



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E GEOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

SÍNTESE LIMPA DE 2-(3,5-DIARIL-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-IL)-4-FENILTIAZÓIS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

Dissertação

Dalila Venzke

Pelotas, RS, Brasil

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SÍNTESE LIMPA DE 2-(3,5-DIARIL-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-IL)-4-FENILTIAZÓIS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

por

Dalila Venzke

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Pelotas (UFPel, RS), como requisito para obtenção do grau de

Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira

Pelotas, RS, Brasil

2010

Universidade Federal de Pelotas
Instituto de Química e Geociências
Programa de Pós-Graduação em Química

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

SÍNTESE LIMPA DE 2-(3,5-DIARIL-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-IL)-4-FENILTIAZÓIS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

elaborada por

Dalila Venzke

Como requisito para a obtenção do grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira – (Orientador) – UFPel

Prof. Dr. Paulo Henrique Beck

Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva

Pelotas, 2010.

E disse aos seus discípulos: portanto vos digo: não estejais apreenhivos pela vossa vida, sobre o que comereis, nem pelo corpo, sobre o que vestireis. Mais é a vida do que o sustento, e o corpo mais do que o vestido. Considerai os corvos, que nem semeiam, nem segam, nem têm despensa nem celeiro, e Deus os alimenta: quanto mais valeis do que aves? E qual de vós, sendo solícito, pode acrescentar um côvado a sua estatura? Pois, se ainda não podeis as coisas mínimas, por que estais ansiosos pelas outras? Considerai os lírios, como eles crescem; não trabalham, nem fiam; e digo-vos que nem ainda Salomão, em toda a sua glória, se vestiu como um deles. E, se Deus assim veste a erva que hoje está no campo e amanhã é lançada no forno, quando mais a vós, homens de pouca fé? Não pergunteis, pois, que haveis de comer, ou que haveis de beber, e não andeis inquietos. Porque as gentes do mundo buscam todas estas coisas; mas vosso pai sabe que haveis mister delas. Buscai antes o reino de Deus, e todas estas coisas vos serão acrescentadas. Não temas, ó pequeno rebanho, porque a vosso pai agradou dar-vos o reino. Vendei o que tendes, e dai esmolas. Fazei para vos bolsas que não se envelheçam; Tesouro no céu que nunca acabe aonde não chega ladrão e a traça não róí. Porque, onde estiver o vosso tesouro, ali estará também o vosso coração.

*A minha família e ao meu namorado pelo
apoio incondicional nesta jornada.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho, mas em especial a:

- A Deus por me conceder a vida e me ajudar em todos os momentos.
- Ao Professor Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira pela orientação durante o mestrado.
- Ao Professor Dr. Rogério Antônio Freitag pela oportunidade de fazer iniciação científica.
- Aos professores do NuQUIA Dr. Wilson Cunico e Dr. Geonir Siqueira.
- A banca examinadora.
- As amigas Cristiane Hobuss, Daniela Gouvea, Patrícia Neuenfeldt e Lizandra Bretanha pelo carinho e amizade durante esse período.
- Aos alunos de iniciação científica do laboratório Marina, Michele, Alexander, Camila, Pauline, Bruna, Lidiane Gouvea, Priscila Oliveira e Priscila Gobbi.
- Aos alunos do laboratório 410, Auri, Maieli, Juliano, Bruna e Thayli.
- As entidades financiadoras CAPES e CNPQ(Processo 574732/2008-0, Biocombustíveis de microalgas: alternativa renovável e de sustentabilidade, Edital MCT/CNPq/SEAP-PR26/2008).
- Aos funcionários do IQG Marco Aurelio, Isabel, Daiane, José Campos e Helio.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Pelotas

SÍNTESE LIMPA DE 2-(3,5-DIARIL-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-IL)-4-FENILTIAZÓIS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

AUTORA: DALILA VENZKE

ORIENTADOR: CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA

Este trabalho descreve um procedimento rápido e limpo para a síntese de uma série de 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis sob irradiação de ultrassom a partir da ciclização de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis com brometo de fenacila. Estas reações foram realizadas em etanol em períodos de tempo reduzidos em relação aos métodos descritos na literatura. Foram isolados 11 compostos com bons rendimentos (47-93 %) e excelente pureza.

Palavras-chave: Tiazóis, ultrassom, química verde.

ABSTRACT

Master Dissertation
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Pelotas

Ultrasound promoted greener synthesis of 2-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-4-phenylthiazoles

AUTHOR: DALILA VENZKE

ADVISOR: CLAUDIO MARTIN PEREIRA DE PEREIRA

This work describes a rapid and clean procedure for the synthesis of a series of 2-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-4-phenylthiazoles under ultrasonic irradiation, from the cyclization of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles and phenacyl bromide. These reactions were carried out in ethanol in periods of reduced time concerning to the methods described in the literature. Were isolated 11 compounds, with good yields (47-93 %) and excellent purities.

Key words: thiazoles, ultrasound, green chemistry.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE ESQUEMAS	XV
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
II. REVISÃO DA LITERATURA	4
1. Química limpa	4
2. Síntese Orgânica	6
2.1. Solventes alternativos em síntese orgânica	6
2.2. Ultrassom em síntese orgânica	7
2.2.1. Heterociclos de interesse em síntese orgânica	8
3. Tiazóis	13
3.1. Métodos de preparação de tiazóis	14
3.1.1. Síntese de tiazóis a partir de tiouréias substituídas ou não substituídas	14
3.1.2. Síntese de tiazóis a partir da tiosemicarbazida	18
3.1.3. Síntese de tiazóis utilizando aril isoticianatos	22
3.1.4. Síntese de tiazóis utilizando MnO₂	23
3.1.5. Síntese de tiazóis a partir de ariltioamidas	24
3.1.6. Síntese de tiazóis utilizando [(2-benzoil)fenoxi] acetotiamidas	25
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	27
1. Numeração e nomenclatura dos compostos	27

2. Síntese e caracterização dos compostos 3a-k.....	30
2.1. Síntese de tiazóis.....	30
2.1.1 Mecanismo da Reação.....	35
3. Análises dos compostos 3a- k.....	36
3.1. Dados de RMN ¹ H e ¹³ C.....	36
3.2. Dados de Infravermelho.....	40
3.3. Dados de Espectrometria de Massas.....	43
V. CONCLUSÕES.....	44
IV. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	45
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	46
1. Equipamentos.....	46
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	46
1.2. Cromatografia Gasosa.....	46
1.3. Espectrometria de Massas.....	46
1.4. Espectroscopia de Infravermelho.....	46
1.5. Ponto de fusão.....	47
1.6. Ultrassom.....	47
1.7. Reagentes e Solventes Utilizados.....	48
2. Síntese dos compostos.....	48
2.1. Procedimento geral para a síntese de chalconas.....	48
2.2. Procedimento geral para a síntese dos 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5- diidro-1 <i>H</i> -pirazóis.....	48
2.3. Procedimento para a síntese de tiazóis.....	48
V. REFERÊNCIAS.....	50
ANEXO I.....	55
ANEXO II.....	67
ANEXO III.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1a-k	28
Tabela 2. Nomenclatura do composto 2	29
Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 3a-k	29
Continuação (Tabela.3. Nomenclatura dos compostos 3a-k)	30
Tabela 4. Dados experimentais e rendimentos dos compostos sintetizados 3a-k	34
Tabela 5. Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 3a-k	37
Continuação (Tabela.5. Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 3a-k).....	38
Continuação (Tabela.5. Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 3a-k).....	39
Continuação (Tabela.5. Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 3a-k).....	40
Tabela 6. Dados de espectroscopia de infravermelho dos compostos 3a-k	41
Continuação (Tabela. 6. Dados de espectroscopia de infravermelho dos compostos 3a-k .).....	42
Tabela 7. Dados de espectrometria de massas dos compostos.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura .1. Exemplos de tiazóis com importância farmacêutica.....	2
Figura.2. Tiazóis com atividade antioxidante.....	2
Figura .3. Região de frequência do som.....	7
Figura.4. Estruturas dos compostos 1a-k , 2 e 3a-k	27
Figura.5. Reação de síntese de tiazóis no ultrassom.....	31
Figura.6. Produto obtido na filtração a vacuo.....	33
Figura.7. Ponto de fusão utilizado na análise dos compostos.....	47
Figura.8. Aparelho de ultrassom utilizado na síntese dos compostos.....	47
Figura.9. Espectro de Infravermelho do composto 3a	56
Figura.10. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3a	56
Figura.11. Espectro de Infravermelho do composto 3b	57
Figura.12. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3b	57
Figura.13. Espectro de Infravermelho do composto 3c	58
Figura.14. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3c	58
Figura.15. Espectro de Infravermelho do composto 3d	59
Figura.16. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3d	59
Figura.17. Espectro de Infravermelho do composto 3e	60
Figura.18. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3e	60
Figura.19. Espectro de Infravermelho do composto 3f	61
Figura.20. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3f	61
Figura.21. Espectro de Infravermelho do composto 3g	62
Figura.22. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3g	62

Figura.23. Espectro de Infravermelho do composto 3h	63
Figura.24. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3h	63
Figura.25. Espectro de Infravermelho do composto 3i	64
Figura.26. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3i	64
Figura.27. Espectro de Infravermelho do composto 3j	65
Figura.28. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3j	65
Figura.29. Espectro de Infravermelho do composto 3k	66
Figura.30. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3k	66
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do composto 3a	68
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3a	69
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do composto 3b	70
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3b	71
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto 3c	72
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3c	73
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto 3d	74
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3d	75
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto 3e	76
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3e	77
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto 3f	78
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3f	79
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do composto 3g	80
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3g	81
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto 3h	82
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3h	83
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto 3i	84
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3i	85
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto 3j	86

Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3j	87
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do composto 3k	88
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3k	89
Figura 53. Espectro de massa do composto 3a	91
Figura 54. Espectro de massa do composto 3b	91
Figura 55. Espectro de massa do composto 3e	92
Figura 56. Espectro de massa do composto 3f	92
Figura 57. Espectro de massa do composto 3i	93
Figura 58. Espectro de massa do composto 3j	93
Figura 59. Espectro de massa do composto 3k	94

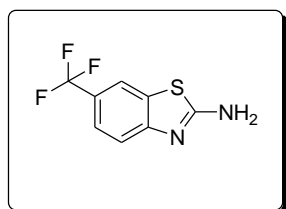
LISTA DE ESQUEMAS

Esquema.1. Síntese de 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-feniltiazóis.....	3
Esquema. 2. Síntese de 3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol, de 3,5-dimetil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol e 3,5-dimetillisoxazol utilizando irradiação de ultrassom.....	9
Esquema 3. Síntese de 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis.....	9
Esquema. 4. Reação de formação de 1 <i>H</i> -pirazóis sob irradiação de ultrassom.....	9
Esquema. 5. Síntese de diidropirimidinonas via irradiação ultrassom.....	10
Esquema. 6. Reação de formação de tioésteres.....	11
Esquema 7. Síntese de 1 <i>H</i> -benzotriazóis.....	12
Esquema 8. Síntese de 1-acilbenzotriazóis.....	12
Esquema 9. Síntese de 4-halo-3,5-dimetilpirazóis.....	12
Esquema.10. Síntese de 2-aminotiazóis substituídos.....	14
Esquema.11. Reação de síntese de tiazóis contendo cumarinas.....	15
Esquema 12. Reação de formação de 2-aminotiazol-5-carboxilato.....	16
Esquema 13. Síntese de tiazóis fenil substituídos.....	17
Esquema 14. Reação de síntese dos compostos 83a-c	18
Esquema 15. Reação de síntese dos compostos 87a-c	19
Esquema 16. Síntese de 4-arilcloroalquil-2-(2,3,5-triclorofenil)-1,3-tiazóis.....	20
Esquema 17. Síntese de N-acetil e N-tiocarbomoilpirazóis.....	21
Esquema 18. Síntese de pirazolotiazol-4(5 <i>H</i>)-onas 102a-d ou pirazolotiazóis 103-110	22
Esquema 19. Síntese de 2-arilamino-4-ciano-5-aminotiazóis.....	23
Esquema 20. Reação de síntese de tiazóis 2,4-disubstituídos.....	23
Esquema 21. Reação de síntese de 2,4-diariltiazóis.....	24
Esquema 22. Esquema de síntese de compostos 2-[2-(aroil-aroxi)-metil]-4-fenil-1,3-tiazóis.....	26

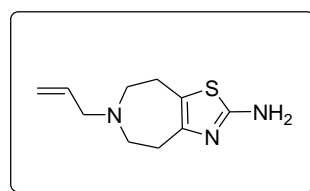
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química dos compostos heterocíclicos tem despertado crescente interesse e considerável atenção devido ao vasto campo de aplicação que estes compostos apresentam. Grande parte dos compostos produzidos pela natureza tem anéis heterocíclicos incorporados em sua estrutura¹. Entre os compostos heterocíclicos, os compostos tiazolínicos têm merecido destaque especial. Essa classe de compostos está presente em vários produtos de origem natural e sintética e apresenta um amplo espectro de atividade biológica, como atividade antiviral, antitumoral, antibacteriana, antifúngica, anticonvulsiva, antiparkinsoniana e antiinflamatória²⁻⁶.

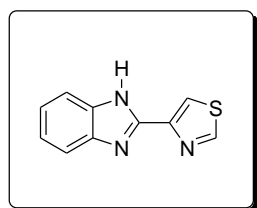
A importância destes compostos pode ser evidenciada pelos importantes fármacos comerciais que contem o núcleo tiazolínico incorporado em sua estrutura. Como exemplos podem-se citar o Riluzol (Rilutek®), fármaco anticonvulsivo, o Talipexol, medicamento utilizado para tratar a doença de Parkinson, Tiabendazol, um agente anti-helmíntico, Sulfatiazol, um importante fármaco antimicrobiano e o Ritonavir (Norvir®), medicamento utilizado no combate do vírus HIV⁴.



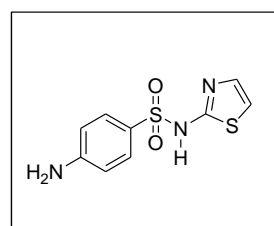
Riluzol (Rilutek®)



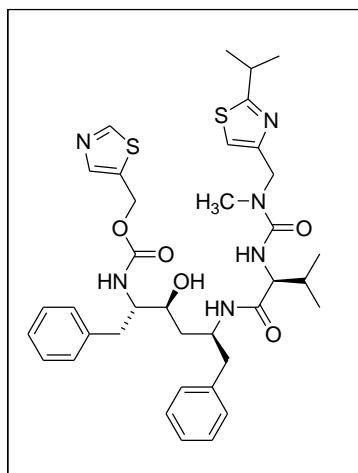
Talipexol



Tiabendazol



Sulfatiazol



Ritonavir (Norvir®)

Figura 1. Exemplos de tiazóis com importância farmacêutica

Os compostos sintetizados no presente trabalho foram avaliados quanto a sua capacidade antioxidante via metodologia ORAC onde dois dos compostos sintetizados apresentaram boa atividade antioxidante, o que justifica o estudo desses importantes núcleos⁷.

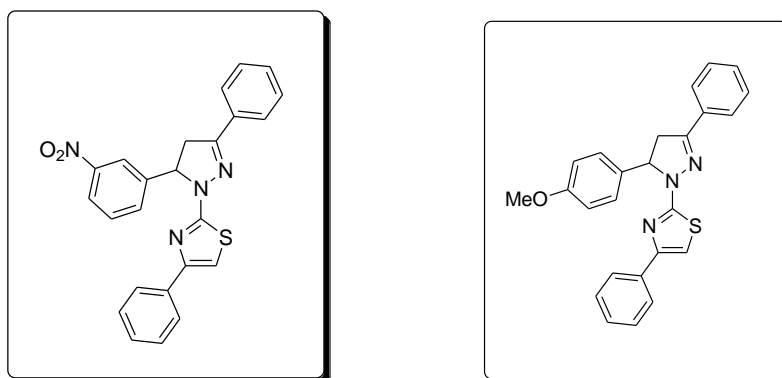
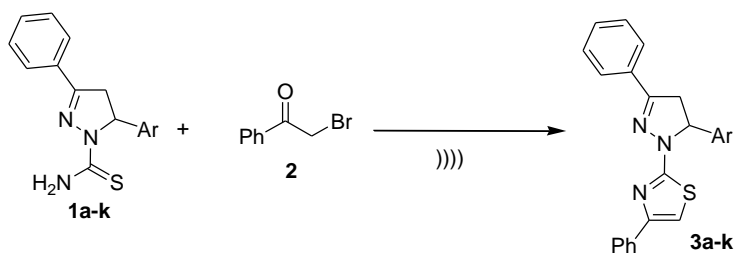


Figura 2. Tiazóis com atividade antioxidante

Além da aplicação farmacêutica, o anel tiazolínico também apresenta outras aplicações em outras áreas como em polímeros⁸, materiais fluorescentes⁹ e inseticidas¹⁰. Dada a importância do núcleo tiazolínico, este trabalho tem os seguintes propósitos:

- (i) Desenvolver uma metodologia de síntese de 2-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis baseado na ciclização de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-dihidro-1H-pirazóis com brometo de fenacila.



Esquema 1. Síntese de 2-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis.

- (ii) Promover a otimização da reação através da utilização de ultrassom como fonte de energia.
- (iii) Identificar processos de síntese limpa que possam ser aplicados na síntese de compostos de potencial biológico.

II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão de literatura tem por objetivo abordar as principais referências que estão relacionadas de maneira específica aos assuntos tratados neste trabalho. Inicialmente é feita uma abordagem sobre a importância da química sustentável em termos de síntese orgânica. Será apresentada também uma breve revisão sobre o emprego da sonoquímica em reações químicas. Posteriormente serão abordadas também as principais metodologias existentes na literatura para a obtenção de tiazóis.

1. Química limpa

A preocupação com as questões ambientais tem se tornado uma tendência mundial nos últimos anos. O desenvolvimento auto-sustentável tem sido o foco de muitos planos de governo e tem como objetivo manter o progresso industrial que atende as necessidades do presente sem comprometer a capacidade das futuras gerações satisfazerem às suas próprias necessidades¹¹⁻¹². A indústria química é responsável direta ou indiretamente por muitos desastres ambientais, embora outras atividades humanas também exerçam papel importante na degradação e poluição ambientais. Na década de 90 surgiu uma nova visão sobre os resíduos químicos, a chamada química verde, que considera que é preciso buscar alternativas que evitem ou minimizem a produção de resíduos, ao invés de tratar o resíduo somente no final do processo¹².

A filosofia da Química Verde está baseada atualmente nos seguintes princípios¹²:

(i) É melhor prevenir que tratar ou limpar resíduos de processos químicos depois de formados;

- (ii) Métodos sintéticos devem ser projetados para maximizar a incorporação de toda a massa dos reagentes no produto.
- (iii) Sempre que forem viáveis, as metodologias sintéticas devem usar e gerar substâncias o menos tóxicas possíveis à vida humana e ao ambiente;
- (iv) Os produtos químicos devem ser projetados de forma a ter maior eficiência no cumprimento de seus objetivos, com menor toxidez;
- (v) O uso de outras substâncias durante o processo (ex. solventes, agentes de separação, etc.) deve, sempre que possível, ser desnecessário ou quando estes são utilizados não devem ser tóxicos;
- (vi) As exigências energéticas devem ser reconhecidas por seus impactos ambientais e econômicos e precisam ser minimizadas. Métodos sintéticos devem, sempre que possível, ser conduzidos em temperatura e pressão ambientes;
- (vii) A matéria-prima deve ser proveniente de fontes inesgotáveis (renováveis);
- (viii) Deve-se desenhar a metodologia de modo a não precisar de derivatizações como grupos de proteção;
- (ix) Reagentes catalíticos são sempre superiores a reagentes estequiométricos;
- (x) Os produtos químicos devem ser desenhados de maneira tal que, depois de terem sido usados, eles não persistam no ambiente e que seus produtos de degradação sejam inócuos;
- (xi) Métodos analíticos devem ser desenvolvidos para monitorar o processo em tempo real controlando, *a priori*, a formação de substâncias perigosas e
- (xii) As substâncias e a forma como são usadas no processo químico devem minimizar o potencial de acidentes.

Em resumo os conceitos de química verde visam um melhor aproveitamento dos recursos naturais e menor poluição do meio ambiente. Na literatura há vários exemplos de estudos com aplicação dos princípios da química limpa.

Nesse sentido constata-se que há um esforço da comunidade científica mundial no desenvolvimento de metodologias ou no resgate de antigas que se enquadrem dentro dessa filosofia ¹¹.

2. Síntese Orgânica

Dentro da síntese orgânica alternativas como substituição de solventes tóxicos por solventes alternativos¹³⁻¹⁸ e o uso microondas¹⁹⁻²¹ e ultrassom²²⁻²⁵ como fonte de energia vem surgindo em laboratórios de pesquisa no sentido de diminuir o impacto ao meio ambiente.

2.1. Solventes alternativos em síntese orgânica

Dentre os aspectos da química verde a redução ou substituição de solventes orgânicos tradicionais por solventes como etanol ou água, líquidos iônicos ou até mesmo reações sem solvente tem se mostrado alternativas atrativas dentro da síntese orgânica¹³⁻¹⁵.

Muitos autores vêm investigando a utilização do etanol como solvente dentro da química limpa. Este pode ser obtido por processos de fermentação de açúcares. O etanol tem se mostrado uma boa alternativa, pois é derivado de fontes renováveis de energia, apresenta baixa toxicidade à saúde humana e sob o ponto de vista ambiental é benéfico, haja vista que não agride o meio ambiente. Além disso, o etanol apresenta baixo custo o que viabiliza sua utilização em relação a outros solventes²⁶.

Os líquidos iônicos são sais obtidos a partir da quaternização do nitrogênio ou fósforo formando um cation. Recentemente líquidos iônicos se tornaram promissores solventes no que diz respeito a processos limpos. Isto se deve ao fato de que estes compostos reduzem drasticamente a quantidade de produtos secundários e também reduzem o consumo de solventes e quantidade de catalisador nos processos químicos²⁷. Em contraste com os solventes orgânicos voláteis, os líquidos iônicos têm baixa volatibilidade, estabilidade térmica e eletroquímica e não são inflamáveis¹⁵.

Da mesma forma as reações em meio aquoso tem atraído crescente interesse na química sintética nos últimos anos. A utilização da água como solvente oferece muitas vantagens práticas e econômicas incluindo baixo custo, manuseamento seguro e não polui o meio ambiente²⁸.

2.2. Ultrassom em síntese orgânica

Nos últimos anos a utilização do ultrassom em reações orgânicas vem aumentando cada vez mais. Isto ocorre, pois tem se notado que o uso desta ferramenta leva a diminuição do tempo de reação, aumento de rendimento de reação e também reduz a quantidade de solvente utilizado nas reações²⁹⁻³².

O ultrassom tem uma frequência característica num intervalo acima de 20KHz, sendo que a sensibilidade do ouvido humano está na faixa de 10Hz a 18KHz conforme é ilustrado na **Figura 3**²⁹.

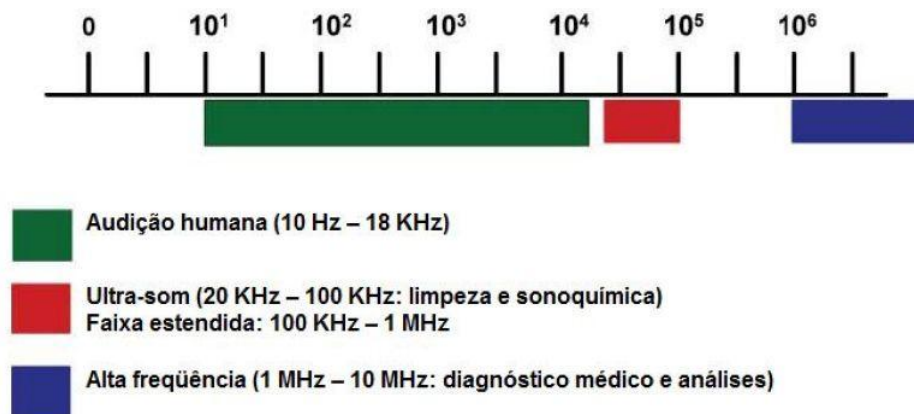


Figura 3. Região de frequência do som.

O que torna o ultrassom uma ferramenta tão poderosa é a cavitação, que é um fenômeno físico baseado no processo de criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases em um líquido promovendo efeitos de ativação em reações químicas²⁹⁻³².

Durante a etapa de compressão a pressão é positiva, enquanto que a expansão resulta em “vácuo”, chamado de pressão negativa, constituindo-se em um ciclo de compressão-expansão que gera as cavidades²⁹.

Em um líquido com partículas sólidas dispersas, quando ocorre a compressão os gases ou vapores, no interior da cavidade, são comprimidos para o interior da partícula e na etapa de expansão esses gases ou vapores são dirigidos para fora da partícula. A cavidade aumenta de tamanho em direção ao interior do

líquido, separa-se da partícula permanecendo um núcleo na cavidade²⁹. A origem da cavitação se deve ao fato que, durante a expansão, os gases adsorvidos no líquido ao redor da cavidade ou na interface, evaporam-se resultando na expansão da cavidade²⁹.

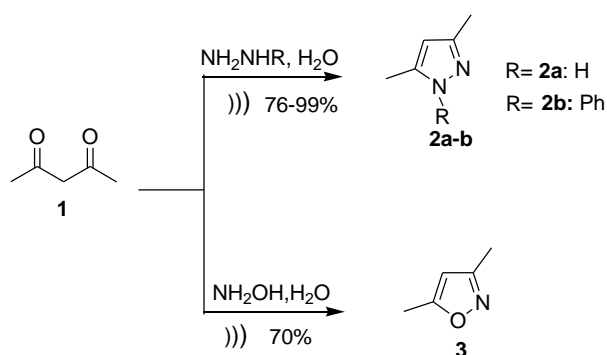
Durante a etapa de compressão estes gases ou vapores não retornam completamente ao líquido, resultando num aumento efetivo da cavidade. Ciclos periódicos de compressão e expansão causam aumento do tamanho da cavidade. A cavidade ao atingir um tamanho crítico implode-se, liberando grande quantidade de calor e pressão num curto período de tempo e em pontos localizados do líquido²⁹.

Os valores de temperatura e pressão alcançados em pontos locais por período de tempo muito curto, durante a implosão da cavidade, provocam um efeito não usual em reações químicas²⁹.

Cabe ressaltar que a pressão negativa necessária para a cavitação e a mudança de temperatura é largamente dependente do solvente utilizado. Assim a temperatura das bolhas de cavitação em soluções aquosas de alcoóis alifáticos varia de 4600 K (para água pura) a 2300K. A temperatura diminui com o aumento da concentração e também com o aumento do peso molecular (ou decréscimo da pressão de vapor) do álcool³².

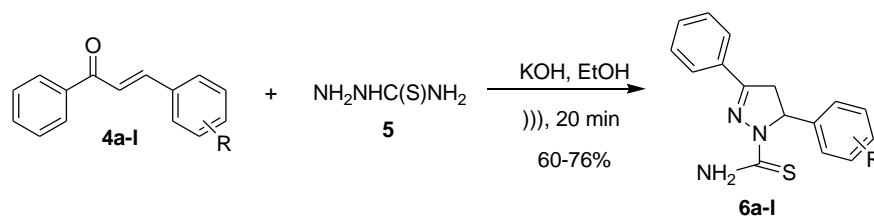
2.2.1. Heterociclos de interesse em síntese orgânica

Devido ao sucesso do fenômeno de cavitação, a utilização do ultrassom tem atraído muitos autores a promover reações com este tipo de irradiação. Nesse contexto Silva e colaboradores descreveram a síntese de heterociclos utilizando a irradiação de ultrassom. Os autores desenvolveram uma nova metodologia de síntese de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, de 3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol e 3,5-dimetillisoxazol baseado na reação de 2,4-pentanodiona **1** com 1,2-dinucleófilos como hidrazina hidratada, fenil hidrazina e cloridrato de hidroxilamina em meio aquoso. Os produtos **2-3** foram obtidos em bons rendimentos e em curto intervalo de tempo³³.



Esquema 2. Síntese de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol, de 3,5-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol e 3,5-dimetilisoxazol utilizando irradiação de ultrassom

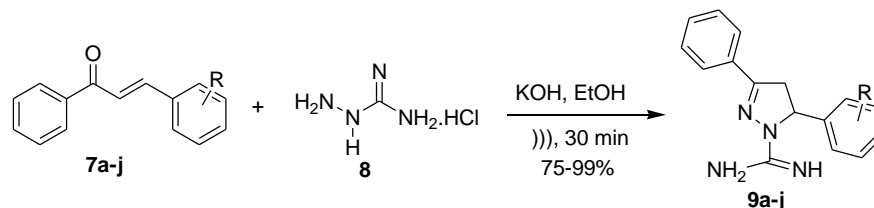
Inspirados pela eficiência do ultrassom em reações químicas Pereira e colaboradores³⁴ promoveram a síntese de uma série de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6a-l** por meio da condensação de chalconas **4a-l** com tiosemicarbazida **5** em etanol sob irradiação de ultrassom. (**Esquema 3**).



R=a H, b 2-Me, c 2-OMe, d 4-OMe, e 4-F, f 4-Cl, g 2-Br, h 3-Br, i 4-Br, j 4-Ph, k 3,4-OMe, l 2,4-Cl

Esquema 3. Síntese de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis

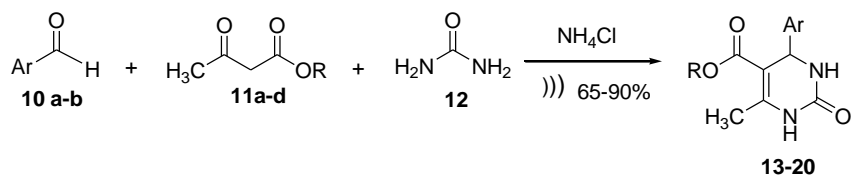
Como continuidade de seus estudos os autores também desenvolveram uma síntese limpa e eficiente de 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-amidino-pirazóis **9a-j** a partir da reação de chalconas **7a-j** com hidrocloreto de aminoguanidina **8** em etanol e KOH sob irradiação de ultrassom obtendo produtos em bons rendimentos³⁵.



R= a H, b 2-Me, c 2-OMe, d 4-OMe, e 4-Cl, f 2-Br, g 4-Br, h 3,4-OMe, i 2,4-Cl, j 3,4,5-OMe

Esquema 4. Reação de formação de 1*H*-pirazóis sob irradiação de ultrassom

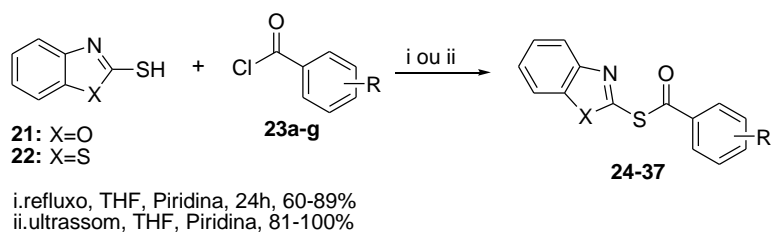
Em outro trabalho Stefani e co-autores³⁶ realizaram a síntese de uma série de novas diidropirimidinonas **13-20** a partir da condensação de arilaldeídos **10 a-b**, β-cetoésteres **11a-d** e uréia **12** utilizando ultrassom como fonte de energia. Para a síntese desses compostos foi empregado cloreto de amônio ao invés da utilização de catalisadores metálicos (**Esquema 5**).



Esquema 5. Síntese de diidropirimidinonas via irradiação ultrassom.

Composto	R	Ar
13		Ph
14		Ph
15		Ph
16		Ph
17		3-NO ₂ -Ph
18		3-NO ₂ -Ph
19		3-NO ₂ -Ph
20		3-NO ₂ -Ph

Na mesma linha de pesquisa Duarte e colaboradores estudaram a síntese de uma variedade de tioésteres **24-37** a partir da reação de 2-mercaptobenzoxa(tia)zois **21,22** e cloretos de benzoílas **23a-g** em aquecimento convencional e ultrassom como fonte de energia. Os autores comprovaram que o método utilizando ultrassom apresentou rendimentos superiores comparado ao aquecimento convencional³⁷.



Esquema 6. Reação de formação de tioésteres

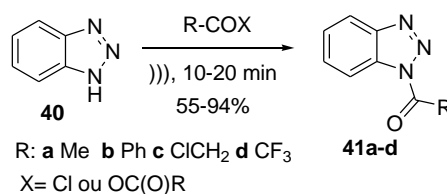
Compostos	X	R
24	O	H
25	O	4-CH ₃
26	O	2-OCH ₃
27	O	4-OCH ₃
28	O	2-F
29	O	3-F
30	O	4-NO ₂
31	S	H
32	S	4-CH ₃
33	S	2-OCH ₃
34	S	4-OCH ₃
35	S	2-F
36	S	3-F
37	S	4-NO ₂

Pereira e colaboradores demonstraram a síntese de 1*H*-benzotriazóis pela reação de *o*-fenilenodiamina com nitrito de sódio em ácido acético sobre irradiação de ultrassom em curto intervalo de tempo (**Esquema 7**)³⁸.



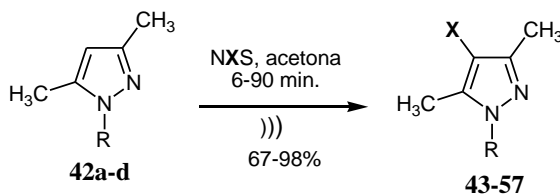
Esquema 7. Síntese de 1H-benzotriazóis

Os autores também utilizaram a irradiação de ultrassom para preparar 1-acilbenzotriazóis **41a-d** por meio da reação de 1H-benzotriazol com cloreto de acila ou anidrido (**Esquema 8**).



Esquema 8. Síntese de 1-acilbenzotriazóis

Recentemente foi reportada a preparação de uma série 4-halo-3,5-dimetilpirazóis em bons rendimentos em curto intervalo de tempo. Os compostos foram preparados pela reação de 3,5-dimetilpirazóis com *N*-halosuccinimidas via irradiação de ultrassom. Nesse processo de reação as *N*-halosuccinimidas substituíram reagentes extremamente tóxicos como bromo e cloreto de iodo (**Esquema 9**)³⁹.



Esquema 9. Síntese de 4-halo-3,5-dimetilpirazóis.

Composto	R	X
43	H	Cl
44	H	Br
45	H	I
46	Me	Cl
47	Me	Br
48	Me	I
49	Ph	Cl
50	Ph	Br
51	Ph	I
52	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Cl
53	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Br
54	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	I
55	C ₆ H ₅	Cl
56	C ₆ H ₅	Br
57	C ₆ H ₅	I

3. Tiazóis

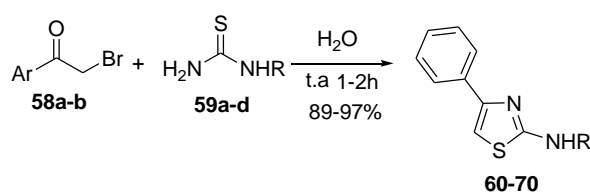
Os compostos tiazolínicos são uma importante classe de compostos heterociclos que apresentam amplo espectro de atividade biológica tais como atividade anticâncer, antibacteriana, antidepressiva, antiinflamatória, herbicida dentre outras ²⁻³. Esta classe de compostos também apresenta importantes aplicações em síntese orgânica, podendo ser utilizada em reações de condensação, oxidação, transformações de grupos funcionais e formação de grupos funcionais e formação de ligação carbono-carbono. Devido a isso muitos autores têm investigado novos métodos de obtenção de tiazóis ⁴⁰.

Hantzsch em 1887 desenvolveu inicialmente uma metodologia para obtenção de tiazóis baseado na condensação de compostos α -halocarbonílicos com tioureas substituídas ou não ou tioamidas. Desde então, vários trabalhos vem sendo reportados com a inclusão desses anéis em compostos orgânicos ⁴⁰⁻⁴¹.

3.1. Métodos de preparação de tiazóis

3.1.1. Síntese de tiazóis a partir de tiouréias substituídas ou não substituídas

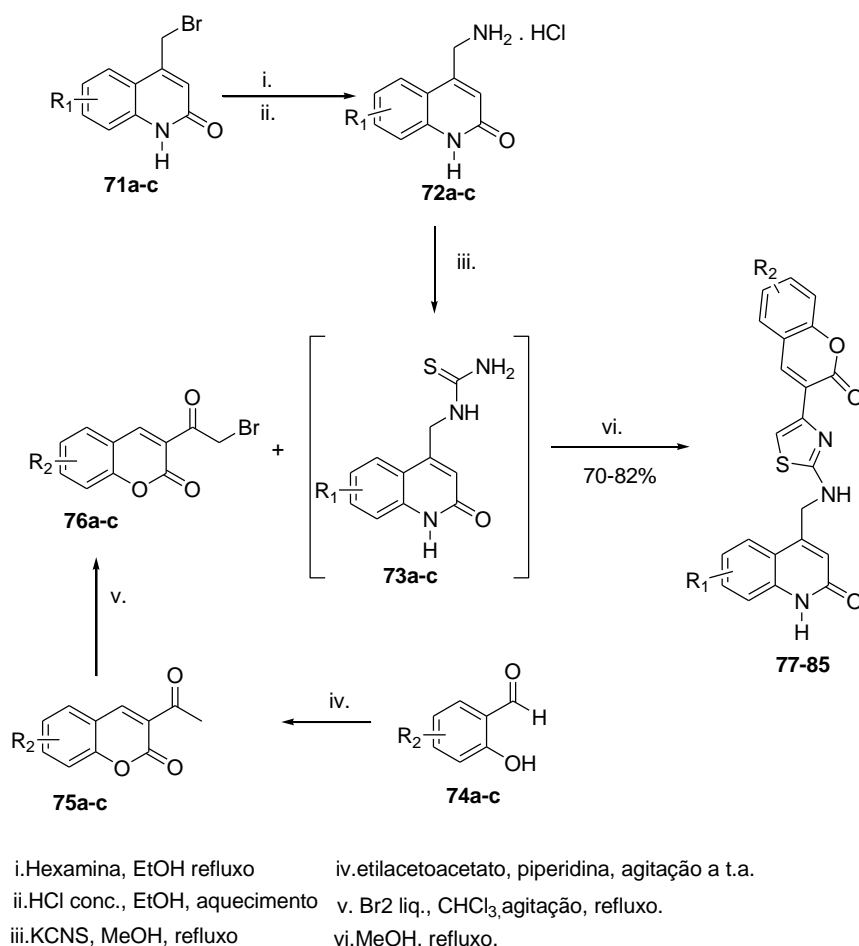
Utilizando a metodologia de *Hantzsch*, Potewar e colaboradores⁴¹ promoveram a síntese de 2-aminotiazóis substituídos **21-31** em água sem a utilização de catalisador ou solvente co-orgânico. A reação foi feita em temperatura ambiente e os produtos foram obtidos com excelentes rendimentos. A síntese dos compostos foi feita a partir da reação entre brometo de fenacila com tiouréia em água a temperatura ambiente (**Esquema 10**). O método de síntese desenvolvido foi aplicado com sucesso na síntese do antiinflamatório fanetizol.



Esquema 10. Síntese de 2-aminotiazóis substituídos

Compostos	Ar	R	Compostos	Ar	R
60	C ₆ H ₅	H	31	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂
61	C ₆ H ₅	CH ₃	32	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂
62	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	33	<i>m</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	H
63	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	34	<i>m</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	CH ₃
64	<i>p</i> -CH ₃ -O-C ₆ H ₄	H	35	<i>m</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
65	<i>p</i> -CH ₃ -O-C ₆ H ₄	CH ₃	36	<i>m</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂
66	<i>p</i> -CH ₃ -O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	37	β -C ₁₀ H ₇	H
67	<i>p</i> -CH ₃ -O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	38	β -C ₁₀ H ₇	CH ₃
68	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	H	39	β -C ₁₀ H ₇	C ₆ H ₅
69	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	CH ₃	40	β -C ₁₀ H ₇	C ₆ H ₅
70	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	41	β -C ₁₀ H ₇	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂

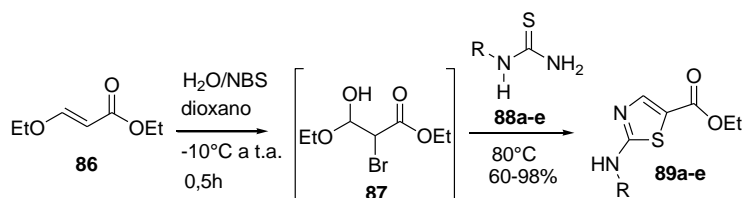
Na mesma linha de pesquisa Kalkhambkar e colaboradores⁴² prepararam uma série de tiazóis contendo cumarinas e carbostiril (1-azacumarina). Esta síntese foi feita iniciando pela conversão dos compostos 4-bromometil carbostiril **71a-c** em 4-aminometil carbostiril hidrocloreto **72a-c** por hidrólise ácida dos seus adutos de hexamina. Estes adutos foram preparados pela reação dos compostos **71a-c** com hexametilenotetramina. As tioureias correspondentes **73a-c** foram primeiramente gerados pela reação dos compostos **72a-c** com tiocianato de potássio em metanol. As 3-acetil cumarinas **75a-c** foram sintetizadas pela reação de salicilaldeídos **74a-c** com etilacetoacetato na presença de quantidades catalíticas de piperidinas a temperatura ambiente. Posteriormente estes compostos foram bromados para obter as correspondentes 3-bromoacetil cumarinas **76a-c**. Finalmente os produtos **77-85** foram obtidos pela reação de compostos **73a-c** e cumarinas **76a-c**.



Esquema 11. Síntese de tiazóis contendo cumarinas

Composto	R ₁	R ₂
77	6-Cl	H
78	7-Cl	H
79	8-CH ₃	H
80	6-Cl	6'-Br
81	7-Cl	6'-Br
82	8-CH ₃	6'-Br
83	6-Cl	6', 8'-Br
84	7-Cl	6', 8'-Br
85	8-CH ₃	6', 8'-Br

Zhao e colaboradores⁴³ demonstraram um método de síntese de 2-aminotiazóis-5-carboxilatos **89a-e** pela reação do etil β-etoxiacrilato **86** com *N*-bromosuccinimida para gerar um novo intermediário hemiacetal α-bromo-α-formilacetato **87**. A posterior ciclização desse hemiacetal com tioureias **88a-e** produz os compostos 2-aminotiazol-5-carboxilatos correspondentes. (**Esquema 12**).

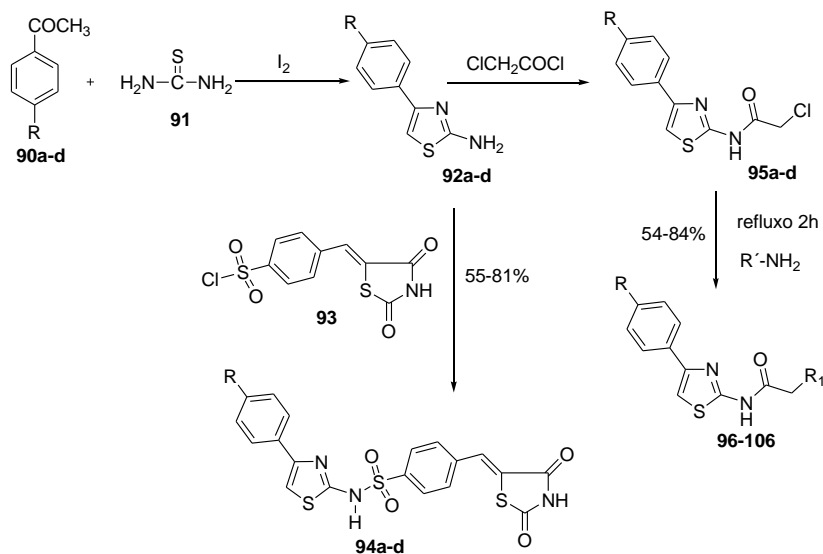


Esquema 12. Reação de formação de 2-aminotiazol-5-carboxilato

Composto	R
89a	H
89b	i-Pr
89c	t-Bu
89d	Bn
89e	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄

Em outro trabalho foi feita a síntese de novos derivados de tiazóis fenil substituídos. Esta síntese foi feita a partir da reação de cetonas **90a-d** com tiouréia **91** formando

os compostos 2-amino-4-substituídosfeniltiazóis **92a-d**. Posterior reação com 4'-clorosulfonila benzilidina-2,4-tiazolidinediona **93** em piridina produz os compostos (*Z*)-4-((2, 4-dioxotiazolidin-5-ilideno)metil)-*N*-(4-substituídofeniltiazol-2-il) benzeno sulfonamidas **94a-d** ou por reação com cloreto de cloroacetila gera os compostos 2-cloro-*N*-(4-feniltiazol-2-il)-acetamidas **95a-d**. Os compostos **95a-d** por reação com diferentes aminas secundárias em refluxo levam as correspondentes 2-substituídas-*N*-(4-substituída-feniltiazol-2-il) acetamidas **96-106** (Esquema 13)⁴⁴.



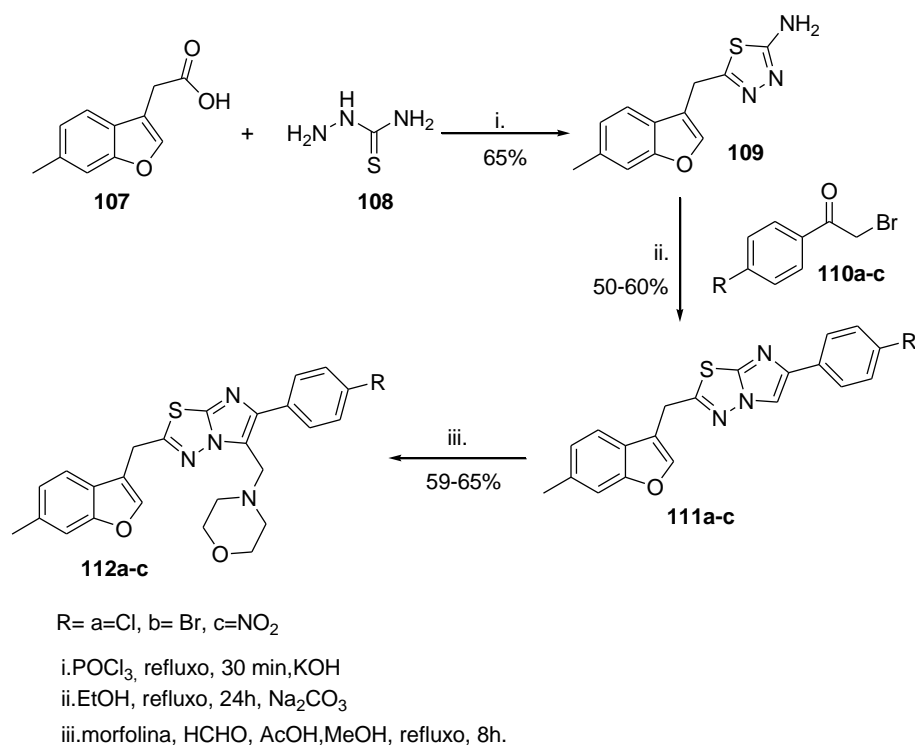
Esquema 13. Síntese de tiazóis fenil substituídos

Compostos	R	R ₁	Compostos	R	R ₁
94a	H	-	100	-CH ₃ O	—N
94b	OH	-	101	-CH ₃ O	—N(C ₂ H ₅) ₂
94c	Cl	-	102	CH ₃ O	—N(C ₆ H ₅) ₂
94d	OCH ₃	-	103	Cl	—N(C ₆ H ₅) ₂
96	H	—N(C ₆ H ₅) ₂	104	Cl	—N
97	H	—N	105	H	—N(C ₂ H ₅) ₂
98	OH	—N(C ₆ H ₅) ₂	106	OH	—N
99	OH	—N(C ₂ H ₅) ₂			

3.1.2. Síntese de tiazóis e derivados a partir da tiosemicarbazida

Inspirados pela importância da reação de Hantzsch muitos autores tem pesquisado a utilização da tiosemicarbazida para obter tiazóis e seus derivados. Uma série de compostos 6-substituídos e 5,6-disubstituídos 2-(6-metil-benzofuran-3-ilmetil)-imidazo[2,1-b][1,3,4] tiadiazóis foram preparados por Jadhav e colaboradores. Essa síntese foi feita a partir da reação do ácido benzofurano-3-acético **107** com tiosemicarbazida **108** na presença de POCl_3 formando 5-(6-metilbenzofurano-3-ilmetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina **109**. Os imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazóis **111a-c** foram obtidos a partir da reação do compostos **109** com α -bromoarilcetonas **110a-c** sob refluxo em etanol.

Posterior reação de Mannich dos compostos **11a-c** com morfolina e formaldeído e uma quantidade catalítica de ácido acético forneceu os compostos **112a-c** (Esquema 14)⁴⁵.

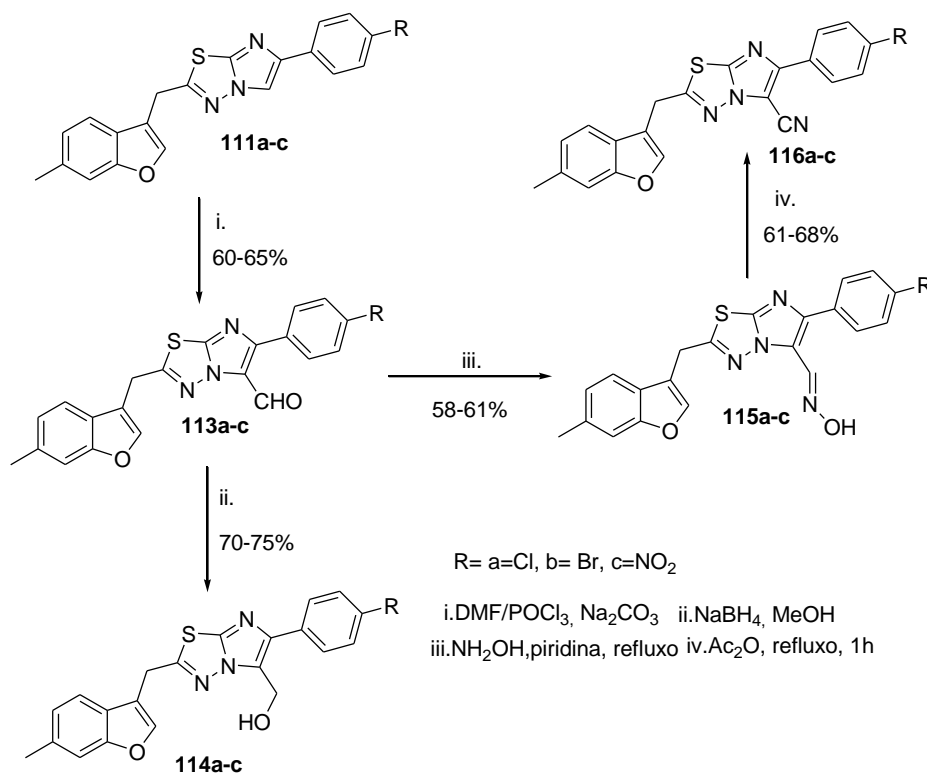


Esquema 14. Reação de síntese dos compostos **83a-c**.

Reação de Vilsmeier-Haack de imidazotiadiazóis **111a-c** em DMF e POCl_3 gerou o derivado 5-formil **113a-c**. Este por redução com NaBH_4 em metanol a

temperatura ambiente formando os respectivos carbinóis **114a-c** em bons rendimentos.

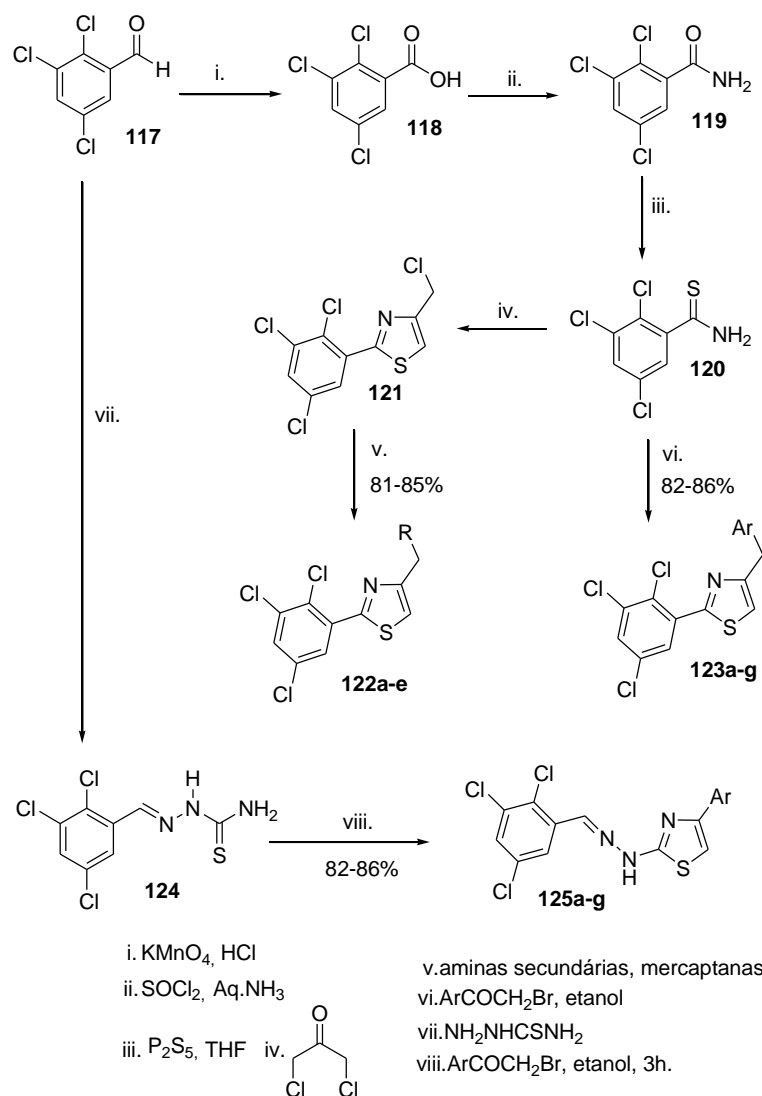
A reação de condensação dos aldeídos **113a-c** com hidroxilamina em piridina gerou as correspondentes oximas **115a-c** que por desidratação com anidrido acético produz as nitrilas **116a-c** em moderados rendimentos⁴⁵.



Esquema 15. Reação de síntese dos compostos **87a-c**.

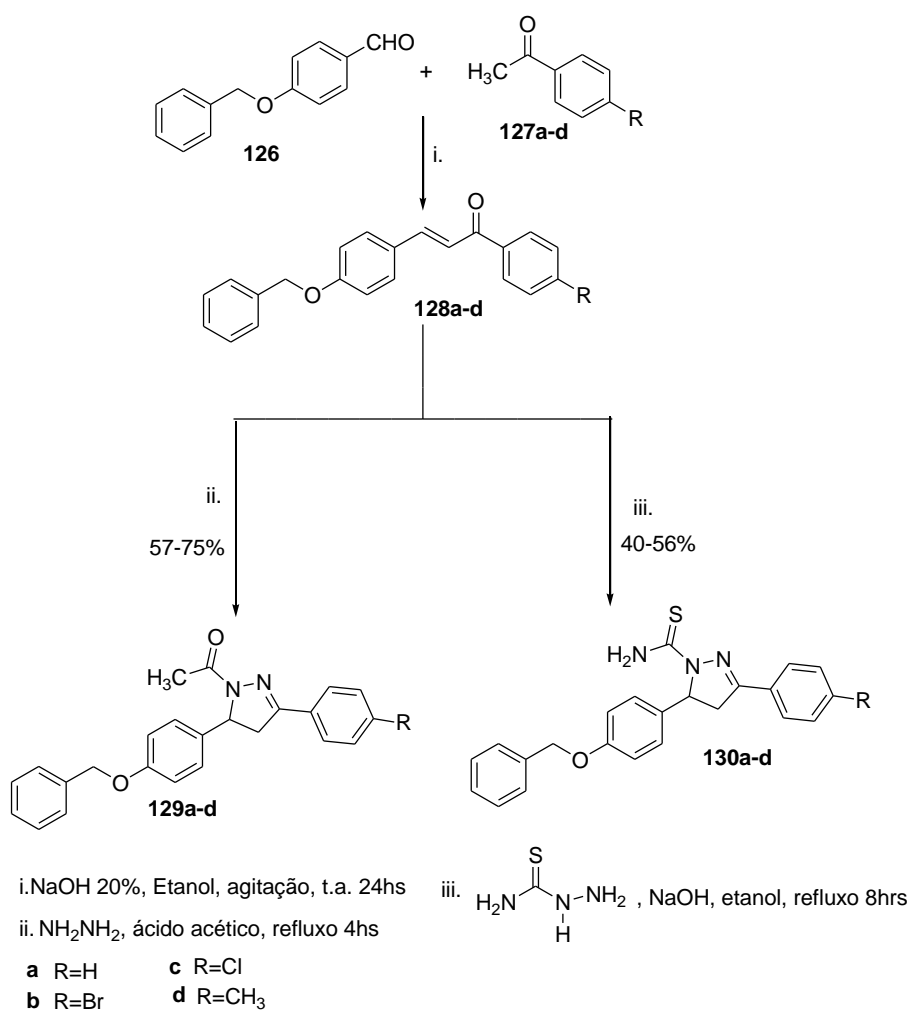
Karegoudar et al.⁴⁶ sintetizaram uma série de compostos 4-aryl/cloroalquil-2-(2,3,5-triclorofenil)-1,3-tiazóis **122a-e** e **123a-g** pela condensação de 2,3,5-triclorobenzenocarbotoamida **120** com brometo de fenacila ou dicloroacetona.

O composto 2,3,5-Triclorobenzaldeído tiosemicarbazona **124** sob tratamento com brometo de fenacila produz 4-aryl-2-(2,3,5-triclorofenilidenehidrazino)-1,3-tiazóis **125a-g** em bons rendimentos (**Esquema 16**).



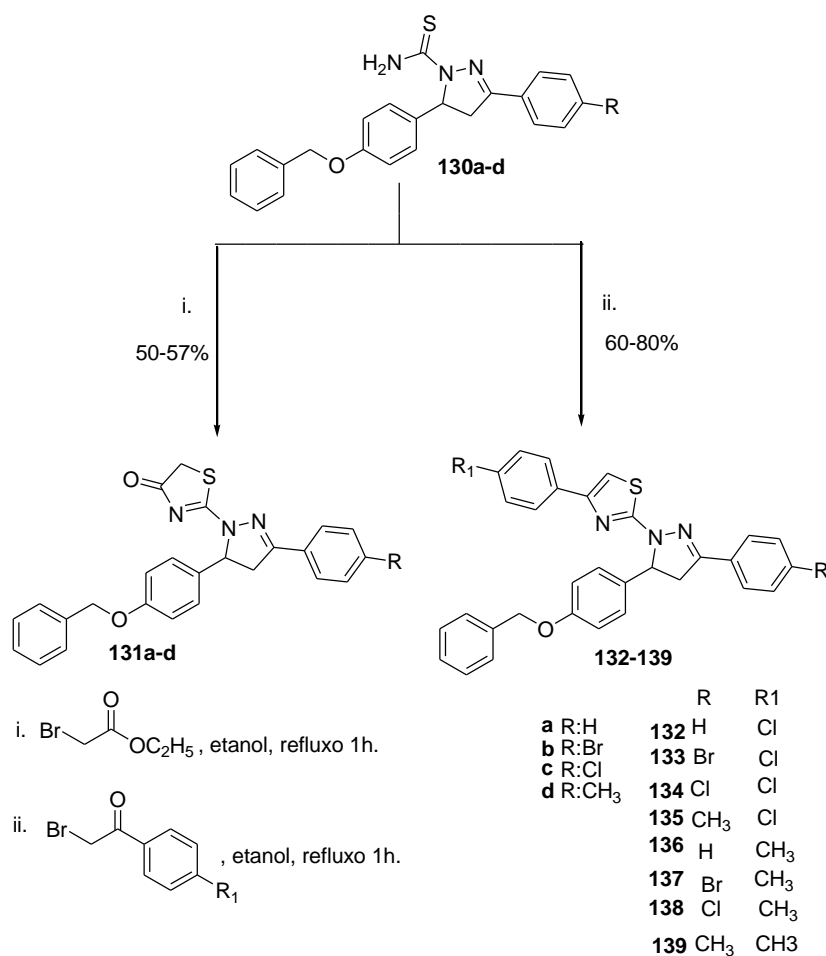
Esquema 16. Síntese de 4-arylcloroalquil-2-(2,3,5-triclorofenil)-1,3-tiazóis

El-Sabbagh e colaboradores promoveram a síntese de uma série de derivados de tiazóis utilizando cetonas α, β -insaturadas como reagentes de partida. Os compostos foram preparados por reação de cetonas α, β -insaturadas **128a-d** com hidrazina hidratada e tiosemicarbazida fornecendo os compostos N-acetil **129a-d** e N-tiocarbamoil **130a-d** derivados de 4,5-diidropirazóis (**Esquema 17**)⁴⁷.



Esquema 17. Síntese de N-acetil e N-tiocarbomolpirazóis

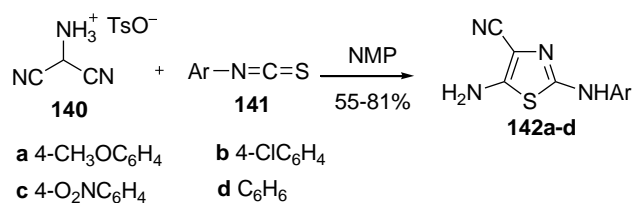
Posteriormente os derivados N-Tiocarbomolpirazóis **130a-d** foram ciclizados utilizando etil bromoacetato ou brometo de fenacila gerando pirazolotiazol-4(5H)-onas **131a-d** ou pirazolotiazóis **132-139** (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese de pirazolotiazol-4(5H)-onas **102a-d** ou pirazolotiazóis **103-110**.

3.1.3. Síntese de tiazóis utilizando aril isoticianatos

Freeman e co-autores⁴⁸ prepararam 2-arilamino-4-ciano-5-aminotiazóis **142a-d** pela reação de *p*-toluenosulfonato de aminomalonodinitrila **140** e aril isoticianatos **141** na presença de 1-metil-2-pirolidinona (NMP). A seqüência reacional de síntese destes compostos é mostrada no **Esquema 19**.

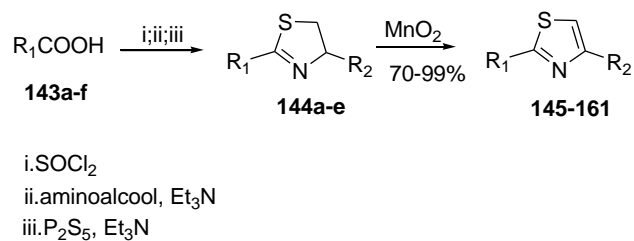


Esquema 19. Síntese de 2-arilamino-4-ciano-5-aminotiazóis

3.1.4. Síntese de tiazóis utilizando MnO₂

Recentemente foi desenvolvido um novo método de síntese tiazóis baseado na conversão derivados de tiazolinas utilizando reagentes como enxofre, KMnO₄, MnO₂, NaH/DBU. Nesse sentido Yu e colaboradores demonstraram a síntese de tiazóis 2,4-disubstituídos utilizando MnO₂⁴⁹.

Inicialmente as tiazolinas **144a-e** foram preparadas a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes **143a-f**. A posterior oxidação das tiazolinas com excesso de MnO₂ forneceu os tiazóis 2,4-disubstituídos **116-132** em bons rendimentos (**Esquema 20**)⁴⁹.

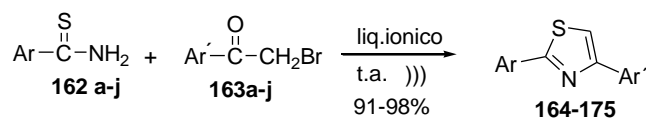


Esquema 20. Reação de síntese de tiazóis 2,4-disubstituídos

Composto	R ₁	R ₂	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
145	Ph	Me	DCM	48	-
146	Ph	Me	DCE	12	95
147	Ph	Me	Benzeno	12	90
148	Ph	Me	CH ₃ CN	12	90
149	Ph	Me	Tolueno	6	80
150	Ph	<i>i</i> -Pr	DCE	12	90
151	Ph	<i>i</i> -Bu	DCE	12	90
152	Ph	Ph	DCE	12	99
153	2-Py	Me	DCE	12	90
154	2-Py	<i>i</i> -Pr	DCE	12	77
155	2-Furil	Bn	DCE	12	70
156	2-Furil	Ph	DCE	12	95
157	2-tienil	Ph	DCE	12	95
158	PhCH=CH-	<i>i</i> -Pr	DCE	12	80
159	PhCH=CH-	Ph	DCE	12	95
160	Me	Ph	DCE	12	76
161	Me	<i>i</i> -Pr	DCE	24	-

3.1.5. Síntese de tiazóis a partir de ariltioamidas

Noei e colaboradores desenvolveram uma metodologia de síntese de 2,4-diariltiazóis **164-175** através da reação entre ariltioamidas **162a-j** e α -bromoacetofenonas em 1-*n*-butil-3-metilimidazólio tetrafluoroborato **163a-j** utilizando ultrassom como fonte de energia. Os produtos foram obtidos em altos rendimentos (**Esquema 21**)⁵⁰.

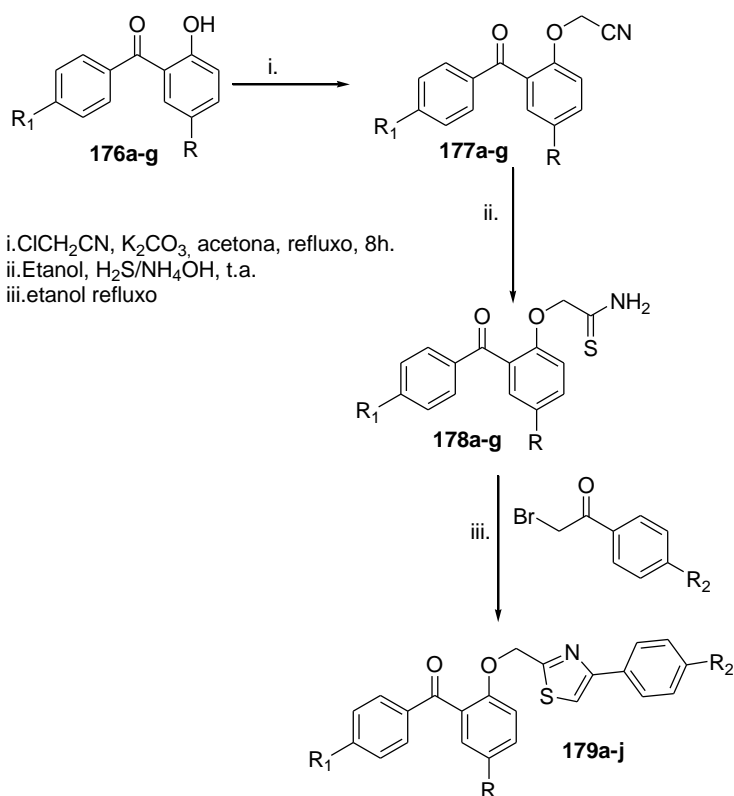


Esquema 21. Reação de síntese de 2,4-diariltiazóis

Produtos	Ar	Ar'
164	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
165	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄
166	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄
167	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
168	4-FC ₆ H ₅	C ₆ H ₅
169	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅
170	4-CH ₃ OC ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄
171	4-CH ₃ OC ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄
172	4-FC ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
173	4-CH ₃ OC ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
174	4-FC ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄
175	4-FC ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄

3.1.6. Síntese de tiazóis utilizando [(2-benzoil)fenoxi] acetotiamidas

Rai e colaboradores desenvolveram a síntese de uma série de 2-[2-(aroil-aroxi)-metil]-4-fenil-1,3-tiazóis **179a-j** iniciando com hidroxibenzofenonas **176a-g**. As hidroxibenzofenonas pela reação com cloroacetoneitrila geraram [(2-benzoil)fenoxi] acetoneitrilas **177a-g** e que por posterior reação com H₂S/NH₄OH formou as [(2-benzoil)fenoxi] acetotiamidas **178a-g**. As [(2-benzoil)fenoxi] acetotiamidas **178a-g** pelo tratamento com diferentes brometos de fenacila produziram os compostos 2-[2-(aroil-aroxi)-metil]-4-fenil-1,3-tiazóis **179a-g (Esquema 22)**⁵¹.



Esquema 22. Esquema de síntese de 2-[2-(aroil-aroxy)-metil]-4-fenil-1,3-tiazóis

Composto	R	R ₁	R ₂	Composto	R	R ₁	R ₂
176a	Br	H	-	179b	Br	Br	H
176b	Cl	H	-	179c	Cl	Cl	H
176c	CH ₃	H	-	179d	Cl	H	Br
176d	CH ₃	Cl	-	179e	CH ₃	H	Cl
176e	Cl	Cl	-	179f	CH ₃	H	Br
176f	CH ₃	Br	-	179h	CH ₃	CH ₃	Cl
176g	Cl	Br	-	179i	Cl	Cl	Br
179a	Br	H	Cl	179j	CH ₃	CH ₃	Br

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura dos reagentes de partida para as reações de formação de tiazóis que são os pirazóis **1a-k**, brometo de fenacila **2** e por último tiazóis sintetizados neste trabalho **3a-k**. Posteriormente serão mostradas e discutidas as condições reacionais para a síntese dos compostos, o mecanismo das reações e produtos. Os resultados serão apresentados em forma de Tabelas.

1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada na **Figura 4**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: **1a-k** para os pirazóis, **2** para o brometo de fenacila e por último **3a-k** para os tiazóis desejados.

As nomenclaturas utilizadas no *Chemical Abstracts* dos compostos sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 1-3**.

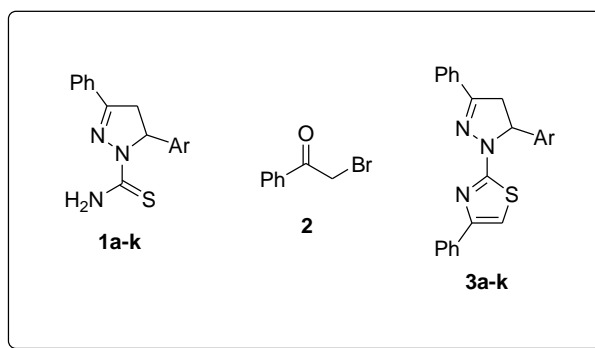


Figura 4. Estruturas dos compostos **1a-k**, **2** e **3a-k**.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1a-k.

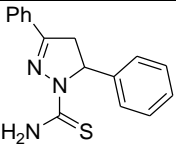
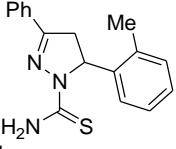
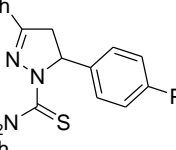
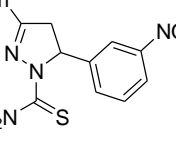
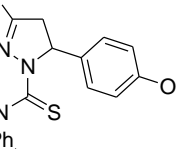
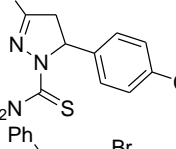
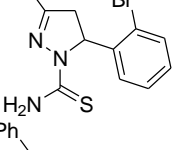
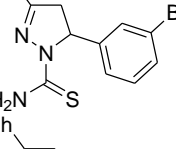
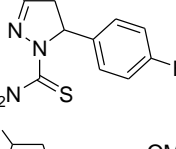
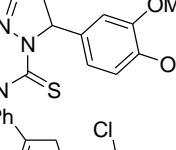
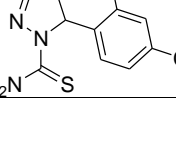
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1a		3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1b		3-fenil-5-(2-tolil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1c		5-(4-bifenilil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1d		3-fenil-5-(3-nitrofenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1e		3-fenil-5-(4-metoxifenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1f		5-(4-clorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1g		5-(2-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1h		5-(3-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1i		5-(4-bromofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1j		5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
1k		5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 2. Nomenclatura do composto 2.

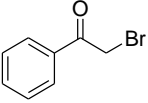
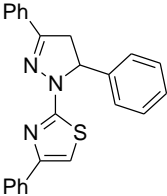
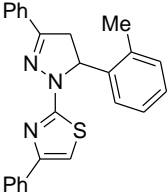
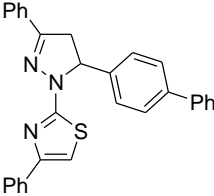
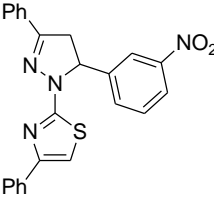
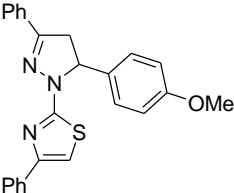
Composto	Estrutura	Nomenclatura
2		brometo de fenacila

Tabela 3. Nomenclatura do composto 3a-k.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		2-(3,5-Difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-feniltiazol
3b		2-[3-fenil-5-(2-tolil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3c		2-[5-(4-bifenilil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3d		2-[3-fenil-5-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3e		2-[3-fenil-5-(4-metoxifenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol

Continuação (Tabela. 3. Nomenclatura dos compostos 3a-k)

3f		2-[5-(4-clorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3g		2-[5-(2-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3h		2-[5-(3-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3i		2-[5-(4-bromofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3j		2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol
3k		2-[5-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-4-feniltiazol

2. Síntese e caracterização dos compostos 3a-k

2.1. Síntese de tiazóis

A procura por novas alternativas que minimizam o impacto ambiental tem se tornado cada vez mais necessária. Na comunidade química tem se buscado metodologias limpas e eficazes que reduzam o consumo de tempo e energia e que diminuam a quantidade de solventes tóxicos jogados no meio ambiente. Nesse sentido, se faz necessário a preparação de moléculas bioativas, pesquisando novas etapas e rotas sintéticas viáveis. Dada a importância dos compostos tiazolinicos e a necessidade de metodologias limpas de síntese destes compostos nesse trabalho foi desenvolvida uma estratégia alternativa de síntese de 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis **3a-k** em ultrassom.

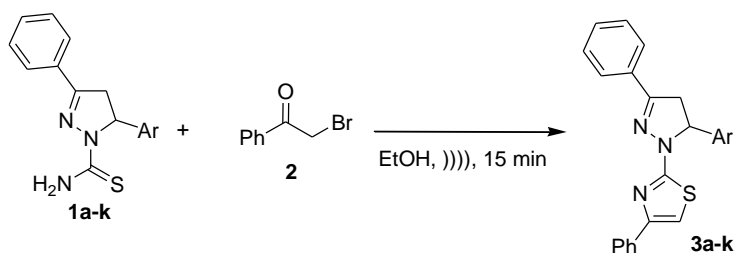
Dentre os cuidados que tivemos, foi à preocupação com o solvente de reação, o solvente eleito para nossas reações foi o etanol; no intuito de desenvolver uma metodologia que utilizasse solventes alternativos ao invés dos solventes orgânicos tradicionais. Não se utilizou água nas reações devido à insolubilidade dos reagentes e nem líquidos iônicos devido ao seu alto custo.

A condição de reação utilizada foi à razão de 1:1 entre 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e o brometo de fenacila. Os compostos de partida 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **1a-k** foram preparados de acordo com metodologia descrita por Pereira e colaboradores³⁴. Dessa forma os 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis **3a-k** foram preparados através da reação dos 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **1a-k** (2mmol) e brometo de fenacila (2mmol) em etanol sob irradiação de ultrassom num período de 15 min (**Figura 5**). A temperatura reacional foi medida e alcançou 61°C.



Figura 5. Reação de síntese de tiazóis no ultrassom

A reação foi resfriada e precipitado obtido foi filtrado á vácuo através de um funil de Buchner, lavado com etanol gelado e seco a pressão reduzida e os produtos foram obtidos com elevado grau de pureza.



Esquema 1. Síntese de 2-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis.

Produtos	Ar
3a	C ₆ H ₅
3b	2-MeC ₆ H ₄
3c	4-PhC ₆ H ₄
3d	3-O ₂ NC ₆ H ₄
3e	4-MeOC ₆ H ₄
3f	4-ClC ₆ H ₄
3g	2-BrC ₆ H ₄
3h	3-BrC ₆ H ₄
3i	4-BrC ₆ H ₄
3j	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃
3k	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃



Figura 6. Produto obtido na filtração á vácuo.

De acordo com a Revisão da literatura os compostos **3a** e **3e** não são inéditos e foram obtidos pelo método convencional em refluxo de etanol. Na **Tabela 4** é feita a comparação dos compostos obtidos através da utilização de irradiação de ultrassom e os métodos convencionais existentes da literatura. Pela tabela pode-se observar que enquanto o método convencional descrito na literatura precisa de 1h para a reação se completar pelo método sonoquímico a reação se completa em 15 min.

Os rendimentos de síntese dos compostos por ultrassom e literatura, fórmula molecular, peso molecular e características físicas dos compostos obtidos são dados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Dados experimentais e rendimentos dos compostos sintetizados **3a-k**.

Composto	Fórmula e Peso Molecular (g/mol)	Características físicas	Síntese Clássica		Síntese promovida por ultrassom	
			PF (°C) [lit.]	Rendimento (%) [lit.]	PF (°C)	Rendimento (%) ^a
3a	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ S	Sólido amarelo	214-215 ⁵²	97 ^{52b}	213-215	89
	381,49		215 ⁵³	72 ^{53c}		
			213 ⁵⁴	75 ^{54c}		
3b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ S	Sólido amarelo	-	-	172-174	74
	395,52					
3c	C ₃₀ H ₂₃ N ₃ S	Sólido amarelo	-	-	161-163	90
	457,59					
3d	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	Sólido branco	-	-	172-174	47
	426,49					
3e	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ OS	Sólido amarelo	184 ⁵⁴	60 ^{54c}	182-184	91
	411,52					
3f	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ S	Sólido amarelo	-	-	226-228	85
	415,94					
3g	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ S	Sólido amarelo	-	-	156-158	67
	460,39					
3h	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ S	Sólido amarelo	-	-	171-173	70
	460,39					
3i	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ S	Sólido amarelo	-	-	135-137	86
	460,39					
3j	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	Sólido amarelo	-	-	165-167	81
	441,54					
3k	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ S	Sólido amarelo	-	-	109-111	93
	450,38					

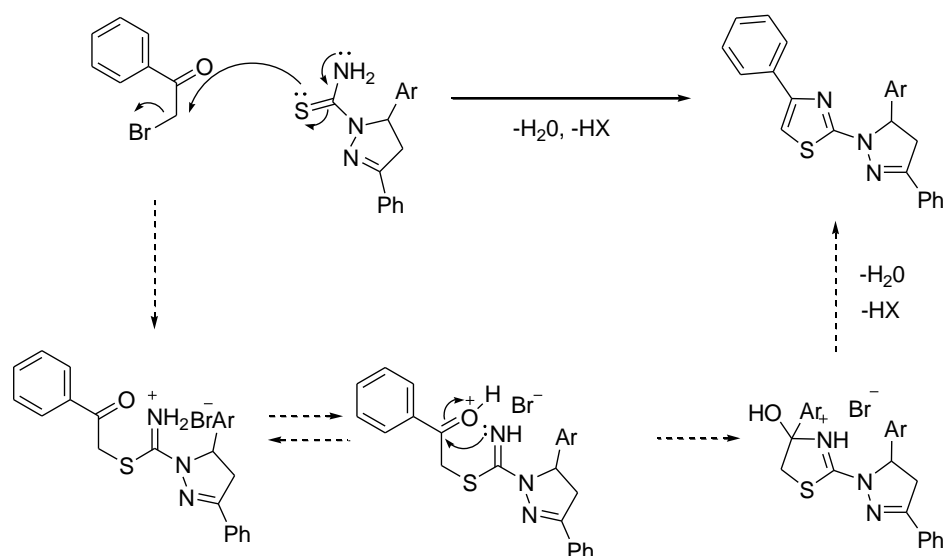
^aRendimentos isolados^bCondições reacionais: 1.5 equiv de brometo de fenacila, EtOH, refluxo, 1 h^cCondições reacionais: 1.0 equiv de brometo de fenacila, EtOH, refluxo, 1 h

Pode-se notar que a natureza do substituinte na posição 5 do anel do diidropirazol afeta consideravelmente o rendimento dos compostos (**Tabela 4**). Observou-se que o menor rendimento (47%) foi obtido quando um grupo retirador (grupo nitro) estava presente enquanto que nos casos dos compostos contendo grupos doadores os rendimentos foram superiores. Isto ocorre, pois a presença de um grupo retirador diminui a nucleofilicidade da tiosemicarbazida substituída. Observou-se também uma significativa diferença entre rendimentos dos compostos contendo como substituinte o bromo nas posições orto (67%), meta (70%) e para (86%) devido à diferença na deslocalização de elétrons nestas posições.

O método desenvolvido oferece uma série de vantagens em relação a outras metodologias descritas na literatura como fácil procedimento de síntese, fácil manuseio de reagentes, foi possível empregar um solvente biorenovável nas reações e os produtos foram obtidos com bons rendimentos.

2.1.1. Mecanismo de reação

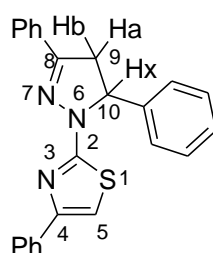
De acordo com mecanismo existente na literatura¹ para formação de tiazóis, foi feita uma adaptação de mecanismo para os compostos sintetizados neste trabalho. A síntese destes compostos envolve três etapas. Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons do enxofre da tiosemicarbazida substituída ao carbono α do brometo de fenacila. O átomo de enxofre neste caso ataca, pois é mais nucleofílico que o nitrogênio devido ao fato do nitrogênio jogar o seu par eletrônico em direção ao enxofre aumentando sua densidade eletrônica. O sal formado depois do ataque sofre uma transferência de proton e após isto ocorre a ciclização formando um sal. Esse sal é convertido no 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol correspondente em solvente prótico catalisado por ácido e eliminação de água.



3. Análises dos compostos 3a- k

3.1. Dados de RMN ^1H e ^{13}C

Os produtos obtidos das reações de ciclização de 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis com o brometo de fenacila tiveram suas estruturas determinadas através de dados de RMN ^1H e ^{13}C . Foram selecionados os espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto **3a** para demonstrar a interpretação dos dados.



Através do espectro de RMN ^1H observou-se a presença de dois dupletos de dupletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos Ha, Hb e um duplete de duplete referente ao Hx. O Ha foi localizado em 3,33 ppm, o Hb está situado em 3,90 ppm e Hx em 5,68 ppm com constantes de acoplamento de $J_{AB} = 17.4\text{Hz}$, $J_{AX} = 6.9\text{Hz}$ e $J_{BX} = 11.9\text{Hz}$.

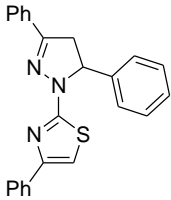
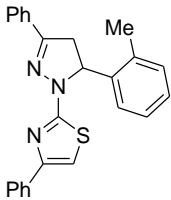
Observou-se também a presença de 15H correspondentes aos anéis aromáticos situados entre 7.2-7.8 ppm e de um singlete situado em 6,8 ppm referente ao H ligado ao C₅.

O espectro de RMN ¹³C do composto **3a** observou-se a presença do C₉ e C₁₀ em 43.5 e 64.7 ppm respectivamente. O C₅ foi identificado em 103.4 ppm devido a sua vizinhança na posição-α ao heteroátomo de enxofre.

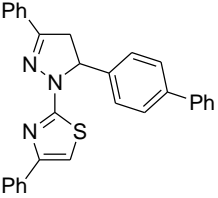
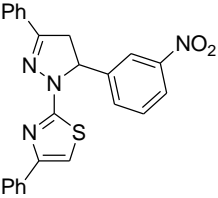
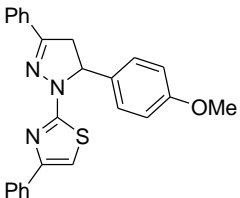
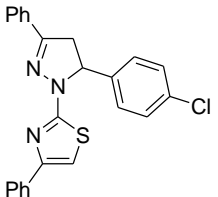
Os carbonos dos anéis aromáticos apareceram na região de 125.8-151.5 ppm, que região essa correspondente para esses sinais. O C₄, C₈ e C₂ foram identificados em uma região mais desblindada, em 151.51, 151.57 e 164.9 ppm respectivamente.

Os dados de RMN ¹H e ¹³C dos demais compostos sintetizados no presente trabalho são mostrados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Dados de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **3a-k**.

Composto	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz)	RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 126 MHz)
 <p>3a</p>	3.33 (dd, 1H, J=6.9Hz, J=17.4Hz), 3.90 (dd, 1H, J=11.9Hz, J=17.4Hz), 5.68 (dd, 1H, J=6.7Hz, J=12.0Hz), 6.80 (s, 1H), 7.2–7.8 (m, 15H, ArH);	43.5 (C ₉); 64.7 (C ₁₀); 103.4 (C ₅); 125.8, 126.3, 126.6, 127.3, 127.4, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 129.7, 131.5, 135.0, 141.8 (Ar); 151.51 (C ₄); 151.57 (C ₈); 164.9 (C ₂);
 <p>3b</p>	2.55 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H, J=6.9Hz, J=17.3Hz), 3.84 (dd, 1H, J=12.2Hz, J=17.3Hz), 5.82 (dd, 1H, J=6.9Hz, J=12.1Hz), 6.78 (s, 1H), 7.1–7.74 (m, 14H, ArH);	19.6 (CH ₃); 42.7 (C ₉); 61.4 (C ₁₀); 103.3 (C ₅); 125.7, 125.8, 126.3, 126.6, 127.3, 127.4, 128.3, 128.6, 129.6, 130.4, 131.5, 134.7, 135.0, 139.9 (Ar); 151.3 (C ₄); 151.5 (C ₈); 164.7 (C ₂);

Continuação (Tabela. 5. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 3a-k)

	<p>3.41 (dd, 1H, J=6.4Hz, J=17.5Hz), 3.97 (dd, 1H, J=11.9Hz, J=17.4Hz), 5.62 (dd, 0,3H, J=5 Hz, J=11.9Hz), 6.82 (s, 1H), 7.22–7.81 (m, 19H, ArH);</p>	<p>43.6 (C₉); 64.5 (C₁₀); 103.3 (C₅); 126.0, 126.3, 126.5, 126.9, 127.0, 127.1, 127.3, 127.4, 127.5, 127.7, 127.8, 128.1, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 130.0, 140.70 (Ar)140.74 (C₄); 154.3(C₈); 165.0 (C₂);</p>
3c		
	<p>3.33 (dd, 1H, J=6.7 Hz, J=17.4Hz), 3.90 (dd, 1H, J=12Hz, J=17.4Hz), 5.68 (dd, 1H, J=6.7Hz, J=12 Hz), 6.80 (s, 1H), 7.20–7.77 (m, 14H, ArH);</p>	<p>42.9 (C₉); 62.8 (C₁₀); 103.9 (C₅); 120.8, 122.4, 122.8, 122.9, 125.8, 126.5, 127, 127.6, 128.5, 128.8, 129.0, 129.8, 129.9, 130.1, 131.4, 131.9, 132.8, 143.9, 148.7, 151.5 (Ar) 151.6 (C₄) 155.6 (C₈) 164.9 (C₂);</p>
3d		
	<p>3.30 (dd, 1H, J=6.6Hz, J=17.4Hz), 3.75 (s, 3H), 3.84 (dd, 1H, J=11.9Hz, J=17.4Hz), 5.61 (dd, 1H, J=6.6Hz, J=11.9Hz), 6,78 (s, 1H), 6.85–7.76 (m, 14H, ArH);</p>	<p>43.3 (C₉); 55.2 (OCH₃); 64.1(C₁₀); 103.3(C₅); 114.0, 125.8, 126.3, 127.4, 127.9, 128.3, 128.6, 129.6, 131.5, 133.8, 135.0 (Ar); 151.4(C₄); 151.5 (C₈); 159.0(Ar); 164.9(C₂);</p>
3e		
	<p>3.3 (dd, 1H, J=5,2 Hz J=17.9Hz), 3.92 (dd, 1H, J=11.9Hz, J=17.5Hz), 5,54 (dd, 1H, J=5,3Hz, J=11,9Hz), 6,72 (s, 1H), 7.16–7.89 (m, 14H, ArH);</p>	<p>44.7 (C₉); 64.5 (C₁₀); 102.8 (C₅); 127.1, 127.6, 128.2, 129.0, 129.1, 129.2, 129.6, 130.1, 132.1, 135.0, 136.6 (Ar) 147.6 (C₄) 154.2 (C₈), 164.9 (C₂);</p>
3f		

Continuação (Tabela. 5. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 3a-k)

	<p>3.15 (dd, 1H, $J=6.9\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 3.99 (dd, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 6.02 (dd, 1H, $J=6.9\text{Hz}$, $J=12.1\text{Hz}$), 6.84 (s, 1H), 7.1–7.75 (m, 14H, ArH);</p>	<p>42.5 (C_9); 64.2 (C_{10}); 103.5 (C_5); 122.0, 125.8, 126.3, 127.3, 127.4, 127.9, 128.3, 128.6, 128.9, 129.8, 131.3, 132.9, 134.8, 140.5 (Ar); 151.5 (C_4); 151.6 (C_8); 164.6 (C_2);</p>
	<p>3.31 (dd, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 3.89 (dd, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 5.64 (dd, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, $J=11.9\text{Hz}$), 6.81 (s, 1H), 7.19–7.76 (m, 14H, ArH);</p>	<p>43.2 (C_9); 64.2 (C_{10}); 103.6 (C_5); 122.6, 125.2, 125.9, 126.4, 127.5, 128.4, 128.7, 129.9, 130.2, 130.3, 130.9, 131.2, 134.6, 143.9, 151.3 (Ar); (C_4); 151.7 (C_8); 164.8 (C_2);</p>
	<p>3.3 (dd, 1H, $J=6.2\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 3.92 (dd, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 5.49 (dd, 0, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, $J=11.9\text{Hz}$), 5.98 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.24–7.77 (m, 14H, ArH);</p>	<p>43.5 (C_9); 64.2 (C_{10}), 103.4 (C_5); 121.8, 126.0, 126.6, 128.0, 128.4, 128.5, 128.8, 130.3, 130.8, 131.9, 140.1, 149.90 (Ar) 149.93 (C_4); 153.3 (C_8); 164.8 (C_2);</p>
	<p>3.34 (dd, 1H, $J=6.9\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (dd, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, $J=18\text{Hz}$), 5.62 (dd, 1H, $J=6.8\text{Hz}$, $J=11.9\text{Hz}$), 6.80 (s, 1H), 6.82–7.78 (m, 13H, ArH);</p>	<p>43.4 (C_9); 55.8 (OMe); 55.9 (OMe); 64.6 (C_{10}); 103.4 (C_5), 110.3, 111.3, 118.8, 125.8, 126.3, 127.4, 128.3, 128.6, 129.7, 131.4, 134.3, 134.9, 148.5 (Ar) 149.0 (C_4) 151.4 (Ar); 151.7 (C_8); 165.1 (C_2);</p>

Continuação (Tabela. 5. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **3a-k**)

	<p>3.17 (dd, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 4.01 (dd, 1H, $J=12.1\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 5.99 (dd, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, $J=12.1\text{Hz}$), 6.87 (s, 1H), 7.16–7.77 (m, 13H, ArH);</p>	<p>42.3 (C_9); 61.7 (C_{10}); 103.7 (C_5), 125.8, 126.4, 127.5, 127.6, 128.5, 128.8, 129.5, 130.0, 131.2, 132.8, 133.8, 134.7, 137.7 (Ar); 151.6 (C_4) 151.8 (C_8); 164.7 (C_2);</p>
3k		

3.2. Dados de Infravermelho

A partir dos espectros de infravermelho dos compostos sintetizados observou-se que em todos os espectros houve o aparecimento de bandas características de compostos 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis. Escolheu-se o espectro do composto **3a** para interpretação dos dados.

Nesse espectro observou-se o estiramento da banda C=N que foi identificado em 1542 cm^{-1} . Foram observados também os estiramentos C-H de anel aromático observados na região de $3115\text{-}3028\text{ cm}^{-1}$ e absorções de estiramentos C=C de anel aromático na região de $1520\text{-}1443\text{ cm}^{-1}$. Já em 1601 cm^{-1} identificou-se absorção de deformação axial de C=C de alceno. Os resultados de Infravermelho dos demais compostos estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Dados de espectroscopia de infravermelho dos compostos **3a-k**.

Composto	Estrutura	Bandas de Infravermelho
3a		3115-3028 (C-H), 1601 (C=C), 1542 (C=N), 1520-1443 cm^{-1} (C=C);
3b		3117-2915 (C-H), 1061 (C=C), 1542 (C=N), 1489-1440 cm^{-1} (C=C);
3c		3124-2911 (C-H), 1600 (C=C), 1546 (C=N), 1482-1444 cm^{-1} (C=C);
3d		3246-3060 (C-H), 1657 (C=C), 1596 (C=N), 1530-1346 cm^{-1} (C=C);
3e		3123-2833 (C-H), 1611 (C=C), 1544 (C=N), 1515-1249 cm^{-1} (C=C);
3f		3116-2765 (C-H), 1686 (C=C), 1581 (C=N), 1490-1444 cm^{-1} (C=C);

Continuação (Tabela. 6. Dados de espectroscopia de infravermelho dos compostos 3a-k.)

3g		3111-2834 (C-H), 1604 (C=C), 1547 (C=N), 1492-1439 (C=C) cm^{-1} ;
3h		3112-2910 (C-H), 1597 (C=C), 1536 (C=N), 1489-1442 cm^{-1} (C=C);
3i		3114-2840 (C-H), 1582 (C=C), 1538 (C=N), 1521-1444 cm^{-1} (C=C);
3j		3111-2831 (C-H), 1599 (C=C), 1539 (C=N), 1473-1445 cm^{-1} (C=C);
3k		3116-2833 (C-H), 1596 (C=C), 1541 (C=N), 1492-1441 cm^{-1} (C=C);

3.3. Dados de Espectrometria de Massas

Alguns dos compostos foram identificados também por análise de Espectrometria de Massas, onde todos os compostos analisados apresentaram o pico referente ao íon molecular, o que confirma a estrutura dos compostos sintetizados.

Os tiazóis sintetizados apresentaram espectros de massas com fragmentação semelhante conforme mostra a **Tabela 7**.

Tabela 7. Dados de espectrometria de massas dos compostos.

Composto	Fórmula e Peso Molecular	
	(g/mol)	m/Z
3a	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ S 381,49	382.1(M+1, 100), 295.3(53), 263,2(41), 245.2(12), 177(12), 117(6)
3b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ S 395,52	396.1 (M+1, 100), 222.3(27), 175.2(9), 148.1(15), 104.1(9)
3e	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ OS 411,52	412.1(M+1, 100), 312.3(82), 263.2(53), 238(24), 177(12), 117.1(6)
3f	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ S 415,94	416.1(31.2), 238.1(44), 177.1(M+1, 100), 100.1(31.2), 59.1(31.2)
3i	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ S 460,39	462(41.2), 221.1(82.3), 177(M+1, 100), 51(35.3)
3j	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ S 441,54	442.1(33), 268.1(4), 177(M+1, 100), 223.1(7)
3k	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ S 450,38	452(26), 295(79), 263.2(63), 177(M+1, 100).

IV. CONCLUSÕES

Considerando os objetivos e os resultados alcançados na presente dissertação foi possível concluir que:

- A metodologia de síntese de 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis **3a-k** desenvolvida neste trabalho mostrou-se eficiente e levou aos produtos em bons rendimentos.
- A utilização da irradiação de ultrassom se mostrou promissora na síntese destes compostos, pois os produtos foram obtidos com pureza em curto intervalo de tempo em relação aos métodos convencionais existentes na literatura.
- Foi possível utilizar a química limpa na síntese dos compostos, pois foi utilizado um solvente biorenovável, o etanol, ao invés de solventes orgânicos tradicionais que são tóxicos ao meio ambiente.

Em suma, o trabalho compreendeu uma proposta para preparação de uma série de compostos orgânicos via um processo alternativo. Cabe ressaltar, que os 2-(3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis **3a-k** sintetizados constituem importantes núcleos para posteriores pesquisas em fármacos, uma vez que os tiazóis e pirazóis possuem uma representativa aplicação na química medicinal.

V. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

- Promover a síntese de outros tiazóis modificando a posição 3 do anel do diidropirazol dos compostos sintetizados no presente trabalho. Essa modificação pode ser feita pela substituição da acetofenona utilizada para sintetizar chalconas pelo acetiltiofeno preparando novos diidropirazois e estes por reação com brometo de fenacila em etanol produziriam novos compostos tiazolínicos. A mudança na posição 3 pode alterar significativamente a reação uma vez que nessa posição pode haver deslocalização eletrônica.
- Também é possível alterar a posição 4 do anel tiazolínico pela utilização de brometos de fenacila substituídos gerando compostos distintos aos originais.
- Empregar outros solventes limpos na síntese dos compostos como o glicerol e utilizar outro tipo de fonte de energia como a irradiação por microondas.
- Submeter os compostos sintetizados a outros testes de atividade biológica.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

1. Equipamentos

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um espectrômetro Bruker DRX500 (500 MHz para ^1H e 126 MHz para ^{13}C). Os dados de ^1H e ^{13}C foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 298 K, concentração 0,5M em CDCl_3 como solvente usando TMS como padrão interno e foram adquiridos na Central Analítica do IQ USP.

1.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho da Applied Biosystems LC/MS/MS, modelo 3200 QTRAP.

1.3. Cromatografia Gasosa

As reações foram monitoradas por cromatografia gasosa, foram utilizados dois cromatógrafos a gás: um aparelho da Thermo Trace GC Ultra do CEPEMA e um aparelho da Shimadzu 2010. O aparelho da Thermo Trace GC Ultra foi equipado com uma coluna capilar Varian FactorFour™ (95% dimetil- and 5% difenil-polisiloxano; 0,25 mm x 30 m; com pressão de aquecimento da coluna, 14 psi) e o aparelho da Shimadzu 2010 foi equipado com uma coluna HP1-5MS; 0,32mm x 30m; com pressão de aquecimento da coluna de 45,3KPa e com a seguinte programação de temperatura: o forno a 60°C aquecendo a uma taxa de $10^\circ\text{C min}^{-1}$, até 280°C, permanecendo 10 min nessa temperatura; temperatura do injetor e detector a 280°C e gás de arraste H_2 .

1.4. Espectroscopia de Infravermelho

Espectros de Infravermelho foram obtidos em espectrometro da Bomem MB 100 FT-IR usando pastilhas de KBr, no Instituto de química da USP, em São Paulo.

1.5. Ponto de fusão

As análises de Ponto de Fusão das amostras foram feitas em um aparelho Electrothermal e em um aparelho da Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230V, 60 Hz, 50W. Termômetro até 360°C com certificado de calibração.



Figura 7. Ponto de fusão utilizado na análise dos compostos.

1.6. Ultrassom

As reações foram realizadas em um aparelho de ultrassom Sonics, modelo VC 500, serial 480357, 500Watts, Frequencia de 20 KHz, amplitude de 20%, 220 V.

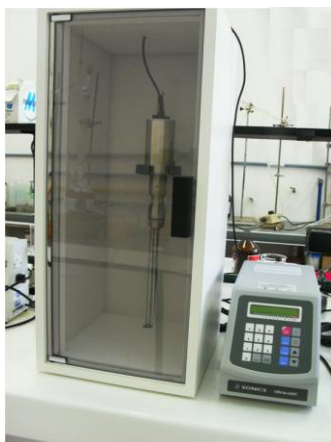


Figura 8. Aparelho de ultrassom utilizado na síntese dos compostos.

1.7. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos foram de qualidade técnica ou PA e foram obtidos da marca Sigma-Aldrich.

2. Síntese dos compostos

2.1. Procedimento geral para a síntese de chalconas

Em um balão adicionou-se a acetofenona (20mmol, 2,4g), o aldeído correspondente (20mmol) e o etanol (10mL) e a mistura foi submetida a agitação vigorosa a temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se lentamente uma solução de KOH em uma mistura de água e etanol (7ml/3mL). Posteriormente a reação foi extraída com 50 ml de acetato de etila e lavado com 30 ml de solução de HCl 5%. Em seguida lavou-se com água destilada (2x30mL), secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ e evaporou-se o solvente a pressão reduzida.

2.2. Procedimento geral de síntese dos 3,5-diaril-1-tiocarbomoil-4,5-dihidro-1H-pirazóis

Em um balão contendo a tiosemicarbazida (6mmol, 0,54g), a chalcona correspondente (2mmol) e 10 ml de etanol adicionou-se KOH (2mmol, 0,11g) e deixou-se sob refluxo por 4 horas. Posteriormente, ao tempo de reação, a mistura foi esfriada e foi precipitado um composto que foi filtrado sob vácuo e previamente lavado com etanol gelado (2x 10 mL). O sólido foi evaporado sob vácuo e armazenado em dessecador. Os produtos foram obtidos com alto grau de pureza, conforme a técnica original.

2.3. Procedimento geral para a síntese de tiazóis

Em béquer foram misturados 3,5-diaril-1-tiocarbomoil-4,5-dihidro-1H-pirazóis (2mmol) e brometo de fenacila (2mmol, 0,4g) e etanol (10 ml) e sonificou-se por 15 min. A temperatura da medida reacional foi medida e alcançou 60°C. A mistura reacional foi resfriada por 24h. O precipitado foi filtrado através de um funil de

Buchner a vácuo, lavado com etanol gelado e seco a vácuo formando 2-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazóis sem posterior purificação.

VII. REFERÊNCIAS:

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
2. Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 948-954.
3. Qiao, Q.; Dominique, R.; Goodnow J. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3682-3686.
4. De Souza, M. V. N. *J. Sulfur Chem.* **2005**, *26*, 429-449.
5. Glotova, T. E.; Dvorko, M. Y.; Albanov, A. I.; Kazheva, O. N.; Shilov, G. V.; D'yachenko, O. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1532–1537.
6. Zambon, A.; Borsato, G.; Brussolo, S.; Frascella, P.; Lucchini, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 66–69.
7. Silva, F.A.N.; Pizzuti, L.; Quina, F.H.; Souza, S.P.; Rosales, P.F.; Siqueira, G.M.; Pereira, C.M.P.; Barros, S.B.M.; Rivelli, D.P. *Lett. Drug Des. Disc.* **2010**, *in press*.
8. Wang, L. Y.; Zhang, C. X.; Liu, Z. Q.; Lio, D. Z.; Jang, Z. H.; Yan. S. P. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 1255.
9. Rucker, V. C.; Foister, S.; Melander, C.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1195.
10. Wang, Q.; Li, H.; Li, Y.; Huang. R. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 1918.
11. Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, *23* (1), 102.
12. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, *26* (1), 123.
13. Arisawa, M.; Suwa, A.; Yamaguchi, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1159–1168.

14. Suryakiran, N.; Reddy, T. S.; Latha, K.S.; Prabhakar, P.; Yadagiri, K.; Venkateswarlu, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *258*, 371–375.
15. Ermolaev, V.; Miluykov, V.; Rizvanov, I.; Krivolapov, D.; Zvereva, E.; Katsyuba, S.; Sinyashin, O.; Schmutzler, R. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5564–5571.
16. Yang, Y.; Chan, T.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 402–403.
17. Gholap, A.R.; Venkatesan, K.; Daniel, T.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K.V. *Green Chem.* **2004**, *6*, 147–150.
18. Azimi, G.; Khoobi, A.; Zamani, K.; Zolgharnein, J. *J. Chem. Eng. Data* **2008**, *53*, 1862–1866.
19. Meshram, H. M.; Prasad, B. R. V.; Kumar, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3477–3480.
20. Ju, Y.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6011–6014.
21. Gopalakrishnan, M.; Sureshkumar, P.; Kanagarajan, V.; Thanusu, J.; Govindaraju, R. *Arkivoc* **2006**, *xiii*, 130–141.
22. Li, Y. J.; Sun, Y. Z.; Xu, Y. T.; Jin, K.; Wen, L. P.; Hou, N. B.; Sun, X. X. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 1047–1048.
23. Jadidi, K.; Gharemanzadeh, R.; Mehrdad, M.; Darabi, H. B.; Khavasi, H. R.; Asgari, D. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 124–128.
24. Kumar, H.; Parmar, A. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 129–132.
25. Pellón, R. F.; Docampo, M. L.; Fascio, M.L. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1853–1864.
26. Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3773.
27. Li, J. -T.; Zhang, X. -H.; Lin, Z. -P.; *B. J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 2.

28. Caddick, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403.
29. Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Jafelicci Júnior, M. *Quim. Nova* **2000**, *23*(2) 251-256.
30. Manson, T. *J. Chem. Soc. Revs.* **1997**, *26*, 447.
31. Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.
32. Cintas, P.; Luche, J. -L. *Green Chem.* **1999**, 115.
33. Silva, F.A.N.; Galluzzi, M.P.; Albuquerque, B.; Pizzuti, L.; Gressler, V.; Rivelli, D.P.; Barros, S.B.M.; Pereira, C.M.P. *Lett. Drug Des. Disc.* **2009**, *6*, 323-326.
34. Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.
35. Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34.
36. Stefani, H. A., Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *J. Eur. Med. Chem.* **2006**, *41*, 513.
37. Duarte, A.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 281–283.
38. Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A.; Guzen, K. P.; Órfão, A. T. G. *Lett. in Org. Chem.* **2007**, *4*, 43.
39. Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cella, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6833.

40. De Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Quim. Nova* **2005**, *28*(1), 77-84.
41. Potewar, T. M.; Ingale, S. A.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5019–5022.
42. Kalkhambkar, R. G.; Kulkarni, G. M.; Shivkumar, H.; Rao, R. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1272-1276.
43. Zhao, R.; Gove, S.; Sundeen, J. E.; Chen, B. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2101;
44. Pattan, S. R.; Hullolikar, R. L.; Dighe, N. S.; Ingalagi, B. N.; Hole, M. B.; Gaware, V. M.; Chavan, P. A. *J. Pharm. Sci. & Res.* **2009**, *1*, 96-102.
45. Jadhav, V. B.; Kulkarni, M. V.; Rasal, V.P.; Biradar, S. S.; Vinay, M. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1721-1729.
46. Karegoudar, P.; Karthikeyan, M. S.; Prasad, D. J.; Mahalinga, M.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 261-267.
47. El-Sabbaagh, O. I.; Baraka, M. M.; Ibrahim, S.M.; Pannecouque, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Rashad, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3746–3753.
48. Freeman, F.; Darrick, S. H. L. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4645;
49. Yu, Y.-B.; Chen, H.-L.; Wang, L.-Y.; Chen, X.-H.; Fu, B. *Molecules* **2009**, *14*, 4858-4865.
50. Noei, J.; Khosropour, A. R. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 711-717.
51. Rai, N.P.; Venu, T.D.; Manuprasad, B.K.; Shashikanth, S.; Arunachalam, P.N.; Firdouse, A. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2010**, *75*, 400–406.
52. Rezessy, B.; Zubovics, Z. ; Kovács, J.; Tóth, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5909.

53. Turan-Zitouni, G.; Chevallet, P.; Kiliç, F.S.; Erol, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 635.

54. Rathinasamy, S.; Karki, S.S.; Bhattacharya, S.; Manikandan, L.; Prabakaran, S.G.; Gupta, M.; Mazumder, U.K. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2006**, *21*, 50.

ANEXO I
ESPECTROS DE INFRAVERMELHO

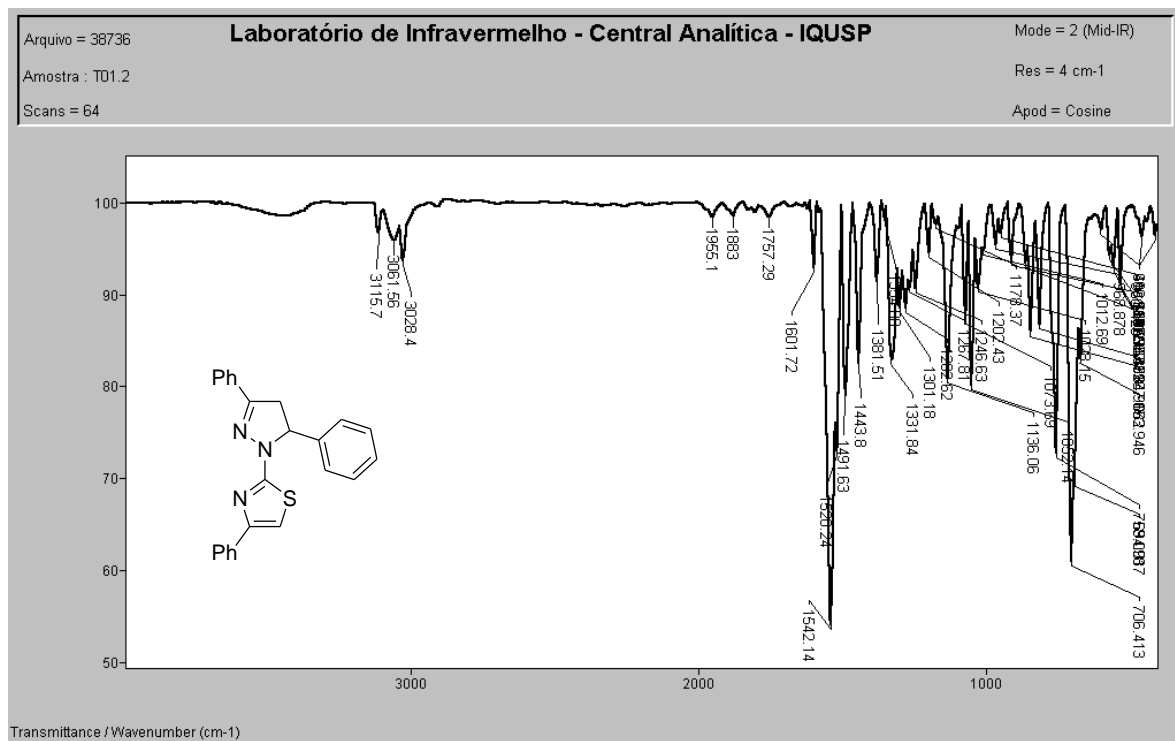


Figura 9. Espectro de Infravermelho do composto 3a.

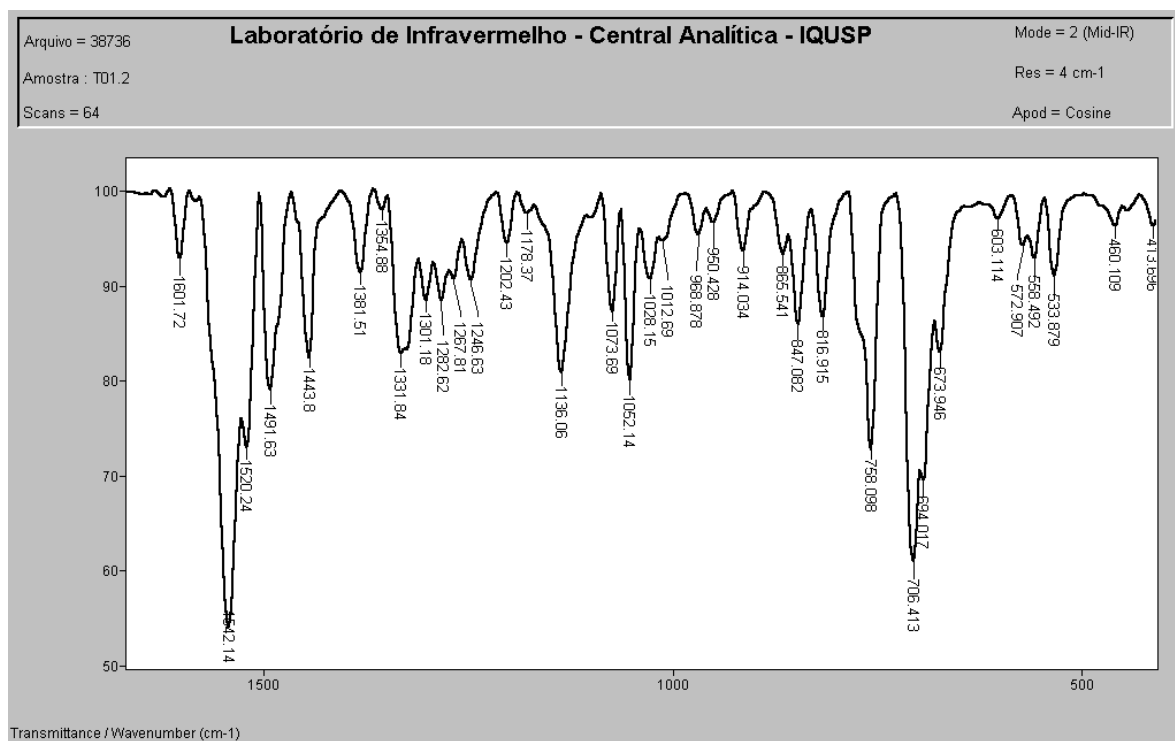


Figura 10. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3a.

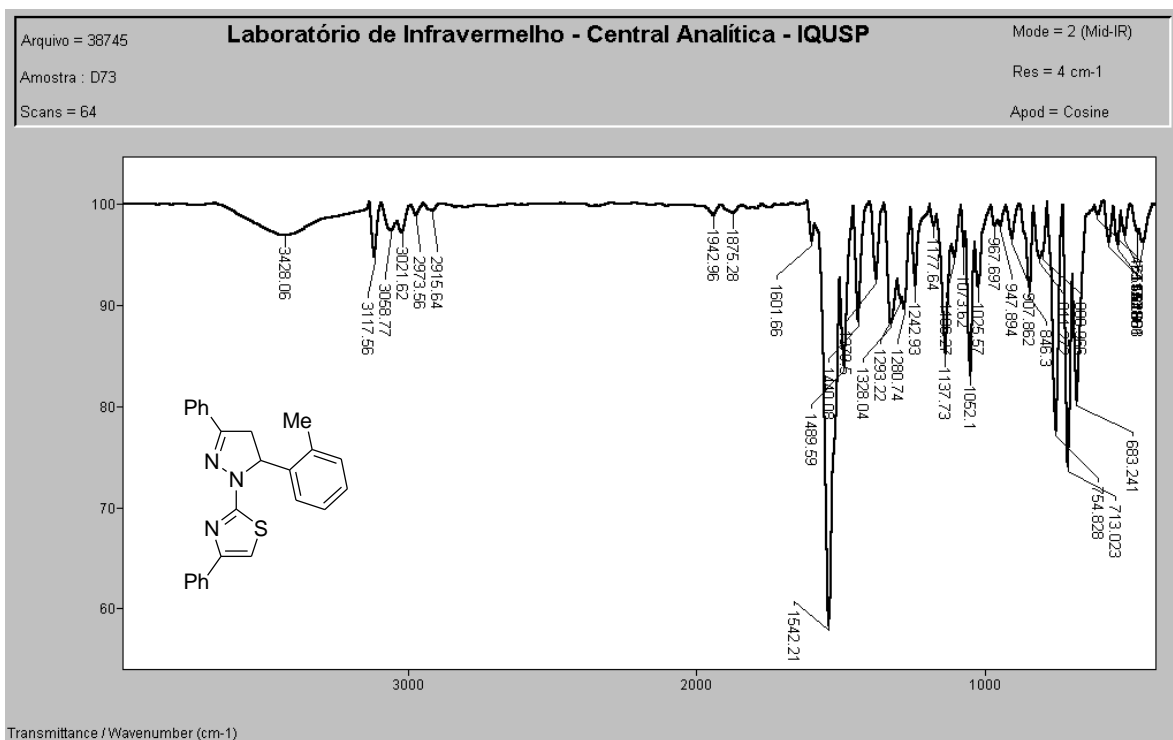


Figura 11. Espectro de Infravermelho do composto 3b.

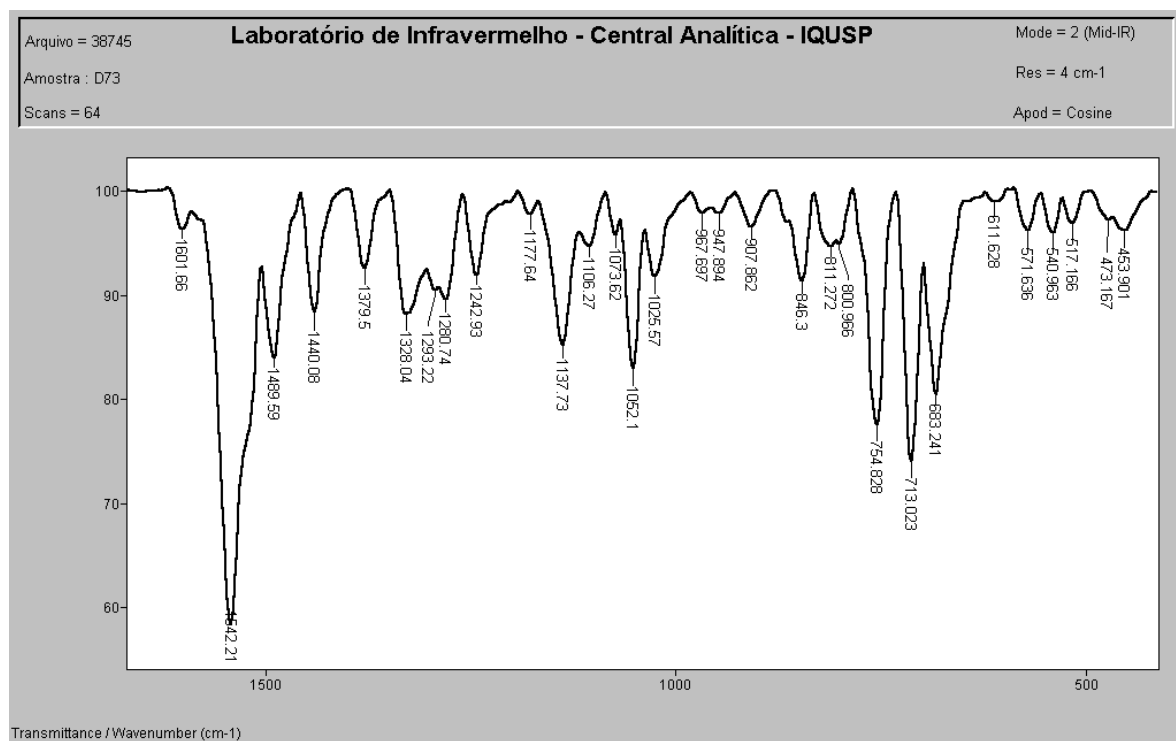


Figura 12. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3b.

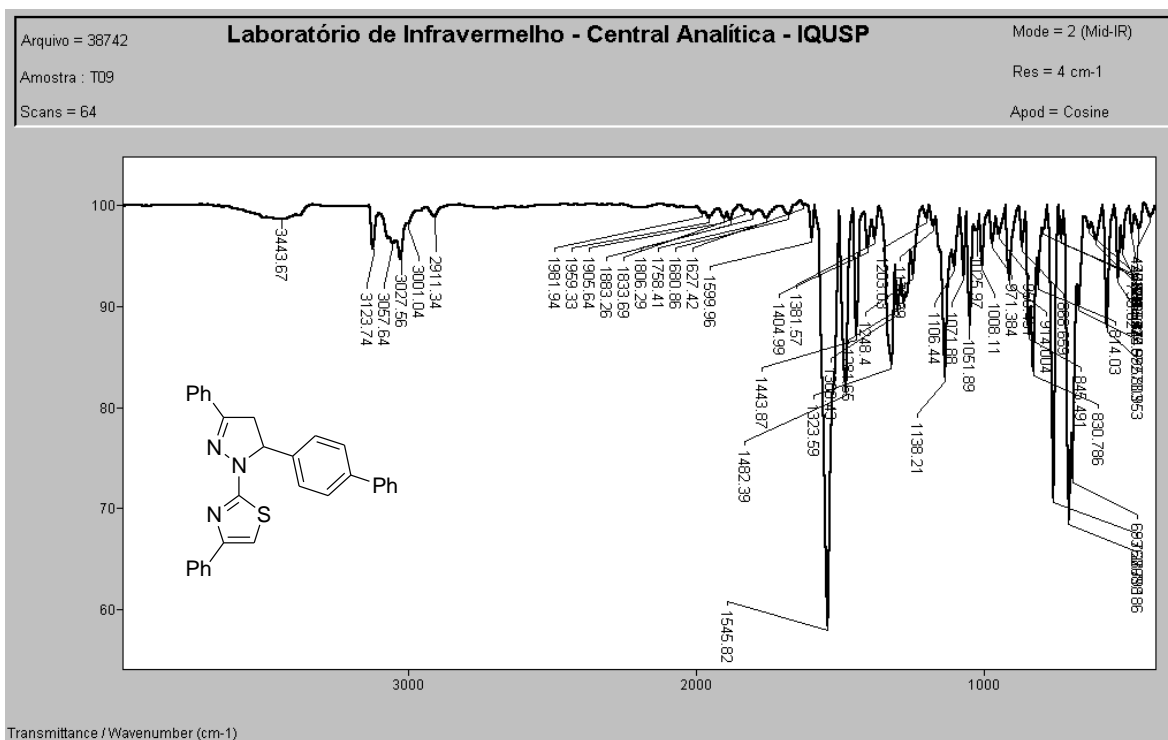


Figura 13. Espectro de Infravermelho do composto 3c.

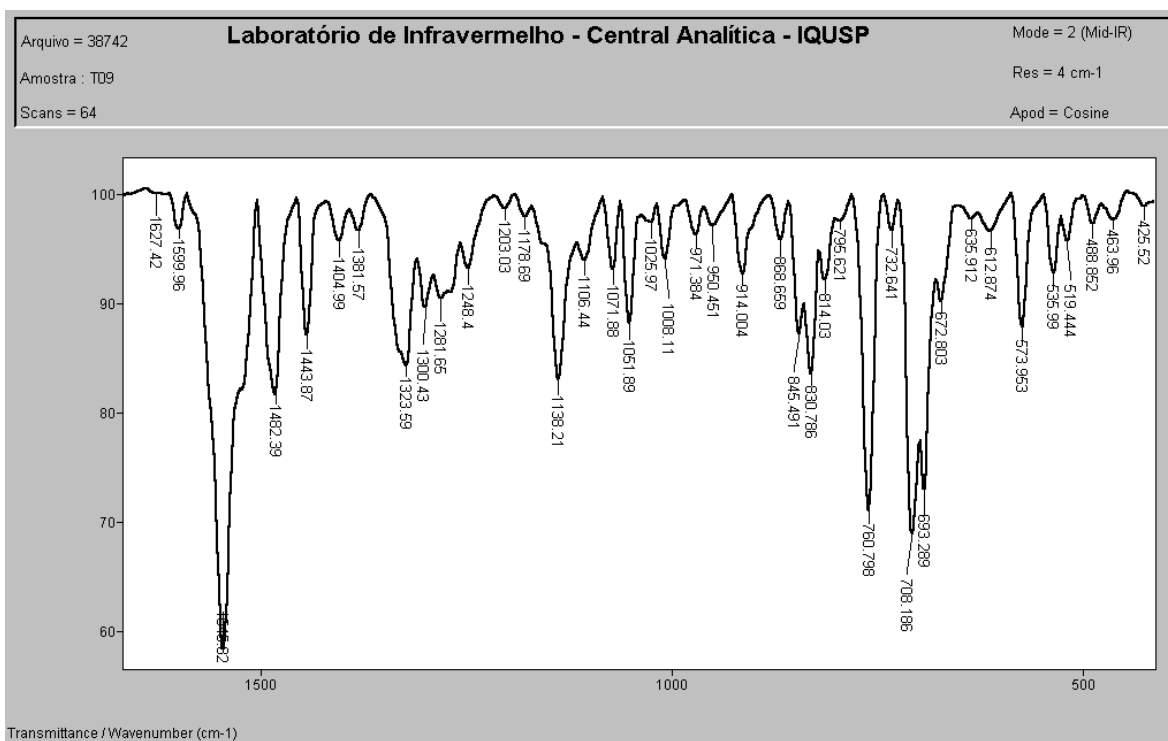


Figura 14. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3c.

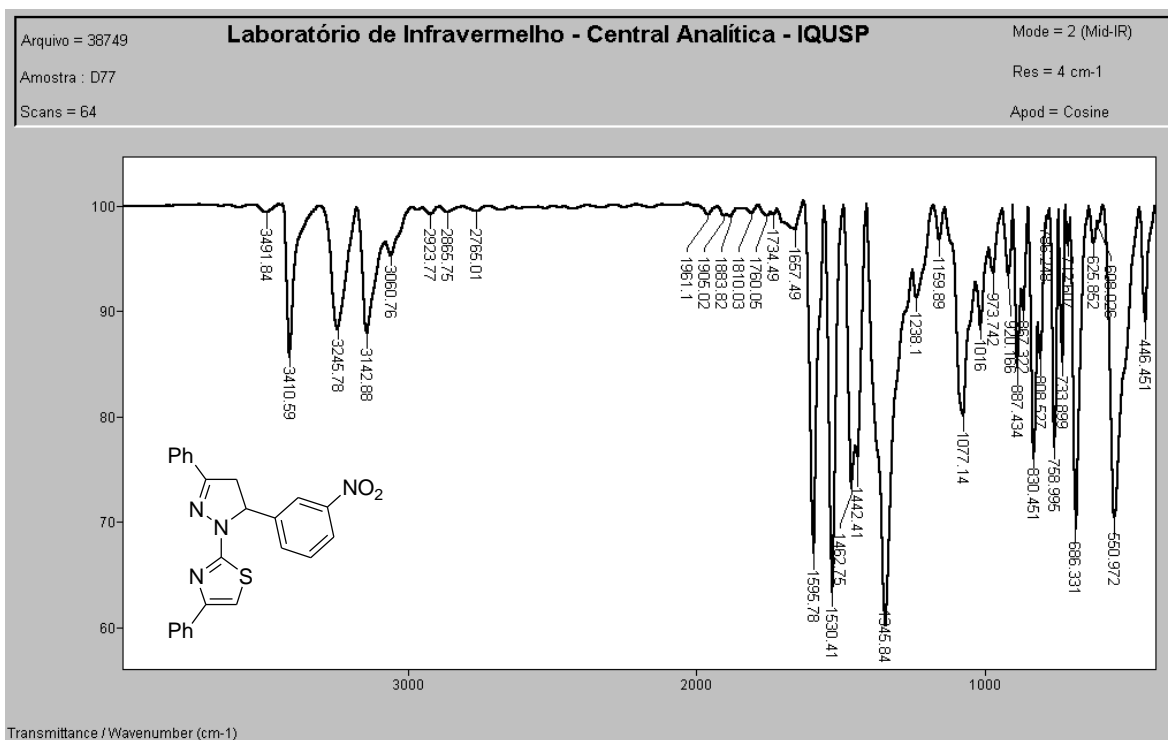


Figura 15. Espectro de Infravermelho do composto 3d.

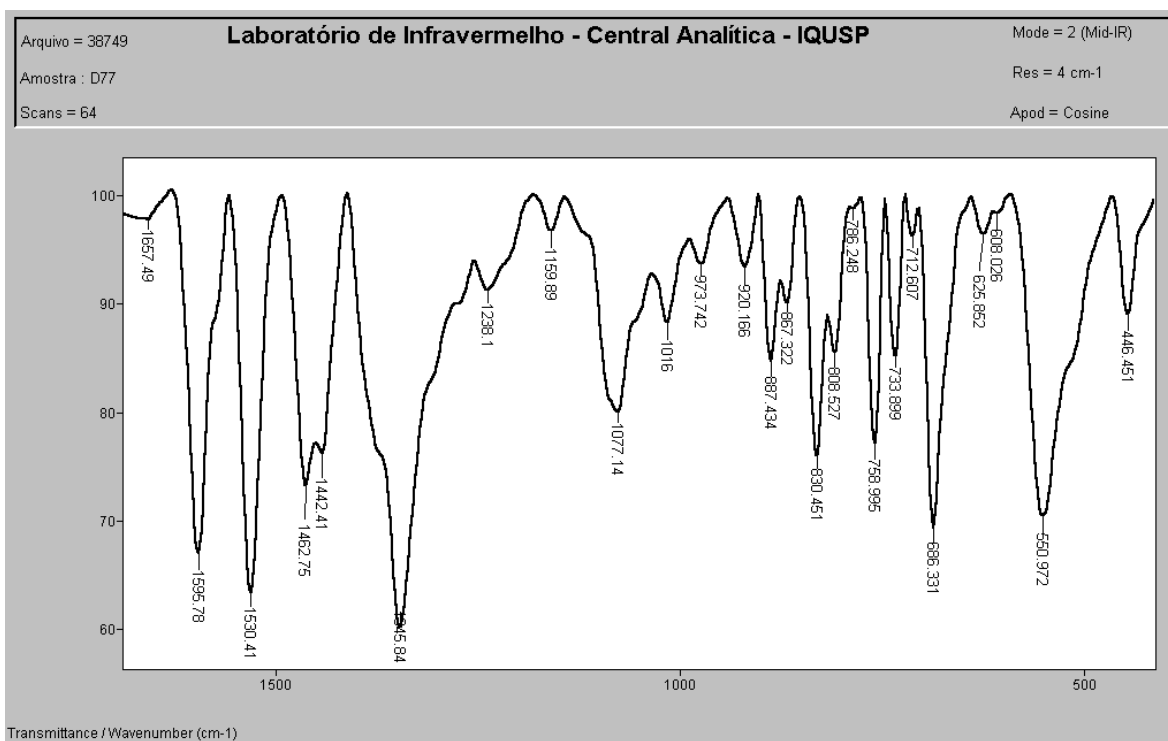


Figura 16. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3d.

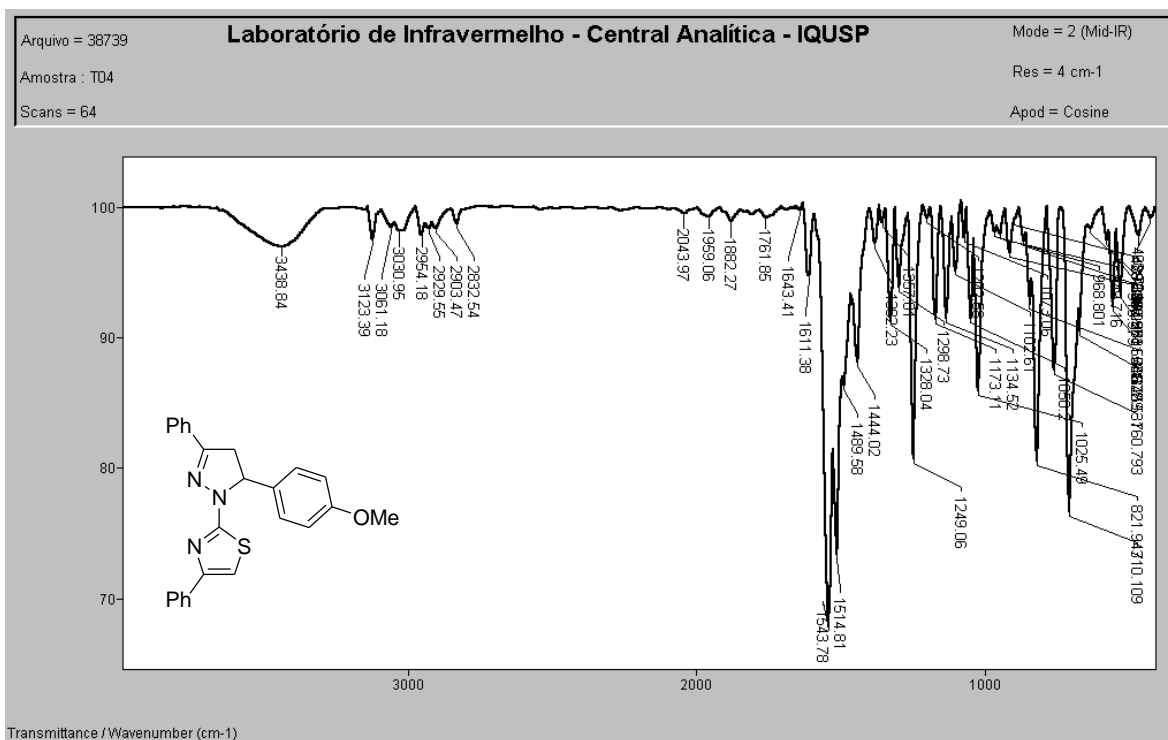


Figura 17. Espectro de Infravermelho do composto 3e.

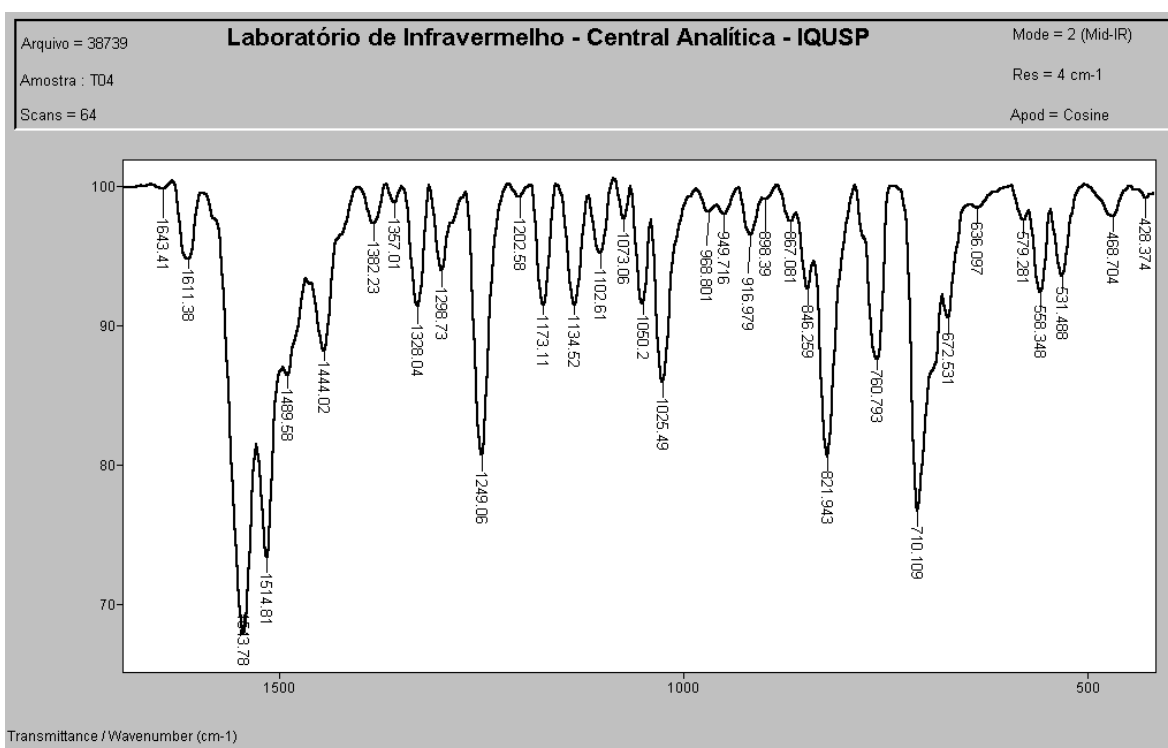


Figura 18. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3e.

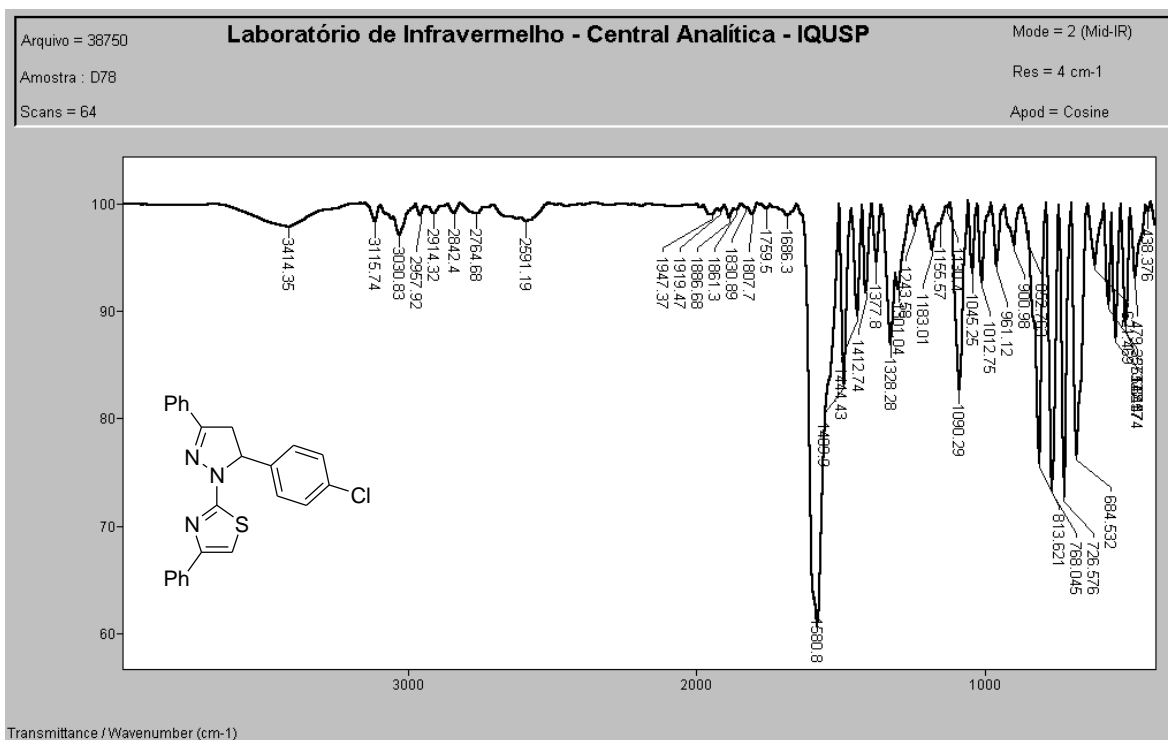


Figura 19. Espectro de Infravermelho do composto 3f.

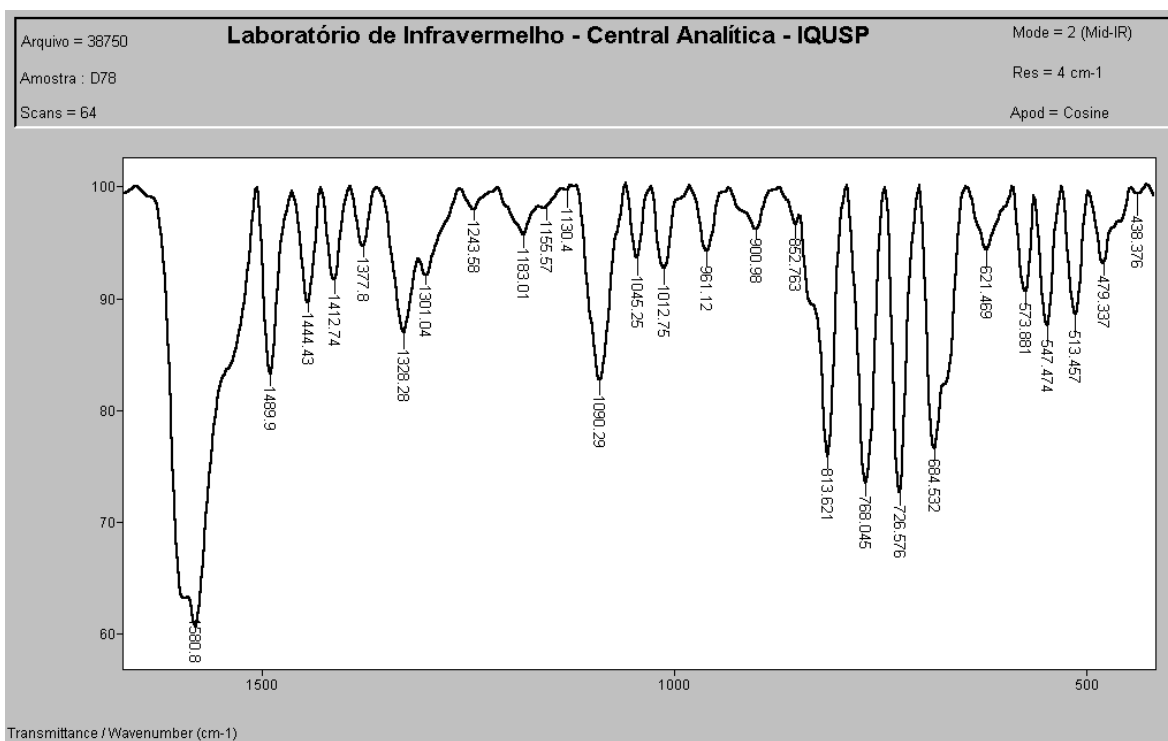


Figura 20. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3f.

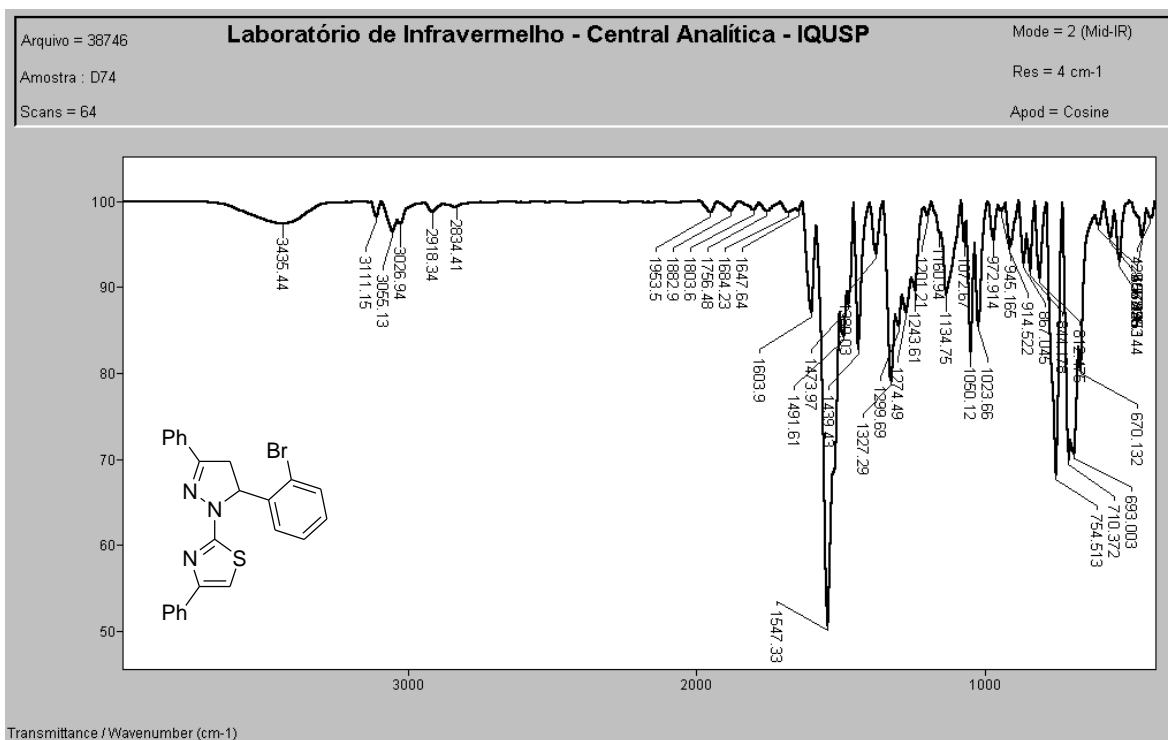


Figura 21. Espectro de Infravermelho do composto 3g.

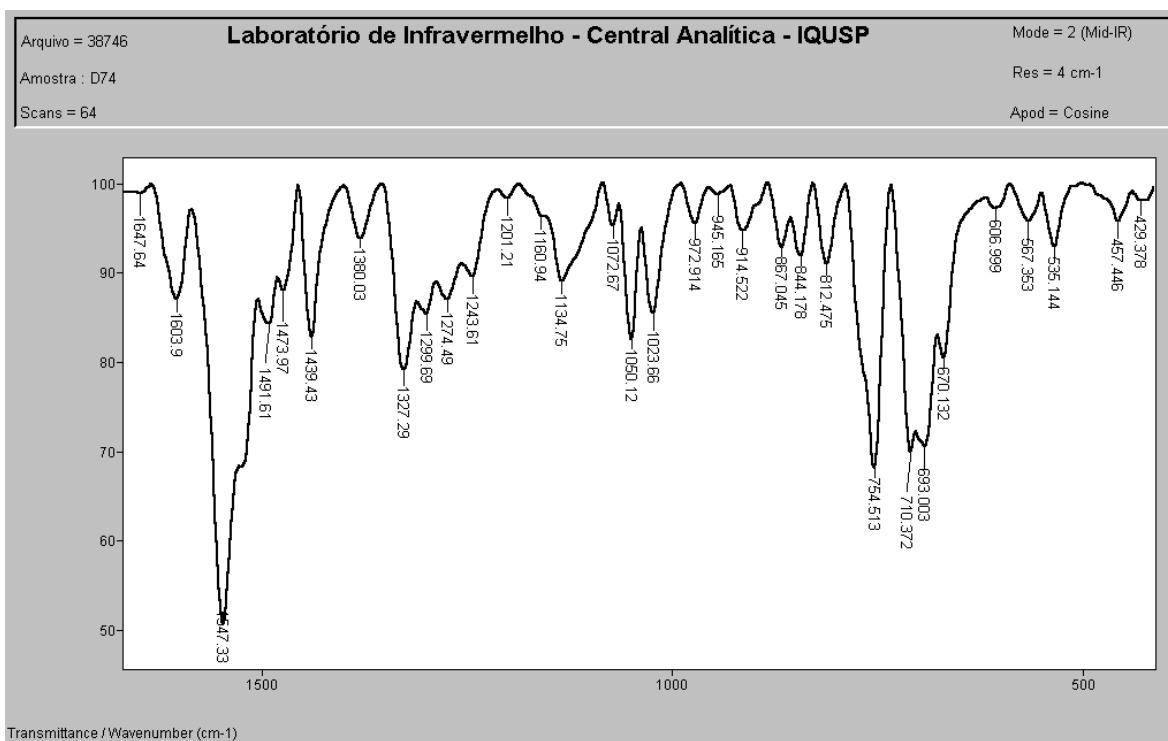


Figura 22. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3g.

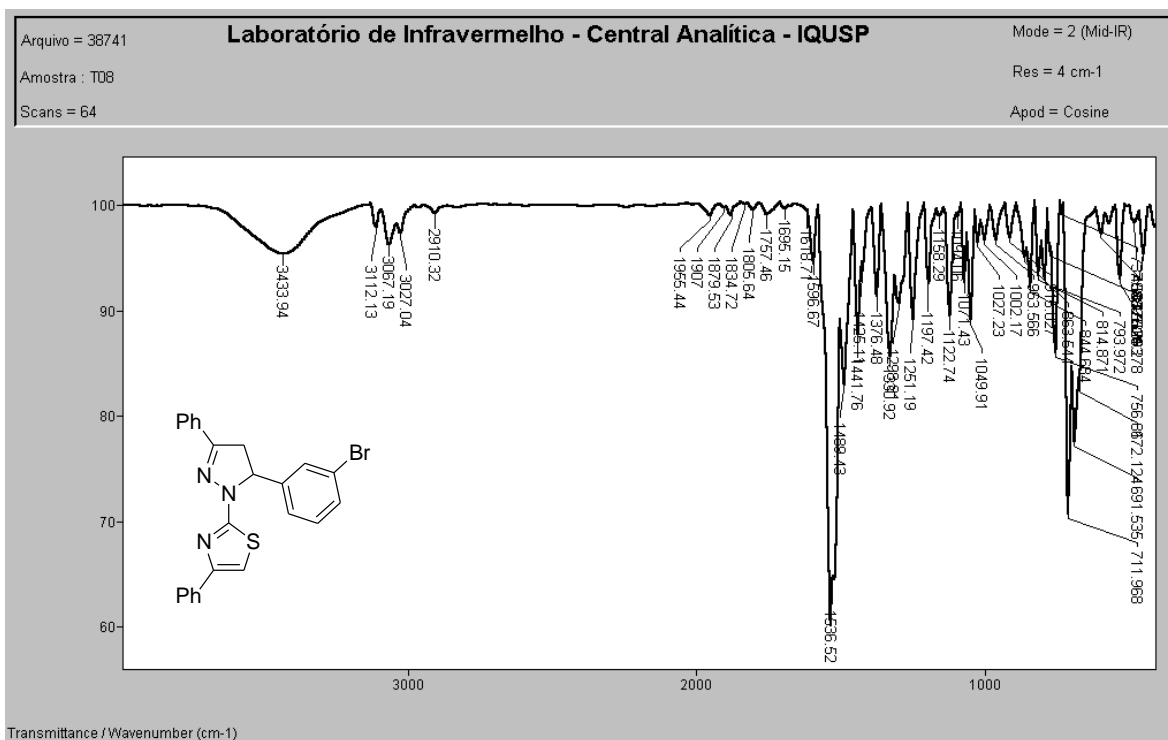


Figura 23. Espectro de Infravermelho do composto 3h.

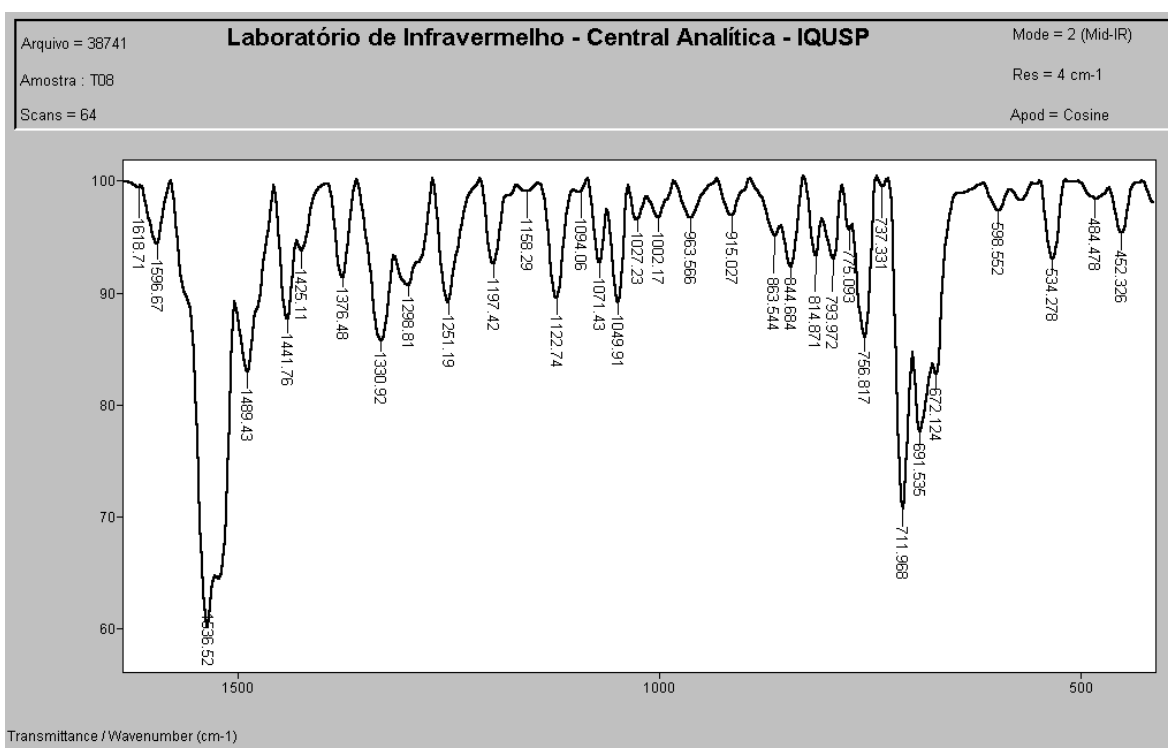


Figura 24. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3h.

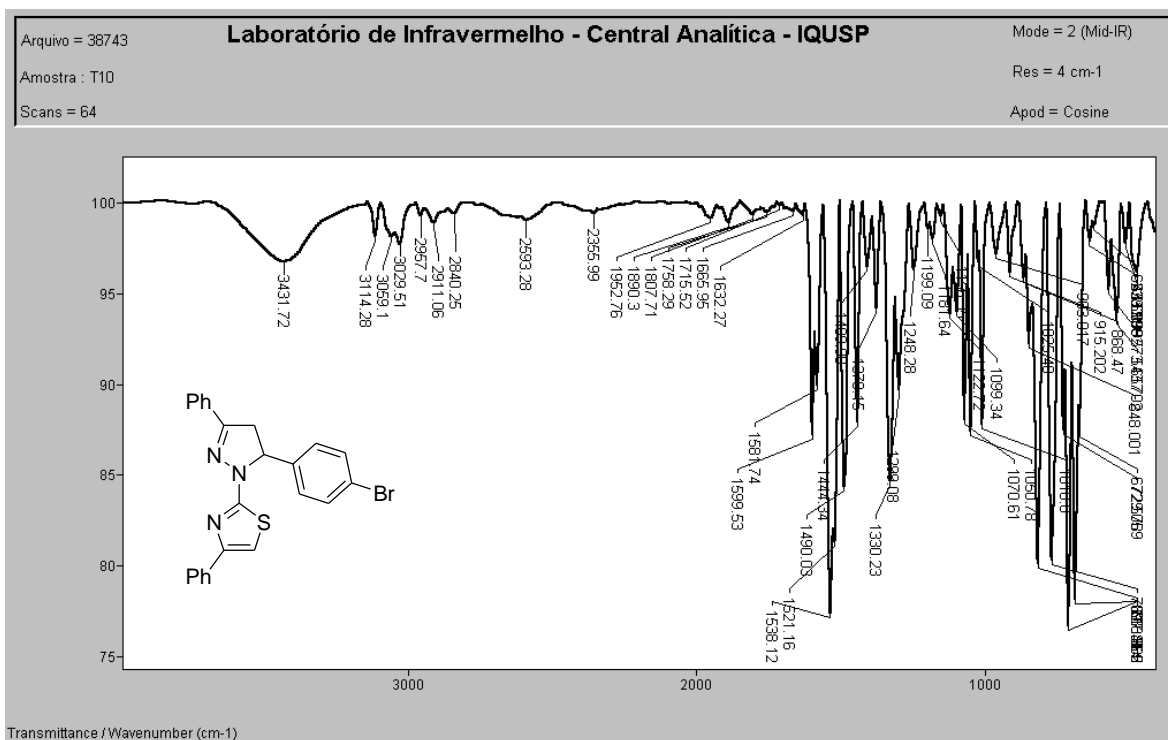


Figura 25. Espectro de Infravermelho do composto 3i

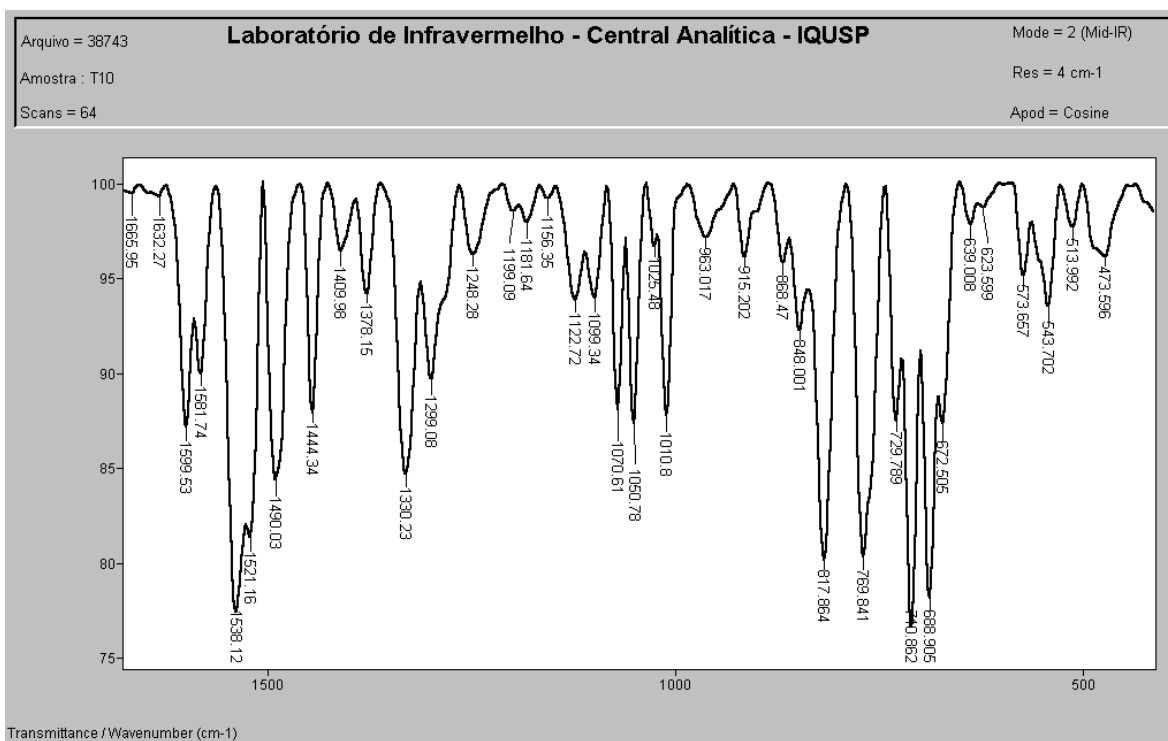


Figura 26. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3i.

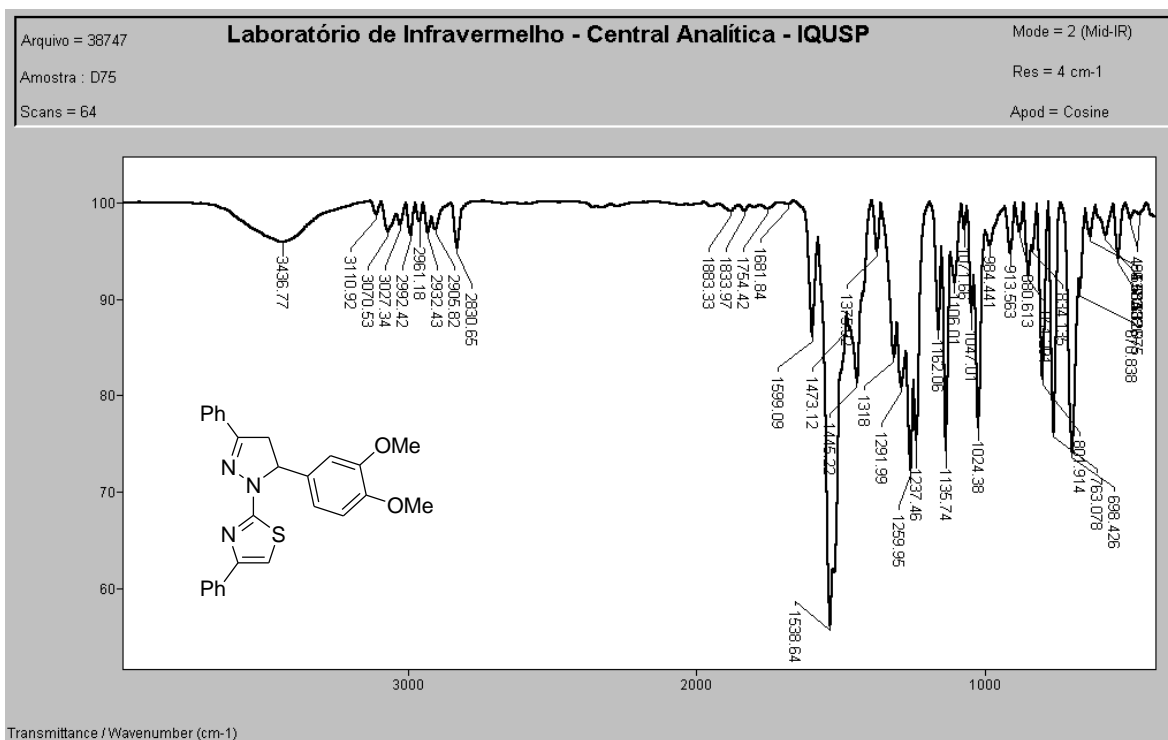


Figura 27. Espectro de Infravermelho do composto 3j

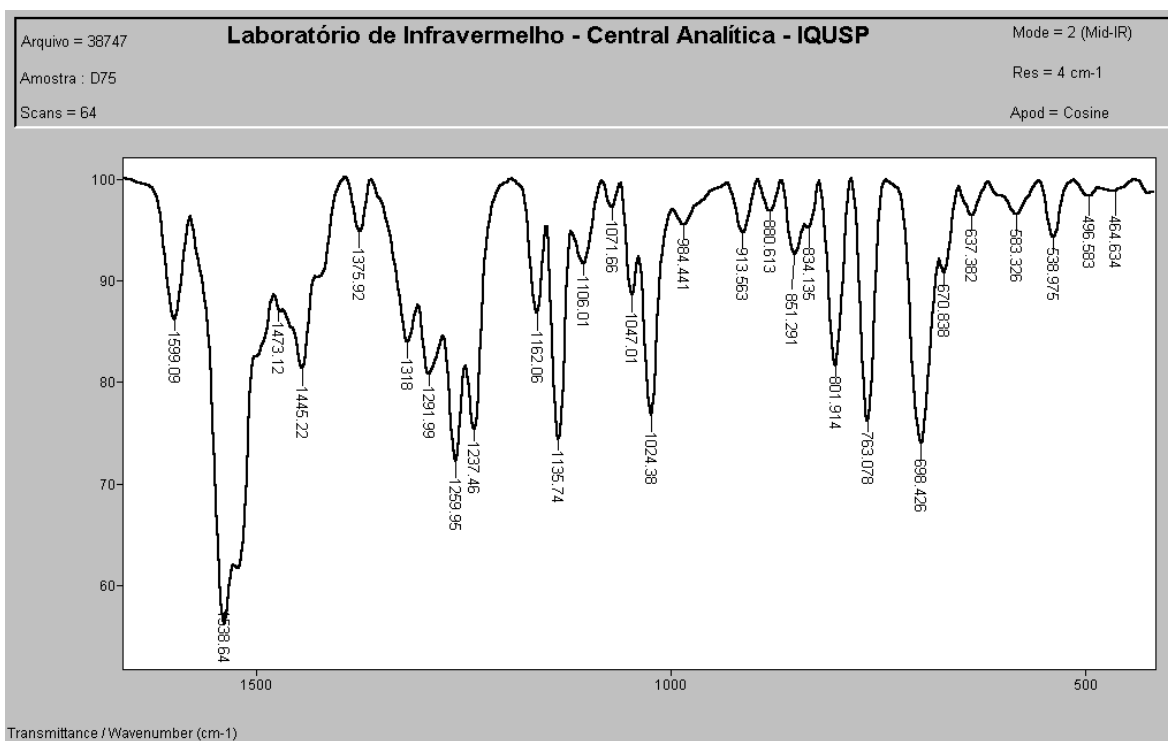


Figura 28. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3j.

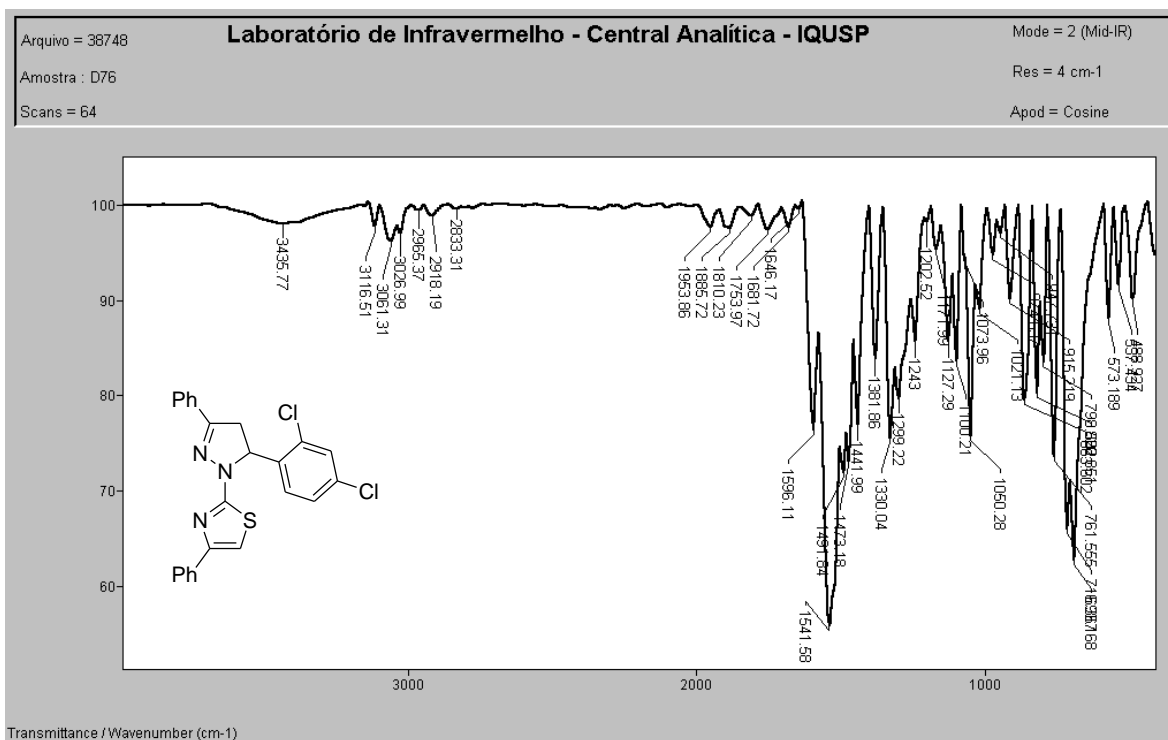


Figura 29. Espectro de Infravermelho do composto 3k.

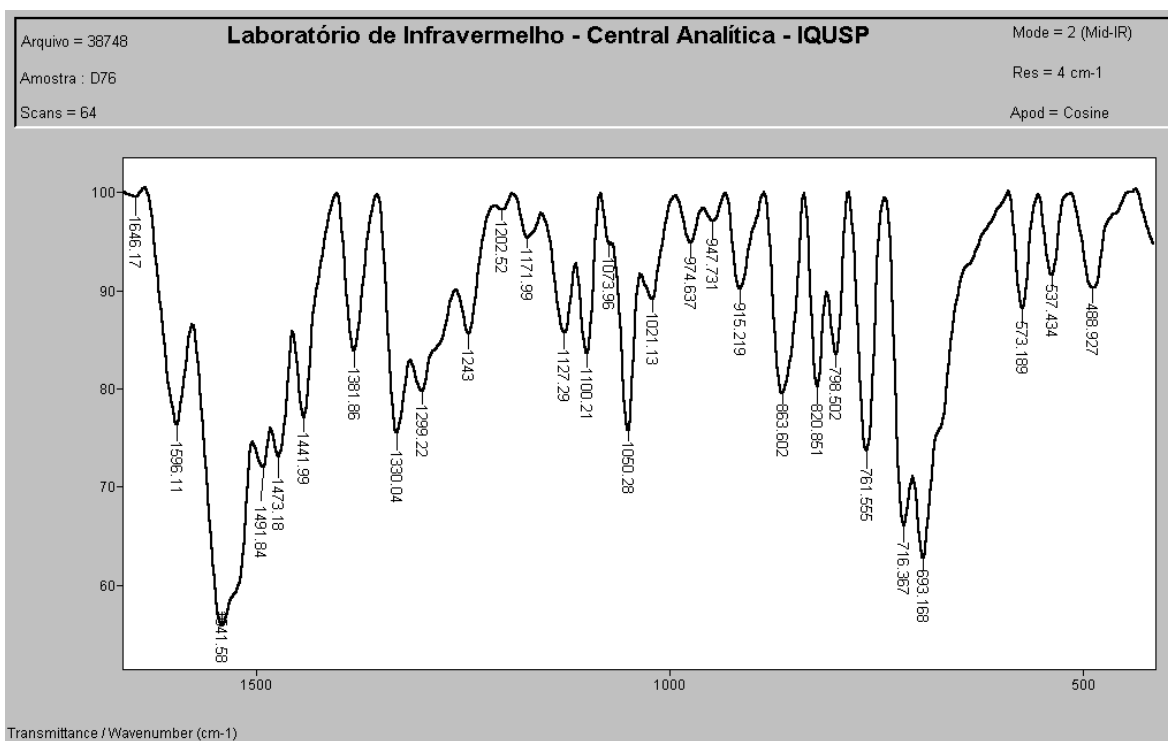


Figura 30. Espectro de Infravermelho ampliado do composto 3k.

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

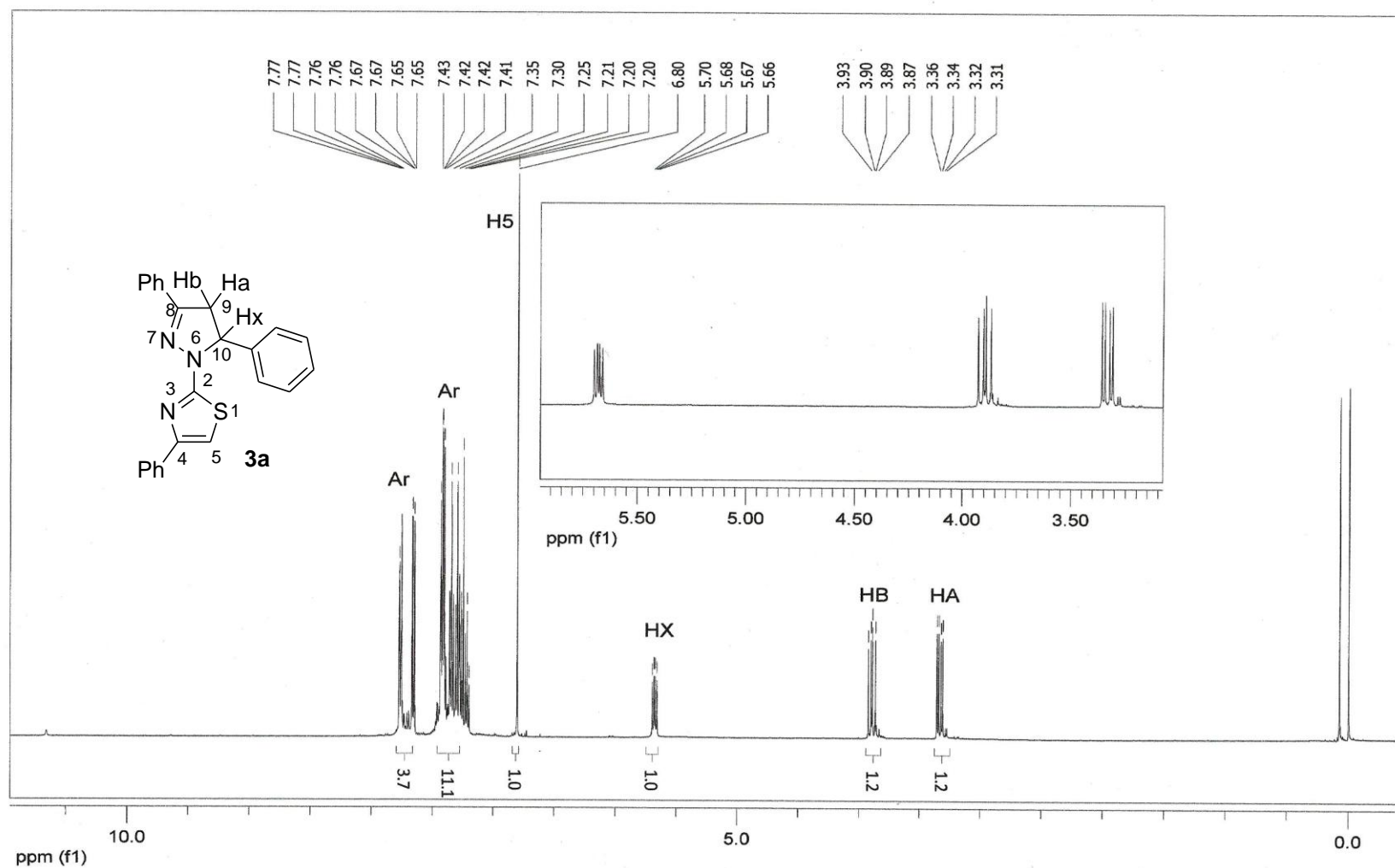


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do composto **3a**.

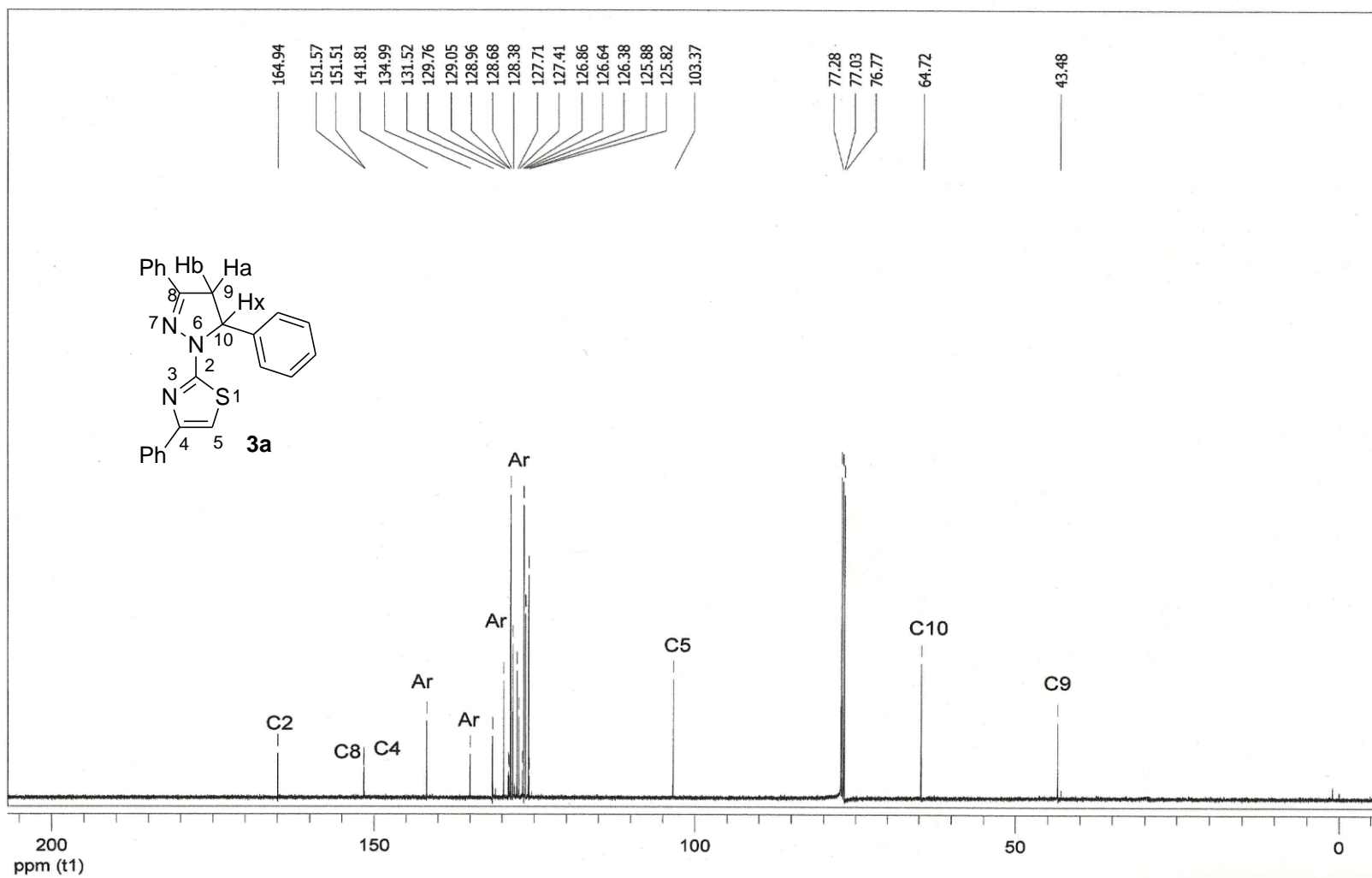


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3a**.

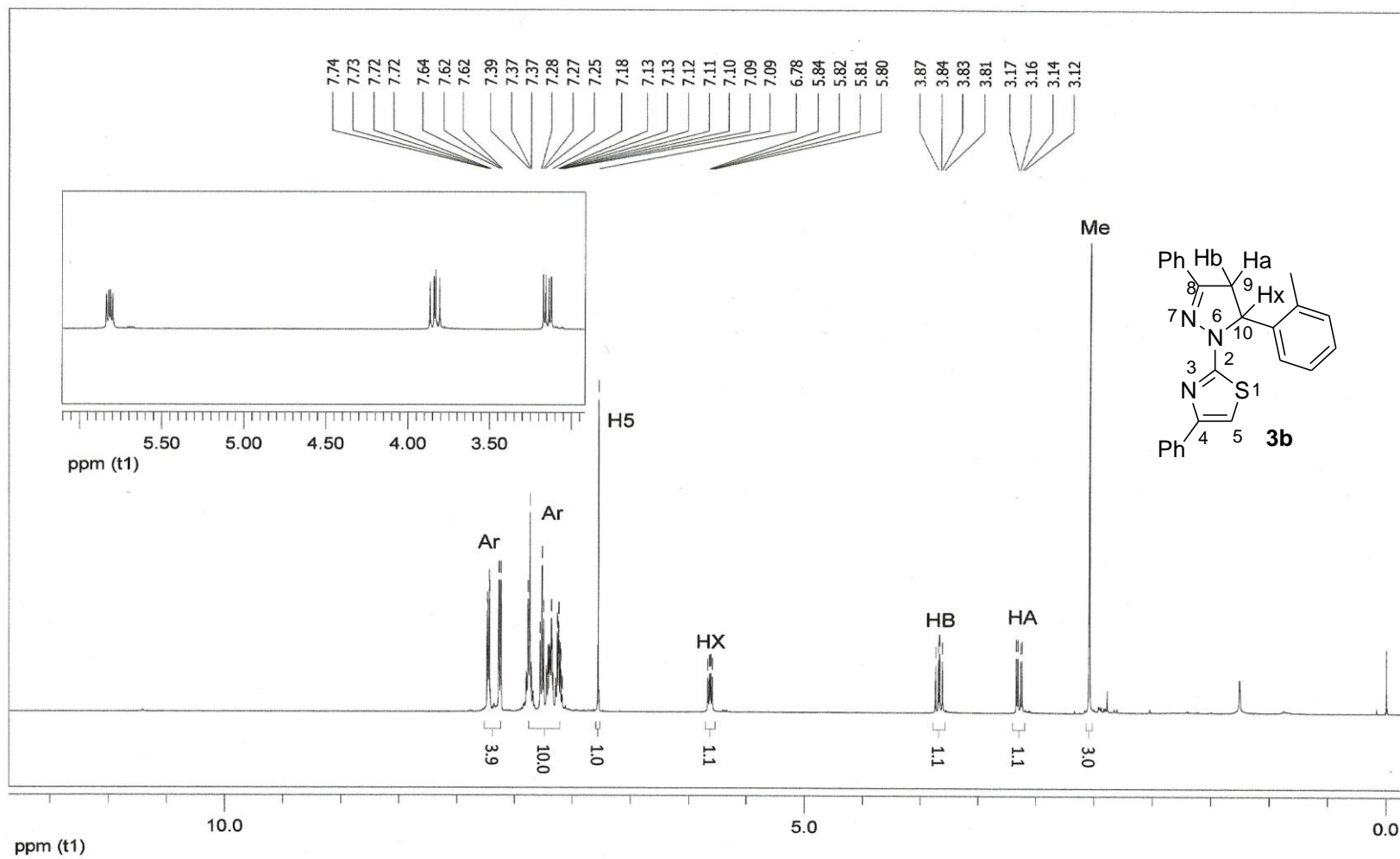


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do composto **3b**.

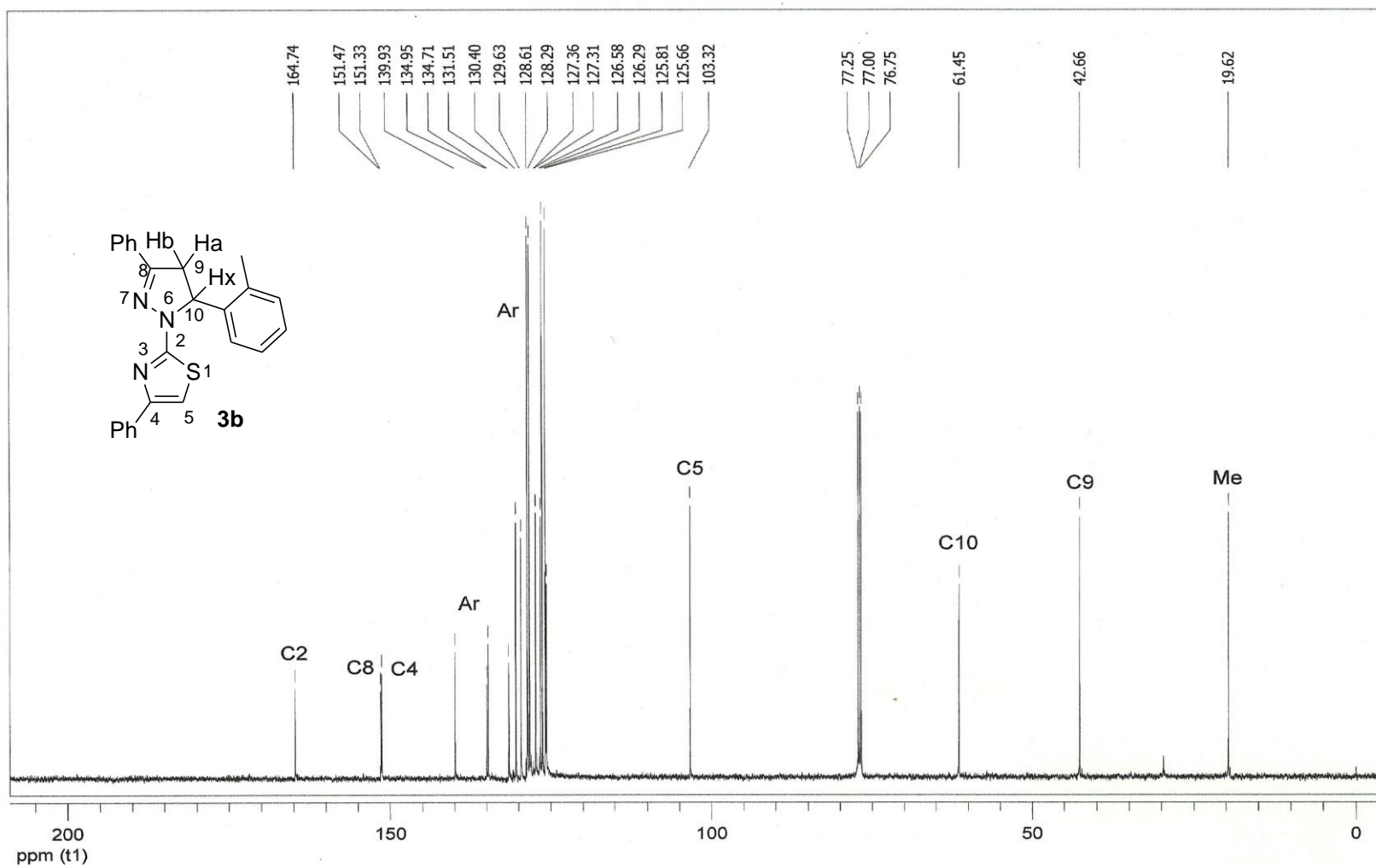


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3b**.

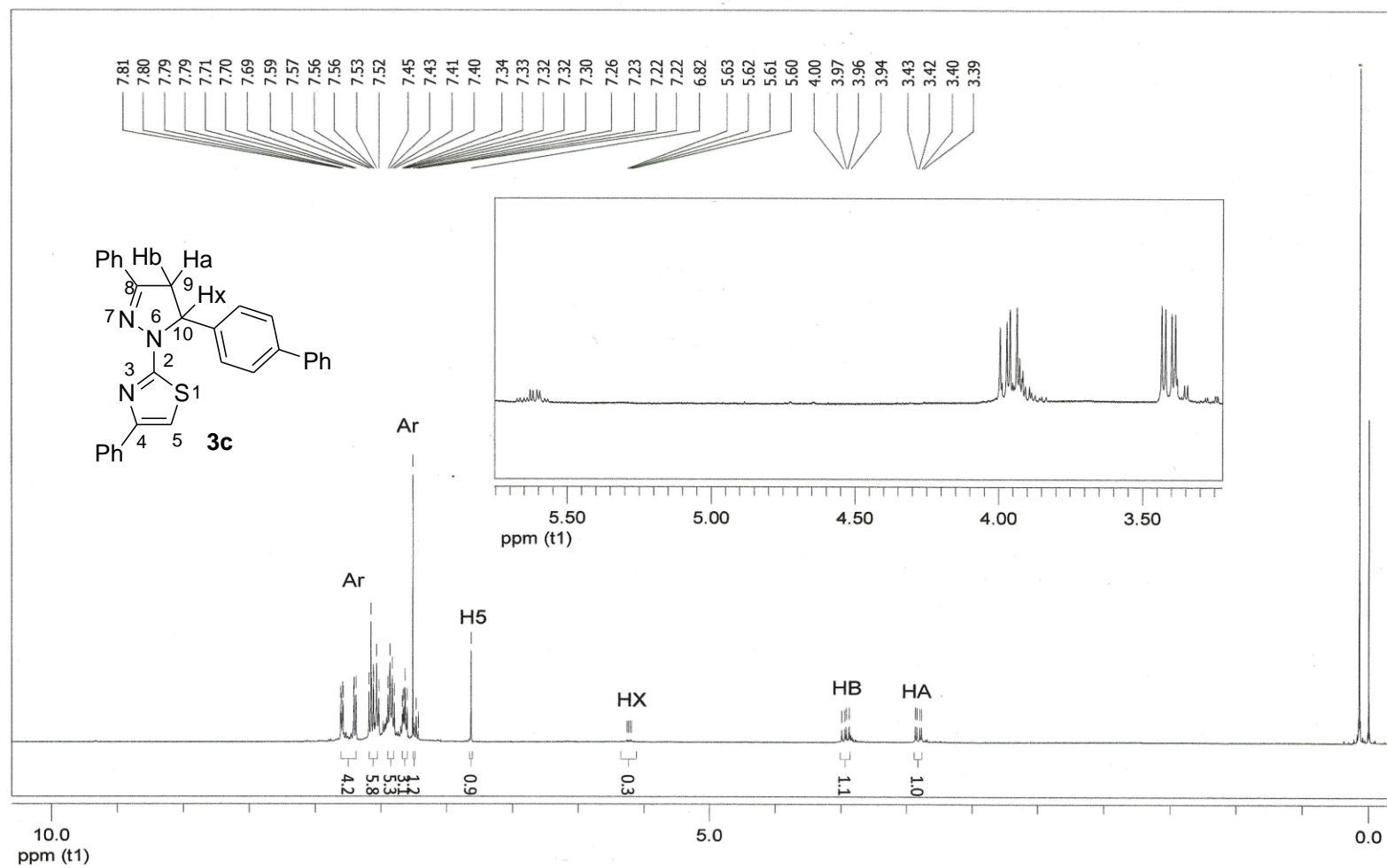


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto **3c**.

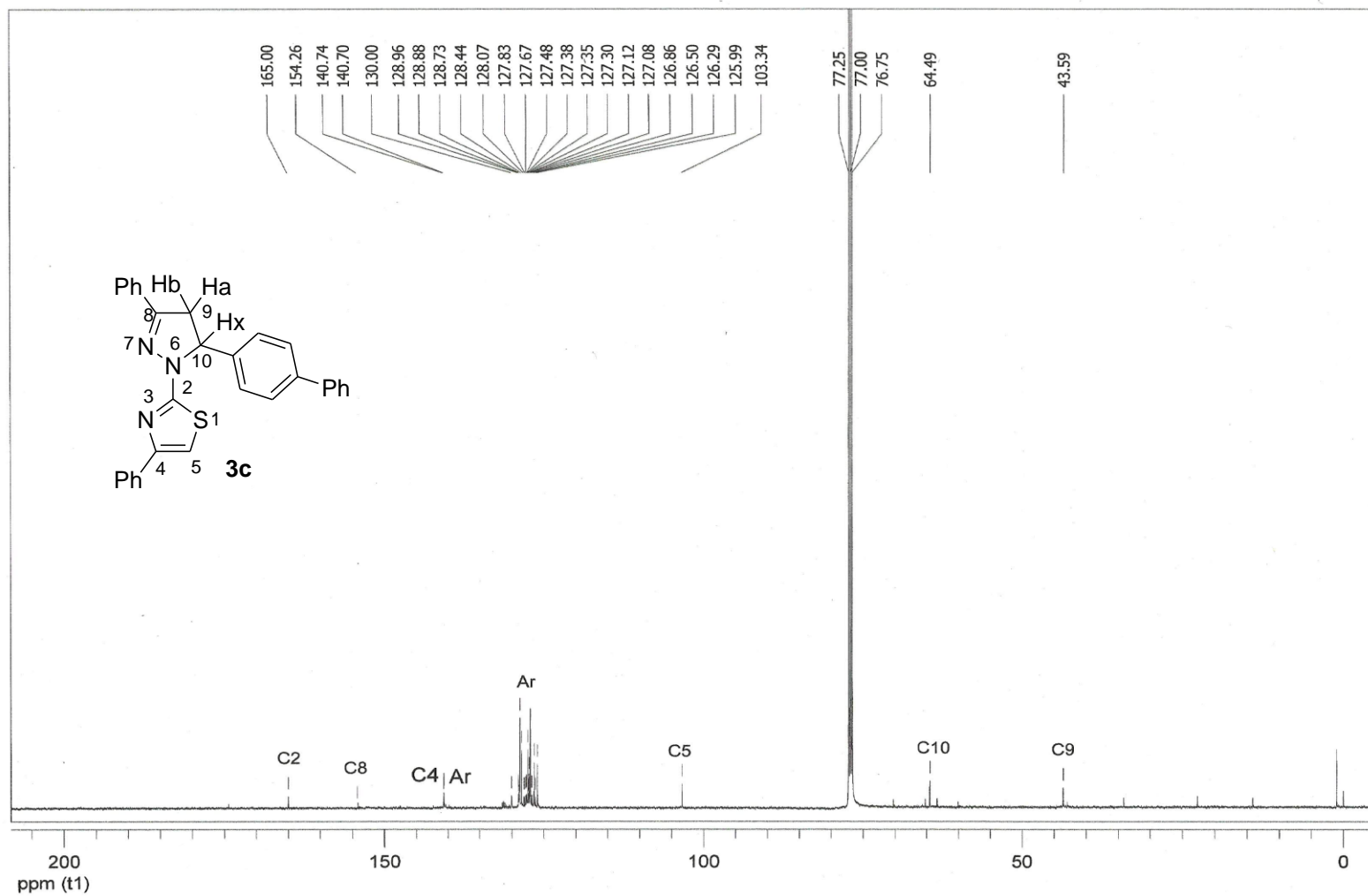


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3c**.

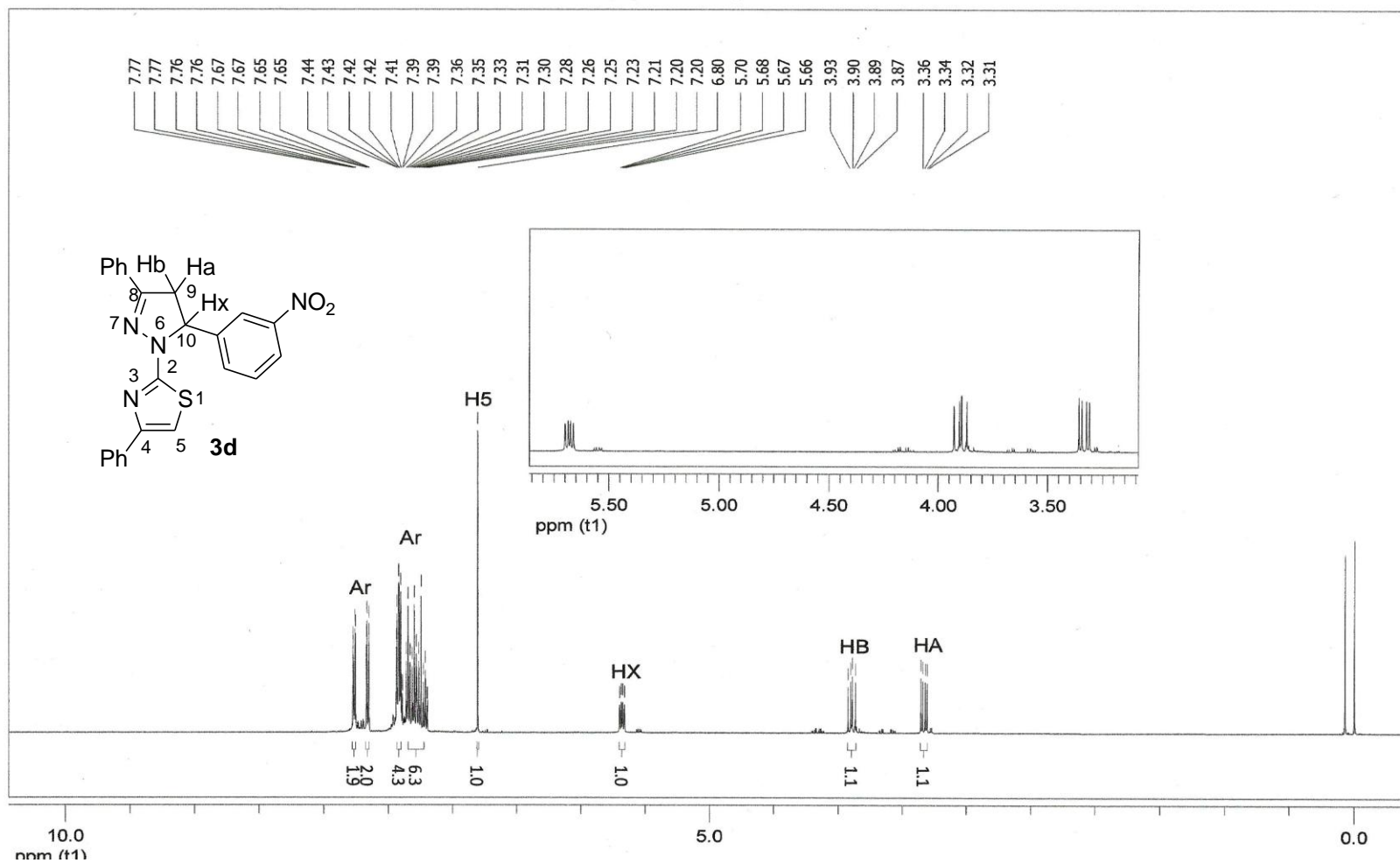


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto **3d**.

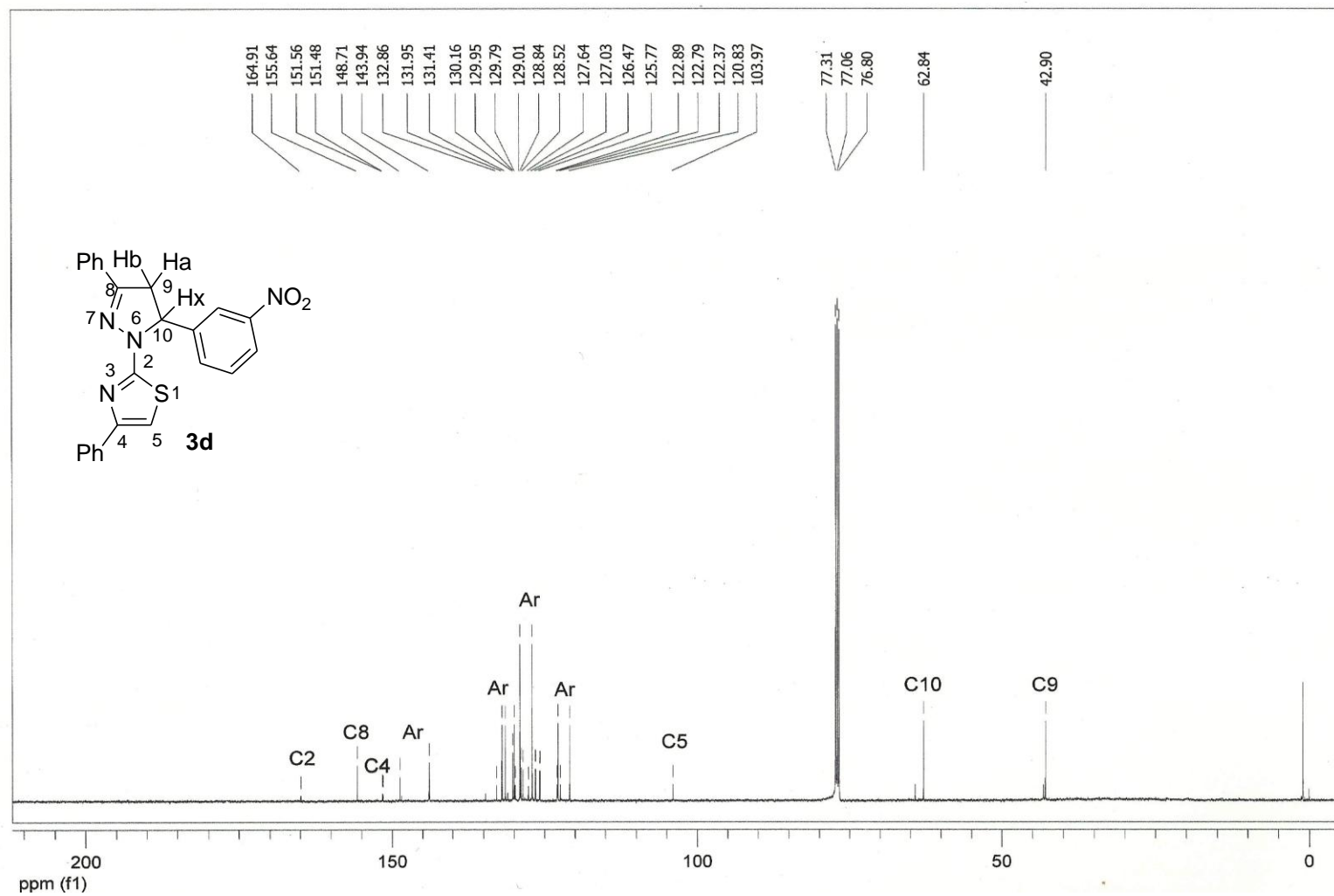


Figura 38. Espectro de RMN de ¹³C do composto **3d**.

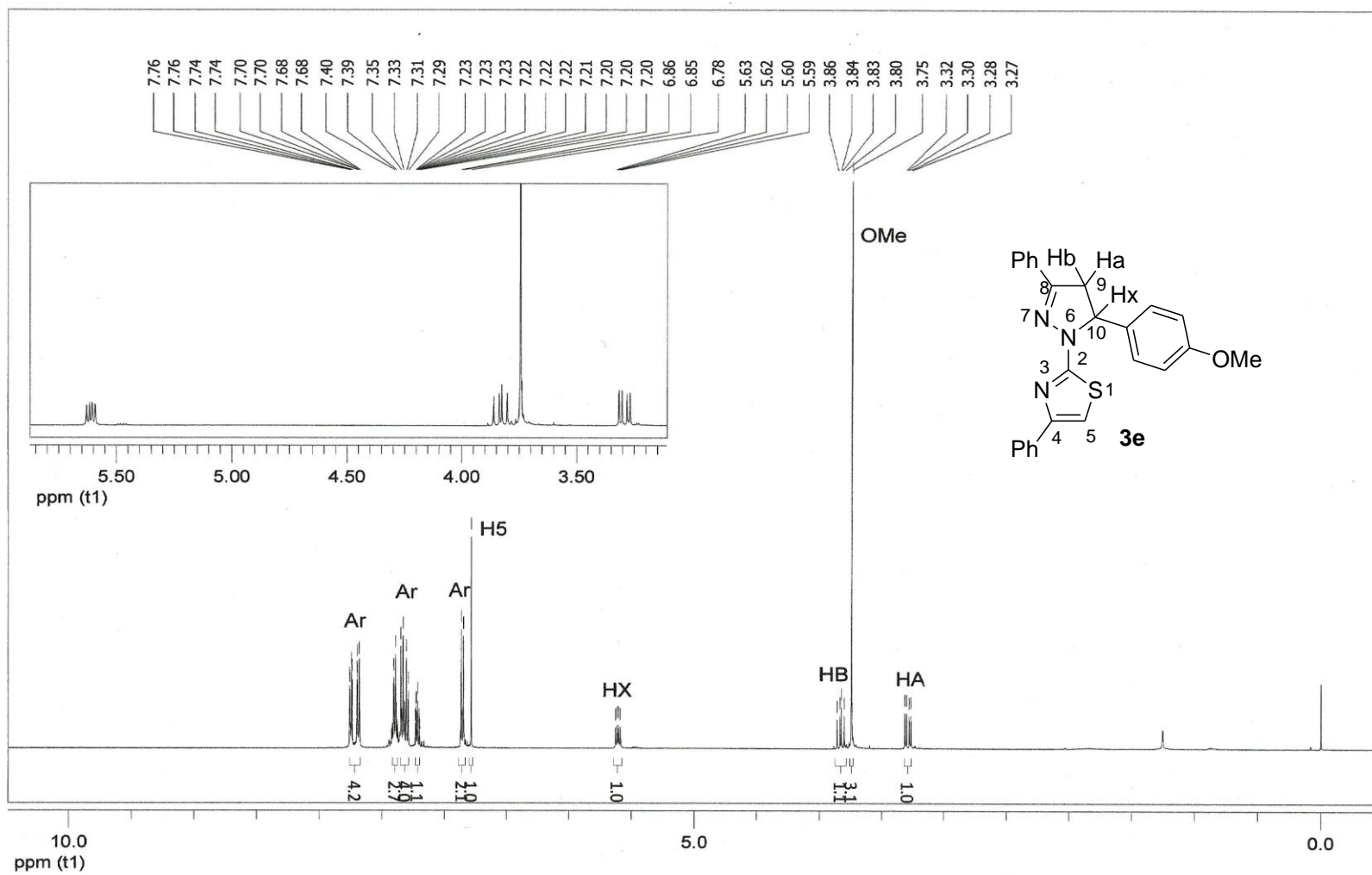


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto **3e**.

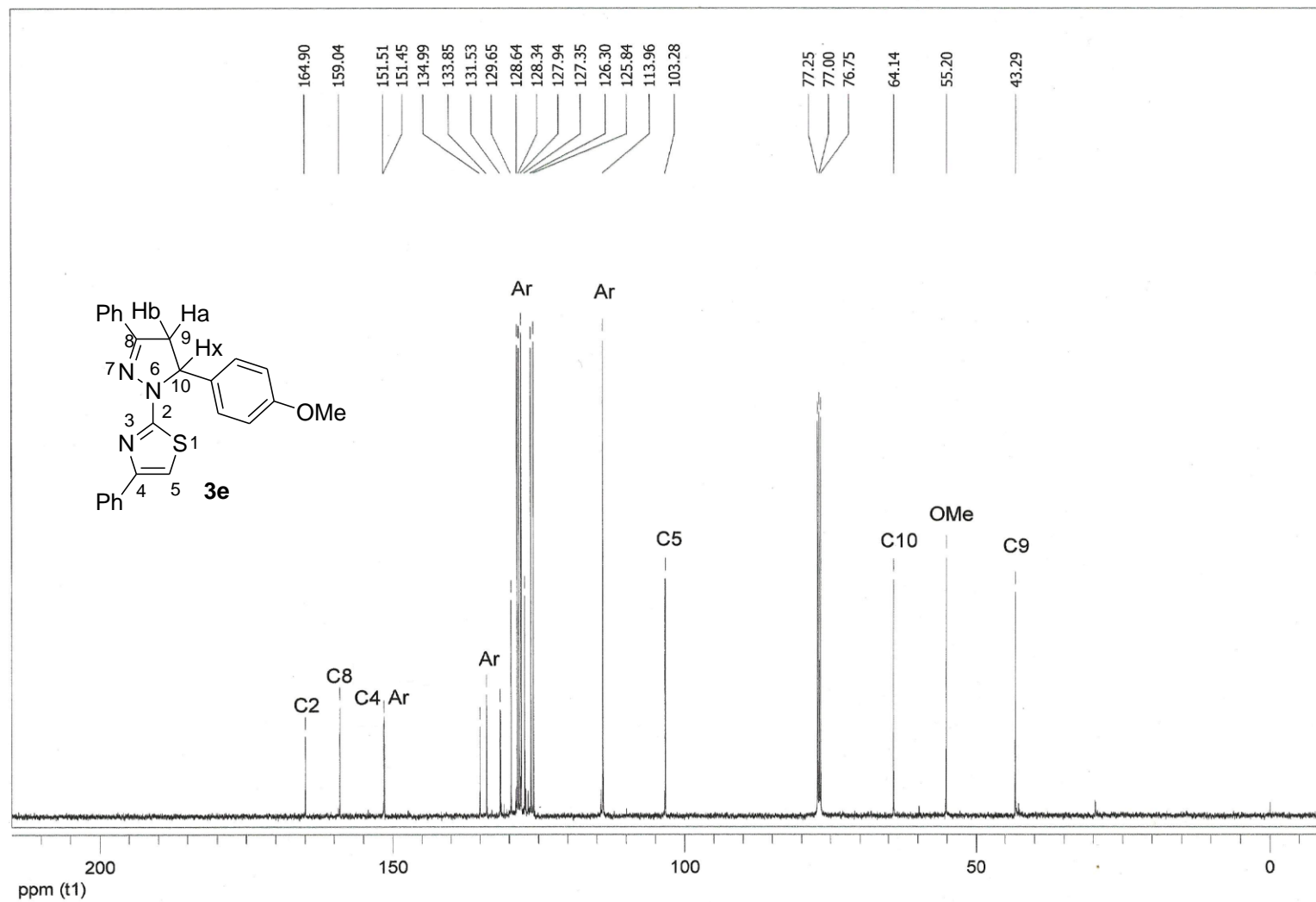


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3e**.

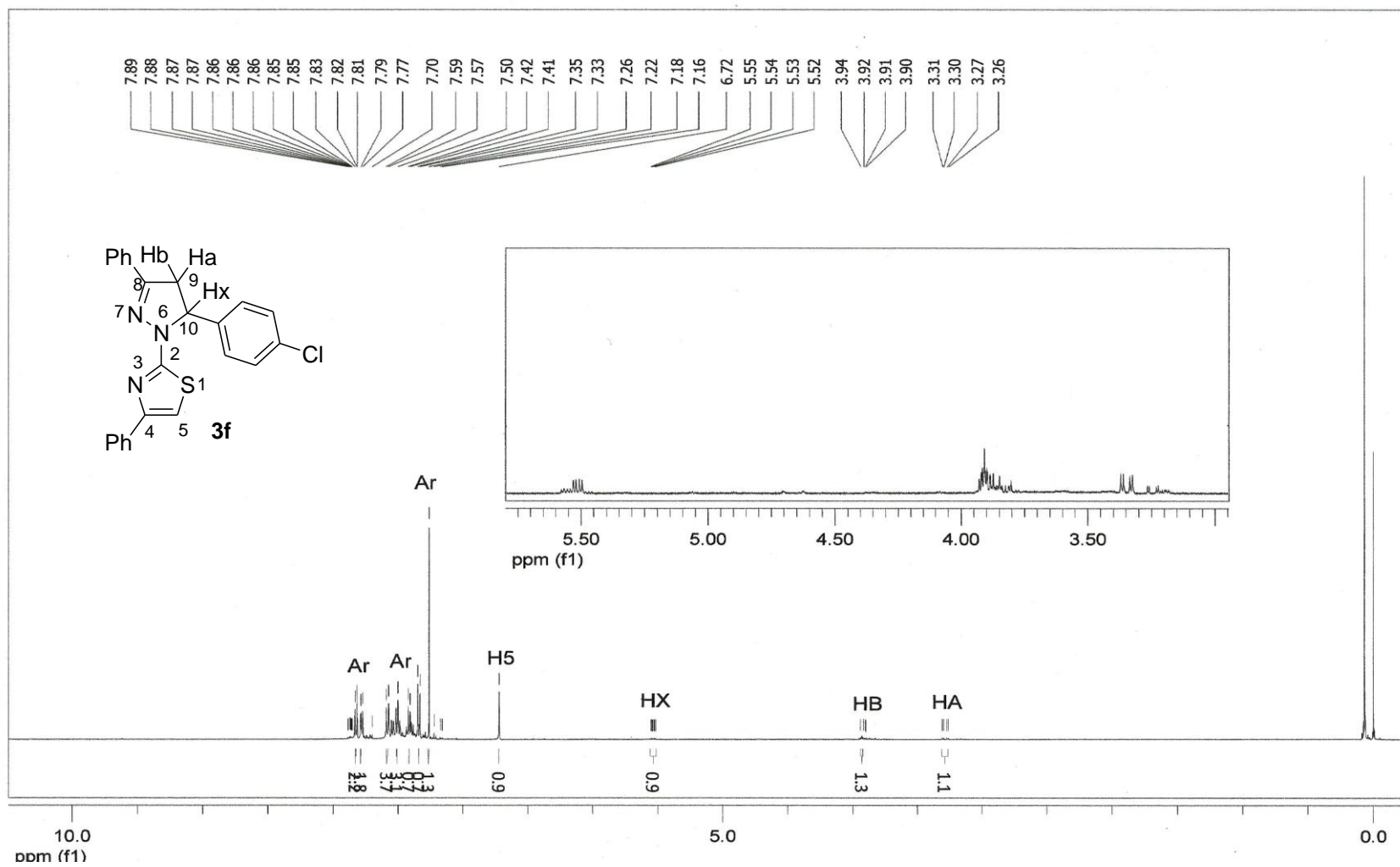


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto **3f**.

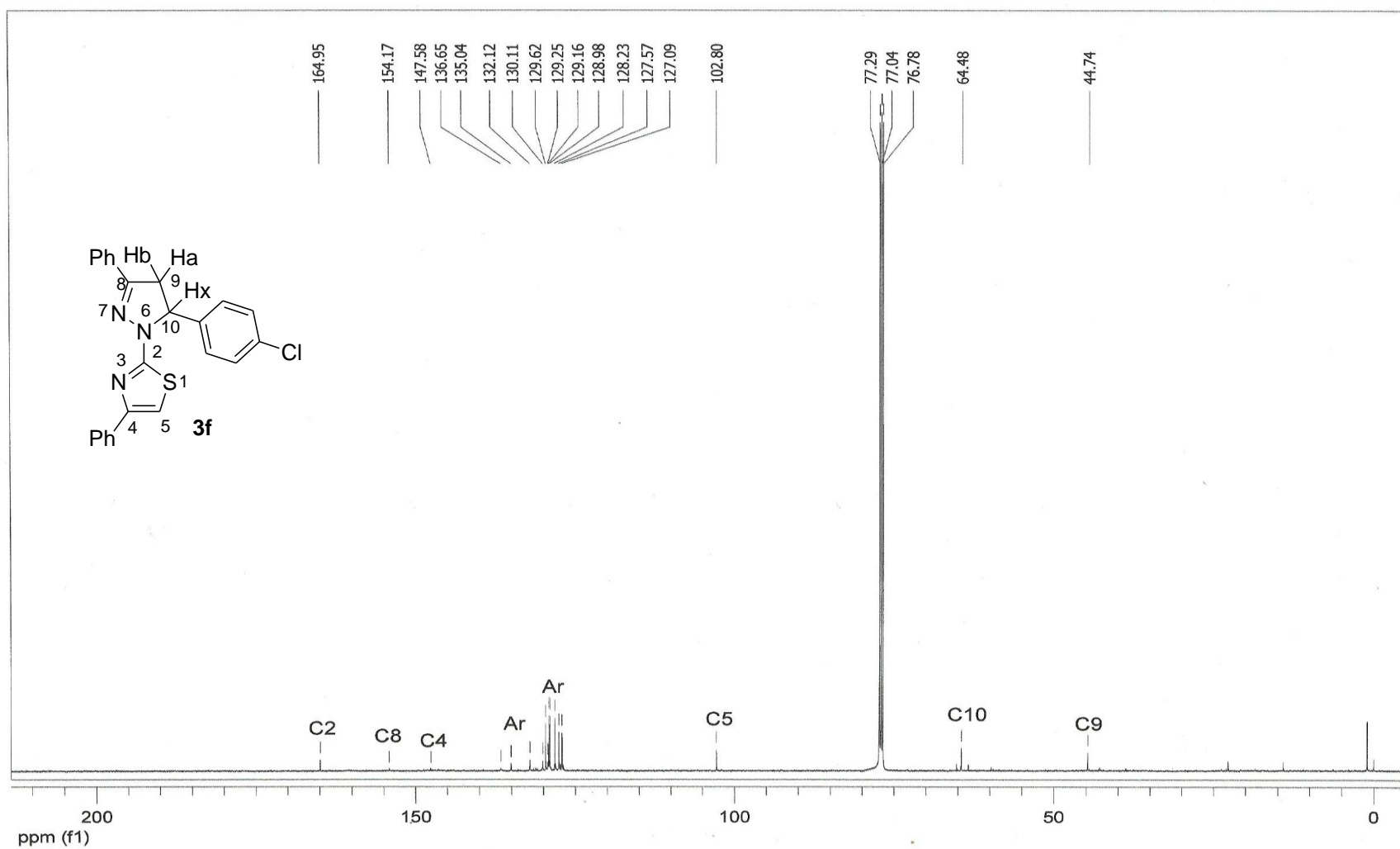


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3f**.

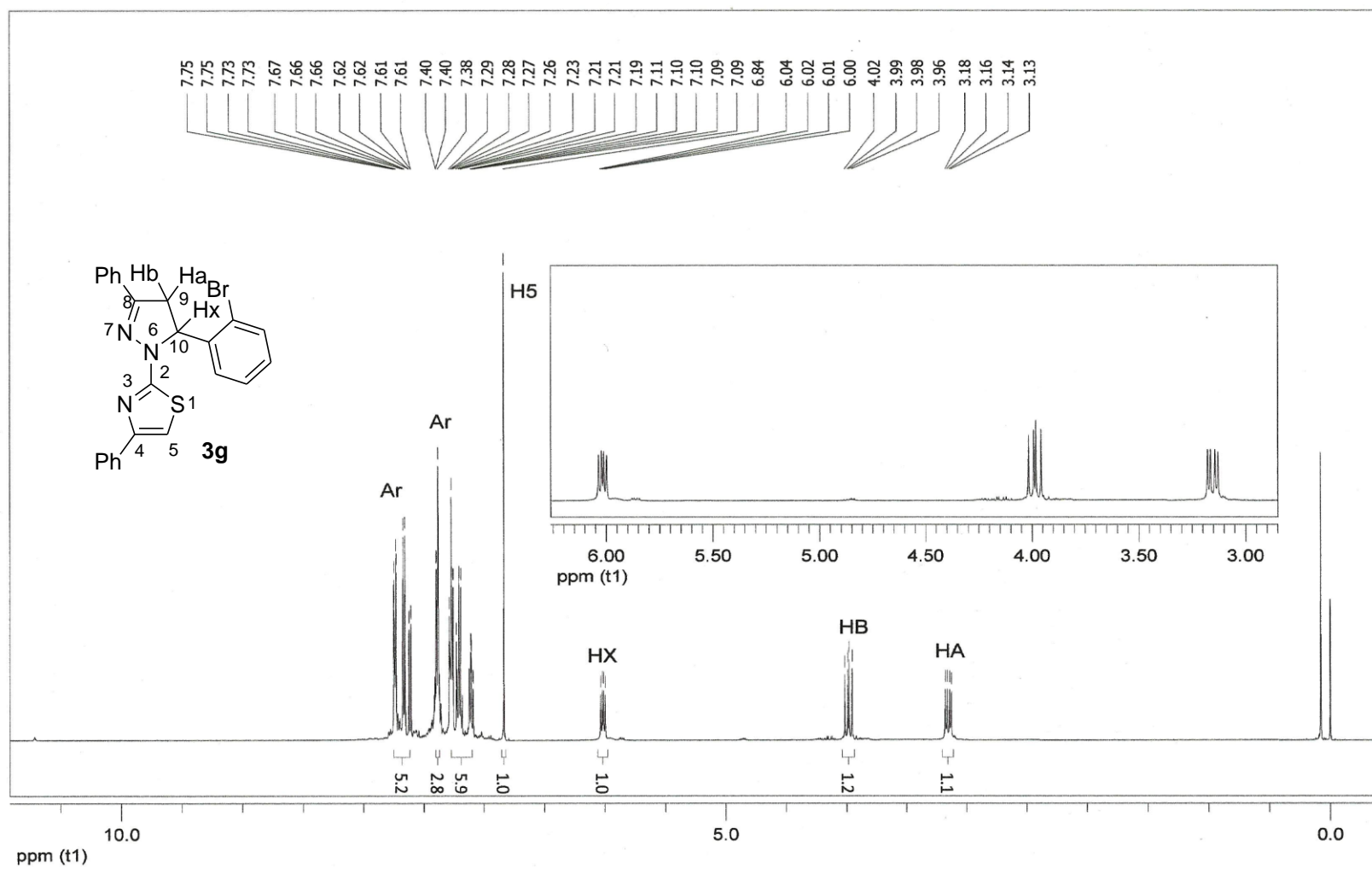


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do composto **3g**.

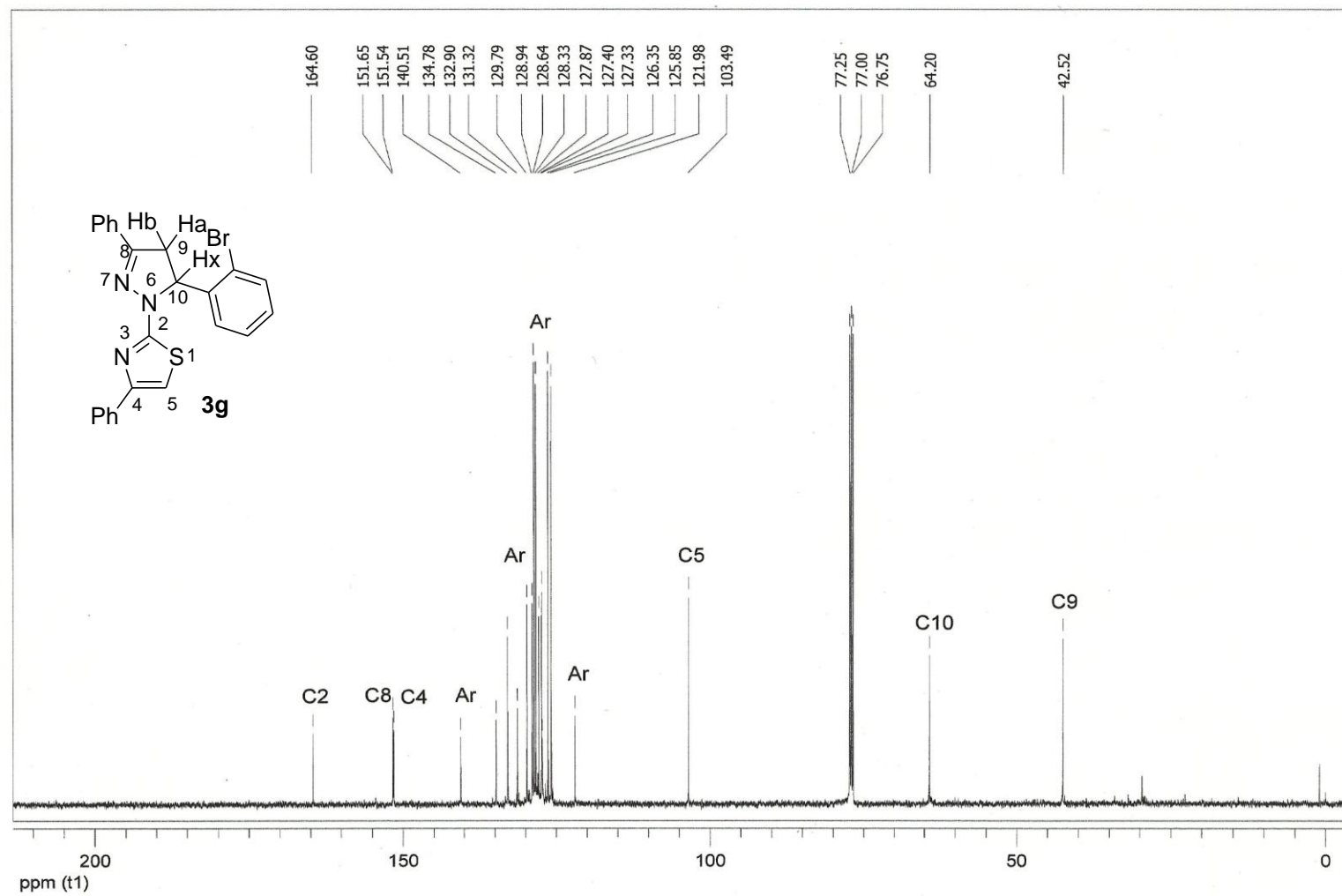


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3g**.

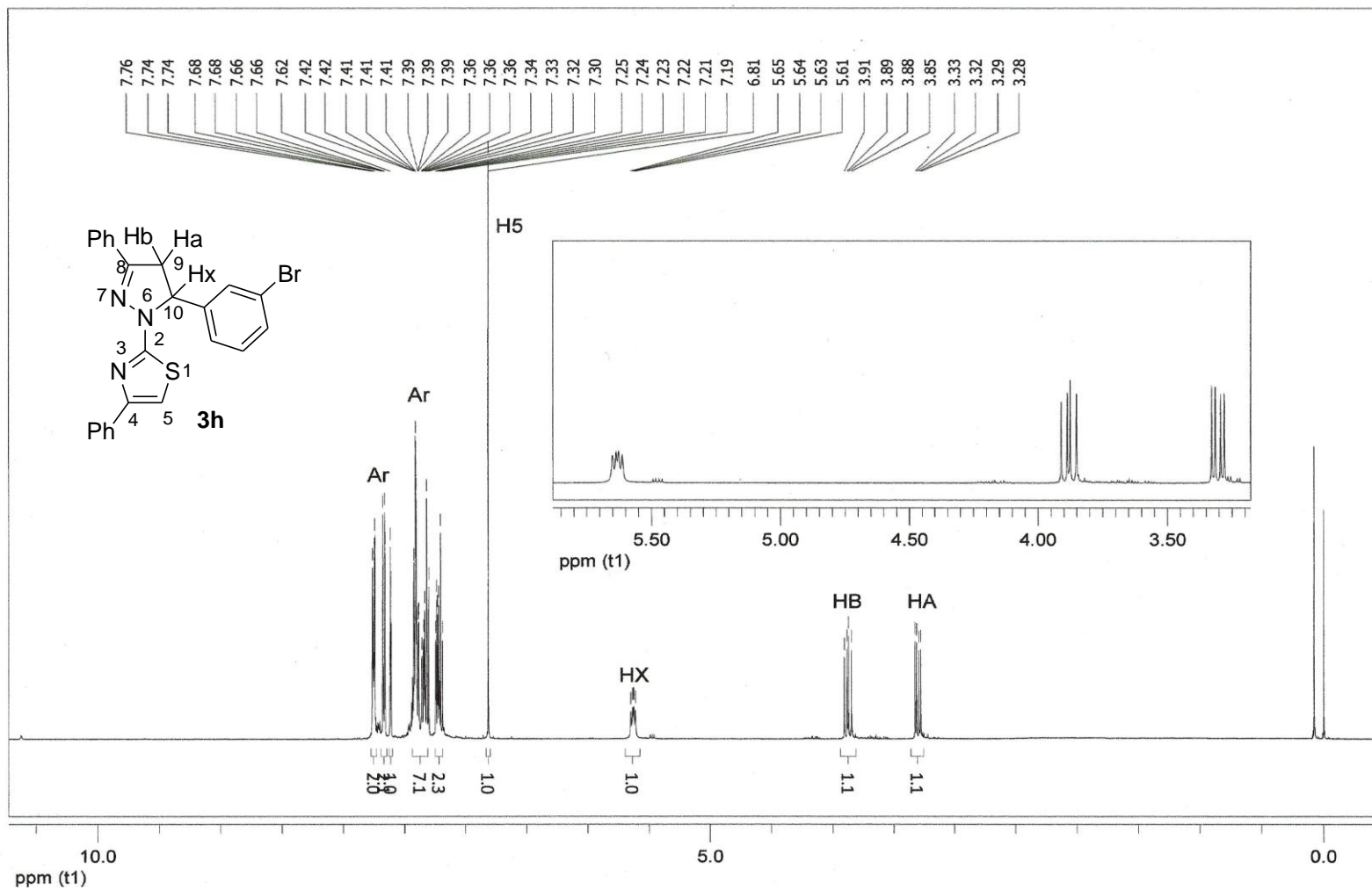


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto **3h**.

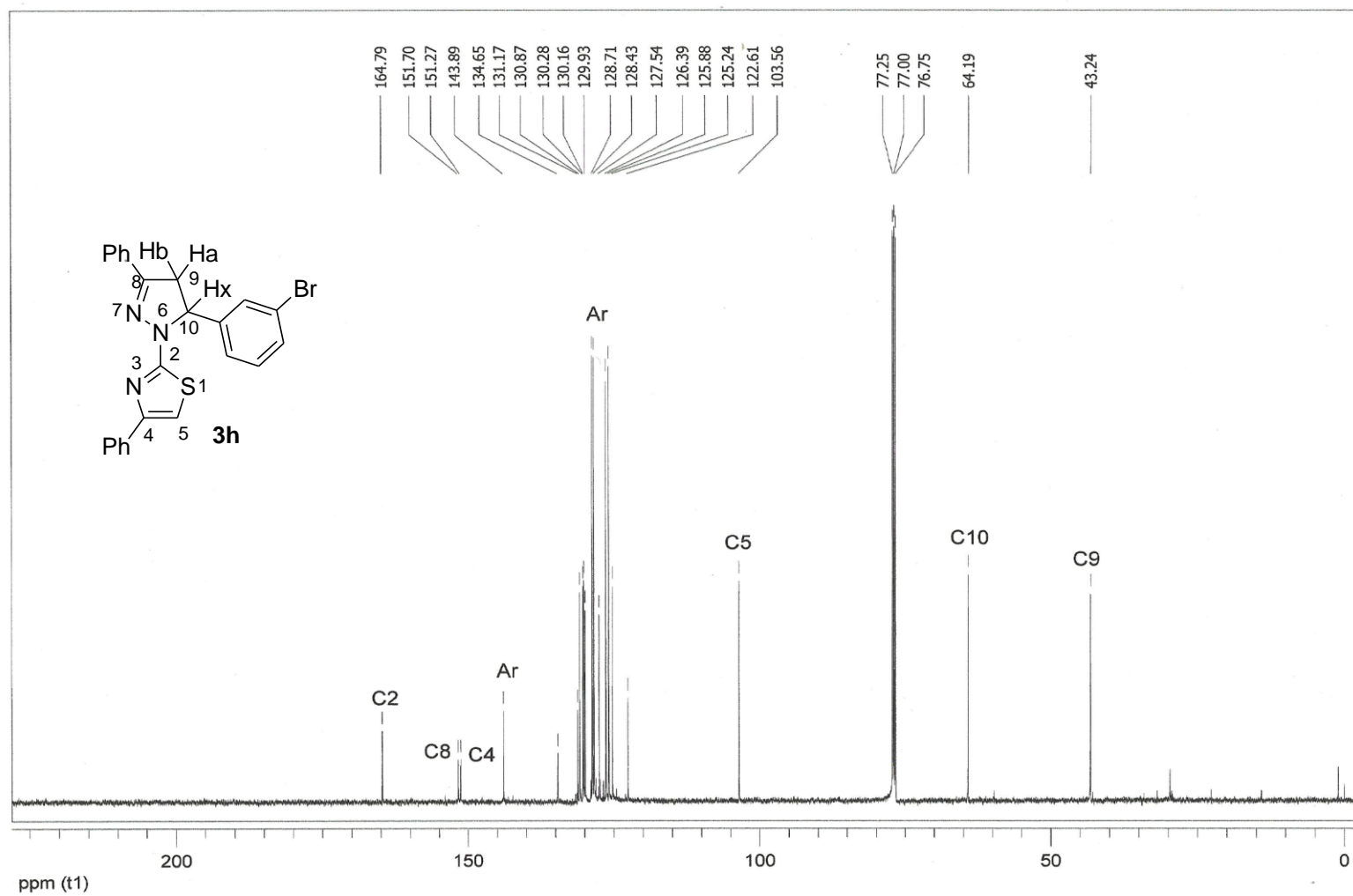


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3h**.

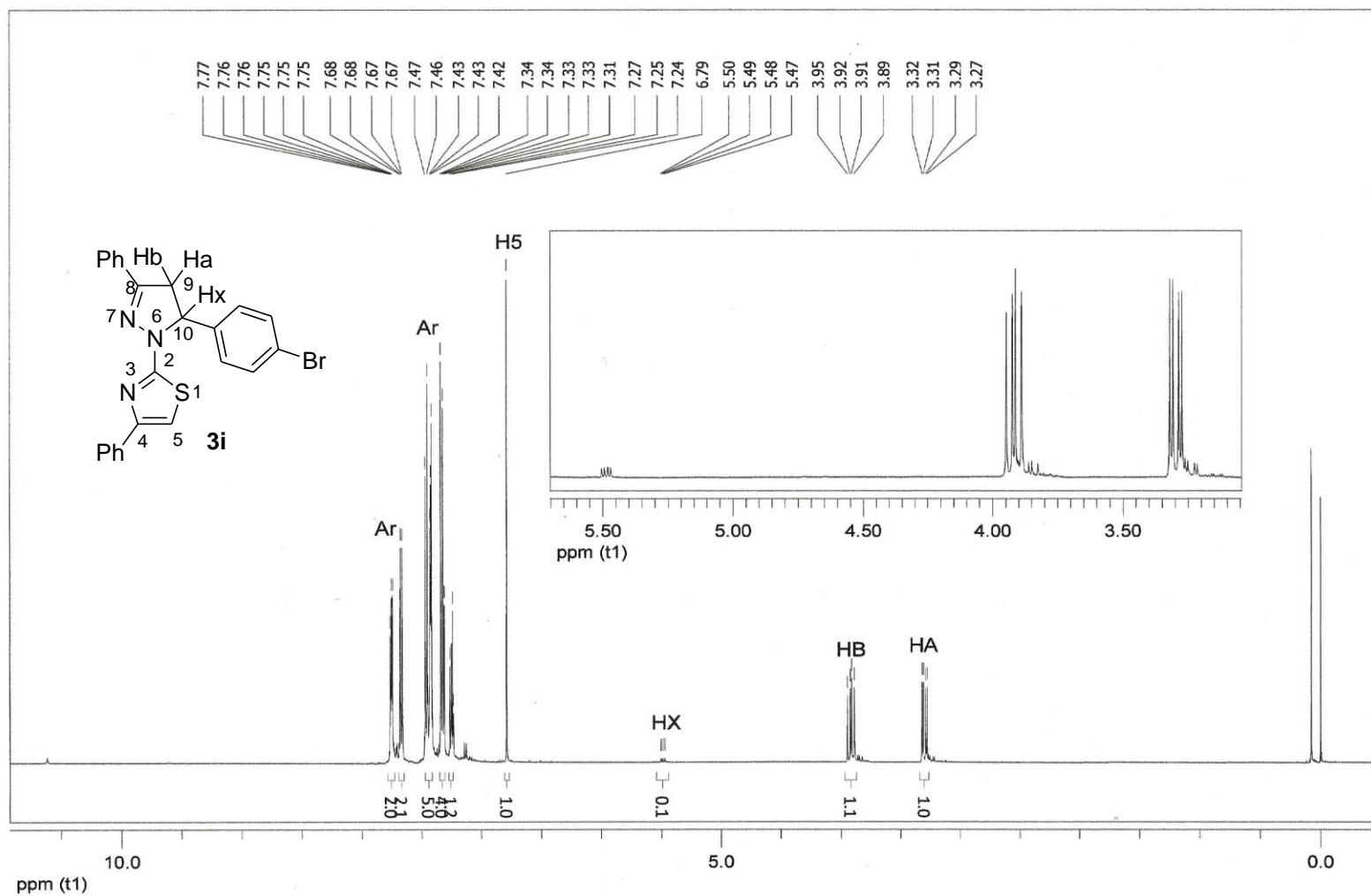


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto **3i**.

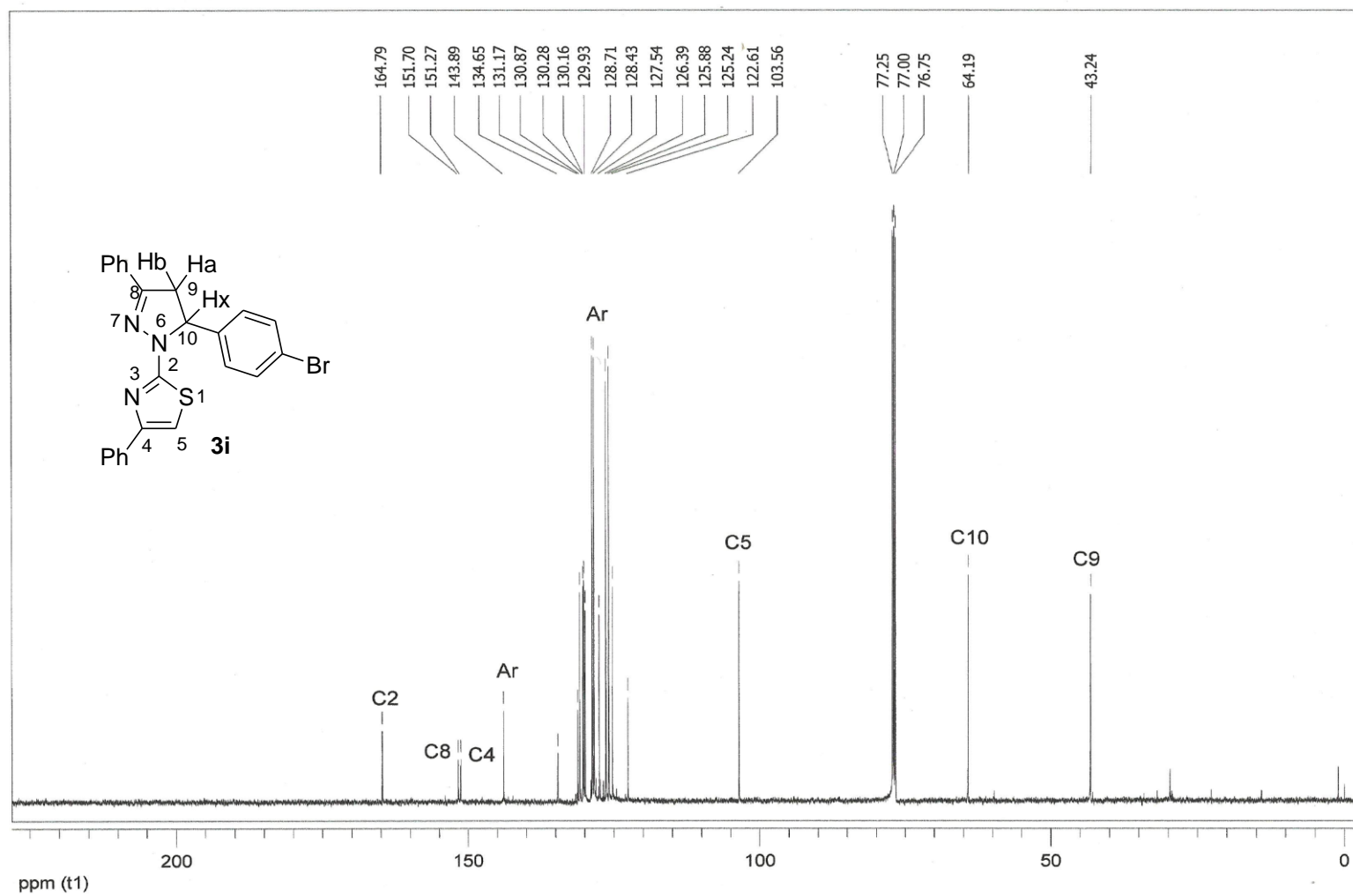


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3i**.

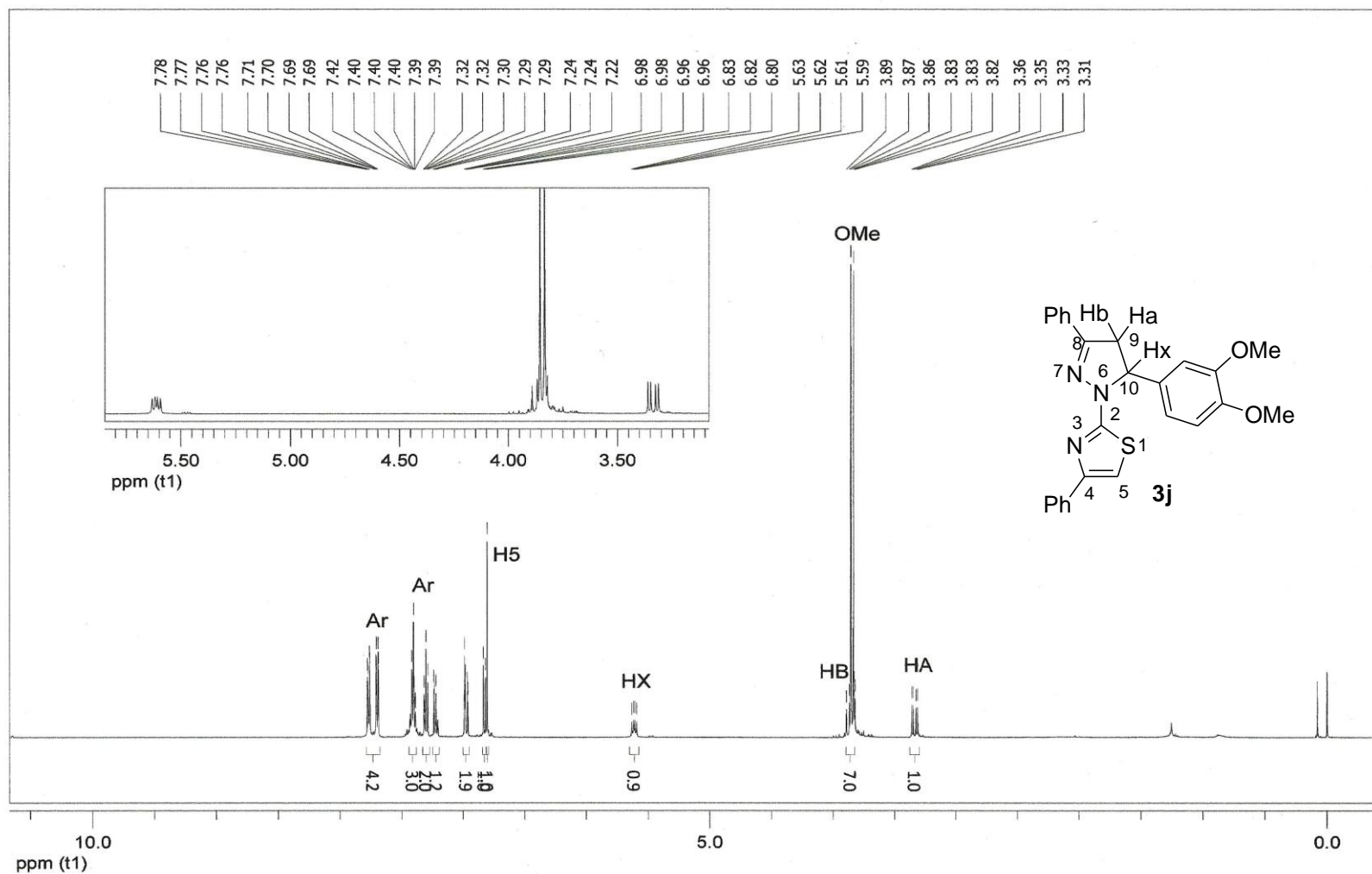


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto **3j**.

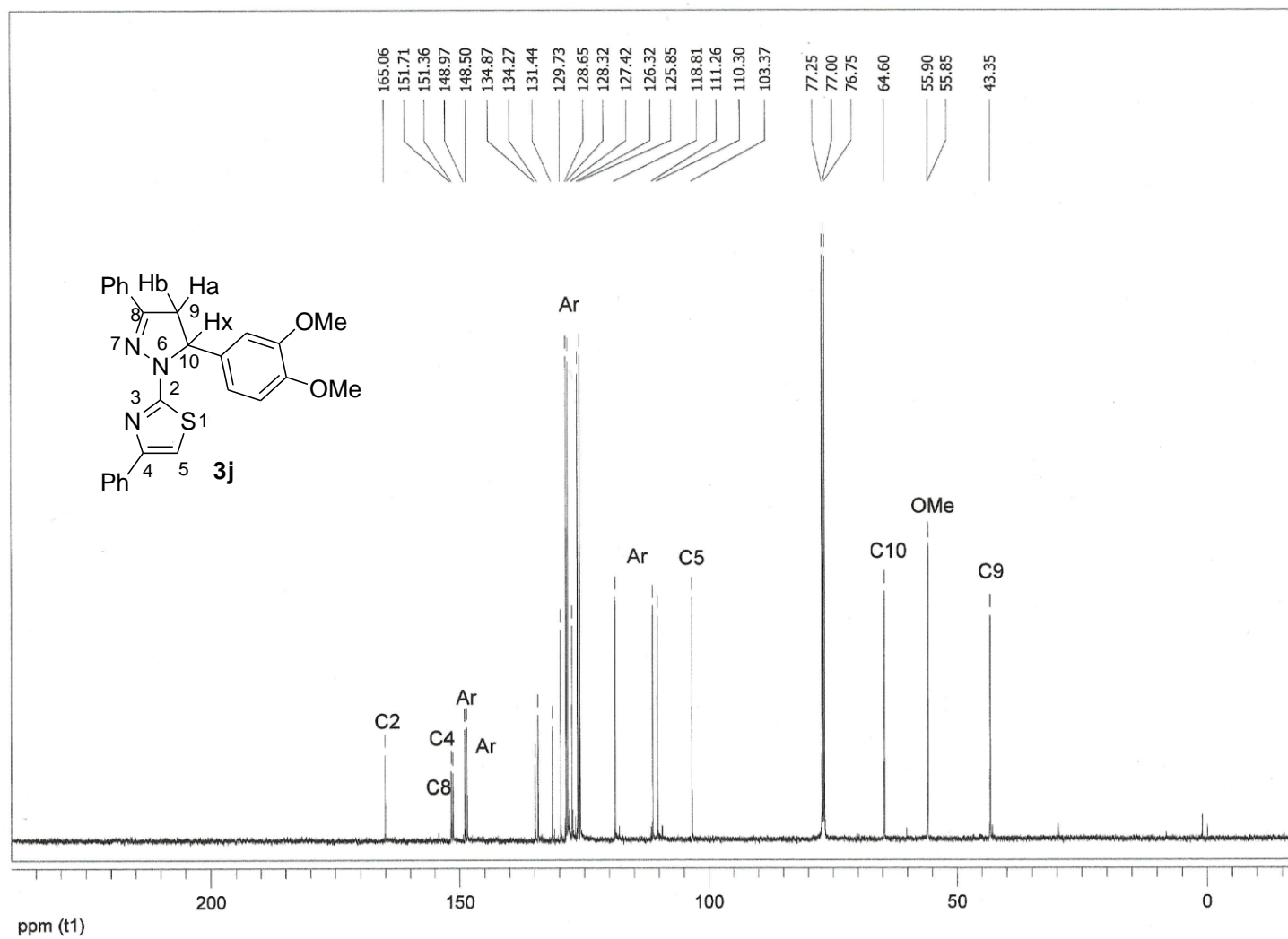


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3j**.

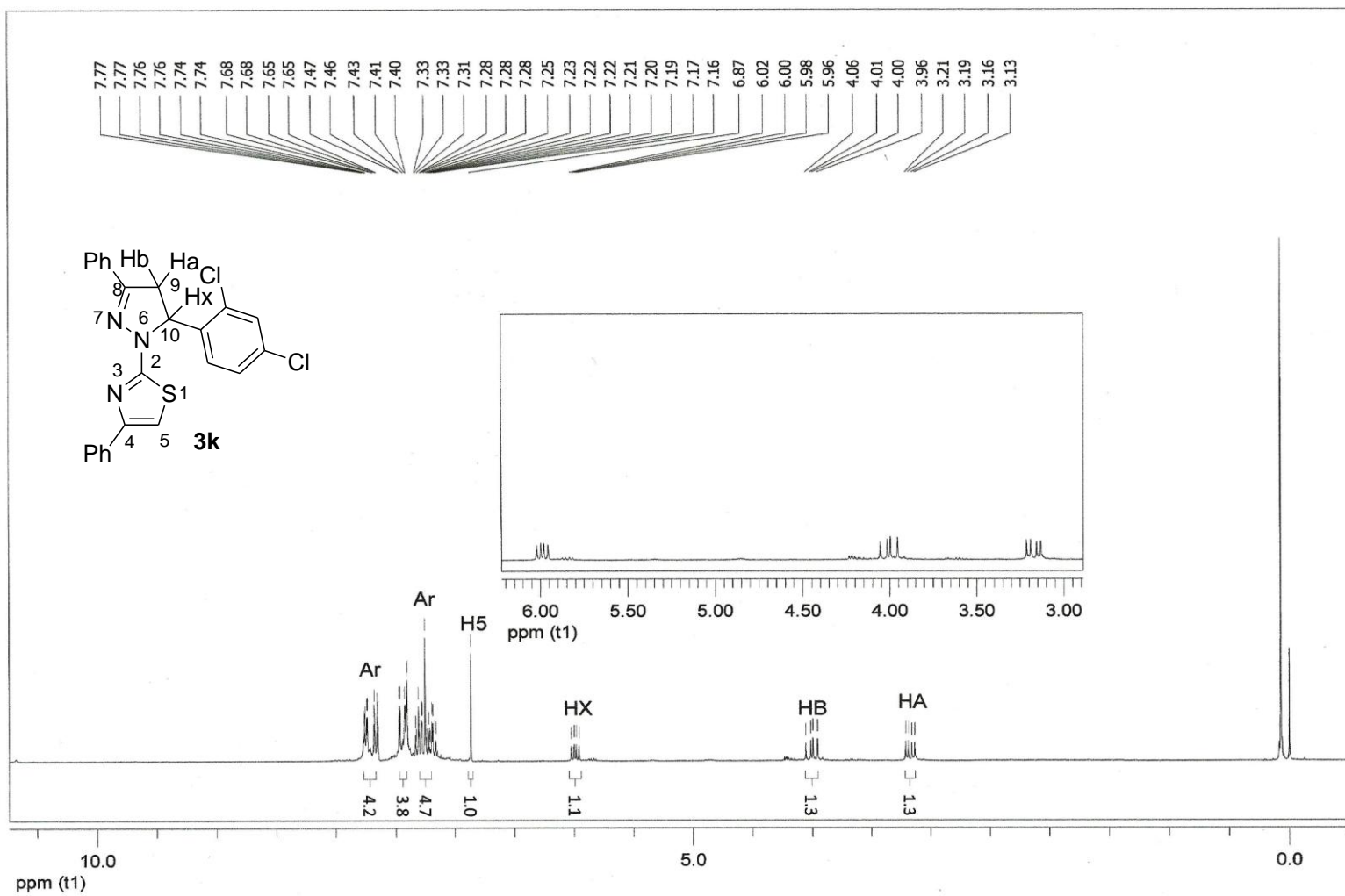


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do composto **3k**.

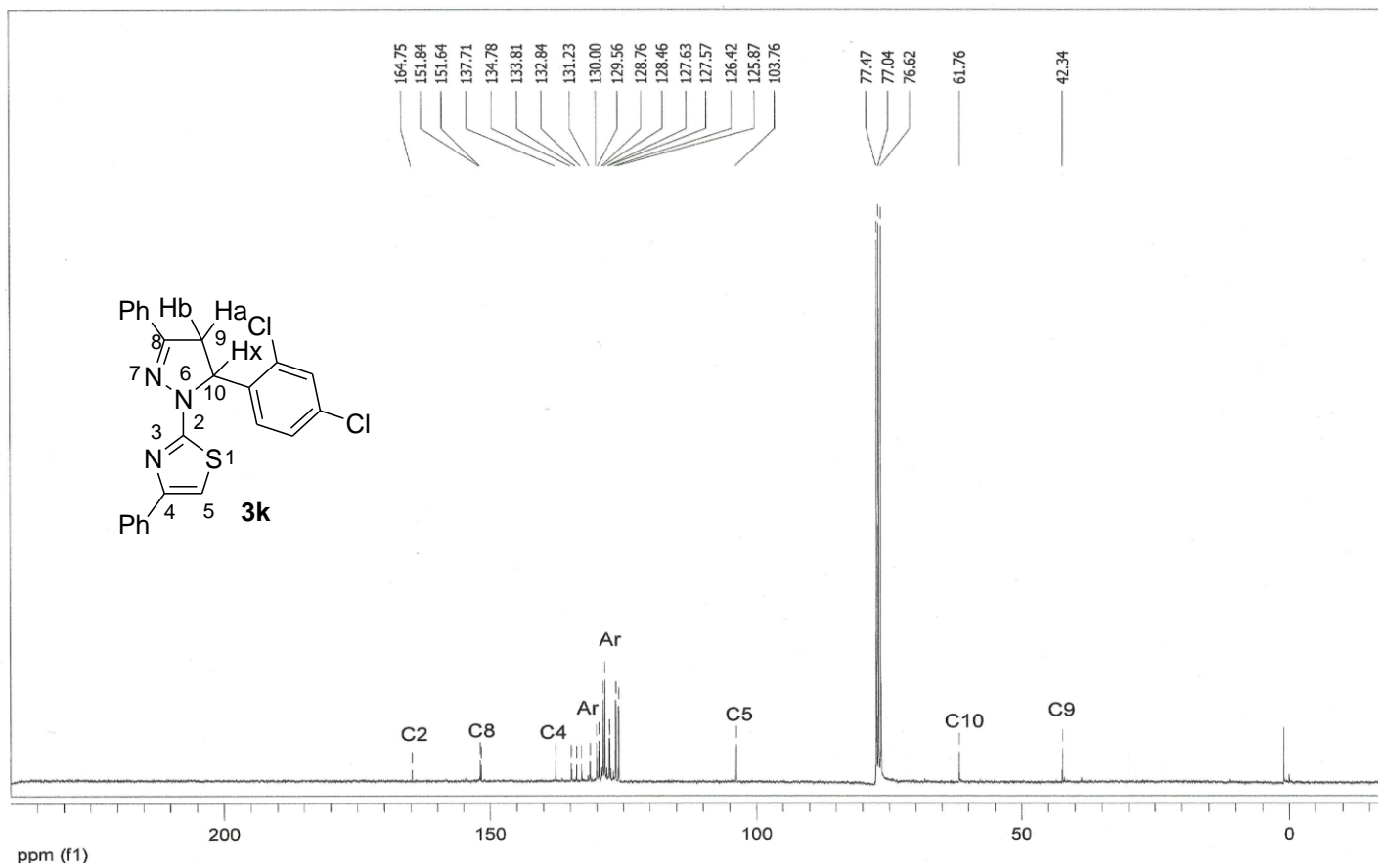


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3k**.

ANEXO III
ESPECTROS DE MASSAS

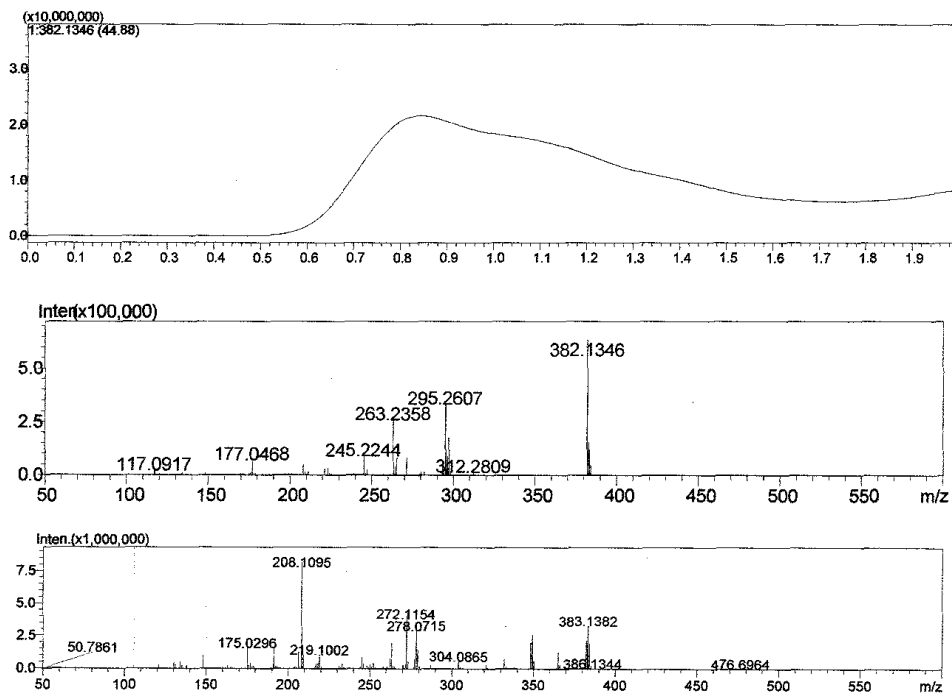


Figura 53. Espectro de massa do composto 3a.

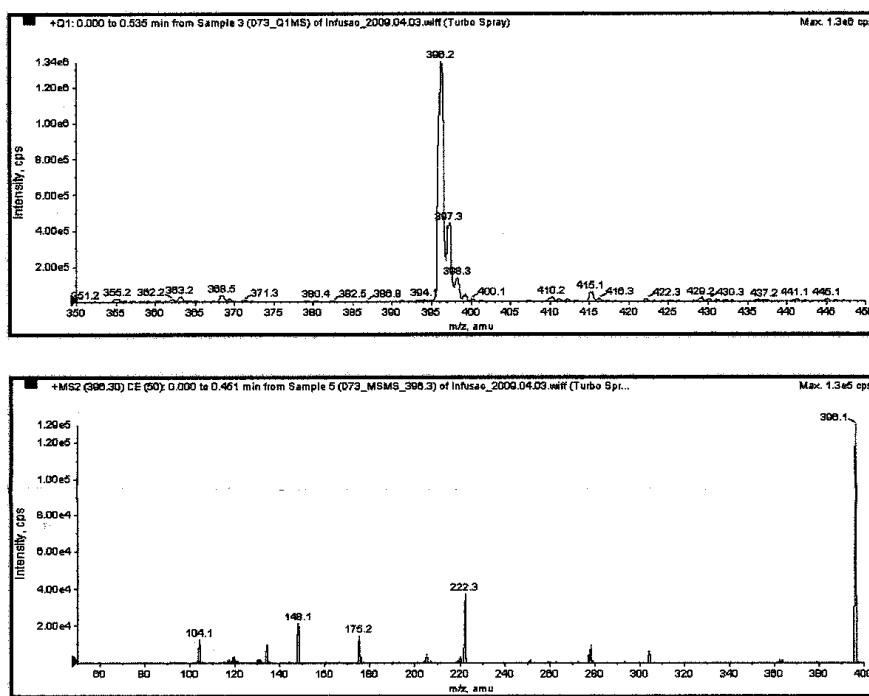


Figura 54. Espectro de massa do composto 3b.

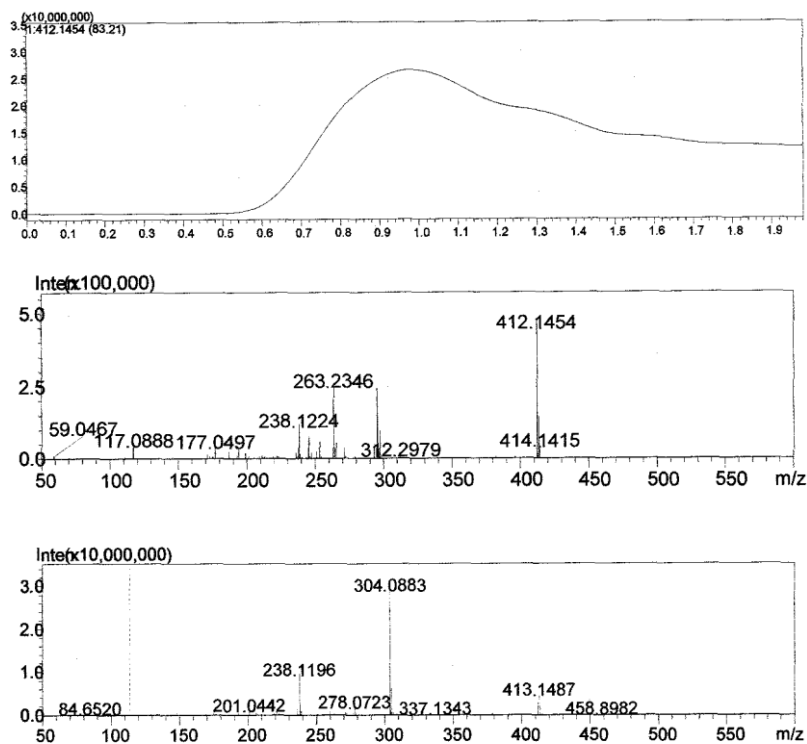


Figura 55. Espectro de massa do composto **3e**.

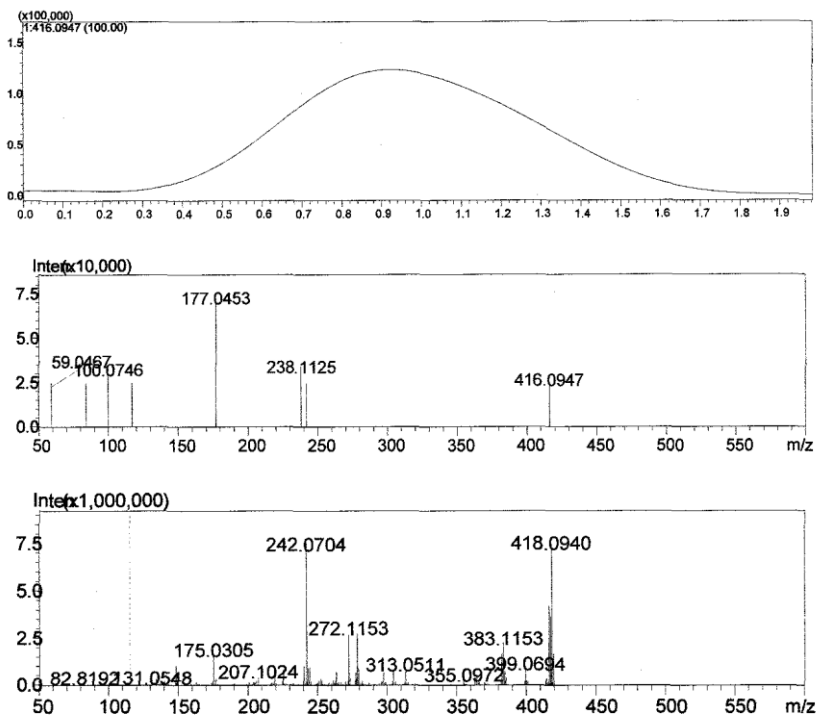


Figura 56. Espectro de massa do composto **3f**.

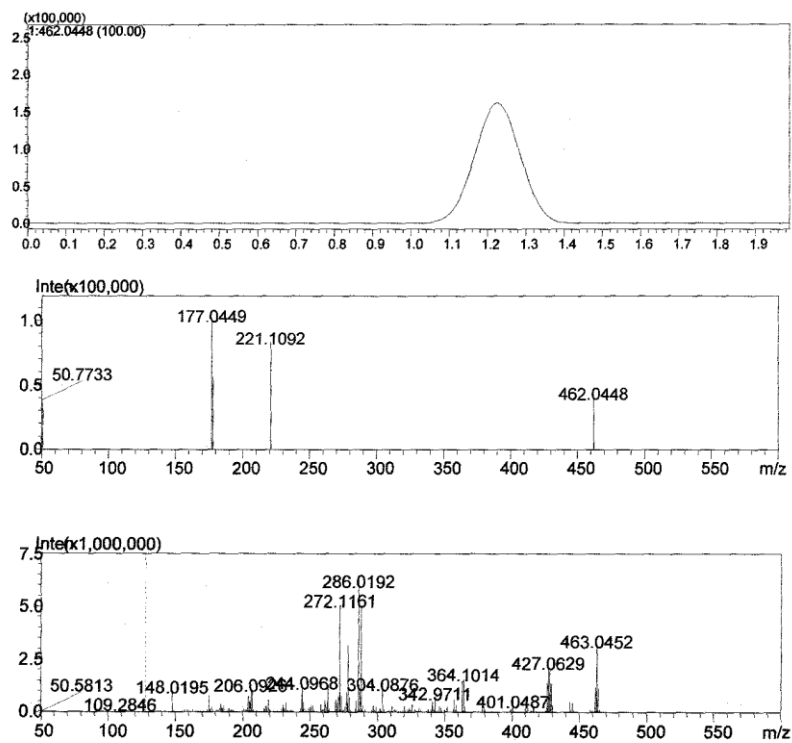


Figura 57. Espectro de massa do composto **3i**.

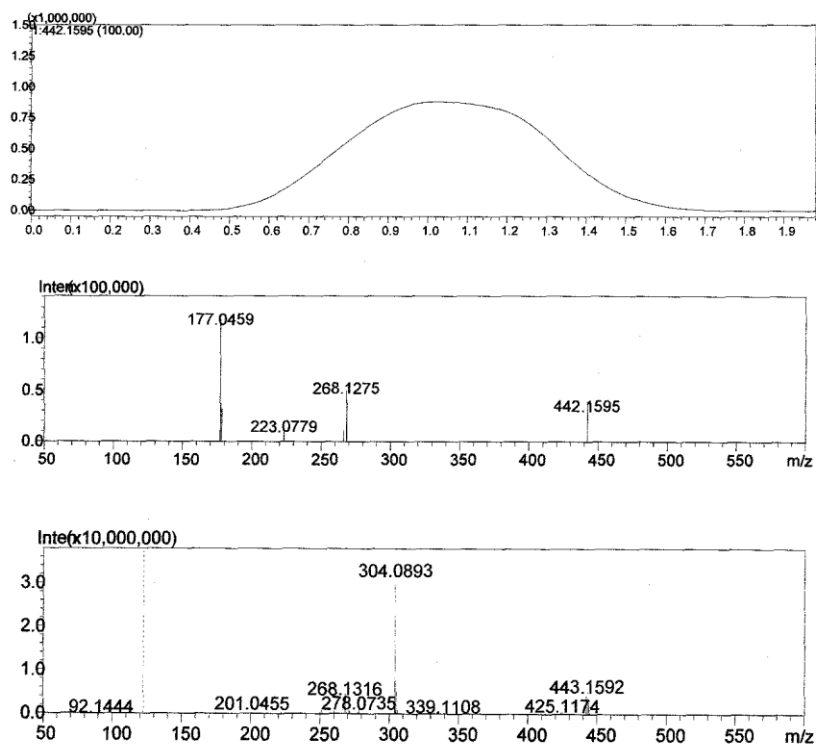


Figura 58. Espectro de massa do composto **3j**.

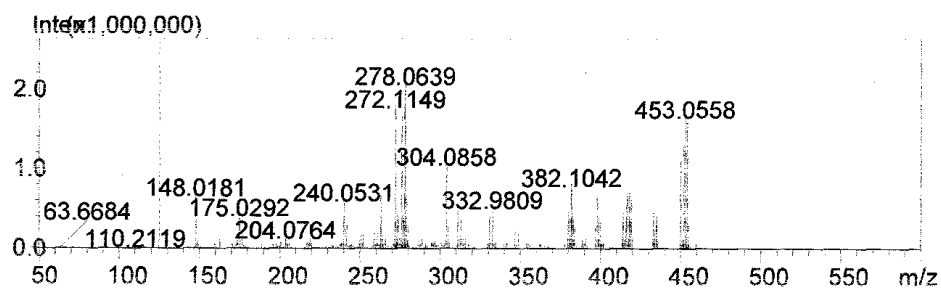
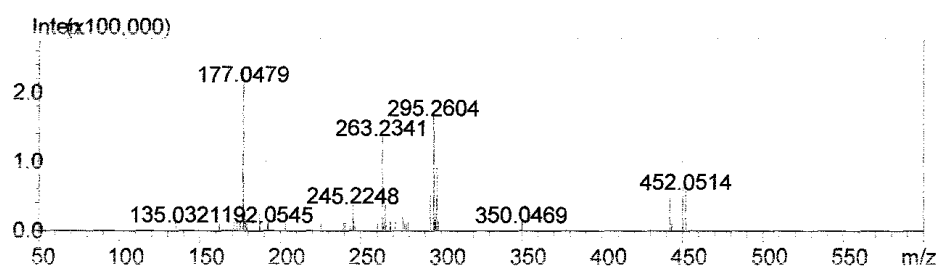


Figura 59. Espectro de massa do composto **3k**.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)