



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

**SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE DIDEOXINUCLEOSÍDEOS  
E 3(5)-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZÓIS DE INTERESSE  
FARMACOLÓGICO**

---

**TESE DE DOUTORADO**

**Marcio Marçal Lobo**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2015**

# **Síntese regioseletiva de Dideoxynucleosídeos e 3(5)- Trifluormetil-1*H*-pirazóis de interesse farmacológico**

Por

**Marcio Marçal Lobo**

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

**Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta**

Santa Maria, RS, Brasil

2015

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

Marçal Lobo, Marcio  
Síntese regioseletiva de Dideoxynucleosídeos e 3(5)-  
Trifluormetil-1H-pirazóis de interesse farmacológico /  
Marcio Marçal Lobo.-2015.  
272 p.; 30cm

Orientador: Nilo Zanatta  
Coorientador: Marcos Antônio Pinto Martins  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2015

1. Cicloadição 1,3-dipolar 2. Isoxazol 3. Pirazol 4.  
Celecoxib 5. Regioseletividade I. Zanatta, Nilo II.  
Pinto Martins, Marcos Antônio III. Título.

**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 REGIOSSELETIVA DE DIDEOXINUCLEOSÍDEOS E  
3(5)-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZÓIS DE INTERESSE  
FARMACOLÓGICO**

elaborada por  
**Marcio Marçal Lobo**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA**



---

**Nilo Zanatta (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)



---

**Ademir Farias Morel (UFSM)**



---

**Clarissa Piccinin Frizzo (UFSM)**



---

**Leonardo Fantinel (UNIFRA)**



---

**Simone Schneider Amaral (UFCSPA)**

Santa Maria, 29 de maio de 2015

*“E era assim que o tempo se arrastava, o sol nascia e se sumia, a lua passava por todas as fases, as estações iam e vinham, deixando sua marca nas árvores, na terra, nas coisas e nas pessoas.”*

*Erico Verissimo*

*Dedico esta tese...*

*... à minha mãe e a meu pai e também às  
minhas irmãs e sobrinha.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer às normas da ABNT pela “licença poética” oferecida, por não haver uma regra mais criteriosa na construção deste capítulo que, para mim, é um dos momentos mais importantes de todo o texto que vocês lerão a seguir. De antemão peço desculpas pelos erros que as senhoras e os senhores encontrarão no decorrer de toda a tese (vocês compreenderão estas palavras quando forem escrever as suas próprias teses de doutorado).

Sou um ser humano extremamente emotivo e grato a tudo e a todos e todas que ajudaram (direta e indiretamente) nesta construção profissional que sempre foi um sonho e, claro, agradeço esta oportunidade de poder realizá-lo. De certa forma, estes agradecimentos simbolizam muito mais do que agradecimentos, simbolizam o fim de mais uma importante etapa e com a simbologia do fim surge o saudosismo e as despedidas.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer a todas as forças do universo, independente do nome que elas tenham, por terem me feito seguir adiante enquanto os meus pensamentos se voltavam para desistir, retornar pra casa e descansar. Não é fácil, senhoras e senhores, tem horas que o fardo parece maior do que eu mesmo posso ou poderia carregar.

Agradeço aos servidores da UFSM, especialmente ao Ademir e Valéria que estão sempre empenhados em resolver nossos problemas diante a coordenação do curso, à Maria Angélica e aos operadores do RMN por dividirmos o mesmo espaço de trabalho e descanso e também pela aquisição dos espectros. Aos funcionários do NAPO pelas análises de RMN e espectrometria de massas sem as quais esse trabalho não poderia ser concluído.

Meu agradecimento especial à professora Sara M. Oliveira e sua orientada Indiara Brusco, do laboratório de Neurotoxicidade e Farmacologia desta universidade, por cederem tempo, espaço e empenho para a realização das análises biológicas das pirazolininas sintetizadas nessa tese. Também agradeço às professoras Jenifer Saffi e Cassiana Viau, da Universidade Federal de Ciência da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) pela realização dos ensaios antiproliferativos dos

dideoxynucleosídeos sintetizados neste projeto, os quais estão rendendo bons frutos. Obrigado por deixarem o meu trabalho mais especial.

Agradeço aos professores Hélio G. Bonacorso, Leonardo Fantinel e Marcos A. P. Martins e à professora Simone S. Amaral pela participação no meu “traumático” exame de qualificação.

Aos professores Leonardo Fantinel e Ademir F. Morel e às Professoras Clarissa P. Frizzo e Simone S. Amaral por aceitarem meu convite para compor a banca de avaliação desta tese.

A todos os professores que construíram minha vida escolar e acadêmica. Deixo meu mais profundo respeito e admiração.

Também gostaria de agradecer MUITO aos meus colegas de laboratório, que tornaram a minha rotina diária tão mais leve e doce. Agradeço pela amizade, pelas inúmeras rodas de mate, cafés, discussões, cervejas, vídeo game, etc. Pelos desabafos, pelas brigas e por toda sinceridade. É muito motivador trabalhar em um grupo tão fantástico. Agradeço à Estefania Aquino (Esty) por ser extremamente generosa (às vezes mandona), por se mostrar disponível para o que você precisar, pelas intermináveis horas de conversas, por movimentar a vida gastronômica do laboratório e por ser uma pessoa maravilhosa, a qual eu estimo muito e desejo todo o sucesso que ela merece. Ao Mário André Marangoni (Nino) pelas caronas, pelas histórias, por ser um grande amigo sempre presente (embora emburrado) e por ter o coração maior que o peito, tu és grande, meu amigo! À Josiane M. dos Santos (Josizinha) por ser uma pessoa amiga e extremamente competente, por ter me ajudado desde o início do mestrado, há 6 anos atrás, posso dizer que até mesmo antes disso já vinha recebendo a sua ajuda, quando em 2007 me ensinou muitas coisas sobre a rotina de laboratório. Estou sempre na torcida pela tua felicidade. À Laura de A. Souza (Lauroca), minha irmã astral, obrigado por fazer parte da minha vida, por estar sempre presente, me ouvindo ou sendo ouvida. Não é fácil encontrar pessoas como você! Obrigado também pela aquisição dos espectros de infravermelho. Ao Adriano F. Camargo (Adriamito) por me mostrar que aparências enganam, que você pode se identificar muito com pessoas que você acha “nada a ver” com você. Obrigado por ter me levado ao Brahma e por ser extremamente engraçado. Ao Paulo A. Moraes (Paulinho pirazol, n00b, etc) que demonstra uma personalidade simples e calma (que às vezes irrita por ser lento), mas que é uma grande pessoa. Uma pena eu não poder participar mais de perto do teu crescimento



na pós-graduação, confio em ti e estou sempre disponível para o que precisar. À Andreia Weber (Déia) por todas as discussões científicas e pela amizade, tenho grande admiração pela tua força de vontade! Aos queridos ICs do lab 2116-b Lucas Neumann (Bolívar) e Guilherme Leonel (Chato) por serem grandes camaradas e por estenderem nossos assuntos nas rodas de café! Boa sorte na UCLA, boli! À Alessandra Urachi (ou seria Silveira?) por ser minha amiga tão querida, por ser madrinha das minhas gatas e por ser indescritivelmente compatível com a minha personalidade! Obrigado por tudo amiga, mas não tenho como te defender.

Aos alunos de iniciação científica que me ajudaram a executar este projeto de doutorado: Felipe S. Stefanello (Salvador), Valquíria P. de Andrade (Val) que hoje já está no doutorado (o tempo voa mesmo), Bruna Canova e Thiago Silveira, agradeço-lhes pela paciência que tiveram comigo e por todo comprometimento que tiveram na execução do trabalho e pela dedicação em aprender.

Agradeço a todos os outros colegas que já passaram pelos laboratórios 2122-a e 2116-b, especialmente ao Carlos e a Liana, que são pessoas que eu admiro muito pelo conhecimento e competência.

Aos amigos e colegas dos laboratórios vizinhos, por dividirem muito mais do que espaço físico, mas por dividirem histórias, reagentes e conhecimento. Meu agradecimento em especial à Janaína Ávila (Xana) por ser, além de minha conterrânea, minha amiga querida!

Aos meus colegas do curso de doutorado, especialmente à Dr<sup>a</sup>. Mariana Bassaco e a minha futura afilhada de casamento, Dr<sup>a</sup>. Margiani Fortes, por serem pessoas que modificam os meus dias, sempre pra melhor. Pelo alto astral, por serem divas, lindas e inteligentes, pelas conversas, risadas, desabafos e besteiras. Por me motivarem sempre. Minha admiração por vocês é quase *patológica*! Espelho-me sempre em ambas. *“And remember, if you can love yourself, how in the hell you gonna love somebody else. Can I get an amen?”* RuPaul

*“...Se tento descrevê-lo aqui é justamente porque não o quero esquecer. É triste esquecer um amigo. Nem todo mundo tem um amigo. E eu corro o risco de ficar que nem as pessoas grandes, que só se interessam por números”.* Citando importante trecho do livro “O Pequeno Príncipe” do autor Antoine de Saint-Exupéry, agradeço aos meus amigos que não pertencem ao departamento de química e que tornam minha vida multidisciplinar. Obrigado ao meu amigo-irmão, Robson Borba (Mana), que é um grande presente que a vida me trouxe. Obrigado, amigo, por me

abrigar sempre dentro do teu *hediondo* coração, por me escutar, por me aconselhar, por abraçar os meus sonhos e me ajudar a conquistá-los. Te amo, muito! Ao Jardel Molinario (Amee) que me mostrou que existem amizades que transcendem o espaço físico e nos pegam pela alma. Não me imagino mentalmente longe de ti, amee. Às minhas “afilhadas” de casamento, Carol e Duda, por serem generosas e por me cativarem de uma maneira que as considero insubstituíveis. Adoro estar com vocês! Ao Felipe Lázaro (Miga) por me ensinar diariamente, através de horas e horas de conversas, que “*saudade é uma vontade de ver de novo*” e, talvez, te ver de novo seja tudo o que eu precise (todos os dias). Miga, pra sempre <#. Ao Claiton Michelotti por ser tão especial, por aguentar meus desabafos e a minha loucura. Não me abandone!

A todos os outros grandes amigos que estão em minha vida e aos que passaram por ela (seria impossível citar todo mundo), aos que deixaram marcas, aos que me fazem refletir diariamente, àqueles que diminuem meus preconceitos, me tornam uma pessoa mais humana e que luta por todas as causas. Aos meus amigos do grupo “*Ponto XY*” por tornarem minha vida mais feliz e colorida. Obrigado!

Ao meu grande orientador, Nilo Zanatta, pelos 6 anos de oportunidade, por esclarecer minhas dúvidas e pelos conselhos. Não há palavras que demonstrem o quanto sou grato.

À Simone S. Amaral por sempre acreditar em mim, por me apoiar e me incentivar até mesmo quando eu mesmo não acredite que eu possa conseguir. Você é uma inspiração pra mim. Obrigado por tudo.

Às minhas gatinhas, Jandira e Zabelê, por tornarem meus momentos em casa mais divertidos e carinhosos.

E, por último, àqueles que me suportam (literalmente) em todos os sentidos e ocasiões. Só tenho a agradecer por ter nascido em uma família tão maravilhosa e estruturada. Pai, mãe, maninhas e à minha sobrinha Isabela (sim, descobri hoje, dia 12 de maio de 2015, que serei titio! Parabéns pela gravidez, Botinho). Tudo que eu faço nessa vida, procurando acertar sempre, é pra dividir a vitória com vocês, para que se sintam orgulhosos do filho e do maninho *doutor*. Amo vocês, demais, demais. Aos meus familiares, das famílias Marçal e Lobo, o meu muito obrigado pelos desejos de sucesso e felicidade.

## RESUMO

### Síntese regioseletiva de Dideoxynucleosídeos e 3(5)-Trifluormetil-1*H*-pirazóis de interesse farmacológico

**Autor:** Marcio Marçal Lobo

**Orientador:** Nilo Zanatta

Esta tese apresenta a síntese de uma série de 29 moléculas inéditas de 1-(3-aryl-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil-4-trialometilpirimidin-2(1*H*)-onas que possuem alto interesse farmacológico, visto que são análogos a nucleosídeos naturais e sintéticos. Esses compostos foram obtidos a partir de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as 1-alil-(6-aryl)-4-trialometilpirimidin-2(1*H*)-onas e diferentes óxidos de benzonitrila, obtidos a partir das oximas selecionadas, de fórmula geral ArCH=NOH (onde Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Estiril, 2-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> e 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). As condições reacionais empregadas mostraram-se altamente regioseletivas, uma vez que, por análise dos espectros de RMN e por difratometria de raios-X, observou-se a formação apenas do isômero 3,5-substituído. Os compostos foram obtidos em bons rendimentos (58–99%) e puderam ser purificados a partir de recristalização ou através de coluna cromatográfica em sílica gel. Alguns dos compostos obtidos apresentaram atividade antineoplásica *in vitro* frente a diferentes linhagens de células tumorais. Também estão apresentados 3 novos análogos nucleosídeos pirimidínicos *N*<sup>3</sup>-substituídos, obtidos em bons rendimentos (88–97%) a partir da reação da *N*-alil-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona e de alguns óxidos de benzonitrila acima citados. As reações para a formação dos nucleosídeos *N*<sup>3</sup>-substituídos ainda necessitam de otimização.

Nesta tese também está descrito o controle regioquímico para a síntese de duas séries de pirazóis, nomeados 5(3)-aryl-3(5)-trifluormetil-(1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas, análogos estruturais do Celecoxib (14 exemplos), onde aril = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, fur-2-il, a partir da reação de ciclocondensação entre 4-aryl-1,1,1-trifluormetil-4-metóxi-3-buten-2-onas e o cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida. O isolamento de um ou outro isômero dependeu do pH inicial do meio, onde o pH básico favoreceu o isolamento do isômero 1,5-substituído com rendimentos de 73–99% e a reação conduzida em pH ácido favoreceu o isolamento do isômero 1,3-substituído, com rendimentos de 77–94%. Este estudo também possibilitou o isolamento e caracterização espectroscópica de uma série inédita de 3-aryl(heteroaryl)-5-hidróxi-5-trifluormetil-(1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas (7 exemplos) em rendimentos de 75–97%, com interessante atividade anti-inflamatória e antinociceptiva *in vivo*.

**Palavras-chave:** Cicloadição 1,3-dipolar, isoxazol, pirazol, nucleosídeo, Celecoxib, regioseletividade, trifluormetil-1*H*-pirazol.

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

Tese de Doutorado

Santa Maria, 29 de maio de 2015

## ABSTRACT

### Regioselective synthesis of Dideoxynucleosides and 3(5)-Trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles of pharmacological interest

**Author:** Marcio Marçal Lobo

**Advisor:** Nilo Zanatta

This work reports the synthesis of a series of 29 new 1-(3-aryl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl-4-trihalomethylpyrimidin-2(1*H*)-ones which have high pharmacological interest, since they are similar to natural and synthetic nucleosides. These compounds were obtained from 1,3-dipolar cycloaddition reaction between the 1-allyl-(6-aryl)-4-trihalomethylpyrimidin-2(1*H*)-ones and different benzonitrile oxides, obtained from the selected oximes of general formula  $\text{ArCH=NOH}$  (where Ar = Ph, 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 2- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , styryl, 2- $\text{OHC}_6\text{H}_4$  e 4- $\text{OHC}_6\text{H}_4$ ). The reaction conditions employed were highly regioselective, because it was observed the formation of only 3,5-substituted isomer by both NMR spectral analysis and X-ray diffractometry. The compounds were obtained in good yields (58–99%) and were purified from recrystallization or by column chromatography on silica gel. Some the obtained compounds showed antineoplastic activity *in vitro* against different tumor cell lines. Additionally, three new *N*<sup>3</sup>-substituted pyrimidinic dideoxynucleoside analogues were prepared, which were obtained in good yields (88–97%) from the reaction of *N*-allyl-2-methylthiopyrimidin-4(3*H*)-one and some of the benzonitrile oxides mentioned above. The reactions for the formation of *N*<sup>3</sup>-substituted nucleoside still require optimization.

This thesis also described the regiochemistry controlled synthesis of two series of pyrazoles, named 5(3)-aryl-3(5)-trifluoromethyl-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamides, structural analogues of Celecoxib (14 examples), where aryl = Ph, 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ , furan-2-yl, from the cyclocondensation reaction between 4-aryl-1,1,1-trifluoromethyl-4-methoxy-3-buten-2-ones and 4-hydrazinobenzenesulfonamide hydrochloride. The isolation of either isomer depended on the initial pH medium, where the alkaline pH favored the isolation of the 1,5-substituted isomer at yields of 73–99% and the reaction conducted in acid pH favored the isolation of the 1,3-substituted isomer, with yields of 77–94%. This study also allowed the isolation and spectroscopic characterization of a novel series of 3-aryl(heteroaryl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-(1*H*-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamides (7 examples) in yields of 75–97% with interesting anti-inflammatory and antinociceptive activities *in vivo*.

**Keywords:** 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazole, pyrazole, nucleoside, Celecoxib, regioselectivity, trifluoromethyl-1*H*-pyrazole.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Doctoral Thesis

Santa Maria, may 29, 2015.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Substituintes dos principais materiais de partida utilizados nesta tese .....	36
<b>Tabela 2.</b> Otimização da síntese dos compostos <b>7a(l)</b> .....	43
<b>Tabela 3.</b> Propriedades físicas e rendimentos dos produtos <b>7a(l-u)</b> .....	48
<b>Tabela 4.</b> Propriedades físicas e rendimentos dos produtos <b>7b(l-s)</b> .....	49
<b>Tabela 5.</b> Propriedades físicas e rendimentos dos produtos <b>7c(l-q)</b> .....	50
<b>Tabela 6.</b> Propriedades físicas e rendimentos dos produtos <b>7d(l-q)</b> .....	51
<b>Tabela 7.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C das (6-aryl)-1-(3-aryl-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil-4-trialometil-1 <i>H</i> -pirimidin-2-onas <b>7a(l-u)</b> , <b>7b(l-s)</b> e <b>7c-d(l-q)</b> .....	63
<b>Tabela 8.</b> Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos da série <b>9</b> .....	68
<b>Tabela 9.</b> Características físicas dos compostos da série <b>9a</b> .....	69
<b>Tabela 10.</b> Otimização das condições reacionais para obtenção do composto <b>13c</b> .81	
<b>Tabela 11.</b> Características físicas e rendimentos obtidos dos compostos <b>13c-i</b> .....	83
<b>Tabela 12.</b> Características físicas e rendimentos obtidos para os compostos <b>14c-i</b> .85	
<b>Tabela 13.</b> Otimização das condições reacionais para síntese do pirazol <b>15c</b> .....	86
<b>Tabela 14.</b> Características físicas e rendimentos obtidos para os compostos <b>15c-i</b> .88	
<b>Tabela 15.</b> Deslocamento químico de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C e <sup>19</sup> F para os compostos <b>14-15(c-i)</b> 105	

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura geral de um nucleosídeo.....	2
<b>Figura 2.</b> Estruturas da 5-fluoruracila (a), da 6-mercaptipurina (b) e da citarabina (c) .....	3
<b>Figura 3.</b> Alguns nucleosídeos análogos que possuem atividade antiviral.....	5
<b>Figura 4.</b> Estruturas de derivados pirazolínicos utilizados na indústria farmacêutica e na agricultura.....	6
<b>Figura 5.</b> Estrutura do Celecoxib .....	7
<b>Figura 6.</b> Mecanismo geral para uma reação de cicloadição 1,3-dipolar do tipo [3+2] .....	11
<b>Figura 7.</b> Formação do cicloaduto <i>trans</i> (a) e <i>cis</i> (b) .....	12
<b>Figura 8.</b> Tipos de interação HOMO-LUMO em uma cicloadição 1,3-dipolar .....	13
<b>Figura 9.</b> Exemplo de uma aproximação <i>endo</i> e <i>exo</i> .....	14
<b>Figura 10.</b> Interações orbitales dominantes entre o óxido de formonitrila e alcenos C, Z, X substituídos. <sup>59</sup> .....	15
<b>Figura 11.</b> (a) isômero 3,4-substituído: desfavorável com o aumento de R. (b) Isômero 3,5-substituído: favorecido com o aumento de R. ....	16
<b>Figura 12.</b> Equilíbrio ceto-enólico de uma trifluormetil-1,3-dicetona .....	25
<b>Figura 13.</b> Numeração dos compostos sintetizados. ....	35
<b>Figura 14.</b> Nomenclatura adotada para os compostos sintetizados .....	37
<b>Figura 15.</b> Derivatizações do nucleosídeo da citosina apresentadas nesta tese.....	47
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>7a(o)</b> a 600 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ...55	55
<b>Figura 17.</b> Expansão do espectro de <sup>1</sup> H do composto <b>7a(o)</b> a 600 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	56
<b>Figura 18.</b> Espectro de <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} para o composto <b>7a(o)</b> a 151 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ...58	58
<b>Figura 19.</b> Espectro 2D HMQC H-C para o composto <b>7a(o)</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....59	59
<b>Figura 20.</b> Experimento 2D HMBC expandido para o composto <b>7a(o)</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	59
<b>Figura 21.</b> Espectro de <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} do composto <b>7b(n)</b> a 151 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....61	61
<b>Figura 22.</b> Espectro 2D HMQC expandido do composto <b>7b(n)</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....61	61
<b>Figura 23.</b> Experimento 2D HMBC expandido para o composto <b>7b(n)</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	62
<b>Figura 24.</b> Espectro de massas (C.I. <sup>+</sup> ) do composto <b>7b(p)</b> .....64	64
<b>Figura 25.</b> ORTEP do composto <b>7a(o)</b> .....66	66
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o composto <b>9a(l)</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....71	71
<b>Figura 27.</b> Espectro de <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} do composto <b>9a(l)</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> a 100 MHz .....	72
<b>Figura 28.</b> Espectro de HMQC do composto <b>9a(l)</b> .....73	73
<b>Figura 29.</b> Espectro de HMBC expandido para o composto <b>9a(l)</b> .....	73
<b>Figura 30.</b> Estrutura do [tris(3-trifluoroacetil-canforato)europio(III)].....75	75

<b>Figura 31.</b> (a) Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ obtido para o composto <b>9a(l)</b> em $\text{CDCl}_3$ a 151 MHz. (b) Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ obtido para o composto <b>9a(l)</b> complexado ao reagente de deslocamento químico, em $\text{CDCl}_3$ a 151 MHz. ....	76
<b>Figura 32.</b> ORTEP obtido através de difração de raios-x de monocristal para o composto <b>9a(o)</b> .....	76
<b>Figura 33.</b> Representação esquemática dos isômeros 1,3- e 1,5-substituídos .....	79
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13c</b> a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ .....	91
<b>Figura 35.</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13c</b> registrado em DMSO a 100 MHz	92
<b>Figura 36.</b> Espectro de $^1\text{H}$ do composto <b>14c</b> registrado em DMSO a 600 MHz .....	93
<b>Figura 37.</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14c</b> registrado em DMSO a 151 MHz	94
<b>Figura 38.</b> Espectro de COSY para o composto <b>14c</b> .....	95
<b>Figura 39.</b> Espectro de HMQC para o composto <b>14c</b> .....	96
<b>Figura 40.</b> Espectro de HMBC para o composto <b>14c</b> .....	97
<b>Figura 41.</b> Espectro de HMBC expandido para o composto <b>14c</b> .....	97
<b>Figura 42.</b> Espectro de HMBC expandido (região dos aromáticos) para o composto <b>14c</b> .....	98
<b>Figura 43.</b> Espectro de $^1\text{H}$ do composto <b>15c</b> registrado em DMSO a 600 MHz .....	99
<b>Figura 44.</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15c</b> registrado em DMSO a 151 MHz .....	100
<b>Figura 45.</b> Espectro de HMBC obtido para o composto <b>15c</b> .....	101
<b>Figura 46.</b> Espectro de HMBC obtido para o composto <b>15c</b> (expansão 1).....	101
<b>Figura 47.</b> Espectro de HMBC obtido para o composto <b>15c</b> (expansão 2).....	102
<b>Figura 48.</b> Plotagem dos espectros de $^1\text{H}$ dos pirazóis <b>13-15c</b> .....	103
<b>Figura 49.</b> Plotagem dos espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos <b>13-15c</b> .....	103
<b>Figura 50.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos obtidos para os compostos <b>14-15c</b> a 565 MHz.....	104
<b>Figura 51.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14c</b> .....	106
<b>Figura 52.</b> Espectro de massas obtido a 70 eV para o composto <b>14c</b> .....	106
<b>Figura 53.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15c</b> .....	107
<b>Figura 54.</b> Espectro de massas obtido a 70 eV para o composto <b>15c</b> .....	107
<b>Figura 55.</b> Espectro de I.V. para o composto <b>15d</b> .....	108
<b>Figura 56.</b> Representação esquemática dos compostos sintetizados nesta tese...	111
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2c</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	145
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>2c</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ ...	145
<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>2d</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	146
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>2d</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$ ...	146
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(l)</b> a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ ..	147
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(l)</b> a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ .....	147
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(m)</b> a 400 MHz em $\text{DMSO}-d_6$	148
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(m)</b> a 100 MHz em $\text{DMSO}-d_6$ .....	148
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(n)</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$ .....	149
<b>Figura 66.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(n)</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$	149

<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(o)</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	150
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(o)</b> a 151 MHz em DMSO- $d_6$ .....	150
<b>Figura 69.</b> Espectro de COSY para o composto <b>7a(o)</b> a 600 MHz em DMSO- $d_5$ ...	151
<b>Figura 70.</b> Espectro de HMQC para o composto <b>7a(o)</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ ..	151
<b>Figura 71.</b> Espectro de HMBC para o composto <b>7a(o)</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ ..	152
<b>Figura 72.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(p)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	153
<b>Figura 73.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(p)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	153
<b>Figura 74.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(q)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	154
<b>Figura 75.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(q)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	154
<b>Figura 76.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(r)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ ..	155
<b>Figura 77.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(r)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	155
<b>Figura 78.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(s)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	156
<b>Figura 79.</b> Espectro de RMN de $^{13}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(s)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	156
<b>Figura 80.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7a(u)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	157
<b>Figura 81.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7a(u)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	157
<b>Figura 82.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(l)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ ..	158
<b>Figura 83.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(l)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	158
<b>Figura 84.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(m)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	159
<b>Figura 85.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(m)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	159
<b>Figura 86.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(n)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	160
<b>Figura 87.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(n)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	160
<b>Figura 88.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(o)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	161
<b>Figura 89.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(o)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	161
<b>Figura 90.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(p)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	162
<b>Figura 91.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(p)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	162
<b>Figura 92.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(q)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	163
<b>Figura 93.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(q)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	163
<b>Figura 94.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(r)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	164
<b>Figura 95.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(r)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$ .....	164
<b>Figura 96.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7b(s)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	165



<b>Figura 97.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7b(s)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	165
<b>Figura 98.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7c(l)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	166
<b>Figura 99.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7c(l)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	166
<b>Figura 100.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7c(m)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	167
<b>Figura 101.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7c(m)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	167
<b>Figura 102.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7c(n)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	168
<b>Figura 103.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7c(n)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	168
<b>Figura 104.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7c(o)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	169
<b>Figura 105.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7c(o)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	169
<b>Figura 106.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7c(p)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	170
<b>Figura 107.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7c(p)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	170
<b>Figura 108.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7c(q)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	171
<b>Figura 109.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7c(q)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	171
<b>Figura 110.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7d(l)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	172
<b>Figura 111.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7d(l)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	172
<b>Figura 112.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7d(m)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	173
<b>Figura 113.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7d(m)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	173
<b>Figura 114.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7d(n)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	174
<b>Figura 115.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7d(n)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	174
<b>Figura 116.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7d(o)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	175
<b>Figura 117.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7d(o)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	175
<b>Figura 118.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7d(p)</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$	176
<b>Figura 119.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7d(p)</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	176

<b>Figura 120.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>7d(q)</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	177
<b>Figura 121.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>7d(q)</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	177
<b>Figura 122.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8a</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$	178
<b>Figura 123.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>8a</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$	178
<b>Figura 124.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>8j</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$	179
<b>Figura 125.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>8j</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$	179
<b>Figura 126.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9a(l)</b> a 600 MHz em $\text{CDCl}_3$	180
<b>Figura 127.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>9a(l)</b> a 151 MHz em $\text{CDCl}_3$	180
<b>Figura 128.</b> Espectro de HMQC para o composto <b>9a(l)</b> a 600 MHz em $\text{CDCl}_3$	181
<b>Figura 129.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9a(o)</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$	182
<b>Figura 130.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>9a(o)</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$	182
<b>Figura 131.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>9a(q)</b> a 400 MHz em $\text{CDCl}_3$	183
<b>Figura 132.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>9a(q)</b> a 100 MHz em $\text{CDCl}_3$	183
<b>Figura 133.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10a</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	184
<b>Figura 134.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>10a</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	184
<b>Figura 135.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13c</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	185
<b>Figura 136.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13c</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	185
<b>Figura 137.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13d</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	186
<b>Figura 138.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13d</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	186
<b>Figura 139.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13e</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	187
<b>Figura 140.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13e</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	187
<b>Figura 141.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13f</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	188
<b>Figura 142.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13f</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	188
<b>Figura 143.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13g</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	189
<b>Figura 144.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13g</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	189
<b>Figura 145.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13h</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	190
<b>Figura 146.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13h</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	190
<b>Figura 147.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>13i</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	191
<b>Figura 148.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>13i</b> a 100 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	191
<b>Figura 149.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14c</b> a 400 MHz em $\text{DMSO-}d_6$	192

<b>Figura 150.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14c</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	192
<b>Figura 151.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14d</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	193
<b>Figura 152.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14d</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	193
<b>Figura 153.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14e</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	194
<b>Figura 154.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14e</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	194
<b>Figura 155.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14f</b> a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .	195
<b>Figura 156.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14f</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	195
<b>Figura 157.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14g</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$	196
<b>Figura 158.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14g</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	196
<b>Figura 159.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14h</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	197
<b>Figura 160.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14h</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	197
<b>Figura 161.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>14i</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	198
<b>Figura 162.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>14i</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	198
<b>Figura 163.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15c</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	199
<b>Figura 164.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15c</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	199
<b>Figura 165.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15d</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	200
<b>Figura 166.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15d</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	200
<b>Figura 167.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15e</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	201
<b>Figura 168.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15e</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	201
<b>Figura 169.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15f</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	202
<b>Figura 170.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15f</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	202
<b>Figura 171.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15g</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	203
<b>Figura 172.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15g</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	203
<b>Figura 173.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15h</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	204
<b>Figura 174.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15h</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	204
<b>Figura 175.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>15i</b> a 600 MHz em DMSO- $d_6$ .	205
<b>Figura 176.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto <b>15i</b> a 100 MHz em DMSO- $d_6$	205
<b>Figura 177.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos para os compostos <b>14</b> e <b>15c</b> a 565 MHz	206

<b>Figura 178.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos para os compostos <b>14</b> e <b>15d</b> a 565 MHz	206
<b>Figura 179.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos para os compostos <b>14</b> e <b>15e</b> a 565 MHz	207
<b>Figura 180.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos para os compostos <b>14</b> e <b>15f</b> a 565 MHz	207
<b>Figura 181.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos para os compostos <b>14</b> e <b>15g</b> a 565 MHz	208
<b>Figura 182.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos para os compostos <b>14</b> e <b>15h</b> a 565 MHz	208
<b>Figura 183.</b> Espectros de $^{19}\text{F}$ sobrepostos para os compostos <b>14</b> e <b>15i</b> a 565 MHz	209
<b>Figura 184.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>2d</b>	211
<b>Figura 185.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>2d</b>	211
<b>Figura 186.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>7b(n)</b>	212
<b>Figura 187.</b> Espectro de massas (C.I. $^{+}$ ) para o composto <b>7b(n)</b>	212
<b>Figura 188.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>7b(p)</b>	213
<b>Figura 189.</b> Espectro de massas (C.I. $^{+}$ ) para o composto <b>7b(p)</b>	213
<b>Figura 190.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>7c(l)</b>	214
<b>Figura 191.</b> Espectro de massas (C.I. $^{+}$ ) para o composto <b>7c(l)</b>	214
<b>Figura 192.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>7c(m)</b>	215
<b>Figura 193.</b> Espectro de massas (C.I. $^{+}$ ) para o composto <b>7c(m)</b>	215
<b>Figura 194.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>7d(p)</b>	216
<b>Figura 195.</b> Espectro de massas (C.I. $^{+}$ ) para o composto <b>7d(p)</b>	216
<b>Figura 196.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>7d(q)</b>	217
<b>Figura 197.</b> Espectro de massas (C.I. $^{+}$ ) para o composto <b>7d(q)</b>	217
<b>Figura 198.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>8j</b>	218
<b>Figura 199.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>8j</b>	218
<b>Figura 200.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14c</b>	219
<b>Figura 201.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>14c</b>	219
<b>Figura 202.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14d</b>	220
<b>Figura 203.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>14d</b>	220
<b>Figura 204.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14e</b>	221
<b>Figura 205.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>14e</b>	221
<b>Figura 206.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14f</b>	222
<b>Figura 207.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>14f</b>	222
<b>Figura 208.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14g</b>	223
<b>Figura 209.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>14g</b>	223
<b>Figura 210.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14h</b>	224
<b>Figura 211.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>14h</b>	224
<b>Figura 212.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>14i</b>	225
<b>Figura 213.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>14i</b>	225
<b>Figura 214.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15c</b>	226
<b>Figura 215.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>15c</b>	226

<b>Figura 216.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15d</b> .....	227
<b>Figura 217.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>15d</b> .....	227
<b>Figura 218.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15e</b> .....	228
<b>Figura 219.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>15e</b> .....	228
<b>Figura 220.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15f</b> .....	229
<b>Figura 221.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>15f</b> .....	229
<b>Figura 222.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15g</b> .....	230
<b>Figura 223.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>15g</b> .....	230
<b>Figura 224.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15h</b> .....	231
<b>Figura 225.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>15h</b> .....	231
<b>Figura 226.</b> Cromatograma de íons totais para o composto <b>15i</b> .....	232
<b>Figura 227.</b> Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto <b>15i</b> .....	232
<b>Figura 228.</b> Espectro de I.V. do composto <b>13c</b> .....	234
<b>Figura 229.</b> Espectro de I.V. do composto <b>13d</b> .....	234
<b>Figura 230.</b> Espectro de I.V. do composto <b>13e</b> .....	235
<b>Figura 231.</b> Espectro de I.V. do composto <b>13f</b> .....	235
<b>Figura 232.</b> Espectro de I.V. do composto <b>13g</b> .....	236
<b>Figura 233.</b> Espectro de I.V. do composto <b>13h</b> .....	236
<b>Figura 234.</b> Espectro de I.V. do composto <b>13i</b> .....	237
<b>Figura 235.</b> Espectro de I.V. do composto <b>14c</b> .....	237
<b>Figura 236.</b> Espectro de I.V. do composto <b>14d</b> .....	238
<b>Figura 237.</b> Espectro de I.V. do composto <b>14e</b> .....	238
<b>Figura 238.</b> Espectro de I.V. do composto <b>14f</b> .....	239
<b>Figura 239.</b> Espectro de I.V. do composto <b>14g</b> .....	239
<b>Figura 240.</b> Espectro de I.V. do composto <b>14h</b> .....	240
<b>Figura 241.</b> Espectro de I.V. do composto <b>14i</b> .....	240
<b>Figura 242.</b> Espectro de I.V. do composto <b>15c</b> .....	241
<b>Figura 243.</b> Espectro de I.V. do composto <b>15d</b> .....	241
<b>Figura 244.</b> Espectro de I.V. do composto <b>15e</b> .....	242
<b>Figura 245.</b> Espectro de I.V. do composto <b>15f</b> .....	242
<b>Figura 246.</b> Espectro de I.V. do composto <b>15g</b> .....	243
<b>Figura 247.</b> Espectro de I.V. do composto <b>15h</b> .....	243
<b>Figura 248.</b> Espectro de I.V. do composto <b>15i</b> .....	244
<b>Figura 249.</b> ORTEP da estrutura molecular da 1-((3-( <i>p</i> -toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <b>7a(o)</b> ) obtido a partir de medidas cristalográficas .....	272
<b>Figura 250.</b> ORTEP da estrutura molecular da 2-(metiltio)-3-((3-( <i>p</i> -toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(3 <i>H</i> )-ona ( <b>9a(o)</b> ) obtido a partir de medidas cristalográficas .....	272

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Rota para obtenção dos compostos <b>7</b> .....	9
<b>Esquema 2.</b> Rota sintética para obtenção dos compostos <b>9 e 11</b> .....	10
<b>Esquema 3.</b> Estratégia sintética para obtenção do Celecoxib e seus análogos.....	10
<b>Esquema 4.</b> Obtenção dos nucleosídeos <b>19a-c</b> .....	17
<b>Esquema 5.</b> Síntese dos nucleotídeos <b>22a-c</b> .....	18
<b>Esquema 6.</b> Síntese dos compostos <b>27, 28 e 29</b> .....	18
<b>Esquema 7.</b> Obtenção dos compostos <b>34 e 35a-c</b> .....	19
<b>Esquema 8.</b> Obtenção dos análogos nucleosídeos heterocíclicos $N^1$ e $N^3$ substituídos .....	20
<b>Esquema 9.</b> Síntese dos análogos nucleosídeos triclorometil substituído <b>48–51</b> .....	22
<b>Esquema 10.</b> Derivatizações da pirimidinona <b>46</b> .....	23
<b>Esquema 11.</b> Estrutura dos regioisômeros.....	24
<b>Esquema 12.</b> Síntese do Celecoxib e seus análogos via ciclocondensação.....	28
<b>Esquema 13.</b> Síntese do Celecoxib via cicloadição 1,3-dipolar.....	29
<b>Esquema 14.</b> Modificações proposta por Gosselin e Col. ....	30
<b>Esquema 15.</b> Obtenção do Celecoxib em larga escala .....	31
<b>Esquema 16.</b> Síntese do Celecoxib via arilação seletiva .....	32
<b>Esquema 17.</b> Síntese do Celecoxib via acoplamento oxidativo.....	32
<b>Esquema 18.</b> Obtenção do Celecoxib e Mavacoxib via óxido de prata, em duas etapas. ....	33
<b>Esquema 19.</b> Obtenção do Celecoxib a partir de propargilaminas.....	34
<b>Esquema 20.</b> Obtenção do Celecoxib a partir de propargil hidrazonas .....	34
<b>Esquema 21.</b> Rota sintética para obtenção das pirimidinonas <b>2a-d</b> .....	39
<b>Esquema 22.</b> Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>2a-d</b> .....	40
<b>Esquema 23.</b> Obtenção do composto <b>7a(l)</b> .....	43
<b>Esquema 24.</b> Síntese dos compostos <b>7a(l-u)</b> , <b>7b(l-s)</b> e <b>7b-c(l-q)</b> .....	46
<b>Esquema 25.</b> Mecanismo proposto para a síntese dos dideoxynucleosídeos <b>7</b> .....	52
<b>Esquema 26.</b> Padrão de fragmentação apresentado pela série <b>7</b> .....	65
<b>Esquema 27.</b> Obtenção das 3-alil-2-metilpirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas <b>8a,j-k</b> .....	67
<b>Esquema 28.</b> Rotas sintéticas para a obtenção dos dideoxynucleosídeos <b>11a(l,o,q)</b> .....	77
<b>Esquema 29.</b> Obtenção dos compostos <b>13c-i</b> .....	82
<b>Esquema 30.</b> Rotas para obtenção dos compostos aromáticos <b>14c-i</b> .....	84
<b>Esquema 31.</b> Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>13c-i</b> e <b>14c-i</b> ....	89
<b>Esquema 32.</b> Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>15c-i</b> .....	90
<b>Esquema 33.</b> Síntese dos derivados dideoxynucleosídeos pirazolínicos .....	112
<b>Esquema 34.</b> Síntese dos dideoxynucleosídeos derivados de Uracilas e Timina ...	112
<b>Esquema 35.</b> Rota sintética para obtenção de 4-trialoacetilisoxazóis .....	113
<b>Esquema 36.</b> Análogos do Celecoxib triclorometil substituídos.....	113

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DNA – Ácido desoxirribonucléico

RNA – Ácido ribonucléico

FDA - U.S. Food and Drug Administration

AZT – Azidotimidina

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

d4T – Stavudina

13-DC – Cicloadição 1,3-dipolar

DMF – Dimetilformamida

DCM – Diclorometano

DCE - Dicloroetano

THF – Tetraidrofurano

THP – Tetraidropirano

Py – Piridina

NCS – *N*-clorosuccinimida

ATIC – Ácido Tricloroisocianúrico

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital

DEAD – Azodicarboxilato de dietila

DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamine

$\delta$  – Deslocamento químico (delta)

$J$  – Constante de acoplamento

$J_{C-F}$  – Constante de acoplamento carbono-flúor

t. a. – Temperatura ambiente

CG-EM– Cromatografia gasosa acoplada ao detector seletivo de massas

## SUMÁRIO

<i>AGRADECIMENTOS</i> .....	<i>i</i>
<i>RESUMO</i> .....	<i>v</i>
<i>ABSTRACT</i> .....	<i>vi</i>
<i>LISTA DE TABELAS</i> .....	<i>vii</i>
<i>LISTA DE FIGURAS</i> .....	<i>viii</i>
<i>LISTA DE ESQUEMAS</i> .....	<i>xvi</i>
<i>LISTA DE SILGAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</i> .....	<i>xvii</i>
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>11</b>
<b>2.1. Reação de cicloadição 1,3-dipolar</b> .....	<b>11</b>
2.1.1. Reação 1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e alcenos .....	14
<b>2.2. Síntese de nucleosídeos isoxazolínicos via reação de cicloadição 1,3-dipolar</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3. Síntese de 4-triclotometilpirimidin-2(1<i>H</i>)-onas substituídas e <i>N</i>-nucleosídeos derivados</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4. Controle regioquímico da síntese de trifluormetil-1<i>H</i>-pirazóis</b> .....	<b>23</b>
2.4.1. Trifluormetil-1,3-dicetonas não simétricas .....	24
2.4.2. 4-Alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas .....	25
2.4.3. Hidrazinas substituídas.....	26
<b>2.5. Síntese do Celecoxib e seus análogos</b> .....	<b>27</b>
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1. Apresentação dos compostos</b> .....	<b>35</b>
3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados. ....	35
<b>3.2. Metodologias de síntese utilizadas neste trabalho</b> .....	<b>37</b>
3.2.1. Síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialometil-3-alquen-2-onas.....	37
3.2.2. Síntese de 1-alil-(6-aril)-4-trialometilpirimidin-2(1 <i>H</i> )-onas ( <b>2a-d</b> ).....	38



3.2.3.	Síntese dos dideoxynucleosídeos isoxazolínicos <b>7</b> .....	41
3.2.3.1.	<i>Mecanismo proposto para síntese dos dideoxynucleosídeos da série</i> <b>7</b> 51	
3.2.4.	Síntese das 3-alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas ( <b>8a,j-k</b> ) .....	66
3.2.5.	Síntese dos dideoxynucleosídeos isoxazolínicos da série <b>9</b> .....	67
3.2.6.	Síntese das 3-((3-aril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)pirimidin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-dionas <b>11</b> .....	77
3.2.7.	Reações regioseletivas entre 4-aril-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-alquen-2-onas e cloridrato de 4-hidrazinilbenzenossulfonamida .....	78
<b>4.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>109</b>
<b>5.</b>	<b>SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	<b>112</b>
<b>6.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>114</b>
<b>6.1.</b>	<b>Equipamentos e métodos de terminação de pureza</b> .....	<b>114</b>
6.1.2.	Ressonância magnética nuclear (RMN) .....	114
6.1.3.	Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM .....	114
6.1.4.	Ponto de Fusão .....	115
6.1.5.	Análise elementar .....	115
6.1.6.	Espectroscopia no infravermelho.....	115
<b>6.2.</b>	<b>Reagentes e Solventes</b> .....	<b>115</b>
<b>6.3.</b>	<b>Procedimentos Experimentais</b> .....	<b>116</b>
6.3.1.	Síntese das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas ( <b>1a-k</b> ).....	116
6.3.2.	Síntese das 1-Alil-4-trialometil-pirimidin-2(1 <i>H</i> )-onas ( <b>2a-d</b> ).....	116
6.3.3.	Síntese das (6-aril)-1-((3-aril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trialometil)-pirimidin-2(1 <i>H</i> )-onas <b>7</b> .....	117
6.3.4.	Síntese de 3-alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3 <i>H</i> )-ona <b>8a,j,k</b> .....	129
6.3.5.	Síntese das 3-((3-aril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-2-(metltio)-pirimidin-4(3 <i>H</i> )-onas <b>9a(l,o,q)</b> .....	130
6.3.6.	Síntese de 3-alilpirimidin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona ( <b>10a</b> ).....	132
6.3.7.	Síntese das 4-(3-aril-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzenossulfonamida <b>13c-i</b> .....	133
6.3.8.	Procedimento geral para a síntese de 4-(3-aril)-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzenossulfonamida <b>14c-i</b> .....	136
6.3.9.	Procedimento geral para a síntese das 4-(5-aril-3-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzenossulfonamidas <b>15c-i</b> .....	139

<b>APÊNDICES .....</b>	<b>143</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>144</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>210</b>
<b>APÊNDICE C .....</b>	<b>233</b>
<b>APÊNDICE D .....</b>	<b>245</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>252</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>253</b>
<b>ANEXO B .....</b>	<b>263</b>
<b>ANEXO C .....</b>	<b>271</b>

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A variedade de novas moléculas cíclicas, contendo em sua estrutura pelo menos um heteroátomo, sintetizados a cada ano, transforma esta divisão da química orgânica clássica em uma das mais importantes.<sup>1</sup> A estas estruturas está atribuída uma gama inesgotável de aplicações, dentre as quais merecem destaque a sua aplicabilidade industrial, na obtenção de novos materiais e,<sup>2</sup> principalmente, em seu uso na medicina,<sup>3</sup> contribuindo assim para o desenvolvimento da sociedade. Dentre as propriedades farmacológicas agregadas aos heterociclos, podemos destacar o seu uso para o tratamento de dores e inflamações,<sup>4</sup> no tratamento do câncer e também para melhorar e prolongar a vida de pacientes portadores do HIV.<sup>5</sup>

O câncer é uma das principais causas de óbitos no mundo. Em 2008, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 7,6 milhões de mortes estavam relacionadas com essa doença.<sup>6</sup>

Inúmeros estudos estão sendo realizados visando o desenvolvimento de novos agentes antitumorais que apresentem atividade diferente ou superior àquela dos medicamentos já estabelecidos na clínica e/ou que apresentem efeitos colaterais menos agressivos.<sup>7</sup> Nesse contexto, os nucleosídeos e seus derivados assumem papel de destaque como agentes antitumorais uma vez que frequentemente interferem na síntese do RNA e do DNA.

---

<sup>1</sup> (a) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Willey-VHC Verlag GmbH and Co. KGaA, 2<sup>a</sup> ed. **2003**.

<sup>2</sup> (a) Weder, C.; Sarwa, C.; Montali, A.; Bastiaansen, G.; Smith, P. *Science*, **1998**, *279*, 835; (b) Goodby, J. W.; Bruce, D. W.; Hird, M.; Imrie, C.; Neal, M. *J. Mater. Chem.*, **2001**, *11*, 2631.

<sup>3</sup> (a) Badawey, E. -S. A. M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349; (b) Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; Arriba, A. F.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 547; (c) Harper, R. W.; Jackson, W. T.; Froelich, L. L.; Boyd, R. J.; Aldridge, T. E.; Herron, D. K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2411.

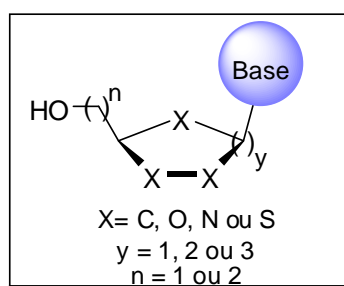
<sup>4</sup> (a) Okumura, T.; Murata, Y.; Hizue, M.; Matsuura, T.; Nagane, R.; Kanai, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *539*, 125; (b) Oliveira, S. M.; Gewehr, C.; Dalmolin, G. D.; Cechinel, C. A.; Wentz, A.; Lourega, R. V.; Sehnem, R. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Rubin, M. A.; Bonacorso, H. G.; Ferreira, J. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2009**, *104*, 122.

<sup>5</sup> (a) Pierce, M. E.; Parsons Jr., R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536; (b) Liu, F.; Boross, P. I.; Wang, Y. F.; Tozser, J.; Louis, J. M.; Harrison, R. W.; Weber, I. T. *J. Mol. Biol.* **2005**, *354*, 789.

<sup>6</sup> WHO, <http://www.who.int/cancer/en/>, acessado em 21-01-2015.

<sup>7</sup> Viau, C. M.; Moura, D. J.; Facundo, V. A.; Saffi, J. *BMC Complement. Altern. Med.* **2014**, *14*, 280.

Estruturalmente, pode-se dizer que um nucleosídeo é toda substância que possui uma base nitrogenada (púrica ou pirimídica), um grupo hidroximetila, normalmente encontrado na posição 3 do açúcar (que é necessário para fosforilação por enzimas quinases<sup>8</sup> no interior da célula) e uma furanose. Em vários casos, o açúcar parece atuar como um espaçador apresentando, assim, o grupo hidroximetila e a base nitrogenada em uma orientação correta, e estas ligações necessitam estar em uma relação *cis*.<sup>9</sup> Além disso, a inserção de um grupo metilênico entre o N-1 da base nucleosídica e o C-1 da furanose, acarreta na perda do efeito anomérico e há um ganho de flexibilidade estrutural, fazendo com que haja um decréscimo na seletividade da interação com o sítio ativo.<sup>10</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** Estrutura geral de um nucleosídeo.<sup>11</sup>

Diversas modificações estruturais tanto na base nitrogenada (púrica ou pirimídica) quanto na furanose dos nucleosídeos naturais<sup>9,12,13</sup> tem sido propostas com o intuito de desenvolver um composto-protótipo ou aprimorar a atividade antitumoral de compostos já existentes. Neste contexto, experimentos que resultaram na inserção de halogênios,<sup>14</sup> grupos carboxila<sup>12</sup> e outros grupamentos em heterociclos nitrogenados como pirimidinas, pirimidinonas, uracilas e purinas foram

<sup>8</sup> (a) Johansson, N. G.; Eriksson, S. *Acta Biochim. Pol.* **1996**, *43*, 143; (b) Cieoelak, J.; Sobkowski, M.; Jankowska, J.; Wenska, M.; Szymczak, M.; Imioczyk, B.; Zagórska, I.; Shugar, D.; Stawiński, J.; Kraszewski, A. *Acta Biochim. Pol.* **2001**, *48*, 429.

<sup>9</sup> Romeo, G.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Saglimbeni, M.; Chiacchio, M. A.; Balestrieri, E.; Macchic, B.; Mastino, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3818.

<sup>10</sup> Marquez, V. E.; Ezzitouni, A.; Russ, P.; Siddiqui, M. A.; Ford, H.; Feldman, R. J.; Mitsuya, H.; George, C.; Barchi, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2780.

<sup>11</sup> Quadrelli, P.; Piccanello, A.; Mella, M.; Corsaro, A.; Pistara, V. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3541.

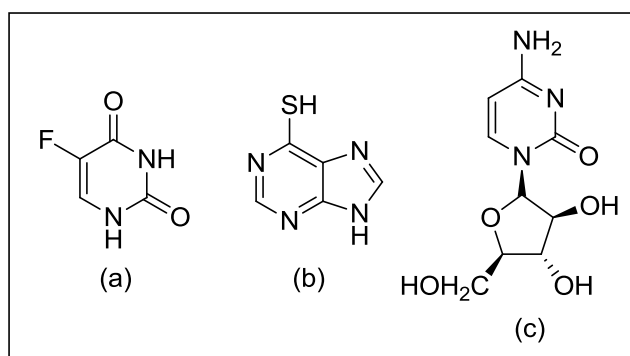
<sup>12</sup> Coutouli-Argyropoulou, E.; Lianis, P.; Mitakou, M.; Giannoulisa, A.; Nowakb, J. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1494.

<sup>13</sup> Seley-Radtke, K.; Velasquez, M.; Wauchope, R. O. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3496.

<sup>14</sup> (a) Agrofoglio, L. A.; Amblard, F.; Nolan, S. P. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7067; (b) Dai, Q.; Lu, X.; Zhang, L.; He, C. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 5145; (c) Yang, Y.-Y.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4257.

realizados bem como a substituição da pentose por outros heterociclos,<sup>15</sup> carbociclos<sup>16</sup> e compostos de cadeia aberta<sup>17</sup> estão descritos. É ressaltado que heterociclos de cinco membros contendo um ou mais heteroátomos possuem um especial destaque por apresentarem inúmeras aplicações tanto na química farmacêutica,<sup>12</sup> como na química agrícola e na síntese de novos materiais. Através desses resultados, atualmente, considera-se a substituição de pentoses e hexoses por um isoxazol, uma isoxazolina ou uma isoxazolidina.

Como resultado destas pesquisas, uma variedade de novas moléculas já foram descobertas e isto possibilitou a expansão do espectro de atividades antivirais<sup>18,19</sup> e antineoplásicas<sup>20</sup> ou a modificação das propriedades farmacológicas ou a farmacocinética do composto de origem.<sup>21</sup> Entre esses se destacam a 5-fluoruracila, a 6-mercaptapurina e a citarabina (Figura 2).<sup>22</sup>



**Figura 2.** Estruturas da 5-fluoruracila (a), da 6-mercaptapurina (b) e da citarabina (c)

<sup>15</sup> (a) Chu, C. K.; Beach, J. W.; Jeong, L. S.; Alves, A. J.; Pohl, D.; Kim, H. O.; Chang, C-N.; Doong, S-L.; Schinazi, R. F.; Cheng, Y-C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2217; (b) Foti, F.; Grassi, G.; Liotta, C.; Risitano, F. *Synlett*, **2007**, *11*, 1730.

<sup>16</sup> (a) Kitade, Y.; Kojima, H.; Zulfiquir, F.; Kim, H-S.; Wataya, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3963; (b) Golankiewicz, B.; Ostrowski, T. *Antivir. Res.* **2006**, *71*, 134. (c) Pan, S. F.; Amankulor, N. M.; Zhao, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6587.

<sup>17</sup> (a) Zheng, Q-H.; Wang, J-Q.; Fei, X.; Mock, B. H.; Hutchins, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3933; (b) Espinosa, A.; Domínguez, J. F.; Marchal, J. A.; Correa, A.; Carrillo, E.; Boulaiz, H.; Aránega, A.; Gallo, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 315.

<sup>18</sup> (a) Li, X.; Zhang, P.; Wei, C.; Wang, E.; Wang, W.; Liu, M.; Yin, Q.; Chen, H.; Wang, K.; Zhang, J. *Carbohydr. Res.* **2012**, *351*, 7; (b) Corelli, F.; Botta, M.; Coletta, M.; Mugnaini, C.; Focher, F.; Marini, S. Rezulli, M. L.; Verri, A. *Biorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 357.

<sup>19</sup> (a) Coats, S. J.; Bobeck, D. R.; Schinazi, R. F. *Antivir Ther.* **2010**, *15*, 935; (b) McGuigan, C.; Barucki, H.; Blewett, S.; Carangio, A.; Erichsen, J. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4993.

<sup>20</sup> Cheng, Y-C.; Grove, L. K.; Guo, X.; Liu, S-H.; Gao, Z.; Chu, C. K. *Cancer Res.*, **1995**, *55*, 3008.

<sup>21</sup> Romeo, G.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Merino, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3337;

<sup>22</sup> a) Micali, G.; Lacarrubba, F.; Bhatt, K.; Nasca, M. R. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* **2013**, *13*, 1409; (b) Jayachandran, D.; Rundell, A. E.; Hannemann, R. E.; Vik, T. A.; D. Ramkrishna, D. *PLoS One*, **2014**, *9*, e 109623; (c) Yoon, . H.; Yoon, J. Y.; Park, H. J.; Son, M. H.; Kim, S. H.; Kim, W.; Kim, H. J.; Lee, S. H.; Park, B. K. *Pediatr. Int.* **2014**, *56*, 921.

No entanto, todos esses medicamentos apresentam uma gama variada de efeitos colaterais indesejados e eficácia limitada. Assim, o desenvolvimento de novos agentes citotóxicos mais efetivos e menos tóxicos permanece um desafio atual.

As pirimidinas e purinas são alvos de constantes estudos pela comunidade científica uma vez que estas constituem a base dos ácidos desoxirribonucleicos e ribonucleicos (DNA e RNA, respectivamente), sob a forma de derivados de açúcares *N*-substituídos. Estes ácidos nucléicos são constituídos por uma sequência de nucleotídeos que são compostos de três diferentes moléculas: uma base pirimidínica ou purínica, um açúcar e um grupo fosfato.<sup>23</sup> A molécula de DNA é constituída de um açúcar (desoxirribose), uma base nitrogenada púrica ou pirimidica (adenina, citosina, guanina ou timina) e um grupo fosfato. No caso de uma molécula de RNA, o açúcar é a ribose, como base nitrogenada tem-se a troca da timina por uracila.<sup>24</sup>

Assim como o câncer, as infecções virais, como a causada pelo vírus da imunodeficiência humano (HIV), estão entre as maiores causas de mortalidade e, apesar dos constantes estudos, apenas algumas drogas estão comercialmente disponíveis para o tratamento dos pacientes (menos de 40 drogas e suas combinações estão na lista de substâncias permitidas pela FDA (U.S. Food and Drug Administration)<sup>25</sup> e, muitas dessas drogas, apesar da inicial eficácia, perdem sua atividade frente as mutações sofridas pelos diferentes tipos de vírus.

Análogos de nucleosídeos possuem especial importância, pois são esqueleto base dos mais potentes agentes antivirais já sintetizados (Figura 3).<sup>26</sup> Dentre estes, podemos citar a Zidovudina (AZT) cuja atividade foi descoberta em 1987, sendo um dos primeiros fármacos a ser empregados no combate ao vírus do HIV, impulsionando o desenvolvimento de novos antivirais sintéticos.

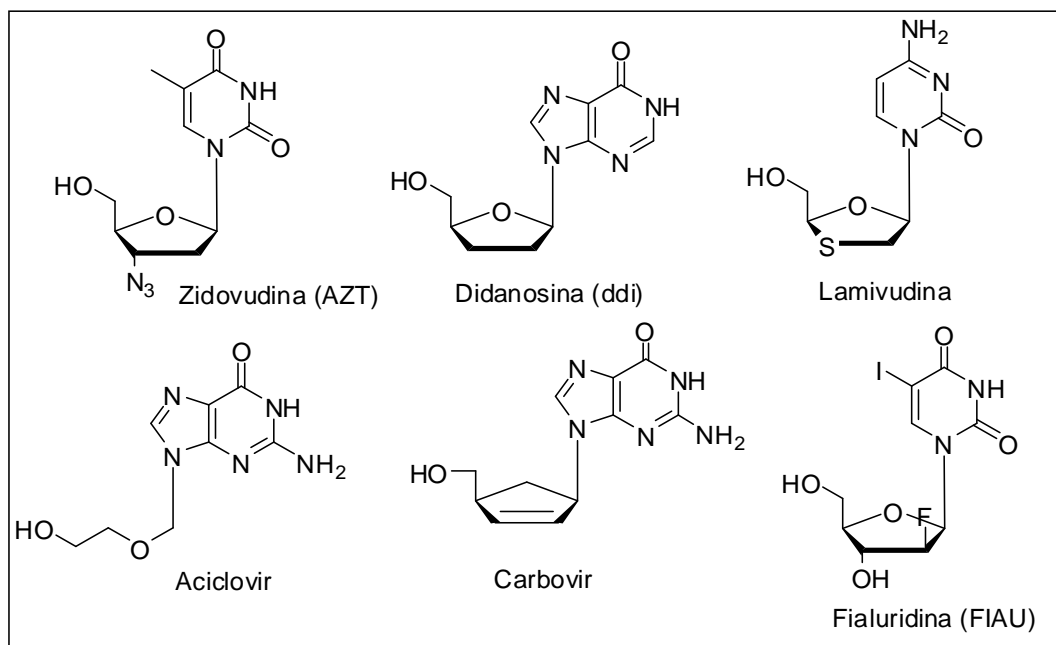
---

<sup>23</sup> Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. *Principles of Medicinal Chemistry*, 4rd Edition, Williams & Wilkins, **1995**.

<sup>24</sup> Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger, Principles of Biochemistry*, 5<sup>th</sup> ed. W. H. Freeman and company, New York, **2008**, p. 271.

<sup>25</sup> US FDA <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>, acessado em 09-04-2015.

<sup>26</sup> (a) Gambacorta, A.; Tofani, D.; Loreto, M. A.; Gaspen, T. ; Bernini, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6848; (b) Ewing, D.; Glac, on, V.; Mackenzie, G.; Postel, D.; Len, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3503; (c) Ewing, D.; Glac, on, V.; Mackenzie, G.; Postel, D.; Len, C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 941.



**Figura 3.** Alguns nucleosídeos análogos que possuem atividade antiviral.<sup>27</sup>

As reações de cicloadição 1,3-dipolares se configuram como um importante mecanismo para obtenção de sistemas heterocíclicos de 5 membros<sup>28</sup> e, usualmente são empregados como 1,3-dipolos os óxidos de nitrila, as nitronas, os diazoalcanos, entre outros e como dipolarófilo um alceno ou alcino. Especificamente, quando reage-se um óxido de nitrila, oriundo da oxidação de  $\alpha$ -cloro oxima,<sup>29</sup> com um alceno, obtém-se como produto final uma isoxazolina.<sup>30</sup> Estas substâncias possuem propriedades interessantes e são amplamente exploradas pelos químicos orgânicos sintéticos na preparação de compostos que possuem diversas aplicabilidades, tanto na indústria farmacêutica,<sup>31</sup> na química agrícola<sup>32</sup> quanto na obtenção de novos materiais.<sup>33</sup>

Mesmo possuindo semelhanças estruturais aos isoxazóis, os pirazóis apresentam-se como uma das mais importantes e pesquisadas moléculas nitrogenadas sintéticas que se conhece. Sua tamanha relevância se deve ao fato de estarem associados a propriedades químicas especiais que permitem o seu uso na

<sup>27</sup> Rang, H. P.; Dale, M. M. *Farmacologia*, 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2012**, p 751.

<sup>28</sup> Xin, Y.; Zhao, J.; Gu, J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 402.

<sup>29</sup> Bujak, P.; Krompiec, S.; Malarz, J.; Krompiec, M.; Filapek, M.; Danikiewicz, W.; Kania, M.; Barowska, K. G.; Grudzka, Y. *Tetrahedron* **2010**, *56*, 5972.

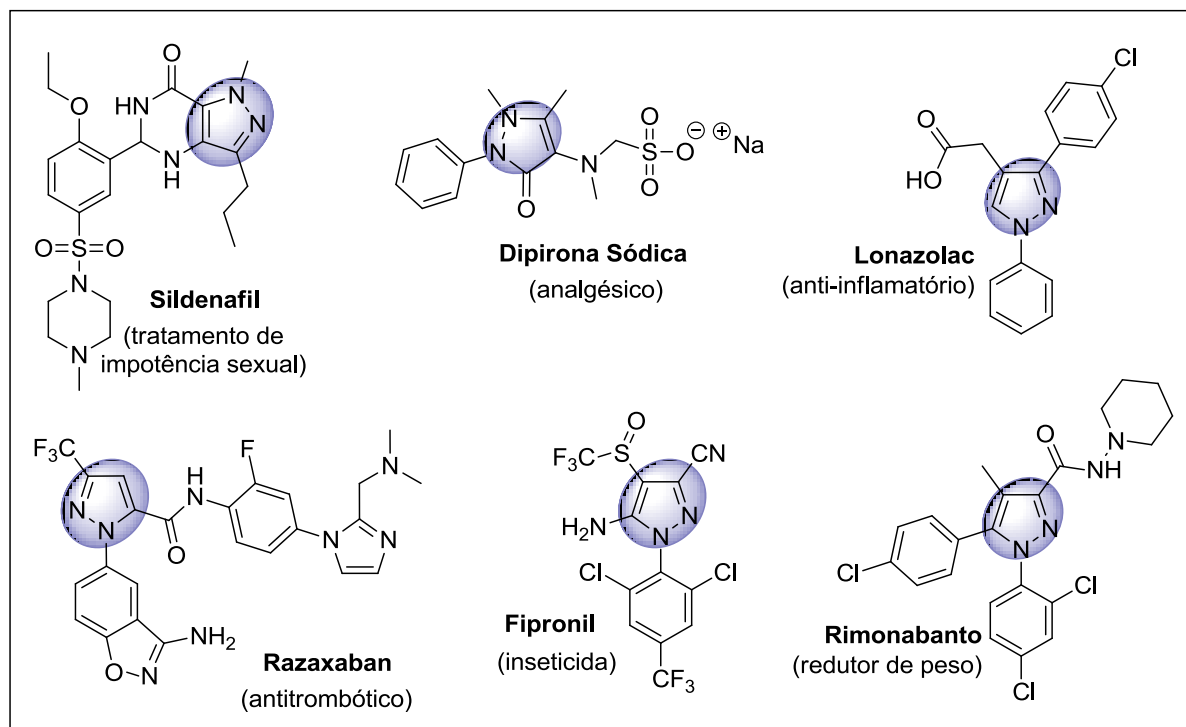
<sup>30</sup> Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3235.

<sup>31</sup> Quadrelli, P.; Scrocchi, R.; Caramella, P.; Rescifina, A.; Piperno, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3463.

<sup>32</sup> Wanatabe, K.; Taniguchi, E. *Agric. Chem.* **1986**, *50*, 2591.

<sup>33</sup> Tavares, A.; Ritter, O. M. S.; Vasconcelos, U. B.; Arruda, B. C.; Schrader, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. *Liq. Cryst.* **2010**, *37*, 159.

agroquímica<sup>34</sup> e também sua utilização na indústria farmacêutica, por apresentarem atividade anti-inflamatória,<sup>35</sup> analgésica,<sup>36</sup> antimicrobiana,<sup>37</sup> também por seu uso no tratamento de hipertensão arterial pulmonar e disfunções sexuais,<sup>38</sup> obesidade e, também, trombooses<sup>39</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Estruturas de derivados pirazolínicos utilizados na indústria farmacêutica e na agricultura.

<sup>34</sup> (a) Peat, A. J.; Townsend, C.; McKay, M. C.; Garrido, D.; Terry, C. M.; Wilson, J. L. R.; Thomson, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 813; (b) Fang, J.-X.; Dai, H.; Li, Y.-Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H.-B. *J. Agric. Food. Chem.* **2008**, *56*, 10805; (b) Hamaguchi, H.; Kajihara, O.; Katoh, M. *J. Pestic. Sci.* **1995**, *20*, 173.

<sup>35</sup> (a) Di Penta, A.; Chiba, A.; Alloza, I.; Wyssenbach, A.; Yamamura, T.; Villoslada, P.; Miyake, S.; Vandebroek, K. *PLOS ONE*, **2013**, *8*, 1; (b) Abdellatif, K. R. A.; Chowdhury, M. A.; Dong, Y.; Velázquez, C.; Das, D.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9698; (c) Park, H.-J.; Lee, K.; Park, S.-J.; Ahn, B.; Lee, J.-C.; Cho, H.-Y.; Lee, K.-I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3307.

<sup>36</sup> (a) Çalışkan, B.; Yılmaz, A.; Evren I.; Menevse, S. Uludag, O.; Banoglu, E. *Med Chem Res*, **2013**, *22*, 782; (b) Milano, J.; Oliveira, S. M.; Rossato, M. F.; Sauzem, P. D.; Machado, P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *581*, 86; (c) Godoy, M. C. M.; Figuera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *496*, 93; (d) Habeeb, A. G.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.

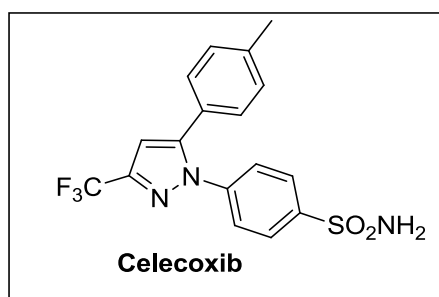
<sup>37</sup> (a) Wang, D.-J.; Fan, L.; Zheng, C.-Y.; Fang, Z.-D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 584; (b) Zhang, C.-Y., Liu, X.-H., Wang, B.-L., Wang, S.-H., Li, Z.-M. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2010**, *75*, 489; (c) Da Silva, P. E. A.; Ramosa, D. F.; Bonacorso, H. G.; De La Iglesia, A. I.; Oliveira, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**, *32*, 139.

<sup>38</sup> Terret, K. N.; Bell, A. S.; Brown, D.; Ellis, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1819.

<sup>39</sup> Varnes, J. G.; Wacker, D. A.; Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Theroff, J. P.; Wells, B.; Galemo, R. A.; Luettgen, J. M.; Knabb, R. M.; Bai, S.; He, K.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 749.



Adicionalmente, é sabido que a inserção de átomos de flúor ou grupamentos fluorados (com o grupo trifluormetila) em moléculas orgânicas promovem mudanças significativas em suas características físicas e bioquímicas<sup>40</sup> e, assim, as pesquisas que visam à síntese de novos pirazóis têm se intensificado. O Celecoxib (Figura 5), um pirazol trifluormetilado, foi o primeiro inibidor seletivo da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2)<sup>41</sup> e é utilizado de forma restrita no tratamento de artrites e reumatismos uma vez que seu uso pode causar danos ao sistema cardiovascular.<sup>42</sup>



**Figura 5.** Estrutura do Celecoxib

A rota sintética mais conhecida para síntese de pirazóis trifluormetilados, consiste em uma reação de ciclocondensação do tipo [3+2] entre hidrazinas ou hidrazidas [NM] e um bloco precursor [CCC] trifluormetil substituído, como uma 1,3-dicetona.<sup>43</sup>

Atualmente existem algumas metodologias que promovem a síntese do Celecoxib, porém muitas delas consistem em reações multi-etapas com emprego de reagentes e catalisadores de elevado custo<sup>44</sup> e reações que conduzem a uma mistura dos isômeros de posição 1,3 e 1,5.<sup>45</sup>

<sup>40</sup> (a) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolski, L. M.; *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, **1993**; (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; (c) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.

<sup>41</sup> Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.

<sup>42</sup> (a) Fitzgerald, G.A. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 1709; (b) Zhang, J.; Ding, L. E. Song, Y. *JAMA*, **2006**, *296*, 1619.

<sup>43</sup> Nenajdenko, V. G.; Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.

<sup>44</sup> Gaulier, S. M.; McKay, R.; Swain, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6000.

<sup>45</sup> (a) Ambati, V. R. R.; Garaga, S.; Mallela, S. P. S.; Meenakshisunderam, S. WO 2010095024 A2; *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 334033; (b) Li, S. X.; Deng, X. D.; Jiang, F. L.; Zhao, Y. J.; Xiao, W. S.; Kuang, X. Z.; Sun, X. M. *Lett. Drug Design Discovery* **2008**, *5*, 127; (c) Anumula, R. R.; Gilla, G.; Alla, S.; Akki, T. R.; Bojja, Y. US 20080234491 A1; *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 378735.

As 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas, por apresentarem dois centros eletrofílicos de reatividades bem distintas, conduzem a reações mais regioseletivas quando comparados a sistemas análogos, como por exemplo, um composto 1,3-dicarbonílico. Isso se deve ao efeito “*push-pull*” de elétrons que envolvem o grupo carbonila (aceptor de densidade eletrônica) e o grupo 4-alcoxila (doador de elétrons).<sup>46</sup>

Em trabalhos anteriores,<sup>47</sup> os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) relataram que a reação direta de hidrazinas ou hidrazidas com as 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas conduzirá preferencialmente ao regioisômero 1,5 em detrimento ao regioisômero 1,3. Há apenas três relatos na literatura onde ocorreu a inversão desta regioseletividade, onde as reações levaram majoritariamente ao isômero 1,3.<sup>48</sup> Outro fator que podemos destacar é a formação do 4,5-diidro pirazol estável a partir da reação de 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas e hidrazinas que possuem substituintes retiradores de elétrons. A formação deste produto se deve há habilidade de grupos retiradores de elétrons tanto na hidrazina quanto da posição 5 do anel pirazolínico (como o grupo trifluormetil) de estabilizar este intermediário impedindo a desidratação.<sup>49</sup>

Recentemente o NUQUIMHE apresentou a síntese regioseletiva de 1-fenil-3-trifluometil-1*H*-pirazóis, a partir da reação de 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas e hidrazonas<sup>50</sup> e, a partir desses resultados, fomos instigados promover novas metodologias sintéticas que conduzam à síntese de pirazóis 1,3 substituídos como

<sup>46</sup> Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

<sup>47</sup> (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159; (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701; (c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2005**, 2744; (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, 1485; (e) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.

<sup>48</sup> (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249; (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261; (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, M.; Zanatta, N.; Buriol, L.; Andrade, V. P.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7112.

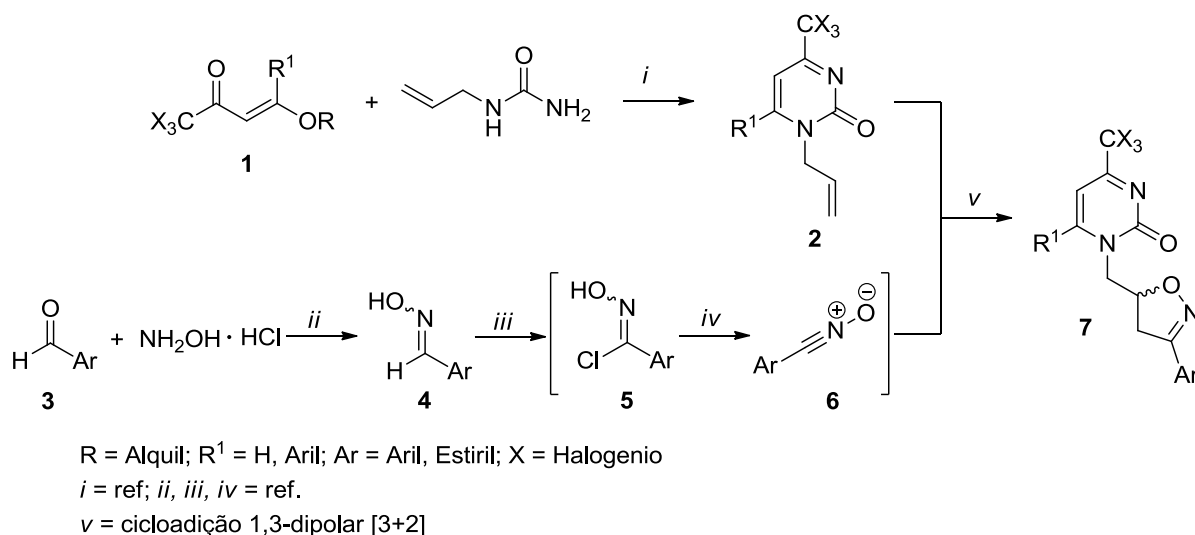
<sup>49</sup> Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.

<sup>50</sup> Zanatta, N.; Amaral, S. S.; dos Santos, J. M.; da Silva, A. M. P. W.; Schneider, J. M. F. M.; Fernandes, L. da S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4076.

os 5-aryl-3-trifluorometil-1-sulfamidofenil-1*H*-pirazóis (análogos ao Celecoxib) e seu regioisômero 1,5-substituído.

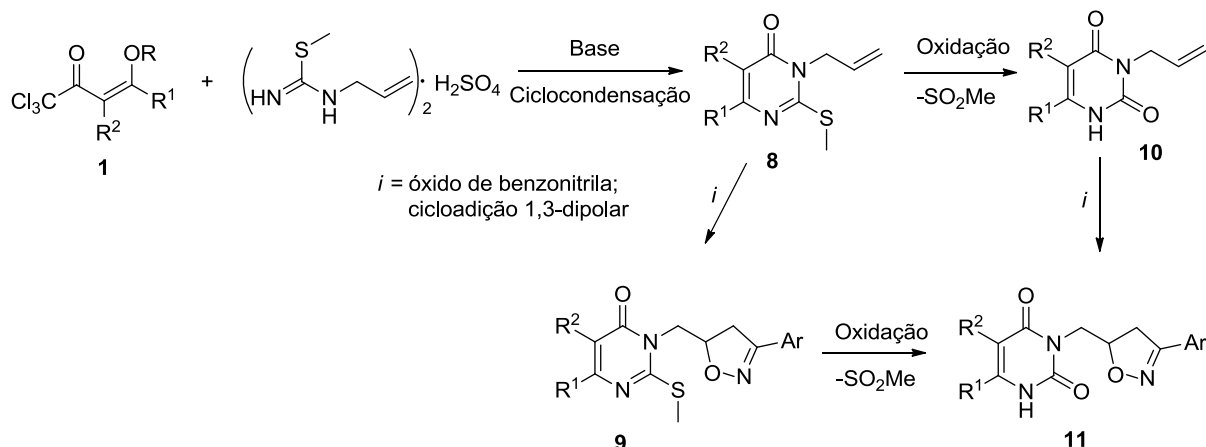
Assim, determinada a importância sintética e biológica exercida pelas moléculas acima introduzidas, esta tese tem como principais objetivos:

**1** – Sintetizar, de maneira convergente, os análogos dideoxynucleosídeos  $N^1$ -substituídos inéditos **7** via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre diferentes óxidos de nitrila (**6**) e as 1-alil-(6-aryl)-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas (**2**), conforme o Esquema 1. Posteriormente, como um complemento deste trabalho, os compostos obtidos serão submetidos ao Laboratório de Genética Toxicológica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), para a avaliação da atividade antineoplásica, frente a diferentes linhagens de células tumorais humanas *in vitro*;



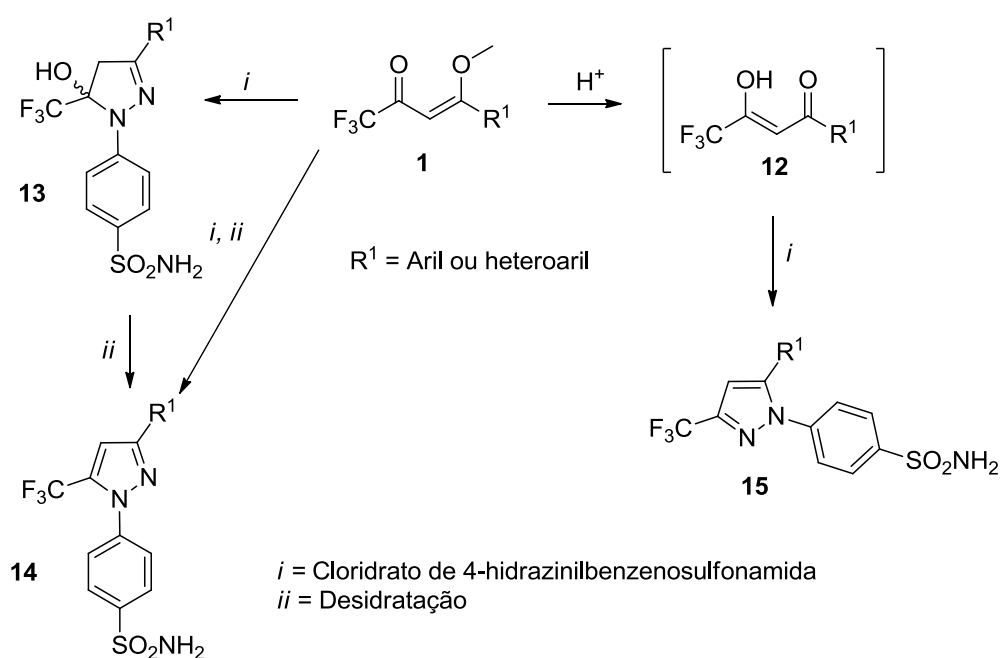
**Esquema 1.** Rota para obtenção dos compostos **7**

**2** – Como uma extensão da série acima descrita, este trabalho também tem como objetivo sintetizar e caracterizar espectroscopicamente uma série de análogos dideoxynucleosídeos isoxazolínicos  $N^3$ -substituídos (**9**), obtidos a partir da heterociclização 1,3-dipolar entre óxidos de benzonitrila **4** e as 3-Alil-(6-metil)-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona (**8**) e uracilas e timinas derivadas (**11**); (Esquema 2).



**Esquema 2.** Rota sintética para obtenção dos compostos 9 e 11

**3** – Investigar a possibilidade de síntese regioseletiva de 4-(5(3)-(aril/heteroaril)-3(5)-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas (**14** – **15**) a partir da reação de cicloadição entre as 4-alcoxi-4-aryl(heteroaril)buten-2-onas e o cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida. Neste sentido, objetiva-se, também, isolar uma série inédita de 4-(5-hidroxi-3-(aril/heteroaril)-5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas **13**; (Esquema 3). Depois de sintetizados e caracterizados, os compostos inéditos da série **13** serão submetidos ao Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia, do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Maria, para avaliação da sua atividade antinociceptiva e anti-inflamatória em modelo de dor atrítica em roedores.



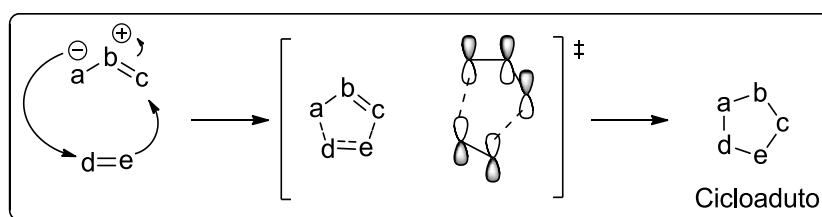
**Esquema 3.** Estratégia sintética para obtenção do Celecoxib e seus análogos

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura visa apresentar os principais trabalhos publicados pela comunidade científica que estão relacionados diretamente com esta tese. Em um primeiro momento, serão feitas algumas considerações sobre as reações de cicloadição 1,3-dipolares entre óxidos de nitrila e alcenos. Posteriormente serão revisados os principais métodos de síntese de análogos nucleosídeos isoxazolínicos, derivados de reações 1,3-dipolares. A seguir, serão apresentados os trabalhos de síntese de análogos nucleosídeos triclorometil substituídos. Por fim será feita uma breve revisão sobre regioquímica na síntese de pirazóis trifluormetil substituídos e as principais publicações relativas à síntese do Celecoxib e seus análogos.

### 2.1. Reação de cicloadição 1,3-dipolar

As reações de cicloadição 1,3-dipolares, descobertas em 1888,<sup>51</sup> se configuram como um dos mais importantes mecanismos para a construção de heterociclos de 5 membros.<sup>20</sup> Estas reações ocorrem, de maneira geral, a partir de interações entre os orbitais moleculares de fronteira de um 1,3-dipolo e um dipolarófilo, passando por um mecanismo concertado, ou seja, há apenas um único estado de transição no caminho da reação, conforme a Figura 6.<sup>52</sup>



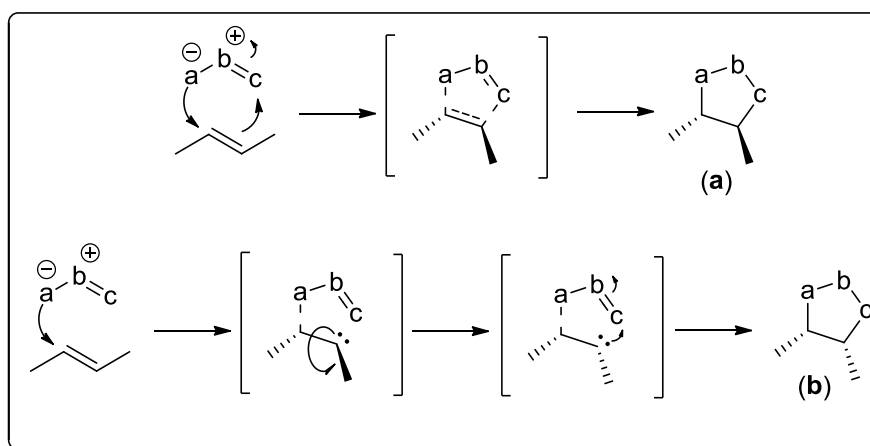
**Figura 6.** Mecanismo geral para uma reação de cicloadição 1,3-dipolar do tipo [3+2]

Os dipolarafófilos (que contribuem com 2 elétrons  $\pi$ ) normalmente são alcenos, alcinos e nitrilas, ou seja, o fator determinante é a ligação  $\pi$ . Com relação

<sup>51</sup> Gothelf, K. V.; Jorgensen, A. K. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

<sup>52</sup> Carey, F. A.; Sundberg, J. R. *Advanced Organic Chemistry, part A: Structure and mechanisms*, 5<sup>th</sup> ed., Springer, **2007**, p. 873.

às espécies 1,3-dipolares (que contribuem com 4 elétrons  $\pi$ ) pode-se ressaltar como mais importantes as nitronas, as azidas, os diazoalcanos e os óxidos de nitrila. As espécies 1,3-dipolares são espécies isoeletrônicas e são assim chamadas por apresentarem, em pelo menos uma das estruturas de ressonância, suas cargas separadas e uma relação 1,3, sendo o átomo central normalmente um heteroátomo. Como no mecanismo de Diels-Alder, a reação de cicloadição 1,3-dipolar é uma adição estereoespecífica *syn*<sup>53</sup> e há a conservação da estereoquímica do dipolarófilo. Em outras palavras, alcenos *Z* tendem a formar um cicloaduto *cis* e alcenos *E* tendem a formar um cicloaduto *trans* (Figura 7a). Porém, se a reação acontecer pela via eletrocíclica (duas etapas) a estereoquímica do dipolarófilo não necessariamente deverá ser conservada (Figura 7b). Na Figura 7 está representada a reação do *trans*-2-buteno com um 1,3-dipolo qualquer, onde, em **a**, está representado o mecanismo concertado e formação do cicloaduto *trans* e, em **b**, o mecanismo via duas etapas mostrando a formação do cicloaduto *cis*.<sup>54</sup>



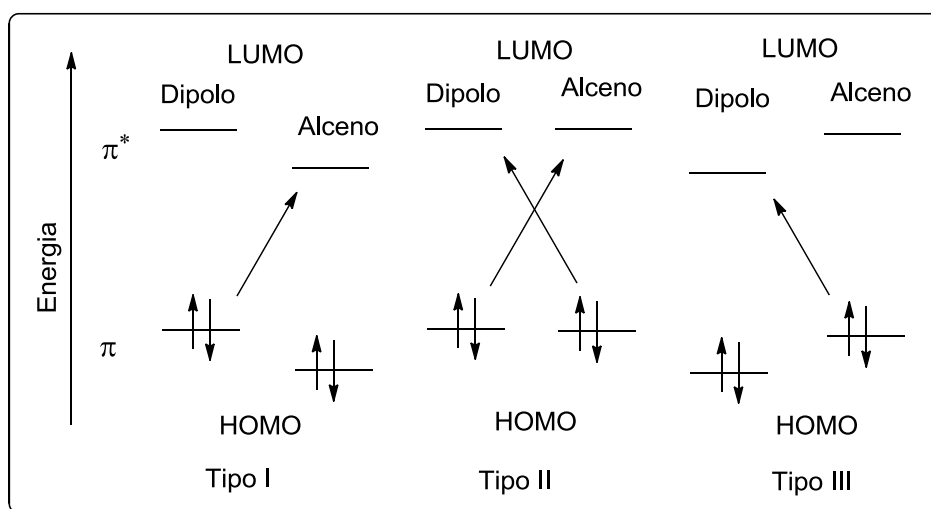
**Figura 7.** Formação do cicloaduto *trans* (a) e *cis* (b)

No curso da reação química, dois diferentes cicloadutos podem ser formados e, para prever qual cicloaduto será preferencialmente obtido, uma análise das energias relativas dos orbitais moleculares de fronteira e dos coeficientes atômicos deve ser realizada. Na figura 8 estão demonstradas as 3 diferentes formas de interações orbitales que se baseiam na diferença de energia entre eles, ou seja, a reação irá proceder de maneira mais efetiva onde há uma menor barreira energética

<sup>53</sup> Carey, F. A.; Sundberg, J. R. *Advanced Organic Chemistry, part b: Reaction and Synthesis*, 4<sup>th</sup> ed., Plenum Press; New York and London, **2001**, p. 359.

<sup>54</sup> Firestone, R. A. *J. Org. Chem*, **1968**, 33, 2285.

entre os orbitais HOMO-LUMO das espécies. Essas três formas de interações foi proposta por Sustamann. Embora a cicloadição 1,3-dipolar mais comum seja aquela onde o HOMO do 1,3-dipolo interage com o LUMO do dipolarófilo (Figura 8, Tipo I), há uma série de sistemas onde essa relação dá-se de maneira inversa ou de igual magnitude (Tipo III e II respectivamente). Além disso, os substituintes ligados a estes substratos deverá afetar consideravelmente esta relação HOMO-LUMO de ambas as espécies.<sup>55</sup>



**Figura 8.** Tipos de interação HOMO-LUMO em uma cicloadição 1,3-dipolar

Quando trata-se da estereoquímica de uma reação 1,3-dipolar, deve ser considerado o tipo de aproximação do 1,3-dipolo em relação ao dipolarófilo que pode ser dado de forma *endo* e *exo*. Uma aproximação *endo* é favorecida por interações orbitales secundárias que estabilizam o estado de transição. Em contrapartida, a aproximação *exo* é favorecida por ter menor interação estérica entre os substituintes de ambos os substratos o que, muitas vezes, acaba sendo mais efetivo do que a estabilização dada por interações orbitales secundárias (Figura 9).<sup>56</sup>

<sup>55</sup> (a) Rispen, M. T.; Keller, E.; Lange, B. d.; Zijlstra, R. W. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron; Asymmetry* **1994**, *5*, 607 (b) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717-2720 (c) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.

<sup>56</sup> Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Reactions: Reference Edition*, Wiley, **2010**, p. 322.

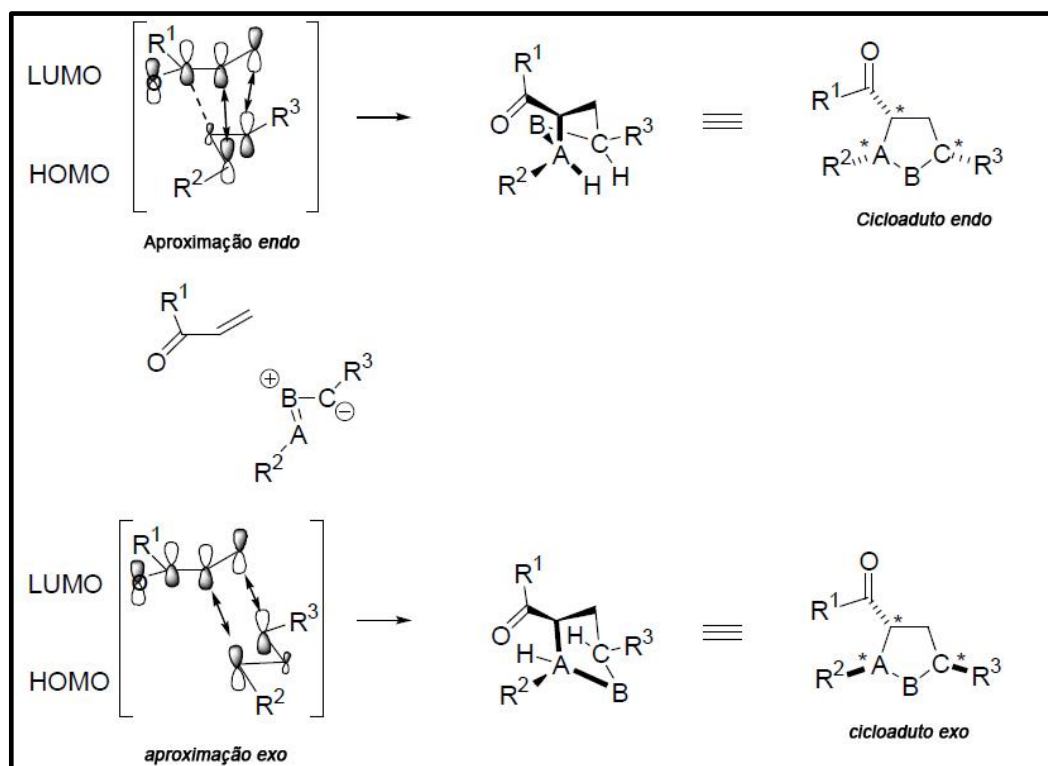


Figura 9. Exemplo de uma aproximação *endo* e *exo*

### 2.1.1. Reação 1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e alenos

Anéis isoxazolínicos podem ser construídos de maneira regio- e estereosseletiva a partir de reações 1,3-dipolares entre óxidos de nitrila e alenos.<sup>57</sup>

Os óxidos de nitrila são 1,3-dipolos do tipo ânion propargil/alenil e possuem forma linear, com um orbital  $\pi$  extra, localizado no plano ortogonal aos orbitais moleculares do dipolo tipo alila e este orbital não está envolvido nas estruturas de ressonância e reações do dipolo. As estruturas de ressonância de um óxido de nitrila possuem uma ligação dupla ou tripla com o átomo central que, como em todos os casos desse tipo de ânion, é o nitrogênio.<sup>50</sup>

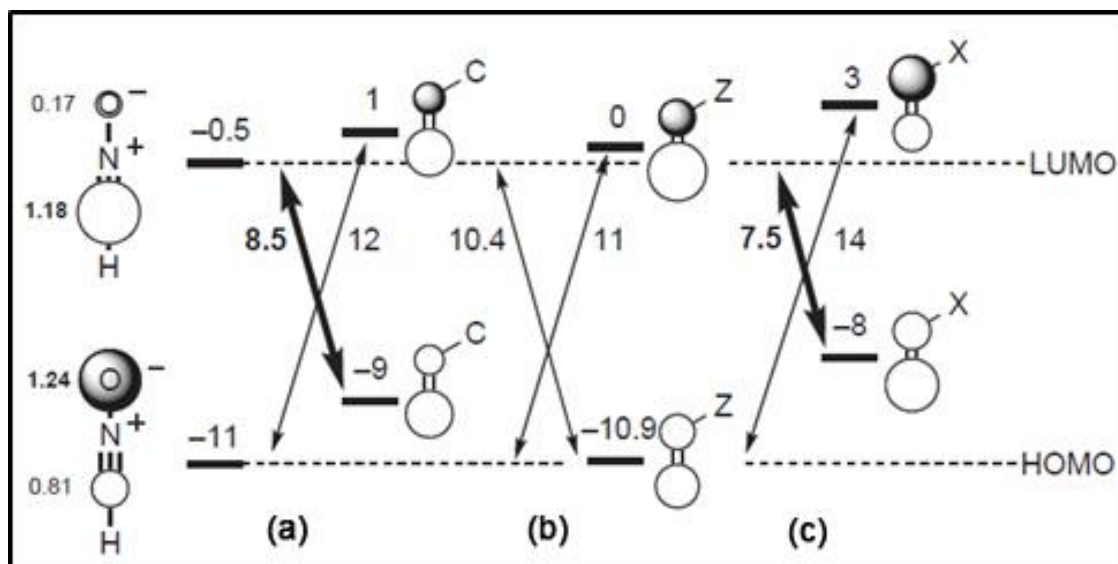
Uma reação 1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e alenos passará necessariamente por interações orbitales do tipo II ou III (tópico 2.1, Figura 8), sendo que esta interação irá depender dos substituintes de cada um dos substratos.

<sup>57</sup> (a) Abda, H.; Aouadi, K.; Gueyrard, D.; Praly, J.-P.; Msaddek, M. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 96; (b) Benlifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K. M.; Chrysinas, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368.



Este fato é atribuído aos baixos valores de HOMO calculados para os óxidos de nitrila e, de forma mais comum, a interação orbitalar dominante é a do tipo III.<sup>58</sup>

Como ressaltado, os substituintes exercem influência direta na energia dos orbitais moleculares de fronteira destas espécies. Para exemplificar este comportamento, foi selecionada a Figura 10 onde estão apresentados os orbitais de fronteira do óxido de formonitrila e de diferentes alcenos, onde os substituintes C se referem a grupos conjugados, como vinila e fenila (**a**), que promoverão um aumento na energia do HOMO do carbono diretamente ligado ao substituinte C e um abaixamento na energia do LUMO do carbono terminal deste alceno; os substituintes Z são grupos retiradores de elétrons como carbonilas e, portanto, promovem o abaixamento da energia de ambos orbitais (**b**) e, por fim, o alceno com substituinte X que são grupos doadores de elétrons, como éteres e aminas (**c**). Ainda pode-se salientar a inserção de substituintes no óxido de nitrila, como, por exemplo, um grupo fenila (óxido de benzonitrila) e, portanto, um sistema conjugado, deverá acarretar na diminuição da energia de LUMO fazendo com que a interação do tipo III ( $\text{HOMO}_{(\text{dipolarófilo})}-\text{LUMO}_{(\text{dipolo})}$  controlada) seja ainda mais favorecida.<sup>59</sup>



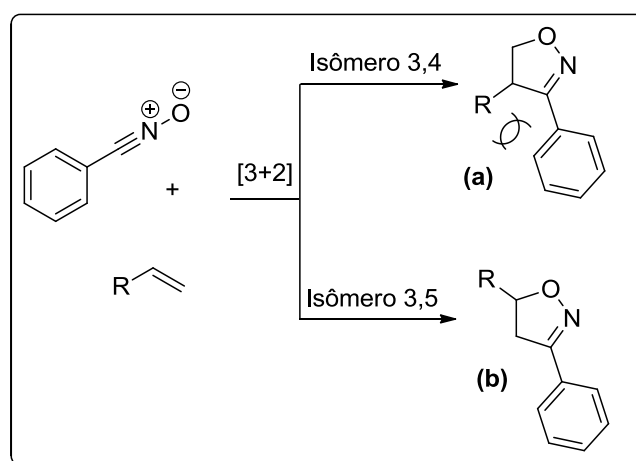
**Figura 10.** Interações orbitales dominantes entre o óxido de formonitrila e alcenos C, Z, X substituídos.<sup>59</sup>

No caso das reações entre óxidos de nitrila e alcenos monossustituídos, dois regioisômeros podem ser formados: a isoxazolina 3,4- e a isoxazolina 3,5-sustituída e dois fatores podem determinar a formação de um ou outro produto: os

<sup>58</sup> Jeddeloh, M. R.; Holden, J. B.; Nouri, D. H.; Kurth, M. J. *J. Comb. Chem.* **2009**, *9*, 1041.

<sup>59</sup> Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Reactions: Student Edition*, Wiley, **2009**, p. 242.

fatores estéricos e os fatores eletrônicos.<sup>59</sup> Se tratando de efeitos eletrônicos, sabe-se que alcenos ricos em elétrons tendem a formar preferencialmente a isoxazolina 3,5-substituída enquanto em alcenos deficientes de elétrons, uma mistura dos regioisômeros pode ser observada. Assim, no que se diz respeito às características estéricas do curso da reação química, normalmente o carbono mais hidrogenado do alceno se ligará ao carbono do óxido de nitrila, enquanto o oxigênio do óxido de nitrila irá se ligar preferencialmente ao carbono mais substituído do alceno e essa relação aumenta com o aumento do volume estérico do substituinte ligado ao centro pró-quiral. A Figura 11 ilustra a estrutura dos dois possíveis regioisômeros.<sup>60</sup>



**Figura 11.** (a) isômero 3,4-substituído: desfavorável com o aumento de R. (b) Isômero 3,5-substituído: favorecido com o aumento de R.

## 2.2. Síntese de nucleosídeos isoxazolínicos via reação de cicloadição 1,3-dipolar

Derivados de nucleosídeos naturais são importantes substâncias que estão relacionadas ao tratamento de enfermidades crônicas e agudas como a AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida),<sup>61</sup> a hepatite C<sup>2</sup> e o câncer,<sup>62</sup> havendo constantes estudos nessa área da química orgânica e medicinal possibilitando avanços na terapia dessas desordens. As metodologias de síntese que conduzem a estas substâncias baseiam-se em reações de acoplamento,<sup>63</sup> N-alkilação de bases

<sup>60</sup> (a) Smith, M. B. *Organic Synthesis*. Ed. MacGraw-Hill Book Co. - Connecticut, U.S.A, **1994**, p. 999.

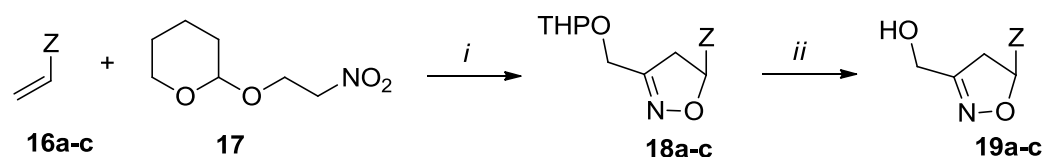
<sup>61</sup> Huryn, M. D., Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745; (b) Kateley, L. J.; Martin, W. B.; Wiser, D. C.; Brummond, C. A. *J. Chem Educ.* **2002**, 79, 225.

<sup>62</sup> Cass, E. C.; Sawyer, B. M.; Damaraju, V. L.; Damaraju, S.; Young, J. D.; Baldwin, S. A.; Mackey, J. *Oncogene*, **2003**, 22, 7524.

<sup>63</sup> Boto, A.; Hernandez, D.; Hernandez, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 455.

nitrogenadas,<sup>64</sup> ciclizações 1,3-dipolares,<sup>65</sup> entre outras. Dideoxinucleosídeos isoxazolinícos podem ser obtidos de maneira simples a partir de reações 1,3-dipolares entre bases nitrogenadas *N*-vinil, *N*-alil ou *N*-propargil substituídas e nitrinas<sup>66</sup> ou óxidos de nitrila.<sup>67</sup>

Em 1997, Gi e col.<sup>68</sup> obtiveram diidroisoxazóis nucleosídeos (**19a-c**). Os autores partiram de bases nitrogenadas vinílicas como a 6-cloropurina, timina e uracila (**16a-c**) e a espécie 1,3 dipolar utilizada foi o 2-(2-nitroetoxi)-2*H*-pirano (**17**). Inicialmente, reagiu-se os dipolarófilos **16** com o composto **17**, trietilamina (Et<sub>3</sub>N) e isocianato de fenila. Esta etapa forneceu os produtos **18** que, através de hidrólise ácida, forneceu os nucleosídeos **19** desejados (Esquema 4).



Z = 6-Cloropurina (a)  
 Timina (b)  
 Uracila (c)

*i* = Isocianato de fenila, Et<sub>3</sub>N, Benzeno, t.a.  
*ii* = Dowex 50 (H<sup>+</sup>), MeOH, 1 h.

THP = tetraidropirano

**Esquema 4.** Obtenção dos nucleosídeos **19a-c**

Os autores também desenvolveram uma rota sintética para fornecer os nucleotídeos derivados dos compostos **16a-c**. Isto foi conseguido a partir do tratamento da oxima **20** com *N*-clorosuccinimida (NCS) e piridina (Py) que gera o óxido de nitrila intermediário **21** e este sofrerá uma reação de cicloadição 1,3-dipolar com os compostos **16a-c**, resultando nos nucleotídeos **22a-c** de interesse. (Esquema 5)

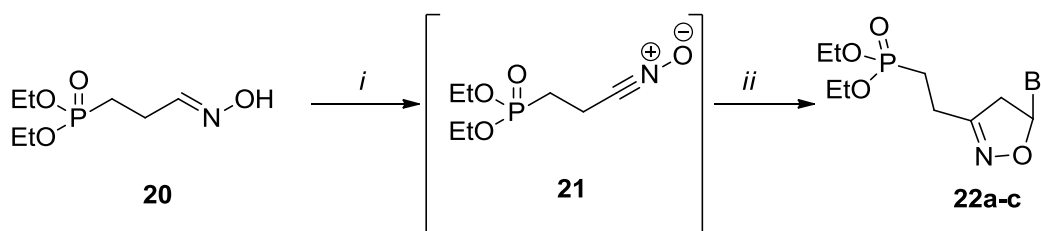
<sup>64</sup> (a) Wong, C.-H.; Provencher, L.; Porco, J. A., Jr.; Jung, S.-H.; Wang, Y.-F.; Chen, L.; Wang, R.; Steensma, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1492; (b) Svenstrup, N.; Kuhl, A.; Ehlert, K.; Häbich, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3215.

<sup>65</sup> (a) Leggio, A.; Luguori, A.; Procopio, A.; Siciliano, C.; Sindona, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1277; (b) Procopio, A.; Alcaro, S.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Ortuso, F.; Sindona, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 545; (c) Hyrosova, E.; Fisera, L.; Kozisek, J.; Fronc, M. *Synthesis* **2008**, *8*, 1233.

<sup>66</sup> Chiacchio, U.; Genovese, F.; Iannazzo, D.; Librando, V.; Merino, P.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Procopio, A.; Romeo, G. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 441.

<sup>67</sup> (a) Lobo, M. M.; Zanatta, N.; Viau, C. M.; Amaral, S. S.; Santos, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Saffi, J. E. *J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 836; (b) Coutouli-Argyropoulou, E.; Lianis, P.; Mitakou, M.; Giannoulis, A.; Nowak, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1494.

<sup>68</sup> Gi, H.-J.; Zhao, K.; Xiang, Y.; Schinazi, R. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 88.

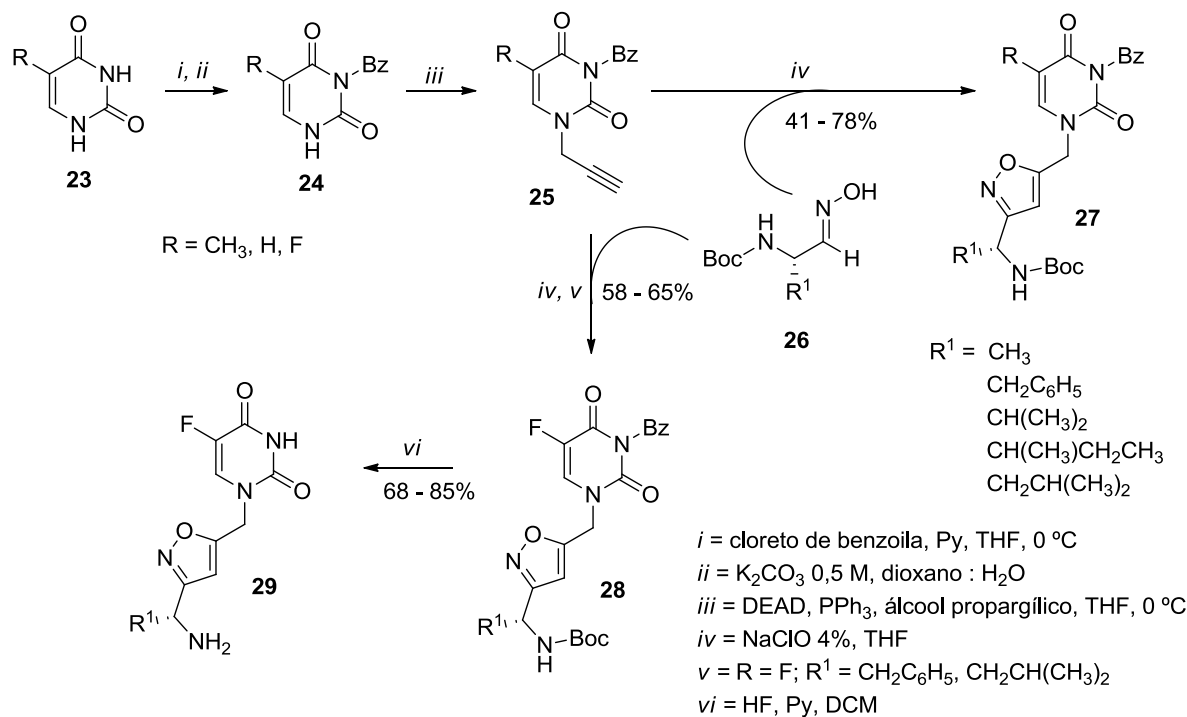


*i* = NCS, Py, DCM, t.a, 25 min.

*ii* = *N*-vinil-6-cloropurina, *N*<sup>1</sup>-viniltimina ou *N*<sup>1</sup>-viniluracila (**16a-c**), 30 min

#### Esquema 5. Síntese dos nucleotídeos **22a-c**

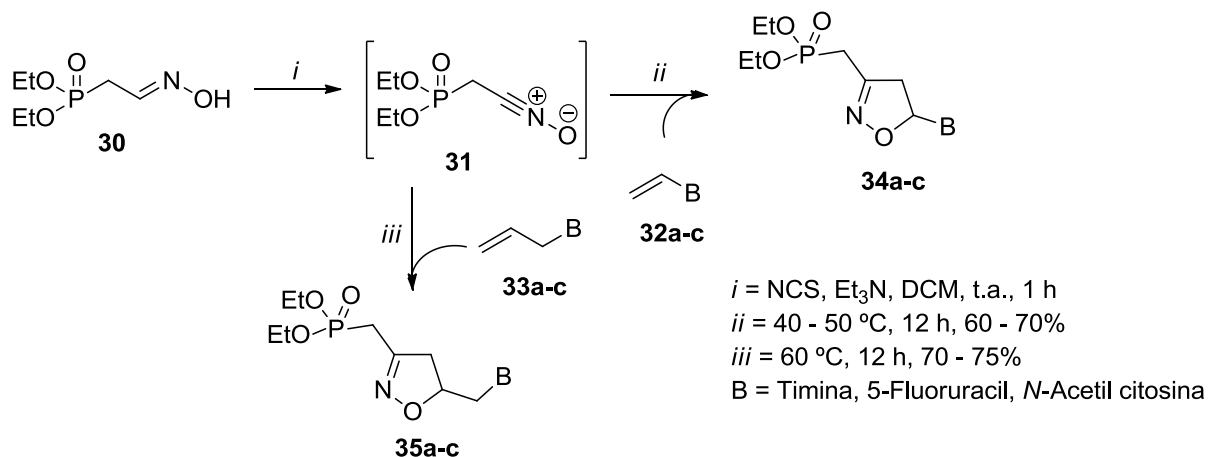
Em 2002, Kim e colaboradores<sup>69</sup> relataram a síntese e a atividade antiviral dos nucleosídeos modificados **27**, **28** e **29**. Como dipolarófilos, foram utilizados derivados da uracila, timina e 5-fluoruracil *N*<sup>1</sup>-propargil-*N*<sup>3</sup>-benzoil substituídos (**25**). Os compostos **25** foram obtidos a partir da reação de *N*<sup>3</sup>-acilação (**24**) e *N*-alquilados através da reação de Mitsunobu, dos derivados comerciais **23**. As oximas **26** foram obtidas a partir de aminoácidos previamente sintetizadas pelo grupo de pesquisas (Esquema 6). Os compostos **29** foram obtidos a partir da reação de desproteção dos grupos amino presentes nas moléculas **28**.



#### Esquema 6. Síntese dos compostos **27**, **28** e **29**

<sup>69</sup> Kim, B. H.; Lee, Y-S. *Biorg. Med. Chem. Let.* **2002**, *12*, 1395.

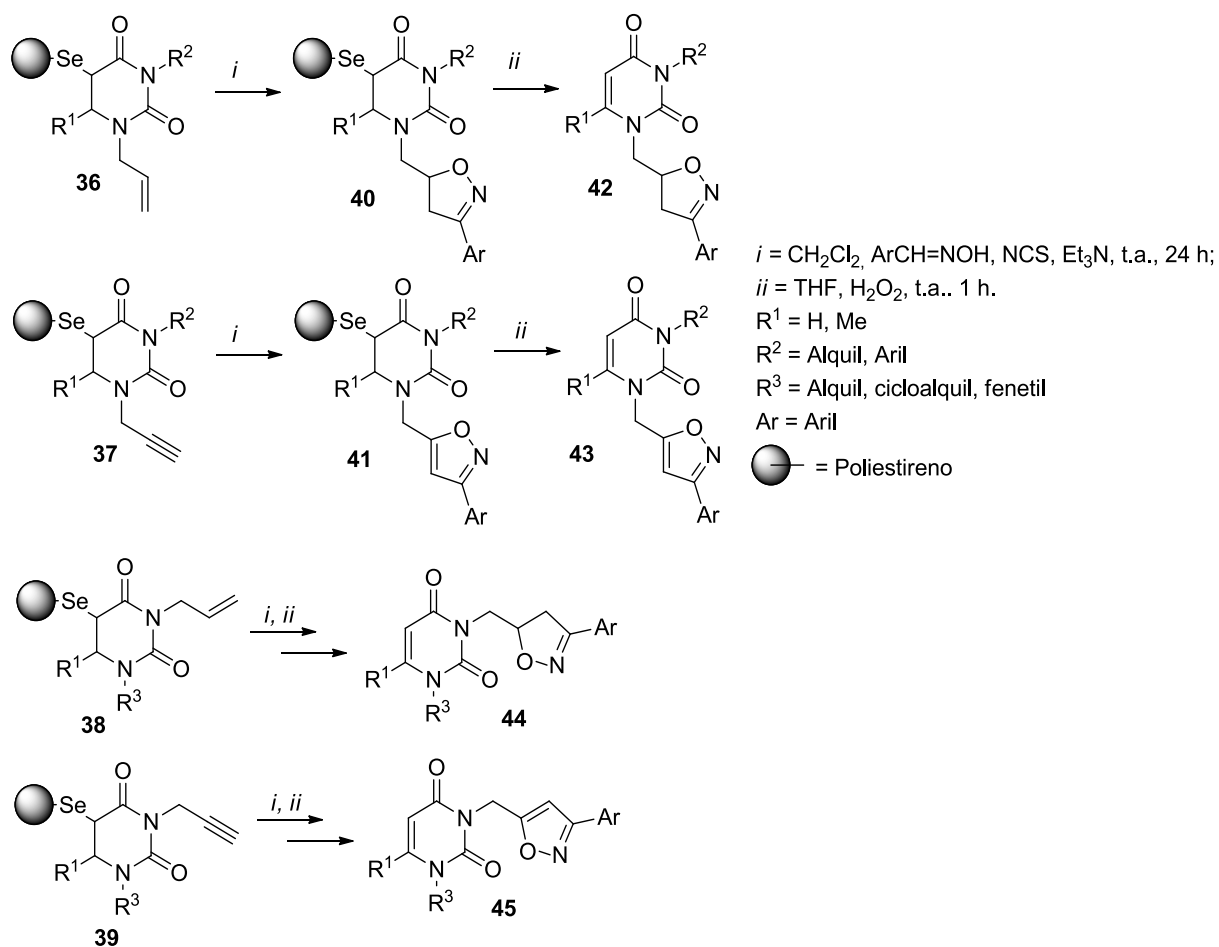
Em 2006, Romeo e col.<sup>9</sup> relataram a síntese de nucleotídeos de diidroisoxazóis fosfonatos (**34** e **35a-c**) a partir da reação 1,3-dipolar entre vinil (**32a-c**) ou alil (**33a-c**) nucleobases e o 2-(hidroxiimino)-etilfosfonato (**30**), sob condições básicas, na presença de NCS (Esquema 7).



**Esquema 7.** Obtenção dos compostos **34** e **35a-c**

Em 2008, Cao e Huang<sup>70</sup> sintetizaram uma série de análogos nucleosídeos isoxazolínicos derivados de uracilas *N*<sup>1</sup> e *N*<sup>3</sup> substituídas **42–45 (a-f)**. As reações ocorreram em fase sólida a partir do tratamento das diidrouracilas **36–39** com diferentes óxidos de nitrila e o produto desejado foi isolado a partir da eliminação da resina de selênio, mediada por meio oxidante, como mostra o Esquema 8.

<sup>70</sup> Cao, J.; Huang, X. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 526.



**Esquema 8.** Obtenção dos análogos nucleosídeos heterocíclicos  $N^1$  e  $N^3$  substituídos

### 2.3. Síntese de 4-triclometilpirimidin-2(1H)-onas substituídas e $N$ -nucleosídeos derivados

Atualmente, um grande número de publicações que envolvem substâncias halogenadas principalmente no que diz respeito a moléculas contendo átomos de flúor. A importância de moléculas fluoradas é bastante pronunciada, uma vez que um número crescente de fármacos disponíveis no mercado contém o átomo de flúor.<sup>71</sup> A inserção de grupamentos contendo um ou mais átomos de halogênio, como o grupo trifluormetila ( $\text{CF}_3$ ), em compostos bioativos, muitas vezes aumenta a sua eficiência terapêutica, uma vez que este grupo promove um acréscimo na lipofilicidade da molécula que o contém.<sup>72</sup> Assim, pirimidinas contendo um grupo

<sup>71</sup> Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *147*, 1013.

<sup>72</sup> (a) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753; (b) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.

trifluorometila apresentaram diversas atividades, tais como, herbicidas,<sup>73</sup> inseticidas,<sup>74</sup> antifúngicas,<sup>75</sup> anticolinesterásica,<sup>76</sup> antitumorais,<sup>77</sup> antivirais,<sup>78</sup> entre outras.

O grupo triclorometila (CCl<sub>3</sub>) se apresenta como um grupamento versátil, especialmente no que diz respeito à síntese de novas moléculas.<sup>79</sup> Nosso grupo de pesquisas se dedica tanto a formação de moléculas trifluorometil substituídas quanto à formação de seus análogos triclorometilados.<sup>80</sup> Precursores contendo o grupo CCl<sub>3</sub> despertam-nos o interesse uma vez que nos permite obter heterociclos contendo o grupo triclorometila ou o derivado carbonilado, onde o grupamento CCl<sub>3</sub> é eliminado da molécula através da clássica reação de eliminação de halofórmio.<sup>81</sup> Estudos já comprovaram que, em alguns casos, moléculas contendo o grupo CCl<sub>3</sub> podem ser mais ativas que os análogos que contém o grupo CF<sub>3</sub>.<sup>82</sup>

Tendo em vista a importância desses grupamentos halogenados, Zanatta e col.,<sup>83</sup> em 2005, relataram a síntese de alguns nucleosídeos modificados, derivados de pirimidinonas triclorometil substituídas. Os autores partiram da pirimidinona **46** e, através de uma reação de *N*-alquilação com a 5-bromo-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona foi sintetizado o composto **47** que proporcionou a obtenção de uma

<sup>73</sup> (a) Pees, K.; Liers, P.; Karla, C. *Eur Pat Appl.* **1998**; EP 834513 [*Chem Abstr.* 1998;128:257444a]. (b) Drewes, M. W.; Andree, R.; Dollinger, M. *PCT Int. Appl.* **1999**, WO 9854155. [*Chem Abstr.* 1999;130:38393w].

<sup>74</sup> Perrior, T. R.; Tapolkzay, D. J.; Whittle, A. J. *Eur. Pat. Appl.* **1989**, EP338686 [*Chem abstr.*1990;112:179009r].

<sup>75</sup> Inoue, Y.; Kobayashi, T.; Masu, A.; Asahina, K. *Jpn Kokai Tokkyo Koho.* **1991**, JP03197467 [*Chem Abstr.* 1991;115:280054p].

<sup>76</sup> Zanatta, N.; Silva, A. M. P. W. da; Silva, F. M. da; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Serres, J.; Schetinger, M. R. C.; Morsch, V. M. M.; Dutra, E. J. M. **2012**, BR1020120305216

<sup>77</sup> Kawauchi, K.; Fukazawa, N.; Ishibashi, D. *Jpn Kokai Tokkyo Koho.* **1994**. JP06172377 [*Chem Abstr.* 1995;123:33585f].

<sup>78</sup> Magnus, N.A.; Confalone, P.N.; Storace, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3015.

<sup>79</sup> (a) Zanatta, N.; Fantinel, L.; Lourega, R. V.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2008**, *3*, 358; (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; De Oliveira, A. B.; Hoerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 345.

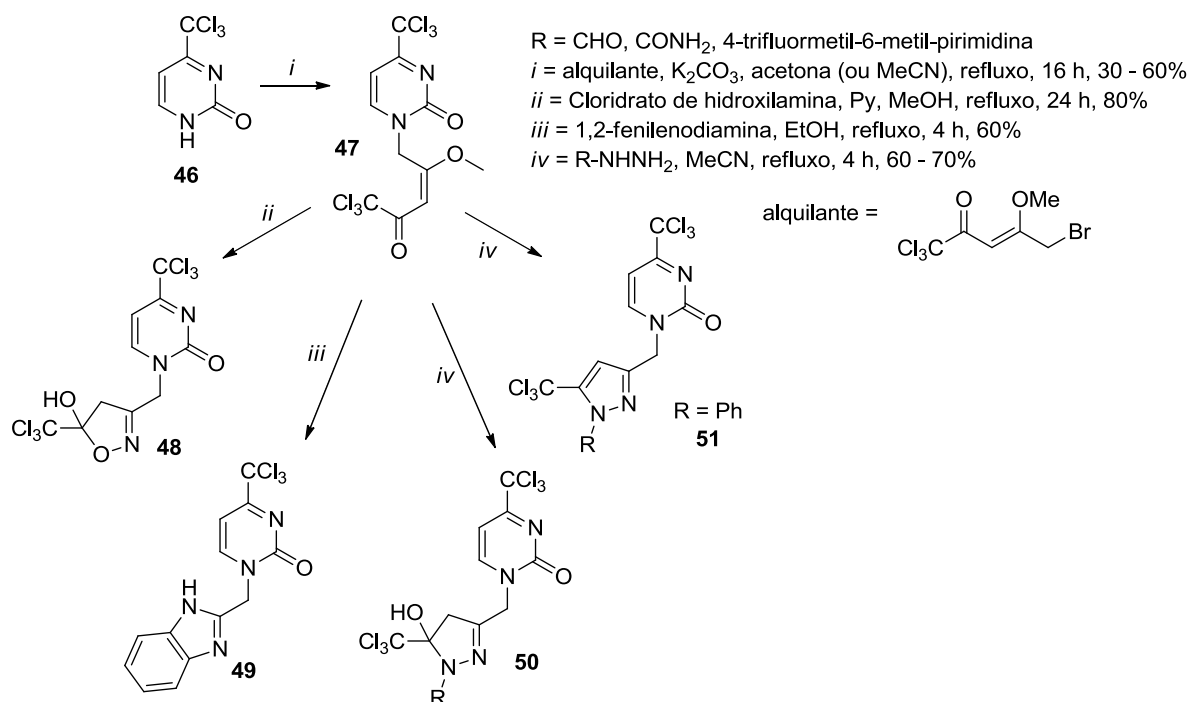
<sup>80</sup> (a) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 1585; (b) Zanatta, N.; Pacholski, I. de L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 2855.

<sup>81</sup> (a) Zanatta, N.; Silva, F. M. da; Silva, A. M. P. W. da; Aquino, E. da C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Arkivoc*, **2012**, v. ix, 1; (b) Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2006**, *14*, 2305.

<sup>82</sup> (a) Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Madruga, C. C.; Flores, D. C.; Pacholski, I. de L.; Morsch, V. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433; (b) Godoy, M. C. M.; Fighera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, E. A.; Rubim, M. A.; Oliveira, R. M.; Mello, C. F.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**; *496*, 93; (c) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, P. L.; Oliveira, M. R.; Mello, C. F.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141.

<sup>83</sup> Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; *Synlett*, **2005**, *20*, 3079.

série de nucleosídeos policlorados (**48–51**) (Esquema 9). A pirimidinona **47** apresentou alta atividade antileucêmica.<sup>84</sup>



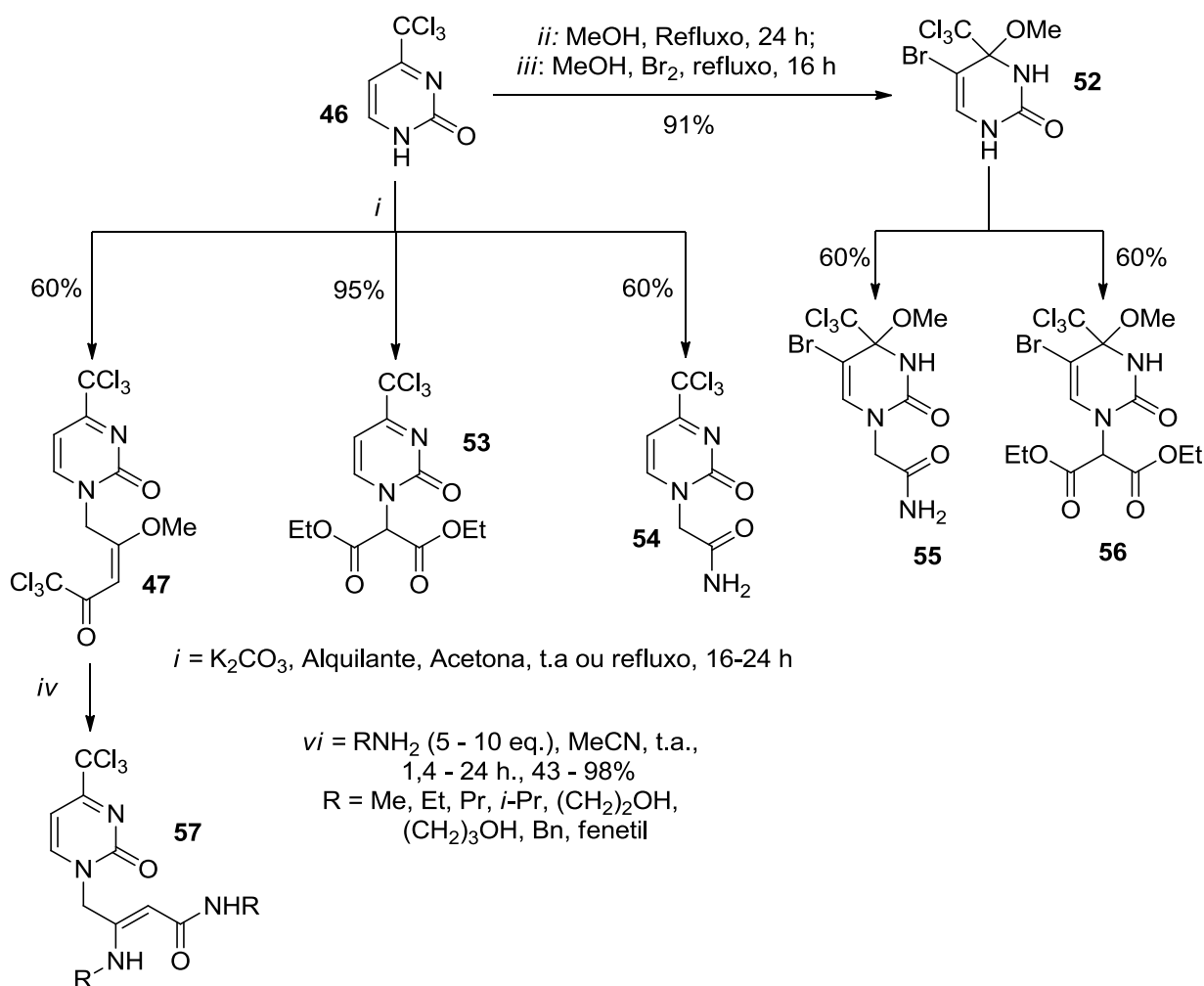
**Esquema 9.** Síntese dos análogos nucleosídeos triclorometil substituído **48–51**

No ano de 2009, Zanatta e col.<sup>85</sup> relataram uma série de novas moléculas a partir da derivatização da pirimidinona **46**. Os compostos **52–56** foram sintetizados a partir de reações de *N*-alquilação da pirimidinona **46**, por diferentes agentes alquilantes. O composto **47** ainda foi submetido a reações com aminas primárias, obtendo-se os compostos **57** desejados, conforme o Esquema 10.

<sup>84</sup> Winter, E.; Pizzol, C. Dal; Filippin-Monteiro, F. B.; Brondani, P.; Silva, A. M. P. W.; Silva, A. H.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Creczynski-Pasa, T. B. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1040.

<sup>85</sup> Zanatta, N.; Brondani, P. B.; Amaral, S. S.; Oliveira, T. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Org. Chem. Insights*, **2009**, *2*, 7.





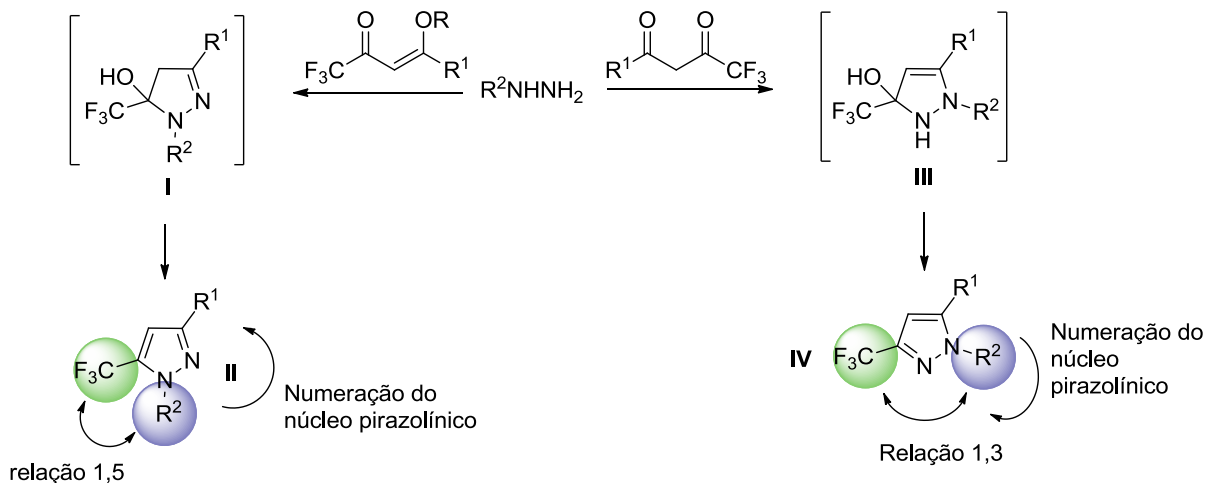
**Esquema 10.** Derivatizações da pirimidinona **46**

## 2.4. Controle regioquímico da síntese de trifluormetil-1H-pirazóis

A regiosseletividade da reação de formação de um pirazol, a partir de um precursor 1,3-dieletrofilo trifluormetil substituído está sujeita há alguns fatores importantes, dentre eles têm-se que destacar: *i*) a estrutura dos precursores (tanto do 1,3-dieletrofilo como do 1,2-dinucleófilo); *ii*) o solvente e a temperatura da reação; *iii*) o pH do meio.

Os sistemas 1,3-eletrofilicos mais amplamente utilizados na síntese de pirazóis trifluormetil substituídos são as 1,3-dicetonas trifluormetiladas e as 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-onas. A reação entre estes sistemas e hidrazinas substituídas, quando comparados entre si, sem levar-se em consideração as condições reacionais, possuem reatividade inversa e, de maneira geral, as 1,3-dicetonas conduzem a formação do pirazol 1,3-substituído (estrutura **IV**) enquanto as

4-alcoxi-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-onas levam a formação do pirazol 1,5-substituído (estrutura II) (Esquema 11).<sup>43,47</sup>



**Esquema 11.** Estrutura dos regioisômeros

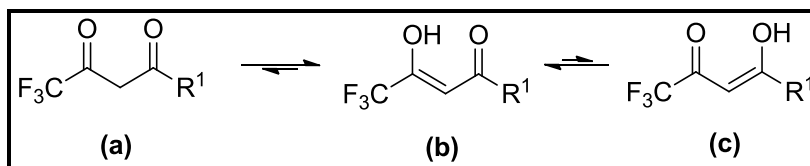
A breve revisão sobre a regioquímica das reações de heterociclização que conduzem aos pirazóis 1,3- ou 1,5-substituídos que será destacada a seguir, terá como base as estruturas mostradas no esquema 11.

#### 2.4.1. Trifluormetil-1,3-dicetonas não simétricas

Em geral, a reação entre as 1,3-dicetonas não simétricas e hidrazinas substituídas conduzirá a formação do pirazol 1,3-substituído. Porém, por se tratar de uma espécie 1,3-dicarbonílica, as 1,3-dicetonas também encontram-se sob a forma de equilíbrio ceto-enólico (onde a forma enólica no sentido do grupo trifluormetila é amplamente favorecida, Figura 12, estrutura **b**), o que poderá levar a formação de uma mistura regioisomérica dos pirazóis 1,3- e 1,5-substituídos. Porém, essa regioseletividade também estará condicionada, dentre outros fatores, pelo volume do substituinte R<sup>1</sup>.<sup>86</sup> No que se refere ao substituinte R<sup>1</sup> da 1,3-dicetona, a direção para formação de um ou outro isômero demonstra estar mais intimamente ligada a fatores estéricos do que eletrônicos. Quando o substituinte R<sup>1</sup> é um grupamento alquila pouco volumoso, normalmente ocorrerá a formação de uma mistura

<sup>86</sup> (a) Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73; (b) Rao, Y. K.; Singh, S. K.; Reddy, M. S.; Shivaramakrishna, S.; Kavitha, D.; Vasudev, R.; Babu, J. M.; Sivalakshmidivi, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7679.

regioisomérica de pirazóis, sendo a formação do pirazol 1,3-substituindo favorecida pelo aumento do volume deste substituinte.<sup>87</sup>



**Figura 12.** Equilíbrio ceto-enólico de uma trifluorometil-1,3-dicetona

A escolha do solvente também pode afetar na regioquímica desta reação. A utilização de solventes fluorados como o 2,2,2-trifluoretanol (TFE) e o 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropanol (HFIP) desloca consideravelmente o equilíbrio da reação em direção a formação do isômero 1,3-substituído. Este fato é atribuído a grande habilidade destes solventes fluorados em formar ligações de hidrogênio com o grupo hidroxila localizado no carbono alfa ao grupo trifluorometila (estrutura **b**, figura 12), o que aumentará a eletrofilicidade deste carbono.<sup>88</sup>

Porém, a condição reacional que parece exercer maior influência na regioseletividade deste tipo de ciclocondensação é o pH do meio.

Diversos estudos já foram realizados e, apesar de haver divergência entre alguns dados publicados, podemos concluir que, em geral, a adição de quantidades crescentes de ácidos concentrados de Bronsted direcionam a regioseletividade em favor da obtenção do regioisômero 1,3-substituído.<sup>36d,89</sup>

#### 2.4.2. 4-Alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas

<sup>87</sup> Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Ioehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135.

<sup>88</sup> Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523.

<sup>89</sup> (a) Lyga, J. W.; Patera, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 919; (b) Djuric, S. W.; BaMaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedeman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsh, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K.; Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975; (c) Jia, Z. J.; Wu, Y.; Huang, W.; Goldman, E.; Zhang, P.; Woolfrey, J.; Wong, P.; Huang, B.; Sinha, U.; Park, G.; Reed, A.; Scarborough, R. M.; Zhu, B. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2002**, *d12*, 1651; (d) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Ioehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135; (e) Dehaen, W.; Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Toppet, S.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183; (f) Pinto, D. J. P.; Pruitt, J. R.; Glemmo, R. A.; Alexander, R. S.; Rossi, K. A.; Wells, B. L.; Drummond, S.; Bostrom, L. L.; Burdick, D.; Bruckner, R.; Chen, H.; Smallwood, A.; Wong, P. C.; Wright, M. R.; Bai, S.; Luettgen, J. M.; Knabb, R. M.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5298.

A utilização das 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas na síntese de pirazóis data o ano de 1993.<sup>47a</sup> Desde então, o NUQUIMHE desenvolveu uma série de metodologias que conduziram a um grande número de pirazóis substituídos inéditos. No entanto, a reação desses precursores com hidrazinas conduz preferencialmente ao regioisômero 1,5-substituído.<sup>47</sup> Outro fator importante é a possibilidade de isolamento do intermediário não aromático, o 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol. O isolamento deste intermediário está intimamente ligado à força eletroatratora do grupo trifluormetila e também condicionada a utilização de hidrazinas com substituintes retiradores de elétrons. A soma desses efeitos estabiliza o 4,5-diidropirazol intermediário, impedindo a desidratação.<sup>49</sup>

Apenas três publicações relatam a obtenção do regioisômero 1,3-substituído,<sup>48</sup> a partir da reação das 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e hidrazinas, como no caso das 1,3-dicetonas, está condicionado aos fatores já discutidos: pH do meio, efeito estérico e efeito eletrônico dos substituintes presentes nos substratos. Porém, como não há embasamento teórico suficiente, uma revisão mais detalhada fica prejudicada.

### 2.4.3. Hidrazinas substituídas

O efeito eletrônico proporcionado pelo substituinte presente na hidrazina também exerce papel fundamental na seletividade da reação. Isto porque quanto maior o efeito eletrônico, a diferença de nucleofilicidade entre os nitrogênios será mais pronunciada. Sem considerarmos diferenças de reatividade nos carbonos do 1,3-dieletrófilo, em geral as reações com hidrazinas substituídas de fórmula geral  $R^2NHNH_2$ , onde  $R^2$  é um substituinte retirador de elétrons, ocorrerá uma diminuição do caráter nucleofílico do átomo de nitrogênio diretamente ligado a este substituinte (NH), fazendo com que a densidade de elétrons seja maior no grupo amino ( $NH_2$ ) e este seja responsável pelo primeiro ataque ao 1,3-dieletrófilo, levando, assim, a reações com maior regioseletividade.<sup>90</sup>

<sup>90</sup> (a) Eguchi, S.; Umada, A.; Okano, T. *Synthesis* **1994**, 1457; (b) Song, L.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 201; (c) Denisova, A. B.; Dehaen, W.; Sosnovskikh, V. Y.; Toppet, S.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183; (d) Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523.

## 2.5. Síntese do Celecoxib e seus análogos

O núcleo pirazolínico, embora raramente encontrado em moléculas naturais,<sup>91</sup> tem sido foco de atenção dos pesquisadores porque a estas estruturas estão associadas propriedades biológicas importantes.

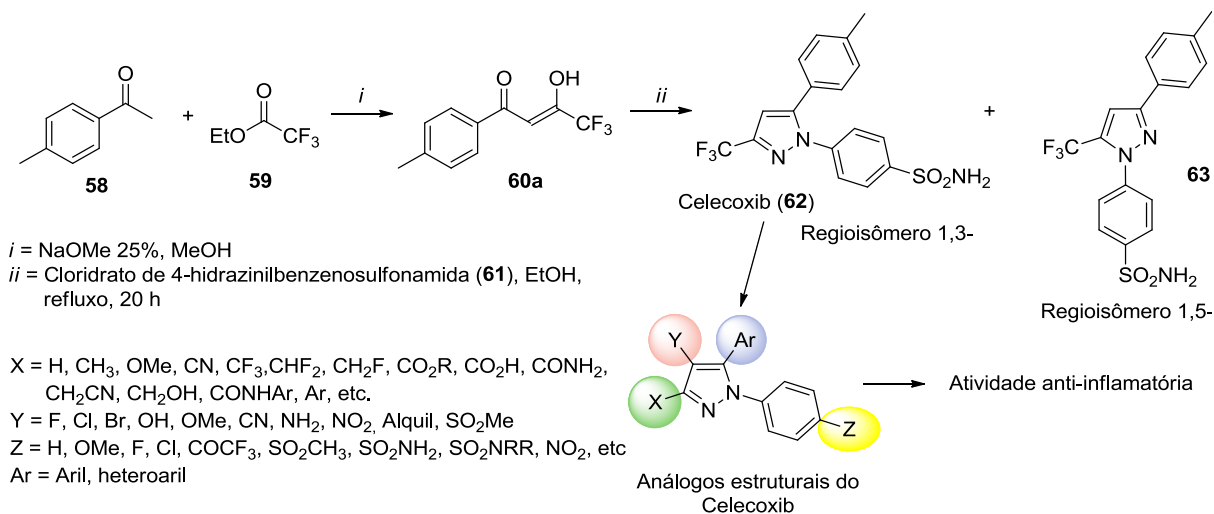
O Celecoxib foi o primeiro anti-inflamatório não esteroide da família dos “coxibs” a ser utilizado como inibidor seletivo da enzima COX-2, associada a dores e inflamações. Sendo assim, inúmeras metodologias sintéticas já foram desenvolvidas, desde a sua primeira publicação, sob a forma de patente em 1995.<sup>92</sup>

Em 1997, Penning e col.<sup>41</sup> relataram pela primeira vez a síntese e a atividade anti-inflamatória do Celecoxib (**62**) e diversos de seus análogos, os quais foram patenteados no ano de 1998.<sup>93</sup> Para a síntese do Celecoxib, os autores utilizaram a 1,3-dicetona trifluormetil substituída **60a** (bloco CCC) e o cloridrato de 4-hidrazilbenzenosulfonamida (bloco NN). A reação procedeu-se sob refluxo de etanol, durante 20 horas, e conduziu a uma mistura regioisomérica dos pirazóis 1,3- (**62**) e 1,5-substituídos (**63**), sendo amplamente favorecida a formação do pirazol 1,3-substituído, que foi isolado através de cromatografia em coluna ou recristalização. Os autores não informaram os rendimentos obtidos de todos os compostos. Nesta mesma publicação os autores também avaliaram a relação estrutura-atividade, a partir de uma série de modificações na estrutura do pirazol (Esquema 12).

<sup>91</sup> Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 735.

<sup>92</sup> Talley, J. J.; Penning, T. D.; Collins, P. W.; Rogier, D. J.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Bertenshaw, S. R.; Khanna, I. K.; Graneto, M. J.; Rogers, R. S.; Carter, J. S. US Patent 5,466,823, **1995**.

<sup>93</sup> Talley, J. J.; Penning, T. D.; Collins, P. W.; Rogier Jr., D. J.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Bertenshaw, S. R.; Khanna, I. K.; Graneto, M. J.; Rogers, R. S.; Carter, J. S.; Docter, S. H.; Yu, S. S. US Patent, 5,760,068, **1998**.

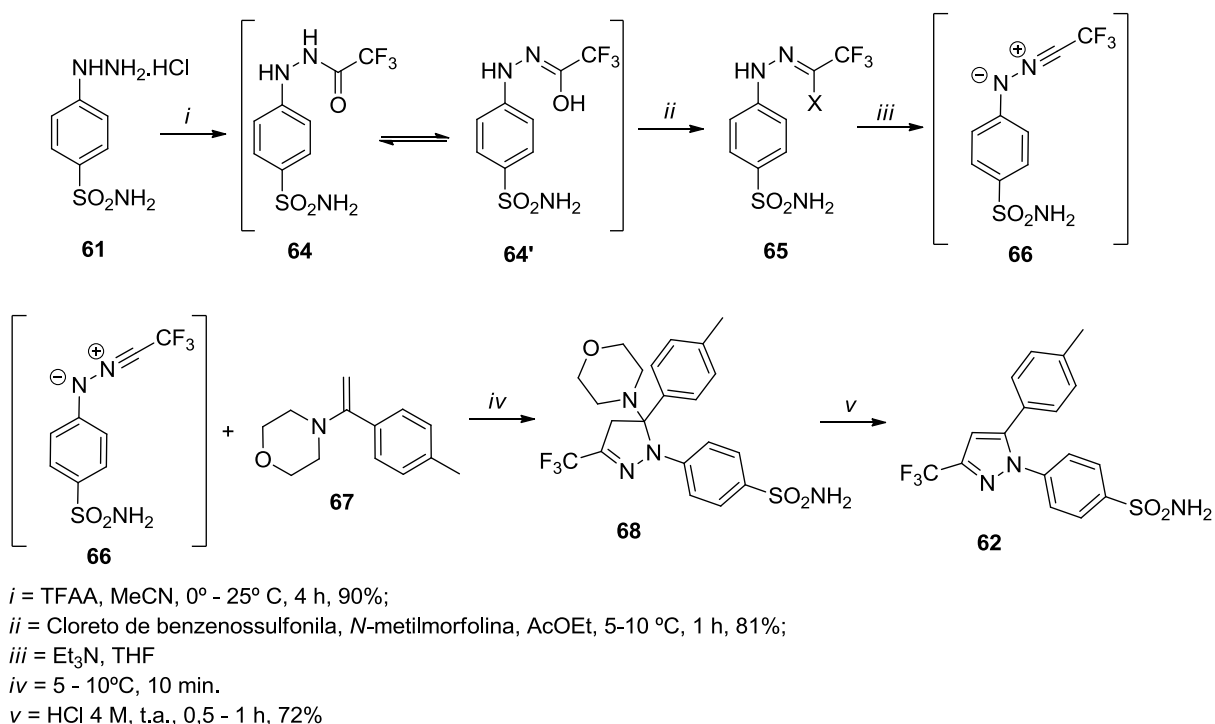


**Esquema 12.** Síntese do Celecoxib e seus análogos via ciclocondensação

Como se trata de um pirazol potente e seletivo no tratamento de dores e inflamações, algumas metodologias de síntese do Celecoxib e seus análogos foram desenvolvidas, a fim de melhorar a regioseletividade da reação de obtenção do pirazol 1,3-*aril*(trifluormetil) substituído.

Neste sentido, em 2006, L. M. Oh<sup>94</sup> sintetizou o Celecoxib de maneira regioseletiva, via reação de cicloadição 1,3-dipolar. Para isso, foi utilizado a nitrilimina **66** como espécie 1,3-dipolar e, como dipolarófilo, foi utilizado um alceno rico em elétrons como a vinil morfolina **67** (Esquema 13).

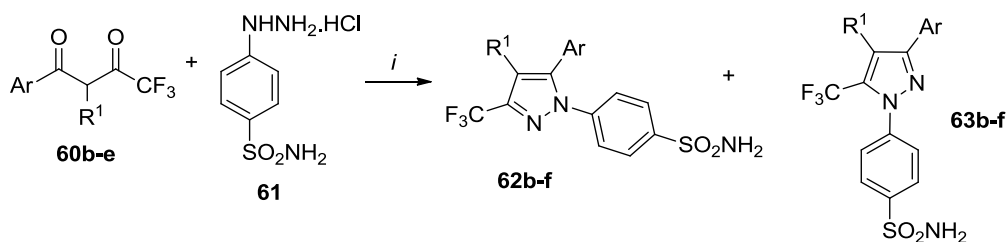
<sup>94</sup> Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7943



**Esquema 13.** Síntese do Celecoxib via cicloadição 1,3-dipolar

No mesmo ano, Gosselin e col.<sup>95</sup> sintetizaram análogos do Celecoxib a partir de modificações nas condições reacionais propostos por Penning e col. Nesta publicação os autores utilizaram solventes polares apróticos (como a *N,N*-dimetilacetamida DMAc) em mistura com solução de HCl 10 M, a fim de melhorar a regioseletividade da reação de ciclocondensação entre o cloridrato de 4-hidrazinobenzenosulfonilamida **63** e as  $\beta$ -dicetonas **60b-f**, conforme Esquema 14. Uma mistura regioisomérica de pirazóis foi obtida, onde, em geral, os autores observaram que houve formação do pirazol 1,3-substituído com seletividade superior a 99% e em bons rendimentos (71 – 79%).

<sup>95</sup> Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Webster, R. A.; Reamer, R. A.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J. *Synlett*, **2006**, 3267.



*i* = DMAc, HCl 10 N 50 mol%, t.a. 24 h.

Reação	Ar	R <sup>1</sup>	Produto	R (%) <sup>a</sup>	62:63 <sup>b</sup>
1	Ph	H	<b>62b</b>	77	>99,8:0,2 (55:45) <sup>c</sup>
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>62c</b>	78	>99,8:0,2
3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>62d</b>	71	>99,8:0,2
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>63e</b>	79	>99,5:0,5
5	Ph	Et	<b>63f</b>	79	>99,8:0,2 (83:17) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendimento do produto após recristalização; <sup>b</sup> Proporção dos isômeros obtida determinada por HPLC do produto bruto;

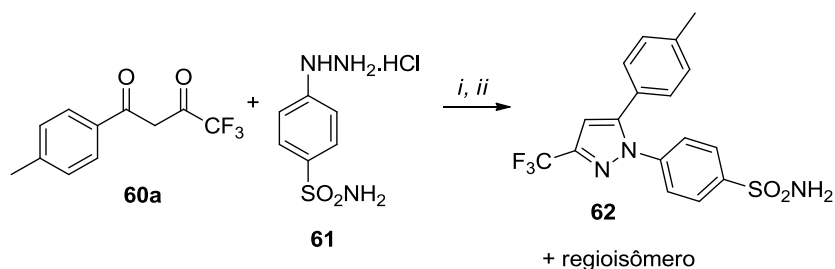
<sup>c</sup> Proporção dos isômeros obtidos de acordo com a metodologia tradicional (EtOH, 50 °C, 24 h) determinada por HPLC

#### Esquema 14. Modificações proposta por Gosselin e Col.

Em 2009, Reddy e col.<sup>96</sup> avaliaram o comportamento da reação entre a 1,3-dicetona **60a** e a hidrazina **61** alterando-se uma série de condições reacionais, dentre elas o solvente, a temperatura e o tempo de reação (Esquema 15). Como condição ideal para a síntese do Celecoxib em larga escala, os autores propuseram o uso de uma mistura de acetato de etila e água (1:1) como solvente, tempo reacional de 2 horas e temperatura de refluxo. O produto foi recristalizado em tolueno e o Celecoxib foi obtido juntamente com o seu regioisômero, numa proporção de 99,97:0,03, com 84% de rendimento.

<sup>96</sup> Reddy, A. R.; Sampath, A.; Goverdhan, G.; Yakambaram, B.; Mukkanti, K.; Reddy, P. P. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 98.





*i* = H<sub>2</sub>O + AcOEt (1:1), refluxo, 2 h;

*ii* = 0 - 5 °C, 1,5 h, 84%

Entrada	Solvente	Celecoxib (%) <sup>a</sup>	1,5- (%) <sup>a</sup>	R (%)
1	Metanol	97	3	80
2	Etanol	98	2	77
3	Isopropanol	98,2	1,8	85
4	Água	96,7	3,3	97
5	Água e Tolueno	97	3	87
6	Água e Acetato de Etila	98,5	1,5	95

<sup>a</sup> Determinado por HPLC

Entrada	Temp. (° C)	Tempo (h)	Celecoxib (%) <sup>a</sup>	1,5- (%) <sup>a</sup>	R (%)
1	75 - 85	2	99,31	0,5	95
2	55 - 65	7 <sup>b</sup>	99,26	0,7	88
3	25 - 35	14 <sup>c</sup>	98,46	1,5	66

<sup>a</sup> Determinado por HPLC; <sup>b</sup> 90% da reação já havia sido completada; <sup>c</sup> 70% da reação já havia sido completada

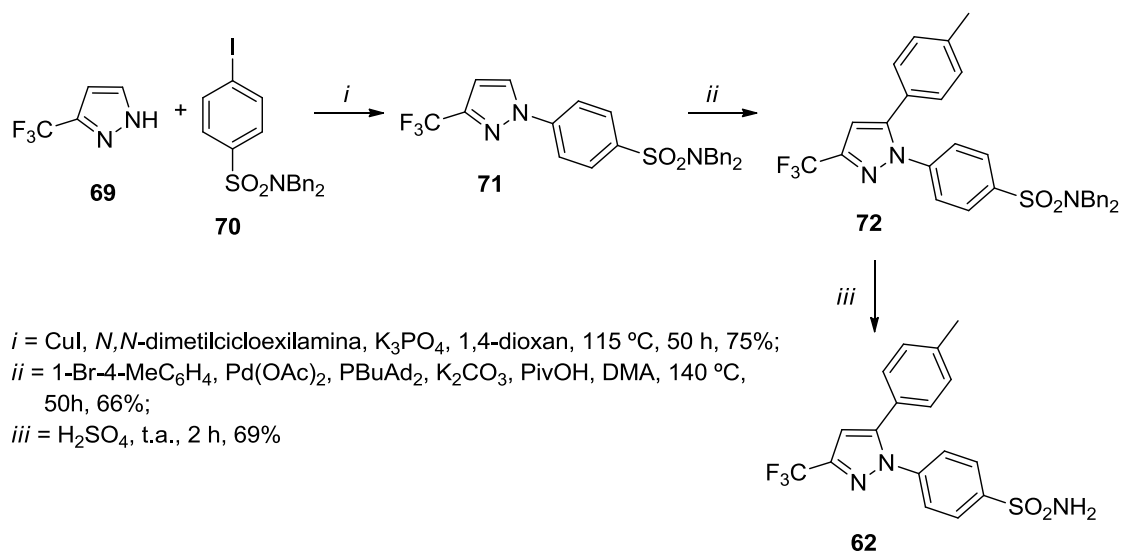
Entrada	Celecoxib (%)	Regioisômero	R (%) <sup>a</sup>
1	99,97	0,03	84
2	99,98	0,02	83
3	99,97	0,03	84

<sup>a</sup> Rendimento para o produto isolado, após otimização do processo.

#### Esquema 15. Obtenção do Celecoxib em larga escala

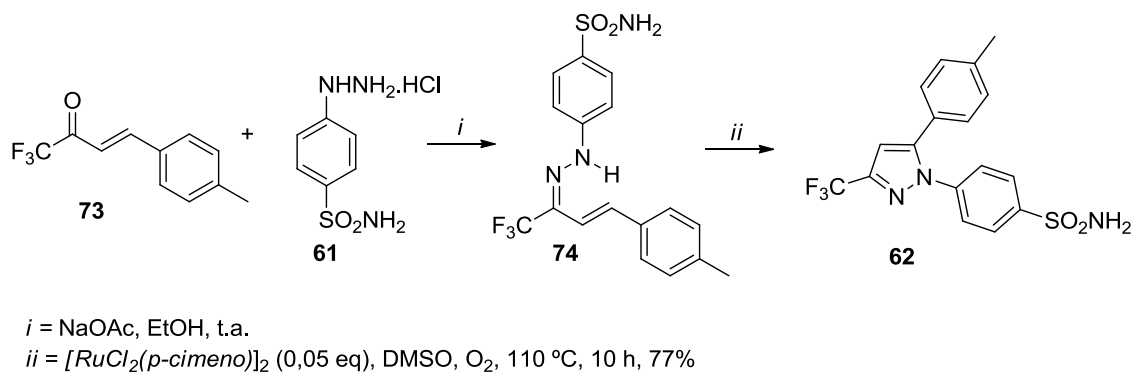
Em 2011, Gaulier e col.<sup>97</sup> sintetizaram o Celecoxib a partir de uma nova rota sintética, em 3 etapas, via arilação seletiva, catalisada por paládio. Os autores partiram do 3-trifluormetil-1*H*-pirazol **69** que, inicialmente, através da reação de Ullmann, sofreu reação de *N*-arilação, conduzindo ao pirazol intermediário **71** que, através da reação de *C5*-arilação catalisada por acetato de paládio, conduziu ao diaril pirazol **72**. O Celecoxib foi obtido através da reação de desproteção do grupo dibenzilsulfonamido mediada por ácido sulfúrico (Esquema 16).

<sup>97</sup> Gaulier, S. M.; McKay, R.; Swain, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6000.



**Esquema 16.** Síntese do Celecoxib via arilação seletiva

Em 2012, Hu e col.<sup>98</sup> sintetizaram o Celecoxib e análogos a partir da reação de acoplamento C-N intramolecular da vinil hidrazona **74**, catalisadas por complexo de rutênio em meio oxidante. A hidrazona **74** foi sintetizada conforme metodologia descrita no Esquema 17.



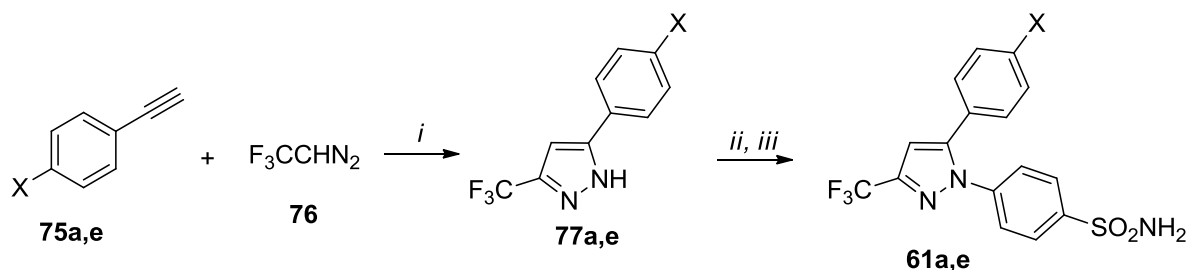
**Esquema 17.** Síntese do Celecoxib via acoplamento oxidativo

Em 2013, Li e col.<sup>99</sup> relataram a síntese do Celecoxib (**61a**) e do Mavacoxib (**61f**), em duas etapas. Na primeira etapa os autores sintetizaram os 3-trifluorometil-5-(aril)-1*H*-pirazóis **77a,e** a partir da reação entre o alcino **75** e o diazoalcano **76**, mediada por óxido de prata em meio básico. Na segunda etapa, os pirazóis **77a,e** foram submetidos a uma *N*-arilação seletiva de Ullmann e os pirazóis **61a,e** de

<sup>98</sup> Hu, J.; Chen, S.; Sun, Y.; Yang, J.; Rao, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5030.

<sup>99</sup> Li, F.; Nie, J.; Sun, L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6255.

interesse foram obtidos de maneira regioseletiva, com 51% de rendimento (Esquema 18).



X = Me (a) ou F (f)

*i* = Ag<sub>2</sub>O (0,2 eq.), NaOAc (0,2 eq.), DMF, 45 °C, 5 h;

*ii* = *N,N*-dibenzil-4-iodobenzenosulfonamida (4 eq.), CuI (5 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq.),

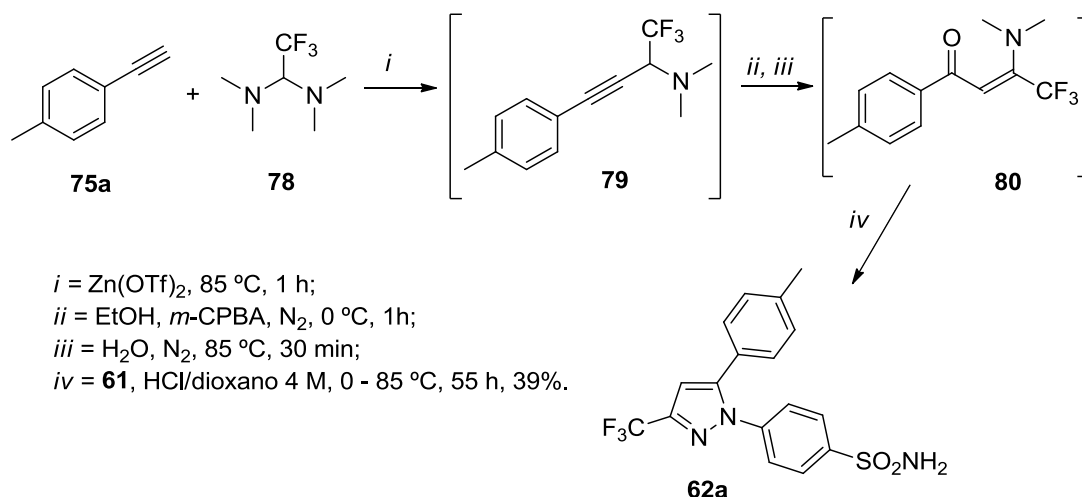
*N,N'*-dimetilcicloexildiamina, 115 °C, 50 h

*iii* = H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, t.a., 4 h, 51%

**Esquema 18.** Obtenção do Celecoxib e Mavacoxib via óxido de prata, em duas etapas.

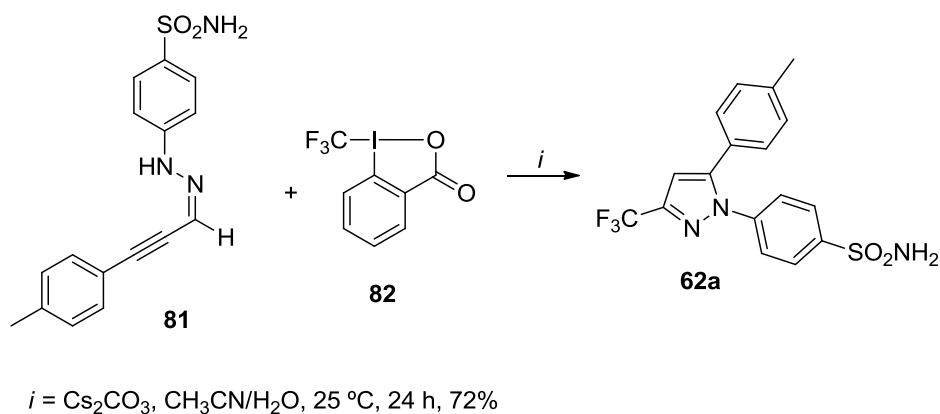
Em 2014, Chen e col.<sup>100</sup> sintetizaram o Celecoxib através da reação *one-pot*, em quatro etapas. Inicialmente ocorre a formação da propargilamina **79**, a partir da reação de acoplamento do acetileno **75a** com o composto **78**. Em seguida, ocorre a oxidação da propargilamina **79**, em duas etapas, pela adição de *m*-CPBA e, posteriormente, H<sub>2</sub>O que irá transformar o composto **78** na enaminona **80**. A esta enaminona, será adicionada o cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida **61** em dioxano que resultará no composto **62** de interesse com 39% de rendimento (Esquema 19). Os autores relatam a formação do isômero 1,5-substituído em cerca de 2 a 3%.

<sup>100</sup> Chen, J.; Properzi, R.; Uccello, D. P.; Young, J. A.; Dushin, R. G.; Starr, J. T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4146.



**Esquema 19.** Obtenção do Celecoxib a partir de propargilaminas

Em 2014, Ji e col.<sup>101</sup> sintetizaram o Celecoxib a partir da reação de trifluormetilação-ciclização de propargil hidrazonas, utilizando reagente hipervalente de iodo. O Celecoxib **62** foi obtido com 52% de rendimento, como único produto (Esquema 20).



**Esquema 20.** Obtenção do Celecoxib a partir de propargil hidrazonas

<sup>101</sup> Ji, G.; Wang, X.; Zhang, S.; Xu, Y.; Ye, Y.; Li, M.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4361.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1. Apresentação dos compostos

Nesse capítulo, serão apresentados os principais resultados sintéticos e biológicos obtidos nesse trabalho. A fim de organizar melhor as apresentações e discussões, este capítulo será subdividido em dois capítulos independentes. Em primeiro momento, os compostos serão apresentados, numerados e nomeados e, após serão discutidos os resultados obtidos para a síntese dos dideoxynucleosídeos trialometil substituídos e também para os dideoxynucleosídeos derivados da uracila e timina. Posteriormente, serão discutidos os resultados químicos e biológicos obtidos das 3 séries de pirazóis, análogos estruturais do Celecoxib.

##### 3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados.

A numeração adotada para identificação dos compostos sintetizados nesta tese está apresentada na Figura 13.

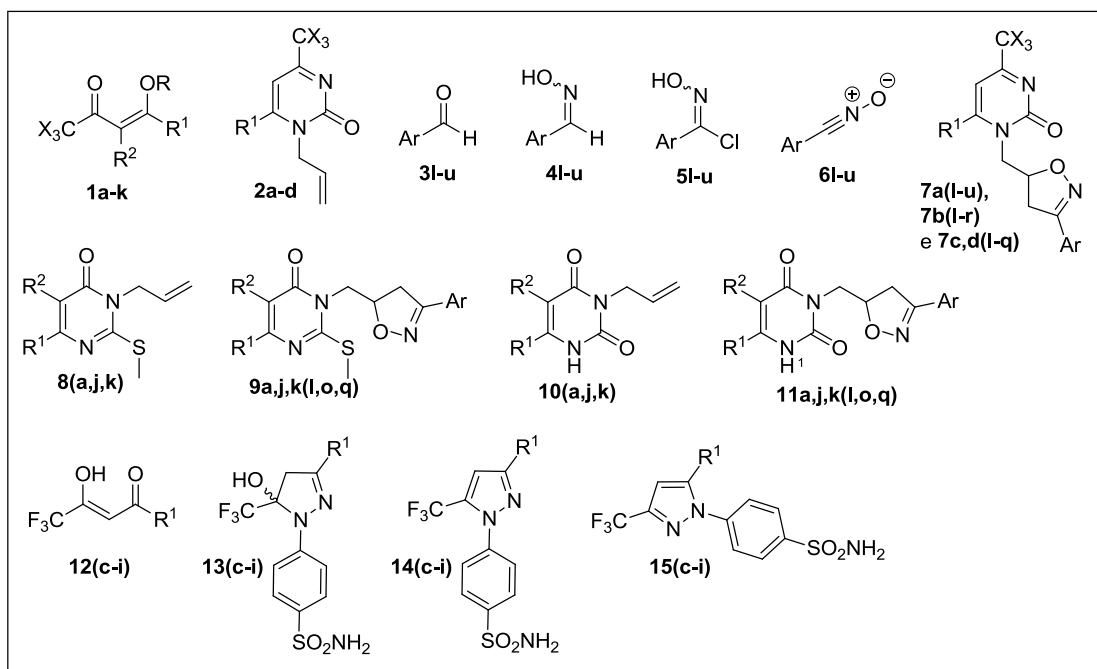
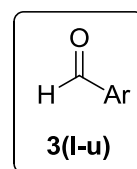
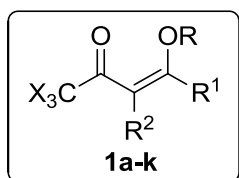


Figura 13. Numeração dos compostos sintetizados.

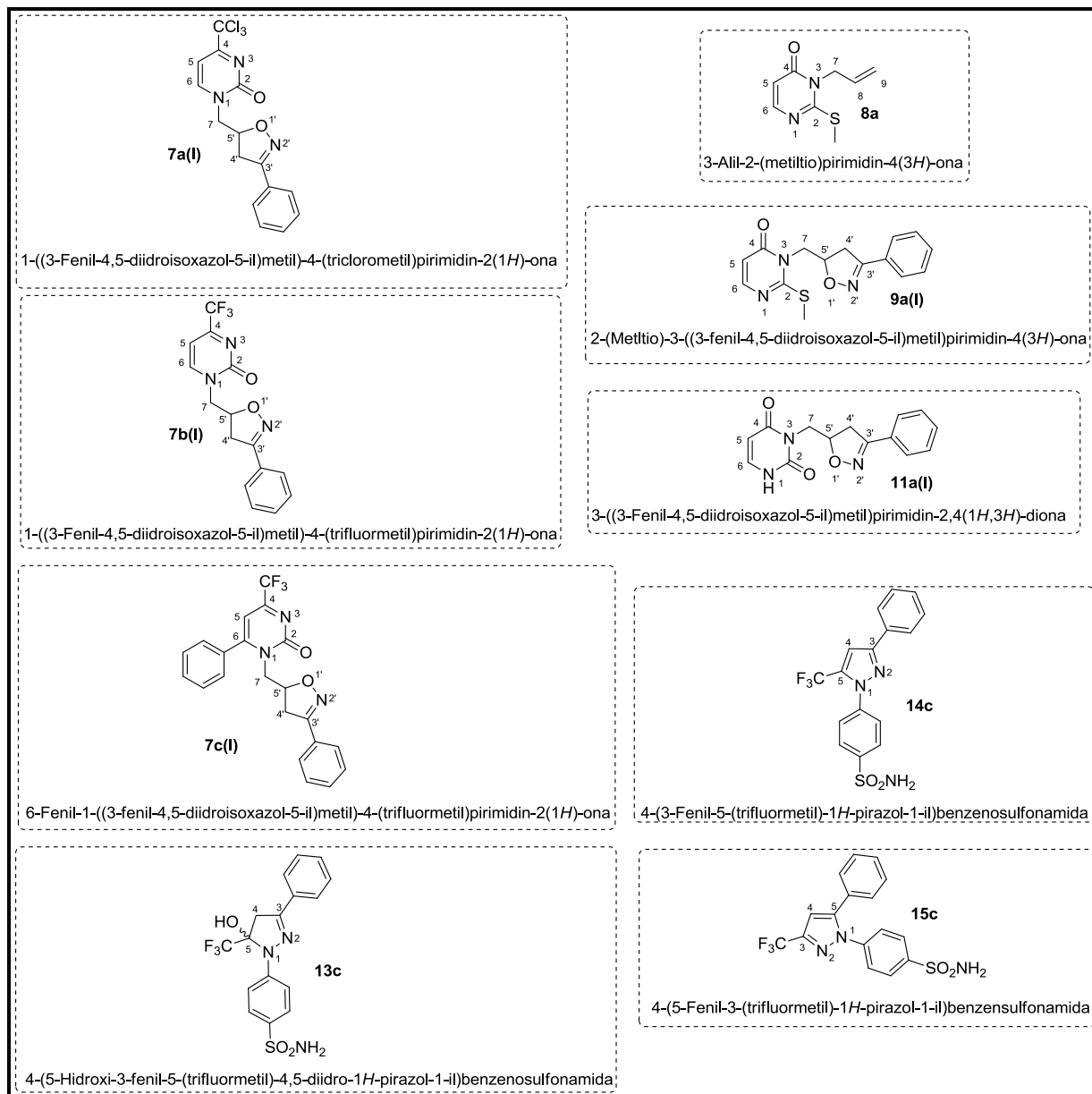
Para melhor compreensão, a Tabela 1 apresenta um detalhamento dos substituintes dos principais materiais de partida utilizados nesta tese. Os demais compostos se originarão desses compostos descritos abaixo.

**Tabela 1.** Substituintes dos principais materiais de partida utilizados nesta tese



<b>1</b>	<b>X</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>3</b>	<b>Ar</b>
<b>a</b>	Cl	Et	H	H	<b>l</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>b</b>	F	Et	H	H	<b>m</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>c</b>	F	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>n</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>d</b>	F	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>o</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>e</b>	F	Me	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>p</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>f</b>	F	Me	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>q</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>g</b>	F	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>r</b>	( <i>E</i> )-Estiril
<b>h</b>	F	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>s</b>	2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>i</b>	F	Me	Fur-2-il	H	<b>t</b>	3-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>j</b>	Cl	Et	H	Me	<b>u</b>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>k</b>	Cl	Me	Me	H		

A nomenclatura adotada para os compostos sintetizados nesta tese seguiram as normas da IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada). Para exemplificar a nomenclatura de cada um dos compostos, escolheu-se o composto mais simples de cada série e foram agrupados na Figura 14. A nomenclatura de todos os compostos pode ser verificada na parte experimental.



**Figura 14.** Nomenclatura adotada para os compostos sintetizados

## 3.2. Metodologias de síntese utilizadas neste trabalho

### 3.2.1. Síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialometil-3-alquen-2-onas

As 4-alcoxi-1,1,1-trialometil-3-alquen-2-onas (**1a-k**), precursoras das pirimidinonas **2a-d**, **8a,j-k** e também dos pirazóis das séries **13**, **14** e **15**, foram sintetizadas a partir da acilação de enol éteres e acetais por agentes acilantes trialometil substituídos, como o anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila,

conforme metodologia desenvolvida por Effenberger e col.<sup>102</sup>, Hojo e col.<sup>103</sup> e, mais tarde, ampliadas e sistematizadas pelo Núcleo de Química de Heterocícos (NUQUIMHE)<sup>104</sup> da Universidade Federal de Santa Maria e por outros grupos de pesquisas internacionais.

### 3.2.2. Síntese de 1-alil-(6-aril)-4-trialometilpirimidin-2(1*H*)-onas (**2a-d**)

Embora a metodologia de síntese de 1-alil-4-trialometilpirimidin-2(1*H*)-onas já tenha sido descrita por Zanatta e col.<sup>105</sup> as pirimidinonas **2c** e **2d** sintetizadas neste trabalho são inéditas.

As pirimidinonas **2a-d** foram sintetizadas a partir da reação de ciclocondensação das enonas **1a-d** com aliluréia, em meio ácido, tendo metanol como solvente, sob refluxo, em um período de 20 horas. As pirimidinonas **2c** e **2d** inéditas foram isoladas mediante extração com acetato de etila e purificadas em coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente uma solução de acetato de etila em hexano (5% para o composto **2c** e 1% para o composto **2d**). Os produtos **2c** e **2d** foram obtidos com rendimentos de 61 e 47% respectivamente, conforme o Esquema 21. Cabe salientar que como as pirimidinonas **2a-d** foram sintetizadas para futuramente serem utilizadas como material de partida para reações de isoxazoilação da sua porção alílica, foi utilizada uma grande quantidade molar dos reagentes (30 mmols da enona : 60 mmols da ureia) o que pode justificar o rendimento moderado obtido para os compostos **2c** e **2d**.

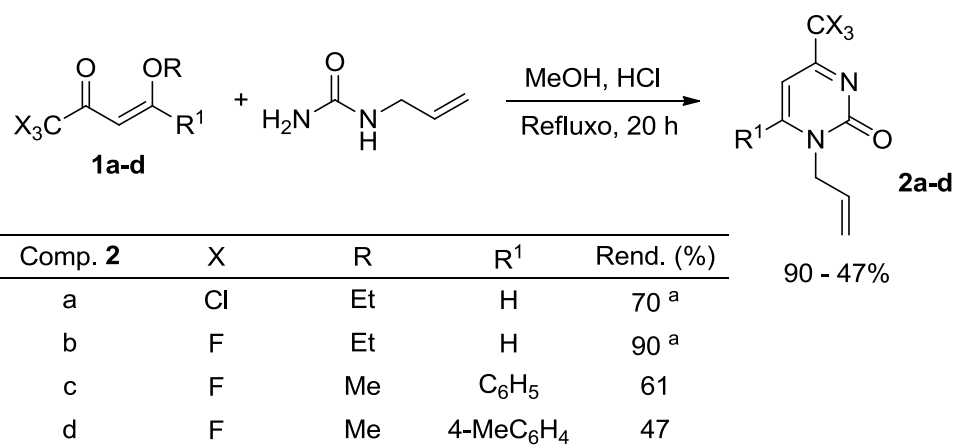
<sup>102</sup> (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766.

<sup>103</sup> (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013.

<sup>104</sup> (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (c) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. K. E.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, *15*, 2353; (d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079; (e) Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Marzari, M. R. B.; Machado, P.; Martins, M. A. P. *Acta Cryst.* **2008**, *64*, 212.

<sup>105</sup> (a) Pacholski, I. L.; Zanatta, N.; Blanco, I.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118; (b) Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *34*, 5832.





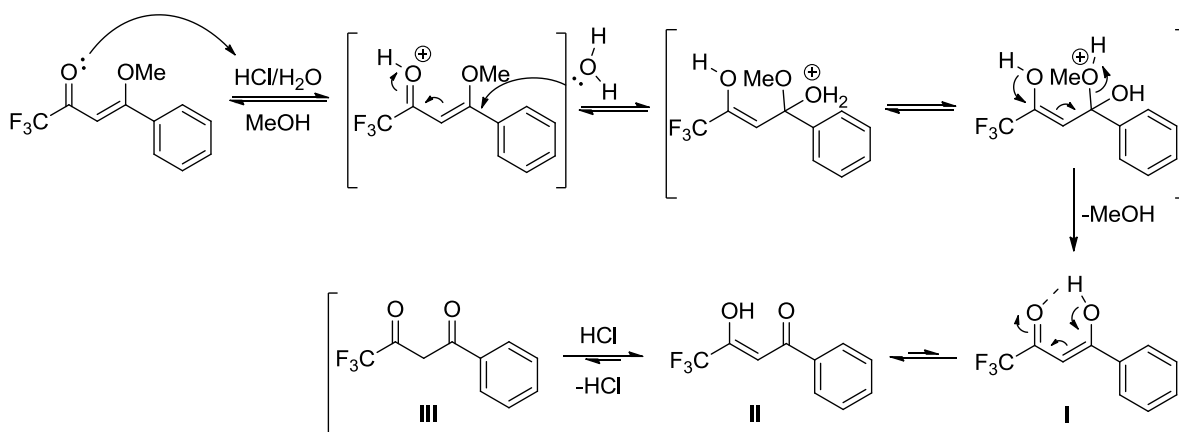
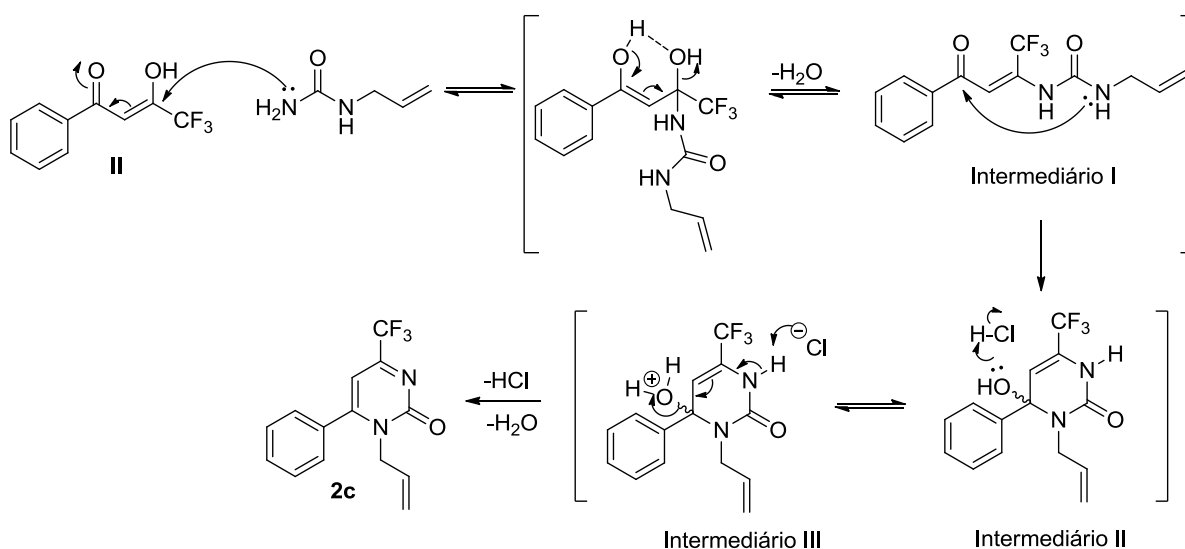
<sup>a</sup> rendimento obtido conforme referência 105b

**Esquema 21.** Rota sintética para obtenção das pirimidinonas **2a-d**

### 3.2.2.1. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **2a-d**

Mesmo que o mecanismo para a síntese de pirimidinonas tenha sido proposto por Zanatta e col.<sup>105b</sup> esta tese traz um mecanismo simplificado e mais coerente, uma vez que na referida publicação a hidrólise da enona, catalisada pelo meio ácido, não foi levada em consideração.

Para exemplificar a nova proposta mecanística, escolheu-se a reação entre a enona **1c** e a alilureia. Sendo assim propõe-se um mecanismo em duas etapas, onde na etapa 1 ocorre a hidrólise ácida da enona **1c**, gerando um equilíbrio ceto-enólico entre as estruturas **I**, **II** e **III** onde há um favorecimento em direção a estrutura **II**. Na etapa 2, ocorrerá o ataque nucleofílico dos elétrons *n* do nitrogênio primário da alilureia à posição β da enona hidrolisada, gerando o intermediário I acíclico. Em seguida ocorre uma reação de ciclocondensação intramolecular promovida pelo ataque dos elétrons *n* do nitrogênio da porção alílica da molécula na carbonila cetônica, ocorrendo o fechamento do anel heterocíclico (intermediário II) que, a partir da reação de desidratação, promovida pelo meio ácido, formará o composto **2c** desejado (Esquema 22).

**Etapa 1: Hidrólise da enona em meio ácido****Etapa 2: Ciclocondensação****Esquema 22.** Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **2a-d****3.2.2.2. Identificação dos compostos 2a-d**

As pirimidinonas **2a-d** foram identificadas através de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ ) e também através de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM). A pureza dos compostos pode ser comprovada através de análise elementar. Uma vez que o padrão de deslocamento químico encontrado para as pirimidinonas **2c** e **2d** corresponderam ao padrão relatado na literatura,<sup>105b</sup> não faz-se necessário demonstrá-lo nesse capítulo. Sendo assim, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  bem como os espectros de CG-EM encontram-se nos apêndices desta tese.

### 3.2.3. Síntese dos dideoxynucleosídeos isoxazolínicos **7**

Conforme salientado na introdução desta tese, análogos nucleosídeos são importantes substâncias que, a partir da década de 80, impulsionaram o desenvolvimento de uma variedade de moléculas que possuem inúmeras aplicações, tendo como principal destaque sua atividade antiviral e anticarcinogênica. Tais compostos podem ser obtidos, dentre outras maneiras, através de reações de cicloadição 1,3-dipolares entre bases nitrogenadas *N*-alil substituídas e diferentes óxidos de nitrila.

A síntese de dideoxynucleosídeos trialometil substituídos já foi descrita pelo nosso grupo de pesquisas.<sup>83-85</sup> Porém, o emprego de reações 1,3-dipolares entre óxidos de nitrila e *N*-alilpirimidinas trialometil substituídas é inédito. As reações 1,3-dipolares são reações estereocconservativas e, dependendo da natureza dos reagentes, há a formação de apenas um estereoisômero. Este princípio é importante quando objetiva-se a obtenção de moléculas bioativas.

Partindo-se deste raciocínio, resolveu-se estudar a reatividade entre as 1-alil-(6-aril)-4-trialometilpirimidin-2(1*H*)-onas (**2a-d**) e os óxidos de nitrila **5l-u** para a obtenção de uma série inédita de 1-(3-aril-4,5-diidroisoxazois-5-il)metil-4-trialometilpirimidin-2(1*H*)-onas **7a(l-u)**, **7b(l-s)** e **7c,d(l-q)**.

Usualmente, em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, utilizam-se solventes pouco polares, como diclorometano e clorofórmio, e temperaturas que variam de 0 °C à temperatura ambiente. Como agente de cloração de oximas, a *N*-clorosuccinimida (NCS),<sup>7</sup> apresenta-se como uma alternativa eficiente, uma vez que é amplamente abordada na literatura. Embora encontram-se relatos do uso de outros agentes de cloração, como o ácido tricloroisocianúrico (ATIC),<sup>106</sup> neste estudo não houve a necessidade de avaliar qual melhor metodologia, uma vez que a NCS se mostrou bastante efetiva na cloração das oximas selecionadas. Para geração dos óxidos de nitrila *in situ*, normalmente é empregado como base a trietilamina (Et<sub>3</sub>N) ou piridina (Py).<sup>107</sup>

Neste estudo, a estratégia de síntese convergente dos compostos da série **7** começa pela obtenção das oximas. As oximas foram sintetizadas facilmente através

<sup>106</sup> (a) Aguiar, A. P.; Rodrigues, R. C.; *Synthetic Commun.* **2001**, *31*, 3075; (b) Chen, C-F.; Li, P-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9250.

<sup>107</sup> Tavares, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 889.

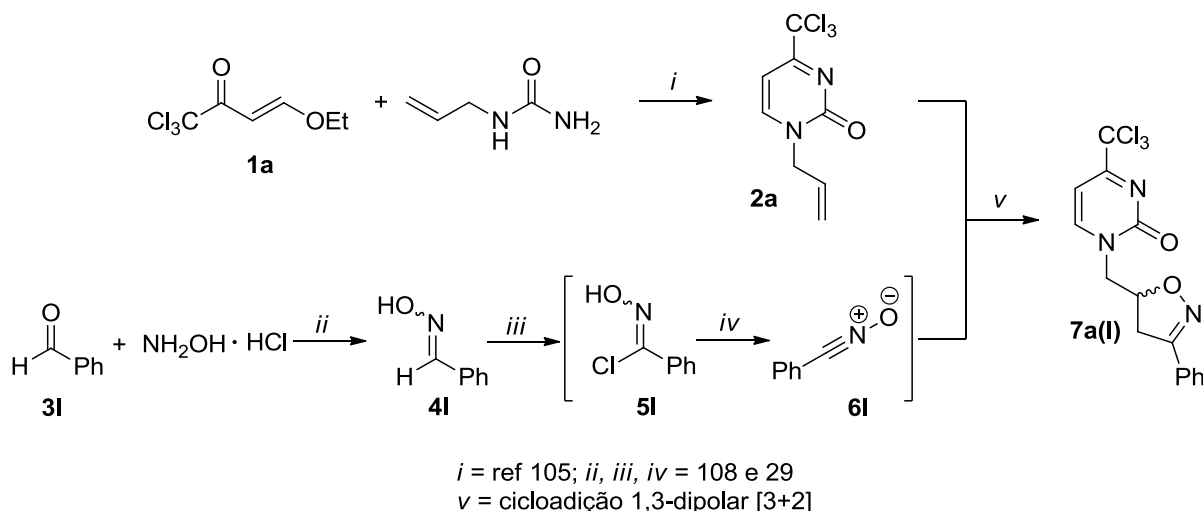
da reação entre benzaldeídos substituídos e o cloridrato de hidroxilamina, conforme metodologia descrita na literatura.<sup>108</sup>

Embora existam inúmeras metodologias para a síntese de derivados isoxazolínicos a partir de reações 1,3-dipolares, inicialmente seguiu-se a metodologia desenvolvida por Bujak e col.<sup>29</sup> Nesta via, o cloridrato de oximoíla é gerado *in situ*, através da adição de trietilamina (Esquema 23, Tabela 2, entrada 1).

Para os testes de otimização das condições reacionais dos compostos da série **7**, foi selecionado a pirimidinona **2a** e a oxima **4I** por serem de fácil obtenção. Todas as condições testadas e a evolução até a definição da condição ideal encontrada estão apresentadas de forma resumida no Esquema 23, na Tabela 2 e de forma detalhada no texto posterior.

Uma vez que se trata de uma síntese convergente onde há várias etapas reacionais envolvidas, para fins de otimização das condições reacionais que convergem no composto **7a(I)**, considerou-se apenas as etapas *iii*, *iv* e *v* do Esquema 23. Na etapa *iii*, ocorrerá a cloração da oxima **4I** através da adição de NCS em meio ácido (entradas 1 – 6) ou básico (entradas 7 – 8), gerando a  $\alpha$ -cloro oxima **5I** *in situ*. A etapa *iv* corresponde a deidrocloração do composto **5I**, mediada por Et<sub>3</sub>N (entradas 1 – 6) ou Py (entradas 7 – 8) gerando a espécie reativa **6I** não isolada e, por fim, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o óxido de nitrila **6I** e a pirimidinona **2a** para o fornecimento do produto **7a(I)** (procedimento detalhado pode ser encontrado na parte experimental).

<sup>108</sup> (a) Ribeiro, C. J. A.; Amaral, J. D.; Rodrigues, C. M. P.; Moreira, R.; Santos, M. M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 577; (b) Schwarz, L.; Girreser, U.; Clement, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1961; (c) Manimekalai, A.; Balachander, R. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1027*, 175.

Esquema 23. Obtenção do composto **7a(I)**Tabela 2. Otimização da síntese dos compostos **7a(I)**

Entrada	Condições reacionais <sup>a</sup>			Produto <sup>d</sup>	Ren. (%)
	<i>iii</i>	<i>iv</i> <sup>b</sup>	<i>v</i>		
1	<b>4I</b> , NCS, DCM, HCl, 4 h, t. a.	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b> , 16 h, t. a.	<b>2a + 7a(I)</b>	-
2	<b>4I</b> , NCS, DCE, HCl, 4 h, t. a.	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b> , 16 h, t. a.	<b>2a + 7a(I)</b>	-
3	<b>4I</b> , NCS, DCE, HCl, 4 h, t. a.	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b> , 16 h, refluxo	<b>2a + 7a(I)</b>	-
4	<b>4I</b> , NCS, THF, HCl, 4 h, t. a.	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b> , 16 h, t. a.	<b>7a(I)</b>	90
5	<b>4I</b> , NCS, THF, HCl, 2 h, t. a.	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b> , 4 h, t. a.	<b>2a + 7a(I)</b>	-
6	<b>4I</b> , NCS, THF, HCl, 2 h, t. a.	Et <sub>3</sub> N	<b>2a</b> , 4 h, refluxo	<b>7a(I)</b>	98
7	<b>2a + 4I</b> , NCS, Py, DCM, t. a. 4 h <sup>c</sup>			<b>2a + 7a(I)</b>	-
8	<b>2a + 4I</b> , NCS, Py, DCM, t. a. 16 h <sup>c</sup>			<b>2a + 7a(I)</b>	-

<sup>a</sup> Entradas 1–6: foram utilizados 1 mmol da pirimidinona **2a**, 1,2 mmol da oxima **4I** e 1,3 mmol da NCS. Quando utilizou-se meio ácido, foi adicionado 0,1 mL (1 mmol) de solução de HCl concentrado; <sup>b</sup> 3,9 mmols (0,54 mL); <sup>c</sup> **2a:4I:NCS:Py** 1:1,15:1,15:1:5 conforme ref. 108. <sup>d</sup> determinado por RMN de <sup>1</sup>H.

Como mostrado no Esquema 23, Tabela 2, variou-se as condições reacionais de ambas as etapas da reação, onde variou-se as metodologias que conduzem a formação de sistemas isoxazolinicos via reação de cicloadição 1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e alceno que já haviam sido descritas na literatura<sup>29,108,109</sup> ou modificações das mesmas para se encontrar a melhor metodologia sintética que levariam ao produto **7a(I)**.

Inicialmente seguiu-se os mesmos passos reacionais de Bujak e col.<sup>29</sup> onde, nesta via, a reação ocorre em duas etapas: na primeira etapa a oxima **4I** foi clorada

a partir da adição de NCS mediada por catálise ácida, em diclorometano, à temperatura ambiente por um período de 4 h. Na segunda etapa, ocorre a adição do dipolarófilo **2a** e trietilamina como agente de deidrocloração. A reação manteve-se sob agitação e temperatura ambiente, por um período de 16 h. Ao término, pode-se isolar uma mistura entre o composto **7a(I)** e a pirimidinona **2a** em uma proporção de 1:0,2, determinados pelas integrações do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Tabela 2, entrada 1).

Apesar do produto **7a(I)** ter sido obtido, houve a recuperação de 20% do material de partida e este resultado nos levou a encontrar a condição reacional ideal. Inicialmente optou-se pela substituição do solvente por dicloroetano (entrada 2). Esta tentativa não se mostrou efetiva, uma vez que houve recuperação da pirimidinona **2a** juntamente com o produto **7a(I)** desejado.

Embora as reações 1,3-dipolares não sejam fortemente afetadas pela polaridade do solvente e que solventes halogenados são amplamente empregados nesse tipo de reação, decidiu-se substituir os solventes halogenados por tetraidrofurano (THF) (entrada 4). Esta modificação conduziu a formação do produto **7a(I)**, após 20 horas de reação, com rendimento de 90%.

Estabelecido que a utilização de THF como solvente demonstrou ser melhor solvente para as reações 1,3-dipolares entre a pirimidinona **2a** e o óxido de nitrila **6I**, resolveu-se variar o tempo de reação de ambas as etapas do processo reacional. Inicialmente a etapa de cloração foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) e, após 2 horas de reação, toda a oxima já havia sido consumida. Outro indicativo visual para o término da reação química, é o desaparecimento total da coloração verde que a solução assume após a adição do HCl concentrado.

Para a segunda etapa, o monitoramento por CCD ficou comprometido pela complexidade da mistura reacional e também pela formação de sais insolúveis em THF. Não sendo possível o monitoramento por cromatografia, optou-se pela fixação do tempo reacional da segunda etapa em 4 h. Sendo que quando a reação foi mantida em temperatura ambiente, o produto foi isolado juntamente com recuperação de 40% do material de partida (entrada 5). Já quando a temperatura foi elevada ao refluxo, pode-se observar a formação do produto desejado com 98% de rendimento.

Mesmo estabelecida uma condição ideal, foi testada a metodologia relatada por Tavares e col.<sup>100</sup> onde os materiais de partida são adicionados em uma única

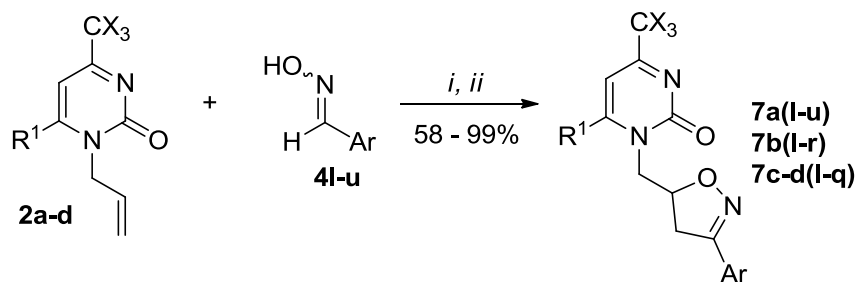
etapa reacional. Neste procedimento, a oxima **4l** dissolvida em DCM é adicionada gota a gota a uma mistura da pirimidinona **2a**, NCS e piridina, previamente solubilizadas em DCM. Porém, nas situações testadas (entradas 7 e 8) houve recuperação de 70% da pirimidinona **2a** e apenas 30% do produto **7a(l)** foi obtido.

Estabelecida a melhor condição sintética, deu-se continuidade à obtenção da série **7**. Variou-se a oxima utilizada para investigar a reprodutibilidade do resultado. Inicialmente optou-se pelo uso de benzaldeído oximas com substituintes ativantes no anel aromático. Não se encontrou problemas na reprodução dos resultados e os produtos **7a(l-u)** foram sintetizados com 59-99% de rendimento. Cabe ressaltar que os menores rendimentos obtidos nesse processo foram oriundos das oximas **4r-u** derivadas do cinamaldeído e também dos 2, 3 e 4-hidroxibenzaldeídos. Acredita-se que o menor rendimento para esses compostos está intimamente ligado ao sistema conjugado para a oxima **4r** e ao caráter ácido substituinte fenol das oximas **4s-u**.

A partir dos resultados satisfatórios obtidos, estendeu-se a série de compostos, desta vez, variando-se o dipolarófilo utilizado (compostos **2b-d**). As modificações na estrutura da pirimidinona, como a substituição do grupo triclorometil por trifluormetil bem como a inserção de grupos volumosos na posição 6 do anel pirimidínico em nada interferiram na reatividade do grupo alila da posição 1 frente as oximas testadas.

Por fim, avaliou-se a reatividade das pirimidinonas **2a-d** em reações de cicloadição 1,3-dipolar com óxidos de nitrila derivados de aldeídos aromáticos com substituintes retiradores de elétrons ( $\text{Ar} = 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  e  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) e também com derivados de aldeídos heteroaromáticos, com  $\text{Ar} = 2\text{-piridinil}$ ,  $4\text{-piridinil}$  (heterociclos  $\pi$  deficientes) e  $2\text{-furil}$  (heterociclo  $\pi$  excedente). Em nenhum dos casos a reação ocorreu, exceto quando  $\text{Ar} = 2\text{-furil}$  uma vez que o substituinte furil atua como um grupo doador de elétrons. Porém o produto foi isolado, após recristalização, com 25% de rendimento.

Os produtos **7a(l-u)**, **7b(l-s)** e **7b-c(l-q)** foram obtidos através da metodologia descrita na Tabela 2 - entrada 6, em rendimentos que variaram de 55 - 99%, conforme Esquema 24.



*i* = **4l-u** 1,2 eq., NCS 1,3 eq., HCl 1 eq., THF, t. a. 2 h

*ii* = **2a-d** 1 eq., Et<sub>3</sub>N 3,9 eq., refluxo, 4 h

X = Cl ou F;

R<sup>1</sup> = H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OMe C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
(*E*)-estiril, 2-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

#### Esquema 24. Síntese dos compostos **7a(l-u)**, **7b(l-s)** e **7b-c(l-q)**

Os compostos se apresentaram sob a forma de sólidos e apenas o composto **7d(m)** sob a forma de óleo. A purificação dos sólidos deu-se através de duas metodologias. O método A envolveu o processo de recristalização utilizando etanol como solvente e, no método B, os compostos foram submetidos ao processo de recristalização, utilizando clorofórmio como solvente. Ambos os métodos foram efetivos para purificação destas substâncias, porém, quando utilizou-se clorofórmio como solvente, conseguiu-se melhor rendimento e o processo de recristalização foi menos demorado. Para o produto **7d(m)** a purificação foi conseguida através de coluna cromatográfica, tendo como fase estacionária a sílica gel e como eluente uma solução de hexano em acetato de etila na proporção 9:1.

A síntese apresentada tem como principais vantagens: *i*) a obtenção das alil-pirimidinonas envolve um método convergente de ciclocondensação entre as 4-alcoxivinil-trialometilcetonas (**1a-d**) e a alilureia, enquanto que em outros trabalhos ocorre a proteção dos nitrogênios *N*-1 e *N*-3 da pirimidinona, seguida por desproteção de *N*-1 e, finalmente, *N*-alquilação com álcool alílico através da metodologia de Mitsunobu;<sup>69,109</sup> *ii*) No que se refere à síntese dos óxidos de nitrila, a substituição do agente de cloração hipoclorito de sódio (NaClO) por NCS promoveu

<sup>109</sup> Lee, Y.; Kim, B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1395.

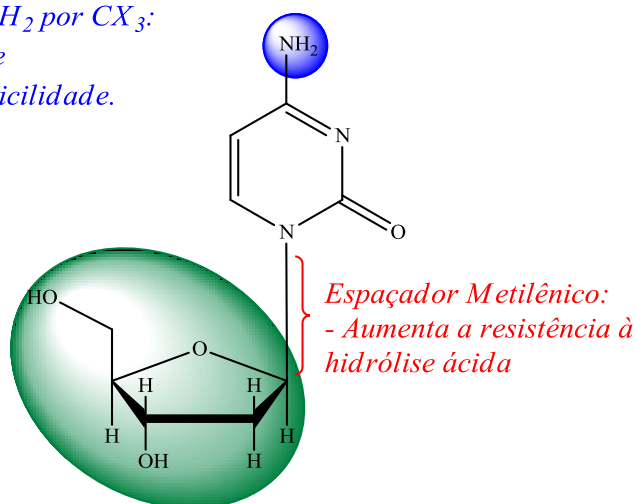


uma diminuição do tempo estimado de cloração e também a utilização de reagente menos agressivo;<sup>110</sup> *iii*) os produtos obtidos foram de fácil isolamento e purificação.

Do ponto de vista biológico, as principais vantagens dos compostos obtidos são: *i*) adição de grupos mais estáveis na posição 4 da pirimidinona, como grupos trialometilas (CX<sub>3</sub>). Isso também resultará no aumento da lipofilicidade dessas moléculas o que é ideal para a obtenção de compostos biologicamente ativos; *ii*) a presença de um espaçador metilênico entre a base nitrogenada e açúcar modificado aumenta a resistência dessas moléculas frente a ácidos concentrados; *iii*) a substituição da furanose por uma isoxazolina diminuiu a nucleofilicidade do átomo de oxigênio desse anel, diminui a basicidade do átomo de nitrogênio e também aumenta a estabilidade desse heterociclo de 5 membros (Figura 15).

*substituição do grupo NH<sub>2</sub> por CX<sub>3</sub>:*

- *aumenta a estabilidade*
- *Pode aumentar a lipofilicidade.*



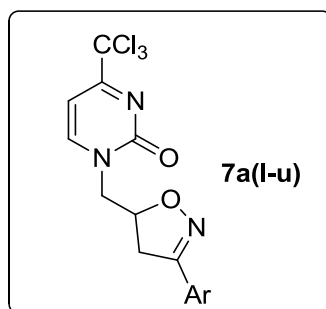
*Troca do açúcar por uma isoxazolina:*

- *Átomo de nitrogênio menos básico;*
- *Átomo de oxigênio menos nucleofílico;*
- *Aumento na estabilidade*

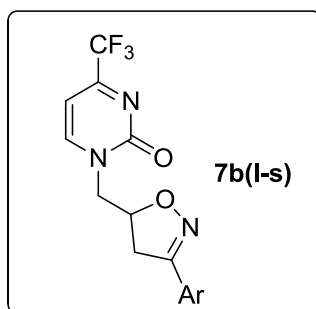
**Figura 15.** Derivatizações do nucleosídeo da citosina apresentadas nesta tese

Nas Tabelas 3, 4, 5 e 6 encontram-se as principais características físicas de cada produto, a estrutura geral com denominação dos substituintes, o rendimento, ponto de fusão e análise elementar.

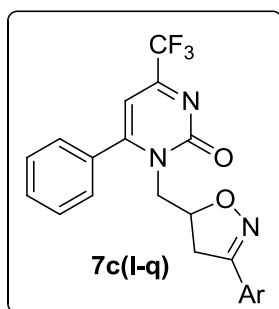
<sup>110</sup> (a) Coutouli-Agyropoulou, E.; Lianis, P.; Mitakou, M.; Giannoulis, A.; Nowak, J. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1494; (b) Ryu, K. E.; Kim, N. J.; No, Z.; Lee, Y. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **1992**, 2, 323.

**Tabela 3.** Propriedades físicas e rendimentos dos produtos **7a(l-u)**

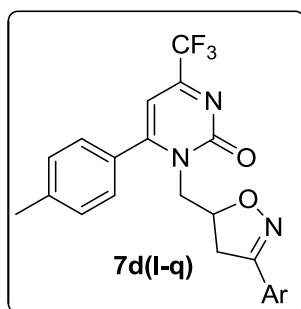
Produto	Ar	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (° C)	A. E. (%)		
					Calc./Exp.	C	H
<b>7a(l)</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sólido amarelo	98	195 - 197	48,35	3,25	11,28
					48,72	3,23	11,31
<b>7a(m)</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido bege	83	205 - 207	46,12	2,84	10,76
					46,27	2,80	11,21
<b>7a(n)</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	97	202 - 205	49,70	3,65	10,87
					49,99	3,80	10,57
<b>7a(o)</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cristal bege	80	165 - 167	49,70	3,65	10,87
					49,32	3,71	10,72
<b>7a(p)</b>	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	99	124 - 126	47,73	3,50	10,44
					47,65	3,53	10,21
<b>7a(q)</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	94	209 - 211	47,73	3,50	10,44
					47,77	3,66	10,55
<b>7a(r)</b>	(E)-Estiril	Sólido bege	59	186 - 187	51,52	3,54	10,54
					50,84	3,51	10,39
<b>7a(s)</b>	2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido bege	61	216 - 218	46,36	3,11	10,81
					45,50	3,00	10,37
<b>7a(t)</b>	3-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		O produto não foi obtido				
<b>7a(u)</b>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	81	198 - 200	46,36	3,11	10,81
		Marrom			44,85	3,26	10,09

**Tabela 4.** Propriedades físicas e rendimentos dos produtos **7b(l-s)**

Produto	Ar	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (° C)	A. E. (%)		
					Calc./Exp.	C	H
<b>7b(l)</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sólido	92	181 - 182	55,73	3,74	13,00
		branco			55,44	3,76	12,95
<b>7b(m)</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	84	186 - 187	52,79	3,25	12,31
		branco			52,91	3,17	12,21
<b>7b(n)</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	99	142 - 143	56,97	4,18	12,96
		branco			56,52	4,22	12,35
<b>7a(o)</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	86	205 - 207	56,97	4,18	12,96
		branco			57,18	4,18	12,48
<b>7b(p)</b>	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	92	142 - 143	54,39	3,99	11,89
		branco			54,42	3,89	11,92
<b>7b(q)</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	99	188 - 190	54,39	3,99	11,89
		branco			54,42	3,86	11,87
<b>7b(r)</b>	(E)-Estiril	Sólido	58	229 - 230	58,45	4,04	12,03
		branco			58,06	4,15	11,88
<b>7b(s)</b>	2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	55	196 - 198	53,10	3,57	12,39
		bege			52,77	3,76	12,08

**Tabela 5.** Propriedades físicas e rendimentos dos produtos **7c(l-q)**

Produto	Ar	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (° C)	A. E. (%)		
					Calc./Exp.	C	H
<b>7c(l)</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sólido	97	195 - 196	63,16	4,04	10,52
		amarelo			63,09	4,09	10,51
<b>7c(m)</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	95	152 - 154	60,43	3,62	10,11
		branco			60,38	3,53	10,11
<b>7c(n)</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	90	160 - 162	63,92	4,39	10,16
		branco			63,71	4,41	10,13
<b>7c(o)</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	83	160 - 163	63,92	4,39	10,16
		branco			63,95	4,61	10,23
<b>7c(p)</b>	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	86	122 - 123	61,54	4,23	9,79
		amarelo			61,75	4,15	9,72
<b>7c(q)</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido	95	140 - 142	61,54	4,23	9,79
		branco			61,00	4,62	8,92

**Tabela 6.** Propriedades físicas e rendimentos dos produtos **7d(l-q)**

Produto	Ar	Aspecto	Rend. (%)	P. F. (° C)	A. E. (%)		
					C	H	N
<b>7d(l)</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sólido branco	89	136 - 137	63,92	4,39	10,16
					63,92	4,38	9,99
<b>7d(m)</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Óleo verde	81	-	-	-	-
<b>7d(n)</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	97	130 - 131	64,63	4,72	9,83
					64,48	4,72	9,84
<b>7d(o)</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	99	165 - 167	64,63	4,72	9,83
					64,43	4,70	10,07
<b>7d(p)</b>	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	81	170 - 171	62,30	4,55	9,48
					62,74	4,61	9,55
<b>7d(q)</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	81	173 - 175	62,30	4,55	9,48
					62,26	4,75	9,27

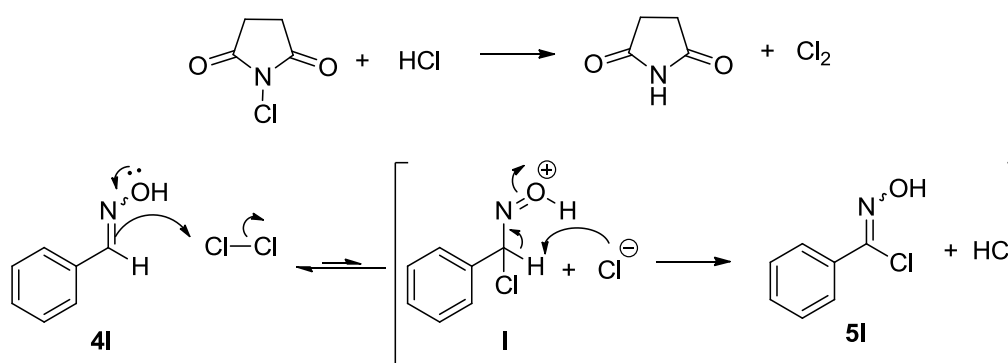
### 3.2.3.1. Mecanismo proposto para síntese dos dideoxynucleosídeos da série **7**

No Esquema 25 está mostrado a proposta de mecanismo para obtenção dos dideoxynucleosídeos isoxazolínicos da série **7**. Para melhor compreensão, este mecanismo foi dividido em duas etapas.

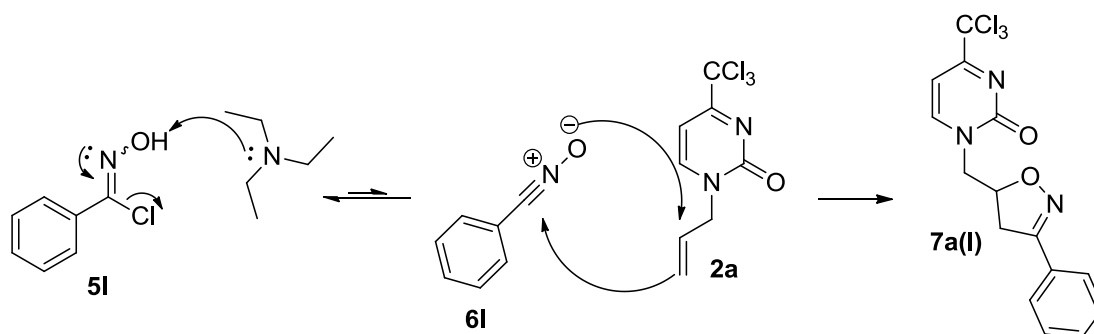
Para exemplificar, escolheu-se o mecanismo para a formação do composto **7a(l)**. A primeira etapa da reação corresponde à cloração da oxima por *N*-clorosuccinimida, mediada por meio ácido. Inicialmente ocorre a decomposição da NCS, catalisada pelo meio ácido, em succinimida e gás cloro (Cl<sub>2</sub>). O Cl<sub>2</sub> formado será efetivamente o agente clorador da reação. Após, ocorre o ataque do par de elétrons da ligação imínica da oxima a um dos átomos de cloro, gerando o intermediário I que, a partir da eliminação de um próton gerará a  $\alpha$ -cloro oxima **5l**. A

segunda etapa do mecanismo compreende a formação do óxido de nitrila, espécie reativa em uma reação de cicloadição 1,3-dipolar. Nesta fase, ocorre a deidrocloração mediada por trietilamina, formando o óxido de nitrila **6I**. Por fim, com a adição da pirimidinona **2a**, ocorrerá a interação do HOMO do composto **2a** (localizado no carbono menos substituído) com o LUMO do composto **6I** (carbono da porção nitrila), através de um mecanismo concertado, ocorrendo o fechamento do anel isoxazolínico.

### Etapa 1: Cloração da oxima **4I**



### Etapa 2: Deidrocloração seguida de cicloadição 1,3-dipolar



**Esquema 25.** Mecanismo proposto para a síntese dos dideoxinucleosídeos **7**

#### 3.2.3.2. Identificação dos compostos da série **7**

Para a identificação dos compostos utilizou-se as técnicas de RMN de hidrogênio (<sup>1</sup>H) e carbono (<sup>13</sup>C). As atribuições corretas dos sinais foram auxiliadas pelo uso de técnicas bidimensionais HMQC e HMBC. Também identificou-se os compostos utilizando-se espectrometria de massas, ponto de fusão e análise elementar além de difração de raios-X de monocristal.

### 3.2.3.2.1. Identificação dos compostos da série **7** por RMN

Para demonstrar o padrão apresentado pelos compostos da série **7a(l-u)**, que apresenta o grupo triclorometil como substituinte na posição 4 do anel pirimidínico, foram escolhidos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a(o)**, registrados em  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ . Para a atribuição correta dos sinais dos carbonos, utilizou-se técnicas bidimensionais de HMQC e HMBC. Por uma questão de organização, manteve-se a numeração adotada na Figura 13. Porém, para demonstração do padrão espectral desta série, os hidrogênios e carbonos aromáticos do substituinte Ar ligado ao carbono C-3' do anel isoxazolínico recebeu numeração especial, diferentemente dos espectros contidos no apêndice A desta tese, onde o substituinte Ar não recebeu numeração, pois não sentiu-se necessidade de atribuição uma vez que são substituintes amplamente conhecidos na literatura.

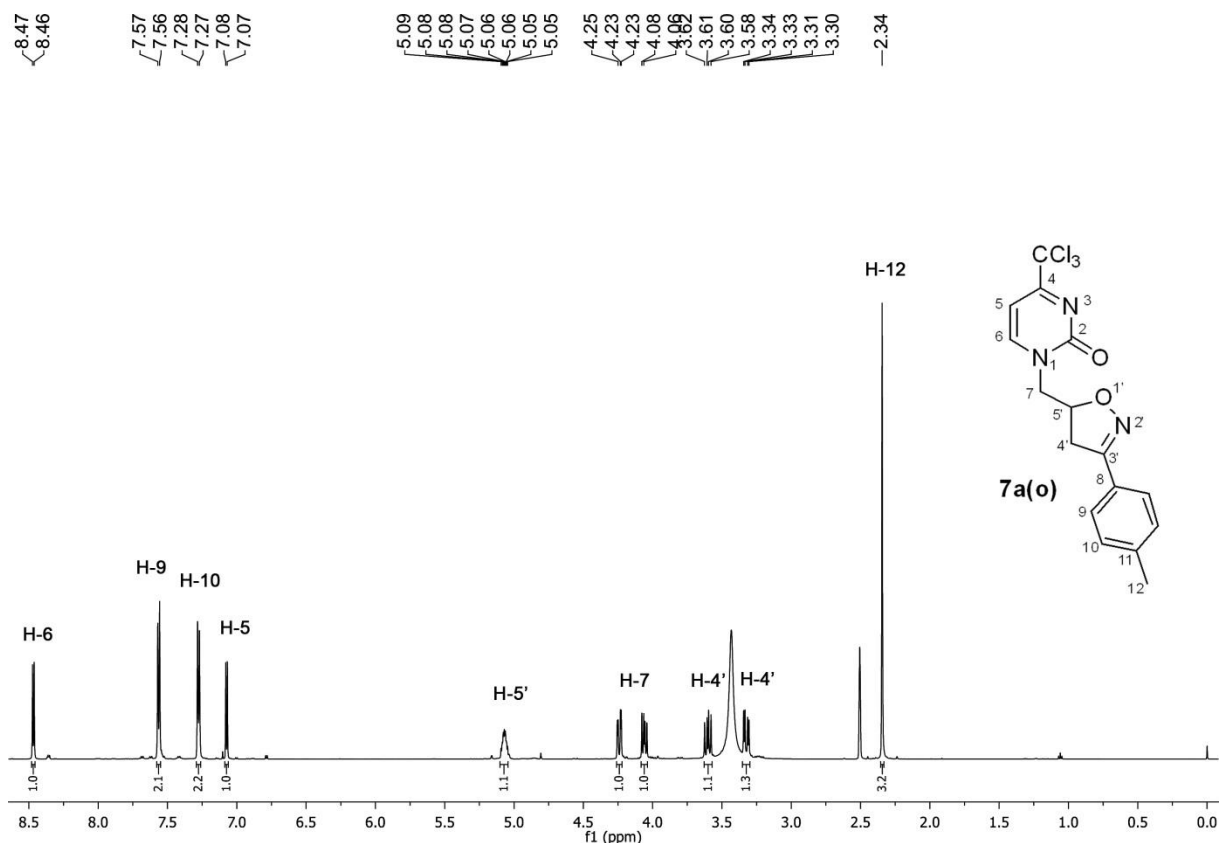
Para a demonstração do padrão espectroscópico dos compostos da série **7b(l-s)** os quais apresentam como substituinte o grupo trifluormetila na posição C-4 do anel pirimidínico, escolheu-se os espectros de  $^{13}\text{C}$ , HMQC e HMBC do composto **7b(n)**, registrado em  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ . O espectro de hidrogênio desta série não será discutido por apresentar o mesmo padrão de multiplicidade e deslocamento químico da série anterior.

Os compostos **7c-d(l-q)** seguem o mesmo comportamento espectroscópico dos compostos da série **7b**, tanto para os hidrogênios quanto para os carbonos. A diferença mais pronunciada está na posição 6 do anel pirimidínico uma vez que esta série possui um substituinte arila ligado ao carbono C-6 em vez de um hidrogênio. Logo, os hidrogênios e carbonos do anel pirimidínico sofrem influência tanto no deslocamento químico, quanto na multiplicidade dos sinais do hidrogênio H-5. Devido a semelhança e a fácil identificação e atribuição de todos os sinais, o padrão espectral encontrado nos espectros dos compostos da série **7c-d(l-q)** não será discutido neste capítulo.

Sendo assim, a Figura 16 mostra o espectro de  $^1\text{H}$  para o composto **7a(o)**, onde podemos observar em 8,47 ppm um duplete, com integração igual a um hidrogênio e com constante de acoplamento ( $J$ ) igual a 6,9 Hz, referente ao hidrogênio H-6 do anel pirimidínico, situado em campo mais baixo devido ser o hidrogênio mais próximo do nitrogênio 1 do anel heterocíclico. Em 7,56 e 7,28 estão

identificados os dois dupletos característicos de anéis aromáticos carbocíclicos *p*-substituídos, ambos com  $J = 8,0$  Hz e integração igual a dois, sendo atribuídos aos hidrogênios H-9 e H-10 respectivamente. Em 7,07 ppm, com  $J = 6,9$  Hz, aparece o duplete que foi atribuído ao hidrogênio H-5 do anel pirimidínico. Na região que compreende 5,10 – 5,04 ppm é observado um multiplete com integração igual a um, relativo ao hidrogênio H-5' do anel isoxazolínico, característico de isoxazolina 3,5-dissubstituídas. Esse dado se mostra fundamental na determinação da regioquímica da reação. A seguir, são observados dois conjuntos de sinais, sob a forma de duplete de dupletos, com integração igual a um cada, que foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos exocíclicos H-7. Estes sinais estão desdobrados nesse conjunto de duplo dupletos uma vez que são hidrogênios vizinhos ao centro quiral da molécula. As constantes de acoplamento calculadas para este tipo de desdobramentos de sinais são relativos aos acoplamentos geminais e vicinais com os hidrogênios metilênicos e o hidrogênio H-5' endocíclico onde, em 4,24 ppm é observado o primeiro conjunto, com integração igual a um e  $J = 13,6$  e 3,6 Hz (o maior valor de  $J$  é atribuído ao acoplamento geminal, ou seja, hidrogênios ligados no mesmo carbono, e o menor valor de  $J$  é característico de acoplamento vicinal *trans*). O outro duplete de dupletos referentes ao hidrogênio H-7 aparece na região de 4,06 ppm com  $J = 13,6$  e 8,3 Hz. Em 3,60 e 3,32 ppm aparecem os hidrogênios metilênicos endocíclicos H-4' que, como ao exemplo dos hidrogênios exocíclicos H-7, também são observados sob a forma de dois conjuntos de duplete de dupletos com  $J = 17,2$  e 10,6 Hz para o primeiro conjunto de sinais e 17,2 e 5,9 Hz para o segundo conjunto. Por fim, observa-se um simpleto, em campo mais alto, na região de 2,34 ppm, com integração igual a três, referentes aos hidrogênios H-12 da metila da posição *para* do anel aromático do substituinte ligado ao carbono C-3' do anel isoxazolínico.



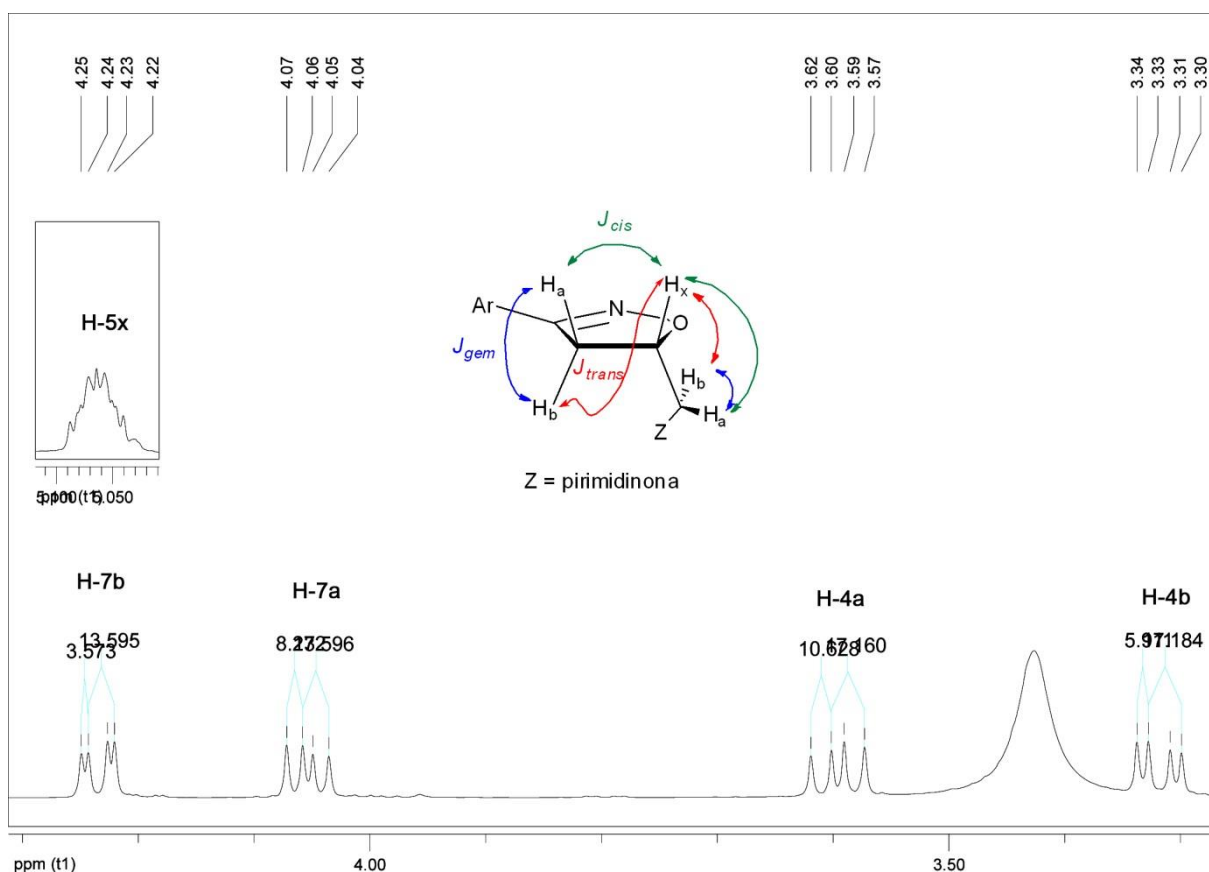


**Figura 16.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **7a(o)** a 600 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>

A análise do deslocamento químico dos hidrogênios H-5' e H-4', bem como dos valores das constantes de acoplamento para os hidrogênios H-7 e H-4' também são importantes na determinação da regioquímica da reação e estão representados de forma expandida na Figura 17. Nos sistemas cíclicos de 5 membros, como no caso de um anel isoxazolinico, a conformação mais estável é a forma de envelope e há uma tendência de acoplamentos onde  $J_{gem} > J_{cis} > J_{trans}$ . Os valores das constantes de acoplamento normalmente se encontram na faixa de 16 Hz para os acoplamentos geminais, 11 Hz para os acoplamentos vicinais *cis* e 8 Hz para os acoplamentos vicinais *trans*. Porém esses valores podem sofrer variações em função do efeito dos substituinte, da natureza dos átomos envolvidos e da geometria do sistema (ângulos diedros entre os hidrogênios). Esta diferença nas constantes de acoplamento é descrita pela relação de Karplus,<sup>111</sup> que mostra que hidrogênios ligados a carbonos vizinhos sofrem influência do ângulo pelo qual estão afastados, ou seja, quando duas ligações C-H são ortogonais ( $\phi = 90^\circ$ ) deve ocorrer uma interação orbitalar mínima e, como consequência, menores valores de  $J$  e, quando são paralelas ( $\phi = 0^\circ$ ) ou antiparalelas ( $\phi = 180^\circ$ ), ocorrerá interação máxima apresentando maiores

<sup>111</sup> Karplau, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870

valores de  $J$ .<sup>112</sup> No caso dos compostos da série **7**, o hidrogênio do centro quiral H-5' e os hidrogênios metilênicos vizinhos H-7 e H-4' acoplam em um sistema de acoplamentos conhecidos como ABX. Nos sistemas ABX há um acoplamento geminal entre os hidrogênios  $H_a$  e  $H_b$  e também os acoplamentos vicinais *cis* e *trans* entre os hidrogênios  $H_a$  e  $H_x$  e  $H_b$  e  $H_x$  e podem ser diferenciados pela magnitude de suas constantes de acoplamento. Na figura 15 podemos observar o comportamento dos hidrogênios H-7 e H-4' de acordo com as características dos acoplamentos geminais e vicinais *cis* e *trans*. Podemos observar que, para os hidrogênios H-7, o hidrogênio H-7a ( $J_{cis} = 8,3$  Hz) aparece mais blindado que o H-7b ( $J_{trans} = 3,6$  Hz). Para os hidrogênios endocíclico H-4' observou-se um comportamento diferente, onde podemos observar que o hidrogênio H-4b ( $J_{trans} = 5,9$  Hz) é observado em campo mais alto do que o H-4a ( $J_{cis} = 10,6$  Hz).

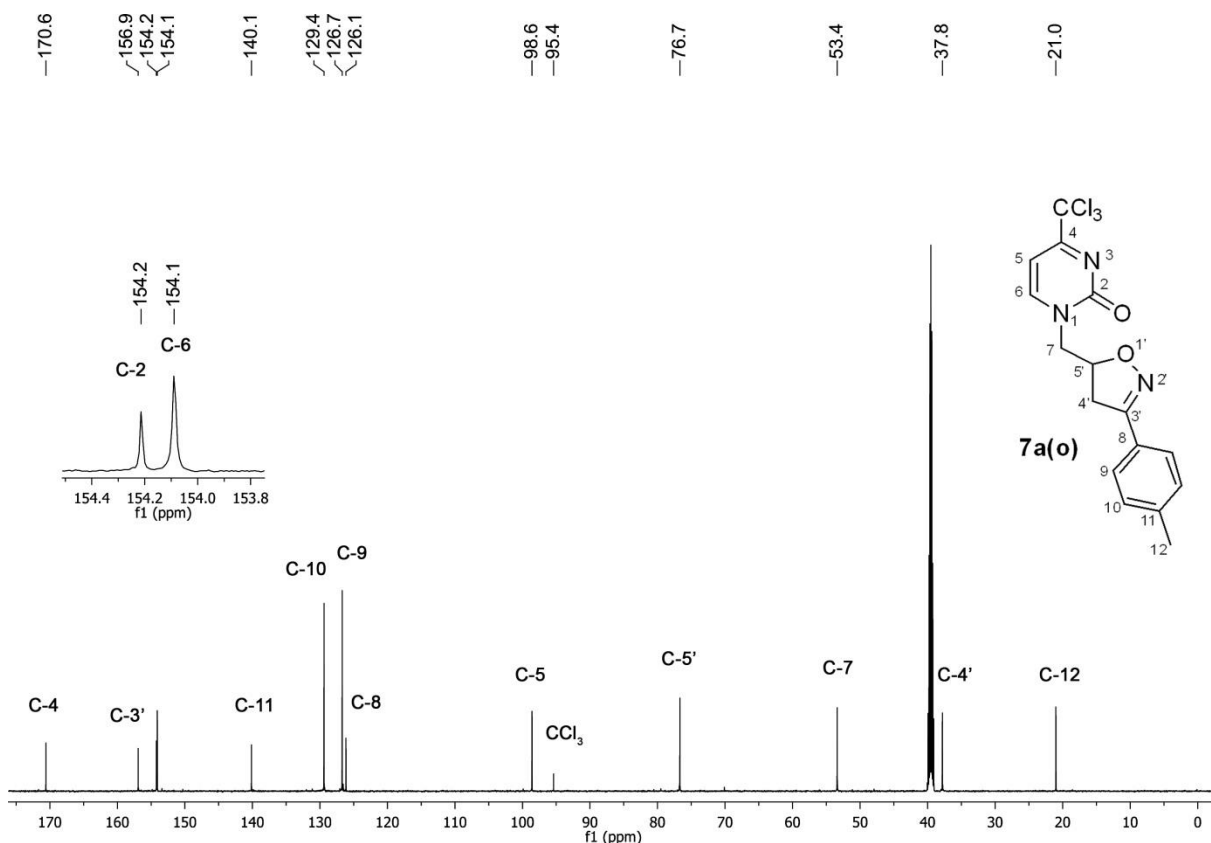


**Figura 17.** Expansão do espectro de  $^1\text{H}$  do composto **7a(o)** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

<sup>112</sup> Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução À Espectroscopia*, 4ª Ed., Cengage learning, 2010, 225 p.

Na Figura 18 podemos observar o espectro de  $^{13}\text{C}$  para o composto **7a(o)**. Os carbonos do composto foram atribuídos com o auxílio de técnicas bidimensionais (utilizando-se a técnica de HMQC (Figura 19) pode-se identificar os carbonos hidrogenados, como o C-6 e os carbonos do anel aromático e, os carbonos quaternários C-4, C-3' e C-2 pela técnica de HMBC (Figura 20)).

Assim, podemos observar o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  onde, o sinal na região de 170,6 ppm foi atribuído ao carbono C-4 do anel pirimidínico. O carbono C-3' do anel isoxazolínico aparece em 156,9, seguido do carbono carbonílico C-2 154,2 e do carbono hidrogenado mais intenso C-6 em 154,1. Os carbonos do anel aromático são encontrados na faixa que compreende a região de 140,1 – 126,1 ppm, onde, em 140,1 ppm é observado o carbono não hidrogenado C-11, em 129,4 e em 126,7 ppm aparecem dois sinais atribuídos aos carbonos hidrogenados C-10 e C-9 e em 126,1 o carbono não hidrogenado C-8. Em 98,6 é observado o carbono hidrogenado C-5, seguido do carbono do grupo triclorometila em 95,4 ppm. O carbono assimétrico C-5' do anel isoxazolínico é observado em 76,7 e, mais uma vez, confirma o fechamento de um anel 3,5-dissubstituído. O carbono metilênico exocíclico C-7 é observado na região de 53,4 e o C-4' endocíclico é observado em 37,8. Por fim, o sinal em 21,0 foi atribuído ao carbono C-12.



**Figura 18.** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para o composto **7a(o)** a 151 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

Os carbonos hidrogenados C-6, C-5, C-7, C-9, C-10, C-4' e C-12 puderam ser atribuídos por HMQC, como mostra a Figura 19. Porém, os carbonos não hidrogenados situados em campo baixo, como o C-4, C-3' e C-2 somente foram atribuídos com o auxílio do espectro de HMBC, que mostra a correlação  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  a uma distância de duas e três ligações. Desta maneira, pode-se observar na Figura 20 que há várias correlações possíveis, o que de certa forma facilita a atribuição dos sinais, uma vez que mais de um átomo de hidrogênio possuem correlação com um determinado átomo de carbono. Sendo assim, o carbono C-4 foi atribuído por apresentar correlação a 3 ligações com o hidrogênio H-6. O carbono C-3' do anel isoxazolinico apresenta correlação a 3 ligações com o hidrogênio H-9 do substituinte aromático e a duas ligações com o hidrogênio metilênico endocíclico C-4'. O carbono C-2 é atribuído pela correlação a 3 ligações com o hidrogênio H-6 e também pelo hidrogênio H-7 exocíclico.

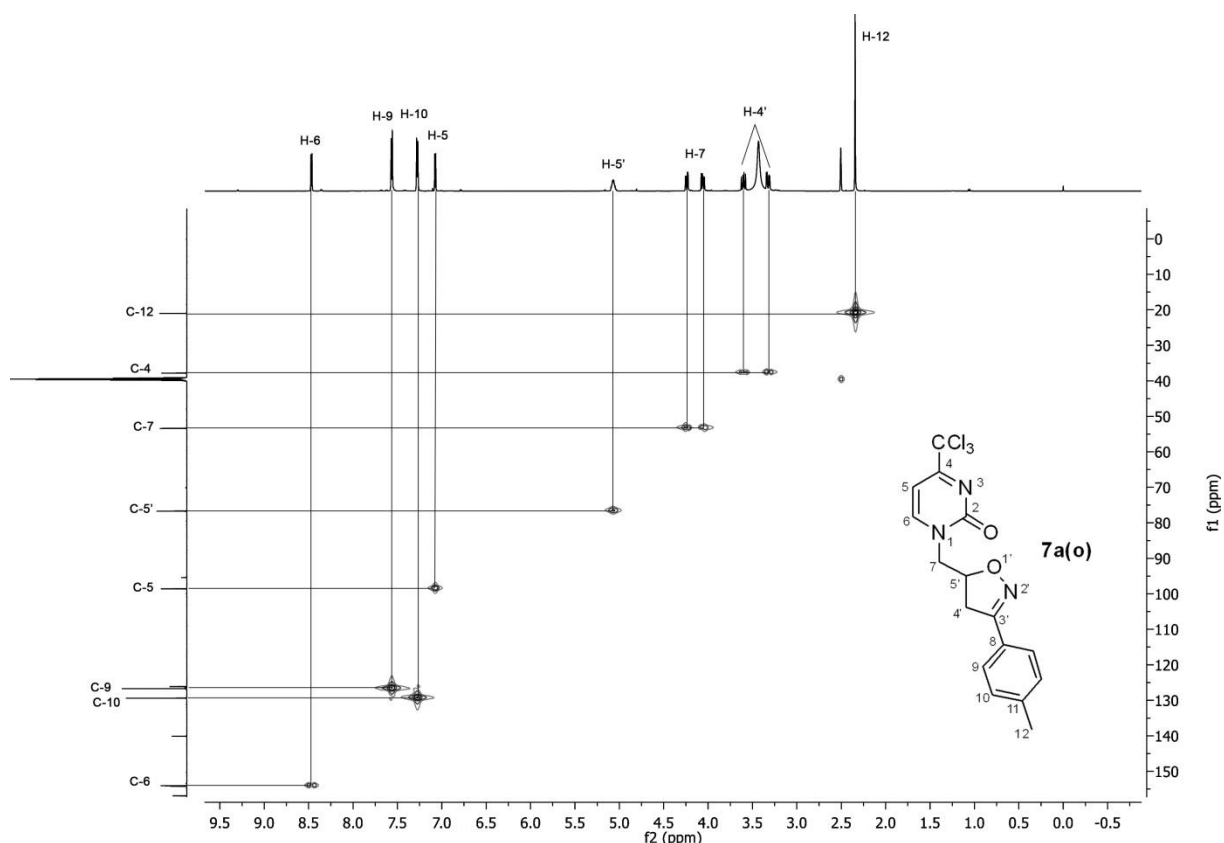


Figura 19. Espectro 2D HMQC H-C para o composto **7a(o)** em DMSO- $d_6$

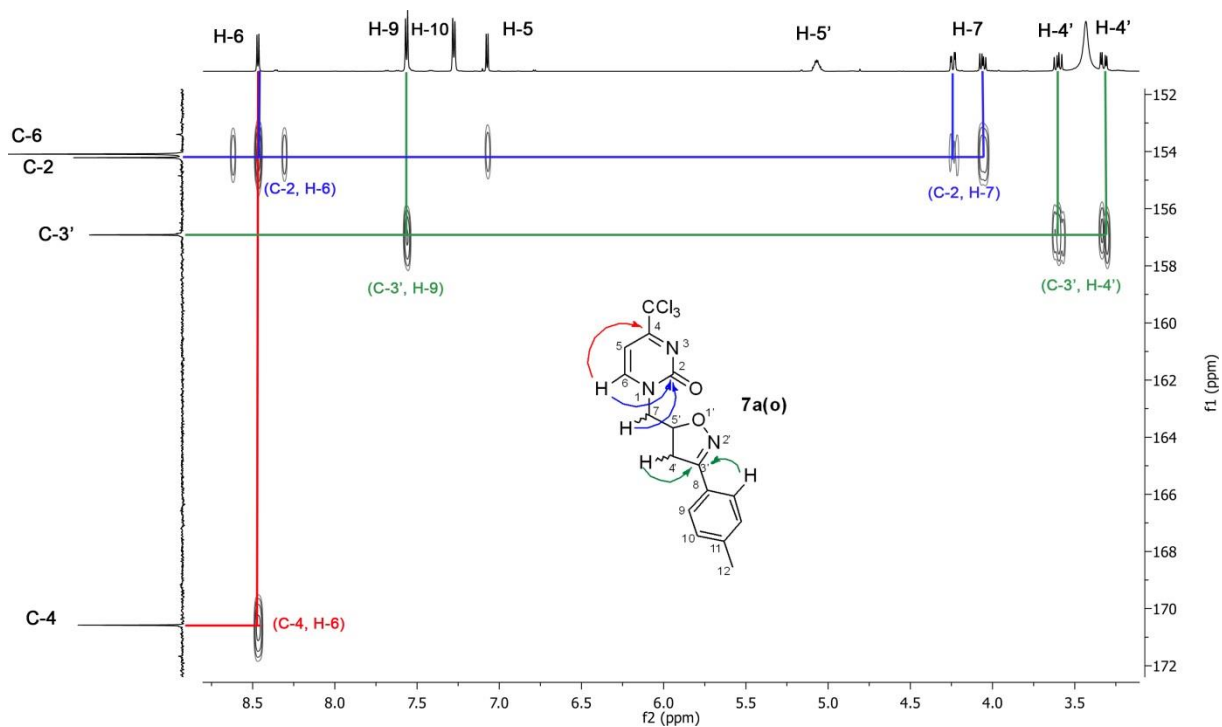
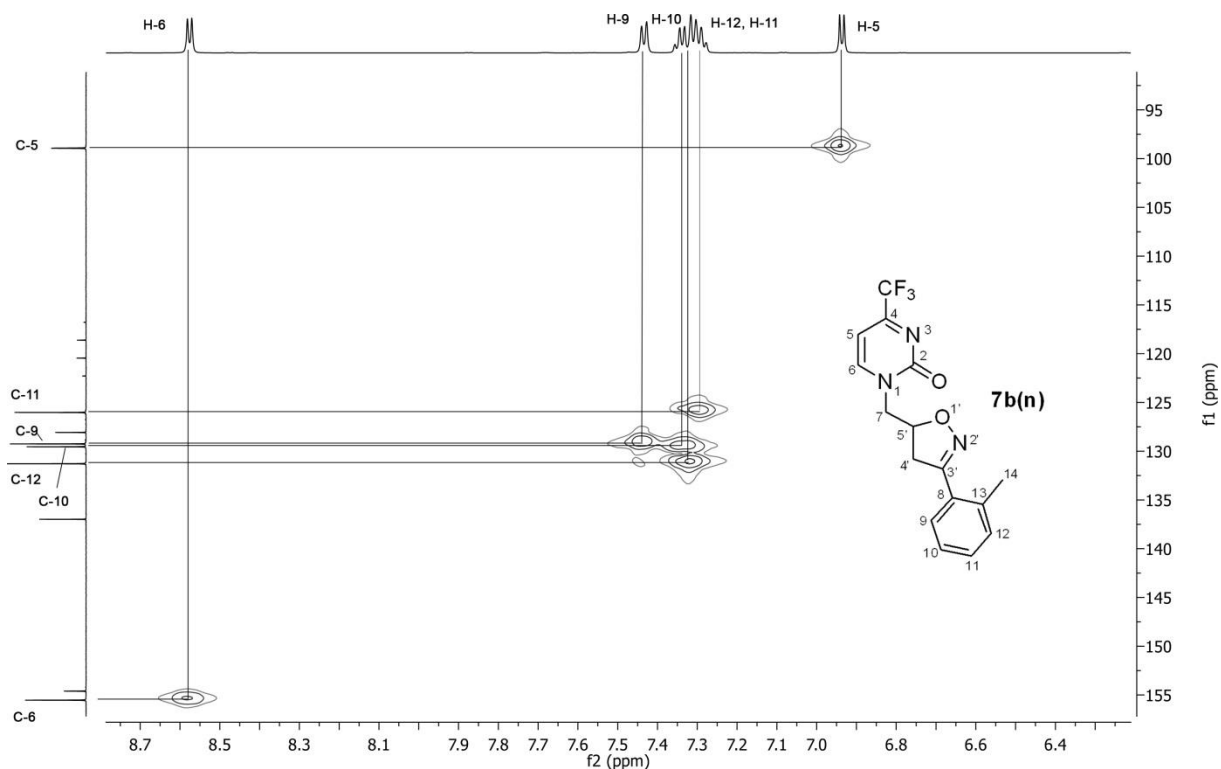
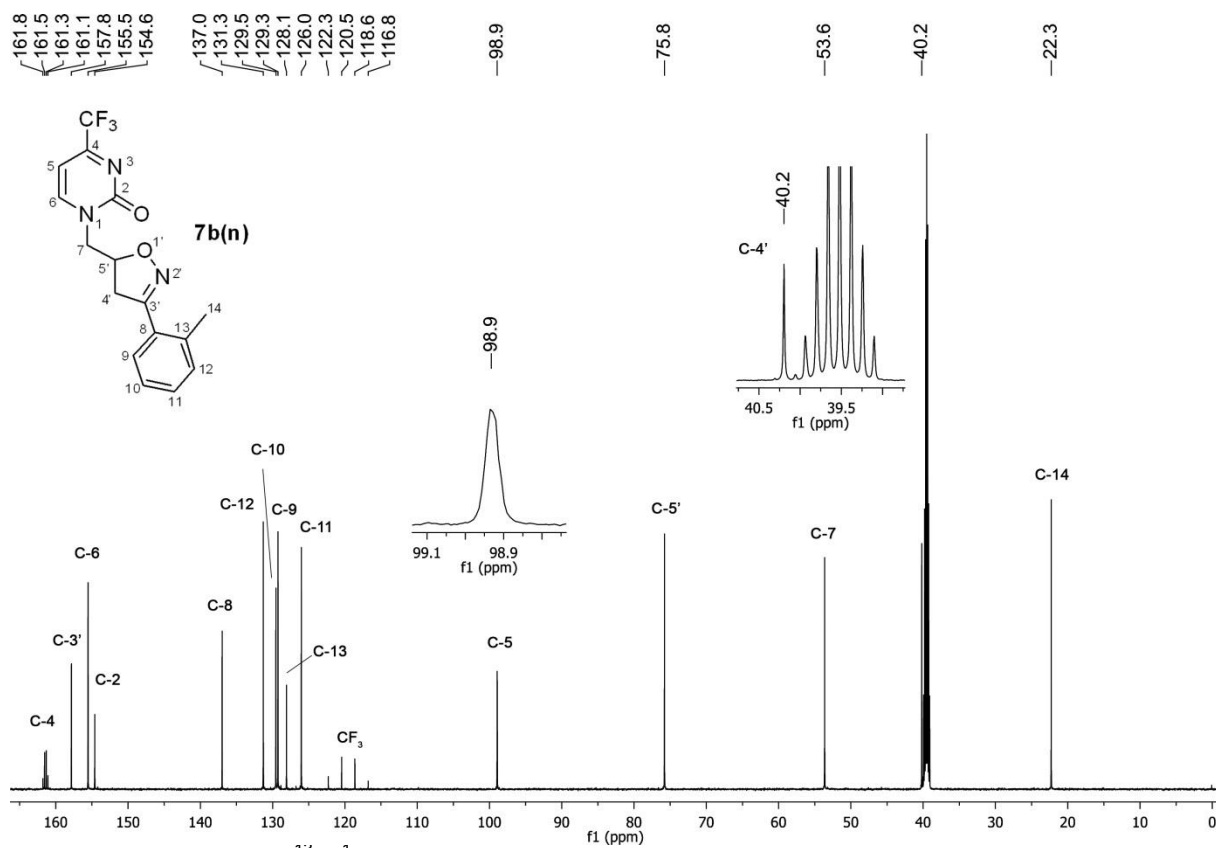


Figura 20. Experimento 2D HMBC expandido para o composto **7a(o)** em DMSO- $d_6$

Para exemplificar o padrão de deslocamento químico para os carbonos dos compostos da série **7b-d**, escolheu-se o espectro de  $^{13}\text{C}$  obtido para o composto **7b(n)** (Figura 21), onde podemos observar um comportamento espectral diferente do apresentado para a série **7a**. Nesta série, que apresentam um grupo trifluormetila na posição 4 do anel pirimidínico, foi constatado uma diferença no deslocamento químico do carbono C-4 com relação ao carbono C-4 da série anterior (em torno de 9 ppm). Como esperado, também é observado o acoplamento  $J_{\text{C-F}}$  a duas e três ligações, entre os átomos de flúor do grupo trifluormetila e os carbonos C-4 e C-5, uma vez que os mesmos apresentaram-se sob a forma de quartetos. Outra diferença sistemática observada para os compostos desta série é que o carbono hidrogenado C-6 aparece mais desblindado em relação ao carbono carbonílico C-2. A atribuição dos carbonos da série **7b** pode ser efetivada pela análise do espectro de HMBC (Figura 22).

Na Figura 21 podemos observar, em campo baixo, um quarteto centrado em 161,4 ppm, com  $J_{\text{C-F}} = 35,3$  Hz, atribuído ao carbono C-4 do anel pirimidínico. O pico em 157,8 ppm foi atribuído ao carbono  $sp^2$  C-3' do anel isoxazolínico. Em 156,5 ppm é observado o carbono hidrogenado C-6 e, em 154,6 ppm aparece o carbono carbonílico C-2. Os seis carbonos aromáticos são observados na região de 137,0 a 126,0 ppm. Em 119,5 ppm é observado um quarteto relativo ao acoplamento  $J_{\text{C-F}}$ , com  $J = 277$ , Hz que foi atribuído ao carbono do grupo trifluormetila. Em 98,3 ppm é observado um pico relativo ao carbono C-5 que, por ter uma constante de acoplamento  $J_{\text{C-F}}$  muito pequena ( $< 2$ Hz), não foi observado o seu desdobramento, diferentemente dos outros compostos desta série. Em 75,8 é observado o carbono C-5' do anel isoxazolínico. Em 53,6 aparece o pico referente ao carbono metilênico exocíclico C-7. Em campos mais alto, na região de 40,2 ppm é observado o carbono metilênico endocíclico C-4' e, em 22,3 ppm aparece o carbono C-12 ligado na posição *orto* do substituinte arila da posição C-3' do anel isoxazolínico.

No espectro de HMQC (Figura 22) pode-se fazer a atribuição do carbono hidrogenado C-6, onde o mesmo aparece mais desblindado que o carbono carbonílico C-2. Na Figura 23, no espectro de HMBC, fez-se a atribuição dos carbonos C-2 e C-3'. O carbono isoxazolínico C-3' foi atribuído a partir da correlação com hidrogênios isoxazolínicos H-4' e do substituinte arila H-9, o carbono pirimidínico C-2 foi atribuído pela correlação com o hidrogênio H-6.



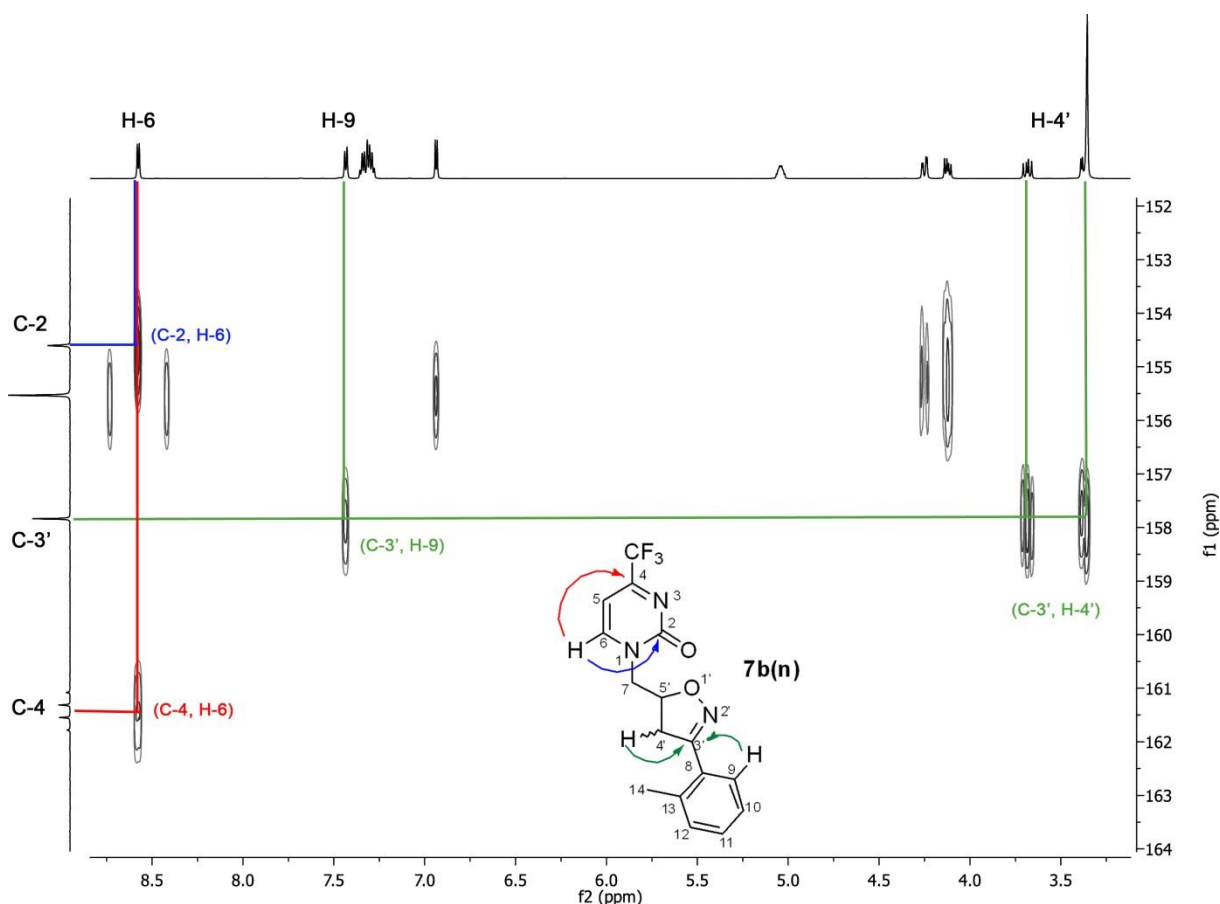


Figura 23. Experimento 2D HMBC expandido para o composto **7b(n)** em DMSO- $d_6$

Na Tabela 7 está demonstrada as principais variações encontradas para os deslocamentos químicos dos compostos da série **7**, onde, de maneira geral, podemos observar os efeitos dos substituintes  $\text{CCl}_3$  e  $\text{CF}_3$  no carbono C-4 do anel pirimidínico, sendo que os compostos triclorometilados apresentam o carbono C-4 em campo mais baixo, com uma média de  $\delta = 170,7$  ppm. Para os carbonos dos compostos **7b-d**, que apresentam grupo trifluormetil na posição 4 do anel pirimidínico, observou-se um efeito de blindagem de cerca de 9 ppm para os compostos **7b**, em relação aos compostos da série **7a**. Os compostos das séries **7c-d**, por apresentarem um grupo arila ativante na posição 6 do anel pirimidínico, esse efeito de blindagem causado pelo grupo  $\text{CF}_3$  não foi tão pronunciada. Para os carbonos C-3' do anel isoxazolinico, o efeito dos substituintes do anel aromático ligado diretamente a ele, não provocou mudanças significativas em seu deslocamento químico. Para os carbonos C-7 foi observado que o substituinte volumoso na posição 6 da pirimidinona provocou uma ligeira blindagem de cerca de 4 ppm. Para os carbonos C-4' houve mudanças sutis no deslocamento químico relativo ao efeito do substituinte ligado ao carbono C-3'. De maneira geral, os



substituintes em *orto* deslocaram o carbono C-4' para campo mais baixo. Outro fator que podemos considerar é o efeito de blindagem causado pelo grupo (*E*)-estiril, que é um substituinte conjugado. Para uma análise mais criteriosa dos resultados espectroscópicos, os dados obtidos de deslocamento químico dos carbonos C-4, C-3', C-7 e C-4' estão descritos abaixo.

**Tabela 7.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das (6-*aril*)-1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas **7a(l-u)**, **7b(l-s)** e **7c-d(l-q)**

Comp.	C-4	C-3'	C-7	C-4'	Comp.	C-4	C-3'	C-7	C-4'
<b>7a(l)</b>	170,5	157,0	53,3	37,7	<b>7b(q)</b>	161,4	156,5	53,7	37,9
<b>7a(m)</b>	170,6	156,2	53,3	37,8	<b>7b(r)</b>	161,3	157,9	53,4	36,3
<b>7a(n)</b>	172,1	158,2	53,7	40,7	<b>7b(s)</b>	161,3	156,0	53,3	38,9
<b>7a(o)</b>	170,5	156,8	53,2	37,7	<b>7c(l)</b>	165,3	156,8	50,2	38,1
<b>7a(p)</b>	170,5	156,1	53,1	40,0	<b>7c(m)</b>	165,4	156,0	50,3	38,2
<b>7a(q)</b>	170,4	156,4	53,2	37,9	<b>7c(n)</b>	165,4	157,5	50,1	40,5
<b>7a(r)</b>	170,5	157,9	53,0	36,3	<b>7c(o)</b>	165,4	156,6	50,3	38,1
<b>7a(s)</b>	170,5	156,0	53,0	39,0	<b>7c(p)</b>	165,6	157,3	50,1	40,7
<b>7a(t)</b>	Produto não obtido				<b>7c(q)</b>	165,3	156,1	50,2	38,2
<b>7a(u)</b>	170,5	156,6	53,4	38,0	<b>7d(l)</b>	165,7	156,9	50,2	38,1
<b>7b(l)</b>	161,6	157,2	53,9	37,9	<b>7d(m)</b>	165,6	156,0	50,1	38,2
<b>7b(m)</b>	163,1	156,1	53,5	37,7	<b>7d(n)</b>	165,6	157,4	50,0	40,6
<b>7b(n)</b>	161,4	157,7	53,5	40,2	<b>7d(o)</b>	165,5	156,5	50,1	38,1
<b>7b(o)</b>	161,6	157,1	53,9	38,0	<b>7d(p)</b>	165,7	155,9	49,8	40,7
<b>7b(p)</b>	161,4	156,2	53,5	40,1	<b>7d(q)</b>	165,7	156,3	50,2	38,3

Os demais dados espectrais dos compostos das séries **7a(l-u)**, **7b(l-s)** e **7c-d(l-q)** encontram-se na parte experimental desta tese.

### 3.2.3.2.2. Identificação dos compostos da série **7** por espectrometria de massas

Os espectros de massa dos compostos **7a(l-u)**, **7b(l-s)** e **7c-d(l-q)** apresentam uma série de fragmentos, ionizados através de ionização química (CI), uma vez que através da técnica mais habitual (impacto de elétrons, EI), os compostos não puderam ser analisados, uma vez que não forneceram o íon molecular. Para explicar o comportamento espectrométrico dos compostos da série **7**, escolheu-se como modelo o espectro de massas do composto **7a(p)**. O padrão característico da série, evidencia o íon molecular, com razão massa/carga ( $m/z$  353), um pico relativo a

ruptura da ligação N-O do anel isoxazolinico, com a perda do fragmento RCN ( $m/z$  222), um pico com a razão  $m/z$  192 referente a quebra da ligação metilênica que liga a isoxazolina à pirimidinona, um pico com  $m/z$  123 que identifica a liberação do grupamento NCO da pirimidinona e, um pico intenso, normalmente caracterizando-se como o pico base do espectro, com  $m/z$  57, relativo a perda do carbono metilênico endocíclico do anel isoxazolinico. Para exemplificar o comportamento padrão de quebras obtidos nesta série, foi selecionado o espectro de massas do composto **7b(p)**, (Figura 24). Os principais fragmentos ionizados obtidos para as isoxazolil pirimidinonas **7** estão demonstrados no Esquema 26. Porém, por se tratar de moléculas complexas e também pela labilidade da ligação N-CH<sub>2</sub>, a reprodutibilidade dos resultados utilizando a técnica de CG-EM ficou comprometida, uma vez que apenas 5 compostos puderam ser analisados.

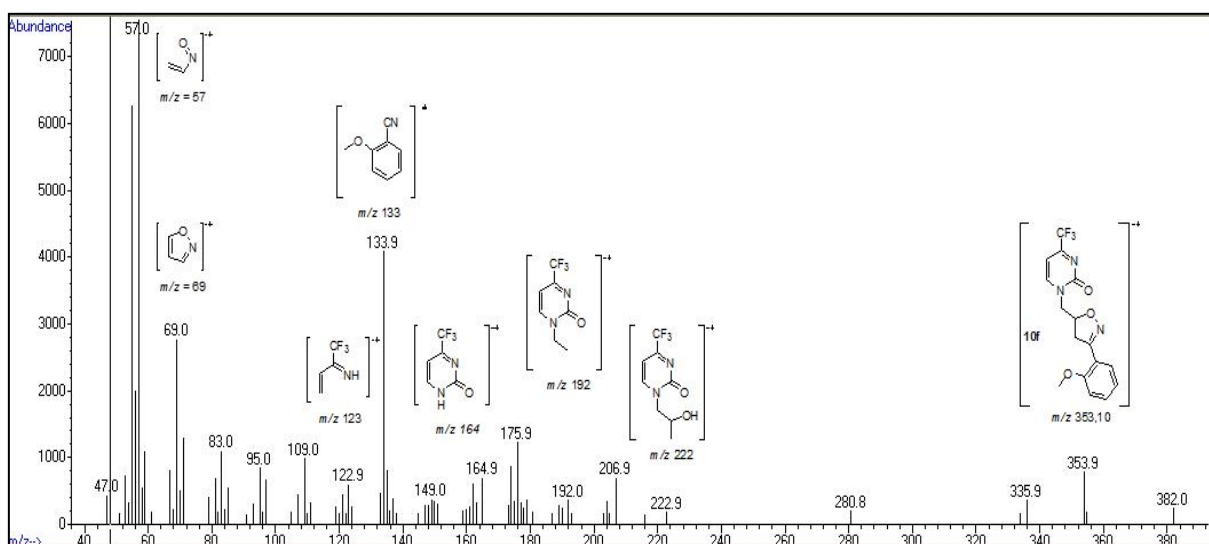
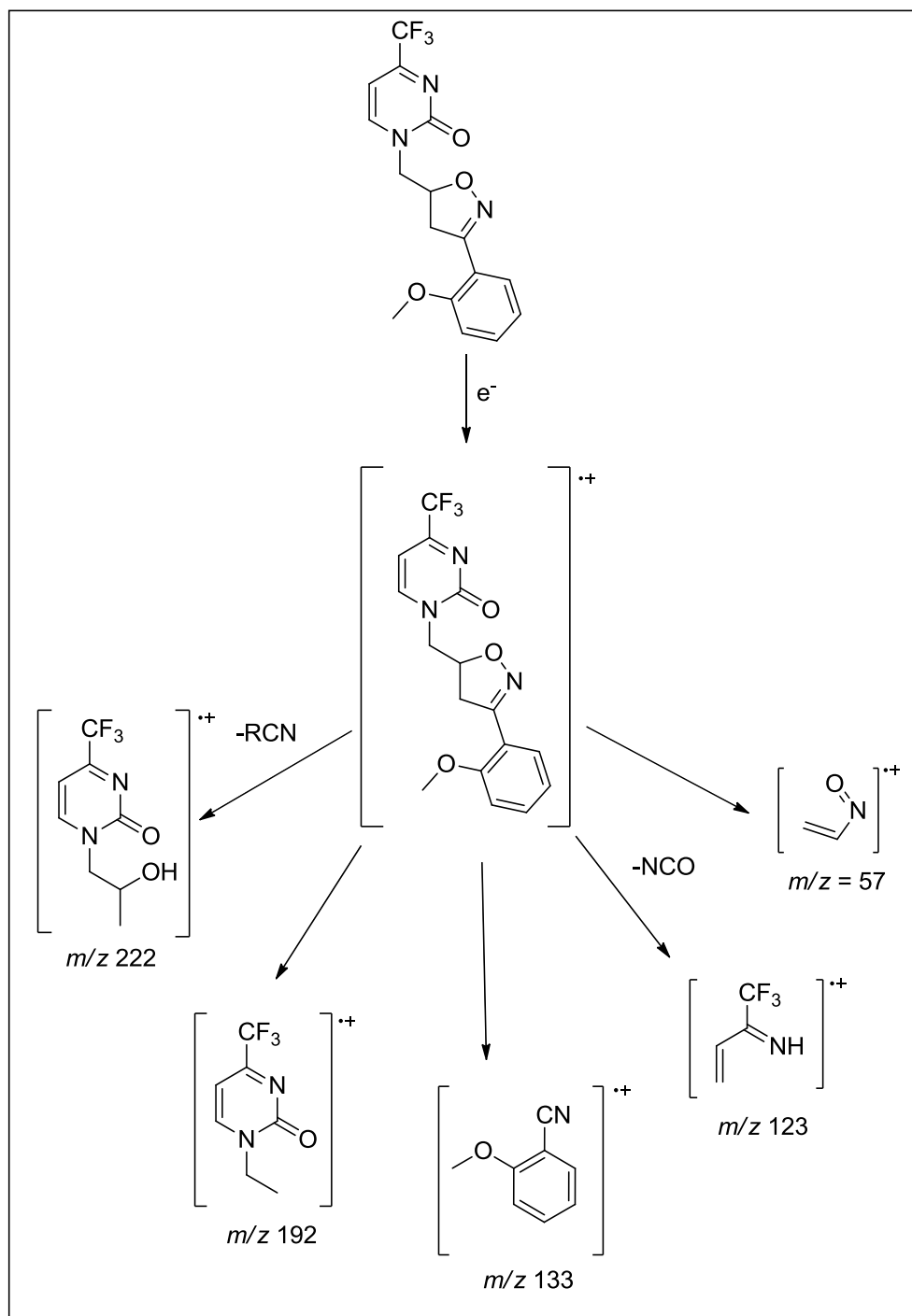


Figura 24. Espectro de massas (C.I.<sup>+</sup>) do composto **7b(p)**



Esquema 26. Padrão de fragmentação apresentado pela série 7

### 3.2.3.3. Elucidação estrutural dos compostos da série 7 por Difração de Raios-X

A Figura 25 mostra a estrutura gerada pelo experimento de Difração de Raios-X (ORTEP) do composto **7a(o)**. A análise da figura nos mostra que a

regioquímica da reação pode ser comprovada, uma vez que há a formação da isoxazolina 3,5-dissubstituída.

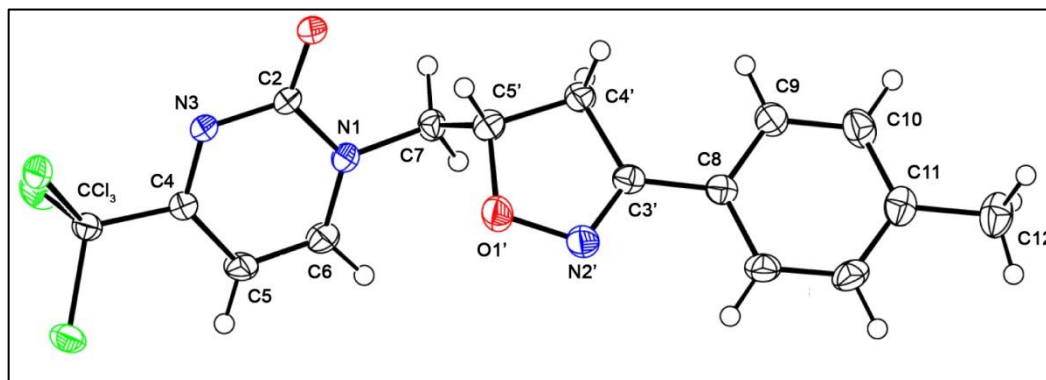


Figura 25. ORTEP do composto **7a(o)**

#### 3.2.4. Síntese das 3-alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-onas (**8a,j-k**)

As 3-alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-onas **8a,j-k**, que serão utilizadas futuramente para a síntese de uracilas e isoxazóis derivados, foram sintetizadas a partir da reação de ciclocondensação em meio básico entre 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e o sulfato de 1-alil-2-metilisotiuréia, através da adaptação da metodologia desenvolvida por Zanatta e col.<sup>113</sup> apresentada no Esquema 27. O sulfato de 1-alil-2-metilisotiuréia foi obtido a partir da reação de *S*-metilação da *N*-aliltiuréia (comercial) por dimetilsulfato.<sup>114</sup> Para a síntese das pirimidinonas, utilizou-se 5 mmols das enonas **1a,j-k**, 5,5 mmols do sulfato de 1-alil-2-metilisotiuréia, 5,5 mL de solução 1M de carbonato de sódio, sob temperatura de refluxo, durante 40 minutos. O tempo reacional foi determinado por CCD.

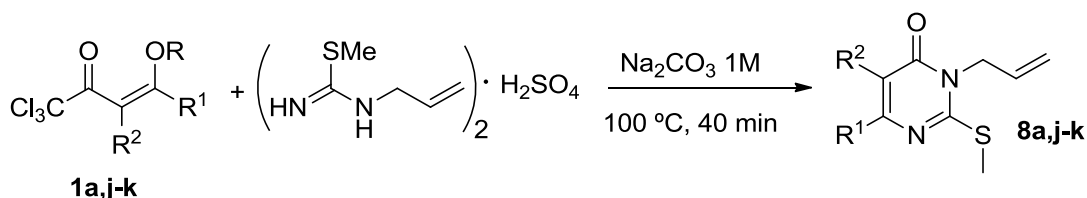
Apesar de 1 mmol do sulfato da *N*-alilisotiuréia conter 2 mmols do reagente dinucleofílico, utilizou-se o mesmo em excesso uma vez que diminuindo-se a quantidade do dinucleófilo do meio reacional houve recuperação de parte da enona de partida.

Ao término do tempo reacional, os produtos foram extraídos com clorofórmio e solução de HCl 3% e purificados por coluna cromatográfica em sílica gel. O produto **8a** foi eluído utilizando-se uma solução de acetato de etila em hexano a 10%

<sup>113</sup> Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S. da.; Silva, F. M. da.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.

<sup>114</sup> Blatt, A. H. *Organic Synthesis*, New York, **1943**, vol. II, 411p.

e, para o produto **8j**, foi utilizada uma solução de acetato de etila em hexano a 40%. O produto **8k** já é descrito na literatura.<sup>115</sup> Todos os produtos foram obtidos como óleos marrom-avermelhados.



**1a,j-k**

Comp.	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. (%)
<b>1a, 8a</b>	Et	H	H	98
<b>1j, 8j</b>	Et	H	Me	96
<b>1k, 8k</b>	Me	Me	H	91 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> rendimento obtido na literatura, conforme ref 115

**Esquema 27.** Obtenção das 3-alil-2-metilpirimidin-4(3*H*)-onas **8a,j-k**

### 3.2.4.1. Identificação e caracterização das pirimidinonas **8**

A exemplo das pirimidinonas da série **2**, o padrão espectroscópico das alilpirimidinonas da série **8** também já está descrito na literatura.<sup>113,115</sup> As pirimidinonas inéditas **8a** e **8j** sintetizadas nesse trabalho, seguiram o padrão de deslocamento químico nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, não se fazendo necessário discussão neste capítulo. Os espectros de RMN e CG-EM encontram-se nos apêndices A e B desta tese.

### 3.2.5. Síntese dos dideoxynucleosídeos isoxazolinicos da série **9**

Devido a importância biológica associada a derivados 2-metilpirimidínicos,<sup>116</sup> decidiu-se submeter as 3-alil-2-metilpirimidin-4(3*H*)-onas **8** à reações de isoxazoição de sua porção alílica, através de reações de cicloadição 1,3-dipolares com óxidos de nitrila. As pirimidinonas **8a,j-k** foram escolhidas pois, além da possibilidade de transformá-las em dideoxynucleosídeos isoxazolinicos, há

<sup>115</sup> Santos, J. M. Tese de doutorado (Doutorado em Química) – Universidade federal de Santa Maria – UFSM, **2014**, p. 35.

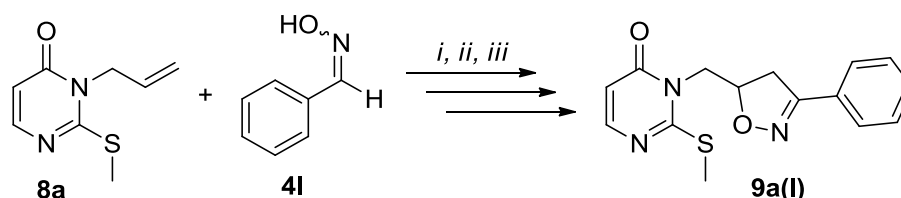
<sup>116</sup> Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 573.

também a possibilidade de obtenção de uracilas e timinas derivadas, a partir da reação de oxidação-eliminação do grupo metiltio situado na posição 2 do anel pirimidínico.

Assim, como uma extensão da série dos dideoxynucleosídeos **7**, escolheu-se a pirimidinona **8a** e a oxima **4I** para os testes de otimização de condição reacional.

Inicialmente, optou-se por manter a metodologia utilizada para a série anterior, onde a síntese foi realizada de maneira convergente, em duas etapas, empregando-se na primeira etapa THF como solvente, 1,2 mmol da oxima **4I**, 1,3 mmol da NCS e 1 mmol de HCl para a cloração da oxima, durante 2 horas à temperatura ambiente e, na segunda etapa, a adição de 1 mmol da pirimidinona **8a** no meio reacional, seguida de 3,9 mmols de Et<sub>3</sub>N, sob refluxo, durante 4 horas. A metodologia não foi efetiva, sendo que o produto **9a(I)** foi isolado juntamente com a recuperação de 40% do material de partida (Tabela 8, entrada 1). Após, resolveu-se estender o tempo reacional para 16 h, sob as mesmas condições da entrada 1. Esta metodologia forneceu o produto **9a(I)** desejado, porém encontrou-se problemas na reprodutibilidade deste resultado. Associado a este fator, outras metodologias foram testadas e estão contidas de forma resumida na Tabela 8.

**Tabela 8.** Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos da série **9**



Reação	Condições reacionais			Produto	Ren. (%) <sup>g</sup>
	<i>i</i> <sup>a</sup>	<i>ii</i>	<i>iii</i> <sup>b</sup>		
1	<b>4I</b> , NCS, HCl, THF, t. a. 2 h	Et <sub>3</sub> N (3,9 mmols)	<b>8a</b> , refluxo, 4 h.	<b>8a + 9a(I)</b> <sup>d</sup>	-
2	<b>4I</b> , NCS, HCl, THF, t. a. 2 h	Et <sub>3</sub> N (3,9 mmols)	<b>8a</b> , refluxo, 16 h.	<b>9a(I)</b>	83
3	<b>4I</b> , NCS, HCl, DCM, t. a. 2 h	Et <sub>3</sub> N (3,9 mmols)	<b>8a</b> , t. a., 20 h.	<b>8a + 9a(I)</b> <sup>d</sup>	-
4	<b>4I + 8a</b> , NCS, Py, DCM, t. a., 20 h <sup>c</sup>			<b>8a + 9a(I)</b> <sup>e</sup>	-
5	<b>4I + 8a</b> , NCS, Py, CHCl <sub>3</sub> , refluxo., 8 h <sup>c</sup>			<b>8a + 9a(I)</b> <sup>f</sup>	-

<sup>a</sup> 1,2 mmol da oxima **4I**, 1,3 mmol de NCS, 0,1 mL de HCl conc. (1 mmol); <sup>b</sup> foi adicionado 1 mmol da pirimidinona **8a**; <sup>c</sup> reação em uma etapa. Foi utilizado 1 mmol de **8a**, 1,3 mmol de **4I**, 1,3 mmol de NCS e 2 mmols de Py. <sup>d</sup> proporção de **8a:9a(I)** 0,4:1,0; <sup>e</sup> proporção de **8a:9a(I)** 0,3:1; <sup>f</sup> proporção de **8a:9a(I)** 0,1:1 determinados por RMN de <sup>1</sup>H; <sup>g</sup> rendimento do produto isolado.

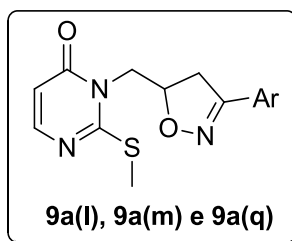
Embora a metodologia sintética aplicada na entrada 2 tenha sido efetiva para a síntese do composto **9a(l)**, encontrou-se dificuldade de ser reproduzida e, de maneira geral, as modificações da metodologia que foram testadas foram ineficientes.

Para a extensão da série, selecionou-se as oximas com substituintes na posição *para* do anel aromático (**5o** = Me e **5q** = OMe) e, dentre as 3 oximas testadas, o melhor resultado (em termos de pureza) foi alcançado com a oxima **5q**. Este resultado foi associado ao maior efeito mesomérico (+M) do substituinte.

Para as pirimidinonas **8j-k**, encontrou-se a mesma dificuldade de reprodução dos resultados para as metodologias descritas na Tabela 8 e, de maneira geral, os produtos derivados da pirimidinona **8j** foram obtidos de maneira mais eficiente. Porém, devido a dificuldades na etapa de purificação (tanto por recristalização quanto por coluna cromatográfica) os produtos das séries **9j-k** foram descartados.

A purificação dos compostos **9a(l)**, **9a(o)** e **9a(q)** foi feita através de recristalização tendo etanol como solvente. Os produtos foram obtidos como sólidos de coloração marrom. As características físicas dos compostos **9a(l)**, **9a(o)** e **9a(q)**, os rendimentos e a comprovação de sua pureza estão organizados na Tabela 9.

**Tabela 9.** Características físicas dos compostos da série **9a**



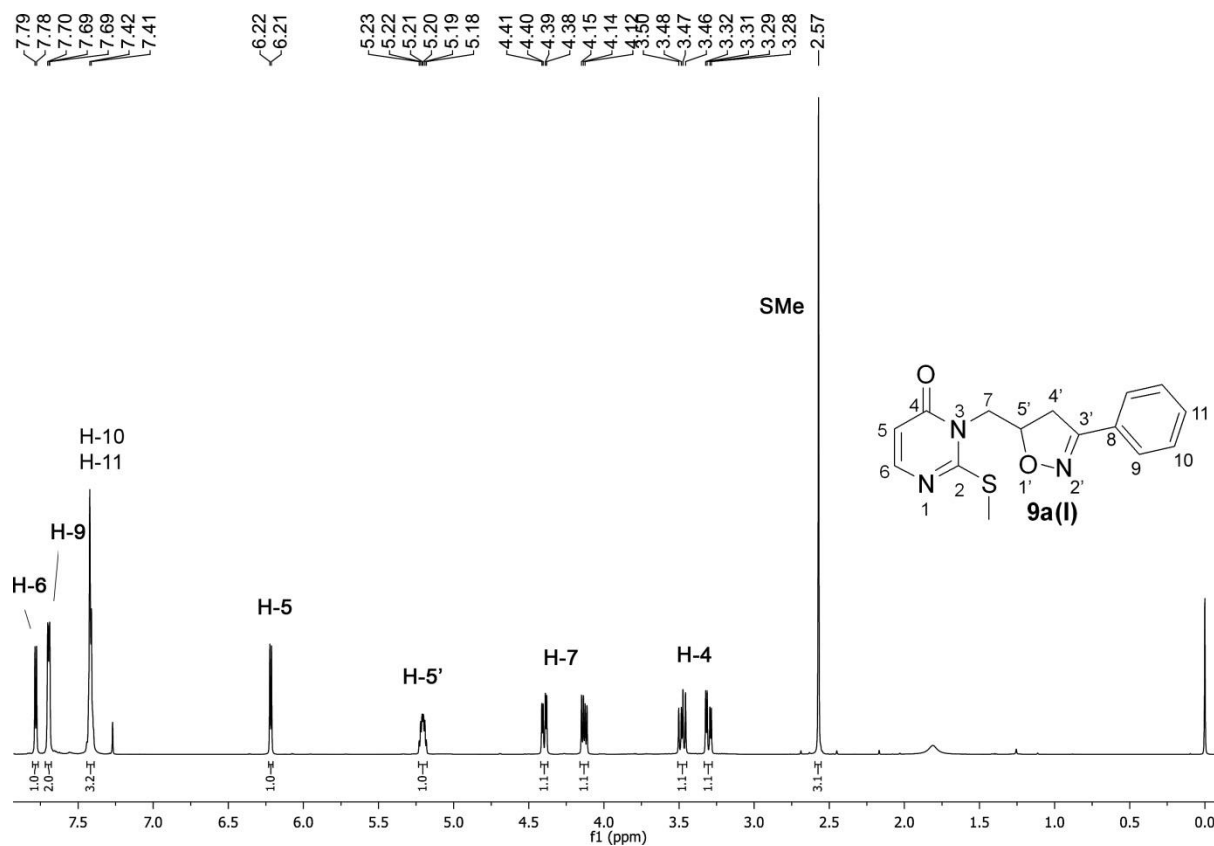
Produto	Ar	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%)	P. F. (° C)	Análise Elementar (%)		
					Cal/exp.	C	H
<b>9a(l)</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (301,09)	83	159 – 161	59,78 58,51	5,02 4,97	13,94 13,19
<b>9a(o)</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (315,10)	92	175 – 177	60,93 61,13	5,43 5,49	13,32 12,97
<b>9a(q)</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (331,10)	97	156 – 157	57,99 57,87	5,17 5,25	12,68 12,86

### 3.2.5.1. Identificação espectroscópica dos compostos da série **9**

Para demonstração do comportamento espectroscópico dos compostos da série **9**, escolheu-se os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **9a(I)**.

Na Figura 26, podemos observar o espectro de hidrogênio. Em campo baixo, podemos observar um duplete, centrado em 7,79 ppm, com  $J = 6,4$  Hz que foi atribuído ao hidrogênio H-6 do anel pirimidínico. Os hidrogênios aromáticos da fenila substituinte da posição C-3' do anel isoxazolínico, apareceram sob a forma de dois multipletos, sendo que o primeiro multiplete, compreendido na faixa de 7,70 – 7,66 foi atribuído aos hidrogênios H-9 e o segundo multiplete, na faixa de 7,42 – 7,38 ppm, foi atribuído aos hidrogênios H-10 e H-11. O duplete centrado em 6,20 ppm, com  $J = 6,4$  Hz foi atribuído ao hidrogênio pirimidínico H-5. Na faixa de 5,23 – 5,14 ppm o multiplete foi atribuído ao hidrogênio H-5' do centro assimétrico do anel isoxazolínico, confirmando, novamente, a regiosseletividade da reação 1,3-dipolar entre óxidos de nitrila e alilpirimidinonas. Em 4,39 ppm aparece um duplete de dupletos, com integração igual a 1 e com constantes de acoplamento  $J_{gem} = 14,2$  Hz e  $J_{trans} = 5,4$  Hz que foi atribuído ao hidrogênio metilênico exocíclico H-7. O outro hidrogênio diasterotópico H-7, também na forma de um duplo duplete, está centrado em 4,14 ppm, com  $J_{gem} = 14,2$  Hz e  $J_{cis} = 7,1$  Hz. Os hidrogênios metilênicos diasterotópicos endocíclico H-4' também, a exemplo dos hidrogênios H-7, se apresentaram sob a forma de dois conjuntos de sinais, sendo que o primeiro duplete de dupletos está centro em 3,46 ppm, com  $J_{gem} = 16,8$  e  $J_{cis} = 10,3$  Hz. O segundo duplete de dupletos está centrado em 3,30 ppm, com  $J_{gem} = 16,9$  Hz e  $J_{trans} = 6,1$  Hz. Por fim, em campo alto, em 2,57 ppm aparece um simpleto intenso, com integração igual a três hidrogênios que foi atribuído a metila do grupamento SMe.

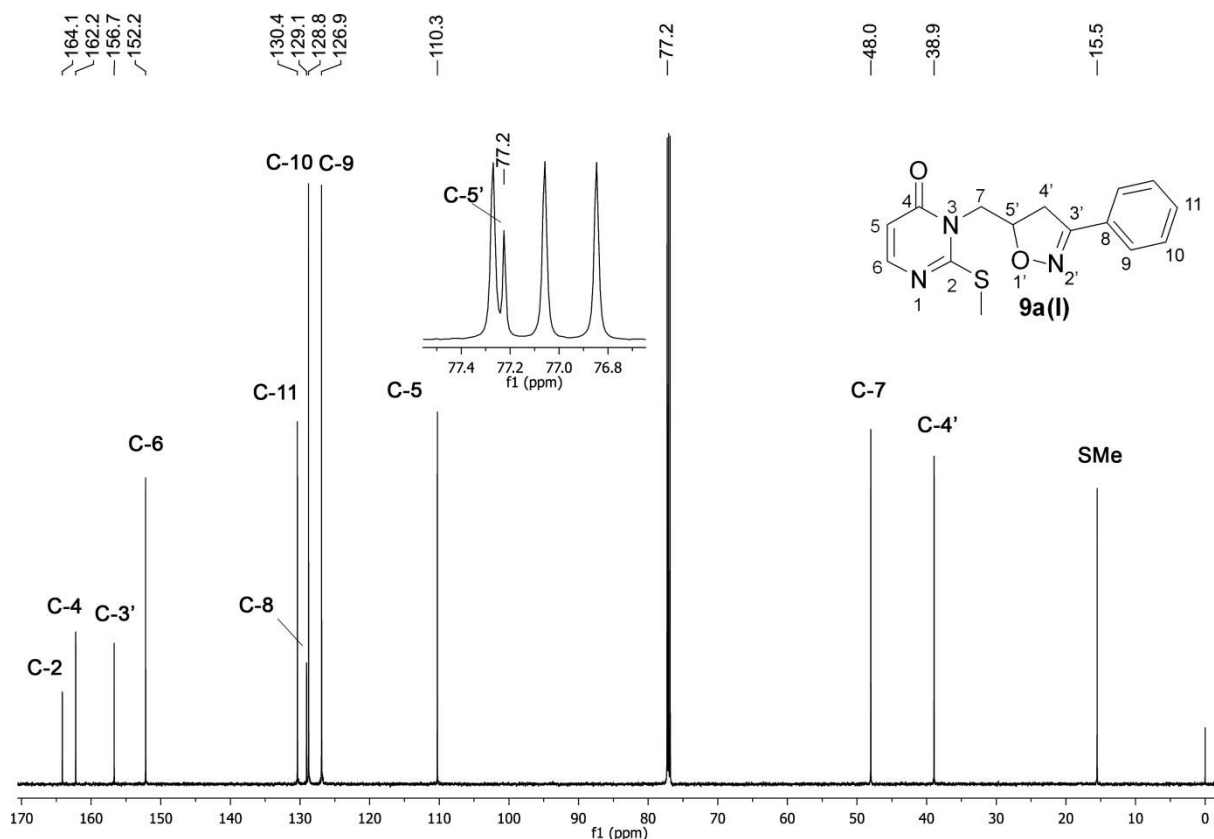




**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **9a(I)** registrado em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

Para o espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , registrado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz (Figura 27), os carbonos hidrogenados foram corretamente atribuídos auxiliados pela técnica de HMQC (Figura 28) e os carbonos não hidrogenados foram atribuídos com o auxílio da técnica de HMBC (Figura 29).

Assim, em campo baixo, em 164,2 aparece um pico que foi atribuído ao carbono  $\text{sp}^2$  não hidrogenado C-2 do anel pirimidínico. Em 162,3 ppm foi observado o carbono carbonílico C-4 e em 156,8 ppm, o carbono  $\text{sp}^2$  do anel isoxazolíneo C-3'. Em 152,2 ppm aparece um pico referente ao carbono C-6. Os carbonos aromáticos apareceram na faixa de 130,4 a 127,0 ppm e foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos C-9, C-10, C-8 e C-11. Em 110,4 ppm é observado o carbono 5 do anel pirimidínico. O carbono assimétrico do anel isoxazolíneo C-5' é observado entre o tripleto do solvente deuterado, na região de 77,4 ppm. O carbono metilênico exocíclico C-7 aparece em 48,1 ppm, seguido do carbono metilênico endocíclico C-4', em 39,0 ppm. Em campo mais alto, o pico que aparece em 15,5 ppm foi atribuído a metila da porção metiltio (SMe) da molécula.



**Figura 27.** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **9a(I)** registrado em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

Na Figura 28 podemos observar a atribuição dos carbonos hidrogenados através da técnica de HMQC, que correlaciona hidrogênios e carbonos a uma ligação. Porém, os carbonos não hidrogenados continuavam sendo de difícil atribuição, uma vez que os carbonos C-2, C-4 e C-3 aparecem com deslocamento químico em regiões próximas. Para a atribuição foi utilizada a técnica de HMBC onde podemos observar, na Figura 29, a correlação do carbono C-2 do anel pirimidínico com os hidrogênios H-6, H-7 e com os hidrogênios da metila do grupo SMe, todas a três ligações de distância. O Carbono C-4 pode ser atribuído por apresentar correlação com o hidrogênio H-5 a duas ligações e com os hidrogênios H-6 e H-7 a três ligações. O carbono C-3' aparece mais blindado e foi atribuído por apresentar correlação com os hidrogênios H-4' e H-5' do anel isoxazolínic, a duas e três ligações respectivamente e também por apresentar correlação a três ligações com o hidrogênio do anel aromático H-9.

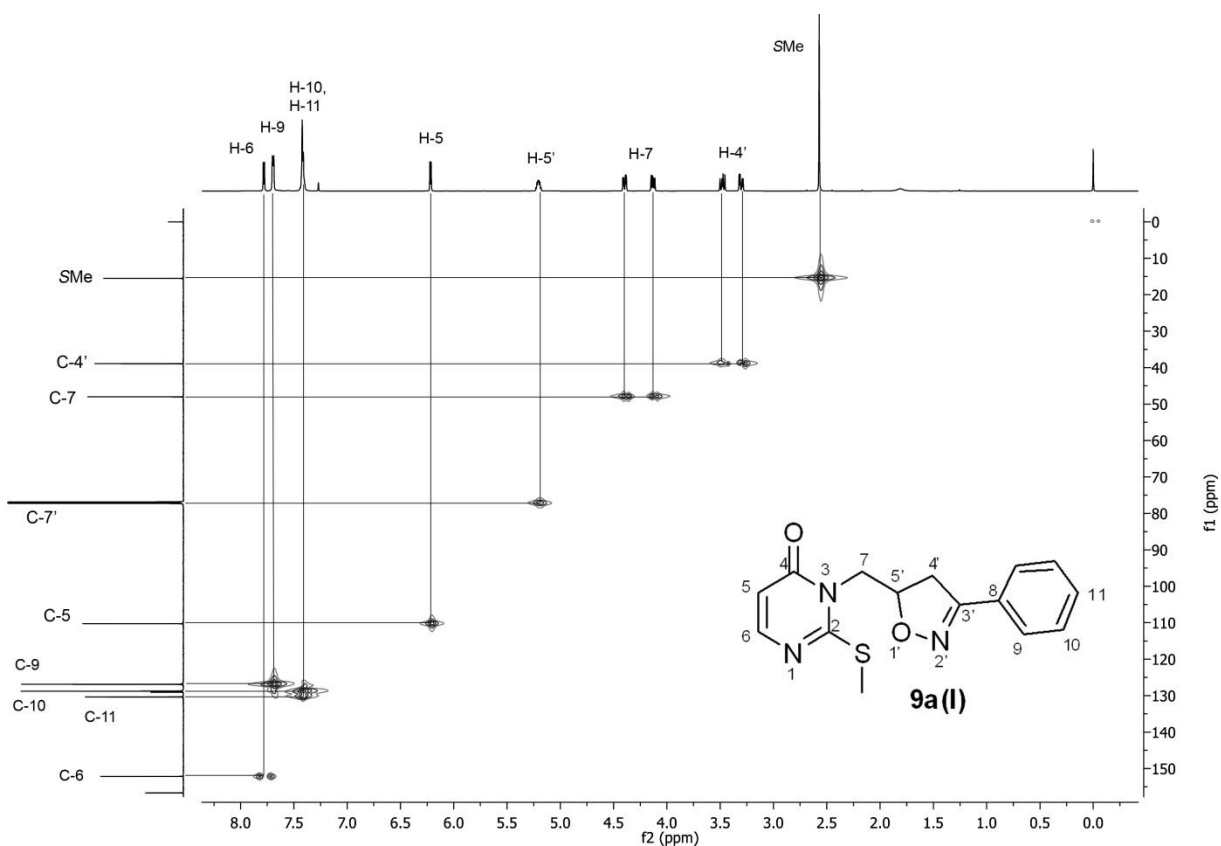


Figura 28. Espectro de HMQC do composto **9a(I)**

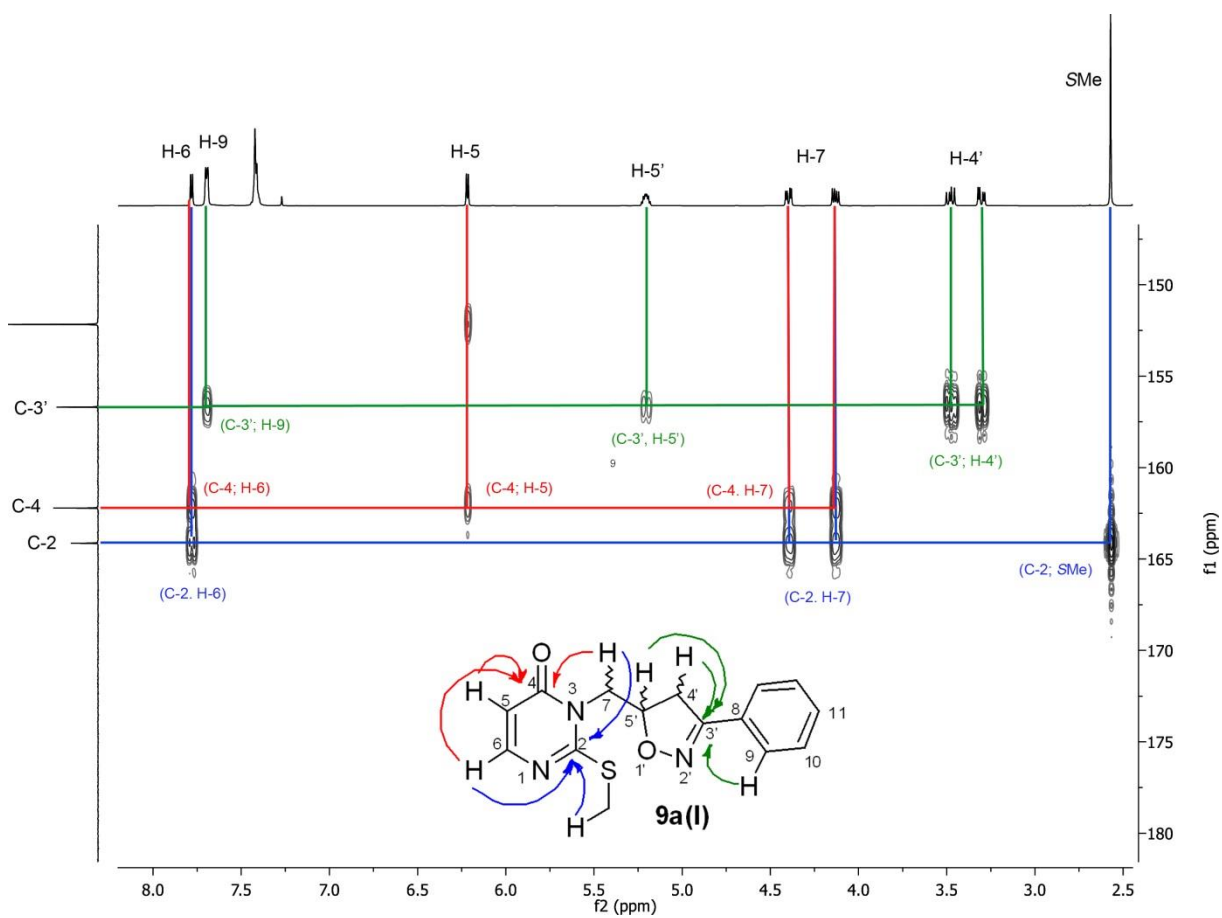


Figura 29. Espectro de HMBC expandido para o composto **9a(I)**

### 3.2.5.2. Determinação da estereoquímica da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre *N*-alilpirimidinonas e óxidos de nitrila

A determinação da estereoquímica de compostos com potencial terapêutico é indispensável uma vez que é sabido que diferentes configurações espaciais podem afetar a atividade biológica de determinadas substâncias, como por exemplo, um enantiômero pode antagonizar o efeito do outro ou, ainda, ser responsável por efeitos secundários muitas vezes indesejáveis. Também é importante lembrar que substâncias enantiomericamente puras tem eficiência terapêutica mais elevada quando comparadas à sua mistura racêmica.<sup>117</sup>

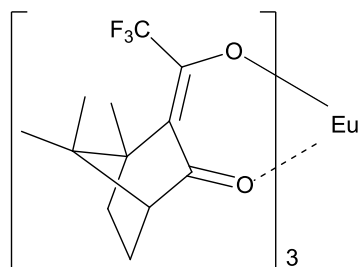
Baseado nisso, decidiu-se avaliar a enantiosseletividade da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as *N*-alilpirimidinonas e óxidos de nitrila, uma vez que a síntese desses compostos foi direcionada para investigação de sua atividade antitumoral.

Como revisado na literatura, a natureza dessas reações químicas é estereoconservativa e depende do grau de substituição do dipolarófilo (alceno). No caso dos alcenos utilizados nesse trabalho, há apenas a possibilidade de formação de um centro quiral, situado no carbono C-5' do anel isoxazolínico, uma vez que se tratam de alcenos terminais (monossubstituídos). Sendo assim, baseado nos critérios de aproximação dos reagentes durante o curso da reação química, há a possibilidade da formação de um ou outro enantiômero (*R* ou *S*) ou a formação de uma mistura racêmica.

Há algumas metodologias para a determinação da estereoquímica absoluta de um centro quiral, dentre elas podemos destacar a utilização de cromatografia líquida de alta eficiência utilizando coluna quiral ou através de técnicas de RMN utilizando-se reagentes de deslocamento químico quiral, como complexos de lantanídeos.

Neste trabalho, fez-se a opção pelo emprego de um reagente de deslocamento químico quiral, o *[tris(3-trifluoroacetil-canforato)europio(III)]* (cuja estrutura está exposta na Figura 30) por ser a técnica de mais fácil acesso.

<sup>117</sup> Lima, V. L. F. *Química nova*, **1997**, *20*, 657.



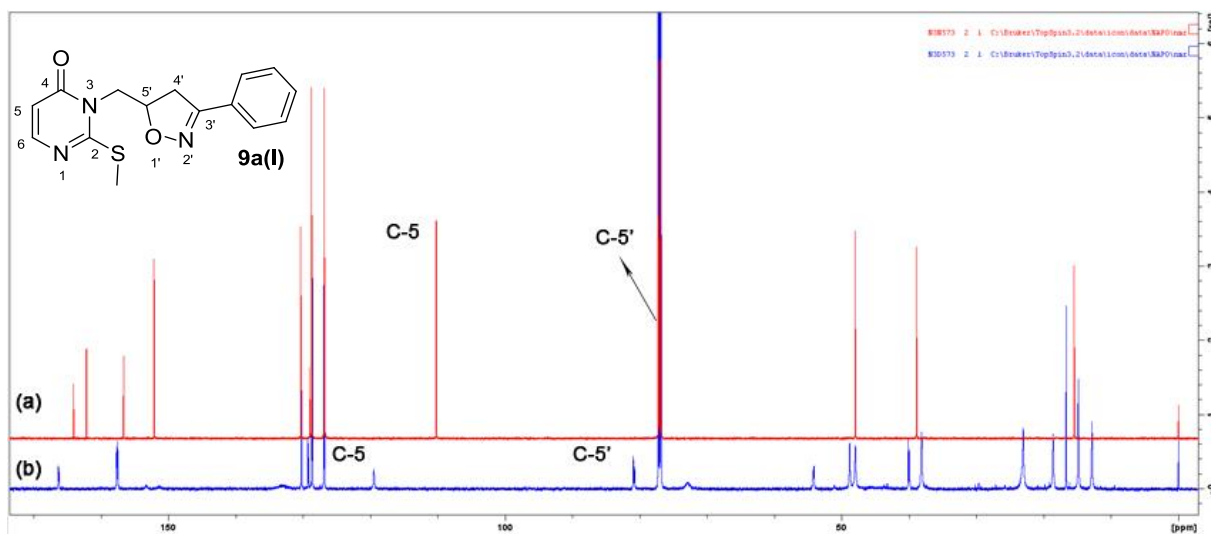
**Figura 30.** Estrutura do [tris(3-trifluoroacetil-canforato)europio(III)]

Em resumo, estes reagentes de deslocamento químico quirais de lantanídeos complexam reversivelmente com compostos orgânicos, atuando como ácidos fracos de Lewis, complexando em locais com baixo impedimento estérico onde haja pares de elétrons livres, como álcoois, carbonilas, aminas, etc. O resultado desse complexo tende a duplicar os sinais de misturas racêmicas, resolvendo os sinais para ambos enantiômeros, normalmente deslocando os sinais para campo alto (comparando-se com os sinais do composto não complexado). O sucesso do experimento dependerá da concentração do complexo de európio adicionado, uma vez que cada complexo de európio pode complexar outras três moléculas do composto a ser analisado. A utilização desta técnica é restrita para os solventes deuterados  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

Uma vez que os compostos da série **9a** cumprem os requisitos para este tipo de análise, escolheu-se o composto **9a(I)** para o experimento. No espectro de carbono mostrado na Figura 31, podemos observar os espectros do composto de **9a(I)** (linha **(a)**) e do composto **9a(I)** complexado ao reagente de deslocamento químico (linha **(b)**). Embora os sinais estejam pouco resolvidos, pode-se observar que há duplicações dos sinais no espectro da linha (b) como podemos perceber com maior evidência para os carbonos C-5' e C-5. Na região de 80 ppm, apareceram dois picos relativos aos carbonos C-5' dos enantiômeros *R* e *S* e o mesmo foi observado para o carbono C-5 do anel pirimidínico, sob a forma de dois sinais, um de cada enantiômero. Foi observado que, para ambos os carbonos, houve um acréscimo no deslocamento químico do composto complexado, mais pronunciado para o carbono C-5, vizinho ao carbono carbonílico C-4 do anel pirimidínico, onde acredita-se que o átomo de európio esteja complexado.

Esta informação se fez suficiente para determinarmos que as isoxazolinias sintetizadas nesta tese estão sob a forma de uma mistura de enantiômeros. A proporção dos enantiômeros, todavia, não foi determinada, mas acredita-se que

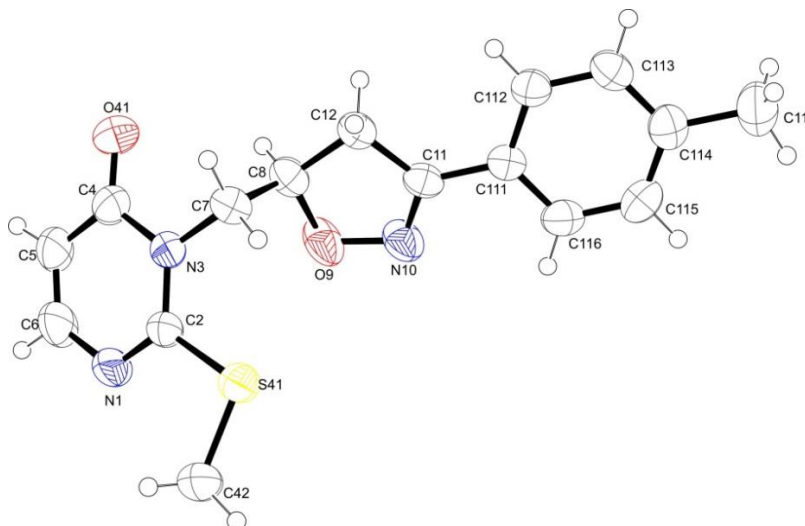
estejam na proporção de 1:1. Para satisfazer esta curiosidade, estudos mais elaborados deverão ser feitos.



**Figura 31.** (a) Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  obtido para o composto **9a(l)** em  $\text{CDCl}_3$  a 151 MHz. (b) Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  obtido para o composto **9a(l)** complexado ao reagente de deslocamento químico, em  $\text{CDCl}_3$  a 151 MHz.

### 3.2.5.3. Elucidação estrutural dos dideoxinucleosídeos da série **9a** a partir da técnica de difração de Raios-X

A elucidação estrutural dos compostos da série **9a** foi conseguida a partir da técnica de difração de raios-x de monocristal do composto **9a(o)**, uma vez que não foi possível a obtenção de cristais para o composto **9a(l)**. Como fica evidenciado na Figura 32, podemos observar novamente a regiosselitividade do fechamento do anel isoxazolinico, que, ao exemplo dos compostos da série **7**, formou a isoxazolina 3,5-dissubstituída.

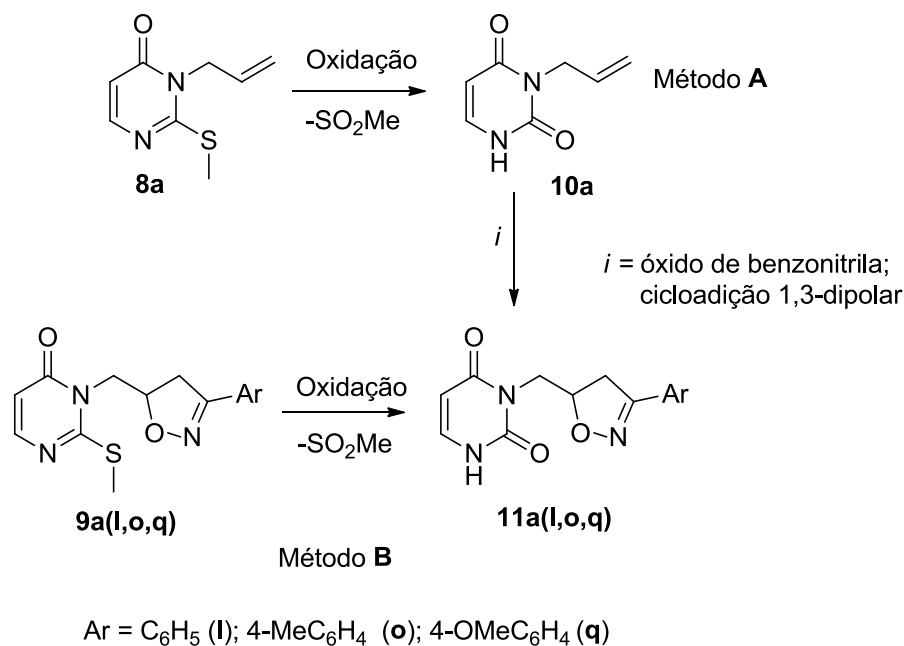


**Figura 32.** ORTEP obtido através de difração de raios-x de monocristal para o composto **9a(o)**

### 3.2.6. Síntese das 3-((3-aryl-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dionas **11**

As pirimidin-2,4-dionas são moléculas importantes uma vez estas estruturas são encontradas no DNA e RNA celular. À estas moléculas estão associadas importantes atividades, dentre elas antivirais e antineoplásica, fazendo parte no tratamento de inúmeros pacientes em todo o mundo.

Devido a esta importância, decidiu-se sintetizar os análogos dideoxynucleosídeos derivados de uracilas **11a(l,o,q)**. Para essa transformação, duas rotas sintéticas foram elaboradas: A primeira possibilidade (método **A**, Esquema 28) consiste na obtenção da 3-alilpirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (*N*<sup>3</sup>-aliluracila) **10a**, através da reação de oxidação/eliminação do grupo metiltio da 3-alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona **8a**. A uracila **10a** obtida seria submetida a uma reação de cicloadição 1,3-dipolar com os óxidos de nitrila **6l,o,q** selecionados, gerando os dideoxynucleosídeos sintéticos de interesse **11a(l,o,q)**. A segunda alternativa (método **B**) surge a partir da possibilidade de direta transformação dos dideoxynucleosídeos **9a(l,o,q)** sintetizados anteriormente, nos derivados **11a(l,o,q)** através da oxidação do grupo metiltio.



**Esquema 28.** Rotas sintéticas para a obtenção dos dideoxynucleosídeos **11a(l,o,q)**

Inicialmente, testou-se a possibilidade de transformação da pirimidinona **8a** na uracila **10a** (método **A**), de acordo com a metodologia desenvolvida por Santos<sup>115</sup> em sua pesquisa de doutorado. Esta metodologia consiste na adição de 2 equivalentes OXONE (2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente oxidante, 1 equivalente da pirimidinona **8a**, e, como solvente, uma mistura de água e metanol (1:1). A reação é mantida em temperatura de refluxo, durante 16 horas e o produto é obtido através de extração. A aplicação desta metodologia forneceu o produto **10a**, sob a forma de um sólido branco, porém com rendimento de 12%. A baixa eficiência do processo foi associada a dificuldade de extração do produto, mesmo ajustando-se o pH do meio para neutro ou básico. A mudança do agente oxidante para ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) também foi insuficiente para obtenção do produto desejado em melhores rendimentos.

Assim, como alternativa, aplicou-se novamente a metodologia desenvolvida por Santos aos compostos da série **9a**, a fim de se obter os compostos da série **11a**. Para os testes, escolheu-se o composto **9a(q)**, pela maior facilidade de obtenção/purificação. Porém, a aplicação da metodologia explicada no método B, novamente não foi efetiva para a obtenção do produto desejado. A substituição do agente oxidante para *m*-CPBA foi eficiente, uma vez que observou-se o desaparecimento da metila do grupo SME e também o surgimento de um simpleto alargado na região de 11 ppm, característicos de NH de ureias cíclicas. Porém o produto obtido não pode ser purificado por recristalização ou coluna em sílica gel, prejudicando a continuidade do projeto.

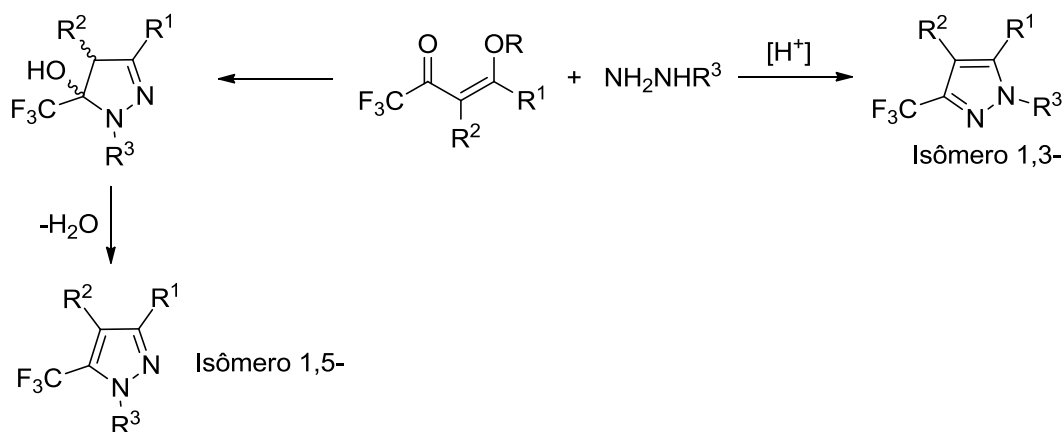
### 3.2.7. Reações regioseletivas entre 4-aril-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-alquen-2-onas e cloridrato de 4-hidrazinilbenzenossulfonamida

A utilização de precursores não simétricos na síntese de pirazóis, como as 4-aril-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-alquen-2-onas e hidrazinas substituídas, pode conduzir a formação de 2 regioisômeros estruturais, os pirazóis 1,3- e 1,5-substituídos, uma vez que há diferenças de reatividade nos átomos que compõem tanto o sistema 1,3-dieletrófilico quanto no átomos do composto 1,2-dinuceófilico.<sup>86,90</sup> Além da natural reatividade dos sistemas, os substituintes presentes nesses substratos também exercem papel fundamental na regioquímica da reação.<sup>86</sup> Porém, além da



reatividade dos sistemas empregados, a regioquímica pode ser afetada por outros fatores como o pH do meio<sup>89</sup> e o solvente<sup>87</sup> utilizados.

Os pesquisadores do NUQUIMHE há algumas décadas se dedicam ao estudo da reatividade dessas enonas e diversas hidrazinas e hidrazidas. Algumas conclusões a partir desses resultados podem ser pautadas, dentre elas: a) a reação direta entre os reagentes leva preferencialmente a formação do regioisômero 1,5-substituído; b) o grupo trifluormetila (fortemente eletroatrator) tende a estabilizar o 5-hidróxi-4,5-diidropirazol intermediário formado, uma vez que a sua presença desestabiliza a possibilidade de formação de carbocátion, desfavorecendo a reação de eliminação tipo *E1-like*; c) a presença de ácidos de Bronsted favorece a inversão da regioquímica da reação, fornecendo majoritariamente a obtenção do isômero 1,3-substituído (Figura 33). Em outras palavras podemos dizer que dependendo das condições reacionais empregas, 3 diferentes séries de pirazóis podem ser obtidas a partir de apenas 2 reagentes.



**Figura 33.** Representação esquemática dos isômeros 1,3- e 1,5-substituídos

O Celecoxib é um pirazol 1,3-substituído (4-(5-(*p*-toluil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenesulfonamida) que é um importante anti-inflamatório não-esteroidal da família dos “coxibs”. Esta importância é associada a sua alta seletividade, uma vez que este medicamento atua como inibidor da enzima Prostaglandina Endoperóxido Sintetase-2 (PGSH-2), que são responsáveis por desencadear os processos inflamatórios. A partir dessa premissa, inúmeros compostos análogos ao Celecoxib já foram sintetizados e estudados, porém, quando se trata do isômero 1,5-substituído, não se encontram estudos relativos à sua síntese, uma vez que este isômero é obtido como subproduto da produção do

isômero-1,3. Há apenas 2 estudos publicados na literatura relativo a síntese do isômero 1,5-substituído como sendo o isômero majoritário.<sup>118</sup>

Assim, devido a importância biológica associada a estes derivados pirazolínicos, aliado ao conhecimento acerca da reatividade das 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas, sentiu-se a necessidade de aplicação desta metodologia afim de sintetizar novos análogos estruturais do Celecoxib (os 4,5-diidropirazóis e os pirazóis aromáticos 1,5-substituídos) bem como estabelecer uma nova metodologia para a síntese dos pirazóis 1,3-substituídos, a partir da reação das 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e do cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida, baseando-se na ordem de adição dos reagentes e também na modificação do pH do meio.

### 3.2.7.1. Síntese das pirazolininas **13c-i**, e dos pirazóis 1,5- (**14c-i**) e 1,3-substituídos (**15c-i**)

As 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas foram sintetizadas conforme referências citadas no item 3.2.1 desta tese. O cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida foi obtido a partir da reação de diazotação-redução da 4-aminobenzenosulfonamida.<sup>119</sup> Uma vez sintetizados os precursores, voltou-se os esforços na obtenção de uma metodologia efetiva na preparação do regioisômero 1,5-substituído.

Para os testes de otimização da condição reacional ideal para a síntese das 4-(3-aryl/heteroaryl)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas (**13c-i**), a partir da ciclocondensação entre as 4-aryl-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-onas (**1c-i**) e o cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida, selecionou-se a enona **1c**, por ser estruturalmente mais simples que as demais enonas e também ser de mais fácil obtenção.

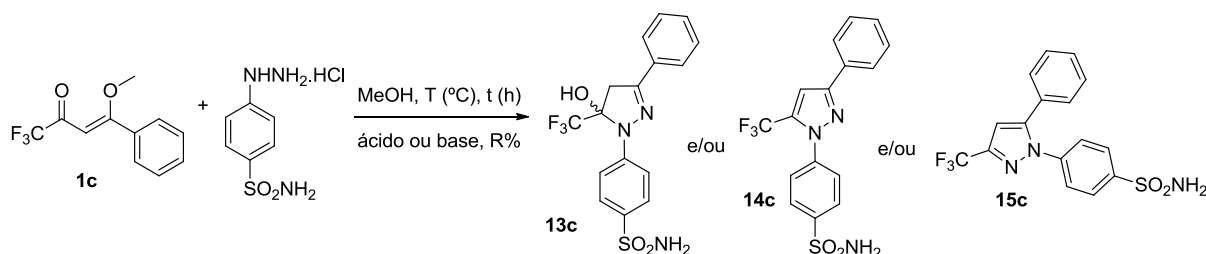
Inicialmente a reação ficou condicionada à utilização de solventes polares, como MeOH e EtOH, devido a baixa solubilidade da hidrazina. Em um primeiro experimento, optou-se pelo MeOH e pela utilização de quantidade equimolar dos reagentes. A reação foi conduzida em temperatura ambiente e teve seu período determinado por CCD. Entretanto, após análise do espectro de hidrogênio, foi

<sup>118</sup> Referentes às patentes em língua chinesa, publicadas por Lv e col. em 2012 (patente nº CN 102617474 A) Gu e col. em 2012 (patente nº CN 102351793 A).

<sup>119</sup> Soliman, R. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 321.

observado recuperação de uma pequena parte da enona **1c**. Assim, as condições reacionais foram otimizadas, conforme resultados expressos na Tabela 10.

**Tabela 10.** Otimização das condições reacionais para obtenção do composto **13c**



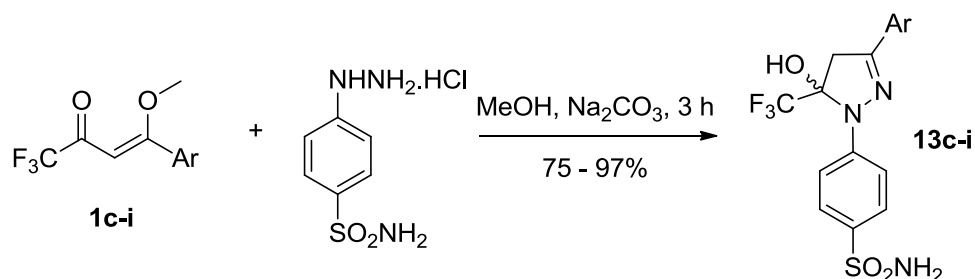
Reação	Base (1 eq.) <sup>a</sup>	H <sup>+</sup>	t (h)	T (°C)	Produto	Rend. (%)
1	-	-	3	25	<b>13c</b> + <b>1c</b> <sup>b</sup>	-
2	-	-	16	25	<b>13c</b> + <b>1c</b> <sup>b</sup>	-
3	-	HCl (2 eq.)	3	25	<b>15c</b> + <b>14c</b> <sup>c</sup>	-
4	-	-	3	65	- <sup>d</sup>	-
5	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	-	3	25	<b>13c</b>	94
6	NaOH	-	3	25	<b>13c</b>	75
7	Py	-	3	25	<b>13c</b>	70
8	$\text{Et}_3\text{N}$	-	3	25	<b>13c</b>	73

<sup>a</sup> Foi utilizado solução 1 M; <sup>b</sup> proporção de 9:1, determinada pelas integrações do espectro de  $^1\text{H}$ ; <sup>c</sup> proporção de 9:1 dos regioisômeros 1,3:1,5 foi determinada por integração do espectro de  $^1\text{H}$ ; <sup>d</sup> mistura não identificada.

As condições reacionais testadas na Tabela 10 foram cruciais para condução deste trabalho. Quando utilizou-se proporção estequiométrica da enona **1c** e da hidrazina, observou-se que, mesmo com a extensão do tempo reacional, pequena parte da enona de partida não era consumida, sendo isolada juntamente com a pirazolina **13c**. Sendo assim, optou-se pela utilização de ácido de Bronsted que atua aumentando a eletrofilicidade da carbonila da enona, aumentando a sua reatividade (reação 3). Porém, quando utilizou-se essa metodologia, foi observado que a regioselectividade da reação foi invertida, fornecendo como principal produto o isômero 1,3-substituído em detrimento do isômero-1,5. Também foi observado que quando foi utilizado ácido clorídrico concentrado, não foi possível o isolamento do 5-hidroxi-4,5-diidropirazol **13c**. Por outro lado, a utilização de meio básico (reações 5 – 8) foi determinante para a obtenção do produto **13c** desejado como único isômero, sob algumas condições testadas. Evidentemente optou-se pela utilização de solução 1 M de carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (reação 5), pois através dessa metodologia observou-se a obtenção da pirazolina **13c** em maior rendimento e grau de pureza.

A partir dos testes que conduziram a formação do produto **13c**, 2 constatações importantes puderam ser feitas: 1) há a possibilidade de isolamento da pirazolina 1,5-substituída na presença de meio básico; 2) a adição de ácidos favorece o isolamento do pirazol 1,3-substituído.

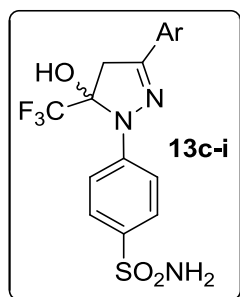
Uma vez estabelecida a condição ideal para a produção do composto **13c**, resolveu-se verificar a reprodutibilidade dos resultados, estendendo esta metodologia para as enonas **1d-i**. O pirazóis da série **13c-i** foram obtidos com rendimentos entre 75 – 97%, conforme Esquema 29 abaixo.



$Ar = C_6H_5$  (**c**); 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**); 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**); 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**); Fur-2-il (**i**)

**Esquema 29.** Obtenção dos compostos **13c-i**

Todas as pirazolininas da série **13** foram obtidas sob a forma de sólidos e foram purificadas através de cromatografia em coluna, tendo como fase estacionária a sílica gel e como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila. A purificação em coluna cromatográfica foi escolhida, pois não foi possível a purificação pelo método de recristalização nos sistemas de solventes testados ( $CHCl_3$ ,  $MeOH$  e  $EtOH$ ). A Tabela 11 agrupa os dados com as principais características físicas apresentadas pelos compostos da série **13**.

**Tabela 11.** Características físicas e rendimentos obtidos dos compostos **13c-i**

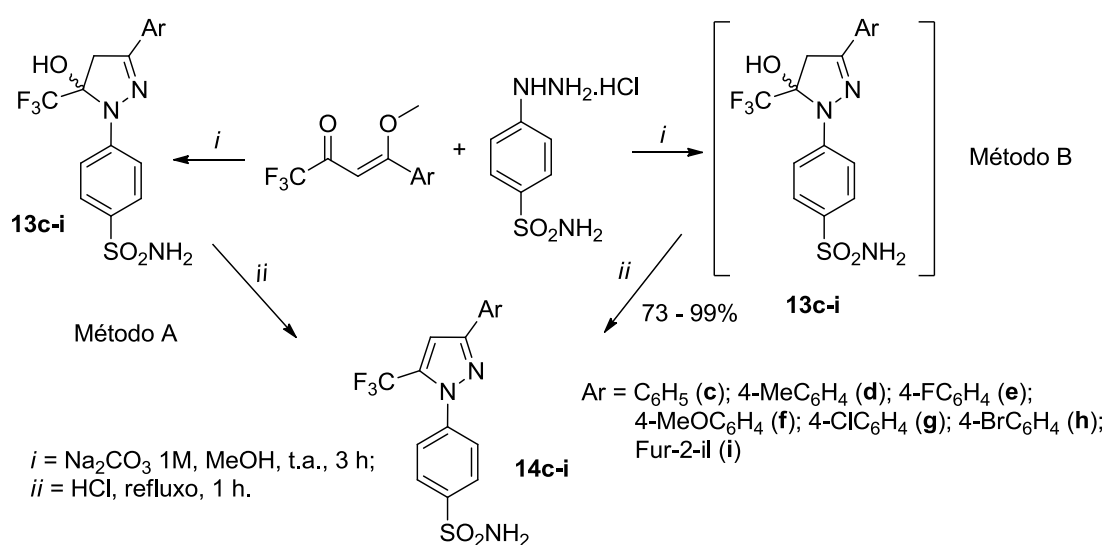
Composto	Ar	Aspecto	P. F. (°C)	A.E. (%) ou HRMS Calcd./Exp.	Rend. (%)
<b>13c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sólido bege	177–178	C 49,87; H 3,66; N 10,90 C 50,01; H 3,90; N 10,94	94
<b>13d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido laranja	190–192	400,0943/ 400,0942	80
<b>13e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido amarelo	197–198	C 47,64; H 3,25; N 10,42 C 47,37; H 3,48; N 10,17	82
<b>13f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido laranja	195–196	416,0892/ 416,0899	87
<b>13g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	195–197	420,0396/ 420,0258	82
<b>13h</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido bege	208–209	C 41,39; H 2,82; N 9,05 C 41,70; H 2,93; N 8,85	75
<b>13i</b>	Fur-2-il	Sólido bege	186–188	376,0579/ 376,0594	97

Uma vez sintetizados os compostos da série **13**, decidiu-se investigar a possibilidade de aromatização ou de síntese *one-pot* dos pirazóis aromáticos **14c-i**, visto que durante a otimização das condições reacionais das pirazolininas **13c-i**, foi observado que a adição de meio ácido em uma das etapas reacionais favoreceu o isolamento do produto aromático (Tabela 10, reação 3). Assim, foi estudado a possibilidade de síntese das 4-(3-aryl-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas **14c-i** por duas vias, através do método A, que consiste na simples reação de desidratação das 4-(3-aryl-5-hidróxi-5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas **13c-i** sintetizadas anteriormente ou, pelo método B, que consiste na reação *one-pot*, em duas etapas, sem isolamento das pirazolininas intermediárias **13c-i**, como mostra o Esquema 30.

Para a aromatização dos compostos **13c-i**, algumas metodologias já foram desenvolvidas em nossos laboratórios, dentre elas estão a utilização de ácidos concentrados (como sulfúrico, clorídrico e acético) e a utilização de outros agentes desidratantes (anidrido acético e cloreto de tionila), seguida da adição de bases (normalmente piridina), ambos envolvendo um mecanismo de eliminação do tipo *E1-like*.

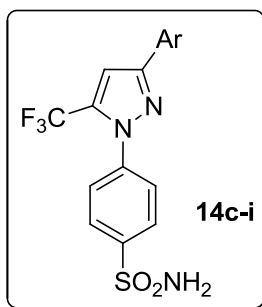
Para os testes dessas transformações, optou-se por metodologias mais brandas, como a utilização de ácido clorídrico concentrado (0,5 mL = 5 eq.), tendo metanol como solvente, sob temperatura de refluxo. O tempo de reação de 1 hora foi determinado por CCD para ambos os métodos (A ou B).

Ambos os métodos A e B foram efetivos para a aromatização dos compostos e forneceram os compostos **14c-i** com rendimentos similares, porém, optou-se pela utilização do método B uma vez que as reações *one-pot* são mais economicamente viáveis, pois eliminam etapas de isolamento e purificação de intermediários.



**Esquema 30.** Rotas para obtenção dos compostos aromáticos **14c-i**

Conforme descrito, optou-se pela utilização do método B para a síntese dos pirazóis aromáticos **14c-i**, sem o isolamento da pirazolina intermediária. Os compostos foram obtidos sob a forma de sólidos, com rendimentos entre 73 a 99% e não houve necessidade de purificá-los. Os resultados e as características físicas dos produtos obtidos foram agrupados na Tabela 12, abaixo.

**Tabela 12.** Características físicas e rendimentos obtidos para os compostos **14c-i**

Produto	Ar	Aspecto	P. F. (°C)	A.E. (%) ou HRMS (MH <sup>+</sup> )		Rend. (%)
				Calcd./Exp.		
<b>14c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sólido bege	199–201	368,0681/ 368,0682		76
<b>14d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	183–184	382,0837/ 382,0844		73
<b>14e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	206–207	C 49,87; H 2,88; N 10,90 C 49,92; H 2,90; N 11,02		89
<b>14f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido laranja	175–177	398,0786/ 398,0784		99
<b>14g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido bege	186–187	402,0291/ 402,0290		91
<b>14h</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido bege	202–203	445,9786/ 445,9778		83
<b>14i</b>	Fur-2-il	Sólido marrom	151–152	358,0473/ 358,0495		93

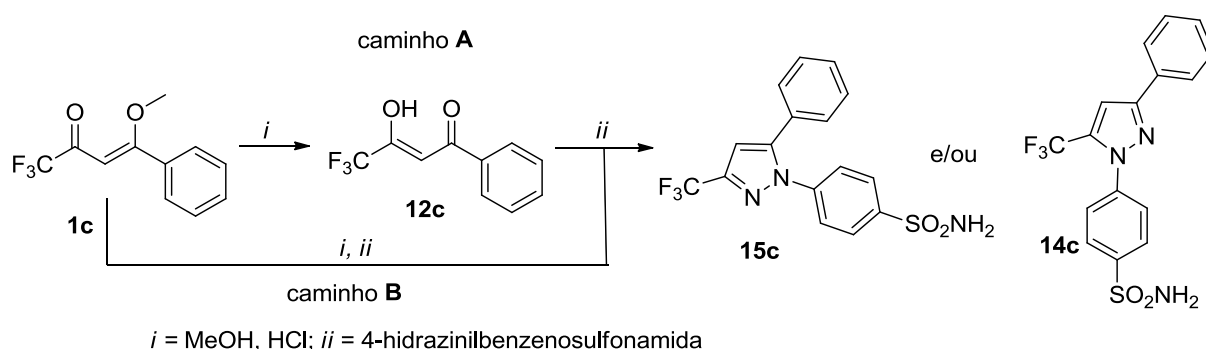
No intuito de comprovar a regioselectividade da reação entre as enonas **1c-i** e o cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida, concentraram-se os esforços para a obtenção do isômero 1,3-substituído (**15c-i**) de forma pura, uma vez que ainda durante a síntese dos compostos **13c-i**, foi observado, com a adição de ácidos concentrados, o deslocamento do equilíbrio da reação favorável à obtenção deste regioisômero.

Inicialmente optou-se pelo isolamento do produto de hidrólise das enonas **1c-i**. Essas enonas podem ser hidrolisadas a partir da adição de ácidos concentrados às suas soluções alcoólicas e as respectivas 1-aryl-4,4,4-trifluor-3-hidróxi-2-buten-1-onas (enols **12c-i**) são isolados sob a forma de sólidos estáveis. O produto de hidrólise se encontra em um equilíbrio ceto-enólico sendo a forma enólica, direcionada ao grupo trifluormetila, a mais favorecida.<sup>86</sup>

Para os testes de otimização das condições reacionais, foram escolhidos os compostos 1,3-dieletrófilicos **1c** e **12c**. Duas opções de metodologia foram investigadas, onde, através de um caminho **A**, a reação foi conduzida em duas etapas, isolando-se o enol **12c** para posterior reação de ciclocondensação com a 4-hirazinilbenzenosulfonamida. Pelo caminho **B**, a reação foi conduzida também em duas etapas, porém o enol **12c** foi gerado *in situ*.

Em um primeiro momento reagiu-se o enol **12c** com a hidrazina, utilizando-se a mesma metodologia empregada para a síntese das pirazolininas da série **13** (Tabela 13, reação 1). Porém a adição de base, neste caso, conduziu a uma mistura dos regioisômeros 1,3- e 1,5-substituídos em proporção de 9:1, identificados por cromatografia gasosa. A partir do insucesso desta condição, outras condições foram testadas e agrupadas na tabela abaixo.

**Tabela 13.** Otimização das condições reacionais para síntese do pirazol **15c**



Reação	1,3-dieletrofilo	Condições reacionais <sup>a</sup>	Produto <sup>b</sup>	Rend. (%)
1	<b>12c</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, t. a., 3 h	<b>14c + 15c</b>	-
2	<b>12c</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, 65 °C, 3 h	<b>14c + 15c</b>	-
3	<b>12c</b>	HCl, MeOH, 65 °C, 4 h	<b>15c</b>	71
4	<b>1c</b>	HCl, MeOH, 65 °C, 4 h	<b>15c</b>	92
5	<b>1c</b>	HCl, MeOH, t. a., 16 h	<b>15c</b>	53

<sup>a</sup> foi utilizado proporção estequiométrica entre os reagentes e a base (reações 1 – 2). Nas reações 3 – 5 foi utilizado 5 eq. de HCl conc.; <sup>b</sup> produto ou proporção dos isômeros foi determinado por CG-MS. Nas reações 1 – 2 a proporção entre os isômeros foi de 1:9 em favor do isômero-1,3.

Como podemos observar na Tabela 13, a reação do enol **12c** com a hidrazina, em meio básico, forneceu o produto desejado juntamente com seu regioisômero 1,5-substituído (reações 1 e 2). A proporção dos regioisômeros, favorável a obtenção do isômero 1,3-substituído (9:1), foi determinada utilizando-se dados de CG-EM. Quando testou-se a reação entre o enol **12c** e a hidrazina, utilizando meio ácido e temperatura de refluxo (reação 3), o produto **15c** foi obtido de forma pura, porém com rendimento de 71%. Quando optou-se pela reação *one-pot* (reações 4 e 5), a utilização do meio ácido favoreceu o isolamento do produto **15c** desejado, porém, quando a reação foi mantida sob refluxo (reação 4), o produto foi isolado em maior rendimento 91%. A obtenção do isômero 1,3-substituído foi determinada por dados de RMN de <sup>13</sup>C e CG-EM. Assim, para continuidade da



obtenção dos compostos da série **15**, optou-se pela reação *one-pot*, em duas etapas, onde os produtos de hidrólise não foram isolados e, a estes foi adicionada a hidrazina na sua forma de cloridrato. A partir desta metodologia os pirazóis 1,3-substituídos **15c-i** foram obtidos também de maneira regioseletiva, sob a forma de sólidos, com rendimentos que variaram de 75 a 94%. Não houve necessidade de purificação dos produtos obtidos.

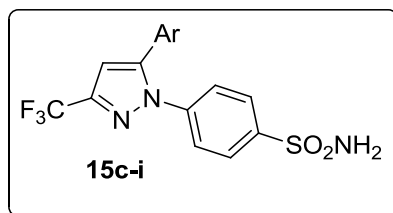
Diversos estudos encontrados na literatura sugerem que alguns fatores como o pH do meio, o solvente utilizado bem como o grau de substituição dos materiais de partida empregados direcionam a seletividade da reação favorecendo um outro isômero. Embora o emprego de ácido clorídrico na obtenção de pirazóis 1,3-substituídos ainda seja um pouco controversa, nossos resultados se mostraram convergentes com resultados obtidos na literatura que apontam que a adição de quantidades crescentes de ácido concentrado direciona a regioselectividade da reação em favorecimento da obtenção do isômero 1,3-substituído. As quantidades de ácido em relação à enona **1c** testada nessa tese foram de (HCl: enona) 1:1, 2:1, 5:1, 10:1, 50:1 e quaisquer quantidades de ácido utilizadas direcionaram a reação no sentido de obter apenas o isômero 1,3-substituído, porém, quando utilizou-se uma proporção de HCl:enona de 5:1, os produtos foram isolados com melhores rendimentos.

As reações de obtenção dos isômeros 1,3-substituídos, também se mostraram totalmente dependentes do efeito estérico dos substituintes das enonas. Quando se empregou enonas com substituintes pouco volumosos na posição 4, como hidrogênio e metila, não houve seletividade na formação do produto desejado, sendo observado a formação dos regioisômeros 1,3- e 1,5-substituídos na proporção de aproximadamente 1:1. À medida que se aumentou o volume deste substituinte, também houve aumento da seletividade da reação, favorável a obtenção do isômero 1,3-substituído. Quando se utilizou como substituinte um grupo isobutila ou fenila, por exemplo, foi observado um maior controle regioquímico obtendo-se apenas o isômero 1,3- desejado o qual foi determinado utilizando dados de CG-EM. Assim, como os substituintes arila apresentaram maior seletividade na formação dos isômeros 1,3-substituídos, os resultados obtidos com os substituintes alquílicos não serão apresentados e discutidos nesta tese.

Os compostos obtidos e os principais dados físicos das moléculas da série **15c-i** estão agrupados na Tabela 14. Uma vez que não se tratam de compostos

inéditos, os produtos não foram analisados pelas técnicas massas de alta resolução ou análise elementar.

**Tabela 14.** Características físicas e rendimentos obtidos para os compostos **15c-i**



Produto	Ar	Aspecto	P. F. (°C) (lit./ exp.) <sup>a</sup>	Rend. (%)
<b>15c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sólido bege	164–165/ 164–165	92
<b>15d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	157–159/ 160–162	91
<b>15e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido bege	168–169/ 166–167	93
<b>15f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido laranja	153–154/ 140–141	75
<b>15g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido branco	143–145/ 141–142	94
<b>15h</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Sólido bege	137–139/ 126–127	79
<b>15i</b>	Fur-2-il	Sólido marrom	194/ 188–190 <sup>120</sup>	77

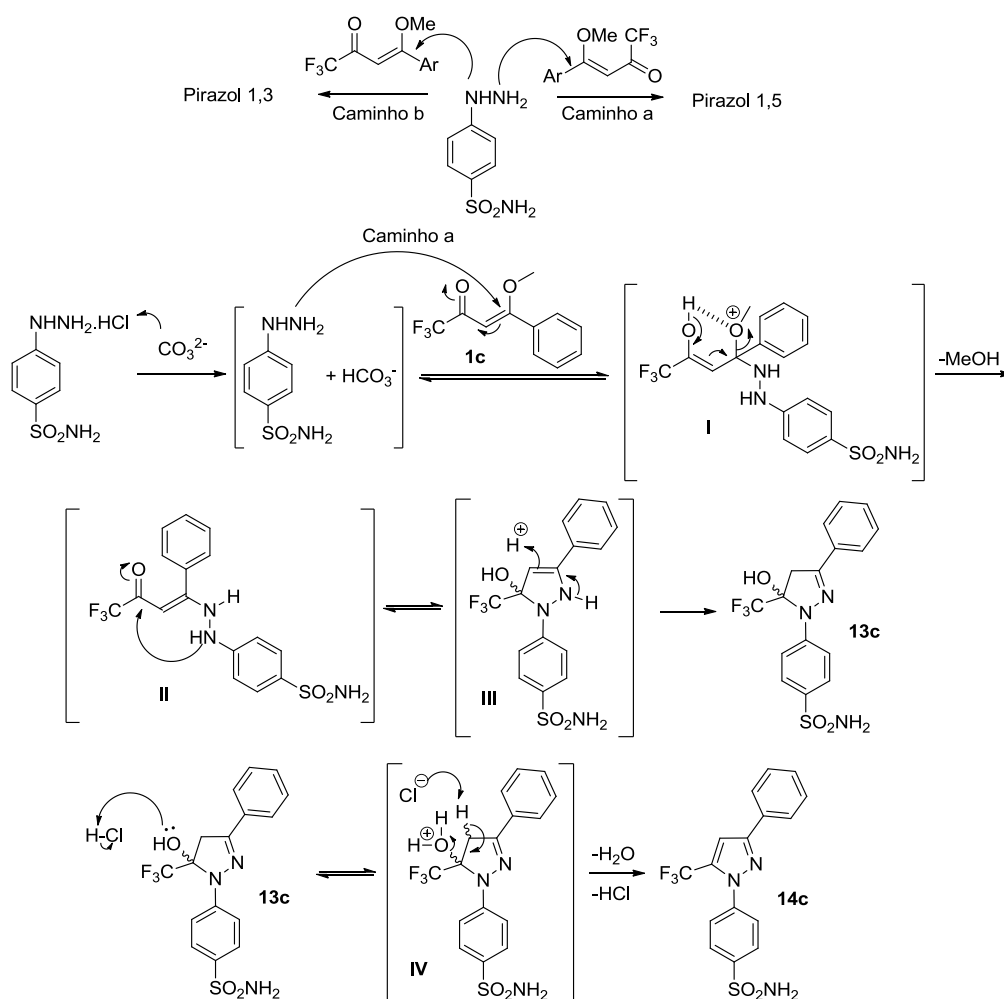
<sup>a</sup> pontos de fusão obtidos na literatura, conforme referências 41, 93–94.

### 3.2.7.1.1. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **13-15c-i**

A proposta de mecanismo para as transformações que levam aos compostos **13c-i** e **14c-i** foi baseada nas publicações do nosso grupo de pesquisas (Esquema 31). Para exemplificar o mecanismo, escolheram-se as transformações que conduzem aos compostos **13c** e **14c**. Duas possibilidades de ataque nucleofílico podem ocorrer: o ataque do nitrogênio mais externo da hidrazina (NH<sub>2</sub> – caminho a) ou o ataque do nitrogênio mais substituído (NH – caminho b) à posição β da enona. Para exemplificar o mecanismo exposto no Esquema 31, escolheu-se a reação entre a 4-fenil-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona **1c** e o cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfanamida. A reação inicia-se pela deprotonação da hidrazina pelo ânion carbonato. Após, acontece o ataque nucleofílico do par de elétrons livre do NH<sub>2</sub> da hidrazina ao carbono C-4 da enona. Ocorre, então, a deslocalização de cargas e formação do intermediário não isolado **I**. A enaminona **II**, em equilíbrio com o intermediário **I**, é formada após a restituição da dupla ligação e eliminação de uma

<sup>120</sup> Faidallah, H. M.; Khan, K. A.; Asiri, A. M. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 131.

molécula de metanol. A enaminona **II** sofrerá uma reação de ciclização intramolecular, a partir do ataque nucleofílico do par de elétrons n do segundo átomo de nitrogênio à carbonila da cetona, gerando o intermediário **III**, menos estável que, através de uma reação espontânea se transforma no produto **13c** desejado. A aromatização que conduz ao produto **14c** é conseguida a partir da protonação da hidroxila pela adição de HCl, transformando esse grupo funcional em um melhor grupo abandonador (intermediário **IV**). Após, a base conjugada remove o próton  $\alpha$  ao grupo abandonador, ocorrendo a aromatização em um mecanismo do tipo *E1-like*.

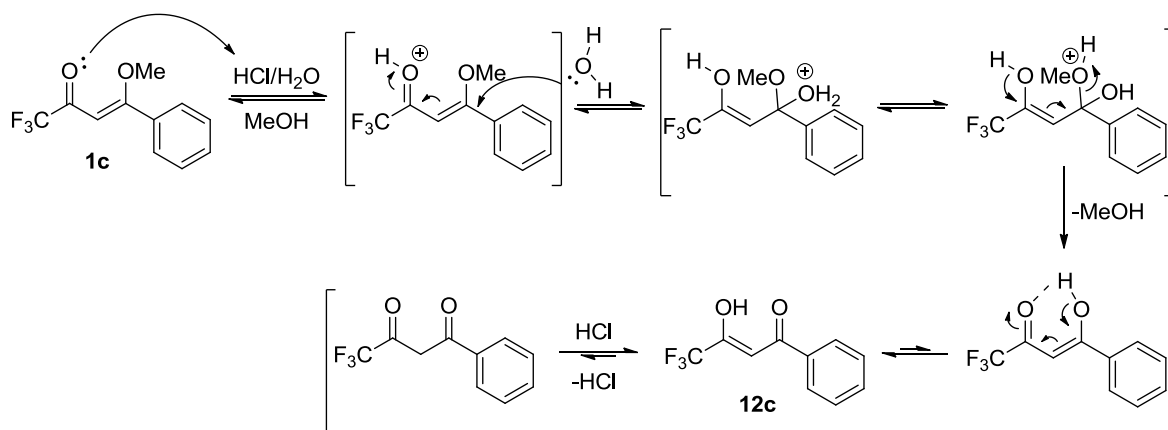


**Esquema 31.** Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **13c-i** e **14c-i**

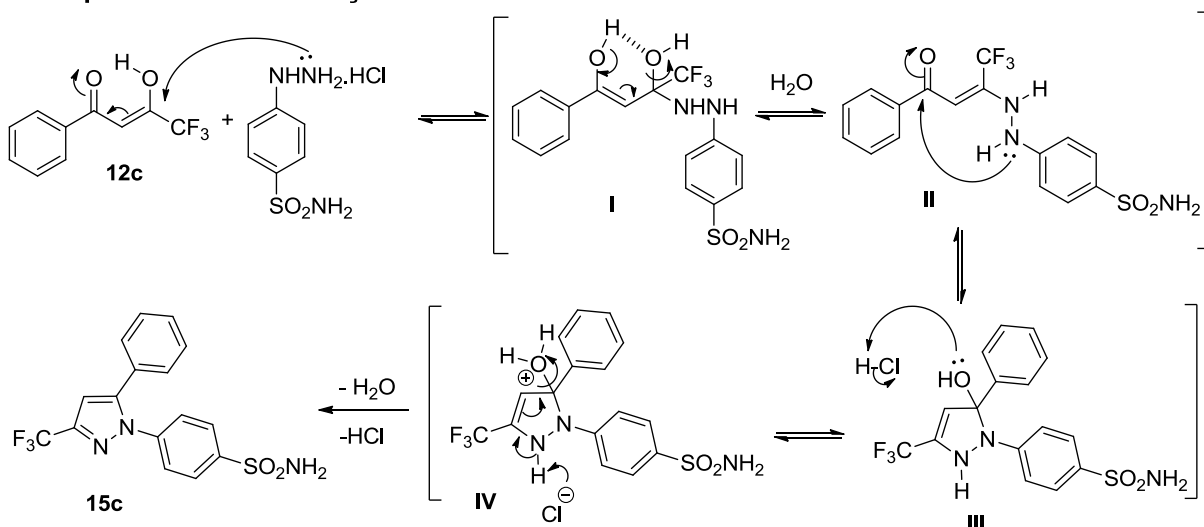
No Esquema 32 está demonstrado o mecanismo proposto pra as transformações que conduzem aos compostos da série **15**. Para exemplificar o mecanismo sugerido à série, escolheu-se novamente a reação entre a enona **1c** e a 4-hidrazinilbenzenosulfonamida. A primeira etapa da reação consiste na adição de ácido concentrado à enona. Isto favorecerá a reação de hidrólise da enona **1c**,

gerando o enol **12c** *in situ*, que será o 1,3-dieletrófilo que efetivamente participara da reação de ciclocondensação com a 4-hidrazinilbenzenosulfonamida, na segunda etapa da reação. Assim, ocorre um ataque nucleofílico do par de elétrons n do nitrogênio do grupo amino ( $\text{NH}_2$ ) à posição  $\beta$  da dupla ligação do composto **12c**, ocorrendo a deslocalização de cargas no sentido da carbonila cetônica, formando a estrutura **I**, que está em equilíbrio com a estrutura **II**. Após, ocorre uma reação de ciclocondensação intramolecular da estrutura **II**, onde ocorrerá o ataque nucleofílico do par de elétrons n do segundo átomo de nitrogênio da enaminona à carbonila da cetona, gerando o intermediário cíclico **III** que também está em equilíbrio com o intermediário **IV**. O intermediário **IV** sofrerá uma reação de aromatização (eliminação conjugada), mediada pelo meio ácido, gerando o pirazol **15c** desejado.

#### Etapa 1: Hidrólise da enona em meio ácido



#### Etapa 2: Ciclocondensação



Esquema 32. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **15c-i**

### 3.2.7.1.2. Identificação dos compostos **13-15c-i** por RMN

A identificação espectroscópica dos compostos da série **13** foi feita através das técnicas de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . Para exemplificar o padrão apresentando pela série, escolheu-se os espectros do composto **13c**, registrados em  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ .

Na Figura 34, podemos observar o espectro de  $^1\text{H}$  para o composto **13c**, onde, em 8,41 podemos observar um simpleto, com integração igual a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila ligada ao carbono assimétrico C-5 do anel pirazolínico. Em seguida, na faixa espectral que compreende as regiões entre 7,80 – 7,46 ppm, são observados 3 conjuntos de multipletos, com integração total de 9 hidrogênios, que foram atribuídos aos substituintes aromáticos das posições N-1 e C-3 do anel pirazolínico. Em 7,06 ppm é observado um simpleto, com integração igual a 2, atribuído ao  $\text{NH}_2$  do grupo sulfonamida. Os hidrogênios metilênicos diastereotópicos H-4 aparecem sob a forma de um par de dupletos, sendo que o primeiro duplete aparece centrado na região de 3,95 ppm com constante de acoplamento  $J = 19,3$  Hz e o segundo está centrado na região de 3,65 ppm com  $J = 19,5$  Hz.

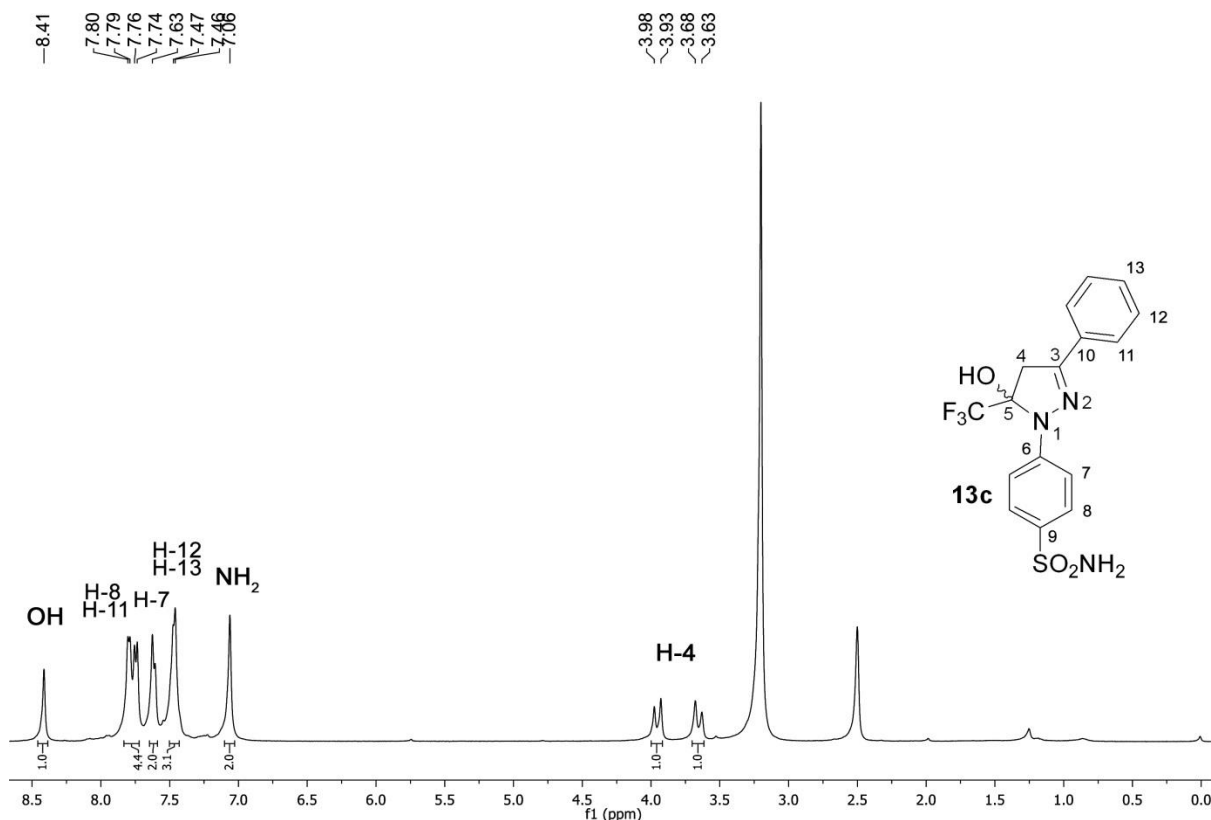


Figura 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13c** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

Para o espectro de carbono desacoplado do composto **13c** (Figura 35), podemos observar em campo baixo, o carbono não hidrogenado C-3 do anel pirazolínico. Na faixa de 144,5 a 115,7 são observados os carbonos das fenilas substituintes das posições N-1 e C-3 do anel heterocíclico. O carbono do grupo trifluormetil aparece sob a forma de um quarteto, com constante de acoplamento  $J_{C-F} = 287,9$  Hz, centrado em 123,5 ppm. O carbono do centro assimétrico C-5 aparece centrado em 92,7 ppm. Este carbono é observado sob a forma de um quarteto, uma vez que este acopla com os átomos de flúor do grupo trifluormetila, a uma distância de duas ligações, com constante de acoplamento  ${}^2J_{C-F} = 31,9$  Hz. Por fim, em 43,6 ppm, aparece um sinal referente ao carbono metilênico C-4.

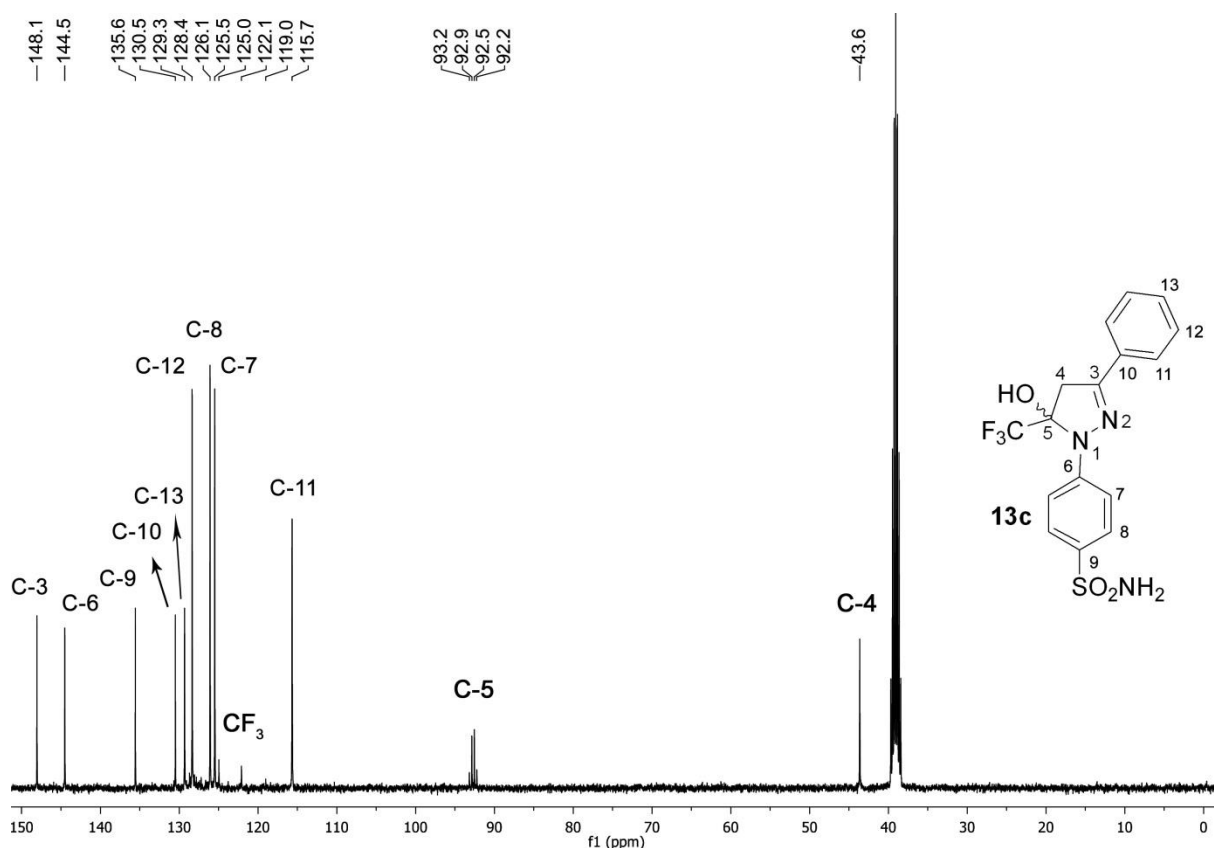
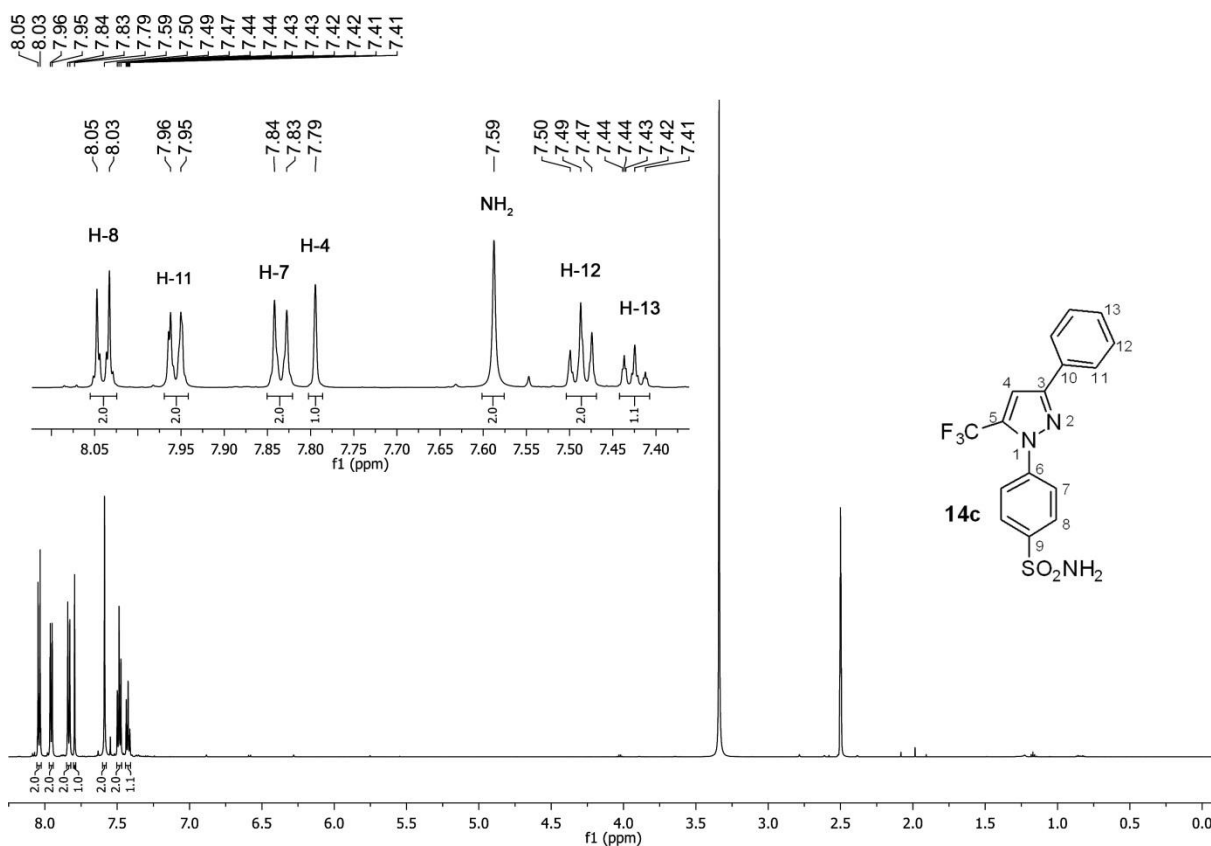


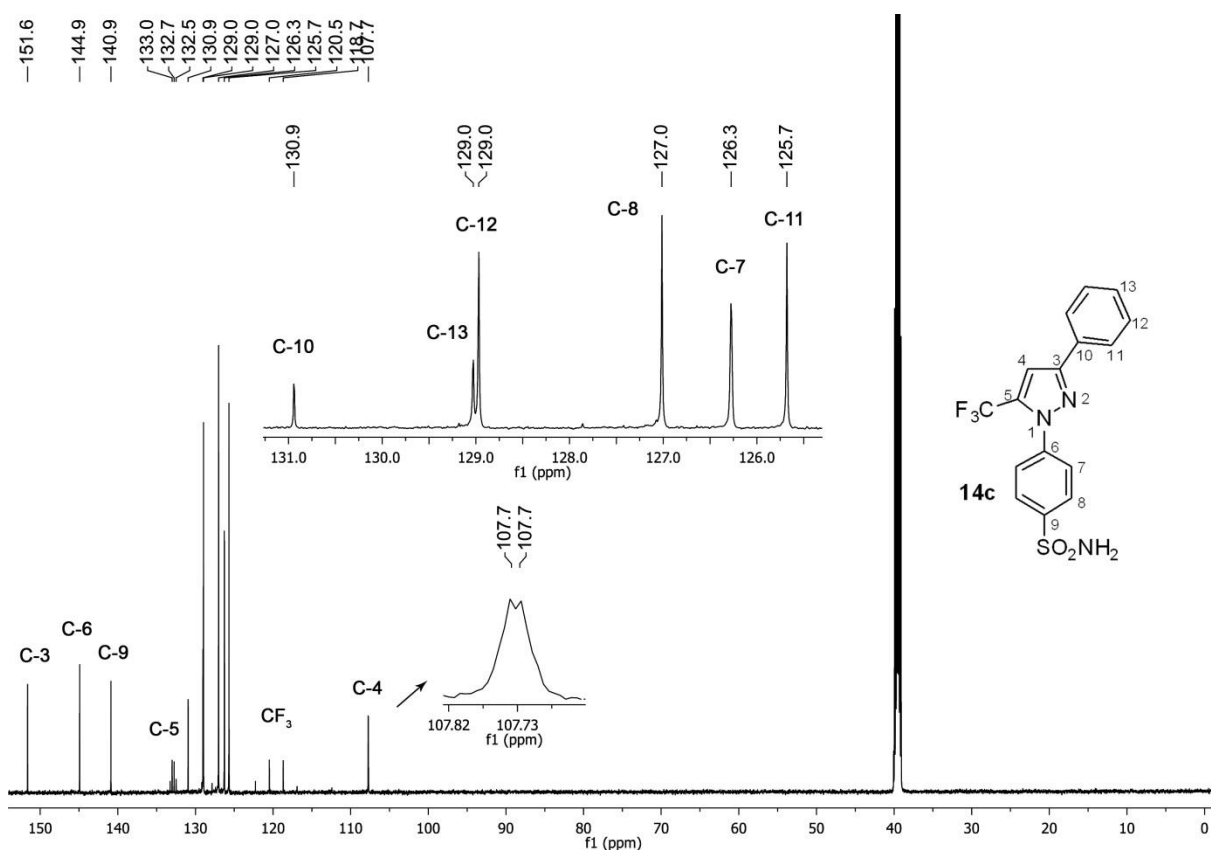
Figura 35. Espectro de  ${}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13c** registrado em DMSO a 100 MHz

Para exemplificar o comportamento espectral dos pirazóis aromáticos 1,5-substituídos **14c-i**, escolheu-se os espectros de  ${}^1\text{H}$  e  ${}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **14c** (Figuras 36 e 37 respectivamente). Para atribuição correta do carbono C-3 do anel pirazolínico e dos carbonos e hidrogênios dos substituintes aromáticos das posições N-1 e C-3, foram utilizadas as técnicas bidimensionais COSY, HMQC e HMBC (Figuras 38 – 42).

Na Figura 36 está apresentado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **14c**, registrado em  $\text{DMSO-}d_6$ , tendo TMS como padrão de referência interna, a 600 MHz. Assim, em 8,04 ppm, pode-se observar um duplete, com constante de acoplamento  $J = 8,6$  Hz, com integração igual a 2 hidrogênios, como foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-8 do substituinte da posição N-1 do anel pirazolínico. Já em 7,96 ppm, com  $J = 7,1$  Hz, aparece um duplete com integração igual a 2 hidrogênios que foi atribuído ao par de hidrogênios H-11 do substituinte da posição C-3 do anel pirazolínico. Centrado em 7,83 ppm, é observado o outro duplete, referente aos hidrogênios aromáticos H-7 do substituinte N-1 do anel heterocíclico, com  $J = 8,5$  Hz e integração igual a 2. Em 7,79 ppm é observado um simpleto, com integração igual a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio H-4 do núcleo pirazolínico. Em 7,59 ppm, é observado um simpleto intenso, com integração igual a 2, que foi atribuído ao  $\text{NH}_2$  do grupo sulfonamida. Por fim, aparecem os hidrogênios H-12 e H-13 do substituinte fenila, sendo que o H-12 aparece sob a forma de um tripleto centrado em 7,49, com constante de acoplamento  $J = 7,5$  Hz e o H-13 é observado como um multipletto, com integração igual a 1, na faixa de 7,44 – 7,41 ppm.



No espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para o composto **14c** (Figura 37), podemos observar em 151,6 ppm, o pico referente ao carbono não hidrogenado C-3 do anel heterocíclico. Em 144,9 é encontrado o carbono C-9 e em 140,9 ppm, observa-se um pico referente ao carbono C-6 do substituinte na posição N-1 do anel pirazolínico. Após, centrado em 132,9 ppm, aparece um quarteto, com constante de acoplamento  $J_{\text{C-F}} = 38,7$  Hz, que foi atribuído ao carbono C-5 do anel pirazolínico. Em seguida, na faixa de 130,9 a 125,7 ppm, são observados os demais carbonos aromáticos, dos substituintes das posições N-1 e C-3 do anel heterocíclico. O quarteto referente ao grupo trifluormetila aparece centrado em 119,6 ppm, e com  $J_{\text{C-F}} = 269,2$  Hz. O carbono C-4 do pirazol é observado em 107,7 ppm, sob a forma de um quarteto, com constante de acoplamento  $J_{\text{C-F}} = 1,6$  Hz.



**Figura 37.** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **14c** registrado em DMSO a 151 MHz

Nas Figuras 38 e 39 estão apresentados os espectros de COSY (correlação  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ ) e HMQC (correlação  $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$  a uma ligação) para o composto **14c**. A técnica de COSY auxiliou na atribuição dos hidrogênios das fenilas uma vez que se conseguiu diferenciar esses hidrogênios pelas correlações diretas em um mesmo



sistema de spin. O espectro de HMQC auxiliou na atribuição dos carbonos hidrogenados das fenilas substituintes das posições N-1 e C-3 do anel pirazolínico.

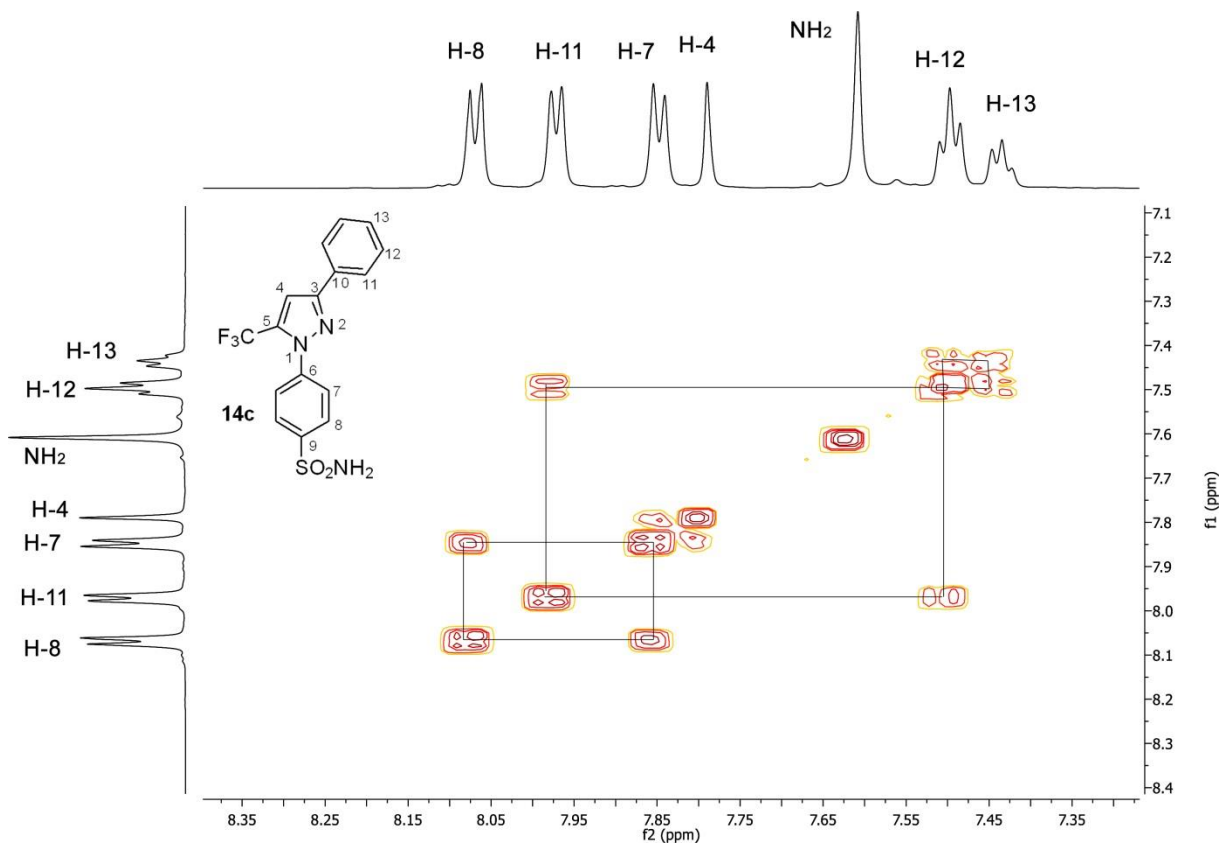


Figura 38. Espectro de COSY para o composto **14c**

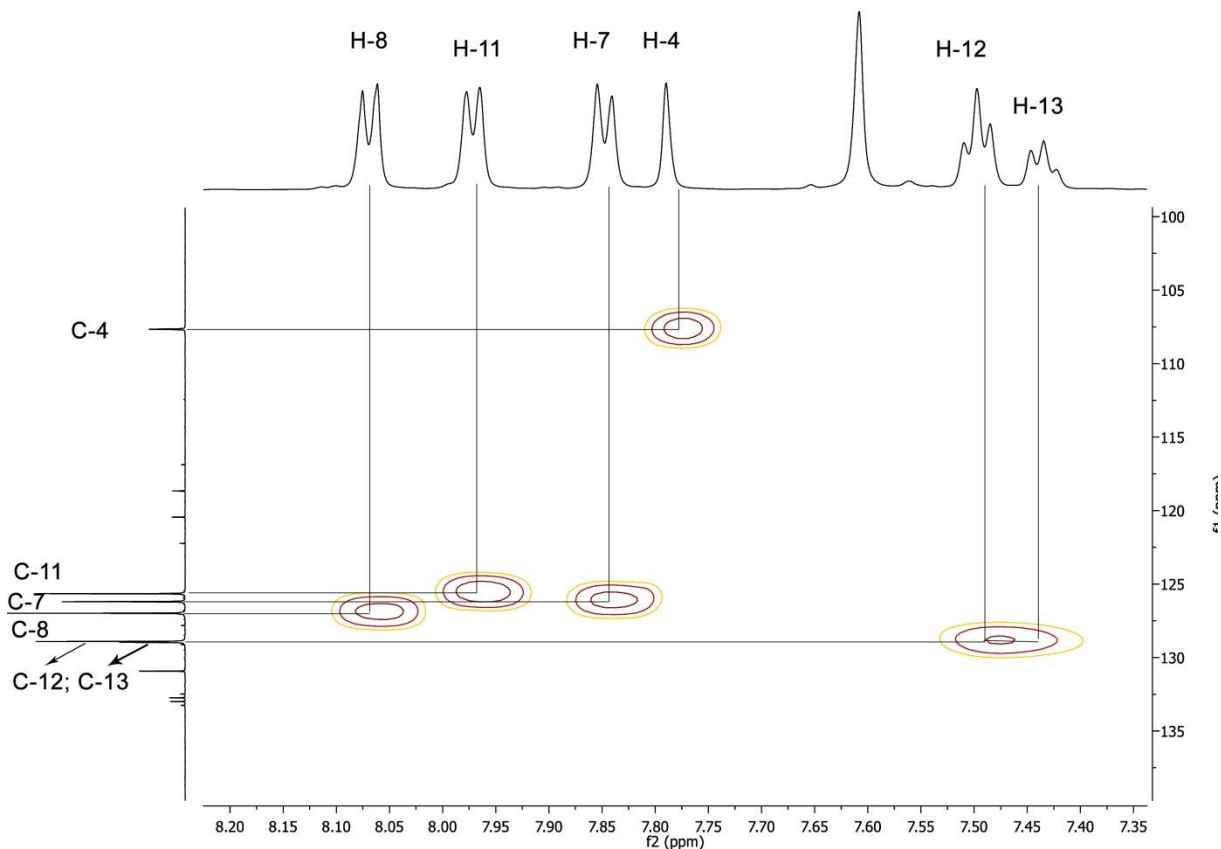


Figura 39. Espectro de HMQC para o composto **14c**

Nas Figuras 40 a 42, estão apresentados o espectro de HMBC e as expansões que compreendem as regiões de 8,50 – 7,00 ppm para o composto **14c**, onde podemos observar, na Figura 41, as correlações entre os hidrogênios H-11 e H-4 com o carbono C-3 do anel heterocíclico. O carbono não hidrogenado C-9 do grupo benzenosulfonamida, foi atribuído a partir das correlações com hidrogênios H-7. O carbono C-6, mais blindado no espectro, pode ser atribuído pela correlação que apresenta com os hidrogênios H-8. Na Figura 40 estão apresentadas todas as correlações que levaram a identificação dos carbonos e hidrogênios dos substituintes arila das posições N-1 e C-3 do anel heterocíclico.

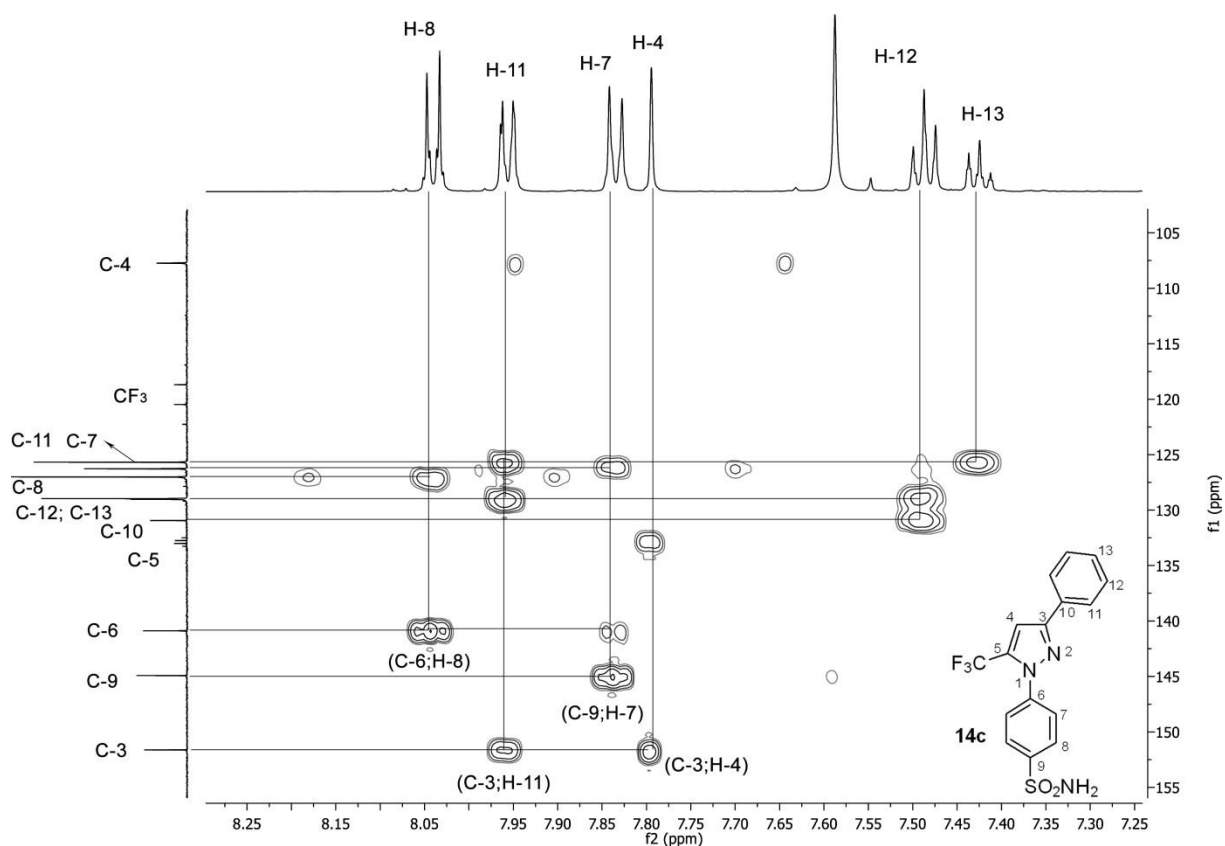


Figura 40. Espectro de HMBC para o composto **14c**

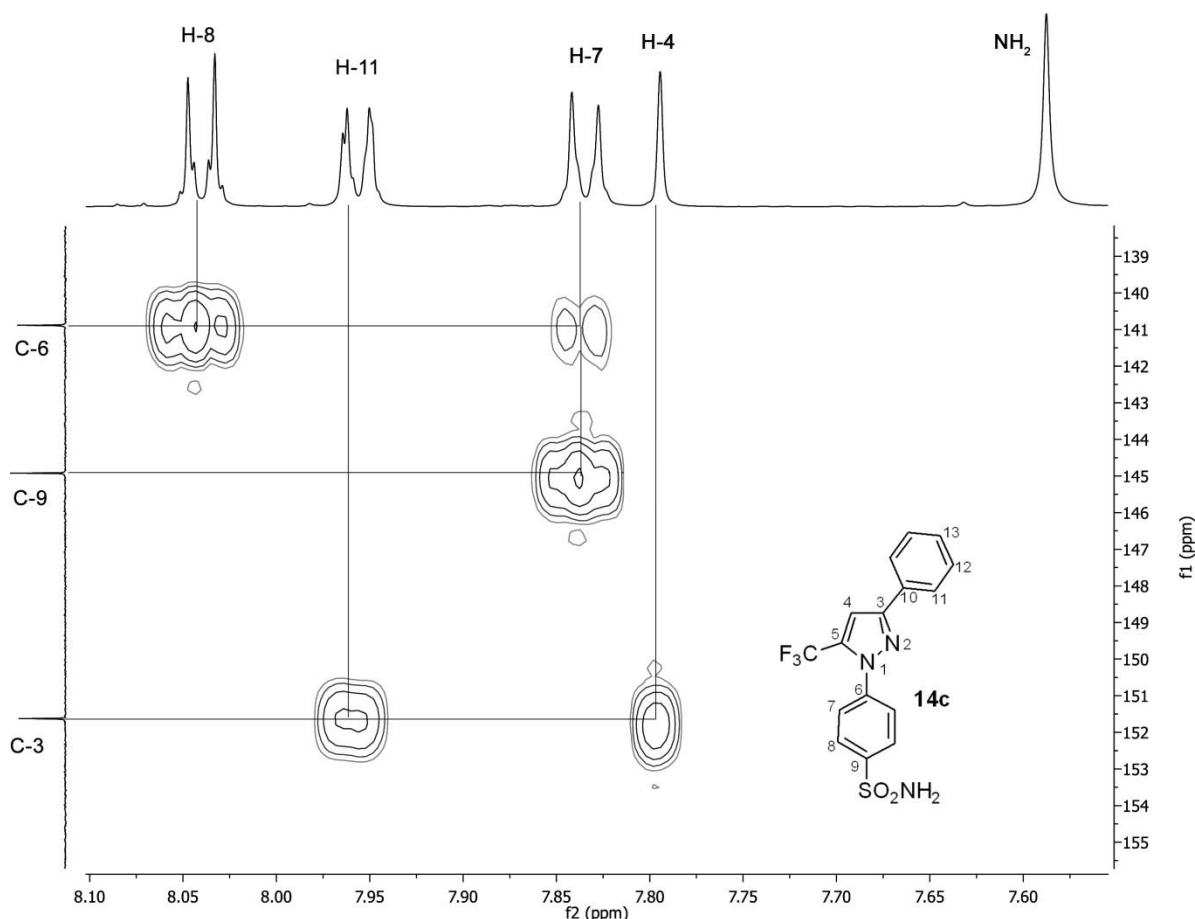
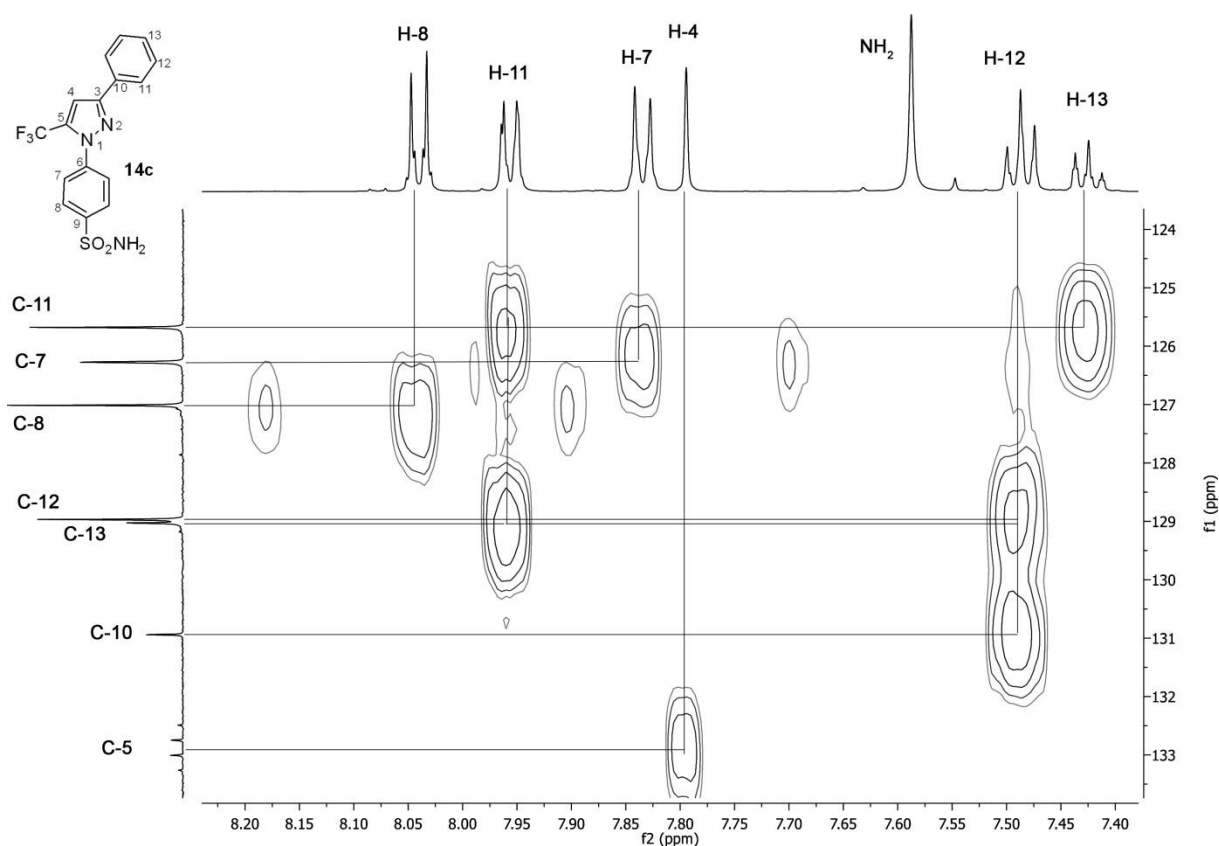


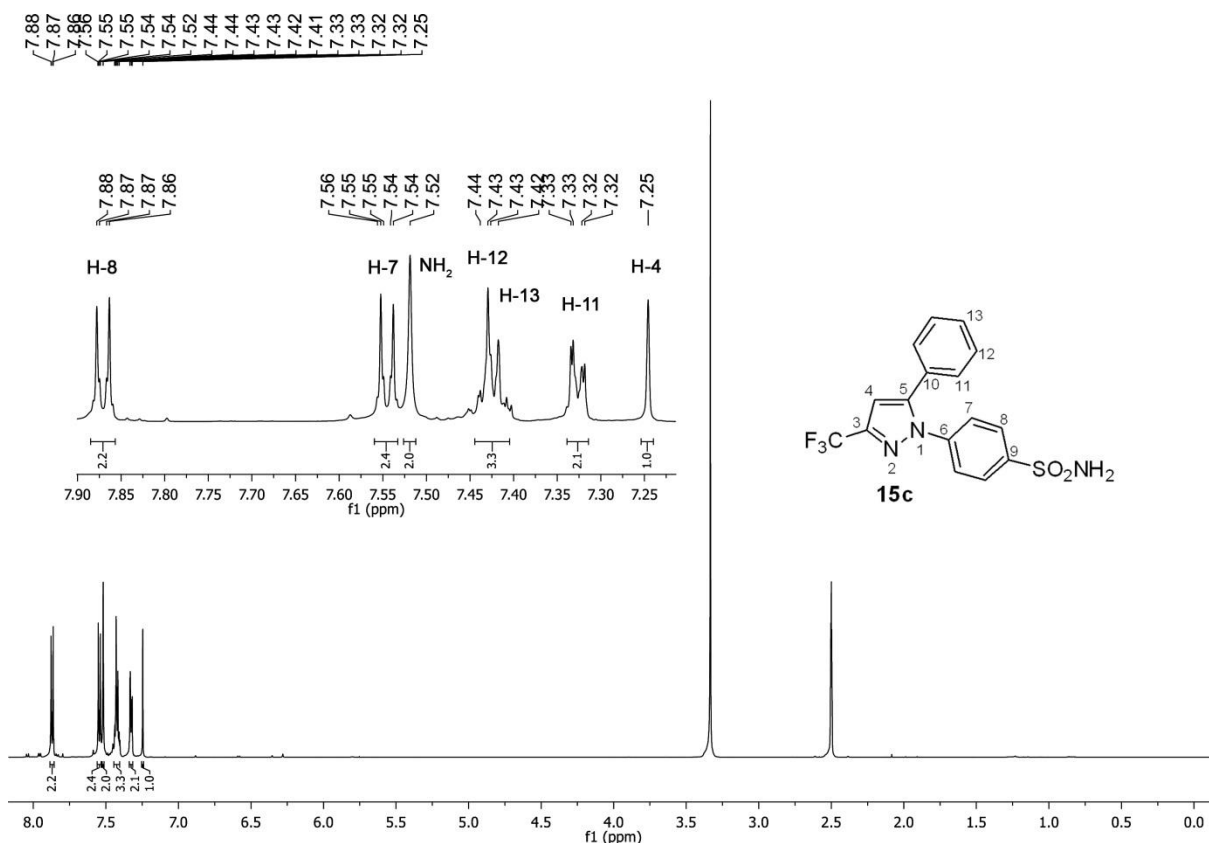
Figura 41. Espectro de HMBC expandido para o composto **14c**



**Figura 42.** Espectro de HMBC expandido (região dos aromáticos) para o composto **14c**

O comportamento espectral apresentado pelos compostos da série **15** será demonstrado pelos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15c** (Figuras 43 e 44). A correta atribuição dos carbonos não hidrogenados C-5, C-6 e C-9 foi feita utilizando a técnica de HMBC (Figuras 45 – 47).

No espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15c** (Figura 43), podemos observar um duplete, centrado em 7,87 ppm, com constante de acoplamento  $J = 8,6$  Hz e integração igual a 2, que foi atribuído aos hidrogênios H-8 do substituinte aromático da posição N-1 do anel pirazolínico e, em 7,55 aparece o duplete relativo aos hidrogênios H-7, com  $J = 8,6$  Hz e integração igual a 2. Em 7,52 é observado um simpleto, com integração igual a 2, que foi atribuído aos hidrogênios do grupo  $\text{NH}_2$  da sulfonamida. Na faixa de 7,44 – 7,40 aparecem um multiplete, com integração igual a 3H, que foi associado aos hidrogênios H-12 e H-13 do substituinte fenila da posição C-3 do anel pirazolínico. Os hidrogênios H-11 aparecem sob a forma de um multiplete, na faixa de 7,34 – 7,31 ppm, com integração igual a 2 hidrogênios. Por fim, em 7,25 observa-se o simpleto referente ao hidrogênio H-4 do núcleo pirazolínico.



**Figura 43.** Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **15c** registrado em DMSO a 600 MHz

No espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  para o composto **15c** (Figura 44), podemos observar em 145,2 ppm, um sinal atribuído ao carbono não hidrogenado C-5 do anel pirazolínico. Em 144,1 ppm é observado o carbono C-9 do substituinte benzenosulfonamida da posição N-1 do anel pirazolínico. Após é observado um quarteto, centrado em 142,2 ppm, com constante de acoplamento  $J_{\text{C-F}} = 37,8$  ppm, que foi atribuído ao carbono C-3 do anel heterocíclico. O sinal do carbono C-6 do substituinte benzenosulfonamida é observado em 141,0 ppm. Os demais carbonos dos substituintes aromáticos das posições N-1 e C-5 aparecem na faixa de 129,4 a 126,0 ppm. Centrado em 121,3 ppm, é observado um quarteto, com constante de acoplamento  $J_{\text{C-F}} = 268,7$  Hz, atribuído ao carbono do grupo trifluormetila. Por fim, em 106,5 ppm é observado o carbono hidrogenado C-4 do anel pirazolínico.

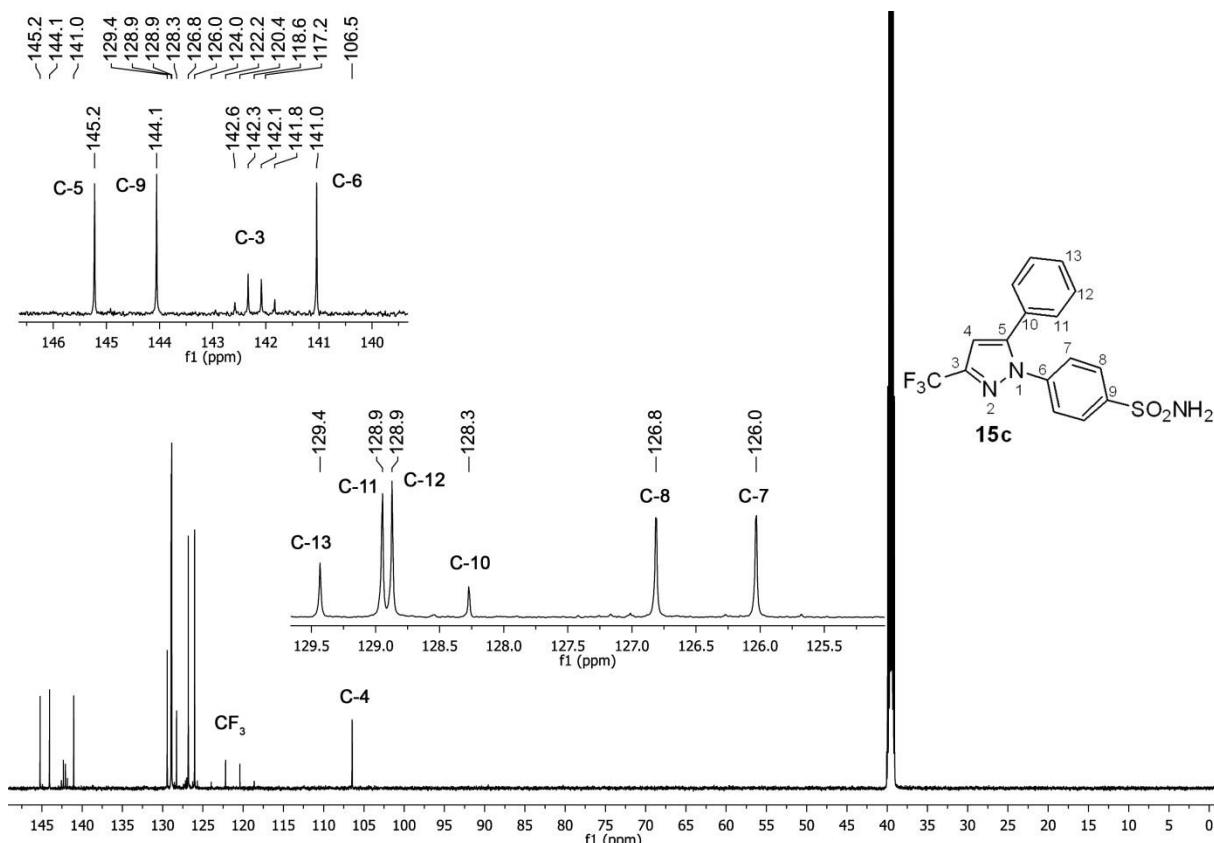


Figura 44. Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15c** registrado em DMSO a 151 MHz

Como relatado, os carbonos não hidrogenados C-3, C-6 e C-9 foram atribuídos com auxílio da técnica de HMBC. Na Figura 45 pode-se observar todas as correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , a duas e três ligações, apresentadas pela molécula do composto **15c**. Na Figura 46, pode-se observar a correlação entre os hidrogênios H-11 e H-4 com o carbono C-5 do anel pirazolínico. Também foi observada a correlação entre os hidrogênios H-8, H-7 e os hidrogênios do  $\text{NH}_2$  do grupo sulfonamida com o carbono C-9 do substituinte N-1 do anel pirazolínico. O carbono C-6 ligado diretamente ao nitrogênio do anel pirazolínico, foi atribuído por apresentar correlações com os hidrogênios H-7 e H-8. Os demais carbonos e hidrogênios aromáticos foram atribuídos conforme a Figura 47.

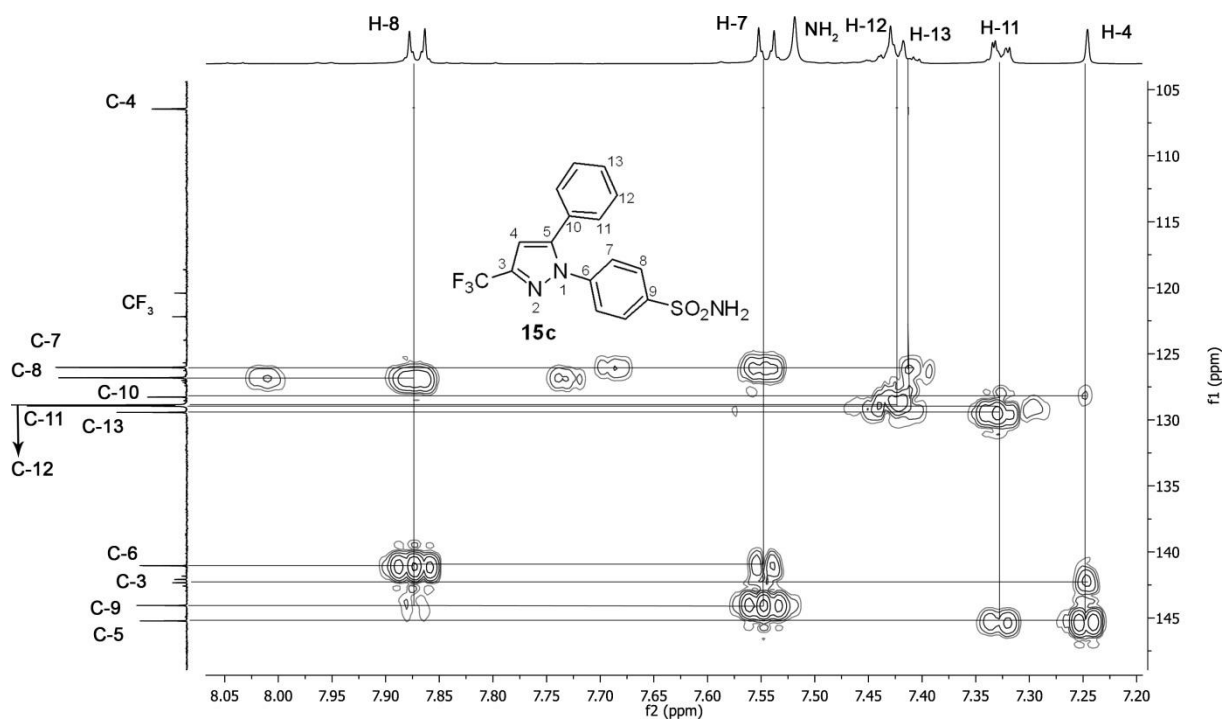


Figura 45. Espectro de HMBC obtido para o composto **15c**

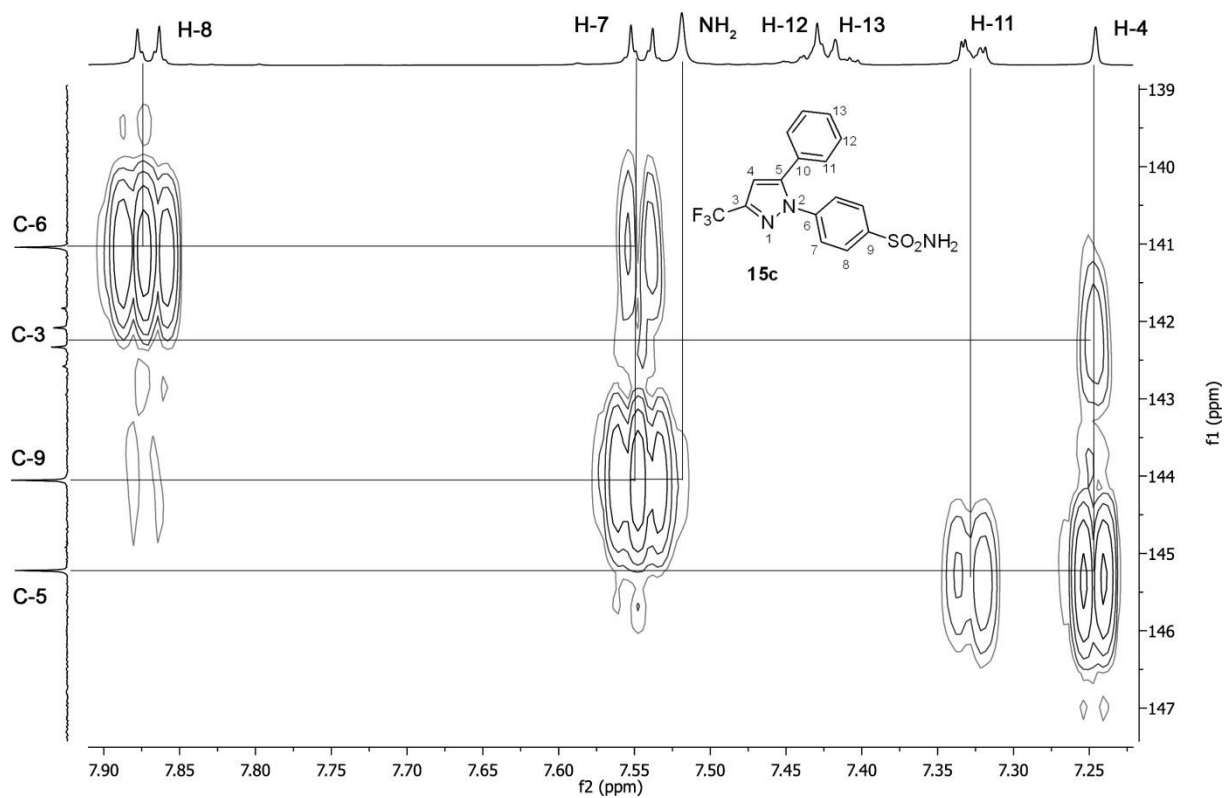


Figura 46. Espectro de HMBC obtido para o composto **15c** (expansão 1)

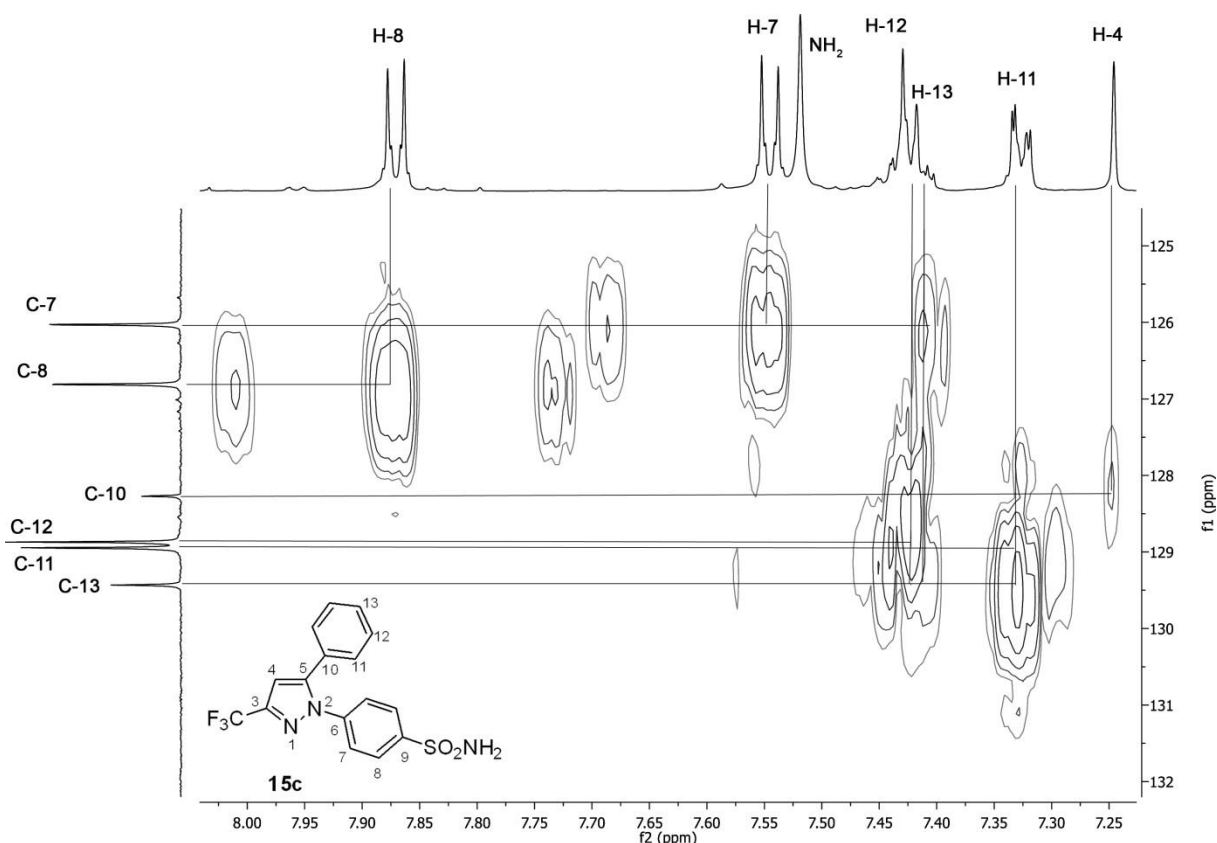


Figura 47. Espectro de HMBC obtido para o composto **15c** (expansão 2)

Para melhor compreensão das diferenças de deslocamento químico apresentadas pelos 3 pirazóis sintetizados nesta tese, os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos para os compostos **13c**, **14c** e **15c** foram agrupadas nas Figuras 48 e 49 respectivamente. Na Figura 48 (espectro de hidrogênio) encontram-se as 3 linhas espectrais obtidas para os compostos. Em geral, a formação do composto **14c** a partir do composto **13c** fica evidenciada através do desaparecimento do conjunto de dupletos relativos aos hidrogênios diastereotópicos H-4 e do simpleto do OH do composto **13c**. A aromatização pode ser também comprovada pelo surgimento de um simpleto na região dos aromáticos, em 7,79 ppm, atribuído ao hidrogênio H-4 do composto **14c**. Ainda no espectro de hidrogênio, a principal diferença entre os regioisômeros que pode-se observar foi que, para o composto **15c** (1-3-substituído) o sinal do hidrogênio H-4 aparece cerca de 0,5 ppm mais blindado. Para o espectro de carbono (Figura 49), a aromatização que conduz ao composto **14c** novamente pode ser comprovada mediante o deslocamento dos sinais dos carbonos C-5 e C-4 para a região dos aromáticos em 132,0 e 107,7 ppm. A principal diferença entre os regioisômeros **14c** e **15c** apresentadas no espectro de carbono foi o efeito de



desblindagem de cerca de 10 ppm, sofrido pelo carbono C-3 do anel pirazolínico do composto **15c**, aparecendo na região de 142 ppm.

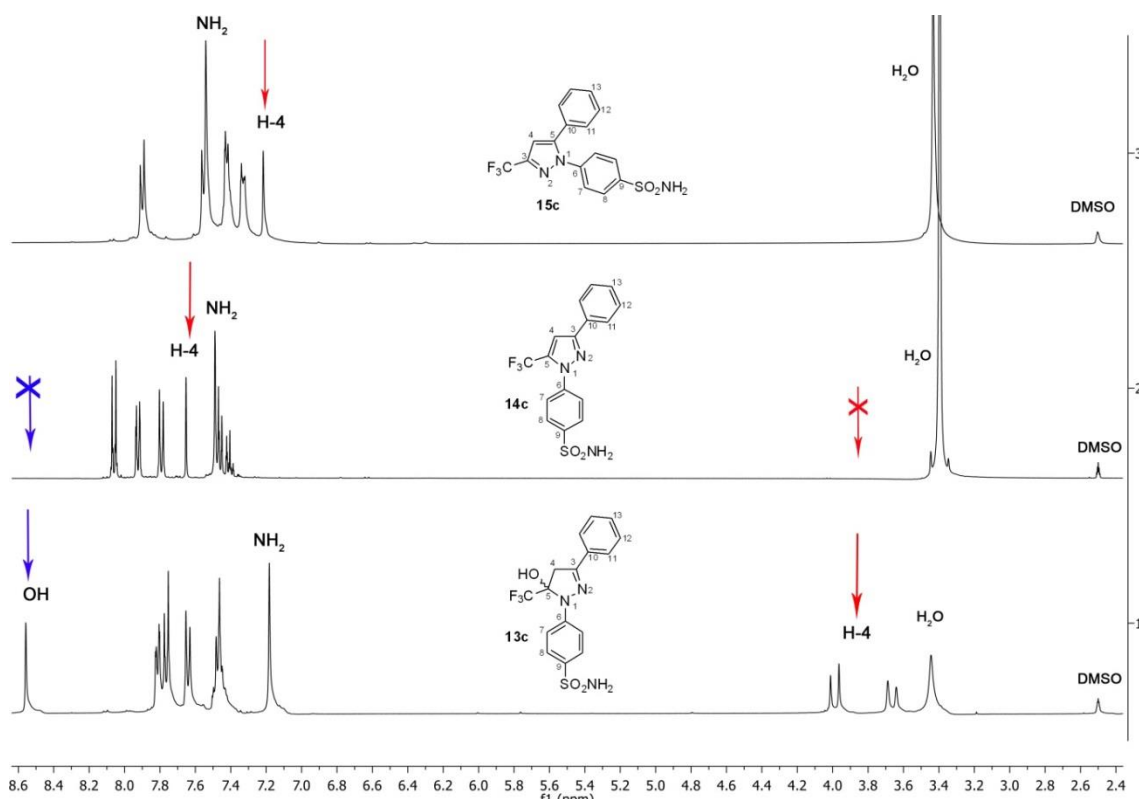


Figura 48. Plotagem dos espectros de  $^1\text{H}$  dos pirazóis **13-15c**

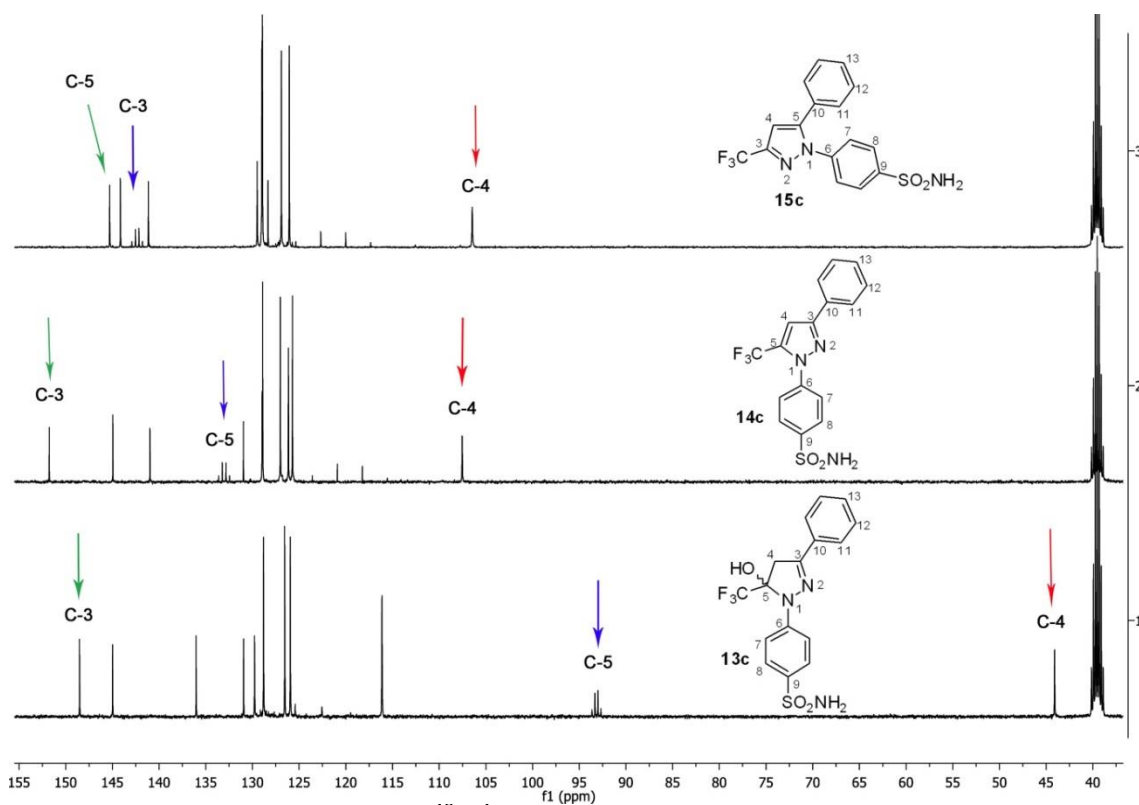
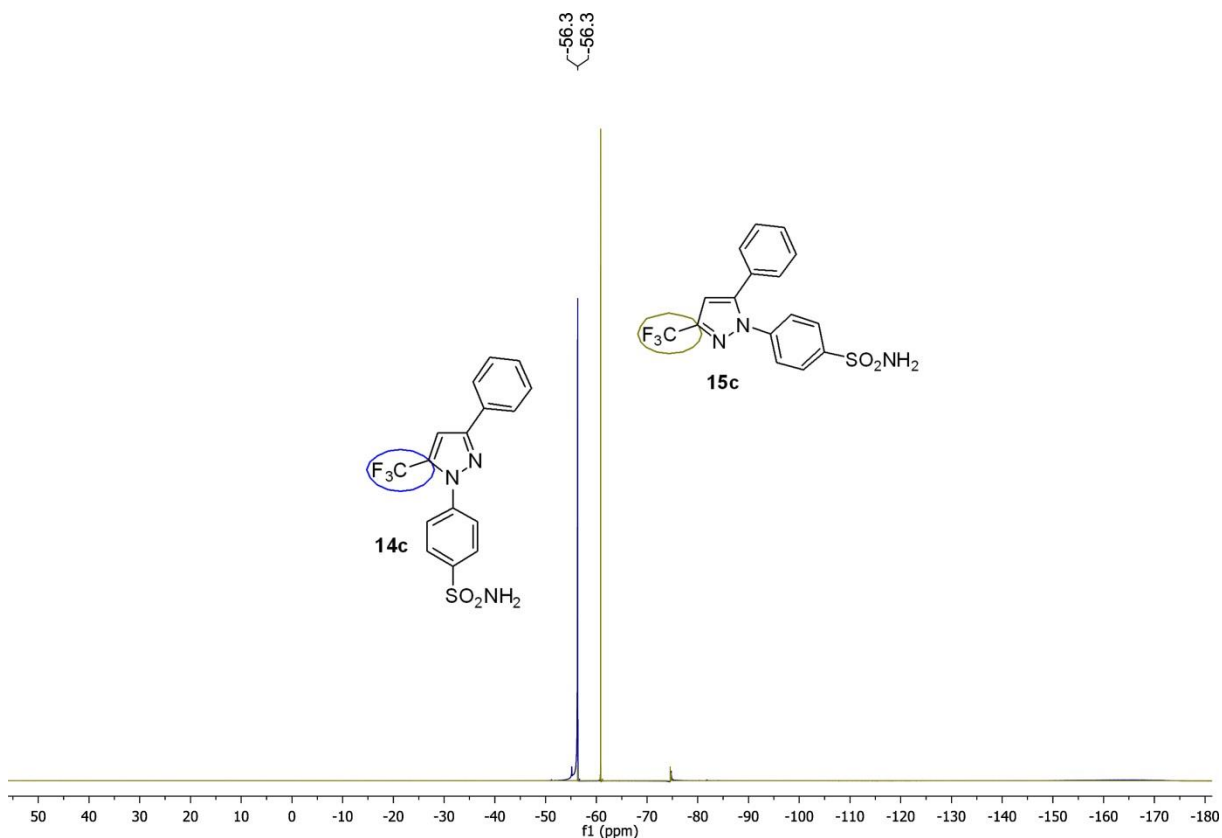


Figura 49. Plotagem dos espectros de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  dos compostos **13-15c**

Outra importante ferramenta utilizada para diferenciar os regioisômeros **14c** e **15c** obtidos, foi a utilização da técnica de RMN de  $^{19}\text{F}$ . Na Figura 50 estão sobrepostos os espectros de  $^{19}\text{F}$  obtidos para os regioisômeros onde o isômero 1,5- aparece mais desblindado (-56,3 ppm) que o isômero 1,3-substituído (-60,9 ppm).

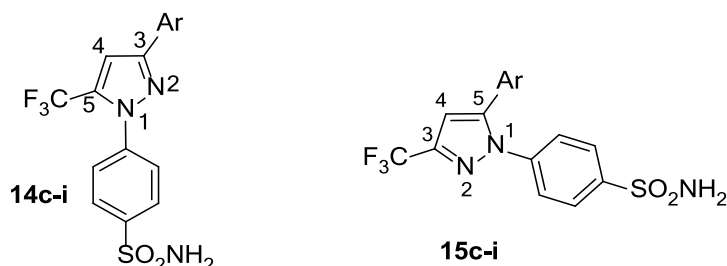


**Figura 50.** Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos obtidos para os compostos **14-15c** a 565 MHz

A partir da análise dos espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  apresentados para os compostos das séries **14** e **15**, pode-se atribuir de forma inequívoca cada um dos isômeros. Como se pode observar na Tabela 15, observou-se que o H-4 do regioisômero 1,5- é cerca de 0,42 ppm mais desblindado do que o átomo de hidrogênio H-4 do regioisômero 1,3-. O C-3 do regioisômero 1,5- é, em média, 5,5 ppm mais desblindado do que o correspondente carbono C-5 do isômero 1,3-. O carbono ligado diretamente ao grupo trifluormetila dos compostos da série **14** apresentaram-se cerca de 9,3 ppm mais blindado do que para os compostos da série **15** (C-5 para o isômero 1,5- e C-3 para o isômero 1,3-). Além disso, pode-se observar que a diferença de deslocamento químico entre os carbonos do anel pirazolínico é menos pronunciada para o carbono C-4, onde, em média, o carbono do isômero 1,5- é cerca de 1,4 ppm mais desblindado do que para o isômero 1,3-.

espectro de  $^{19}\text{F}$  nos mostra que o carbono do grupo  $\text{CF}_3$  do isômero 1,5- é cerca de 4,6 ppm mais desblindado do que o correspondente carbono para o isômero 1,3-. As principais diferenças de deslocamento químico registradas nos espectros de foram agrupadas na Tabela 15 abaixo.

**Tabela 15.** Deslocamento químico de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  para os compostos **14-15(c-i)**



Comp.	Isômero 1,5- ( $\delta$ ), Comp. 14					Isômero 1,3- ( $\delta$ ), Comp. 15				
	H-4	C-3	C-4	C-5	$\text{CF}_3^a$	H-4	C-3	C-4	C-5	$\text{CF}_3^a$
<b>14c/15c</b>	7,68	151,6	107,5	133,0	- 56,3	7,25	142,3	106,5	145,3	- 60,9
<b>14d/15d</b>	7,70	151,7	107,5	132,8	- 56,3	7,19	142,2	106,0	145,2	- 60,9
<b>14e/15e</b>	7,60	150,7	107,4	132,9	- 56,4	7,25	142,2	106,3	144,2	- 60,9
<b>14f/15f</b>	7,87	151,6	107,2	132,7	- 56,3	7,16	142,2	105,9	145,1	- 60,9
<b>14g/15g</b>	7,83	150,5	107,9	133,1	- 56,4	7,29	142,2	106,8	144,1	- 60,9
<b>14h/15h</b>	7,84	150,5	107,7	133,0	- 56,4	7,27	142,2	106,4	144,1	- 60,9
<b>14i/15i</b>	7,81	145,0	107,0	132,7	- 56,5	7,25	142,3	105,0	144,8	- 61,0
Média <sup>b</sup>	7,76	150,2	107,5	132,9	- 56,4	7,24	142,2	106,1	144,7	- 60,9

<sup>a</sup> RMN de  $^{19}\text{F}$  registrado a 565 MHz, calibrado com  $\text{CFCl}_3$ ; <sup>b</sup> Valores médios

### 3.2.7.1.3. Identificação dos compostos **14** e **15(c-i)** por CG-EM

Apesar da facilidade da determinação da estrutura por espectroscopia de RMN, os compostos da série **13c-i** não puderam ser analisados por espectrometria de massas, uma vez que estes compostos desidratavam durante a análise, transformando-se nos compostos aromáticos **14c-i**.

Como podemos observar no cromatograma de íons totais apresentado para os compostos **14c** e **15c** (Figuras 51 e 53 respectivamente) a regioquímica da reação de formação dos pirazóis pode ser comprovado por apresentar apenas um pico cromatograma. Em geral, pode-se observar que a eluição do isômero 1,3-substituído acontece ligeiramente anterior ao isômero 1,5-.

No espectro de massas, obtidos pela técnica de impacto de elétrons a 70 eV, pode-se observar a formação do íon molecular para ambos os isômeros como pico base, com  $m/z$  367 (Figuras 52 e 54), porém o espectro observado forneceu poucos

fragmentos relevantes o que pode ser associado a alta estabilidade das moléculas. O principal fragmento observado, além do íon molecular, foi o íon com  $m/z$  286 referente a perda do grupo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

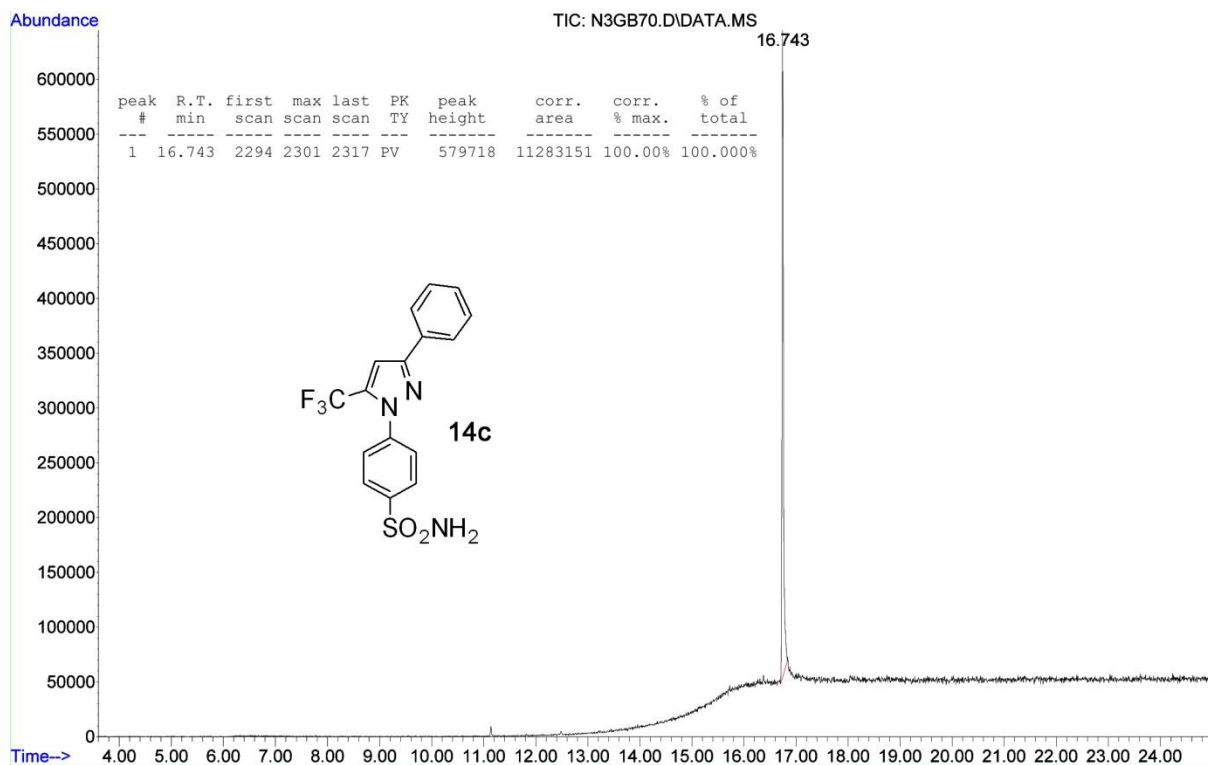


Figura 51. Cromatograma de íons totais para o composto 14c

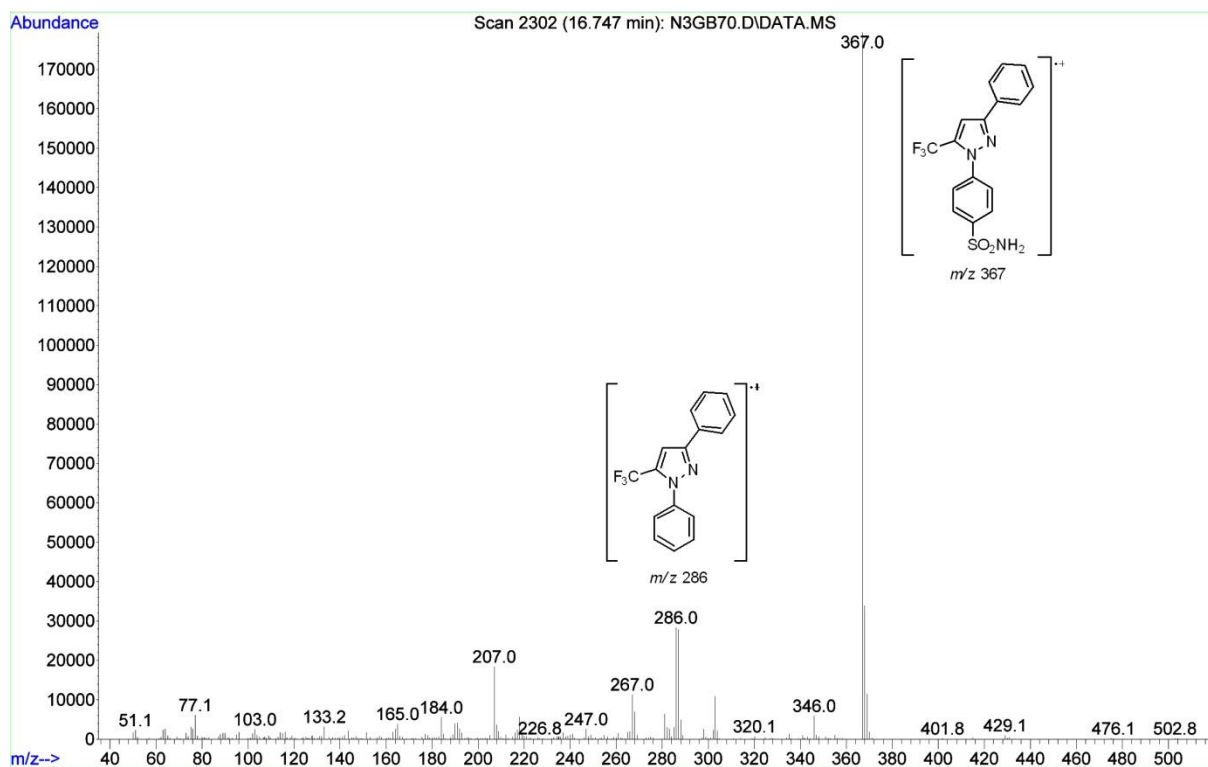


Figura 52. Espectro de massas obtido a 70 eV para o composto 14c

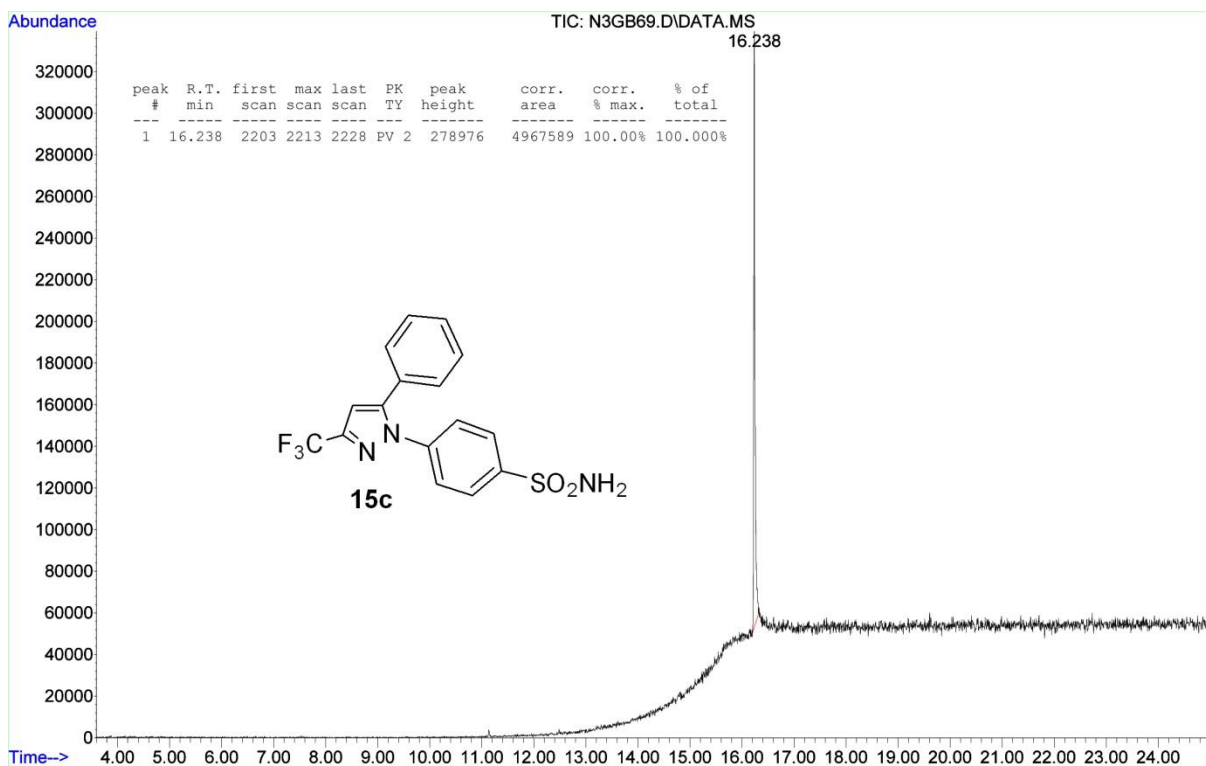


Figura 53. Cromatograma de íons totais para o composto 15c

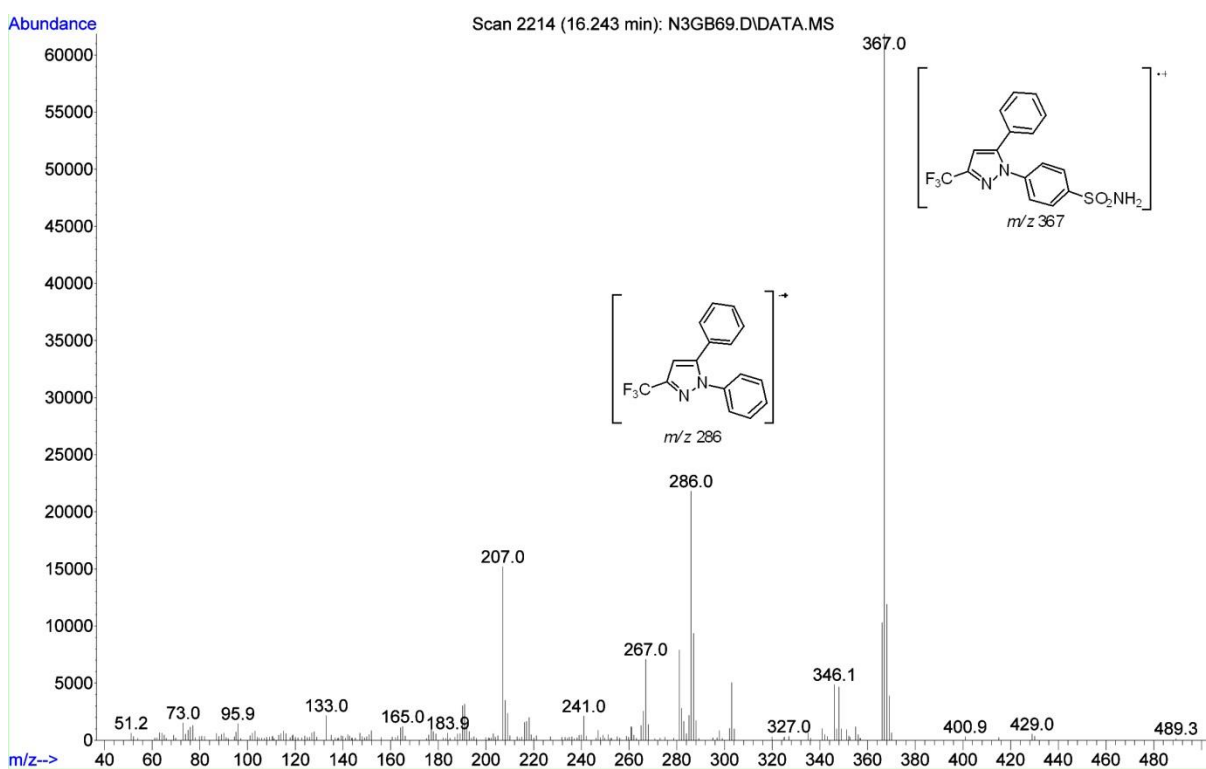


Figura 54. Espectro de massas obtido a 70 eV para o composto 15c

### 3.2.7.1.4. Identificação dos compostos **13-15(c-i)** por espectroscopia no infravermelho

Para exemplificar o padrão apresentado pelos pirazóis das séries **13-15(c-i)**, foi escolhido o composto **15d** (Celecoxib) pois pode-se comparar com os espectros apresentados na literatura.<sup>121</sup> Assim, pode ser observada uma banda na região 3338  $\text{cm}^{-1}$  que foi atribuída ao estiramento da ligação N-H e em 3098 ao grupo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ . O grupo  $\text{SO}_2$  apresenta duas bandas, sendo que a primeira em 1346 refere-se ao estiramento não simétrico e a segunda, em 1159 para o estiramento simétrico da ligação S=O. As bandas na região de 1274 e 1229  $\text{cm}^{-1}$  foram atribuídas ao grupo trifluormetila (Figura 55).

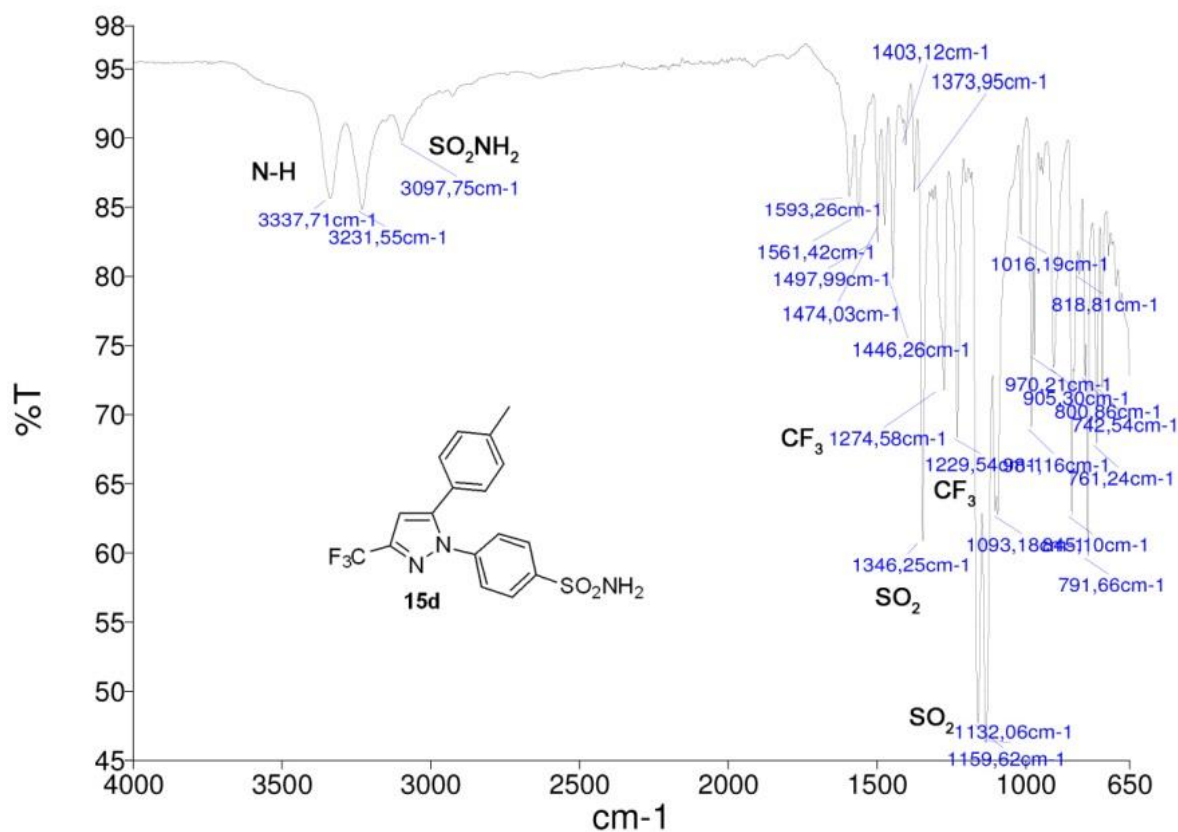


Figura 55. Espectro de I.V. para o composto **15d**

<sup>121</sup> Paradkar, A. A.; Chauhan, B.; Yamamura, S.; Pawar, A. A. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2003**, *29*, 739.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais resultados sintéticos obtidos nesta tese foram agrupados na Figura 56, abaixo.

Assim, após a análise criteriosa dos resultados, pode-se concluir que o emprego de reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os óxidos de benzonitrila (**6l-u**) e as alilpirimidinonas trialometil substituídas (**2a-d**) pode ser considerado, do ponto de vista sintético, uma metodologia simples, eficiente e regioseletiva na construção de derivados dideoxínucleosídeos isoxazolínicos. Ainda que esta metodologia não seja totalmente inédita, a síntese de análogos dideoxínucleosídeos contendo átomos de halogênio ainda guarda um vasto potencial sintético, principalmente visando à obtenção por novas moléculas biologicamente ativas. Esta reação proporcionou o isolamento e caracterização de uma série de 29 moléculas inéditas (**7a-d(l-u)**). A regioseletividade da reação pode ser comprovada pela análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HMBC, onde foi observada apenas a formação da isoxazolina 3,5-substituída. A regioquímica do produto formado também foi confirmada por difratometria de raios-X do composto **7a(o)**. Ainda pode-se concluir que a estrutura dos dipolarófilos **2a-d**, pouco influenciou na reatividade da reação, não havendo muita variação no rendimento dos produtos obtidos. Os produtos da série **7** foram obtidos, em sua maioria, sob a forma de sólidos, em bons rendimentos e puderam ser purificados de maneira fácil e efetiva por recristalização em solventes como clorofórmio ou etanol. Além disso, os compostos sintetizados tiveram sua atividade antiproliferativa testadas, sendo que os compostos que apresentaram melhores resultados foram as moléculas **7a(l)**, **7a(s)** e **7b(n)**, as quais mostraram potente atividade antitumoral *in vitro*, frente há algumas linhagens de células tumorais humanas e estudos mais elaborados deverão ser desenvolvidos (Anexos B).

A síntese de dideoxínucleosídeos N-3 substituídos, derivado de uracila e timina (**10a,j,k(l,o,q)**), mostrou-se desafiadora, uma vez que os produtos não puderam ser obtidos até o momento. Ainda há necessidade de otimizar as condições reacionais, pois encontrou-se dificuldade na reprodução dos resultados que conduziram aos dideoxínucleosídeos isoxazolínicos **9a(l,o,q)** intermediários e os testes para sua obtenção foram interrompidos. Ainda assim, este estudo possibilitou o isolamento e caracterização espectroscópica de 3 dideoxínucleosídeos inéditos

(**9a(l,o,q)**), a partir da reação 1,3-dipolar entre a alilpirimidinona **8a** e os óxidos de nitrila selecionados. A regioquímica da reação, a exemplo dos compostos da série **7**, também foi mantida, onde pode-se observar unicamente a formação da isoxazolina 3,5-substituída, que foi comprovada por difratometria de raios-X do composto **9a(o)**. Um estudo adicional de RMN, utilizando complexo de európio II, comprovou que os produtos são obtidos sob a forma de um par de enantiômeros.

As reações de ciclocondensação envolvendo as 4-aryl-4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas **1c-i** e o cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida também se mostram altamente regioseletivas e possibilitaram a obtenção e caracterização de 3 diferentes séries de pirazóis (**13**, **14** e **15c-i**), sendo inéditos os compostos das séries **13** e **14**. Durante este estudo, pode-se concluir que a ordem de adição dos reagentes, o pH do meio e o volume estérico dos substituintes da posição 4 das enonas utilizadas exerceram papel fundamental pra a formação de um ou outro regioisômero (isômero 1,5- e 1,3-substituído). Assim, quando objetivou-se o isolamento das pirazolininas da série **13**, o pH básico e a adição da enona sobre a hidrazina livre, possibilitou o seu isolamento em altos rendimentos. Para os pirazóis aromáticos 1,5-substituídos **14c-i**, optou-se pelo uso de metodologia envolvendo a reação *one-pot*, em duas etapas, onde na primeira etapa aplicou-se a mesma metodologia para a obtenção das pirazolininas **13c-i**, seguida da adição de HCl para promover a desidratação, que forneceu os produtos desejados como único regioisômero, sem necessidade de purificação e em bons rendimentos. A síntese dos pirazóis 1,3-substituídos envolveu a adição da hidrazina na forma de cloridrato, sobre uma solução metanólica das enonas **1c-i**, em meio ácido e também se mostrou efetiva para obtenção dos compostos **15c-i** sem a formação do regioisômero 1,5-substituído, onde se pode destacar a formação do anti-inflamatório Celecoxib (**15d**), em excelente rendimento, através de reação *one-pot*, em duas etapas, empregando uma metodologia inédita, simples e altamente regioseletiva. O volume do substituinte da posição 4 das enonas também foi fundamental para alcançar a regioseletividade. Quando se utilizou substituintes pouco volumosos na posição 4, uma mistura regioisomérica foi produzida. Os regioisômeros foram caracterizados e diferenciados pelas análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  e também através de CG-EM e espectroscopia no I.V.

Este estudo ainda possibilitou a investigação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória das 4-(3-aryl/heteroaryl-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-

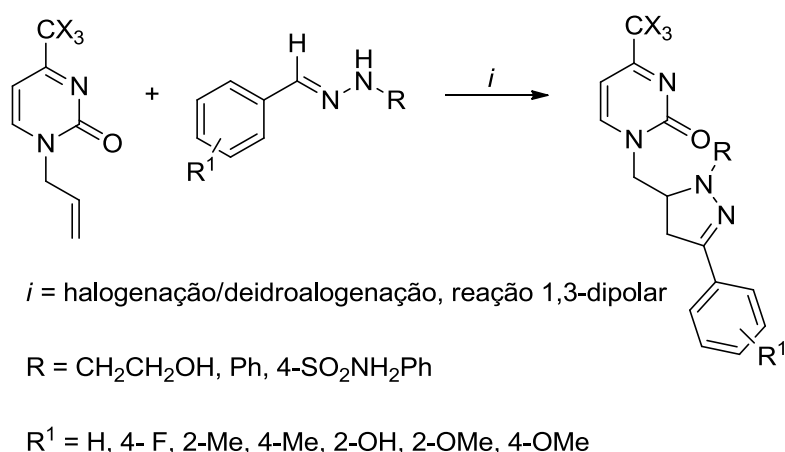




## 5. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

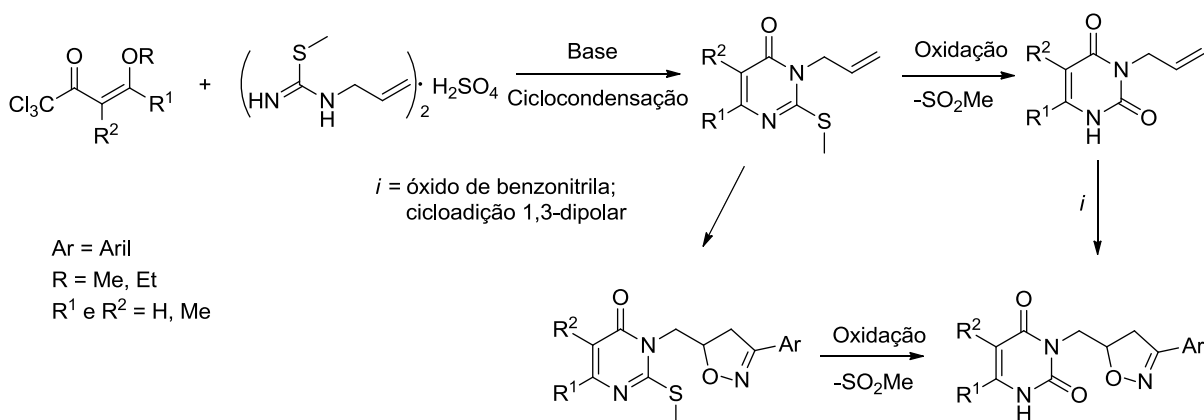
Para a continuidade dos projetos desenvolvidos nesta tese, fica sugerido:

- Sintetizar derivados dideoxinucleosídeos pirazolínicos, a parti de reações 1,3-dipolares entre hidrazonas e as 1-alil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas (Esquema 33).



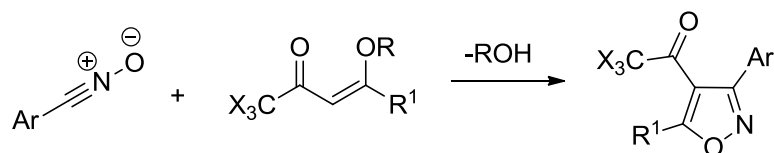
**Esquema 33.** Síntese dos derivados dideoxinucleosídeos pirazolínicos

- Otimizar as condições reacionais para a síntese os dideoxinucleosídeos isoxazolínicos  $N^3$ -substituídos, derivados de Uracila e Timina que foram iniciados nesta tese, conforme Esquema 34.



**Esquema 34.** Síntese dos dideoxinucleosídeos derivados de Uracilas e Timina

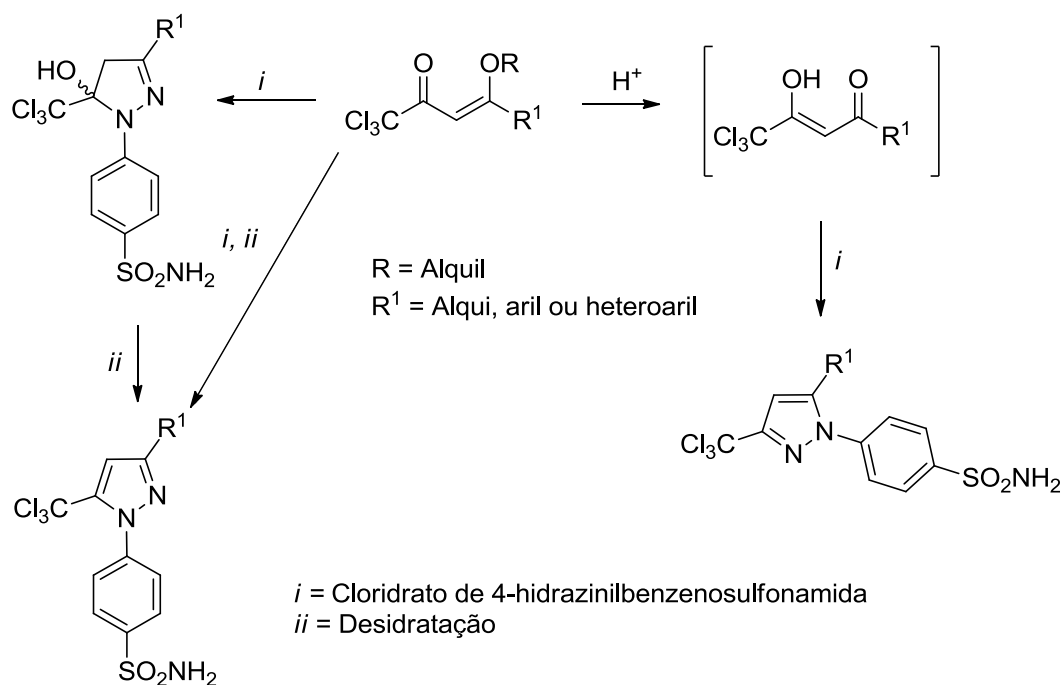
- Propor uma rota sintética para obtenção dos 4-trialoacetilisoxazóis, a partir da reação 1,3-dipolar entre os trialoacetil enol éteres estudados pelo NUQUIMHE e diferentes óxidos de nitrila (Esquema 35):



X = F ou Cl; R<sup>1</sup> = Alqui, aril ou heteroaril, Ar = aril

**Esquema 35.** Rota sintética para obtenção de 4-trialoacetilisoxazóis

- Desenvolver uma metodologia sintética para obtenção e caracterização estrutural de novos análogos do Celecoxib, com substituinte triclorometil na posição 5 ou 3 do anel pirazolínico e, assim, avaliar sua atividade anti-inflamatória (Esquema 36).



**Esquema 36.** Análogos do Celecoxib triclorometil substituídos.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Equipamentos e métodos de terminação de pureza

#### 6.1.2. Ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e os espectros de RMN bidimensionais HMBC, HMQC e COSY foram registrados em espectrômetros Bruker (DPX-200, Avance III 400 e Avance III 600). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, e utilizando como solvente deuterado clorofórmio ( $\text{CDCl}_3$ ) e dimetilsulfóxido (DMSO).

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para espectros de  $^{13}\text{C}$ . Janela espectral de 4000 Hz (20 ppm) para os experimentos de  $^1\text{H}$  e 12000 Hz (240 ppm) para os espectros de  $^{13}\text{C}$ ; com número de varreduras 2-8 para  $^1\text{H}$  e 2000-10000 para  $^{13}\text{C}$ .
- Espectrômetro Bruker Avance III 400: SF 400,13 MHz para espectros de  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para espectros de  $^{13}\text{C}$ . Janela espectral de 8000 Hz (20 ppm) para os experimentos de  $^1\text{H}$  e 24000 Hz (240 ppm) para os espectros de  $^{13}\text{C}$ ; com número de varreduras 2-8 para  $^1\text{H}$  e 2000-10000 para  $^{13}\text{C}$ .
- Espectrômetro Bruker Avance III 600: SF 600,13 MHz para espectros de  $^1\text{H}$  e 150,92 MHz para espectros de  $^{13}\text{C}$ . Janela espectral de 12000 Hz (20 ppm) para os experimentos de  $^1\text{H}$  e 36000 Hz (240 ppm) para os espectros de  $^{13}\text{C}$ ; com número de varreduras 2-8 para  $^1\text{H}$  e 2000-10000 para  $^{13}\text{C}$ .

#### 6.1.3. Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com

injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – Temperatura Máxima de 325 °C (30 m x 0,30 mm, 0,25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 µL com injeção de 1 µL. Temperatura inicial do forno 70 °C por 1 minuto e, posteriormente, aquecimento de 12 °C por minuto até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

#### 6.1.4. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MqAPF-302 – Aparelho Digital de Ponto de Fusão – Microquímica Equip.

#### 6.1.5. Análise elementar

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

#### 6.1.6. Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um Espectrometro FT-IR-Frontier, da Perkin Elmer. As análises foram realizadas por ATR, com 15 varreduras de 4000 cm<sup>-1</sup> a 650 cm<sup>-1</sup>, em temperatura ambiente de 25°C e Umidade de 35%, no Instituto de Química do Instituto Federal do Rio Grande do Sul – Campus Farroupilha

### 6.2. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P. A.) e, quando necessário, purificados

ou secos segundo os procedimentos usuais.<sup>122</sup> Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

### 6.3. Procedimentos Experimentais

#### 6.3.1. Síntese das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**1a-k**)

As 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**1a-k**) foram sintetizadas conforme as metodologias publicadas na literatura.

#### 6.3.2. Síntese das 1-Alil-4-trialometil-pirimidin-2(1H)-onas (**2a-d**)

As 4-trialometil-1H-pirimidin-2-onas (**2a-d**) foram sintetizadas conforme metodologia desenvolvida por Zanatta e col.<sup>105b</sup>

**1-Alil-6-fenil-4-trifluormetilpirimidin-2(1H)-ona (2c):** Sólido branco, 61%

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,61 – 7,51 (m, 3H, Ar), 7,41 (d, *J* = 7,2, 2H, Ar), 6,50 (s, 1H, H-5), 5,91 (ddd, *J* = 22,5, 10,6, 5,5, 1H, H-8), 5,22 (d, *J* = 10,3, 1H, H-9), 4,96 (d, *J* = 17,2, 1H, H-9), 4,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H, H-7)

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 164,5 (C-6), 161,9 (q, *J* = 36,3, C-4), 155,6 (C-2), 132,3, 131,3 (Ar), 131,1 (C-8), 129,2, 127,8 (Ar), 119,6 (q, *J* = 277,8, CF<sub>3</sub>), 119,0 (C-9), 101,2 (q, *J* = 1,9, C-5), 50,4 (C-7)

Análise elementar: cal. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (280,24): C 60,00%; H 4,20%; N 10,00%.

Exp.: C 60,30%; H 4,20%, N 10,20%

**1-Alil-6-(*p*-toluil)-4-trifluormetilpirimidin-2(1H)-ona (2d):** Sólido branco, 47%, P.F. = 75 – 77 °C

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 7,37 (s, 4H, Ar), 6,53 (s, 1H, H-5), 5,94 (ddd, *J* = 22,6, 10,6, 5,4, 1H, H-8), 5,23 (d, *J* = 10,4, 1H, H-9), 5,01 (d, *J* = 17,3, 1H, H-9), 4,60 (d, *J* = 5,3, 2H, H-7), 2,47 (s, 3H, Me)

<sup>122</sup> Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., 1996.

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  164,7 (C-6), 161,3(q,  $J = 36,1$ , C-4), 155,4 (C-2), 141,6 (Ar), 131,0 (C-8), 129,5, 129,2, 127,5 (Ar), 119,4 (q,  $J = 277,6$ ,  $\text{CF}_3$ ), 118,4 (C-9), 100,9 (q,  $J = 1,7$ , C-5), 50,0 (C-7), 21,1 (Me).

Análise elementar: cal. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  (294,10): C 61,22%; H 4,45%; N 9,52%.  
Encontrado.: C 61,00%; H 4,44%, N 9,69%

EM:  $m/z$  (intensidade relativa %) = 293  $\text{M}^+$  (100), 181 (100), 278 (37), 149 (65), 115 (14), 91 (12), 65 (11).

### 6.3.3. Síntese das (6-aril)-1-((3-aril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trialometil)-pirimidin-2(1H)-onas **7**

A uma solução contendo 8 mL de THF e 1,2 mmol das oximas **4l-u**, foi adicionado 1,3 mmol de NCS e 1 mmol (0,1 mL) de HCl concentrado. Esta mistura permaneceu sob agitação magnética constante, à temperatura ambiente, durante 2 h. Após, foi adicionado 1 mmol das pirimidinonas **2a-d** e, gota a gota, foi adicionado 3,9 mmols (0,54 mL) de trietilamina. Elevou-se a temperatura do sistema até o refluxo e deixou-se reagindo durante 4 horas. Não houve monitoramento por CCD. Após, o produto foi concentrado em evaporador à pressão reduzida e separado dos sais orgânicos gerados através de extração, utilizando diclorometano como solvente. A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 3% (1 x 20 mL) e água deionizada (2 x 40 mL). À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida.

Os produtos foram purificados através de recristalização utilizando clorofórmio ou etanol como solvente.

#### **1-((3-Fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1H)-ona**

**7a(l)**: Cristais amarelos, 98%, P.F. 195 – 197 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J = 6,9$ , 1H, H-6), 7,67 – 7,63 (m, 2H, Ar), 7,47 – 7,43 (m, 3H, Ar), 7,04 (d,  $J = 6,9$ , 1H, H-5), 5,14 – 5,07 (m, 1H, H-5'), 4,25 (dd,  $J = 13,6$ , 3,8, 1H, H-7), 4,10 (dd,  $J = 13,6$ , 7,9, 1H, H-7), 3,62 (dd,  $J = 17,3$ , 10,6, 1H, H-4'), 3,33 (dd,  $J = 17,3$ , 6,1, 1H, H-4')

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  170,5 (C-4), 157,0 (C-3'), 154,2 (C-2), 153,8 (C-6), 130,2, 128,9, 128,7, 126,6 (Ar), 98,5 (C-5), 95,3 ( $\text{CCl}_3$ ), 76,9 (C-5'), 53,3 (C-7), 37,7 (C-4')

Anal. Cal. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (371,00): C, 48,35; H, 3,25, N, 11,28%. Encontrado: C, 48,72; H, 3,23; N, 11,31%.

**1-((3-(4-Fluorfenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1H)-ona 7a(m)**: Sólido bege, 83%, P.F. = 205 – 207 °C (recristalizado em clorofórmio)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  8,45 (d,  $J = 6,9$ , 1H, H-6), 7,75 – 7,69 (m, 2H, Ar), 7,30 (t,  $J = 8,9$ , 2H, Ar), 7,06 (d,  $J = 6,9$ , 1H, H-5), 5,14 – 5,06 (m, 1H, H-5'), 4,24 (dd,  $J = 13,6$ , 3,7, 1H, H-7), 4,08 (dd,  $J = 13,6$ , 8,1, 1H, H-7), 3,62 (dd,  $J = 17,3$ , 10,6, 1H, H-4'), 3,39 – 3,35 (m, 1H, H-4').

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  170,6 (C-4), 163,17 (d,  $J = 248,1$ , Ar), 156,2 (C-3'), 154,2 (C-2), 154,0 (C-5), 163,2 (d,  $J = 248,1$ , Ar), 129,1 (d,  $J = 8,6$ , Ar), 125,5 (d,  $J = 3,1$ , Ar), 115,9 (d,  $J = 22,0$ , Ar), 98,6 (C-5), 95,4 ( $\text{CCl}_3$ ), 77,1 (C-5'), 53,3 (C-7), 37,8

Anal. Cal. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{O}_2$  (388,99): C, 46,12; H, 2,84, N, 10,76%. Encontrado: C, 46,27; H, 2,80; N, 11,20%

**1-((3-(*o*-Toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1H)-ona 7a(n)**: Sólido branco, 97%, P.F. = 202 – 205 °C (recristalizado em clorofórmio)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /TMS)  $\delta$  8,07 (d,  $J = 7,0$ , 1H, H-6), 7,33 – 7,20 (m, 4H, Ar), 6,91 (d,  $J = 6,9$ , 1H, H-5), 5,14 – 5,05 (m, 1H, H-5'), 4,41 (dd,  $J = 13,6$ , 2,5, 1H, H-7), 3,97 (dd,  $J = 13,6$ , 7,6, 1H, H-7), 3,61 (dd,  $J = 17,1$ , 10,6, 1H, H-4'), 3,28 (dd,  $J = 17,1$ , 6,2, 1H, H-4'), 2,50 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /TMS)  $\delta$  172,1 (C-4), 158,2 (C-3'), 155,1 (C-2), 151,5 (C-6), 137,9, 131,7, 129,97, 129,0, 127,6, 126,1 (Ar), 99,8 (C-5), 95,1 ( $\text{CCl}_3$ ), 76,6 (C-5'), 53,7 (C-7), 40,7 (C-4'), 22,9 (Me)

Anal. Cal. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (385,02): C, 49,70; H, 3,65, N, 10,87%. Encontrado: C, 50,00; H, 3,80; N, 10,58%



**1-((3-(*p*-Toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1*H*)-ona****7a(o):** Cristais marrom, 80%, P.F. = 209 – 211 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 8,46 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,56 (d, *J* = 8,0, 2H, Ar), 7,27 (d, *J* = 8,2, 2H, Ar), 7,06 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 5,12 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,24 (dd, *J* = 13,5, 3,6, 1H, H-7), 4,06 (dd, *J* = 13,6, 8,2, 1H, H-7), 3,60 (dd, *J* = 17,3, 10,7, 1H, H-4'), 3,35 – 3,25 (m, 1H, H-4'), 2,34 (s, 3H, Me)

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 170,5 (C-4), 156,8 (C-3'), 154,1 (C-2), 153,8 (C-6), 140,0, 129,2, 126,5, 126,1 (Ar), 98,4 (C-5), 95,3 (CCl<sub>3</sub>), 76,7 (C-5'), 53,2 (C-7), 37,7 (C-4'), 20,8 (Me).

Anal. Cal. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (385,02): C, 49,70; H, 3,65, N, 10,87%. Encontrado: C, 49,32; H, 3,71; N, 10,72%

**1-((3-(2-Metoxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-****2(1*H*)-ona 7a(p):** Sólido branco, 99%, P.F. = 124 – 126 °C (recristalizado em clorofórmio)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 8,44 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,51 – 7,40 (m, 2H, Ar), 7,11 (d, *J* = 8,3, 1H, Ar), 7,06 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 6,98 (t, *J* = 7,5, 1H, Ar), 5,10 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,21 (dd, *J* = 13,7, 3,6, 1H, H-7), 4,13 (dd, *J* = 13,6, 7,1, 1H, H-7), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,60 (dd, *J* = 17,8, 10,7, 1H, H-4'), 3,38 – 3,32 (m, 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 170,5 (C-4), 157,3 (Ar), 156,1 (C-3'), 154,2 (C-2), 154,0 (C-6), 131,6, 128,9, 120,5, 117,9, 112,1 (Ar), 98,5 (C-5), 95,4 (CCl<sub>3</sub>), 76,9 (C-5'), 55,7 (OMe), 53,1 (C-7), 40,0 (C-4')

Anal. Cal. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (401,01): C, 47,73; H, 3,50, N, 10,44%. Encontrado: C, 46,85; H, 3,53; N, 10,21%

**1-((3-(4-Metoxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-****2(1*H*)-ona 7a(q):** Sólido branco, 94%, P.F. = 219 – 221 °C (recristalizado em clorofórmio)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 8,45 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,60 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 7,05 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 7,01 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 5,11 – 4,99 (m, 1H, H-5'), 4,23 (dd, *J* = 13,5, 3,7, 1H, H-7), 4,05 (dd, *J* = 13,6, 8,1, 1H, H-7), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,58 (dd, *J* = 17,2, 10,5, 1H, H-4'), 3,30 (dd, *J* = 17,2, 5,9, 1H, H-4')

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  170,4 (C-4), 160,7 (Ar), 156,4 (C-3'), 154,1 (C-2), 153,8 (C-6), 128,2, 121,3, 114,13 (Ar), 98,3 (C-5), 95,3 ( $\text{CCl}_3$ ), 76,5 (C-5'), 55,2 (OMe), 53,2 (C-7), 37,9 (C-4')

Anal. Cal. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (401,01): C, 47,73; H, 3,50, N, 10,44%. Encontrado: C, 48,77; H, 3,66; N, 10,55%

**(E)-1-((3-estiril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1H)-ona**

**7a(r)**: Sólido bege, 59%, P.F. = 186 – 187% (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  8,43 (d,  $J$  = 6,9, 1H, H-6), 7,61 (d,  $J$  = 7,3, 2H, Ar), 7.42 – 7.31 (m, 3H, Ar), 7,09 (d,  $J$  = 16,4, 1H, =CH), 7,04 (d,  $J$  = 6,9, H-5), 6,98 (d,  $J$  = 16,4, 1H, =CH), 5,08 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,24 (dd,  $J$  = 13,6, 3,9, 1H, H-7), 4,07 (dd,  $J$  = 13,6, 7,9, 1H, H-7), 3,45 (dd,  $J$  = 17,0, 10,5, 1H, H-4') 3,23 – 3,15 (m, 1H, H-4')

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  170,5 (C-4), 157,9 (C-3'), 154,0 (C-2), 153,6 (C-6), 137,2, 135,5, 128,74, 128,6, 126,9, 116,9 (estiril), 98,3 (C-5), 94,5 ( $\text{CCl}_3$ ), 76,9 (C-5'), 53,0 (C-7), 36,3 (C-4')

Anal. cal. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (397,02): C 51,22%; H 3,54%; N 10,54%. Exp.: C 50,84%; H 3,51%, N 10,39%

**1-((3-(2-Hidroxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-**

**2(1H)-ona 7a(s)**: Sólido bege, 61%, P.F. = 216 – 218 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  8,46 (d,  $J$  = 6,9, 1H, H-6), 7,44 (dd,  $J$  = 7,8, 1,5, 1H, Ar), 7,36 – 7,29 (m, 1H, Ar), 7,05 (d,  $J$  = 6,9, 1H, H-5), 6,99 – 6,88 (m, 2H, Ar), 5,14 – 5,05 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd,  $J$  = 13,6, 3,7, 1H, H-7), 4,12 (dd,  $J$  = 13,6, 7,9, 1H, H-7), 3,71 (dd,  $J$  = 17,6, 10,5, 1H, H-4'), 3,44 (dd,  $J$  = 17,6, 6,1, 1H, H-4')

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  170,5 (C-4), 158,0 (Ar), 156,0 (C-3'), 154,1 (C-2), 153,8 (C-6), 131,5, 129,0, 119,3, 116,3, 114,6 (Ar), 98,4 (C-5), 95,3 ( $\text{CCl}_3$ ), 76,2 (C-5'), 53,0 (C-7), 39,0 (C-4')

Anal. Cal. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (386,99): C, 46,36; H, 3,11, N, 10,81%. Encontrado: C, 45,50; H, 3,00; N, 10,37%

**1-((3-(4-Hidroxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-**

**2(1H)-ona 7a(u):** Sólido marrom, 64%, P.F. = 190 – 193 °C, (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 9,91 (s, 1H, OH), 8,45 (d, *J* = 6,9, 1H, H-6), 7,50 (d, *J* = 8,7, 2H, Ar), 7,06 (d, *J* = 6,9, 1H, H-5), 6,83 (d, *J* = 8,7, 2H, Ar), 5,12 – 4,95 (m, 1H, H-5'), 4,23 (dd, *J* = 13,6, 3,7, 1H, H-7), 4,04 (dd, *J* = 13,6, 8,1, 1H, H-7), 3,55 (dd, *J* = 17,1, 10,5, 1H, H-4'), 3,33 – 3,23 (m, 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 170,5 (C-4), 159,3 (Ar), 156,6 (C-3'), 154,2 (C-2), 154,0 (C-6), 128,4, 119,7, 115,6 (Ar), 98,5 (C-5), 95,4 (CCl<sub>3</sub>), 76,3 (C-5'), 53,4 (C-7), 38,0 (C-4')

Anal. Cal. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (386,99): C, 46,36; H, 3,11, N, 10,81%. Encontrado: C, 44,85; H, 3,26; N, 10,09%

**1-((3-Fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7b(l):**

Sólido branco, 92%, P.F. = 181 – 182 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 8,57 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,67 (dd, *J* = 6,6, 3,1, 2H, Ar), 7,49 – 7,43 (m, 3H, Ar), 6,90 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,16 – 5,06 (m, 1H, H-5'), 4,28 (dd, *J* = 13,5, 3,8, 1H, H-7), 4,11 (dd, *J* = 13,5, 8,1, 1H, H-7), 3,62 (dd, *J* = 17,3, 10,6, 1H, H-4'), 3,39 – 3,31 (m, 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 161,6 (q, *J* = 35,3, C-4), 157,2 (C-3'), 155,5 (C-6), 154,7 (C-2), 130,5, 129,1, 129,0, 126,9 (Ar), 119,7 (q, *J* = 277,5, CF<sub>3</sub>), 99,0 (q, *J* = 1,8, C-5), 77,0 (C-5'), 53,9 (C-7), 37,9 (C-4')

Anal. cal. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (323,09): C, 55,73; H, 3,74; N, 13,00%. Encontrado: C, 55,79; H, 3,75, N, 12,96%.

**1-((3-(4-Fluorfenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7b(m):**

Sólido branco, 84%, P.F. = 186 – 187 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 8,54 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,72 (dd, *J* = 8,6, 5,5, 2H, Ar), 7,28 (t, *J* = 8,8, 2H, Ar), 6,87 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,14 – 5,07 (m, 1H, H-5'), 4,27 (dd, *J* = 13,6, 3,9, 1H, H-7), 4,12 (dd, *J* = 13,5, 7,9, 1H, H-7), 3,61 (dd, *J* = 17,3, 10,6, 1H, H-4'), 3,34 (dd, *J* = 17,3, 6,2, 1H, H-4')

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  163,1 (d,  $J$  = 248,2, Ar), 161,4 (q,  $J$  = 35,5, C-4), 156,1 (C-3'), 155,1 (C-6), 154,4 (C-2), 128,9 (d,  $J$  = 8,7, Ar), 125,44 (d,  $J$  = 3,2, Ar), 119,4 (q,  $J$  = 277,4,  $\text{CF}_3$ ), 115,69 (d,  $J$  = 22,0, Ar), 98,7 (q,  $J$  = 2,0, C-5), 76,9 (C-5'), 53,5 (C-7), 37,7 (C-4')

Anal. cal. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$  (341,08): C, 52,79; H, 3,25; N, 12,31. Encontrado: C, 52,91; H, 3,17; N, 12,21%.

**1-((3-(*o*-Toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1*H*)-ona**

**7b(n)**: Sólido branco, 99%, P.F. = 142 – 143 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,58 (d,  $J$  = 6,6, 1H, H-6), 7,43 (d,  $J$  = 7,5, 1H, Ar), 7,36 – 7,25 (m, 3H, Ar), 6,90 (d,  $J$  = 6,6, 1H, H-5), 5,11 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,28 (dd,  $J$  = 13,5, 3,8, 1H, H-7), 4,15 (dd,  $J$  = 13,5, 7,6, 1H, H-7), 3,68 (dd,  $J$  = 17,2, 10,6, 1H, H-4'), 3,37 (dd,  $J$  = 17,2, 5,8, 1H, H-4'), 2,44 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO)  $\delta$  161,4 (q,  $J$  = 35,4, C-4), 157,7 (C-3'), 155,3 (C-6), 154,5 (C-2), 136,9, 131,2, 129,4, 129,1, 128,0, 125,9 (Ar), 119,4 (q,  $J$  = 277,5,  $\text{CF}_3$ ), 98,8 (q,  $J$  = 1,7, C-5), 75,8 (C-5'), 53,5 (C-7), 40,2 (C-4'), 22,0 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (337,10): C, 56,97; H, 4,18; N, 12,46%. Encontrado: C, 56,52; H, 4,22; N, 12,35%

**1-((3-(*p*-Toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1*H*)-ona**

**7b(o)**: Sólido branco, 86%, P.F. 205 – 207 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  8,51 (d,  $J$  = 6,6, 1H, H-6), 7,53 (d,  $J$  = 8,1, 2H, Ar), 7,25 (d,  $J$  = 8,0, 2H, Ar), 6,87 (d,  $J$  = 6,6, 1H, H-5), 5,10 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd,  $J$  = 13,6, 3,7, 1H, H-7), 4,08 (dd,  $J$  = 13,6, 8,0, 1H, H-7), 3,58 (dd,  $J$  = 17,3, 10,6, 1H, H-4'), 3,30 (dd,  $J$  = 17,3, 6,1, 1H, H-4'), 2,33 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  161,6 (q,  $J$  = 35,3, C-4), 157,1 (C-3'), 155,3 (C-6), 154,7 (C-2), 140,3, 129,5, 126,8, 126,2 (Ar), 119,6 (q,  $J$  = 277,5,  $\text{CF}_3$ ), 99,0 (q,  $J$  = 1,8, C-5), 76,8 (C-5'), 53,9 (C-7), 38,0 (C-4'), 21,0 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (337,10): C, 56,97; H, 4,18; N, 12,46%. Encontrado: C, 57,18; H, 4,03; N, 12,48%

EM: m/z (intensidade relativa %) 338  $\text{M}^+$  (23), 319 (16), 160 (16), 118 (100), 57 (50).

**1-((3-(2-Metoxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7b(p):** Sólido branco, 92%, P.F. = 142 – 143 °C (recristalizado em clorofórmio)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 8,54 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,50 (d, *J* = 7,6, 1H, Ar), 7,43 (t, *J* = 7,9, 1H, Ar), 7,10 (d, *J* = 8,4, 1H, Ar), 6,97 (t, *J* = 7,5, 1H, Ar), 6,90 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,09 – 5,01 (m, 1H, H-5'), 4,23 (dd, *J* = 13,5, 3,5, 1H, H-7), 4,13 (dd, *J* = 13,6, 7,3, 1H, H-7), 3,82 (s, 3H, OMe), 3,60 (dd, *J* = 17,8, 10,6, 1H, H-4'), 3,38 – 3,30 (m, 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 161,4 (q, *J* = 35,4, C-4) 157,3 (Ar), 156,2 (C-3'), 155,4 (C-6), 154,6 (C-2), 131,7, 129,0, 120,5 (Ar), 119,51 (q, *J* = 277,5, CF<sub>3</sub>), 117,9, 112,2 (Ar), 98,8 (q, *J* = 1,8, C-5), 76,8 (C-5'), 55,7 (OMe), 53,5 (C-7), 40,1 (C-4')

Anal. cal. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (353,10): C, 54,39; H, 3,99; N, 11,89%. Encontrado: C, 54,42; H, 3,89; N, 11,92%.

EM: m/z (intensidade relativa %) 353 M<sup>+</sup> (6), 134 (29), 95 (13), 71 (19), 57 (100).

**1-((3-(4-Metoxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7b(q):** Sólido branco, 99%, P.F. = 188 – 190 °C (recristalizado em clorofórmio)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 8,56 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,60 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 7,01 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 6,90 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,09 – 5,01 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd, *J* = 13,5, 3,7, 1H, H-7), 4,08 (dd, *J* = 13,5, 8,1, 1H, H-7), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,58 (dd, *J* = 17,2, 10,5, 1H, H-4'), 3,35 – 3,27 (m, 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 161,4 (q, *J* = 35,4, C-4), 160,8 (Ar), 156,5 (C-3'), 155,3 (C-6), 154,5 (C-2), 128,3, 121,3 (Ar), 119,48 (q, *J* = 277,3, CF<sub>3</sub>), 114,2 (Ar), 98,8 (q, *J* = 1,6, C-5), 76,4 (C-5'), 55,3 (OMe), 53,7 (C-7), 37,9 (C-4')

Anal. cal. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (353,10): C, 54,39; H, 3,99; N, 11,89%. Encontrado: C, 54,42; H, 3,86; N, 11,87%.

**(E)-1-((3-estiril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1H)-ona 7b(r):** Sólido branco, 59%, P.F. = 229 – 230%, (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 8,52 (d, *J* = 6,6, 1H, H-6), 7,61 (d, *J* = 7,6, 2H, Ar), 7,37 (dt, *J* = 22,8, 7,1, 3H, Ar), 7,10 (d, *J* = 16,4, 1H, =CH), 6,97 (d, *J* = 16,4, 1H, =CH), 6,88 (d, *J* = 6,6, 1H, H-5), 5,08 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,26 (dd, *J* = 13,5, 3,8,

<sup>1</sup>H, H-7), 4,08 (dd,  $J = 13,5, 8,0$ , 1H, H-7), 3,44 (dd,  $J = 16,9, 10,6$ , 1H, H-4'), 3,21 – 3,13 (m, 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  161,3 (q,  $J = 35,2$ , C-4), 157,9 (C-3'), 155,0 (C-6), 154,3 (C-2), 137,2, 135,5, 128,8, 128,6, 126,9, 116,9 (estiril), 119,3 (q,  $J = 277,5$ , CF<sub>3</sub>), 98,6 (q,  $J = 1,6$ , C-5), 76,7 (C-5'), 53,4 (C-7), 36,3 (C-4')

Anal. cal. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (349,10): C, 58,45; H, 4,04; N, 12,03%. Encontrado: C, 58,06; H, 4,15; N, 11,88%

**1-((3-(2-Hidroxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7b(s):** Sólido bege, 55%, P.F. = 212 – 213 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  9,73 (s, 1H, OH), 9,73 (s, 1H, OH), 8,54 (d,  $J = 6,6$ , 1H, H-6), 7,44 (dd,  $J = 7,8, 1,6$ , 1H, Ar), 7,35 – 7,30 (m, 1H, Ar), 6,98 – 6,88 (m, 2H, Ar), 6,87 (d,  $J = 6,6$ , 1H, H-5), 5,13 – 5,03 (m, 1H, H-5'), 4,28 (dd,  $J = 13,6, 3,8$ , 1H, H-7), 4,14 (dd,  $J = 13,6, 7,9$ , 1H, H-7), 3,71 (dd,  $J = 17,6, 10,5$ , 1H, H-4'), 3,44 (dd,  $J = 17,6, 6,1$ , 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  161,3 (q,  $J = 35,2$ , C-4), 157,9 (Ar), 156,0 (C-3'), 155,0 (C-6), 154,3 (C-2), 131,4, 128,9 (Ar), 119,3 (q,  $J = 277,5$ , CF<sub>3</sub>) 119,2, 116,2, 114,5 (Ar), 98,6 (q,  $J = 1,7$ , C-5), 76,1 (C-5'), 53,3 (C-7), 38,9 (C-4')

Anal. cal. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (339,08): C, 53,10; H, 3,57; N, 12,39%. Encontrado: C, 52,77; H, 3,76; N, 12,08%

**6-Fenil-1-((3-fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7c(l):** Cristais branco, 97%, P.F. = 195 – 196 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  7,62 – 7,50 (m, 7H, Ar), 7,45 – 7,37 (m, 3H, Ar), 6,81 (s, 1H, H-5), 5,13 – 5,04 (m, 1H, H-5'), 4,10 (dd,  $J = 13,9, 3,9$ , 1H, H-7), 3,97 (dd,  $J = 13,8, 8,6$ , 1H, H-7), 3,51 (dd,  $J = 17,2, 10,4$ , 1H, H-4'), 3,13 (dd,  $J = 17,3, 5,4$ , 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,3 (C-6), 160,1 (q,  $J = 35,1$ , C-4), 156,8 (C-3'), 155,0 (C-2), 132,2, 130,4, 130,1, 128,8, 128,6, 128,5, 128,3, 126,5 (Ar), 119,5 (q,  $J = 277,9$ , CF<sub>3</sub>), 101,07 (q,  $J = 1,9$ , C-5), 76,0 (C-5'), 50,2 (C-7), 38,1 (C-4')

Anal. cal. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (399,12): C, 63,16; H, 4,04; N, 10,52%. Encontrado: C, 63,09; H, 4,09; N, 10,51%.

EM: m/z (intensidade relativa %) 399 M<sup>+</sup> (5), 103 (27), 57 (100).

**1-((3-(4-Fluorfenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-6-fenil-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-on 7c(m):** Sólido amarelo, 95%, P.F. = 152 – 154 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 7,61 – 7,54 (m, 4H, Ar), 7,53 – 7,48 (m, 3H, Ar), 7,24 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 6,79 (s, 1H, H-5), 5,14 – 5,06 (m, 1H, H-5'), 4,11 (dd, *J* = 13,8, 3,9, 1H, H-7), 3,99 (dd, *J* = 13,7, 8,5, 1H, H-7), 3,50 (dd, *J* = 17,3, 10,5, 1H, H-4'), 3,13 (dd, *J* = 17,3, 5,3, 1H, H-4')

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 165,4 (C-6), 163,1 (d, *J* = 248,4, Ar), 160,2 (q, *J* = 35,2, C-4), 156,0 (C-3'), 155,1 (C-2), 132,3, 130,5, 128,9 (d, *J* = 8,5, Ar), 128,6, 128,5 (Ar), 125,4 (d, *J* = 3,2, Ar), 119,62 (q, *J* = 277,6, CF<sub>3</sub>), 101,2 (q, *J* = 1,3, C-5), 76,2 (C-5'), 50,3 (C-7), 38,2 (C-4')

Anal. cal. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (417,11): C, 60,43; H, 3,62; N, 10,07%. Encontrado: C, 60,38; H, 3,53; N, 10,11%.

EM: m/z (intensidade relativa %) 417 M<sup>+</sup> (100), 396 (8), 241 (15), 180 (20), 162 (17), 122 (42), 57 (17).

**6-Fenil-1-((3-(o-toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7c(n):** Sólido branco, 90%, P.F. = 160 – 162 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 7,62 – 7,57 (m, 2H, Ar), 7,55 – 7,49 (m, 3H, Ar), 7,33 – 7,21 (m, 4H, Ar), 6,81 (s, 1H, H-5), 5,10 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,11 (dd, *J* = 13,7, 3,7, 1H, H-7), 4,01 (dd, *J* = 13,7, 8,6, 1H, H-7), 3,61 (dd, *J* = 17,2, 10,5, 1H, H-4'), 3,12 (dd, *J* = 17,2, 4,7, 1H, H-4'), 2,24 (s, 3H, Me)

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 165,4 (C-6), 160,0 (q, *J* = 35,3, C-4), 157,5 (C-3'), 155,0 (C-2), 136,8, 132,4, 131,0, 130,4, 129,3, 128,9, 128,6, 128,4, 128,0, 125,8 (Ar), 119,6 (q, *J* = 277,5, CF<sub>3</sub>), 101,2 (q, *J* = 1,4, C-5), 74,8 (C-5'), 50,1 (C-7), 40,5 (C-4'), 21,9 (Me)

Anal. cal. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (413,14): C, 63,92; H, 4,39; N, 10,16%. Encontrado: C, 63,70; H, 4,41; N, 10,13%.

**6-Fenil-1-((3-(p-toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-ona 7c(o):** Sólido branco, 83%, P.F. = 160 – 163 °C (recristalizado em etanol)

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/TMS) δ 7,60 – 7,56 (m, 2H, Ar), 7,53 – 7,49 (m, 3H, Ar), 7,42 (d, *J* = 8,1, 2H, Ar), 7,22 (d, *J* = 8,0, 2H, Ar), 6,81 (s, 1H, H-5), 5,11 – 5,03

(m, 1H, H-5'), 4,10 (dd,  $J = 13,8, 4,0$ , 1H, H-7), 3,96 (dd,  $J = 13,7, 8,5$ , 1H, H-7), 3,48 (dd,  $J = 17,2, 10,4$ , 1H, H-4'), 3,10 (dd,  $J = 17,3, 5,4$ , 1H, H-4'), 2,32 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,4 (C-6), 160,0 (q,  $J = 35,2$ , C-4), 156,6 (C-3'), 155,0 (C-2), 140,0, 132,2, 130,5, 129,2, 128,6, 128,4, 126,5, 126,0 (Ar), 119,6 (q,  $J = 277,8$ ,  $\text{CF}_3$ ), 101,1 (q,  $J = 1,8$ , C-5), 75,7 (C-5'), 50,3 (C-7), 38,1 (C-4'), 20,9 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (413,14): C, 63,92; H, 4,39; N, 10,16%. Encontrado: C, 63,95; H, 4,61; N, 10,23%.

**1-((3-(2-Metoxfenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-6-fenil-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-one 7c(p):** Sólido branco, 86%, P.F. = 122 – 123 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  7,60 – 7,52 (m, 5H, Ar), 7,44 – 7,39 (m, 1H, Ar), 7,28 (dd,  $J = 7,7, 1,6$ , 1H, Ar), 7,07 (d,  $J = 8,3$ , 1H, Ar), 6,95 (t,  $J = 7,5$ , 1H, Ar), 6,81 (s, 1H, H-5), 5,08 – 5,00 (m, 1H, H-5'), 4,09 (dd,  $J = 13,7, 3,9$ , 1H, H-7), 3,95 (dd,  $J = 13,7, 8,5$ , 1H, H-7), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,51 (dd,  $J = 17,7, 10,3$ , 1H, H-4'), 3,06 (dd,  $J = 17,8, 4,9$ , 1H, H-4')

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,6 (C-6), 160,1 (q,  $J = 35,2$ , C-4), 157,3 (Ar), 156,0 (C-3'), 155,1 (C-2), 132,3, 131,7, 130,5, 128,8, 128,7, 128,5, 120,5 (Ar), 119,7 (q,  $J = 277,7$ ,  $\text{CF}_3$ ), 117,9, 112,2 (Ar), 101,2 (q,  $J = 1,7$ , C-5), 75,6 (C-5'), 55,7 (OMe), 50,1 (C-7), 40,7 (C-4')

Anal. cal. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (429,13): C, 61,54; H, 4,23; N, 9,79%. Encontrado: C, 61,30; H, 4,30; N, 9,82%.

**1-((3-(4-Metoxfenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-6-fenil-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1H)-one 7c(q):** Sólido branco, 95%, P.F. 140 – 142 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  7,63 – 7,40 (m, 7H, Ar), 6,96 (d,  $J = 8,9$ , 2H, Ar), 6,78 (s, 1H, H-5), 5,11 – 4,98 (m, 1H, H-5'), 4,11 (dd,  $J = 13,7, 4,1$ , 1H, H-7), 3,97 (dd,  $J = 13,7, 8,4$ , 1H, H-7), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,46 (dd,  $J = 17,1, 10,4$ , 1H, H-4'), 3,09 (dd,  $J = 17,2, 5,4$ , 1H, H-4')

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,3 (C-6), 160,7 (Ar), 160,0 (q,  $J = 35,3$ , C-4), 156,1 (C-3'), 154,9 (C-2), 132,2, 130,4, 128,5, 128,3, 128,1, 121,2 (Ar), 119,5 (q,



$J = 277,8$ ,  $\text{CF}_3$ ),  $114,1$  (Ar),  $101,0$  (C-5),  $75,6$  (C-5'),  $55,2$  (OMe),  $50,2$  (C-7),  $38,2$  (C-4')

Anal. cal. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (429,13): C, 61,54; H, 4,23; N, 9,79%. Encontrado: C, 61,00; H, 4,62; N, 8,92%.

**1-((3-Fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-6-(*p*-toluil)-4-(trifluormetil)pirimidin-**

**2(1*H*)-ona 7d(l):** Sólido branco, 89%, P.F. =  $137 - 138$  °C (recristalizando em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  7,57 – 7,40 (m, 7H, Ar), 7,32 (d,  $J = 7,9$ , 2H, Ar), 6,78 (s, 1H, H-5), 5,13 – 5,05 (m, 1H, H-5'), 4,11 (dd,  $J = 13,8$ , 4,2, 1H, H-7), 4,03 (dd,  $J = 13,7$ , 8,4, 1H, H-7), 3,52 (dd,  $J = 17,2$ , 10,4, H-4'), 3,14 (dd,  $J = 17,3$ , 5,4, H-4'), 2,32 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  165,7 (C-6), 160,0 (q,  $J = 35,1$ , C-4), 156,9 (C-3'), 155,1 (C-2), 140,5, 130,2, 129,5, 129,2, 128,8, 128,7, 128,5, 126,6 (Ar), 119,6 (q,  $J = 277,9$ ,  $\text{CF}_3$ ), 101,2 (q,  $J = 1,6$ , C-5), 76,0 (C-5'), 50,2 (C-7), 38,1 (C-4'), 20,8 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (413,14): C, 63,92; H, 4,39; N, 10,16%. Encontrado: C, 63,92; H, 4,38; N, 9,99%.

**1-((3-(4-Fluorfenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-6-(*p*-toluil)-4-**

**(trifluormetil)pirimidin-2(1*H*)-ona 7d(m):** Óleo verde-claro, 81% (purificado em coluna em sílica gel (70–230 mesh), hexano:acetado de etila 10:1 como eluente)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  7,61 – 7,53 (m, 2H, Ar), 7,46 (d,  $J = 7,9$ , 2H, Ar), 7,34 – 7,22 (m, 4H, Ar), 6,77 (s, 1H, H-5), 5,12 – 5,04 (m, 1H, H-5'), 4,13 – 3,98 (m, 2H, H-7), 3,50 (dd,  $J = 17,2$ , 10,4, 1H, H-4'), 3,12 (dd,  $J = 17,3$ , 5,4, 1H, H-4'), 2,32 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$ )  $\delta$  165,6 (C-6), 163,1 (d,  $J = 248,1$ , Ar), 160,0 (q,  $J = 35,0$ , C-4), 156,0 (C-3'), 155,1 (C-2), 140,5, 129,5, 129,1 (Ar), 128,9 (d,  $J = 8,7$ , Ar), 128,4 (Ar), 125,4 (d,  $J = 3,2$ , Ar), 119,6 (d,  $J = 272,2$ ,  $\text{CF}_3$ ), 115,8 (d,  $J = 22,0$ , Ar), 101,2 (q,  $J = 1,1$ , C5), 76,2 (C-5'), 50,1 (C-7), 38,2 (C-4'), 20,8 (Me)

**6-(*p*-Toluil)-1-((3-(*o*-toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-**

**2(1*H*)-ona 7d(n):** Sólido branco, 97%, P.F. =  $130 - 131$  °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ar), 7,34 – 7,21 (m, 6H, Ar), 6,74 (s, 1H, H-5), 5,10 – 5,02 (m, 1H, H-5'), 4,15 – 4,02 (m, 2H, H-7), 3,60 (dd,  $J = 17,2, 10,4$ , 1H, H-4'), 3,09 (dd,  $J = 17,2, 4,8$ , 1H, H-4'), 2,35 (s, 3H, Me), 2,25 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,6 (C-6), 159,9 (q,  $J = 35,2$ , C-4), 157,4 (C-3'), 155,0 (C-2), 140,4, 136,7, 131,0, 129,5, 129,3, 129,1, 128,8, 128,4, 128,0, 125,8 (Ar), 119,6 (q,  $J = 277,6$ ,  $\text{CF}_3$ ), 101,1 (q,  $J = 1,8$ , C-5), 74,9 (C-5'), 50,0 (C-7), 40,6 (C-4'), 21,6 (Me), 20,7 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (427,15): C, 64,63; H, 4,72; N, 9,83%. Encontrado: C, 64,48; H, 4,72; N, 9,84%.

**6-(*p*-Toluil)-1-((3-(*p*-toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-4-(trifluormetil)pirimidin-2(1*H*)-ona 7d(o)**: Sólido branco, 80%, P.F. = 166 – 167 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  7,47 (d,  $J = 8,1$ , 2H, Ar), 7,42 (d,  $J = 8,1$ , 2H, Ar), 7,31 (d,  $J = 7,8$ , 2H, Ar), 7,23 (d,  $J = 7,9$ , 2H, Ar), 6,74 (s, 1H, H-5), 5,11 – 5,03 (m, 1H, H-5'), 4,12 (dd,  $J = 13,7, 4,3$ , 1H, H-7), 4,03 (dd,  $J = 13,7, 8,2$ , 1H, H-7), 3,47 (dd,  $J = 17,2, 10,4$ , 1H, H-4'), 3,09 (dd,  $J = 17,2, 5,6$ , 1H, H-4'), 2,33 (s, 6H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,5 (C-6), 159,9 (q,  $J = 35,2$ , C-4), 156,5 (C-3'), 155,0 (C-2), 140,4, 139,9, 129,4, 129,1, 129,0, 128,3, 126,4, 126,0 (Ar), 119,5 (q,  $J = 277,5$ ,  $\text{CF}_3$ ), 101,0 (q,  $J = 1,7$ , C-5), 75,8 (C-5'), 50,1 (C-7), 38,1 (C-4'), 20,8 (Me), 20,7 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  (427,15): C, 64,63; H, 4,72; N, 9,83%. Encontrado: C, 64,43; H, 4,70; N, 10,07%.

**1-((3-(2-Metoxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-6-(*p*-toluil)-4-**

**(trifluormetil)pirimidin-2(1*H*)-ona 7d(p)**: Sólido branco, 81%, P.F. = 170 – 171 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  7,48 – 7,37 (m, 3H, Ar), 7,33 (d,  $J = 7,9$ , 2H, Ar), 7,27 (dd,  $J = 7,6, 1,4$ , 1H, Ar), 7,07 (d,  $J = 8,4$ , 1H, Ar), 6,94 (t,  $J = 7,5$ , 1H, Ar), 6,74 (s, 1H, H-5), 5,07 – 4,99 (m, 1H, H-5'), 4,09 (dd,  $J = 13,7, 4,2$ , 1H, H-7), 4,00 (dd,  $J = 13,7, 8,3$ , 1H, H-7), 3,77 (s, 3H, OMe), 3,49 (dd,  $J = 17,7, 10,3$ , 1H, H-4'), 3,04 (dd,  $J = 17,7, 4,9$ , 1H, H-4'), 2,36 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,7 (C-6), 160,0 (q,  $J = 35,1$ , C-4), 157,2 (Ar), 155,9 (C-3'), 155,1 (C-2), 140,5, 131,6, 129,5, 129,1, 128,7, 128,4, 120,4 (Ar), 119,6 (q,  $J = 277,6$ ,  $\text{CF}_3$ ), 117,9, 112,1 (Ar), 101,1 (q,  $J = 1,7$ , C-5), 75,5 (C-5'), 55,6 (OMe), 49,8 (C-7), 40,7 (C-4'), 20,8 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (443,15): C, 62,30; H, 4,55; N, 9,48%. Encontrado: C, 62,74; H, 4,61; N, 9,55%.

EM: m/z (intensidade relativa %) 444  $\text{M}^+$  (10), 173 (14), 133 (41), 57 (100).

#### 1-((3-(4-Metoxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-6-(*p*-toluil)-4-

(trifluormetil)pirimidin-2(1*H*)-ona **7d(q)**: Sólido branco, 81%, P.F. = 173 – 175 °C (recristalizado em etanol)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  7,48 (d,  $J = 8,2$ , 4H, Ar), 7,32 (d,  $J = 7,8$ , 2H, Ar), 6,98 (d,  $J = 8,3$ , 2H, Ar), 6,77 (s, 1H, H-5), 5,13 – 5,01 (m, 1H, H-5'), 4,12 (dd,  $J = 13,7$ , 3,6, 1H, H-7), 4,02 (dd,  $J = 13,5$ , 8,4, 1H, H-7), 3,80 (s, 3H, OMe), 3,48 (dd,  $J = 16,2$ , 10,9, 1H, H-4'), 3,10 (dd,  $J = 17,1$ , 5,2, 1H, H-4'), 2,33 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS)  $\delta$  165,7 (C-6), 160,8 (Ar), 160,0 (q,  $J = 35,1$ , C-4), 156,3 (C-3'), 155,1 (C-2), 140,5, 129,5, 129,2, 128,5, 128,2, 121,3 (Ar), (q,  $J = 277,6$ ,  $\text{CF}_3$ ), 114,1 (Ar), 101,2 (C-5), 75,7 (C-5'), 55,3 (OMe), 50,2 (C-7), 38,3 (C-4'), 20,8 (Me)

Anal. cal. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (443,15): C, 62,30; H, 4,55; N, 9,48%. Encontrado: C, 62,26; H, 4,75; N, 9,27%.

EM: m/z (intensidade relativa %) 443  $\text{M}^+$  (19), 175 (28), 134 (73), 57 (100).

#### 6.3.4. Síntese de 3-alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona **8a,j,k**

As 3-alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-onas da série **8** foram sintetizadas conforme modificação da metodologia desenvolvida por Zanatta e col.<sup>113</sup>

Em um balão foi adicionado 5 mmols das 4-alcoxi-1,1,1,-triclora-3-alquen-2-onas **1a,j,k** e 5,5 mmols da *N*-alilisotiureia. Adicionou-se 5,5 mL de uma solução 1M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,5 mmols) e em seguida, sob agitação vigorosa, elevou-se a temperatura até o refluxo e reagiu-se durante 40 min. Terminado o tempo reacional, os produtos **8a,j,k** foram isolado por extração com diclorometano e água deionizada. A fase orgânica foi desumidificada a partir da adição de sulfato de sódio anidro,

filtrada e o produto foi concentrado em evaporador rotatório. Os óleos resultantes foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como eluente uma solução de acetato de etila em hexano.

**3-Alil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona 8a:** Óleo castanho, 98%, (purificado em coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente solução de acetato de etila:hexano 1:10)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J = 6,4$ , 1H, H-6), 6,20 (d,  $J = 6,4$ , 1H, H-5), 5,92 – 5,82 (m, 1H, H-8), 5,28 – 5,22 (m, 2H, H-9), 4,68 (dt,  $J = 5,6$ , 1,5, 2H, H-7), 2,55 (s, 3H, SMe)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,5 (C-2), 161,8 (C-4), 152,1 (C-6), 130,0 (C-8), 118,9 (C-9), 110,3 (C-5), 46,4 (C-7), 15,1 (SMe)

**3-Alil-5-metil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona 8j:** Óleo castanho, 96%, (purificado em coluna cromatográfica em sílica gel tendo como eluente solução de acetato de etila:hexano 4:10)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  7,65 (q,  $J = 1,1$ , 1H, H-6), 5,89 (ddt,  $J = 16,3$ , 10,6, 5,7, 1H, H-8), 5,34 – 5,21 (m, 2H, H-9), 4,69 (dt,  $J = 5,7$ , 1,5, 2H, H-7), 2,53 (s, 3H, SMe), 2,02 (d,  $J = 1,1$ , 3H, Me),

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  162,6 (C-2), 160,1 (C-4), 149,1 (C-6), 130,4 (C-8), 119,2 (C-5), 118,8 (C-9), 46,5 (C-7), 14,8 (SMe), 13,2 (Me)

EM:  $m/z$  (intensidade relativa %) = 196  $\text{M}^+$  (46), 181 (100), 167 (13), 149 (65), 98 (13).

#### 6.3.5. Síntese das 3-((3-aril-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)-2-(metltio)-pirimidin-4(3H)-onas **9a(l,o,q)**

À solução contendo 8 mL de THF e 1,2 mmol das oximas **4l,o,q**, foi adicionado 1,3 mmol de NCS e 1 mmol (0,1 mL) de HCl concentrado. Esta mistura permaneceu sob agitação magnética constante, à temperatura ambiente, durante 2 h. Após, foi adicionado 1 mmol da pirimidinona **8a** e, gota a gota, foi adicionado 3,9 mmols (0,54 mL) de trietilamina. Elevou-se a temperatura do sistema até o refluxo e deixou-se reagindo durante 16 horas. Não houve monitoramento por CCD. Após, o

produto foi concentrado em evaporador à pressão reduzida e separado dos sais gerados através de extração, utilizando diclorometano como solvente. A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 3% (1 x 20 mL) e água deionizada (2 x 40 mL). À fase orgânica foi adicionado sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido através de evaporador rotatório à pressão reduzida.

Os produtos foram obtidos sob a forma de sólidos e purificados através de recristalização, utilizando etanol como solvente.

**2-(Metiltio)-3-((3-fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona 9a(l):**

Sólido marrom, 83%, P.F. = 159 – 161 °C

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 6,4$ , 1H, H-6), 7,70 – 7,66 (m, 2H, Ar), 7,42 – 7,38 (m, 3H, Ar), 6,20 (d,  $J = 6,4$ , 1H, H-5), 5,23 – 5,14 (m, 1H, H-5'), 4,39 (dd,  $J = 14,2$ , 5,4, 1H, H-7), 4,14 (dd,  $J = 14,2$ , 7,1, 1H, H-7), 3,46 (dd,  $J = 16,8$ , 10,3, 1H, H-4'), 3,30 (dd,  $J = 16,9$ , 6,1, 1H, H-4'), 2,57 (s, 3H, SMe)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  164,2 (C-2), 162,3 (C-4), 156,8 (C-3'), 152,2 (C-6), 130,4, 129,3, 128,8, 127,0 (Ar), 110,4 (C-5), 77,4 (C-5'), 48,1 (C-7), 39,0 (C-4'), 15,5 (SMe)

Anal. cal. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (301,09): C, 59,78; H, 5,02; N, 13,94%. Encontrado: C, 58,51; H, 4,97; N, 13,19%.

**2-(Metiltio)-3-((3-(*p*-toluil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona 9a(o):**

Cristal marrom, 92%, P.F. = 175 – 177 °C

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J = 6,4$ , 1H, H-6), 7,57 (d,  $J = 8,1$ , 2H, Ar), 7,21 (d,  $J = 8,0$ , 2H, Ar), 6,20 (d,  $J = 6,4$ , 1H, H-5), 5,26 – 5,10 (m, 1H, H-5'), 4,38 (dd,  $J = 14,2$ , 5,3, 1H, H-7), 4,12 (dd,  $J = 14,2$ , 7,2, 1H, H-7), 3,44 (dd,  $J = 16,8$ , 10,3, 1H, H-4'), 2,56 (s, 3H, SMe), 2,38 (s, 3H, Me)

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  164,2 (C-2), 162,3 (C-4), 156,7 (C-3'), 152,2 (C-6), 140,7, 129,5, 126,9, 126,4 (Ar), 110,4 (C-5), 77,2 (C-5'), 48,1 (C-7), 39,1 (C-4'), 21,5 (Me), 15,6 (SMe)

Anal. cal. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (315,10): C, 60,93; H, 5,43; N, 13,32%. Encontrado: C, 61,13; H, 5,49; N, 12,97%

**2-(Metiltio)-3-((3-(4-metoxifenil)-4,5-diidroisoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(3H)-ona****9a(q)**: Sólido marrom, 97%, P.F. = 156 – 157 °C

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (d, *J* = 6,4, 1H, H-6), 7,63 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 6,92 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 6,21 (d, *J* = 6,4, 1H, H-5), 5,24 – 5,09 (m, 1H, H-5'), 4,38 (dd, *J* = 14,2, 5,2, 1H, H-7), 4,13 (d, *J* = 7,4, 1H, H-7), 3,84 (s, 3H, OMe), 3,45 (dd, *J* = 16,8, 10,3, 1H, H-4'), 3,27 (dd, *J* = 16,8, 5,9, 1H, H-4'), 2,57 (s, 3H, Me)

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 164,2 (C-2), 162,3 (C-4), 161,3 (Ar), 156,1 (C-3'), 152,2 (C-6), 128,5, 121,6, 114,2 (Ar), 110,3 (C-5), 77,0 (C-5'), 55,4 (OMe), 48,1 (C-4), 39,2 (C-4'), 15,6 (SMe)

Anal. cal. para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (331,10): C, 57,99; H, 5,17; N, 12,68%. Encontrado: C, 57,87; H, 5,25; N, 12,86%

**6.3.6. Síntese de 3-alilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (10a)**

Em um balão contendo 1 mmol da pirimidinona **8a** e 5 mL de MeOH, foi adicionado 1,5 mmol de Oxone, previamente dissolvido em 5 mL de H<sub>2</sub>O. Esta mistura foi mantida em agitação constante, sob refluxo, durante 16 horas. A mistura resultante foi resfriada e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água deionizada (2 x 30 mL) e, após, a umidade foi removida pela a adição de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada. O produto foi obtido sob a forma de um sólido branco, com rendimento de 12% e não necessitou etapa de purificação.

**3-alilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona 10a**: Sólido branco, 12%, P.F. = 116 – 118 °C

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10,78 (s, 1H, NH), 7,41 (d, *J* = 7,6, 1H, H-6), 5,81 (ddd, *J* = 22,0, 10,5, 5,3, 1H, H-8), 5,59 (d, *J* = 7,6, 1H, H-5), 5,06 (dd, *J* = 13,1, 10,0, 2H, H-9), 4,36 (d, *J* = 5,1, 2H, H-7)

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO) δ 162,6 (C-2), 151,1 (C-4), 140,5 (C-6), 132,6 (C-8), 116,2 (C-9), 99,6 (C-5), 41,3 (C-7).

### 6.3.7. Síntese das 4-(3-aryl-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamida **13c-i**

A uma solução do cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida em 8 mL de metanol, foi adicionado 1 mL de solução 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e deixou-se sob agitação, à temperatura ambiente, durante 15 minutos, para que houvesse a deprotonação da hidrazina. Após, adicionou-se 1 mmol das 4-alcoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-e-onas **1c-i** e deixou-se reagindo em temperatura ambiente, sob agitação constante, durante 3 horas. O período de reação foi determinado por CCD. Após, evaporou-se o MeOH e extraiu-se o sólido resultante com acetato de etila e água deionizada até pH neutro. A umidade da fase orgânica foi removida pela adição de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o produto foi concentrado em rotaevaporador. A purificação dos compostos foi feita em coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e, como eluente, misturas de hexano e acetato de etila. Os produtos foram obtidos sob a forma de sólidos, com rendimentos de 75–97% e foram identificados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, espectrometria de infravermelho, análise elementar ou espectrometria de massas de alta resolução.

#### **4-(5-Hidroxi-3-fenil-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-**

**il)benzenosulfonamida (13c):** Sólido bege, 94%, P.F. = 177-178 °C (acetato de etila:hexano 2:8);

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H, OH), 7,83–7,72 (m, 4H, Ar), 7,66–7,58 (m, 2H, Ar), 7,51–7,42 (m, 3H, Ar), 7,06 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,95 (d, *J* = 19,3, 1H, H-4), 3,65 (d, *J* = 19,5, 1H, H-4);

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO) δ 148,5 (C-3), 145,0, 136,0, 130,9, 129,8, 128,8, 126,5, 126,0 (Ar), 123,5 (q, *J* = 287,9, CF<sub>3</sub>), 116,1 (Ar), 92,7 (q, *J* = 31,9, C-5), 44,1 (C-4);  
Anal. calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (385,07): C, 49,87; H, 3,66; N, 10,90%,  
Encontrado: C, 50,01; H, 3,90; N, 10,94%;

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3364, 3271, 1392, 1291, 1258, 1157.

#### **4-(5-Hidroxi-3-(*p*-toluil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-**

**il)benzenosulfonamida (13d):** Sólido laranja claro, 80%, P.F. = 190-192 °C (acetato de etila:hexano 1:1);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,50 (s, 1H, OH), 7,77 – 7,67 (m, 4H, Ar), 7,60 (d,  $J = 8,9$ , 2H, Ar), 7,28 (d,  $J = 8,0$ , 2H, Ar), 7,14 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,94 (d,  $J = 19,1$ , 1H, H-4), 3,62 (d,  $J = 18,7$ , 1H, H-4), 2,36 (s, 3H, Me);

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO)  $\delta$  148,6 (C-3), 145,1, 139,7, 135,9, 129,5, 128,3, 126,6, 126,0 (Ar), 124,1 (q,  $J = 287,8$ ,  $\text{CF}_3$ ), 116,0 (Ar), 93,1 (q,  $J = 31,9$ , C-5), 44,2 (C-4), 21,0 (Me); HRMS-ESI:  $\text{MH}^+$  calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 400,0943; Encontrado: 400,0942;

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3377, 3272, 1391, 1307, 1256, 1147.

#### **4-(3-(4-Fluorfenil)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-**

**il)benzenosulfonamida (13e):** Sólido amarelo, 82%, P.F. = 197-198 °C (acetato de etila:hexano 4:6);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,40 (s, 1H, OH), 7,87 – 7,81 (m, 2H, Ar), 7,73 (d,  $J = 8,5$ , 2H, Ar), 7,60 (d,  $J = 8,4$ , 2H, Ar), 7,29 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H, Ar), 7,05 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,95 (d,  $J = 19,1$ , 1H, H-4), 3,64 (d,  $J = 19,2$ , 1H, H-4);

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO)  $\delta$  162,8 (d,  $J = 247,9$ , Ar), 147,5 (C-3), 144,8, 136,1 (Ar), 128,0 (d,  $J = 8,5$ , Ar), 127,5 (d,  $J = 3,2$ , Ar), 126,3 (Ar), 123,8 (q,  $J = 287,9$ ,  $\text{CF}_3$ ), 116,2 (Ar), 115,6 (d,  $J = 22,0$ , Ar), 93,2 (q,  $J = 32,0$ , C-5), 44,0 (C-4); Anal. calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (403,06): C, 47,64; H, 3,25; N, 10,42%, Encontrado: C, 47,37; H, 3,48, N, 10,17%;

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3379, 3322, 3262, 1390, 1294, 1230, 1152.

#### **4-(5-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-**

**il)benzenosulfonamida (13f):** Sólido laranja, 87%, P.F. = 195-196 °C (acetato de etila:hexano 7:3);

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,48 (s, 1H, OH), 7,72 (d,  $J = 8,8$ , 4H, Ar), 7,59 (d,  $J = 8,7$ , 2H, Ar), 7,14 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,01 (d,  $J = 8,6$ , 2H, Ar), 3,92 (d,  $J = 19,0$ , 1H, H-4), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,60 (d,  $J = 19,0$ , 1H, H-4);

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO)  $\delta$  160,5 (Ar), 148,2 (C-3), 145,0, 135,7, 127,4, 126,3 (Ar), 123,9 (q  $J = 288,1$ ,  $\text{CF}_3$ ), 123,5, 115,9, 114,2 (Ar), 92,9 (q,  $J = 31,7$ , C-5), 55,2 (OMe), 44,2 (C-4); HRMS-ESI:  $\text{MH}^+$  calcd. Para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 416,0892; Encontrado: 416,0899;

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3338, 3257, 1310, 1247, 1147.



**4-(3-(4-Clorofenil)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-**

**il)benzenosulfonamida (13g):** Sólido branco, 82%, P.F. = 195-197 °C (acetato de etila:hexano 1:1);

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (s, 1H, OH), 7,83 – 7,79 (m, 2H, Ar), 7,78 – 7,74 (m, 2H, Ar), 7,63 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 7,54 – 7,49 (m, 2H, Ar), 7,10 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,97 (d, *J* = 19,1, 1H, H-4), 3,64 (d, *J* = 19,3, 1H, H-4);

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO) δ 147,4 (C-3), 144,8, 136,2, 134,3, 129,8, 128,8, 127,6, 126,5 (Ar), 123,9 (d, *J* = 287,5, CF<sub>3</sub>), 116,2 (Ar), 93,3 (q, *J* = 31,9, C-5), 43,9 (C-4);

HRMS-ESI: MH<sup>+</sup> calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 420,0396; Encontrado: 420,0258.

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3344, 3259, 1320, 1289, 1236, 1152, 1090.

**4-(3-(4-Bromofenil)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-**

**il)benzenosulfonamida (13h):** Sólido bege, 75%, P.F. = 208-209 °C (acetato de etila:hexano 3:7);

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H, OH), 7,76 – 7,71 (m, 4H, Ar), 7,65 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 7,61 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,06 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,95 (d, *J* = 19,1, 1H, H-4), 3,63 (d, *J* = 19,1, 1H, H-4);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 147,5 (C-3), 144,7, 136,3, 131,7, 130,1, 127,8, 126,4 (Ar), 123,8 (q, *J* = 283,0, CF<sub>3</sub>), 122,9, 116,3 (Ar), 93,3 (q, *J* = 35,6, C-5), 43,8 (C-4);

Anal. cal. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (462,98): C, 41,39; H, 2,82; N, 9,05%, Encontrado: C,41,70; H, 2,93, N, 8,85%;

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3383, 3261, 1320, 1255, 1148.

**4-(3-(Fur-2-il)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-**

**il)benzenosulfonamida (13i):** Sólido bege, 97%, P.F. = 186-188 °C (acetato de etila:hexano 4:6);

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H, OH), 7,87 (s, 1H, Ar), 7,74 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,56 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,18 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6,98 (d, *J* = 3,4, 1H, Ar), 6,67 (s, 1H, Ar), 3,88 (d, *J* = 19,0, 1H, H-4), 3,57 (d, *J* = 19,1, 1H, H-4);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 146,0 (C-3), 145,1, 144,9, 140,5, 136,0, 126,6 (Ar), 123,8 (q, *J* = 287,7, CF<sub>3</sub>), 116,0, 112,6, 112,2 (Ar), 92,7 (d, *J* = 31,9, C-5), 43,6 (C-4);

HRMS-ESI: MH<sup>+</sup> calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 376,0579; encontrado: 376,0594;

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3394, 3267, 1317, 1219, 1149, 1094.

### 6.3.8. Procedimento geral para a síntese de 4-(3-aril)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamida **14c-i**

Método A: A uma solução metanólica, contendo os compostos **13c-i** sintetizados anteriormente, foi adicionado 0,5 mL (5 mmols) de ácido clorídrico concentrado e a mistura resultante foi mantida sob refluxo, durante uma hora. Após, a solução foi resfriada até temperatura ambiente, o solvente foi removido e o produto foi extraído com acetado de etila e solução 1 M de NaOH e água, até pH neutro. À fase orgânica foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. Os produtos **14c-i** foram isolados mediante evaporação do solvente.

Método B: a uma solução de cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida em 8 mL de metanol, foi adicionado 1 mL de solução 1 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e deixou-se sob agitação, à temperatura ambiente, durante 15 minutos, para que houvesse a deprotonação da hidrazina. Após, adicionou-se 1 mmol das 4-alcoxi-4-aril-1,1,1-trifluor-3-buten-e-onas **1c-i** e deixou-se reagindo em temperatura ambiente, sob agitação constante, durante 3 horas. Após, foi adicionado 0,5 mL (5 mmols) de ácido clorídrico concentrado e a mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 1 hora. Após, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente, o metanol foi evaporado e o produto foi extraído com acetado de etila e lavado com solução 1 M de NaOH ou Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e água deionizada até pH neutro. À fase orgânica foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada. Os produtos **14c-i** foram obtidos após a remoção completa do solvente, sob a forma de sólidos, com rendimentos de 73–99%, sem necessidade de posterior purificação. Os produtos foram identificados pelas técnicas de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F, por CG-EM, espectroscopia no infravermelho e por análise elementar ou HRMS. Os rendimentos obtidos nos produtos descritos abaixo, foram calculados a partir do resultados conseguidos a partir da utilização do Método B.

**4-(3-Fenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (14c):** Sólido bege, 76%, P.F. = 199-201 °C;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,11 – 8,06 (m, 4H, Ar), 7,97 – 7,93 (m, 2H, Ar), 7,82 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,68 (s, 1H, H-4), 7,52 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,50 – 7,41 (m, 3H, Ar);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  151,6 (C-3), 145,0, 141,0 (Ar), 133,0 (q,  $J = 38,9$ , C-5), 131,0, 129,0, 128,9, 127,0, 126,1, 125,7 (Ar), 119,6 (q,  $J = 269,1$ ,  $\text{CF}_3$ ), 107,5 (q,  $J = 2,3$ , C-4);

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz, DMSO)  $\delta$  -56,3 ( $\text{CF}_3$ );

EM:  $m/z$  (intensidade relativa %) 367 (100,  $\text{M}^+$ ), 286 (16), 267 (7), 207 (10), 77 (4);

HRMS-ESI:  $\text{MH}^+$  calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 368,0681; encontrado: 368,0682;

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3391, 3287, 1322, 1284, 1237, 1154, 1132, 1093.

**4-(3-(*p*-Toluil)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (14d).** Sólido branco, 89%, P.F. = 183-184 °C;

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,08 (d,  $J = 8,5$ , 2H, Ar), 7,88 – 7,81 (m, 5H, Ar), 7,70 (s, 1H, H-4), 7,60 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,30 (d,  $J = 8,2$ , 2H, Ar), 2,36 (s, 3H, Me);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  151,8 (C-3), 144,9, 141,0, 138,5 (Ar), 132,8 (q,  $J = 38,9$ , C-5), 129,5, 128,2, 127,0, 126,2, 125,6 (Ar), 119,6 (q,  $J = 269,2$ ,  $\text{CF}_3$ ), 107,47 (q,  $J = 2,1$ , C-4), 20,9 (Me);

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz, DMSO)  $\delta$  -56,3 ( $\text{CF}_3$ );

EM: ( $m/z$ ): 381 (100,  $\text{M}^+$ ), 300 (14), 281 (6), 207 (5), 91 (5); HRMS-ESI:  $\text{MH}^+$  calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 382,0837; encontrado: 382,0844;

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3352, 3245, 1326, 1288, 1237, 1160, 1115, 1096.

**4-(3-(4-Fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (14e).**

Sólido bege, 73%, P.F. = 206-207 °C;

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO)  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,3$ , 2H, Ar), 8,03 – 7,99 (m, 2H, Ar), 7,84 (d,  $J = 8,2$ , 2H, Ar), 7,80 (s, 1H, H-4), 7,60 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,33 (t,  $J = 8,7$ , 2H, Ar);

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO)  $\delta$  162,4 (d,  $J = 246,1$ , Ar), 150,7 (C-3), 144,9, 140,7 (Ar), 132,9 (q,  $J = 39,0$ , C-5), 127,7 (d,  $J = 8,4$ , Ar), 127,4 (d,  $J = 3,0$ , Ar), 126,8, 125,9 (Ar), 119,4 (q,  $J = 269,3$ ,  $\text{CF}_3$ ), 115,6 (d,  $J = 21,8$ , Ar), 107,4 (d,  $J = 2,1$ , C-4);

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz, DMSO)  $\delta$  -56,4 ( $\text{CF}_3$ ), -112,6 (Ar-F);

EM:  $m/z$  (intensidade relativa %) 385 (100,  $\text{M}^+$ ), 305 (23), 286 (7), 236 (7), 184 (8), 95 (8), 75 (9). Anal. cal. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (385,05): C, 49,87; H, 2,88; N, 10,90%. Encontrado: C, 49,92; H, 2,90, N, 11,02%;

I.V.  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3374, 3274, 3142, 1323, 1290, 1238, 1157, 1125, 1081.

**4-(3-(4-Metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (14f).**

Sólido laranja, 99%, P.F. = 175-177 °C;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, *J* = 8,7, 2H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 7,82 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,67 (s, 1H, H-4), 7,58 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,05 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar), 3,82 (s, 3H, OMe);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 159,9 (Ar), 151,6 (C-3), 144,8, 141,0 (Ar), 132,7 (q, *J* = 38,9, C-5), 127,1, 127,0, 126,1, 123,5 (Ar), 119,6 (q, *J* = 269,3, CF<sub>3</sub>), 114,3 (Ar), 107,2 (q, *J* = 1,9, C-4), 55,2 (OMe);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -56,3 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 397 (100, M<sup>+</sup>), 376 (13), 364 (7), 317 (4), 281 (11), 207 (24); HRMS-ESI: MH<sup>+</sup> calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 398,0786; encontrado: 398,0784;

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3320, 3208, 1348, 1288, 1251, 1155, 1139, 1094.

**4-(3-(4-Clorofenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (14g):**

Sólido bege, 91%, P.F. = 186-187 °C;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 8,06 (d, *J* = 8,3, 2H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,2, 2H, Ar), 7,87 – 7,82 (m, 3H, Ar + H-4), 7,61 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,56 (d, *J* = 8,2, 2H, Ar);

RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO) δ 150,6 (C-3), 145,0, 140,8, 133,7 (Ar), 133,1 (q, *J* = 38,8, C-5), 129,9, 129,1, 127,4, 127,1, 126,3 (Ar), 119,5 (q, *J* = 269,3, CF<sub>3</sub>), 107,9 (C-4);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -56,4 (CF<sub>3</sub>); HRMS-ESI: MH<sup>+</sup> calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 402,0291; encontrado: 402,0290;

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3247, 3260, 1321, 1290, 1237, 1154, 1119, 1079.

**4-(3-(4-Bromofenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (14h).**

Sólido bege, 83%, P.F. = 202-203 °C;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 8,05 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,92 (d, *J* = 8,4, 2H, Ar), 7,86 – 7,82 (m, 3H, Ar + H-4), 7,69 (d, *J* = 8,4, 2H, Ar), 7,60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 150,5 (C-3), 145,0, 140,7 (Ar), 133,0 (q, *J* = 38,7, C-5), 131,8, 130,1, 127,6, 126,9, 126,1, 122,1 (Ar), 119,4 (d, *J* = 269,3, CF<sub>3</sub>), 107,7 (C-4);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -56,4 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 444 (100, M<sup>+</sup>), 366 (24), 286 (25), 207 (15), 75 (10); HRMS-ESI: MH<sup>+</sup> calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 445,9786; encontrado: 445,9778; I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3350, 3257, 1288, 1237, 1155, 1119, 1096.

**4-(3-(Fur-2-il)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (14i)**: Sólido marrom, 93%, P.F. = 151-152 °C;

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO)  $\delta$  8,04 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 7,84 – 7,81 (m, 3H, Ar + H-4), 7,61 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,56 (s, 1H, Ar), 7,02 (d, *J* = 3,3, 1H, Ar), 6,66 (dd, *J* = 3,3, 1,8, 1H, Ar);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO)  $\delta$  146,0 (C-3), 145,0, 144,1, 143,5, 140,6 (Ar), 132,7 (q, *J* = 39,5, C-5), 126,9, 126,1, 119,3 (q, *J* = 269,3, CF<sub>3</sub>), 111,7, 108,4 (Ar), 107,0 (C-4);

<sup>19</sup>F RMN (565 MHz, DMSO)  $\delta$  -56,5 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 357 (100, M<sup>+</sup>), 277 (13), 75 (4); HRMS-ESI: MH<sup>+</sup> calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 358,0473; encontrado: 358,0495;

I.V.  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3342, 3234, 1345, 1291, 1216, 1163, 1136, 1098.

#### 6.3.9. Procedimento geral para a síntese das 4-(5-aril-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamidas **15c-i**

Em um balão contendo 8 mL de MeOH, foi adicionado 1 mmol das enonas (**1c-i**) e 0,5 mL de HCl concentrado (5 mmols). A reação foi mantida sob agitação, em temperatura ambiente durante 1 h, para a formação dos enols **12c-i** que não foram isolados (método A). Após, foi adicionado 1 mmol do cloridrato de 4-hidrazinilbenzenosulfonamida e deixou-se reagindo por 3 h, sob temperatura de refluxo. O tempo de reação foi determinado por CCD. Após, a mistura resultante foi resfriada e neutralizada pela adição de solução de NaOH 1 M. Os produtos **15c-i** foram extraídos com acetato de etila e lavados com água deionizada até pH neutro. À fase orgânica, foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada. Os produtos foram obtidos sob a forma de sólidos, sem necessidade de posterior purificação e foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F, CG-EM e espectroscopia no infravermelho. Como não se trata de produtos inéditos, não determinou-se a pureza das substâncias por análise elementar ou HRMS.

**4-(5-Fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (15c):** Sólido bege, 92%, P. F. = 164-165 °C (ref 41, 93-94: 164-165 °C);

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 7,88 – 7,86 (m, 2H, Ar), 7,56 – 7,53 (m, 2H, Ar), 7,52 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,44 – 7,40 (m, 3H, Ar), 7,34 – 7,31 (m, 2H, Ar), 7,25 (s, 1H, H-4);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 145,3 (C-5), 144,1 (Ar), 142,3 (q, *J* = 37,6, C-3), 141,1, 129,5, 129,0, 128,9, 128,3, 126,9, 126,1 (Ar), 121,4 (q, *J* = 268,8, CF<sub>3</sub>), 106,5 (C-4);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -60,9 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 367 (100, M<sup>+</sup>), 346 (8), 286 (7), 236 (35), 267 (12), 207 (25);

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3331, 3287, 3105, 1345, 1273, 1235, 1157, 1126, 1094.

**4-(5-(p-Toluil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (15d):** Sólido banco, 91%, P.F. = 160-162 °C (ref. 41, 93-94: 157-159 °C);

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 7,88 (d, *J* = 8,3, 2H, Ar), 7,56 – 7,51 (m, 4H, Ar + NH<sub>2</sub>), 7,24 – 7,18 (m, 5H, Ar + H-4), 2,32 (s, 3H, Me);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,2 (C-5), 144,0 (Ar), 142,2 (q, *J* = 37,6, C-3), 141,1, 139,0, 129,3, 128,7, 126,8, 125,9, 125,3 (Ar), 121,2 (q, *J* = 268,8, CF<sub>3</sub>), 106,0, 20,7 (Me);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -60,9 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 381 (100, M<sup>+</sup>), 300 (31), 281 (17), 207 (19);

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3337, 3231, 3097, 1346, 1274, 1229, 1159, 1132, 1093.

**4-(5-(4-Fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (15e):**

Sólido bege, 93%, P.F. = 166-167 °C (ref 41, 93-94: 168-169 °C);

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,53 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,40 (dd, *J* = 8,6, 5,4, 2H, Ar), 7,29 (t, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,25 (s, 1H, H-4);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 162,5 (d, *J* = 247,9, Ar), 144,2, 144,1 (Ar), 142,2 (q, *J* = 37,9, C-3), 140,8 (C-5), 131,2 (d, *J* = 8,6, Ar), 124,7 (d, *J* = 3,1, Ar), 126,7, 125,8 (Ar), 121,1 (q, *J* = 268,9, CF<sub>3</sub>), 115,7 (d, *J* = 22,0, Ar), 106,3 (C-4);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -60,9 (CF<sub>3</sub>), -111,4 (Ar-F);

EM: m/z (intensidade relativa %) 385 (100, M<sup>+</sup>), 364 (8), 304 (33), 281 (9), 207 (17);

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3354, 3273, 3078, 1331, 1272, 1224, 1159, 1125, 1092.

**4-(5-(4-Metoxifenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (15f):**

Sólido laranja, 75%, P.F. = 140-141 °C (ref. 41, 93-94: 153-154 °C);

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 7,88 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 7,55 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 7,52 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,25 (d, *J* = 8,7, 2H, Ar), 7,16 (s, 1H, H-4), 6,98 (d, *J* = 8,7, 2H, Ar), 3,77 (s, 3H, OMe);

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO) δ 160,0 (Ar), 145,1 (C-5), 144,0 (Ar), 142,2 (q, *J* = 37,6, C-3), 141,2, 130,4, 126,8, 125,9 (Ar), 121,3 (q, *J* = 268,7, CF<sub>3</sub>), 120,4, 114,3 (Ar), 105,9 (C-4), 55,3 (s, OMe);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -60,9 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 397 (100, M<sup>+</sup>), 316 (13), 281 (10), 207 (19);

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3308, 3263, 1335, 1297, 1233, 1156, 1124, 1097.

**4-(5-(4-Clorofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (15g):**

Sólido branco, 94%, P.F. = 141-142 °C (ref. 94: 143-145 °C);

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, *J* = 7,6, 2H, Ar), 7,56 (d, *J* = 7,6, 2H, Ar), 7,54 – 7,49 (m, 4H, Ar + NH<sub>2</sub>), 7,36 (d, *J* = 7,5, 2H, Ar), 7,29 (s, 1H, H-4);

RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, DMSO) δ 144,1 (C-5), 144,0 (Ar), 142,2 (q, *J* = 38,1, C-3), 140,8, 134,3, 130,8, 129,0, 127,2, 126,9, 126,1 (Ar), 121,2 (d, *J* = 269,2, CF<sub>3</sub>), 106,8 (C-4);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -60,9 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 401 (100, M<sup>+</sup>), 320 (32), 286 (9);

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3344, 3231, 3100, 1345, 1272, 1228, 1157, 1133, 1094.

**4-(5-(4-Bromofenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (15h):**

Sólido bege, 79%, P.F. = 126-127 °C (ref. 41, 93-94: 137-139 °C);

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 7,89 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,64 (d, *J* = 8,3, 2H, Ar), 7,56 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,53 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,30 – 7,26 (m, 3H, Ar + H-4);

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO) δ 144,1 (C-5), 143,9 (Ar), 142,2 (q, *J* = 37,9, C-3) 140,7, 131,6, 130,7, 127,4, 126,7, 125,8, 122,8 (Ar), 121,0 (q, *J* = 268,7, CF<sub>3</sub>) 106,4 (C-4);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -60,9 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 445 (100, M<sup>+</sup>), 364 (29), 286 (27), 207 (23);

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3208, 1351, 1268, 1231, 1163, 1135, 1094.

**4-(5-(Fur-2-il)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (15i):** Sólido marrom, 77%, P.F. = 188-190 °C (ref 112: 194 °C);

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 7,99 (d, *J* = 8,6, 2H, Ar), 7,80 (s, 1H, Ar), 7,71 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar), 7,59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,35 (s, 1H, H-4), 6,62 (dd, *J* = 3,3, 1,7, 1H, Ar), 6,52 (d, *J* = 3,4, 1H Ar);

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO) δ 144,7 (C-5), 144,6 (Ar), 142,3 (q, *J* = 38,0, C-3), 141,6, 141,2, 136,0, 126,8, 126,1 (Ar), 121,0 (q, *J* = 268,9, CF<sub>3</sub>), 111,8, 111,5 (Ar), 105,0 (C-4);

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, DMSO) δ -61,0 (CF<sub>3</sub>);

EM: m/z (intensidade relativa %) 357 (100, M<sup>+</sup>), 338 (10), 276 (27), 260 (23), 207 (17);

I.V. ν (cm<sup>-1</sup>): 3235, 3329, 1342, 1279, 1243, 1157, 1127, 1092.



## **APÊNDICES**

## **APÊNDICE A**

### **ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e $^{19}\text{F}$ DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS**

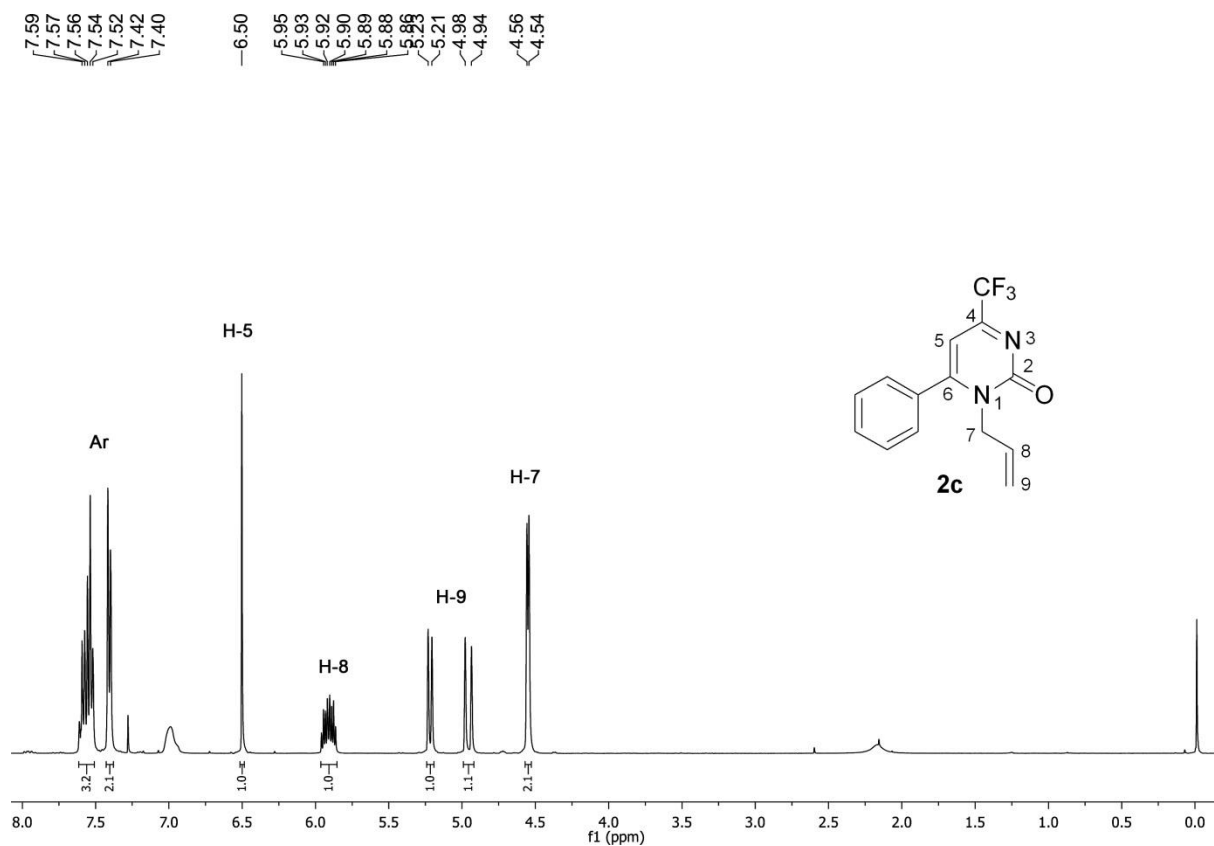


Figura 57. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2c** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$

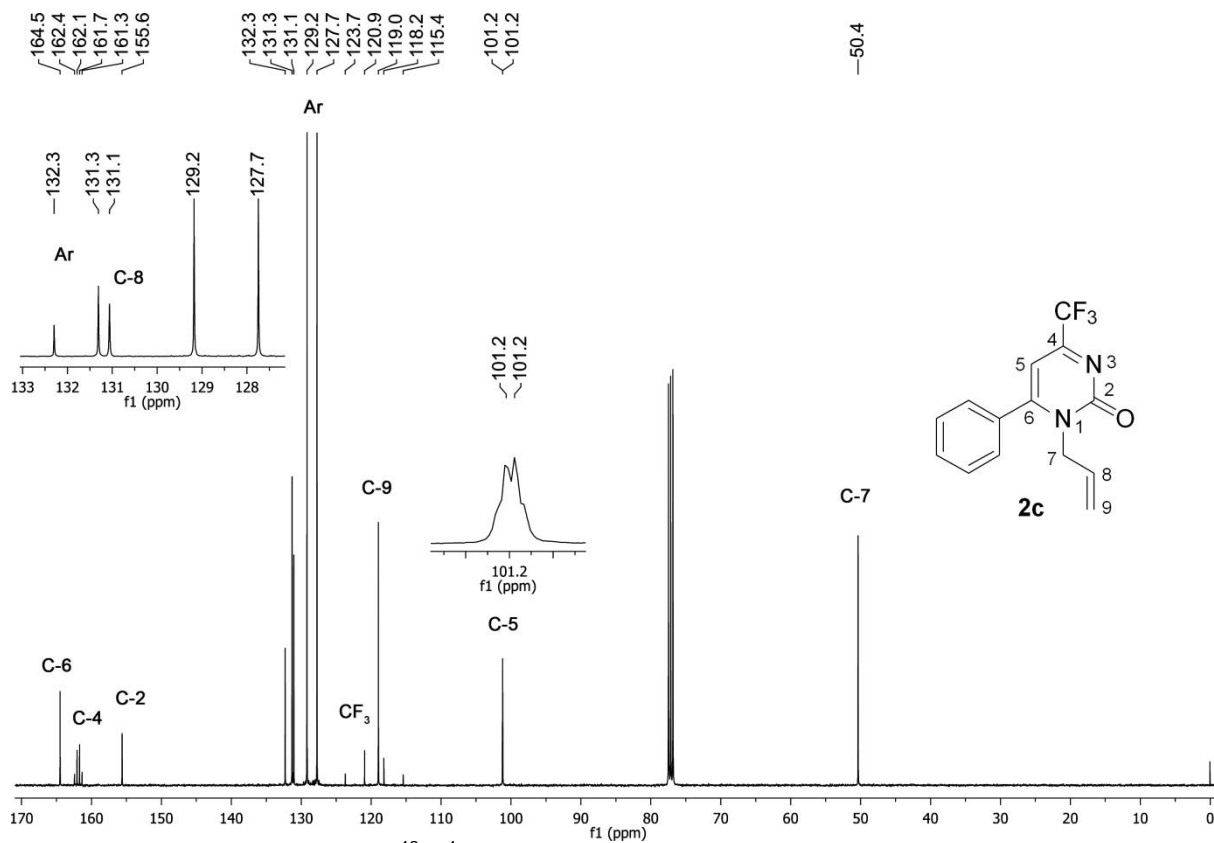


Figura 58. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **2c** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$

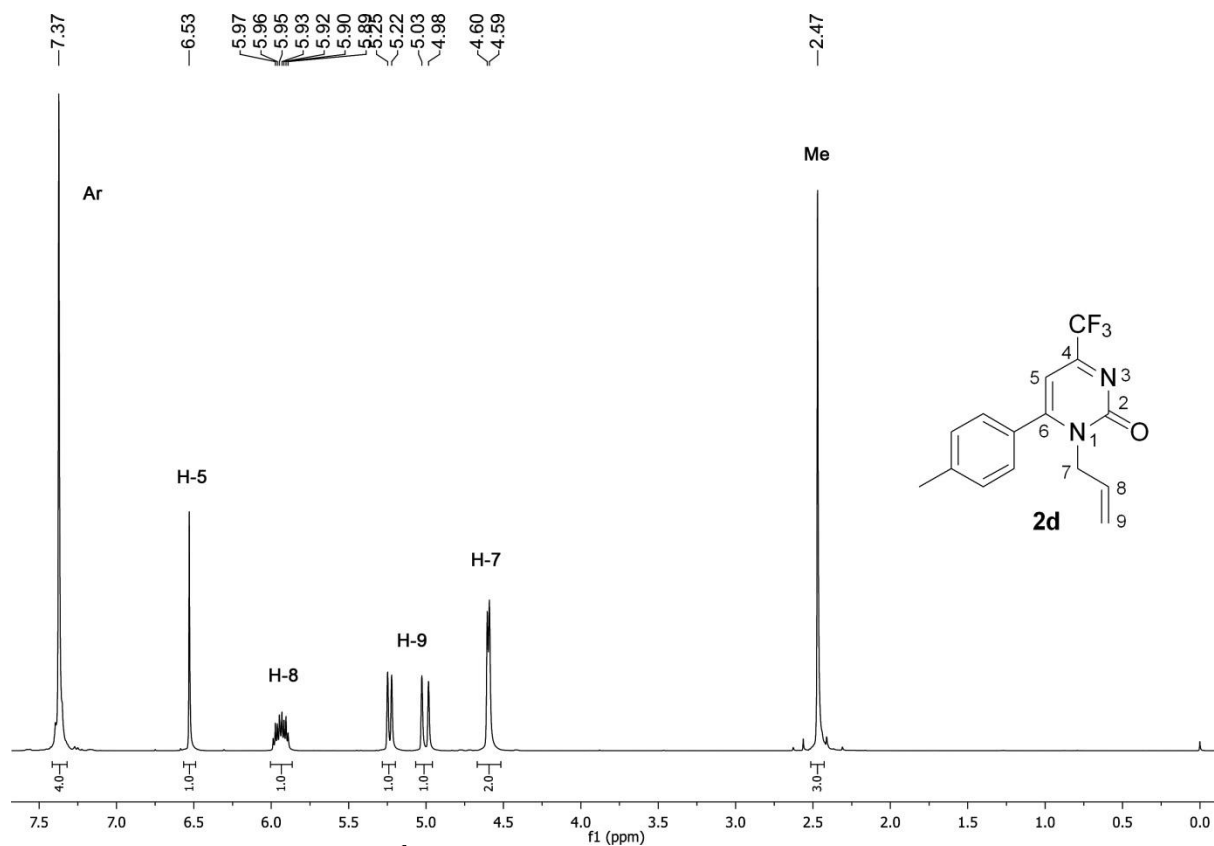


Figura 59. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **2d** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$

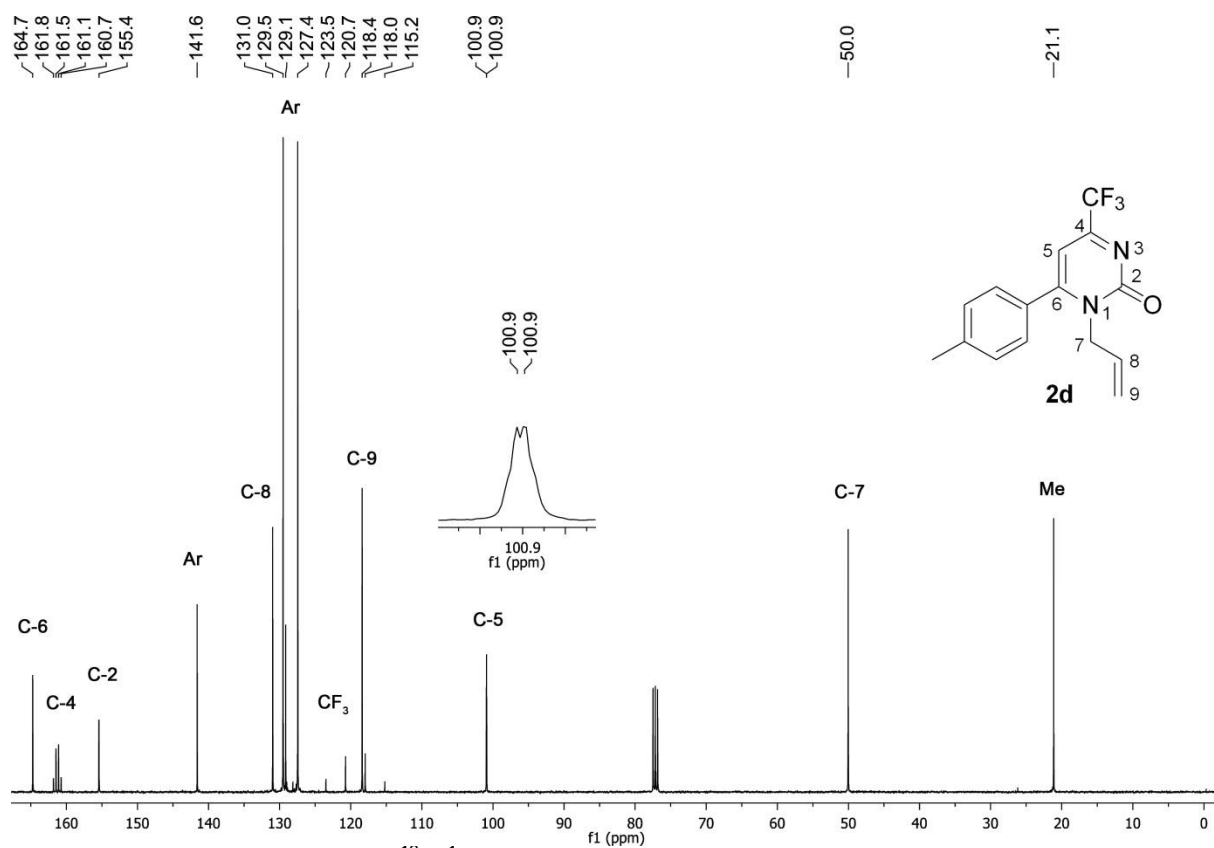


Figura 60. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **2d** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$

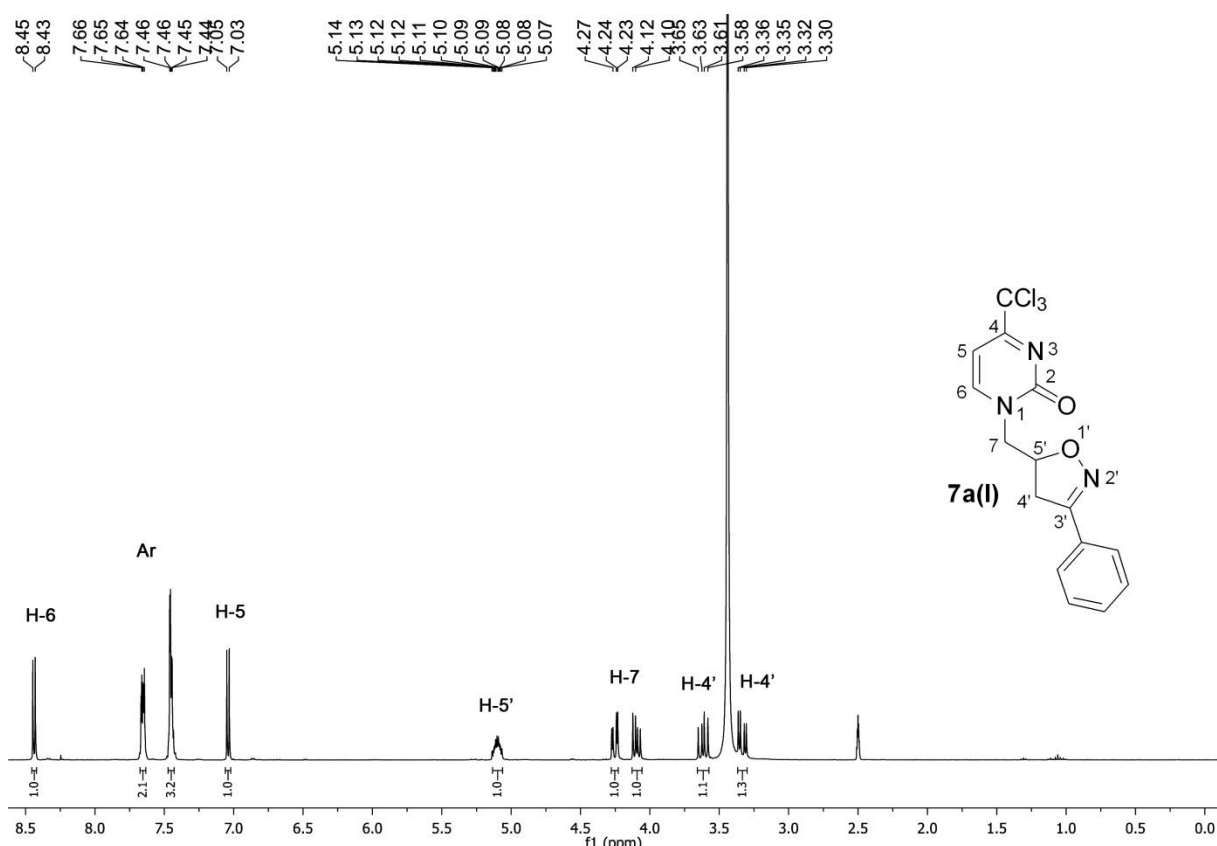


Figura 61. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a(I)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

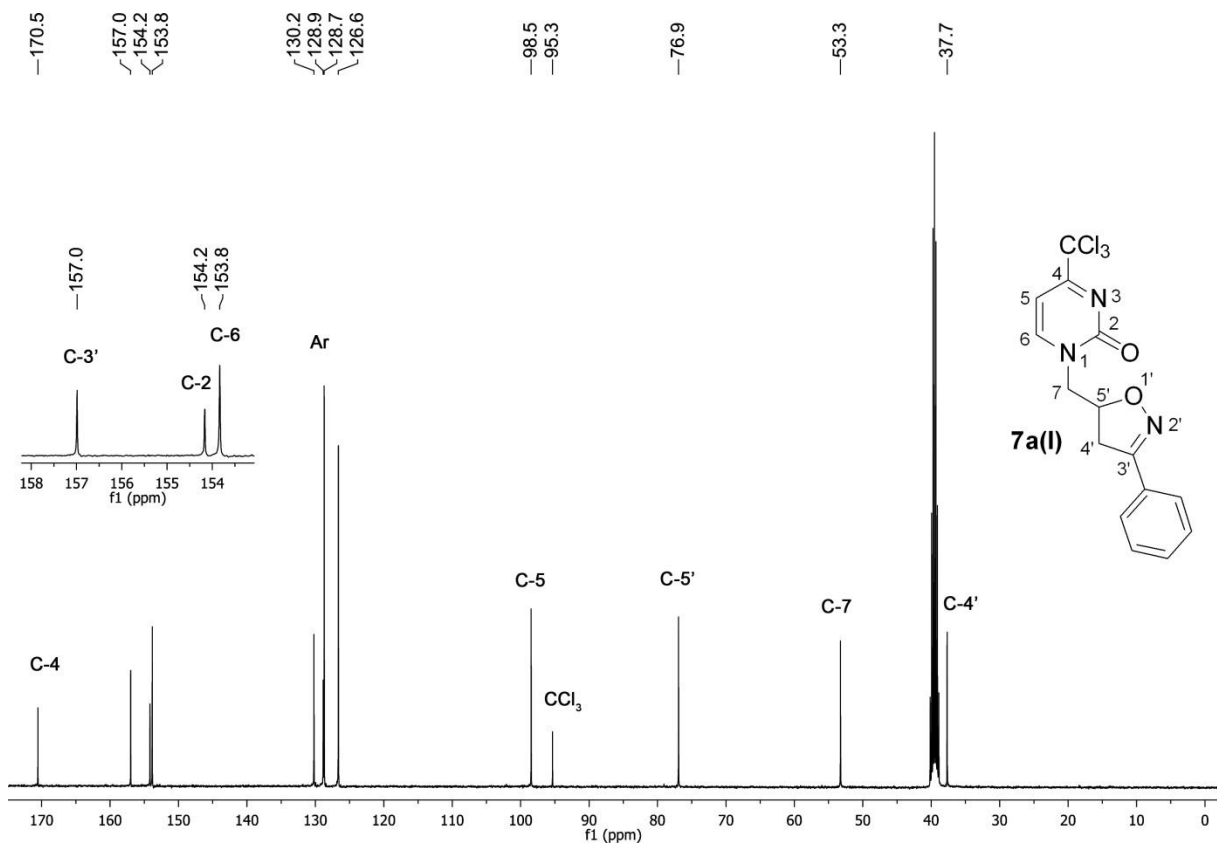


Figura 62. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a(I)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

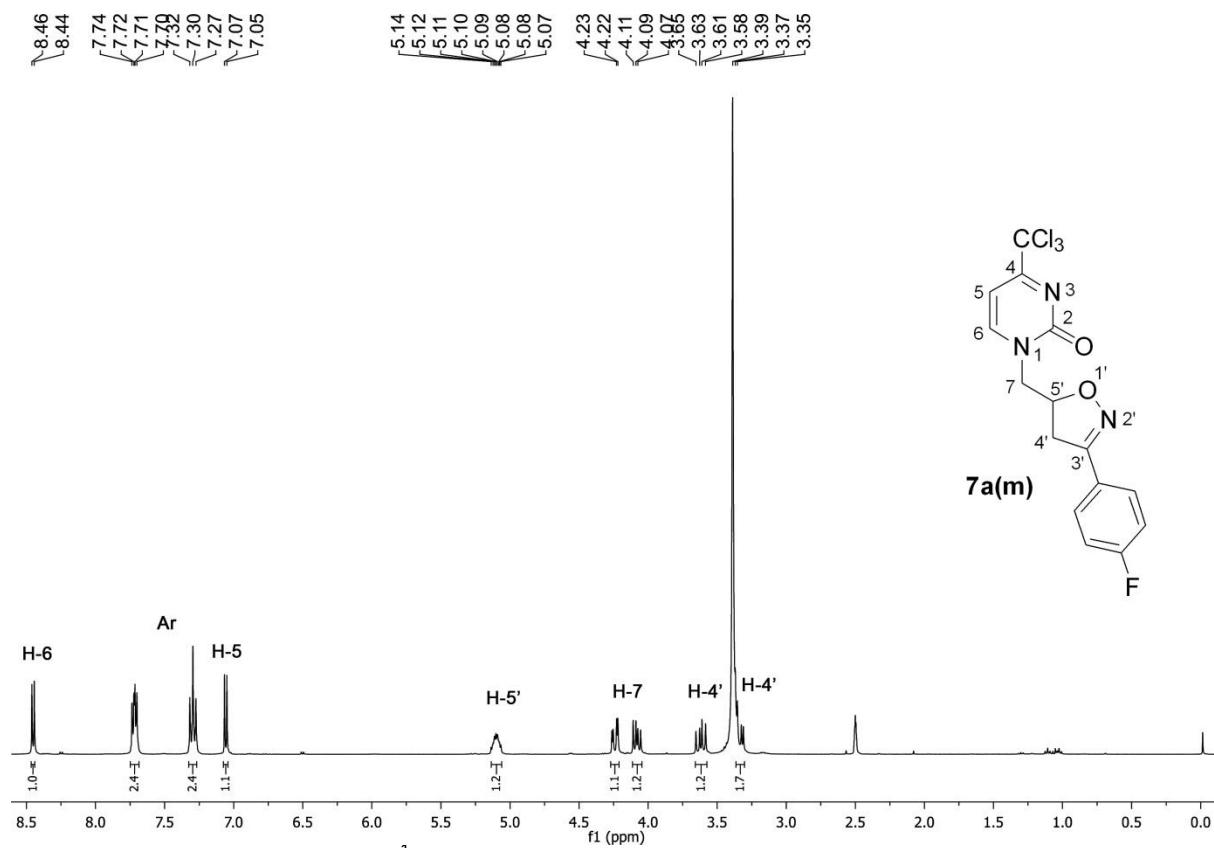


Figura 63. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a(m)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

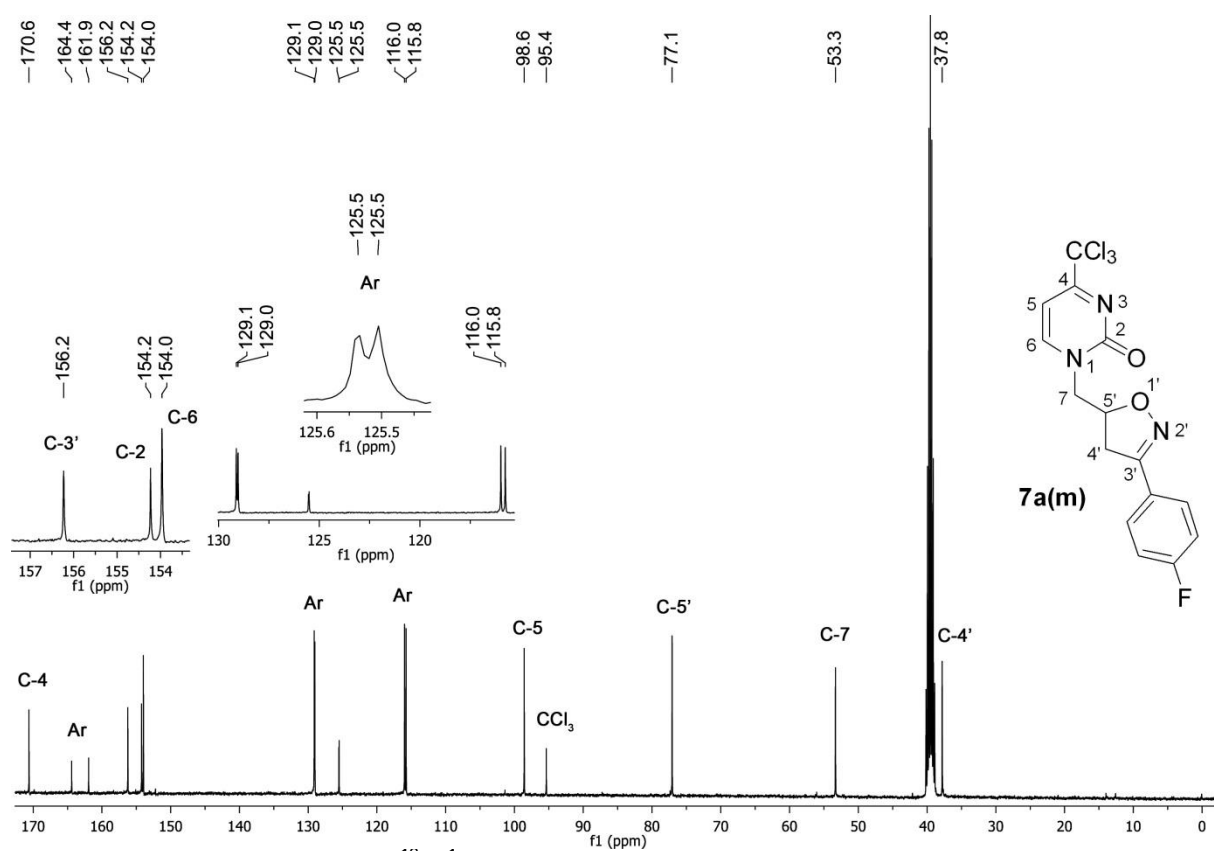


Figura 64. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a(m)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

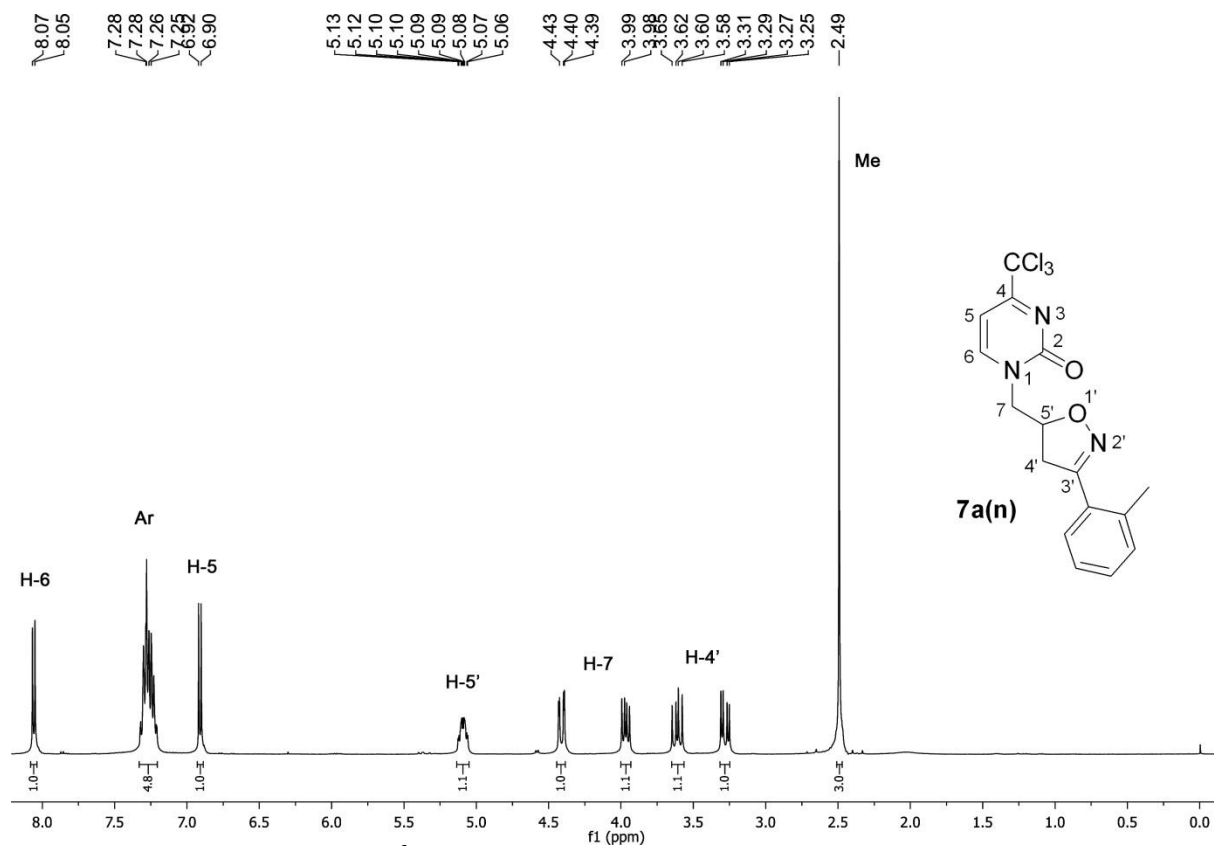


Figura 65. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a(n)** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$

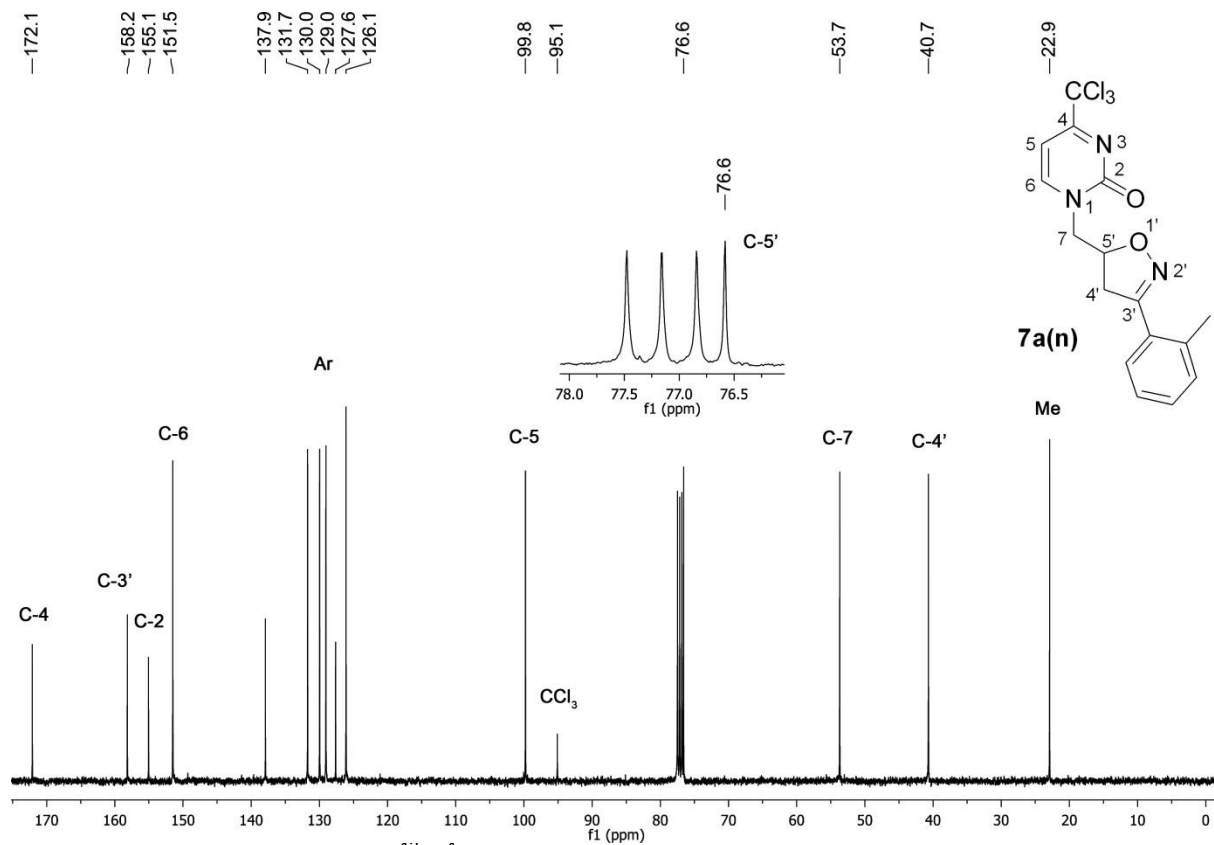


Figura 66. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a(n)** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$

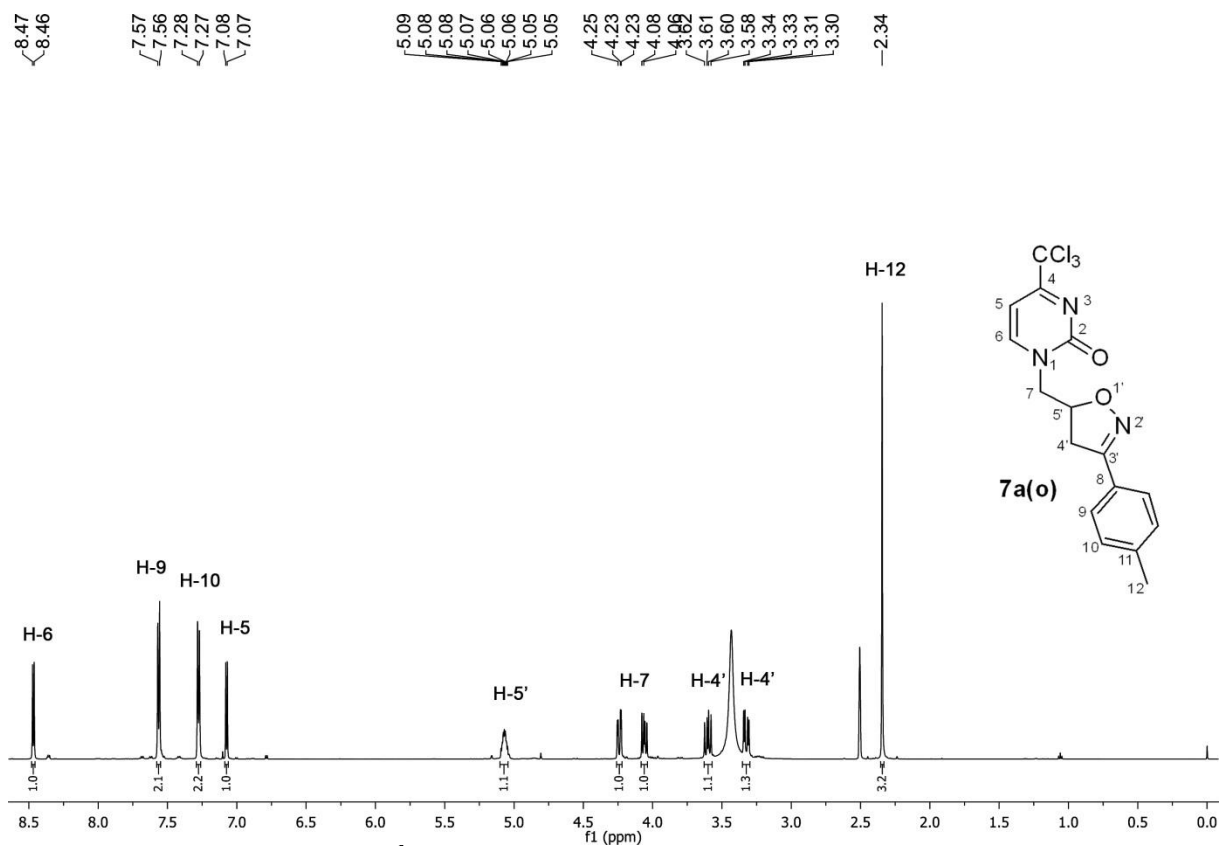


Figura 67. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a(o)** a 600 MHz em DMSO- $d_6$

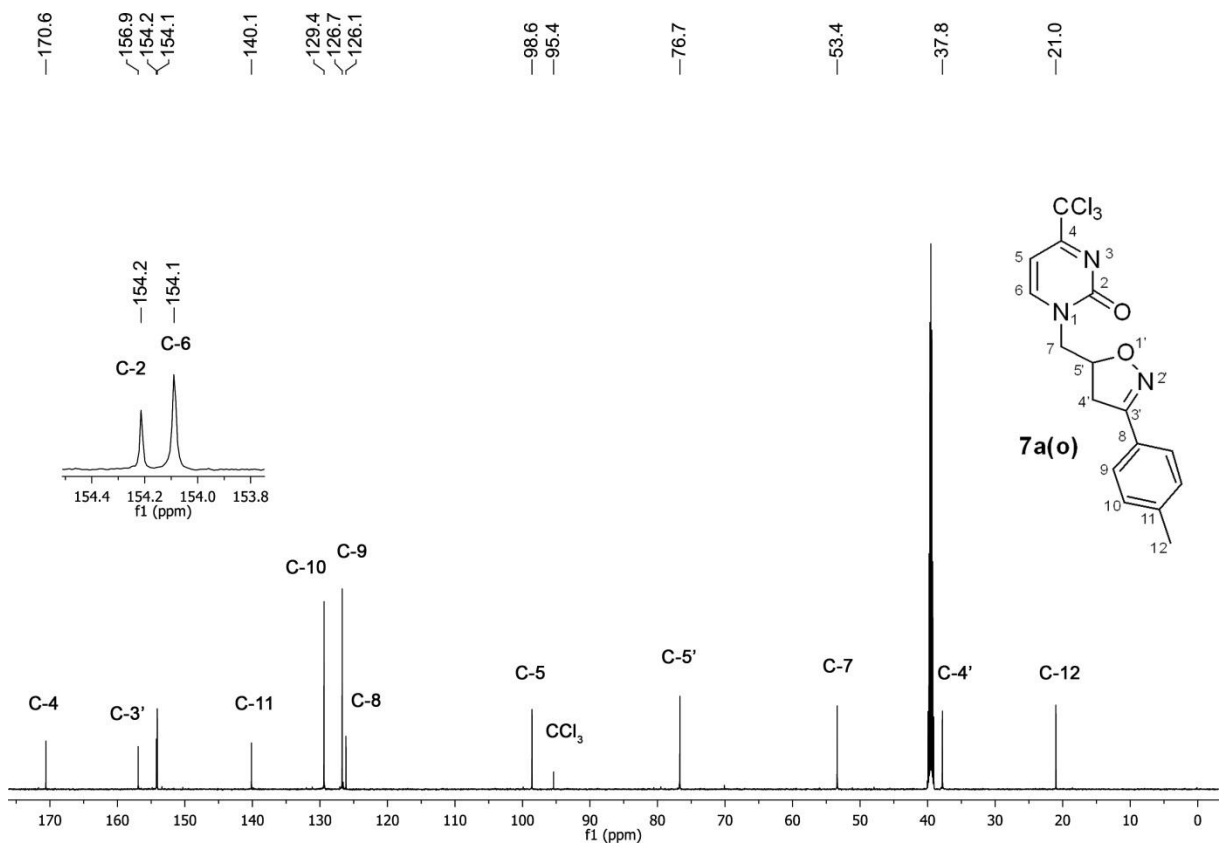


Figura 68. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a(o)** a 151 MHz em DMSO- $d_6$



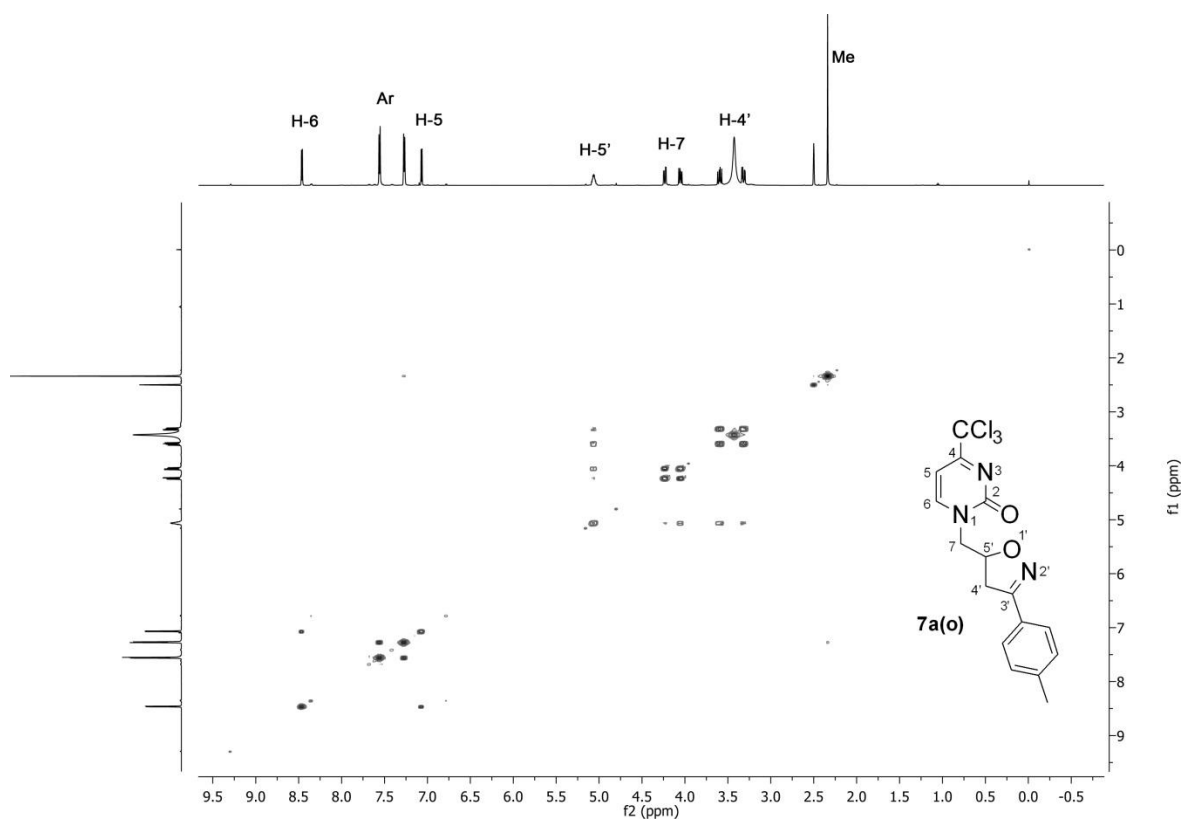


Figura 69. Espectro de COSY para o composto **7a(o)** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_5$

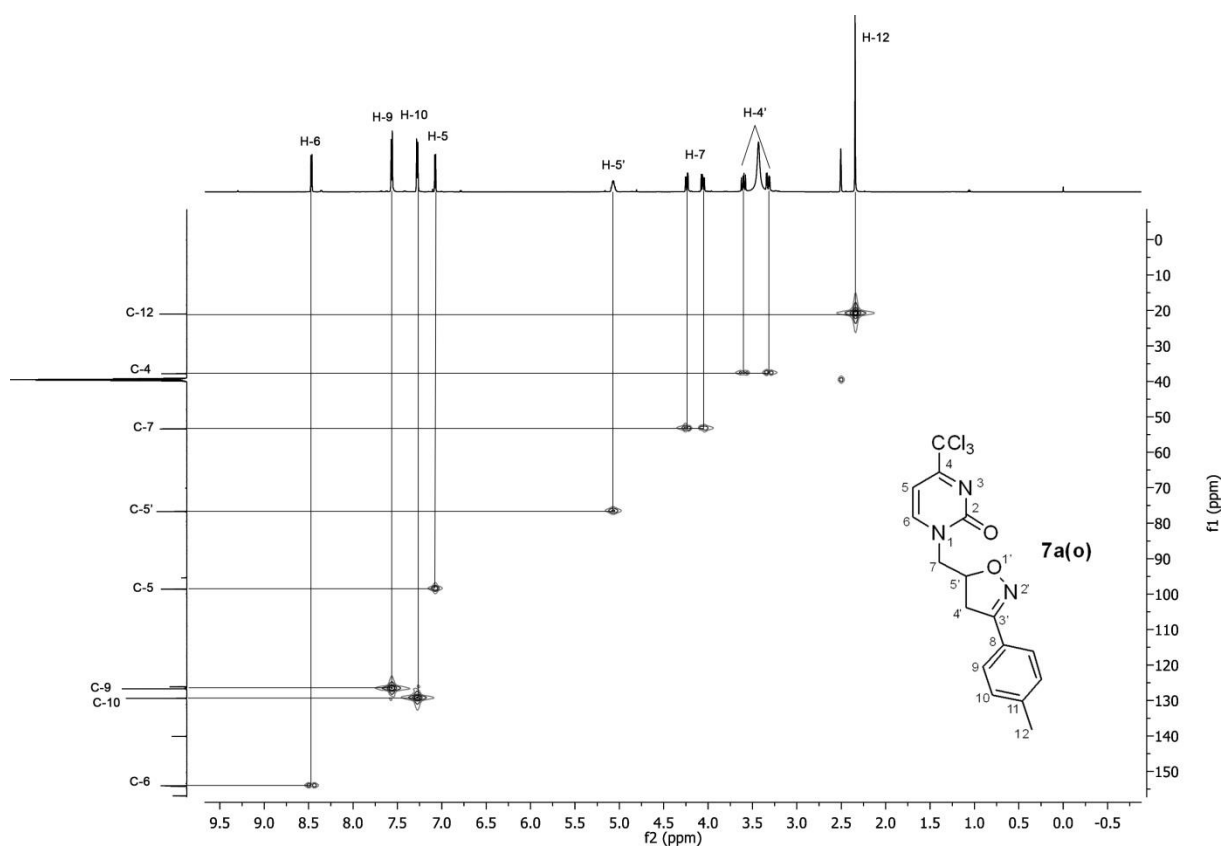


Figura 70. Espectro de HMBC para o composto **7a(o)** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

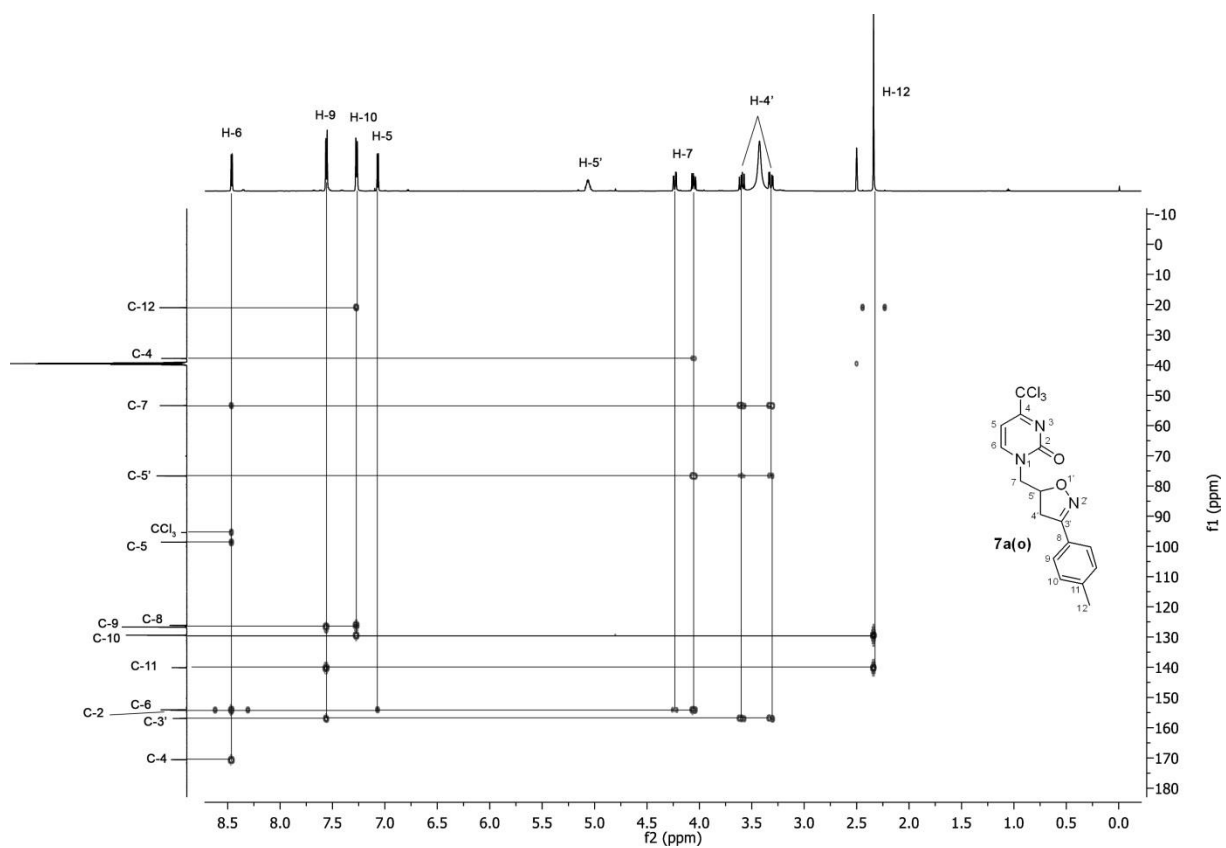
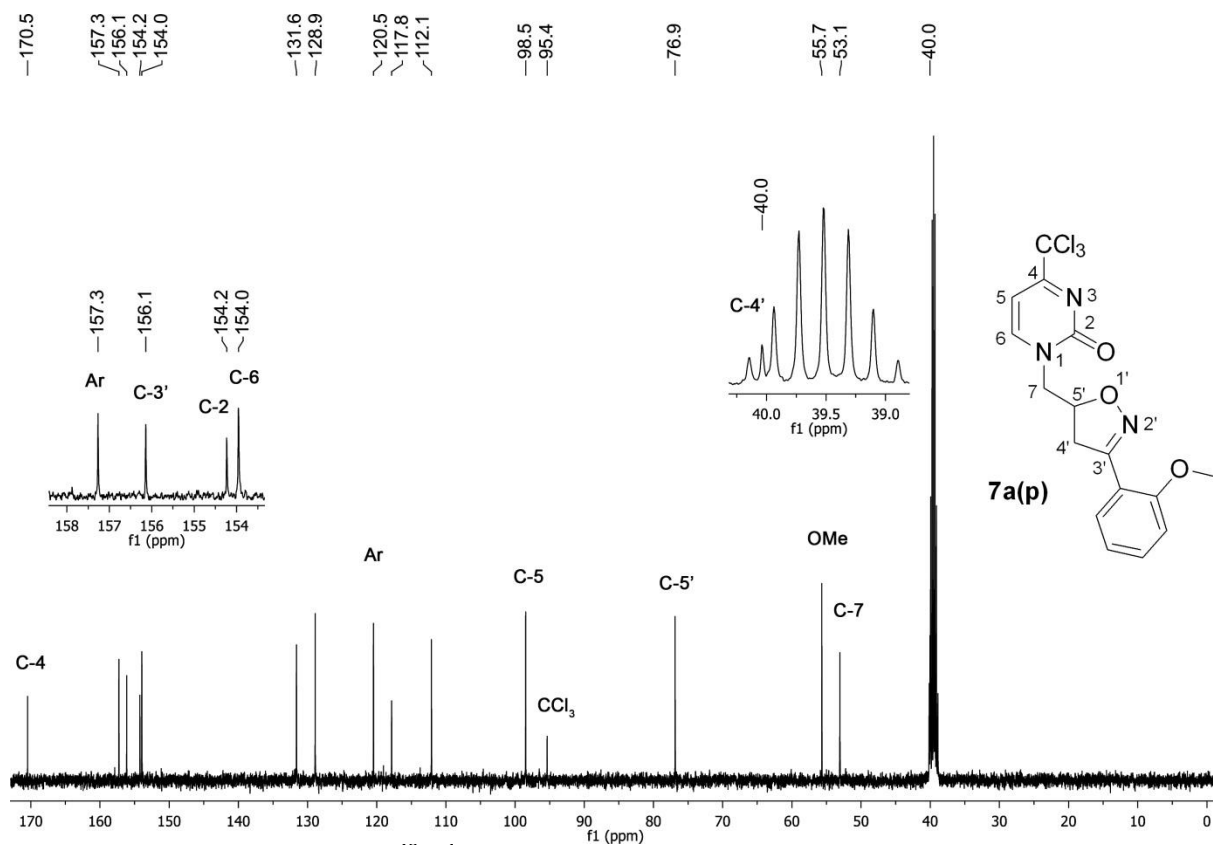
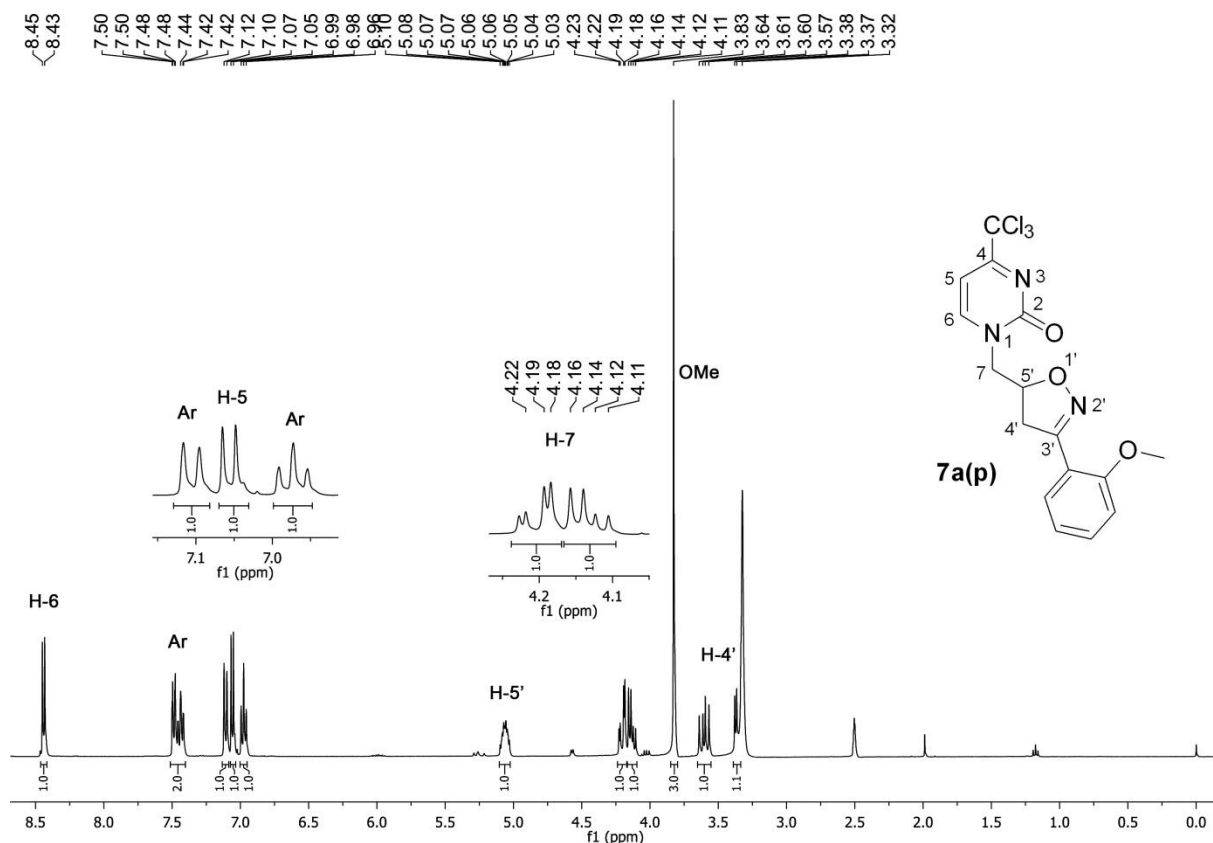


Figura 71. Espectro de HMBC para o composto 7a(o) a 600 MHz em DMSO- $d_6$



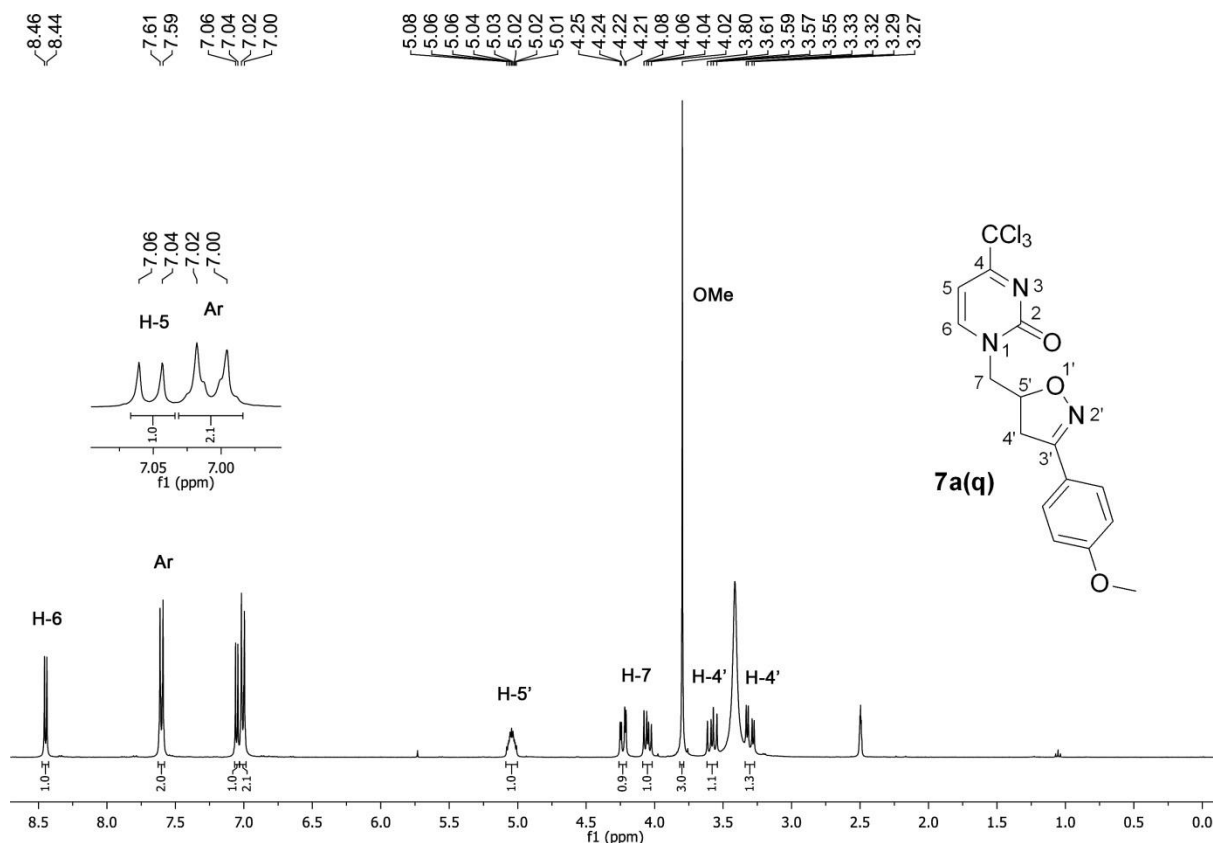


Figura 74. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a(q)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$

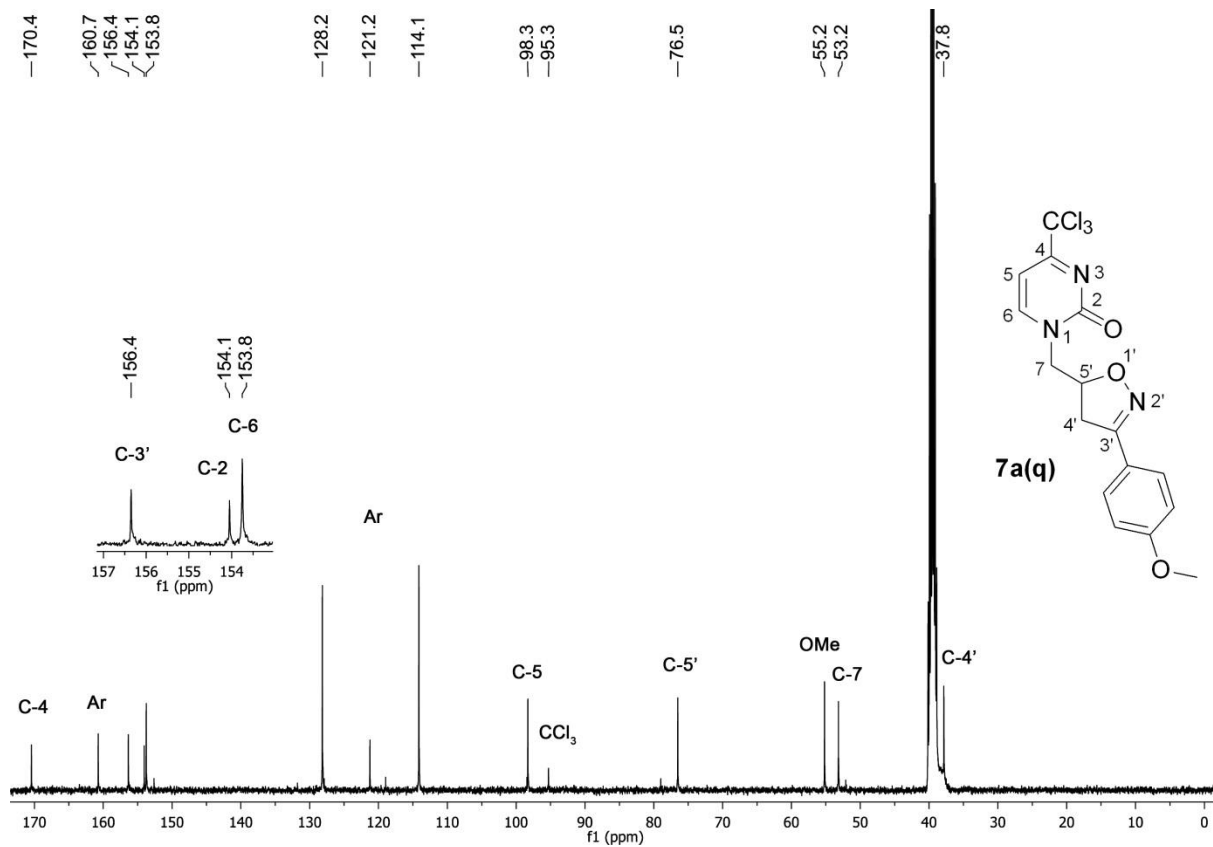


Figura 75. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a(q)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$

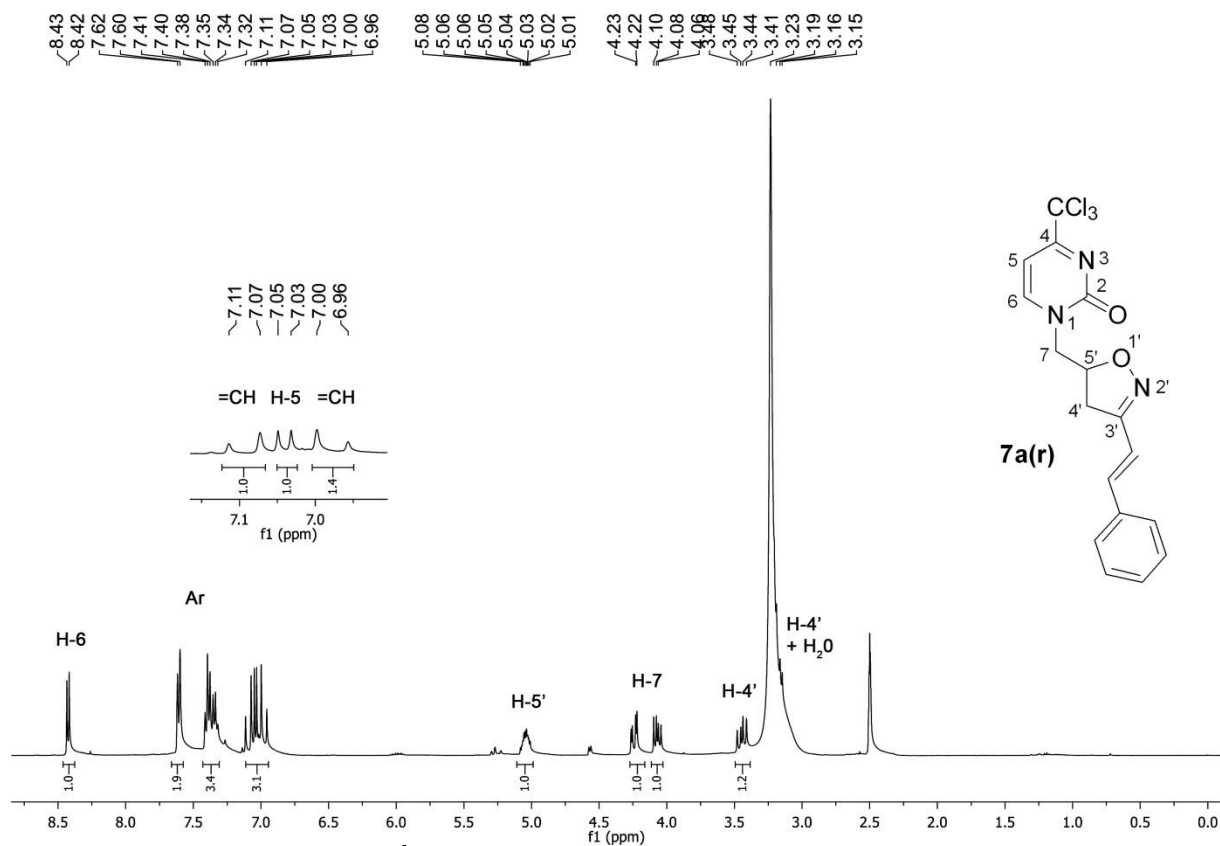


Figura 76. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7a(r)** a 400 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$

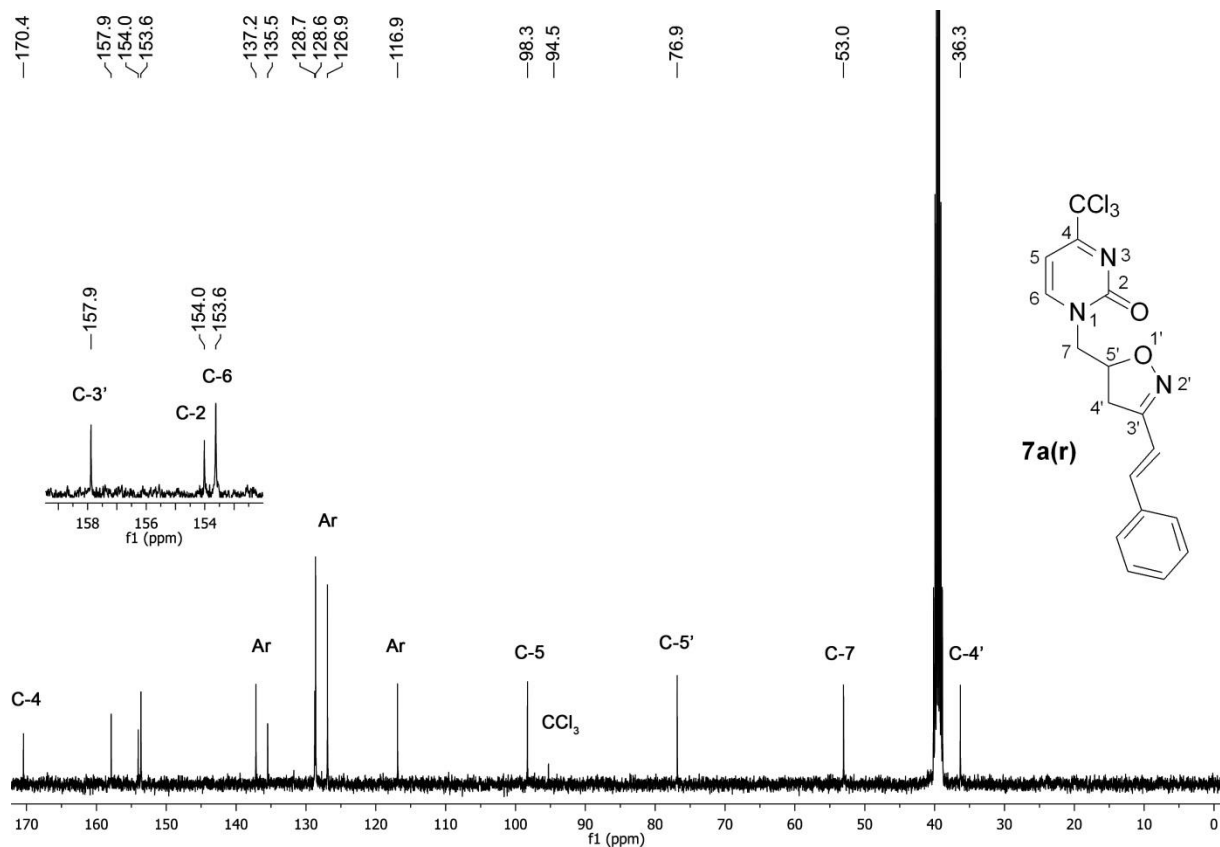
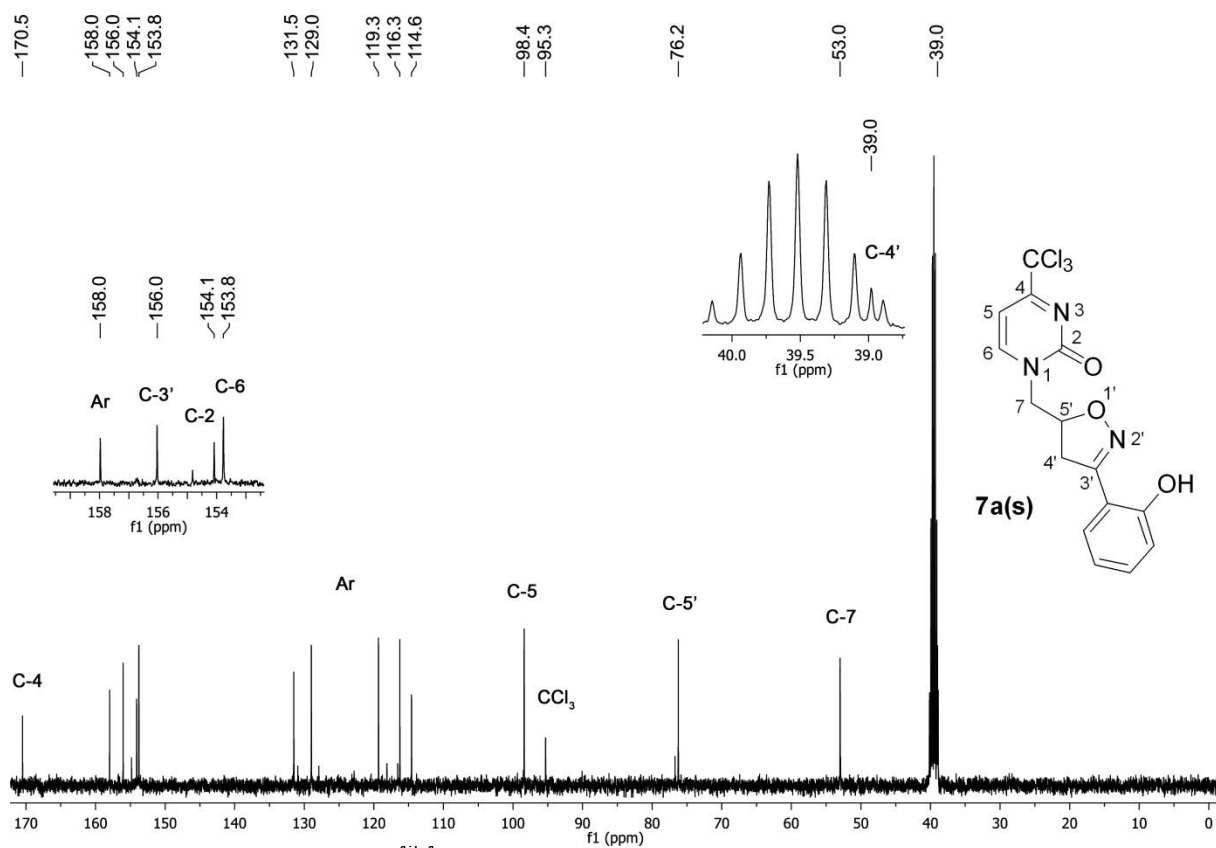
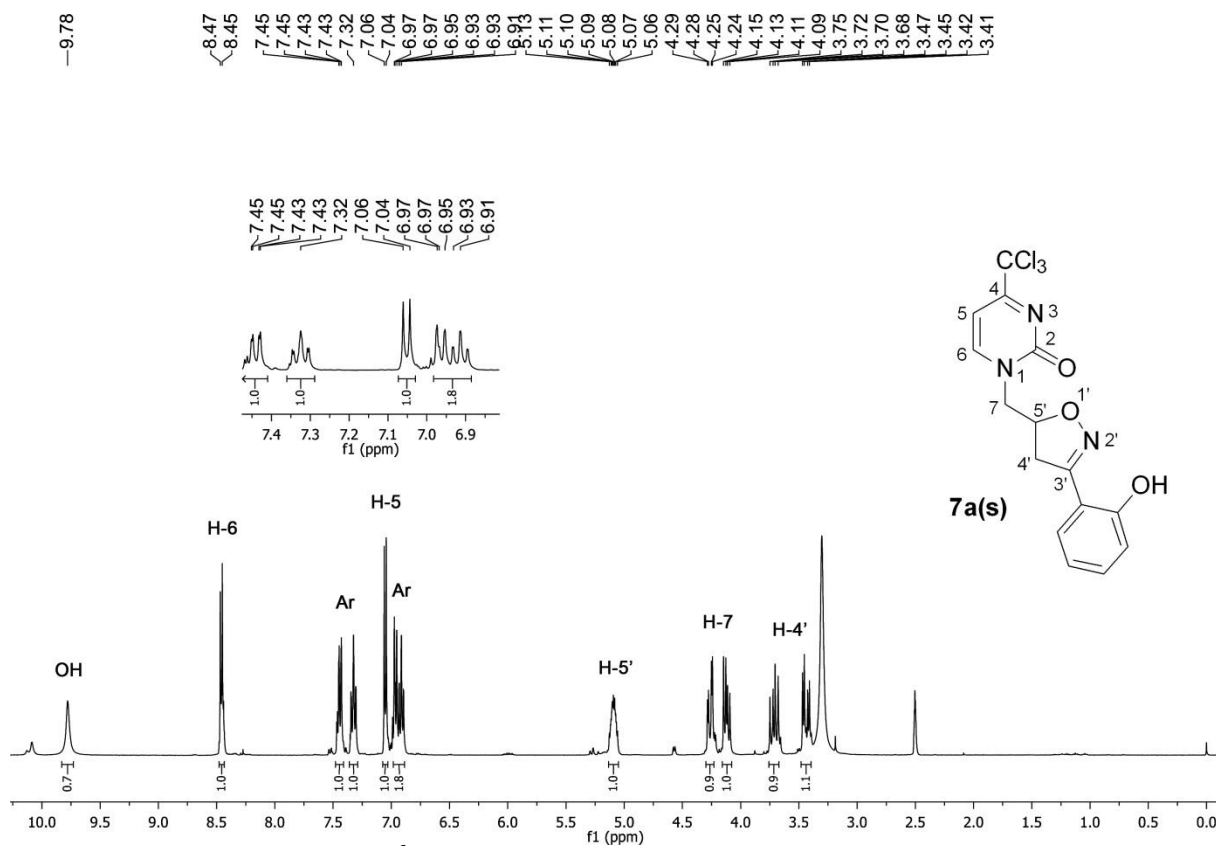
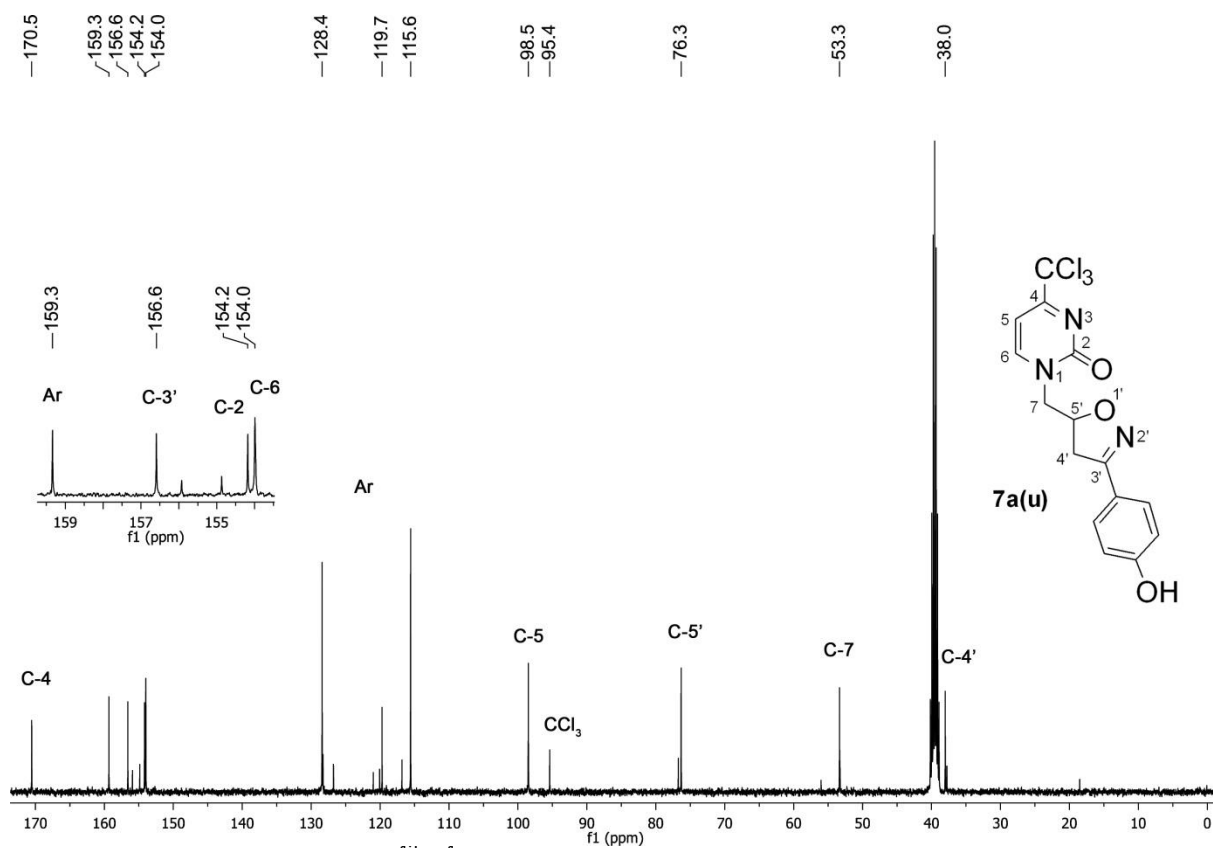
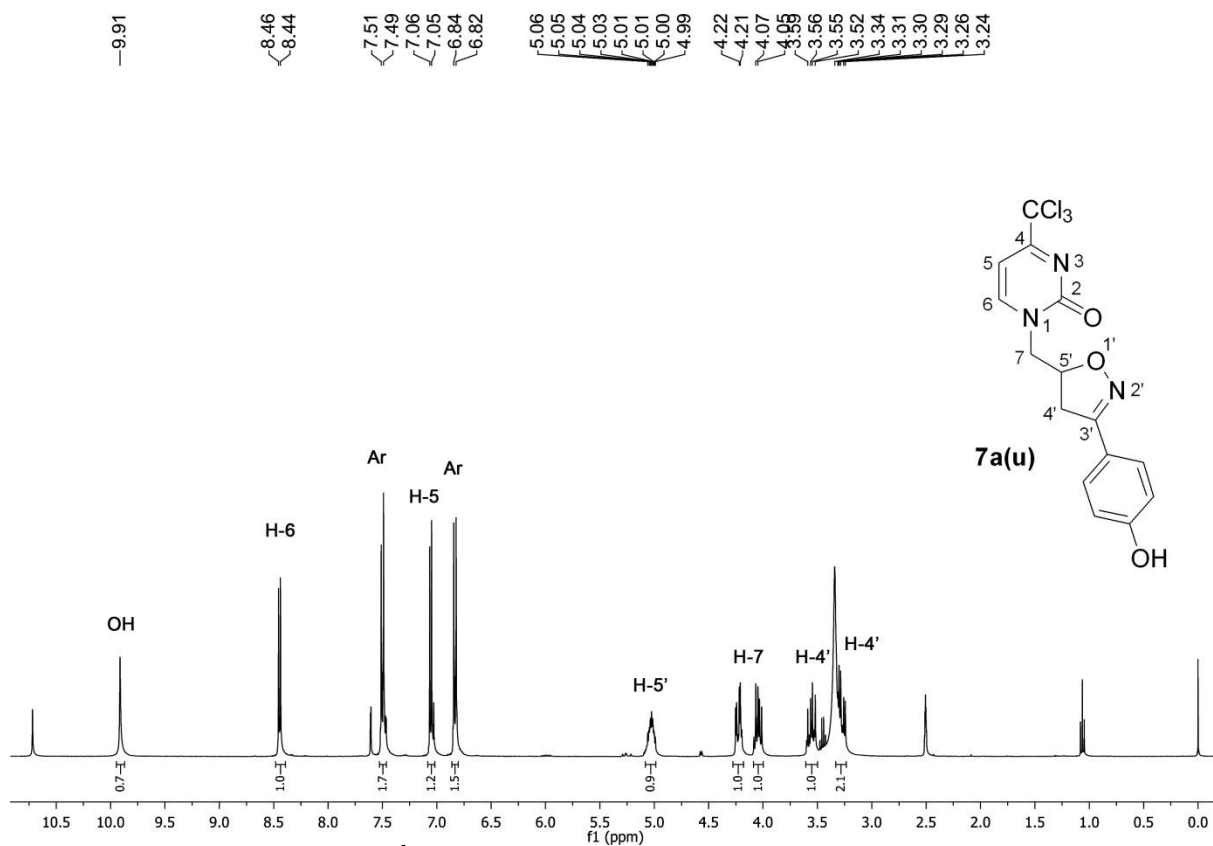
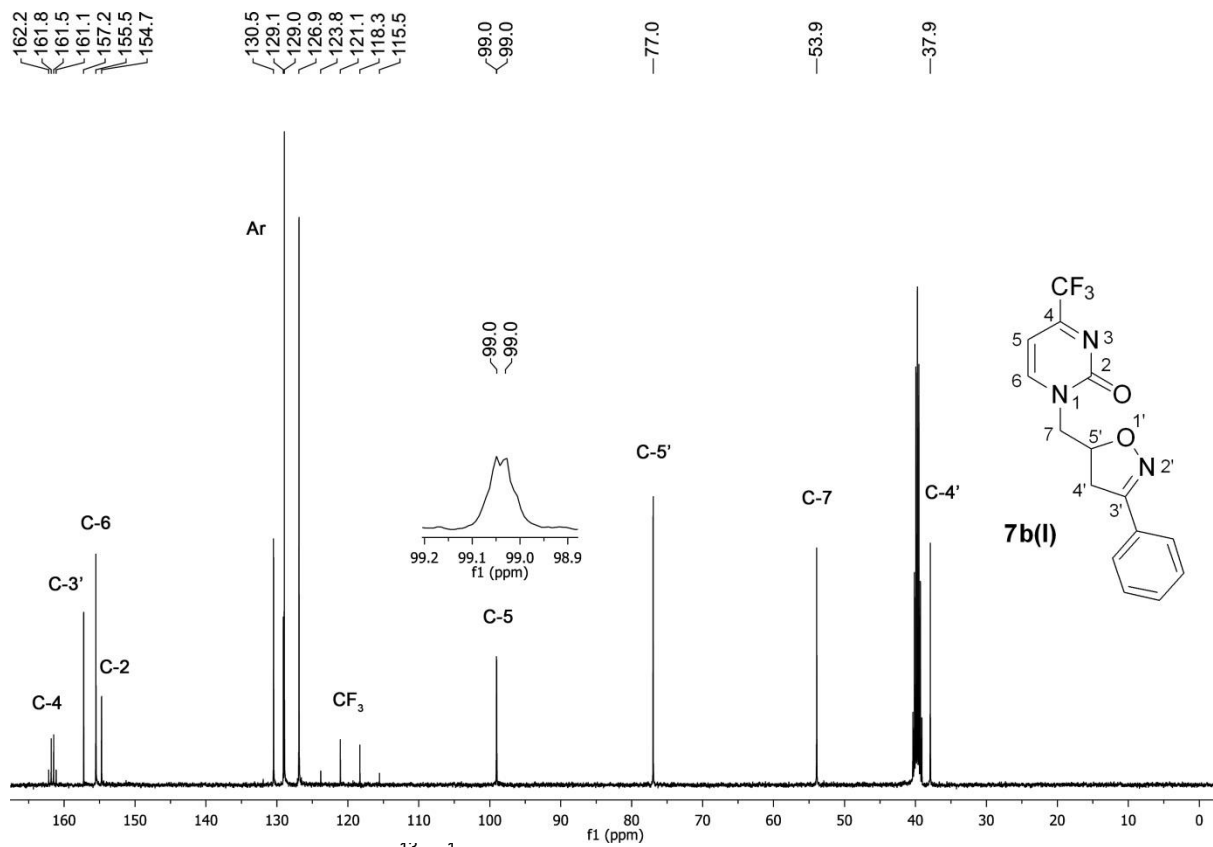
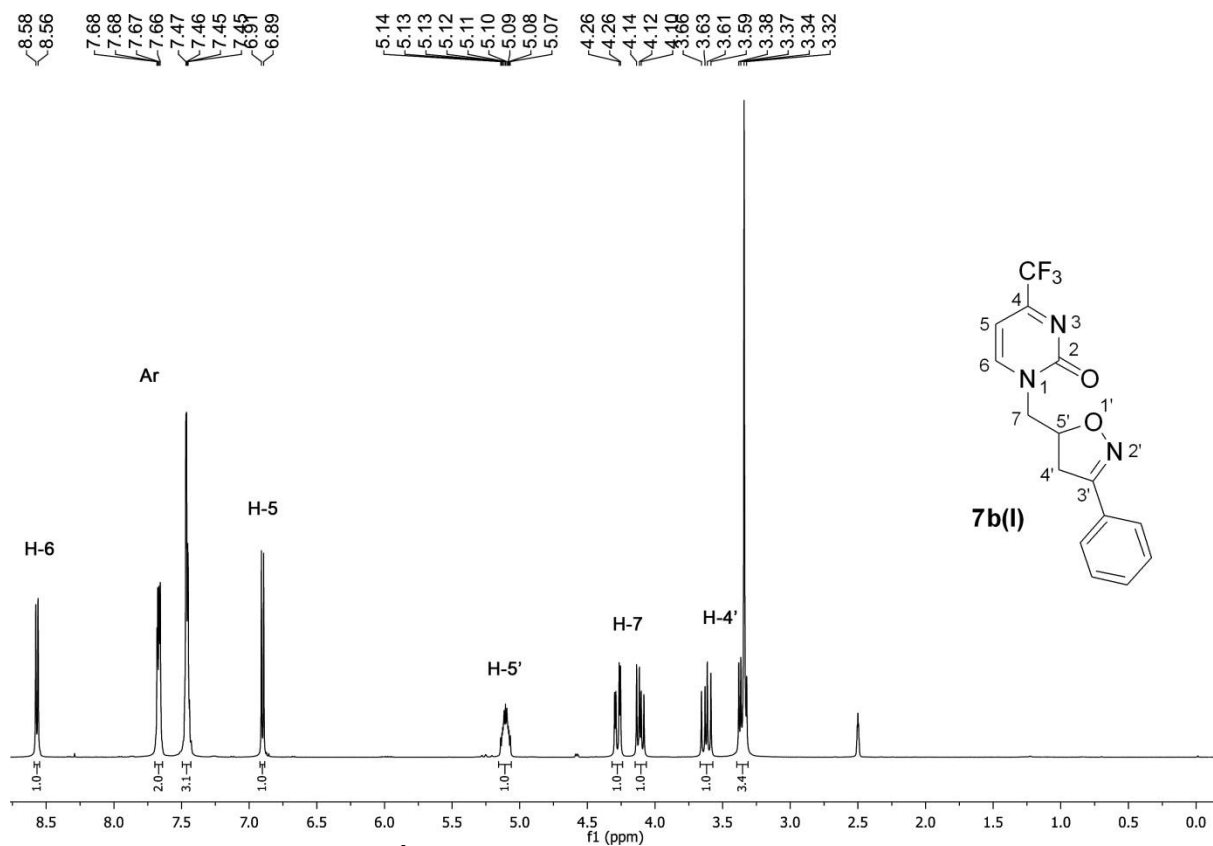


Figura 77. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a(r)** a 100 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$









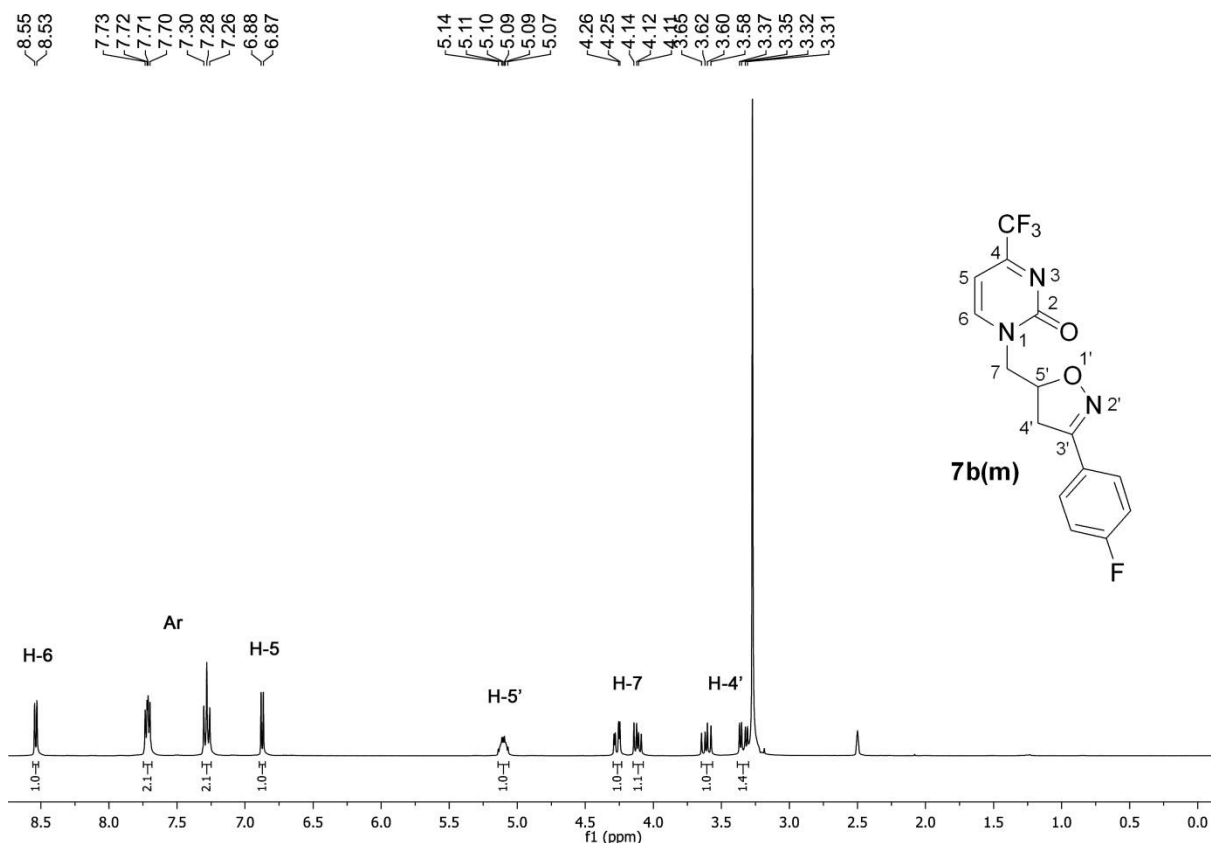


Figura 84. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7b(m)** a 400 MHz em DMSO- $d_6$

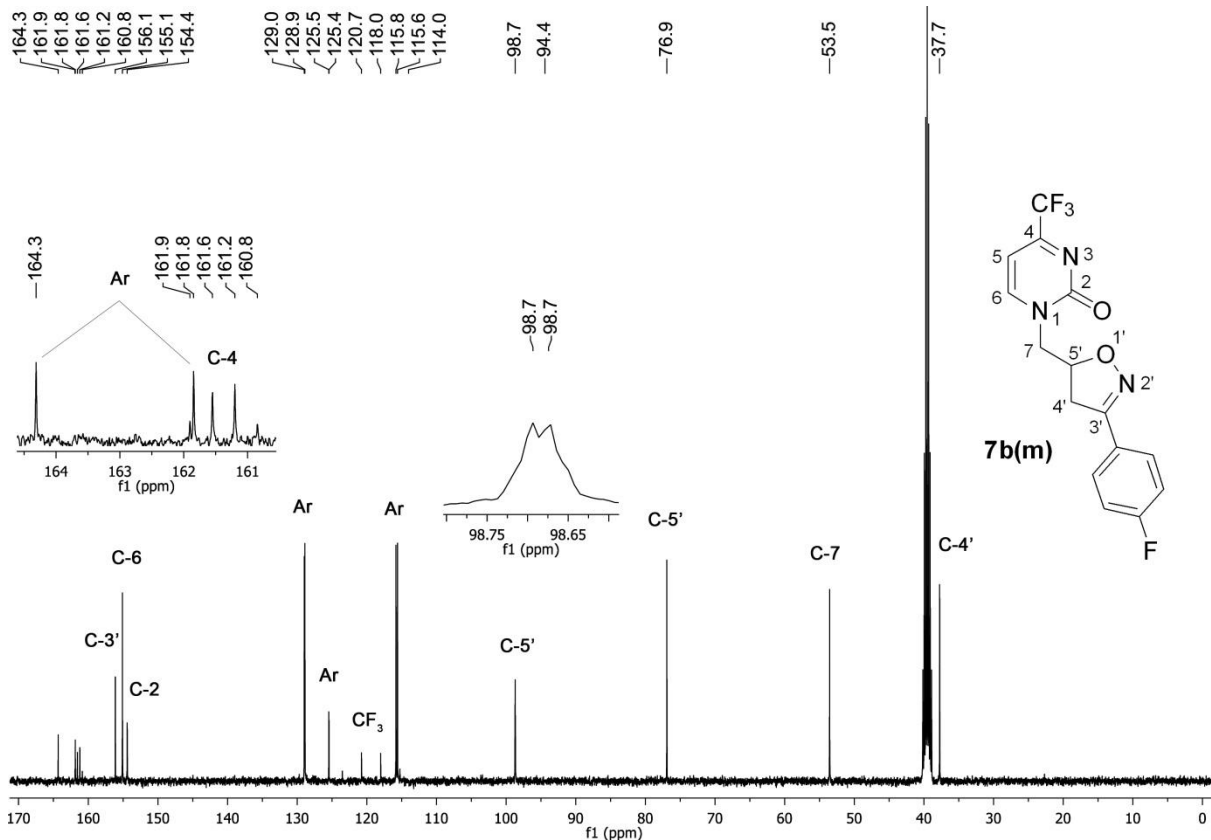


Figura 85. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7b(m)** a 100 MHz em DMSO- $d_6$

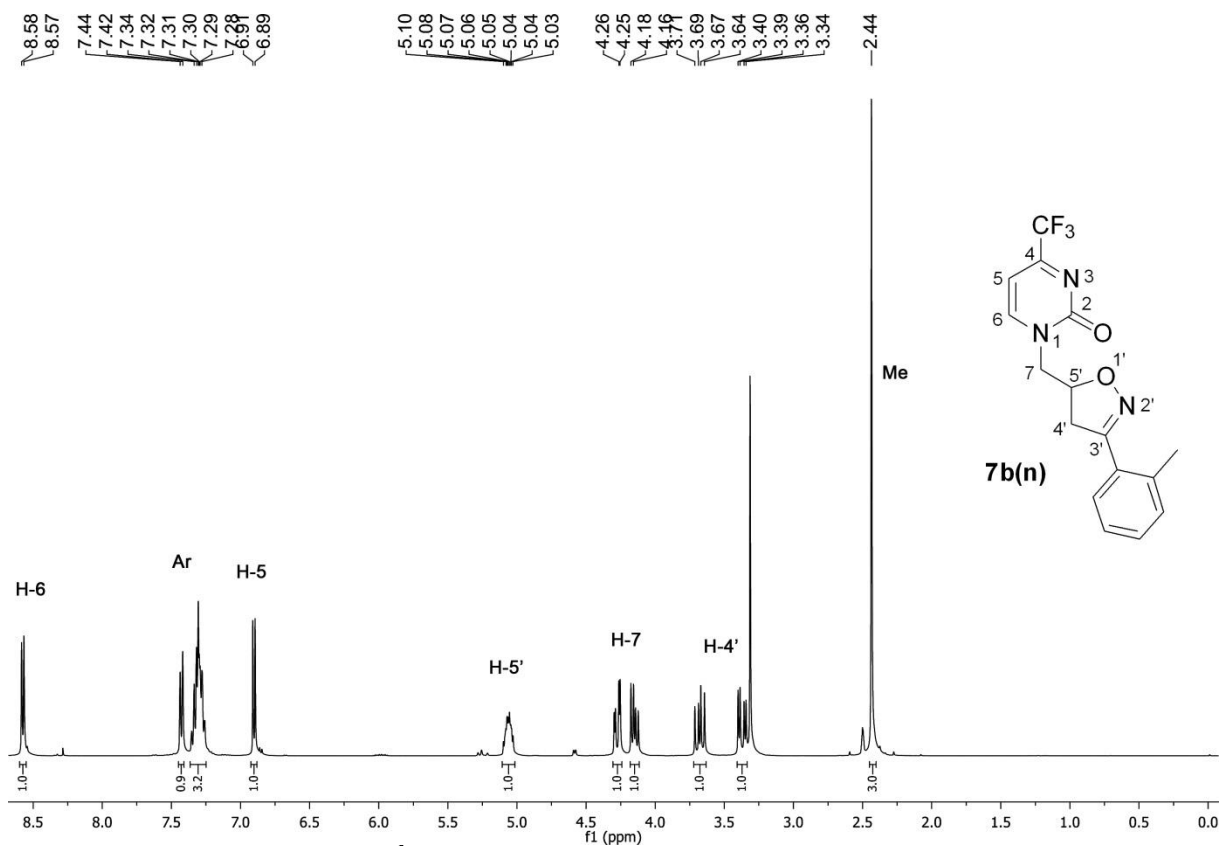


Figura 86. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7b(n)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

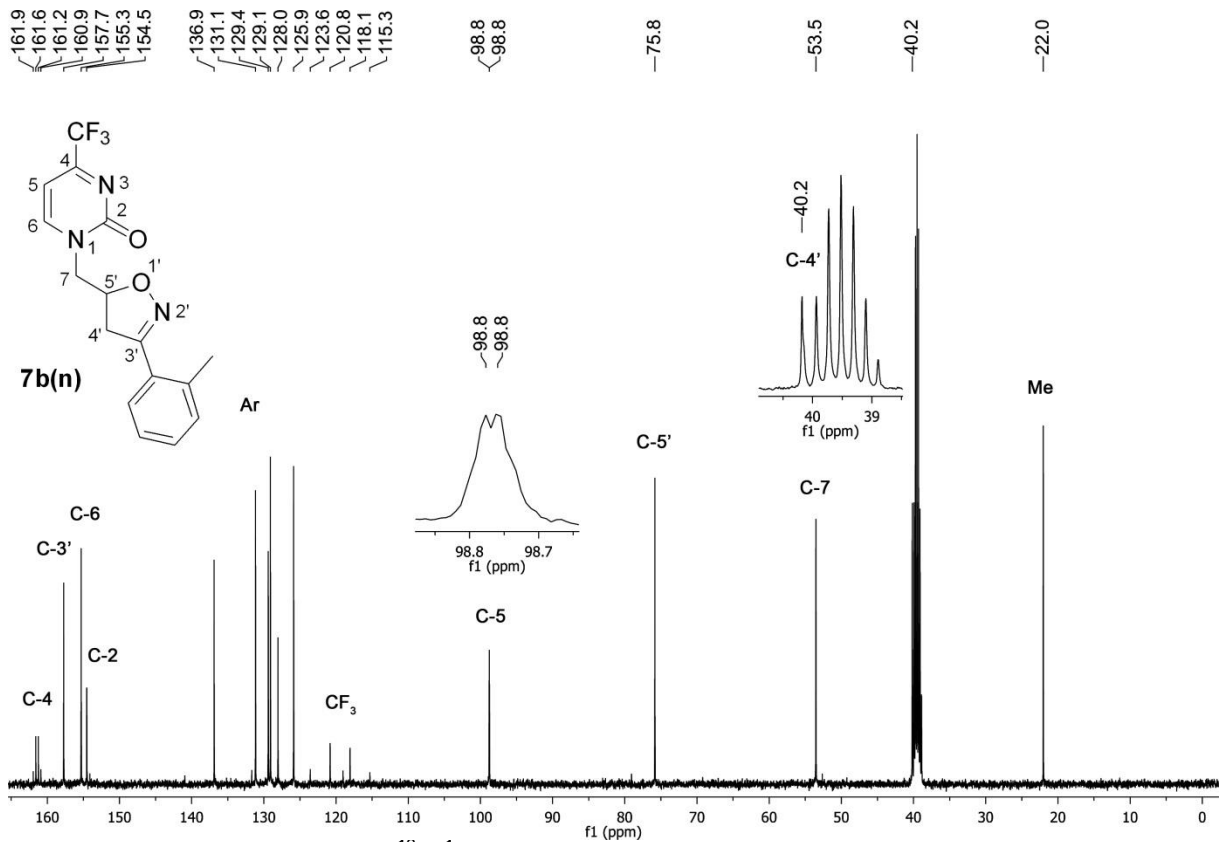
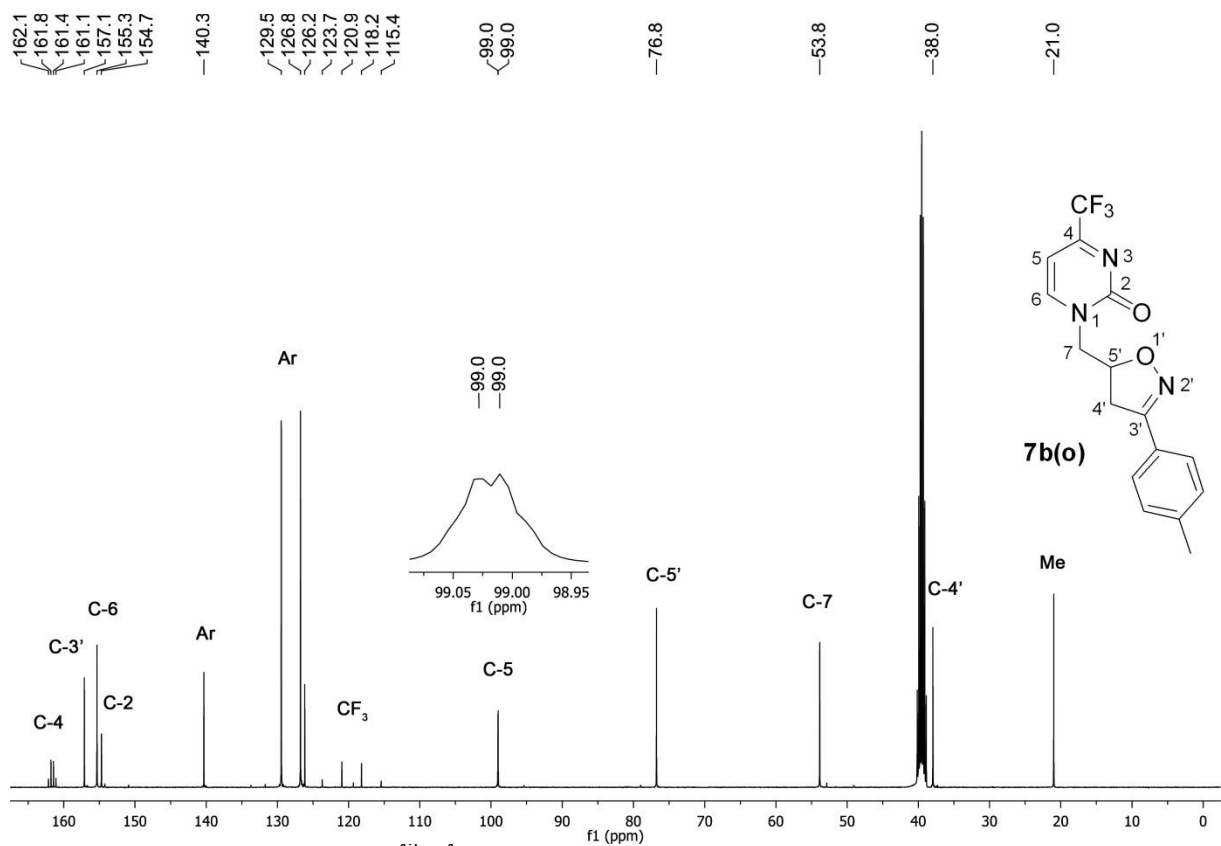
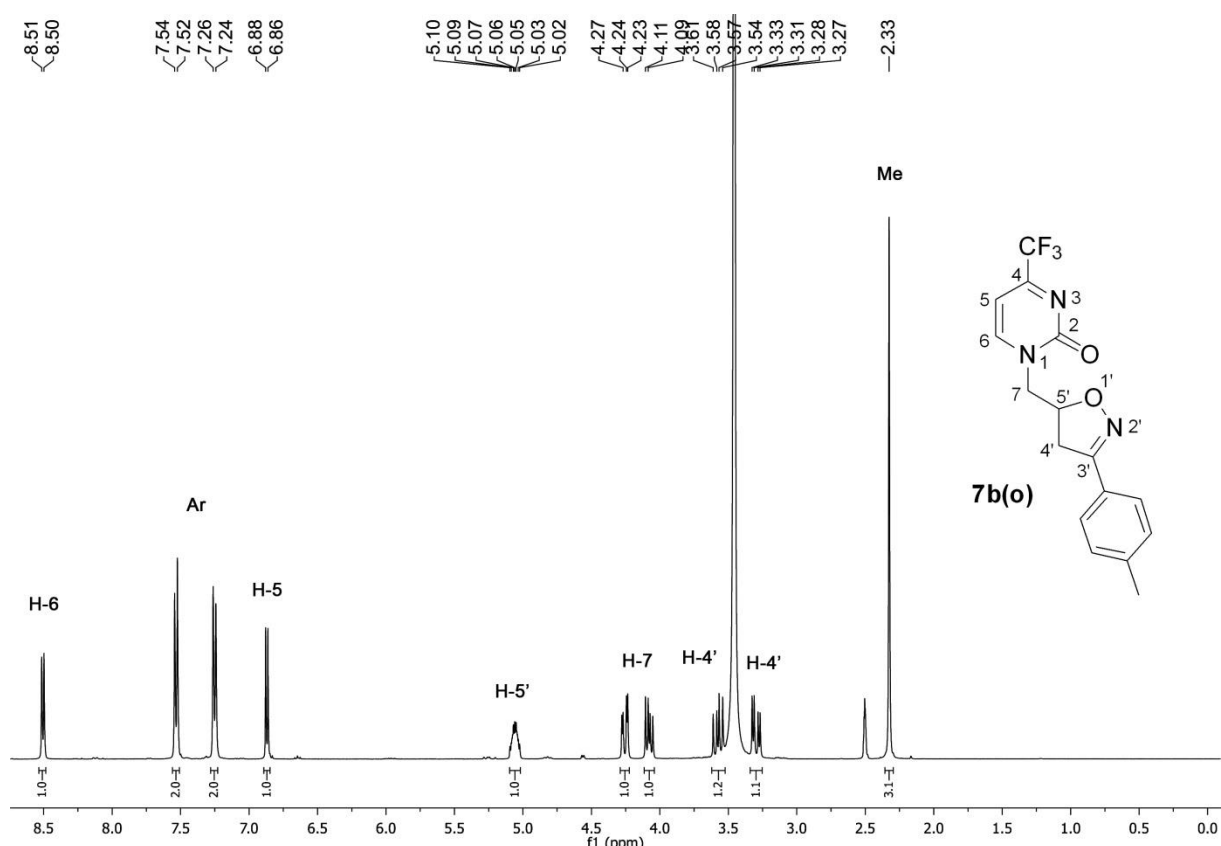
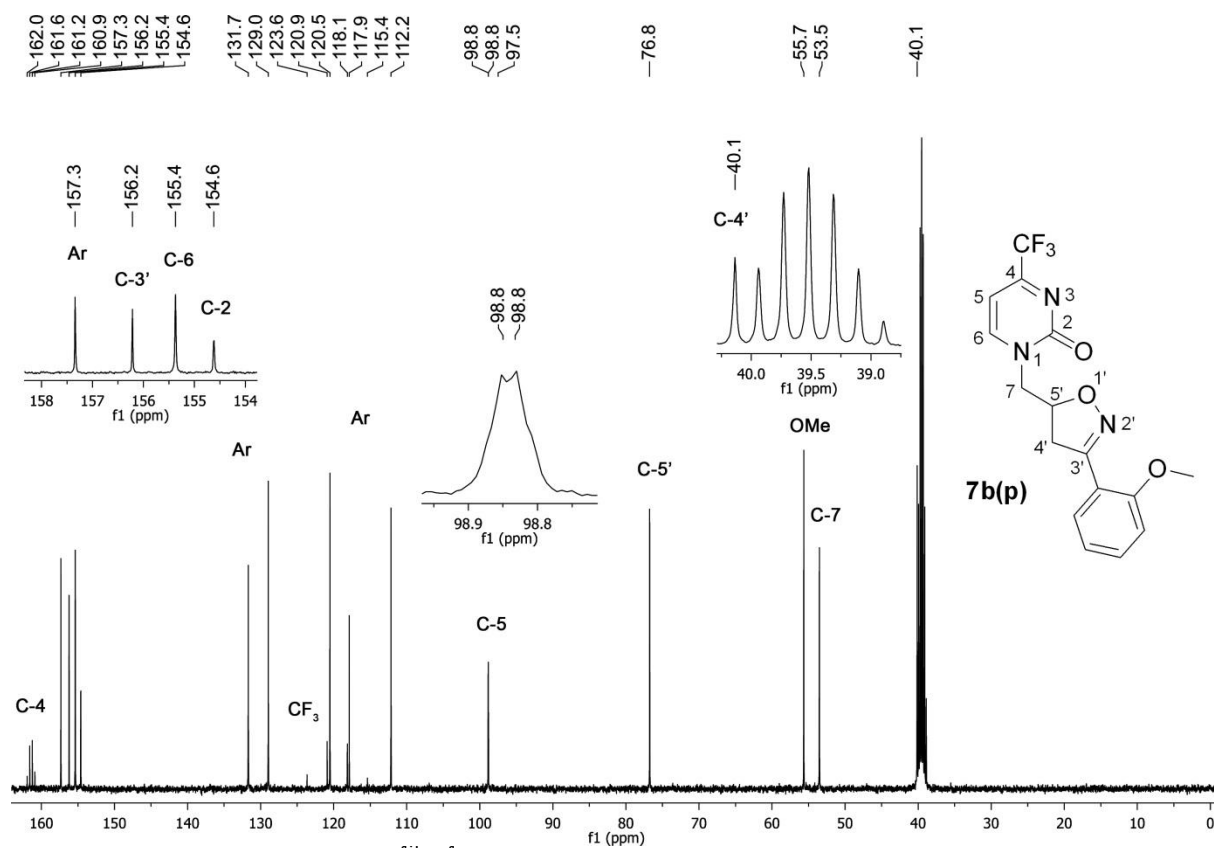
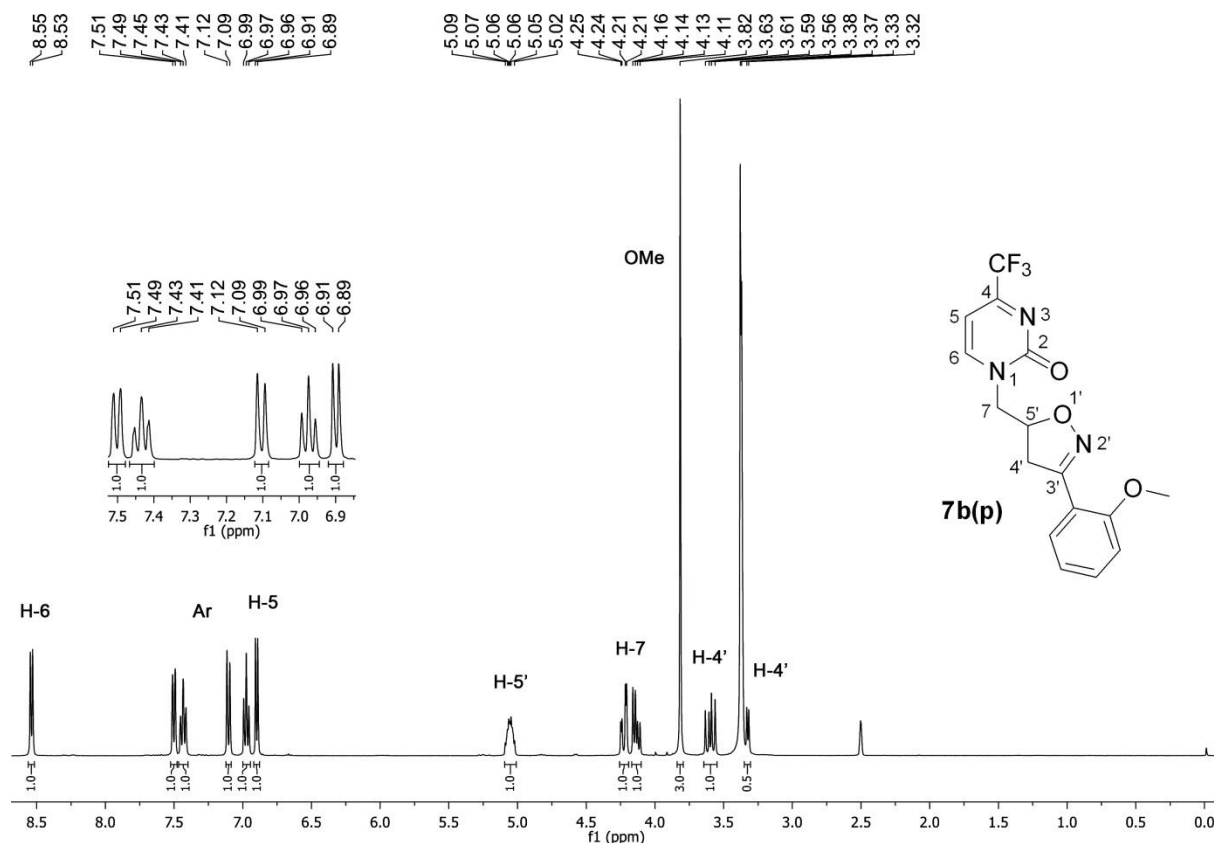


Figura 87. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7b(n)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$





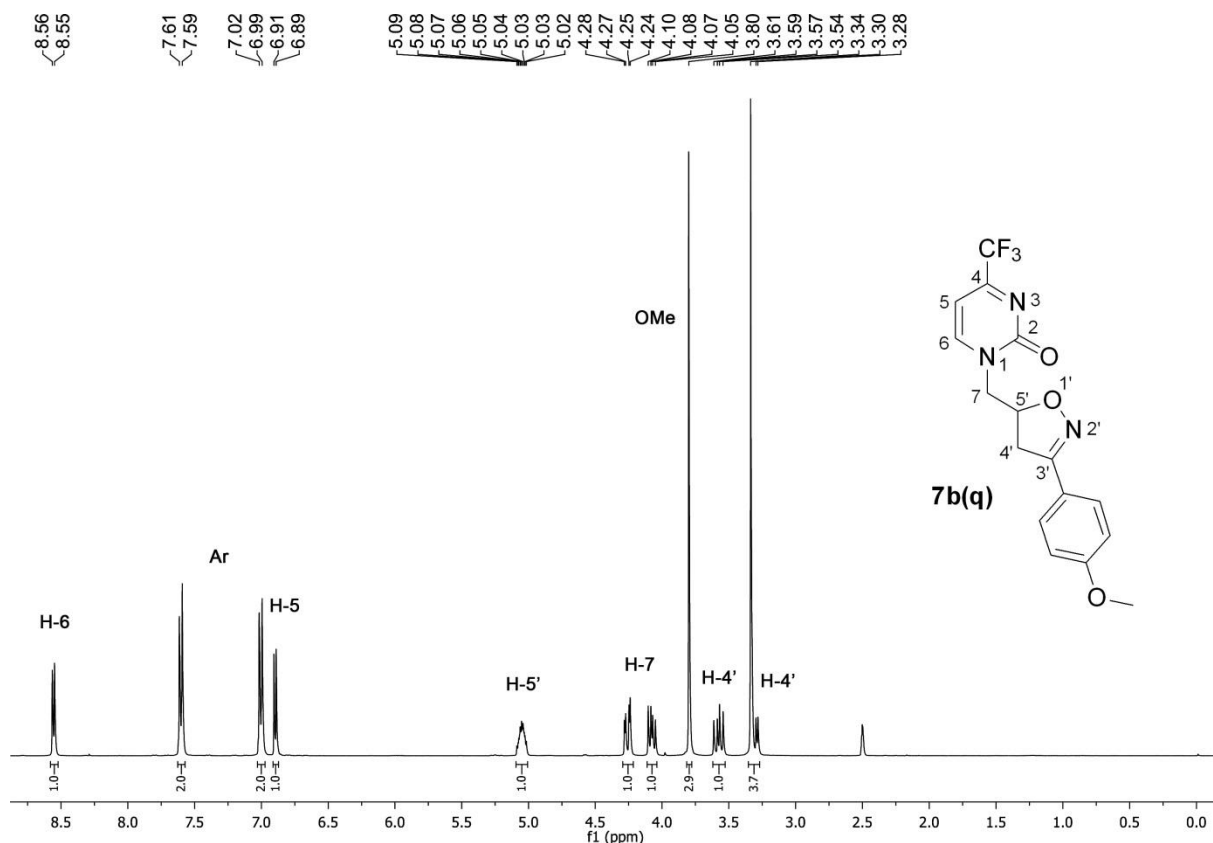


Figura 92. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7b(q)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

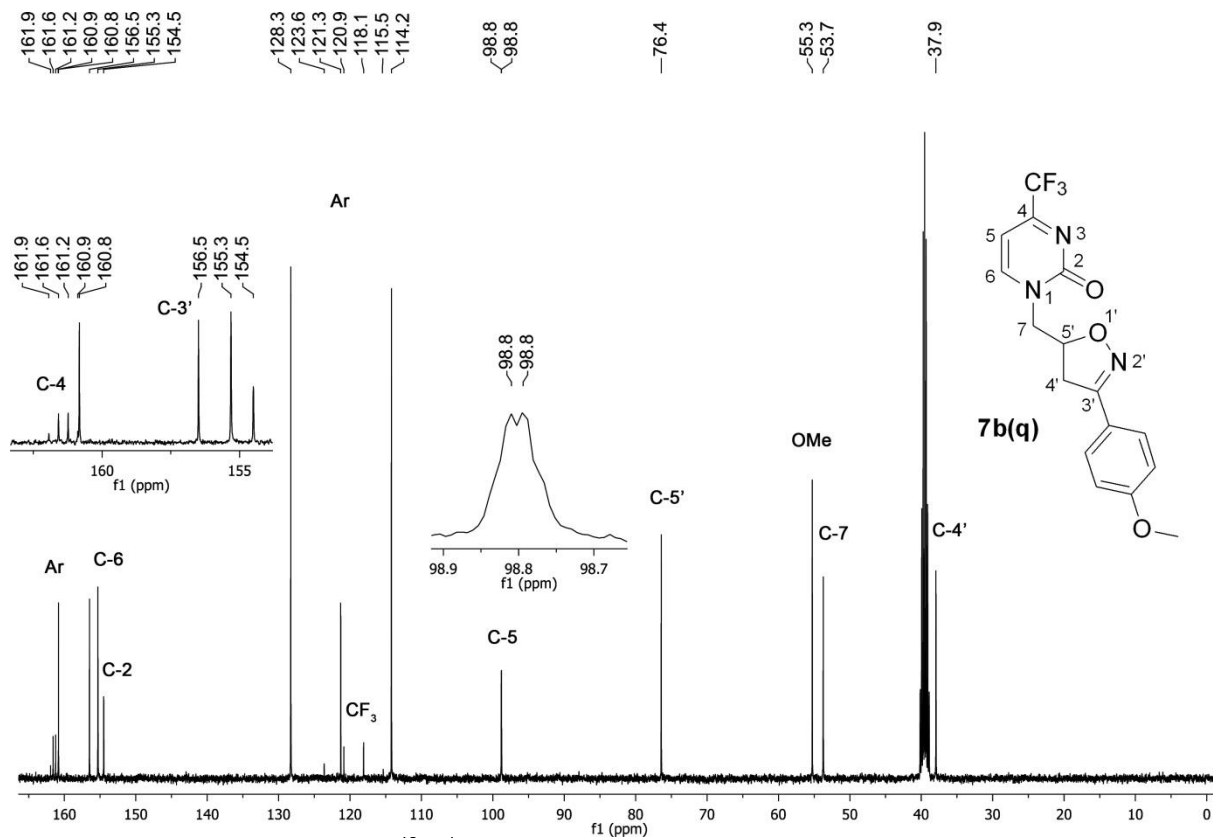


Figura 93. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7b(q)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

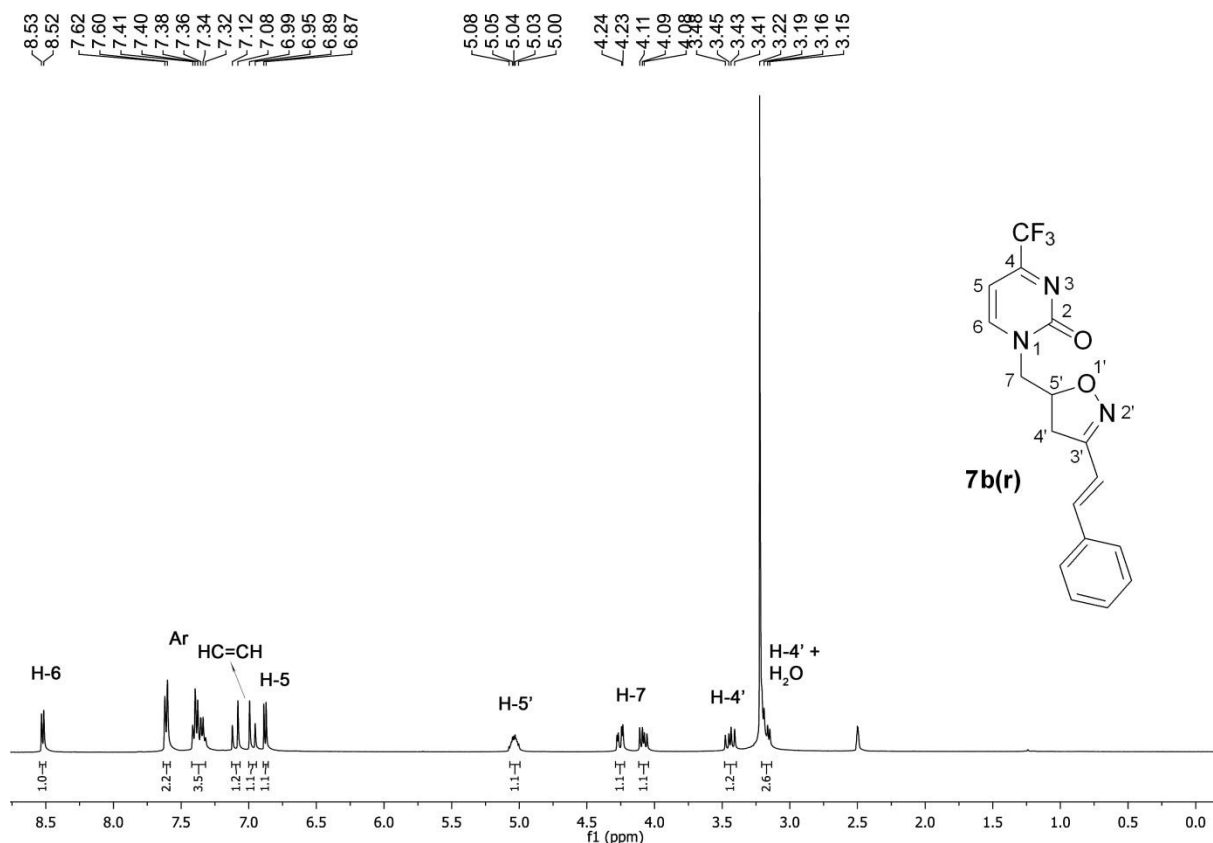


Figura 94. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7b(r)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

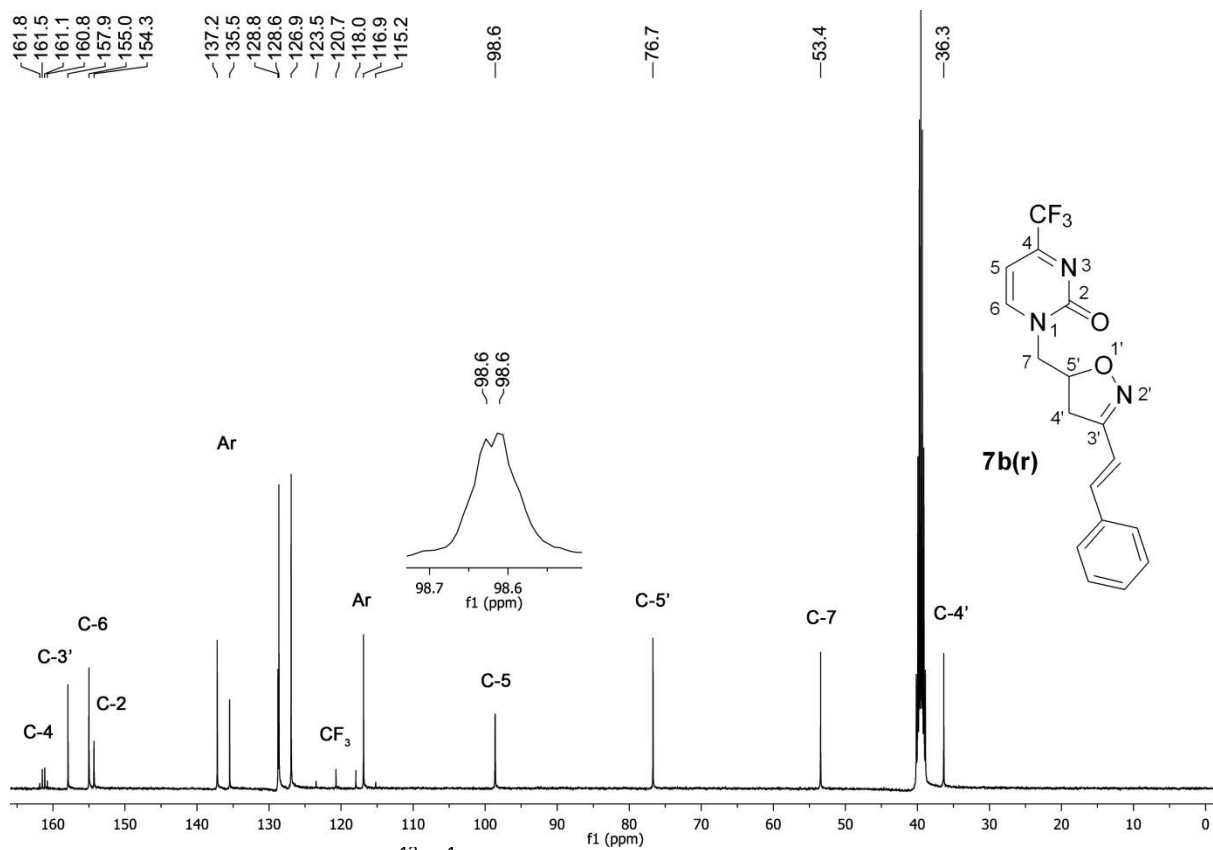


Figura 95. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7b(r)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

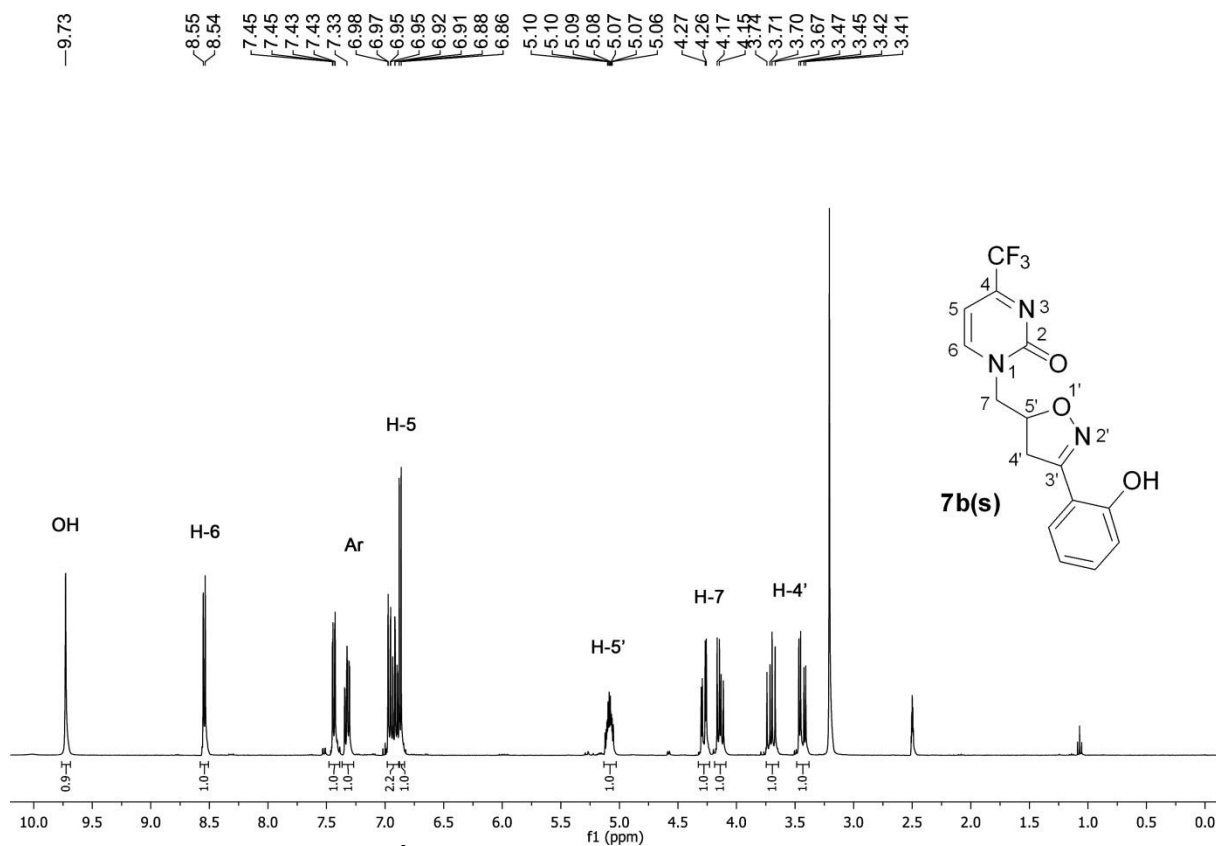


Figura 96. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7b(s)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

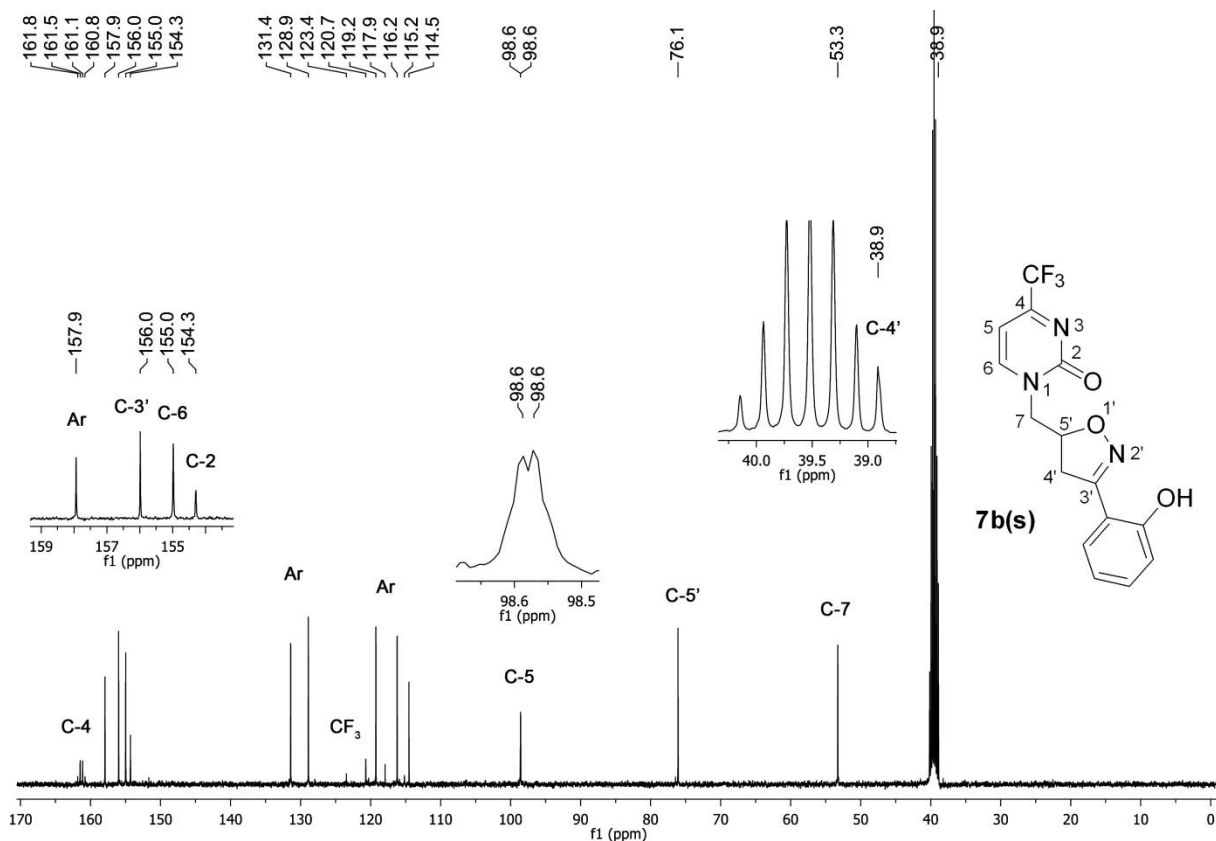
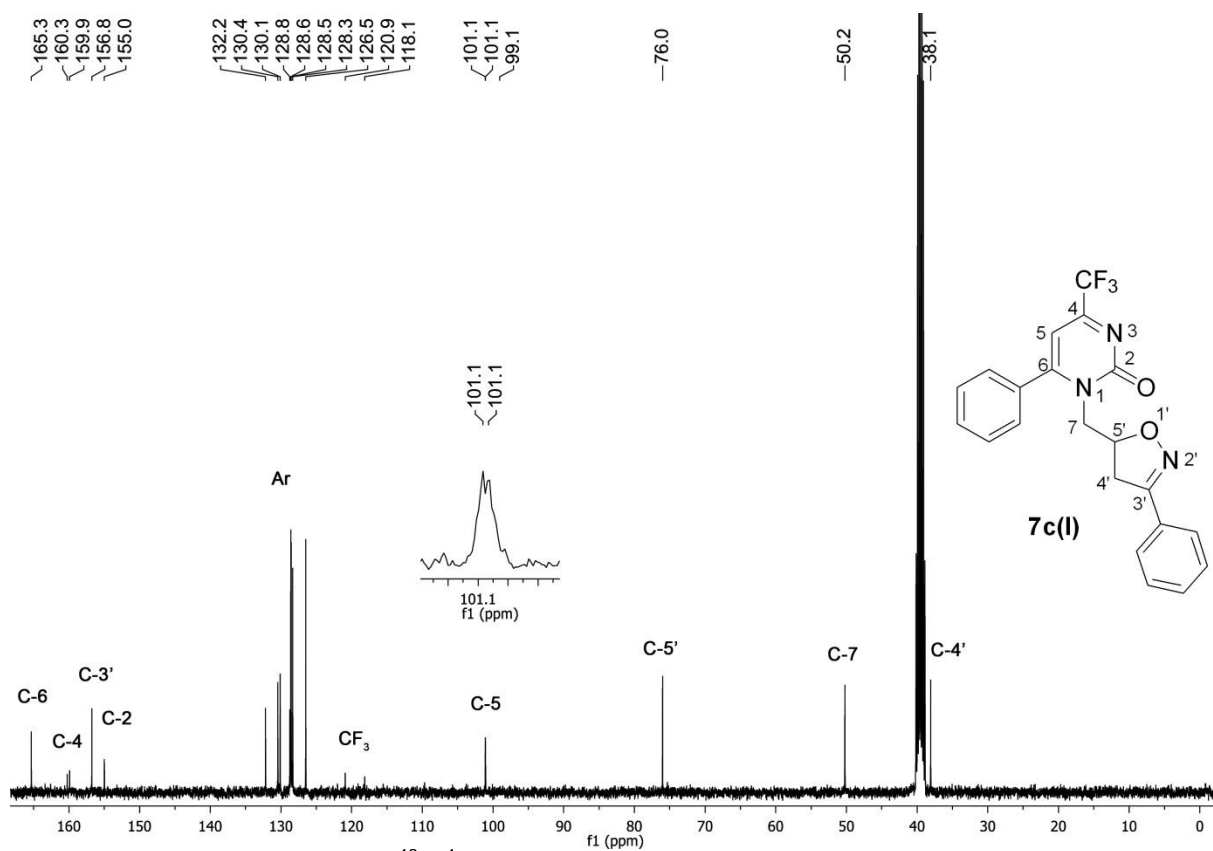
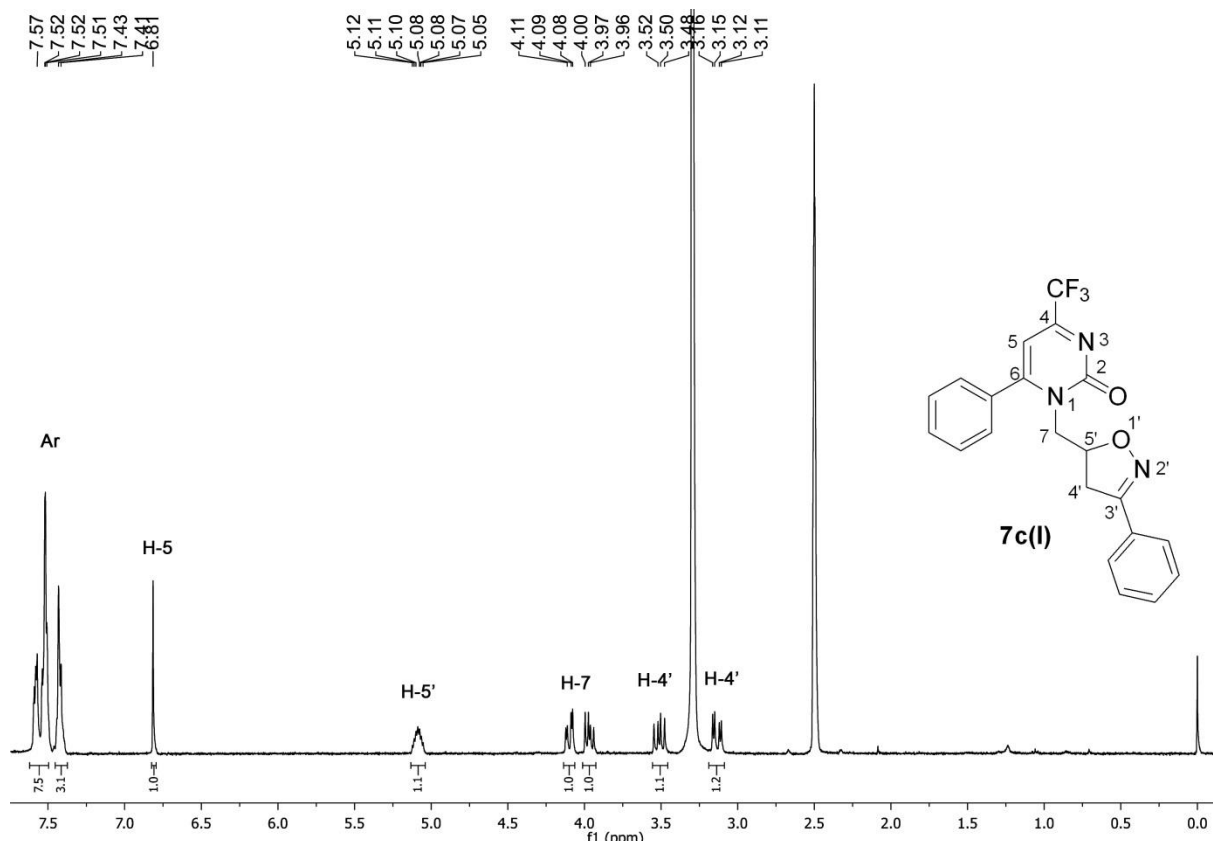
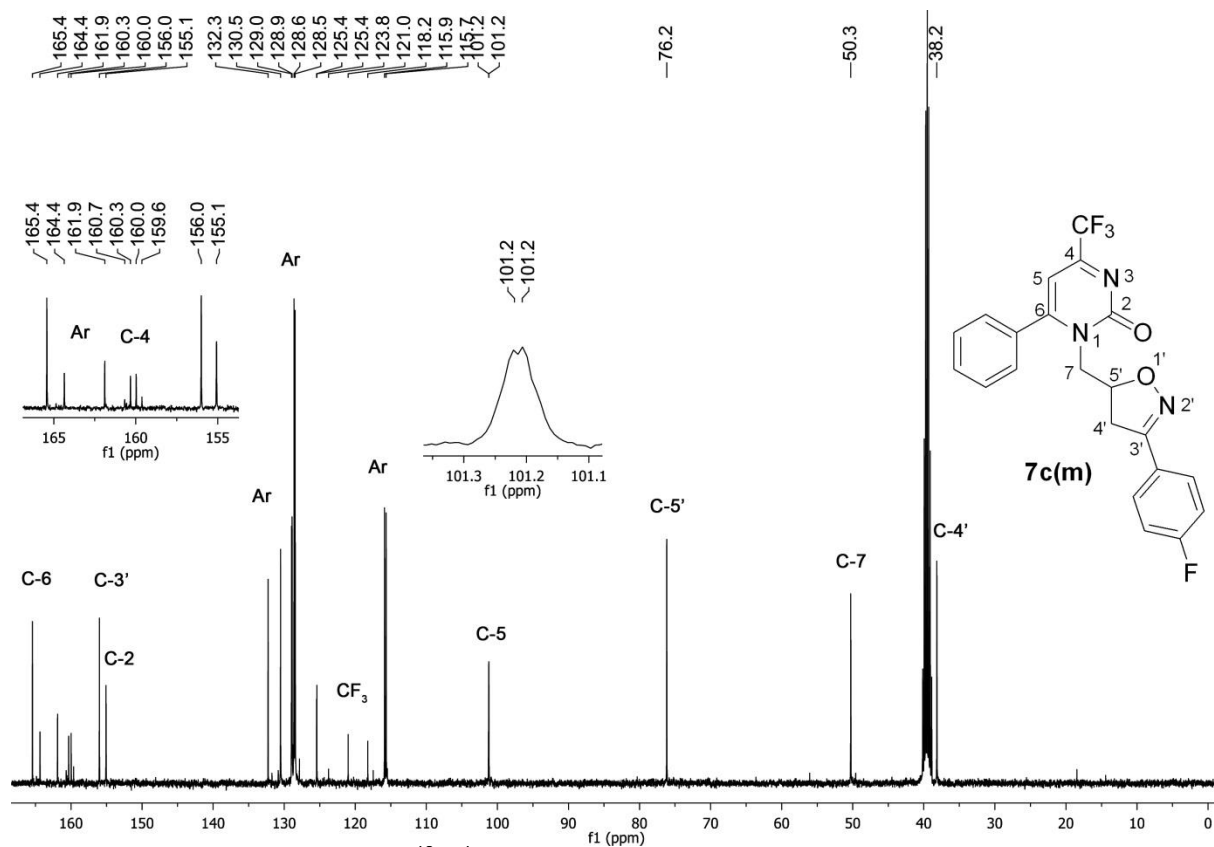
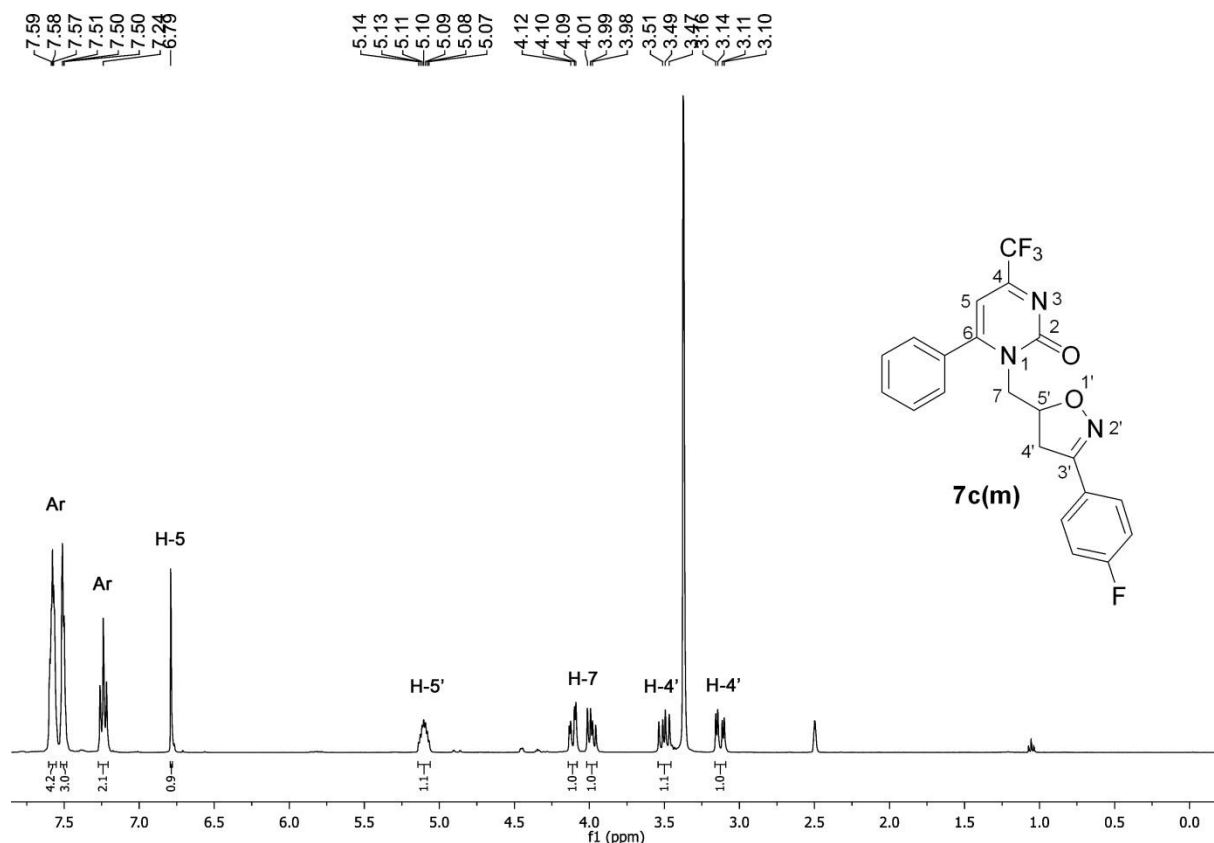


Figura 97. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7b(s)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$







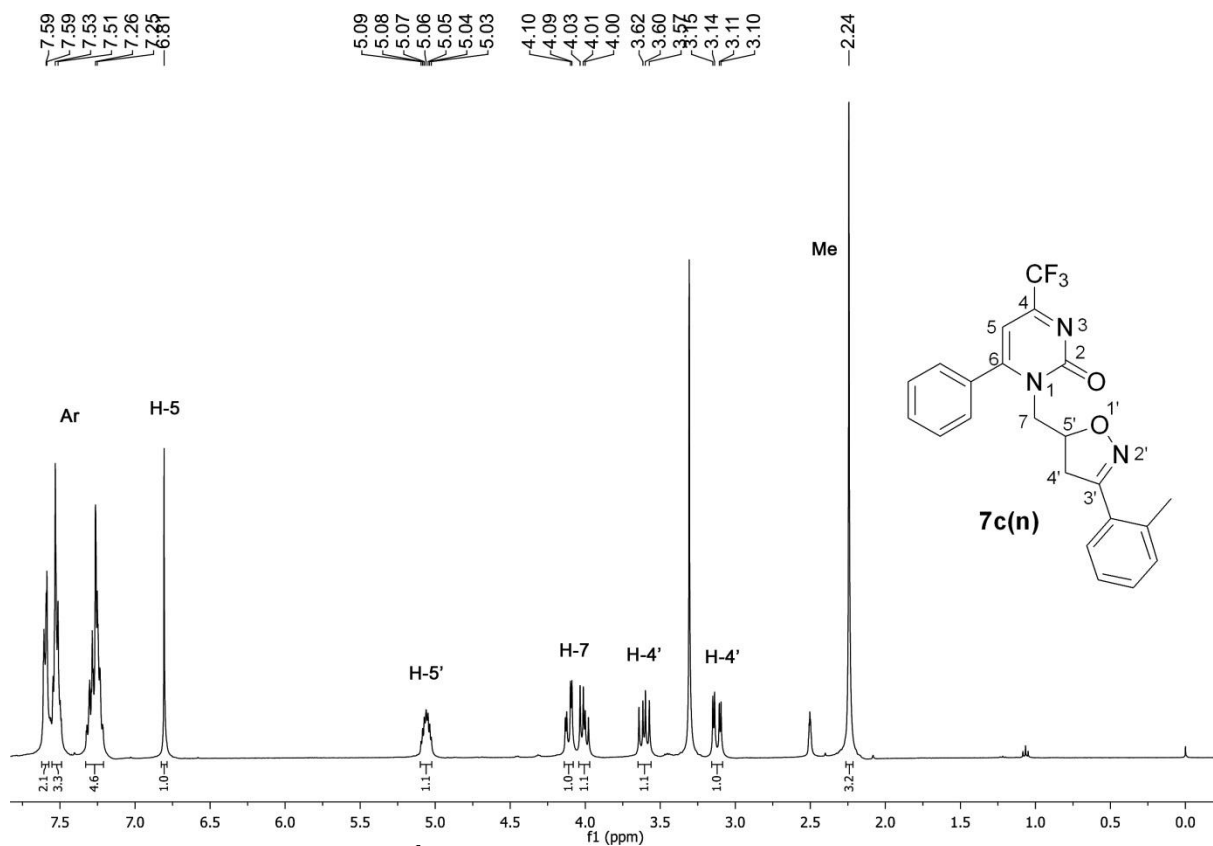


Figura 102. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7c(n)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

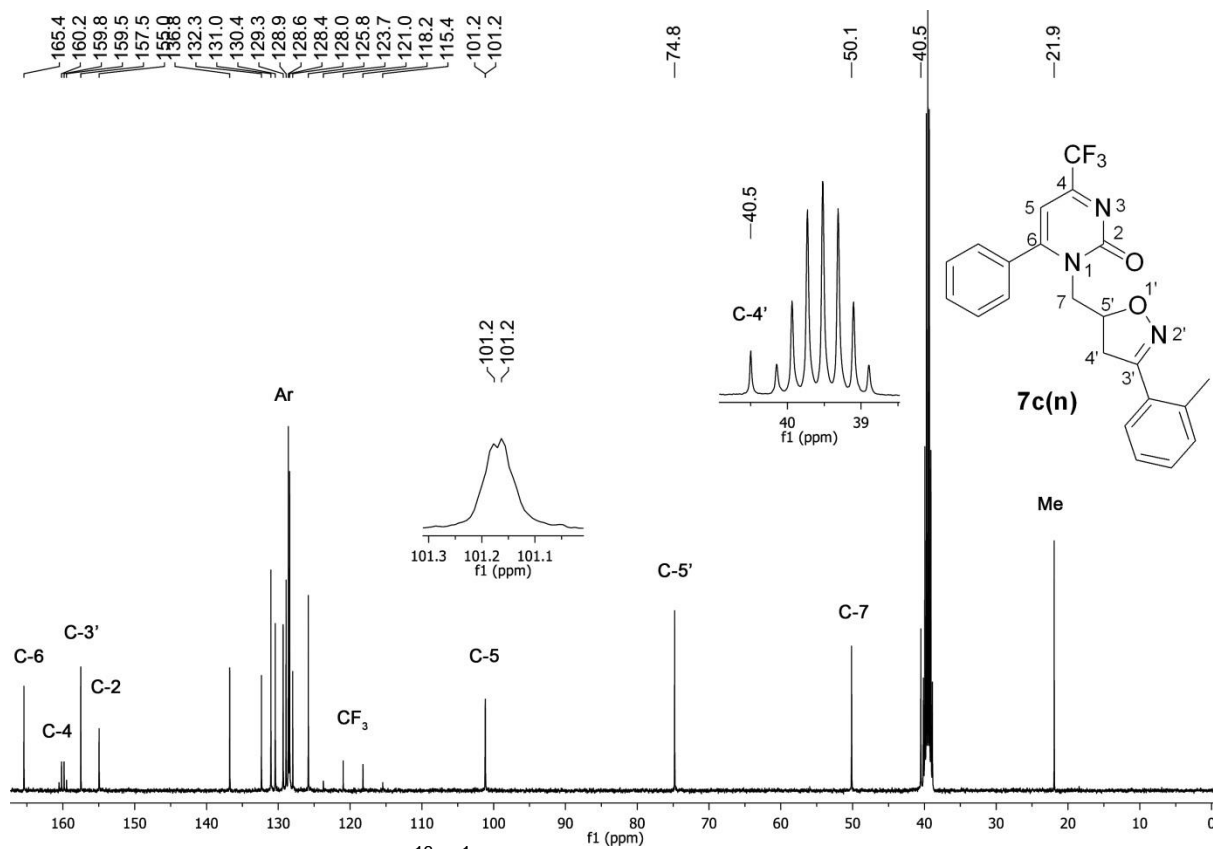
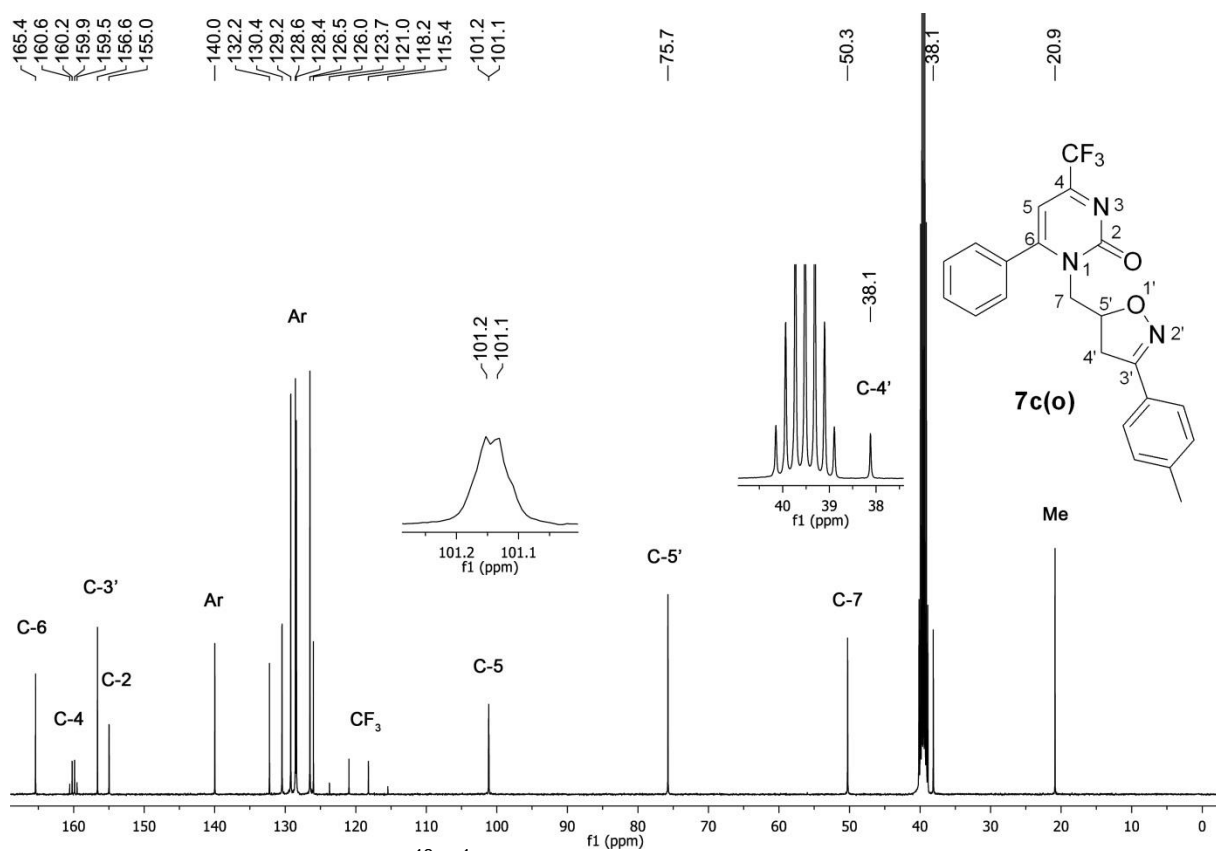
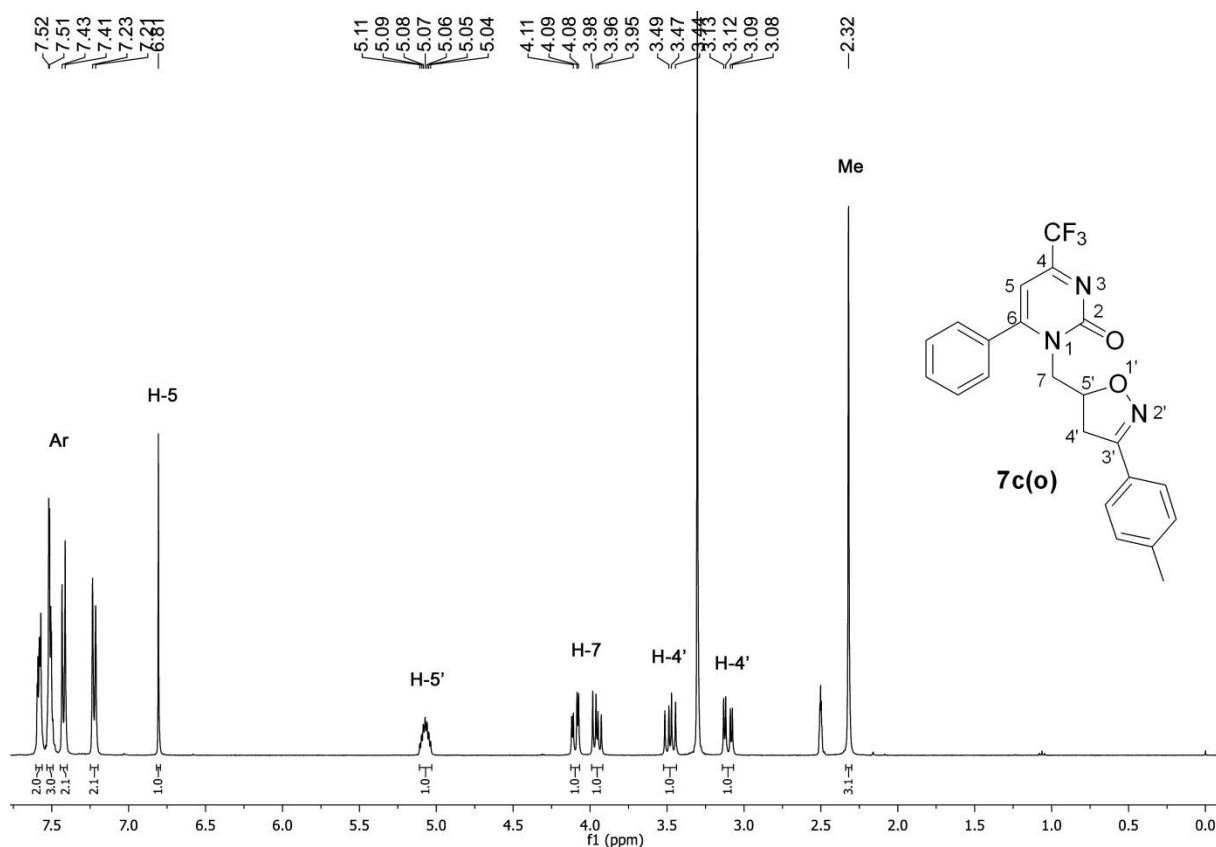


Figura 103. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7c(n)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$



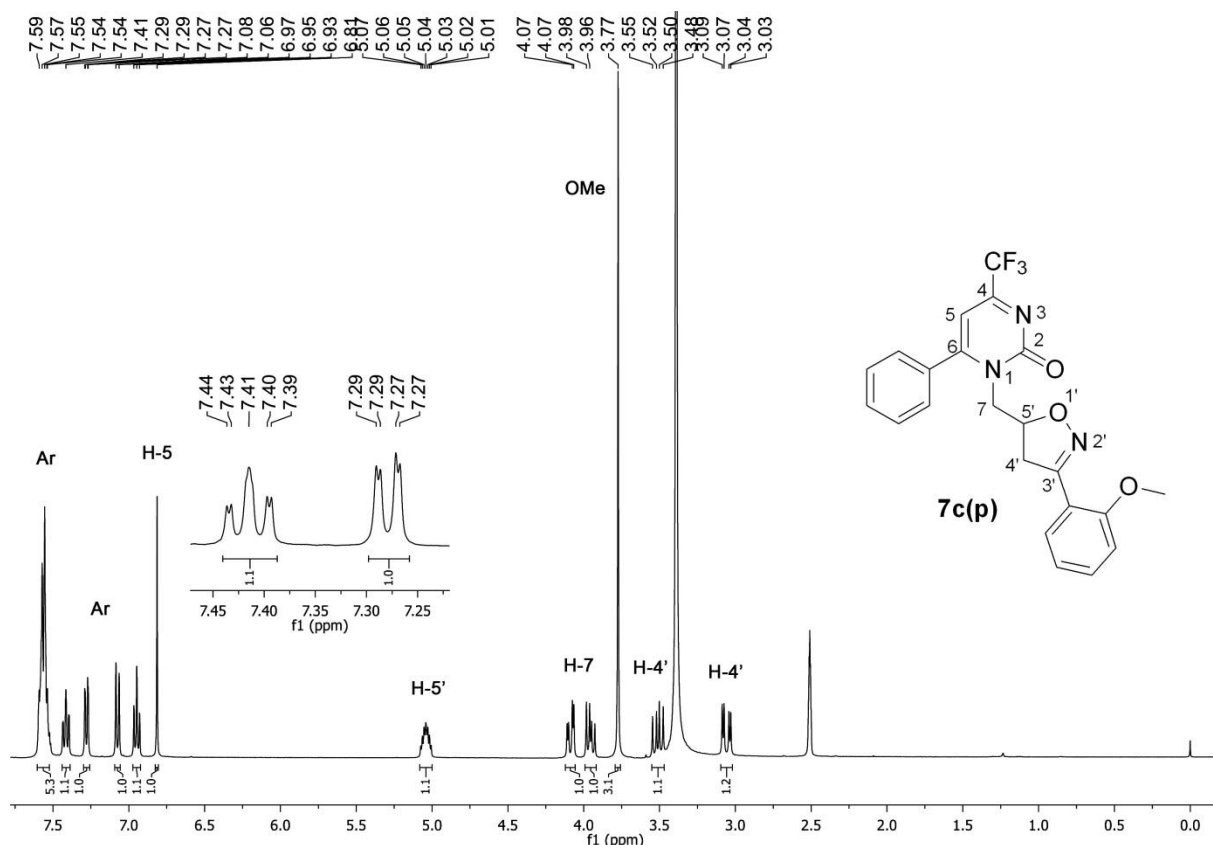


Figura 106. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7c(p)** a 400 MHz em DMSO- $d_6$

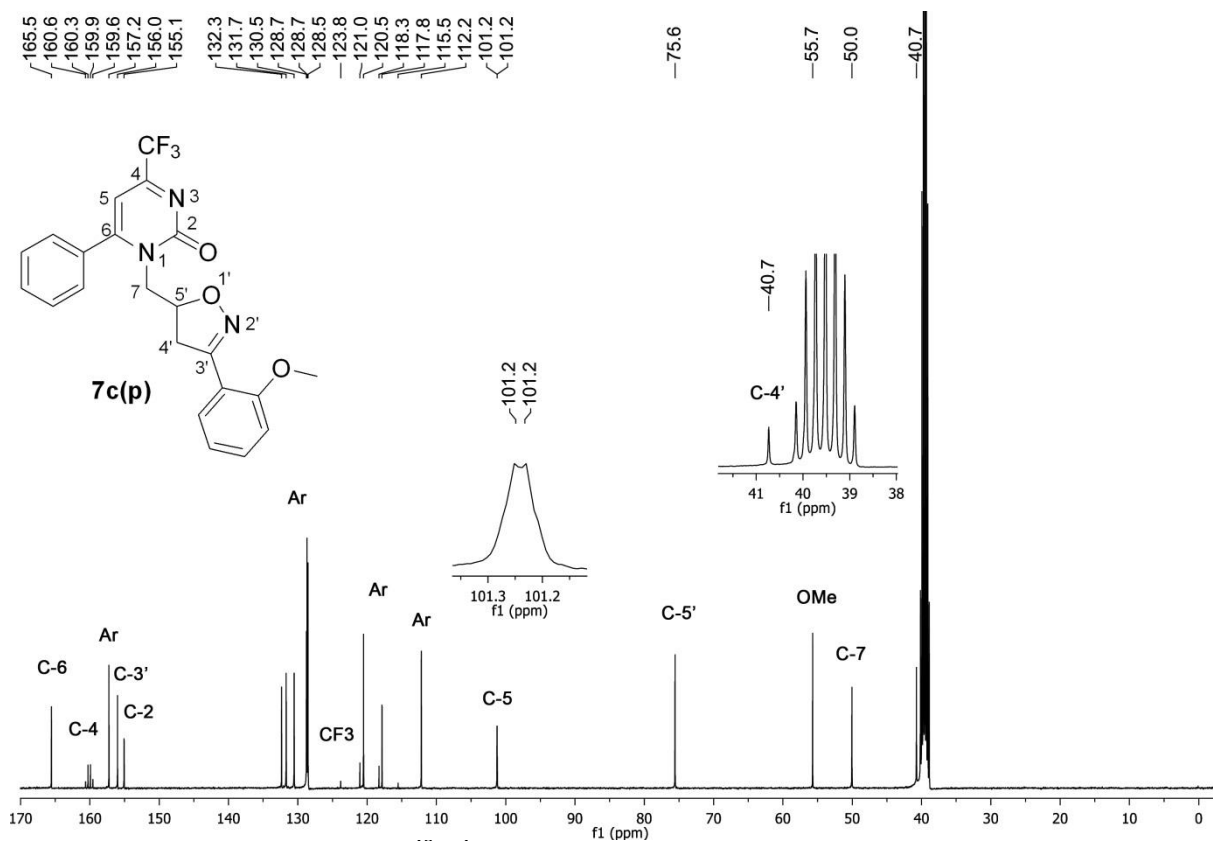
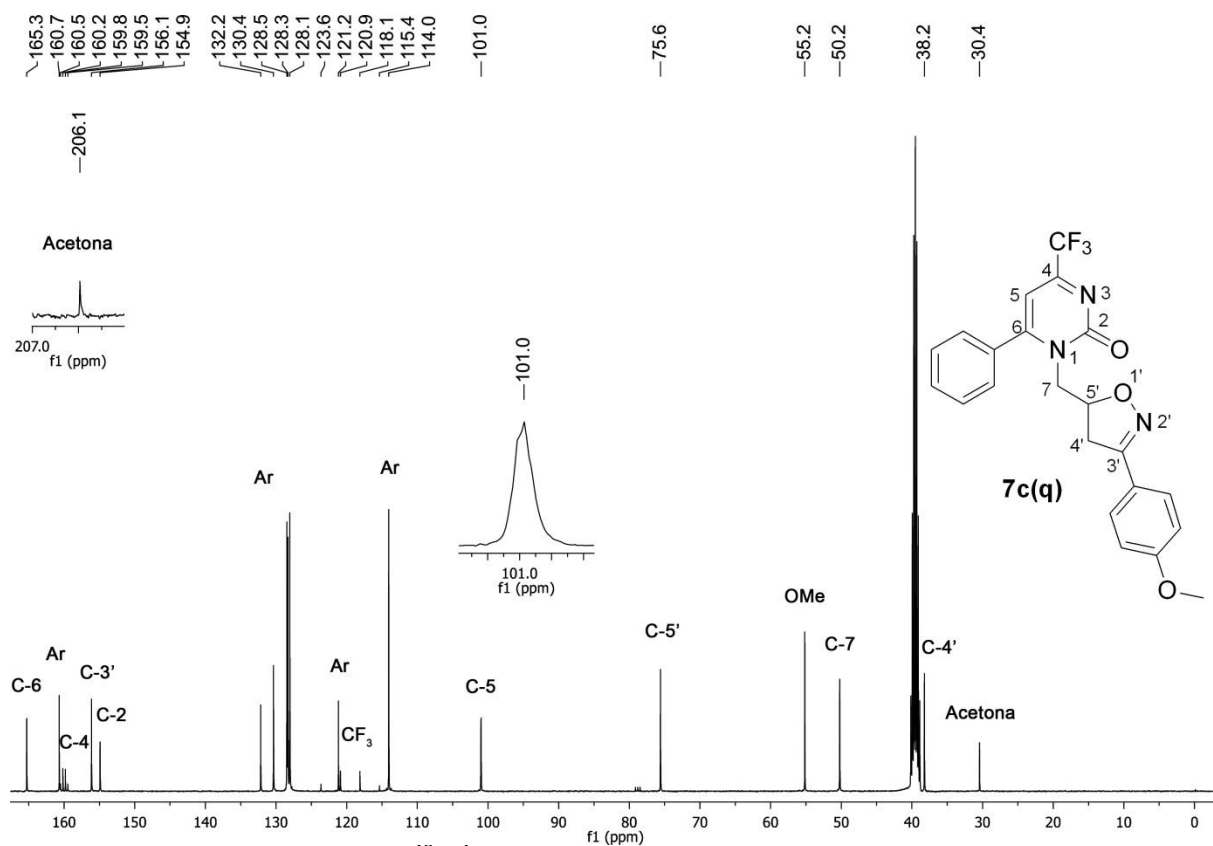
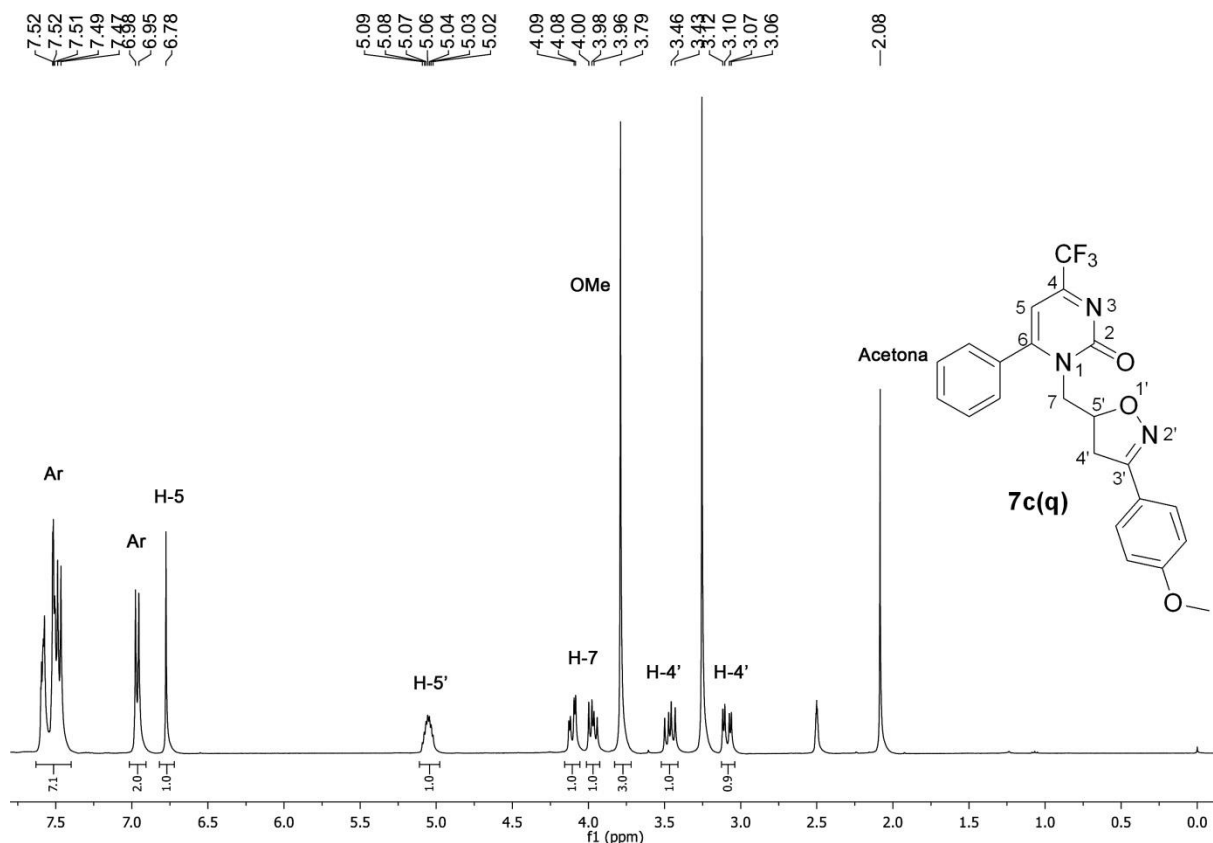


Figura 107. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7c(p)** a 100 MHz em DMSO- $d_6$



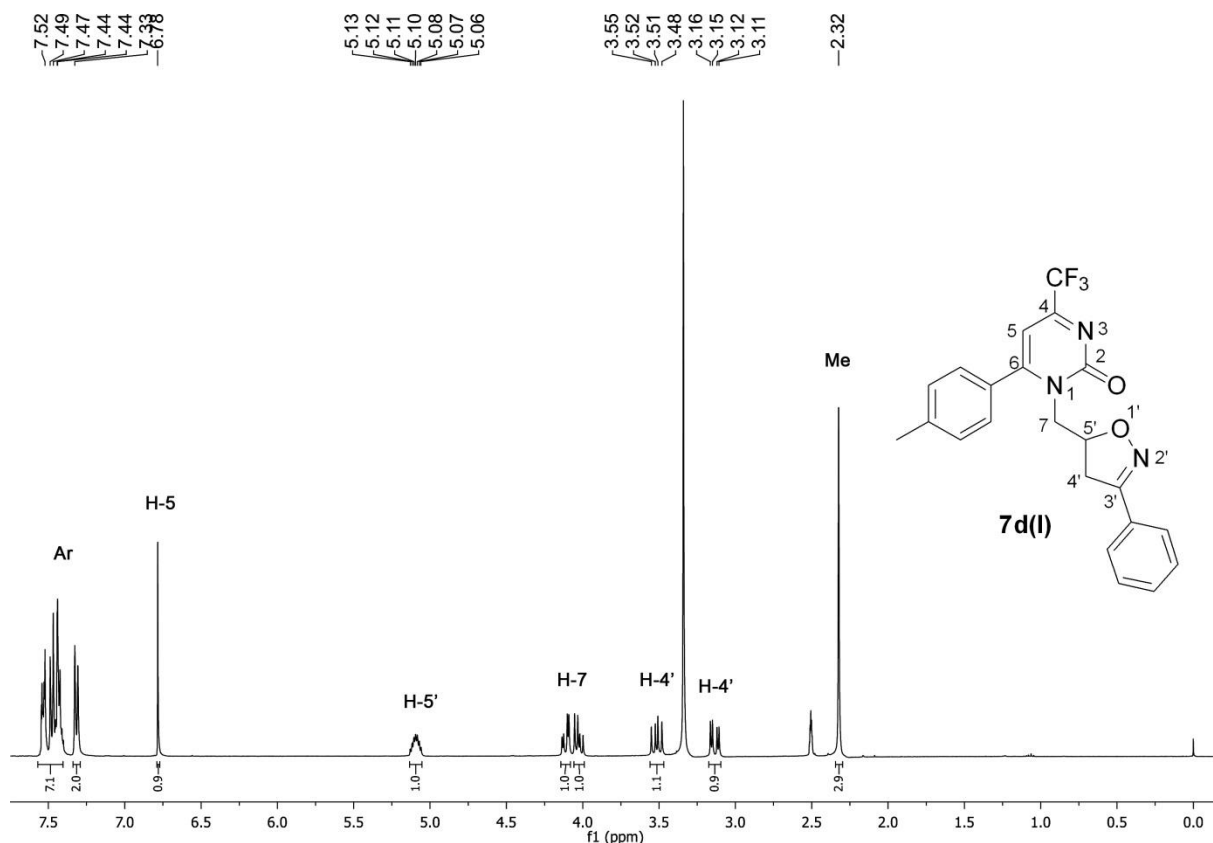


Figura 110. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d(I)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

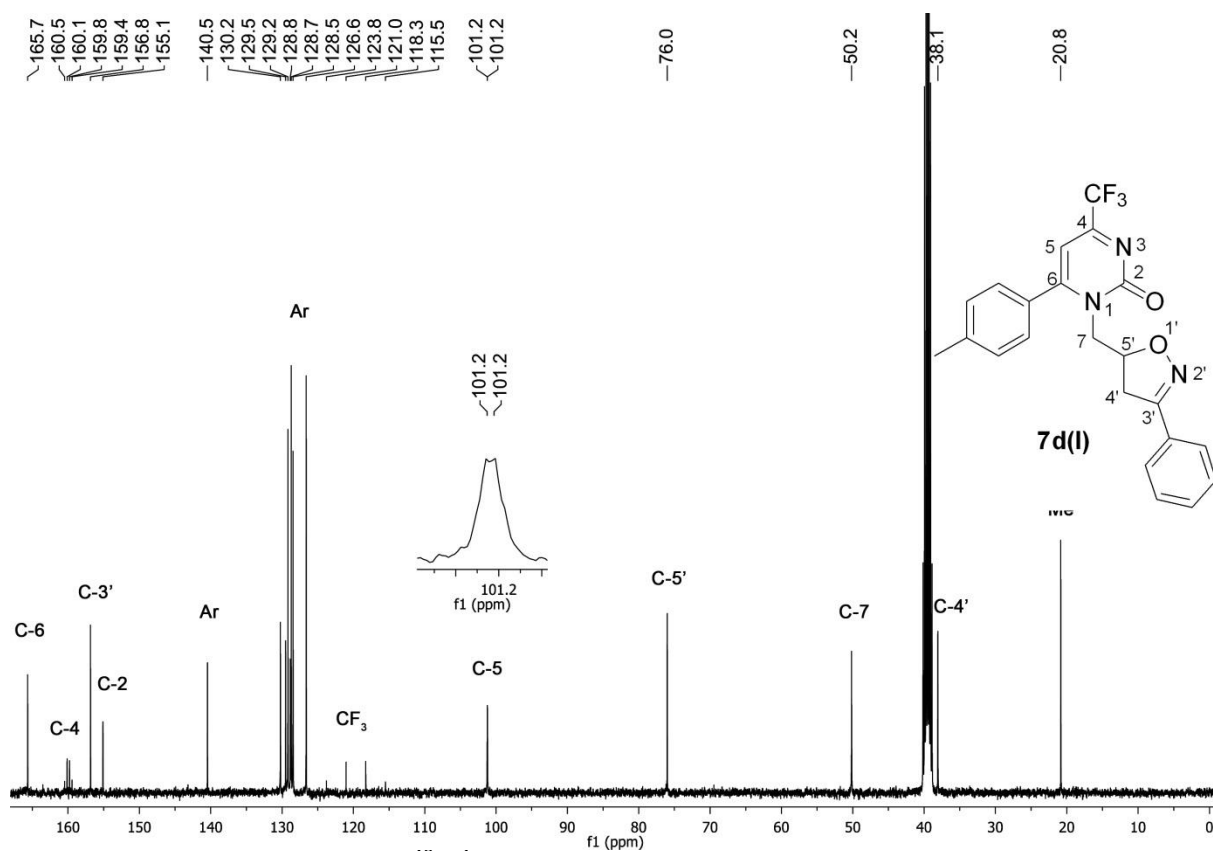


Figura 111. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7d(I)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

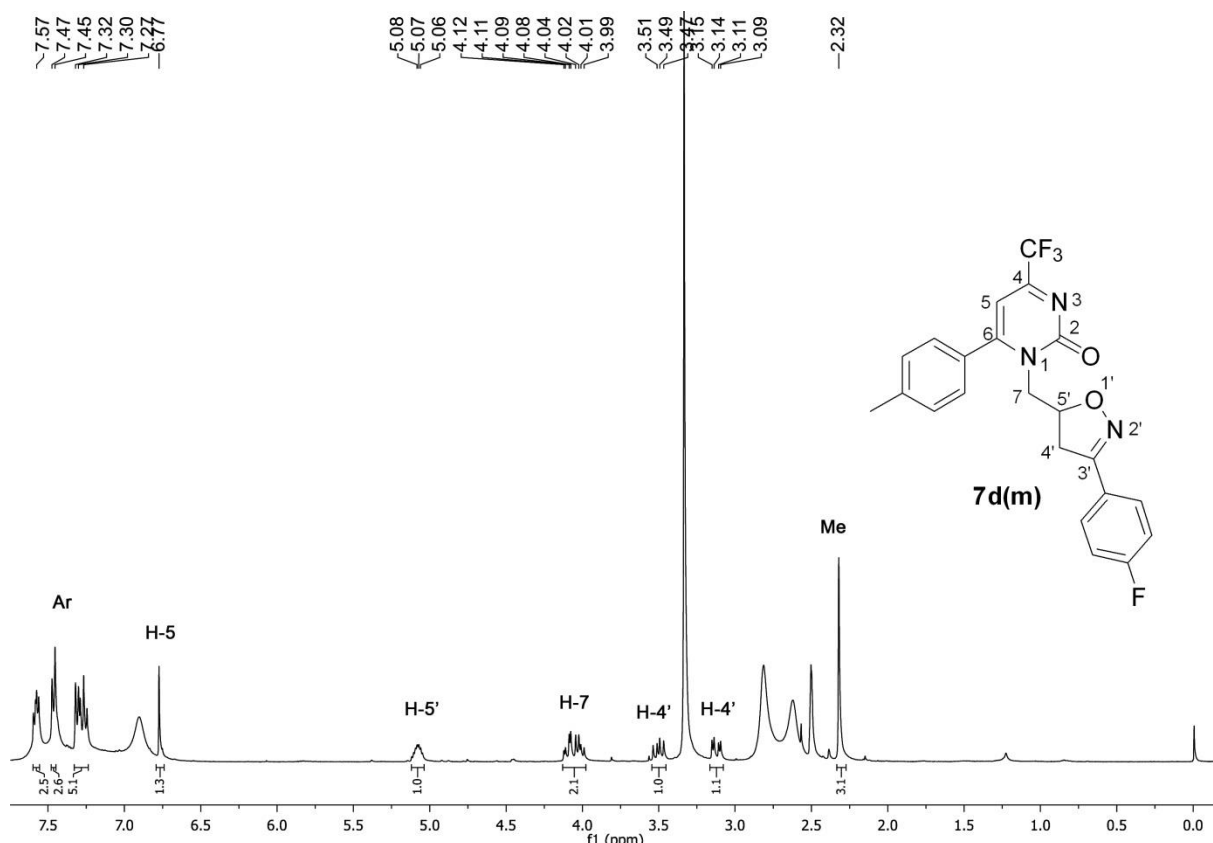


Figura 112. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d(m)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

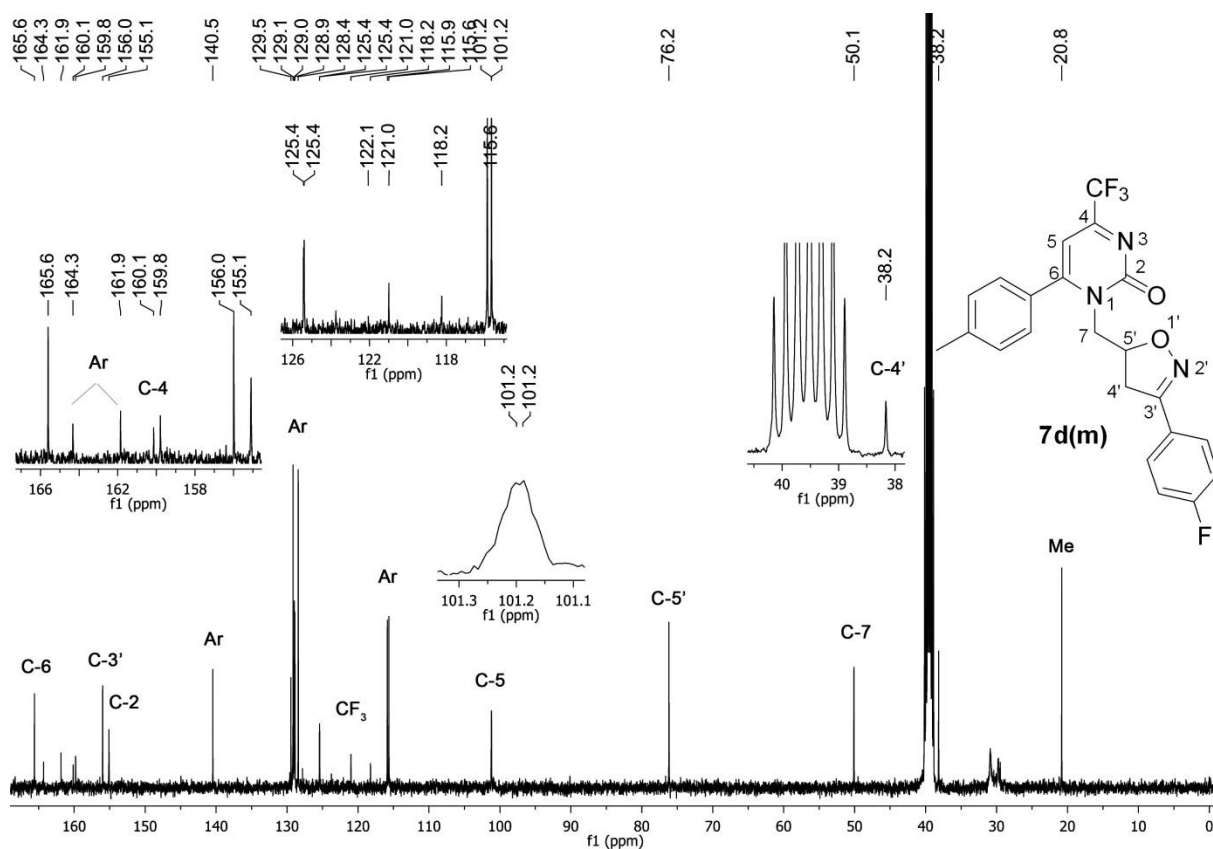


Figura 113. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7d(m)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

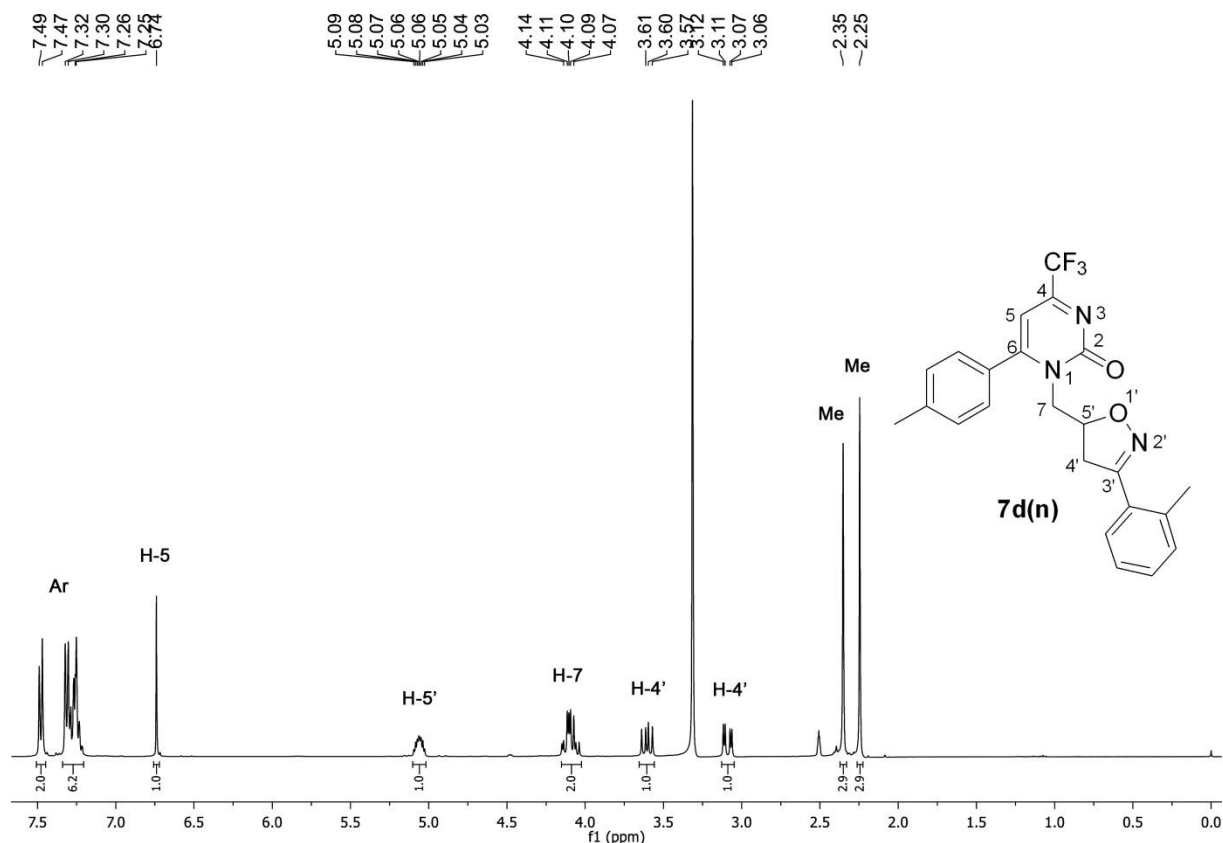


Figura 114. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d(n)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

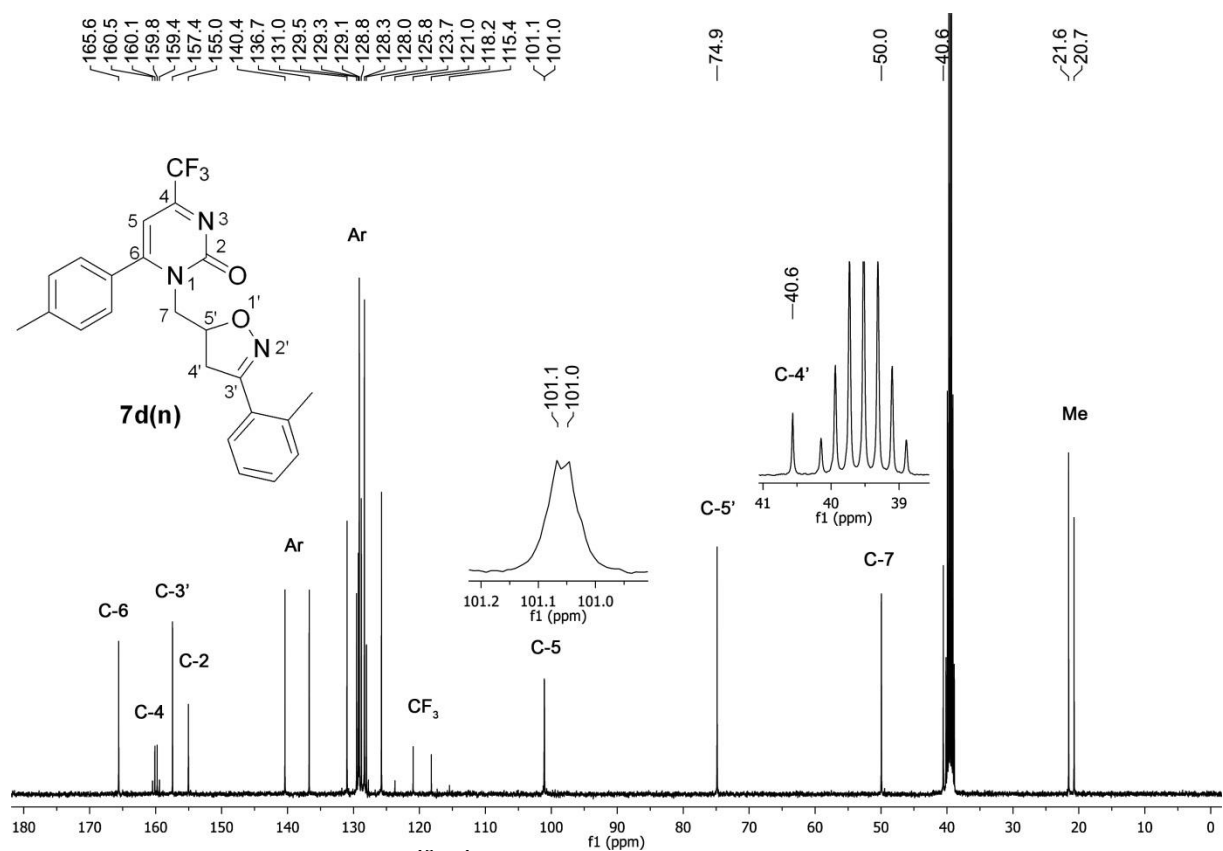
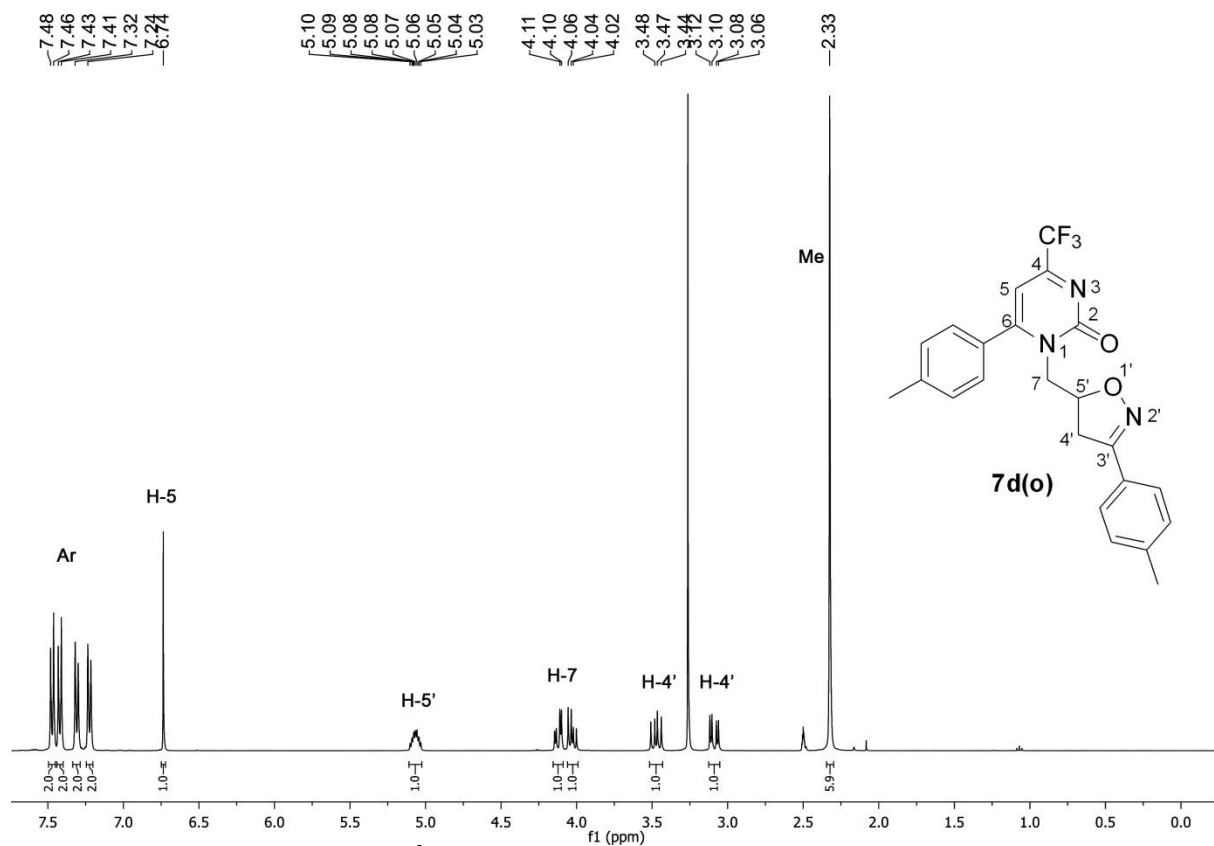
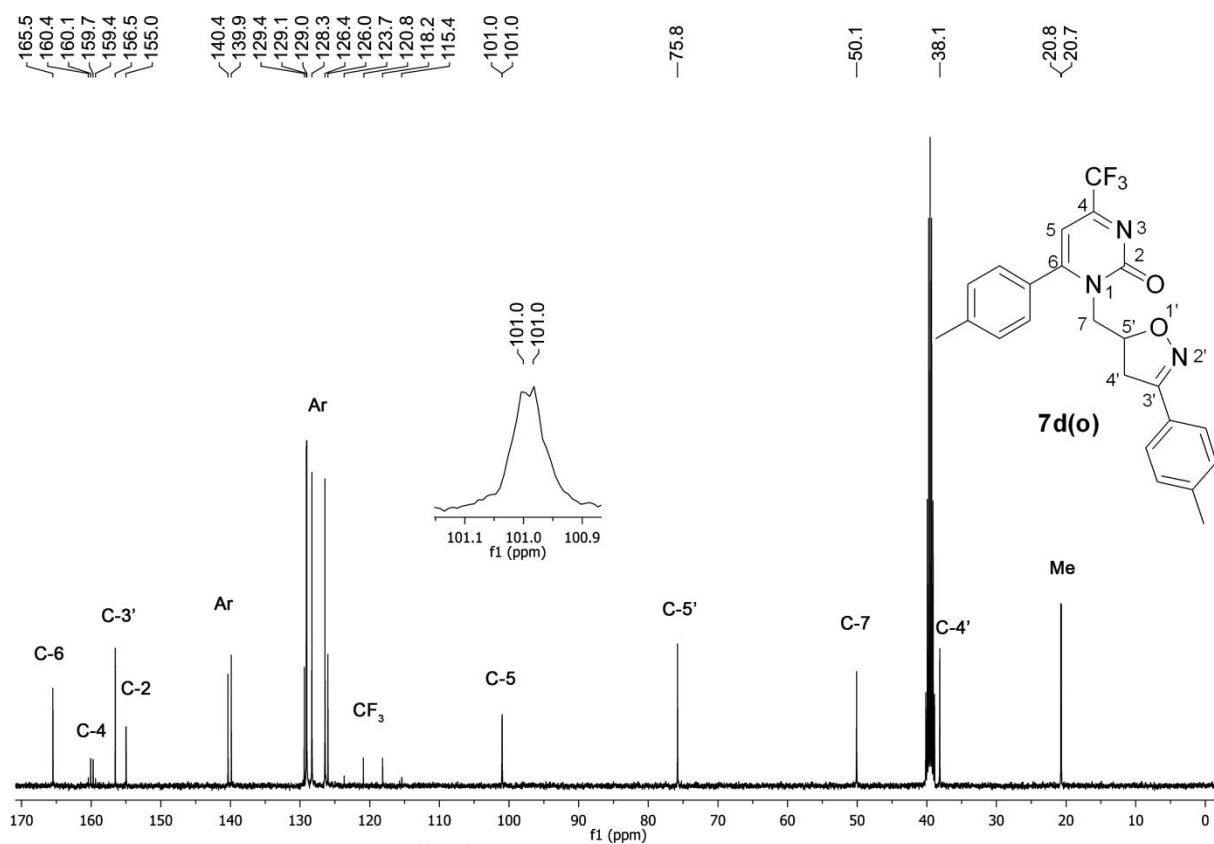


Figura 115. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7d(n)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$





**Figura 116.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d(o)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$



**Figura 117.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7d(o)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$

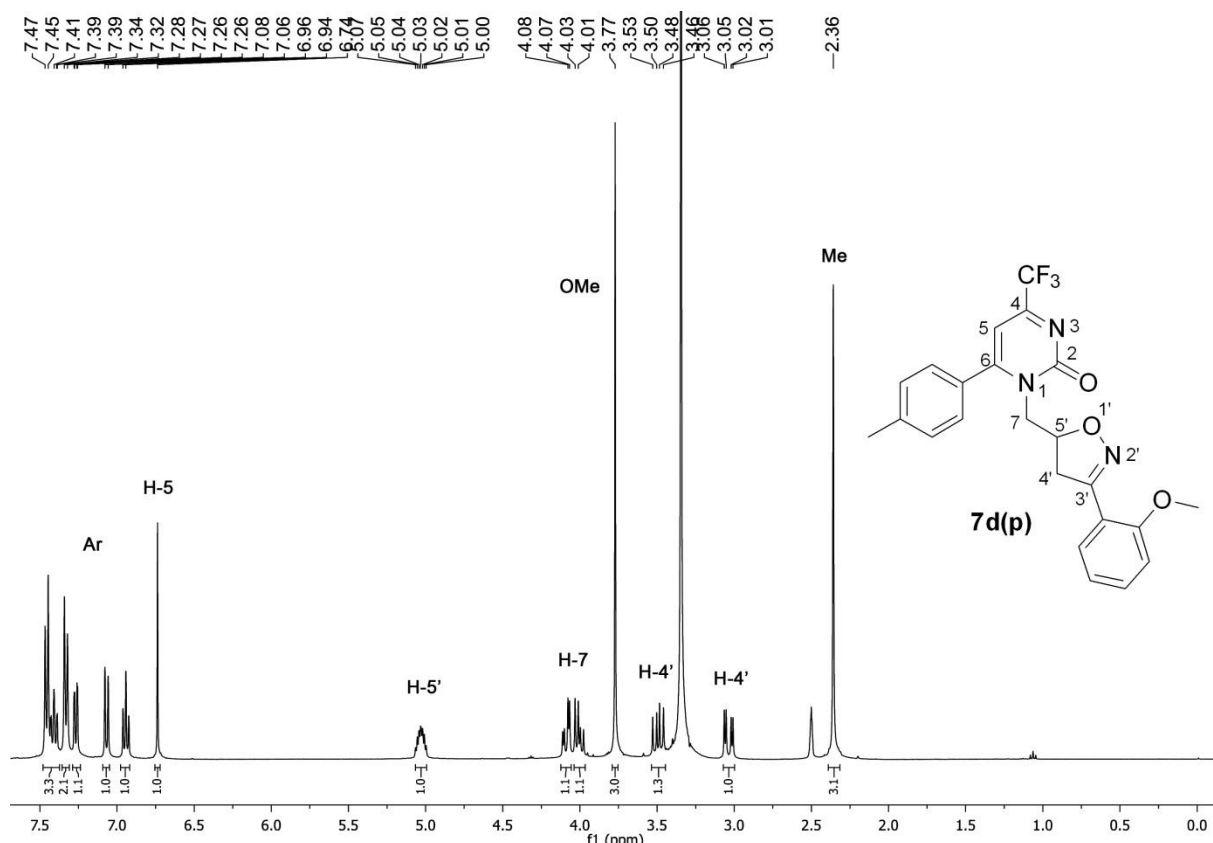


Figura 118. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d(p)** a 400 MHz em DMSO- $d_6$

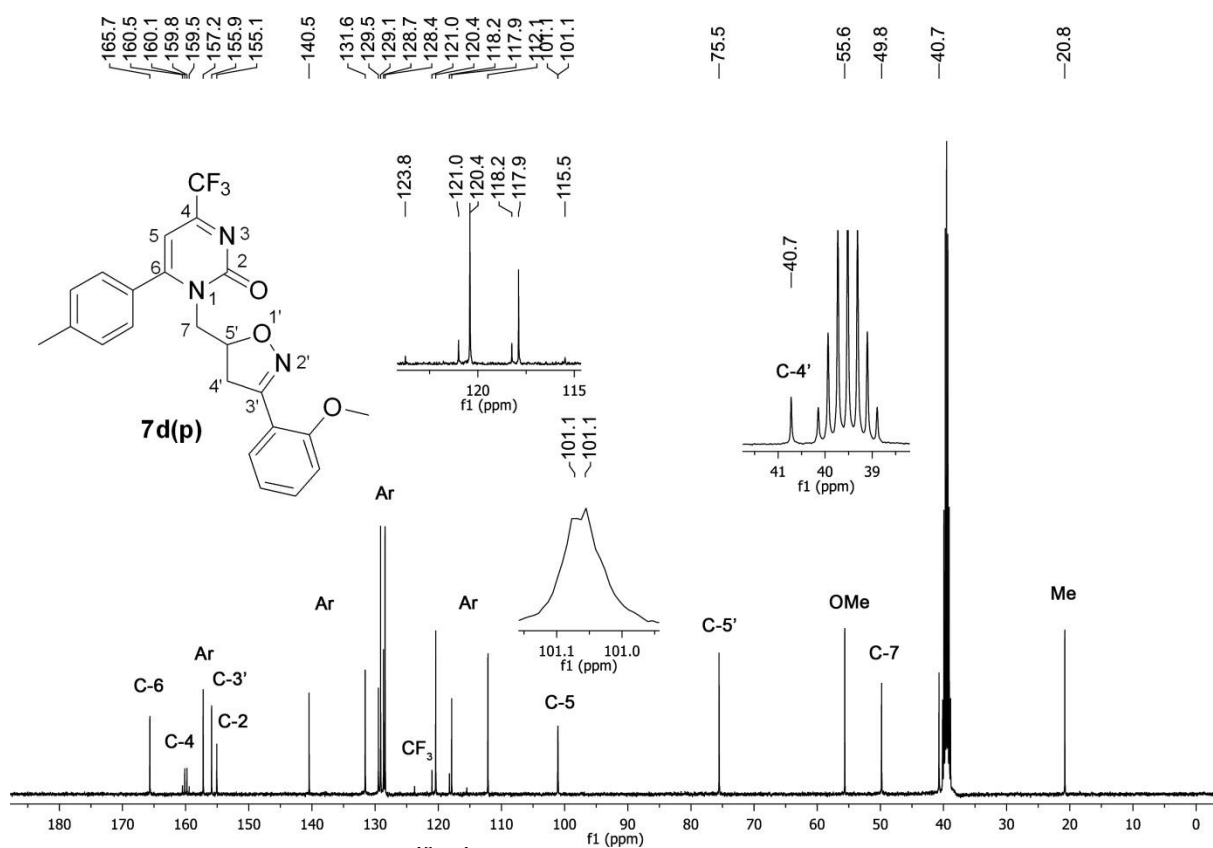


Figura 119. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7d(p)** a 100 MHz em DMSO- $d_6$

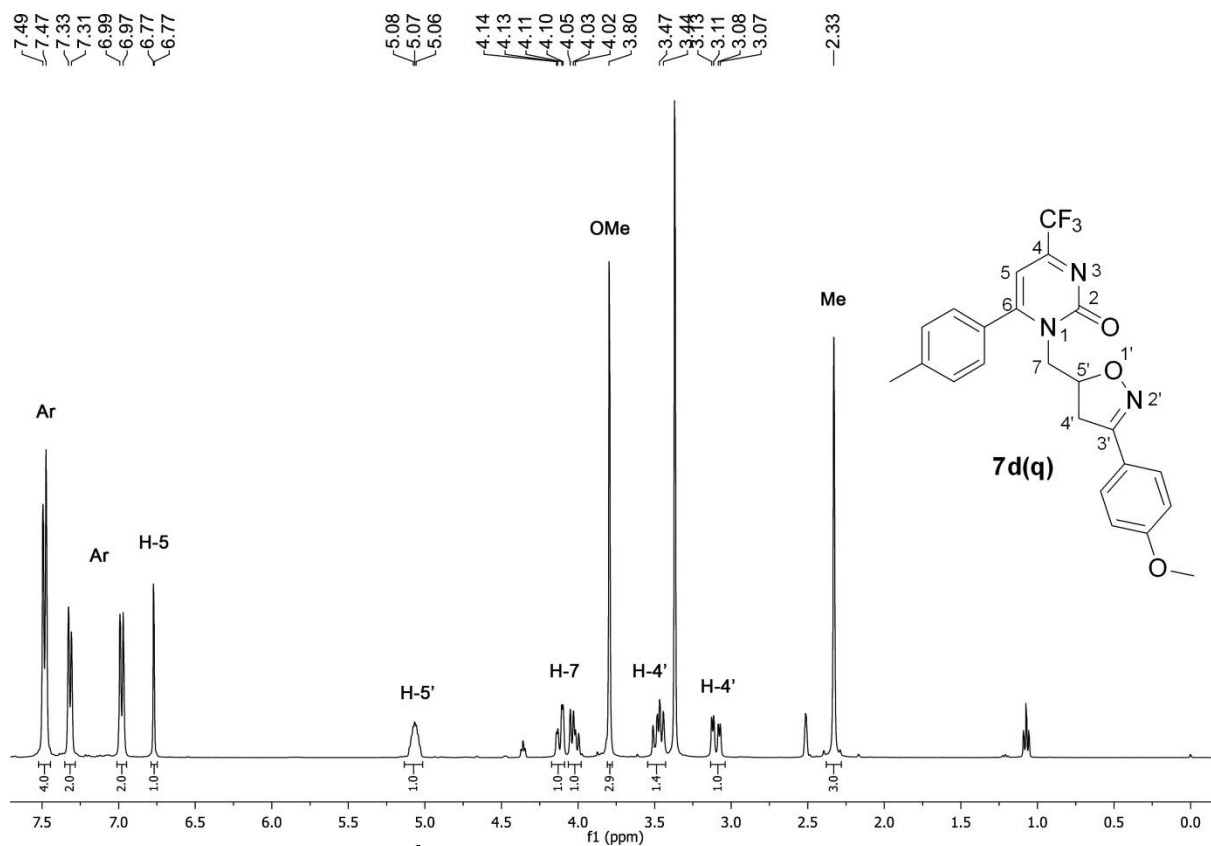


Figura 120. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7d(q)** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

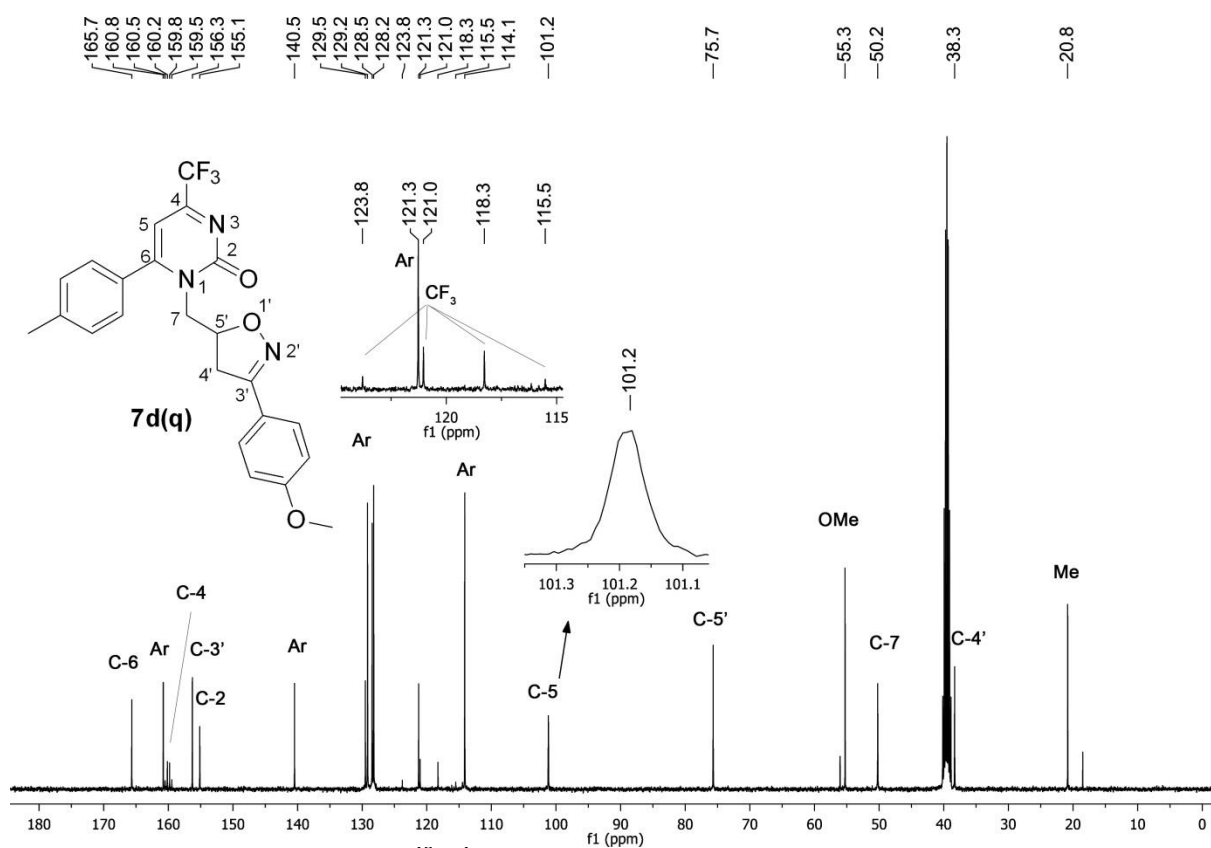


Figura 121. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7d(q)** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

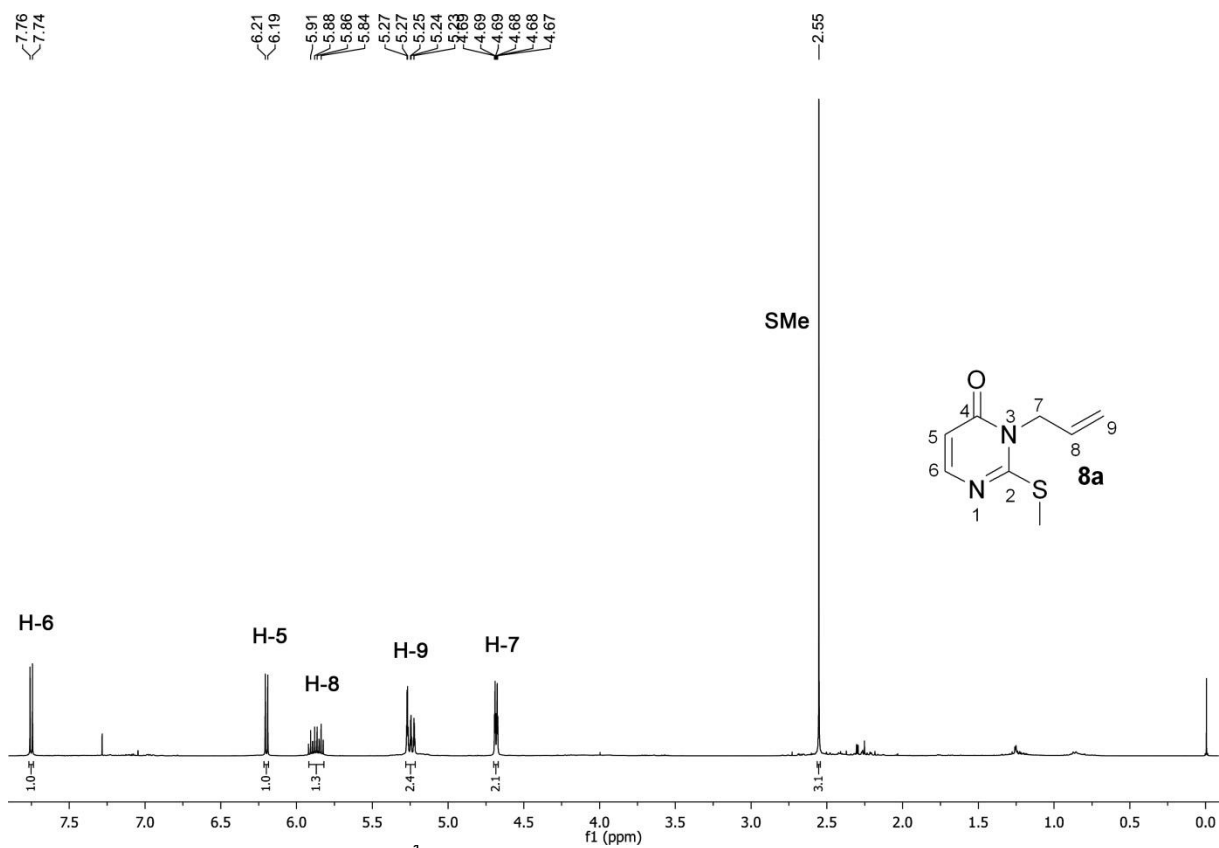


Figura 122. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8a** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$

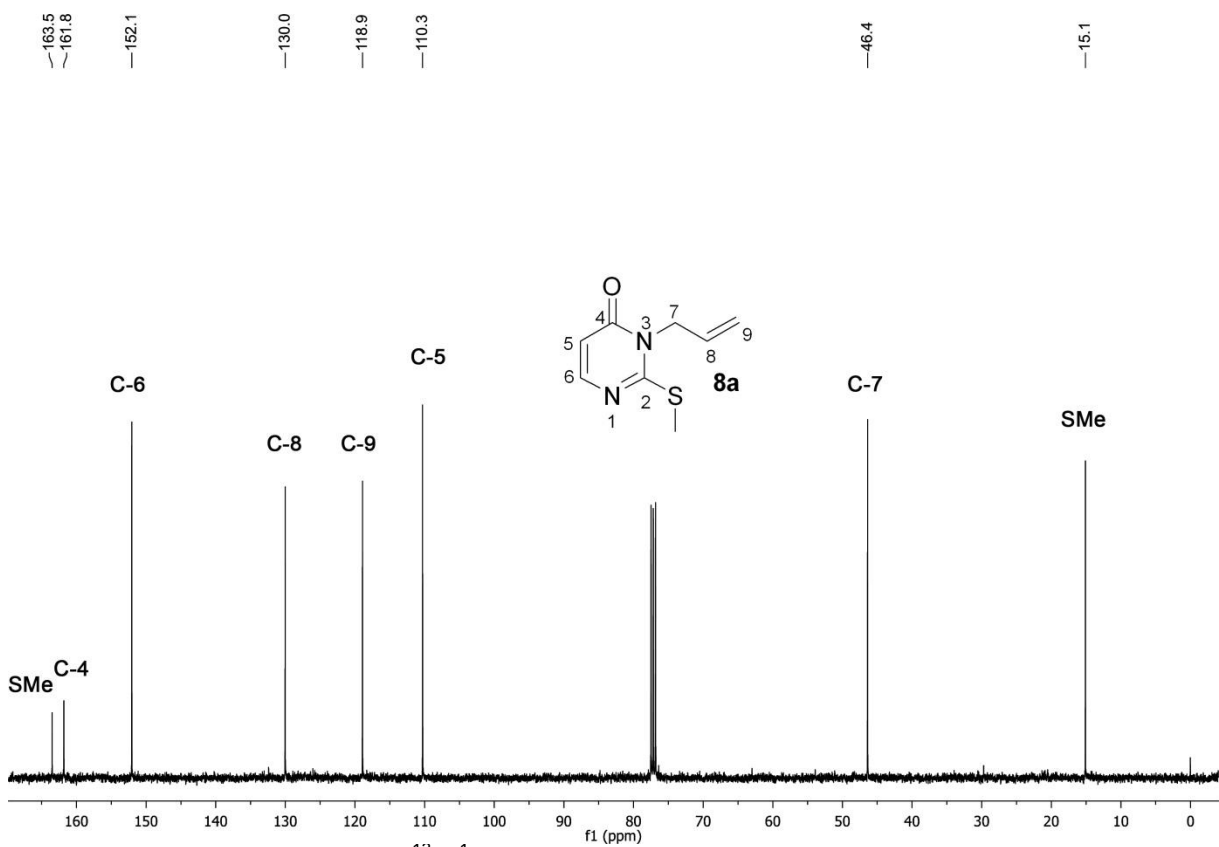


Figura 123. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8a** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$

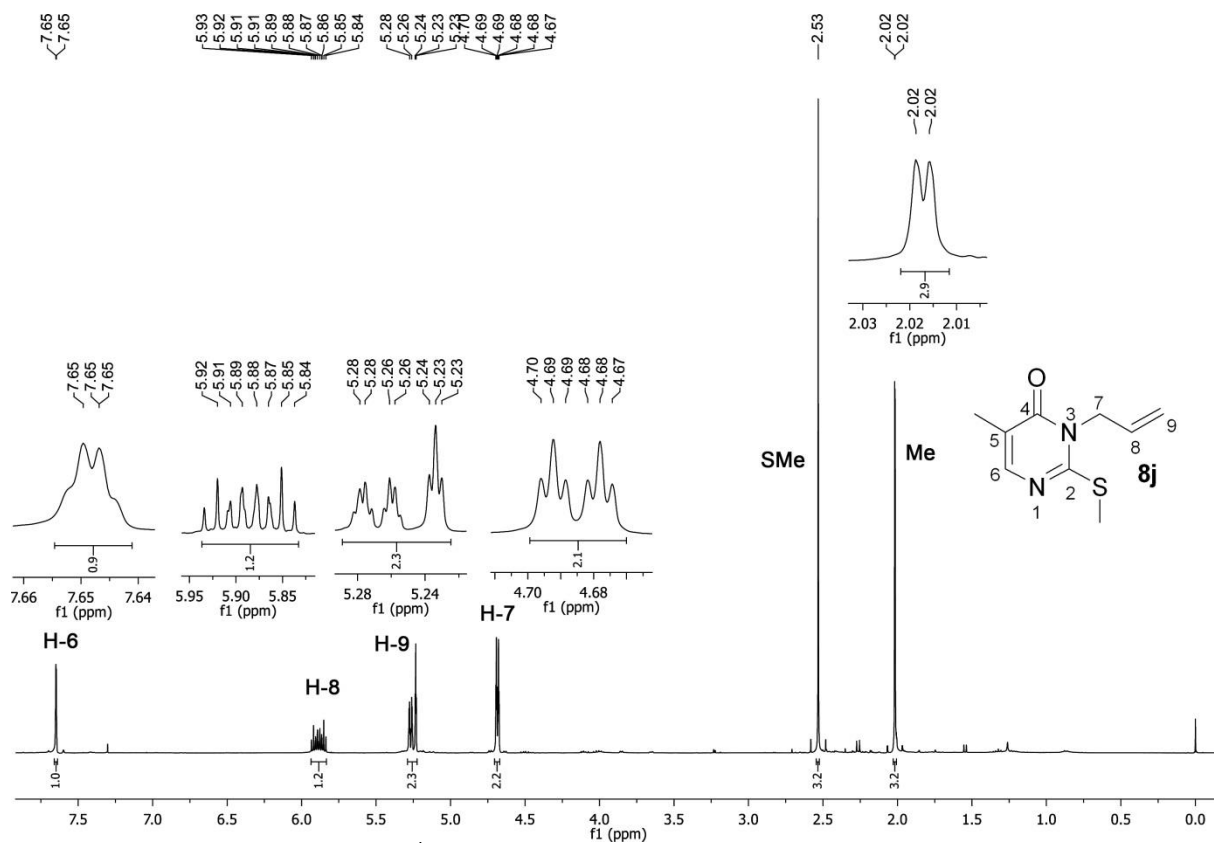


Figura 124. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8j** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$

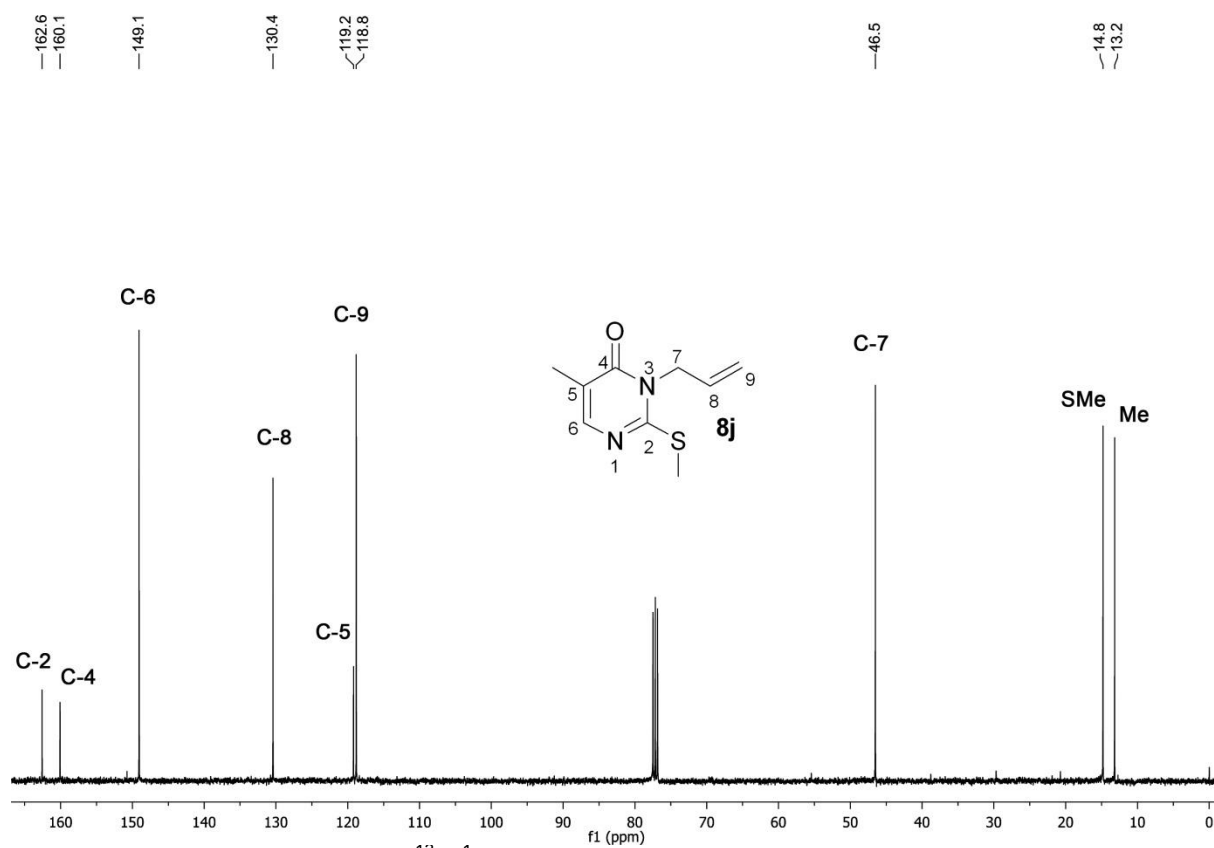


Figura 125. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8j** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$

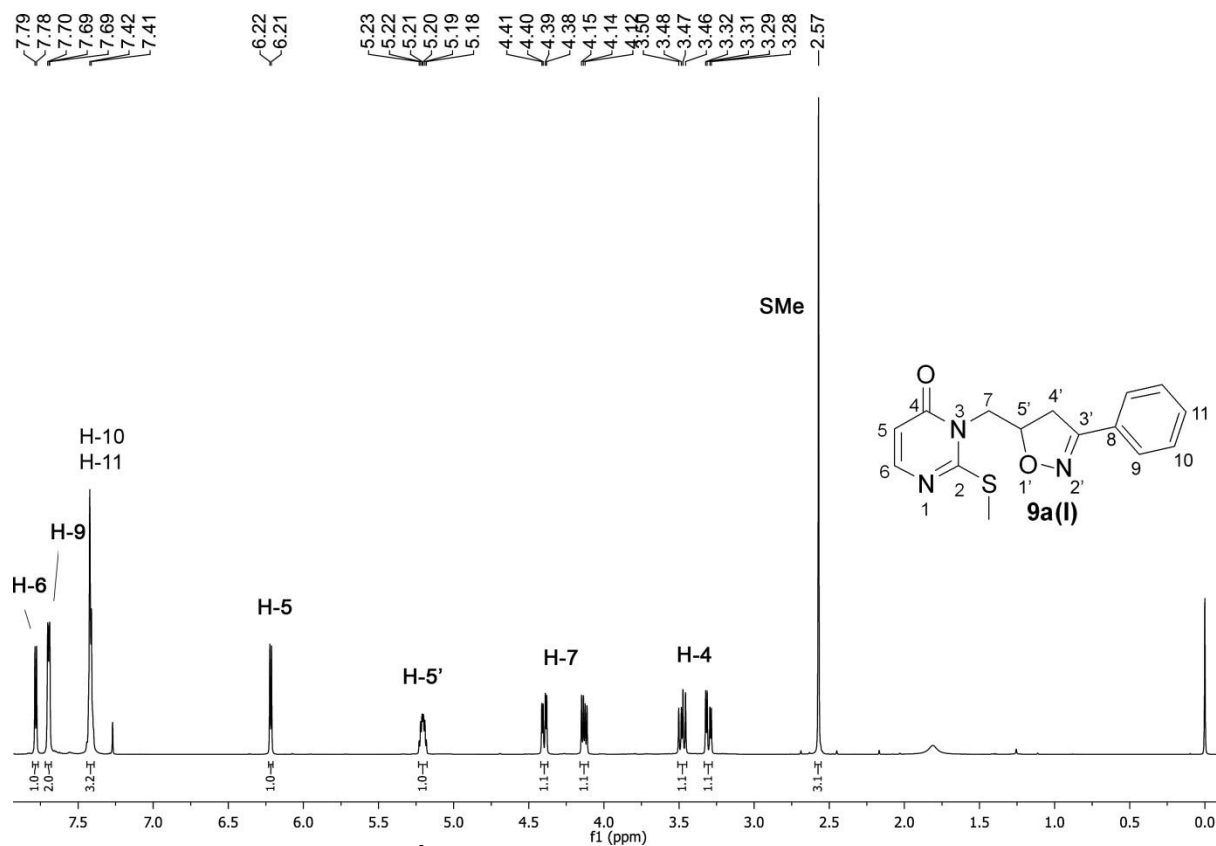


Figura 126. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9a(I)** a 600 MHz em  $\text{CDCl}_3$

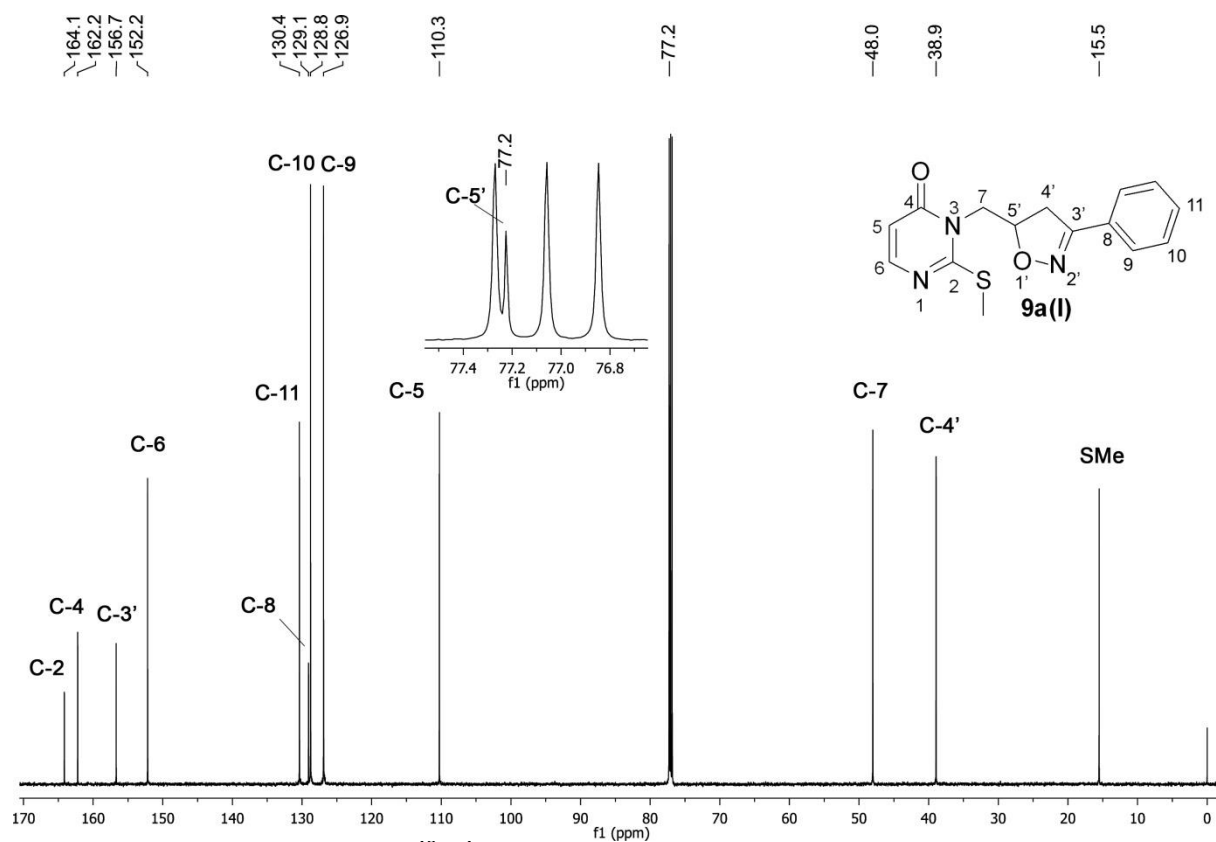


Figura 127. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **9a(I)** a 151 MHz em  $\text{CDCl}_3$

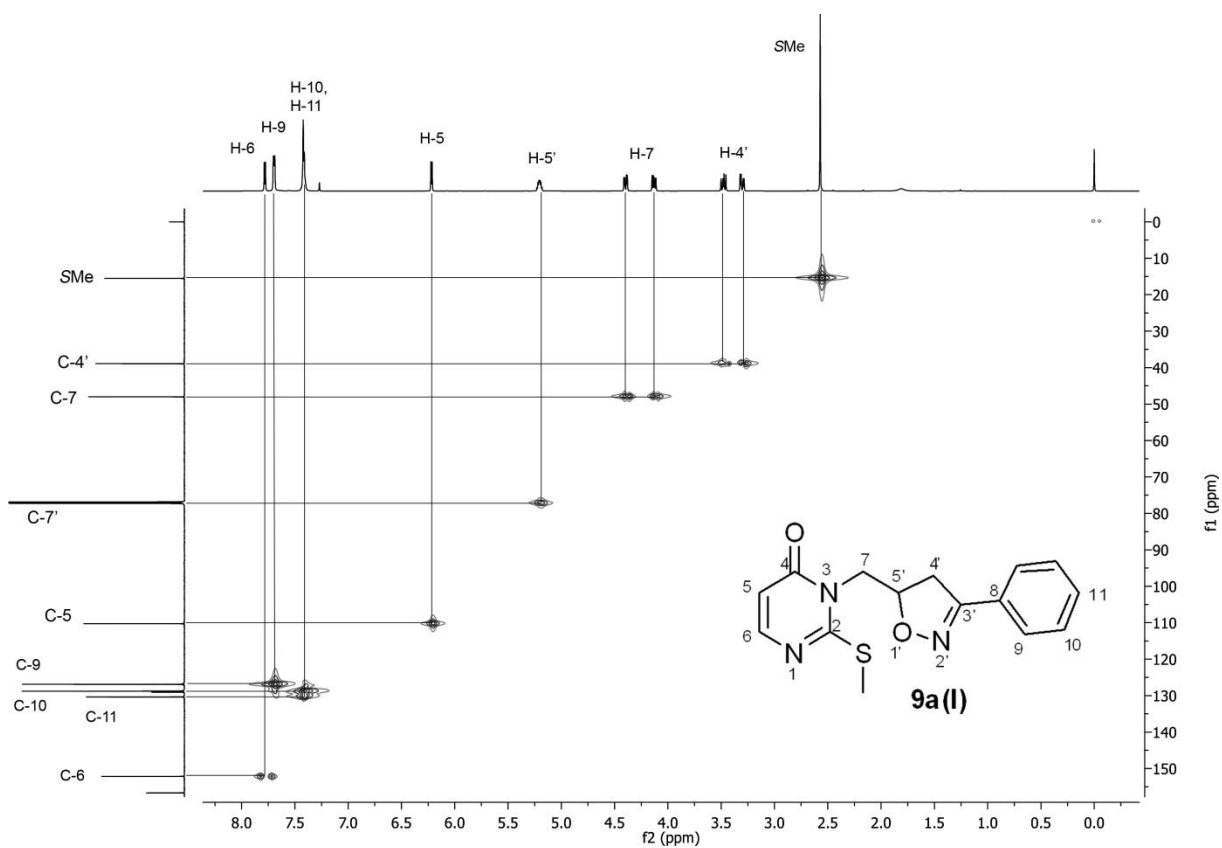


Figura 128. Espectro de HMQC para o composto **9a(I)** a 600 MHz em  $\text{CDCl}_3$

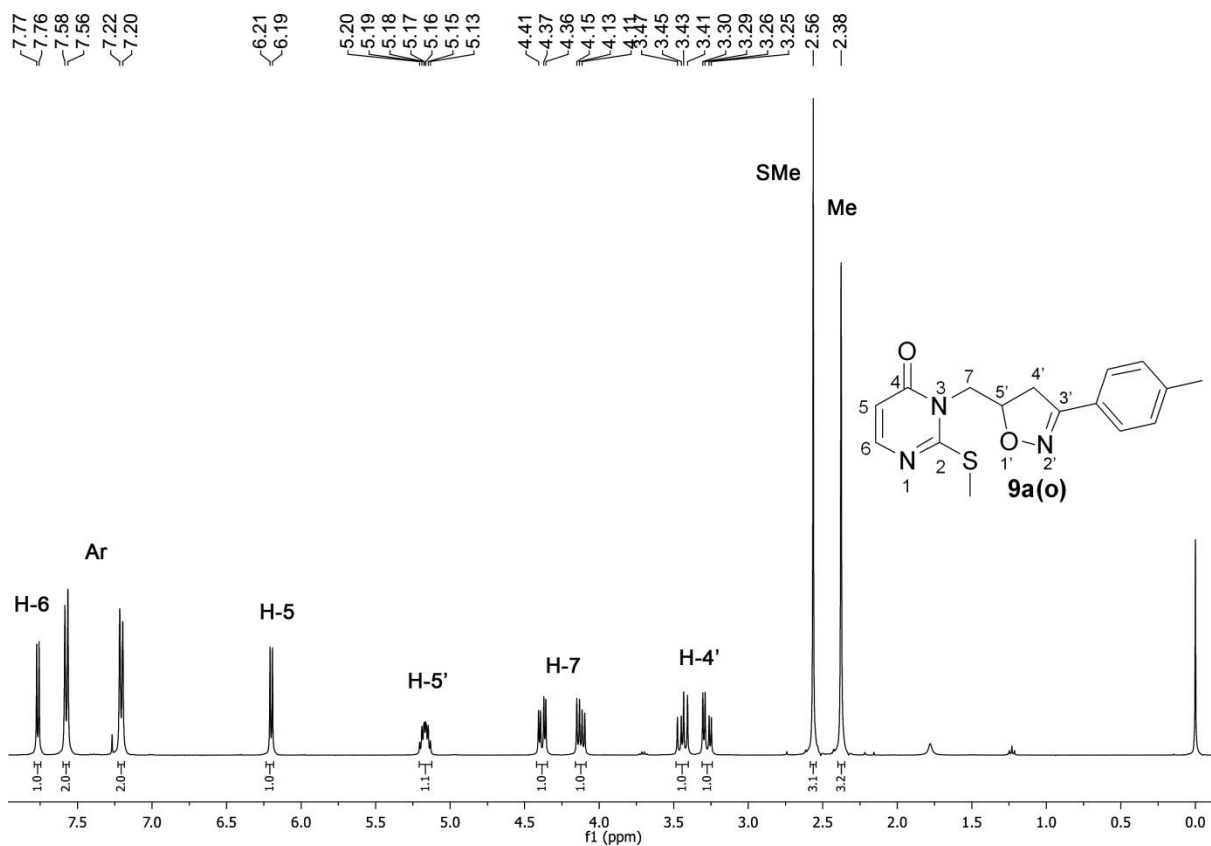


Figura 129. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9a(o)** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$

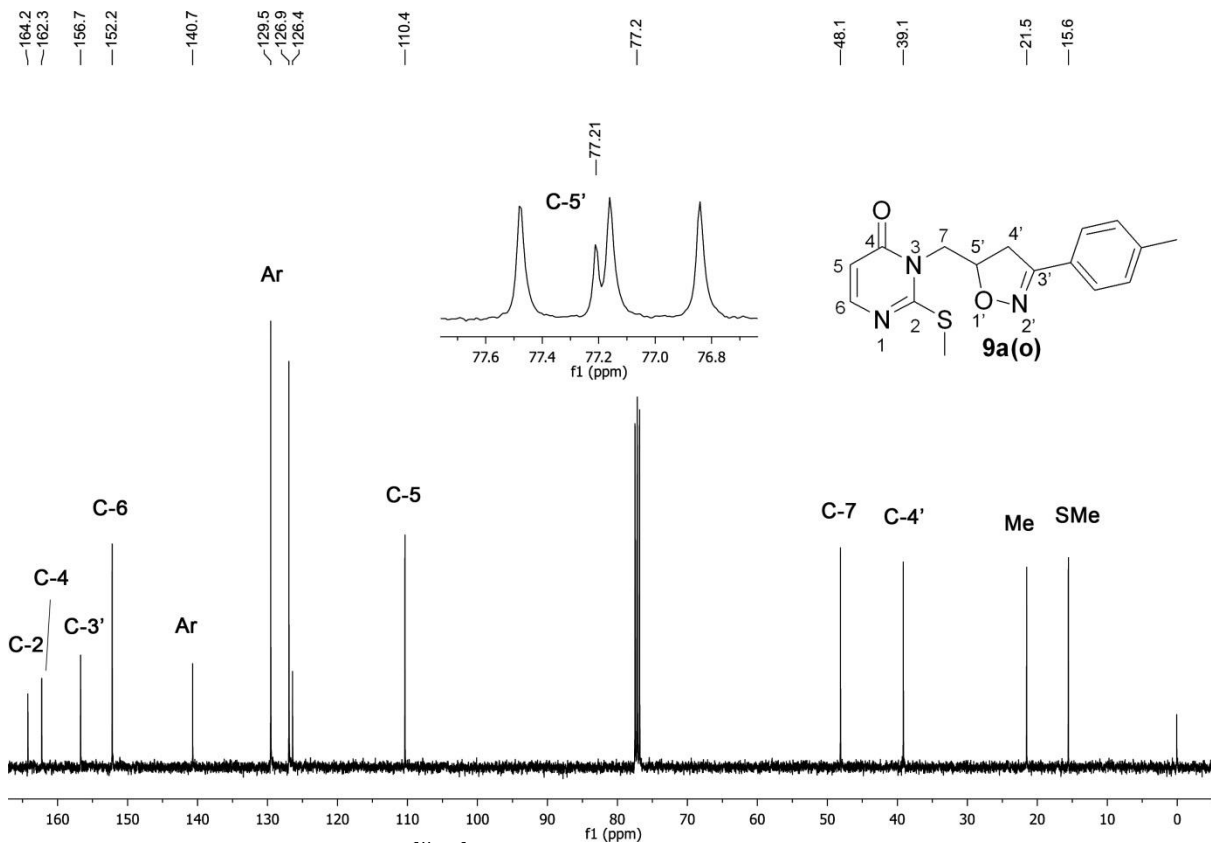


Figura 130. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **9a(o)** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$



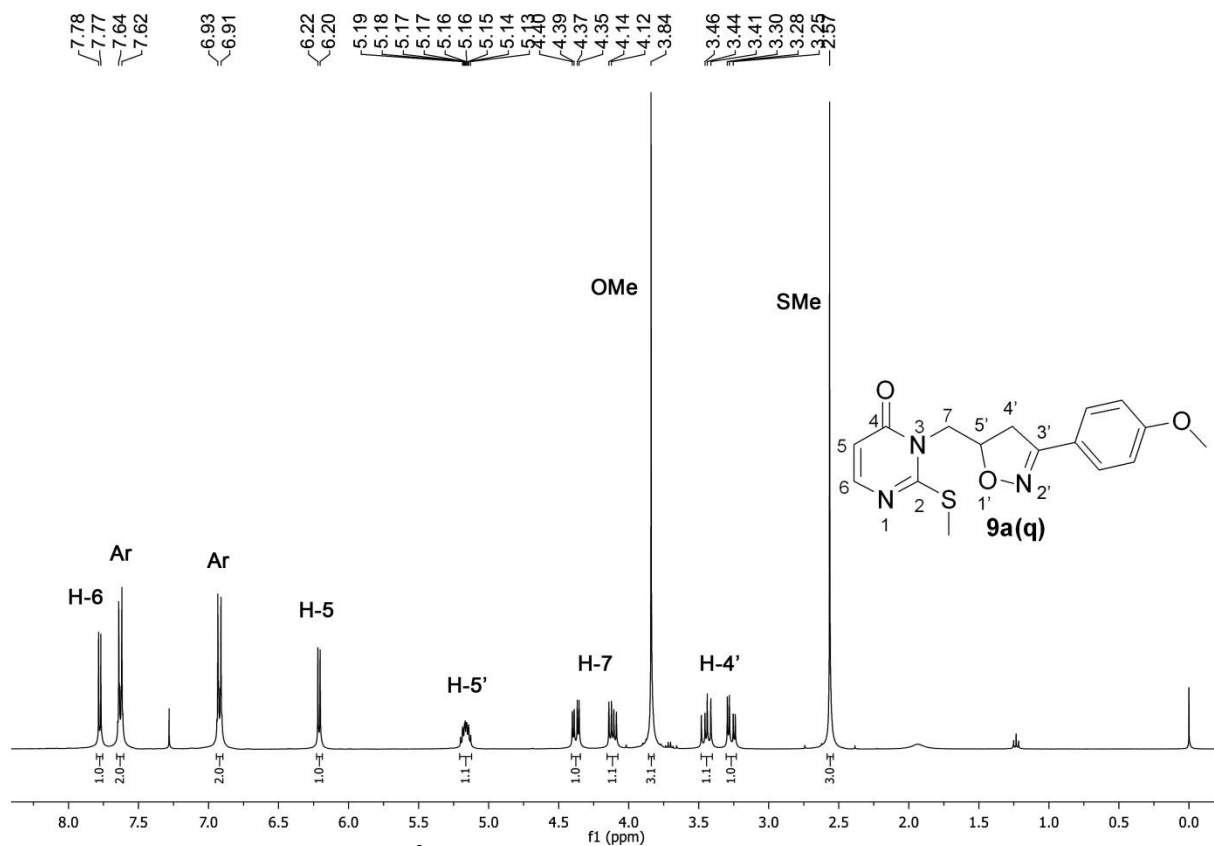


Figura 131. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9a(q)** a 400 MHz em  $\text{CDCl}_3$

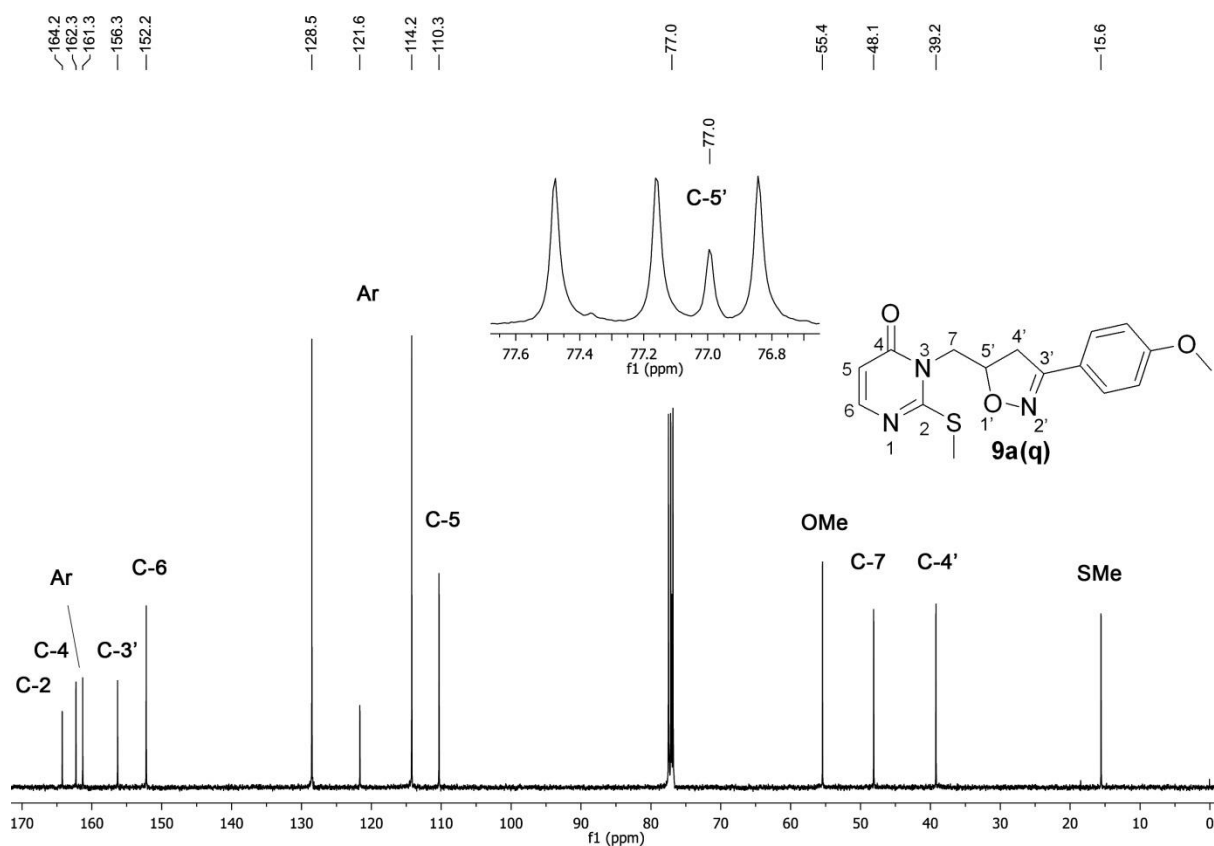


Figura 132. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **9a(q)** a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$

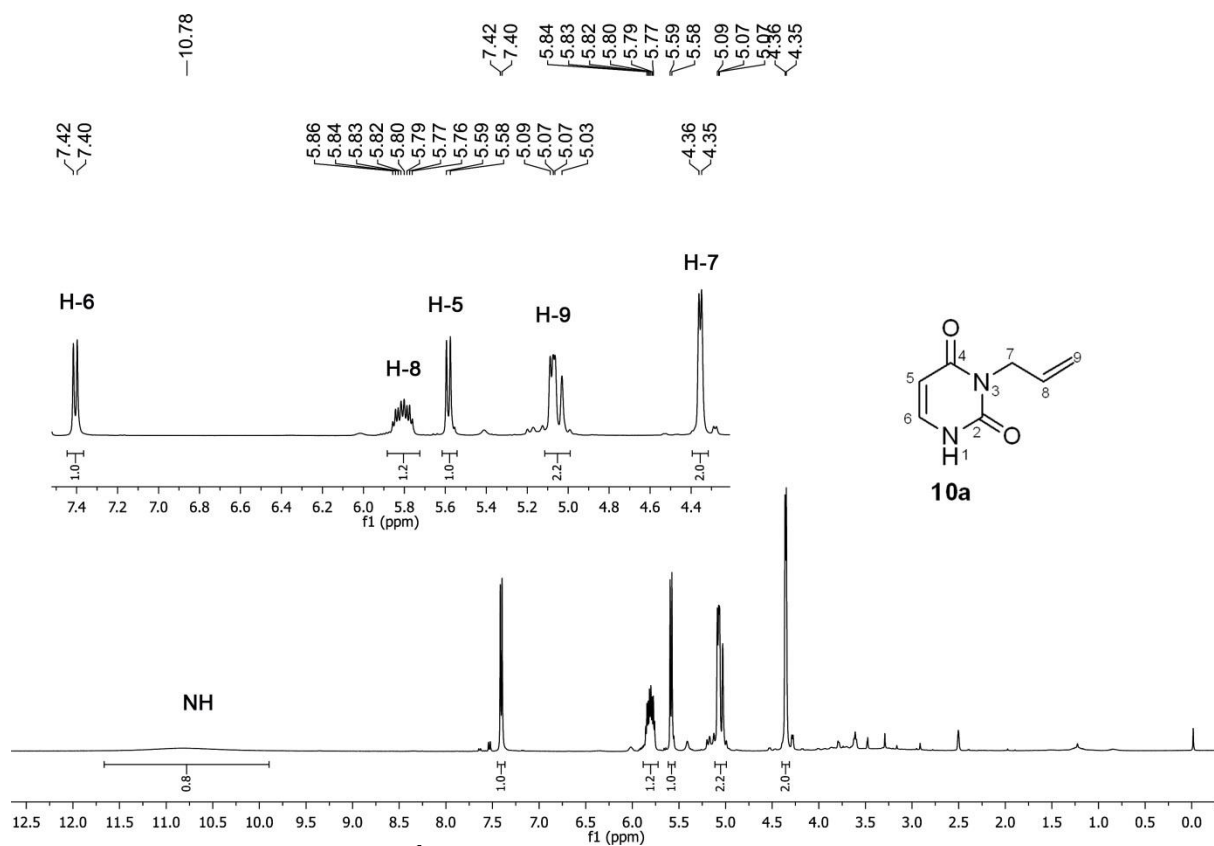


Figura 133. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10a** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

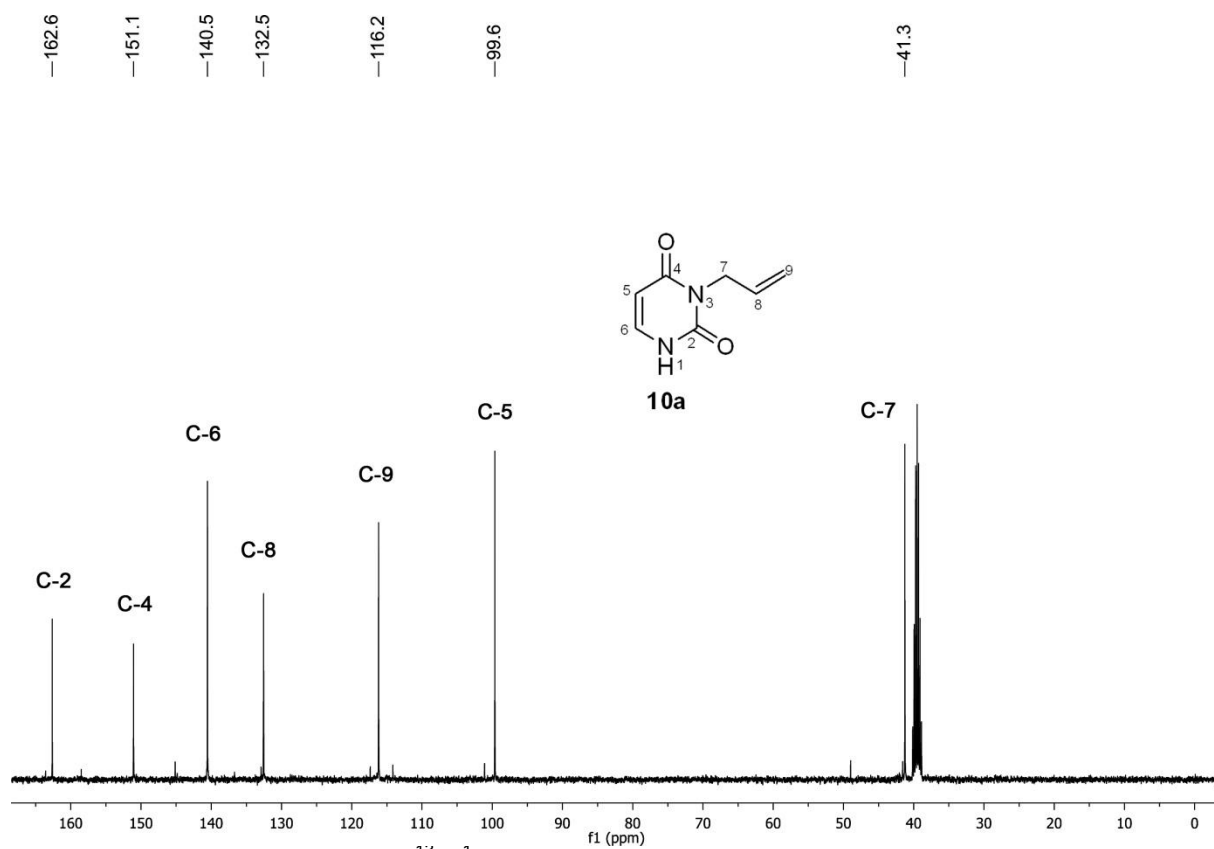
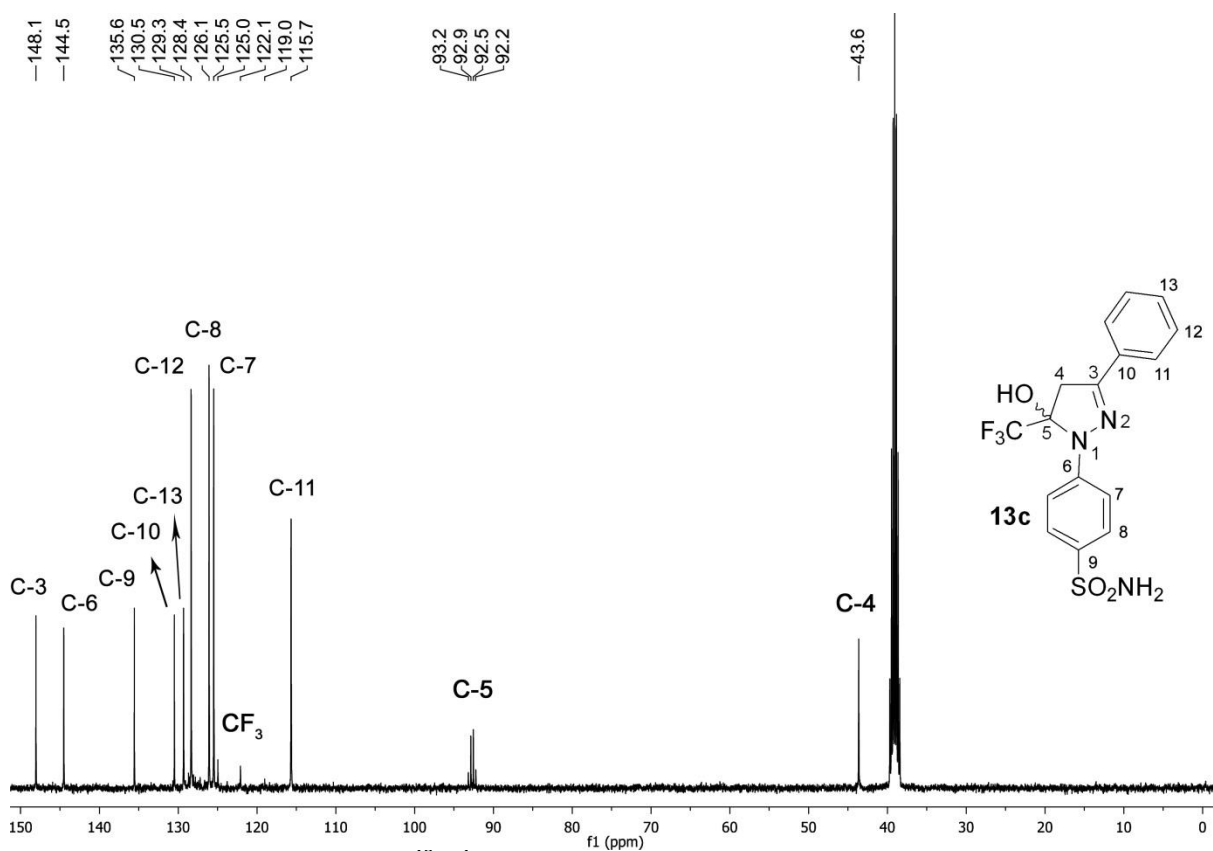
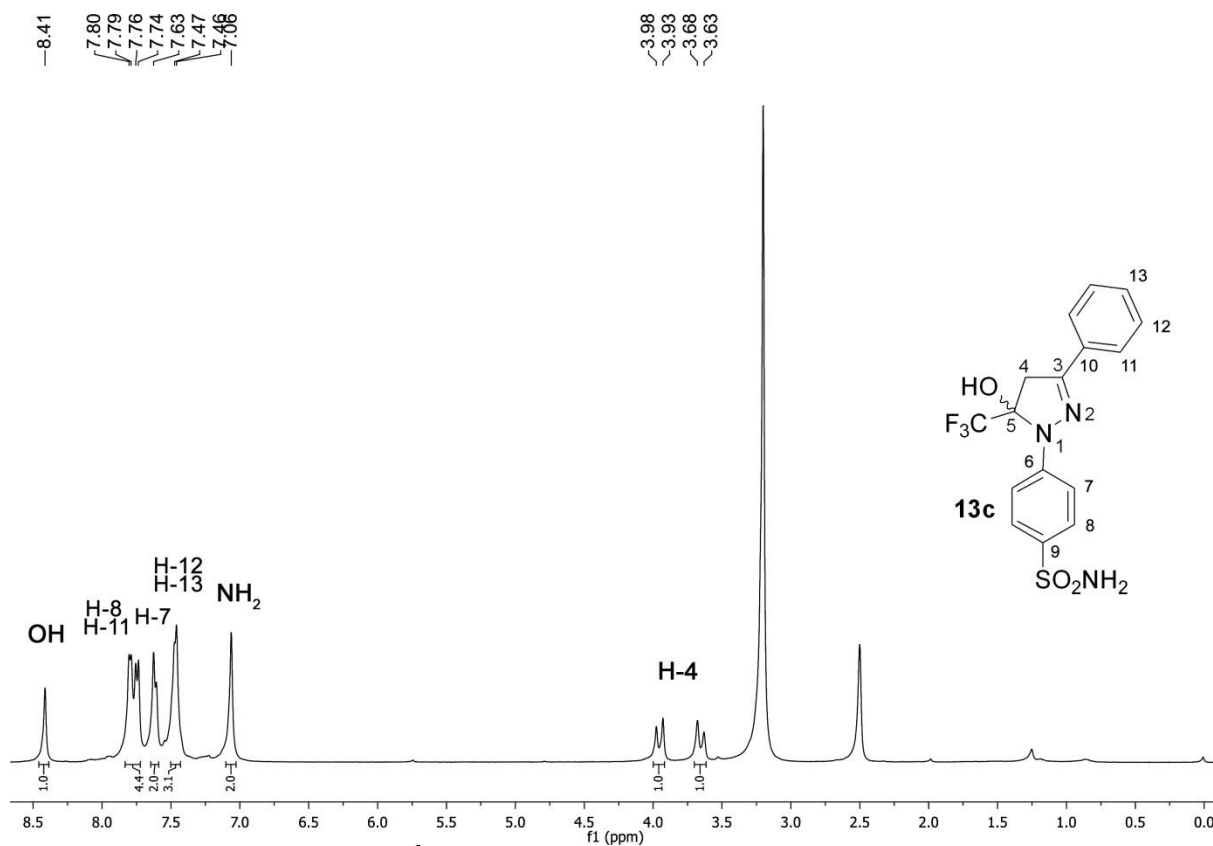


Figura 134. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **10a** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$



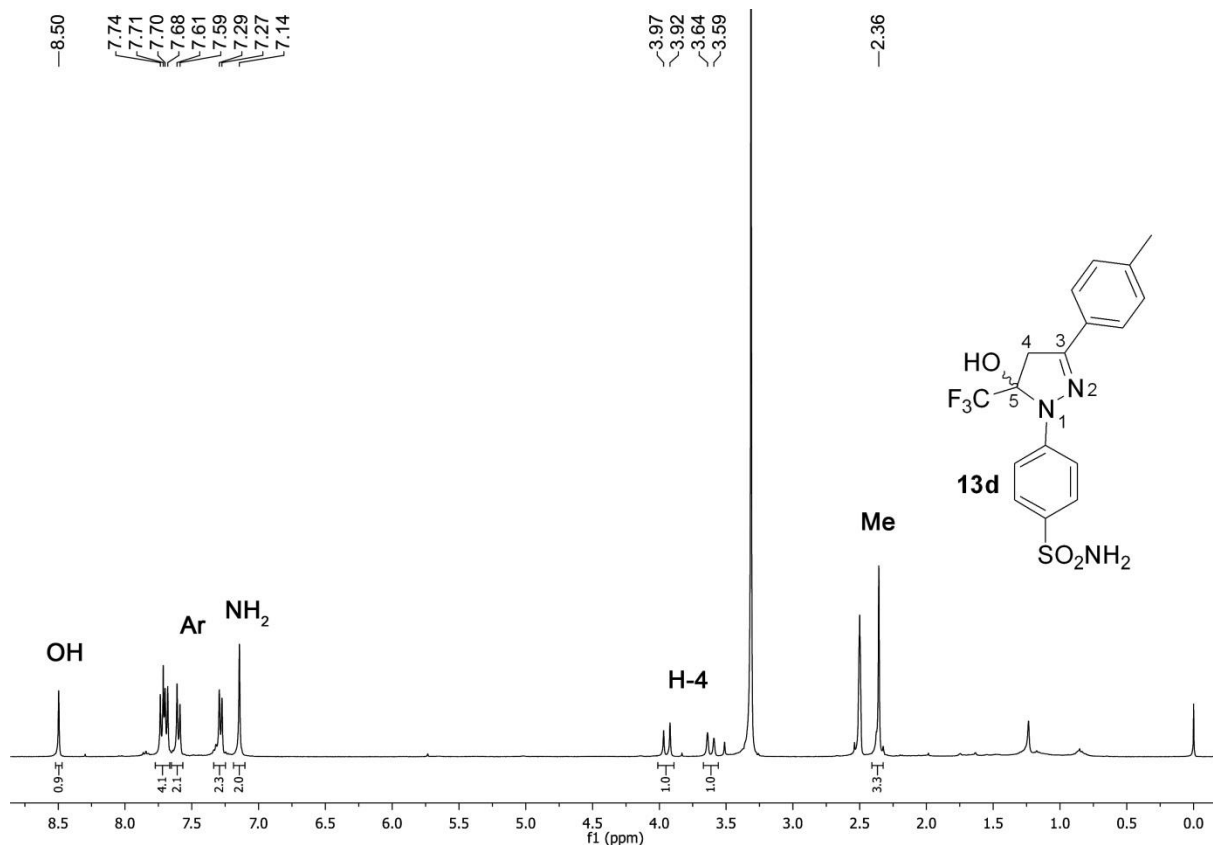


Figura 137. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13d** a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>

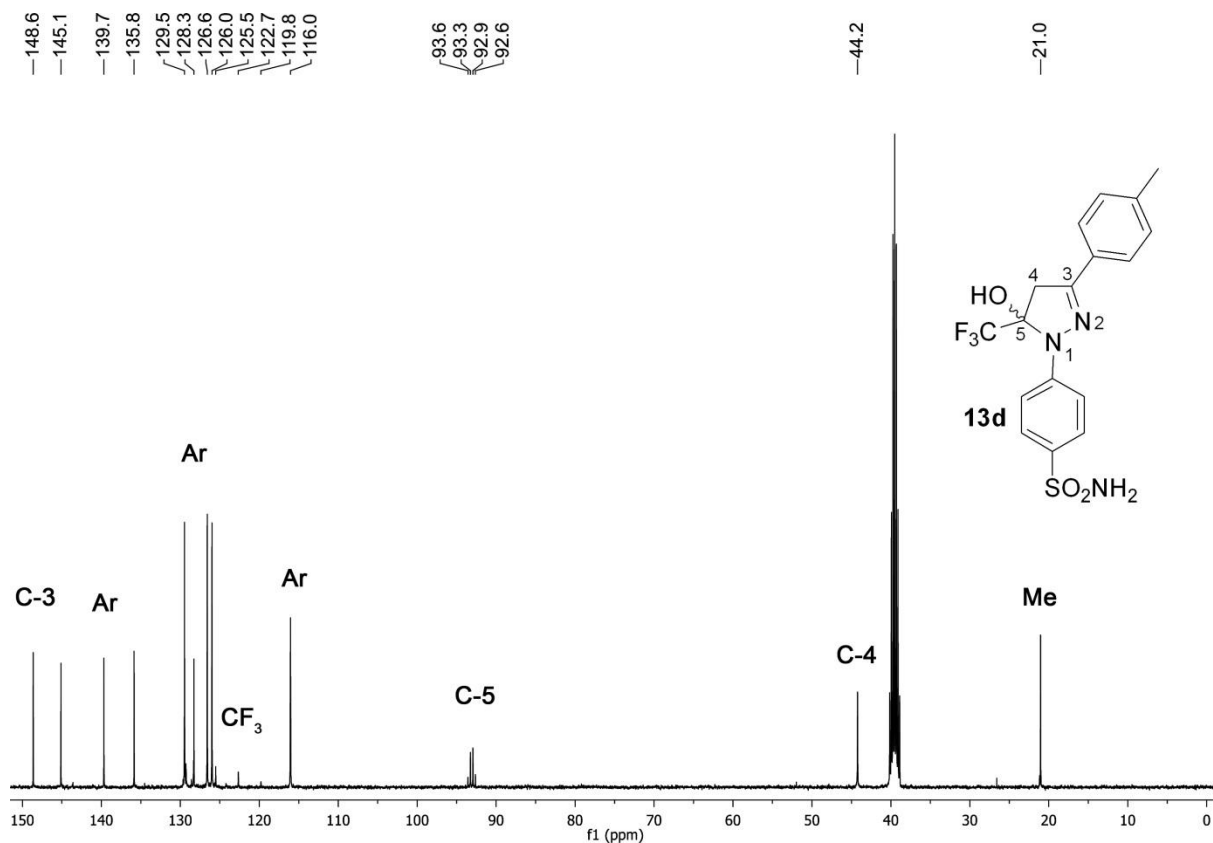


Figura 138. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13d** a 100 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>

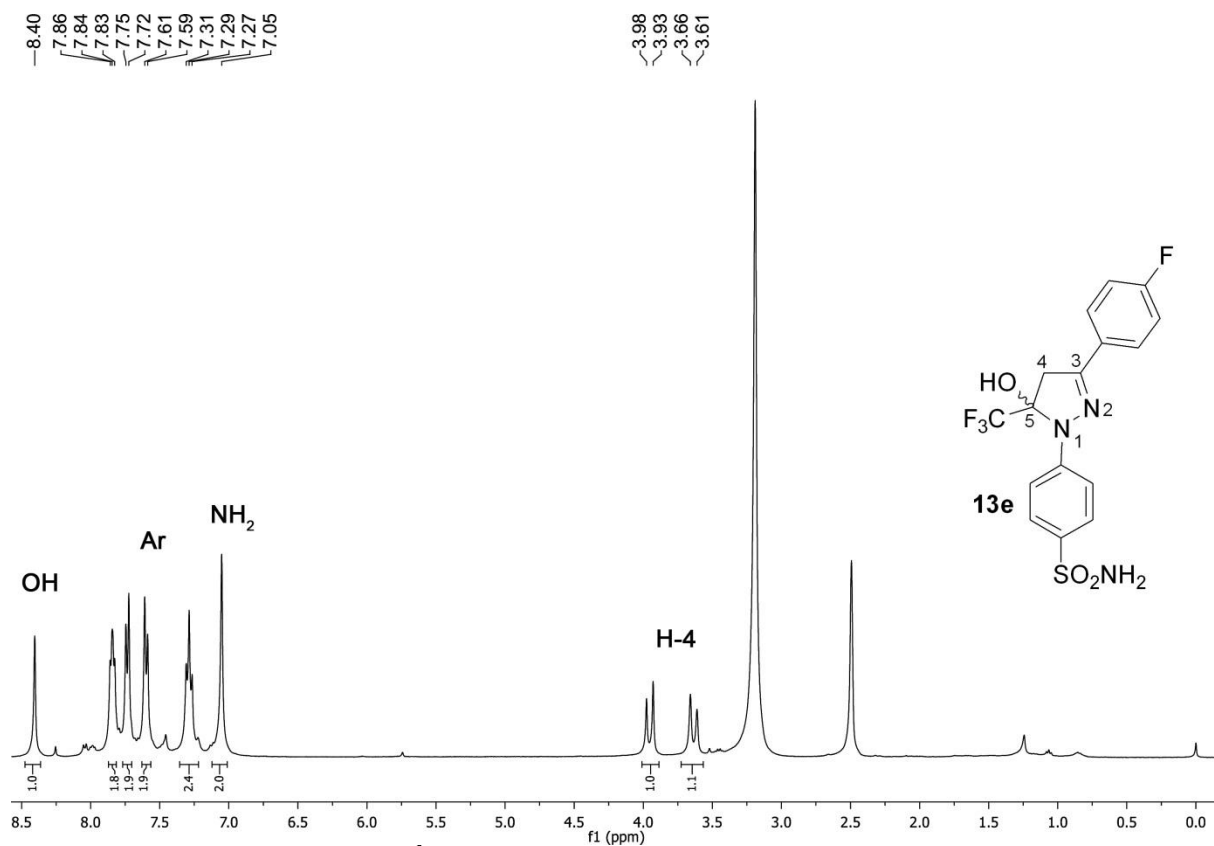


Figura 139. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13e** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

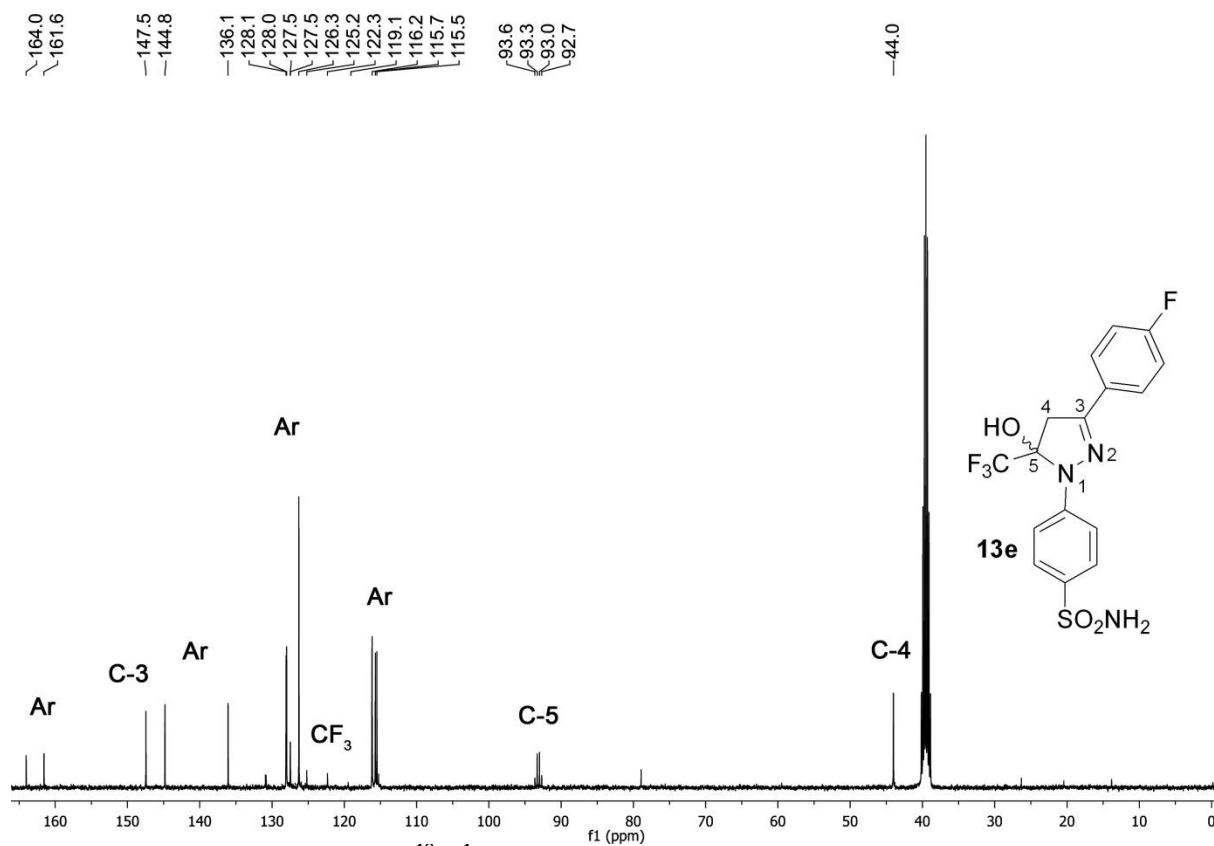


Figura 140. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13e** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

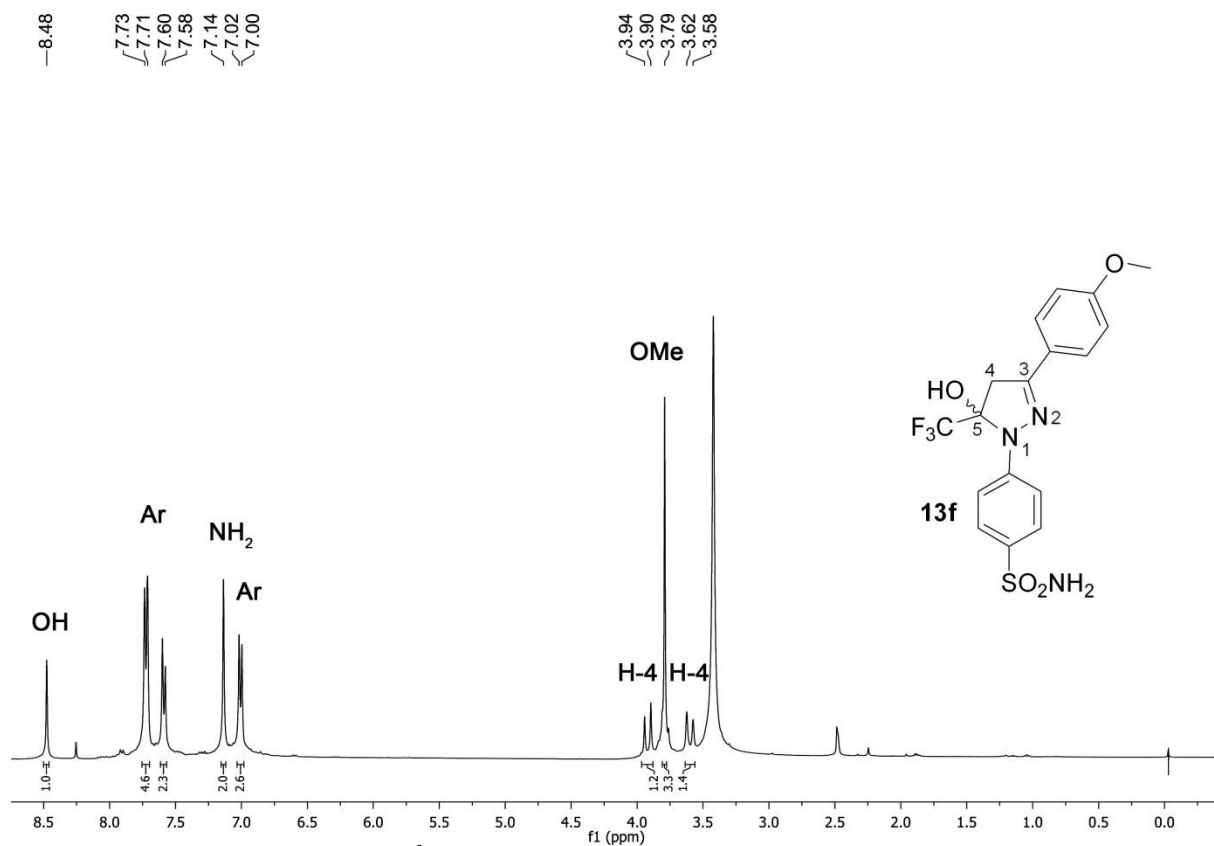


Figura 141. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13f** a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

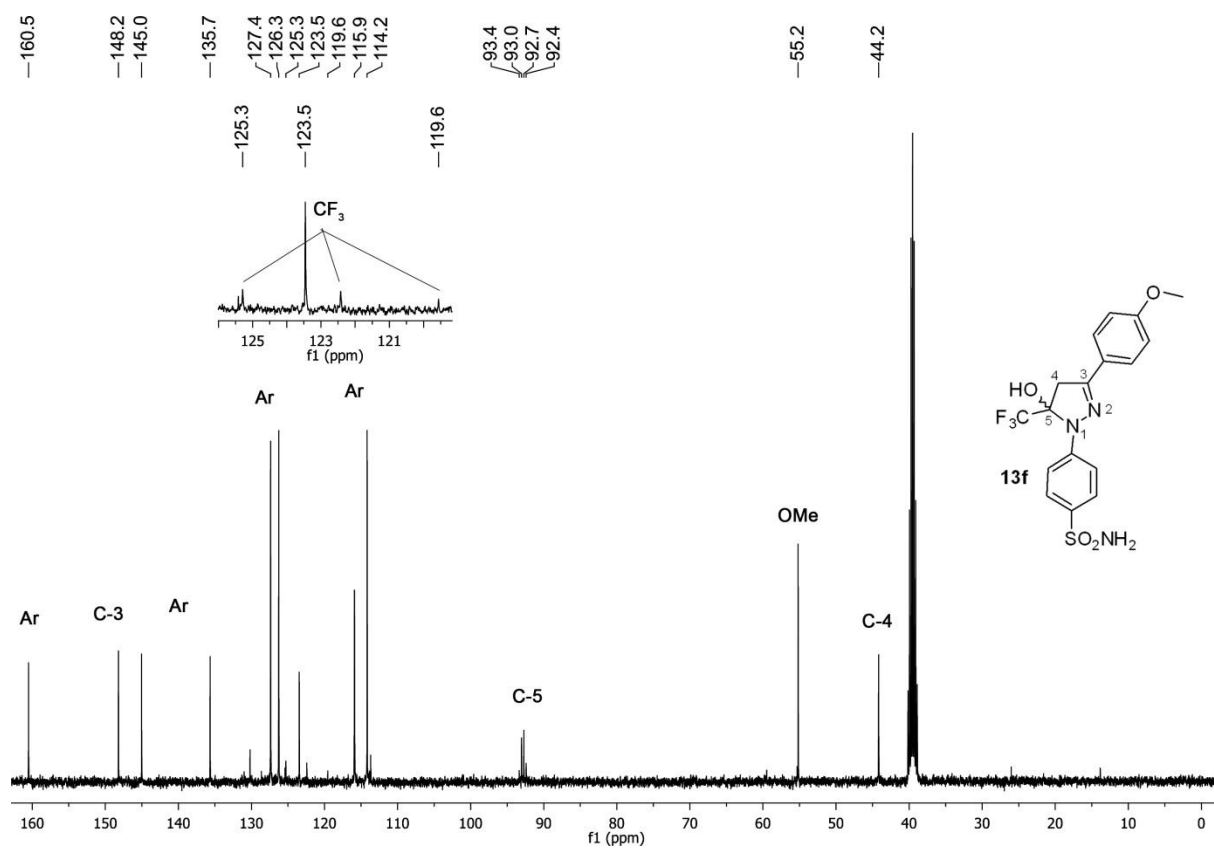


Figura 142. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13f** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

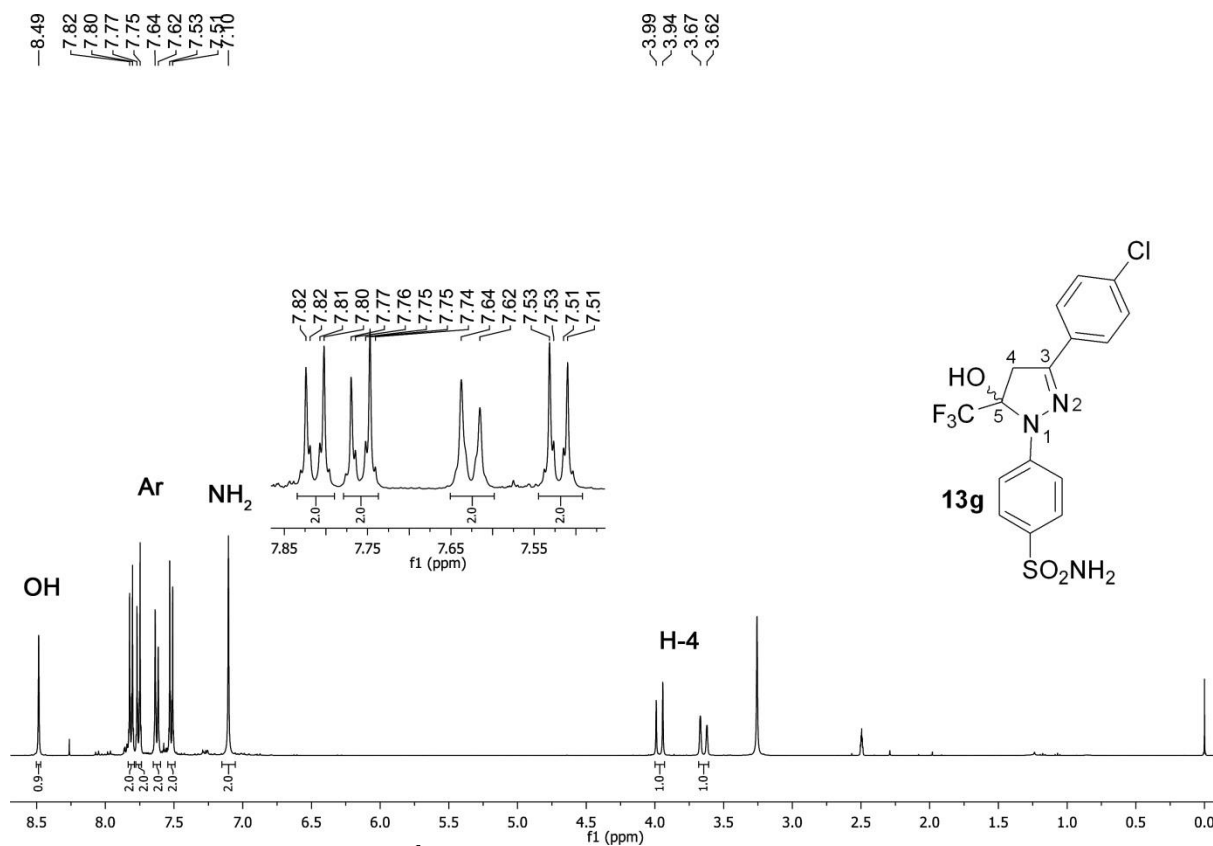


Figura 143. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13g** a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>

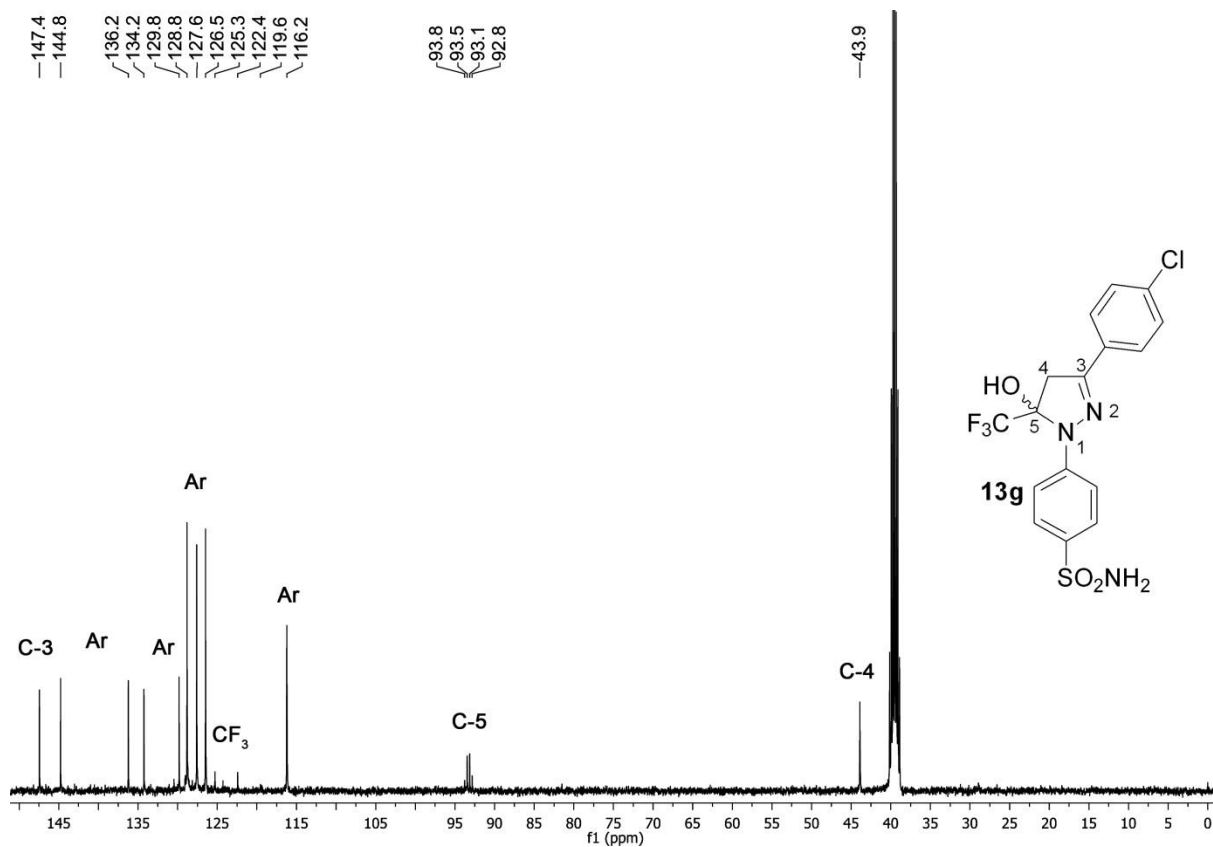
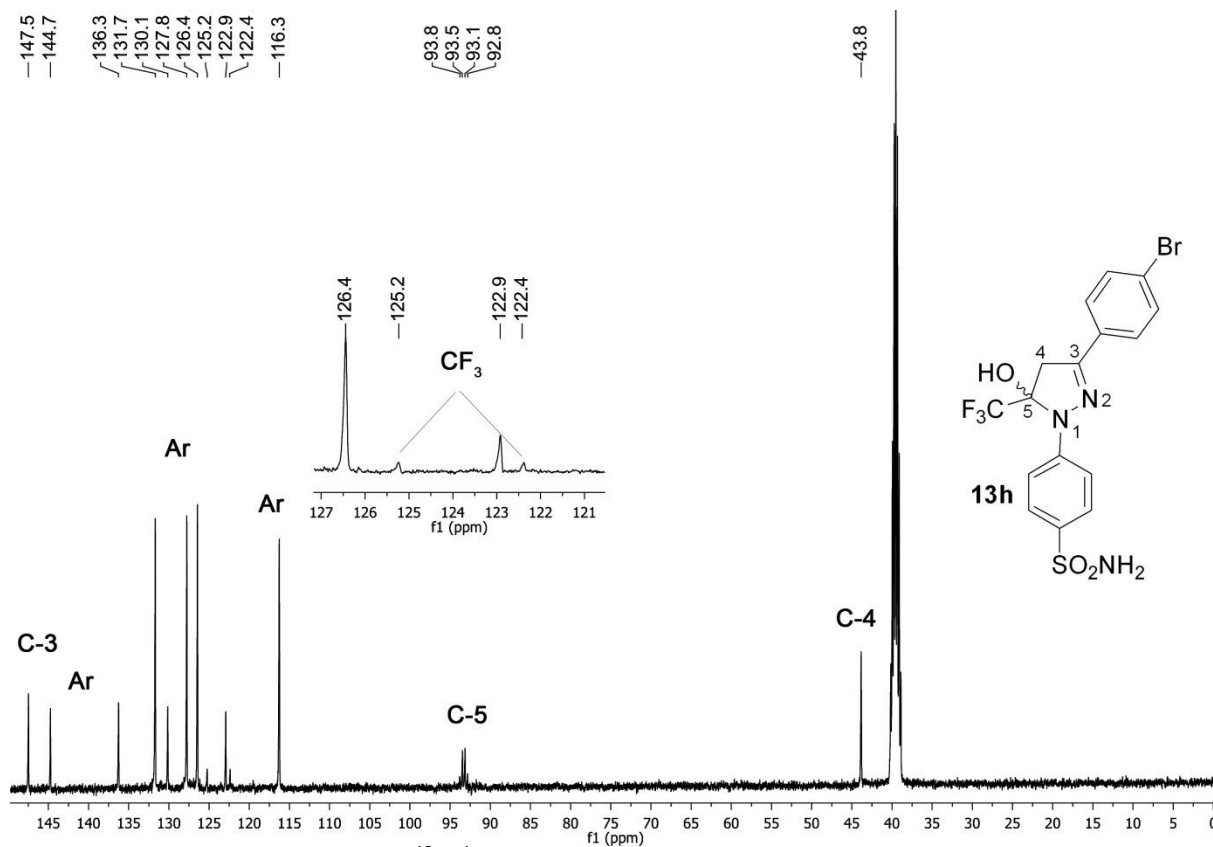
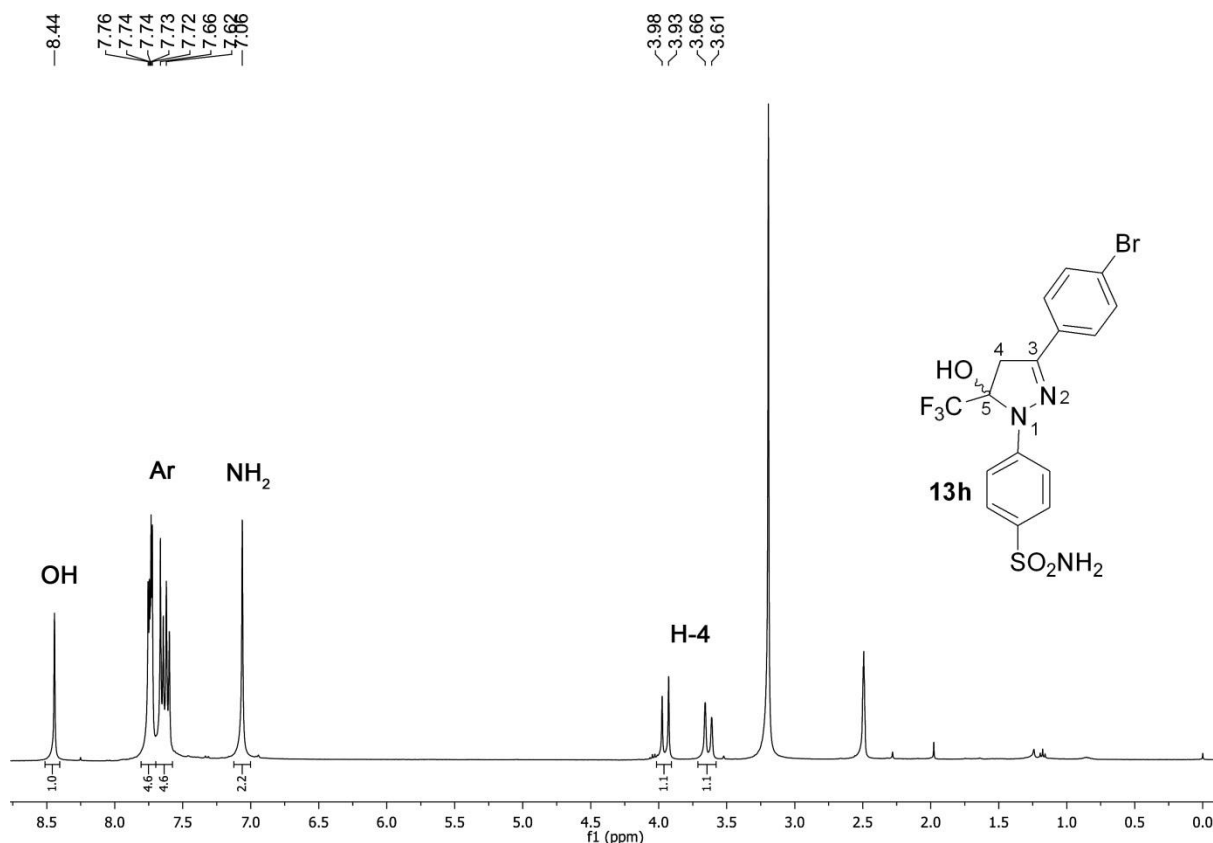


Figura 144. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13g** a 100 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>





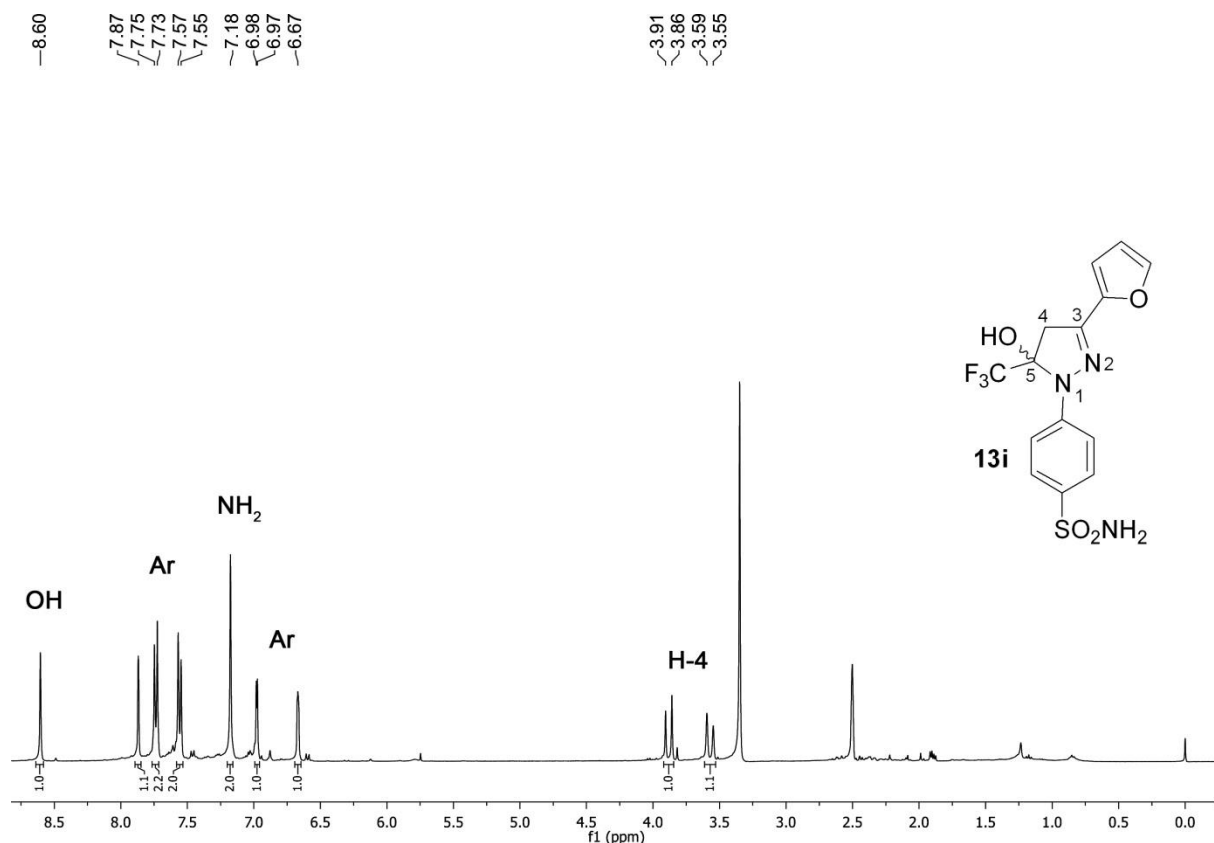


Figura 147. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **13i** a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>

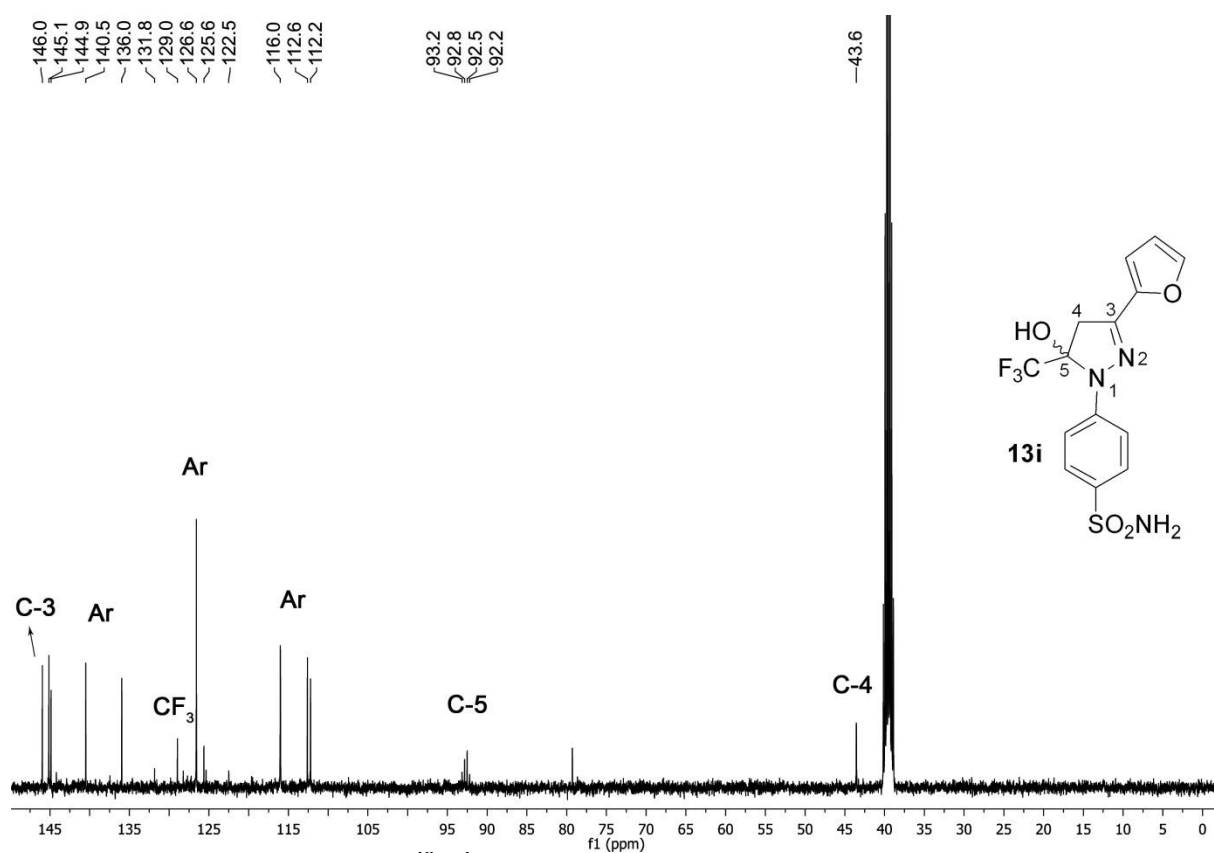
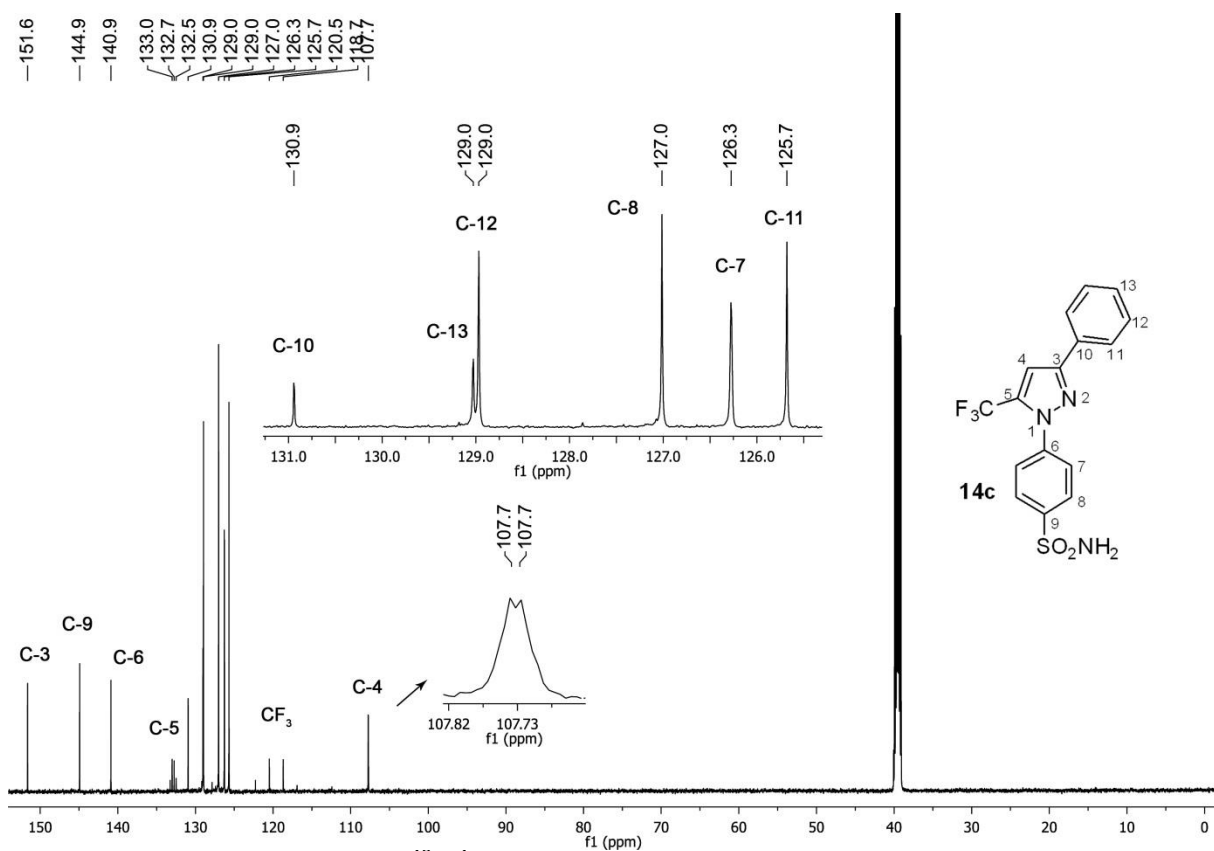
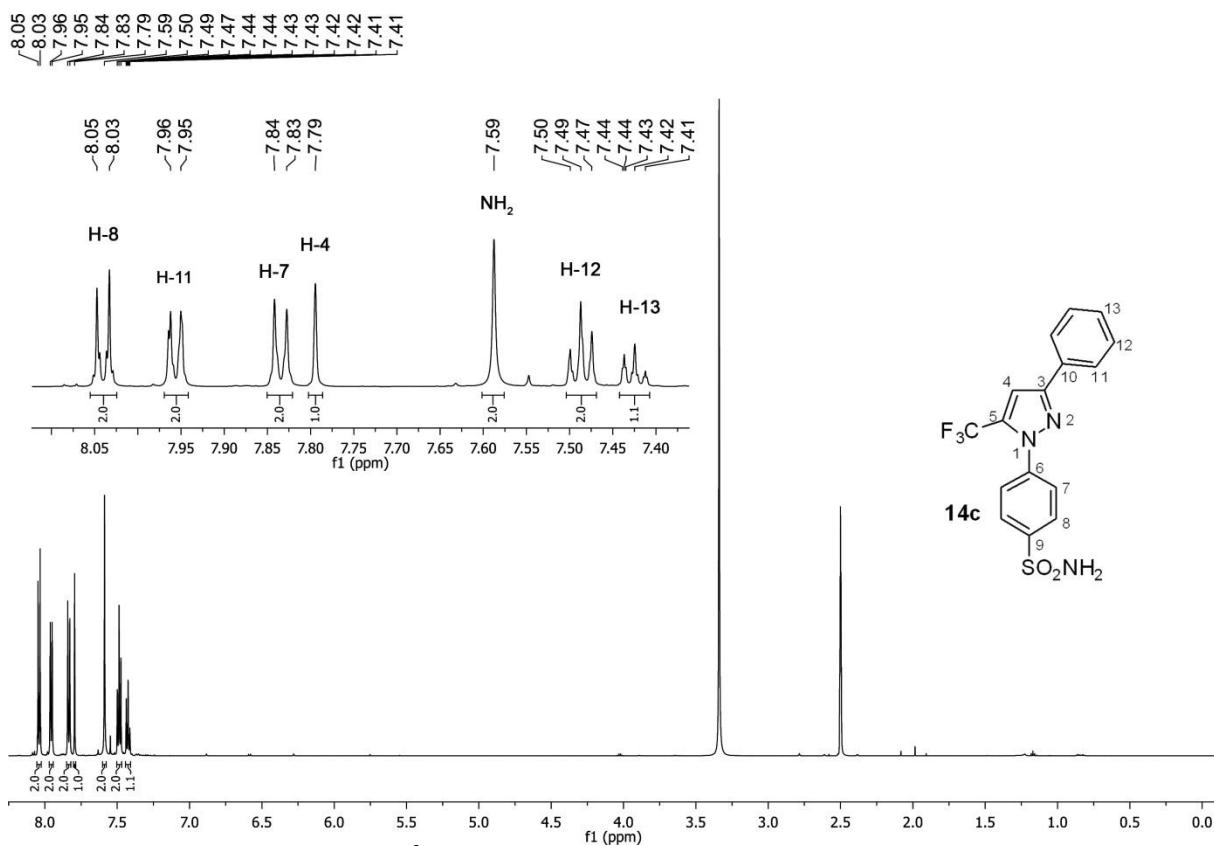
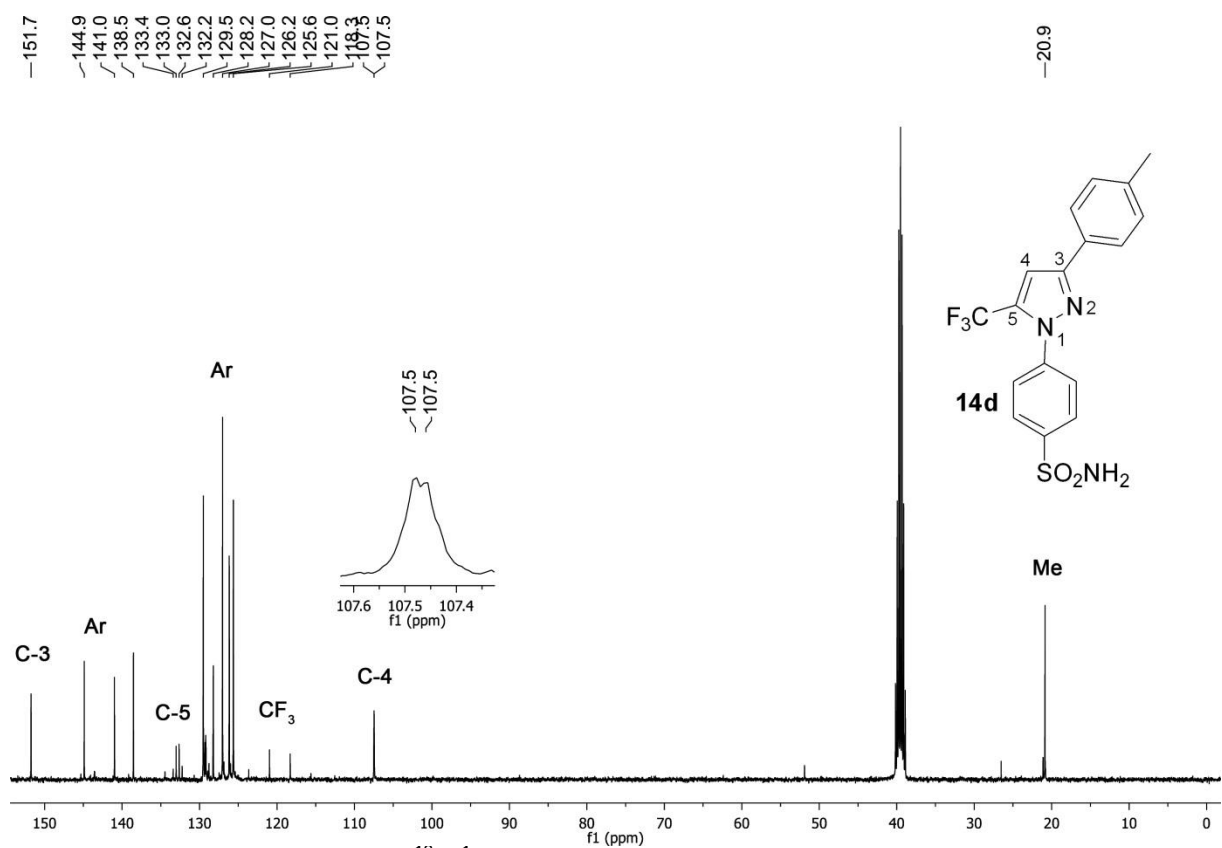
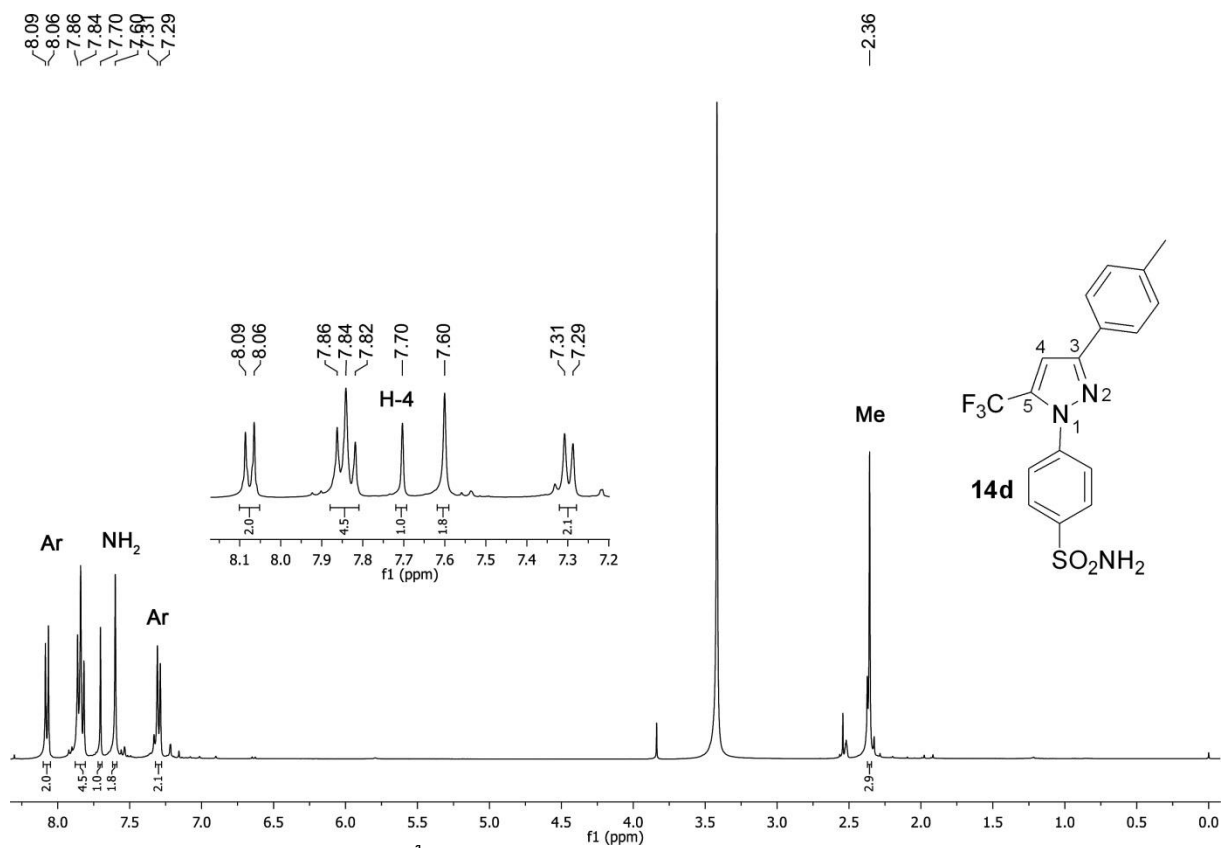


Figura 148. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13i** a 100 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>





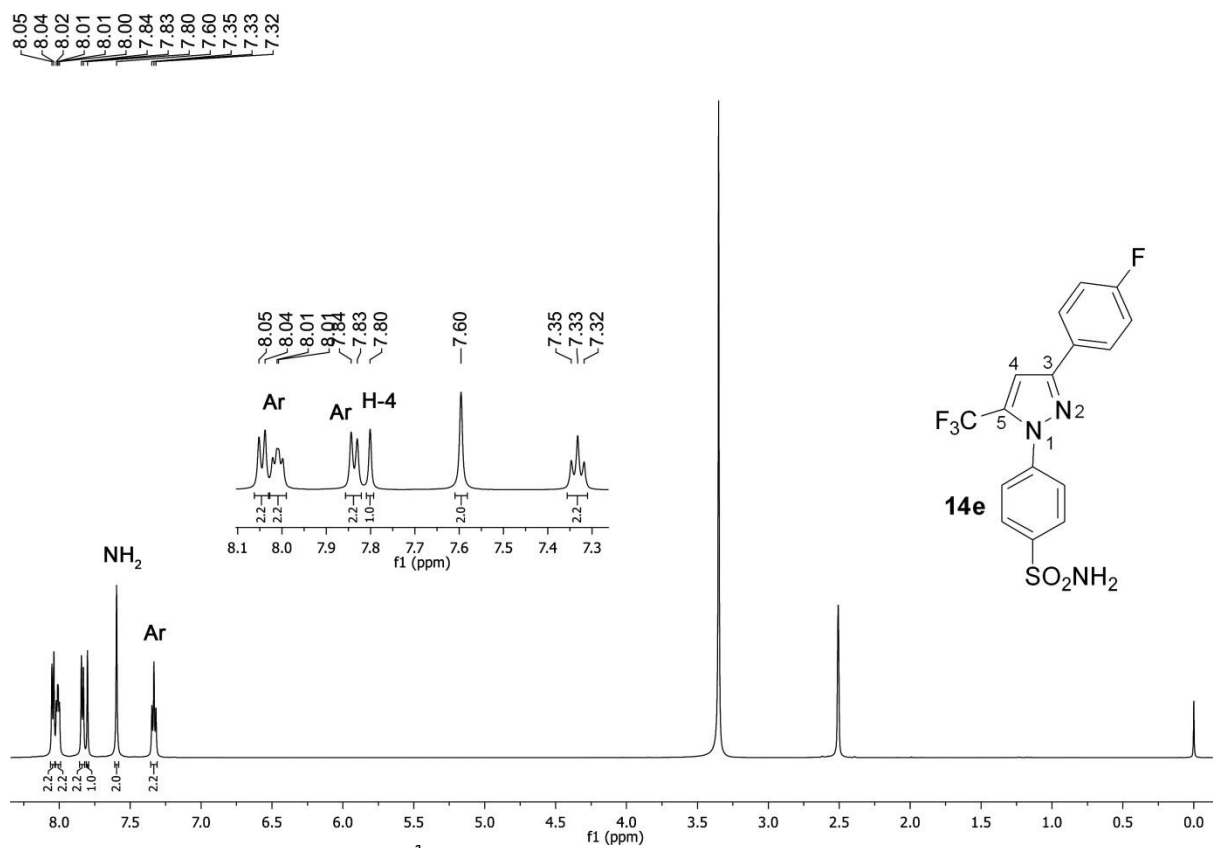


Figura 153. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14e** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

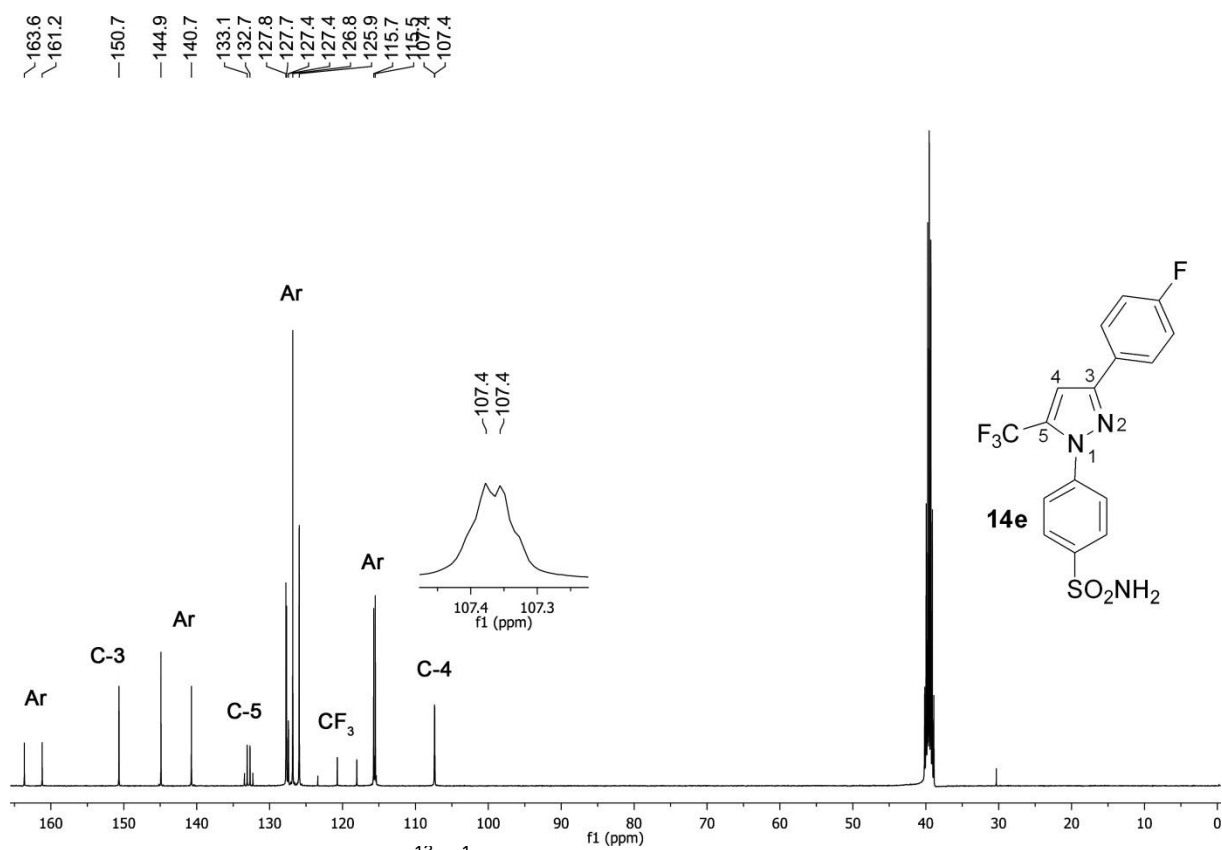
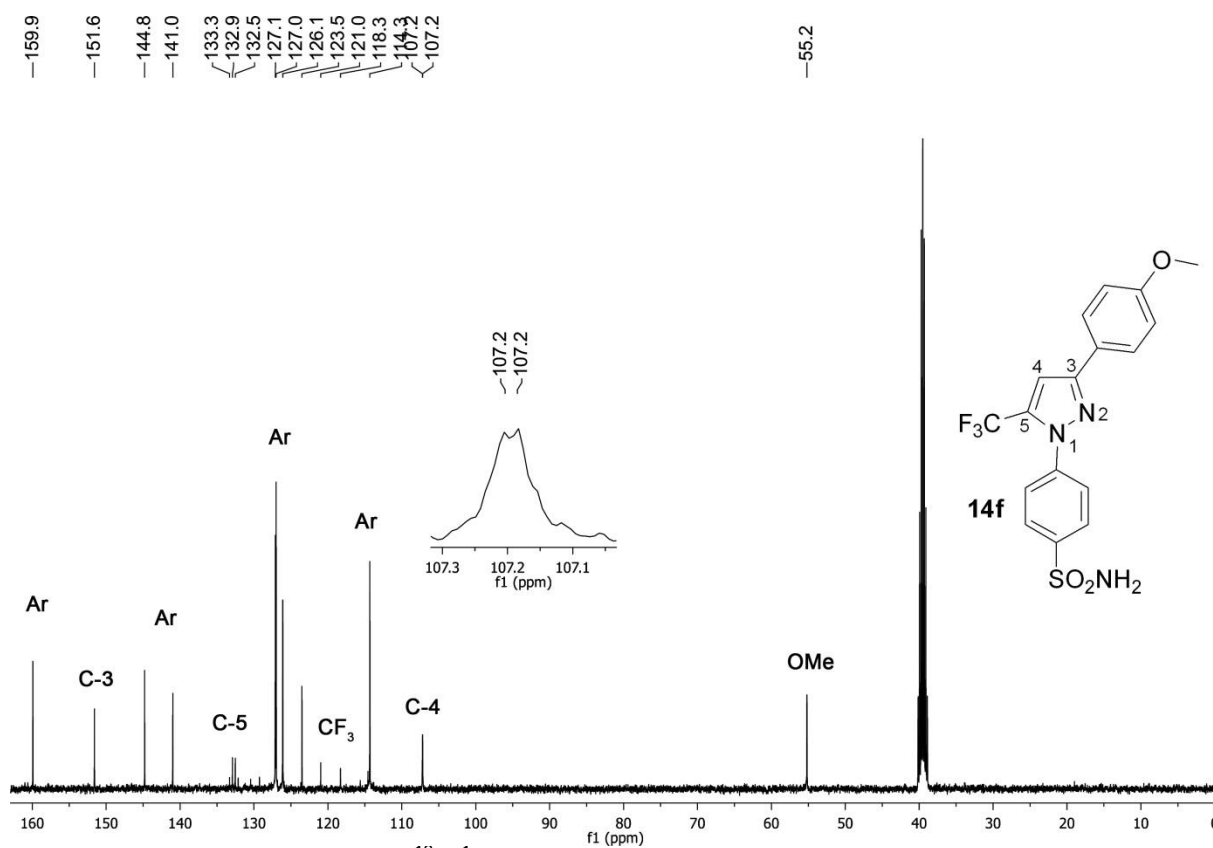
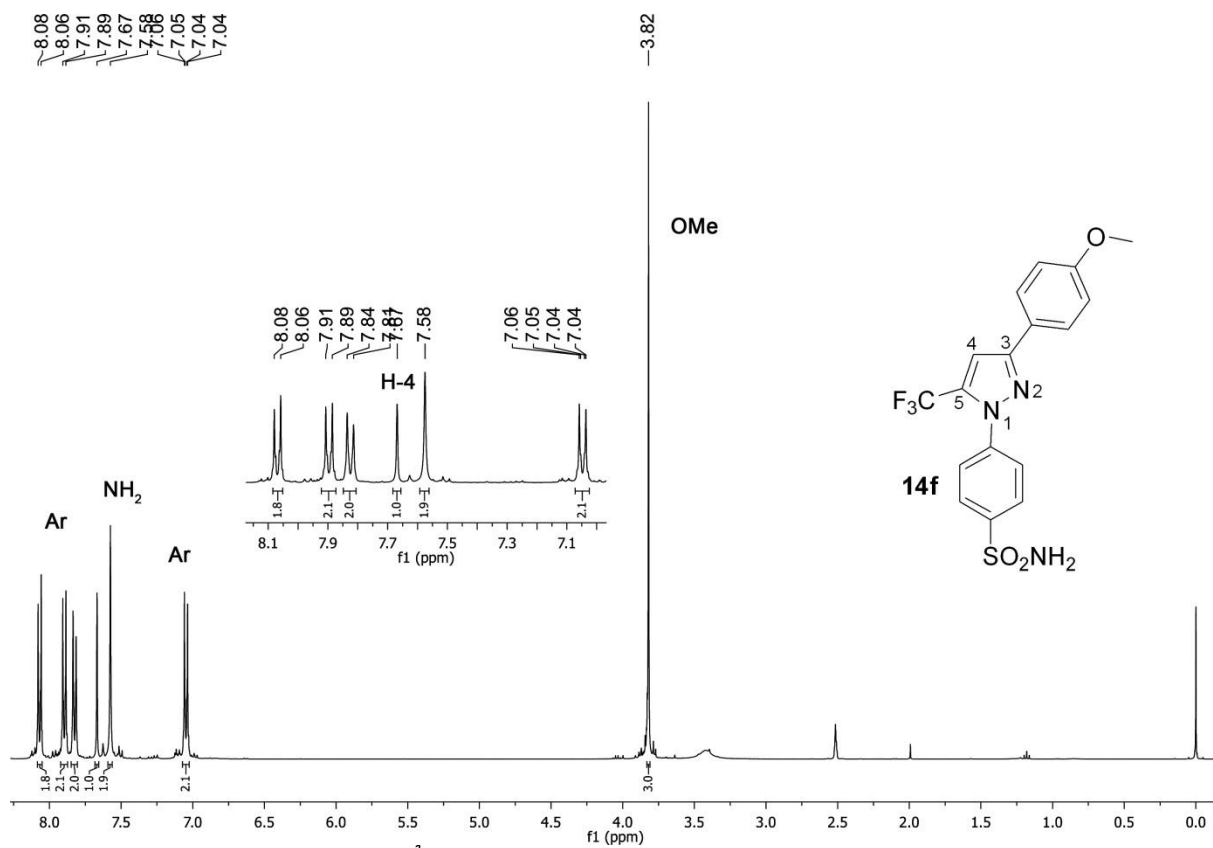


Figura 154. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **14e** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$



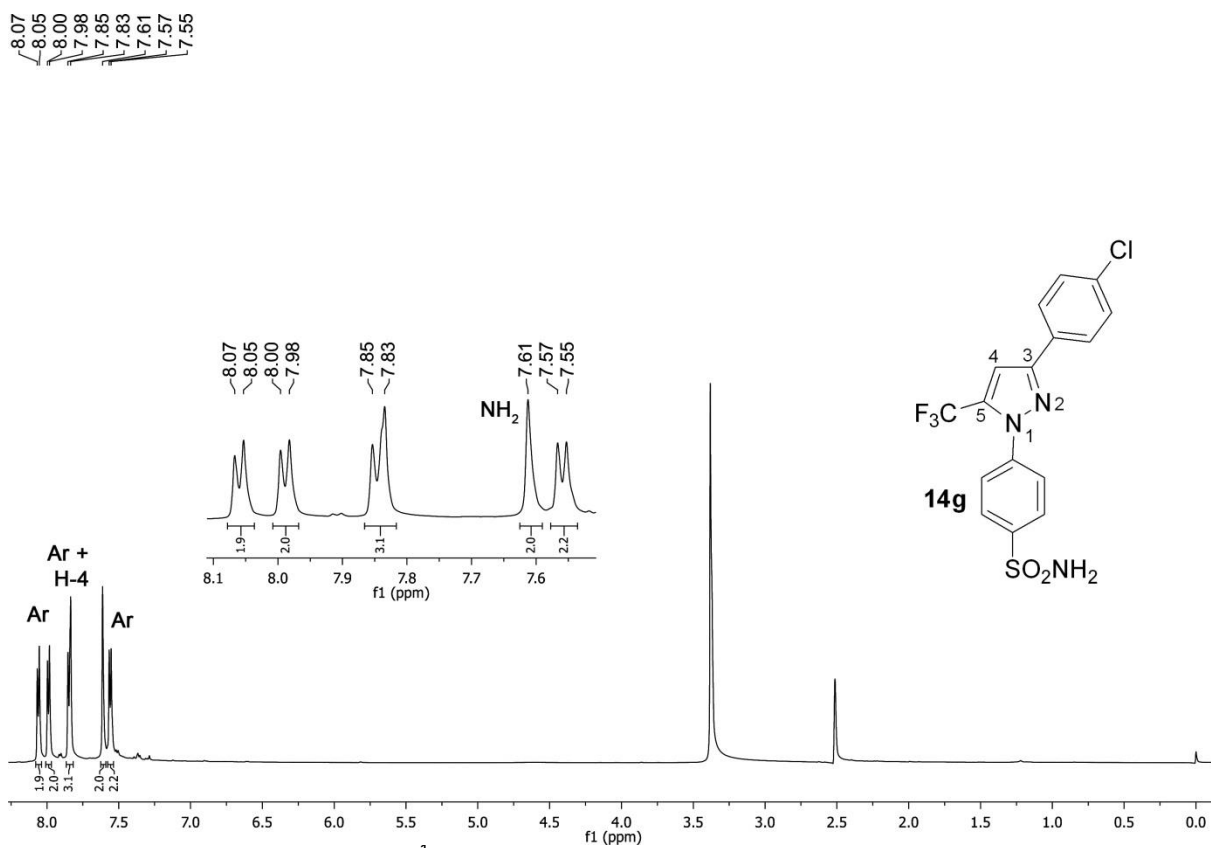


Figura 157. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14g** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

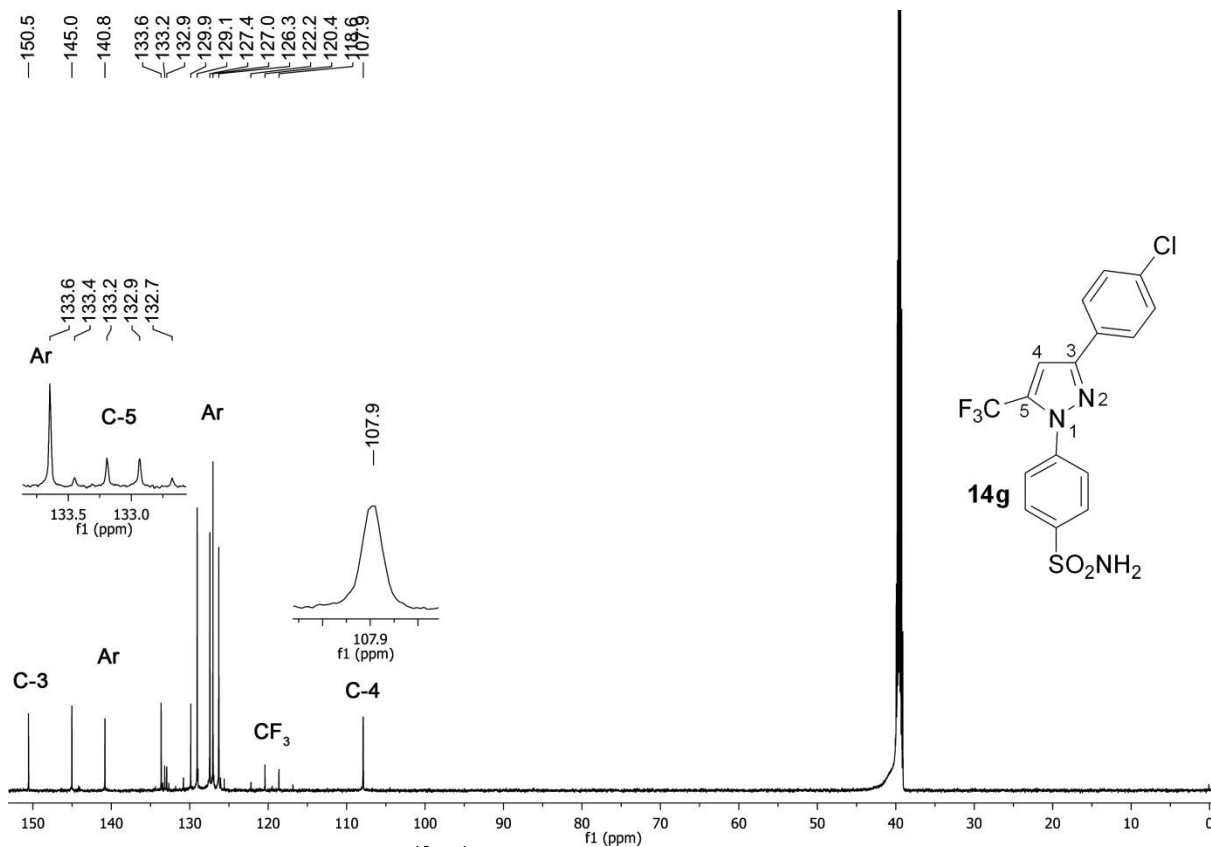


Figura 158. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **14g** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

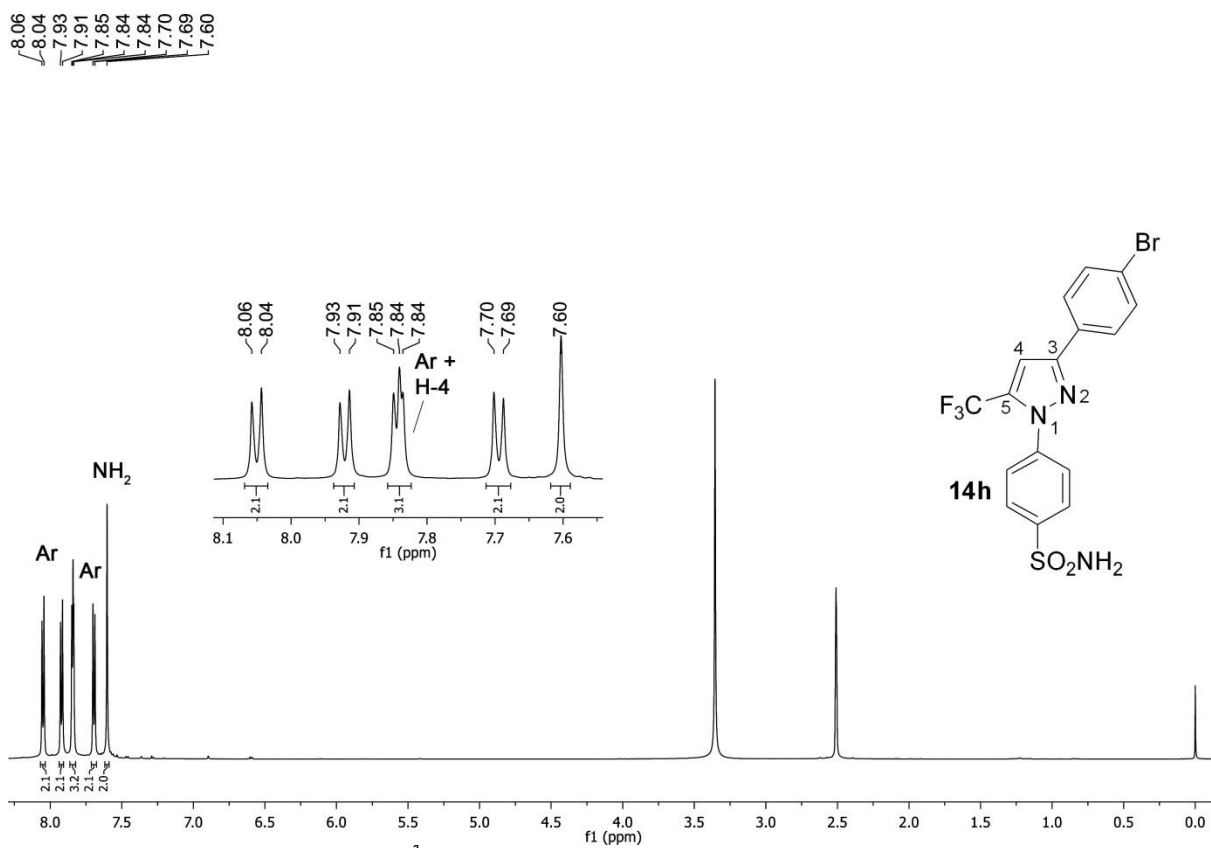


Figura 159. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14h** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

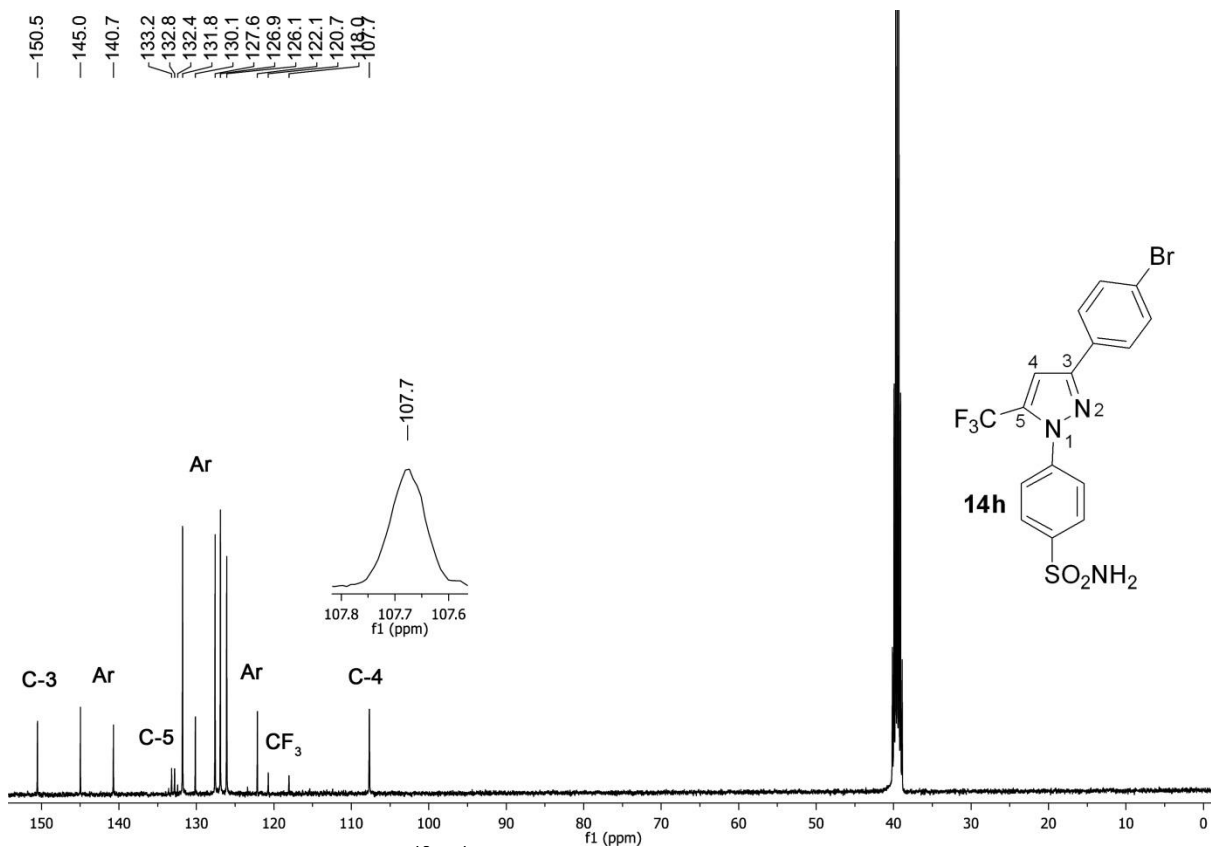


Figura 160. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **14h** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

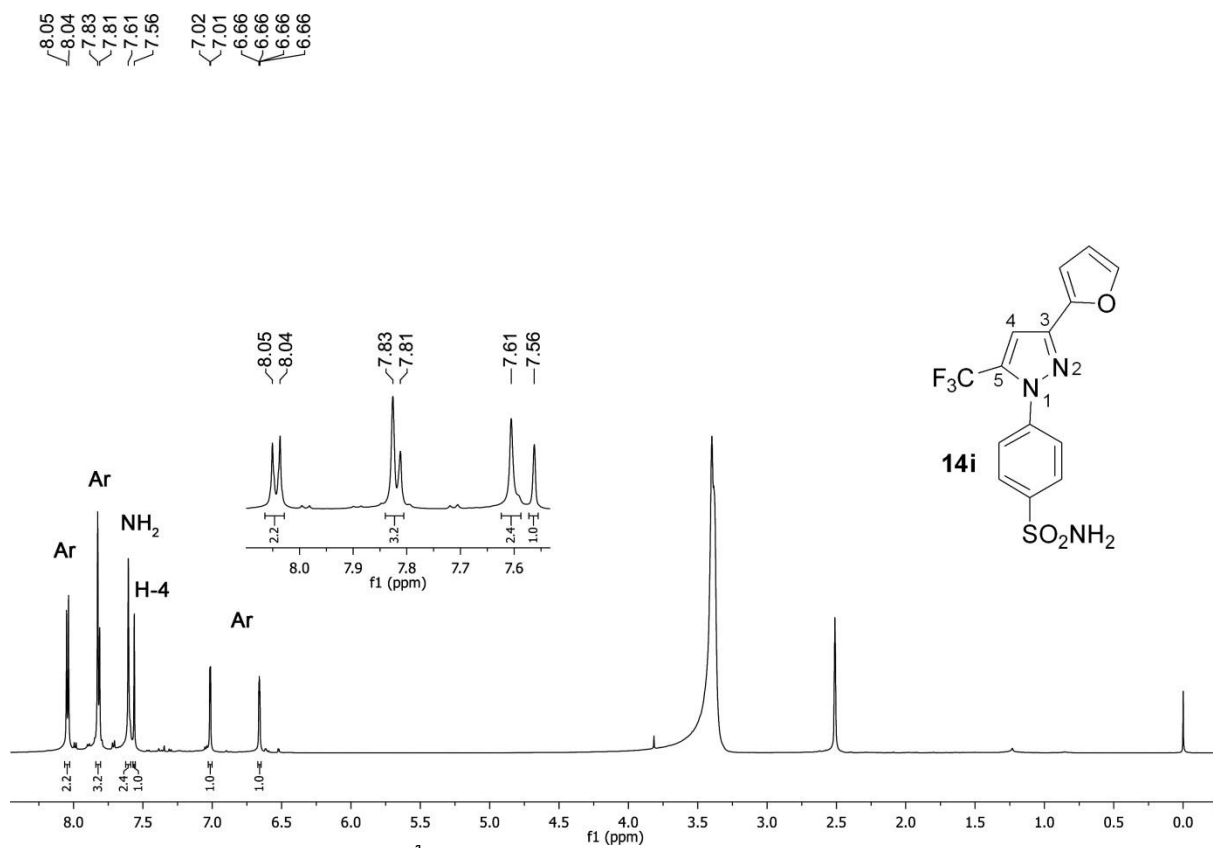


Figura 161. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **14i** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

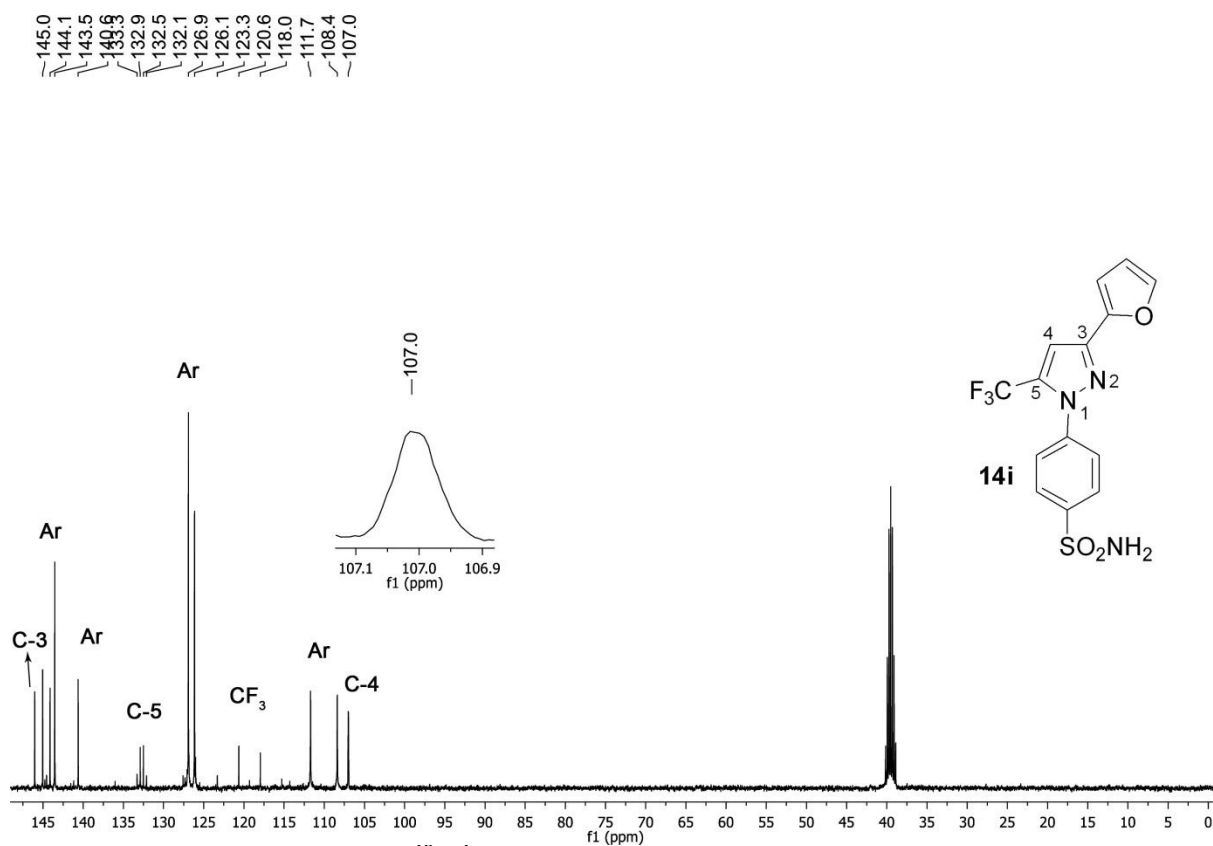


Figura 162. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **14i** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$



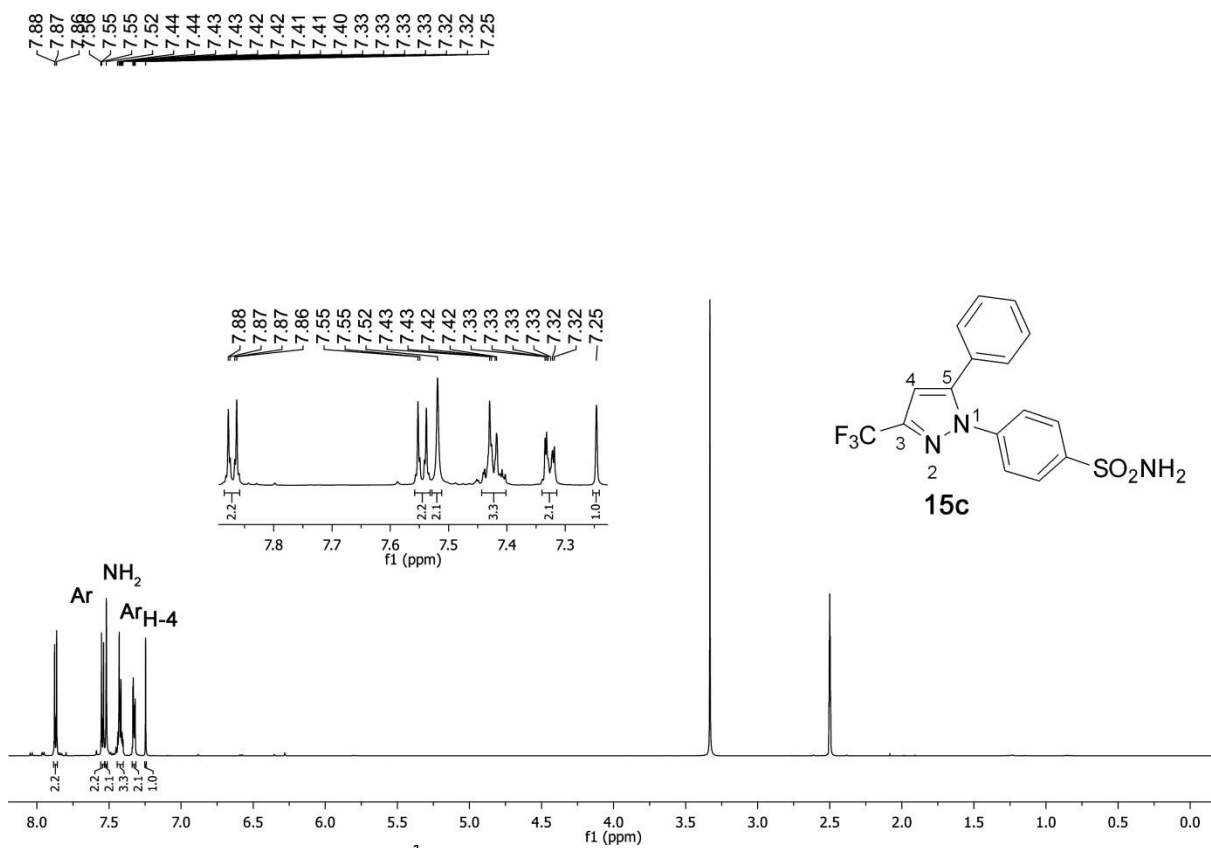


Figura 163. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15c** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

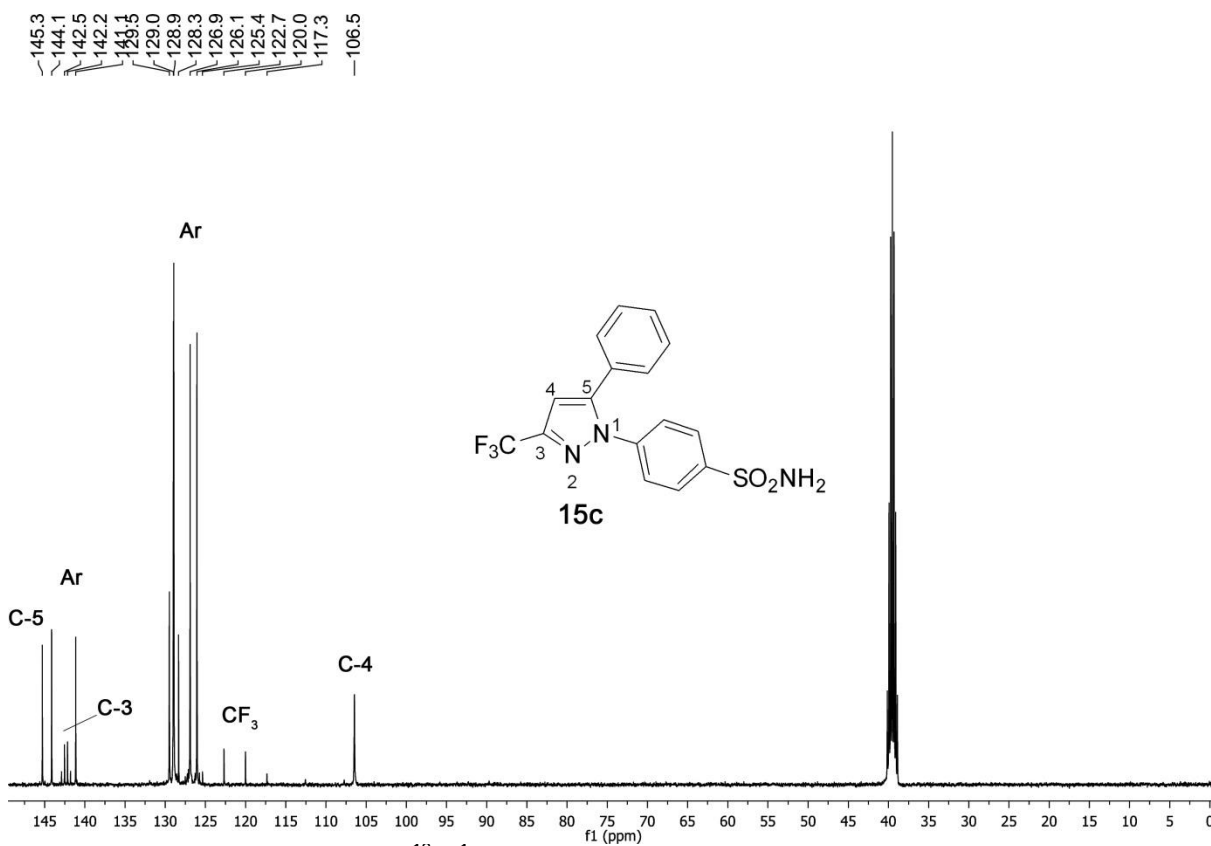


Figura 164. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15c** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

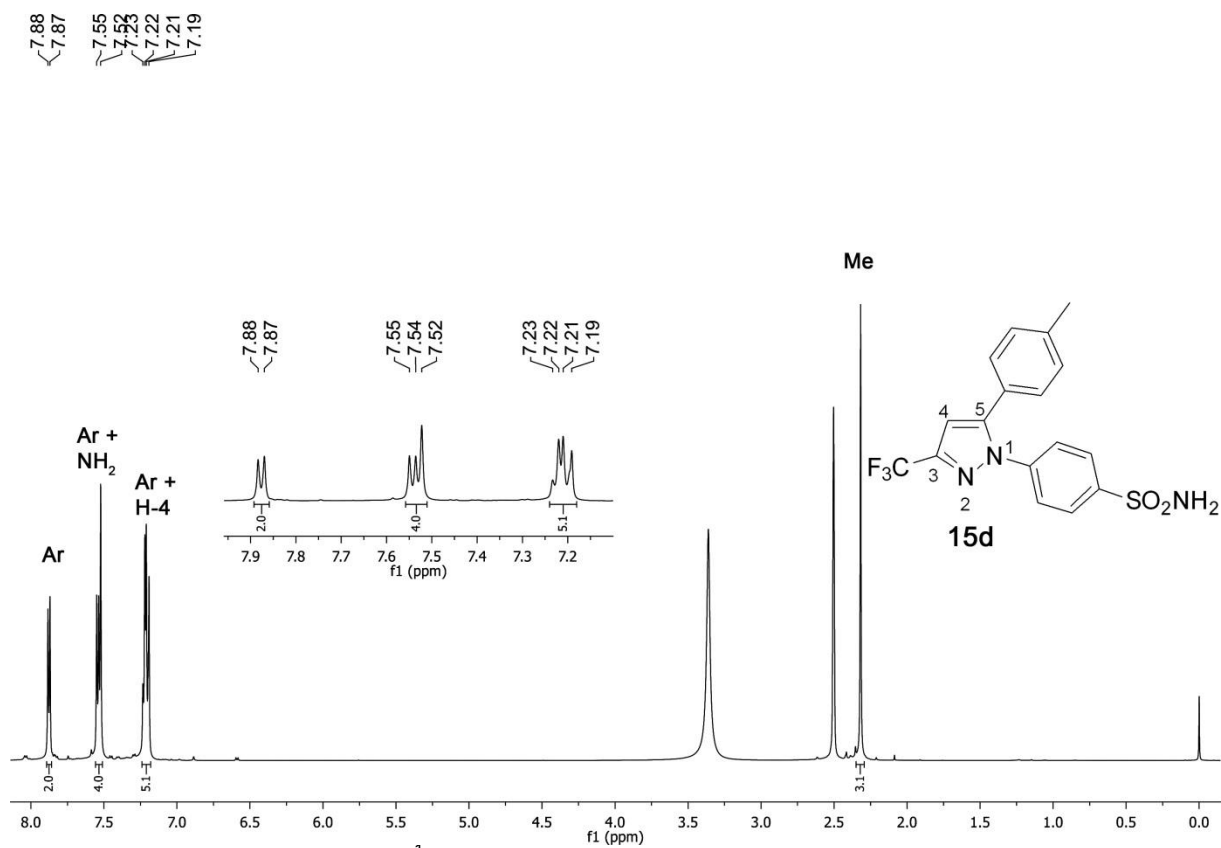


Figura 165. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15d** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

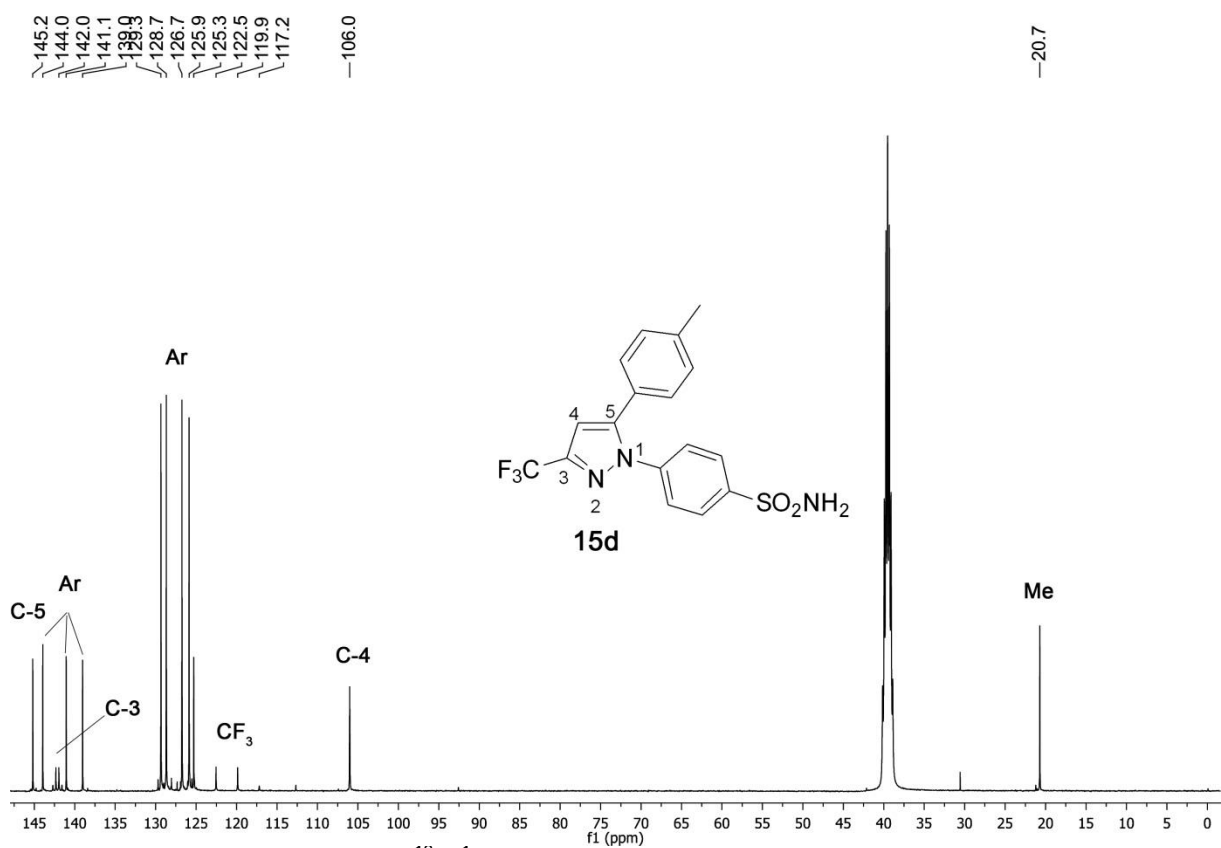


Figura 166. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15d** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

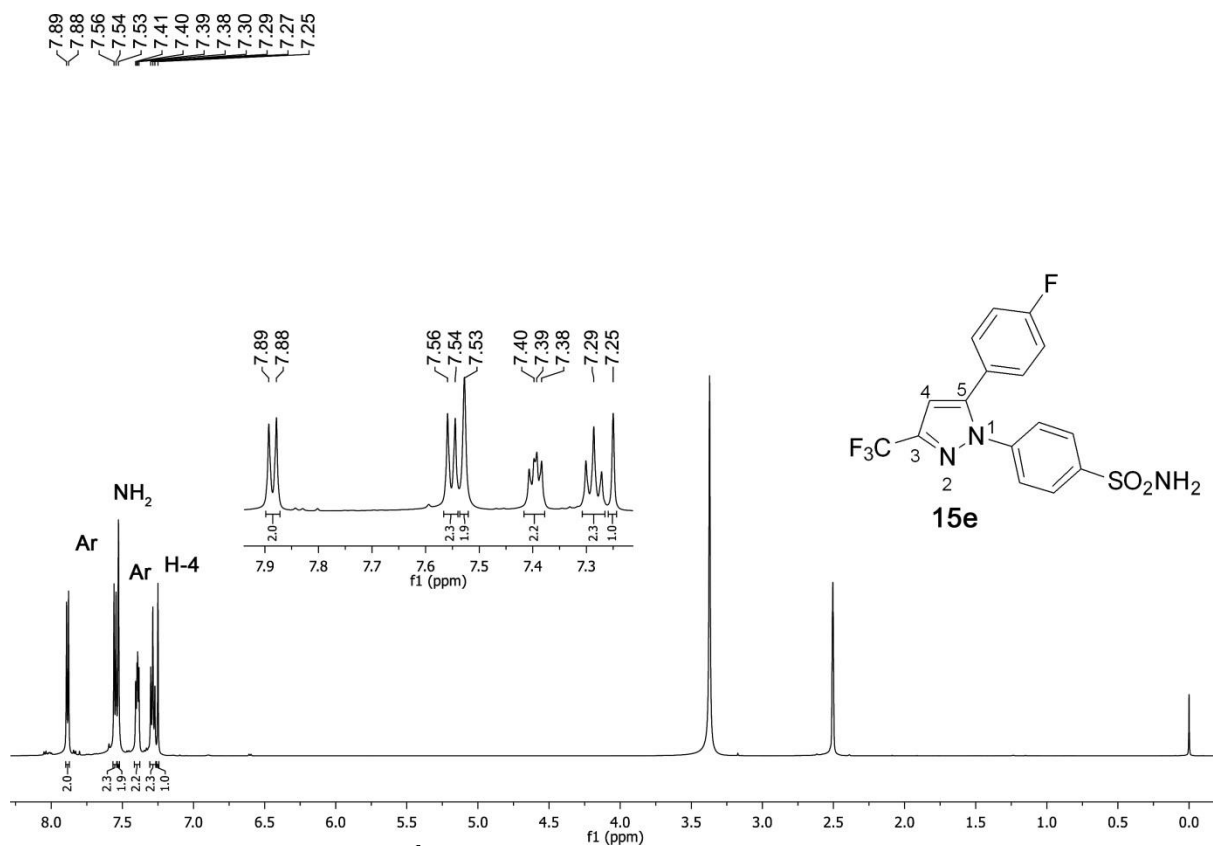


Figura 167. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15e** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

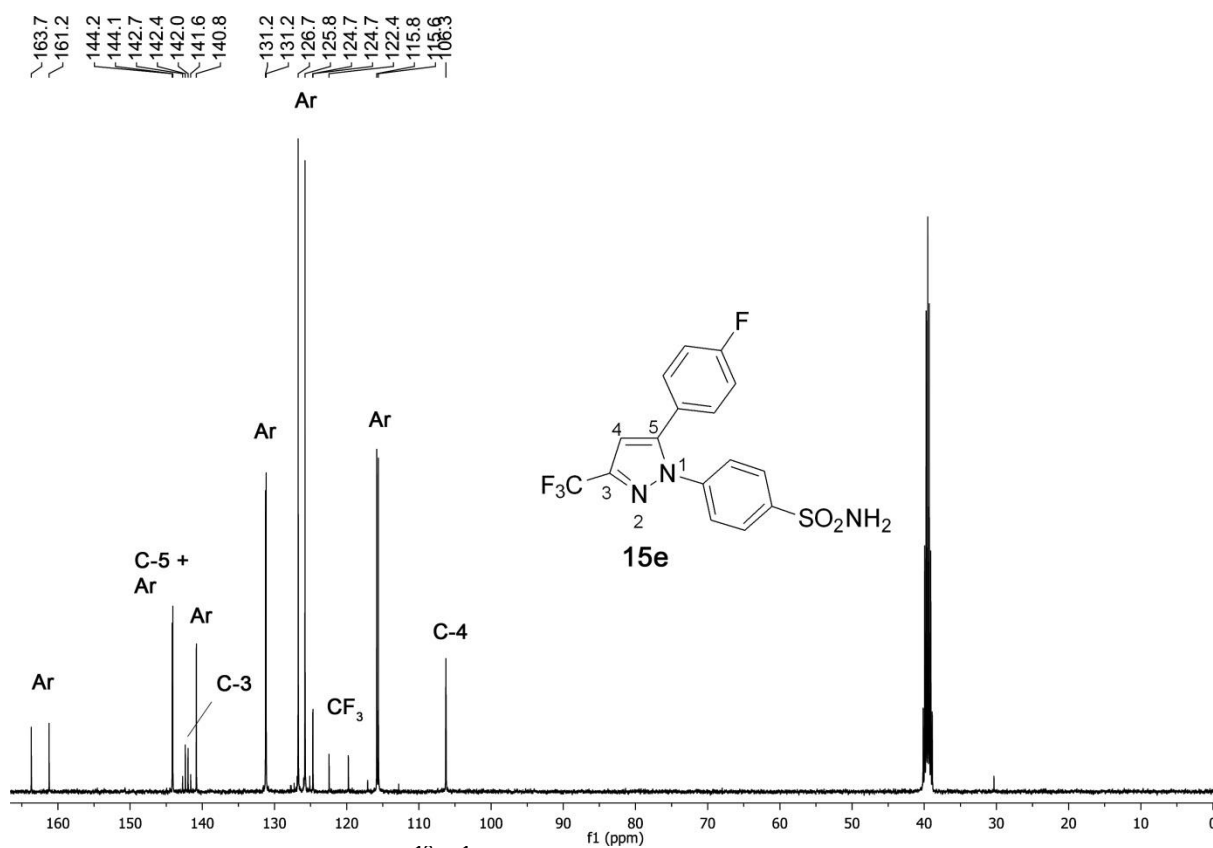
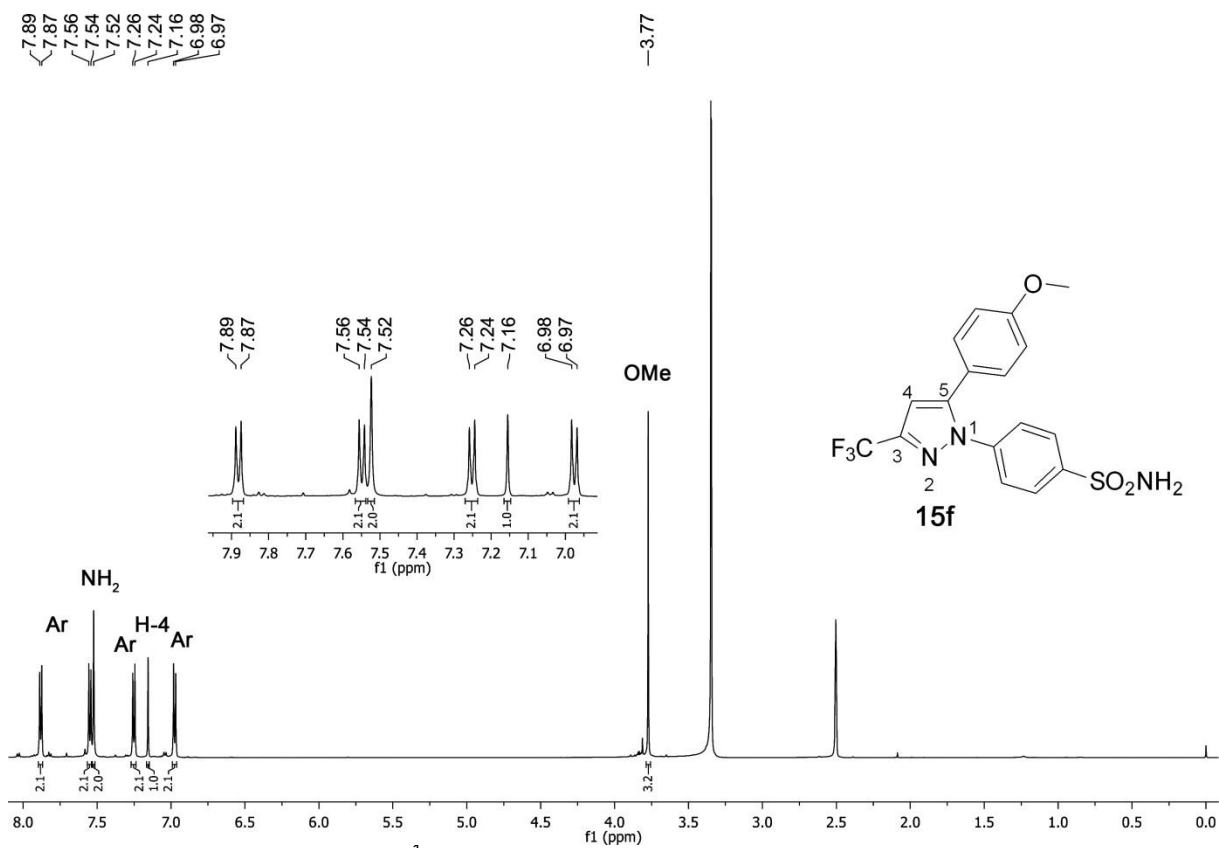
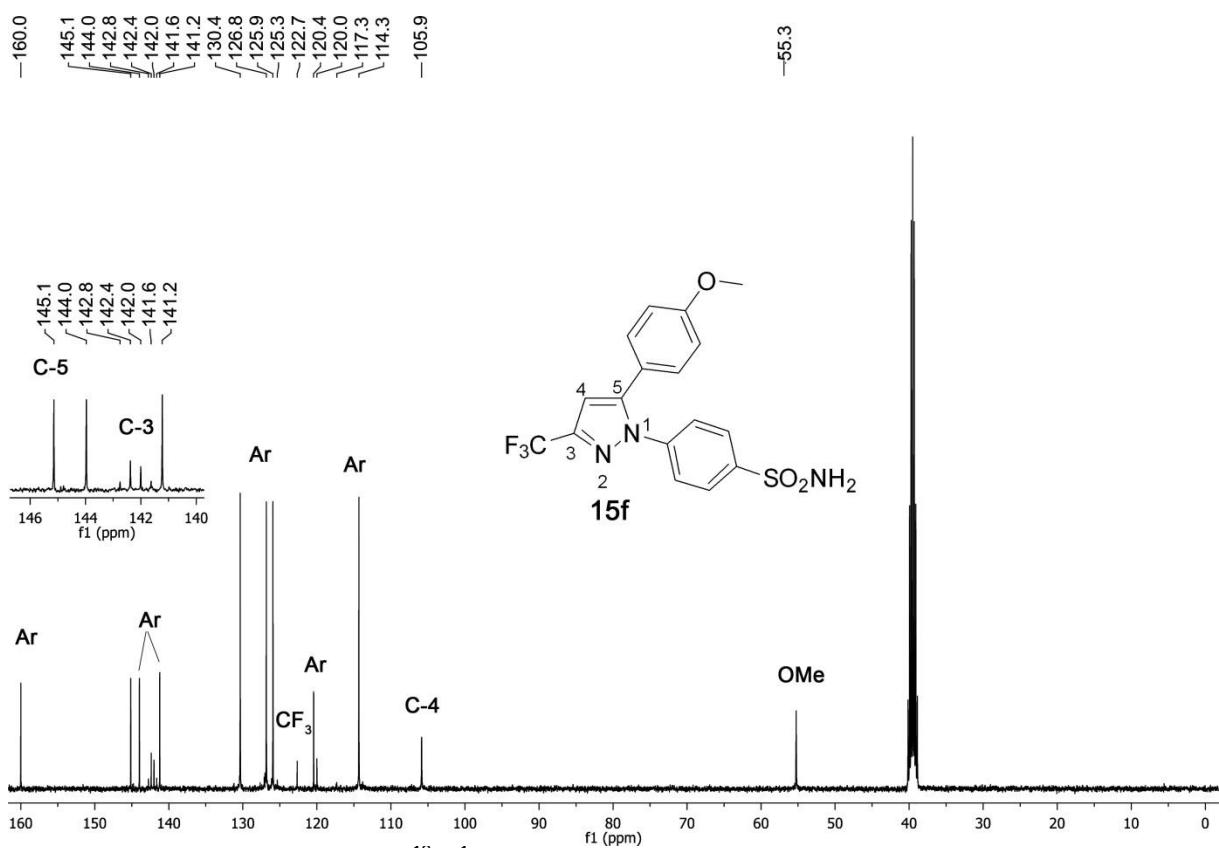


Figura 168. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15e** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$



**Figure 169.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15f** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$



**Figure 170.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15f** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

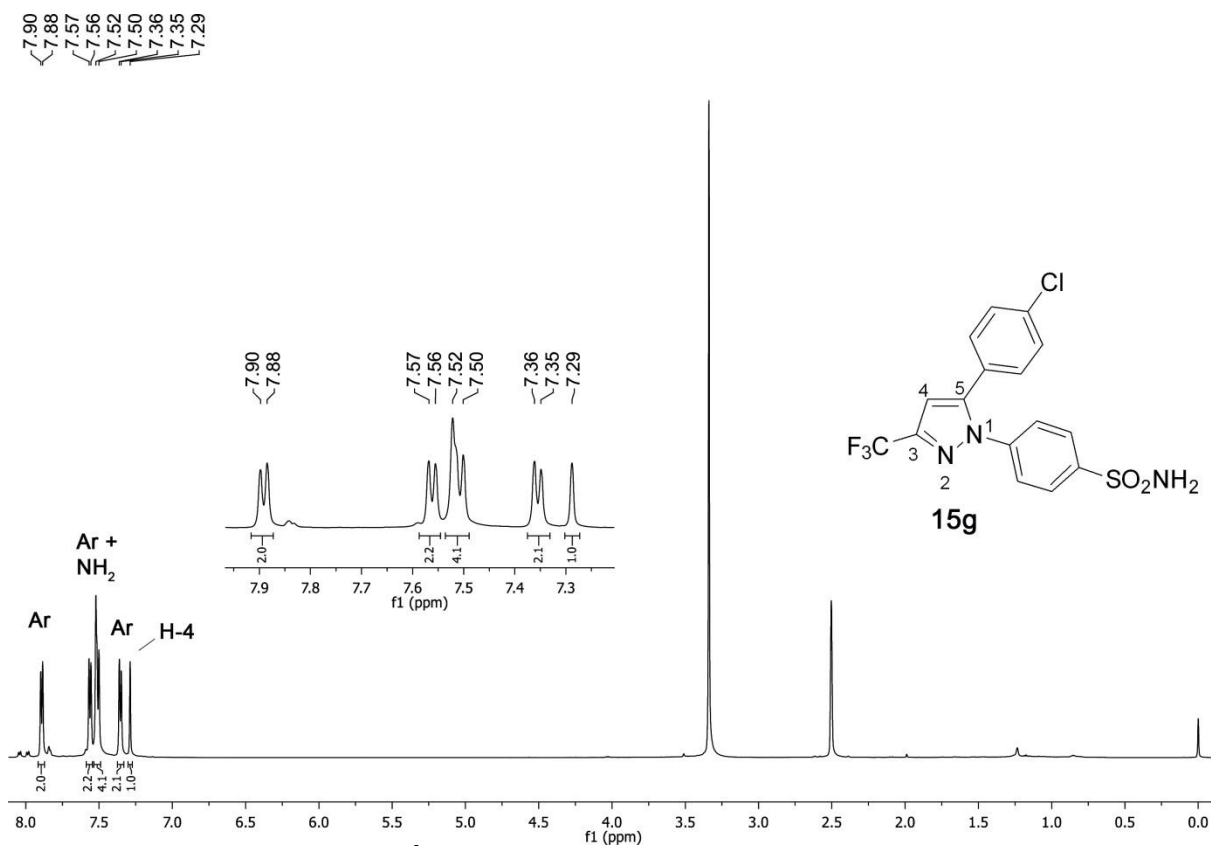


Figura 171. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15g** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

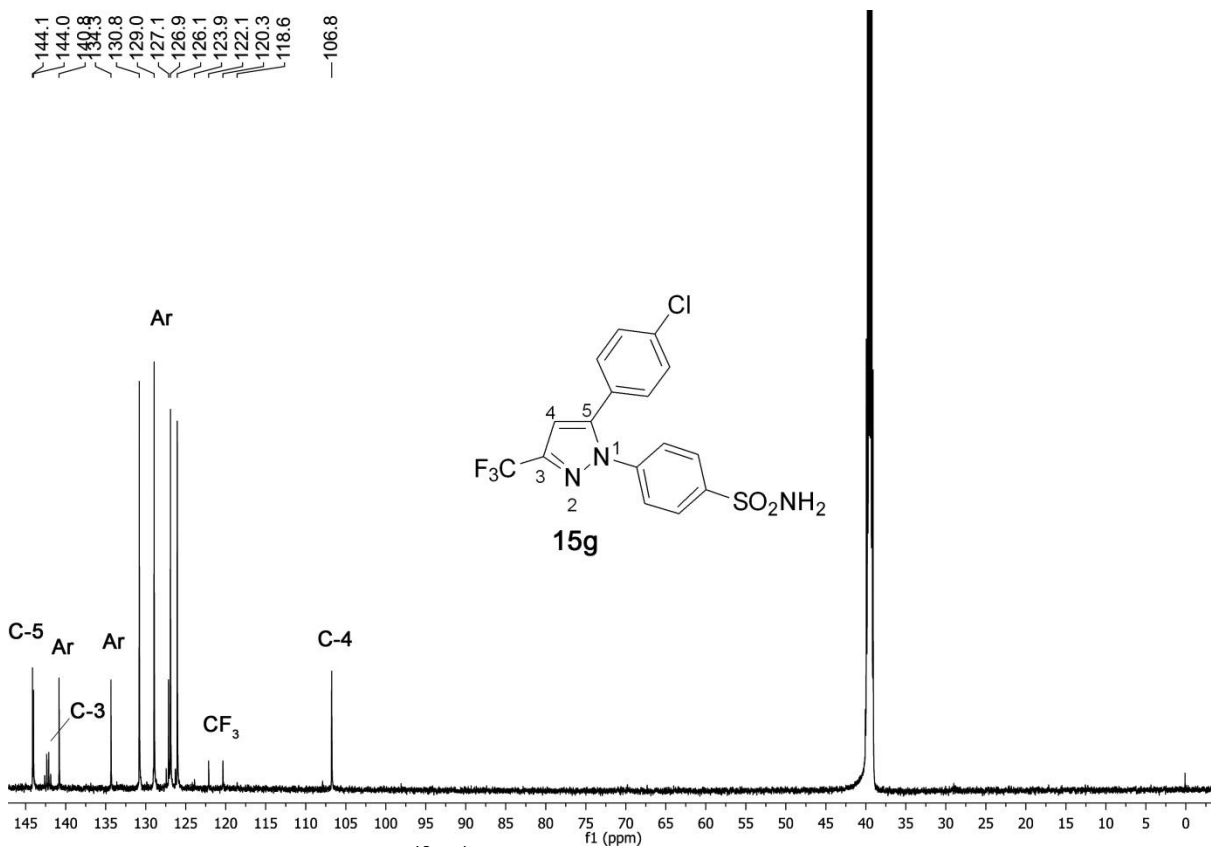
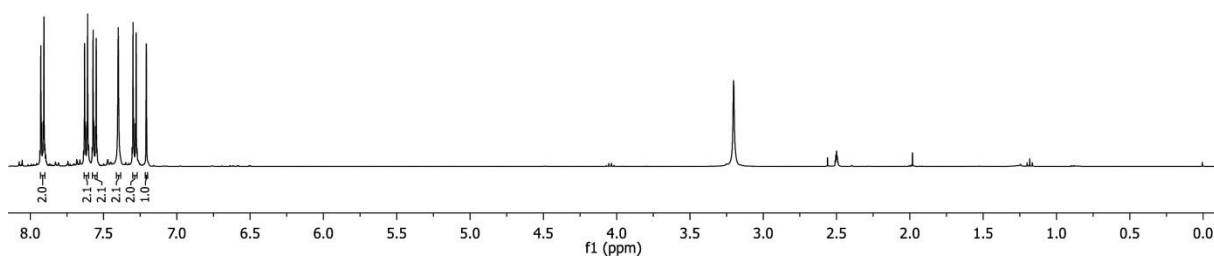
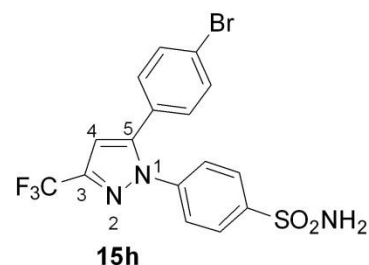
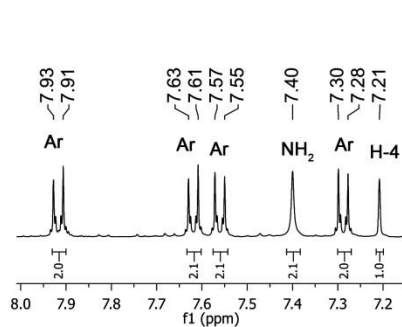
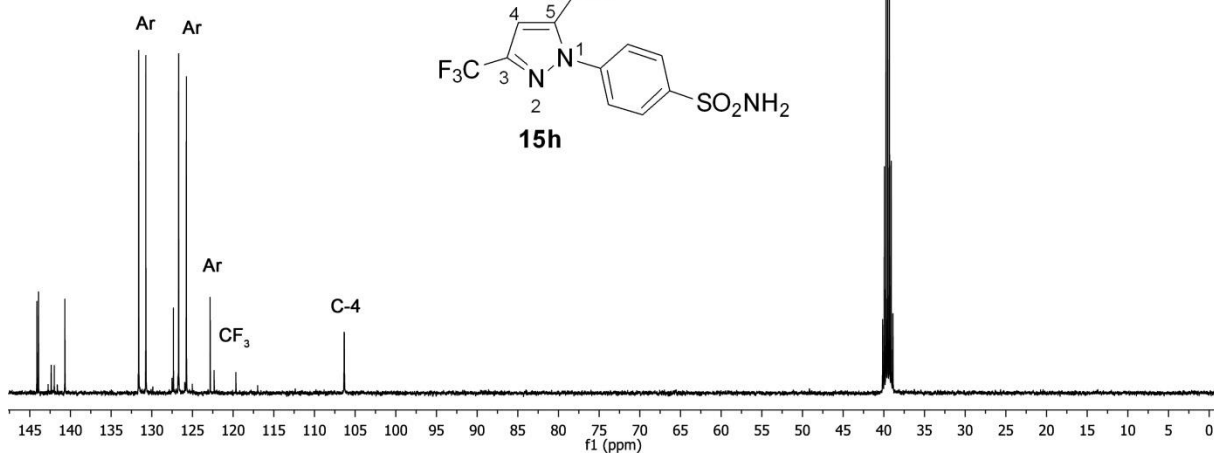
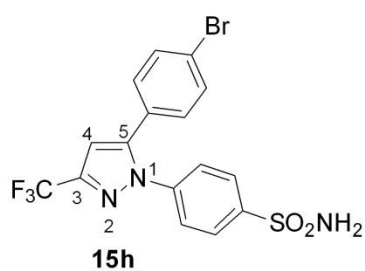
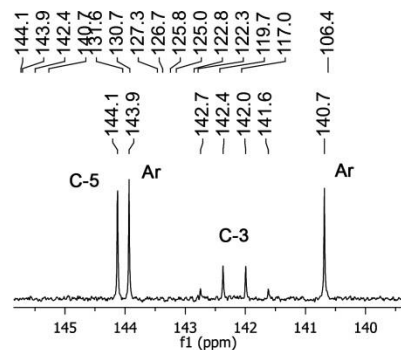


Figura 172. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15g** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

7.93  
7.91  
7.63  
7.61  
7.57  
7.55  
7.40  
7.30  
7.28  
7.21



**Figura 173.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15h** a 600 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$



**Figura 174.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15h** a 100 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$

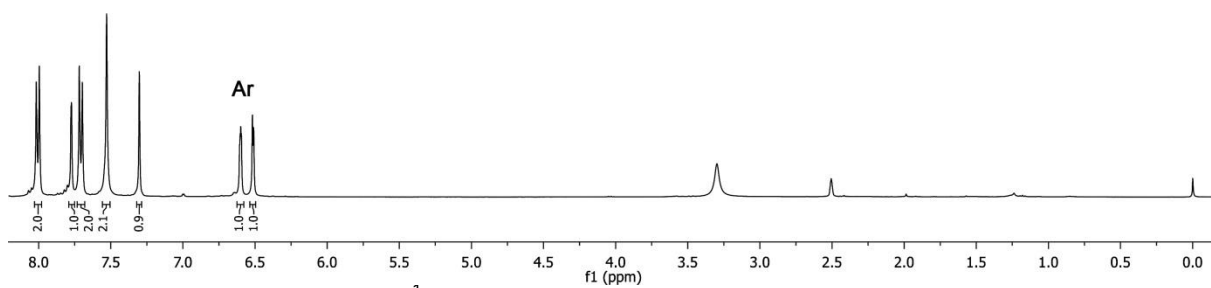
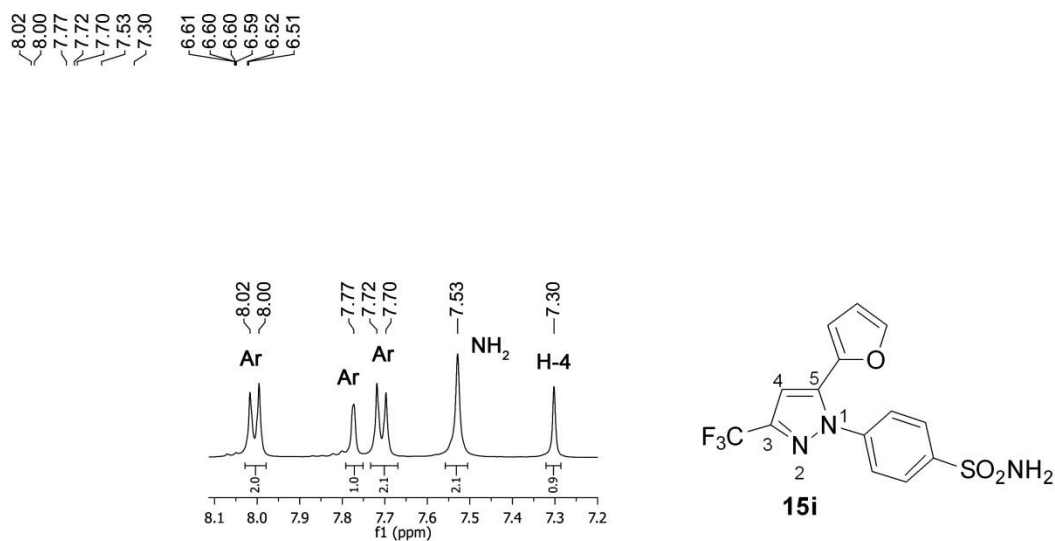


Figura 175. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15i** a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

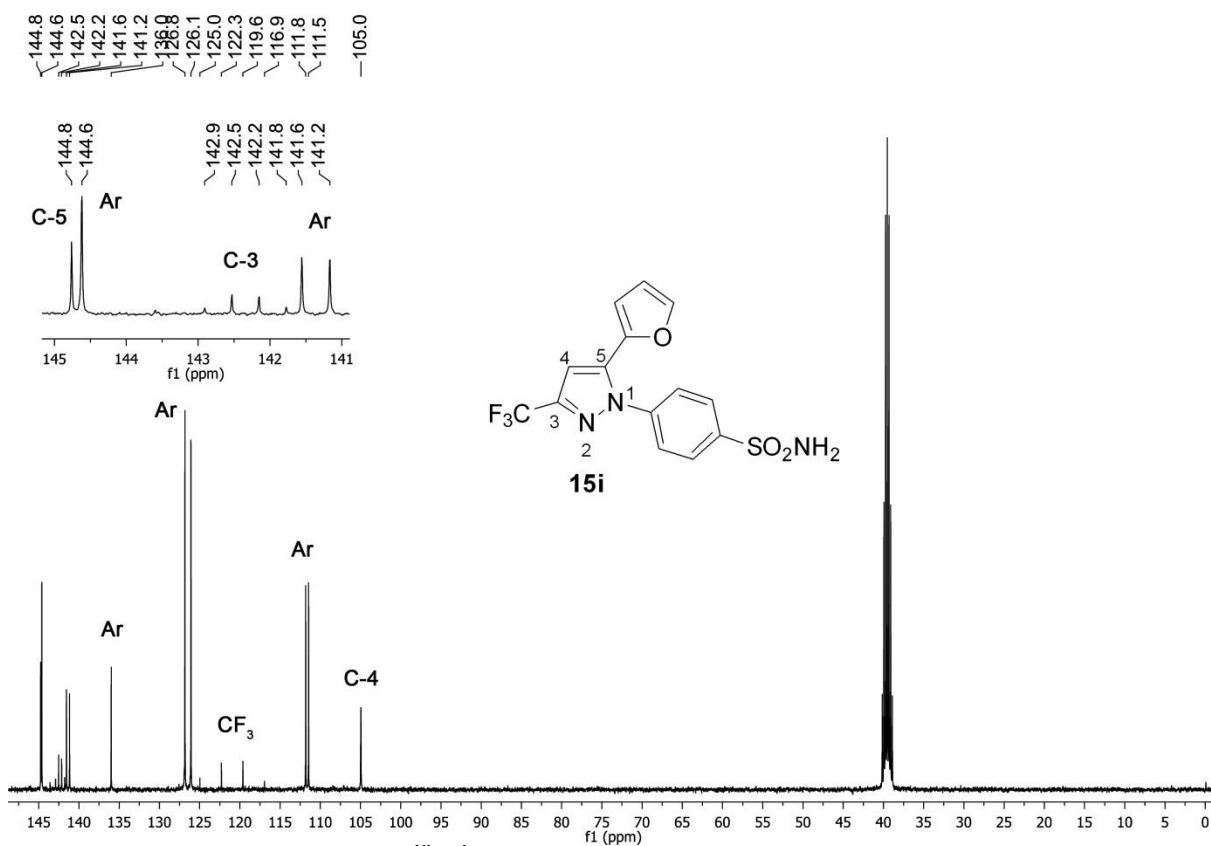


Figura 176. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **15i** a 100 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

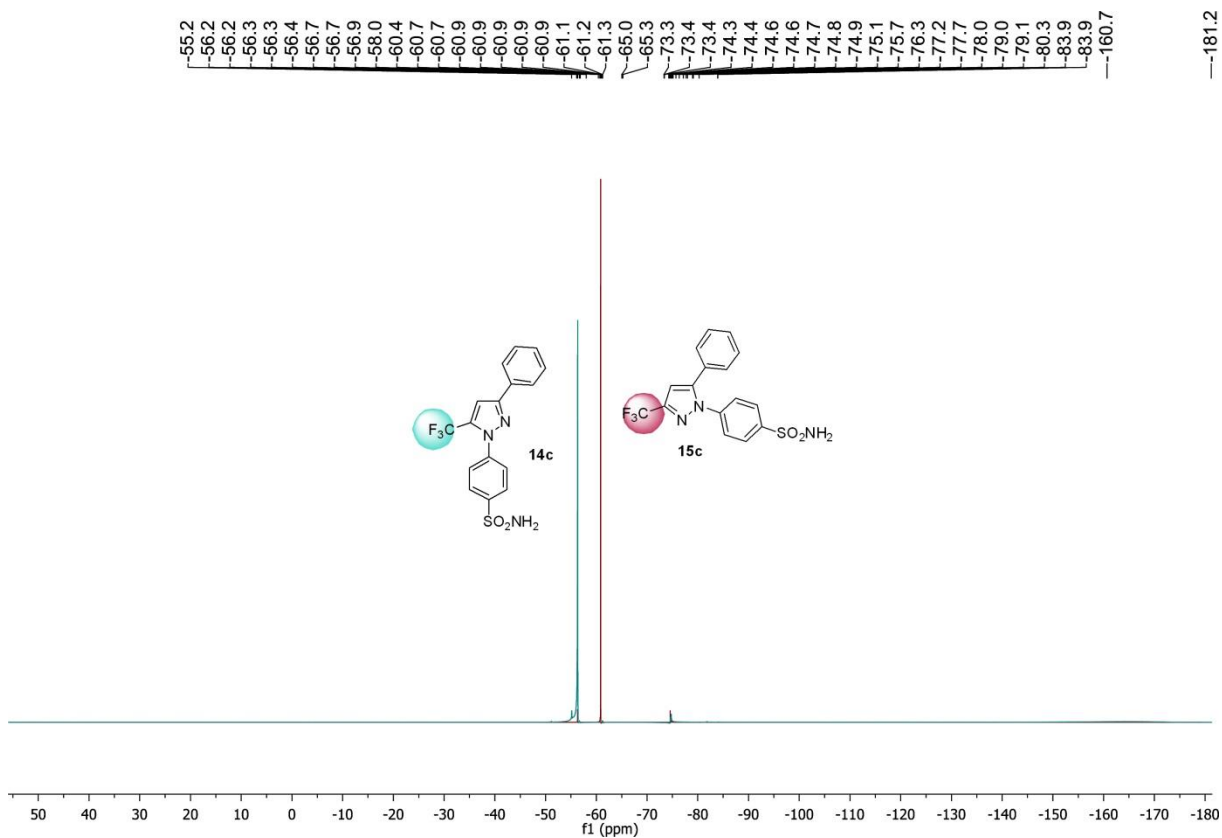


Figura 177. Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos para os compostos **14** e **15c** a 565 MHz

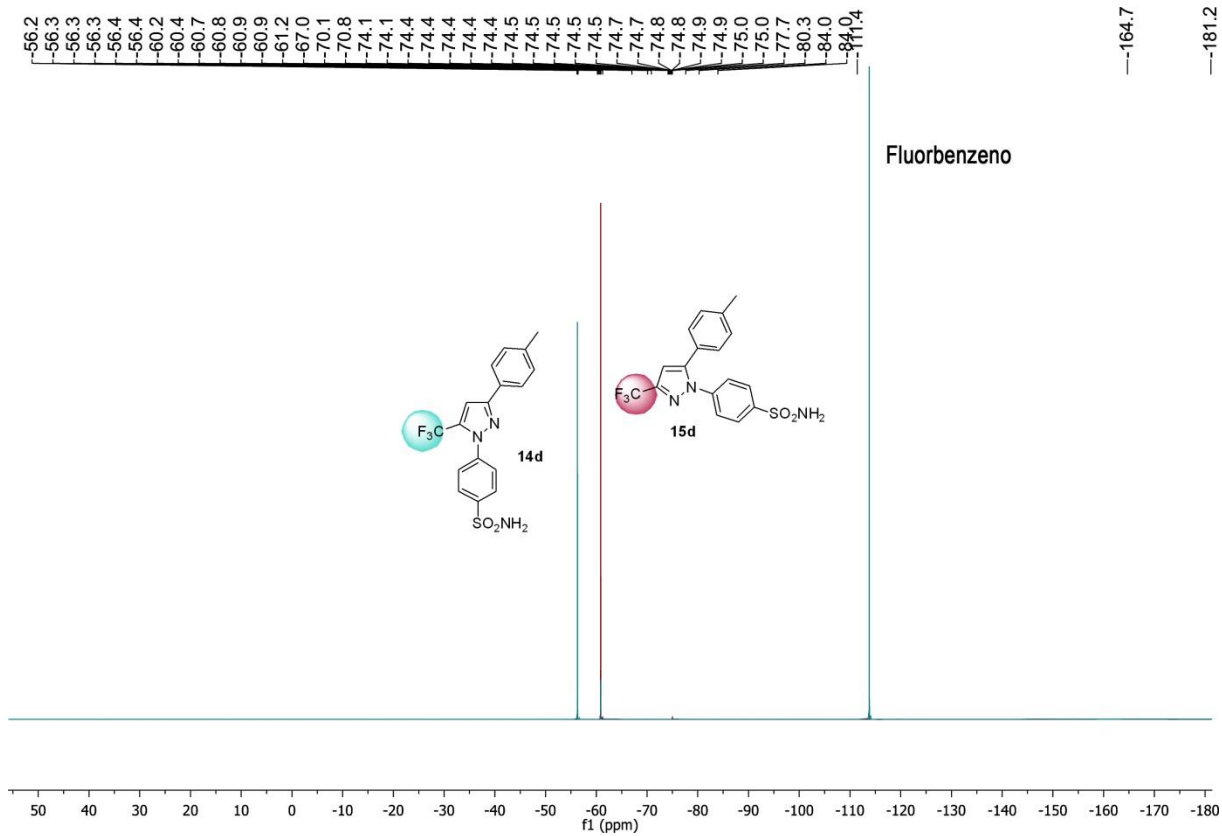


Figura 178. Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos para os compostos **14** e **15d** a 565 MHz



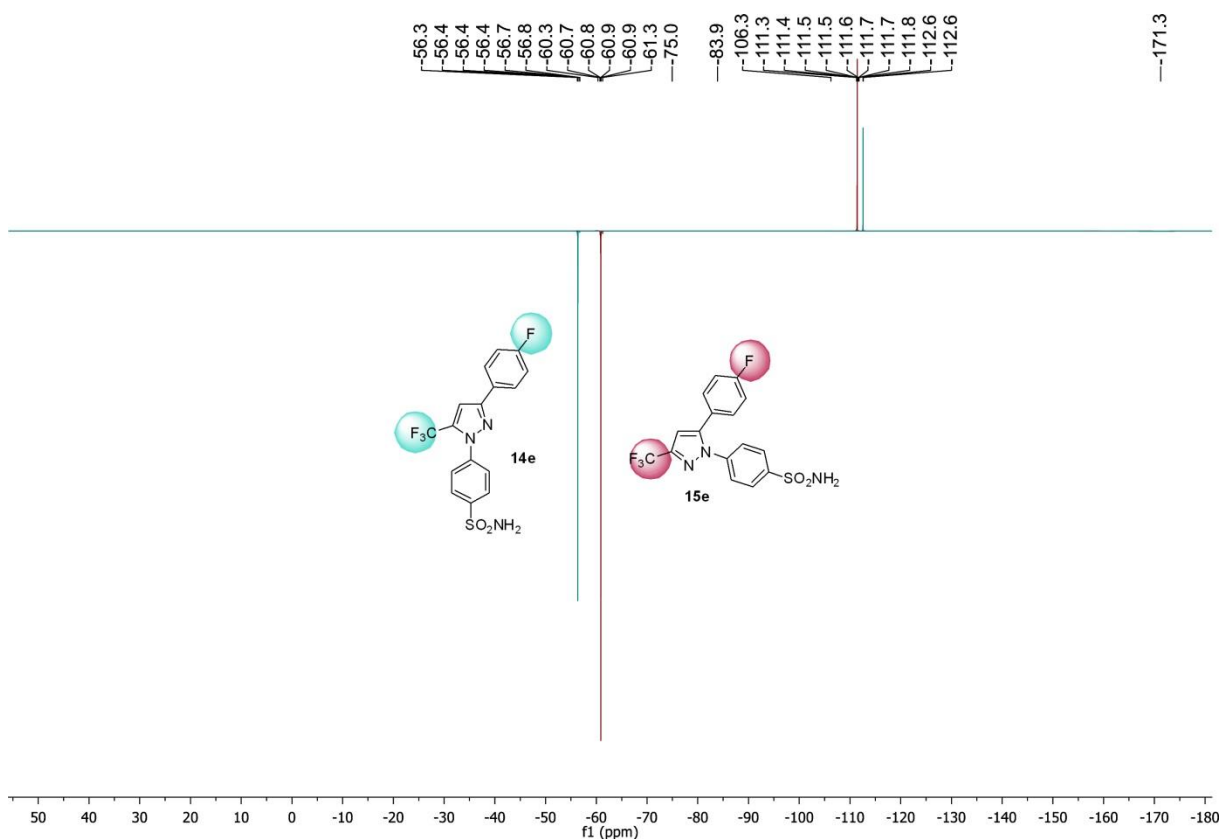


Figura 179. Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos para os compostos **14** e **15e** a 565 MHz

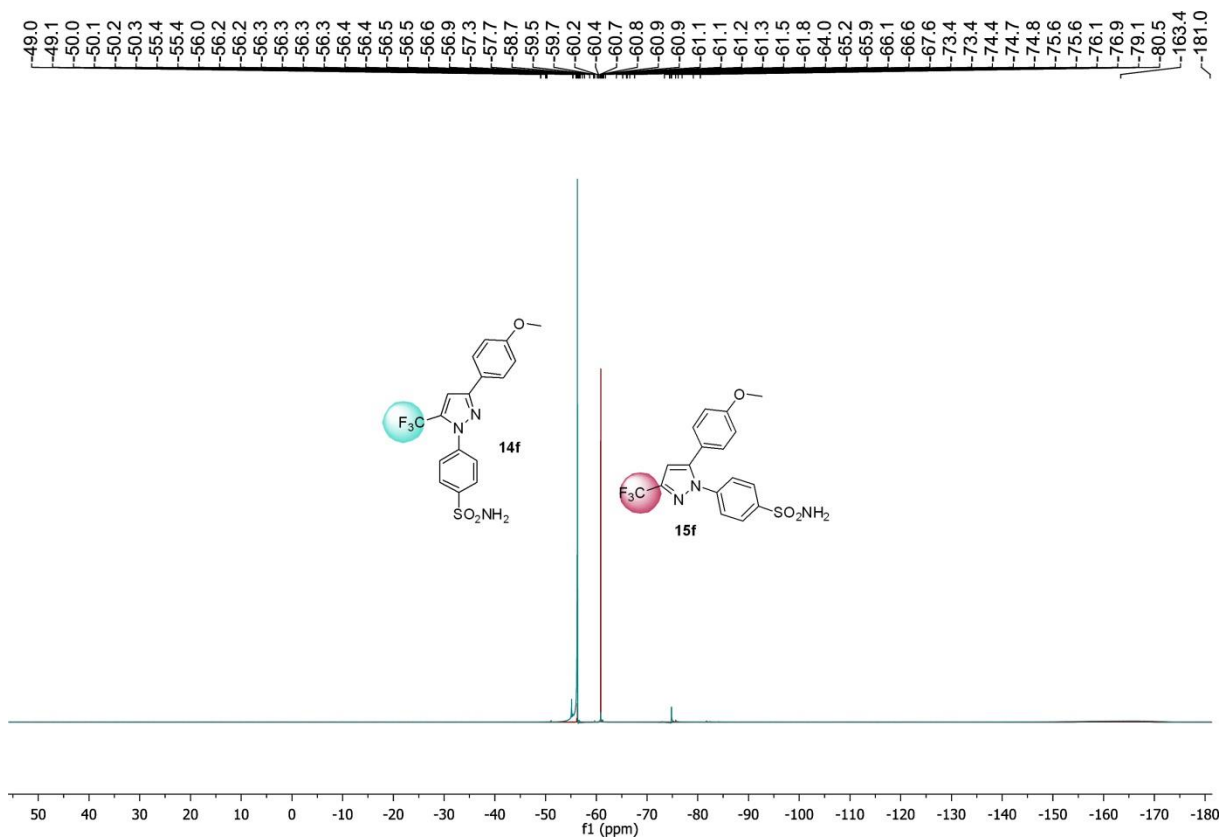


Figura 180. Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos para os compostos **14** e **15f** a 565 MHz

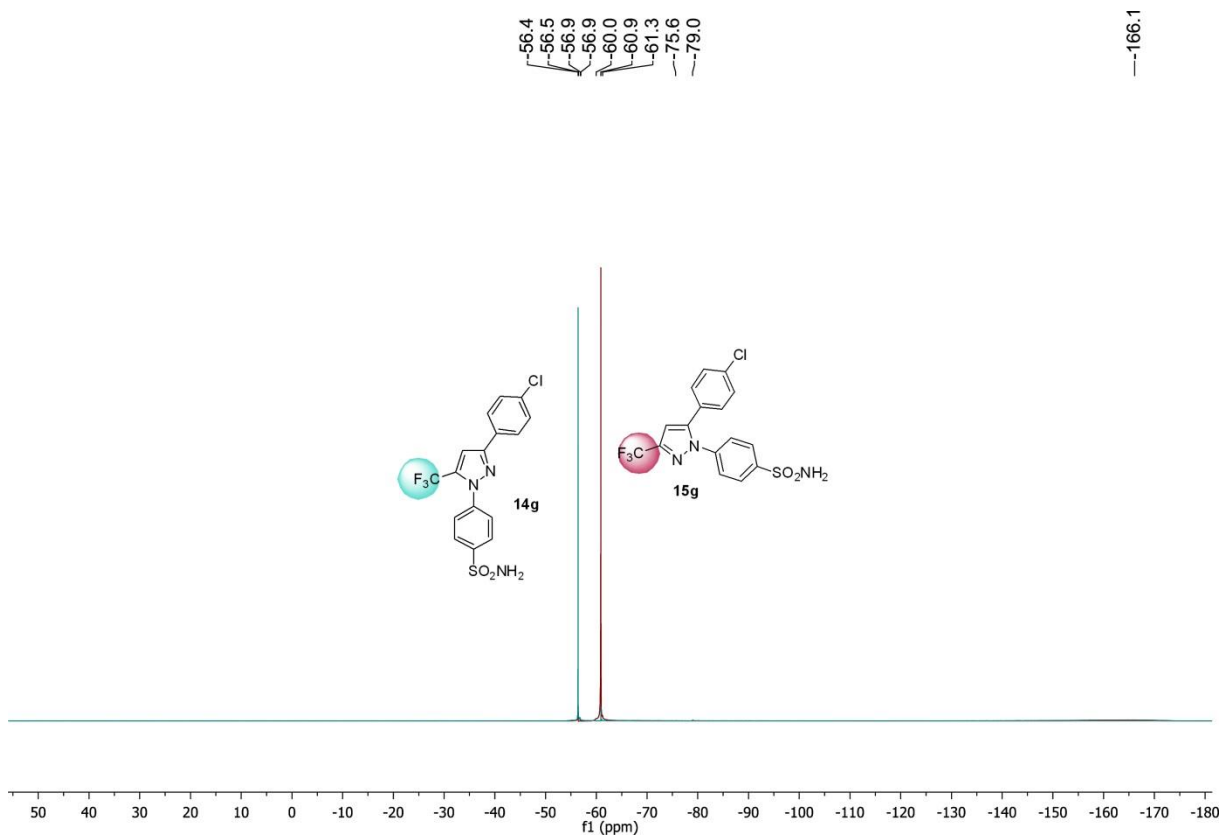


Figura 181. Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos para os compostos **14** e **15g** a 565 MHz

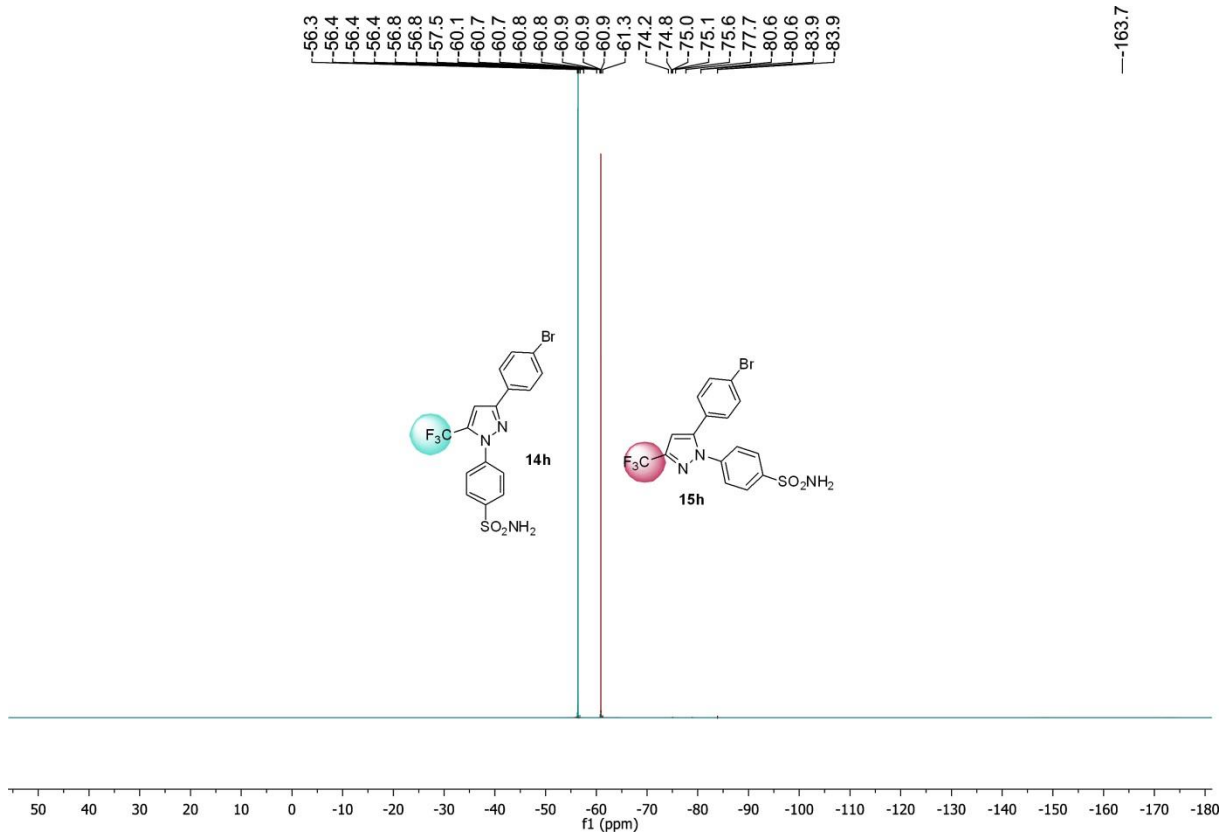


Figura 182. Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos para os compostos **14** e **15h** a 565 MHz

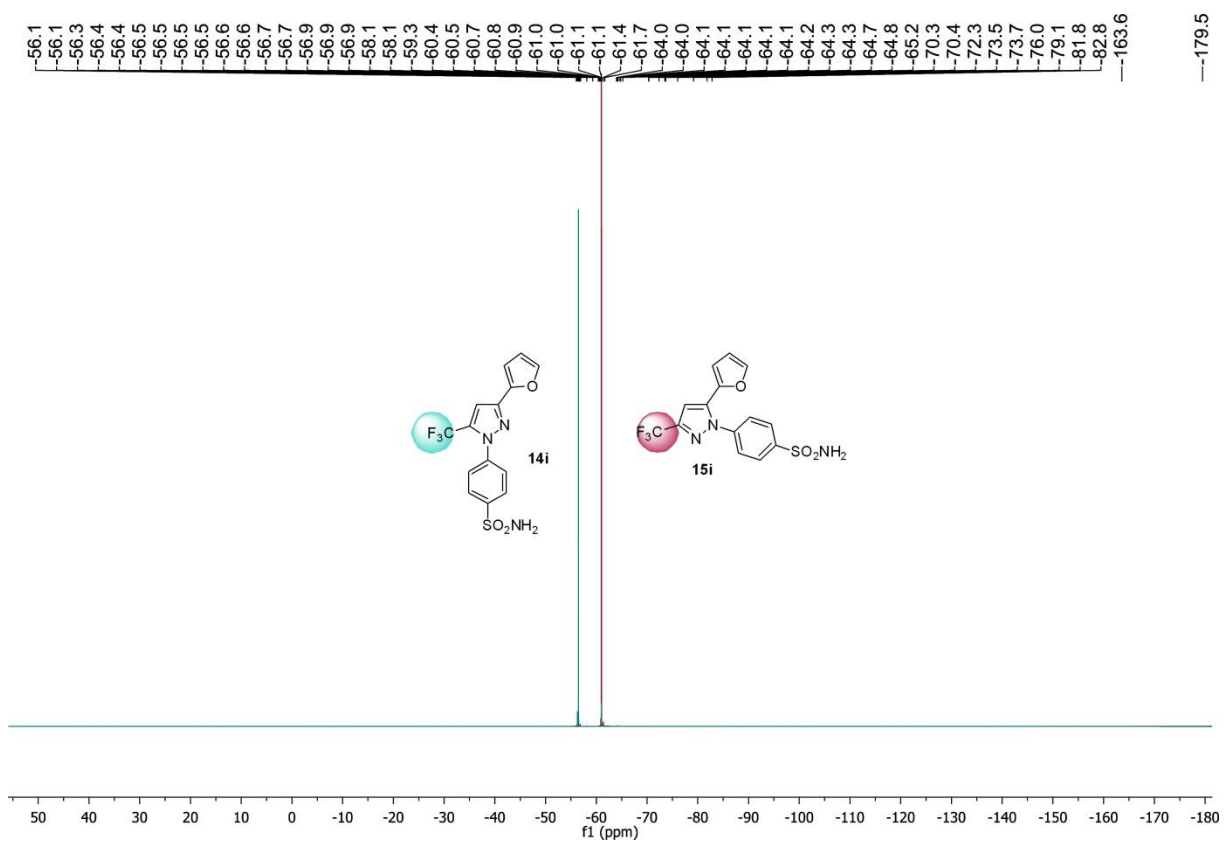


Figura 183. Espectros de  $^{19}\text{F}$  sobrepostos para os compostos **14** e **15i** a 565 MHz

## **APÊNDICE B**

### **ESPECTROS DE MASSAS E CROMATOGRAMAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS**

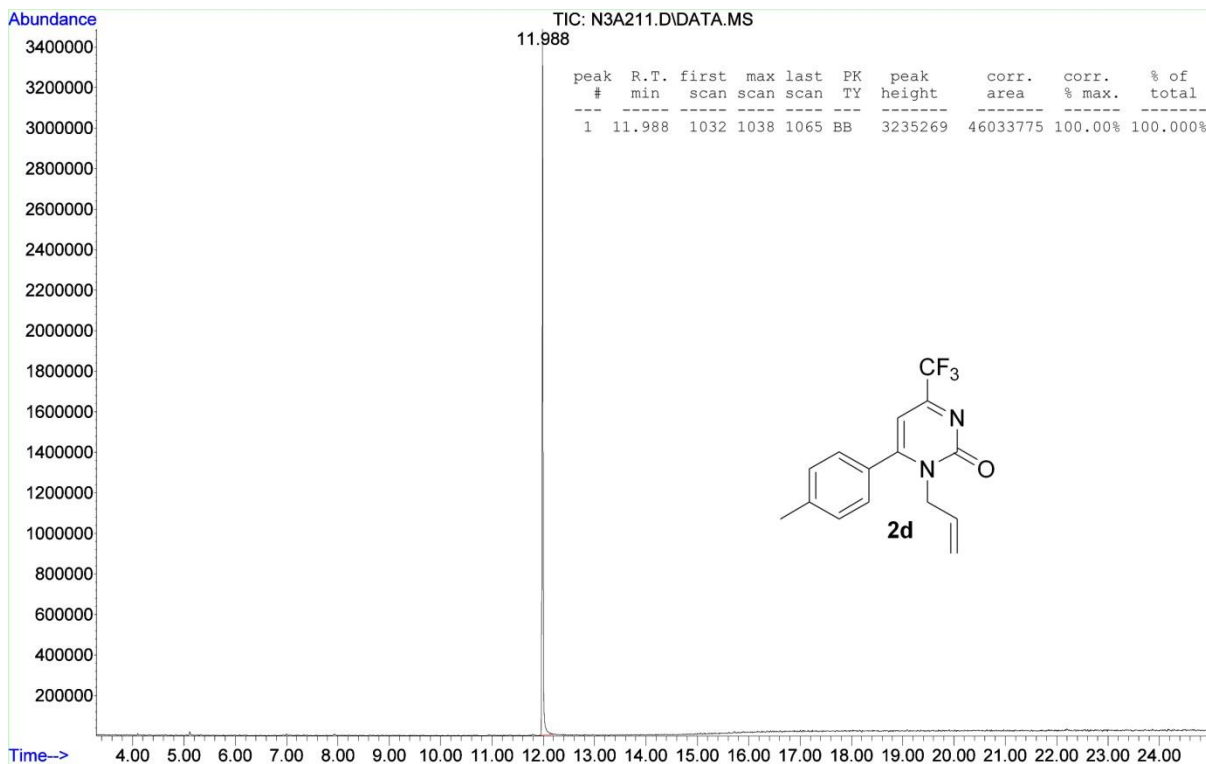


Figura 184. Cromatograma de íons totais para o composto 2d

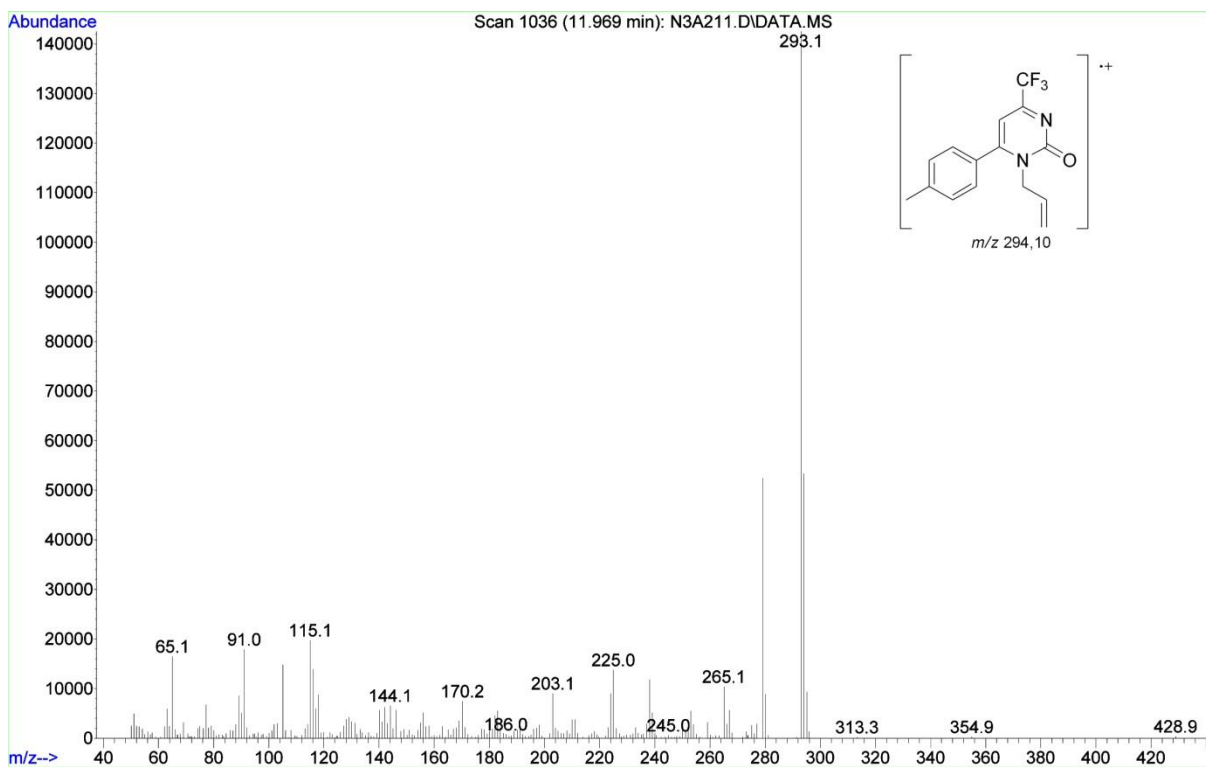


Figura 185. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto 2d

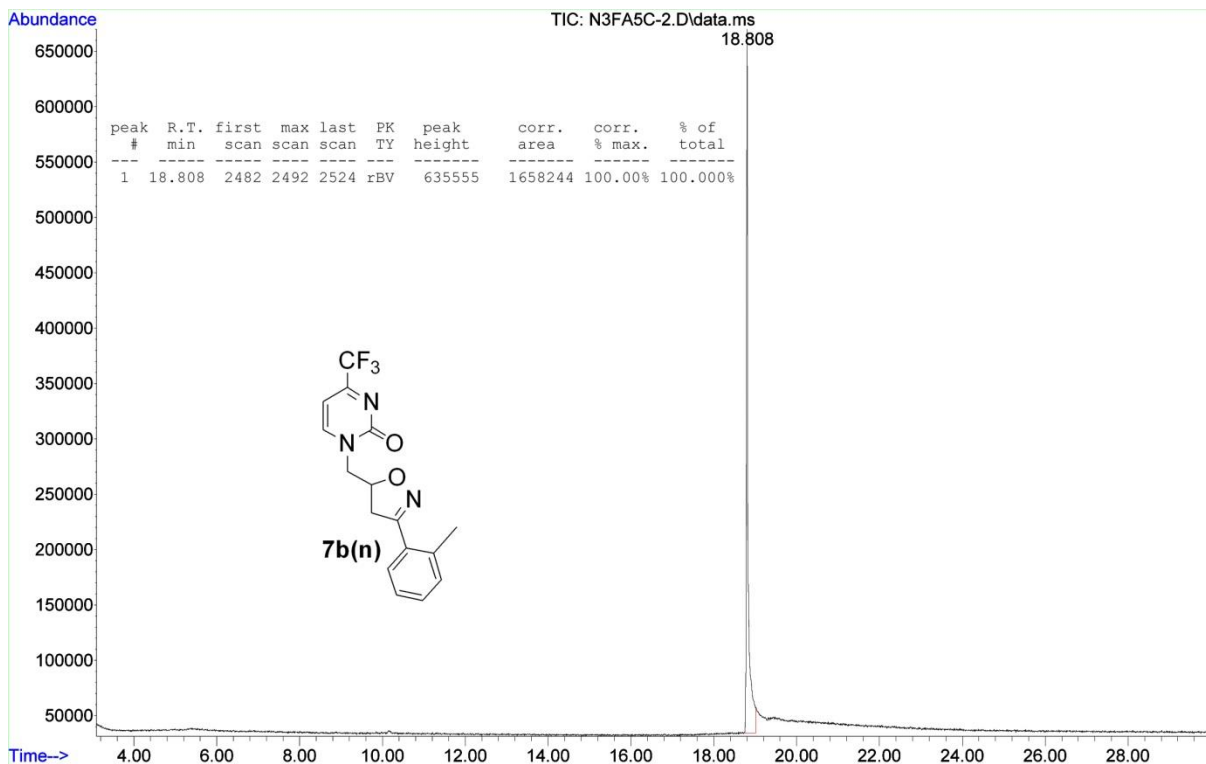
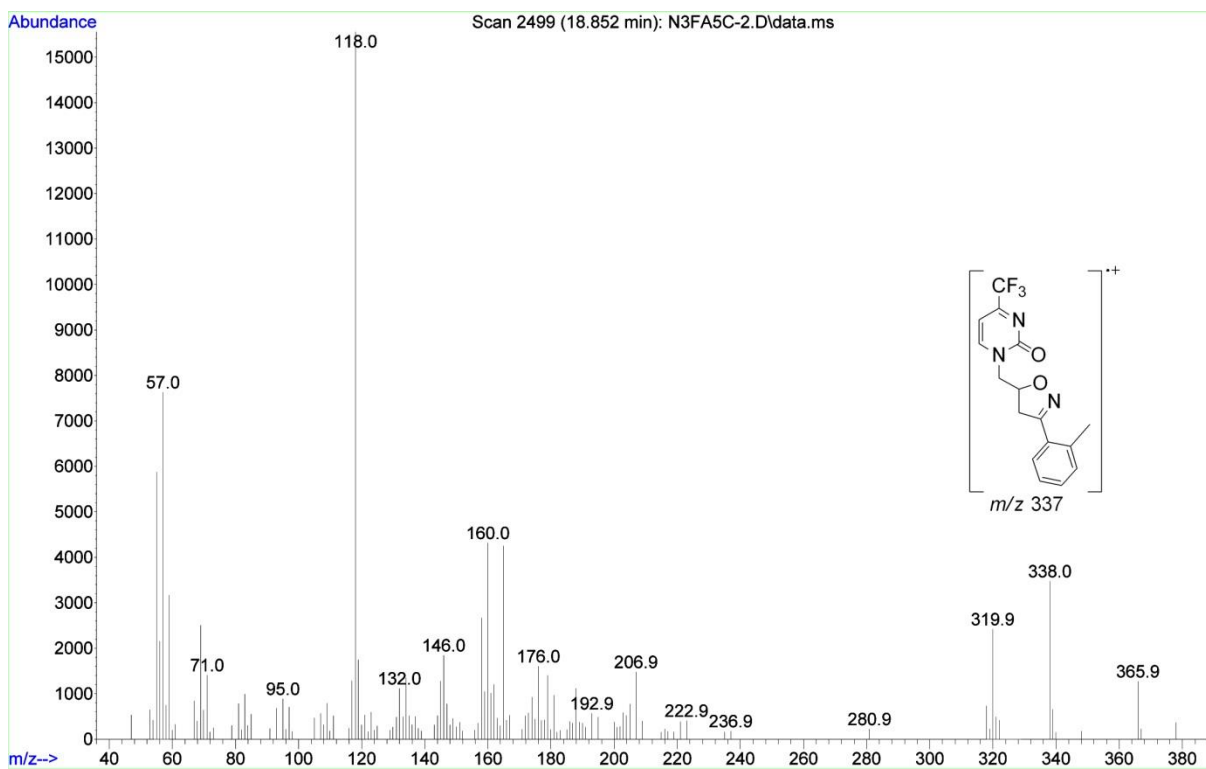


Figura 186. Cromatograma de íons totais para o composto 7b(n)

Figura 187. Espectro de massas (C.I.<sup>+</sup>) para o composto 7b(n)

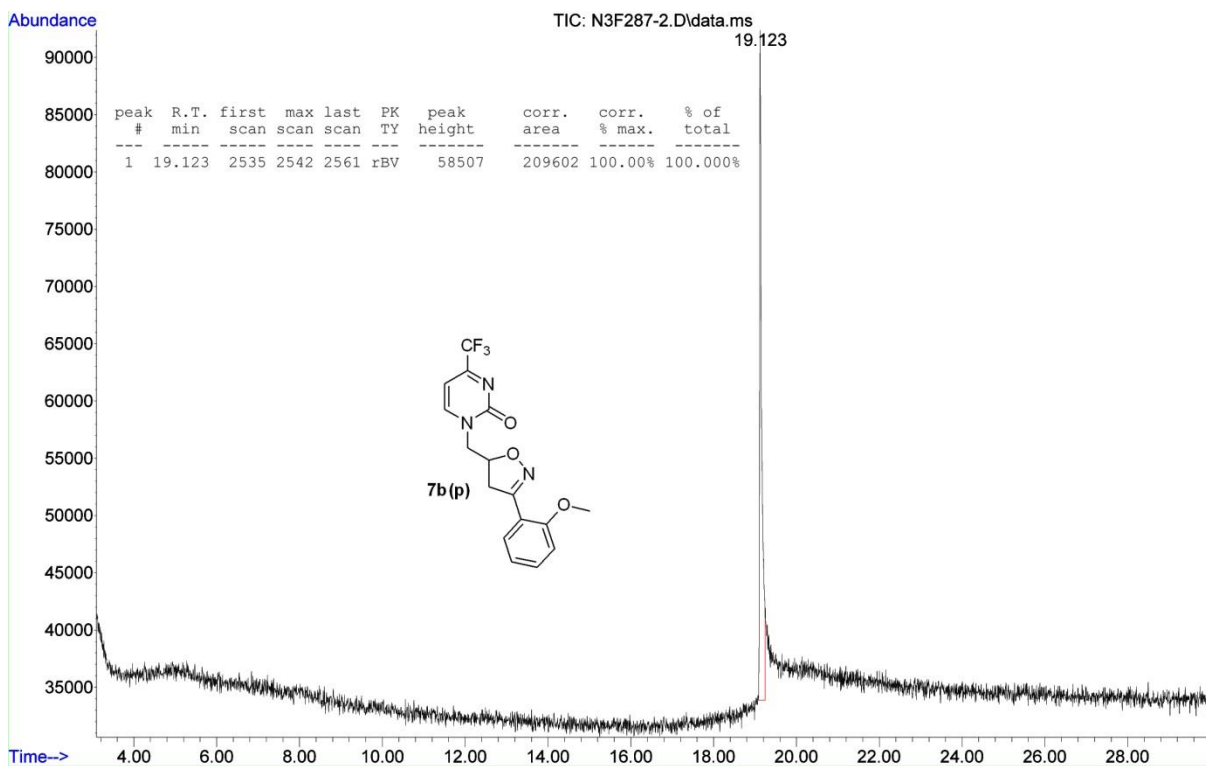


Figura 188. Cromatograma de íons totais para o composto 7b(p)

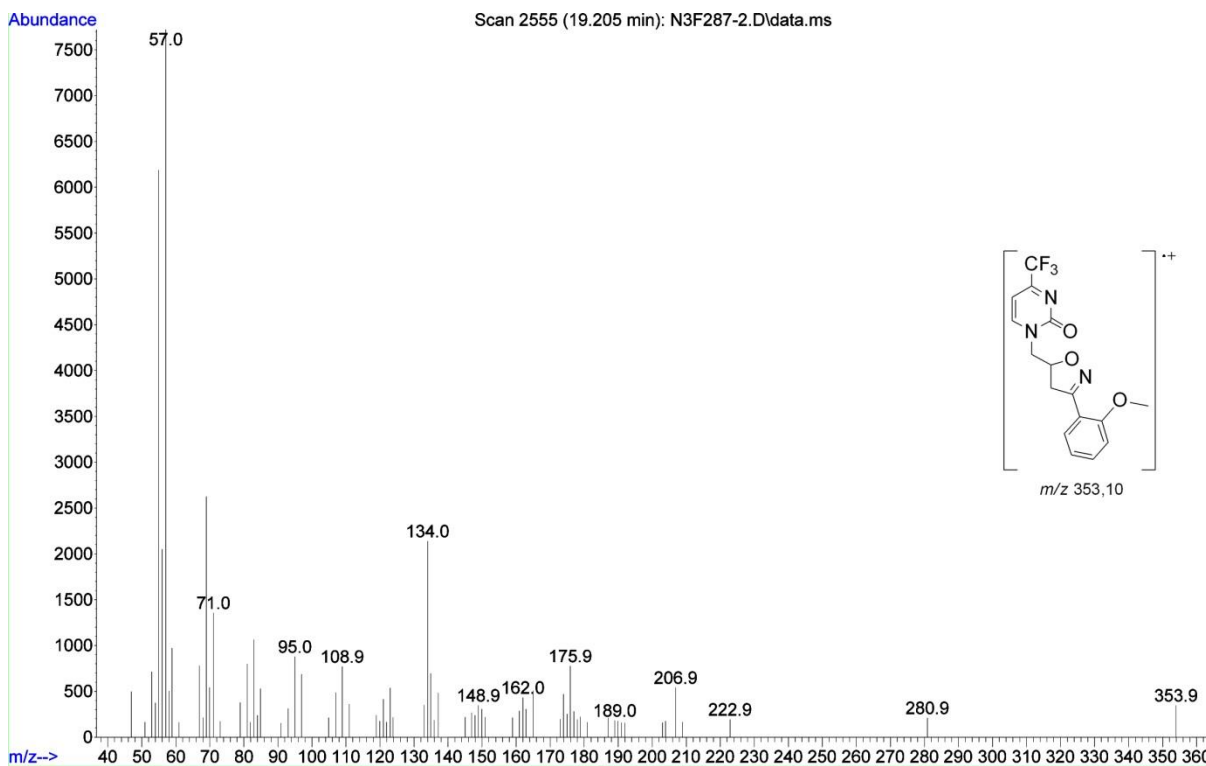


Figura 189. Espectro de massas (C.I.<sup>+</sup>) para o composto 7b(p)

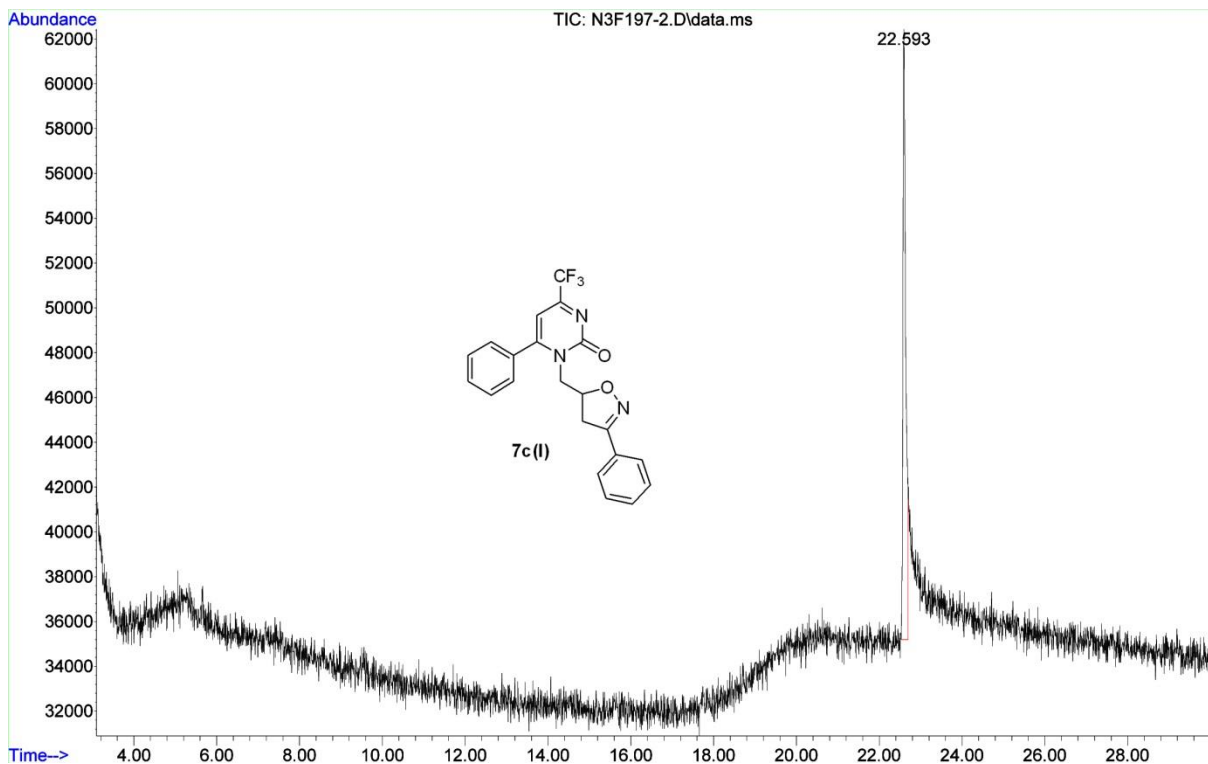
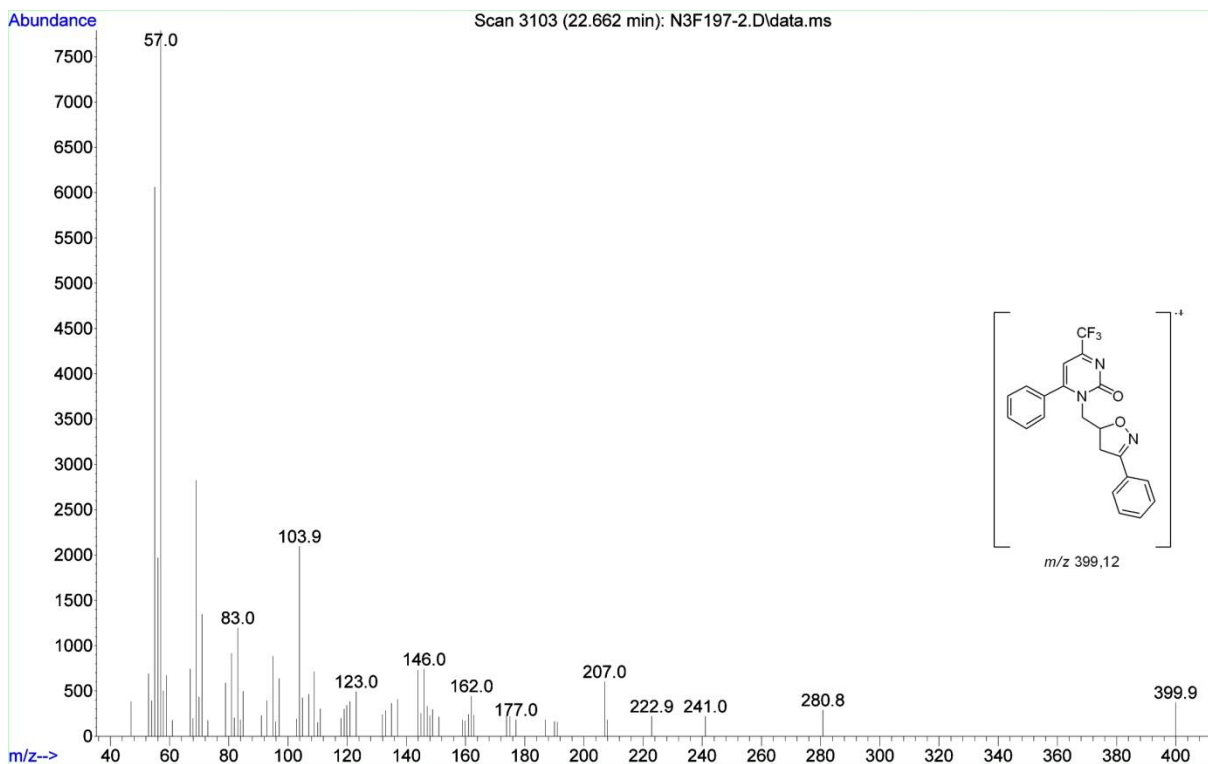


Figura 190. Cromatograma de íons totais para o composto 7c(I)

Figura 191. Espectro de massas (C.I.<sup>+</sup>) para o composto 7c(I)



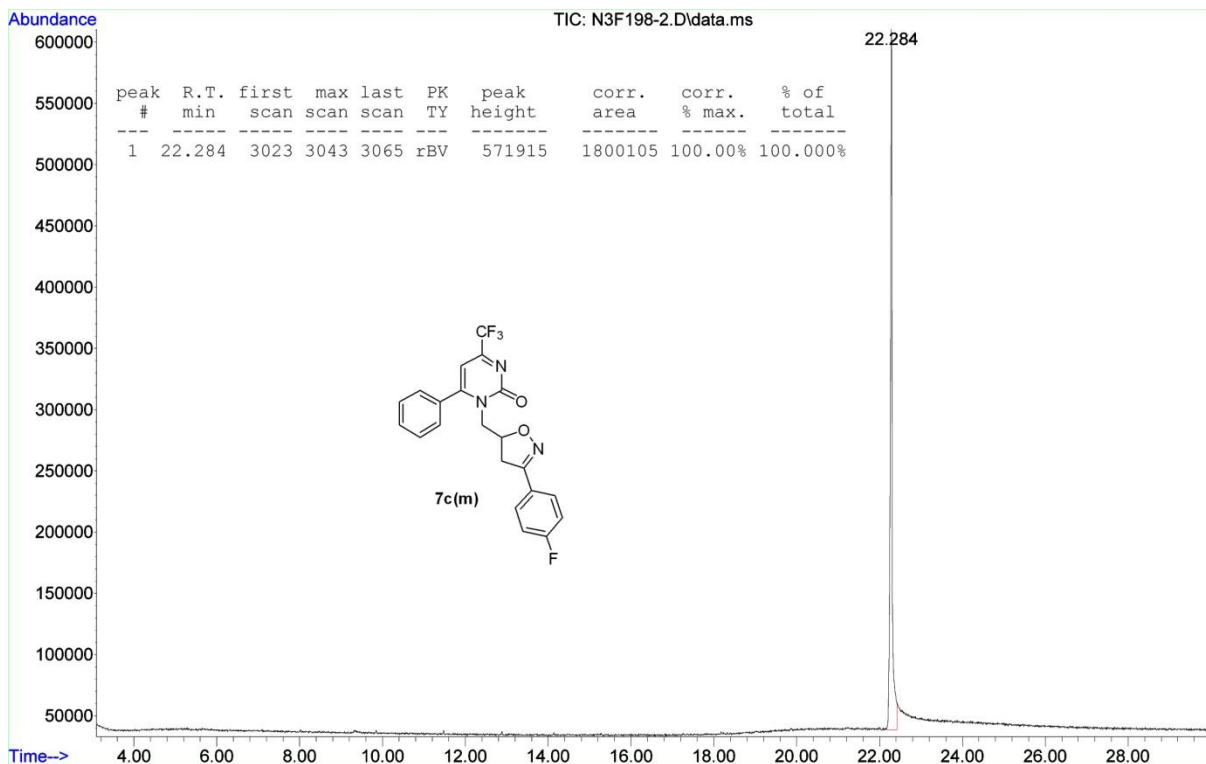


Figura 192. Cromatograma de íons totais para o composto 7c(m)

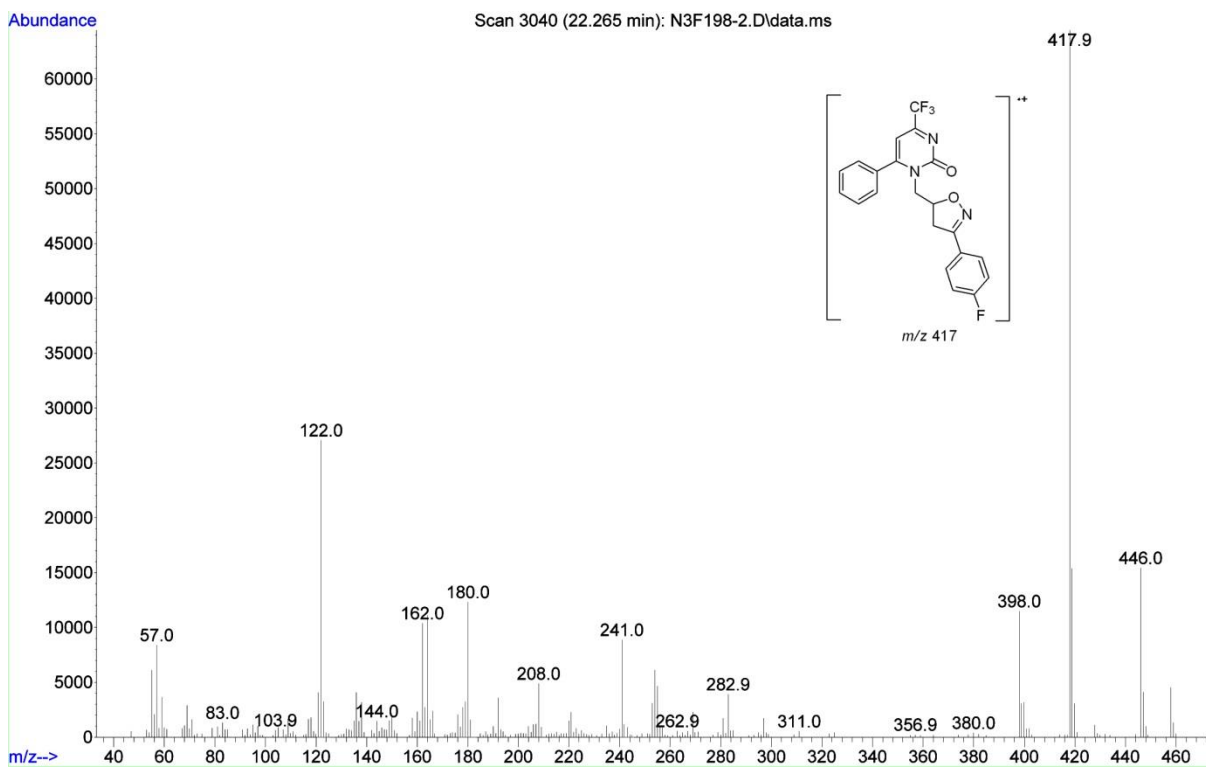


Figura 193. Espectro de massas (C.I.<sup>+</sup>) para o composto 7c(m)

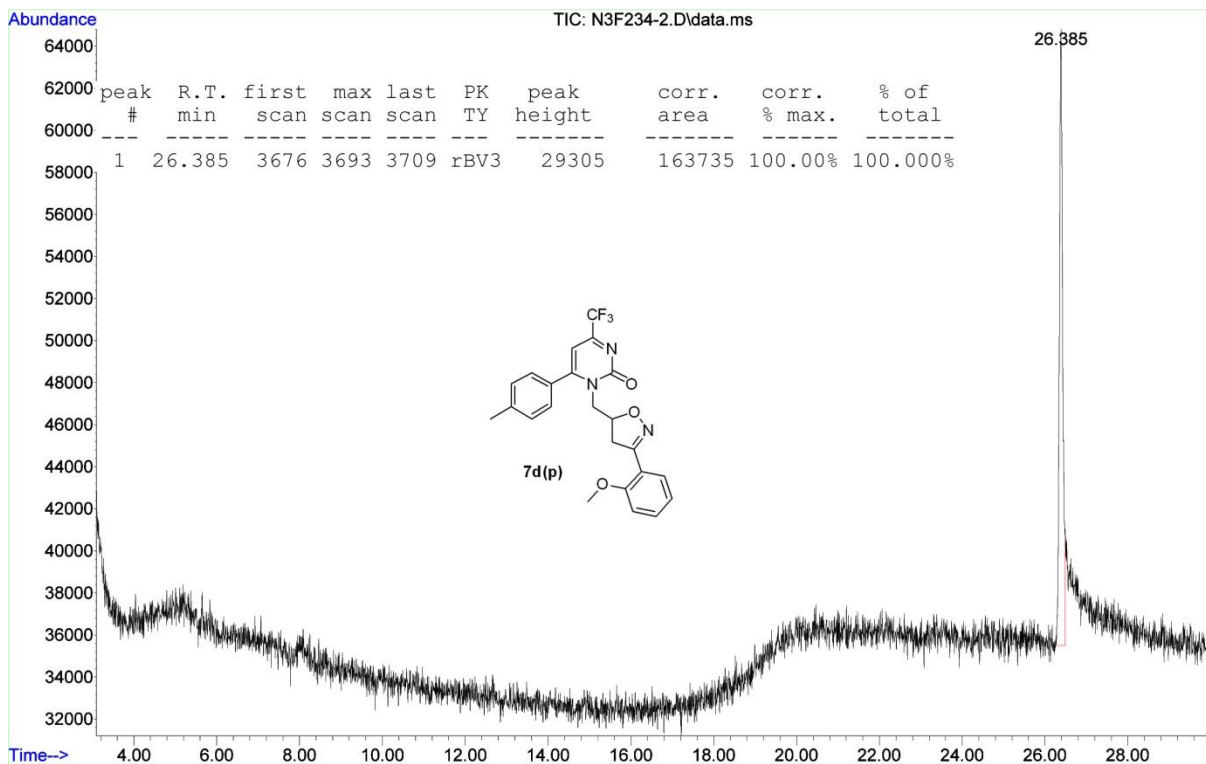


Figura 194. Cromatograma de íons totais para o composto 7d(p)

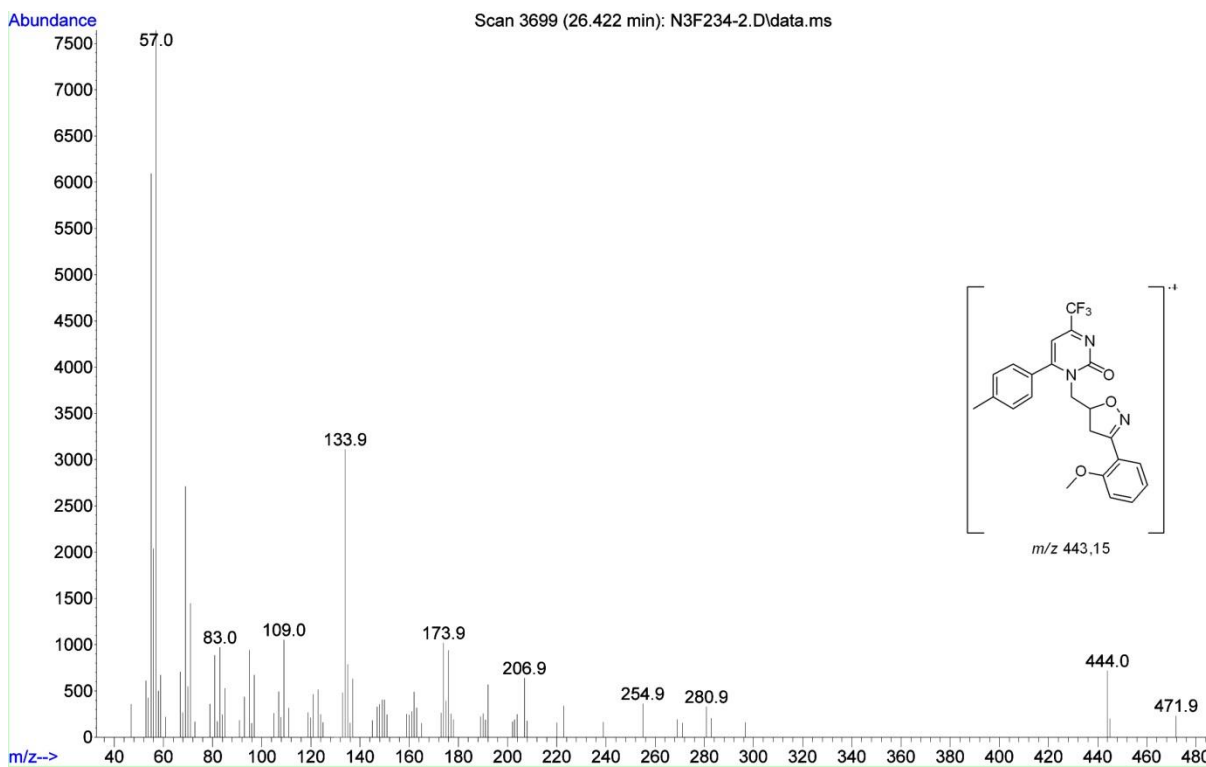


Figura 195. Espectro de massas (C.I.<sup>+</sup>) para o composto 7d(p)

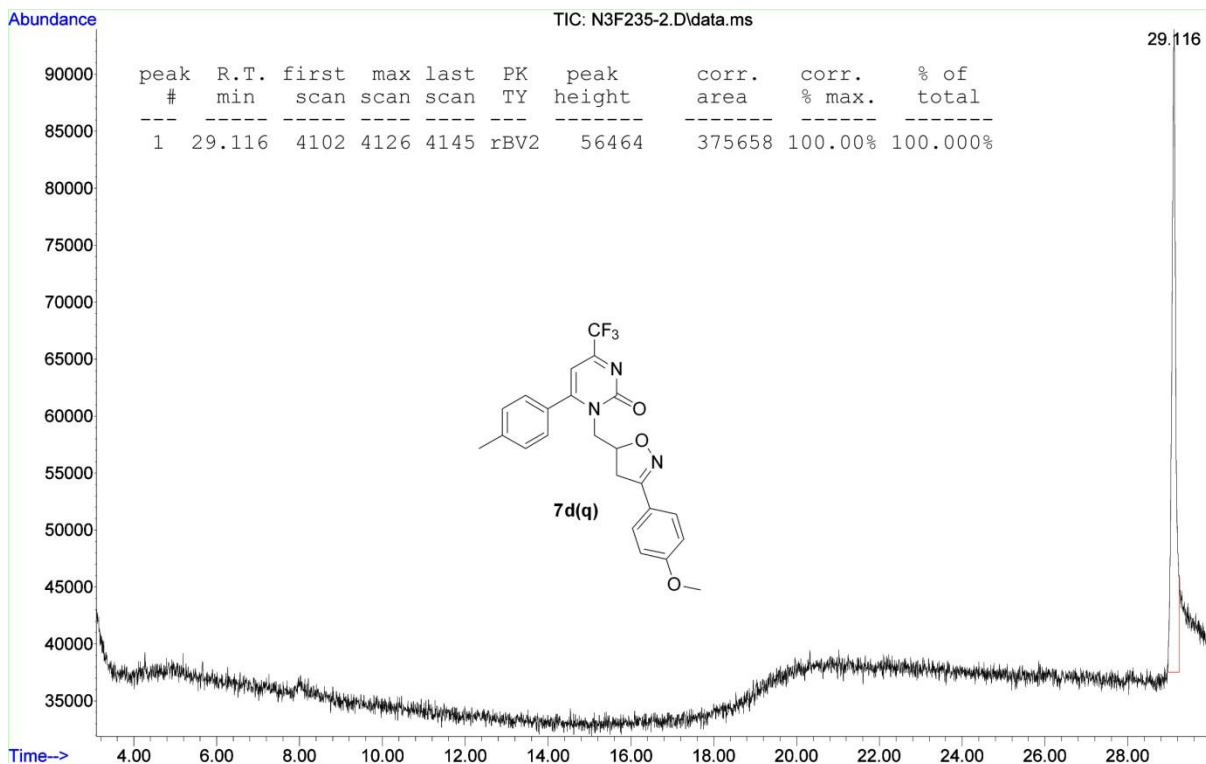


Figura 196. Cromatograma de íons totais para o composto 7d(q)

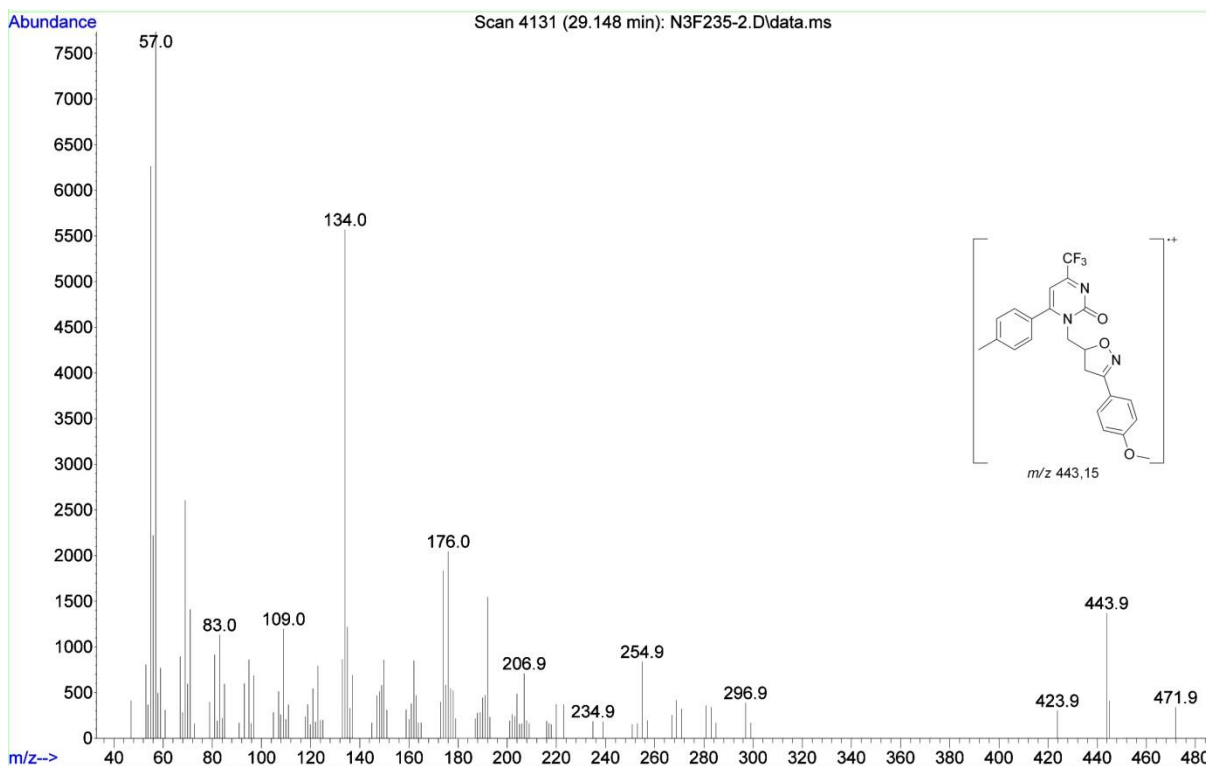


Figura 197. Espectro de massas (C.I.<sup>+</sup>) para o composto 7d(q)

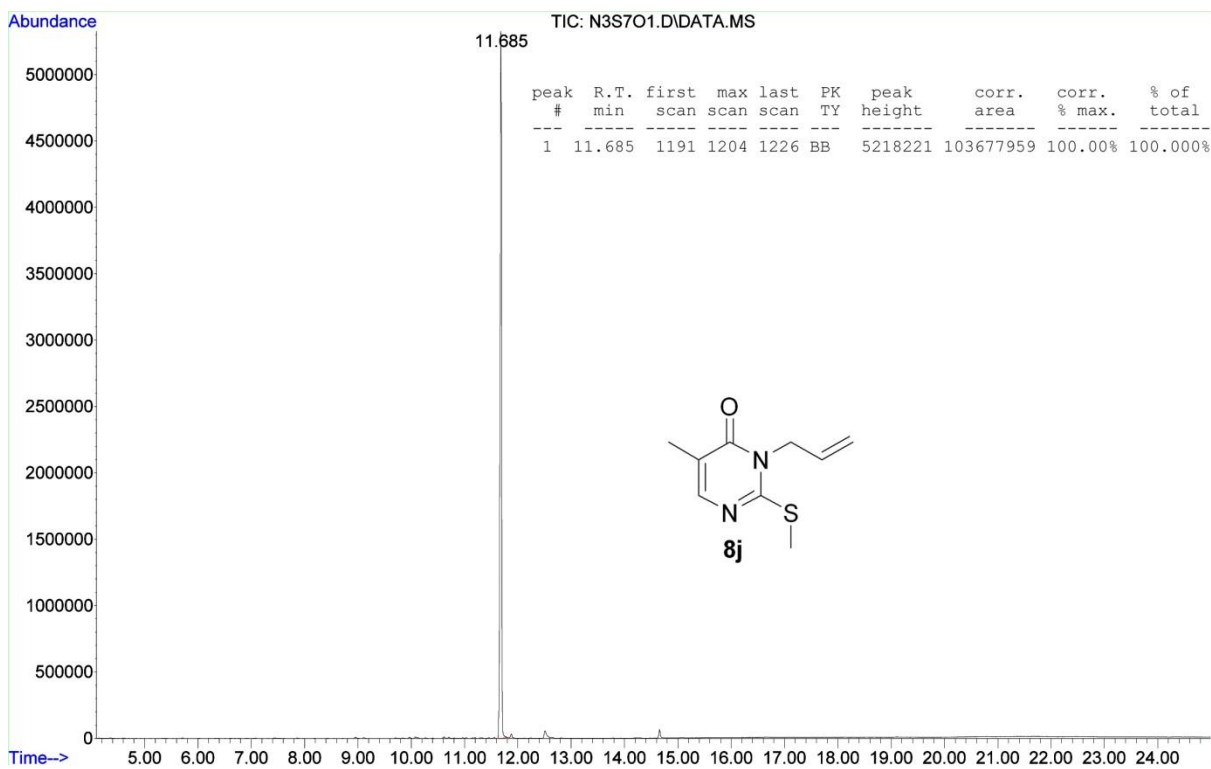


Figura 198. Cromatograma de íons totais para o composto 8j

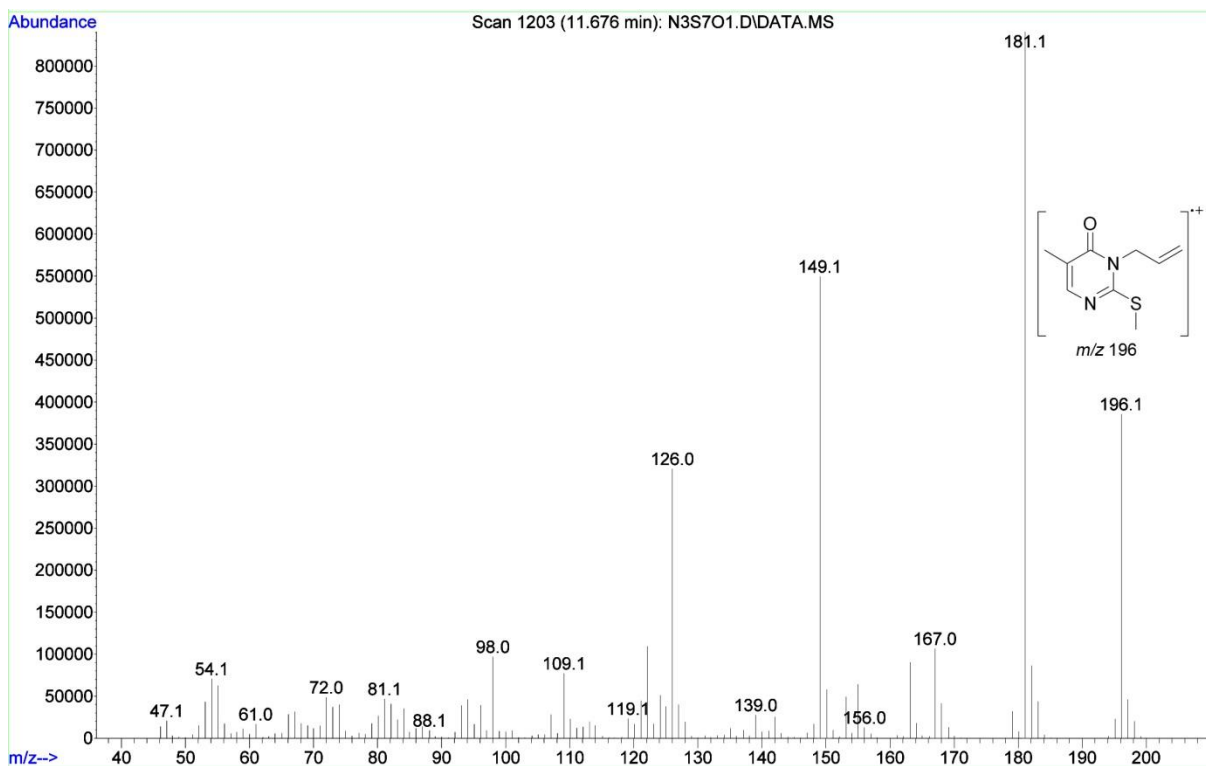


Figura 199. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto 8j

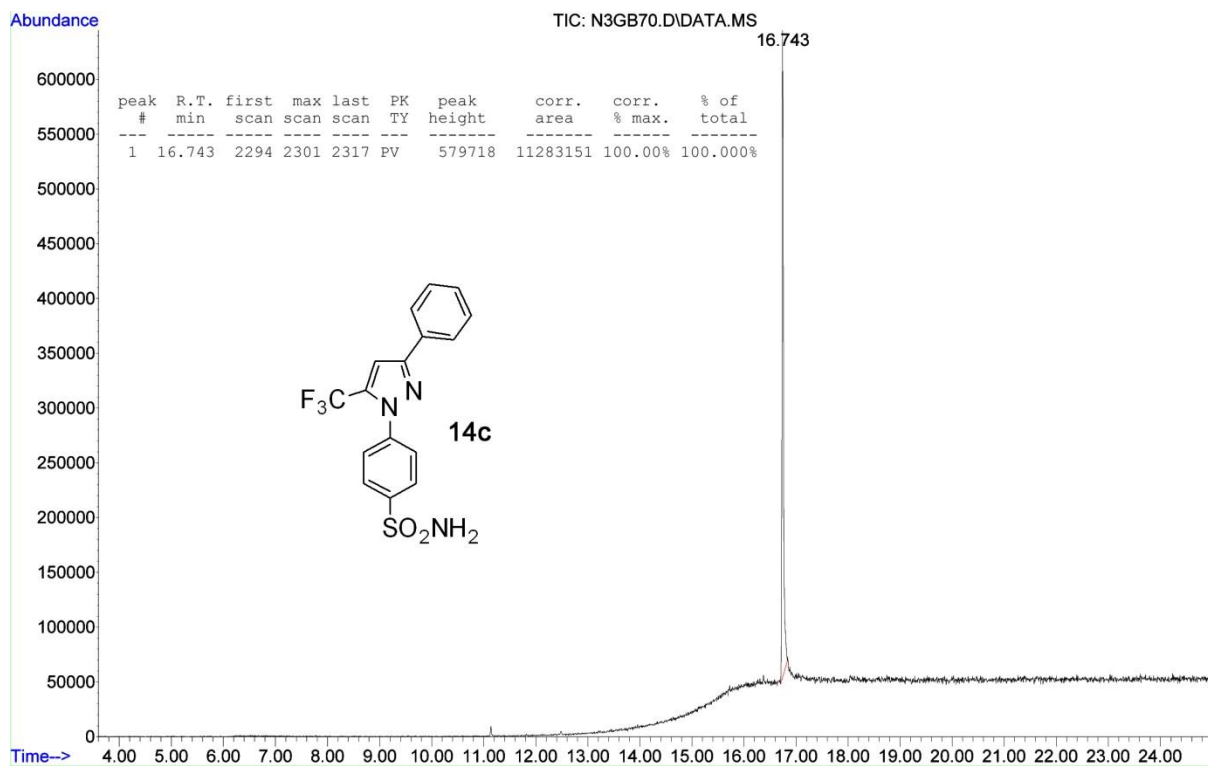


Figura 200. Cromatograma de íons totais para o composto **14c**

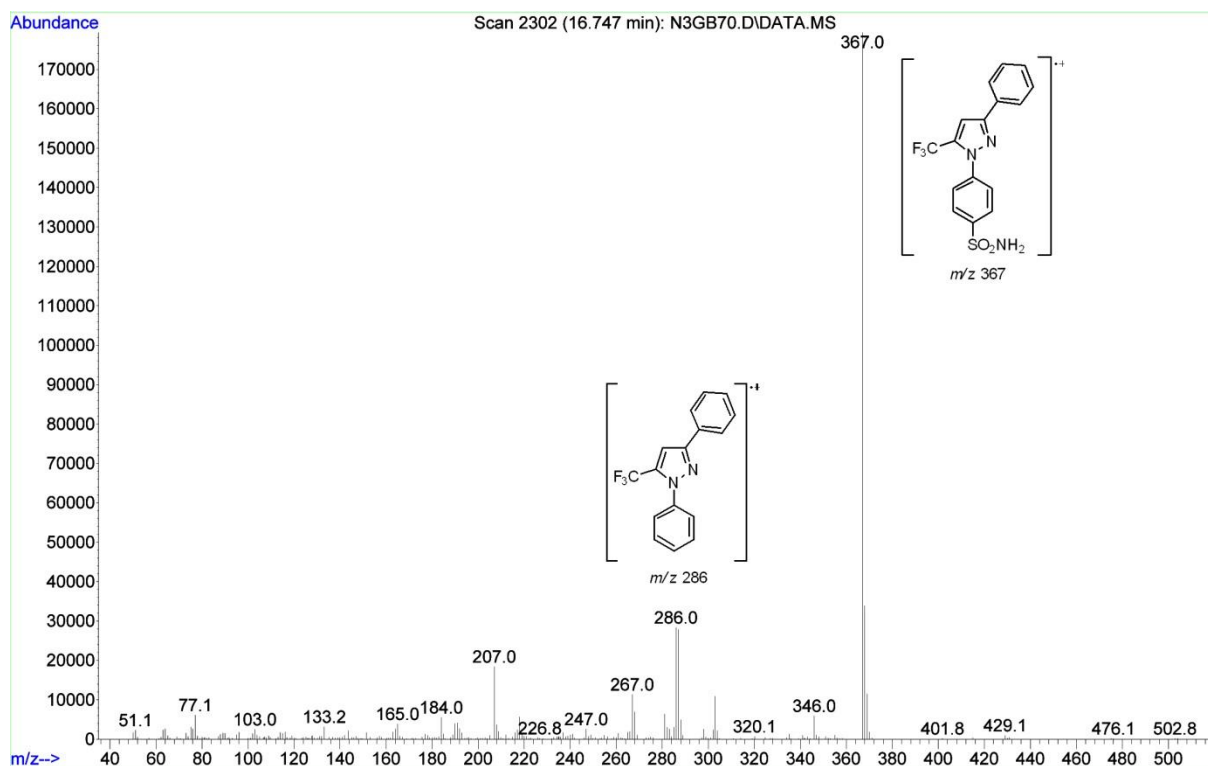


Figura 201. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **14c**

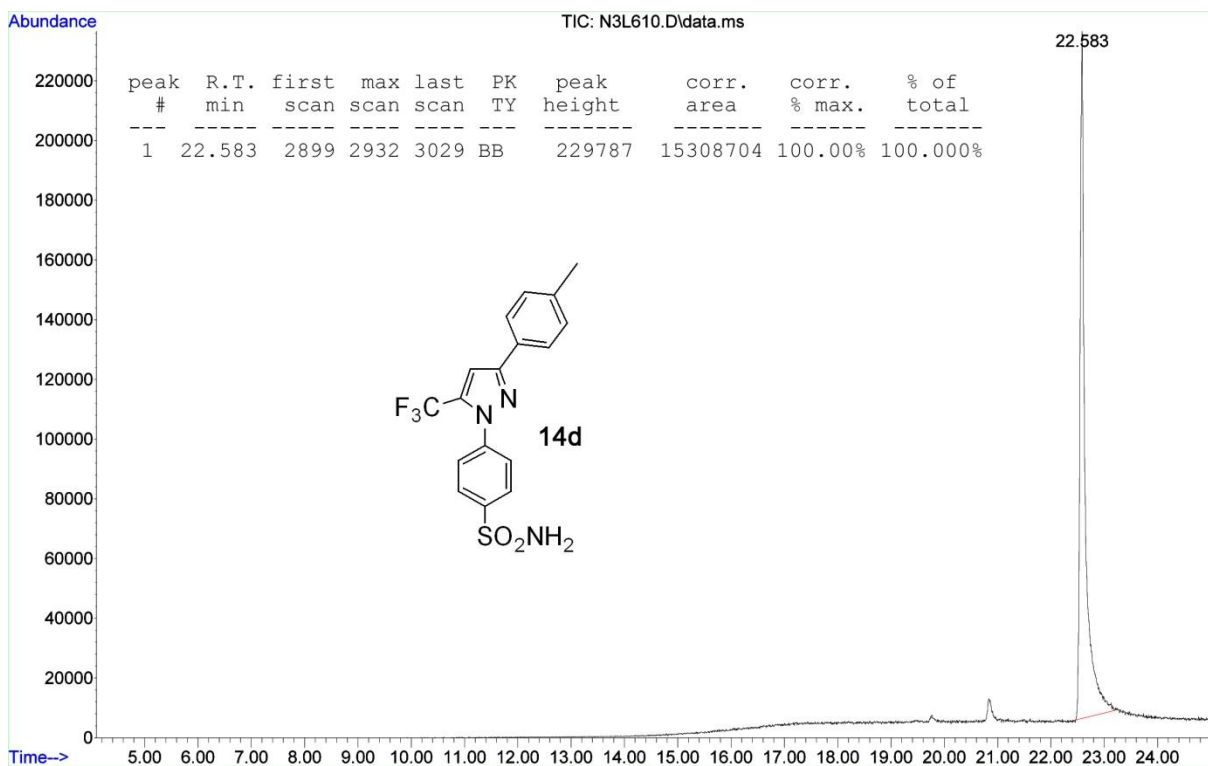


Figura 202. Cromatograma de íons totais para o composto **14d**

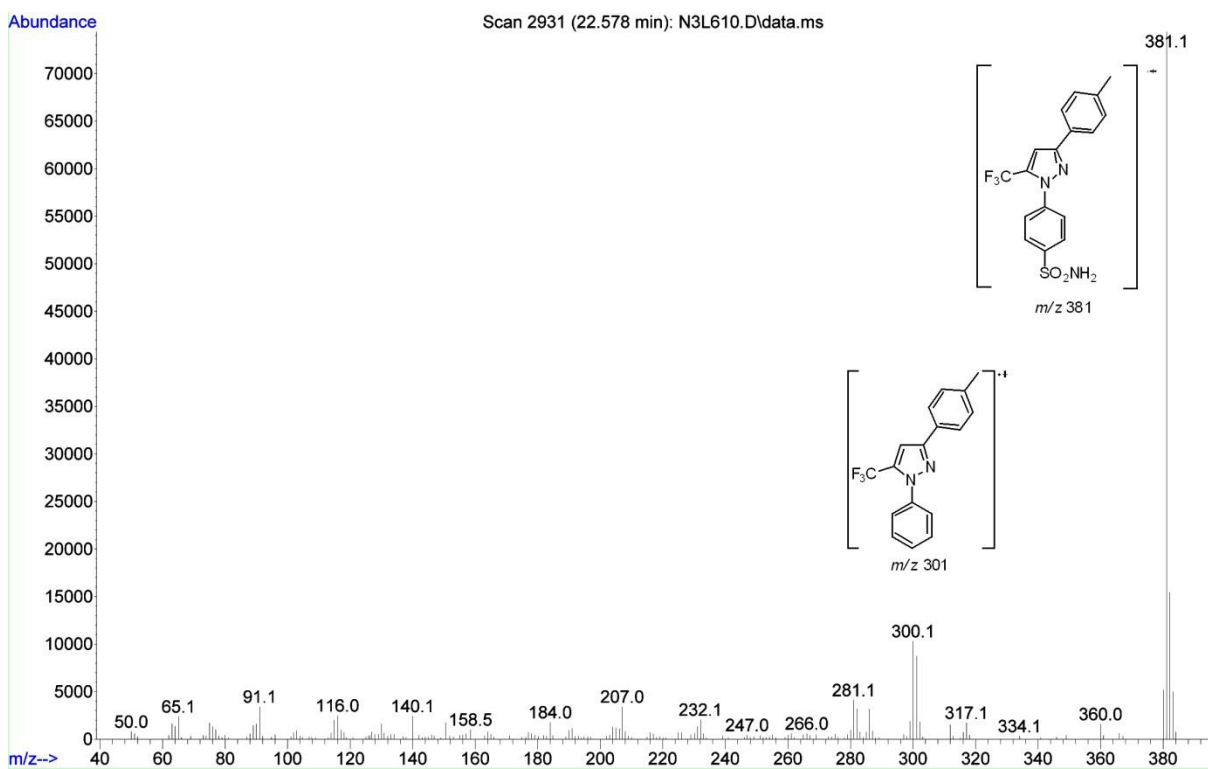


Figura 203. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **14d**

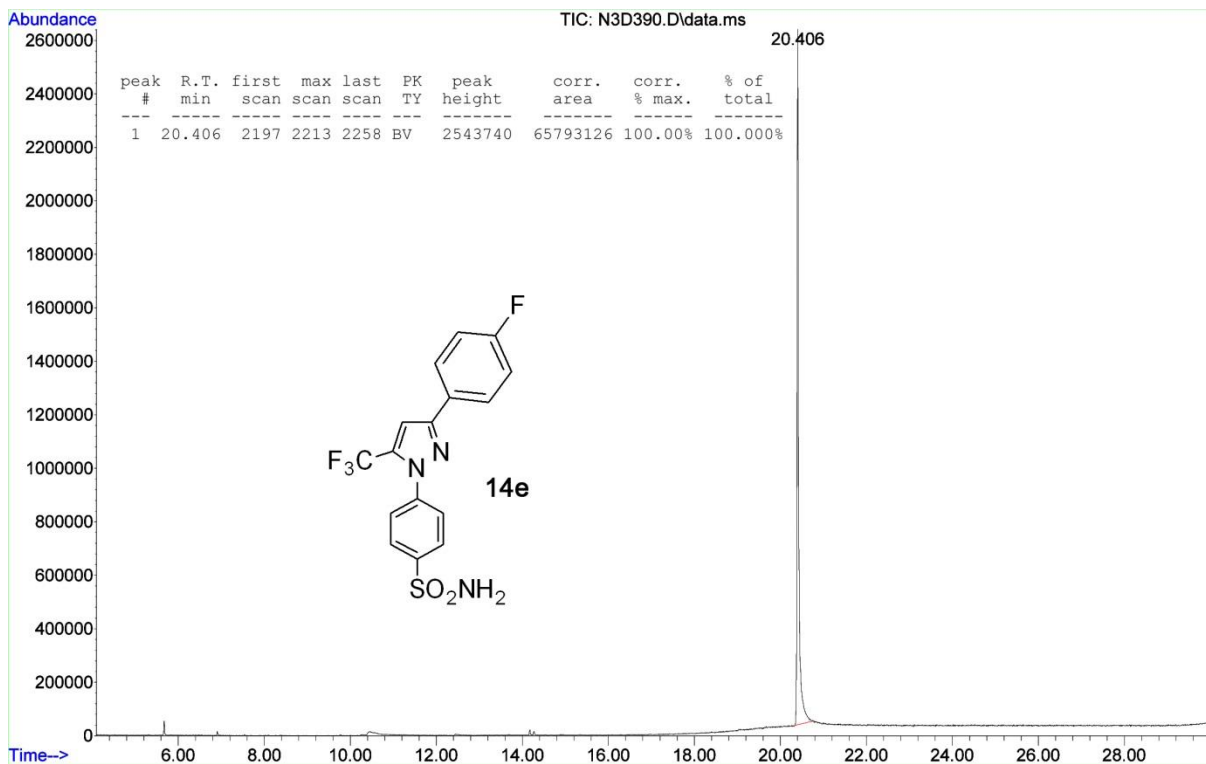


Figura 204. Cromatograma de íons totais para o composto **14e**

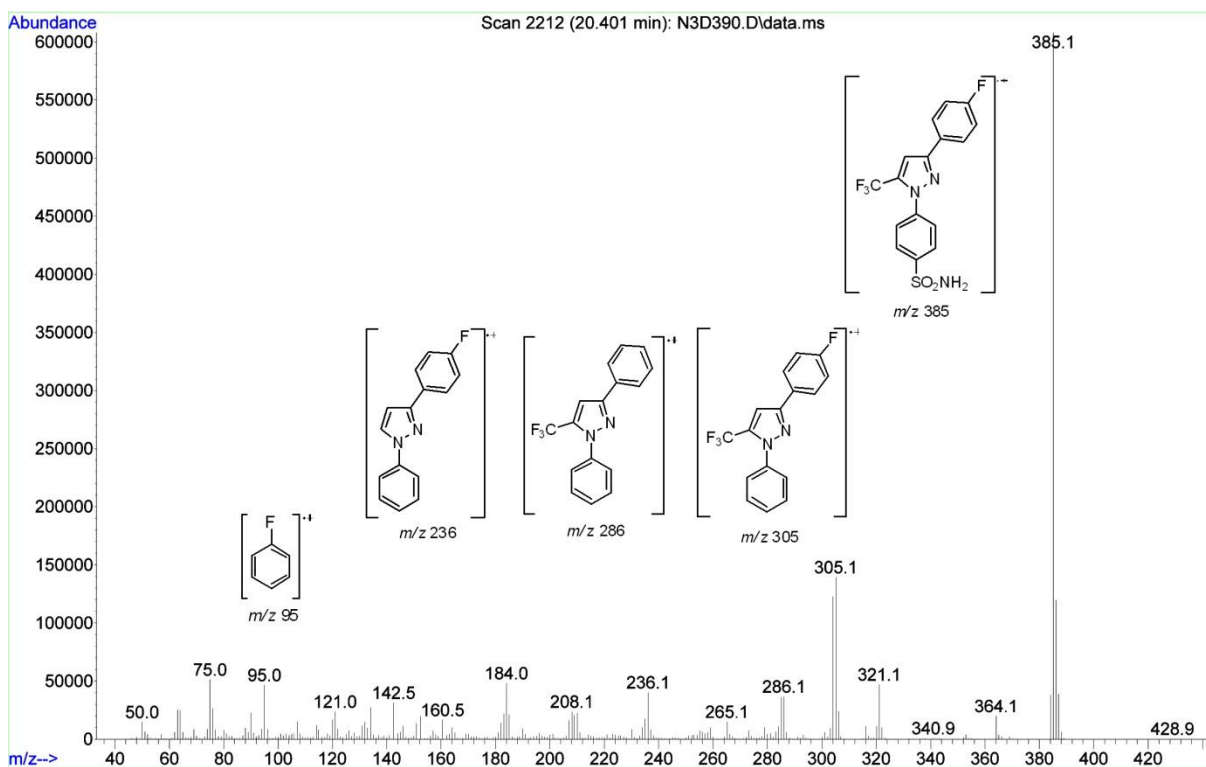
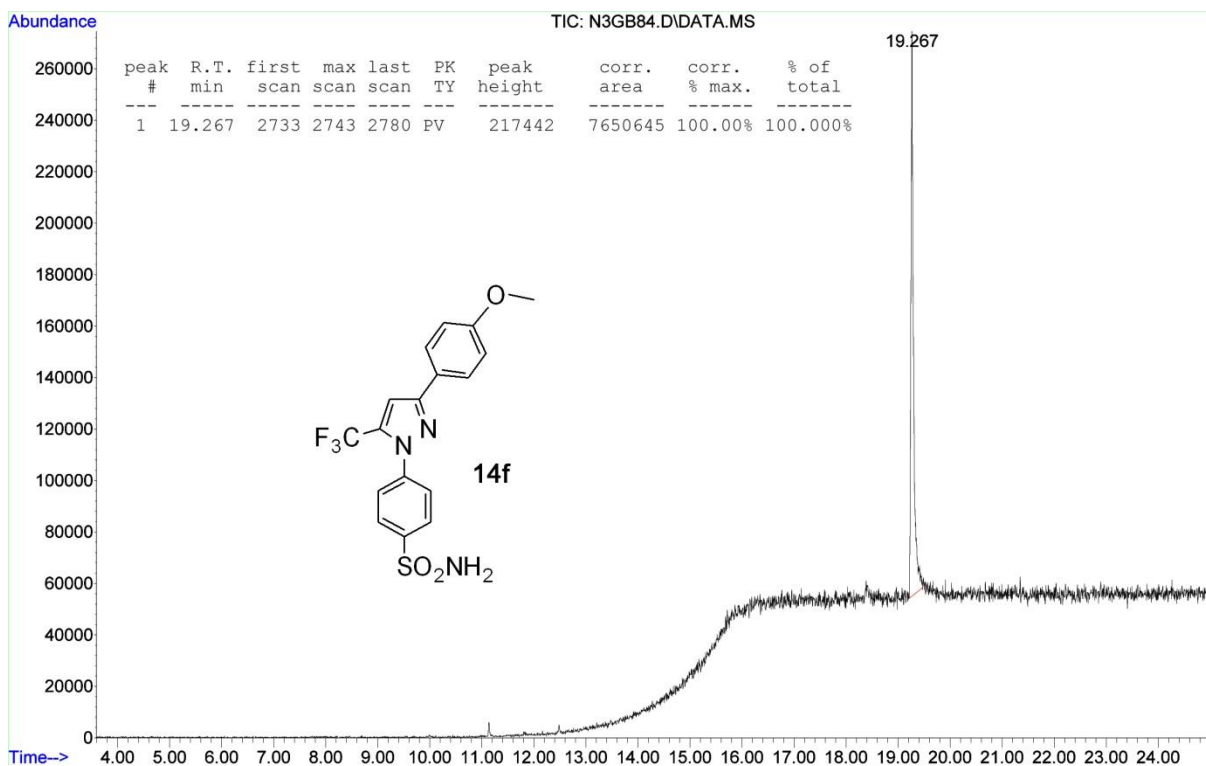
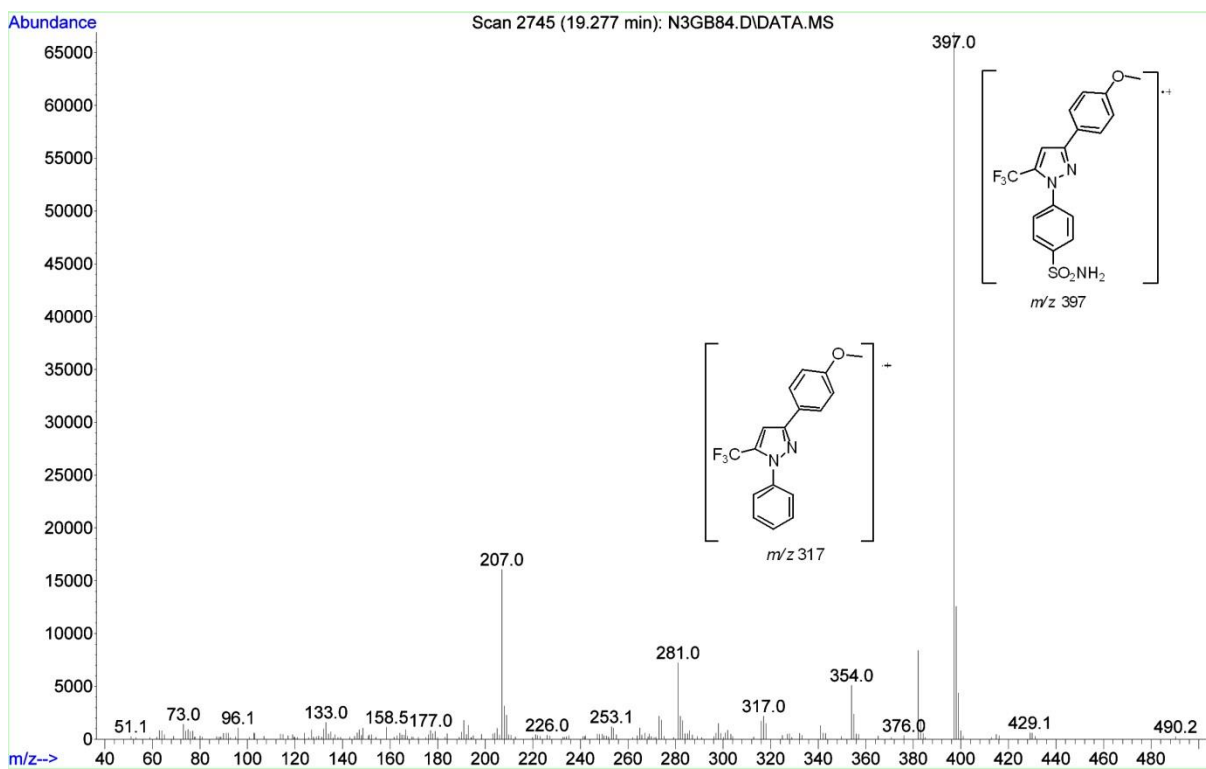


Figura 205. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **14e**

Figura 206. Cromatograma de íons totais para o composto **14f**Figura 207. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **14f**



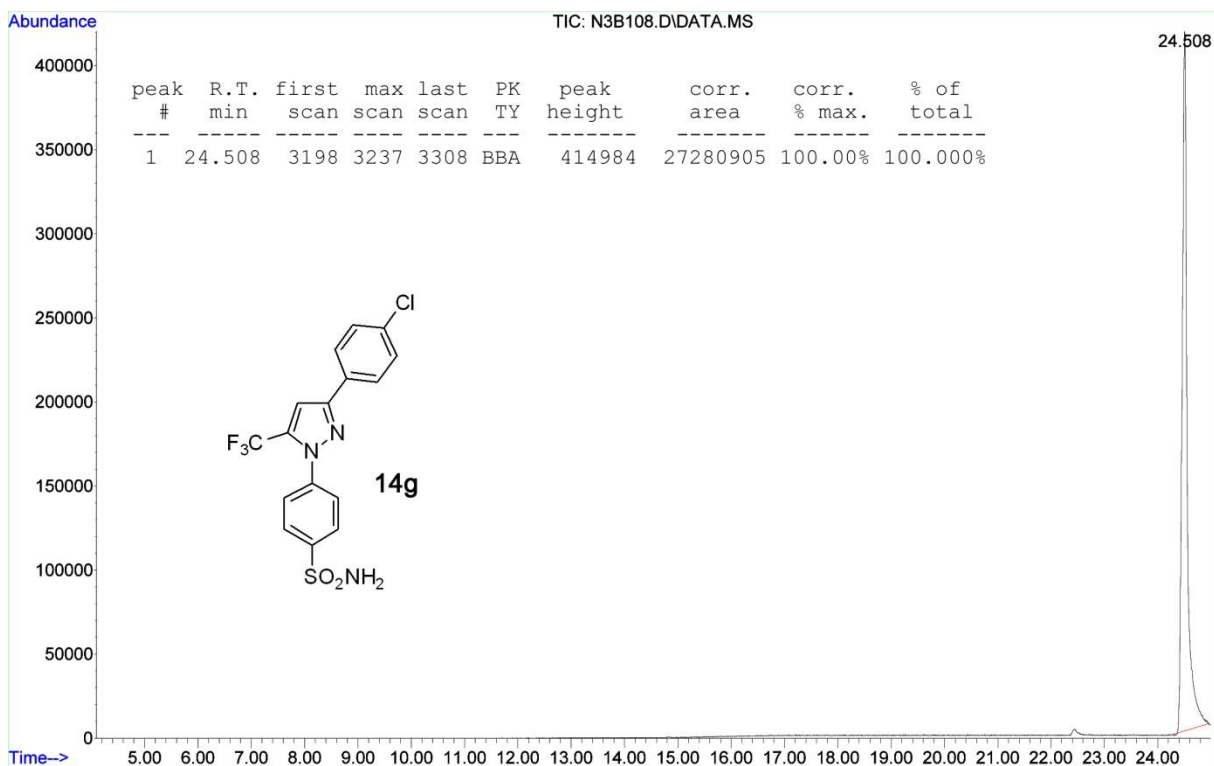


Figura 208. Cromatograma de íons totais para o composto **14g**

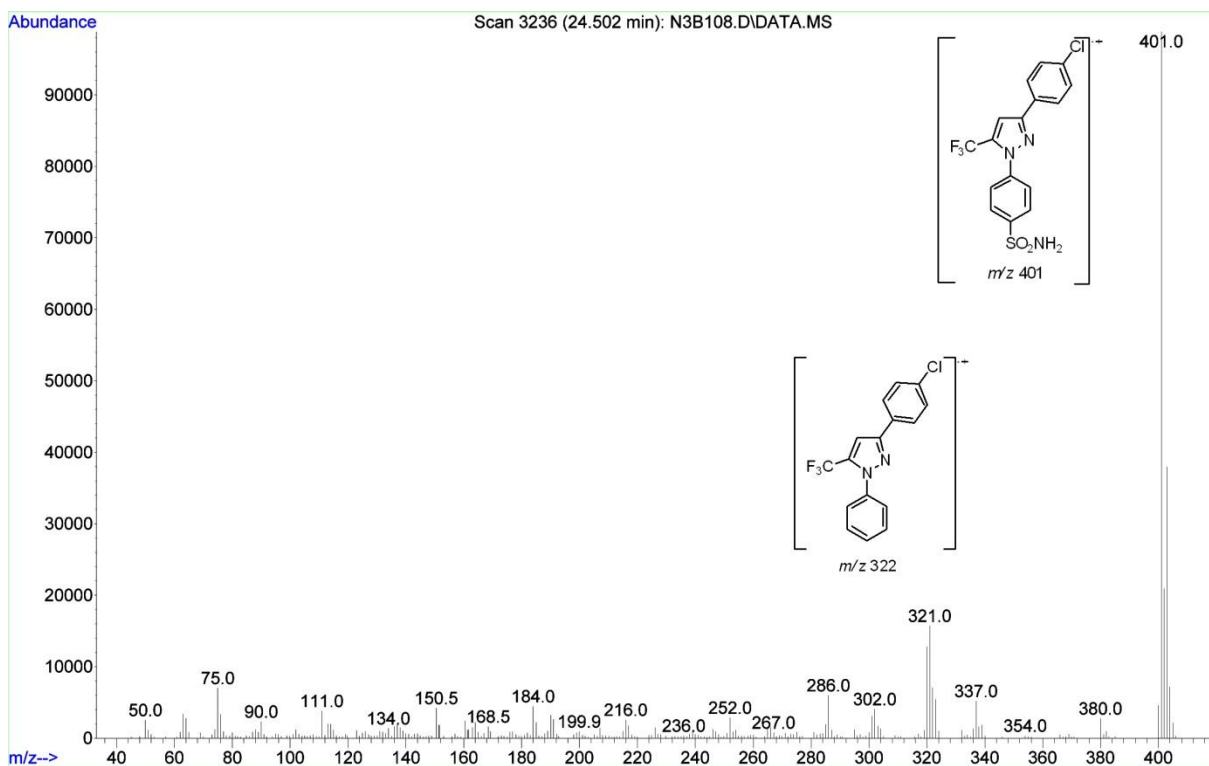


Figura 209. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **14g**

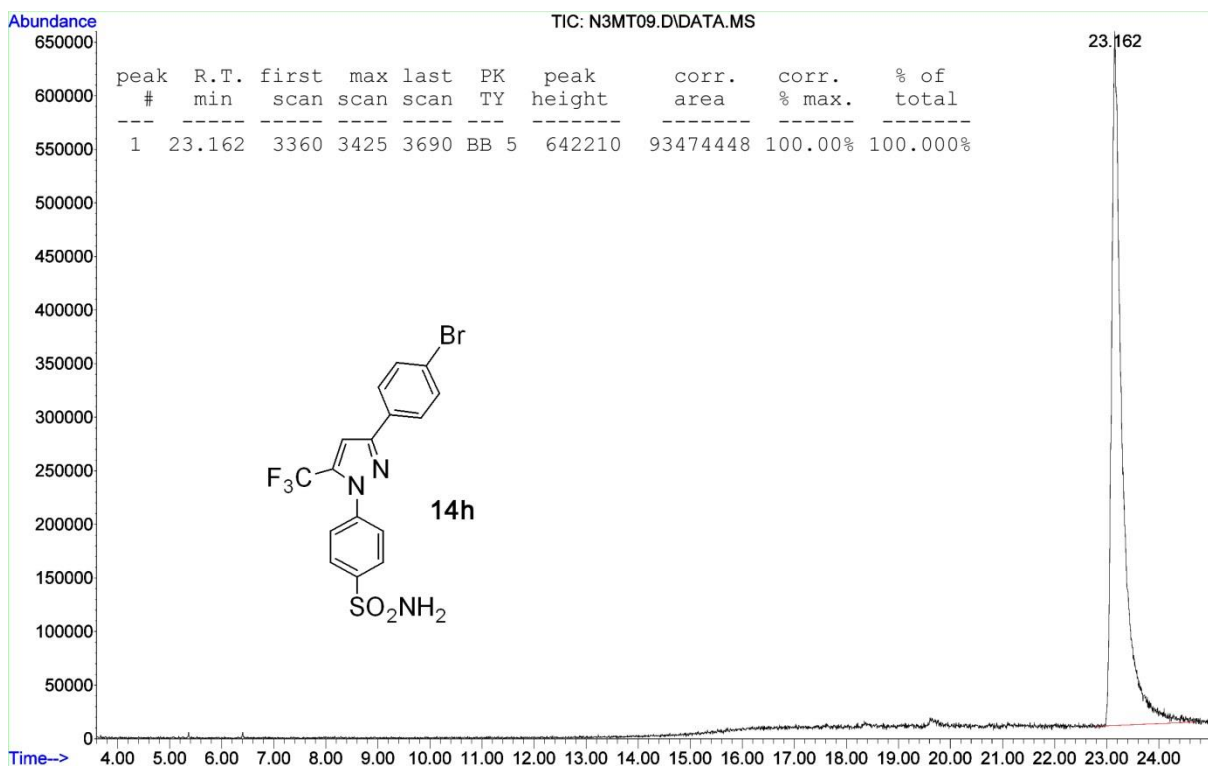


Figura 210. Cromatograma de íons totais para o composto 14h

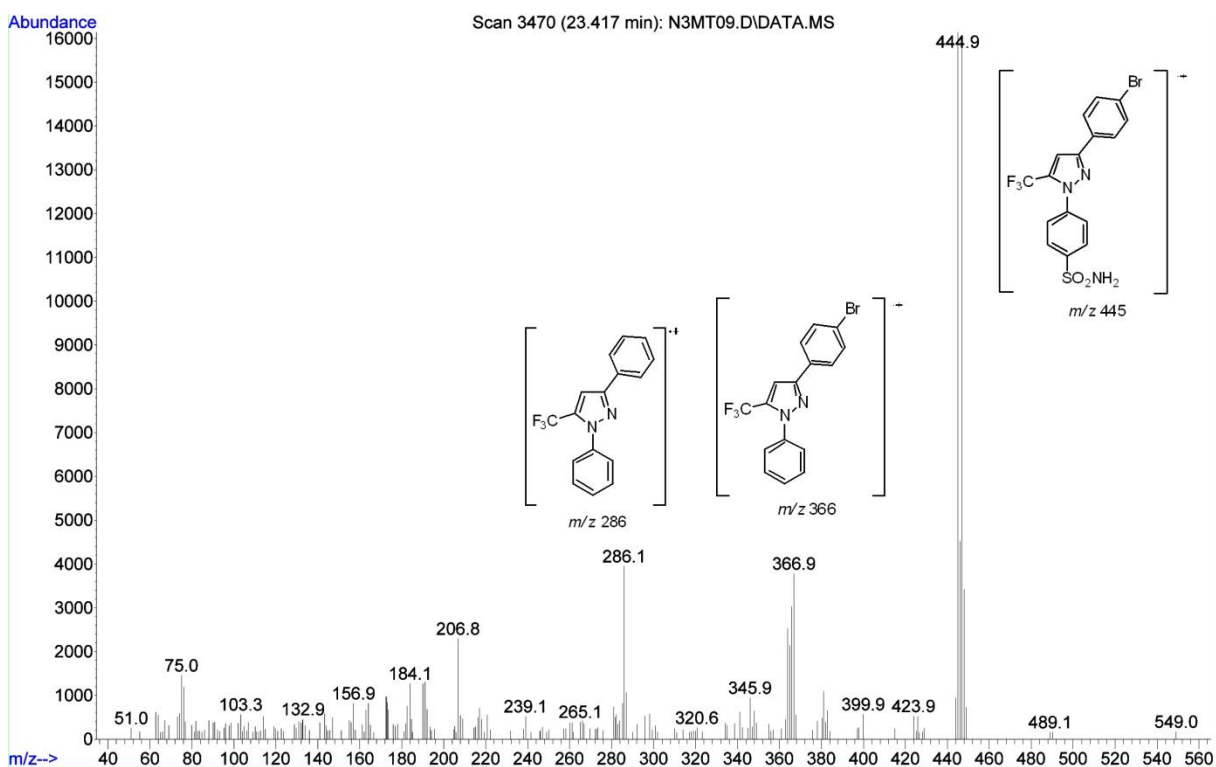


Figura 211. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto 14h

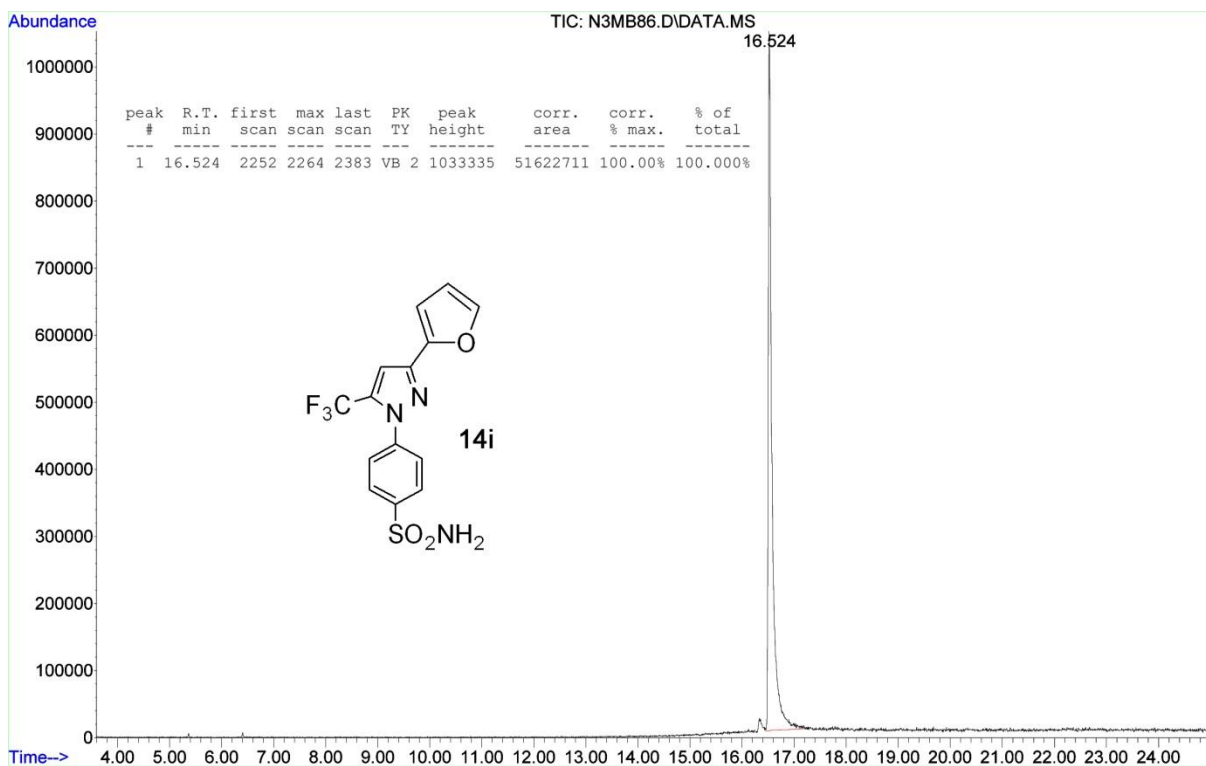


Figura 212. Cromatograma de íons totais para o composto 14i

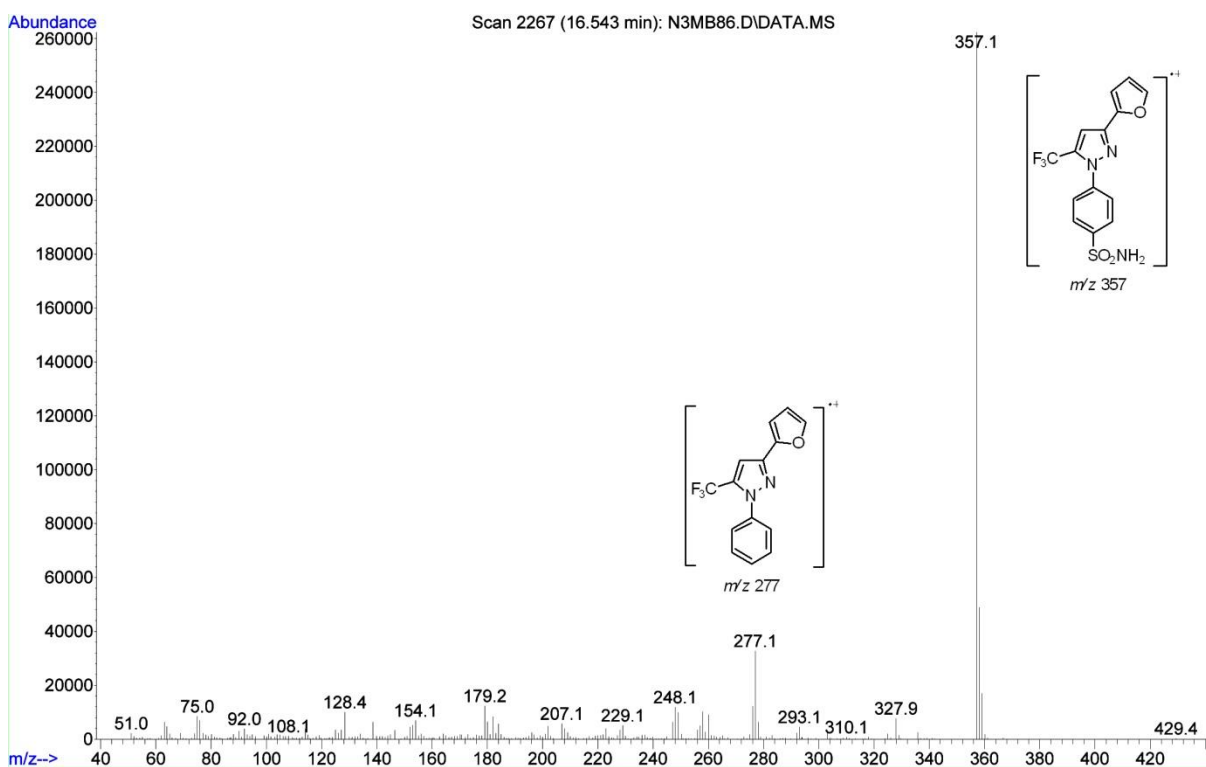


Figura 213. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto 14i

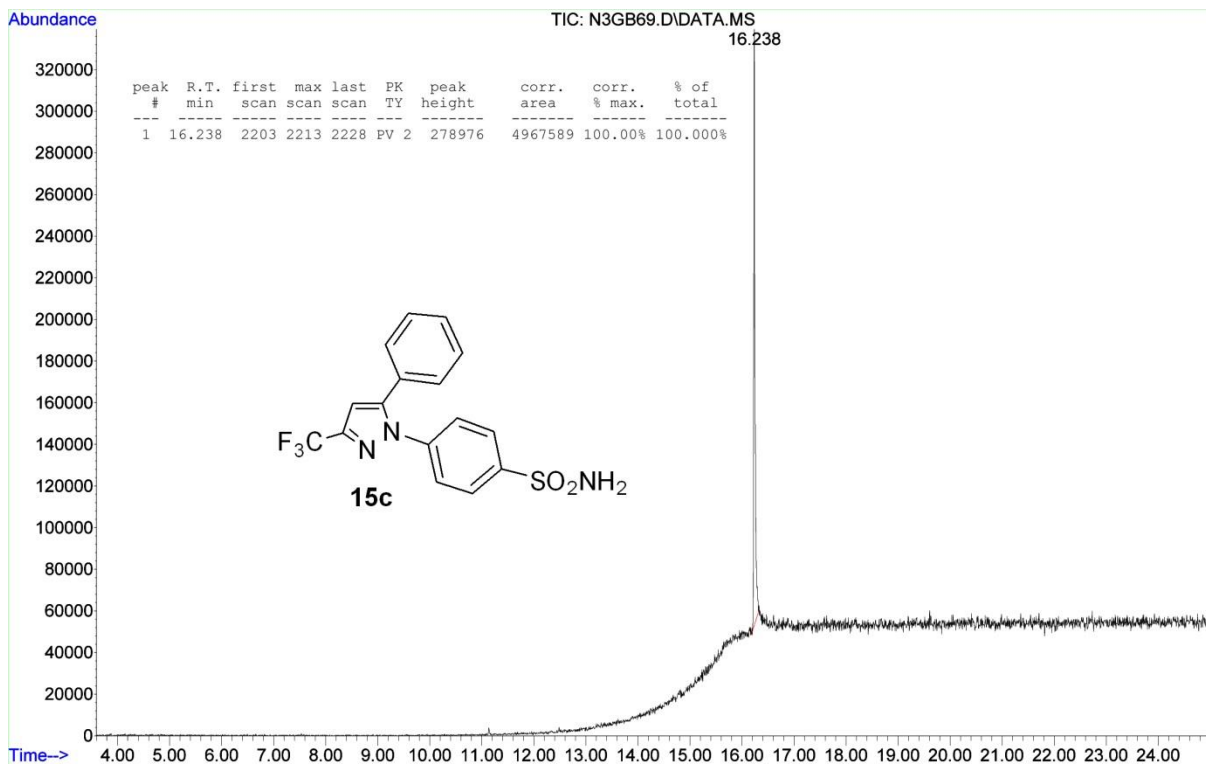


Figura 214. Cromatograma de íons totais para o composto **15c**

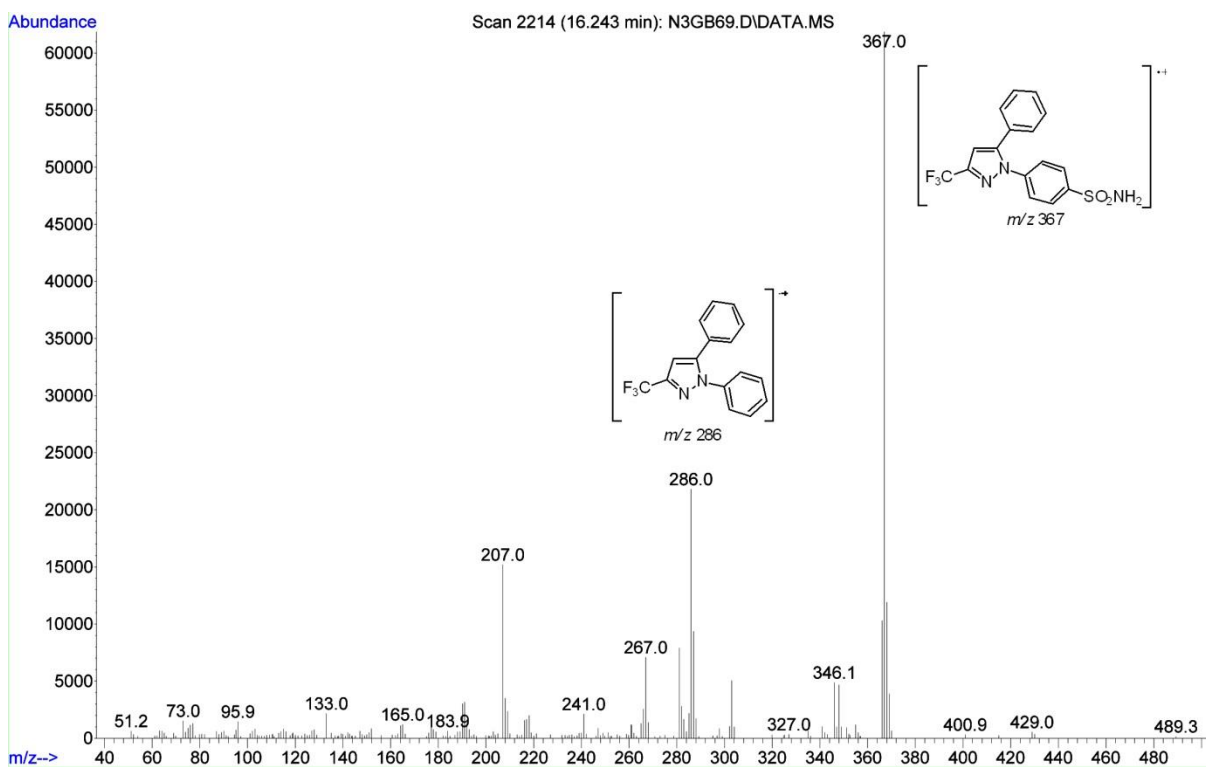
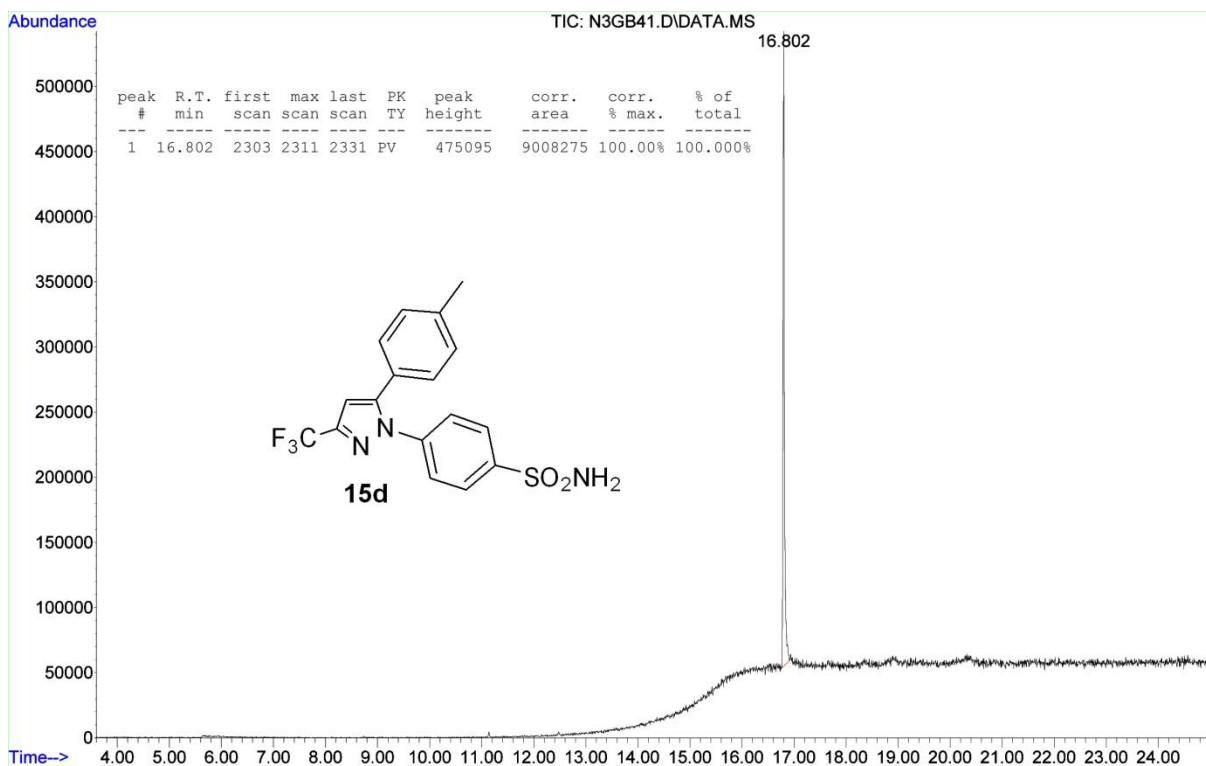
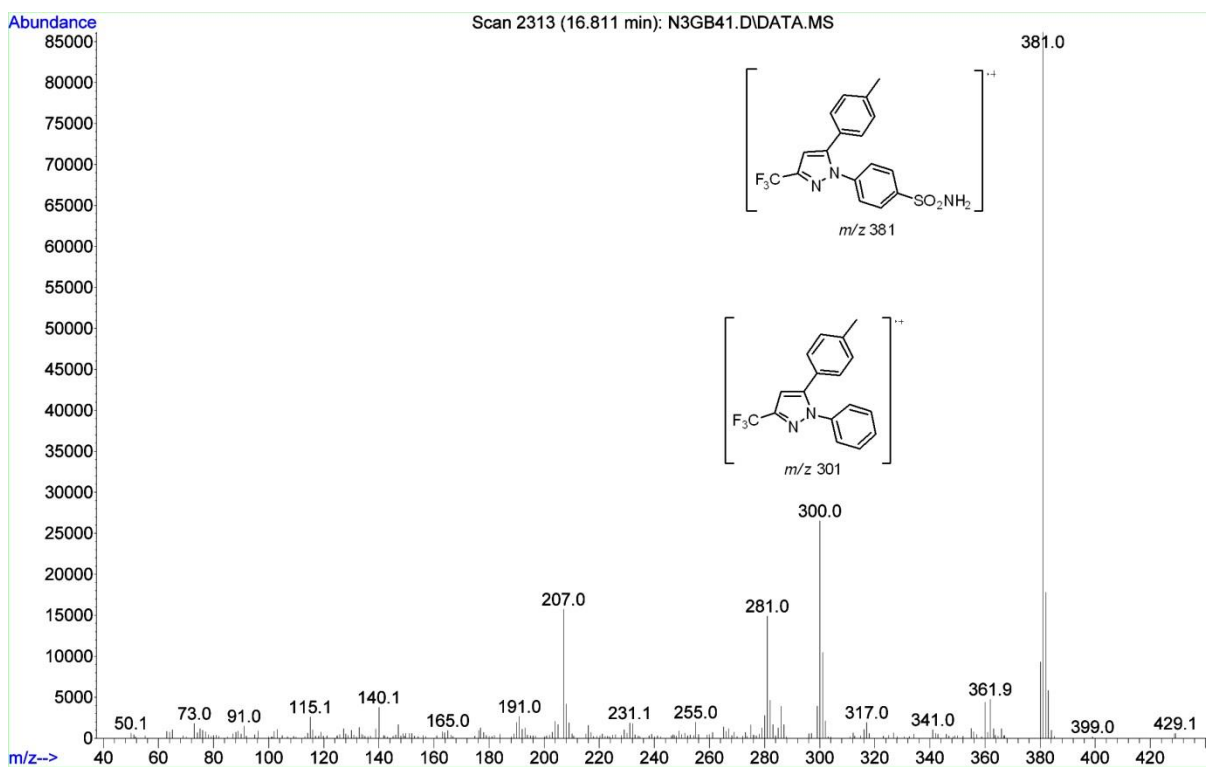


Figura 215. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **15c**

Figura 216. Cromatograma de íons totais para o composto **15d**Figura 217. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **15d**

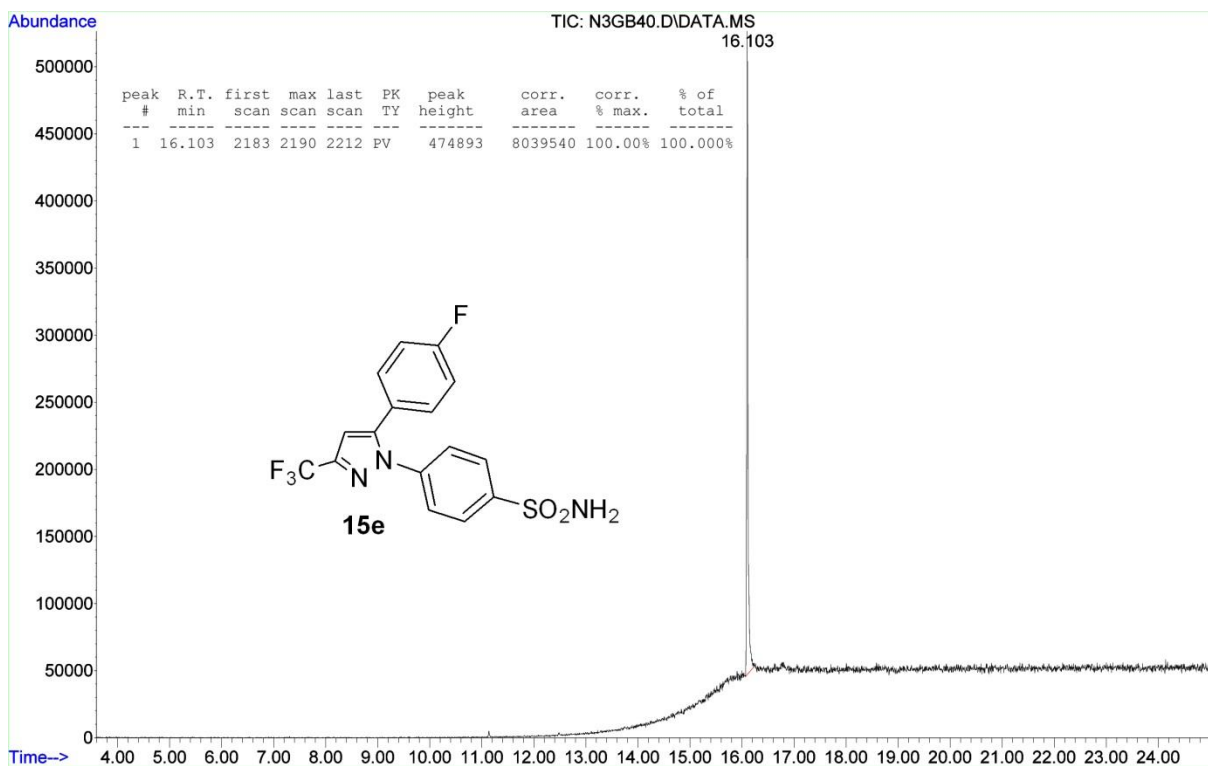


Figura 218. Cromatograma de íons totais para o composto **15e**

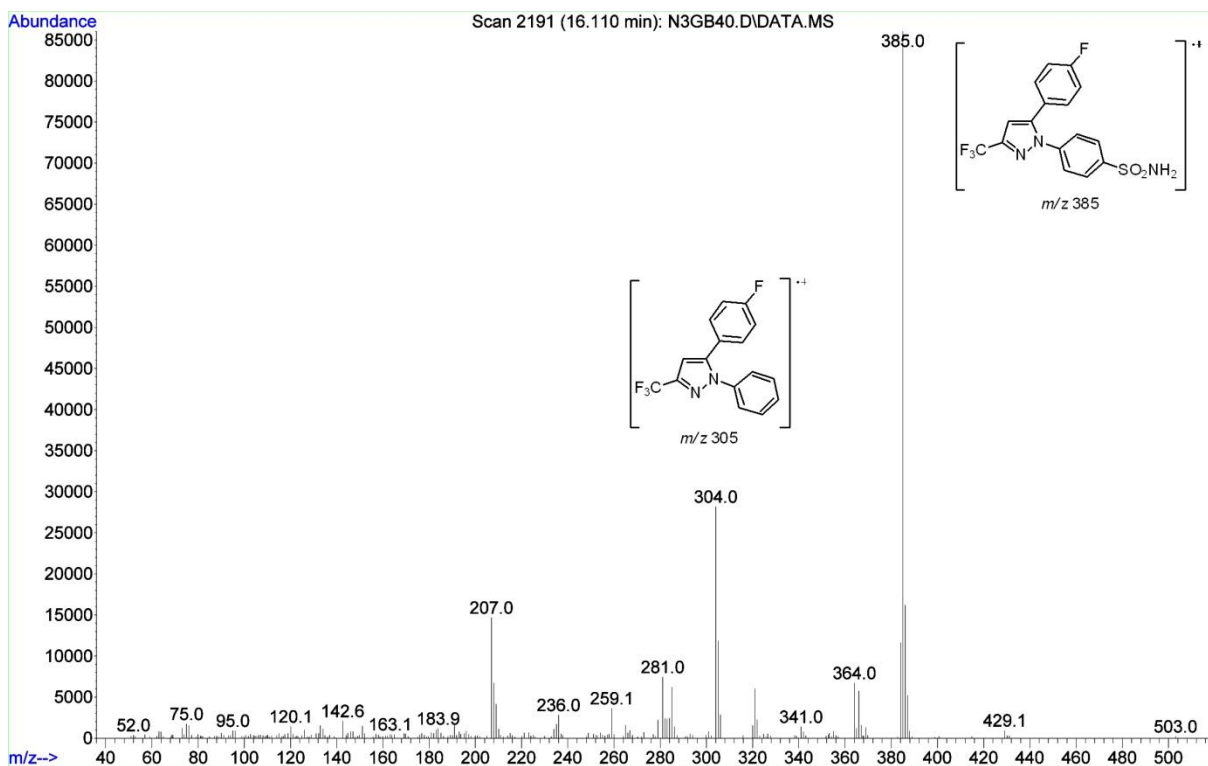


Figura 219. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **15e**

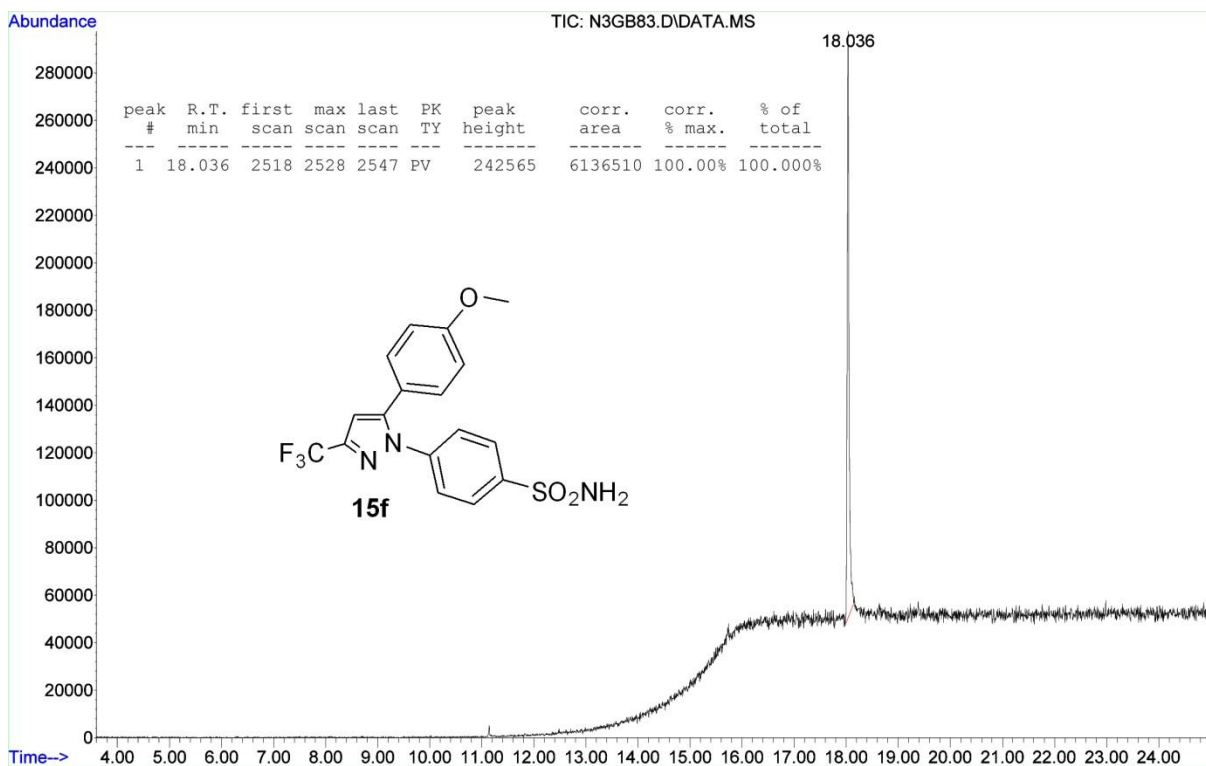


Figura 220. Cromatograma de íons totais para o composto 15f

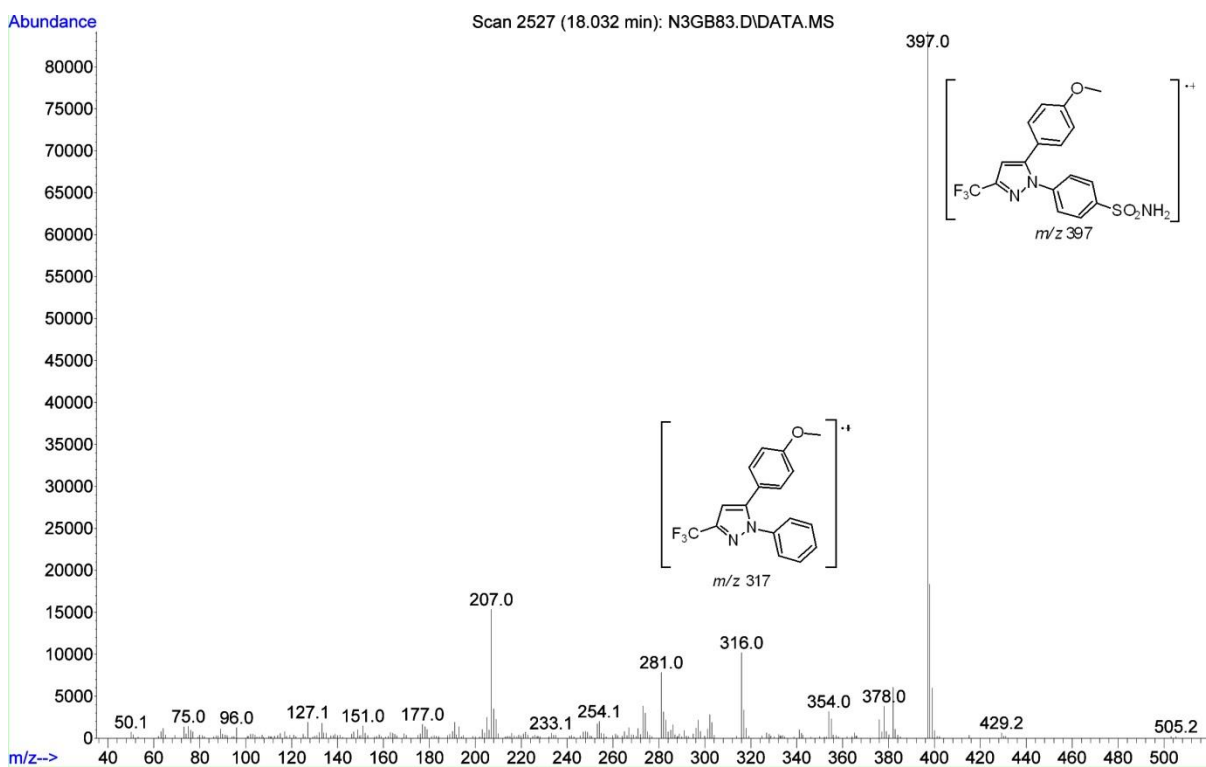


Figura 221. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto 15f





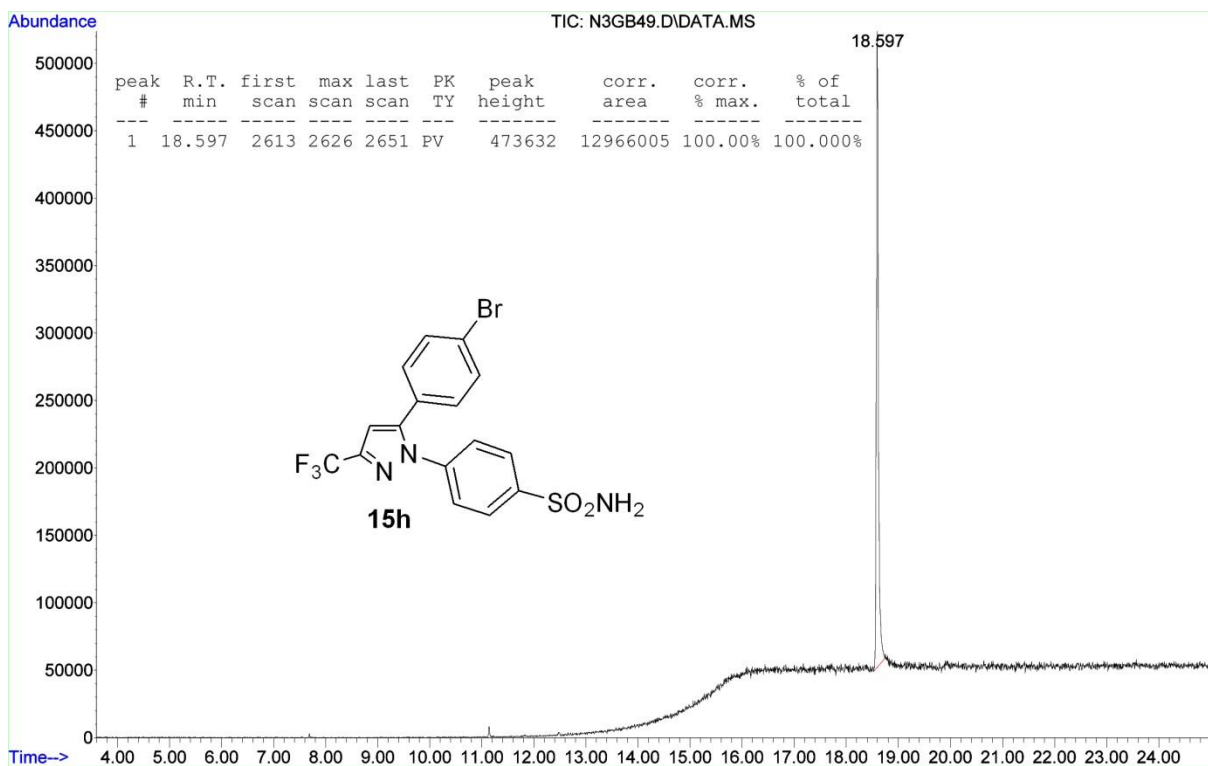


Figura 224. Cromatograma de íons totais para o composto 15h

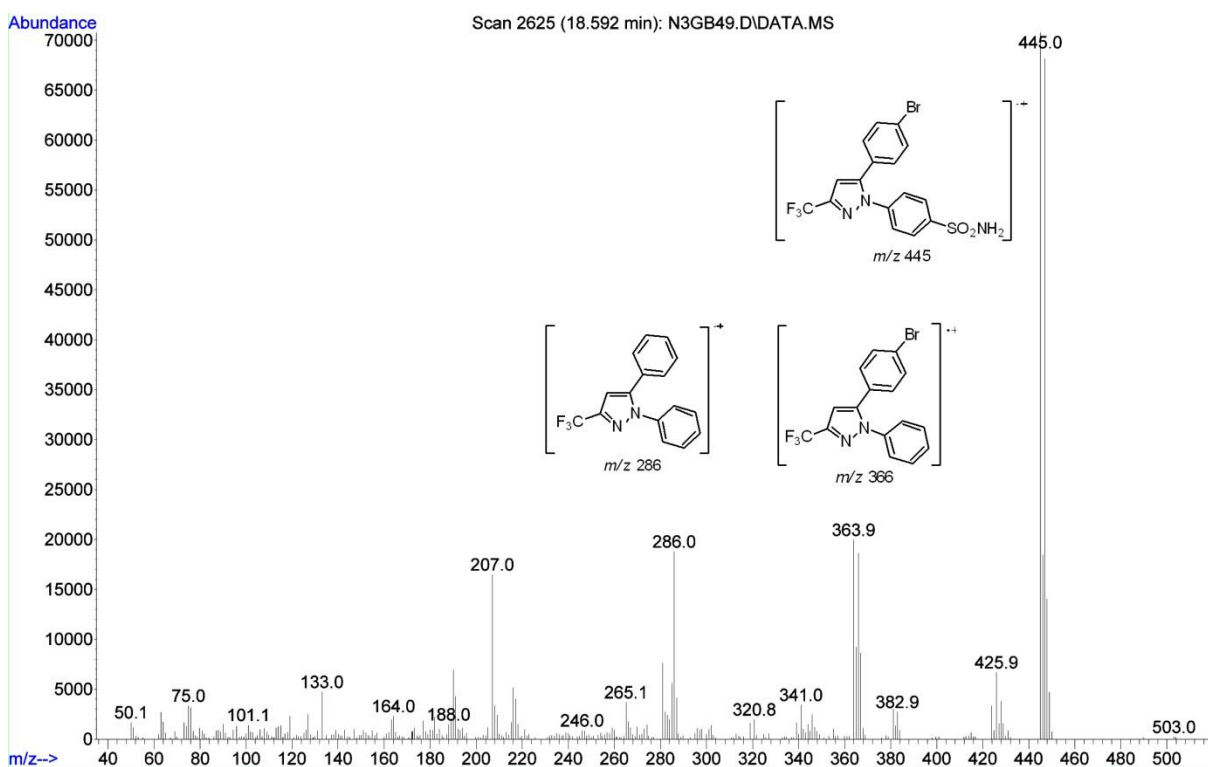


Figura 225. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto 15h

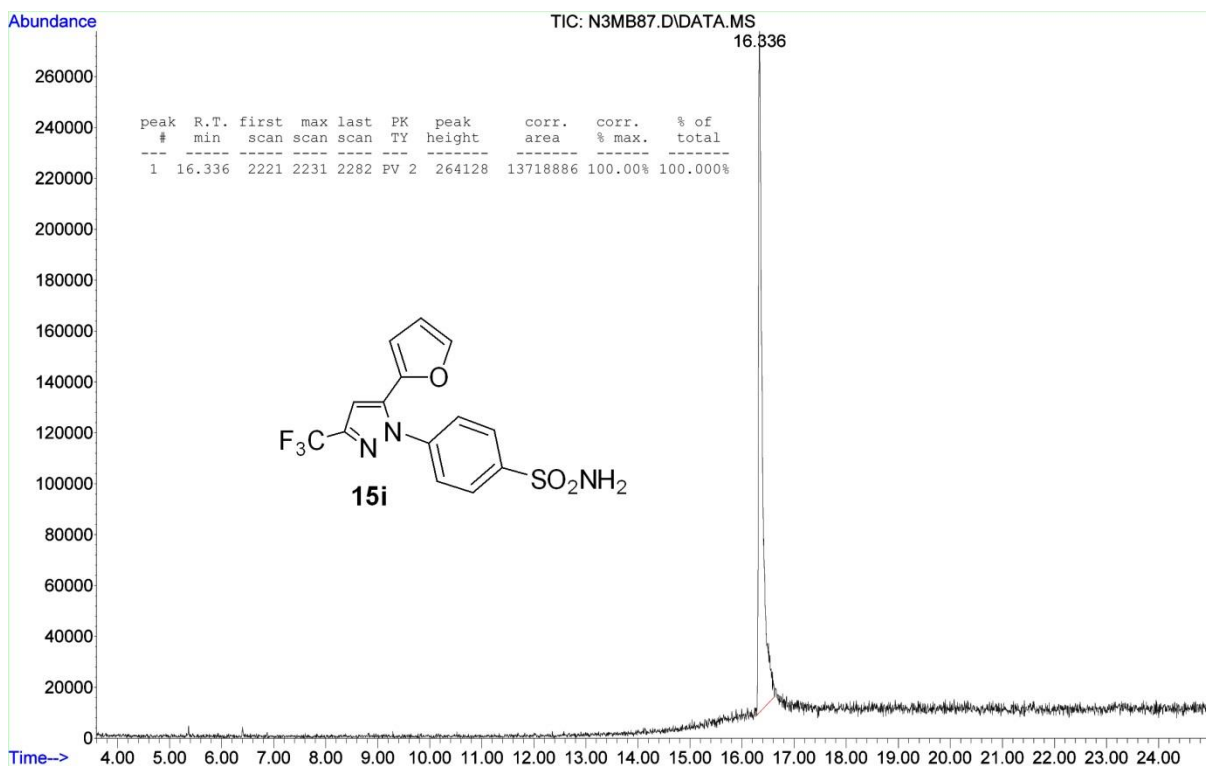


Figura 226. Cromatograma de íons totais para o composto **15i**

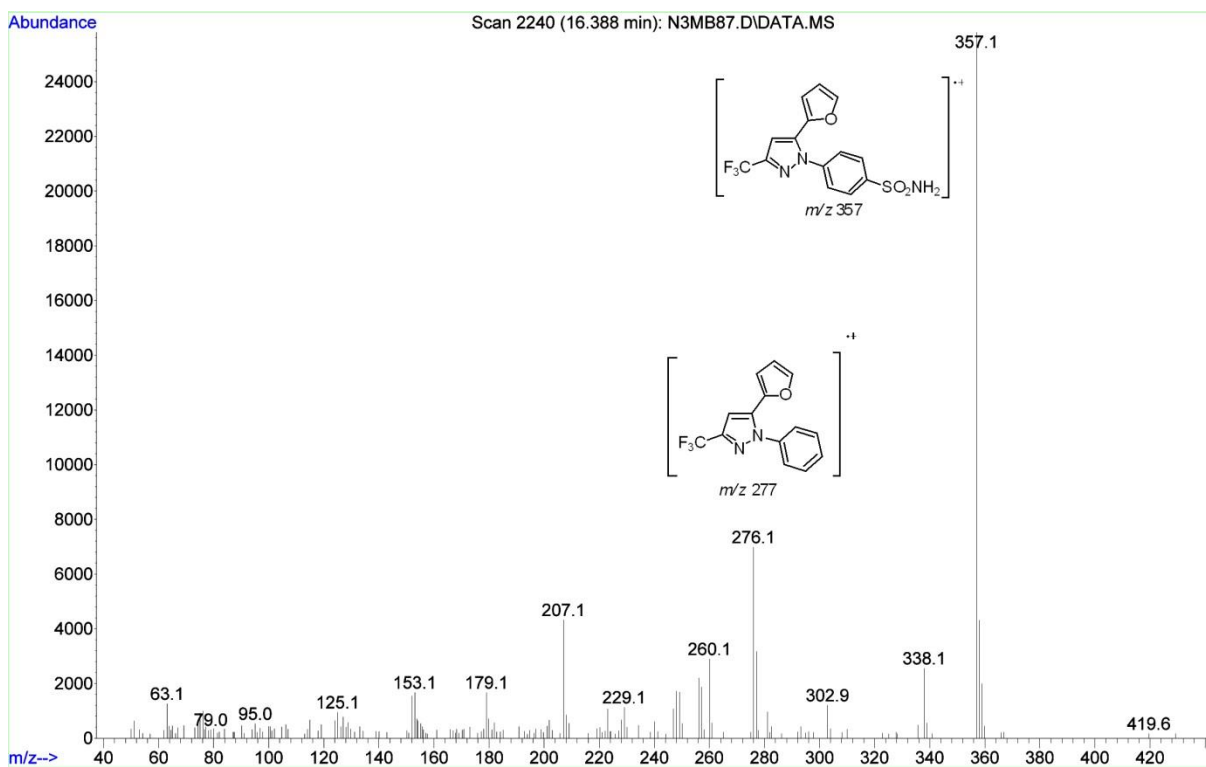


Figura 227. Espectro de massas (I.E. 70 eV) para o composto **15i**

## **APÊNDICE C**

### **ESPECTROS NO INFRAVERMELHO**

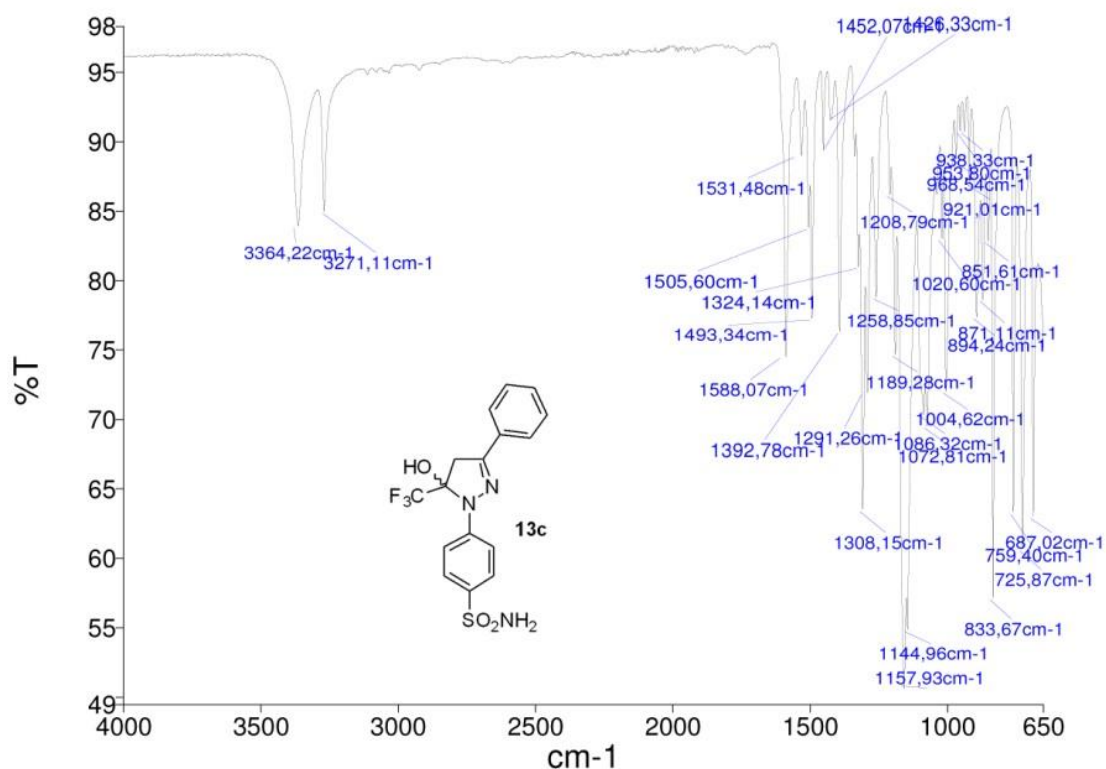


Figura 228. Espectro de I.V. do composto **13c**

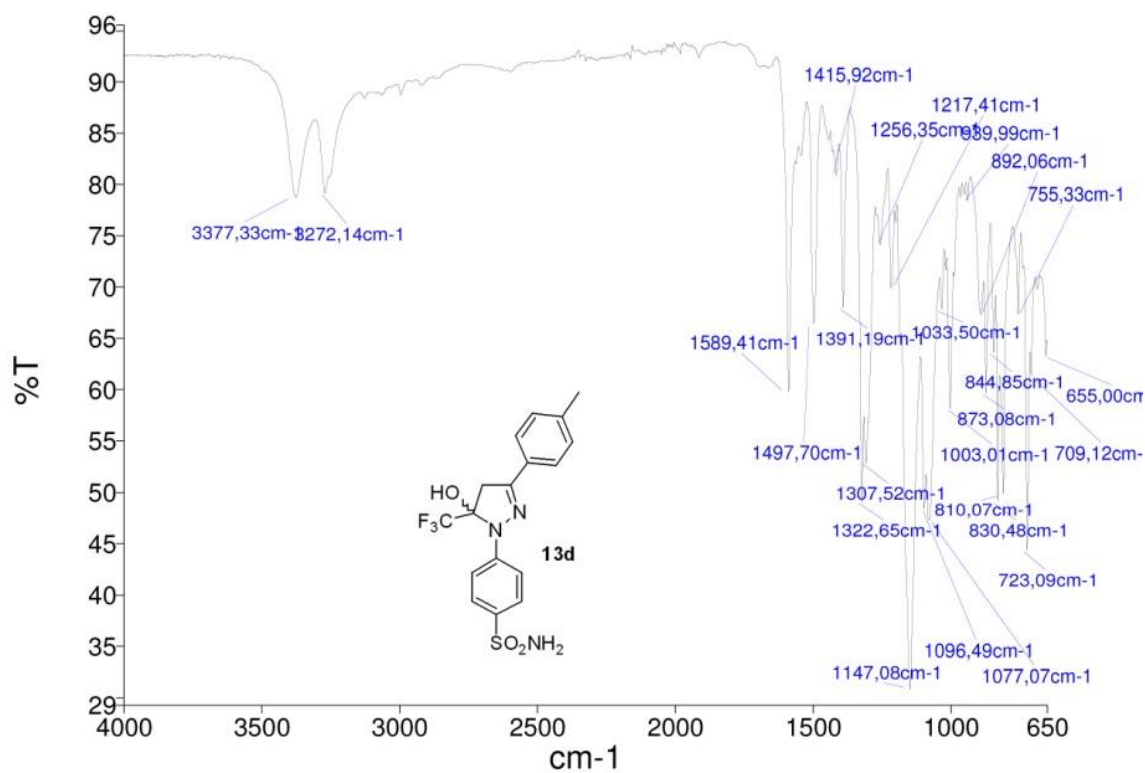


Figura 229. Espectro de I.V. do composto **13d**

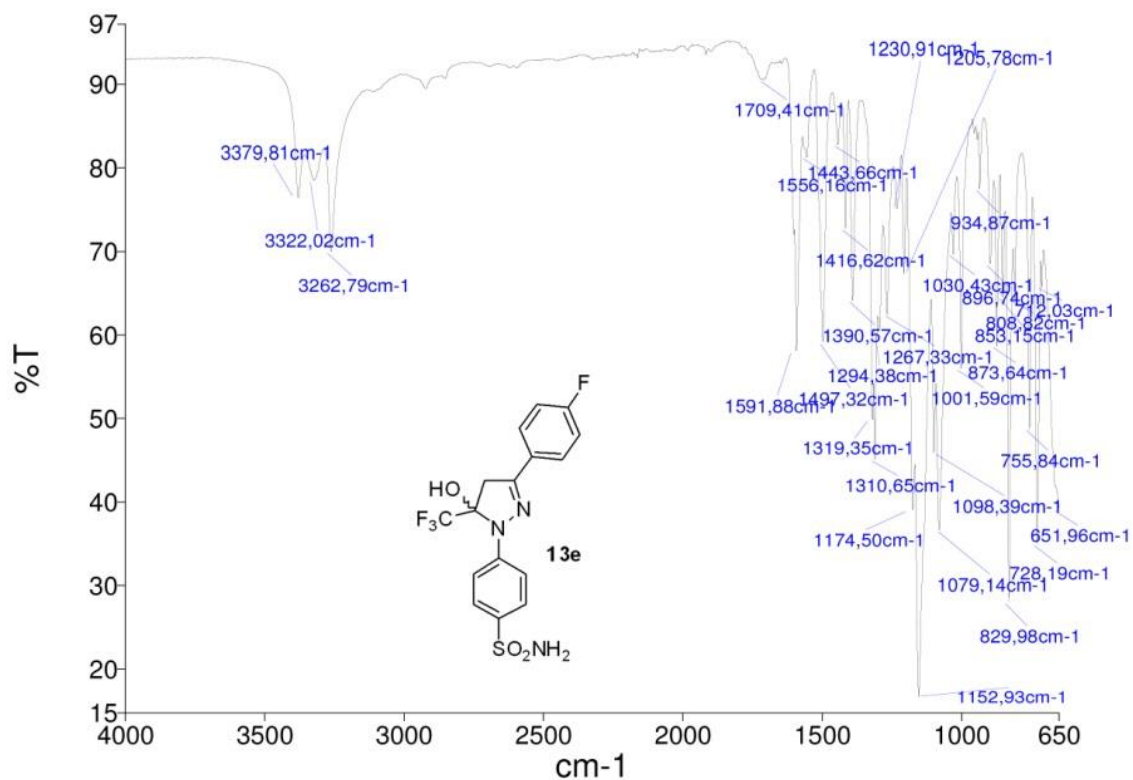


Figura 230. Espectro de I.V. do composto **13e**

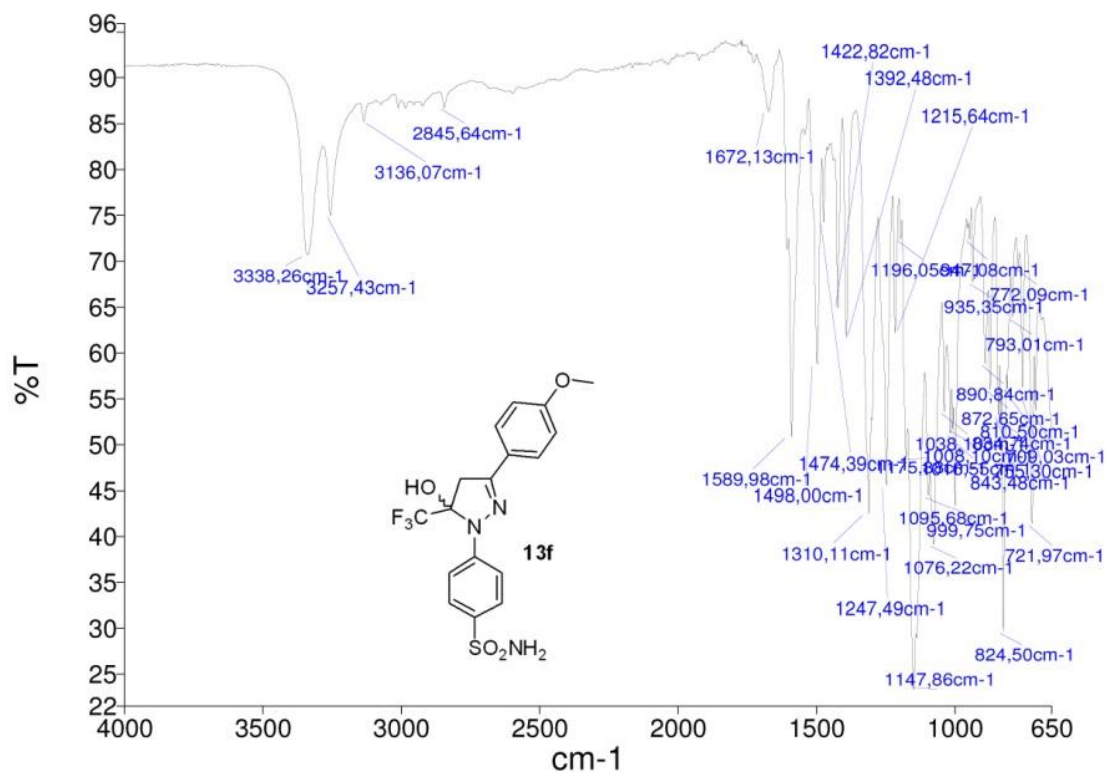


Figura 231. Espectro de I.V. do composto **13f**

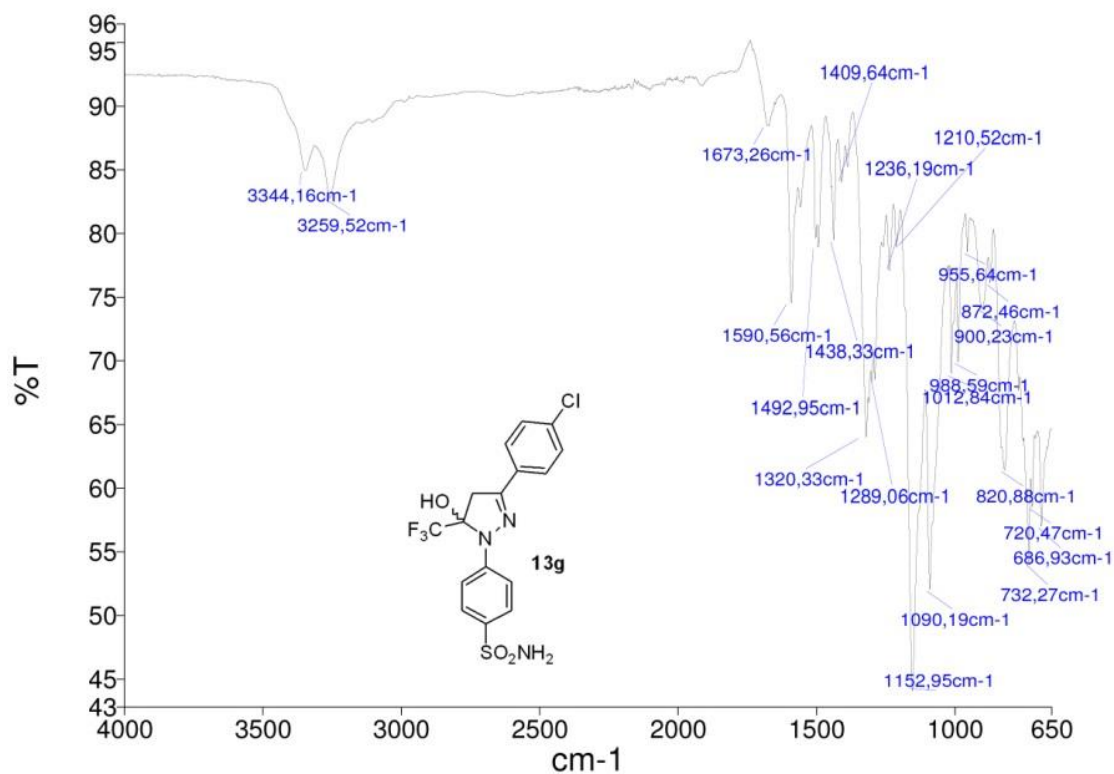


Figura 232. Espectro de I.V. do composto **13g**

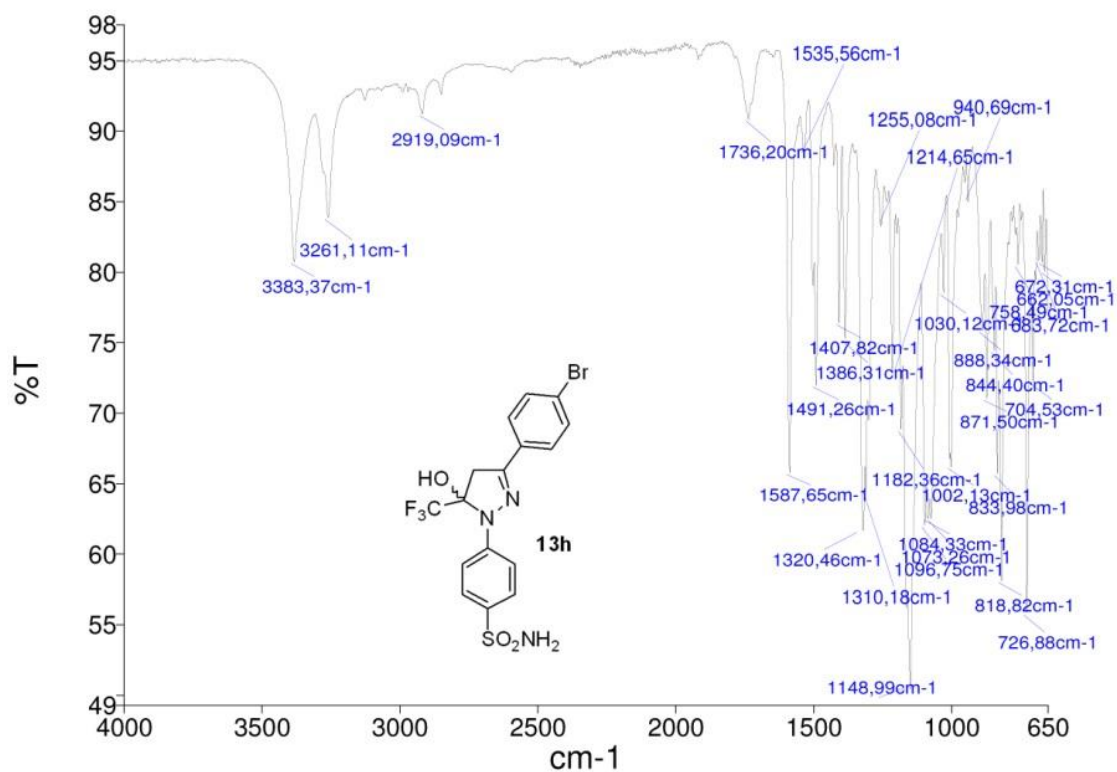


Figura 233. Espectro de I.V. do composto **13h**

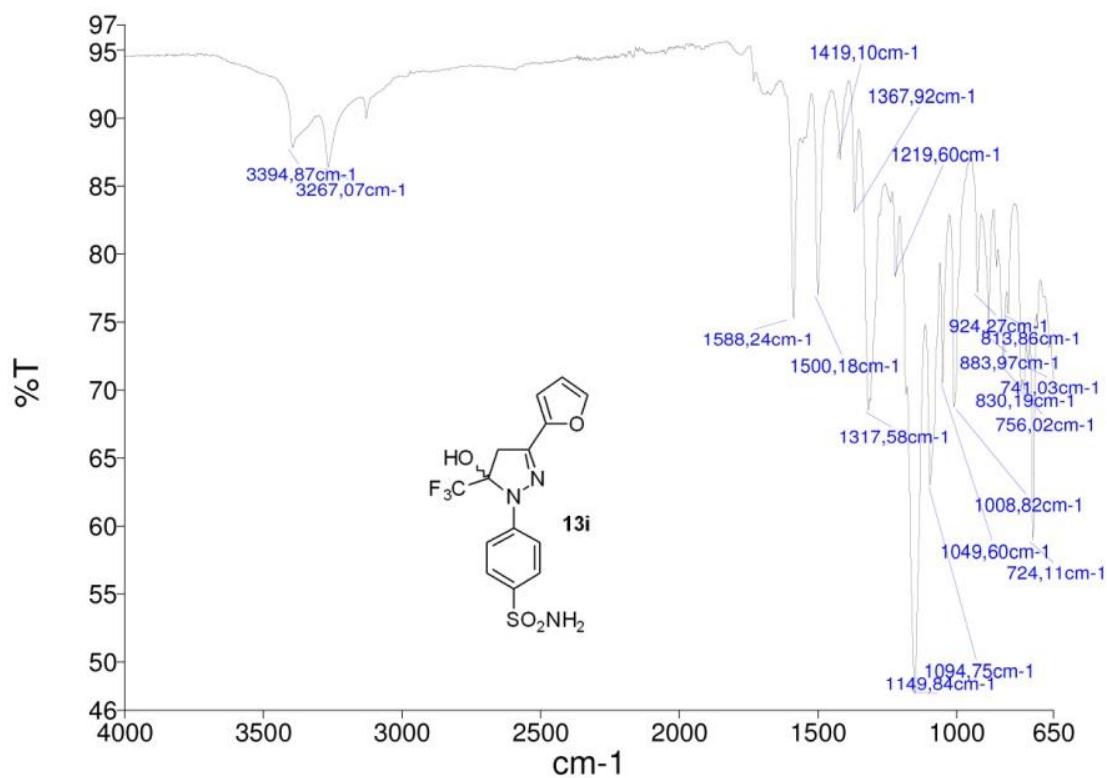


Figura 234. Espectro de I.V. do composto 13i

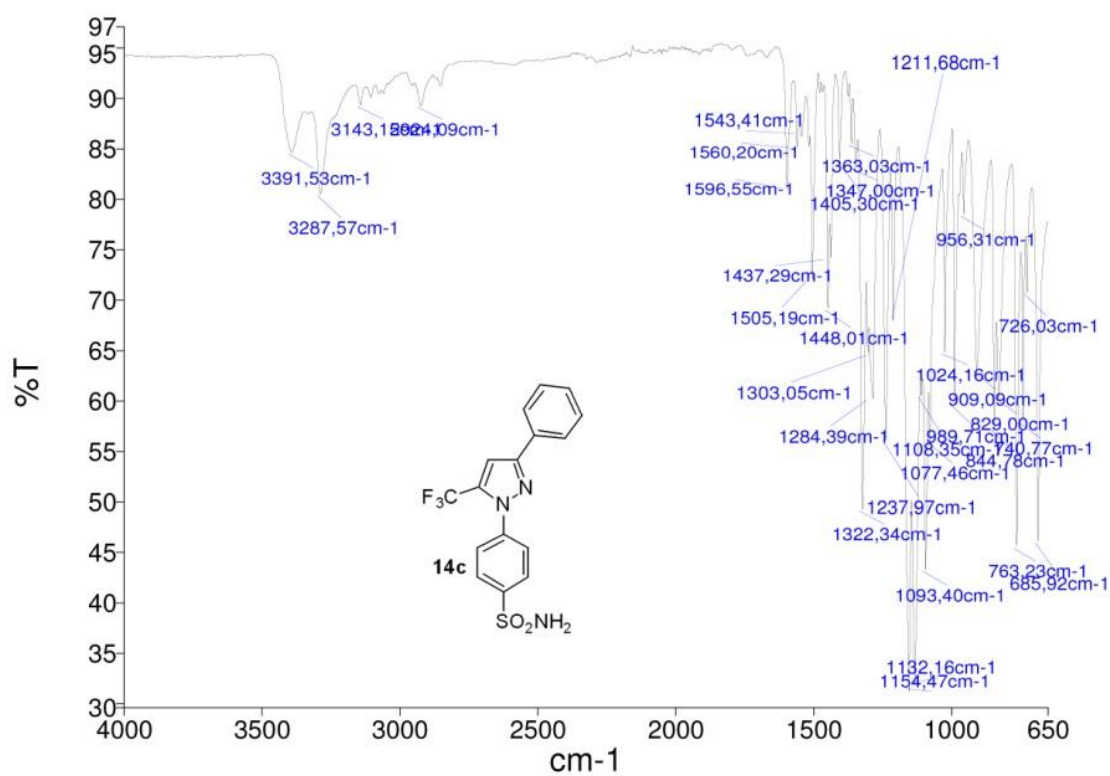


Figura 235. Espectro de I.V. do composto 14c

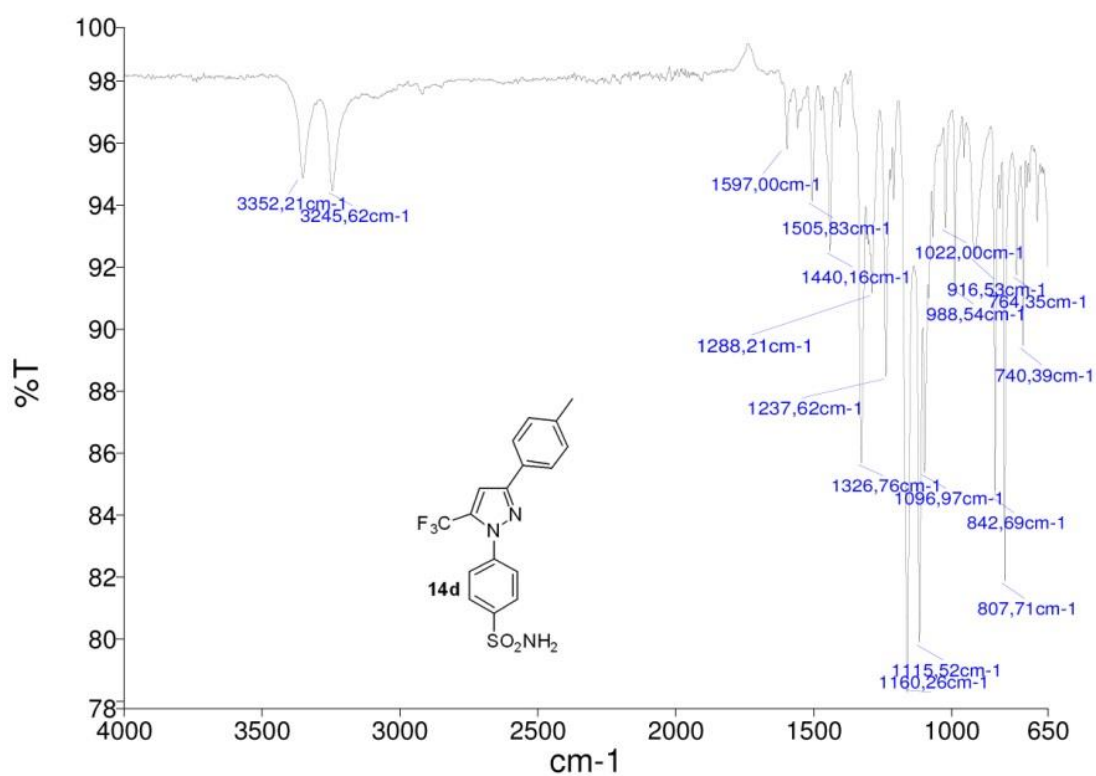


Figura 236. Espectro de I.V. do composto 14d

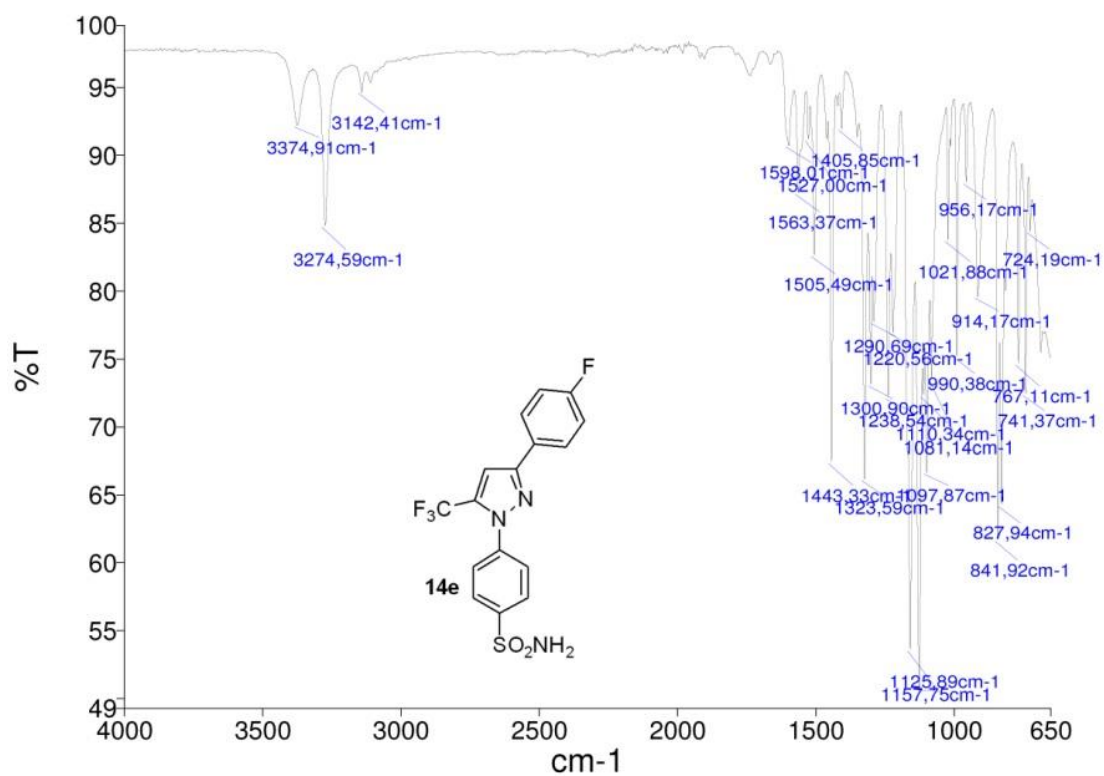


Figura 237. Espectro de I.V. do composto 14e



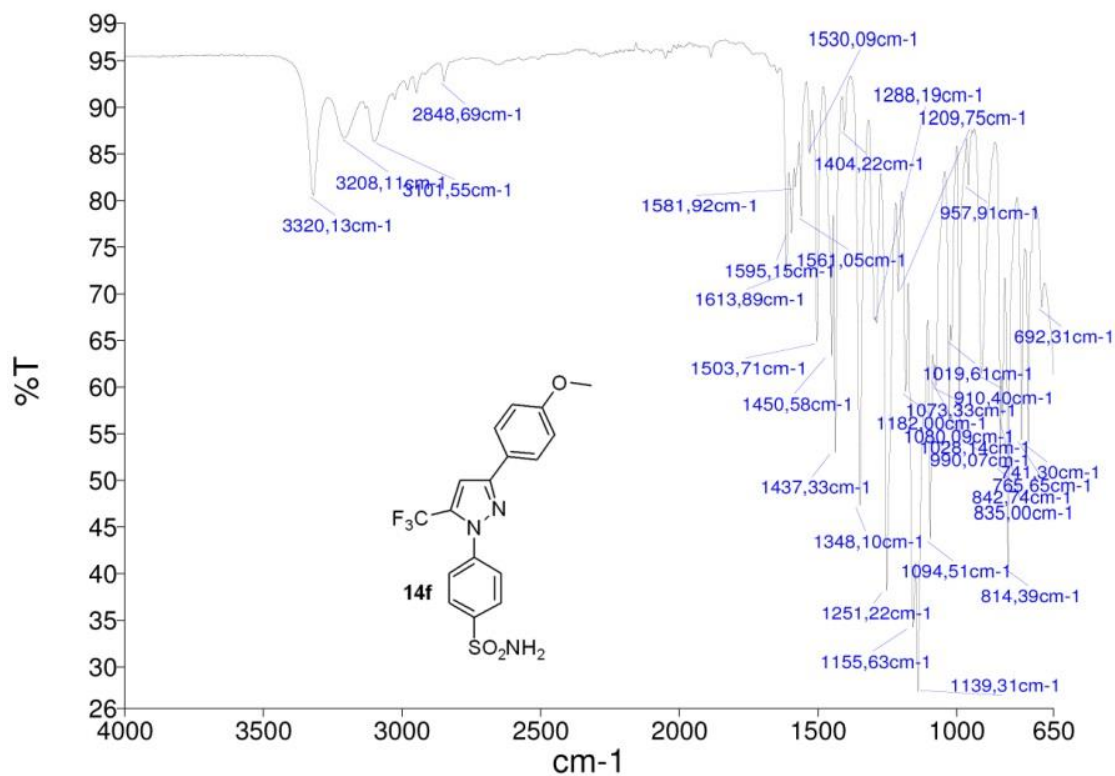


Figura 238. Espectro de I.V. do composto **14f**

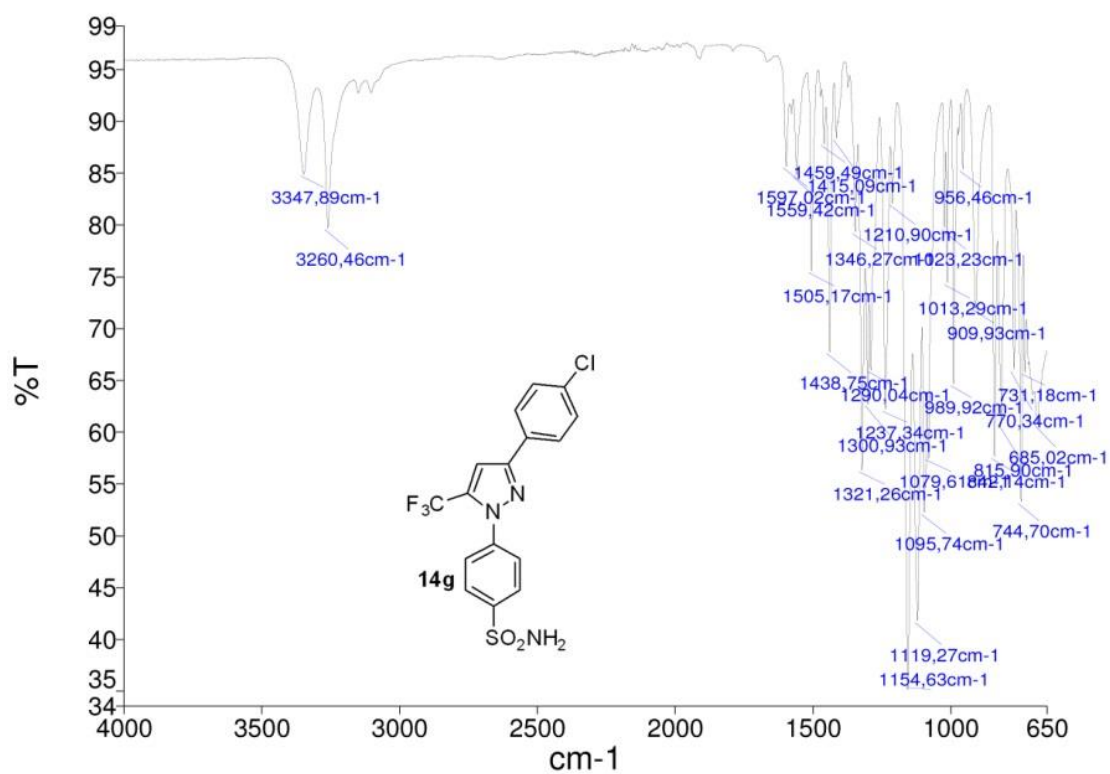


Figura 239. Espectro de I.V. do composto **14g**

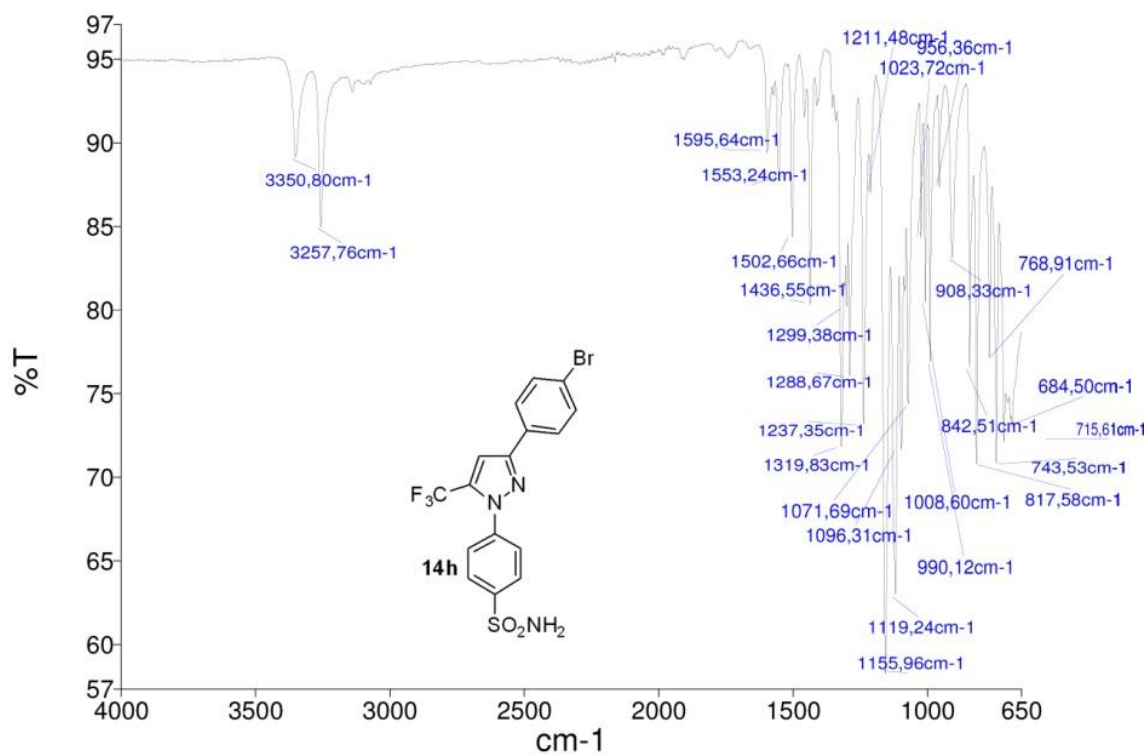


Figura 240. Espectro de I.V. do composto 14h

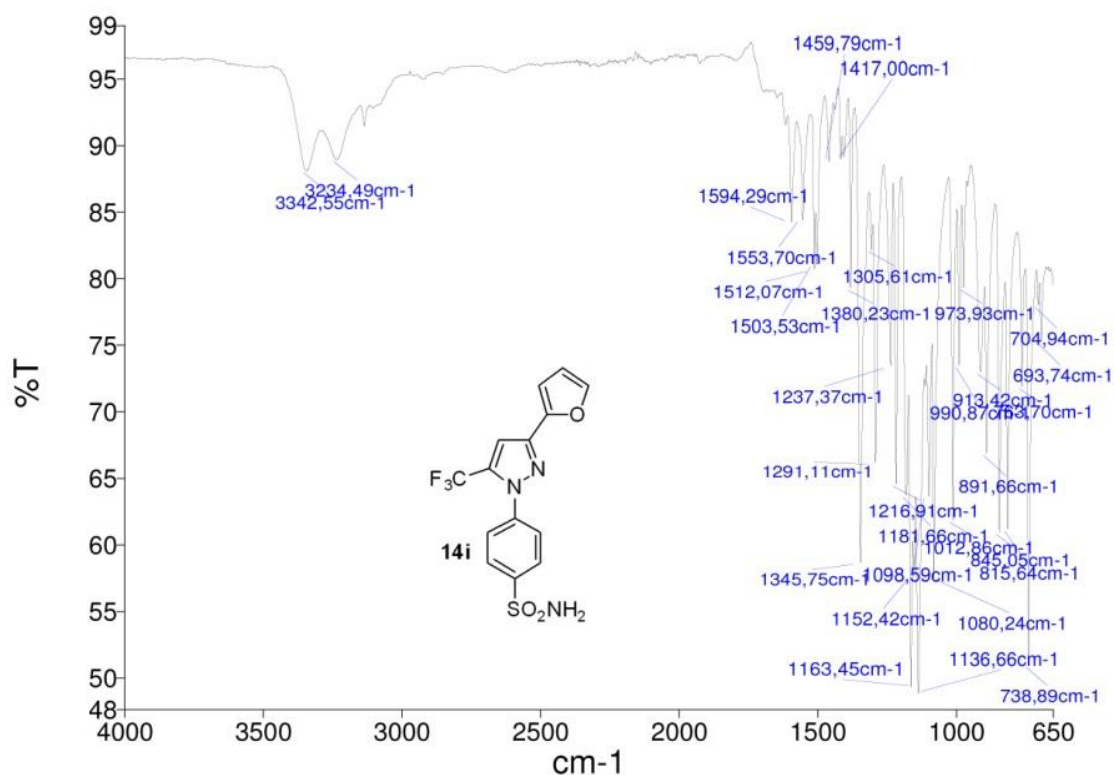


Figura 241. Espectro de I.V. do composto 14i

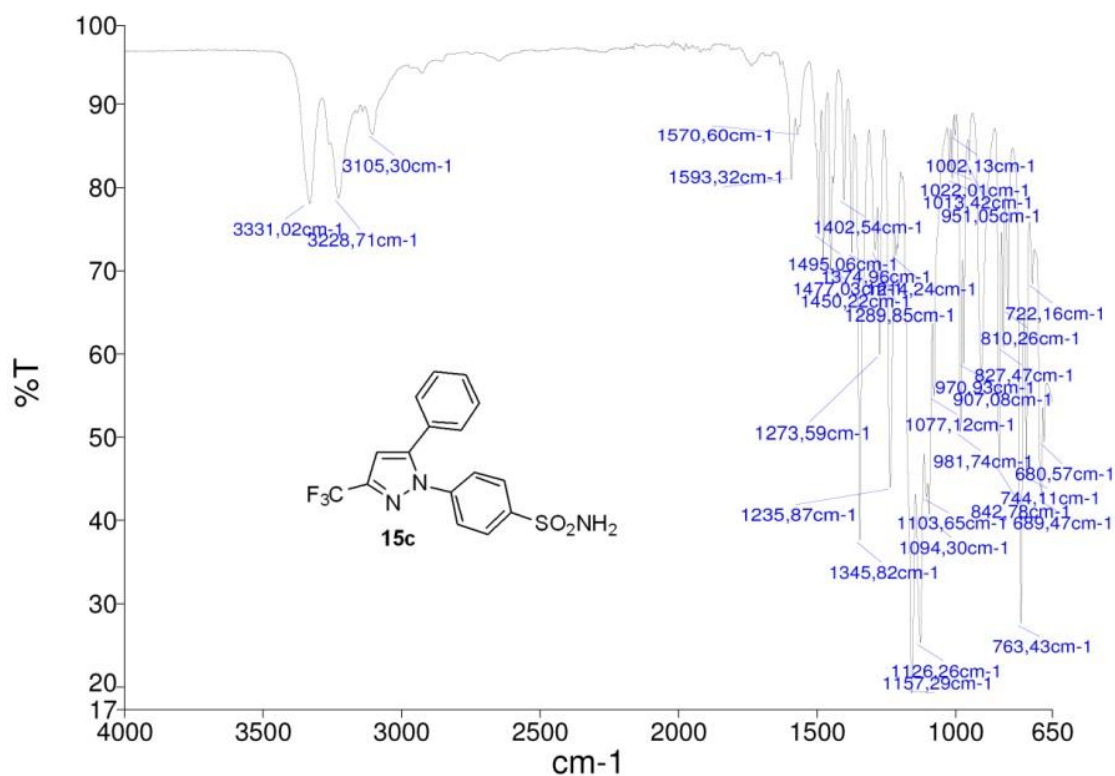


Figura 242. Espectro de I.V. do composto **15c**

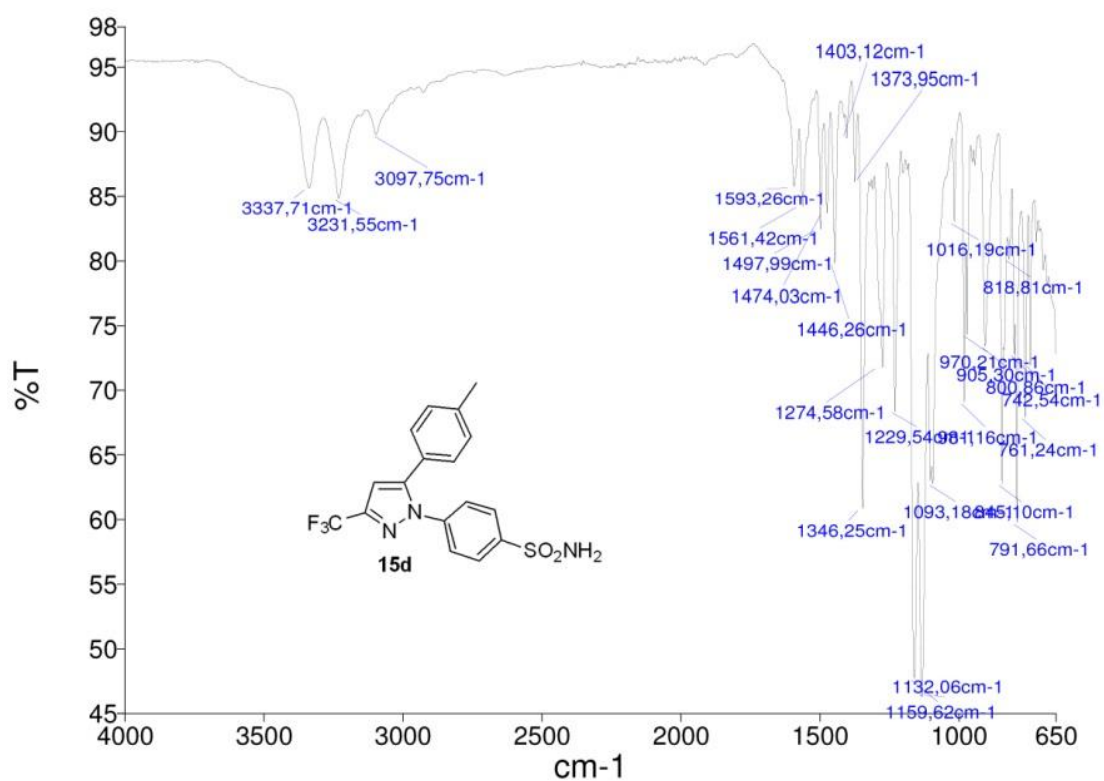


Figura 243. Espectro de I.V. do composto **15d**

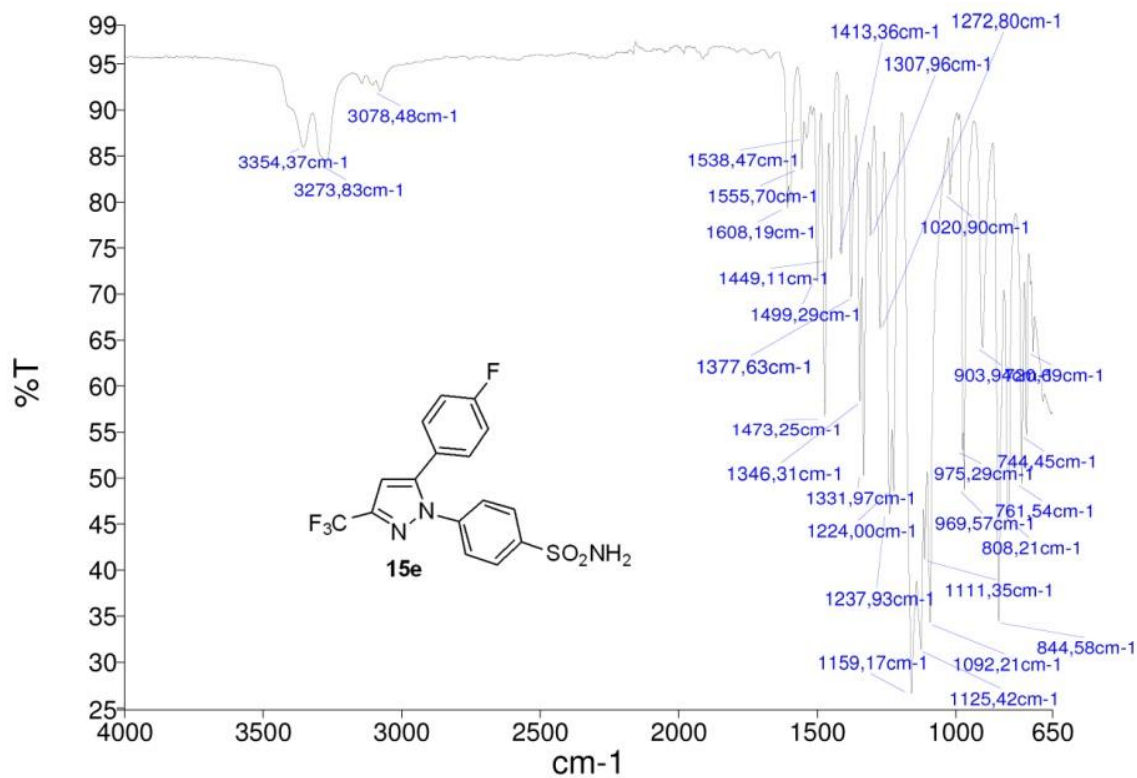


Figura 244. Espectro de I.V. do composto **15e**

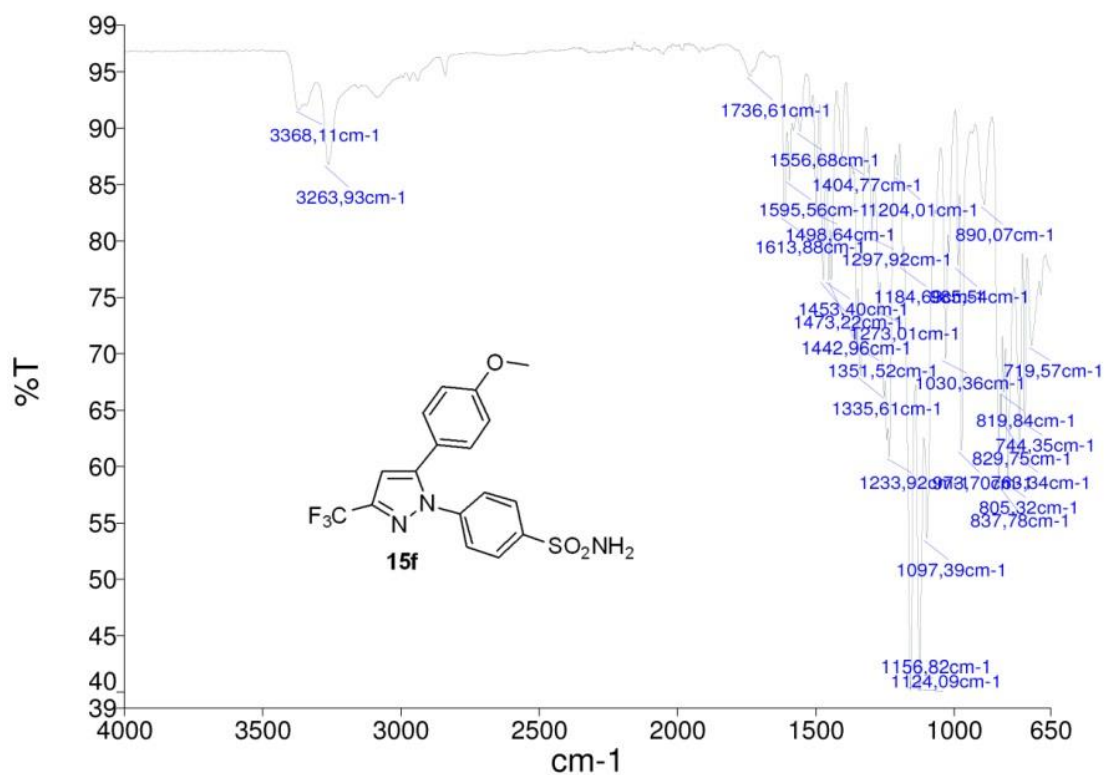


Figura 245. Espectro de I.V. do composto **15f**

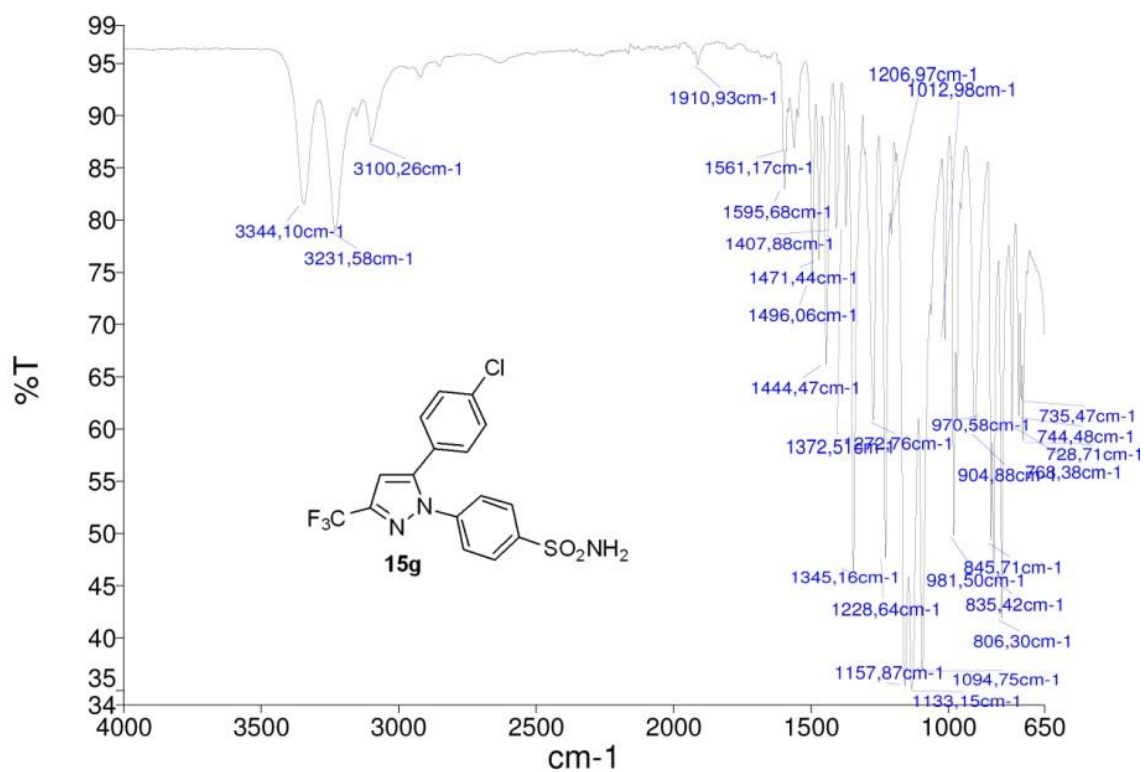


Figura 246. Espectro de I.V. do composto **15g**

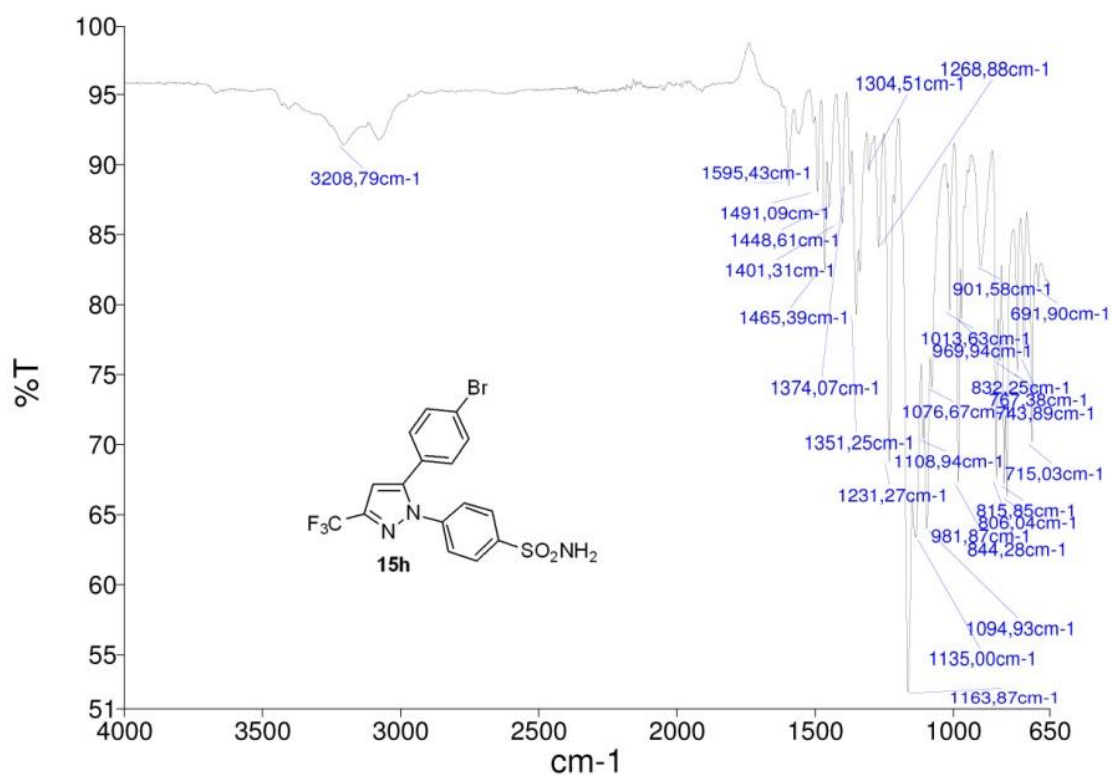


Figura 247. Espectro de I.V. do composto **15h**

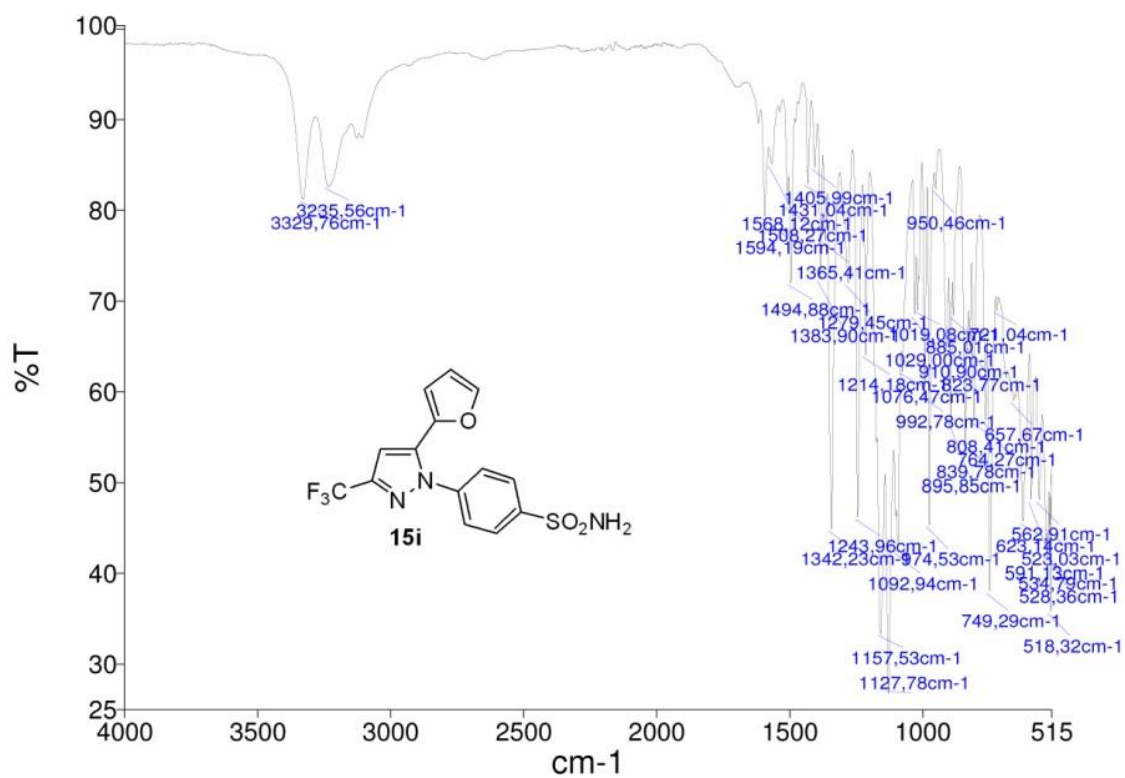


Figura 248. Espectro de I.V. do composto **15i**

**APENDICE D**

**PUBLICAÇÕES**

## **RELATÓRIO DE INVENÇÃO (PATENTE)**

**“Compostos sintéticos pirimidínicos e seus derivados, processos para sua obtenção e respectivos usos”**

**Protocolada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) no ano de 2015, sob o número BR 10 2015 007515 4**





## **ARTIGO I**

**“Synthesis and cytotoxic activity evaluation of some novel 1-(3-(aryl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-4-trihalomethyl-1*H*-pyrimidin-2-ones in human cancer cells”**

**Publicado European Journal of Medicinal Chemistry em 2015**



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>

Research paper

## Synthesis and cytotoxic activity evaluation of some novel 1-(3-(aryl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-4-trihalomethyl-1H-pyrimidin-2-ones in human cancer cells



Marcio M. Lobo <sup>a,1</sup>, Cassiana M. Viau <sup>b,1</sup>, Josiane M. dos Santos <sup>a</sup>, Helio G. Bonacorso <sup>a</sup>, Marcos A.P. Martins <sup>a</sup>, Simone S. Amaral <sup>b</sup>, Jenifer Saffi <sup>b,\*\*</sup>, Nilo Zanatta <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Núcleo de Química de Heterocíclicos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Genética Toxicológica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmento Leite, 245, Anexo I, 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 14 April 2015

Received in revised form

22 May 2015

Accepted 19 June 2015

Available online 24 June 2015

#### Keywords:

4,5-Dihydroisoxazoles

Pyrimidin-2-ones

Nitrile oxides

Antiproliferative activity

Human tumoral cell

### ABSTRACT

The synthesis of a series of 14 new 1-(3-(aryl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl)-4-trihalomethyl-1H-pyrimidin-2-ones from the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 1-allyl-4-(trihalomethyl)pyrimidin-2(1H)-ones with aryl nitrile oxides is described. Also, the antiproliferative activity of the title compounds was tested against five human tumoral cell lines: MCF-7 breast cancer cell line, ER+ (estrogen receptor positive); HepG-2 (hepatoma); T-24 (bladder cancer); HCT-116 cell (colorectal carcinoma); and CACO-2. The preliminary results are promising, since three compounds presented IC<sub>50</sub> values below 2 μM, as well as moderate to high selectivity.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

Cancer is a complex disease that involves molecular, cellular, and tissual [1] factors and, in most cases, is caused by continuous exposure to mutagens and carcinogens such as sunlight, toxic chemicals, ionizing energies, etc. [2]. Worldwide, there were 14.1 million new cancer cases, 8.2 million cancer deaths, and 32.6 million people living with cancer (with 5 years or less of diagnosis) in 2012. Fifty-seven percent (8 million) of new cancer cases, 65% (5.3 million) of the cancer deaths, and 48% (15.6 million) of the cancer cases with 5 years or less of diagnosis occurred in less developed regions [3].

In general, antineoplastic agents act primarily in the cell division process and affect both normal and abnormal cells [4]. Consequently, there are often severe side effects associated with their

administration. The most common side effects are alopecia, dry mouth, dyspepsia, hematological disorders, and fatigue [5,6].

In order to overcome such drawbacks and, ultimately, to improve patients' health and wellness, several studies are being conducted to develop new anticancer agents that have superior activity and/or have fewer side effects than the currently used drugs [7]. In this context, pyrimidine nucleosides and their derivatives are considered to be an important molecular template in the development of new and improved antiproliferative agents. Several structural changes in both the nitrogenated base and the furanose ring have been proposed, with the aim of developing leading compounds or enhancing the antitumor activity of existing ones.

As a result of these studies, a series of DNA bases and nucleoside analogues have been developed and have been used in various types of cancer treatment. Among these, one can highlight 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine and cytarabine (Fig. 1) [8–10].

Unfortunately, these drugs present a wide range of unwanted side effects and limited efficacy. Thus, the development of new, more effective and less toxic agents remains an ongoing challenge.

Since structural modifications of a parent compound or a class of

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author.

E-mail addresses: [jenifers@ufcgsa.edu.br](mailto:jenifers@ufcgsa.edu.br) (J. Saffi), [nilo.zanatta@ufsm.br](mailto:nilo.zanatta@ufsm.br) (N. Zanatta).<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

## **ARTIGO II**

**“Regioselectively controlled synthesis of 3(5)-(trifluoromethyl)pyrazolyl-benzenesulfonamides and their effects on a pathological pain model in mice**

**Publicado no European Journal of Medicinal Chemistry em 2015**



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>

Research paper

## Regioselectively controlled synthesis of 3(5)-(trifluoromethyl)pyrazolylbenzenesulfonamides and their effects on a pathological pain model in mice



Marcio M. Lobo <sup>a</sup>, Sara M. Oliveira <sup>b, \*\*</sup>, Indiará Brusco <sup>b</sup>, Pablo Machado <sup>c, \*\*\*</sup>, Luis F.S.M. Timmers <sup>d</sup>, Osmar N. de Souza <sup>d</sup>, Marcos A.P. Martins <sup>a</sup>, Hélio G. Bonacorso <sup>a</sup>, Josiane M. dos Santos <sup>a</sup>, Bruna Canova <sup>a</sup>, Thiago V.F. da Silva <sup>a</sup>, Nilo Zanatta <sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> Núcleo de Química de Heterociclos (NUQHME), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, Brazil

<sup>b</sup> Laboratório de Neurociência e Psicofarmacologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil

<sup>c</sup> Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose, Centro de Pesquisas em Biologia Molecular e Fundamental, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 90619-900 Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>d</sup> Laboratório de Biofarmácia, Modelagem e Simulação de Biossistemas - LABIO, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 90619-900 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 23 March 2015

Received in revised form

17 July 2015

Accepted 18 July 2015

Available online 23 July 2015

#### Keywords:

Celecoxib

Trifluoromethylpyrazoles

Regioselective control

Nociception

Inflammation edema

### ABSTRACT

This study reports a facile and controllable synthetic method for the preparation of both 1,3- and 1,5-isomers of 4-(3(5)-aryl-3(5)-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamides, as well as a new series of 4-(3-aryl-5-hydroxy-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl)benzenesulfonamides, from the cyclocondensation reaction of 4-aryl-1,1,1-trifluoro-4-methoxybut-3-en-2-ones or 1-aryl-4,4,4-trifluoro-butane-1,3-diones or their enolic forms with 4-hydrazinylbenzenesulfonamide. All compounds of the new series of 3-substituted 1-(4-benzenesulfonamide)-5-hydroxy-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydropyrazoles were tested for their effect on a pathological pain model in mice. The compounds **3a**, **3b**, **3c**, **3e**, and **3f** presented anti-hyperalgesic action, while the compounds **3a**, **3c**, **3d**, **3f**, and **3g** exhibited anti-edematogenic effects, without causing locomotive disorders in animals, thus making them comparable to Celecoxib in an arthritic pain model.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

The pyrazolinic core, while rarely found in natural molecules, has been the focus of attention of researchers, due to this scaffold being associated with important biological properties including analgesic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities, as well as it being widely used in agriculture and medicine [1–6].

Many pyrazole compounds have been synthesized and biologically evaluated; for example, dipyron and celecoxib, which are selective inhibitors of COX-2 and present analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory activity [7]. Pre-clinical studies have

demonstrated that compounds containing pyrazole cores have beneficial effects in several nociception models [8]. Normally, pyrazoles containing trifluoromethyl (e.g., celecoxib) selectively inhibit COX-2; however, they are not recommended for the treatment of arthritis and rheumatism because their use can damage the cardiovascular system [9,10].

The most well-known synthetic route for the synthesis of trifluoromethyl-substituted pyrazoles consists of a cyclocondensation reaction of the type [3 + 2] atom fragments between a trifluoromethyl-substituted precursor [CCC] block, such as a 1,3-diketone and a hydrazine or hydrazide [NN] [11].

Currently, there are few methods that promote the synthesis of celecoxib and its 1,5-regioisomer (Fig. 1); however, many of these methods consist of multi-step reactions with the use of expensive reagents and catalysts and reactions that lead to a mixture of 1,3- and 1,5-isomers [12,13].

The 4-alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones have two

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author.

\*\*\* Corresponding author.

E-mail addresses: [sara.marchesan@hotmail.com](mailto:sara.marchesan@hotmail.com) (S.M. Oliveira), [pablo.machado@pucsr.br](mailto:pablo.machado@pucsr.br) (P. Machado), [nilozanatta@ufsm.br](mailto:nilozanatta@ufsm.br) (N. Zanatta).

## **ANEXOS**

## **ANEXO A**

**Resultados dos experimentos biológicos para os compostos 13c-i, realizados no Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia, do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Maria**

## 1. Estudos Farmacológicos

### 1.1. Animais

Camundongos *Swiss* machos (25-30 g) foram mantidos em uma sala com temperatura controlada ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), sob ciclo claro-escuro de 12 h com livre acesso a água e comida. Os animais foram aclimatizados no laboratório cerca de 2 horas antes dos experimentos, sendo eles realizados entre 8:00 e 17:00 h. Os dados apresentados neste estudo foram obtidos de acordo com as diretrizes éticas estabelecidas para investigações de dor experimental em animais conscientes e foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do de Santa Maria (094/2014). O número de animais e a intensidade de estímulos nocivos foram o mínimo necessário para demonstrar os efeitos consistentes dos tratamentos.

### 1.2. Drogas

A atividade biológica dos novos derivados pirazolínicos **13c**, **13d**, **13e**, **13f**, **13g**, **13h** e **13i** foi testada usando o Celecoxib como controle positivo. Todos os compostos e o Celecoxib foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) (5%), tween 80 (5%), e solução fisiológica (0.9% NaCl, 90%) e foram administrados por via oral (10 ml/kg) por gavagem (p.o.). O Adjuvante Completo de Freund (CFA) (1 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* inativado pelo calor em 85% de óleo de parafina e 15% de monooleato de manida) e o Celecoxib foram obtidos a partir de Sigma (St. Louis, MO, EUA).

### 1.3. Avaliação da hiperalgesia mecânica

A medida do limiar de retirada da pata dos animais frente ao estímulo mecânico foi realizada através do paradigma de “Sobe-e-Desce”, conforme descrito previamente. O limiar de retirada da pata 50% (PWT) foi avaliado antes e após os tratamentos e calculado conforme Dixon (1980). Uma redução significativa no PWT em comparação com os valores basais (B1) foi considerado como hiperalgesia mecânica.

### 1.4. Modelo de dor artrítica

Para indução do processo doloroso, os animais foram anestesiados via inalatória com isoflurano 2% e após a anestesia receberam injeções subcutâneas de 20  $\mu\text{L}$  de CFA (1 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* inativado pelo calor em 85% de óleo



de parafina e 15% de monooleato de manida) na superfície plantar (intraplantar [i.pl.]) da pata traseira direita. Após 48 horas da injeção de CFA foi avaliado o desenvolvimento da hiperalgesia mecânica nos mesmos animais (Basal 2, B2). Os animais que desenvolveram hiperalgesia mecânica foram imediatamente tratados com Celecoxib (300 mg/kg, p.o.), com os novos derivados pirazolínicos (composto **13c**, **13d**, **13e**, **13f**, **13g**, **13h**; 300 mg/kg, p.o.) ou com veículo (5% Tween 80, 5% DMSO, 90% solução fisiológica 0.9%; 10 mL/kg, p.o.), e o limiar de retirada da pata frente ao estímulo mecânico foi avaliado 2 horas após os tratamentos. O composto pirazolínico que apresentou melhor efeito anti-hiperalgésico neste experimento foi escolhido de modo a avaliar o seu efeito em relação ao tempo (desde 0,5 h até 24 h após a administração), bem como o seu efeito em diferentes doses (30-300 mg/kg, p.o.) no tempo de 2 horas após a sua administração.

### **1.5. Avaliação do edema de pata**

A formação de edema foi considerada como um aumento da espessura da pata (em mm) e foi medida antes e 48 h após a injeção de CFA, utilizando um paquímetro digital. O edema de pata foi expresso como a variação na espessura da pata no momento do teste em comparação com a medida basal. A espessura da pata foi avaliada 2 horas após os tratamentos, para todos os compostos; e de 1 h até 24 h para o composto pirazolínico que apresentou o melhor efeito anti-hiperalgésico.

### **1.6. Avaliação da atividade locomotora**

A fim de avaliar os possíveis efeitos relaxante muscular ou sedativo inespecíficos, examinou-se a atividade locomotora espontânea ou forçada dos animais utilizando o teste do campo aberto e do rotarod, respectivamente, conforme Trevisan et al. Para avaliar a atividade locomotora espontânea dos animais, uma caixa de vidro medindo 40 × 60 × 50 cm foi utilizada. O chão da caixa foi dividido em 12 quadrados iguais e o número de áreas cruzadas com todas as patas foi contado durante um período de 5 min. Para avaliar a atividade locomotora forçada, foi utilizado o teste do rotarod (3,7 cm de diâmetro, 8 rpm) no qual os animais foram treinados até poderem permanecer no aparelho durante 60 s sem cair.

Os camundongos foram tratados com os novos derivados pirazolínicos (300 mg/kg, p.o.), Celecoxib (300 mg/kg, p.o.), ou veículo (10 mL/kg, p.o.), e 2 h após as administrações os animais foram testados a fim de avaliar a atividade locomotora

espontânea e forçada. Os resultados foram expressos como: o número de áreas cruzadas durante 5 min no teste de campo aberto, e a latência para a primeira queda e o número de quedas durante 4 min no teste do rotarod.

## **2. Análise Estatística**

Os resultados são apresentados como média + erro padrão da média (SEM), exceto para os valores da dose inibitória 50% (DI<sub>50</sub>) (por exemplo, a dose do composto ou celecoxib que reduz 50% da hiperalgesia mecânica em relação ao grupo veículo), que foram apresentados como a média geométrica acompanhados de seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A significância das diferenças entre os grupos foi avaliada com análise de uma ou de duas vias de variância (ANOVA) seguida por teste de Dunnett e Tukey. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 6.0. P <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## **3. Ensaio Farmacológicos**

### **3.1. Efeito dos tratamentos no modelo de dor artrítica**

A dor, que perturba a qualidade de vida, é a queixa mais comum dos pacientes. Muitos dos tratamentos clínicos disponíveis para tratá-la são apenas parcialmente eficazes e podem ser acompanhados por efeitos colaterais. Uma das ferramentas utilizadas para estudar estados de dor patológica é a indução de inflamação crônica em roedores pelo uso do Adjuvante Completo de Freund (CFA), um modelo de dor que mimetiza a artrite reumatóide, uma vez que o *M. tuberculosis* produz artrite em humanos. Estudos prévios demonstraram que os AINE clássicos ou inibidores da COX-2 reduzem o desenvolvimento de hiperalgesia induzida por CFA. Os efeitos antinociceptivos e antipiréticos do pirazol e seus derivados, em modelos de inflamação, febre e dor em animais, também já foram relatados.

Aqui, primeiramente demonstramos que os animais que receberam injeção intraplantar de CFA apresentaram uma redução no limiar de retirada da pata, 48 h após a administração (Basal 2; B2), em comparação com os valores basais (Basal1; B1 - ver Figura 1), o que é conhecido como hiperalgesia mecânica. O tratamento dos animais com Celecoxib (300 mg / kg, po) ou com os novos derivados pirazólicos (compostos **13c**, **13d**, **13e**, **13f**, **13g**, **13h** e **13i**) resultou em uma

redução da hiperalgisia mecânica induzida por CFA, com inibição de  $77 \pm 12\%$  para o Celecoxib, e  $52 \pm 7\%$ ,  $62 \pm 14\%$ ,  $64 \pm 13\%$ ,  $57 \pm 13\%$  e  $57 \pm 14\%$  para os compostos **13c**, **13e**, **13d**, **13g** e **13h**, respectivamente, 2 h após a administração, quando comparado com os animais tratados com o veículo.

Por outro lado, os compostos **13f** e **13i** não foram capazes de reduzir a hiperalgisia mecânica (Figura 2A). Uma vez que o composto **13d** demonstrou uma maior inibição do que os outros compostos, em relação a hiperalgisia mecânica, ele foi escolhido para avaliação do seu efeito sobre o tempo (desde 0,5 h até 24 h após a administração) e o seu efeito em diferentes doses (30-300 mg/kg, p.o.). Ambos Celecoxib e composto **13d** reduziram a hiperalgisia mecânica, a partir de 0,5 h até 6 h após a sua administração (Figura 2A).

Além disso, o efeito anti-hiperalgésico pós-tratamento com o composto **13d** ocorreu em todas as doses testadas (30-300 mg/kg), e o valor da dose inibitória 50% ( $DE_{50}$ ) foi de 539,3 (148-1964) mg/kg com uma inibição máxima de  $64 \pm 13\%$  (300 mg/kg), 2 horas após o tratamento. Da mesma forma, o efeito anti-hiperalgésico pós-tratamento com Celecoxib ocorreu em todas as doses testadas (30-300 mg/kg), e o valor e o valor da  $DE_{50}$  foi de 652,1 (165-2575) mg/kg com inibição máxima de  $77 \pm 12\%$  (300 mg/kg), 2 horas após o tratamento (Figura 4A). Estes resultados estão de acordo com a literatura, em que os compostos pirazolínicos apresentam efeitos anti-hiperalgésicos em um modelo de dor que mimetiza a artrite reumatóide o qual é induzido por CFA em camundongos ou ratos.

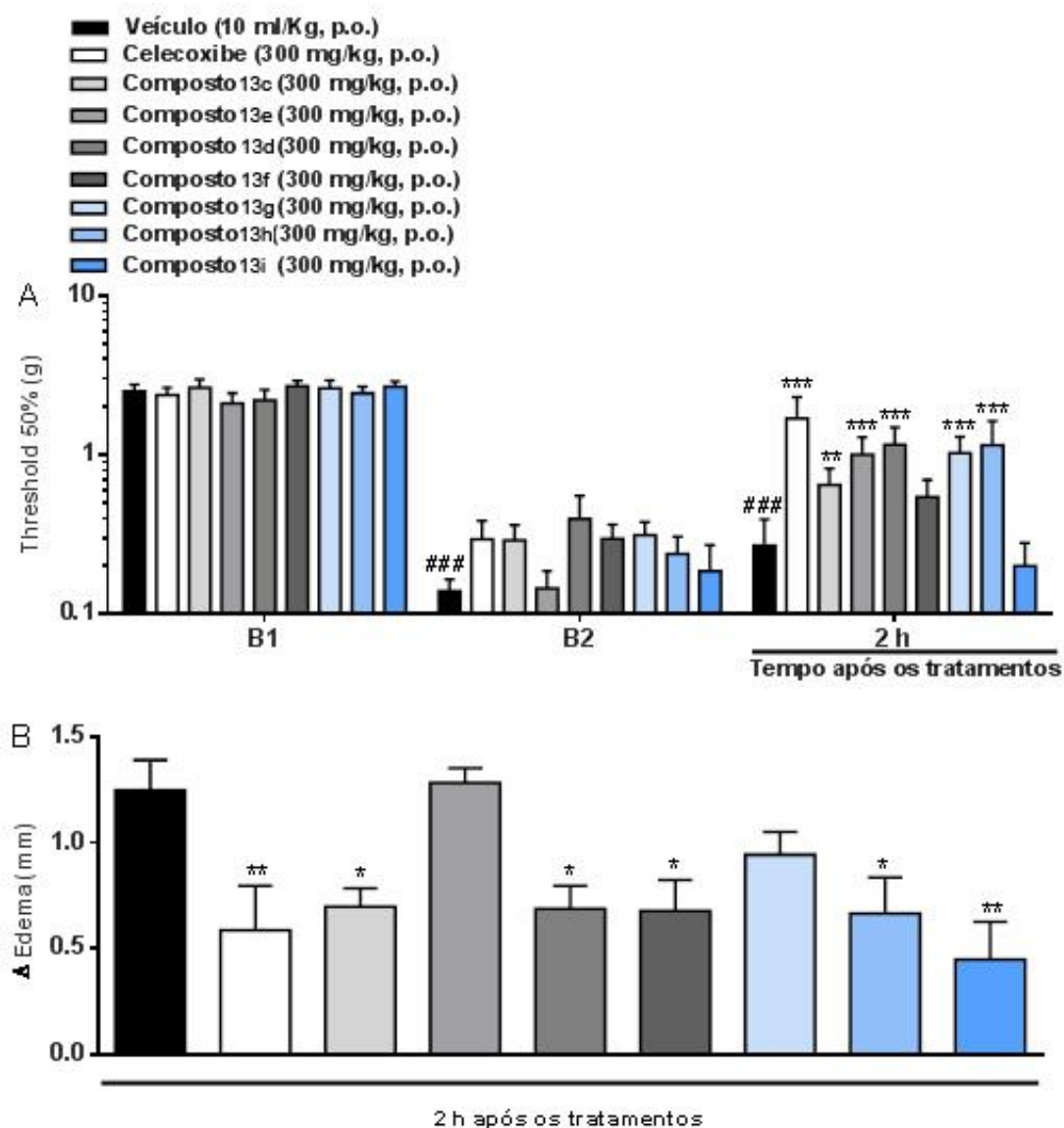
### **3.2. Efeito dos tratamentos sobre o edema de pata**

Além da hiperalgisia mecânica a administração de CFA causou edema na pata dos animais quando avaliada 48 h após a injeção. A administração de Celecoxib (300 mg/kg, p.o.) ou dos novos derivados pirazolínicos (compostos **13c**, **13d**, **13f**, **13g**, **13h**; 300 mg/kg) foi capaz de reduzir o edema de pata induzido por CFA, com inibição de  $53 \pm 16\%$  para o Celecoxib, e  $44 \pm 7\%$ ,  $45 \pm 9\%$ ,  $46 \pm 12\%$ ,  $46 \pm 14\%$  e  $48 \pm 16\%$  para o composto **13c**, **13d**, **13f**, **13h** e **13i**, respectivamente, em 2 h após a administração, em comparação com os animais tratados com o veículo (Figura 2B). Semelhante ao efeito anti-hiperalgésico, realizamos curvas de tempo-resposta (de 1 h até 24 h após o tratamento) e curvas dose-resposta (30-300 mg/kg, p.o.) para os efeitos anti-edematogênicos do Celecoxib e do composto **13d**. Ambos

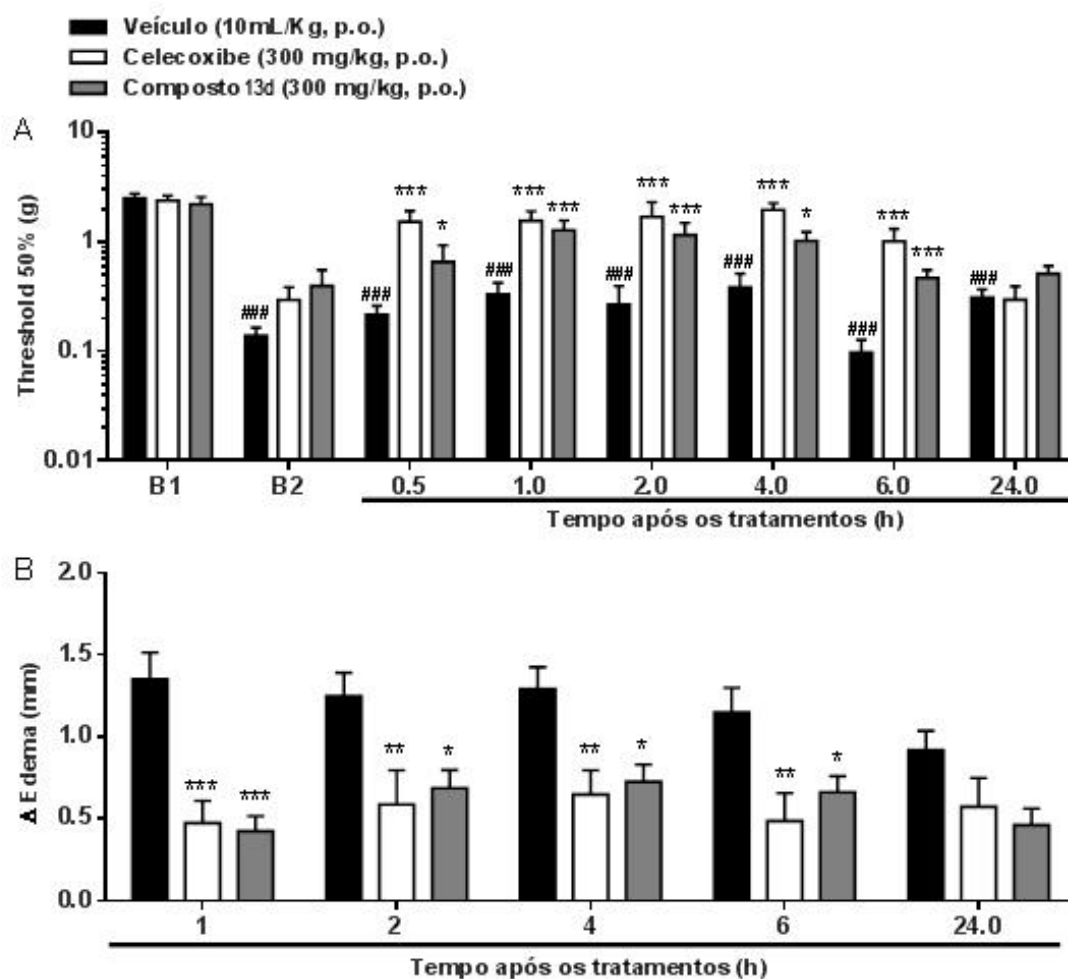
Celecoxib e composto **13d** promoveram uma redução do edema da pata a partir de 1h até 6h após suas respectivas administrações, em comparação com o grupo tratado com veículo (Figura 2B). Para a curva de dose-resposta, tanto o Celecoxib e o composto **13d** foram apenas capazes de reduzir o edema da pata somente na maior dose (300 mg/kg) (Figura 3B). Ao contrário do efeito anti-hiperalgésico, o efeito anti-edematogênico do composto pirazolínico não foi observado em trabalhos prévios. É provável que as diferenças entre os nossos resultados e os resultados anteriormente observados são devido à dose utilizada, uma vez que a dose que apresentou efeito anti-edematogênico em nosso estudo é mais elevada do que a dose utilizada por outros autores.

### **3.3. Efeito dos tratamentos sobre a atividade locomotora**

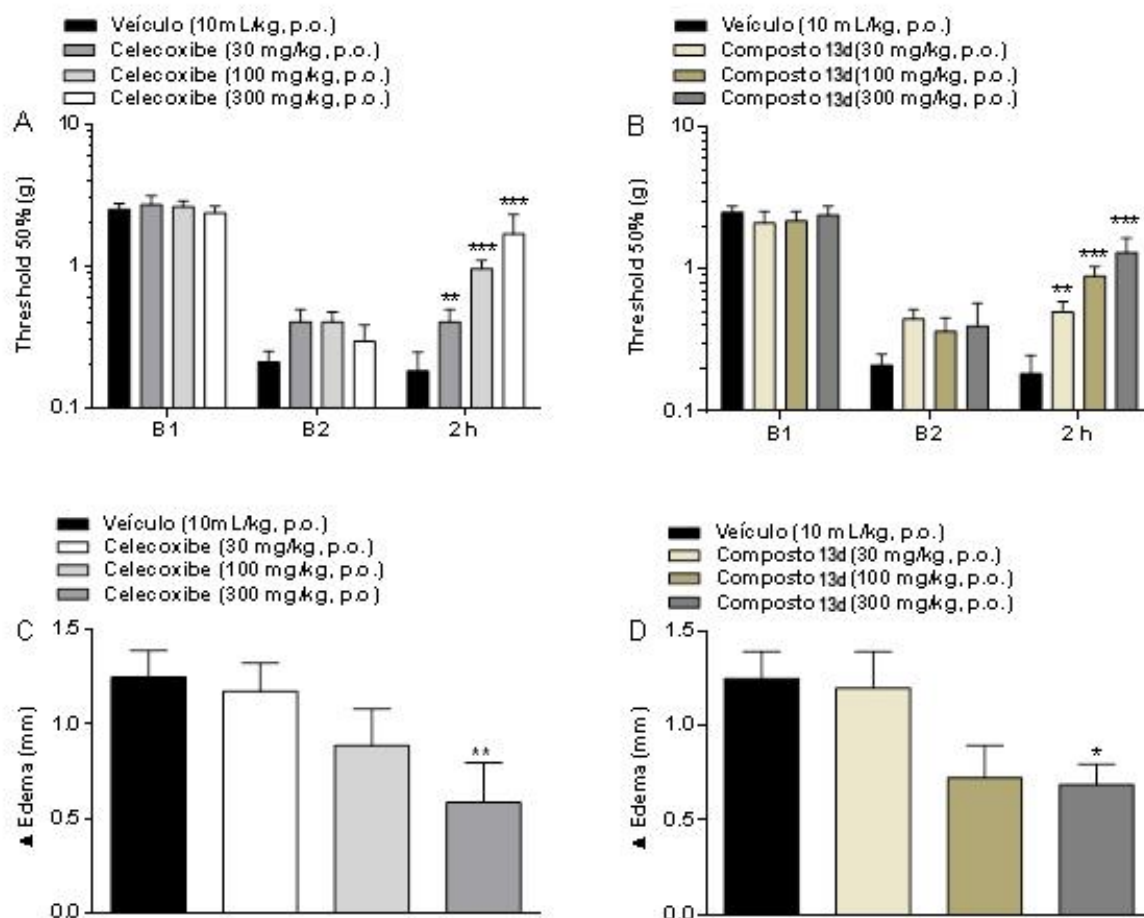
O tratamento dos animais com os novos derivados pirazolínicos (300 mg/kg, p.o.) ou Celecoxib (300 mg/kg, p.o.) não alterou a atividade locomotora espontânea quando avaliada no teste de campo aberto (Tabela 1), nem a atividade locomotora forçada avaliada no teste do rotarod (dados não mostrados), quando comparado com o grupo veículo. Estes resultados indicam que o efeito anti-hiperalgésico apresentada pelos novos compostos pirazolínicos não estava relacionado à deficiência motora, pois a locomoção dos animais não foi alterada.



**Figure 1.** Efeito antinociceptivo e antiedematogênico do veículo (10 mL/kg, p.o.), Celecoxib (300 mg/kg, p.o.) ou novos derivados pirazolínicos (300 mg/kg, p.o.), na hiperalgesia mecânica (A) e no edema de pata (B) induzido por CFA em camundongos 2 h após os tratamentos. Os dados representam a média + S.E.M. para 6-7 animais. ### $P < 0.001$  quando comparado com o limiar basal (B1; antes da injeção do CFA); ANOVA de uma via seguida pelo teste de Dunnett's. O ponto B2 no eixo x representa a hiperalgesia mecânica avaliada imediatamente antes do tratamento e 48 h depois da injeção do CFA. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  e \*\*\* $P < 0.001$  quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de duas vias seguida pelo teste de Tukey para (A) e ANOVA de uma via seguido pelo teste de Dunnett para (B).



**Figure 2.** Curva tempo-resposta para os efeitos antinociceptivos e anti-edematogênicos do veículo (10 mL/kg, p.o.), Celecoxib (300 mg/kg, p.o.) ou Composto **13d** (300 mg/kg, p.o.), na hiperalgesia mecânica (A) e no edema de pata (B) induzido por CFA em camundongos. Os dados representam a média + S.E.M. para 6-7 animais. ### $P < 0.001$  quando comparado com o limiar basal (B1; antes da injeção do CFA); ANOVA de uma via seguido pelo teste de Dunnett's. O ponto B2 no eixo x representa a hiperalgesia mecânica avaliada imediatamente antes do tratamento com as drogas e 48 h depois da injeção do CFA. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  e \*\*\* $P < 0.001$  quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey's.



**Figure 2.** Curva dose-resposta para os efeitos antinociceptivos e anti-edematogênico do veículo (10 mL/kg, p.o.), Celecoxib (300 mg/kg, p.o.) ou Composto **13d** (300 mg/kg, p.o.), na hiperalgesia mecânica (A) e no edema de pata (B) induzido por CFA 2 h depois dos tratamentos. Os dados representam a média + S.E.M. para 6-7 animais.  $###P < 0.001$  quando comparado com o limiar basal (B1; antes da injeção do CFA); ANOVA de uma via seguida pelo teste de Dunnett's. O ponto B2 no eixo x representa a hiperalgesia mecânica avaliada imediatamente antes do tratamento e 48 h depois da injeção do CFA.  $**P < 0.01$  e  $***P < 0.001$  quando comparado com o grupo veículo; ANOVA de duas vias seguida do teste de Tukey's.

**Tabela 1.** Efeito dos novos derivados pirazolínicos (300 mg/kg, p.o.), Celecoxib (300 mg/kg, p.o.) ou veículo (10 mL/kg, p.o.) na atividade locomotora espontânea 2 h após os tratamentos.

Tratamentos (300 mg/kg, p.o.)	Função Motora (número de cruzamentos)
Veículo (10 mL/Kg, p.o.)	37.0 ± 1.8
Celecoxib	50.0 ± 7.9
Composto <b>13c</b>	47.0 ± 5.3
Composto <b>13d</b>	38.7 ± 7.3
Composto <b>13e</b>	30.5 ± 10.6
Composto <b>13f</b>	40.0 ± 7.5
Composto <b>13g</b>	38.5 ± 7.3
Composto <b>13h</b>	36.0 ± 4.1
Composto <b>13i</b>	50.7 ± 8.8

Diferenças significativas não foram observadas entre os grupos (ANOVA de uma via seguida de teste de Tukey's). Os dados representam a média ± S.E.M. para 4-5 animais.



## **ANEXO B**

**Resultados da avaliação citotóxica *in vitro* das 1-(3-aryl-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas 7a-d(l-s) frente a diferentes linhagens tumorais humanas, realizadas no Laboratório de Genética Toxicológica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)**

## 1. Avaliação do potencial citotóxico das 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas 7a-d(l-s)

O potencial citotóxico das 1-(3-*aril*-4,5-diidroisoxazol-5-il)-metil-4-trialometil-1*H*-pirimidin-2-onas foi avaliado a partir de um “screening” inicial envolvendo quinze isoxazoilpirimidinonas diferentes frente a seis linhagens celulares (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Células de mamíferos utilizadas nos ensaios de citotoxicidade

Células	Patologia
MRC5	Fibroblasto/normal
MCF7	Adenocarcinoma de mama
HepG2	Hepatocarcinoma
HCT116	Carcinoma de cólon
T24	Câncer de bexiga
CACO - 2	Adenocarcinoma de cólon

Para a avaliação da citotoxicidade das isoxazoilpirimidinonas selecionadas, utilizou-se o ensaio de Azul de Trypan de acordo com *Viau et al.* (2009). O Azul de Trypan é um corante que penetra no interior das células que perderam a integridade da membrana plasmática. Foram coletados 10 µL da suspensão celular e, juntamente, com 10 µL do corante Azul de Trypan, foram dispensados em câmara de Neubauer. No quadrante central foi realizada a contagem das células coradas e não coradas em azul. O cálculo do número de células viáveis foi baseado no percentual da divisão do número de células não coradas (vivas) pelo número total de células contadas (coradas e não coradas).

Após a obtenção dos dados, os mesmos foram analisados estatisticamente através do programa Prizm (Graphpad – V. 5) utilizando o teste ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três experimentos independentes e foram considerados estatisticamente diferentes quando apresentar um  $p \leq 0,05$ .

Os dados de citotoxicidade foram mais pronunciados para os compostos **7a(l)**, **7a(s)** e **7b(n)** (**Tabela 2**; **Fig. 1-6**).

**Tabela 2.** Atividade citotóxica das isoxazoilpirimidinonas **7a-d(l-s)** nas linhagens de mamíferos

Comp.	IC <sub>50</sub> (µM) <sup>a</sup> ± SD					
	Índice de Seletividade (SI) <sup>b</sup>					
	MRC5	MCF7	HepG2	T24	HCT116	CACO - 2
7a(l)	7,43	7,09	1,04 (SI:7,1)	5,10	4,15	> 10
7a(m)	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
7a(o)	8,43	> 10	> 10	> 10	7,21	4,95
7a(s)	8,35	6,02	6,77	8,50	5,27	1,37 (SI:6,09)
7a(p)	7,67	4,30	> 10	> 10	> 10	> 10
7a(q)	6,78	5,89	8,21	9,02	6,91	5,84
7b(l)	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
7b(m)	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
7b(n)	5,85	7,99	6,03	1,29 (SI:4,5)	8,54	4,98
7b(o)	6,25	> 10	5,99	> 10	8,96	> 10
7b(p)	7,45	> 10	7,03	> 10	> 10	> 10
7b(q)	6,25	> 10	7,87	> 10	> 10	> 10
7b(r)	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
7c(q)	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
MXT <sup>c</sup>	2,88	0,87	3,5	2,50	0,61	2,4

<sup>a</sup>Concentração do composto necessária para inibir 50% do crescimento celular após 24 h de tratamento. <sup>b</sup>Índice de Seletividade (*in vitro*): IC<sub>50</sub> na MRC5 /IC<sub>50</sub> na linhagem tumoral. <sup>c</sup>Mitoxantrone (MXT) usada como controle positivo.

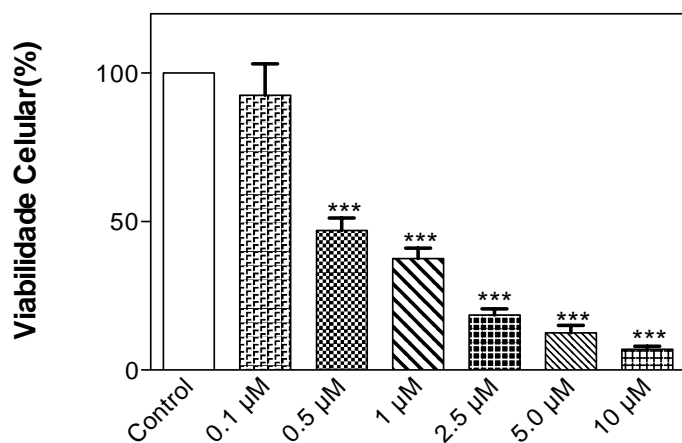


Fig. 2 Atividade antiproliferativa do composto **7b(o)** na linhagem T24.

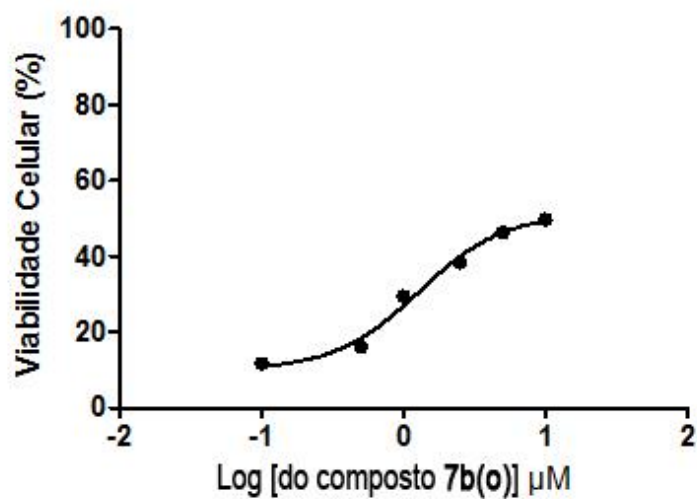


Fig. 3 Curva não linear do composto **7b(o)**, usando os dados de viabilidade expressos na figura 5.

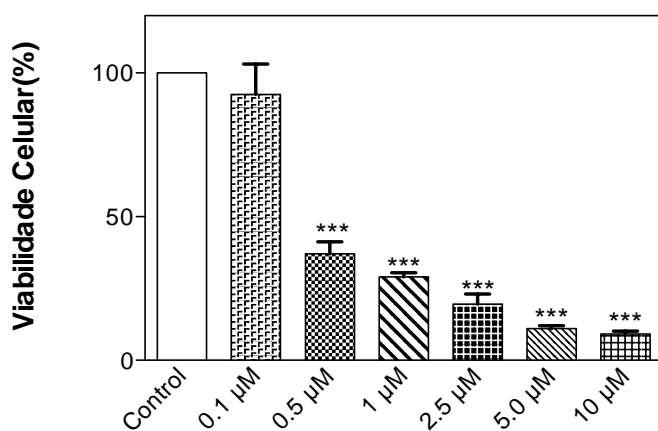


Fig. 4 Atividade antiproliferativa do composto **7a(l)** na linhagem HepG2.

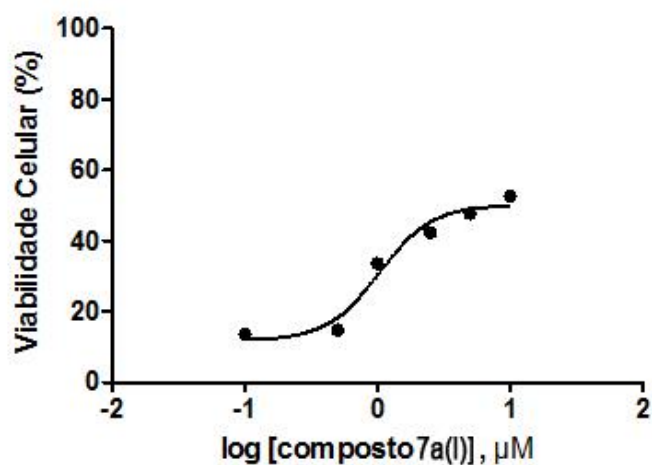


Fig. 5 Curva não linear do composto **7a(l)**, usando os dados de viabilidade expressos na figura 3.

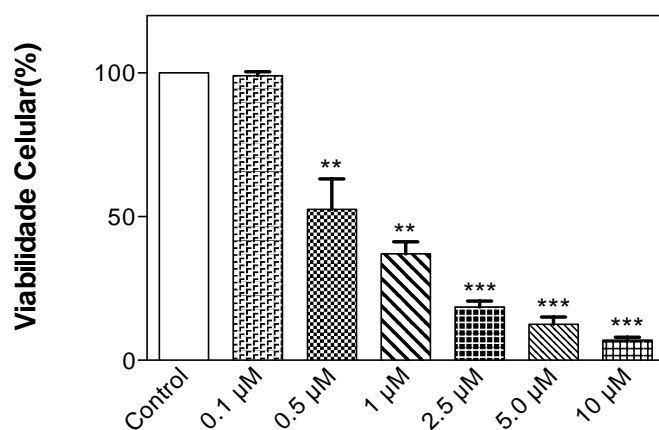


Fig. 6 Atividade antiproliferativa do composto **7a(s)** na linhagem CACO – 2.

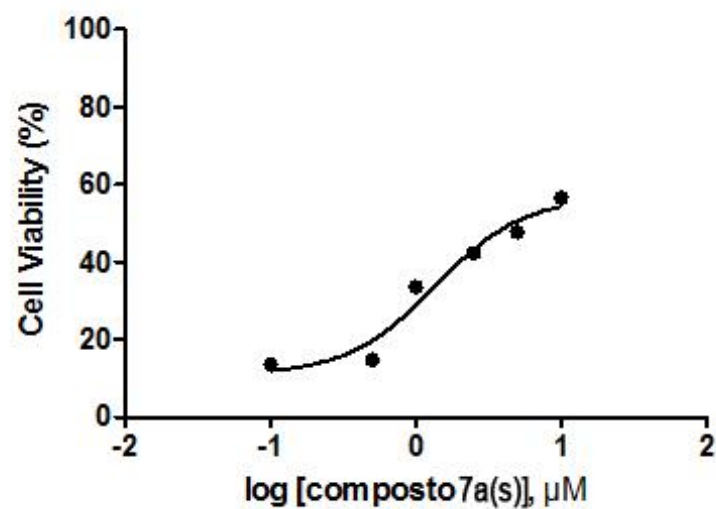
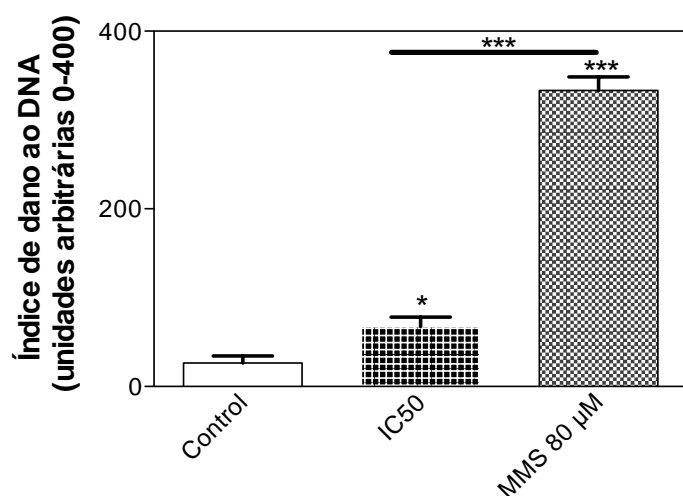
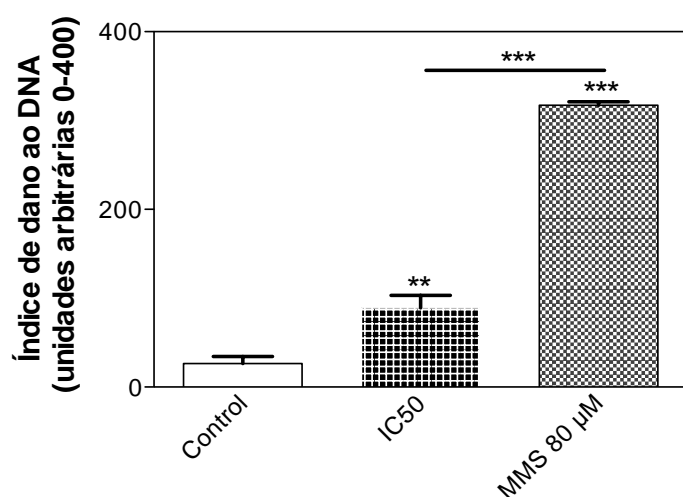


Fig. 7 Curva não linear do composto **7a(s)**, usando os dados de viabilidade expressos na figura 1.

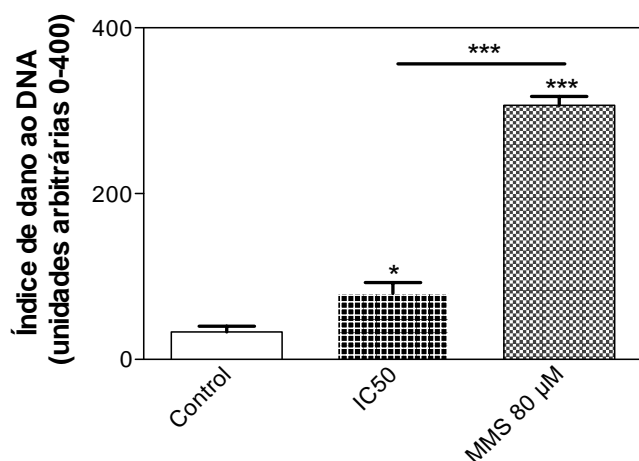
Para avaliar o potencial genotóxico dos compostos **11c**, **14a** e **14e** utilizou-se o ensaio cometa na versão alcalina. O ensaio Cometa alcalino foi realizado conforme descrito por Singh *et al.* (1988) com pequenas modificações (Hartmann e Speit, 1997). As lâminas foram então coradas com nitrato de prata conforme descrito por Nadin *et al.* (2001) e analisadas em microscópio óptico. Os danos foram classificados em função do tamanho da cauda em relação à cabeça (núcleo), sendo estabelecidos quatro tipos de classes (Collins *et al.* 1995; Burlinson *et al.* 2007).



**Fig. 8** Genotoxicidade do composto **7b(o)** na linhagem *T24*. Metilmetano sulfonato usado como controle positivo.

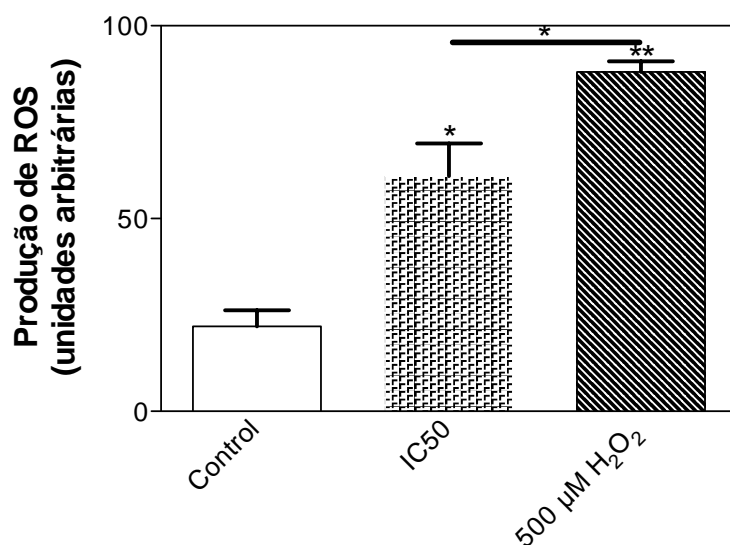


**Fig. 9** Genotoxicidade do composto **7a(l)** na linhagem *HepG2*. Metilmetano sulfonato usado como controle positivo.

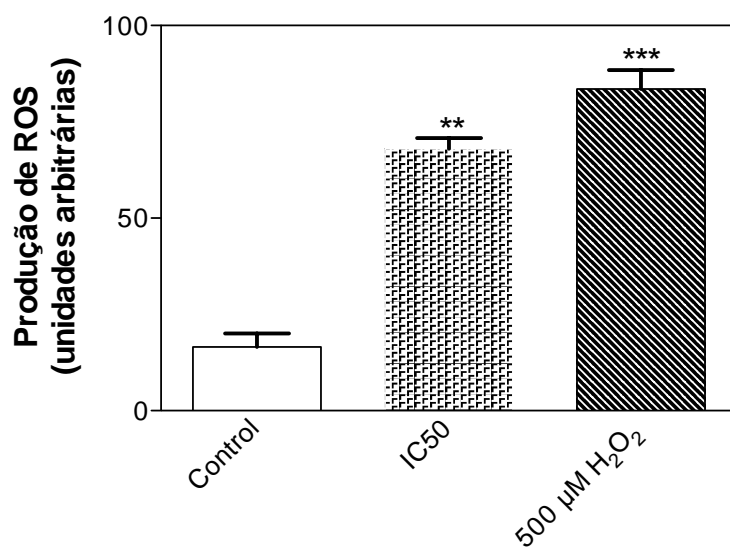


**Fig. 10** Genotoxicidade do composto **7a(s)** na linhagem CACO-2. Metilmetano sulfonato usado como controle positivo.

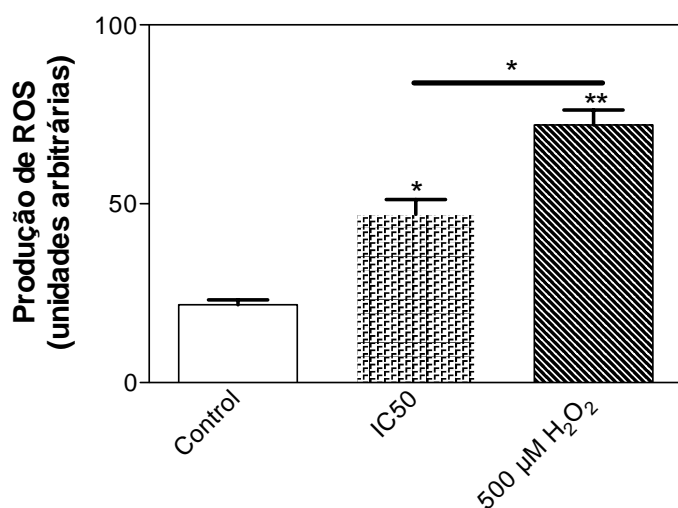
Para a medida Intracelular de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) o método de medição foi através do ensaio com diclorofluoreceína diacetato (DCFH-DA) por citometria de fluxo (Boissy *et al.*, 1989).



**Fig. 11** Indução da produção de ROS nas células T24 pelo composto **7b(o)**. Peróxido de Hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) usado como controle positivo.



**Fig.12** Indução da produção de ROS nas células HepG2 pelo composto **7a(l)**. Peróxido de Hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) usado como controle positivo.

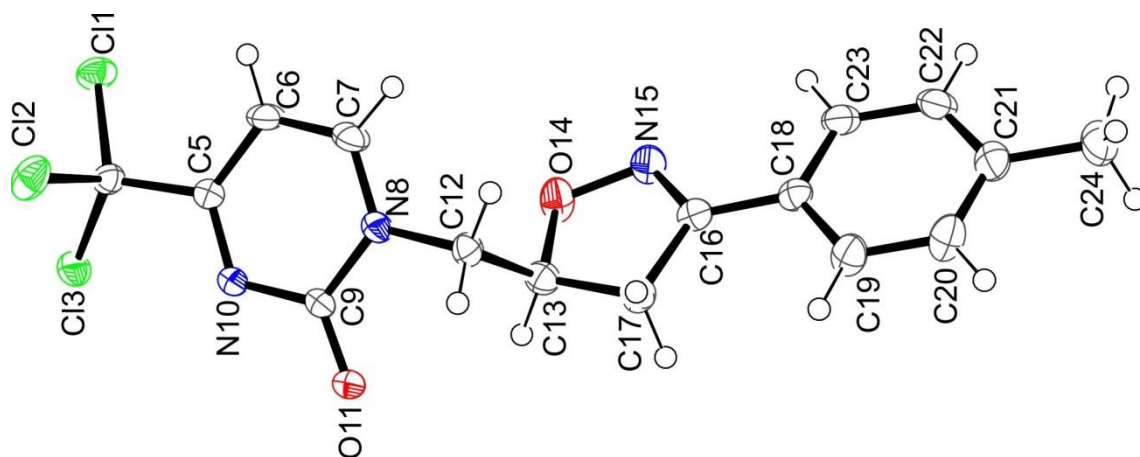


**Fig. 13** Indução da produção de ROS nas células CACO-2 pelo composto **7a(s)**. Peróxido de Hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) usado como controle positivo.

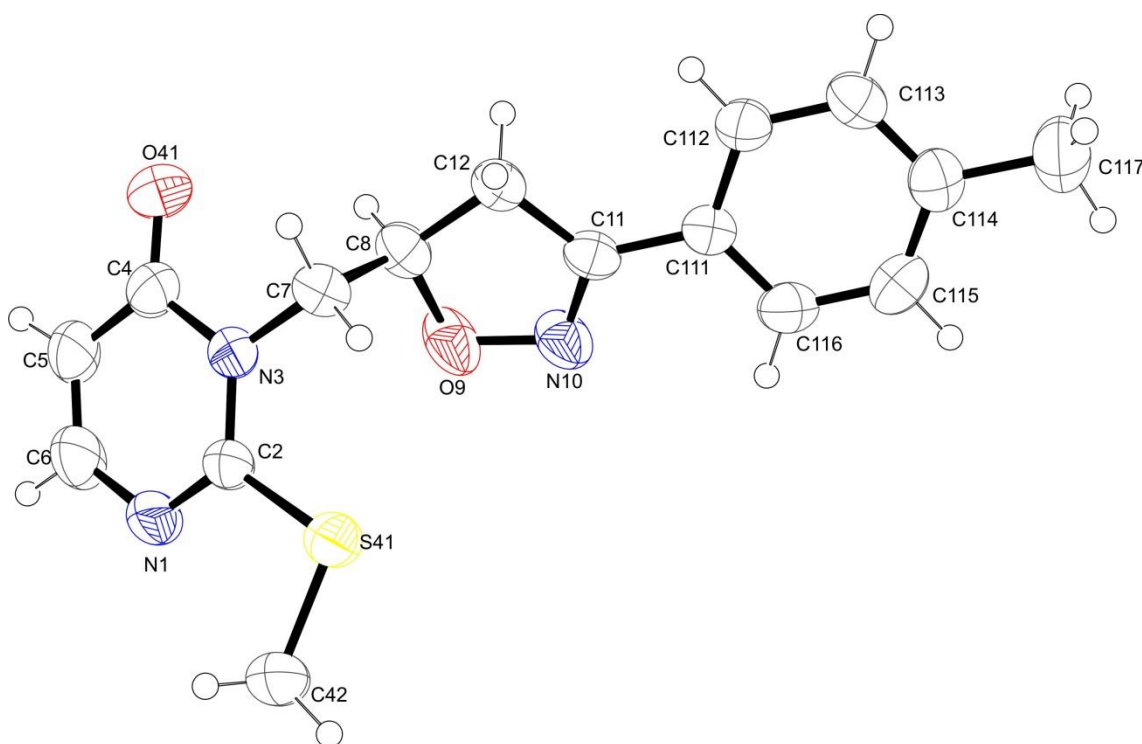


## **ANEXO C**

**ORTEP das estruturas moleculares, obtidos por difratometria de raios-X.**



**Figura 249.** ORTEP da estrutura molecular da 1-((3-(*p*-toluyl)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)-4-(triclorometil)pirimidin-2(1*H*)-ona (**7a(o)**) obtido a partir de medidas cristalográficas



**Figura 250.** ORTEP da estrutura molecular da 2-(metiltio)-3-((3-(*p*-toluyl)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)pirimidin-4(3*H*)-ona (**9a(o)**) obtido a partir de medidas cristalográficas