



**FURG**

**Tese de Doutorado**

**SÍNTESE DE HETEROARILACETATOS COM  
POTENCIAL ATIVIDADE HERBICIDA e  
ESTUDOS PRELIMINARES DE DOCKING**

---

**Alcione Viero de Bastos**

**PPGQTA**

**Rio Grande, RS - Brasil**

**2023**

## Ficha Catalográfica

B327s Bastos, Alcione Viero de.

Síntese de heteroarilacetatos com potencial atividade herbicida e estudos preliminares de *Docking* / Alcione Viero de Bastos. – 2023.  
125 f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Rio Grande/RS, 2023.

Orientador: Dr. Alex Fabiani Claro Flores.

1. Derivados de Biomassa 2. Herbicidas 3. *Docking* I. Flores, Alex Fabiani Claro II. Título.

CDU 54:504

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

# **SÍNTESE DE HETEROARILACETATOS COM POTENCIAL ATIVIDADE HERBICIDA e ESTUDOS PRELIMINARES DE DOCKING**

**por**

**Alcione Viero de Bastos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de DOUTOR EM QUÍMICA.

PPGQTA

Rio Grande, RS – Brasil

2023

Universidade Federal do Rio Grande  
Escola de Química e Alimentos  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Tecnológica e Ambiental

A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Tese de Doutorado

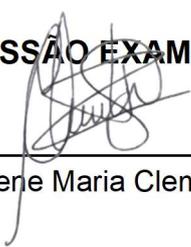
**SÍNTESE DE HETEROARILACETATOS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE HERBICIDA E  
ESTUDOS PRELIMINARES DE DOCKING**

elaborada por

**Alcione Viero de Bastos**

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

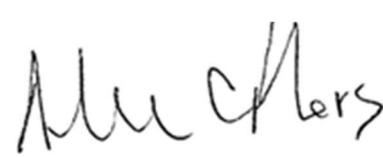
**COMISSÃO EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Rosilene Maria Clementin (FURG - RS)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Angelita Manke Barcellos (FURG - RS)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho (UFPeI - RS)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Leandro Marcon Frigo (IFFar - RS)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alex F C Flores (FURG – RS)

Rio Grande, 20 de abril de 2023.

## **AGRADECIMENTOS**

---

---

Deixo de citar nomes para não cometer nenhuma injustiça, mas dedico a todos que de uma forma ou outra ajudaram de se dispuseram a colaborar para esta conquista. Saibam todos, que se necessitarem, sempre terão um amigo. Muito obrigado.

# SUMÁRIO

---

---

LISTA DE ESQUEMAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiv
LISTA DE IMAGENS.....	xv
LISTA DE TABELAS.....	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xvii
RESUMO.....	xviii
ABSTRACT .....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	06
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	32
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	37
5. CONCLUSÕES.....	84
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	85
7. ANEXOS.....	92

## LISTA DE ESQUEMA

---

---

<b>Esquema 01:</b> Síntese para obtenção do composto ácido 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol[1,5-a]piridin-6-il) acético ( <b>1a</b> ).....	03
<b>Esquema 02:</b> Síntese para obtenção do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5-a]pirimidin-6-il) acetato de metila ( <b>1b</b> ).....	03
<b>Esquema 03:</b> Síntese para obtenção do composto ácido 2-(((1H-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico ( <b>1c</b> ).....	03
<b>Esquema 04:</b> Sequência proposta para o obtenção do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol ( <b>2c</b> ).....	04
<b>Esquema 05:</b> Síntese de 4-fenil-3-trialoacetil-4-metoxi-3-butenato de metila ( <b>3b</b> ).....	04
<b>Esquema 06:</b> Proposta para a obtenção dos compostos: 2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) carboxilato de metila ( <b>3c</b> ), 2-(-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) aceto hidrazida ( <b>3d</b> ), 2-((4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol ( <b>3e</b> ).....	05
<b>Esquema 07:</b> Reação para obtenção de pirazolidinona.....	12
<b>Esquema 08:</b> Reação para obtenção de 2-amino-1,3-tiazin-4-ona.....	12
<b>Esquema 09:</b> Reação para obtenção de pirazol-pirrolidinonas.....	13
<b>Esquema 10:</b> Reação para obtenção de pirrolidina-3-hidrazida.....	14
<b>Esquema 11:</b> Reação para obtenção de 1,3,2-oxatiazolilíio-5-olato.....	15
<b>Esquema 12:</b> Reação para obtenção de diferentes Líquidos Iônicos.....	15
<b>Esquema 13:</b> Reação para obtenção de novas tioamidas.....	16
<b>Esquema 14:</b> Reação para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis.....	16
<b>Esquema 15:</b> Reação para obtenção de pirrolidona.....	17
<b>Esquema 16:</b> Reação para obtenção de quinolonilpirrolona e derivados quinolinil piridazinona.....	17
<b>Esquema 17:</b> Reação estereseletiva com o uso de 3-benzoilpropanóico.....	18
<b>Esquema 18:</b> Reação para obtenção de furil-2(3H)-furanona.....	18
<b>Esquema 19:</b> Reação para obtenção de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas pela trialoacetação direta de enoléteres acíclicos.....	19
<b>Esquema 20:</b> Reação para obtenção de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.....	20

<b>Esquema 21:</b> Reação para obtenção de 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-furil)-3-buten-2-onas e 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-onas.....	20
<b>Esquema 22:</b> Reação de acilação de enoléteres gerados <i>in situ</i> .....	21
<b>Esquema 23:</b> Reação para obtenção de 1,3-dieletrofílicos a partir da acilação de dimetoxicetais.....	21
<b>Esquema 24:</b> Reação para a investigação capacidade do líquido iônico para promover reações de acilação.....	22
<b>Esquema 25:</b> Reações de acilação de acetal.....	23
<b>Esquema 26:</b> Reação para a obtenção de (5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) propanoato de metila.....	24
<b>Esquema 27:</b> Reação para obtenção de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas graxas e 1,1,1-tricloro-2,4-alcadionas.....	25
<b>Esquema 28:</b> Reação para obtenção de isômeros de 1,3 e 1,5 de 4-(3(5)-aril-3(5)-trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzenossulfonamida.....	26
<b>Esquema 29:</b> Reação para obtenção de compostos azólicos, pirazóis e isoxazóis.....	26
<b>Esquema 30:</b> Possibilidades para síntese de oxadiazóis.....	28
<b>Esquema 31:</b> Síntese dos compostos 2-aril-1,3,4-oxadiazóis.....	28
<b>Esquema 32:</b> Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos.....	29
<b>Esquema 33:</b> Síntese para obtenção do composto ácido 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] piridin-6-il) acético (1a).....	39
<b>Esquema 34:</b> Síntese para obtenção do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) acetato de Metila (1b).....	42
<b>Esquema 35:</b> Síntese para obtenção do composto ácido 2-(((1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (1C).....	45
<b>Esquema 36:</b> Síntese para obtenção do composto metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a).....	47
<b>Esquema 37:</b> Síntese para obtenção do composto 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b).....	49
<b>Esquema 38:</b> Síntese para obtenção do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c).....	51
<b>Esquema 39:</b> Síntese do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato (3a).....	53
<b>Esquema 40:</b> Mecanismo para síntese de acetal.....	54
<b>Esquema 41:</b> Síntese do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (3b).....	56

<b>Esquema 42:</b> Mecanismo para acilação.....	57
<b>Esquema 43:</b> Síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il) acetato de metila (3c).....	60
<b>Esquema 44:</b> Mecanismo para formação de 1 <i>H</i> -pirazol.....	61
<b>Esquema 45:</b> Síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (3d).....	63
<b>Esquema 46:</b> Mecanismo para formação de hidrazida.....	64
<b>Esquema 47:</b> Síntese do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3H).....	66

## LISTA DE FIGURAS

---

---

<b>Figura 01:</b> Estrutura molecular do ácido 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il) acético (AIA).....	07
<b>Figura 02:</b> Estrutura molecular do ácido indolil-3-butírico (AIB).....	07
<b>Figura 03:</b> Rotas biossintéticas de AIA dependentes de triptofano.....	08
<b>Figura 04:</b> Estrutura química de algumas auxinas sintéticas.....	10
<b>Figura 05:</b> Estrutura molecular do ácido abscísico.....	11
<b>Figura 06:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]-piridin-6-il) acético ( <b>1a</b> ) (DMSO, 400 MHz).....	40
<b>Figura 07:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]-piridin-6-il) acético ( <b>1a</b> ) (DMSO, 100 MHz).....	41
<b>Figura 08:</b> Expansão do espectros de RMN de <sup>1</sup> H do 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) acetato de metila ( <b>1b</b> ), (DMSO, 400MHz).....	43
<b>Figura 09.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) acetato de metila ( <b>1b</b> ) (DMSO, 100 MHz).....	44
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do Ácido 2-(((1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) Amino) Metil) succínico ( <b>1c</b> ), (DMSO, 400 MHz).....	45
<b>Figura 11:</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H do ácido 2-(((1 <i>H</i> -Tetrazol-5-il) Amino) metil) succínico ( <b>1c</b> ), (DMSO, 400 MHz).....	46
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto ácido 2-(((1 <i>H</i> -Tetrazol-5-il) amino) metil) succínico ( <b>1c</b> ), (DMSO, 100 MHz).....	47
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a) (DMSO, 400 MHz).....	48
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a) (DMSO, 100 MHz).....	49
<b>Figura 15:</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b) (DMSO, 400 MHz).....	50
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b) (DMSO, 100 MHz).....	51
<b>Figura 17:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c) (DMSO, 400 MHz).....	52
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c) (DMSO, 100 MHz).....	53
<b>Figura 19:</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato 3a (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz).....	55

<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato 3a ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	56
<b>Figura 21:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (3b) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	58
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (3b) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	59
<b>Figura 23:</b> Estrutura base do pirazol.....	59
<b>Figura 24:</b> Estrutura de 5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis. ....	60
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il) acetato de metila (3c) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	62
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il) acetato de metila (3c) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	63
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d) ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz). ....	64
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d) ( $\text{DMSO}$ , 100 MHz).....	65
<b>Figura 29:</b> Derivados de 1,3,4-oxadiazóis.....	66
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	67
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	68
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]-piridin-6-il) acético ( <b>1a</b> ) ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz).....	93
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]-piridin-6-il) acético ( <b>1a</b> ) ( $\text{DMSO}$ , 100 MHz).....	94
<b>Figura 34:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) acetato de metila ( <b>1b</b> ), ( $\text{DMSO}$ , 400MHz).....	95
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) acetato de metila ( <b>1b</b> ) ( $\text{DMSO}$ , 100 MHz).....	96
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ácido 2-(((1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) amino) metil) succínico ( <b>1c</b> ), ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz).....	97
<b>Figura 37:</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do ácido 2-(((1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) amino) metil) succínico ( <b>1c</b> ), ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz).....	98
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto ácido 2-(((1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) amino) metil) succínico ( <b>1c</b> ), ( $\text{DMSO}$ , 100 MHz).....	99
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a) ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz).....	100

<b>Figura 40:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a) (DMSO, 100 MHz).....	101
<b>Figura 41:</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b) (DMSO, 400 MHz).....	102
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b) (DMSO, 100 MHz).....	103
<b>Figura 43:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il) (fenil) metanol (2c) (DMSO, 400 MHz).....	104
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il) (fenil) metanol (2c) (DMSO, 100 MHz).....	105
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	106
<b>Figura 46:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato 3a ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	107
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	108
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	109
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il) acetato de metila (3c) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	110
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il) acetato de metila (3c) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	111
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d) (DMSO, 400 MHz).....	112
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d) (DMSO, 100 MHz).....	113
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	114
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).....	115
<b>Figura 55:</b> Espectro de Massa do composto Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]-Piridin-6-il) Acético (1a).....	116
<b>Figura 56:</b> Interações e fragmentações do composto Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ]-Piridin-6-il) Acético (1a).....	116
<b>Figura 57:</b> Espectro de Massa do composto 2- (7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) acetato de metila (1b).....	117

<b>Figura 58:</b> Fragmentações do composto 2- (7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5- <i>a</i> ] pirimidin-6-il) acetato de metila (1b).....	117
<b>Figura 59:</b> Espectro de Massa do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c).....	118
<b>Figura 60:</b> Fragmentações do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c).....	118
<b>Figura 61:</b> Espectro de Massa do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (3b).....	119
<b>Figura 62:</b> Fragmentações do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (3b).....	119
<b>Figura 63:</b> Espectro de Massa do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (3c).....	120
<b>Figura 64:</b> Fragmentações do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (3c).....	120
<b>Figura 65:</b> Espectro de Massa do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d).....	121
<b>Figura 66:</b> Fragmentações do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d).....	121
<b>Figura 67:</b> Espectro de Massa do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e).....	122
<b>Figura 68:</b> Fragmentações composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol(3e).....	122

## LISTA DE GRÁFICOS

---

---

**Gráfico 01:** Germinação com compostos em concentração de  $10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup>.....80

**Gráfico 02:** Germinação com compostos em concentração de  $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>.....81

## LISTA DE IMAGENS

---

---

- Imagem 01:** Expansão da estrutura tridimensional do ativo local da enzima histona desacetilase da bactéria *Alcaligenaceae* (código 1GH6 no Protein Data Bank; <http://www.pdb.org>) contendo 9,9,9-trifluoro-8-oxo-N-fenilnonanamida (CF<sub>3</sub>) neste sítio ativo.....31
- Imagem 02:** Pose encaixada de naproanilida no HBD de (a) WT-AR (hAR modelado) mostrando um choque estérico que pode resultar no deslocamento da hélice 12 (vermelho) levando ao comportamento antagonista (b) T877A mutante (PDB: 1I38) de AR mostrando o herbicida facilmente adaptado ao HBD maior devido à mutação de T877 para A877 (amarelo) sem choque estérico levando a comportamento agonista.....32
- Imagem 03:** Aminoácidos selecionados para análise de interações e RMSD com os compostos sintetizados.....71
- Imagem 04:** Interações do composto ácido 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotetrazol [1,5-*a*]-piridin-6-il)-acético (1a) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....72
- Imagem 05:** Interações do composto metil 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotetrazol[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetato (1b) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....72
- Imagem 06:** Interações do composto ácido 2-(((1*H*-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (1c) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....73
- Imagem 07:** Interações do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....73
- Imagem 08:** Interações do composto 4-fenil-3-trialoacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (3b) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....74
- Imagem 09:** Interações do composto 2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il) carboxilato de metila (3c) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....74
- Imagem 10:** Interações do composto 2-(-fenil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il) acetato hidrazida (3d) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....75
- Imagem 11:** Interações do composto 2-((4-fenil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol (3e) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).....75

## LISTA DE TABELAS

---

---

<b>Tabela 01:</b> Nomenclatura dos compostos.....	37 - 38
<b>Tabela 02:</b> Dados espectroscópicos de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos.....	68 - 69 - 70
<b>Tabela 03:</b> Interações efetuando um comparativo de 2,4-D e os compostos sintetizados com relação ao RMSD (ångström) e energia de interações ( $\text{Kcal.mol}^{-1}$ ).....	76 - 77
<b>Tabela 04:</b> Concentração dos compostos.....	79 - 80
<b>Tabela 05:</b> Propriedades físicas dos compostos sintetizados.....	82 - 83

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

---

---

<b>ABP1</b>	<i>Auxin binding protein 1</i>
<b>AI</b>	Ácido Itacônico
<b>AIA</b>	Ácido 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)acético
<b>AIB</b>	Ácido indolil-3-butírico
<b>ABA</b>	Ácido abscísico
<b>APTS</b>	Ácido p-toluenossufônico
<b>IDM</b>	Itaconato de Dimetila
<b>TCCA</b>	Ácido Tricloroisocianúrico
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>MS-MS</b>	Espectrometria de Massas
<b>s</b>	Singuelto
<b>d</b>	Dupleto
<b>t</b>	Tripleto
<b>dd</b>	Dupleto de dupletos
<b>q</b>	Quarteto

## RESUMO

---

---

### SÍNTESE DE HETEROARILACETATOS COM POTENCIAL ATIVIDADE HERBICIDA e ESTUDOS PRELIMINARES DE DOCKING

Autor: Alcione Viero de Bastos

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

Coorientador: Prof. Dr. Ramesh Katla

O presente trabalho apresenta o estudo de uma nova linha de pesquisa voltada para a aplicação de derivados de biomassa, ácido itacônico, ácido 2-hidroxi-2-fenilacético e ácido 4-oxo-4-fenilbutanóico para obtenção de sistemas heterocíclicos e poli-heterocíclicos nitrogenados, 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il)ácido acético (**1a**); 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**); ácido 2-(((1*H*-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (**1c**); (1,3,4-oxadiazol-2-il) (fenil) metanol (**2c**); (Z) -5,5,5-trifluoro-3- (metoxi (fenil) metileno) -4-oxopentanoato de metila (**3b**); 2- (3-fenil-5- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-4-il) acetato de metila (**3c**); 2- (3-fenil-5- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-4-il) aceto-hidrazida (**3d**); 2 - ((3-fenil-5- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-4-il) metil) -1,3,4-oxadiazol (**3e**), bem como o seu estudo estrutural sistemático dos compostos obtidos via RMN multinuclear, CG-MS-MS e análises necessárias para identificação e comprovação dos novos compostos obtidos, análise teórica das interações entre alguns aminoácidos da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*) com os compostos sintetizados e a comparação com o herbicida usado comercialmente, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4D), através da técnica de “*Docking*” usando o software *ArgusLab 4.0.1* de interações moleculares, realização de testes para avaliação da atividade dos compostos sintetizados na inibição da germinação de sementes do padrão para testes de germinação, *Lactuca sativa*.

Palavra Chave: Derivados de Biomassa; Herbicidas; Docking;

## ABSTRACT

---

---

### SYNTHESIS OF HETEROARYLACETATES WITH POTENTIAL HERBICIDAL ACTIVITY and PRELIMINARY DOCKING STUDIES

Author: Alcione Viero de Bastos

Advisor: Prof. doctor Alex Fabiani Claro Flores

Co-supervisor: Prof Dr. Ramesh Katla

This work presents the study of a new line of research focused on the application of biomass derivatives, itaconic acid, 2-hydroxy-2-phenylacetic acid and 4-oxo-4-phenylbutanoic acid to obtain heterocyclic and polyheterocyclic systems nitrogenous, 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydrotetrazole [1,5-a]pyrimidin-6-yl)acetic acid (1a); methyl 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahydrotetrazole [1,5-a]pyrimidin-6-yl) acetate (1b); 2-(((1*H*-tetrazol-5-yl)amino)methyl)succinic acid (1c); (1,3,4-oxadiazol-2-yl)(phenyl)methanol (2c); methyl (Z)-5,5,5-trifluoro-3-(methoxy(phenyl)methylene)-4-oxopentanoate (3b); methyl 2-(3-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl) acetate (3c); 2-(3-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)acetohydrazide (3d); 2 - ((3-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazole (3e), as well as its systematic structural study of the compounds obtained via multinuclear NMR, CG-MS-MS and analyzes necessary to identify and prove the new compounds obtained, theoretical analysis of the interactions between some amino acids of the ABP1 protein (auxin binding protein 1) with the synthesized compounds and comparison with the commercially used herbicide, acid 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4D), through the "Docking" technique using the ArgusLab 4.0.1 molecular interactions software, carrying out tests to evaluate the activity of the synthesized compounds in inhibiting the germination of standard seeds for germination tests , *Lactuca sativa*.

Keywords: Biomass derivatives; Herbicides; Docking.

# 1. INTRODUÇÃO

---

O estudo de compostos heterocíclicos compõe uma área importante da Química Orgânica. Essa classe de compostos tem pronunciado destaque na literatura devido à versatilidade de aplicação em várias áreas, que abrangem desde aspectos biológicos, bem como aplicações tecnológicas como novos materiais. Eles estão presentes em medicamentos, pesticidas, tintas, solventes, plásticos, cosméticos, aditivos alimentares, herbicidas<sup>1</sup> entre outros.

O sucesso no uso desses compostos em muitos campos da Química Aplicada e em estudos fundamentais e teóricos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural, o qual leva à obtenção de séries ilimitadas de novas estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas, biológicas e a um vasto espectro de reatividade e estabilidade.<sup>2</sup>

Uma estratégia sintética que vem sendo bastante explorada é a introdução de halogênios em moléculas orgânicas, pois a presença destes elementos confere à molécula propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas diferenciadas e de grande interesse para as aplicações tecnológicas. Compostos que contenham o átomo de flúor em sua estrutura apresentam boa lipofilicidade, o que permite uma maior e mais fácil absorção ocasionando assim, uma maior permeabilidade celular, possuindo grande aplicabilidade na química medicinal.<sup>3</sup>

A regioquímica definida nas reações de ciclocondensação com dinucleófilos e a presença do grupo triometil  $-CF_3$  ou  $-CCl_3$ , nas moléculas alvos, são características sintéticas importantes, que possibilitam a obtenção de produtos funcionalizados de grande potencial de aplicação, e de modo seletivo.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> a) Quin, D. L.; Tyrell, J. A. In *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals* 1st ed., Wiley: New Jersey **2010**, 196–270. b) Li, J. J. In *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery* 1st ed., Wiley: New Jersey, **2013**.

<sup>2</sup> (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2015. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med Chem.* **2000**, 43, 1034.

<sup>3</sup> Fiss, G. Dissertação de mestrado – UFSM/RS **2005**

<sup>4</sup> Bareño. V. D. O.; Síntese de alcóxienonas e 1,3-Dicetonas halogenadas e aplicação na obtenção de pirazóis e compostos de coordenação Tese de Doutorado – Rio Grande FURG/RS, **2018**

O uso de produtos químicos no controle de plantas daninhas é uma das estratégias de manejo que apresenta a melhor relação custo e benefício para a agricultura, além de ser o método mais confiável de se combater plantas invasoras. Apesar de existirem vários herbicidas comerciais disponíveis, se faz necessário desenvolver novos compostos para superar os problemas de resistência das plantas daninhas aos herbicidas atuais. Além disso, devido à crescente consciência ambiental da população, é desejável que os herbicidas modernos possuam uma combinação favorável de propriedades, tais como alto desempenho, atividade em baixas concentrações, que sejam seletivos e que apresentem baixa toxicidade para o meio ambiente e aos mamíferos.<sup>5</sup>

Os herbicidas ajudam os agricultores a aumentar a produção enquanto ocorre uma redução do trabalho braçal agrícola. Os herbicidas são componentes chave na maioria dos sistemas integrados de gerenciamento de ervas daninhas. Sem herbicidas, o trabalho braçal seria um custo importante para a produção agrícola nos países desenvolvidos, mas vale ressaltar que o uso indiscriminado de herbicidas provocou um aumento na resistência das plantas daninhas e potencial poluição ambiental e riscos à saúde, com isso são necessários novos herbicidas mais eficientes e específicos.<sup>6</sup>

## Objetivo Geral

Ampliação e implementação de uma nova linha de pesquisa voltada para a aplicação de derivados de biomassa, ácido itacônico, ácido 2-hidroxi-2-fenilacético e ácido 4-oxo-4-fenilbutanóico para obtenção de sistemas heterocíclicos e poli-heterocíclicos nitrogenados testando sua eficácia como herbicidas.

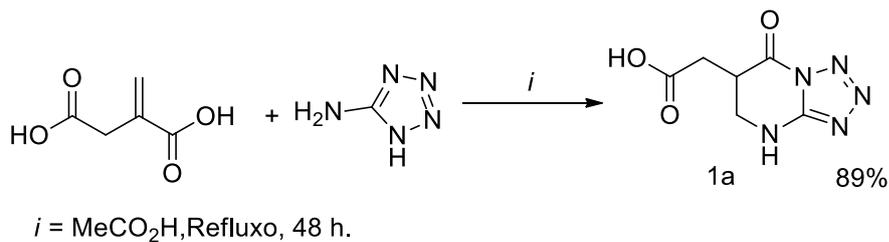
## Objetivos Específicos

1 - Síntese do composto ácido 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol[1,5-a]piridin-6-il) acético (**1a**) (**ESQUEMA 01**)

---

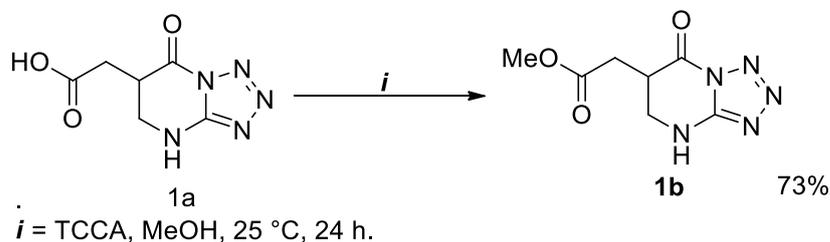
<sup>5</sup> Borgati, T. F.; Síntese e avaliação da atividade herbicida de triazóis – Tese de Doutorado– Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química, Belo Horizonte, **2013**.

<sup>6</sup> Macías, F. A.; Castellano, D.; Molinillo J. M. G. Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. Selection of standard target species. Journal of Agricultural Food and Chemistry, 48, 2512-2521, **2000**.



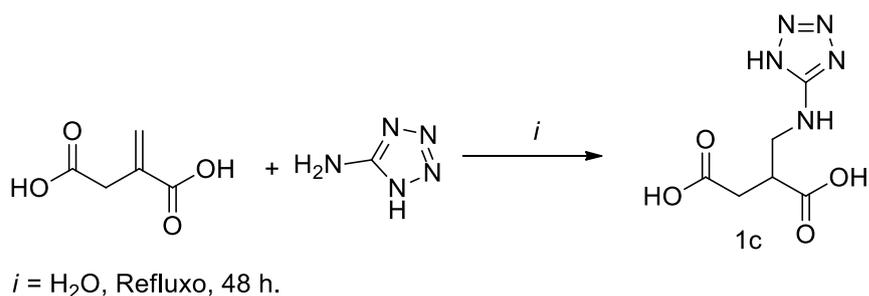
**Esquema 01:** Síntese para obtenção do composto ácido 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol[1,5-a] piridin-6-il) acético (**1a**).

2 – Síntese do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol[1,5-a]pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**) (**ESQUEMA 02**)



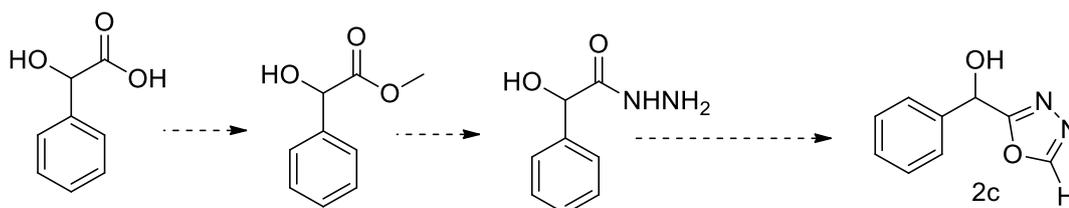
**Esquema 02:** Síntese para obtenção do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**).

3 – Síntese do composto ácido 2-(((1H-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (**1c**); (**ESQUEMA 03**)



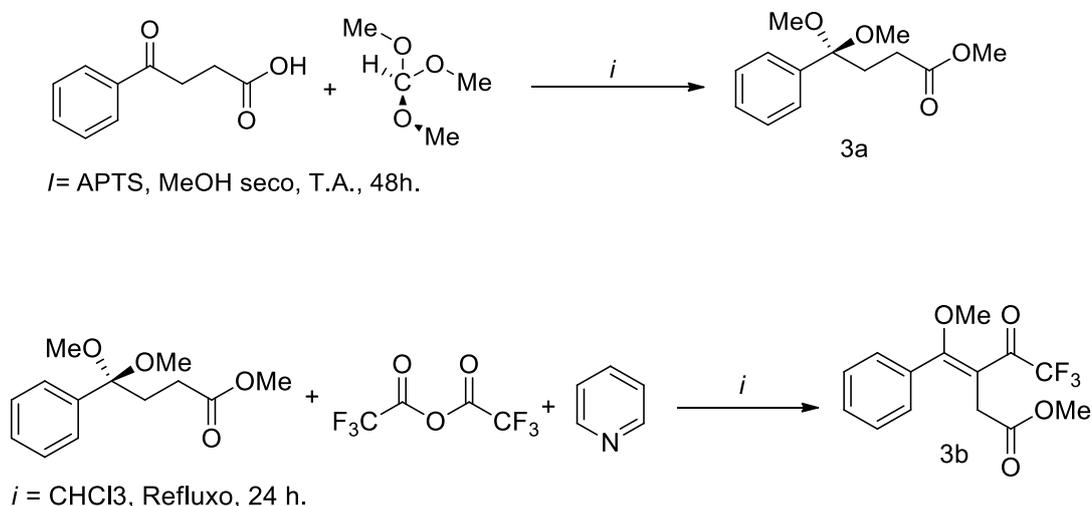
**Esquema 03:** Síntese para obtenção do composto Ácido 2-(((1H-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (**1c**).

4 – Estudo do processo de síntese do (1,3,4-oxadiazol-2-il) fenilmetanol (**2c**) partindo do ácido 2-hidroxi-2-fenilacético (ácido mandélico); (**ESQUEMA 04**)



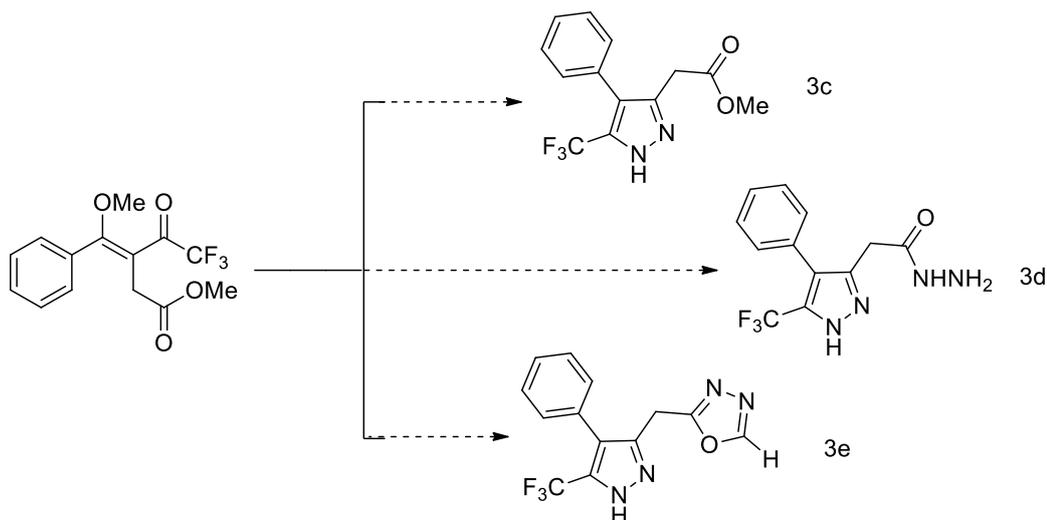
**Esquema 04:** Sequência proposta para o obtenção do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (**2c**).

5 – Aplicação do método de acilação de acetais ao 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila, acetal derivado do ácido 4-fenil-4-oxobutanóico (**3a**), obtenção do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metóxi-3-butenato de metila (**3b**); (**ESQUEMA 05**)



**Esquema 05:** Síntese de 4-fenil-3-trialoacetil-4-metóxi-3-butenato de metila (**3b**).

6 – Estudo do processo de ciclocondensação entre o 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metóxi-3-butenato de metila e cloridrato de hidrazina. Obtenção do (4-fenil-5(3)-trifluorometil-1*H*-pirazol-3(5)-il)acetato de metila (**3c**). E a sua conversão em hidrazida, (4-fenil-5(3)-trifluorometil-1*H*-pirazol-3(5)-il)acetohidrazida (**3d**) e no sistema diheterocíclico 2-((4-fenil-5(3)-trifluorometil-1*H*-pirazol-3(5)-il)metil-1,3,4-oxadiazol. (**3e**). (**ESQUEMA 06**)



**Esquema 06:** Proposta para a obtenção dos compostos: 2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) carboxilato de metila (3c), 2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) aceto hidrazida (3d), 2-((4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol (3e).

8 – Estudo estrutural sistemático dos compostos obtidos via RMN multinuclear, CG-MS-MS e análises necessárias para identificação e comprovação dos novos compostos obtidos;

9 – Estudo teórico das interações entre alguns aminoácidos da proteína ABP1 (do inglês *auxin binding protein 1*) com os compostos sintetizados e a comparação com o herbicida usado comercialmente, ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4D), através da técnica de “*Docking*” usando o software *ArgusLab 4.0.1* de interações moleculares;

10 – Realização de testes para avaliação da atividade dos compostos sintetizados na inibição da germinação de sementes do padrão para testes de germinação, *Lactuca sativa*.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

---

A revisão da literatura aqui apresentada, mostrará artigos diretamente relacionados com os trabalhos experimentais desenvolvidos nesta tese. Inicialmente será abordado auxinas e auxinas sintéticas, na sequencia serão mostrados trabalhos a respeito da obtenção de compostos partindo do ácido Itacônico (AI), e seus derivados, alguns destes desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa. A seguir uma breve revisão sobre a obtenção de compostos oriundos dos blocos construtores ácido 2-hidroxi-2-fenilacético e 3-benzoilpropanoico. Na continuidade trabalhos que remetem a obtenção de trifluorometil- $\beta$ -cetonas. Posteriormente, serão abordados trabalhos relacionados à obtenção de 1,2-azóis, isoxazóis e 1*H*-pirazóis a partir de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas. E finalizando serão abordados trabalhos que utilizaram como apoio para pesquisa o “*Docking*” para estudos de interções intermoleculares entre compostos/moléculas potencialmente ativas e biomoléculas alvo.

### Auxinas

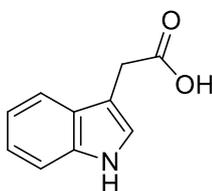
A auxina é essencial ao crescimento vegetal, e a sua sinalização funciona praticamente em cada aspecto do desenvolvimento. Ela foi o primeiro hormônio do crescimento a ser estudado em plantas, sendo descoberta após a predição de sua existência por Charles e Francis Darwin na obra “O poder do Movimento nas Plantas” (*The Power of Movement in Plants*, 1881).<sup>7</sup>

O termo auxina (do grego *auxein*, crescer ou aumentar) foi proposto por Fritz Went, o qual demonstrou, em 1926, a presença de uma substância ativa na promoção do crescimento. Os resultados das pesquisas de Went abriram caminhos para os estudos que se seguiram na tentativa de isolar e identificar quimicamente as auxinas, culminando com o isolamento do ácido 2-(1*H*-indol-3-il) acético (AIA) **Figura 01**, em 1946, o qual foi

---

<sup>7</sup> Fisiologia e desenvolvimento vegetal [recurso eletrônico] / Lincoln Taiz [et al.] ; [tradução: Alexandra Antunes Mastroberti [et al.]; revisão técnica: Paulo Luiz de Oliveira. – 6. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.

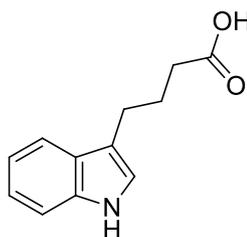
extraído de grãos de milho imaturos. A partir de então, as pesquisas vêm demonstrando que o AIA é a principal auxina encontrada nas plantas superiores.<sup>8</sup>



ácido 2-(1H-indol-3-il) acético

**Figura 01:** Estrutura molecular do ácido 2-(1H-indol-3-il) acético (AIA).

Pesquisas têm demonstrado que o Ácido indolil-3-butírico (AIB) **Figura 02**, além de agir como auxina, pode ser ele próprio uma forma de armazenamento de AIA, já que, por um mecanismo de oxidação que ocorre nos peroxissomos, esse composto pode se converter em AIA livre.<sup>9</sup>



Ácido indolil-3-butírico

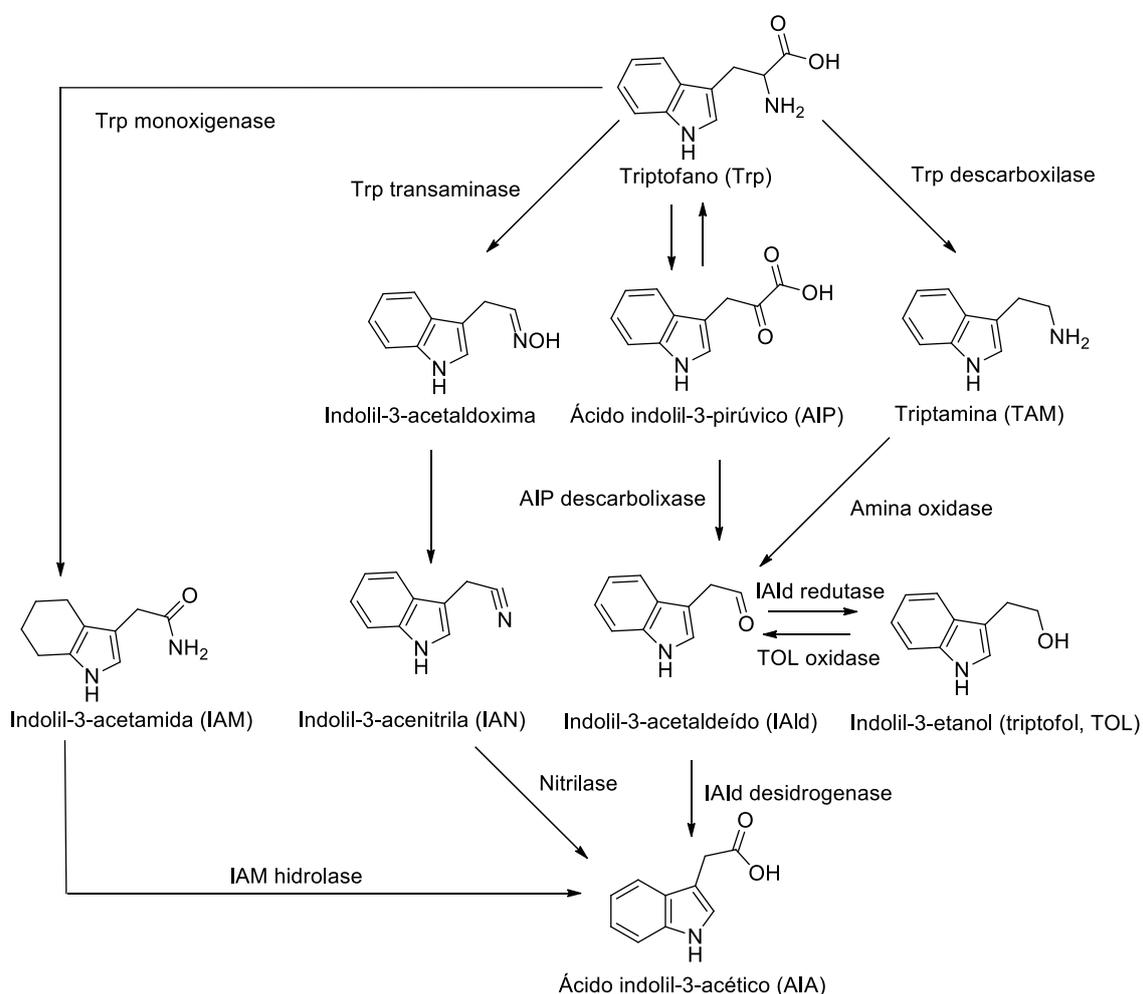
**Figura 02:** Estrutura molecular do ácido indolil-3-butírico (AIB)

A biossíntese do AIA está associada a tecidos que se dividem e crescem rapidamente, em especial nas raízes. Embora praticamente todos os tecidos vegetais pareçam capazes de produzir níveis baixos de AIA, os meristemas apicais de caules, folhas jovens e frutos jovens são os sítios principais de síntese da auxina.<sup>7</sup>

<sup>8</sup> Kerbauy, Gilberto Barbante. *Fisiologia vegetal*. Vol. 7. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, **2004**.

<sup>9</sup> Bartel B, Leclere S, Magidin M, Zolman BK. Inputs to the active indole-3-acetic acid pool: de novo synthesis, conjugate hydrolysis, and indole-3-butyric acid ~oxidation. *Plant Growth Regulation*, **2001**, 20: 198-216.

Existem muitas evidências de que o AIA é sintetizado a partir do aminoácido triptofano, possivelmente por várias rotas de conversão, **Figura 03**, na maioria das plantas, a síntese do AIA ocorre em três etapas, iniciando-se pela conversão do triptofano em ácido indolil-3-pirúvico (AIP). O segundo passo é a descarboxilação do AIP em indolil-3-acetaldeído (IAId) e, finalmente, a oxidação do IAId em AIA. Há uma outra possibilidade de síntese do AIA, na qual o triptofano seria primeiramente descarboxilado em triptamina e, em seguida, esta convertida em IAId e, depois, em AIA. Uma terceira via converteria o triptofano em indolilacetamida e, então, em AIA por meio da enzima nitrilase.<sup>6</sup>



**Figura 03:** Rotas biossintéticas de AIA dependentes de triptofano.

Foi demonstrado, também, que a via de produção do AIA pode ocorrer independentemente desse aminoácido. Essa descoberta adveio de experimentos com

plantas de milho modificados geneticamente para uma enzima que catalisa a etapa final da biossíntese do triptofano. Essa mutação necessita da adição desse aminoácido para sobreviver, entretanto, possui níveis endógenos de AIA cerca de 50 vezes superiores aqueles nas plantas selvagens.<sup>6</sup>

Há evidências indicando que certas fases do desenvolvimento vegetal, as quais necessitam temporariamente de elevadas concentrações de AIA livre, ativam a rota de síntese dependente de triptofano, como por exemplo, durante o início da embriogênese ou da germinação de sementes, enquanto que a via independente desse aminoácido predominaria durante o crescimento vegetativo.<sup>10</sup>

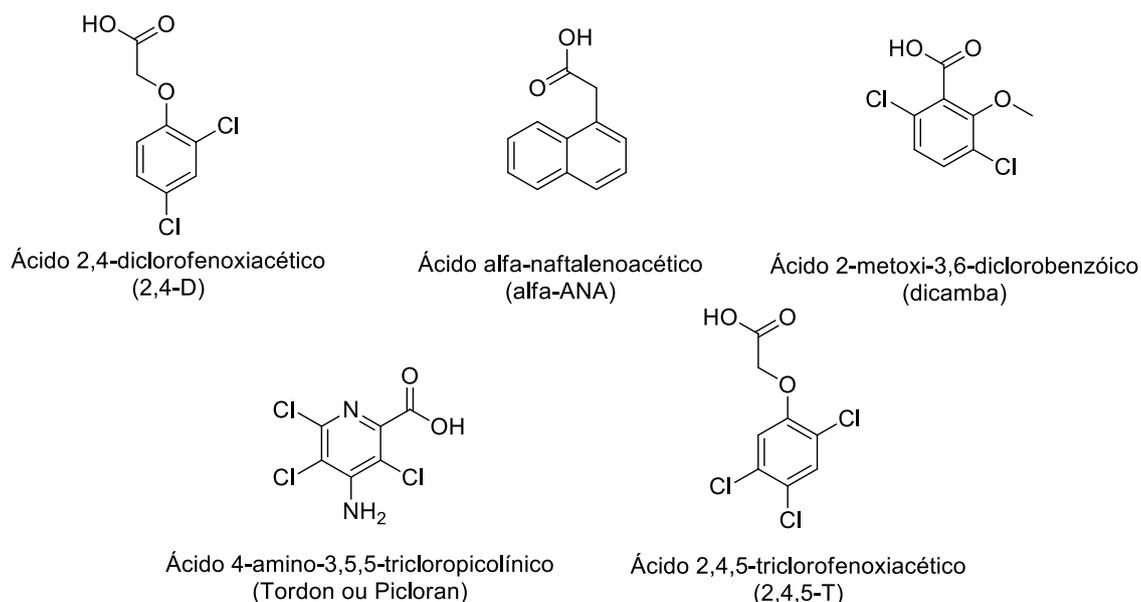
A auxina é o único hormônio vegetal transportado de forma polar de célula para célula em um modo dependente de energia. A AIA e seus análogos sintéticos são conhecidos como morfógenos, à medida que podem ser usados para induzir a formação de embriões de células somáticas e podem induzir respostas dependentes da concentração específicas em tecido-alvo.<sup>7</sup>

## Auxinas Sintéticas

Dentre as auxinas sintéticas **Figura 04**, isto é, aquelas sintetizadas em laboratórios e que causam muitas respostas fisiológicas comuns ao AIA, encontram-se o ácido  $\alpha$ -naftalenoacético ( $\alpha$ -ANA), o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), o ácido 2,4,5-tricloro-fenoxiacético (2,4,5-T), o ácido 2-metoxi-3,6-diclorobenzóico (dicamba) e o ácido 4-amino-3,5,5-tricloropicolínico (picloram). Grande parte das auxinas sintéticas é empregada na agricultura como herbicida.<sup>6</sup>

---

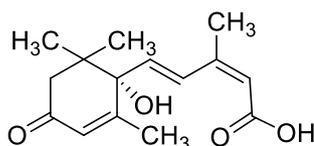
<sup>10</sup> Normanly J, Bartel B. Redundancy as a way of life – IAA metabolismo *Current Opinion in Plant Biology*, **1999**; 2:207-213.



**Figura 04:** Estrutura química de algumas auxinas sintéticas

As auxinas sintéticas, como o 2,4-D, o dicamba e o picloram, quando em concentrações adequadas, apresentam atividade herbicida, sendo amplamente empregadas para esse fim. Em baixas concentrações, induzem respostas de crescimento comparáveis ao AIA. Esses compostos são comumente empregados no controle de ervas daninhas (dicotiledôneas) em plantações de gramíneas. A utilização ampla desses herbicidas é devida ao alto grau de fitotoxicidade, custo relativamente baixo e às suas propriedades seletivas.<sup>6</sup>

Essas auxinas causam epinastia das folhas, parada do crescimento caulinar, e radicular, talvez porque a auxina induz a produção de etileno, o qual inibe o crescimento da raiz; esses dois hormônios interagem diferencialmente no tecido da raiz para controlar o crescimento. Entretanto, mesmo se a biossíntese do etileno é especificamente bloqueada, baixas concentrações ( $10^{-10}$  a  $10^{-9}$  M) de auxina promovem o crescimento das raízes intactas, ao passo que concentrações mais altas ( $10^{-6}$  M) inibem o crescimento.<sup>7</sup> Após alguns dias, podem surgir tumores, seguidos por um amolecimento e colapso do tecido. Tanto a epinastia quanto o aumento da espessura dos caules são efeitos característicos do hormônio etileno; assim, espera-se que a síntese de etileno, induzida por essas auxinas, seja o fator responsável por esses efeitos. O etileno, por sua vez, estimula a biossíntese do ácido abscísico (ABA), **Figura 05**, que se acumula primeiramente na folha e depois, é transportada para a planta.



ácido 4-oxo-2-cicloexen-1-il)-3-metil-2,4-pentanedienóico  
(Ácido abscísico)

**Figura 05:** Estrutura molecular do ácido abscísico.

O ABA inibe o crescimento por meio do fechamento estomático, limitando, portanto, a assimilação do carbono e, conseqüentemente, a produção de biomassa. Além disso, esse hormônio tem efeito inibitório sobre a divisão e alongamento celular. Ao final, o ABA, em conjunto com o etileno promove a senescência e a morte da folha e, posteriormente, do vegetal como um todo.<sup>11</sup>

O ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4D) como um herbicida auxínico, ou seja, leva a planta à morte por meio de mudanças metabólicas e bioquímicas. Ele interfere na síntese de proteínas, ácidos nucleicos e prejudica, uma vez que interrompe o floema, tecido que transporta as substâncias orgânicas pelo corpo vegetal. Provoca também um crescimento anormal das células nos tecidos causando epinastia nas folhas e caules, fazendo com que a parte superior do pecíolo cresça mais rapidamente do que a inferior.<sup>12</sup>

## Ácido Itacônico

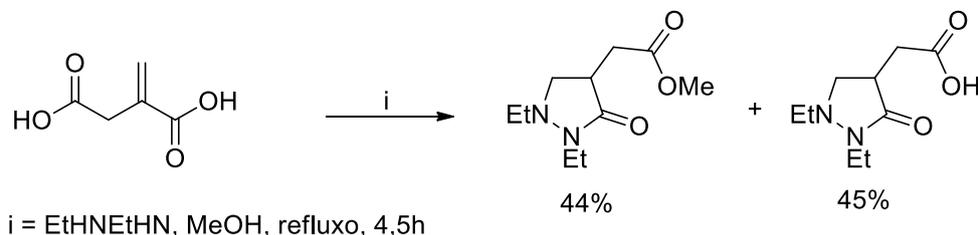
Usualmente conhecido como ácido itacônico, trata-se de um ácido dicarboxílico, sendo um sólido branco solúvel em água, etanol e acetona, anteriormente era obtido pela destilação do ácido cítrico, mas atualmente é produzido por fermentação. Desde 1960 é produzido industrialmente pela fermentação de carboidratos, como glicose ou melão, usando os fungos *Aspergillus itaconicus* ou *Aspergillus terreus*.<sup>13</sup>

<sup>11</sup> Grossmann K. Mode of action of auxin herbicides: a new ending to a long drawn out story. *Trends in Plant Science*, **2000**; 5:506-508.

<sup>12</sup> Ferreira, F.A.; Silva, A.A.; Ferreira, L.R. Mecanismos de ação de herbicidas. In: Congresso Brasileiro de Algodão, Salvador. Trabalho Técnico-Científico. Salvador: EMBRAPA, **2005**. 4 p.

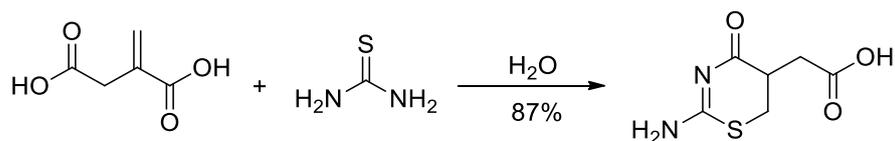
<sup>13</sup> Sheldon, Roger A. "Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art." *Green Chemistry* 16.3 **2014**: 950-963.

Kornet<sup>14</sup> obteve heterociclos com mais de um heteroátomo a partir do Ácido Itacônico reagindo com dietilhidrazina gerando a pirazolidinona e a pirazolidinona hidrolisada. **(ESQUEMA 07)**



**Esquema 07:** Reação para obtenção de pirazolidinona

Balasubramaniyan e col.<sup>15</sup> reagiram o Ácido Itacônico com tiouréia para a obtenção de 2-amino-1,3-tiazin-4-ona, obtendo compostos com bons rendimentos. **(ESQUEMA 08)**



**Esquema 08:** Reação para obtenção de 2-amino-1,3-tiazin-4-ona

Perdih e col.<sup>16</sup> sintetizam pirazolil-pirrolidionas análogas a histamina a partir do ácido itacônico, em um processo de cinco etapas. A síntese iniciou com a ciclocondensação de Ácido Itacônico com uma amina primária para a formação da 2-pirrolidionona, seguido por condensação com metil malonato de etila, utilizando 1,1-carbonildiimidazol como agente ativante em acetonitrila anidra em temperatura ambiente para a obtenção do  $\beta$ -ceto éster. Após foi feito um tratamento com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal em tolueno e em refluxo para gerar o intermediário enamino-cetona, na sequência houve a ciclização deste com metilhidrazina ou fenilhidrazina para a obtenção do pirazol-4-carboxilato. Por último foi realizado a hidrólise do éster com hidróxido de

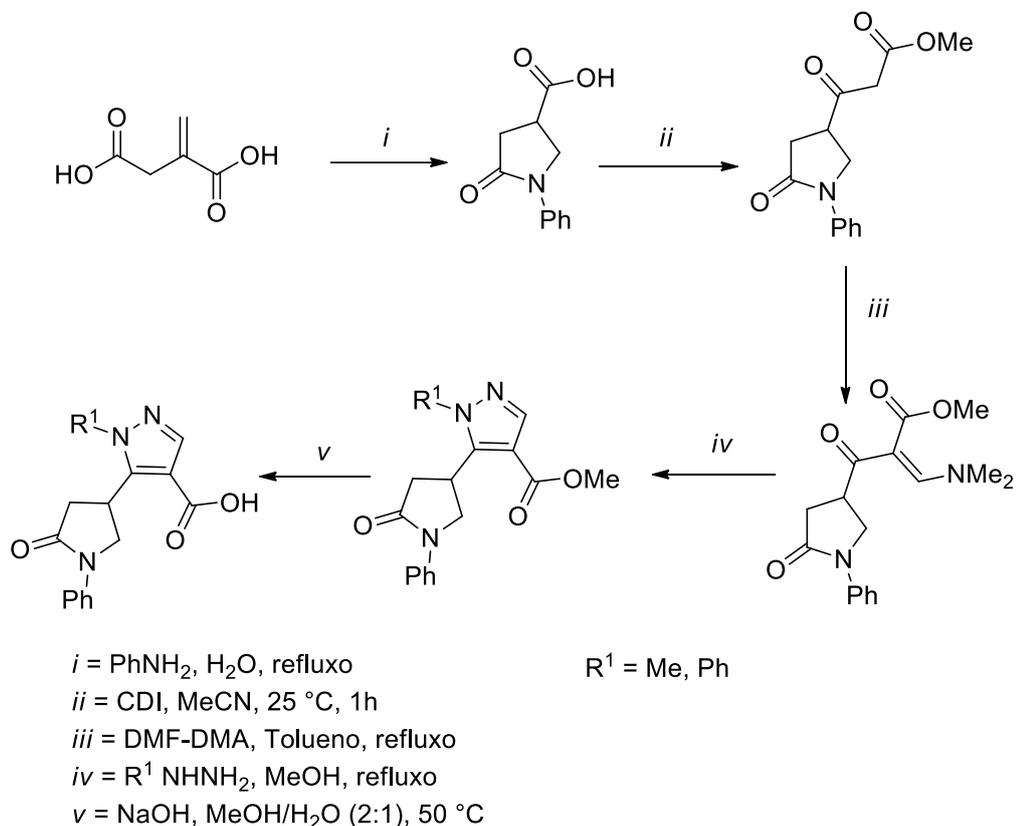
<sup>14</sup> M. J. Kornet, *Journal of pharmaceutical sciences*, **1966**, **55**, 355-357.

<sup>15</sup> P. Balasubramaniyan; M. Wani, *Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry*, **1991**, **30**, 886-888.

<sup>16</sup> A. Perdih; M. Sollner Dolenc, *Current Organic Chemistry*, **2011**, **15**, 3750-3799.

sódio em um meio metanol/água à 50 °C fornecendo o correspondente ácido carboxílico.

**(ESQUEMA 09)**

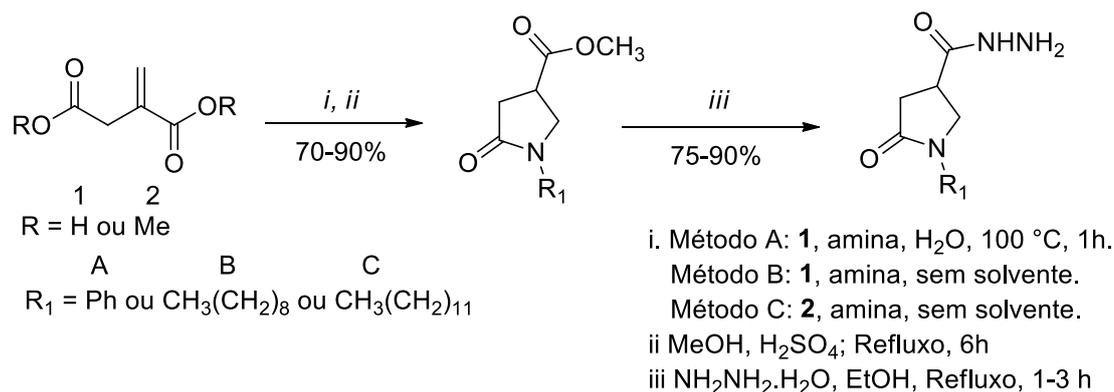


**Esquema 09:** Reação para obtenção de pirazol-pirrolidinonas

Pereira e Col.<sup>17</sup> apresentam um estudo que descreve um método eficiente para introdução de substituintes 1*H*-pirazol-4-carboxilatos, com bons rendimentos.

**(ESQUEMA 10)**

<sup>17</sup> Pereira, Bruna Á., et al. "Synthesis of diverse N-acyl-pyrazoles via cyclocondensation of hydrazides with  $\alpha$ -oxeketene dithioacetal." *Molecular diversity* 21.4 (2017): 1021-1026..



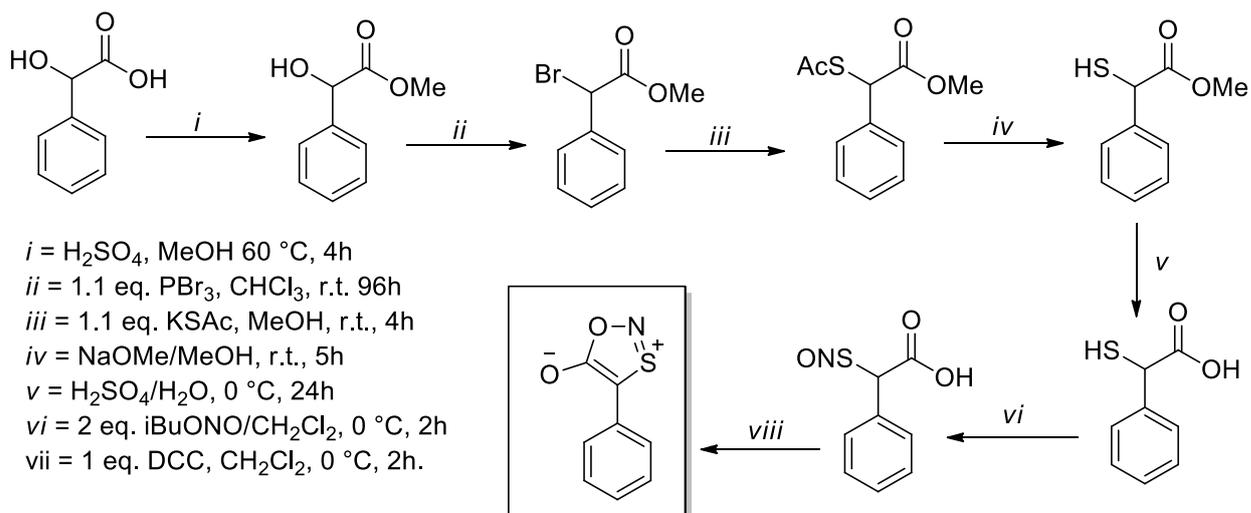
**Esquema 10:** Reação para obtenção de pirrolidina-3-hidrazida

## 2-Hidroxi-2-feniletanóico

Usualmente conhecido por ácido mandélico é um ácido carboxílico, um sólido branco, cristalino, parcialmente solúvel em água e totalmente solúvel em solventes orgânicos. Geralmente utilizado como um intermediário versátil para produtos farmacêuticos quanto um agente de resolução em processos quirais.

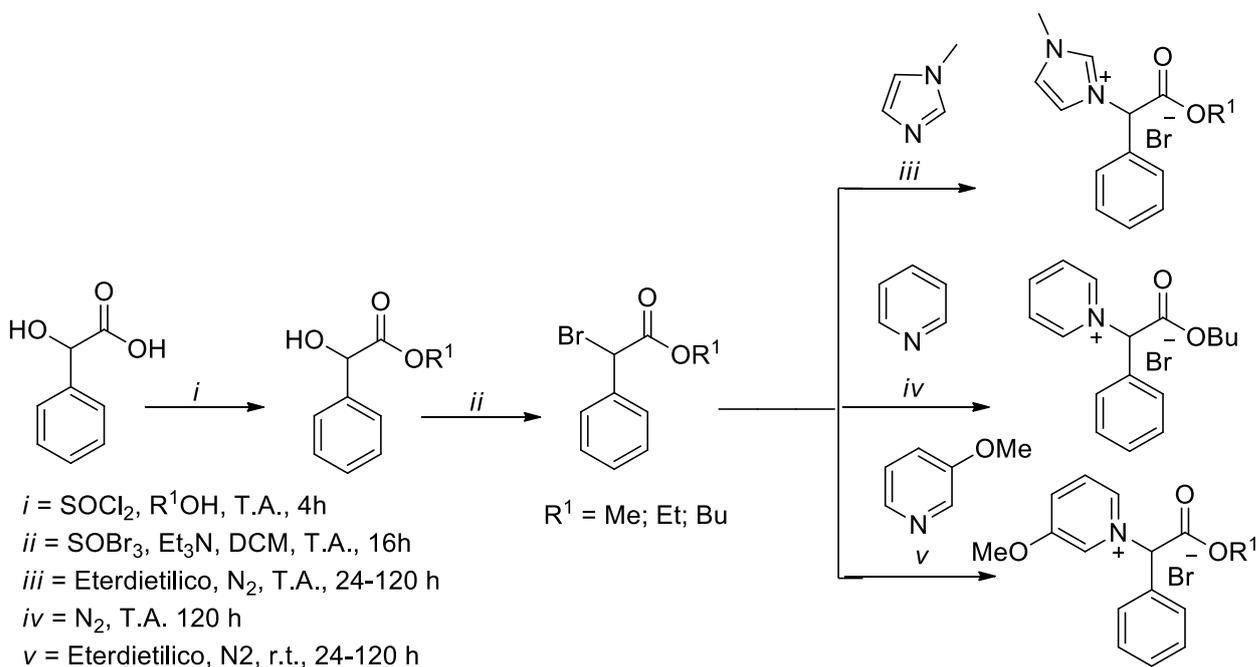
Eilertsen e Col.<sup>18</sup> partindo do ácido mandélico obtiveram 1,3,2-oxatiazolilíio-5-olatos (ozos) que representa uma interessante subclasse de S-nitrosotióis que bloqueiam a porção –SNO em um anel heterocíclico de cinco membros melhorando a estabilidade geral do composto. **(ESQUEMA 11)**

<sup>18</sup> Eilertsen, Monica, Steve M. Allin, and Russell J. Pearson. "New 4-aryl-1, 3, 2-oxathiazolium-5-olates: chemical synthesis and photochemical stability of a novel series of S-nitrosothiols." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 28.6 – **2018** : 1106-1110.



**Esquema 11:** Reação para obtenção de 1,3,2-oxatiazolilium-5-olato.

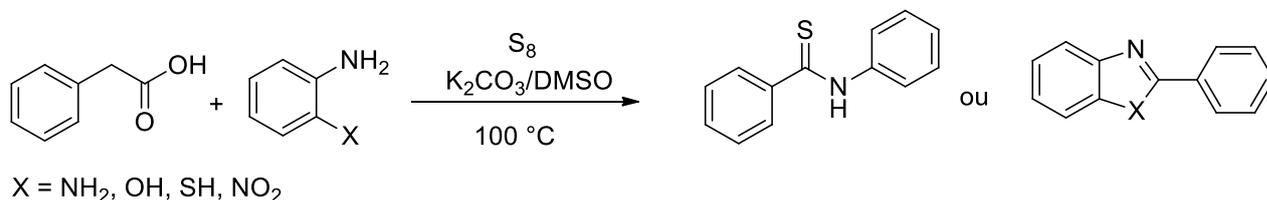
Prydderch e Col.<sup>19</sup> partindo do ácido mandélico obtiveram uma série de líquidos iônicos. **(ESQUEMA 12)**



**Esquema 12:** Reação para obtenção de diferentes Líquidos Iônicos.

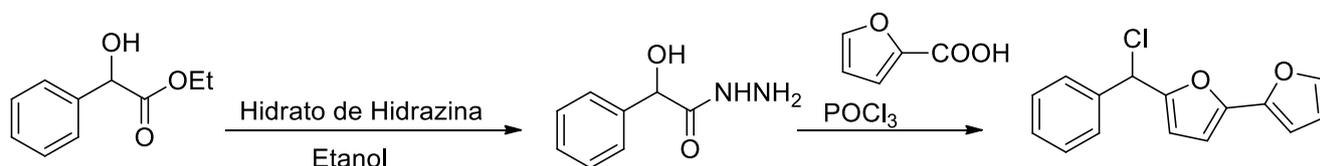
<sup>19</sup> Prydderch, Hannah, et al. "Mandelic acid derived ionic liquids: synthesis, toxicity and biodegradability." *RSC advances* 7.4 - 2017: 2115-2126.

Guntreddi e Col.<sup>20</sup> desenvolveram novas estratégias descarboxilativas para síntese de tioamidas. **(ESQUEMA 13)**



**Esquema 13:** Reação para obtenção de novas tioamidas.

Jafari e Col.<sup>21</sup> sintetizaram 1,3,4-oxadiazóis que são compostos interessantes devido aos seus valiosos efeitos biológicos, como citotóxicos, atividades antibacteriana, antifúngica e antituberculosa. **(ESQUEMA 14)**



**Esquema 14:** Reação para obtenção de 1,3,4-oxadiazóis

## Ácido 4-oxo-4-fenilbutanóico

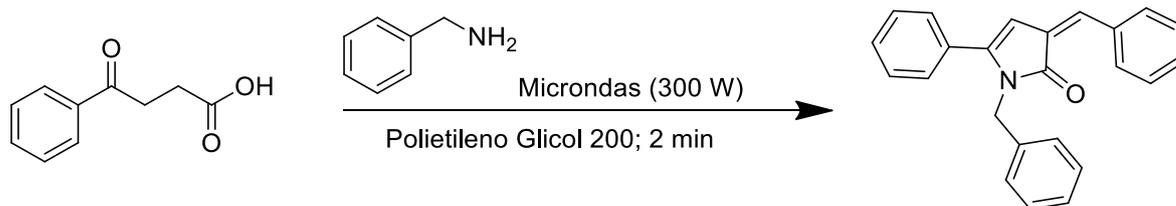
O ácido 4-oxo-4-fenilbutírico é um ácido 4-oxo-monocarboxílico que é ácido butírico, contendo substituintes oxo e fenil na posição 4, um sólido branco, cristalino, parcialmente solúvel em água e totalmente solúvel em solventes orgânicos. Ele tem uma função como hapteno (é designado a toda espécie molecular não imunogênica ao receptor), que se combina com uma macromolécula imunogênica carregadora (*carrier*) sendo capaz de licitar uma resposta imune específica no hospedeiro.

Rao e Col.<sup>22</sup> realizaram reações mediadas por micro-ondas tendo como reagentes ácidos oxobutanóicos e benzil aminas, obtendo pirrolidona. **(ESQUEMA 15)**

<sup>20</sup> Guntreddi, Tirumaleswararao, Rajeshwer Vanjari, and Krishna Nand Singh. "Decarboxylative thioamidation of arylacetic and cinnamic acids: a new approach to thioamides." *Organic letters* 16.14 **2014**: 3624-3627.

<sup>21</sup> Jafari, Elham, et al. "Synthesis and antimicrobial evaluation of some 2, 5 disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives." *Research in Pharmaceutical Sciences* 12.4 (2017): 330.

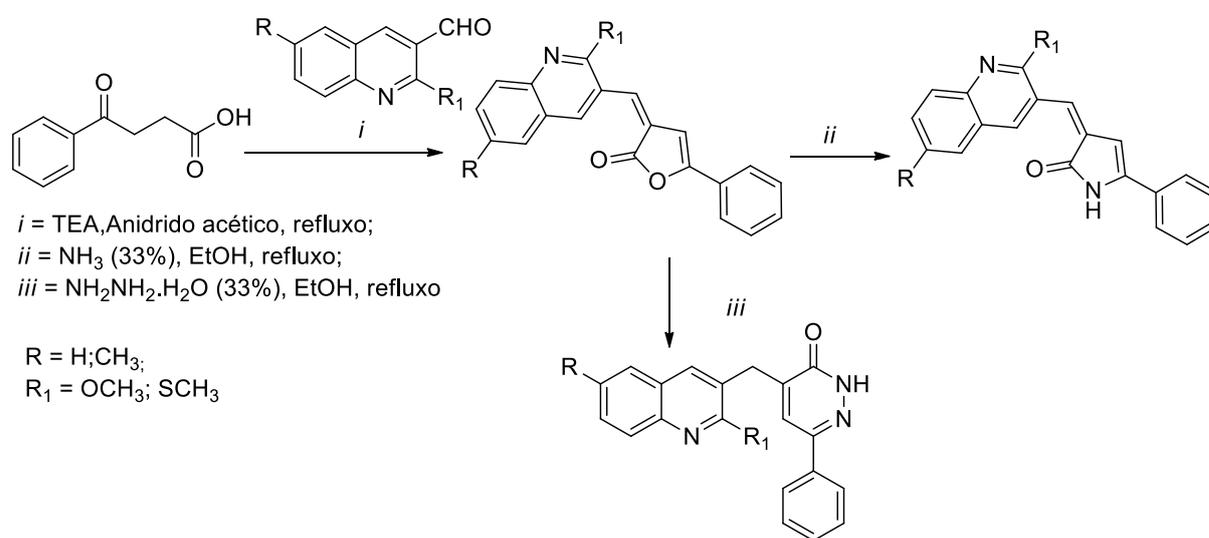
<sup>22</sup> Rao, H. Surya Prakash, et al. "Condensation of 4-aryl-4-oxobutanoic acids with benzylamines: Synthetic and structural studies on 1-arylmethyl-3-[(E)-1-arylmethylidene]-5-phenyl-2, 3-dihydro-1H-2-pyrrolones." *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 43.3 (2007): 292-297.



**Esquema 15:** Reação para obtenção de pirrolidona.

Tendo como um de seus precursores o Ácido 4-oxo-4-fenilbutanoico Abdelbaset e Col.<sup>23</sup> sintetizaram uma nova quinolonilpirrolona e derivados quinolinil piridazinona.

**(ESQUEMA 16)**

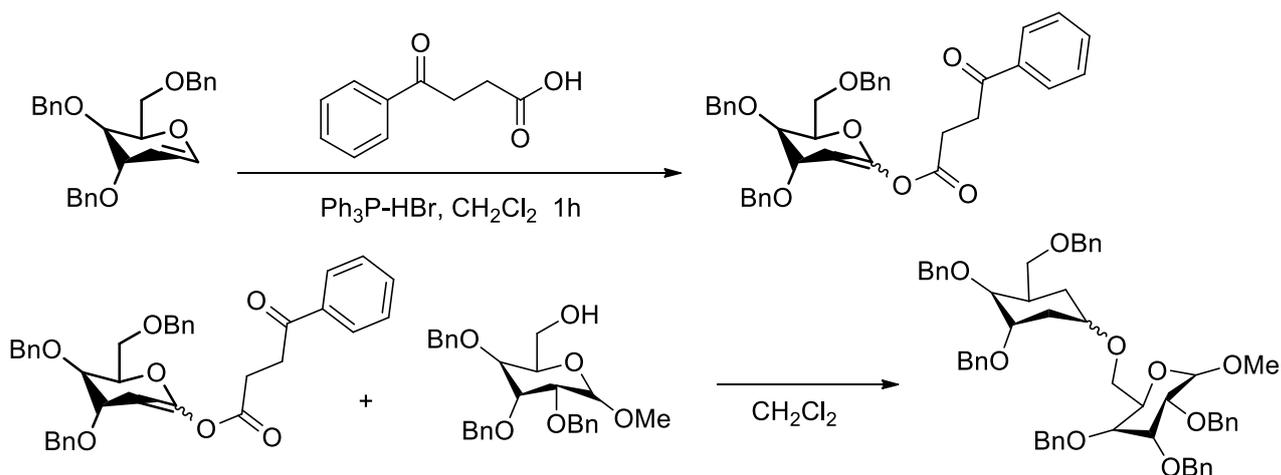


**Esquema 16:** Reação para obtenção de quinolonilpirrolona e derivados quinolinil piridazinona.

Bandi e Col.<sup>24</sup> realizaram uma síntese estereosseletiva usando 2-desoxiglicosil 3-benzoilpropionatos como novos doadores de glicosil. Esses doadores recém-desenvolvidos são facilmente sintetizados a partir de glicais simples, são estáveis à temperatura ambiente e reagem com facilidade para fornecer produtos com alta estereosseletividade. **(ESQUEMA 17)**

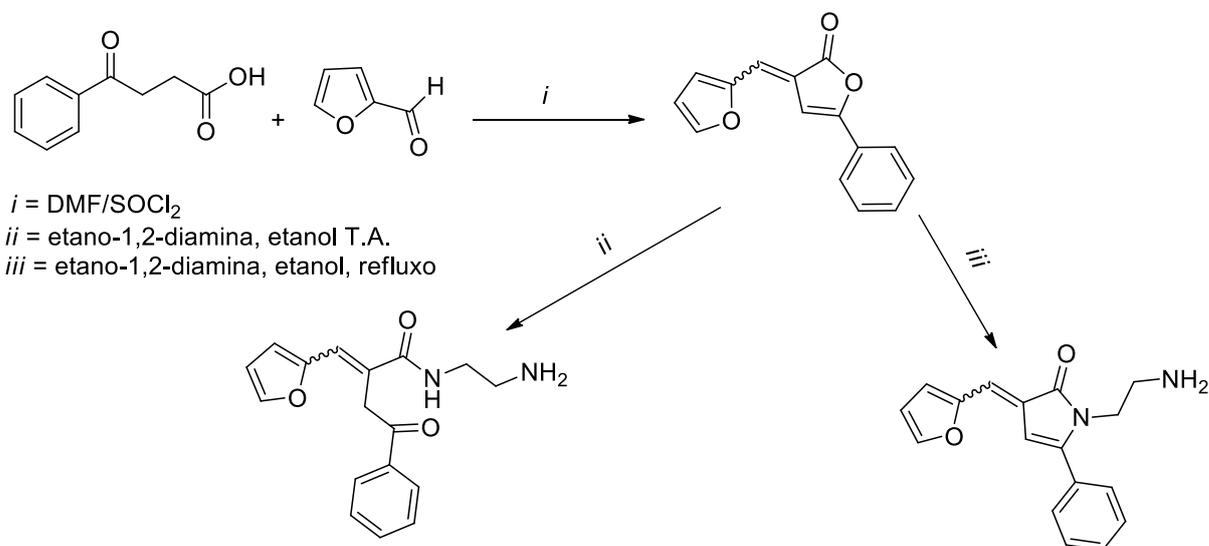
<sup>23</sup> Abdelbaset, Mahmoud S., et al. "Novel pyrrol-2 (3H)-ones and pyridazin-3 (2H)-ones carrying quinoline scaffold as anti-proliferative tubulin polymerization inhibitors." *Bioorganic chemistry* 80 **2018**: 151-163.

<sup>24</sup> Bandi, Ramakrishna, Sudharani Chalapala, and Srinivasan Chandrasekaran. "2-Deoxyglycosyl 3-benzoylpropionates as novel donors for the direct and stereoselective synthesis of 2-deoxyglycosides." *Organic & biomolecular chemistry* 16.13 **2018**: 2248-2257.



**Esquema 17:** Reação estereseletiva com o uso de 3-Benzoilpropanóico.

Ramadan e Col.<sup>25</sup> sintetizaram furil-2 (3*H*)-furanona com uma mistura de *E*- e *Z*-estereoisômeros via condensação de ácido 3-benzoilpropiônico com furan-2-carboxaldeído na presença de cloreto de tionila / N, N-dimetilformamida mistura como um agente desidratante. **(ESQUEMA 18)**



**Esquema 18:** Reação para obtenção de Furil-2(3*H*)-furanona.

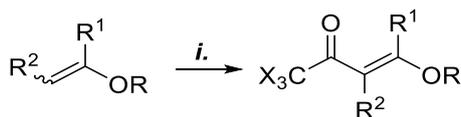
### Acilação de acetais para a obtenção de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.

Para a obtenção de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas será descrita uma rota sintética que envolve a reação de enoléteres com acilantes (anidridos e haletos de ácidos)

<sup>25</sup> Ramadan, S. K., and E. A. E. El-Helw. "Design and Synthesis of some N-Heterocycles Derived from Furyl-2 (3*H*)-Furanone." *United Journal of Chemistry* **2018**.

derivados de ácidos haloacéticos, agentes acilantes ativados, em presença de piridina.<sup>26</sup>

Inicialmente, dois grupos de pesquisa, um coordenado por Effenberger<sup>27</sup> e outro coordenado por Hojo<sup>28</sup>, descreveram inicialmente a obtenção de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas pela trialoacetilação direta de enoléteres acíclicos. **(ESQUEMA 19)**



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<i>i.</i> CX <sub>3</sub> COZ, base, 0-25°C, 4-48h.	Me	H	Me
X= F, Z= CF <sub>3</sub> COO ou	Et	H	H
X= Cl, Z= Cl	Et	Me	H
	Et	NO <sub>2</sub> -4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H
		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me

**Esquema 19:** Reação para obtenção de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas pela trialoacetilação direta de enoléteres acíclicos.

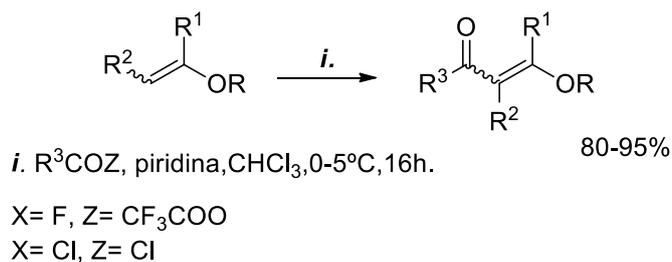
O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria, aplicou a metodologia de acilção de enoléteres comerciais, com diferentes agentes acilantes (anidrido trifluorácetico, cloreto de tricloroacetila, cloreto de dicloroacetila)<sup>29a-c</sup>, obtendo as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, em bons rendimentos. Devido as reações paralelas no grupo diclorometila, o tratamento e a purificação dos produtos da acilção de enoléteres com cloreto de dicloroacetila. **(ESQUEMA 20)**

<sup>26</sup> Flores, Alex FC, et al. "Síntese de 2-trialoacetil-cicloexanonas e-pentanonas: Um estudo comparativo dos rendimentos de reação de enoléteres, cetais e enaminas frente à trialometilacetilantes." *Química Nova* 17 **1994**: 4.

<sup>27</sup> Effenberger, Franz, et al. "Die Acylierung von Enolethern mit reaktiven Carbonsäurechloriden (Enolether; 13)." **1982**.

<sup>28</sup> Hojo, Masaru, et al. "Electrophilic Substitutions of Olefinic Hydrogens II. Acylation of Vinyl Ethers and N-Vinyl Amides." *Chemistry Letters* 5.5 **1976**: 499-502.

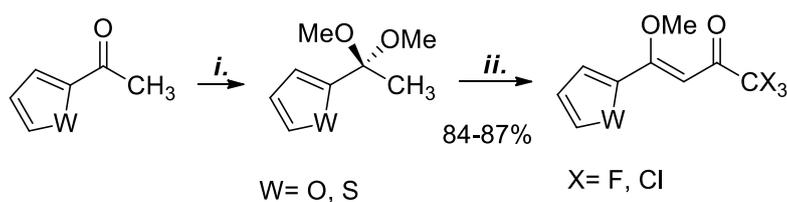
<sup>29</sup> (a) Colla, Agenor, et al. "Trihaloacetylated enol ethers-general synthetic procedure and heterocyclic ring closure reactions with hydroxylamine." *Synthesis* 1991.06 **1991**: 483-486. (b) Flores, Alex FC, et al. "Síntese de 2-trialoacetil-cicloexanonas e-pentanonas: Um estudo comparativo dos rendimentos de reação de enoléteres, cetais e enaminas frente à trialometilacetilantes." *Química Nova* 17 **1994**: 4. (c) Martins, Marcos AP, et al. "Haloacetylated enol ethers. 5 [5]. Heterocyclic ring closure reactions of  $\beta$ -alkoxyvinyl dichloromethyl ketones with hydroxylamine." *Journal of heterocyclic chemistry* 32.3 **1995**: 739-741.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	R <sup>3</sup>	Z
H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>2</sub>	Cl
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> COO
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			

**Esquema 20:** Reação para obtenção de β-alcoxivinil trialometil cetonas.

Flores e col.<sup>30</sup> demonstraram a aplicabilidade do método de acilação de acetais a partir de dimetoxicetais derivados do 2-acetiltofeno e 2-acetilfurano, produzindo 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-furil)-3-buten-2-onas e 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-onas, utilizando anidrido trifluoroacético e cloreto de tricloroacetila como agentes acilantes. Isso foi importante para demonstrar a versatilidade do método de acilação de acetais e a possibilidade de obtenção de derivados triclorometil substituídos ainda não descritos na literatura naquele momento. **(ESQUEMA 21)**



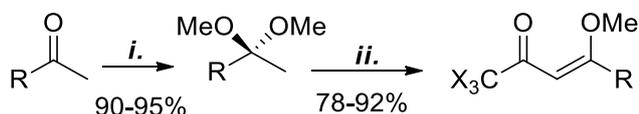
*i.* HC(OMe)<sub>3</sub>, *P*-TsOH.  
*ii.* X<sub>3</sub>CCOY, CHCl<sub>3</sub>, Piridina, 8h.

**Esquema 21:** Reação para obtenção de 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-furil)-3-buten-2-onas e 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-onas.

<sup>30</sup> Flores, Alex FC, et al. "Synthesis of 1, 1, 1-trihalo-4-methoxy-4-[2-heteroaryl]-3-buten-2-ones, the corresponding butan-1, 3-dione andazole derivatives." *Tetrahedron letters* 43.48 **2002**: 8701-8705.

Flores e col.<sup>31, 32</sup>, demonstraram a regioseletividade do processo de acilação de enoléteres gerados *in situ* a partir dos respectivos acetais, partindo de dimetoxicetais derivados de alquil metil cetonas com algumas funcionalizações.

**(ESQUEMA 22)**



*i.* HC(OMe)<sub>3</sub>, *p*-TsOH, MeOH, 8-12 h, t.a.

*ii.* Para X = F, (F<sub>3</sub>CCO)<sub>2</sub>O, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C 2 h, t.a. 8 h.

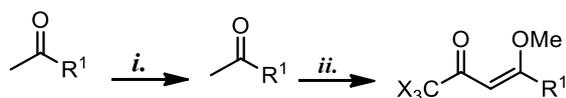
Para X = Cl, Cl<sub>3</sub>CCOCl, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C 4 h, t.a. 8 h.

X = F, Cl

R
Et
<i>n</i> -Pr
CH <sub>2</sub> (2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
CH(SMe)Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me

**Esquema 22:** Reação de acilação de enoléteres gerados *in situ*.

Continuando com o estudo sistemático de ampliação do escopo do método de acilação de acetais na obtenção de β-alcoxivinil trialometil cetonas, Flores e col.<sup>27,28</sup> obtiveram esses precursores 1,3-dieletrofilos a partir da acilação de dimetoxicetais derivados de cetonas com longas cadeias alquílicas (cadeias graxas) com anidrido trifluoroacético e cloreto de tricloroacetila. Utilizando essas metil alquil cetonas (alquen-2-onas) foram obtidos os produtos 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas. **(ESQUEMA 23)**



X = F, Cl

85-95%

*i.* HC(OCH)<sub>3</sub>, *p*-TsOH.

*ii.* Para X = F, (F<sub>3</sub>CCO)<sub>2</sub>O, piridina, CHCl<sub>3</sub>, -10 °C 20h, t.a.

Para X = Cl, Cl<sub>3</sub>CCOCl, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 30-50 °C 12h.

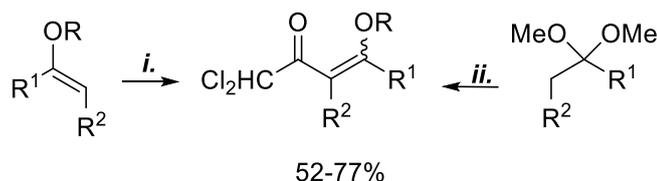
R<sup>1</sup> = *n*-hexil, *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, *n*-undecil, *n*-tridecil

**Esquema 23:** Reação para obtenção de 1,3-dieletrofilicos a partir da acilação de dimetoxicetais.

<sup>31</sup> Flores, Alex FC, et al. "From Renewable Levulinic Acid to a Diversity of 3-(Azol-3-yl) Propanoates." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 51.3 **2014**: 733-740.

<sup>32</sup> Frigo, L. M. Dissertação de Mestrado **2009**.

Guarda e col.<sup>33</sup> investigaram a capacidade do líquido iônico para promover reações de acilação, com agentes acilantes moderados ou fracos que requerem algum tipo de ativação, tais como cloretos de 1,1-dicloroacetila, benzoila e acetila. As 4-alcoxi-3-alquen-2-onas, foram obtidas utilizando líquidos iônicos na reação de acilação de enol éteres e acetal, com agentes acilantes trialometilados. **(ESQUEMA 24)**



*i.* Cl<sub>2</sub>CHC(O)Cl, Piridina, [BMIM][BF<sub>4</sub>] ou [BMIM][PF<sub>6</sub>], 0-40 °C, 3 h.

*ii.* Cl<sub>2</sub>CHC(O)Cl, Piridina, [BMIM][BF<sub>4</sub>] ou [BMIM][PF<sub>6</sub>], 0-50 °C, 6-8 h.

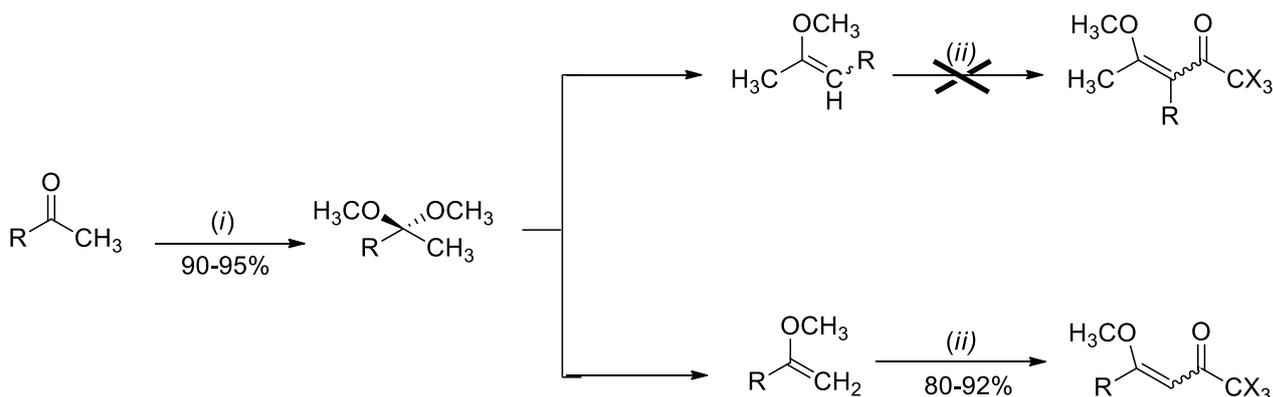
R	Et	Me	Et	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Et	Et	Et	Et	Me	Me
R <sup>1</sup>	H	Me	H	H	H	Et	Bu	i-Pr	i-Bu	Ph	Tien-2-il
R <sup>2</sup>	H	H	Me			H	H	H	H	H	H

**Esquema 24:** Reação para a investigação capacidade do líquido iônico para promover reações de acilação.

Recentemente, Bareño e Col.<sup>34</sup> apresentaram uma rota sintética eficiente para a trialoacilação regioselectiva de alquil metil cetonas substituídas e aldeídos altamente autocondensáveis. **(ESQUEMA 25)**

<sup>33</sup> Guarda, Emerson A., et al. "Enol ethers and acetals: acylation with dichloroacetyl, acetyl and benzoyl chloride in ionic liquid medium." *Tetrahedron letters* 53.2 **2012**: 170-172.

<sup>34</sup> Bareño, Valéria, et al. "An Acetal Acylation Methodology for Producing Diversity of Trihalomethyl-1, 3-dielectrophiles and 1, 2-Azole Derivatives." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 31.2 **2020**: 244-264.



(i) (a)  $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$ ,  $\text{TsOH}$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 8-12 h; (b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

(ii)  $\text{X}_3\text{CCOZ}$ , pyridine,  $\text{CHCl}_3$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 10-16 h.

$\text{Z} = \text{X}_3\text{CCO}_2, \text{Cl}$

$\text{X} = \text{F}, \text{Cl}$

a	b	c	d	e	f	g	h
R n-heptyl	n-octyl	n-nonyl	n-decyl	n-undecyl	n-tridecyl	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
i	j	k	l	m			
R $(\text{CH}_2)_2(4\text{-HOC}_6\text{H}_4)$	$(\text{CH}_2)_2(4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)$	$\text{CH}(\text{SCH}_3)\text{CH}_3$	$\text{CH}_2(2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4)$	$(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$			
n							
R $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$							

**Esquema 25:** Reações de acilação de acetal.

## A partir da ciclocondensação de $\beta$ -alcoxivinil-trifluorometil cetonas formação de trifluorometil-1H-pirazóis.

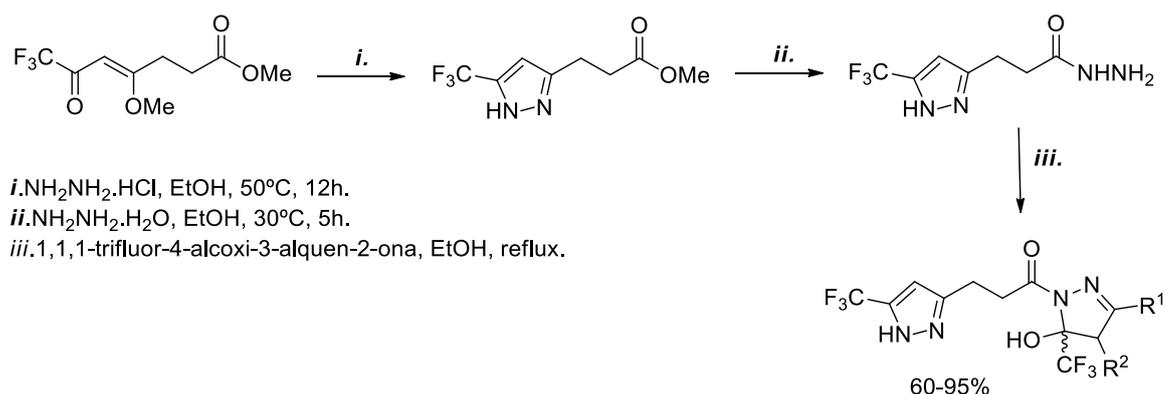
Os 1H-pirazóis de maneira geral, por terem uma relativa facilidade de síntese e um grande número de ligações polarizadas em sua estrutura, facilita a sua interação com sítios receptores biológicos. Nas últimas décadas aumentou significativamente o interesse no desenvolvimento de metodologias sintéticas para obtenção de 1H-pirazóis e os estudos de suas propriedades biológicas.<sup>35</sup>

A via sintética mais utilizada para a síntese de trifluorometil-1H-pirazóis consiste na reação de ciclocondensação do tipo [3 + 2] entre um bloco precursor trifluorometil substituído [CCC], trifluorometil-1,3-dicetona ou  $\beta$ -alcoxivinil trifluorometil cetona e uma hidrazina ou hidrazida [NN]. Assim, as reações de ciclocondensação a partir de "blocos

<sup>35</sup> Faria, Jéssica Venância, et al. "Recently reported biological activities of pyrazole compounds." *Bioorganic & medicinal chemistry* 25.21 **2017**: 5891-5903.

de construtores" fluorados representam o principal caminho sintético para a obtenção de pirazóis fluorados.<sup>36, 37</sup>

Malavolta e Col.<sup>38</sup> analisaram a versatilidade da fração 1,3-dieletrofílica para a diversificação de heterociclos na posição 3 da cadeia propanoica e a possibilidade de transformação do éster metílico em hidrazida. **(ESQUEMA 26)**



	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R <sup>1</sup>	H	Me	n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	n-C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	Ph	OEt	
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -

**Esquema 26:** Reação para a obtenção de (5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il) propanoato de metila.

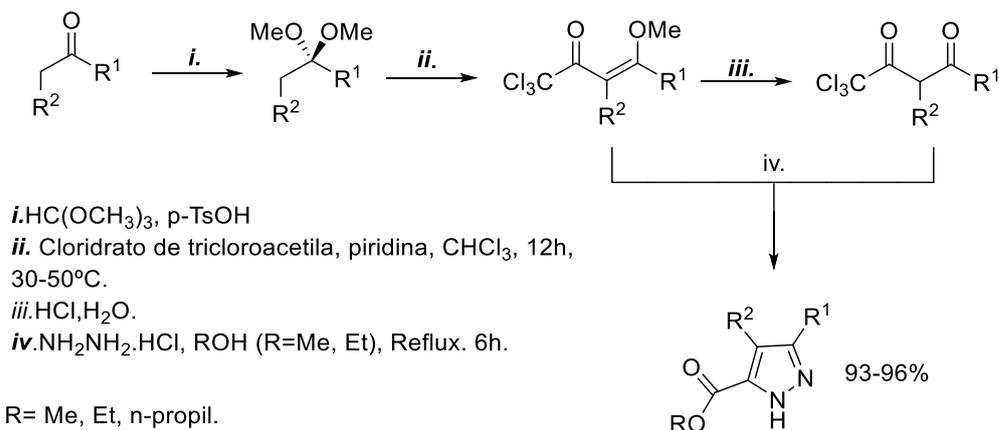
Na busca por compostos heterocíclicos pirazolinicos a partir de β-alcóxivinil trialometil cetonas, Flores e Col.<sup>39</sup> descrevem a síntese de 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-alqueno-2-onas graxas e 1,1,1-tricloro-2,4-alcadionas a partir da acilação de cetais para a obtenção de compostos 1H-pirazol-5-carboxilatos graxos. Neste trabalho os derivados pirazolinicos são obtidos através da reação de ciclização dos precursores 1,3-dieletrofilicos com cloridrato de hidrazina, proporcionando uma nova classe de ésteres graxos metílicos e etílicos. **(ESQUEMA 27)**

<sup>36</sup> Mertens, Lucas, Katharina J. Hock, and Rene M. Koenigs. "Fluoroalkyl-Substituted Diazomethanes and Their Application in a General Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolines." *Chemistry—A European Journal* 22.28 **2016**: 9542-9545.

<sup>37</sup> Lipunova, Galina N., et al. "Fluorine-containing pyrazoles and their condensed derivatives: Synthesis and biological activity." *Journal of Fluorine Chemistry* 175 **2015**: 84-109.

<sup>38</sup> Malavolta, Juliana L., et al. "Efficient synthesis of new biheterocyclic 1-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4, 5-dihydropyrazol-1-yl)-3-(6-trifluoro methylpyrimidin-4-yl)-propan-1-ones." *Journal of Fluorine Chemistry* 158 **2014**: 16-20.

<sup>39</sup> Flores, Alex FC, et al. "Synthesis of fatty trichloromethyl-β-diketones and new 1H-pyrazoles as unusual FAMES and FAEEs." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 24.12 **2013**: 2059-2065.



*i.* HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, p-TsOH

*ii.* Cloridrato de tricloroacetila, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 12h, 30-50°C.

*iii.* HCl, H<sub>2</sub>O.

*iv.* NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·HCl, ROH (R=Me, Et), Reflux. 6h.

R= Me, Et, n-propil.

R<sup>1</sup>= n-hexil, n-heptil, n-nonil, n-undecil, n-tridecil,

n-pentil, n-butyl, Et.

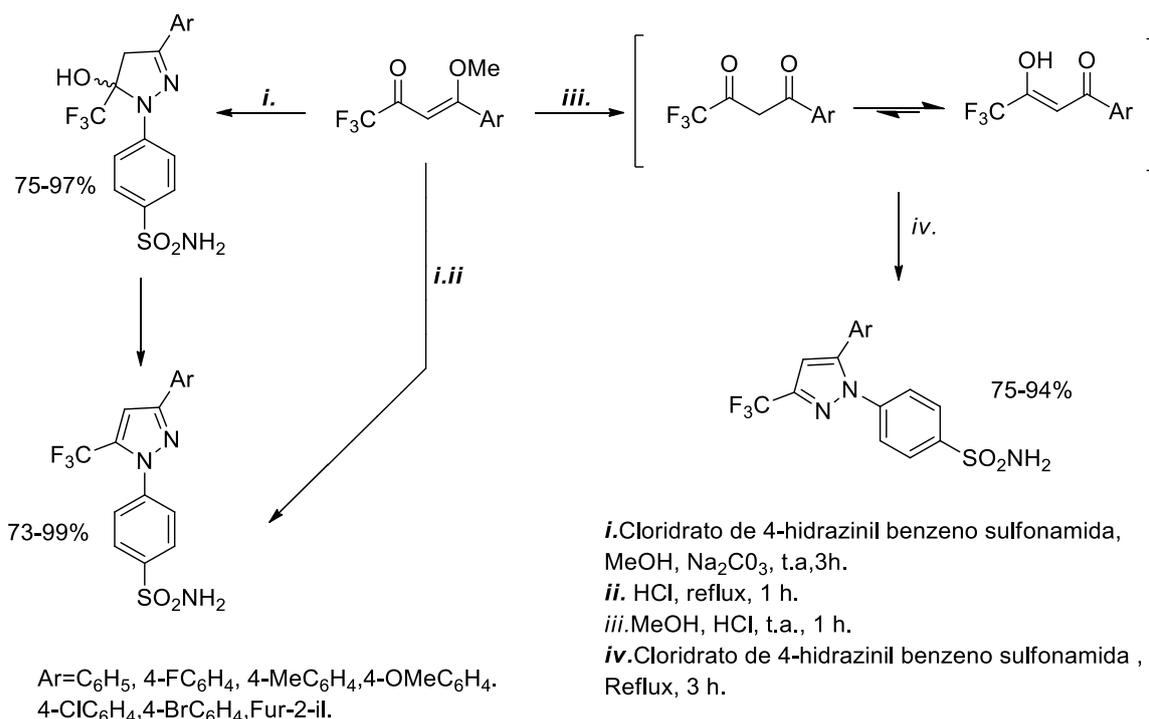
R<sup>2</sup>= H, Me, n-butyl.

**Esquema 27:** Reação para obtenção de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alken-2-onas graxas e 1,1,1- tricloro-2,4-alcadionas.

Lobo e Col.<sup>40</sup>, relataram importante contribuição a síntese de isômeros de 1,3 e 1,5 de 4-(3(5)-aril-3(5)-trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenossulfonamida bem como uma nova série de 4-(3-aril-5-hidroxi-5(trifluorometil)-4,5-diidropirazol-1-il)benzenossulfonamidas, foi a utilização do precursor 4-aril-1,1,1-trifluoro-4-metoxibut-3-en-2-onas ou 1-aril-4,4,4-trifluoro-butane-1,3-dionas ou suas formas enólicas.

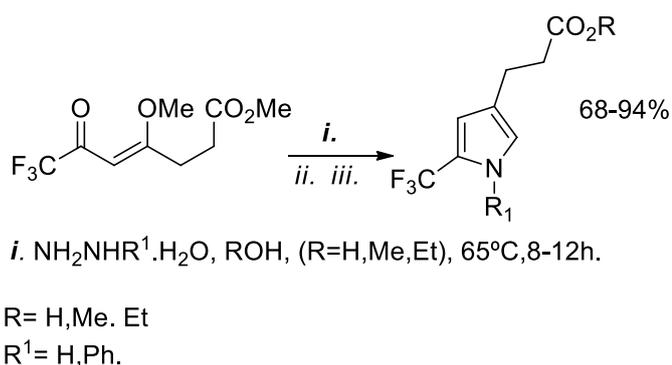
**(ESQUEMA 28)**

<sup>40</sup> Lobo, Marcio M., et al. "Regioselectively controlled synthesis of 3 (5)-(trifluoromethyl) pyrazolybenzenesulfonamides and their effects on a pathological pain model in mice." *European journal of medicinal chemistry* 102 **2015**: 143-152.



**Esquema 28:** Reação para obtenção de isômeros de 1,3 e 1,5 de 4-(3(5)-aril-3(5)-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida.

Flores e col.<sup>31</sup> descrevem a síntese de precursores 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila para a síntese de compostos azólicos pirazóis e isoxazóis. A heterociclicização dos precursores halogenados fluorados com hidrazina monohidratada e fenilhidrazina foram realizadas em diferentes solventes levando a formação de trifluorometil-1H-pirazol aromáticos. **(ESQUEMA 29)**



**Esquema 29:** Reação para obtenção de compostos azólicos, pirazóis e isoxazóis.

## A partir da ciclocondensação de $\beta$ -alcoxivinil-trifluorometil cetonas formação de oxadiazóis.

Anéis oxadiazólicos constituem uma importante classe de heterociclos por estarem presentes em um grande número de moléculas biologicamente ativas de diferentes classes farmacológicas.

Os compostos heterocíclicos que possuem um anel de cinco membros contendo um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio são chamados oxadiazóis. Na literatura mais antiga eram denominados de furadiazóis, devido à sua semelhança estrutural com anéis furano, sendo considerados derivados deste pela substituição de dois grupos metileno por dois átomos de nitrogênio.<sup>41</sup>

Os anéis oxadiazóis são também denominados como 'Azoximas' para (1,2,4-oxadiazol), 'furazano' para (1-2-5-oxadiazol) ganharam aceitação, como consequência, a literatura apresenta uma multiplicidade de nomes para esta molécula. Entre estes aparecem ainda, nomes como "Oxibiazol", "Diazoxol", "Furo(*bb*)diazol e "Biozol". O nome sistemático de 1,3,4-oxadiazol tornou-se progressivamente prevalente e hoje é utilizado exclusivamente.<sup>42</sup>

As rotas sintéticas clássicas para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis envolvem reações de condensação intermolecular seguidas por ciclização.<sup>43</sup> Os métodos mais comumente utilizados para a síntese destes compostos são a ciclodeidratação de 1,2-diacilhidrazinas com vários agentes de acoplamento (cloreto de tionila,<sup>44</sup> ácido sulfúrico,<sup>45</sup> oxocloreto de fósforo,<sup>46</sup> pentóxido de fósforo,<sup>47</sup> trifenilfosfina,<sup>48</sup> cloreto de tosila<sup>49</sup>), oxidação de *N*-acilidrazonas com diferentes agentes oxidantes, ciclização de tiosemicarbazidas, reação direta de cloretos de acila ou ácidos carboxílicos com

<sup>41</sup> Abadi, A. H.; Eissa, A. A.; Hassan, G. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 838

<sup>42</sup> Sharma, S.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R. *Der Pharma Chemica* **2010**, *2*, 253

<sup>43</sup> Kumar, K. A.; Jayaroopa, P.; Kumar, G. V. *Chem. Tech.* **2012**, *4*, 1782.

<sup>44</sup> Sharma, S.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 689

<sup>45</sup> He, D. -H.; Zhu, Y. -C.; Yang, Z. -R.; Hu, A. -X.; Cao, G. *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 1

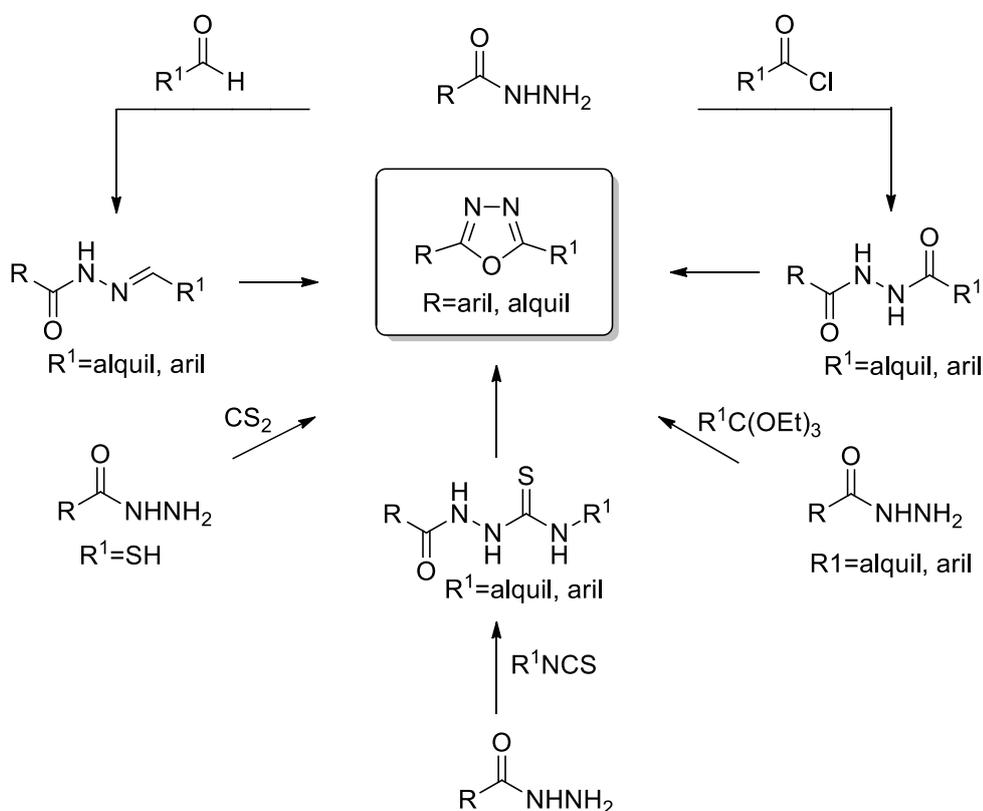
<sup>46</sup> Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 437.

<sup>47</sup> Dumciute, J.; Martynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S.; Dekimpe, N.; Sanckus, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3309.

<sup>48</sup> Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.

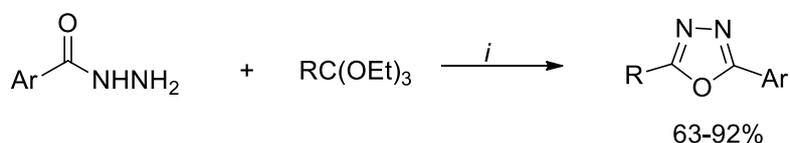
<sup>49</sup> Zarudnitskii, E. V.; Pervak, I. I.; Merkulov, A. S.; Yurchenko, A. A.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10431.

hidrazidas ou hidrazidas ácidas<sup>50</sup>, e reações entre hidrazidas com ortoésteres, bem como com dissulfeto de carbono na presença de bases (**Esquema 30**).<sup>51</sup>



**Esquema 30:** Possibilidades para síntese de oxadiazóis.

Em 1955, Ainsworth<sup>50</sup> preparou 2-aril-1,3,4-oxadiazóis com bons rendimentos (63-92%), a partir da condensação de uma hidrazida aromática com excesso de ortoformiato de trietila (**Esquema 31**).



*i* = refluxo, 16h

Ar = Ph, 2-OMePh, 4-CIPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 1-naftila, 4-piridila, 3-piridila, 2-quinolila

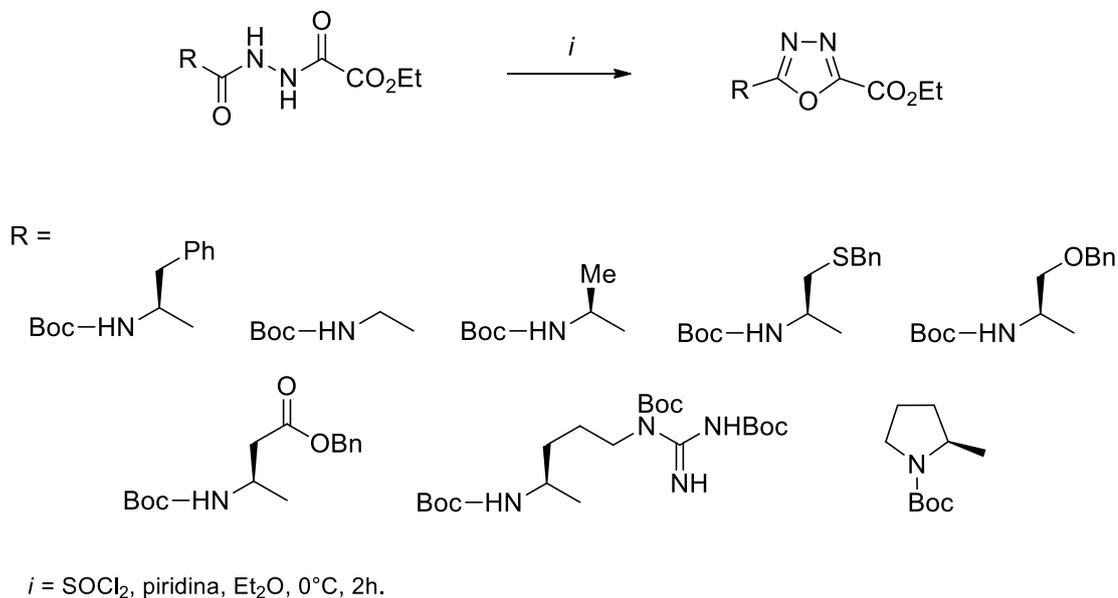
R = H, Me, Et

**Esquema 31:** Síntese dos compostos 2-aril-1,3,4-oxadiazóis.

<sup>50</sup> Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1148.

<sup>51</sup> Li, Z.; Zhan, P.; Liu, X. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1130

Em 1995, Borg e col.<sup>52</sup> publicaram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos através da reação de ciclização de diacilidrazinas derivadas de aminoácidos protegidos, utilizando cloreto de tionila (**Esquema 32**).



**Esquema 32:** Síntese de 1,3,4-oxadiazóis-2,5-dissubstituídos.

## Docking – Acoplamento Molecular.

O *Docking*, também conhecida como Acoplamento Molecular e/ou Docagem Molecular, é um método que prevê a orientação preferencial de uma molécula a uma outra, quando ligados entre si para formar um complexo estável. Encaixar compostos pequenos, principalmente orgânicos, em proteínas é relevante para a compreensão de processos biológicos e projetar novos compostos. As interações entre as biomoléculas são fundamentais para todos os processos biológicos. Usando essas interações, organismos vivos mantêm complexos regulatórios e metabólicos redes de interação que juntas constituem os processos da vida. Trabalho experimental e simulação computacional e análise são as principais ferramentas científicas para a compreensão

<sup>52</sup> Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112.

desses processos e para encontrar moléculas que podem ser utilizados como substâncias bioativas para modificar e/ou controlar eles.<sup>53</sup>

Métodos computacionais, aplicados nas fases iniciais do processo de design de novos compostos, usam a tecnologia atual para fornecerem informações valiosas sobre a compreensão dos sistemas químicos de uma maneira virtual, complementando análise experimental. *Docking* molecular é um método *in silico* empregado para prever modos de ligação de pequenas compostos ou macromoléculas em contato com um receptor e para prever suas interações moleculares.<sup>54</sup>

Simulações de acoplamento de proteína-ligante são de interesse central para o projeto de novos compostos auxiliado por computador. *Docking* também é de importância fundamental para compreender a base estrutural para a afinidade de ligação proteína-ligante. Nas últimas décadas, vimos uma explosão no número de estruturas tridimensionais de proteína-ligante complexos disponíveis em banco de dados específicos. Essas estruturas deram mais suporte para o desenvolvimento e validação de abordagens *in silico* para abordar a ligação de pequenas moléculas a proteínas. Como resultado, nós agora temos dezenas de programas de código aberto e servidores web para realizar simulações de *Docking* molecular.<sup>55</sup>

Sartori e Col.<sup>56</sup> realizaram estudos *in silico* para identificar quais de seus compostos sintetizados teriam uma maior interação com enzima de plantas. Partindo destes estudos nosso grupo de pesquisa, fez o embasamento preliminar usando a metodologia do artigo *One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study*<sup>57</sup>, pois o mesmo apresenta o estudo da síntese de um herbicida e a sua interação com a *auxin binding protein 1* (ABP1). Usamos as comparações de energia

---

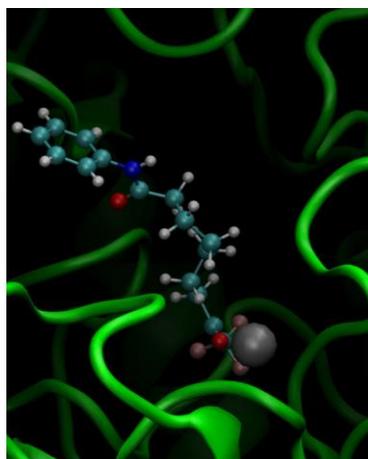
<sup>53</sup> Lengauer, Thomas, and Matthias Rarey. "Computational methods for biomolecular docking." *Current opinion in structural biology* 6.3 **1996**: 402-406.

<sup>54</sup> Santos, Lucianna HS, Rafaela S. Ferreira, and Ernesto R. Caffarena. "Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations." *Docking Screens for Drug Discovery*. Humana, New York, NY, **2019**. 13-34.

<sup>55</sup> Bitencourt-Ferreira, Gabriela, and Walter Filgueira de Azevedo. "How Docking Programs Work." *Docking Screens for Drug Discovery*. Humana, New York, NY, **2019**. 35-50.

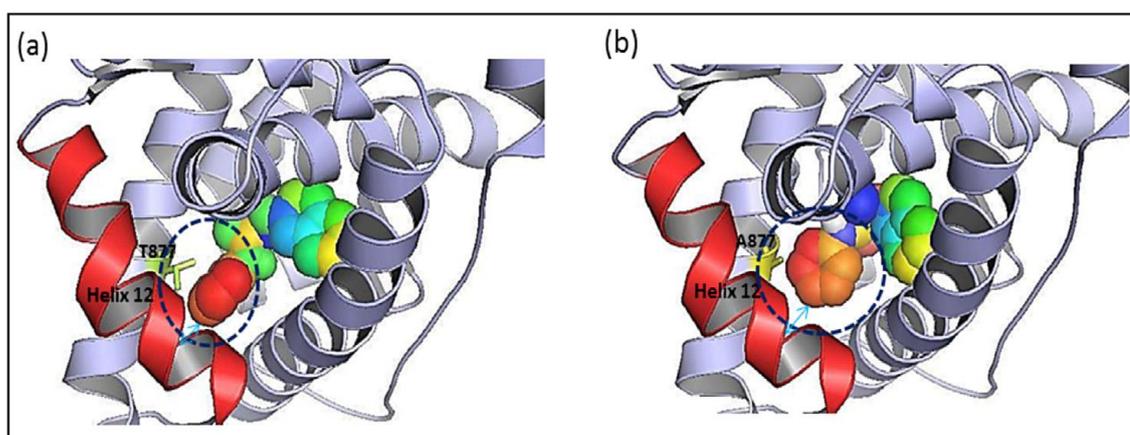
<sup>56</sup> Sartori, Suélen K., et al. "One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study." *Pest management science* 74.7 **2018**: 1637-1645.

de interação entre o alguns aminoácidos e os compostos sintetizados frente a molécula do herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4 D).



**Imagem 01:** Expansão da estrutura tridimensional do ativo local da enzima histona desacetilase da bactéria *Alcaligenaceae* (código 1GH6 no Protein Data Bank; <http://www.pdb.org>) contendo 9,9,9-trifluoro-8-oxo-N-fenilnonanamida (CF<sub>3</sub>) neste sítio ativo.

Ahmad e Col.<sup>57</sup> realizaram um estudo para examinar 608 herbicidas para avaliar seu potencial de desregulação endócrina, a triagem foi realizada com a ajuda do programa de docking.



**Imagem 02:** Pose encaixada de naproanilida no HBD de (a) WT-AR (hAR modelado) mostrando um choque estérico que pode resultar no deslocamento da hélice 12 (vermelho) levando ao comportamento antagonista (b) T877A mutante (PDB: 1I38) de AR mostrando o herbicida facilmente adaptado ao HBD maior devido à mutação de T877 para A877 (amarelo) sem choque estérico levando a comportamento agonista.

<sup>57</sup> Ahmad, Md Irshad, Afia Usman, and Masood Ahmad. "Computational study involving identification of endocrine disrupting potential of herbicides: Its implication in TDS and cancer progression in CRPC patients." *Chemosphere* 173 **2017**: 395-403.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

---

#### **Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 400: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ , largura de pulso  $90^\circ$ ,  $8,0 \mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e  $13,7$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição  $6,5$  segundos ( $^1\text{H}$ ) e  $7,6$  segundos ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral  $965$  Hz ( $^1\text{H}$ ) e  $5000$  Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de  $8 - 32$  para  $^1\text{H}$  e  $2000$  a  $20000$  para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos  $65536$  com  $65536$  com resolução digital Hz/ponto igual a  $0,677065$  e  $0,371260$ , temperatura  $300$  K. As amostras foram preparadas em tubos de  $5$  mm com concentração de aproximadamente  $0,48$  mol/L em clorofórmio deuterado ou dimetilsulfóxido deuterado. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de aproximadamente  $0,01$  ppm.

#### **Espectrometria de Massas.**

As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas na Universidade de Caxias do Sul (UCS), os pontos de fusão foram determinados usando capilares abertos em um Mod Fisatom. 431 aparelhos e não são corrigidos. Massa análise de espectro: os compostos foram dissolvidos em acetonitrila (Merck, EUA) e água desionizada ( $50\%$  (v / v) com  $0,1\%$  de ácido fórmico. Os compostos dissolvidos foram injetados individualmente na fonte ESI por meio de uma bomba de seringa (Harvard Apparatus) a uma taxa de fluxo de  $150 \mu\text{L min}^{-1}$ . ESI (+) - MS e ESI (+) - MS / MS foram adquiridos usando um espectrômetro de massa híbrido de alta resolução e alta precisão ( $5 \mu\text{L}^{-1}$ ) microTof (QTOF) (Bruker® Scientific). Condições: as voltas de cone foram ajustadas para  $+3500$  V e  $+40$  V, respectivamente, com uma temperatura de solvatação de  $100^\circ\text{C}$ . Para ESI (+) - MS / MS, a energia (entre  $5$  e  $40$  eV) para as dissociações induzidas por colisão (CID) foram otimizadas para cada componente. Os íons diagnósticos foram identificados pela comparação do ESI teórico (+) - MS / MS.

#### **Ponto de fusão.**

Para a determinação dos pontos de fusão dos compostos sintetizados foi utilizado aparelho FIZATAM MOD. 431 D.

## **Reagentes e solventes utilizados.**

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos deste trabalho foram de qualidade técnica ou p.a. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

### **Reação de síntese do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il)ácido acético (1a)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g ácido itacônico (7,686 mmols) e 1,036 g amino tetrazol monohidratado (9,992 mmols) em condições equimolares de 1:1,3, e 20 mL de ácido acético glacial, esta reação foi deixada em refluxo por 48 horas, posterior a este tempo foi evaporada o solvente e solubilizado com aquecimento em etanol, na continuidade foi levada para o congelador para ocorrer a precipitação do composto, este composto foi filtrado e posto para secar no dessecador.

### **Reação de síntese do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (1b)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g de 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] piridin-6-il) ácido acético (5,306 mmols) e 0,39 g de TCCA (ácido tricloro-isocianúrico) (1,712 mmols), em condições equimolares de 1:1/3 e 20 mL de metanol, esta reação foi deixada em agitação em temperatura ambiente por 24 horas, posterior a este tempo foi filtrado, a sua água mãe foi evaporada, e levado para bomba a vácuo para secagem.

### **Reação de síntese do composto Ácido 2-(((1H-Tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (1c)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g ácido itacônico (7,686 mmols) e 1,266 g amino tetrazol monohidratado (12,296 mmols) em condições equimolares de 1:1,6, e 20 mL de água destilada, esta reação foi deixada em refluxo por 48 horas, posterior a este tempo foi evaporada o solvente, e levado para bomba a vácuo para secagem.

### **Reação de síntese do composto metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g de 2-Hidroxi-2-feniletanóico, usualmente conhecido como ácido mandélico (6,578 mmols), 20,65 mL de metanol (6,578 mmols) tendo o papel de solvente/reagente e 0,64 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,578 mmols) em condições equimolares de 1:1:1, esta reação foi deixada em agitação e refluxo por 6 horas, posterior a este tempo o excesso de solvente é evaporado.

### **Reação de síntese do composto 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g de 2-hidroxi-2-fenilacetato (6,026 mmols), 0,88 mL de hidrazina monohidratada (18,065 mmols), 10 mL de MeOH anidro, em condições equimolares de 1:3, esta reação foi realizada em agitação e refluxo por 12 horas, posterior a este tempo o excesso de solvente é evaporado.

### **Reação de síntese do (1,3,4-oxadiazol-2-il) (fenil) metanol (2c)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (6,016 mmols), 8 mL de ortoformiato de trietila (48,14 mmols), utilizado como solvente/reagente, em condições equimolares de 1:8, esta reação foi realizada em agitação e refluxo por 12 horas, posterior a este tempo a reação foi tratada com uma solução de HCl, e 10 mL de diclorometano, separada em um funil de separação e posteriormente evaporada o diclorometano.

### **Reação de síntese do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato (3a)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g ácido benzóico (5,612 mmols), 1,846 mL de ortoformiato de trimetila (16,836 mmols), 10 mL de MeOH anidro, em condições equimolares de 1:3, e quantidades catalíticas de APTS (ponta de uma espátula), esta reação foi realizada em temperatura ambiente sem a incidência de luz durante 48 horas, posteriormente evaporada no rotavaporizador e bomba de vácuo.

### **Reação de síntese do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1,458 mL de anidrido trifluor acético (10,490 mmols), 5 mL de CHCl<sub>3</sub>, em um funil de adição foram adicionados 1 g de 4,4-

dimetoxi-4-fenilbutanoato (4,196 mmols), 0,844 mL de piridina (10,490 mmols), 5 mL de  $\text{CHCl}_3$ , que são gotejados em um constância de aproximadamente 4 segundos, durante o gotejamento a reação permanece em banho de gelo, após o gotejamento a reação fica uma hora em agitação, na sequencia a reação é posta em refluxo durante 24 horas, após decorrido o tempo reacional adiciona-se em um funil de destilação e coloca-se 0,1% de água acida até pH4, lava-se com água destilada 3 vezes; adiciona-se sulfato de sódio, 3 espátulas grandes; filtra-se, lava-se o papel filtro com  $\text{CHCl}_3$  e evapora-se no rotavaporizador e bomba a vácuo.

### **Reação de síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (3c)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g de 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (3,308 mmols), 0,347 de cloridrato de hidrazina (3,308 mmols), 10 mL de MeOH anidro, em condições equimolares de 1:1, esta reação foi realizada em agitação e refluxo por 24 horas, posterior a este tempo o excesso de solvente é evaporado.

### **Reação de síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (3d)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g de (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (1,144 mmols), 0,297 mL de hidrazina monohidratada (1,372 mmols), 10 mL de MeOH anidro, em condições equimolares de 1:1.2, esta reação foi realizada em agitação e refluxo por 24 horas, posterior a este tempo o excesso de solvente é evaporado.

### **Reação de síntese do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e)**

Em um balão de 25 mL foram adicionados 1 g (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (4,259 mmols), 8 mL de ortoformiato de trietila (34,07 mmols), utilizado como solvente/reagente, em condições equimolares de 1:8, esta reação foi realizada em agitação e refluxo por 12 horas, posterior a este tempo a reação

foi tratada com uma solução de HCl, e 10 mL de diclorometano, separada em um funil de separação e posteriormente evaporada o diclorometano.

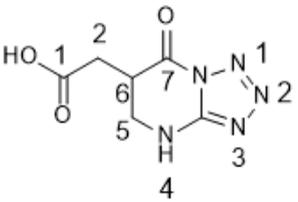
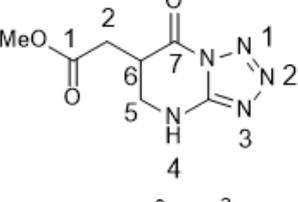
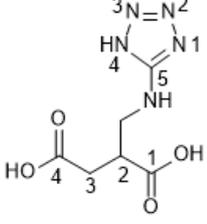
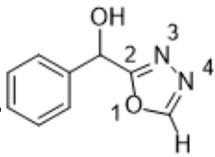
## 4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos referente aos compostos sintetizados, que foram sintetizados nesta tese. Inicialmente, serão apresentadas a sua nomenclatura e organização para futuros testes. Em seguida, serão discutidos assuntos pertinentes às metodologias de síntese adotadas, seus mecanismos e suas condições reacionais, identificação estrutural dos compostos, estudo de interação molecular (*docking*), estudo *in situ* frente a eficácia como herbicida frente à plantas eudicotiledôneas, os resultados são apresentados e organizados na forma de tabelas e esquemas com posterior discussão.

### Nomenclatura dos compostos sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e foi feita como descrita.

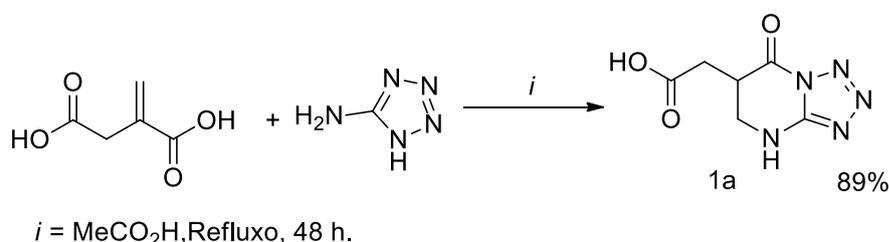
**Tabela 01:** Nomenclatura dos compostos.

Composto	Atribuição	Nomenclatura
	<b>1a</b>	ácido 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotetrazol [1,5-a]-Pirimidin-6-il)- acético
	<b>1b</b>	2- (7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila
	<b>1c</b>	ácido 2-(((1H-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico
	<b>2c</b>	(1,3,4-oxadiazol-2-il) (fenil) metanol

Composto	Atribuição	Nomenclatura
	<b>3b</b>	4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila
	<b>3c</b>	(4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il) acetato de metila
	<b>3d</b>	(4-fenil-5- (trifluorometil) -1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- acetohidrazida
	<b>3e</b>	(4-fenil-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol

## Síntese do composto ácido 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5-a]-pirimidin-6-il)- acético (1a)

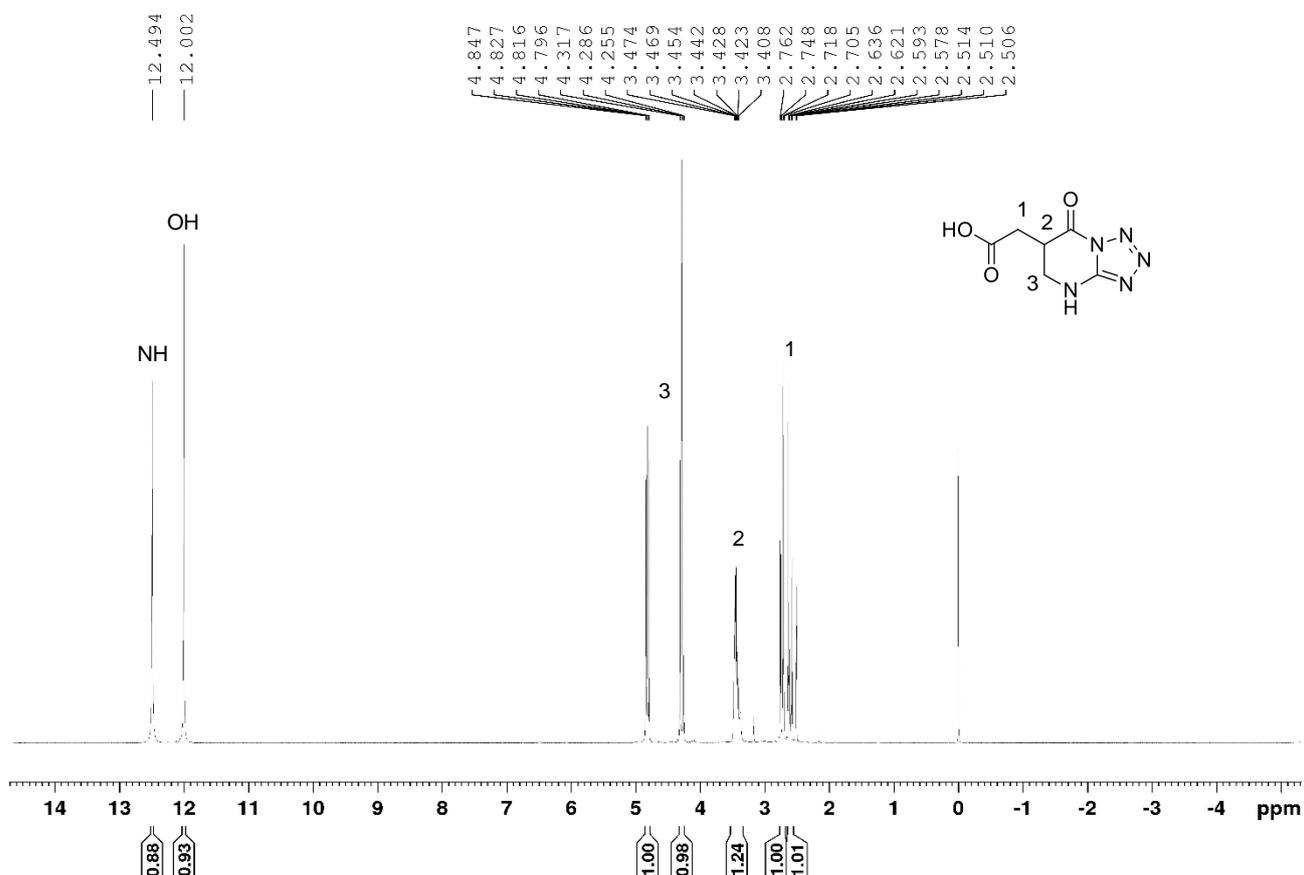
Partindo do ácido itacônico (AI), pois trata-se de um bloco construtor que tem por origem resíduos de cana de açúcar em contato com os fungos *Terraris Aspergillus Itaconus*. O AI foi posto em reação com o 2-aminotetrazol em ácido acético sob refluxo, o produto obtido foi o ácido do 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a] piridin-6-il) acético (**1a**). O composto é resultado da ciclocondensação entre o 2-aminotetrazol com a carbonila  $\alpha$  e o carbonto  $\beta$  insaturado do AI, que foi favorecida por seu meio reacional ser solvente levemente ácido. O ácido acético favoreceu a saída do grupo -OH (ligada ao carbono 1) da função carboxila favorecendo o fechamento do ciclo pirimidínico.



**Esquema 33:** Síntese para obtenção do composto ácido 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5-a] piridin-6-il) acético (**1a**).

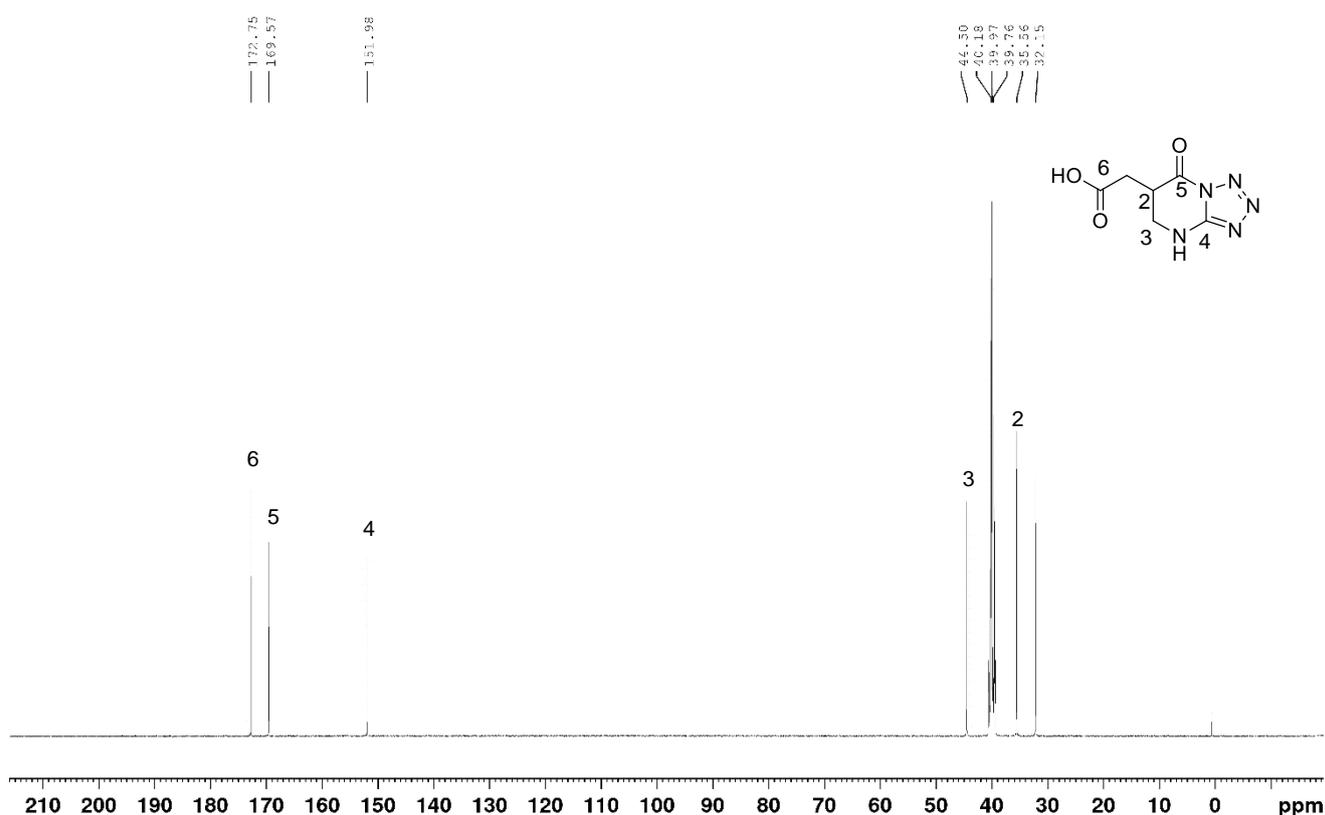
Decorrido as 48 horas de reação, o recipiente com o composto e solvente é levado para o rotaevaporizador para extração do solvente após isto, o composto é retirado do recipiente com a adição de etanol, sendo posto em um copo de beker e aquecido até a solubilização do composto, acondicionado no congelador por aproximadamente 3 dias, decorrido os 3 dias o composto é filtrado e levado para o dessecador, sendo feito o ponto de fusão com a valor de 229,7 °C.

A **Figura 06**, apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **1a** com os seguintes conjuntos de sinais: 2,61 ppm (dd) Duplo Dupleto referente a um dos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  alfa a  $\text{COOH}$ , 2,72 ppm (dd) Duplo Dupleto referente a um dos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  alfa a  $\text{COOH}$ , em 3,42 ppm um (m) Multipleteo referente ao hidrogênio do CH, em 4,28 ppm um (t) Tripleto referente a um dos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  alfa ao NH, 4,82 ppm um (dd) Duplo Dupleto referente a um dos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  alfa ao NH. Os grupos -OH e -NH aparecem respectivamente em 12 ppm e 12,49 ppm.



**Figura 06:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetrahidrotetrazol [1,5-a]-Piridin-6-il) Acético (**1a**) (DMSO, 400 MHz).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **1a** é apresentado na **Figura 07**, em 32,0 ppm está o sinal do  $\text{CH}_2$ , em 35,2 ppm está o sinal do carbono  $\alpha$  a carbonila pertencente ao ciclo, em 44,5 ppm está o sinal do carbono  $\text{CH}_2$  pertencente ao ciclo, em 151,9 ppm está o sinal do carbono pertencente ao tetrazolo, em 169,7 ppm está o sinal do carbono da carbonila do ciclo e em 172,7 ppm está o sinal do carbono da carbonila do ácido carboxílico.



**Figura 07:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C do Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetrahidrotetrazol [1,5-a]-Piridin-6-il) Acético (1a) (DMSO, 100 MHz).

## Síntese do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-Tetrahidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) Acetato de Metila (1b).

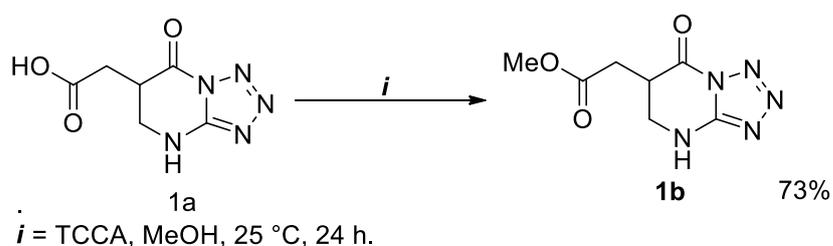
Na continuidade dos estudos foi realizado a esterificação de compostos com a utilização do ácido tricloro-isocianúrico (TCCA), uma *N*-cloroamina orgânica empregada como método de desinfecção de água de piscinas e de água para abastecimento público. Do ponto de vista da química limpa, no que diz respeito à economia atômica, a utilização do TCCA também se mostra bastante vantajosa quando comparada a diversos análogos *N*-clorados<sup>58</sup> (tais como 1,3-dicloro-5,5-dimetil-hidantoína, *N*-cloro-succinimida), pois ele é capaz de transferir até 45,5% de sua massa, um valor bem superior ao dos seus análogos.

<sup>58</sup> V. Kumar and M. P. Kaushik, *Synlett*, **2007**, 2937-2951.

Em 1992, Hiegel e Nalbandy<sup>59</sup> relataram uma descrição mais detalhada ao estudar o uso de TCCA para a oxidação de álcoois. Eles estudaram a oxidação de álcoois secundários em acetona com TCCA e piridina como base para eliminar a liberação ácido clorídrico.

Neste sentido realizou-se uma otimização em que chegou a quantidade de 1/3 de TCCA referente a proporção do composto a ser esterificado, sendo o MeOH solvente/reagente, em temperatura ambiente por 24 horas, com 73% de rendimentos.

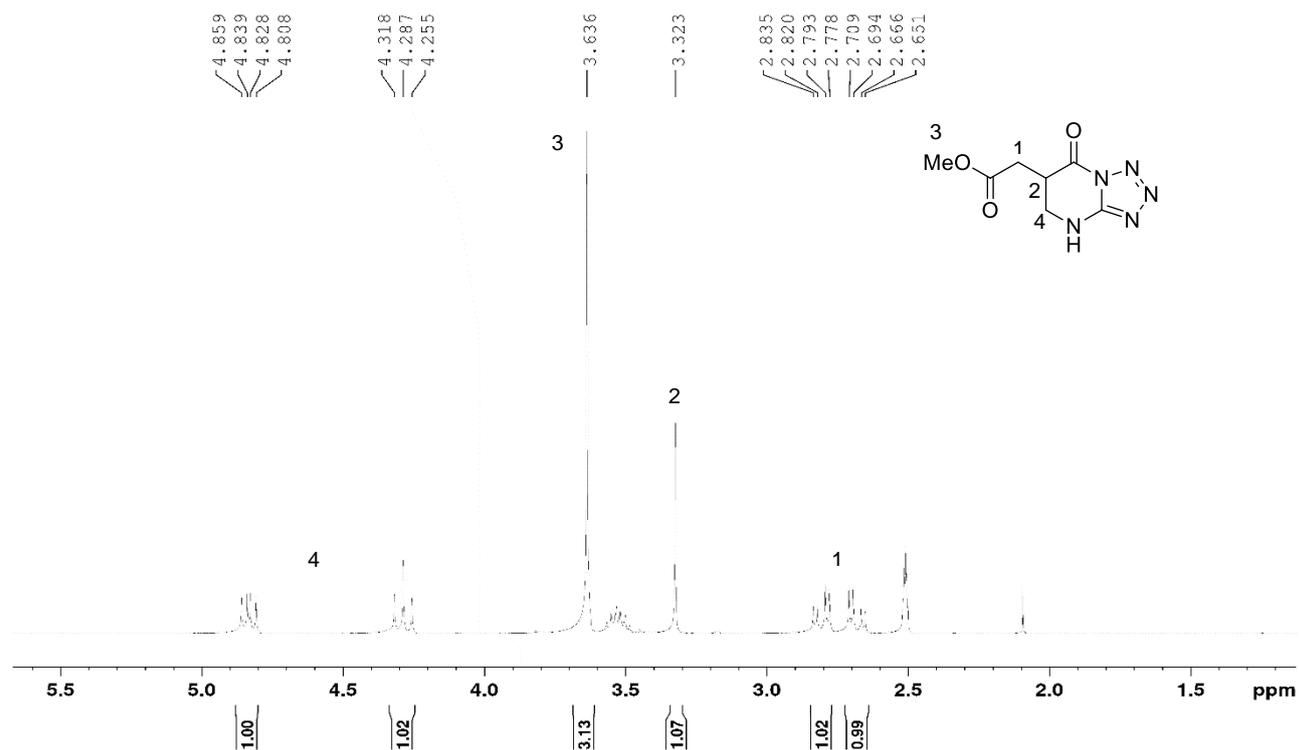
Após decorrido as 24 horas, o composto é filtrado para retirar o ácido cianúrico, composto sólido, formado na reação, posteriormente é levado para o rotaevaporizador para retirar o solvente.



**Esquema 34:** Síntese para obtenção do composto 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (1b).

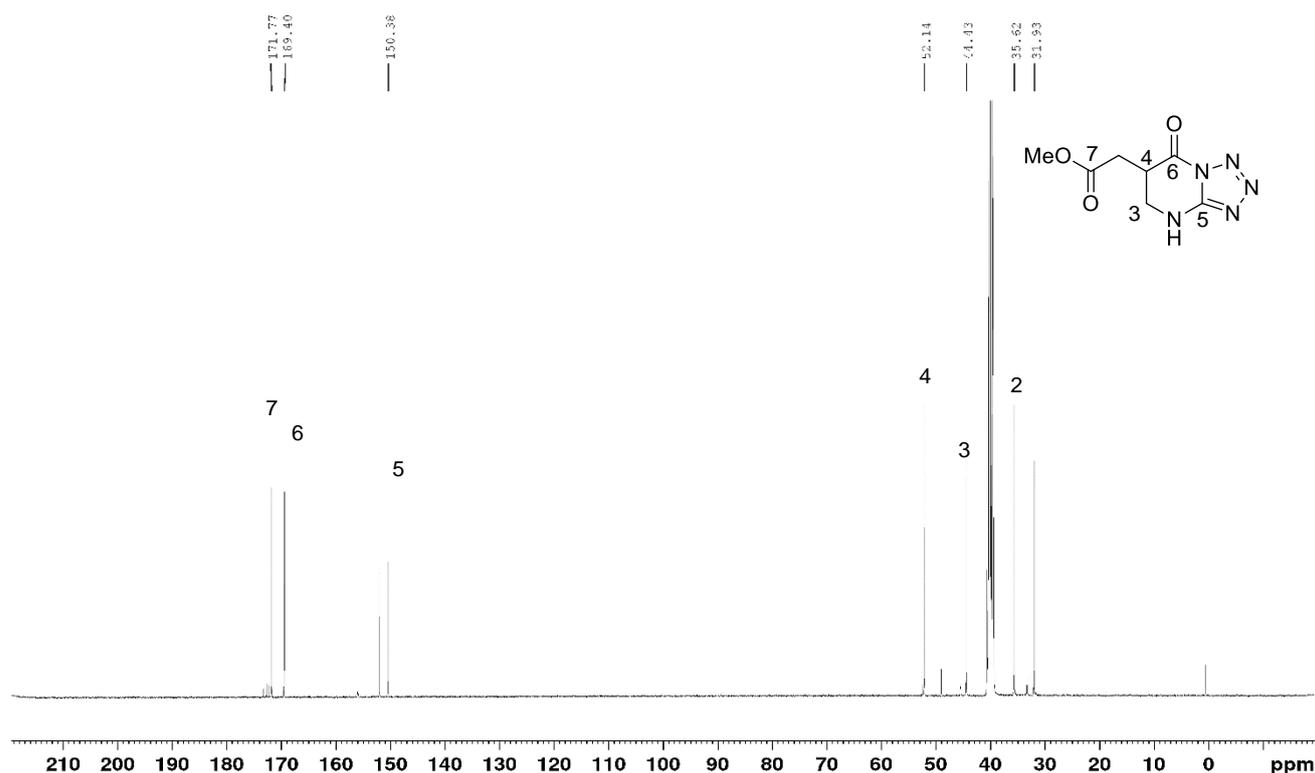
O espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **1b**, **Figura 08**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em aproximadamente 2,64 ppm (dd) são Duplo Dubletos referente à um dos hidrogênios do CH<sub>2</sub> α a carbonila da função ester, em 2,84 ppm (dd) são Duplo Dupletos referente ao outro hidrogênio do CH<sub>2</sub> α a carbonila do ester, os sinais de, em 3,32 ppm (t) tripleto referente ao sinal do H α a carbonila do ciclo, em 3,63 ppm (t) um tripleto referente a CH<sub>3</sub>, em 4,24 à 4,32 ppm (m) multipletos e 4,80 à 4,87 ppm (m) multipletos referentes ao CH<sub>2</sub> do ciclo.

<sup>59</sup> G. A. Hiegel and M. Nalbandy, *Synthetic communications*, **1992**, 22, 1589-1595.



**Figura 08:** Expansão do espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**), (DMSO, 400MHz).

A **Figura 09**, apresenta o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **1b**. Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 31,9 ppm referente ao  $\text{CH}_3$ , em 35,6 ppm referente ao  $\text{CH}_2$   $\alpha$  a carbonila da função ester, em 44,4 ppm referente ao  $\text{CH}_2$  do ciclo, em 52,1 ppm referente ao CH do ciclo, em 150,4 ppm referente ao carbono (C5) pertencente ao tetrazolo, em 169,4 ppm referente a carbonila (C6) do ciclo e em 171,8 ppm referente a carbonila (C7) da função ester.



**Figura 09.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 2- (7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**) (DMSO, 100 MHz).

## Síntese do composto ácido 2-(((1H-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (**1c**).

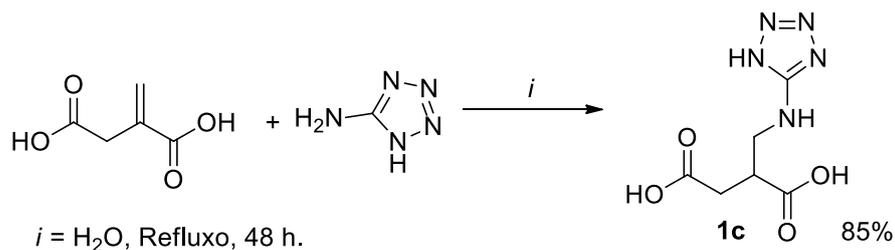
Buscou-se, desenvolver metodologias mais verdes, usando como solvente água, ácido acético e álcoois. Esses solventes são os mais indicados e utilizados em metodologias sintéticas verdes.<sup>60, 61, 62</sup> Quando o ácido itacônico foi reagido como 2-aminotetrazol em água, o produto obtido foi o ácido 2-(((1H-tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (**1c**), resultante da adição do 2-aminotetrazol à dupla ligação e consequente redução dessa mesma ligação.

O composto é obtido em temperatura de refluxo, sendo utilizada água como solvente, em uma proporção de reagentes de 1/1,3, mantendo a reação por 48 horas.

<sup>60</sup> Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Third Edition, **2003**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

<sup>61</sup> Prat, D.; Hayler, J.; Well, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546-4551.

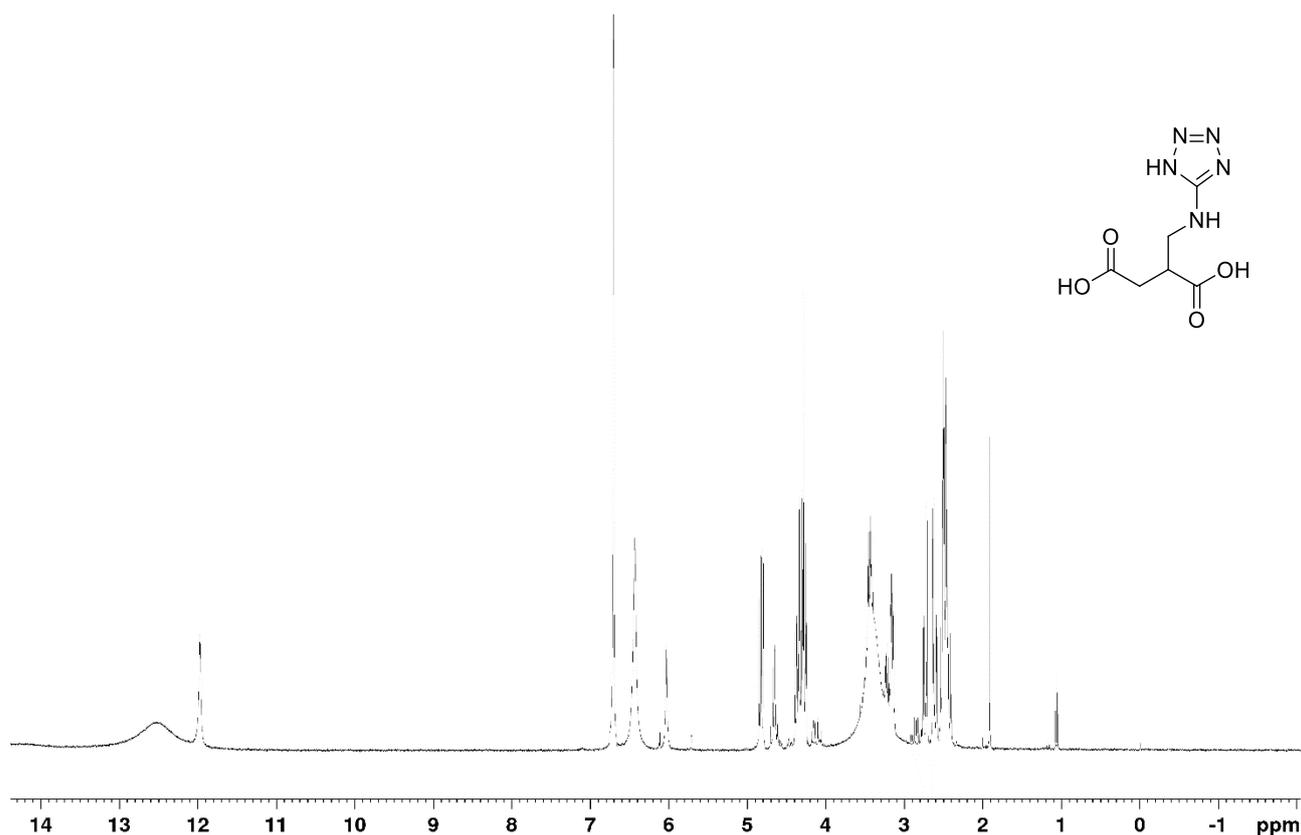
<sup>62</sup> Prat, D.; Well, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; MeElroy, R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 288-296.



**Esquema 35:** Síntese para obtenção do composto Ácido 2-(((1H-Tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (C).

Após decorrido o tempo de reação o recipiente com o composto é levado ao rotaevaporizador e posteriormente a bomba de vácuo para retirar o solvente e armazenado em local com pouca umidade.

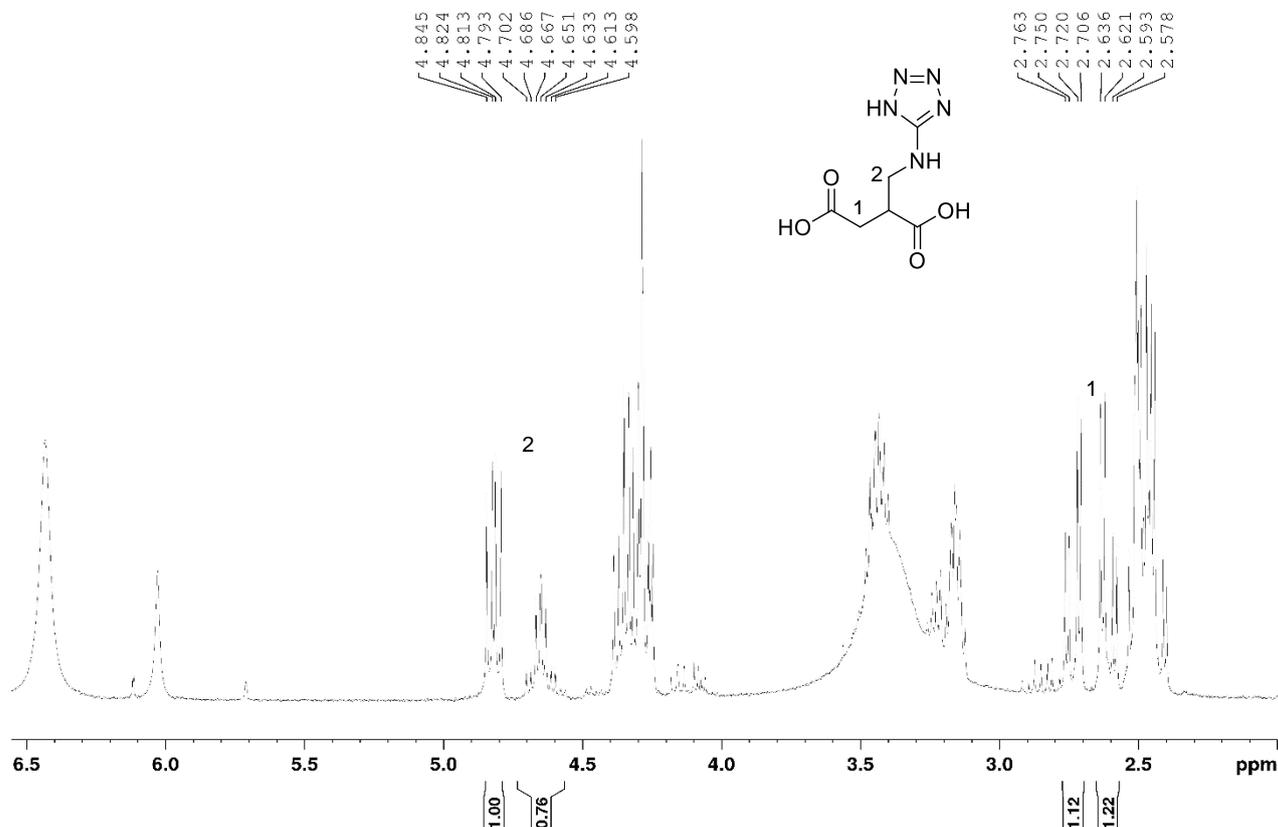
Como pode ser observado nas **Figuras 10** o espectro de  $^1\text{H}$  do composto **1c** mostra um conjunto de sinais complexo.



**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Ácido 2-(((1H-Tetrazol-5-il) Amino) Metil) Succínico (**1c**), (DMSO, 400 MHz).

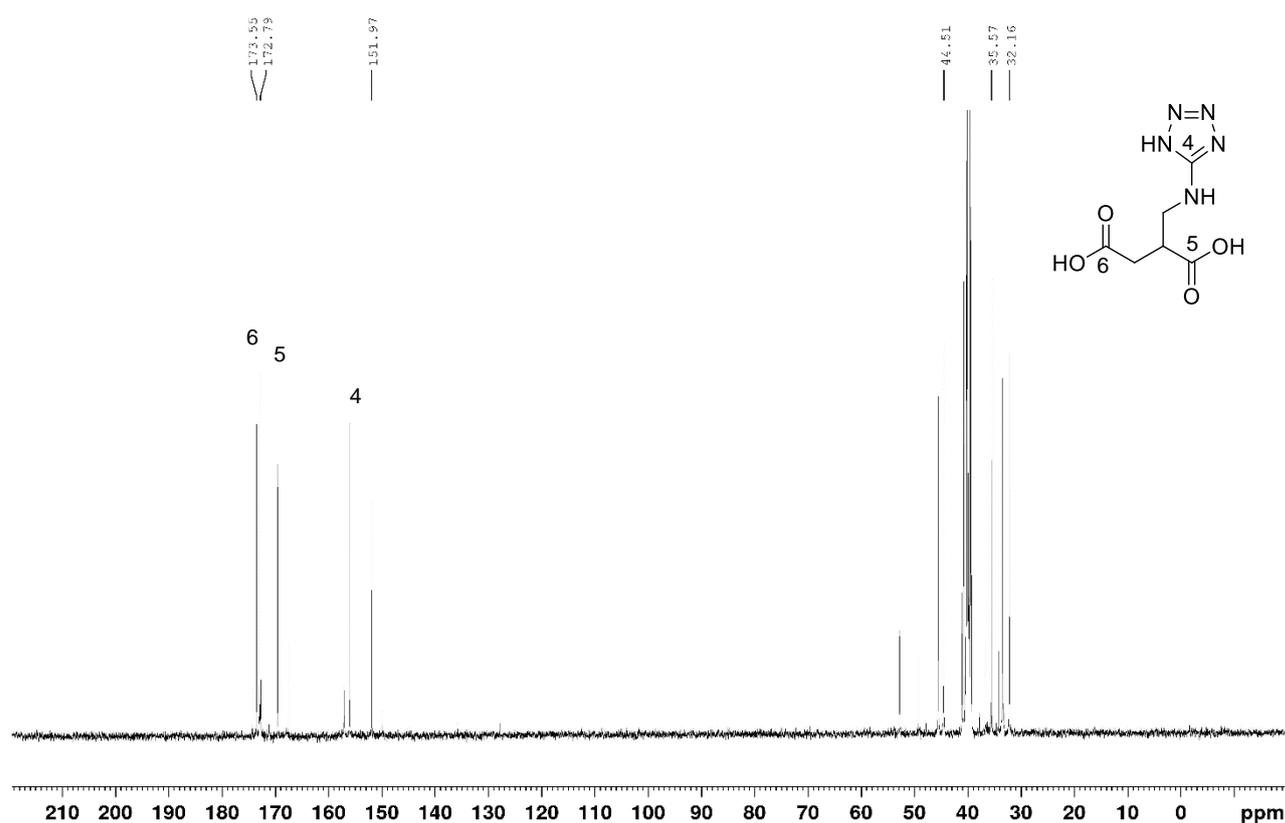
Na **Figura 11**, podemos identificar alguns sinais característicos do composto, dos  $\text{CH}_2$   $\alpha$  a carbonila e  $\alpha$  ao grupo amino tetrazolo, respectivamente em 2,57ppm (dd) duplo dupletos referente a um dos hidrogênios  $\alpha$  a carbonila, em 2,77 ppm (dd) duplo dupletos

referentes ao outro hidrogênio  $\alpha$  a carbonila e em 4,59 ppm (m) multipletos referentes a um hidrogênio  $\alpha$  ao grupo amino, e em 4,85 ppm (m) multipletos referente ao outro hidrogênio  $\alpha$  ao grupo amino do tetrazolo.



**Figura 11:** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Ácido 2-(((1H-Tetrazol-5-il) Amino) Metil) Succínico (**1c**), (DMSO, 400 MHz).

A **Figura 12**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **1c**. Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 32,2 ppm referente ao  $\text{CH}_2$   $\alpha$  a carbonila, em 35,6 ppm referente ao CH, em 44,5 ppm referente ao  $\text{CH}_2$   $\alpha$  ao nitrogênio do tetrazolo, em 152,0 ppm referente ao carbono pertencente ao tetrazolo, em 172,8 e 173,5 ppm referente as carbonilas.

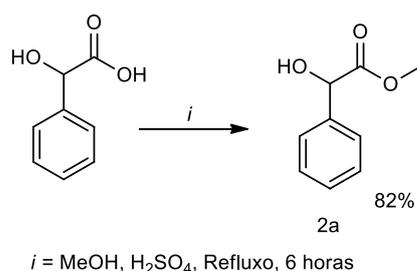


**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto Ácido 2-(((1*H*-Tetrazol-5-il) Amino) Metil) Succínico (**1c**), (DMSO, 100 MHz).

## Síntese do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (**2c**)

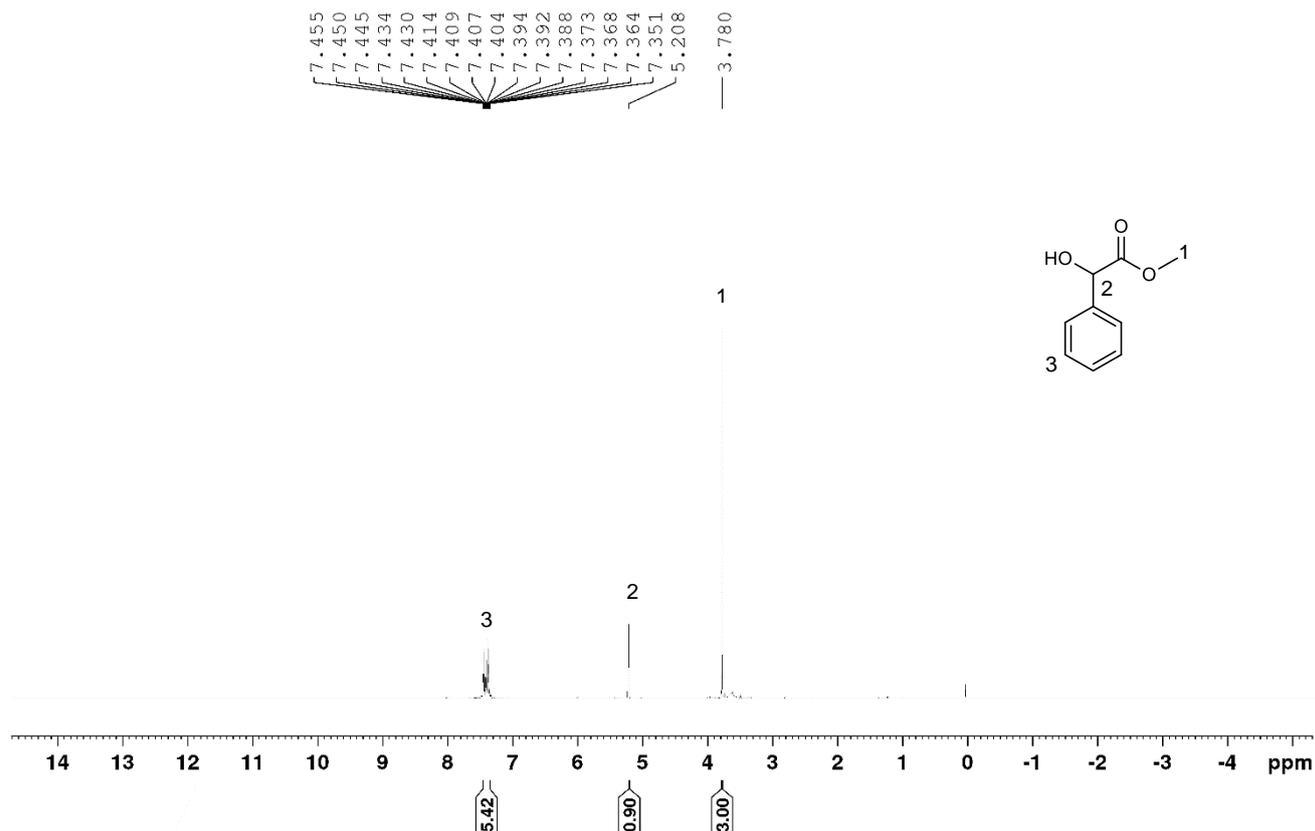
Para obter os precursores da síntese do composto **2c**, inicialmente foi realizado a esterificação do composto usualmente conhecido como ácido mandélico, utilizando a proporção de para cada 25,5 mmol de ácido mandélico foi adicionados 80 mL de MeOH e 2,5 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Após a tempo de reação, é transferido para o rotaevaporizador onde composto se torna um óleo viscoso, com rendimento de 82%.



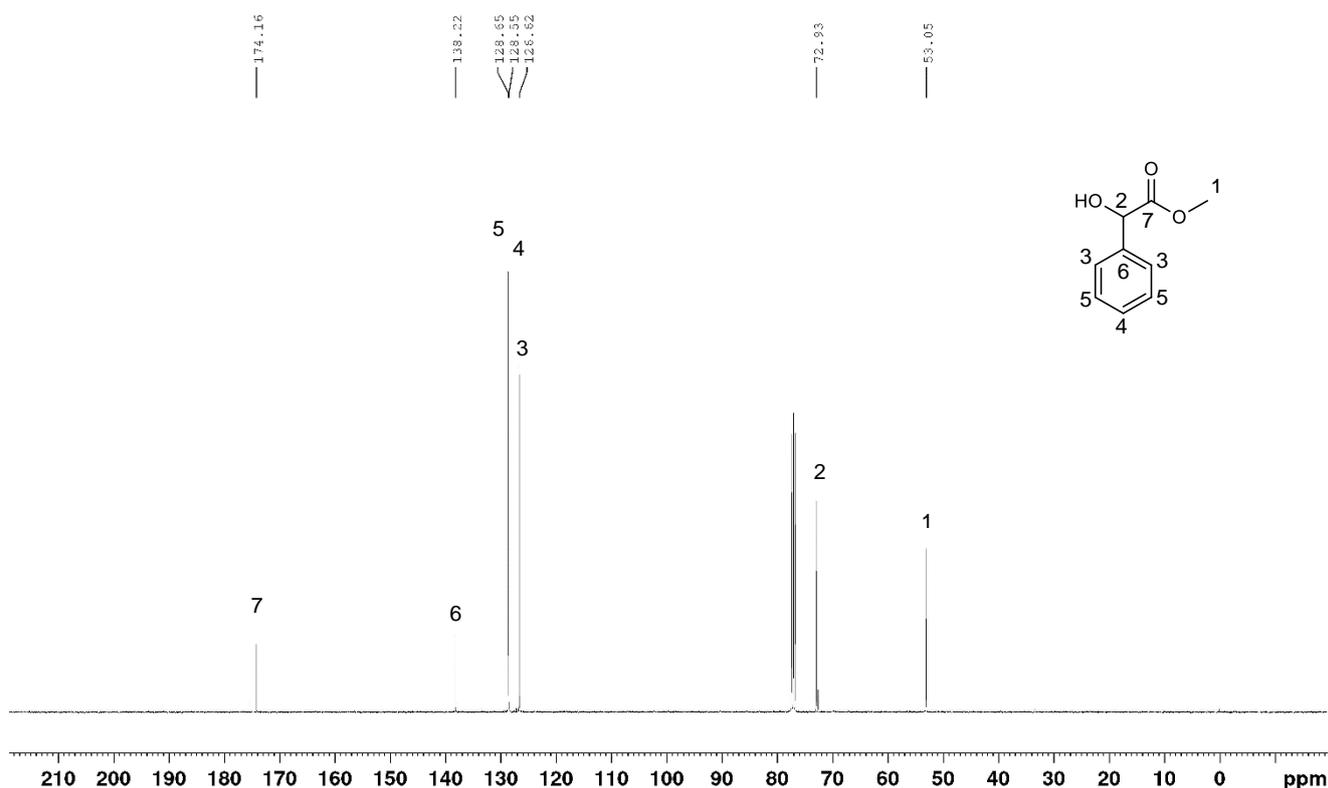
**Esquema 36:** Síntese para obtenção do composto metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (**2a**).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto obtido pela esterificação do ácido mandélico, **Figura 13**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em 3,77 ppm (s) simpleto referente a metila do ester, em 5,20 ppm (t) tripleto referente ao sinal do H do carbono com a hidroxila, entre 7,35 a 7,45 ppm (m) multipletos referente a fenila.



**Figura 13:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a) (DMSO, 400 MHz).

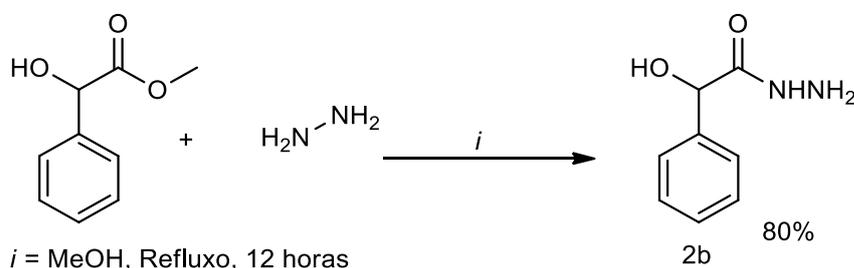
A **Figura 14**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto obtido pela esterificação do ácido mandélico. Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 52,22 ppm referente ao  $\text{CH}_3$ , em 72,12 ppm referente ao CH, em 126,81 ppm referente aos CH *orto* da fenila, em 127,52 ppm referente ao CH *para* da fenila, em 129,13 ppm referente aos CH *meta* da fenila, em 138,82 ppm referente ao carbono quaternário e em 174,55 ppm referente ao carbono do ester formado.



**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (2a) (DMSO, 100 MHz).

Posteriormente o composto 2a foi reagido com hidrazina monohidratada, na equivalência de (1:1,1), utilizando como meio reacional o MeOH, para obter-se uma acetohidrazina correspondente.

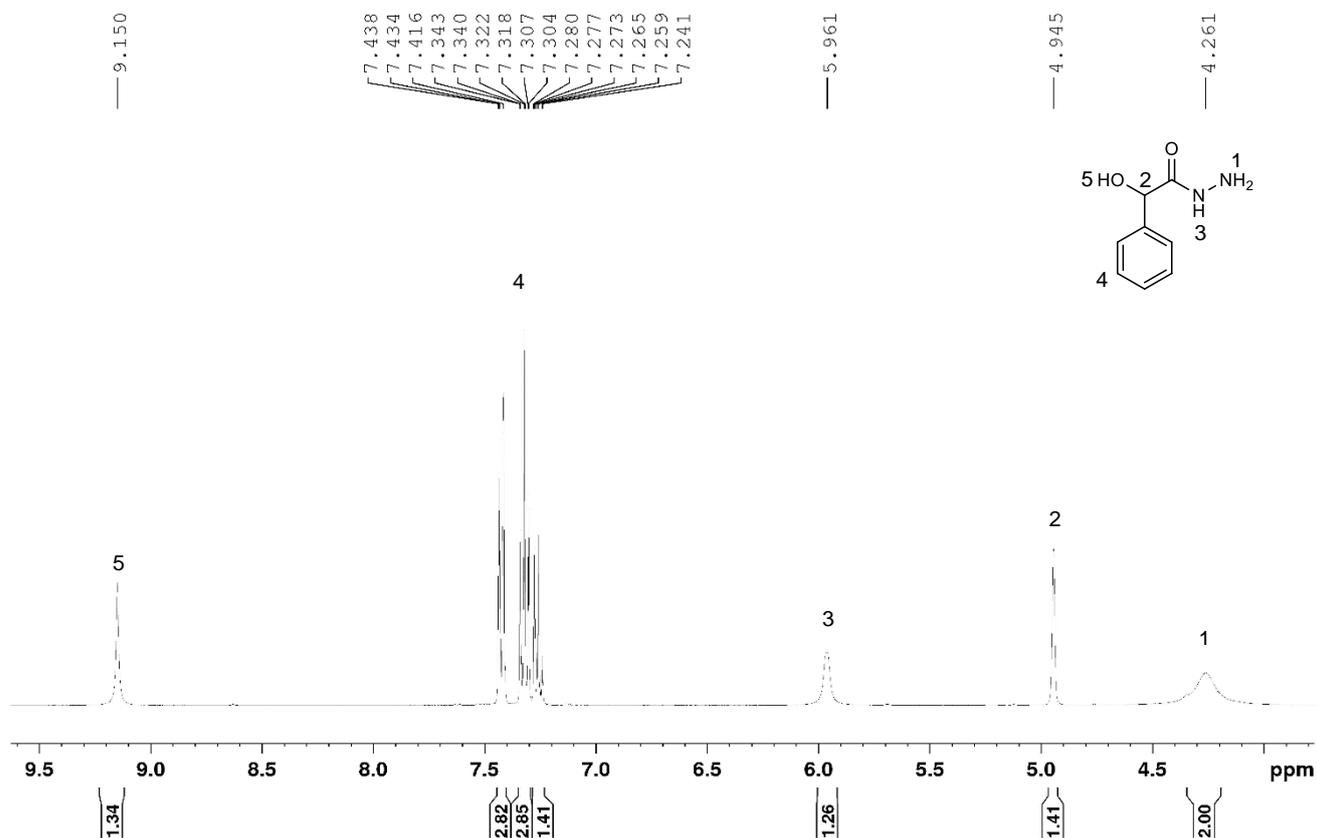
Após o tempo de reação o recipiente é transferido para o rota vaporizador para extração do solvente, o composto obtido trata-se de um sólido branco cristalino, com 80% de rendimento.



**Esquema 37:** Síntese para obtenção do composto 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b).

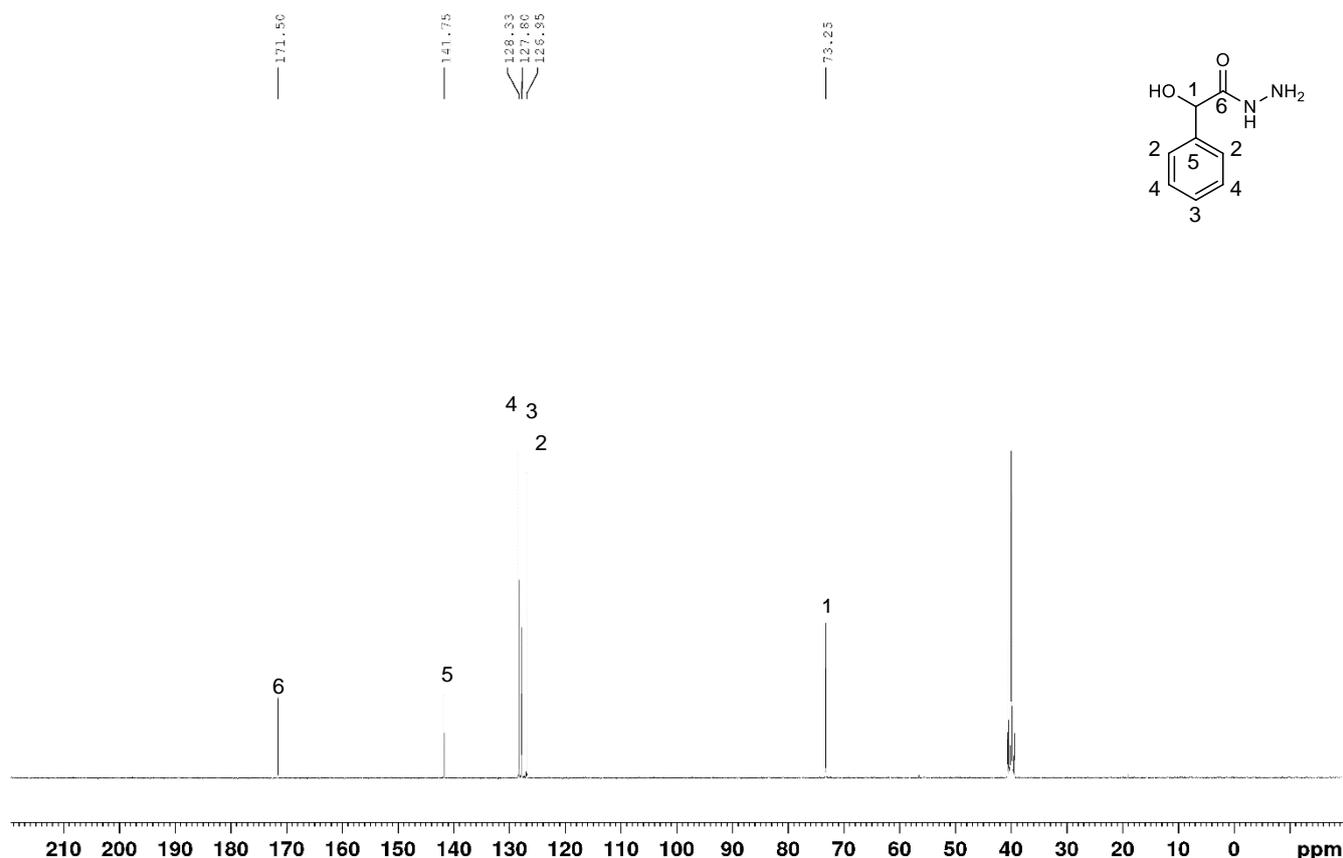
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b), **Figura 15**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em 4,26 ppm (s) simpleto referente aos hidrogênios do  $\text{NH}_2$ , em 4,94 ppm (t) tripleto referente ao sinal do H do carbono com

a hidroxila, em 5,96 ppm (s) simpleto referente ao hidrogênio do NH, entre 7,24 a 7,43 ppm (m) multipletos referente a fenila e em 9,15 ppm (s) simpleto referente ao hidrogênio da hidroxila.



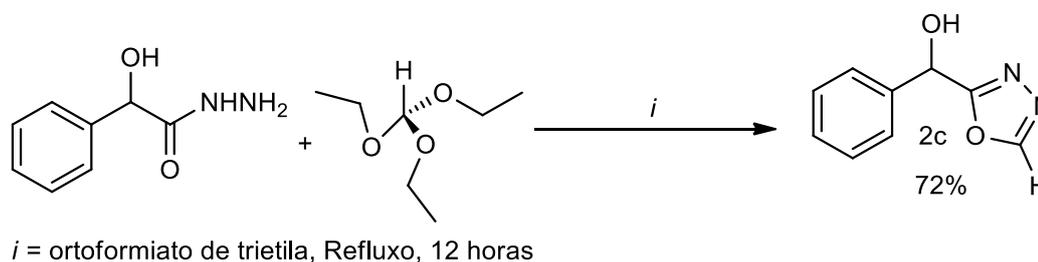
**Figura 15:** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b) (DMSO, 400 MHz).

A **Figura 16**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b). Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 73,25 ppm referente ao CH, em 126,94 ppm referente aos CH *orto* do benzeno, em 127,80 ppm referente ao CH *para* da fenila, em 128,33 ppm referente aos CH *meta* da fenila, em 141,74 ppm referente ao carbono quartenário e em 171,50 ppm referente ao carbono da amida obtida.



**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (2b) (DMSO, 100 MHz).

Na sequência dos estudos para a obtenção do composto desejado, o composto 2b, foi posto em reação com ortoformiato de trietila como reagente/solvente em quantidade suficiente para possibilitar a completa solubilização da acetohidrazida, uma equivalência de 1:8 de trietilortoformiato.

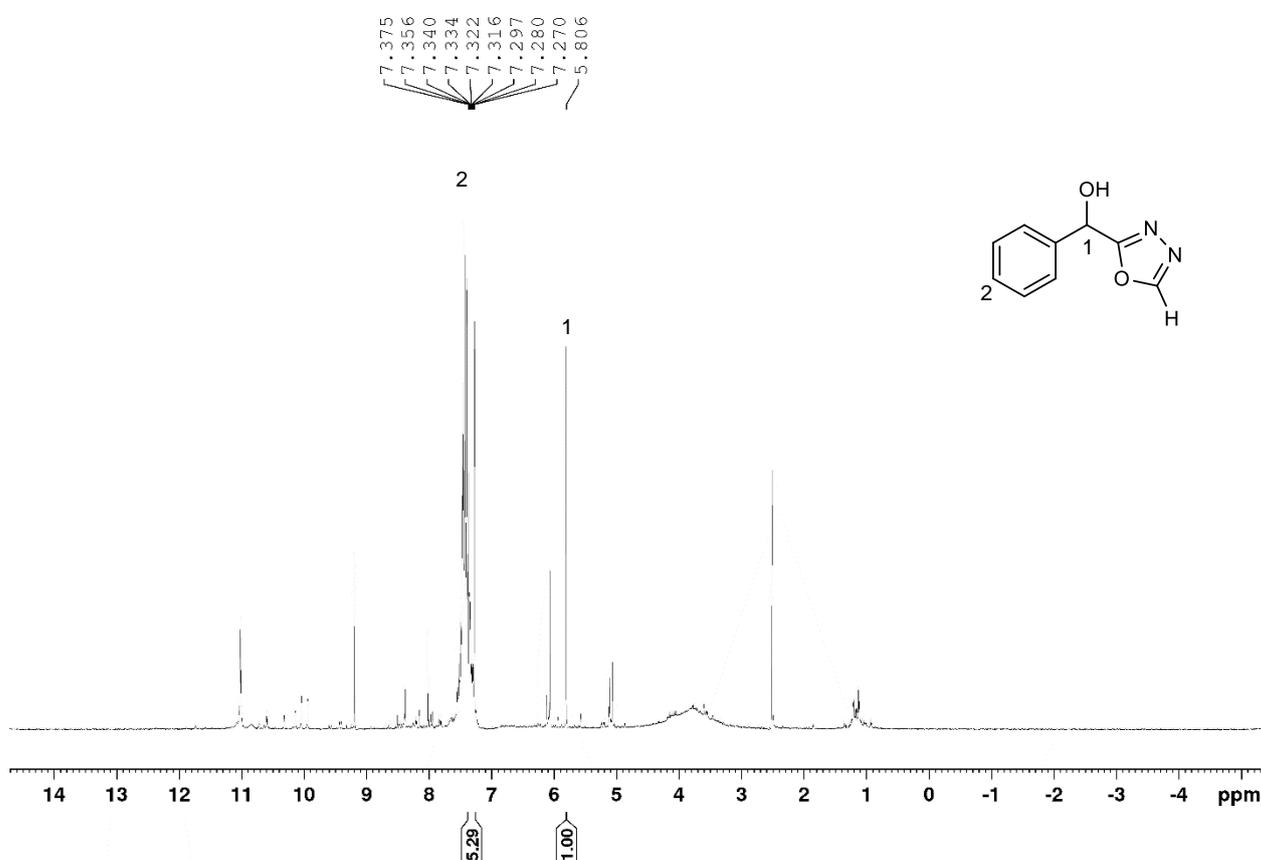


**Esquema 38:** Síntese para obtenção do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c)

Devido ao alto ponto de ebulição do reagente/solvente utilizado (ortoésteres), a remoção destes do meio reacional através da evaporação em rota vaporizador, não foi possível. Por esse motivo fez-se uso da reação de hidrólise dos mesmos através do tratamento com solução aquosa de ácido clorídrico. A reação de hidrólise ácida

decompõe os ortoésteres remanescentes, e os produtos desta hidrólise ficam retidos na fase aquosa, sendo descartados juntamente com esta durante a extração com diclorometano. Quando necessário, estes compostos foram purificados através da recristalização em hexano à quente.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c), **Figura 17**, apresentou o seguinte conjunto de sinais pertinentes: em 5,80 ppm (s) simpleto referente ao hidrogênio do carbono com a hidroxila e entre 7,24 a 7,43 ppm (m) multipletos referente a fenila.



**Figura 17:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c) (DMSO, 400 MHz).

A **Figura 18**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c). Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 76,1 ppm referente ao CH, em 126,9 ppm referente aos CH *orto* da fenila, em 127,5 ppm referente ao CH *para* da fenila, em 129,2 ppm referente aos CH *meta* da fenila, em 136,4 ppm referente ao carbono quartenário, em 155,1 ppm referente ao CH do oxadiazol e em 161,7 o carbono do oxadiazol.

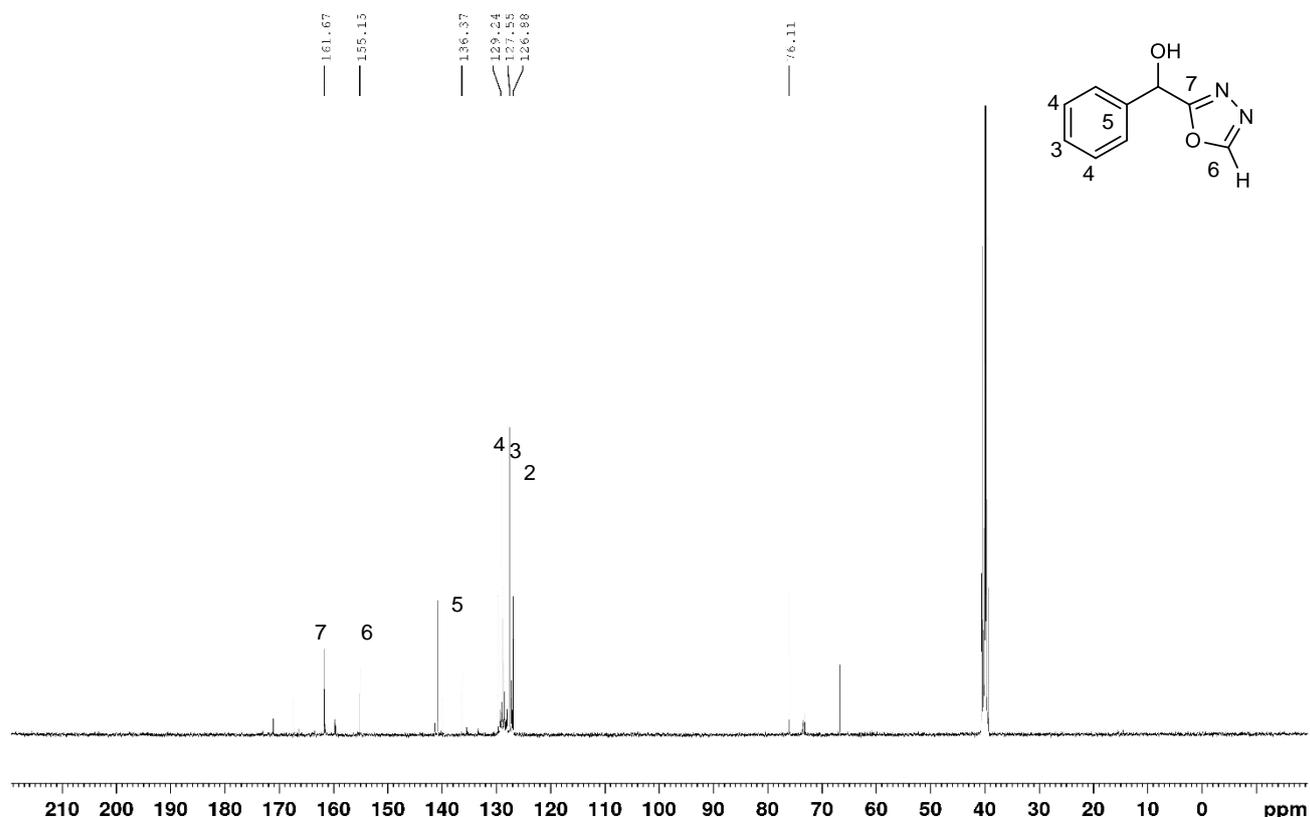
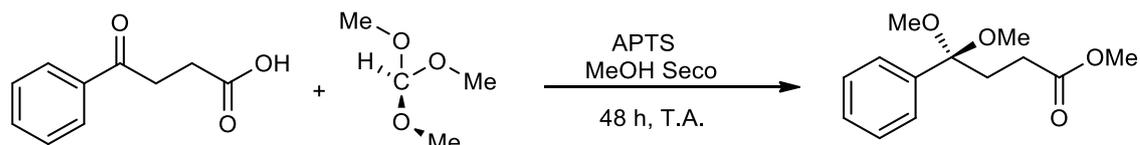


Figura 18. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c) (DMSO, 100 MHz).

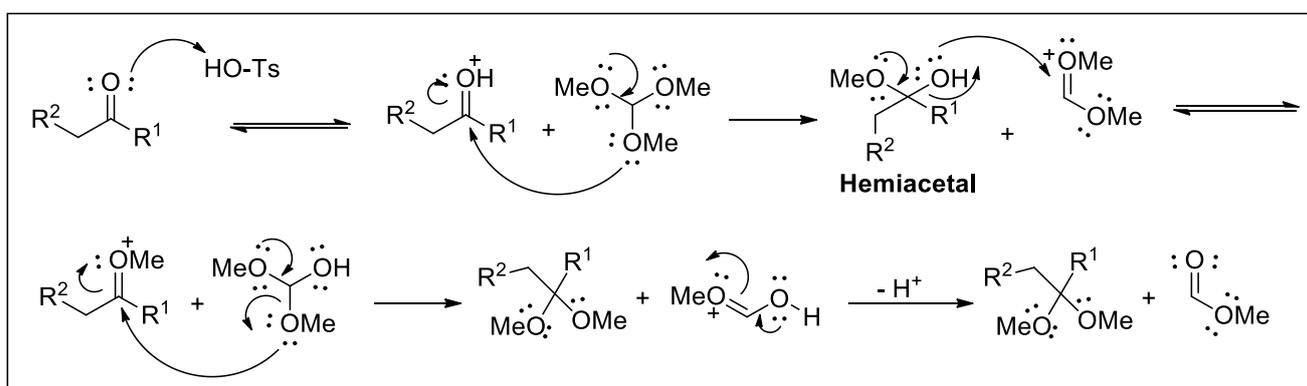
## Síntese do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b).

Para a síntese do composto acima mencionado, primeiro foi sintetizado o acetal precursor (3a), tendo como material de partida o ácido benzoilpropanóico reagido com trimetilortoformiato sob catálise de ácido *p*-toluenossulfônico em metanol anidro, sendo a mistura reacional deixada em repouso a temperatura ambiente por 48 horas, com papel laminado envolto para não ocorrer a incidência de luz, com um rendimento de 92%.



Esquema 39: Síntese do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato 3a.

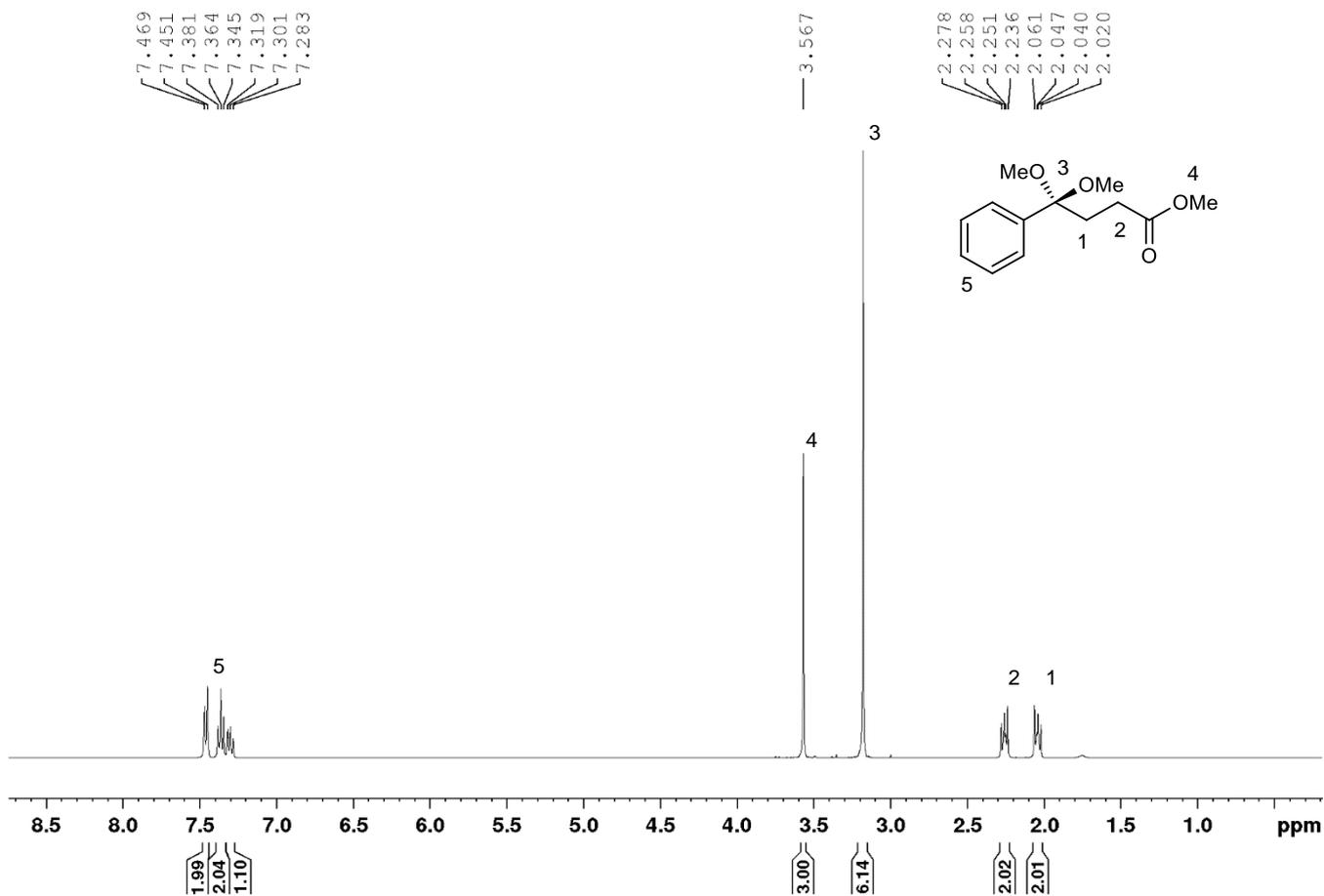
A primeira etapa do mecanismo reacional envolve a ativação da carbonila pelo catalisador ácido e em seguida ocorre o ataque de uma metoxila do formiato de trimetila à carbonila ativada, com a formação do hemiacetal. Posteriormente, a hidroxila do hemiacetal ataca o ortoéster ativado, gerando no substrato carbonílico um novo sítio eletrofílico ativado, que reage com uma segunda metoxila do ortoéster (**Esquema 45**), vale ressaltar que, todas as etapas na formação dos acetais a partir da cetona substituída são reversíveis. O deslocamento do equilíbrio em direção a formação do acetal ocorre com a volatilização do formiato de metila (p.e. 31-33 °C).<sup>63</sup>



**Esquema 40:** Mecanismo para síntese de acetal.

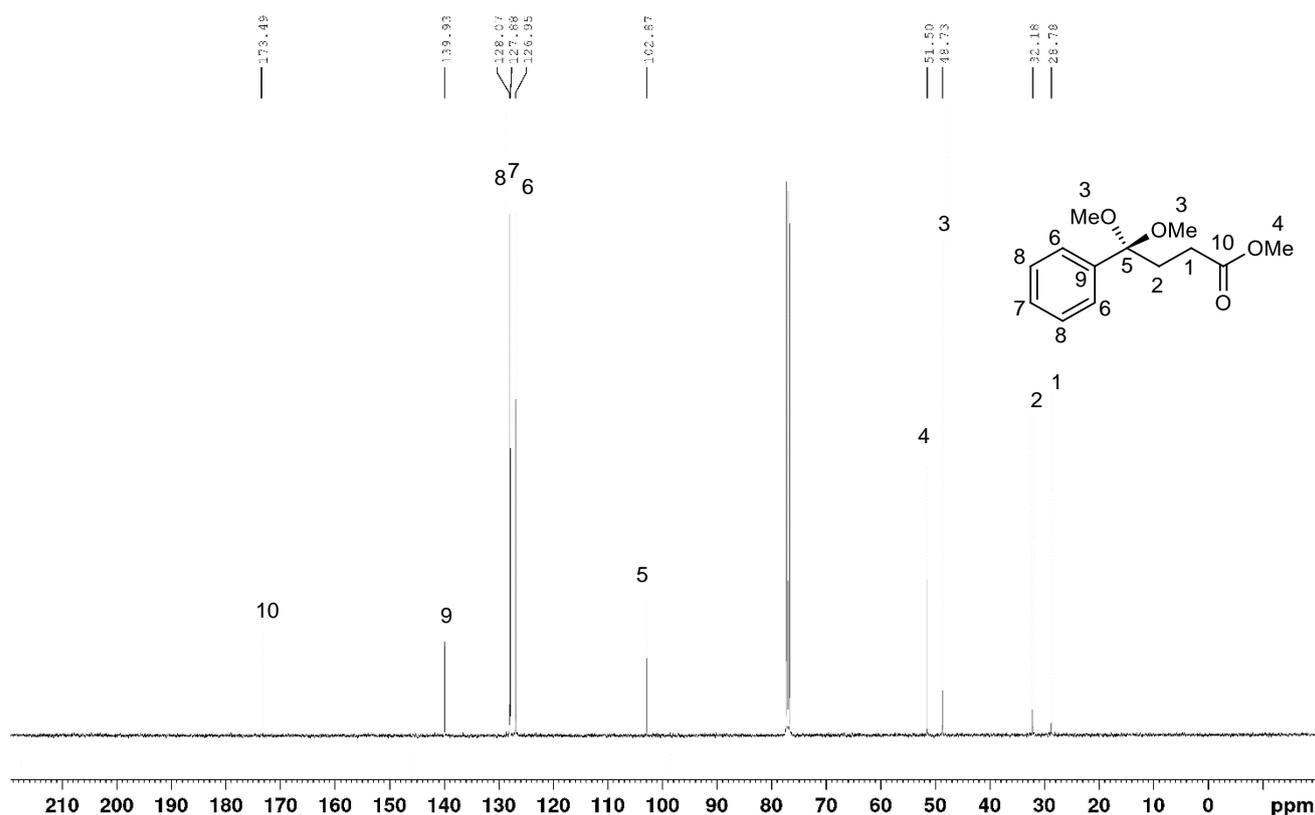
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato, **Figura 19**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em 2,02 a 2,06 ppm (m) multipletos referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$ ,  $\beta$  a carbonila, em 2,23 a 2,28 ppm (m) multipletos referentes aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$ ,  $\alpha$  a carbonila, em 3,18 ppm (s) simpleto referente as duas metoxila, em 3,57 ppm (s) simpleto referente a metila do éster  $\alpha$  a carbonila, entre 7,28 a 7,437 ppm (m) multipletos referente a fenila.

<sup>63</sup> Kuhn, B. P.; Síntese de 1,1,1-Trifluoro-4-metoxi-3-alquen-2-onas Funcionalizadas e 1,2-azóis Derivados – Dissertação de Mestrado – Santa Maria UFSM/RS, 2014.



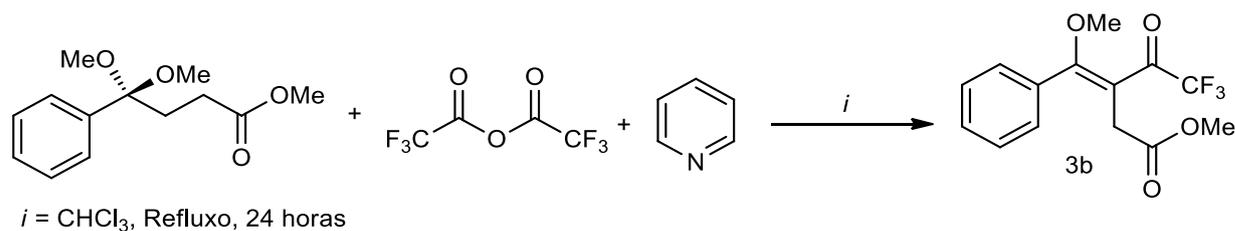
**Figura 19:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato 3a ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

A **Figura 20**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato. Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 28,79 ppm referente ao  $\text{CH}_2$   $\alpha$  a carbonila, em 32,18 ppm referente aos  $\text{CH}_2$   $\beta$  a carbonila, em 48,72 ppm referente ao  $\text{CH}_3$  das duas metoxila, em 51,50 ppm referente ao  $\text{CH}_3$  da metoxila  $\alpha$  a carbonila, em 102,87 ppm referente ao carbono ligado as metoxila, em 126,94 ppm referente ao  $\text{CH}$  *orto* da fenila, em 127,88 ppm referente ao  $\text{CH}$  *para* da fenila, em 128,07 ppm referente aos  $\text{CH}$  *meta* da fenila, em 139,37 ppm referente ao carbono quaternário, em 173,49 ppm referente a carbonila.



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato **3a** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

Na continuidade dos estudos tendo em mãos o composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato (**3a**), foi realizada a reação entre o composto acima mencionado, anidrido trifluoroacético, piridina e cloróformio anidro, em banho de gelo, mantendo a mistura sob intensa agitação.

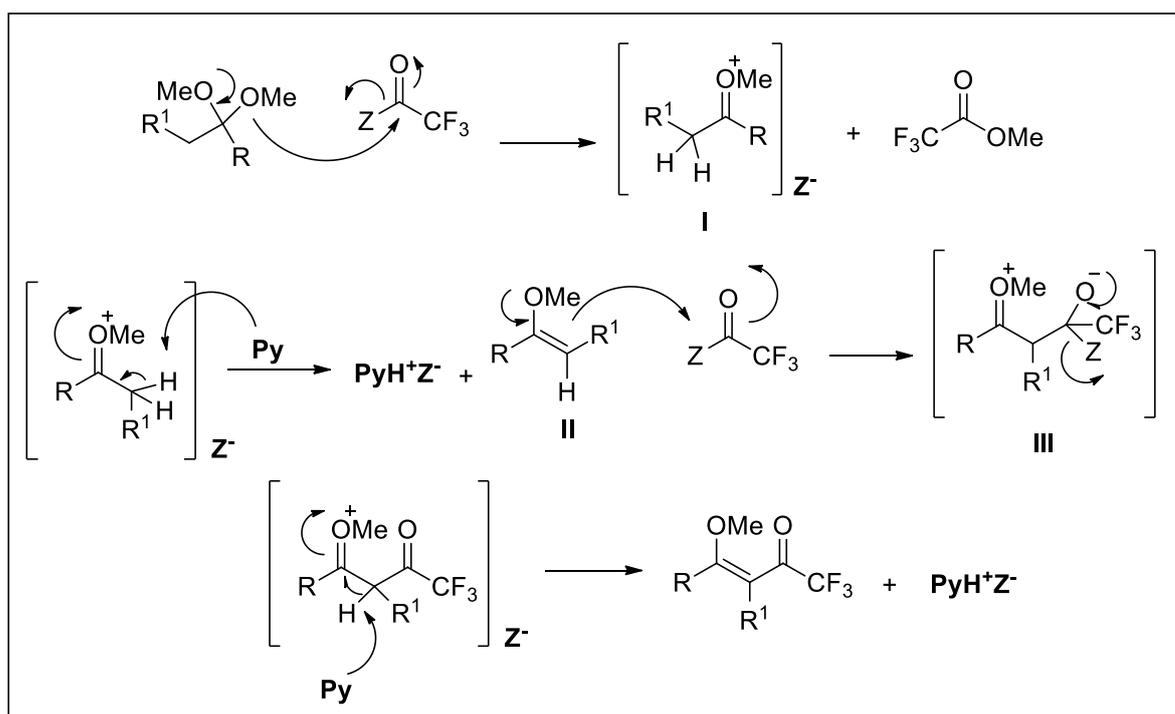


**Esquema 41:** Síntese do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila (**3b**).

Em um funil de adição são adicionados 20,983 mmol do acetal, 52,459 mmol de piridina e 20 mL de  $\text{CHCl}_3$ , no balão 52,451 mmol de anidrido trifluor e 20 mL de  $\text{CHCl}_3$ , foi gotejado com aproximadamente 4 segundos por cada gota, em banho de gelo, após o gotejamento, foi agitado por uma hora, na sequencia em refluxo por 24 horas.

Após o processo de reação, deixou em repouso para esfriar, adicionou-se em um funil de separação e colocou-se 0,1% de água ácida até pH4, lavou-se com água destilada 3 vezes; adicionou-se na fase orgânica o sulfato de sódio, 3 espátulas grandes; filtrou-se e foi levado para o rotaevaporizador para retirar o solvente, tendo um rendimento de 89%.

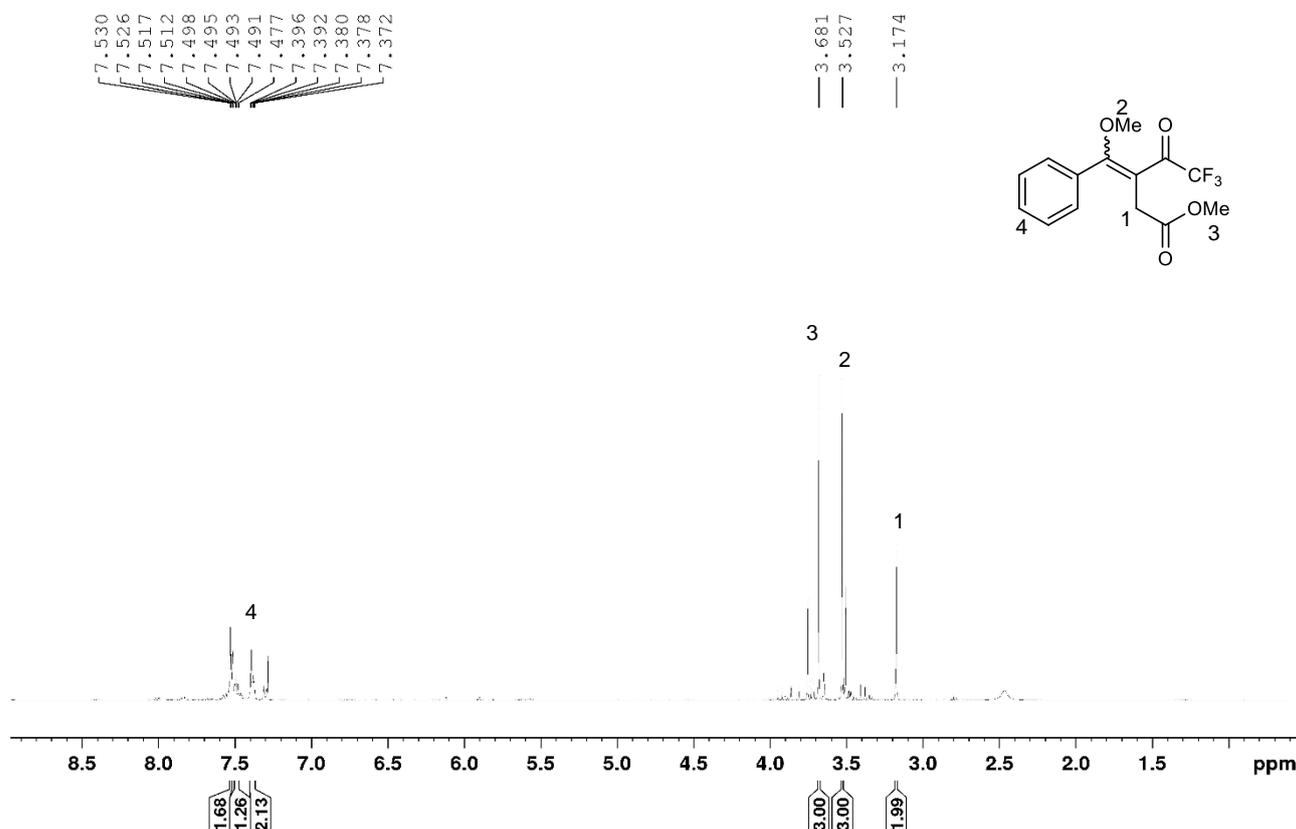
O mecanismo da etapa de acilação consiste, inicialmente no ataque do oxigênio de um grupo metoxila do acetal ao carbono carbonílico do acilante e formação do trifluoracetato de metila e do intermediário I. Este perde um próton ( $H^+$ ) alfa para a piridina, formando o enol éter II. Posteriormente, ocorre o ataque nucleofílico do enol éter ao carbono carbonílico de outra molécula de acilante, levando ao intermediário III. Por fim, acontece a regeneração da carbonila e a posterior perda de um próton para outra molécula de piridina, formando o produto desejado.<sup>64</sup>



**Esquema 42:** Mecanismo para acilação.

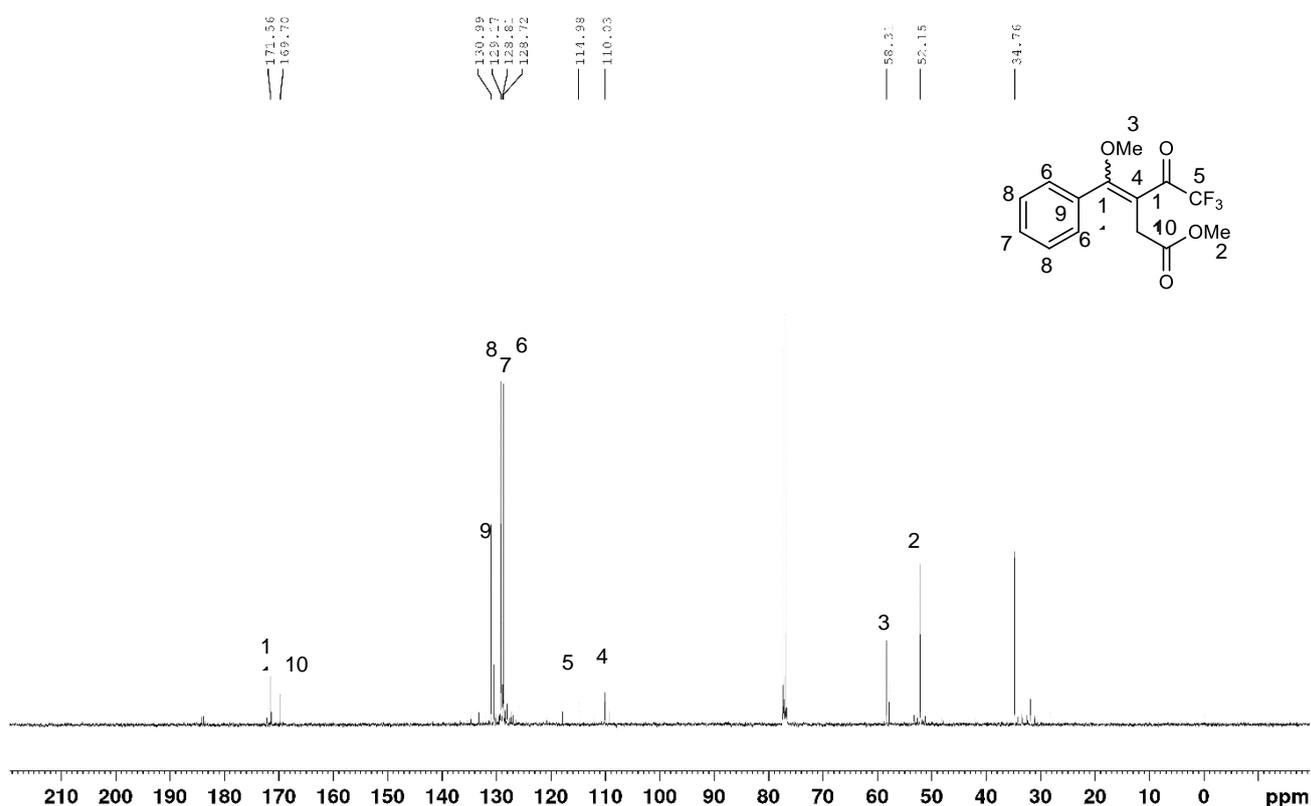
O espectro de RMN de  $^1H$  do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b), **Figura 21**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em 3,17 ppm (s) simpleto referente aos hidrogênios do  $CH_2$ , em 3,52 ppm (s) simpleto referente

a metoxila, em 3,68 ppm um singlete referente a metoxila  $\alpha$  a carbonila, e entre 7,37 a 7,54 ppm (m) multipletos referentes a fenila



**Figura 21:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

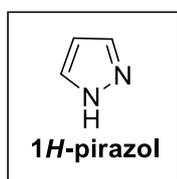
A **Figura 22**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b). Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 34,8 ppm referente ao  $\text{CH}_2$ , em 52,1 ppm referente ao  $\text{CH}_3$ , em 58,3 ppm referente ao  $\text{CH}_3$ , em 110,0 ppm referente ao C  $\alpha$  a carbonila, em 115,0 ppm referente ao C do  $\text{CF}_3$ , em 128,7 ppm referente ao CH *orto* da fenila, em 128,8 ppm referente ao CH *para* da fenila, em 129,0 ppm referente aos CH *meta* da fenila, em 131,0 ppm referente ao carbono quaternário, em 170,6 ppm referente a carbonila ligada a metoxila.



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

## Síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (3c).

1H-Pirazóis são compostos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel (**Figura 23**). Na maioria das vezes, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam reatividade química muito utilizada.<sup>64</sup>

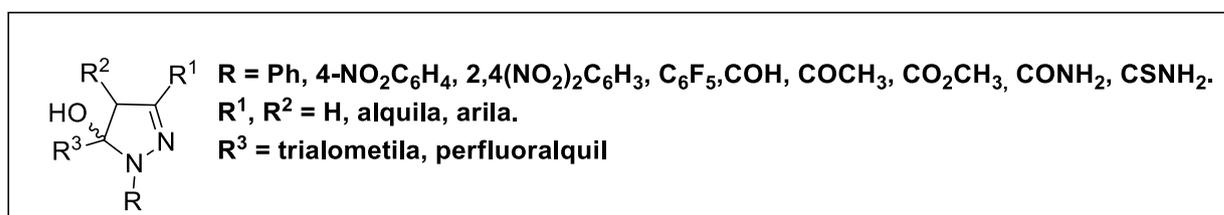


**Figura 23:** Estrutura base do pirazol.

<sup>64</sup> Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1<sup>st</sup> ed. **1984** e 2<sup>nd</sup> ed. **1995**.

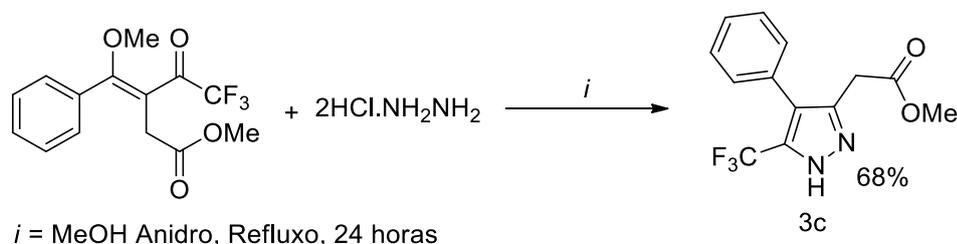
Vários métodos têm sido desenvolvidos para a síntese de derivados pirazolínicos. Os métodos mais utilizados envolvem reações de ciclocondensação entre blocos dieletrófilos e blocos dinucleófilos em um processo [3 + 2], onde uma espécie 1,3-dieletrofilica (o blocoCCC) reage com uma hidrazina (o bloco NN).<sup>65</sup>

O uso de compostos 1,3 dicarbonílicos (ou análogos) contendo substituintes trialometilados e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioseletiva. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados (**Figura 24**).<sup>64</sup>



**Figura 24:** Estrutura de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

Neste sentido, buscou-se a obtenção de 1*H*-pirazóis, reagindo o composto (**3b**), com dicloridrato de hidrazina na equivalência de 1:1.



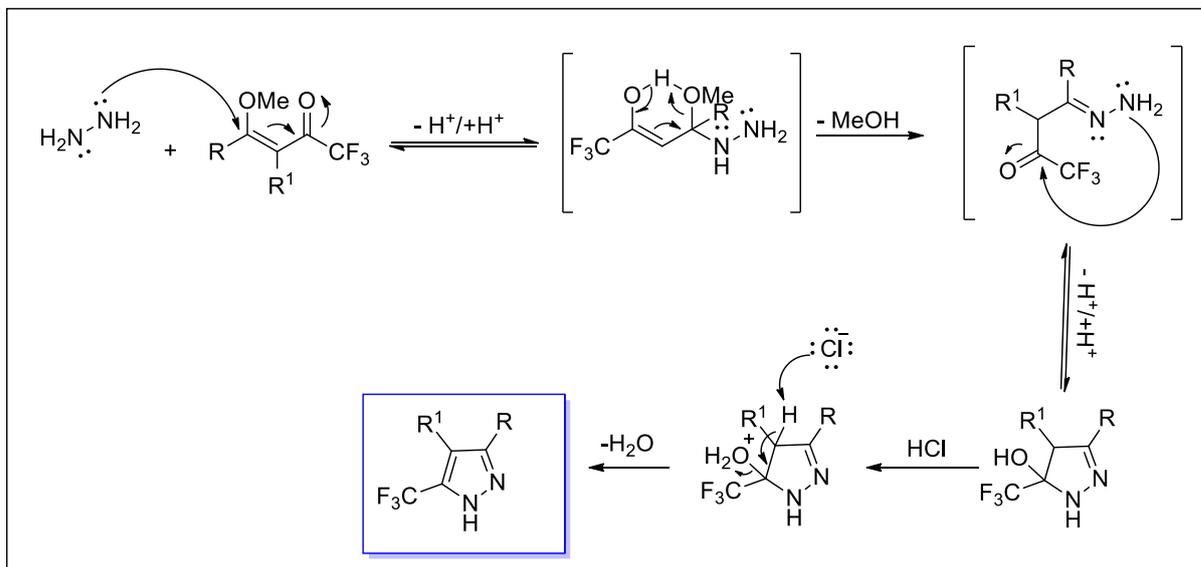
**Esquema 43:** Síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1*H*-pirazol-3-il) acetato de metila (**3c**).

Após decorrido o tempo reacional, foi posto no rotavaporizador e posteriormente na bomba a vácuo para retirar o solvente, tendo como produto um composto oleoso de cor amarronzada com rendimentos de 68%.

O mecanismo proposto, sendo o carbono olefínico o centro eletrofílico mais reativo, o primeiro passo reacional acontece com o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono olefínico, com posterior saída do grupamento metoxila. A seguir ocorre o ataque

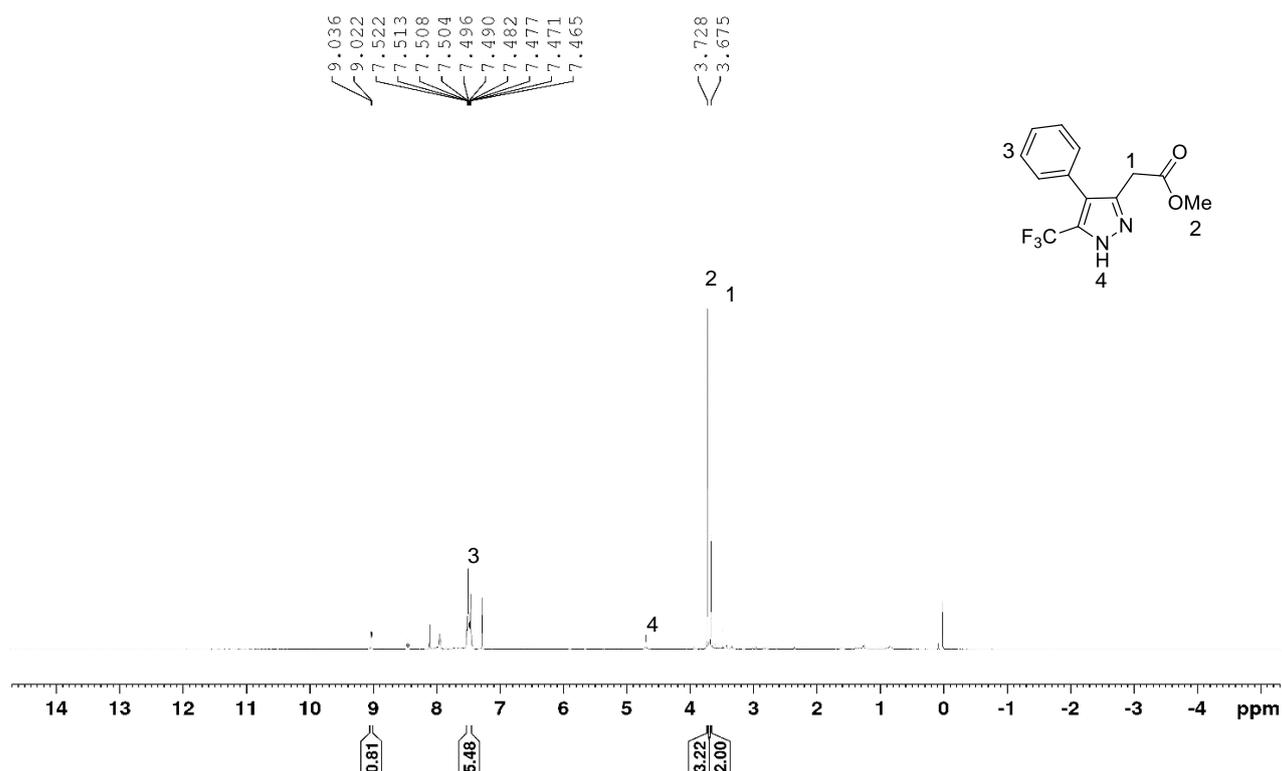
<sup>65</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S. The Chemistry of Heterocycles **2003**, 86, 122, 138, 2<sup>nd</sup> ed.

nucleofílico do segundo nitrogênio ao carbono carbonílico. Posteriormente ocorre a desidratação do composto que é estabilizado pela aromaticidade. Isso acontece devido à densidade eletrônica com o efeito doador, que facilita na desidratação.



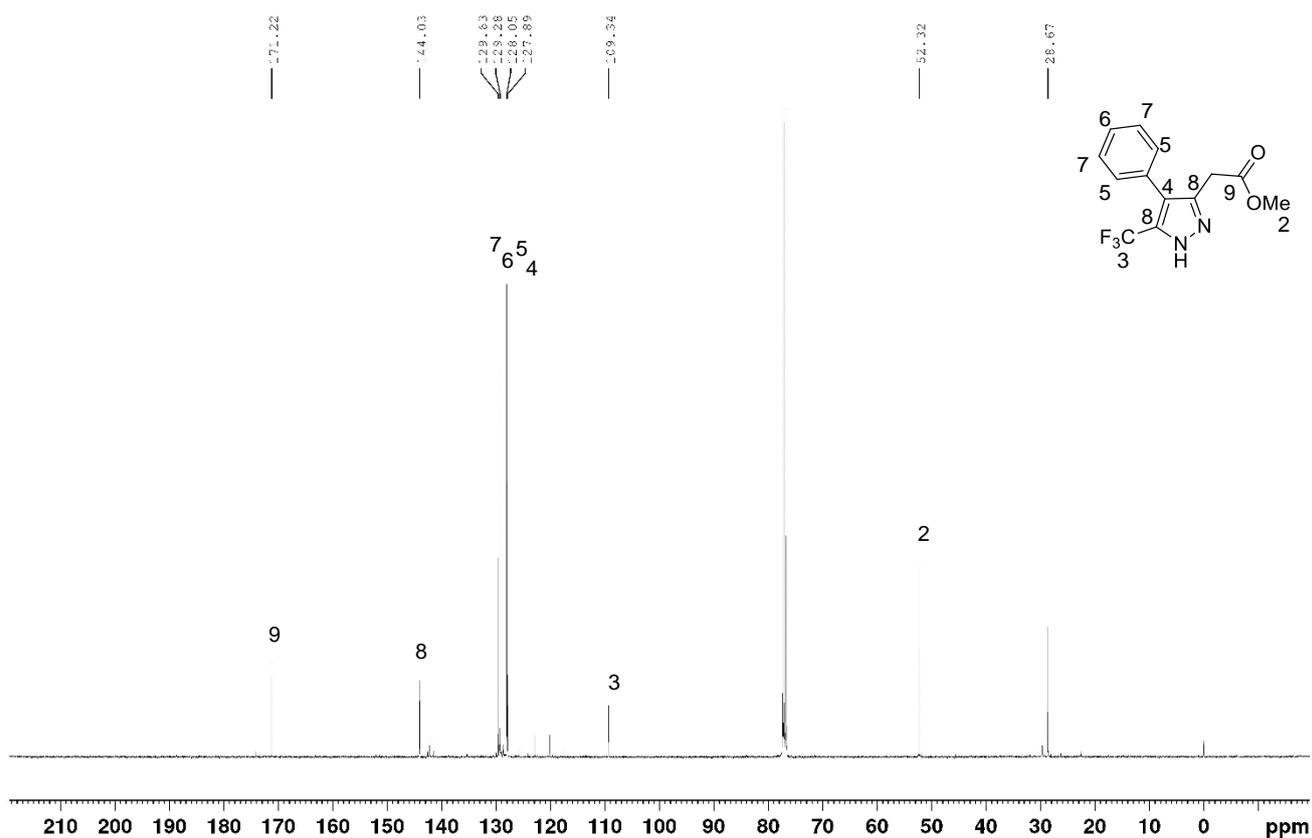
**Esquema 44:** Mecanismo para formação de 1H-pirazol.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) acetato de metila (3c), **Figura 25**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em 3,67 ppm (s) simpleto referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$ , em 3,72 ppm (s) simpleto referente a metoxila, entre 7,46 a 7,52 ppm (m) multipletos referente a fenila.



**Figura 25:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (3c) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

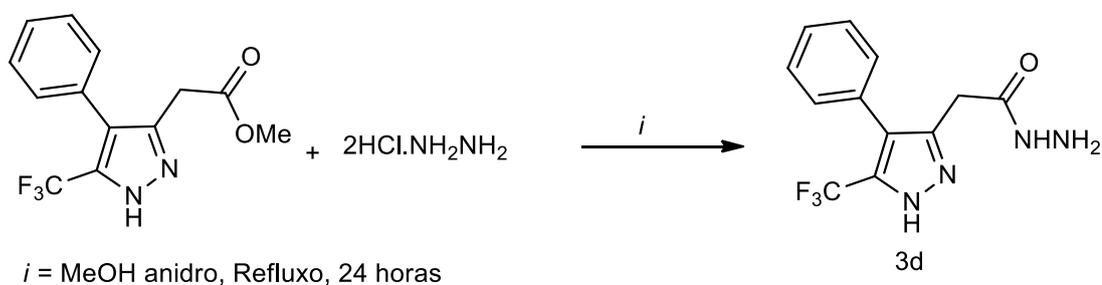
A **Figura 26**, apresentam o espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (3c). Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 28,7 ppm referente ao CH<sub>2</sub>., em 52,3 ppm referente ao CH<sub>3</sub>, em 58,3 ppm referente ao CH<sub>3</sub>, em 109,3 ppm referente ao C do CF<sub>3</sub>, em 128,0 ppm referente ao CH *orto* da fenila, em 129,3 ppm referente ao CH *para* da fenila, em 129,2 ppm referente aos CH *meta* da fenila, em 144,0 ppm referente aos C's α aos nitrogênios do pirazol, em 171,2 ppm referente a carbonila ligada a metoxila.



**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (**3c**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

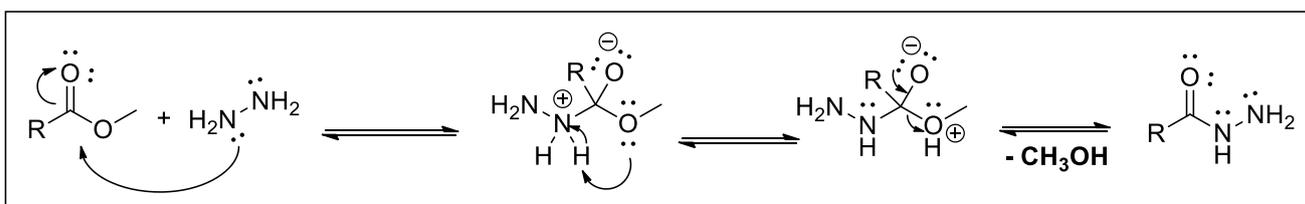
## Síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (**3d**)

Na continuidade dos estudos, buscou a reação entre o composto (**3c**), hidrazina monohidratada, com a equivalência de 1:1, para a obtenção do composto (**3d**).



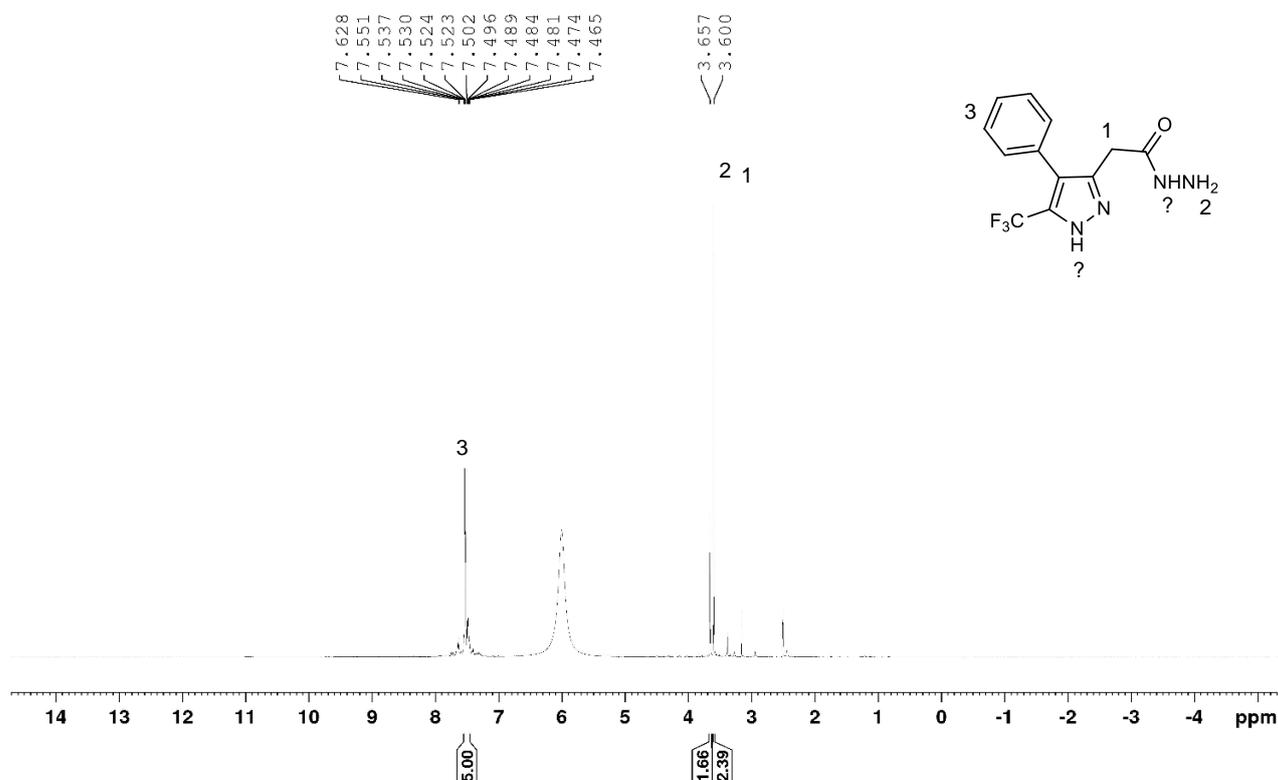
**Esquema 45:** Síntese do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (**3d**) .

O mecanismo provável para a formação da N-acil hidrazida se inicia com o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico do éster formando um intermediário tetraédrico. Esse por sua vez, leva a eliminação de uma molécula de metanol, através de uma série de etapas de prototropismo, favorecidas pela regeneração da ligação carbonílica resultando na formação da hidrazida.



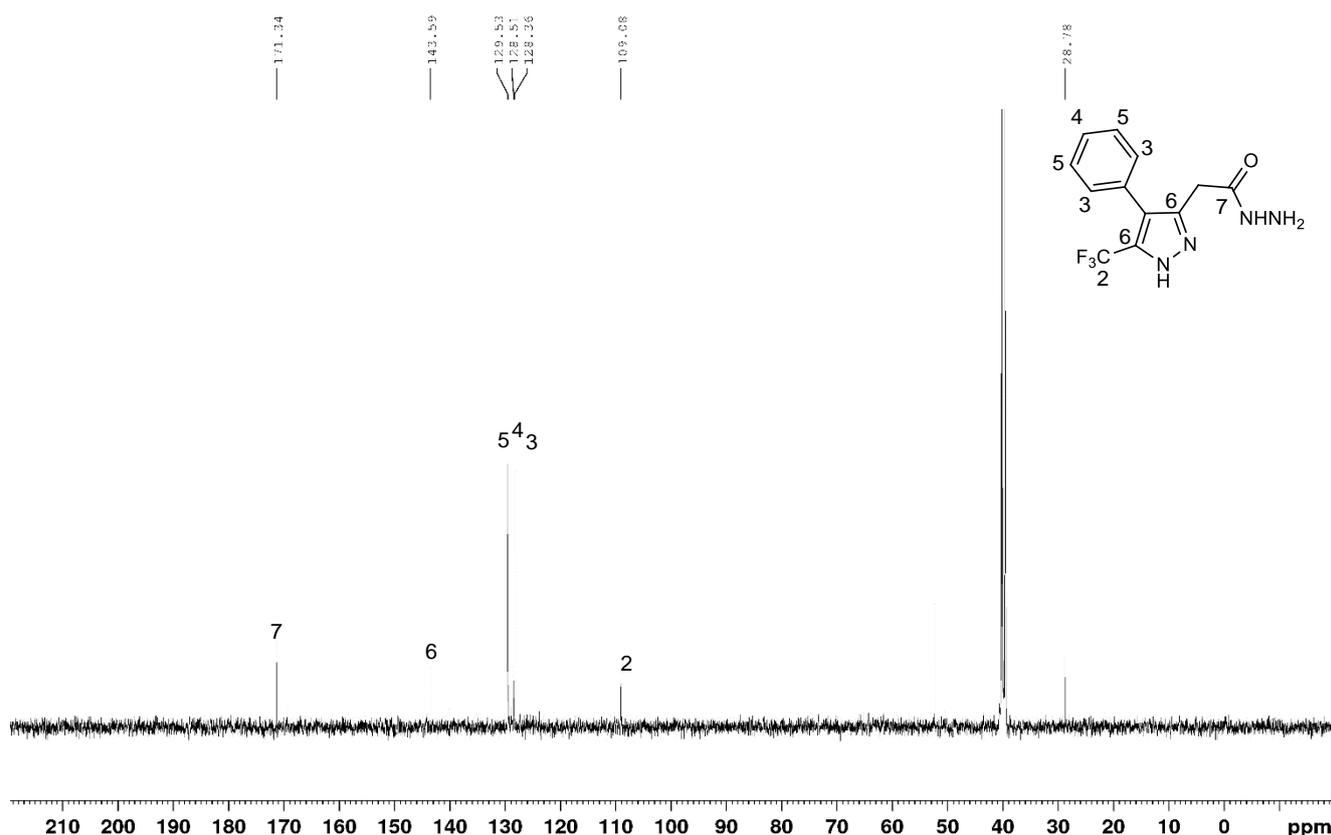
**Esquema 46:** Mecanismo para formação de hidrazida.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d), **Figura 27**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em 3,60 ppm (s) simpleto referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$ , em 3,65 ppm (s) simpleto referente aos Hidrogênios do  $\text{NH}_2$ , entre 7,45 a 7,62 ppm (m) multipletos referentes a fenila.



**Figura 27:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (3d) (DMSO, 400 MHz).

A **Figura 28**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (3d). Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 28,8 ppm referente ao  $\text{CH}_2$ ., em 109,3 ppm referente ao C do  $\text{CF}_3$ , em 128,3 ppm referente ao CH *orto* da fenila, em 128,5 ppm referente ao CH *para* da fenila, em 129,5 ppm referente aos CH *meta* da fenila, em 143,6 ppm referente aos C's  $\alpha$  aos nitrogênios do pirazol, em 171,3 ppm referente a carbonila ligada a hidrazida.



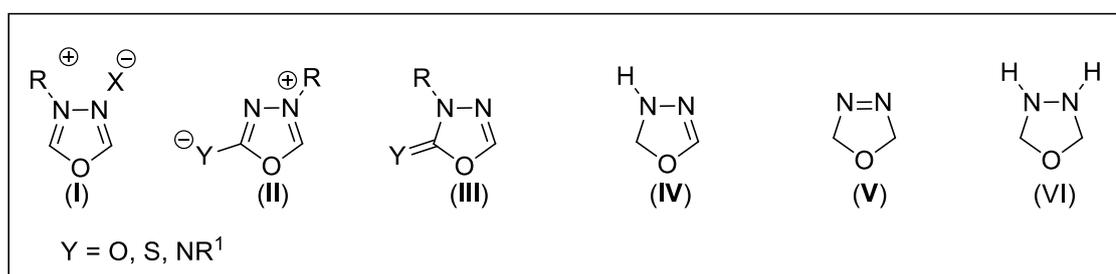
**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (3d) (DMSO, 100 MHz).

## Síntese do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e).

Dentre as classes de compostos heterocíclicos, o núcleo 1,3,4-oxadiazol representa uma importante unidade de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que compostos que contém esta unidade possuem um amplo espectro de atividades farmacológicas tais como: antibacteriana, antifúngica, analgésica,

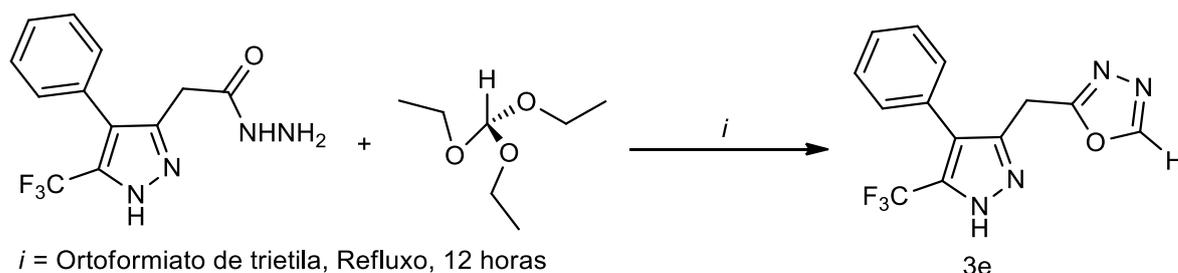
anti-inflamatória, hipoglicêmica, antitumoral, antihipertensiva, anticonvulsivante, além de seus usos na agricultura, fotossensibilizadores e cristais líquidos.<sup>66</sup>

O 1,3,4-oxadiazol é uma molécula aromática, ciclicamente conjugada e termicamente estável. Outros sistemas completamente conjugados de estrutura similar são o cátion 1,3,4-oxadiazólio (I), o mesoiônico 1,3,4-oxadiazólio (II) exociclicamente conjugado e 1,3,4-oxadiazolinas (III) (1,3,4-oxadiazolinas (Y=O), 1,3,4-oxadiazolinonas (Y=S), 1,3,4-oxadiazoliniminas (Y=NR<sup>1</sup>), 2,3-diidro-1,3,4-oxadiazol (IV), 2,5-diidro-1,3,4-oxadiazol (V) e 2,3,4,5-tetraidro-1,3,4-oxadiazol (VI) (Figura 29).<sup>67</sup>



**Figura 29:** Derivados de 1,3,4-oxadiazóis.

O composto (3d), foi posto em reação com ortoformiato de trietila como reagente/solvente em quantidade suficiente para possibilitar a completa solubilização da hidrazida, aproximadamente uma equivalência de 1:8., para a obtenção do composto (3e). Com rendimento de 78%.



**Esquema 47:** Síntese do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (H) .

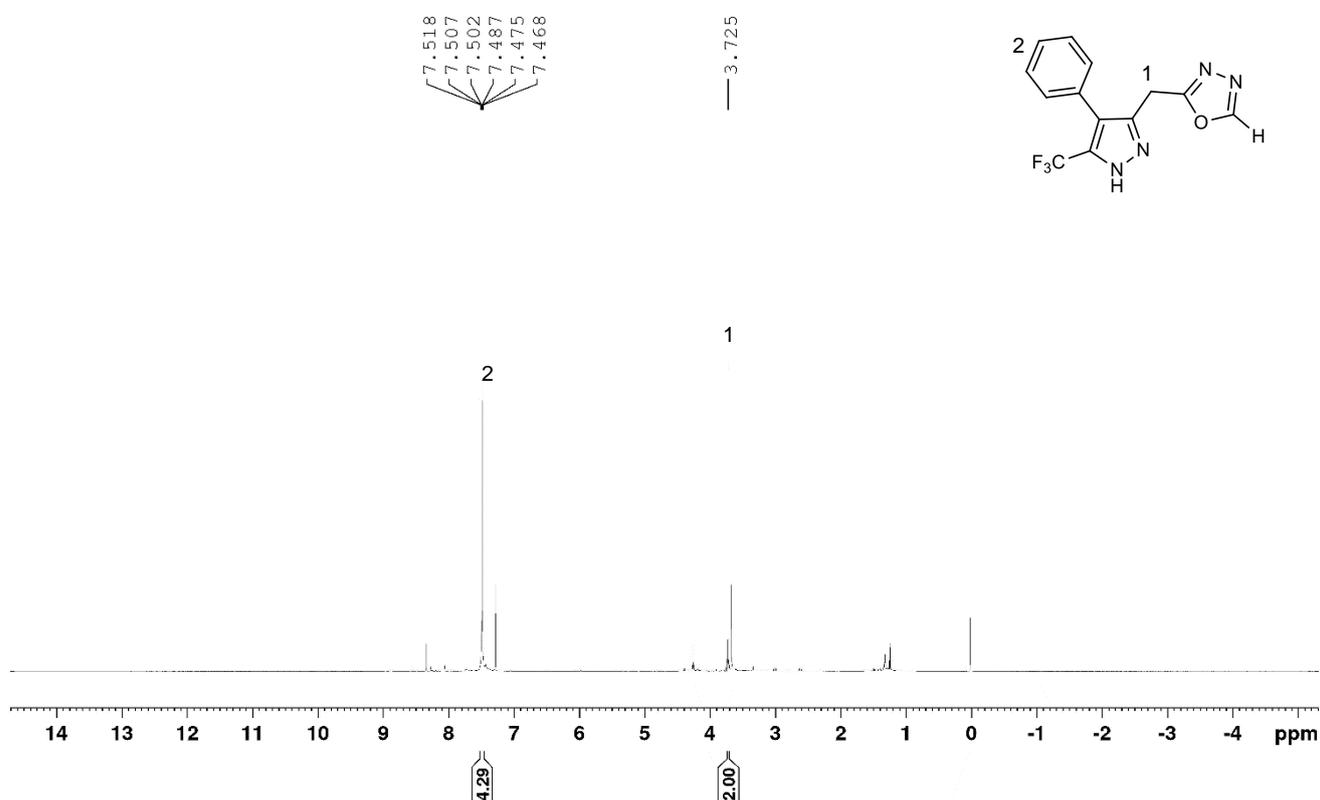
Devido ao alto ponto de ebulição do reagente/solvente utilizado (ortoésteres), a remoção destes do meio reacional através da evaporação em rota evaporador, não foi possível. Por esse motivo fez-se uso da reação de hidrólise dos mesmos através do

<sup>66</sup> Oliveira, C. S.; Lira, B. F.; Barbosa-Filho, J. M.; Lorenzo, J. G. F.; Athayde-Filho, P. F., *Molecules* **2012**, *17*, 10192

<sup>67</sup> Sharma, S.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R. *Der Pharma Chemica* **2010**, *2*, 253.

tratamento com solução aquosa de ácido clorídrico. A reação de hidrólise ácida decompõe os ortoésteres remanescentes, e os produtos desta hidrólise ficam retidos na fase aquosa, sendo descartados juntamente com esta durante a extração com diclorometano. Quando necessário, estes compostos foram purificados através da recristalização em hexano à quente.

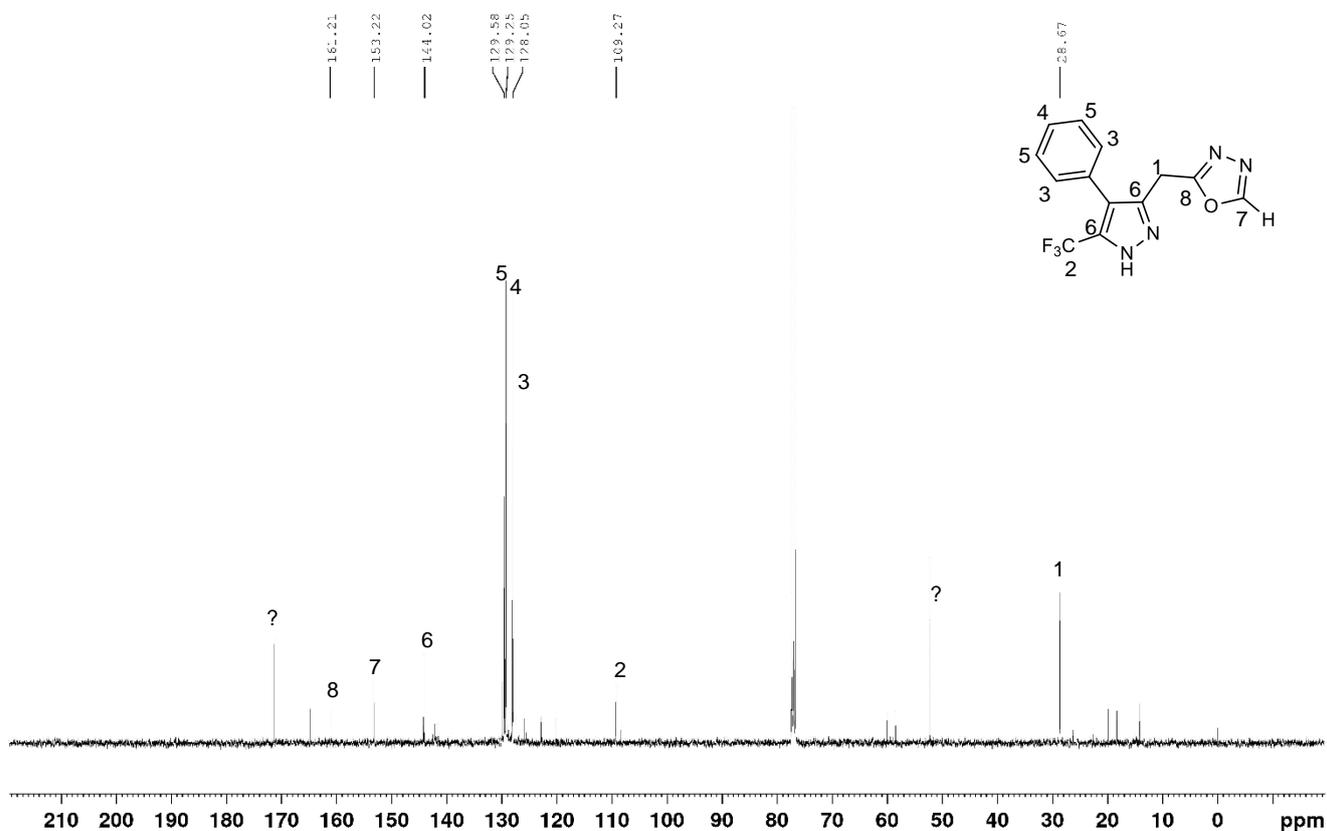
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e), **Figura 30**, apresentou o seguinte conjunto de sinais: em 3,72 ppm (s) um simpleto referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$ , entre 7,46 a 7,51 ppm (m) multipletos referentes a fenila.



**Figura 30:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

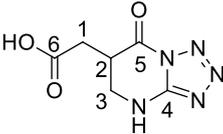
A **Figura 31**, apresentam o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e). Os sinais foram atribuídos conforme segue: em 28,7 ppm referente ao  $\text{CH}_2$ ., em 109,3 ppm referente ao C do  $\text{CF}_3$ , em 128,1 ppm referente ao CH *orto* do benzeno, em 129,2 ppm referente ao CH *para* do benzeno, em 129,6 ppm referente aos CH *meta* do benzeno, em 144,0 ppm referente ao

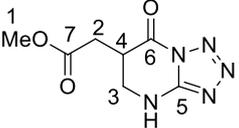
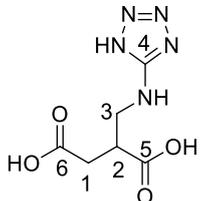
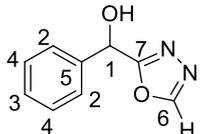
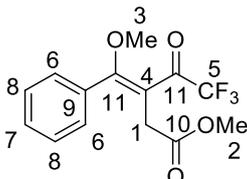
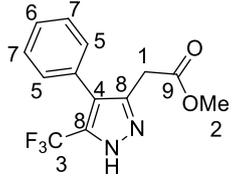
carbono  $\alpha$  ao nitrogênio do pirazol, em 153,0 ppm referente ao CH do oxadiazol, em 161,2 ppm referente ao carbono do oxadiazol.

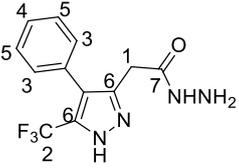
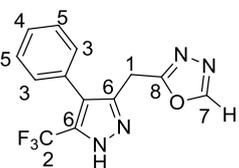


**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (3e) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

**Tabela 02:** Dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos.

Composto	RMN $^1\text{H}$	RMN $^{13}\text{C}$
	$\delta$ (ppm) (m, $n^\circ\text{H}$ , $J_{\text{HH}}$ (Hz), identificação)	$\delta$ (ppm) identificação)
	2,61 (dd, 2H, $J_{\text{HH}}$ 17, $\text{CH}_2$ );	32,0 (C1); 35,0 (C2); 44,5 (C3); 151,9 (C4); 169,7 (C5); 172,7 (C6).
	2,72 (dd, 2H, $J_{\text{HH}}$ 16, $\text{CH}_2$ );	
	3,42 (m, 1H, CH);	
	4,28 (t, 2H, $J_{\text{HH}}$ 12,5, $\text{CH}_2$ );	
	12 (s, 1H, OH);	

	12,49 (s, 1H, NH);	
	2,64 (dd, 1H, $J_{HH}$ 14,8, CH <sub>2</sub> )	31,9 (C1); 35,6 (C2); 44,4 (C3); 52,1 (C4); 150,4 (C5); 169,4 (C6); 171,8 (C7).
	2,84 (dd, 1H, $J_{HH}$ 14,8, CH <sub>2</sub> )	
	3,32 (t, 1H, CH)	
	3,63 (t, 3H, OCH <sub>3</sub> )	
	4,28 (m, 1H $J_{HH}$ 31,3, CH <sub>2</sub> )	
	4,82 (m, 1H, $J_{HH}$ 20, CH <sub>2</sub> )	
	2,57 (dd, 1H, CH <sub>2</sub> )	32,2 (C1); 35,6 (C2); 44,5 (C3); 152,0 (C4); 172,8 (C5); 173,5 (C6).
	2,77 (dd, 1H, CH <sub>2</sub> )	
	4,59 (m, 1H, CH <sub>2</sub> )	
	4,85 (m, 1H, CH <sub>2</sub> )	
	5,80 (s, 1H, CH)	76,1 (C1); 126,9 (C2); 127,5 (C3); 129,2 (C4); 136,4 (C5); 155,1 (C6); 161,7 (C7).
	7,24(m, 5H, Ph)	
	3,17 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	34,8 (C1); 52,1 (C2); 58,3 (C3); 110,0 (C4); 115,0 (C5); 128,7 (C6); 128,8 (C7); 129,0 (C8); 131,0 (C9); 170,6 (C10); 171,6 (C11)
	3,52 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	
	3,68 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	
	7,37 (m, 5H, Ph)	
	3,67 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	28,7 (C1); 52,4 (C2); 58,3 (C3); 109,3 (C4); 128,0 (C5); 129,3 (C6); 129,4 (C7); 144,0 (C8); 171,2 (C9).
	3,72 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> )	
	7,46 (m, 5H, Ph)	

	3,60 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	28,8 (C1); 109,3 (C2); 128,3 (C3); 128,5 (C4); 129,5 (C5); 143,6 (C6); 171,3 (C7).
	3,65 (s, 2H, NH <sub>2</sub> )	
	7,45 (m, 5H, Ph)	
	3,72 (s, 2H, CH <sub>2</sub> )	28,7 (C1); 109,3 (C2); 128,1 (C3); 129,2 (C4); 129,6 (C5); 144,0 (C6); 153,0 (C7); 161,2 (C8).
	7,46 (m, 5H, Ph)	

## Docking Molecular

Devido ao aumento exponencial no número de macromoléculas biológicas depositadas no Banco de Dados de Proteína (*PDB*)<sup>68</sup>, possibilitou investigar a correlação dessas estruturas determinadas experimentalmente com informação biológica, o que tornou-se um novo cenário para a aplicação de abordagens de biologia de sistemas computacionais para desenvolver um modelo matemático para prever a afinidade de ligação ao ligante para esta proteína alvo.<sup>69</sup>

O Docking Molecular trata-se de um método de simulação que prevê a estrutura de um complexo receptor-ligante, em que o receptor é uma proteína e o ligante é uma pequena molécula.<sup>70</sup>

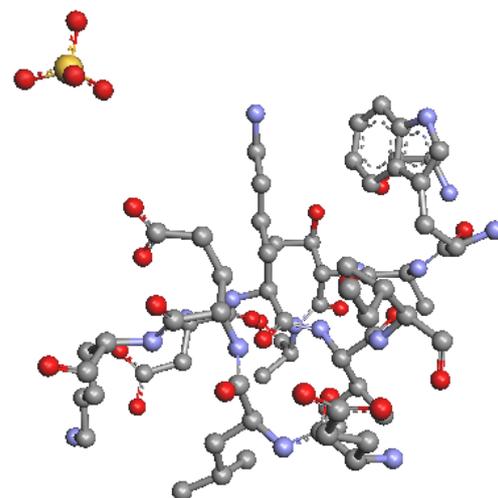
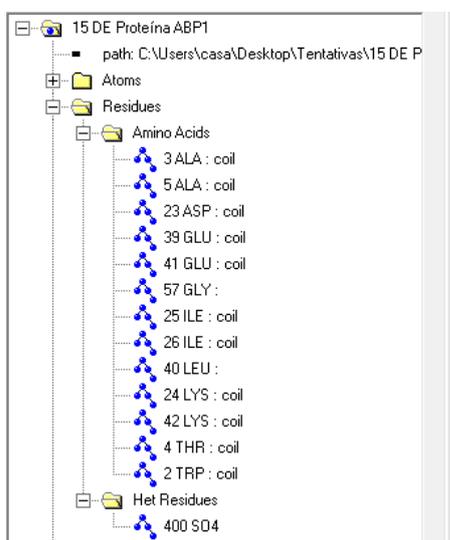
A disponibilidade de software livre para realizar simulações de docking de sistemas proteína-ligante tem permitido um número crescente de estudos utilizando esta técnica. Entre os software gratuitos disponíveis, foi utilizado o ArgusLab (<http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>) para simulação de docking proteína-ligante.

<sup>68</sup> Westbrook J, Feng Z, Chen L, Yang H, Berman HM. The protein data bank and structural genomics. *Nucleic Acids Res* - **2003** - 31(1):489–491

<sup>69</sup> de Azevedo WF Jr. Structure-based virtual screening. *Curr Drug Targets* – **2010** - 11:261–263

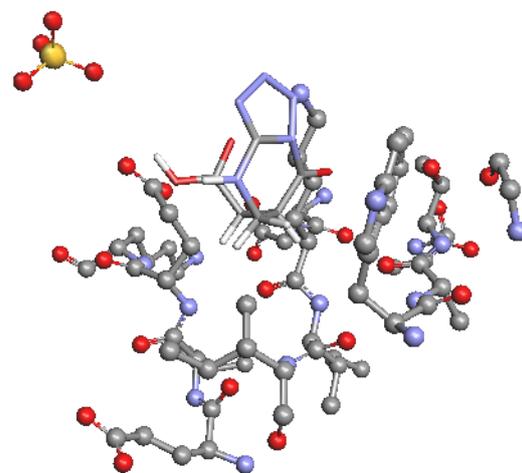
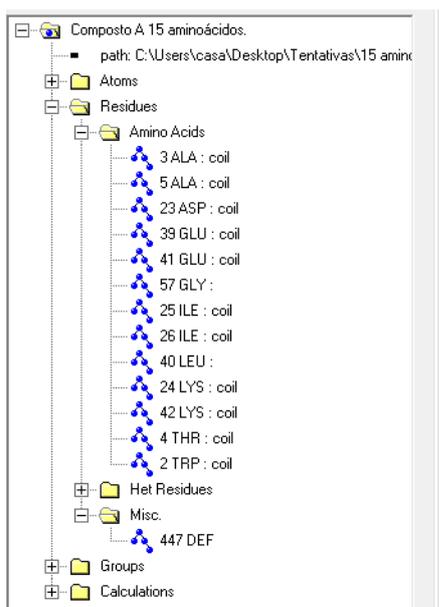
<sup>70</sup> Azevedo LS, Moraes FP, Xavier MM, Pantoja EO, Villavicencio B, Finck JA et al. Recent progress of molecular docking simulations applied to development of drugs. *Curr Bioinform* – **2012** - 7:352–365.

Para a realização deste estudo usou-se como proteína *ABP1* (receptor) e como (ligantes) as moléculas sintetizadas. A *ABP1*, trata-se de uma família de proteínas que se ligam a auxina, estão localizados no lúmen do retículo endoplasmático (RE). A estrutura primária dessas proteínas contém uma sequência líder hidrofóbica *N*-terminal de 30-40 aminoácidos, representado pela sequência Lys-Asp-Glu-Leu, conhecido por ser responsável por prevenir a secreção de proteínas do lúmen do RE em células eucarióticas.<sup>71</sup> Destes aminoácidos, foram selecionados 15 que obtiveram uma maior interação com os compostos sintetizados. Com isto pode-se fazer o cálculo de RMSD (*root-mean-square deviation*), que apesar de valores acima dos aceitáveis, pode ser um comparativo em relação ao composto ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4D) e os compostos sintetizados.

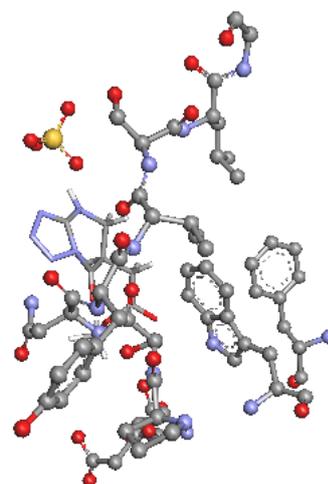
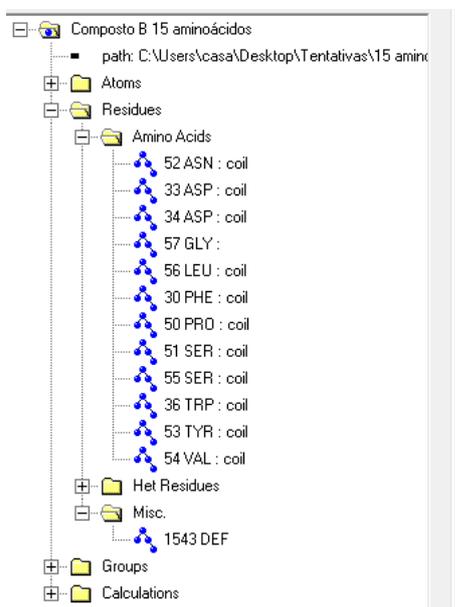


**Imagem 03:** Aminoácidos selecionados para análise de interações e RMSD com os compostos sintetizados.

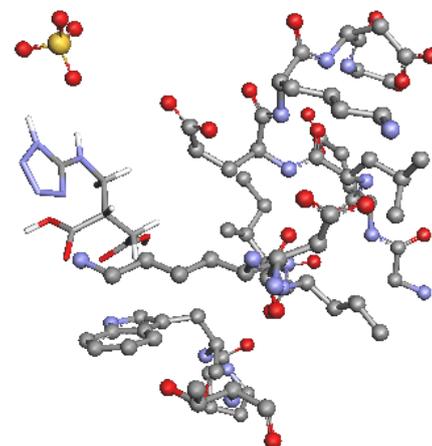
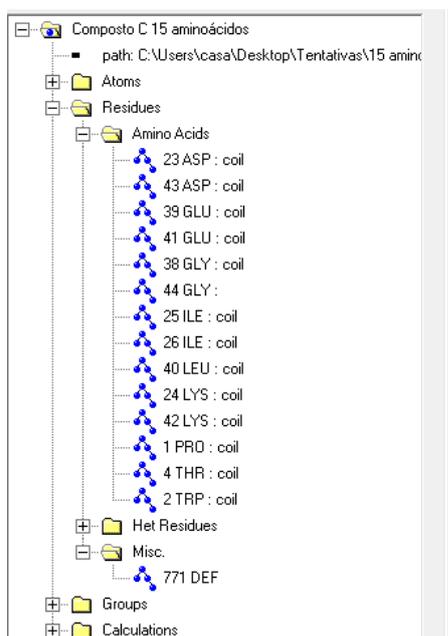
<sup>71</sup> Palme K, Hesse T, Campos N, Garbers C, Yanofsky MF, Schell J. "Molecular analysis of an auxin binding protein gene located on chromosome 4 of Arabidopsis". *Plant Cell*. – 1992 - 4 (2): 193–201



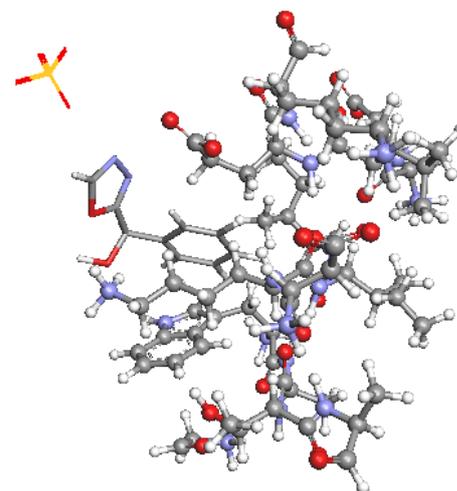
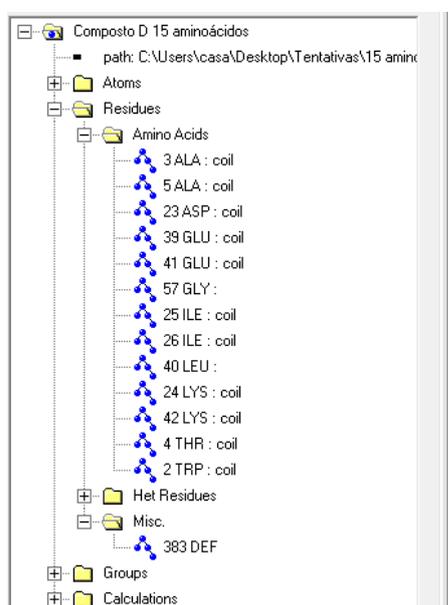
**Imagem 04:** Interações do composto ácido 2- (7-Oxo-4,5,6,7-tetraidrotetrazol [1,5-a]-piridin-6-il)- acético (1a) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).



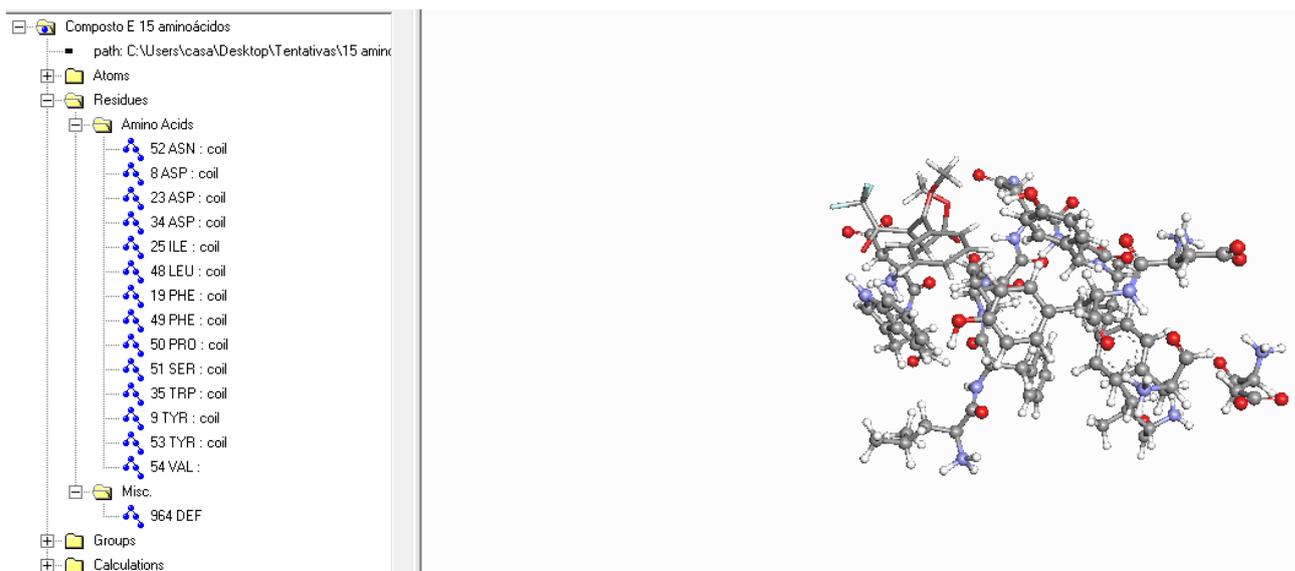
**Imagem 05:** Interações do composto metil 2-(7-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotetrazol[1,5-a]pirimidin-6-il) acetato (1b) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).



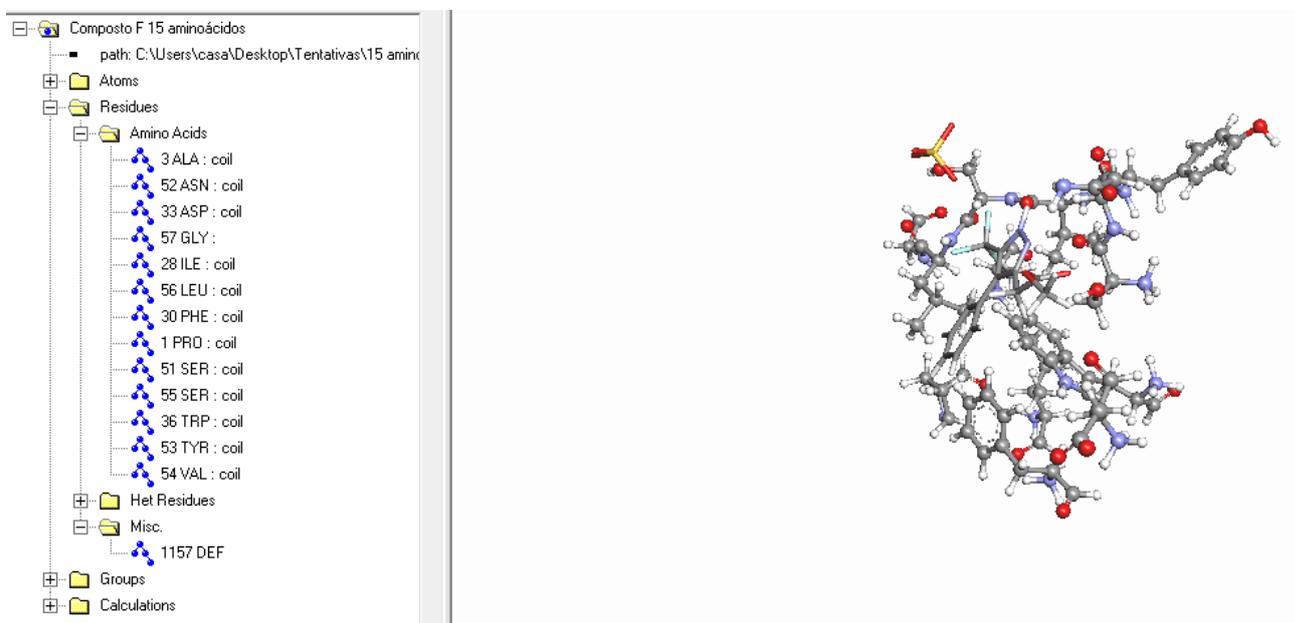
**Imagem 06:** Interações do composto ácido 2-(((1H-Tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (1c) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).



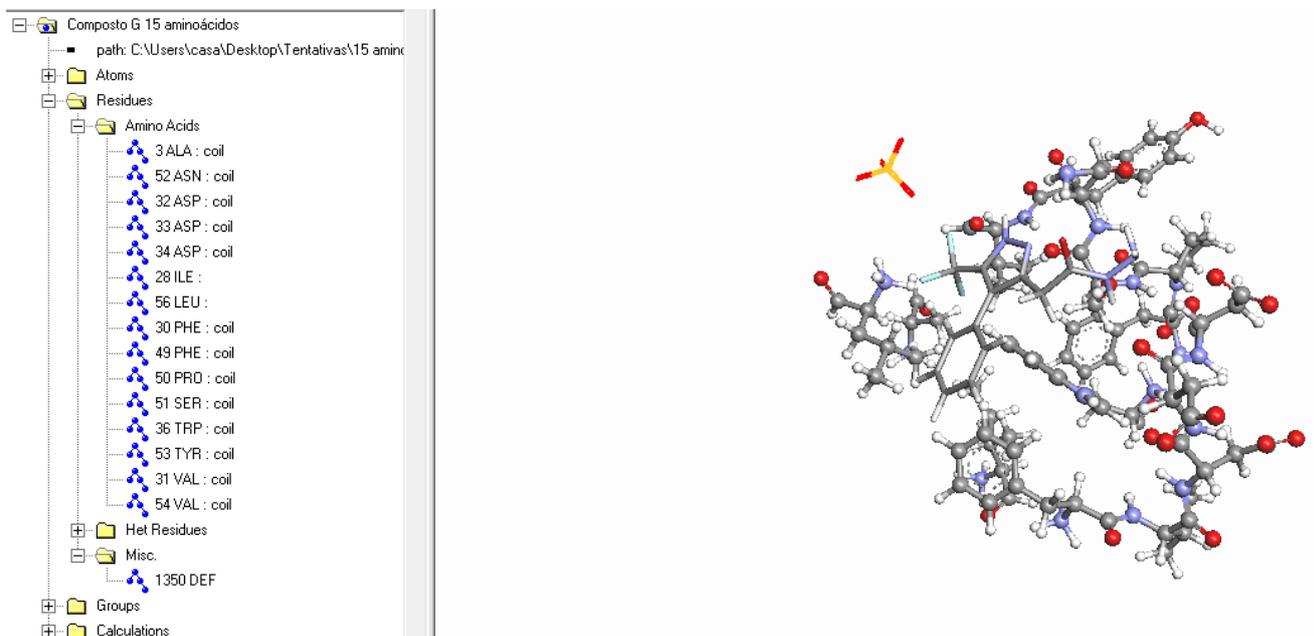
**Imagem 07:** Interações do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (2c) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).



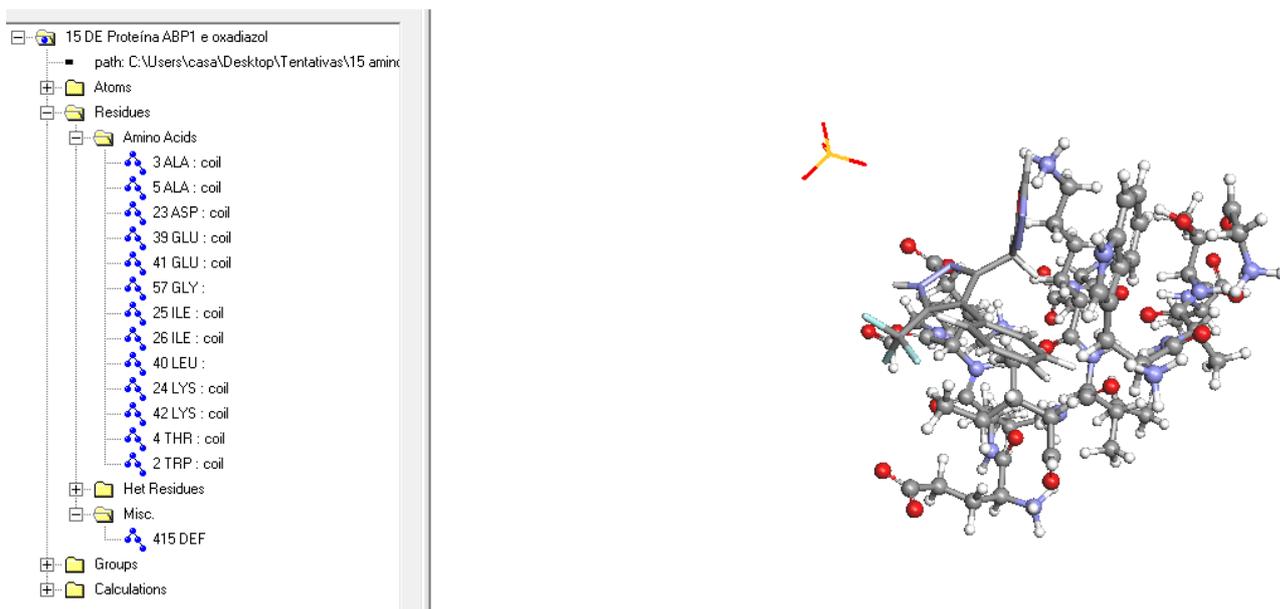
**Imagem 08:** Interações do composto 4-fenil-3-trialoacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (3b) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).



**Imagem 09:** Interações do composto 2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) carboxilato de metila (3c) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).

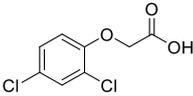
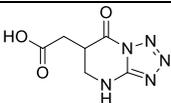
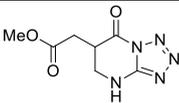
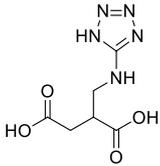
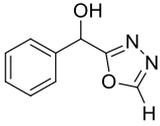
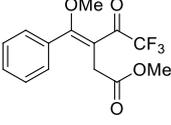
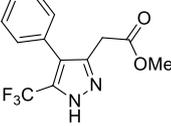
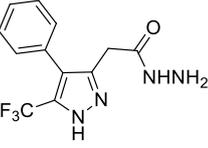


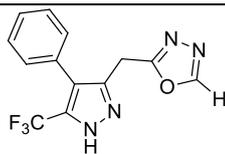
**Imagem 10:** Interações do composto 2-(4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) aceto hidrazida (3d) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).



**Imagem 11:** Interações do composto 2-((4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metil)-1,3,4-oxadiazol (3e) e aminoácidos selecionados da proteína ABP1 (*auxin binding protein 1*).

**Tabela 03:** Interações efetuando um comparativo de 2,4-D e os compostos sintetizados com relação ao RMSD (ångström) e energia de interações (Kcal.mol<sup>-1</sup>).

		<i>ABP1</i>
	RMSD	3ALA; 5ALA; 23ASP; <b>39GLU</b> ; <b>41GLU</b> ; 57GLY; 25ILE; 26ILE; 40LEU; 24LYS; 42LYS; 4THR; <b>2TRP</b> ; 400 SO <sub>4</sub>
	<b>13,776197 Å°</b>	<b>-7,87 Kcal/mol</b>
	36,947964 Å°	-6,15 Kcal/mol
	15,407696 Å°	-6,62 Kcal/mol
	13,310648 Å°	-6,72 Kcal/mol
	13,299728 Å°	-7,91 Kcal/mol
	20,032074 Å°	-8,17 Kcal/mol
	15,839923 Å°	-7,29 Kcal/mol
	14,905692 Å°	-7,46 Kcal/mol



10,077860 A°

-8,20 Kcal/mol

## Bioensaio de avaliação da atividade fitotóxica

Para uma melhor compreensão das análises realizadas serão a seguir adicionados alguns fragmentos de textos oriundos do “Regra Para Análise de Sementes – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – Brasília 2009”.

Teste de germinação: Determinar o potencial máximo de germinação de um lote de sementes, a realização deste teste em condições de campo não é geralmente satisfatória, pois, dada a variação das condições ambientais, os resultados nem sempre podem ser fielmente reproduzidos.

Métodos de análise em laboratório, efetuados em condições controladas, de alguns ou todos os fatores externos, têm sido estudados e desenvolvidos de maneira a permitir uma germinação mais regular, rápida e completa das amostras de sementes de uma determinada espécie.

As sementes a serem utilizadas no teste de germinação devem ser tomadas ao acaso, da porção “Semente Pura” da análise de pureza. Não deve haver escolha de sementes para não causar resultados tendenciosos.

As sementes devem ser colocadas no substrato com espaçamento uniforme e suficiente para minimizar a competição e contaminação entre as sementes e plântulas em desenvolvimento. Embora a semeadura de quatro repetições de 100 sementes seja a mais utilizada, às vezes, é conveniente usar repetições com 50 ou 25 sementes e mais espaçadas. Este espaçamento é recomendado para sementes que dobram de tamanho durante o teste ou são portadoras de microrganismos.

As sementes são colocadas para germinar sobre duas ou mais folhas de papel que podem ser colocadas diretamente nas bandejas do germiador, em

placas de Petri ou caixas de plástico incolor e transparente. A quantidade de água apropriada é adicionada no início do teste e a evaporação pode ser minimizada por uma tampa justa ou colocando as placas ou caixas em sacos plásticos. Este método é o mais recomendado para sementes pequenas e sensíveis à luz.

No final do período do teste, se algumas sementes apenas iniciaram a germinação, o teste pode ser prolongado por mais sete dias ou por até a metade do período indicado, para os testes mais demorados. O teste pode ser encerrado antes do tempo indicado, quando já foi obtida a germinação máxima. O número de dias para a primeira contagem é aproximado e um desvio de um a três dias é permitido, desde que seja suficiente para a avaliação correta das plântulas.

Neste sentido a continuidade dos estudos, se deu através de avaliações dos compostos frente a germinação de sementes de *Lactuca sativa* (alface) por se tratar de uma espécie eudicotiledônea comumente usada em testes de germinação. Estes estudos foram realizados em parceria com o Instituto Federal Farroupilha – Campus São Vicente do Sul, por terem um conhecimento sólido na formação e aperfeiçoamento na área agrária.

A avaliação da atividade fitotóxica dos compostos 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il)ácido acético (**1a**); 2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**); Ácido 2-(((1H-Tetrazol-5-il) amino) metil) succínico (**1c**); (1,3,4-oxadiazol-2-il) (fenil) metanol (**2c**); (Z) -5,5,5-trifluoro-3- (metoxi (fenil) metileno) -4-oxopentanoato de metila (**3b**); 2- (3-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-4-il) acetato de metila (**3c**); 2- (3-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-4-il) aceto-hidrazida (**3d**); 2 - ((3-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-4-il) metil) -1,3,4-oxadiazol (**3e**). Foram realizadas no Instituto Federal Farroupilha – Campus São Vicente do Sul (*Latitude* 29° 41' 30" S, *Longitude* 54° 40' 46" W), no Laboratório Biotecnologia Sementes e Fitossanidade, seguindo os protocolos de *Regras para análise de sementes / Ministério*

da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. – Brasília : Mapa/ACS, 2009.<sup>72</sup>

Sementes de *Lactuca sativa* (alface) da variedade Litorânea foram obtidas da marca Isla; Lote n° 128995-000-52; Safra 19/19; Validade Dez/21; Pureza 99,9%. Todas as sementes menores ou danificadas foram desprezadas. Foram adicionadas 25 sementes de alface nas caixas de acrílicos germinadoras contendo papel germinativo e 16 mL das soluções teste ( $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>,  $10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup> das substâncias a serem testadas), e da solução controle (testemunha). A testemunha foi a água destilada. Os testes foram realizados em triplicata para cada concentração. As caixas germinadoras foram fechadas e seguindo as normas de análises de germinação, acondicionadas em sala com temperatura controlada por sete dias.

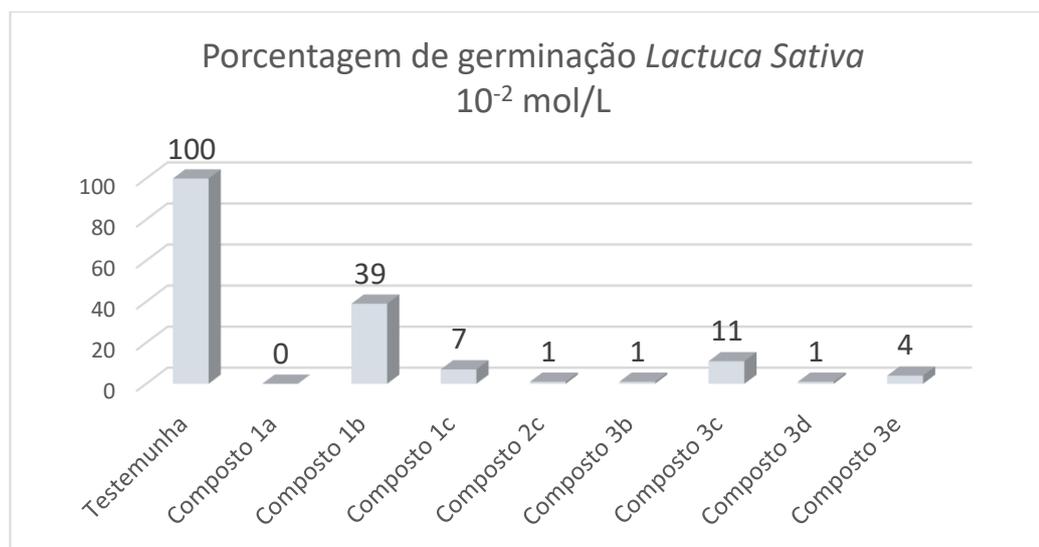
**Tabela 04:** Concentração dos compostos.

Composto	Nomenclatura	M.M. g/mol	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	Unidade
			mol/L	mol/L	
			48 mL	48 mL	
<b>1a</b>	2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il)ácido acético	197,05	<b>0,09693</b>	<b>0,00969</b>	<b>g</b>
<b>1b</b>	2- (7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila	211,07	<b>0,10131</b>	<b>0,01013</b>	<b>g</b>
<b>1c</b>	Ácido 2-(((1H-Tetrazol-5-il) amino) metil) succínico	215,10	<b>0,09655</b>	<b>0,00965</b>	<b>g</b>
<b>2c</b>	(1,3,4-oxadiazol-2-il) (fenil) metanol	176,18	<b>0,08457</b>	<b>0,00846</b>	<b>g</b>
<b>3b</b>	(Z) -5,5,5-trifluoro-3- (metoxi (fenil) metileno) -4-oxopentanoato de metila	302,25	<b>0,14508</b>	<b>0,01451</b>	<b>g</b>
<b>3c</b>	2- (3-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-4-il) acetato de metila	284,24	<b>0,13644</b>	<b>0,01364</b>	<b>g</b>
<b>3d</b>	2- (3-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-4-il) aceto-hidrazida	284,24	<b>0,13644</b>	<b>0,01364</b>	<b>g</b>

<sup>72</sup> Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regras para análise de sementes / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. – Brasília : Mapa/ACS, 2009. 399 p.

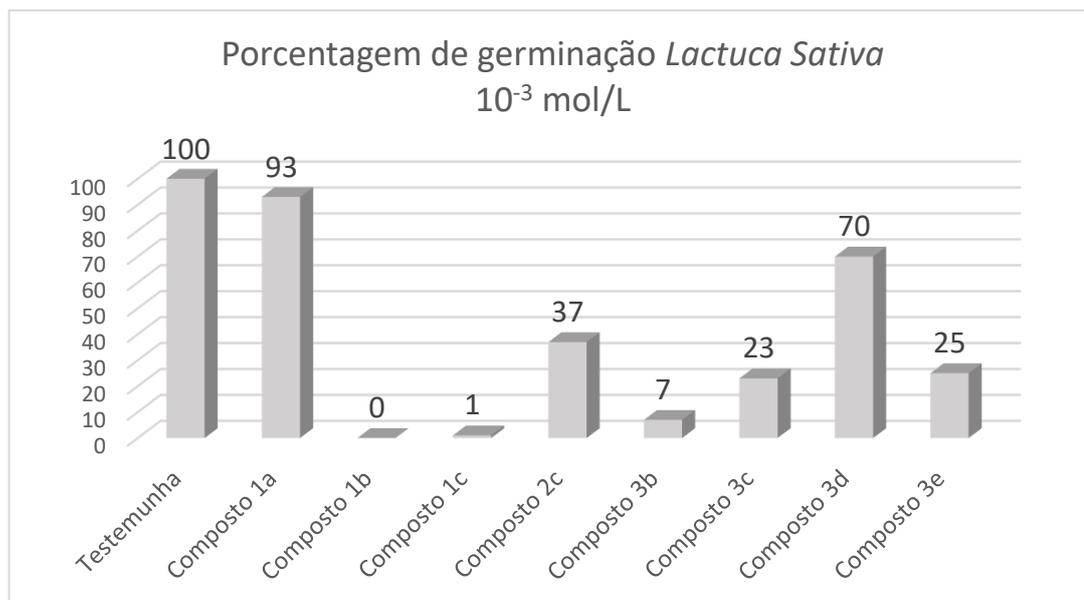
<b>3e</b>	2 - ((3-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-4-il) metil) -1,3,4-oxadiazol	294,24	<b>0,14124</b>	<b>0,01412</b>	<b>g</b>
-----------	---	--------	----------------	----------------	----------

Após transcorridos os setes dias, foram realizadas as contagens das sementes, sendo os valores totais de sementes “testemunhas” germinadas o 100% obtendo os seguintes resultados (**Gráfico 01** e **Gráfico 02**):



**Gráfico 01:** Germinação com compostos em concentração de 10<sup>-2</sup> mol.L<sup>-1</sup>.

Nesta concentração podemos destacar os compostos **1a**; **2c**; **3b**; e **3d**, tiveram uma excelente atividade como herbicidas para variedades de eudicotiledôneas em sua germinação e os compostos **3b** e **3d** também inibiram qualquer formação de fungos. Vale ressaltar que os outros compostos tiveram atividades, mas em menor quantidade. Vale ressaltar que o composto **1a** foi solubilizado em água destilada, enquanto os outros compostos foram diluídos com 3 mL de álcool e posteriormente acrescidos de água destilada para alcançar a quantidade determinada para os testes. Com isto foi realizado um teste com a sementes e apenas o acréscimo de 3 mL de álcool e o restante com água destilada, neste teste as sementes germinaram normalmente.

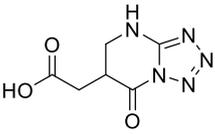
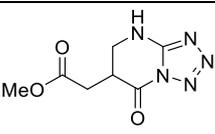
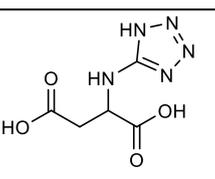
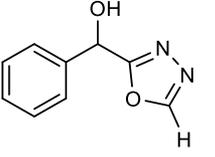
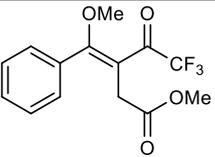
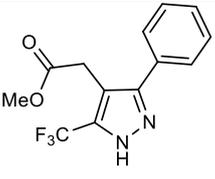
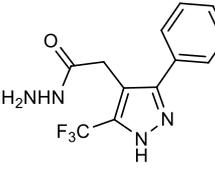


**Gráfico 02:** Germinação com compostos em concentração de  $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup>

Com a concentração de  $10^{-3}$  mol.L<sup>-1</sup> podemos destacar os compostos **1b** e **1c**, tiveram excelentes atividades como herbicidas, e também destacar que o composto **1a**, tem um limite para sua atividade como herbicida se levarmos em conta a sua concentração.

## Propriedades dos compostos

**Tabela 05:** Propriedades físicas dos compostos sintetizados

	Ponto de Fusão	Aparência	Solubilidade	Analises	Rend.%
	228,4 a 230, 3 °C	Sólido branco	Água; DMSO; MeOH; EtOH;	RMN; FTIR;	89
	157,8 a 159,4 °C	Sólido amarelado	Água; DMSO; MeOH; EtOH;	RMN; FTIR; MSMS;	73
	-	Gel amarelado	Água; DMSO; MeOH; EtOH;	RMN; FTIR;	85
	-	Pasta amarelado	DMSO; MeOH; EtOH	RMN MSMS	72
	-	Óleo marrom	DMSO; MeOH; EtOH;CHCl <sub>3</sub>	RMN;	84
	-	Óleo alaranjado	DMSO; MeOH; EtOH;CHCl <sub>3</sub>	RMN; MSMS;	68
	-	Óleo marrom	DMSO; MeOH; EtOH	RMN; MSMS;	72



## 5. CONCLUSÕES

---

---

Conforme os objetivos propostos e os resultados experimentais obtidos no decorrer do desenvolvimento deste trabalho, podemos elencar as seguintes considerações:

- Foram realizadas as sínteses propostas, partindo de três blocos construtores de origem natural, ácido itacônico, ácido 2-hidroxi-2-fenilacético e ácido 4-oxo-4-fenilbutanóico, obtendo compostos inéditos com rendimentos acima de 70%.
- Foi iniciado em nosso grupo de pesquisa o estudo da interação das moléculas sintetizadas com alguma proteína alvo, neste caso a proteína *ABP1*, através do software ArguLab.
- Obtivemos um parceira de pesquisa com o Instituto Federal Farroupilha, no âmbito de testes de compostos por nós sintetizados para o uso como fertilizantes e/ou defensivos agrícolas, com grande potencial de continuidade.
- Os testes com as moléculas sintetizadas, algumas, se mostraram bem promissoras para o uso como herbicida, com continuidade de estudos para outras linhas de pesquisas.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

---

Quin, D. L.; Tyrell, J. A. In *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals* 1st ed., Wiley: New Jersey 2010, 196–270. b) Li, J. J. In *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery* 1st ed., Wiley: New Jersey, 2013.

Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 2015. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. J. *Med Chem.* 2000, 43, 1034.

Fiss, G. Dissertação de mestrado – UFSM/RS 2005

Bareño. V. D. O.; Síntese de alcóxienonas e 1,3-Dicetonas halogenadas e aplicação na obtenção de pirazóis e compostos de coordenação Tese de Doutorado – Rio Grande FURG/RS, 2018

Borgati, T. F.; Síntese e avaliação da atividade herbicida de triazóis – Tese de Doutorado– Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química, Belo Horizonte, 2013.

Macías, F. A.; Castellano, D.; Molinillo J. M. G. Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. Selection of standard target species. *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, 48, 2512-2521, 2000.

Fisiologia e desenvolvimento vegetal [recurso eletrônico] / Lincoln Taiz [et al.] ; [tradução: Alexandra Antunes Mastroberti [et al.] ; revisão técnica: Paulo Luiz de Oliveira. – 6. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.

Kerbauy, Gilberto Barbante. *Fisiologia vegetal*. Vol. 7. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

Bartel B, Leclere S, Magidin M, Zolman BK. Inputs to the active indole-3-acetic acid pool: de novo synthesis, conjugate hydrolysis, and indole-3-butyric acid  $\alpha$ -oxidation. *Plant Growth Regulation*, 2001, 20: 198-216.

Normanly J, Bartel B. Redundancy as a way of life – IAA metabolism *Current Opinion in Plant Biology*, 1999; 2:207-213.

Grossmann K. Mode of action of auxin herbicides: a new ending to a long drawn out story. *Trends in Plant Science*, 2000; 5:506-508.

Ferreira, F.A.; Silva, A.A.; Ferreira, L.R. Mecanismos de ação de herbicidas. In: Congresso Brasileiro de Algodão, Salvador. Trabalho Técnico-Científico. Salvador: EMBRAPA, 2005. 4 p.

Sheldon, Roger A. "Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art." *Green Chemistry* 16.3 2014: 950-963.

M. J. Kornet, *Journal of pharmaceutical sciences*, 1966, 55, 355-357.

P. Balasubramaniyan; M. Wani, *Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry*, 1991, 30, 886-888.

A. Perdih; M. Sollner Dolenc, *Current Organic Chemistry*, 2011, 15, 3750-3799.

Pereira, Bruna Á., et al. "Synthesis of diverse N-acyl-pyrazoles via cyclocondensation of hydrazides with  $\alpha$ -oxo ketene dithioacetal." *Molecular diversity* 21.4 (2017): 1021-1026..

Eilertsen, Monica, Steve M. Allin, and Russell J. Pearson. "New 4-aryl-1, 3, 2-oxathiazolium-5-olates: chemical synthesis and photochemical stability of a novel series of S-nitrosothiols." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 28.6 – 2018 : 1106-1110.

Prydderch, Hannah, et al. "Mandelic acid derived ionic liquids: synthesis, toxicity and biodegradability." *RSC advances* 7.4 - 2017: 2115-2126.

Guntreddi, Tirumaleswararao, Rajeshwer Vanjari, and Krishna Nand Singh. "Decarboxylative thioamidation of arylacetic and cinnamic acids: a new approach to thioamides." *Organic letters* 16.14 2014: 3624-3627.

Jafari, Elham, et al. "Synthesis and antimicrobial evaluation of some 2, 5 disubstituted 1, 3, 4-oxadiazole derivatives." *Research in Pharmaceutical Sciences* 12.4 (2017): 330.

Rao, H. Surya Prakash, et al. "Condensation of 4-aryl-4-oxobutanoic acids with benzylamines: Synthetic and structural studies on 1-arylmethyl-3-[(E)-1-arylmethylidene]-5-phenyl-2, 3-dihydro-1H-2-pyrrolones." *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 43.3 (2007): 292-297.

Abdelbaset, Mahmoud S., et al. "Novel pyrrol-2 (3H)-ones and pyridazin-3 (2H)-ones carrying quinoline scaffold as anti-proliferative tubulin polymerization inhibitors." *Bioorganic chemistry* 80 2018: 151-163.

Bandi, Ramakrishna, Sudharani Chalapala, and Srinivasan Chandrasekaran. "2-Deoxyglycosyl 3-benzoylpropionates as novel donors for the direct and stereoselective synthesis of 2-deoxy-glycosides." *Organic & biomolecular chemistry* 16.13 2018: 2248-2257.

Ramadan, S. K., and E. A. E. El-Helw. "Design and Synthesis of some N-Heterocycles Derived from Furyl-2 (3H)-Furanone." *United Journal of Chemistry* 2018.

Flores, Alex FC, et al. "Síntese de 2-trialoacetil-cicloexanonas e-pentanonas: Um estudo comparativo dos rendimentos de reação de enoléteres, cetais e enaminas frente à trialometilacetilantes." *Quimica Nova* 17 1994: 4.

Effenberger, Franz, et al. "Die Acylierung von Enolethern mit reaktiven Carbonsäurechloriden (Enolether; 13)." 1982.

Hojo, Masaru, et al. "Electrophilic Substitutions of Olefinic Hydrogens II. Acylation of Vinyl Ethers and N-Vinyl Amides." *Chemistry Letters* 5.5 1976: 499-502.

(a) Colla, Agenor, et al. "Trihaloacetylated enol ethers-general synthetic procedure and heterocyclic ring closure reactions with hydroxylamine." *Synthesis* 1991.06 1991: 483-486.(b) Flores, Alex FC, et al. "Síntese de 2-trialoacetil-ciclohexanonas e-pentanonas: Um estudo comparativo dos rendimentos de reação de enoléteres, cetais e enaminas frente à trialometilacetilantes." *Quimica Nova* 17 1994: 4.(c) Martins, Marcos AP, et al. "Haloacetylated enol ethers. 5 [5]. Heterocyclic ring closure reactions of  $\beta$ -alkoxyvinyl dichloromethyl ketones with hydroxylamine." *Journal of heterocyclic chemistry* 32.3 1995: 739-741.

Flores, Alex FC, et al. "Synthesis of 1, 1, 1-trihalo-4-methoxy-4-[2-heteroaryl]-3-buten-2-ones, the corresponding butan-1, 3-dione andazole derivatives." *Tetrahedron letters* 43.48 2002: 8701-8705.

Flores, Alex FC, et al. "From Renewable Levulinic Acid to a Diversity of 3-(Azol-3-yl) Propanoates." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 51.3 2014: 733-740.

Frigo, L. M. Dissertação de Mestrado 2009.

Guarda, Emerson A., et al. "Enol ethers and acetals: acylation with dichloroacetyl, acetyl and benzoyl chloride in ionic liquid medium." *Tetrahedron letters* 53.2 2012: 170-172.

Bareño, Valéria, et al. "An Acetal Acylation Methodology for Producing Diversity of Trihalomethyl-1, 3-dielectrophiles and 1, 2-Azole Derivatives." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 31.2 2020: 244-264.

Faria, Jéssica Venância, et al. "Recently reported biological activities of pyrazole compounds." *Bioorganic & medicinal chemistry* 25.21 2017: 5891-5903.

Mertens, Lucas, Katharina J. Hock, and Rene M. Koenigs. "Fluoroalkyl-Substituted Diazomethanes and Their Application in a General Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolines." *Chemistry—A European Journal* 22.28 2016: 9542-9545.

Lipunova, Galina N., et al. "Fluorine-containing pyrazoles and their condensed derivatives: Synthesis and biological activity." *Journal of Fluorine Chemistry* 175 2015: 84-109.

Malavolta, Juliana L., et al. "Efficient synthesis of new biheterocyclic 1-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4, 5-dihydropyrazol-1-yl)-3-(6-trifluoro methylpyrimidin-4-yl)-propan-1-ones." *Journal of Fluorine Chemistry* 158 2014: 16-20.

Flores, Alex FC, et al. "Synthesis of fatty trichloromethyl- $\beta$ -diketones and new 1H-pyrazoles as unusual FAMES and FAEEs." *Journal of the Brazilian Chemical Society* 24.12 2013: 2059-2065.

Lobo, Marcio M., et al. "Regioselectively controlled synthesis of 3 (5)-(trifluoromethyl) pyrazolylbenzenesulfonamides and their effects on a pathological pain model in mice." *European journal of medicinal chemistry* 102 2015: 143-152.

Abadi, A. H.; Eissa, A. A.; Hassan, G. S. *Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51, 838

Sharma, S.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R. *Der Pharma Chemica* 2010, 2, 253

Kumar, K. A.; Jayaroopa, P.; Kumar, G. V. *Chem. Tech.* 2012, 4, 1782.

Sharma, S.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* 2002, 37, 689

He, D. -H.; Zhu, Y. -C.; Yang, Z. -R.; Hu, A. -X.; Cao, G. *Turk. J. Chem.* 2009, 33, 1

Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E. *Synth. Commun.* 2000, 30, 437.

Dumciute, J.; Martynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S.; Dekimpe, N.; Sanckus, A. *Tetrahedron* 2006, 62, 3309.

Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7361.

Zarudnitskii, E. V.; Pervak, I. I.; Merkulov, A. S.; Yurchenko, A. A.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron*, 2008, 64, 10431.

Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1148.

Li, Z.; Zhan, P.; Liu, X. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2011, 11, 1130

Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csöreg, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. J. *Org. Chem.* 1995, *60*, 3112.

Lengauer, Thomas, and Matthias Rarey. "Computational methods for biomolecular docking." *Current opinion in structural biology* 6.3 1996: 402-406.

Santos, Lucianna HS, Rafaela S. Ferreira, and Ernesto R. Caffarena. "Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations." *Docking Screens for Drug Discovery*. Humana, New York, NY, 2019. 13-34.

Bitencourt-Ferreira, Gabriela, and Walter Filgueira de Azevedo. "How Docking Programs Work." *Docking Screens for Drug Discovery*. Humana, New York, NY, 2019. 35-50.

Sartori, Suélen K., et al. "One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study." *Pest management science* 74.7 2018: 1637-1645.

Ahmad, Md Irshad, Afia Usman, and Masood Ahmad. "Computational study involving identification of endocrine disrupting potential of herbicides: Its implication in TDS and cancer progression in CRPC patients." *Chemosphere* 173 2017: 395-403.

V. Kumar and M. P. Kaushik, *Synlett*, 2007, 2937-2951.

G. A. Hiegel and M. Nalbandy, *Synthetic communications*, 1992, 22, 1589-1595.

Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Third Edition, 2003, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Prat, D.; Hayler, J.; Well, A. *Green Chem.* 2014, *16*, 4546-4551.

Prat, D.; Well, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, R.; Abou-Shehadeh, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.* 2016, *18*, 288-296.

Kuhn, B. P.; Síntese de 1,1,1-Trifluoro-4-metoxi-3-alqueno-2-onas Funcionalizadas e 1,2-azóis Derivados – Dissertação de Mestrado – Santa Maria UFSM/RS, 2014.

Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1<sup>st</sup> ed. 1984 e 2<sup>nd</sup> ed. 1995.

Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* 2003, 86, 122, 138, 2<sup>nd</sup> ed.

Sharma, S.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Dudhe, R. *Der Pharma Chemica* 2010, 2, 253.

Westbrook J, Feng Z, Chen L, Yang H, Berman HM. The protein data bank and structural genomics. *Nucleic Acids Res* -2003 - 31(1):489–491

Azevedo WF Jr. Structure-based virtual screening. *Curr Drug Targets* – 2010 - 11:261–263

Azevedo LS, Moraes FP, Xavier MM, Pantoja EO, Villavicencio B, Finck JA et al. Recent progress of molecular docking simulations applied to development of drugs. *Curr Bioinform* – 2012 - 7:352–365.

Palme K, Hesse T, Campos N, Garbers C, Yanofsky MF, Schell J. "Molecular analysis of an auxin binding protein gene located on chromosome 4 of *Arabidopsis*". *Plant Cell*. – 1992 - 4 (2): 193–201

Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regras para análise de sementes / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. – Brasília : Mapa/ACS, 2009. 399 p.

## 7.ANEXO

---

---

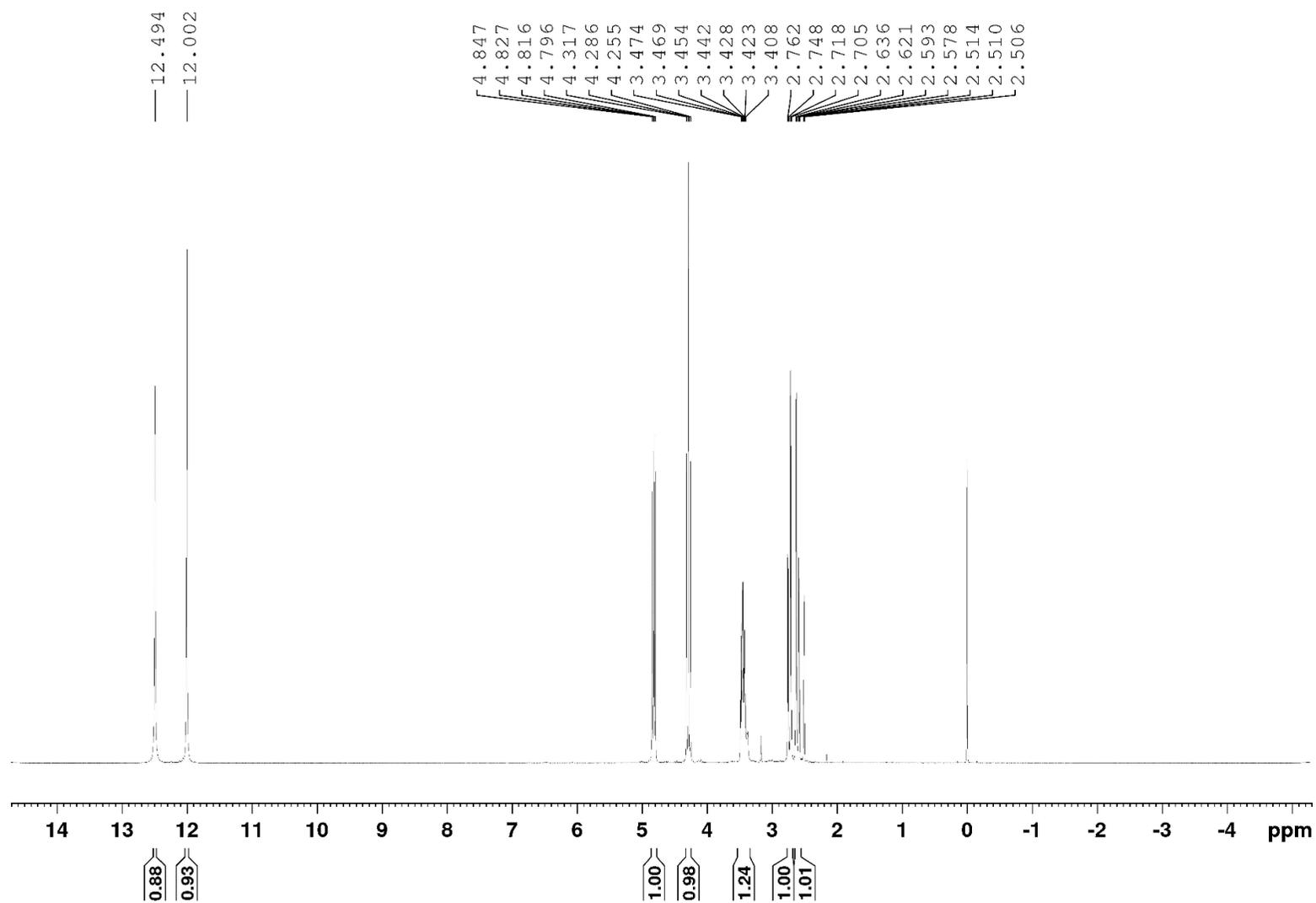
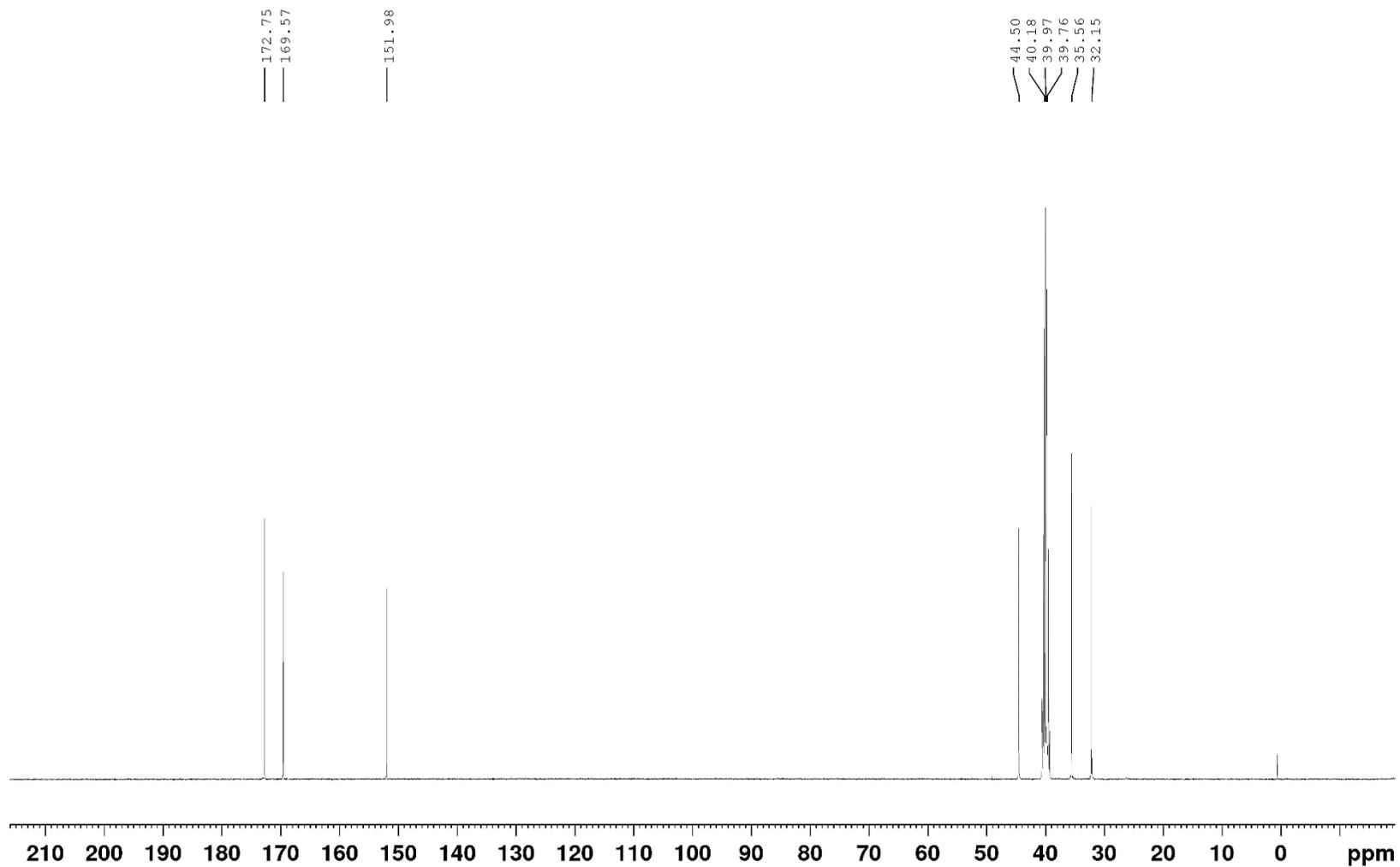
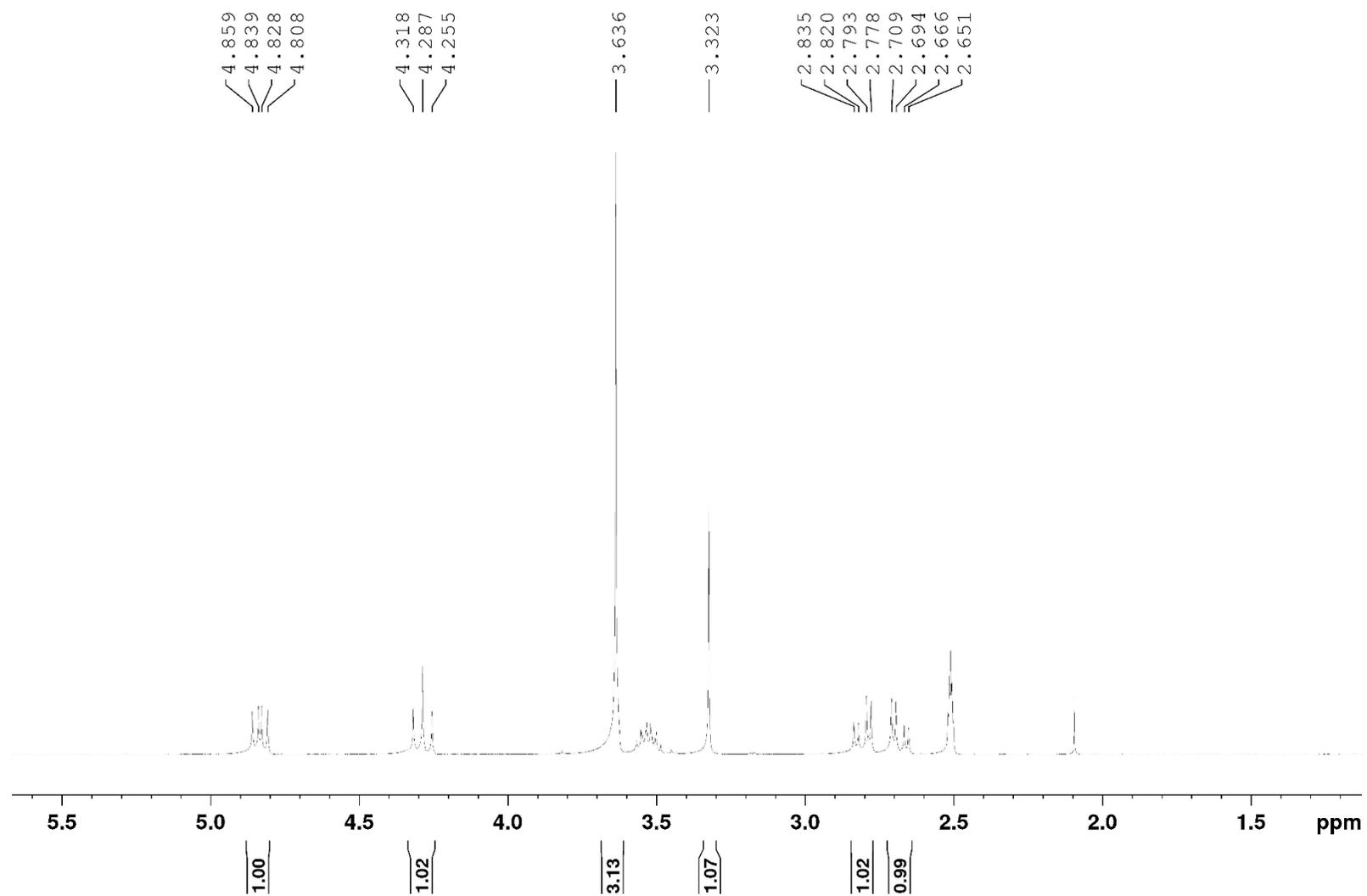


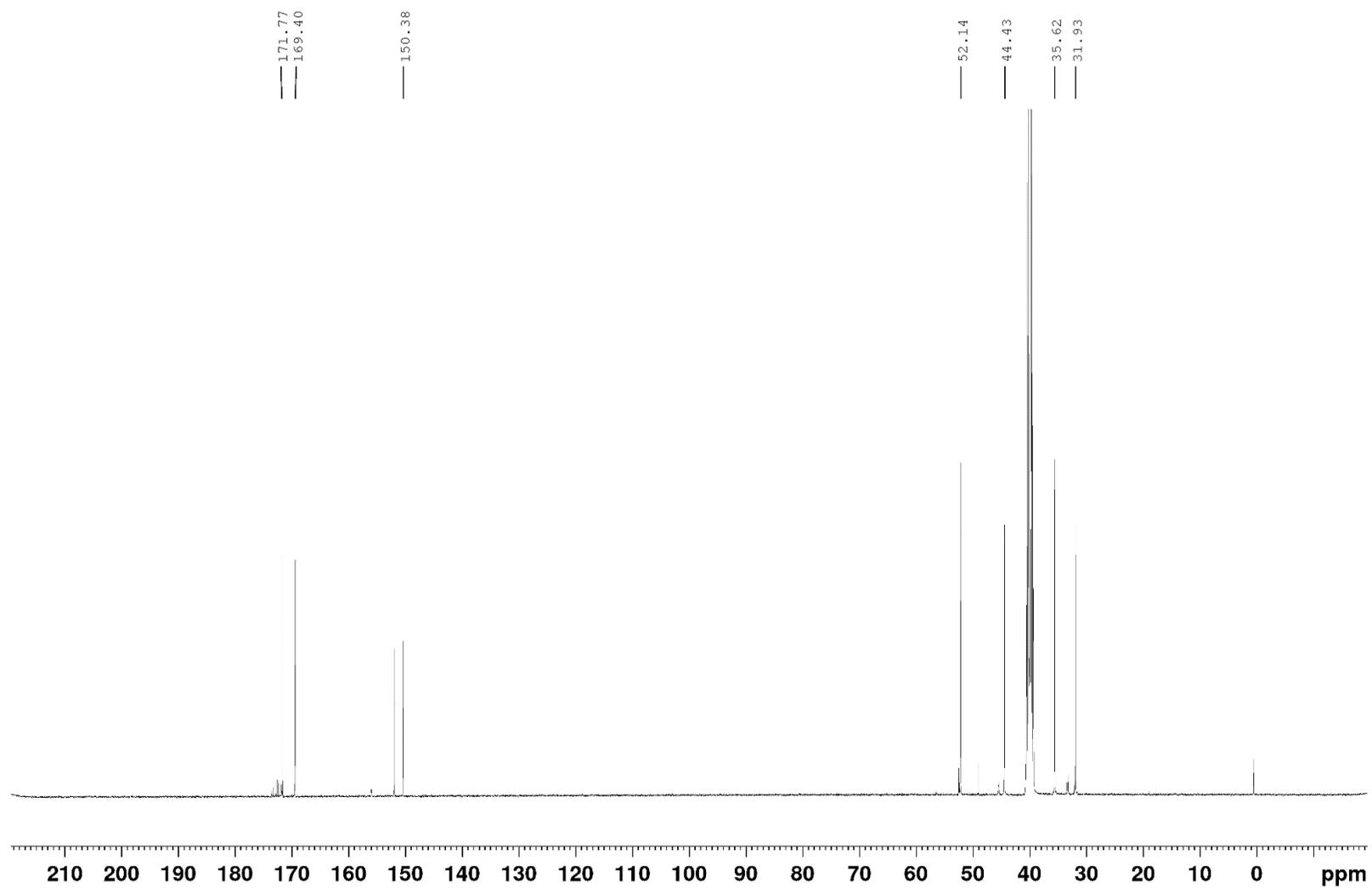
Figura 32: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetrahidrotetrazol [1,5-a]-Piridin-6-il) Acético (1a) (DMSO, 400 MHz).



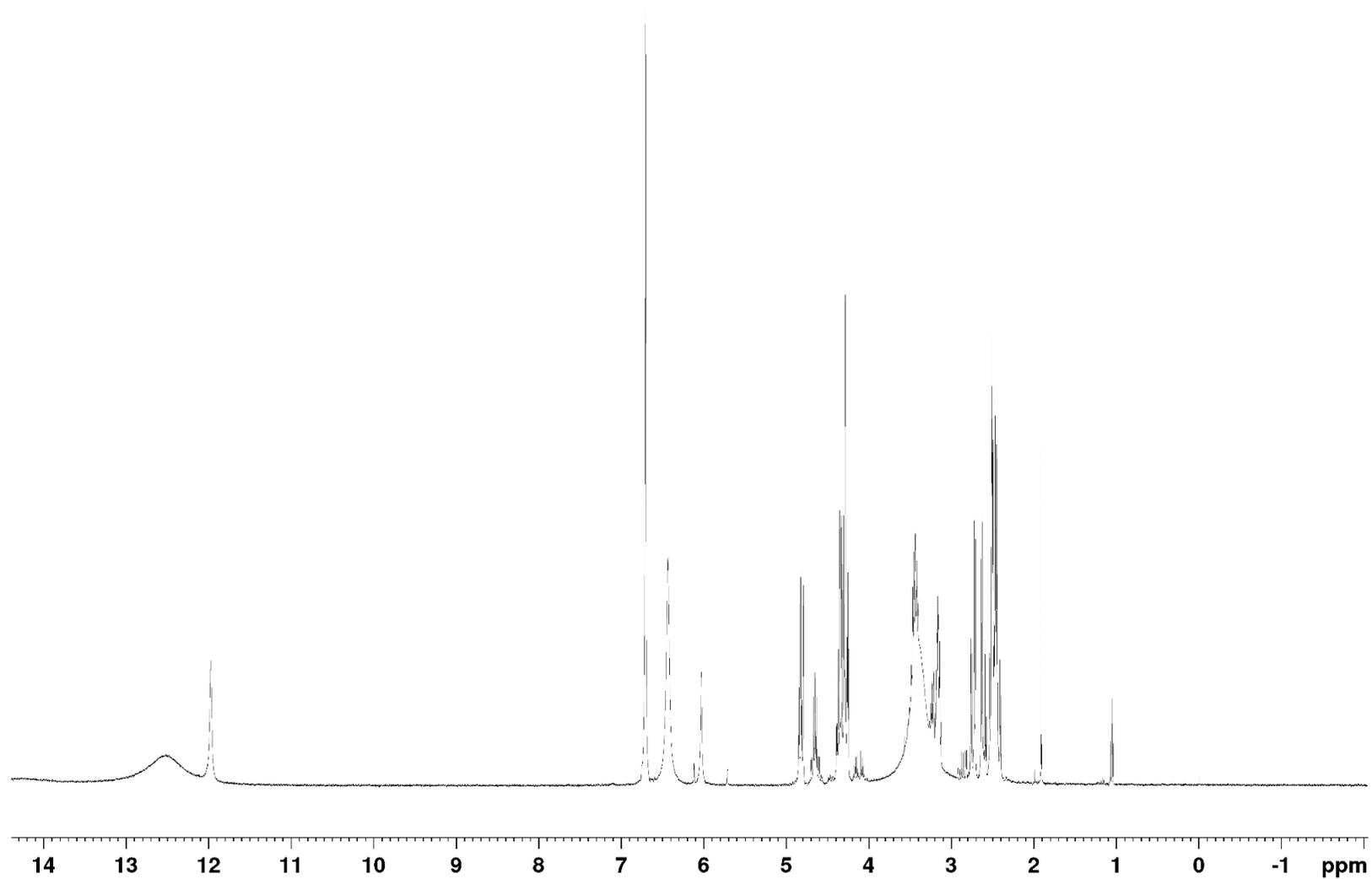
**Figura 33:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetrahidrotetrazol [1,5-a]-Piridin-6-il) Acético (**1a**) (DMSO, 100 MHz).



**Figura 34:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2- (7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**), (DMSO, 400MHz).



**Figura 35:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 2- (7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**) (DMSO, 100 MHz).



**Figura 36:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do Ácido 2-((1H-Tetrazol-5-il) Amino) Metil) Succínico (**1c**), (DMSO, 400 MHz).

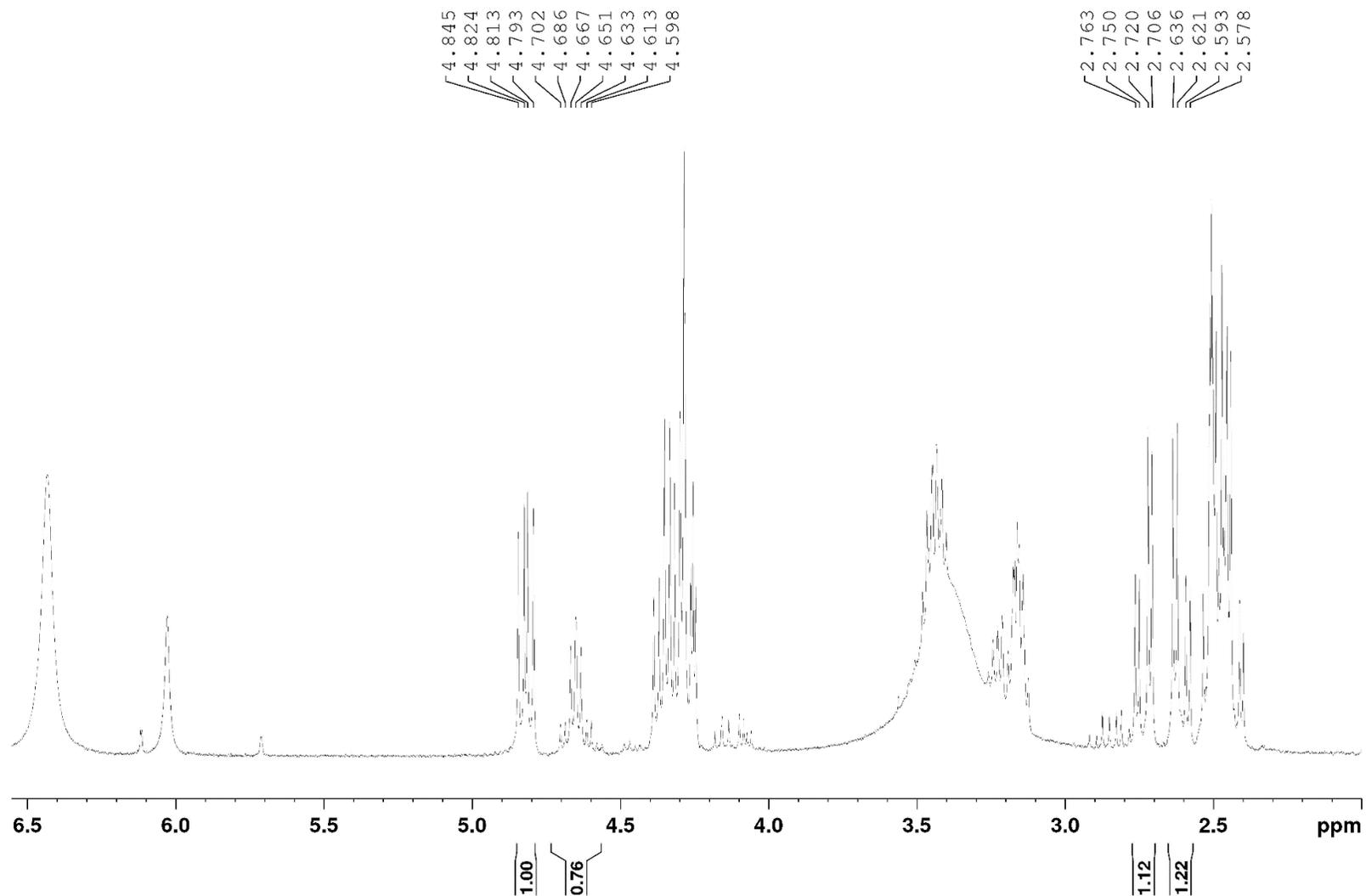
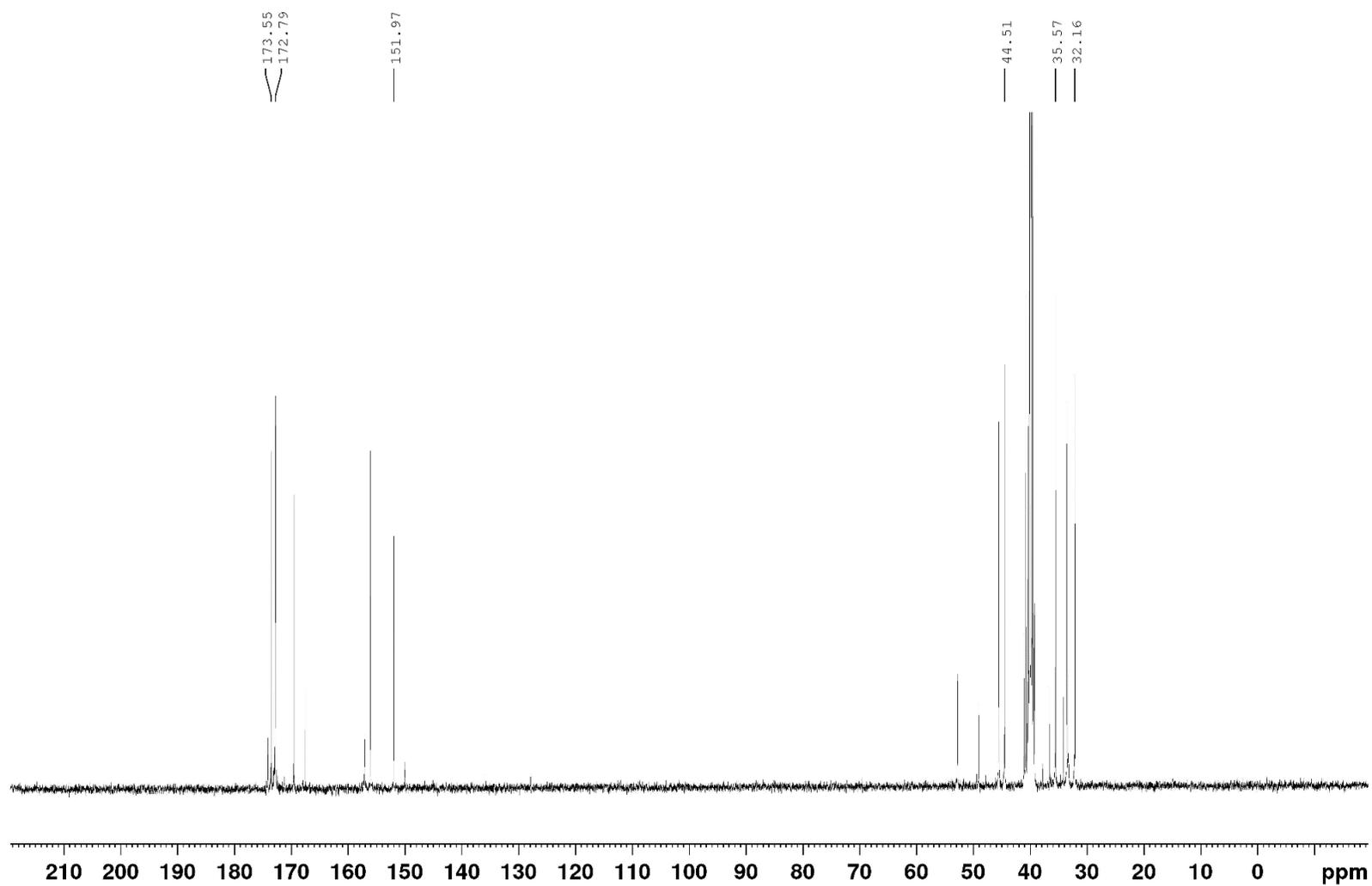
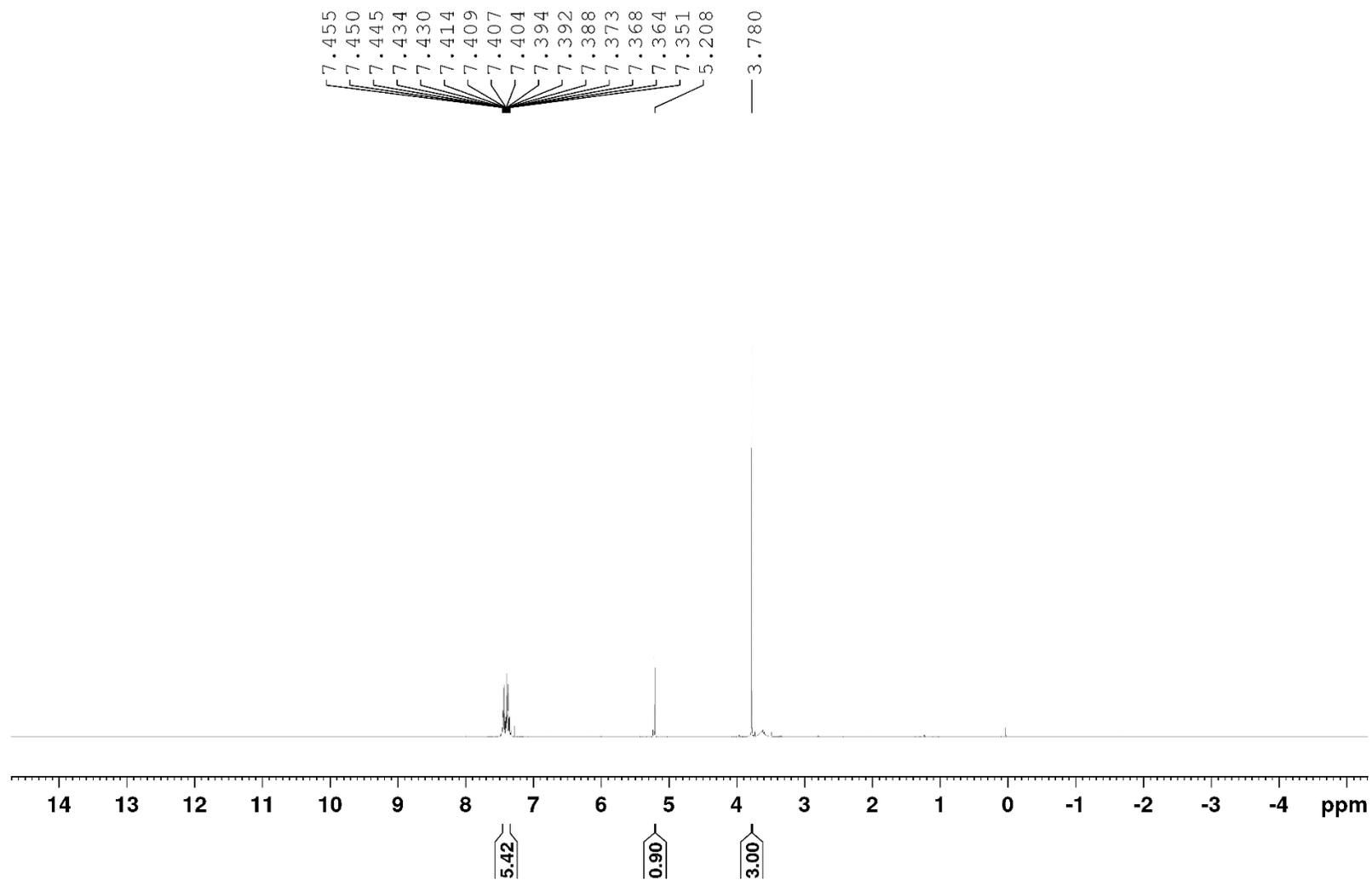


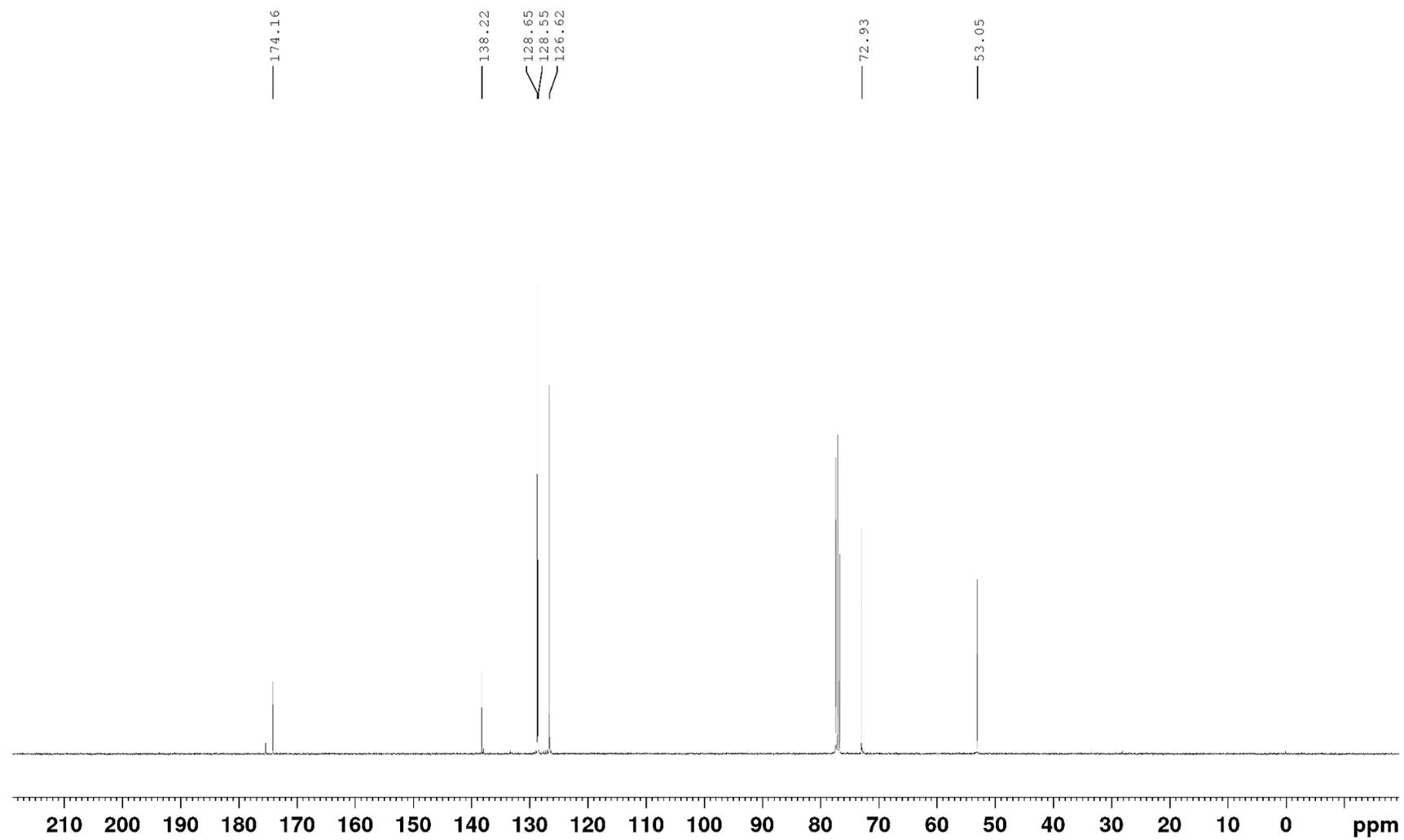
Figura 37: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Ácido 2-((1H-Tetrazol-5-il) Amino) Metil) Succínico (1c), (DMSO, 400 MHz).



**Figura 38:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto Ácido 2-(((1*H*-Tetrazol-5-il) Amino) Metil) Succínico (**1c**), (DMSO, 100 MHz).



**Figura 39:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (**2a**) (DMSO, 400 MHz).



**Figura 40:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do metil 2-hidroxi-2-fenilacetato (**2a**) (DMSO, 100 MHz).

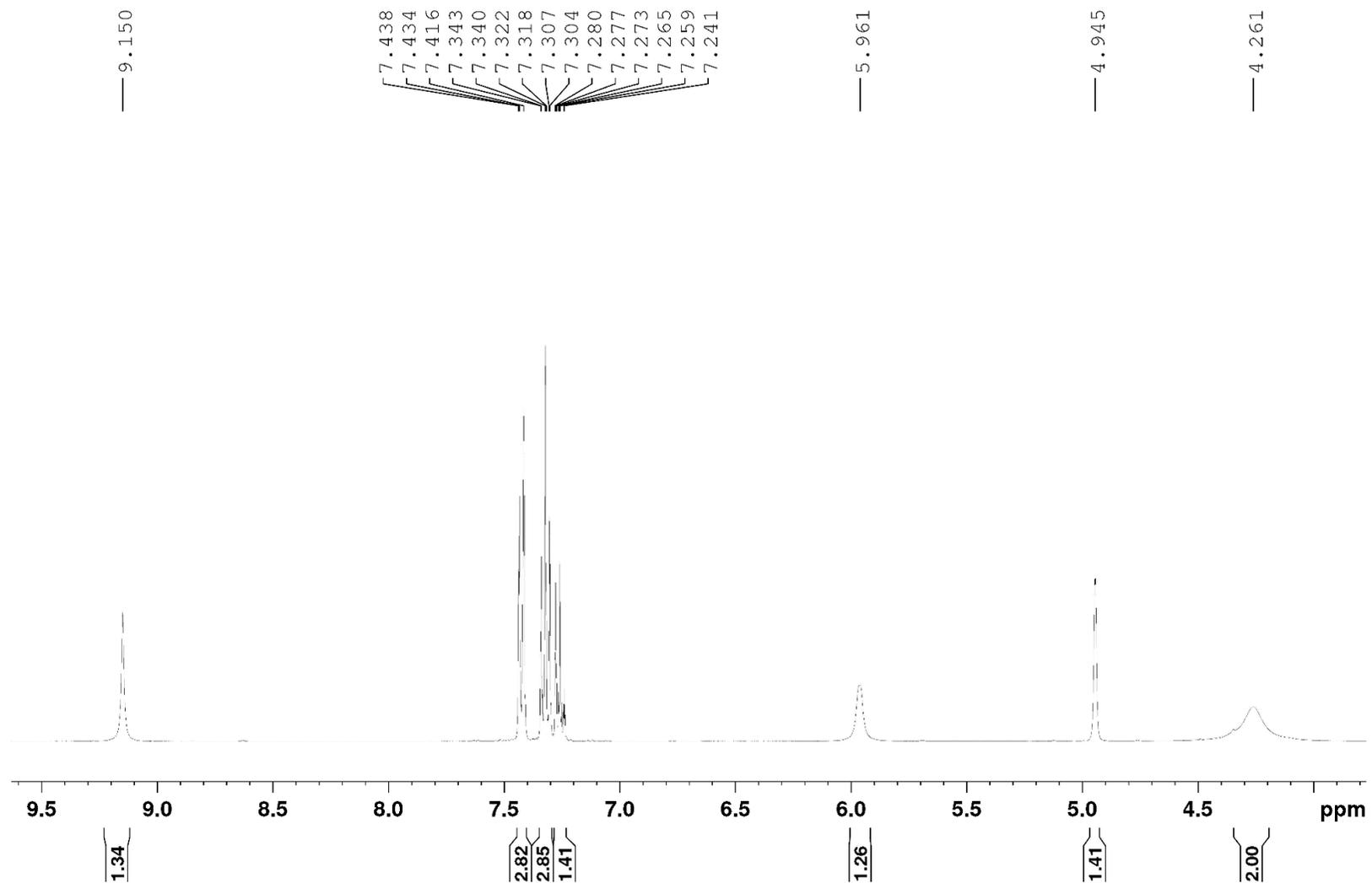


Figura 41: Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (**2b**) (DMSO, 400 MHz).

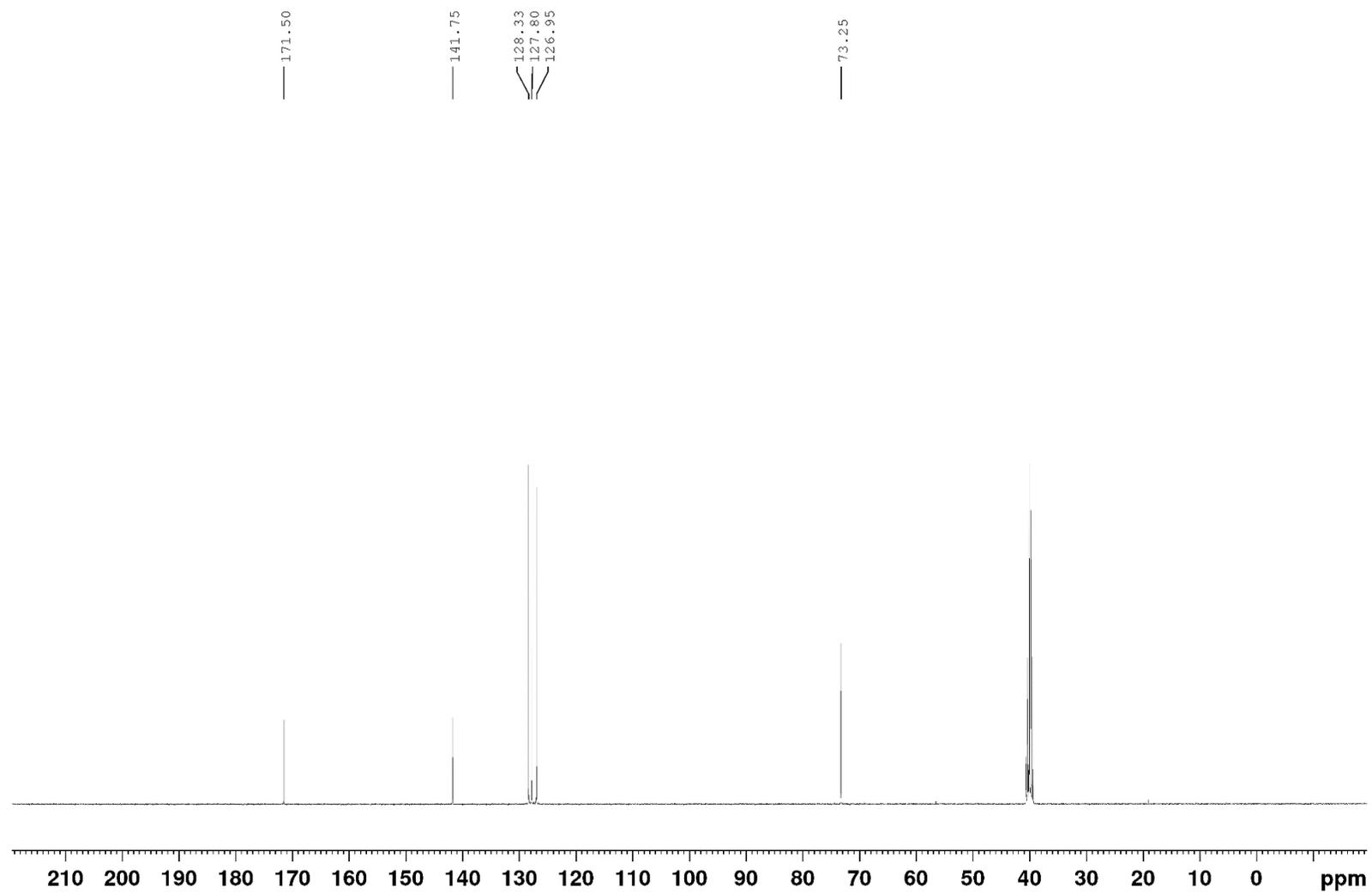
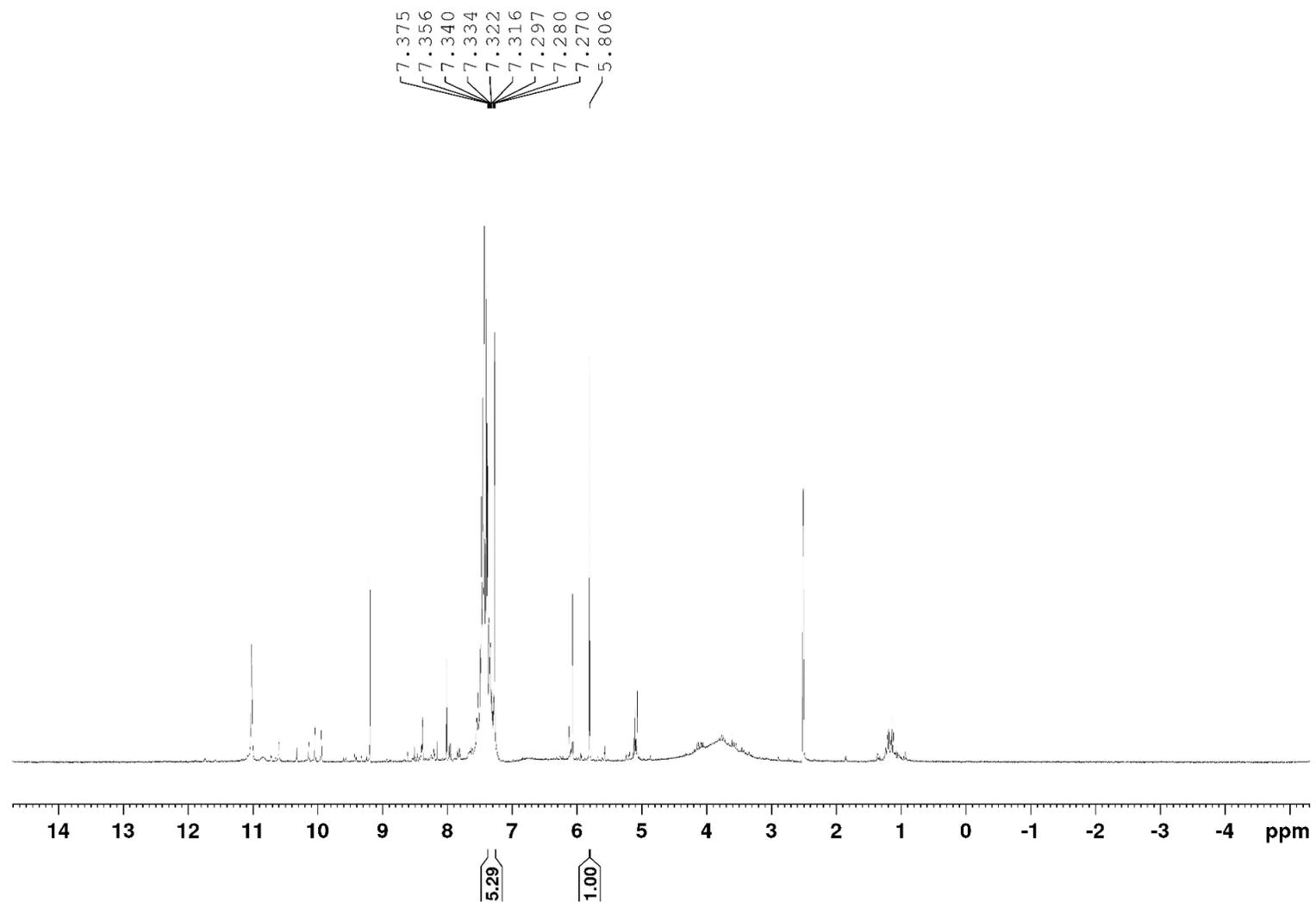
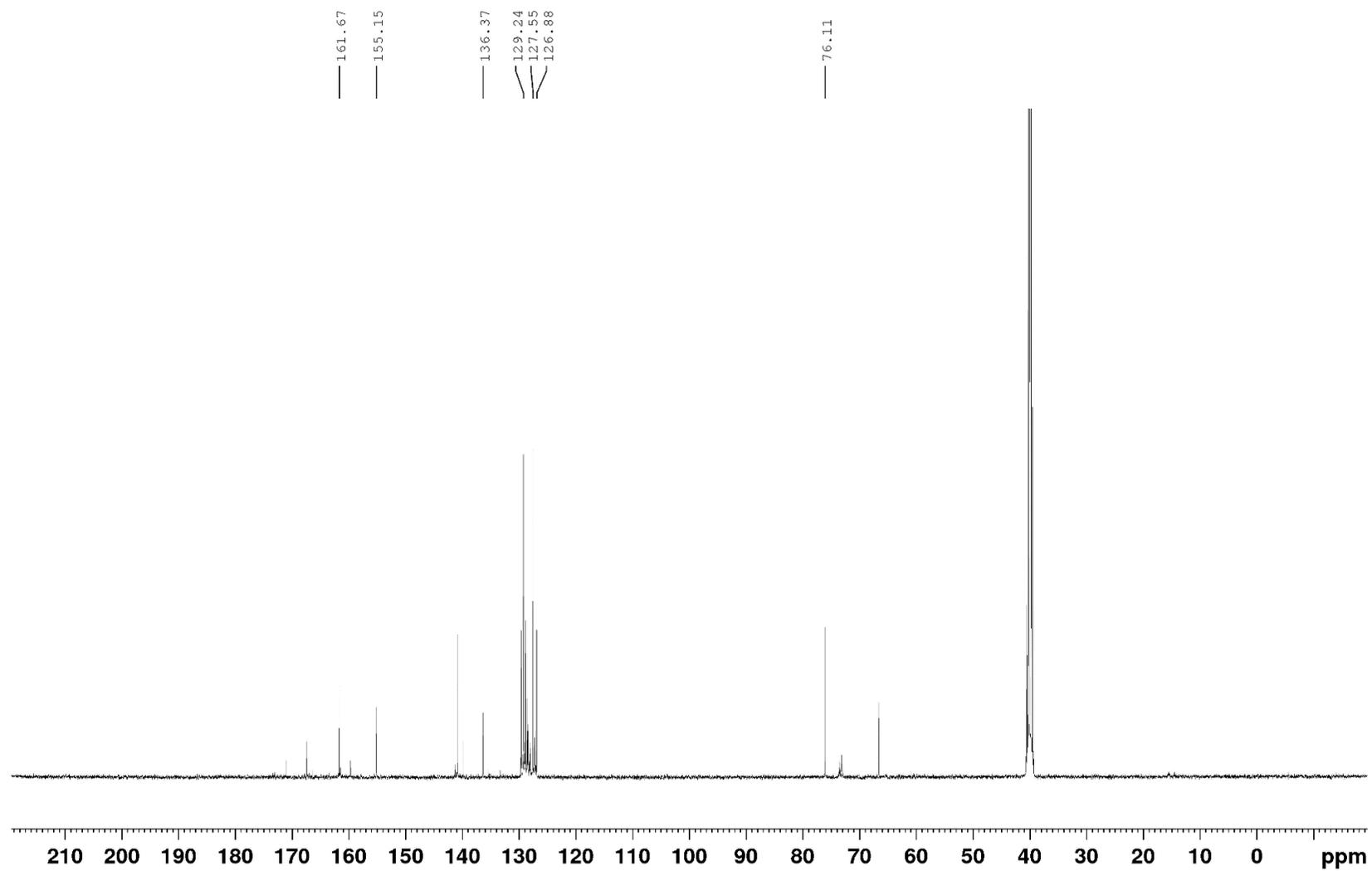


Figura 42: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-hidroxi-2-fenilacetohidrazida (**2b**) (DMSO, 100 MHz).



**Figura 43:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (**2c**) (DMSO, 400 MHz).



**Figura 44:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (**2c**) (DMSO, 100 MHz).

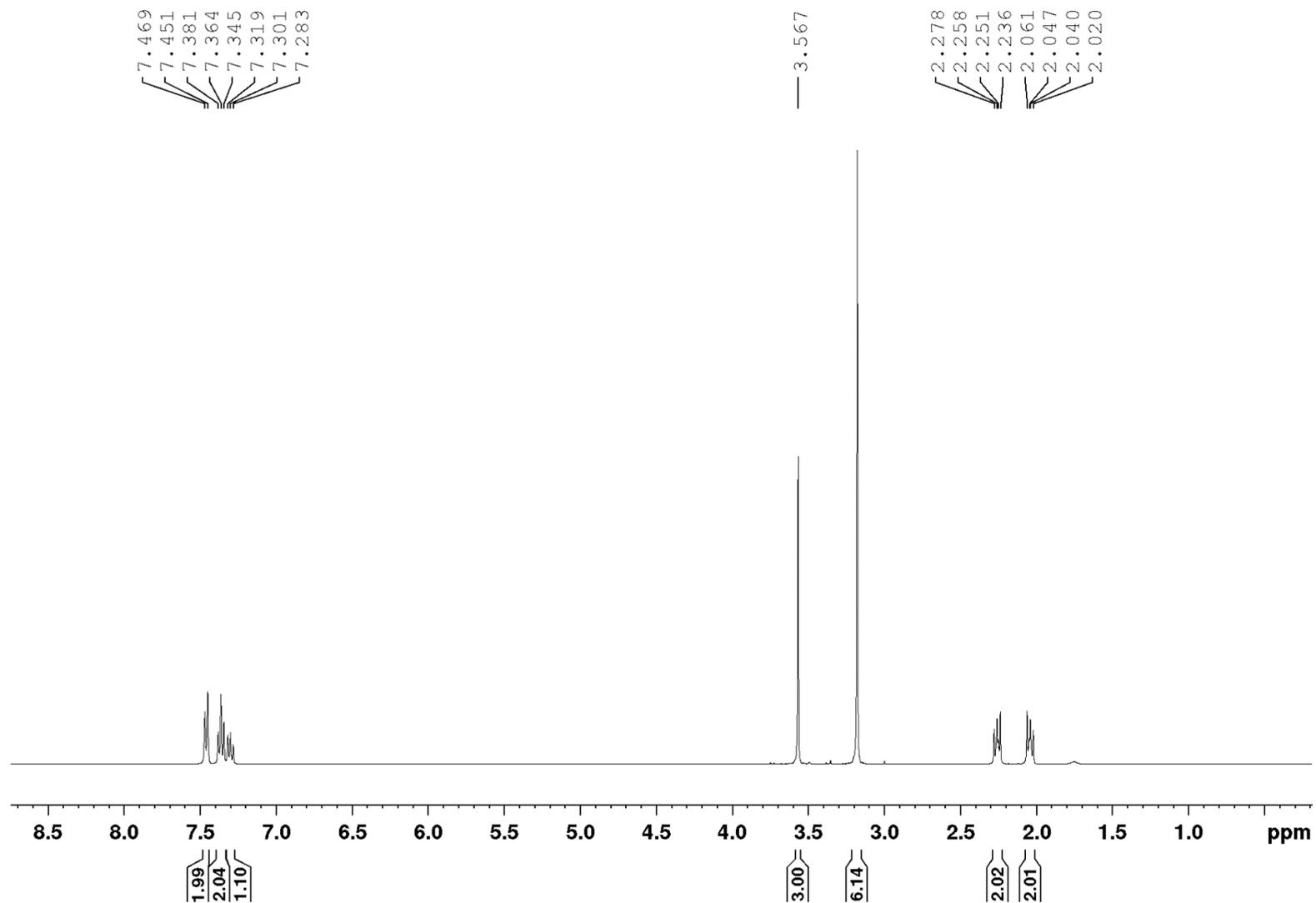


Figura 45: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato (3a) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

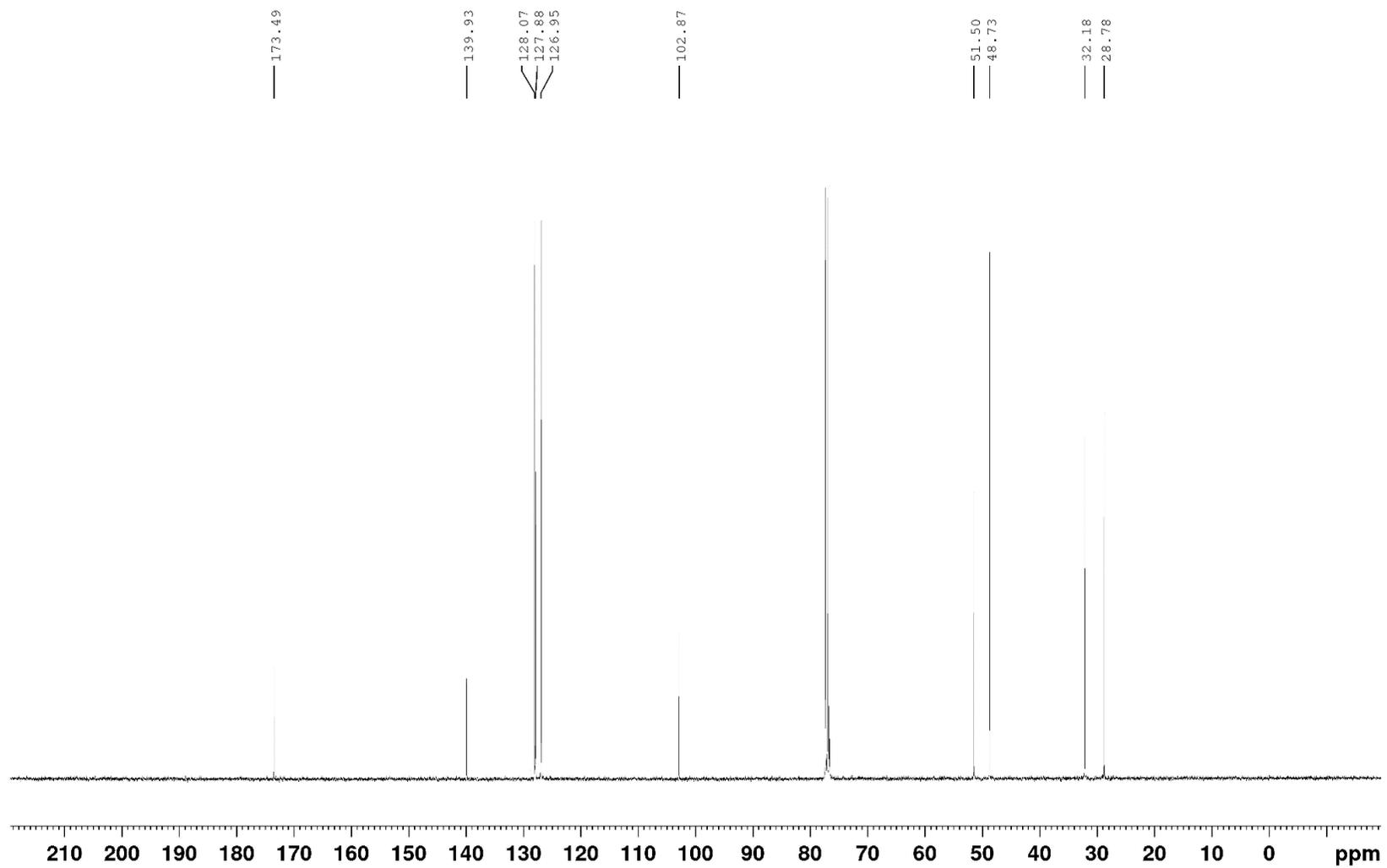
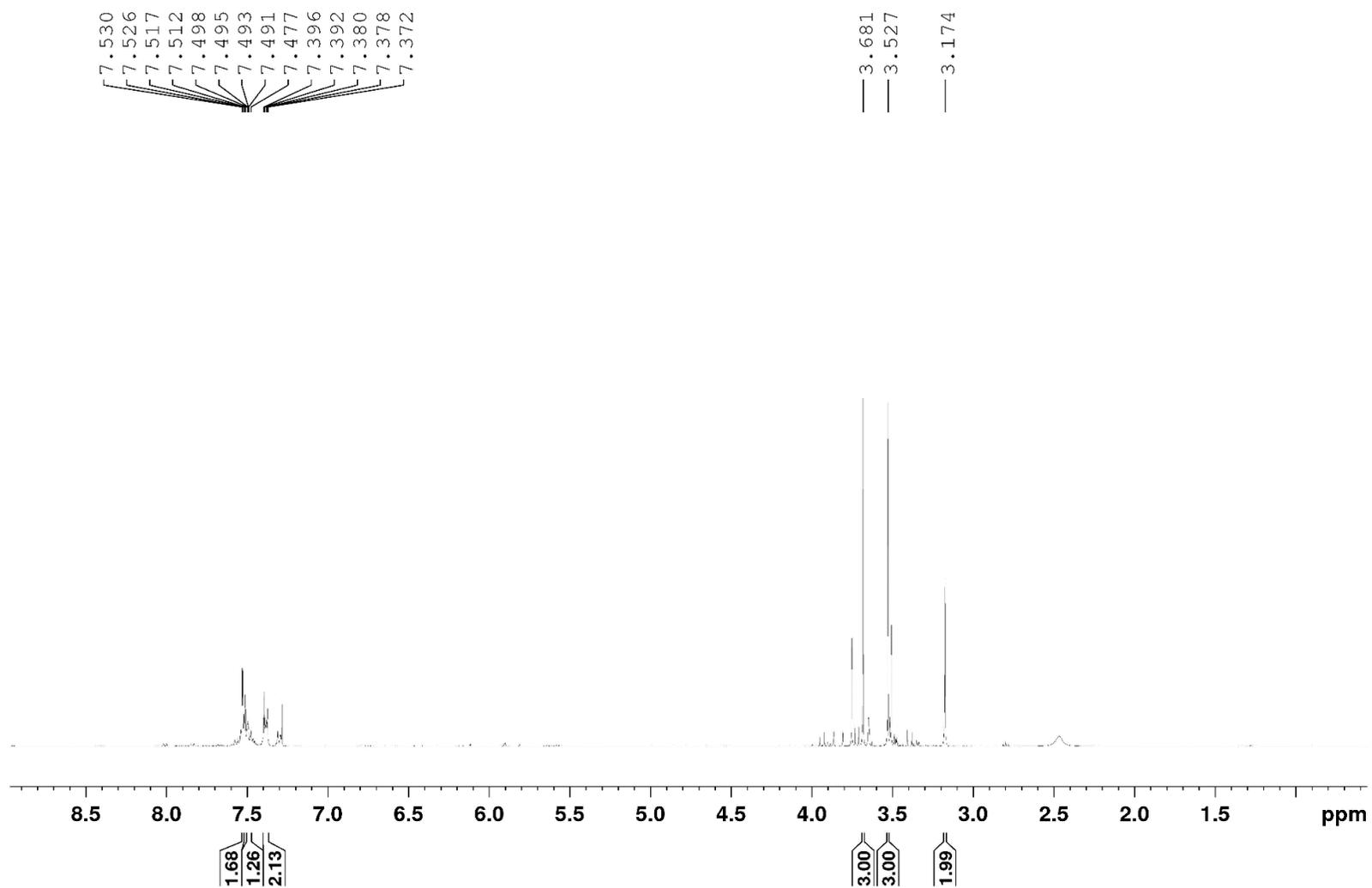
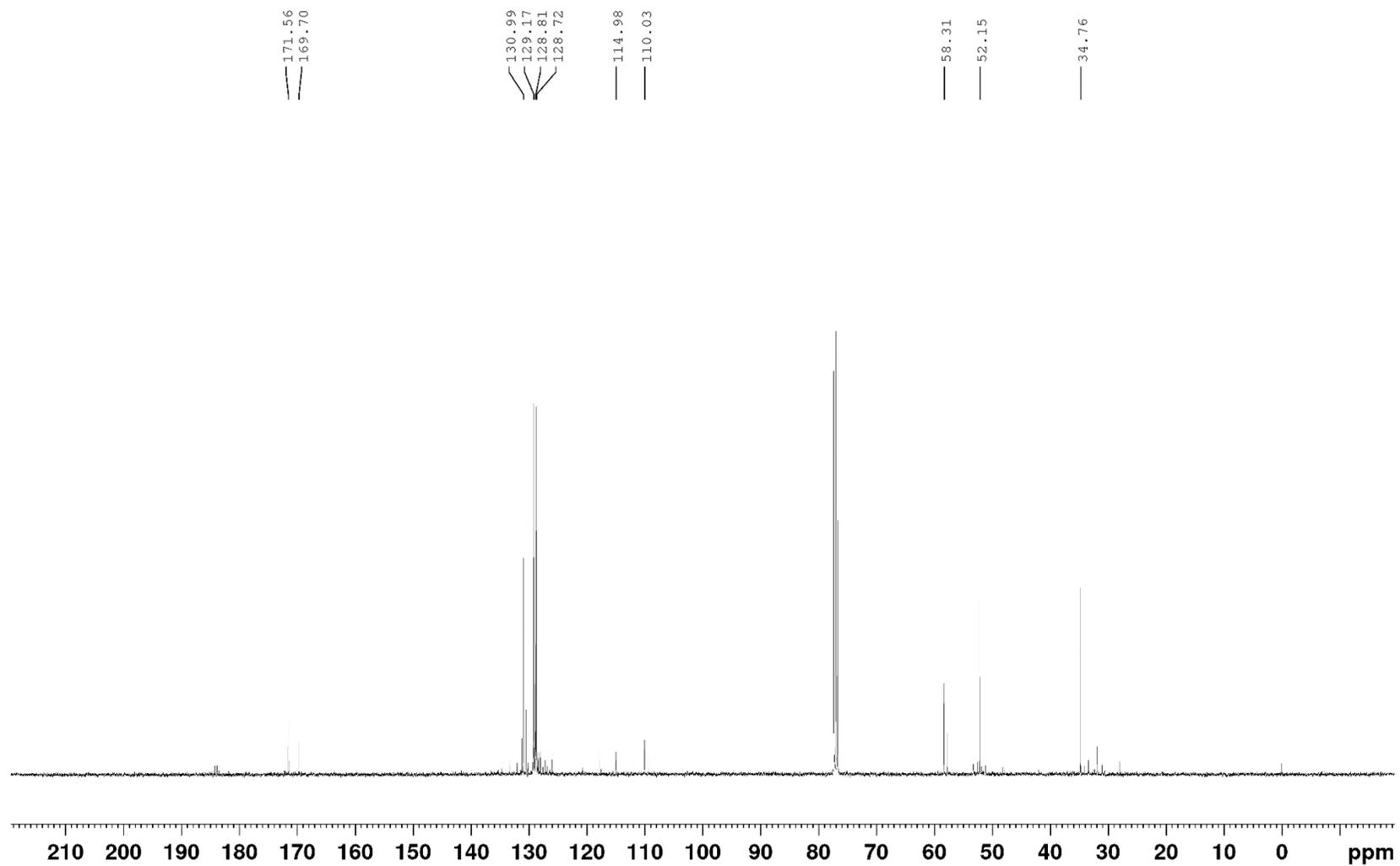


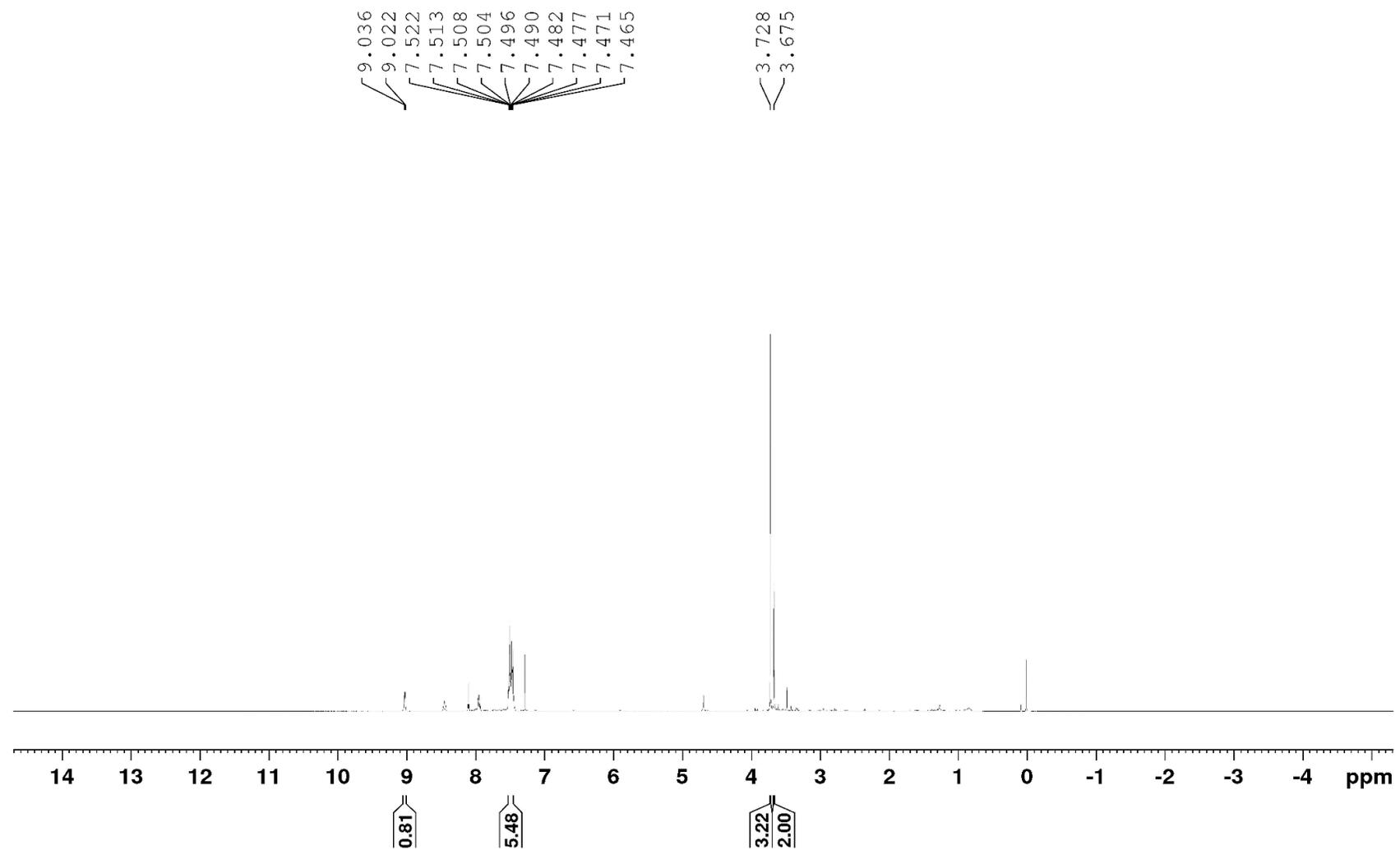
Figura 46: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato (3a) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



**Figura 47:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (**3b**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).



**Figura 48:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (**3b**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



**Figura 49:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) acetato de metila (**3c**) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

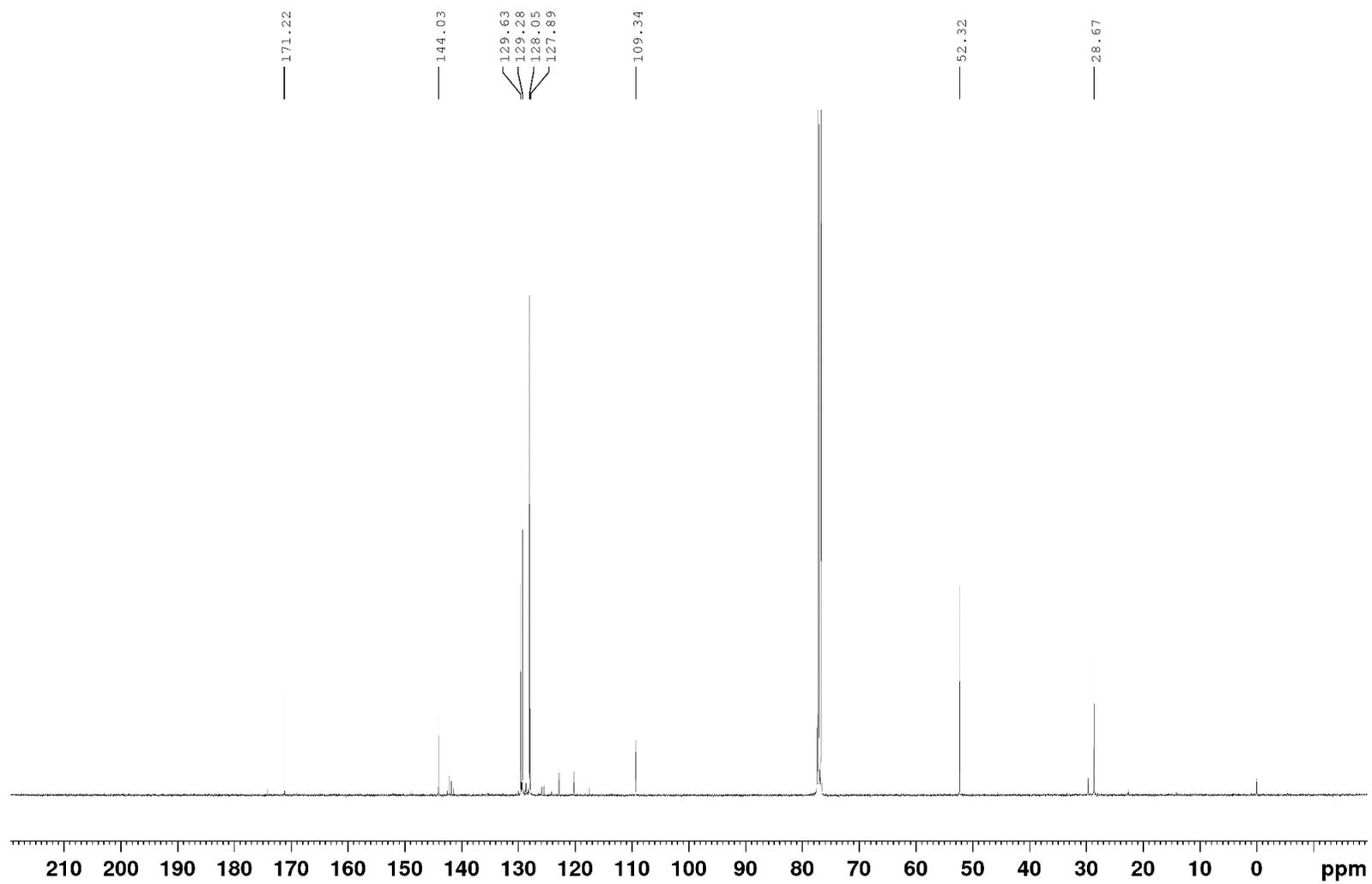
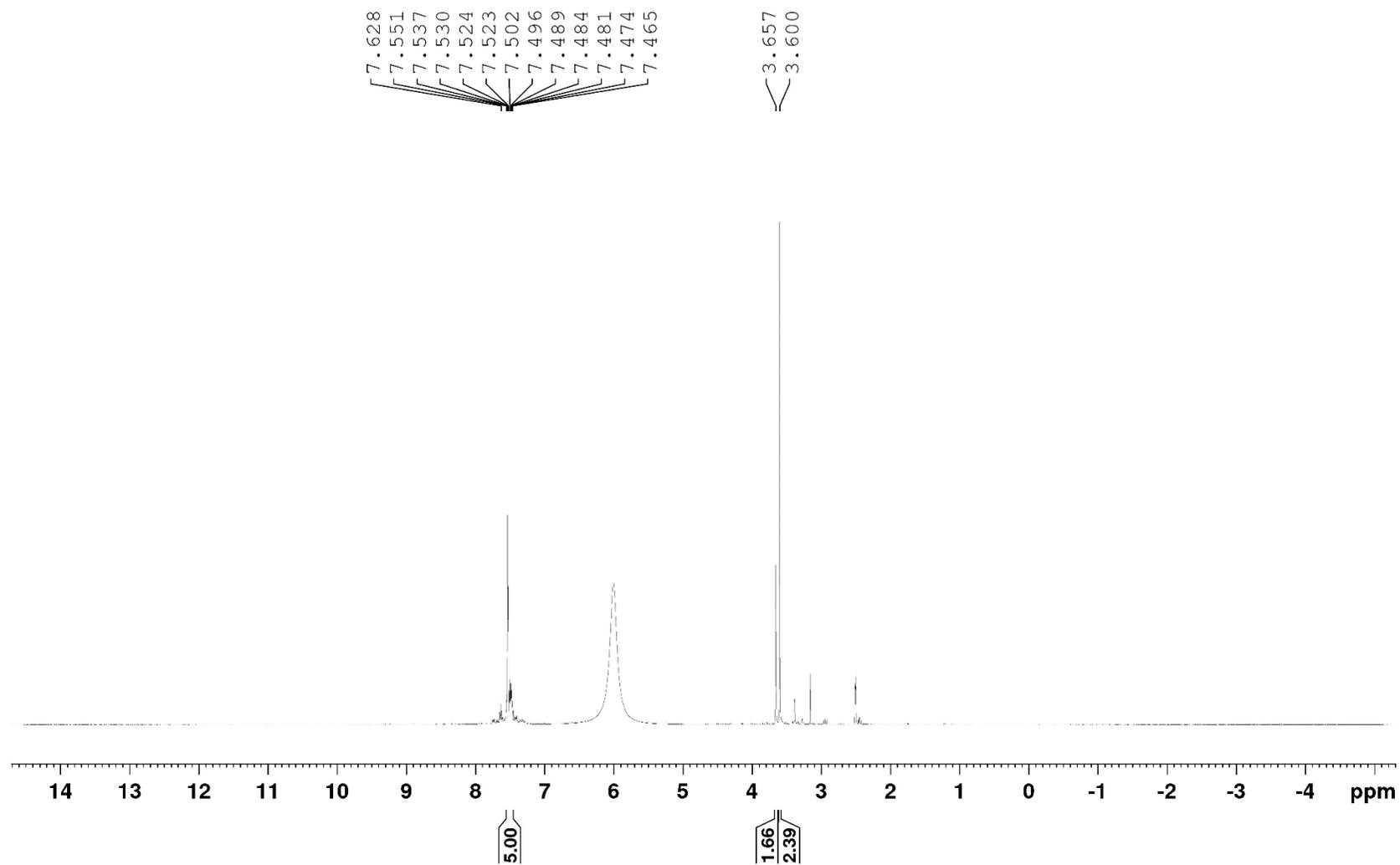
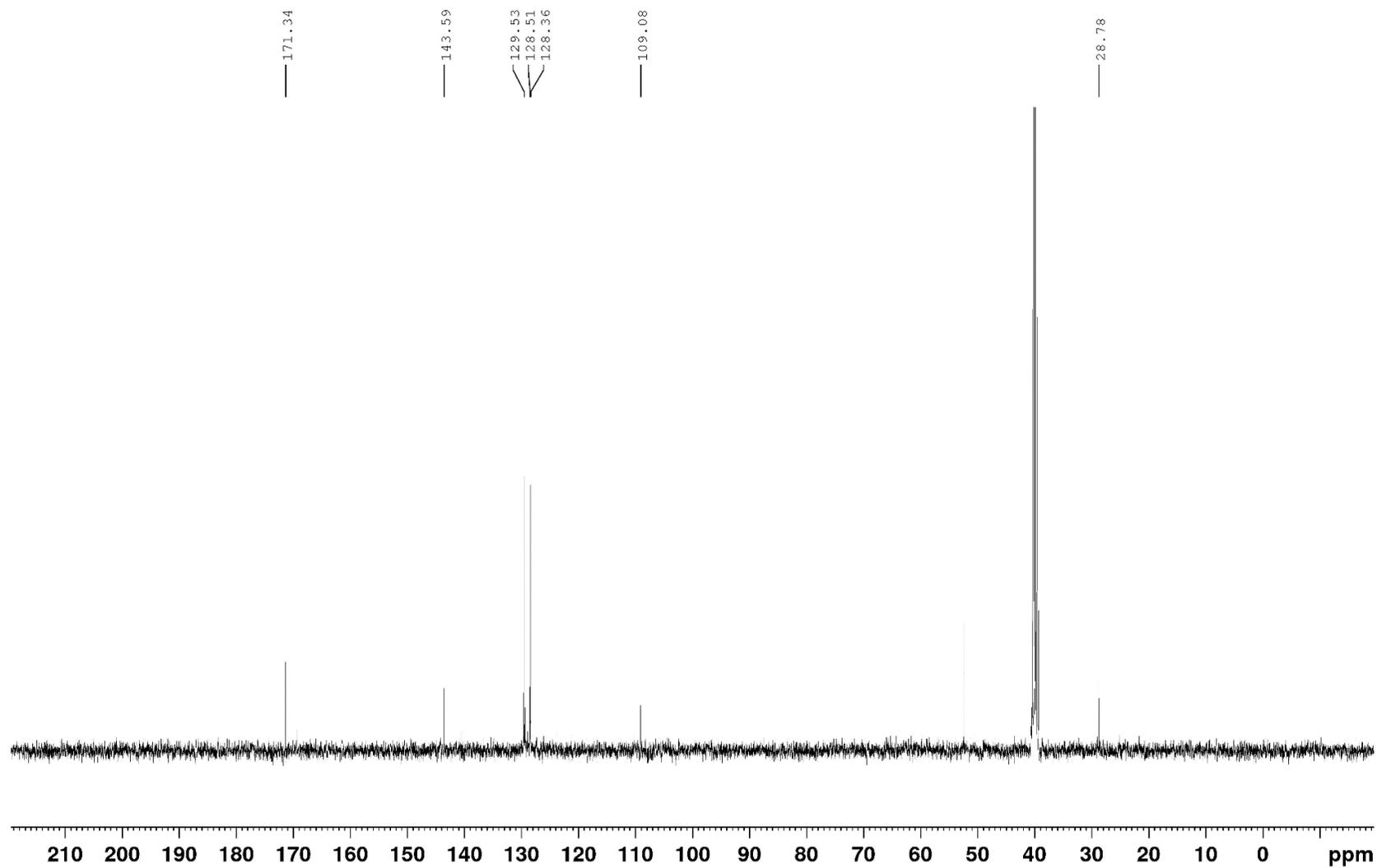


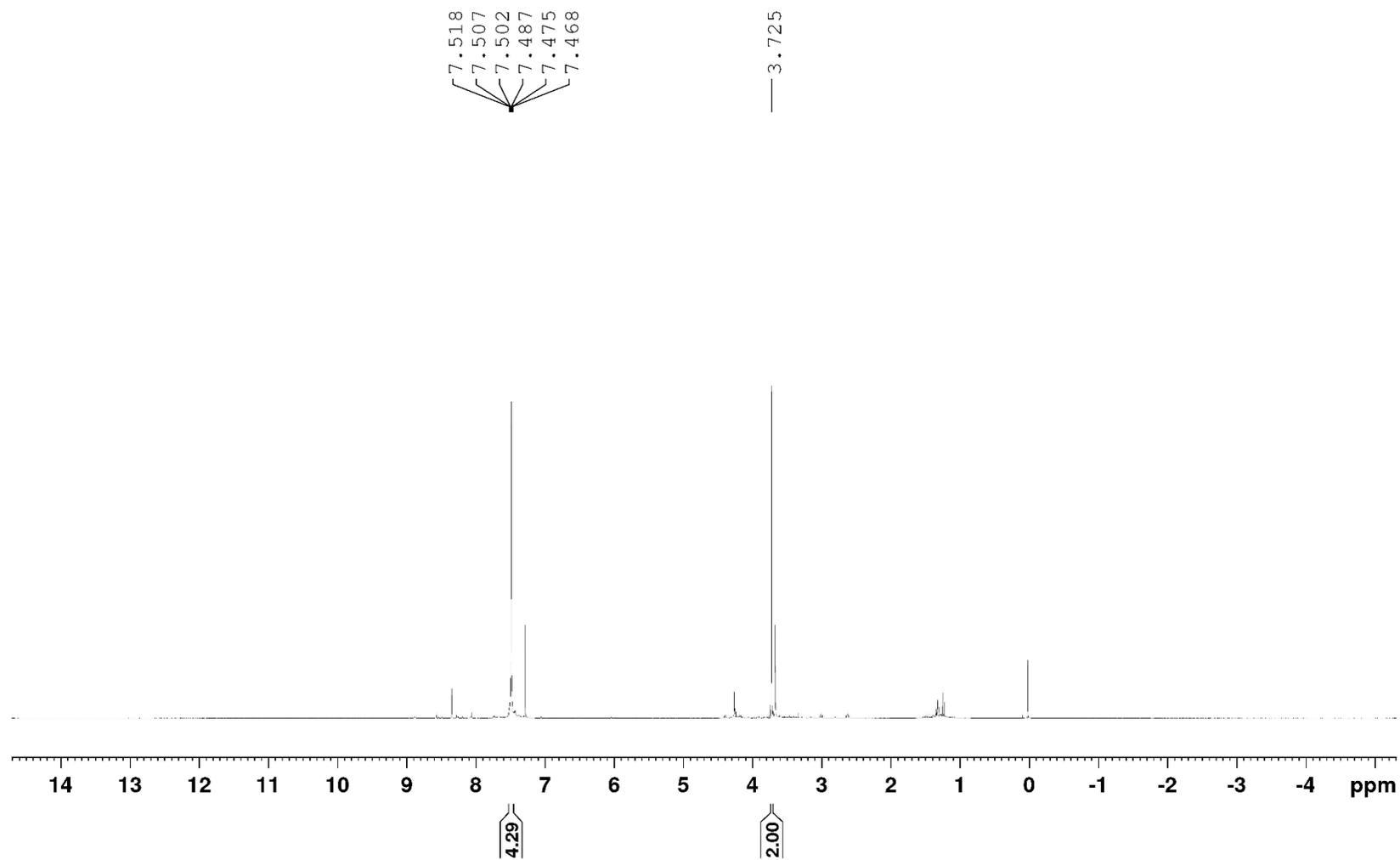
Figura 50: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il) acetato de metila (**3c**) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



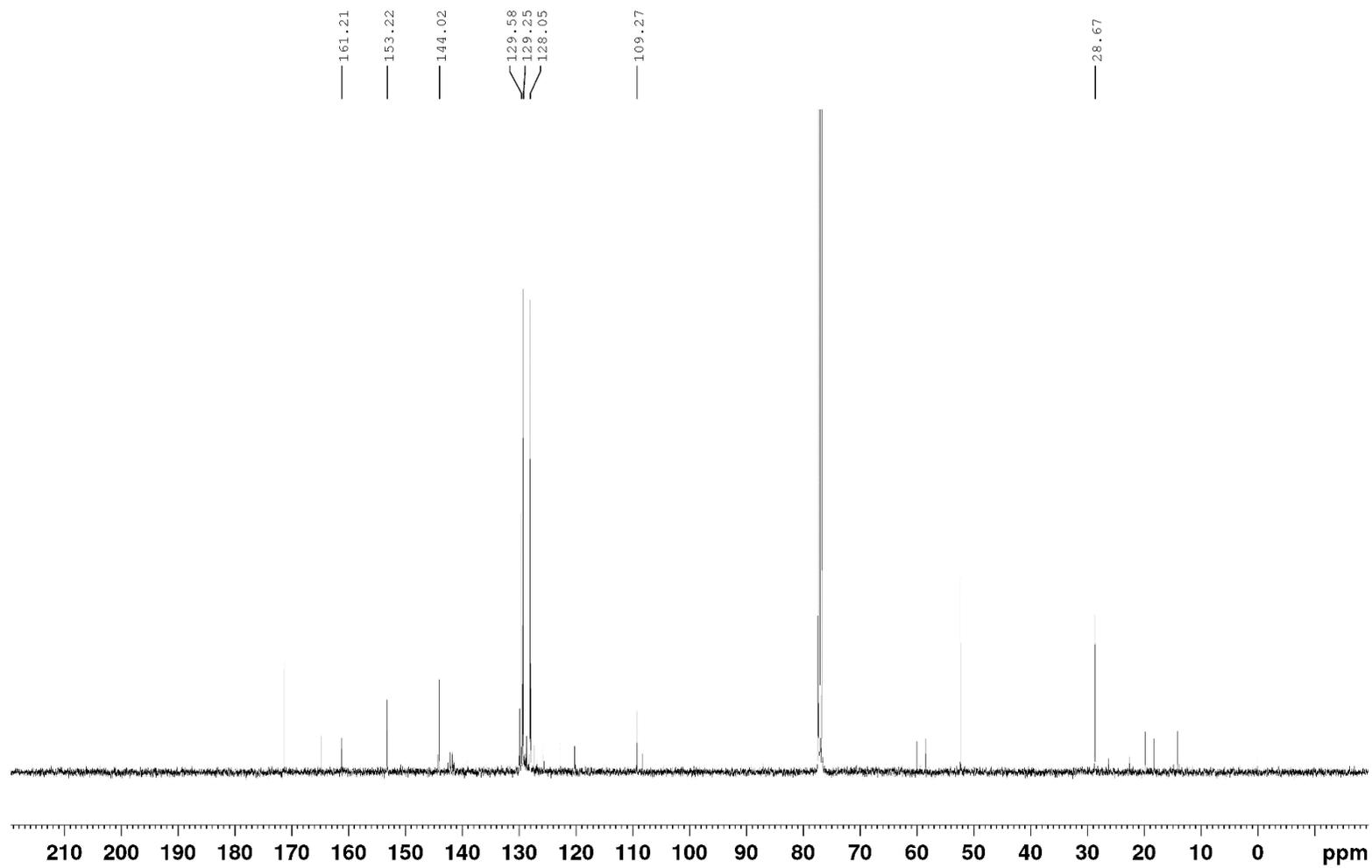
**Figura 51:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (**3d**) (DMSO, 400 MHz).



**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (4-fenil-5- (trifluorometil) -1H-pirazol-3-il)-2- acetohidrazida (**3d**) (DMSO, 100 MHz).

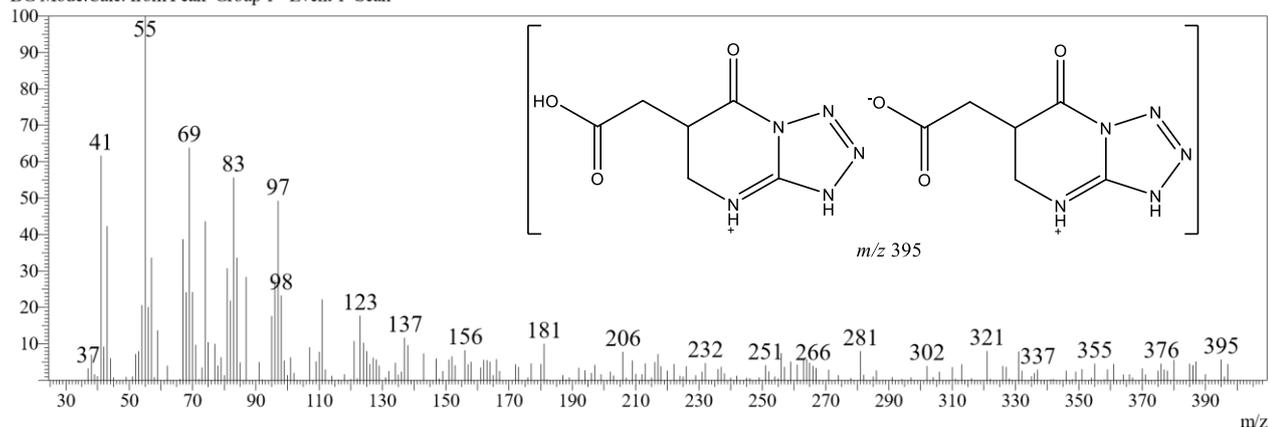


**Figura 53:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (**3e**) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

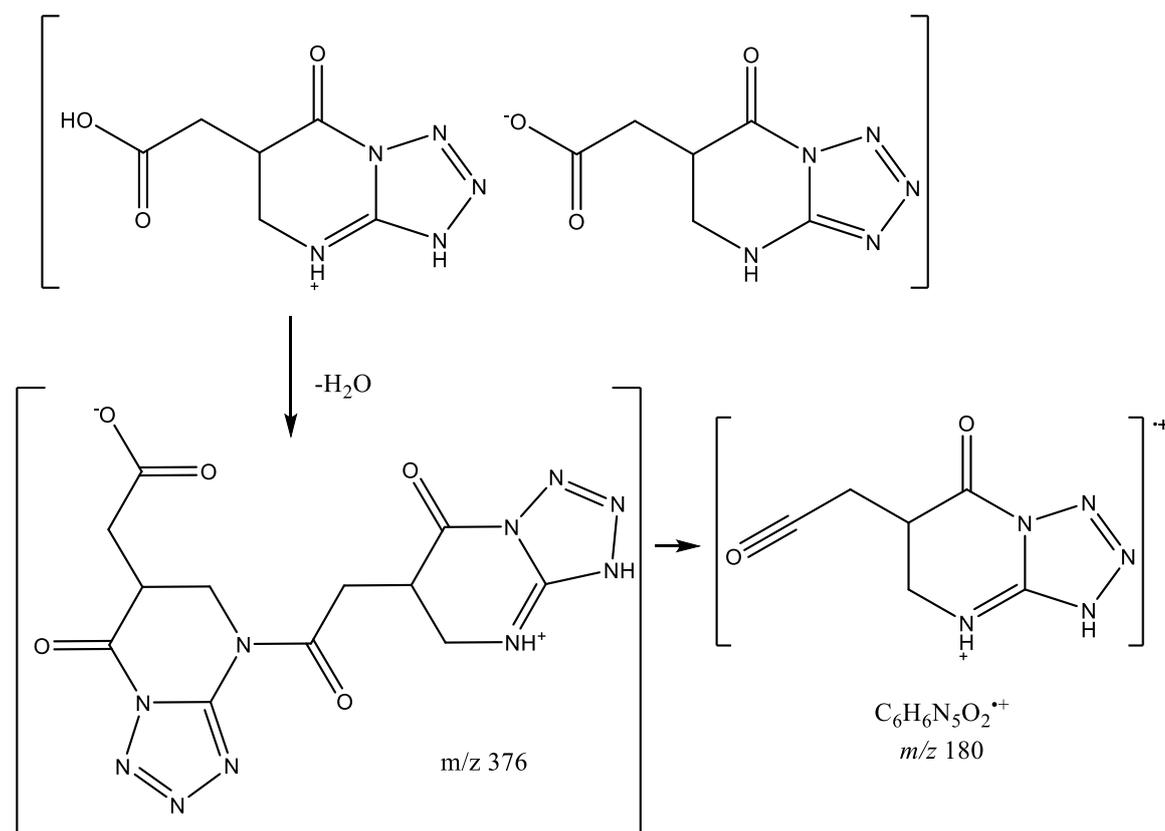


**Figura 54:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (**3e**) (CDCl<sub>3</sub> , 100 MHz).

Peak#:4 R.Time:16.757(Scan#:7955) MassPeaks:204

RawMode:Averaged 16.755-16.758(7954-7956)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1 Scan

**Figura 55:** Espectro de Massa do composto Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a]-Piridin-6-il) Acético (**1a**)



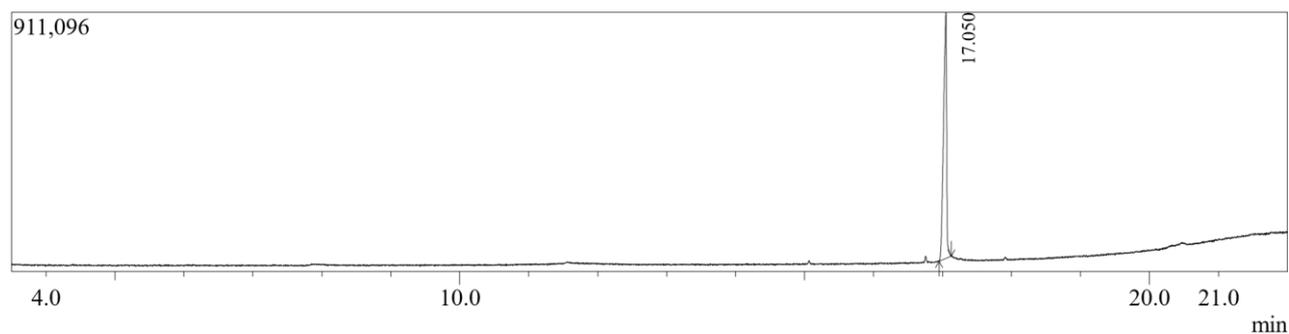
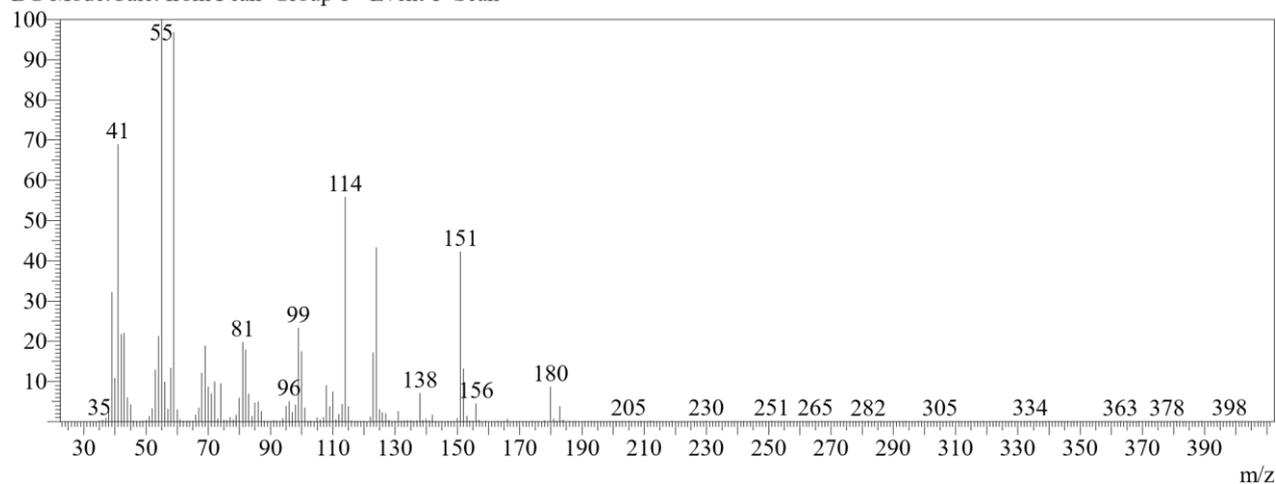
**Figura 56:** Interações e fragmentações do composto Ácido 2-(7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a]-Piridin-6-il) Acético (**1a**)

Peak#:1 R.Time:17.050(Scan#:8131)

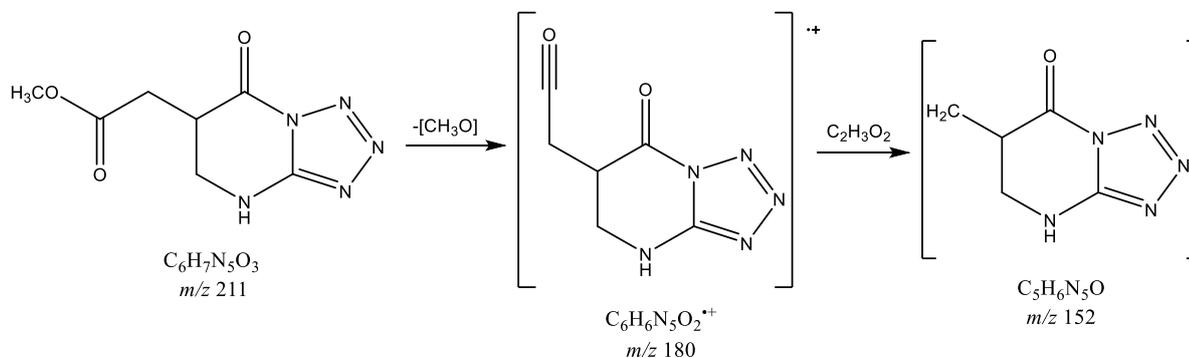
MassPeaks:260

RawMode:Averaged 17.048-17.052(8130-8132)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1 Scan



**Figura 57:** Espectro de Massa do composto 2- (7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**)



**Figura 58:** Fragmentações do composto 2- (7-Oxo-4,5,6,7-Tetraidrotetrazol [1,5-a] pirimidin-6-il) acetato de metila (**1b**)

Peak#:3 R.Time:15.628(Scan#:7278)

MassPeaks:261

RawMode:Averaged 15.627-15.630(7277-7279)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1 Scan

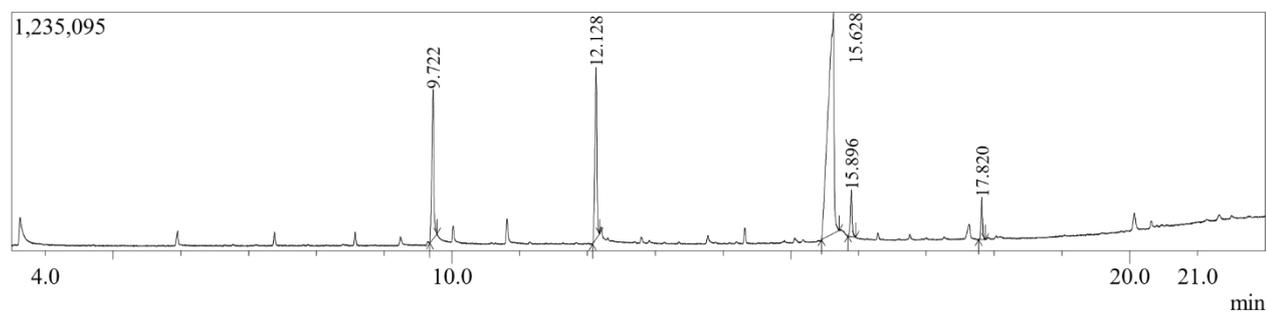
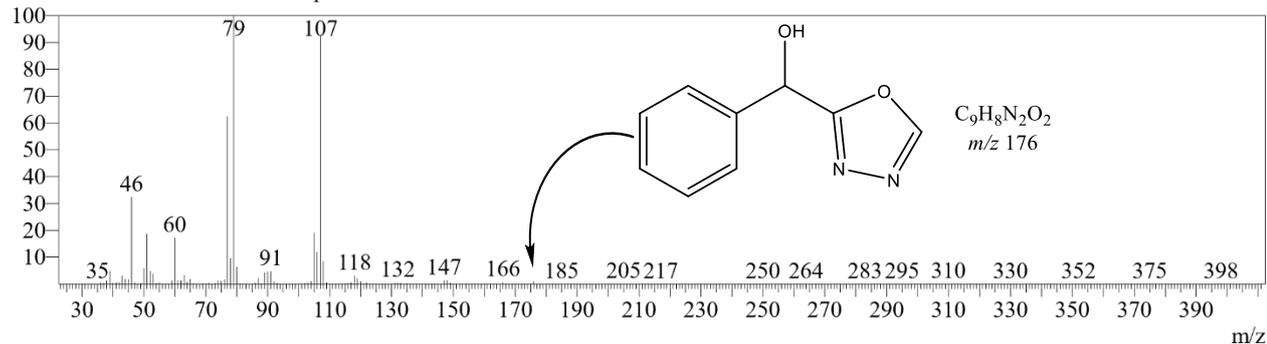


Figura 59: Espectro de Massa do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (**2c**)

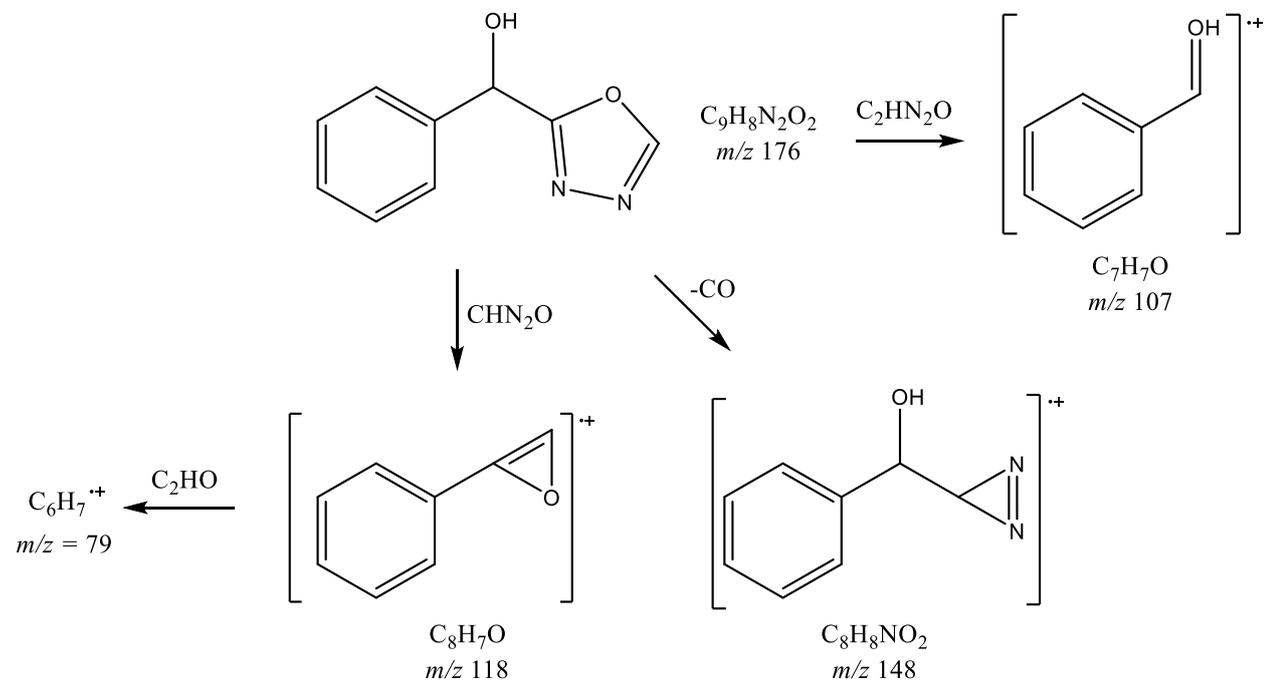


Figura 60: Fragmentações do composto (1,3,4-oxadiazol-2-il)(fenil) metanol (**2c**)

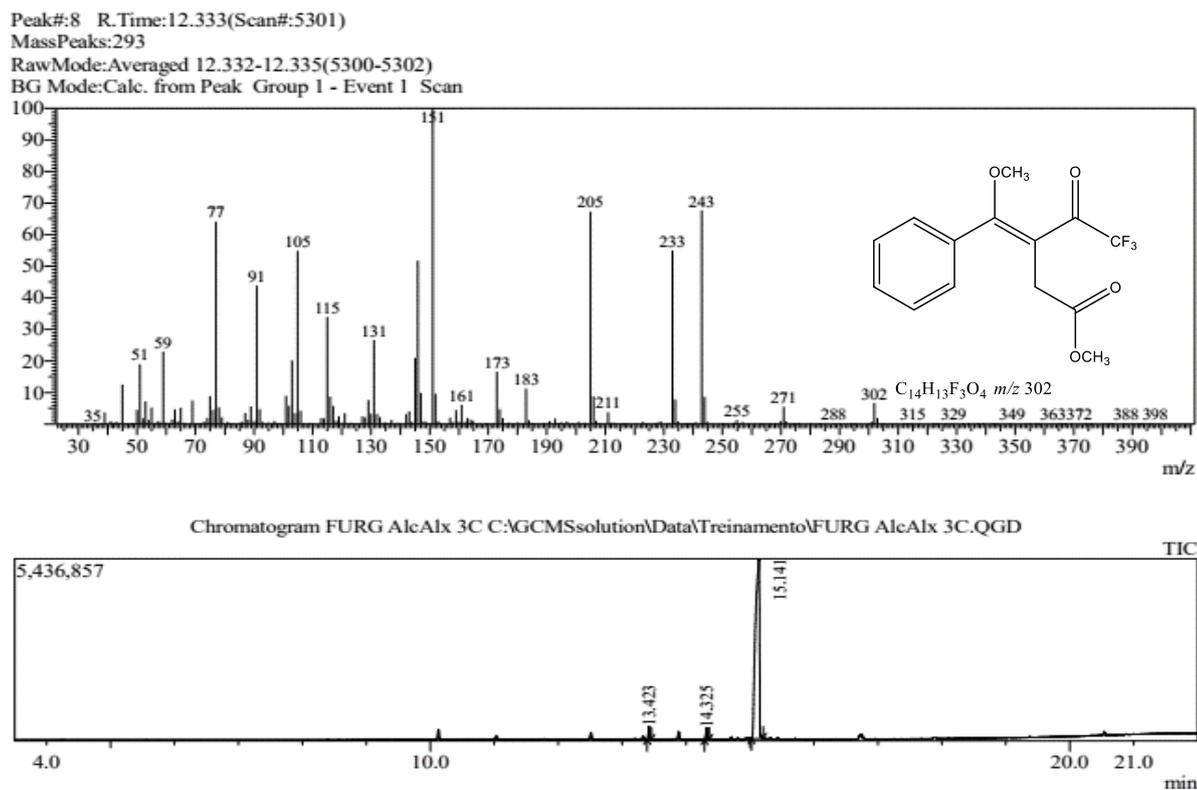


Figura 61: Espectro de Massa do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (**3b**)

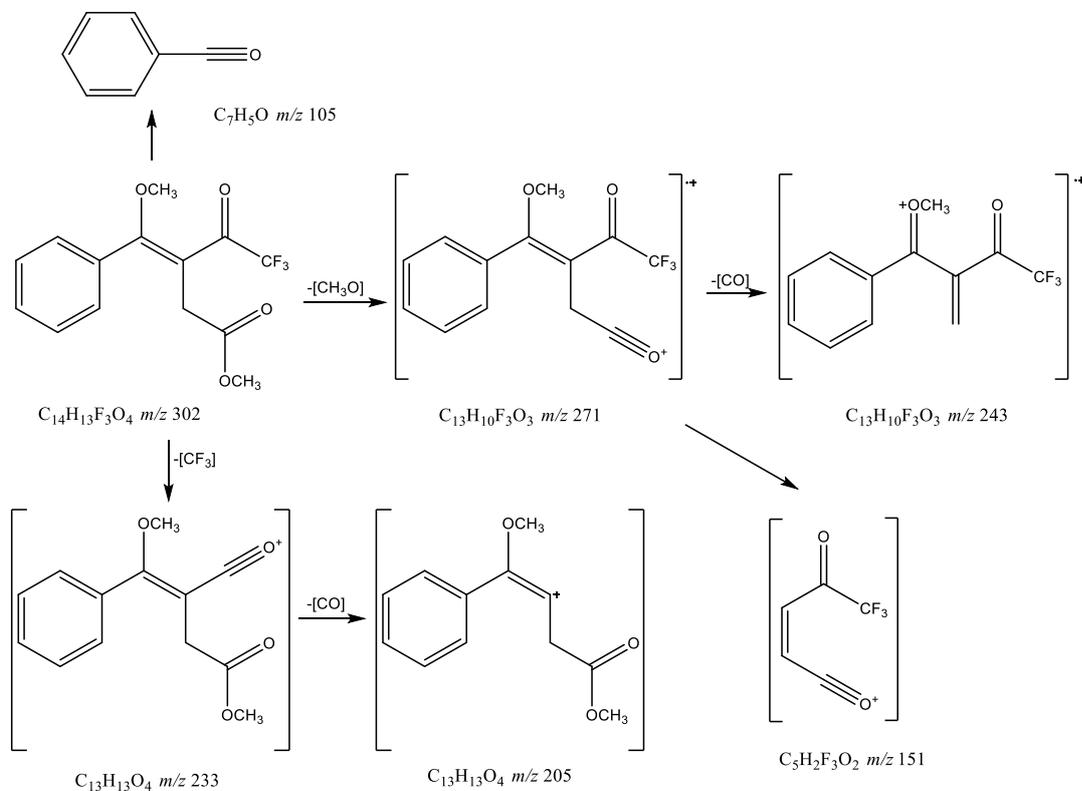
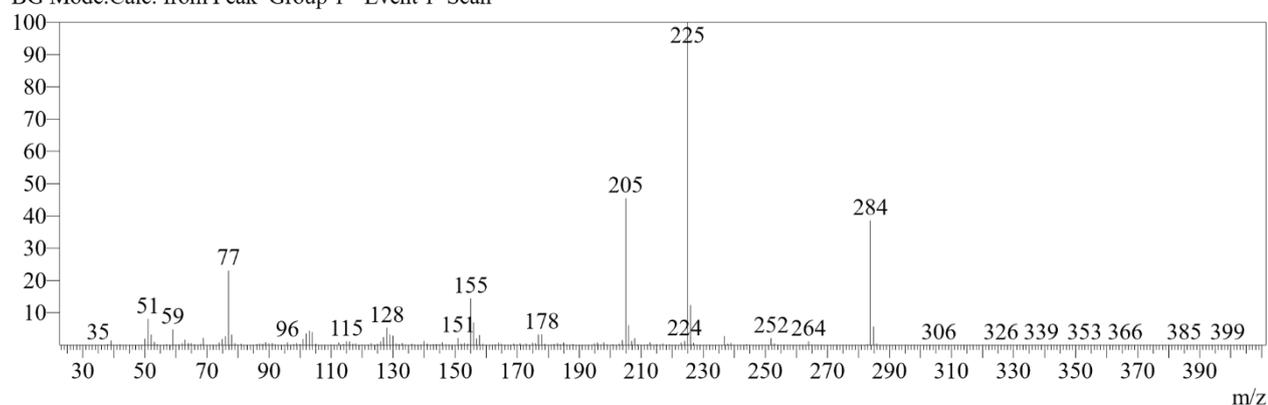
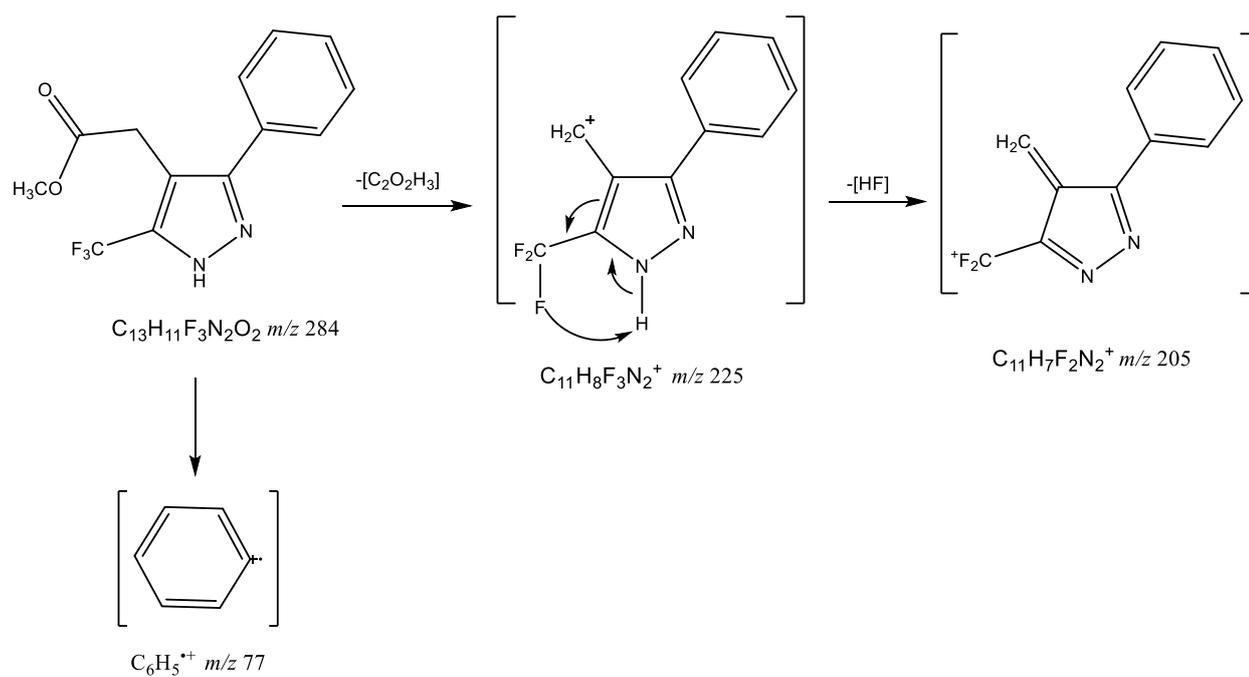


Figura 62: Fragmentações do composto 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila (**3b**).

Peak#:3 R.Time:15.141(Scan#:6985)  
 MassPeaks:283  
 RawMode:Averaged 15.138-15.142(6984-6986)  
 BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1 Scan



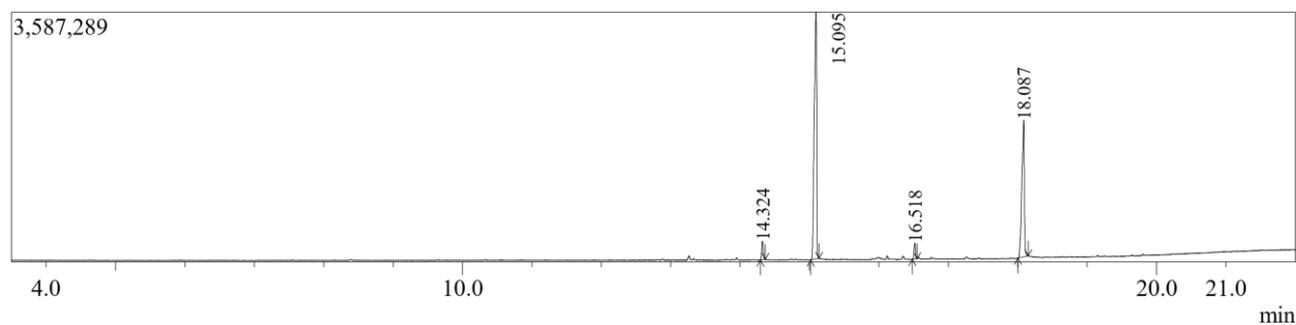
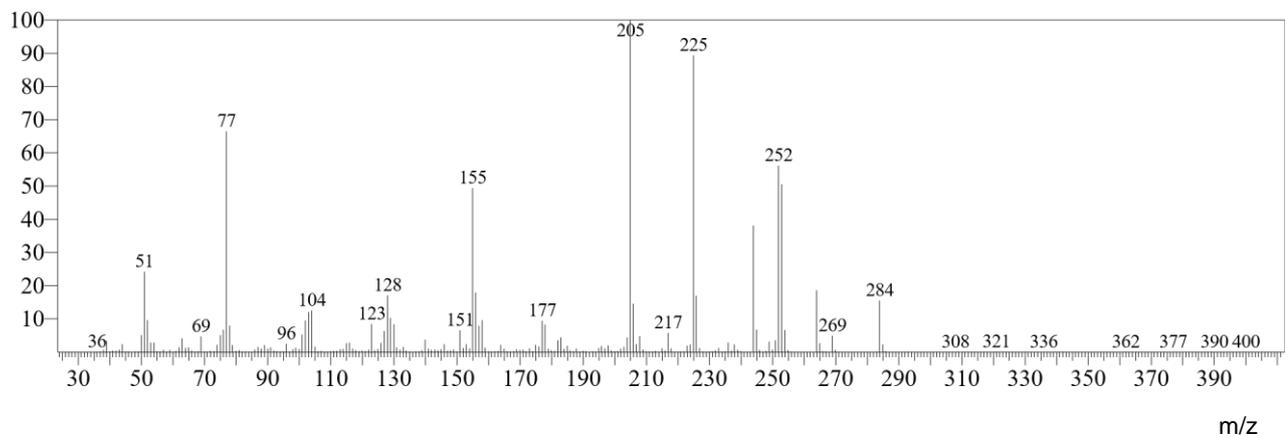
**Figura 63:** Espectro de Massa do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) acetato de metila (**3c**)



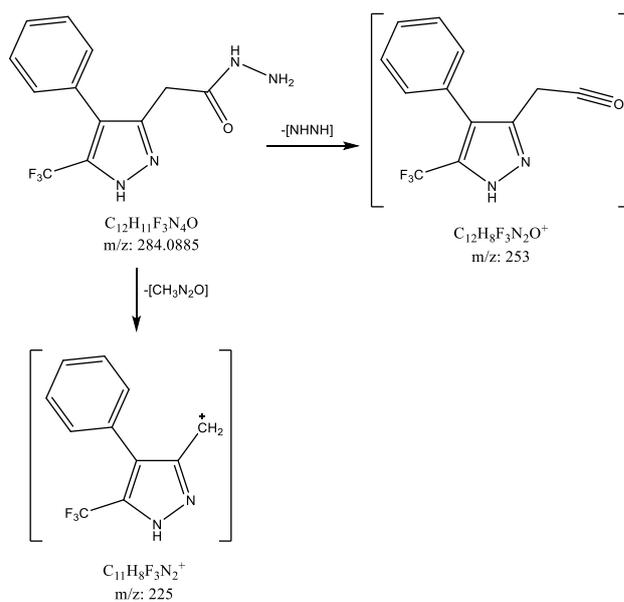
**Figura 64:** Fragmentações do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) acetato de metila (**3c**).

Chromatogram FURG AlcAlx 3D MeOH C:\GCMSSolution\Data\Treinamento\FURG AlcAlx 3D MeOH.QGD

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1 Scan



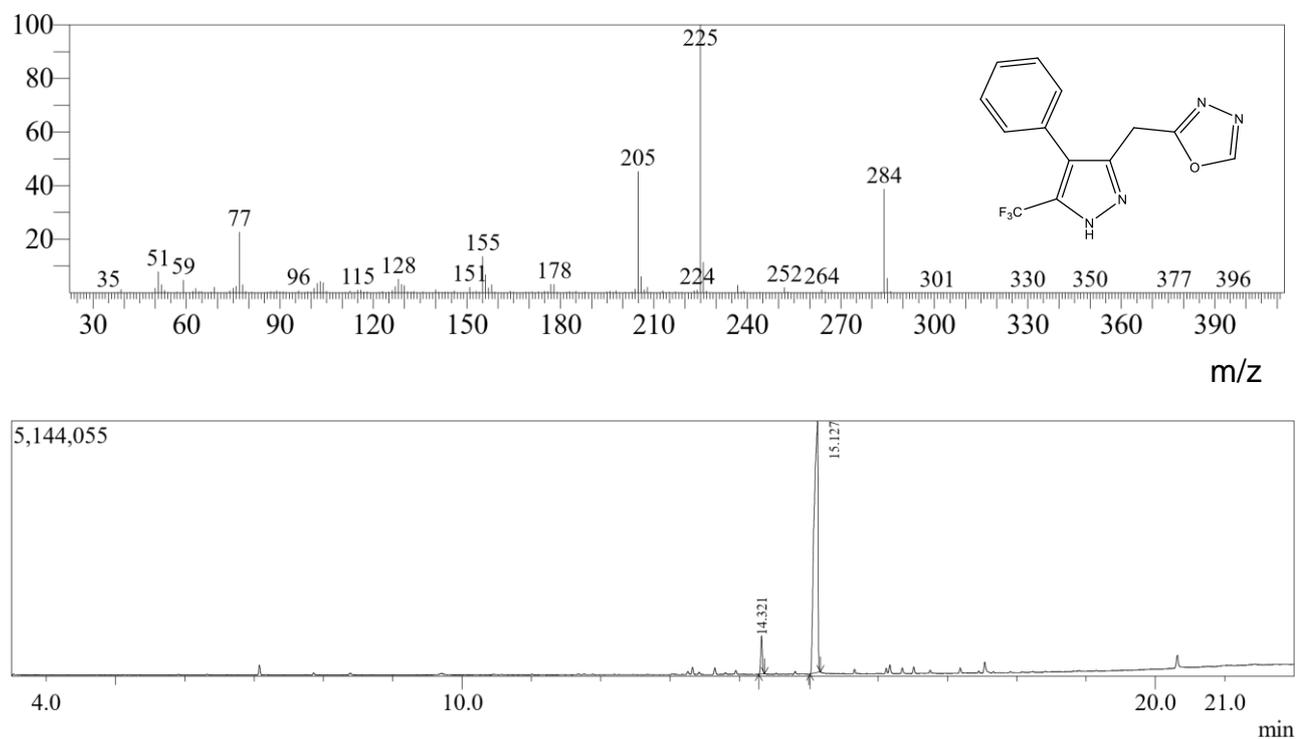
**Figura 65:** Espectro de Massa do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (**3d**)



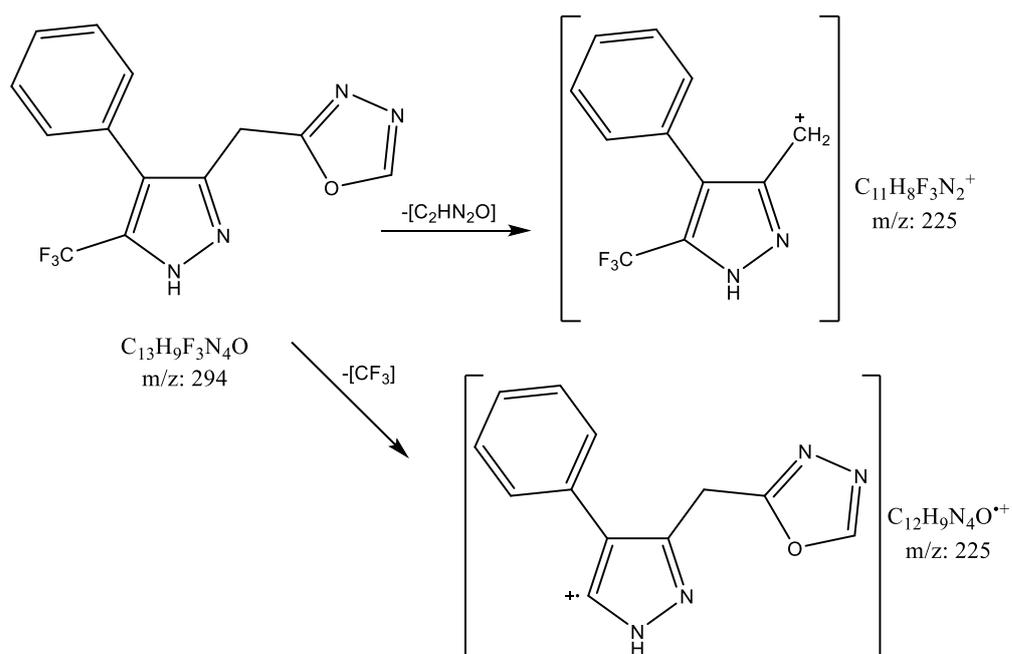
**Figura 66:** Fragmentações do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2-acetohidrazida (**3d**).

Peak#:2 R.Time:15.127(Scan#:6977)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1 Scan



**Figura 67:** Espectro de Massa do composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (**3e**)



**Figura 68:** Fragmentações composto (4-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)-2- metil -1,3,4-oxadiazol (**3e**)