

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Karine Braga Enes

Síntese e avaliação biológica de derivados pirazólicos

Juiz de Fora
2021

Karine Braga Enes

Síntese e avaliação biológica de derivados pirazólicos

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Dra. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora

2021

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Enes, Karine Braga.

Síntese e avaliação biológica de derivados pirazólicos / Karine Braga Enes. -- 2021.

255 f. : il.

Orientadora: Mara Rubia Costa Couri

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2021.

1. Pirazóis. 2. Síntese. 3. Atividade Biológica. I. Couri, Mara Rubia Costa, orient. II. Título.

Karine Braga Enes

Síntese e avaliação biológica de derivados pirazólicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química.

Aprovada em 05 de novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri - Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Profa. Dra. Fernanda Amaral de Siqueira
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Prof. Dr. Maurício Frota Saraiva
Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI

Prof. Dr. Adilson David da Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Prof. Dr. Richard Michael Grazul
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF



Documento assinado eletronicamente por **Mara Rubia Costa Couri, Professor(a)**, em 05/11/2021, às 11:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA AMARAL DE SIQUEIRA, Usuário Externo**, em 05/11/2021, às 11:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adilson David da Silva, Professor(a)**, em 05/11/2021, às 11:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauricio Frota Saraiva, Usuário Externo**, em 05/11/2021, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Richard Michael Grazul, Professor(a)**, em 05/11/2021, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **0560818** e o código CRC **1D2EFC89**.

Dedico este trabalho ao meu tio Ricardo, *in memoriam*, por toda a inspiração. Se eu cheguei até aqui, tenho certeza de que foi por sua causa. Obrigada <3

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais, Katia e Marcos, por todo apoio e força durante essa (dura) jornada. Obrigada pelos momentos que sorriram comigo ou choraram (e não foi pouco), mesmo sem entender os problemas químicos que eu estava tentando resolver. Vocês são meu porto seguro! Espero poder retribuir tudo o que vocês fizeram por mim algum dia. Amo vocês!

Ao meu filho e meu sobrinho canino, Jorge e Jefferson Alfredo, obrigada pelos lambeijos e distrações muito necessárias.

À minha irmã Karen e meu cunhado Roberto, por todo apoio e abrigo durante a quarentena. Obrigada por não me deixarem desistir quando essa era a única opção que eu via. Quando eu crescer, quero ser igual a vocês <3

Às minhas tias, Valéria e Mônica e meu tio, Edvaldo, obrigada pelas palavras de incentivo e pela força, mesmo que de longe.

Aos meus primos, Gabrielle e Matheus, vocês sempre serão meus bebês e eu vou estar sempre aqui para o que vocês precisarem.

Aos amigos de longa data (estamos velhos desse jeito haha), Marcelo (Uzbe), Érica, Victor, Laís, Isa e Fernando (Nandinho). Vocês são maravilhosos e muito importantes para mim. Obrigado por me amarem mesmo quando eu dou bolo para ficar dormindo em casa.

Aos amigos do NECSO (aquela segunda casa que é quase a primeira): Camille (os rolês para fazer os testes biológicos não seriam os mesmos sem você, migs <3), Rafaela e Pedro (<3 não dá para separar vocês nem aqui haha), Letícia (as caroLets são as melhores <3) e Fillipe (obrigada pelas gelatinas e chocolates. Meus dias ficavam mais doces <3 haha), obrigada por TUDO! Obrigada por todo apoio, risadas, fofocas na hora do café e por me ouvirem reclamar. Obrigada especialmente às minhas alunas de IC, Maria e Ana <3. Obrigada por toda ajuda e também por não desistirem diante dos apertos que a gente passou. Ao Júlio, que não era do NECSO, mas que passava bastante tempo por lá (haha). Obrigada pelos 10 minutos pós-almoço tomando sol e pelos passeios na sorveteria. Aos outros alunos de IC, Artur, Victor, Juliana, Laura e Júlia. Vocês são lindos e faziam os dias longos passarem rapidinho <3

À professora Mara, por toda confiança e ensinamentos durante esses nove anos de Laboratório de Química Orgânica.

À professora Heveline, não só pelo auxílio com os testes de citotoxicidade e colaborações, mas também pela amizade e confiança.

À pesquisadora Dra. Christiane Contigli, obrigada por sempre estar disposta a ajudar durante a passagem pela FUNED. Foi extremamente útil para a minha formação o tempo que passamos por aí.

À Teresa e Dona Izabel, pelas conversas, risadas, apoio e preocupação durante esses anos no laboratório! Vocês também fazem parte dessa jornada!

Aos demais colegas que passaram pela universidade, obrigada!

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFJF, que também participaram dessa vitória. Um obrigada especial ao Fernando, Maristela e Mariana.

Às agências de fomento, pela bolsa cedida.

Obrigada a todos que de algum modo, participaram para que eu chegasse até aqui.

E nossa história não estará pelo avesso
Assim, sem final feliz.
Teremos coisas bonitas para contar.

E até lá, vamos viver
Temos muito ainda por fazer.
Não olhe para trás –
Apenas começamos.

O mundo começa agora –
Apenas começamos.

Legião Urbana – Metal contra as nuvens.
(RUSSO *et al.*, 1991)

RESUMO

O presente trabalho descreve a preparação, purificação e caracterização de pirazóis 3,5-dissubstituídos, apresentando diferentes padrões de substituição nos anéis aromáticos presentes na estrutura. Utilizando quatro metodologias sintéticas diferentes, foi possível a obtenção de dezoito derivados pirazólicos. Além disso, dois 1,3,5-trissubstituídos foram obtidos a partir de uma reação de *N*-alquilação. Uma vez purificados, as estruturas dos compostos obtidos foram caracterizadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho (IV), faixa de fusão e análise elementar (CHNS). Para a determinação do isômero formado na obtenção dos pirazóis foram utilizados experimentos NOESY. Os compostos sintetizados foram então avaliados quanto a sua atividade citotóxica, frente a células saudáveis de origem animal e células tumorais de origem animal e humana; atividade antibacteriana frente a cepas de bactérias gram-positiva e gram-negativa; atividade antioxidante; atividade antitubercular; e atividade esquistossomicida. Os pirazóis testados não demonstraram expressiva atividade tóxica frente aos organismos testados, mas também não se mostraram tóxicos para células normais, fazendo com que os mesmos sejam bons candidatos para testes frente à outras patologias. Além do papel biológico, os pirazóis também se mostraram eficientes quando utilizados como ligantes na química bioinorgânica, assim como quando utilizados como catalisadores em reações de fixação de CO_2 . Além dos pirazóis planejados, foram obtidas hidrazonas intermediárias que foram purificadas e caracterizadas utilizando as mesmas técnicas e, devido a importância biológica demonstrada por essa classe de compostos, também foram testadas quanto a sua atividade esquistossomicida. Embora os compostos testados não tenham apresentado toxicidade ao organismo testado, eles também não foram tóxicos para células normais, estimulando a continuidade na busca pelo potencial biológico dessa classe de compostos em diferentes patologias.

Palavras-chave: Pirazóis. Síntese. Atividade Biológica.

ABSTRACT

This work describes the preparation, purification and characterization of 3,5-disubstituted pyrazoles, showing different substitution patterns in the aromatic rings present in the structure. Using four different synthetic methodologies, it was possible to obtain eighteen pyrazole derivatives. In addition, two more 1,3,5-trisubstituted pyrazoles were obtained from an *N*-alkylation reaction. Once purified, the structures of the compounds obtained were characterized by ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR), infrared spectroscopy (IR), melting point and elemental analysis (CHNS). NOESY experiments were carried out to determine the isomer formed in obtaining pyrazoles. The synthesized compounds were then evaluated for their cytotoxic activity against animal healthy cell and tumoral animal and human cells; antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacterial strains; antioxidant activity; antitubercular activity; and schistosomicidal activity. The pyrazoles tested did not demonstrate expressive toxic activity against the tested organisms, but they were also not toxic to normal cells, making them good candidates for tests against other pathologies. In addition to their biological role, pyrazoles also proved to be efficient when used as binders in bioinorganic chemistry, as well as when used as catalysts in CO_2 fixation reactions. In addition to the planned pyrazoles, the synthetic intermediate hydrazones were also purified and characterized using the same techniques and, due to the biological importance shown by this class of compounds, they were also tested for their schistosomicidal activity. Although the tested compounds did not show toxicity to the tested organism, they were not toxic to normal cells, stimulating the continuation of the search for the biological potential of this class of compounds in different pathologies.

Keywords: Pyrazoles. Synthesis. Biological activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estrutura química da penicilina G.....	23
Figura 2	- Estruturas químicas da PZA, INH e Levofloxacin.....	24
Figura 3	- Cinco <i>N</i> -heterociclos aromáticos mais recorrentes nas drogas aprovadas pelo FDA.	25
Figura 4	- Família dos 1,2-azóis.	26
Figura 5	- Estruturas de fármacos contendo o anel pirazólico.....	27
Figura 6	- Comparação entre o ciclo pirrólico e o pirazólico.	27
Figura 7	- Pirazóis com potencial atividade citotóxica.	31
Figura 8	- Pirazol com atividade antioxidante.	32
Figura 9	- Pirazóis com potencial ação antimicrobiana.....	32
Figura 10	- Pirazóis que apresentaram atividade antiparasitária.....	33
Figura 11	- Estrutura geral de derivados pirazólicos a serem sintetizados nesse trabalho.	34
Figura 12	- Proposta de chalconas a serem sintetizadas no presente trabalho.	35
Figura 13	- Proposta de pirazóis a serem sintetizados durante o trabalho.	37
Figura 14	- Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da chalcona 18	43
Figura 15	- Expansão do espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) da chalcona 18	43
Figura 16	- Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) da chalcona 18	45
Figura 17	- Expansão do espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 125 MHz) da chalcona 18	45
Figura 18	- Espectro no IV (ATR; cm ⁻¹) do pirazol 44	53
Figura 19	- Espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) do pirazol 44	54
Figura 20	- Espectro de RMN de ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) do pirazol 44	55
Figura 21	- Representação estrutural do pirazol 48	55
Figura 22	- Espectro no IV (ATR; cm ⁻¹) do pirazol 37	59
Figura 23	- Espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) do pirazol 37	60
Figura 24	- Espectro de RMN de ¹³ C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 125 MHz) do pirazol 37	61
Figura 25	- Mapa de correlação NOESY (DMSO- <i>d</i> ₆) do pirazol 37	62
Figura 26	- Expansão do mapa de correlação NOESY (DMSO- <i>d</i> ₆) do pirazol 37	62

Figura 27	-	Treze pirazóis sintetizados a partir de adaptações das metodologias sintéticas propostas por ZHANG e colaboradores (2014 e 2016)..	63
Figura 28	-	Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do pirazol 52 .	68
Figura 29	-	Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do pirazol 52 .	69
Figura 30	-	Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) do pirazol 52 .	70
Figura 31	-	Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) da hidrazona 88 .	73
Figura 32	-	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 88 .	73
Figura 33	-	Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 88 .	74
Figura 34	-	Mapa de correlação NOESY (CDCl_3) da hidrazona 88 .	74
Figura 35	-	Expansões do mapa de correlação NOESY (CDCl_3) da hidrazona 88 .	75
Figura 36	-	Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) da hidrazona 110 .	77
Figura 37	-	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 110 .	78
Figura 38	-	Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 110 .	78
Figura 39	-	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 110 .	79
Figura 40	-	Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) do pirazol 84 .	82
Figura 41	-	Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) do pirazol 84 .	82
Figura 42	-	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do pirazol 84 .	83
Figura 43	-	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do pirazol 84 .	83
Figura 44	-	Derivados pirazólicos 1,3,5-trissubstituídos planejados.	84
Figura 45	-	Redução do MTT a formazan na mitocôndria da célula.	88
Figura 46	-	Pirazóis testados frente às bactérias <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> .	96
Figura 47	-	Compostos avaliados qualitativamente quanto a sua atividade antioxidante.	99
Figura 48	-	Compostos testados quando sua atividade esquistossomicida.	103
Figura 49	-	Representação da estrutura molecular do complexo C2 .	105
Figura 50	-	Ciclo catalítico utilizando o sistema catalítico pirazol/TBAB para síntese de carbonatos cíclicos.	108
Figura 51	-	Derivados pirazólicos e hidrazonas sintetizados no presente trabalho.	157

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	- Síntese realizada por Ludwig Knorr, 1883.....	27
Esquema 2	- Principais metodologias sintéticas para a obtenção de derivados pirazólicos.....	28
Esquema 3	- Síntese de pirazóis com a utilização de Pb(OAc) ₄ como oxidante.....	29
Esquema 4	- Outras metodologias sintéticas para a obtenção de derivados pirazólicos.....	30
Esquema 5	- Esquema retrosintético para a síntese dos derivados pirazólicos.....	38
Esquema 6	- Síntese de derivados pirazólicos a partir de aldeídos aromáticos e acetofenonas.....	39
Esquema 7	- Síntese de pirazóis segundo a metodologia <i>one-pot</i>	39
Esquema 8	- Síntese das chalconas (1-24).....	41
Esquema 9	- Esquema geral do planejamento de síntese dos derivados pirazólicos.....	46
Esquema 10	- Derivados pirazólicos sintetizados utilizando a metodologia sintética descrita por ZHANG e colaboradores (2016).	48
Esquema 11	- Mecanismo proposto por ZHANG e colaboradores (2016) para a obtenção de derivados pirazólicos.....	52
Esquema 12	- Mecanismo proposto por ZHANG e colaboradores (2014) para a obtenção de derivados pirazólicos.....	57
Esquema 13	- Mecanismo proposto por AEGURLA & PEDDINT (2017) para a obtenção de derivados pirazólicos.....	64
Esquema 14	- Comparação dos métodos alterando a ordem de adição dos reagentes.....	66
Esquema 15	- Derivados pirazólicos planejados.....	67
Esquema 16	- Hidrazonas intermediárias sintetizadas nesse trabalho.....	71
Esquema 17	- Metodologia sintética utilizada para a formação do composto 84	80
Esquema 18	- Tentativa de síntese de pirazóis derivados da semicarbazida, tiossemicarbazida e fenilhidrazina pela adaptação da metodologia descrita por ZHANG e colaboradores (2016).	84

Esquema 19	- Tentativa de síntese de pirazóis derivados da semicarbazida, tiosemicarbazida e fenilhidrazina pela adaptação da metodologia descrita por AEGURLA & PEDDINT (2017).....	85
Esquema 20	- Tentativa de acetilação do pirazol 46	86
Esquema 21	- Tentativas <i>N</i> -alquilação e <i>N</i> -acilação do pirazol 25	87
Esquema 22	- Reação de redução do DPPH em solução.....	97
Esquema 23	- Síntese de complexos de platina baseados nos pirazóis 44, 45 e 46	105
Esquema 24	- Síntese de carbonatos cíclicos.....	106

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	- Pirazóis sintetizados a partir da metodologia descrita por ZHANG e colaboradores (2016).....	50
Quadro 2	- Derivados pirazólicos sintetizados a partir da modificação da metodologia de ZHANG e colaboradores (2016).....	51
Quadro 3	- Comparação entre metodologias sintéticas para obtenção de derivados pirazólicos.	58
Quadro 4	- Possíveis isômeros do pirazol 37a.	61
Quadro 5	- Derivados pirazólicos sintetizados a partir da metodologia descrita por AEGURLA & PEDDINT (2017).	67
Quadro 6	- Linhagens celulares de camundongo utilizadas no teste de citotoxicidade.	89
Quadro 7	- Linhagens celulares de humanas utilizadas no teste de citotoxicidade.	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Condições reacionais das tentativas de síntese dos derivados pirazólicos.	50
Tabela 2	- Valores de ΔG e ΔE para chalconas e pirazóis analisados.....	56
Tabela 3	- Tentativas de síntese do pirazol 52.	65
Tabela 4	- Atividade citotóxica: CI_{50} para células animais.	90
Tabela 5	- Atividade citotóxica: CI_{50} para células humanas.	93
Tabela 6	- Pirazóis testados frente ao parasita causador da Tuberculose....	101
Tabela 7	- Cicloadição de CO_2 catalisada por 25-55 /TBAB	107
Tabela 8	- Planejamento Box-Behnken 3^3 (3 fatores e 3 níveis) com triplicata no ponto central.	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COSY	^1H - ^1H CO rrelation S pectroscop Y
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
AcOEt	Acetato de etila
DNA	Ácido desoxirribonucleico
CHNS	Análise Elementar
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
Cat	Catalisador
RKO-AS45-1	Célula de carcinoma de cólon humano
WI-26-VA4	Célula normal de fibroblasto humano
4T1	Células de adenocarcinoma metastático de mama de camundongo
HOP-92	Células de câncer de pulmão (não pequenas)
UO-31	Células de câncer renal
CT26.WT	Células de carcinoma do cólon murino
B16F10	Células de melanoma metastático murino
BHK-21	Células normal de rim de hamster jovem
K-592	Células relacionadas à leucemia
SR	Células relacionadas à linfoma
RKL9	Cepa de <i>Plasmodium falciparum</i> resistente à cloroquina
CC ₅₀	Concentração citotóxica mediana
CI ₅₀	Concentração inibitória mediana
CIM	Concentração inibitória mínima
<i>J</i>	Constante de acoplamento
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
DFT	D ensity F unctional T heory
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DEPT	D istortionless E nhancement by P olarization T ransfer
d	Dupleto

dd	Duplo dupleteo
ddd	Duplo dupleteo duplo
AAS	Espectrometria de Absorção Atômica
EtOH	Etanol
FF	Faixa de fusão
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
GSH	Glutathiona
TBAX	Haleto de tetrabutílamônio
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
IV (ATR)	Infravermelho (Reflexão Total Atenuada)
INH	Isoniazida
M.M.	Massa molecular
MHz	Megahertz
RPMI 1640	Meio de cultura celular
MeOH	Metanol
MeOD- <i>d</i> ₄	Metanol deuterado
µg/mL	Microgramas por mililitro
m	Multipleteo
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
NECSO	Núcleo de Estudos em Catálise e Síntese Orgânica
PO	Óxido de propileno
ppm	Partes por milhão
PZA	Pirazinamida
P	Pressão
TsNHNH ₂	<i>p</i> -toluenosulfonilhidrazida
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
sl	Sinal largo
BSA	Soro de albumina bovina

FBS	Soro Fetal Bovino
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
t	Tripleto
td	Tripleto de dupletos
TOF	<i>Turnover frequency</i>
TON	<i>Turnover number</i>
UV	Ultravioleta
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ	Aquecimento
[Cat]	Concentração de catalisador
[Cocatalisador]	Concentração de cocatalisador
δ	Deslocamento químico
ν	Estiramento da ligação
ΔG	Energia livre de Gibbs
ΔE	Gap de energia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	HETEROCICLOS NA QUÍMICA MEDICINAL	23
1.2	N-HETEROCICLOS	24
1.3	PIRAZÓIS.....	26
1.3.1	Metodologias sintéticas	27
1.3.2	Atividades biológicas	31
2	OBJETIVOS	34
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	34
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3	PLANO DE SÍNTESE	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS PROPOSTOS NO TRABALHO	40
4.1.1	Síntese e caracterização das chalconas (1-24)	40
4.1.2	Síntese e caracterização dos pirazóis a partir das chalconas (25-48)	46
4.1.3	Síntese e caracterização de pirazóis utilizando metodologias <i>one-pot</i> (49-83 e 84)	63
<i>4.1.3.1</i>	<i>Efeito do solvente no espectro de RMN dos pirazóis</i>	80
4.1.4	Tentativas de síntese de derivados pirazólicos 1,3,5-trissubstituídos	84
4.2	TESTES BIOLÓGICOS	87
4.2.1	Citotoxicidade	88
<i>4.2.1.1</i>	<i>Células animais</i>	89
<i>4.2.1.2</i>	<i>Células humanas</i>	91
4.2.2	Atividade antibacteriana	94
4.2.3	Ação antioxidante	96
4.2.4	Atividade antitubercular	100

4.2.5	Atividade esquistossomicida	102
4.3	OUTRAS APLICAÇÕES.....	104
5	PARTE EXPERIMENTAL	111
5.1	MATERIAIS E REAGENTES.....	111
5.1.1	Síntese e caracterização dos pirazóis e hidrazonas propostos no trabalho	111
5.1.2	Instrumentação	111
5.2	PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS (1-24)	112
5.3	PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS PIRAZÓIS (25 - 84)	124
5.3.1	Procedimento para a preparação dos pirazóis (25, 26, 28, 31, 33, 36, 37, 43-48) (ZHANG <i>et al.</i>, 2016)	125
5.3.2	Procedimento geral para a preparação dos pirazóis (37a, 44a e 47a) pela metodologia descrita por ZHANG <i>et al.</i>, 2014	133
5.3.3	Procedimento para a preparação dos pirazóis (50, 52, 53, 55) pelo método <i>one-pot</i> (AEGURLA & PEDDINT, 2017)	134
5.3.4	Procedimento geral para a preparação do pirazol 84 a partir da metodologia descrita por TANG & ZHANG em 2013	137
5.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS DA METODOLOGIA ONE-POT DE AEGURLA & PEDDINT (2017)	138
5.4.1	Procedimento para a síntese dos azocompostos derivados da hidrazina (85-89)	139
5.4.2	Procedimento para a síntese dos hidrazonas intermediárias (91, 93-97, 103-110, 124)	142
5.5	PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZÓLICOS 132 E 134	151
5.6	ENSAIOS BIOLÓGICOS	152
5.6.1	Determinação da citotoxicidade em células de camundongos	152

5.6.2	Determinação da citotoxicidade em células humanas.....	153
5.6.3	Determinação da atividade antibacteriana.....	153
5.6.4	Determinação da atividade antioxidante	154
5.6.5	Determinação da atividade antitubercular	155
5.6.6	Determinação da atividade esquistosomicida.....	155
5.7	DESCARTE DE RESÍDUOS	156
6	CONCLUSÕES	157
	REFERÊNCIAS.....	161
	APÊNDICE A – Estrutura química dos compostos sintetizados no trabalho.	169
	APÊNDICE B – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C dos compostos sintetizados no trabalho.....	173
	APÊNDICE C – Espectros na Região do Infravermelho (IV) dos compostos sintetizados no trabalho.	237

1 INTRODUÇÃO

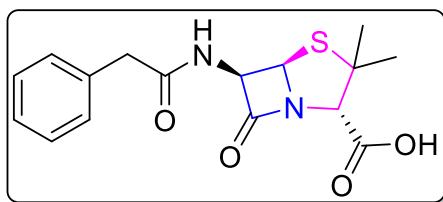
Nesta seção serão discutidos aspectos gerais acerca de heterociclos na química medicinal, em especial os *N*-heterociclos da classe dos azóis, chamados pirazóis, que serão o foco do trabalho. Além disso, serão abordadas metodologias de obtenção assim como o potencial biológico desses ciclos.

1.1 HETEROCICLOS NA QUÍMICA MEDICINAL

Uma das principais classes de compostos orgânicos são caracterizados por alguns ou todos os seus átomos presentes na estrutura estarem unidos e organizados em ciclos, também chamados anéis, e conterem no mínimo um átomo diferente de carbono. Esses compostos são chamados heterociclos e os mais comuns são compostos contendo anéis de cinco e seis membros na presença de nitrogênio (N), enxofre (S) e oxigênio (O) como heteroátomos (ARORA *et al.*, 2012).

Os heterociclos são amplamente distribuídos pela natureza e apresentam uma gama de aplicabilidades na Química Moderna, merecendo destaque em sua aplicação na Química Medicinal (BARREIRO & FRAGA, 2014; HOSSAIN & NANDA, 2018.). Inúmeras substâncias contendo diferentes atividades biológicas, como por exemplo o antibiótico penicilina (**Figura 1**), primeiro antibiótico amplamente utilizado na medicina (AMINOV, 2010), possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura.

Figura 1 - Estrutura química da penicilina G.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A variação estrutural desses compostos, sendo a introdução de diferentes grupos funcionais, mudança da posição ou mesmo do heteroátomo presente no heterociclo (ARORA *et al.*, 2012), pode levar a descoberta de novos potenciais fármacos mais seletivos do que os usualmente utilizados no tratamento de diversas

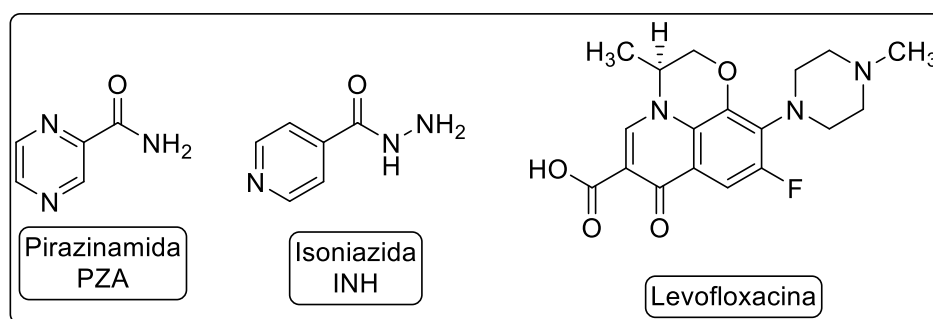
patologias. Diante desse panorama, os heterociclos são, portanto, considerados importantes blocos construtores para a síntese de compostos biologicamente ativos.

1.2 N-HETEROCICLOS

Dentre as diversas classes de heterociclos existentes, destacam-se os *N*-heterociclos, antigamente chamados de azo-heterociclos, compostos cíclicos que contém pelo menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura. São heterociclos de suma importância devido a sua grande ocorrência na natureza, onde estão presentes, por exemplo, em vitaminas, proteínas e no próprio DNA, e por representarem papéis relevantes em reações químicas que ocorrem em organismos vivos (ANSARI *et al.*, 2017). Tais ciclos são farmacóforos de inúmeros compostos biologicamente ativos, além de apresentarem aplicações em outras áreas.

A partir de uma breve análise de compostos químicos já disponíveis comercialmente para o tratamento de diversas doenças, pode-se observar que a maioria contém pelo menos um heterociclo em sua estrutura e, dentre esses, observa-se que os *N*-heterociclos são recorrentes, como pode, por exemplo, ser observado nas estruturas químicas da pirazinamida (PZA) e da isoniazida (INH), fármacos utilizados no tratamento de tuberculose; levofloxacina, medicamento com atividade antibacteriana (**Figura 2**); até mesmo da penicilina, anteriormente mencionada.

Figura 2 - Estruturas químicas da PZA, INH e Levofloxacina.



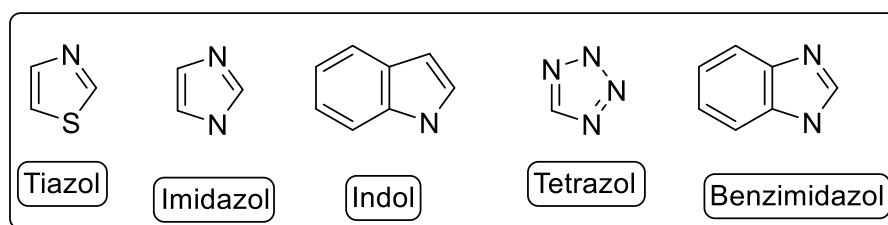
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Estatísticas recentes apontam que mais de 85% de todos os compostos bioativos são heterociclos ou apresentam ciclos em sua estrutura, em sua maioria *N*-

heterociclos, considerados blocos construtores de estruturas mais complexas (HERAVI & ZADSIRJAN, 2020).

Até o ano de 2014, dentre as drogas aprovadas para comercialização pelo FDA (do inglês: *Food and Drug Administration*), cerca de 59% dos compostos eram considerados moléculas pequenas e continham heterociclos nitrogenados em suas estruturas. Dentre as estruturas aprovadas, 250 compostos continham anéis de cinco membros, sendo 156 aromáticos e apenas 94 não aromáticos, destacando-se os *N*-heterociclos aromáticos contendo um ou mais átomos de nitrogênio presentes no ciclo (**Figura 3**) (VITAKU *et al.*, 2014).

Figura 3 - Cinco *N*-heterociclos aromáticos mais recorrentes nos fármacos aprovados pelo FDA.



Fonte: Adaptado de VITAKU *et al.*, 2014.

De acordo com uma pesquisa publicada no ano de 2020, mais de 75% dos fármacos aprovados pelo FDA e atualmente disponíveis para a comercialização contém em sua estrutura heterociclos nitrogenados (KERRU *et al.*, 2020).

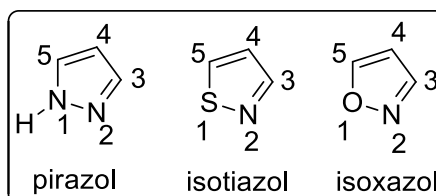
No ano de 2020, foram aprovados pelo FDA 53 novos fármacos. Dentre eles, 40 eram compostos químicos e, fazendo uma análise minuciosa entre eles, concluiu-se que as chamadas moléculas pequenas mostram a presença recorrente de átomos de flúor e *N*-heterociclos em suas estruturas (DE LA TORRE & ALBERICIO, 2021).

Diante dessas informações, visando a síntese de compostos que possam ser ativos contra doenças sem tratamento adequado ou mesmo que possam melhorar tratamentos já existentes, a presença de *N*-heterociclos na estrutura se mostra um bom ponto de partida no planejamento de moléculas promissoras.

1.3 PIRAZÓIS

1,2-azóis são heterociclos aromáticos que apresentam dois heteroátomos sendo ao menos um deles o átomo de nitrogênio nas posições 1,2 de um anel de cinco membros. Compostos que contém anéis azólicos representam um importante papel na química medicinal e de materiais, podendo ser utilizados como modelos para o desenvolvimento de um grande número de novos compostos. Dentre os heterociclos de cinco membros, destacam-se os pirazóis (**Figura 4**), que pertencem à família dos 1,2-azóis da mesma forma que os isotiazóis e isoxazóis (CHAKROBORTY *et al.*, 2013.).

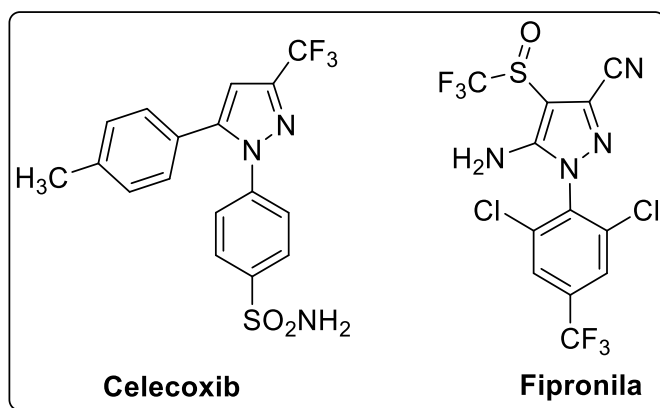
Figura 4 - Família dos 1,2-azóis.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

O anel pirazólico contém grande número de ligações polarizadas e, por isso, apresenta atividade biológica e reatividade química acentuada. São encontrados em referências bibliográficas estudos relacionados à caracterização estrutural, uso de pirazóis como ligantes em química inorgânica e na síntese de novos derivados que apresentam atividades biológicas relacionadas à diversas doenças (SANTINI *et al.*, 2014). Além disso, o núcleo pirazólico é muito importante, uma vez que esse possui representantes em várias ramificações da indústria farmacêutica, sendo encontrado no Celecoxib (Celebra®), potente antiinflamatório, e na Fipronila, inseticida (carrapaticida), por exemplo (PENNING *et al.*, 1997; ANSARI & SHAMSUZZAMAN, 2017) (**Figura 5**). As distintas atividades farmacológicas apresentada por esses compostos ilustram a importância desses heterociclos na área da Química Medicinal.

Figura 5 - Estruturas de fármacos contendo o anel pirazólico.

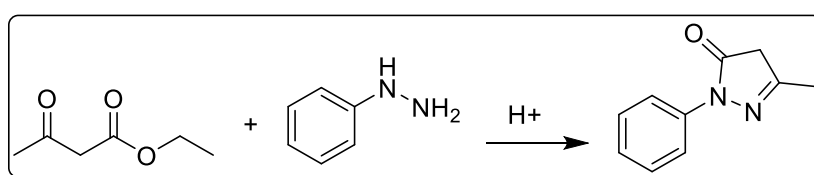


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

1.3.1 Metodologias sintéticas

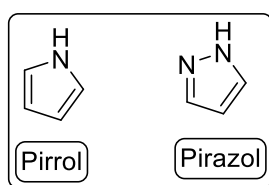
A síntese e purificação do primeiro derivado pirazólico foi realizada pelo químico alemão Ludwig Knorr em 1883. Knorr reagiu acetoacetato de etila com a fenilhidrazina, levando a obtenção da 1-fenil-3-metil-5-pirazolona (**Esquema 1**) (KNORR, 1883), e nomeou o ciclo devido à semelhança com o anel pirrólico, havendo a substituição de um átomo de carbono por um átomo de nitrogênio no caso do pirazol (**Figura 6**) (DAR & SHAMSUZZAMAN, 2015).

Esquema 1 - Síntese realizada por Ludwig Knorr, 1883.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

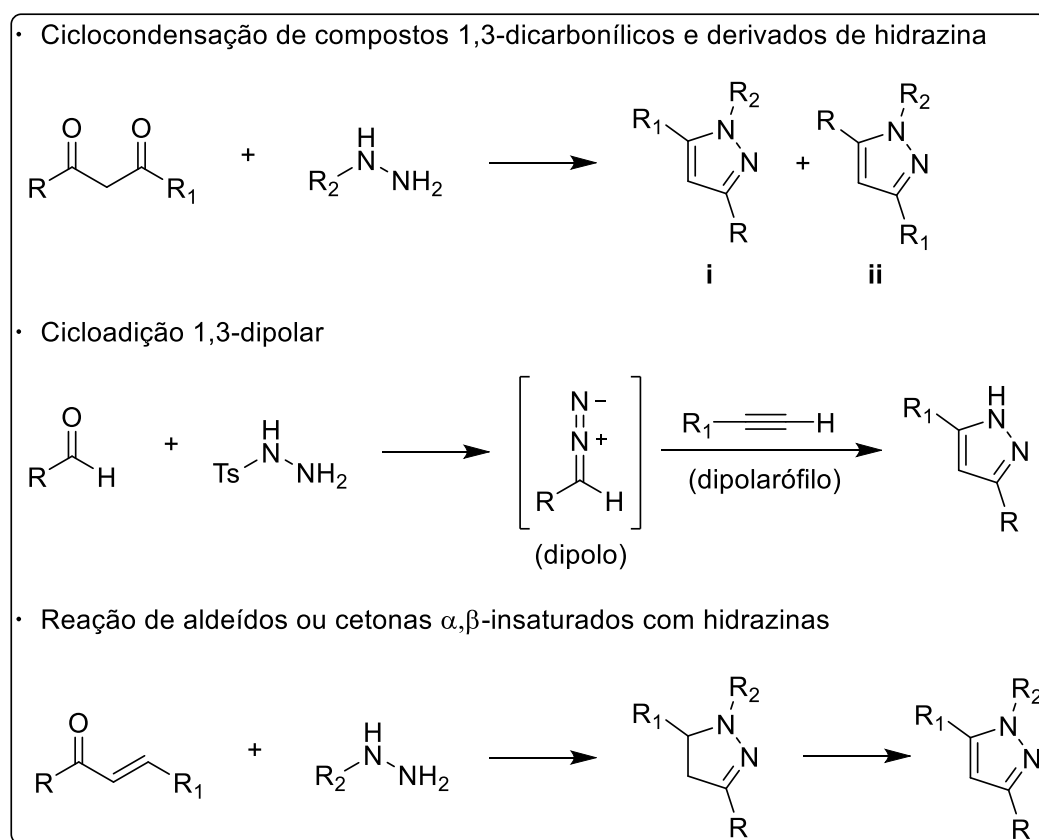
Figura 6 - Comparação entre o ciclo pirrólico e o pirazólico.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Os principais métodos sintéticos para derivados pirazólicos descritos na literatura são a ciclocondensação de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos (LAALI *et al.*, 2018) e a cicloadição 1,3-dipolar (WU *et al.*, 2012). A reação de aldeídos ou cetonas α,β -insaturados com hidrazina e seus derivados (PONNALA & SAHU, 2006) também são amplamente difundidas como método de obtenção de pirazóis (**Esquema 2**). Porém, em algumas rotas, há a possibilidade de formação dos dois isômeros, estruturas **i** e **ii**, mostrados no **Esquema 2**, o que pode ser explicado pela pequena diferença de eletrofilicidade entre os carbonos carbonílicos e os carbonos β , assim como pela diferença de nucleofilicidade entre os nitrogênios dos derivados da hidrazina (MARZARI, 2010). A formação dos isômeros também dificulta a parte experimental do trabalho uma vez que os fatores de retenção desses compostos são muito parecidos, muitas vezes impossibilitando a separação dos mesmos.

Esquema 2 - Principais metodologias sintéticas para a obtenção de derivados pirazólicos.

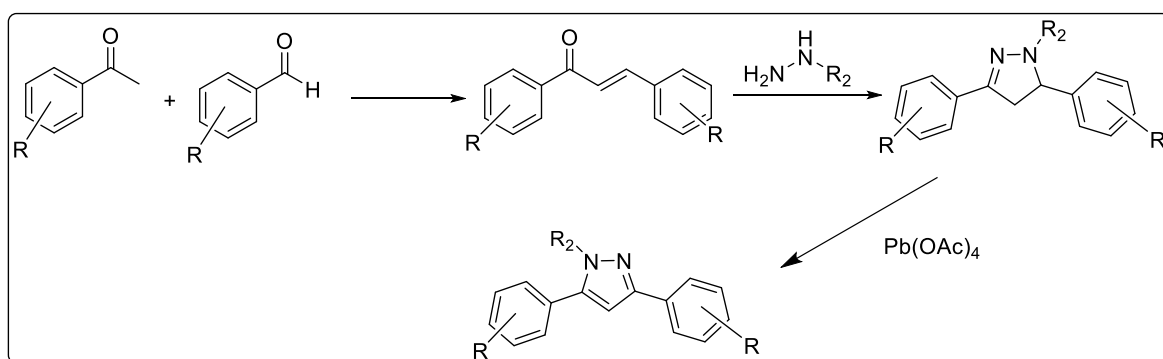


Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

Existem ainda metodologias que envolvem a utilização de sais metálicos como oxidantes para a formação desses heterociclos, partindo-se da pirazolina, onde o heterociclo não é aromático, que sofre oxidação para a formação do pirazol. Há relatos na literatura utilizando-se de AgNO_3 (DODWADMATH & WHEELER, 1935), MnO_2 (BHATNAGAR & GEORGE, 1968), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Li *et al.*, 2013), entre outros.

Uma estratégia sintética que pode ser utilizada envolve a síntese de derivados pirazólicos a partir da oxidação de pirazolininas, obtidas a partir da reação de chalconas com hidrazina ou derivados de hidrazidas, com a utilização do agente oxidante tetraacetato de chumbo ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$) (COLOTTA *et al.*, 1996) (**Esquema 3**), por exemplo. Porém, a utilização de um sal de chumbo na síntese de compostos com o propósito de serem testados biologicamente poderia parecer ligeiramente controversa devido a toxicidade atribuída a este metal e por ser considerado um metal pesado (MOREIRA & MOREIRA, 2004; SCHIFER *et al.*, 2005), gerando resíduos que necessitariam de tratamentos especiais ao serem descartados, além de gerar dúvidas sobre os resultados biológicos obtidos, considerando se seriam resíduos de chumbo que estariam causando a toxicidade nos organismos testados ou a ação dos derivados sintéticos. Sendo assim, ainda que existam técnicas analíticas capazes de identificar chumbo residual em amostras, como é o caso da Espectrometria de Absorção Atômica (AAS) ou métodos eletroanalíticos como a Voltametria de redissolução anódica, sendo esta já utilizada anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa para a identificação de mercúrio (Hg) residual em amostras sintéticas (DA SILVEIRA, 2013), optou-se pela busca de metodologias alternativas para a síntese dos pirazóis desejados.

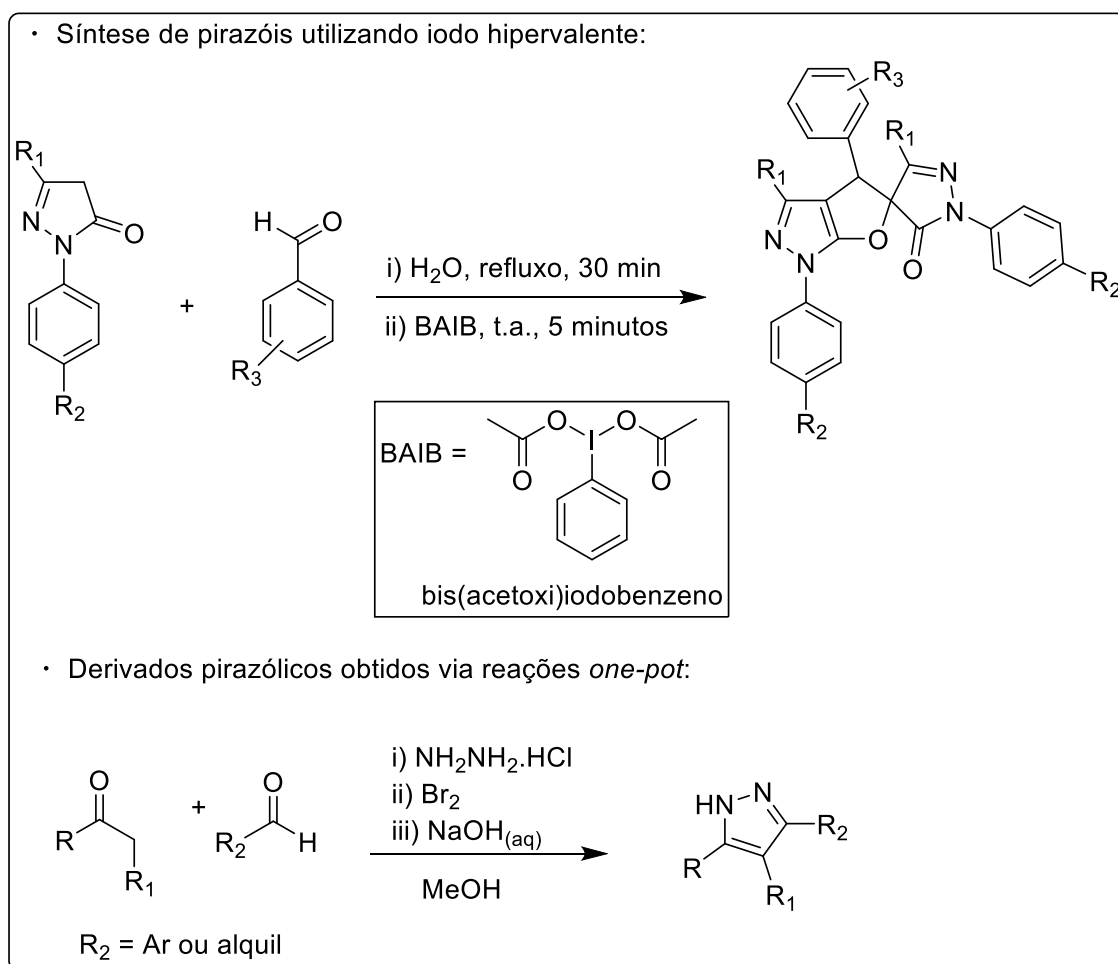
Esquema 3 - Síntese de pirazóis com a utilização de $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ como oxidante.



Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

Mais recentemente, foram desenvolvidas metodologias que visam a utilização de iodo hipervalente (KALE *et al.*, 2018) e a obtenção dos pirazóis com a utilização de metodologias *one-pot* (LELLEK *et al.*, 2018), ou seja, sínteses onde não há o isolamento de intermediários sintéticos, sendo realizada a etapa de purificação apenas quando o composto desejado já está formado no meio reacional, além de visar também reações regioseletivas, ou seja, com a formação de apenas um dos isômeros, o que favoreceria a questão de purificação e rendimento dos compostos almejados (**Esquema 4**).

Esquema 4 - Outras metodologias sintéticas para a obtenção de derivados pirazólicos.



Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

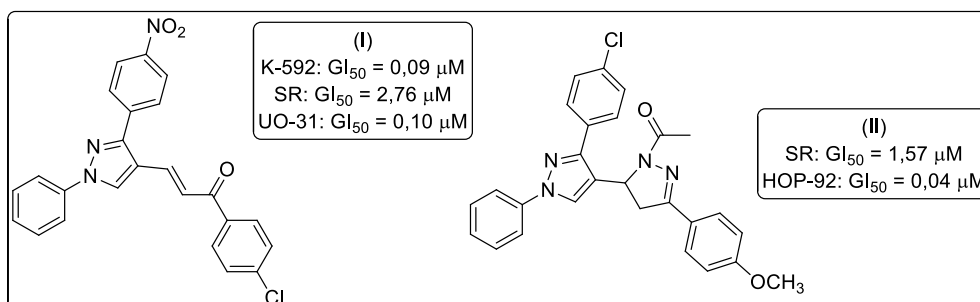
1.3.2 Atividades biológicas

No momento, há um grande interesse na síntese de pirazóis polifuncionalizados devido às suas propriedades farmacológicas. Nos últimos anos, derivados pirazólicos vem recebendo cada vez mais atenção, pois o sistema heterocíclico desses compostos exibe diversas aplicabilidades, como nas áreas de agroquímica, materias e medicinal (DOS SANTOS *et al.*, 2017).

No que concerne a propriedade biológica, a literatura retrata compostos com o núcleo pirazólico exibindo atividades anti-inflamatória (DE OLIVEIRA *et al.*, 2017), analgésica, anticonvulsionante (MANDOUR *et al.*, 2012), antibacteriana (DESAI *et al.*, 2016; DHANAPAL *et al.*, 2016), antifúngica (TEJA *et al.*, 2017; PULLA *et al.*, 2018), anticancerígena (VUJASINOVIC *et al.*, 2012; FAHMY *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2016), inseticida (DENG *et al.*, 2016; DAI *et al.*, 2017), antioxidante (SAYED *et al.*, 2015), antiparasitária (BEKHIT *et al.*, 2015), antiviral (HAVERYLYUK *et al.*, 2016), dentre outras.

No trabalho de INSUASTY e colaboradores (2010) foi reportada a síntese e a avaliação da atividade citotóxica *in vitro* de pirazóis derivados de chalconas (chalconas pirazólicas) e seus derivados 3-aryl-4-(3-aryl-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazóis frente a 60 linhagens de células tumorais humanas. Merecem destaque os compostos (I – II) (Figura 7) que mostraram notável atividade principalmente frente às células relativas à leucemia (K-562 e SR), câncer renal (UO-31) e câncer de pulmão (HOP-92), com valores de GI₅₀ que variaram entre 0,04 e 2,76 µM.

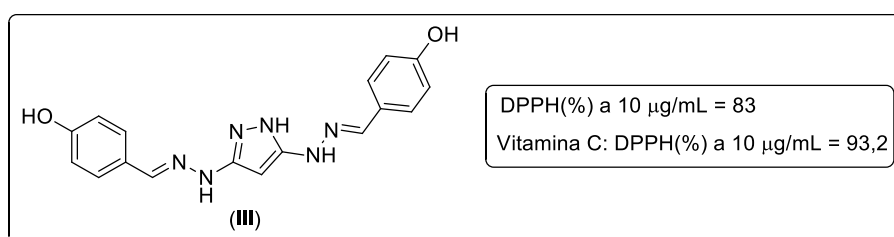
Figura 7 - Pirazóis com potencial atividade citotóxica.



Fonte: Adaptado de INSUASTY *et al.*, 2010.

Em 2011, MUSAD e colaboradores reportaram a síntese e a avaliação das atividades antioxidante e antibacteriana de derivados bis(1,3,4-oxadiazóis), 3,5-bis(pirazóis) e (isoxazóis). Dentre os compostos testados merece destaque o composto (III) (Figura 8) que demonstrou maior atividade antioxidante do que o padrão (Vitamina C: DPPH(%) a 10µg/mL = 93,2).

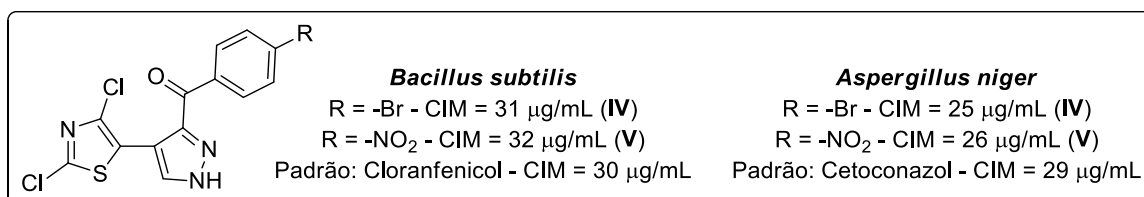
Figura 8 - Pirazol com atividade antioxidante.



Fonte: Adaptado de MUSAD *et al.*, 2011.

BASHA e colaboradores (2015) prepararam uma série de pirazóis e pirróis, que foram testados quanto a sua atividade antibacteriana e antifúngica. Merecem destaque dois pirazóis (IV – V) (Figura 9) que apresentaram significativa ação antimicrobiana frente às linhagens *Aspergillus niger* e *Bacillus subtilis*.

Figura 9 - Pirazóis com potencial ação antimicrobiana.

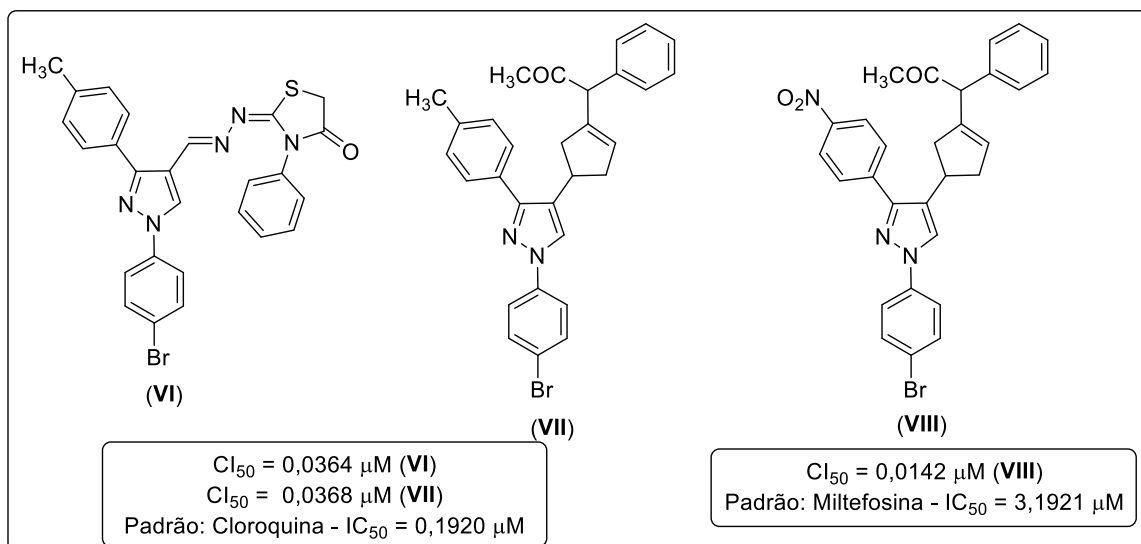


Fonte: Adaptado de BASHA *et al.*, 2015.

Também em 2015, BEKHIT e colaboradores descreveram a síntese de pirazóis e seus bioisómeros e a avaliação de suas atividades como agentes antiparasitários. Todos os compostos foram testados *in vivo* quanto a sua atividade antimalarial contra *Plasmodium berghei* e os compostos mais ativos foram testados quanto a sua atividade *in vitro* contra o *Plasmodium falciparum* resistente à Cloroquinina (RKL9). Além disso, a atividade leishmanicida dos mesmos também foi avaliada frente as formas amastigota e promastigota do protozoário do gênero *Leishmania*. Merecem destaque os compostos (VI – VII) que se mostraram cinco

vezes mais ativos do que a Cloroquina; e o composto **(VIII)**, que apresentou maior atividade dentre os compostos avaliados, sendo 220 vezes mais ativo que a Miltefosina, composto usado como padrão nos testes de Leishmaniose (**Figura 10**).

Figura 10 - Pirazóis que apresentaram atividade antiparasitária.



Fonte: Adaptado de BEKHIT *et al.*, 2015.

A síntese de derivados possuindo o núcleo pirazólico é, portanto, um ramo promissor na química sintética, uma vez que podem servir como um importante bloco construtor no desenvolvimento de novos fármacos no combate a diversas doenças.

2 OBJETIVOS

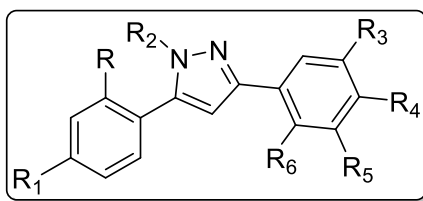
Nessa seção serão apresentados os objetivos almejados no presente trabalho, considerando as informações mencionadas no item supracitado.

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Tendo em vista que pirazóis possuem uma gama de atividades biológicas comprovadas já registradas na literatura, esse trabalho visa a síntese de uma série de derivados pirazólicos com diferentes padrões de substituição (**Figura 11**) com intuito de obter compostos biologicamente ativos, que possam ser usados no tratamento de doenças ou mesmo como direcionamento no *design* de novos compostos com potencial atividade biológica.

Uma vez sintetizados e avaliados quanto às suas potenciais atividades biológicas, espera-se que os resultados permitam estabelecer correlações estrutura-atividade, baseando-se nas diferenças estruturais dos derivados pirazólicos de acordo com os diferentes substituintes presentes nas estruturas dos compostos.

Figura 11 - Estrutura geral de derivados pirazólicos a serem sintetizados nesse trabalho.



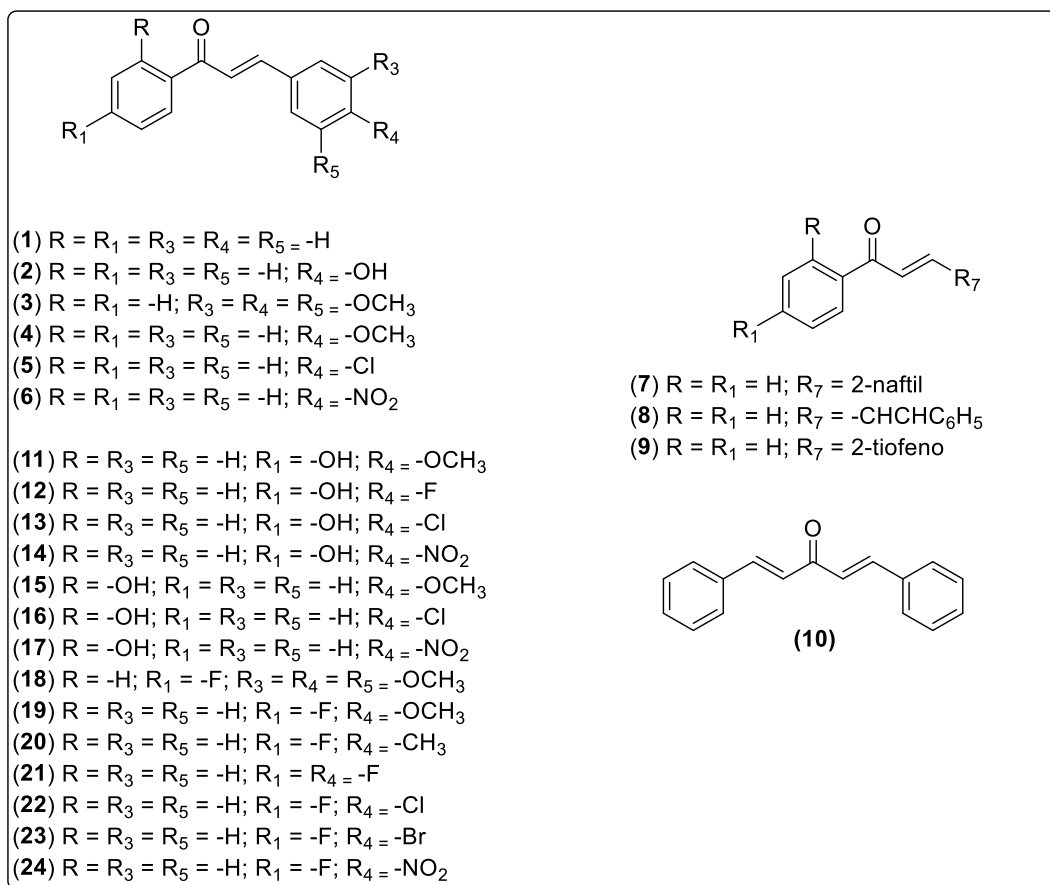
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do trabalho seguem listados abaixo:

- a) sintetizar, purificar e caracterizar chalconas (**Figura 12**) que serão utilizadas como material de partida na síntese dos derivados pirazólicos almejados;

Figura 12 - Proposta de chalconas a serem sintetizadas no presente trabalho.

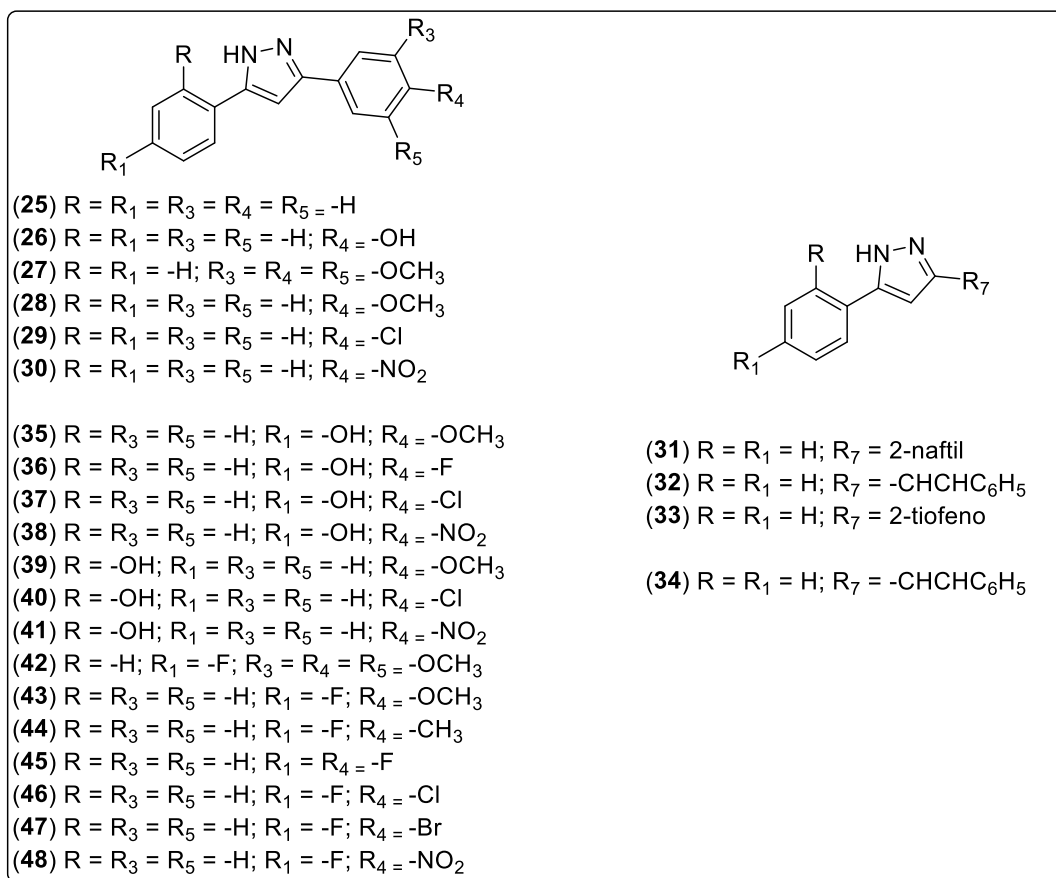


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

- b) sintetizar, purificar e caracterizar pirazóis (**Figura 13**) com diferentes padrões de substituição nos dois anéis aromáticos provenientes de aldeídos aromáticos e acetofenonas;
- c) avaliar o potencial biológico dos pirazóis quanto a sua atividade citotóxica por meio da determinação do Cl_{50} e da viabilidade celular em três linhagens celulares de camundongos, sendo duas tumorais e uma normal:
- testes realizados pela doutoranda no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em colaboração com a Profa. Dra. Heveline Silva;
- d) avaliar a atividade citotóxica dos pirazóis sintetizados frente a duas linhagens celulares humanas, sendo uma normal e uma tumoral, por meio da determinação do Cl_{50} e da viabilidade celular:

- experimentos realizados na Fundação Ezequiel Dias (FUNED), em Belo Horizonte – MG, pela própria discente, sob a supervisão das pesquisadoras Dra. Christiane Contigli e Dra. Luciana Maria Silva;
- e) avaliar a atividade biológica dos pirazóis quanto a seu potencial antibacteriano:
 - testes realizados pela discente no Instituto de Ciências Biológicas da UFJF (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia) sob a supervisão do Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz;
- f) avaliar o potencial biológico dos pirazóis quanto a sua atividade antioxidante:
 - avaliação da ação antioxidante realizada pela discente no Departamento de Química (Instituto de Ciências Exatas) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF);
- g) avaliar a atividade biológica dos derivados pirazólicos frente ao parasita causador da tuberculose:
 - ensaios realizados em parceria com a pesquisadora Maria Cristina Lourenço da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no Rio de Janeiro – RJ;
- h) avaliar o potencial biológico dos compostos sintetizados frente ao parasito causador da esquistossomose:
 - testes realizados em colaboração com o Prof. Dr. Josué de Moraes, da Universidade de Guarulhos (UNG), do Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas, em São Paulo - SP.

Figura 13 - Proposta de pirazóis a serem sintetizados durante o trabalho.

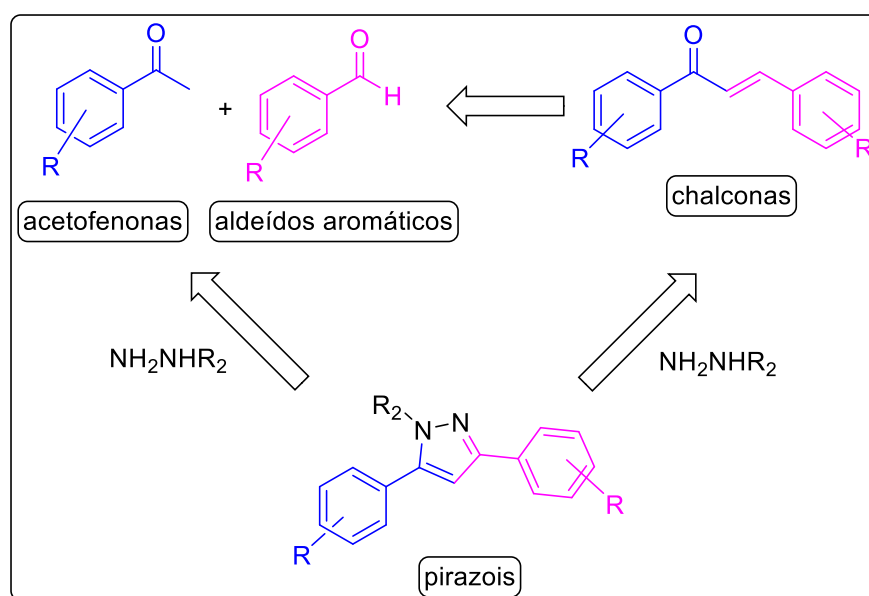


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

3 PLANO DE SÍNTESE

Pela análise retrossintética, os heterociclos pirazólicos poderão ser obtidos pela reação entre diferentes hidrazinas comerciais com chalconas. Por sua vez, as chalconas poderão advir de reações de condensação de Claisen-Schmidt entre diferentes aldeídos aromáticos e acetofenonas, ambos disponíveis comercialmente. Dessa forma, pode-se considerar a retrossíntese apresentada no **Esquema 5** como sendo adequada para o planejamento de obtenção dos compostos em questão.

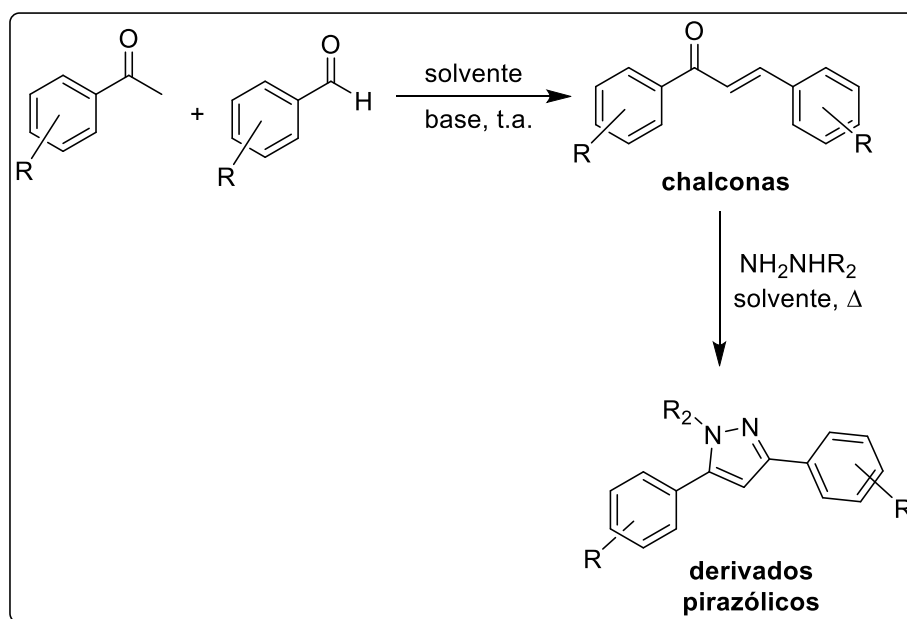
Esquema 5 - Esquema retrossintético para a síntese dos derivados pirazólicos.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Esse trabalho será iniciado pela obtenção das chalconas, que serão sintetizadas pela reação de condensação de Claisen-Schmidt entre diferentes aldeídos aromáticos e acetofenonas, disponíveis comercialmente. Uma vez obtidas, as chalconas serão submetidas à reação com diferentes hidrazinas para assim obter os heterociclos pirazólicos (**Esquema 6**).

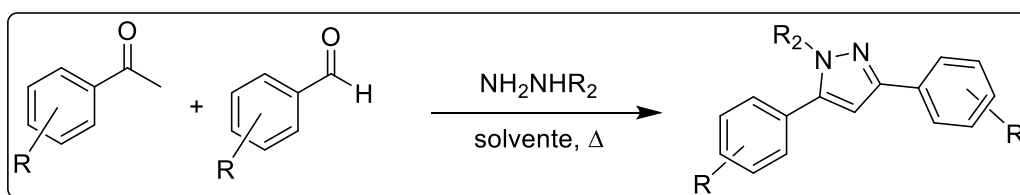
Esquema 6 - Síntese de derivados pirazólicos a partir de aldeídos aromáticos e acetofenonas.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Os heterociclos almeçados também poderão ser sintetizados sem a necessidade de síntese da chalcona intermediária em uma metodologia *one-pot*, ou seja, em uma só etapa, a partir da reação direta com os aldeídos e acetofenonas (**Esquema 7**).

Esquema 7 - Síntese de pirazóis segundo a metodologia *one-pot*.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nessa seção serão expostos e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho em questão.

4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS PROPOSTOS NO TRABALHO

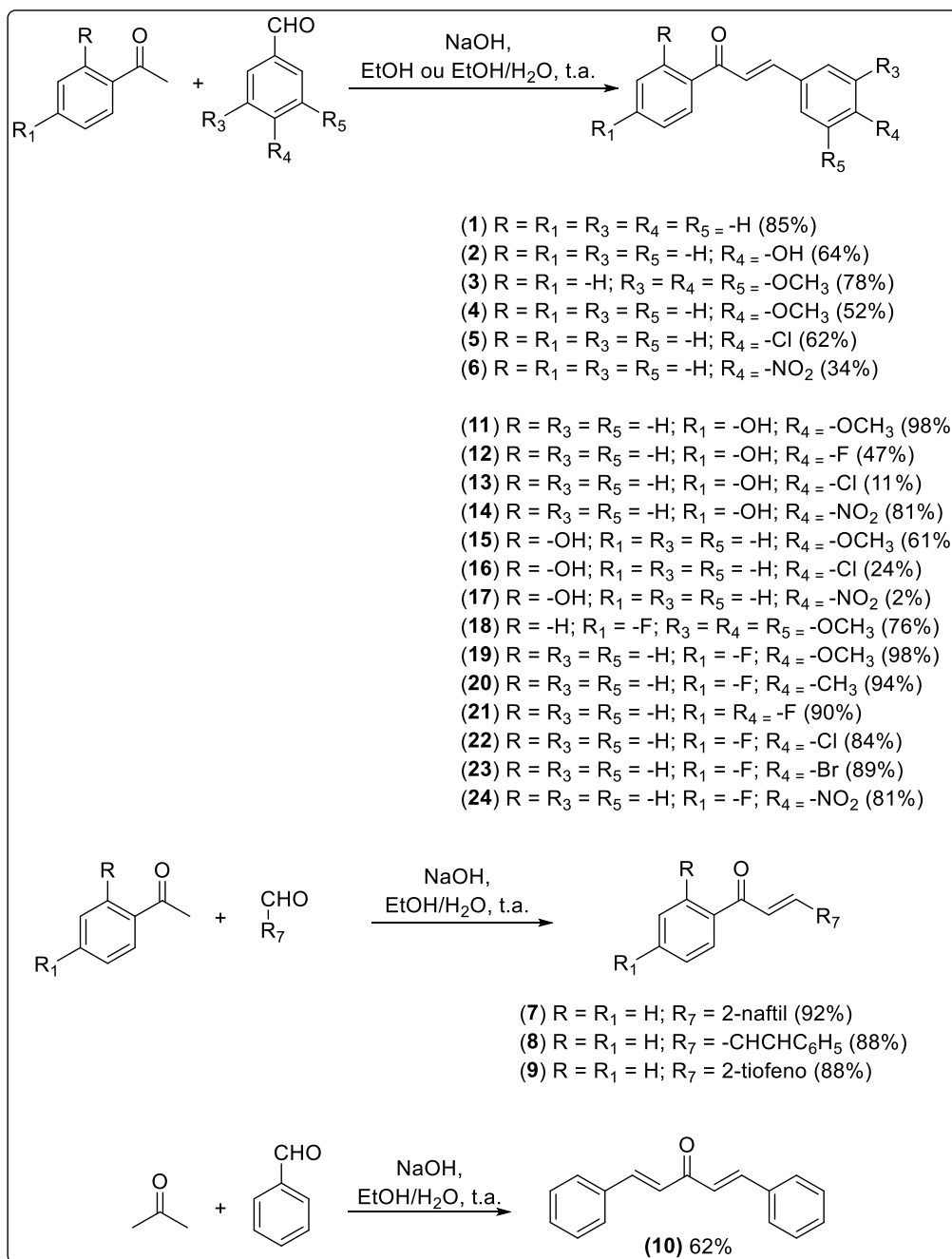
Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Os produtos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna de sílica (CCS) ou recristalização. Os compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , além da utilização de técnicas 2D quando necessário, espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV), análise elementar (CHNS) dos compostos finais e faixa de fusão (FF) para os compostos sólidos.

Devido à semelhança estrutural entre os compostos, serão discutidos em cada etapa apenas os espectros de um dos derivados sintetizados. Para a atribuição dos sinais nos espectros de RMN, por motivos didáticos, utilizaram-se numerações para os átomos de hidrogênio e de carbono que podem não corresponder àquela utilizada na nomenclatura IUPAC.

4.1.1 Síntese e caracterização das chalconas (1-24)

A reação para a síntese das chalconas, precursoras na obtenção dos derivados pirazólicos, procedeu-se como descrito por ZHENG e colaboradores (2011), GOMES e colaboradores em 2014 e MIGUEL em 2016 (**Esquema 8**).

Esquema 8 - Síntese das chalconas (1-24)



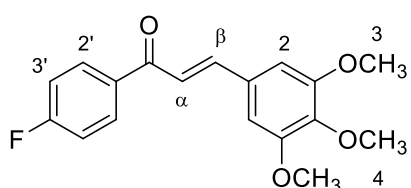
Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

As chalconas (1-9 e 11-24) foram sintetizadas a partir da reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt entre aldeídos aromáticos e acetofenonas disponíveis comercialmente, sob condições básicas, à temperatura ambiente e utilizando etanol ou etanol/água como solvente. Para a síntese de dibenzalacetona **10**, a condição reacional foi similar, porém usando acetona e benzaldeído como materiais de partida. As chalconas foram obtidas em forma de sólidos com

rendimentos que variaram de moderados a altos, com exceção dos derivados **6**, **13**, **16** e **17**, que foram obtidos com rendimentos de 34, 11, 24 e 2%, respectivamente, após purificação por recristalização com etanol, metanol ou hexano/acetato de etila.

Uma vez que as chalconas são amplamente conhecidas na literatura, tanto acerca de sua síntese quanto de sua gama de atividades biológicas, a fim de comprovar a formação das mesmas, a seguir serão discutidos apenas os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C da chalcona **18**.

(18)



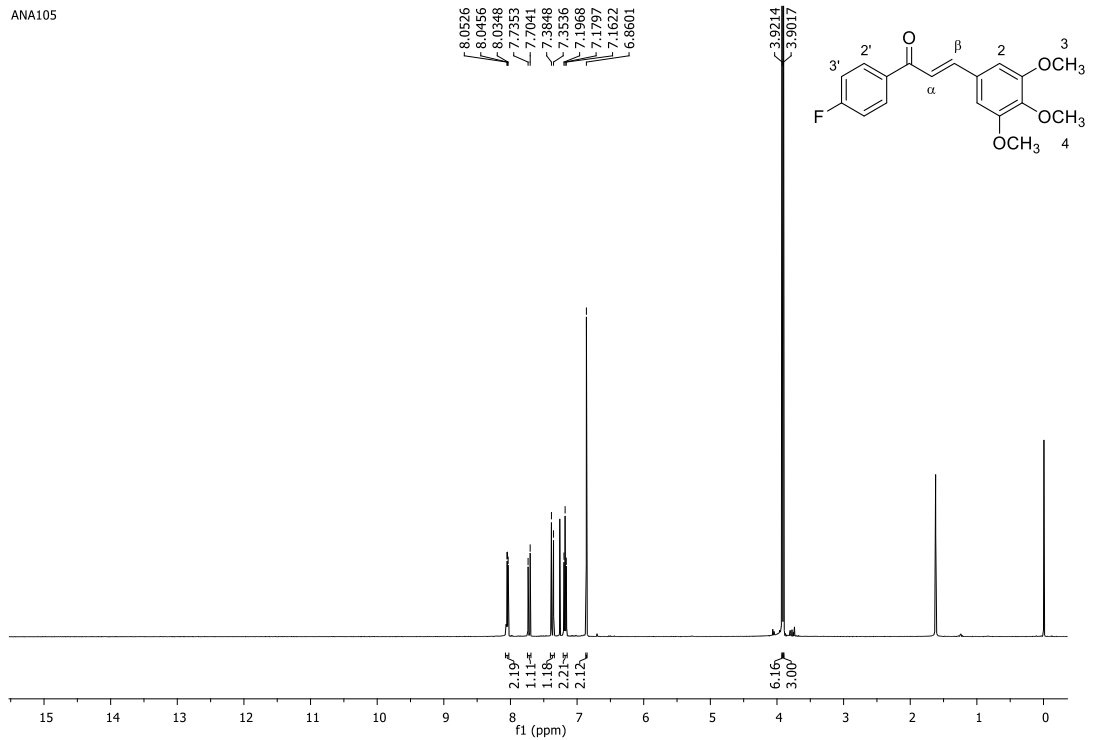
Nome IUPAC: (*E*)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona

Estado físico: Sólido amarelo

Rendimento: 76%

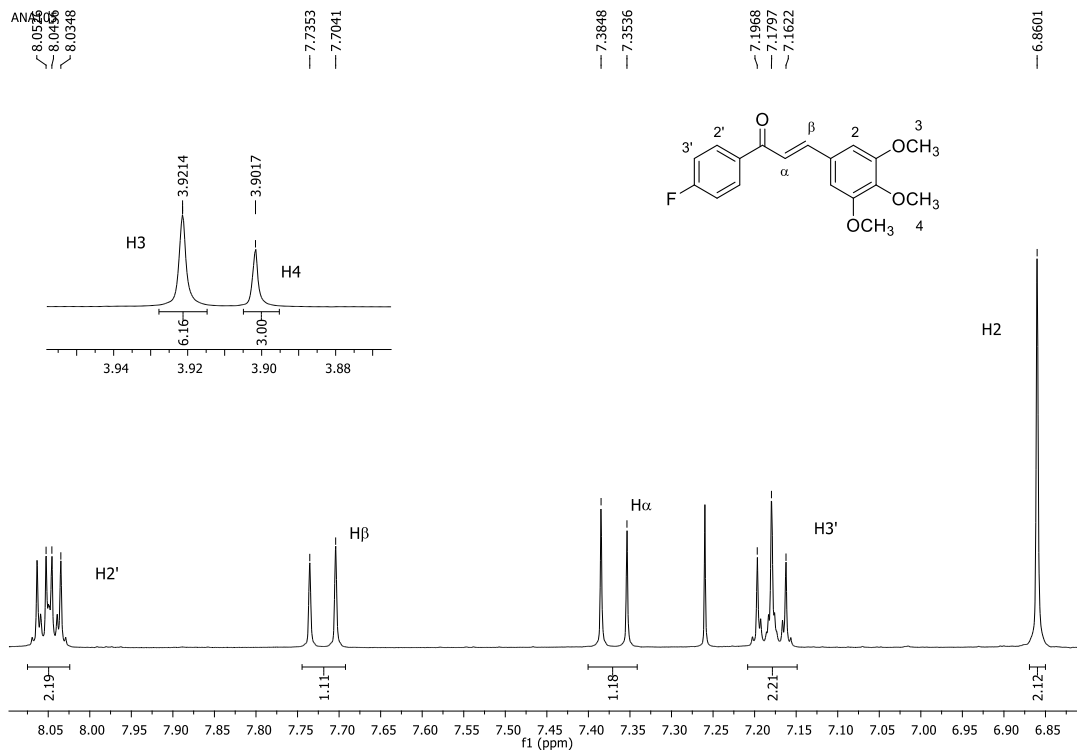
Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figura 14** e **15**) pode-se observar um multipeto entre δ 8,05-8,03 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2'; um dupeto centrado em δ 7,71 (1H) com constante de acoplamento $J_{\beta,\alpha} = 15,6$ Hz, referente ao hidrogênio olefínico β . O valor encontrado para a constante de acoplamento entre os hidrogênios olefínicos comprova a configuração *E* para as chalconas sintetizadas, cujo valor típico descrito pela literatura é de 16,0 Hz (Silverstein, 2005). Observa-se também no espectro um dupeto centrado em δ 7,36 (1H) com constante de acoplamento $J_{\alpha,\beta} = 15,6$ Hz, referente ao hidrogênio olefínico α ; um multipeto entre δ 7,19-7,16 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H3'; um simpleto em δ 6,86 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2; um simpleto em δ 3,92 (6H) referente aos hidrogênios metoxílicos H3 e um simpleto em δ 3,90 (3H) referente aos hidrogênios metoxílicos H4.

Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da chalcona **18**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 15 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da chalcona **18**.

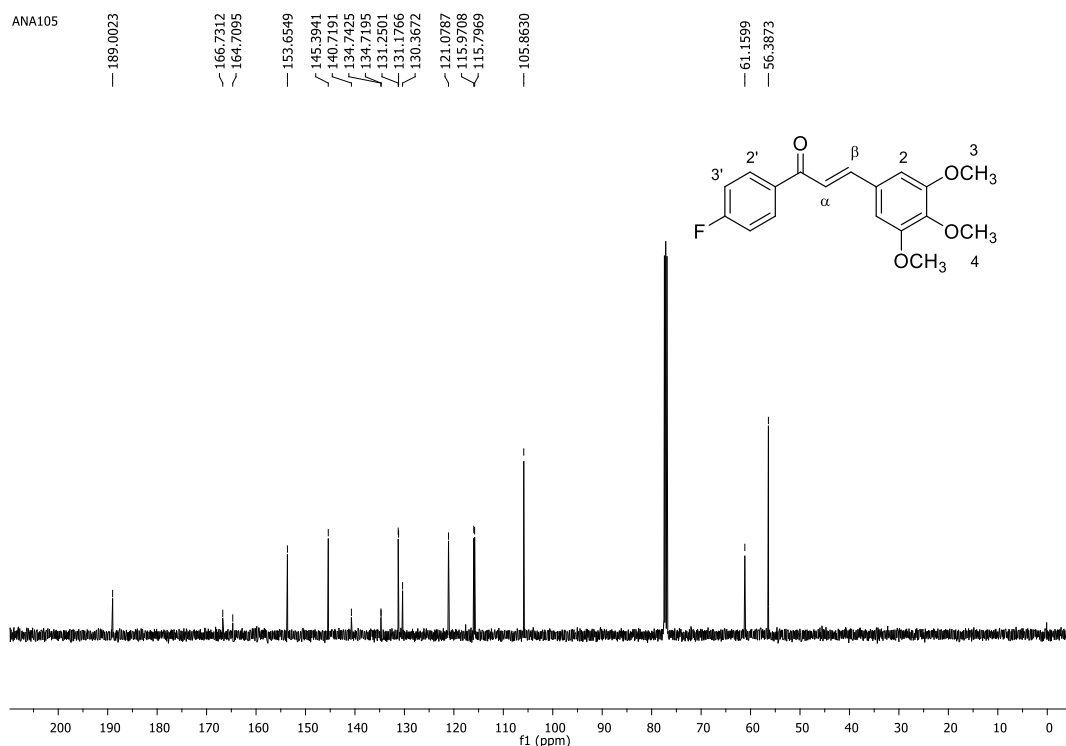


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

O acoplamento heteronuclear C-F evidencia a presença de um átomo de flúor na chalcona **18**. Uma vez que ^{19}F apresenta spin $\frac{1}{2}$, esse átomo é ativo no RMN e, portanto, capaz de acoplar com outros núcleos de spin $\frac{1}{2}$ também ativos no RMN, como é o caso do ^1H e ^{13}C . Sendo assim, os acoplamentos H-F e C-F seguem a mesma regra de multiplicidade seguida pelos outros núcleos com o mesmo número de spin, ou seja, $n+1$, sendo n número de núcleos ligados ao átomo em questão (Silverstein, 2005; Pavia *et al.*, 2009). Desse modo, esse fato pode ser observado no espectro de RMN de ^1H , mas fica explícito no espectro de RMN de ^{13}C do composto **18**, onde são observados dupletos nos sinais referentes aos carbonos próximos ao átomo de flúor presente na molécula, com constantes de acoplamento características.

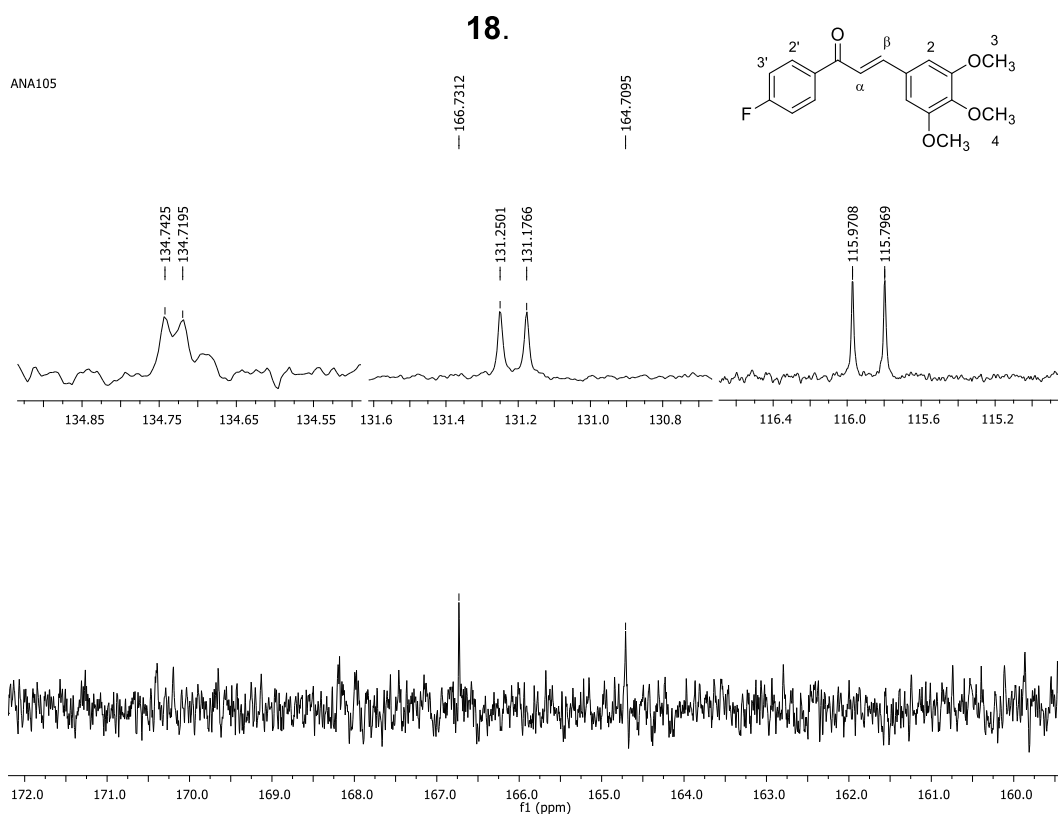
Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 16 e 17**) pode-se observar um sinal em δ 189,0 referente ao carbono carbonílico; um duplete centrado em δ 165,7 com constante de acoplamento $^1J = 253,2$ Hz referente ao carbono ligado diretamente ao átomo de flúor; um sinal em δ 153,6 referente aos carbonos ligados diretamente aos grupos metoxi 3; em δ 145,3 é observado um sinal referente ao carbono β à carbonila; em δ 140,7 pode ser observado um sinal referente ao carbono não hidrogenado ligado ao carbono β ; observa-se um duplete centrado em δ 134,7 com constante de acoplamento $^4J = 2,9$ Hz referente ao carbono não hidrogenado ligado à carbonila; um duplete centrado em δ 131,1 com constante de acoplamento $^3J = 9,2$ Hz, referente aos carbonos 2'; um sinal em δ 130,3 referente ao carbono ligado diretamente ao carbono metoxílico 4; um sinal em δ 121,0 referente ao carbono α ; um duplete centrado em δ 115,8 com constante de acoplamento $^2J = 21,8$ Hz, referente aos carbonos aromáticos 3'. Observam-se também em δ 131,1 um sinal referente aos carbonos aromáticos 2; em δ 61,2 um sinal referente ao carbono metoxílico 4; e, por fim, em δ 56,3 um sinal referente aos carbonos dos grupos metoxi 3.

Figura 16 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da chalcona **18**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 17 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da chalcona

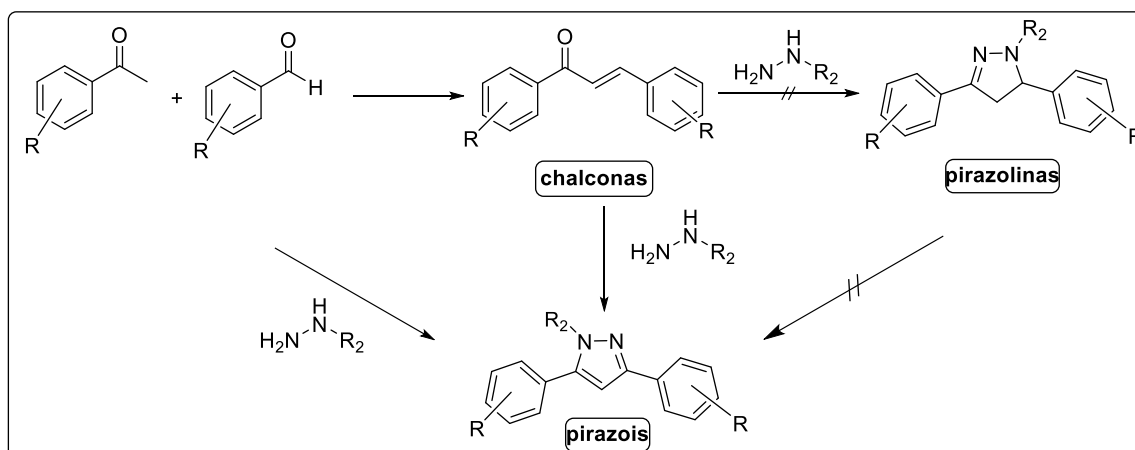


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.1.2 Síntese e caracterização dos pirazóis a partir das chalconas (25-48)

Como mencionado anteriormente, existem diversas metodologias sintéticas que podem envolver a utilização de sais inorgânicos, diferentes tipos de catalisadores e ainda com ou sem a necessidade de isolamento e purificação dos intermediários sintéticos. Sendo assim, durante a pesquisa na literatura, foram selecionadas duas metodologias de síntese para derivados pirazólicos que tinham como material de partida as chalconas, sem a necessidade de isolamento dos intermediários pirazolínicos nos processos (ZHANG *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2016). Considerando que os compostos finais desejados seriam obtidos em apenas duas etapas sintéticas e que, com isso, menos etapas de purificação seriam necessárias, optou-se pela aplicação dessas metodologias ao invés de uma que necessitasse da obtenção de intermediários sintéticos (**Esquema 9**). Além disso, optou-se também pela seleção de duas metodologias nas quais não seria necessária a síntese do outro intermediário, de modo que o pirazol fosse obtido em apenas uma etapa (**Esquema 9**), evitando dessa forma mais etapas de purificação.

Esquema 9 - Esquema geral do planejamento de síntese dos derivados pirazólicos.



Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

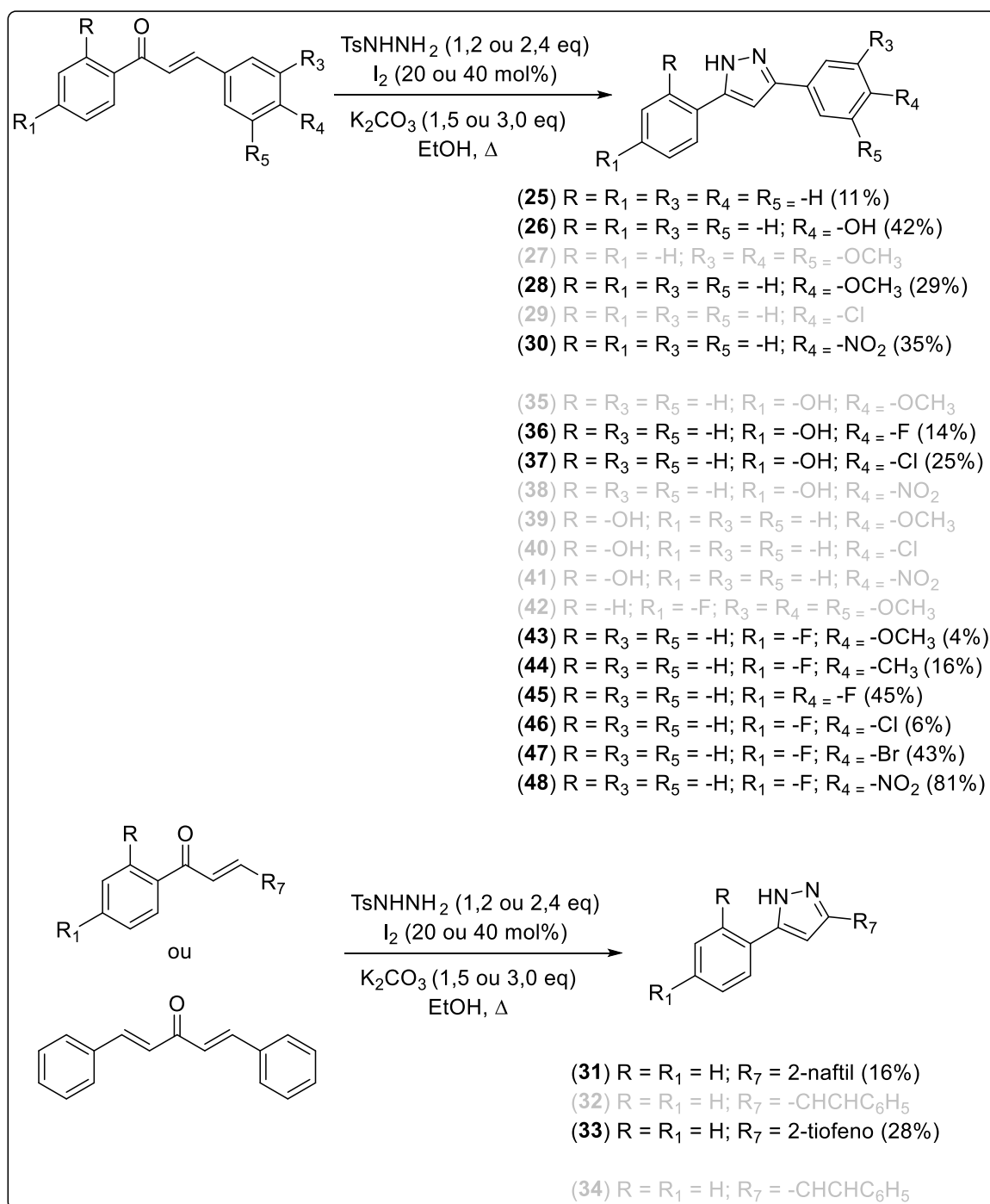
Em resumo, utilizou-se nesse trabalho quatro diferentes metodologias, que serão discutidas com mais detalhes posteriormente, para a síntese dos derivados pirazólicos planejados, a saber:

- Metodologia descrita por ZHANG e colaboradores (2016): Inicialmente foram obtidas previamente diferentes chalconas que em seguida foram submetidas

- a reação com *p*-toluenosulfonilhidrazida (TsNHNH₂) com a utilização de iodo como catalisador (2 mol%), carbonato de potássio (K₂CO₃) como base e etanol como solvente;
- b) Metodologia descrita por ZHANG e colaboradores (2014): Diferentes chalconas previamente obtidas foram submetidas a reação com cloridrato de hidrazina e iodo, utilizando etanol como solvente;
- c) Metodologia *one-pot* descrita por AEGURLA e PEDDINT (2017): Nessa metodologia os pirazóis seriam obtidos em uma única etapa a partir da reação de 1,0 mmol de diferentes aldeídos com solução de hidrazina 80%, seguido da adição de 0,5 mmol de diferentes acetofenonas e 1,2 mmol de iodo em EtOH como solvente, sendo todos os reagentes disponíveis comercialmente;
- d) Metodologia *one-pot* descrita por TANG & ZHANG (2013): Nessa metodologia utilizou-se diretamente o cinamaldeído, disponível comercialmente, para a reação com TsNHNH₂ com acetonitrila como solvente, seguida de aumento da temperatura e adição de base forte (NaOH), para a obtenção dos pirazóis desejados.

A síntese dos pirazóis foi realizada, primeiramente, como descrito por ZHANG e colaboradores (2016), na qual as chalconas previamente obtidas foram submetidas a reação com *p*-toluenosulfonilhidrazida (TsNHNH₂) com a utilização de iodo como catalisador (20 mol%), carbonato de potássio (K₂CO₃) como base e etanol (EtOH) como solvente (**Esquema 10**).

Esquema 10 - Derivados pirazólicos sintetizados utilizando a metodologia sintética descrita por ZHANG e colaboradores (2016).



Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

Inicialmente foram feitas tentativas para a preparação dos derivados pirazólicos propostos a partir da reação entre 0,5 mmol da respectiva chalcona, 0,6 mmol de TsNHNH_2 , 20 mol% de I_2 , 0,75 mmol de K_2CO_3 e 2,0 mL de EtOH como solvente. A mistura ficou sob refluxo e agitação magnética por 2 horas e após esse

tempo, foi observado por CCD, a formação de muitos subprodutos. Foram feitas tentativas de purificação por cromatografia em coluna de sílica, utilizando hexano e acetato de etila ou diclorometano como eluente. Porém, em nenhuma das tentativas pôde-se isolar os pirazóis desejados. Foram realizadas novas tentativas de preparação alterando-se o solvente de modo que a temperatura reacional pudesse ser elevada, porém nenhuma alteração foi observada, via CCD, quando comparada às condições anteriores.

Partindo-se dessas informações, as reações foram repetidas, deixando-as sob refluxo de etanol por mais tempo a fim de favorecer a formação do produto desejado. Após 18 horas de reação, realizou-se inúmeras extrações utilizando acetato de etila e solução 10% de tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) a fim de retirar o iodo do meio reacional, assim como o excesso de K_2CO_3 . Após análise por CCD da fase orgânica verificou-se ainda muitos subprodutos. A fase orgânica foi concentrada e foram feitas várias tentativas de purificação por CCS usando diferentes sistemas de eluentes (hexano/acetato; DCM), porém nenhuma das tentativas levou à obtenção dos pirazóis desejados.

Como a cromatografia em coluna de sílica não se mostrou eficiente na purificação dos pirazóis, tentou-se sua purificação através da realização de CCD preparativa, utilizando DCM como eluente, porém tal técnica também não se mostrou eficiente na purificação dos compostos, levando a decomposição da mistura reacional. Por outro lado, alguns pirazóis puros foram isolados após precipitação utilizando um único solvente ou uma mistura de solventes (DCM, DCM/hexano, hexano ou éter de petróleo) porém, em sua maioria, em baixos rendimentos (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Condições reacionais das tentativas de síntese dos derivados pirazólicos.

Entrada	Solvente	T / °C	Tempo	Purificação	Rendimento
1	EtOH	75	2 horas	CCS – Hex/AcOEt	-
2	EtOH	75	2 horas	CCS – DCM	-
3	DMSO	110	2 horas	CCS – DCM	-
4	DMSO	110	2 horas	CCS – Hex/AcOEt	-
5	EtOH	75	18 horas	CCS – Hex/AcOEt	-
6	DMSO	110	18 horas	CCS – Hex/AcOEt	-
7	EtOH	75	18 horas	CCS – DCM	-
8	DMSO	110	18 horas	CCS – DCM	-
9	EtOH	75	18 horas	CCD preparativa	-
10	EtOH	75	18 horas	Cristalização/Recristalização	4 – 81%

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A partir dessas condições reacionais foram obtidos então os pirazóis **28**, **30**, **43**, **44**, **46** e **48** mostrados no **Quadro 1**.

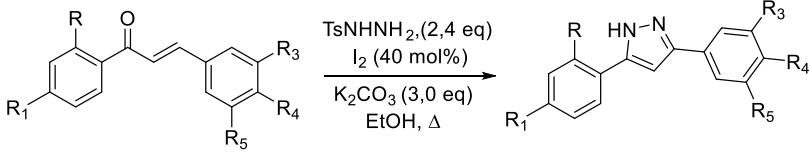
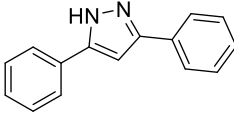
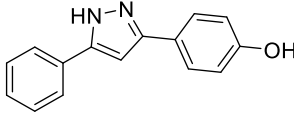
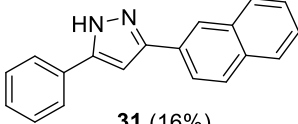
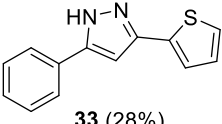
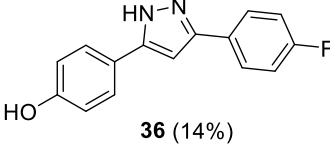
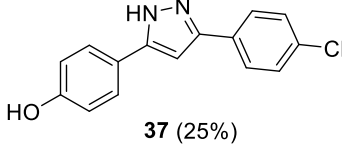
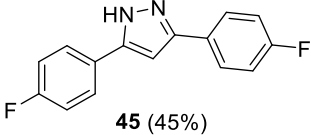
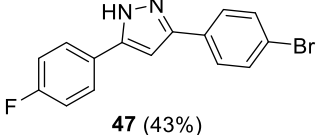
Quadro 1 - Pirazóis sintetizados a partir da metodologia descrita por ZHANG e colaboradores (2016).

Compostos (rendimento %)	
<p>28 (29%)</p>	<p>30 (35%)</p>
<p>43 (4%)</p>	<p>44 (16%)</p>
<p>46 (6%)</p>	<p>48 (81%)</p>

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Tentou-se ainda a síntese dos derivados que não foram obtidos nas condições anteriormente discutidas aumentando as quantidades de TsNHNH_2 , K_2CO_3 e do catalisador I_2 . As reações foram mantidas sob refluxo de etanol e agitação magnética por cerca de 18 horas. Como foi verificado anteriormente que purificações utilizando técnicas cromatográficas não foram bem sucedidas, tentou-se apenas a precipitação dos compostos utilizando os solventes utilizados na condição anterior. Dessa forma, foi possível a obtenção dos pirazóis **25**, **31**, **33**, **36**, **37**, **45** e **47** com rendimentos que variaram de 11 à 45%, como é mostrado no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Derivados pirazólicos sintetizados a partir da modificação da metodologia de ZHANG e colaboradores (2016).

	
Compostos (rendimento %)	
 <p>25 (11%)</p>	 <p>26 (42%)</p>
 <p>31 (16%)</p>	 <p>33 (28%)</p>
 <p>36 (14%)</p>	 <p>37 (25%)</p>
 <p>45 (45%)</p>	 <p>47 (43%)</p>

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

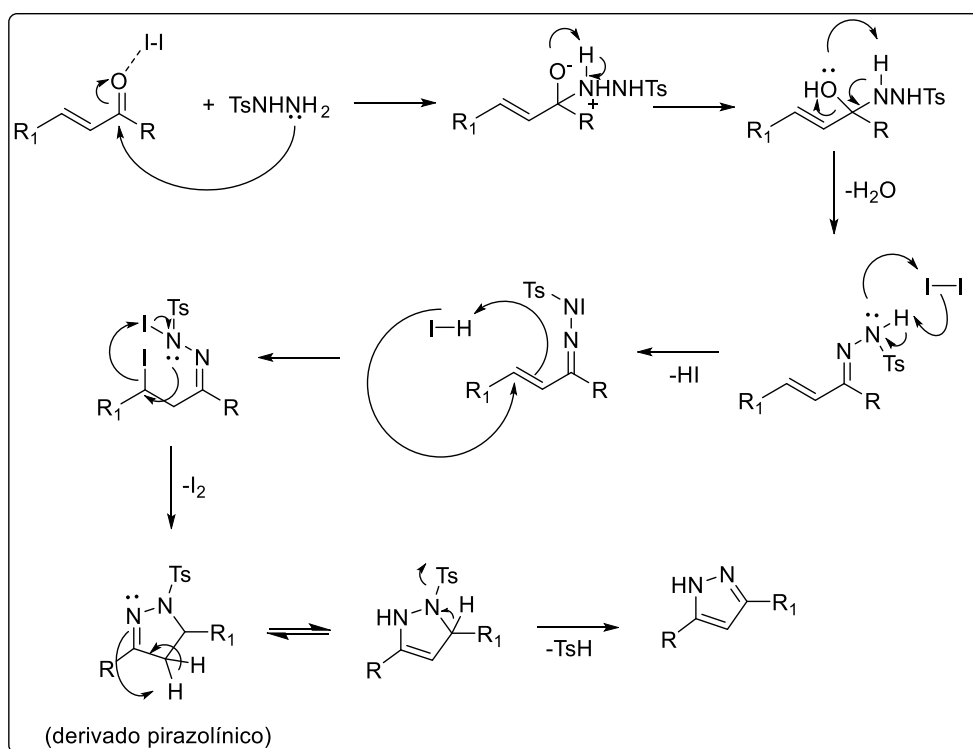
Objetivando-se melhorar o rendimento da reação, realizou-se ainda a tentativa de síntese do derivado **31** utilizando atmosfera de nitrogênio ou em forno micro-ondas, sob as condições de potência de 50 W, agitação média e refluxo de

etanol, porém o mesmo padrão de CCD foi observado nos cinco intervalos de tempo (5-40 minutos) utilizados.

Sendo assim, foram obtidos catorze derivados pirazólicos usando a metodologia descrita por ZHANG e colaboradores (2016), modificando-se em alguns casos o tempo de reação e proporção dos reagentes, assim como o método de purificação.

Acredita-se que o mecanismo da reação para a formação dos derivados pirazólicos (**Esquema 11**) seja iniciado pelo ataque do par de elétrons do nitrogênio N1 da hidrazina na TsNHNH₂, seguido de prototropismo para subsequente eliminação de uma molécula de água e formação de um intermediário hidrazona. Com a presença de iodo no meio reacional, há a formação de uma ligação N-I na presença de K₂CO₃ seguido da adição de HI na ligação olefínica. Posteriormente, ocorre então uma ciclização intramolecular com a regeneração do catalisador para a formação do intermediário pirazolínico que, sob a presença de K₂CO₃, libera hidrossulfonilbenzeno (TsH), levando a formação dos pirazóis desejados (ZHANG *et al.*, 2016).

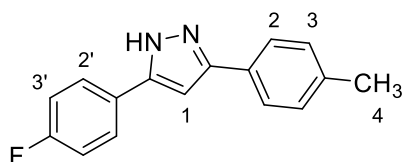
Esquema 11 - Mecanismo proposto por ZHANG e colaboradores (2016) para a obtenção de derivados pirazólicos.



Fonte: Adaptado de ZHANG *et al.*, 2016.

Devido à similaridade estrutural dos compostos, serão discutidos apenas os espectros de infravermelho (IV) e de RMN do pirazol **44**.

(44)



Nome IUPAC: 5-(4-fluorfenil)-3-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol

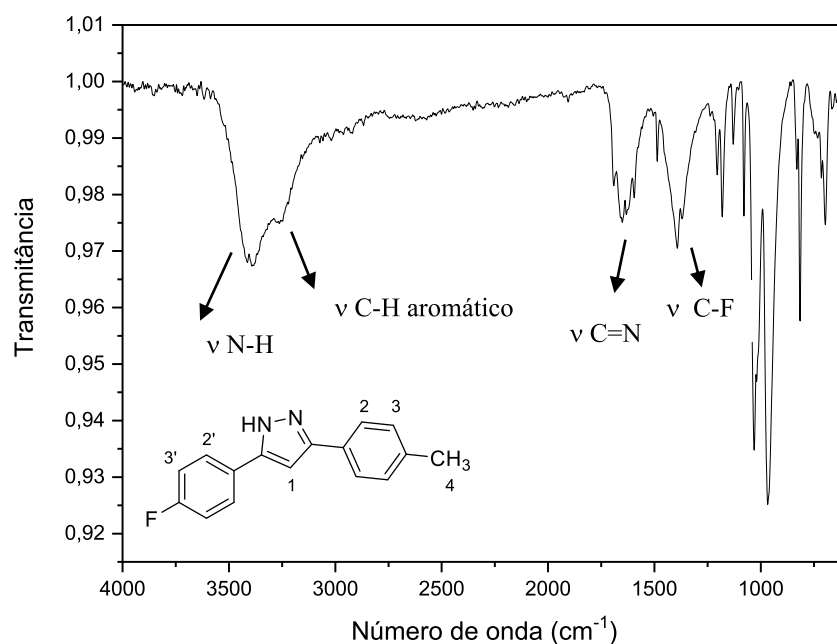
Estado físico: Sólido branco

F.F.: decompõe em 302 °C (experimental)

Rendimento: 16%

No espectro de IV (**Figura 18**), observam-se bandas de absorção em 3391 cm^{-1} referente ao estiramento N-H do pirazol; em 3244 cm^{-1} referente à estiramento das ligações C-H do anel aromático; em 1641 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel pirazólico e em 1384 cm^{-1} referente a deformação C-F.

Figura 18 - Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do pirazol **44**.



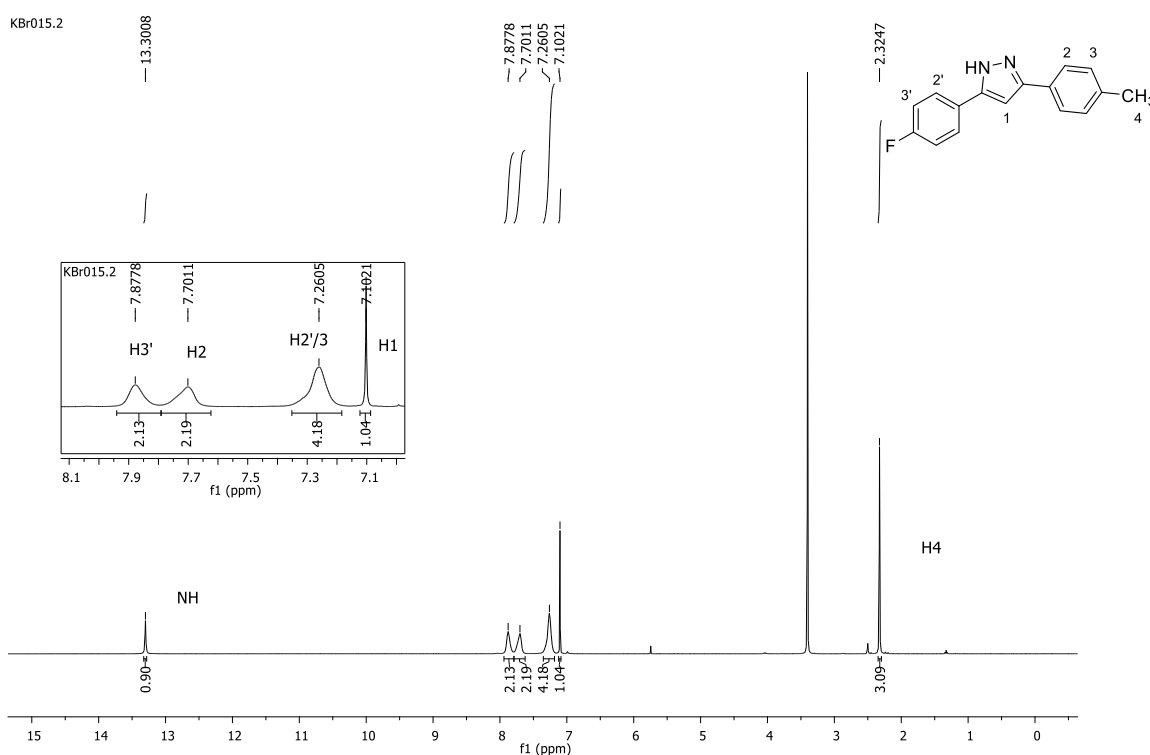
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 500 MHz) (**Figura 19**) observa-se um simpleto em 13,30 ppm (1H) referente ao hidrogênio do NH; um sinal largo em δ 7,87 (2H) referentes aos hidrogênios aromáticos H2'; um sinal largo com

deslocamento químico em δ 7,70 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2; um sinal largo em δ 7,26 (4H) referente aos hidrogênios aromáticos H3' e H3; um simpleto em 7,10 ppm (1H) referente ao hidrogênio H1; e um simpleto com deslocamento químico em δ 2,32 (3H) referente aos hidrogênios metílicos H4.

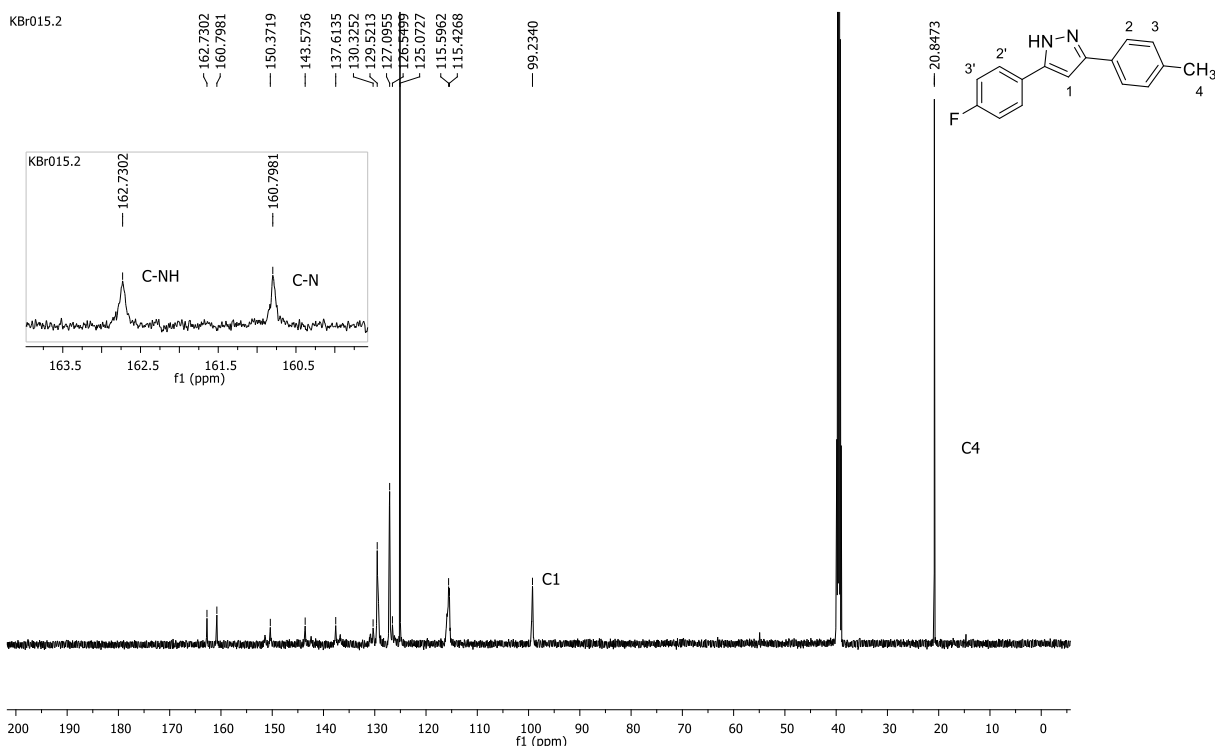
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) (**Figura 20**) observa-se um sinal referente ao carbono metínico em δ 99,2, característico do anel pirazólico. Além disso, observam-se sinais entre δ 162,7 e 115,4 referentes aos carbonos aromáticos; e um sinal em δ 20,8, referente ao carbono metílico C4.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do pirazol **44**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

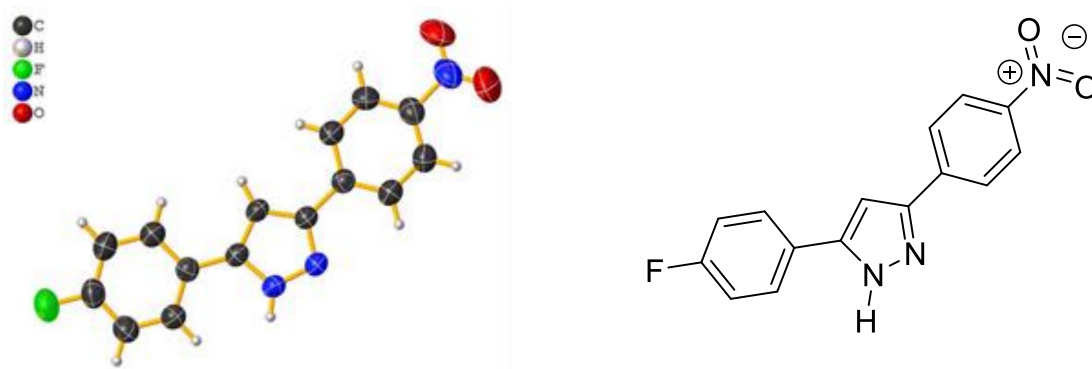
Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do pirazol **44**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Foi possível a realização de estudos cristalográficos a partir de cristais do composto **48** possíveis de serem difratados (**Figura 21**). Os monocristais foram obtidos a partir da solubilização do composto em etanol à quente e, após ser filtrada, a solução foi deixada em repouso à temperatura ambiente até a formação dos mesmos. A estrutura cristalina obtida confirma a formação do isômero pirazólico baseado no mecanismo de reação proposto por ZHANG e colaboradores (2016).

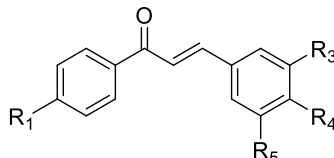
Figura 21 - Representação estrutural do pirazol **48**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Estudos teóricos (DFT – *Density Functional Theory*) realizados em colaboração com o Prof. Dr. Clebio Soares N. Junior da Universidade Federal de São João del-Rei, foram realizados a fim de analisar a energia livre de Gibbs dos produtos (ΔG) e o gap de energia entre os orbitais de fronteira HOMO-LUMO dos reagentes (ΔE) na metodologia sintética utilizada. Em nível molecular, os resultados obtidos corroboraram com os resultados obtidos experimentalmente, indicando que a natureza dos substituintes dos anéis aromáticos, doadores ou retiradores de elétrons, parecem ter influência na reatividade dos materiais de partida assim como na formação dos produtos. Em linhas gerais (**Tabela 2**), chalconas com substituintes retiradores de elétrons possuem menores valores de ΔE e, portanto, são mais reativas quando comparadas com as chalconas que possuem substituintes doadores de elétrons, que apresentam maiores valores de ΔE . Além disso, pirazóis com substituintes retiradores de elétrons (menores ΔG) em sua estrutura podem ser obtidos em rendimentos que variam de moderados a bons, levando a inferir que esses substituintes estabilizam a formação dos derivados desejados, enquanto derivados pirazólicos com substituintes doadores de elétrons (maiores ΔG) não podem ser obtidos ou são obtidos em baixos rendimentos, inferindo-se que esses substituintes desestabilizam a formação dos produtos pela perspectiva termodinâmica (ENES *et al.*, 2020).

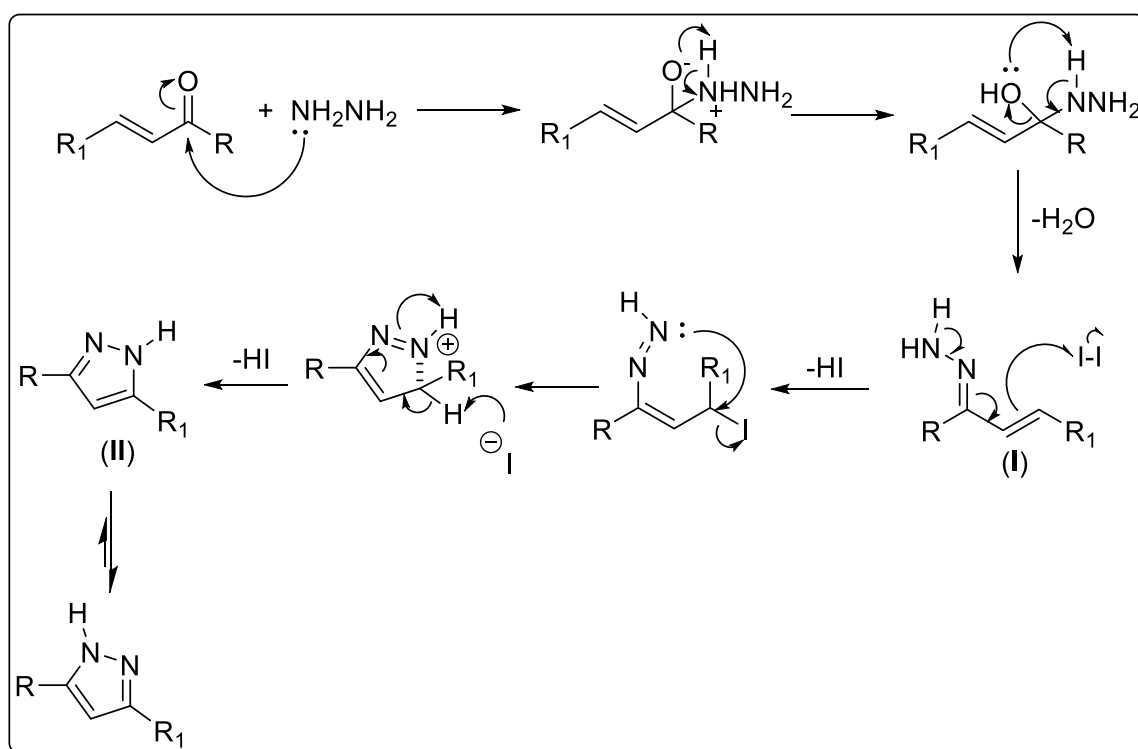
Tabela 2 - Valores de ΔG e ΔE para chalconas e pirazóis analisados.

Chalcona	ΔE (eV)		Pirazol	ΔG (kcal.mol ⁻¹)
1	5,1	(1)/(25) R ₁ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = -H (11%) (3)/(27) R ₁ = -H; R ₃ = R ₄ = R ₅ = -OCH ₃ (6)/(30) R ₁ = R ₃ = R ₅ = -H; R ₄ = -NO ₂ (35%) (20)/(44) R ₃ = R ₅ = -H; R ₁ = -F; R ₄ = -CH ₃ (16%) (21)/(45) R ₃ = R ₅ = -H; R ₁ = R ₄ = -F (45%) (22)/(46) R ₃ = R ₅ = -H; R ₁ = -F; R ₄ = -Cl (6%) (24)/(48) R ₃ = R ₅ = -H; R ₁ = -F; R ₄ = -NO ₂ (81%)	25	-2,1
3	6,5		27	4,5
6	4,0		30	-6,1
20	4,5		44	-3,5
21	3,5		45	-7,8
22	4,2		46	-2,4
24	2,1		48	-15,8

Fonte: Adaptado de ENES *et al.*, 2020.

ZHANG e colaboradores descreveram em 2014, a obtenção de pirazóis a partir da reação de chalconas e cloridrato de hidrazina. Segundo os autores, acredita-se que o mecanismo para essa reação (**Esquema 12**) seja iniciado pela iodação oxidativa da hidrazona formada a partir da condensação da chalcona com a hidrazina, gerando o intermediário (I). Após a perda de HI, a espécie formada sofre ciclização intramolecular, onde uma nova ligação C-N é formada e após desprotonação, forma-se o derivado pirazólico (II) (ZHANG *et al.*, 2014).

Esquema 12 - Mecanismo proposto por ZHANG e colaboradores (2014) para a obtenção de derivados pirazólicos.



Fonte: Adaptado de ZHANG *et al.*, 2014.

Com o objetivo de se comparar os rendimentos das reações optou-se por realizar a síntese dos pirazóis **37a**, **44a** e **47a** a partir da metodologia descrita por ZHANG e colaboradores em 2014. Dessa forma, 0,5 mmol das respectivas chalconas foram reagidas com 1,0 mmol de cloridrato de hidrazina e 1,0 mmol de iodo utilizando 10 mL de EtOH como solvente. Inicialmente, a reação foi deixada sob agitação magnética e refluxo durante 1 hora. Após esse tempo, foi observado, via CCD, a formação de muitos subprodutos, assim como na metodologia descrita por ZHANG em 2016. Tentou-se purificar os compostos por CCS conforme descrito

pelos autores, usando hexano e acetato de etila como eluente. Porém, em nenhuma das tentativas foi possível isolar os pirazóis desejados. Repetiu-se as reações utilizando atmosfera de nitrogênio, porém não foi observada diferença na evolução da reação durante o acompanhamento das mesmas via CCD. Tentou-se a mudança do solvente de modo que a temperatura reacional pudesse ser elevada (DMSO – temperatura: 110 °C), mas não foi observada, por CCD, nenhuma mudança em relação a formação do composto desejado. As reações foram então repetidas, deixando-as sob refluxo de etanol por aproximadamente 18 horas a fim de favorecer a formação do produto desejado. Dessa forma, o pirazol **44a** foi obtido com 20% de rendimento após purificação por CCS utilizando DCM como eluente. Já os pirazóis **37a** e **47a** foram obtidos com 30% e 28% de rendimento, respectivamente, após precipitação utilizando DCM como solvente (**Quadro 3**).

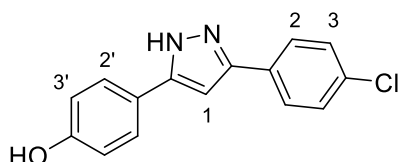
Quadro 3 - Comparação entre metodologias sintéticas para obtenção de derivados pirazólicos.

Rendimento	Produto	Rendimento
28%	 37a	25%
20%	 44a	16%
30%	 47a	43%

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A seguir, serão discutidos os espectros de infravermelho (IV) e de RMN do composto **37a**.

(**37a**)



Nome IUPAC: 3-(4-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-
1*H*-pirazol

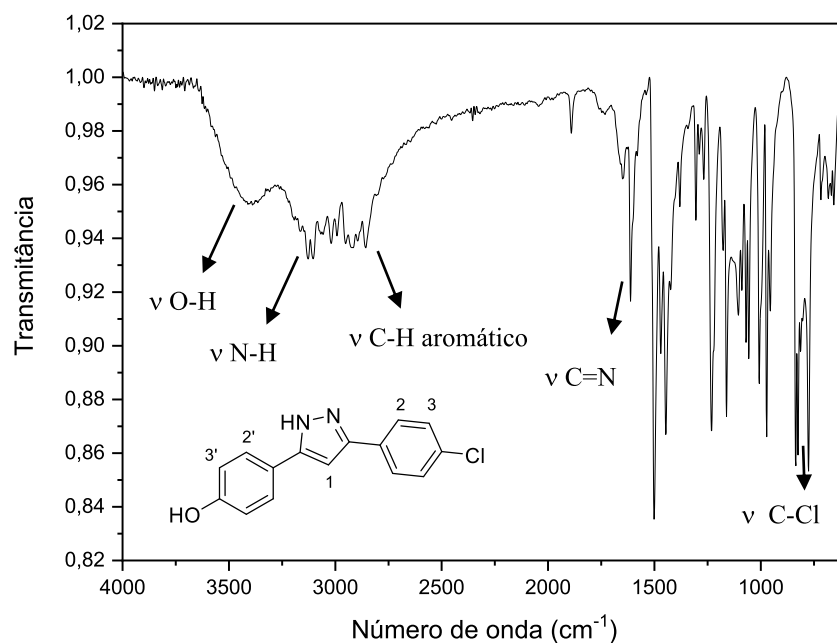
Estado físico: Sólido branco

F.F.: 210 – 211 °C (experimental)

Rendimento: 28%

No espectro de IV (**Figura 22**), observa-se uma banda de absorção em 3406 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H; em 3150 cm^{-1} referente ao estiramento N-H do pirazol; em 2936 cm^{-1} referente à estiramento das ligações C-H do anel aromático; em 1612 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel pirazólico e em 818 cm^{-1} referente a deformação C-Cl.

Figura 22 - Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do pirazol **37a**.



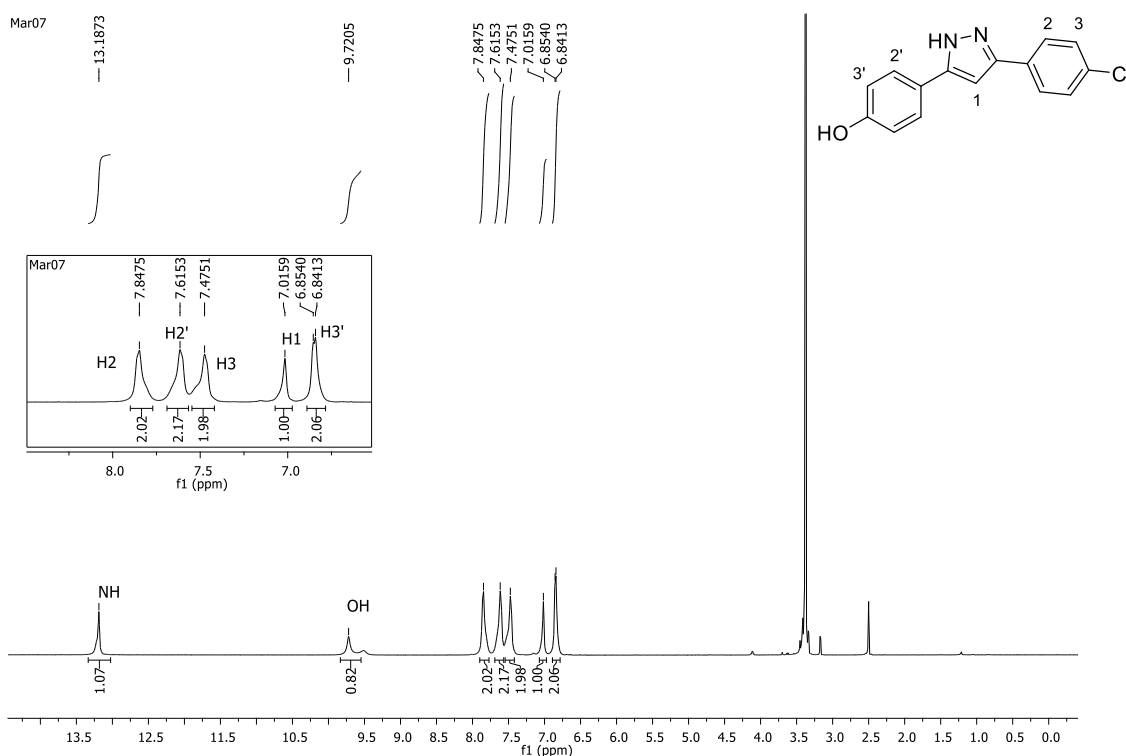
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 500 MHz) (**Figura 23**) observa-se um simpleto em δ 13,18 (1H) referente ao hidrogênio do NH; um simpleto

em δ 9,72 (1H) referente ao hidrogênio da hidroxila; um sinal largo com deslocamento químico em δ 7,84 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2; um sinal largo em δ 7,61 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2'; um sinal largo em δ 7,47 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H3; um simpleto com deslocamento químico em δ 7,01 (1H) referente ao hidrogênio metínico do anel pirazólico; e um multiplete entre δ 6,85 – 6,84 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H3'.

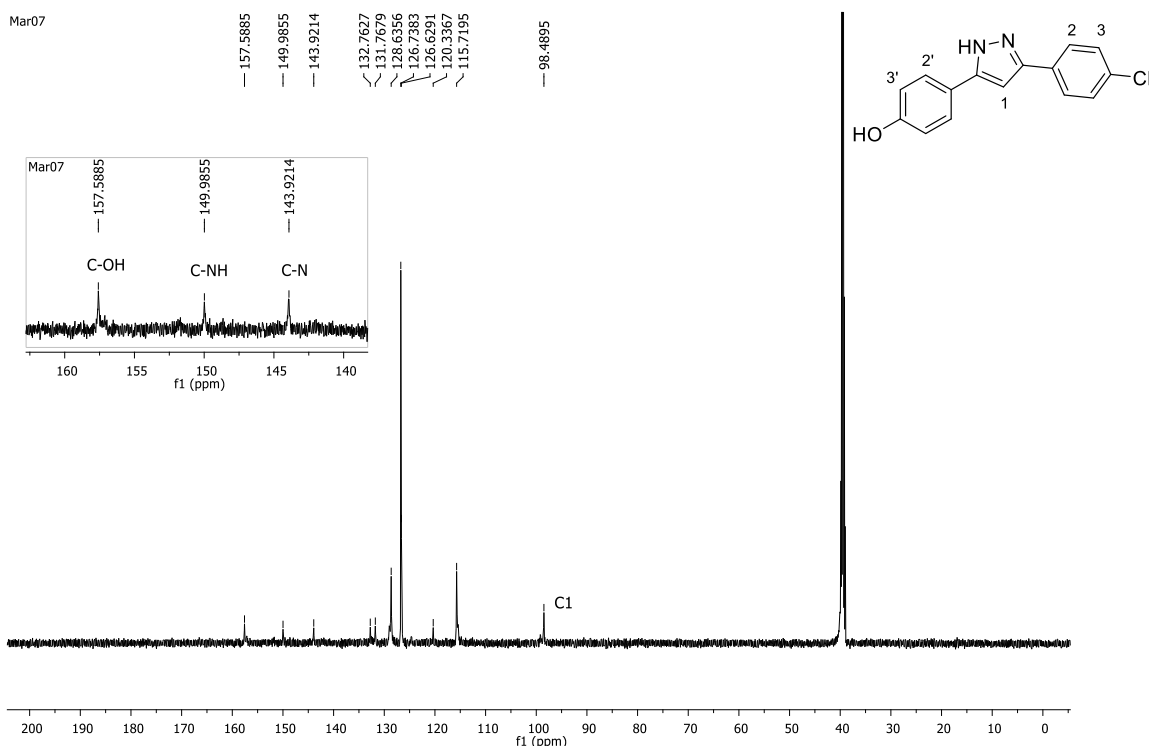
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) (**Figura 24**) observa-se um sinal característico do carbono metínico do anel pirazólico em δ 98,4. Além disso, observam-se sinais entre δ 157,5 – 115,7 referentes aos carbonos aromáticos.

Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do pirazol **37a**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do pirazol **37a**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

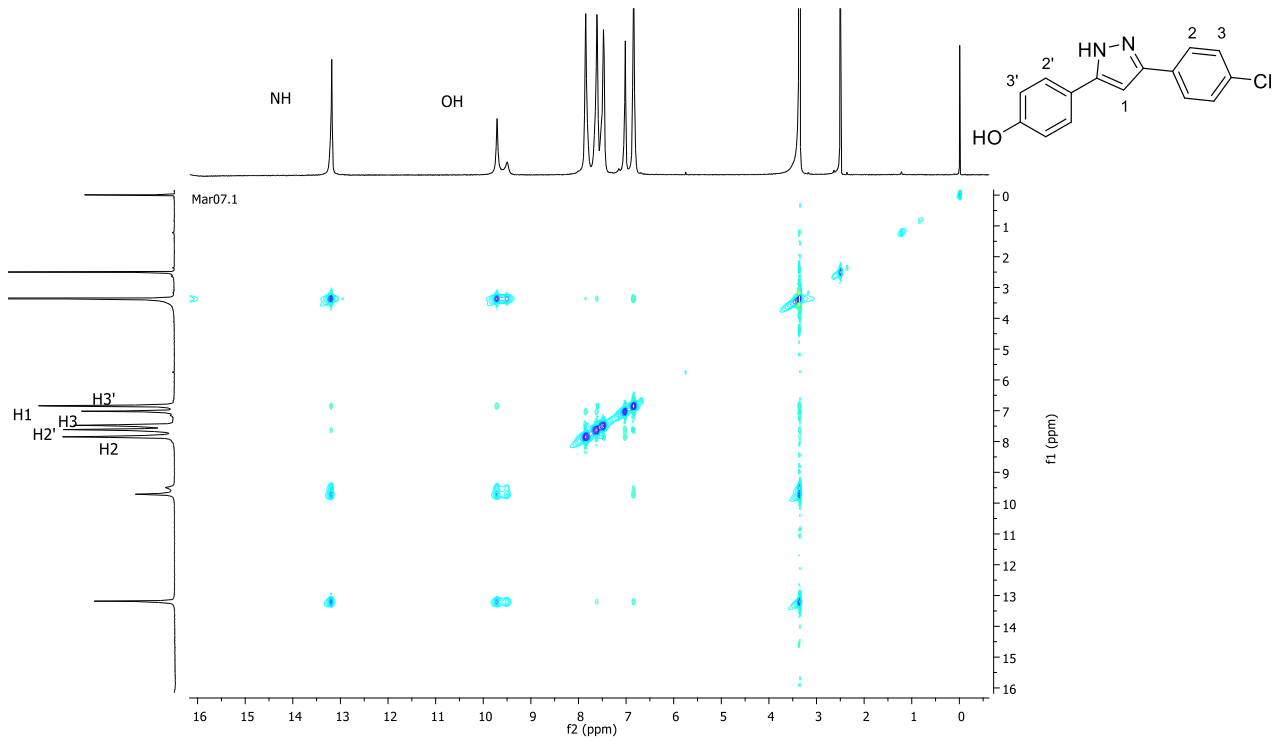
De acordo com o mecanismo proposto por ZHANG e colaboradores (2014), seria formado o pirazol isomérico (II) mostrado no **Esquema 12** (página 57). Porém, a partir da análise do mapa de correlação NOESY (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 25 e 26**) do pirazol formado, é possível observar correlações entre o hidrogênio do NH e os hidrogênios H2' e H3', o que seria inviável caso o isômero formado fosse o proposto pelos autores em 2014. Da mesma forma, no mesmo espectro, não são observadas correlações entre o hidrogênio do NH e H2, inferindo-se assim a formação de um regioisômero diferente daquele proposto por ZHANG e colaboradores (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Possíveis isômeros do pirazol **37a**.

Isômero proposto por ZHANG	Isômero formado

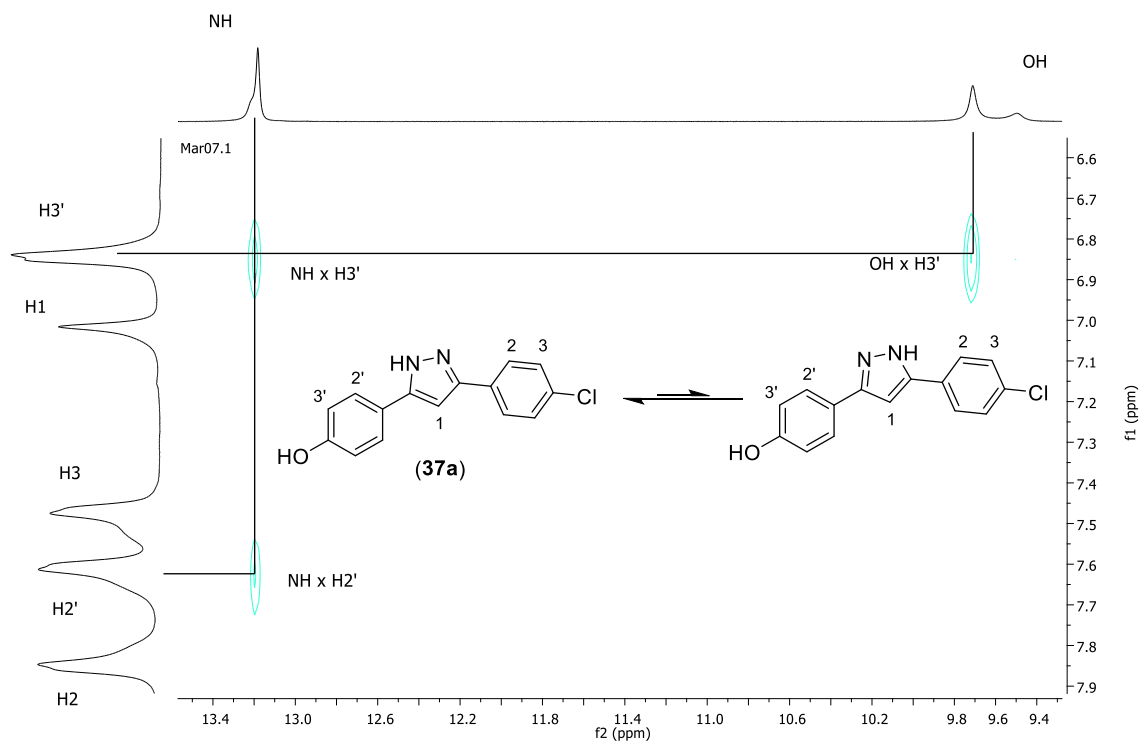
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 25 - Mapa de correlação NOESY (DMSO- d_6) do pirazol **37a**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

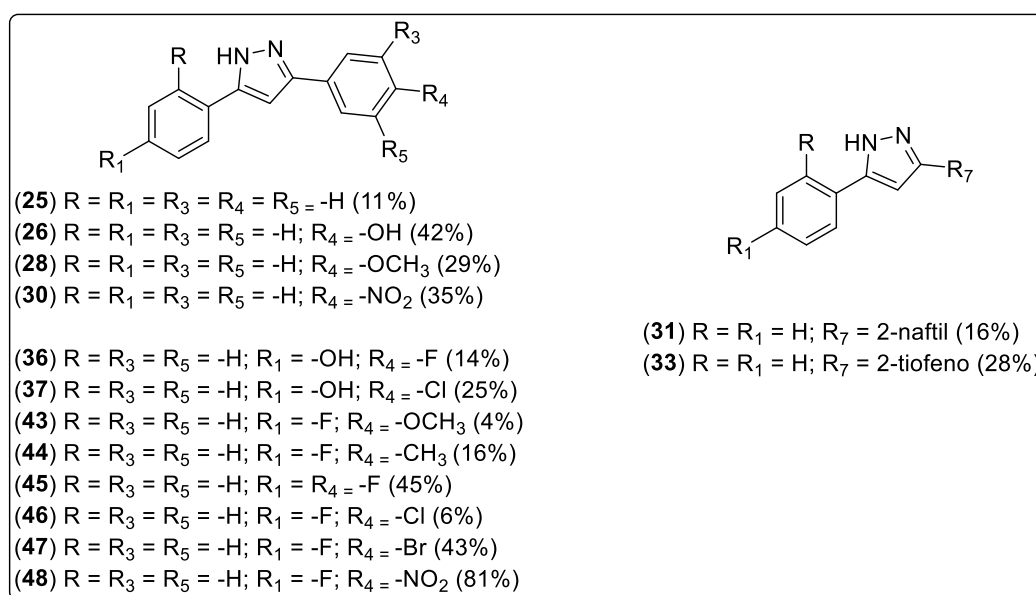
Figura 26 - Expansão do mapa de correlação NOESY (DMSO- d_6) do pirazol **37a**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Em resumo, dos vinte e quatro pirazóis inicialmente propostos (25-48) somente catorze foram obtidos (25, 26, 28, 30, 31, 33, 36, 37, 43, 44, 45, 46, 47 e 48) (Figura 27) utilizando-se as metodologias adaptadas de ZHANG e colaboradores (2014 e 2016), em forma de sólidos com rendimentos que variaram de moderados à baixos após purificação por precipitação utilizando éter etílico, éter etílico/DCM, DCM, DCM/hexano, hexano ou éter de petróleo ou CCS. Os baixos valores de rendimentos se devem à formação de vários subprodutos durante o processo sintético e, com isso, a dificuldade na purificação dos produtos desejados.

Figura 27 - Catorze pirazóis sintetizados a partir de adaptações das metodologias sintéticas propostas por ZHANG e colaboradores (2014 e 2016).



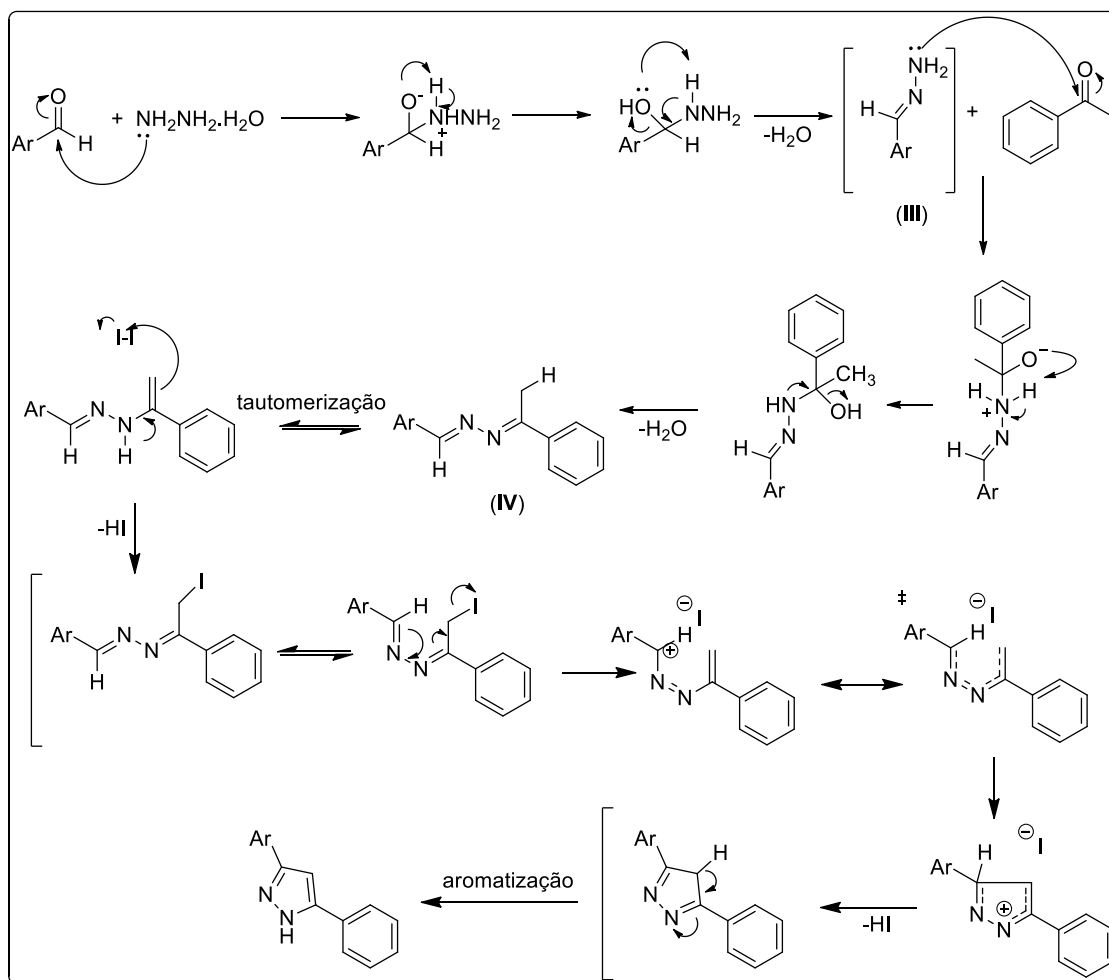
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.1.3 Síntese e caracterização de pirazóis utilizando metodologias *one-pot* (49-83 e 84)

Durante a pesquisa bibliográfica também foram encontrados dois métodos sintéticos de pirazóis em apenas uma etapa (do inglês: *one-pot*). Um deles parte da reação entre aldeídos aromáticos, acetofenonas e hidrazina, todos comercialmente disponíveis. Na metodologia sintética descrita por AEGURLA & PEDDINT em 2017, 0,6 mmol do aldeído é reagido com 1,0 mmol de hidrazina 80% e, em seguida, adicionam-se 0,5 mmol de acetofenona, 1,2 mmol de iodo em EtOH como solvente.

Mecanicamente, a síntese dos pirazóis é realizada a partir da reação do aldeído com a hidrazina, formando o intermediário hidrazona (III). Uma vez formada, a acetofenona é adicionada, formando o intermediário hidrazona (IV) *in situ* e, com a presença de iodo no meio reacional, ocorre a ciclização intramolecular seguida de aromatização para a formação do composto desejado (**Esquema 13**).

Esquema 13 - Mecanismo proposto por AEGURLA & PEDDINT (2017) para a obtenção de derivados pirazólicos.

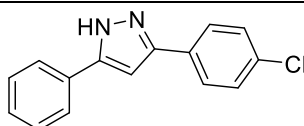


Fonte: Adaptado de AEGURLA & PEDDINT, 2017.

Inicialmente, foi escolhida uma reação modelo para a tentativa de reprodução da metodologia supracitada. A condição otimizada pelos autores foi realizada de modo a avaliar a reprodutibilidade do método de síntese. Desse modo, foi feita a tentativa de preparação do derivado pirazólico (**52**, **Tabela 3**), a partir da reação de 0,6 mmol do 4-clorobenzaldeído e 1,5 mmol de hidrazina 67%. No artigo de

referência utilizava-se 1,0 mmol de hidrazina 80%, mas como só havia disponibilidade da hidrazina 67%, foi adicionado um excesso em relação a quantidade proposta. Após a formação de um sólido amarelo, característico da formação da hidrazona (III), mostrada no **Esquema 13**, foi adicionado ao meio reacional 0,5 mmol da acetofenona, 0,6 mmol de iodo e 3,0 mL de EtOH como solvente da reação. A reação foi acompanhada via CCD, que mostrava a formação de vários subprodutos, mas a mesma foi mantida por 10 horas sob refluxo e agitação magnética de modo a reproduzir as condições reacionais propostas. Após esse tempo, o resíduo foi lavado com solução saturada de tiosulfato de sódio e extraída duas vezes utilizando acetato de etila. Em seguida, tentou-se purificar o composto por CCS utilizando hexano e acetato de etila como eluente conforme descrito pelos autores, porém não foi possível isolar o produto puro. A reação foi repetida e houve a precipitação do pirazol puro quando foi adicionado DCM ao resíduo da extração, com rendimento de 20%. Outras tentativas de síntese foram realizadas variando-se as condições reacionais com o intuito de melhorar os rendimentos das reações e obter diferentes derivados pirazólicos. Tais condições estão resumidas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Tentativas de síntese do pirazol **52**.

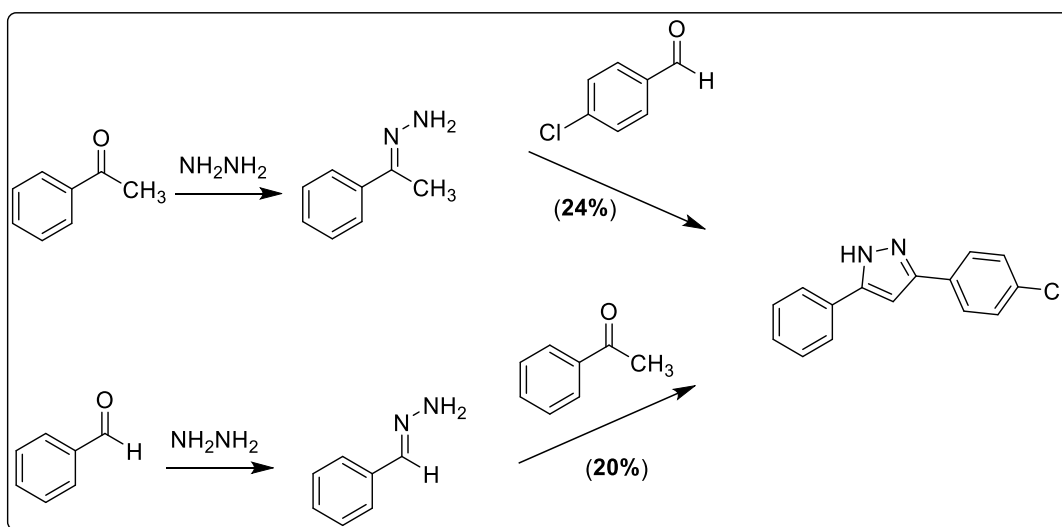


Entradas	Solvente	Temperatura	Tempo de reação	Rendimento
1	EtOH	70 °C	10 horas	12%
2	EtOH	70 °C	17 horas	20%
3	EtOH	70 °C	24 horas	24%
4	EtOH	t.a.	168 horas (1 semana)	-
5	DCM	t.a.	24 horas	-
6	-	t.a.	168 horas (1 semana)	-
7	-	70 °C	24 horas	-
8	DMSO	t.a.	168 horas (1 semana)	-
9	DMSO	70 °C	24 horas	-
10	DMSO	110 °C	24 horas	-

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Além das modificações anteriormente mencionadas, tentou-se também a reação da hidrazina primeiramente com a acetofenona, a fim de favorecer a formação da hidrazona derivada da acetofenona, para posterior adição do aldeído, mais reativo que a acetofenona, tornando mais susceptível o ataque nucleofílico da hidrazona à carbonila do benzaldeído, porém não foi verificada diferença significativa quanto ao rendimento do pirazol desejado (**Esquema 14**).

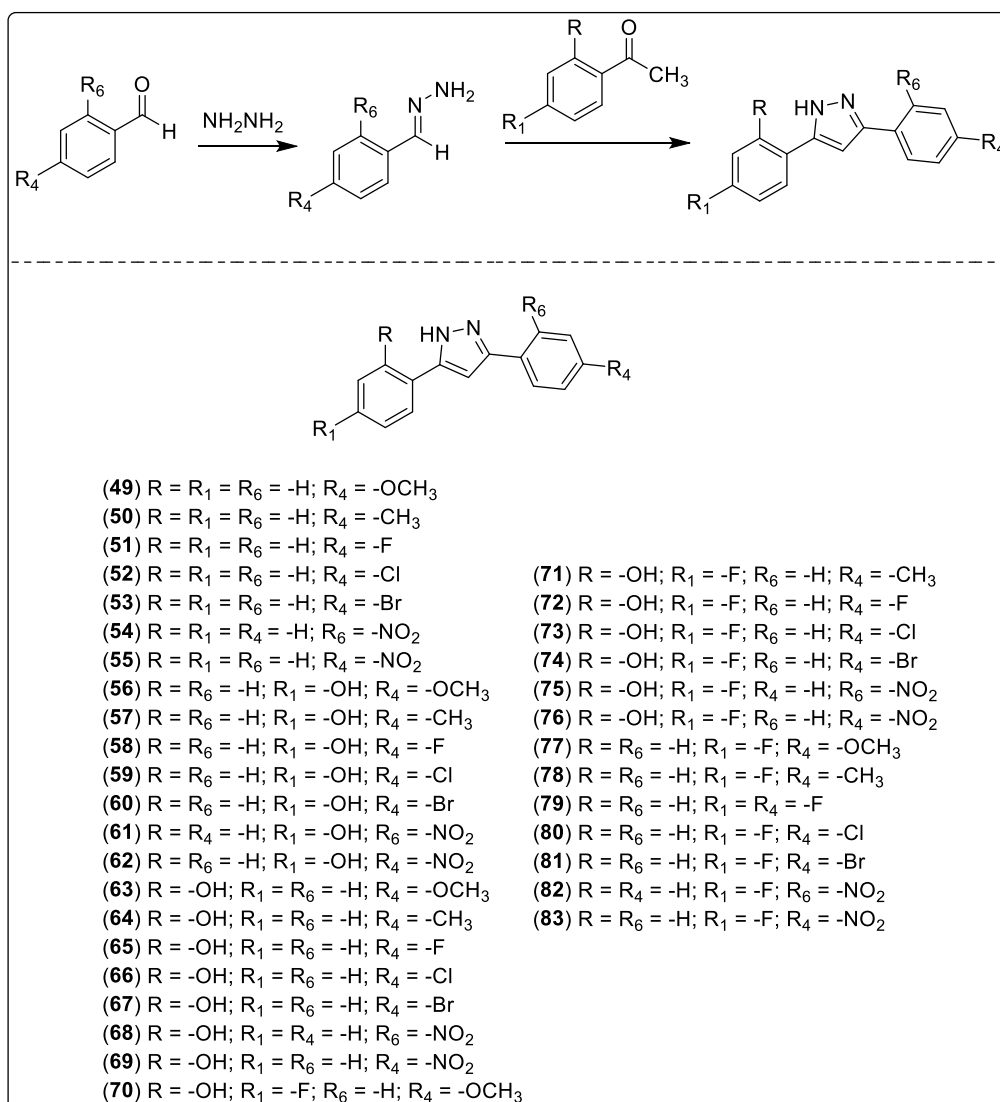
Esquema 14 - Comparação dos métodos alterando a ordem de adição dos reagentes.



Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

Mesmo diante desses resultados, tentou-se realizar a síntese de trinta e cinco derivados pela metodologia sintética *one-pot* descrita por AEGURLA e PEDDINT (2017), variando os substituintes nas acetofenonas e nos aldeídos utilizados, como está descrito no **Esquema 15**. São mostrados no **Quadro 5** apenas os compostos que foram obtidos nessas condições reacionais e seus respectivos rendimentos após precipitação com diferentes solventes ou mistura de solventes (éter etílico, éter etílico/DCM, DCM, DCM/hexano, hexano ou éter de petróleo), uma vez que a purificação utilizando-se a técnica de cromatografia em camada de sílica não se mostrou eficiente na obtenção dos compostos em sua forma pura.

Esquema 15 - Derivados pirazólicos planejados.



Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

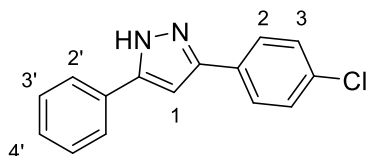
Quadro 5 - Derivados pirazólicos sintetizados a partir da metodologia descrita por AEGURLA & PEDDINT (2017).

Compostos (rendimento %)	
<p>50 (6%)</p>	<p>52 (24%)</p>
<p>53 (17%)</p>	<p>55 (23%)</p>

Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

A seguir, serão discutidos os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) do pirazol **52**.

(52)



Nome IUPAC: 3-(4-clorofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol

Estado físico: Sólido branco

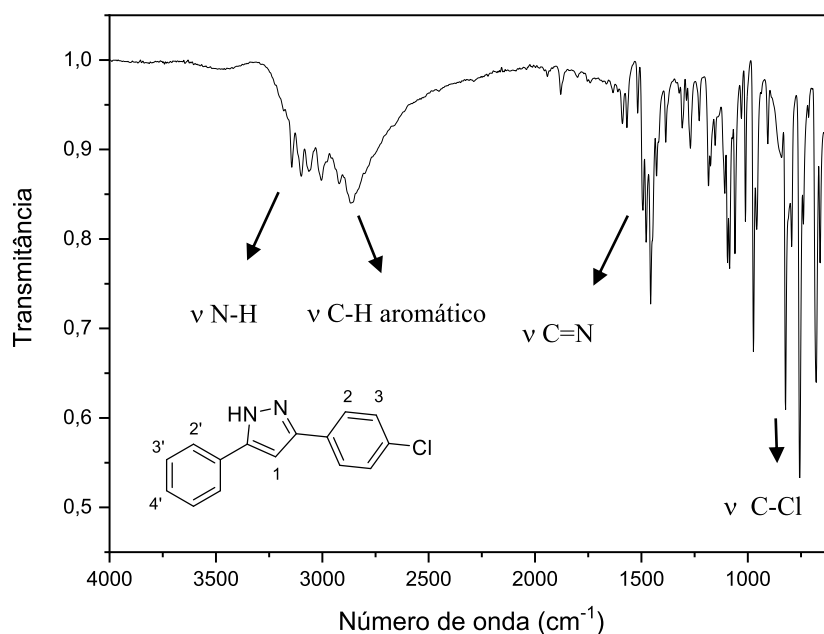
F.F.: 210-211 °C (experimental)

217 – 219 (AEGURLA & PEDDINT, 2017)

Rendimento: 24%

No espectro de IV (**Figura 28**), observa-se uma banda de absorção em 3141 cm^{-1} referente ao estiramento N-H do pirazol; em 2965 cm^{-1} referente à estiramento das ligações C-H do anel aromático; em 1515 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel pirazólico e em 840 cm^{-1} referente a deformação C-Cl.

Figura 28 - Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) do pirazol **52**.



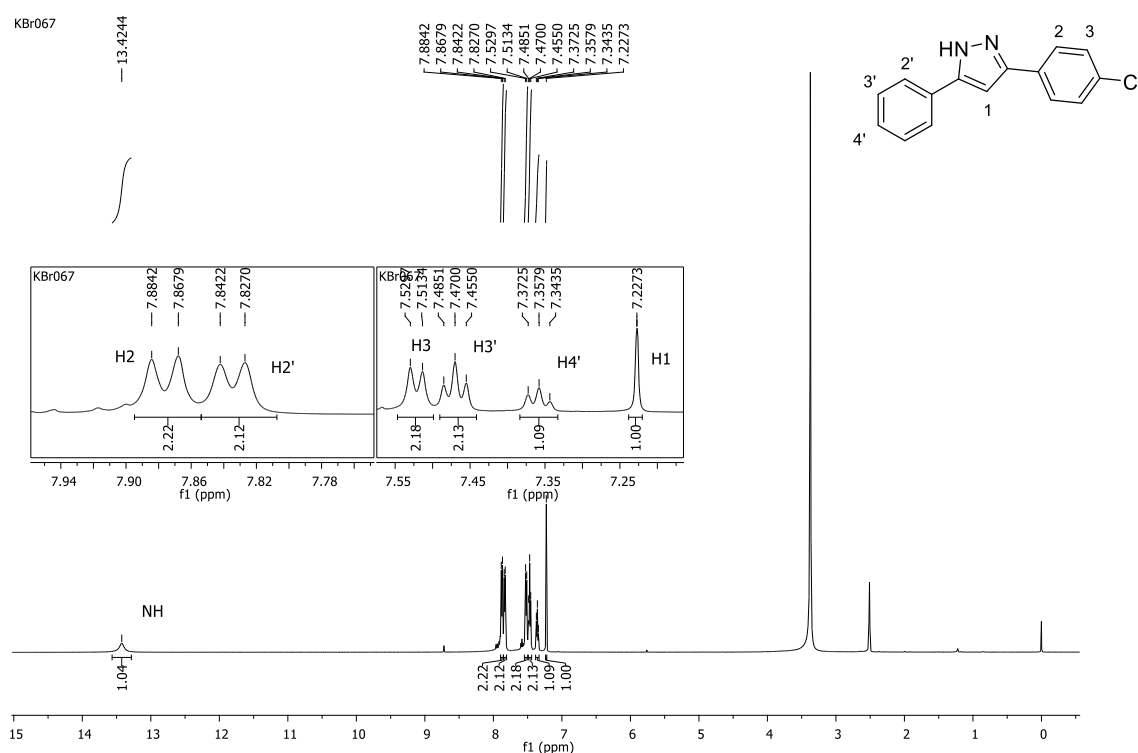
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 500 MHz) (**Figura 29**) observa-se um simpleto em δ 13,42 (1H) referente ao hidrogênio do NH; um duplete centrado em δ 7,87 (2H, $J = 8,1$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H2; um

duplete centrado em δ 7,83 (2H, $J = 7,6$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H2'; um duplete centrado em δ 7,52 (2H, $J = 8,1$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H3; um triplete centrado em δ 7,47 (2H, $J = 7,5$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H3'; um triplete centrado em δ 7,36 (2H, $J = 7,3$ Hz) referente aos hidrogênio aromático H4'; e um simpleto com deslocamento químico em δ 7,23 (1H) referente ao hidrogênio metínico do anel pirazólico H1.

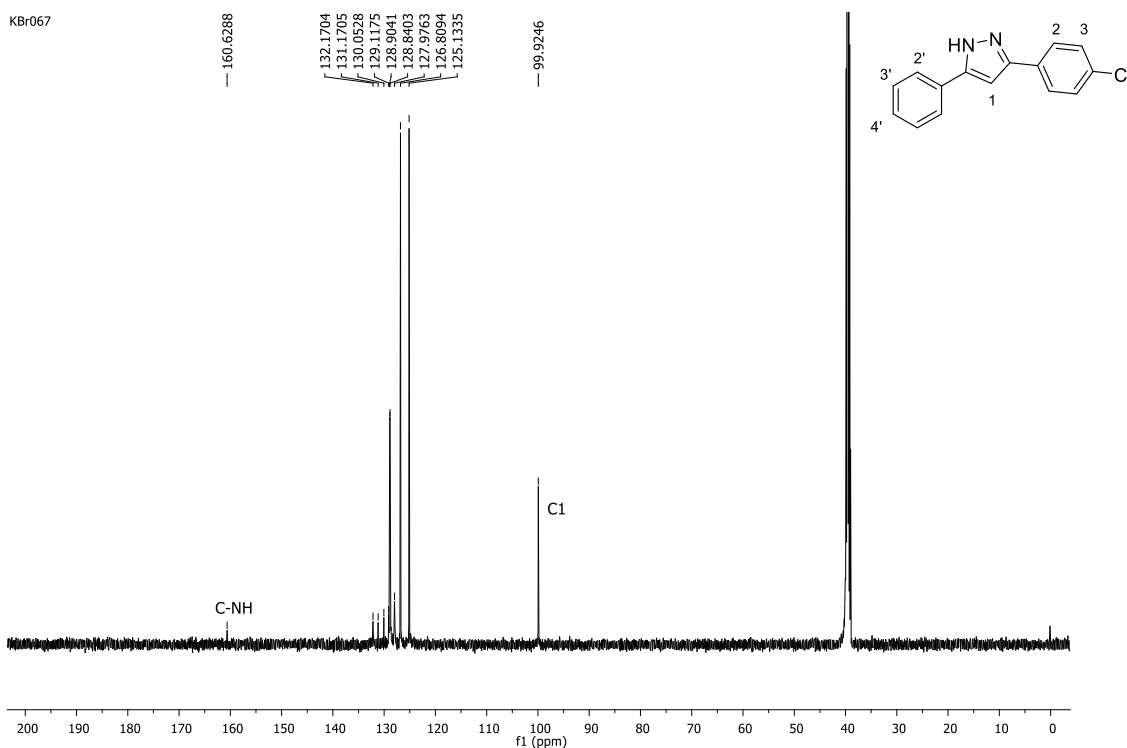
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) (**Figura 30**) observa-se um sinal referente ao carbono metínico C1 característico do anel pirazólico em δ 99,9. Além disso, observam-se sinais entre δ 160,6 – 125,1 referentes aos carbonos aromáticos.

Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do pirazol **52**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

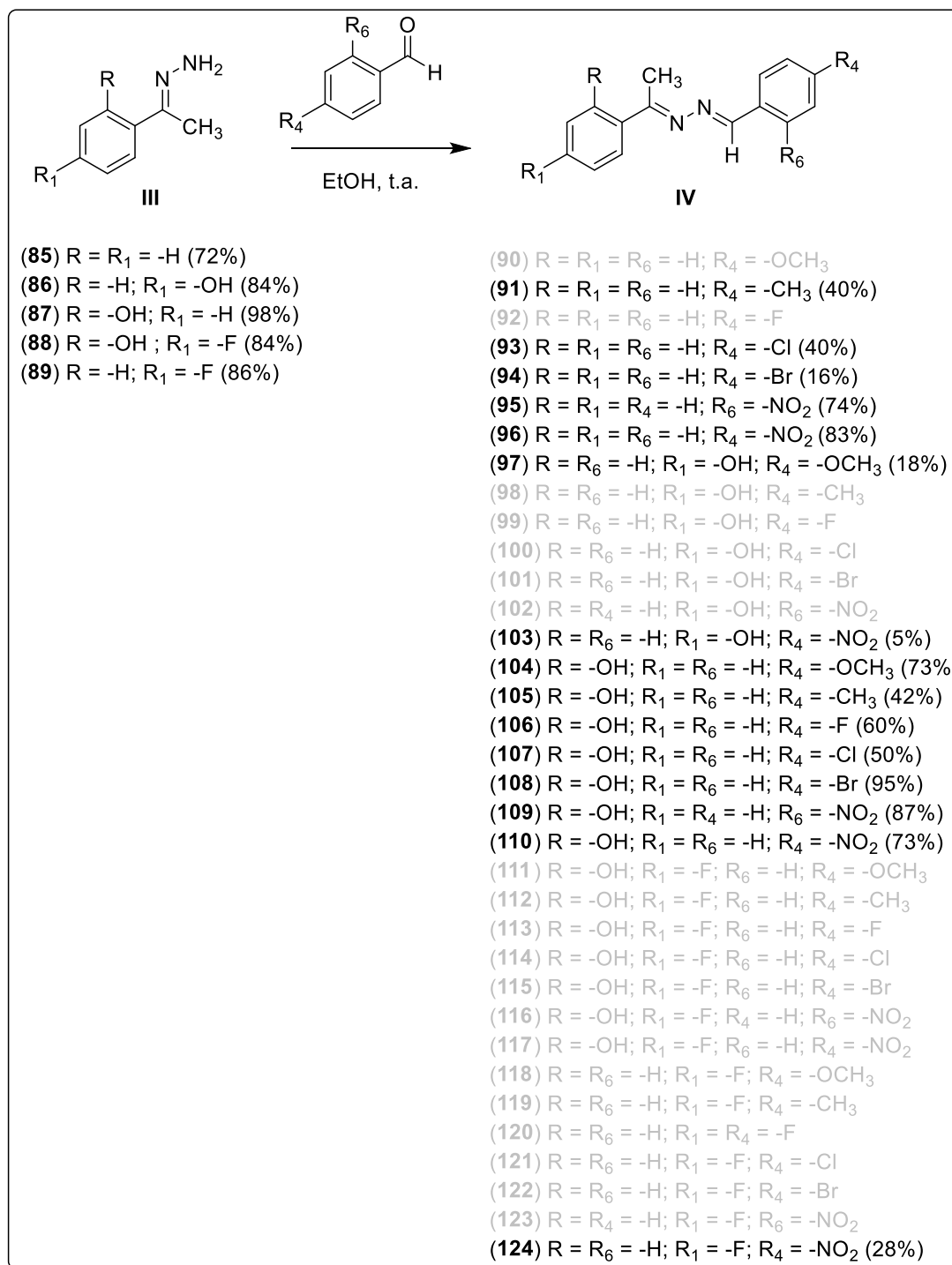
Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do pirazol **52**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Além das tentativas anteriormente descritas, a síntese também foi realizada isolando, purificando e caracterizando hidrazonas intermediárias **III (85-89)** formadas durante a reação e mostradas no **Esquema 13** (página 64) para posterior reação com aldeídos aromáticos e formação das hidrazonas **IV (Esquema 13; 90-123, Esquema 16)**. Uma vez isoladas e caracterizadas as hidrazonas **IV** seriam tratadas com iodo para a ciclização intramolecular, a fim de melhorar o rendimento de síntese dos derivados pirazólicos.

Esquema 16 - Hidrazonas intermediárias sintetizadas nesse trabalho.



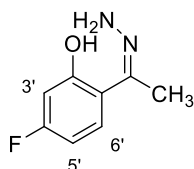
Fonte: Elaborado pela própria autora. (2021).

Primeiramente, as hidrazonas derivadas das acetofenonas (**85-89**) foram sintetizadas reagindo as mesmas com a solução de hidrazina 67% funcionando também como solvente da reação, à temperatura ambiente durante 1 hora. A

filtração do sólido formado ou a extração líquido-líquido da reação, no caso do composto **85**, levou à obtenção dos compostos desejados em sua forma pura.

A título de ilustração, serão discutidos a seguir os espectros de infravermelho (IV) e de RMN de ^1H e mapa de correlação NOESY do composto **88**.

(88)



Nome IUPAC: (Z)-1-(4-fluor-2-hidroxifenileta-1-ona)hidrazona

Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 82 - 84 °C (experimental)

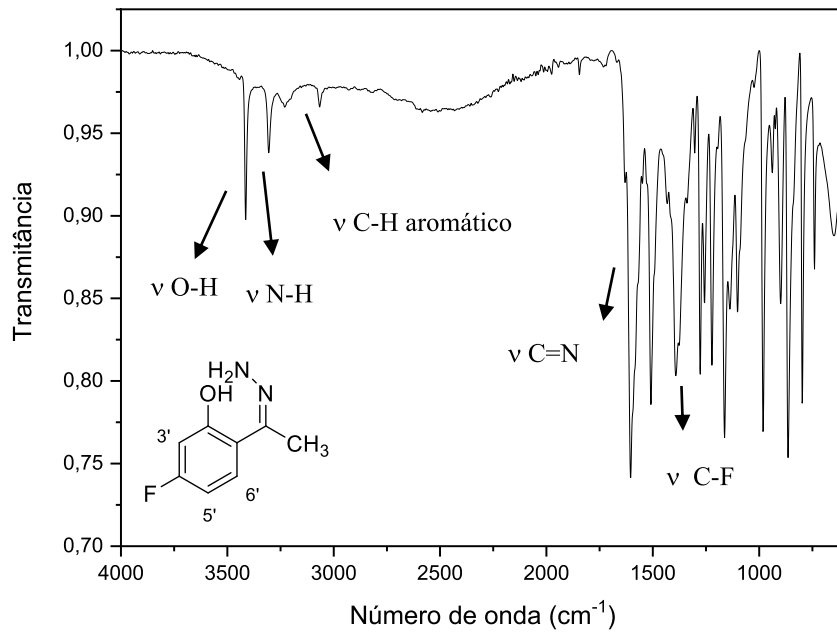
Rendimento: 84%

No espectro de IV (**Figura 31**), observa-se uma banda de absorção em 3421 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H; em 3304 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H do anel pirazólico; em 3064 cm^{-1} referente à estiramento das ligações C-H do anel aromático; em 1613 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel pirazólico; e em 1480 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-F.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figura 32 e 33**) observa-se um simpleto em δ 13,12 (1H) referente ao hidrogênio do OH; um multiplete entre δ 7,33 - 7,30 (1H) referente ao hidrogênio aromático H6'; um duplo duplete centrado em δ 6,63 (1H, $J_{3'/F} = 10,5$ Hz, $J_{3'/5'} = 2,6$ Hz) referente ao hidrogênio aromático H3'; um tripleto de dupletos centrado em δ 6,55 (1H, $J_{5'/6'} = J_{5'/F} = 8,6$ Hz, $J_{5'/3'} = 2,6$ Hz) referente ao hidrogênio aromático H5'; um simpleto em δ 5,22 (2H) referente aos hidrogênios no grupo NH_2 ; e um simpleto em δ 2,19 (3H) referente aos hidrogênios metílicos da estrutura.

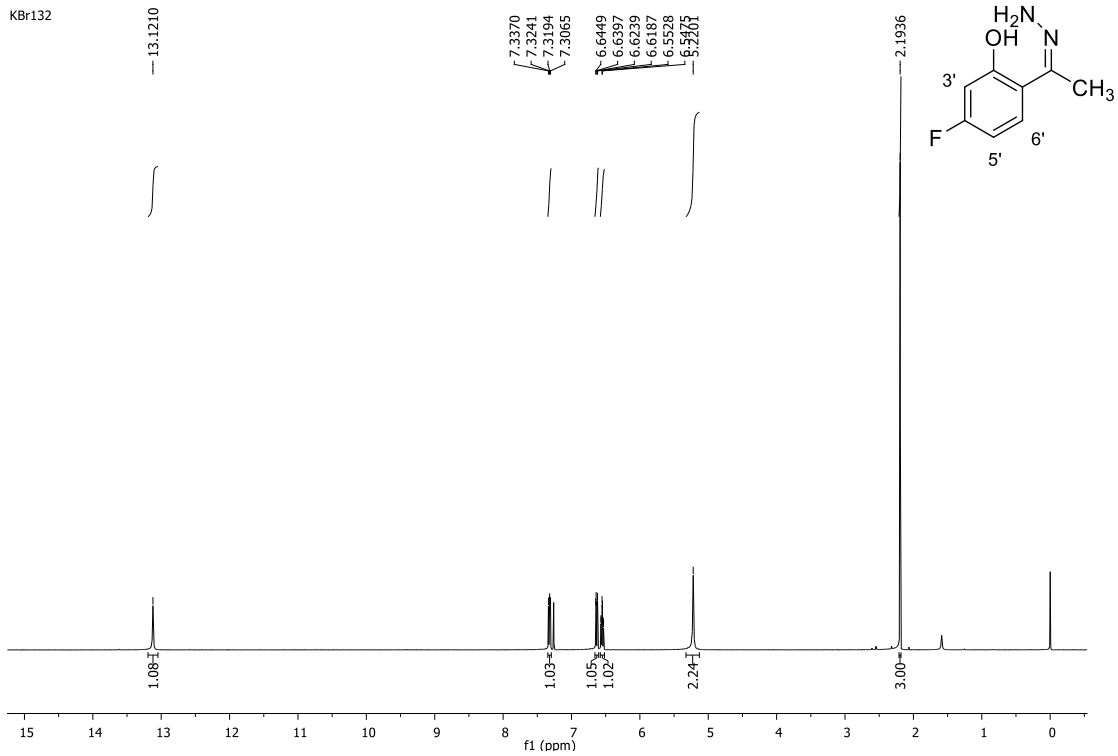
Pela análise do mapa de correlação NOESY (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figuras 34 e 35**) observa-se uma correlação entre o sinal referente ao hidrogênio da hidroxila e o sinal referentes aos hidrogênios do grupo NH_2 . A ausência da correlação dos hidrogênios metílicos com os hidrogênios do grupamento amina ($\text{CH}_3 \times \text{NH}_2$), infere a formação da hidrazona de configuração Z.

Figura 31 - Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) da hidrazona **88**.



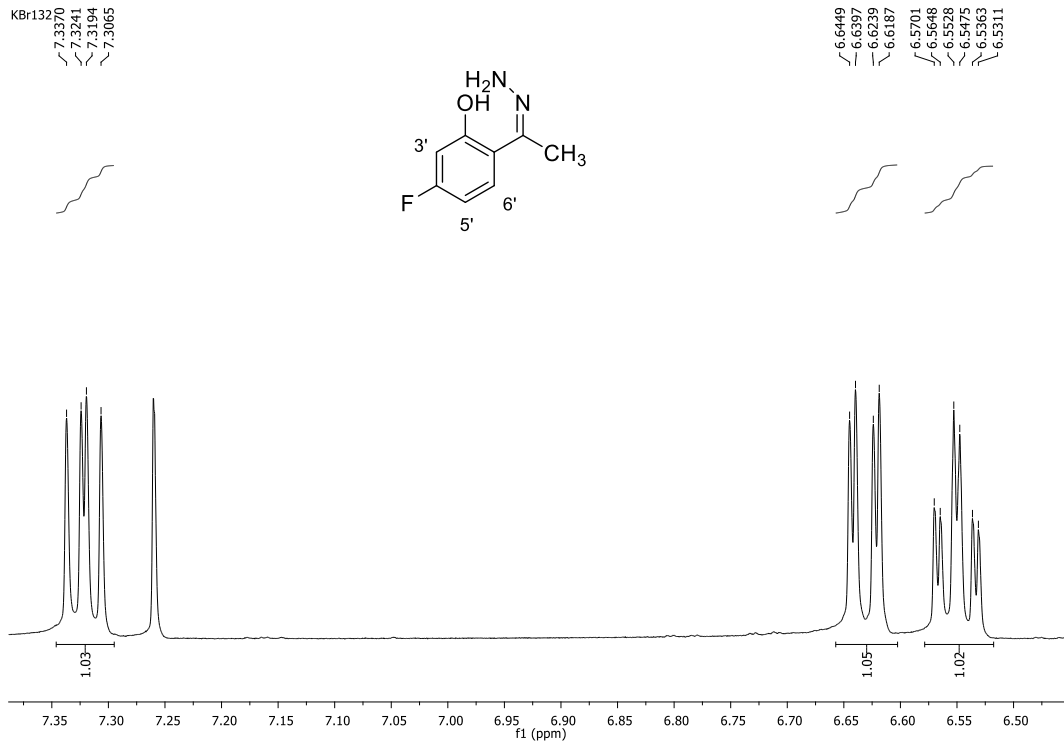
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **88**.



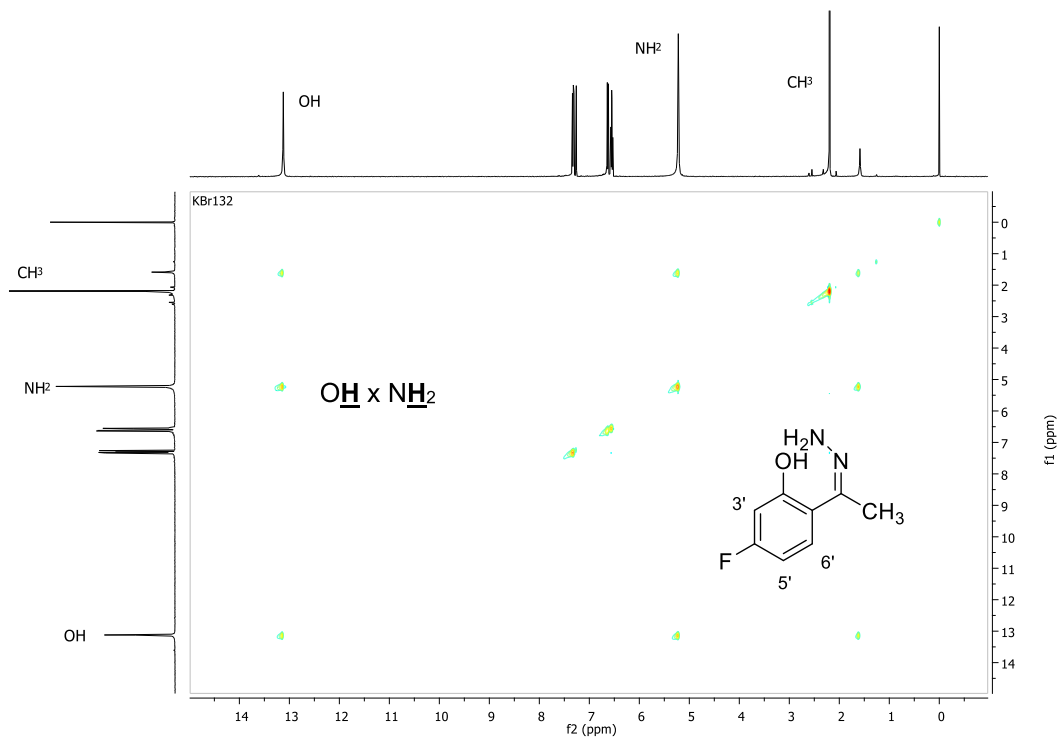
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 33 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **88**.



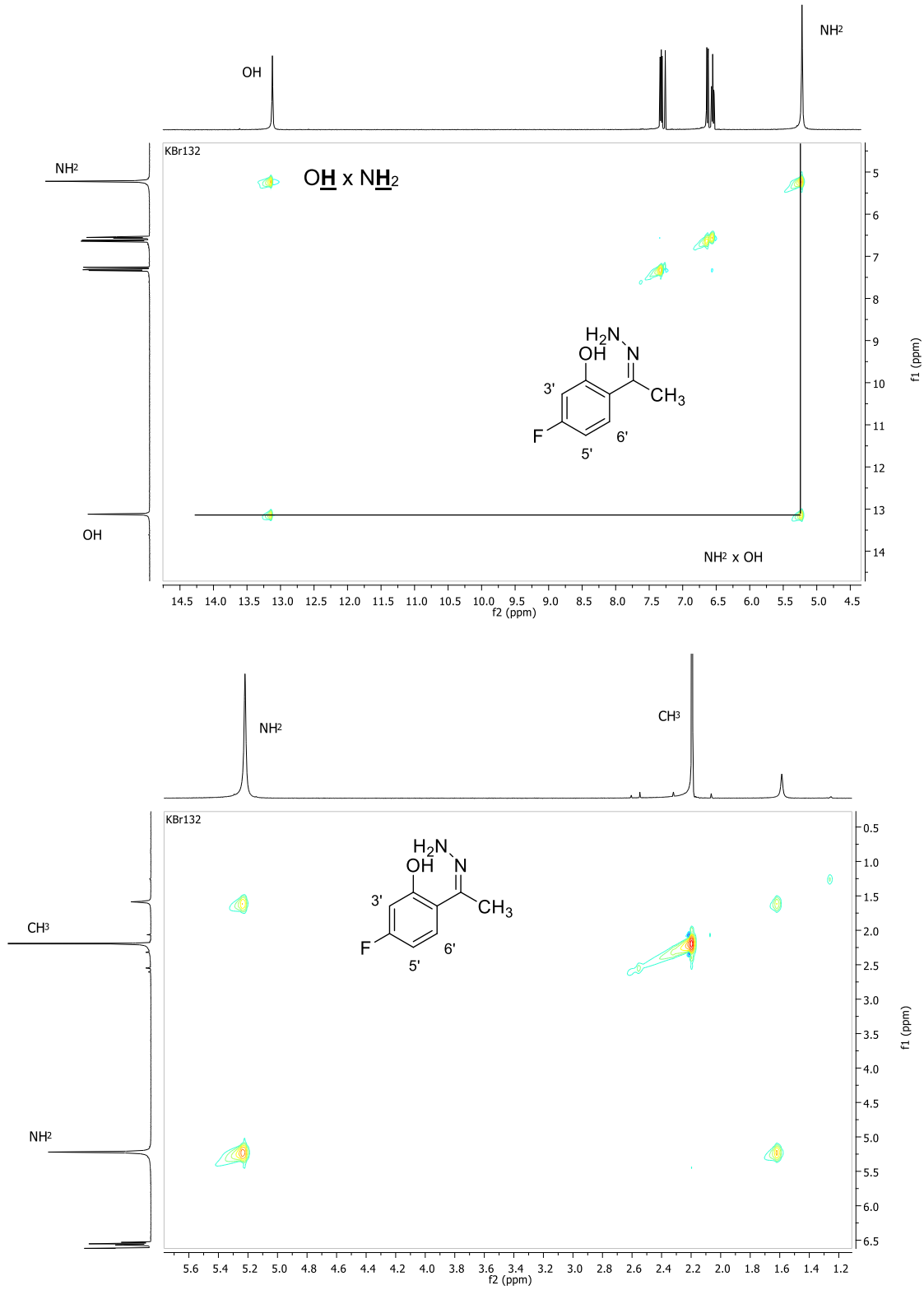
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 34 - Mapa de correlação NOESY (CDCl_3) da hidrazona **88**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 35 - Expansões do mapa de correlação NOESY (CDCl₃) da hidrazona **88**.

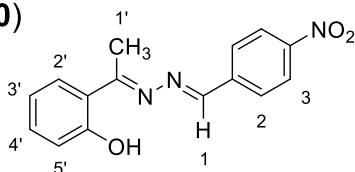


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Uma vez formadas as hidrazonas **85-89**, estas foram então reagidas com os respectivos aldeídos aromáticos em etanol, à temperatura ambiente durante 24 horas, a fim de formar as hidrazonas **IV (90-123)**. As hidrazonas **91, 93-97, 103-110** e **124** foram obtidas em suas formas puras após filtração. Porém, as hidrazonas **90, 92, 98-102, 111-123** não foram formadas em tais condições reacionais. Para esses compostos, tentou-se a síntese à temperatura ambiente utilizando ácido acético ou ácido clorídrico como catalisadores, mas não foi observado a ocorrência de reações via CCD. Desse modo, a temperatura da reação também foi aumentada para 75 °C, porém, mais uma vez, não foi observada a formação desses derivados via CCD. A não formação das hidrazonas pode ser, portanto, a explicação da não formação de alguns dos pirazóis planejados, seguindo a metodologia *one-pot* descrita por AEGURLA & PEDDINT (2017).

Mais uma vez, devido à similaridade estrutural dos compostos sintetizados, apenas os espectros de infravermelho (IV) e de RMN do composto **110**.

(110)



Nome IUPAC: (*E,E*)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)-2-(4-nitrobenzaldeído)hidrazona

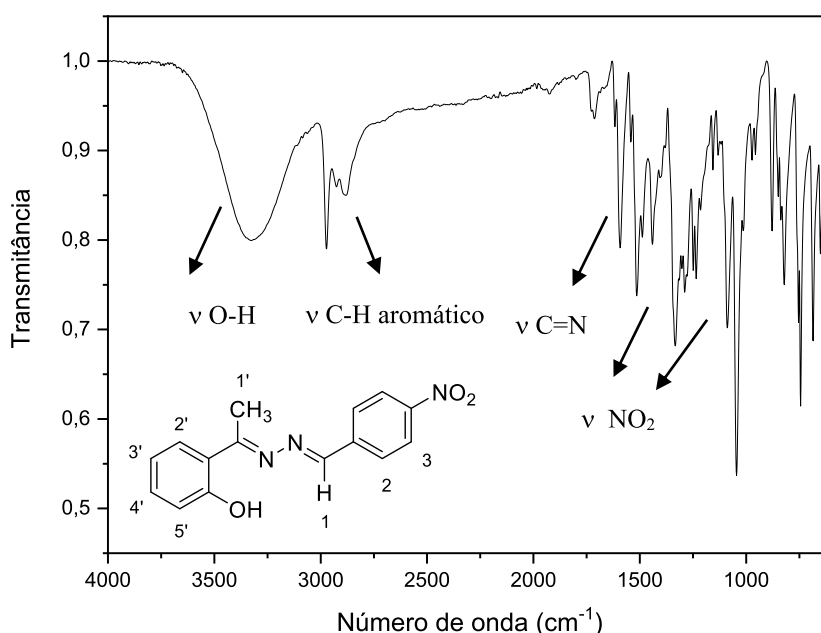
Estado físico: Sólido amarelo

F.F.: 185 - 187 °C (experimental)

Rendimento: 73%

No espectro de IV (**Figura 36**), observa-se uma banda de absorção em 3332 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H, que encobre a banda referente ao estiramento da ligação N-H do anel pirazólico; em 2965 cm^{-1} referente à estiramento das ligações C-H do anel aromático; em 1594 cm^{-1} referente ao estiramento C=N do anel pirazólico; e bandas em 1509 e 1329 cm^{-1} referente a deformação do grupo NO_2 .

Figura 36 - Espectro no IV (ATR; cm^{-1}) da hidrazona **110**.

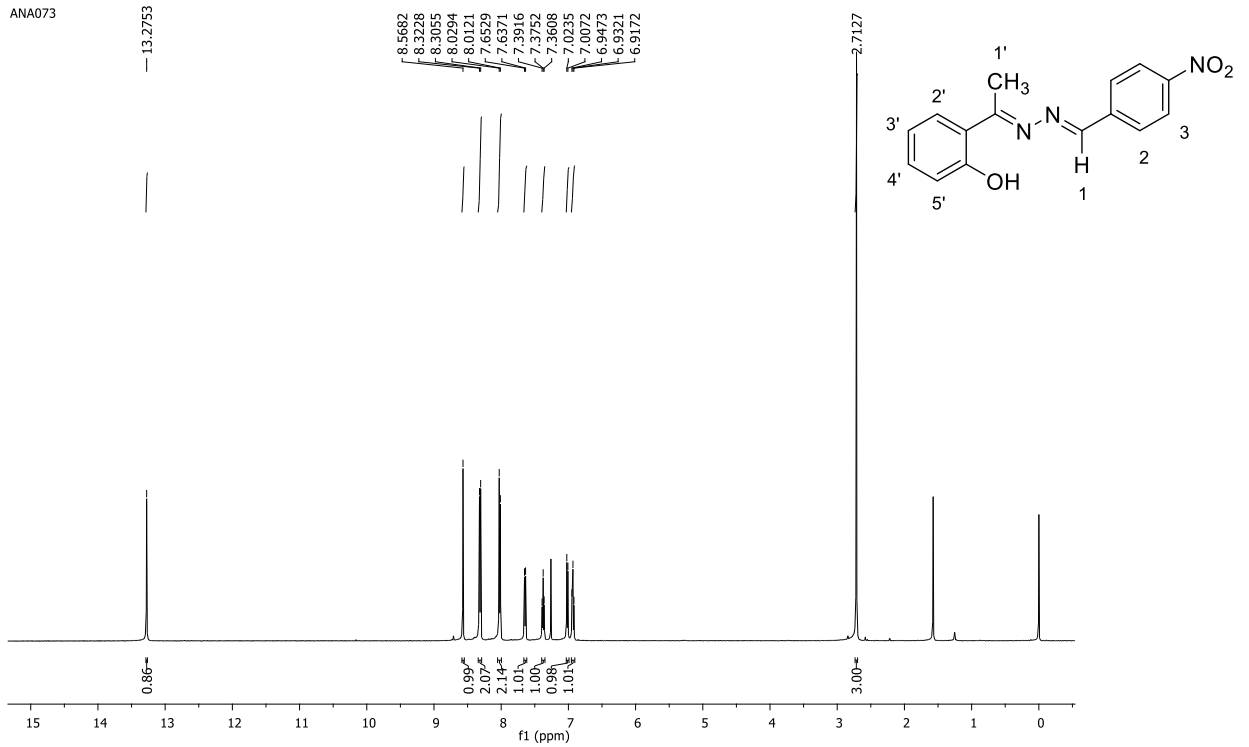


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) (**Figura 37 e 38**) observa-se um simpleto em δ 13,27 (1H) referente ao hidrogênio do OH; outro simpleto em δ 8,56 (1H) referente ao hidrogênio H1; um duplete centrado em δ 8,31 (2H, $J_{3,2} = 8,6$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H3; um duplete centrado em δ 8,02 (2H, $J_{2,3} = 8,6$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H2; um duplete centrado em δ 7,64 (1H, $J_{2'/3'} = 7,9$ Hz) referente ao hidrogênio aromático H2'; um tripleto centrado em δ 7,37 (1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 8,2$ Hz) referente ao hidrogênio aromático H4'; um duplete centrado em δ 7,01 (1H, $J_{5',4'} = 8,1$ Hz) referente ao hidrogênio aromático H5'; um tripleto centrado em δ 6,93 (1H, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 7,6$ Hz) referente ao hidrogênio aromático H3'; e um simpleto com deslocamento químico em δ 2,71 (3H) referente aos hidrogênios metílicos H1'.

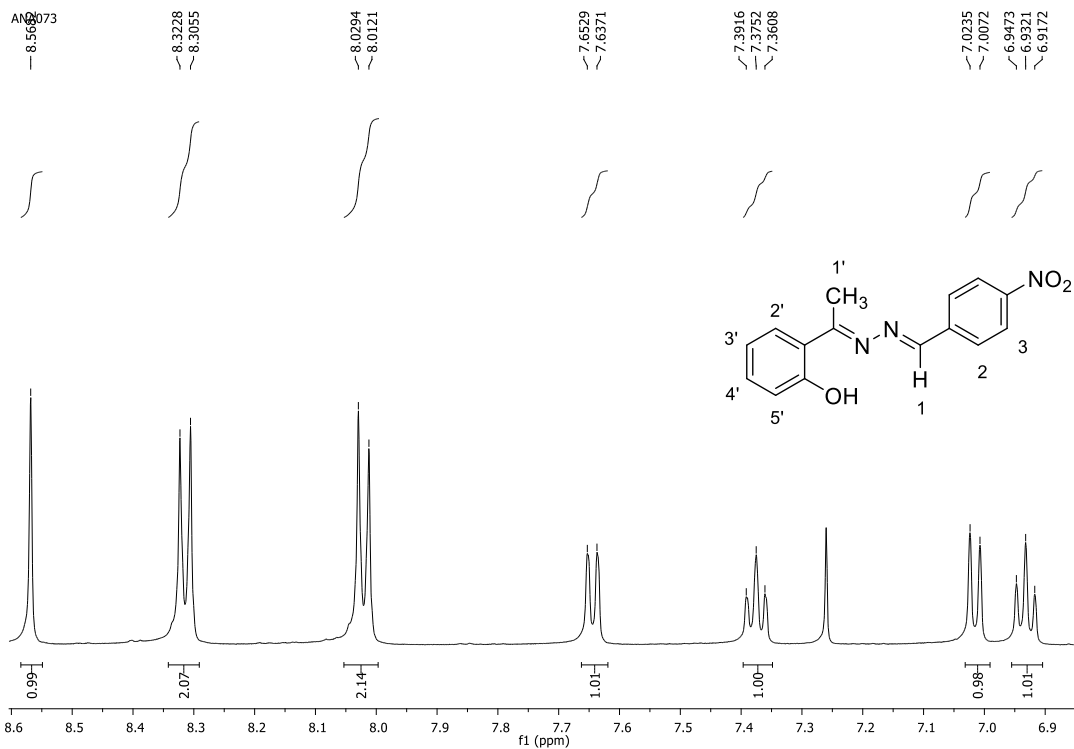
Pelo espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 39**) observam-se sinais entre δ 161,0 – 14,7 referentes aos carbonos aromáticos e metílico presentes na estrutura, além de sinais em δ 172,2 e δ 140,0 referentes aos carbonos ligados diretamente aos nitrogênios da hidrazona, que comprovam a formação do composto **110**.

Figura 37- Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **110**.



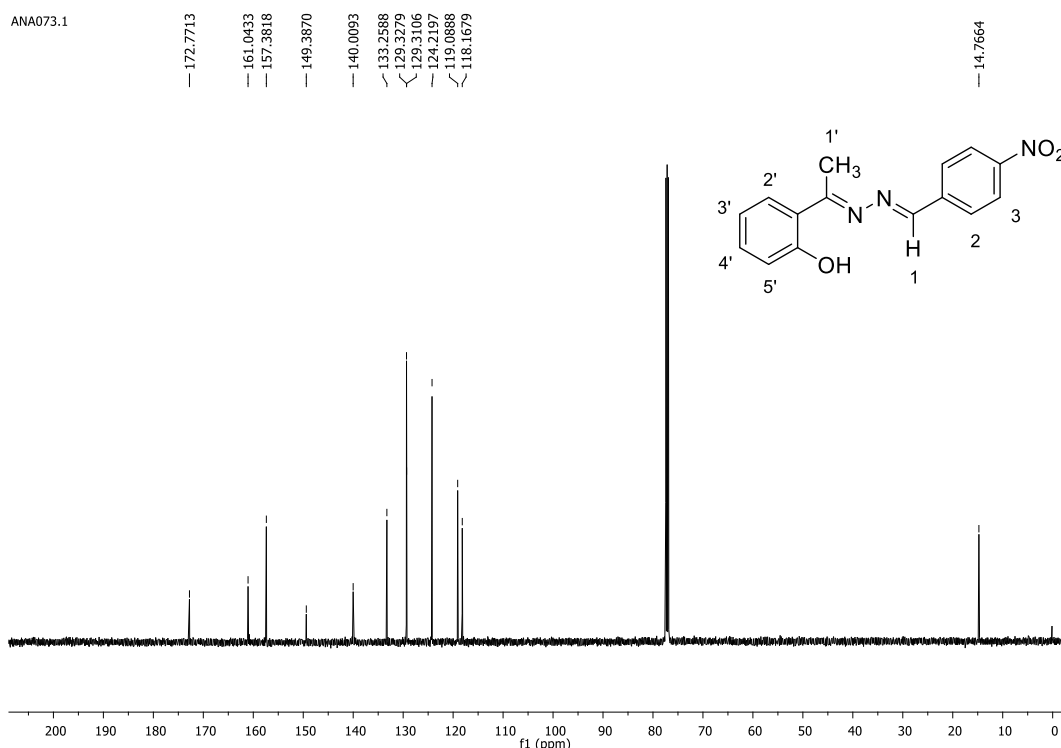
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 38 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **110**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **110**.



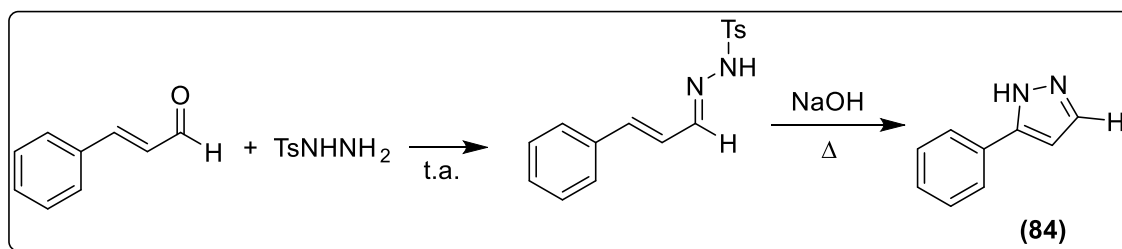
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Uma vez purificadas e caracterizadas, as hidrazonas **91**, **93-97**, **103-110** e **124** foram submetidas à reação com iodo sob refluxo de etanol, conforme descrito por AEGURLA & PEDDINT (2017), porém, o mesmo padrão de formação de subprodutos foi observado durante o acompanhamento da reação por CCD e, portanto, não houve diferença significativa nos rendimentos na obtenção dos respectivos pirazóis.

Em resumo, através da metodologia descrita por AEGURLA & PEDDINT em 2017, dos trinta e cinco derivados pirazólicos planejados, apenas quatro foram obtidos de forma pura, com rendimentos que variaram de 6-24%, após precipitação com DCM, DCM/hexano, hexano ou éter etílico; além de vinte hidrazonas com rendimentos que variaram de 5-98% após recristalização, quando necessário.

Como mencionado anteriormente, mais uma metodologia sintética *one-pot* também foi encontrada durante a revisão bibliográfica para o presente trabalho. Nela, TANG & ZHANG em 2013 utilizam o cinamaldeído, reagente disponível comercialmente, em uma reação com TsNHNH_2 à temperatura ambiente. Posterior adição de base forte ao meio reacional e aumento da temperatura para a temperatura de ebulição da acetonitrila leva formação do pirazol **84** (Esquema 17).

Esquema 17 - Metodologia sintética utilizada para a formação do composto **84**.



Fonte: Adaptado de TANG & ZHANG (2013).

Visando a utilização de tal metodologia para a síntese de outros pirazóis utilizando derivados do cinamaldeído, cetonas aromáticas ou chalconas como material de partida, tentou-se reproduzir a síntese do composto **84**. Sendo assim, utilizando-se a metodologia descrita por TANG & ZHANG (2013) o pirazol **84** foi obtido após 18 horas de reação com rendimento de 68% após extração líquido-líquido da mistura reacional, sem a necessidade de outros métodos de purificação.

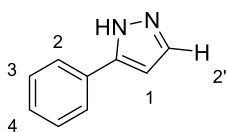
Diante dos resultados obtidos, como perspectiva futura, visa-se prosseguir com a síntese de outros derivados pirazólicos seguindo a metodologia supracitada.

4.1.3.1 Efeito do solvente no espectro de RMN dos pirazóis

Durante esse trabalho, foram sintetizados dezoito derivados pirazólicos dissustituídos utilizando diferentes metodologias sintéticas. Além da dificuldade na purificação, dezessete desses compostos também têm em comum serem solúveis apenas em dois solventes deuterados: DMSO- d_6 e MeOH- d_4 . Devido ao alto custo e da não disponibilidade do metanol deuterado, todas as análises de RMN de tais compostos foram realizadas em DMSO- d_6 . Apenas o derivado pirazólico **84** se mostrou solúvel em $CDCl_3$, solvente deuterado de mais baixo custo quando comparado aos outros dois citados, e disponível para utilização.

A seguir, são discutidos os espectros RMN do composto **84** em dois solventes deuterados diferentes: o DMSO- d_6 , solvente utilizado na análise de RMN dos outros dezoito derivados pirazólicos sintetizados, e em $CDCl_3$. Vale ressaltar que a mesma massa de composto foi pesada para a realização dos dois experimentos, assim como o volume de solvente deuterado utilizado também foi o mesmo.

(84)

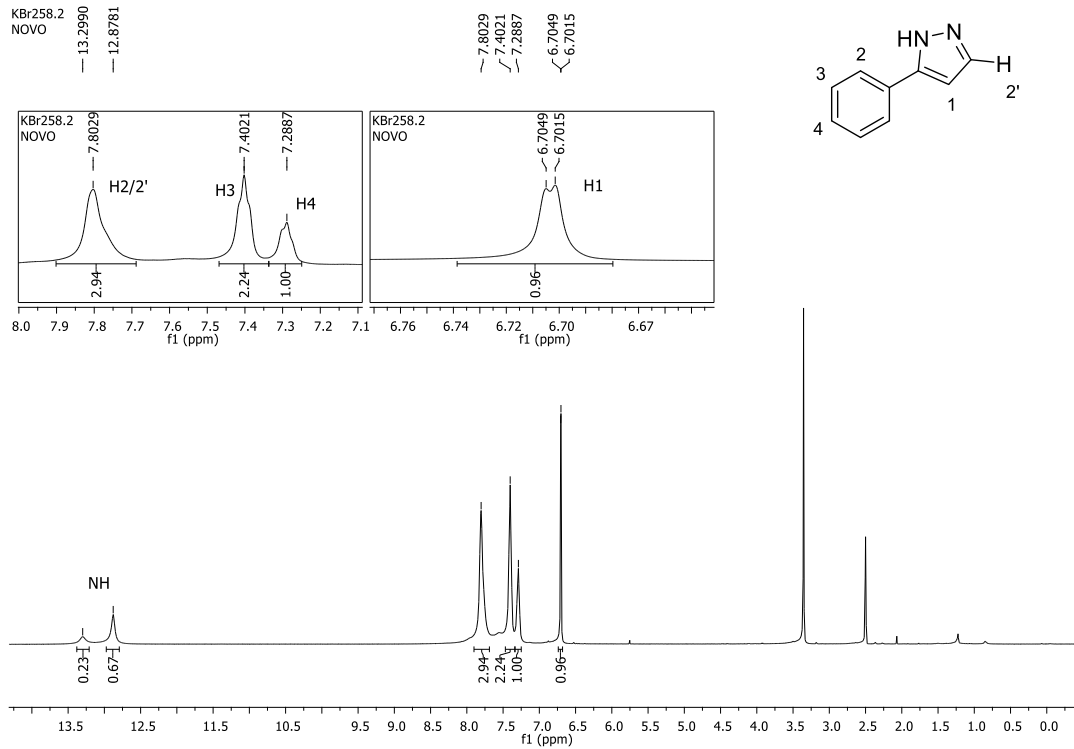
**Nome IUPAC:** 5-fenil-1*H*-pirazol**Estado físico:** Sólido bege**F.F.:** 75 - 77 °C (experimental)102 – 104 (AGGARWAL *et al.*, 2003)**Rendimento:** 68%

Pela análise do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) (**Figura 40**) pode-se observar, de modo geral, que os sinais não apresentam multiplicidade bem definida, sendo sinais de forma alargada e não simétrica, assim como foi observado na maioria dos outros dezessete derivados pirazólicos sintetizados no trabalho. Já o espectro em CDCl_3 (**Figura 42**), observam-se sinais com multiplicidade bem definida, com picos finos e simétricos.

Já nos espectros de RMN de ^{13}C não é observada diferença tão evidente entre as análises nos dois solventes deuterados. Observa-se apenas que no espectro em clorofórmio deuterado (CDCl_3 ; 125 MHz) (**Figura 41**) a base dos sinais se mostra menos alargada do que quando observamos o espectro da mesma estrutura em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6 ; 125 MHz) (**Figura 43**).

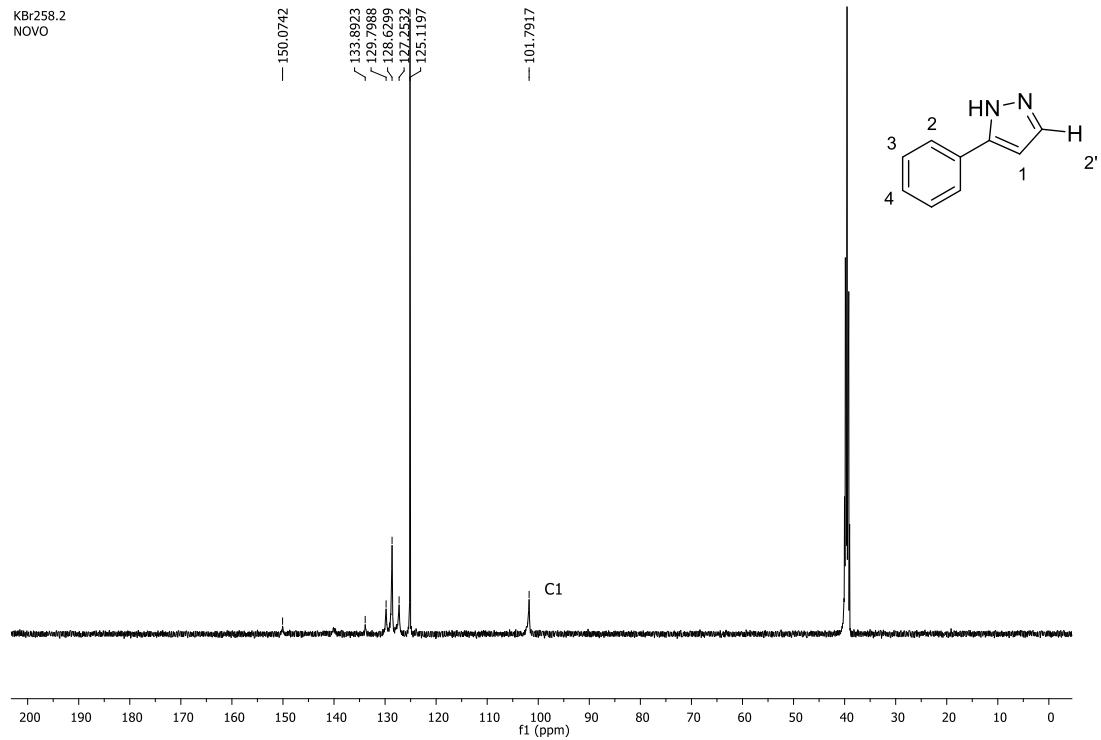
Mesmo com a diferença espectral observada nos dois solventes, em ambos os casos é possível confirmar a formação do pirazol **84** desejado quando observa-se os sinais em δ 6,70 e δ 6,61 nos espectros de RMN ^1H em DMSO- d_6 e CDCl_3 , respectivamente, referente ao hidrogênio metínico característico do anel pirazólico H1; e no espectro de ^{13}C em δ 101,7 e δ 102,7 referente ao carbono metínico C1 em DMSO- d_6 e CDCl_3 , respectivamente.

Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do pirazol **84**.



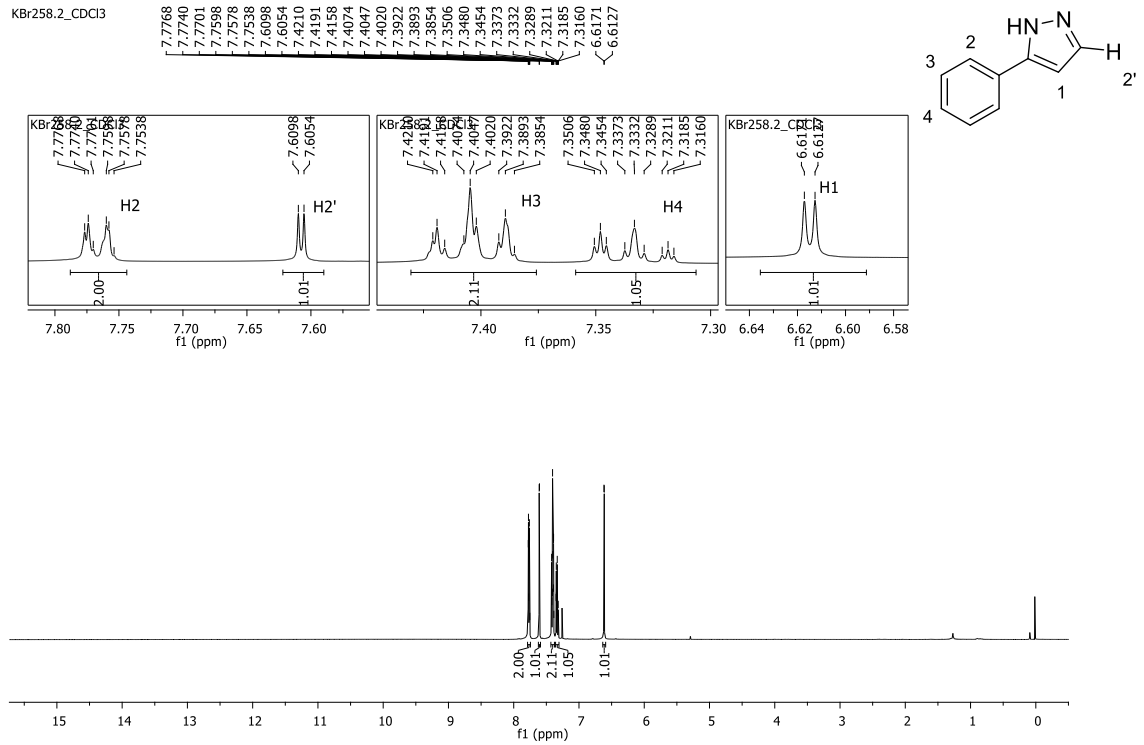
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do pirazol **84**.



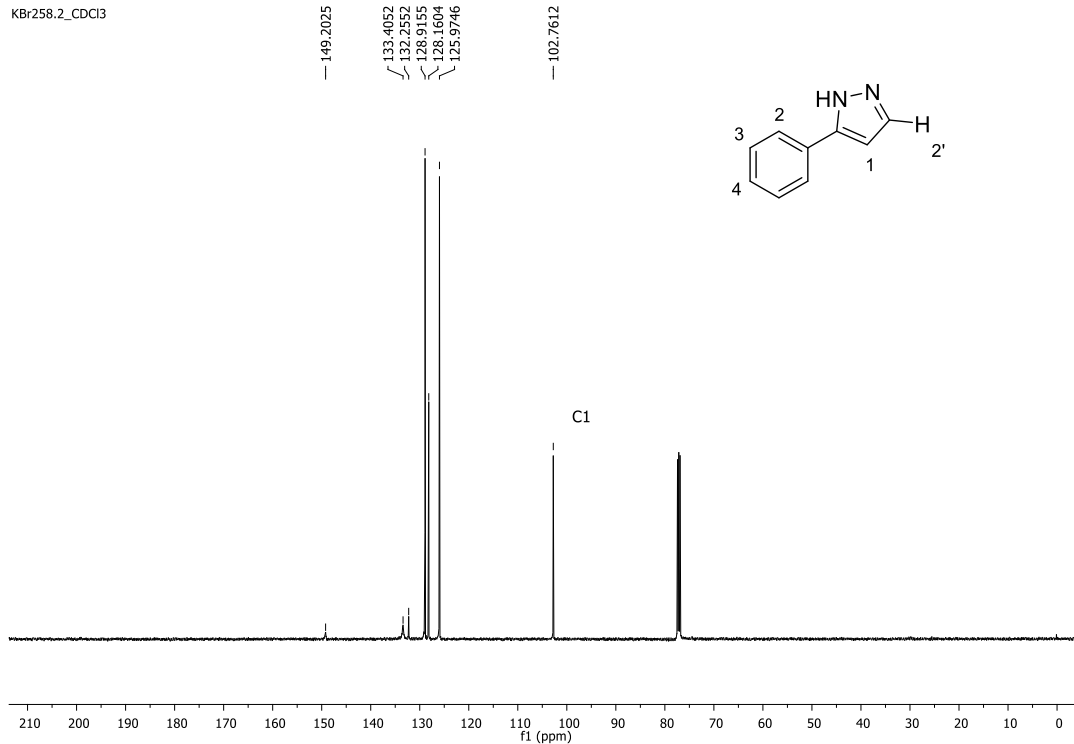
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 42 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do pirazol **84.**



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do pirazol **84.**

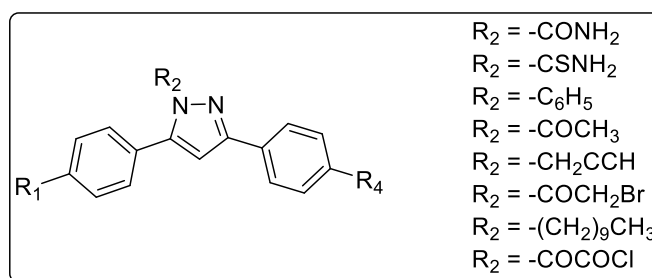


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.1.4 Tentativas de síntese de derivados pirazólicos 1,3,5-trissubstituídos

Na tentativa de diversificar os derivados pirazólicos obtidos e, com isso, ter mais um parâmetro para ser analisado em relação a estrutura e a atividade biológica da série de pirazóis sintetizados, foi planejada a substituição do hidrogênio do grupamento amina no pirazol por um grupo R_2 (**Figura 44**).

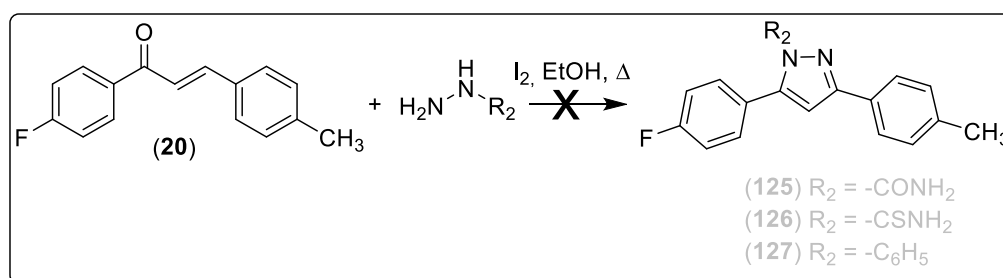
Figura 44 - Derivados pirazólicos 1,3,5-trissubstituídos planejados.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Primeiramente, tentou-se a síntese dos derivados da semicarbazida **125**, tiossemicarbazida **126** e fenilhidrazina **127**, utilizando a chalcona **20** previamente sintetizada como material de partida, a partir da adaptação da metodologia descrita por ZHANG e colaboradores em 2014, utilizada anteriormente na síntese dos pirazóis (**Esquema 18**). Porém, utilizando as mesmas condições reacionais, nos três casos, via CCD, foi observada a formação de inúmeros subprodutos, impossibilitando a identificação e o isolamento dos compostos desejados.

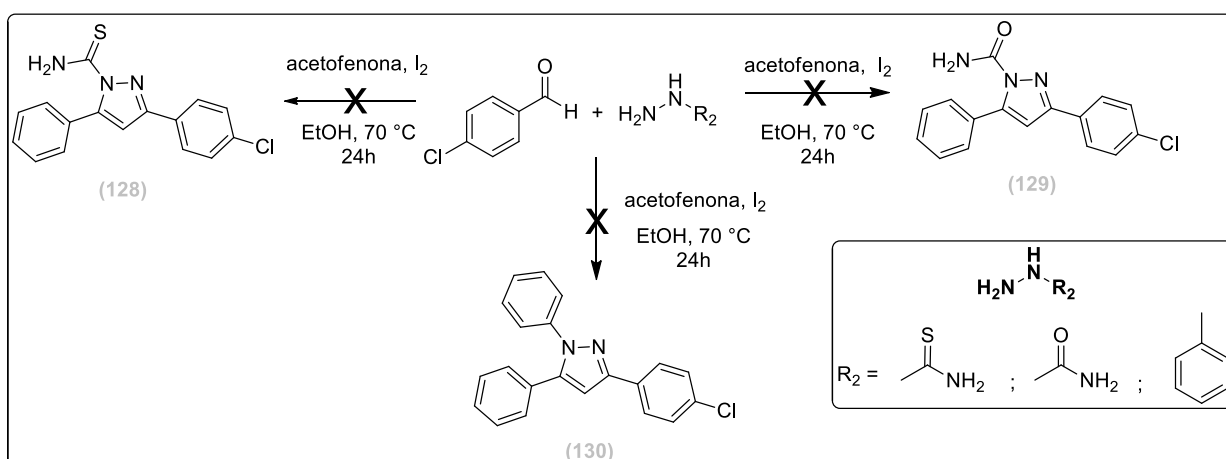
Esquema 18 - Tentativa de síntese de pirazóis derivados da semicarbazida, tiossemicarbazida e fenilhidrazina pela adaptação da metodologia descrita por ZHANG e colaboradores (2014).



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Sendo assim, partiu-se para a tentativa de síntese desses derivados utilizando a metodologia *one-pot* descrita em 2017 por AEGURLA & PEDDINT, também utilizada anteriormente para a síntese de quatro derivados pirazólicos partindo-se diretamente da reação de aldeídos aromáticos e acetofenonas, com hidrazina, iodo em EtOH como solvente. (**Esquema 19**). Nesse caso, foram realizadas três tentativas utilizando-se tiossemicarbazida, semicarbazida e fenilhidrazina. As reações ficaram sob aquecimento à uma temperatura de 70°C, durante 24 horas, porém, mais uma vez, via CCD, foi observada a formação de inúmeros subprodutos, impossibilitando a identificação e o isolamento dos três derivados planejados.

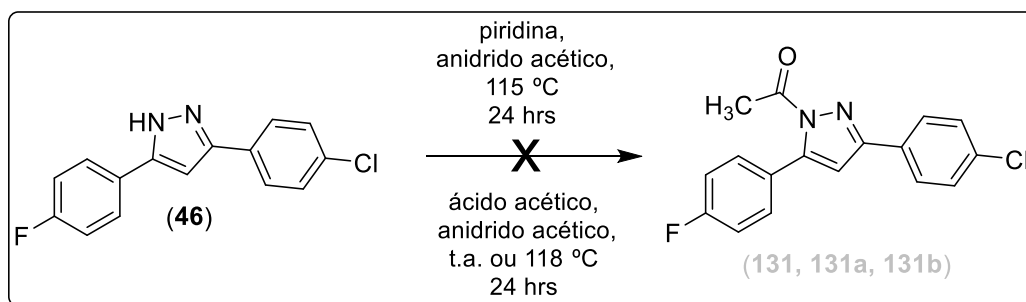
Esquema 19 - Tentativa de síntese de pirazóis derivados da semicarbazida, tiossemicarbazida e fenilhidrazina pela adaptação da metodologia descrita por AEGURLA & PEDDINT (2017).



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

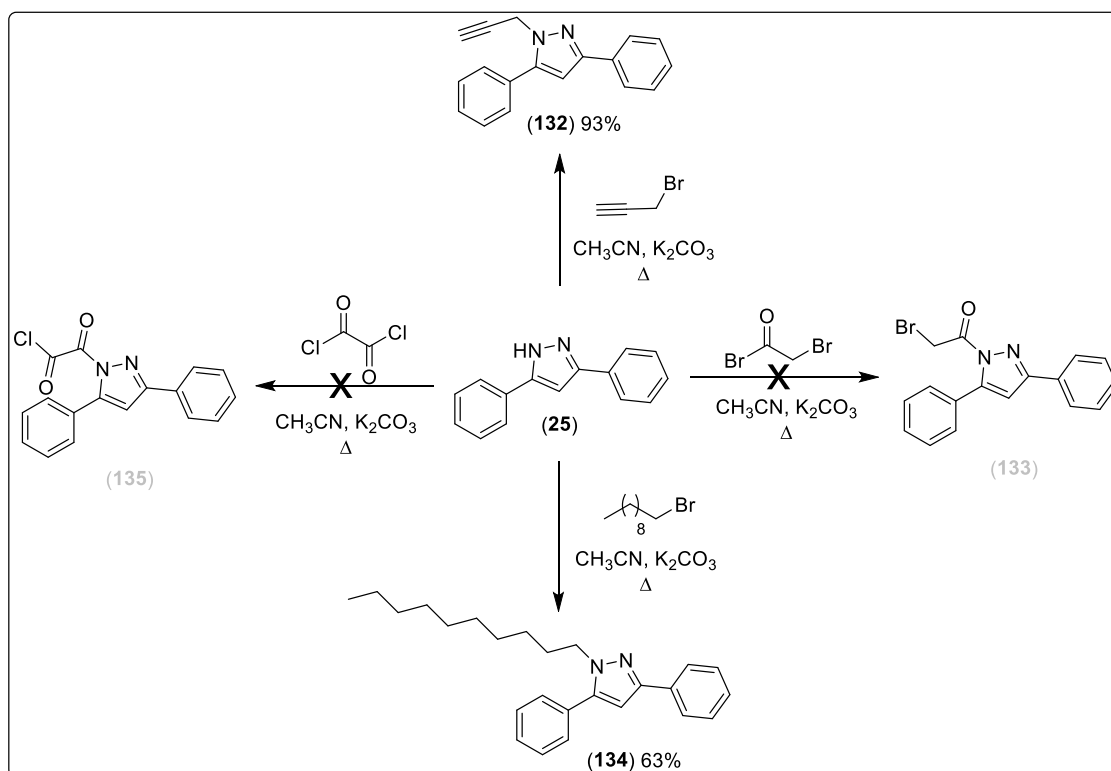
Tendo em vista os resultados negativos obtidos, tentou-se a *N*-acetilação do núcleo pirazólico. Partindo-se do pirazol **46** previamente sintetizado, tentou-se a acetilação com anidrido acético (**Esquema 20**) à temperatura ambiente e sob aquecimento à 115-118 °C (YANG *et al.*, 1995; SHARLEY & WILLIAMS, 2016), porém, em nenhuma das tentativas foi observado, via CCD, consumo do material de partida.

Esquema 20 - Tentativa de acetilação do pirazol **46**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Por fim, foram realizadas, a partir do pirazol **25** previamente sintetizado, tentativas de *N*-alquilação, com brometo de alila **133** e brometo de *n*-decila **135**, e *N*-acilação com brometo de bromo acetila **134** e cloreto de oxalila **136**. As quatro reações foram submetidas às mesmas condições reacionais, a saber: acetonitrila como solvente, meio básico (K_2CO_3) e aquecimento à 82 °C (CANESHI *et al.*, 2019) (**Esquema 21**). Para a *N*-acilação não foi observada, via CCD, a formação dos produtos. Já para a reação de *N*-alquilação, observou-se, via CCD (eluente: 9:1 DCM/MeOH, revelador: luz UV), o término da reação após 18 horas de reação. As misturas reacionais foram extraídas e purificadas por CCD preparativa (eluente: 9:1 DCM/MeOH, revelador: luz UV) levando a obtenção dos pirazóis 1,3,5-trissubstituídos **133** e **135** com 93 e 63% de rendimento, respectivamente.

Esquema 21 - Tentativas *N*-alquilação e *N*-acilação do pirazol 25.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A partir do sucesso das reações de *N*-alquilação do núcleo pirazólico é possível dar continuidade à esse trabalho, utilizando-se como agentes alquilantes diferentes haletos de alquila variando-se o tamanho da cadeia carbônica e avaliando a ação do tamanho da cadeia carbônica na avaliação biológica.

4.2 TESTES BIOLÓGICOS

A seguir serão discutidos os resultados obtidos a partir dos ensaios biológicos realizados com os compostos sintetizados no presente trabalho. Para os pirazóis sintetizados foram realizados estudos de citotoxicidade, avaliação antibacteriana frente as bactérias *S. aureus* e *E. coli*, atividade antioxidante, atividade antituberculose contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis* e atividade esquistossomicida. As hidrazonas intermediárias sintetizadas também foram avaliadas quanto a sua atividade antioxidante e esquistossomicida.

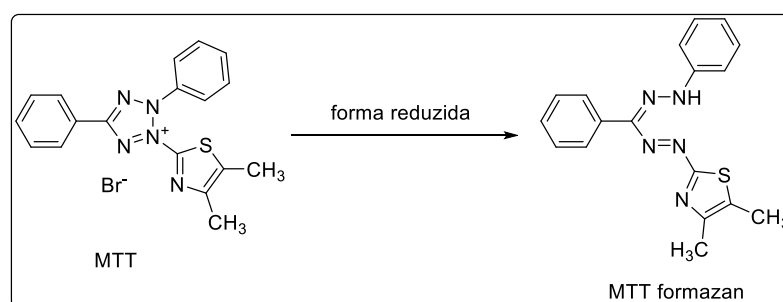
4.2.1 Citotoxicidade

O câncer é considerado o conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pela multiplicação desordenada de células anormais, isso é, que sofreram algum tipo de modificação pela ação de agentes carcinogênicos, e que podem se espalhar por várias partes do corpo humano. O acúmulo dessas células pode formar aglomerações, comumente chamados tumores, podendo ser benignos ou malignos, sendo diferenciados pela velocidade de multiplicação celular e semelhança com o tecido original. O câncer, em sua maioria, não tem cura e é considerado um problema de saúde pública no mundo, uma das principais causas de morte prematura em diversos países (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2021; NIH, 2021). Desse modo, o desenvolvimento de novos fármacos que possam ser usados no tratamento ou mesmo na cura de tais doenças se mostram um campo promissor no que concerne a pesquisa de compostos biologicamente ativos.

A atividade citotóxica é determinada a partir de testes *in vitro* que avaliam a biocompatibilidade do composto no organismo. A partir deste teste, obtêm-se a viabilidade celular em diferentes concentrações do composto testado e, com esses dados, a concentração inibitória de 50% da viabilidade celular (CI₅₀) pode ser determinada, como descrita na literatura (MOSMANN, 1983; CHAVES *et al.*, 2017).

A citotoxicidade das moléculas foi avaliada pelo ensaio de redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5 difeniltetrazol), que é um sal tetrazólico (Figura 45). O MTT reage na mitocôndria das células viáveis sofrendo redução gerando o sal de formazan, um cristal de cor violeta que é solúvel em DMSO. A viabilidade celular é, portanto, proporcional à concentração de formazan.

Figura 45 - Redução do MTT a formazan na mitocôndria da célula.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.2.1.1 Células animais

Para a determinação da CI_{50} foram utilizadas quatro linhagens de células de camundongo (**Quadro 6**), sendo uma normal e três cancerosas, com diferentes patologias, origens embrionárias e provenientes de diferentes tecidos: B16F10 (melanoma metastático murino); CT26-WT (carcinoma de cólon murino); 4T1 (adenocarcinoma metastático de mama murino); BHK-21 (célula normal de rim de hamster). Tais células são mantidas na incubadora a 37°C em atmosfera úmida de CO_2 em meio de cultura RPMI 1640, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v.

Quadro 6 - Linhagens celulares de camundongo utilizadas no teste de citotoxicidade.

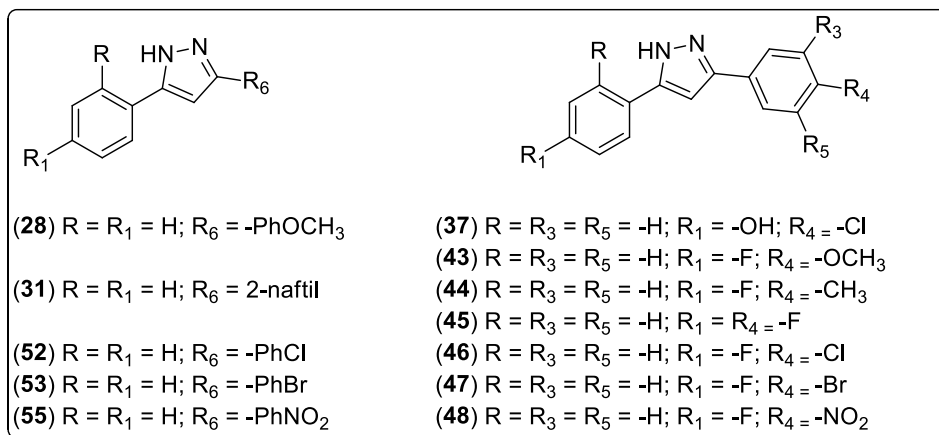
Linhagem	BHK-21	4T1	B16F10	CT26-WT
Patologia	Normal	Adenocarcinoma	Melanoma Metastático	Carcinoma
Origem Embrionária	Fibroblasto	Epitelial	Epitelial	Fibroblasto
Tecido	Renal	Mamário	Pele	Cólon

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

As células foram distribuídas em placas com 96 poços com densidades que variam de acordo com a linhagem celular (1×10^3 a 2×10^3 células/poço/100 μ L). As placas foram mantidas na incubadora por 24 horas para a aderência celular ideal. Uma vez aderidas, o sobrenadante foi aspirado e 100 μ L de concentrações decrescentes (100, 50, 10, 5 e 0,1 μ M) de cada composto, solubilizados em DMSO (DMSO/RPMI <1% v/v), foram distribuídas em quadruplicatas. Para o controle utilizou-se 100 μ L de RPMI 1640 (meio de cultura celular) suplementado com 10% v/v de FBS (soro fetal bovino). As células foram novamente incubadas e mantidas sob a ação do composto por 72 horas. Após o tempo de exposição das células aos compostos, as mesmas foram incubadas com MTT (5mg/10 μ L/poço) por 4 horas e, em seguida, o sobrenadante foi novamente aspirado e foram adicionados 100 μ L de DMSO/poço para posterior análise no espectrômetro de microplacas.

Dos compostos sintetizados, doze foram testados e os resultados obtidos estão mostrados abaixo na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Atividade citotóxica: Cl_{50} para células animais.



Composto	Células Tumorais						Célula Normal
	4T1	IS	B16F10	IS	CT26-WT	IS	Cl_{50} ($\mu M \pm DP^a$)
	Cl_{50} ($\mu M \pm DP^a$)						BHK-21
28	69,9±2,5	0,2	51,0±9,0	0,2	8,6±0,7	1,6	14,0±0,2
31	>100	-	55,5±9,0	0,2	7,6±0,4	4,3	32,7±2,8
37	60,7±1,6	0,3	45,0±4,9	0,4	24,7±6,3	0,8	18,9±0,4
43	>100	-	69,2±1,6	0,4	43,2±20,8	0,6	26,1±0,3
44	>100	-	45,0±2,0	-	>100	-	>100
45	>100	-	>100	-	>100	-	>100
46	38,0±2,0	1,1	>100	-	35,1±1,8	1,1	40,0±2,0
47	>100	-	21,9±1,4	1,2	31,6±6,5	0,9	27,3±0,3
48	>100	-	>100	-	>100	-	>100
52	>100	-	>100	-	48,2±4,0	1,2	55,6±1,6
53	50,9±13,1	0,6	30,1±4,8	0,1	2,6±0,5	2,8	7,4±0,7
55	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
Daunorubicina	3,2±0,1	0,3	2,5±0,1	0,4	0,42±0,04	0,2	0,09±0,01

DP^a = desvio padrão da triplicata de dois experimentos independentes

*O composto apresentou problemas de solubilidade e, por isso, não pôde ser testado.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

De posse dos resultados apresentados pode-se dizer que, de forma geral, os pirazóis apresentaram maior atividade citotóxica frente às linhagens celulares tumorais B16F10 e CT26 quando comparadas à linhagem 4T1; e com melhores IS, proporção entre a toxicidade para as células normais em relação às tumorais, para a linhagem CT26.

Para a linhagem celular 4T1, apenas quatro compostos (**28**, **37**, **46** e **53**) mostraram alguma atividade. De forma geral, pela análise dessas estruturas, pode-se dizer que a presença de átomos de halogênio parece favorecer a atividade citotóxica, assim como a presença de grupos doadores de elétrons na estrutura. Vale ressaltar que o composto **46** ($R_1 = F$ e $R_4 = Cl$), o mais seletivo dentre os ativos, é o único a apresentar dois átomos de halogênio na estrutura.

Para a linhagem B16F10, os derivados **37**, **43** e **47** foram os que mostraram maior atividade, podendo-se perceber que os três apresentam átomos de halogênio nas estruturas, sendo o composto **47**, o único a apresentar dois átomos de halogênio na estrutura ($R_1 = F$ e $R_4 = Br$), o mais ativo e seletivo dentre eles.

Já para a linhagem celular CT26, os pirazóis **37**, **43**, **46** e **47** apresentaram atividade, sendo também nessa linhagem o derivado **46** ($R_1 = F$ e $R_4 = Cl$) o mais seletivo dentre eles. O melhor perfil de atividade observado foi para os pirazóis com $R=R_1=H$, sendo que os pirazóis **28**, **31**, **52** e **53** obtiveram índices de seletividade maiores que 1,0, destacando-se o derivado bromado **53** e o derivado do naftaldeído **31**, que se apresentaram cerca de 14 e 20 vezes, respectivamente, mais seletivos que a Daunorrubicina, quimioterápico padrão utilizado nesses testes.

Observa-se também que quando $R_4 = Cl$ (**37**, **46** e **52**) e R_1 é variado, o composto substituído com o átomo de flúor (**46**) é o mais seletivo.

Sendo assim, pode-se concluir que pirazóis derivados com $R=R_1=H$ são mais ativos e mais seletivos frente a linhagem celular CT26, que átomos de halogênio como substituinte pode favorecer a atividade citotóxica e que tal atividade é dependente do sinergismo dos dois substituintes nos anéis aromáticos.

4.2.1.2 Células humanas

Para a determinação da CI_{50} foram utilizadas duas linhagens de células de humanas (**Quadro 7**), sendo uma normal e uma cancerígena, com diferentes

patologias, origens embrionárias e provenientes de diferentes tecidos: WI-26-VA4 (célula aderente de pulmão saudável) e RKO-AS45-1 (carcinoma de cólon humano). Tais células são mantidas na incubadora a 37°C em atmosfera umidificada e enriquecida com 5% de CO₂ em meio de cultura DMEN, suplementado com soro fetal bovino (FBS) 10% v/v.

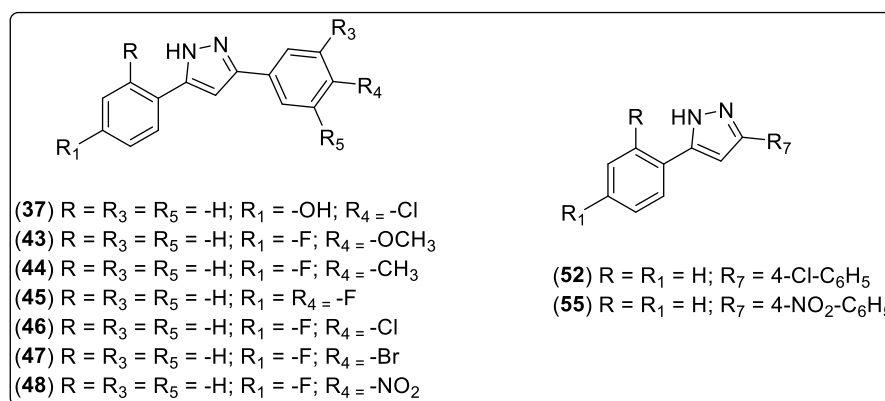
Quadro 7 - Linhagens celulares de humanas utilizadas no teste de citotoxicidade.

Linhagem	WI-26-VA4	RKO-AS45-1
Patologia	Normal	Carcinoma
Origem Embrionária	Fibroblasto	Epitelial
Tecido	Pulmonar	Cólon

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

As células foram distribuídas em placas com 96 poços com densidades que variam de acordo com a linhagem celular ($2,5 \times 10^4$ para a RKO e $1,25 \times 10^4$ W-126 células/poço/100µL). As placas foram mantidas na incubadora por 24 horas para a aderência celular ideal. Uma vez aderidas, o sobrenadante foi aspirado e 100 µL de concentrações decrescentes (1000, 500, 100, 10 e 1 µg/mL) de cada composto, solubilizados em DMSO, foram distribuídas em quadruplicatas. Para o controle de vida utilizou-se 100 µL de DMEN (meio de cultura celular) suplementado com 1% v/v de FBS (soro fetal bovino). Para o controle de morte foi usado 100 µL uma solução de peróxido de hidrogênio 1 mM. Foi realizado também o controle de DMSO para comprovação de que o mesmo, na concentração final de 1%, não afeta a viabilidade da célula testada. As células foram novamente incubadas e mantidas sob a ação do composto por 24 horas. Após o tempo de exposição das células aos compostos, as mesmas foram incubadas com MTT (5mg/10µL/poço) por 4 horas e, em seguida, o sobrenadante foi novamente aspirado e foram adicionados 100 µL de DMSO/poço para posterior análise no espectrômetro de microplacas.

Dos compostos sintetizados, nove pirazóis foram testados e os resultados obtidos estão mostrados abaixo na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Atividade citotóxica: CI_{50} para células humanas.

Compostos	Célula Tumoral CI_{50} (μM)		Célula Normal CI_{50} (μM)
	RKO-AS45-1	IS	WI-26-VA4
37	63,3	1,0	63,3
43	1559,1	2,4	>4000
44	>4000	-	>4000
45	>4000	-	>4000
46	117,3	0,3	46,7
47	>4000	-	>4000
48	>4000	-	>4000
52	>4000	-	>4000
55	>4000	-	>4000

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

De acordo com os resultados obtidos, pode-se dizer que a maioria dos derivados testados não apresentaram toxicidade nem para célula tumoral e nem para a célula normal. Desse modo, os mesmos são bons candidatos para serem testados frente à outras patologias uma vez que não são tóxicos para células saudáveis.

Os três compostos que se mostraram ativos, também se mostraram um pouco tóxicos para as células normais e, a partir desses resultados não é possível estabelecer uma correlação entre estrutura-atividade dos produtos, porém, a partir deles, pode-se observar que os três produtos com atividade têm um ou dois halogênios em sua estrutura, podendo-se dizer que tais átomos tem papel relevante na atividade citotóxica. O pirazol **46**, o único com dois átomos de halogênio, se

mostrou o menos ativo dentre os três, levando-se a inferir que a presença de dois desses átomos na estrutura desfavorece a atividade biológica.

Além disso, vale ressaltar que o composto **43**, o mais ativo entre os testados, apresentou índice de seletividade superior a 2, ou seja, a concentração de composto necessária para afetar a célula normal é cerca de 2 vezes maior do que a necessária para afetar as células tumorais, o que é um fator relevante no *design* de novos potenciais fármacos, uma vez que está diretamente relacionado aos efeitos adversos sentidos pelo organismo.

4.2.2 Atividade antibacteriana

A infecção urinária, ou infecção do trato urinário (ITU), é um exemplo de infecção quase sempre causada por bactérias e é o segundo tipo de infecção mais comum no corpo humano que, por razões anatômicas, afeta 50% mais mulheres do que homens. Após o diagnóstico com auxílio de exames laboratoriais, que permitem a determinação da bactéria específica causadora da infecção no paciente, o tratamento é realizado com antibióticos que tais bactérias são sensíveis, ou seja, não mostram resistência à tais medicamentos (SBN, 2021). Sendo assim, a busca de novos agentes que possam agir frente essa e outras infecções bacterianas são sempre abordadas no campo da química medicinal.

A atividade antibacteriana é determinada a partir de testes *in vitro* que avaliam a capacidade do composto testado de inibir o crescimento de determinada bactéria. A partir deste teste, o composto é classificado como bactericida, que induz a morte da colônia de bactérias, ou bacteriostático, que impede o crescimento bacteriano sem propriamente matá-las.

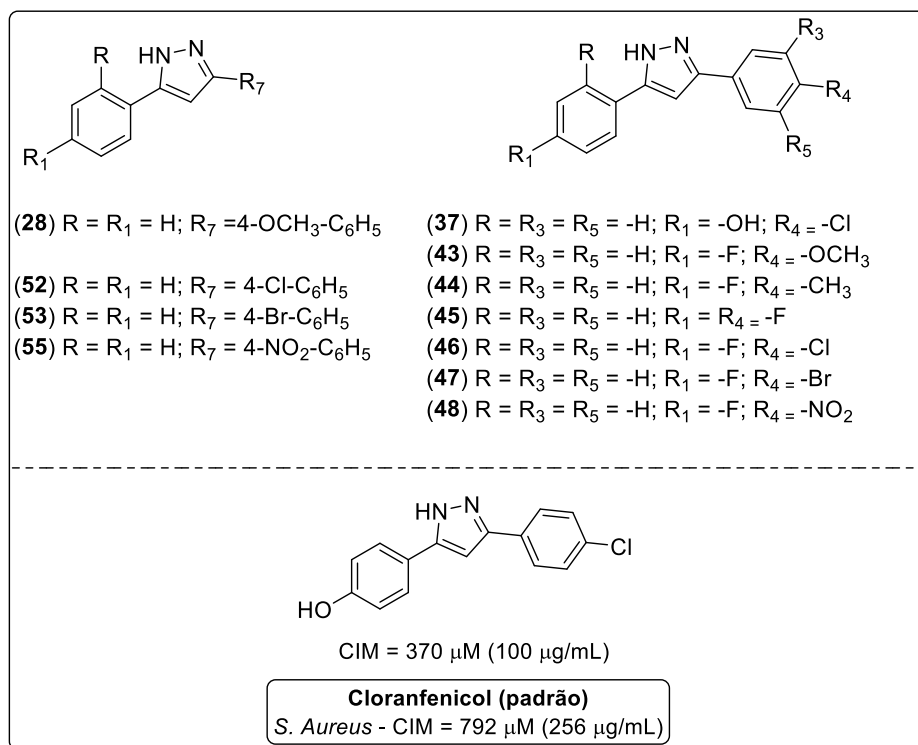
Primeiramente, faz-se um teste preliminar em estado sólido, também chamado de teste de difusão em ágar, de modo a avaliar a capacidade do composto de formar halo de inibição. Esse teste indica os derivados com melhor resposta biológica. Em uma placa de petri contendo meio Müeller-Hinton sólido previamente inoculada com a bactéria, 5 µL de cada composto com concentração de 20 mg/mL solúveis em DMSO foi disposto em um círculo de papel de filtro estéril, assim como os controles positivos (cloranfenicol 20 mg/mL e levofloxacina 5mg para a bactéria *E. coli* (ATCC25922) e vancomicina 30 mg para a bactéria *S. Aureus* (ATCC33591)) e

controle negativo (DMSO). As placas foram incubadas por 24 horas a temperatura de 37 °C de modo que o composto com atividade sofresse difusão e, com isso, formasse um halo de inibição (onde não há crescimento bacteriano), caso apresentassem atividade.

Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), os compostos foram dispostos em tubos de ensaio, em concentrações que variaram de 800 a 0 µg/mL em meio de cultura Müller-Hinton Broth, obtidas a partir de uma diluição seriada, com bactérias previamente inoculadas em placas de petri com meio Müller-Hinton sólido. Os tubos de ensaio foram então incubados por 24 horas a temperatura de 37 °C. Caso os compostos apresentem atividade, verificam-se soluções límpidas nos tubos em determinadas concentrações. Quando não há atividade, a solução apresenta-se turva uma vez que não há a morte das bactérias e, portanto, elas continuam a se desenvolver no meio. A partir disso, tem-se a CIM.

Onze pirazóis sintetizados nesse trabalho (**Figura 46**) foram avaliados quanto a sua atividade antibacteriana frente às duas cepas de bactérias a partir do teste anteriormente descrito. Dentre eles, apenas o composto **37 (Figura 46)** foi capaz de difundir e formar halo de inibição para a bactéria *S. aureus*. Diante disso, apenas esse composto foi testado para a determinação da concentração inibitória mínima. A partir dos resultados obtidos para o teste em meio líquido, o composto **37** apresentou CIM = 370 µM, sendo cerca de duas vezes mais ativo do que o Cloranfenicol, composto de referência utilizado nos testes, sendo caracterizado como bacteriostático.

Figura 46 - Pirazóis testados frente às bactérias *S. aureus* e *E. coli*.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.2.3 Ação antioxidante

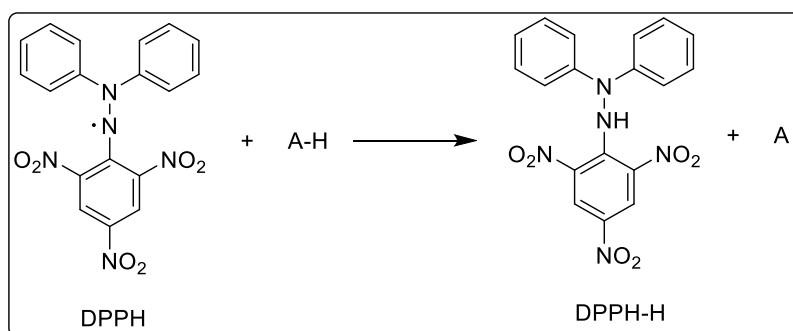
A oxidação, por definição, é a perda de um ou mais elétrons para outra substância. A transferência de elétrons é um processo fundamental na sobrevivência das células, e está intimamente ligada ao metabolismo e diretamente relacionada à produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ALVES *et al.*, 2010). Porém, quando em excesso, as espécies reativas de oxigênio causam o estresse oxidativo das células, gerando efeitos nocivos ao organismo, podendo estar envolvidas no desenvolvimento de doenças como câncer e cardiovasculares, declínio do sistema imunológico e envelhecimento precoce, por exemplo (NASCIMENTO *et al.*, 2011). O excesso dessas espécies pode ser controlado por antioxidantes produzidos pelo próprio organismo ou adquiridos de forma exógena.

A ação antioxidante de um composto, portanto, está relacionada com sua capacidade de proteger o sistema biológico contra efeitos da oxidação excessiva, ou seja, de regenerar, retardar ou inibir danos oxidativos, oxidando em seu lugar. Na literatura existem diferentes métodos para a determinação da atividade antioxidante

de diferentes substâncias, sendo os métodos TEAC (também conhecido como ABTS) e DPPH os mais simples (SURVESWARAN, *et al.*, 2007; SOARES *et al.*, 2008).

O DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) é um radical livre estável, devido ao sistema altamente conjugado presente na estrutura, de cor púrpura. O método para a determinação da atividade antioxidante pelo DPPH é baseado na capacidade que essa substância tem em reagir com substâncias doadoras de hidrogênio, ou seja, na presença de compostos com ação antioxidante, o mesmo recebe H \cdot (hidrogênio radicalar) sendo então reduzido a DPPH-H (2,2-difenil-picril-hidrazina), perdendo a coloração violeta (**Esquema 22**), produzindo um decréscimo na absorbância máxima a 515 nm (RUFINO *et al.*, 2007).

Esquema 22 - Reação de redução do DPPH em solução.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Inicialmente, fez-se um teste preliminar qualitativo de modo a avaliar compostos com potencial atividade antioxidante. Em uma placa TLC, os derivados pirazólicos foram aplicados e nebulizados com uma solução de DPPH (100 μ M). Após 10 minutos, caso o composto seja um bom candidato para ação antioxidante, será observado uma mancha clara no *spot* do composto, indicando a reação do mesmo com o DPPH.

Os compostos que se mostrarem bons candidatos serão então testados quantitativamente a fim de mensurar tal propriedade. A uma solução de 2,9 mL de DPPH (60 μ M), foram adicionados 0,1 mL da solução da amostra, com concentrações que variaram de 1000 a 0 μ g/mL, agitado-a vigorosamente. Após 30 minutos, foram realizadas medidas em um espectrofotômetro UV-visível em 515 nm para verificar a variação da absorbância. Para o branco foi utilizado metanol, e como

controle negativo a solução de DPPH 60 μ M. Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em EC₅₀, parâmetro que determina a concentração da amostra que causa 50% de queda da atividade do DPPH, que resulta na perda de sua coloração da solução. Tal parâmetro é calculado a partir da **(Equação 1)**:

$$\text{Inibição DPPH (\%)} = \frac{100 \times (A_0 - A_s)}{A_0} \quad \text{(Equação 1)}$$

Onde:

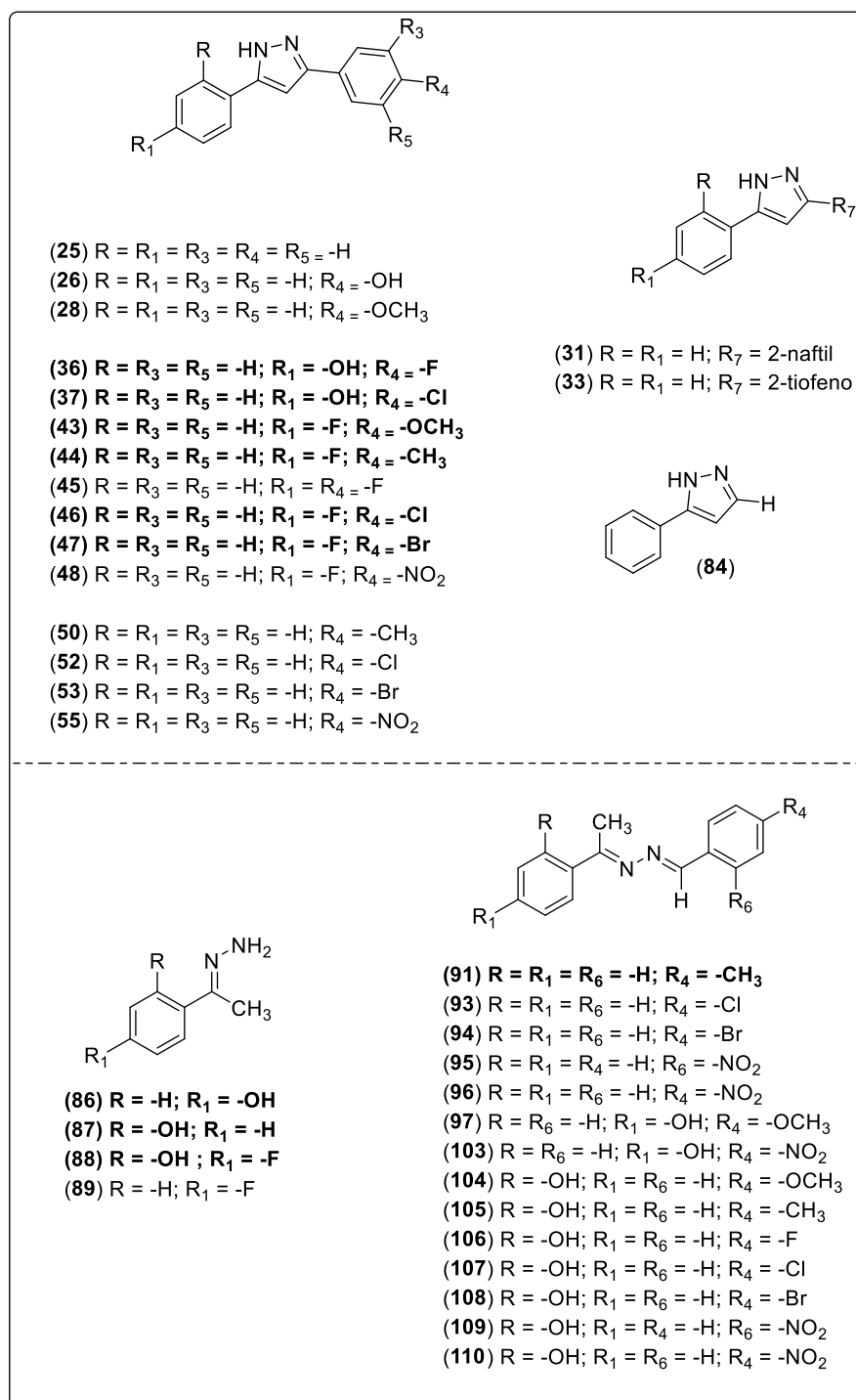
A_0 = *absorvância do controle negativo*;

A_s = *absorvância da amostra*.

A partir do teste qualitativo, dos dezoito pirazóis testados (**Figura 47**), apenas os compostos **36, 37, 43, 44, 46, 47** se mostraram bons candidatos a atividade antioxidante e, por esse motivo, apenas esses foram avaliados quantitativamente. Porém, a partir dos resultados obtidos, foi verificado que nenhuma das amostras testadas apresentou atividade antioxidante relevante, com valores de EC₅₀ da ordem de 1000 μ g/mL.

Das vinte hidrazonas sintetizadas, dezessete foram testadas (**Figura 47**) qualitativamente quanto ao seu potencial antioxidante, e os compostos **86, 87, 88** e **91** se mostraram bons candidatos ao teste qualitativo. A avaliação quantitativa ainda será realizada para essas hidrazonas.

Figura 47 - Compostos avaliados qualitativamente quanto a sua atividade antioxidante.



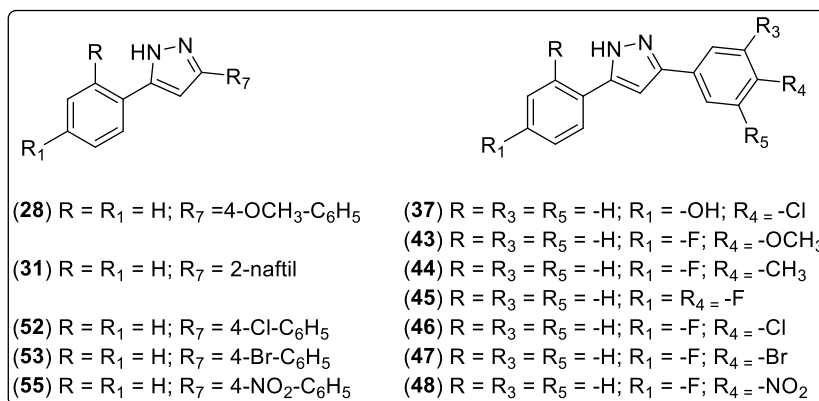
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

4.2.4 Atividade antitubercular

A tuberculose (TB), causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch, é uma doença grave transmitida pelas vias aéreas e que afeta principalmente os pulmões. O tratamento da TB se dá a longo prazo, podendo durar de seis meses a um ano, com a administração de uma combinação de dois ou mais fármacos, com intuito de obter maior eficiência no tratamento. Porém, a interrupção do tratamento leva ao desenvolvimento de formas da doença resistentes aos medicamentos disponíveis, que é a principal preocupação acerca da TB (TOIT *et al.*, 2006; JÚNIOR *et al.*, 2009; FIOCRUZ, 2021).

A determinação da atividade antitubercular foi realizada através do método de diluição em caldo frente a cepa de bactéria *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC27294). Nesse método, a bactéria foi cultivada em meio Loweinstein-Jensen por três semanas a temperatura de 37 °C. Os microrganismos foram então pré-incubados em meio líquido Middlebrook 7H9 e mantidos a 37°C até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala McFarland (10 dias). Os compostos, solubilizados em DMSO, foram esterilizados pela passagem em filtro de PFTE de 0,22 µm e posteriormente diluídos em meio Middlebrook 7H9 para então serem armazenados a -80°C. Os testes foram realizados através de ensaios de microdiluição em placa, utilizando revelador de oxirredução (Resazurina). Para os testes, 100 µL da suspensão bacteriana foram semeados em microplacas contendo 100 µL dos compostos em diferentes concentrações, preparadas por meio de diluições seriadas (controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão).

Dentre os vinte pirazóis sintetizados no presente trabalho, doze foram enviados para avaliação do seu potencial antitubercular contra a cepa *Mycobacterium tuberculosis* (**Tabela 6**). Nesse teste foi usado rifampicina como controle positivo.

Tabela 6 - Pirazóis testados frente ao parasita causador da Tuberculose.

Composto	CIM (µg/mL) ^a
28	6,25
31	>100
37	25
43	6,25
44	>100
45	>100
46	>100
47	>100
48	>100
52	>100
53	>100
55	>100

^a Cepa sensível à rifampicina. Controles: 7H9/OADC, cepa-teste, Rifampicina (1,0 µg/ml).

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

A partir dos resultados, pode-se dizer que a maioria dos pirazóis testados não se mostraram tóxicos para a bactéria *Mycobacterium tuberculosis* nem na maior concentração utilizada no teste (100 µg/mL). Três compostos, **28**, **37** e **43** se mostraram ativos, com concentração inibitória mínima de 6,25, 25 e 6,25 µg/mL, respectivamente. Com esses resultados é possível perceber que a presença de um grupo metóxi no anel aromático é importante para a atividade frente a essa bactéria. Os outros compostos sintetizados no trabalho, entre pirazóis ainda não testados e

hidrazonas, já foram enviados para estudo das suas ações contra a bactéria *Mycobacterium tuberculosis*.

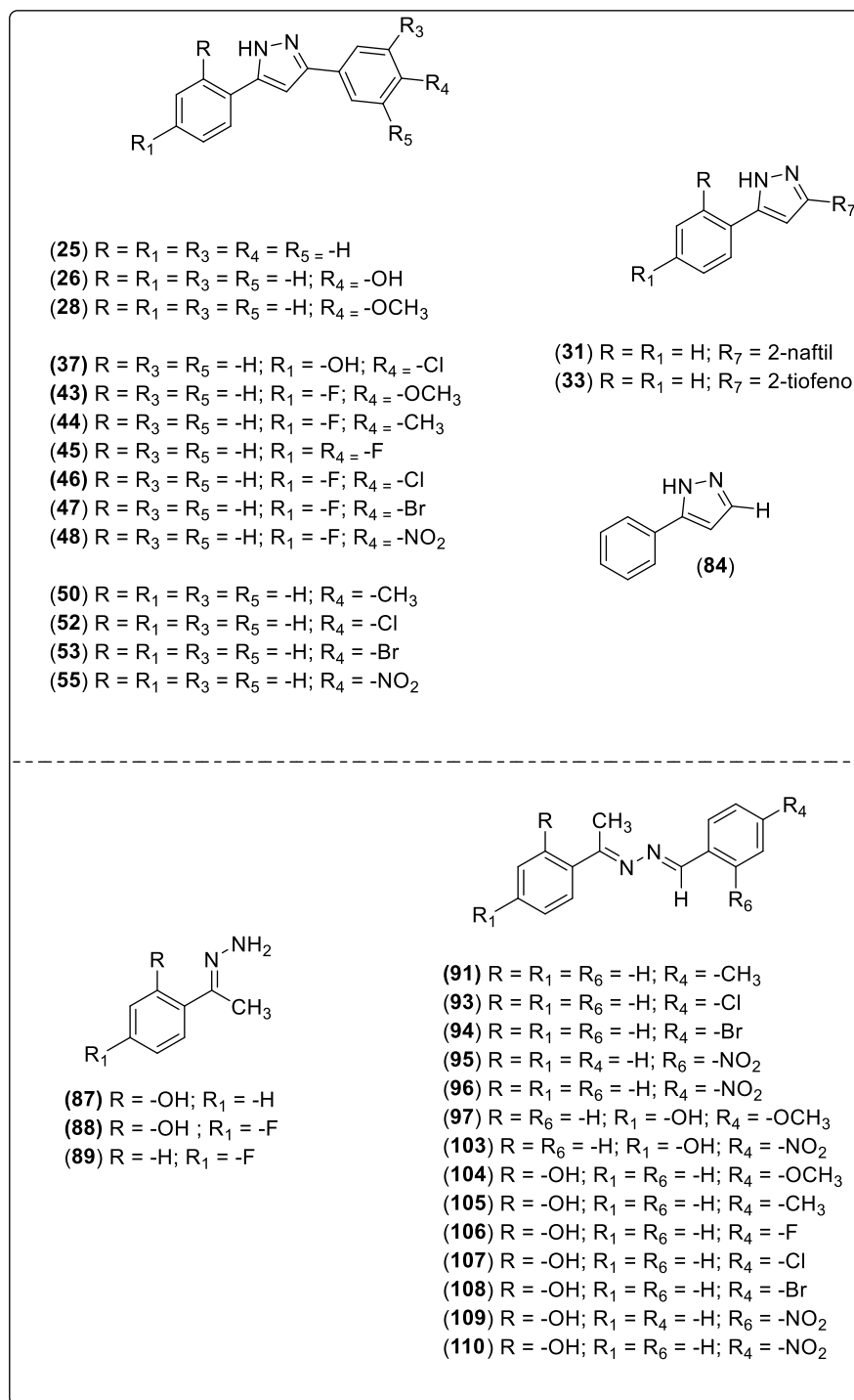
4.2.5 Atividade esquistossomicida

A esquistossomose é uma doença parasitária, comum em áreas tropicais e subtropicais, ligada a regiões pouco desenvolvidas, com problemas ou falta de saneamento básico e tratamento de água. No Brasil, conhecida como xistose ou barriga d'água, a infecção é causada pelo parasita *Schistosoma mansoni* e acomete os humanos pelo contato da pele com águas contaminadas com o parasito na forma de cercária. Atualmente, o tratamento da esquistossomose é feito com o fármaco praziquantel (PZQ), porém o mesmo é inativo contra as formas imaturas do parasito, não previne contra a reinfecção e já existem indícios de cepas resistentes ao medicamento (FLORENTINO, 2018; Observatório de Clima e Saúde - FIOCRUZ, 2021). Desse modo, a busca por fármacos capazes de agir contra esse parasito e serem eficazes frente aos problemas apresentados pelo PZQ se mostram um campo de pesquisa promissor para compostos biologicamente ativos.

Para esse teste, parasitas adultos de *Schistosoma mansoni* foram isolados de ratos infectados e todos os compostos foram inicialmente testados na concentração de 50 μ M. O controle positivo utilizado para determinação da atividade antiparasitária foi o praziquantel e para controle negativo foi utilizada uma solução de 0,5% v/v de DMSO, que representa a maior concentração de solvente utilizado.

Dos compostos sintetizados durante o trabalho, 17 pirazóis e 17 hidrazonas (**Figura 48**) foram enviadas para realização da avaliação da atividade esquistossomicida. Além disso, a atividade citotóxica das moléculas também foi avaliada frente à uma linhagem de célula normal de macaco (Vero).

Figura 48 - Compostos testados quando sua atividade esquistossomida.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Nenhum dos compostos testados, entre pirazóis e hidrazonas, se mostraram ativos frente ao parasito causador da esquistossomose (CC₅₀ >50 μM), mas também não se mostraram tóxicos frente à linhagem de células normais de macacos testada.

Dessa forma, os compostos se mostram bons candidatos para serem testados frente à outras patologias.

4.3 OUTRAS APLICAÇÕES

Tendo em vista a multidisciplinaridade química acerca dos derivados pirazólicos que podem ser encontrados na literatura, além da avaliação biológica dos compostos sintetizados no presente trabalho, buscou-se colaborações para que os mesmos fossem aplicados em outras áreas da química.

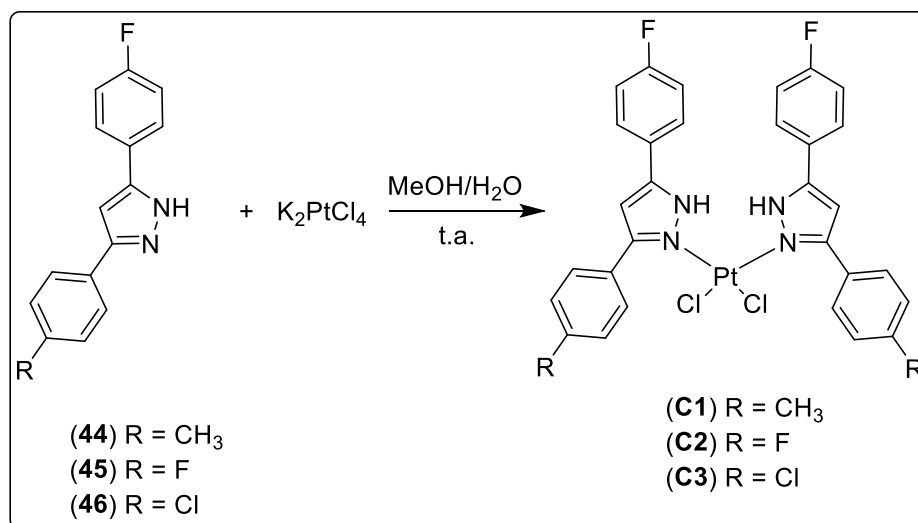
A aplicação de pirazóis como ligantes na química inorgânica, principalmente na química bioinorgânica, vem crescendo nos últimos anos devido à ampla gama de atividades biológicas apresentadas pelo ligante. Além disso, para a química de coordenação, os pirazóis se mostram uma classe de ligantes de extremo interesse uma vez que apresentam versatilidade quanto aos modos de coordenação frente a diferentes metais e diferente comportamento em meios ácidos e básicos.

Os complexos de platina vêm sendo amplamente estudados para a terapia do câncer desde o descobrimento da cisplatina, nos anos 1960. A cisplatina é, até os dias atuais, o fármaco anticâncer mais utilizado no tratamento de câncer de ovários e outros tipos de câncer.

Considerando as aplicabilidades dos componentes mencionados, foi planejada a síntese de complexos de platina com ligantes pirazólicos a fim de que a uma vez complexados, os compostos formados se mostrassem compostos mais efetivos e menos citotóxicos.

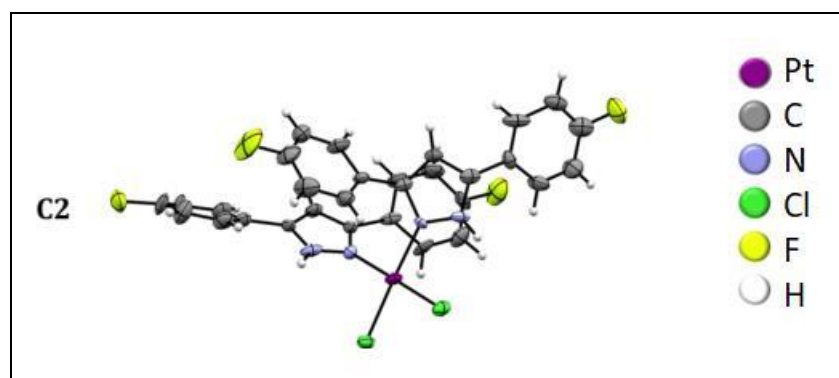
De fato, a partir dos estudos realizados por QUERINO e colaboradores (2020), os complexos de platina derivados dos ligantes **44**, **45** e **46** (**Esquema 23**) foram sintetizados e caracterizados por diferentes técnicas, incluindo raios-x, confirmando a fórmula mínima $cis-[Pt^{II}(Pz)_2Cl_2]$ proposta pelos autores (**Figura 49**), e demonstraram melhor atividade citotóxica quando comparada aos ligantes isolados, que demonstraram pouca ou nenhuma citotoxicidade.

Esquema 23 - Síntese de complexos de platina baseados nos pirazóis **44**, **45** e **46**.



Fonte: Adaptado de QUERINO e colaboradores (2020).

Figura 49 - Representação da estrutura molecular do complexo **C2**.



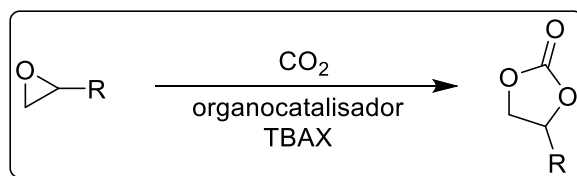
Fonte: Adaptado de QUERINO e colaboradores (2020).

Estudos de docking molecular e ensaios espectrofotométricos, como ensaios de apoptose celular, estudos de ligação com o soro de albumina bovina (BSA) e de interação com o DNA, foram realizados a fim de avaliar a interação dos complexos sintetizados com biomoléculas como DNA e moléculas sulfuradas como a glutationa (GSH) e soro de albumina bovina (BSA), que podem estar associadas à resistência celular com diminuição da morte celular pela modulação da biodisponibilidade e biodistribuição da cisplatina no organismo. Os resultados indicaram que os complexos sintetizados apresentam grande potencial como compostos anticancerígenos (QUERINO *et al.*, 2020).

Além da aplicação biológica, os pirazóis vêm atraindo particular interesse dos químicos devido à resultados promissores quando são usados como catalisadores de reações. Utilizar compostos orgânicos atóxicos, baratos e simples de serem sintetizados como organocatalisadores substituindo os análogos metálicos vem se destacando como metodologia promissora para deixar os sistemas catalíticos cada vez mais sustentáveis (YANG *et al.*, 2014; CHEN *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2018). Uma das principais aplicações é na cicloadição de CO₂ em epóxidos, onde o catalisador pode ativar o epóxido ou o CO₂, formando carbonatos cíclicos em uma reação com 100% de eficiência atômica quando o catalisador é reutilizado. Estes carbonatos orgânicos são utilizados como matéria-prima para síntese de polímeros biodegradáveis, como solventes verdes em reações químicas, solvente de bateria de íon-Li, etc (NORTH *et al.*, 2010).

Em geral, os sistemas catalíticos mais ativos utilizam um catalisador e um cocatalisador (haletos de tetrabutilamônio, TBAX), que, em sinergismo, formam sistemas altamente ativos para produção seletiva do carbonato cíclico (**Esquema 24**). Diversos organocatalisadores são descritos na literatura, em especial, destacam-se os compostos com grupos funcionais como álcoois, ácidos carboxílicos, aminas ou carbenos (ANTHOFER *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2018). Os grupos funcionais próticos acabam interagindo com o oxigênio do epóxido, enfraquecendo a ligação C-O (epóxido) facilitando o ataque nucleofílico do cocatalisador (X = Cl⁻, Br⁻ ou I⁻) em um dos carbonos do anel. Como os pirazóis sintetizados neste trabalho contém prótons NH ácidos, supomos que eles poderiam ser utilizados como catalisadores para a produção seletiva de carbonato cíclico.

Esquema 24 - Síntese de carbonatos cíclicos.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

As primeiras reações de cicloadição de CO₂ em epóxidos utilizando os pirazóis como catalisadores foram realizadas em condições padrões já estabelecidas pelo grupo (0.2 mmol de catalisador e cocatalisador (0,4 mol%), 50 mmol de óxido

de propileno, 120 °C, 30 bar de CO₂ por 3 horas) e os resultados são descritos na (Tabela 7).

Tabela 7 - Cicloadição de CO₂ catalisada por **25-55/TBAB**^a

Entrada	Catalisador	Conversão (%) ^b	TON ^c	TOF(h ⁻¹) ^d
1	- ^e	19	-	-
2	25	79	198	66
3	26	87	217	72
4	27	70	176	59
5	31	74	184	61
6	33	67	167	56
7	36	90	225	75
8	37	90	227	75
9	43	64	161	54
10	44	44	108	38
11	45	75	186	62
12	46	76	189	63
13	47	83	208	69
14	48	82	205	68
15	50	78	195	65
16	52	71	180	60
17	53	78	195	65
18	55	85	214	71

Condições reacionais: 0,2 mmol de catalisador e cocatalisador (0,4 mol%), PO (50 mmol), T = 120 °C, P = 30 bar, t = 3 h.

^aConversão determinada a partir de espectros de RMN de ¹H.

^bSeletividade determinada a partir de espectros de RMN de ¹H.

^cTurnover number (mol de carbonato produzido/mol de catalisador).

^dTurnover frequency (TON.h⁻¹).

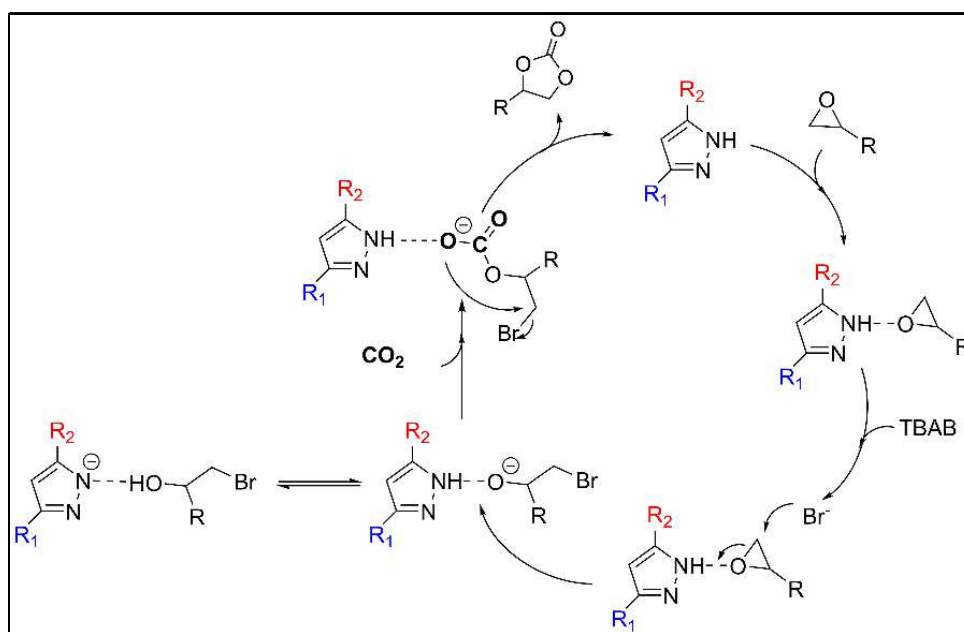
^e0,4 mol% de TBAB.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Em geral, todos os pirazóis apresentaram conversões de moderada a alta quando comparado ao branco (somente TBAB, 19 % de conversão). Em seguida

uma relação estrutura conversão pôde ser claramente observada, já que os substituintes presentes nos anéis aromáticos nas posições 3 e 5 do pirazol afetam diretamente o pK_a do hidrogênio ($N-H$) na posição 1. Isso faz com que o hidrogênio interaja mais ou menos fortemente com o oxigênio do epóxido na etapa de ativação, mas também com os intermediários formados durante o ciclo catalítico (**Figura 50**). Essas interações intermoleculares governam as conversões do sistema catalítico. Pirazóis com grupos retiradores de elétrons ($-NO_2$, $-Cl$ e/ou $-F$) foram os que obtiveram as melhores conversões, já que deixam o próton mais ácido, favorecendo a interação $NH\cdots O_{epóxido}$. Como as conversões são muito próximas, observou-se algumas anomalias na tendência, o que é atribuído a erros experimentais, já que durante o resfriamento do reator, pode ocorrer pequenas perdas de óxido de propileno devido a sua alta pressão de vapor ($PE = 34\text{ }^\circ\text{C}$).

Figura 50 - Ciclo catalítico utilizando o sistema catalítico pirazol/TBAB para síntese de carbonatos cíclicos.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Apesar dos grupos nitro fortemente eletroretiradores apresentarem altas conversões, pirazóis contendo grupos hidroxilas, doadores de elétrons, foram os catalisadores mais ativos, chegando a 90 % de conversão. Mesmo que eletronicamente o efeito do grupo OH seja negativo na ativação do epóxido pelo NH do pirazol, o próprio grupo hidroxila acaba atuando como centro ativo, ativando o

epóxido por ligação de hidrogênio. Neste sentido, temos um catalisador com dois centros ativos distintos capaz de produzir carbonatos cíclicos com altos rendimentos (90 %).

Uma proposta do ciclo catalítico para o sistema pirazol/TBAB, onde na primeira etapa ocorre a ativação do epóxido através de uma interação intermolecular entre o hidrogênio $-NH$ com o oxigênio do epóxido, o que facilita o ataque nucleofílico do brometo (do TBAB) a um dos carbonos do epóxido, em geral o menos impedido estericamente. O alcóxido formado ataca o CO_2 formando o grupo carbonato, que através da ciclização forma o carbonato cíclico, restaurando o catalisador e o cocatalisador para reiniciar um novo ciclo (**Figura 50**).

Com intuito de otimizar as condições reacionais para obter maiores conversões, está sendo desenvolvido um planejamento experimental em colaboração com o Prof. Marcone Augusto Leal de Oliveira (UFJF), onde três variáveis serão estudadas: temperatura, concentração de catalisador e concentração de cocatalisador (**Tabela 8**). Estas são as variáveis que mais afetam a conversão, ao contrário da pressão, que, quando variada de 5 - 30 bar não afeta a conversão e, por isso, deve apresentar cinética de ordem zero. Este planejamento experimental irá nos permitir avaliar a melhor condição reacional, além de fornecer dados para que possamos prever resultados catalíticos, sem a necessidade de realizar a reação catalítica. Inicialmente, foi proposto um valor máximo, mínimo e médio para cada variável ($T = X_1 = 80, 100$ e 120 °C; $[Cat] = X_2 = 0,10, 0,25$ e $0,4$ mol%; $[Cocatalisador] = X_3 = 0,10, 0,25,$ e $0,4$ mol%.), sendo o mínimo de cada variável sendo o -1, o valor médio sendo 0 e o valor máximo sendo +1. Os resultados preliminares são descritos na **Tabela 8**.

Dados preliminares sugerem que a reação é fortemente dependente das três variáveis testadas, já que, quando são utilizados os valores mínimos de temperatura, $[Cat]$ ou $[Cocatalisador]$ a conversão é negativamente afetada.

Esse trabalho está sendo realizado em parceria com o LABSINCO - UFG e o Laboratório de Síntese, Catálise e Organometálicos – UFJF, sob supervisão dos professores Dr. Rafael Pavão das Chagas e Dr. Jorge Luiz Sônego Milani.

Tabela 8 - Planejamento Box-Behnken 3^3 (3 fatores e 3 níveis) com triplicata no ponto central.

Entrada	X ₁	X ₂	X ₃	Conversão (%) ^b	TON ^c	TOF(h ⁻¹) ^d
1	-1	-1	0	26	259	86
2	1	-1	0	66	662	221
3	-1	1	0	37	92	31
4	1	1	0	73	182	61
5	-1	0	-1	17	69	23
6	1	0	-1	41	166	55
7	-1	0	1	38	154	51
8	1	0	1	81	325	108
9	0	-1	-1	27	267	89
10	0	1	-1	34	85	28
11	0	-1	1	*	*	*
12	0	1	1	*	*	*
13	0	0	0	*	*	*
14	0	0	0	*	*	*
15	0	0	0	*	*	*

PO (50 mmol), T = 120 °C, P = 30 bar, t = 3 h. ^aConversão determinada a partir de espectros de RMN de ¹H. ^bSeletividade determinada a partir de espectros de RMN de ¹H. ^cTurnover number (mol de carbonato produzido/mol de catalisador). ^dTurnover frequency (TON.h⁻¹). ^e0,4 mol% de TBAB. *Reações a serem realizadas.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

5 PARTE EXPERIMENTAL

Nessa seção serão discutidos os procedimentos seguidos para o trabalho experimental realizado no presente trabalho.

5.1 MATERIAIS E REAGENTES

Abaixo são apresentados os protocolos e procedimentos usados na realização da síntese e da avaliação biológica dos compostos sintetizados no presente trabalho.

5.1.1 Síntese e caracterização dos pirazóis e hidrazonas propostos no trabalho

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese e purificação dos compostos são das marcas Êxodo, Alphatec, Synth, Neon, Biotec, TCI, Vetec e Sigma Aldrich, e foram utilizados sem prévia purificação.

Para o acompanhamento das reações e verificação da pureza dos compostos foi utilizada a técnica de cromatografia em camada delgada, usando para tal sílica gel 60G (254 nm) em lâminas de vidro. Como reveladores, foram utilizados luz ultravioleta e vapores de iodo.

5.1.2 Instrumentação

Os pontos de fusão foram determinados no equipamento MQAPF-Microquímica, com taxa de aquecimento de 1,0, disponível no Departamento de Química da UFJF.

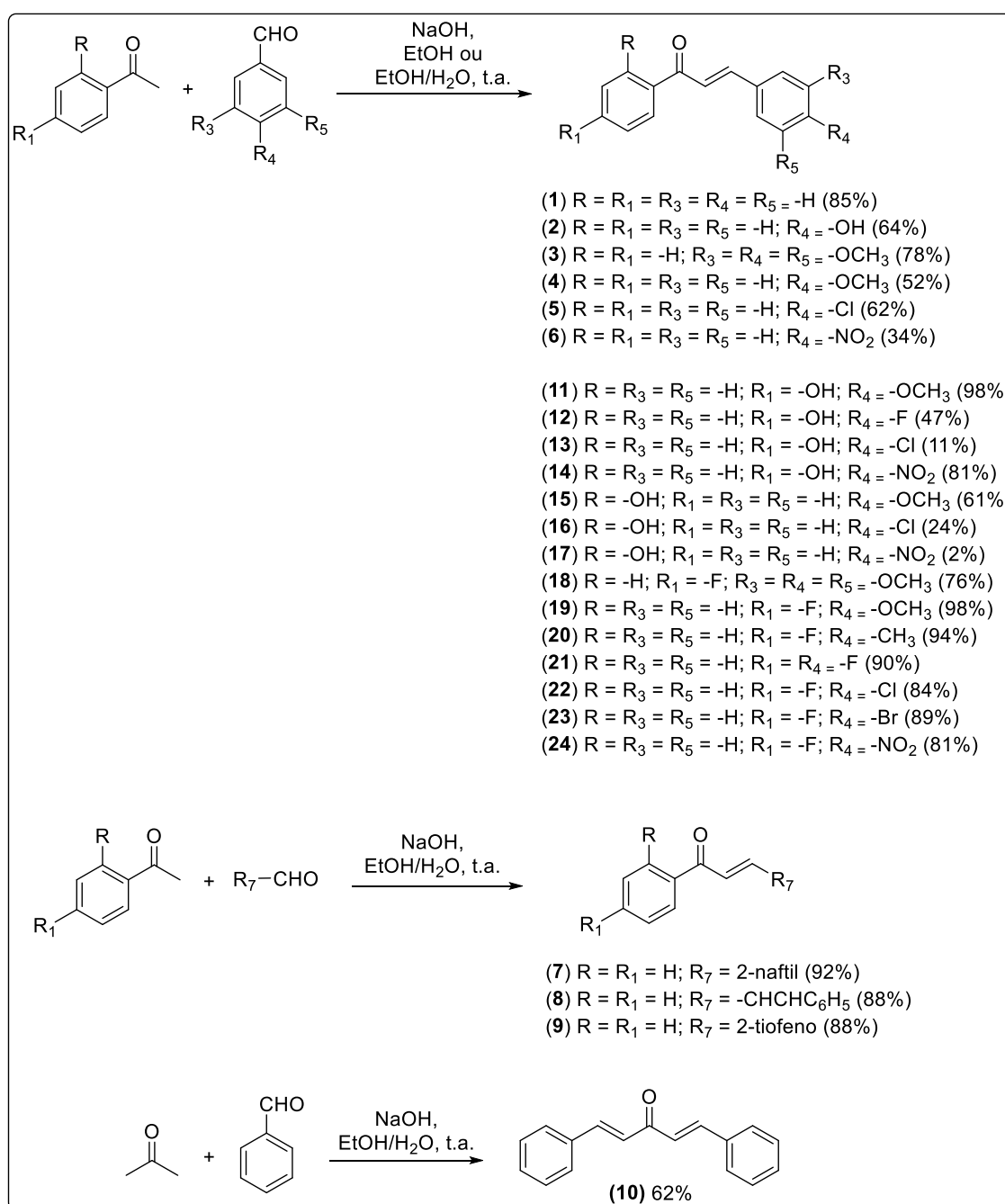
Os espectros no infravermelho de todos os compostos foram obtidos em um espectrômetro Bruker ALPHAFT-IR MB102, na região de 4000-600 cm^{-1} , com resolução espectral de 4 cm^{-1} . As análises foram feitas no Departamento de Química da UFJF, utilizando a técnica de ATR (do inglês: *Attenuated Total Reflectance*).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e em duas dimensões foram obtidos em um equipamento BRUKER AVANCE III 500 MHz com frequência de 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C . Como referência interna foi utilizado o TMS (tetrametilsilano). Como solvente das análises, foram utilizados clorofórmio e dimetilsulfóxido deuterados (CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$). As constantes de

acoplamento (J) foram dadas em Hertz (Hz). As análises foram realizadas no equipamento disponível no LabRMNs, localizado no Departamento de Química da UFJF.

As análises para a determinação dos teores de carbono, hidrogênio, nitrogênio (e enxofre) foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora.

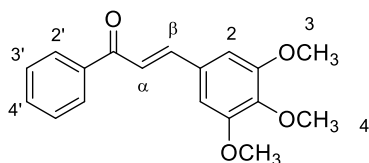
5.2 PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO DAS CHALCONAS (1-24)



Método A (MIGUEL, 2016): em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução etanólica de NaOH 4 M (1,6 g de NaOH em 10 mL de etanol). A essa solução, foi adicionado 1,0 equivalente da respectiva acetofenona (4,0 mmol) e deixou-se sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse tempo, adicionou-se 1,0 equivalente do aldeído aromático (4,0 mmol) e a reação foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por aproximadamente 18 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂) e, após o seu término, a mesma foi neutralizada com HCl 4 M. A solução foi deixada sob refrigeração para favorecer a precipitação dos compostos. Uma vez precipitado, os mesmos foram filtrados à vácuo e lavados com etanol. Para a obtenção dos compostos puros, os mesmos foram recristalizados em EtOH, MeOH, hexano/acetato de etila. As chalconas **3**, **11**, **13-17**, **19**, **20**, **22-24** foram obtidas com rendimentos que variaram de moderados à altos e seus dados físico-químicos e espectroscópicos são descritos a seguir.

(E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

(3)



Fórmula Molecular: C₁₈H₁₈O₄

Massa Molar: 298 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

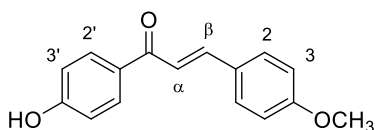
Rendimento: 78 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,01 – 8,00 (m, 2H, H_{2'}); 7,71 (d, 1H, J_{β,α} = 15,6 Hz, H_β); 7,59 (t, 1H, J_{4'/3'} = 7,3 Hz; H_{4'}); 7,51 (t, 2H, J_{3'/4'} = 7,8 Hz; H_{3'}); 7,40 (d, 1H, J_{α,β} = 15,6 Hz, H_α); 6,87 (s, 2H, H₂); 3,92 (s, 6H, H₃); 3,90 (s, 3H, H₄).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 190,7 (C=O); 161,8 (C-OCH₃ 3); 145,1 (C_β); 140,6 (C-OCH₃ 4); 138,4 (C-C=O), 132,8 (C_{4'}); 130,5 (C-C_β); 128,7 (C_{3'}); 128,6 (C_{2'}); 121,6 (C_α); 105,8 (C₂); 61,1 (OCH₃ 4); 56,3 (OCH₃ 3).

(E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

(11)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄O₃

Massa Molar: 254 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

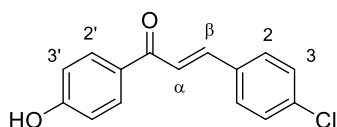
Rendimento: 98 %

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 10,4 (s, OH); 8,05 (d, 2H, $J_{2/3'} = 8,7$ Hz, H2'); 7,81 (d, 2H, $J_{2/3} = 8,8$ Hz, H2); 7,75 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,5$ Hz, H β); 7,64 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,5$ Hz, H α); 7,00 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,8$ Hz, H3); 6,89 (d, 2H, $J_{3/2'} = 8,7$ Hz, H3'); 3,81 (s, 3H, OCH $_3$).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 187,1 (C=O); 162,0 (C-OH); 161,1 (C-OCH $_3$); 142,7 (C β); 131,0 (C2'); 130,5 (C2); 129,3 (C-C=O); 127,5 (C β -C); 119,6 (C α); 115,3 (C3'); 114,4 (C3); 55,3 (OCH $_3$).

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

(13)



Fórmula Molecular: C $_{15}$ H $_{11}$ ClO $_2$

Massa Molar: 258 g.mol $^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

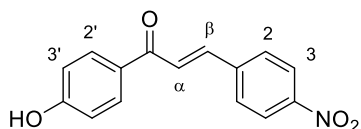
Rendimento: 11 %

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 10,4 (s, OH); 8,07 (d, 2H, $J_{2/3'} = 8,7$ Hz, H2'); 7,94 – 7,89 (m, 3H, H2 e H β); 7,65 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,6$ Hz, H α); 7,50 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,5$ Hz, H3); 6,90 (d, 2H, $J_{3/2'} = 8,7$ Hz, H3').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 187,0 (C=O); 162,3 (C-OH); 141,2 (C β); 134,7 (C-Cl); 133,8 (C β -C); 131,2 (C2'); 130,4 (C2); 128,9 (C-C=O); 128,9 (C3); 122,9 (C α); 115,4 (C3').

(E)-1-(4-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona

(14)



Fórmula Molecular: C $_{15}$ H $_{11}$ NO $_4$

Massa Molar: 269 g.mol $^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

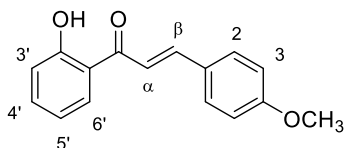
Rendimento: 81 %

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 10,5 (s, OH); 8,27 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,8$ Hz, H3); 8,15 – 8,08 (m, 5H, H2', H2 e H β); 7,75 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,6$ Hz, H α); 6,91 (d, 2H, $J_{3/2'} = 8,7$ Hz, H3').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 186,8 (C=O); 162,5 (C-OH); 147,9 (C-NO₂); 141,4 (C β); 139,9 (C β -C); 131,4 (C2'); 129,7 (C2); 128,7 (C-C=O); 126,2 (C3); 123,9 (C α); 115,5 (C3').

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

(15)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄O₃

Massa Molar: 254 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

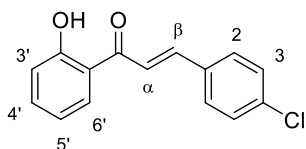
Rendimento: 61 %

RMN de ^1H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 12,9 (s, OH); 7,93 – 7,89 (m, 2H, H6' e H β); 8,29 (d, 2H, $J_{2/3} = 8,7$ Hz, H2); 7,54 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,3$ Hz, H α); 7,48 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,3$ Hz, H4'); 7,02 (d, 1H, $J_{5'/4'} = 8,3$ Hz, H5'); 6,99 – 6,96 (m, 3H, H3'e H3); 3,87 (s, 3H, OCH₃).

RMN de ^{13}C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 193,8 (C=O); 163,6 (C-OH); 162,1 (C-OCH₃); 145,5 (C β); 136,2 (C4'); 130,7 (C2); 129,6 (C6'); 127,5 (C-C β); 120,2 (C5'); 118,9 (C-C=O); 118,7 (C α); 117,7 (C3'); 114,7 (C3); 55,3 (OCH₃).

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

(16)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₁ClO₂

Massa Molar: 258 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

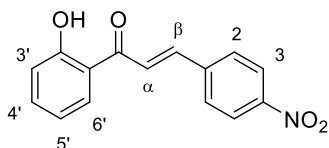
Rendimento: 24 %

RMN de ^1H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 12,7 (s, OH); 7,91 – 7,82 (m, 2H, H6' e H β); 8,29 - 7,54 (m, 3H, H2 e H α); 7,51 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 8,1$ Hz, H4'); 7,41 (d, 2H, $J_{3/2} = 7,2$ Hz, H3); 7,03 (d, 1H, $J_{5'/4'} = 8,4$ Hz, H5'); 6,95 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,6$ Hz, H3').

RMN de ^{13}C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 193,6 (C=O); 163,7 (C-OH); 144,0 (C β); 137,0 (C4'); 136,7 (C-Cl); 133,2 (C-C β); 129,9 (C3); 129,7 (C6'); 129,4 (C2); 120,7 (C5'); 120,0 (C-C=O); 119,0 (C α); 118,8 (C3').

(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona

(17)

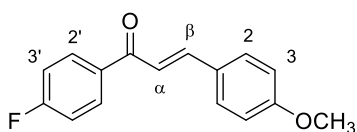
**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₁NO₄**Massa Molar:** 269 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 2 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 12,5 (s, OH); 8,29 (dt, 2H, $J_{2,3} = 8,5$ Hz, $J_{2,2} = 2,3$ Hz, H₃); 7,93 – 7,90 (m, 2H, H_{6'}e H_β); 7,81 (dt, 2H, $J_{2,3} = 8,5$ Hz, $J_{2,2} = 2,3$ Hz, H₂); 7,76 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,5$ Hz, H_α); 7,56 – 7,52 (m, 1H, H_{4'}); 7,06 – 7,04 (m, 1H, H_{5'}); 6,99 – 6,96 (m, 1H, H_{3'}).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 193,1 (C=O); 163,8 (C-OH); 148,8 (C-NO₂); 142,2 (C_β); 140,8 (C_β-C); 137,1 (C_{4'}); 129,8 (C_{6'}); 129,2 (C₂); 124,4 (C₃); 124,2 (C_{5'}); 119,9 (C-C=O); 119,2 (C_α); 119,0 (C_{3'}).

(E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

(19)

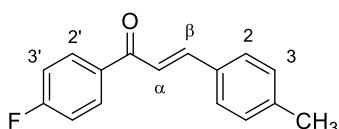
**Fórmula Molecular:** C₁₆H₁₃FO₂**Massa Molar:** 256 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 98 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,06 – 8,03 (m, 2H, H_{2'}); 7,79 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,5$ Hz, H_β); 7,59 (d, 2H, $J_{2/3} = 8,7$ Hz; H₂); 7,38 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,6$ Hz, H_α); 7,19 – 7,15 (m, 2H, H_{3'}); 6,94 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,7$ Hz; H₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 189,0 (C=O); 165,6 (d, $^1J = 253,2$ Hz, C-F); 161,9 (C-OCH₃); 145,0 (C_β); 134,9 (d, $^4J = 2,9$ Hz, C-C=O); 131,0 (d, $^3J = 9,2$ Hz, C_{2'}); 130,4 (C₂); 127,6 (C_β-C); 119,4 (C_α); 115,8 (d, $^2J = 21,8$ Hz, C_{3'}); 114,6 (C₃); 55,5 (OCH₃).

(E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona

(20)

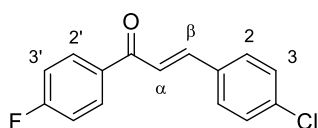
**Fórmula Molecular:** C₁₆H₁₃FO**Massa Molar:** 240 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 94 %

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,07 – 8,03 (m, 2H, H₂); 7,79 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}$ = 15,6 Hz, H β); 7,54 (d, 2H, H_{2'}); 7,46 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}$ = 15,7 Hz, H α); 7,23 (d, 2H, $J_{3'/2'}$ = 7,9 Hz, H_{3'}); 7,18 – 7,15 (m, 2H, H₃); 2,39 (s, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 189,1 (C=O); 165,6 (d, 1J = 253,2 Hz, C-F); 145,3 (C β); 141,3 (C-CH₃); 134,8 (d, 4J = 2,9 Hz, C-C=O); 132,1 (C β -C); 131,1 (d, 3J = 9,2 Hz, C_{2'}); 129,8 (C₂); 128,6 (C₃); 125,0 (C-Br); 120,7 (C α); 115,8 (d, 2J = 21,8 Hz, C_{3'}); 21,6 (CH₃).

(E)-3-(4-clorofenil)-1-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona

(22)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₀ClFO

Massa Molar: 260 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

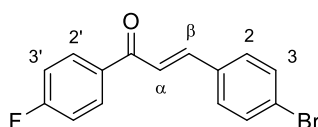
Rendimento: 84 %

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,06 – 8,02 (m, 2H, H_{2'}); 7,74 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}$ = 15,7 Hz, H β); 7,55 (d, 2H, $J_{2/3}$ = 8,5 Hz, H₂); 7,46 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}$ = 15,7 Hz, H α); 7,38 (d, 2H, $J_{3'/2'}$ = 8,4 Hz, H_{3'}); 7,18 – 7,17 (m, 2H, H₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 188,5 (C=O); 165,7 (d, 1J = 253,2 Hz, C-F); 143,6 (C β); 136,6 (C β -C); 134,4 (d, 4J = 2,9 Hz, C-C=O); 133,3 (C₃); 131,2 (d, 3J = 9,2 Hz, C_{2'}); 129,7 (C₂); 129,3 (C-Cl); 122,0 (C α); 115,9 (d, 2J = 21,8 Hz, C_{3'}).

(E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona

(23)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₀BrFO

Massa Molar: 303 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

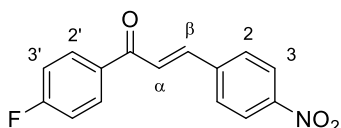
Rendimento: 89 %

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,06 – 8,03 (m, 2H, H_{2'}); 7,74 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}$ = 15,7 Hz, H β); 7,56 – 7,54 (m, 2H, H₂); 7,50 – 7,47 (m, 3H, H_{3'} e H α); 7,20 – 7,16 (m, 2H, H₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 188,6 (C=O); 165,8 (d, $^1J = 253,2$ Hz, C-F); 143,7 (C β); 134,4 (d, $^4J = 2,9$ Hz, C-C=O); 133,8 (C β -C); 132,3 (C2); 131,2 (d, $^3J = 9,2$ Hz, C2'); 129,9 (C3); 125,0 (C-Br); 122,2 (C α); 115,9 (d, $^2J = 21,8$ Hz, C3').

(E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona

(24)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$

Massa Molar: $271 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

Rendimento: 81 %

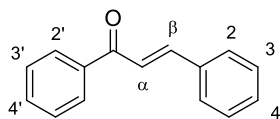
RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,28 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,7$ Hz, H3); 8,09 – 8,06 (m, 2H, H2'); 7,83 – 7,77 (m, 3H, H β e H2); 7,61 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,7$ Hz, H α); 7,22 – 7,18 (m, 2H, H3').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 188,1 (C=O); 166,1 (d, $^1J = 254,2$ Hz, C-F); 148,7 (C-NO $_2$); 141,8 (C β); 141,0 (C β -C); 134,0 (d, $^4J = 2,9$ Hz, C-C=O); 131,4 (d, $^3J = 9,23$ Hz, C2'); 129,1 (C3); 125,4 (C α); 124,4 (C2); 116,1 (d, $^2J = 21,8$ Hz, C3').

Método B (ZHENG *et al.*, 2011): Em um balão de fundo redondo foram adicionados os respectivos aldeídos aromáticos (2,0 mmol) e acetofenonas (2,0 mmol), 3,2 mL de solução aquosa 2 M de NaOH e 4,0 mL de etanol. A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 40 minutos. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I_2). Após esse tempo, deixou-se a mistura sob refrigeração durante 12 horas. Verificou-se a formação de um sólido, que foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada. Quando necessário, os compostos foram recristalizados utilizando EtOH, levando a obtenção dos produtos desejados de forma pura. As chalconas (**1**, **2**, **4-9**, **12**, **18**, **21**) foram obtidas com rendimentos que variaram de moderados à altos e seus dados físico-químicos e espectroscópicos são descritos a seguir.

(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona

(1)

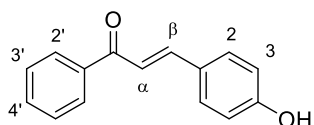
**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₂O**Massa Molar:** 208 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 85 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,03 – 8,01 (m, 2H, H_{2'}); 7,81 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}$ = 15,7 Hz, H_β); 7,67 – 7,41 (m, 9H, H₂, H_{4'}, H₄, H_α, H_{3'} e H₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 190,7 (C=O); 145,0 – 122,2 (Ar, C_α e C_β).

(E)-3-fenil-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

(2)

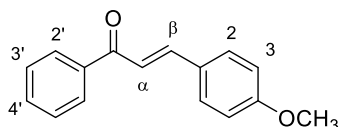
**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₂O₂**Massa Molar:** 224 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 64%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,01 – 7,99 (m, 2H, H_{2'}); 7,78 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}$ = 15,6 Hz, H_β); 7,59 – 7,48 (m, 5H, H₂, H_{4'}, e H_{3'}); 7,40 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}$ = 15,6 Hz, H_α); 6,90 – 6,88 (m, 2H, H₃); 6,06 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 191,1 (C=O); 158,4 (C-OH); 145,1 (C_β); 138,5 (C-C=O); 132,8 (C_{4'}); 130,6 (C₂); 128,7 (C_{2'}); 128,6 (C_{3'}); 127,7 (C-C_β); 119,8 (C_α); 116,5 (C₃).

(E)-3-fenil-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

(4)

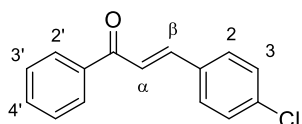
**Fórmula Molecular:** C₁₆H₁₄O₂**Massa Molar:** 238 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 52 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,01 (d, 2H, $J_{2'/3'}$ = 7,3 Hz, H_{2'}); 7,78 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha}$ = 15,6 Hz, H_β); 7,61 – 7,55 (m, 3H, H_{4'} e H₂); 7,49 (t, 2H, $J_{3'/4'}$ = 7,6 Hz; H_{3'}); 7,42 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta}$ = 15,6 Hz, H_α); 6,93 (d, 2H, $J_{3/2}$ = 8,6 Hz, H₃); 3,85 (s, 3H, H₄).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 190,7 (C=O); 161,8 (C-OCH₃); 144,8 (C β); 138,6 (C-C=O), 132,6 (C4'); 130,3 (C2); 128,7 (C3'); 128,5 (C2'); 127,7 (C-C β); 119,9 (C α); 114,5 (C3); 55,5 (OCH₃).

(E)-3-(4-clorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

(5)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₁ClO

Massa Molar: 242 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

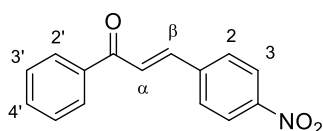
Rendimento: 62 %

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,01 (d, 2H, $J_{2'/3'} = 7,8$ Hz, H2'); 7,75 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,7$ Hz, H β); 7,61 – 7,56 (m, 3H, H4' e H2); 7,52 – 7,48 (m, 3H, H3' e H α); 7,39 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,0$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 190,4 (C=O); 143,4 (C β); 138,1 (C-C=O), 136,5 (C4'); 133,5 (C-Cl); 133,0 (C-C β); 129,7 (C3'); 129,3 (C2); 128,8 (C2'); 128,6 (C3); 122,6 (C α).

(E)-3-fenil-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona

(6)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₁O₃

Massa Molar: 253 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

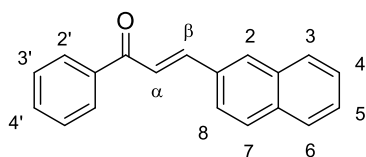
Rendimento: 34 %

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,29 – 8,26 (m, 2H, H3); 8,05 – 8,02 (m, 2H, H2'); 7,83 – 7,77 (m, 3H, H β e H2); 7,66 – 7,61 (m, 2H, H α e H4'); 7,55 – 7,51 (m, 2H, H3').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 189,7 (C=O); 148,7 (C-NO₂); 141,6 (C β); 141,1 (C-C β); 137,6 (C-C=O); 133,5 (C4'); 129,0 (C2); 128,9 (C3'); 128,7 (C2'); 125,8 (C α); 124,3 (C3).

(E)-3-fenil-1-(2-naftil)prop-2-en-1-ona

(7)

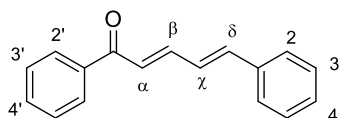
**Fórmula Molecular:** C₁₉H₁₄O**Massa Molar:** 258 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 92 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,07 – 7,96 (m, 9H, Ar); 7,64 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,6$ Hz, H β); 7,81 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,7$ Hz, H β); 7,61 – 7,52 (m, 4H, Ar).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 190,6 (C=O); 145,0 – 122,3 (Ar, C α e C β).

(E,E)-1,5-difenilprop-2,4-dien-1-ona

(8)

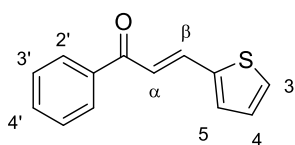
**Fórmula Molecular:** C₁₇H₁₄O**Massa Molar:** 234 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 88%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,99 – 7,97 (m, 2H, H2'); 7,63 – 7,47 (m, 6H, H β , H4', H2 e H3'); 7,39 – 7,31 (m, 3H, H4 e H3); 7,09 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 14,8$ Hz, H α); 7,03 – 7,02 (m, 2H, H χ e H δ).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 190,6 (C=O); 144,9 – 125,5 (Ar, C α , C β , C χ e C δ).

(E)-3-fenil-1-(2-tiofeno)prop-2-en-1-ona

(9)

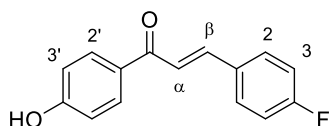
**Fórmula Molecular:** C₁₁H₁₀OS**Massa Molar:** 214 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 88 %

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,09 – 8,07 (m, 2H, H2'); 7,91 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,3$ Hz, H β); 7,79 – 7,78 (m, 1H, H3); 7,70 – 7,69 (m, 1H, H5); 7,67 – 7,64 (m, 1H, H4'); 7,58 – 7,54 (m, 2H, H α e H3'); 7,18 – 7,20 (m, 1H, H4).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 188,7 (C=O); 139,7 (C-C β); 137,5 (C-C=O); 136,8 (C β); 133,1 (C4'); 132,9 (C3); 130,5 (C5); 128,8 (C2'); 128,7 (C4); 128,3 (C3'); 120,3 (C α).

(E)-3-(4-fluorfenil)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

(12)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}_2$

Massa Molar: $242 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

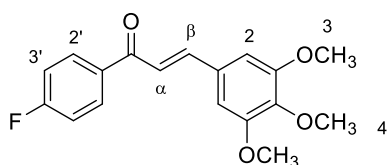
Rendimento: 63%

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 500 MHz) δ (ppm): 10,2 (s, OH); 8,20 - 8,17 (m, 2H, H2'); 7,73 - 7,64 (m, 4H, H2, H β e H α); 7,35 (t, 2H, $J_{3/2} = 7,8 \text{ Hz}$, H3); 6,90 (m, 2H, H3').

RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 125 MHz) δ (ppm): 187,8 (C=O); 165,1 (d, $^1J = 254,2 \text{ Hz}$, C-F); 160,4 (C-OH); 145,0 (d, $^4J = 2,9 \text{ Hz}$, C- C β); 134,7 (C β); 131,5 (d, $^3J = 9,23 \text{ Hz}$, C2); 131,3 (C-C=O); 125,9 (C2'); 118,4 (C α); 116,0 (C3'); 115,9 (d, $^2J = 21,8 \text{ Hz}$, C3).

(E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona

(18)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FO}_4$

Massa Molar: $316 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

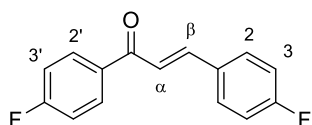
Rendimento: 76 %

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,05 - 8,03 (m, 2H, H2'); 7,71 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,6 \text{ Hz}$, H β); 7,36 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,6 \text{ Hz}$, H α); 7,19 - 7,16 (m, 2H, H3'); 6,86 (s, 2H, H2); 3,92 (s, 6H, H3); 3,90 (s, 3H, H4).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 189,0 (C=O); 165,7 (d, $^1J = 253,2 \text{ Hz}$, C-F); 153,6 (C-OCH $_3$ 3); 145,3 (C β); 140,7 (C β -C); 134,7 (d, $^4J = 2,9 \text{ Hz}$, C-C=O); 131,1 (d, $^3J = 9,2 \text{ Hz}$, C2'); 130,3 (C-OCH $_3$ 4); 121,0 (C α); 115,8 (d, $^2J = 21,8 \text{ Hz}$, C3'); 105,8 (C2); 61,1 (OCH $_3$ 4); 56,3 (OCH $_3$ 3).

(E)-1,3-(4-fluorfenil)prop-2-en-1-ona

(21)

**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₀F₂O**Massa Molar:** 244 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**Rendimento:** 90 %

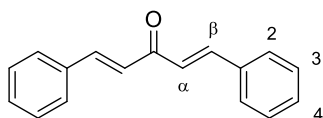
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,06 – 8,03 (m, 2H, H2'); 7,78 (d, 1H, $J_{\beta,\alpha} = 15,6$ Hz, H β); 7,64 – 7,62 (m, 2H, H2); 7,42 (d, 1H, $J_{\alpha,\beta} = 15,6$ Hz, H α); 7,19 – 7,16 (m, 2H, H3'); 7,13 – 7,09 (m, 2H, H3).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 188,7 (C=O); 161,8 – 115,8 (Ar, C α e C β).

Método C (GOMES *et al.*, 2014): Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,5 g de NaOH, 8,0 mL de água destilada e 8,0 mL de etanol. A mistura foi deixada sob agitação magnética até a completa dissolução do hidróxido de sódio. Em seguida, adicionou-se 1,2 mL de acetona e 3,0 mL de benzaldeído. A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 40 minutos. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂). Observou-se a formação de um precipitado floculento, que foi filtrado e lavado com água destilada e etanol gelados e recristalizado em EtOH a fim de obter a dibenzalacetona **10** pura, com rendimento de 60%. Seus dados físico-químicos e espectroscópicos são descritos a seguir.

(E,E)-1,5-difenil-1,4-penta-1,4-dien-3-ona

(10)

**Fórmula Molecular:** C₁₇H₁₄O**Massa Molar:** 234 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**Rendimento:** 62 %

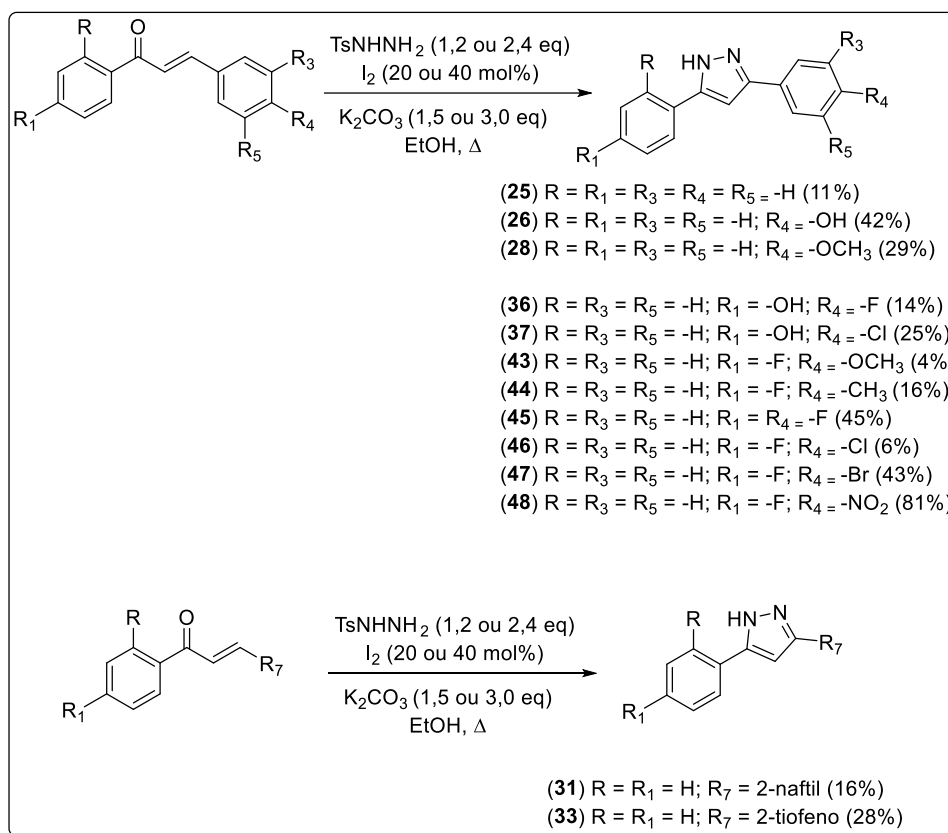
RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,74 (d, 2H, $J_{\beta,\alpha} = 15,8$ Hz, H β); 7,63 – 7,60 (m, 4H, H2); 7,44 – 7,40 (m, 6H, H4 e H3); 7,09 (d, 2H, $J_{\alpha,\beta} = 15,9$ Hz, H α).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 189,0 (C=O); 143,4 (C β); 134,9 (C-C β); 130,6 (C4); 129,1 (C3); 128,5 (C2); 125,5 (C α).

5.3 PROCEDIMENTO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS PIRAZÓIS (25 - 84)

Os pirazóis sintetizados nesse trabalho foram obtidos a partir de quatro metodologias diferentes descritas a seguir. Em duas delas é necessária a obtenção das chalconas como precursores de síntese que, uma vez obtidas, purificadas e caracterizadas, foram submetidas à reação com *p*-toluenosulfonilhidrazida em meio básico para a formação dos pirazóis; ou submetidas à reação com cloridrato de hidrazina para a síntese do produto desejado. Na terceira metodologia utilizada, não há a formação da chalcona, de modo que a síntese dos pirazóis se processa de modo *one-pot* a partir da reação dos aldeídos aromáticos com hidrazina e com as respectivas acetofenonas. Por fim, na última metodologia também não foi necessária a formação da chalcona precursora uma vez que utilizou-se diretamente o cinamaldeído como reagente.

5.3.1 Procedimento para a preparação dos pirazóis (25, 26, 28, 31, 33, 36, 37, 43-48) (ZHANG *et al.*, 2016)

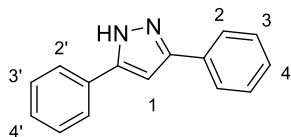


Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,82 mmol da respectiva chalcona, 1,0 ou 2,0 mmol de TsNHNH₂, 20 ou 40 mol% de iodo e 10 mL de EtOH. A mistura foi deixada sob agitação magnética e refluxo durante 10 minutos. Após esse tempo, adicionou-se 1,2 ou 2,4 mmol de K₂CO₃. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂). Uma vez terminada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com AcOEt e lavada com solução 10% de Na₂S₂O₃ a fim de eliminar o iodo do meio reacional. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, foi adicionado DCM, DCM/hexano, hexano, éter etílico ou éter de petróleo a fim de precipitar os compostos desejados. Uma vez precipitados, os mesmos foram filtrados à vácuo e lavados com o solvente ou mistura de solventes, levando a obtenção dos pirazóis puros.

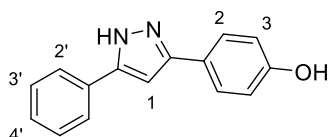
Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos produtos finais estão descritos a seguir.

3,5-difenil-1H-pirazol

(25)

**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₂N₂**Massa Molar:** 220,10 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido bege**F.F. (°C):** 190 – 192 (experimental)200 – 201 (BHAT *et al.*, 2005)**Rendimento:** 11%**IV (ATR) v (cm⁻¹):** 3112 (N-H); 2906 (C-H aromático); 1496 (C=N).**RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm):** 13,36 (s, 1H, NH); 7,86 – 7,81 (m, 4H, H2' e H2); 7,46 (sl, 4H, H3' e H3); 7,34 (sl, 2H, H4' e H4); 7,18 (s, 1H, H1).**RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm):** 151,3 – 125,0 (C-Ar); 99,6 (C1).**Análise Elementar (CHN %):** C₁₅H₁₂N₂ - calculado: C 81,79; H 5,49; N 12,72, encontrado: C 81,19; H 5,45; N 11,47.**5-fenil-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol**

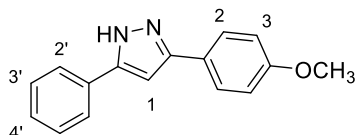
(26)

**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₂N₂O**Massa Molar:** 236,09 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido bege**F.F. (°C):** 103 – 105 (experimental)**Rendimento:** 42%**IV (ATR) v (cm⁻¹):** 3423 (O-H); 3229 (N-H); 2978 (CH aromático); 1626 (C=N).**RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm):** 13,11 (s, 1H, NH); 9,61 (s, 1H, OH); 7,81 (d, 2H, *J*_{2/3'} = 7,0 Hz, H2'); 7,63 (d, 2H, *J*_{2/3} = 7,8 Hz, H2); 7,43 (t, 2H, *J*_{3/2'} = 6,9 Hz, H3'); 7,31 (t, 2H, *J*_{4/3'} = 7,1 Hz, H4'); 6,99 (s, 1H, H1); 6,83 (d, 2H, *J*_{3/2} = 8,3 Hz, H3).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 157,3 – 125,0 (C-Ar); 98,4 (C1).

5-fenil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol

(28)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

Massa Molar: 250,11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 150 – 152 (experimental)

160 – 162 (AGGARWAL *et al.*, 2003)

Rendimento: 29%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3156 (N-H); 2912 (CH aromático); 1626 (C=N).

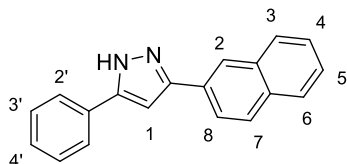
RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,22 (s, 1H, NH); 7,82 – 7,54 (m, 4H, H2' e H2); 7,43 (sl, 2H, H3'); 7,32 (sl, 1H, H4'); 7,06 (s, 1H, H1); 7,02 – 7,01 (m, 2H, H3); 3,79 (s, 3H, H4).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 159,0 – 114,2 (C-Ar); 98,9 (C1); 55,2 (C4).

Análise Elementar (CHN %): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ - calculado: C 76,78; H 5,64; N 11,19, encontrado: C 76,59; H 5,67; N 9,86.

5-fenil-3-(2-naftil)-1H-pirazol

(31)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2$

Massa Molar: 270,12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 197 – 199 (experimental)

212 – 215 (ZHANG *et al.*, 2016)

Rendimento: 16%

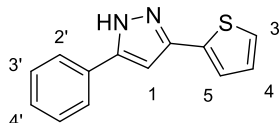
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3156 (N-H); 2912 (CH aromático); 1626 (C=N).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,51 – 13,46 (m, 1H, NH); 8,38 (s, 1H, H2); 7,96 – 7,87 (m, 6H, H2', H3, H6-8); 7,52 – 7,33 (m, 7H, H3', H4', H4-5 e H1).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 133,2 – 123,5 (C-Ar); 100,0 (C1).

5-fenil-3-(2-tiofeno)-1H-pirazol

(33)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$

Massa Molar: 226,06 g.mol $^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 181 - 182 (experimental)

184 – 185 (AEGURLA & PEDDINTI, 2017)

Rendimento: 28%

IV (ATR) ν (cm $^{-1}$): 3160 (N-H); 2998 (CH aromático); 1450 (C=N).

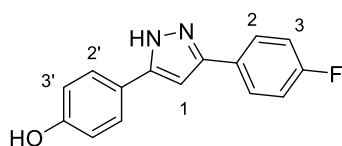
RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,33 (s, 1H, NH); 7,80 – 7,79 (m, 2H, H2'); 7,45 – 7,44 (m, 4H, H3', H5 e H3); 7,36 – 7,35 (m, 1H, H4); 7,11 (sl, 1H, H4'); 7,03 (s, 1H, H1).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 128,9 – 123,8 (C-Ar); 99,5 (C1).

Análise Elementar (CHNS %): $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ - calculado: C 69,00; H 4,45; N 12,38; S 14,17, encontrado: C 69,09; H 4,45; N 11,19; S 14,20.

3-(4-fluorfenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol

(36)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$

Massa Molar: 254,09 g.mol $^{-1}$

Estado Físico: Sólido bege

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 209 – 211 (experimental)

Rendimento: 14%

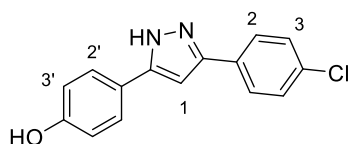
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3348 (O-H); 3205 (N-H); 2999 (CH aromático); 1598 (C=N); 1449 (C-F).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,22 (s, 1H, NH); 9,65 (s, 1H, OH); 7,85 (sl, 2H, H2); 7,62 – 7,61 (m, 2H, H2'); 7,25 (sl, 2H, H3); 6,97 (s, 1H, H1); 6,84 (d, 2H, $J_{3/2'} = 8,1$ Hz, H3').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 162,6 – 115,6 (C-Ar); 98,4 (C1).

3-(4-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol

(37)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$

Massa Molar: 270,06 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 210 - 211 (experimental)

Rendimento: 25%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3406 (O-H); 3150 (N-H); 2936 (CH aromático); 1612 (C=N); 818 (C-Cl).

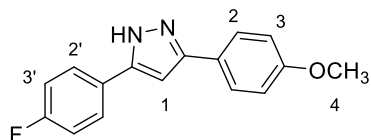
RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,18 (s, 1H, NH); 9,72 (s, 1H, OH); 7,84 (sl, 2H, H2); 7,61 (sl, 2H, H2'); 7,47 (sl, 2H, H3); 7,01 (s, 1H, H1); 6,85 – 6,84 (m, 2H, H3').

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 157,5 – 115,7 (C-Ar); 98,4 (C1).

Análise Elementar (CHN %): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ - calculado: C 66,55; H 4,10; N 10,35, encontrado: C 64,63; H 4,21; N 9,20.

3-(4-fluorfenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol

(43)

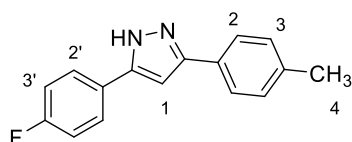
**Fórmula Molecular:** C₁₆H₁₃FN₂O**Massa Molar:** 268,10 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**F.F. (°C):** 173 – 175 (experimental)182 (OUTIRITE *et al.*, 2008)**Rendimento:** 4%**IV (ATR) v (cm⁻¹):** 3229 (N-H); 3016 (CH aromático); 1641 (C=N); 1259 (C-F).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 13,22 (s, 1H, NH); 7,88 – 7,85 (m, 2H, H2'); 7,76 – 7,74 (m, 2H, H2); 7,30 – 7,26 (m, 2H, H3'); 7,06 (s, 1H, H1); 7,03 – 7,02 (m, 2H, H3); 3,80 (s, 3H, H4).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 162,6 – 114,2 (C-Ar); 98,8 (C1); 55,2 (C4).

3-(4-fluorfenil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol

(44)

**Fórmula Molecular:** C₁₆H₁₃FN₂**Massa Molar:** 252,11 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido branco**F.F. (°C):** decomposição em 302 (experimental)**Rendimento:** 16%**IV (ATR) v (cm⁻¹):** 3391 (N-H); 3244 (CH aromático); 1641 (C=N); 1384 (C-F).

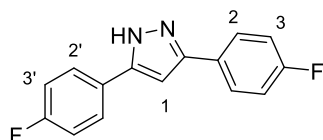
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 13,30 (s, 1H, NH); 7,87 (sl, 2H, H2'); 7,70 (sl, 2H, H2); 7,26 (sl, 4H, H3' e H2); 7,10 (s, 1H, H1); 2,32 (s, 3H, H4).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 162,7 – 115,4 (C-Ar); 99,2 (C1); 20,8 (C4).

Análise Elementar (CHN %): C₁₆H₁₃FN₂ - calculado: C 76,17; H 5,19; N 11,10, encontrado: C 76,08; H 4,86; N 10,13.

3,5-di(4-fluorfenil) -1H-pirazol

(45)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₀F₂N₂

Massa Molar: 256,08 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

F.F. (°C): 203 - 205 (experimental)

168 – 169 (AEGURLA & PEDDINTI, 2017)

Rendimento: 45%

IV (ATR) v (cm⁻¹): 3229 (N-H); 3016 (CH aromático); 1612 (C=N); 1421 (C-F).

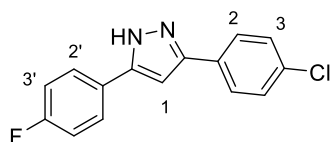
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 13,36 (s, 1H, NH); 7,87 (m, 4H, H2' e H2); 7,70 (m, 4H, H3' e H3); 7,20 (s, 1H, H1).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 162,7 – 115,6 (C-Ar); 99,6 (C1).

Análise Elementar (CHN %): C₁₅H₁₀F₂N₂ - calculado: C 70,31; H 3,93; N 10,93, encontrado: C 70,06; H 3,87; N 10,20.

3-(4-clorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol

(46)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₀ClFN₂

Massa Molar: 272,05 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

F.F. (°C): decomposição em 193 (experimental)

209 – 210 (AEGURLA & PEDDINTI, 2017)

Rendimento: 6%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3244 (N-H); 3082 (CH aromático); 1626 (C=N); 1490 (C-F); 818 (C-Cl).

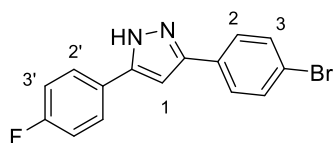
RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,43 (s, 1H, NH); 7,87 (sl, 4H, H2' e H2); 7,54 – 7,49 (m, 2H, H3'); 7,32 – 7,26 (m, 2H, H3); 7,19 (s, 1H, H1).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 162,9 – 115,4 (C-Ar); 99,9 (C1).

Análise Elementar (CHN %): $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2 + 0,3 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ - calculado: C 61,63; H 3,58; N 9,39, encontrado: C 61,64; H 3,52; N 8,07.

3-(4-bromofenil)-5-(4-fluorfenil)-1H-pirazol

(47)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2$

Massa Molar: 316,00 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 217 - 219 (experimental)

150 – 151 (AEGURLA & PEDDINTI, 2017)

Rendimento: 43%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3229 (N-H); 3008 (CH aromático); 1612 (C=N); 707 (C-Br).

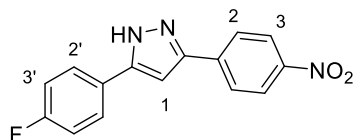
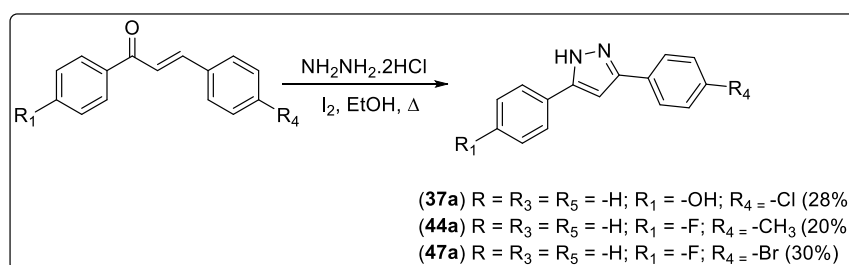
RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,45 (s, 1H, NH); 7,86 – 7,81 (m, 4H, H2' e H2); 7,64 (sl, 2H, H3'); 7,32 (sl, 2H, H3); 7,21 (s, 1H, H1).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 162,8 – 115,6 (C-Ar); 99,9 (C1).

Análise Elementar (CHN %): $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2 + 0,55 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ - calculado: C 51,33; H 3,07; N 7,70, encontrado: C 51,70; H 3,05; N 7,12.

5-(4-fluorfenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol

(48)

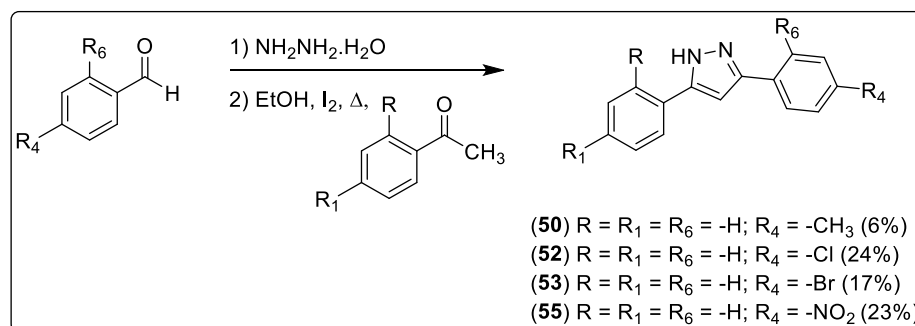
**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₀FN₃O₂**Massa Molar:** 283,08 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**F.F. (°C):** decomposição em 258 (experimental)**Rendimento:** 81%**IV (ATR) v (cm⁻¹):** 3143 (N-H); 2997 (CH aromático); 1627 (C=N); 1456 (C-F); 1502 e 1347 (NO₂).**RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm):** 13,71 (s, 1H, NH); 8,31 (d, 2H, *J*_{3/2} = 8,5 Hz, H3); 8,10 (d, 2H, *J*_{2/3} = 8,5 Hz, H2); 7,88 – 7,85 (m, 2H, H2'); 7,39 (s, 1H, H1); 7,32 (t, 2H, *J*_{3/2'} = 8,6 Hz, H3').**RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm):** 162,9 – 115,8 (C-Ar); 101,3 (C1).**Análise Elementar (CHN %):** C₁₅H₁₀FN₃O₂ - calculado: C 63,30; H 3,56; N 14,83, encontrado: C 61,15; H 3,32; N 12,38.**5.3.2 Procedimento geral para a preparação dos pirazóis (37a, 44a e 47a) pela metodologia descrita por ZHANG *et al.*, 2014**

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 0,5 mmol de determinada chalcona previamente obtida e purificada, 1,0 mmol de dicloridrato de hidrazina (NH₂NH₂.2HCl), 1,0 mmol de iodo e 10 mL de EtOH. A mistura foi deixada sob agitação magnética e refluxo durante 18 horas. A reação foi acompanhada por CCD

(eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂). Uma vez terminada a reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com AcOEt e lavada com solução 10% de Na₂S₂O₃ a fim de eliminar o iodo do meio reacional. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Para os compostos **25** e **33**, ao bruto reacional foi adicionado DCM, o que levou a precipitação dos pirazóis em sua forma pura, com rendimentos de 30% e 28%, respectivamente. Já o pirazol **26** foi purificado via CCS isocrática utilizando DCM como eluente, o que levou a obtenção do composto puro com 20% de rendimento.

Os dados espectroscópicos dos compostos citados foram descritos no procedimento supracitado.

5.3.3 Procedimento para a preparação dos pirazóis (**50**, **52**, **53**, **55**) pelo método *one-pot* (AEGURLA & PEDDINT, 2017)



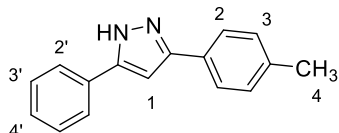
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,6 mmol do respectivo aldeído e 1,5 mmol de hidrazina 67%, deixando reagir à temperatura ambiente durante 10 minutos. Após esse tempo, foram adicionados 0,5 mmol da acetofenona, 1,2 mmol do iodo e 3,0 mL EtOH. A reação foi colocada sob refluxo e agitação magnética durante 24 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂) e uma vez verificado o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura foi extraída com AcOEt e solução saturada de Na₂S₂O₃ a fim de eliminar o iodo do meio reacional. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, foi adicionado DCM, DCM/hexano, hexano ou éter de petróleo a fim de precipitar os compostos desejados. Uma vez precipitados, os

mesmos foram filtrados à vácuo e lavados com o solvente ou a mistura de solventes adequada, levando a obtenção dos pirazóis puros.

Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos produtos mencionados estão descritos a seguir.

5-fenil-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol

(50)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₄N₂

Massa Molar: 234,12 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

F.F. (°C): 162 – 164 (experimental)

178,7 – 181,5 (ZHANG *et al.*, 2016)

Rendimento: 6%

IV (ATR) v (cm⁻¹): 3127 (N-H); 2907 (CH aromático); 1514 (C=N).

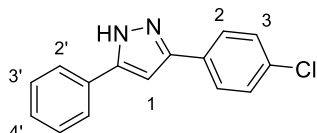
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 13,30 (s, 1H, NH); 7,84 – 7,83 (m, 2H, H2'); 7,73 – 7,72 (m, 2H, H2); 7,44 (t, 2H, *J*_{3/2'} = 7,1 Hz, H3'); 7,44 (t, 1H, *J*_{4/3'} = 6,9 Hz, H4'); 7,25 (d, 2H, *J*_{3/2} = 7,3 Hz, H3); 7,12 (s, 1H, H1); 2,32 (s, 3H, H4).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 129,4 – 125,0 (C-Ar); 99,2 (C1); 20,8 (C4).

Análise Elementar (CHN %): C₁₆H₁₄N₂ - calculado: C 82,02; H 6,02; N 11,96, encontrado: C 84,13; H 5,73; N 10,02.

3-(4-clorofenil)-5-fenil-1H-pirazol

(52)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₁ClN₂

Massa Molar: 254,06 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

F.F. (°C): 210 – 212 (experimental)

217 – 219 (ZHANG *et al.*, 2016)

Rendimento: 24%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3141 (N-H); 2965 (CH aromático); 1515 (C=N); 840 (C-Cl).

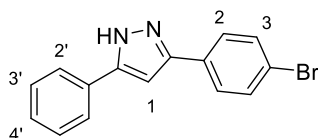
RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,42 (s, 1H, NH); 7,87 (d, 2H, $J_{2/3} = 8,1$ Hz, H2); 7,83 (d, 2H, $J_{2/3'} = 7,6$ Hz, H2'); 7,52 (d, 2H, $J_{3/2'} = 8,1$ Hz, H3); 7,47 (t, 1H, $J_{3/2'} = 7,5$ Hz, H3'); 7,37 – 7,34 (t, 1H, $J_{4/3'} = 7,3$ Hz, H4'); 7,22 (s, 1H, H1).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 160,6 – 125,1 (C-Ar); 99,9 (C1).

Análise Elementar (CHN %): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ - calculado: C 70,73; H 4,35; N 11,00, encontrado: C 69,89; H 4,14; N 10,13.

3-(4-bromofenil)-5-fenil-1H-pirazol

(53)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$

Massa Molar: 298,01 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido branco

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 209 - 211 (experimental)

217 – 218 (HUANG *et al.*, 2009)

Rendimento: 17%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3156 (N-H); 2973 (CH aromático); 1656 (C=N); 671 (C-Br).

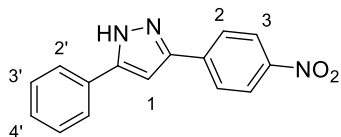
RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,45 (s, 1H, NH); 7,82 – 7,79 (m, 4H, H2' e H2); 7,64 – 7,63 (m, 2H, H3); 7,45 (t, 2H, $J_{3/2'} = 7,1$ Hz, H3'); 7,44 (m, 1H, H4'); 7,21 (s, 1H, H1).

RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) δ (ppm): 131,7 – 125,1 (C-Ar); 99,9 (C1).

Análise Elementar (CHN %): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$ - calculado: C 60,22; H 3,71; N 9,36, encontrado: C 58,00; H 3,64; N 8,24.

5-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol

(55)

**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₁N₃O₂**Massa Molar:** 265,09 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**F.F. (°C):** 246 - 248 (experimental)**Rendimento:** 23%

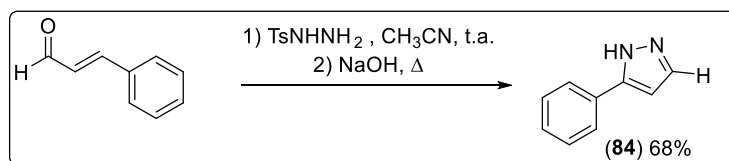
IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3153 (N-H); 2988 (CH aromático); 1593 (C=N); 1502 e 1331 (NO₂).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 13,72 (s, 1H, NH); 8,31 – 8,29 (m, 2H, H₃); 8,14 – 8,08 (m, 2H, H₂); 7,87 – 7,81 (m, 2H, H₂’); 7,49 (t, 1H, $J_{3/2’} = 7,0$ Hz, H₃’); 7,44 – 7,40 (m, 2H, H₁ e H₄’).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 149,4 – 124,2 (C-Ar); 101,1 (C₁).

Análise Elementar (CHN %): C₁₅H₁₁N₃O₂ - calculado: C 67,92; H 4,18; N 15,84, encontrado: C 64,53; H 3,61; N 16,31.

5.3.4 Procedimento geral para a preparação do pirazol 84 a partir da metodologia descrita por TANG & ZHANG em 2013



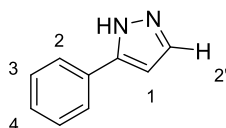
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 1,0 mmol de cinamaldeído, 1,1 mmol de TsNHNH₂ e 2 mL de acetonitrila, deixando reagir à temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse tempo, foram adicionados mais 2 mL de acetonitrila, 1,1 mmol de NaOH e a reação foi colocada sob refluxo e agitação magnética durante 15 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂) e uma vez verificado o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura foi extraída

utilizando DCM e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Não foi necessário nenhum tipo de purificação para a obtenção do pirazol **84** que foi obtido com rendimento de 68%.

Os dados físico-químicos e espectroscópicos do composto **84** estão descritos a seguir.

5-fenil-1H-pirazol

(84)



Fórmula Molecular: C₉H₈N₂

Massa Molar: 144,09 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido bege

F.F. (°C): 75 - 77(experimental)

102 – 104 (AGGARWAL *et al.*, 2003)

Rendimento: 68%

IV (ATR) v (cm⁻¹): 3141 (N-H); 2979 (CH aromático); 1483 (C=N).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 500 MHz) δ (ppm): 13,29 – 12,87 (m, 1H, NH); 7,80 (sl, 3H, H2 e H2'); 7,40 (sl, 2H, H3); 7,28 (sl, 1H, H4); 6,70 (d, 1H, *J*_{1/1'} = 1,7 Hz, H1).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,77 – 7,75 (m, 2H, H2); 7,61 – 7,60 (d, 2H, *J*_{1/1'} = 2,2 Hz, H2'); 7,42 – 7,38 (m, 2H, H3); 7,35 – 7,31 (m, 1H, H4); 6,61 (d, 1H, *J*_{1/1'} = 2,2 Hz, H1).

RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆; 125 MHz) δ (ppm): 150,0 – 125,1 (C-Ar); 101,7 (C1).

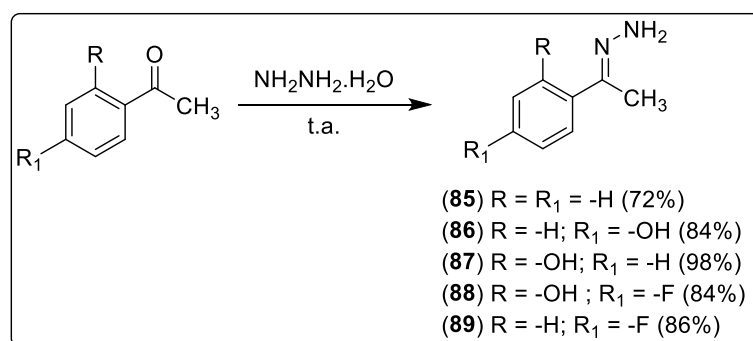
RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 149,2 – 125,9 (C-Ar); 102,7 (C1).

5.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS DA METODOLOGIA *ONE-POT* DE AEGURLA & PEDDINT (2017)

Na tentativa de evitar a formação de subprodutos e favorecer a formação dos pirazóis desejados pelo método sintético *one-pot*, as hidrazonas intermediárias foram sintetizadas, purificadas e caracterizadas, para posterior reação na presença de iodo e aquecimento. Uma vez colocada a reação, verificou-se, via CCD, que mesmo com a hidrazona purificada, havia a formação de inúmeros subprodutos na

ciclização para a formação dos compostos pirazólicos desejados, inviabilizando a purificação de muitos deles.

5.4.1 Procedimento para a síntese dos azocompostos derivados da hidrazina (85-89)

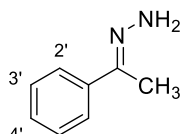


Em um balão de fundo redondo foram adicionados 3,75 mmol da respectiva acetofenona e 6,0 mmol de solução de hidrazina 67%. Os compostos foram deixados sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi acompanhada via CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂) e, uma vez verificado o término da mesma, o sólido formado foi filtrado à vácuo e lavado com água, levando a obtenção dos compostos desejados de forma pura. Para o composto **85** não houve a formação de um sólido e, por isso, a mistura reacional foi extraída utilizando DCM e H₂O destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi seco no evaporador rotatório acoplado à bomba de vácuo, levando a obtenção de um sólido amarelo puro, com rendimento de 72%.

Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos compostos sintetizados estão descritos a seguir.

(E)- 1-fenileta-1-ona-hidrazona

(85)



Fórmula Molecular: C₈H₁₀N₂

Massa Molar: 134 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 117 - 118 (experimental)

67 (KLEINE *et al.*, 2011)

Rendimento: 72%

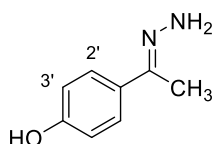
IV (ATR) v (cm⁻¹): 3054 (N-H); 2952 (CH aromático); 1598 (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,65 – 7,63 (m, 2H, H2'); 7,36 – 7,33 (m, 2H, H3'); 7,31 – 7,28 (m, 1H, H4'); 5,39 (s, 2H, NH₂); 2,19 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 147,4 (C=N); 139,4 (C-C=N); 128,3 (C3'); 128,1 (C4'); 125,5 (C2'); 11,7 (CH₃).

(E)- 1-(4-hidroxifenileta-1-ona)hidrazona

(86)



Fórmula Molecular: C₈H₁₀N₂O

Massa Molar: 150 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

F.F. (°C): 150 – 152 (experimental)

Rendimento: 84%

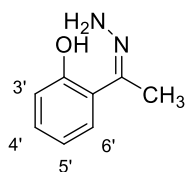
IV (ATR) v (cm⁻¹): 3418 (O-H); 3319 (N-H); 2951 (CH aromático); 1598 (C=N).

RMN de ¹H (DMSO-d₆; 500 MHz) δ (ppm): 9,40 (s, 1H, OH); 7,44 – 7,42 (m, 2H, H2'); 6,71 – 6,68 (m, 2H, H3'); 6,04 (s, 2H, NH₂); 1,95 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (DMSO-d₆; 125 MHz) δ (ppm): 156,8 (C=N); 143,0 (C-OH); 130,9 (C-C=N); 126,1 (C2'); 114,8 (C3'); 11,4 (CH₃).

(Z)- 1-(2-hidroxifenileta-1-ona)hidrazona

(87)



Fórmula Molecular: C₈H₁₀N₂O

Massa Molar: 150 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

F.F. (°C): 76 – 78 (experimental)

Rendimento: 98%

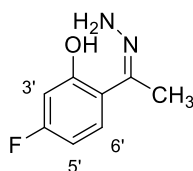
IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3392 (O-H); 3304 (N-H); 3045 (CH aromático); 1598 (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 12,7 (s, 1H, OH); 7,37 (dd, 1H, $J_{6/5'} = 7,9$ Hz, $J_{6/4'} = 1,4$ Hz, H6'); 7,22 – 7,18 (m, 1H, H4'); 6,93 (dd, 1H, $J_{3/4'} = 8,1$ Hz, $J_{3/5'} = 0,9$ Hz, H3'); 6,86 – 6,83 (m, 1H, H5'); 5,26 (s, 2H, NH₂); 2,18 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 158,6 (C=N); 152,7 (C-OH); 129,9 (C4'); 126,7 (C6'); 120,0 (C-C=N); 118,5 (C5'); 117,3 (C3'); 10,8 (CH₃).

(Z)- 1-(4-fluor-2-hidroxifenileta-1-ona)hidrazona

(88)



Fórmula Molecular: C₈H₉FN₂O

Massa Molar: 168 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido branco

F.F. (°C): 82 – 84 (experimental)

Rendimento: 84%

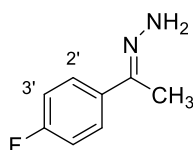
IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3421 (O-H); 3304 (N-H); 3064 (CH aromático); 1613 (C=N); 1480 (C-F).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 13,1 (s, 1H, OH); 7,33 – 7,30 (m, 1H, H6'); 6,63 (dd, 1H, $J_{3'/F} = 10,5$ Hz, $J_{3'/5'} = 2,6$ Hz, H3'); 6,55 (td, 1H, $J_{5'/6'} = J_{5'/F} = 8,6$ Hz, $J_{5'/3'} = 2,6$ Hz, H5'); 5,22 (s, 2H, NH₂); 2,19 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 163,6 (d, $^1J = 246,5$ Hz, C-F); 160,6 (C-OH); 152,4 (C=N); 128,0 (d, $^3J = 10,6$ Hz, C6'); 116,7 (C-C=N); 105,7 (d, $^2J = 21,9$ Hz, C5'); 104,4 (d, $^2J = 23,7$ Hz, C3'); 11,2 (CH₃).

(E)- 1-(4-fluorfenileta-1-ona)hidrazona

(89)



Fórmula Molecular: C₈H₉FN₂

Massa Molar: 152 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 123 – 124 (experimental)

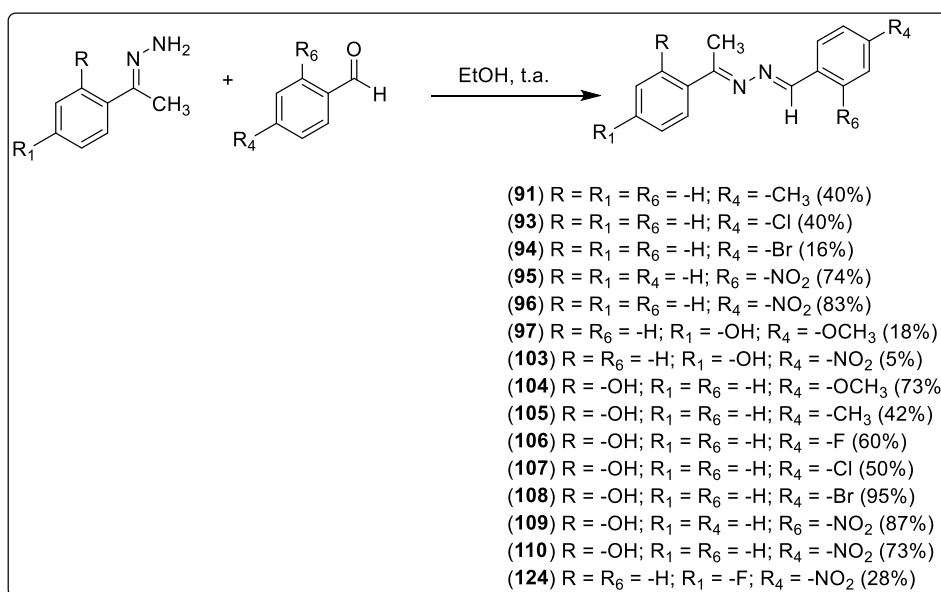
Rendimento: 86%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3296 (N-H); 2980 (CH aromático); 1598 (C=N); 1495 (C-F).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 7,93 – 7,89 (m, 2H, H2'); 7,13 - 7,08 (m, 2H, 3'); 2,32 (s, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 163,9 (d, $^1J = 246,5$ Hz, C-F); 157,5 (C=N); 134,7 (d, $^4J = 3,1$ Hz, C-C=N); 128,6 (d, $^3J = 8,3$ Hz, C2'); 115,4 (d, $^2J = 21,4$ Hz, C3'); 15,1 (CH₃).

5.4.2 Procedimento para a síntese dos hidrazonas intermediárias (91, 93-97, 103-110, 124)



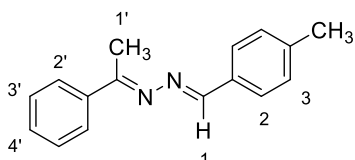
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 0,7 mmol do azocomposto previamente sintetizado, 0,7 mmol do respectivo aldeído aromático e 10 mL de EtOH. A mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 horas. A reação foi acompanhada via CCD (eluente: 100% DCM; revelador: luz ultravioleta e vapor de I₂) e, uma vez verificado seu término, quando formado um sólido, o mesmo foi filtrado e lavado com EtOH. Quando não houve a formação de sólido, o solvente foi removido sob pressão reduzida utilizando um rotaevaporador acoplado à bomba de vácuo. Quando necessário, os compostos foram

recristalizados utilizando EtOH, MeOH ou a mistura dos dois solventes anteriormente mencionados.

Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos compostos sintetizados estão descritos a seguir.

(*E,E*)-1-(fenileta-1-ona)-2-(4-metilbenaldeído)hidrazona

(91)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₆N₂

Massa Molar: 236 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 82 – 83 (experimental)

Rendimento: 40%

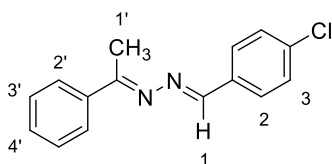
IV (ATR) v (cm⁻¹): 3017 (CH aromático); 1627 (C=N).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 8,41 (s, 1H, H1); 7,92 – 7,88 (m, 2H, H2'); 7,74 (d, 2H, J_{2/3} = 8,1 Hz, H2); 7,43 – 7,41 (m, 3H, H4' e H3'); 7,25 – 7,24 (m, 2H, H3); 2,52 (s, 3H, H1'); 2,40 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 164,6 (C-C1'); 158,3 (C1); 141,3 (C-C1); 138,5 (C-CH₃); 132,1 (C-C=N); 130,3 (C4'); 129,6 (C2'); 128,5 (C2); 128,4 (C3); 126,9 (C3'); 21,7 (CH₃); 15,5 (C1').

(*E,E*)-2-(4-clorobenzaldeído)1-(fenileta-1-ona)hidrazona

(93)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₅ClN₂

Massa Molar: 256 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 79 - 81 (experimental)

Rendimento: 40%

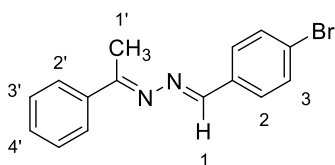
IV (ATR) v (cm⁻¹): 2934 (CH aromático); 1598 (C=N); 834 (C-Cl).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,40 (s, 1H, H1); 7,92 – 7,90 (m, 2H, H2'); 7,78 (d, 2H, $J_{2/3} = 8,4$ Hz, H2); 7,45 – 7,41 (m, 5H, H4', H3' e H3); 2,52 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 165,2 (C-C1'); 156,9 (C1); 138,3 (C-C1); 136,8 (C-Cl); 133,3 (C-C=N); 130,3 (C4'); 129,5 (C2'); 129,1 (C3); 128,5 (C3'); 127,0 (C2); 15,5 (C1').

(*E,E*)-2-(4-bromobenzaldeído)1-(fenileta-1-ona)hidrazona

(94)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$

Massa Molar: $300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 97 - 99 (experimental)

Rendimento: 16%

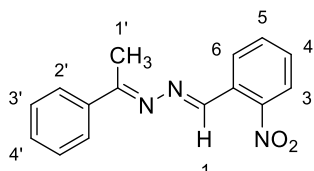
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3060 (CH aromático); 1613 (C=N); 687 (C-Br).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,38 (s, 1H, H1); 7,91 – 7,89 (m, 2H, H2'); 7,72 – 7,70 (m, 2H, H2); 7,59 – 7,52 (m, 2H, H3); 7,45 – 7,41 (m, 3H, H4' e H3'); 2,51 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 165,2 (C-C1'); 157,0 (C1); 138,3 (C-C1); 133,7 (C-C=N); 132,1 (C3); 130,3 (C4'); 129,7 (C2'); 128,5 (C3'); 127,0 (C2); 125,2 (C-Br); 15,5 (C1').

(*E,E*)-1-(fenileta-1-ona)-2-(2-nitrobenzaldeído)hidrazona

(95)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$

Massa Molar: $267 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 85 - 87 (experimental)

Rendimento: 74%

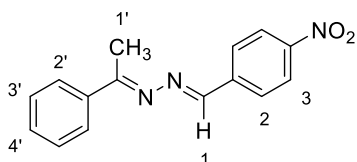
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3069 (CH aromático); 1627 (C=N); 1539 e 1392 (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 9,11 (s, 1H, H1); 8,29 (d, 1H, $J_{6/5} = 7,4$ Hz, H6); 8,09 (d, 1H, $J_{3/4} = 8,0$ Hz, H3); 7,96 (d, 2H, $J_{2/3'} = 7,4$ Hz, H2'); 7,74 (t, 1H, $J_{5/6} = J_{5/4} = 7,6$ Hz, H5); 7,64 (t, 1H, $J_{4/3} = J_{4/5} = 7,4$ Hz, H4); 7,56 (t, 1H, $J_{4/3'} = 7,3$ Hz, H4'); 7,46 (t, 2H, $J_{3/2'} = J_{3/4'} = 7,8$ Hz, H3'); 2,61 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 158,5 (C-C1'); 149,2 (C-NO₂); 137,2 (C1); 133,7 (C5); 133,2 (C-C1 e C4); 131,7 (C-C=N); 129,7 (C4'); 128,8 (C6); 128,7 (C2'); 128,4 (C3'); 124,9 (C3); 26,7 (C1').

(*E,E*)-1-(fenileta-1-ona)-2-(4-nitrobenaldeído)hidrazona

(96)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₃N₃O₂

Massa Molar: 267 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 147 - 149 (experimental)

Rendimento: 83%

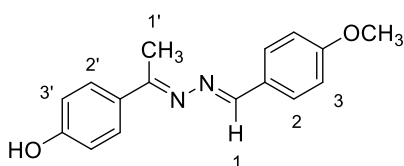
IV (ATR) ν (cm⁻¹): 2892 (CH aromático); 1598 (C=N); 1525 e 1319 (NO₂).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,46 (s, 1H, H1); 8,30 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,7$ Hz, H3); 8,00 (d, 2H, $J_{2/3} = 8,7$ Hz, H2); 7,93 – 7,91 (m, 2H, H2'); 7,47 – 7,42 (m, 3H, H4' e H3'); 2,53 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 165,9 (C-C1'); 155,4 (C1); 149,0 (C-NO₂); 140,6 (C-C=N); 137,9 (C-C1); 130,7 (C4'); 128,9 (C2'); 128,6 (C3'); 127,1 (C2); 124,1 (C3); 15,6 (C1').

(*E,E*)-1-(4-hidroxifenileta-1-ona)-2-(4-metoxibenaldeído)hidrazona

(97)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₆N₂O₂

Massa Molar: 268 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 180 – 182 (experimental)

Rendimento: 18%

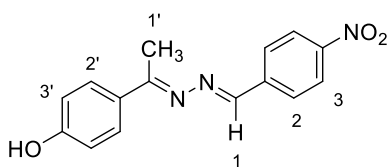
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3113 (O-H); 2936 (CH aromático); 1613 (C=N).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,41 (s, 1H, H1); 7,80 – 7,77 (m, 4H, H2 e H2'); 6,95 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,7$ Hz, H3); 6,83 (d, 2H, $J_{3/2'} = 8,6$ Hz, H3'); 5,77 (s, 1H, OH); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 2,50 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 164,5 (C-C1'); 161,9 (C-OCH₃); 157,9 (C-OH); 157,6 (C1); 131,1 (C-C1); 130,0 (C-C=N); 128,7 (C2'); 127,7 (C2); 115,5 (C3'); 114,3 (C3); 55,5 (OCH₃); 15,6 (C1').

(*E,E*)-1-(4-hidroxifenileta-1-ona)-2-(4-nitrobenzaldeído)hidrazona

(103)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₃N₃O₃

Massa Molar: 283 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 177 - 178 (experimental)

Rendimento: 5%

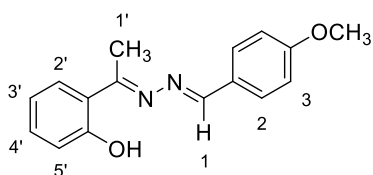
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3391 (O-H); 3259 (CH aromático); 1671 (C=N); 1597 e 1333 (NO₂).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,48 (s, 1H, H1); 8,28 (d, 2H, $J_{3/2} = 8,7$ Hz, H3); 7,98 (d, 2H, $J_{2/3} = 8,7$ Hz, H2); 7,89 (d, 2H, $J_{2/3'} = 8,7$ Hz, H2'); 6,87 (d, 2H, $J_{3/2'} = 8,7$ Hz, H3'); 5,93 (s, 1H, OH); 2,51 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 166,2 (C-C1'); 158,2 (C-OH); 155,4 (C1); 148,9 (C-NO₂); 140,8 (C-C1); 130,4 (C-C=N); 129,1 (C2'); 128,9 (C2); 124,1 (C3); 115,5 (C3'); 15,6 (C1').

(*E,E*)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)-2-(4-metoxibenzaldeído)hidrazona

(104)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₆N₂O₂

Massa Molar: 268 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 99 - 100 (experimental)

Rendimento: 73%

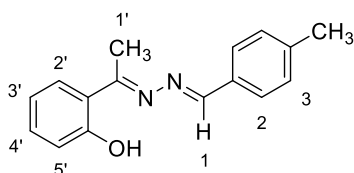
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3311 (O-H); 2980 (CH aromático); 1613 (C=N).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,71 (s, 1H, OH); 8,46 (s, 1H, H1); 7,81 – 7,74 (m, 2H, H2); 7,60 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 8,0$ Hz, $J_{2,4'} = 1,4$ Hz, H2'); 7,33 (m, 1H, H4'); 7,00 – 6,95 (m, 3H, H3 e H5'); 6,91 – 6,88 (m, 1H, H3'); 2,68 (s, 3H, H1'); 2,42 (s, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 169,9 (C-C1'); 162,4 (C-OCH₃); 160,8 (C-OH); 159,8 (C1); 132,4 (C4'); 130,5 (C2); 128,8 (C2'); 127,0 (C-C=N); 119,5 (C-C1); 118,7 (C3'); 117,9 (C5'); 114,4 (C3); 55,5 (OCH₃); 14,3 (C1').

(E,E)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)-2-(4-metilbenzaldeído)hidrazona

(105)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₆N₂O

Massa Molar: 252 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 114 - 115 (experimental)

Rendimento: 42%

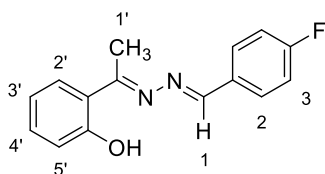
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3097 (O-H); 2865 (CH aromático); 1597 (C=N).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,65 (s, 1H, OH); 8,48 (s, 1H, H1); 7,75 – 7,74 (m, 2H, H2); 7,61 (dd, 1H, $J_{2,3'} = 7,9$ Hz, $J_{2,4'} = 1,5$ Hz, H2'); 7,33 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 8,2$ Hz, $J_{4',3'} = 7,2$ Hz, $J_{4',2'} = 1,6$ Hz, H4'); 7,27 – 7,26 (m, 2H, H3); 7,01 – 6,99 (m, 1H, H5'); 6,92 – 6,89 (ddd, 1H, $J_{3',2'} = 7,9$ Hz, $J_{3',4'} = 7,2$ Hz, $J_{3',5'} = 1,3$ Hz, H3'); 2,68 (s, 3H, H1'); 2,42 (s, 3H, CH₃).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 170,4 (C-C1'); 160,8 (C-OH); 160,0 (C1); 142,1 (C-C=N); 132,4 (C4'); 131,5 (C-CH₃); 129,7 (C2); 128,9 (C2'); 128,7 (C3); 119,5 (C-C1); 118,7 (C3'); 117,9 (C5'); 21,8 (CH₃); 14,2 (C1').

(E,E)-2-(4-fluorobenzaldeído)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)hidrazona

(106)

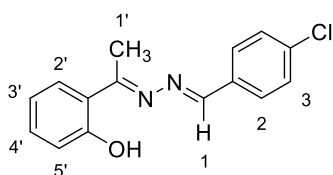
**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₃FN₂O**Massa Molar:** 256 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**F.F. (°C):** 109 - 110 (experimental)**Rendimento:** 60%**IV (ATR) v (cm⁻¹):** 3069 (O-H); 2958 (CH aromático); 1613 (C=N); 1436 (C-F).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 13,53 (s, 1H, OH); 8,48 (s, 1H, H1); 7,87 – 7,84 (m, 2H, H2); 7,61 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 7,9 Hz, *J*_{2',4'} = 1,2 Hz, H2'); 7,35 – 7,32 (m, 1H, H4'); 7,16 – 7,12 (m, 2H, H3); 7,00 (d, 1H, *J*_{5',4'} = 8,1 Hz, H5'); 6,92 – 6,89 (m, 1H, H3'); 2,68 (s, 3H, H1').

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 170,9 (C-C1'); 164,8 (d, ¹*J* = 251,3 Hz, C-F); 161,0 (C-OH); 158,6 (C1); 132,5 (C4'); 130,7 (d, ³*J* = 9,2 Hz, C2); 130,6 (C-C=N); 129,0 (C2'); 119,3 (C-C1); 118,8 (C3'); 117,9 (C5'); 116,2 (d, ²*J* = 21,8 Hz, C3); 14,4 (C1').

(E,E)-2-(4-clorobenzaldeído)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)hidrazona

(107)

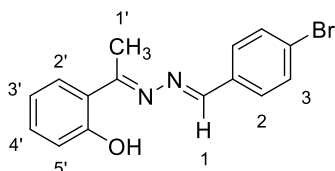
**Fórmula Molecular:** C₁₅H₁₃ClN₂O**Massa Molar:** 272 g.mol⁻¹**Estado Físico:** Sólido amarelo**F.F. (°C):** 96 - 97 (experimental)**Rendimento:** 50%**IV (ATR) v (cm⁻¹):** 3333 (O-H); 2982 (CH aromático); 1613 (C=N); 834 (C-Cl).

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 13,49 (s, 1H, OH); 8,46 (s, 1H, H1); 7,80 – 7,76 (m, 2H, H2); 7,61 (dd, 1H, *J*_{2',3'} = 8,0 Hz, *J*_{2',4'} = 1,6 Hz, H2'); 7,48 – 7,42 (m, 2H, H3); 7,36 – 7,32 (m, 1H, H4'); 7,00 (dd, 1H, *J*_{5',4'} = 8,2 Hz, *J*_{5',3'} = 1,2 Hz, H5'); 6,92 – 6,89 (m, 1H, H3'); 2,67 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 171,2 (C-C1'); 160,8 (C-OH); 158,6 (C1); 137,5 (C-Cl); 132,7 (C4'); 132,7 (C-C=N); 129,8 (C2); 129,3 (C3); 129,0 (C2'); 119,3 (C-C1); 118,8 (C3'); 118,0 (C5'); 14,5 (C1').

(*E,E*)-2-(4-bromobenzaldeído)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)hidrazona

(108)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$

Massa Molar: $316 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 95 - 97 (experimental)

Rendimento: 95%

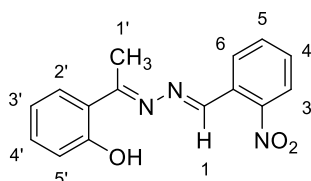
IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3333 (O-H); 2980 (CH aromático); 1627 (C=N); 746 (C-Br).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,47 (s, 1H, OH); 8,45 (s, 1H, H1); 7,72 – 7,69 (m, 2H, H2); 7,62 – 7,58 (m, 3H, H2' e H2); 7,36 – 7,33 (m, 1H, H4'); 7,01 – 6,99 (m, 1H, H5'); 6,92 – 6,89 (m, 1H, H3'); 2,67 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 171,2 (C-C1'); 160,8 (C-OH); 158,7 (C1); 133,1 (C4'); 132,7 (C-C=N); 132,2 (C2); 130,0 (C3); 129,0 (C2'); 126,0 (C-Br); 119,3 (C-C1); 118,8 (C3'); 118,0 (C5'); 14,5 (C1').

(*E,E*)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)-2-(2-nitrobenzaldeído)hidrazona

(109)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$

Massa Molar: $283 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. ($^{\circ}\text{C}$): 132 - 133 (experimental)

Rendimento: 87%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3451 (O-H); 3054 (CH aromático); 1613 (C=N); 1510 e 1348 (NO_2).

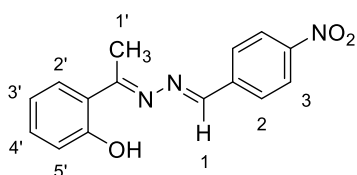
RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,18 (s, 1H, OH); 8,93 (s, 1H, H1); 8,23 (d, 1H, $J_{6,5} = 7,8 \text{ Hz}$, H6); 8,05 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,1 \text{ Hz}$, H3); 7,75 – 7,70 (m, 1H, H5); 7,66 – 7,60 (m, 1H, H4 e H4'); 7,38 – 7,34 (m, 1H, H3'); 7,01 (d, 1H, $J_{2,3'} = 8,3 \text{ Hz}$, H2');

6,93 – 6,90 (m, 1H, H5'); 2,67 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 172,2 (C-C1'); 160,9 (C-OH); 158,5 (C-NO₂); 155,3 (C1); 149,1 (C-C1); 133,7 (C-C=N); 133,4 (C5); 133,1 (C4'); 129,8 (C4); 129,2 (C6); 124,8 (C2'); 118,9 (C3); 118,1 (C3'); 14,7 (C1').

(E,E)-1-(2-hidroxifenileta-1-ona)-2-(4-nitrobenzaldeído)hidrazona

(110)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₃N₃O₃

Massa Molar: 283 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 185 - 187 (experimental)

Rendimento: 73%

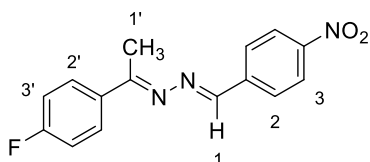
IV (ATR) ν (cm⁻¹): 3332 (O-H); 2965 (CH aromático); 1594 (C=N); 1509 e 1329 (NO₂).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 13,27 (s, 1H, OH); 8,56 (s, 1H, H1); 8,31 (d, 1H, $J_{3/2} = 8,6$ Hz, H3); 8,02 (d, 1H, $J_{2/3} = 8,6$ Hz, H2); 7,64 (d, 1H, $J_{2',3'} = 7,9$ Hz, H2'); 7,37 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 8,2$ Hz, H4'); 7,01 (d, 1H, $J_{5',4'} = 8,1$ Hz, H5'); 6,93 (t, 1H, $J_{3',4'} = J_{3',2'} = 7,6$ Hz, H3'); 2,71 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 172,2 (C-C1'); 161,0 (C-OH); 157,3 (C1); 149,3 (C-NO₂); 140,0 (C-C1); 133,2 (C-C=N); 129,3 (C2); 129,3 (C4'); 124,2 (C3 e C5'); 119,0 (C3'); 118,1 (C5'); 14,7 (C1').

(E,E)-1-(4-fluorfenileta-1-ona)-2-(4-nitrobenzaldeído)hidrazona

(124)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂FN₃O₂

Massa Molar: 285 g.mol⁻¹

Estado Físico: Sólido amarelo

F.F. (°C): 144 – 145 (experimental)

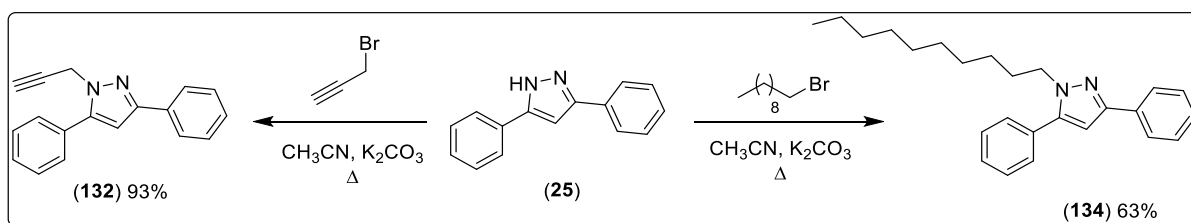
Rendimento: 28%

IV (ATR) ν (cm^{-1}): 3086 (CH aromático); 1601 (C=N); 1491 (C-F); 1561 e 1322 (NO_2).

RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) δ (ppm): 8,46 (s, 1H, H1); 8,30 – 8,29 (m, 2H, H3); 8,01 – 8,00 (m, 2H, H2); 7,95 – 7,92 (m, 2H, H2'); 7,14 – 7,11 (m, 2H, H3'); 2,52 (s, 3H, H1').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) δ (ppm): 165,4 (C-C1'); 164,2 (d, $^1J = 187,2$ Hz, C-F); 155,7 (C- NO_2); 149,1 (C1); 140,5 (C-C1); 134,0 (C-C=N); 129,2 (d, $^3J = 8,5$ Hz, C2'); 128,9 (C2); 124,1 (C3); 115,6 (d, $^2J = 21,8$ Hz, C3'); 15,5 (C1').

5.5 PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS PIRAZÓLICOS 132 E 134

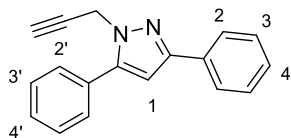


Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1,0 equivalente do pirazol **25** (0,1 mmol) previamente solubilizado em acetonitrila (3,0 mL) e 3,0 equivalentes de K_2CO_3 (0,3 mmol). Deixou-se sob agitação magnética por cinco minutos. Após esse tempo, 3,0 equivalentes de brometo de propargila ou brometo de decila foram adicionados à reação. A mesma foi mantida sob agitação magnética e refluxo por 18 horas. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1; revelador: luz ultravioleta e vapor de iodo). O solvente foi removido no evaporador rotatório acoplado a uma bomba de vácuo. O resíduo obtido foi extraído três vezes utilizando diclorometano e água destilada. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. Os derivados pirazólicos **133** e **135** foram obtidos com rendimentos de 93 e 63%, respectivamente, após purificação por CCD preparativa utilizando-se como eluente diclorometano e metanol 9:1.

Os dados físico-químicos e espectroscópicos dos produtos mencionados estão descritos a seguir.

3,5-difenil-1-(2-prop-1-ino)-1*H*-pirazol

(132)



Fórmula Molecular: C₁₈H₁₃N₂

Massa Molar: 257 g.mol⁻¹

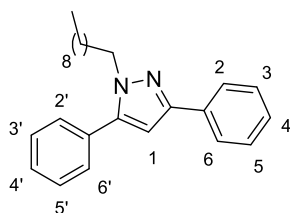
Estado Físico: Semissólido branco

Rendimento: 93%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,88 – 7,84 (m, 2H, H2'); 7,59 – 7,56 (m, 2H, H2); 7,51 – 7,39 (m, 5H, H3' e H3 e H4'); 7,33 – 7,30 (m, 1H, H4); 6,64 (s, 1H, H1); 4,92 (d, 2H, *J* = 2,5 Hz, N-CH₂); 2,44 (t, 1H, *J* = 2,5 Hz, CH).

3,5-difenil-1-decil-1*H*-pirazol

(134)



Fórmula Molecular: C₁₈H₁₈N₂

Massa Molar: 262 g.mol⁻¹

Estado Físico: Semissólido branco

Rendimento: 63%

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 7,85 – 7,83 (m, 2H, H2'); 7,49 – 7,38 (m, 7H, H2, H3' e H3 e H4'); 7,31 – 7,28 (m, 1H, H4); 6,56 (s, 1H, H1); 4,15 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, N-CH₂); 1,84 (q, 2H, *J* = 6,9 Hz, N-CH₂-CH₂); 1,63 (sl, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂); 1,29 – 1,20 (m, 16H, -CH₂-); 0,87 (t, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃).

5.6 ENSAIOS BIOLÓGICOS

A seguir são descritos os procedimentos experimentais realizados para a execução de cada ensaio biológico descrito no trabalho.

5.6.1 Determinação da citotoxicidade em células de camundongos

No presente trabalho foram utilizadas as linhagens celulares tumorais B16-F10 (célula de melanoma murino metastático), CT26.WT (célula de carcinoma colón

murino) e BHK-21 (célula não tumoral de rim de hamster). As células utilizadas foram propagadas em meio de cultura RPMI 1640, pH 7,4, suplementado com soro fetal bovino (FBS - *Fetal Bovine Serum*) 10% v/v, Hepes (4,0 mmol/L), NaHCO₃ (14,0 mmol/L), ampicilina (0,27 mmol/L) e estreptomicina (0,06 mmol/L) em atmosfera úmida e 5% (v/v) de CO₂.

A viabilidade celular utilizada para a determinação do CI₅₀ (concentração inibitória de 50% da viabilidade celular) dos compostos testados foi determinada em espectrofotômetro de microplacas, pela medida de absorvância a 570 nm, e os dados foram compilados utilizando o software GraphPad Prism 6®.

Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Substâncias Antitumorais (LSAT), ICB-UFMG, sob supervisão da Profa. Dra. Heveline Silva do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

5.6.2 Determinação da citotoxicidade em células humanas

Para tal estudo foram utilizadas as linhagens celulares RKO-AS45-1 (carcinoma de cólon humano) e WI-26 VA4 (fibroblasto de pulmão humano), que foram adquiridas do *American Type Culture Collection* (ATCC) e pertencem ao banco de células do Serviço de Biologia Celular (SBC) da Fundação Ezequiel Dias (FUNED). As linhagens foram cultivadas em meio *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) (SIGMA®, cat.) suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS). As células foram incubadas em estufa umidificada à 37°C e 5% CO₂.

A viabilidade celular foi determinada pelo valor de absorvância a 550 nm em um leitor de microplacas SpectraMax M5E (Molecular Devices). Uma vez obtidos, esses valores foram utilizados para a determinação do IC₅₀ dos compostos testados, utilizando o *software* Dr Fit, desenvolvido pela Universidade de Cambridge.

Todos Fundação Ezequiel Dias (FUNED) - Belo Horizonte - MG, sob a supervisão da Dra. Christiane Contigli e Dra. Luciana Maria da Silva.

5.6.3 Determinação da atividade antibacteriana

Para a realização desse teste, foram utilizadas as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

O teste preliminar em estado sólido (Teste de Difusão em Ágar), foi realizado em uma placa de petri contendo meio Müller-Hinton sólido previamente inoculado com a bactéria, com cada composto com solubilizado em DMSO, assim como os controles positivos e controle negativo, para a observação da formação ou não de um halo de inibição.

Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), os compostos foram dispostos em tubos de ensaio, em concentrações variadas em meio de cultura Müller-Hinton Broth com bactérias previamente inoculadas em placas de petri com meio Müller-Hinton sólido. Os tubos de ensaio foram então incubados por vinte e quatro horas a temperatura de 37 °C.

Os dois testes foram realizados no ICB-UFJF, no Laboratório de Microbiologia do Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, sob a supervisão do professor Dr. Cláudio Galuppo Diniz.

5.6.4 Determinação da atividade antioxidante

Primeiramente, foi realizado o teste preliminar (qualitativo) para a determinação do potencial antioxidante dos compostos testados que é realizado em uma placa TLC, onde os compostos são aplicados e nebulizados com uma solução de DPPH (100 μ M). Caso o composto seja um bom candidato, os mesmos são testados quantitativamente.

Os compostos que se mostrarem bons candidatos são testados a fim de mensurar tal propriedade biológica. Uma solução da amostra em concentrações variadas é adicionada a uma solução de DPPH e são realizadas medidas de absorvância em um espectrofotômetro UV-visível (515 nm). Os testes são realizados em triplicata e os resultados expressos em EC₅₀, parâmetro que determina a concentração da amostra causa 50% de queda da atividade do DPPH, resultando na perda de sua coloração da solução.

Tais ensaios foram realizados pela discente Karine Braga Enes no Instituto de Ciências Exatas, no Departamento de Química da UFJF.

5.6.5 Determinação da atividade antitubercular

Para a realização do teste para determinação da atividade antitubercular dos compostos sintetizados presente trabalho, foi utilizada a cepa de bactéria *Mycobacterium tuberculosis* através do método de diluição em caldo. Os testes foram realizados através de ensaios de microdiluição em placa, utilizando Amalar Blue (MABA) como agente revelador.

A bactéria foi cultivada em meio Loweinstein-Jensen por três semanas a temperatura de 37 °C em meio líquido Middlebrook 7H9 até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala McFarand. Os compostos foram esterilizados pela passagem em filtro e armazenados a -80°C.

Para os testes, a suspensão bacteriana foi semeada em microplacas contendo os compostos em diferentes concentrações, incubados por seis dias a 37 °C. Uma mistura de MABA (1:1 %v/v) e 10% de tween 80 foi adicionada às placas e incubadas a 37 °C por mais 24 horas.

Tais experimentos foram realizados em colaboração com a pesquisadora Dra. Maria Cristina Lourenço no IPEC/FIOCRUZ no Rio de Janeiro.

5.6.6 Determinação da atividade esquistossomicida

Nesse teste, foi utilizada a cepa LE de *Schistosoma mansoni* para os ensaios *in vitro*, sendo mantida por ciclo biológico bem estabelecido.

Uma vez obtidos os vermes adultos, casais desses parasitos foram dispostos em placas de petri contendo meio RPMI 1640 suplementado com tampão HEPES, 10% soro fetal bovino, penicilina G cristalina e estreptomicina, e mantidos a 37 °C em atmosfera de CO₂ 5%

Após 24 horas de incubação, os compostos a serem testados foram adicionados em diferentes concentrações a cada grupo de parasitos e incubados novamente durante 72 horas. A viabilidade (mobilidade, pareamento dos casais e mortalidade) e a produção de ovos foi monitorada a cada 24 horas utilizando um microscópio de luz invertida. Tal ensaio foi realizado em triplicata e repetido pelo menos duas vezes.

Os experimentos foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Josué de Moraes, da Universidade de Guarulhos (UNG), do Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas, em São Paulo - SP.

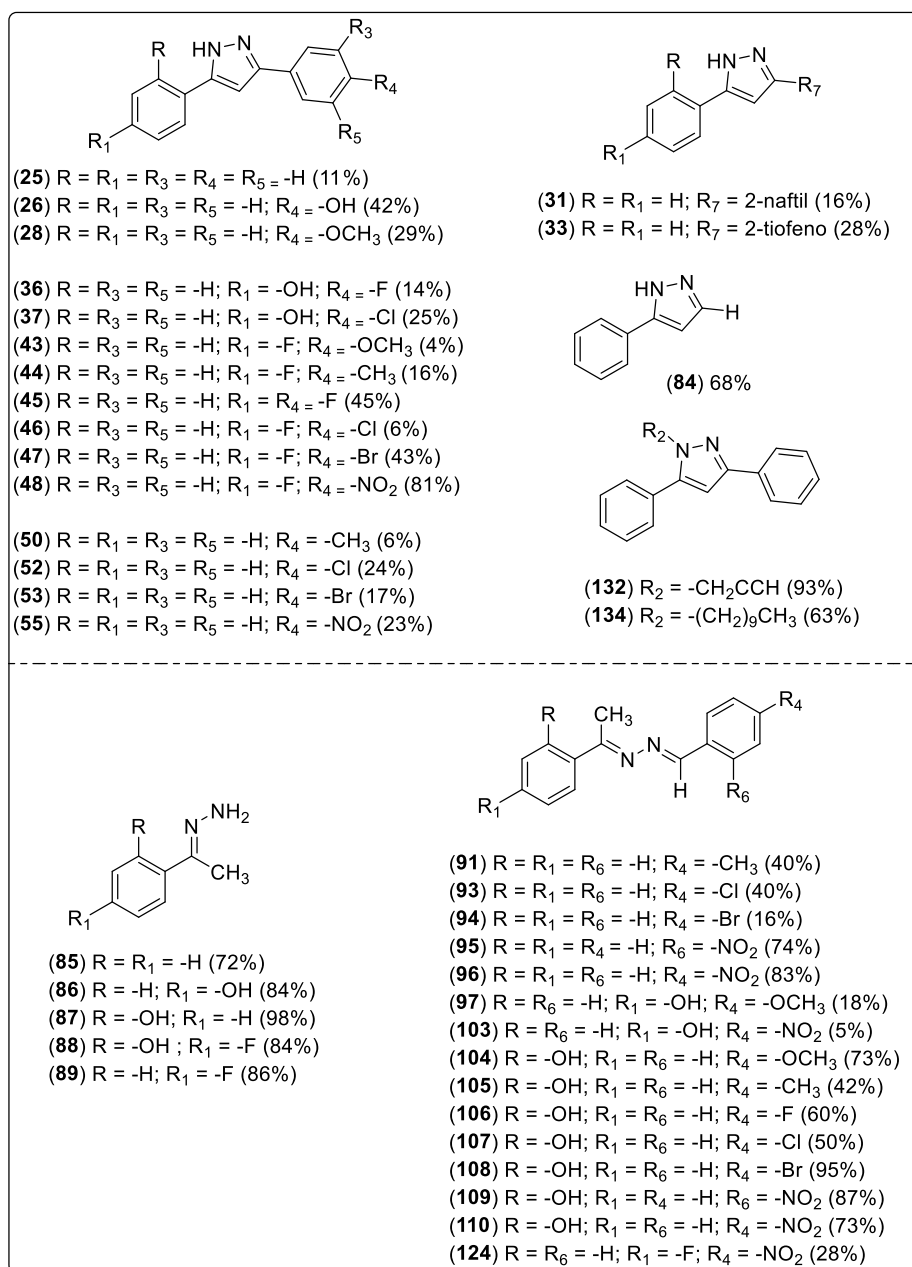
5.7 DESCARTE DE RESÍDUOS

Os resíduos químicos gerados foram reciclados quando possível e/ou foram recolhidos e encaminhados para empresa especializada para o seu devido tratamento e descarte, conforme as normas do Departamento de Química da UFJF ou de acordo com os protocolos seguidos na instituição onde os resíduos foram gerados.

6 CONCLUSÕES

Nesse trabalho foram sintetizados vinte derivados pirazólicos (**Figura 51**), com rendimentos que variaram de baixos a moderados, com exceção dos pirazóis **48** e **132**, que foram obtidos com rendimentos de 81 e 93%, respectivamente, e vinte hidrazonas (**Figura 51**), com rendimentos que variaram de 5 à 98%.

Figura 51 - Derivados pirazólicos e hidrazonas sintetizados no presente trabalho.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Os baixos rendimentos dos pirazóis podem ser explicados devido à formação de inúmeros subprodutos no meio reacional, dificultando a identificação e a purificação dos compostos desejados. Além disso, com o auxílio de estudos teóricos, onde foram avaliados os valores de energia livre de Gibbs (ΔG) da reação e do *gap* de energia entre reagentes e produtos (ΔE), pôde-se inferir que a natureza dos substituintes nos anéis aromáticos tem interferência na reatividade dos reagentes, assim como na formação dos produtos, corroborando com as observações experimentais acerca do rendimento dos produtos e a não obtenção de alguns derivados (ENES *et al.*, 2020).

Dentre os vinte pirazóis sintetizados neste trabalho, doze foram testados quanto a sua atividade citotóxica, testes que foram realizados sob a supervisão da Profa. Dra. Heveline Silva do Departamento de Química da UFMG no Laboratório de Substâncias Antitumorais (LSAT), ICB-UFMG. Apesar da atividade citotóxica dos pirazóis ser menor quando comparada ao controle positivo foi possível estabelecer uma correlação estrutura-atividade a partir dos resultados obtidos. Pode-se dizer que pirazóis derivados da acetofenona sem substituinte são mais ativos e mais seletivos frente a linhagem celular CT26, e que a presença do halogênio -Br como substituinte pode favorecer a atividade citotóxica e que tal atividade é dependente do sinergismo dos dois substituintes nos anéis aromáticos.

Nove compostos também foram testados frente a duas linhagens de células humanas, testes que foram executados na Fundação Ezequiel Dias (FUNED), em Belo Horizonte - MG, sob a supervisão das pesquisadoras Dra. Luciana Maria da Silva e Dra. Christiane Contigli. Dos compostos testados, a maioria não foi tóxico nem para célula normal nem para a célula tumoral, se mostrando bons candidatos para serem testados frente à outras patologias. O composto **43** foi o mais ativo dentre os três que apresentaram atividade, com índice de seletividade igual à 2,4.

Onze compostos também foram testados quanto sua atividade antibacteriana frente a duas cepas de bactérias (*Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*). Os ensaios foram realizados no Laboratório de Microbiologia no ICB/UFJF (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia) sob a supervisão do professor Dr. Cláudio Galuppo Diniz. Dentre os compostos testados, apenas o composto **37** apresentou atividade antibacteriana frente às bactérias *S. aureus*, sendo cerca de duas vezes mais ativo que o cloranfenicol, composto referência utilizado nos testes.

Dentre os pirazóis sintetizados, dezoito foram testados quanto sua atividade antioxidante, testes realizados no Departamento de Química da UFJF pela própria discente, evidenciaram que nenhum deles apresentou atividade antioxidante expressiva. Das vinte hidrazonas sintetizadas, 17 foram testadas quanto a sua atividade antioxidante e, no teste preliminar qualitativo, quatro delas (**86**, **87**, **88** e **91**) se mostraram boas candidatas a apresentar atividade. Como perspectiva futura, as mesmas podem ser testadas e avaliadas quantitativamente.

Doze dos pirazóis sintetizados foram enviados para serem testados quanto a sua ação contra a tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*). Os testes foram realizados em parceria com a pesquisadora Maria Cristina S. Lourenço (IPEC/Fiocruz-RJ). Entre eles, apenas três compostos (**28**, **37** e **43**) apresentaram atividade e, por isso, não foi possível o estabelecimento de correlações estrutura-atividade entre eles. Além disso, nenhum se mostrou mais ativo do que a Rifampicina, padrão utilizado nos testes. Os pirazóis não testados e as hidrazonas sintetizadas no trabalho já foram enviados para avaliação antitubercular.

Dezoito pirazóis e dezessete hidrazonas foram enviadas para serem testadas quanto a sua atividade esquistossomicida, em colaboração com o Prof. Dr. Josué de Moraes, da Universidade de Guarulhos (UNG), do Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas, em São Paulo - SP. Nenhum dos compostos testados foram tóxicos para o parasita *Schistosoma mansoni*, causador da esquistossomose.

Os mesmos dezoito pirazóis já foram enviados para teste de atividade leishmanicida, ensaios que serão realizados em colaboração com a Profa. Dra. Elaine Soares Coimbra, no Núcleo de Pesquisas em Parasitologia (NUPEP), Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Tendo em vista a multidisciplinaridade acerca dos derivados pirazólicos, buscou-se colaborações para que os compostos sintetizados no trabalho fossem utilizados em outras áreas da química. Os compostos sintetizados no trabalho se mostraram ligantes promissores para a química bioinorgânica, sendo utilizados na síntese de complexos de platina que apresentaram grande potencial como agentes anticancerígenos (QUERINO *et al.*, 2020), além de também estarem sendo estudados como catalisadores na síntese de carbonatos cíclicos. A maioria dos pirazóis sintetizados no trabalho estão se mostrando bons organocatalisadores em reações de cicloadição de CO₂ em epóxidos, apresentando conversões que variam

de moderadas a altas quando comparadas com o branco experimental (TBAB como catalisador). Esse trabalho está sendo realizado em parceria com o LABSINCO - UFG e o Laboratório de Síntese, Catálise e Organometálicos – UFJF, sob supervisão dos professores Dr. Rafael Pavão das Chagas e Dr. Jorge Luiz Sônego Milani.

Como perspectivas futuras, os pirazóis e hidrazonas poderão ser enviados para serem testados contra outras patologias, uma vez que não se mostraram tóxicos para células normais. Além disso, outros derivados pirazólicos poderão ser sintetizados utilizando a metodologia sintética proposta por TANG & ZHANG (2013) e reações de *N*-alquilação podem ser realizadas nos derivados obtidos, para posterior avaliação biológica dos mesmos.

REFERÊNCIAS

- AEGURLA, B.; PEDDINTI, R. K. The diaza-nazarov cyclization involving a 2, 3-diaza-pentadienyl cation for the synthesis of polysubstituted pyrazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 15(45):9643–9652, 2017.
- AGGARWAL, R.; KUMAR, R. Iodobenzene diacetate mediated oxidation of *N*-substituted hydrazones of chalcones: an efficient regioselective synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles. **Synthetic Communications**, 39(12): 2169-2177, 2009.
- ALVES, C. Q.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; BAHIA, M. V.; AGUIAR, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. **Química Nova**, 33(10): 2202–2210, 2010.
- AMINOV, Rustam I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. **Frontiers in Microbiology**, 1:134, 2010.
- ANSARI, A.; ALI, A.; ASIF, M.; SHAMSUZZAMAN. Biologically active pyrazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, 41(1):16–41, 2017.
- ANTHOFER, M. H.; WILHELM, M. E.; COKOJA, M.; DREES, M.; HERMANN, W. A.; KUHN, F. E. Hydroxy-functionalized imidazolium bromides as catalysts for the cycloaddition of CO₂ and epoxides to cyclic carbonates. **Chem Cat Chem**, 7(1): 94–98, 2015.
- ARORA, P.; ARORA, V.; LAMBA, H.; WADHWA, D. Importance of heterocyclic chemistry: A review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, 3(9):2947, 2012.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2014.
- BASHA, S. S.; REDDY, P. R.; PADMAJA, A.; PADMAVATHI, V.; MOULI, K. C.; VIJAYA, T. Synthesis and antimicrobial activity of 3-aryl-4-heteroaryl pyrroles and pyrazoles. **Medicinal Chemistry Research**, 24(3):954–964, 2015.
- BEKHIT, A. A.; HASSAN, A. M.; EL RAZIK, H. A. A.; EL-MILIGY, M. M.; ELAGROUDY, E. J.; BEKHIT, A. E.-D. A. New heterocyclic hybrids of pyrazole and its bioisosteres: design, synthesis and biological evaluation as dual acting antimalarialantileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 94:30–44, 2015.
- BHAT, B.; DHAR, K.; PURI, S.; SAXENA, A.; SHANMUGAVEL, M.; QAZI, G. Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 15(12): 3177–3180, 2005.

BHATNAGAR, I.; GEORGE, M. V. Oxidation of chalcone phenylhydrazones, pyrazolines, o-aminobenzylidene anils and o-hydroxybenzylidene anils with manganese dioxide. **Tetrahedron**, 24: 1293-1298, 1968.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 68(6): 394-424, 2018.

CHAKROBORTY, S.; BHANJA, C.; JENA, S. A fascinating decade for the synthesis of 1,2-azoles. **Heterocycles Communications**, 19(2):79-87, 2013.

CHAVES, J. D. S.; TUNES, L. G.; FRANCO, C. H. D. J.; FRANCISCO, T. M.; CORREA, C. C.; MURTA, S. M.; MONTE-NETO, R. L.; SILVA, H.; FONTES, A. P. S.; DE ALMEIDA, M. V. Novel gold (i) complexes with 5-phenyl-1, 3, 4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 127:727-739, 2017.

DAI, H.; YAO, W.; FANG, Y.; SUN, S.; SHI, Y.; CHEN, J.; JIANG, G.; SHI, J. Design, synthesis and bioactivities of novel isoxazole-containing pyrazole oxime derivatives. **Molecules**, 22: 2000-2014, 2017.

DAR, A. M.; SHAMSUZZAMAN. A concise review on the synthesis of pyrazoles heterocycles. **Journal of Nuclear Medicine & Radiation Therapy**, 6(5), 250-255, 2015.

CANESCHI, W.; ENES, K. B.; DE MENDONÇA, C. C.; FERNANDES, F. S.; MIGUEL, F. B.; MARTINS, J. S.; LE HYARIC, M.; PINHO, R. R.; DUARTE, L. M.; DE OLIVEIRA, M. S. L.; SILVA, H.; COURI, M. R. C. Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 165(1): 18-30, 2019.

COLOTTA, V.; CARTAZI, D.; VARANO, F.; FILACCHIONI, G.; CECCHI, L. Synthesis and binding activity of some pyrazolo[1,5-c]quinazolines as tools to verify an optional binding site of a benzodiazepine receptor ligand. **Journal of Medicinal Chemistry**, 39(15): 2915-2921, 1996.

DA SILVEIRA, Lígia Souza. **Síntese e avaliação da atividade esquistossomocida de chalconas e auronas frente a vermes adultos de *Schistosoma mansoni***. 2013. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2013.

DE LA TORRE, B. G. & ALBERICIO, F. The pharmaceutical industry in 2020. Na analysis of FDA drug approvals from the perspective of molecules. **Molecules**, 26: 627-641, 2021.

DENG, X.-L.; ZHANG, L.; HU, X.-P.; YIN, B.; LIANG, P.; YANG, X.-L. Target-based design, synthesis and biological activity of new pyrazole amide derivatives. **Chinese Chemical Letters**, 27(2):251-255, 2016.

- DE OLIVEIRA, L. P.; DA SILVA, D. P. B.; FLORENTINO, I. F.; FAJEMIROYE, J. O.; DE OLEIRA, T. S.; MARCELINO, R. I. A.; PAZINI, F.; LIÃO, L. M.; GHEDINI, P. C.; DE MOURA, S. S.; VALADARES, M. C.; DE CARVALHO, V. V.; VAZ, B. G.; MENEGATTI, R.; COSTA, E. A. New pyrazole derivative 5-[1-(4-fluorophenyl-1H-pyrazol-4-yl)]-2H-tetrazole: synthesis and assessment of some biological activities. **Chemical, Biology & Drug Design**, 89(1):124-135, 2017.
- DESAI, N.; KOTADIYA, G.; TRIVEDI, A.; KHEDKAR, V.; JHA, P. Synthesis, biological valuation, and QSAR studies of novel pyrazole bearing pyridyl oxadiazole analogues as potential antimicrobial agents. **Medicinal Chemistry Research**, 25(4): 712-727, 2016.
- DHANAPAL, V.; RAMALINGAM, J.; RAMAN, A. N. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 1, 2-dihydroquinoxaline-3-yl-3-substitutedphenyl-1h-pyrazole-4-carbaldehyde. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 54(2): 1619-1624, 2017.
- DODWADMATH, R.; WHEELER, T. **Studies in the chemistry of chalcones and chalcone-oxides**. In Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Section A, vol. 2, Springer, 438-451, 1935.
- DOS SANTOS, E. F.; CURY, N. M.; NASCIMENTO, T. A. D.; RAMINELLI, C.; CASAGRANDE, G. A.; PEREIRA, C. M.; SIMIONATTO, E.; YUNES, J. A.; PIZZUTI, L. Ultrasound-promoted synthesis of 3-(thiophen-2-yl)-4, 5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides and anticancer activity evaluation in leukemia cell lines. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 28(2):217–224, 2017.
- ENES, K. B.; BRANCO, A. C.; LIMA, M. E. T.; MATEUS, M. F. M.; NASCIMENTO, C. S.; COURI, M. R. C. Synthesis and theoretical study of a series of 3, 5-disubstitutes pyrazoles. **Letters in Organic Chemistry**, 17(12): 932-938, 2020.
- FAHMY, H. H., KHALIFA, N. M., ISMAIL, M. M., EL-SAHRAWY, H. M., NOSSIER, E. S. Biological validation of novel polysubstituted pyrazole candidates with in vitro anticancer activities. **Molecules**, 21(3): 271-284, 2016.
- FLORENTINO, Juliana Vicini. **Síntese de chalconas e flavonas e avaliação dos potenciais inibitórios frente às isoformas de ATP-difosfohidrolase de *S. mansoni***. 2016. Dissertação (Mestrado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2016.
- GOMES, P. R.; MIGUEL, F. B.; OLIVEIRA, M. E.; FERREIRA, V. V.; GUIMARÃES, D. S. M.; LIMA, A. B. D.; BARBOSA, C. D. S.; OLIVEIRA, M. A. D.; ALMEIDA, M. V. D.; VIANA, G. H. R.; COURI, M. R. C.; VAROTTI, F. D. P. Síntese e avaliação da atividade antimalárica de compostos derivados da curcumina. **Química Nova**, 2014.
- HAVRYLYUK, D.; ROMAN, O.; LESYK, R. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids. **European journal of medicinal chemistry**, 113: 145-166, 2016.
- HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. **RSC Advances**, 10:44247-44311, 2020.

HOSSAIN, M.; NANDA, A. K. A review on heterocyclic: Synthesis and their application in medicinal chemistry of imidazole moiety. **Science**, 6(5):83–94, 2018.

HUANG, X.; DOU, J.; LI, D.; WANG, D. A new method to synthesize 3, 5-diarylpyrazol derivatives. **Journal of the Chilean Chemical Society**, 54(1): 20-22, 2009.

Instituto Nacional do Câncer – O que é câncer? Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

INSUASTY, B.; TIGREROS, A.; OROZCO, F.; QUIROGA, J.; ABONÍA, R.; NOGUERAS, M.; SANCHEZ, A.; COBO, J. Synthesis of novel pyrazolic analogues of chalcones and their 3-aryl-4-(3-aryl-4, 5-dihydro-1h-pyrazol-5-yl)-1-phenyl-1hpyrazole derivatives as potential antitumor agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 18(14):4965–4974, 2010.

JÚNIOR, C. R. O.; HYARIC, M.; DA COSTA, C. F.; CORRÊA, T. A.; TAVEIRA, A. F.; ARAÚJO, D. P.; REIS, E. F. C.; LOURENÇO, M. C. S.; VICENTE, F. R. C.; DE ALMEIDA, M. V. Preparation and antitubercular activity of lipophilic diamines and amino alcohols. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**, v. 104, n. 5, p. 703-705, 2009.

KALE, A.; MEDISHETTI, N.; BINGI, C.; ATMAKUR, K. Synthesis of dihydrospiro furo [2, 3-c] pyrazoles promoted by hypervalent iodine in water. **Synlett** 29(8), 1037-1042, 2018.

KERRU, N.; GUMMIDI, L.; MADDILA, S.; GANGU, K. K.; JONNALAGADDA, S. B. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. **Molecules**, 25:1909-1951, 2020.

KHAN, M. A.; EL-GAMAL, M. I.; TARAZI, H.; CHOI, H. S.; OH, C. H. Design and synthesis of a new series of highly potent RAF-kinase inhibiting triarylpyrazole derivatives possessing antiproliferative activity against melanoma cells. **Future medicinal chemistry**, 8(18): 2197-2211, 2016.

KLEINE, T.; FROHLICH, R.; WIBBELING, B.; WURTHWEIN, E.-U. Cyclization reactions of 3, 4-diazaheptatrienyl metal compounds. Pyridines from an anionic analogue of the fischer indole synthesis: experiment and theory. **Journal of organic chemistry**, 76(11): 4591-4599, 2011.

KNORR, Ludwig. Einwirkung von acetessigester auf phenylhydrazin. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, 16(2): 2597-2599, 1883.

LAALI, K. K.; GREVES, W. J.; CORREA-SMITS, S. J.; ZWARYCZ, A. T.; BUNGE, S. D.; BOROSKY, G. L.; MANNA, A.; PAULUS, A.; CHANAN-KHAN, A. Novel fluorinated curcuminoids and their pyrazole and isoxazole derivatives: synthesis, structural studies, computacional/docking and *in vitro* bioassay. **Journal of Fluorine Chemistry**, 206: 82-98, 2018.

LELLEK, V.; CHEN, C.-Y.; YANG, W.; LIU, J.; JI, X.; FAESSLER, R. An efficient synthesis of substituted pyrazoles from one-pot reaction of ketones, aldehydes, and hydrazine monohydrochloride. **Synlett**, 29(8): 1071-1075 - 2018.

LI, X.; HE, L.; CHEN, H.; WU, W.; JIANG, H. Copper-catalyzed aerobic C(sp²)-H functionalization for C-N bond formation: synthesis of pyrazoles and indazoles. **Journal of Organic Chemistry**, 78(8): 3636-3646, 2013.

LIU, N.; XIE, Y.-F.; WANG, C.; LI, S.-J.; WEI, D.; LI, M.; DAI, B. Cooperative multifunctional organocatalysts for ambient conversion of carbon dioxide into cyclic carbonates. **ACS Catalysis**, 8(11): 9945-9957, 2018.

MANDOUR, A.; EL-SAWY, E.; EBAID, M.; HASSAN, S. Synthesis and potential biological activity of some novel 3-[(N-substituted-indol-3-yl)methyleneamino]-6-amino-4-aryl-pyrano (2, 3-c) pyrazole-5-carbonitriles and 3, 6- diamino-4-(n-substituted indol-3-yl) pyrano (2, 3-c) pyrazole-5-carbonitriles. **Acta Pharmaceutica**, 62(1):15–30, 2012.

MARZARI, Mara Regina Bonini. **Síntese de 1,1-dimetiletil-1H-pirazóis em líquidos iônicos**. 2010. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), 2010.

METAL contra as nuvens. Intérprete: Legião Urbana. Compositores: Renato Russo, Marcelo Bonfá, Dado Villa-Lobos, Eduardo Souto Neto. In: RUSSO, Renato; BONFÁ, Marcelo; VILLA-LOBOS, Dado; NETO, Eduardo Souto. **Metal contra as nuvens**. Compositor: Renato Russo, Marcelo Bonfá, Dado Villa-Lobos, Eduardo Souto Neto. Intérprete: Legião Urbana. Rio de Janeiro: EMI, 1991. CD, faixa 2 (9:18).

MIGUEL, Fábio Balbino. **Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados pirazolínicos obtidos a partir de chalconas e curcuminas**. 2016. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2016.

MOREIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, 15:119–129, 2004.

MOSMANN, Tim. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, 65(1-2):55–63, 1983.

MUSAD, E. A.; MOHAMED, R.; SAEED, B. A.; VISHWANATH, B. S.; RAI, K. L. Synthesis and evaluation of antioxidant and antibacterial activities of new substituted bis (1, 3, 4-oxadiazoles), 3, 5-bis (substituted) pyrazoles and isoxazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 21(12):3536–3540, 2011.

NASCIMENTO, J. C.; LAGE, L. F. O.; CAMARGOS, C. R. D.; AMARAL, J.; COSTA, L.; SOUSA, A. D.; OLIVEIRA, F. Q. Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH e doseamento de flavonóides totais em extratos de folhas da *Bauhinia variegata* L. **Revista Brasileira de Farmácia**, 92(4):327–332, 2011.

NIH - National Cancer Institute: What is câncer? Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

NORTH, M.; PASQUALE, R.; YOUNG, C. Synthesis of cyclic carbonates from epoxides and CO₂. **Green Chemistry**, 12(9): 1514-1539, 2010.

Observatório Clima e Saúde – Esquistossomose. Disponível em: <https://climaesaude.icict.fiocruz.br/esquistossomose>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

OUTIRITE, M.; LEBRINI, M.; LAGRENEE, M.; BENTISS, F. New one step synthesis of 3, 5-disubstituted pyrazoles under microwave irradiation and classical heating. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 45(2): 503-505, 2008.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introduction to Spectroscopy**, 4^a edição. Bellingham, Washington, Brooks/Cole Cengage Learning, 2009.

PENNING, T. D.; TALLEY, J. J.; BERTENSHAW, S. R.; CARTER, J. S.; COLLINS, P. W.; DOCTER, S.; GRANETO, M. J.; LEE, L. F.; MALECHA, J. W.; MIYASHIRO, J. M.; ROGERS, R. S.; ROGIER, D. J.; YU, S. S.; ANDERSON, G. D.; BURTON, E. G.; COGBURN, J. N.; GREGORY, S. S.; KOBOLDT, C. M.; PERKINS, W. E.; SEIBERT, K.; VEENHUIZEN, A. W.; ZHANG, Y. Y.; ISAKSON, P. C. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). **Journal of Medicinal Chemistry**, 40(9): 1347-1365, 1997.

PONNALA, S.; SAHU, D. P. Iodine-mediated synthesis of 2-arylbenzoxazoles, 2-arylbenzimidazoles, and 1,3,5-trisubstituted pyrazoles. **Synthetic Communications**, 36: 2189-2194, 2006.

PULLA, R. S.; UMMADI, N.; GUDI, Y.; VENKATAPURAM, P.; ADIVIREDDY, P. Synthesis and antimicrobial activity of some new 3, 4-disubstituted pyrroles and pyrazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 55(1): 115-124, 2018.

QUERINO, A. L. A.; ENES, K. B.; CHAVES, O. A.; DITZ, D.; COURI, M. R. C.; DINIZ, R.; SILVA, H. Modified pyrazole platinum (II) complex can circumvent albumin and glutathione: Synthesis, structure and cytotoxic activity. **Bioorganic Chemistry**, 100: 103936, 2020.

RUFINO, M.; ALVES, R. E.; DE BRITO, E. S.; DE MORAIS, S. M.; SAMPAIO, C. D. G.; PÉREZ-JIMENEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F. D. Metodologia científica: determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura do radical livre DPPH. **Embrapa Agroindústria Tropical-Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2007.

SANTINI, C.; PELLEI, M.; GANDIN, V.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; MARZANO, C. Advances in copper complexes as anticancer agents. **Chemical Reviews**, 114: 815-852, 2013.

SAYED, A. E.-D. H.; ZAKI, R. M.; EL-DEAN, A. M. K.; ABDULRAZZAQ, A. Y. The biological activity of new thieno [2, 3-c] pyrazole compounds as anti-oxidants against toxicity of 4-nonylphenol in clarias gariepinus. **Toxicology Reports**, 2:1445–1453, 2015.

SHARLEY, D. D. S.; WILLIAMS, J. M. Acetic acid as a catalyst for the *N*-acylation of amines using esters as the acyl source. **Chemical Communications**, 53(12): 2020-2023, 2017.

SCHIFER, T. D. S.; JUNIOR, S. B.; MONTANO, M. A. E. Aspectos toxicológicos do chumbo. **Infarma**, 17(5-6), 2005.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, 7ª edição. New York, John Wiley, 2005.

SOARES, M., WELTER, L.; GONZAGA, L.; ALESSANDRO, L.; MANCINIFILHO, J.; ROSEANE, F. Avaliação da atividade antioxidante e identificação dos ácidos fenólicos presentes no bagaço de maçã cv. gala. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, 28(3):727–732, 2008.

Sociedade Brasileira de Nefrologia – Infecção do trato urinário. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/infeccao-urinaria/#:~:text=A%20infec%C3%A7%C3%A3o%20urin%C3%A1ria%20pode%20ser,sendo%20chamada%20de%20%E2%80%9Cpielonefrite%E2%80%9D>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

SURVESWARAN, S.; CAI, Y.-Z.; CORKE, H.; SUN, M. Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 indian medicinal plants. **Food chemistry**, 102(3):938–953, 2007.

TANG, M.; ZHANG, F.-M. Efficient one-pot synthesis of substituted pyrazoles. **Tetrahedron**, 69(5): 1427-1433, 2013.

TEJA, G. L.; SOWMYA, D. V.; PADMAJA, A.; PRASAD, V. K.; PADMAVATHI, V. Synthesis and antimicrobial activity of pyrazolyl triazoles. **Medicinal Chemistry (Los Angeles)**, 7(11): 361-367, 2017.

TOIT, L. S.; PILLAY, V.; DANCKWERTS, M. P. Tuberculosis chemotherapy: current drug delivery approaches, **Respiratory Research**, v. 7, p. 118-136, 2006.

Tuberculose – FIOCRUZ. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/taxonomia-geral-doencas-relacionadas/tuberculose>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among us fda approved

pharmaceuticals: miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, 57(24):10257–10274, 2014.

VUJASINOVIĆ, I.; PARAVIĆ-RADIČEVIĆ, A.; MLINARIĆ-MAJERSKI, K.; BRAJŠA, K.; BERTOŠA, B. Synthesis and biological validation of novel pyrazole derivatives with anticancer activity guided by 3d-qsar analysis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 20(6):2101–2110, 2012.

WANG, T.; ZHENG, D.; ZHANG, J.; FAN, B.; MA, Y.; REN, T.; WANG, L.; ZHANG, J. Protic pyrazolium ionic liquids: an efficient catalyst for conversion of CO₂ in the absence of metal and solvent. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 6(2): 2574-2582, 2018.

WU, Yong-Jin. Heterocycles and medicine: a survey of the heterocyclic drugs approved by the U.S. FDA from 2000 to present. **Progress in Heterocyclic Chemistry**, 24: 1-53, 2012.

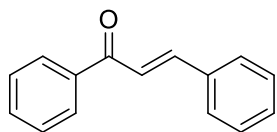
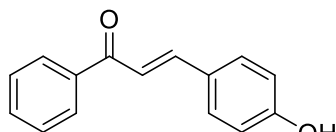
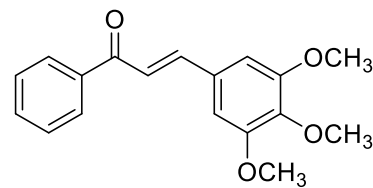
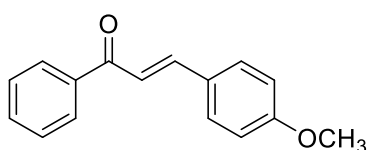
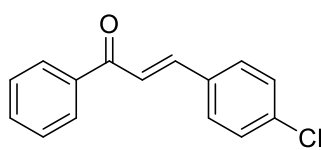
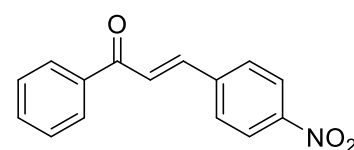
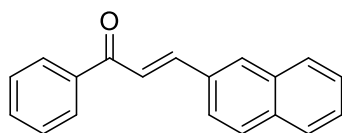
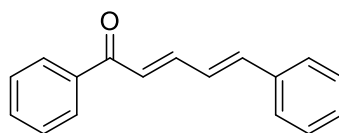
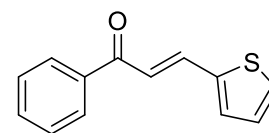
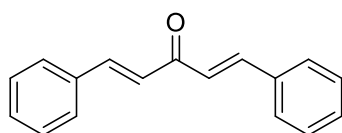
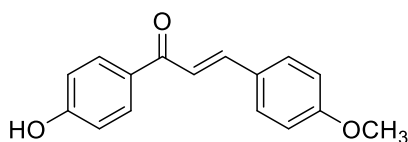
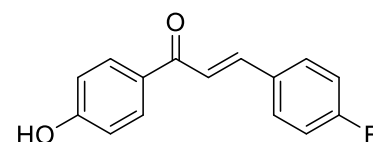
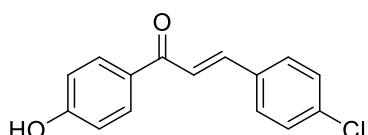
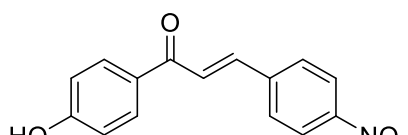
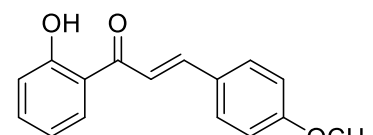
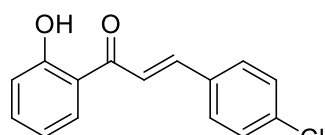
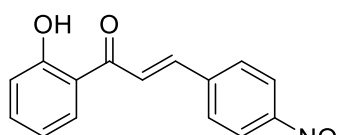
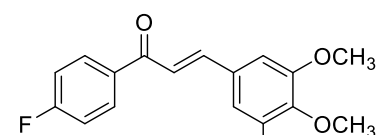
YANG, S.-C.; WANG, H.-M.; CHEN, L.-C. A mild and efficient method for selective acetylation of amines. **Journal of the Chinese Chemical Society**, 42(3): 585-587, 1995.

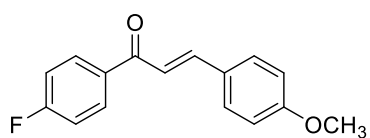
YANG, Z.; SUN, J.; CHENG, W.; WANG, J.; LI, Q.; ZHANG, S. Biocompatible and recyclable amino acid binary catalyst for efficient chemical fixation of CO₂. **Catalysis Communications**, 44: 6-9, 2014.

ZHANG, H.; WEI, Q.; ZHU, G.; QU, J.; WANG, B. A facile and expeditious approach to substituted 1h-pyrazoles catalyzed by iodine. **Tetrahedron Letters**, 57(24):2633–2637, 2016.

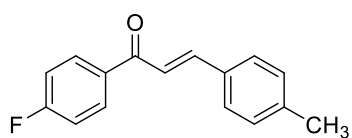
ZHANG, X.; KANG, J.; NIU, P.; WU, J.; YU, W.; CHANG, J. I₂-mediated oxidative C–N bond formation for metal-free *one-pot* synthesis of di-, tri-, and tetrasubstituted pyrazoles from α , β -unsaturated aldehydes/ketones and hydrazines. **The Journal of Organic Chemistry**, 79(21):10170–10178, 2014.

ZHENG, C.-J.; JIANG, S.-M.; CHEN, Z.-H.; YE, B.-J.; PIAO, H.-R. Synthesis and anti-bacterial activity of some heterocyclic chalcone derivatives bearing thiofuran, furan, and quinoline moieties. **Archiv der Pharmazie**, 344(10):689–695, 2011.

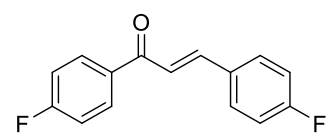
APÊNDICE A – Estrutura química dos compostos sintetizados no trabalho.**(1)****(2)****(3)****(4)****(5)****(6)****(7)****(8)****(9)****(10)****(11)****(12)****(13)****(14)****(15)****(16)****(17)****(18)**



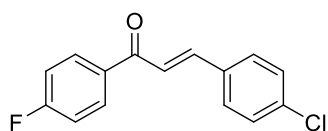
(19)



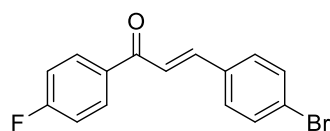
(20)



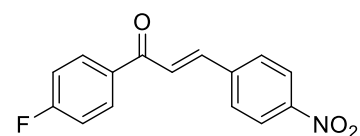
(21)



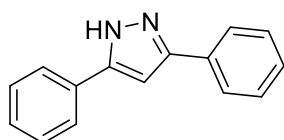
(22)



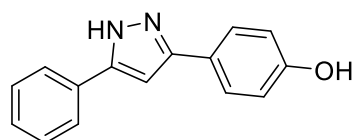
(23)



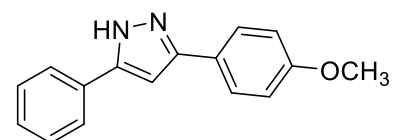
(24)



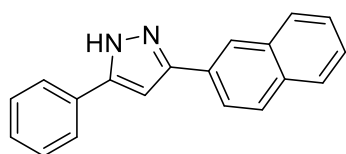
(25)



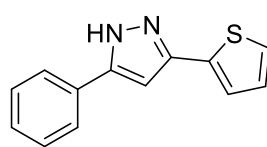
(26)



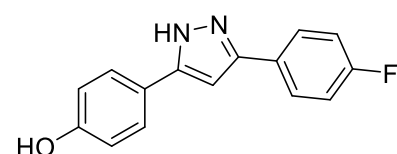
(28)



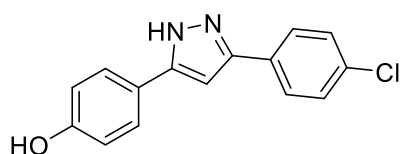
(31)



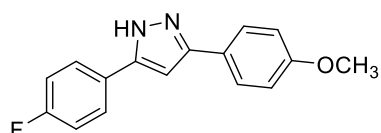
(33)



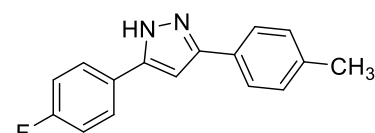
(36)



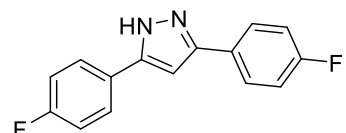
(37)



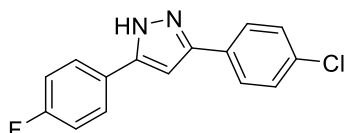
(43)



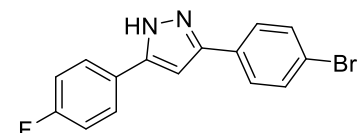
(44)



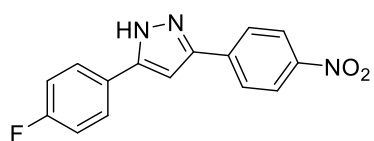
(45)



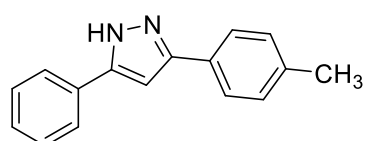
(46)



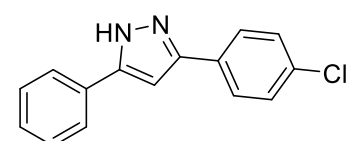
(47)



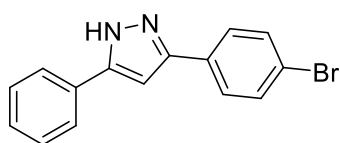
(48)



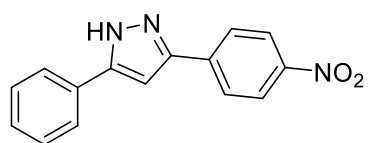
(50)



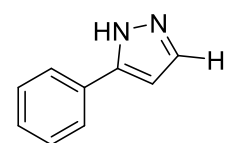
(52)



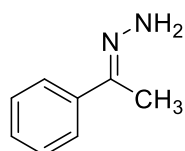
(53)



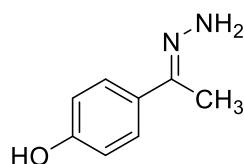
(55)



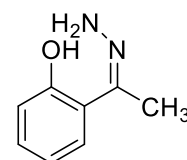
(84)



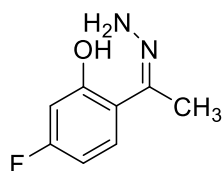
(85)



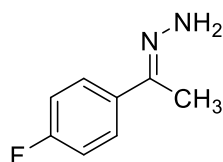
(86)



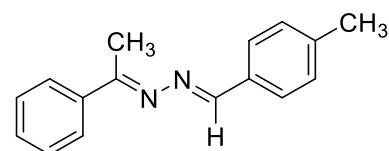
(87)



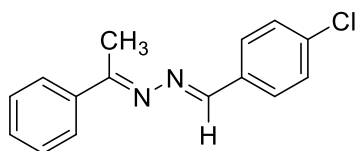
(88)



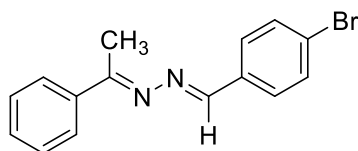
(89)



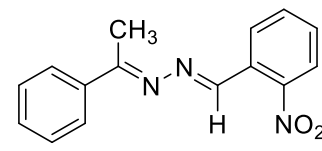
(91)



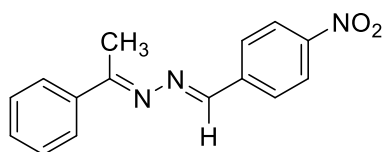
(93)



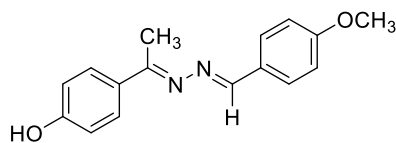
(94)



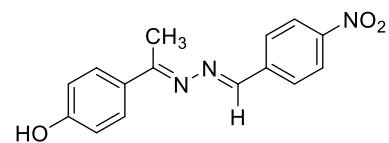
(95)



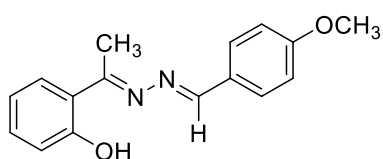
(96)



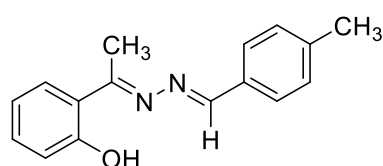
(97)



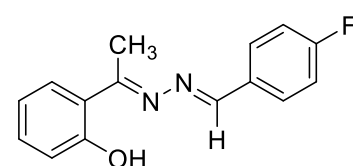
(103)



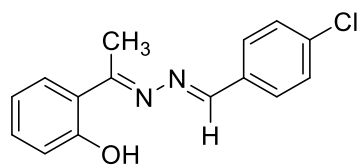
(104)



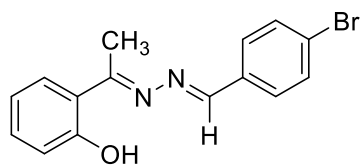
(105)



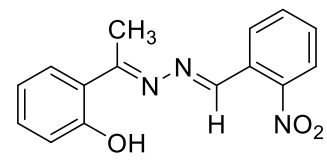
(106)



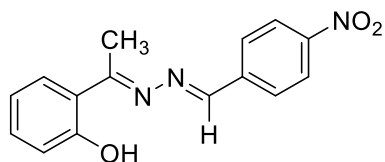
(107)



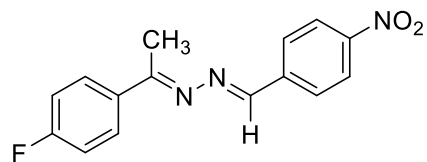
(108)



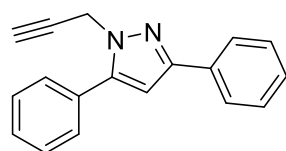
(109)



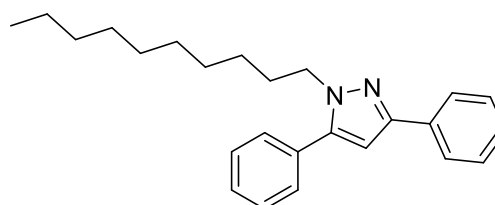
(110)



(124)



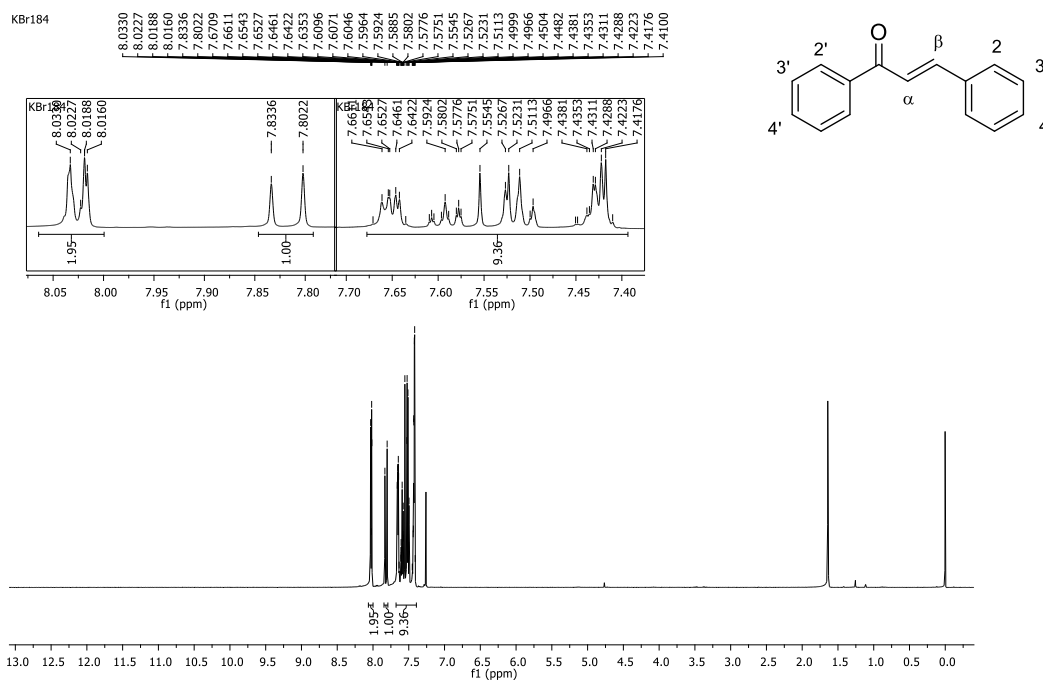
(132)



(134)

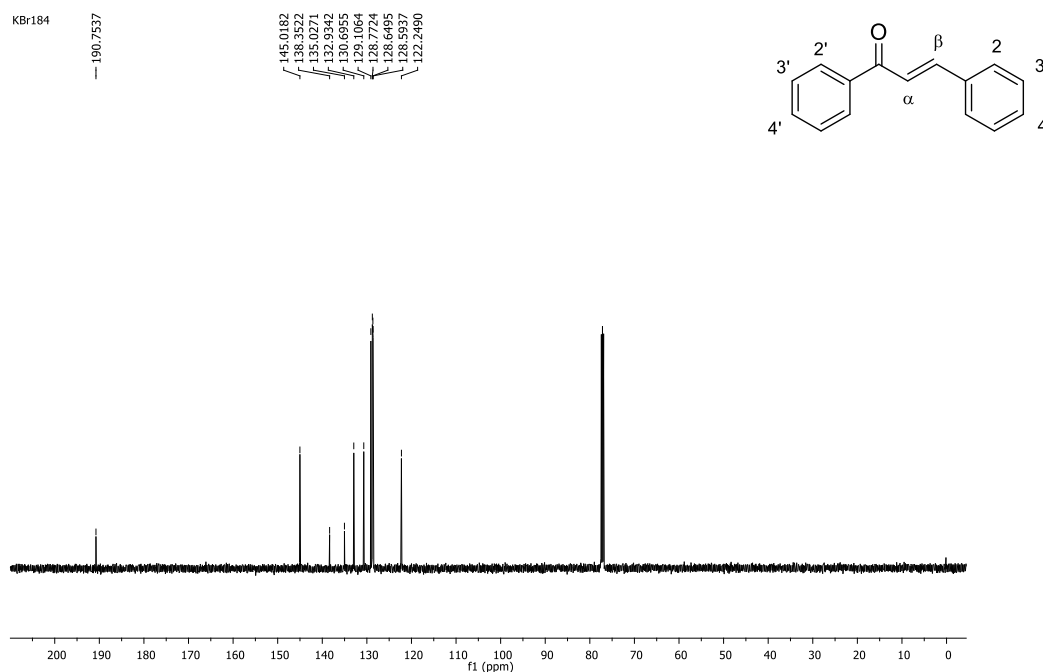
APÊNDICE B – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados no trabalho.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **1**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

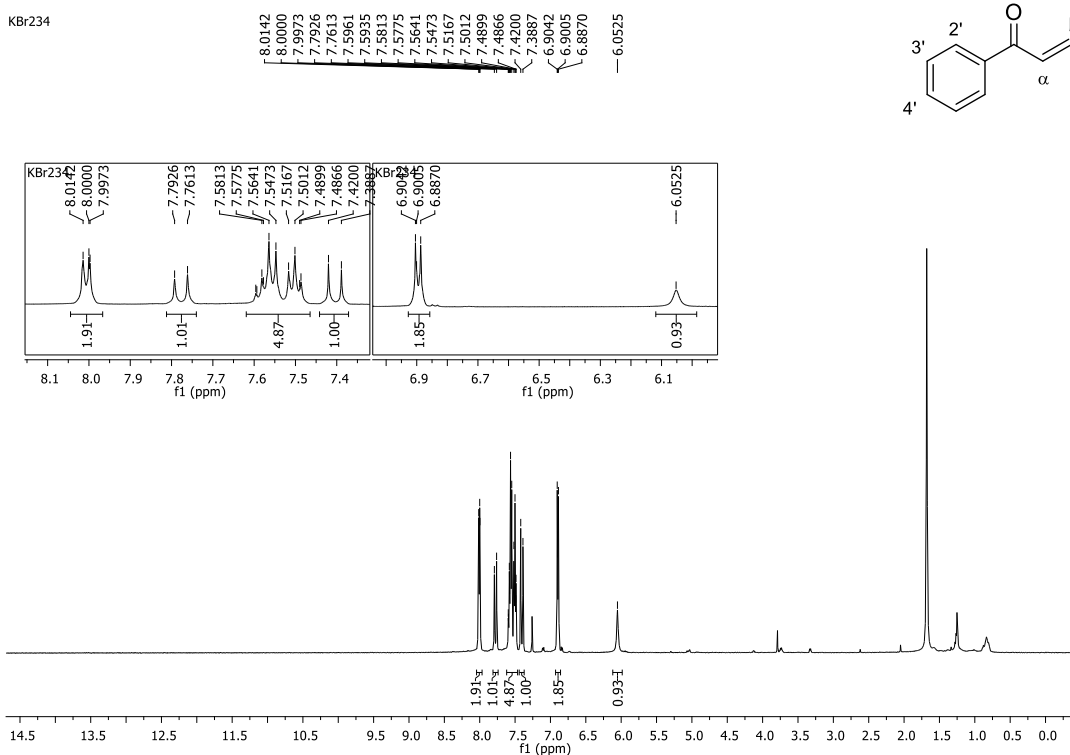
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **1**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **2**.

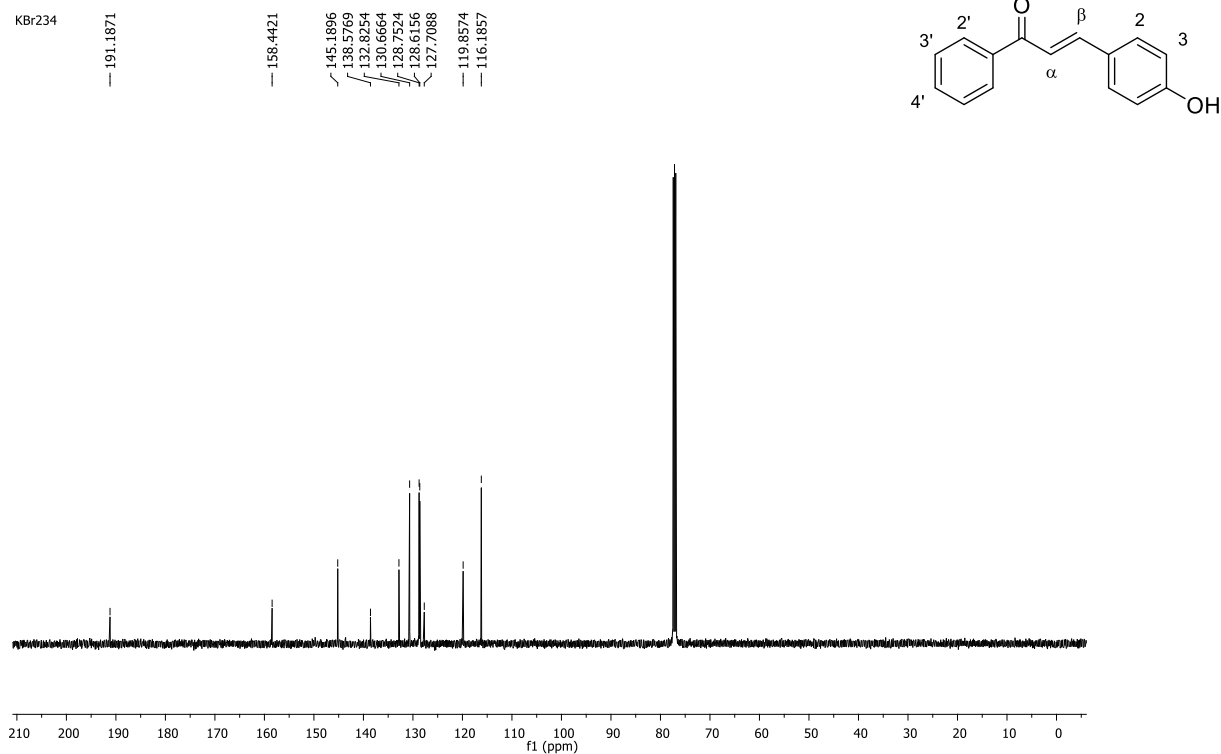
KBr234



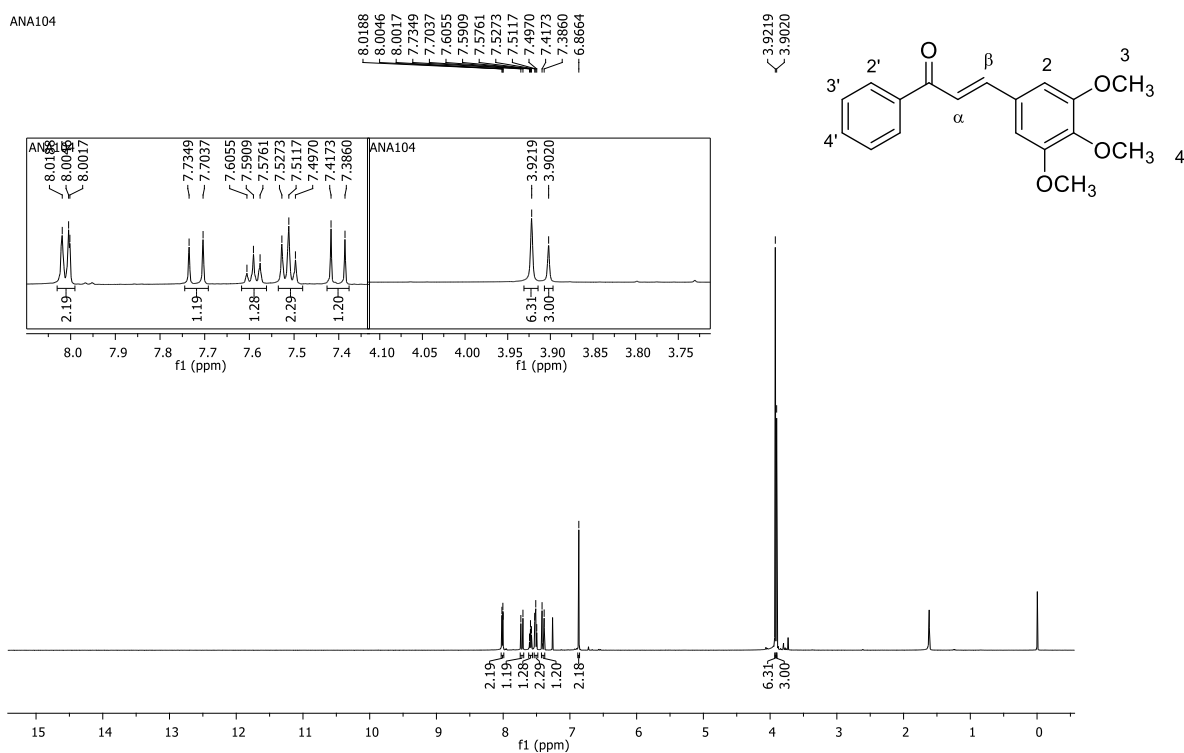
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **2**.

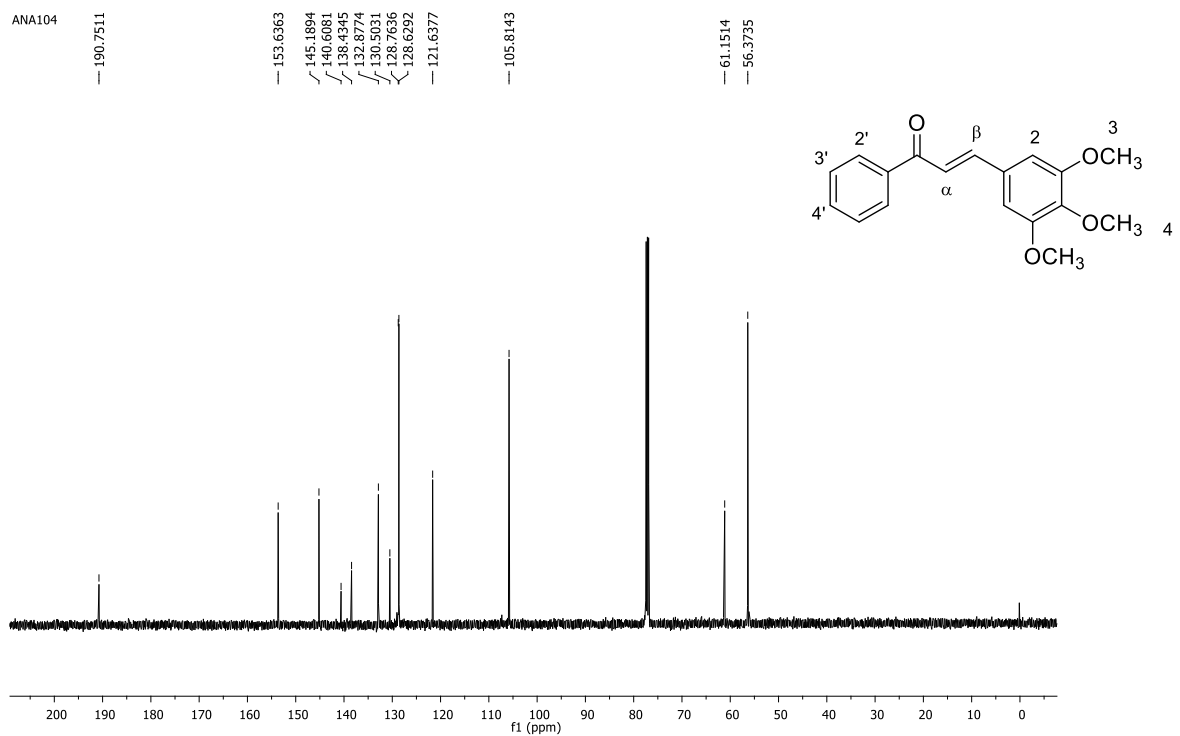
KBr234



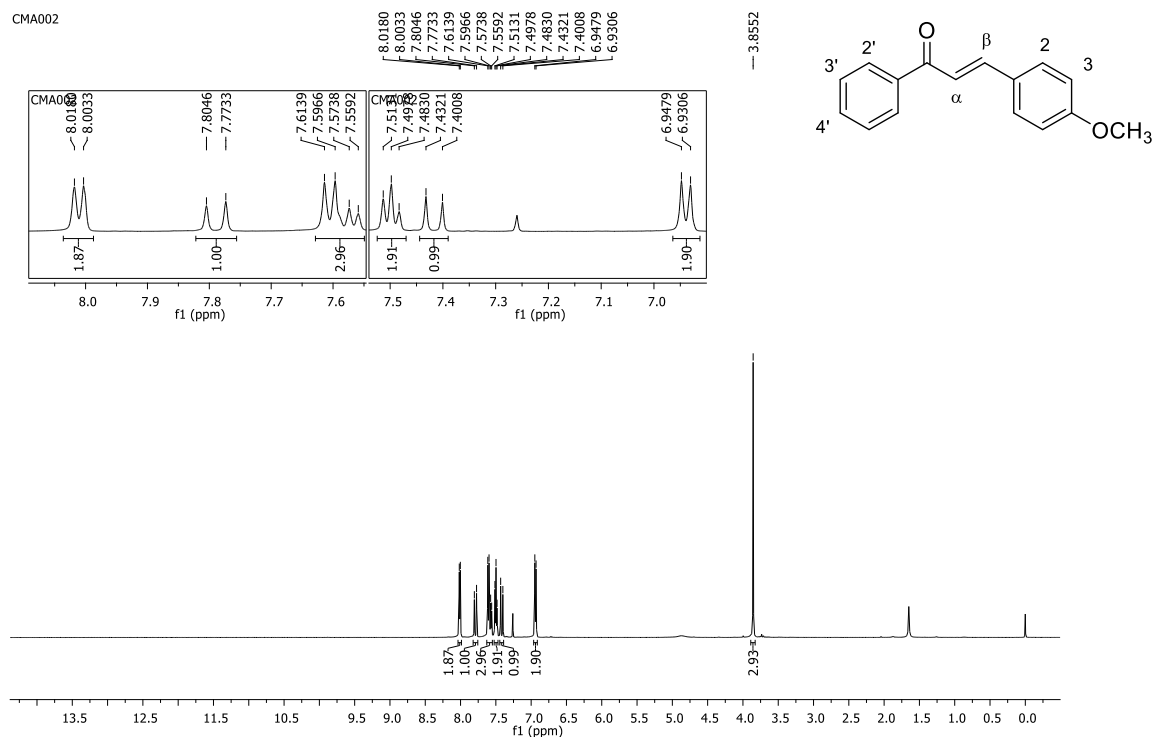
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **3**.

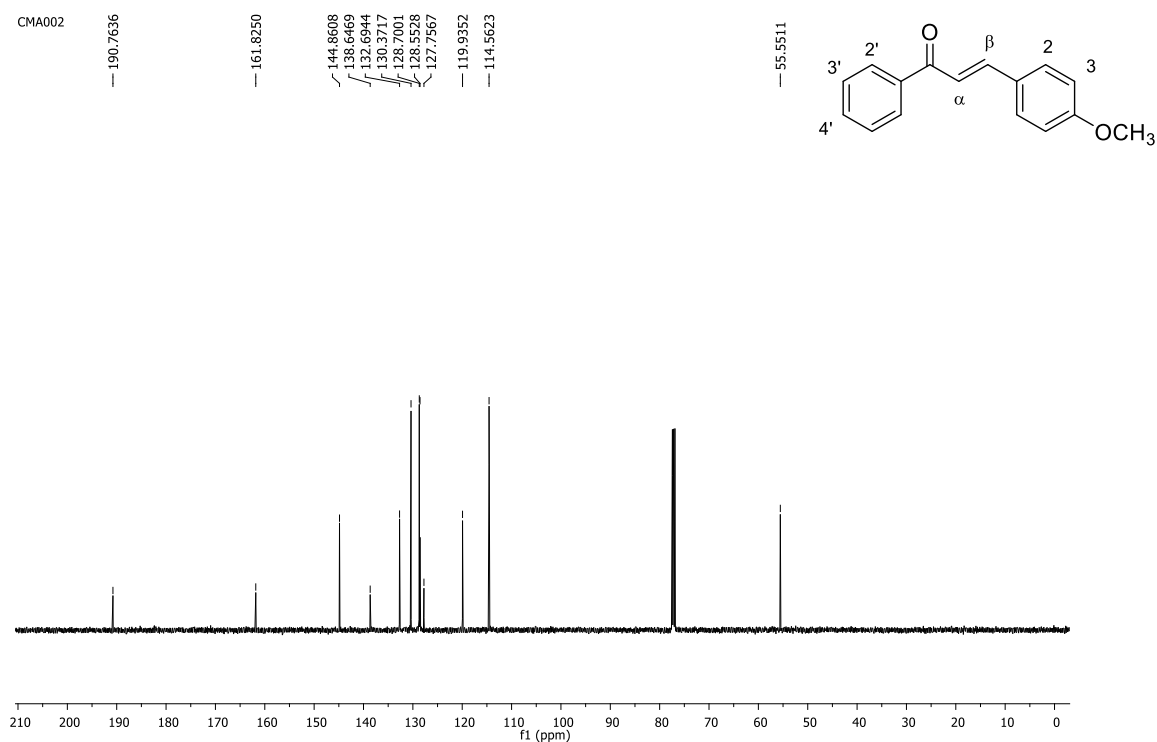
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **3**.

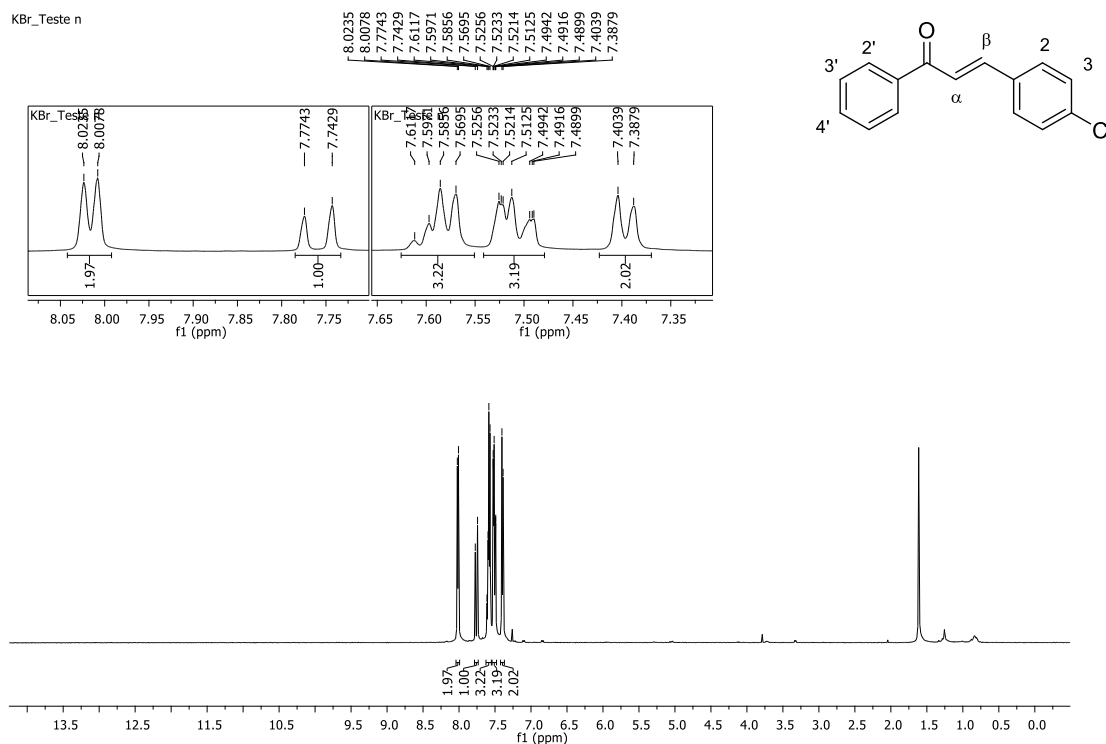
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **4**.

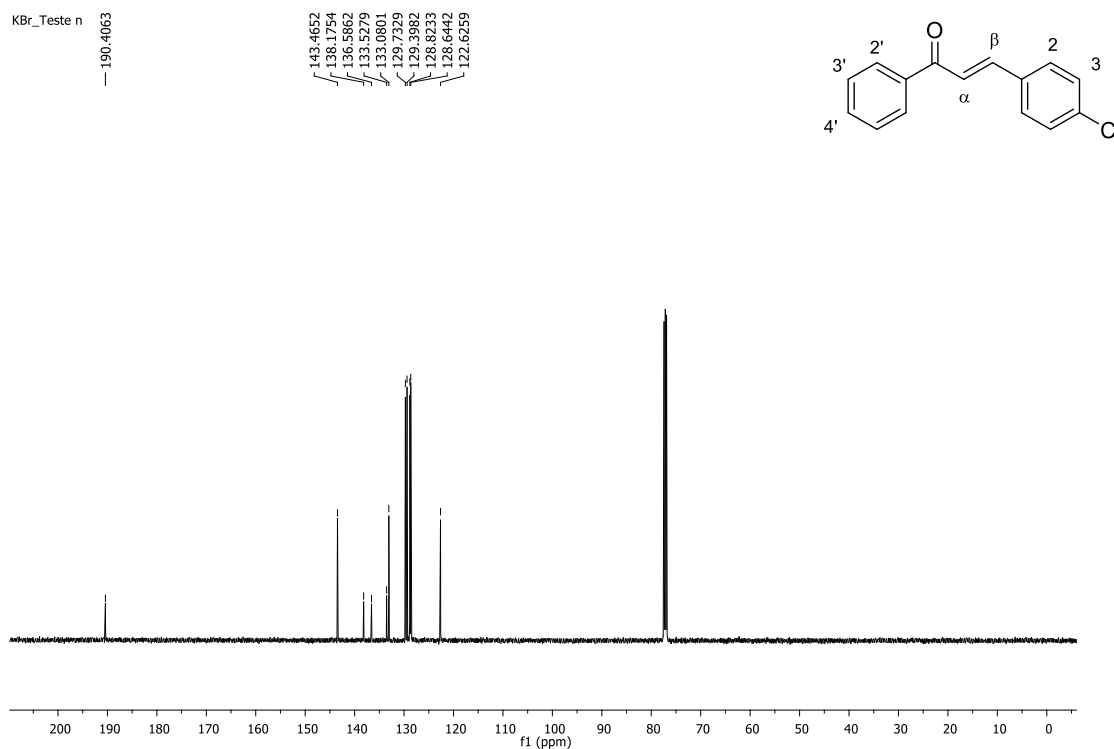
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **4**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **5**.

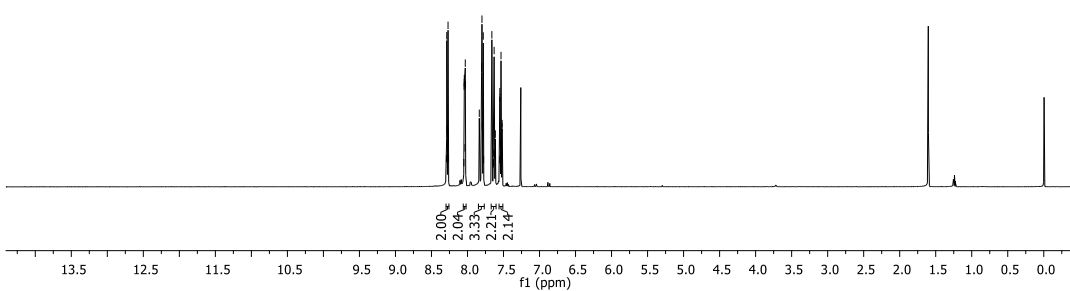
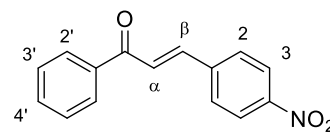
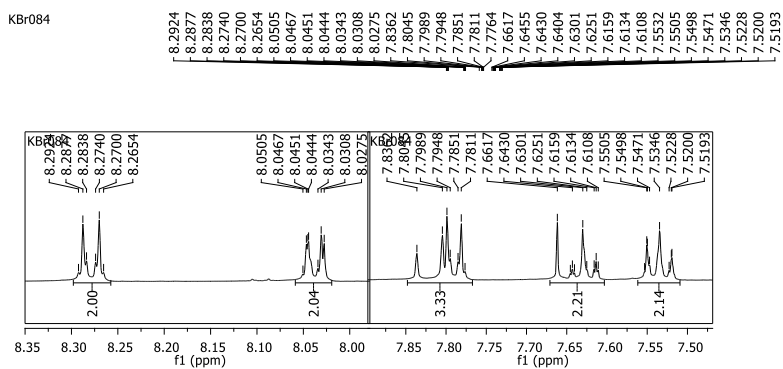
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **5**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **6**.

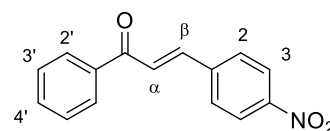
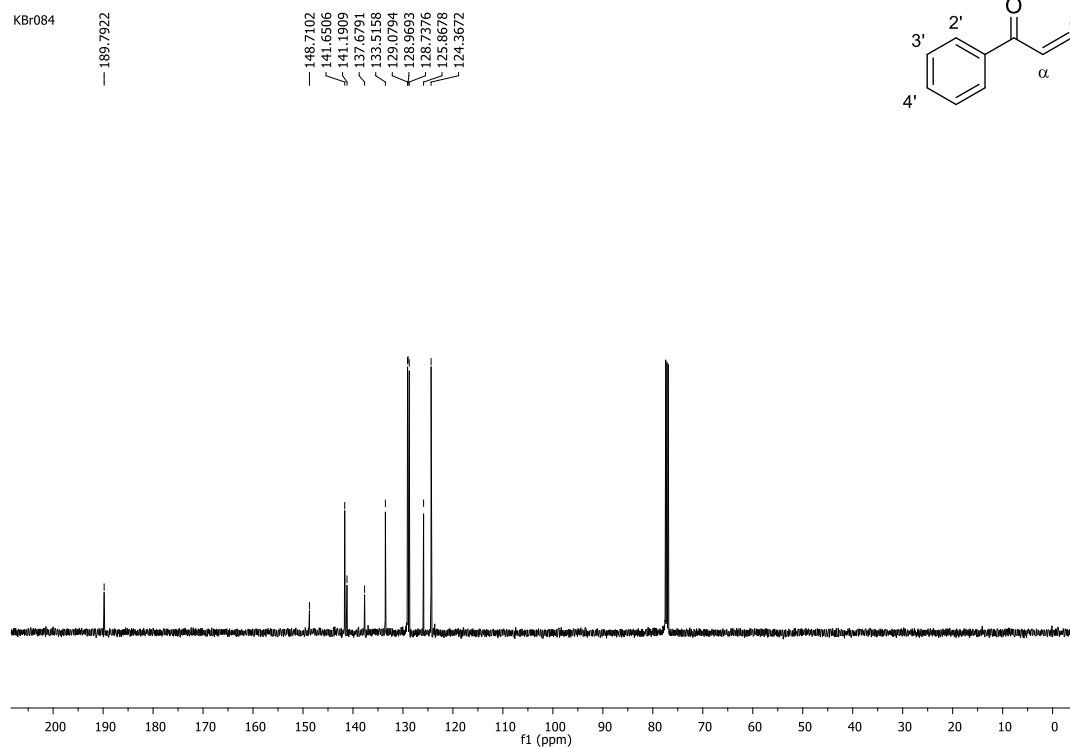
KBr084



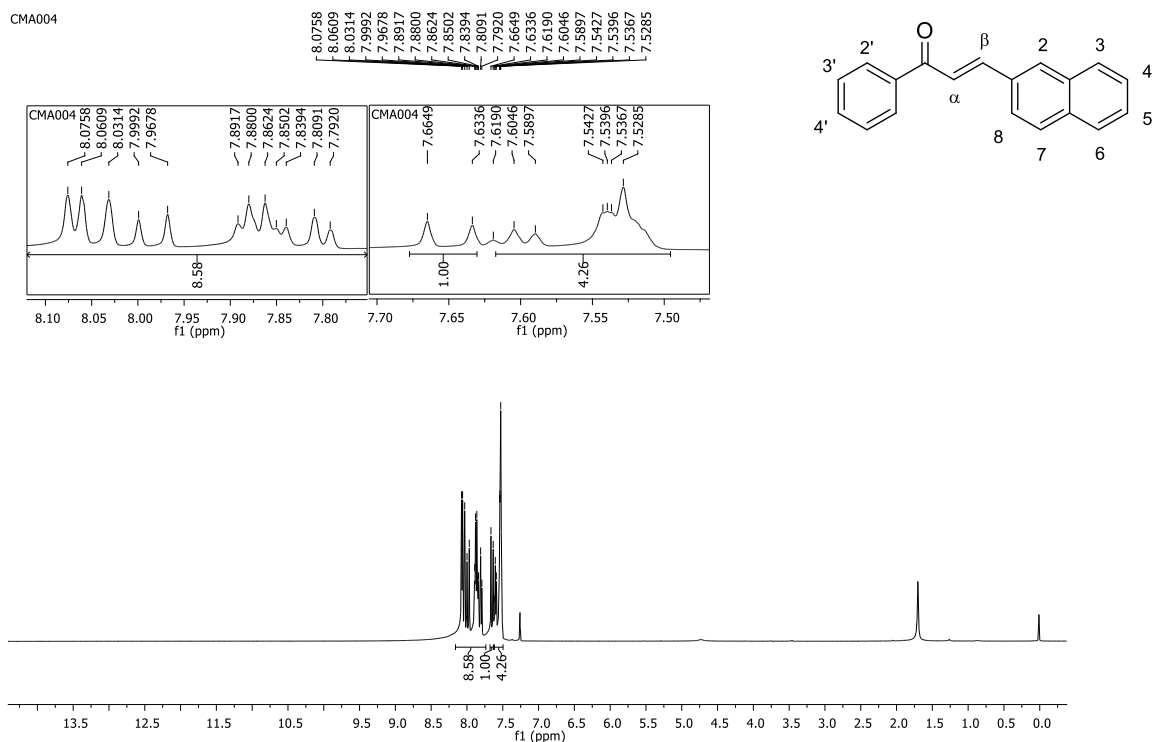
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **6**.

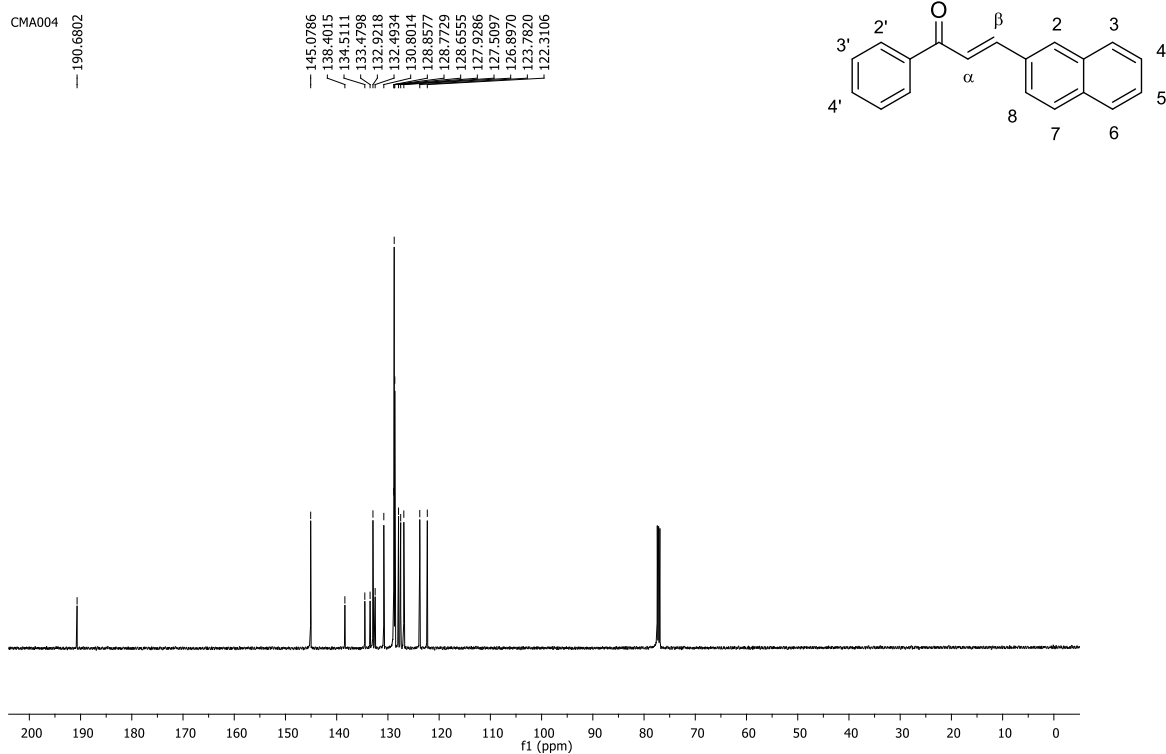
KBr084



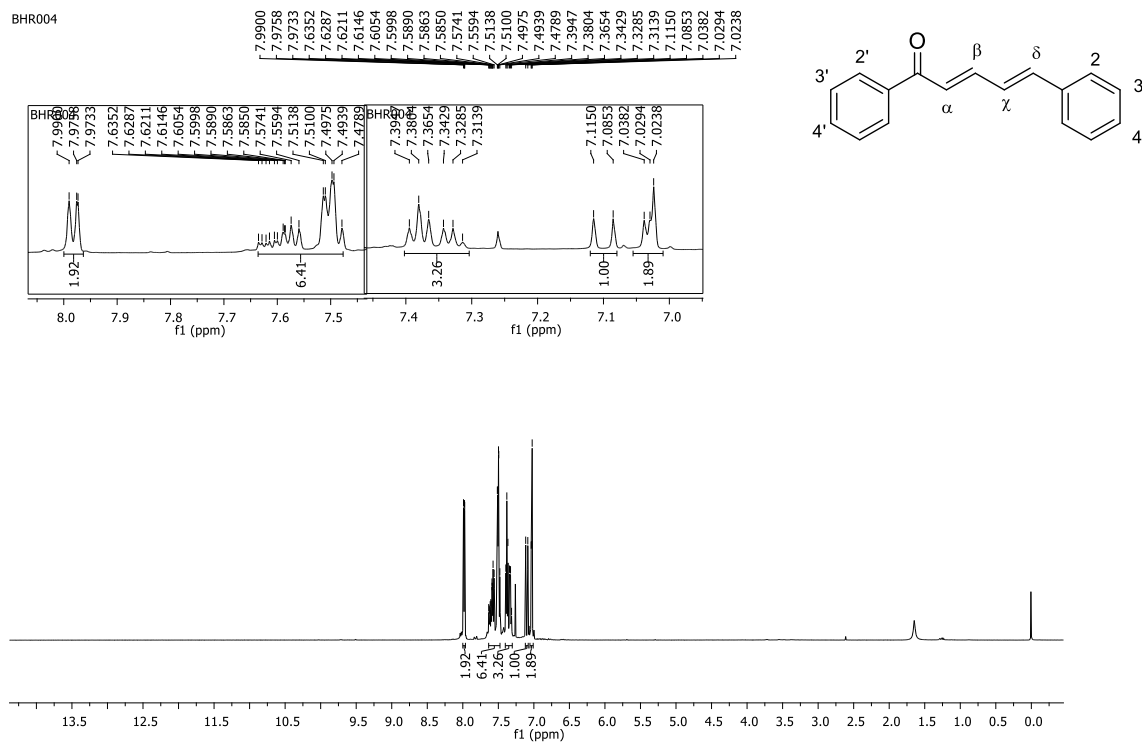
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto 7.

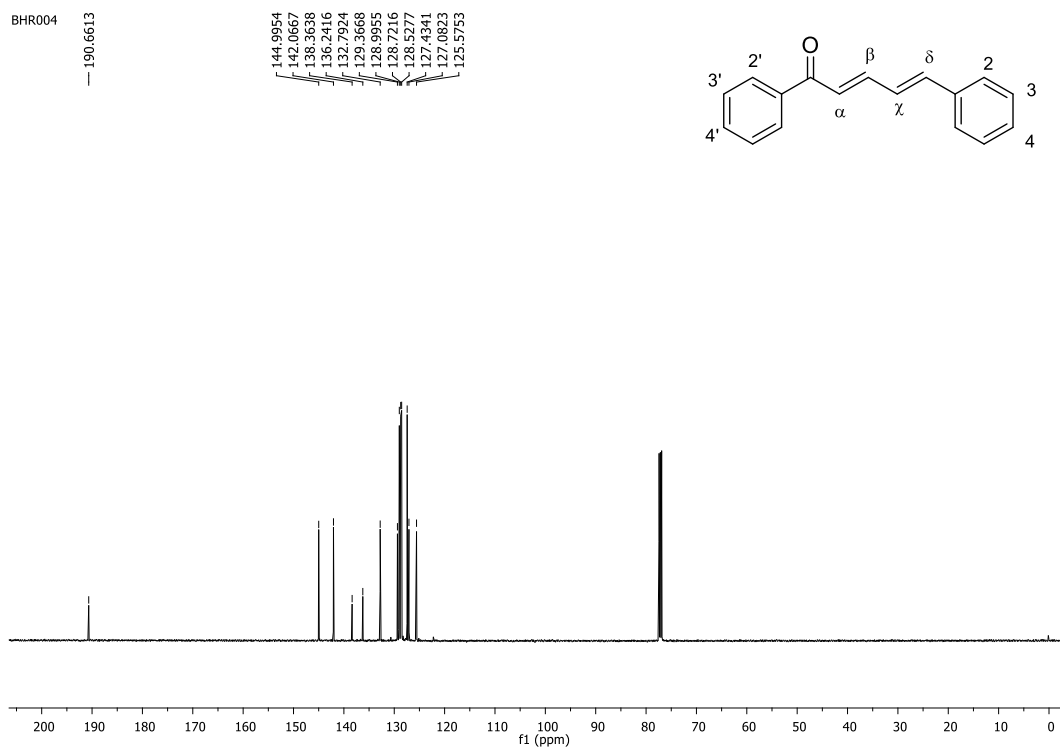
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto 7.

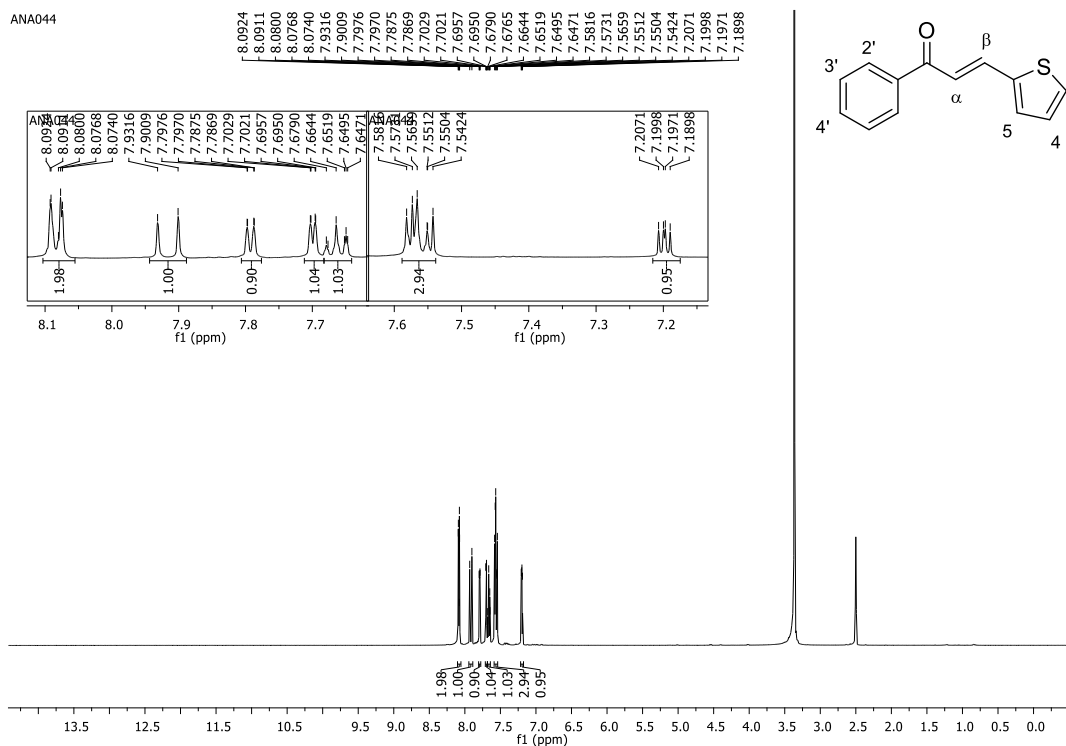
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **8**.

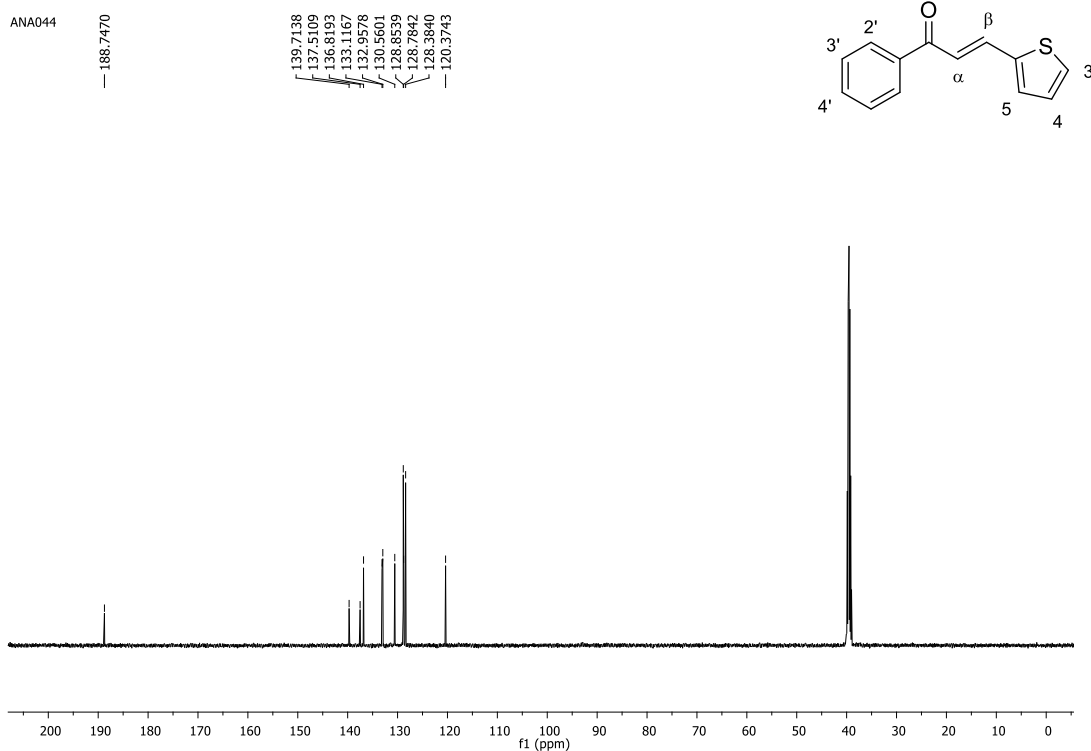
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **8**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **9**.

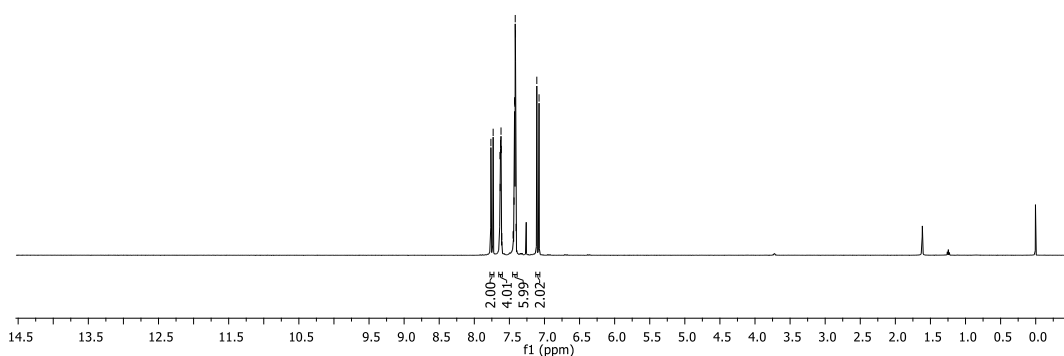
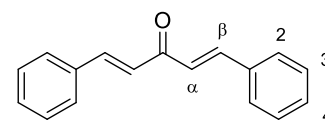
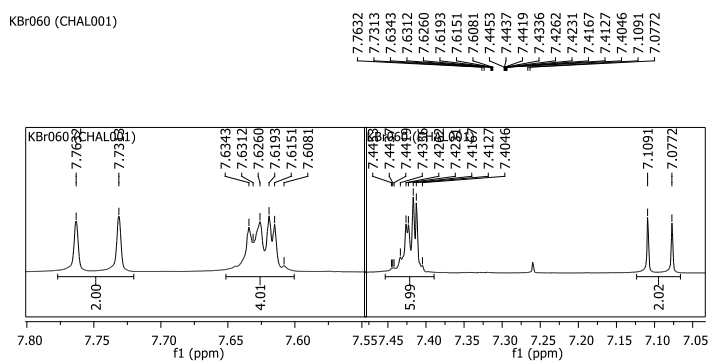
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **9**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **10**.

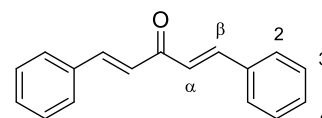
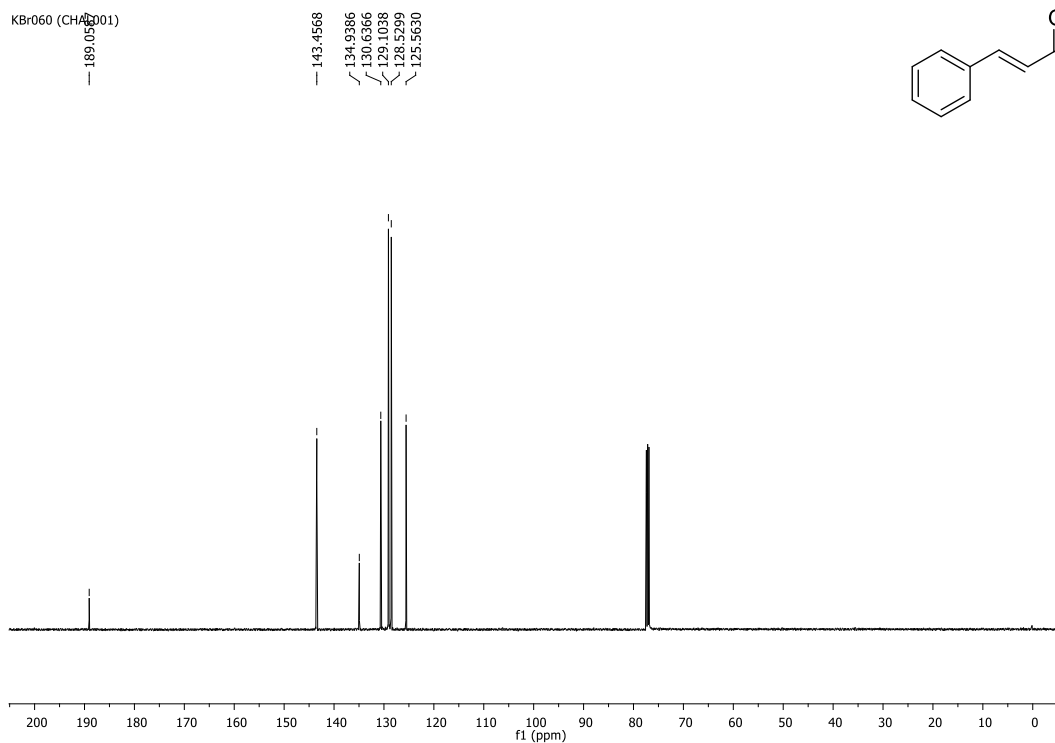
KBr060 (CHAL001)



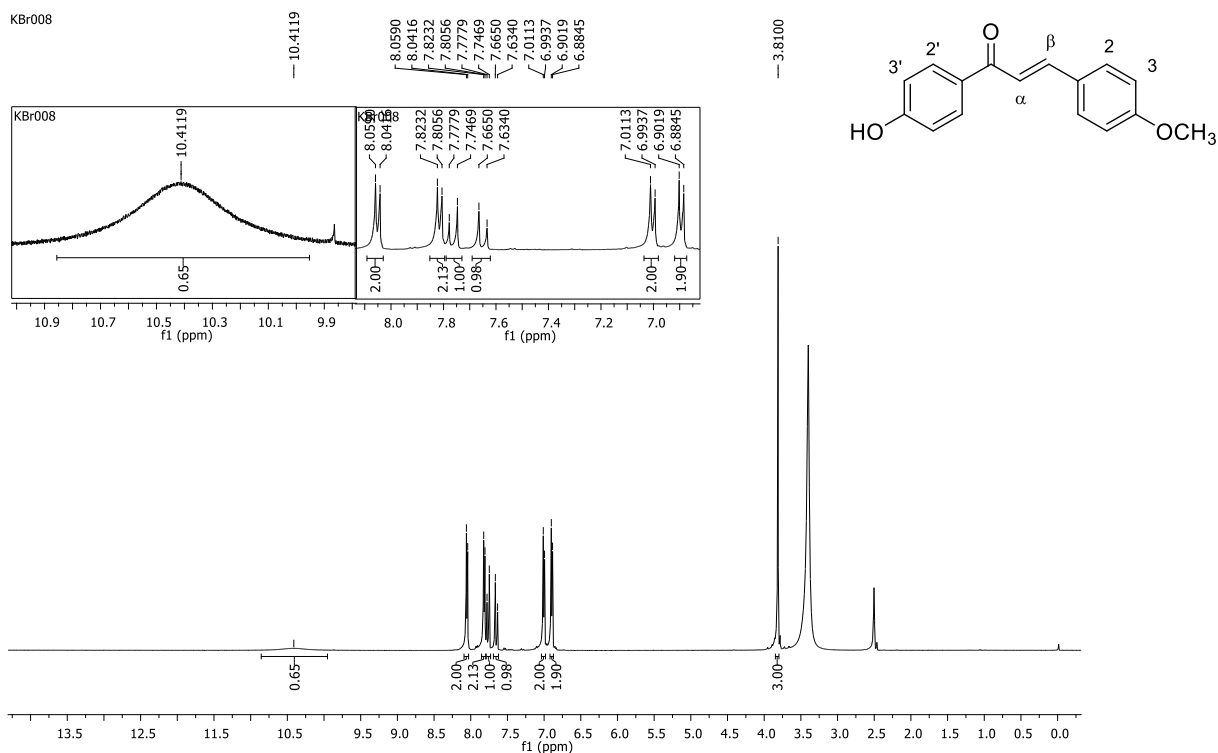
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **10**.

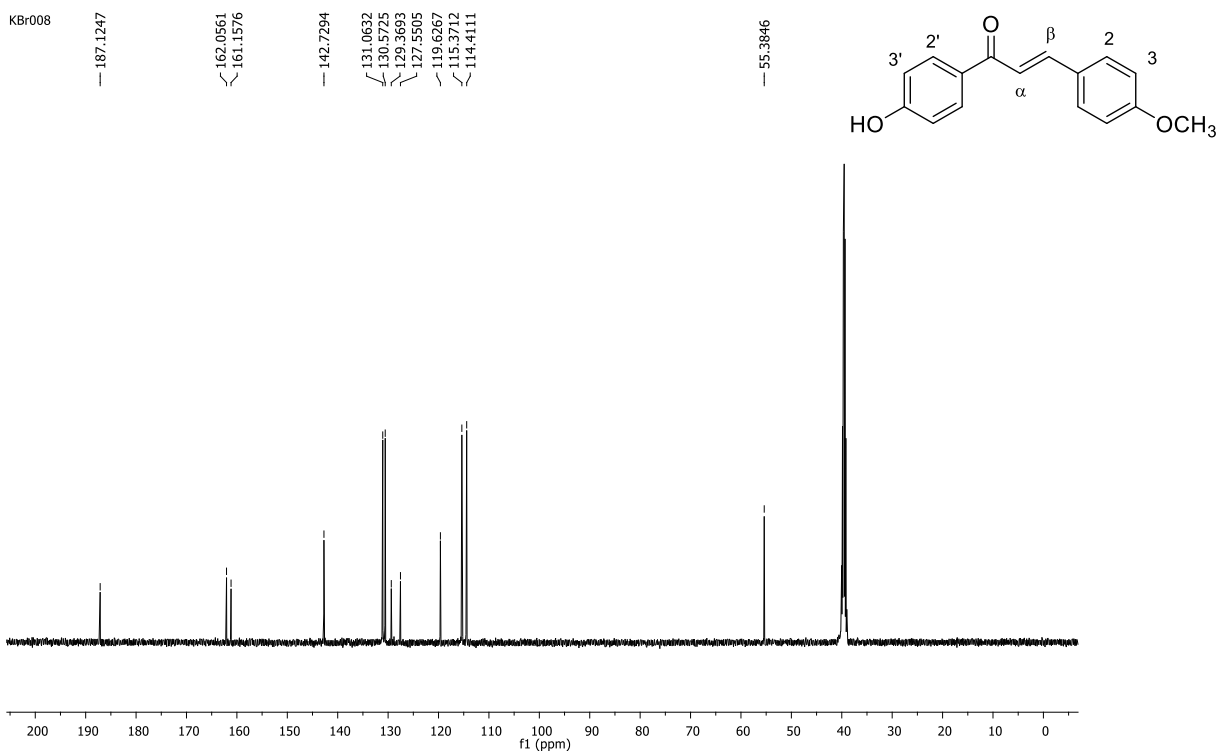
KBr060 (CHAL001)



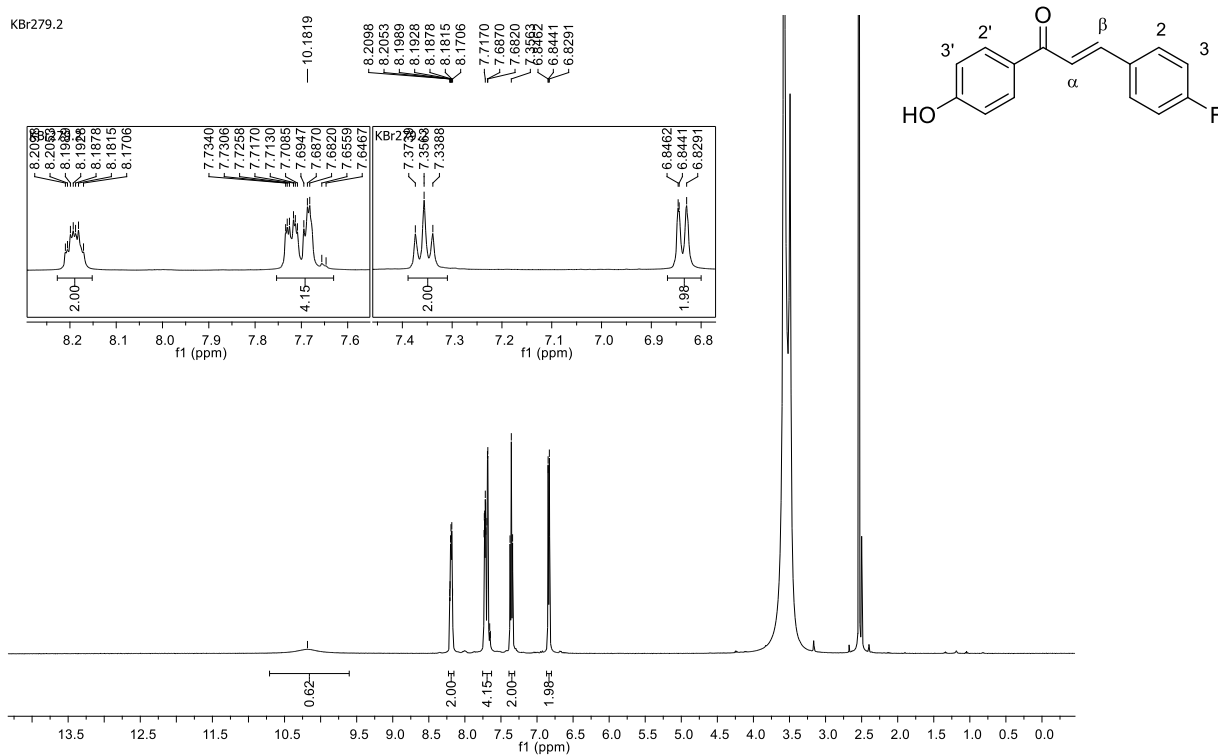
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **11**.

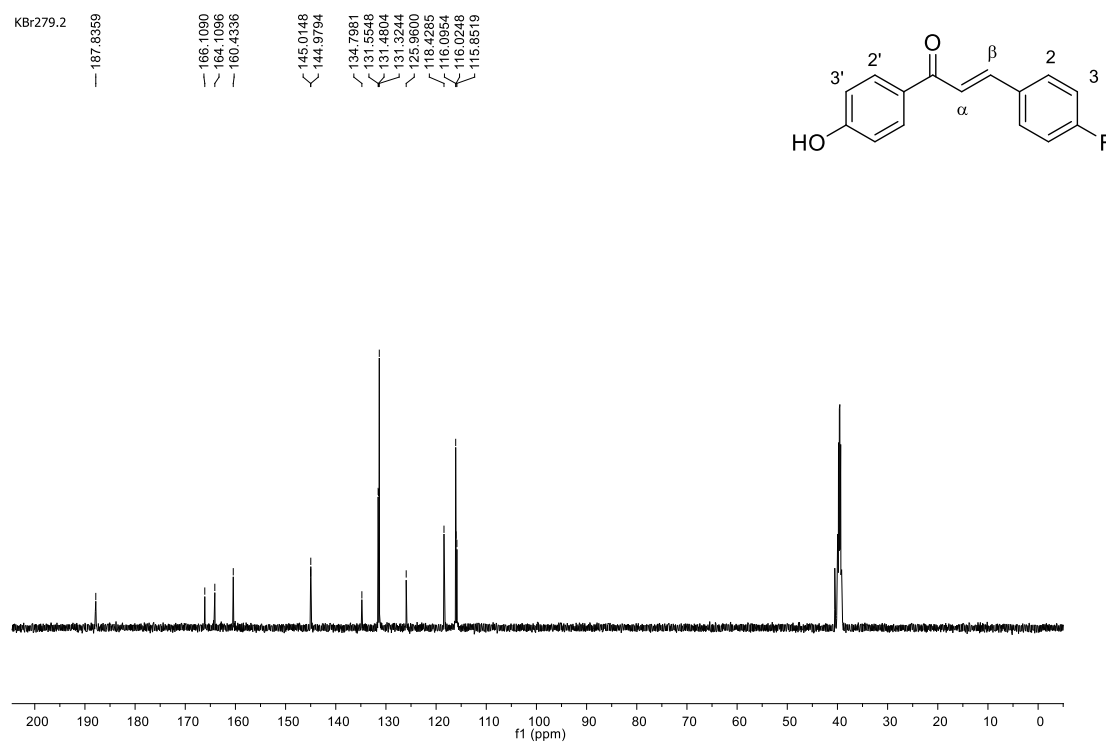
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **11**.

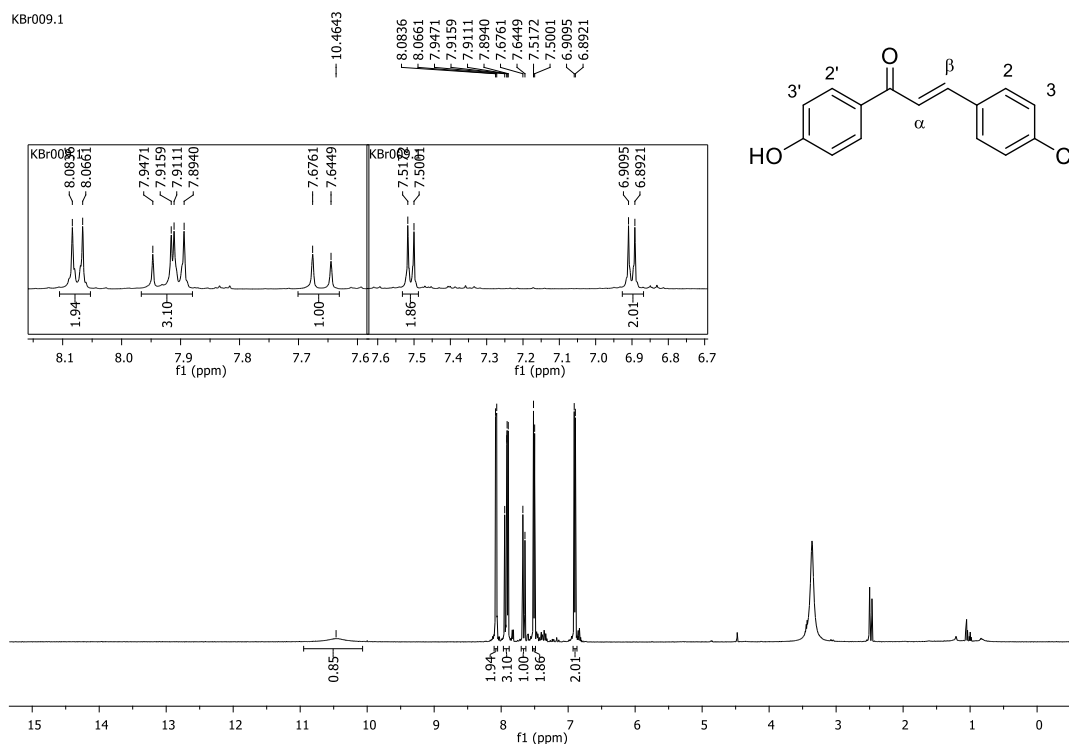
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **12**.

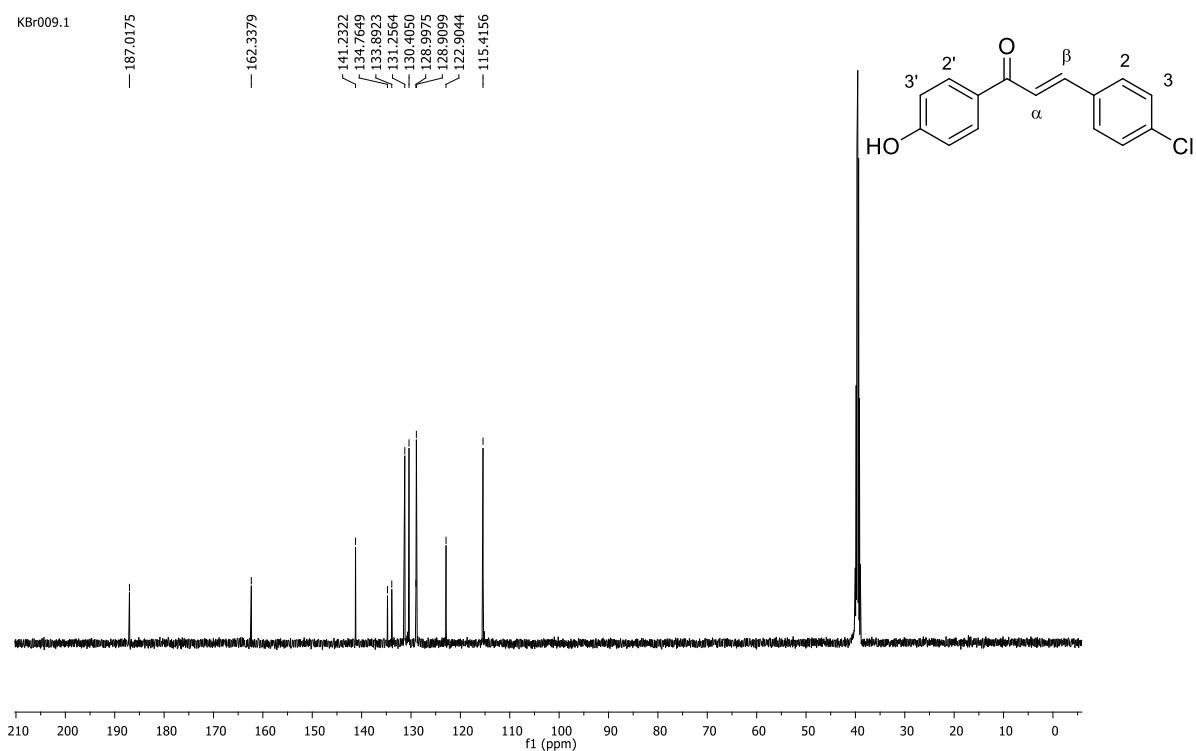
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **12**.

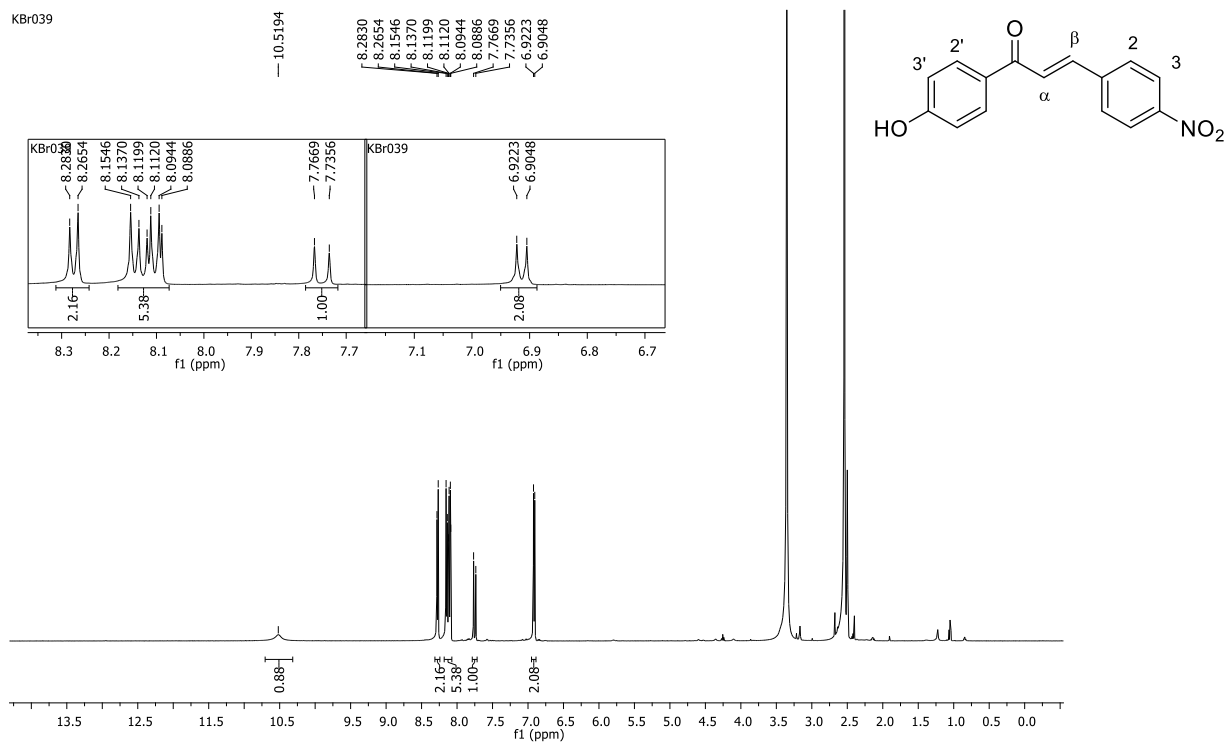
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **13**.

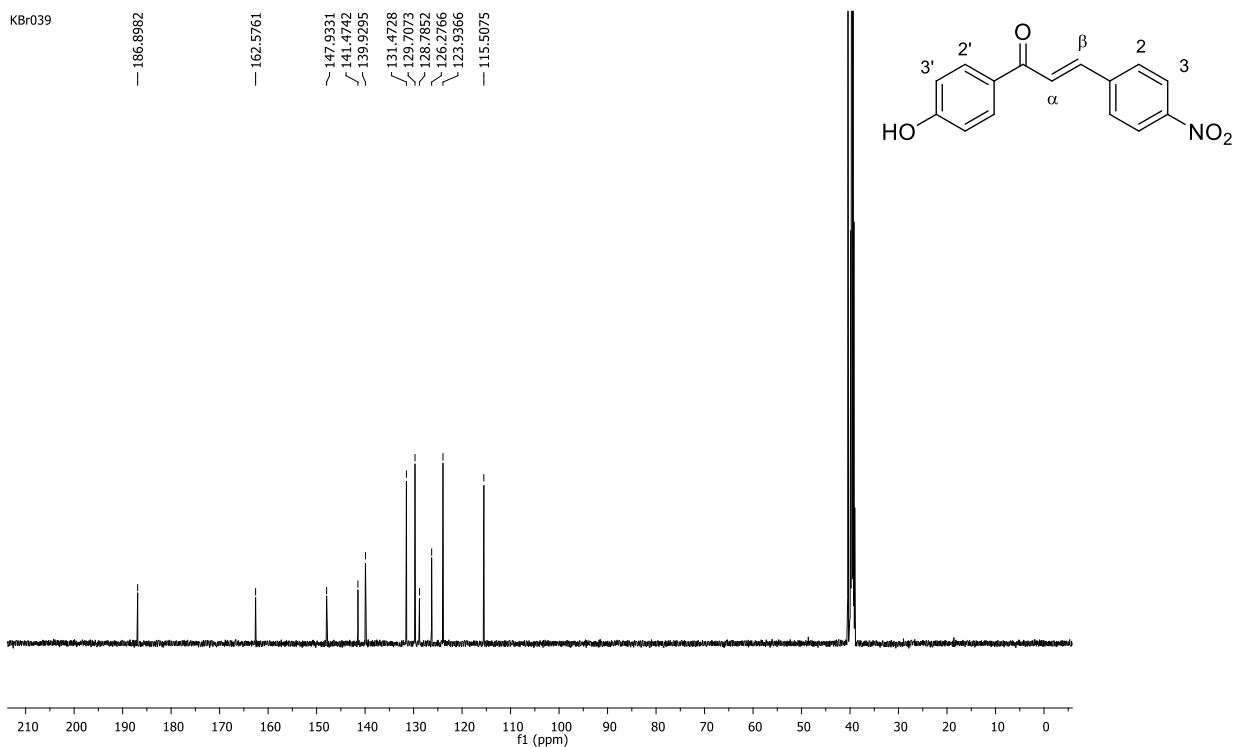
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **13**.

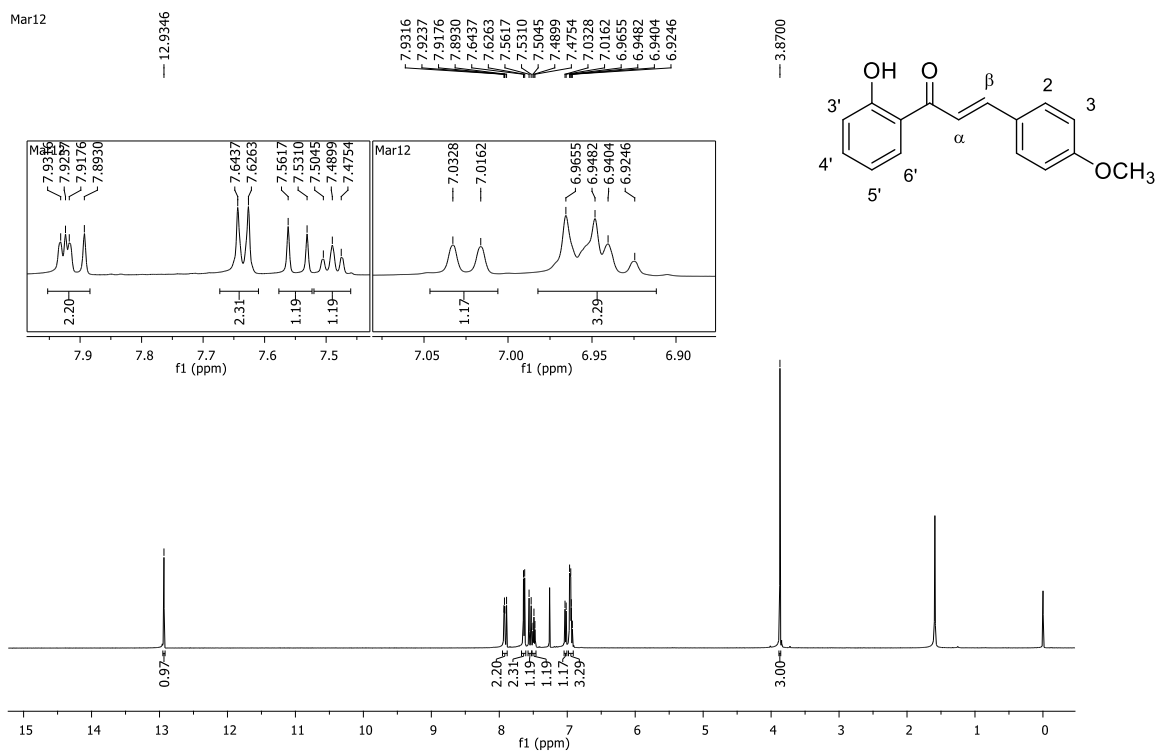
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **14**.

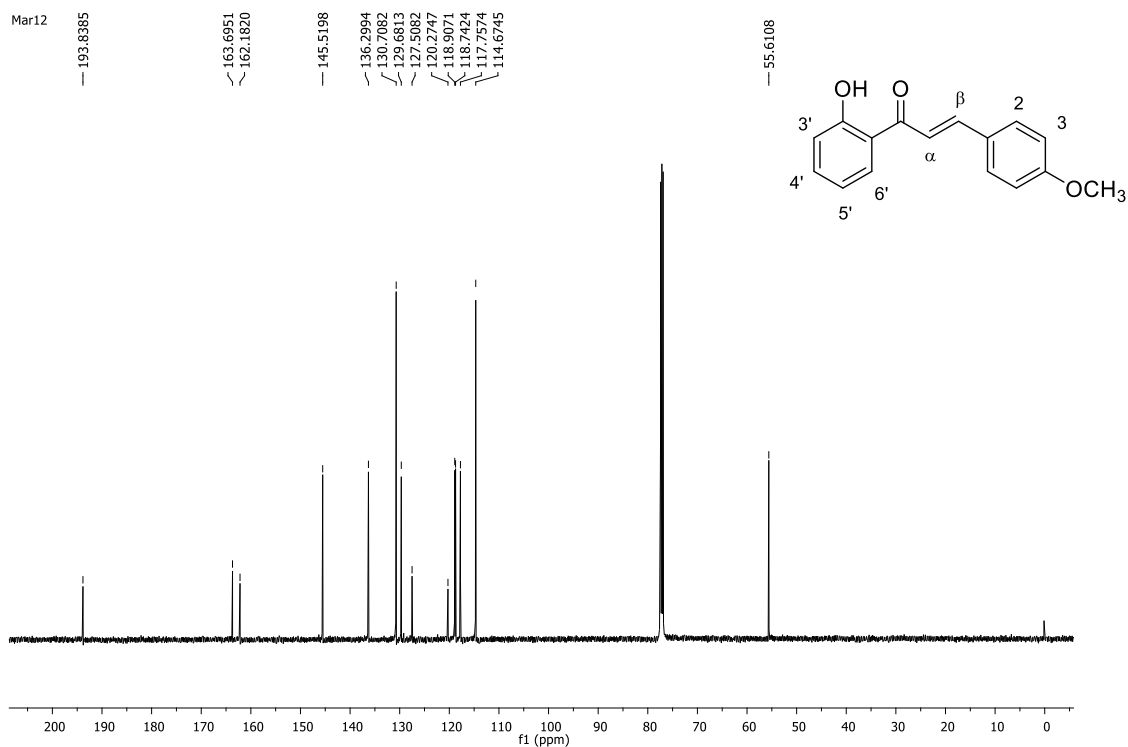
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **14**.

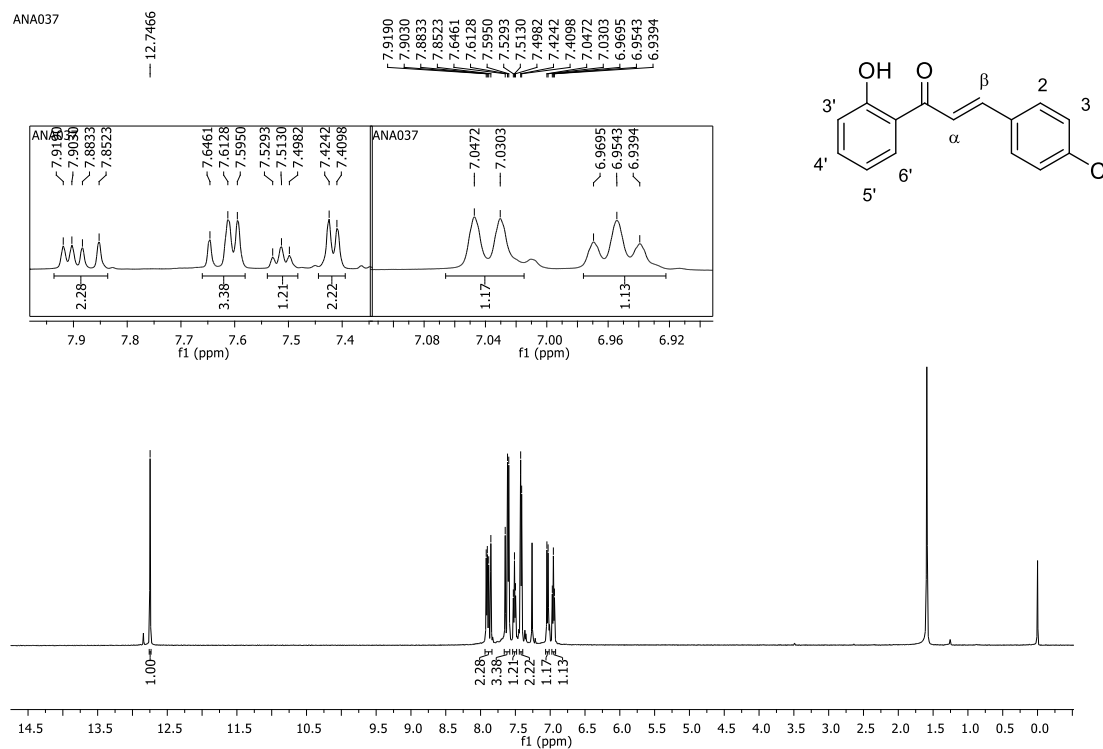
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **15**.

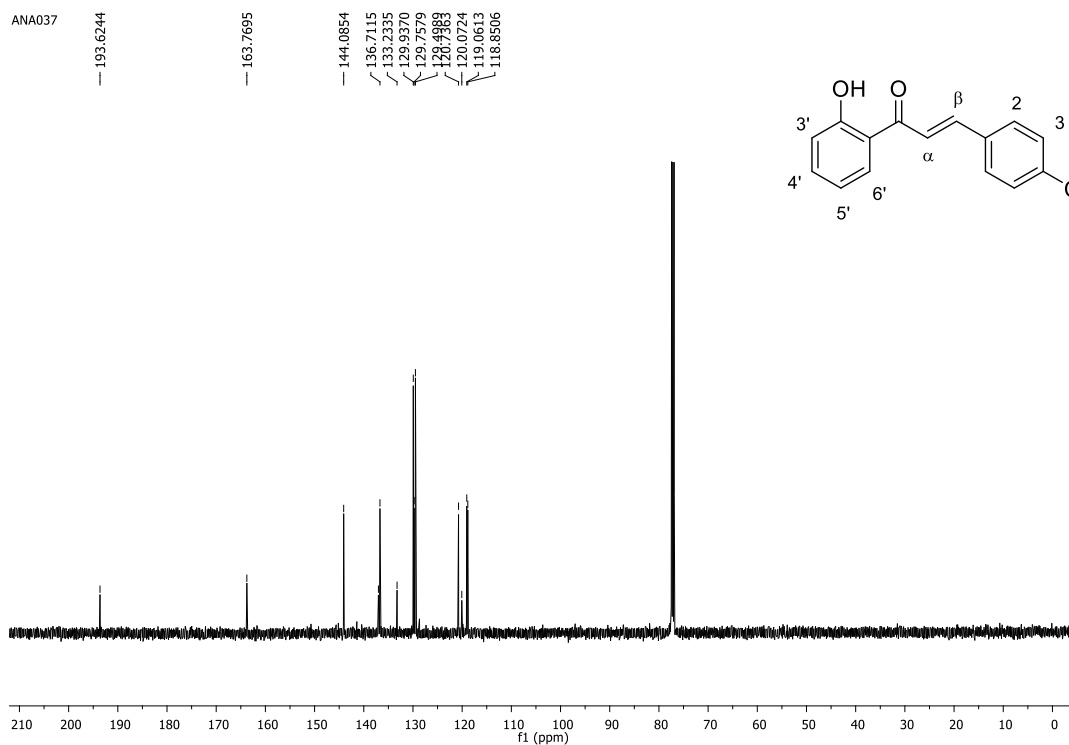
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **15**.

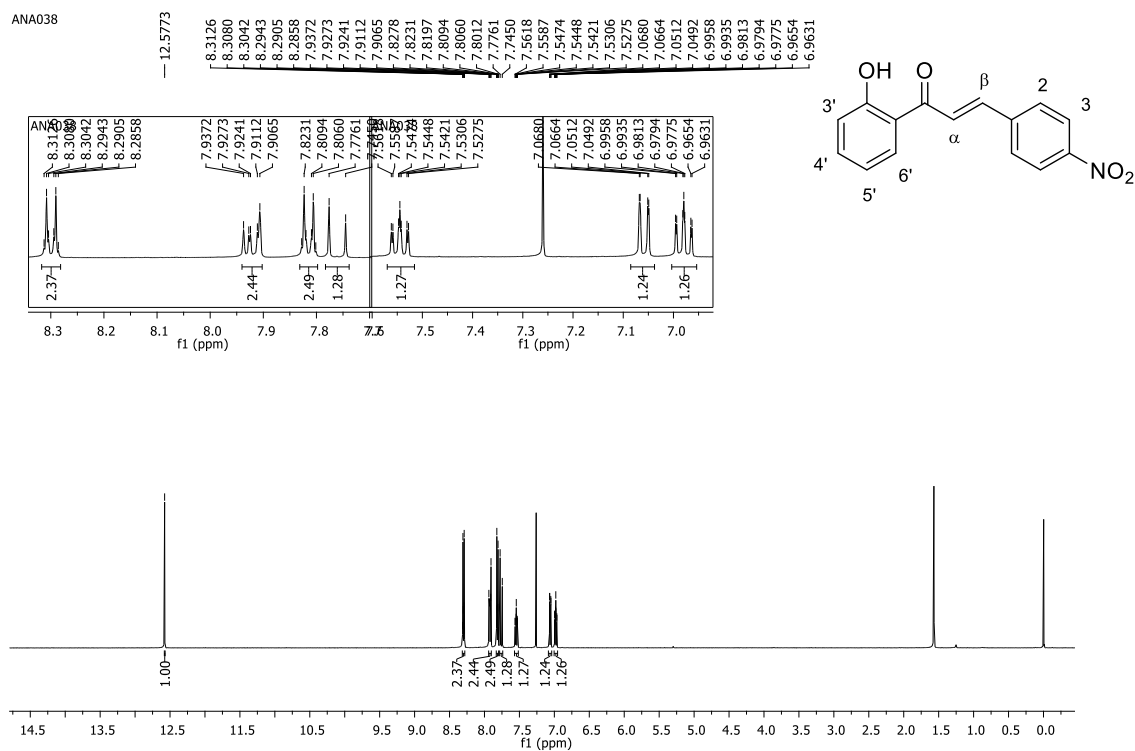
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **16**.

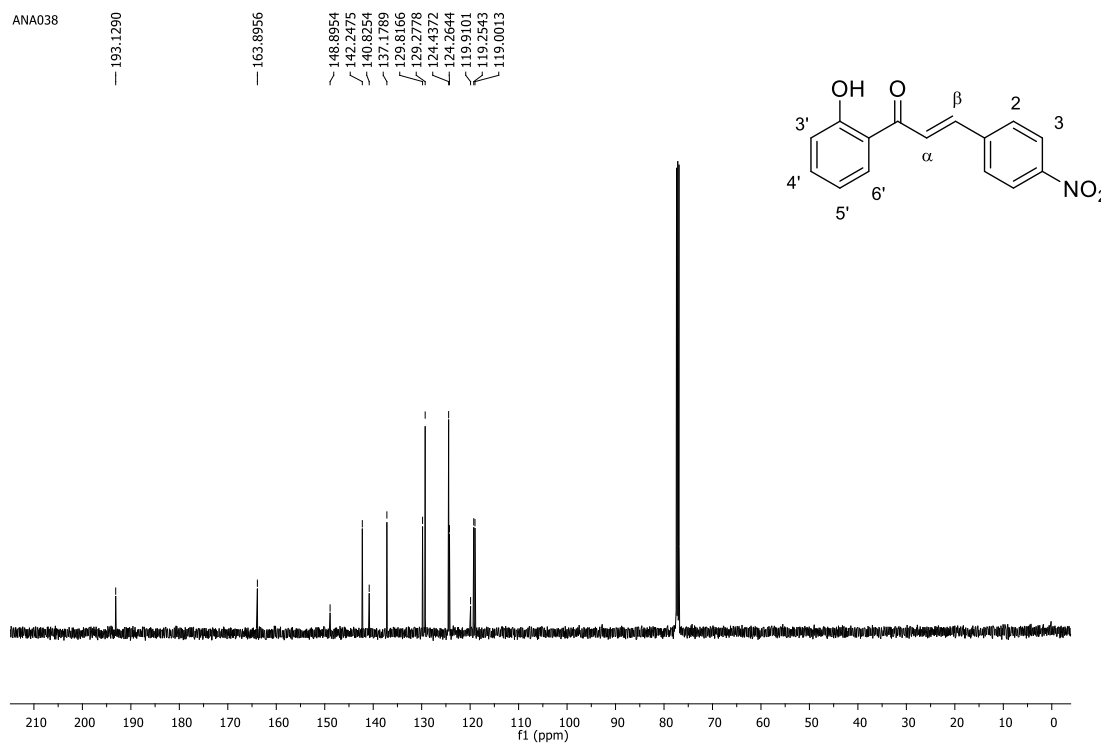
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **16**.

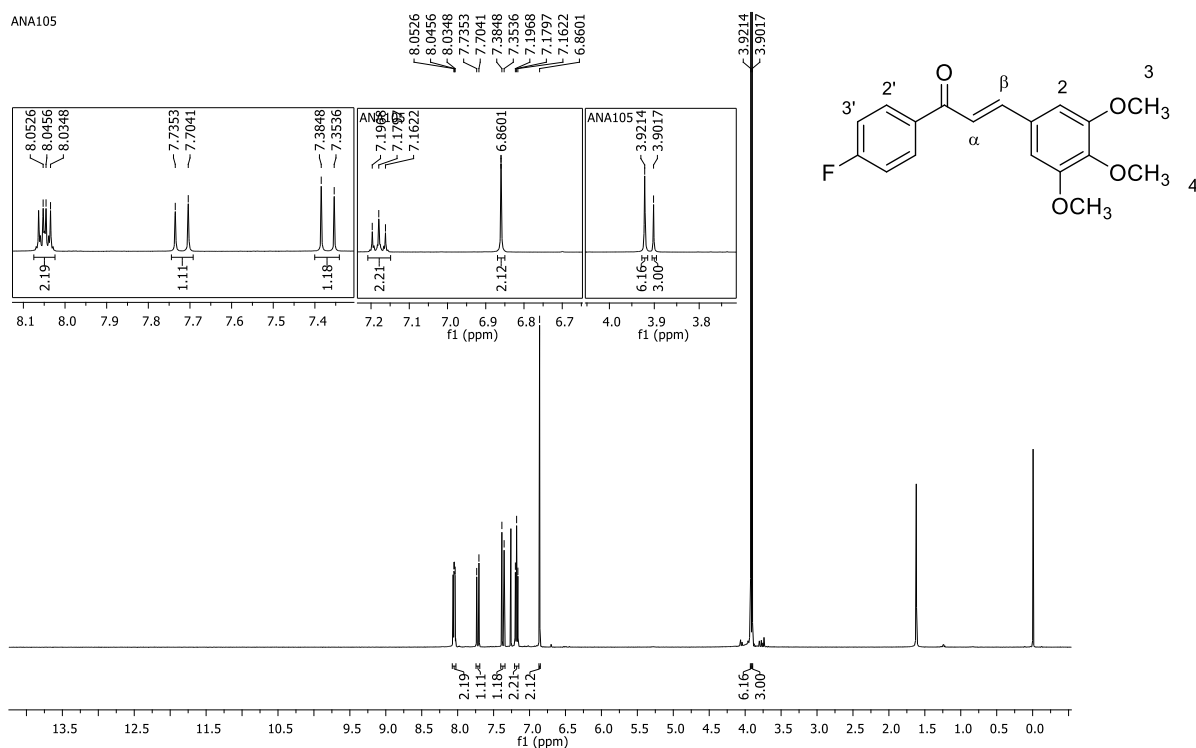
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **17**.

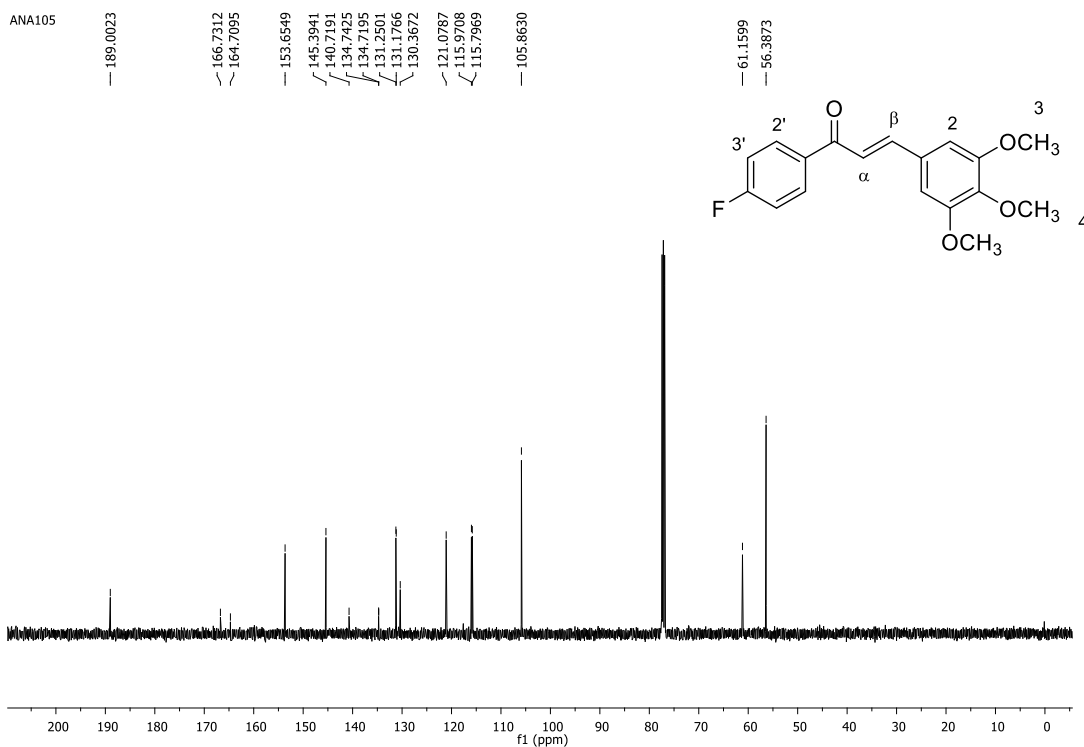
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **17**.

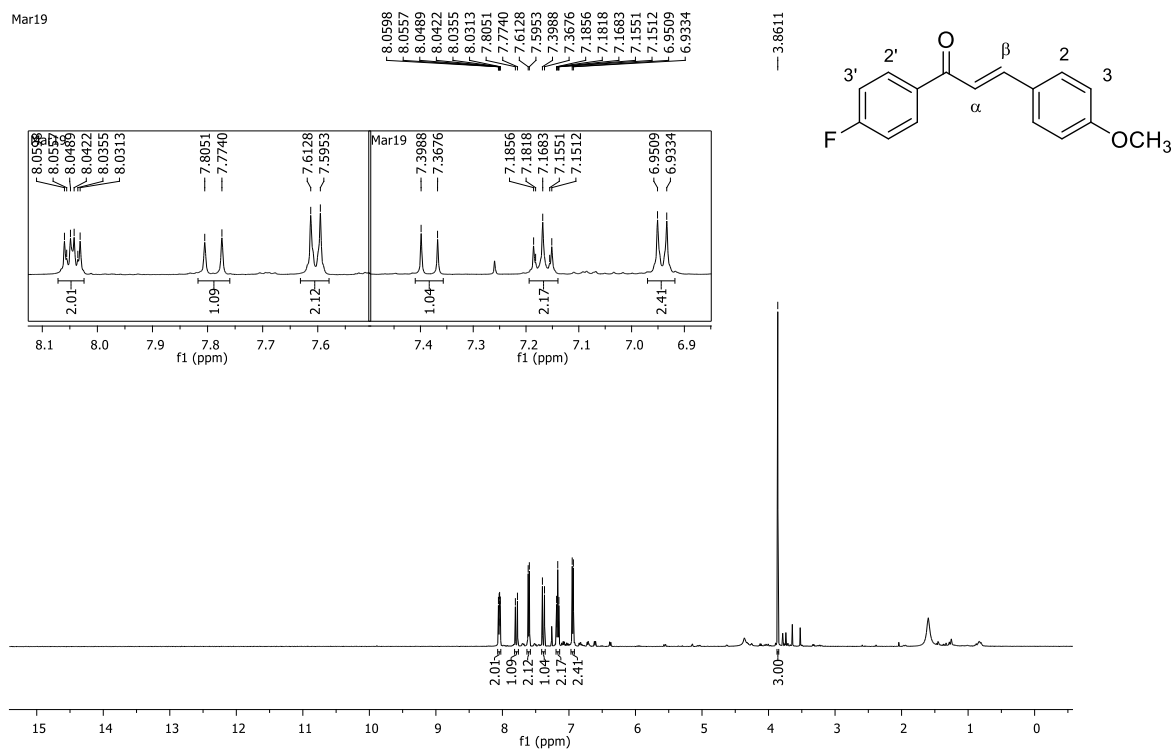
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **18**.

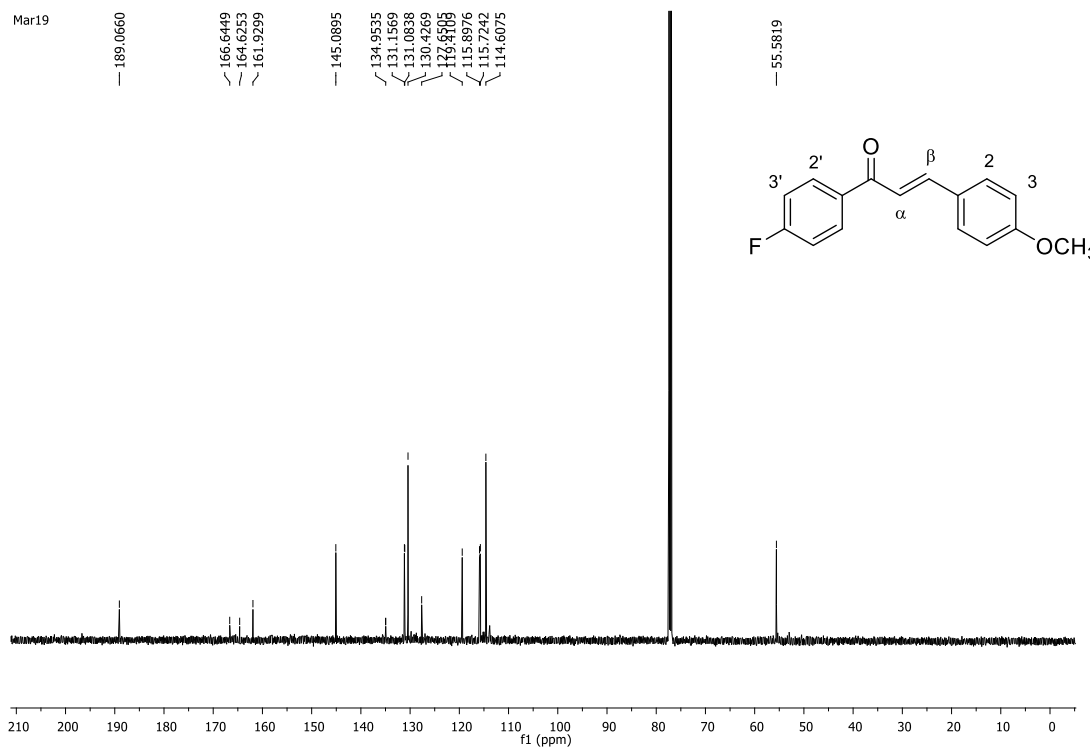
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **18**.

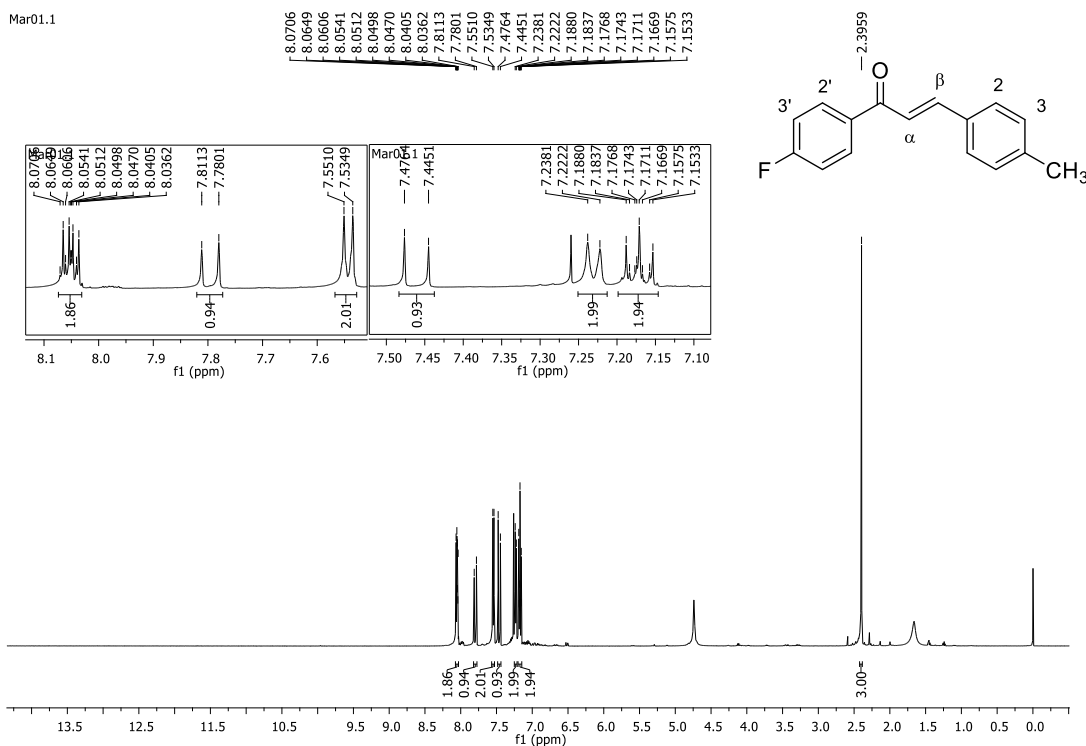
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **19**.

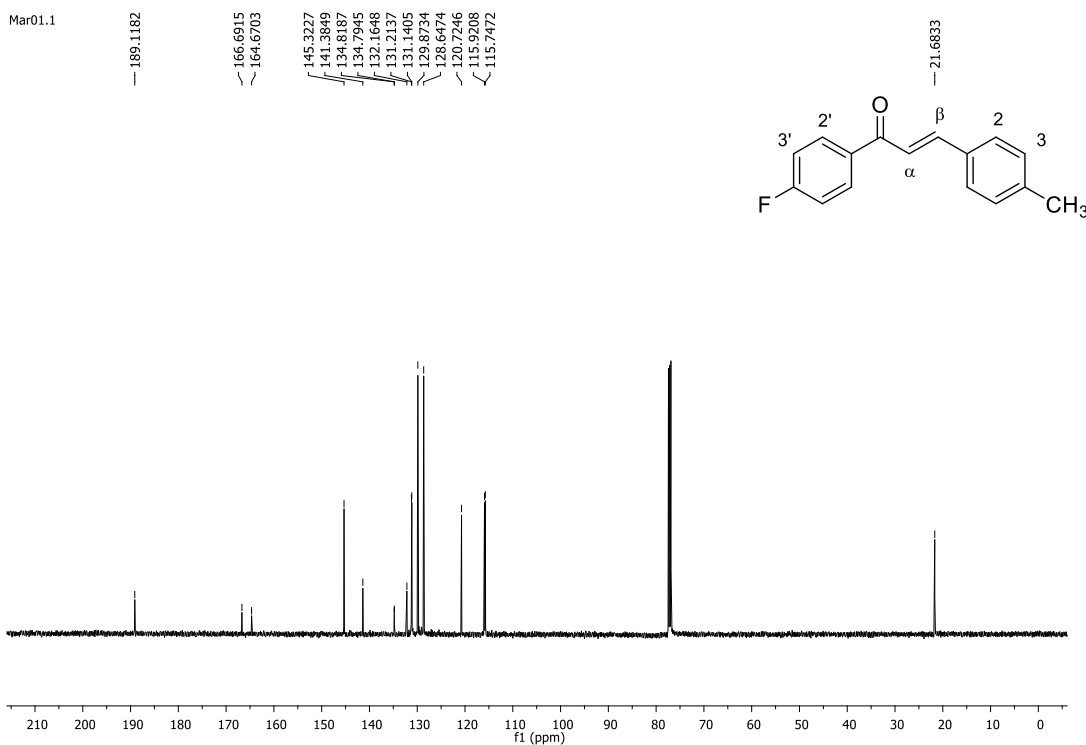
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **19**.

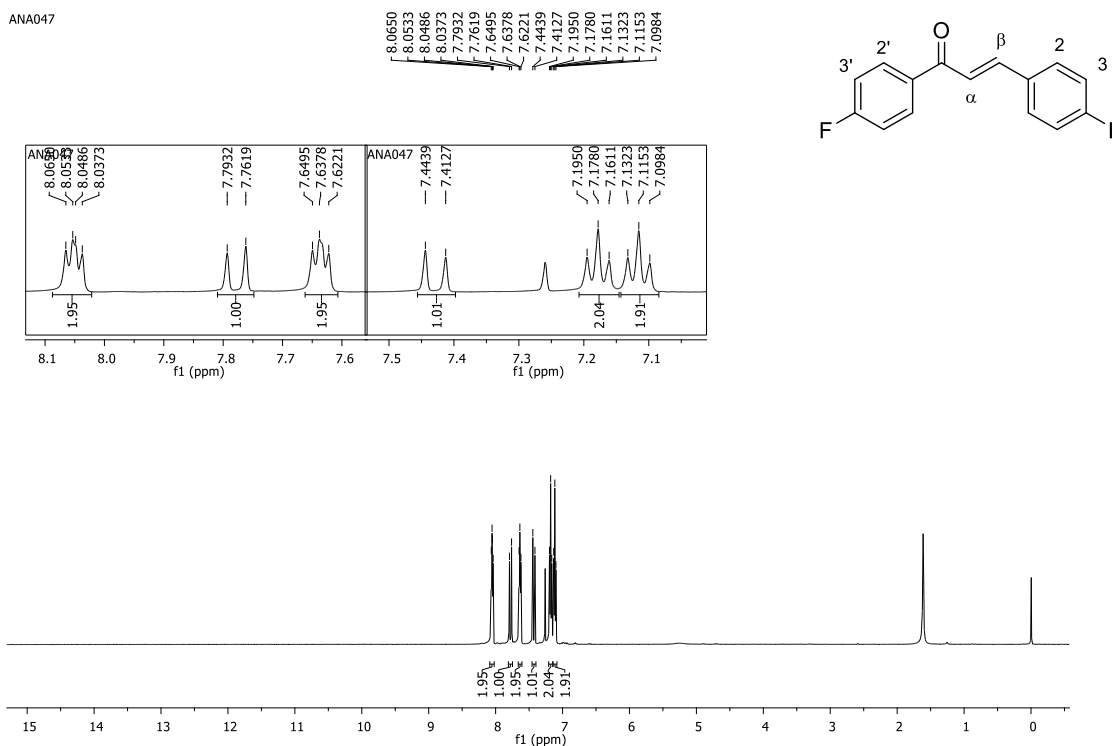
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **20**.

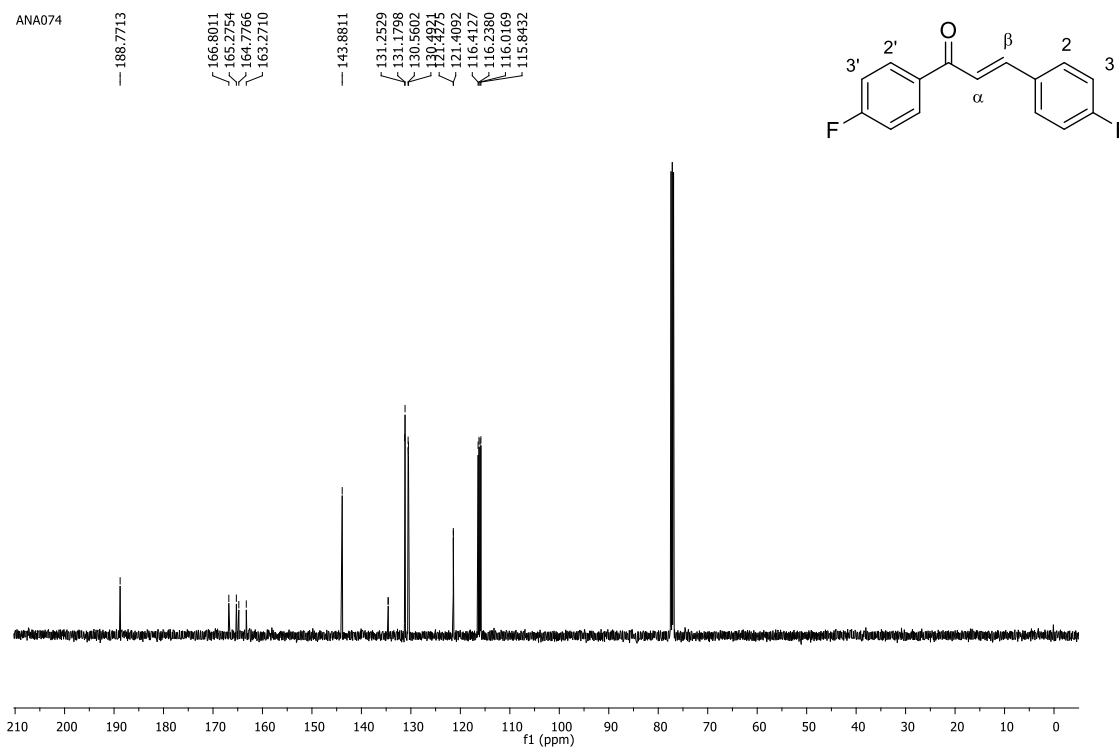
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **20**.

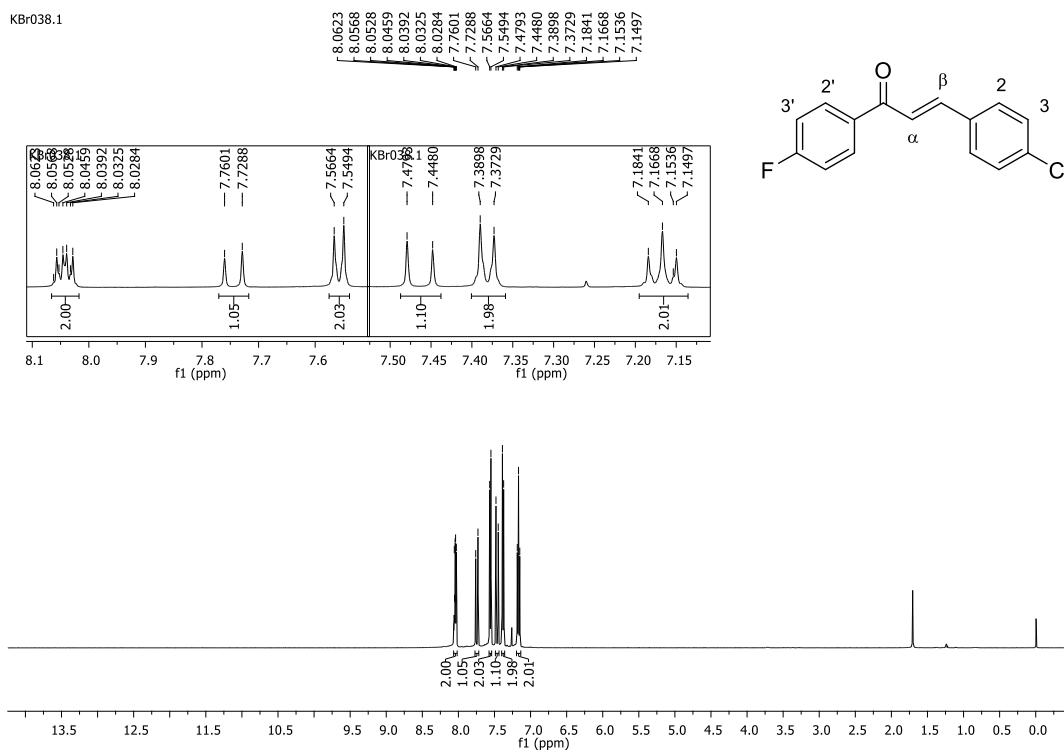
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **21**.

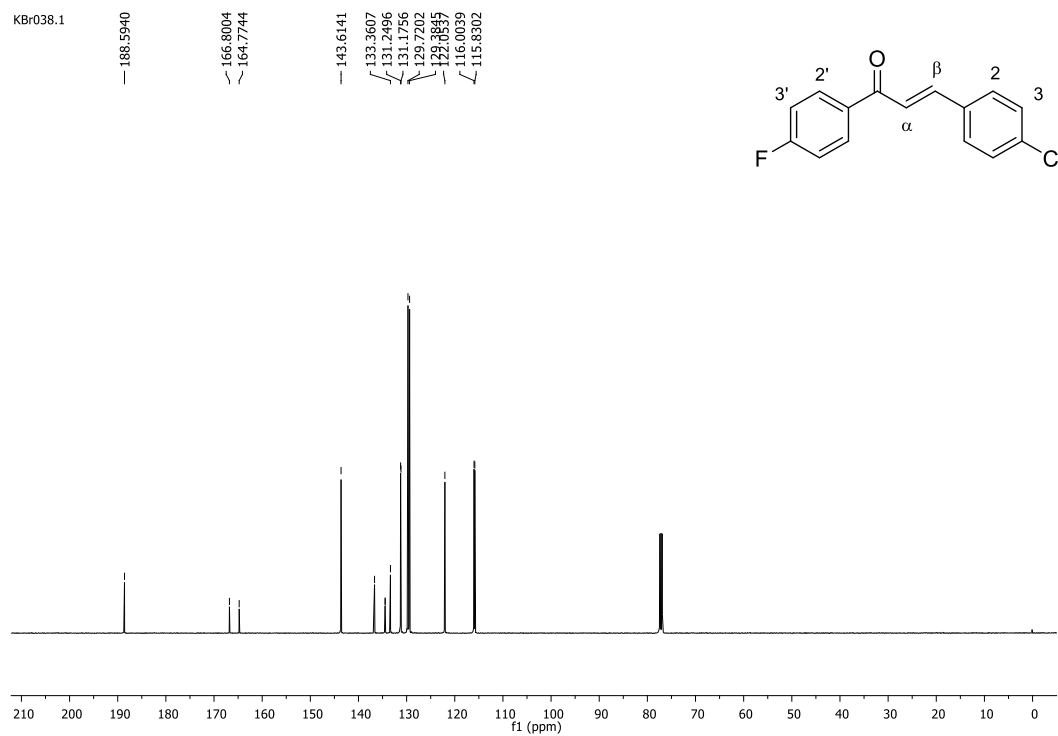
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **21**.

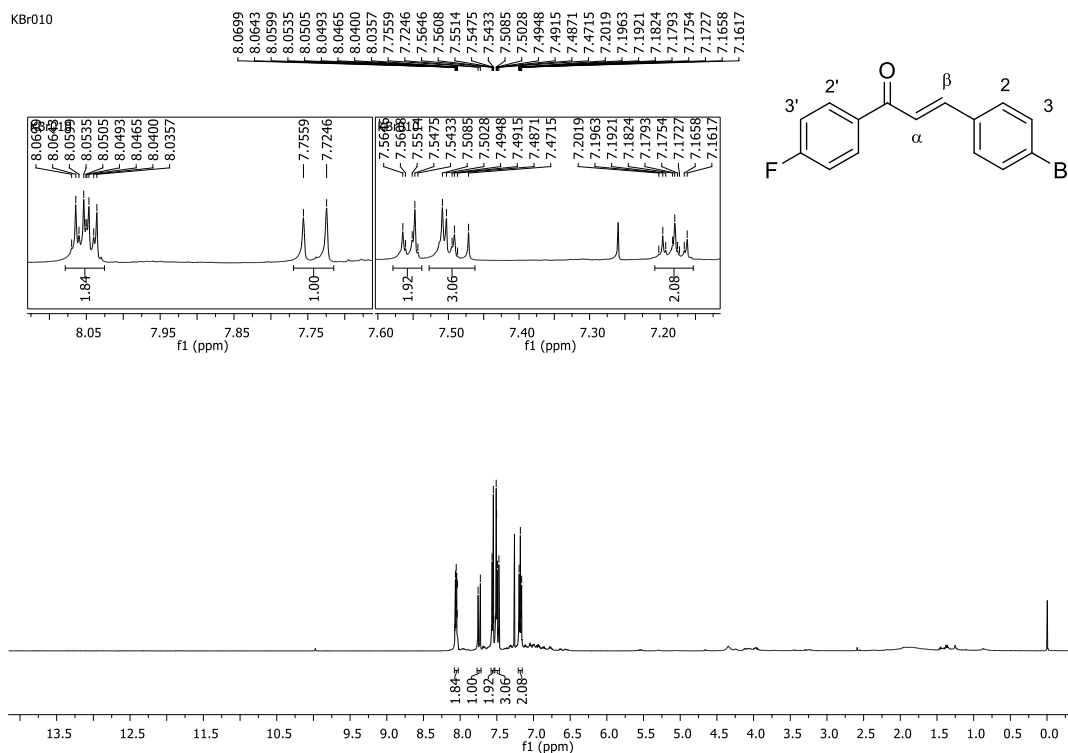
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **22**.

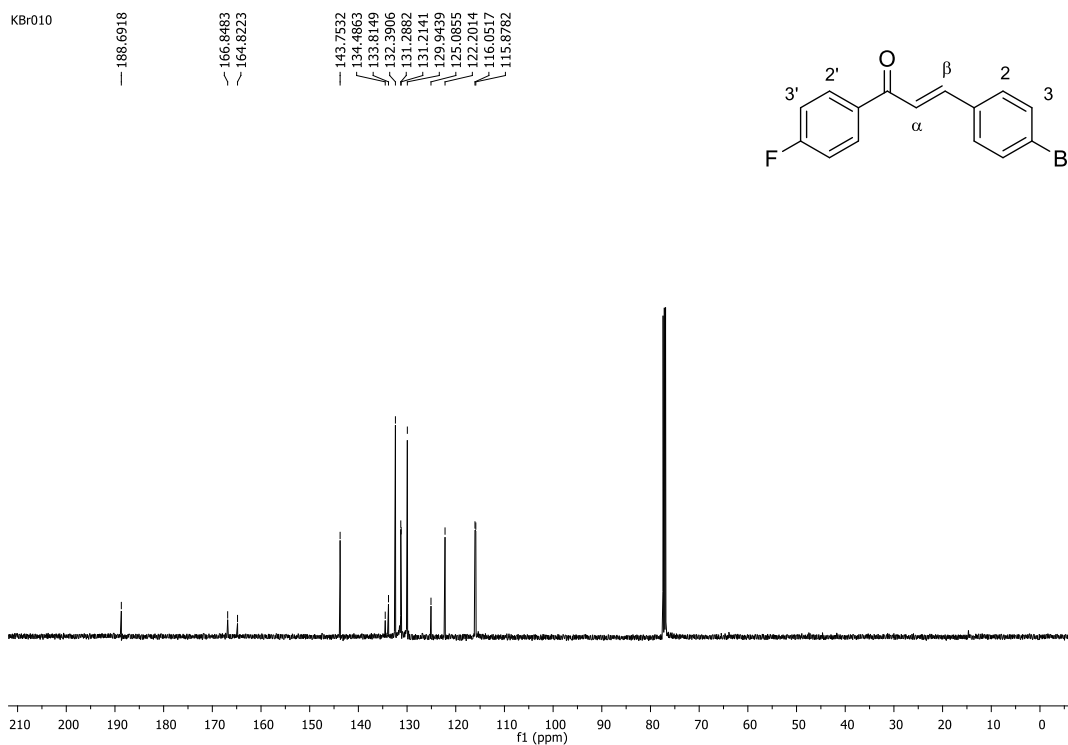
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **22**.

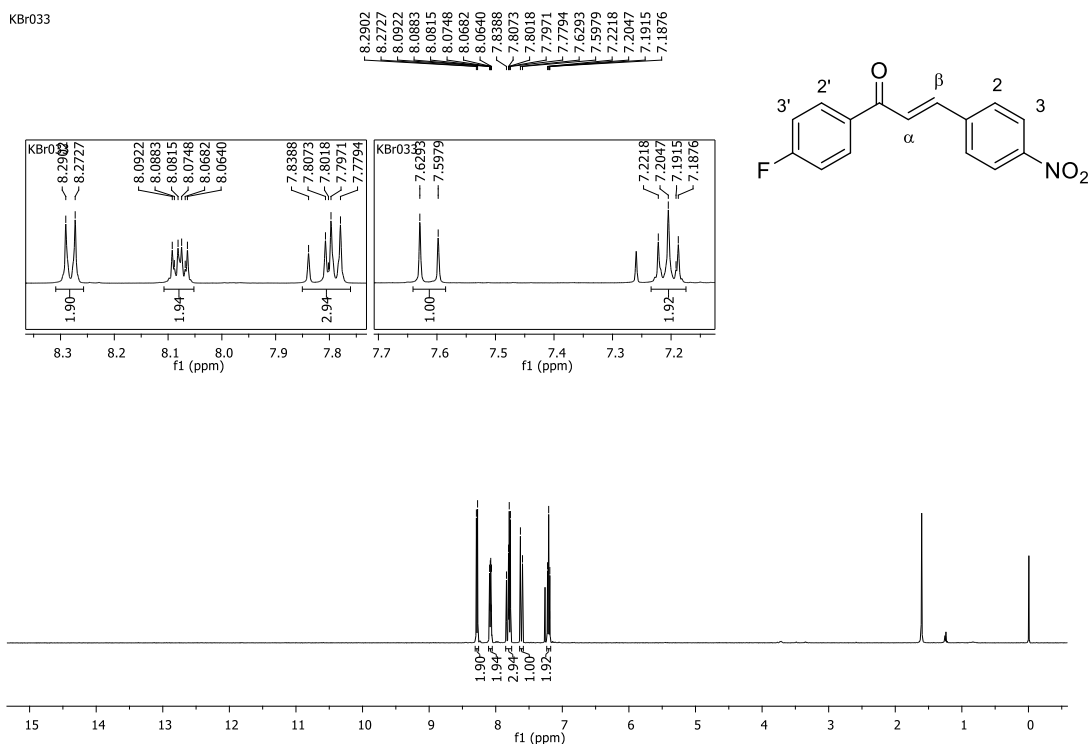
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **23**.

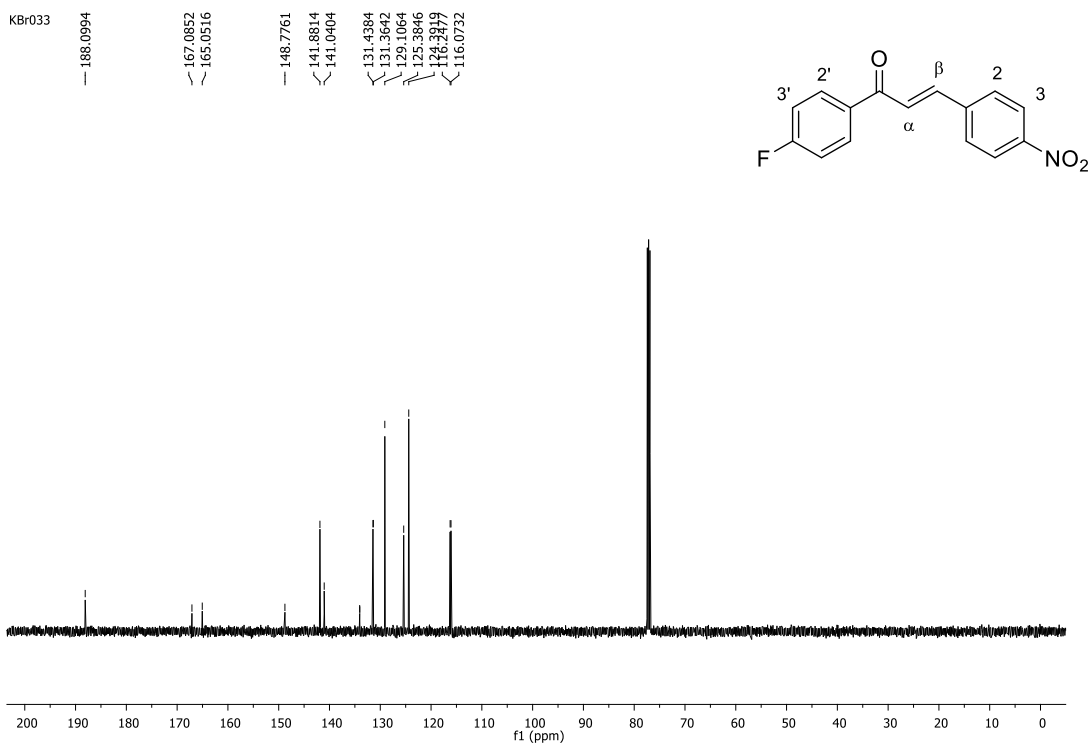
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **23**.

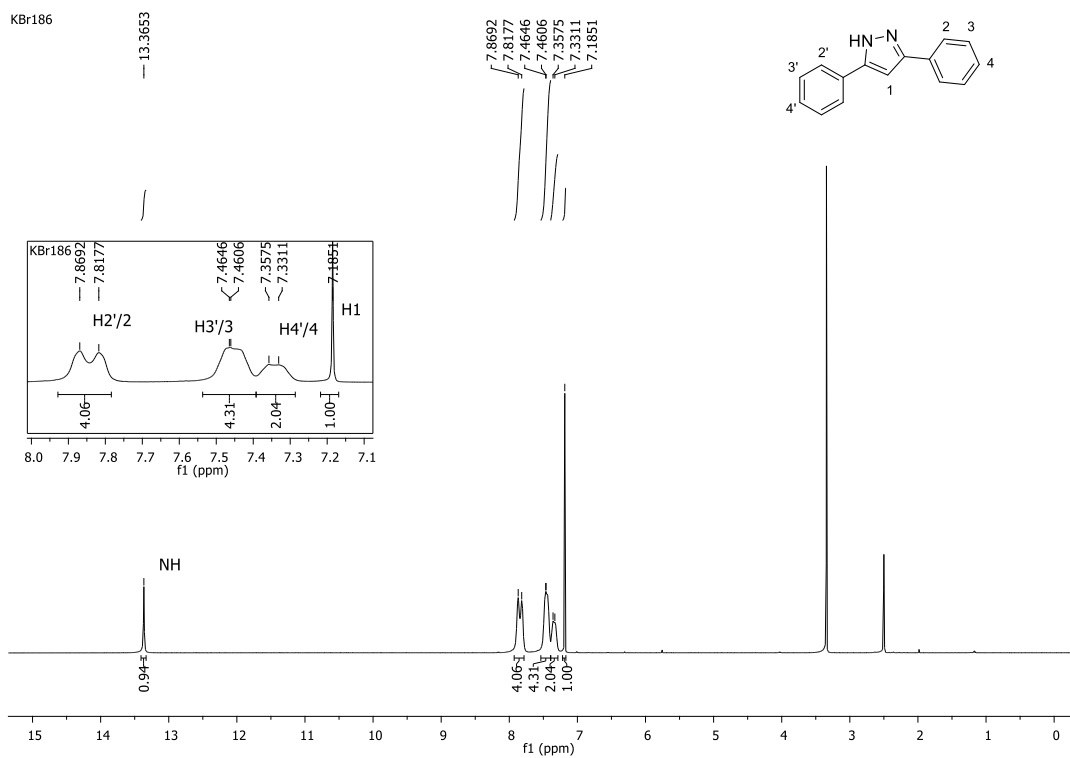
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **24**.

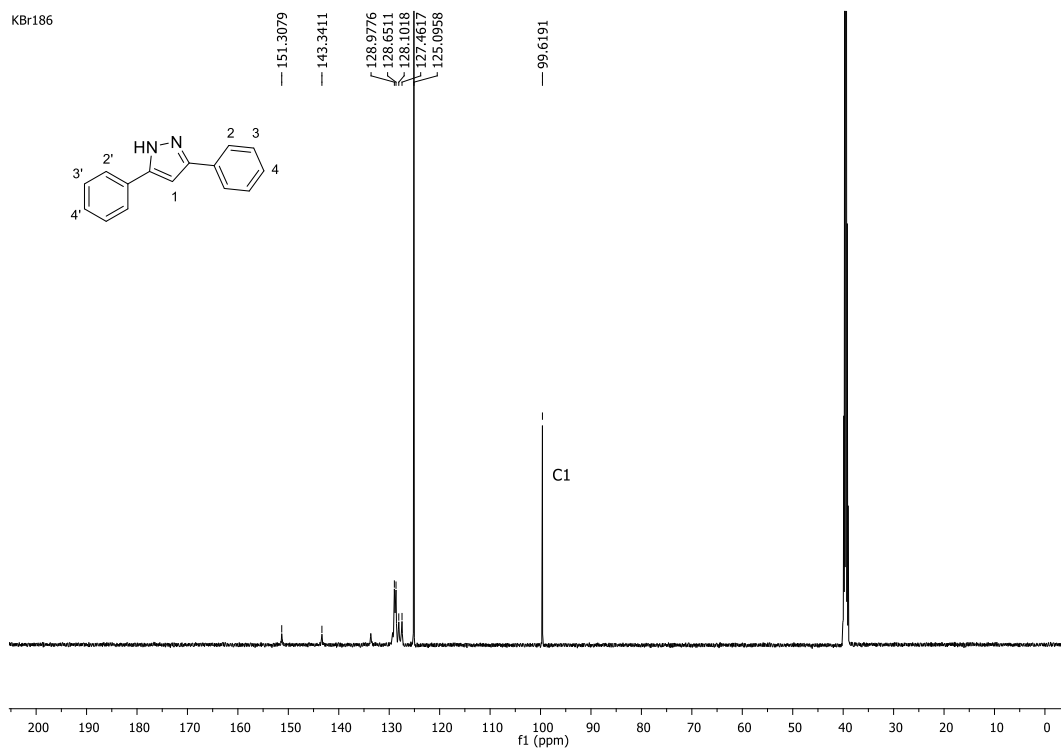
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **24**.

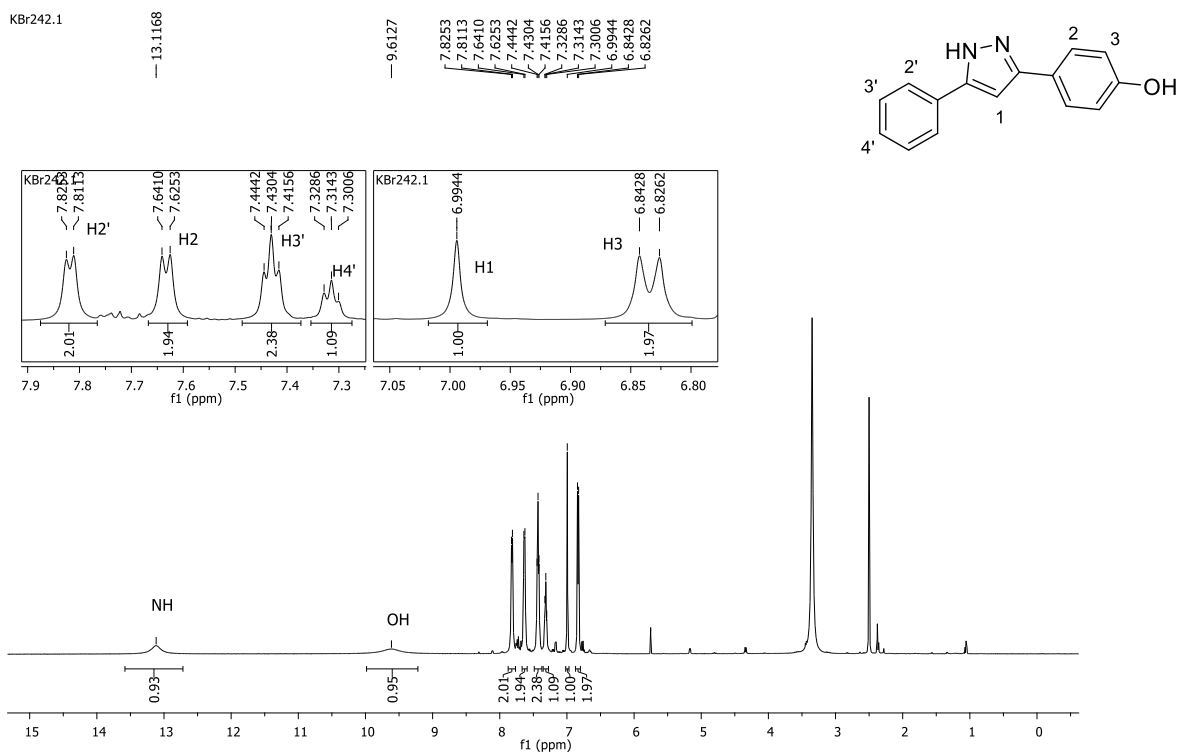
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **25**.

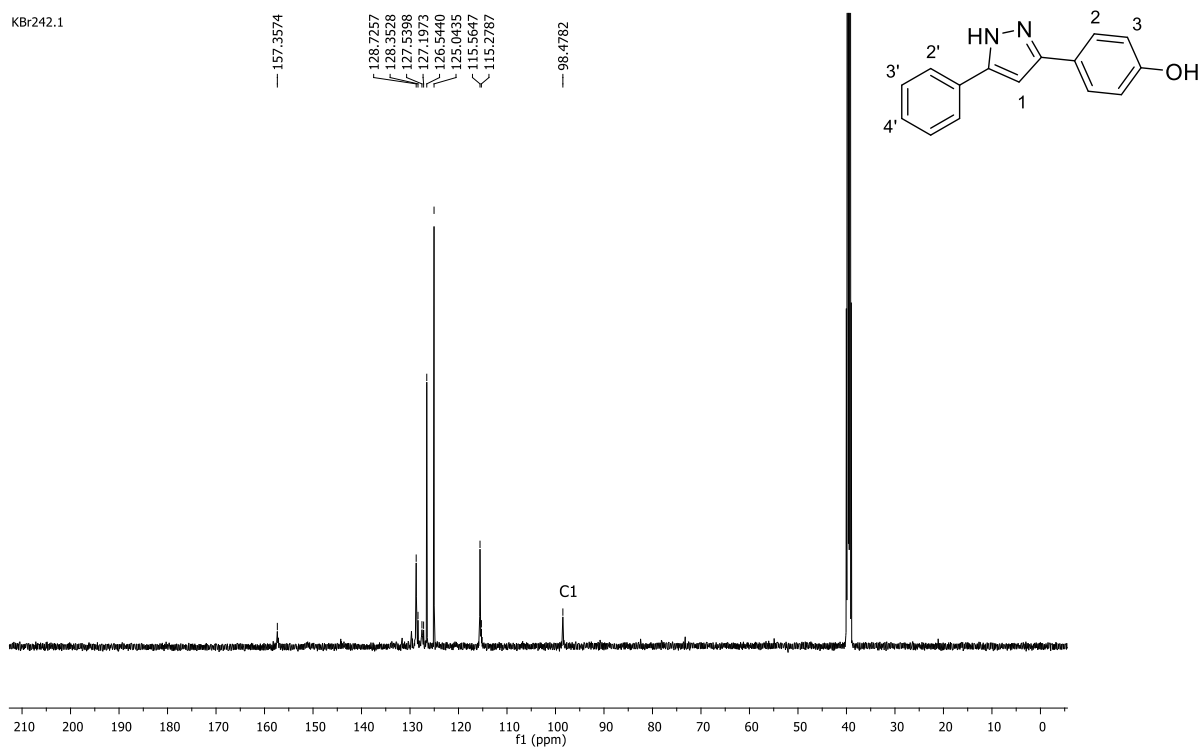
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **25**.

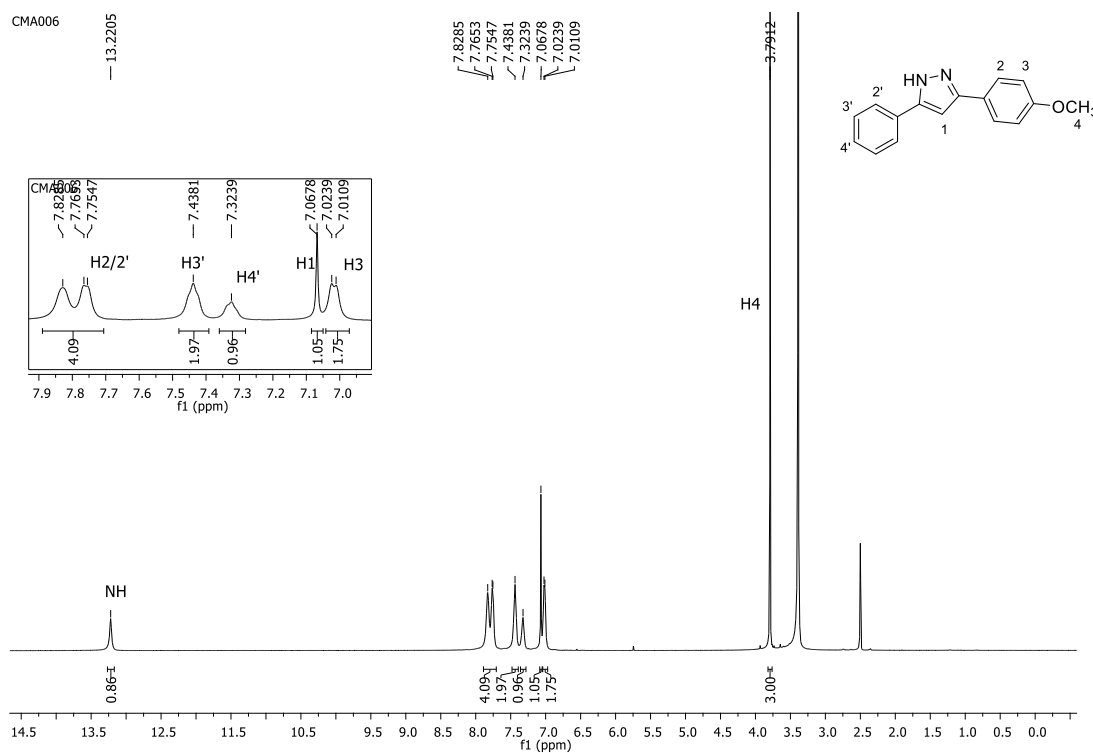
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **26**.

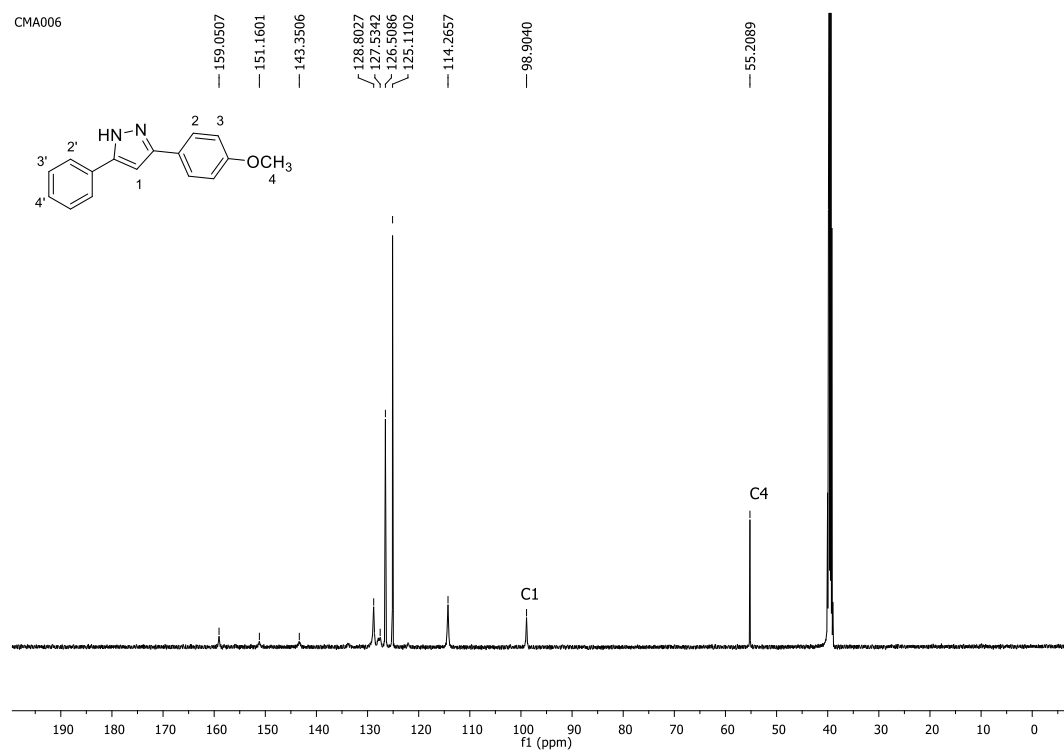
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **26**.

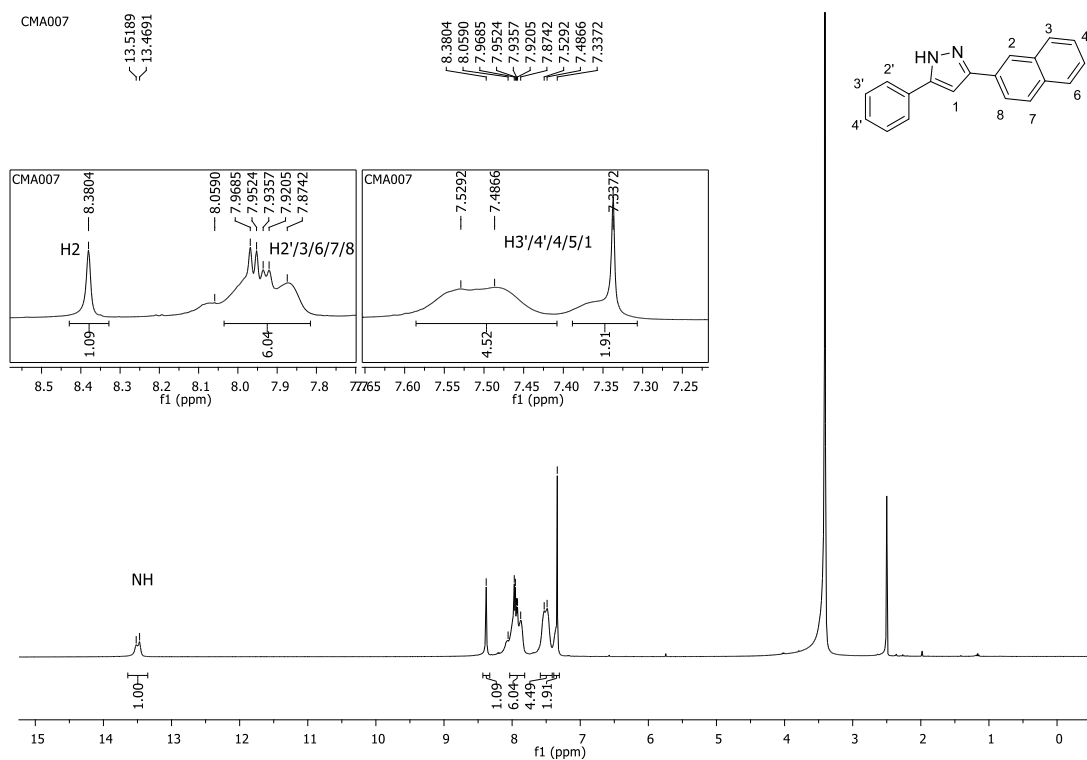
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **28**.

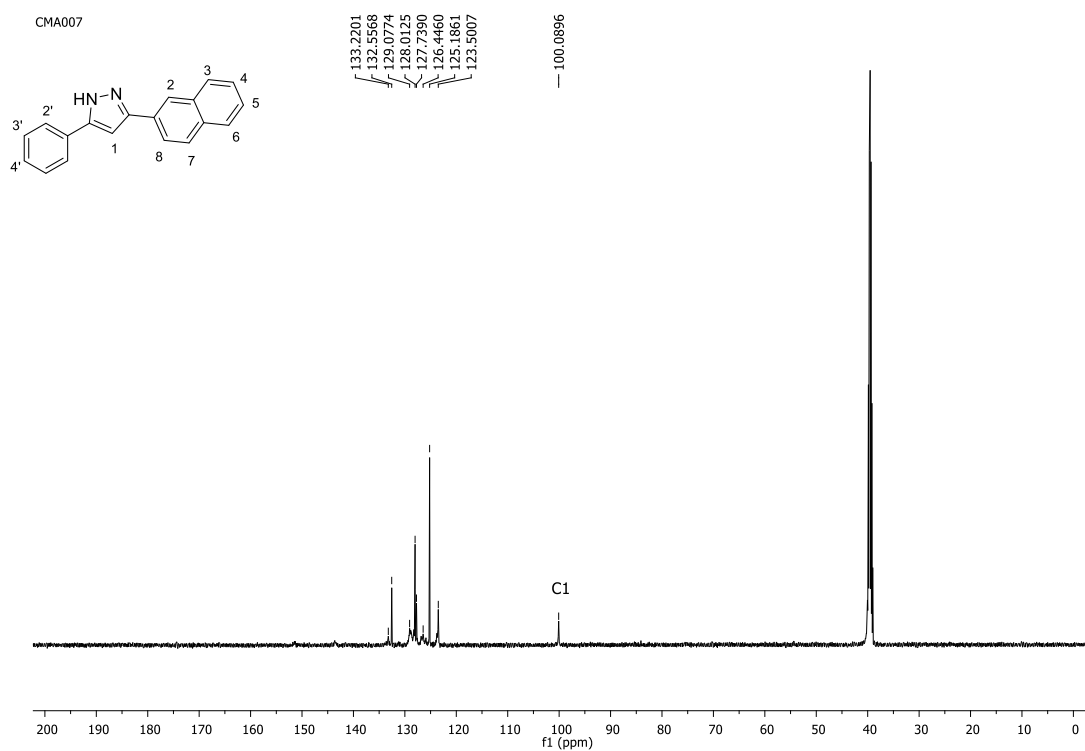
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **28**.

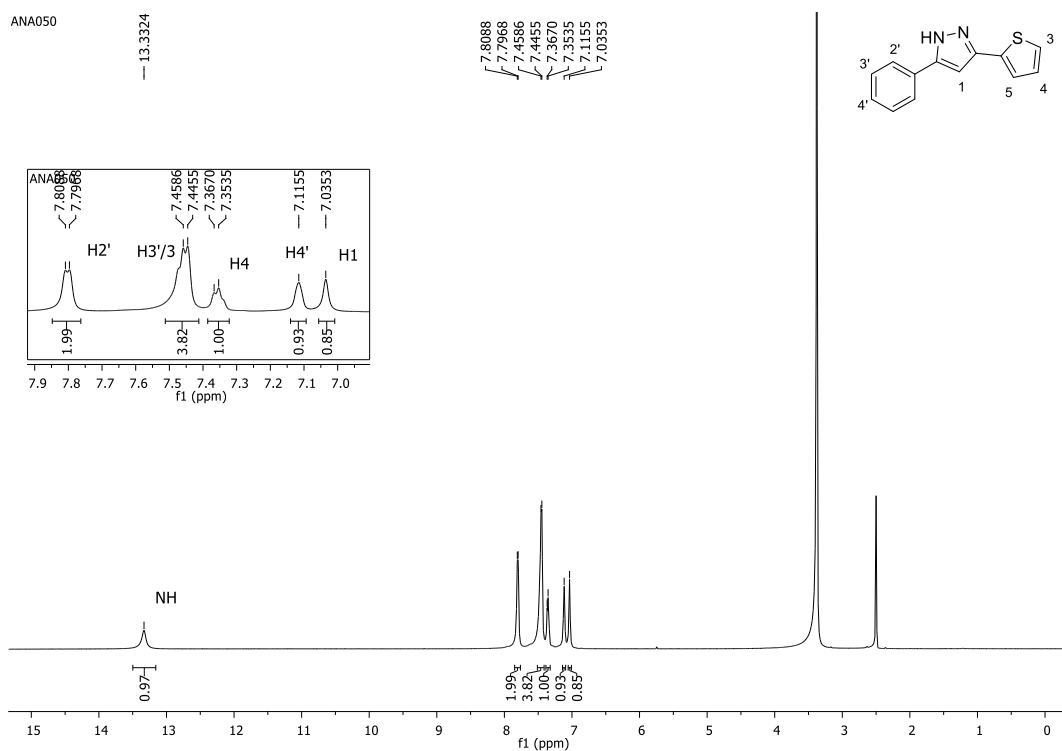
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **31**.

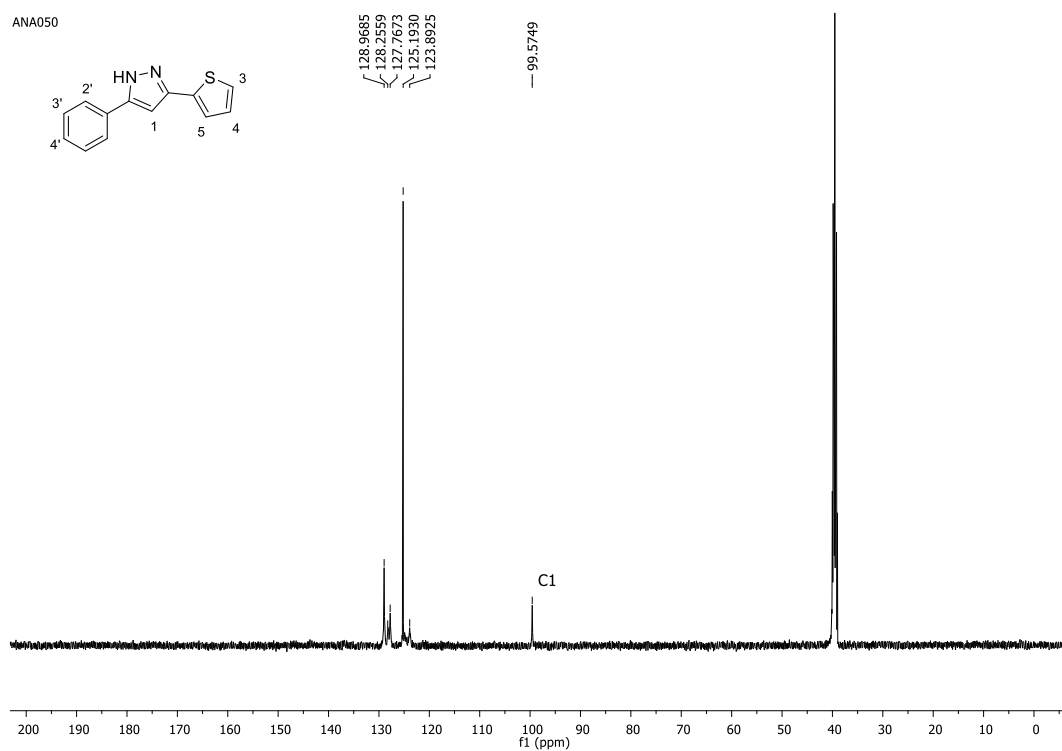
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **31**.

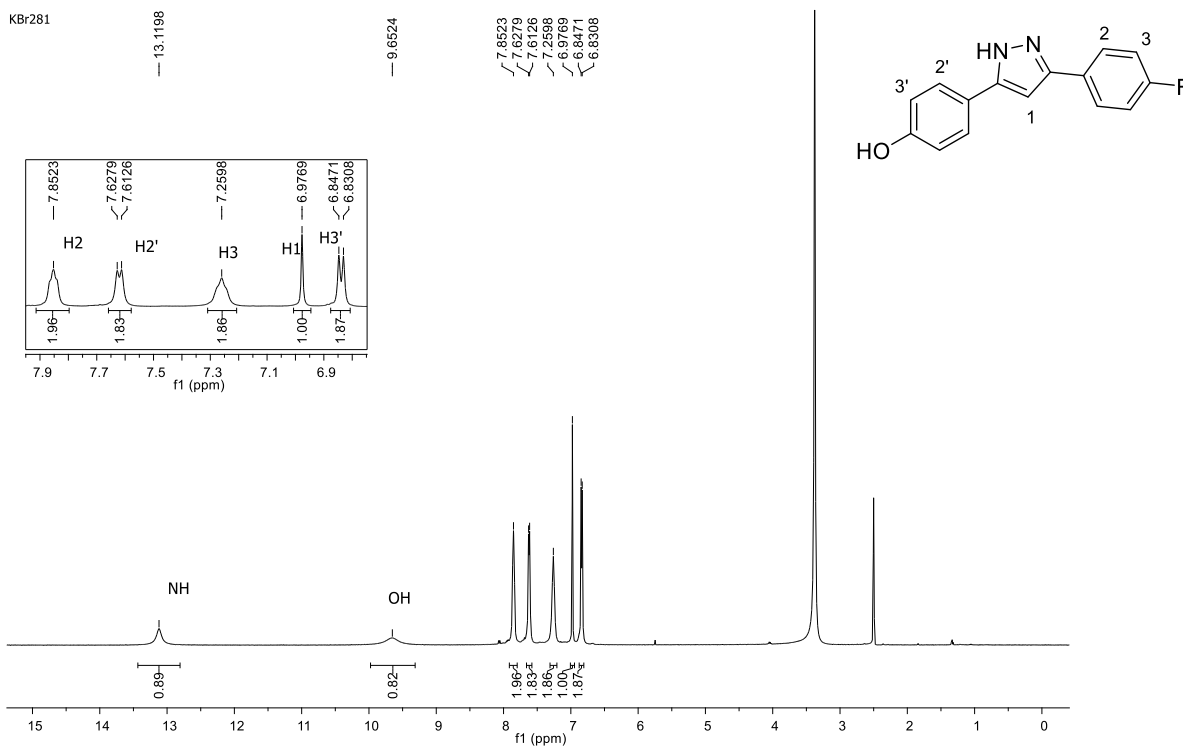
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **33**.

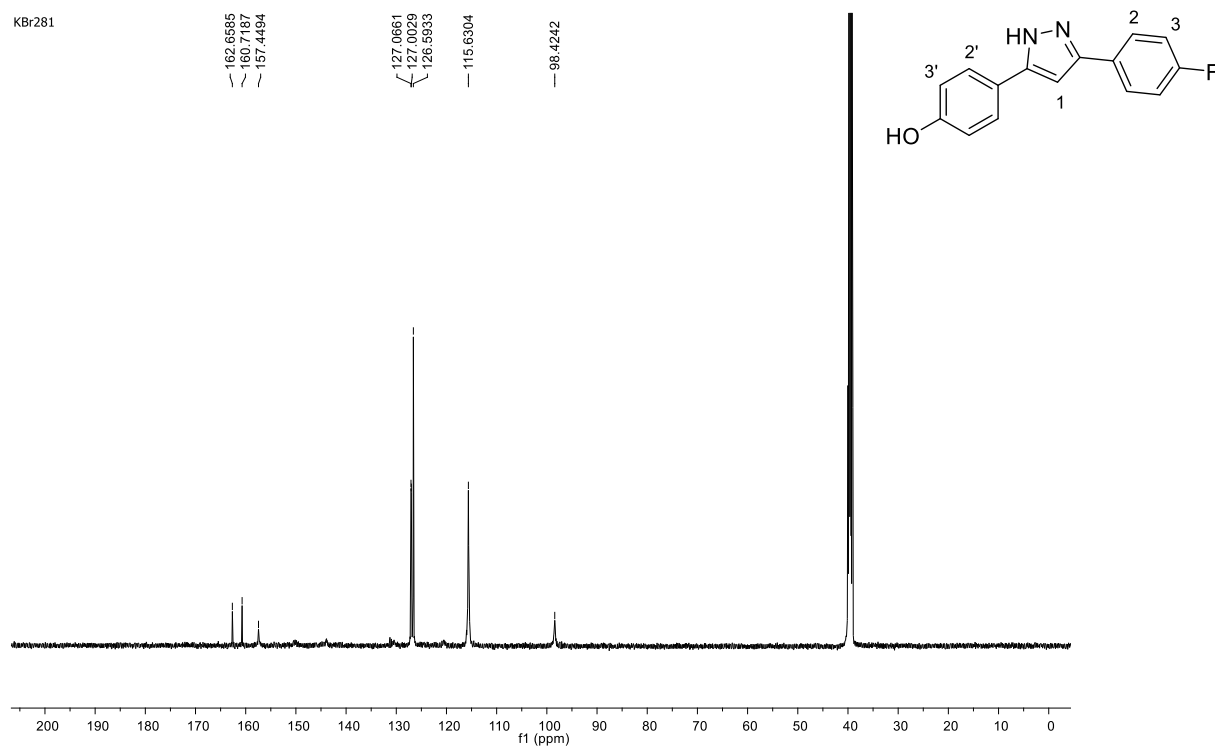
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **33**.

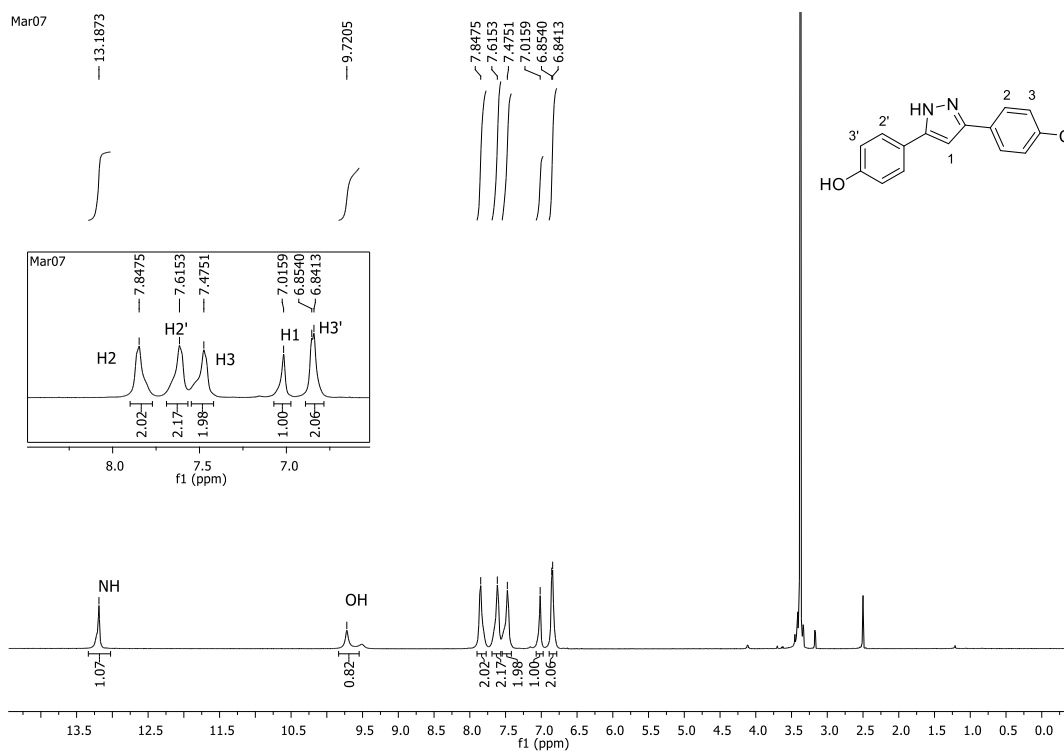
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **36**.

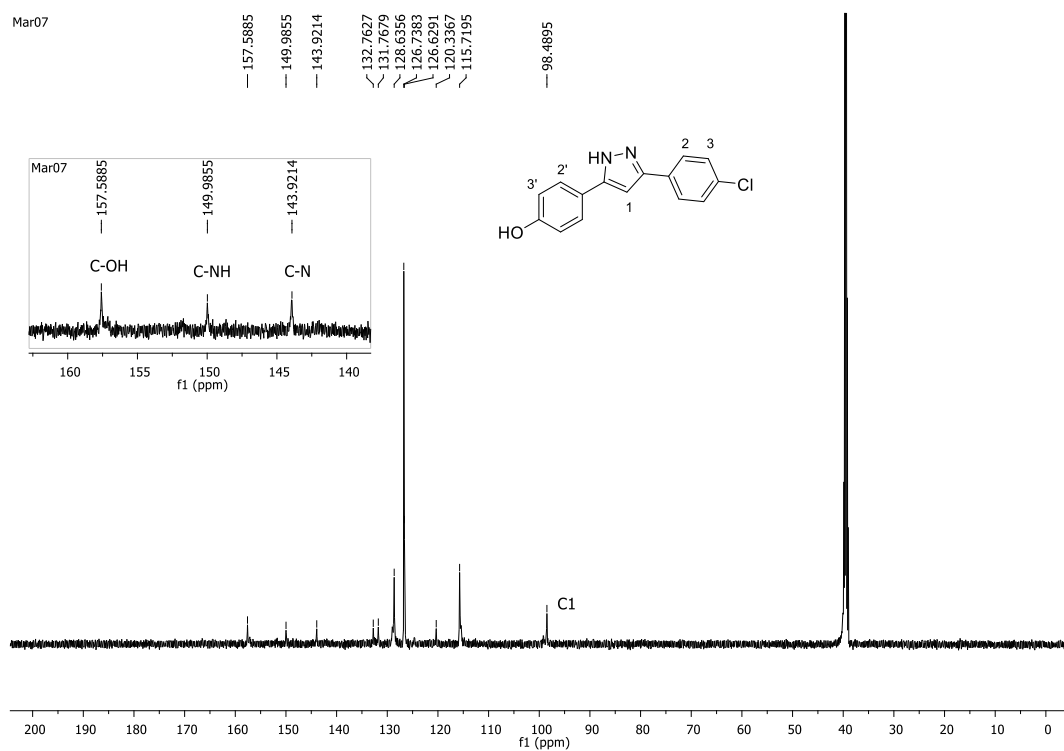
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **36**.

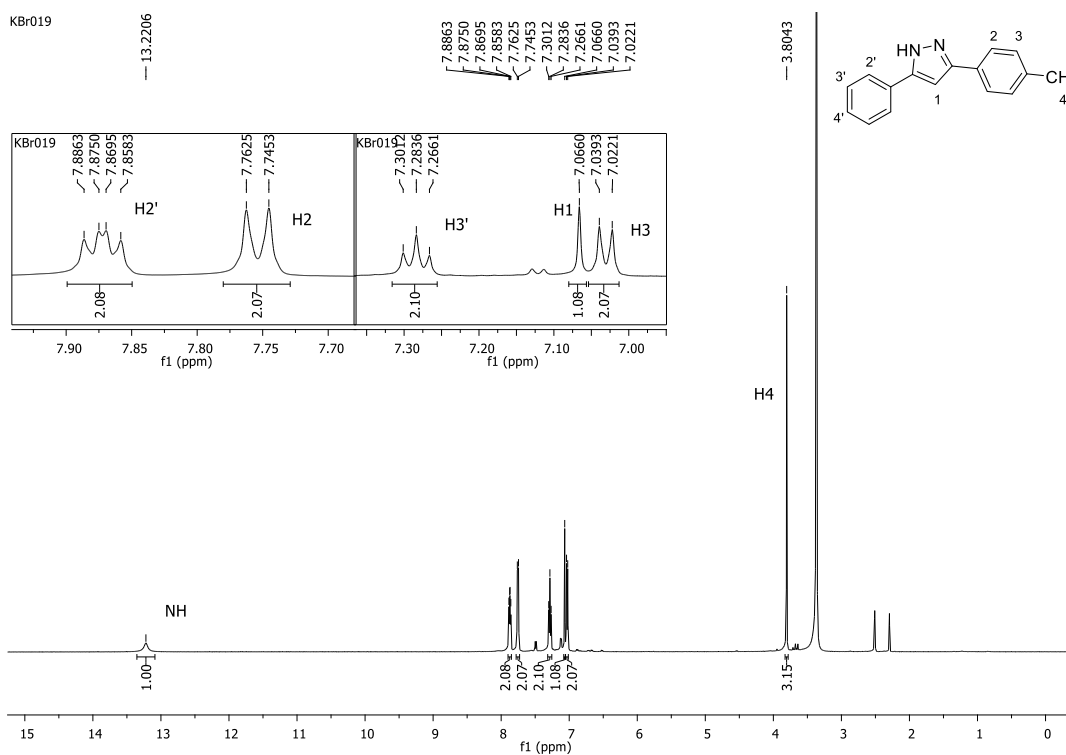
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **37**.

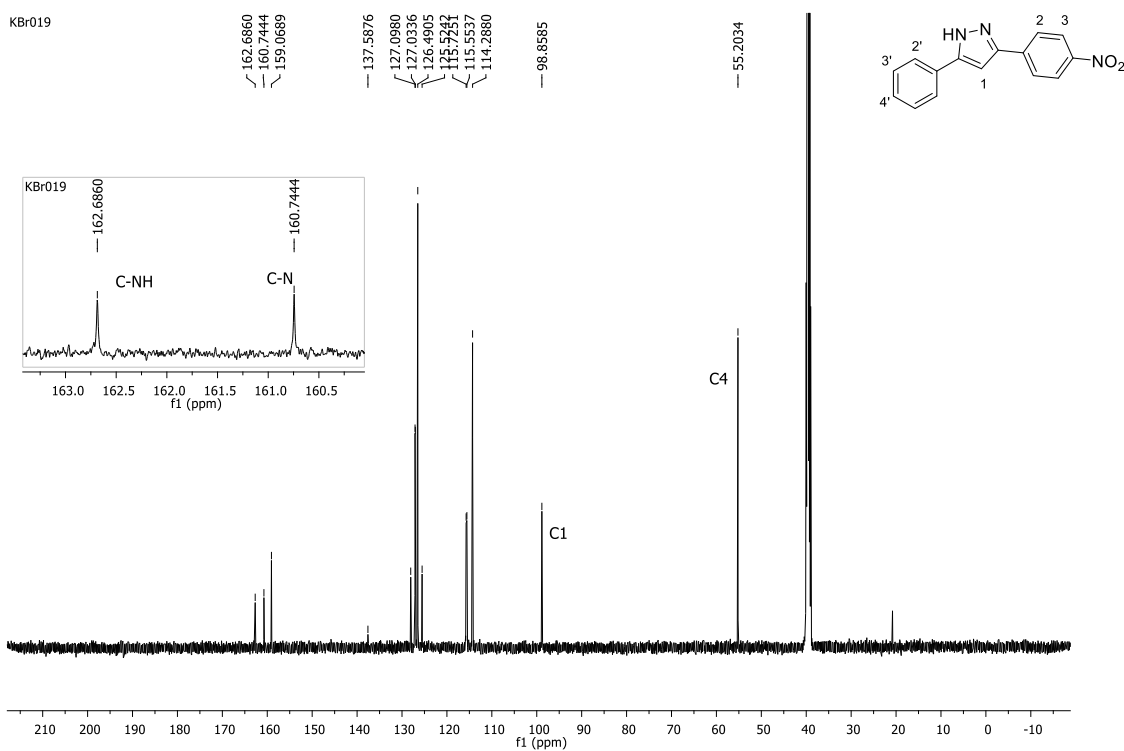
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **37**.

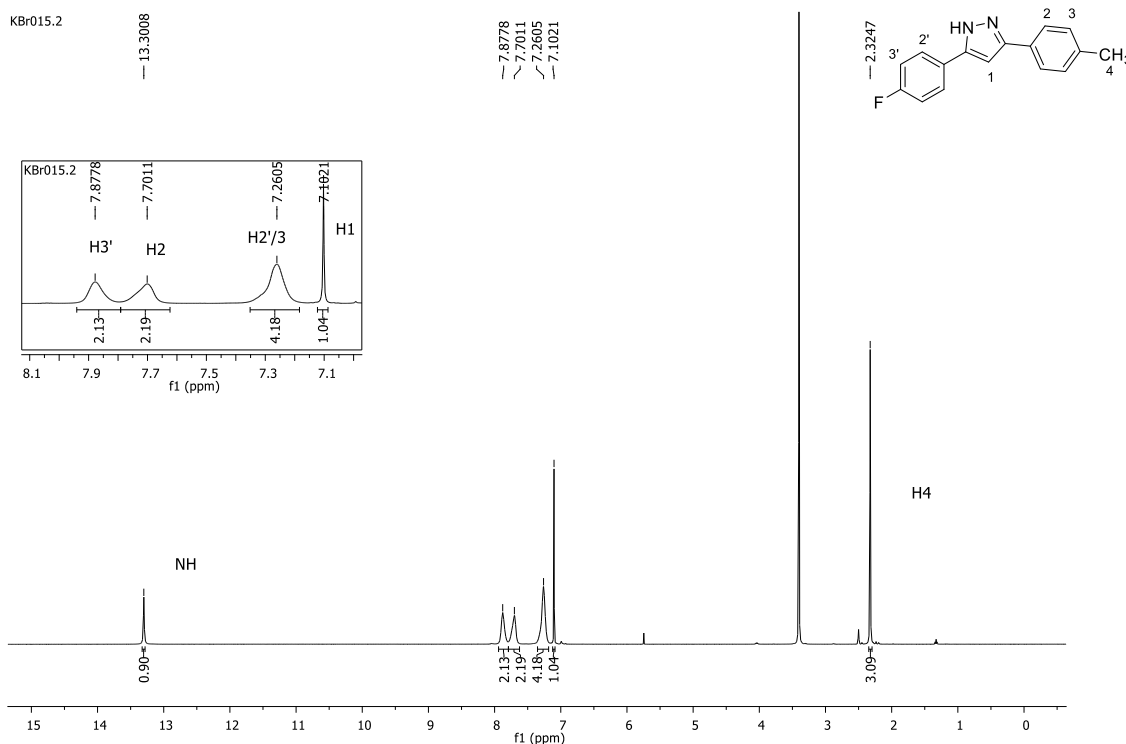
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **43**.

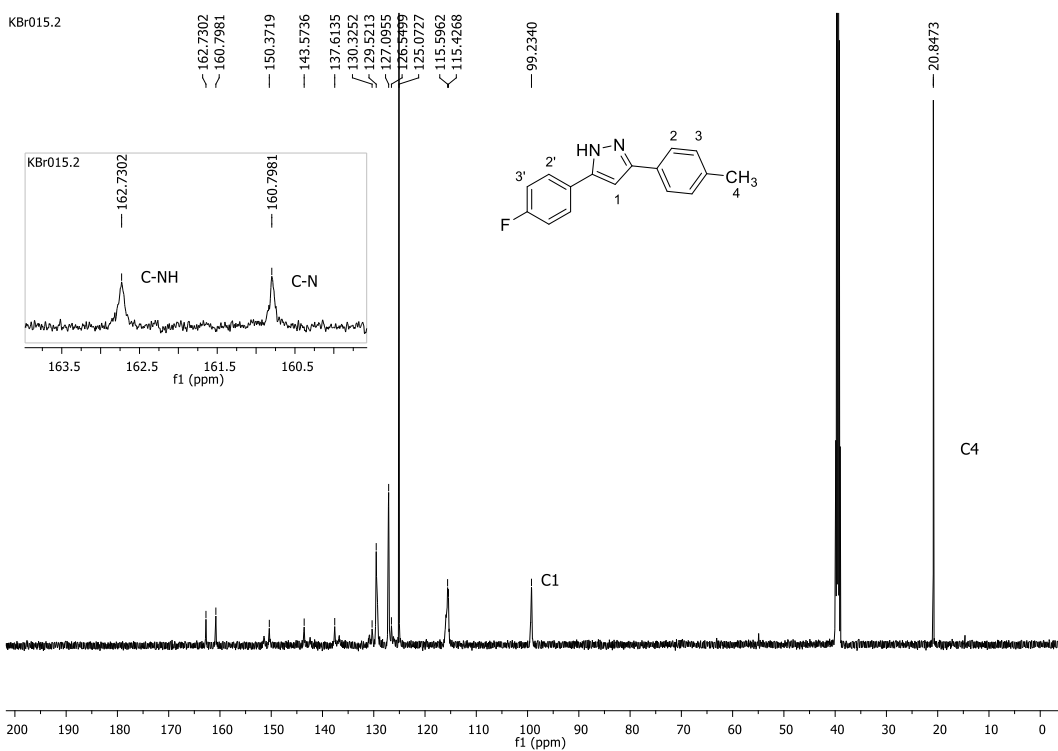
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **43**.

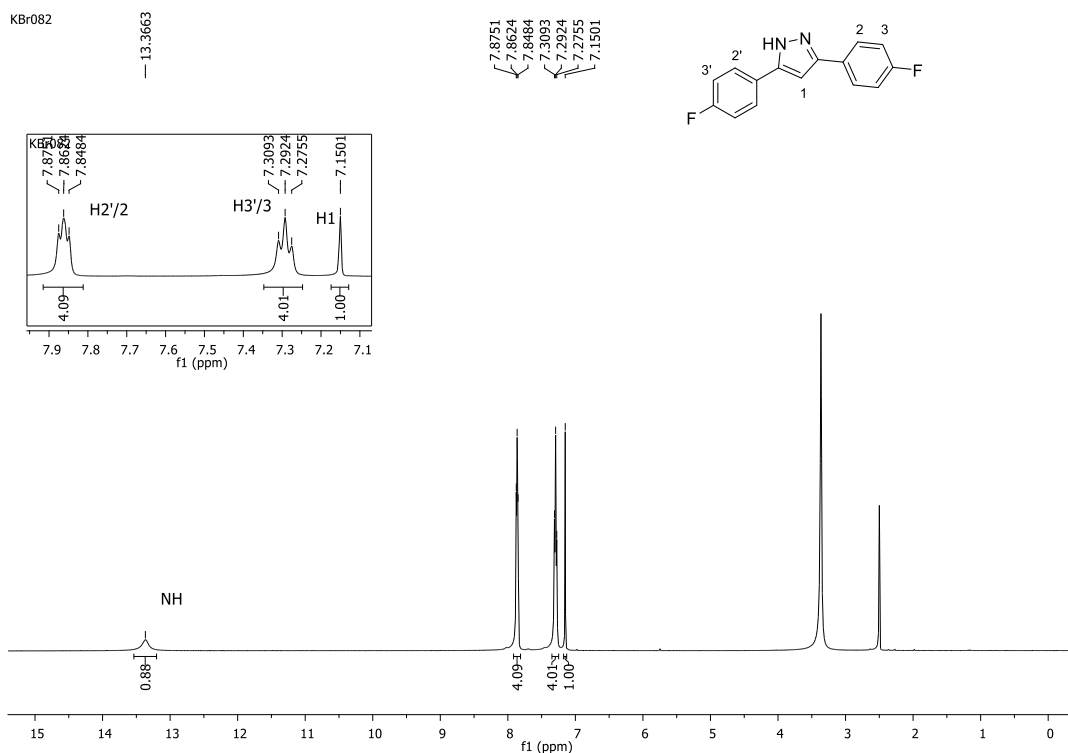
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **44**.

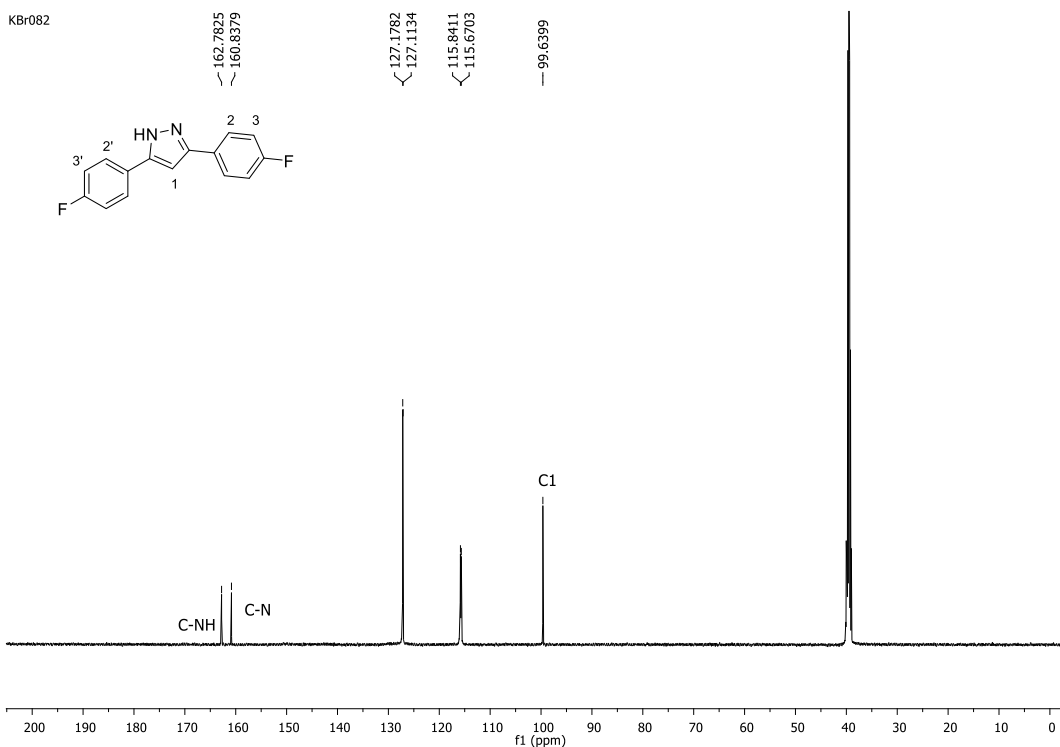
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **44**.

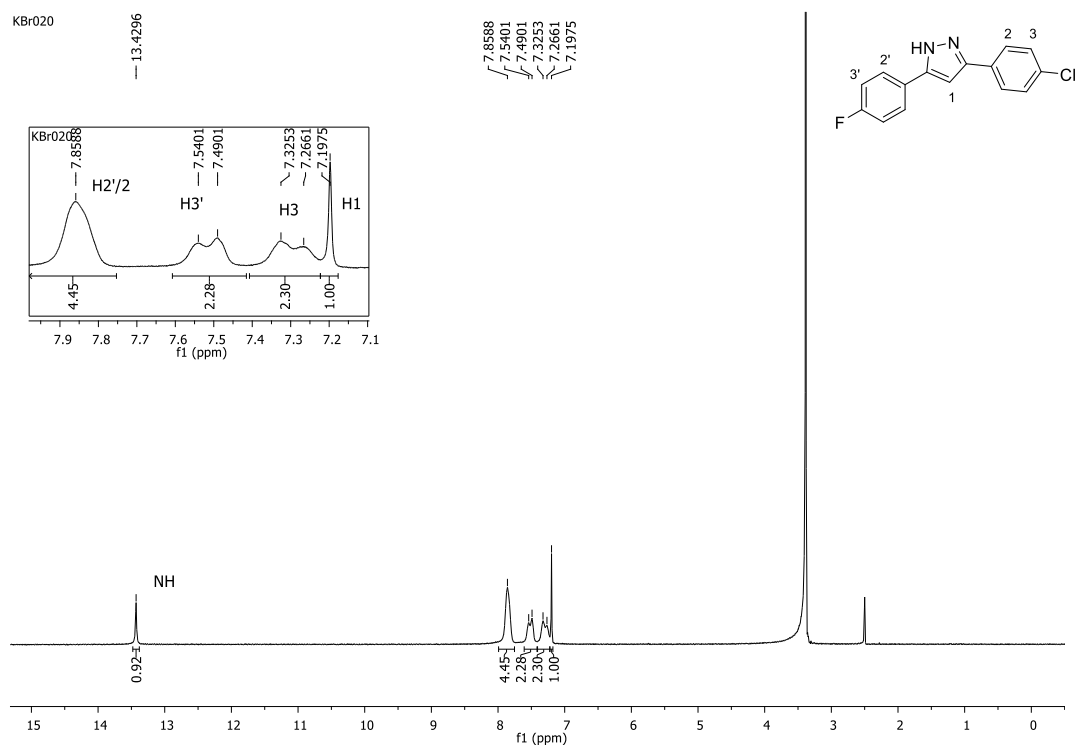
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **45**.

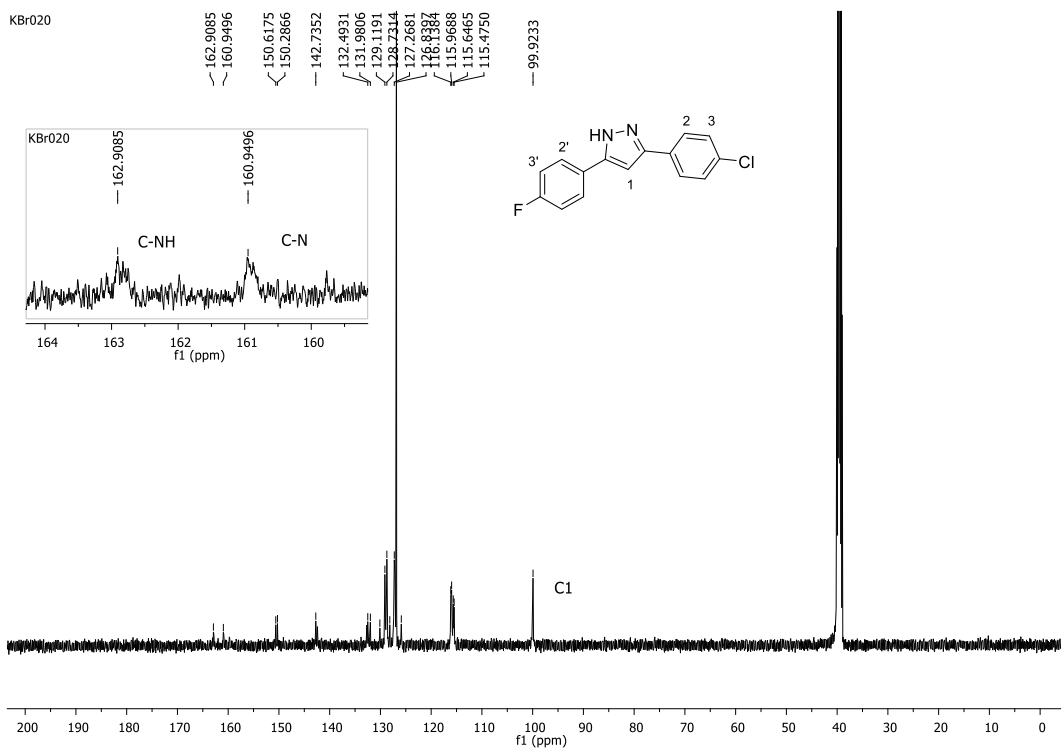
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **45**.

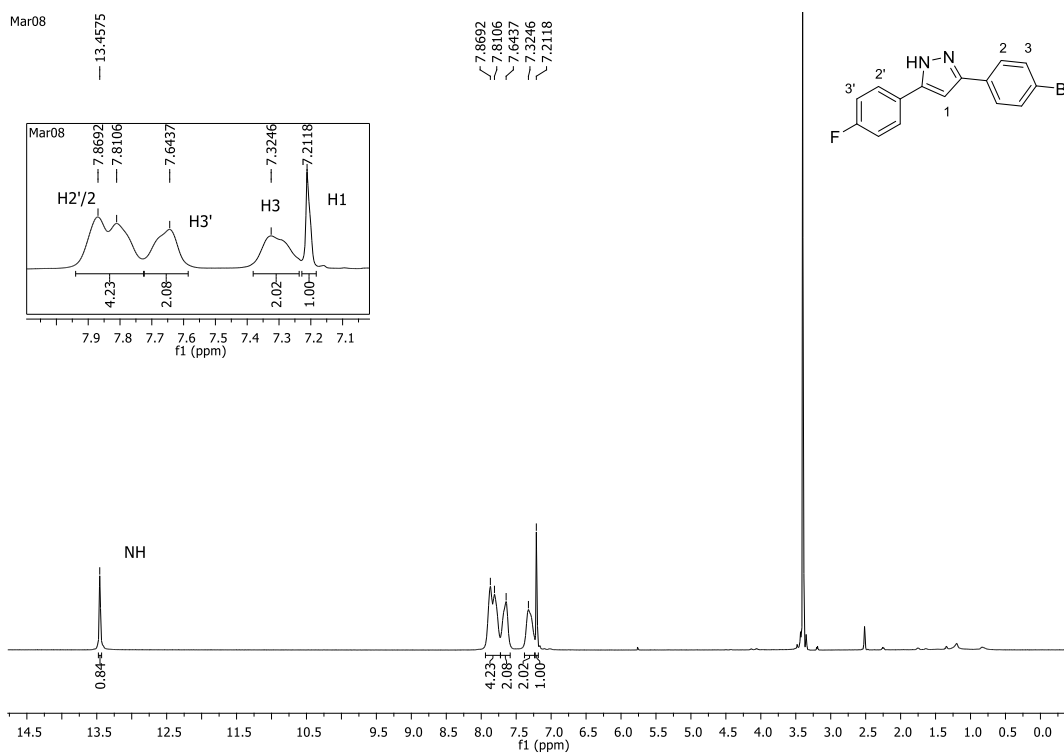
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **46**.

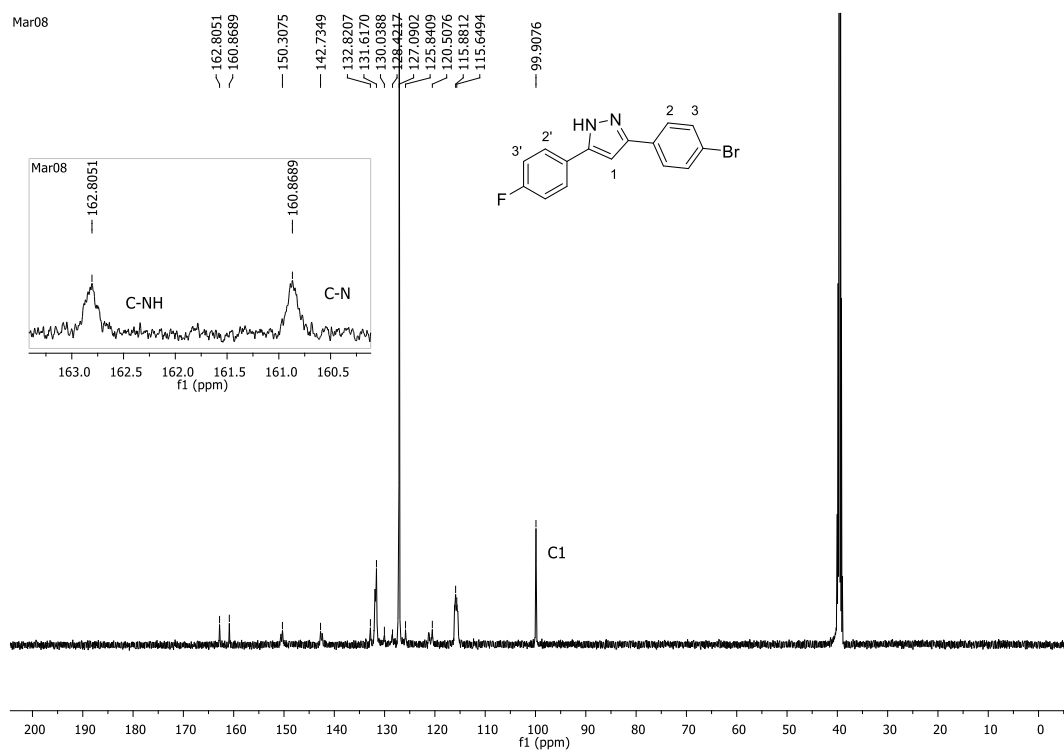
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **46**.

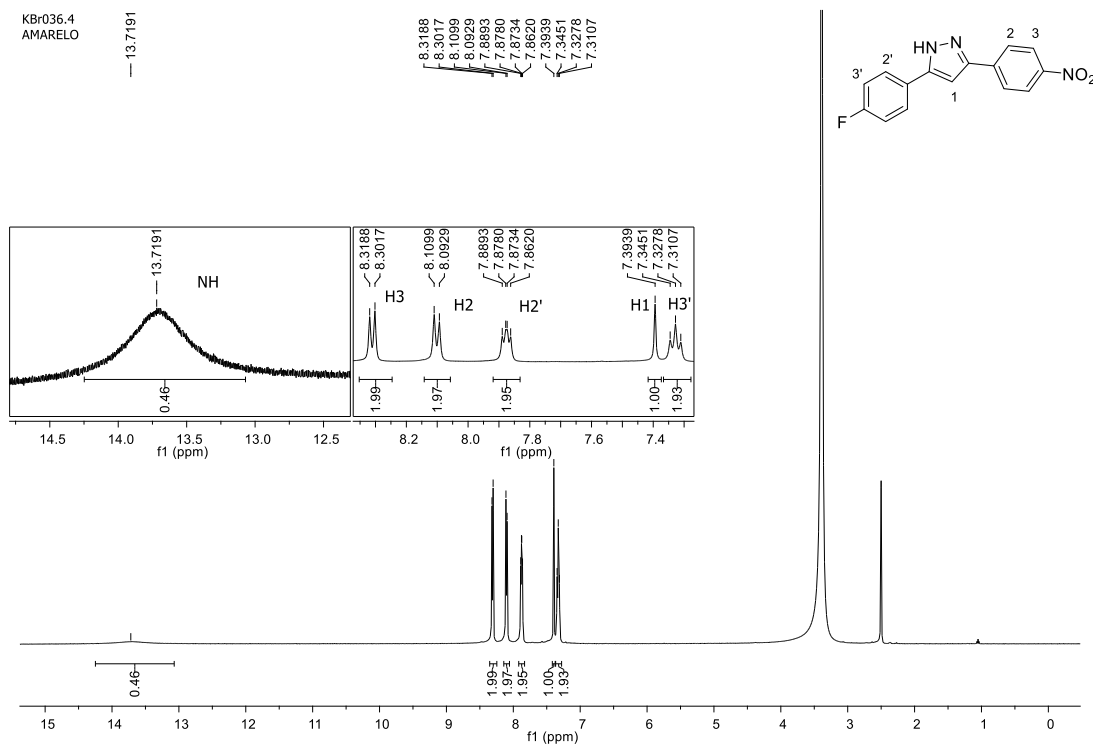
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **47**.

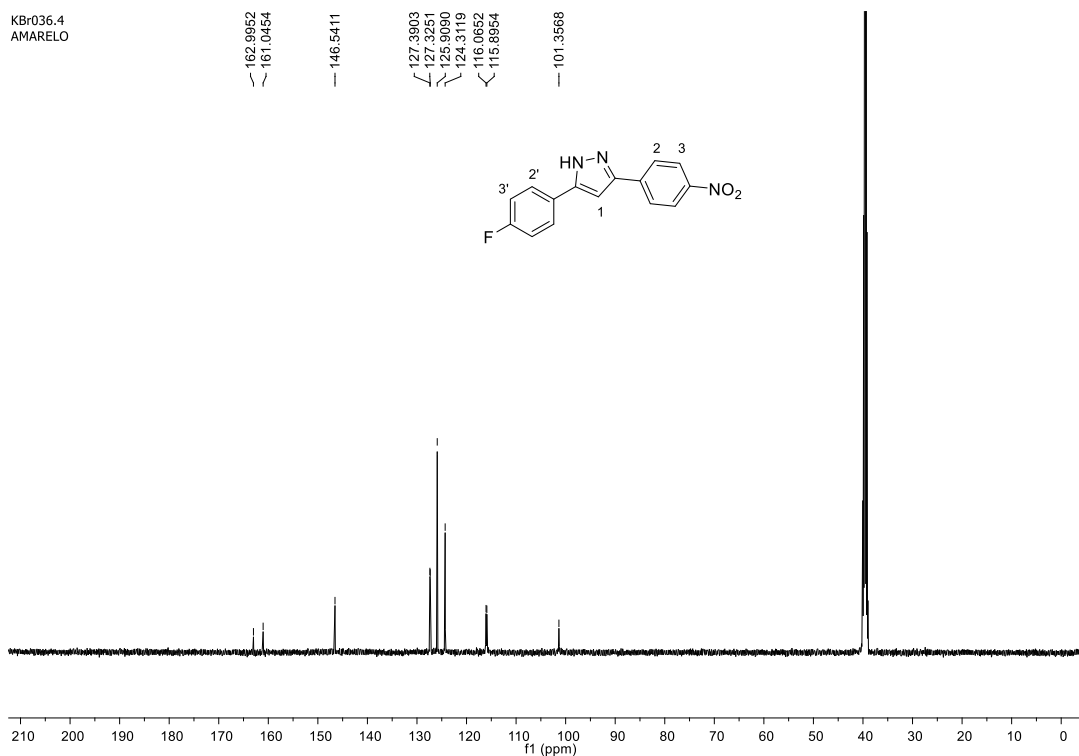
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **47**.

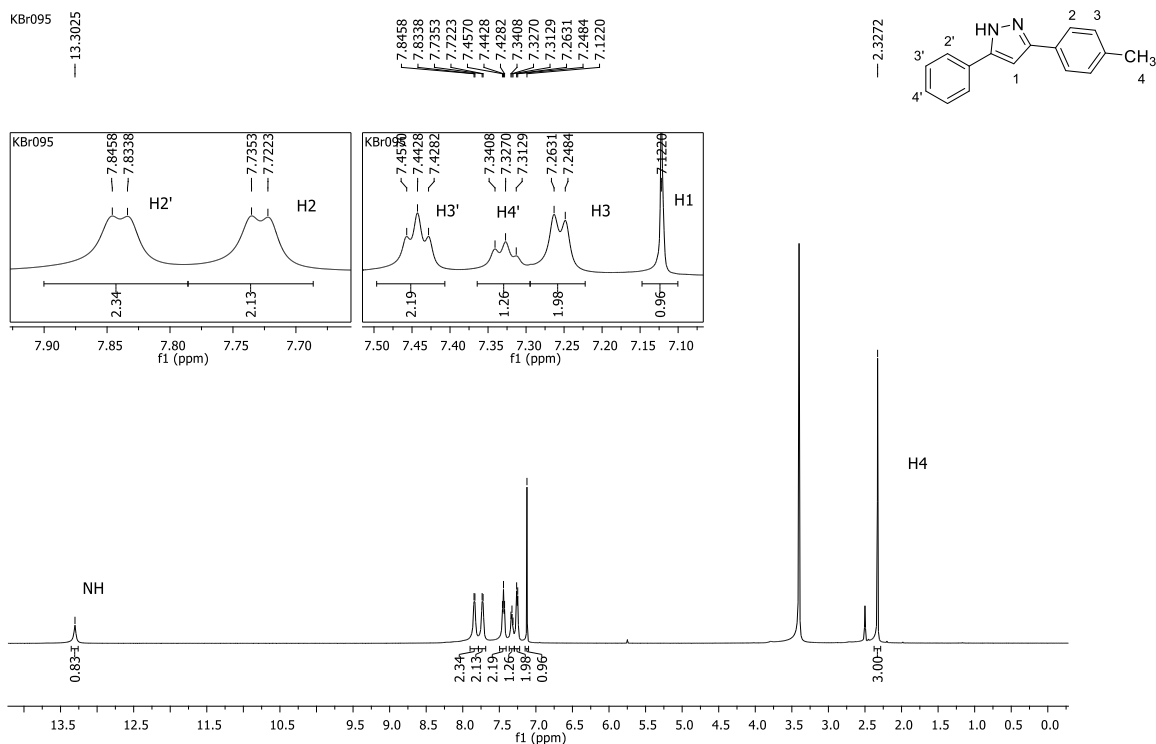
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **48**.

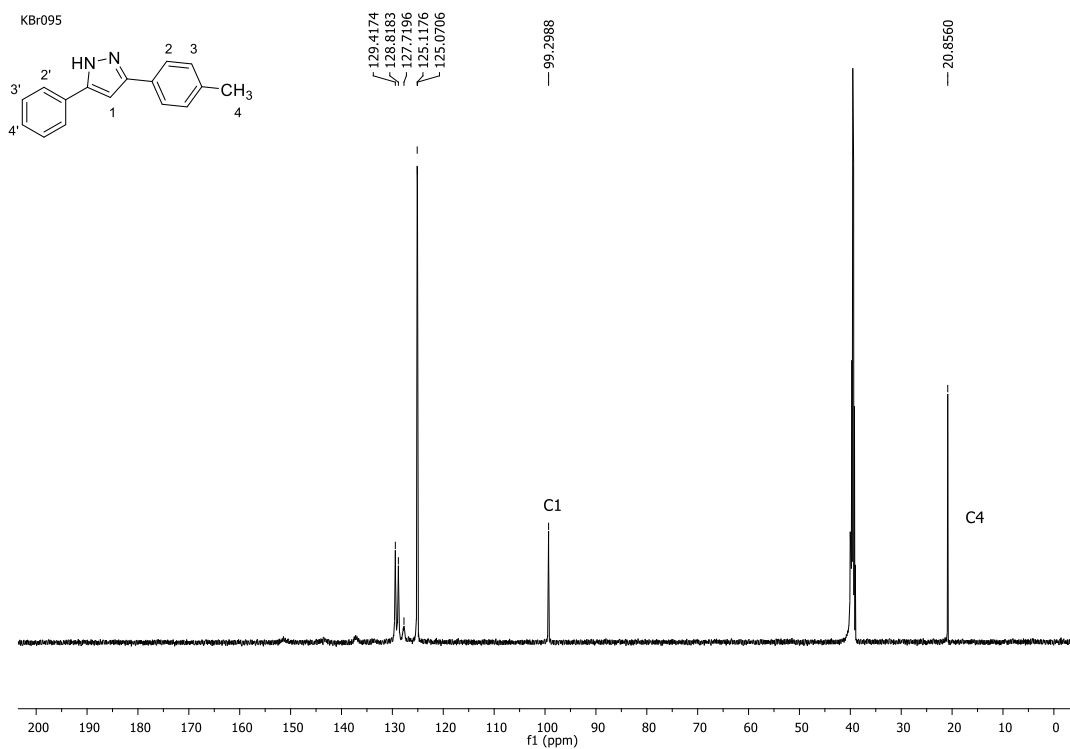
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **48**.

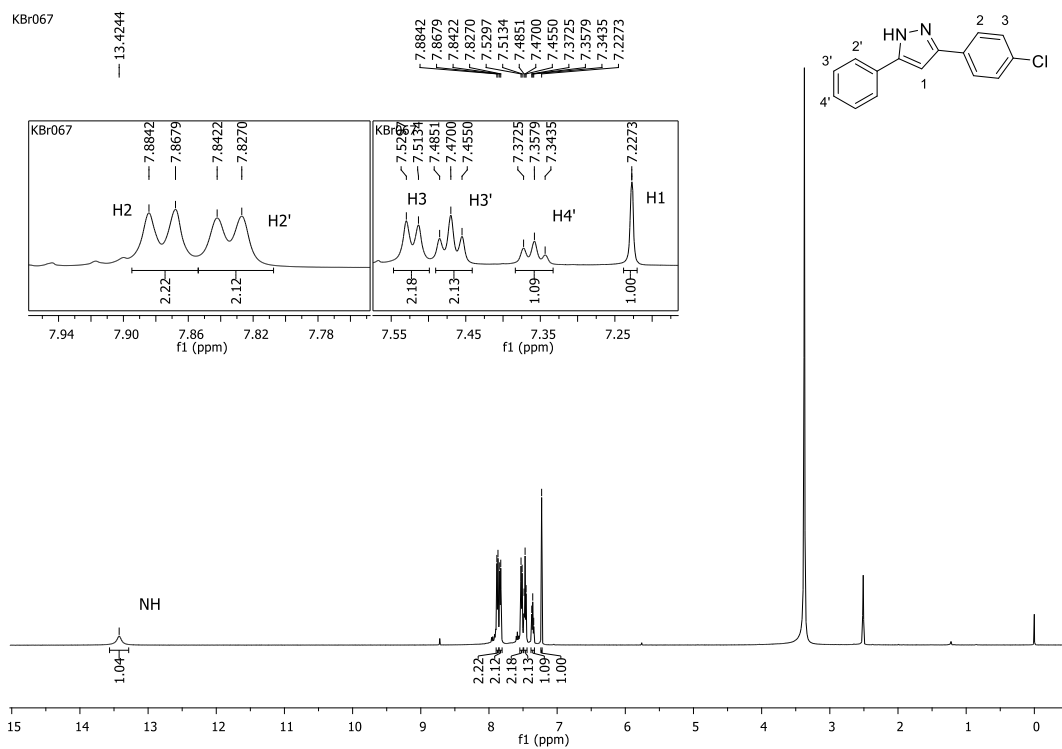
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **50**.

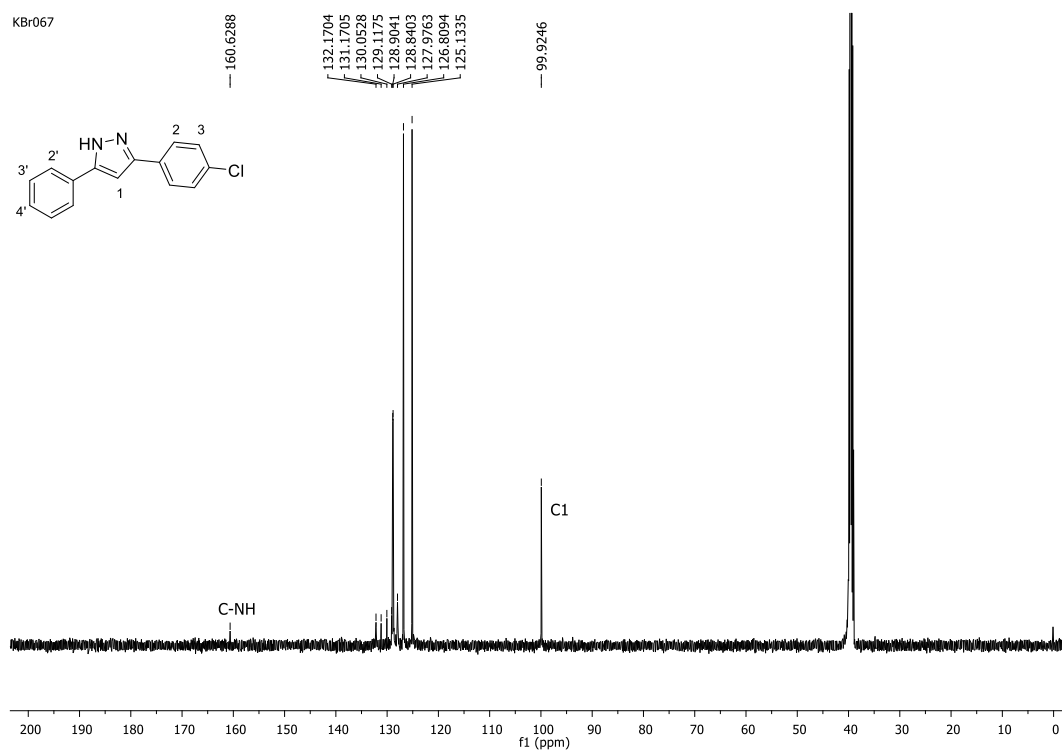
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **50**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

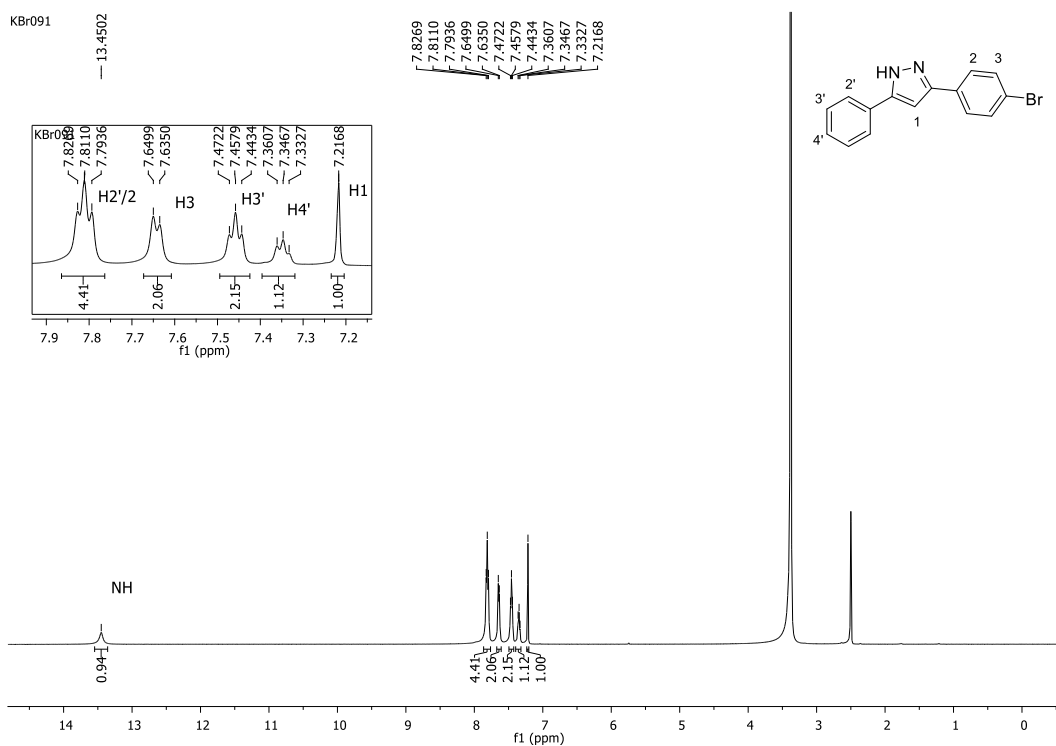
Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **52**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **52**.

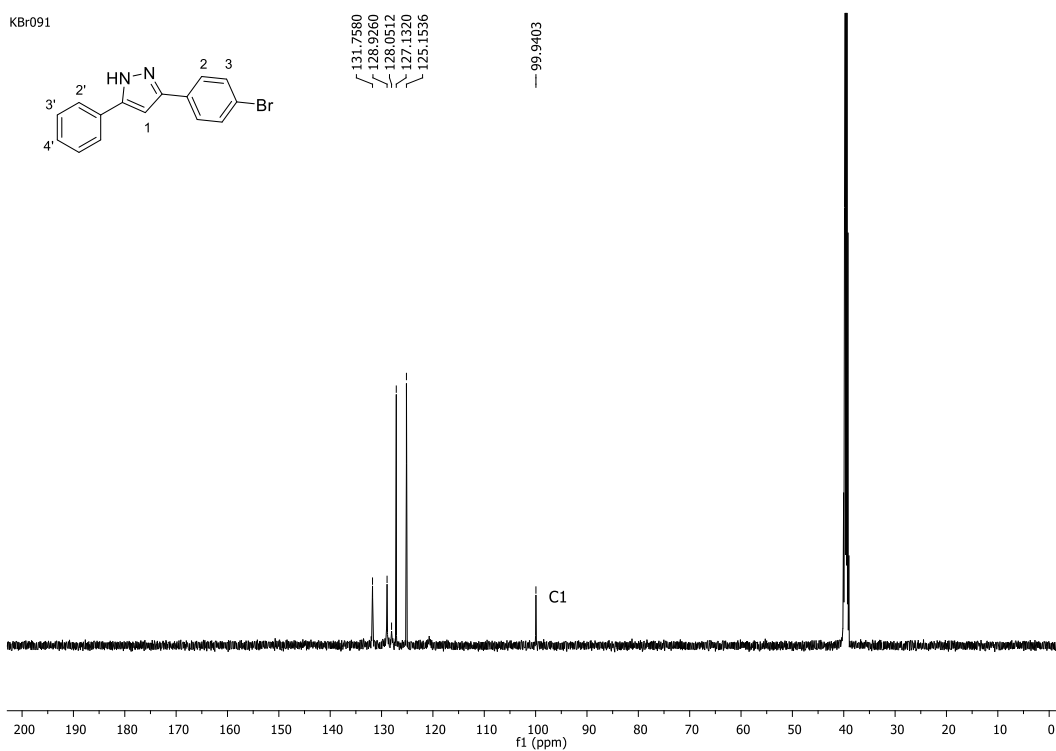
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **53**.

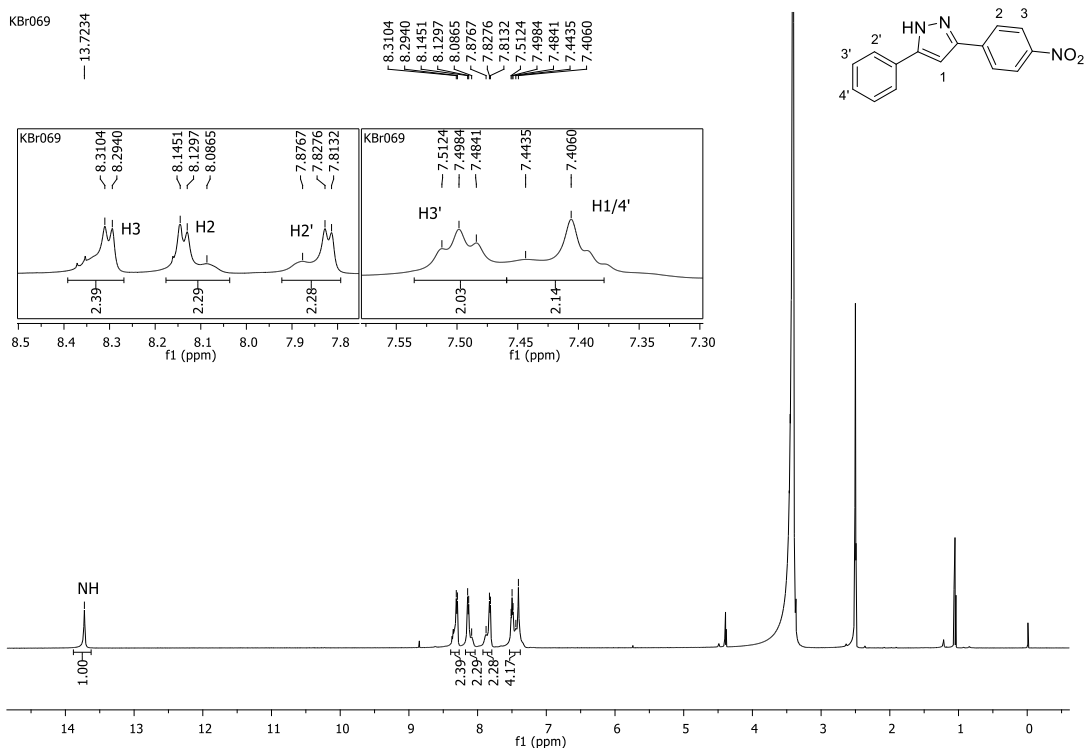


Fonte: Elaborada pela autora (2021).

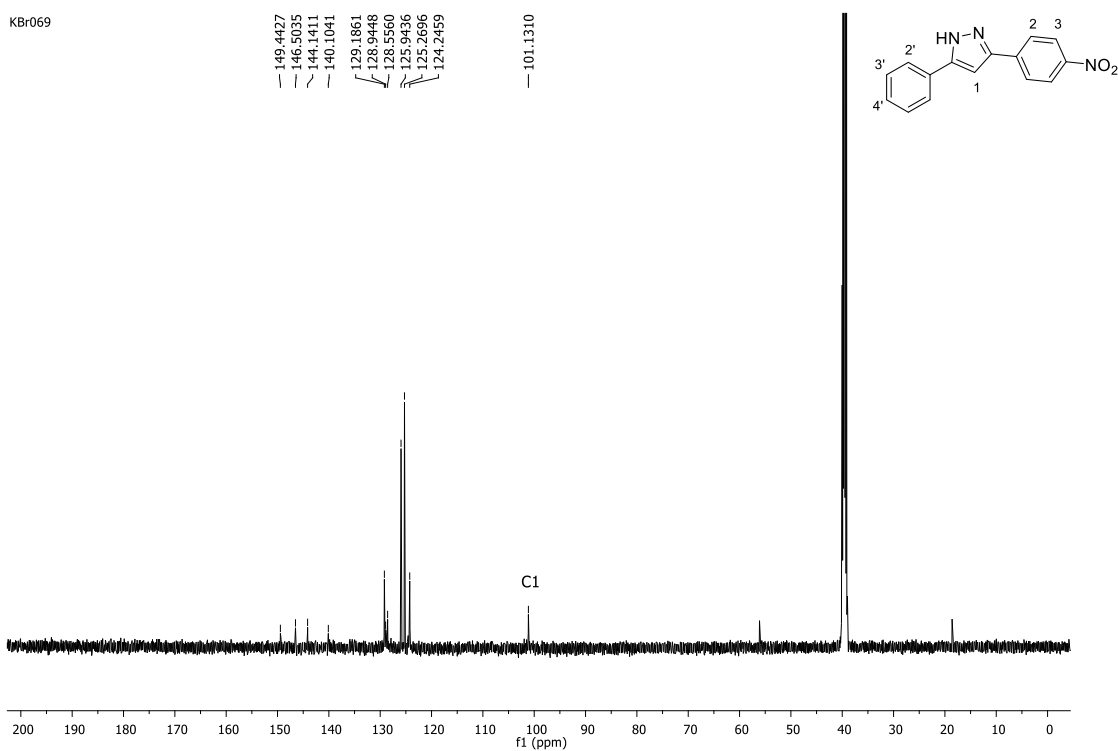
Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **53**.



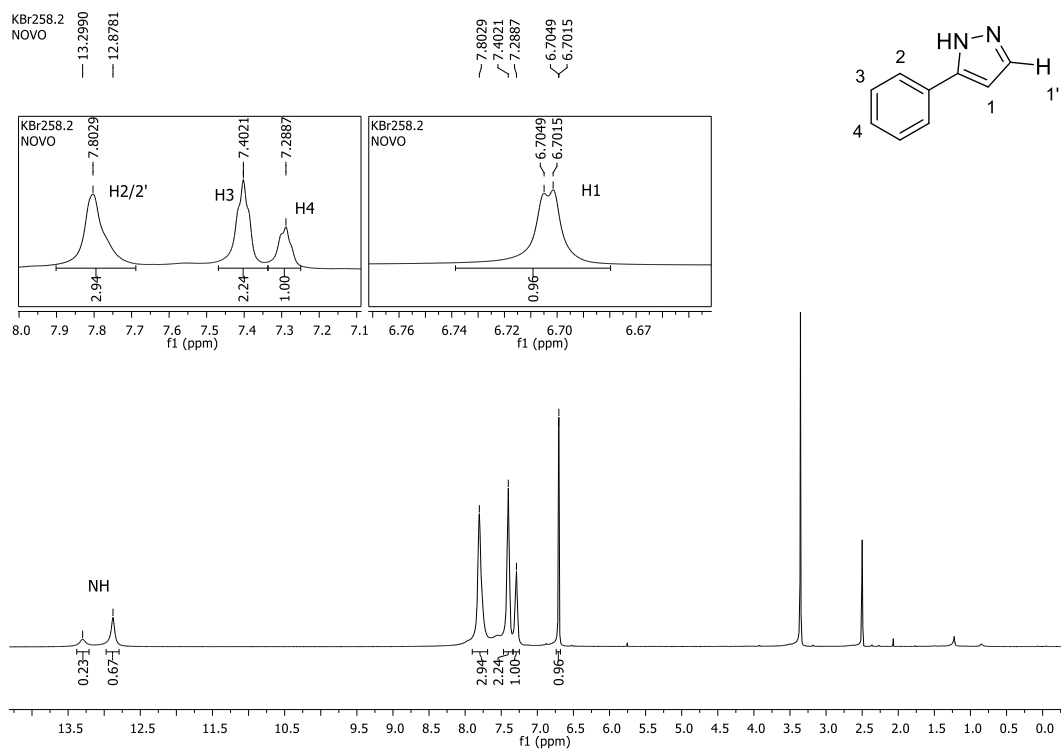
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **55**.

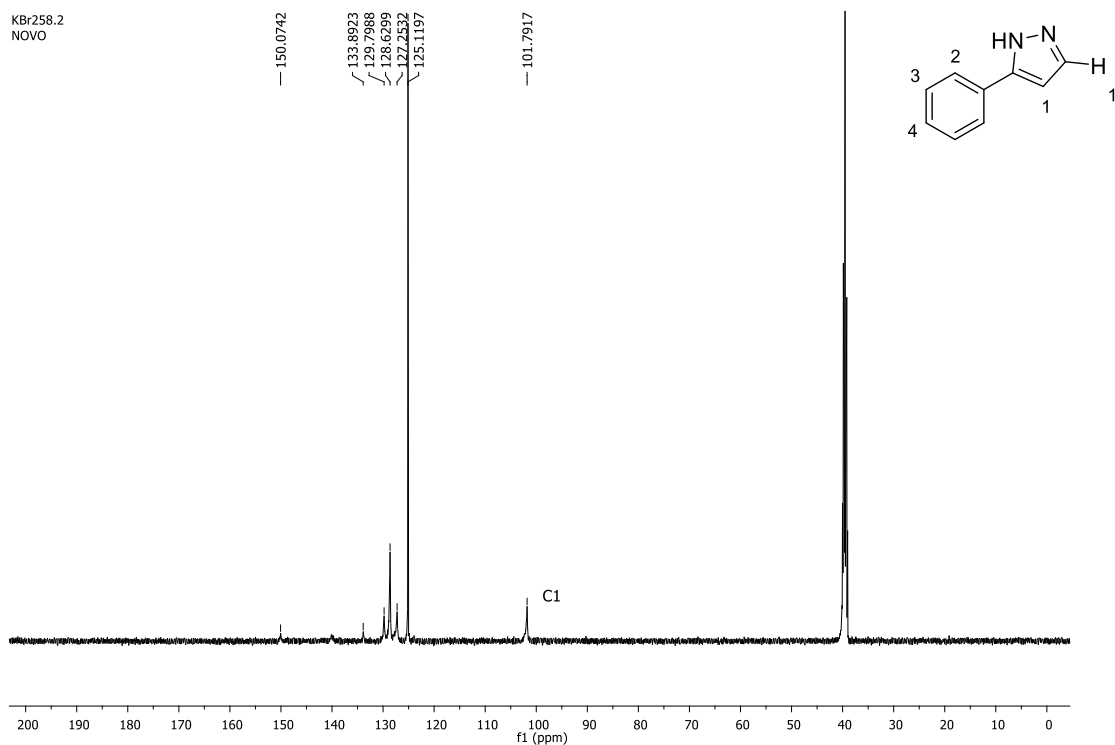
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **55**.

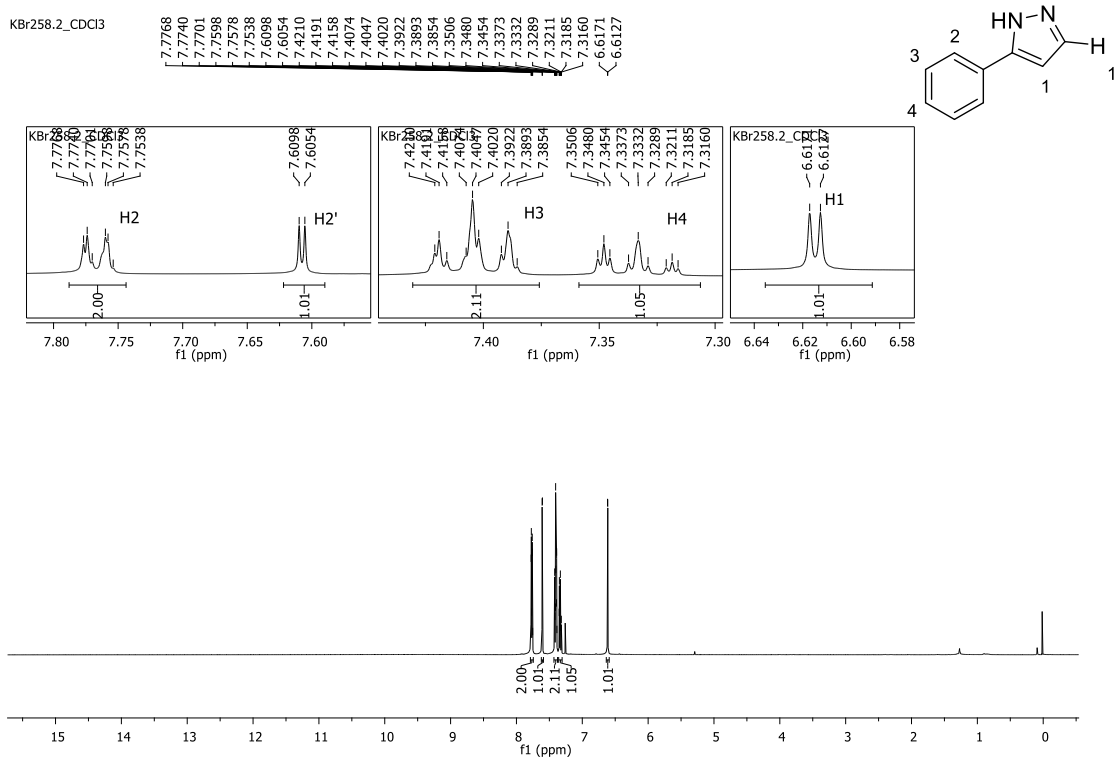
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **84**.

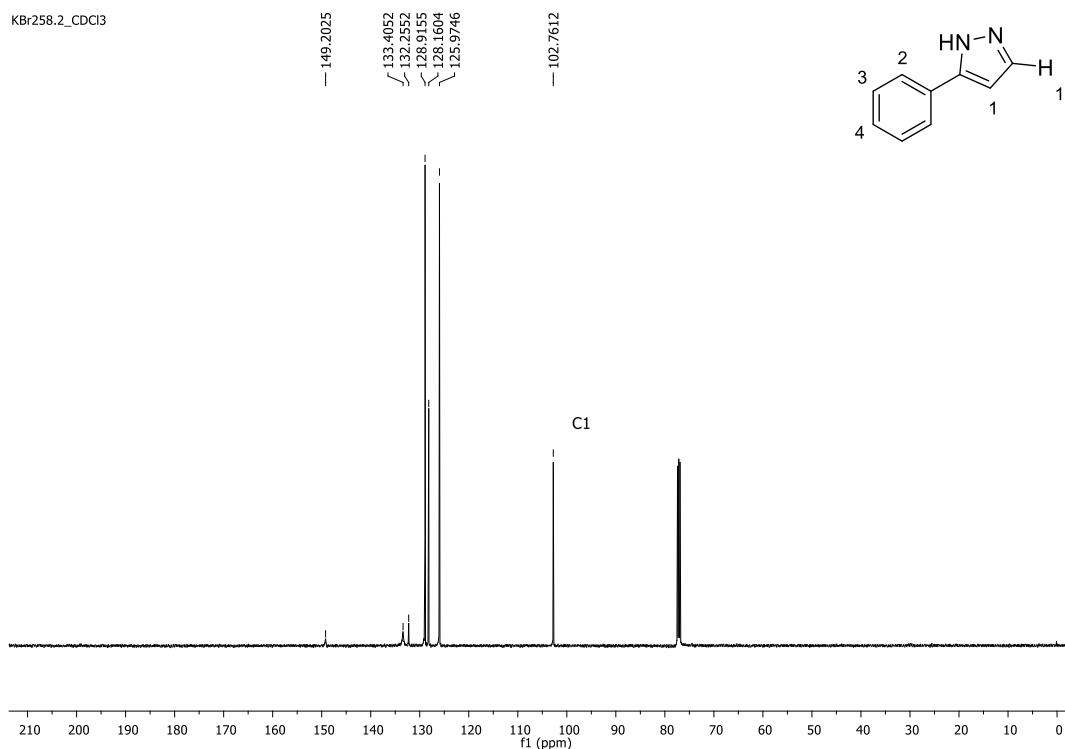
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **84**.

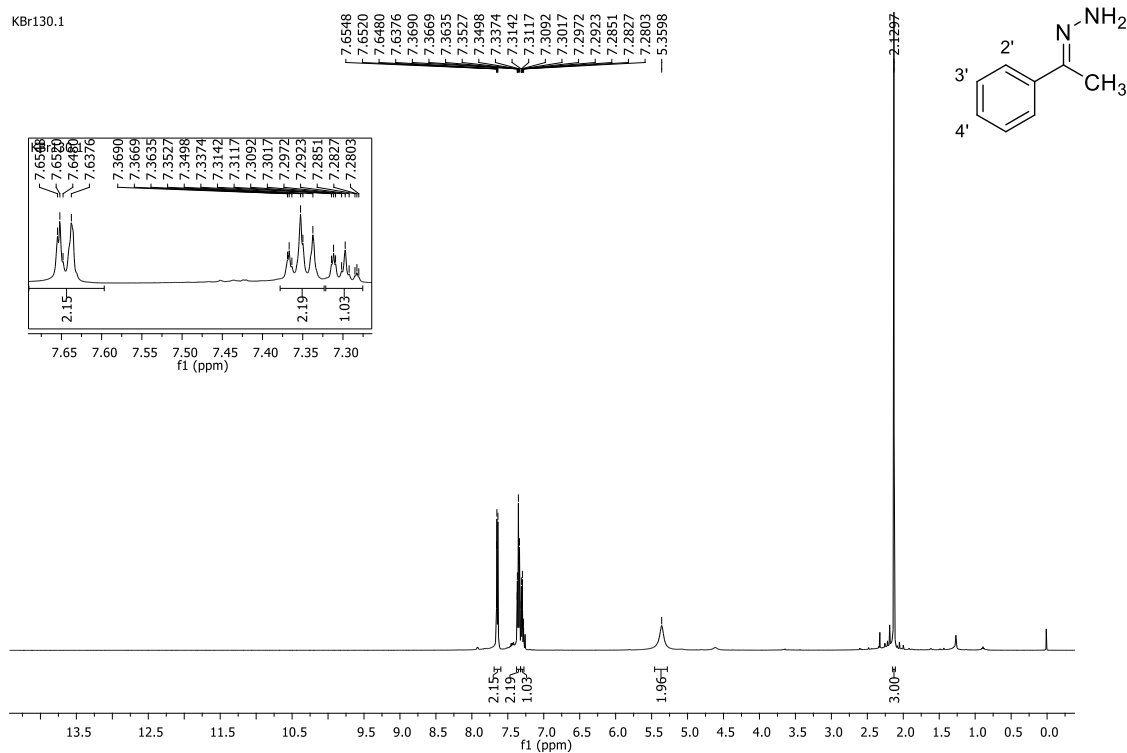
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **84**.

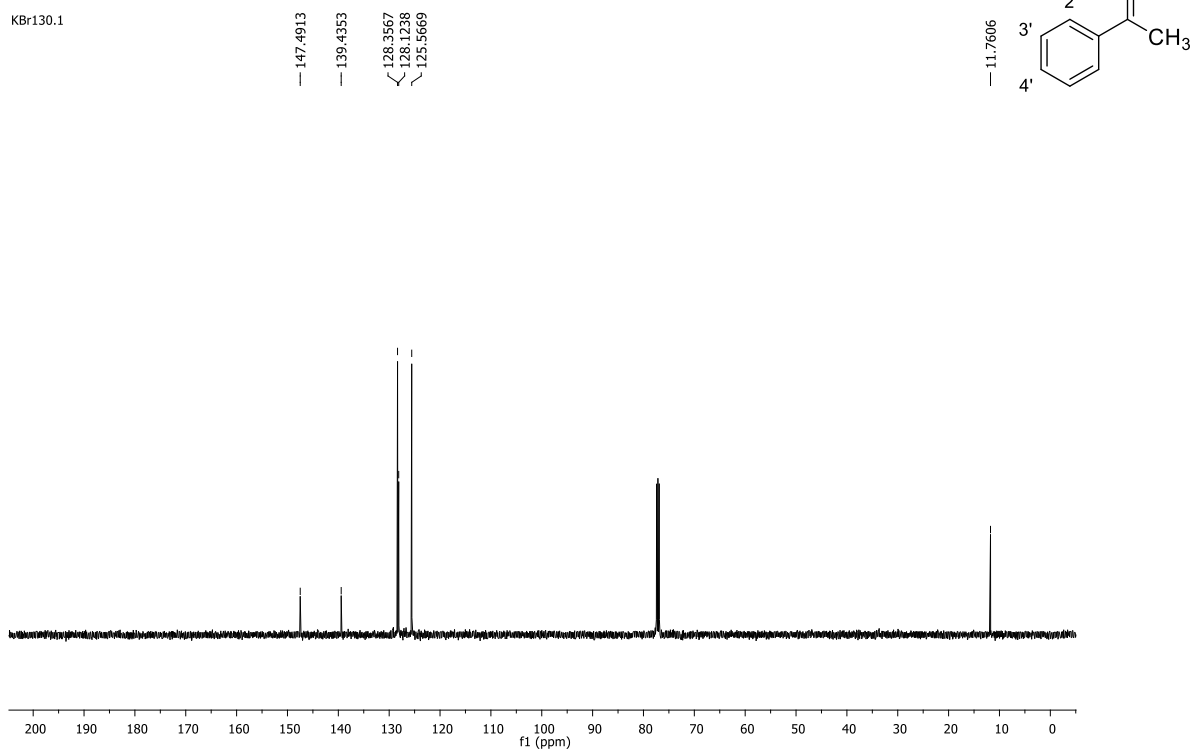
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **84**.

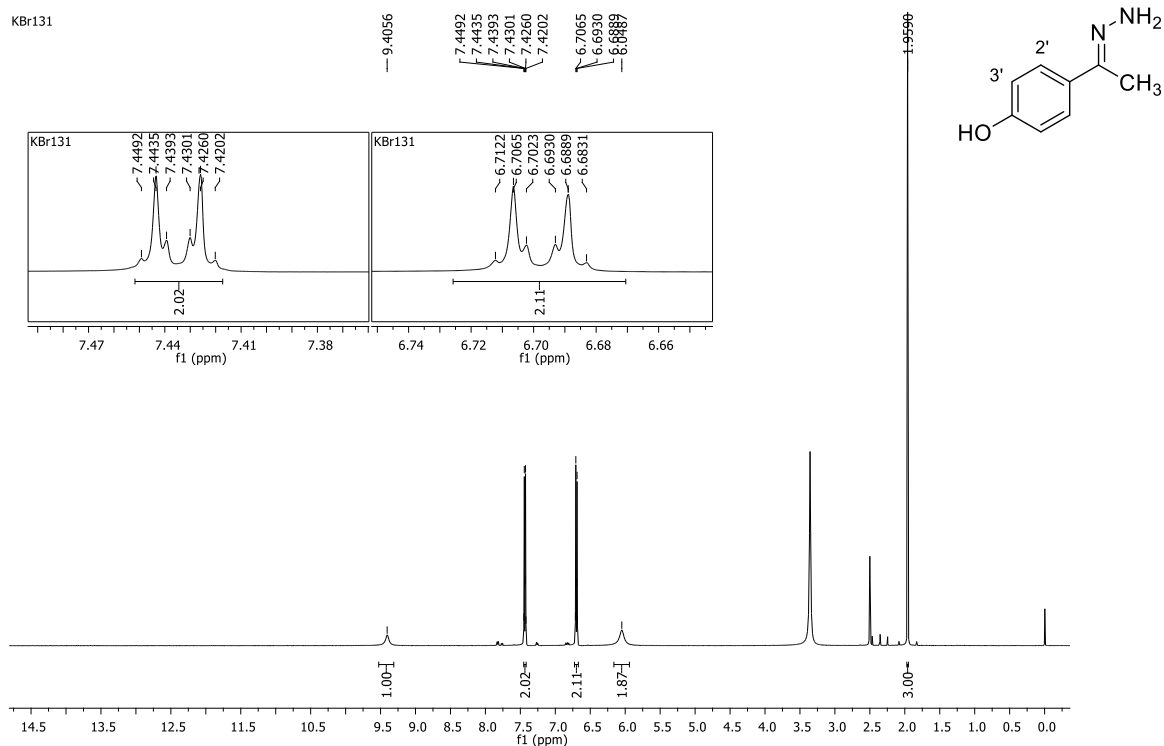
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **85**.

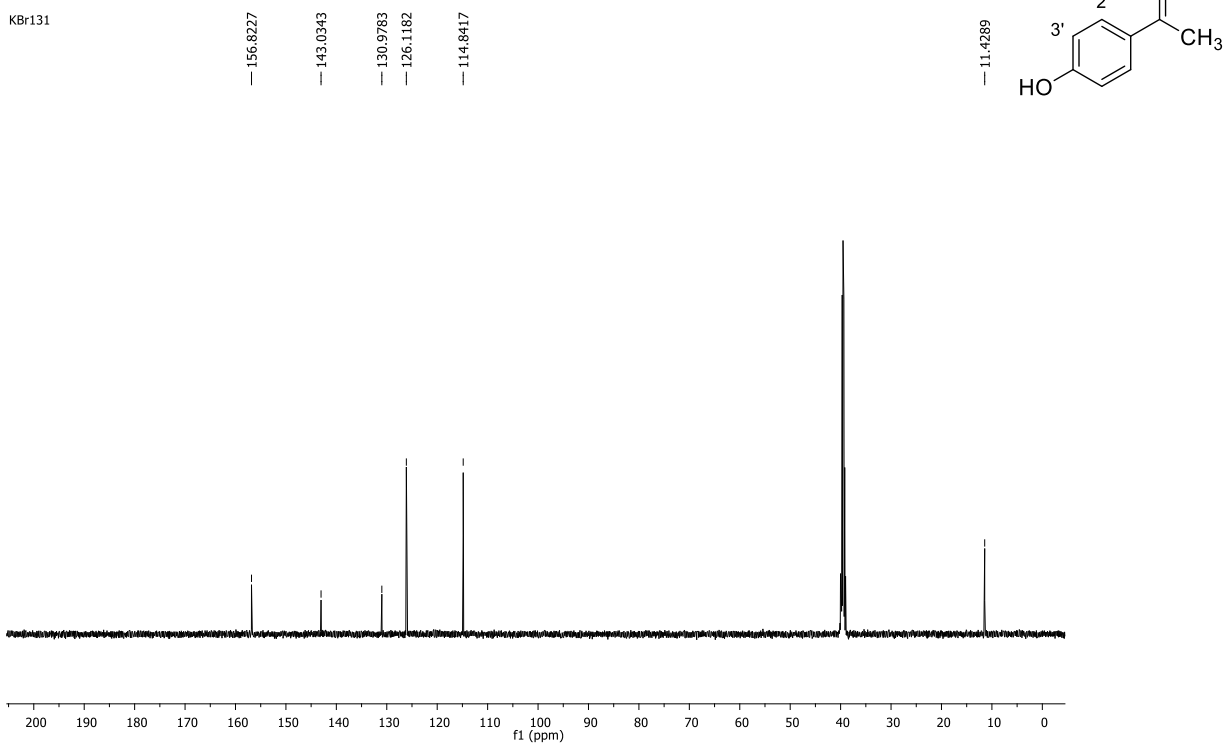
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **85**.

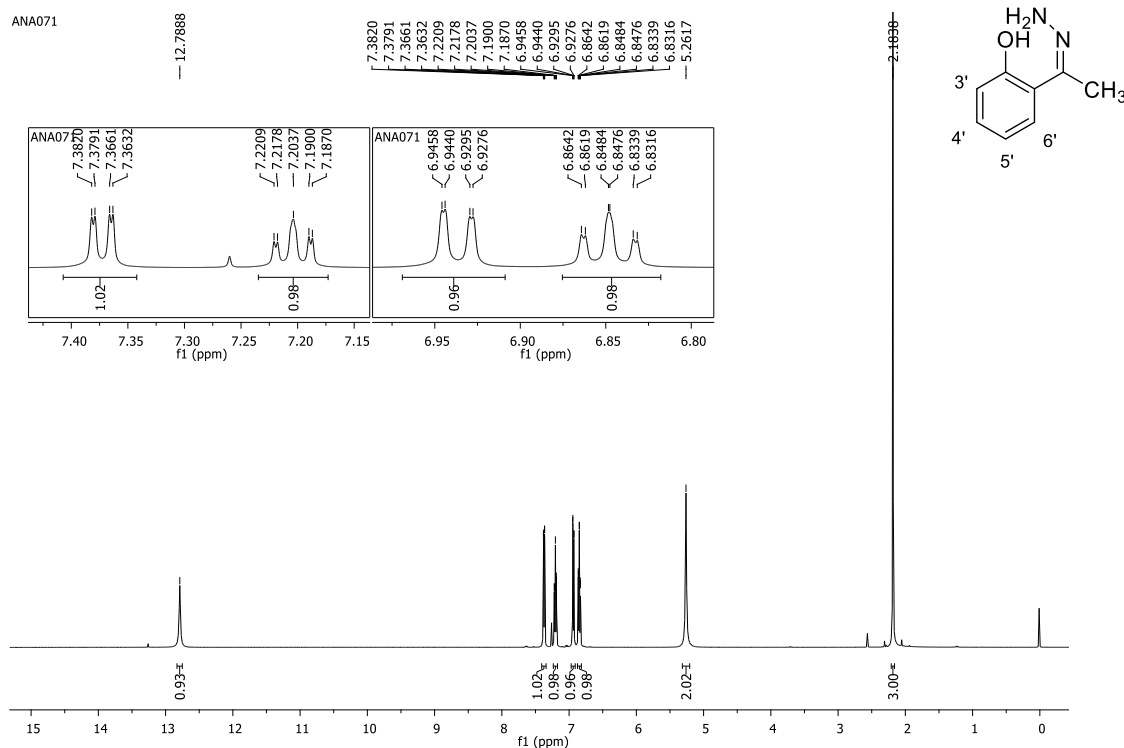
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 ; 500 MHz) do composto **86**.

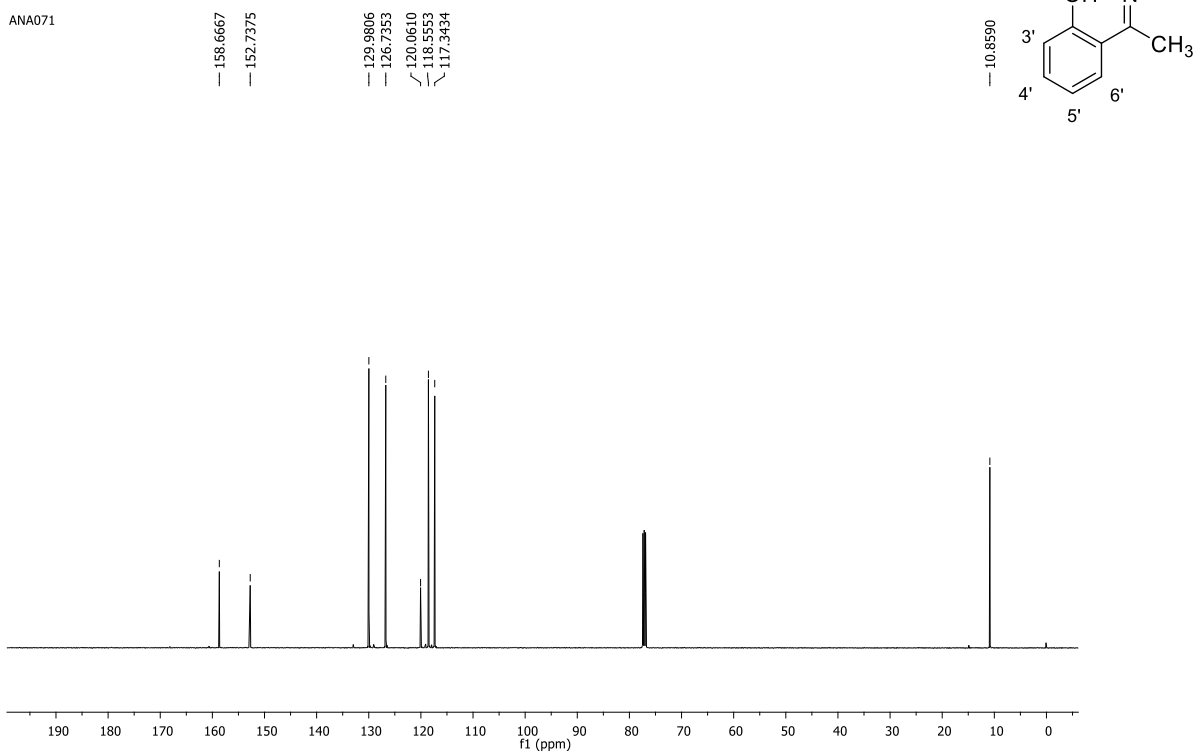
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 125 MHz) do composto **86**.

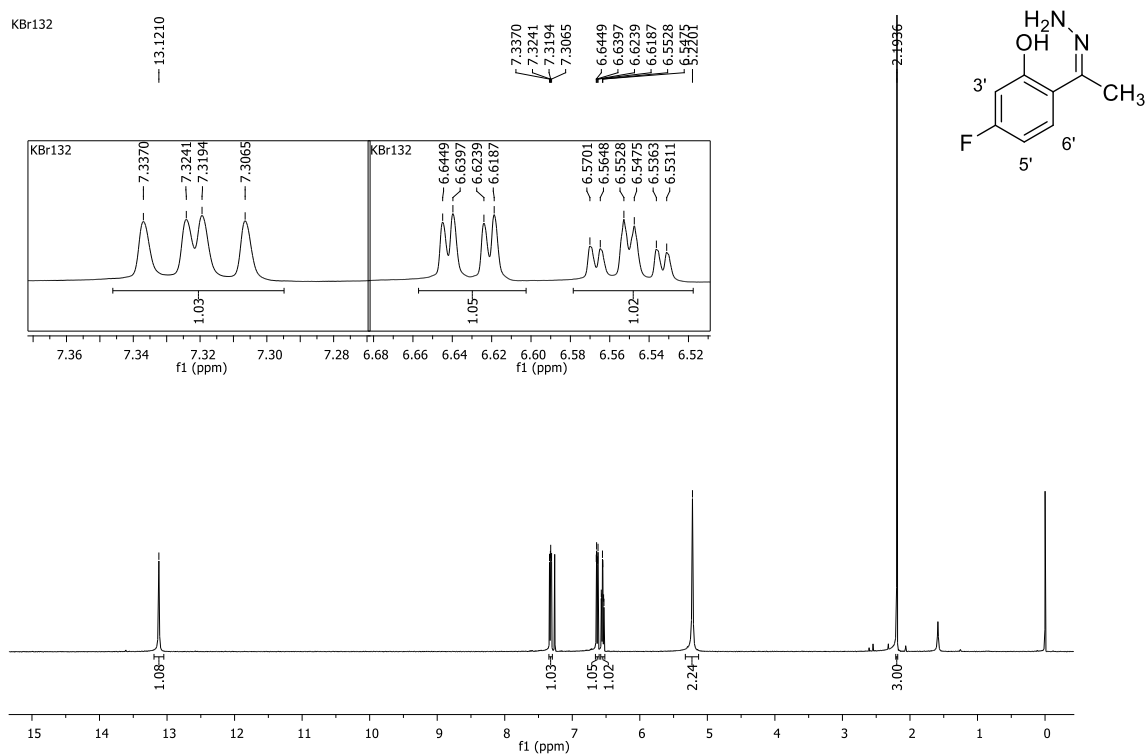
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **87**.

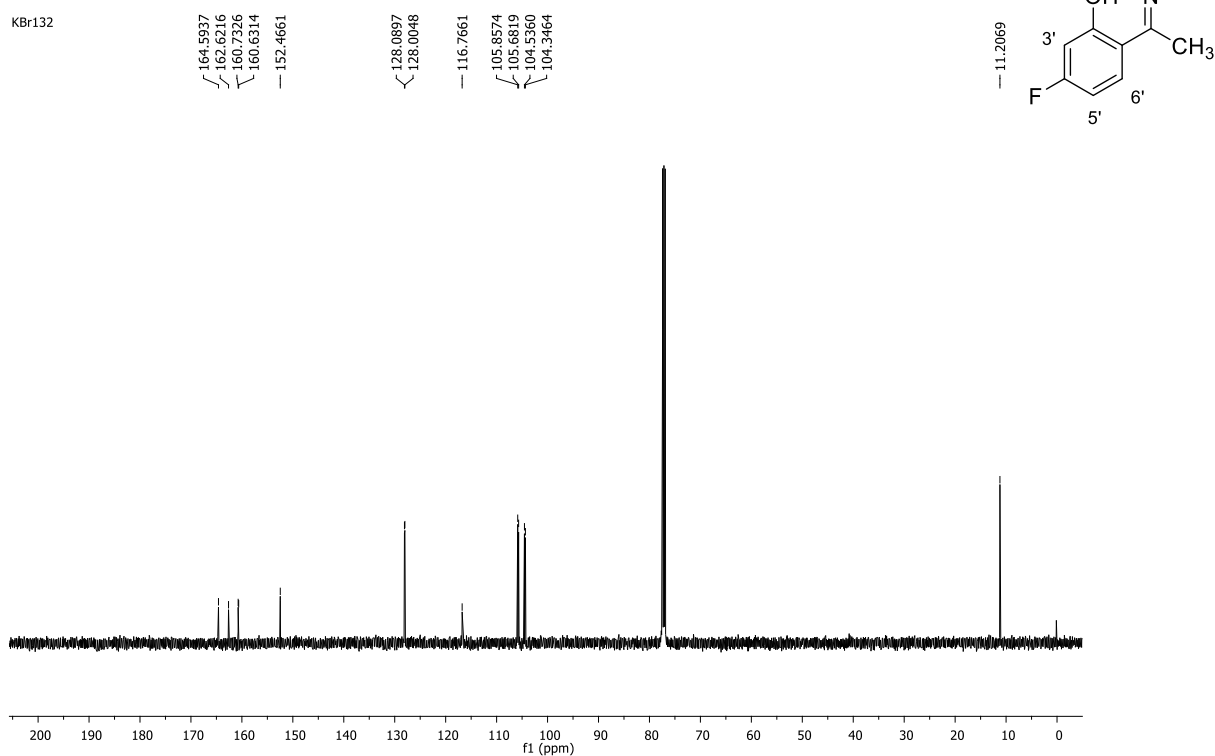
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **87**.

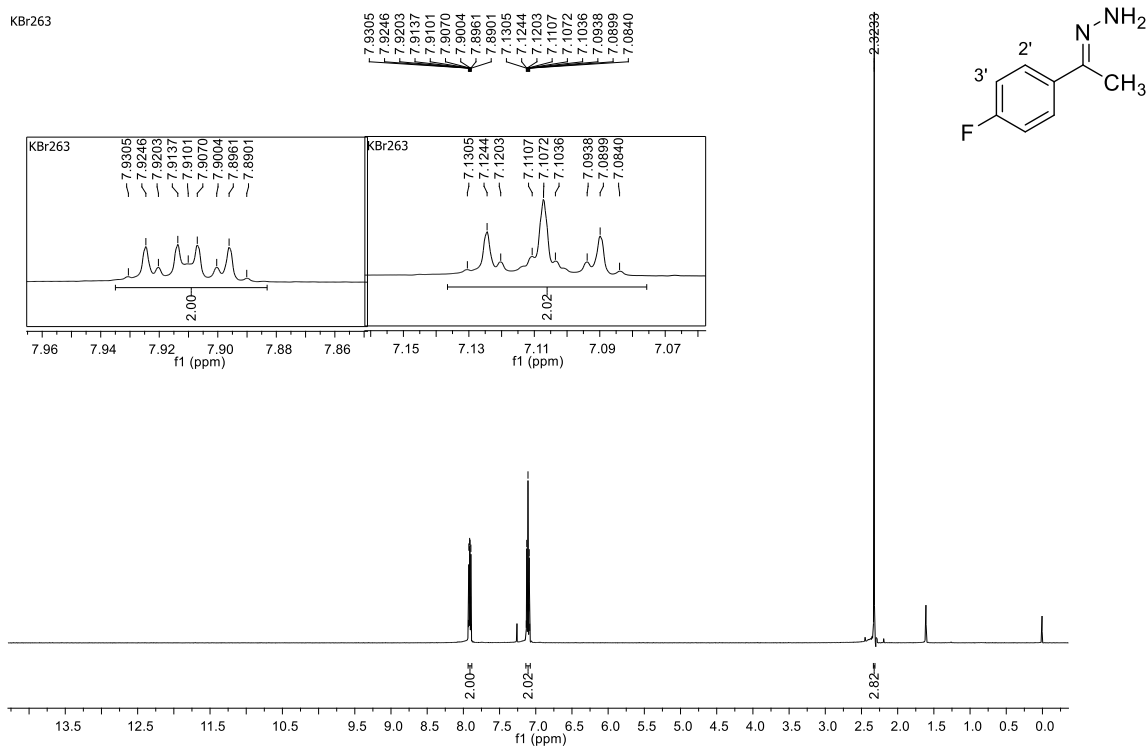
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **88**.

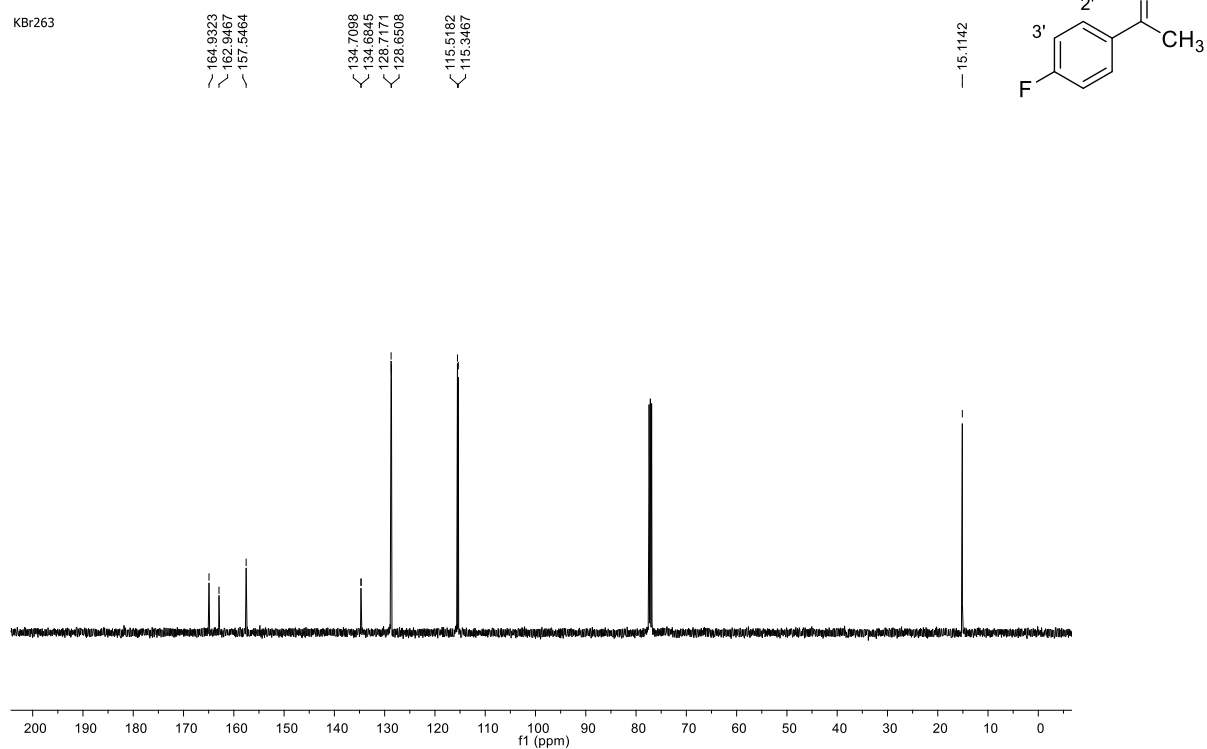
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **88**.

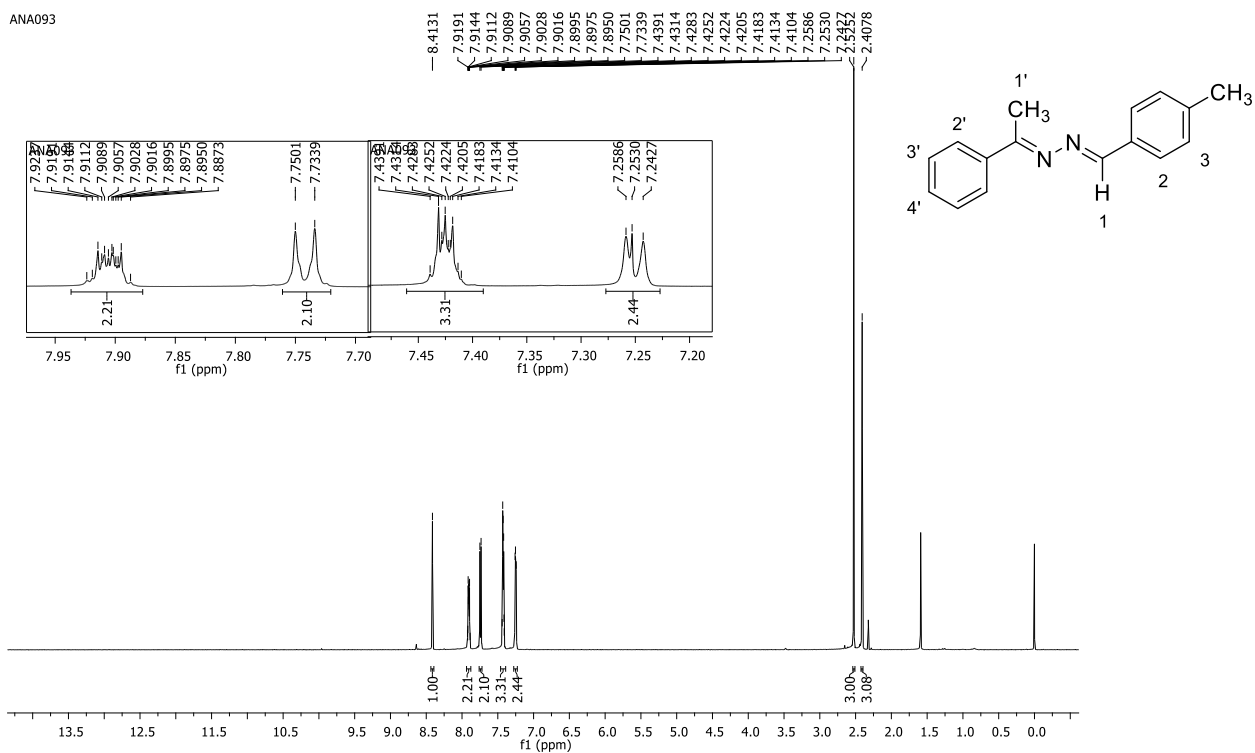
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **89**.

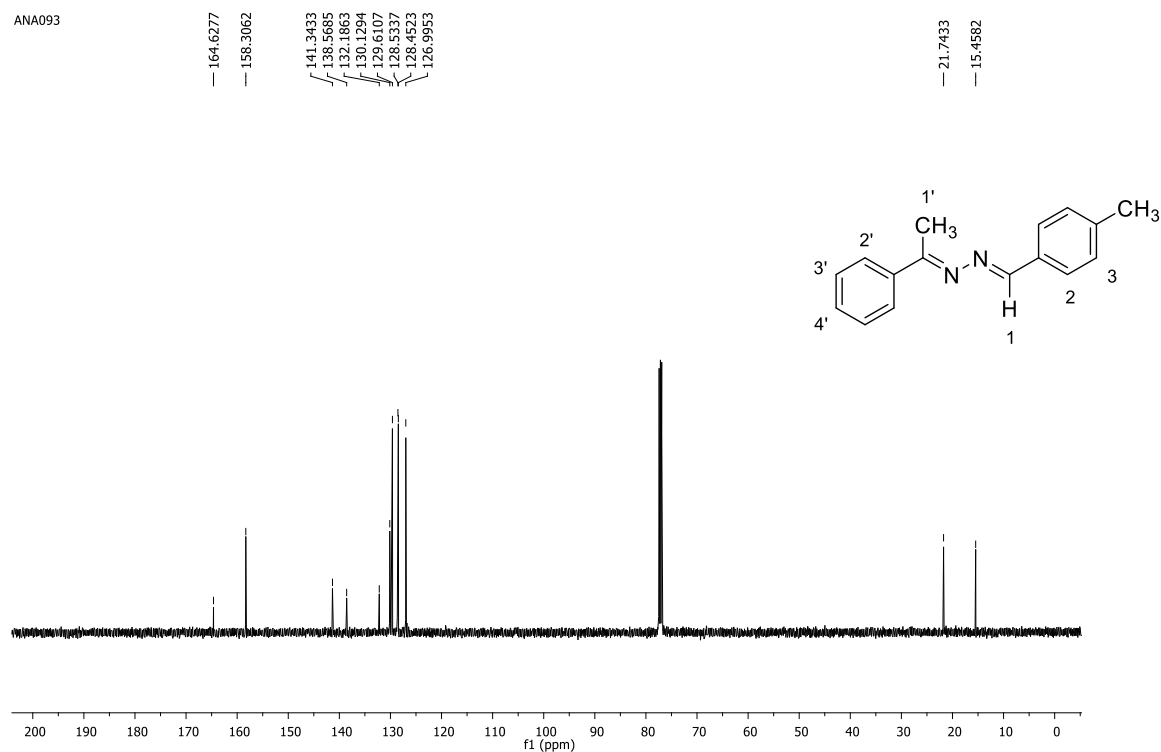
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **89**.

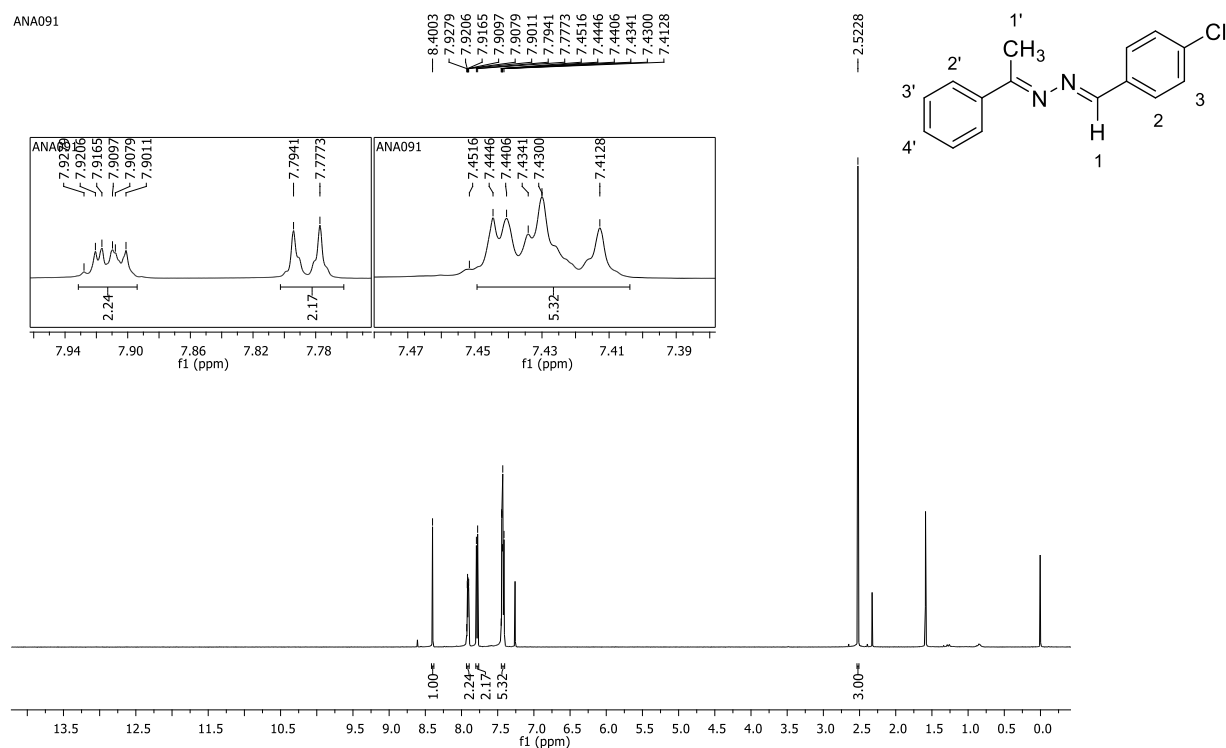
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **91**.

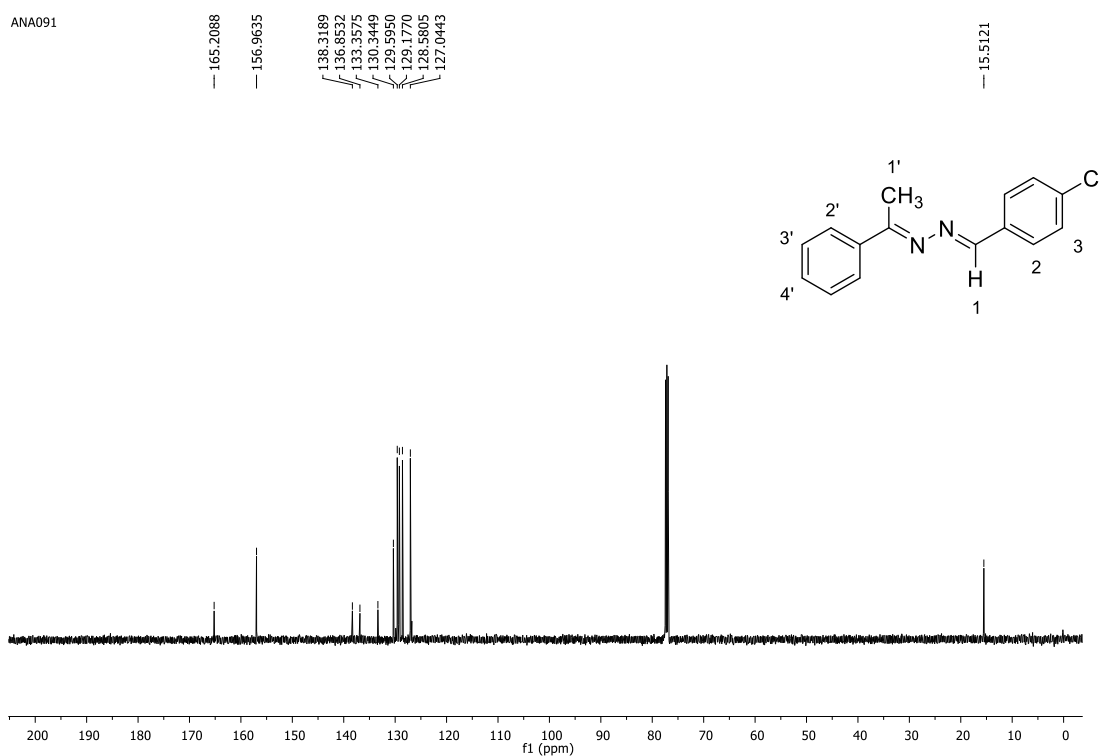
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **91**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **93**.

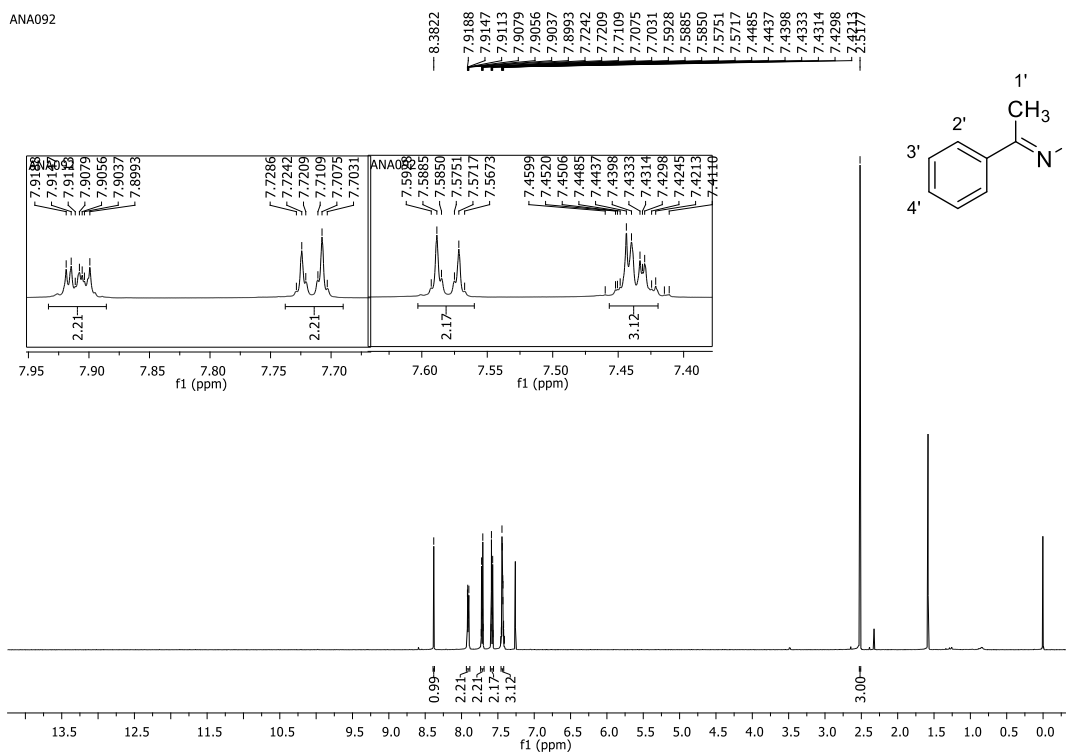
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **93**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **94**.

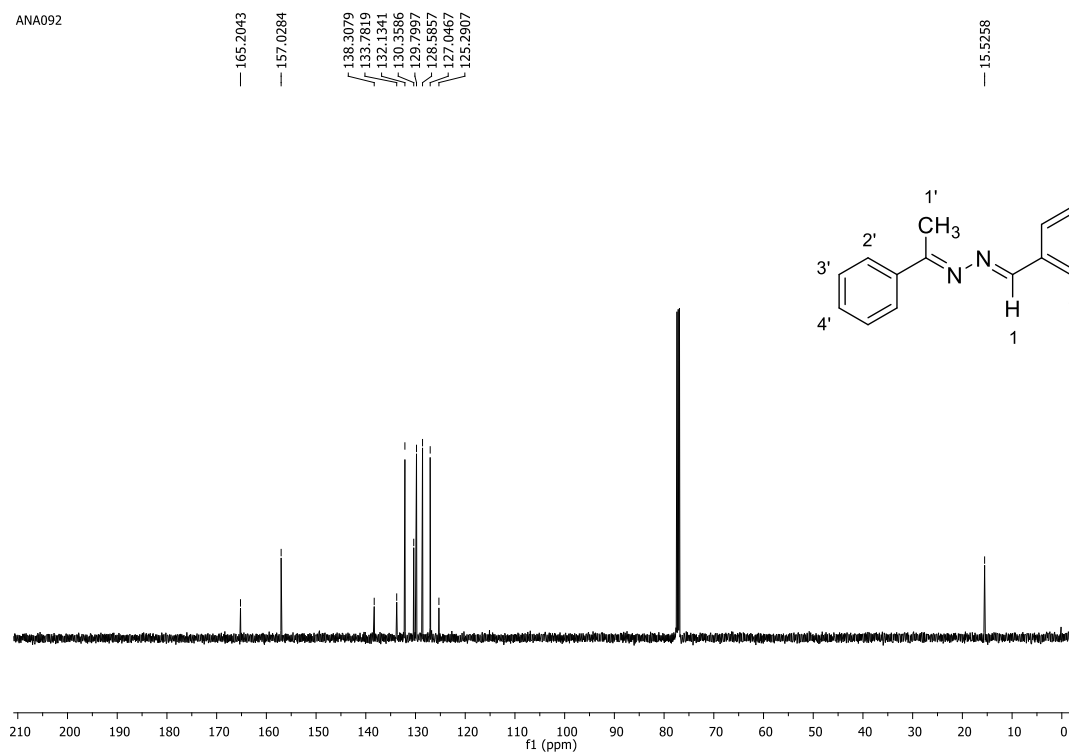
ANA092



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **94**.

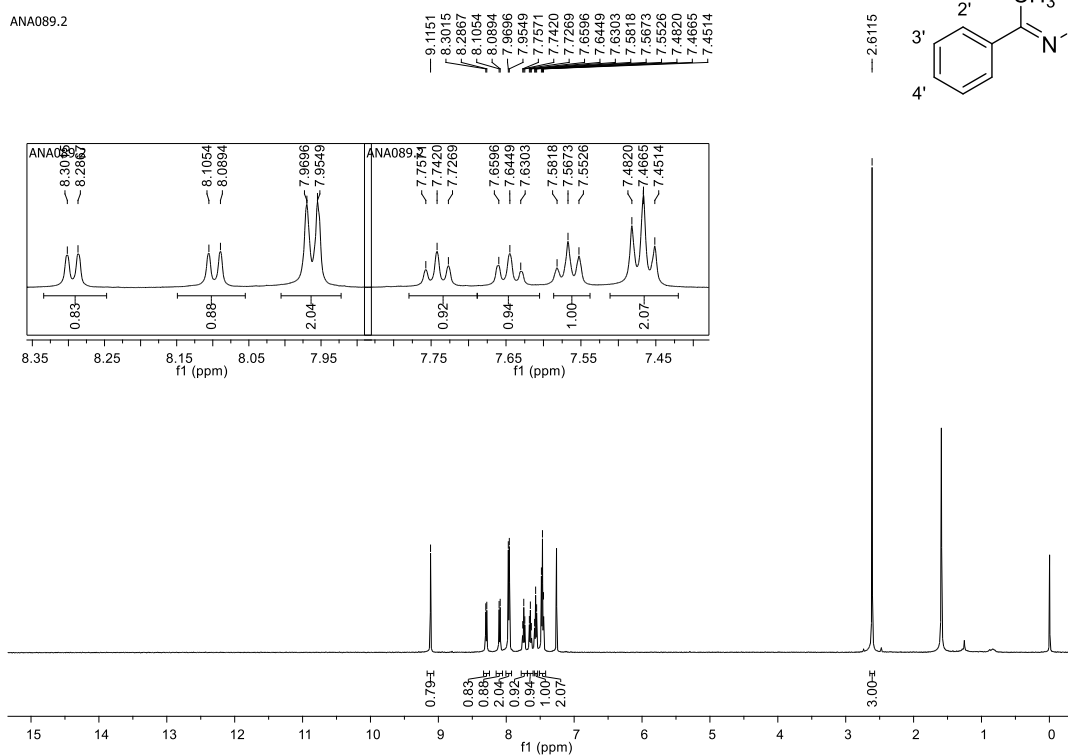
ANA092



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **95**.

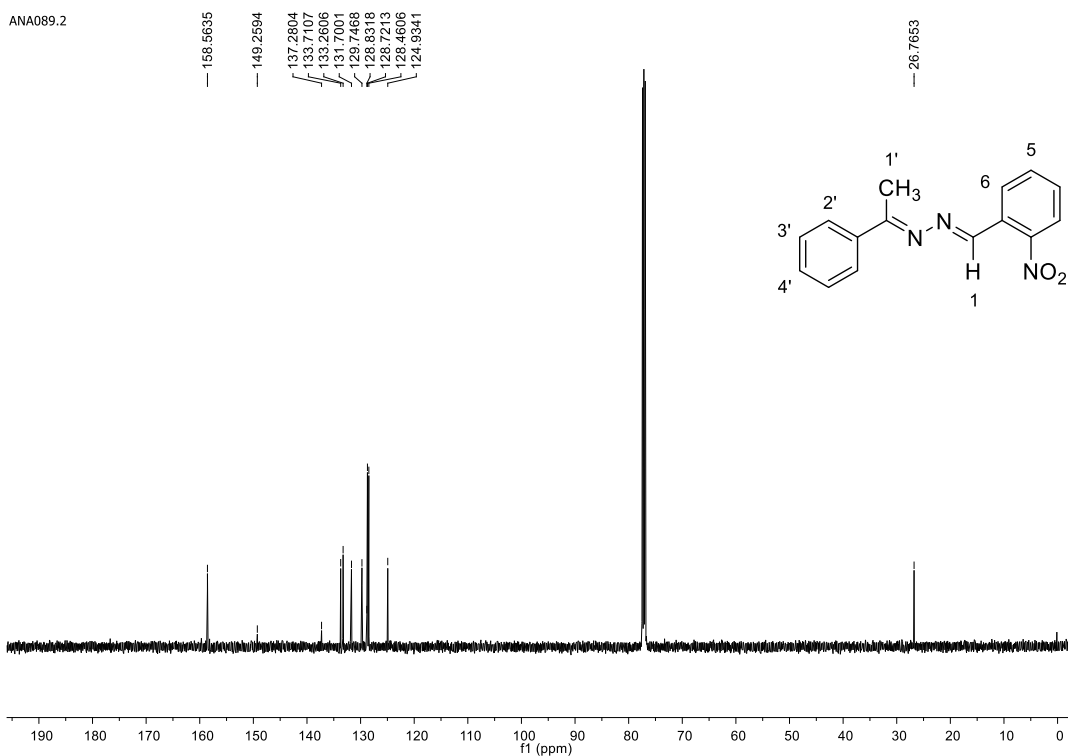
ANA089.2



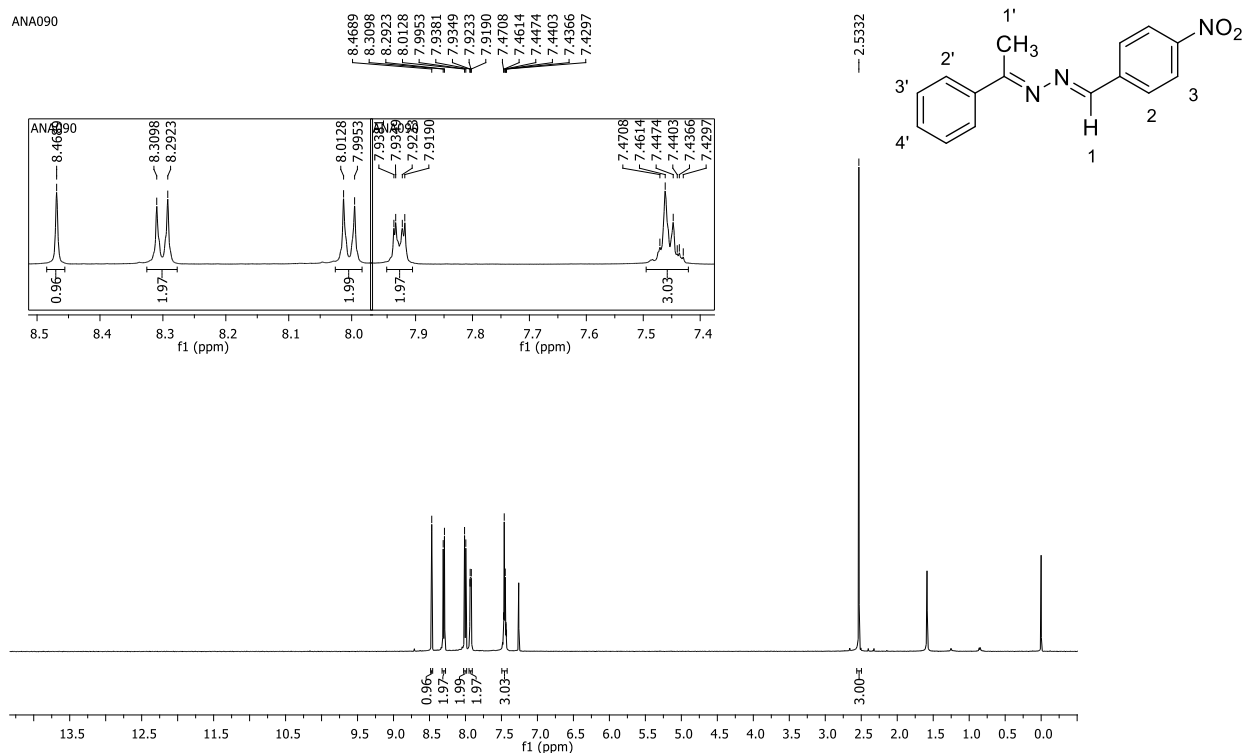
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **95**.

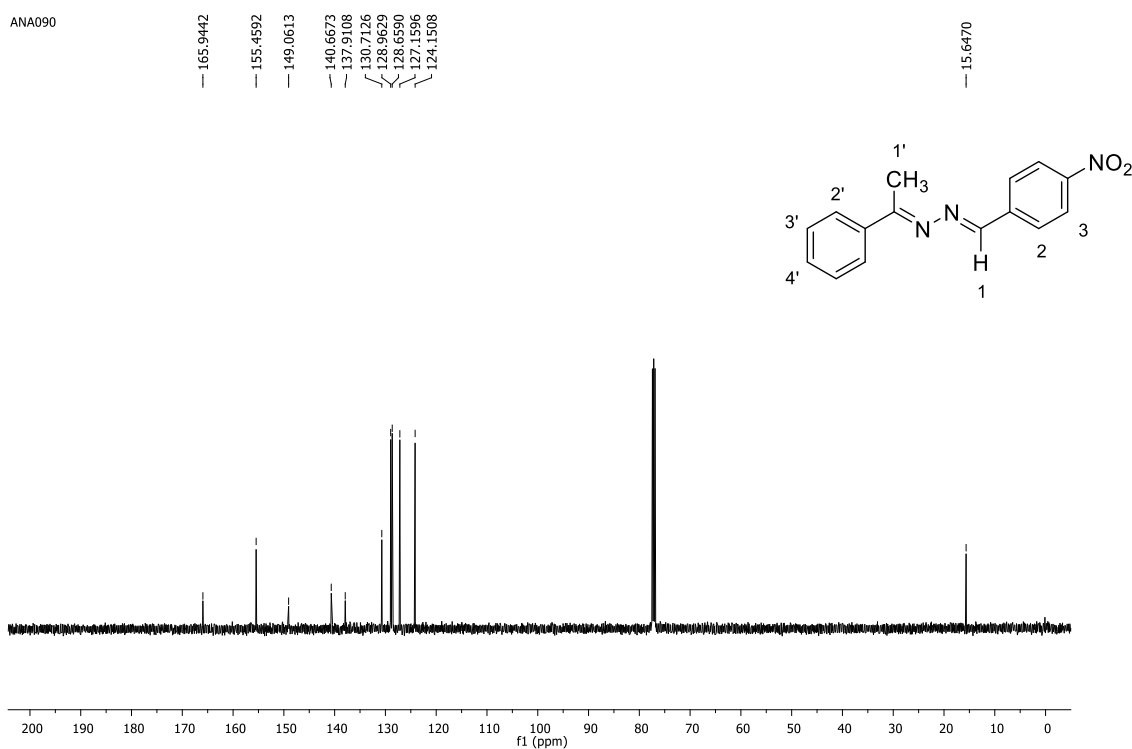
ANA089.2



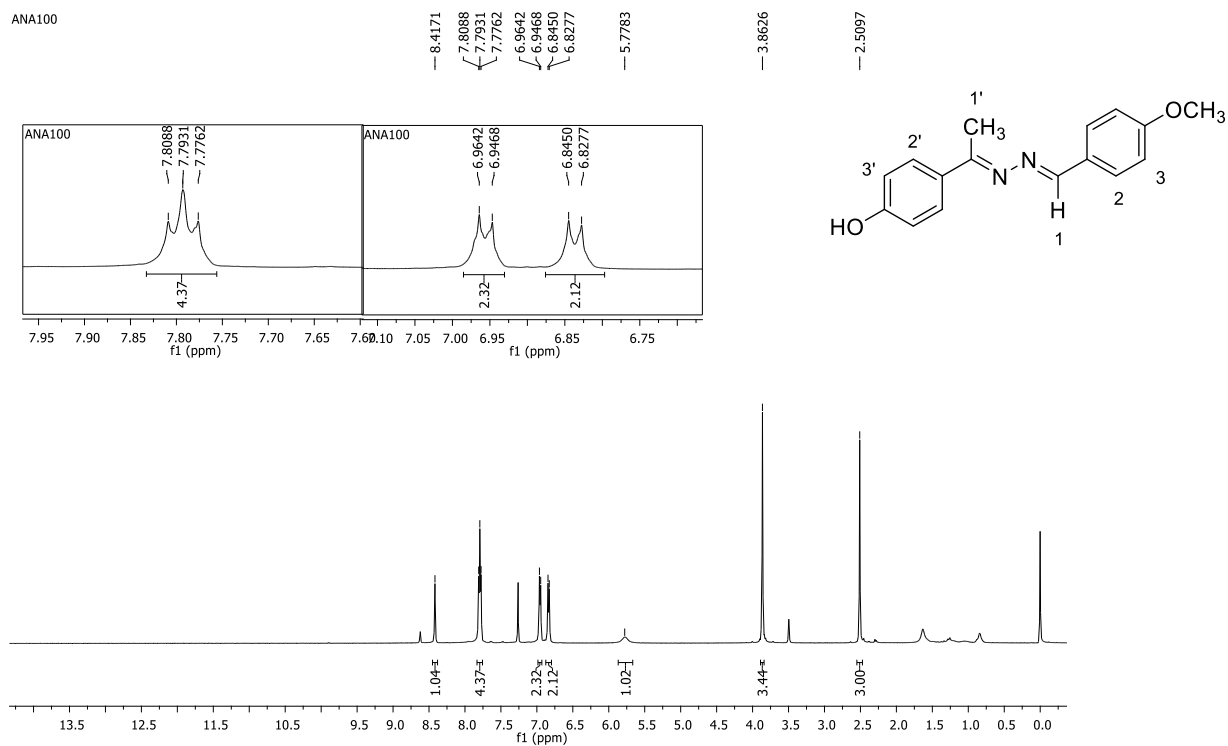
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **96**.

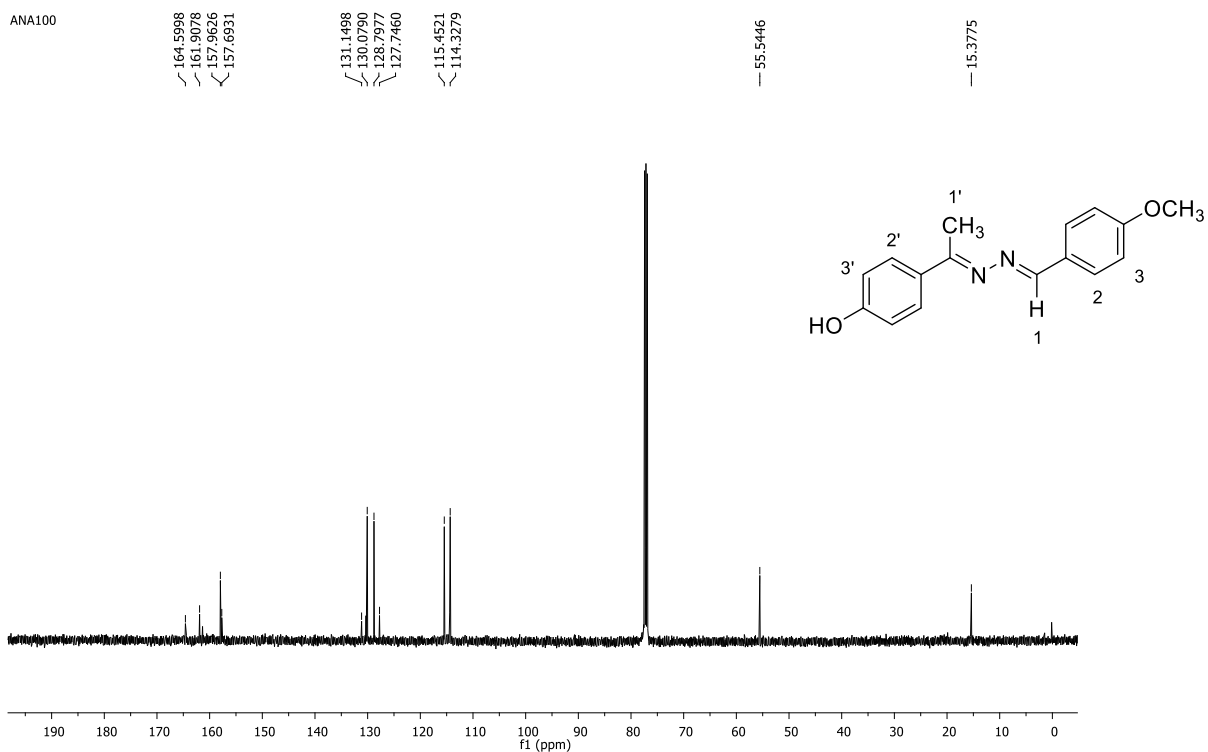
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **96**.

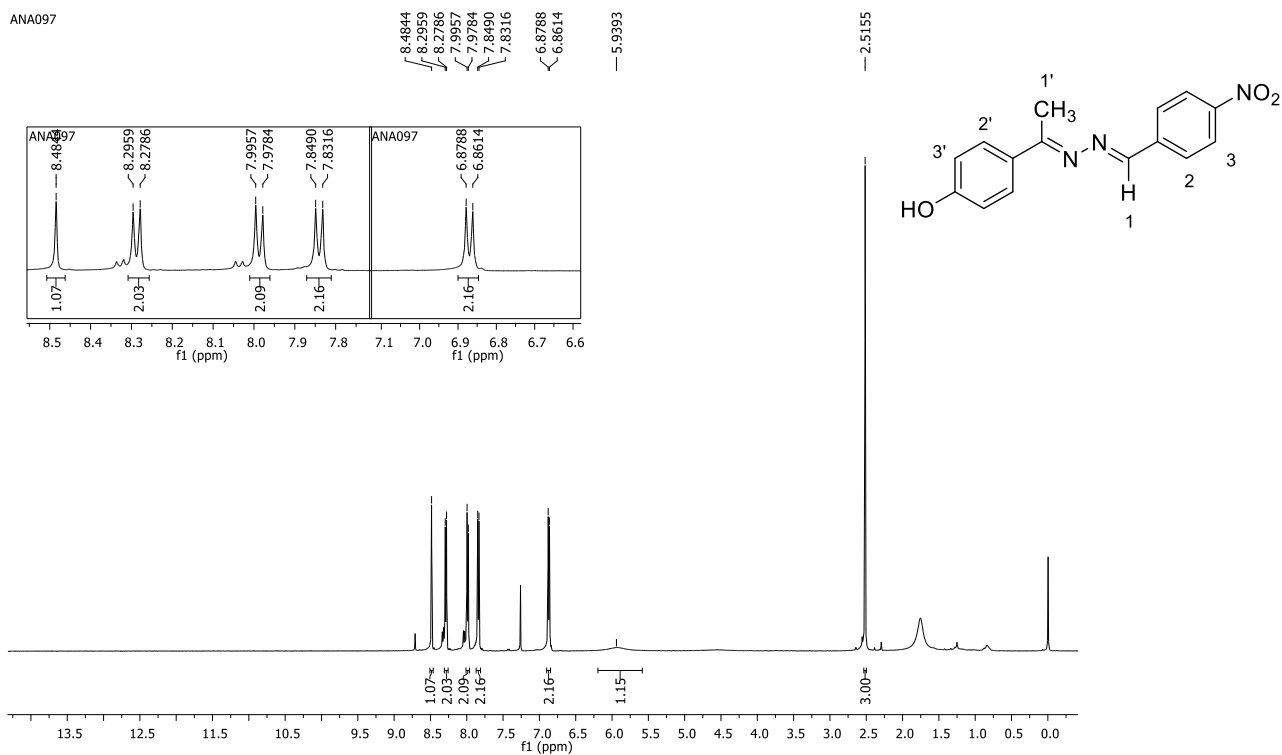
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **97**.

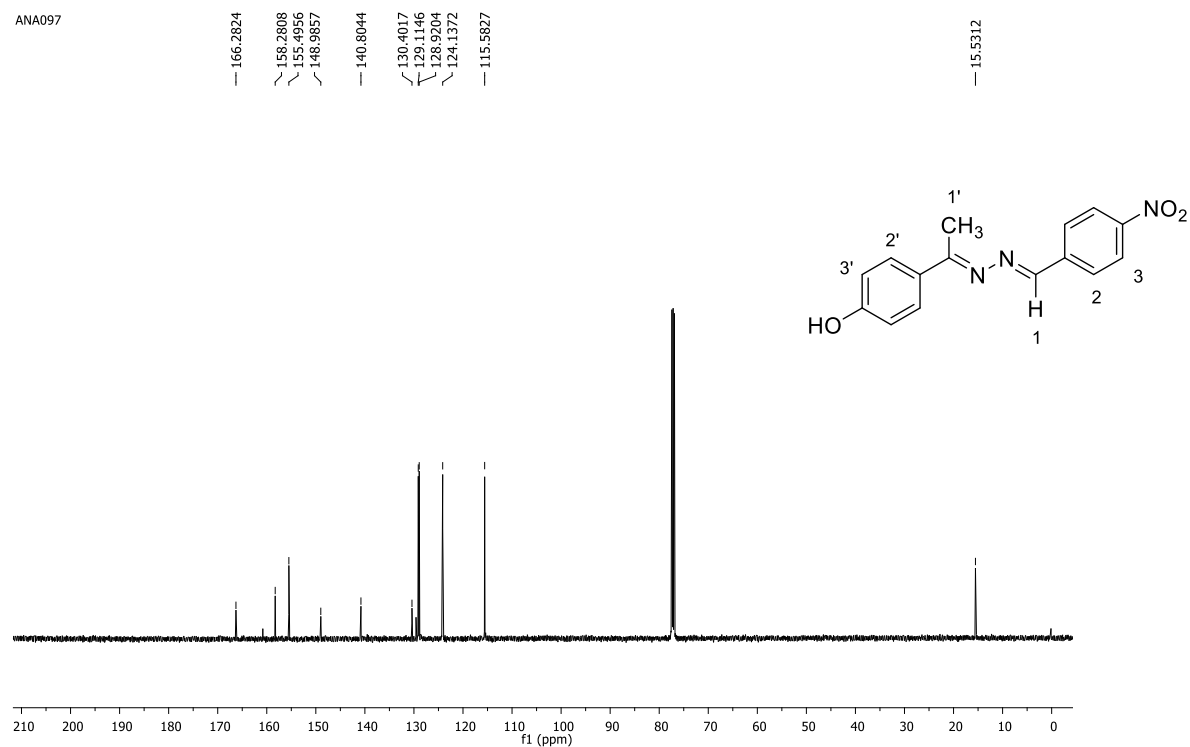
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **97**.

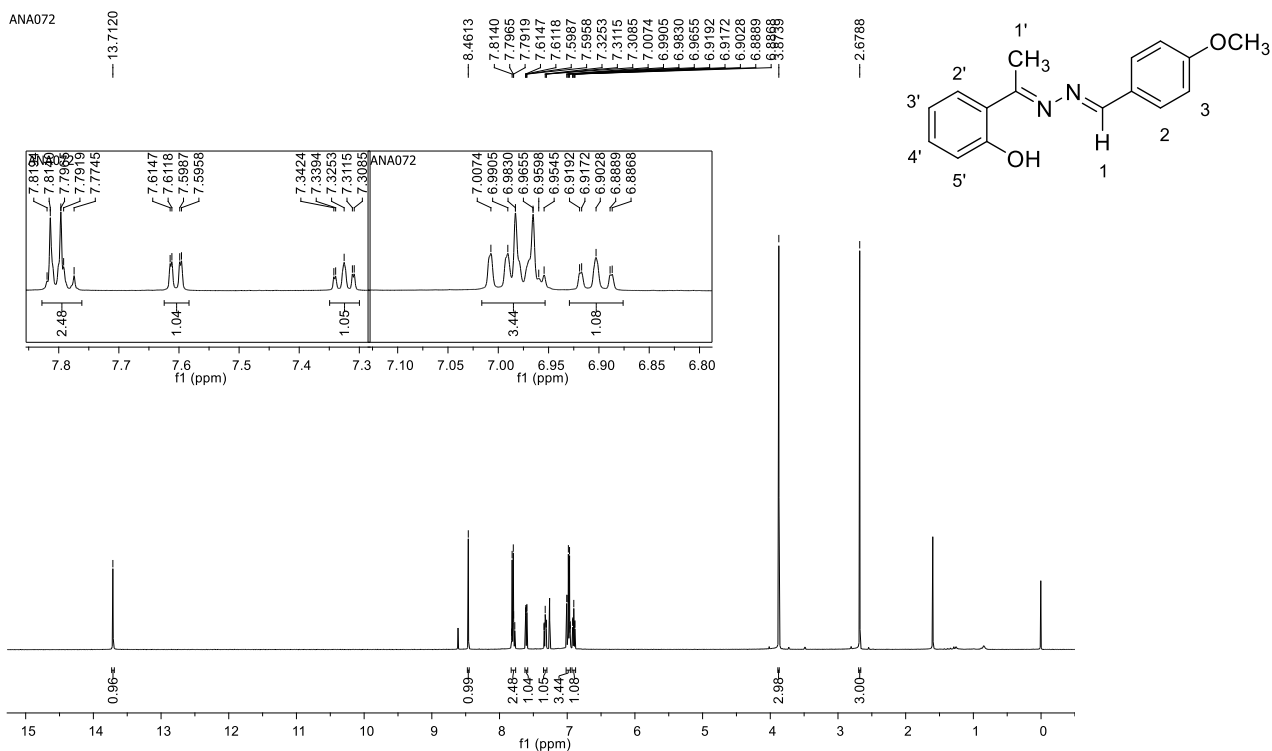
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **103**.

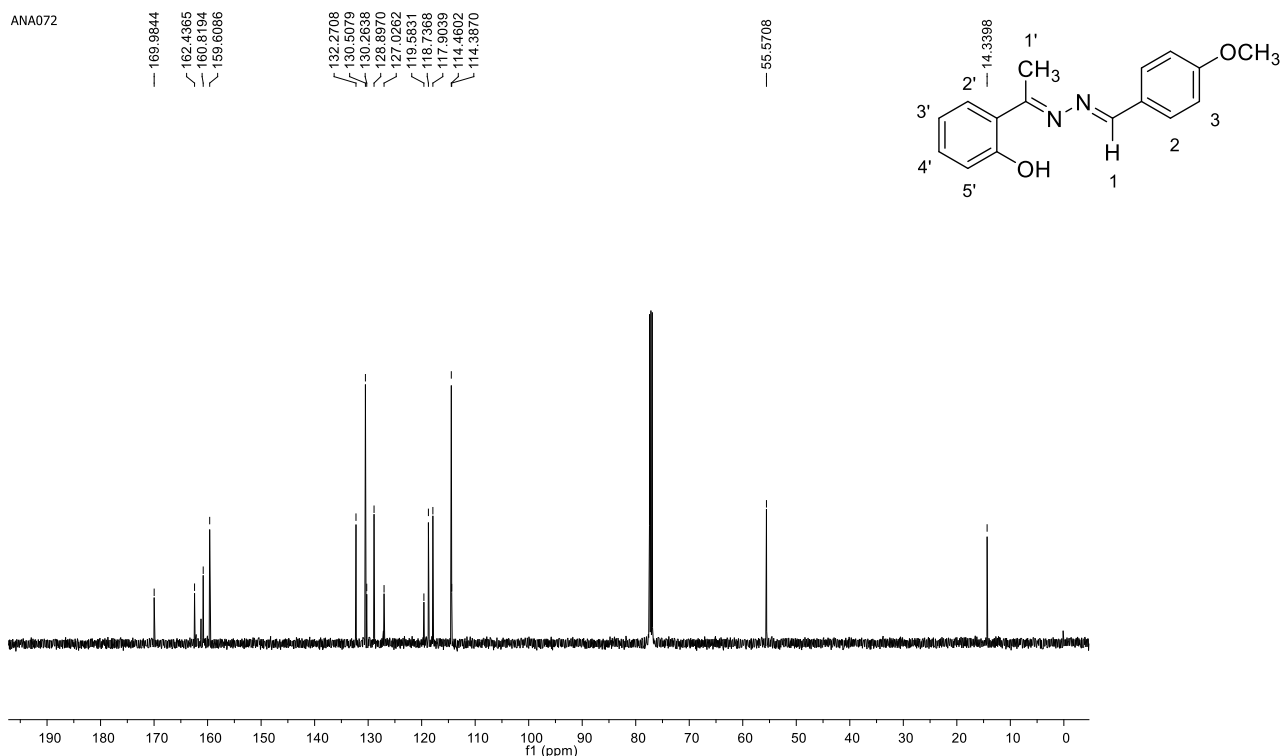
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **103**.

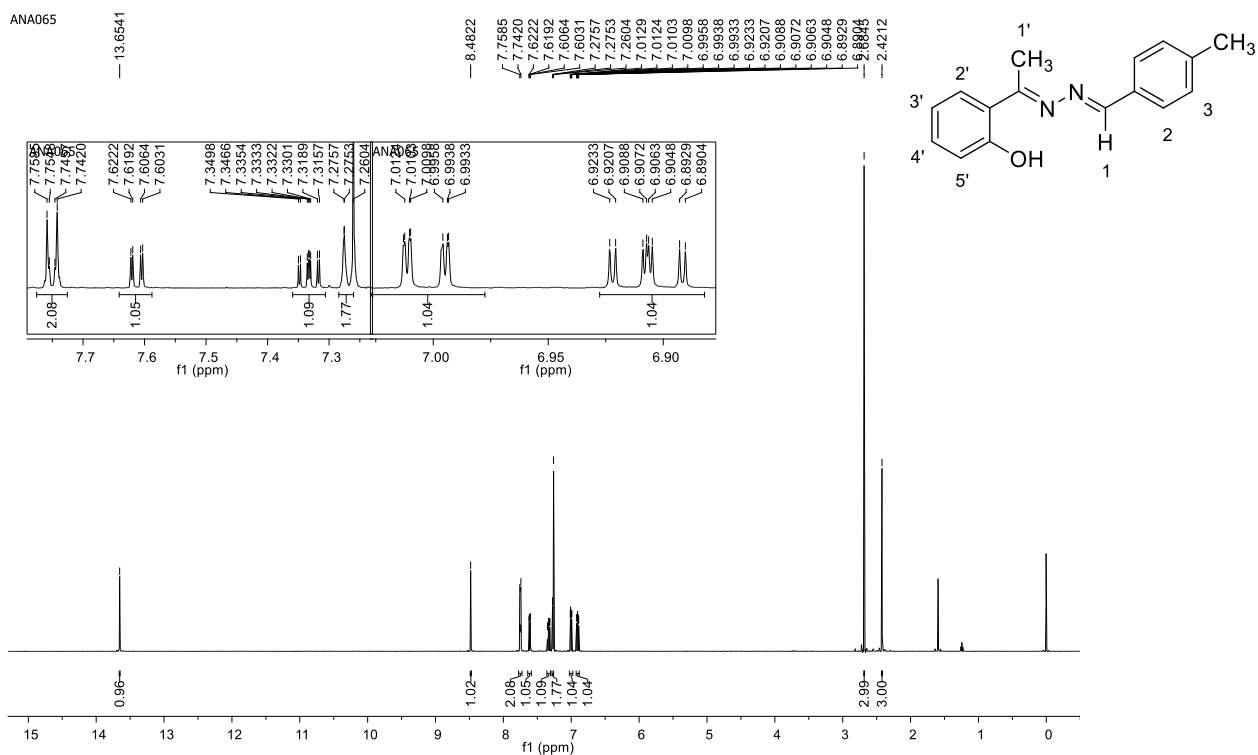
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **104**.

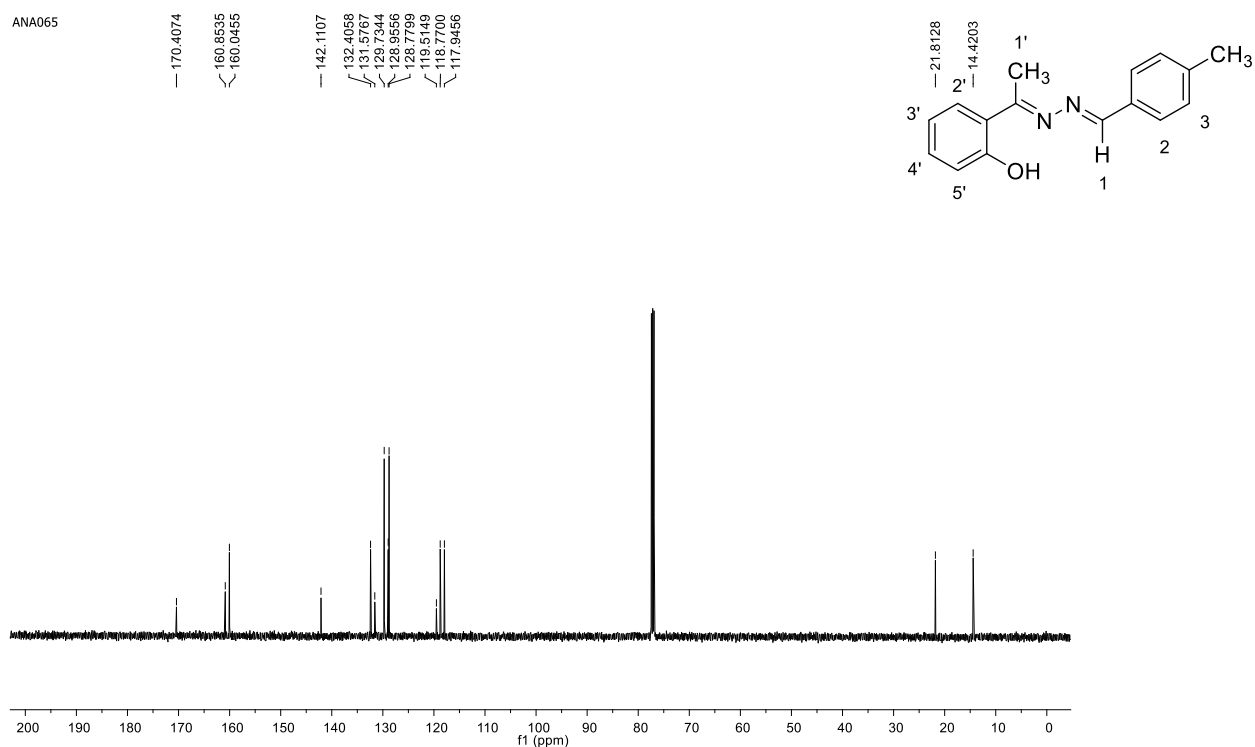
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **104**.

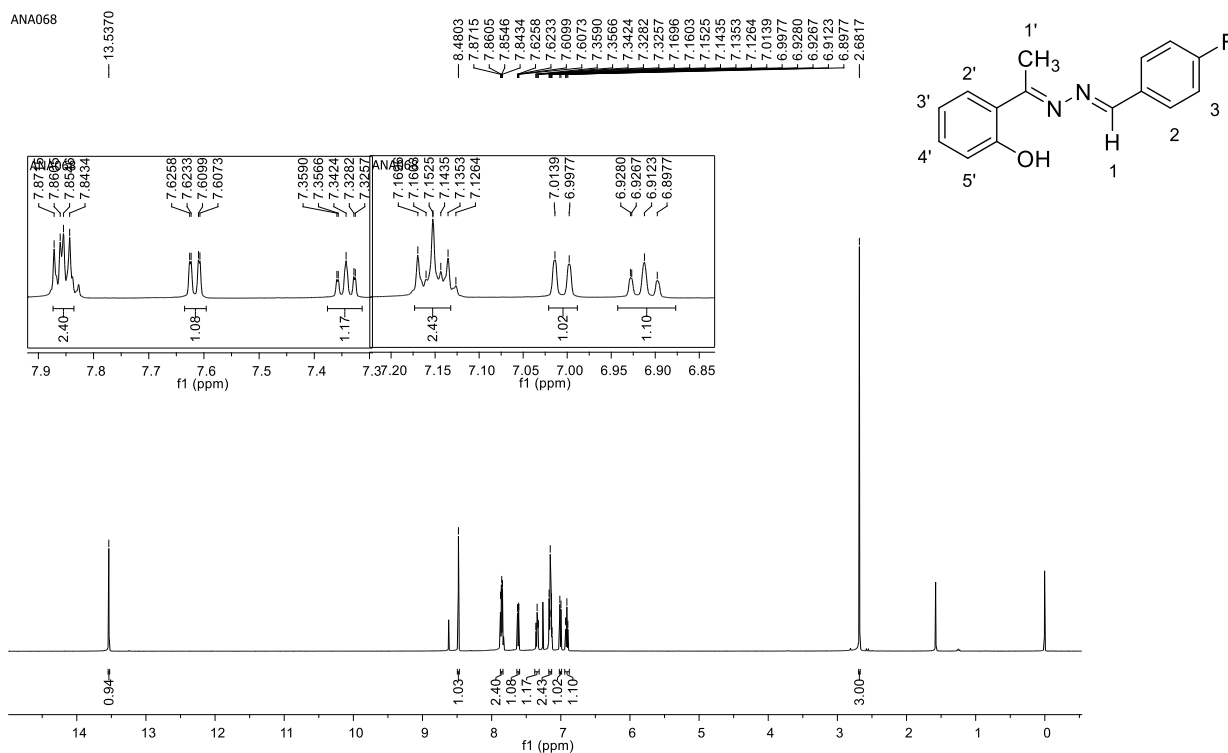
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **105**.

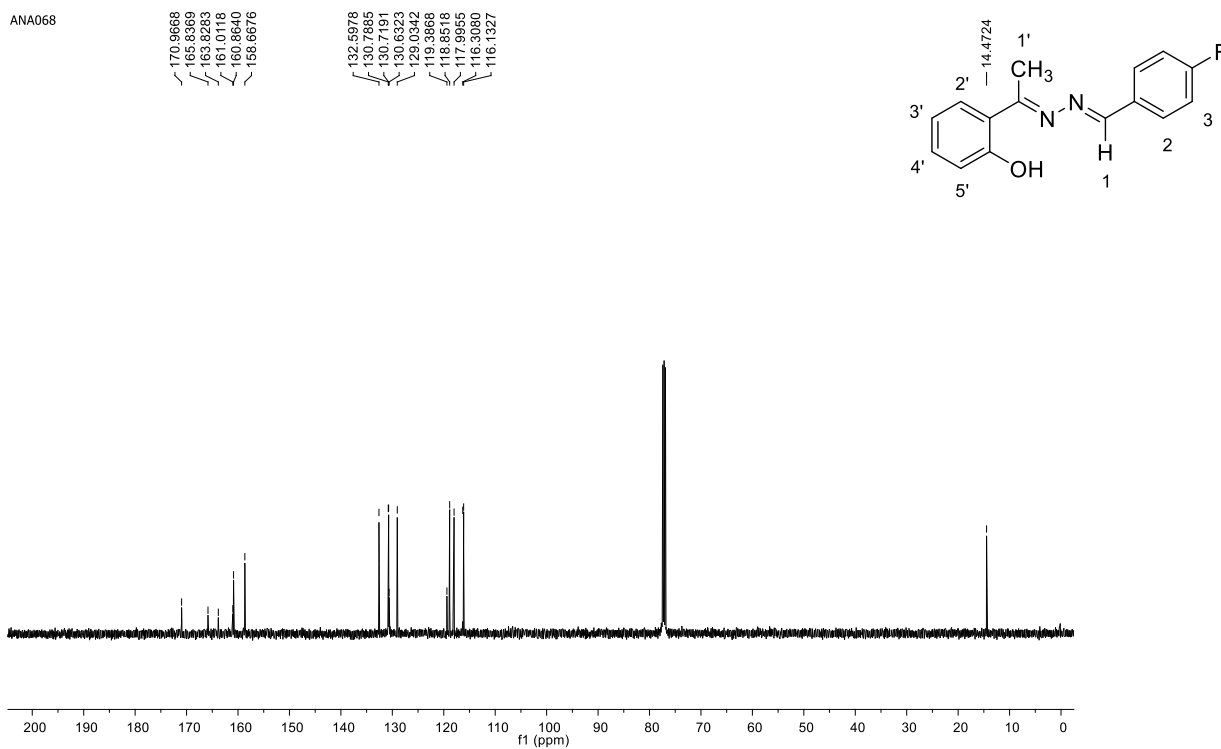
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **105**.

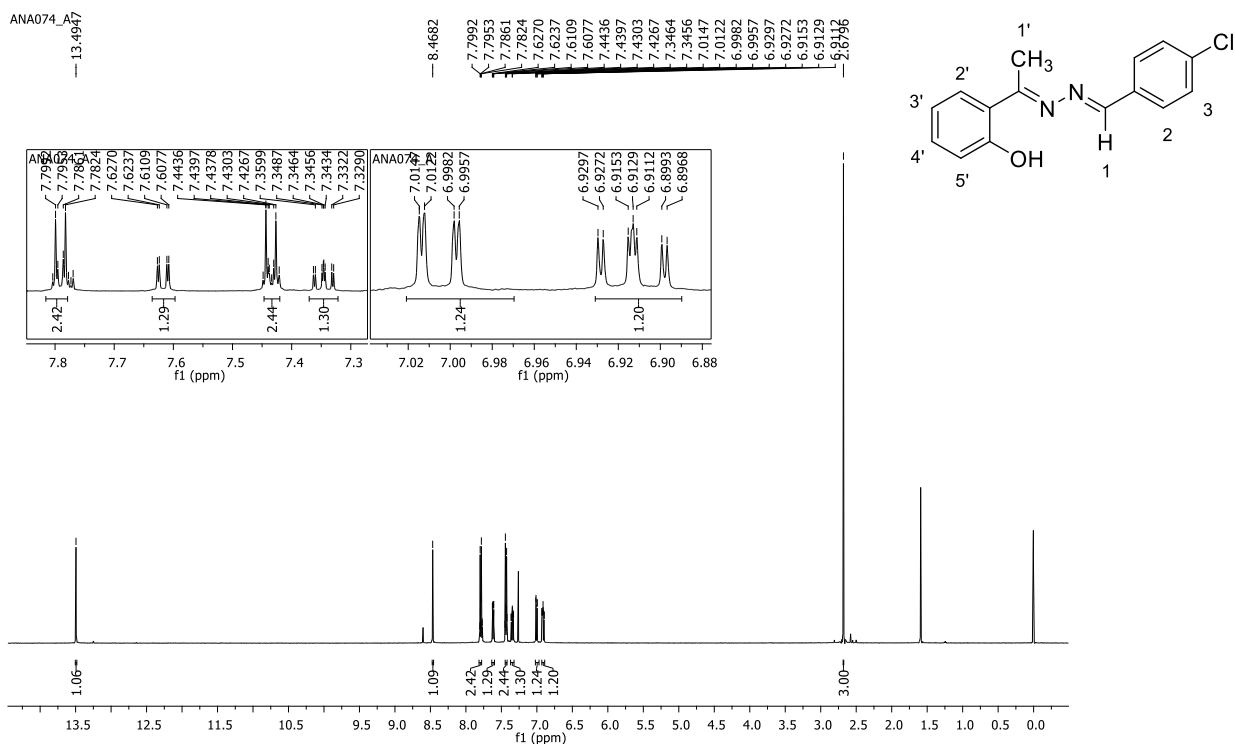
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **106**.

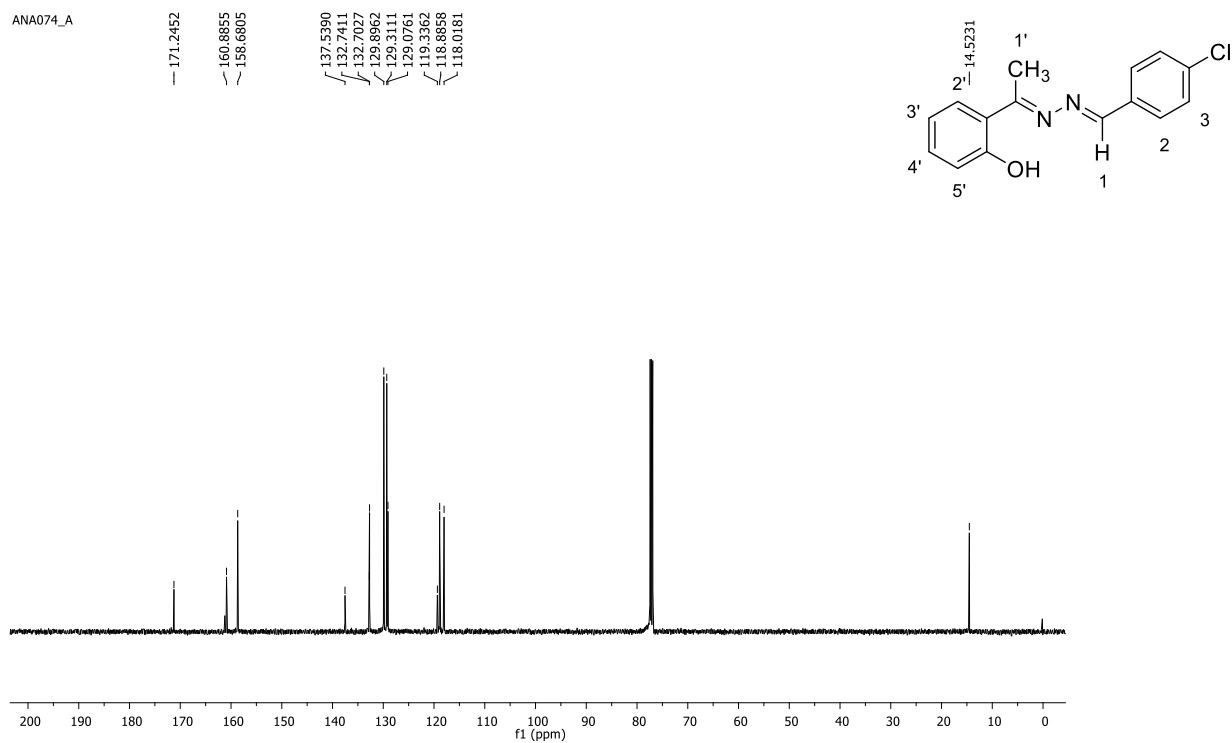
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **106**.

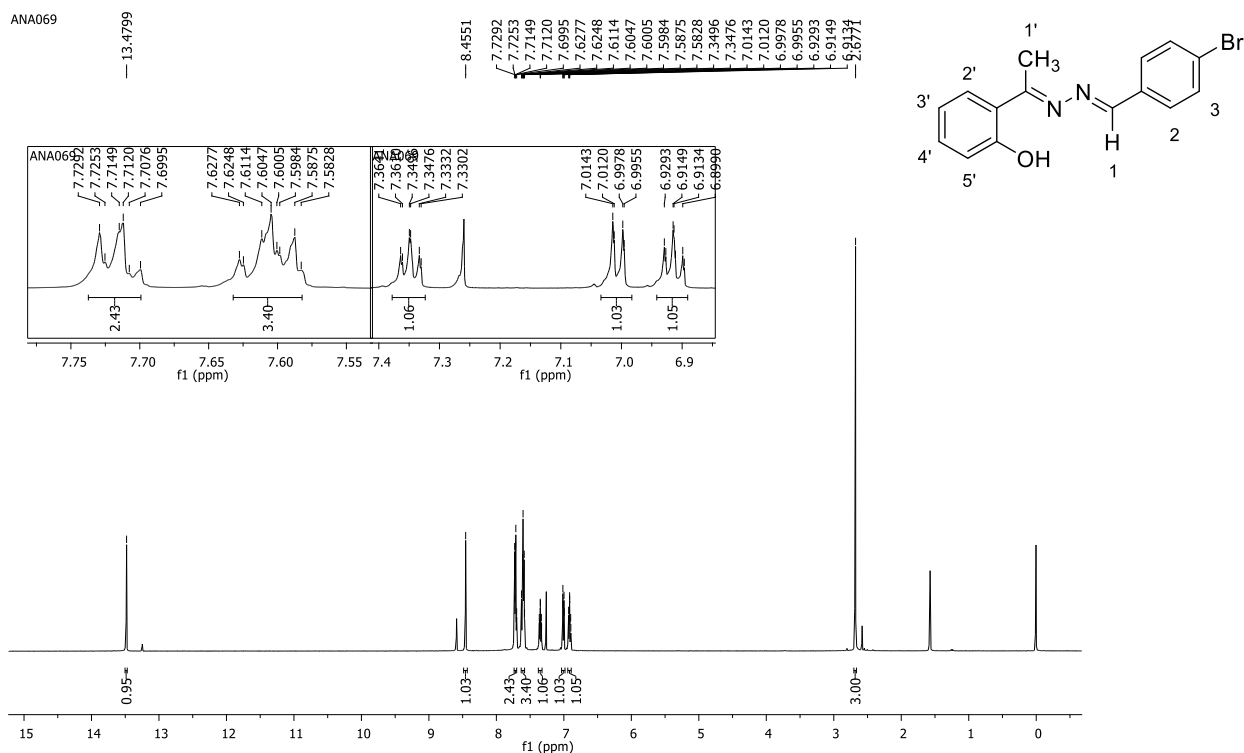
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **107**.

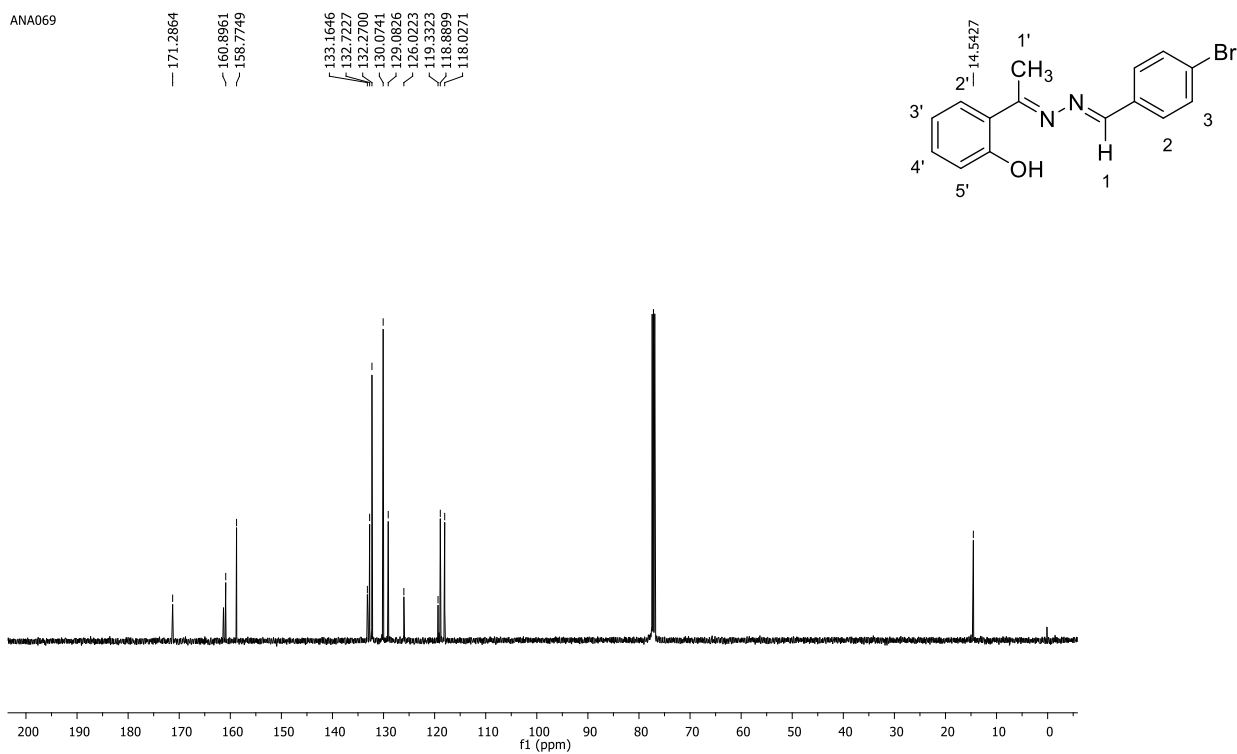
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **107**.

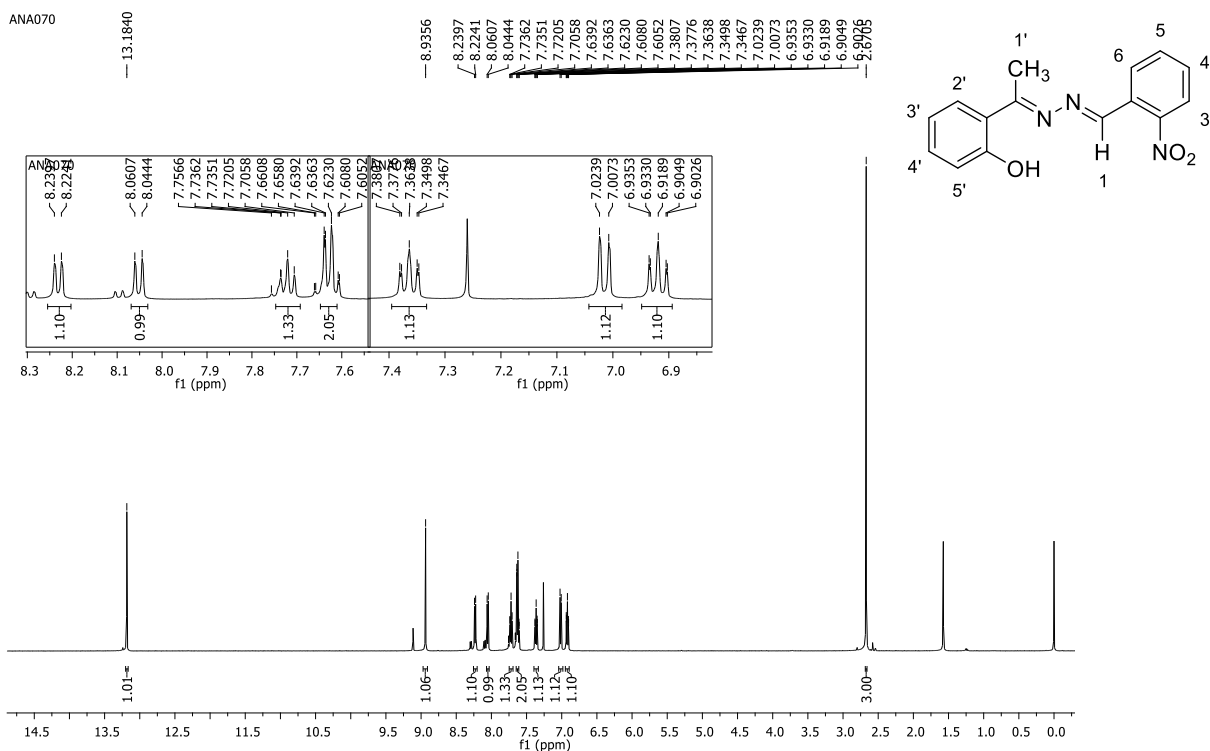
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **108**.

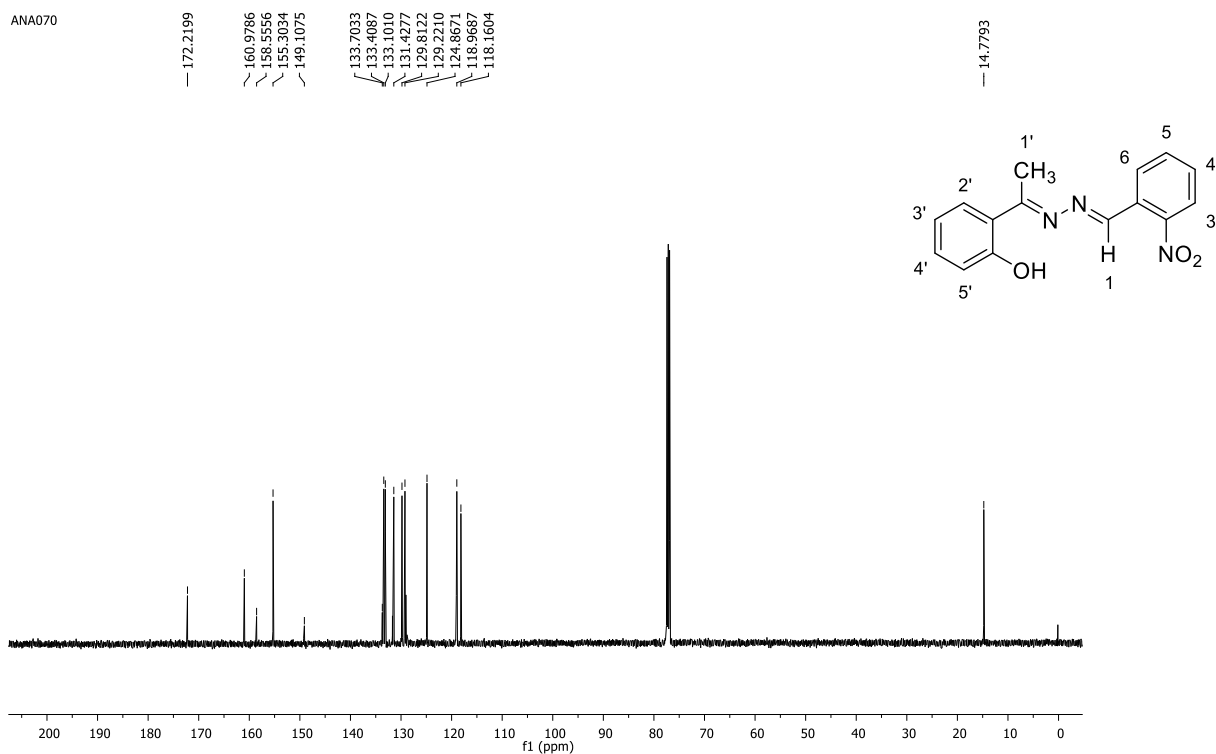
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **108**.

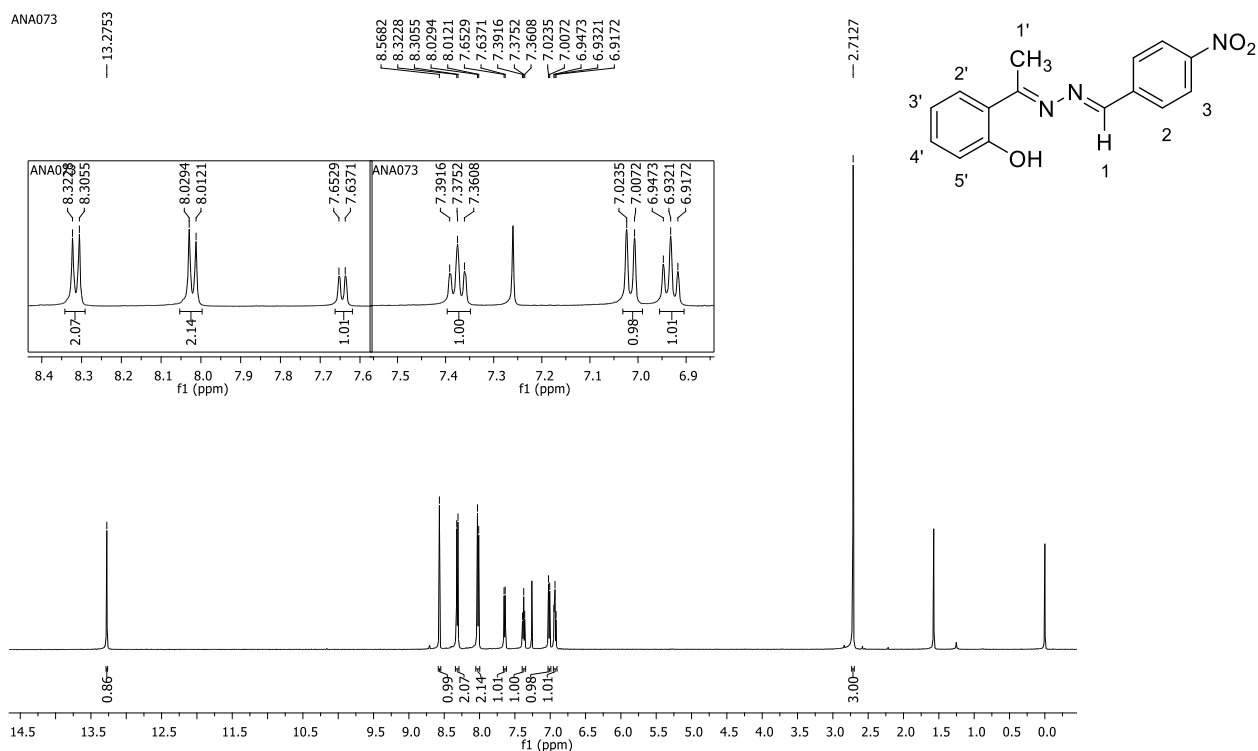
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **109**.

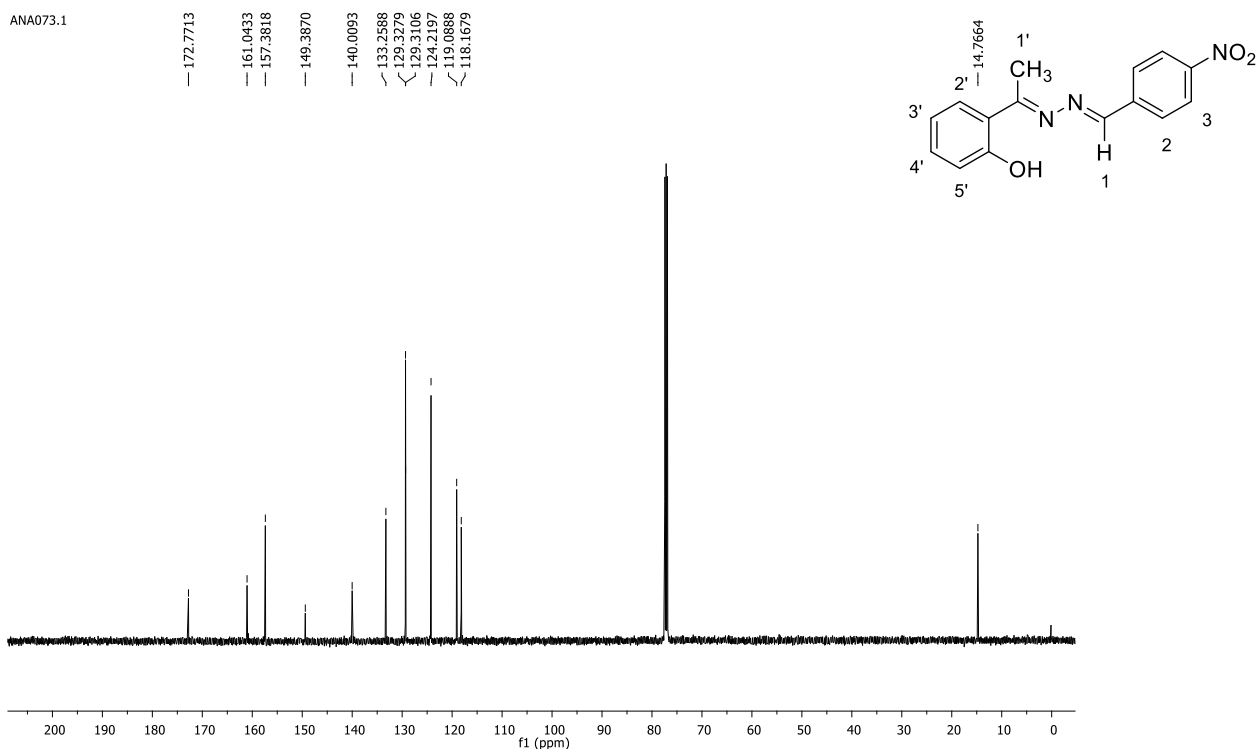
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **109**.

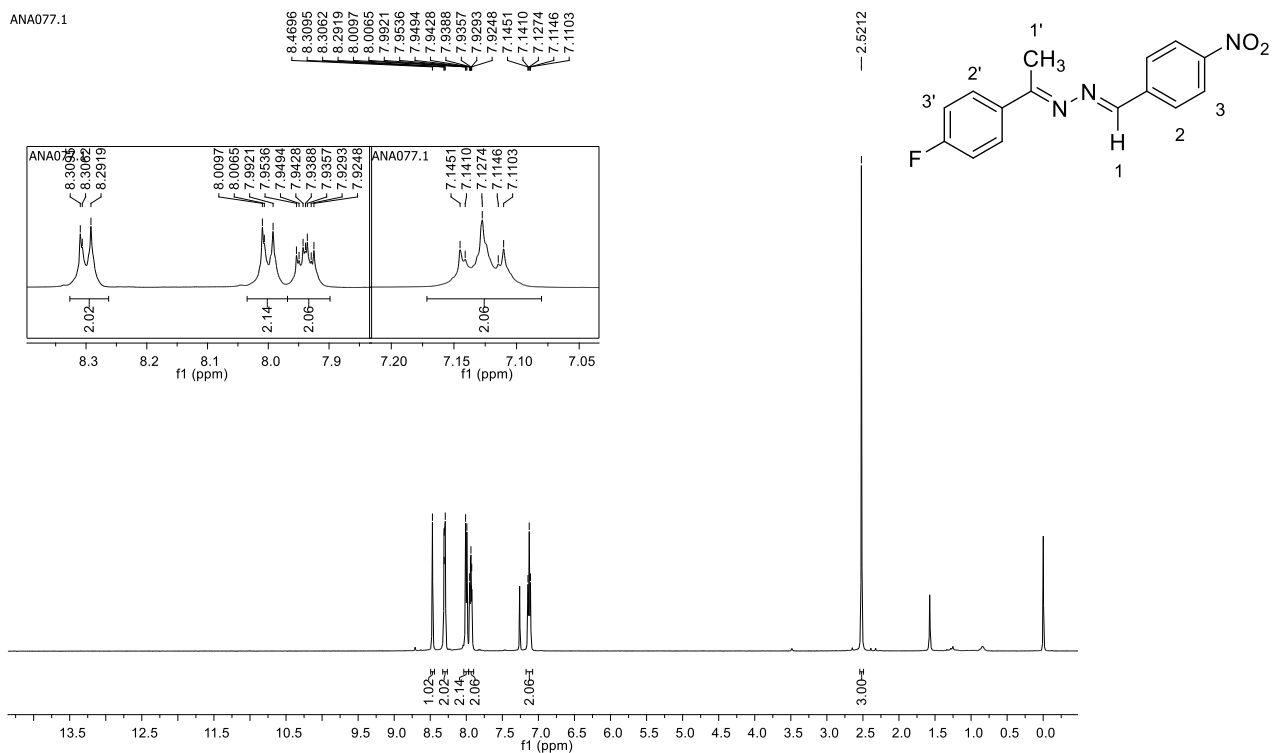
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **110**.

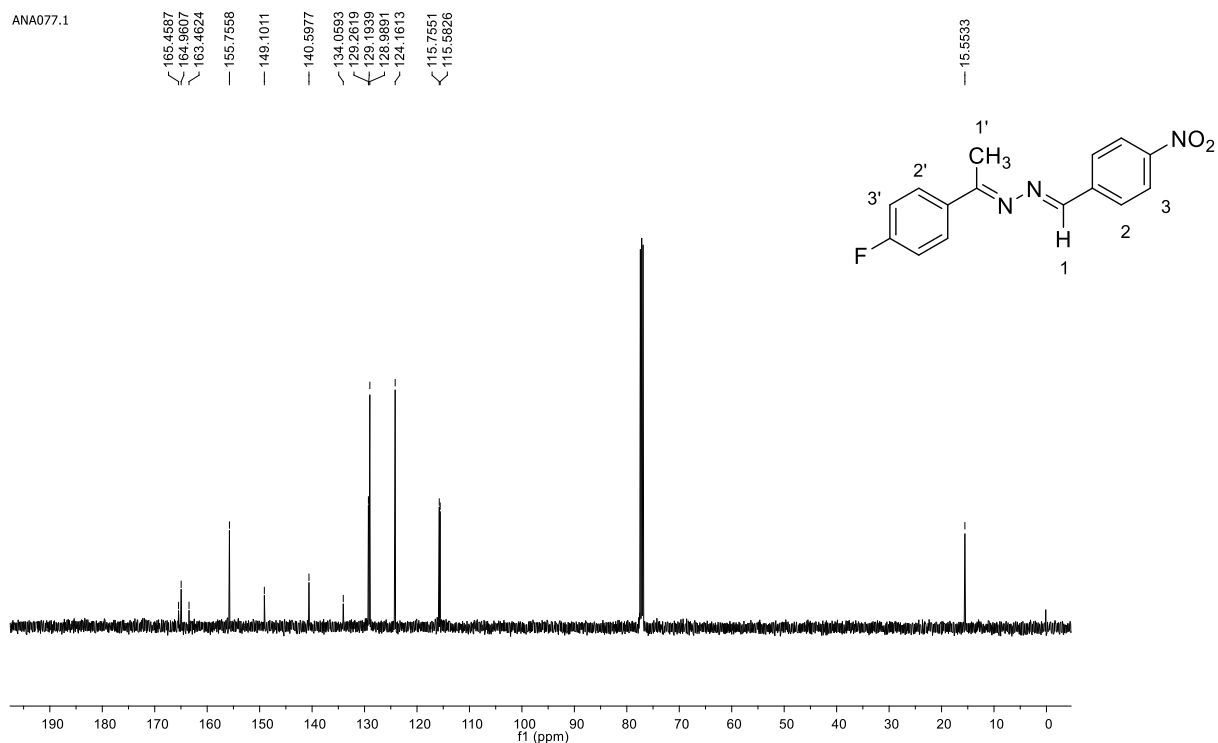
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **110**.

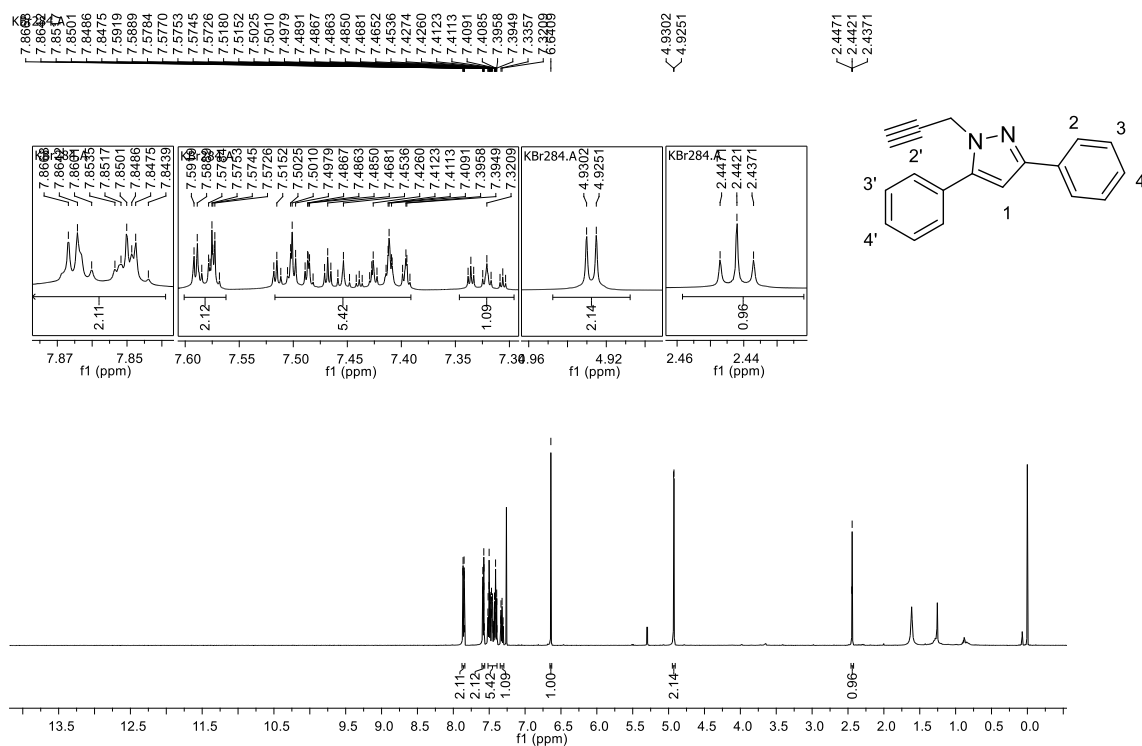
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **124**.

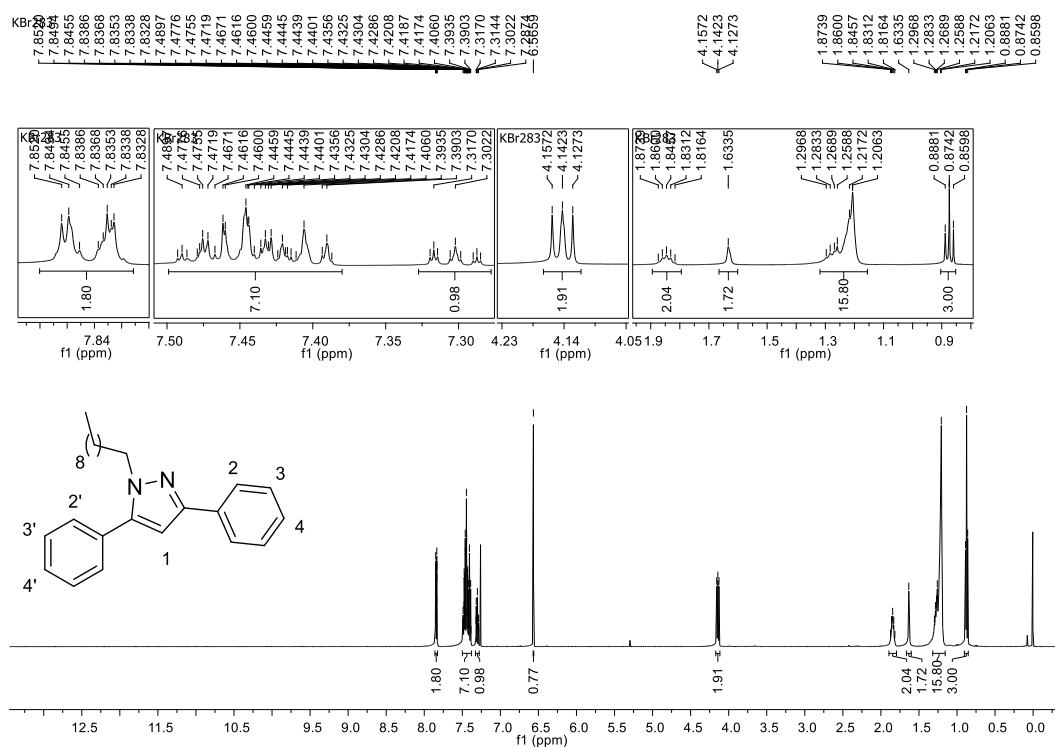
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 125 MHz) do composto **124**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **132**.

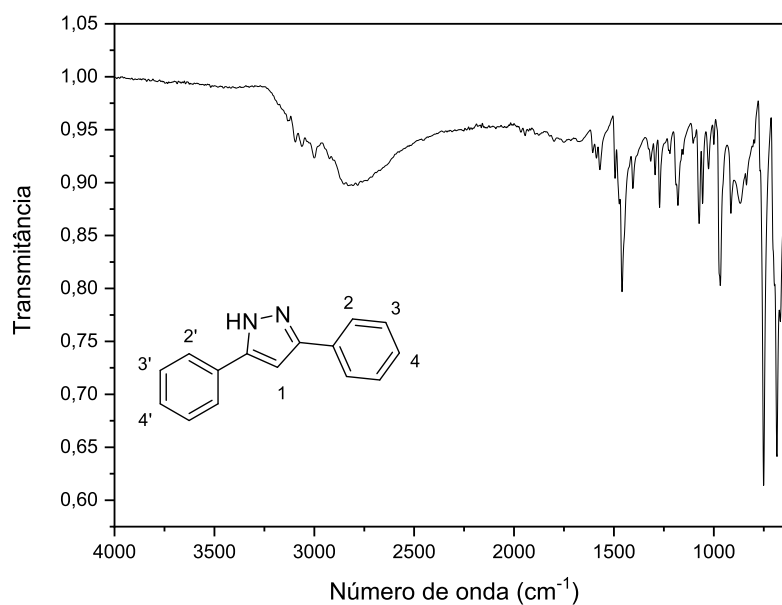
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 500 MHz) do composto **134**.

Fonte: Elaborada pela autora (2021).

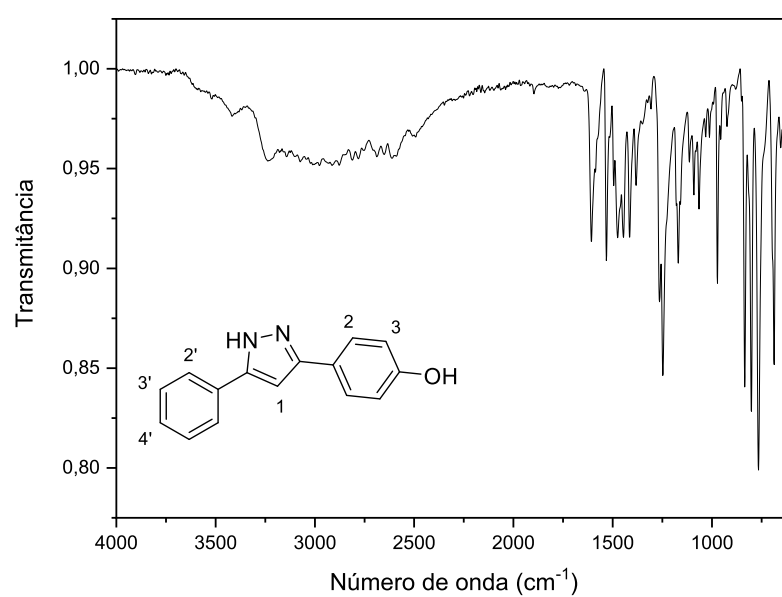
APÊNDICE C – Espectros na Região do Infravermelho (IV) dos compostos sintetizados no trabalho.

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **25**.



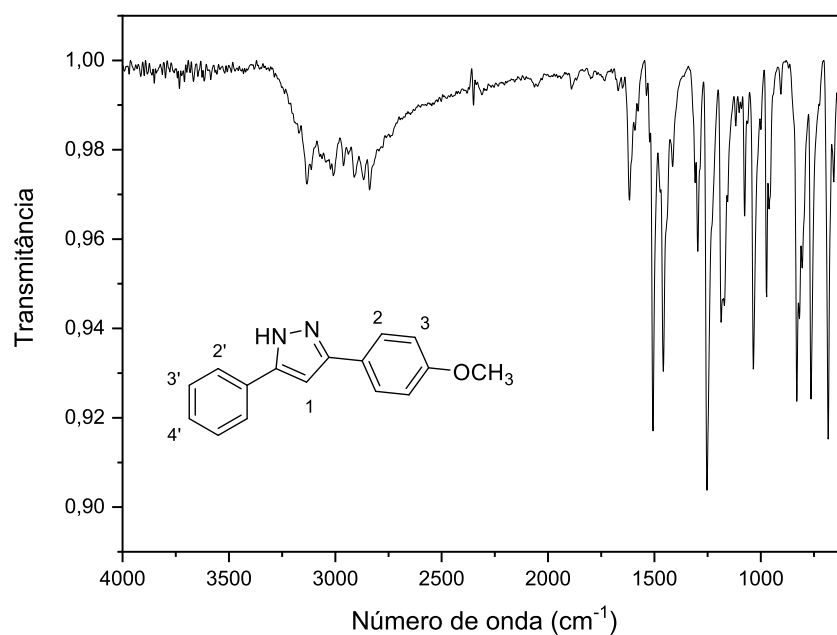
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **26**.



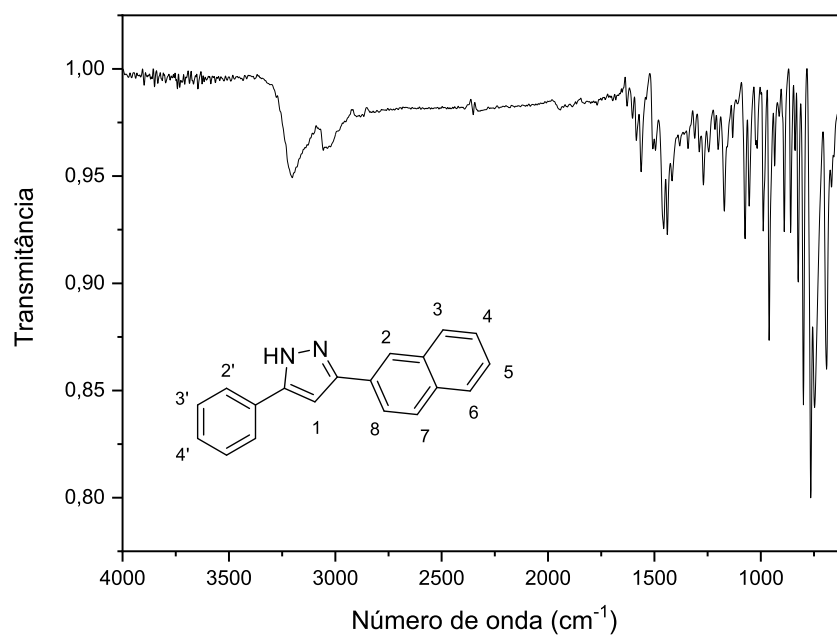
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **28**.



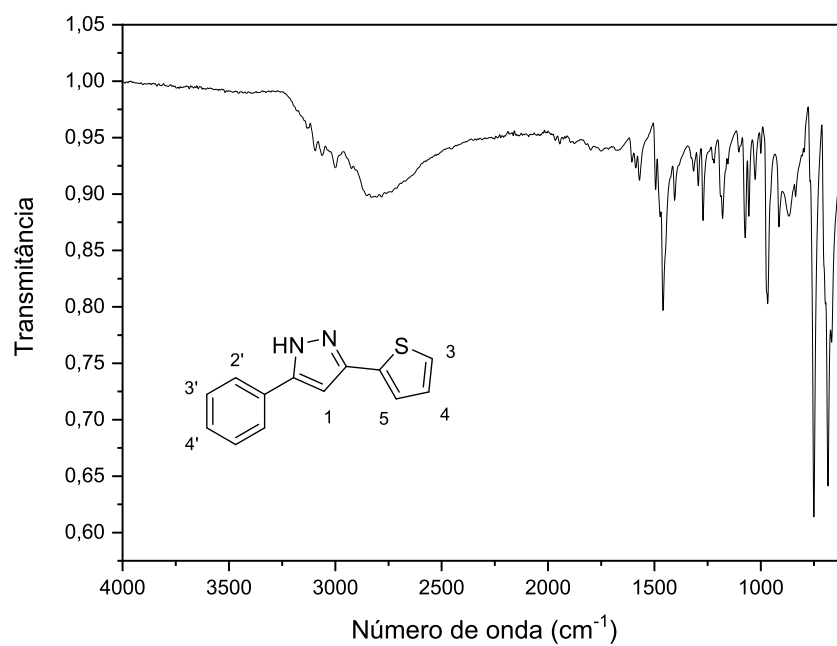
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **31**.



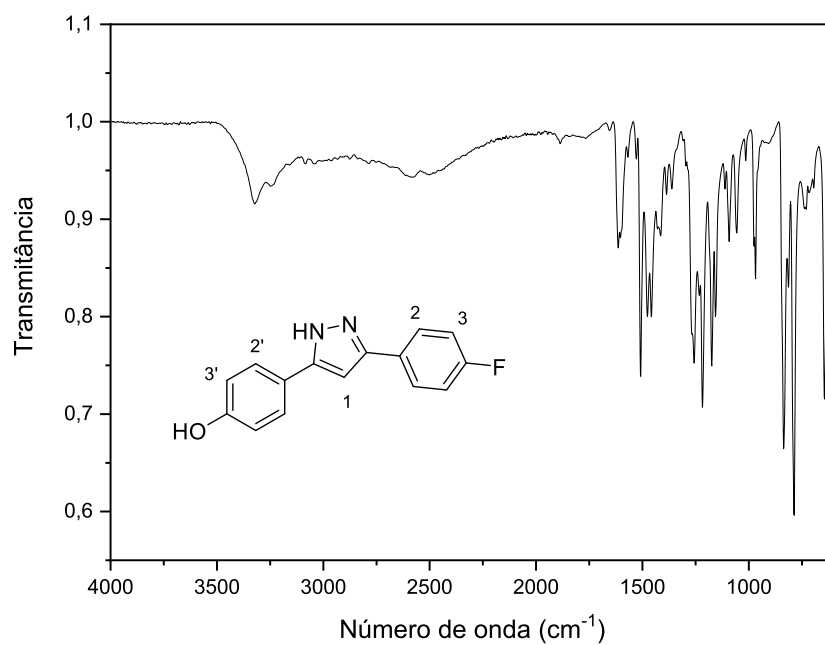
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **33**.



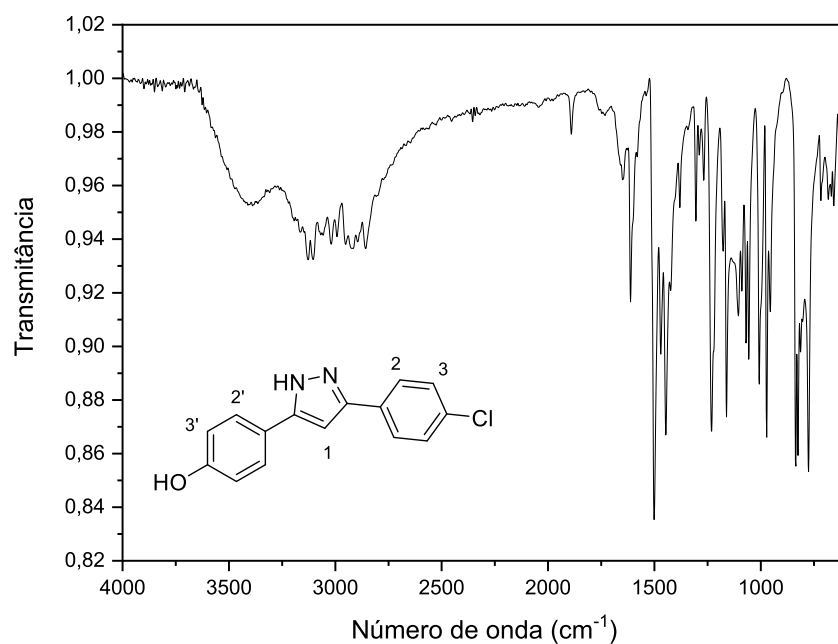
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **36**.



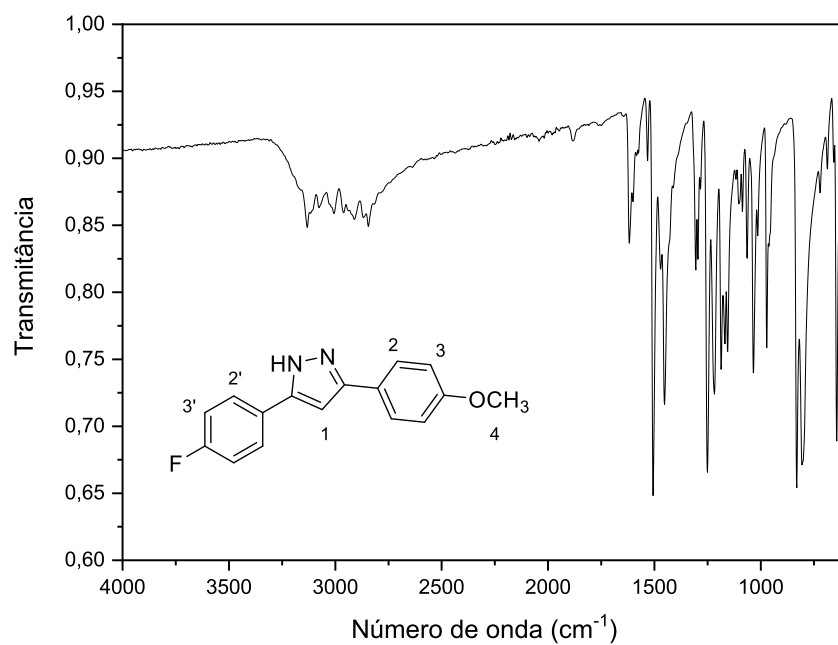
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **37**.



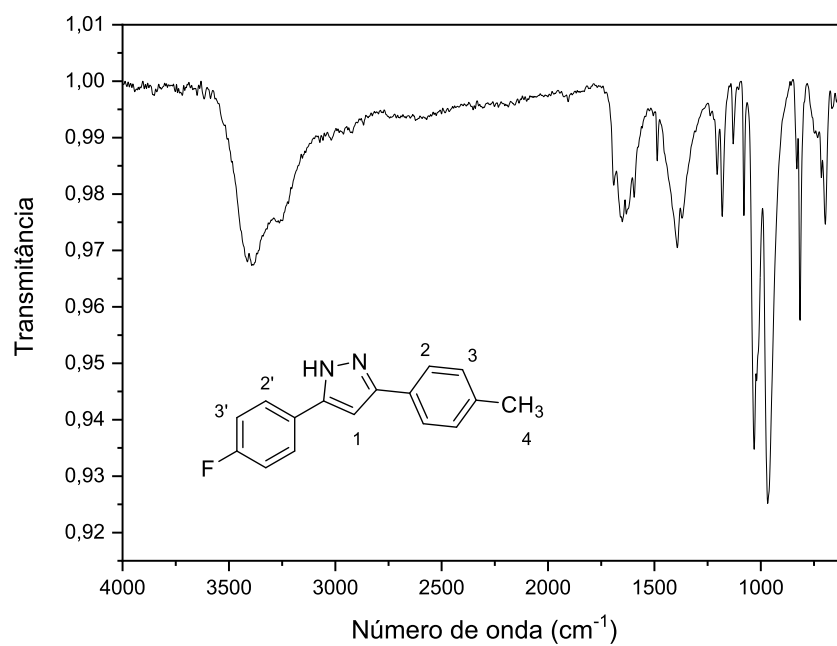
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **43**.



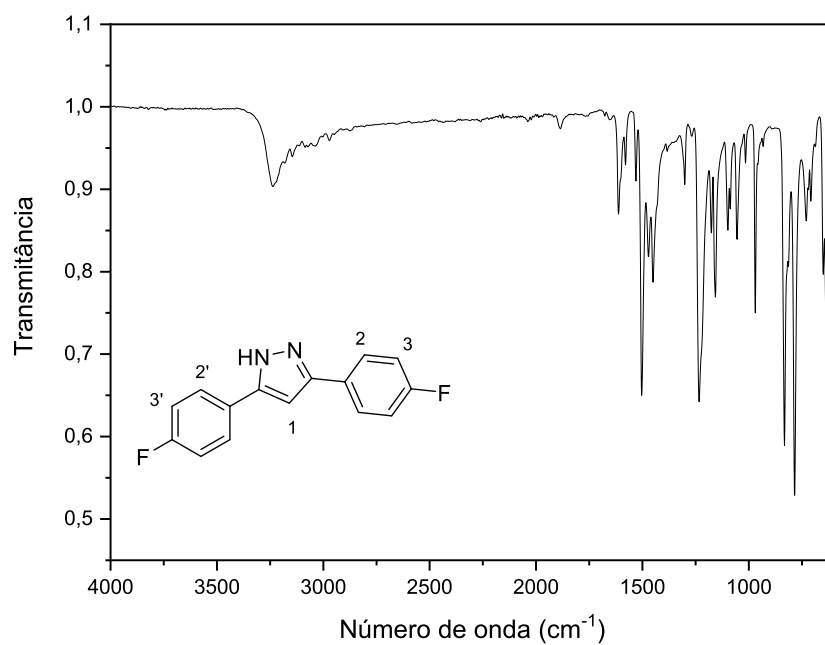
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **44**.



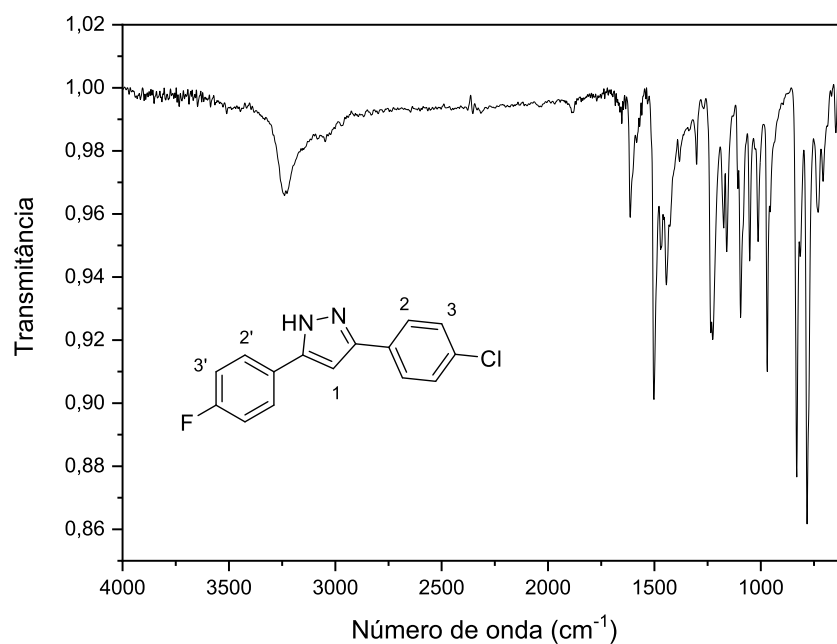
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **45**.



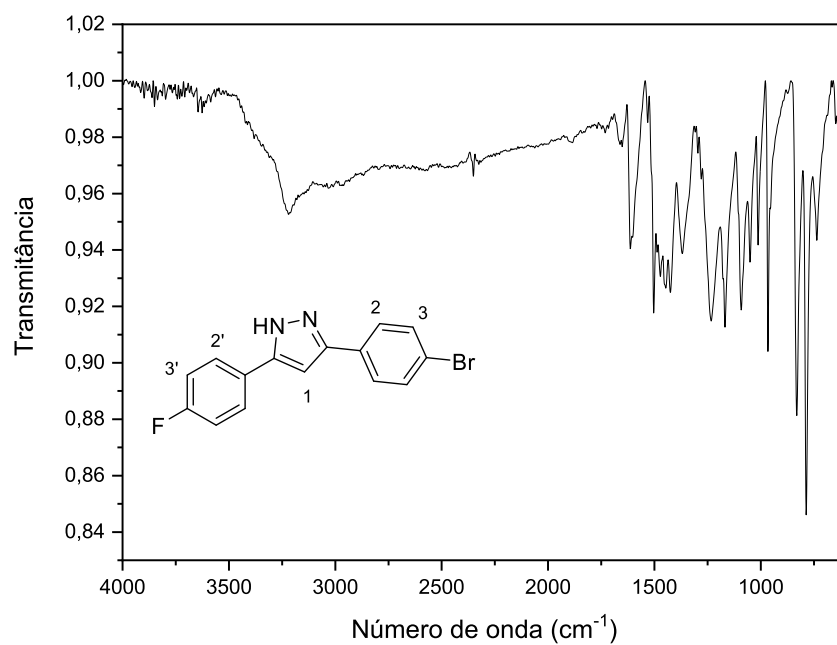
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **46**.



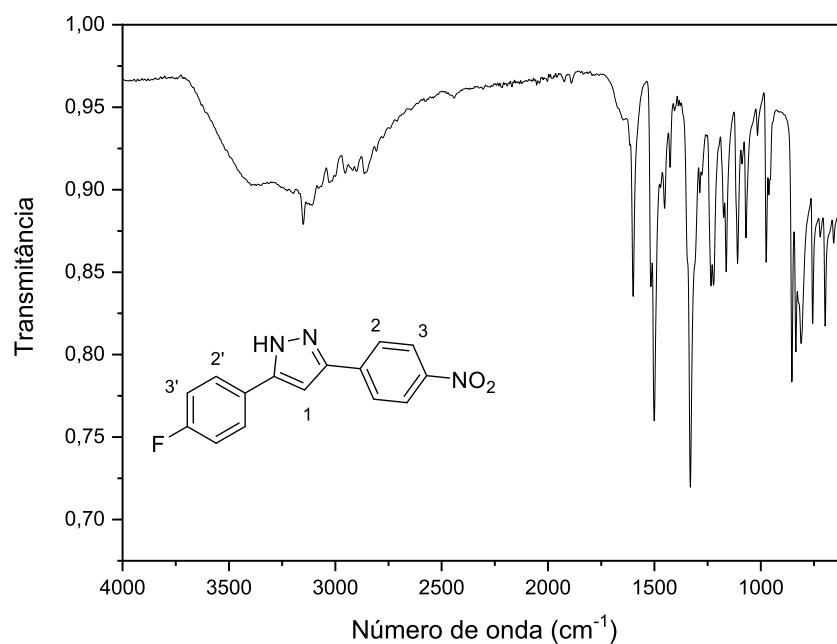
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **47**.



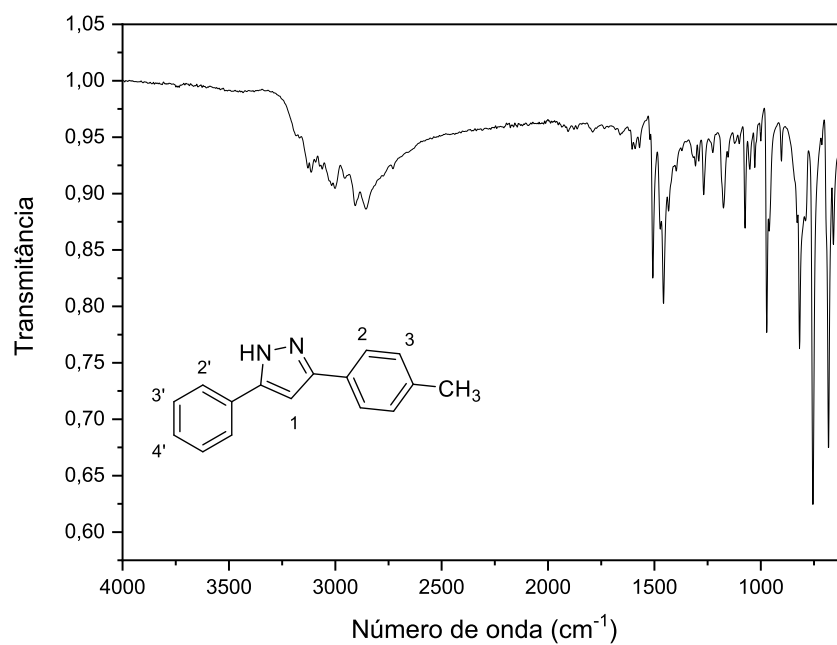
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **48**.



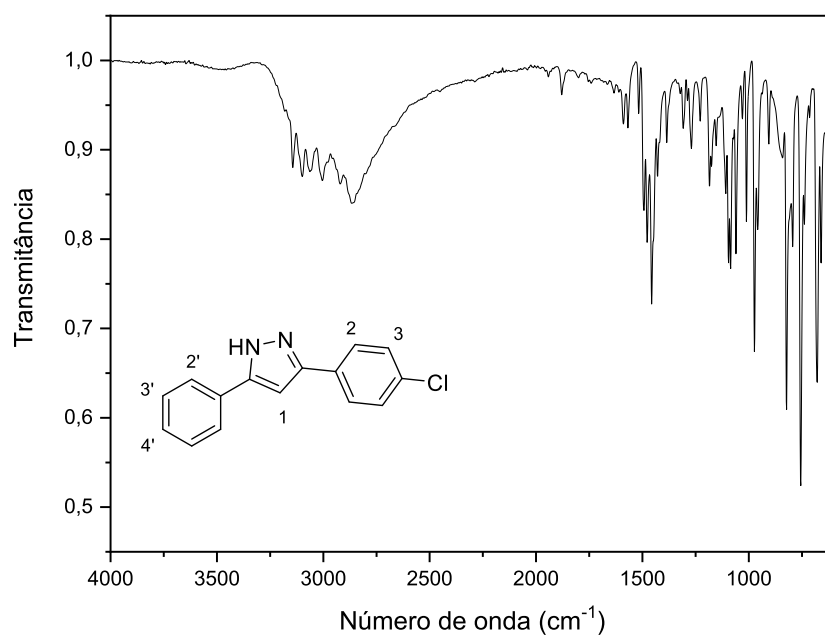
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **50**.



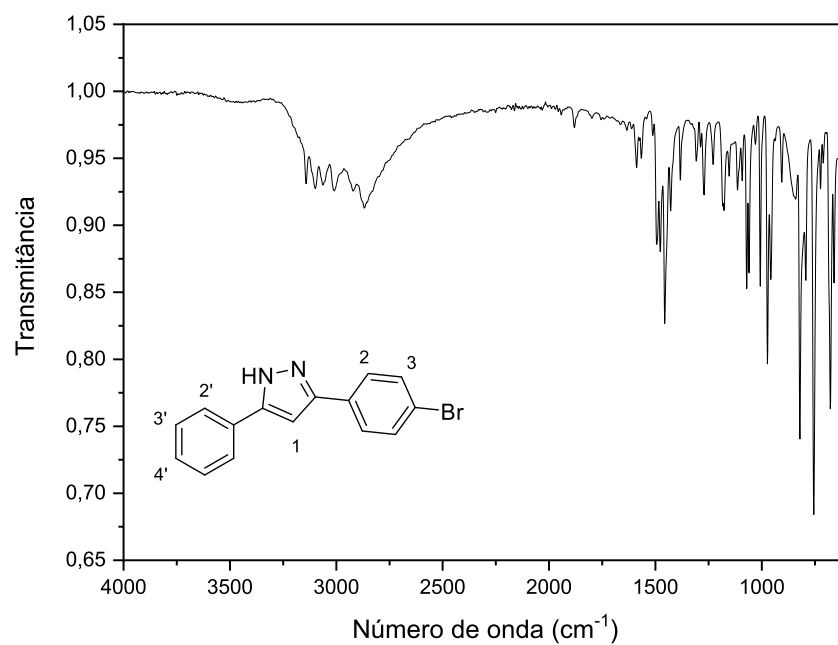
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **52**.



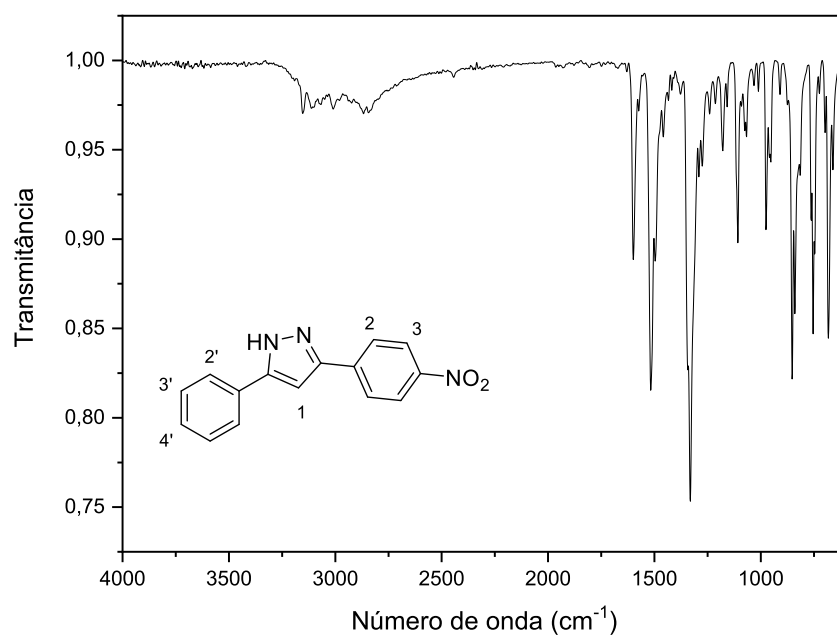
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **53**.



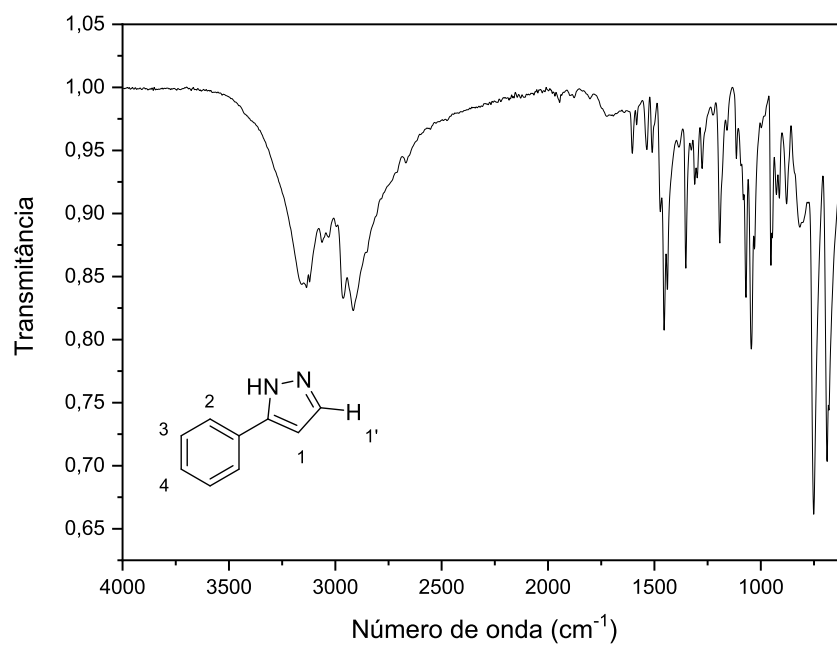
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **55**.



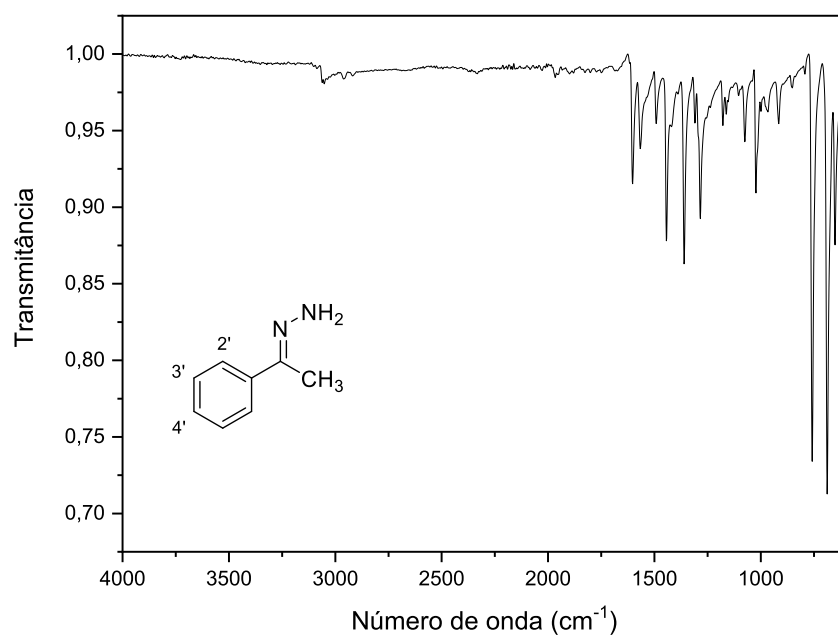
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **84**.



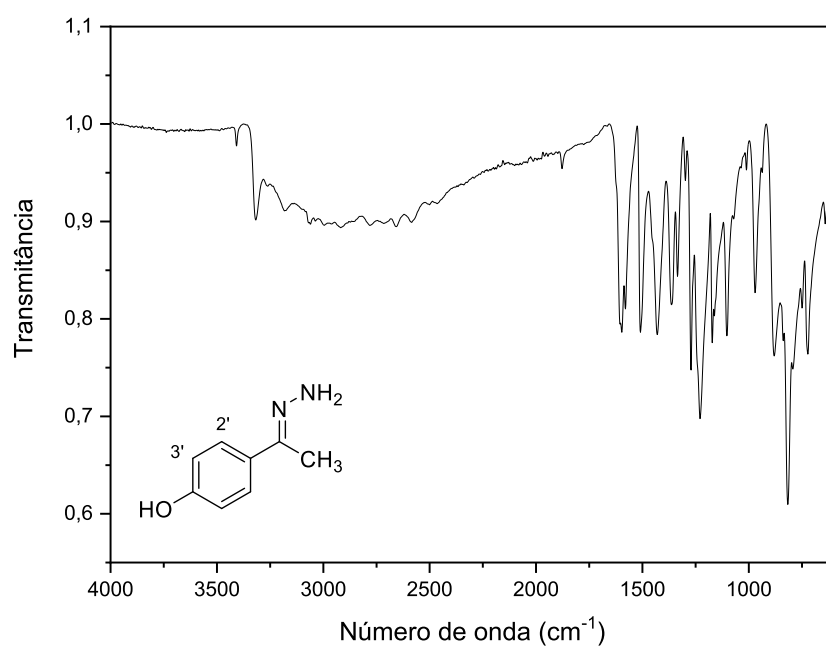
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **85**.



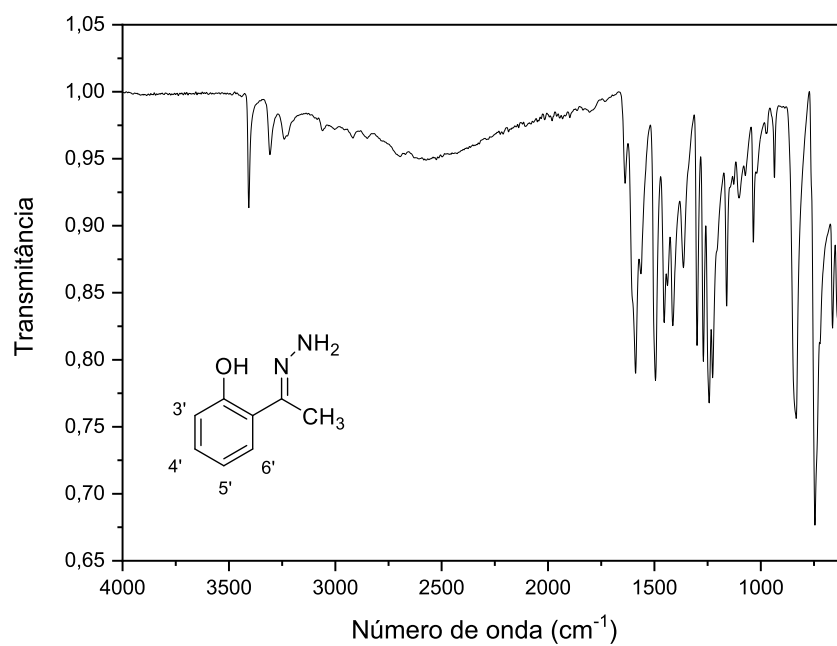
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **86**.



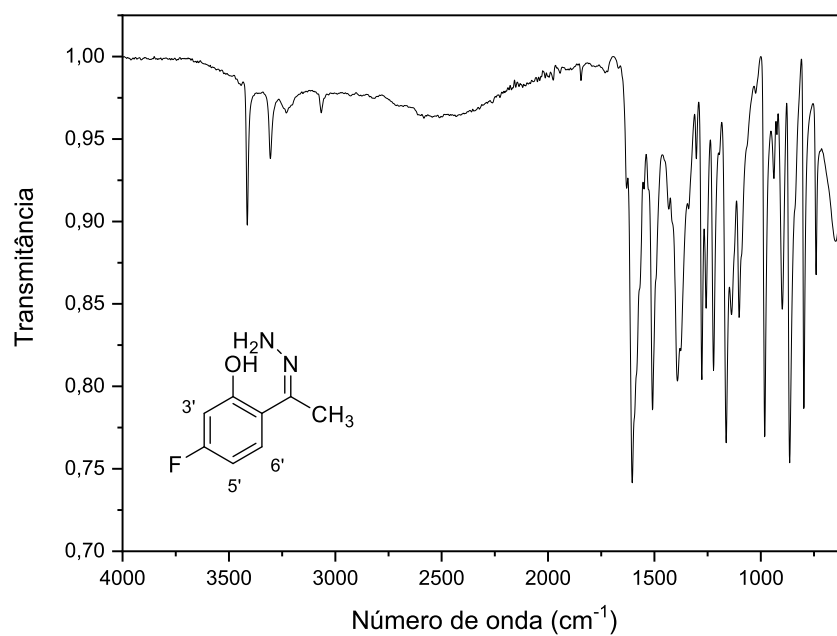
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **87**.



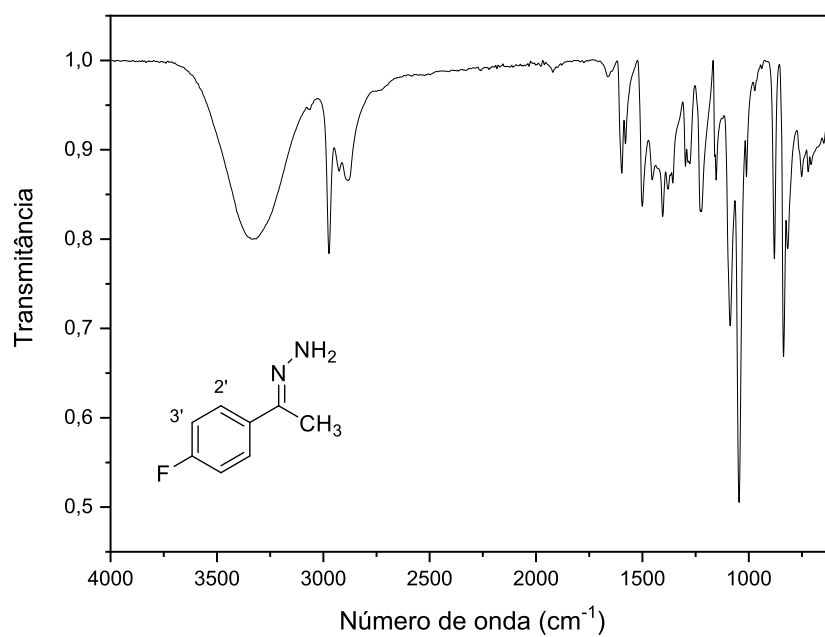
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **88**.



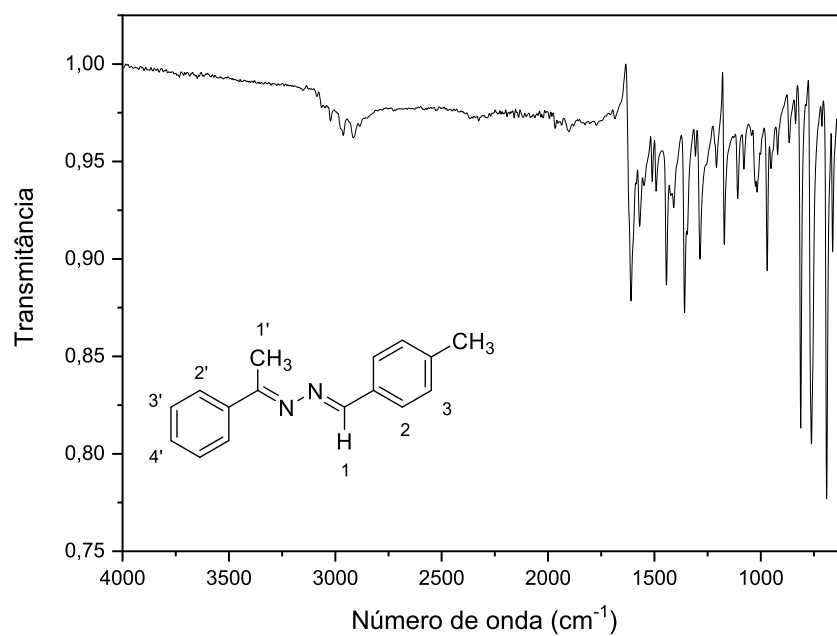
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **89**.



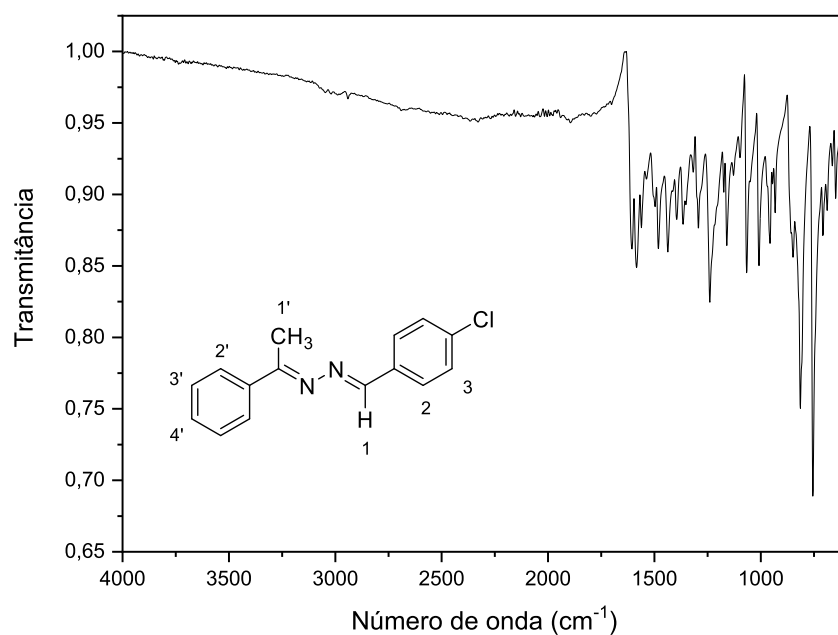
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **91**.



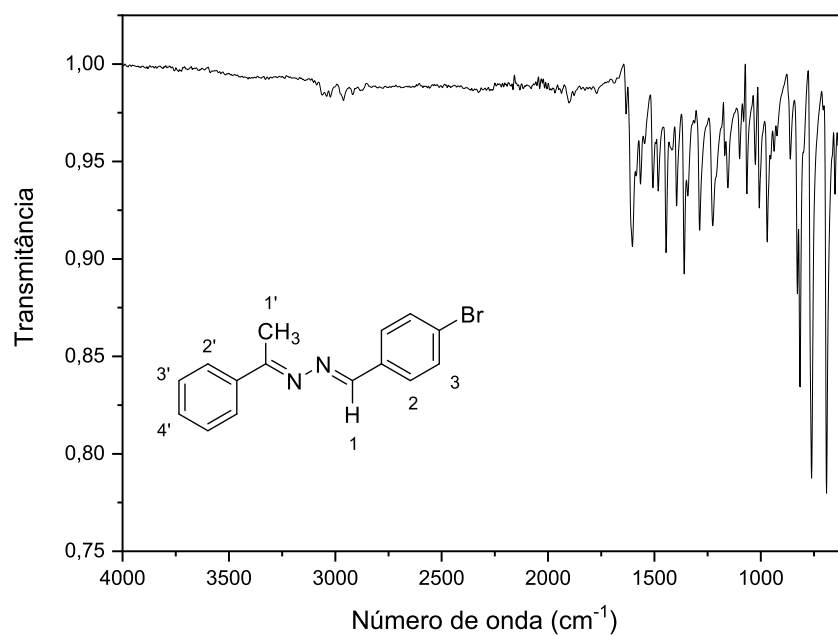
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **93**.



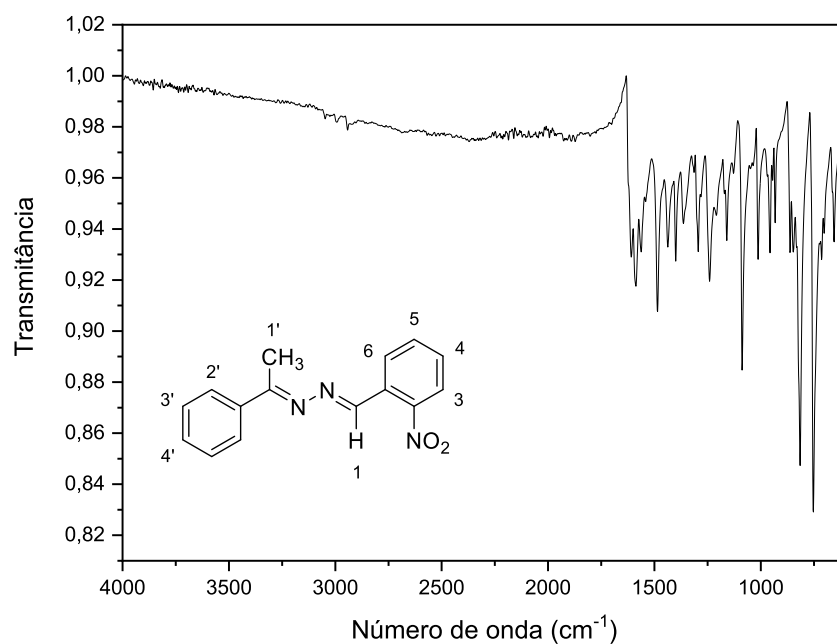
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **94**.



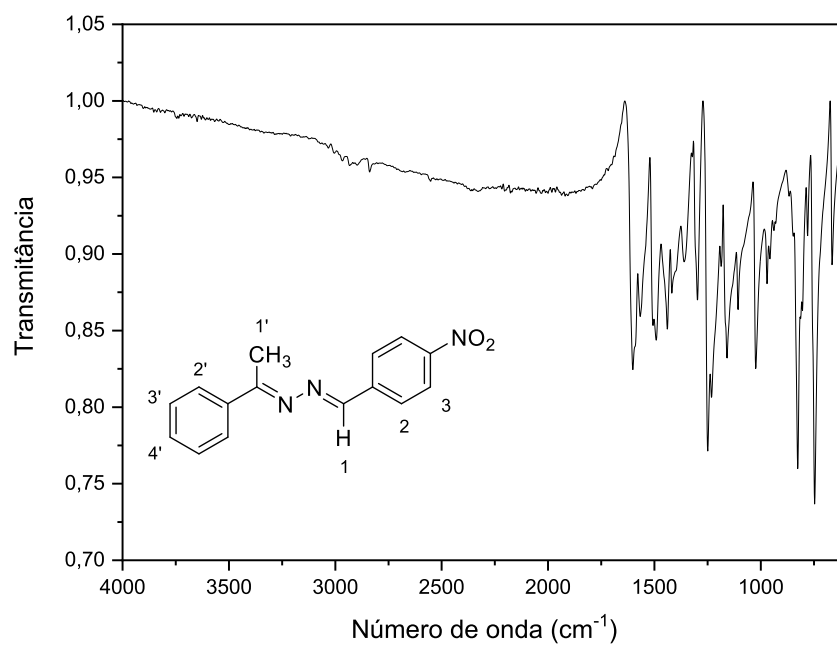
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **95**.



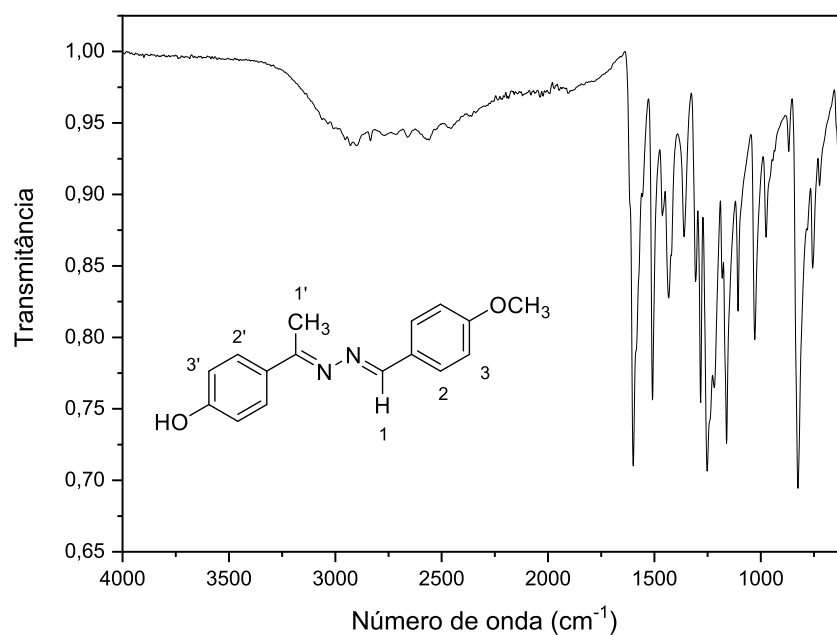
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **96**.



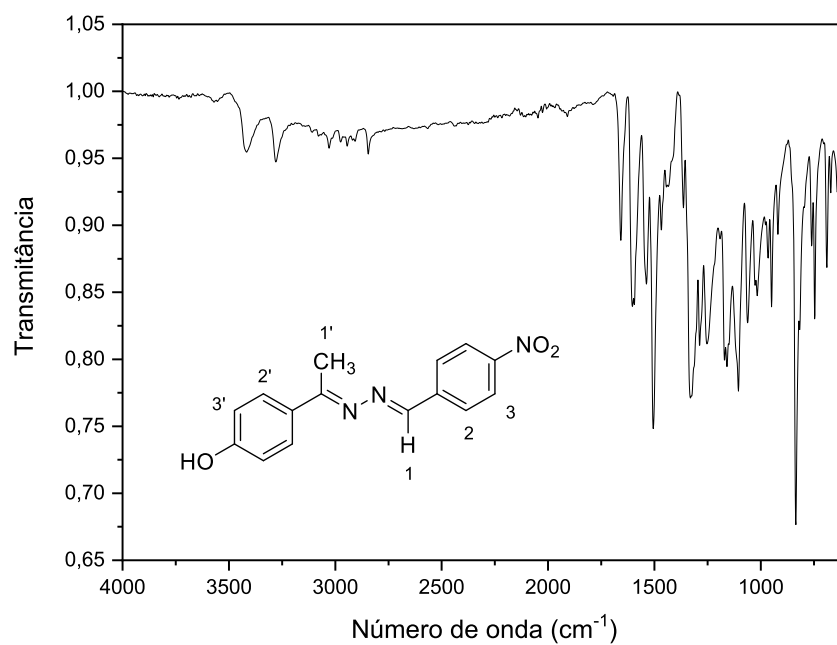
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **97**.



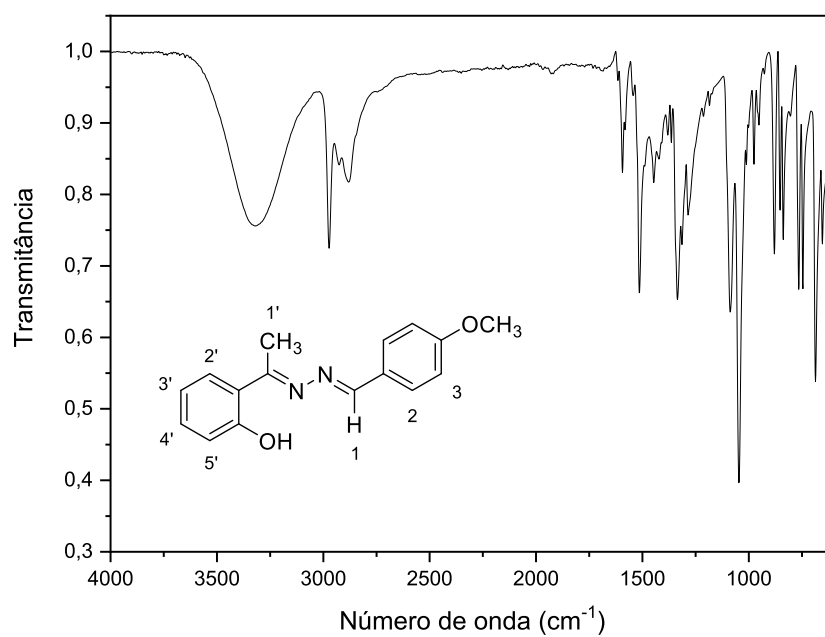
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **103**.



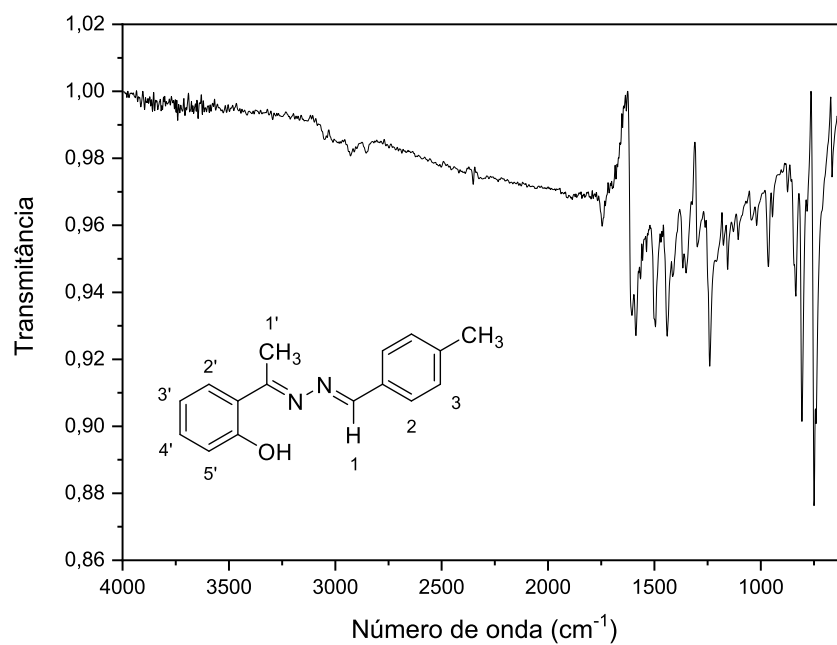
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **104**.



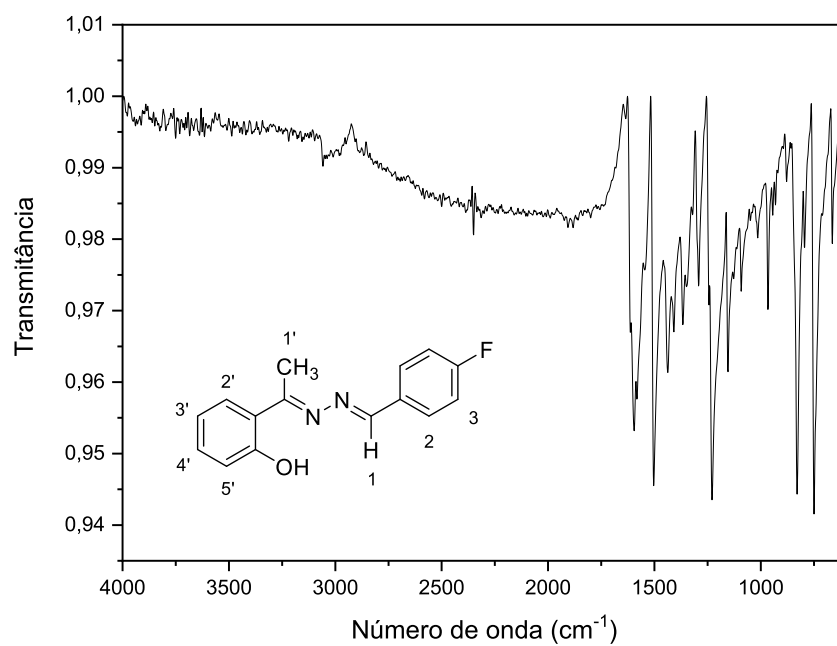
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **105**.



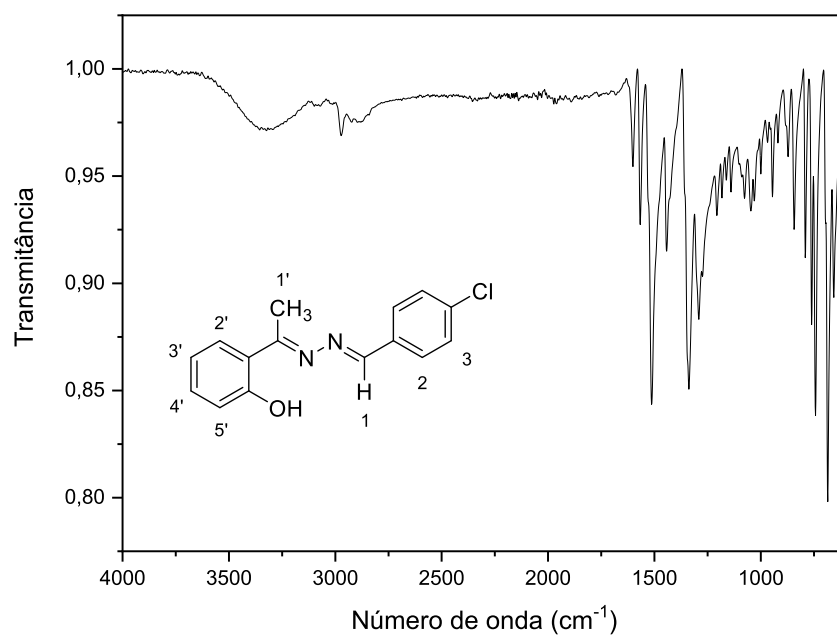
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **106**.



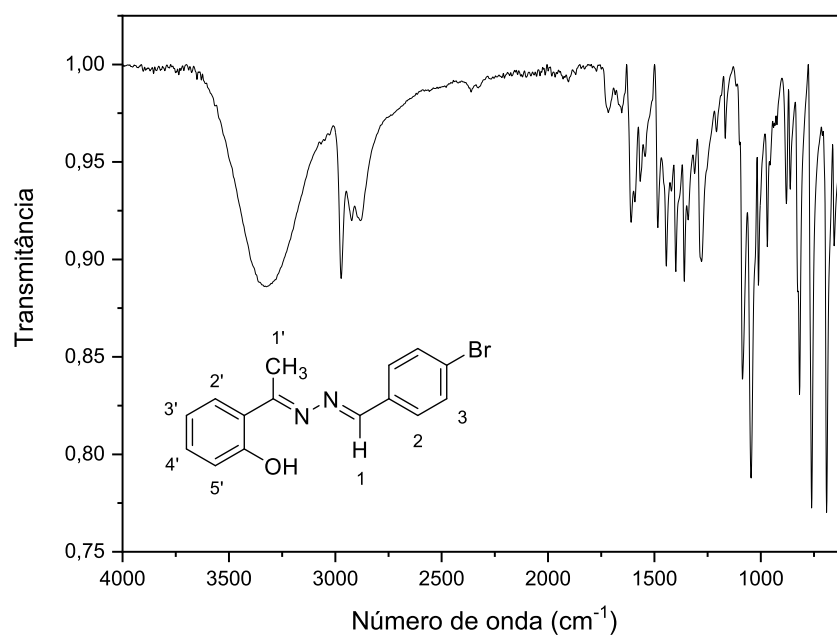
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **107**.



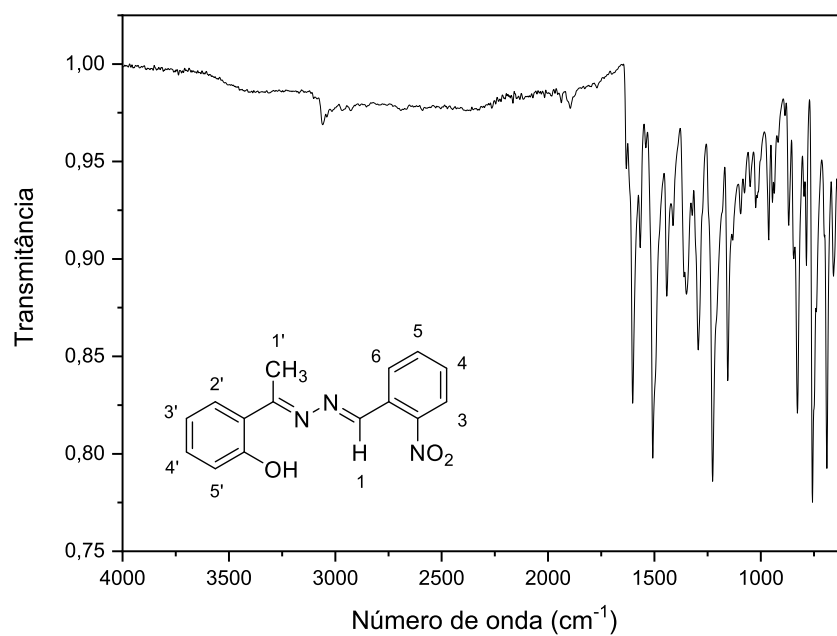
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **108**.



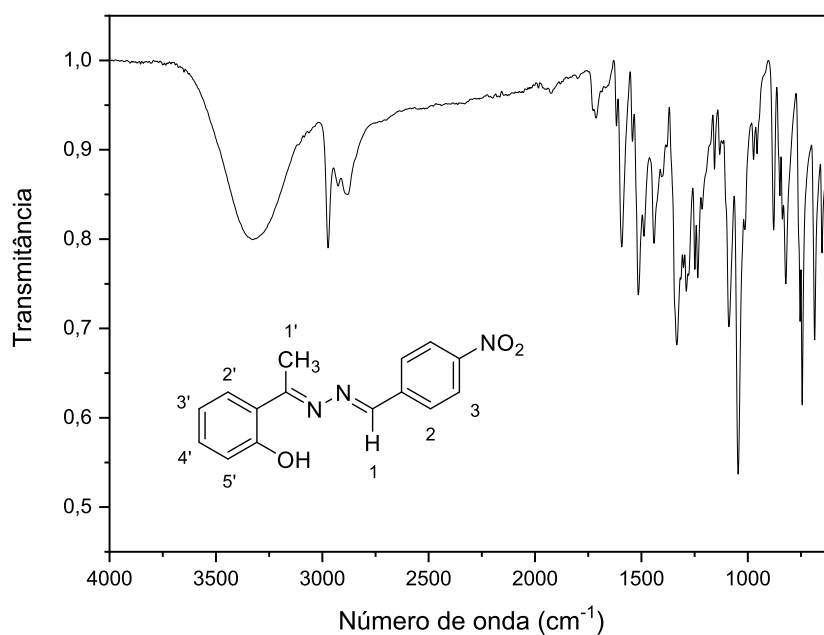
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **109**.



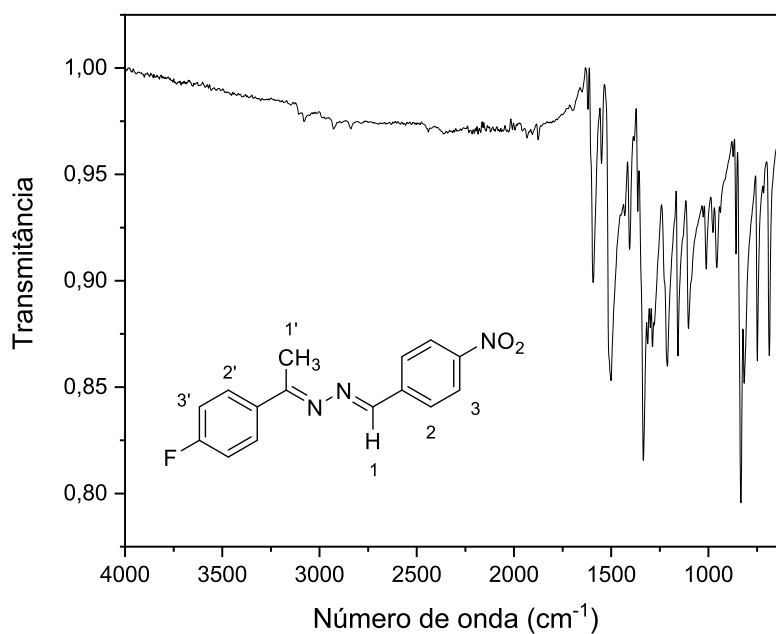
Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **110**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).

Espectro na região do IV (ATR; cm^{-1}) do composto **124**.



Fonte: Elaborada pela autora (2021).