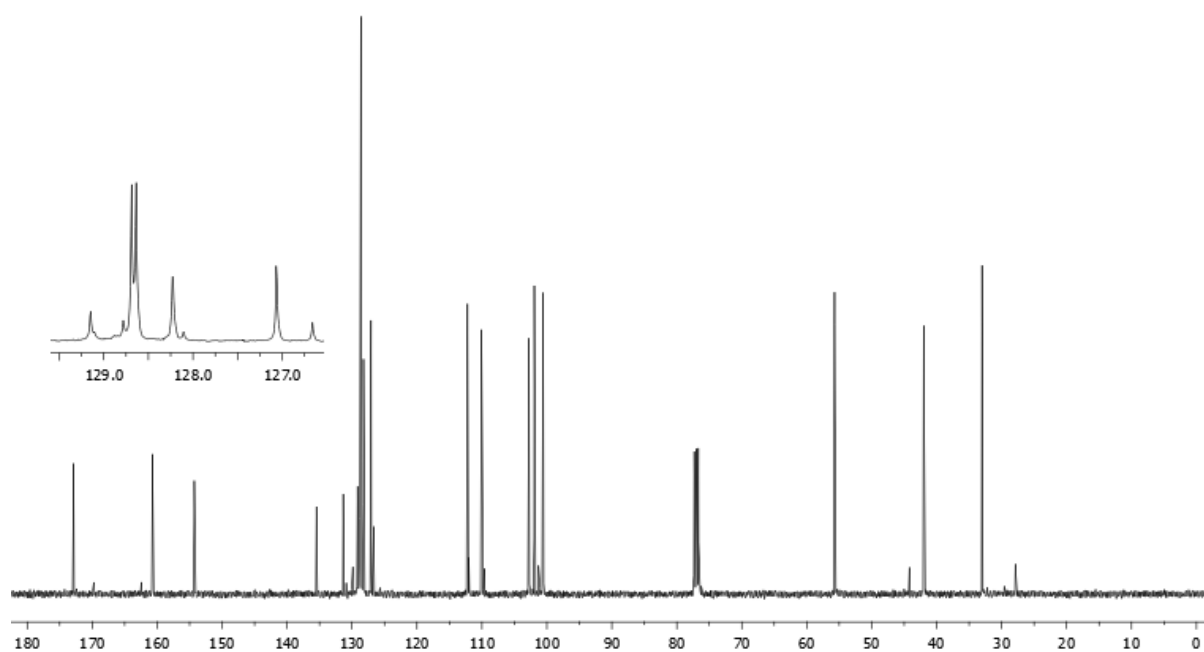
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **5b** e **5'b** em CDCl_3 .



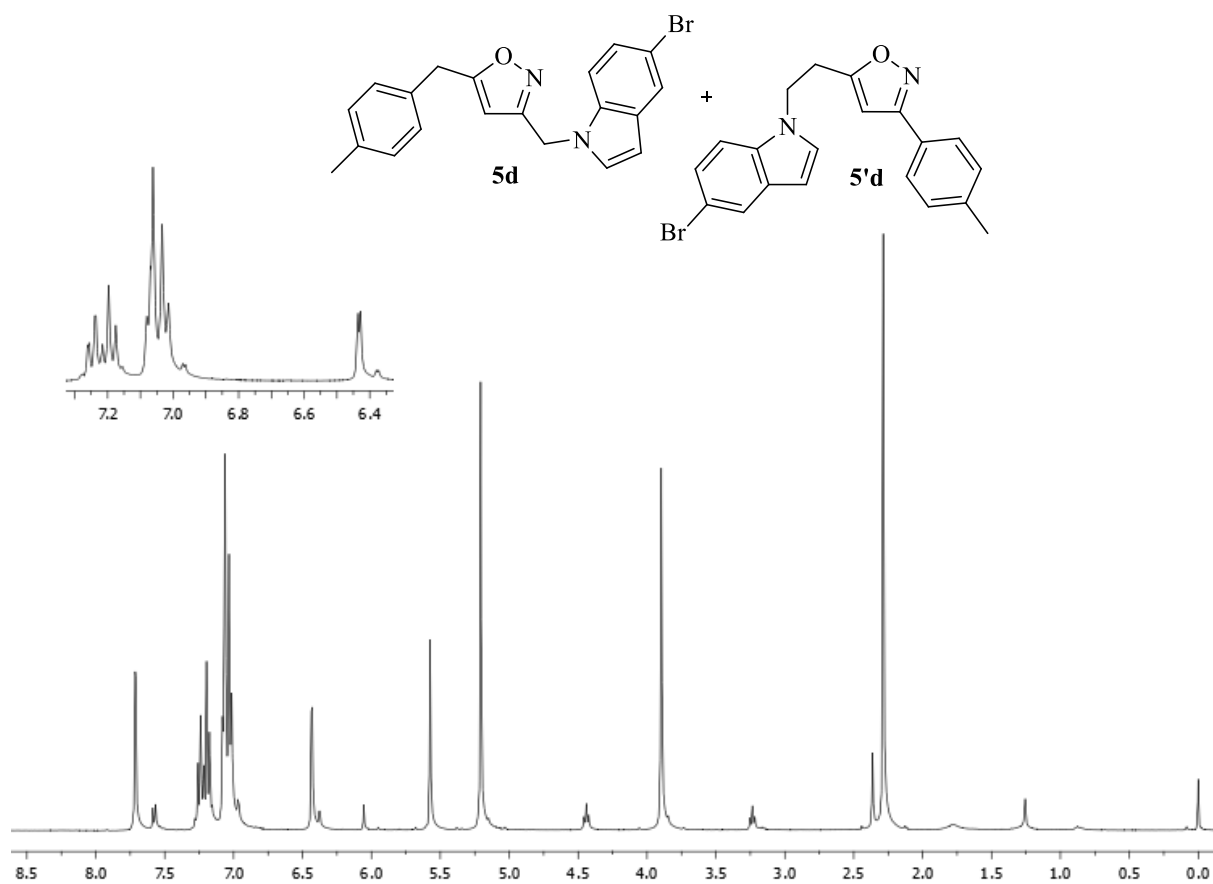
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **5b** e **5'b** em CDCl_3 .



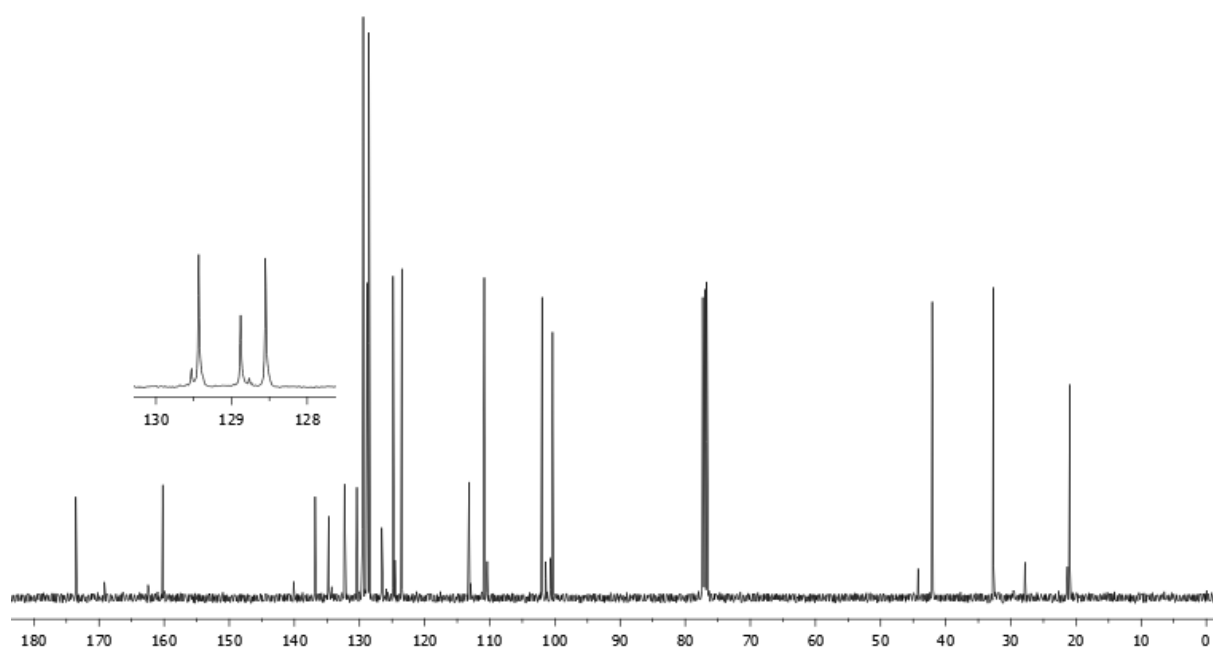
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **5c** e **5'c** em CDCl_3 .



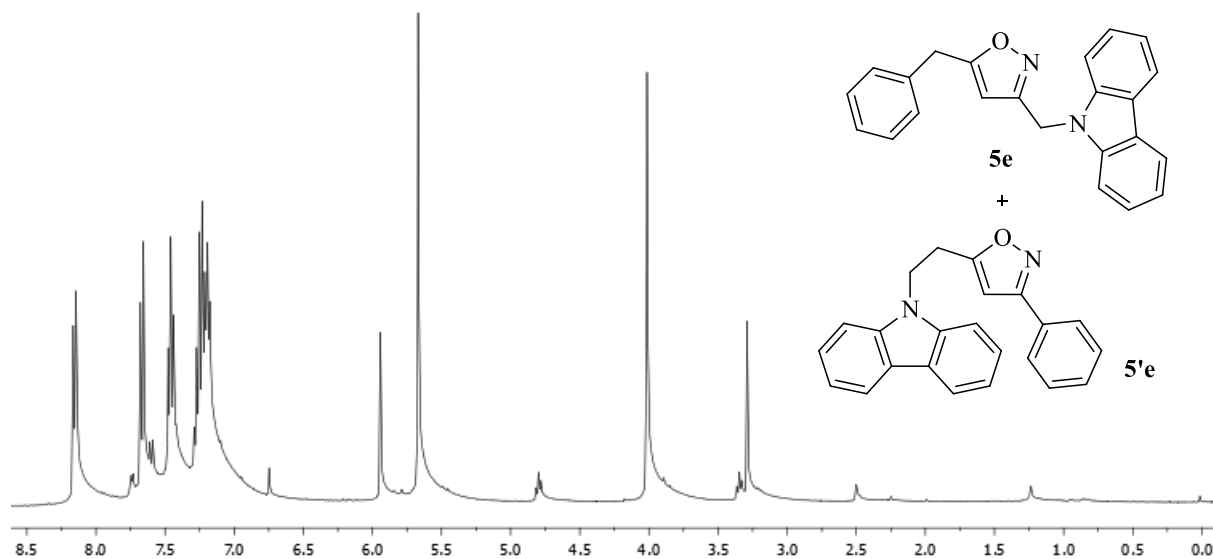
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **5c** e **5'c** em CDCl_3 .



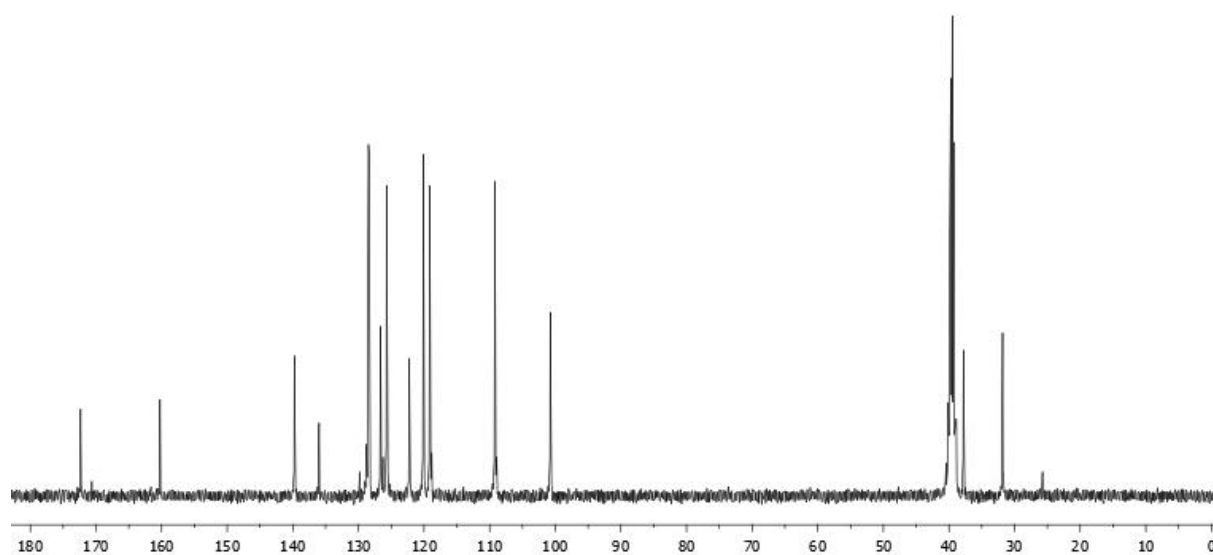
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) da mistura de isômeros **5d** e **5'd** em CDCl₃.



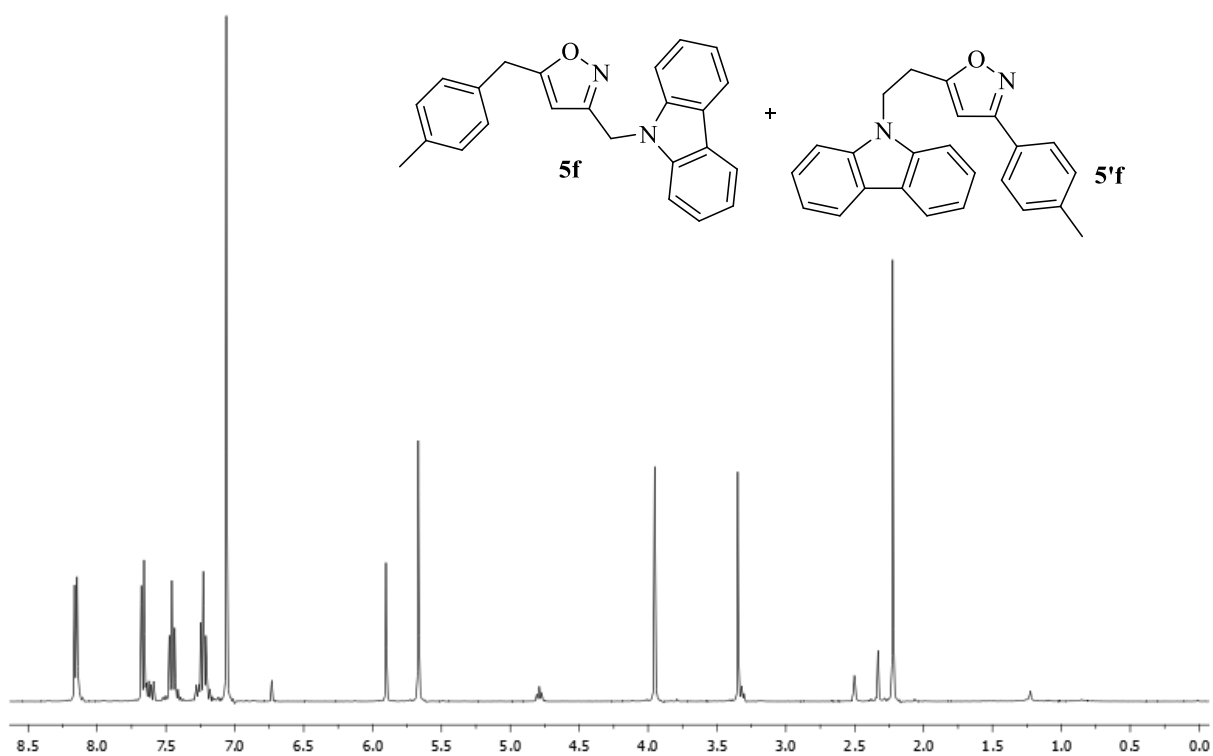
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) da mistura de isômeros **5d** e **5'd** em CDCl₃.



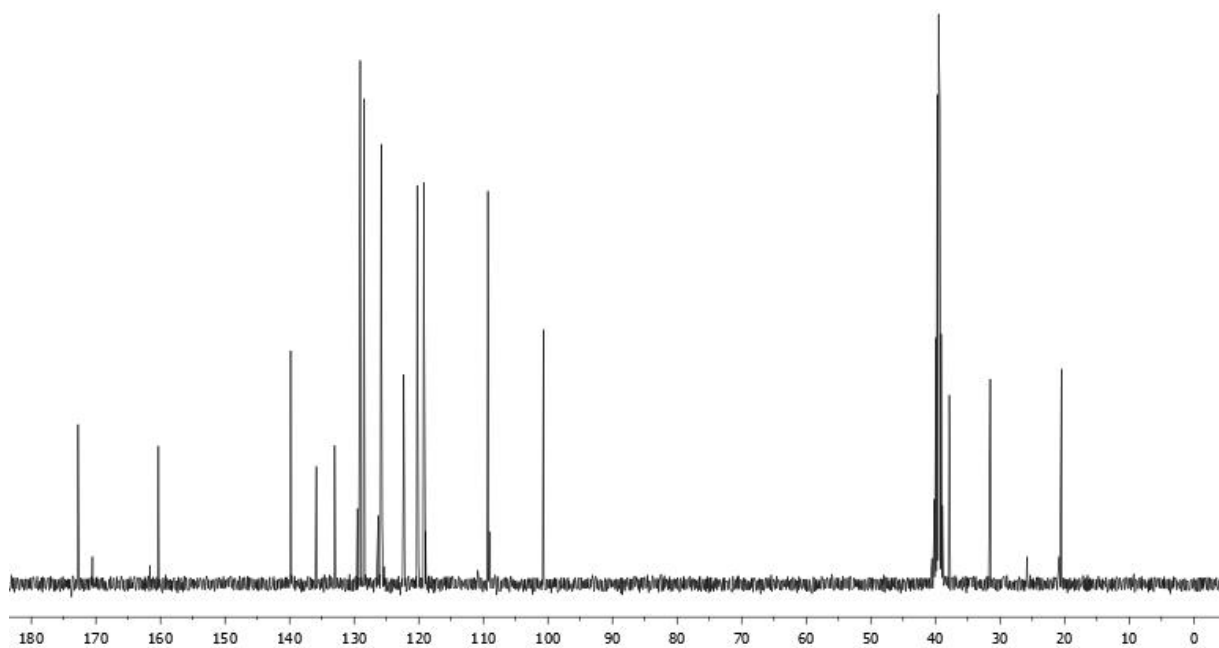
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **5e** e **5'e** em $\text{DMSO-}d_6$.



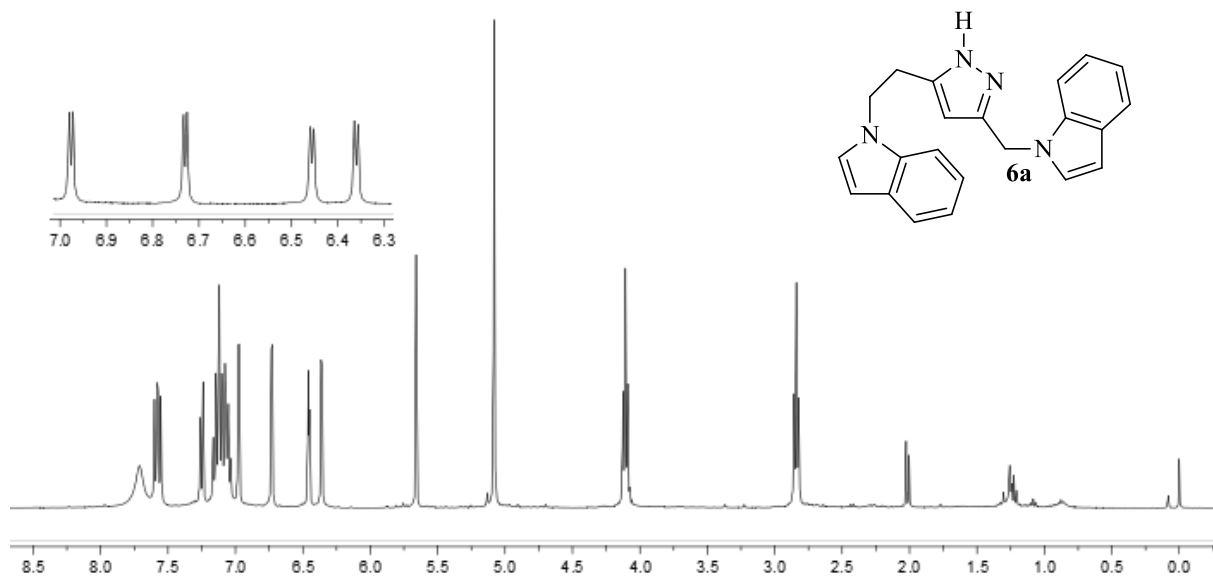
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **5e** e **5'e** em $\text{DMSO-}d_6$.



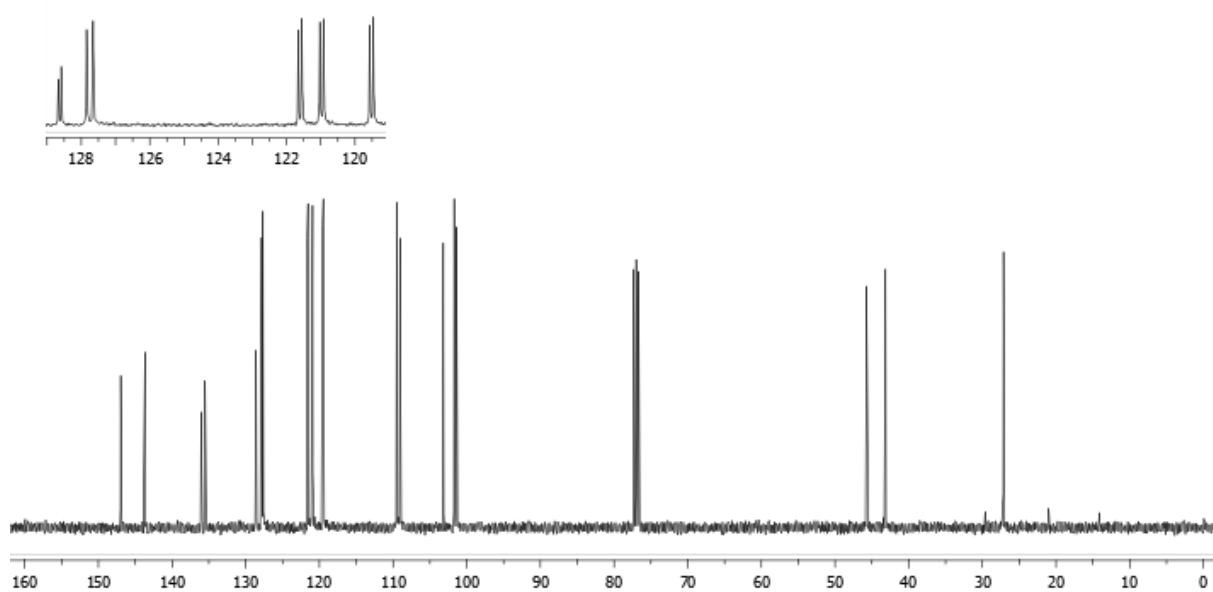
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) da mistura de isômeros **5f** e **5'f** em DMSO-*d*₆.



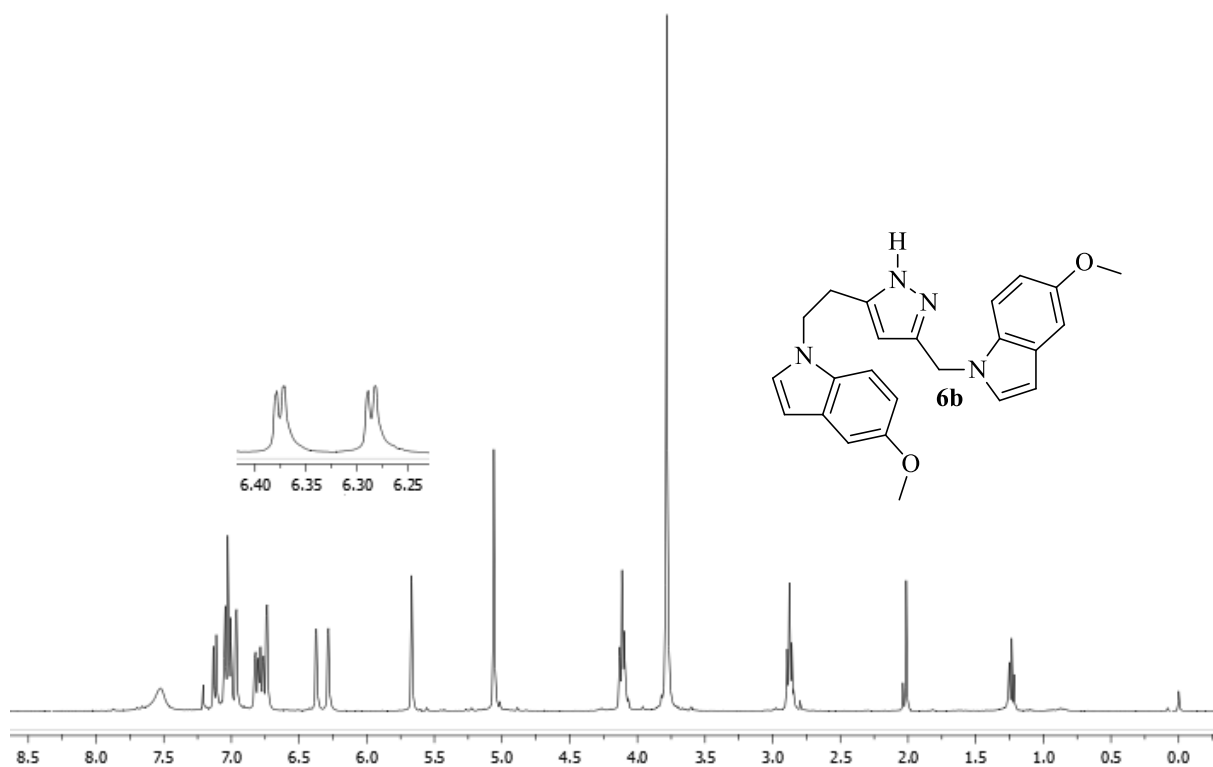
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) da mistura de isômeros **5f** e **5'f** em DMSO-*d*₆.



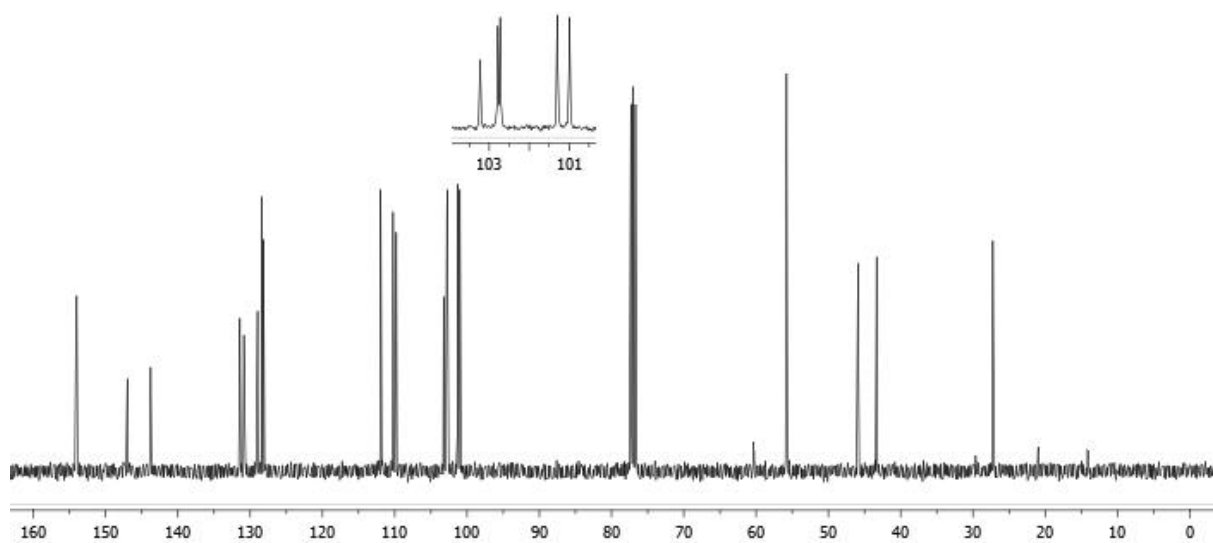
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **6a** em CDCl_3 .



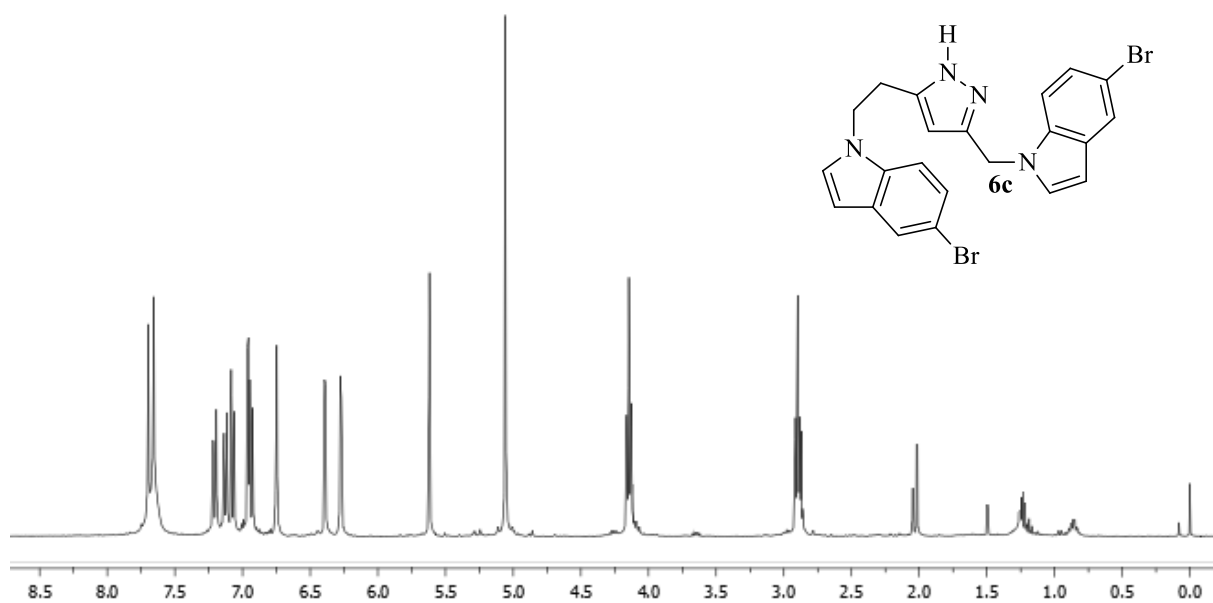
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6a** em CDCl_3 .



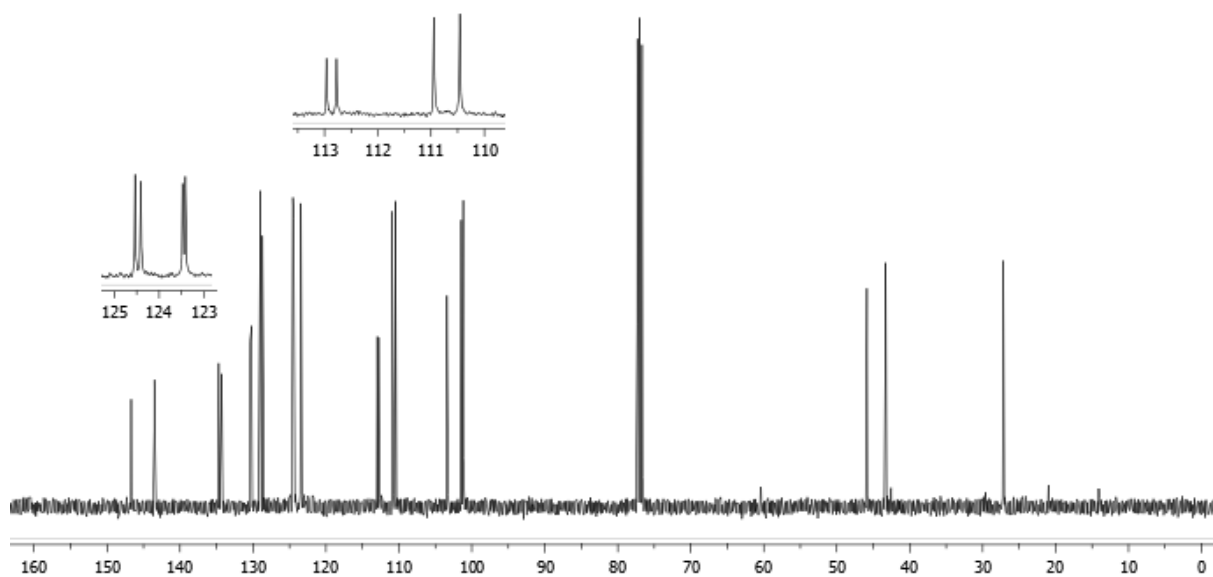
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **6b** em CDCl_3 .



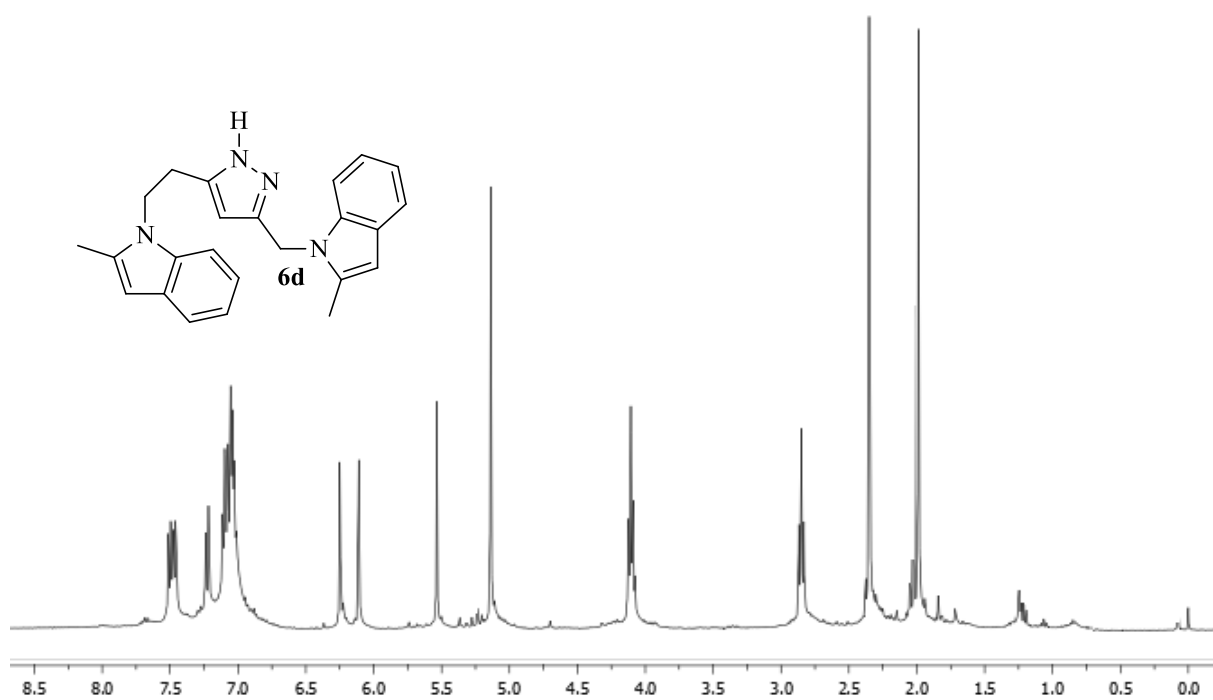
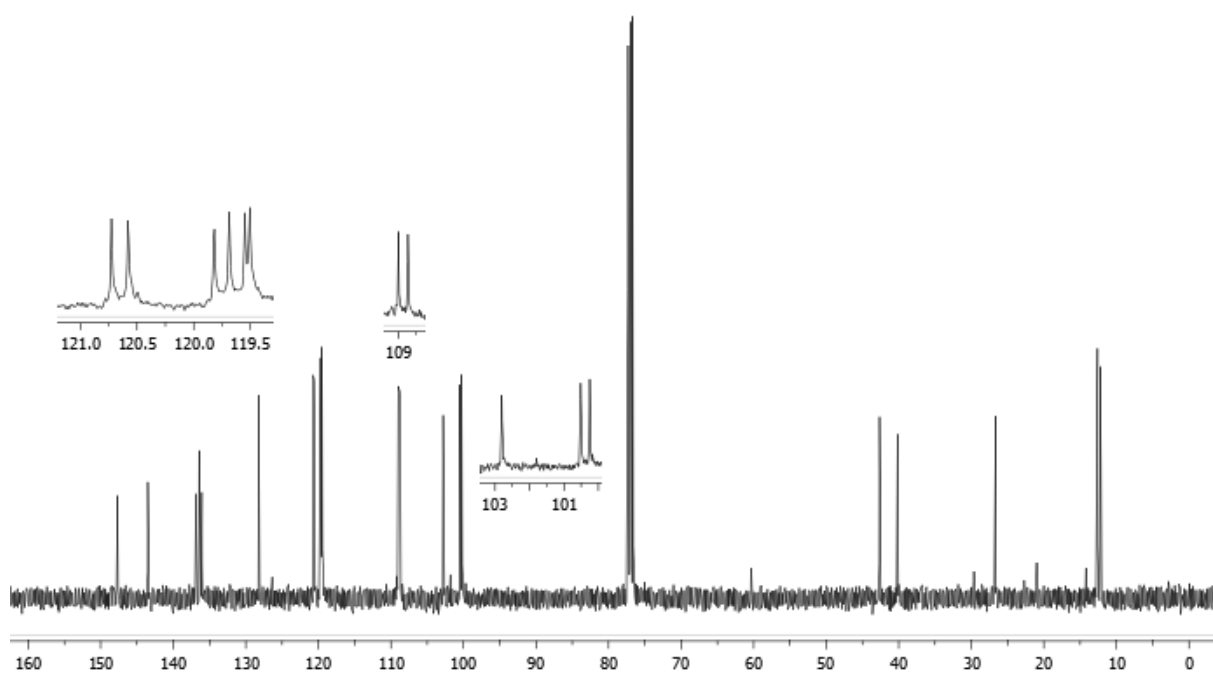
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6b** em CDCl_3 .

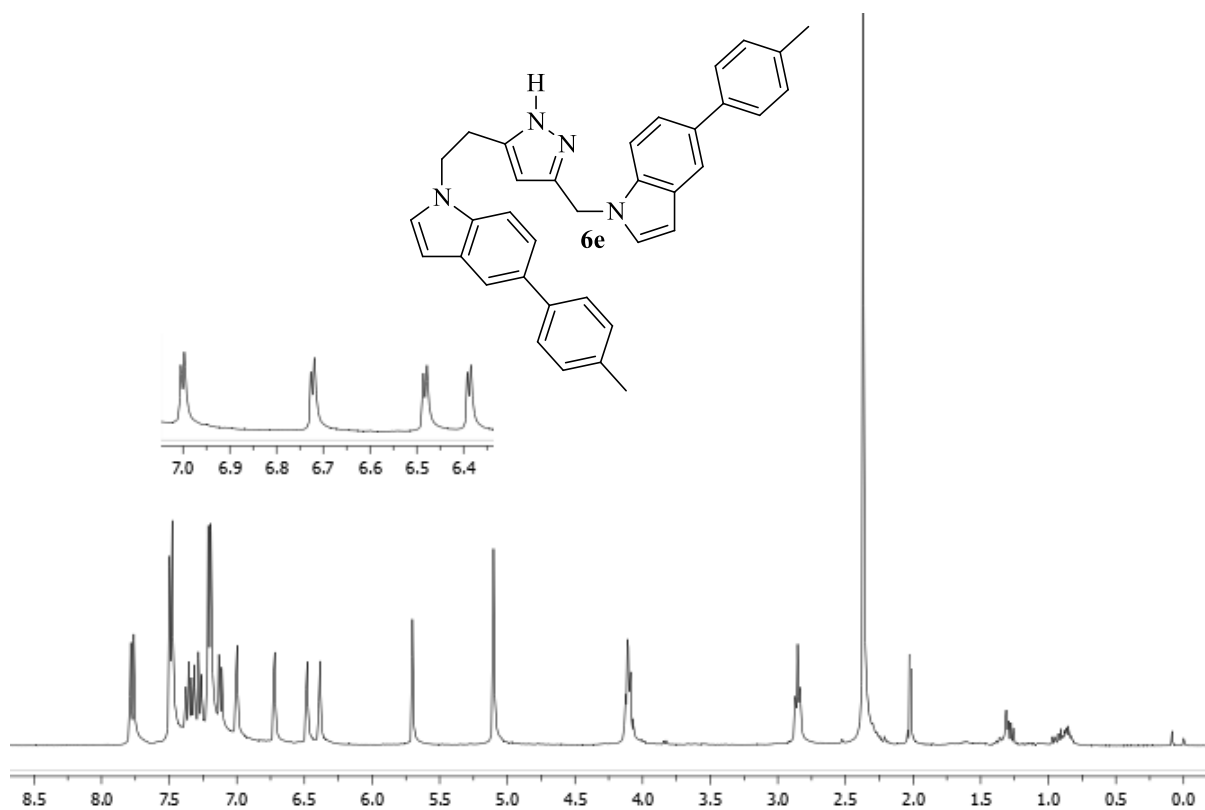


Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **6c** em CDCl_3 .

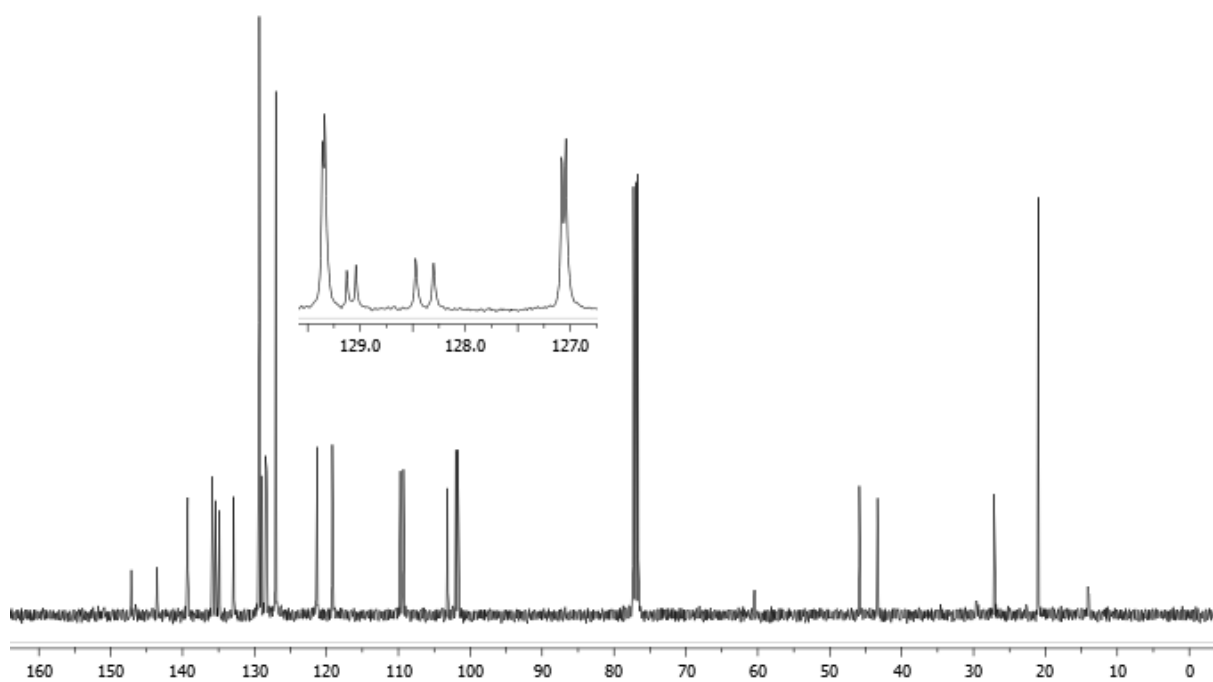


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6c** em CDCl_3 .

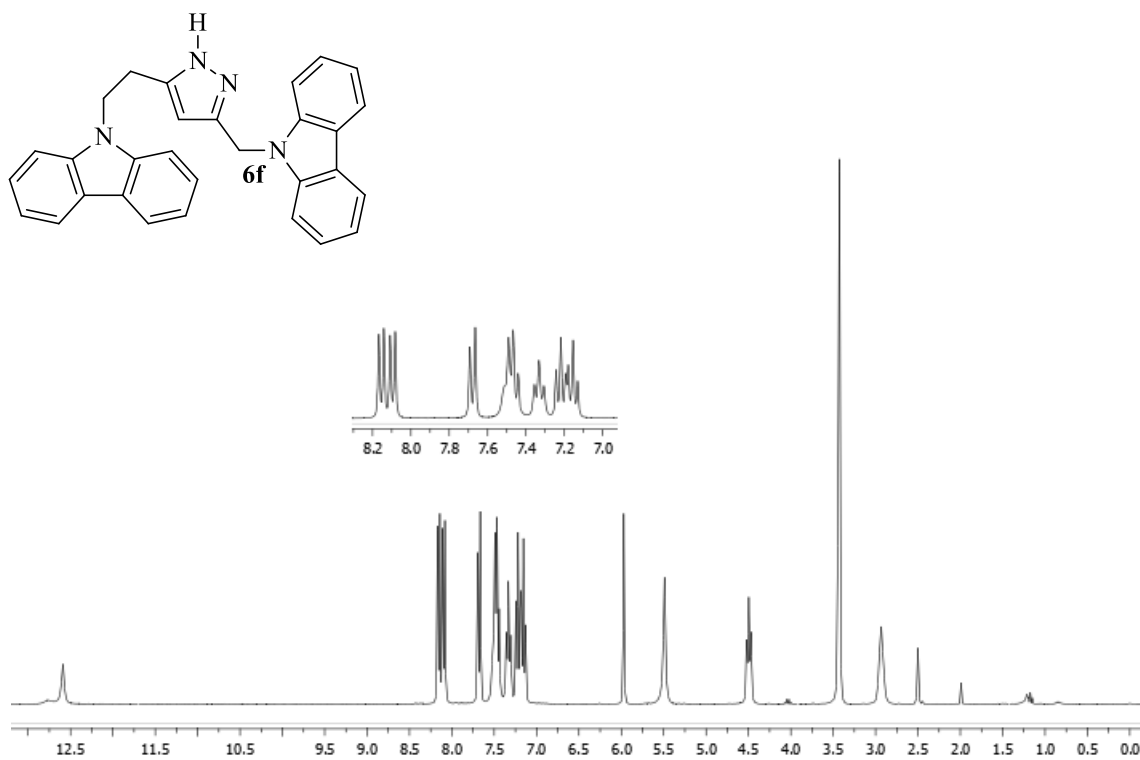
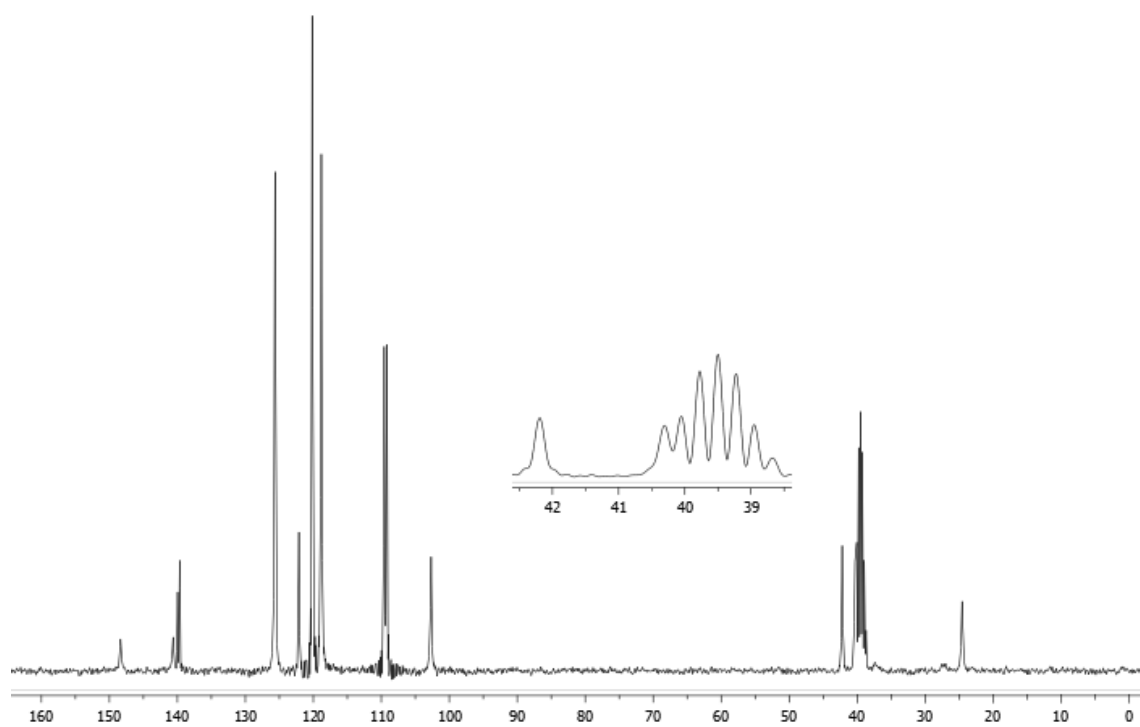
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **6d** em CDCl_3 .Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6d** em CDCl_3 .

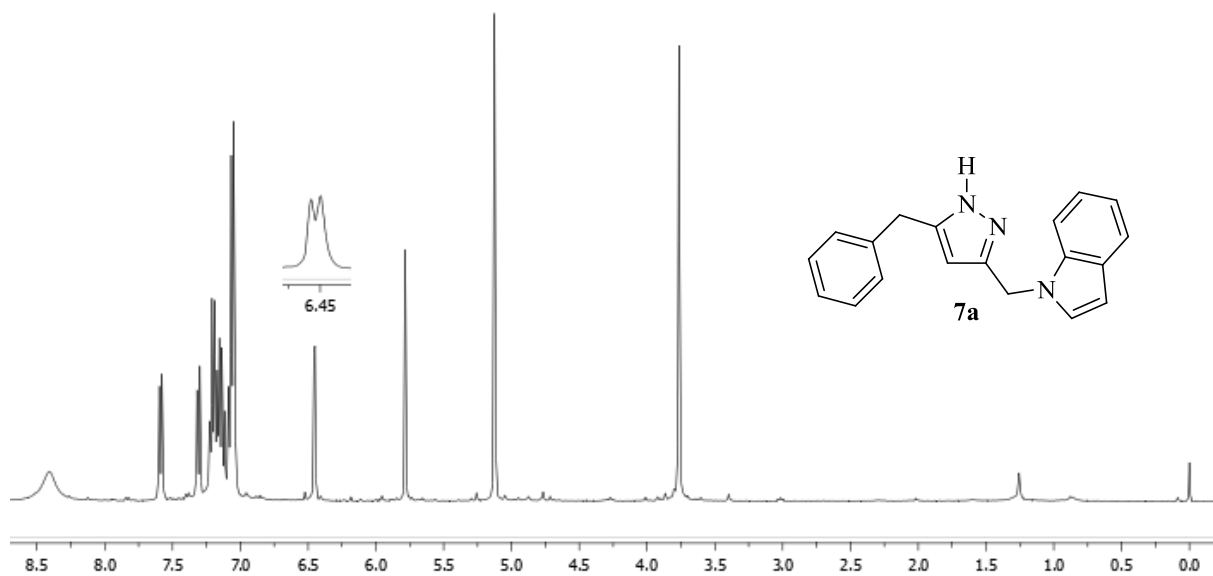


Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **6e** em CDCl_3 .

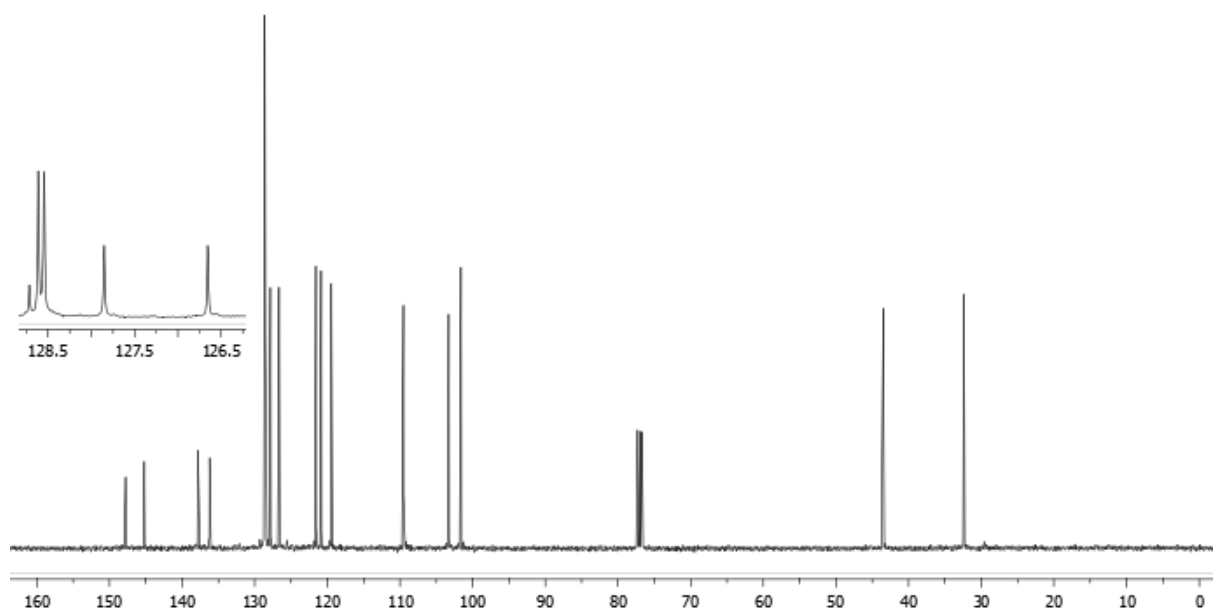


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **6e** em CDCl_3 .

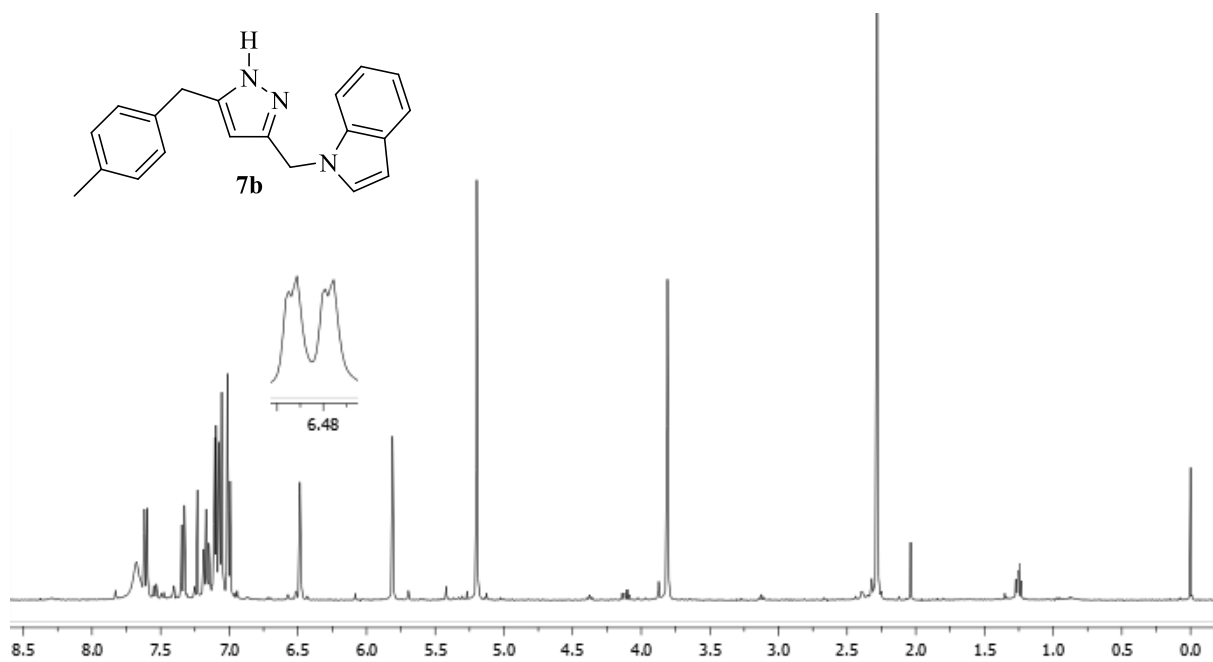
Espectro de RMN ¹H (300 MHz) do composto **6f** em DMSO-*d*₆.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz) do composto **6f** em DMSO-*d*₆.



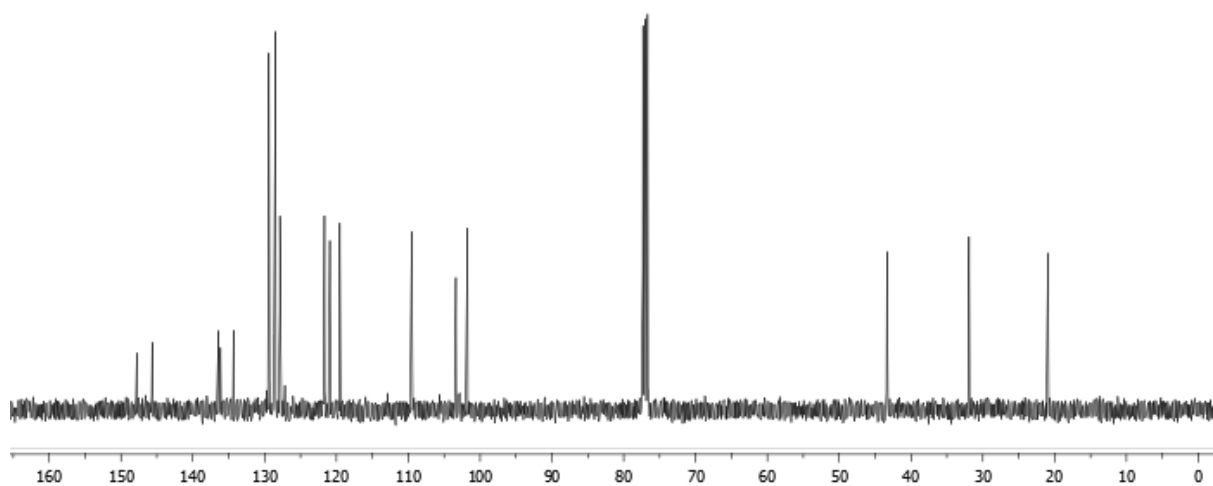
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **7a** em CDCl_3 .



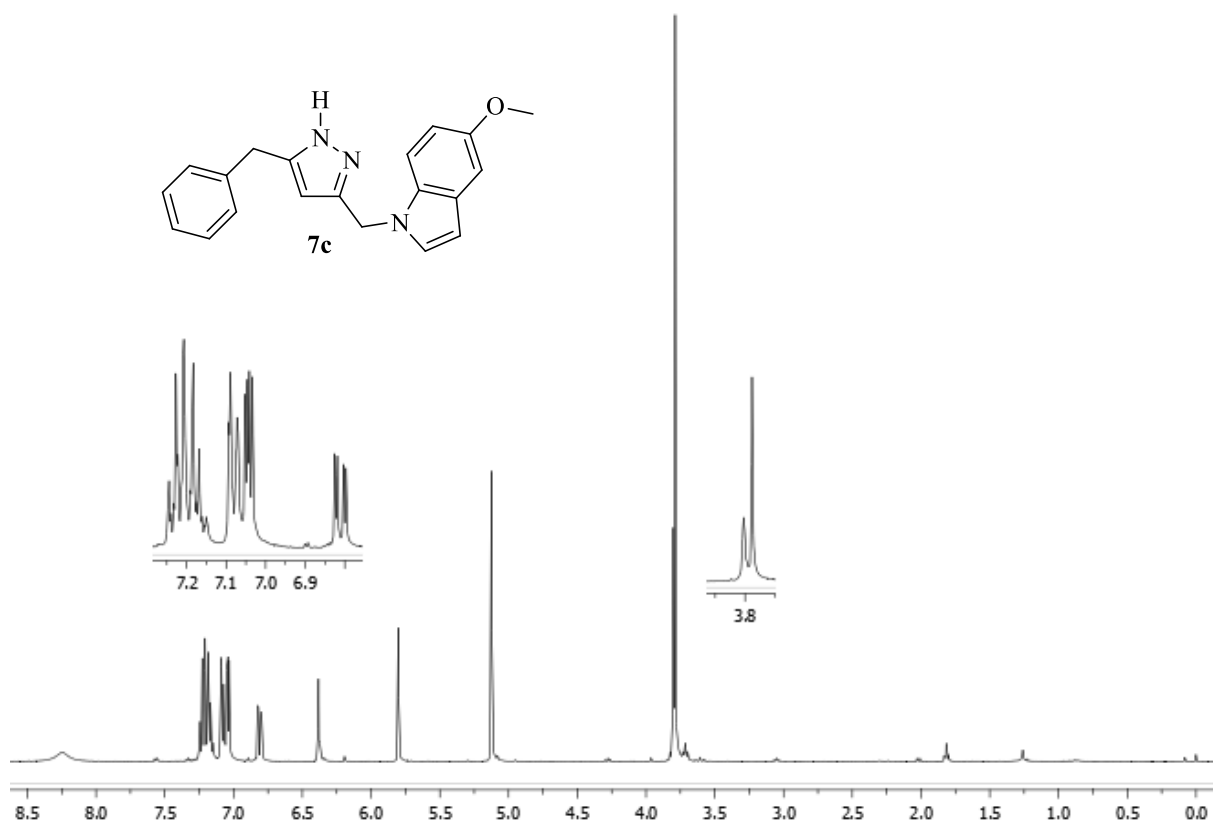
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **7a** em CDCl_3 .



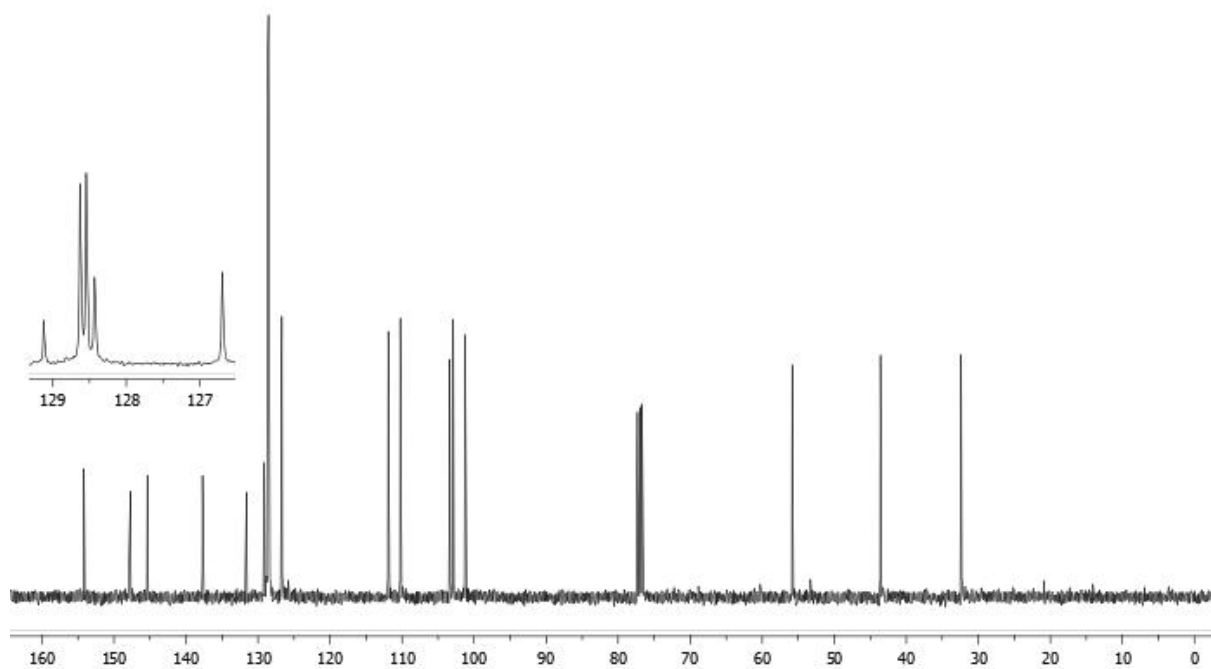
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **7b** em CDCl_3 .



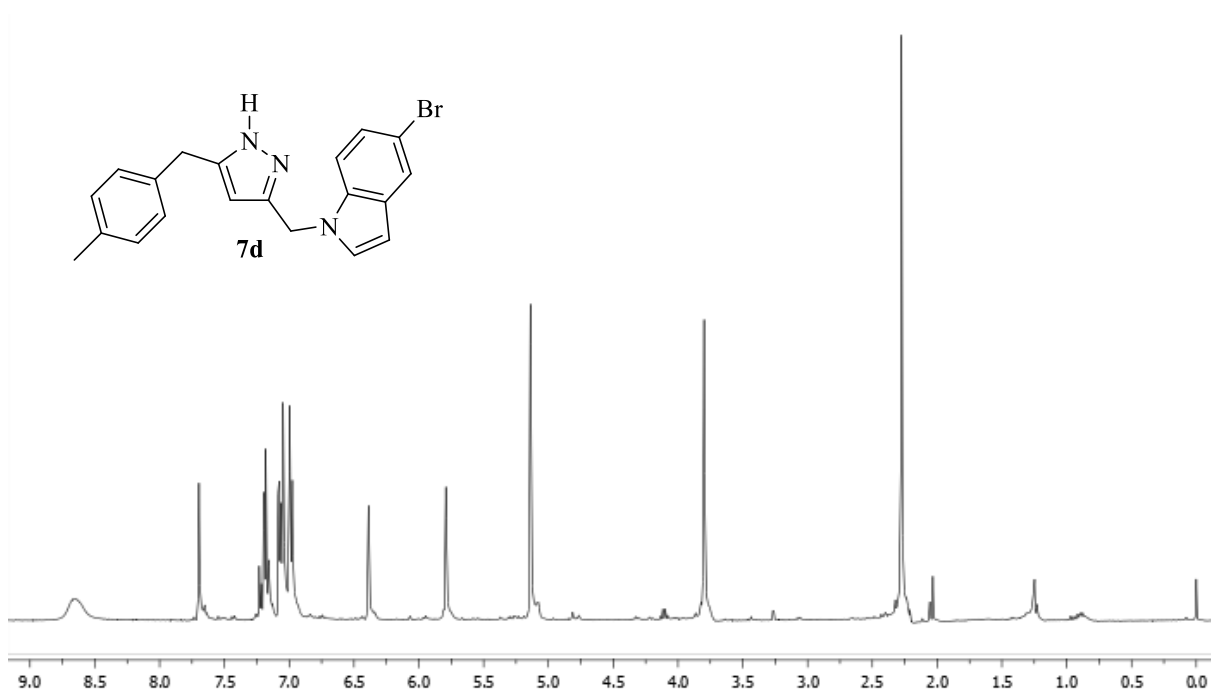
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **7b** em CDCl_3 .



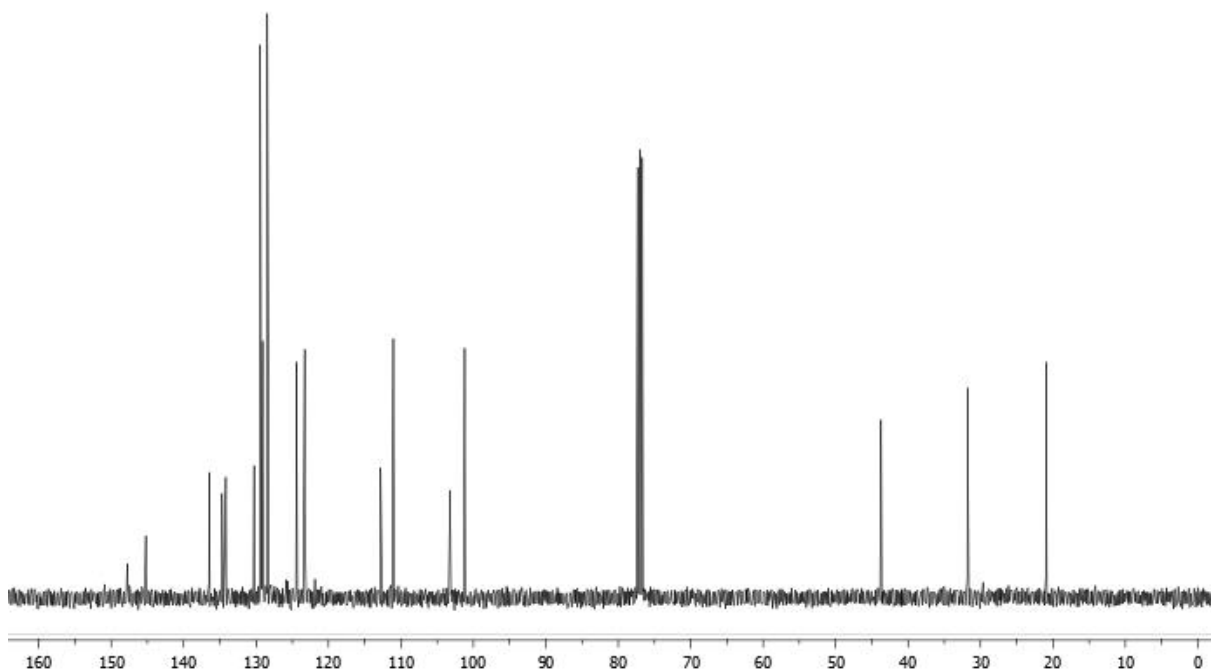
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **7c** em CDCl_3 .



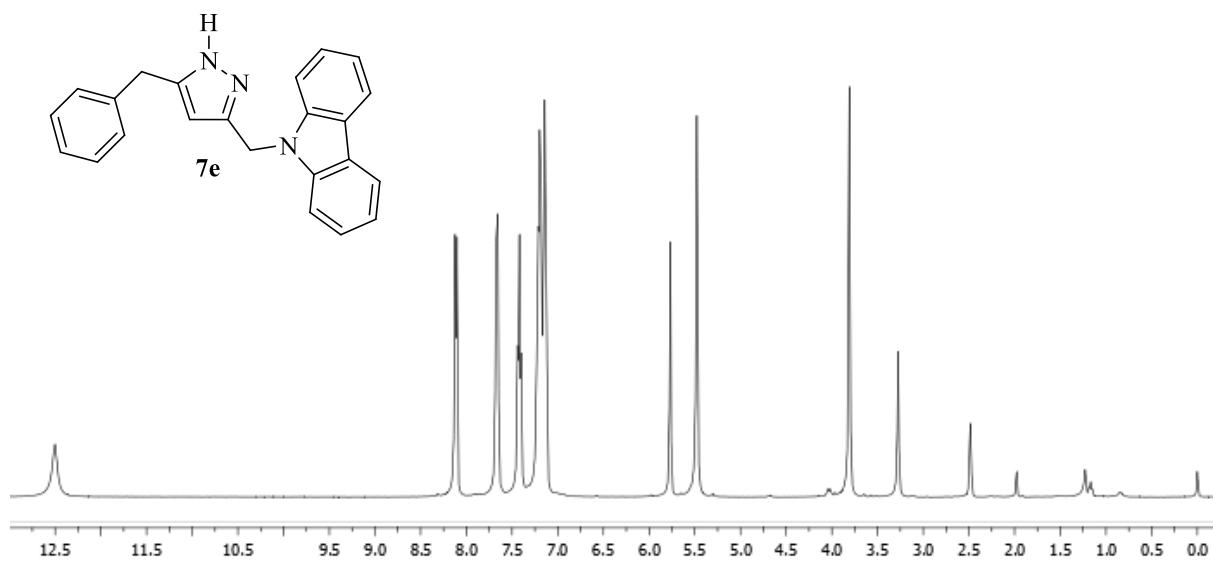
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **7c** em CDCl_3 .



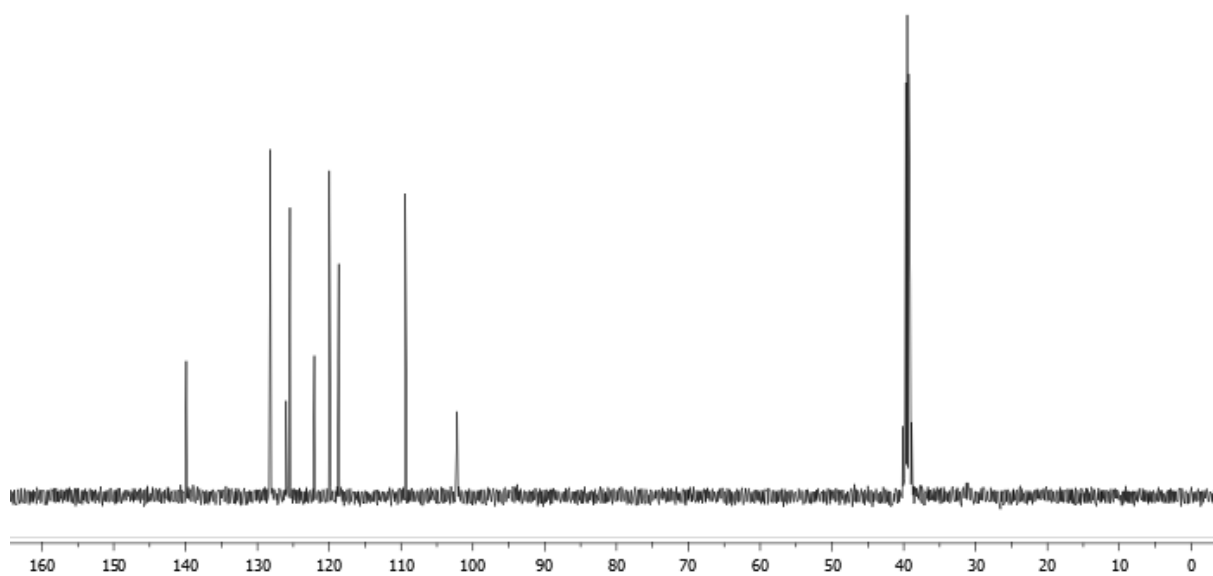
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) do composto **7d** em CDCl_3 .



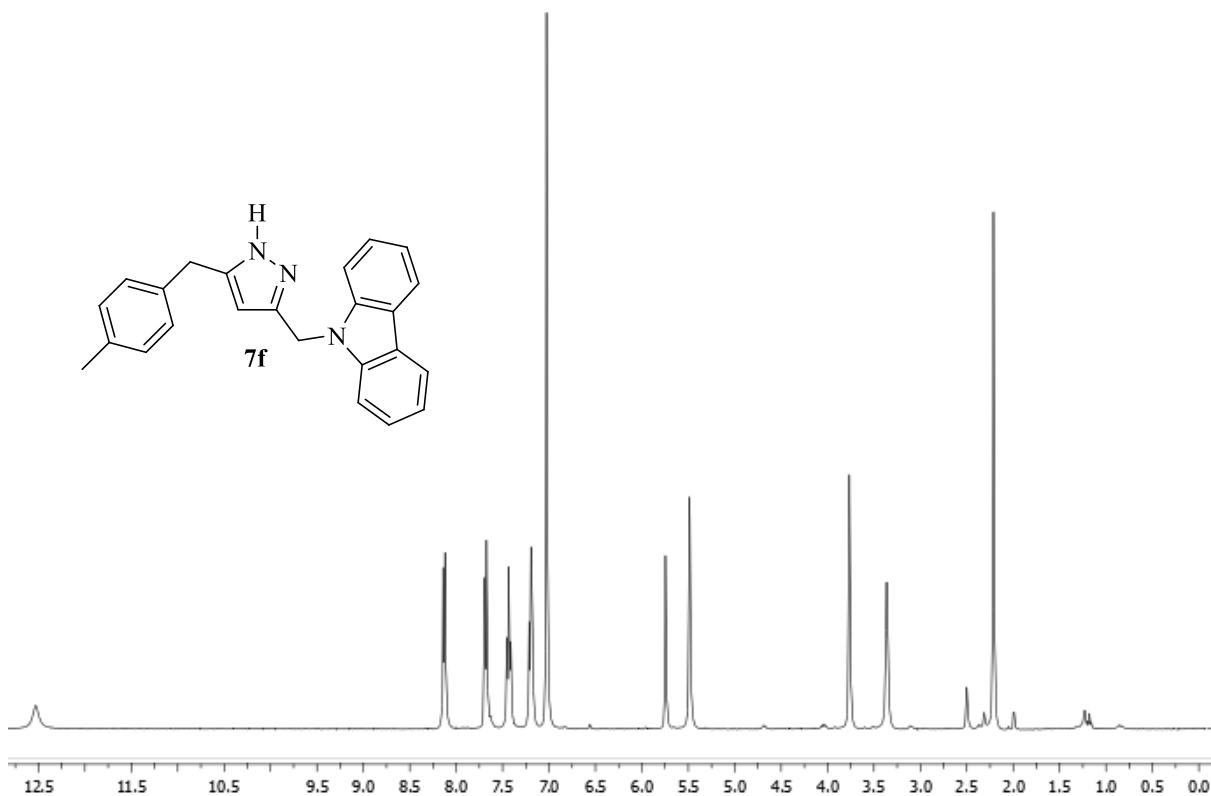
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) do composto **7d** em CDCl_3 .



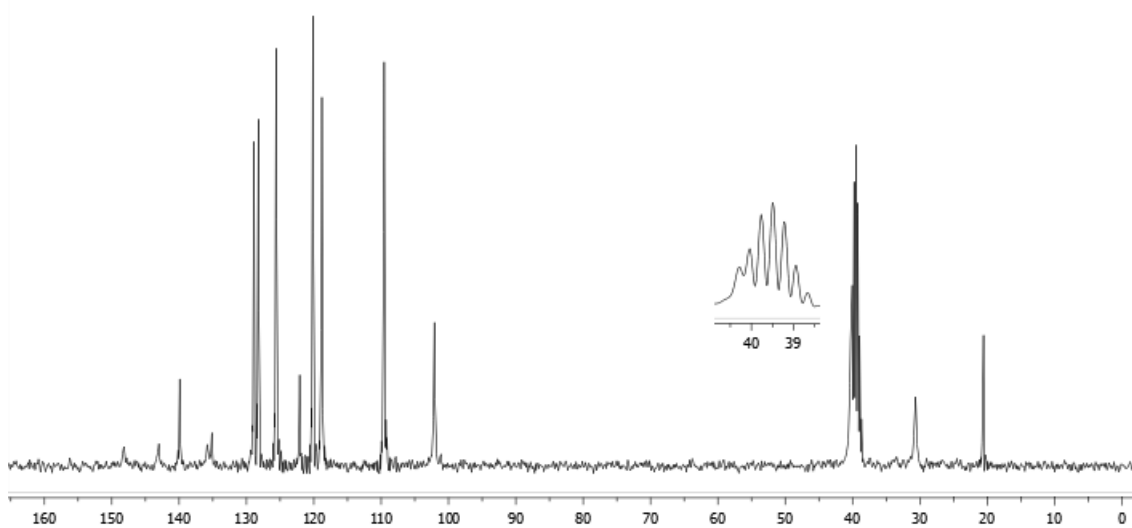
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) do composto **7e** em DMSO-*d*₆.



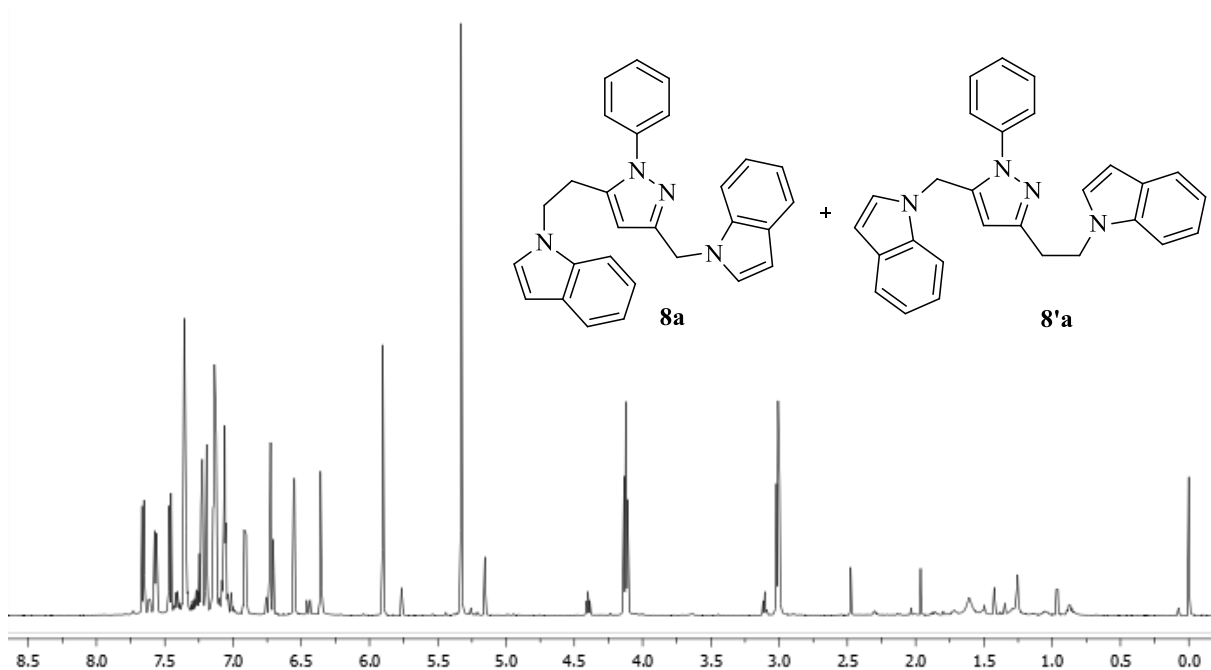
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) do composto **7e** em DMSO-*d*₆.



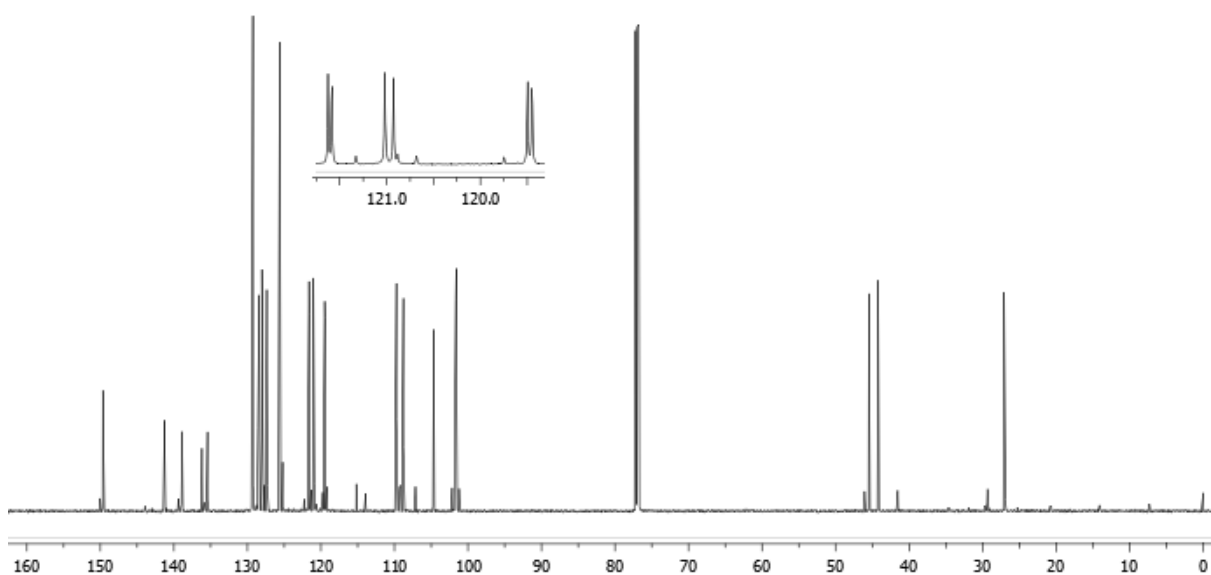
Espectro de RMN ^1H (300 MHz) do composto **7f** em $\text{DMSO-}d_6$.



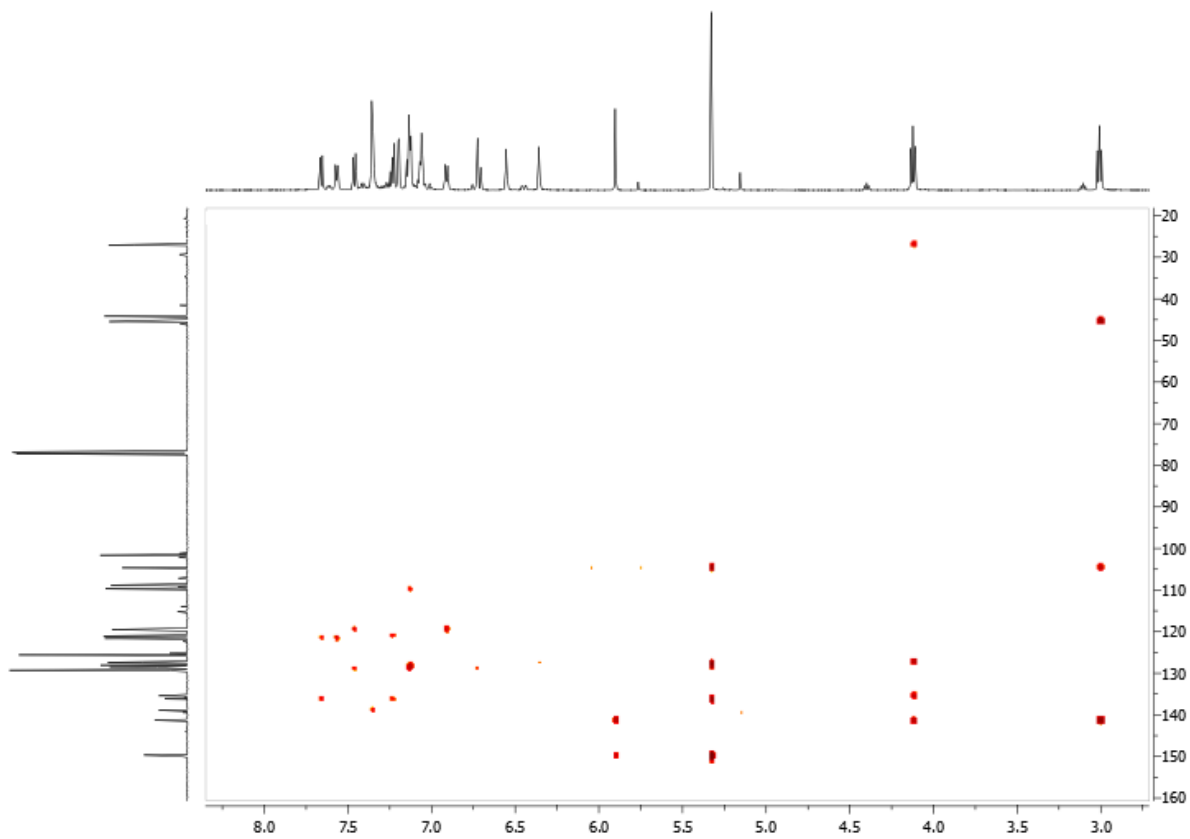
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz) do composto **7f** em $\text{DMSO-}d_6$.



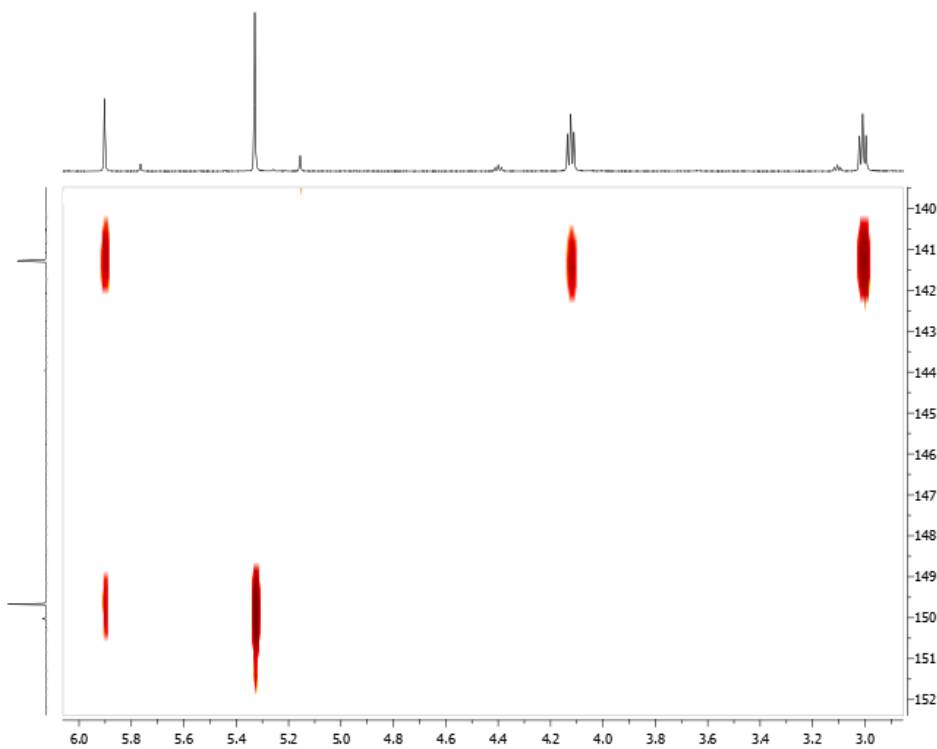
Espectro de RMN ^1H (600 MHz) da mistura de isômeros **8a** e **8'a** em CDCl_3 .



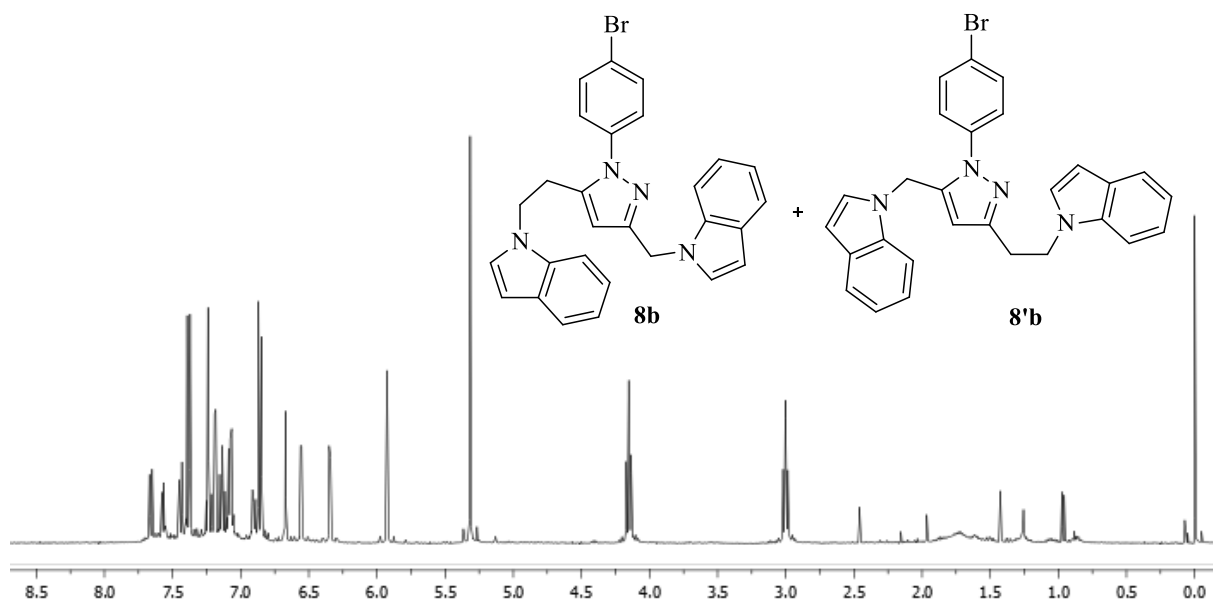
Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz) da mistura de isômeros **8a** e **8'a** em CDCl_3 .



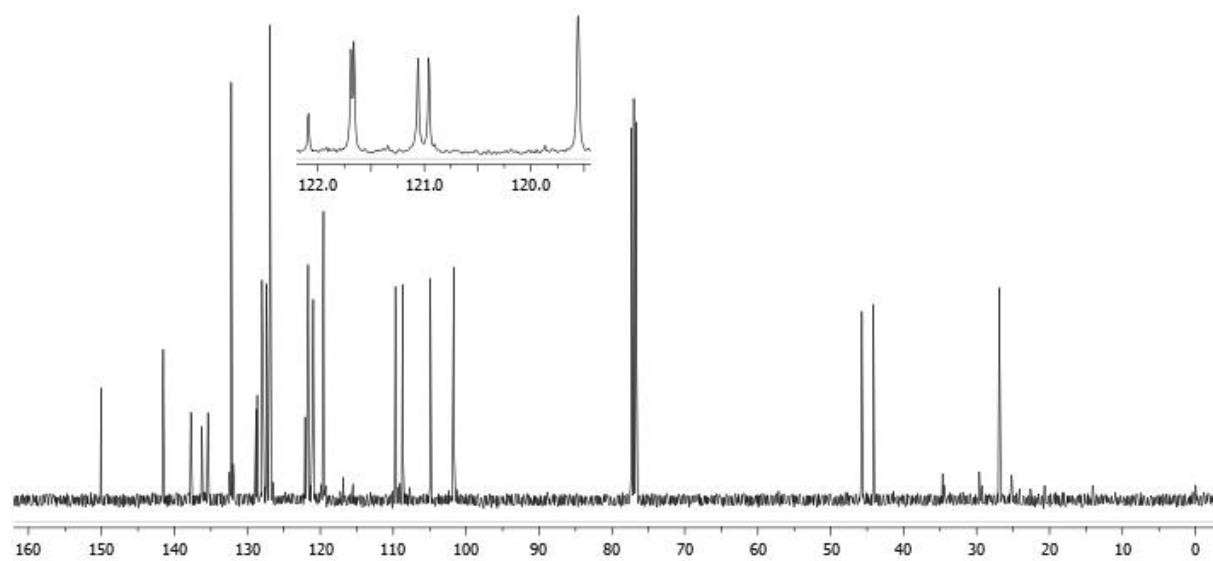
Espectro de HMBC da mistura de isômeros **8a** e **8'a** em CDCl_3 .



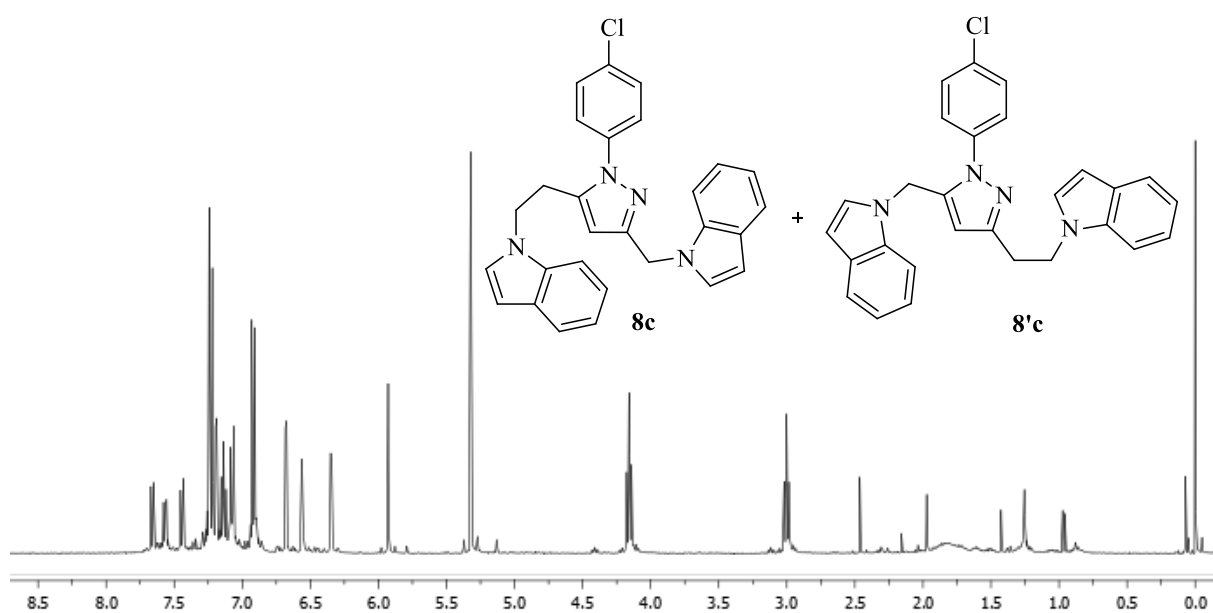
Expansão do espectro de HMBC da mistura de isômeros **8a** e **8'a** em CDCl_3 .



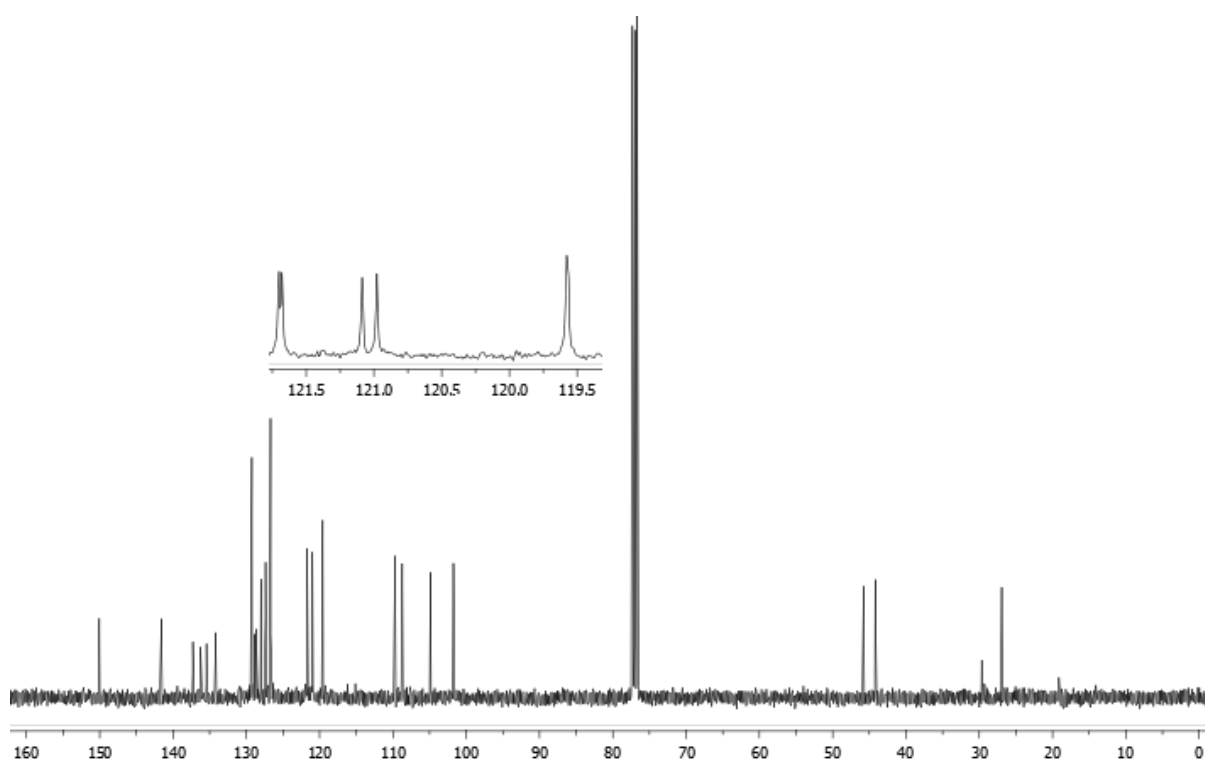
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **8b** e **8'b** em CDCl_3 .



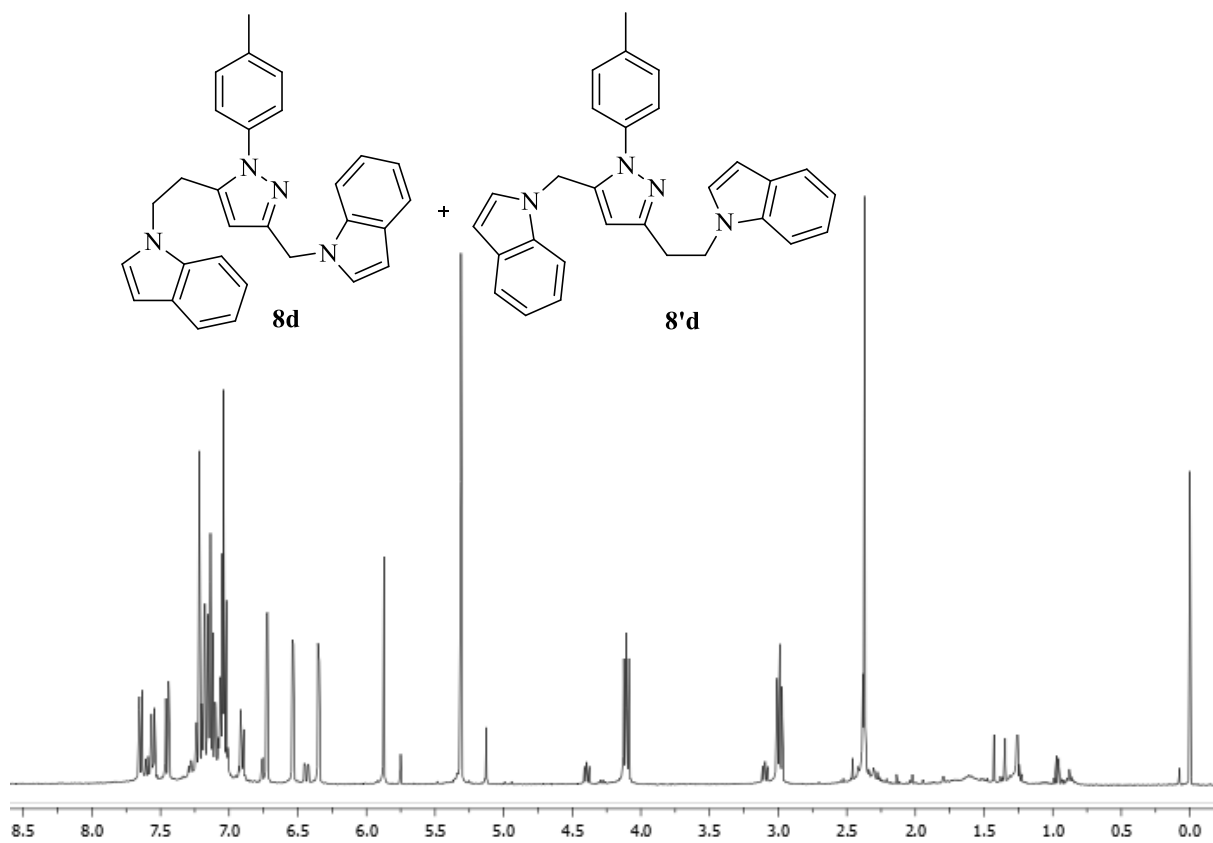
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **8b** e **8'b** em CDCl_3 .



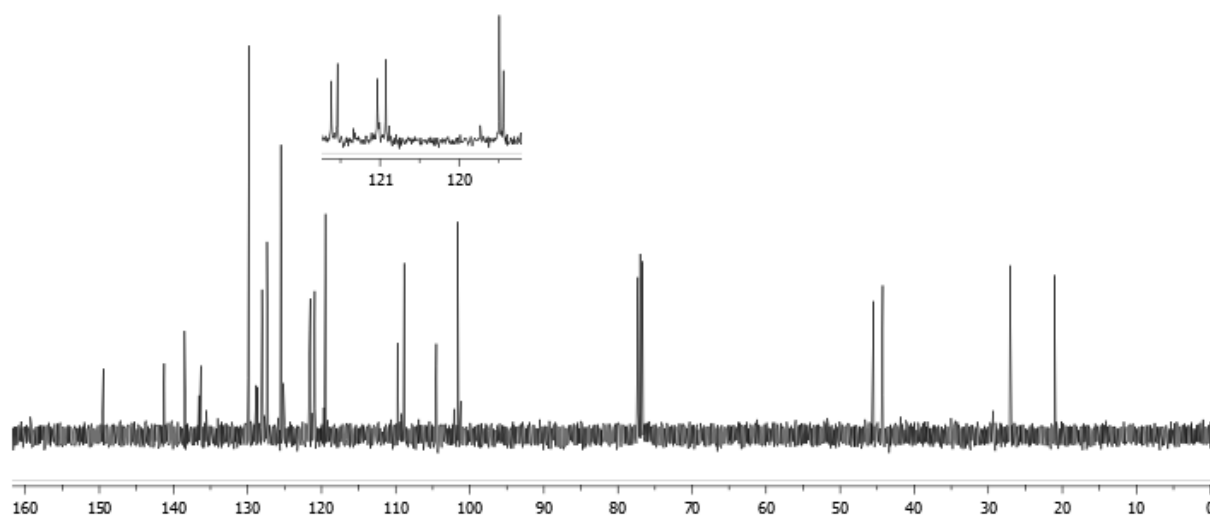
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **8c** e **8'c** em CDCl_3 .



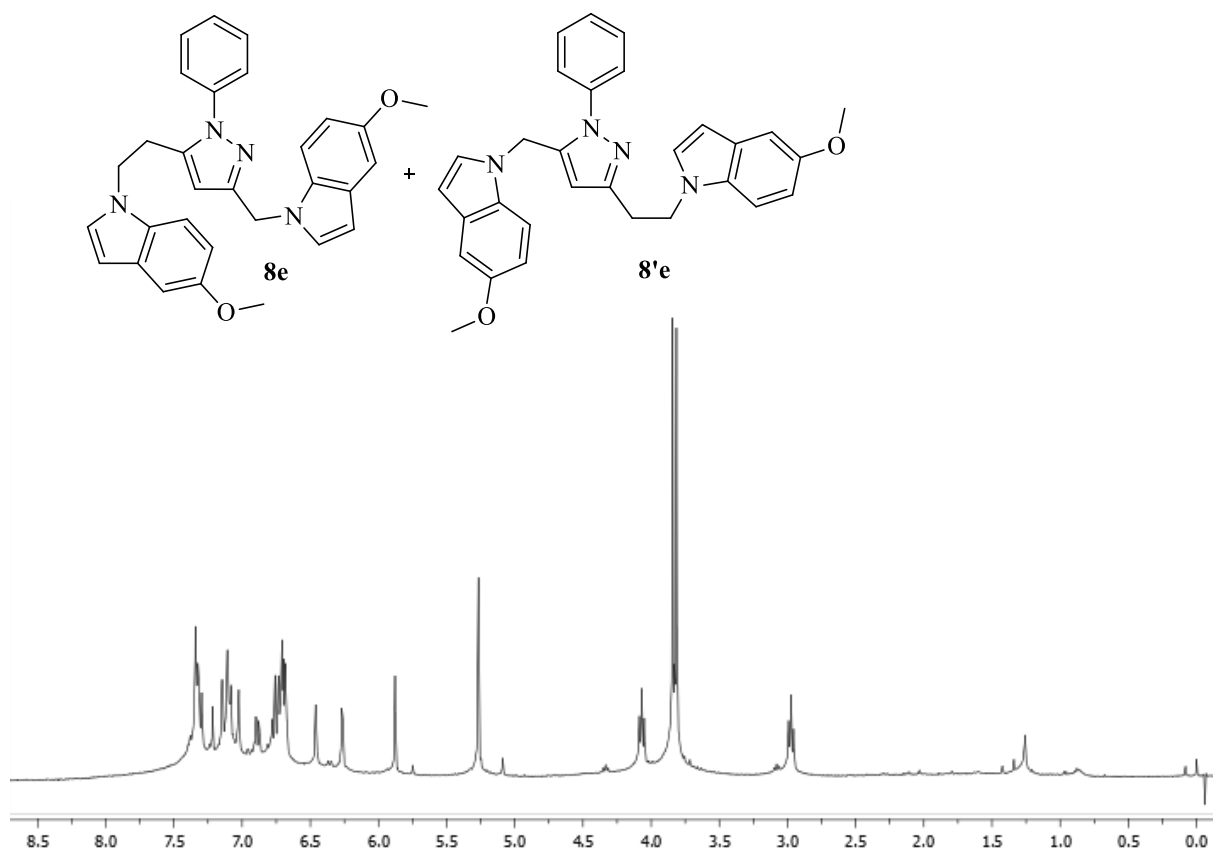
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **8c** e **8'c** em CDCl_3 .



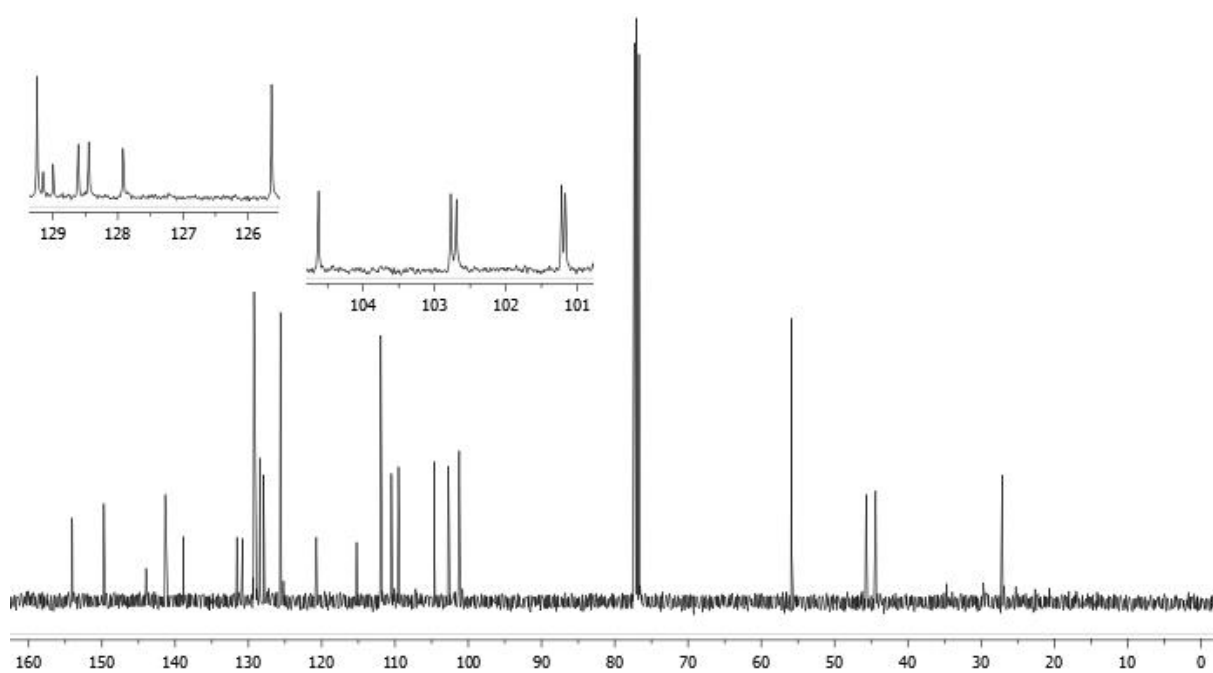
Espectro de RMN ¹H (400 MHz) da mistura de isômeros **8d** e **8'd** em CDCl₃.



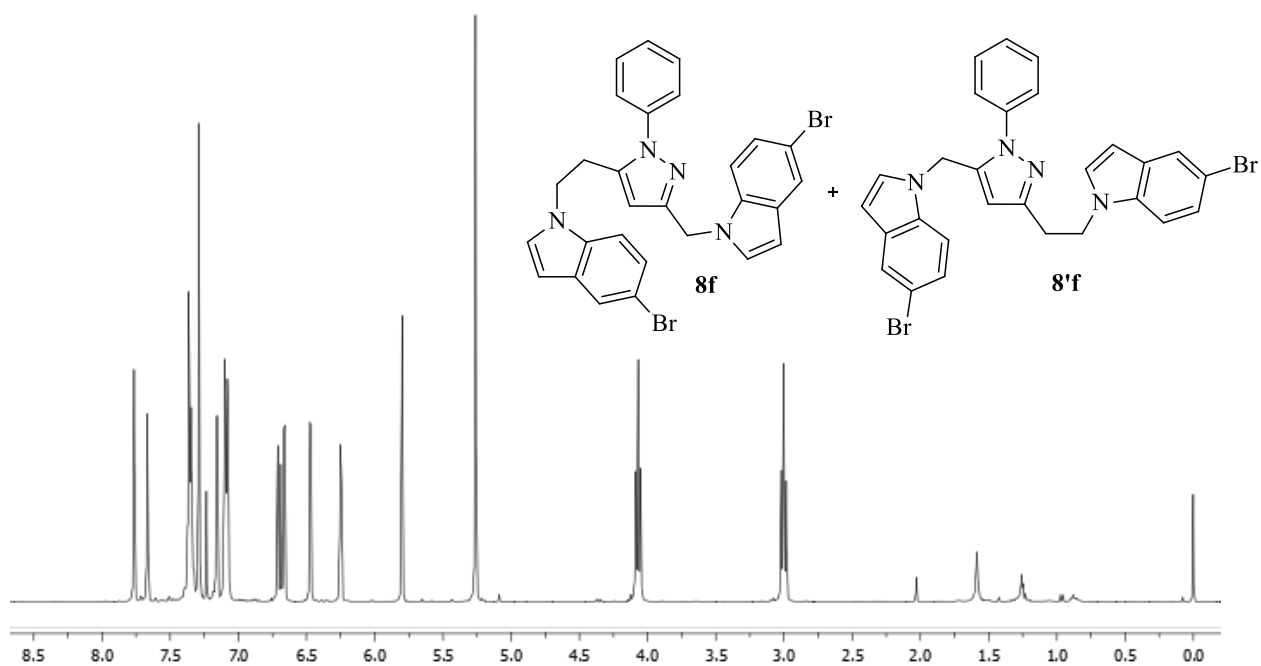
Espectro de RMN ¹³C (100 MHz) da mistura de isômeros **8d** e **8'd** em CDCl₃.



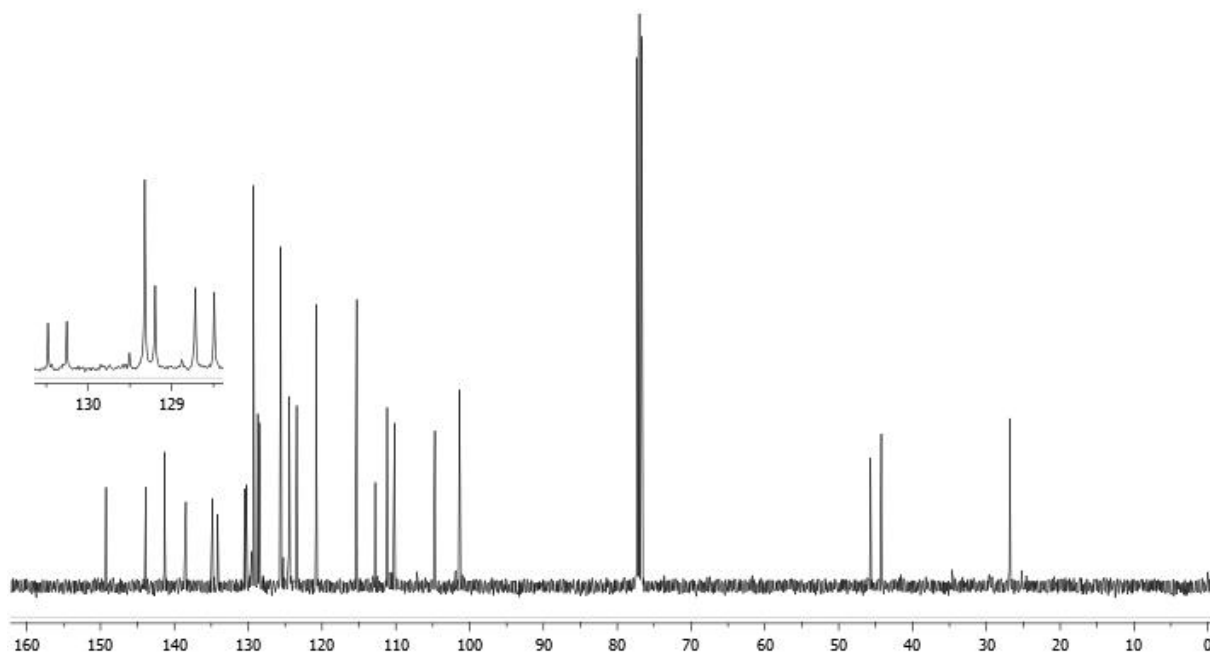
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **8e** e **8'e** em CDCl_3 .



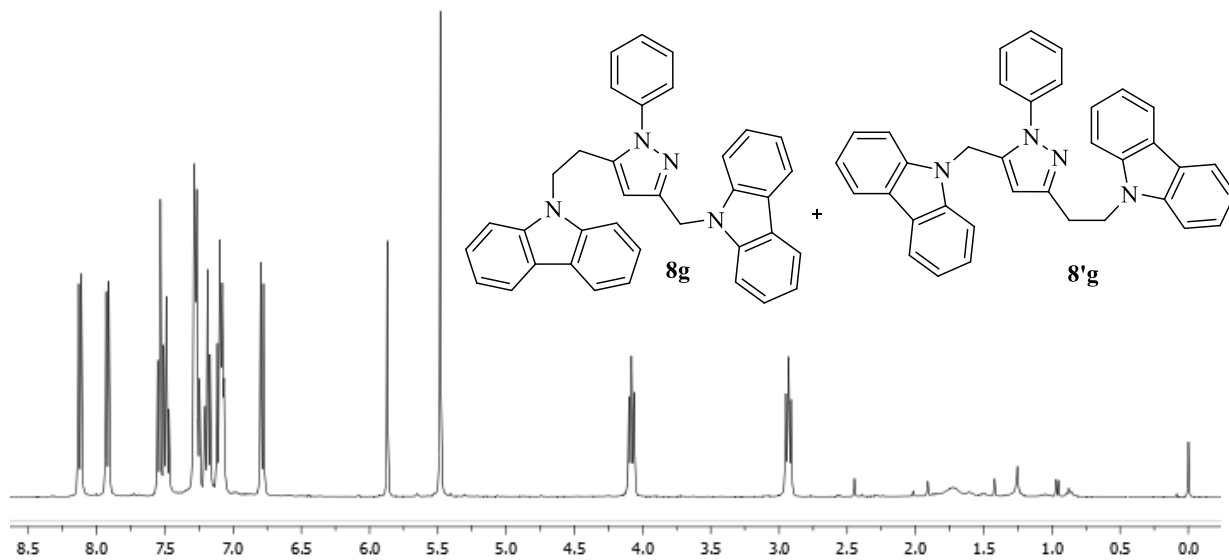
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **8e** e **8'e** em CDCl_3 .



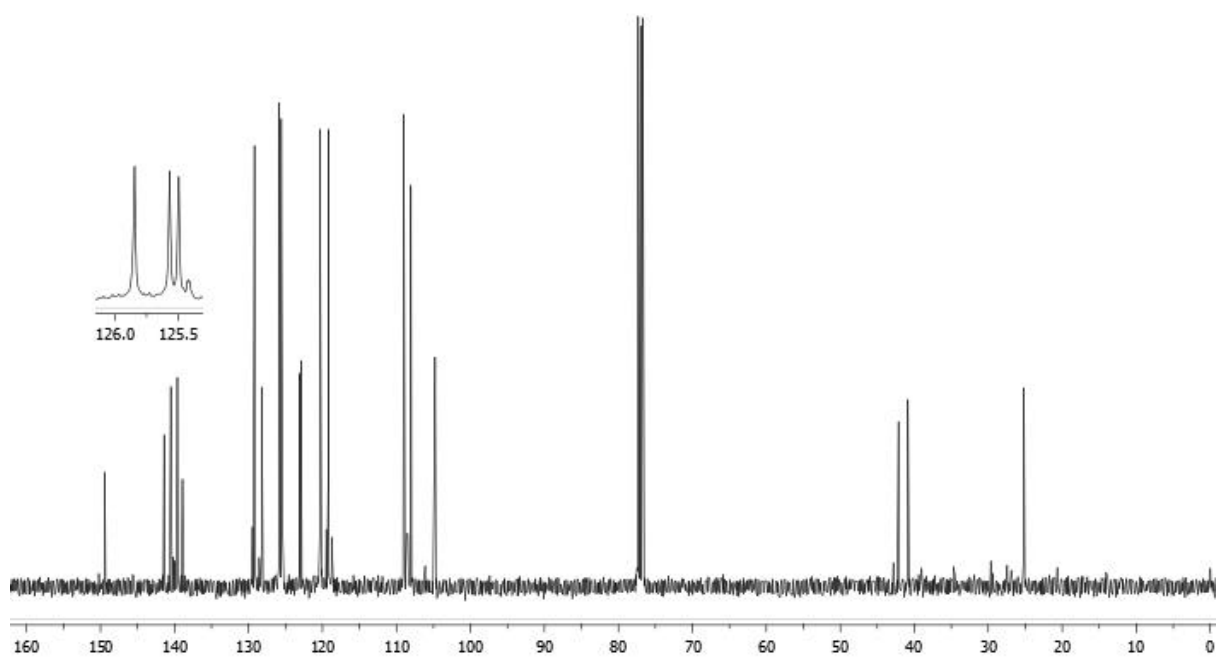
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **8f** e **8'f** em CDCl_3 .



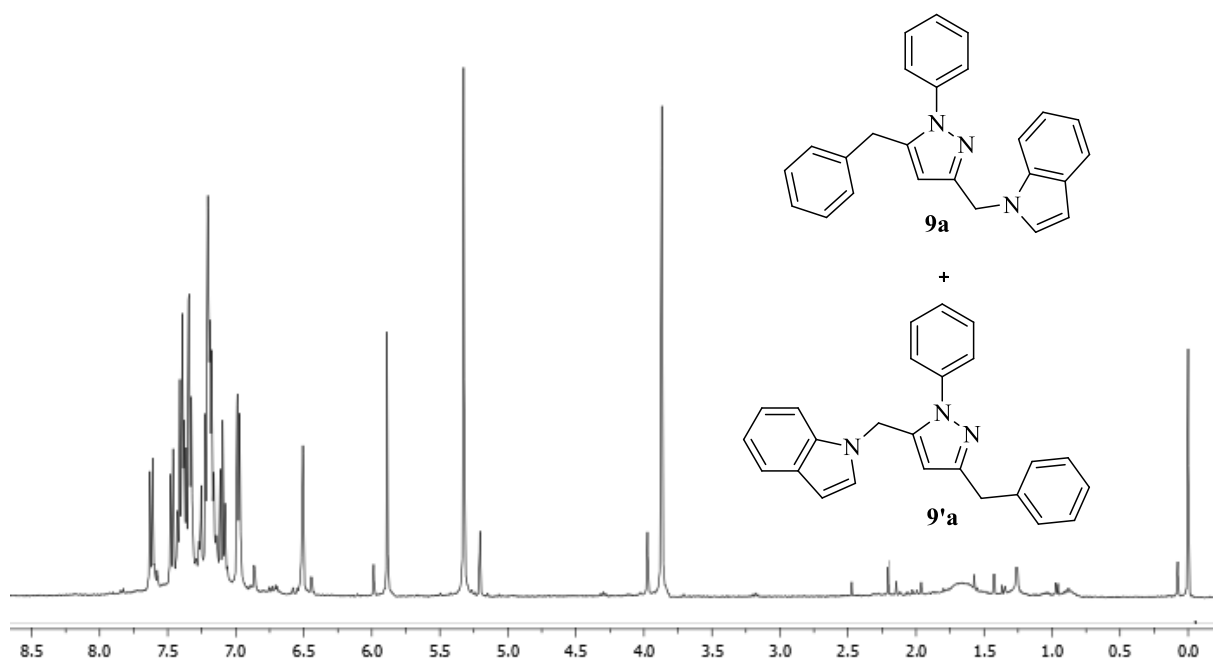
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **8f** e **8'f** em CDCl_3 .



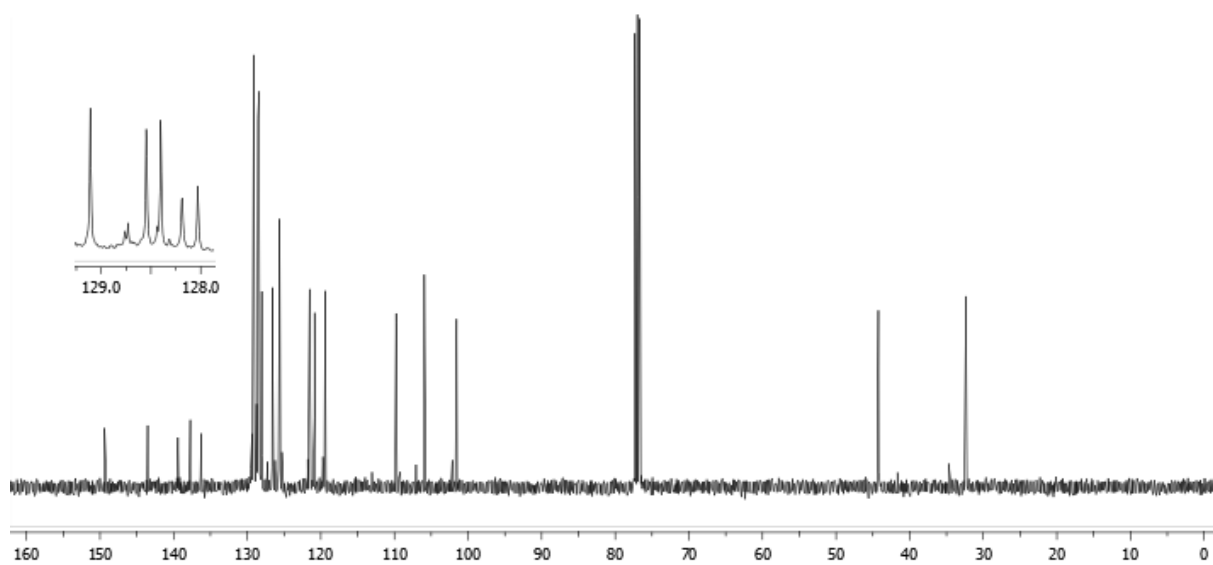
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **8g** e **8'g** em CDCl_3 .



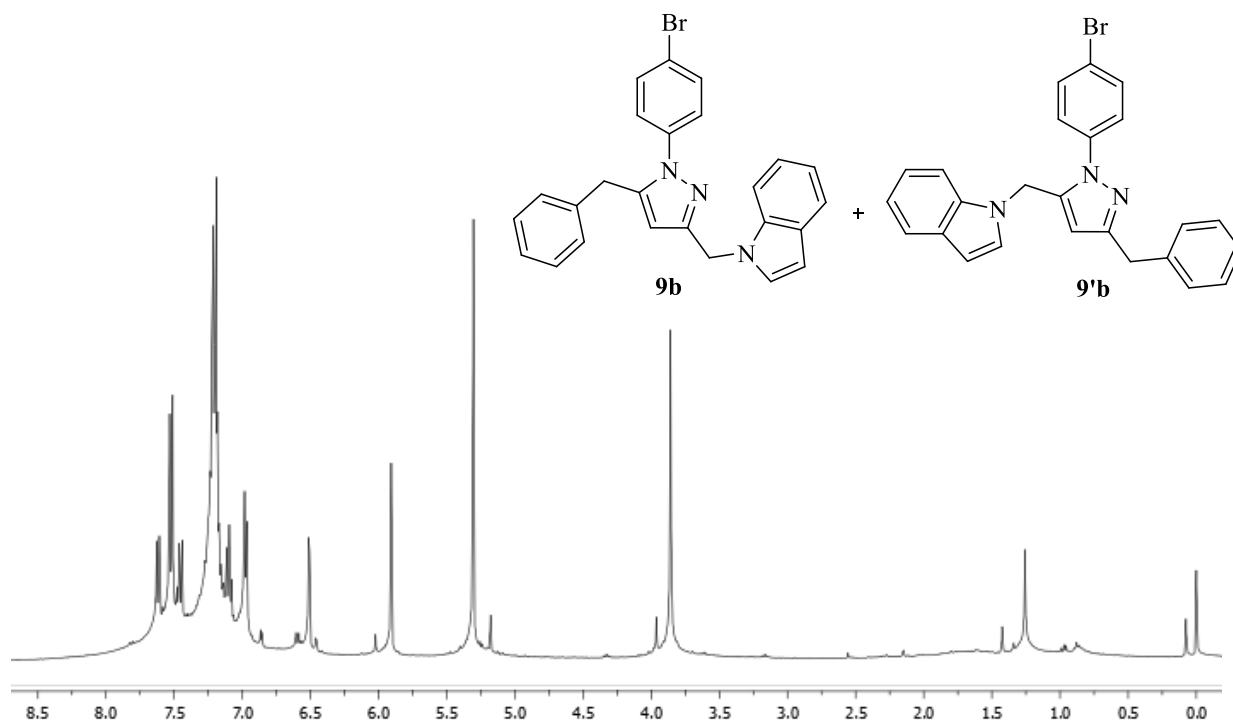
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **8g** e **8'g** em CDCl_3 .



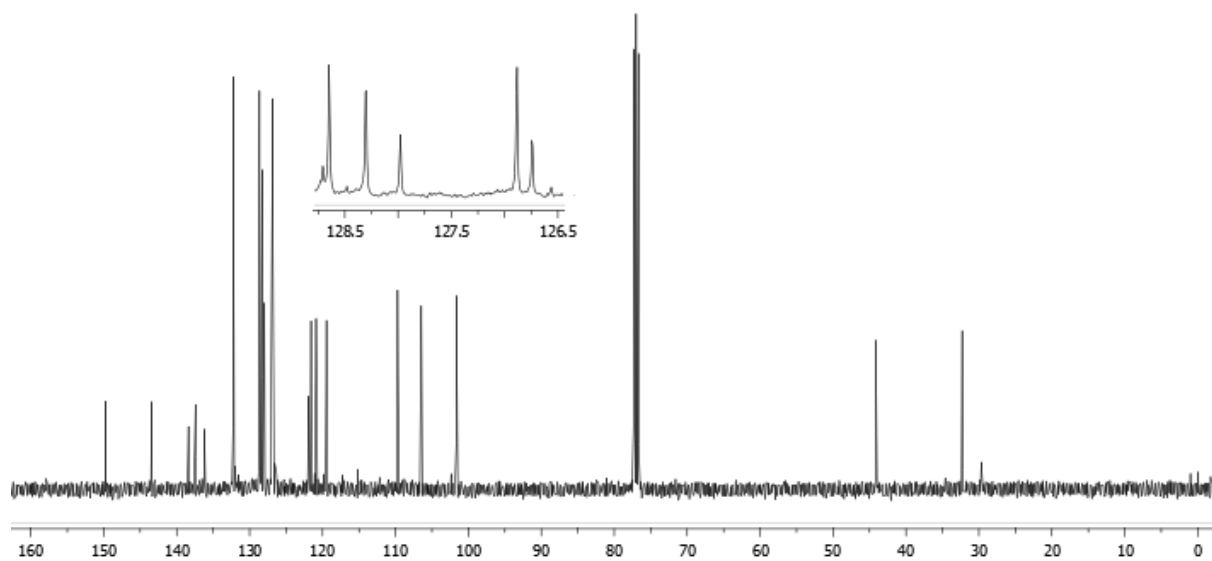
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **9a** e **9'a** em CDCl_3 .



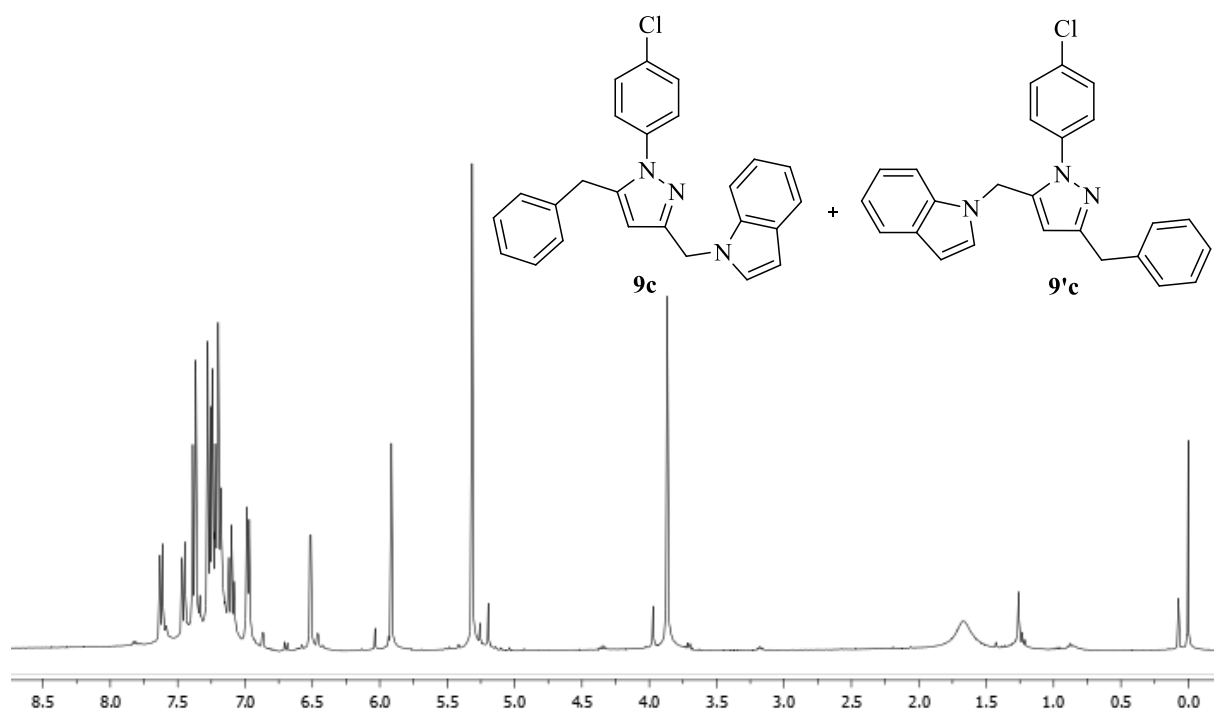
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **9a** e **9'a** em CDCl_3 .



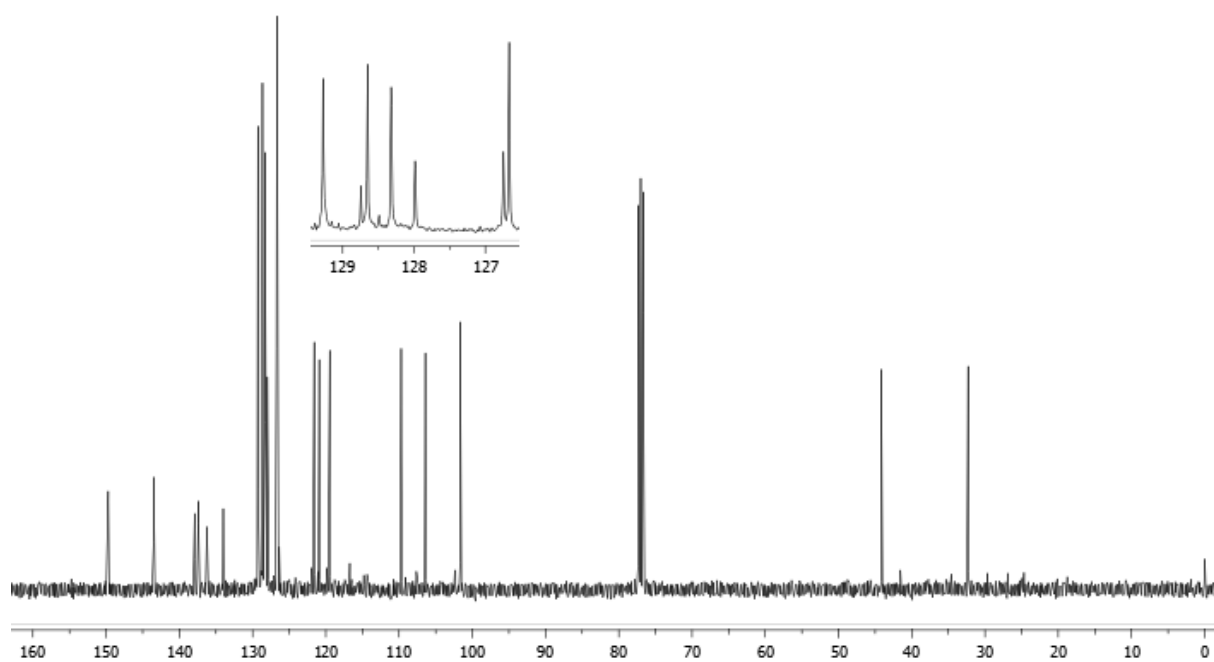
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **9b** e **9'b** em CDCl_3 .



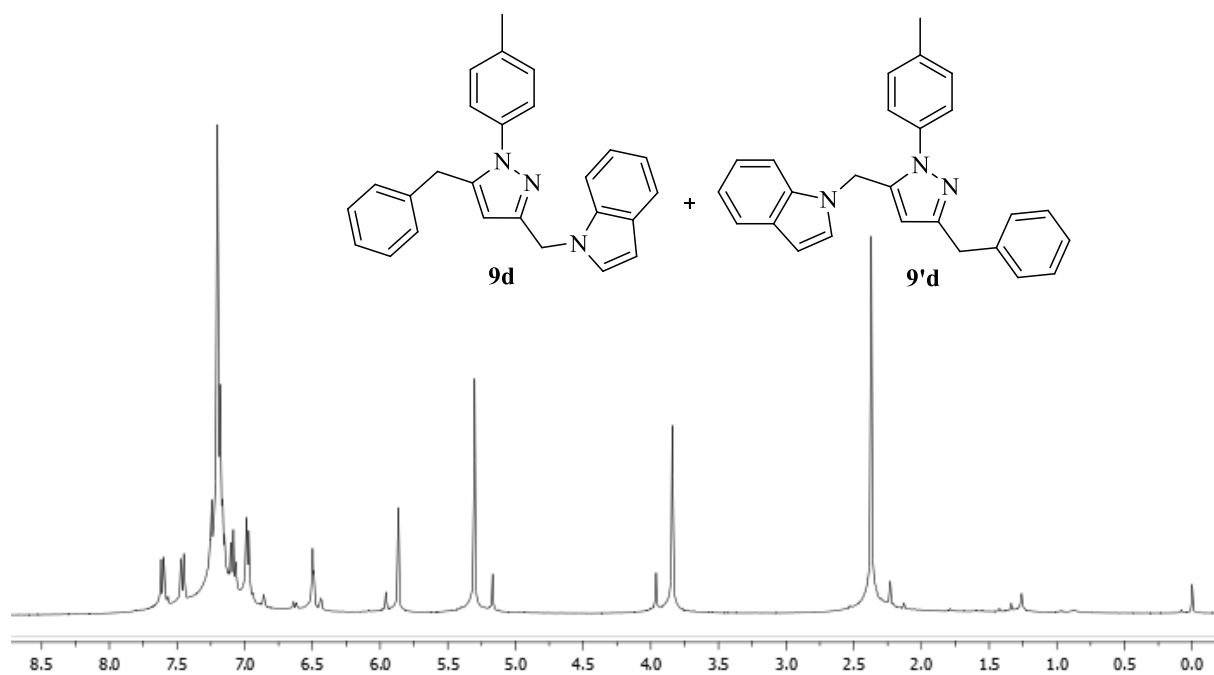
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **9b** e **9'b** em CDCl_3 .



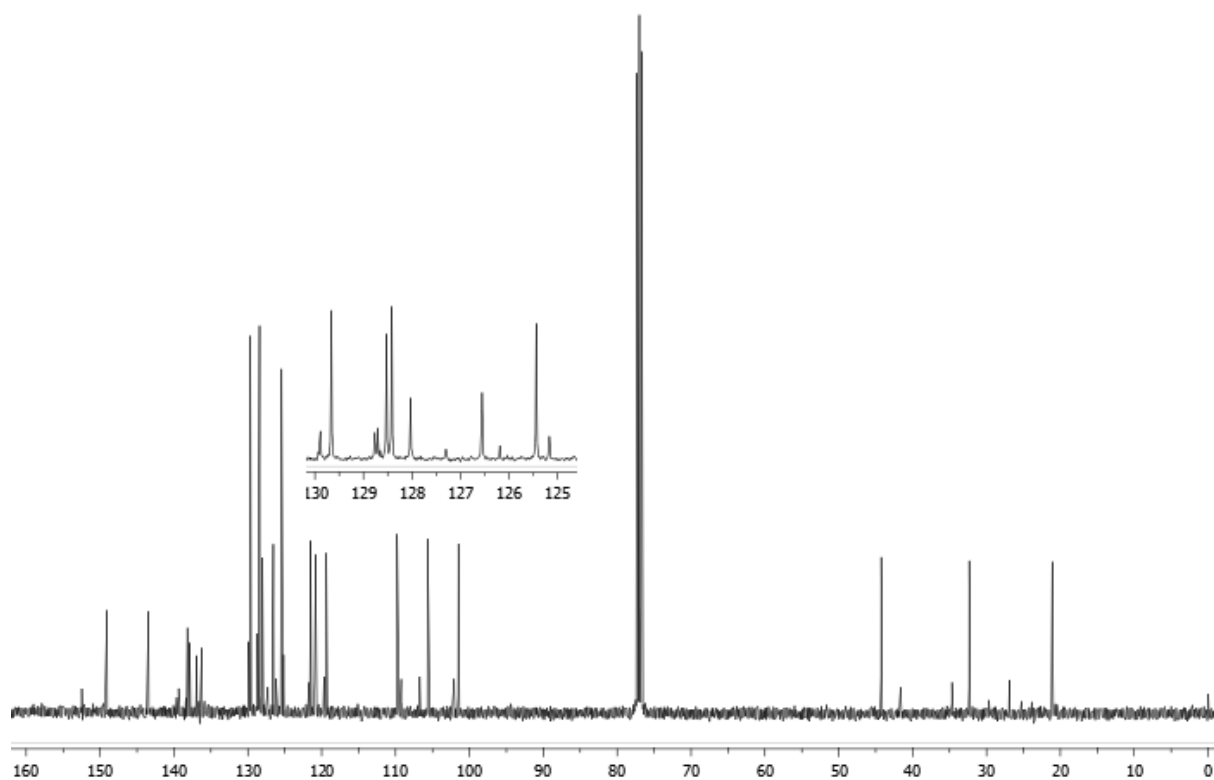
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **9c** e **9'c** em CDCl_3 .



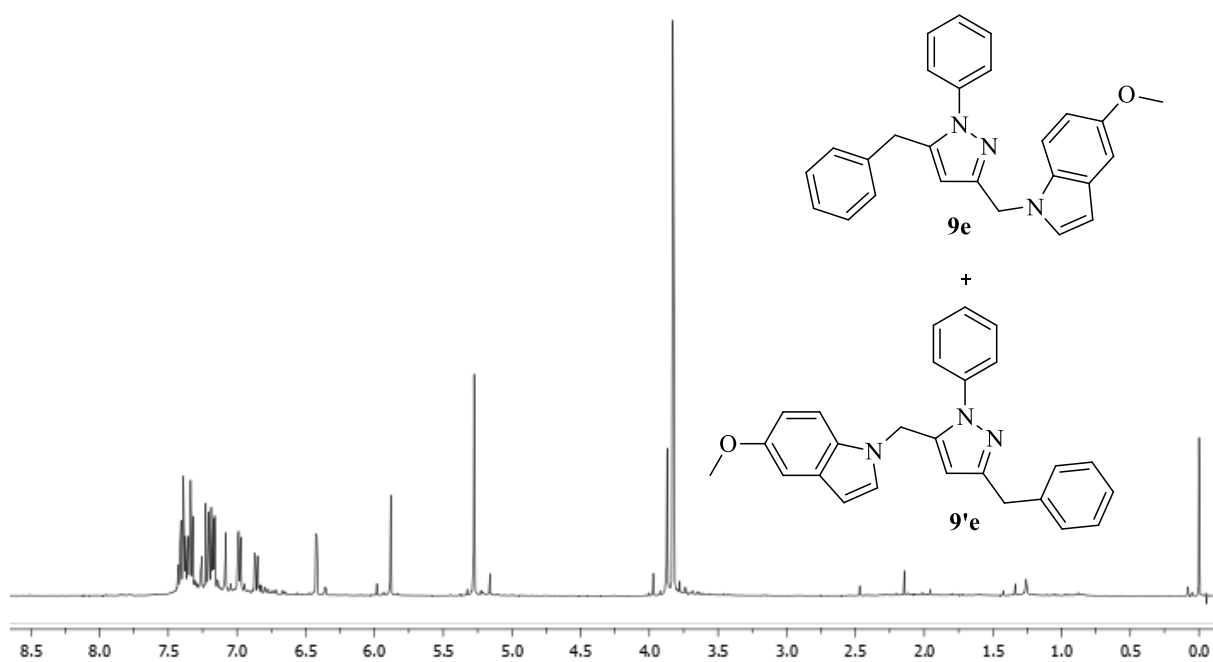
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **9c** e **9'c** em CDCl_3 .



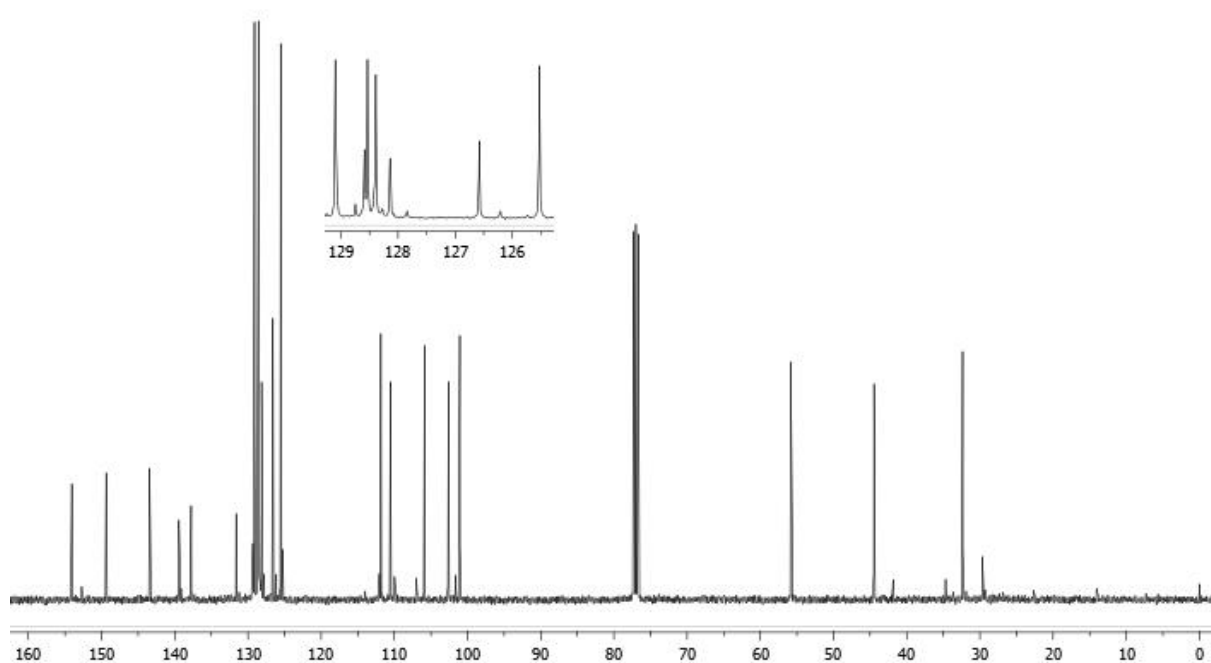
Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **9d** e **9'd** em CDCl_3 .



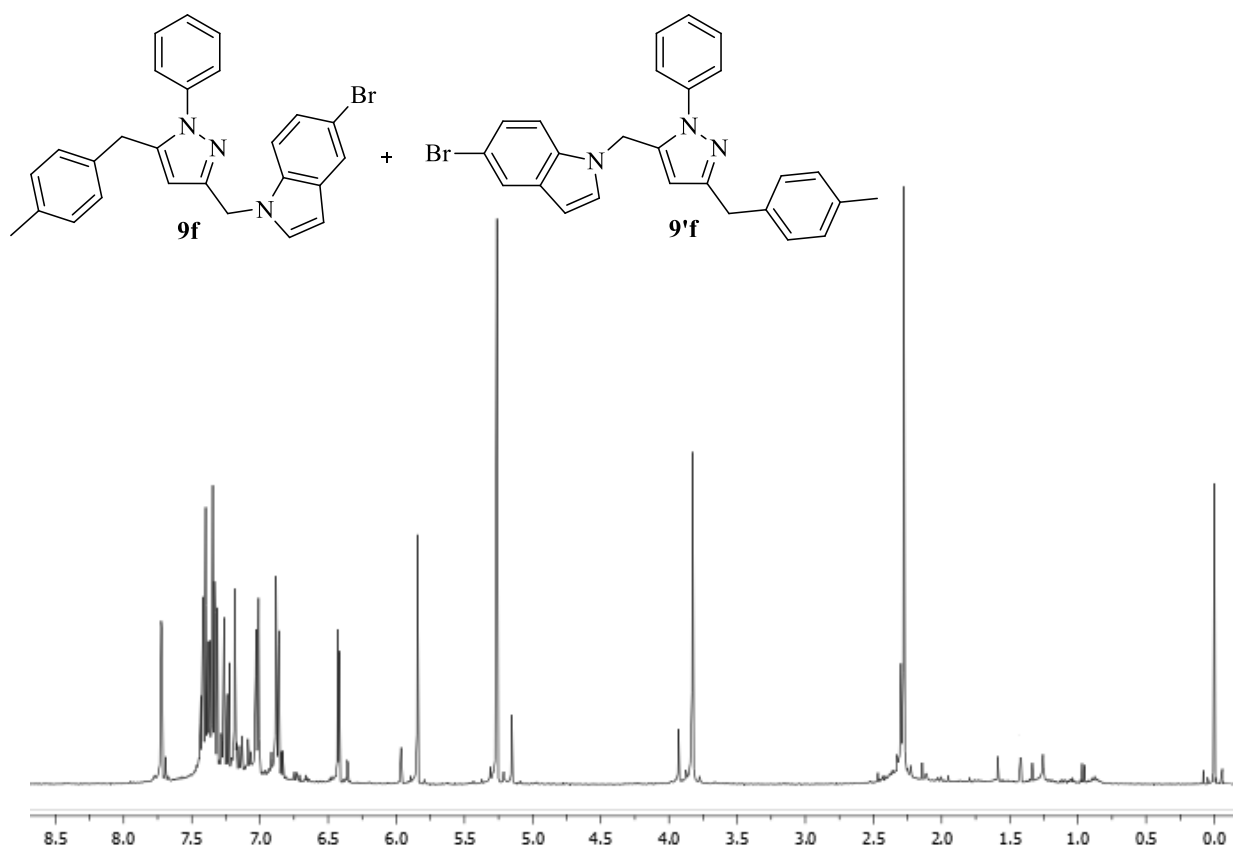
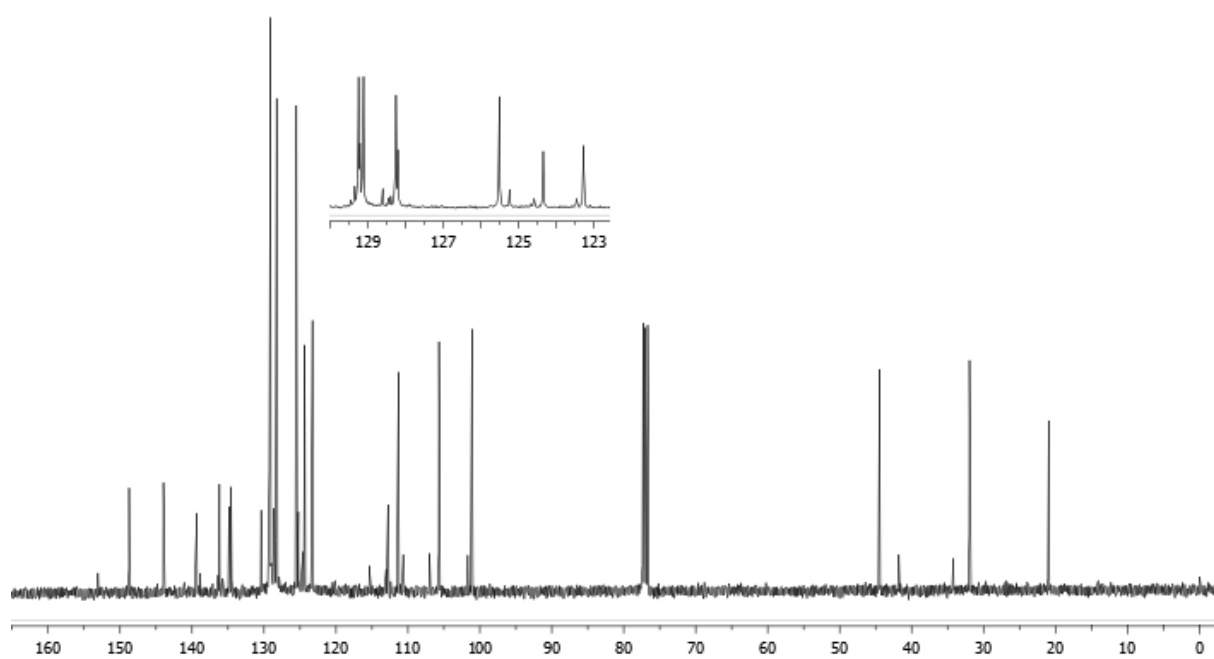
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **9d** e **9'd** em CDCl_3 .

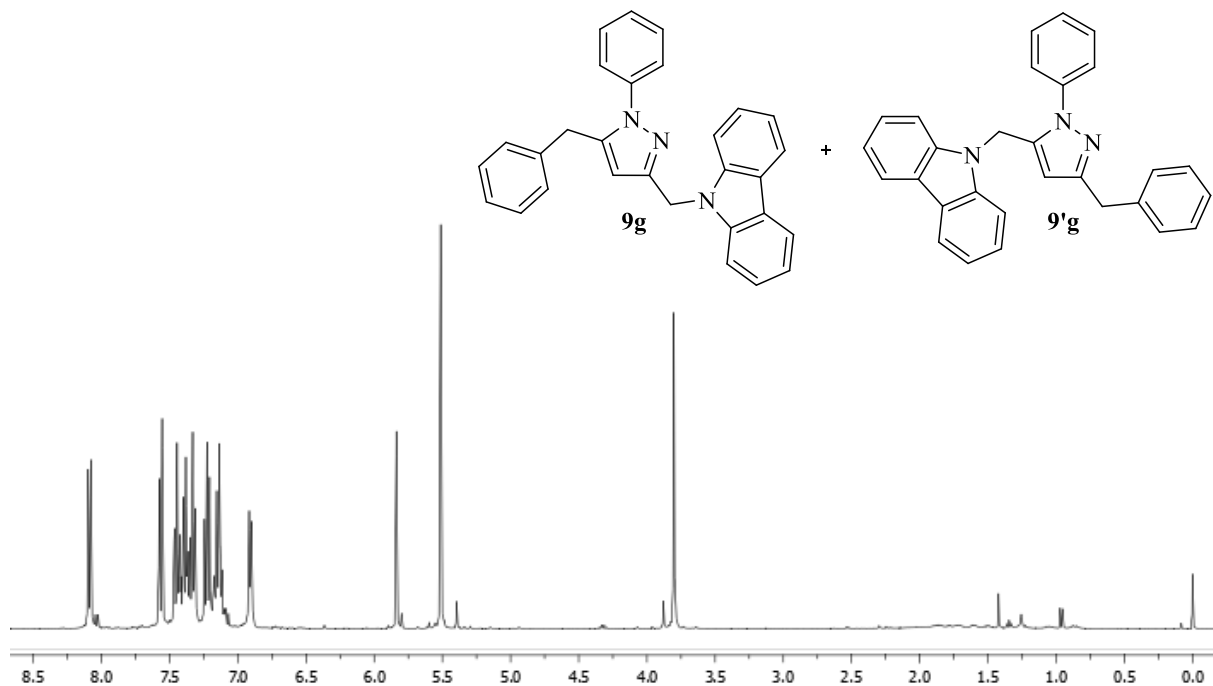


Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **9e** e **9'e** em CDCl_3 .

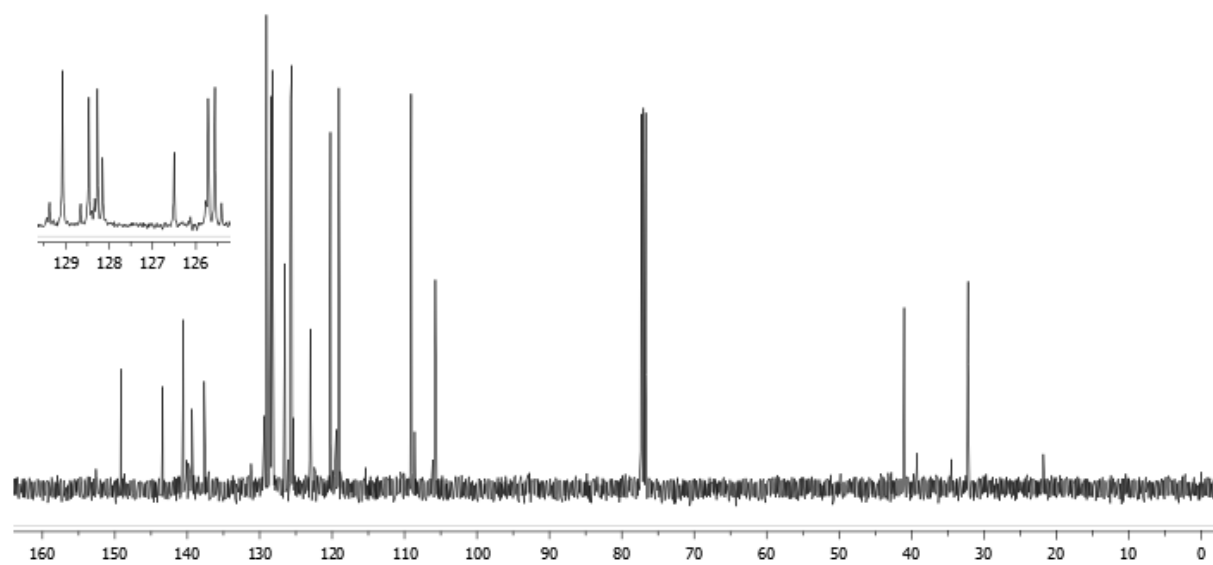


Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **9e** e **9'e** em CDCl_3 .

Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **9f** e **9'f** em CDCl_3 .Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **9f** e **9'f** em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da mistura de isômeros **9g** e **9'g** em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz) da mistura de isômeros **9g** e **9'g** em CDCl_3 .

ARTIGOS PUBLICADOS

6. ARTIGOS PUBLICADOS

Published on 17 February 2015. Downloaded by Universidade Federal da Santa Maria on 26/02/2015 12:12:20.

RSC Advances



PAPER

View Article Online
View Journal | View IssueCite this: *RSC Adv.*, 2015, 5, 21112

Metal-free synthesis of 3,5-disubstituted 1*H*- and 1-aryl-1*H*-pyrazoles from 1,3-diyne-indole derivatives employing two successive hydroaminations†

Mariana M. Bassaco,^a Margiani P. Fortes,^a Teodoro S. Kaufman^{a,b} and Claudio C. Silveira^{a*}

A robust and efficient atom-economic one-pot synthesis of 3,5-disubstituted 1*H*- and 1-aryl-1*H*-pyrazoles under base, acid and metal-free reaction conditions, is reported. The transformation conveniently takes place between 1,4-disubstituted 1,3-diyne and hydrazines in PEG-400 as an eco-friendly solvent, and involves two successive hydroaminations. The reaction was optimized for both, symmetric and non-symmetric 1,3-diyne-indole derivatives, as well as for hydrazine and substituted phenylhydrazines. The scope and limitations of the transformation were examined, observing that it is not sensitive to moisture or atmospheric oxygen, and that it tolerates a variety of functional groups. Even sterically hindered substrates afforded the expected pyrazoles in good to excellent yields, under mild conditions. A detailed reaction mechanism, which explains its regioselectivity, was also proposed.

Received 15th December 2014
Accepted 17th February 2015

DOI: 10.1039/c4ra16439c

www.rsc.org/advances

Introduction

The pyrazoles are a large and well-known class of five-membered ring heterocycles with two adjacent nitrogen atoms, which have captured great scientific interest. This is because many pyrazole derivatives possess relevant physiological activity,¹ being useful as pharmaceuticals,² agrochemicals, pesticides and crop protecting agents.³ Celecoxib,⁴ Mavacoxib, Rimonabant, Mepiprazole, Lonazolac and Zoniporide (Fig. 1) illustrate their participation as members of the current pharmaceutical arsenal, whereas Fenpyroximate, RPA 406194, Tebufenpyrad and Cyenopyrafen⁵ are representative examples of agrochemicals and biocides with a pyrazole ring as a key framework.

The pyrazoles are also useful in organic chemistry, as synthetic building blocks, being employed as versatile, pluripotent ligands in coordination chemistry⁶ and for transition metal cross-coupling and polymerization reactions.⁷ In addition, these heterocycles have aroused high interest for their uses with technological impact, as ultraviolet stabilizers, photo-protecting agents, energetic materials and many other

applications.⁸ Interestingly, however, despite there are natural products carrying the pyrazole ring system, these heterocycles are not widespread in nature.⁹

Methods for accessing the pyrazole ring system¹⁰ involve mainly the [3 + 2] cycloaddition of 1,3-dielectrophiles with hydrazine or substituted hydrazines. Suitable 1,3-dielectrophiles employed include 1,3-diketones (Knorr reaction) and their derivatives,¹¹ α,β -unsaturated aldehydes and ketones,¹² allenic ketones,^{13a,b} enynes,^{13c} and β -alkynyl ketones.¹⁴ Pre-formed α -alkynyl (propargylic) hydrazones have also been used.¹⁵

Practically all linear 1,3-diketones undergo the Knorr reaction to afford the corresponding pyrazole derivatives upon reaction with hydrazines.¹⁶ Additional alternatives include the 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile imines or diazo compounds with α -methylene carbonyls, alkynes,¹⁷ and others.¹⁸

In general, these methods have both, advantages and disadvantages; the latter include the use of expensive catalysts, and reagents or starting materials which are toxic, explosive or difficult to prepare and handle.¹⁹ Functional group incompatibilities or substrate limitations, and the formation of appreciable amounts of undesired isomers are additional, but still relevant, drawbacks.²⁰ Therefore, the exploration of new approaches toward pyrazoles is always of interest.

On the other side, the indole moiety is a privileged scaffold. The heterocycle is an integral part of a wide array of natural products and bioactive compounds, including many entities of therapeutic importance. The synthesis of functionalized indoles

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil. E-mail: silveira@quimica.ufsm.br; marquimica@gmail.com; margiani.fortes@ufsm.br; Fax: +55-55-3220-8754; Tel: +55-55-3220-8754

^bInstituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Suipacha 531, 52002LRK, Rosario, SP, Argentina. E-mail: kaufman@igqr-conicet.gov.ar; Fax: +54-341-4370477; Tel: +54-341-4370477

† Electronic supplementary information (ESI) available: Selected spectra of intermediates and final product. See DOI: 10.1039/c4ra16439c

Cite this: *RSC Adv.*, 2014, 4, 60785

An eco-friendly synthesis of novel 3,5-disubstituted-1,2-isoxazoles in PEG-400, employing the Et₃N-promoted hydroamination of symmetric and unsymmetric 1,3-diyne-indole derivatives†

Mariana M. Bassaco,^a Margiani P. Fortes,^a Davi F. Back,^a Teodoro S. Kaufman^{a,b} and Claudio C. Silveira^{a*}

A facile, efficient and atom-economic synthesis of 3,5-disubstituted 1,2-isoxazoles bearing indole moieties, is reported. The synthesis of these isoxazoles was carried out by the triethylamine-promoted reaction of symmetric and unsymmetric 1,3-diyne indole derivatives with hydroxylamine in PEG-400, as an eco-friendly solvent, under relatively mild conditions. The synthesis of the starting 1,3-diyne indole derivatives was performed by the aerobic self-coupling of diversely functionalized *N*-propargyl indoles and *N*-propargyl carbazole under copper catalysis, or by the reaction of the propargyl derivatives with phenyl- or *p*-tolyl-acetylene under combined nickel and copper catalysis. The isoxazolation reaction was optimized, its scope and limitations were studied and a detailed reaction mechanism was proposed.

Received 30th September 2014
Accepted 5th November 2014

DOI: 10.1039/c4ra11571f

www.rsc.org/advances

Introduction

Organic chemists are increasing their research efforts toward the development of new, efficient, sustainable and atom-economic synthetic methodologies, with the aim of rapidly achieving high molecular complexity from simple building blocks, under convenient conditions.

The development of new protocols suitable for the synthesis of 1,2-isoxazoles is of current interest¹ because this structural motif is found in some natural products, such as the neurotoxin ibotenic acid and the CNS depressant muscimol.² This heterocyclic ring is also part of many pharmaceutically relevant compounds,³ such as the non-steroidal anti-inflammatory agent valdecoxib, its prodrug parecoxib and the semisynthetic β -lactam antibiotics cloxacillin and dicloxacillin, being also found in the antibacterial sulfamethoxazole, the antiinflammatory isoxicam, and the antirheumatic and antiarthritic drug leflunomide.⁴

Therefore, the 1,2-isoxazole moiety is highly regarded in Medicinal and Organic Chemistry, as a privileged heterocycle, a useful building block and a masked 1,3-dicarbonyl (an important synthetic functionality) scaffold,⁵ due to the easy cleavage of its N–O bond.⁶

The 1,2-isoxazole ring is generally constructed employing two main alternative methodologies, namely the condensation of hydroxylamine with 1,3-dicarbonyl derivatives and related compounds such as α,β -unsaturated ketones and nitriles, or their synthetic equivalents, and the [3 + 2] cycloaddition of alkynes with nitrile oxides.⁷

On the other hand, the 1,3-diynes are very interesting compounds, because they can participate in various reactions leading to heterocyclic compounds, including intramolecular cyclization, 1,3-dipolar addition and cyclization *via* two-fold attack at the acetylene bond, among others.⁸ Therefore, this structural moiety is an important building block, being found in synthetic intermediates and different products of biomedical⁹ or technological interest.¹⁰

Complex structures containing conjugated triple bonds are also found as natural products, often embodied with relevant biological activities.¹¹ Examples of these are dipline D (Fig. 1), isolated from the sponge *Diplastrella* sp.,^{12a} which exhibits potent anti-HIV activity, as well as falcariinol and falcariindiol, obtained from *Daucus carota* (carrots) and *Panax ginseng* (red ginseng), which feature antibacterial, antifungal, anti-inflammatory and platelet anti-aggregation properties.¹²

Alkynes are usually considered carbonyl surrogates;¹³ this can be exemplified by the preparation of acetophenone oxime

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil. E-mail: silveira@quimica.ufsm.br; marquimica@gmail.com; margiani.fortes@ufsm.br; daviback@gmail.com; Fax: +55-55-32204754; Tel: +55-55-3220-4754

^bInstituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, SF, Argentina. E-mail: kaufman@igir-conicet.gov.ar; Fax: +54-341-4370477; Tel: +54-341-4370477

† Electronic supplementary information (ESI) available: Selected spectra of intermediates and final products. CCDC 1027053. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c4ra11571f

Cite this: *RSC Adv.*, 2014, 4, 34519Received 11th June 2014
Accepted 29th July 2014

DOI: 10.1039/c4ra05625f

www.rsc.org/advances

A convenient eco-friendly system for the synthesis of 5-sulphenyl tetrazole derivatives of indoles and pyrroles employing $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in PEG-400†

Margiani P. Fortes,^a Mariana M. Bassaco,^a Teodoro S. Kaufman^{*b}
and Claudio C. Silveira^{*a}

The use of $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in poly(ethylene glycol) 400 (PEG-400), as an efficient and eco-friendly promoter system for the convenient synthesis of 5-sulphenyl tetrazoles derived from indoles and pyrroles, is reported. The synthesis entails the [3 + 2] cycloaddition reaction of NaN_3 with 3-thiocyanato indoles (including 3,3'-di-thiocyanato-1*H*,1*H*'-2,2'-biindoles) and 2-thiocyanato pyrroles. The thiocyanates were conveniently obtained by the oxone-mediated thiocyanation of differently substituted starting indoles, 1*H*,1*H*'-2,2'-biindoles and *N*-aryl pyrroles with NH_4SCN . The scope and limitations of the transformation were also studied.

Introduction

The tetrazoles are azapyrrole-type five-membered ring 6π-heterocycles, containing four contiguous nitrogen atoms,^{1a} which have received much attention in recent years due to their diverse technological uses and numerous applications in biology. Tetrazoles are not found in Nature;^{1b} however, due to their acidic character, metabolic stability and close structural similarity with carboxylic acids, they are considered isosteres of the latter.²

The 5-sulphenyl tetrazoles are a small and special group of tetrazoles that are progressively becoming more ubiquitous; they can be found as a distinguished motif in active pharmaceutical ingredients and other potentially bioactive molecules (Fig. 1).

Their derivatives have been shown to act as leukotriene antagonists (A–C)^{3a–c} and acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors (D),^{3d} being potentially useful in therapies for allergy and hypercholesterolemia, respectively.

Other compounds featuring a 5-sulphenyl tetrazole moiety, such as D, were also found to be selective agonists of the EP4 subtype of prostaglandin E2 receptors,^{3e} with application in the treatment of glaucoma and other prostaglandin-mediated conditions, as in the case of indole derivative E.^{3f}

On the other hand, the 5-sulphenyl tetrazole motif has also been included in antibiotics (G),^{4a} antiviral (H),^{4b} analgesic (I)^{4c} and antitubercular (J)^{4d} agents.

The technological applications of 5-sulphenyl tetrazoles include their use as 1*H*-tetrazole replacements in oligonucleotide synthesis,^{5a,b} due to the improved solubility and acidity caused by the thioether moiety, which enhances their ability to act as activators^{5c,d} and promoters of phosphate ester hydrolysis.^{5e} They are also suitable capping agents for the stabilization of CdS and noble metal (Au, Ag, Pd, Pt) nanoparticles.^{6a}

5-Thiotetrazoles have been employed as ligands,^{6b} taking advantage of their relative stability to oxidation and high coordination ability.^{6b} Their capacity to form stable complexes with various metal ions is widely used in photo processes and for protection of metals against corrosion.^{6c}

Despite their usefulness, systematic research work devoted to the synthesis of 5-sulphenyl tetrazoles as a class of molecules has been rather scarce.⁶ In fact, a critical analysis of the literature revealed that besides the pioneering work of Lieber and Enkoji,⁷ they have been mostly synthesized during studies on 5-ary(alkyl) tetrazoles, and together with the latter.⁷

Approaches to the synthesis of 5-alkyl(aryl)thiotetrazoles include (a) the nucleophilic displacement of suitable leaving groups with 5-tetrazoyl mercaptan or its tautomer,^{8a–c} (b) the reaction of isothiocyanates and azides, which yields tetrazole-thiols/thiones, that can exist in different tautomeric forms;^{8d–f} (c) the reaction of substituted thiosemicarbazides with aralkyl chlorides, followed by diazotization and reaction of the product with a Friedel Crafts catalyst;^{8g} (d) the $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction of arylsulfonyl tetrazoles with thiophenols^{8h} and (e) the [3 + 2] cycloaddition reaction between thiocyanates and sources of hydrazoic acid, such as azides.

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil. E-mail: silveira@quimica.ufsm.br; margiani.fortes@ufsm.br; marquimica@gmail.com; Fax: +55-55-3220-8754; Tel: +55-55-3220-8754

^bInstituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Suipacha 531, S2002LBR, Rosario, SP, Argentina. E-mail: kaufman@iqir-conicet.gov.ar; Fax: +54-341-4570-477; Tel: +54-341-4570-477

† Electronic supplementary information (ESI) available: Selected spectra of intermediates and final product. See DOI: 10.1039/c4ra05625f



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Photochemistry and Photobiology A:
Chemistryjournal homepage: www.elsevier.com/locate/jphotochemSynthesis and photophysical characterization of novel π -conjugated vinyl sulfidesMariana M. Bassaco^a, Matias Monçalves^a, Francieli Rinaldi^a, Teodoro S. Kaufman^b,
Claudio C. Silveira^{a,*}^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, 97105-900 Santa Maria, R.S., Brazil^b Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Sulpach 531, S2002LRK Rosario, Argentina

ARTICLE INFO

Article history:
Received 27 March 2014
Received in revised form 2 June 2014
Accepted 4 June 2014
Available online 12 June 2014

Keywords:
Vinyl sulfides
Wittig–Horner reaction
Fluorescence
 π -Conjugated system

ABSTRACT

The synthesis and photophysical properties of a series of π -conjugated vinyl sulfides are described. These compounds exhibited their absorption maxima in the range of 350–366 nm, while the emission spectra displayed peaks in the zone of 421–441 nm; both of them were influenced, although in different degrees, by the extent of the conjugated system. Red-shifted absorption and emission were observed when the π -conjugation was extended, clearly indicating that the sulfur atom participates as a bridge within these highly conjugated structures. Therefore, this preliminary investigation suggests that vinyl sulfide-based π -conjugated materials are promising compounds for the development of novel and efficient organic emitters.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Luminescent compounds are attracting considerable attention in the fields of biochemistry and materials science [1]. The development of polyconjugated fluorescent organic compounds has been extensively investigated in recent years due to their variety of optical, electrical and photoelectric properties, and their potential applications in organic optoelectronics, molecular electronics and manufacturing of organic light-emitting devices (OLEDs).

The OLEDs are a class of highly advanced electronic devices which have great quantum efficiencies and are now being commercially available in handheld apparatus and all-size full-color displays, where they act as successful replacements of the old cathode ray tubes and the most modern liquid crystal displays [2]. Therefore, new photoactive materials are continually being developed for application in high-efficiency organic devices and the development of simple synthetic routes to wavelength-tunable fluorophores, with potential applications in electronic and photonic devices, is of great interest [3].

So far, the fluorophores that have demonstrated suitability in this area have a large and effective π -conjugated system, as the

most relevant common feature (Fig. 1). In many of these compounds, the π -conjugated system embodies a sulfur derivative, mainly thiophene-based (A–E) [4], but heterocycles such as benzothiazoles (E) [5], benzothiazoles (F) [6] and others [7] have also been described.

The frequent use of these heterocycles as π -bridges for design of efficient conjugated structures stems from their excellent optical and electronic properties, as well as thermal and environmental stabilities, intrinsic electron-rich nature, and ability to furnish derivatives under relatively simple conditions [8].

Opposite to the ubiquity of sulfur-containing heterocycles, the presence of non-heterocyclic sulfur atoms in organic emitters has been essentially limited. They were placed as linkers [9] between aromatic structures (G–M), such as in the pyrene derivatives PyGO (H) and (I), a precursor of visual chemosensors for peroxides [10], and in the substituted anthracene ANS (J). Alternatively, thioester [11] or disulfide (K) [12] moieties have been used as peripheral structural elements to connect molecular wires or just to anchor various probes to gold particles.

It has been demonstrated that the incorporation of sulfur to the anthracene core drastically changes the photo- and electronic properties of the resulting molecules, suggesting that the lone pair of electrons of sulfur participate in the photo-induced electron transfer to the excited state of the aromatic tricycle [13]. On the other hand, Yanai and co-workers [14] synthesized a thioketene

* Corresponding author. Tel.: +55 55 32208754.
E-mail address: silveira@quimica.ufsm.br (C.C. Silveira).

Protective effect of ((4-*tert*-butylcyclohexylidene) methyl) (4-methoxystyryl) sulfide, a novel unsymmetrical divinyl sulfide, on an oxidative stress model induced by sodium nitroprusside in mouse brain: involvement of glutathione peroxidase activity

Francine R. Ianski^a, Catiane B. Alves^a, Mariana M. Bassaco^b, Claudio C. Silveira^b and Cristiane Luchese^c

^aPrograma de Pós-Graduação em Nanociências, Centro Universitário Franciscano, ^bDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria and ^cCentro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

Keywords

antioxidant; brain; glutathione peroxidase activity; oxidative stress; sulfur

Correspondence

Cristiane Luchese, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Campus Capão do Leão, Pelotas, CEP: 96010-900, RS, Brazil.
E-mail: cristiane_luchese@yahoo.com.br

Received November 1, 2013

Accepted June 3, 2014

doi: 10.1111/jpp.12300

Abstract

Objectives In this study, the antioxidant action of ((4-*tert*-butylcyclohexylidene) methyl) (4-methoxystyryl) sulfide, a novel unsymmetrical divinyl sulfide, against oxidative damage induced by sodium nitroprusside (SNP) in brains of mice was investigated.

Methods Mice received SNP (0.335 μmol/site, intracerebroventricular) 30 min after administration of sulfide (10 mg/kg, intragastrically). After 1 h, animals were sacrificed and the brains were removed to biochemistry analysis. Thiobarbituric acid reactive species (TBARS), protein carbonyl (PC) and non-protein thiol (NPSH) levels, as well as catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) and glutathione S-transferase (GST) activities were determined.

Key findings SNP increased TBARS and PC levels, CAT, GPx, GR and GST activities and reduced NPSH levels. Administration of the sulfide attenuated the changes produced by SNP and increased per se GPx activity in brains of mice. Toxicological parameters revealed that this compound did not cause acute renal or hepatic damage.

Conclusions In conclusion, ((4-*tert*-butylcyclohexylidene) methyl) (4-methoxystyryl) sulfide protected against oxidative damage caused by SNP in mouse brain. GPx activity is involved, at least in part, in the cerebral antioxidant action of this compound.

Introduction

Sulfur is an essential component of relevant biomolecules, such as amino acids, proteins, enzymes and micronutrients, also being important for physiological body functions.^[1] This element is present in many foods of plants and animals origin, as milk and dairy, garlic, onions, eggs, fruits, cruciferous vegetables and others.^[1-3]

In this way, sulfur compounds have been investigated for their antioxidant properties and their ability to prevent disease. Several sulfur-containing biological compounds, as glutathione (GSH), cysteine, methionine and others, have demonstrated antioxidant effect and^[3-6] anticarcinogenic

properties.^[7-9] Additionally, hepatoprotective effects of sulfur compounds were demonstrated in experimental models.^[10,11] Based on significant pharmacological action of organosulfur compounds, numerous molecules have been synthesized with well-defined objectives: to select substances with specific actions, high efficacy, low side effects in biological tests, and easy and simple synthesis. In this context, ((4-*tert*-butylcyclohexylidene) methyl) (4-methoxystyryl) sulfide is a novel organosulfur compound of the class of unsymmetrical divinyl sulfides, obtained from bis ((diphenylphosphino)l)methyl) sulfide,

Synthesis of (Diphenylphosphinoyl)methyl Vinyl Sulfides, Symmetric and Asymmetric Divinyl Sulfides from Bis[(diphenylphosphinoyl)methyl] Sulfide

Claudio C. Silveira,^{a*} Francieli Rinaldi,^a Mariana M. Bassaco,^a Rafael C. Guadagnin,^b Teodoro S. Kaufman^c

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil
Fax +55(55)32208754; E-mail: silveira@quimica.ufsm.br

^b Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo, 09971-270, Diadema, SP, Brazil

^c Instituto de Química Rosario (QUIR, CONICET-UNR), Suipacha 531, S2002 LRK Rosario, Argentina

Received 28 December 2010; revised 17 February 2011

Abstract: Convenient Horner–Wittig-based synthetic approaches to the preparation of (diphenylphosphinoyl)methyl vinyl sulfides as well as symmetrically and unsymmetrically substituted divinyl sulfides, are described. The syntheses involve the use of the easily available bis[(diphenylphosphinoyl)methyl] sulfide as a common starting material and sodium hydride as base, in tetrahydrofuran.

Key words: sulfur, Wittig reaction, alkenation, ketones, aldehydes

The important role played by organochalcogen compounds in modern organic synthesis is due mainly to their chemo-, regio-, and stereoselective reactions;¹ they also display some useful biological activities.² Vinylic chalcogenides are versatile compounds for the synthesis of various substances and for the preparation of products or materials with targeted properties.³ Most of the useful strategies that have been devised to access these compounds entail the formation of new C–C bonds;⁴ other reported synthetic methods are either narrow in scope, involve the use of starting materials that are not readily available, or require expensive catalysts (Pd, Pt, Rh, Ru, etc.).⁵ Therefore, simple and efficient synthetic methods that allow access to these compounds are still needed.

We have previously reported the preparation and a preliminary study of the reactivity of chalcogenyl phosphonates and phosphane oxides, where the feasibility of preparing (diphenylphosphinoyl)methyl vinyl chalcogenides, as well as symmetrically and unsymmetrically substituted divinyl sulfides, selenides and tellurides from the corresponding (diphenylphosphinoyl)methyl chalcogenides, was demonstrated.⁶

Therefore, in continuation of these studies, as a result of our interest in preparing new vinylic chalcogenides based on the Wittig and Horner–Wittig reactions,⁷ and in order to better determine the scope and limitations of our strategy, here, we wish to report a more comprehensive study. Moreover, we provide a detailed account of our efforts towards the synthesis of (diphenylphosphinoyl)methyl vinyl sulfides as well as symmetrically and unsymmetrically substituted divinyl sulfides, employing bis[(diphenyl-

phosphinoyl)methyl] sulfide (**1**) as a convenient source of the chalcogen.

Attention was first directed towards the synthesis of (diphenylphosphinoyl)methyl sulfides. The starting sulfur reagent **1** was efficiently prepared in three steps and 81% overall yield as a bench-stable solid, by employing our previously reported procedure.⁶

The challenge was to find reaction conditions that would allow the transformation to be stopped after only one of the two possible reactive positions of the starting sulfide had reacted, thus minimizing further transformation of the desired vinyl sulfide into a symmetrically substituted divinyl sulfide-type product.

In order to develop and optimize suitable reaction conditions, initial experiments were carried out with limiting amounts (1.1 equiv) of 4-*tert*-butyl cyclohexanone as a model carbonyl compound, in a solid–liquid two-phase system consisting of dichloromethane and a twofold molar excess of solid potassium hydroxide, to which 18-crown-6 was added as phase-transfer catalyst.⁸ However, this approach met with failure and none of the expected product was recovered. The same outcome was observed when the transformation was attempted at room temperature in a biphasic system of 50% aqueous sodium hydroxide and dichloromethane to which triethyl benzylammonium chloride (TEBACl), as phase-transfer catalyst, was added.⁹

The use of organolithium reagents was deliberately avoided because, in the case of enolizable carbonyls, it is known that they may react preferentially with the carbonyl moiety. This has been shown to result in poor yields of vinyl sulfides, a problem that was partially solved by the group of Stéphan.^{9a,10} On the other hand, carrying out the reaction in benzene at room temperature with potassium *tert*-butoxide as base, to which a catalytic amount of 18-crown-6 was added, furnished exclusively the symmetrically substituted divinyl sulfide (49% yield) within three hours at room temperature.

In view of the above outcome, a milder and more selective reagent was sought. To our satisfaction, when the reaction was performed with sodium hydride in tetrahydrofuran, 65% of the desired vinylic sulfide product was isolated after heating at 60 °C for 24 hours. However, because the reaction with ketones and sodium hydride as the base is heterogeneous, it was relatively slow. Therefore, the ef-

SYNTHESIS 2011, No. 8, pp 1233–1242

Advanced online publication: 24.03.2011

DOI: 10.1055/s-0030-1259969; Art ID: M57110SS

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles Structure, Reactions, Synthesis and Application*; Wiley, NY, 2013; (b) Saini, M. S.; Kumar, A.; Dwivedi, J.; Singh, R. *Int. J. Pharma Sci. Res.* **2013**, *4*, 66.
2. (a) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620; (b) Schmidt, A.; Dreger, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1423; (c) Kumar, K. A.; Jayarooma, P. *Int. J. Pharma. Chem. Bio. Sci.* **2013**, *3*(2), 294.
3. (a) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Soares, J. R.; Victoria, F. N.; Martinez, D. M.; Savegnago, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4926; (b) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M.; von Mühlen, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10464; (c) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Villetti, M. A.; Back, D. F.; Kaufman, T. S. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2912; (d) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2014; (e) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Wolf, L.; Martins, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4560; (f) Silveira, C. C.; Mendes, S. R.; Líbero, F. M.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6060; (g) Kuhn, B. L.; Fortes, M. P.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1648.
4. (a) Shi, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2763; (b) Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry in Studies in Organic Chemistry*, 2 edition, Elsevier Amsterdam, 1988; (c) Brandsma, L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques in Best Synthetic Methods*, Elsevier, Amsterdam, 1981.
5. Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422.
6. Eglinton, G; Galbraith, A. R. *Chem Ind.* **1956**, 737.
7. Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1275.
8. Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
9. Stefani, H. A.; Guarezemini, A. S.; Cella, R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7871.
10. Adimurthy, S.; Malakar, C. C.; Beifuss, U. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5648.
11. Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26,523.
12. (a) Alomso, D. A.; Carmen, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1146; (b) Batsanov, A. S.; Collings, J. C.; Fairlamb, I. J. S.; Holland, J. P.; Howard, J. A. K.; Lin, Z.; Marder, T. B.; Parsons, A. C.; Wardand, R. M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 703; (c) Shi, M.; Qian, H. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 771; (d) Yang, F.; Cui, X.; Li, Y.; Zhang,

- J.; Ren, G.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1963; (e) Yan, J.; Wu, J.; Jin, H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3636; (f) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C.-P.; Weskamp, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 616.
13. Chen, S.-N.; Wu, W.-Y.; Tsai, F.-Y. *Green Chem.* **2009**, *11*, 269.
 14. Kuhn, P.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Louis, B.; Pale, P.; Sommer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 423.
 15. Wang, D.; Li, J.; Li, N.; Gao, T.; Hou, S.; Chen, B. *Green Chem.* **2010**, *12*, 45.
 16. Yin, K.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Green Chem.* **2011**, *13*, 591.
 17. Paixao, M. W.; Weber, M.; Braga, A. L.; de, A. J. B.; Deobald, A. M.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2366.
 18. Singh, F. V.; Amaral, M. F. Z. J.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2636.
 19. Damle, S. V.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7085.
 20. Chen, Z.; Jiang, H.; Wang, A.; Yang, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6700.
 21. Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. In *Chemistry of Acetylenes*; Viehe, H. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1969; pp 597–647.
 22. Jiang, H.-F.; Wang, A. Z. *Synthesis* **2007**, 1649.
 23. Jiang, H.-F.; Tang, J.-Y.; Wang, A.-Z.; Deng, G.-H.; Yang, S.-R. *Synthesis* **2006**, 1155.
 24. Wang, S.; Yu, L.; Li, P.; Meng, L.; Wang, L. *Synthesis* **2011**, 1541.
 25. Yin, W.; He, C.; Chen, M.; Zhang, H.; Lei, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 709.
 26. Peng, H.; Xi, Y.; Ronaghi, N.; Dong, B.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13174.
 27. Negishi, E.-I.; Hata, M.; Xu, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3687.
 28. Li, S. T.; Schnabel, T.; Lysenko, S.; Brandhorst, K.; Tamm, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7189.
 29. (a) Gronowitz, S.; Hornfeldt, A. B. *Thiophenes*: Elsevier, Oxford, 2004; (b) Press, J. B. In *Heterocyclic Chemistry. Thiophene and its Derivatives*; Gronowitz, S., Ed.; Wiley: New York, 1990; Vol. 44 (Part 4), pp. 397–502.
 30. Schulte, K. E.; Reisch, J.; Horner, L. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 920.
 31. Beny, J. P.; Dhawan, S. N.; Kagan, J.; Sundlass, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2201.
 32. Kagan, J.; Arora, S. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4317.
 33. Tang, J.; Zhao, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5488.
 34. Jiang, H.; Zeng, W.; Li, Y.; Wu, W.; Huang, L.; Fu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5179.
 35. Reisch, J.; Schulte, K. E. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 241.

36. Chalk, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3487.
37. Hua, R.; Zheng, Q. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4512.
38. Zheng, Q.; Hua, R.; Jiang, J.; Zhang, L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8252.
39. Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.
40. Matsuda, T.; Kadowaki, S.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2007**, 2627.
41. Matsuda, T.; Kadowaki, S.; Yamaguchi, Y.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1056.
42. Keter, F. K.; Darkwa, J. *Biometals* **2012**, *25*, 9.
43. Bhosalea, S.; Kurhadea, S.; Prasadb, U. V.; Pallea, V. P.; Bhuniya, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3948.
44. (a) Das, B.; Holla, H.; Mahender, G.; Banerjee, J.; Reddy, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7347; (b) Chatterjee, N.; Pandit, P.; Halder, S.; Patra, A.; Maiti, D. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7775; (c) Jen, T.; Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 728.
45. Jawalekar, A. M.; Reubsat, E.; Flores, P. J. T. R.; van Delft, F. L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3198.
46. Mohammed, S.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3470.
47. Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3982.
48. Dou, G.; Xu, P.; Li, Q.; Xi, Y.; Huang, Z.; Shi, D. *Molecules* **2013**, *18*, 13645.
49. Powers, J.; Ma, F.; Jendza, K.; Wang, B.; Meredith, E.; Mainolfi, N. *Synthesis* **2013**, *45*, 171.
50. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203.
51. Waldo, J. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9643.
52. Sperança, A.; Godoi, B.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1630.
53. Dong, K.-Y.; Qin, H.-T.; Bao, X.-X.; Liu, F.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5266.
54. Gao, P.; Li, H.-X.; Hao, X.-H.; Jin, D.-P.; Chen, D.-Q.; Yan, X.-B.; Wu, X.-X.; Song, X.-R.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6298.
55. Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2418.
56. Nasser, M. A.; Salimia, M.; Esmail, A. A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61193.
57. Guo, S.; Wang, J.; Guo, D.; Zhang, X.; Fan, X. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3772.
58. Vuluga, D.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Green Chem.* **2009**, *11*, 156.
59. (a) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381; (b) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
60. Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; J. Wiley and Sons: New York, 1984.

61. (a) Sui, Z.; Guan, J.; Ferro, M. P.; McCoy, K.; Walter, M. P.; Murria, W. V.; Singer, M.; Steber, M.; Ritchie, D. M.; Argentieri, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 601; (b) Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943; (c) Donohue, S. R.; Halldin, C.; Pike, V. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2789.
62. Dadiboyena, S.; Valente, E. J.; Hamme II, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1341.
63. (a) Dadiboyena, S.; Xu, J.; Hamme, A. T., II *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1295; (b) Xu, J.; Hamme, A. T., II *Synlett* **2008**, 919; (c) Hamme, A. T., II; Xu, J.; Wang, J.; Cook, T.; Ellis, E. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2885.
64. Kong, Y.; Tang, M.; Wang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 576.
65. (a) Foster, R. S.; Jakobi, H.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1506; (b) Harju, K.; Vesterinen, J.; Yli-Kauhaluoma, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2219; (c) Browne, D. L.; Taylor, J. B.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 984; (d) Foster, R. S.; Jakobi, H.; Harrity, J. P. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4858; (e) Foster, R. S.; Huang, J.; Vivat, J. F.; Browne, D. L.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4052.
66. Specklin, S.; Decuypere, E.; Plougastel, L.; Aliani, S.; Taran, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7772.
67. (a) Applegate, J.; Turnbull, K. *Synthesis* **1988**, 1011; (b) Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D. *J. Chem. Soc.* **1950**, 1542.
68. Wen, J.-J.; Tang, H.-T.; Xiong, K.; Ding, Z.-C.; Zhan, Z.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5940.
69. Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636.
70. Rai, P.; Srivastava, M.; Singh, J.; Singh, J. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 779.
71. Wang, L.; Yu, X.; Feng, X.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1693.
72. Yu, X.; Huang, N.; Feng, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Synthesis* **2014**, *46*, 2422.
73. (a) Dolle, R.E.; Nelson, K.H. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 235; (b) Franzen, R.G. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 195; (c) Dolle, R.E. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 477; (d) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.G.; Lubell, W.D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789.
74. (a) Kikugawa, Y.; Miyake, Y. *Synthesis* **1981**, 461; (b) Zhang, H.; Liu, D.; Chen, C.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9581.
75. Muñoz, M. P.; Torre, M. C. de La; Sierra, M. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4499.
76. (a) Löber, S.; Rodriguez-Loaiza, P.; Gmeiner, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1753; (b) Damodiran, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3611.
77. (a) Cantet, A-C.; Carreyre, H.; Gesson, J-P.; Jouannetaud, M-P.; Renoux, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2875; (b) Abbiati, G.; Casoni, A.; Canevari, V.; Nava, D.; Rossi, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4839.

78. (a) Haider, N.; Käferböck, J. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6495; (b) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bellinazzi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E.; Zanzola S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4088; (c) Dai, W.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6647; (d) Abbiati, G.; Arcadi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5331.
79. (a) Li, C.; Liu, X.; Yuan, M.; Li, J.; Guo, J.; Xu, J.; Zhu, M.; Lv, J. Liu, H.; Li, Y. *Langmuir* **2007**, *23*, 6754; (b) Montenegro, H. E.; Ramírez-López, P.; Torre, M. C. de La; Asenjo, M.; Sierra, M. A.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3798.
80. Diederich, F.; Stang, P. J *Modern Acetylene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1995.
81. (a) Ladika, M.; Fisk, T. E.; Wu, W. W.; Jons, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12093; (b) Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R. V. A.; Faber, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9115; (c) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819; (d) Zhou, Y. Z.; Ma, H. Y.; Chen, H.; Qiao, L.; Yao, Y.; Cao, J. Q.; Pei, Y. H. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1455.
82. Lerch, M. L.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 667.
83. Lechner, D.; Stavri, M.; Oluwatuyi, M.; Perda-Miranda, R.; Gibbons, S. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 331.
84. Bohlmann, H. S. F.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1964**, *97*, 794.
85. Vilhelmsen, M. H.; Jensen, J.; Tortzen, C. G.; Nielsen, M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 701.
86. (a) Sindhu, K. S.; Anilkumar, G. *RSC adv.* **2014**, *4*, 27867; (b) Jover, J.; Spuhler, P.; Zhao, L.; McArdleb, C.; Maseras, F. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4200; (c) Fomina, L.; Vazquez, B.; Tkatchouk, E.; Fomine, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6741; (d) Zhu, Y.; Shi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7451.
87. Niu, X.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5559.
88. (a) Butler, P.; Gallagher, J. F.; Manning, A. R.; Mueller-Bunz, H.; McAdam, C. J.; Simpson, J.; Robinson, B. H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4545. (b) McAdam, C. J.; Manning, A. R.; Robinson, B. H.; Simpson, J. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1673; (c) Gallagher, J. F.; Butler, P.; Hudson, R. D. A.; Manning, A. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 75; (d) Butler, P.; Gallagher, J. F.; Manning, A. R. *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 343.
89. a) He, J.-A.; Yang, K.; Kumar, J.; Tripathy, S. K.; Samuelson, L. A.; Oshikiri, T.; Katagi, H.; Kasai, H.; Okada, S.; Oikawa, H.; Nakanashi, H. *J. Phys. Chem. B.* **1999**, *103*, 11050; b) Yaji, T.; Isoda, S.; Kawase, N.; Kobayashi, T.; Takeda, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2000**, *349*, 107; c) Arai, M.; Okada, S. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1012; d) Miyazaki, Y.;

Okamoto, K.; Tsuchiya, K.; Ogino, K. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1217; e) Yee, K. C. Carbazolyl diacetylenic compounds. US Patent 4,125,534, 1978.

90. Maretina, I. A.; Trofimov, B. A. *Adv. Heterocyclic Chem.* **2002**, *82*, 157.

91. a) Liang, X.; Lee, C.-J.; Chen, X.; Chung, H.-S.; Zeng, D.; Raetz, C. R. H.; Li, Y.; Zhou, P.; Toone, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 852; b) Liang, X.; Lee, C.-J.; Zhao, J.; Toone, E. J.; Zhou, P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6954; c) Kyi, S.; Wongkattiya, N.; Warden, A. C.; O'Shea, M. S.; Deighton, M.; Macreadie, I.; Graichen, F. H. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4555; d) Manzoni, L.; Belvisi, L.; Bianchi, A.; Conti, A.; Drago, C.; De Matteo, M.; Ferrante, L.; Mastrangelo, E.; Perego, P.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Servida, F.; Timpano, G.; Vasile, F.; Rizzo, V.; Seneci, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6687.

92. a) Zhang, L.; Gopee, H.; Hughes, D. L.; Cammidge, A. N. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4255; b) Jeschke, G. Sajid, M.; Schulte, M.; Ramezani, N.; Volkov, A.; Zimmermann, H.; Godt, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10107; c) Taniguchi, M.; Lindsey, J. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5549; d) Venkataramana, G.; Dongare, P.; Dawe, L. N.; Thompson, D. W.; Zhao, Y.; Bodwell, G. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2240.

93. (a) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 925; (b) Kumar, K. A.; Jayaroopa, P. *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* **2013**, *3*, 294.

94. (a) Frydenvang, K.; Pickering, D. S.; Greenwood, J. R.; Krogsgaard-Larsen, N.; Brehm, L.; Nielsen, B.; Vogensen, S. B.; Hald, H.; Kastrup, J. S.; Krogsgaard-Larsen, P.; Clausen, R. P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8354; (b) Sakuda, S.; Kimura, M. *Toxins of Microorganisms in Comprehensive Natural Products II, Vol. 4*. Mander, L.; Liu, H.-W. (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 2010, pp. 411–455; (c) Rahbak, L.; Christophersen, C. *The Isoxazole Alkaloids*, in: *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Vol. 57*, Taylor, E. C. (Ed.), Wiley, New York, 2001, pp. 185–233.

95. (a) Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775; (b) Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Bartolini, A.; Dal Piaz, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1055; (c) Li, W.-T.; Hwang, D.-R.; Chen, C.-P.; Shen, C.-W.; Huang, C.-L.; Chen, T.-W.; Lin, C.-H.; Chang, Y.-L.; Chang, Y.-Y.; Lo, Y.-K.; Tseng, H.-Y.; Lin, C.-C.; Song, J.-S.; Chen, H.-C.; Chen, S.-J.; Wu, S.-H.; Chen, K.-T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1706; (d) *The Isoxazoles: Leflunomide, Muscimol, Flucloxacillin, Sulfamethoxazole, Sitaxentan, Dicloxacillin, Abt-418, Valdecoxib, 5ia, Ibotenic Acid*, LLC Books, 2010.

96. (a) Roy, A. K.; Rajaraman, B.; Batra, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2301; (b) Wankhede, K. S.; Vaidya, V. V.; Sarang, P. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2069.
97. (a) Takenaka, K.; Nakatsuka, S.; Tsujihara, T.; Koranne, P. S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2492; (b) Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B. Suzuki T., Onitsuka K., Sasai H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919.
98. (a) Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 652; (b) Tanaka, M.; Haino, T.; Ideta, K.; Kubo, K.; Mori, A.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2277; (c) Vieira, A. A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 905.
99. Fortes, M. P.; Bassaco, M. M.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34519.
100. (a) Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 64; (b) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267; (c) Li, Y.-N.; Wang, J.-L.; He, L.-N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3485.
101. Moran, J.; Gorelsky, S. I.; Dimitrijevic, E.; Lebrun, M.-E.; Bédard, A.-C.; Séguin, C.; Beauchemin, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17893.
102. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
103. Krenske, E. H.; Davison, E. C.; Forbes, I. T.; Warner, J. A.; Smith, A. L.; Holmes, A. B.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2434.
104. (a) Beauchemin, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7039; (b) Lebrun, M.-E.; Pfeiffer, J. Y.; Beauchemin, A. M. *Synlett* **2009**, 1087.
105. (a) Beauchemin, A. M.; Moran, J.; Lebrun, M.-E.; Séguin, C.; Dimitrijevic, E.; Zhang, L.; Gorelsky, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1410; (b) Moran, J.; Pfeiffer, J. Y.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1895.
106. (a) McDonald, E.; Jones, K.; Brough, P. A.; Drysdale, M. J.; Workman, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1193; (b) Qiao, J. X.; Cheng, X.; Smallheer, J. M.; Galemno, R. A.; Drummond, S.; Pinto, D. J. P.; Cheney, D. L.; He, K.; Wong, P. C.; Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1432; (c) Singh, P.; Paul, K.; Holzer, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5061; (d) Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Manna, F.; Chimenti, P.; Secci, D.; Befani, O.; Turini, P.; Ortuso, F.; Alcaro, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 425; (e) Kasiotis, K. M.; Tzanetou, E. N.; Haroutounian, S. A. *Front. Chem.* **2014**, *2*, Art. 78.

107. (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies In Targets in Heterocyclic Systems* Vol. 6, Attanasi, O. A.; Spinelli, D. Eds.; RSC, Cambridge, UK, 2002, pp. 52; (b) Kumar, H.; Saini, D.; Jain, S.; Jain, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 248; (c) Bekhit, A. A.; Hymete, A.; Bekhit, A. E.-D. A.; Damtew, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1014; (d) Zhang, L.; Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Geng, R.-X.; Zhou, C.-H. *Med. Res. Rev.* **2014**, *34*, 340.
108. (a) Lamberth, C. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1467; (b) Vors, J.-P.; Gerbaud, V.; Gabas, N.; Canselier, J. P.; Jagerovic, N.; Jimeno, M. L.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 555.
109. (a) Abdel-Aziz, H. A.; Al-Rashood, K. A.; ElTahir, K. E. H.; Suddek, G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 416; (b) Hassan, G. S.; Abou-Seri, S. M.; Kamel, G.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 482.
110. Kim, M.; Sim, C.; Shin, D.; Suh, E.; Cho, K. *Crop Protect.* **2006**, *25*, 542.
111. Marcic, D. *Exp. Appl. Acarol.* **2005**, *36*, 177.
112. (a) Mukherjee, R. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 151; (b) Nelana, S. M.; Darkwa, J.; Guzei, I. A.; Mapolie, S. F. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1835;
113. (a) Ye, C.; Gard, G. L.; Winter, R. W.; Syvret, R. G.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3841; (b) Willy, B.; Müller, T. J. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 2082; (c) Gondek, E. *Mat. Lett.* **2013**, *112*, 94.
114. (a) Paudler, W. W.; Zeiler, A. G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 999; (b) Khrimyan, A. P.; Karapetyan, A. V.; Badanyan, S. O. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1984**, *20*, 189; (c) Kramer, S.; Madsen, J. L. H.; Rottlaender, M.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2758; (d) Kinjo, R.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5560.
115. Cebrowski, P. H.; Roveda, J.-G.; Moran, J.; Gorelsky, S. I.; Beauchemin, A. M. *Chem. Commun.* **2008**, 492.
116. Hinman, R. L. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1587.
117. Benedetti, E.; Lemièrre, G.; Chapellet, L.-L.; Penoni, A.; Palmisano, G.; Malacria, M.; Goddard, J.-P.; Fensterband, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4396.
118. Banerjee, S.; Barnea, E.; Odom, A. L. *Organometallics* **2008**, *27*, 1005.
119. Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, W.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5831.
120. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5a Edição. Elsevier, New York, 2003.
121. (a) Roxburgh, C. J.; Sammes, P. G.; Abdullah, A. *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 226; (b) Samsoniya, S. A.; Barbakadze, N. N.; Chikvaidze, I. S. *Arkivoc* **2012**, 143.
122. Masters, K.-S.; Wallesch, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9060.

123. Prieto, M.; Zurita, E.; Rosa, E.; Muñoz, L.; Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6812.
124. Peng, Y.-Y.; Liu, J.; Lei, X.; Yin, Z. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1072.
125. Samsoniya, S. A.; Esakiya, N. A.; Suvorov, N. N. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1991**, *27*, 366.
126. Haider, N.; Käferböck, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6495.
127. Haider, N.; Kabicher, T.; Käferböck, J.; Plenk, A. *Molecules* **2007**, *12*, 1900.
128. Gibe, R.; Green, J. R.; Davidson, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1003.
129. Lendel, V. G.; Pak, B. I.; Balog, I. M.; Kiyak, M. V.; Migalina, Y. V. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1990**, *26*, 108.
130. (a) Sheng, C.; Che, X.; Wang, W.; Wang, S.; Cao, Y.; Yao, J.; Miao, Z.; Zhang, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1706; (b) Chandna, N.; Kumar, S.; Kaushik, P.; Kaushik, D.; Roy, S. K.; Gupta, G. K.; Jachak, S. M.; Kapoor, J. K.; Sharma, P. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4581; (c) Jansen, M.; Dannhardt, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 855.