

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE NOVAS 4-ACIL-SEMICARBAZIDAS E 1,2,4-TRIAZÓIS
ISOXAZOLÍNICOS COM POTENCIAIS ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

MARLENE SARAIVA DE ARAÚJO NETA

RECIFE – 2014

MARLENE SARAIVA DE ARAÚJO NETA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco para a obtenção do Título de Mestre em Inovação Terapêutica.

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Araújo Neta, Marlene Saraiva de

Síntese de novas 4-Acil-semicarbazidas e 1,2,4-triazóis isoxazolínicos com potenciais atividades biológicas/Marlene Saraiva de Araújo Neta. – Recife: O Autor, 2014.

117 f.: il.

Orientador: Antônio Rodolfo de Faria

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas. Pós-graduação em Inovação Terapêutica, 2014.

Inclui referências e anexos

1. Química farmacêutica 2. Farmacologia. Faria, Antônio Rodolfo de (orient.)
II. Título.

615.19

CDD (22.ed.) UFPE/CCB-2015-047

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Prof^a. Dr^a. Maria Eduarda Lacerda de Larrazabal

VICE- DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Prof^a. Dr^a. Oliane Maria Correia Magalhães

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade

**VICE- COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA**

Recife, 26 de fevereiro de 2014.

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 26 de fevereiro de 2014, cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E PRIMEIRO EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria (Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

SEGUNDO EXAMINADOR INTERNO: Profa. Dra. Maria do Carmo Alves de Lima (Departamento de Antibióticos – Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

PRIMEIRO EXAMINADOR EXTERNO: Profa. Dra. Elba Lúcia Cavalcanti Amorim (Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco)

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha família, em especial ao meu avô Fernando Araújo
(*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois, ele é o mentor de tudo em nossas vidas. Agradeço a minha Santa de devoção, Nossa Senhora das Graças que sempre intercedeu por mim.

Agradeço aos meus pais, Paulo e Nilza por me fazerem ser quem sou. Foram eles quem me deram os alicerces de ser quem verdadeiramente sou. Obrigada!

Agradeço as minhas irmãs Mágda e Maísa por sempre estarem ao meu lado e por me aguentarem apesar de tudo.

Agradeço a minha Vovó Gertrudes por cuidar tão bem de mim, até melhor que eu mesma. Por estar sempre presente nos momentos fáceis e difíceis da jornada e pelos conselhos sábios nos momentos mais oportunos.

Agradeço imensamente ao meu vovô Fernando (*in memoriam*) exemplo imenso de sabedoria. Agradeço a confiança depositada em mim, sem ele eu não estaria aqui.

Agradeço ao meu namorado Victor, por estar sempre ao meu lado me dando amor e força pra superar as dificuldades da jornada e as broncas dadas nas horas certas. Tudo isto me ajuda a traçar e conquistar meus objetivos.

Agradeço ao Prof^o Antônio Rodolfo de Faria pela oportunidade de estar em seu grupo de pesquisa, por todo o conhecimento transmitido ao longo de todos esses anos.

Agradeço aos amigos Adriano Carlos e Lucas Silva que foram contemporâneos a mim durante a graduação, na iniciação científica e no mestrado, espero que esta nossa parceria dure muitos anos. Não menos importante, agradeço também aos outros membros que já foram e os que ainda são do LASOF que muito me ajudaram durante todo o desenvolvimento do trabalho: Charles Mendes, Eduarda Karynne, Helen Aguiar, Jéssica Mesquita, Maria Leilane, Natanael bezerra, Ronmilson Marques, Rosiel Santos, Valderes de Almeida.

Agradeço as minhas amiguinhas Jannieres Darc e Vanessa Xavier pela força durante todo esse tempo e pelas broncas dadas nas horas certas. Pelos conhecimentos compartilhados nas nossas “pequeninas” discursões de mecanismos espectros e reações.

Agradeço aos meus colegas de turma da graduação, em especial aos amigos Alice Maciel, Charles Fernandes, Daniel da Mota, Danilo Cândido, Gevânio Filho.

Agradeço aos meus colegas de turma no mestrado Antônio Sérgio, Luana Mariz, Jamilka Leopoldina.

Agradeço aos funcionários da Central Analítica do DQF-UFPE pelas análises realizadas em especial Abene Ribeiro e Eliete Barros. Agradeço também ao técnico Lourenço do (Pedro Rolim) pelas análises de infra-vermelho.

"É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfo e glória, mesmo expondo-se à derrota, do que formar fila com os pobres de espírito, que não gozam muito e nem sofrem muito, porque vivem na penumbra cinzenta que não conhece nem vitória nem derrota."

Theodore Roosevelt

RESUMO

Araújo Neta, M. S. Síntese de novas 4-acil-semicarbazidas e 1,2,4-triazóis isoxazolínicos com potenciais atividades biológicas. 2014. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Na literatura, existem inúmeros trabalhos com moléculas que possuem o núcleo 2-isoxazolina, como também moléculas que possuem os núcleos 4-acil-semicarbazida e 1,2,4-triazol. Não apenas trabalhos químicos para síntese destes grupos, mas, trabalhos com atividades farmacológicas, como antifúngica, antimicrobiana, anticonvulsivante, antinociceptiva, dentre outras atividades são amplamente discutidas. Desta forma, 5 novos derivados hibridizados com os núcleos citados foram sintetizados, porém o 1,2,4-triazol isoxazolínico sofreu degradação. A rota sintética consiste primeiramente na síntese do núcleo 2-isoxazolina azabicíclica, que foi realizada em duas partes, a partir da cicloadição 1,3-dipolar de enecarbamatos e enamidas endocíclicas com o *N*-óxido de nitrila CEFNO. As enemidas e enecarbamatos foram sintetizados tanto pelo método convencional já utilizado no grupo de pesquisa como pelo método novo utilizando o aparelho de ultrassom. Os cicloadutos advindos da cicloadição com os enecarbamatos sofreram desproteção do N5 por hidrólise ácida com o ácido trifluoroacético ou hidrogenólise e em seguida ocorreu a reação de *N*-benzoilação. Na cicloadição com enamidas endocíclicas e o *N*-óxido de nitrila CEFNO algumas etapas são diminuídas e o produto obtido já é a isoxazolina azabicíclica *N*-benzoílada. Posteriormente, estes produtos reagem com a hidrazina 80%, formando as respectivas hidrazidas *N*-benzoíladadas que sofrem uma reação de condensação com o isocianato de *p*-clorofenila formando as 4-acil-semicarbazidas isoxazolínicas. Por fim, a ciclização da 4-acil-semicarbazida em meio básico foi realizada formando o 1,2,4-triazol isoxazolínico azabicíclico. Todos os novos produtos foram identificados e caracterizados por meio de espectrometria do Infravermelho e espectroscopia do RMN de ¹H e ¹³C Os testes biológicos, atividade antinociceptiva e antimicrobiana, das novas 4-acil-semicarbazidas e 1,2,4-triazol ficam como perspectiva deste trabalho.

Palavras-chave: 2-isoxazolininas. Cicloadição. 4-acil-semicarbazidas. 1,2,4-triazol

ABSTRACT

Araújo Neta, M. S. Synthesis of new 4-acyl-semicarbazides and 1,2,4 triazoles isoxazolínics with potential biological activities. Dissertation (Master). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

In literature, there are numerous studies which have molecules with 2-isoxazoline core, as well as molecules possessing the 4-acyl semicarbazide cores and 1,2,4-triazole. Not only chemical works for synthesis of these groups, but works with pharmacological activities such as antifungal, antimicrobial, anticonvulsant, antinociceptive and other activities are widely discussed. Thus, five new derivatives hybridized with the above cores were synthesized, but the 1,2,4-triazole isoxazolínico suffered degradation. The first synthetic pathway consists in the synthesis of 2-isoxazoline core azabicyclic, which was performed in two parts from the 1,3-dipolar cycloaddition of enecarbamatos and enamides with the endocyclic *N*-oxide CEFNO nitrile. The enemidas and enecarbamates were synthesized by both the conventional method already used in the research group as the new method using the ultrasonic apparatus. The cicloadutos arising from cycloaddition with enecarbamates N5 underwent deprotection by the acid hydrolysis with trifluoroacetic acid or hydrogenolysis and then place the *N*-benzoylation reaction. In endocyclic cycloaddition with enamides and nitrile *N*-oxide CEFNO some steps are reduced and the product is already obtained the azabicyclic *N*-benzoylated isoxazoline. Subsequently, these products are reacted with 80% hydrazine to form the corresponding hydrazides *N*- benzoíladas which undergo condensation reaction with *p*-clorofenila isocyanate to form the 4-acyl-semicarbazides isoxazolínicas. Finally, cyclization of the 4-acyl semicarbazide was carried out in basic medium to form the 1,2,4-triazole azabicyclic isoxazolínico. All new products were identified and characterized using infrared spectrometry and spectroscopy of ¹H NMR and ¹³C. Biological tests, antinociceptive and antimicrobial activity, new 4-acyl-semicarbazides and 1,2,4-triazole are as of this perspective work.

Keywords: 2-isoxazolines. Cycloaddition. 4-acyl-semicarbazides. 1,2,4-triazole

LISTA DE FIGURAS

Figura 01.	Moléculas híbridas com os grupos 2-isoxazolina e 1,2,4-triazol e 2-isoxazolina e semicarbazida.	22
Figura 02.	Tipos de isoxazolina: 2-isoxazolina, 3-isoxazolina e 4-isoxazolina.	24
Figura 03.	Moléculas com núcleo 2-isoxazolina que possuem atividade descrita na literatura.	25
Figura 04.	Tipos de dipolo.	26
Figura 05.	Representação da diferença de energia entre os Orbitais Moleculares de Fronteira.	27
Figura 06.	Aminoácidos sintetizados por Pinto <i>et al.</i>	27
Figura 07.	Isoxazolinias sintetizadas por Almeida <i>et al.</i>	29
Figura 08.	Isoxazolinias hibridizadas com a funcionalidade hidrazona.	30
Figura 09.	Amida isoxazolinica sintetizada pelo método de cicloadição 1,3-dipolar.	31
Figura 10.	Análogos lineares dos 1,2,4-triazóis: semicarbazidas.	31
Figura 11.	Semicarbazida e 1,2,4-triazol sintetizado por Pitucha <i>et al</i> em 2010.	32
Figura 12.	Semicarbazidas com atividade biológica.	33
Figura 13.	Tipos de triazóis.	33
Figura 14.	Fármacos que contém o grupo 1,2,4-triazol e que já são comercializados.	34
Figura 15.	Moléculas naturais com o núcleo 1,2,4-triazol.	35
Figura 16.	1,2,4-triazol sintetizado por Koparir <i>et al.</i>	36
Figura 17.	Posições que o grupamento protetor Boc pode ocupar em proximidade ao grupo 2-isoxazolina azabicíclica.	53
Figura 18.	Mecanismo de síntese das 4-acil-semicarbazidas 66 .	57
Figura 19.	Espectro no Infravermelho de 66d (ATR).	58
Figura 20.	Espectro de RMN ¹ H (300Hz, DMSO, 26°C) da 4-acil-semicarbazida 66d .	60
Figura 21.	Espectro de RMN ¹³ C (75Hz, DMSO, 26°C) da 4-acil-semicarbazida 66d .	61

LISTA DE FIGURAS

(continuação)

- Figura 22.** Formação do triazol isoxazolínico. 61
- Figura 23.** CCD da reação de ciclização da 4-acil-semicarbazida **64b** em acetato de etila puro 62
- Figura 24.** Análise do espectro de RMN ^1H do provável 1,2,4-triazol isoxazolínico **67b** em DMSO-d. 63

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01.	Esquema geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar.	25
Esquema 02.	Tipos de mecanismo.	26
Esquema 03.	Síntese de 2-isoxazolininas descrita por Kohler e Stone.	28
Esquema 04.	Síntese de 2-isoxazolininas a partir de cetonas α,β -insaturada.	28
Esquema 05.	Síntese de 2-isoxazolininas descrita por Kumar e Kaushik.	29
Esquema 06.	Esquema geral da síntese de semicarbazidas utilizando isocianato.	32
Esquema 07.	Esquema geral da síntese de semicarbazidas utilizando o hidrato de hidrazina.	32
Esquema 08.	Sulfonamidas triazólicas que possuem atividades antibacteriana e antifúngica.	36
Esquema 09.	Síntese do triazol utilizando hidrazinacarboxilato.	37
Esquema 10.	Síntese do grupo triazol utilizando hidrato de hidrazina em excesso.	37
Esquema 11.	Síntese do antibiótico esramicin.	38
Esquema 121.	Síntese de 1,2,4-triazóis utilizando energia fornecida pela irradiação por microondas.	39
Esquema 13.	Síntese do grupamento 1,2,4-triazol a partir de derivados da tiuréia e da uréia.	40
Esquema 14.	Síntese do grupo triazol utilizando Ag_2CO_3 .	40
Esquema 15.	Rota sintética para obtenção das 4-acil-semicarbazidas e triazóis isoxazolínicos aza-bicíclicos ($\text{R}_1 = \text{Cl}, \text{F}, \text{NO}_2, \text{t-Bu}$).	44

LISTA DE TABELAS

- Tabela 01.** Rendimentos obtidos na síntese de *N*-benzoil enamidas *p*-substituídas obtidas pelo método da co-destilação do trímero **53**. 50
- Tabela 02.** Rendimentos obtidos na síntese de *N*-benzoil enamidas *p*-substituídas obtidas sob sonicação. 51
- Tabela 03.** Rendimentos obtidos na cicloadição 1,3-dipolar de *N*-benzoil enamidas *p*-substituídas **61** com o “CEFNO”. 54
- Tabela 04.** Rendimentos obtidos na síntese das hidrazidas *p*-substituídas **62**. 55
- Tabela 05.** Rendimentos obtidos na reação de condensação das hidrazidas **62** com o isocianato de *p*-cloro fenila **63**. 56

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ADME-Tox - absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade

ATR – Reflectância Total Atenuada

(Boc₂)O – Di-*terc*-butildicarbonato

CBZ – Cloroformato de Benzila

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CEFNO – Óxido de carboetoxiformonitrila

DMSO – Dimetilsulfóxido

FOM - Orbitais Moleculares de Fronteira

HOMO - Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

IASP - Associação Internacional para Estudo da Dor

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada

IV - Infravermelho

LUMO - Orbital Molecular Não Ocupado de Menor Energia

QSAR - Relação Estrutura Atividade Quantificados

QSAR-2D - Relação Estrutura Atividade Quantificados Bidimensional

QSAR-3D - Relação Estrutura Atividade Quantificados Tridimensional

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

TEA - Trietilamina

TFA – Ácido trifluoroacético

THF – Tetraidrofurano

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.	20
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.	23
2.1.	ISOXAZOLINAS.	24
2.1.1.	Cicloadição 1,3-dipolar e a síntese de 2-isoxazolininas.	25
2.1.2.	Trabalhos precedentes no grupo de pesquisa, envolvendo 2-isoxazolininas.	29
2.2.	SEMICARBAZIDAS.	31
2.2.1.	Síntese e atividade biológica de semicarbazidas.	31
2.3.	TRIAZÓIS.	33
2.3.1.	Ocorrência Natural de triazóis.	34
2.3.2.	Síntese e atividade biológica de triazóis.	35
3.	OBJETIVOS.	41
4.	METODOLOGIA.	43
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.	46
5.1.	Síntese do trímero da 1-pirrolina 55 .	47
5.2.	Síntese dos materiais de partida utilizados na rota sintética.	47
5.2.1.	Síntese do enecarbamato: <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina 56 .	48
5.2.2.	Síntese do enecarbamato <i>N</i> -benzoxicarbonil-2-pirrolina 57 .	48
5.2.3.	Síntese de enamidas endocíclicas.	50
5.2.3.1.	Síntese de enamidas através da co-destilação do trímero 55 .	50
5.2.3.2.	Síntese de enamidas utilizando o aparelho de ultra-som.	51
5.2.4.	Síntese do clorooximidoacetato de etila: precursor do CEFNO 60	51
5.2.5.	Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os enecarbamatos e o CEFNO	52
5.2.6.	Reação de cicloadição utilizando enamidas endocíclicas.	53
5.2.7.	Remoção do grupamento protetor <i>tert</i> -butoxicarbonila de 61a (Hidrólise ácida) e <i>N</i> -benzoilação da isoxazolinina aza-bicíclica desprotegida 62 .	54
5.2.8.	Síntese das hidrazidas 64 , derivadas dos núcleos aza-bicíclicos <i>N</i> -benzoilados 63 .	55
5.2.9.	Síntese de 4-acil-semicarbazidas isoxazolinínicas 66 .	56

5.2.10.	Ciclização da 4-acil-semicarbazida 66b . Obtenção do triazol isoxazolínico 67b .	61
6.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.	64
6.1.	Síntese do trímero da 1-pirrolina.	66
6.2.	Síntese do enecarbamato: <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina 56 .	66
6.3.	Síntese do enecarbamato: <i>terc</i> -benzoxicarbonil-2-piridina 57 .	67
6.4.	Síntese de enamidas endocíclicas.	69
6.4.1.	Síntese da <i>p</i> -NO ₂ -benzoil enamida 58a .	69
6.4.2.	Síntese da <i>p-terc</i> -butil-benzoil enamida 58d .	70
6.4.3.	Síntese da <i>p</i> -cloro-benzoil enamida 58b .	71
6.4.4.	Síntese da enamida <i>p</i> -flúor-benzoil enamida 58c .	72
6.5.	Síntese do clorooximidoacetato de etila.	72
6.6.	Cicloadição 1,3-dipolar do enecarbamato <i>terc</i> -butoxicarbonil-2-pirrolina 56 com o clorooximidoacetato de etila 60 .	73
6.7.	Cicloadição 1,3-dipolar do enecarbamato <i>N</i> -benzoxicarbonil-2-piridina 57 com o clorooximidoacetato de etila 60 .	74
6.8.	Cicloadição 1,3-dipolar da <i>p</i> -nitrobenzoil enamida 58a com o clorooximidoacetato de etila 60 .	75
6.9.	Cicloadição 1,3-dipolar da <i>p</i> -clorobenzoil enamida 58b com o clorooximidoacetato de etila 60 .	77
6.10.	Cicloadição 1,3-dipolar da <i>p</i> -flúorbenzoil enamida 58c com o clorooximidoacetato de etila 60 .	78
6.11.	Cicloadição 1,3-dipolar da <i>p-terc</i> -butilbenzoil enamida 58d com o clorooximidoacetato de etila 60 .	79
6.12.	Remoção do grupamento protetor Boc (Hidrólise ácida).	80
6.13.	Reação de <i>N</i> -benzoilação de 62 .	81
6.13.1.	Reação de <i>N</i> -benzoilação <i>p</i> -nitro.	81
6.13.2.	Reação de <i>N</i> -benzoilação <i>p</i> -cloro.	82
6.14.	Reação de formação do núcleo hidrazida em C3.	83
6.14.1.	Síntese da hidrazida <i>p</i> -nitrobenzoil 64a .	83
6.14.2.	Síntese da hidrazida <i>p</i> -clorobenzoil 64b .	84
6.14.3.	Síntese da hidrazida <i>p</i> -flúorbenzoil 64c .	85
6.14.4.	Síntese da hidrazida <i>p-terc</i> -butilbenzoil 64d .	87

6.15.	Síntese de 4-acil-semicarbazidas substituídas.	88
6.15.1.	Reação de condensação da hidrazida isoxazolínica azabicíclica <i>p</i> -nitrobenzoil 64a com o isocianato de <i>p</i> -cloro fenila 65 .	88
6.15.2.	Reação de condensação da hidrazida isoxazolínica azabicíclica <i>p</i> -clorobenzoil 64b com o isocianato de <i>p</i> -clorofenila 65 .	89
6.15.3.	Reação de condensação da hidrazida isoxazolínica azabicíclica <i>p</i> -flúorbenzoil 64c com o isocianato de <i>p</i> -clorofenila 65 .	90
6.15.4.	Reação de condensação da hidrazida isoxazolínica azabicíclica <i>p</i> - <i>tert</i> -butilbenzoil 64d com o isocianato de <i>p</i> -clorofenila 65 .	91
6.16.	Síntese do 1,2,4-triazol isoxazolínico 65b : ciclização da 4-acil-semicarbazida 64b .	93
7.	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.	94
	REFERÊNCIAS.	96
	ANEXOS.	103

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A química medicinal é uma disciplina baseada na química, que envolve várias outras disciplinas. As ciências biológicas, médicas e farmacêuticas estão inclusas, há a necessidade da interdisciplinaridade diante dos objetivos da química medicinal. Sua finalidade não é apenas a preparação de produtos biologicamente ativos, é também a criação, descoberta, identificação desses compostos, o estudo de seu mecanismo de ação e sua interpretação a nível molecular, como também o melhoramento e potencialização destes produtos através das relações estrutura-atividade (IUPAC, 1998).

Devido ao avanço da Química Medicinal, a descoberta de fármacos, atualmente, passou por muitas transformações: do empirismo de modelos farmacológicos de produtos naturais e seus derivados para modelos baseados na bioquímica detalhada e na compreensão mecanicista deles (Freeman-Cook, Hoffman & Johnson, 2013). Já a otimização de drogas se caracteriza pelo melhoramento estrutural levando em conta várias alternativas, como o bioisosterismo, simplificação molecular e hibridização molecular. Sua finalidade é melhorar a potência desses fármacos como também a viabilidade farmacocinética nos seus parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADME-Tox) (Viegas-Junior *et al*, 2007; Barreiro, 2002; Lima, 2007).

Os estudos de Relação Estrutura Atividade Quantitativos (QSAR) são de extrema importância no planejamento de fármacos e conseqüentemente na Química Medicinal. Pequenas modificações do composto protótipo formando compostos análogos, o aumento da série molecular juntamente com os estudos químicos e biológicos destes, sendo levados a estudos de QSAR bidimensional (QSAR-2D) e tridimensional (QSAR-3D), impulsionam a otimização molecular, pois, estes estudos podem mensurar uma infinidade de substituintes induzem a atividade biológica potencializada, racionalizando a síntese química (Andricopulo, Salum & Abraham, 2009).

Na química medicinal, semicarbazidas são de grande importância. Na literatura, existem inúmeras atividades biológicas descritas para este grupo, como anticâncer (Pitucha & Rzymowskab, 2012), anticonvulsivante (Azam *et al*, 2009; Saravanan *et al*, 2012; Azam *et al*, 2010 & Pitucha *et al*, 2010a), dentre outros efeitos no SNC, antinociceptiva (Pitucha, M. *et al*, 2010a), antibacteriana (Pitucha,

M. *et al*, 2010b). O grupo triazol, formado pela ciclização da semicarbazida, não é menos importante. Este possui descritas na literatura atividades como antibacteriana (Orek *et al*, 2012 & Ezabadi *et al*, 2008), antifúngica (Orek *et al*, 2012; Chen *et al*, 2012 & Ezabadi *et al*, 2008), anticonvulsivante (Shu, B. *et al*, 2013), antitumoral (Sławin'ski, J. *et al*, 2012), antiinflamatória e antinociceptiva (Dundar *et al*, 2007 & Upmanyu *et al*, 2011). Diante destas atividades farmacológicas, juntamente com os resultados do grupo isoxazolina (De Almeida *et al*, 2008; Pirrung *et al*, 2002 & Kai *et al*, 2001), é vislumbrada a potencialidade da atividade antinociceptiva para novas moléculas hibridizadas pela junção da semicarbazida com a 2-isoxazolina, bem como do 1,2,4-triazol (Figura 01).

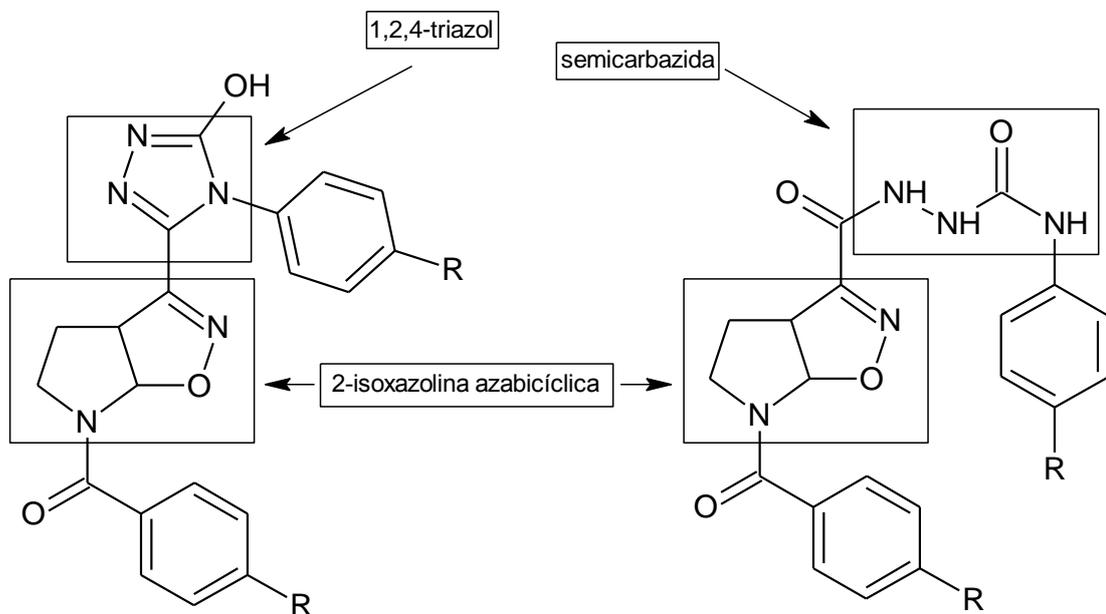


Figura 01. Moléculas híbridas com os grupos 2-isoxazolina e 1,2,4-triazol e 2-isoxazolina e semicarbazida.

Assim sendo, descrevemos a seguir a síntese de novas moléculas híbridas utilizando os núcleos 2-isoxazolina aza bicíclica pirrolidínica, 4-acil-semicarbazida e 1,2,4-triazol, com a finalidade de potencialização das atividades biológicas dos núcleos isolados, como atividade antimicrobiana e antinociceptiva.

2. REVISÃO

BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ISOXAZOLINAS

As isoxazolininas são compostos heteropentacíclicos que possuem um átomo de nitrogênio e um de oxigênio impedindo a continuidade da cadeia carbônica. Existem diferentes tipos de isoxazolininas, onde a mudança consiste apenas na localização da ligação dupla presente no grupo (Figura 02).

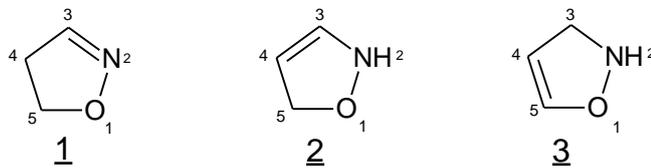


Figura 02. Tipos de isoxazolinina: 2-isoxazolinina 1, 3-isoxazolinina 2 e 4-isoxazolinina 3.

Para a química medicinal, o grupo isoxazolinina é muito importante. Em especial o grupo 2-isoxazolinina 1 devido a sua grande representatividade químico-biológica. Várias atividades são citadas na literatura, como antimicrobiana (Aggarwal, Bansal & Mittal, 2013) antiparasitária (Ozoe *et al*, 2010), antagonista de receptores glutamatérgicos (Pinto *et al*, 2011), antirretroviral (Zhang *et al*, 2012) e antitumoral (Zhang, 2012; Kamal, 2010; Kamal, 2011 & Sadashiva, 2012), anti-inflamatória (Alam *et al*, 2011), antituberculose (Tangallapally, 2007 & Rakesh, 2012), anti-Alzheimer (Rangappa & Basappa, 2005), vasodilatadora, antitrombótica e cardioprotetora (Lukevics, Arsenyan & Veveris, 1998), entre outras (García-Reynaga, 2013). Na Figura 03, estão exemplificadas algumas moléculas que contêm o grupo 2-isoxazolinina e que possuem atividade biológica descrita em literatura.

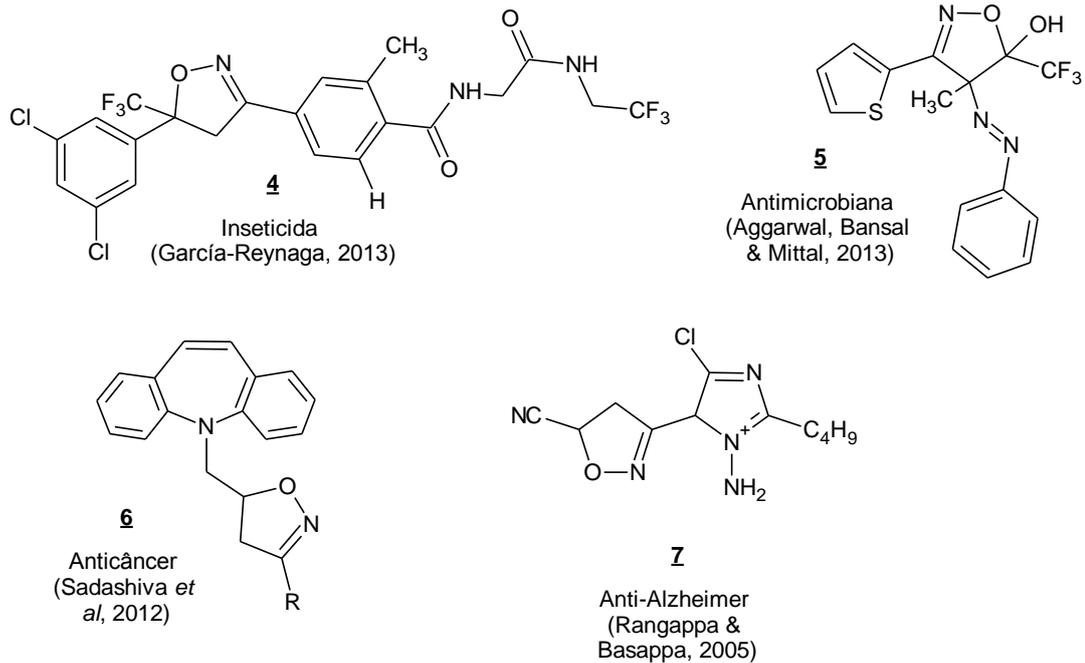
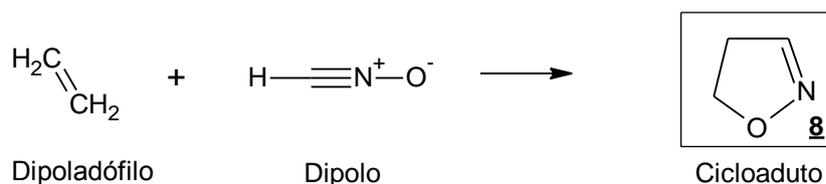


Figura 03. Moléculas com núcleo 2-isoxazolina que possuem atividade descrita na literatura.

2.1.1. Cicloadição 1,3-dipolar e a síntese de 2-isoxazolininas

A cicloadição 1,3-dipolar é um dos métodos mais utilizados para sintetizar compostos heterocíclicos (Kiss, Nonn & Fülöp, 2012). Em especial, um grupo bastante sintetizado por este método é o 2-isoxazolina **8**. Esta reação acontece entre um dipolarófilo, molécula que contém ligação dupla ou tripla (alquenos, alquinos, carbonilas ou nitrilas) e um dipolo (molécula zwitteriônica, agente 1,3-dipolar). O esquema geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar está representado no Esquema 01.



Esquema 01. Esquema geral da reação de cicloadição 1,3-dipolar.

O agente 1,3-dipolar ou dipolo, pode ser de dois tipos, o alil e o propargil (Figura 04). O dipolo do tipo alil possui uma estrutura angular e a hibridização do

átomo central é do tipo sp^2 . No dipolo do tipo propargil o átomo central está com hibridização sp e possui estrutura linear.

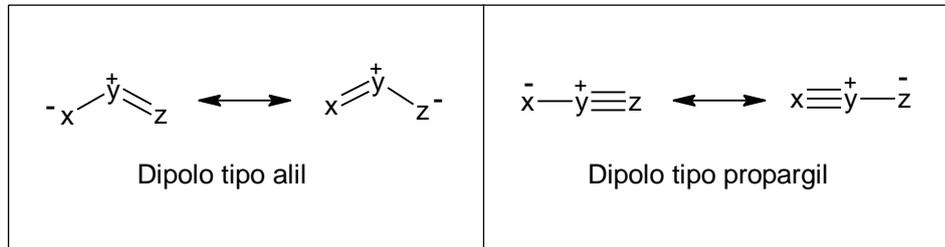
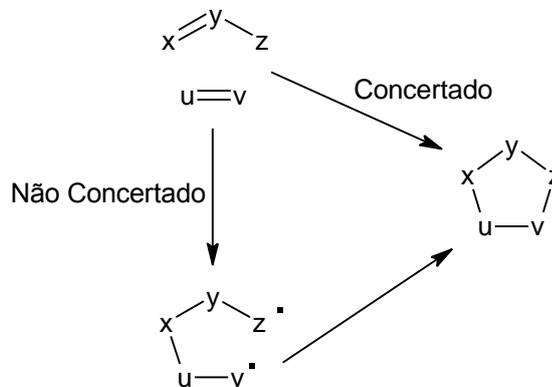


Figura 04. Tipos de dipolo.

Nas reações de cicloadição existem ainda dois tipos de mecanismo ditos concertado e não concertado. No mecanismo concertado a reação acontece em apenas uma etapa, sem passar pela formação de intermediário, como pode ser visto no Esquema 02. Já no mecanismo não concertado, a disposição espacial dos átomos não permite que a reação aconteça em uma só etapa, há a formação de um intermediário, pois, na formação do ciclo uma ligação acontece de cada vez.



Esquema 02. Tipos de mecanismo da cicloadição.

As reações de cicloadição 1,3-dipolar são controladas pelos Orbitais Moleculares de Fronteira (FOM). O Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia (HOMO) do dipolarófilo interage com o Orbital Molecular Não Ocupado de Menor Energia (LUMO) do dipolo. Essa ordem é prioritária, pois, prevalece aquela em que a energia para a formação do produto seja menor, formando um produto mais estável. Entretanto, também pode ocorrer a interação do orbital HOMO do dipolo

com o LUMO do dipolarófilo em menor escala. A Figura 05 mostra a representação da diferença energia que cada radical possui para que a reação aconteça.

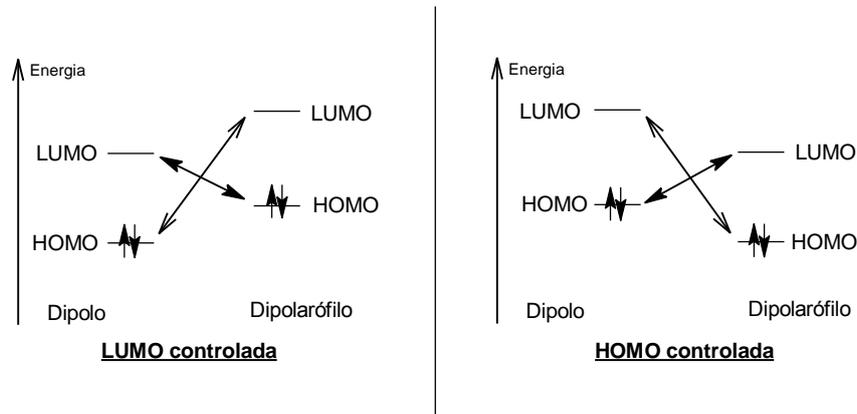


Figura 05. Representação da diferença de energia entre os Orbitais Moleculares de Fronteira.

Aminoácidos **9a**, **9b** e **10a**, **10b** (Figura 06), com o núcleo 2-isoxazolina, foram sintetizados por Pinto *et al*, em 2011, a partir dos produtos formados pela cicloadição entre o dipolarófilo *Z*-2-terbutoxicarbonilamino-4-hexenoato de etila e o dipolo óxido etoxicarbonilformonitrila, gerado *in situ* a partir de seu precursor estável. No teste biológico realizado neste estudo foi verificada a afinidade desses aminoácidos pelos receptores glutamatérgicos ionotrópicos. Esta não permitiu a ativação dos receptores, portanto, a ação dos aminoácidos é antagonista.

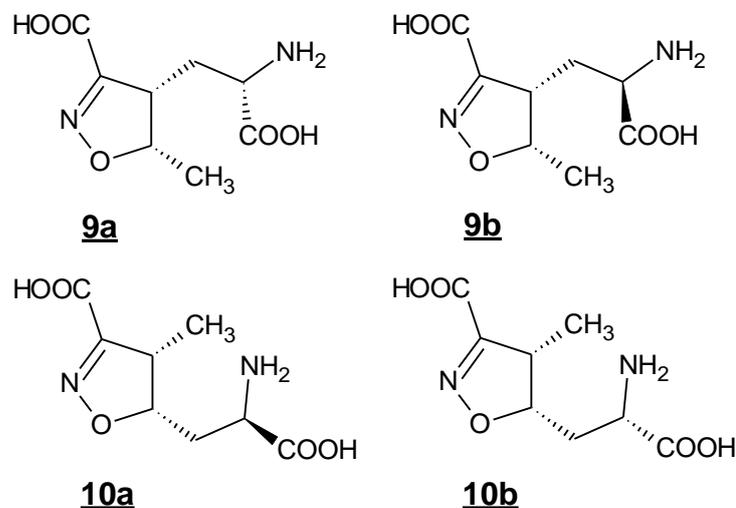
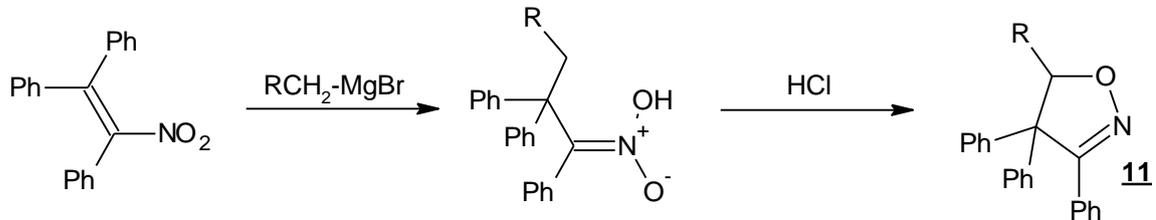


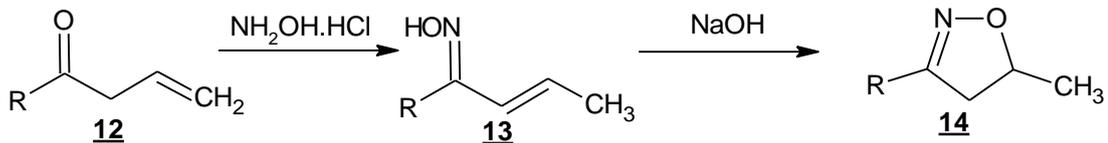
Figura 06. Aminoácidos sintetizados por Pinto *et al* em 2011.

Em 1930, foi descrita por Kohler e Stone a síntese do grupo 2-isoxazolina a partir da reação de nitro alquenos substituídos com compostos de Grignard, levando à formação de um sal diazônio. Este sal é posteriormente tratado com ácido clorídrico, acarretando a formação do grupo 2-isoxazolina **11**, ver Esquema 03.



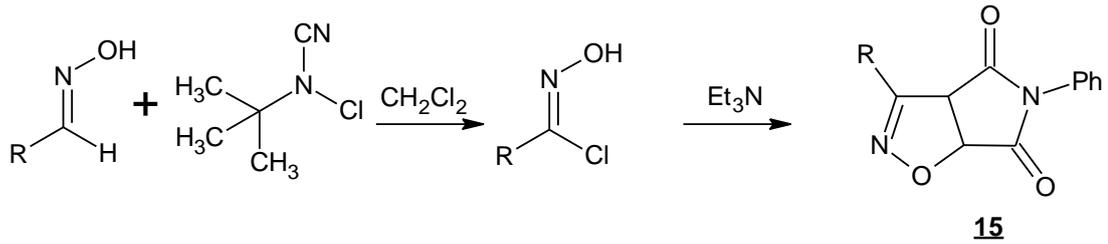
Esquema 03. Síntese de 2-isoxazolininas a partir de nitro alquenos substituídos.

A síntese de 2-isoxazolininas a partir de cetonas α,β -insaturadas **12**, representadas no Esquema 04, foi descrita por Norman *et al*, em 2007. Esta forma de obtenção possui duas etapas, onde a primeira consiste na formação da oxima **13** pela reação da cetona α,β -insaturada com cloridrato de hidroxilamina. Na segunda etapa, acontece uma reação intramolecular na oxima em meio básico formando o grupo 2-isoxazolina **14**, passando-se por um intermediário óxido de nitrila.



Esquema 04. Síntese de 2-isoxazolininas a partir de cetonas α,β -insaturadas.

Um núcleo aza-bicíclico **15**, contendo o grupamento 2-isoxazolina, foi sintetizado por Kumar e Kaushik, em 2006. Neste procedimento (Esquema 05), aldoximas sofrem cloração com *N-tert*-butil-*N*-clorocianoamida formando o respectivo cloreto de hidroxiiminoila. O dipolo é formado *in situ* na presença de trietilamina. Sendo acrescentada a *N*-fenilmaleimida, há a formação do biciclo em temperatura ambiente.



Esquema 05. Síntese de 2-isoxazolininas descrita por Kumar e Kaushik, em 2006.

2.1.2. Trabalhos precedentes no grupo de pesquisa, envolvendo 2-isoxazolininas.

Almeida *et al*, em 2008, sintetizaram isoxazolininas a partir de enamidas e enecarbamatos endocíclicos, via cicloadição 1,3-dipolar com o *N*-óxido de nitrila CEFNO. Foram realizados os teste biológicos para verificar as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória dos novos derivados isoxazolínicos **16** e **17** (Figura 07). O teste utilizado na averiguação da atividade anti-inflamatória foi o teste da peritonite induzida por carragenina, onde, as moléculas **16** e **17** foram bem sucedidas, obtendo resultados superiores aos fármacos padrões (piroxican, indometacina e dexametasona). Para a verificação preliminar da atividade antinociceptiva, foi utilizado o teste de inibição da contorção abdominal induzida pelo ácido acético e, resultados superiores a dipirona também foram apresentados pelas moléculas testadas.

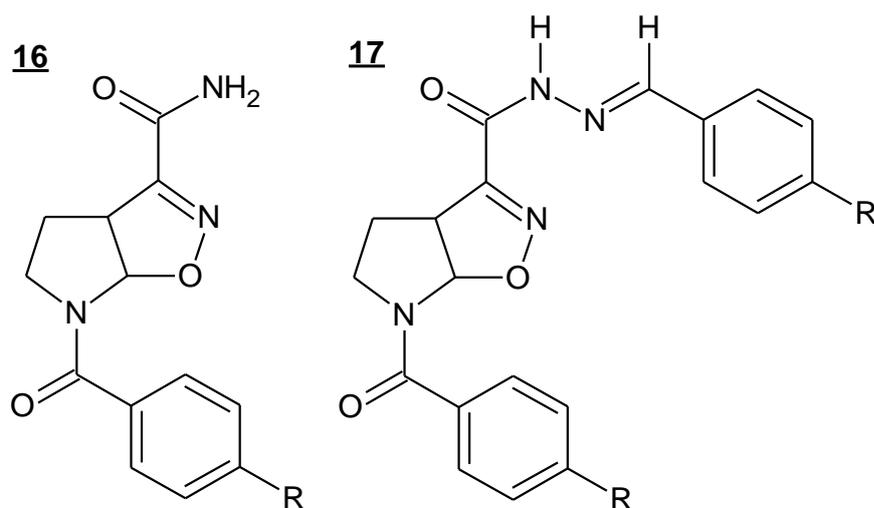


Figura 07. Isoxazolininas sintetizadas por De Almeida *et al*, em 2008.

Em 2011, Reis *et al* sintetizaram pelo método de hibridização molecular novas moléculas com as funcionalidades 2-isoxazolina e fenilhidrazona. Estas apresentaram baixa toxicidade nos testes de toxicidade aguda. Em dose dez vezes superior àquela em que foram obtidos ótimos resultados terapêuticos, nenhum animal veio a óbito. Ao serem submetidas à avaliação da atividade antinociceptiva, os novos derivados isoxazolínicos **18** (Figura 08) apresentaram resultados promissores, pois, comparativamente com a Dipirona (fármaco usado como padrão) o número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético foram significativamente menores, indicando um maior efeito antinociceptivo.

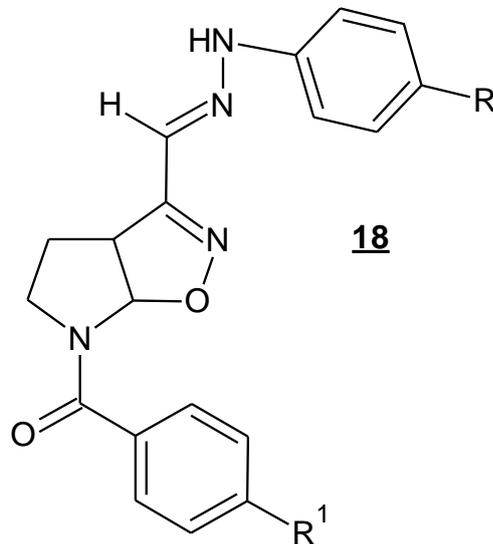


Figura 08. Isoxazolinias hibridizadas com a funcionalidade hidrazona.

Em 2003, novas amidas isoxazolinicas **19** (Figura 09) foram sintetizadas pelo método da cicloadição 1,3-dipolar. Estas apresentaram interessantes resultados quando verificada sua atividade anti-inflamatória. Foi realizado o teste de edema de pata posterior do rato induzido por carragenina, utilizando como fármaco padrão a indometacina. Os resultados da inibição da formação do edema utilizando as amidas foram bastante satisfatórios. Ainda nos estudos *in vivo* destas substâncias foi verificada a presença de atividade no SNC, pois, foram percebidos efeitos de alta elevação de estimulação a nível central (tremores, hiperatividade), assim como atividade depressora (sonolência, diminuição de reflexos) (Dos Santos, 2003).

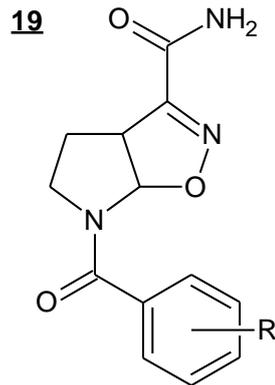


Figura 09. Amida isoxazolínica sintetizada pelo método de cicloadição 1,3-dipolar.

2.2. SEMICARBAZIDAS

O grupo semicarbazida, representado na Figura 10, pode ser sintetizado pela reação de condensação de hidrazidas com um isocianato substituído. As semicarbazidas ao sofrerem desidratação ácida ou básica ciclizam e formam os 1,2,4-triazóis correspondentes, portanto, são análogos lineares dos mesmos. Elas possuem inúmeras atividades biológicas descritas na literatura, tais como anticâncer (Pitucha *et al*, 2012), antimicrobiana (Pitucha *et al*, 2012b), anticonvulsivante (Singh *et al*, 2011), antinociceptiva (Rezaee *et al*, 2012).

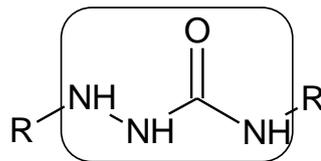
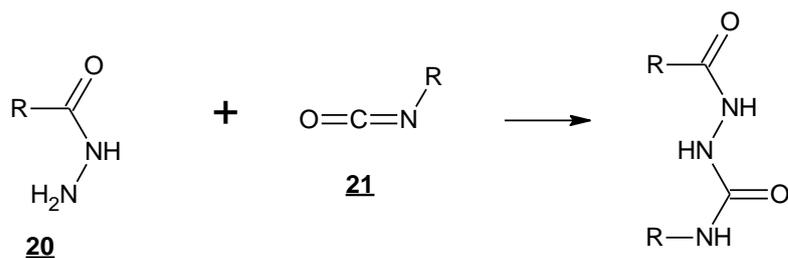


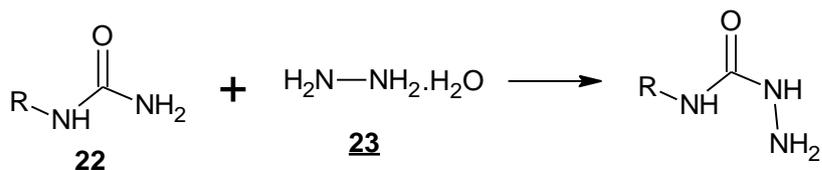
Figura 10. Análogos lineares dos 1,2,4-triazóis: semicarbazidas.

2.2.1. Síntese e atividade biológica de semicarbazidas.

A síntese de semicarbazidas se processa basicamente através de uma reação entre uma hidrazida **20** com um isocianato **21** (Esquema 06) (Pitucha *et al*, 2009) ou pela reação de um derivado da ureia **22** com hidrato de hidrazinha 99% **23** em refluxo e em meio básico (Esquema 07) (Azam *et al*, 2010).



Esquema 06. Esquema geral da síntese de semicarbazidas utilizando isocianato.



Esquema 07. Esquema geral da síntese de semicarbazidas utilizando o hidrato de hidrazina.

Pitucha *et al*, em 2010 (b), sintetizaram uma série de semicarbazidas **24** e seus 1,2,4-triazóis **25** correspondentes (Figura 11). Ambos tiveram a atividade antibacteriana avaliada, *in vitro*, para vários microorganismos e os resultados foram bastante satisfatórios para *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Pseudomonas aeruginosa*. Na Figura 08 estão representadas as estruturas gerais destas moléculas.

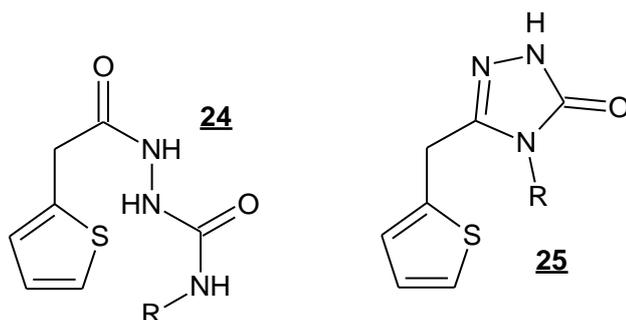


Figura 11. Semicarbazida e 1,2,4-triazol sintetizado por Pitucha *et al* em 2010 (b).

Em 2009, Azam *et al*, sintetizaram semicarbazidas **26** que apresentaram atividade no Sistema Nervoso Central. Estas moléculas foram devidamente caracterizadas, tanto quimicamente quanto em relação a sua atividade anticonvulsivante. Já em 2010, Pitucha *et al*(a) sintetizaram semicarbazidas **27** que

apresentaram efeito antinociceptivo. Essas moléculas podem ser observadas na Figura 12.

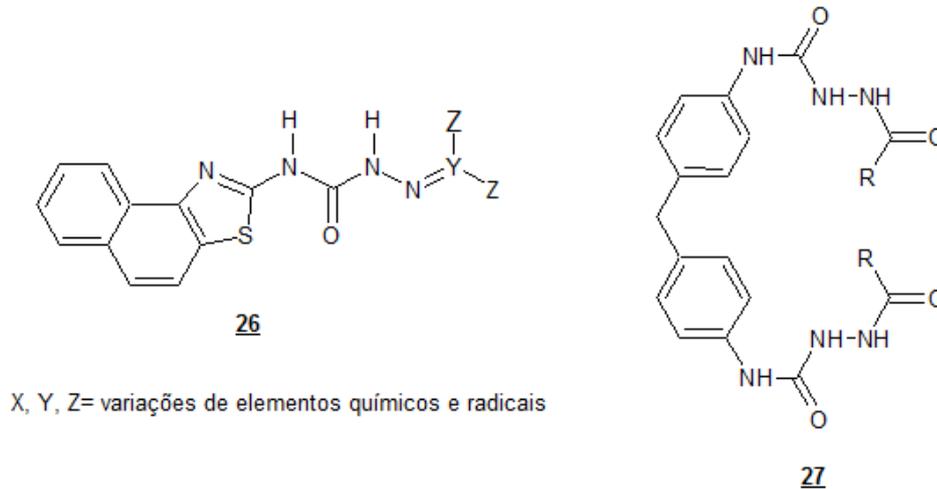


Figura 12. Semicarbazidas com atividade biológica

2.3. TRIAZÓIS

Os triazóis são núcleos heterocíclicos aromáticos que possuem três átomos de nitrogênio em sua estrutura. Devido à sua extrema importância para a química e para a biologia, com interessantes efeitos biológicos, este núcleo tem sido muito estudado. Quanto à classificação, existem dois tipos de triazóis, o 1,2,3-triazol **28** e o 1,2,4-triazol **29**, representados na Figura 13.

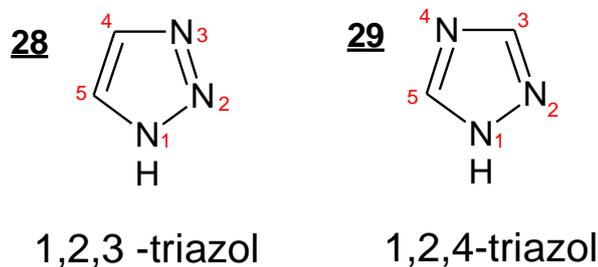


Figura 13. Tipos de triazóis: 1,2,3-triazol **28** e 1,2,4-triazol **29**.

Na literatura existem inúmeras atividades biológicas descritas para moléculas contendo o grupo 1,2,4-triazol. Há também vários medicamentos já comercializados com o grupo citado que possuem atividades, como antilipêmica **30** (sitagliptina –

Januvia[®]) (Thornberry & Weber, 2007), antifúngica **31** (fluconazol – Zoltec[®]) (RICHARDSON, 1994) e antiviral **32** (ribavirina – Rebetol) (Witkowski *et al*, 1972), representados na Figura 14.

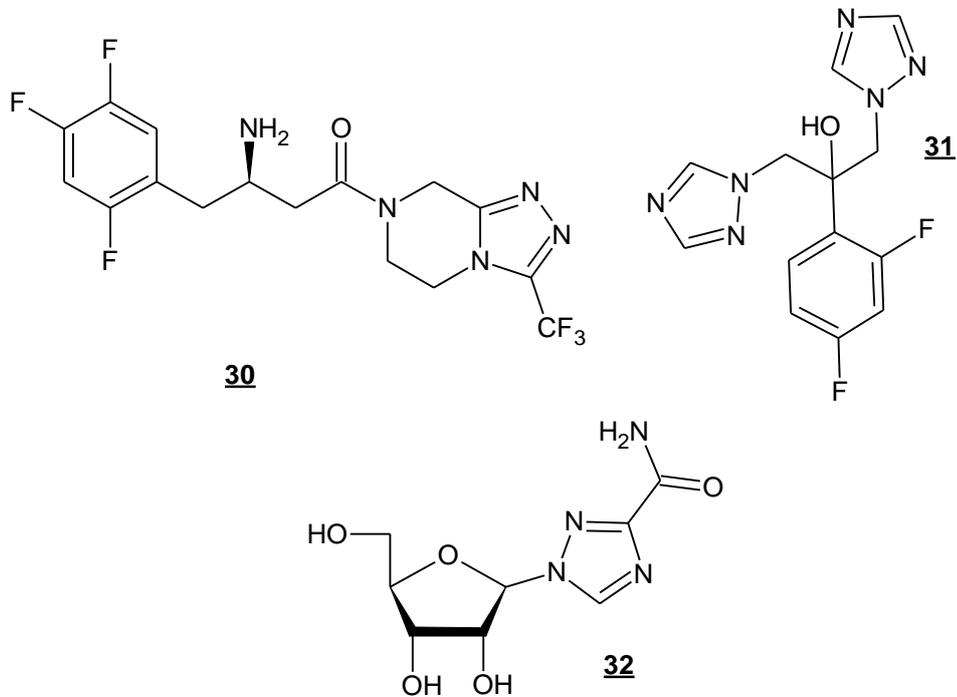


Figura 14. Fármacos que contém o grupo 1,2,4-triazol e que já são comercializados.

2.3.1. Ocorrência Natural de triazóis.

O grupamento 1,2,4-triazol não é largamente encontrado na natureza. O primeiro relato na literatura da ocorrência natural desse grupamento foi em 1985, por Imamura *et al*. O composto encontrado é o 1,2,4-triazol-3-alanina **33**. Ele foi isolado e identificado a partir de um fungo que, por meio de estudos de taxonomia, foi classificado como sendo do gênero *Streptomyces sp*. Estudos mostraram que este composto possui atividade antibacteriana. Agindo como análogo da histidina, ele é responsável pela síntese defeituosa do material genético da bactéria (Levin & Hartman, 1963).

Zhou *et al*, em 2010, também publicaram a descoberta de um composto triazólico. Identificado e denominado, o 1-(β-D-ribofuranosil)-1,2,4-triazol **34** foi extraído de um ouriço do mar, na China e no Japão, da espécie *Glyptocidaris crenularis*. Também foi publicado por Battaglia e Moody, no mesmo ano, a

descoberta de outro composto triazólico, produzido pela fermentação de um organismo marinho, O 1,2,4-triazol[1,5-*a*]pirimidina, chamado de Esramicina **35**, possui atividade antimicrobiana. Na Figura 15 estão representadas moléculas naturais que possuem o núcleo 1,2,4-triazol.

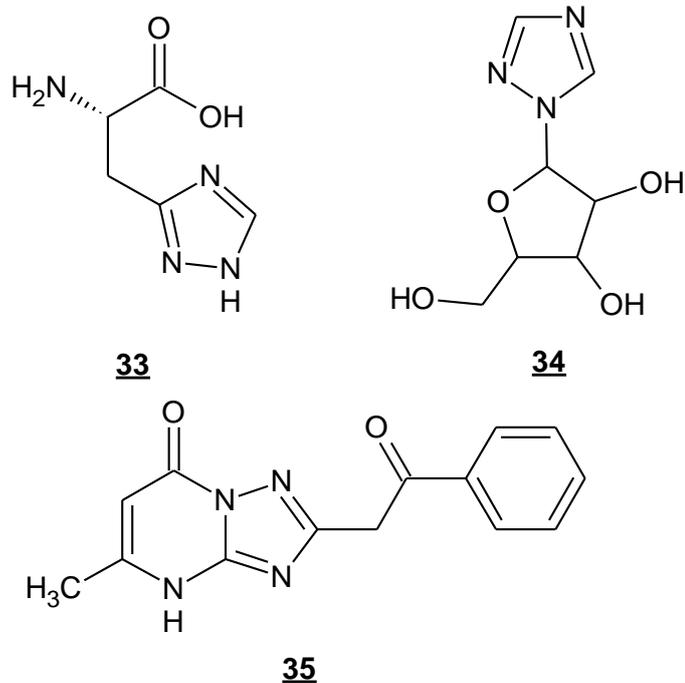
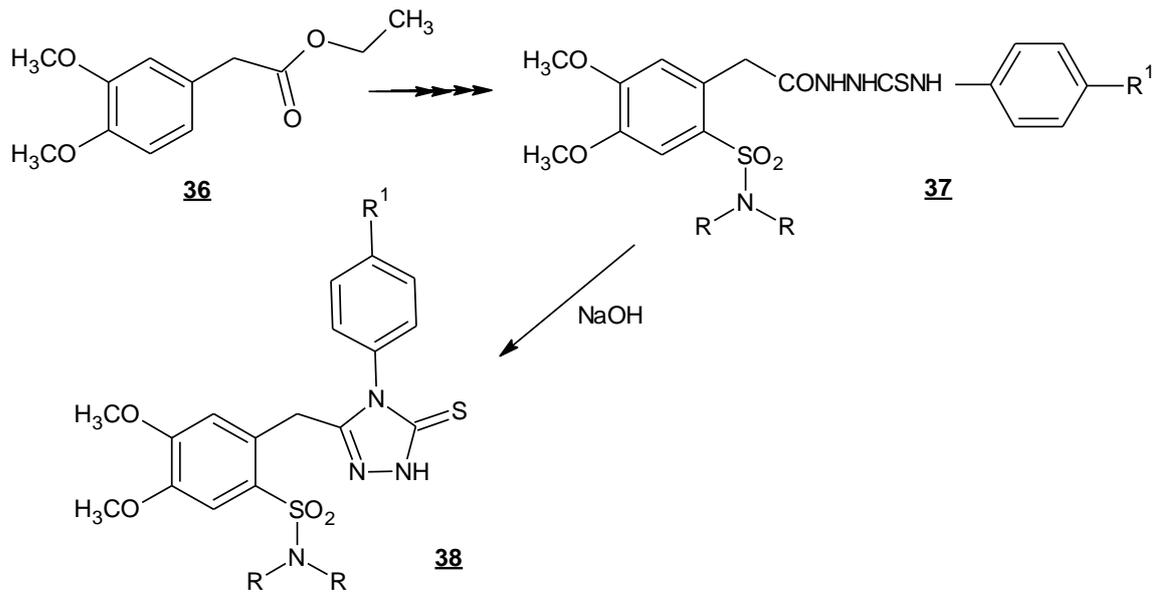


Figura 15. Moléculas naturais com o núcleo 1,2,4-triazol.

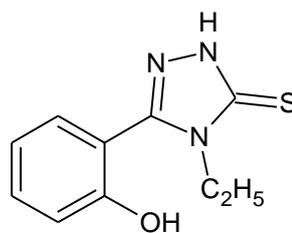
2.3.2. Síntese e atividade biológica de triazóis.

Foram sintetizadas por Ezabadi *et al*, em 2008, sulfonamidas triazólicas que apresentaram atividades antibacteriana e antifúngica. O material de partida desta síntese foi o 3,4-dimetoxifenilacetato de etila **36** que, após sofrer várias reações consecutivas, um dos produtos obtidos, foi submetido à uma reação de condensação com o isotiocianato de fenila *p*-substituído formando a correspondente tiossemicarbazida **37**. Esta por sua vez, sofre uma ciclização em meio básico com NaOH, formando finalmente o triazol 5-[2-(sulfamoil *N*-substituído)-4,5-dimetoxibenzil]-4-*aril*-triazol-3-tiona **38** (Esquema 08).



Esquema 08. Reações de obtenção de sulfonamidas triazólicas que possuem atividades antibacteriana e antifúngica.

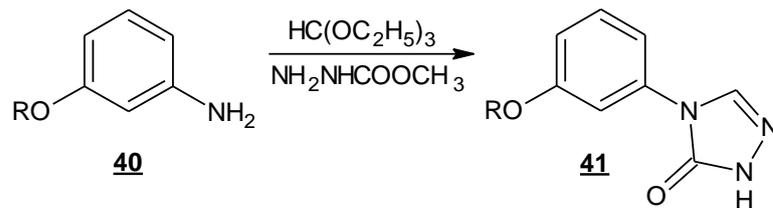
A síntese do grupamento triazólico feita por Koparir *et al*, em 2013, foi semelhante à descrita anteriormente. Houve ciclização da tiossemicarbazida em meio básico. A molécula sintetizada **39** (Figura 16) foi avaliada quanto às atividades antimicrobiana e antifúngica. Foram feitos testes em triplicata, para cada teste, utilizando o método de difusão em disco. Os resultados obtidos foram determinados pela mensuração de inibição de crescimento dos microorganismos testados mediante a verificação do tamanho do halo de inibição. O fármaco utilizado como padrão no teste antimicrobiano foi o ciprofloxacino e o ciclopiroxolamina foi utilizado no teste antifúngico. Resultados positivos foram obtidos nos dois testes, pois, a molécula **39** apresentou halos de inibição superiores aos das substâncias de referência utilizadas.



39

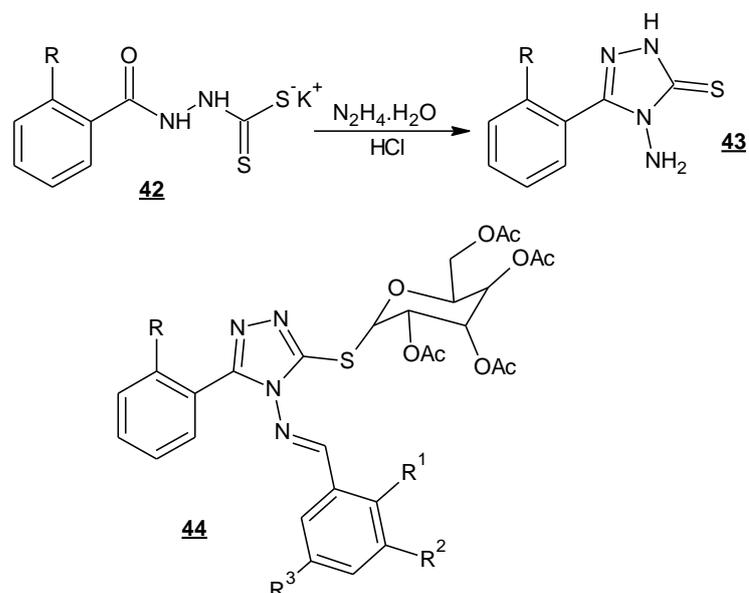
Figura 16. 1,2,4-triazol sintetizado por Koparir *et al*.

Moléculas contendo o grupo 1,2,4-triazol foram sintetizadas por Shu *et al*, em 2013 e, apresentaram atividade no sistema nervoso central, agindo como anticonvulsivantes. A formação do triazol **41** (Esquema 09), última etapa, aconteceu na reação entre o grupamento amina da molécula **40**, já resultante de outras reações, com metil-hidrazinacarboxilato e trietil-ortoformato, em álcool anidro, na presença de metilato de sódio.



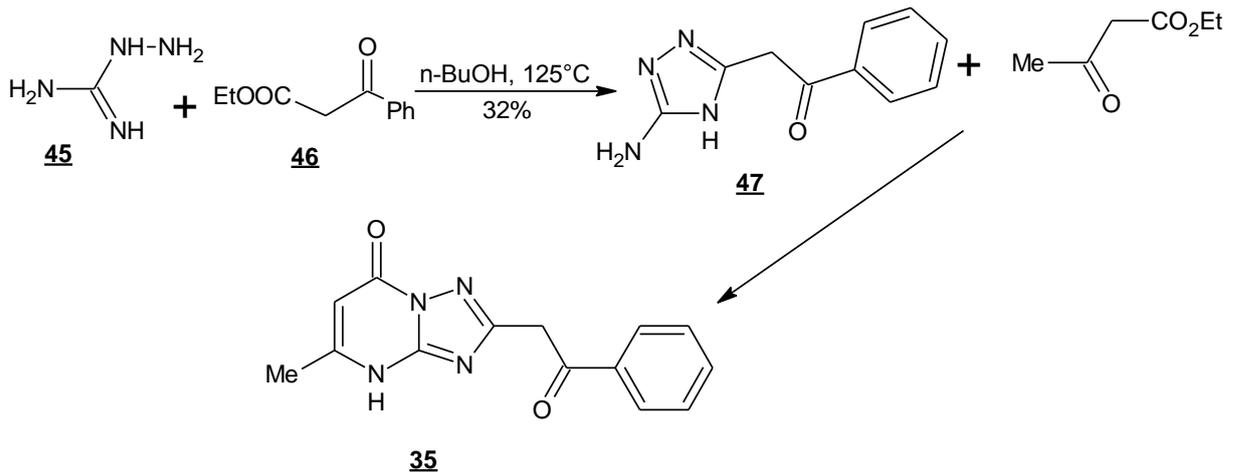
Esquema 09. Síntese do triazol utilizando hidrazinacarboxilato.

Os compostos 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-b-D-glicopiranosil-1-tio)-4-arilidenoamino-5-aril-1,2,4-triazóis **44** foram sintetizados por Ji *et al*, em 2013. A atividade antimicrobiana dos mesmos foi avaliada. A formação destes compostos se passou pela formação de um intermediário 1,2,4-triazólico **43**, formado pela reação do aril ditiocarbazato de potássio **42**, com hidrato de hidrazina em excesso em meio ácido (Esquema 10). Este intermediário sofreu *N*-benzoilação com benzaldeídos substituídos, formando vários outros intermediários e estes posteriormente foram submetidos à uma glicosilação, obtendo-se assim os compostos finais **44**.



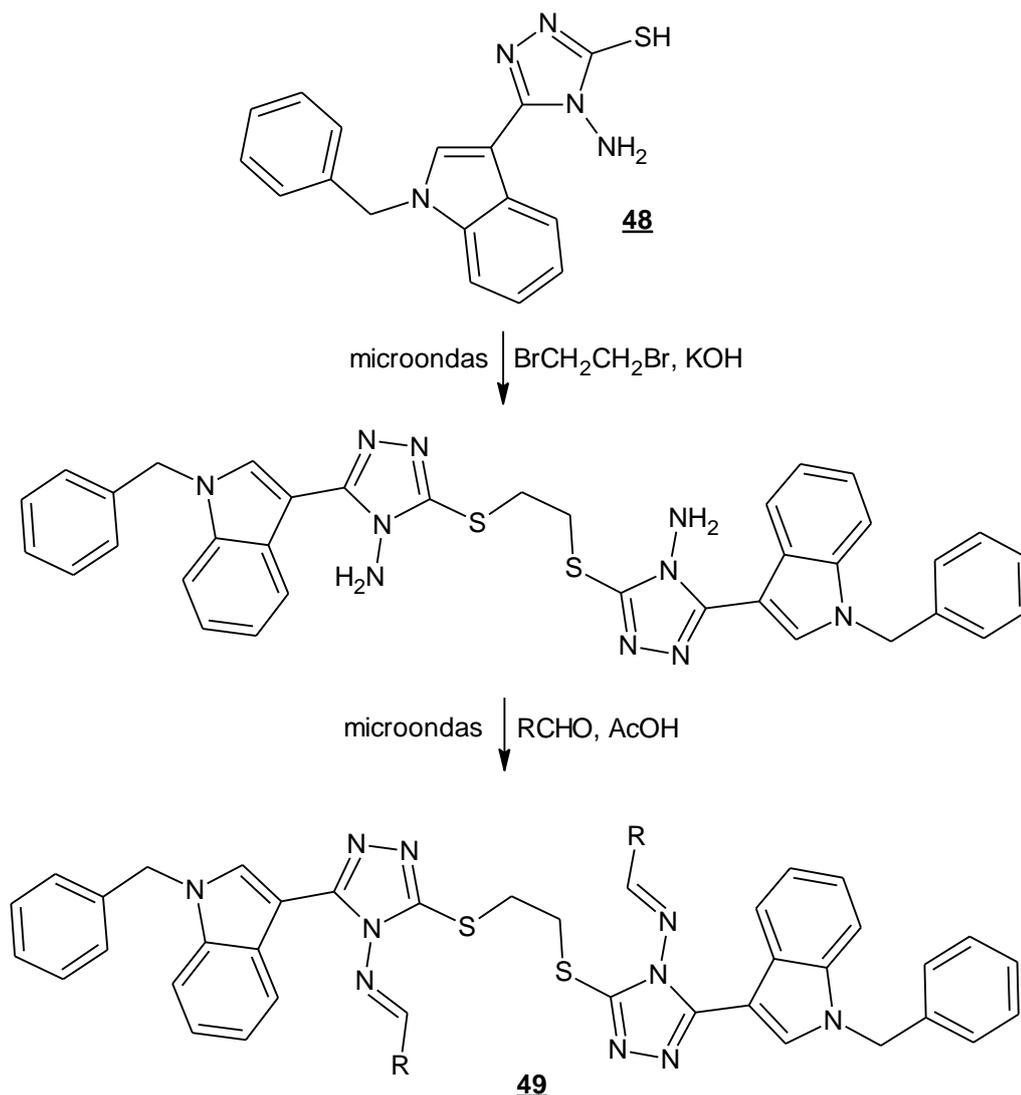
Esquema 10. Síntese do grupo triazol utilizando hidrato de hidrazina em excesso.

Battaglia e Moody, em 2010, relataram a síntese do antibiótico esramicina, representada no Esquema 11. A formação do intermediário **47**, que apresenta um grupo 1,2,4-triazólico, ocorre quando o bicarbonato de aminoguanidina **45** reage com o benzilacetato de etila **46**, em butanol. Para formar o composto final **35**, o intermediário **45** reage com acetoacetato de etila em ácido acético.



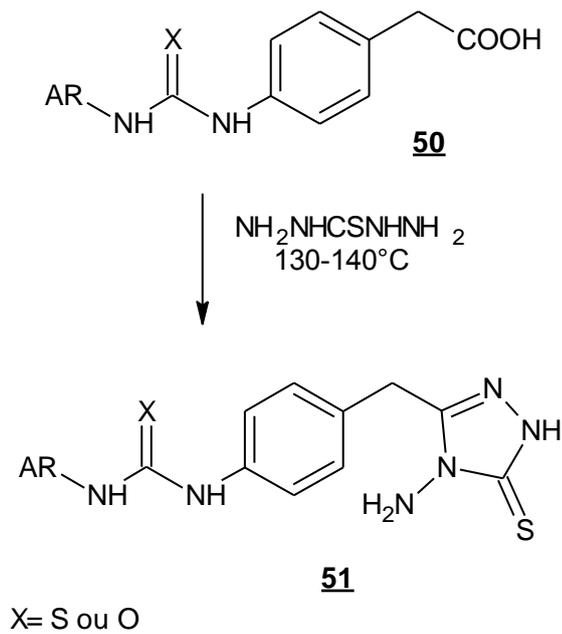
Esquema 11. Síntese do antibiótico esramicina.

O núcleo 1,2,4-triazol também foi sintetizado utilizando energia fornecida pela irradiação de microondas (Esquema 12). Este trabalho foi descrito por Peng *et al*, em 2013. O método para a formação do triazol **48** foi semelhante ao utilizado por Ji *et al*, em 2013, porém utilizando irradiação de microondas. A molécula final **49** é um dímero triazólico que contém uma Base de Schiff, formada pela reação do triazol **48** com 1,2-dibromoetano, em meio básico e posteriormente, o produto desta reage com um aldeído em meio ácido acético, para a formação do grupo correspondente da Base de Schiff, chegando à molécula final **49**, sempre utilizando a irradiação por microondas. A atividade antimicrobiana contra as bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, e *Pseudomonas aeruginosa*, dos produtos finais, foi avaliada apresentando resultados positivos.



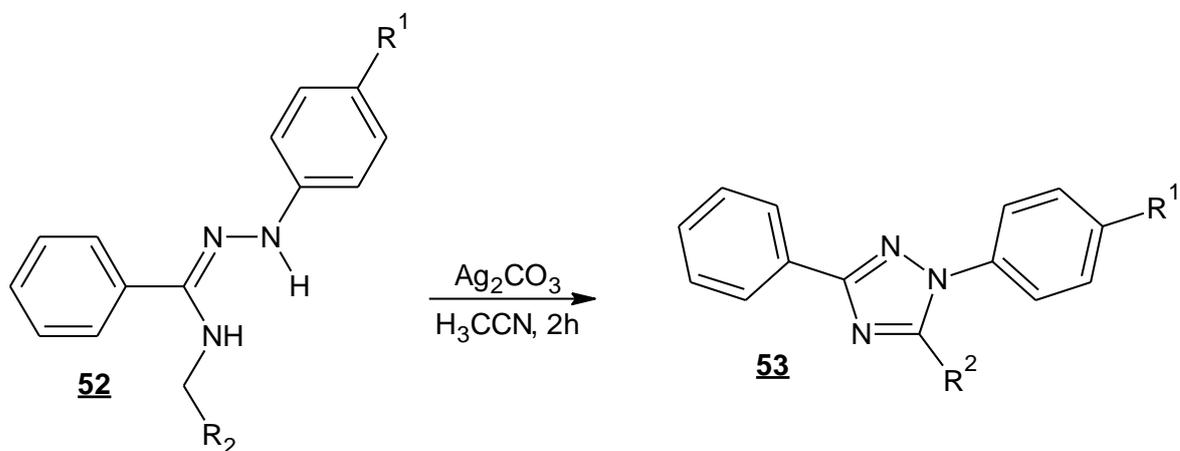
Esquema 12. Síntese de 1,2,4-triazóis utilizando energia fornecida pela irradiação por microondas

Kocyigit-Kaymakcioglu *et al*, em 2013, sintetizaram o grupamento 1,2,4-triazol a partir de derivados da tiuréia e da uréia (Esquema 13), utilizando apenas este reagente e aquecimento. Os reagentes de partida desta reação eram, separadamente, a semicarbazida ($\text{X} = \text{O}$) e tiosemicarbazida ($\text{X} = \text{S}$) **50** mas, estas funcionalidades não participaram diretamente da reação, permanecendo no composto final **51**.



Esquema 13. Síntese do grupamento 1,2,4-triazol a partir de derivados da tiuréia e da uréia.

Triazóis podem ser sintetizados utilizando Ag_2CO_3 (Esquema 14). Isto foi provado no trabalho de Paulvannan *et al*, em 2000. A síntese consiste na reação do Triazeno **52** com Ag_2CO_3 , em acetonitrila. Esta reação ocorreu em 2 horas e seu rendimento foi de 69%. Anteriormente, os mesmos autores sintetizaram o 1,2,4-triazol **53** utilizando H_2O_2 , KOH em acetonitrila, entretanto o rendimento era apenas entre 6-8% e o tempo de reação era 24 horas. A outra via de síntese usando o Ag_2CO_3 foi mais promissora.



Esquema 14. Síntese do grupo triazol utilizando Ag_2CO_3 .

3. OBJETIVOS

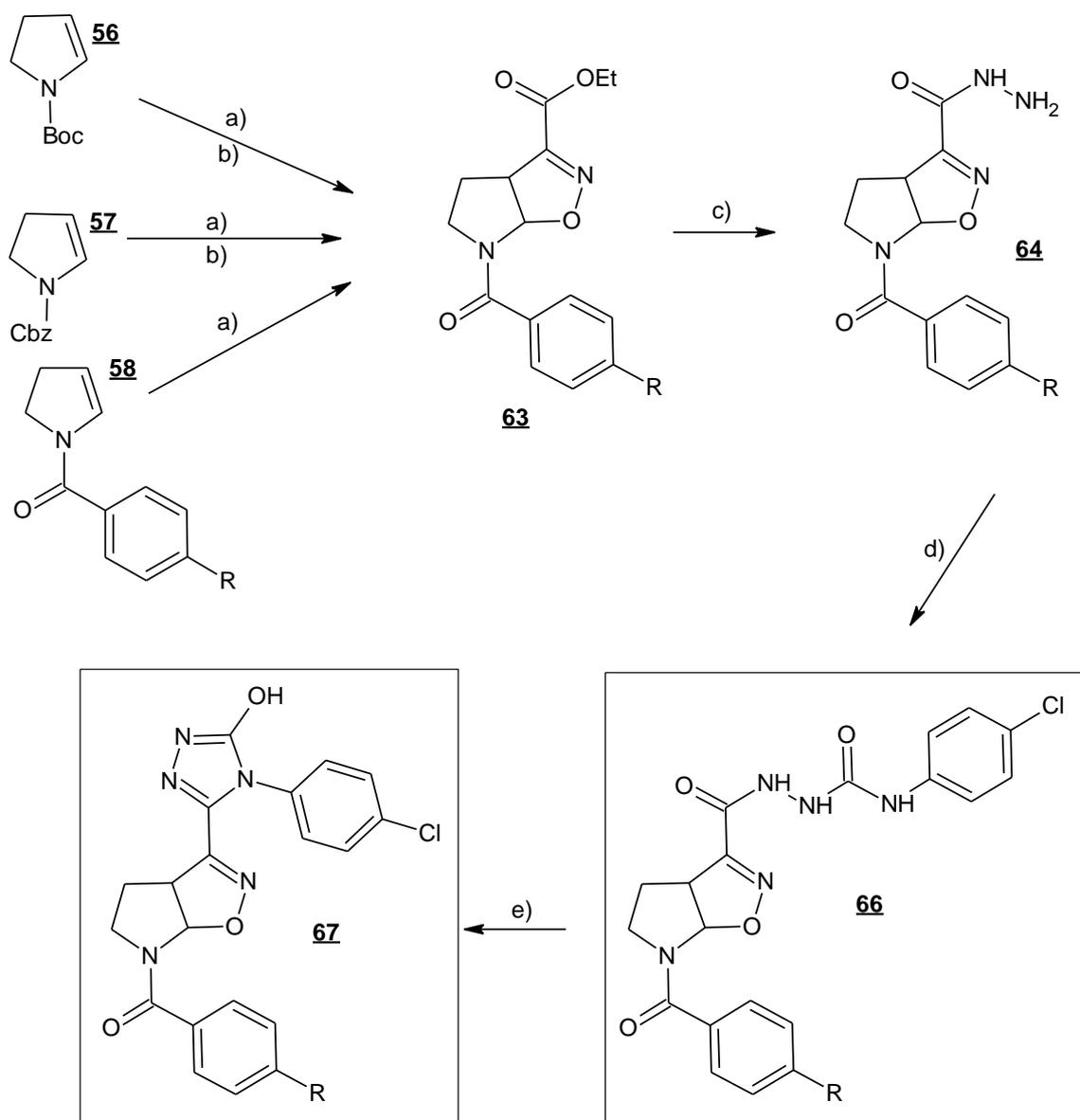
3. OBJETIVOS

- a- Síntese da série de novas 4-acil-semicarbazidas isoxazolínicas **66 (a-d)** e 1,2,4-triazóis isoxazolínicos aza-bicíclicos **67**.
- b- Purificação e determinação de propriedades físico-químicas das novas moléculas **66** e **67**.
- c- Elucidação estrutural das novas moléculas através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C), no infra-vermelho e espectrometria de massas.

4. METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

A rota sintética utilizada (Esquema 15) possui três etapas bem fundamentadas e utilizadas de forma similar em outros projetos já executados ou ainda em execução (etapas a, b, c). A etapa de obtenção da 4-acil-semicarbazida (etapa d) e a etapa de ciclização (etapa e) para a obtenção dos novos derivados 3C-triazóis isoxazolínicos aza-bicíclicos foram baseadas em análogos da literatura, o que a nosso ver não diferirá consideravelmente no sistema isoxazolínico.



Esquema 15. Rota sintética para obtenção das 4-acil-semicarbazidas e triazóis isoxazolínicos aza-bicíclicos (R= Cl, F, NO₂, t-Bu).

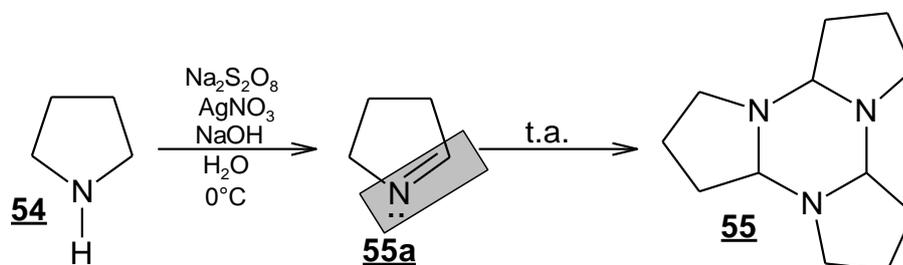
O enecarbamatos endocíclicos **56** e **57** e as enamidas **58**, materiais de partida, foram obtidos a partir do trímico da 1-pirrolina **55**, que foi obtido através da oxidação da pirrolidina **54**, com persulfato de sódio. Por sua vez, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os enecarbamatos **56** e **57** e o óxido de nitrila “CEFNO” (óxido de carboetoxiformonitrila) (etapa a) levou à obtenção do cicloaduto 2-isoxazolina aza-bicíclica **61**, que em trabalhos anteriores já foi devidamente elucidada e estabelecida a regioquímica (Kohler & Stone, 1930). Quando a reação de cicloadição 1,3-dipolar acontece entre as enamidas endocíclicas **58** e o óxido de nitrila “CEFNO” é formado o cicloaduto 2-isoxazolina aza-bicíclica **63** *N*-benzoilado.

A etapa posterior (b), para o cicloaduto **61** (advindo dos enecarbamatos), consiste na desproteção do nitrogênio N5, através da reação de hidrólise ácida com ácido trifluoroacético, no cicloaduto oriundo do enecarbamato **56** e, hidrogenólise sob Pd⁰/C e H₂, no cicloaduto oriundo do enecarbamato **57**. Posteriormente foi realizada a *N*-benzoilação com cloretos de benzoila *para*-substituídos, sendo assim obtidos os derivados **63**. Os derivados isoxazolínicos **63** foram submetidos à reação com hidrazina 80% para formar as respectivas hidrazidas isoxazolínicas **64** (Norman *et al*, 2007 & De Almeida *et al*, 2009). Posteriormente as hidrazidas **64** sofreram condensação com isocianato de *p*-Cl-fenila para formar as 4-acil-semicarbazidas **66**. Após tratamento em meio básico etanólico, as 4-acil-semicarbazidas sofrerão ciclização formando o anel triazólico. Após acidificação do meio, com eliminação de água, obtém-se o triazol aromático **67** substituído em C3 no núcleo isoxazolínico aza-bicíclico (Turan-Zitouni *et al*, 2007).

5. RESULTADOS E **DISCUSSÃO**

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Síntese do trímero da 1-pirrolina **55**



A síntese do trímero da 1-pirrolina ocorreu como descrito no item 6.1. A pirrolidina **54**, obtida comercialmente, sofre uma oxidação em meio básico, onde o persulfato de sódio é o agente oxidante, sendo o nitrato de prata o catalizador.

Foi verificado em nosso grupo de pesquisa, através dos dados espectrométricos no ítem 6.1., assim como por Kraus & Neuenschwander, em 1981, que a 1-pirrolina **55a** é altamente instável e, em temperatura ambiente ocorre a trimerização.

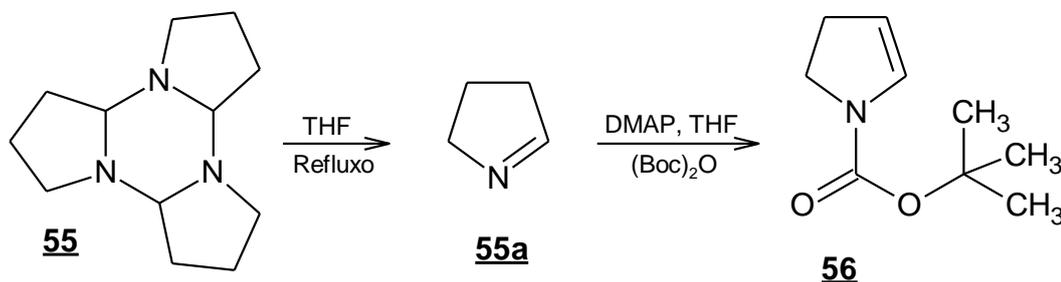
A alta energia ocasionada pela grande densidade eletrônica dos elétrons da ligação π , juntamente com o par elétrons pertencentes ao nitrogênio faz com que ocorra a trimerização em temperatura ambiente, a fim de promover a formação de uma molécula mais estável, o trímero **55**.

O trímero **55** é ainda é um produto instável e, por isso, deve ser consumido rapidamente. O rendimento desta reação foi de 72%.

5.2. Síntese dos compostos de partida utilizados na rota sintética.

A partir do trímero da pirrolina **55** a síntese química foi subdividida em 3 etapas: síntese do enecarbamato *terc*-butoxicarbonil-2-pirrolina **56**, síntese do enecarbamato *N*-benziloxicarbonil-2-pirrolina **57** e síntese das enamidas endocíclicas *N*-benzoil-2-pirrolina *para*-substituídas **58**.

5.2.1. Síntese do enecarbamato *tert*-butoxicarbonil-2-pirrolina **56**

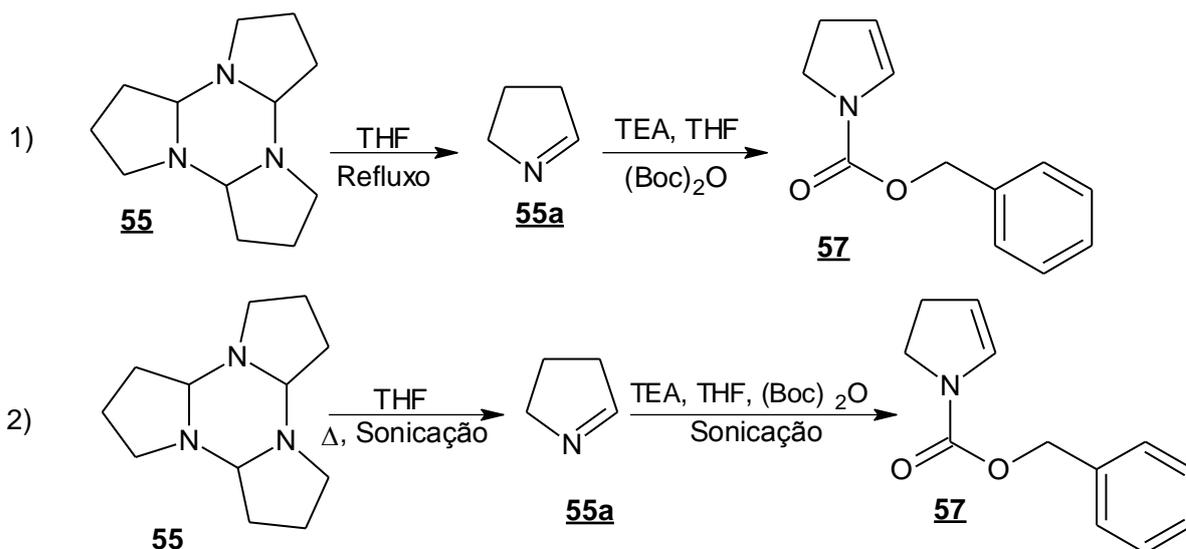


O enecarbamato **56** é um dos materiais de partida da rota sintética. Ele foi sintetizado a partir do monômero **55a** do trímero da Δ^1 -pirrolina **55** destilado. Esta destilação se faz necessária para eliminar impurezas, visto que o trímero obtido é bruto.

A solução do trímero destilado em THF foi aquecida até o refluxo do solvente, para que o monômero **55a** seja novamente obtido. No aquecimento, as ligações formadas na trimerização são quebradas e o monômero 1-pirrolina **55a** é reestabelecido. O DMAP age como base no sistema reacional e o agente acilante utilizado foi o di-*tert*-butildicarbonato. O *N*-butiloxicarbonil-2-pirrolina **56** foi obtido com um rendimento de 68%.

No enecarbamato *N*-butiloxicarbonil-2-pirrolina **56**, ainda há a presença da dupla ligação, esta que não é estabilizada, por ressonância por exemplo. Portanto a disponibilidade destes elétrons é alta, e isto acarreta uma alta reatividade do composto. Verificamos que após armazenamento por períodos longos, mesmo sob refrigeração, ocorre degradação, inclusive estando sob atmosfera anidra.

5.2.2. Síntese do enecarbamato *N*-benzoxicarbonil-2-pirrolina **57**.



A síntese do enecarbamato *N*-benzoxicarbonil-2-pirrolina **57** foi realizada utilizando dois procedimentos diferentes. No primeiro procedimento, a síntese foi semelhante à do enecarbamato **56**, diferindo apenas em alguns reagentes. A base utilizada foi a TEA e não o DMAP e, o cloroformato de benzila foi utilizado como agente acilante ao invés do di-*tert*-butildicarbonato. O rendimento obtido neste procedimento foi de 21 %.

Provavelmente o baixo rendimento foi ocasionado na etapa da co-destilação do trímero **55**. Foi percebido que a destrimerização estava acontecendo em pequena escala, ou seja, o THF estava sendo destilado sem o “arraste” do monômero **55a**. O trímero **55** não é volátil na temperatura do refluxo do THF, apenas o monômero possui esta característica.

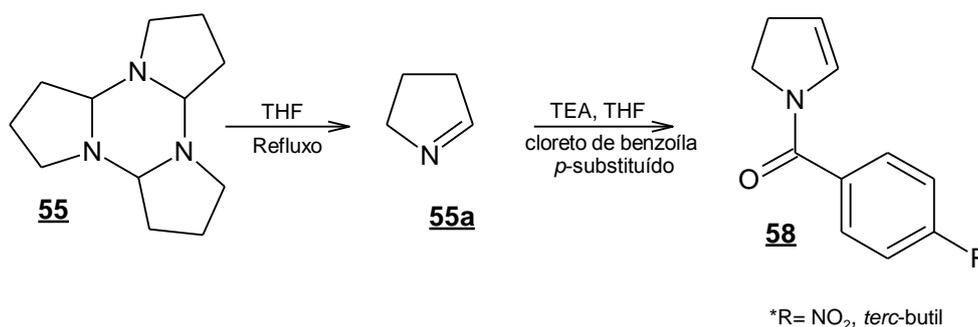
No segundo procedimento utilizou-se o aparelho de ultra-som e aquecimento, sendo utilizados os mesmos reagentes do primeiro procedimento. Utilizando padrões do enecarbamato **57**, verificamos sua obtenção, entretanto o rendimento continuou insatisfatório, em torno de 20%.

Devido aos problemas com o rendimento das reações para obtenção do enecarbamato **57** e dificuldades na remoção do TFA, utilizado na etapa de eliminação do grupamento *tert*-butoxicarbonil no cicloaduto **61a**, advindo do enecarbamato **56**, a síntese de enamidas endocíclicas foi utilizada como alternativa.

5.2.3. Síntese de enamidas endocíclicas

A síntese das enamidas endocíclicas foi realizada utilizando dois procedimentos: a partir da co-destilação do trímero **55** bruto em THF e a partir do trímero **55** bruto sob sonicação e aquecimento.

5.2.3.1. Síntese de enamidas através da co-destilação do trímero **55**.



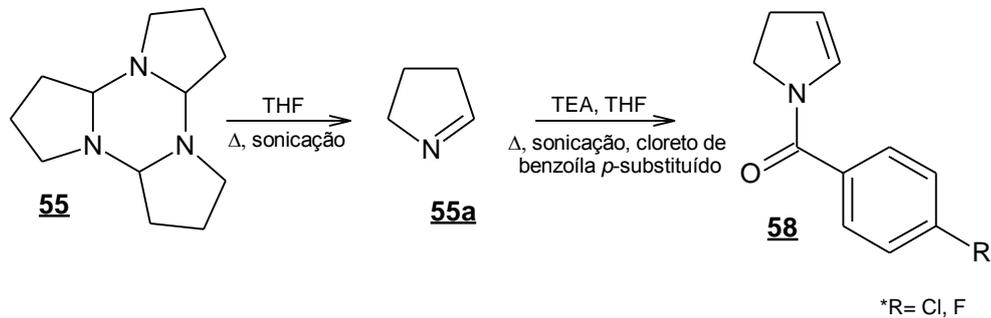
Este procedimento é semelhante à síntese dos enecarbamatos **56** e **57** no qual utilizou-se a co-destilação do trímero da Δ^1 -pirrolina **55**.

Primeiramente foi feita a co-destilação do trímero **55** em THF seco e, posteriormente a solução co-destilada foi aquecida até o refluxo do solvente para obtenção do monômero **55a** e então foram adicionados a TEA e o cloreto de benzoíla *p*-substituído. Os rendimentos obtidos neste procedimento estão descritos na Tabela 01.

<i>N</i>-benzoil-enamida <i>p</i>-substituída	Rendimento (%)
58a: <i>p</i> -NO ₂	24
58d: <i>p-terc</i> -butil	50

Tabela 01. Rendimentos obtidos na síntese de *N*-benzoil enamidas *p*-substituídas obtidas pelo método da co-destilação do trímero **55**.

5.2.3.2. Síntese de enamidas utilizando o aparelho de ultra-som



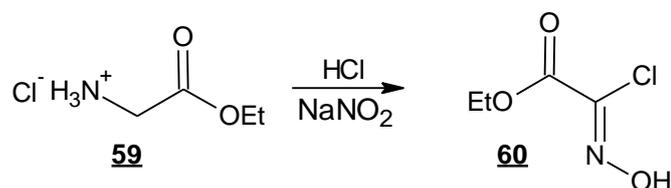
. A síntese de enamidas **58** sob sonicação constitui em um novo procedimento desenvolvido pelo grupo de pesquisa. A destrimerização do trímico da Δ^1 -pirrolina **55** acontece no aparelho de ultra-som, utilizando também o aquecimento ($\sim 60^\circ\text{C}$). Foram adicionados ao meio reacional a TEA e o cloreto de benzoíla *p*-substituído. Os rendimentos obtidos estão descritos na Tabela 02.

Enamida <i>p</i> -substituída	Rendimento (%)
58b : <i>p</i> -Cl	23.3
58c : <i>p</i> -F	79

Tabela 02. Rendimentos obtidos na síntese de *N*-benzoil enamidas *p*-substituídas obtidas sob sonicação.

Em trabalhos anteriores (Dos Santos, 2003), a síntese da enamida *p*-Flúor benzoil foi realizada utilizando o procedimento tradicional de co-destilação do trímico em THF. O rendimento obtido através deste método foi de 20 %. O método de síntese com o aparelho de ultra-som é bem mais vantajoso, onde obteve-se um rendimento cerca de quatro vezes maior.

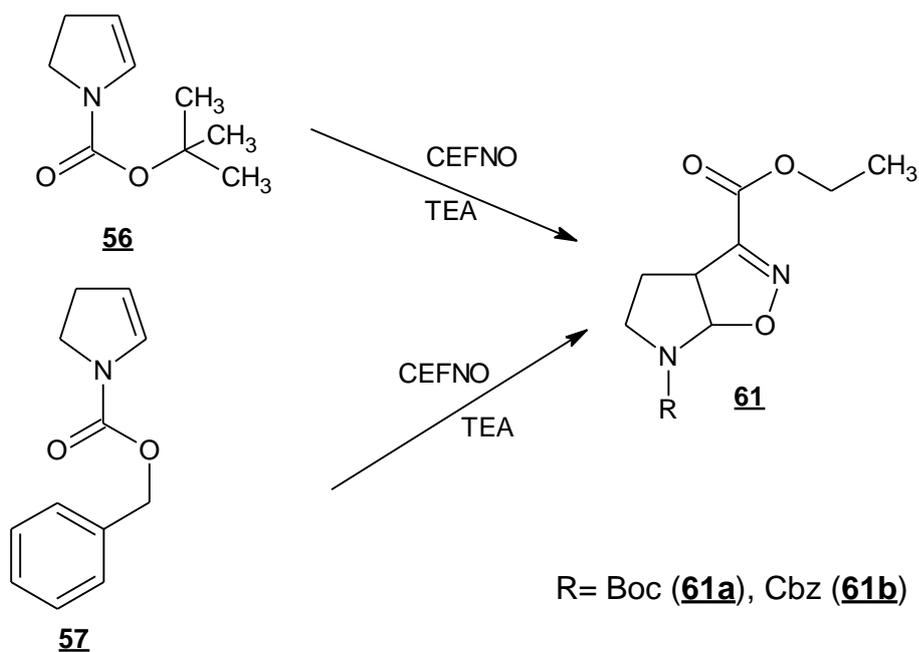
5.2.4. Síntese do cloroximidoacetato de etila: precursor do CEFNO **60**.



O clorooximidoacetato de etila **60** foi formado a partir da oxidação do cloridrato de glicina esterificada **59** este obtido comercialmente. Foi utilizado nitrito de sódio como agente oxidante. Esta é uma oxidação em meio ácido. A estabilidade de **60** propicia a possibilidade de produção em grande quantidade, para armazenamento. O rendimento obtido nesta reação foi de 39 %.

Na reação de cicloadição 1,3-dipolar com os enecarbamato **56** e **57** e com as enamidas endocíclicas **58**, o óxido de carboetoxiformonitrila, CEFNO, é formado *in situ* a partir do clorooximidoacetato de etila **60**.

5.2.5. Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre os enecarbamatos e o CEFNO.



A reação de cicloadição dos enecarbamatos **56** e **57** com o *N*-óxido de nitrila CEFNO foram bem sucedidas, bem como em trabalhos anteriores⁴⁰. A reação de cicloadição é de grande importância na síntese da série das moléculas-objetivo deste projeto, pois, é responsável pela formação do núcleo 2-isoxazolina aza-bicíclica, contido nos cicloadutos **61a** e **61b**. Os rendimentos obtidos nestas reações foram de 28% para o enecarbamato Boc **61a** e de 39% para o enecarbamato Cbz **61b**.

O rendimento baixo da cicloadição utilizando o enecarbamato **61a** pode ser devido à degradação da molécula. O grupamento protetor Boc em N5 do cicloaduto

61a, depois de purificado em cromatografia em coluna “flash”, deve ser rapidamente removido. Supomos que tenha ocorrido a abertura do núcleo 2-isoxazolina azabíclica, devido ao efeito estérico promovido pelo volume do grupamento *tert*-butoxicarbonila no momento em que, pela rotação da ligação simples, o grupamento *tert*-butil fica mais próximo do grupo isoxazoliníca azabíclica ocasionando aumento da tensão anelar (Figura 17). A síntese do enecarbamato **57**, utilizando o cloroformato de benzila, é mais vantajosa, pois, o grupamento benziloxicarbonila, que protege nitrogênio, promove uma maior estabilidade ao cicloaduto **61b**.

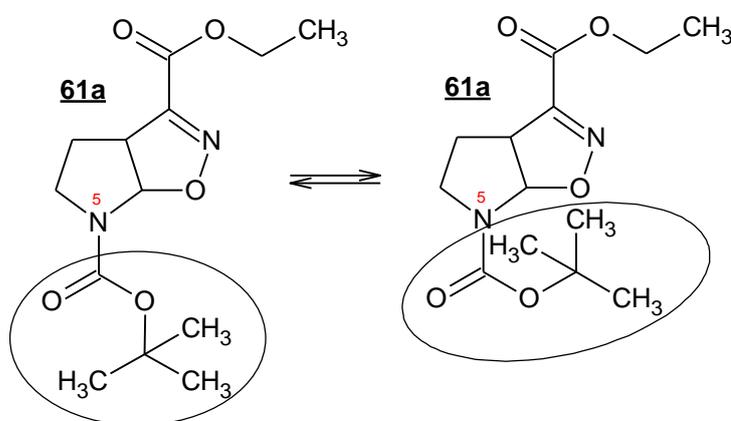
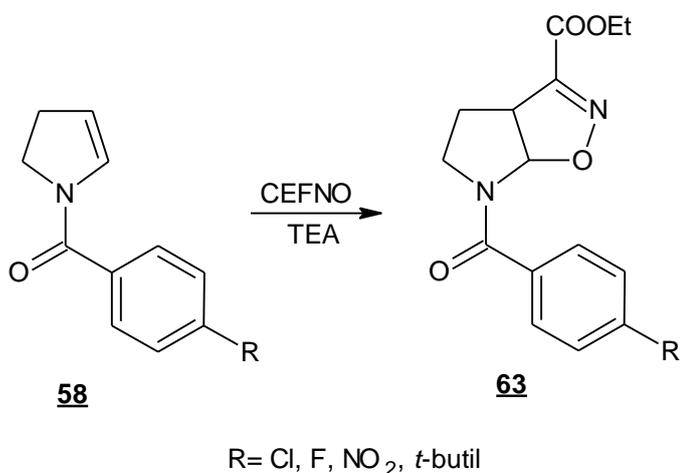


Figura 17. Posições que o grupamento protetor Boc pode ocupar em proximidade ao grupo 2-isoxazolina azabíclica.

5.2.6. Reação de cicloadição utilizando enamidas endocíclicas.



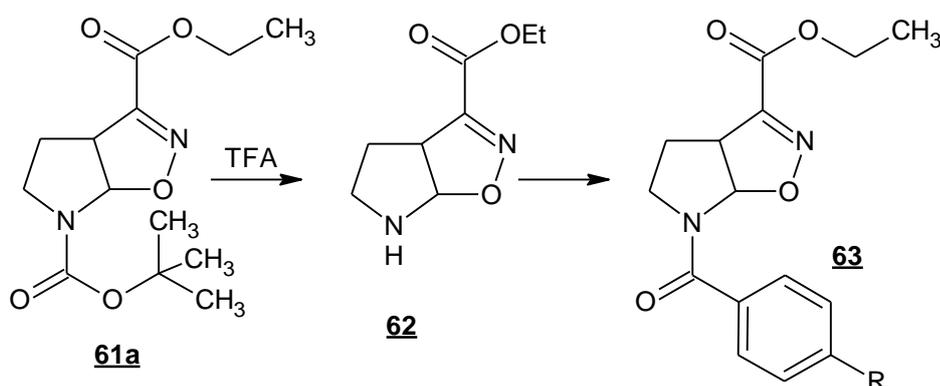
O procedimento desta reação é semelhante ao da cicloadição utilizando enecarbamatos, entretanto, esta cicloadição se torna mais a vantajosa, pois já é

obtido o cicloaduto *N*-benzoilado **63** diretamente. Ou seja, na cicloadição utilizando enamidas endocíclicas a rota sintética corre em menos etapas (Remoção dos grupamentos protetores Boc ou Cbz e a *N*-benzoilação). Os rendimentos obtidos nesta etapa estão descritos na Tabela 03 e são bastante promissores em relação aos rendimentos obtidos na síntese dos enecarbamatos (28% para o enecarbamato Boc **61a** e de 39% para o enecarbamato Cbz **61b**).

Enamidas endocíclicas 63	Rendimento (%)
63a : <i>p</i> -NO ₂	64
63b : <i>p</i> -Cl	94
63c : <i>p</i> -F	56
63d : <i>p</i> - <i>tert</i> -butil	95

Tabela 03. Rendimentos obtidos na cicloadição 1,3-dipolar de *N*-benzoil enamidas *p*-substituídas **63** com o “CEFNO”.

5.2.7. Remoção do grupamento protetor *tert*-butoxicarbonila de **61a** (Hidrólise ácida) e *N*-benzoilação da isoxazolina aza-bicíclica desprotegida **62**.



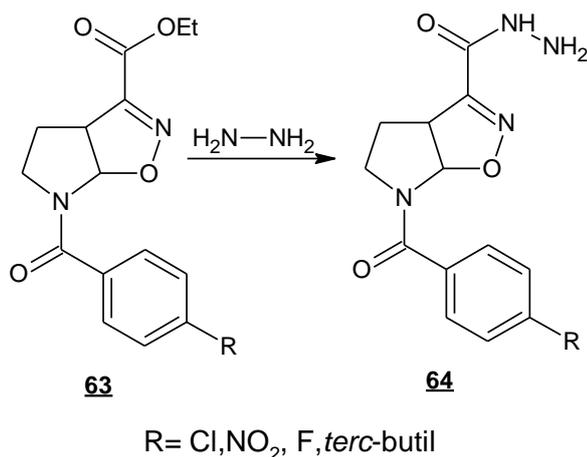
63a - R = NO₂/Rend.= 45%

63b - R = Cl/Rend.= 31%

A reação de desproteção do nitrogênio N5 aconteceu por meio de uma hidrólise ácida à 0°C, utilizando o ácido trifluoroacético. O solvente e o TFA foram removidos e a isoxazolina aza-bicíclica desprotegida **62** foi utilizada em reações posteriores sem prévia purificação.

Em seguida, a isoxazolina aza-bicíclica **62** passou por uma reação de *N*-benzilação com cloretos de benzoíla *p*-substituídos.

5.2.8. Síntese das hidrazidas **64**, derivadas dos núcleos aza-bicíclicos *N*-benzilaçados **63**.



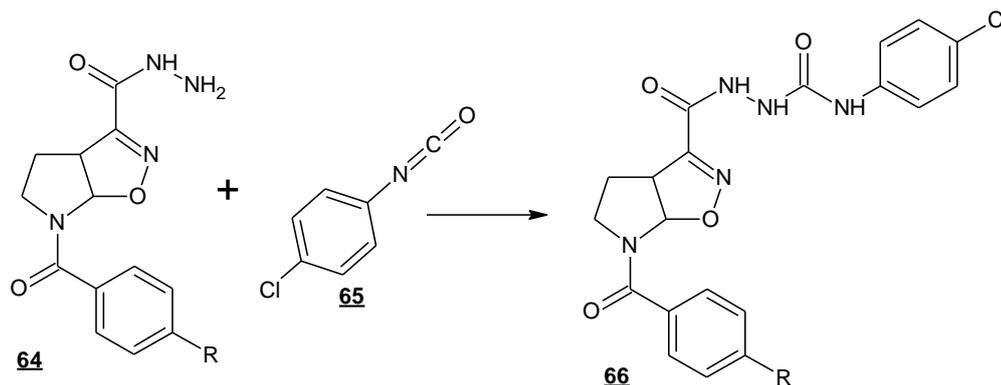
As hidrazidas **64** foram sintetizadas através da reação das isoxasolinas *N*-benzilaçadas **63** com hidrato de hidrazina 80%. A reação ocorreu em uma hora e foi monitorada por CCD. O tempo de término da reação foi determinado quando já não havia mais a presença da isoxazolina com a função éster **63** no meio reacional.

As hidrazidas **64** foram purificadas por recristalização em etanol absoluto. Estas moléculas são estáveis à temperatura elevada. A Tabela 04 traz os rendimentos obtidos na síntese das hidrazidas *p*-substituídas **62**.

Hidrazidas <i>p</i> -substituídas	Rendimento (%)
64a : <i>p</i> -NO ₂	45
64b : <i>p</i> -Cl	97
64c : <i>p</i> -F	80
64d : <i>p-tert</i> -butil	97

Tabela 04. Rendimentos obtidos na síntese das hidrazidas *p*-substituídas **64**.

5.2.9. Síntese de 4-acil-semicarbazidas isoxazolínicas **66**



A reação entre as hidrazidas **64** e o isocianato de *p*-clorofenila **65** ocorreu rapidamente. Em 20 minutos e sob refluxo, as hidrazidas **64** não estavam mais presentes no meio reacional. Este tempo de reação foi bem menor do que descrito na literatura⁶¹, onde esta reação de condensação acontece com uma duração de 3-5 horas sob refluxo, utilizando etanol como solvente. Este tempo reduzido indica como o grupo hidrazida possui uma reatividade elevada quando hibridizado ao núcleo 2-isoxazolinona aza-bicíclica e contudo, não sofre degradação em temperaturas elevadas.

Na obtenção das 4-acyl-semicarbazidas **66b** e **66c**, após a adição do isocianato *p*-fenila substituído os mesmos precipitaram no meio reacional.

Os rendimentos obtidos na síntese das 4-acyl-semicarbazidas **66** estão listados na Tabela 05.

4-acyl-semicarbazidas	Rendimento (%)
66a : <i>p</i> -NO ₂	97%
66b : <i>p</i> -Cl	79%
66c : <i>p</i> -F	16,3%
66d : <i>p</i> - <i>tert</i> -butil	45%

Tabela 05. Rendimentos obtidos na reação de condensação das hidrazidas **64** com o isocianato de *p*-cloro fenila **65**.

- Mecanismo proposto

A proposta de mecanismo para a reação descrita está simplificada abaixo na Figura 18. Primeiramente o par de elétrons do N termina da hidrazida interage com o orbital vazio do Carbono da funcionalidade isociato. Este que está parcialmente positivo devido à presença dos átomos eletronegativos circunvizinhos. Em seguida há um ataque intermolecular no meio reacional, afim de neutralizar o N que ficou com carga formal positiva. Por último, ocorre a formação de uma ligação π pela deslocalização do par de elétrons do Oxigênio que está com carga formal -1 e em seguida a quebra de uma ligação π e seus elétrons estabilizam o Nitrogênio com carga formal +1, formando finalmente a 4-acil-semicarbazida isoxazolinica.

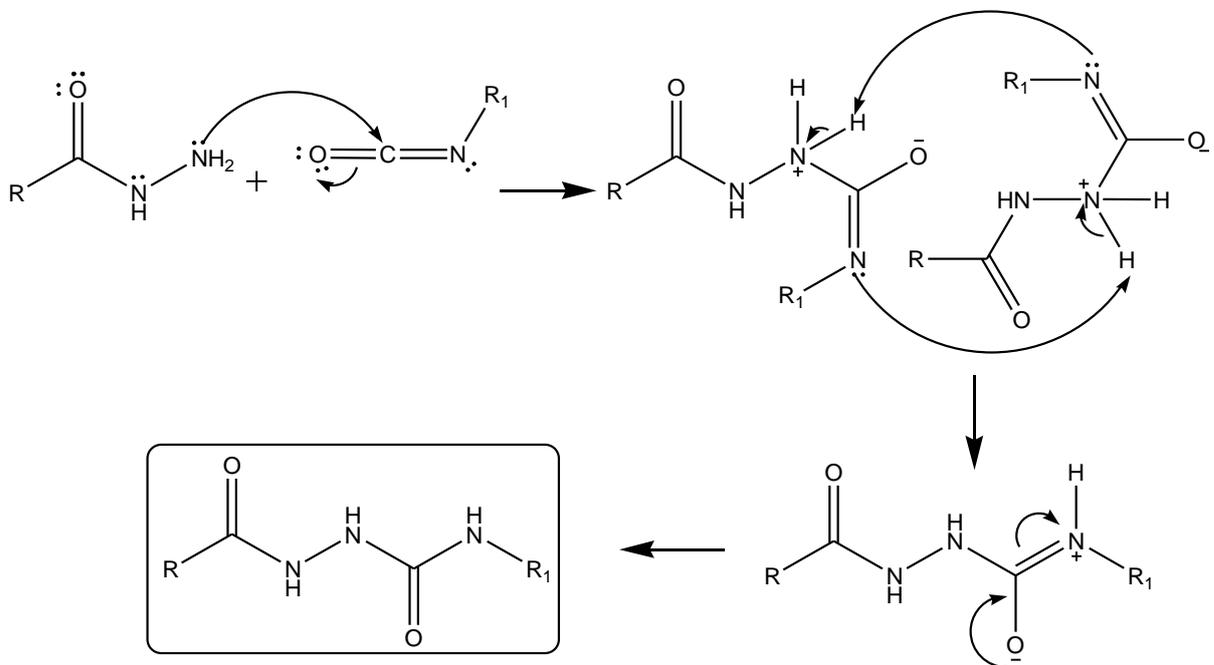


Figura 18. Mecanismo de síntese das 4-acil-semicarbazidas **66**.

As novas 4-acil-semicarbazidas **66** foram identificadas por espectrometria de H^1 RMN, C^{13} RMN e FT-IV. Adotando a 4-acil-semicarbazida p-terc-butoxicarbonil **66d**, como referência, todas as considerações espectrométricas abordadas serão semelhantes nas demais 4-acil-semicarbazidas **66** obtidas.

- Infravermelho

No espectro de infravermelho (Figura 19), obtido em pastilha de KBr, é possível verificar vários picos característicos da 4-acil-semicarbazida **66d**. O pico médio em $3318,77\text{ cm}^{-1}$ corresponde ao estiramento das ligações N-H presentes na estrutura da molécula. Este pico se apresenta alargado, devido às 4-acil-semicarbazidas **66** apresentarem em sua estrutura três ligações N-H. A presença de carbonilas também é bastante característica no espectro de infravermelho. Os sinais intensos em 1674 cm^{-1} , 1634 cm^{-1} e 1608 cm^{-1} correspondem as três carbonilas presentes, assim como, a banda forte em 1596 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=N e o sinal característico da ligação C-Cl pode ser verificado em $832,9\text{ cm}^{-1}$.

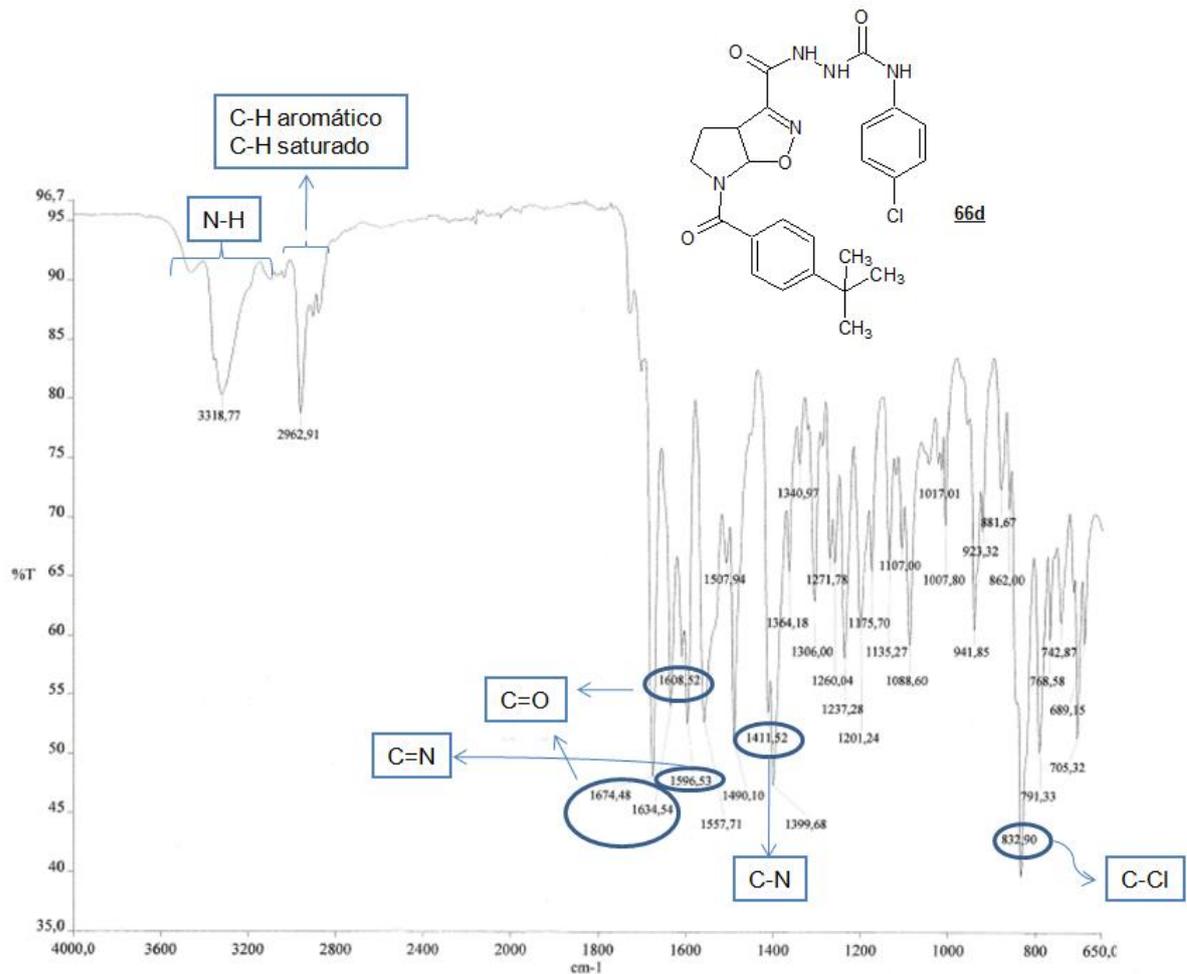


Figura 19. Espectro no Infravermelho de **66d** (ATR).

- ^1H RMN

Como pode ser visto na Figura 20, três sinais que correspondem a átomos de hidrogênios bastante desblindados em 10,33 ppm, 8,99 ppm e 8,33 ppm estão presentes no espectro de RMN ^1H da 4-acil-semicarbazida **66d**. Estes sinais correspondem aos três hidrogênios que estão bastante desblindados por estarem ligados à átomos de nitrogênio que, devido à sua eletronegatividade desblindam os respectivos hidrogênios.

Sinais bem característicos dos hidrogênios da junção dos núcleos da 2-isoxazolina aza-bicíclica também estão presentes neste espectro. Os sinais em 6,95 e 6,53ppm são correspondentes à um mesmo átomo de hidrogênio **6a** que apresenta isômeros conformacionais (rotâmeros). O sinal que corresponde aos hidrogênios **3a** aparece no espectro um tripleto em 4,25ppm. Isto se dá pelo acoplamento J^3 que acontece deste hidrogênio com mais outros dois.

Um simpleto intenso em 1,3ppm, com a área da integral para nove hidrogênios, pode ser visualizado na Figura 13. Esta região do espectro indica a presença de hidrogênios blindados, ou seja, não estão próximos a átomos muito eletronegativos. É uma região característica de hidrogênios de metila e, a 4-acil-semicarbazida **66d** possui três metilas na variação da *N*-benzoil-substituição.

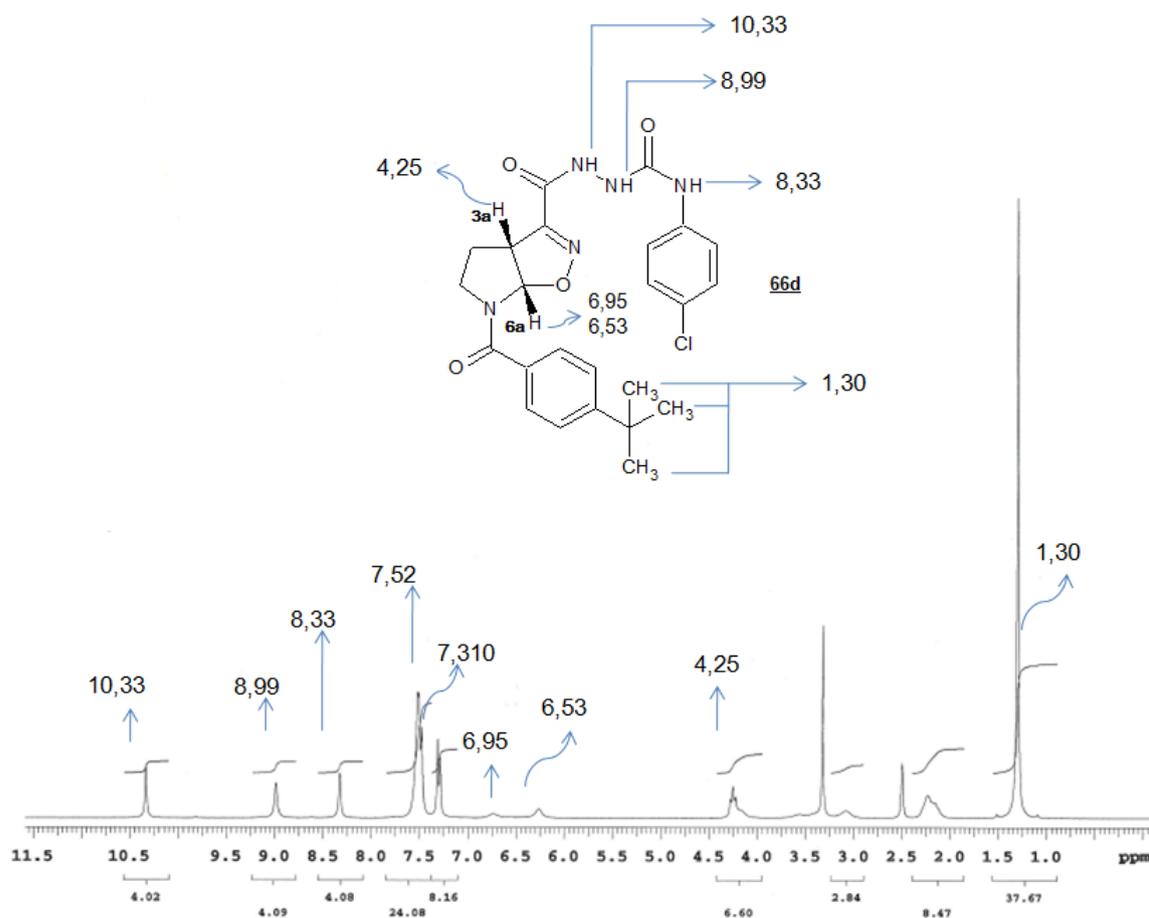


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (300Hz, DMSO, 26°C) da 4-acil-semicarbazida **66d**.

- ^{13}C RMN

A 4-acil-semicarbazida **66d** possui três carbonilas. O átomo de carbono nesta funcionalidade está bastante desblindado devido à eletronegatividade do oxigênio e efeito anisotrópico, por isso, seus sinais no espectro de RMN ^{13}C , aparecem em uma alta frequência. Na figura 21, podem ser vistos os sinais correspondentes às três carbonilas da 4-acil-semicarbazida **66d** em 159,2ppm, 154,8ppm e 153,3 ppm.

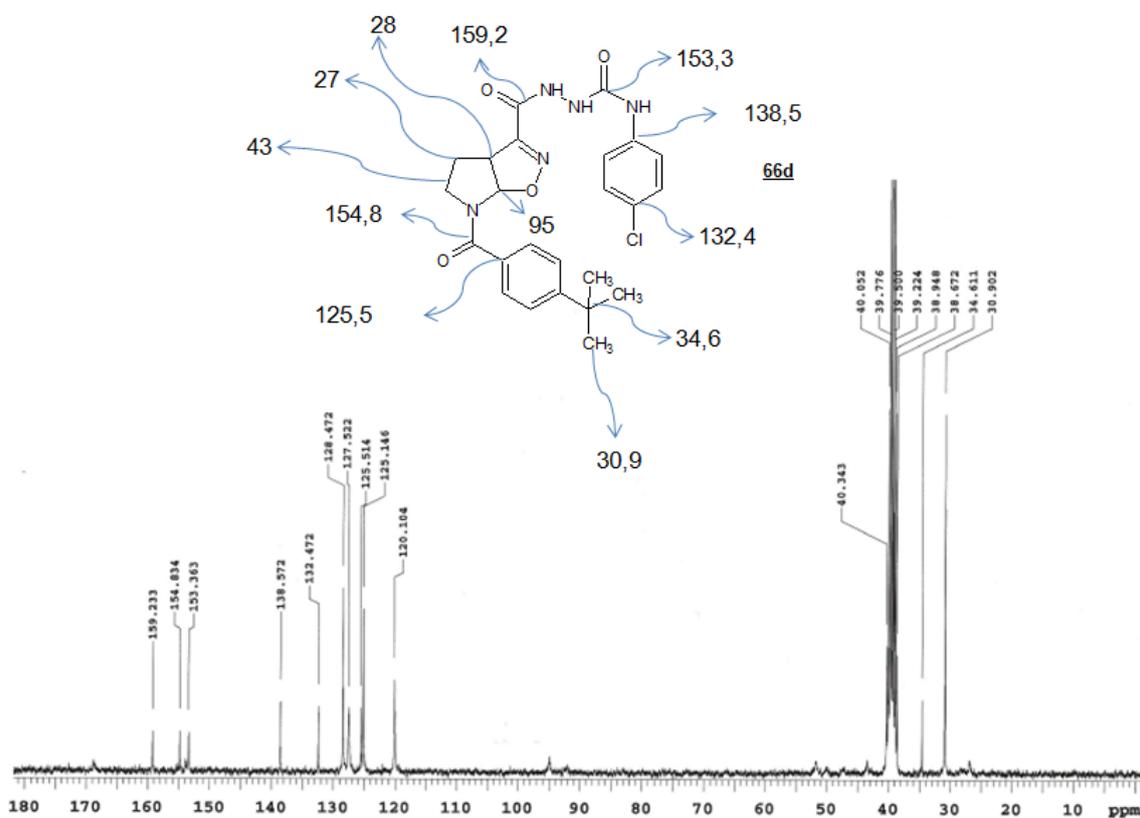


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (75Hz, DMSO, 26°C) da 4-acil-semicarbazida **66d**.

5.2.10. Ciclização da 4-acil-semicarbazida **66b**. Obtenção do triazol isoxazolinico **67b**.

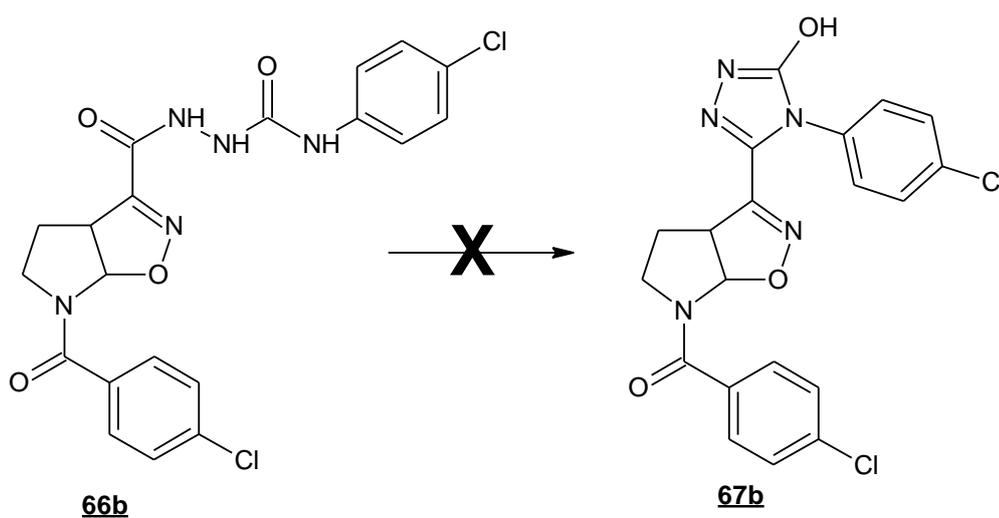


Figura 22. Formação do triazol isoxazolinico.

Turan-Zitouni *et al*, em 2007, sintetizaram o 1,2,4 triazol com um tempo de reação de 3 horas e utilizaram uma solução básica numa concentração de 2M de

NaOH. Nós modificamos o procedimento descrito por eles, utilizando uma solução 0,1M de KOH. Decorrido 30 minutos após a adição da base, não havia mais 4-acil-semicarbazida **66b** no meio reacional.

A reação foi acompanhada por CCD em intervalo de 10 min, até o seu término. A Figura 23 corresponde à CCD da reação de ciclização. Ela nos revela a formação de um produto diferente do material de partida, pois, o Rf da 4-acil-semicarbazida **66b**, em acetato de etila puro, é 0,65 e o Rf da mancha que aparece após o término da reação é 0,52, indicando a possível formação do 1,2,4-triazol. Entretanto, a verificação espectrométrica nos mostra a 4-acil-semicarbazida **64b**. No espectro de RMN ^1H do possível 1,2,4-triazol (Figura 23) continuam a aparecer três picos bastante deslocados, caracterizando hidrogênios desblindados em 8,79ppm, 7,80ppm e 7,58ppm. Estes picos são característicos no espectro de RMN ^1H da 4-acil-semicarbazida **66b** (Anexo 13). São referentes aos três hidrogênios ligados a átomos de nitrogênio. O 1,2,4-triazol não possui em sua estrutura ligação hidrogênio-nitrogênio.

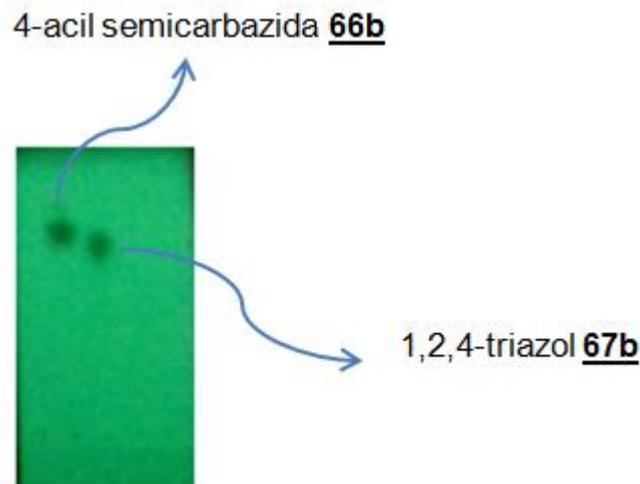


Figura 23. CCD da reação de ciclização da 4-acil-semicarbazida **66b** em acetato de etila puro.

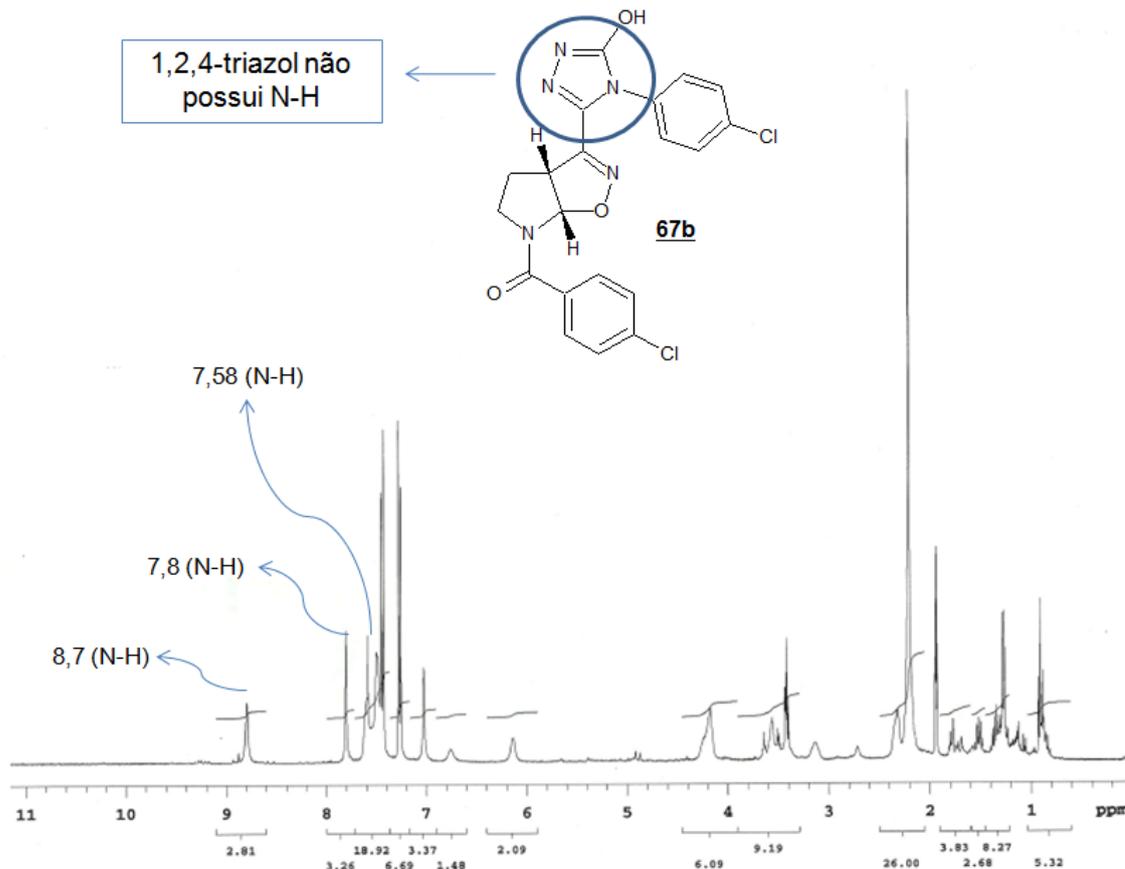


Figura 24. Análise do espectro de RMN ^1H do provável 1,2,4-triazol isoxazolinico **67b** em DMSO-d.

Na síntese do 1,2,4-triazol há a eliminação de moléculas de água na ciclização da 4-acil-semicarbazida. Portanto, supomos que o núcleo 1,2,4-triazólico sofreu degradação pois, por ser um núcleo aromático, possui um nuvem eletrônica bastante rica em elétrons e, a presença de água no meio, após a sua obtenção pode ter levado a abertura deste ciclo, voltando a sua molécula precursora **66b**.

6. PROCEDIMENTOS

EXPERIMENTAIS

6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

As reações de síntese dos enecarbamatos endocíclicos, enamidas endocíclicas, cicloadição 1,3-dipolar e hidrogenólise são sensíveis à umidade e foram realizadas sob atmosfera de argônio e com vidrarias secas em estufa por no mínimo 2 horas (120°C).

Os solventes utilizados nas reações anidras também foram tratados para eliminação de água. A Trietilamina foi tratada com hidreto de cálcio e destilada antes do uso. O metanol foi tratado com Mg^0/I_2 e destilado antes do uso. O Tetraidrofurano (THF) foi tratado com Na_0 /benzofenona e foi destilado imediatamente antes do uso.

As reações de hidrogenólise foram realizadas sob pressão positiva de hidrogênio, sendo o gás borbulhado no meio reacional por 1 a 2 horas.

O acetato de etila e o hexano, utilizados em purificação por meio de cromatografia em coluna “flash” foram previamente destilados.

As análises em cromatografia de camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolhas de alumínio (gel de sílica 60), contendo indicador para 254 nm. A visualização das manchas foi efetuada em lâmpada de U. V. ENF – 2400 C/F e adsorção do iodo.

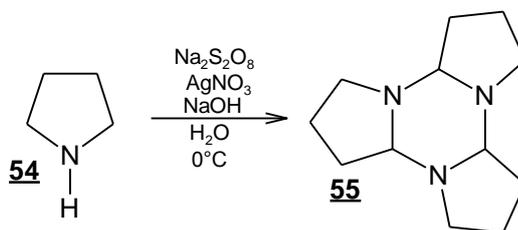
As colunas cromatográficas foram empacotadas com gel de sílica 60 (230 – 400 mesh) e eluidas sob pressão (Flash).

Os produtos sólidos tiveram seu ponto de fusão aferidos no aparelho FISATON® 431D, e, nas reações realizadas com sonicação foi utilizado o UNIQUE® USC 1400-A, com frequência 40 KHz.

Os espectros de RMN de 1H e ^{13}C foram obtidos no equipamento da Varian Unity® 400MHz. Os deslocamentos químicos são expressos em ppm, tendo como padrão interno o tetrametilsilano para RMN de 1H . Os solventes utilizados nas análises foram o DMSO-d ou $CDCl_3$.

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos utilizando o equipamento PerkinElmer® (Spectrum 400), com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio e aparelhos Bruker IFS 66 (transformada de Fourier). As frequências de absorção foram expressas em cm^{-1} .

6.1. Síntese do trímero da 1-pirrolina



Uma solução aquosa de persulfato de sódio (16,91g; 69,6 mmol, 67 mL de água) foi adicionada lentamente à 0°C sobre uma solução aquosa de pirrolina **54** (5,8 mL; 69,6 mmol), hidróxido de sódio (5,74 g; 139,2 mmol) e nitrato de prata (0,059 g; 69,6 mmol) em 70 mL de água. Terminada a adição do persulfato, a reação permaneceu em agitação vigorosa a 0°C por uma hora adicional. Decorrido este tempo, o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu por mais 3 horas sob vigorosa agitação em temperatura ambiente.

A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 60 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi removido. A massa do trímero **55** (óleo amarelo-alaranjado) obtida foi 3,46 g, sendo o rendimento de 72,29%.

O trímero **55** deve ser consumido o quanto antes, pois, sua instabilidade não permite que seja armazenado.

Propriedades Físicas de **55**

- Óleo amarelo-alaranjado viscoso;

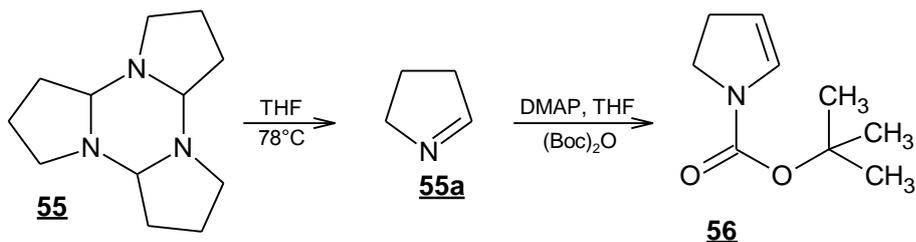
DADOS ESPECTROMÉTRICOS **55**

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.).

(parte do monômero está presente, devido ao equilíbrio).

1,75 (m); 2,28 (m); 2,50 (m); 2,99 (m); 3,82(m); 7,59 (s).

6.2. Síntese do enecarbamato: *terc*-butoxicarbonil-2-pirrolina **56**



Na síntese do enecarbamato **56**, primeiramente o trímero da pirrolina **55** (3,13 g; 17 mmol) é destilado em tetraidrofurano a 80°C (75 mL). A solução destilada, incolor, é recolhida a 0°C. Terminada a destilação, foi adicionada à solução destilada dimetilaminopiridina (0,0533g; 0,4362 mmol) e posteriormente, foi adicionado lentamente o di-*tert*-butildicarbonato (8,97 mL; 34,018 mmol). A reação permaneceu em vigorosa agitação *over night*, em temperatura ambiente.

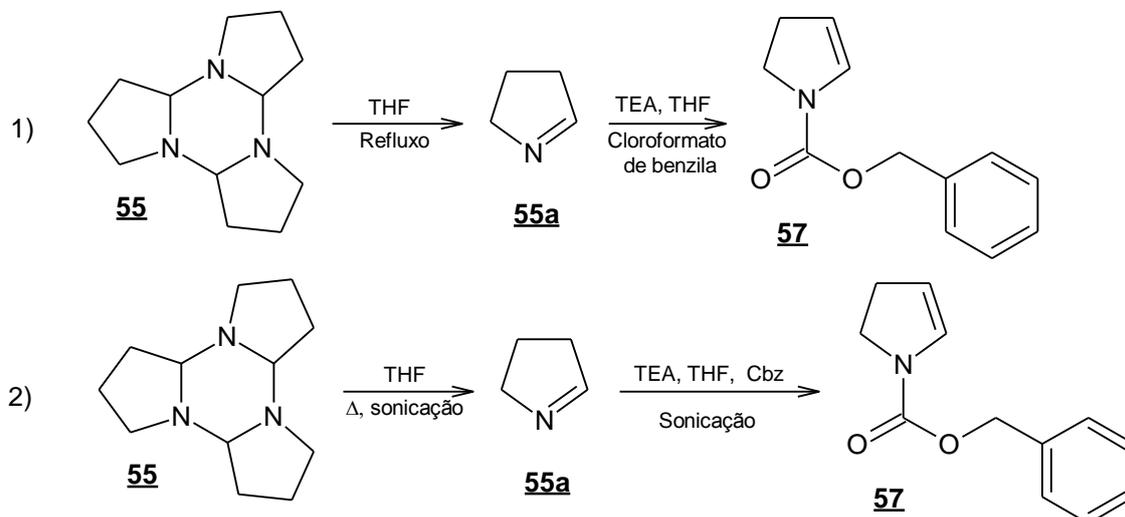
No dia seguinte, o solvente foi removido e foi obtido um óleo amarelado. As impurezas presentes no produto bruto foram removidas em coluna cromatográfica “flash”, sendo o eluente utilizado acetato de etila/hexano (1:9). Foram obtidos 2,927 g de um líquido incolor correspondendo a um rendimento de 34% do enecarbamato **56**.

Propriedades Físicas de **56**

-Óleo incolor

-Rf 0,46 (hexano)

6.3. Síntese do enecarbamato: *tert*-benzoxicarbonil-2-piridina **57**



A síntese deste intermediário **57** foi feita por dois procedimentos:

- Procedimento 01: O trímico da pirrolidina **55** (2,56 g; 12,4 mmol) é destilado em tetraidrofurano a 80°C (125 mL). A solução destilada, incolor, é recolhida a 0°C. Terminada a destilação, foi adicionada à solução destilada Trietilamina (3,5 mL; 24,8 mmol) e posteriormente, foi adicionado lentamente o Cloroformato de benzila (3,35 mL; 24,8 mmol). A reação permaneceu em vigorosa agitação *over night*, em temperatura ambiente. A suspensão resultante, que corresponde ao sal cloreto de trietilamônio, foi então filtrada em funil sinterizado e após remoção do solvente, um óleo amarelado foi obtido. A purificação deste produto foi feita sob coluna cromatográfica “flash”, utilizando como sistema eluente uma solução de acetato de etila/ hexano (1:9). O rendimento obtido foi de 21%.
- Procedimento 02: O trímico da pirrolidina **55** (3,38 g; 16,328 mmol), sem nenhuma purificação, foi solubilizado em THF seco (120 mL) e esta solução foi colocada no aparelho de ultra-som, em aquecimento, por 30 minutos. Decorrido este tempo foi adicionada a TEA (4,28 mL; 30,32 mmol) e após mais 30 minutos foi adicionado lentamente o cloroformato de benzila (5,79 mL; 42,86 mmol). Após sua adição, a reação foi deixada em aquecimento e no aparelho de ultra-som por mais 2 horas. A suspensão resultante foi filtrada em funil sinterizado e o solvente foi removido sendo obtido um óleo amarelado. A purificação do produto resultante, o enecarbamato **57** foi feita por coluna cromatográfica “flash” utilizando como eluente uma solução de acetato de etila e hexano (1:9). Foram obtidas 1,74 g de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 20 %.

Propriedades Físicas de 57

-Óleo incolor

-Rf 0,26 (AcOEt/hexano 1:9)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 57

RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

2,64 (ql; J = 9,7 Hz, 2H); 3,77 (q; J = 9,1 Hz; 2H); 5,02 e 5,07(m, 1H, rotâmeros); 5,17 (s, 2H); 6,54 e 6,63 (m, 1H, rotâmeros); 7,35 (m; 5H).

I.V.(filme, cm-1), principais sinais.

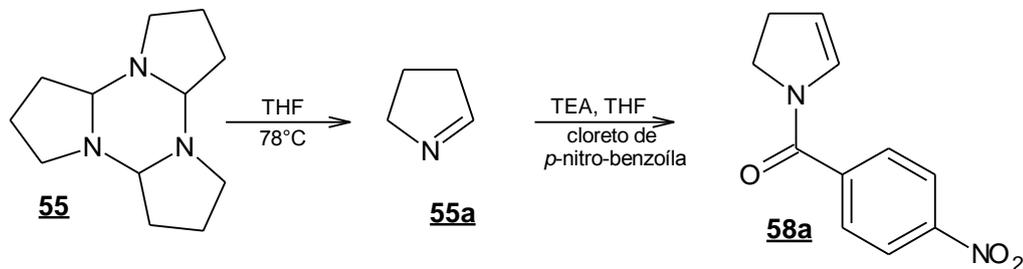
3.032, 2.956, 1.706, 1.422, 1.342, 1.214, 1.128, 756, 698.

6.4. Síntese de enamidas endocíclicas

A síntese das enamidas endocíclicas foi feita utilizando dois procedimentos:

- Procedimento 01: Utilizando a destilação do trímero

6.4.1. Síntese da *p*-NO₂-benzoil enamida **58a**.



Uma solução do trímero da pirrolidina (0,653 g; 3,15 mmol) em THF (32 mL) foi destilada e a esta foi adicionada trietilamina em excesso (1 mL; 10, mmol). Posteriormente esta solução foi levada a refluxo, em atmosfera de argônio, e então foi adicionada uma solução do cloreto de 4-nitrobenzoíla (1,17g; 6,31mmoles; 4,0 mL de THF seco). Após a adição, a suspensão amarelada ficou em agitação por mais 3 horas.

A suspensão foi filtrada em funil sinterizado e o solvente foi removido. Foi obtido um óleo amarelo escuro. Sua purificação foi por meio de cromatografia em coluna “flash”, utilizando como eluente o sistema acetato de etila/hexano 2:3. Foram obtidos 0,325 g da enamida **56a**, correspondendo a um rendimento de 24%.

Propriedades físicas de **56a**

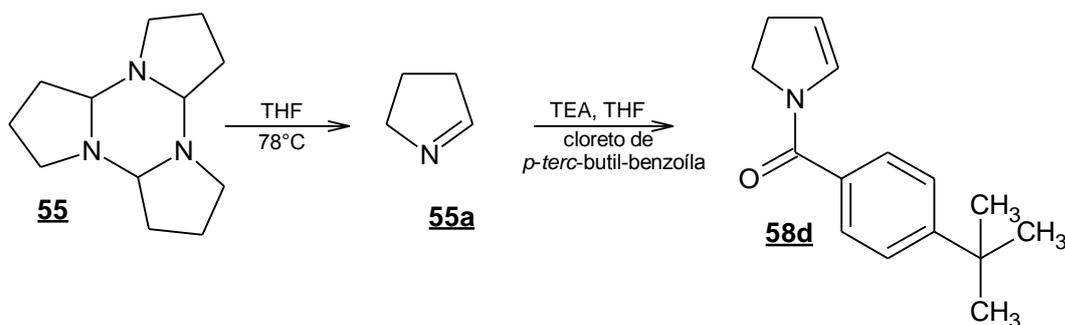
- Cristais amarelos
- Ponto de fusão 148-153°C
- R_f= 0,34 (AcOEt/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 56a**RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.**

2,76 (m; 2H; rotâmero em 2,64); 4,06(m; 2H; rotâmero em 3,79); 5,31 (m; 1H; rotâmero em 5,48); 6,34 (m; 1H; rotâmero 7,06); 7,70 (m, 2H); 8,29 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.28,4(CH₂); 45,8(CH₂); 123,8(CH; rotâmero em 123); 128,8(CH; rotâmero em 128,3); 129,5 (CH); 141,6 (C); 164,4(C=O).**I.V.(filme, cm⁻¹), principais sinais.**

3.100; 2.968; 2.862; 1.595; 1.512; 1.427; 1.353; 1.316; 860.

6.4.2. Síntese da *p*-*tert*-butil-benzoil enamida **58d**

O procedimento utilizado é semelhante ao da síntese da enamida **58a**.

Os reagentes utilizados foram o trímico da pirrolina (3,63g; 17,54 mmol), trietilamina (6 mL; 35,5 mmol) e THF seco (160 mL), cloreto de *tert*-butil-benzoíla (6,95g; 35,46 mmol em 10 mL de THF seco).

O produto obtido foi purificado por cromatografia de coluna “flash”, utilizando acetato de etila/hexano 3:7 como eluente. Foram obtidos 4,12 g da enamida **58d**, correspondendo a um rendimento de 50%.

Propriedades físicas de **58d**

- Cristais levemente amarelos
- Ponto de fusão 78-80°C
- R_f= 0,52 (AcOEt/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 58d

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

1,28(s; 9H); 2,65(m; 2H); 3,97(tl; $J = 8,7\text{Hz}$; 2H); 5,12(m; 1H; rotâmero em 5,31); 6,47(m; 1H; rotâmero em 7,05); 7,39(m; 4H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

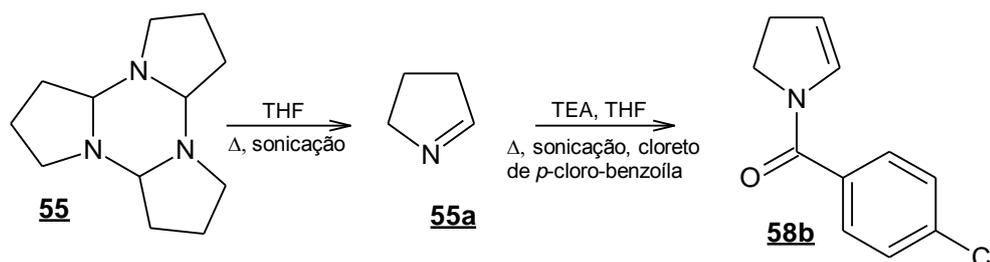
28,2(CH₂); 31,0(CH₃); 34,6(C); 45,4 (CH₂); 111,2 (CH); 125,1(CH); 127,4(CH); 130,7(CH); 132,7 (C); 153,4 (C); 166,8(C=O).

I.V.(filme, cm^{-1}), principais sinais.

3.125; 3.045; 2.960; 2.867; 1.608; 1.413; 1.361; 996; 924; 854.

- Procedimento 02: utilizando o aparelho de ultra-som.

6.4.3. Síntese da *p*-cloro-benzoil enamida **58b**.



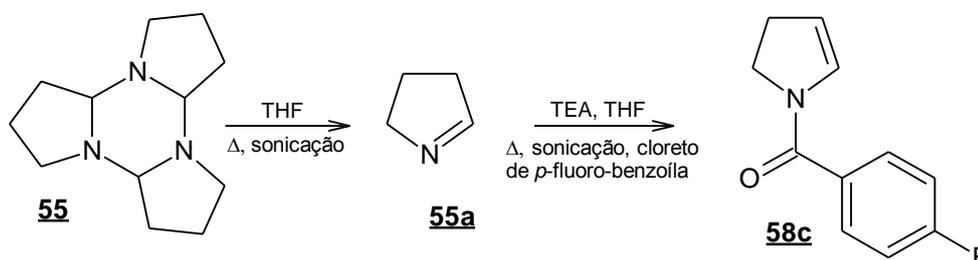
O trímero da pirrolina **55** (1,07 g; 5,29 mmol), sem nenhuma purificação, foi solubilizado em THF seco (54 mL) e esta solução foi colocada no aparelho de ultra-som, em aquecimento, por 30 minutos. Decorrido este tempo foi adicionada a TEA (3,21 mL; 10,58 mmol) e após mais 30 minutos foi adicionado lentamente cloreto de *p*-cloro-benzoíla (2,62 mL; 10,58 mmol). Após sua adição, a reação foi deixada em aquecimento e no aparelho de ultra-som por mais 2 horas. A suspensão resultante foi filtrada em funil sinterizado e o solvente foi removido. A purificação do produto resultante foi por recristalização em etanol. Foram obtidas 1,53 g de um sólido branco amorfo, correspondendo a um rendimento de 70 %.

Propriedades físicas de **58b**

- Sólido branco amorfo

-Rf= 0,55 (AcOEt/hexano 3:7)

6.4.4. Síntese da enamida *p*-flúor-benzoil enamida **58c**.



O procedimento utilizado é semelhante ao da síntese da enamida **58b**.

Os reagentes utilizados foram o trímico da pirrolidina (3,63g; 17,54 mmoles), trietilamina (6 mL; 35,5 mmoles) e THF seco (160 mL), cloreto de *p*-flúorbenzoíla (6,95g; 35,46 mmoles em 10 mL de THF seco).

O produto obtido foi purificado por recristalização em etanol e foram obtidos 4,12 g da enamida **58c** correspondendo a um rendimento de 50%.

Propriedades físicas de **58c**

- Sólido branco amorfo
- $R_f = 0,42$ (AcOEt/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 58c

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

2,68 (m; 2H); 3,98 (tl; $J = 8,7\text{Hz}$; 2H; rotâmero em 3,79); 5,19 (m; 1H; rotâmero em 5,36); 6,40 (m; 1H); 7,07 (m; 2H); 7,50 (m; 2H).

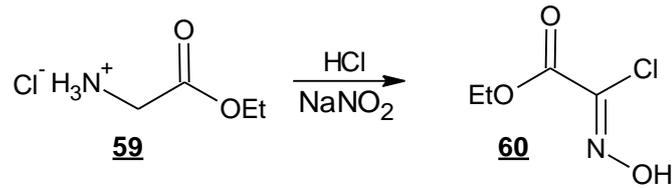
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

28,2 (CH_2); 45,67 (2); 112,0 (CH); 115,4 (d; $J = 21,7\text{Hz}$; CH); 129,9 (d; $J = 8,7\text{Hz}$; CH); 130,3 (CH); 131,8 (C); 163,6 (d; $J = 248$; C); 165,7 (C=O).

I.V.(filme, cm^{-1}), principais sinais.

3.124; 3.078; 3.055; 2.966; 2.898; 2.865; 1;606; 1.508; 1.469; 1.428; 1.368; 1.289; 1.220; 1.153; 1.095; 847; 733; 567.

6.5. Síntese do cloroimidacetato de etila



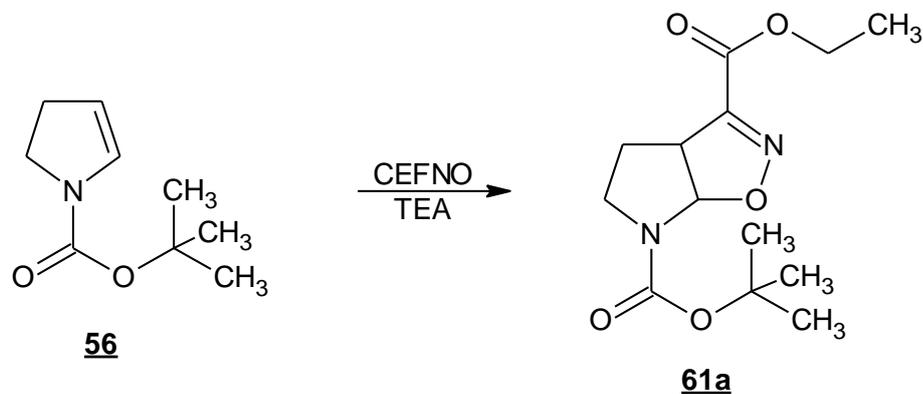
O cloridrato da glicina esterificada **59** (20 g; 0,1432 mol), obtido comercialmente, é dissolvido em água (30 mL) e são adicionados ácido clorídrico concentrado (24,78 mL; 0,8011 mol) e uma solução aquosa de nitrito de sódio (20 g; 0,2898 mol, 35mL de água). A adição do ácido e do NaNO₂ é feita da seguinte forma: metade do ácido é adicionada e posteriormente metade da solução de nitrito de sódio, em seguida a outra metade do ácido e a outra metade da solução do sal. A adição destes é feita a 0°C. Depois de adicionada a última parte do NaNO₂ a reação permanece em vigorosa agitação e a 0°C por mais 20 minutos.

A solução resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (4 x 50 mL) e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido e a solução resultante foi adicionado hexano gelado. Na adição do hexano ocorreu a precipitação do pó amorfo branco, o clorooximidoacetato de etila **60**. O rendimento obtido foi de 39 %.

Propriedades Físicas de 60

- Pó branco amorfo
- Ponto de Fusão: 80°C

6.6. Cicloadição 1,3-dipolar do enecarbamato *tert*-butoxicarbonil-2-pirrolina **56** com o clorooximidoacetato de etila **60**



Primeiramente o enecarbamato **56** (2,927 g; 17,3037 mmol) puro é solubilizado em THF (33,2 mL) e a esta solução a TEA foi adicionada (3,85 mL; 27,58 mmol). Separadamente, foi feita uma solução em THF do clorooximidoacetato de etila **60** (6,1983 g; 43,86 mmol; 40,51 mL de THF) que, foi adicionada lentamente, via funil de adição, na solução reacional. Após o término da adição do clorooximidoacetato de etila **60**, a reação permaneceu em agitação vigorosa por mais 30 minutos. Vale salientar que a reação acontece em atmosfera de argônio e todas as vidrarias foram previamente secas por 4 horas. O término da reação foi verificado por Cromatografia em Camada Delgada.

Decorrido o tempo, a mistura reacional foi filtrada em funil sinterizado para separar a solução do sal cloreto de trietilamônio, formado na adição do clorooximidoacetato de etila. Após a remoção do solvente um óleo amarelo foi obtido. Este óleo foi purificado por Cromatografia em Coluna "flash", utilizando uma mistura de solventes como eluente, acetato de etila/hexano (4:6). Foram obtidos 1,37 g de cicloaduto **61a**, sendo o rendimento de 28 %.

Propriedades Físicas de 61a

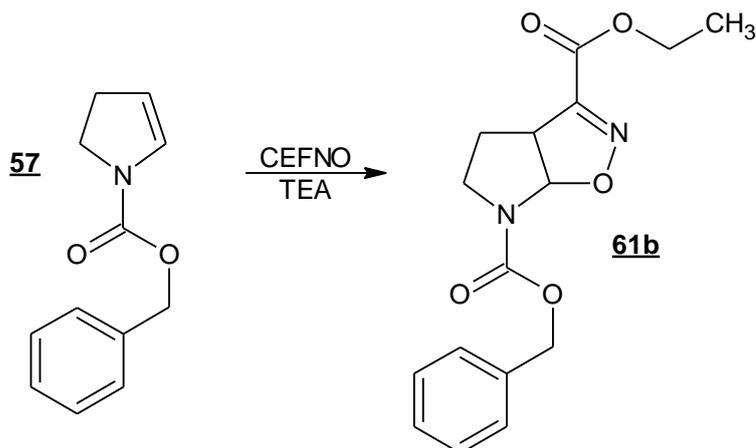
- Sólido branco amorfo
- R_f = 0,37 (AcOEt/hexano 3: 7)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 61a

RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

1,36 (t; J = 7,2 Hz; 3H); 1,49 (s; 9H); 2,21 (m; 1H); 2,30 (dd; J= 6,3 Hz, J = 13,2 Hz; 1H); 3,11 (m; 1H); 3,75 (m; 1H); 4,03 (t; J= 7,8 Hz; 1H); 4,34 (q; J= 7,2 Hz; 2H); 6,33 e 6,49 (m; 1H; rotâmero);

6.7. Cicloadição 1,3-dipolar do enecarbamato *N*-benzoxicarbonil-2-piridina **57** com o clorooximidoacetato de etila **60**



O procedimento da reação é semelhante ao utilizado na cicloadição 1,3-dipolar com o enecarbamato **56**.

Foram utilizados os seguintes reagentes: enecarbamato **57** (779,9 mg; 3,8 mmol), THF seco (20 mL), TEA (0,67 mL; 4,807 mmol), clorooxiimidoacetato acetato de etila (0,666 g; 4,37 mmol, 2 mL THF).

A purificação do cicloaduto **61b** foi por meio de cromatografia em coluna “flash”. O sistema eluente acetato de etila/hexano (1,5:8,5) foi utilizado nesta purificação. Foram obtidos 0,466 mg de um óleo amarelo claro, correspondendo a um rendimento de 39%.

Propriedades físicas de **61b**

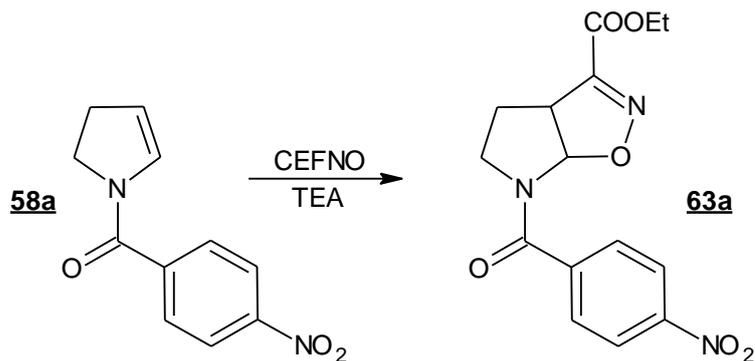
- Óleo amarelo claro
- Rf= 0,47 (AcOEt/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 61b

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

7,36 (m; 5H); 6,53 e 6,42 (d; J = 7,5Hz; rotâmeros); 5,2 (m; 2H); 4,36 (m; 2H); 4,08 (m; 1H); 3,84 (m; 1H); 3,18 (dt; J = 11,1Hz; J = 6,3Hz; 1H); 2,23 (m; 2H); 1,37 (t; J = 7,2Hz; 3H)

6.8 . Cicloadição 1,3-dipolar da *p*-nitrobenzoil enamida **58a** com o clorooxiimidoacetato de etila **60**



O procedimento experimental foi semelhante ao do item 6.6.

Os reagentes utilizados foram a enamida endocíclica **58a** (0,293 g; 1,345 mmol); THF seco (7,5 mL); TEA (0,239 mL; 1,70 mmol); Clorooxiimidoacetato de etila (0,235g; 1,547 mmol; 0,7 mL de THF).

A purificação do cicloaduto **63a** foi feita por meio de uma cromatografia em cluna “flash” com o sistema eluente isopropanol/hexano (1:9). Foram obtidos 0,286 g do cicloaduto isoxazolínico **63a**, correspondendo a um rendimento de 64%.

Propriedades Físicas de 63a.

- Precipitado branco cristalino
- Rf = 0,35 (AcOEt/hexano 1:1)
- Ponto de Fusão: 110°C.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 63a

RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

1,36 (t; J = 7,2Hz; 3H); 2,24 (m; 1H); 2,42 (dd; J = 6,1Hz; J = 13,3Hz; 1H); 3,21 (ml; 1H); 4,13 (m; 1H); 4,35 (m; 3H); 6,07 (d; J = 7,8Hz; rotâmero em 6,91); 7,83 (dl; J = 7,8Hz; 2H); 8,28 (d; J = 8,7 Hz; 2H)

RMN de ¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

13,9 (CH₃); 27,6 (CH₂); 43,5 (CH₂); 51,4 (CH); 62,4 (CH₂); 95,3 (CH); 123,7 (CH); 129,0 (CH); 140,6 (C); 148,9 (C); 152,4 (C); 159,6 (C=O); 167,5 (C=O).

I.V.(filme, cm⁻¹), principais sinais.

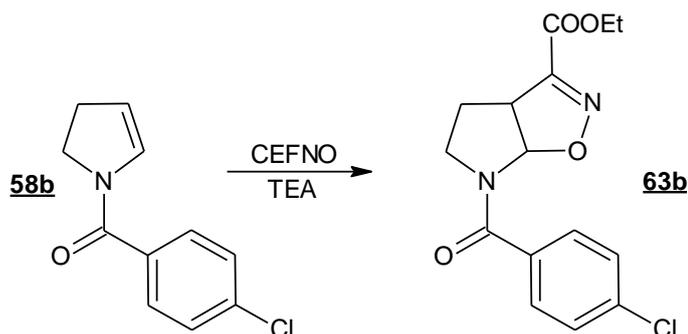
2.970; 1.722; 1.652; 1.600; 1.524; 1.414; 1.350; 1.272; 1.130; 829.

E.M. – Alta Resolução (m/z), calculado 333,09609, encontrado 333,09763.

Principais sinais.

59.0484 (100%); 76.03306; 101.06232; 120.04708; 150.02432; 150.02432;
218.06591; 234.06628; 316.09288; 333.09763 (M+).

6.9. Cicloadição 1,3-dipolar da p-clorobenzoil enamida **58b** com o clorooxiimidoacetato de etila **60**



O procedimento experimental foi semelhante ao do item 6.6.

Os reagentes utilizados foram a enamida endocíclica **58b** (0,511 g; 2,46 mmol); THF seco (13 mL); TEA (0,43 mL; 3,05 mmol); Clorooxiimidoacetato de etila **60** (0,43 g; 2,83 mmol; THF 1,3 mL).

A purificação do cicloaduto **63b** foi feita por meio de uma cromatografia em coluna “flash” com o sistema eluente acetato de etila/hexano (3:7). Foram obtidos 0,746 g do cicloaduto **63b**, correspondendo a um rendimento de 94 %.

Propriedades físicas de **63b**

-Sólido branco amorfo levemente amarelado

-R_f = 0,38 (AcOEt/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 63b

RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

1,36 (t; J = 7,0Hz; 3H); 2,19 (ml; 1H); 2,37 (dd; J = 5,9Hz; J = 12,9Hz; 1H); 3,17 (sl; 1H); 4,07 (m; 1H); 4,35 (m; 3H); 6,16 (sl; 1H; rotâmero em 6,97); 7,4 (dl; J = 8,4Hz; 2H); 7,6(ml;2H)

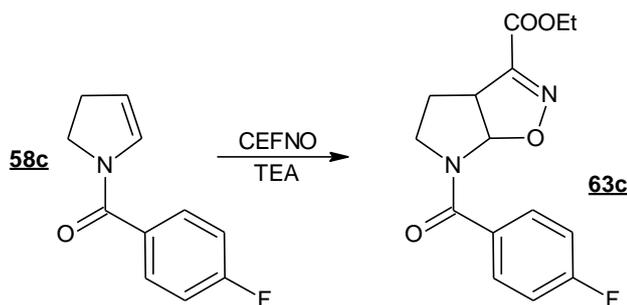
RMN de ¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

14,0 (CH₃); 27,8 (CH₂); 43,5 (CH₂); 51,1 (CH); 62,3 (CH₂); 95,8 (CH); 128,6 (CH);
129,5 (CH); 133,1 (C); 137,0 (C); 152,2 (C); 159,7 (C=O); 168,5 (C=O).

I.V.(filme, cm⁻¹), principais sinais.

2.985; 1.724; 1.650; 1.591; 1.408; 1.270; 1.180; 1.132; 1.015; 931; 836; 756.

6.10. Cicloadição 1,3-dipolar da p-flúorbenzoil enamida **58c** com o clorooxiimidoacetato de etila **60**



O procedimento experimental foi semelhante ao do item 6.6.

Os reagentes utilizados foram a enamida endocíclica **58c** (1,61 g; 8,47 mmol); THF seco (45 mL); TEA (1,5 mL; 10,63 mmol); Clorooxiimidoacetato de etila **60** (1,48 g; 9,74 mmol; 4,5 mL de THF).

A purificação do cicloaduto **63c** foi feita por meio de recristalização em etanol e lavagem com etanol. Foram obtidos 1,44 g do cicloaduto **63c**, correspondendo a um rendimento de 56%.

Propriedades físicas de 63c

- Sólido branco amorfo levemente amarelado
- R_f= 0,39 (AcOEt/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 63c

RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

1,38 (t; J = 7,0Hz; 3H); 2,22 (ml; 1H); 2,40 (dd; J = 6,0Hz; J = 13,5Hz; 1H); 3,20 (ml; 1H); 4,12 (t; J = 8,0Hz; 1H); 4,36 (m; 3H); 6,22 (sl; 1H); 7,12 (m; 2H); 7,69 (sl; 2H)

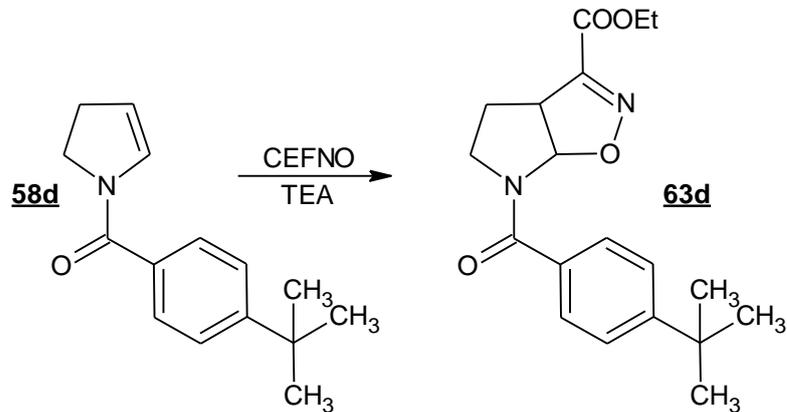
RMN de ¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

14,08 (CH₃); 27,95 (CH₂); 43,53 (CH₂); 51,19 (CH); 62,4 (CH₂); 96,17 (CH); 115,6 (d; J = 21,5Hz; CH); 130,4 (CH); 164,1 (d; J = 250,0Hz; C-F); 131,0 (C); 152,4 (C); 159,8 (C=O); 168,7 (C=O).

I.V.(filme, cm-1), principais sinais.

3.030; 2.986; 2.860; 1.721; 1.652; 1.600; 1.509; 1.408; 1.270; 1.131; 931; 853.

6.11. Cicloadição 1,3-dipolar da *p*-*tert*-butilbenzoil enamida **58d** com o clorooxiimidoacetato de etila **60**



O procedimento experimental foi semelhante ao do item 6.6.

Os reagentes utilizados foram a enamida endocíclica **58d** (0,5 g; 2,18 mmol); THF seco (12 mL); TEA (0,4 mL; 2,76 mmol); Clorooxiimidoacetato de etila **60** (0,38 g; 2,51 mmol; 1,2 mL de THF).

A purificação do cicloaduto **63d** foi feita por meio recristalização em etanol e lavagem com etanol. Foram obtidos 0,71 g, correspondendo a um rendimento de 95 %.

Propriedades físicas de **63d**

- Sólido branco amorfo levemente amarelado
- R_f= 0,5 (AcOEt/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS **63d**

RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

1,30 (s; 9H); 1,36 (t; J = 7,2Hz; 3H); 2,18(m; 1H); 2,34 (dd; J = 6,1Hz; J = 13,2Hz; 1H) 3,16 (sl; 1H); 4,08 (m; 2H); 4,35 (m; 2H); 4,45 (sl; 1H) 6,25 (sl; 1H; rotâmero em 6,89); 7,43 (m; 2H); 7,59 (ml; 2H)

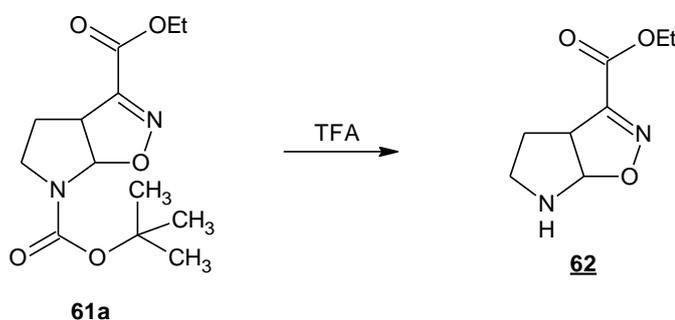
RMN de ¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.), presença de rotâmeros.

14,00 (CH₃); 27,9 (CH₂); 31,5 (CH₃); 34,8 (CH₂); 40,5 (C); 50,78 (CH); 62,26 (CH₂); 96,18 (CH); 125,3 (CH); 127,87 (2CH); 131,8 (C); 152,3 (C); 154,26 (C); 159,6 (C=O); 169,66 (C=O)

I.V.(filme, cm-1), principais sinais.

2.923; 1.722; 1.651; 1.613; 1.587; 1.405; 1.270; 1.019; 853.

6.12. Remoção do grupamento protetor Boc (Hidrólise ácida)



O cicloaduto protegido **61a** (0,1953 g; 0,6876 mmol) foi solubilizado em diclorometano (9,89 mL). A temperatura foi estabilizada em 0°C. Posteriormente, 1,97 mL de ácido trifluoroacético foram adicionados lentamente. Após a adição do ácido a reação permanece nessas condições por duas horas. A CCD verificou o consumo de todo material de partida, evidenciando o final da reação. Uma pequena quantidade de Na₂SO₄ foi adicionada à reação e posteriormente a mesma foi filtrada e o solvente foi removido. O produto foi utilizado na reação seguinte sem prévia purificação.

Propriedades Físicas de 62

- Óleo incolor
- R_f = 0,25 (AcOEt/hexano 1:1).

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 62

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, t.a

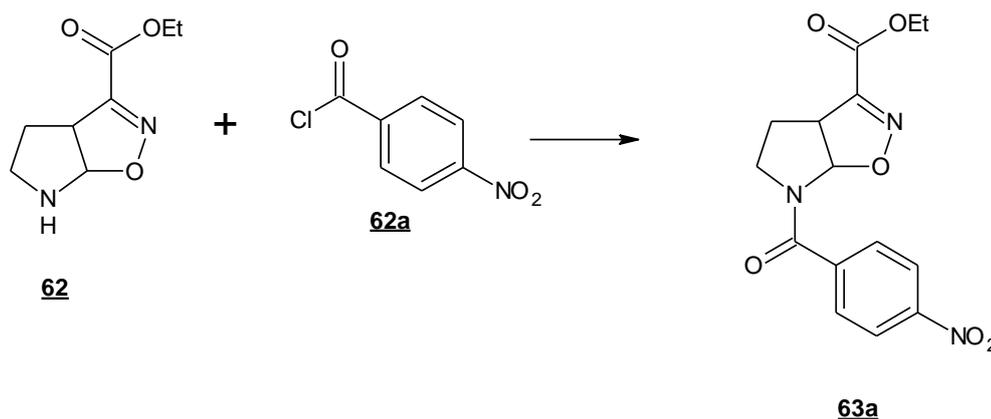
1,35 (t; J = 6,0 Hz; 3H); 2,07 (m; 2H); 2,81 (m; 2H); 3,12 (m; 1H); 3,87 (m; 1H); 4,32(m; 2H); 6,07 (d; J = 6,9Hz; 1H)

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ , t.a.

14 (CH_3); 29,9 (CH_2); 42,8 (CH); 49,1 (CH_2); 61,9 (CH_2); 100,8 (CH); 152,3 (C); 160,5 (C)

6.13. Reação de *N*-benzoilação de **62**

6.13.1. Reação de *N*-benzoilação *p*-nitro.



Primeiramente a isoxazolina azabicíclica desprotegida **62** (1,35 g; 7,3609 mmol) foi solubilizada em 93,5 mL de clorofórmio e, em seguida, foi adicionada a TEA (2,11 mL; 15,1744 mmol). Em seguida, a solução do cloreto de *p*- NO_2 benzoíla **62a** (1,3647 g; 7,3609 mmol) em clorofórmio foi adicionada lentamente à solução reacional. A reação permaneceu sob vigorosa agitação por mais uma hora após o término da adição da solução do cloreto.

Nesta reação não foi feita extração. O solvente da reação foi removido e o produto bruto foi submetido à purificação. Uma Cromatografia em Coluna “flash” foi realizada para purificação, o eluente utilizado foi 40% de acetato de etila/60% de hexano. Após a cromatografia foi feita ainda recristalização em etanol, pois, ainda existiam impurezas. Foram obtidos 1,0908 g de **63a**, correspondendo a um rendimento de 45%.

Propriedades Físicas de **63a.**

- Precipitado branco cristalino
- $R_f = 0,35$ (AcOEt/hexano 1:1)
- Ponto de Fusão: 110°C.

DADOS ESPECTROMÉTRICOS DE 63a**RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ , t.a, presença de rotâmeros.**

1,36 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H); 2,24 (m; 1H); 2,42 (dd; $J = 6,1$ Hz; $J = 13,3$ Hz; 1H); 3,21 (ml; 1H); 4,13 (m; 1H); 4,35(m; 3H); 6,07 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H; rotâmero em 6,91); 7,83 (dl; $J = 7,8$ Hz; 2H); 8,28 (d; $J = 8,7$; 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ , t.a.

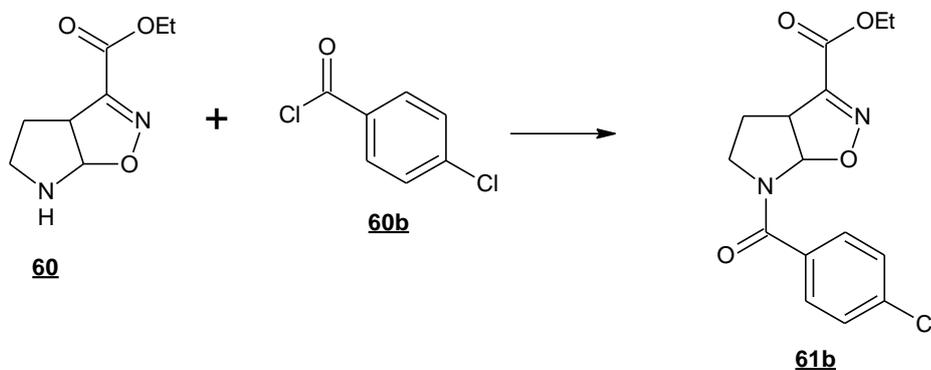
13,9 (CH_3); 27,6 (CH_2); 43,5 (CH_2); 51,4 (CH); 62,4 (CH_2); 95,3 (CH); 123,7 (CH); 129,0 (CH); 140,6 (C); 148,9 (C); 152,4 (C); 159,6 (C=O); 167,5 (C=O)

I.V. - FT (janela de KBr, cm^{-1}), principais sinais.

2.970, 1.722, 1.652, 1.600, 1.524, 1.414, 1.350, 1.272, 1.130, 829.

E.M. – Alta Resolução (m/z), calculado 333,09609, encontrado 333,09763. principais sinais.

59.0484 (100%), 76.03306, 101.06232, 120.04708, 150.02432, 218.06591, 234.06628, 316.09288, 333.09763 (M+).

6.13.2. Reação de *N*-benzoilação *p*-cloro

O procedimento desta reação foi semelhante ao do item 6.13.1.

Os reagentes utilizados foram a isoxazolina azabicíclica desprotegida **62** (1,44 g; 7,86 mmol), TEA (1,08 mL; 7,76 mmol) e cloreto de *p*-Cl benzoíla **62b** (1mL; 7,8 mmol).

A purificação do cicloaduto *p*-clorobenzoil **63b** foi feita por meio de recristalização em etanol absoluto e, a massa obtida foi 0,788 g. Sendo o rendimento da reação 31%.

Propriedades Físicas de 63b

- Precipitado branco cristalino.
- Rf = 0,38 (AcOEt/hexano 1:1).
- Ponto de Fusão: 63-65°C

DADOS ESPECTROMÉTRICOS 63b**RMN de ¹H (CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz, t.a.) presença de rotâmeros.**

1,36 (t; J = 7,0Hz; 3H); 2,19 (ml; 1H); 2,37 (ddl; J = 5,9Hz; J = 12,9Hz; 1H); 3,17 (sl; 1H); 4,07 (m; 1H); 4,35(m; 3H); 6,16 (sl; 1H; rotâmero em 6,97); 7,4 (dl; J = 8,4Hz; 2H); 7,6 (ml; 2H).

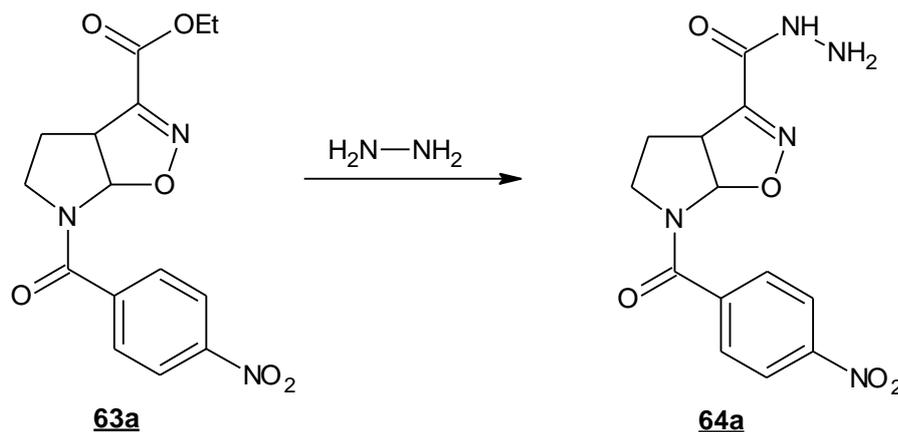
RMN de ¹³C (CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, t.a.)

14,0(CH₃); 27,8(CH₂); 43,5(CH₂); 51,1(CH); 62,3(CH₂); 95,8(CH); 128,6(CH); 129,5(CH); 133,1(C); 137,0(C); 152,2(C); 159,7(C=O); 168,5(C=O).

I.V. - FT (janela de KBr, cm⁻¹), principais sinais.

2.985, 1.724, 1.650, 1.591, 1.408, 1.270, 1.180, 1.132, 1.015, 931, 836, 756.5.6.

6.14. Reação de formação do núcleo hidrazida em C3.

6.14.1. Síntese da hidrazida *p*-nitrobenzoil **64a**

A isoxazolina azabicclica *p*-nitrobenzoil **63a** (1,09 g; (3,2824 mmol) foi solubilizada em 15 mL de etanol absoluto, entretanto não completamente, pois, sua solubilização completa se dá na adição da hidrazina 80% (3,32 mL; 3,6188 mmol). Esta foi adicionada lentamente e, após a adição, a reação foi deixada sob vigorosa agitação por 20 minutos, quando o final da reação foi verificado por CCD.

O solvente da reação foi removido, sendo a extração realizada em seguida. Foram utilizados Diclorometano (5 x 20 mL) e água destilada (15 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido em seguida. O sólido resultante (Produto bruto) passou por recristalização em etanol absoluto para ser purificado. A massa da hidrazida **64a** obtida foi 0,4715 g e o rendimento obtido foi de 45%.

Propriedades Físicas de 64a

- Pó amorfo branco
- Faixa de Fusão 175 – 177°C.
- R_f = 0,23 (AcOEt)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de 64a

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, t.a, presença de rotâmeros.

2,21 (sl, 2H); 3,08 e 3,42 (m; 1H; rotâmeros); 4,11 (sl; 1H); 4,27 (sl; 1H); 4,55 (sl; 2H); 6,10 e 6,63 (d; J =7,8Hz; 1H; rotâmeros); 7,82 (m; 2H); 8,34 (m; 2H); 9,88 (s; 1H).

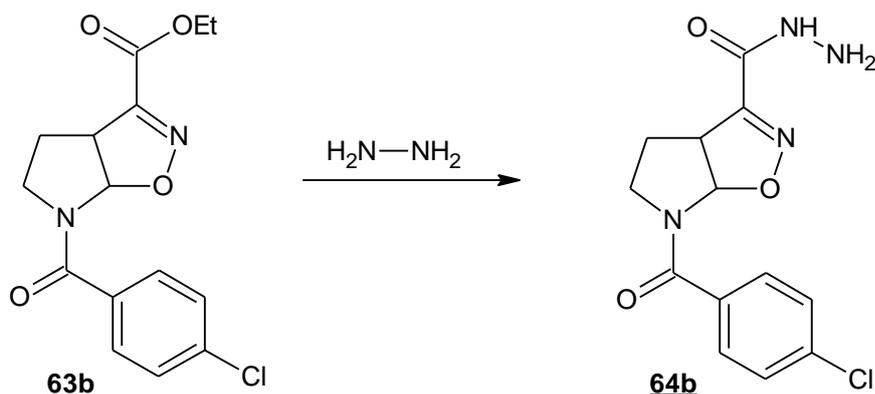
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ, t.a, presença de rotâmeros.

26,6 e 28,1 (CH₂; rotâmeros); 43,6 e 47,1 (CH); 50,6 e 52,4 (CH₂; rotâmeros); 91,4 e 93,8 (CH; rotâmeros); 123,7 (CH); 129,0 (CH); 141,4 (C); 148,4 (C); 154,5 (C=N); 157,8 (C=O); 167,3 (C=O)

I.V. - FT (pastilha de KBr, cm⁻¹), principais sinais.

3334, 3286, 3190, 2957, 2284, 1662, 1598, 1398, 1351, 1112, 922, 833, 724, 701.

6.14.2. Síntese da hidrazida *p*-clorobenzoil **64b**



O procedimento é semelhante ao descrito no ítem 6.14.1.

Foram utilizados a isoxazolina azabicíclica *p*-clorobenzoil **63b** (788 mg; 2,447 mmol), hidrazina 80% (2,47 mL; 2,6923 mmol) e o solvente foi etanol absoluto (11,25 mL). A isoxazolina *p*-clorobenzoil **63b** solubilizou no etanol e o tempo desta reação foi de 30 minutos.

A purificação foi feita por recristalização em etanol absoluto. A massa obtida da hidrazida **64b** foi 0,80 g e, o rendimento obtido foi de 97%.

Propriedades Físicas de 64b

- Cristais brancos em forma de agulha
- Faixa de Fusão 148 – 150°C.
- Rf = 0,22 (AcOEt)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de 64b

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, t.a, presença de rotâmeros.

2,18 (sl; 2H); 3,05 e 3,49 (sl; 1H; rotâmero); 4,11 (sl; 1H); 4,25 (m; 1H); 4,51 (sl; 2H); 6,16 e 6,63 (sl; 1H; rotâmero); 7,57 (sl; 4H); 9,82 (sl; 1H).

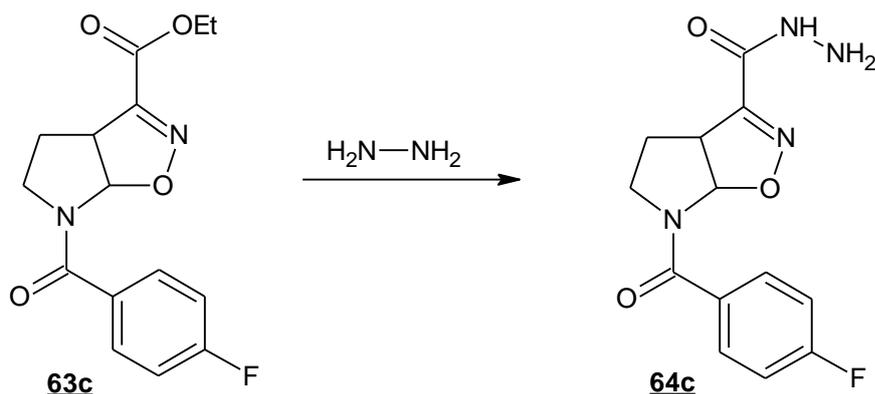
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ, t.a, presença de rotâmeros.

26,7 e 27,5 (CH₂; rotâmero); 43,5 e 47,4 (CH; rotâmero); 50,4 e 52,3 (CH₂; rotâmero); 91,5 e 94,1 (CH; rotâmero); 128,4 (CH); 129,5 (CH); 134,2 (C); 135,3 (C); 154,5 (C=N); 157,9 (C=O); 167,9 (C=O).

I.V. - FT (pastilha de KBr, cm⁻¹), principais sinais.

3325, 3277, 2992, 2966, 2901, 1678, 1655, 1589, 1405, 1273, 1021, 931, 837, 760, 601.

6.14.3. Síntese da hidrazida *p*-flúorbenzoil **64c**



O procedimento da reação é semelhante ao descrito no item 6.14.1.

Foram utilizados a isoxazolina azabicíclica *p*-fúorbenzoil **63c** (1,44 g; 4,70 mmol), hidrazina 80% (4,75 mL; 5,18 mmol) e o solvente foi etanol absoluto (21,54 mL). A isoxazolina azabicíclica *p*-flúorbenzoil **63c** não solubilizou completamente no etanol. Sua completa solubilização foi na adição da hidrazina. O tempo de duração desta reação foi de 30 minutos.

A purificação foi feita por recristalização em etanol absoluto. A massa obtida da hidrazida **64c** foi 1,09g e, o rendimento obtido foi de 80%.

Propriedades Físicas de 64c

- Sólido amorfo branco
- Faixa de Fusão 191-193°C.
- Rf = 0,23 (AcOEt)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de 64c

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, t.a, presença de rotâmeros.

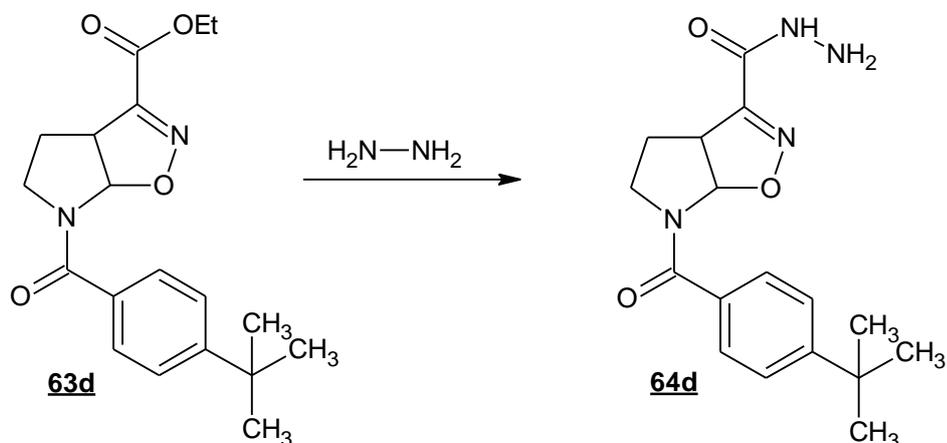
2,17 (m, 2H); 3,03 e 3,40 (m; 1H; rotâmero); 4,13 (m; 1H) 4,24 (m; 1H); 4,53 (sl; 2H); 6,16 e 6,65 (sl; 1H; rotâmero); 7,32 (sl; 2H); 7,65 (sl; 2H); 9,87 (s; 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ, t.a, presença de rotâmeros.

26,7 e 28,1(CH₂; rotâmero); 43,5 e 47,4 (CH; rotâmero); 50,4 e 52,2 (CH₂; rotâmero); 91,5 e 94,3 (CH; rotâmero); 115,3 e 115,6 (CH; d; ²J = 21,5Hz); 130,2 (CH); 131,9 (C); 154,4 (C=N); 157,9 (C=O); 161,5 e 164,8 (C; d; ¹J = 246Hz; 168 (C=O).

I.V. - FT (pastilha de KBr, cm⁻¹), principais sinais.

3.314; 3.271; 2.966; 1687; 1.653; 1.598; 1.400; 1.219; 1.167; 930; 845; 796; 601.

6.14.4. Síntese da hidrazida *p*-*tert*-butilbenzoil **64d**

O procedimento da reação é semelhante ao descrito no item 6.14.1.

Foram utilizados a isoxazolina azabicíclica *p*-*tert*-butilbenzoil **63d** (0,539 g; 1,56 mmol), hidrazina 80% (1,32 mL; 1,43 mmol) e o solvente foi etanol absoluto (7,2 mL). O tempo de duração desta reação foi de 30 minutos.

A purificação foi feita por recristalização em etanol absoluto e lavagem com etanol e posterior centrifugação. A massa obtida da hidrazida **64d** foi 0,5 g e, o rendimento obtido foi de 97%.

Propriedades Físicas de **64d**

- Sólido amorfo amarelo claro
- Faixa de Fusão 145-147°C.
- $R_f = 0,26$ (AcOEt)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de **64d****RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ , t.a, presença de rotâmeros.**

1,3 (s; 9H); 2,15 (sl; 2H); 3,02 e 3,52 (sl; 1 H; rotâmero); 4,14 (sl; 1H); 4,23 (m; 1H) 4,55 (s; 2H); 6,18 e 6,66 (sl, 1H, rotâmero); 7,51 (sl, 4H); 9,87 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ , t.a, presença de rotâmeros.

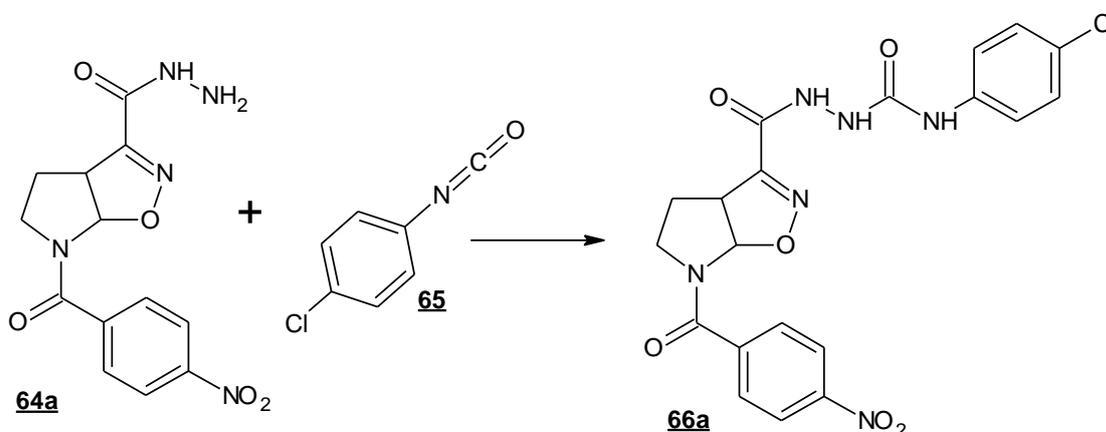
26,7 e 28,2 (CH_2 ; rotâmero); 30,9 (CH_3); 34,6 (C); 43,3 e 47,0 (CH; rotâmero); 50,3 e 52,0 (CH_2 ; rotâmero); 91,6 e 94,4 (CH; rotâmero); 125,0 (CH); 127,5 (CH); 132,5 (C); 153,3 (C); 154,4 (C=N); 158,0 (C=O); 168,9 (C=O).

I.V. - FT (pastilha de KBr, cm^{-1}), principais sinais.

3.320; 2.960; 2.901; 2.866; 1.646; 1.517; 1.410; 1.273; 1.141; 1.021; 931; 836; 709; 544.

6.15. Síntese de 4-acil-semicarbazidas substituídas

6.15.1. Reação de condensação da hidrazida isoxazolinica azabicíclica *p*-nitrobenzoil **64a** com o isocianato de *p*-cloro fenila **65**.



A suspensão da hidrazida **64a** (0,47 g; 1,47 mmol) em 27,4 mL de etanol absoluto foi aquecida até o refluxo do solvente, quando então houve solubilização da hidrazida **62a**. O Isocianato de *p*-clorofenila 98% **65** (0,23 g; 1,47 mmol) foi adicionado de uma só vez. Houve mudança na coloração da reação na adição do isocianato de *p*-clorofenila, a mesma ficou mais límpida. A reação permaneceu em refluxo por 20 minutos, seu término foi verificado por CCD.

O solvente foi removido e o sólido resultante foi recristalizado e lavado em etanol com posterior centrifugação. Foram obtidos 0,67 g de um sólido amarelado, correspondendo a um rendimento de 97%.

Propriedades Físicas de 66a

- Pó amorfo amarelado
- Faixa de Fusão 208,5 – 209,4°C
- R_f = 0,26 (hexano/ AcOEt 1:4)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de 66a

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ , t.a, presença de rotâmeros.

2,3 (m; 3H); 3,4 (m; 2H); 4,3 (t; 2H); 6,18 (s; 1H; rotâmero em 6,72); 7,31 (s; 2H); 7,49 (s; 2H); 7,83 (s; 2H); 8.34(s; 3H); 8,99 (s; 1H); 10,35 (s, 1H).

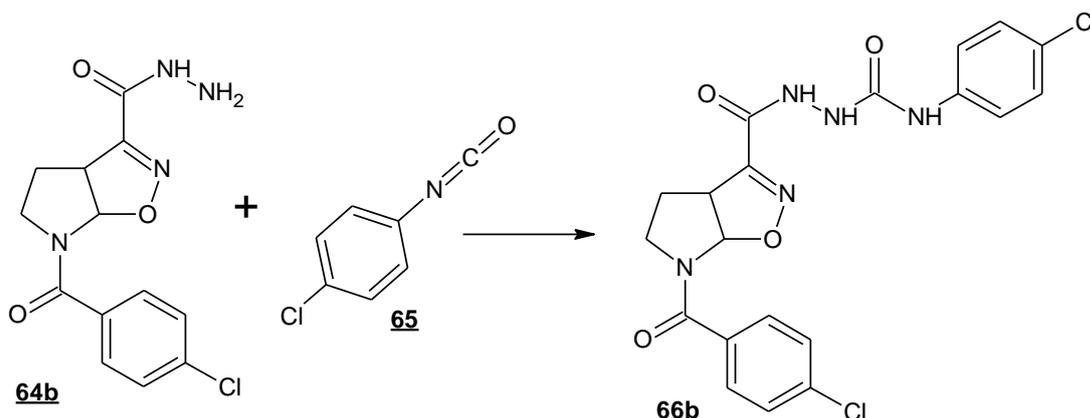
RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ , t.a, presença de rotâmeros.

26,65 (CH_2); 28 (CH_2); 43,7 (CH_2); 52 (CH); 94,2 (CH); 120 (CH); 123,7 (CH); 125,5 (CH); 128,45 (CH), 138 (C); 141,3 (C); 148,4 (C); 153,9 (C); 154,8 (C); 159 (C=O); 166,8 (C=O); 167,3 (C=O)

I.V. - FT (pastilha de KBr, cm^{-1}), principais sinais.

3.349; 1.723; 1.678; 1.634; 1.598; 1.537; 1492; 1.423; 1.350; 832

6.15.2. Reação de condensação da hidrazida isoxazolinica azabicíclica *p*-clorobenzoil **64b** com o isocianato de *p*-clorofenila **65**.



O procedimento da reação foi semelhante ao descrito no item 6.15.1.

Foram utilizados hidrazida *p*-clorobenzoil **64b** (0,5 g; 1,62 mmol), Isocianato de *p*-clorofenila 98% **65** (0,253 g; 1,61 mmol) e etanol absoluto (15 mL)

Na adição do isocianato de *p*-clorofenila **65** um precipitado branco começou a se formar no meio reacional. Este foi lavado em etanol absoluto para retirar pequenas impurezas. A massa pura da *N*-acil-semicarbazida **66b** resultante foi 0,6 g, sendo o rendimento de 79%.

Propriedades Físicas de **66b**

- Pó amorfo branco
- Faixa de Fusão 160 – 163°C
- Rf = 0,39 (isopropanol/hexano 1:1)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de 66b**RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, t.a, presença de rotâmeros.**

2,2 (m; 2H); 4,25 (t; 1H); 6,21 (s, 1H; rotâmero em 6,69); 7,29 (d; 2H); 7,46 (d; 2H); 7,57 (s; 2H); 8,38 (s; 1H); 9,15 (s; 1H); 10,31 (s; 1H).

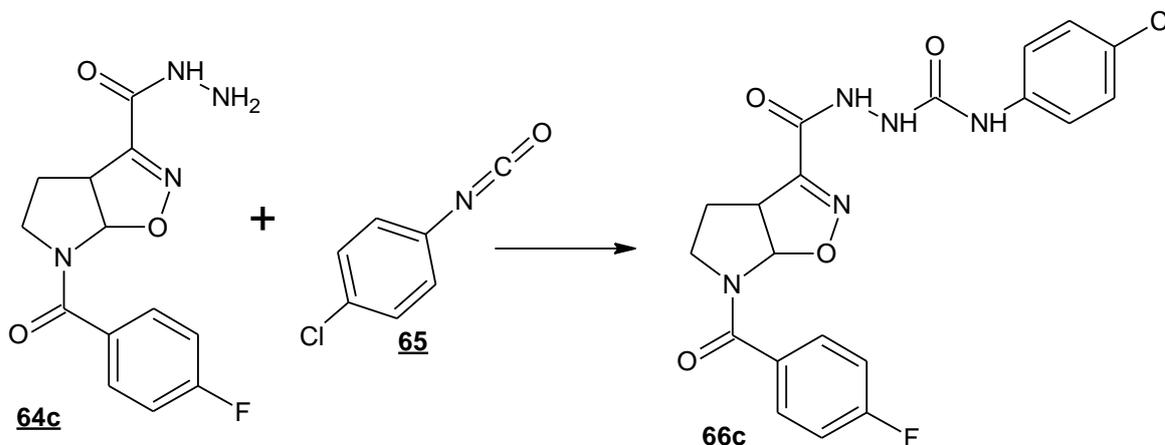
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ, t.a, presença de rotâmeros.

27,2 (CH₂); 29 (CH₂); 44 (CH₂); 52,5 (CH); 95 (CH); 120,4 (CH); 125,9 (CH); 128,94 (CH); 128,98 (CH); 130 (C); 134,5 (C); 135,8 (C); 139 (C); 154,4 (C); 155,3 (C=O); 159,6 (C=O); 168,3 (C=O)

I.V. – ATR (cm⁻¹), principais sinais.

3.385; 3.250; 3.118; 2.879; 1.678,3; 1.618; 1.602; 1.545; 845.

6.15.3. Reação de condensação da hidrazida isoxazolinica azabicíclica *p*-flúorbenzoil 64c com o isocianato de *p*-clorofenila 65.



O procedimento da reação foi semelhante ao descrito no item 6.15.1.

Foram utilizados hidrazida *p*-flúorbenzoil 64c (1,09 g; 3,76 mmol), Isocianato de *p*-clorofenila 98% 65 (0,59 g; 3,75 mmol) e etanol absoluto (35 mL)

Após a adição do isocianato de *p*-flúorfenila 65 um precipitado branco começou a se formar no meio reacional, correspondente à 4-acil-semicarbazida *p*-flúor. Este foi lavado e centrifugado em etanol absoluto para retirar pequenas impurezas. O solvente do sobrenadante da reação foi removido e o sólido resultante também foi lavado e centrifugado em etanol absoluto. A massa pura da *N*-acil-semicarbazida 66c resultante foi 0,28 g, sendo o rendimento de 16,3%.

Propriedades Físicas de 66c

- Pó amorfo branco
- Faixa de Fusão 204,7 – 205,9°C
- Rf = 0,33 (hexano/ AcOEt 1:4)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de 66c**RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ, t.a, presença de rotâmeros.**

2,24 (m; 2H); 4,27 (t; 2H); 6,25 (s; 1H; rotâmero em 6,75); 7,31 (m; 4H); 7,48 (d; 2H); 7,69 (s; 2H); 8,33 (s; 1H); 8,98 (s; 1H); 10,34 (s; 1H).

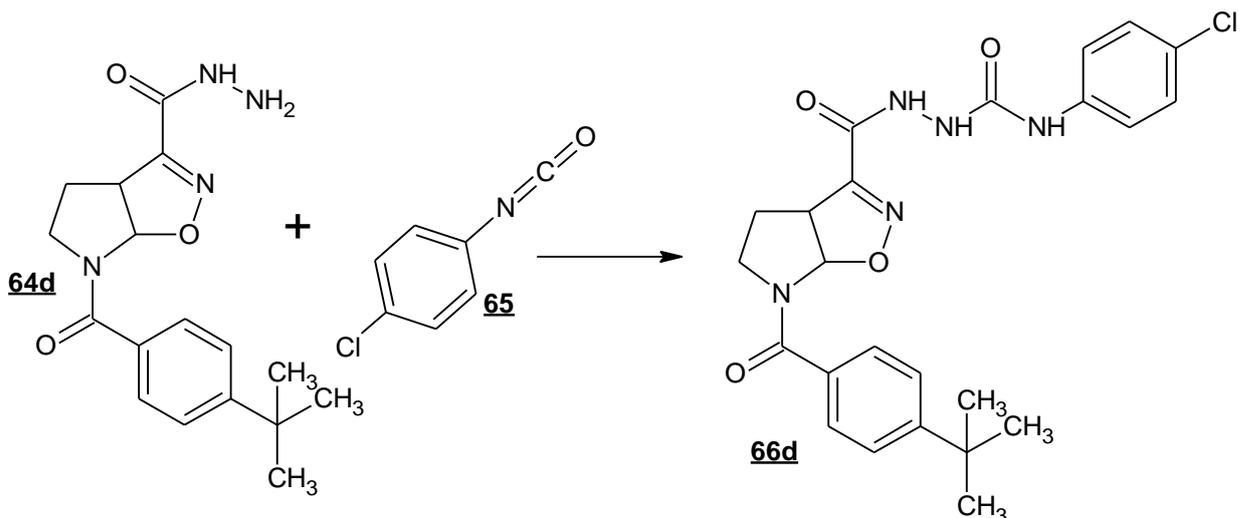
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ, t.a, presença de rotâmeros.

26,8 (CH₂); 43,5 (CH₂); 51,9 (CH), 94,8 (CH); 115,3 (CH); 115,7 (CH); 120 (CH); 125,5 (C); 128,5 (CH); 131,8 (C); 138,6 (C); 153,9 (C); 159,8 (C); 159,2 (C=O); 161,5 (C=O); 164,82 (C-F); 167,89 (C=O)

I.V. - ATR (cm⁻¹), principais sinais.

3.307; 3.204; 3.015; 1.718; 1.674; 1.621; 1.600; 1.542; 1.491; 1.417; 1.402; 1.230; 1.085; 936; 850

6.15.4. Reação de condensação da hidrazida isoxazolinica azabicclica *p*-*terc*-butilbenzoil **64d** com o isocianato de *p*-clorofenila **63**.



O procedimento da reação foi semelhante ao descrito no item 6.15.1.

Foram utilizados A hidrazida *p*-*terc*-butilbenzoil **64d** (0,38 g; 1,16 mmol), isocianado de *p*-clorofenila 98% (0,18 g; 1,14 mmol) e etanol absoluto (11 mL).

O solvente da reação foi removido e o sólido resultante foi lavado e centrifugado em etanol absoluto. A massa pura da *N*-acil-semicarbazida **66d** resultante foi 0,25 g, sendo o rendimento de 45%.

Propriedades Físicas de 66d

- Pó amorfo branco
- Faixa de Fusão 174,2 - 182°C
- Rf = 0,40 (hexano/ AcOEt 1:4)

DADOS ESPECTROMÉTRICOS de 66d

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ, t.a, presença de rotâmeros.

1,30 (s; 9H); 4,25 (t; 1H); 6,53 (s; 1H; rotâmero em 6,75); 6,95 (d; 2H); 7,52 (m; 4H); 8,33 (s; 1H); 8,99 (s; 1H); 10,33 (s; 1H).

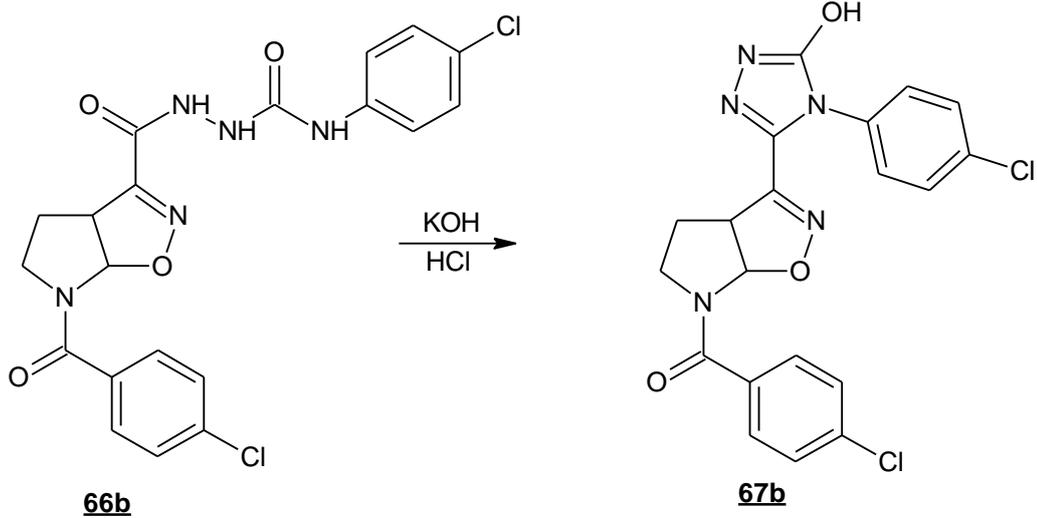
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ, t.a, presença de rotâmeros.

27 (CH) 30,9 (CH₃); 34,6 (C); 43,5 (CH₂); 52 (CH); 95,5 (CH); 120,1 (CH); 125 (CH); 125,5 (C); 127,5 (CH); 128,5 (CH); 132,5 (C); 138,5 (C); 153,36 (C=O); 154,83 (C=O); 159,23 (C=O).

I.V. - ATR (cm⁻¹), principais sinais.

3.318; 2.962; 1.674; 1.634; 1.608; 1.596; 1.557; 1.399; 832.

6.16. Síntese do 1,2,4-triazol isoxazolínico **67b**: ciclização da 4-acil-semicarbazida **66b**



Em um balão de fundo redondo, contendo a 4-acil-semicarbazida **66b** (0,0295 g; 0,0638 mmol), foram adicionados 3 mL da solução etanólica 0,1 M de KOH em seguida foram adicionados 2 mL de THF, solubilizando a semicarbazida **67b**. A solução reacional foi submetida a refluxo por 30 minutos. O término da reação foi verificado por CCD. Em seguida, 3 mL de uma solução etanólica de HCl 0,1 M foram adicionados lentamente para acidificar o meio, ficando o pH entre 2 e 3. O solvente foi então evaporado e foi feita uma extração utilizando diclorometano (3 x 15 mL) e água destilada (10 mL).

A purificação desta molécula foi feita por Cromatografia em Coluna Flash, utilizando o sistema isopropanol/hexano (2:8). A massa final do 1,2,4-triazol isoxazolinico **67b** foi 0,0256 g, sendo o rendimento 90%.

Propriedades Físicas de 67b

- Pó amorfo branco
- Faixa de Fusão 211-213°C.
- R_f = 0,36 (isopropanol/hexano 3:7)

7. CONCLUSÃO E **PERSPECTIVAS**

7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

- As 4-acil-semicarbazidas isoxazolinias pirrolidínicas azabíclicas **66** foram sintetizadas com sucesso e suas propriedades físico-químicas foram caracterizadas e elucidadas quimicamente a partir de espectroscopia do Infravermelho, RMN¹H e RMN¹³C.
- O 1,2,4-triazol isoxazolínico **67**, possivelmente, foi formado porém, em seguida, o ciclo correspondente ao núcleo triazólico clivou, voltando ao precursor 4-acil-semicarbazida **66**.
- A síntese da série das 4-acil-semicarbazidas **66** será ampliada, assim como, será averiguada a clivagem do 1,2,4-triazol **67**. Pretendemos também sintetizá-lo, elaborando uma alternativa ao método sintético utilizado.
- Almejamos ainda sintetizar 4-acil-tiosemicarbazidas e 1,2,4-tio-triazóis isoxazolínicos com o objetivo de ampliar a rota sintética porposta neste trabalho.
- Todas as moléculas sintetizadas, neste trabalho, serão testadas biologicamente para as atividades antinociceptiva *in vivo* e antimicrobiana *in vitro*, inicialmente. A partir dos resultados obtidos testes adicionais poderão ser executados.

REFERÊNCIAS

Aggarwal, R.; Bansal, A.; Mittal, A. *Journal of Fluorine Chemistry*, v. 145, p. 95–101, 2013.

Alam, A.; Pal, C.; Goyal, M.; Kundu, M. K.; Kumar, R.; Iqbal, M. S.; Dey, S.; Bindu, B.; Sarkar, S.; Pal, U.; Maiti, N. C.; Adhikari, S.; Bandyopadhyay, U. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 19, p. 7365–7373, 2011.

Andricopulo, A. D.; Salum, L. B.; Abraham, D. J. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 9, p. 771-790, 2009.

Azam, F.; Alkskas, I. A.; Khokra, S. L.; Prakash, O. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, p. 203-211, 2009.

Azam, F.; El-gnidi, B. A.; Alkskas, I. A. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 2817-2826, 2010.

Barreiro, E. J. *Quim. Nova*, v. 25, n. 6B, p. 1172-1180, 2002.

Battaglia, U.; Moody, C. J. *J. Nat. Prod.*, v. 73, p. 1938–1939, 2010.

Chen, M.; Wang, X.-F.; Wang, S.-S.; Feng, Y.-F.; Chen, F.; Yang, C.-L.

De Almeida, V. M. *Tese de Doutorado*. UFPE, 2008

De Almeida, V. M.; De Souza, I. A.; Góes, A. J. S.; De Lima, J. G.; Santana, M. L. S.; De Faria, A. R. **Livro de Resumos Brazmedchem 2008**. São Paulo-SP, 2008.

De Almeida, V. M.; Dos Santos, R. J.; Góes, A. J. S.; De Lima, J. G.; Correia, C. R. D.; De Faria, A. R. *Tetrahedron Letters*, v. 50, p. 684–687, 2009.

Dos Santos, R. J. *Dissertação de Mestrado*. UFPE, 2003.

Dundar, Y.; Akir, B. C.; Kupeli, E.; Sahin, M. F.; Noyanalpan, N. *Turk J Chem*, v. 31, p. 301 – 313, 2007.

Ezabadi, I. R.; Camoutsis, C.; Zoumpoulakis, P.; Geronikaki, A; Sokovic, M.; Glamocilija, J.; Ciric, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 1150–1161, 2008.

Ezabadi, I. R.; Camoutsis, C.; Zoumpoulakis, P.; Geronikaki, A; Sokovic, M.; Glamocilija, J.; Ciric, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 1150–1161, 2008.

Freeman-Cook, K. D.; Hoffman, R. L.; Johnson, T. D. *Future Med. Chem*, v. 5, n. 2, p. 113-115, 2013.

García-Reynaga, P.; Zhao, C.; Sarpong, .; Casida, J. E. *Chem. Res. Toxicol.*, v. 26, p. 514–516, 2013.

Imamura, N.; Murata, M.; Yaot, T.; Oiwa, R.; Tanaka, H.; Vmura, S. *The Journal of Antibiotics*, v. 38, n. 8, 1985.

IUPAC. Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry; 1998.

Ji, D.; Lu, J.R.; Lu, B.W.; Xin, C.W.; Um, J.B.; Li, J.F.; Peng, C.Y.; Bao, X.R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, p. 1997–2000, 2013.

Journal of Fluorine Chemistry, v. 135, p. 323–329, 2012.

Kai, H.; Matsumoto, H.; Hattori, N.; Takase, A.; Fujiwara, T.; Sugimoto, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v. 11, p. 1997, 2001.

Kamal, A.; Bharathi, E. V.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D. ; Reddy, M. K.; Viswanath, A.; Reddy, T. L.; Shaik, T. B.; Pushpavalli, S.N.C.V.L.; Bhadra, M. P. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 46, p. 691-703, 2011.

Kamal, A.; Reddy, J. S.; Ramaiah, M. J.; Dastagiri, D. ; E. Bharathi, V.; Azhar, M. A.; Sultana, F.; Pushpavalli, S.N.C.V.L.; Pal-Bhadra, M.; Juvekar, A.; Sem, S.; Zingde, S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 3924-3937, 2010.

Kiss, L.; Nonn, M.; Fülöp, F. *Synthesis*, v. 44, p. 1951–1963, 2012.

Kocyigit-Kaymakcioglu, B.; Celen, A. O.; Tabanca, N.; Ali, A.; Khan, S. I.; Khan, I. A.; Wedge, D. E. *Molecules*, v. 18, p. 3562-3576, 2013.

Kohler, E. P.; Stone J. F. Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 52, n. 2, p. 761–768, 1930.

Koparir, M.; Orek, C.; Koparir, P.; Sarac, K. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 105, p. 522–531, 2013.

Kraus, G. A.; Neuenschwander, K.; *J. Org. Chem.* 1981, 46, 4791

Kumar, V.; Kaushik, M. P. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 1457–1460, 2006.

LEVIN, A. P.; HARTMAN, P. E. *Journal of Bacteriology*, v. 86, n. 4, p. 820, 1963.

Lima, M. L. *Quim. Nova*, v. 30, v. 6, p. 1456-1468, 2007.

Lukevics, E.; Arsenyan, P.; Veveris, M. *Metal Based Drugs*, v. 5, n. 4, 1998.

Norman, A. L.; Shurrush, K. A.; Calleroz, A. T.; Mosher, M. D. *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 6849–6851, 2007.

Orek, C.; Koparir, P.; Koparir, M. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 97, p. 923–934, 2012.

Ozoe, Y.; Asahi, M.; Ozoe, F.; Nakahira, K.; Mita, T. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 391, p. 744–749, 2010.

Paulvannan, K.; Chen, T.; Hale, R. *Tetrahedron*, v. 56, p. 8071 - 8076, 2000.

Peng Y.; Zhao, Z.; Xingli, L.; Li, G. *Res Chem Intermed*, v. 39, p. 1897–1905, 2013.

Pinto, A.; Conti, P.; Grazioso, G.; Tamborini, L.; Madsen, U.; Nielsen, B.; De Micheli, C. *European Journal of Medicinal Chemistry*, n. 46, p. 787-793, 2011.

Pirrung, M. C.; Tumey, L. N.; Raetz, C. R. H.; Rusche, K. M.; *J. Med. Chem.*, v. 45, p. 43 – 59, 2002.

Pitucha, M.; Chodkowska, A.; Maciejewski, M.; Jagiello-Woźtowiec, E.; Pachuta-Stec, A. *Monatsh Chem* v.141, p.199–203, 2010. **(A)**

Pitucha M.; Olender, A.; Wujec, M.; Borowski, P.; Mardarowicz, M. *Journal of the Chinese Chemical Society*, n. 57, p. 260-265, 2010. **(B)**

Pitucha, M.; Borowski, P.; Karczmarzyk, Z.; Fruzin'ski, A. *Journal of Molecular Structure*, v. 919 , p. 170–177, 2009.

Pitucha, M.; Rzymowski, J. *Letters in Drug Design & Discovery*, v. 9, p. 568-572, 2012.

Rakesh; Bruhn, D.; Madhura, D. B.; Maddox, M.; Lee, R. B.; Trivedi, A.; Yang, L.; Scherman, M. S.; Gilliland, J. C. ; Gruppo, V.; McNeil, M. R.; Lenaerts, A. J.; Meibohm, B.; Lee, R. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 20, p. 6063–6072, 2012.

Rangappa, K.S.; Basappa. *J. Phys. Org. Chem.*, v. 18, p. 773–778, 2005.

Reis, S. L. G. B.; De Almeida, V. M.; De Almeida, G. C.; Boaviagem, K. M.; Mendes, C. C. B. e De Faria, A. R. *Quim. Nova*, v. 34, n. 1, p. 76-81, 2011.

Rezaee, Z.; Arabanian, A.; Balalaie, S.; Ahmadiani, A.; Nasoohi, S. *Int J Pept Res Ther*, v. 18, p. 305–309, 2012.

RICHARDSON, K. The discovery of fluconazole, 1994.

Sadashiva, M. P.; Basappa; NanjundaSwamy, S.; Li, F.; Manu, K. A.; Sengottuvelan, M.; Prasanna, D. S.; Anilkumar, N. C.; Sethi, G.; Sugahara, K.; Rangappa, K. S. *BMC Chemical Biology*, v. 12, n. 5, 2012.

Saravanan, G.; Alagarsamy, V.; Prakash, C. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, p. 3072–3078, 2012.

Shu, B.; Zheng, Y.; Wang, S.-B.; Deng, X.-Q.; Quan, Z.-C. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*, v. 346, p. 127–133, 2013.

Shu, B.; Zheng, Y.; Wang, S.-B.; Deng, X.-Q.; Quan, Z.-C. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, v. 346, p. 127–133, 2013.

Singh, H. P.; Pandeya, S. N.; Chauhan, C. S.; Sharma, C. S. *Med Chem Res*, v. 20, p. 74–80, 2011.

Sławin'ski, J.; Zołnowska, B.; Orlewska, C.; Chojnacki, J. *Monatsh Chem*), v. 143, p. 1705–1718, 2012.

Tangallapally, R. P.; Sun, D.; Rakesh; Budha, N.; Lee, R. E. B.; Lenaerts, A. J. M.; Meibohm, B.; Lee, R. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 17, p. 6638–6642, 2007.

Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 7, p. 557-568, 2007.

Turan-Zitouni, G.; Kaplancikli, Z. A.; Ozdemir, A.; Chevallet, P.; Kandilci, H. B.; Gumusel, B. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*,v. 340, p. 586 – 590, 2007.

Upmanyu, N.; Gupta, J. K.; Shah, K.; Mishra, P. *J Pharm Bioallied Sci*, v. 3, n. 2, p. 259–265, 2011.

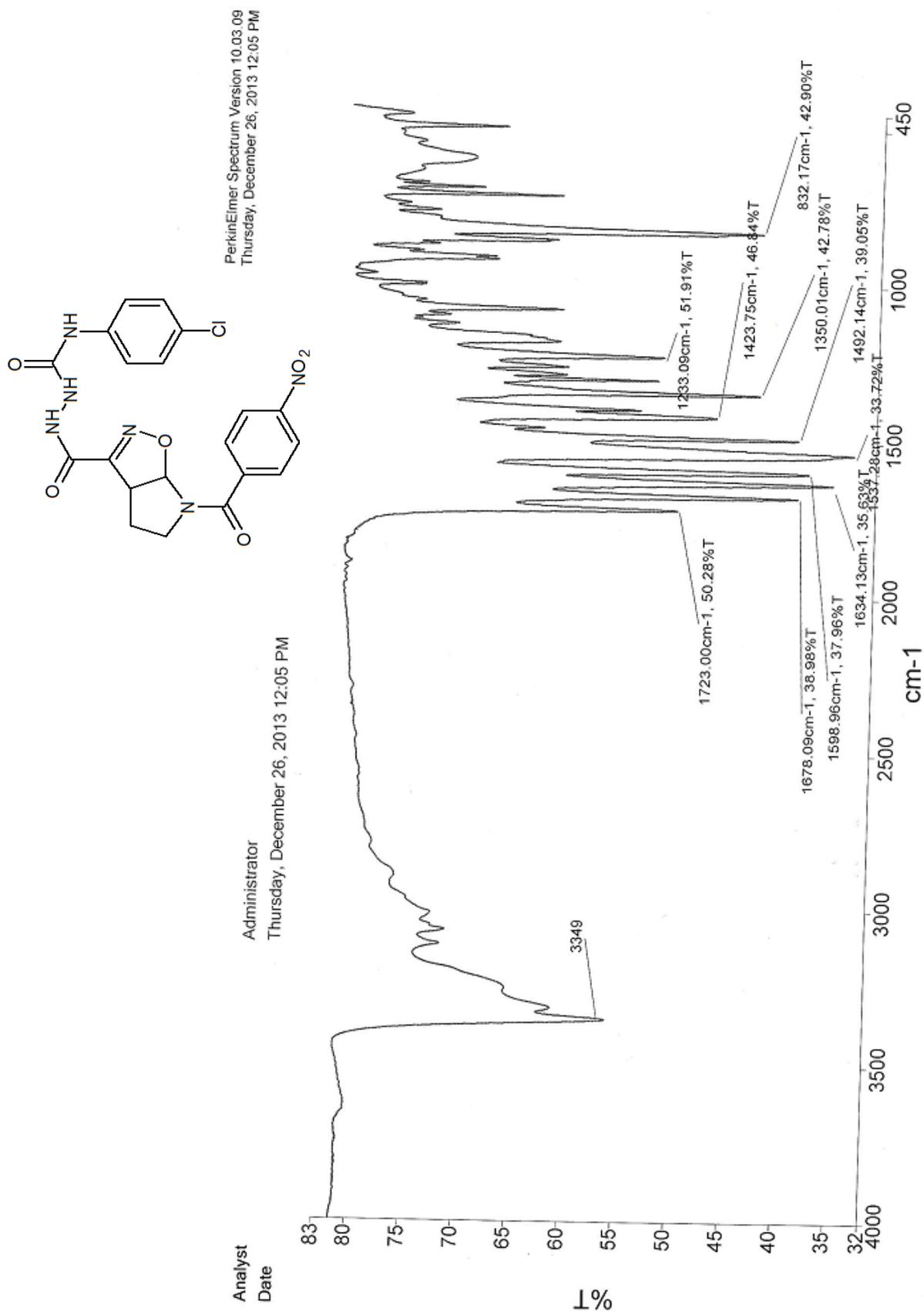
Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Current Medicinal Chemistry*, v. 14, 1829-1852, 2007.

Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Sidwell, R. W.; Simon, L. N. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 11, p. 1150 – 1154, 1972.

Zhang, P.; Wei, C.; Wang, E.; Wang, W.; Liu, M.; Yin, Q.; Chen, H.; Wang, K.; Li, X.; Zhang, J. *Carbohydrate Research*, v. 351, p. 7–16, 2012.

Zhou, X.; Xu, T.; Wen, K.; Yang, X.-W.; Xu, S.-H.; Liu, Y. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, v. 74, n. 5, p. 1089-109

ANEXOS

ANEXO 01: Infravermelho (ATR) da 4-acil-semicarbazida **66a**.ANEXO 02: RMN ^1H da 4-acil-semicarbazida **66a**.

Marlene Saraiva
Amostra MS-04
Solicitacao N. L1101-14
25.11.2013 UFPE

Sample Name:

Data Collected on:
varian400-vnmrs400

Archive directory:

Sample directory:

Fidfile: L1101_14.1h

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: dmso

Data collected on: Nov 25 2013

Temp. 26.0 C / 299.1 K

Operator: ricardo

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 5.112 sec

Width 6410.3 Hz

16 repetitions

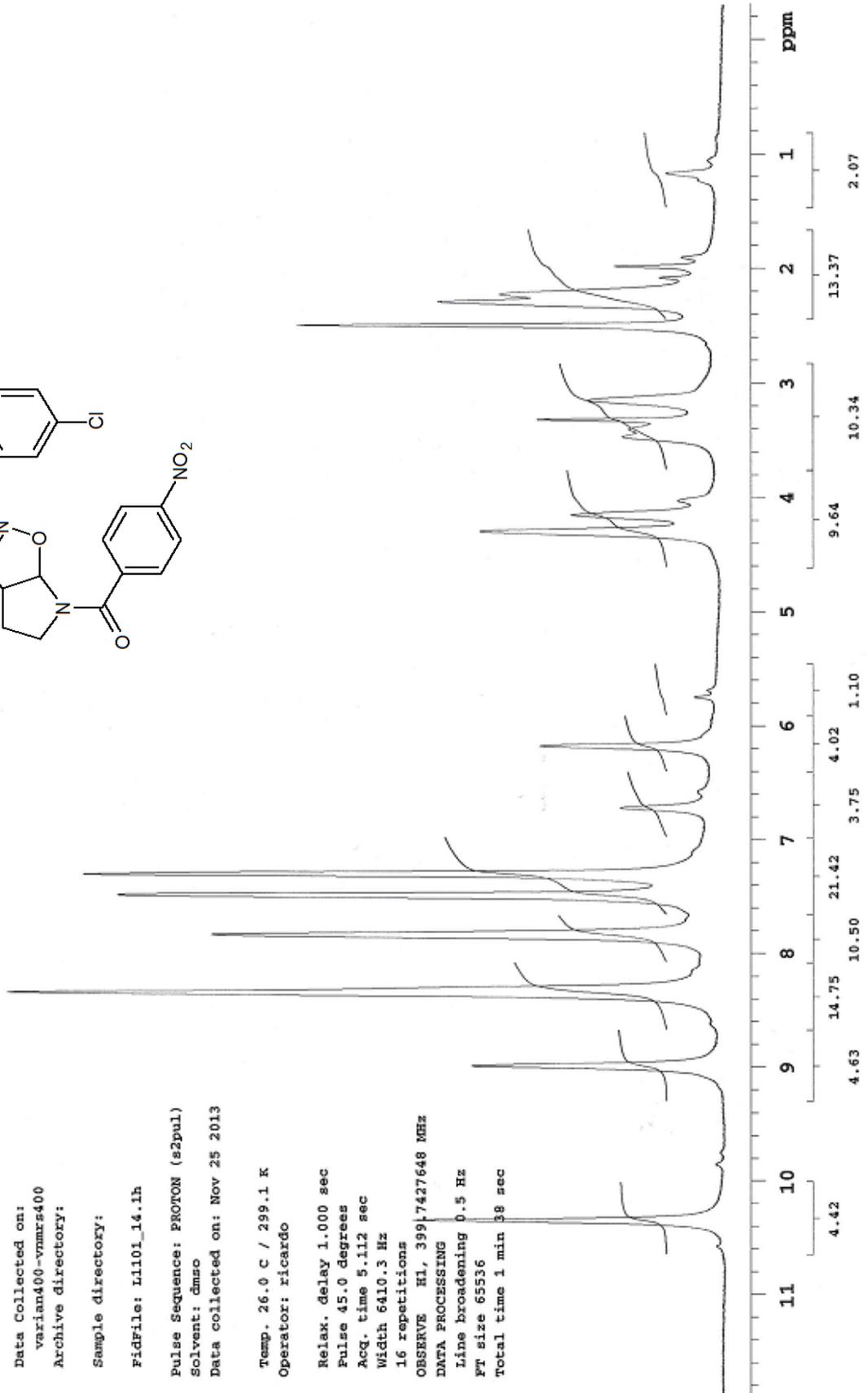
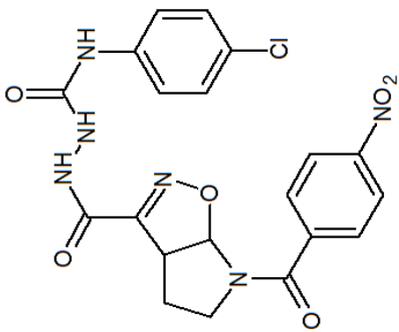
OBSERVE H1, 399.7427648 MHz

DATA PROCESSING

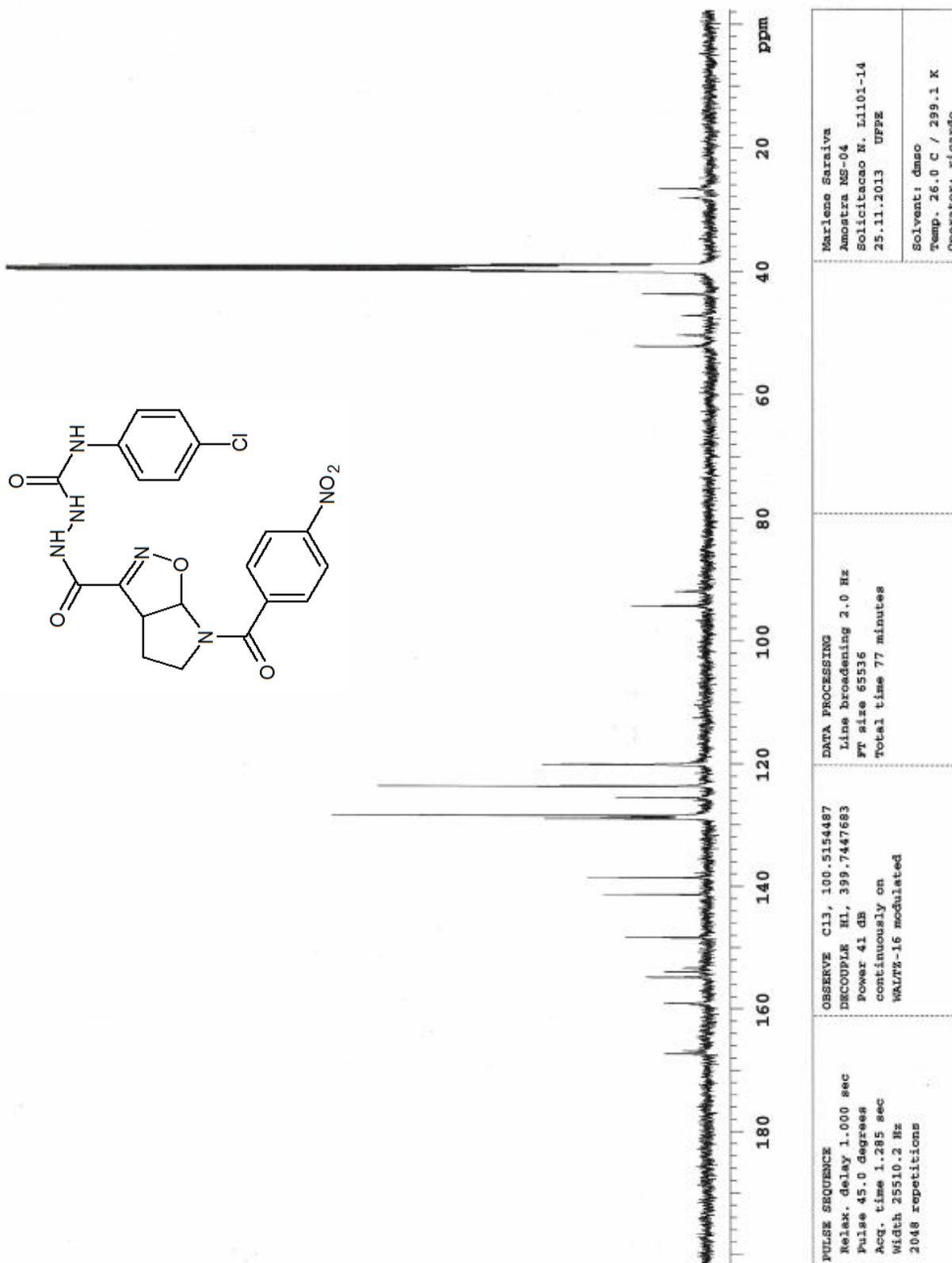
Line broadening 0.5 Hz

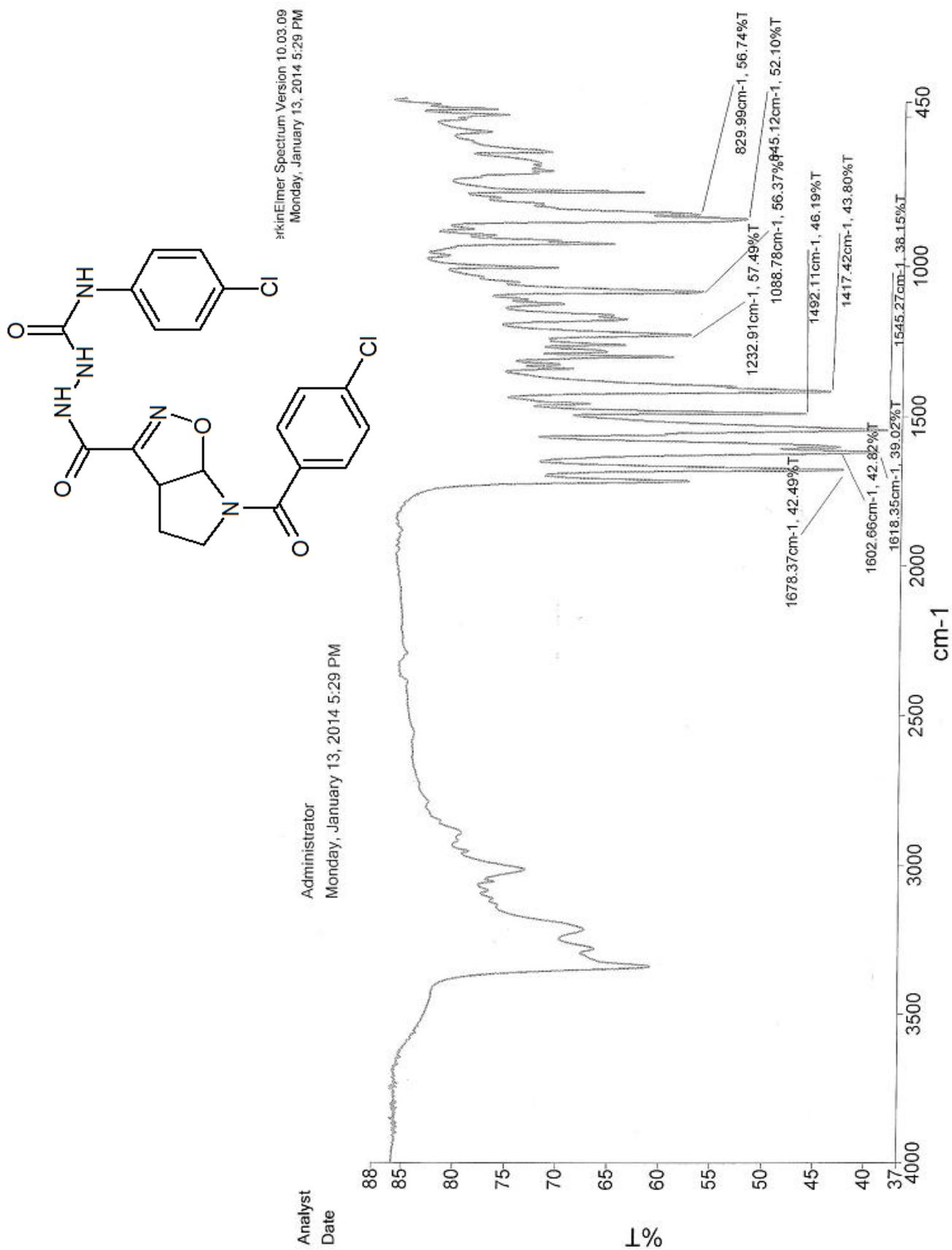
FT size 65536

Total time 1 min 38 sec

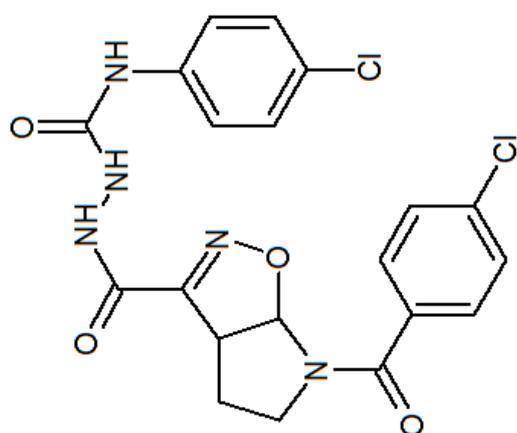


ANEXO 03: RMN ¹³C da 4-acil-semicarbazida **66a**.





ANEXO 05: RMN ^1H da 4-acil-semicarbazida **66b**.



Marlene
 Amostra MS-01
 Solicitação L0403-7
 11.04.2013 UFPE

Sample Name:

Data Collected on:
 varian400-vnmrs400
 Archive directory:

Sample directory:

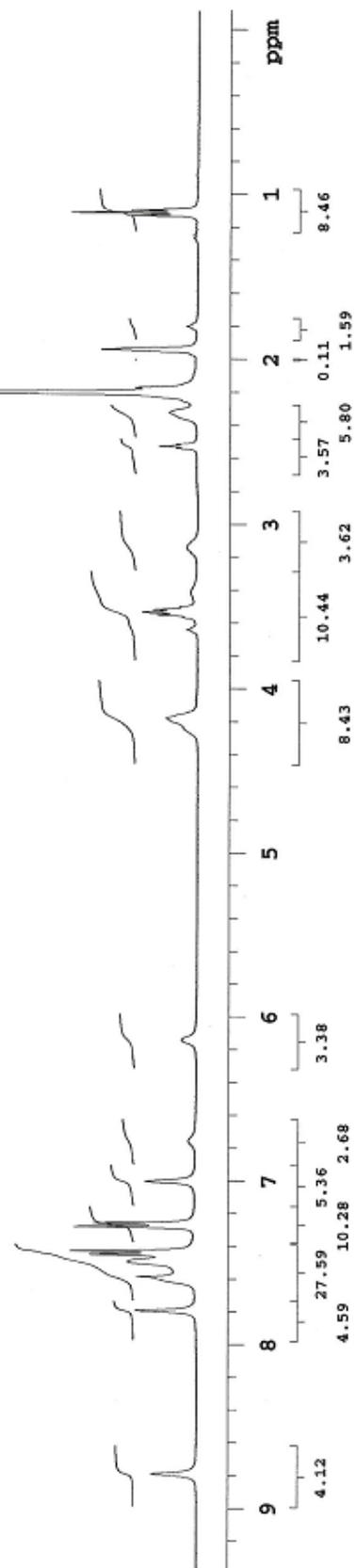
Fidfile: L0403_7.fh

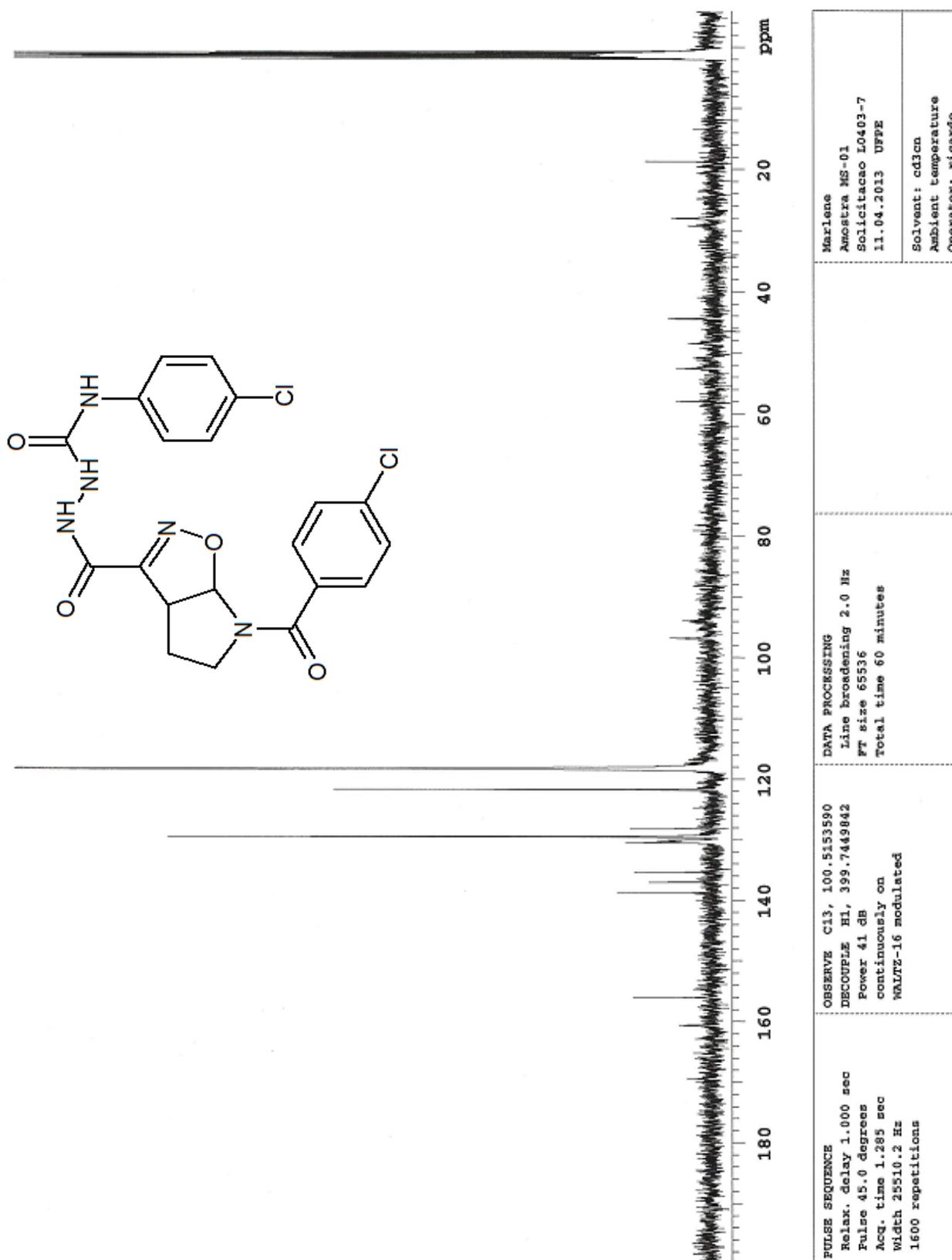
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: cd3cn
 Data collected on: Apr 11 2013

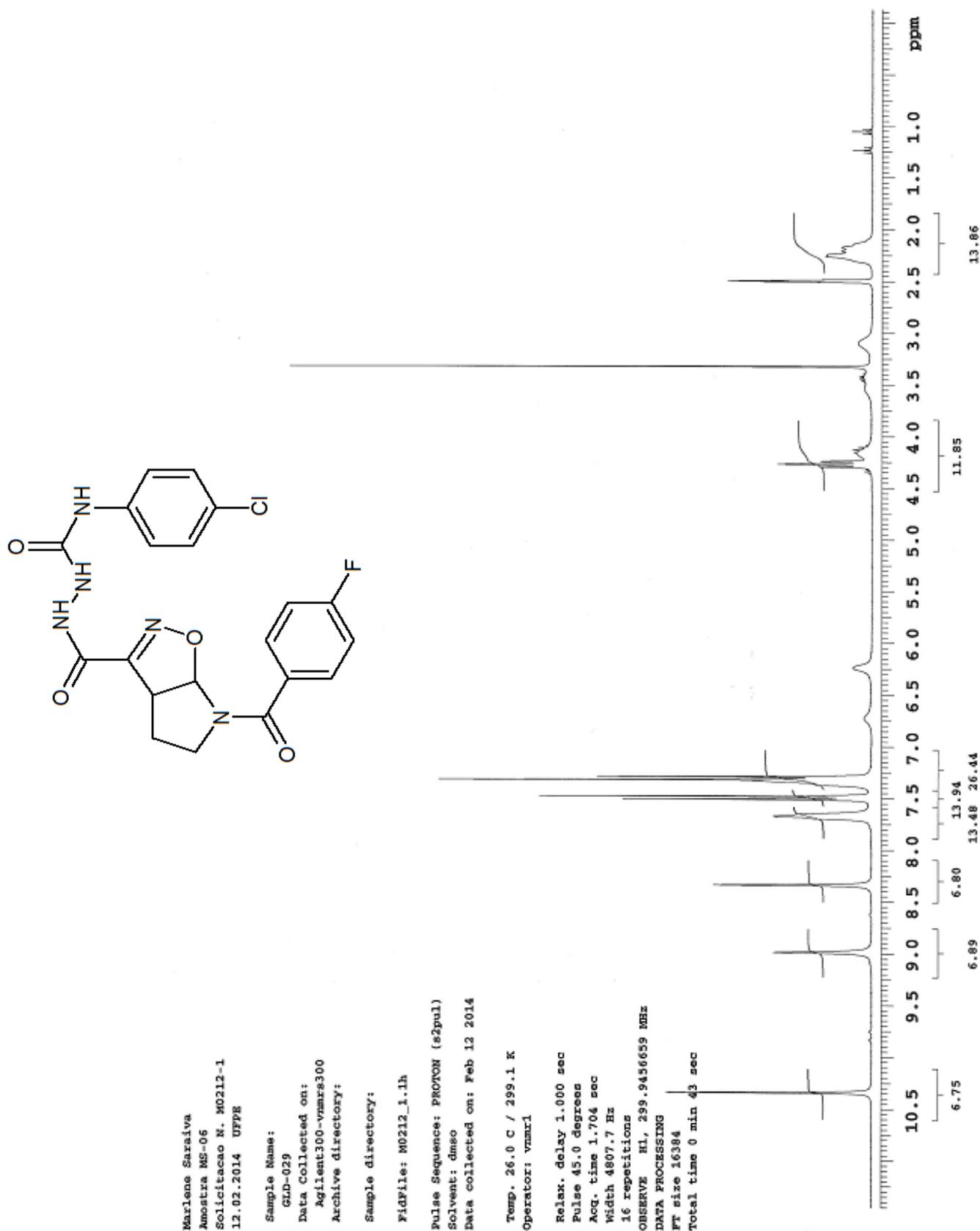
Operator: ricardo

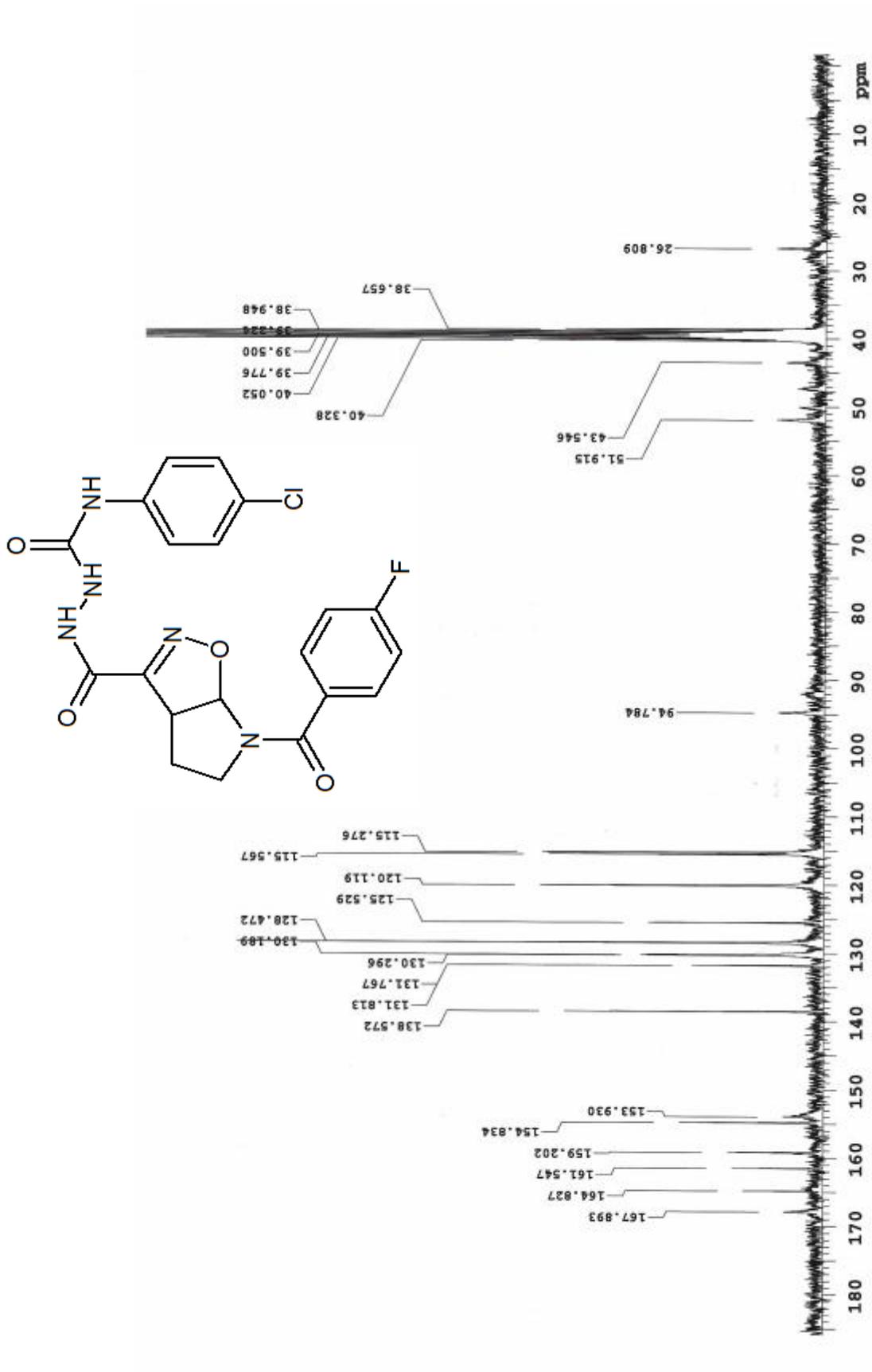
Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.556 sec
 Width 6410.3 Hz

32 repetitions
 OBSERVE H1, 399.742998 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min 54 sec

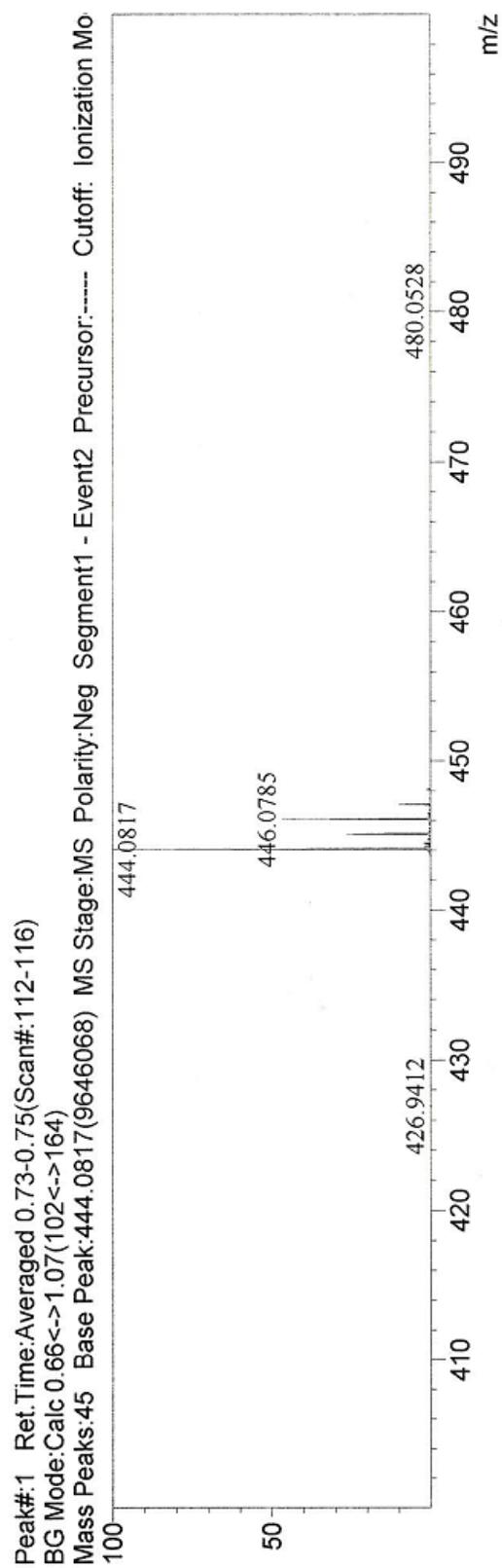
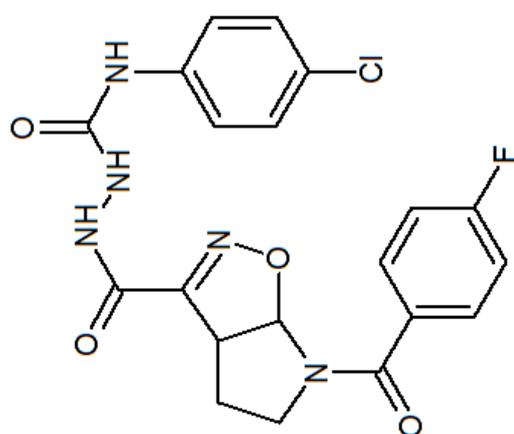


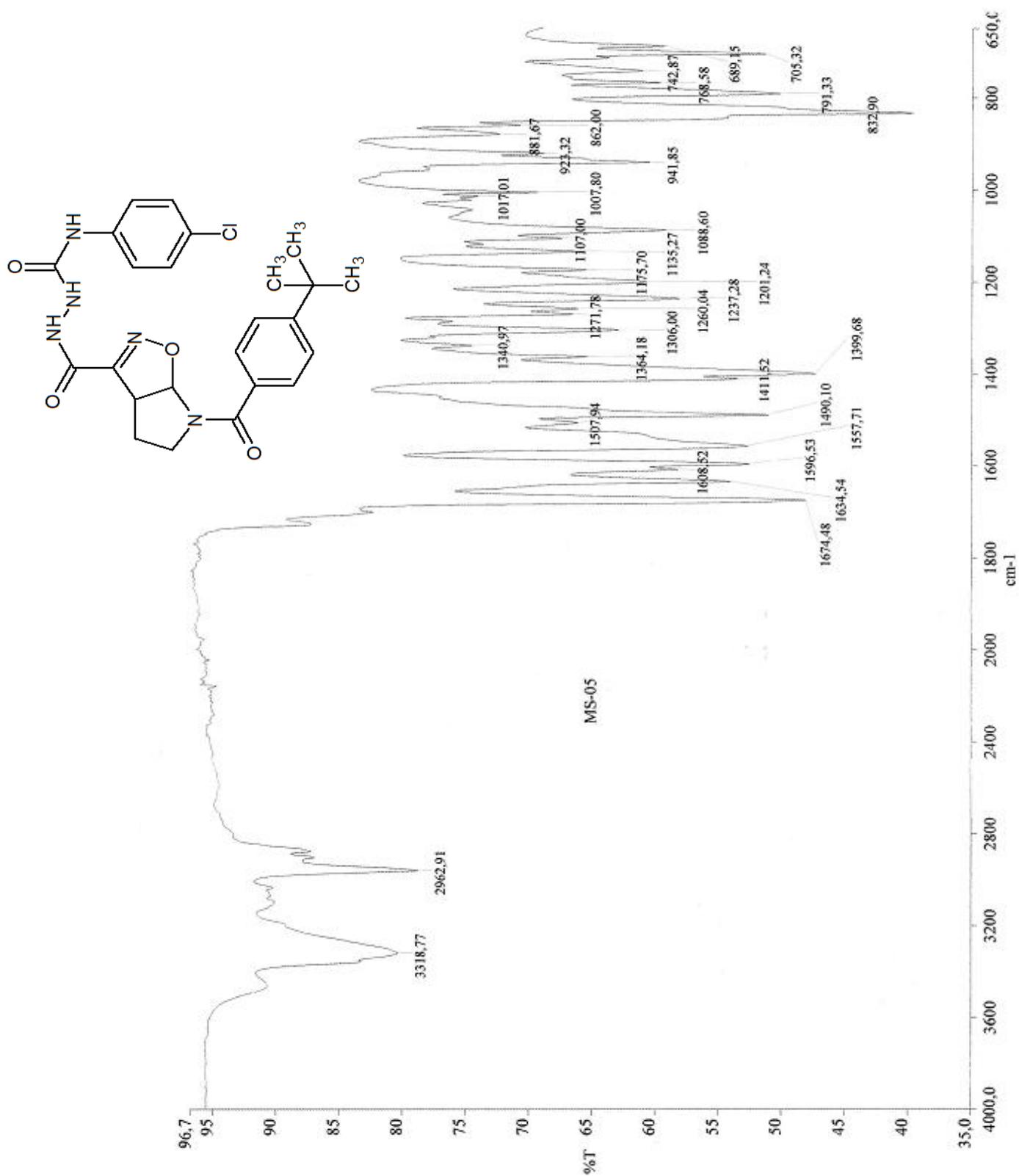
ANEXO 07: Infravermelho (ATR) da 4-acil-semicarbazida **66c**

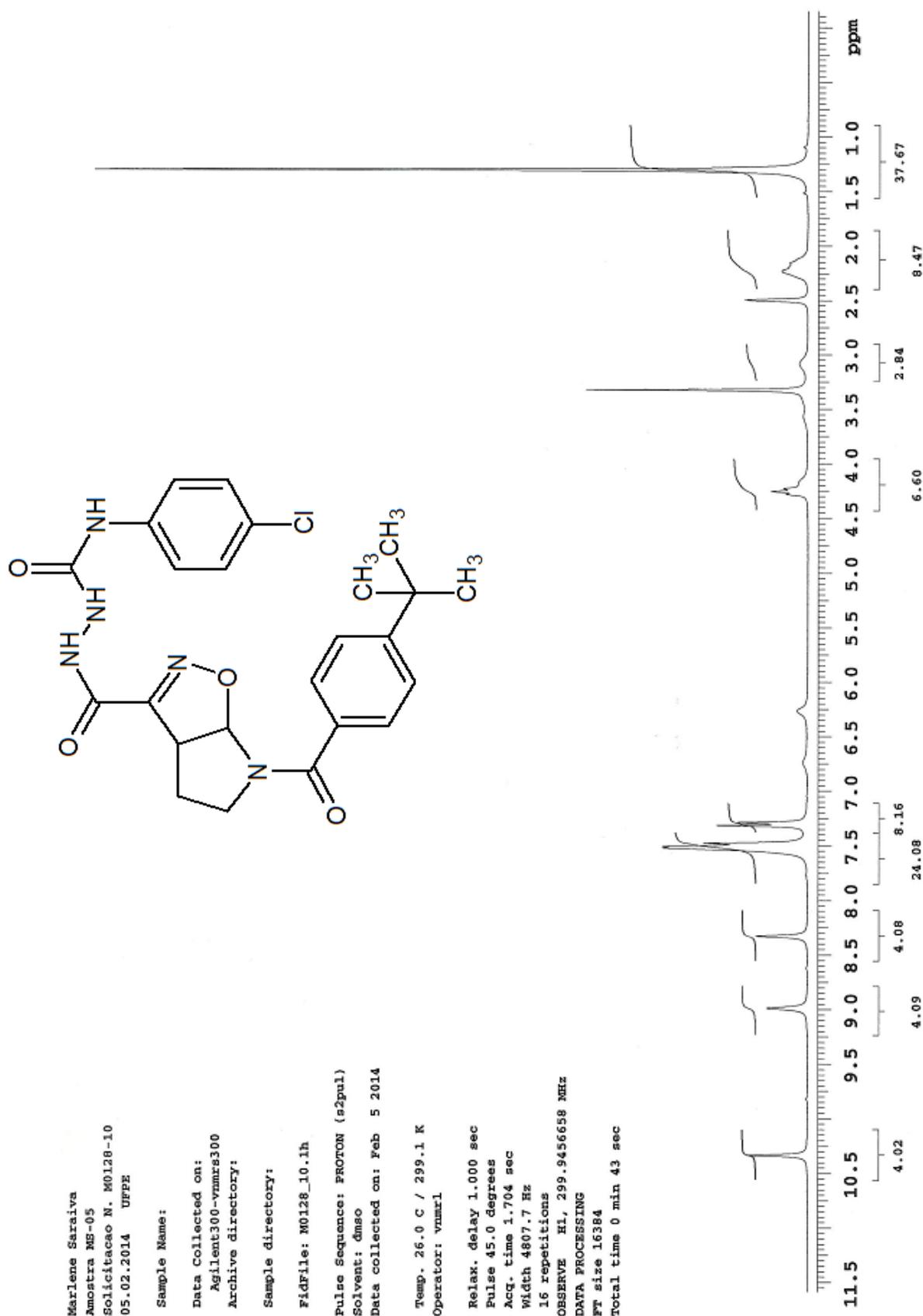

 ANEXO 09: RMN ^{13}C da 4-acil-semicarbazida **66c**.

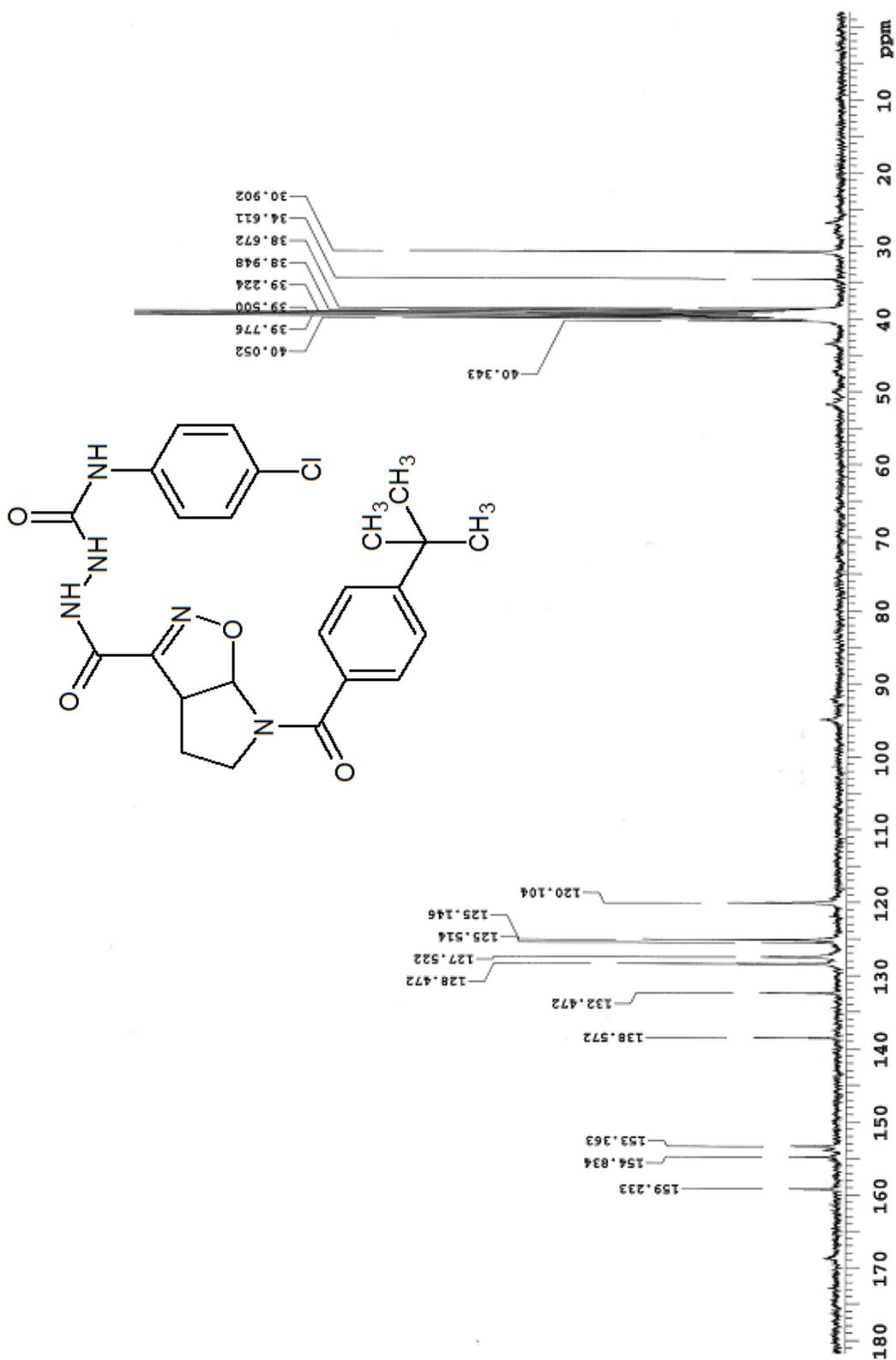
ANEXO 10: Espectro de Massas da 4-acil-semicarbazida **66c**.

<p>PULSER SEQUENCE Relax. delay 1.000 sec Pulse 45.0 degrees Acq. time 0.865 sec Width 18939.4 Hz 2600 repetitions</p>	<p>OBSERVE C13, 75.4214344 DECOUPLE H1, 299.9471704 Power 35 dB continuously on WALTZ-16 modulated</p>	<p>DATA PROCESSING Line broadening 2.0 Hz FT size 32768 Total time 80 minutes</p>	<p>Marlene Saraiva Amostra MS-06 Solicitacao N. M0212-1 12.02.2014 UFPE Solvent: dmsc Temp. 26.0 C / 299.1 K Operator: vmmari</p>
--	--	--	---






 ANEXO 13: RMN ^{13}C da 4-acil-semicarbazida **66d**.



<p>PULSE SEQUENCE</p> <p>Relax. delay 1.000 sec</p> <p>Pulse 45.0 degrees</p> <p>Acq. time 0.865 sec</p> <p>Width 16939.4 Hz</p> <p>3000 repetitions</p>	<p>OBSERVE C13, 75.4214344</p> <p>DECOUPLE H1, 299.9471704</p> <p>Power 35 dB</p> <p>continuously on</p> <p>WALTZ-16 modulated</p>	<p>DATA PROCESSING</p> <p>Line broadening 2.0 Hz</p> <p>FT size 32768</p> <p>Total time 93 minutes</p>	<p>Marlene Saraiva</p> <p>Amostra MS-05</p> <p>Solicitacao N. M0128-10</p> <p>05.02.2014 UFPE</p>
			<p>Solvent: dmsc</p> <p>Temp. 26.0 C / 299.1 K</p> <p>Operator: vnmr1</p>

ANEXO 14: RMN ^1H da 4-acil-semicarbazida **646b** (Não houve formação do 1,2,4-triazol).

