

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DOUTORADO EM QUÍMICA

Fábio Balbino Miguel

**Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados pirazolínicos
obtidos a partir de chalconas e curcuminas**

Juiz de Fora

2016

Fábio Balbino Miguel

**Síntese, caracterização e avaliação biológica de derivados pirazolínicos
obtidos a partir de chalconas e curcuminas**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Mara Rubia Costa Couri

Juiz de Fora

2016

Dedico esse trabalho a todos os meus familiares e amigos, em especial à minha mãe Aparecida e ao meu irmão Paulo que sempre torceram por mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço acima de tudo ao meu bom Deus pela presença constante em minha vida, por nos trazer alívio e expandir as vitórias para todos nós.

À minha mãe Aparecida e ao meu irmão Paulo pelos conselhos, carinho, proteção, incentivo, e orações.

À minha orientadora Mara Rubia Costa Couri pela oportunidade, confiança, ensinamentos científicos, dedicação, disponibilidade e incentivo.

Ao professor Gustavo Andrade, e suas alunas Stéfani e Débora, pela disponibilidade, apoio, e pela contribuição valiosa nos experimentos Raman.

Ao professor Luiz Antônio Sodr  Costa, pela disponibilidade, apoio, e pela realiza o dos c culos teóricos.

  professora Charlane Cimini Correa, e seu aluno Leon  Flores pelas análises de Raios-X.

Aos professores Cláudio Galuppo Diniz (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia/UFJF), Heveline Silva (Departamento de Química/UFMG) e Nadia Rezende Barbosa Raposo (Faculdade de Farmácia/UFJF) e aos pesquisadores Maria Cristina Lourenço (IPEC/FioCruz/RJ), Maurilio José Soares (FioCruz/Paraná) e Josué de Moraes (Instituto Adolfo Lutz/IAL/São Paulo) pela realiza o dos testes biológicos. Agradeço também aos demais membros destes grupos de pesquisas.

Aos membros da banca examinadora por aceitar o convite e pelas contribui es para esse trabalho.

Aos companheiros de laboratório Wiliam, Fábio, Karine, Tayrine, Juliana, Camille, Luiza, Ana Clara, Rafaela, Ronan, Mathias, Angelina, Bruno, Larissa, Pedro, Gabriel, Igor, Eloah, Adriane, Amanda, Isabella Flores, Isabela Rimulo, Raíssa, Arthur, Rodrigo, Vinícius, entre outros que passaram pela UFJF.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química.

À CAPES, FAPEMIG, CNPQ e à UFJF pelos recursos e bolsa de estudo.

“A persistência é o menor caminho do êxito.”

Charles Chaplin.

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de pirazolinas, hidrazonas, chalconas, enonas e curcuminas, resultando em sessenta e nove novos compostos. O interesse pela obtenção de chalconas, enonas, curcuminas, e de seus análogos sintéticos se deve às inúmeras propriedades farmacológicas descritas para essas classes de compostos. Trinta e sete análogos de chalconas, nove análogos de curcuminas e treze enonas foram obtidos por meio da reação de Claisen-Schmidt. Aldeídos e cetonas de cadeia longa foram obtidos via síntese de éteres de Williamson. Dezesesseis chalconas tiveram sua atividade esquistossomicida *in vitro* avaliada frente a vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. Os resultados demonstraram que algumas delas foram capazes de causar a morte e a redução na atividade motora em 100% dos parasitos. As pirazolinas sintetizadas foram avaliadas quanto à suas atividades antitubercular, antibacteriana, anti-*Trypanosoma cruzi*, anticandidal e antitumoral. Um estudo vibracional do tautomerismo a partir dos derivados de pirazolina foi realizado por espectroscopia Raman na forma sólida e em solução de CHCl₃, sugerindo a existência de tautômeros, no estado sólido ou em solução.

Palavras Chave: Chalcona. Curcumina. Pirazolina. Avaliação biológica.

ABSTRACT

This work describes the synthesis of pyrazolines, hydrazones, chalcones, enones and curcumines, resulting in sixty-nine new compounds. The interest in obtaining chalcones, enones, curcumines, and their synthetic analogues is due to numerous pharmacological properties described for these classes of compounds. Thirty-seven chalcone, nine curcumin analogues and thirteen enones were obtained via a Claisen-Schmidt reaction. Long-chain aldehydes and ketones were obtained via Williamson ether synthesis. Sixteen chalcone derivatives were evaluated *in vitro* for their schistosomicidal activity. The results showed that some compounds were able to cause death and reduction in motor activity in 100% of the parasites. The synthesized pyrazolines were evaluated for their antitubercular, antibacterial, anti-*Trypanosoma cruzi*, anticandidal, antitumor activities. A vibrational study of tautomerism from pyrazoline derivatives has been performed by Raman spectroscopy in solid form and CHCl₃ solution. This study suggests the existence of tautomers, in the solid state or in solution.

Keywords: Chalcone. Curcumine. Pyrazoline. Biological evaluation.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
CC ₅₀	Concentração μM para reduzir 50% da viabilidade celular
CI ₅₀	Concentração inibitória mínima necessária para inibir 50% do crescimento
δ	Deslocamento químico
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
EM	Espectrometria de Massas
EtOH	Etanol
FF	Faixa de Fusão
FM	Fórmula Molecular
GI ₅₀ crescimento celular)	Growth Inhibition (concentração necessária para interromper em 50% o
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
M	Multiplicidade
MeOH	Metanol
MM	Massa Molar
P.F.	Ponto de Fusão
ppm	Partes por milhão
qui	Quinteto
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

s	Simpleto
sl	Sinal largo
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura geral de chalconas e estrutura da licochalcona A.	27
Figura 2: Estrutura química de cinamilideno acetofenonas.	31
Figura 3: Estrutura química de chalconas heterocíclicas.	31
Figura 4: Estrutura química da curcumina.	32
Figura 5: Estrutura geral de análogos diarilpentanóides da curcumina.	32
Figura 6: Análogos de curcumina com atividade antitumoral.	33
Figura 7: Análogos diarilpropanóides com atividade antimelanogênese.	34
Figura 8: Análogos de curcumina com atividade antiparasitária.	34
Figura 9: Análogos de curcumina com atividade antimalarial.	35
Figura 10: Núcleo fundamental de pirazolinas.	35
Figura 11: Estrutura química de compostos heterocíclicos contendo nitrogênio.	38
Figura 12: Derivados pirazolínicos capazes de inibir a atividade da enzima hMAO-B.	39
Figura 13: Estrutura química de derivados pirazolínicos com atividade antitumoral.	40
Figura 14: Estrutura química de pirazolinas que apresentaram atividade antitubercular.	40
Figura 15: Pirazolinas com atividade antibacteriana e antifúngica.	41
Figura 16: Derivados pirazolínicos que foram propostos a partir de 1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas (Série A).	43
Figura 17: Derivados pirazolínicos que foram propostos a partir de prop-2-en-1-onas (Série B).	44
Figura 18: Derivados pirazolínicos que foram propostos a partir de 1,5-diarilpenta-2,4-dien-1-onas (Série C).	44
Figura 19: Hidrazonas a serem sintetizadas nesse trabalho.	57
Figura 20: Diagrama ORTEP do composto 60	59
Figura 21: Interações intermoleculares para a hidrazona 60 , no estado sólido.	59
Figura 22: Espectro de RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) da hidrazona 60	60
Figura 23: Espectro ¹ H, ¹ H-NOESY (CDCl ₃ , 500 MHz) da hidrazona 60	61
Figura 24: Estrutura química de possíveis isômeros geométricos de derivados enona-hidrazonas.	62
Figura 25: Estrutura química da hidrazona 68 , e constante de acoplamento.	63
Figura 26: Espectro de RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 500 MHz) da hidrazona 68	64
Figura 27: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (¹ H, ¹ H-COSY) da hidrazona 68	65
Figura 28: Expansão do espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (¹ H, ¹ H-NOESY) da hidrazona 68	66
Figura 29: Placa CCD [eluente: diclorometano; revelador: vapores de iodo] do derivado pirazolínico 5-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4,5-diidropirazol-1-carbotioamida 160	74
Figura 30: Diagrama ORTEP da pirazolina 140	75
Figura 31: Diagrama ORTEP da pirazolina 143	75
Figura 32: Espectro de RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 300 MHz) do composto 146a	77
Figura 33: Espectro de RMN de ¹³ C (DMSO-d ₆ , 75 MHz) do composto 146a	77
Figura 34: Mapa de contorno COSY (DMSO-d ₆ , 300 MHz) da (<i>1E</i>)-1-((<i>E</i>)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)alilideno)semicarbazida 146a	78
Figura 35: Espectro de ¹³ C-DEPT 135 (CDCl ₃ , 75 MHz) da (<i>1E</i>)-1-((<i>E</i>)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)alilideno)semicarbazida 146a	79
Figura 36: Estrutura química de pirazolinas, Série B.	86

Figura 37: Conformações da pirazolina 143 .	87
Figura 38: Estruturas otimizadas para os derivados pirazolínicos.	88
Figura 39: Comparação dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H teórico e experimental para os compostos (a) 143 e (b) 159 . (c) Esquema legendado para os hidrogênios Ha, Hb, Hx e NH_2 para melhor correlacionar os dados plotados para (a) e (b).	89
Figura 40: Espectro Raman para o composto 159 (estado sólido).	91
Figura 41: Espectro Raman para o composto 143 (estado sólido).	94
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da (<i>E</i>)-4-fenilbut-3-en-2-ona 10 .	96
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da (<i>E</i>)-4-fenilbut-3-en-2-ona 10 .	97
Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 2 .	98
Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 2 .	99
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina 13 .	100
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina 13 .	101
Figura 48: Mapa de contorno COSY (CDCl_3 , 300 MHz) do 3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)- <i>1H</i> -pirazol 13 .	102
Figura 49: Mapa de contorno COSY (CDCl_3 , 300 MHz) do 3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)- <i>1H</i> -pirazol 13 (Expansão de δ 6,1-7,9 ppm).	103
Figura 50: Mapa de contorno COSY (CDCl_3 , 300 MHz) do 3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)- <i>1H</i> -pirazol 13 (Expansão de δ 2,5-5,5 ppm).	103
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 62 .	104
Figura 52: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (^1H , ^1H -NOESY) do composto 62 (CDCl_3 , 500 MHz).	105
Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 82 .	106
Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 82 .	107
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da chalcona 101 .	108
Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da chalcona 101 .	109
Figura 57: Espectro no infravermelho do composto 101 .	110
Figura 58: Espectro de massa da pirazolina 131 .	111
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina 131 .	112
Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina 131 .	113
Figura 61: Espectro de ^{13}C DEPT 135 (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina 131 .	114
Figura 62: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 131 .	115
Figura 63: Espectro de massa (m/z 100-1000) da pirazolina 149 .	116
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 300 MHz) da pirazolina 149 .	117
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) da pirazolina 149 .	118
Figura 66: Mapa de contorno COSY (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina 149 (Expansão).	119
Figura 67: Espectro Raman do composto 149 , na forma sólida.	120
Figura 68: Espectro Raman do composto 149 , em solução (CHCl_3).	121
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) da pirazolina 167 .	122
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) da pirazolina 167 .	123
Figura 71: Espectro de ^{13}C DEPT 135 (DMSO-d_6 , 75 MHz) da pirazolina 167 .	124
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 1-(4-(prop-2-iniloxi)fenil)etanona 175 .	125
Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 1-(4-(prop-2-iniloxi)fenil)etanona 175 .	126
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 180 .	127
Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 180 .	128
Figura 76: Esquistossomíase, países ou áreas de risco em 2014.	131

Figura 77: Estrutura química de substâncias que possuem propriedades antiparasitárias.	132
Figura 78: Estrutura química das chalconas submetidas à avaliação <i>in vitro</i> da atividade esquistossomicida em vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	132
Figura 79: Estrutura química das pirazolinias submetidas aos testes de verificação de sua atividade antitubercular.....	142
Figura 80: Estrutura química das pirazolinias submetidas aos testes da atividade antibacteriana.....	147
Figura 81: Estrutura química das pirazolinias submetidas aos testes da atividade antibacteriana.....	147
Figura 82: Estrutura química das pirazolinias submetidas aos testes da atividade anticandidal.....	150
Figura 83: Estrutura química dos compostos inéditos obtidos nesse trabalho.....	151
Figura 84: Estrutura química dos compostos inéditos obtidos nesse trabalho.....	152
Figura 85: Estrutura química das chalconas que apresentaram atividade esquistossomicida <i>in vitro</i>	153
Figura A 1: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da pirazolina 12	234
Figura A 2: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina 12	235
Figura A 3: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina 14	235
Figura A 4: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina 14	236
Figura A 5: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 14	236
Figura A 6: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina 15	237
Figura A 7: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 15	237
Figura A 8: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da pirazolina 19	238
Figura A 9: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da pirazolina 19	238
Figura A 10: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 19	239
Figura A 11: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina 20	239
Figura A 12: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina 20	240
Figura A 13: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da pirazolina 20	240
Figura A 14: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da pirazolina 20	241
Figura A 15: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 20	241
Figura A 16: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina 21	242
Figura A 17: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina 21	242
Figura A 18: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 21	243
Figura A 19: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina 22	243
Figura A 20: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina 22	244
Figura A 21: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 22	244
Figura A 22: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 29	245
Figura A 23: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina 29	245
Figura A 24: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina 29	246
Figura A 25: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina 30	246
Figura A 26: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina 30	247
Figura A 27: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 58	247
Figura A 28: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 58	248
Figura A 29: Espectro no infravermelho da hidrazona 58	248
Figura A 30: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 59	249
Figura A 31: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 59	249
Figura A 32: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 60	250
Figura A 33: Expansão do espectro ^1H , ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 500 MHz) da hidrazona 60	250
Figura A 34: Espectro no infravermelho da hidrazona 60	251

Figura A 35: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 61 .	251
Figura A 36: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 61 .	252
Figura A 37: Espectro no infravermelho da hidrazona 61 .	252
Figura A 38: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 63 .	253
Figura A 39: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 63 .	253
Figura A 40: Espectro no infravermelho da hidrazona 63 .	254
Figura A 41: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 64 .	254
Figura A 42: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 64 .	255
Figura A 43: Espectro no infravermelho da hidrazona 64 .	255
Figura A 44: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 65 .	256
Figura A 45: Espectro no infravermelho da hidrazona 65 .	256
Figura A 46: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 66 .	257
Figura A 47: Espectro no infravermelho da hidrazona 66 .	257
Figura A 48: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 67 .	258
Figura A 49: Espectro no infravermelho da hidrazona 67 .	258
Figura A 50: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 68 .	259
Figura A 51: Espectro no infravermelho da hidrazona 68 .	259
Figura A 52: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 69 .	260
Figura A 53: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 69 .	260
Figura A 54: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona 70 .	261
Figura A 55: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona 70 .	261
Figura A 56: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído 76 .	262
Figura A 57: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído 76 .	262
Figura A 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído 77 .	263
Figura A 59: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído 77 .	263
Figura A 60: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído 78 .	264
Figura A 61: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído 78 .	264
Figura A 62: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(deciloxi)-benzaldeído 79 .	265
Figura A 63: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído 79 .	265
Figura A 64: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaldeído 80 .	266
Figura A 65: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 99 .	266
Figura A 66: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 99 .	267
Figura A 67: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 100 .	267
Figura A 68: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 100 .	268
Figura A 69: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 102 .	268
Figura A 70: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 102 .	269
Figura A 71: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 102 .	269
Figura A 72: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 103 .	270
Figura A 73: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 103 .	270
Figura A 74: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 104 .	271
Figura A 75: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 104 .	271
Figura A 76: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 115 .	272
Figura A 77: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 115 .	272
Figura A 78: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 127 .	273
Figura A 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 127 .	273
Figura A 80: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 125 .	274

Figura A 81: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 125 .	274
Figura A 82: Espectro de massa da pirazolina 128 .	275
Figura A 83: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 128 .	275
Figura A 84: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 128 .	276
Figura A 85: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 128 .	276
Figura A 86: Espectro Raman do composto 128 , na forma sólida.	277
Figura A 87: Espectro Raman do composto 128 , em solução.	277
Figura A 88: Espectro de massa do composto 129 .	278
Figura A 89: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 129 .	278
Figura A 90: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 129 .	279
Figura A 91: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 129 .	279
Figura A 92: Espectro de massa do composto 130 .	280
Figura A 93: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 130 .	280
Figura A 94: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 130 .	281
Figura A 95: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 130 .	281
Figura A 96: Espectro de massa do composto 132 .	282
Figura A 97: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 132 .	282
Figura A 98: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 132 .	283
Figura A 99: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 132 .	283
Figura A 100: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 133 .	284
Figura A 101: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 133 .	284
Figura A 102: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 133 .	285
Figura A 103: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 134 .	285
Figura A 104: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 134 .	286
Figura A 105: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 134 .	286
Figura A 106: Espectro Raman do composto 134 , em solução.	287
Figura A 107: Espectro Raman do composto 134 , em solução.	287
Figura A 108: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 500 MHz) do composto 135 .	288
Figura A 109: Espectro no infravermelho do composto 135 .	288
Figura A 110: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 136 .	289
Figura A 111: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 136 .	289
Figura A 112: Espectro de massa do composto 137 .	290
Figura A 113: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 137 .	290
Figura A 114: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 137 .	291
Figura A 115: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 138 .	291
Figura A 116: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 138 .	292
Figura A 117: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 139 .	292
Figura A 118: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 139 .	293
Figura A 119: Espectro de massa (m/z 100-1000) do composto 140 .	293
Figura A 120: Espectro de massa (m/z 50-500) do composto 140 .	294
Figura A 121: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 140 .	294
Figura A 122: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO-d_6 , 75 MHz) do composto 140 .	295
Figura A 123: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 140 .	295
Figura A 124: Espectro Raman do composto 140 , na forma sólida.	296
Figura A 125: Espectro Raman do composto 140 , em solução.	296
Figura A 126: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) do composto 141 .	297

Figura A 127: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 141	297
Figura A 128: Espectro no infravermelho (ATR) do composto 141	298
Figura A 129: Espectro de massa do composto 142	298
Figura A 130: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 142	299
Figura A 131: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 142	299
Figura A 132: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 142	300
Figura A 133: Espectro Raman do composto 142 , na forma sólida.....	300
Figura A 134: Espectro Raman do composto 142 , em solução.....	301
Figura A 135: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 143	301
Figura A 136: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 143	302
Figura A 137: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 143	302
Figura A 138: Espectro Raman do composto 143 , na forma sólida.....	303
Figura A 139: Espectro Raman do composto 143 , em solução.....	303
Figura A 140: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 144	304
Figura A 141: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 145	304
Figura A 142: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 147	305
Figura A 143: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 147	305
Figura A 144: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 148	306
Figura A 145: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 148	306
Figura A 146: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 148	307
Figura A 147: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 150	307
Figura A 148: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 150	308
Figura A 149: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 150	308
Figura A 150: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 151	309
Figura A 151: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 151	309
Figura A 152: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 151	310
Figura A 153: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 152	310
Figura A 154: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 152	311
Figura A 155: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 152	311
Figura A 156: Espectro Raman do composto 152 , na forma sólida.....	312
Figura A 157: Espectro Raman do composto 152 , em solução.....	312
Figura A 158: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 153	313
Figura A 159: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto 153	313
Figura A 160: Espectro no infravermelho do composto 153	314
Figura A 161: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 154	314
Figura A 162: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 154	315
Figura A 163: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 155	315
Figura A 164: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 155	316
Figura A 165: Espectro de massa do composto 156	316
Figura A 166: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 156	317
Figura A 167: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 156	317
Figura A 168: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 157	318
Figura A 169: Espectro de massa do composto 158	318
Figura A 170: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 158	319
Figura A 171: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 158	319
Figura A 172: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 158	320

Figura A 173: Espectro Raman do composto 158 , na forma sólida.....	320
Figura A 174: Espectro Raman do composto 158 , em solução.	321
Figura A 175: Espectro de massa do composto 159	321
Figura A 176: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 159	322
Figura A 177: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 159	322
Figura A 178: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 159	323
Figura A 179: Espectro Raman do composto 159 , na forma sólida.....	323
Figura A 180: Espectro Raman do composto 159 , em solução.	324
Figura A 181: Espectro de massa do composto 160	324
Figura A 182: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 160	325
Figura A 183: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 160	325
Figura A 184: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina 161	326
Figura A 185: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina 162	326
Figura A 186: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina 162	327
Figura A 187: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina 163	327
Figura A 188: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina 163	328
Figura A 189: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 164	328
Figura A 190: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 164	329
Figura A 191: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 165	329
Figura A 192: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 168	330
Figura A 193: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da pirazolina 168	330
Figura A 194: Espectro no infravermelho da pirazolina 168	331
Figura A 195: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 169	331
Figura A 196: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da pirazolina 169	332
Figura A 197: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 169	332
Figura A 198: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 171	333
Figura A 199: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da pirazolina 171	333
Figura A 200: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 172	334
Figura A 201: Espectro no infravermelho da pirazolina 172	334
Figura A 202: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 173	335
Figura A 203: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da pirazolina 173	335
Figura A 204: Espectro no infravermelho da pirazolina 173	336
Figura A 205: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 1-(4-(piperazin-1-il)fenil)etanona 176	337
Figura A 206: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 1-(4-(piperazin-1-il)fenil)etanona 176	338
Figura A 207: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 1-(4-morfolinofenil)etanona 177	338
Figura A 208: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 1-(4-morfolinofenil)etanona 177 . ..	339
Figura A 209: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 179	339
Figura A 210: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto 179	340
Figura A 211: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 182	340

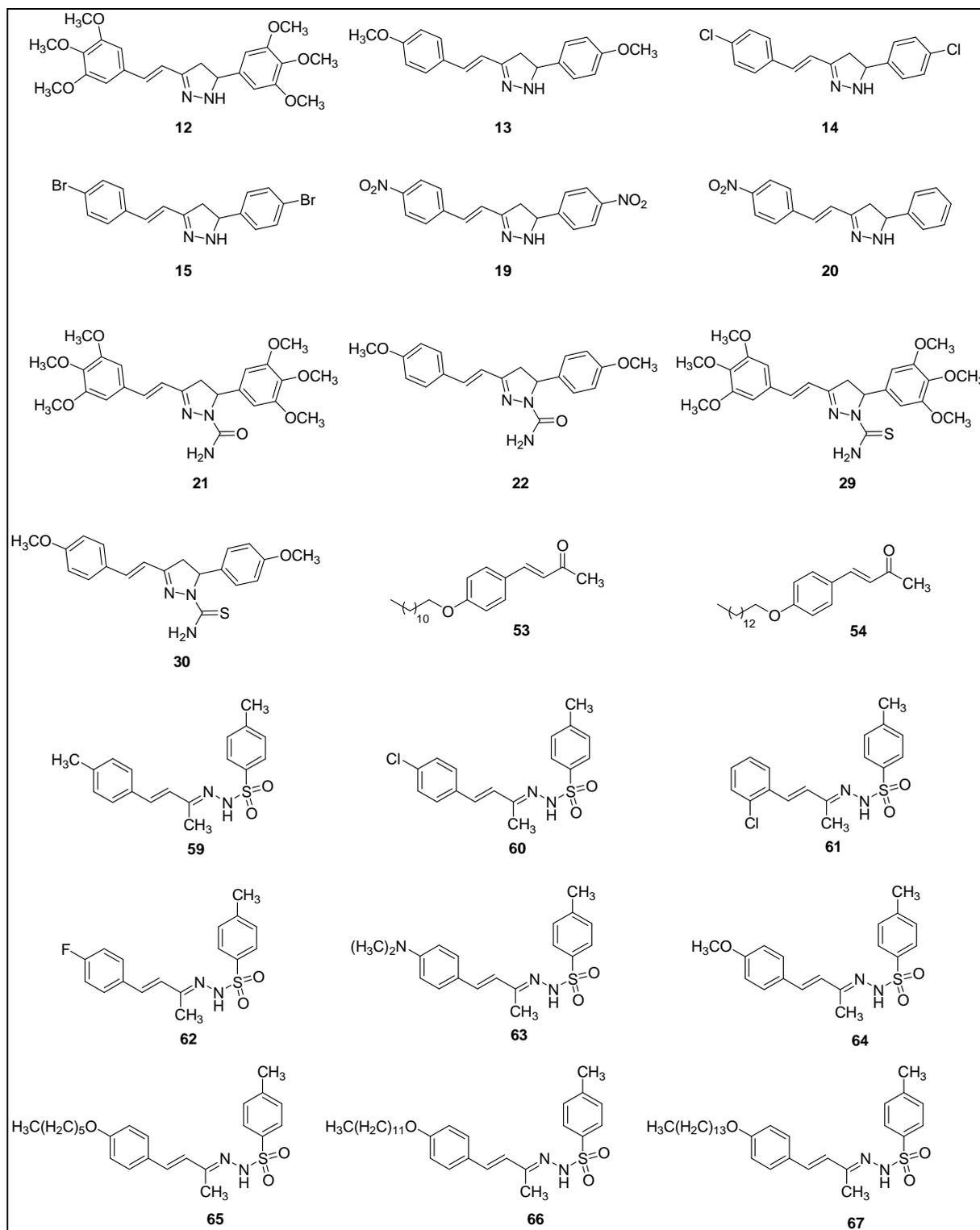
LISTA DE ESQUEMAS

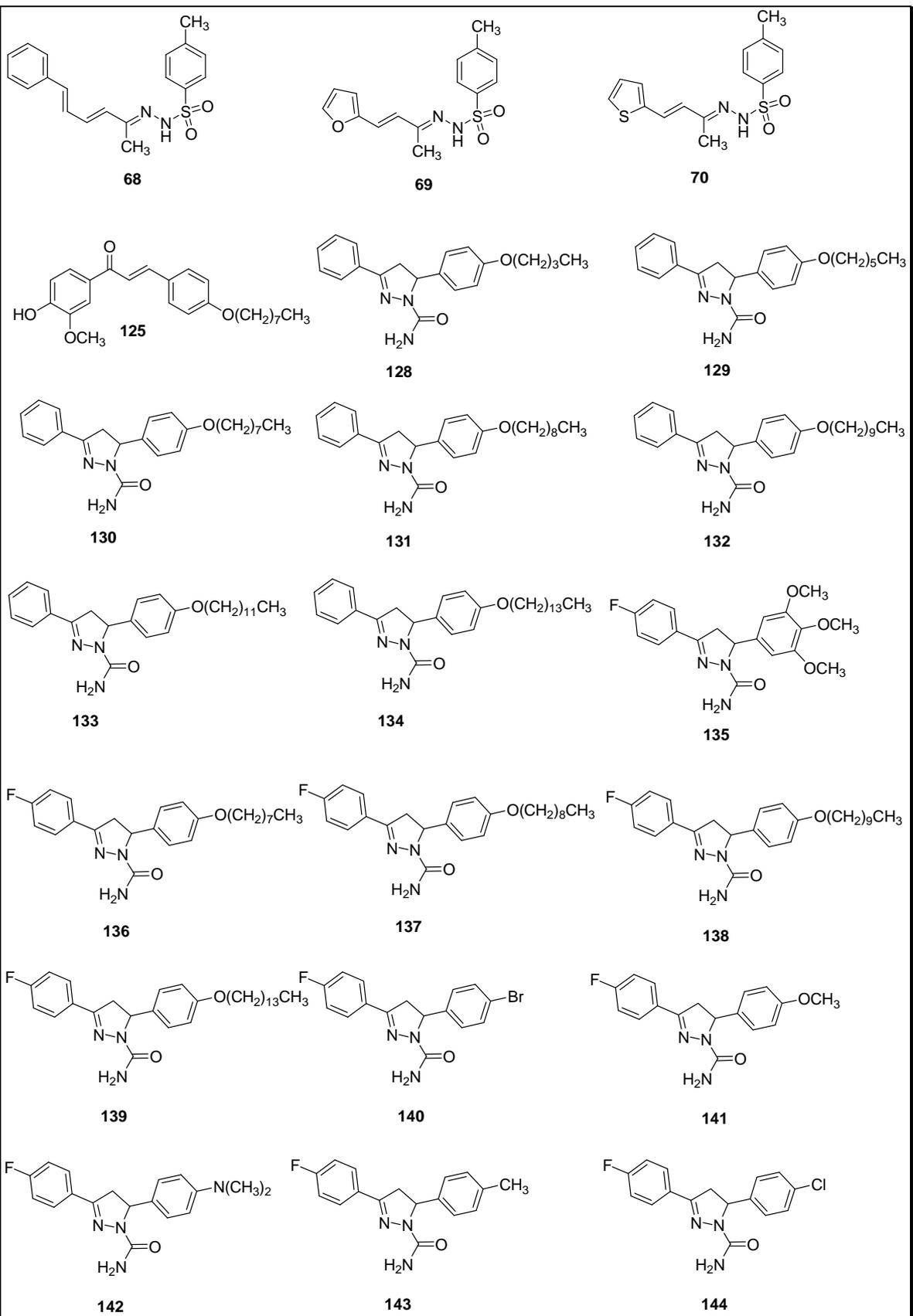
Esquema 1: Esquema geral de formação de chalconas em meio alcalino.	28
Esquema 2: Proposta mecanística para a reação de condensação aldólica catalisada por bases.....	29
Esquema 3: Proposta mecanística para a reação de condensação aldólica catalisada por ácidos.	29
Esquema 4: Síntese de pirazolinas.	37
Esquema 5: Síntese de Δ^1 -pirazolinas via cicloadição 1,3-dipolar.	37
Esquema 6: Síntese de pirazolinas a partir de coumarinas.	38
Esquema 7: Síntese dos derivados monocarbonilados de curcumina 2-8	46
Esquema 8: Síntese da (<i>IE,4E</i>)-1,5-bis(4-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona 9	47
Esquema 9: Síntese da (<i>IE,4E</i>)-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpenta-1,4-dien-3-ona 11	47
Esquema 10: Síntese dos derivados pirazolínicos 12-15 e 19,20	48
Esquema 11: Síntese dos derivados pirazolínicos 21, 22, 29 e 30	49
Esquema 12: Tentativas de síntese das pirazolinas 23-28, 31-36	49
Esquema 13: Mecanismo geral para formação de pirazolinas.	52
Esquema 14: Mecanismo geral para formação de pirazolinas.	53
Esquema 15: Tentativas de síntese das pirazolinas 37-44	54
Esquema 16: Síntese de pirazolinas a partir de hidrazonas.	56
Esquema 17: Análise retrossintética para as sulfonilhidrazonas planejadas.	57
Esquema 18: Síntese das hidrazonas 58-70	58
Esquema 19: Tentativas de síntese das pirazolinas 71-74	67
Esquema 20: Estruturas possíveis a partir de reações entre chalconas e derivados da hidrazina.	68
Esquema 21: Análise retrossintética para a obtenção das chalconas e pirazolinas de cadeia longa.	69
Esquema 22: Síntese dos aldeídos <i>O</i> -alquilados 76-82	70
Esquema 23: Síntese das chalconas 98-125	71
Esquema 24: Síntese da chalcona 127	72
Esquema 25: Síntese das pirazolinas 128-145, 147-160	73
Esquema 26: Síntese da (<i>IE</i>)-1-((<i>E</i>)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)alilideno)semicarbazida 146a	76
Esquema 27: Síntese das pirazolinas 161-163	80
Esquema 28: Rota sintética para a obtenção das pirazolinas 167-173	81
Esquema 29: Síntese da acetofenona propargilada 175	82
Esquema 30: Síntese das acetofenonas 176,177	82
Esquema 31: Mecanismo geral para substituição nucleofílica aromática.	83
Esquema 32: Síntese das 1,5-diarilpenta-2,4-dien-1-onas 178-182	84
Esquema 33: Tentativas de síntese das pirazolinas da Série C em meio básico.	85
Esquema 34: Equilíbrio tautomérico entre as formas carboxamida/iminol, carbotoamida/tiol.	90
Esquema 35: Estrutura química dos tautômeros e de sua respectiva forma tautomerizada.	92
Esquema 36: Equilíbrio tautomérico representado para o composto 143	93
Esquema 37: Estudo do tautomerismo em carboxamidas.	154

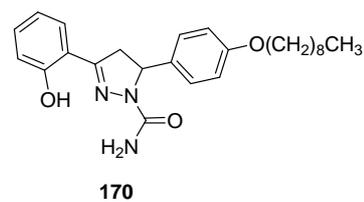
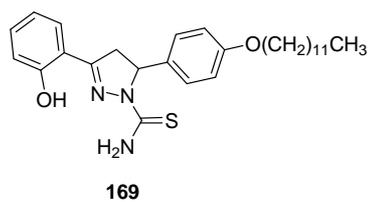
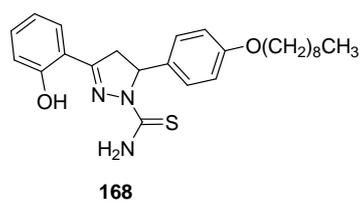
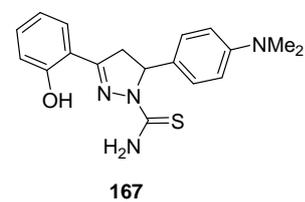
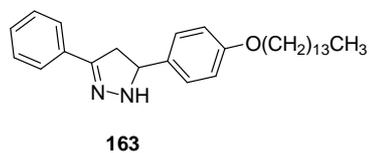
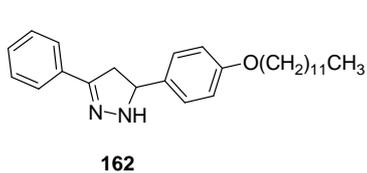
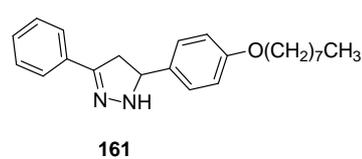
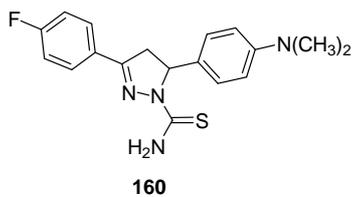
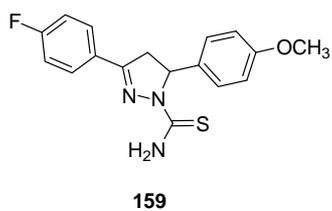
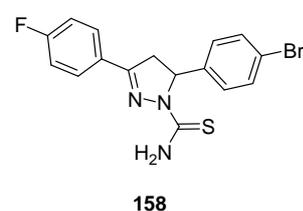
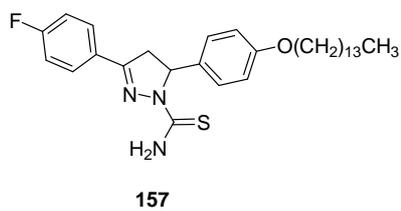
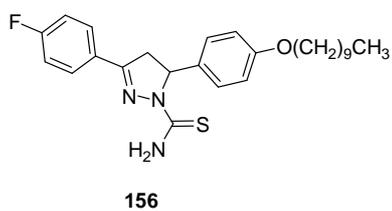
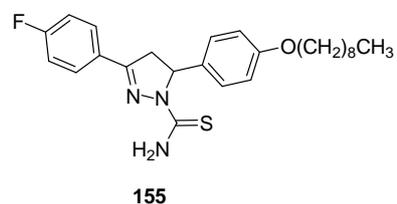
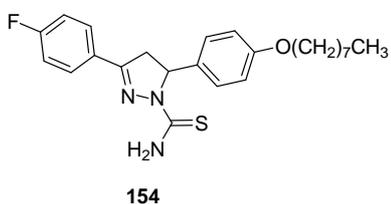
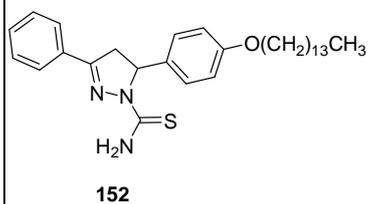
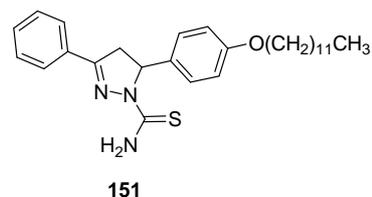
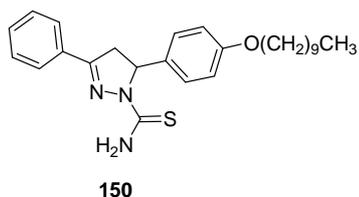
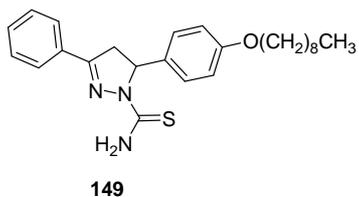
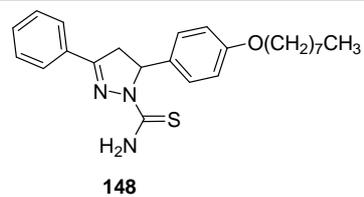
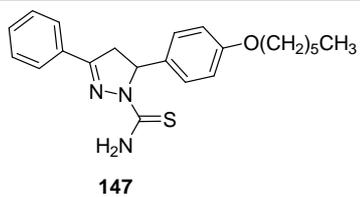
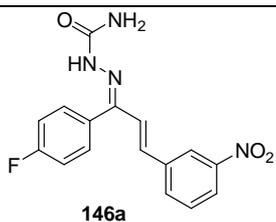
LISTA DE TABELAS

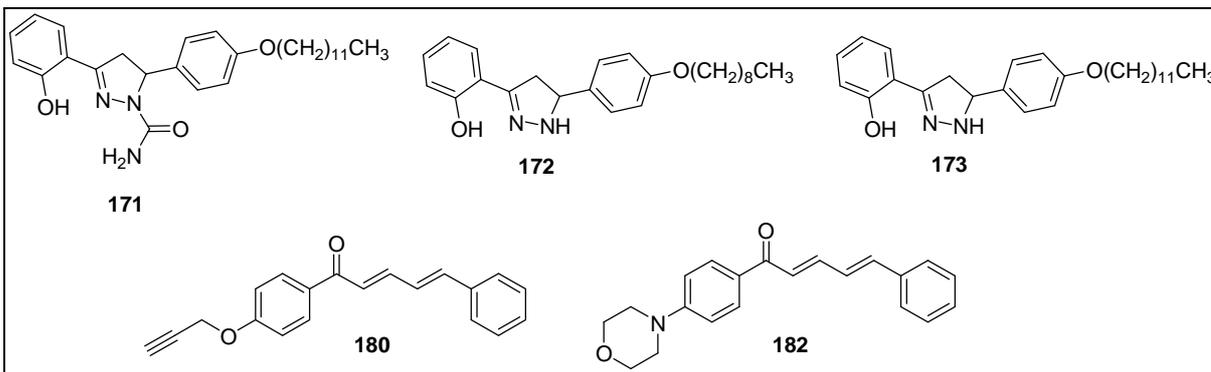
Tabela 1: Características gerais da (2 <i>E</i>)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona.....	27
Tabela 2: Características gerais da (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona.....	33
Tabela 3: Características gerais do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.	36
Tabela 4: Dados do espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) das pirazolinas 12 , 14 , 15 e 20	50
Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) das pirazolinas 21 , 22 , 29 e 30	51
Tabela 6: Dados de RMN de ¹ H para a hidrazona 60	60
Tabela 7: Principais atribuições vibracionais para a hidrazona 68	62
Tabela 8: Dados de RMN de ¹³ C para a hidrazona 68	63
Tabela 9: Dados de RMN de ¹ H para a hidrazona 68	64
Tabela 10: Correlações importantes no espectro ¹ H, ¹ H-NOESY para a hidrazona 68	67
Tabela 11: Dados do experimento Raman para o composto 159 (estado sólido).	91
Tabela 12: Valores obtidos para a relação de intensidade entre as bandas νC=S e νC-S.	92
Tabela 13: Dados do experimento Raman para o composto 143 (estado sólido).	94
Tabela 14: Propriedades físico-químicas e avaliação da regra dos 5 de Lipinski para as chalconas.	133
Tabela 15: Resultados da avaliação <i>in vitro</i> da atividade esquistossomicida das chalconas em vermes adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	136
Tabela 16: Atividade citotóxica contra linhagens de células. CI ₅₀ (μM ± SD).....	139
Tabela 17: Atividade citotóxica contra linhagens de células. CI ₅₀ (μM ± SD).....	141
Tabela 18: Resultados do ensaio de triagem para detecção da atividade antitubercular.....	144
Tabela 19: Resultados da avaliação contra formas epimastigotas de <i>Trypanosoma cruzi</i>	149
Tabela 20: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=O, na forma sólida.	192
Tabela 21: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=O, na forma sólida.	193
Tabela 22: Atribuição de bandas observadas no espectro Raman para os compostos contendo o grupo C=O, em solução.	194
Tabela 23: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=S, na forma sólida.....	202
Tabela 24: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=S, na forma sólida.....	203
Tabela 25: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=S, em solução.	204

LISTA DE ESTRUTURAS DOS COMPOSTOS INÉDITOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO









SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	27
1.1. CHALCONAS	27
1.2. CURCUMINAS	32
1.3. PIRAZOLINAS	35
2. OBJETIVOS E PLANEJAMENTO DE SÍNTESE	43
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
3.1. COMPOSTOS DA SÉRIE A	46
3.1.1. Derivados monocarbonilados da curcumina 2-9 e 11	46
3.1.2. Pirazolinas da Série A	47
3.1.3. Tentativas de obtenção das sulfonil-pirazolinas da Série A	53
3.1.4. Hidrazonas	54
3.2. COMPOSTOS DA SÉRIE B	68
3.2.1. Aldeídos O-alkilados	69
3.2.2. Obtenção das chalconas	70
3.2.3. Obtenção das pirazolinas da Série B	72
3.3. COMPOSTOS DA SÉRIE C	81
3.3.1. Obtenção da acetofenona propargilada 175.	82
3.3.2. Obtenção das acetofenonas 176 e 177.	82
3.3.3. Obtenção das 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas 178-182.	83
3.3.4. Tentativas de obtenção das pirazolinas da Série C	84
3.4. ESTUDO DO TAUTOMERISMO DOS DERIVADOS PIRAZOLÍNICOS	85
3.4.1. Pirazolinas da Série B	85
3.4.1.1- <i>Investigação teórica</i>	85
3.4.1.2- <i>Análise vibracional</i>	89
3.5. ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS	95
3.5.1. Compostos da Série A	95
3.5.1.1- <i>(E)-4-fenilbut-3-en-2-ona 10</i>	95
3.5.1.2- <i>(1E,4E)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona 2</i>	97
3.5.1.3- <i>3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol 13</i>	99
3.5.1.4- <i>(9E)-1-((E)-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina</i> 62.	104

3.5.2. Compostos da Série B	105
3.5.2.1- 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 82.	106
3.5.2.2- (2E)-3-(4'-noniloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona 101.	107
3.5.2.3- 5-(4-(deciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida 131	110
3.5.2.4- 4,5-diidro-5-(4-(noniloxi)fenil)-3-fenilpirazol-1-carbotioamida 149.	115
3.5.2.5- 5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-diidro-3-(2-hidroxifenil)pirazol-1-carbotioamida 167.	121
3.5.3. Compostos da Série C	124
3.5.3.1- 1-(4-(prop-2-iniloxi)fenil)etanona 175	124
3.5.3.2- (2E,4E)-5-fenil-1-(4-(prop-2-iniloxi)fenil)penta-2,4-dien-1-ona 180.	126
4. ENSAIOS BIOLÓGICOS	129
4.1. GERAL	129
4.3. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE PIRAZOLINAS E SULFONILIDRAZONAS	138
4.4. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUBERCULAR DAS PIRAZOLINAS	142
4.5. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DAS PIRAZOLINAS E SULFONILIDRAZONAS	145
4.6. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE anti-Trypanosoma cruzi DAS PIRAZOLINAS	148
4.7. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICANDIDAL DAS PIRAZOLINAS	149
5. CONCLUSÕES	151
6. PARTE EXPERIMENTAL	155
6.1. MATERIAIS E MÉTODOS	155
6.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	156
6.2.1. Compostos da Série A	156
6.2.1.1- Procedimento geral para a obtenção dos derivados monocarbonilados de curcumina 2-8.	156
6.2.1.2- Procedimento para a obtenção do derivado monocarbonilado 9.	156
6.2.1.3- Procedimento para a obtenção do derivado monocarbonilado 11.	157
6.2.1.4- Procedimento geral para a obtenção das pirazolininas 12-15,19 e 20.	158
6.2.1.5- Procedimento geral para a obtenção dos derivados pirazolínicos 21,22,29 e 30.	158
6.2.1.6- Procedimento geral para a obtenção das sulfonil-hidrazonas 58-70.	163

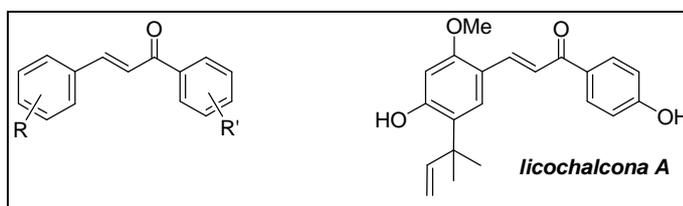
6.2.2. Compostos da Série B.	170
<i>6.2.2.1- Procedimento geral para a obtenção dos aldeídos alquilados 76-82.</i>	170
<i>6.2.2.2- Procedimento geral para a obtenção das chalconas 98-125.</i>	173
<i>6.2.2.3- Procedimento para a obtenção da chalcona 127.</i>	181
<i>6.2.2.4- Procedimento geral para a obtenção das pirazolininas 128-145.</i>	182
<i>6.2.2.5- Procedimento geral para a obtenção das pirazolininas 147-160.</i>	195
<i>6.2.2.6- Procedimento geral para a obtenção das pirazolininas 161-163.</i>	205
<i>6.2.2.7- Procedimento geral para a obtenção das pirazolininas 167-173.</i>	207
6.2.3. Compostos da Série C.	211
<i>6.2.3.1- Procedimento geral para a obtenção da acetofenona propargilada 175.</i>	211
<i>6.2.3.2- Procedimento para a obtenção das acetofenonas 176,177.</i>	211
<i>6.2.3.3- Procedimento geral para a obtenção das 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas.</i>	212
REFERÊNCIAS	215
ANEXOS	234
ANEXO 1: ESPECTROS - COMPOSTOS DA SÉRIE A	234
ANEXO 2: ESPECTROS - COMPOSTOS DA SÉRIE B	262
ANEXO 3: ESPECTROS - COMPOSTOS DA SÉRIE C	337
ANEXO 4: TRABALHOS PUBLICADOS	341

1. INTRODUÇÃO

1.1. CHALCONAS

As chalconas (Figura 1), quimicamente conhecidas como cetonas aromáticas α,β -insaturadas, fazem parte de uma classe de compostos amplamente distribuídos na natureza, e que, muitas vezes, estão relacionados com a pigmentação de plantas (LIU *et al.*, 2012). Chalconas de origem natural, como a Licochalcona A (Figura 1), encontrada em raízes e rizomas de *Glycyrrhiza* spp, tem atraído considerável atenção dos químicos orgânicos e medicinais, devido à sua ampla gama de atividades biológicas (FUNAKOSHI-TAGO *et al.*, 2009; FU *et al.*, 2004; ZIEGLER *et al.*, 2004).

Figura 1: Estrutura geral de chalconas e estrutura da licochalcona A.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

De acordo com o sistema IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), a nomenclatura para essas cetonas acíclicas (chalconas), ao considerar a estereoquímica da mesma, é dada por: (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona. A tabela 1 contém as características gerais para a chalcona mais simples, a (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona.

Tabela 1: Características gerais da (2*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona.

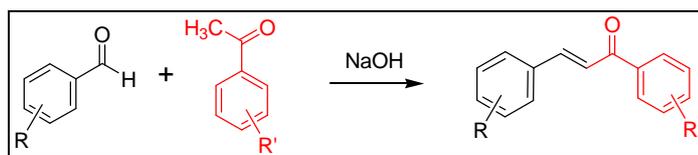
Sinônimos	benzalacetofenona, benzilideneacetofenona
clog P	3,81
CAS	614-47-1
Características Físicas	sólido (FF: 55-57 °C)
Armazenagem	temperatura ambiente
Aceptor de hidrogênio	0
Doador de hidrogênio	1

Fonte: ADAPTADO DE (<<http://www.scbt.com/pt/datasheet-204681-chalcone.html>>; <<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>>).

À temperatura ambiente, as chalconas apresentam-se na forma de sólidos amarelos a alaranjados, insolúveis em água, solúveis em solventes como etanol ou metanol e altamente solúveis em acetona, benzeno, dimetilformamida (DMF) ou 1,4-dioxano (INDIRA *et al.*, 2002). Devido à presença do grupo carbonila, polar, a polaridade global das moléculas dessa classe é maior que a polaridade dos hidrocarbonetos correspondentes.

Devido à sua estrutura química privilegiada (MAYDT *et al.*, 2013; NI *et al.*, 2004), as chalconas constituem um excelente substrato para manipulações sintéticas. No contexto da síntese orgânica, as reações de condensação aldólica Claisen-Schmidt constituem um método valioso para a obtenção das ligações carbono-carbono que produz as cetonas α,β -insaturadas (GATES & KNÖZINGER, 2006; MIGUEL *et al.*, 2016). Esse método envolve reações aldólicas cruzadas entre compostos carbonílicos, que podem ser iguais ou diferentes, em presença de solvente prótico, sob condições de catálise com ácidos ou bases.

Esquema 1: Esquema geral de formação de chalconas em meio alcalino.

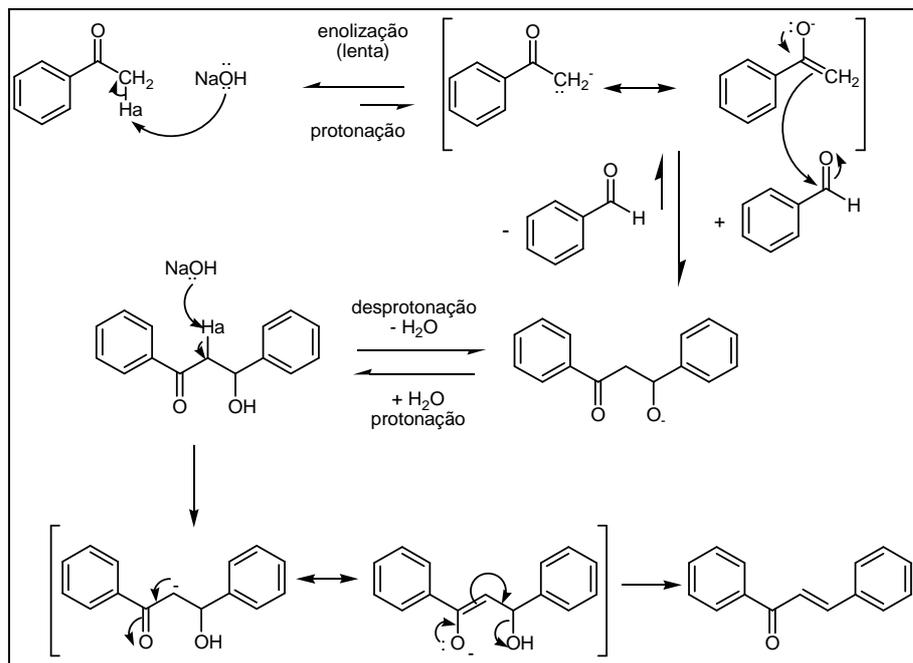


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

O mecanismo da condensação aldólica catalisada por base é fundamentado na acidez apresentada pelos hidrogênios do carbono alfa à carbonila (MARTINS *et al.*, 2009), bem como na estabilidade de sua base conjugada (CLAYDEN, 2001). No primeiro passo reacional, o hidrogênio alfa à carbonila ($H\alpha$) é removido por uma base apropriada (Esquema 2). Posteriormente, a espécie enolato resultante, nucleofílica, reage com o carbono eletrofílico da carbonila presente no outro composto carbonilado para a formação de um íon alcóxido, que sofre protonação pela água e posterior desidratação para gerar a cetona α,β -insaturada, chalcona.

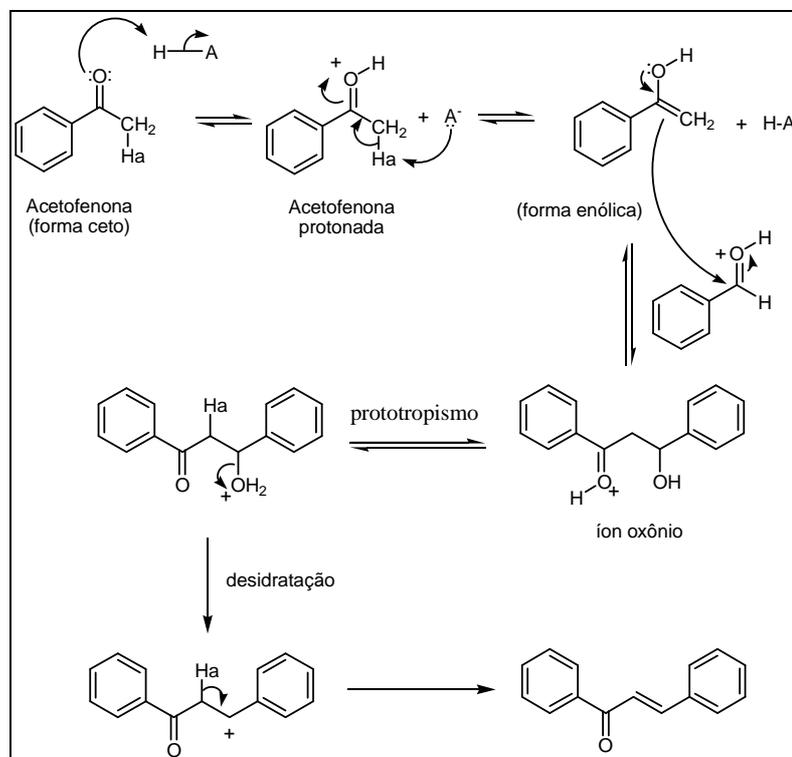
No contexto das reações de condensação aldólica catalisadas por ácidos (Esquema 3), um enol estabilizado pelo tautomerismo ceto-enólico deve ser formado nas duas primeiras etapas mecanísticas. A espécie enol resultante é nucleofílica e reage com a carbonila protonada do outro composto carbonilado para gerar um íon oxônio, que sofre prototropismo para a posterior eliminação de uma molécula de água e formação da cetona α,β -insaturada.

Esquema 2: Proposta mecanística para a reação de condensação aldólica catalisada por bases.



Fonte: ADAPTADO DE (COSTA, 2005)

Esquema 3: Proposta mecanística para a reação de condensação aldólica catalisada por ácidos.



Fonte: ADAPTADO DE (COSTA, 2005)

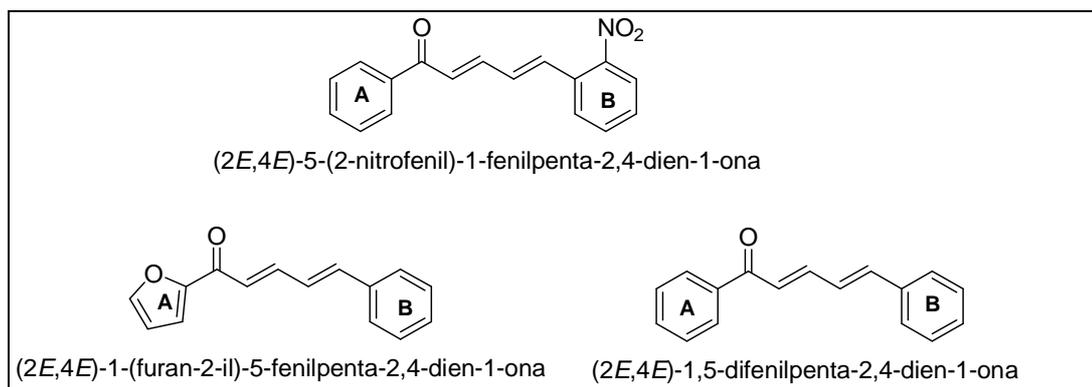
Além da reação de Claisen-Schmidt outros métodos para a preparação de chalconas têm sido descritos na literatura, métodos esses que incluem reações renomadas como: reação de Suzuki (SELEPE & HEERDEN, 2013; EDDARIR *et al.*, 2003), acilação Friedel-Crafts entre um composto aromático e cloreto de cinamoíla (BOHM, 1998), entre outros (BUKHARI *et al.*, 2013). Destas, a reação de Claisen-Schmidt tem sido o método mais comumente utilizado devido à facilidade de execução, uso de condições reacionais brandas como também tempos de reação relativamente curtos.

Também por sua estrutura química privilegiada e síntese simples, as chalconas têm se destacado por suas diversas bioatividades (SINGH *et al.*, 2014; RAMALHO *et al.*, 2013; PASQUALE *et al.*, 2012; BUDHIRAJA *et al.*, 2012; SISODIA *et al.*, 2012; SYAM *et al.*, 2012; BANO *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2011; BANDGAR *et al.*, 2010; SIVAKUMAR *et al.*, 2009; SRINIVASAN *et al.*, 2009; AWASTHI *et al.*, 2009; OHKATSU *et al.*, 2008; NARENDER *et al.*, 2005; TOMAR *et al.*, 2007; BATOVSKA *et al.*, 2007).

Em 2013, Ramalho e colaboradores reportaram o efeito citotóxico de chalconas sintéticas frente a várias linhagens de células tumorais. Na mesma época, Maydt e colaboradores (2013) sintetizaram uma série de análogos da benzalacetofenona que apresentaram propriedades anticancerígenas e anti-inflamatórias, propriedades que podem estar relacionadas com a sua atividade antioxidante direta, ou a efeitos estimulantes sobre a expressão de enzimas de defesa endógenas (MAYDT *et al.*, 2013).

Mais recentemente, Weldon e colaboradores (2014) sintetizaram uma série de cinamilideno acetofenonas que foram avaliadas quanto aos seus efeitos citotóxicos contra células de câncer de mama, utilizando o ensaio Alamar Blue (FRANZBLAU *et al.*, 1998). Segundo os autores, o derivado (2*E*,4*E*)-5-(2-nitrofenil)-1-fenilpenta-2,4-dien-1-ona, que possui um grupo nitro no anel B (Figura 2), exibiu citotoxicidade submicromolar frente à células MCF-7 de câncer de mama (CI₅₀ 1,9 nM). Além disso, dois dos derivados (WELDON *et al.*, 2014) se mostraram menos citotóxicos que o quimioterápico doxorubicina em células MCF-10A (células epiteliais de mama não tumorigênica).

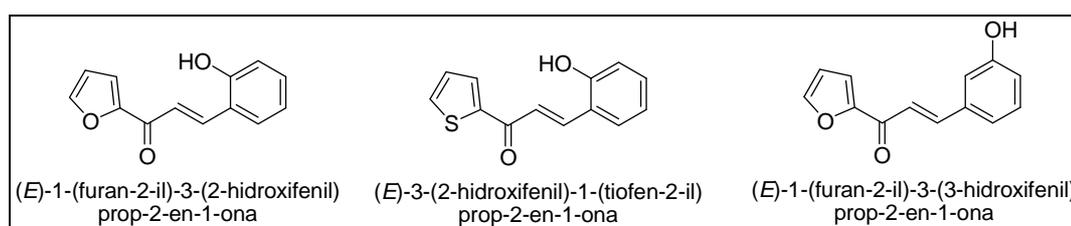
Figura 2: Estrutura química de cinamilideno acetofenonas.



Fonte: ADAPTADO DE (WELDON *et al.*, 2014)

Em 2012, Tran e colaboradores sintetizaram uma série de análogos heterocíclicos da chalcona, via reações de condensação aldólica Claisen-Schmidt entre benzaldeídos e heteroaril-metil cetonas, que apresentaram atividade antibacteriana (Figura 3). Em 2013, Ngaini e colaboradores sintetizaram uma série de chalconas, e chalcona-aspirinas com o intuito de obter moléculas farmacologicamente importantes. Dessa maneira, os derivados chalcona-aspirina (NGAINI *et al.*, 2013) demonstraram atividade antibacteriana contra a bactéria Gram-negativa *Escherichia coli* nas concentrações de 50, 80 e 100 mg/L.

Figura 3: Estrutura química de chalconas heterocíclicas



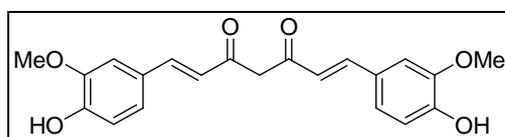
Fonte: ADAPTADA DE (TRAN *et al.*, 2012)

Além disso, estudos recentes realizados por nosso grupo de pesquisas demonstraram o potencial esquistossomicida de diferentes chalconas (dados ainda não publicados). As chalconas sintetizadas, na concentração de 50 μM , foram capazes de ocasionar a morte *in vitro* de 100% dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni* após 24 horas de incubação, além de promoverem significativa redução na atividade motora e alterações tegumentares.

1.2. CURCUMINAS

A *Curcuma longa* trata-se de uma espécie de planta originada do sudeste da Ásia que apresenta propriedades medicinais notáveis (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2004), tais como: cicatrizantes, anti-inflamatórias, antitumorais e antiprotozoárias. Conhecidas pelo seu sabor picante, esta espécie de planta têm sido utilizados como condimento e corante de alimentos (KILFOYLE, 2011). Além disso, foram extremamente utilizados na medicina tradicional chinesa para o tratamento da anorexia, diabetes, reumatismo e sinusite (STRIMPAKOS & SHARMA, 2008).

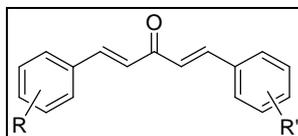
Figura 4: Estrutura química da curcumina.



Fonte: ADAPTADA DE (KILFOYLE, 2011)

As bioatividades da curcumina (Figura 4) têm inspirado o *design* e síntese de seus derivados monocarbonilados (Figura 5). As reações de condensação aldólica Claisen-Schmidt são comumente utilizadas para a obtenção de derivados monocarbonilados da curcumina. Os altos rendimentos, as condições reacionais brandas, e a facilidade na purificação dos produtos estão entre as principais vantagens do método. Dessa forma, vários trabalhos têm atestado a viabilidade de derivados obtidos a partir de reações de Claisen-Schmidt (HOSOYA *et al.*, 2012; FANG *et al.*, 2013; DIN *et al.*, 2014).

Figura 5: Estrutura geral de análogos diarilpenta-1,4-dien-3-ona.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

De acordo com o sistema IUPAC, a nomenclatura para essas cetonas acíclicas (Figura 5), ao considerar a estereoquímica da mesma, é dada por: (*1E,4E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona. A tabela 2 mostra as características gerais para o derivado monocarbonilado de curcumina (*1E,4E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona.

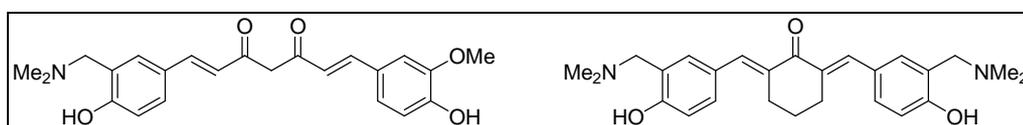
Tabela 2: Características gerais da (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona.

Sinônimos	dibenzalacetona, dibenzilidenoacetona, DBA
clog P	4,18
CAS	538-58-9
Características Físicas	sólido (FF: 107-113 °C)
Armazenagem	0-6 °C
Aceptor de hidrogênio	0
Doador de hidrogênio	1

Fonte: ADAPTADO DE (<http://www.chemicalbook.com/CASEN_538-58-9.htm; <<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>>).

No contexto das bioatividades, Fang e colaboradores (2013) sintetizaram diversos derivados monocarbonilados e dicarbonilados da curcumina que apresentaram atividade contra vários tipos de linhagens de células tumorais, tais como: HepG2 (carcinoma hepatocelular), SGC-7901 (câncer gástrico), A549 (câncer de pulmão) e HCT-116 (carcinoma colorretal). Segundo os autores, dois derivados (Figura 6) apresentaram alta atividade para as quatro linhagens tumorais testadas.

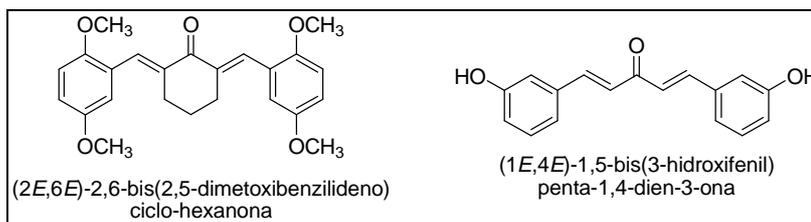
Figura 6: Análogos de curcumina com atividade antitumoral.



Fonte: ADAPTADA DE (FANG *et al.*, 2013).

Hosoya e colaboradores (2012) sintetizaram uma série de análogos diarilpentanóides que apresentaram efeitos inibitórios potentes sobre a melanogênese em células de melanoma B16, propriedade essa que se encontra muitas vezes relacionada com a degradação do pigmento melanina ou com a inibição da enzima tirosinase. Segundo os autores, o derivado metoxilado (2E,6E)-2,6-bis(2,5-dimetoxibenzilideno)ciclo-hexanona (Figura 7) se mostrou promissor como agente cosmético.

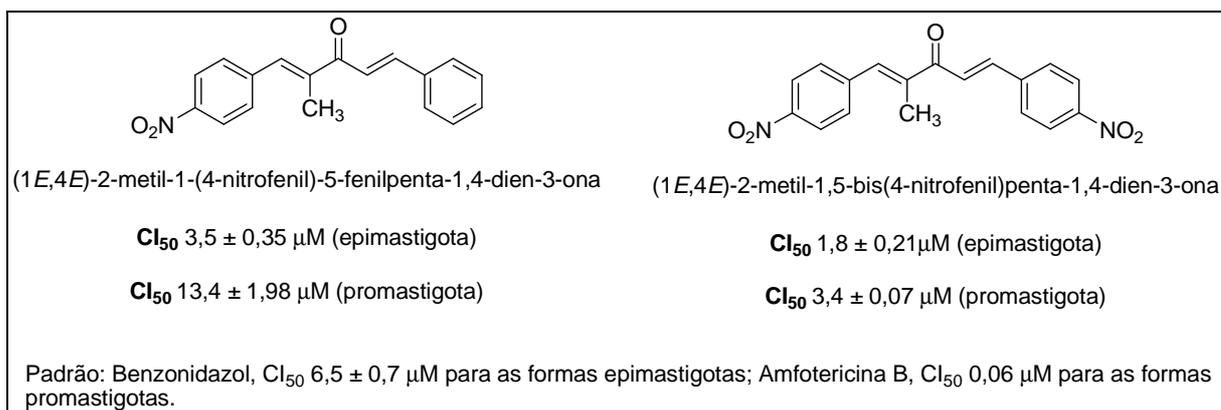
Figura 7: Análogos diarilpropanóides com atividade antimelanogênese.



Fonte: ADAPTADA DE (HOSOYA *et al.*, 2012)

Din e colaboradores (2014) sintetizaram uma série de análogos não-simétricos da curcumina que apresentaram atividade antiparasitária frente à formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

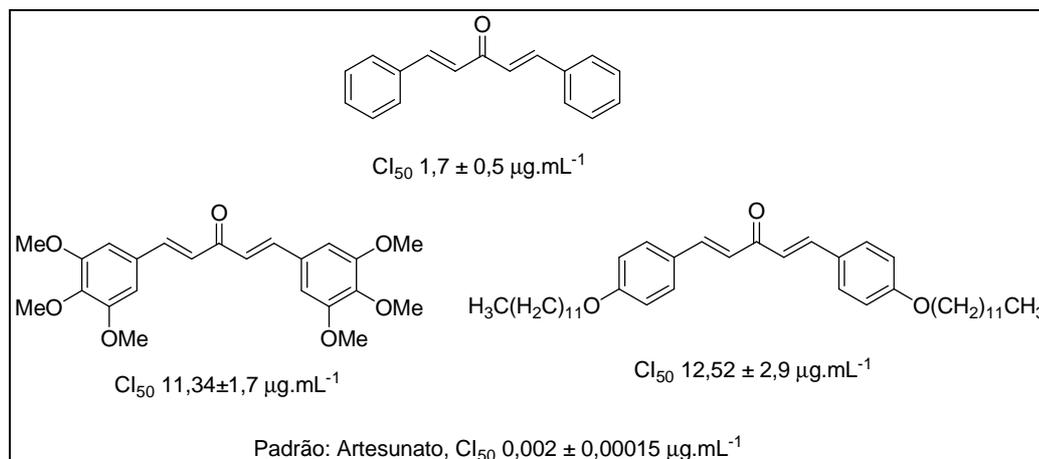
Figura 8: Análogos de curcumina com atividade antiparasitária.



Fonte: ADAPTADA DE (DIN *et al.*, 2014).

Em 2014, nosso grupo de pesquisa descreveu a síntese de uma série de análogos da curcumina que apresentaram atividade antimalarial contra o *Plasmodium falciparum* (GOMES *et al.*, 2014) com os valores mais importantes de Cl₅₀ entre 1,7 e 15,8 μg.mL⁻¹ obtidos a partir de ensaios *in vitro* (Figura 9).

Figura 9: Análogos de curcumina com atividade antimalarial.



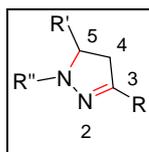
Fonte: ADAPTADA DE (GOMES *et al.*, 2014).

Nas últimas décadas, inúmeros trabalhos têm apontado os derivados monocarbonilados de curcumina como compostos bioativos, descritos como potenciais agentes antimaláricos (AHER *et al.*, 2011), antibacterianos (AL-KADHIMI *et al.*, 2012), antitumorais (HOSOYA *et al.*, 2012; BUDHIRAJA *et al.*, 2012; YAMAKOSHI *et al.*, 2010) e anti-inflamatórios (NING *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2009; LIANG *et al.*, 2008). Além disso, diversos estudos relacionam análogos de curcumina a processos inibitórios das enzimas HIV-ingrass (MAZUMDER *et al.*, 1997), ciclo-oxigenase (HANDLER *et al.*, 2007), α -glicosidase (DU *et al.*, 2006) e aldose redutase (ZHI-YUN DU *et al.*, 2006).

1.3. PIRAZOLINAS

Frequentemente utiliza-se o termo pirazolina para designar um grupo de compostos que apresentam um anel heterocíclico de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio e três átomos de carbono (Figura 10).

Figura 10: Núcleo fundamental de pirazolinas.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

De acordo com o sistema IUPAC, a nomenclatura para esses derivados heterocíclicos é dada por 4,5-diidro-*1H*-pirazol. Também de interesse, a estabilidade desses compostos, bem como seu momento de dipolo (debye) (Tabela 3) tende a aumentar na medida em que a constante dielétrica do solvente aumenta (REZAEI, 2014). Logo, as pirazolininas devem ser mais estáveis em água ($E = -142700,212 \text{ kcal.mol}^{-1}$) do que em outros solventes polares, como metanol ($E = -142699,868 \text{ kcal.mol}^{-1}$) ou etanol ($E = -142699,701 \text{ kcal.mol}^{-1}$). A tabela 3 contém as características gerais do 4,5-diidro-*1H*-pirazol.

Tabela 3: Características gerais do 4,5-diidro-*1H*-pirazol.

Sinônimos	pirazolina, 2-pirazolina; 4,5-diidro- <i>1H</i> -pirazol
Energia (kcal.mol^{-1})	-142700,212 (em água)
	-142699,868 (em metanol)
	-142699,701 (em etanol)
Momento de dipolo (Debye)	3,4842 (em água)
	3,4509 (em metanol)
	3,4330 (em etanol)

Nota: Constante dielétrica: 80 (água); 33 (metanol); 24,3 (etanol).

Fonte: ADAPTADO DE (REZAEI, 2014).

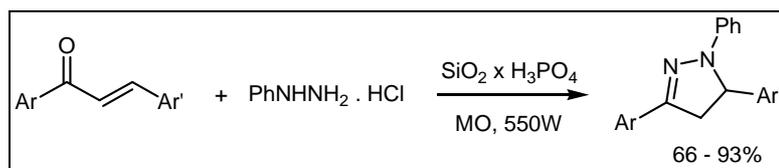
Nas últimas décadas, a síntese de moléculas pertencentes a esse grupo de compostos tem atraído um contínuo interesse dos cientistas devido a sua ampla aplicabilidade (THOTA *et al.*, 2013; ABDEL-WAHAB *et al.*, 2013; ARAGADE *et al.*, 2012; PARMAR *et al.*, 2012; SAHOO *et al.*, 2011; CHIMENTI *et al.*, 2010; ALI *et al.*, 2007; SHAHARYAR *et al.*, 2006), podendo inclusive interagir com biomoléculas (CONGIU *et al.*, 2010; MANNA *et al.*, 2005).

Devido ao rápido desenvolvimento da química de compostos *N*-heterocíclicos, várias metodologias para a sua síntese têm sido descritas (AMIN *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2014; THIRUNARAYANAN *et al.*, 2013; SUN *et al.*, 2013), envolvendo uma ampla gama de substratos. A síntese de pirazolininas é um ramo proeminente na química orgânica devido a sua ampla gama de atividades possíveis, tais como: analgésicas (EL-SEHEMI *et al.*, 2014; VELMURUGAN *et al.*, 2012), anti-inflamatórias (KHARBANDA *et al.*, 2014; ABDULLA *et al.*, 2014; EL-SEHEMI *et al.*, 2014; SHARATH *et al.*, 2013; BANO *et al.*, 2011; MALHOTRA *et al.*, 2010), antioxidantes (SHARATH *et al.*, 2013; GRESSLER *et al.*, 2010),

antinociceptivas (KAPLANCIKLI *et al.*, 2009), anticonvulsivantes (SIDDIQUI *et al.*, 2010) e ulcerogênicas (EL-SEHEMI *et al.*, 2014; BANO *et al.*, 2011).

No contexto dos métodos sintéticos, Thirunarayanan e colaboradores (2013) reportaram o uso de um catalisador sólido em reações de ciclização entre 5-bromo-2-tienil chalconas e cloridrato de fenilidrazina (Esquema 4) para a formação do anel pirazolínico.

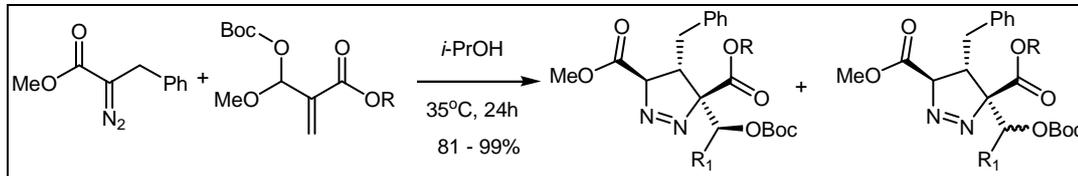
Esquema 4: Síntese de pirazolinas.



Fonte: ADAPTADO DE (THIRUNARAYANAN *et al.*, 2013)

Sun e colaboradores (2013) reportaram um método eficiente para a síntese regioseletiva de Δ^1 -pirazolinas via reações de cicloadição 1,3-dipolar.

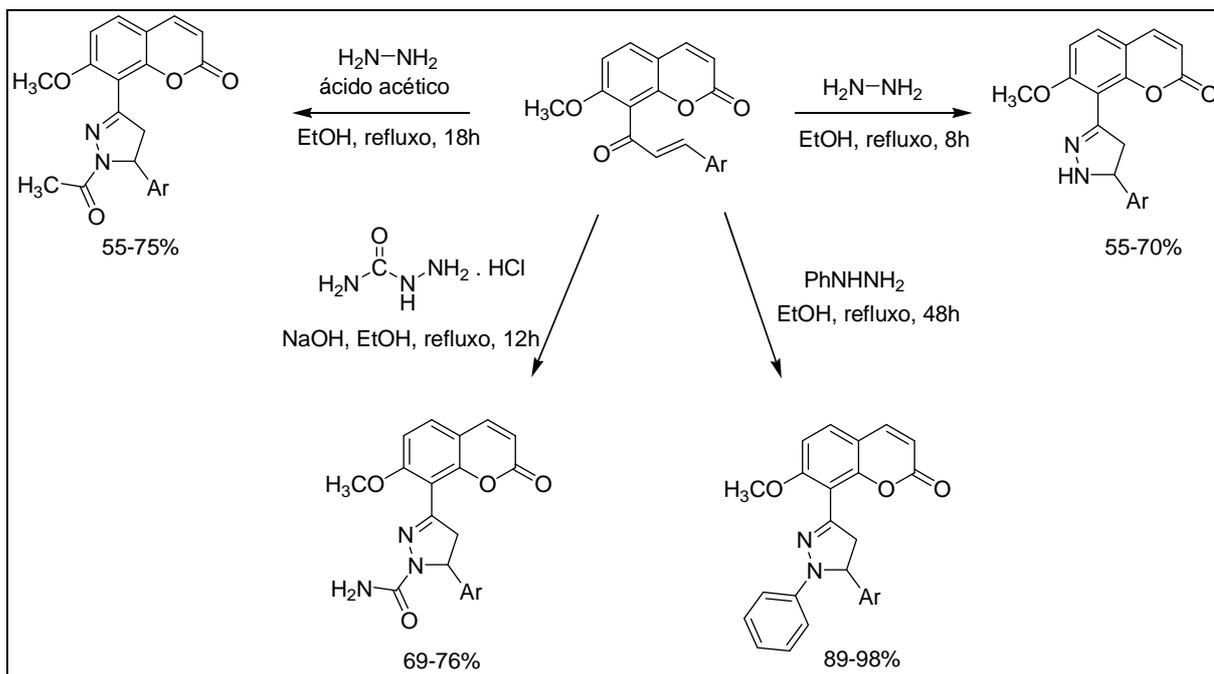
Esquema 5: Síntese de Δ^1 -pirazolinas via cicloadição 1,3-dipolar.



Fonte: ADAPTADO DE (SUN *et al.*, 2013)

Amin e colaboradores (2015) reportaram diversas reações de ciclização utilizando hidrazinas e chalconas derivadas de coumarinas como substrato (Esquema 6).

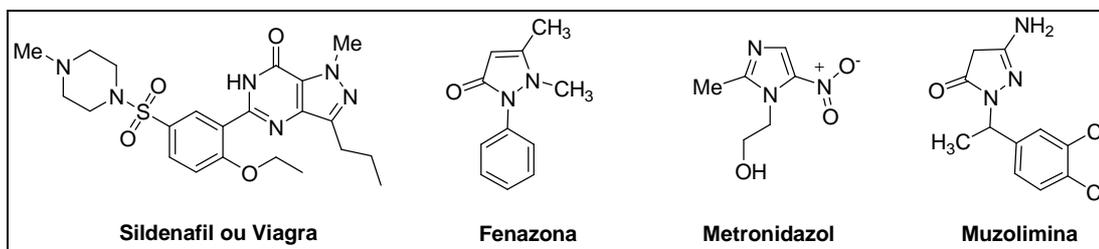
Esquema 6: Síntese de pirazolinas a partir de coumarinas.



Embora a química de heterociclos tenha sido amplamente estudada por várias décadas, parece uma fonte quase inesgotável devido às várias combinações possíveis envolvendo esses sistemas (SOLEIMAN *et al.*, 2012; LEVAI *et al.*, 2004), o que permite o acesso a novas moléculas, e que podem servir como substratos para a obtenção de outras moléculas.

Vale ressaltar que sistemas heterocíclicos contendo nitrogênio se encontram presentes em substâncias importantes do ponto de vista clínico, tais como: sildenafil ou Viagra[®] (utilizado no tratamento de disfunção erétil), fenazona ou Antipirina[®] (analgésico e antipirético), metronidazol (antiparasitário) e muzolimina (diurético).

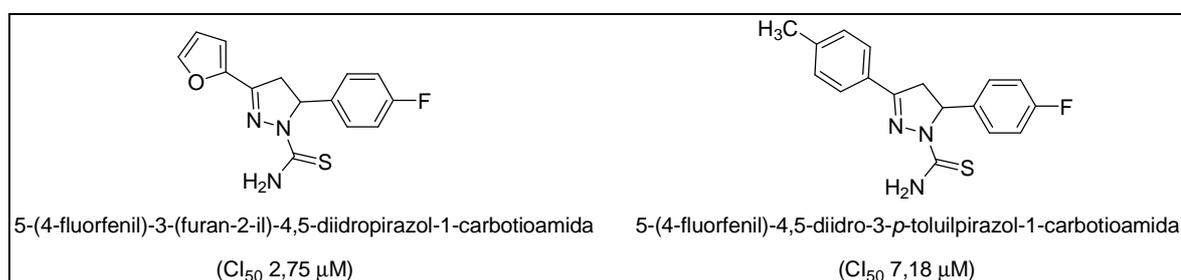
Figura 11: Estrutura química de compostos heterocíclicos contendo nitrogênio.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No contexto da aplicabilidade biológica, Chimenti e colaboradores (2010) sintetizaram uma série de derivados pirazolínicos que apresentaram habilidade em inibir a atividade da enzima monoamino oxidase humana (*hMAO*). Nessa direção, o derivado mais ativo da série (CI_{50} 2,75 μ M) apresentou uma atividade superior ao padrão Iproniazida (CI_{50} 7,54 μ M) com valor de CI_{50} cerca de três vezes menor (CHIMENTI *et al.*, 2010), o que faz com que derivados pirazolínicos sejam promissores no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer.

Figura 12: Derivados pirazolínicos capazes de inibir a atividade da enzima *hMAO*-B.

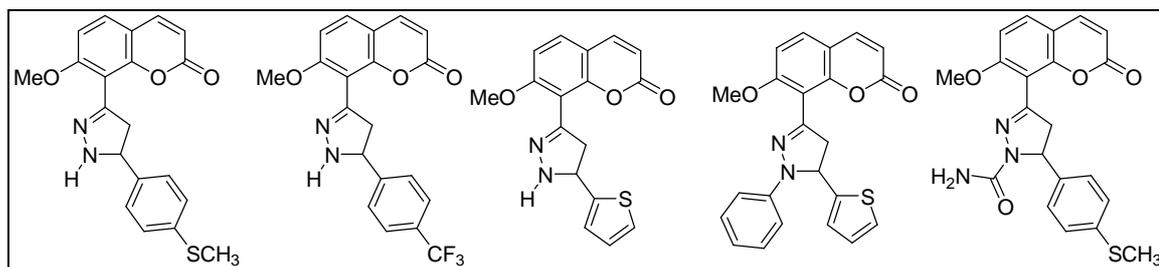


Fonte: ADAPTADA DE (CHIMENTI *et al.*, 2010)

Em 2014, Montoya e colaboradores (2014) sintetizaram uma série de derivados 2-pirazolínicos que foram avaliados quanto a suas atividades antitumorais *in vitro* contra cinquenta e oito linhagens de células tumorais, com os mais importantes valores de GI_{50} entre 0,48 e 1,66 μ M (padrão: Doxorubicina, GI_{50} 0,07 μ M).

Em 2015, Amin e colaboradores sintetizaram uma série de híbridos coumarina-pirazolina (Figura 13) que apresentaram atividade antitumoral *in vitro*, com os valores mais importantes de CI_{50} entre 10 e 18 nM, para linhagens de células HepG2 (carcinoma hepatocelular) (padrão: Doxorubicina, CI_{50} 630 nM).

Figura 13: Estrutura química de derivados pirazolínicos com atividade antitumoral.



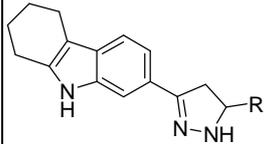
Fonte: ADAPTADA DE (AMIN *et al.*, 2015)

Tiwari e colaboradores (2013) sintetizaram uma série de derivados pirazolínicos que apresentaram atividade leishmanicida *in vitro* e *in vivo* contra *Leishmania donovani*. Em trabalho descrito em 2012, Rizvi e colaboradores reportaram a atividade leishmanicida de derivados pirazolínicos contra *Leishmania major*.

Em 2014, Havrylyuk e colaboradores sintetizaram uma série de derivados 4-tiazolidino-pirazolinas que apresentaram atividade antitripanossomal. Segundo os autores as tiazolidinona-pirazolinas mais ativas foram cerca de seis vezes mais potente que o agente antitripanossomal nifurtimox. Além disso, duas das tiazolidinona-pirazolinas apresentaram índice de seletividade superior a 50, sendo mais seletivas em relação ao nifurtimox (HAVRYLYUK *et al.*, 2014).

Em 2011, Taj e colaboradores reportaram a atividade antitubercular de várias pirazolinas sintéticas (TAJ *et al.*, 2011). Nessa direção, seis dos derivados pirazolínicos da série (Figura 14) mostraram atividade superior a do padrão Estreptomicina (Concentração Inibitória Mínima, CIM 7,5 µg/mL).

Figura 14: Estrutura química de pirazolinas que apresentaram atividade antitubercular.

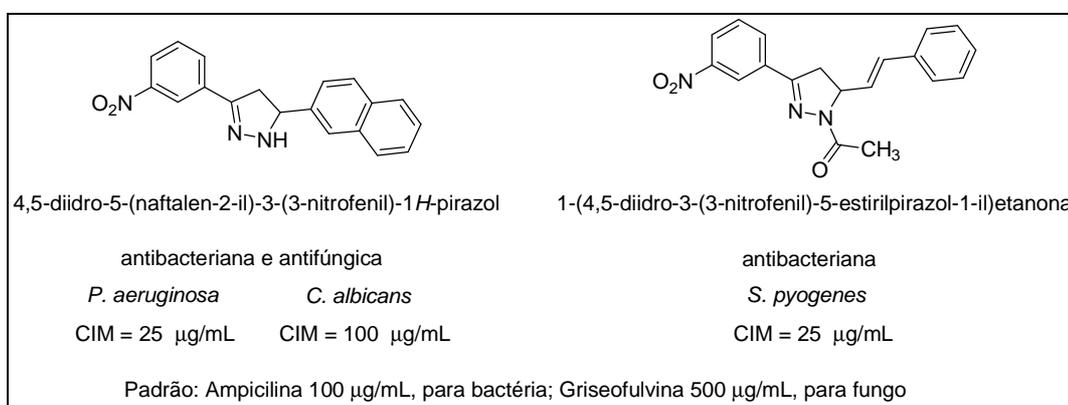
	-R	CIM	-R	CIM
	-C ₆ H ₅	12,0 µg/mL	2-OHC ₆ H ₄	4,5 µg/mL
2-ClC ₆ H ₄	5,0 µg/mL	4-OHC ₆ H ₄	3,5 µg/mL	
3-ClC ₆ H ₄	4,5 µg/mL	-CH ₃	25,0 µg/mL	
4-ClC ₆ H ₄	3,5 µg/mL	4-anisil	3,5 µg/mL	
4-NO ₂ C ₆ H ₄	10,0 µg/mL	4-toluil	10,0 µg/mL	

Fonte: ADAPTADA DE (TAJ *et al.*, 2011)

Em 2013, Mohamed e colaboradores sintetizaram uma série de 2-pirazolin-1-iltiazóis que foram avaliados quanto à sua atividade antimicrobiana contra quatro espécies de bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Sarcina lutea*), e três bactérias Gram-negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). Segundo os autores, o derivado 2-(3-(benzofuran-2-il)-5-(4-fluorofenil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-5-((4-clorofenil)diazenil)-4-metiltiazol mostrou resultados promissores, comparáveis ao do padrão ciprofloxacina (CIM 25 µg/mL), para cepas de bactérias do tipo Gram-negativas, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, ambas com valores de concentração inibitória mínima (CIM) igual a 25 µg/mL.

Mais recentemente, Vijaya e colaboradores (2014) reportaram a atividade antibacteriana de pirazolininas sintéticas *N*-substituídas contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Klebsiella pneumonia*. Na mesma época, Monga e colaboradores (2014) reportaram a atividade antimicrobial *in vitro* de pirazolininas frente à vários agentes etiológicos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus clavatus*).

Figura 15: Pirazolininas com atividade antibacteriana e antifúngica.



Fonte: ADAPTADA DE (MONGA *et al.*, 2014)

Diante dos resultados promissores anteriormente mencionados para os compostos das classes das chalconas, curcuminas e pirazolininas, e da necessidade de desenvolvimento de novos compostos bioativos, descrevemos neste trabalho a busca por derivados que possam atuar como candidatos a novos fármacos.

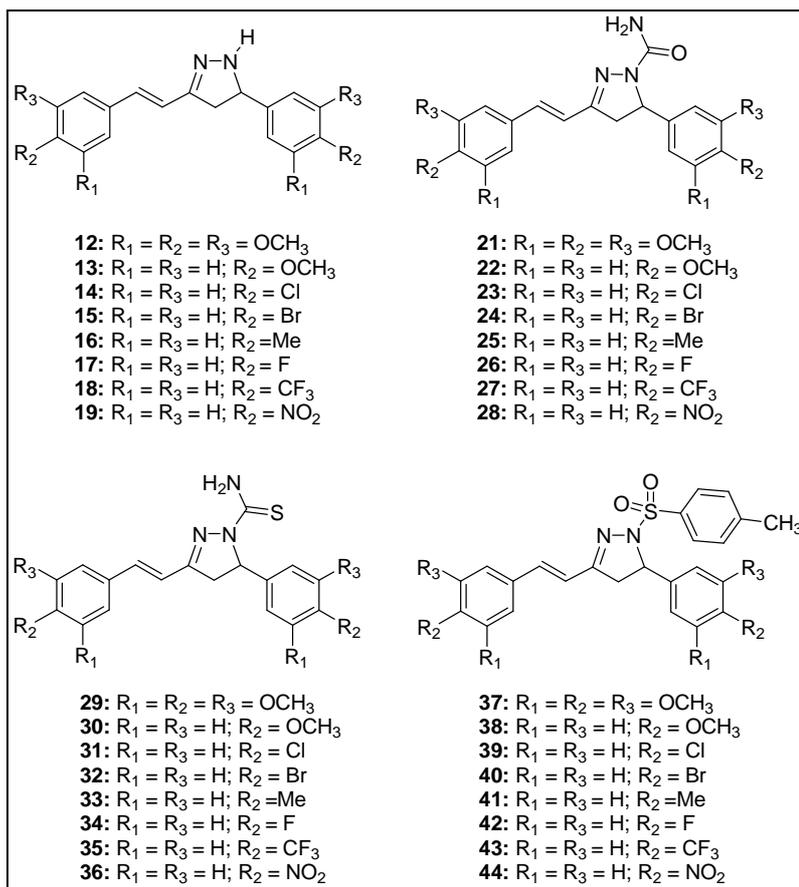
A possibilidade de inserção de diferentes substituintes em diferentes posições dos anéis aromáticos permite o acesso a uma grande variedade de chalconas, curcuminas e pirazolinias que podem apresentar propriedades distintas em meio biológico. Com isso em mente, almejamos avaliar a influência da presença de substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático.

2. OBJETIVOS E PLANEJAMENTO DE SÍNTESE

O contínuo interesse, busca e necessidade do desenvolvimento de novos fármacos tem inspirado a comunidade científica a explorar as bioatividades de novas substâncias, candidatas a fármacos. Modificações sintéticas tem sido um ramo proeminente em química orgânica, visto que podem potencializar a atividade biológica de substâncias. Nesse sentido, a química orgânica sintética tem contribuído positivamente para a busca de novos protótipos que sejam efetivos contra algumas patologias ainda sem tratamento adequado.

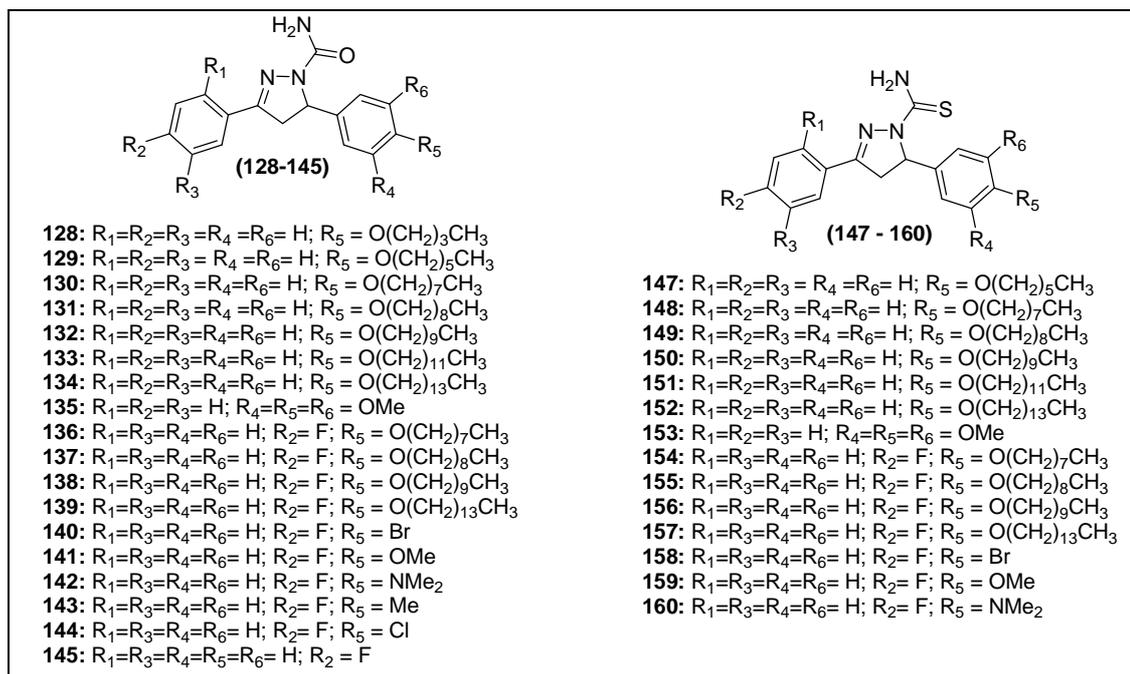
No presente trabalho foi proposta a síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de derivados pirazolínicos obtidos a partir de 1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas (Figura 16), prop-2-en-1-onas (Figura 17) e 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas (Figura 18).

Figura 16: Derivados pirazolínicos que foram propostos a partir de 1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas (Série A).



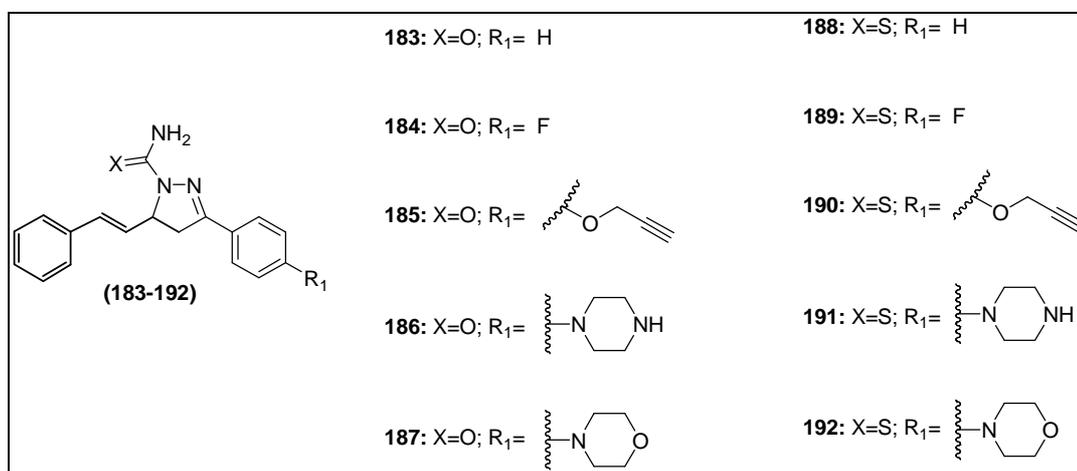
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 17: Derivados pirazolínicos que foram propostos a partir de prop-2-en-1-onas (Série B).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 18: Derivados pirazolínicos que foram propostos a partir de 1,5-diarilpenta-2,4-dien-1-onas (Série C).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Os compostos sintetizados serão avaliados quanto a suas possíveis atividades antituberculosa, antibacteriana, antifúngica bem como realizar ensaios para avaliação de suas possíveis atividades contra o parasito causador da esquistossomose. Serão também avaliados

o potencial citotóxico dos derivados pirazolínicos por meio da determinação do CI_{50} e da viabilidade celular em duas linhagens de células tumorais e uma linhagem não tumoral.

Cabe ressaltar que a escolha dos substituintes nos anéis aromáticos, como também os substituintes no nitrogênio pirazolínico foram realizadas mediante relatos na literatura que citam, como determinante, a participação destes grupos em diversas atividades biológicas (ZARGUI *et al.*, 2006; SHAHARYAR *et al.*, 2006; AZARIFAR & SHAEBANZADEH, 2002).

Vale lembrar que, na literatura, os derivados pirazolínicos foram poucas vezes relacionados a análogos monocarbonilados de curcuminas. Assim, tendo em vista a aplicabilidade biológica de ambos os núcleos torna-se de grande importância a síntese de novos derivados obtidos a partir do núcleo fundamental de curcuminas.

Inúmeros trabalhos mostram que a presença de cadeias lipofílicas, como grupos oxalquil, por exemplo, contribui de maneira significativa na atividade contra vários agentes etiológicos, fato esse que pode estar relacionado com efeitos de permeabilidade da molécula (fármaco ou candidato a fármaco), bem como a efeitos relacionados com sua penetração na parede celular do micro-organismo patogênico (bactéria ou fungo).

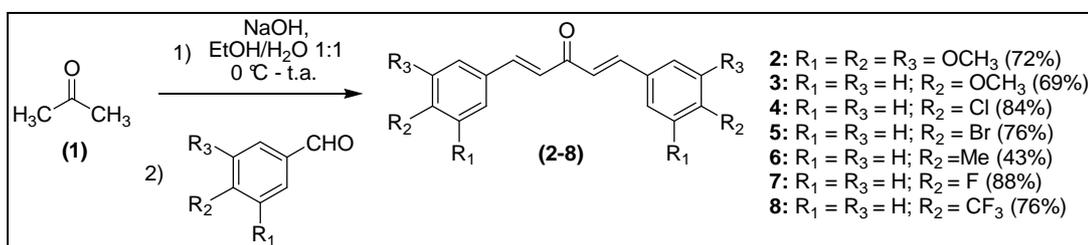
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. COMPOSTOS DA SÉRIE A

3.1.1. Derivados monocarbonilados da curcumina 2-9 e 11

Conforme planejado, o trabalho foi iniciado pela obtenção de derivados monocarbonilados da curcumina (Esquema 7). Esses foram preparados conforme método descrito por Gomes e colaboradores (2014) e obtidos por meio da reação de condensação aldólica entre a acetona (1,0 equiv.) e aldeídos aromáticos (2,0 equiv.), em uma mistura de etanol/água (1/1, v/v) e meio alcalino (NaOH 2,5 equiv.). A reação foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 7:3 v/v; hexano/AcOEt, 9:1 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo) e os produtos gerados foram purificados por recristalização em hexano/AcOEt (**2**, **8**), etanol/H₂O (**3**), acetato de etila (**4**), acetato de etila/etanol (**5**), etanol/CH₂Cl₂ (**6**), ou etanol (**7**) conduzindo aos compostos de interesse em rendimentos que variaram entre 43 e 88 %.

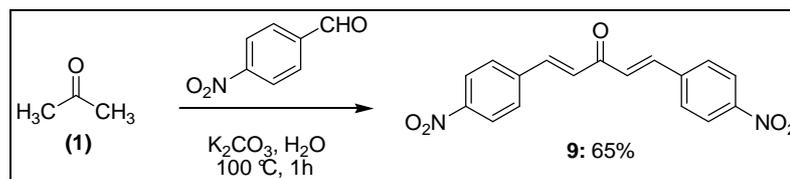
Esquema 7: Síntese dos derivados monocarbonilados de curcumina 2-8.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A metodologia utilizada para a obtenção do derivado **9** (Esquema 8) foi àquela descrita por Rezende e colaboradores (2007). Nesta metodologia, foram utilizados o 4-nitrobenzaldeído e a acetona em solução aquosa de carbonato de potássio sob aquecimento (100 °C). O desenvolvimento da reação foi monitorado por CCD e o produto purificado por recristalização em uma mistura de hexano e acetato de etila.

Esquema 8: Síntese da (*1E,4E*)-1,5-bis(4-nitrofenil)penta-1,4-dien-3-ona **9**.

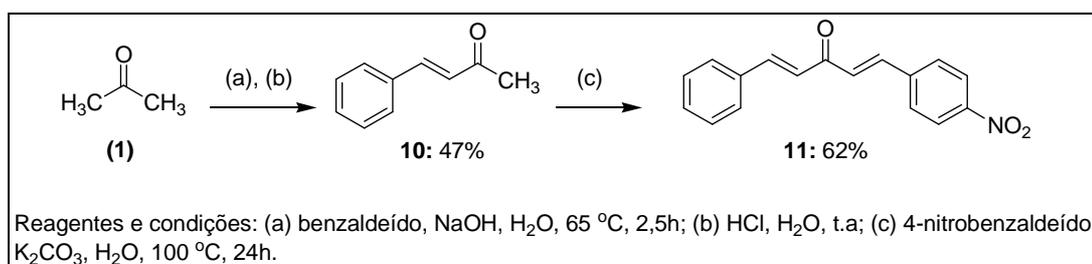


Fonte: ADAPTADO DE (REZENDE *et al.*, 2007)

A rota sintética para a obtenção da (*1E,4E*)-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpenta-1,4-dien-3-ona **11** é ilustrada no Esquema 9. O intermediário chave (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona **10** foi preparado *via* reação de condensação aldólica entre a acetona e o benzaldeído em solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH, 1% m/v). Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD e ao término da reação, a mistura reacional foi neutralizada com ácido clorídrico ($4,0\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), e a fase orgânica extraída com diclorometano, evaporada sob vácuo e o composto recristalizado em uma mistura de hexano e acetato de etila.

O tratamento do mono-aduto (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona com 4-nitrobenzaldeído, solução aquosa de carbonato de potássio (25,0 mL; 0,1057 g) e aquecimento ($100\text{ }^\circ\text{C}$) possibilitou a formação do produto de interesse em 62 % de rendimento, após recristalização em acetato de etila.

Esquema 9: Síntese da (*1E,4E*)-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpenta-1,4-dien-3-ona **11**.



Fonte: ADAPTADO DE (REZENDE *et al.*, 2007)

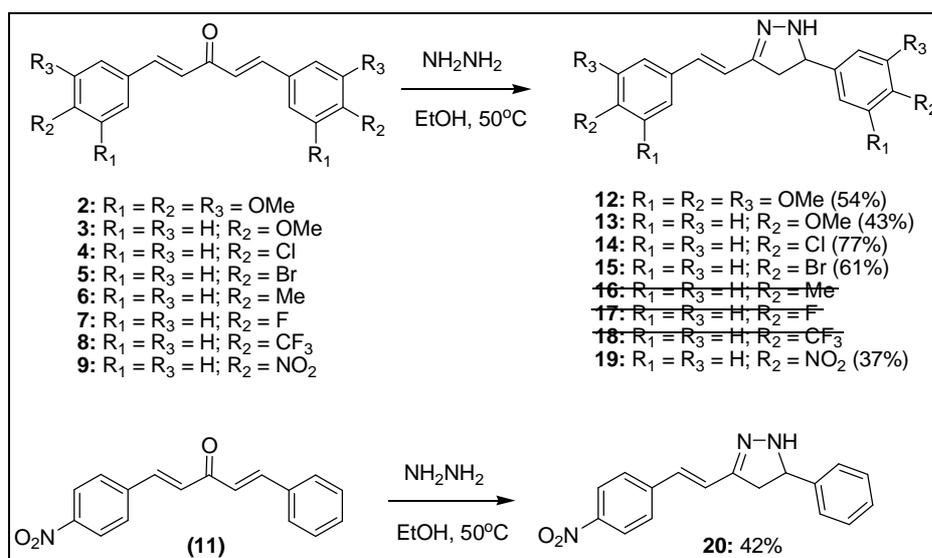
3.1.2. Pirazolinas da Série A

Para a obtenção das pirazolinas **12-15**, **19**, **20**, os derivados monocarbonilados de curcumina **2-5**, **9** e **11** foram submetidos a reações de adição nucleofílica com hidrazina ($NH_2NH_{2(aq)}$, 64% v/v) em presença de etanol absoluto e sob aquecimento ($50\text{ }^\circ\text{C}$). Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH_2Cl_2 ; reveladores: UV e

vapores de iodo) e os produtos gerados foram purificados por recristalização em metanol/H₂O (**12**), metanol (**13**), etanol (**14**, **15**), ou metanol/CH₂Cl₂ (**19**, **20**).

Várias tentativas envolvendo a purificação das pirazolininas **16-18** (Esquema 10) foram realizadas, dentre elas purificação por CCS utilizando como eluentes hexano/acetato de etila, diclorometano/hexano, e recristalização, contudo, em nenhuma das tentativas foi possível isolar o produto almejado.

Esquema 10: Síntese dos derivados pirazolínicos **12-15** e **19,20**.



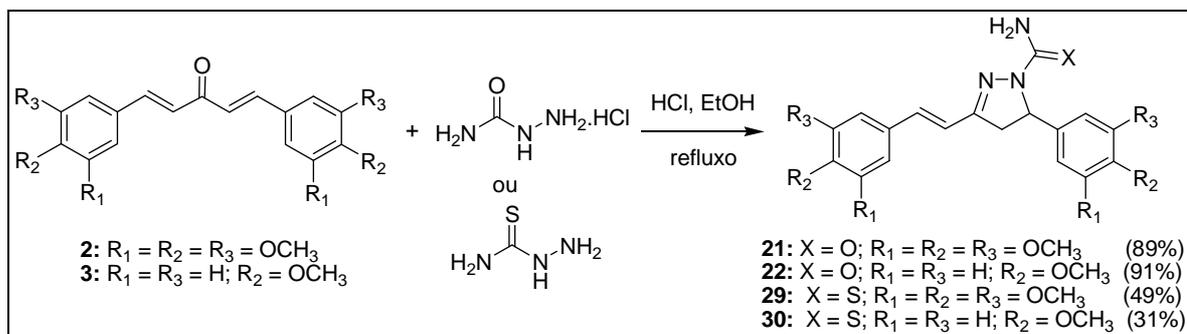
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

A metodologia utilizada para a obtenção dos derivados pirazolínicos **21**, **22**, **29** e **30** (Esquema 11) também envolvem reações de adição nucleofílica de derivados da hidrazina à derivados monocarbonilados de curcumina. Nesse caso, as curcuminas foram tratadas com o cloridrato de semicarbazida ou com a tiossemicarbazida (Esquema 11) em etanol absoluto, e ácido clorídrico concentrado (HCl, catalítico). O tempo de reação para a obtenção das pirazolininas variou entre 3 e 24 horas, e os sólidos gerados foram recristalizados em etanol, etanol/H₂O ou etanol/CH₂Cl₂ sendo obtidos na forma de sólidos amarelos, marrom ou alaranjados em rendimentos que variaram entre 31 e 91%. Por outro lado, os derivados pirazolínicos **23-28** e **31-36** (Esquema 12) se mostraram instáveis e de difícil purificação. Apesar dos inúmeros esforços e tentativas de purificação por CCS, placa preparativa e/ou recristalização, não foi possível isolar o produto puro até o momento.

A presença do sistema heterocíclico contendo nitrogênio tem sido bem reconhecida a partir de técnicas espectroscópicas (MIGUEL *et al.*, 2016; MEHTA *et al.*, 2015; KOSTYUCHENKO *et al.*, 2015; MAGNAN *et al.*, 2015).

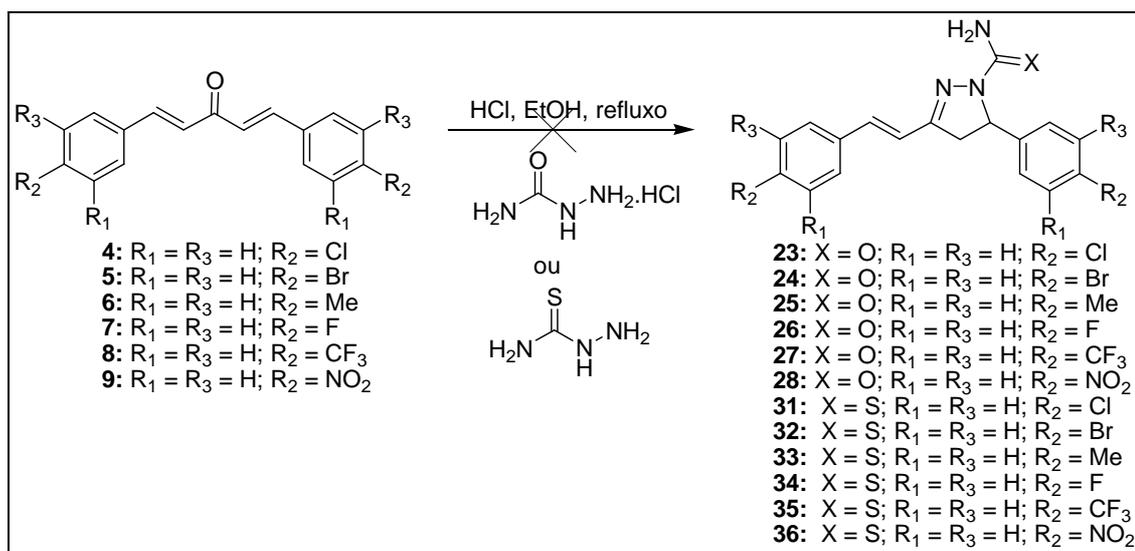
A banda de absorção presente no espectro na região do infravermelho a 1584-1586 cm^{-1} tem sido atribuída ao grupo C=N do sistema heterocíclico, e a banda na região entre 3251-3443 atribuída a N-H. Além disso, a formação dos derivados pirazolínicos (Esquemas 10 e 11) pôde ser facilmente evidenciada por RMN de ^1H , pelo aparecimento de três dupletos duplos na região entre δ 3,2 e δ 5,1 ppm, devido ao acoplamento dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos (Ha, Hb) e do hidrogênio metínico Hx. As tabelas 1 e 2 mostram os dados do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) das pirazolininas da série das curcuminas.

Esquema 11: Síntese dos derivados pirazolínicos **21**, **22**, **29** e **30**.



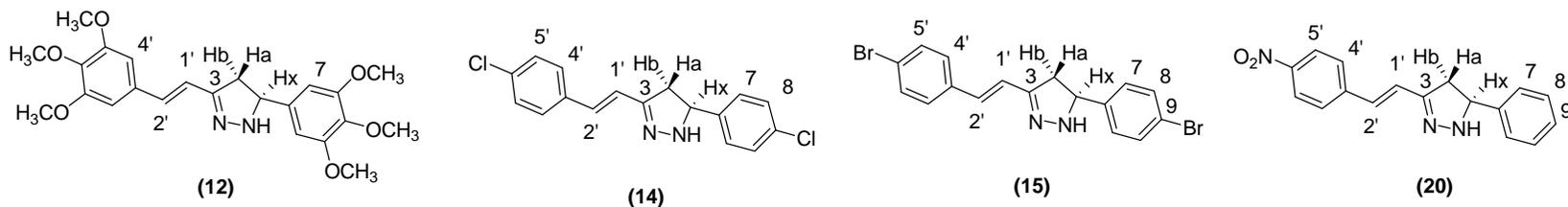
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Esquema 12: Tentativas de síntese das pirazolininas **23-28**, **31-36**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 4: Dados do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) das pirazolinas **12**, **14**, **15** e **20**.

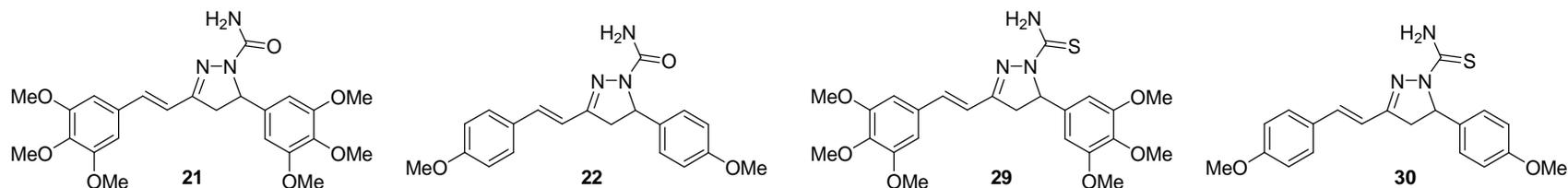


Atribuições	12			14			15*			20		
	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)
Ha	2,70	dd	10,8 e 15,9	2,66	dd	10,0 e 16,5	2,66	dd	10,0 e 16,0	2,83-2,92	m	sobreposição
Hb	3,21-3,27	m	sobreposição	3,27-3,31	m	sobreposição	3,28-3,32	m	sobreposição	3,42-3,50	m	sobreposição
CH₃	3,63-3,79	m	sobreposição	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hx	4,71-4,78	m	sobreposição	4,79-4,84	m	sobreposição	4,78-4,83	m	sobreposição	4,98-5,11	m	sobreposição
H1'	6,59	d	16,2	6,63	d	16,0	6,62	d	16,5	6,63	d	16,2
H2'	7,10	d	16,2	7,11	d	16,0	7,12	d	16,5	7,11	d	16,2
NH	7,61	sl	-	7,75	sl	-	-	-	-	8,21	sl	-
Ar	6,61	sl	-	7,35-7,41	m	sobreposição	7,48-7,55	m	sobreposição	7,23-7,45	m	sobreposição
Ar	6,84	sl	-	-	-	-	-	-	-	7,56	d	9,0
Ar	-	-	-	7,55	d	8,5	7,75	sl	-	8,19-8,24	m	sobreposição

Nota: *Experimento realizado em clorofórmio- d_1 (CDCl_3).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) das pirazolininas **21**, **22**, **29** e **30**.

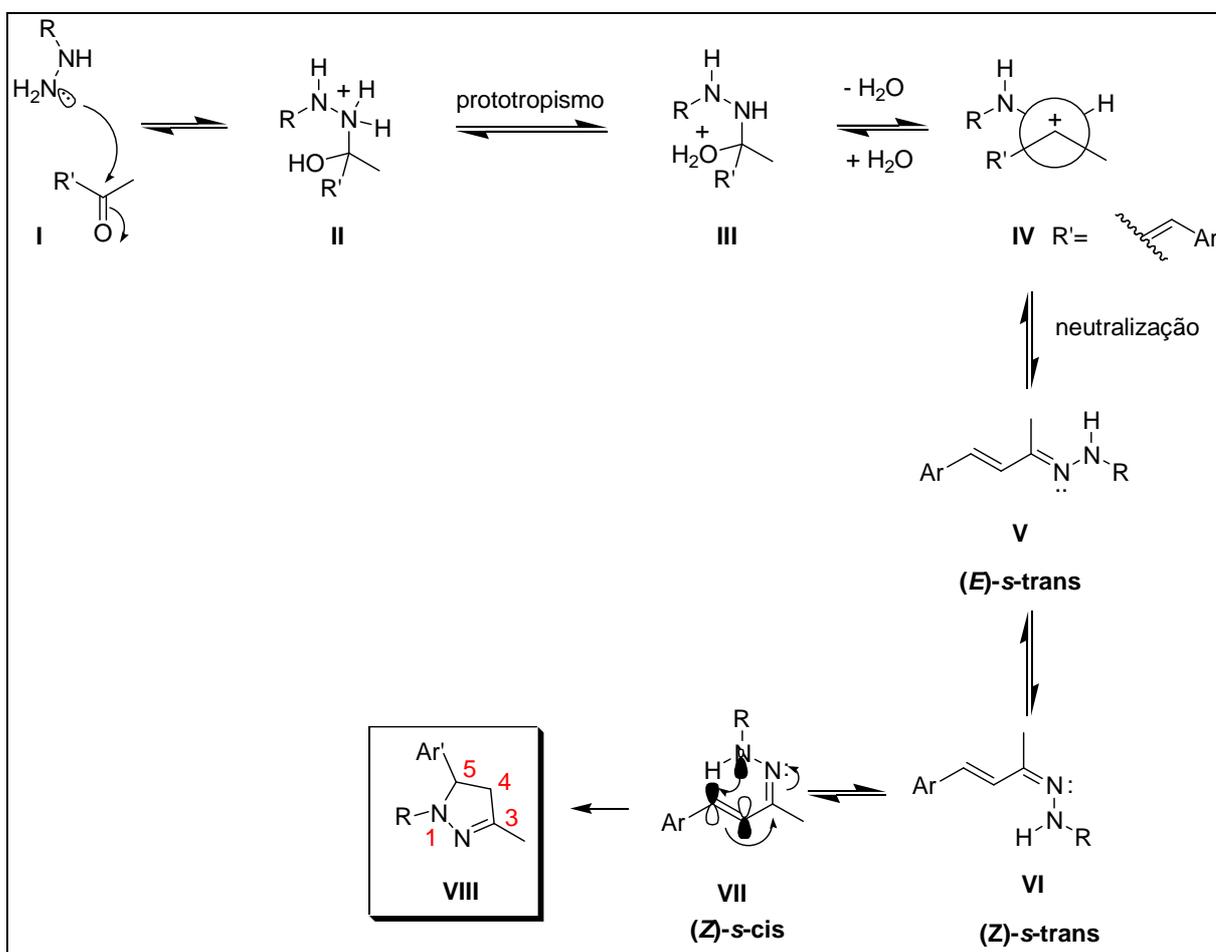


Atribuições	21			22			29 (DMSO- d_6)			30		
	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)	(δ)	M	J (Hz)
Ha	3,01	dd	5,0 e 17,5	2,99	dd	5,0 e 17,0	2,98-3,02	m	sobreposição	3,04-3,08	m	sobreposição
Hb	3,61	dd	12,0 e 17,5	3,58	dd	11,5 e 17,0	-	-	-	3,65	dd	11,0 e 17,0
CH₃	3,80; 3,84; 3,87; 3,88	s	-	3,78; 3,83	s	-	3,62; 3,66; 3,71; 3,79	sl	-	3,78; 3,84	s	-
Hx	5,41	dd	5,0 e 12,0	5,42	dd	5,0 e 11,5	5,83-5,86	m	sobreposição	5,93-5,95	m	sobreposição
Ar	6,43	s	-	-	-	-	6,38 e 6,91	s	-	-	-	-
H1'	6,65	d	16,0	6,67	d	16,0	7,00	d	16,0	6,77-6,93	m	sobreposição
H2'/Ar	-	-	-	6,85-6,95	m	-	-	-	-	6,77-6,93	m	sobreposição
Ar	6,68	s	-	7,17 e 7,40	d	8,5	-	-	-	7,15 e 7,43	d	8,5
H2'	6,96	d	16,0	-	-	-	7,12	d	16,0	-	-	-
NH	-	-	-	-	-	-	7,51 e 8,03	sl	-	-	-	-

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

O esquema 13 mostra o mecanismo geral para a formação do anel heterocíclico de pirazolinas. Mecanicamente, o ataque do par de elétrons da amina primária ocorre segundo as faces proquirais do grupo carbonila para gerar o derivado hidrazinil **II**, que sofre prototropismo para a subsequente eliminação de uma molécula de água e formação de **IV** (Esquema 13). A neutralização de **IV** ocorre com perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio levando à formação de um derivado imínico, que sofre uma reação de adição intramolecular para a formação do anel heterocíclico de cinco membros (Esquema 13).

Esquema 13: Mecanismo geral para formação de pirazolinas.

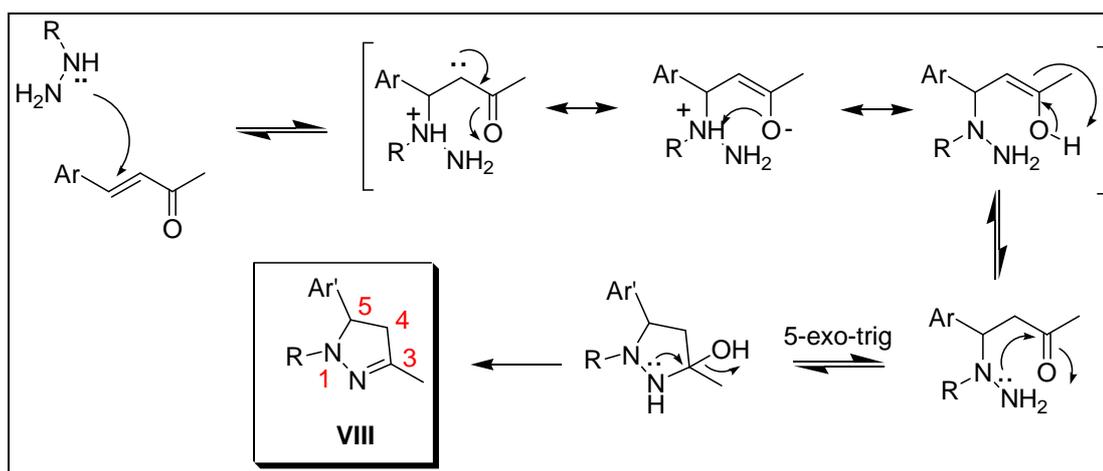


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Uma segunda proposta mecanística propõe, inicialmente, a adição do par de elétrons da amina primária à ligação $\text{C}=\text{C}$, aceptora de Michael (COSTA, 2005), do sistema carbonílico α,β -insaturado para gerar um derivado hidrazinil (aduto de Michael), que sofre

uma reação de adição intramolecular para a formação do anel heterocíclico. Como a ligação C=C aceptora de Michael é, por definição, um eletrófilo macio, a adição de Michael deve ser favorecida a partir de nucleófilos macios (RSH, C₆H₆, R⁻). Sabendo que a hidrazina é considerada um nucleófilo duro, sua adição na carbonila (Esquema 13) deve ser favorecida. Além disso, o carbono da carbonila é mais deficiente em elétrons do que o carbono beta do sistema carbonílico, exercendo uma forte atração eletrostática sobre a espécie nucleofílica. Por outro lado, o carbono beta do sistema α,β -insaturado, por apresentar maior coeficiente do orbital π^3 (LUMO), possibilita uma melhor interação por sobreposição de orbital a partir do HOMO do nucleófilo, quando a reação é controlada pelos orbitais de fronteira. Dessa maneira, uma reação de ciclização 5-exo-trig seguida de desidratação é assegurada pelas regras de Baldwin (BALDWIN, 1976).

Esquema 14: Mecanismo geral para formação de pirazolinas.

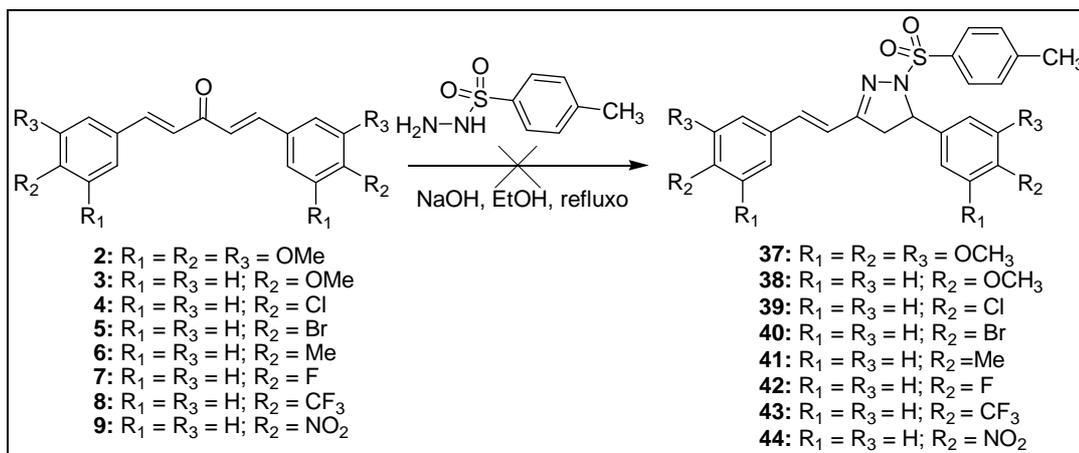


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

3.1.3. Tentativas de obtenção das sulfonil-pirazolinas da Série A.

De posse das cetonas aromáticas **2-9** essas foram submetidas à reações de adição com 4-toluenosulfonilidrazina (Esquema 15). Duas diferentes condições foram utilizadas na tentativa de se obter as pirazolinas almeçadas: reação na presença de carbonato de potássio (catalítico) à temperatura ambiente e reação em solução etanólica de hidróxido de sódio sob agitação magnética e aquecimento (75 °C). Contudo, as pirazolinas almeçadas não foram obtidas através dessas metodologias, uma vez que se observou por CCD a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil purificação.

Esquema 15: Tentativas de síntese das pirazolinas 37-44.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Neste cenário, foram realizadas tentativas de síntese das sulfonylpirazolininas em meio ácido utilizando-se diferentes concentrações de ácido clorídrico ou ácido acético. Em todas as tentativas as misturas de reação ficaram sob agitação magnética e a temperatura ambiente por várias horas. Visto que a reação não ocorria, a temperatura dessas reações foi aumentada gradualmente até 90 °C, durante 12, 24 ou 48 horas. Nessas condições, ocorreu a formação de vários produtos com fatores de retenção (R_f) muito próximos. Diversas tentativas de purificação foram realizadas, a saber: (i) purificação por cromatografia em coluna de sílica, utilizando vários sistemas de eluente; (ii) tentativas de purificação por placa preparativa; (iii) tentativas de recristalização com diferentes solventes. Contudo, o produto almejado não foi isolado em nenhuma das tentativas citadas.

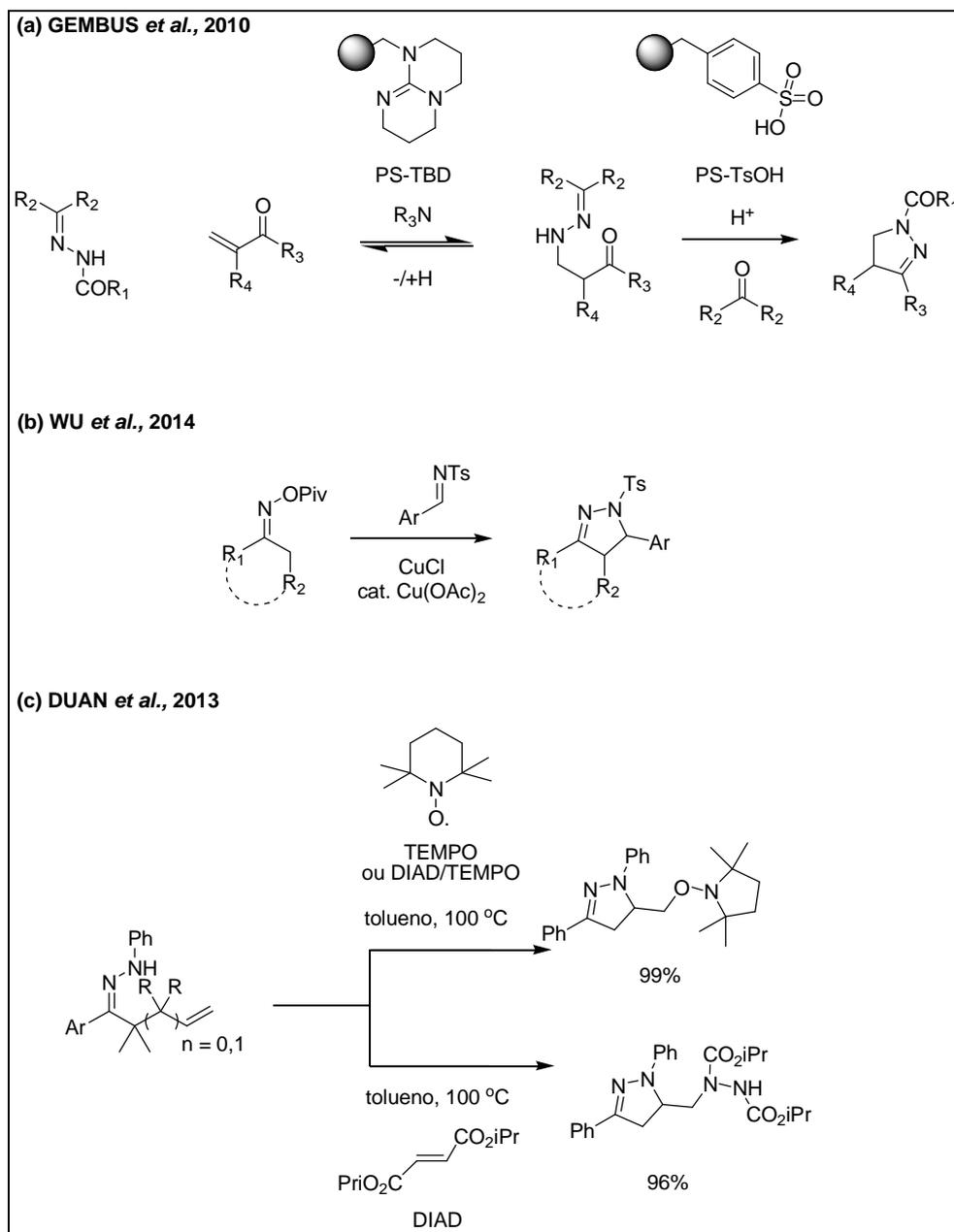
Diante da dificuldade de obtenção das sulfonyl-pirazolininas, outros substratos, como por exemplo, hidrazonas, podem ser utilizados como blocos construtores para a obtenção de pirazolininas por meio de reação de ciclização de hidrazonas utilizando-se anidrido acético em altas temperaturas.

3.1.4. Hidrazonas

As hidrazonas fazem parte de um grupo de moléculas orgânicas caracterizadas pela presença da estrutura acíclica >C=NN<, comumente preparada a partir de compostos que contém o grupo carbonila. De síntese simples e atraente, as hidrazonas têm atraído o interesse

de cientistas e biocientistas devido ao seu potencial biológico (COA *et al.*, 2015; MAYER *et al.*, 2015; MOHAMMADI *et al.*, 2014; EVRANOS-AKSOZ *et al.*, 2014; MOHAMMED *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2011; ROLLAS *et al.*, 2007). Devido à sua estabilidade (SU *et al.*, 2013), derivados de hidrazonas têm sido utilizados como blocos construtores sintéticos versáteis para a produção de outras moléculas, inclusive heterociclos (DUAN *et al.*, 2013; LI *et al.*, 2013). Como exemplo pode-se citar os trabalhos de Gembus e colaboradores (2010), Wu e colaboradores (2014) e Duan e colaboradores (2013) que relataram diferentes métodos para a preparação do núcleo pirazolínico a partir de hidrazonas. O primeiro trabalho reportou um eficiente método envolvendo reações sequenciais do tipo dominó, aza-Michael/transiminação organocatalizada, para a preparação de pirazolinas biologicamente importantes (GEMBUS *et al.*, 2010) (Esquema 16a). O segundo relata a utilização de um sal de cobre capaz de catalisar reações de ciclização entre derivados de iminas e ésteres oxima (WU *et al.*, 2014) (Esquema 16b). Já o terceiro trabalho, relatado por Duan e colaboradores (2013) a utilização de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) e di-isopropil azodicarboxilato (DIAD) na construção do anel pirazolínico (Esquema 16c).

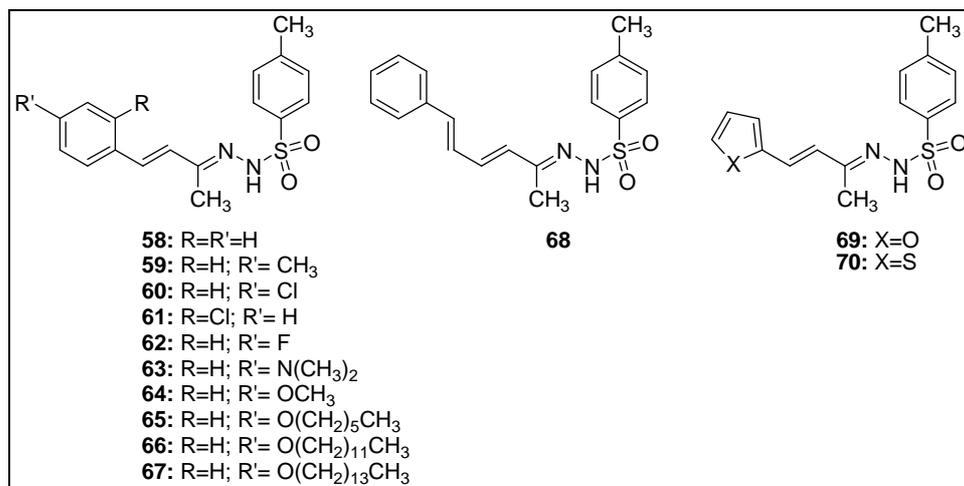
Esquema 16: Síntese de pirazolinas a partir de hidrazonas.



Fonte: ADAPTADO DE (GEMBUS *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2014; DUAN *et al.*, 2013).

Assim, sabendo-se que pirazolinas podem ser obtidas a partir de hidrazonas, e diante dos diversos esforços e dificuldade de acesso as pirazolinas derivadas da toluenosulfonilhidrazina **37-44** anteriormente almejadas (Esquema 15, pág. 54), planejou-se a preparação de sulfonilhidrazonas menos impedidas estericamente (Figura 19), e que pudessem ser utilizadas como blocos construtores sintéticos de pirazolinas.

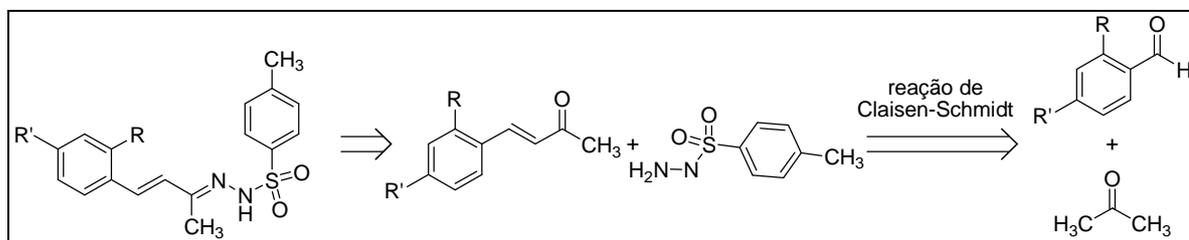
Figura 19: Hidrazonas a serem sintetizadas nesse trabalho



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Pela análise retrossintética (Esquema 17) as hidrazonas poderiam ser obtidas pela reação de metil-vinil-cetonas com a 4-toluenosulfonilhidrazina. As enonas, por sua vez, seriam obtidas pela reação de aldeídos aromáticos com a acetona.

Esquema 17: Análise retrossintética para as sulfonilhidrazonas planejadas.

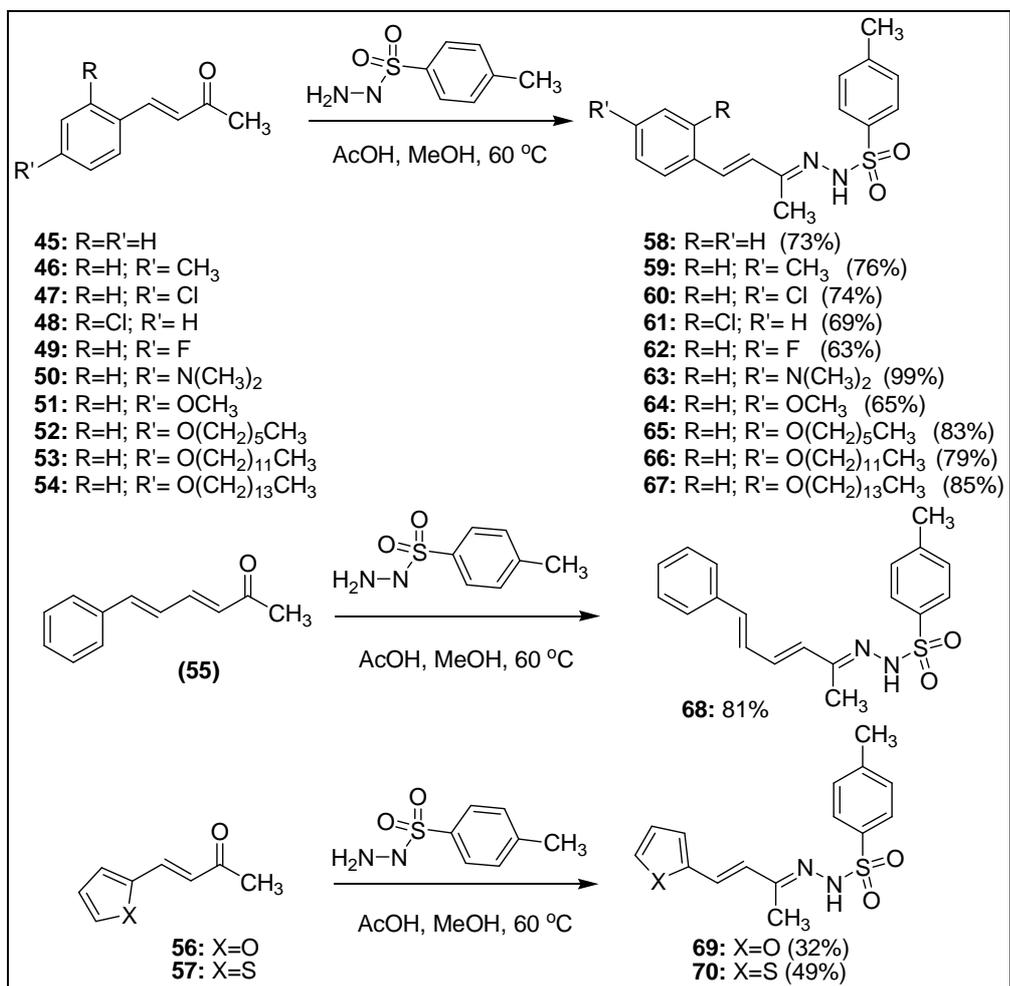


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Dessa forma, as hidrazonas foram preparadas em uma síntese de duas etapas reacionais a partir da acetona (Esquemas 17 e 18). Assim, as enonas intermediárias **45-57** foram preparadas via reações de condensação aldólica Claisen-Schmidt entre a acetona e os respectivos aldeídos, em solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH, 1% v/v) e aquecimento (65 °C). O tempo de reação variou de 2 a 4 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD e ao término da reação a mistura reacional foi neutralizada com uma solução de ácido clorídrico, e a fase orgânica extraída com diclorometano. As enonas foram obtidas na forma de óleos ou semi-sólidos em rendimentos

que variaram entre 47 e 96% após recristalização em solvente adequado ou purificação por CCS. As hidrazonas **58-70**, por sua vez, foram preparadas por método semelhante ao descrito por Li e colaboradores (2013), utilizando as enonas **45-57** e 4-toluenosulfonilhidrazina (Esquema 18). A reação foi realizada sob aquecimento (60 °C) em meio ácido (AcOH) e utilizou-se metanol como solvente. O andamento das reações foi monitorado por CCD e os produtos purificados por recristalização com uma mistura de metanol/AcOEt e obtidos em rendimentos que variaram entre 32 e 99%.

Esquema 18: Síntese das hidrazonas **58-70**.

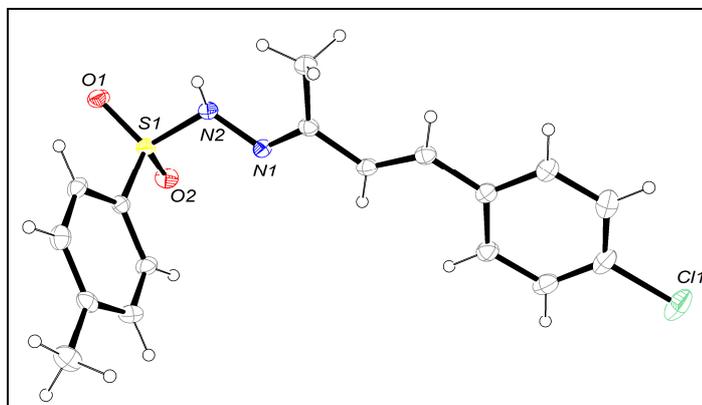


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Monocristais para análise por difração de Raios-X foram obtidos a partir da sulfonilhidrazona **60** após recristalização em clorofórmio à temperatura ambiente. A figura 20 mostra a estrutura ORTEP obtida para a hidrazona **60**, e a figura 21 as interações

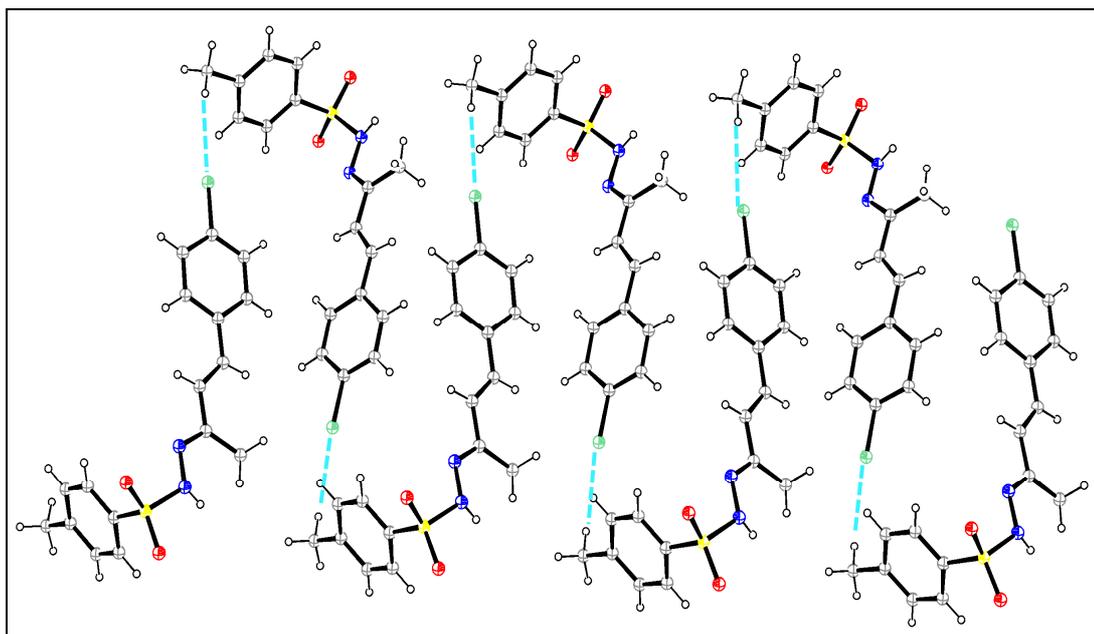
intermoleculares presentes no estado sólido. Com base nessa estrutura foi possível inferir a estrutura para todas as sulfonilhidrazonas sintetizadas (hidrazonas **58-70**).

Figura 20: Diagrama ORTEP do composto **60**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 21: Interações intermoleculares para a hidrazona **60**, no estado sólido.

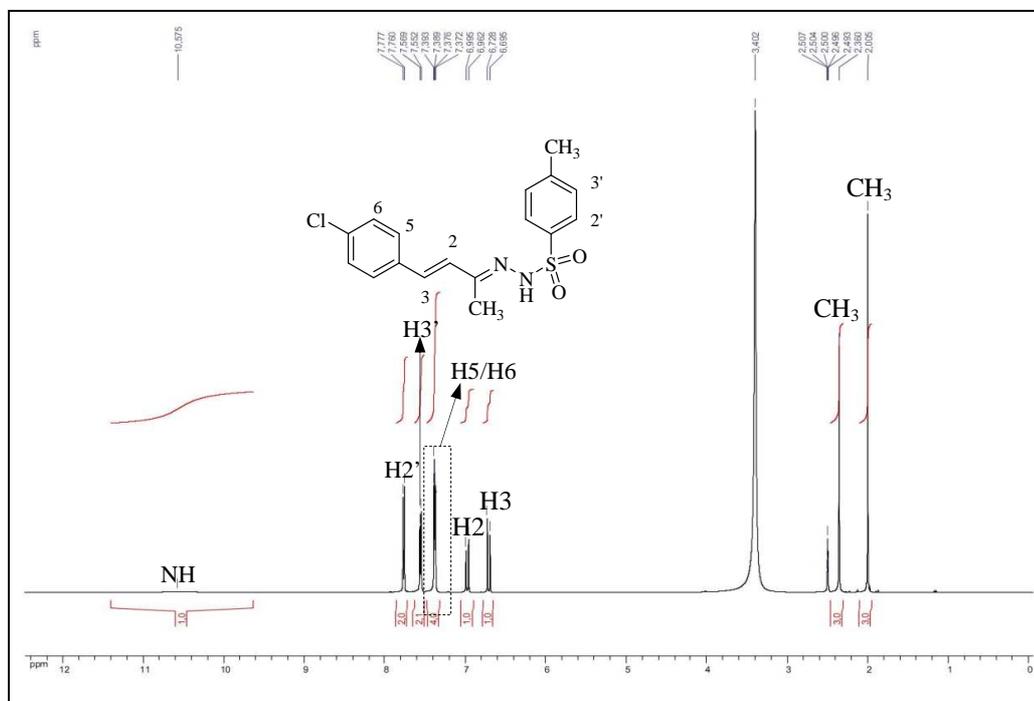


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

O espectro de RMN de ^1H para a sulfonilhidrazona **60**, em dimetilsulfóxido (DMSO-d_6), mostra os hidrogênios do sistema AB como dois dupletos separados (Figura 22), em δ 6,71 e δ 6,97 (Figura 22, Tabela 6), característicos da olefina em uma geometria trans ($J= 16,5$ Hz).

Observaram-se também outros sinais de ressonância no espectro de RMN de ^1H , que evidenciam a formação da hidrazona **60** (Figura 22, Tabela 6).

Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da hidrazona **60**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

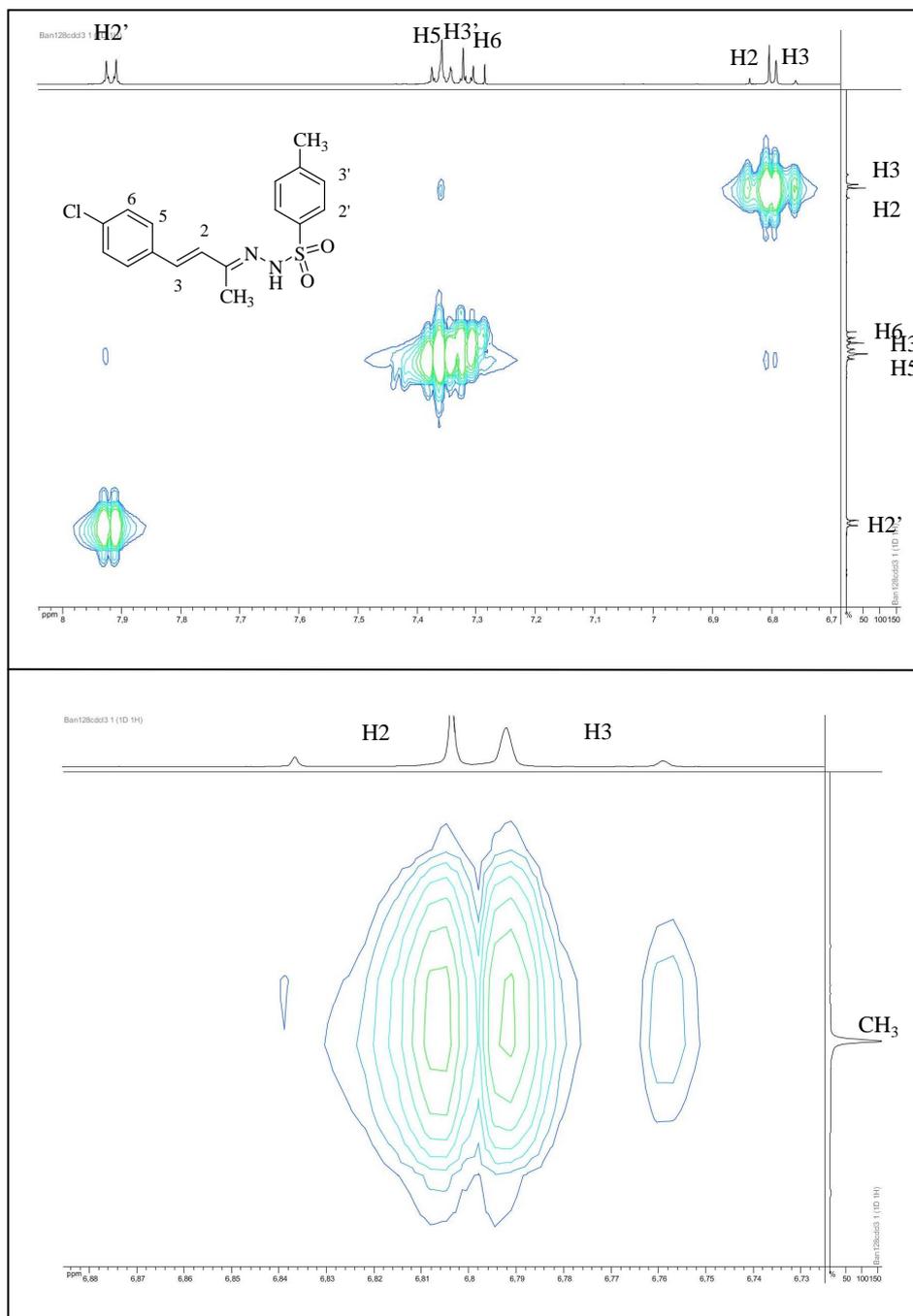
Tabela 6: Dados de RMN de ^1H para a hidrazona **60**.

Atribuição	δ / ppm	M	J (Hz)	Atribuição	δ / ppm	M	J (Hz)
CH ₃	2,00	s	-	H5/H6	7,37-7,39	m	sobreposição
CH ₃	2,36	s	-	H3'	7,56	d	8,5
H3	6,71	d	16,5	H2'	7,77	d	8,5
H2	6,97	d	16,5	N-H	10,5	sl	-

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Experimentos 2D-NOESY também possibilitaram a verificação da orientação da dupla ligação (*s-cis* ou *s-trans*) no sistema C=C-C=N (Figura 23). Assim, correlações espaciais (H3 → CH₃, H2 → H5 e H3 → H5) referentes à proximidade espacial entre núcleos de hidrogênio foram percebidas. A figura 23 mostra as expansões do espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY realizado para a hidrazona **60**.

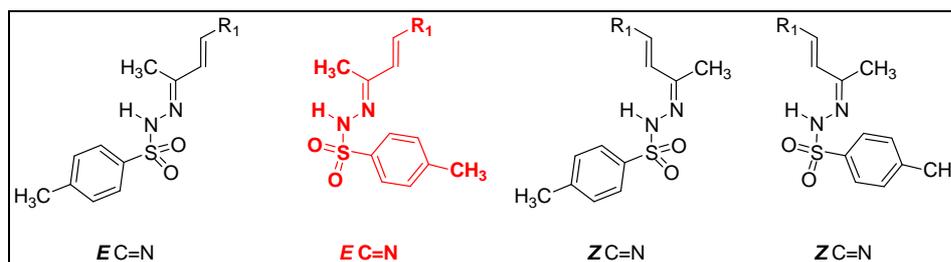
Figura 23: Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **60**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Por analogia, foi possível inferir a estereoquímica (*E* C=N) para todas as sulfonilidrazonas sintetizadas.

Figura 24: Estrutura química de possíveis isômeros geométricos de derivados enona-hidrazonas.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Também de interesse, a estereoquímica da hidrazona **68** foi inferida com base em dados de infravermelho e RMN. As vibrações de estiramento carbono-carbono (C=C *s-trans* e C=C *s-cis*) são bem estabelecidas na literatura (CESARIN-SOBRINHO *et al.*, 2001). Com isso em mente, a análise por infravermelho revelou a presença de bandas fracas em 1593 cm^{-1} (C=C *s-trans*) e 1563 cm^{-1} (C=C *s-cis*).

Tabela 7: Principais atribuições vibracionais para a hidrazona **68**.

Atribuição	Infravermelho (ATR)			
	N-H	C=C <i>s-trans</i>	C=C <i>s-cis</i>	SO ₂
Número de onda / cm^{-1}	3223 ^a	1593 ^b	1563 ^b	1329 ^c (ν_{as}), 1167 ^c (ν_{s})

Nota: **a** banda média, **b** banda fraca, **c** banda forte.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A hidrazona **68** foi, também, caracterizada por faixa de fusão, análise elementar de CHN, e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN). Um sólido amarelo com faixa de fusão de 195-196 °C foi obtido para a hidrazona **68**. Cálculo analítico (%) para C₁₉H₂₀N₂O₂S: C 67,0; H 5,92; N 8,23%. Encontrado: C 66,2; H 5,05; N 8,08%.

No espectro de RMN de ¹³C, a presença do sinal a δ 154,1 ppm, correspondente ao carbono azometínico (>C=N<) infere a conversão para a hidrazona. A Tabela 8 mostra as atribuições de RMN de ¹³C para a hidrazona **68**, suportada pelo RMN heteronuclear bidimensional (HSQC).

Tabela 8: Dados de RMN de ^{13}C para a hidrazona **68**.

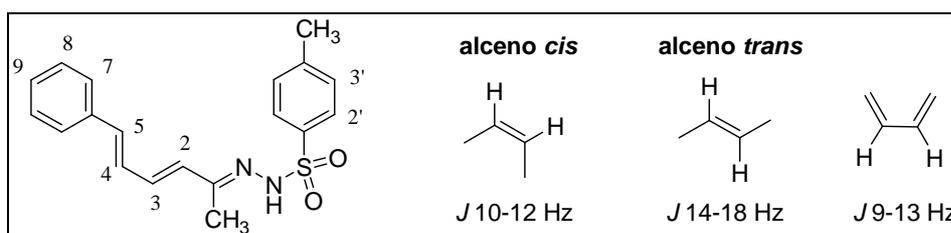
<i>Atribuição</i>	δ / ppm	<i>Atribuição</i>	δ / ppm
CH ₃	12,3	C3	132,4
Ar-CH ₃	21,0	C4	134,5
C8	126,6	C6	134,9
C2'	127,5	C7	136,3
C5	128,1	C1'	136,6
C10	128,6	C4'	143,3
C9	128,8	C=N	154,1
C3'	129,5	-	-

Nota: CDCl₃, 125 MHz

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

O espectro de RMN de ^1H mostrou sinais característicos dos hidrogênios da olefina *trans* em δ 6,28; δ 6,76; δ 6,81 e δ 7,04; suportado pelos valores de constante de acoplamento (CLAYDEN, 2001), inferindo assim a estereoquímica para a hidrazona **68** (Figura 25). Observaram-se também outros sinais de ressonância no espectro de RMN de ^1H , que evidenciam a formação da hidrazona **68** (Tabela 9, Figura 26).

Figura 25: Estrutura química da hidrazona **68**, e constante de acoplamento.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

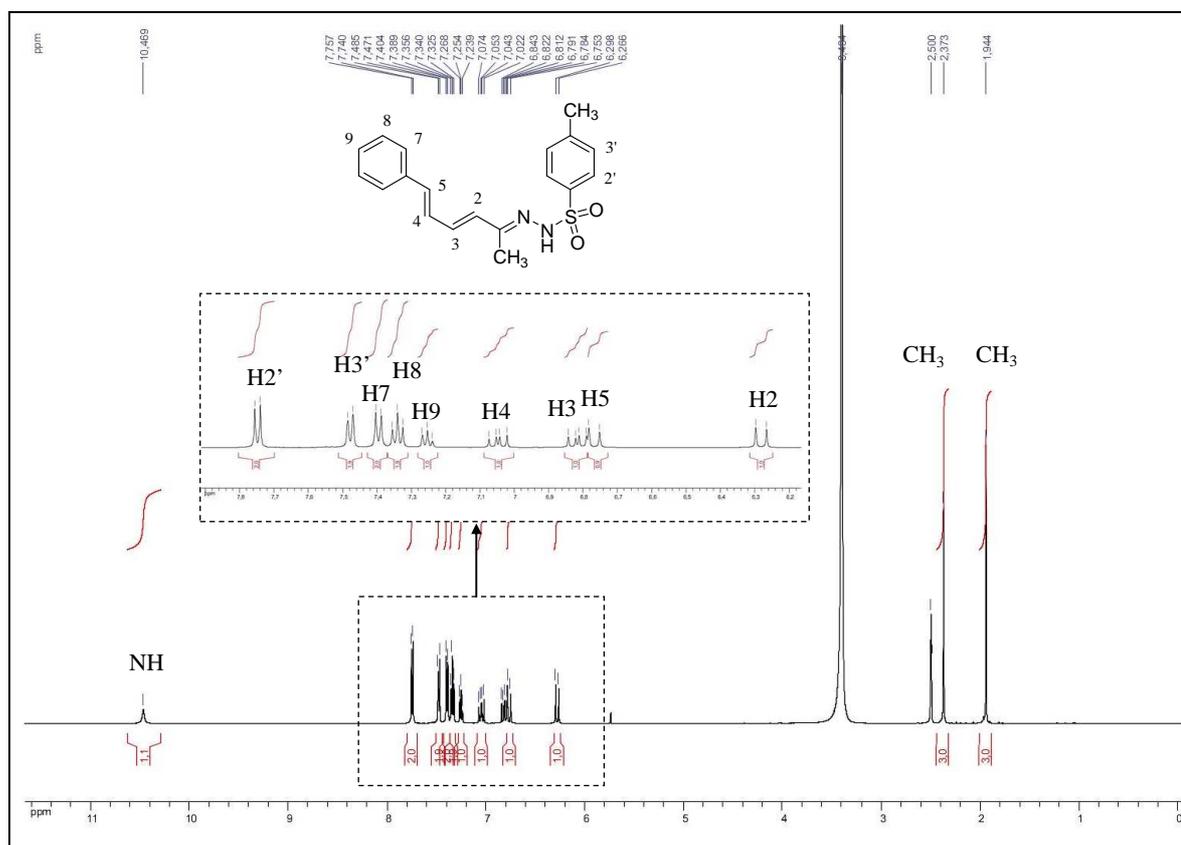
Tabela 9: Dados de RMN de ^1H para a hidrazona **68**.

Atribuições	δ / ppm	M	J / Hz	Atribuições	δ / ppm	M	J / Hz
CH_3	1,94	s	-	H9	7,25	t	7,50 (J_{9-8})
Ar- CH_3	2,37	s	-	H8	7,34	t	7,50 ($J_{8-9} = J_{8-7}$)
H2	6,28	d	15,5 (J_{2-3})	H3'	7,39	d	7,50 ($J_{3'-2'}$)
H5	6,76	d	15,5 (J_{5-4})	H7	7,47	d	7,50 (J_{7-8})
H3	6,81	dd	15,5 (J_{3-2}) e 10,5 (J_{3-4})	H2'	7,74	d	7,50 ($J_{2'-3'}$)
H4	7,04	dd	15,5 (J_{4-5}) e 10,5 (J_{4-3})	-NH	10,4	s	-

Nota: DMSO- d_6 , 500 MHz

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

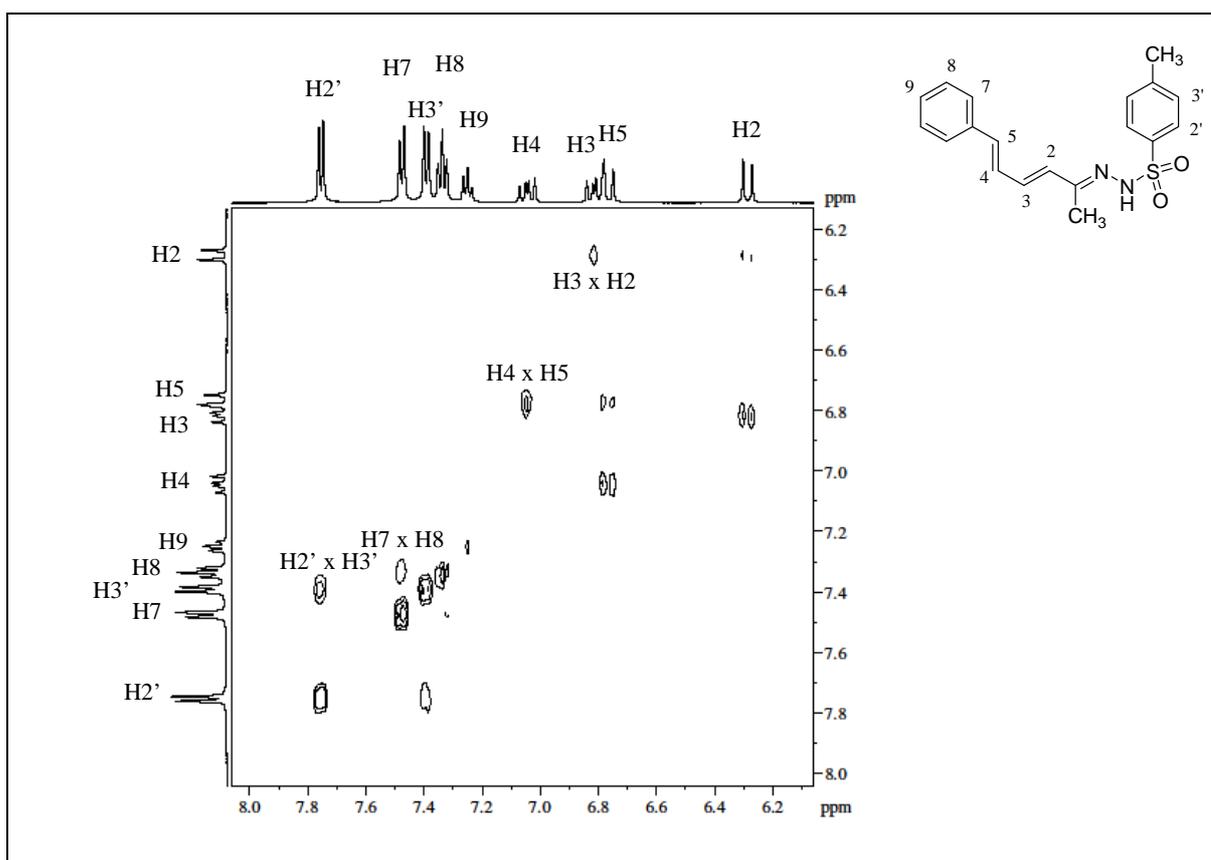
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da hidrazona **68**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY) permitiu confirmar as atribuições dos sinais correspondentes a estrutura da hidrazona **68**.

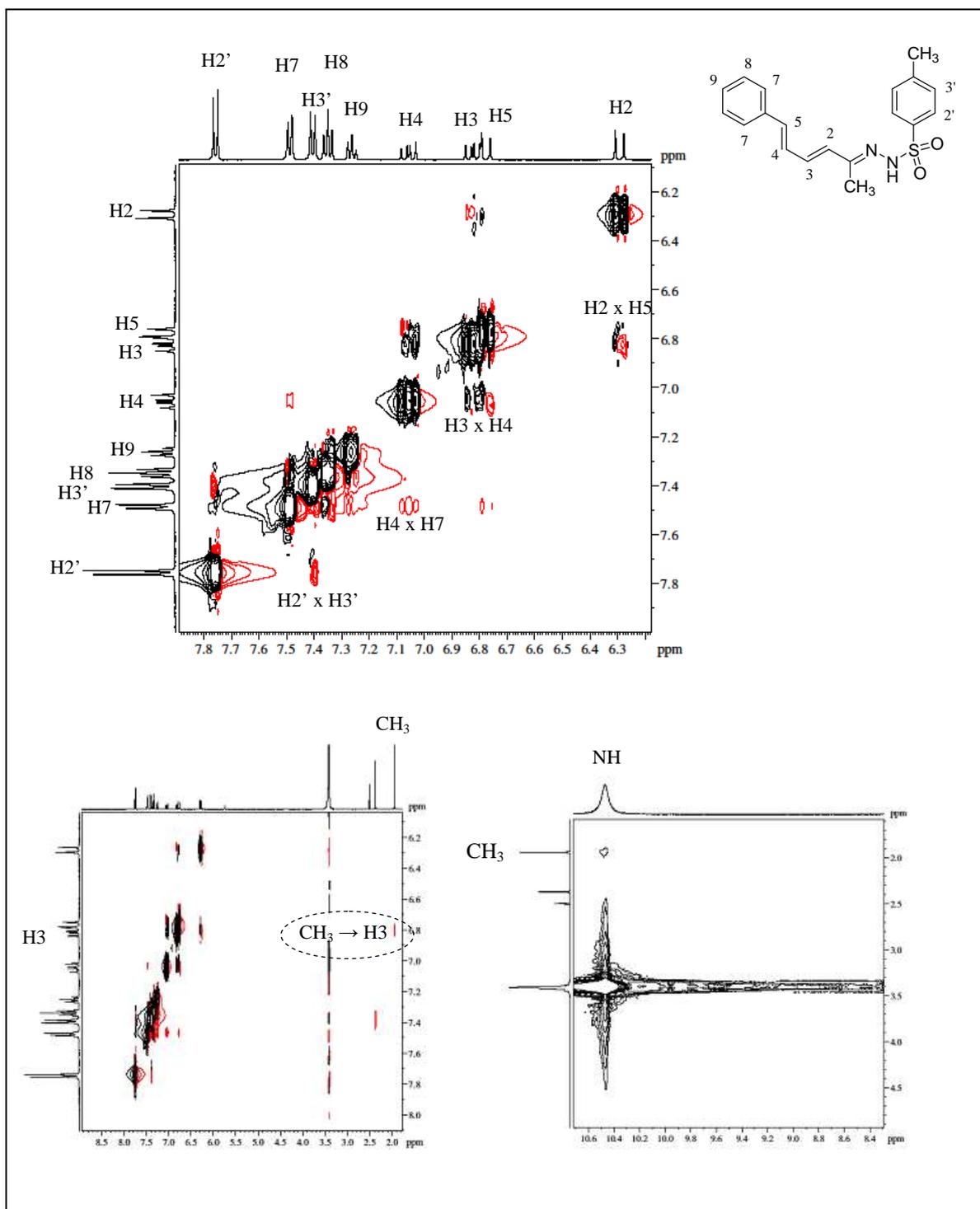
Figura 27: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY) da hidrazona **68**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Experimentos 2D-NOESY, aliados às constantes de acoplamento correspondentes à interação *spin-spin* de H2, H3, H4, H5, NH e CH₃ observadas por RMN de ^1H , permitiram inferir a configuração *E* da ligação olefínica para a (*4E*)-1-((*3E,5E*)-6-fenilexa-3,5-dien-2-ilideno)-2-toluenosulfonilhidrazina **68**, o que possibilitou a verificação da orientação da dupla ligação no sistema C=C-C=C-C=N. Dessa forma, através da análise do espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (Figura 28) foi possível perceber uma correlação espacial entre hidrogênios do grupo CH₃ ligado ao carbono imínico com o hidrogênio do grupo N-H, além de uma correlação entre hidrogênios do grupo CH₃ e o hidrogênio H3. A figura 28 mostra as expansões do espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY da hidrazona **68**.

Figura 28: Expansão do espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (^1H , ^1H -NOESY) da hidrazona **68**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Assim, uma conformação *s-trans* para o sistema C=C-C=N e uma conformação *s-cis* para o sistema C=C-C=C pode ser inferida para a hidrazona **68**. A tabela 10 mostra as correlações importantes no espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY para a hidrazona **68**.

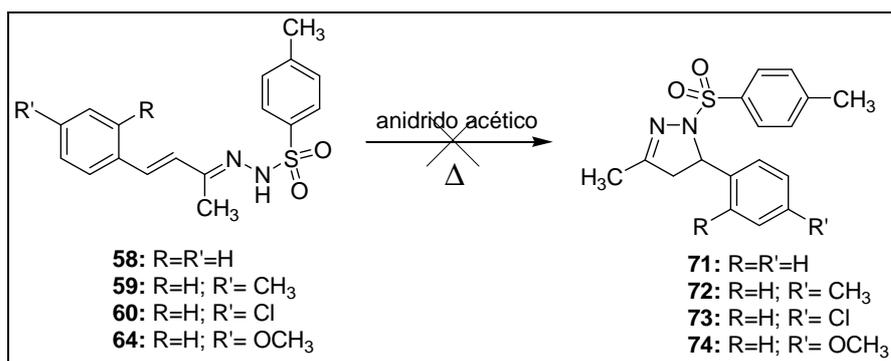
Tabela 10: Correlações importantes no espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY para a hidrazona **68**.

Entrada	Correlações importantes
1	H2 → H5
2	H4 → H7
3	CH ₃ → H3
4	NH → CH ₃

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

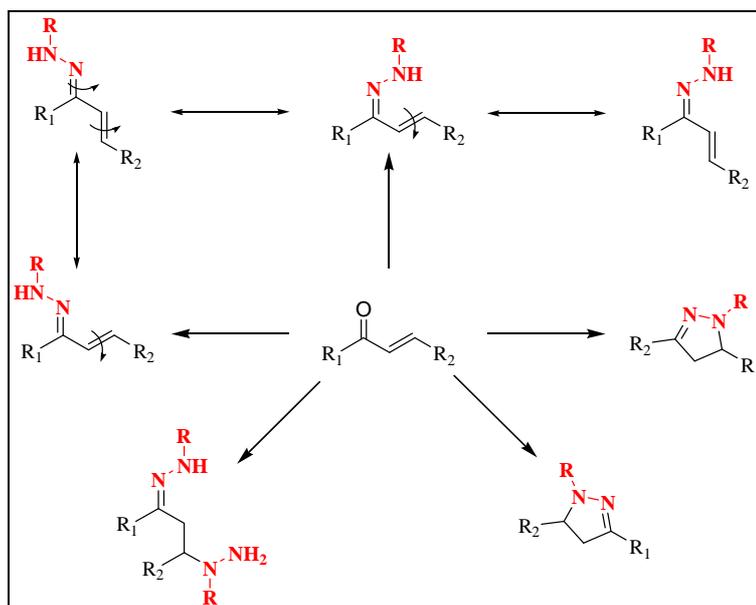
Uma vez preparadas as sulfonilidrazonas **58-70** (Esquema 18, pág. 58), tentativas de ciclização das mesmas foram realizadas utilizando-se anidrido acético em altas temperaturas (Esquema 19). Apesar dos imensos esforços e tentativas de obtenção do sistema *N*-heterocíclico, essa reação se revelou complicada provavelmente devido às possíveis reações laterais, levando a formação de vários produtos impedindo a purificação e o isolamento do produto almejado. O esquema 20 mostra as estruturas das substâncias que poderiam ser formadas a partir de reações entre chalconas e derivados da hidrazina.

Esquema 19: Tentativas de síntese das pirazolinas **71-74**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Esquema 20: Estruturas possíveis a partir de reações entre chalconas e derivados da hidrazina.



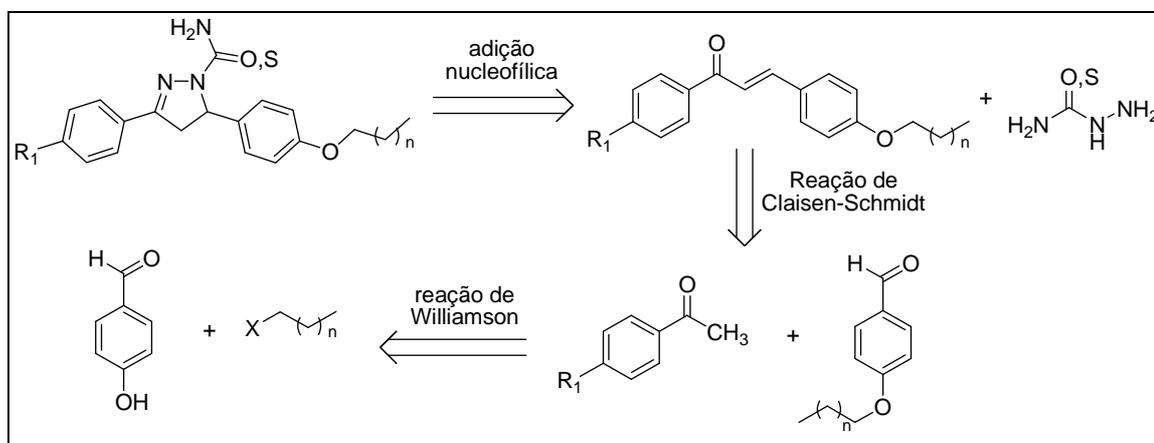
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Muito provavelmente, os problemas de reatividade e/ou tentativas infrutíferas de ciclização para a formação dos derivados pirazolínicos (Esquemas 10-12,15; págs 48, 49, 54) possam ser justificados pelo tipo de mecanismo operante, onde, provavelmente, um modelo de ciclização 5-exo-trig (BALDWIN, 1976; ALABUGIN & GILMORE, 2013) é favorecido (Esquema 14, pág 54).

3.2. COMPOSTOS DA SÉRIE B

Essa parte do trabalho envolve a síntese de pirazolininas a partir de chalconas. Como um dos objetivos envolve a síntese de derivados de chalconas e pirazolininas de cadeia longa, o trabalho foi iniciado com a alquilação do aldeído aromático (Esquema 22, pág. 70). Pela análise retrossintética (Esquema 21) as pirazolininas de cadeia longa poderão ser obtidas pela reação de adição da semicarbazida ou tiossemicarbazida à chalconas de cadeia longa, que podem ser obtidas pela reação de acetofenonas com aldeídos alquilados. Os aldeídos, por sua vez, podem ser obtidos *via* reação de *O*-alquilação do 4-hidroxibenzaldeído com haletos de alquila de cadeia longa.

Esquema 21: Análise retrossintética para a obtenção das chalconas e pirazolininas de cadeia longa.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

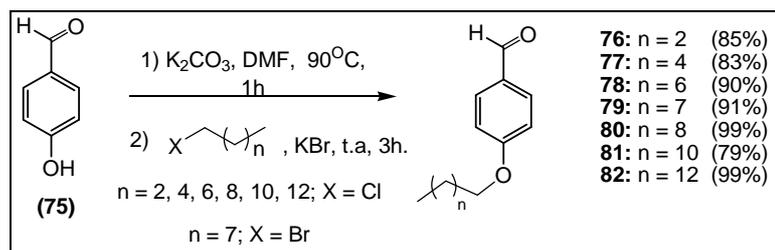
As referidas cetonas aromáticas α,β -insaturadas (chalconas) dessa série têm sido exploradas por alguns autores pela sua ampla gama de atividades biológicas. Derivados pirazolínicos inéditos obtidos a partir de chalconas têm sido planejados no contexto desse trabalho, e uma investigação espectroscópica completa foi realizada para os nossos derivados pirazolínicos.

Dando início à obtenção das pirazolininas da Série B será discutida a seguir a preparação dos aldeídos de cadeia longa.

3.2.1. Aldeídos *O*-alquilados

As reações de *O*-alquilação do 4-hidroxibenzaldeído com halogenetos de alquila, em presença de carbonato de potássio, são bem estabelecidas na literatura (MIGUEL *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2014; HASAN *et al.*, 2011; CHANDRU *et al.*, 2007; HASEGAWA *et al.*, 2005). Assim, os aldeídos alquilados **76-82** foram obtidos via reação simples entre o 4-hidroxibenzaldeído e diferentes haletos de alquila (Esquema 22).

Esquema 22: Síntese dos aldeídos *O*-alquilados **76-82**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Vale lembrar que apenas para a obtenção do aldeído **79** (Esquema 22) não foi utilizado brometo de potássio (KBr) uma vez que utilizou-se, neste caso, o respectivo brometo de alquila. Para a obtenção dos aldeídos **76-78** e **80-82** foi utilizado além do cloreto de alquila, quantidades catalíticas de brometo de potássio. A adição de íons brometo no meio reacional possibilitou a reação de troca do cloreto, do halogeneto de alquila, pelo brometo proveniente do KBr.

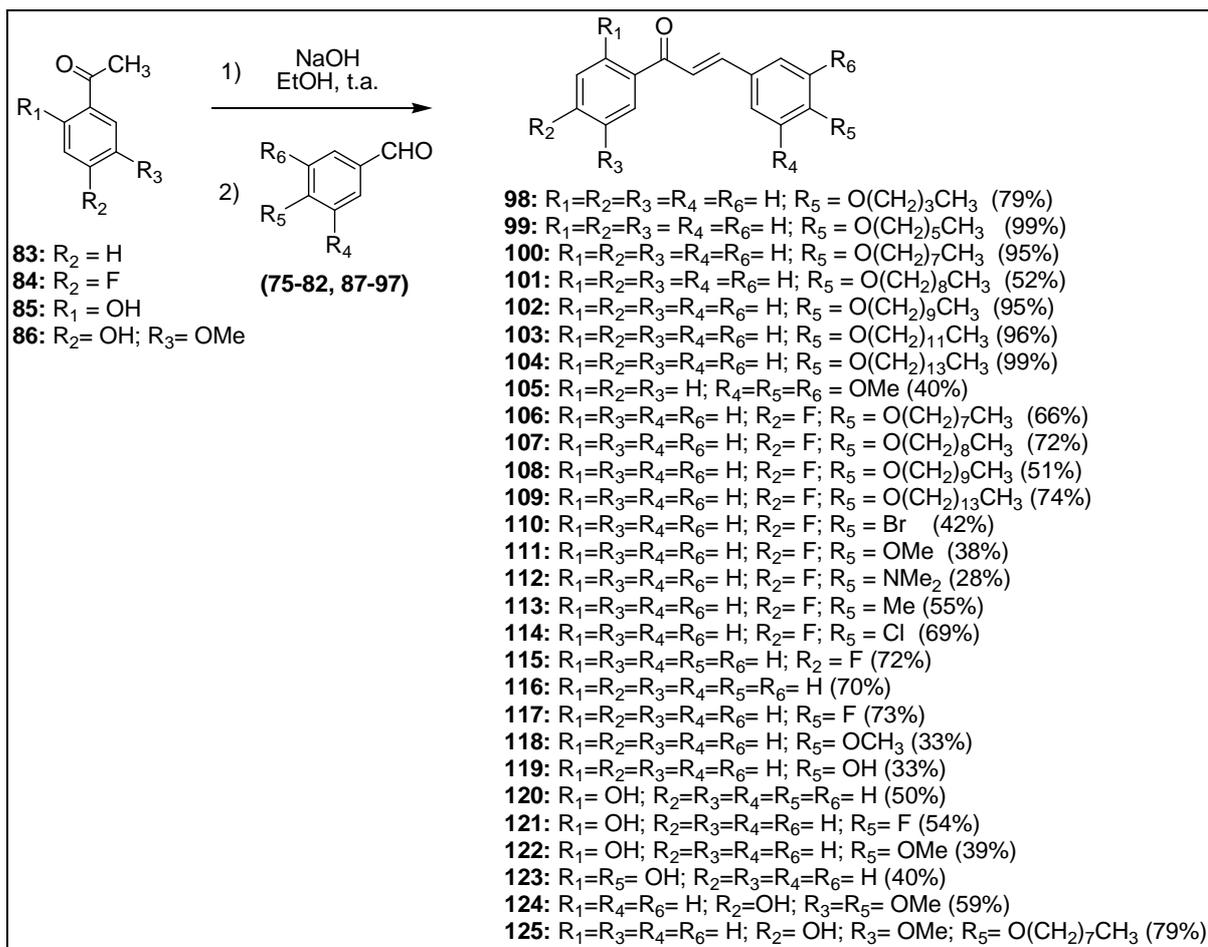
Após o término da reação, extração líquido-líquido com éter dietílico/água (1:3, v/v) e purificação por CCS, os aldeídos alquilados almeçados foram obtidos na forma de sólidos brancos (**82**) ou líquidos incolores (**76-81**) em rendimentos que variaram entre 79 e 99%.

3.2.2. Obtenção das chalconas

Uma vez obtidos os aldeídos alquilados partiu-se então para a preparação das chalconas de cadeia longa. As reações de condensação aldólica foram utilizadas para a preparação das chalconas, intermediários chave para a preparação de pirazolinas. A síntese das cetonas aromáticas α,β -insaturadas foi realizada pelo tratamento da acetofenona, 4-fluoroacetofenona, 2-hidroxiacetofenona, ou da 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona (Esquema 23) com aldeídos alquilados sintéticos (**76-82**) ou aldeídos comerciais (**75** e **87-97**) na presença de hidróxido de sódio, em etanol absoluto. O andamento das reações foi monitorado por CCD (eluente: hexano/ACOEt, 7:3 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo). Após neutralização do meio reacional, os produtos foram isolados e purificados por recristalização em metanol (**98-104**, **106-108** e **124,125**), etanol/ H_2O (**109**), etanol (**111**, **114-116** e **119-123**), hexano/etanol (**112**), ou hexano/ACOEt (**118**). Os demais compostos (**105**, **110** e **113**) foram purificados por cromatografia em coluna de sílica.

No contexto da avaliação biológica, os compostos **100-105** e **116-125** (Esquema 23) foram submetidos à avaliação *in vitro* de sua atividade esquistossomicida (ver item 4.2, pág. 129), sendo avaliado o efeito dos mesmos na sobrevivência de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, teste esse que foi realizado em colaboração com o Prof. Dr. Josué de Moraes – Instituto Adolfo Lutz/IAL/São Paulo.

Esquema 23: Síntese das chalconas 98-125.

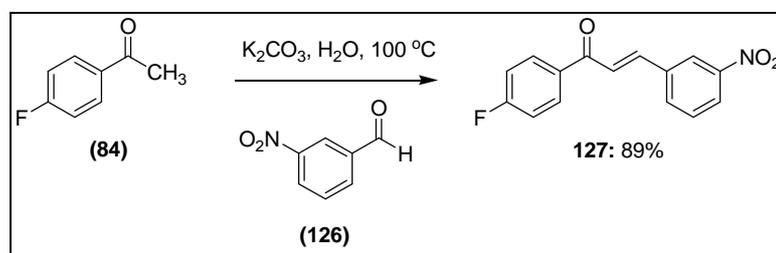


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Para a obtenção da (2*E*)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **127** (Esquema 24) foi utilizada a metodologia descrita por Rezende e colaboradores (2007). Nesta metodologia, o 3-nitrobenzaldeído foi submetido a uma reação de condensação aldólica com a 4-fluoroacetofenona em solução aquosa de carbonato de potássio (K₂CO₃) e aquecimento (100 °C). O andamento da reação foi monitorado por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 7:3 v/v) e

o produto purificado por recristalização em etanol, conduzindo ao composto de interesse com 89 % de rendimento.

Esquema 24: Síntese da chalcona **127**.



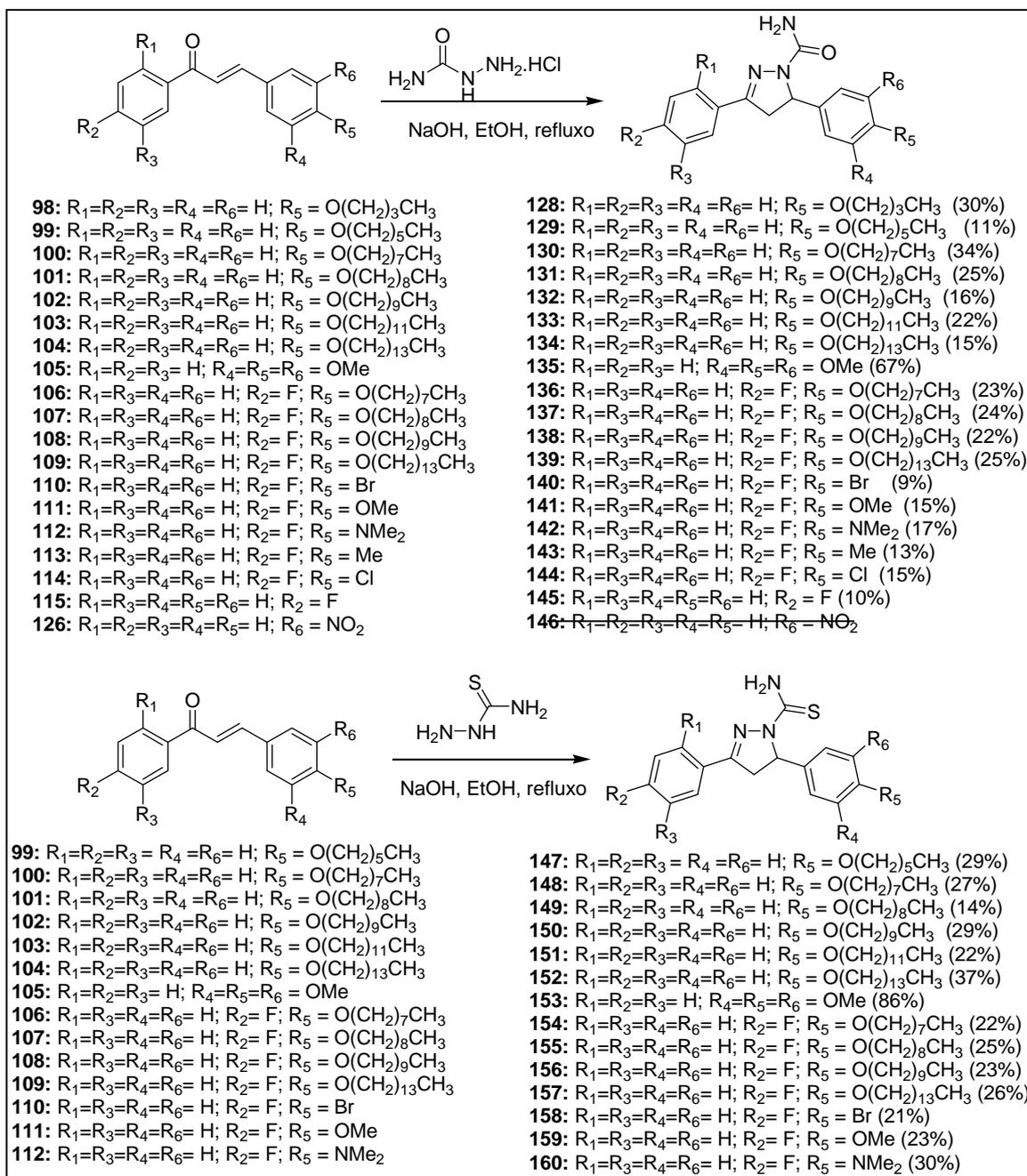
Fonte: ADAPTADO DE (REZENDE *et al.*, 2007)

3.2.3. Obtenção das pirazolininas da Série B

Com o objetivo de obter pirazolininas inéditas, as cetonas aromáticas α,β -insaturadas, previamente preparadas, foram submetidas a reações de adição nucleofílica com cloridrato de semicarbazida ou tiossemicarbazida (Esquema 25), sob constante agitação e aquecimento ($75\text{ }^\circ\text{C}$) por um período reacional que variou entre 2 e 24 horas. O andamento das reações foi monitorado por CCD e os produtos purificados por recristalização com solventes apropriados. Assim, os compostos (Esquema 25) foram purificados por recristalização em etanol (**128-133**), metanol (**134**), éter dietílico/ H_2O (**139**), etanol/ H_2O (**141**, **160**), hexano/ $AcOEt$ (**145**), ou acetona/ H_2O (**157**). Para o composto **144**, sucessivas recristalizações em uma mistura de acetona/ H_2O , seguida de recristalizações em diclorometano foram necessárias. Notavelmente, as recristalizações em etanol se mostraram eficientes para a purificação da maioria das pirazolininas sintetizadas (Esquema 25). Sucessivas recristalizações em etanol e hexano/ $AcOEt$ foram necessárias para a purificação do composto **149**. Para a purificação do composto **154**, foram necessárias sucessivas recristalizações em hexano/clorofórmio/ $AcOEt$, hexano/ $AcOEt$, e em etanol.

As pirazolininas **128-134**, **136-145** e **147-152**, **154-160** foram obtidas em baixos rendimentos (9-30%) e pode ser justificado pela formação de vários subprodutos dificultando a purificação do heterociclo almejado. Já as pirazolininas metoxiladas **135** e **153** foram obtidas em rendimentos de 67 e 86%, respectivamente, seguindo a mesma metodologia sintética utilizada para as pirazolininas **128-134**, **136-145** e **147-152,154-160**.

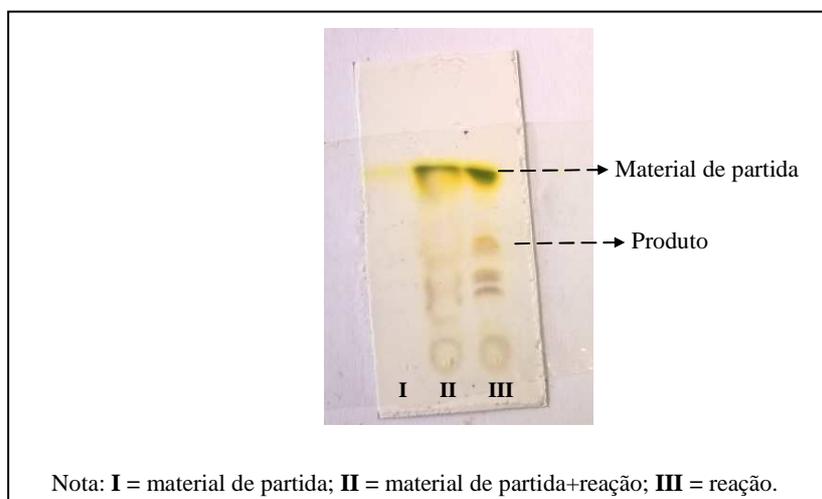
Esquema 25: Síntese das pirazolininas 128-145, 147-160.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Para exemplificar, a figura 30 mostra a placa CCD para a formação do derivado pirazolínico 5-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4,5-diidropirazol-1-carbotioamida **160** comparado com o material de partida (2E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona **112**. Durante o andamento da reação observam-se (Figura 29) a formação de vários subprodutos.

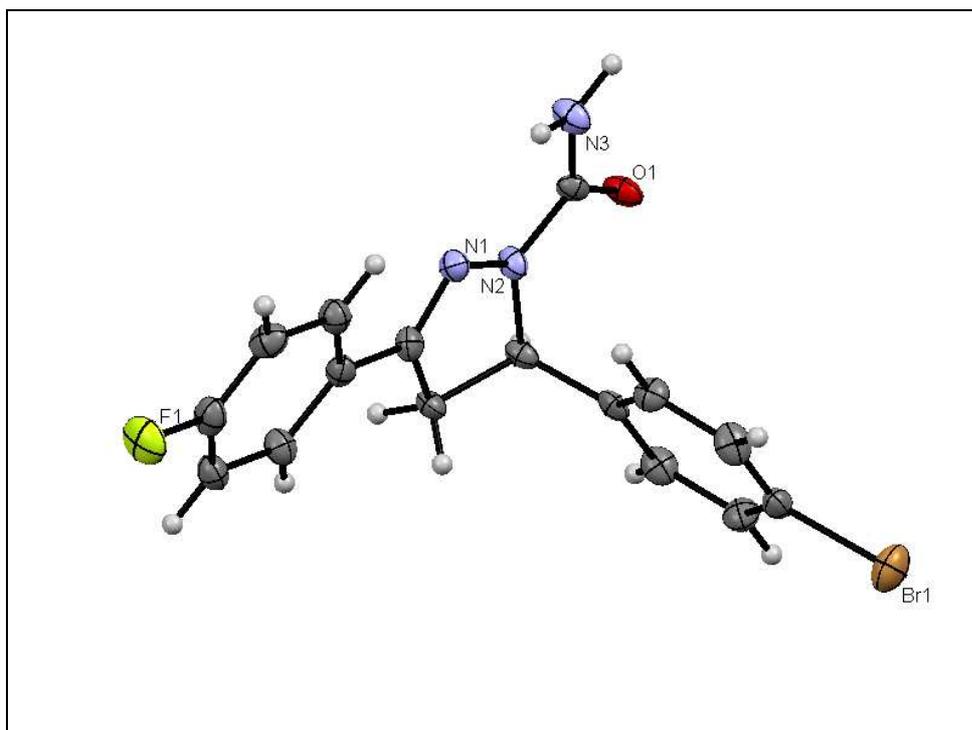
Figura 29: Placa CCD [eluente: diclorometano; revelador: vapores de iodo] do derivado pirazolínico 5-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4,5-diidropirazol-1-carbotioamida **160**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

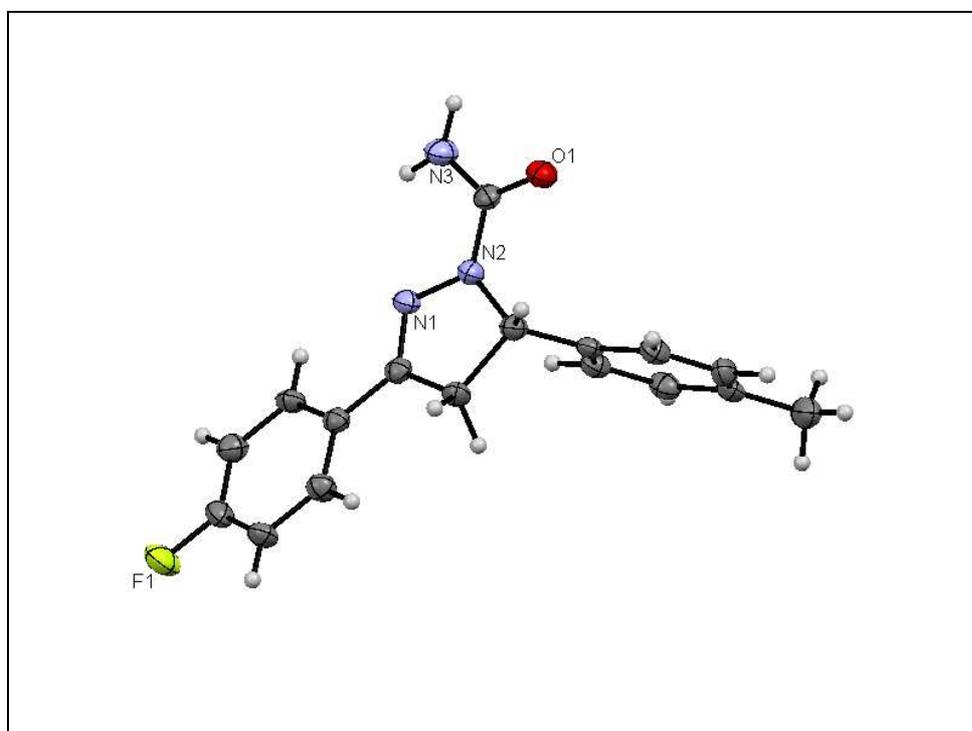
Investigações teóricas, estudos cristalográficos, e estudo do tautomerismo a partir de derivados pirazolínicos aqui preparados fazem presentes no contexto desse trabalho. No contexto dos estudos cristalográficos, monocristais de boa qualidade para análise por difração de Raios-X, para duas pirazolininas da série foram isolados por recristalização em dimetilsulfóxido e quantidade mínima de água, à temperatura ambiente. As figuras 30 e 31 mostram o diagrama ORTEP da estrutura da 5-(4-bromofenil)-3-(4-fluorofenil)-4,5-diidropirazol-1-carboxamida **140** e da 3-(4-fluorofenil)-4,5-diidro-5-*p*-toluilpirazol-1-carboxamida **143**, respectivamente.

Figura 30: Diagrama ORTEP da pirazolina **140**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

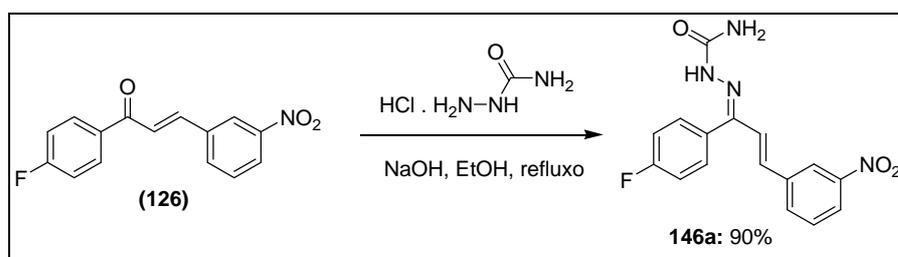
Figura 31: Diagrama ORTEP da pirazolina **143**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A 3-(4-fluorfenil)-4,5-diidro-5-(4-nitrofenil)pirazol-1-carboxamida **146** não pôde ser obtida a partir da metodologia geral de obtenção de pirazolininas (Esquema 25). Nesse caso, por simples análise dos espectros de RMN, observou-se a formação de um composto estruturalmente diferente (Esquema 26), e levou a atribuição da estrutura da hidrazona **146a**.

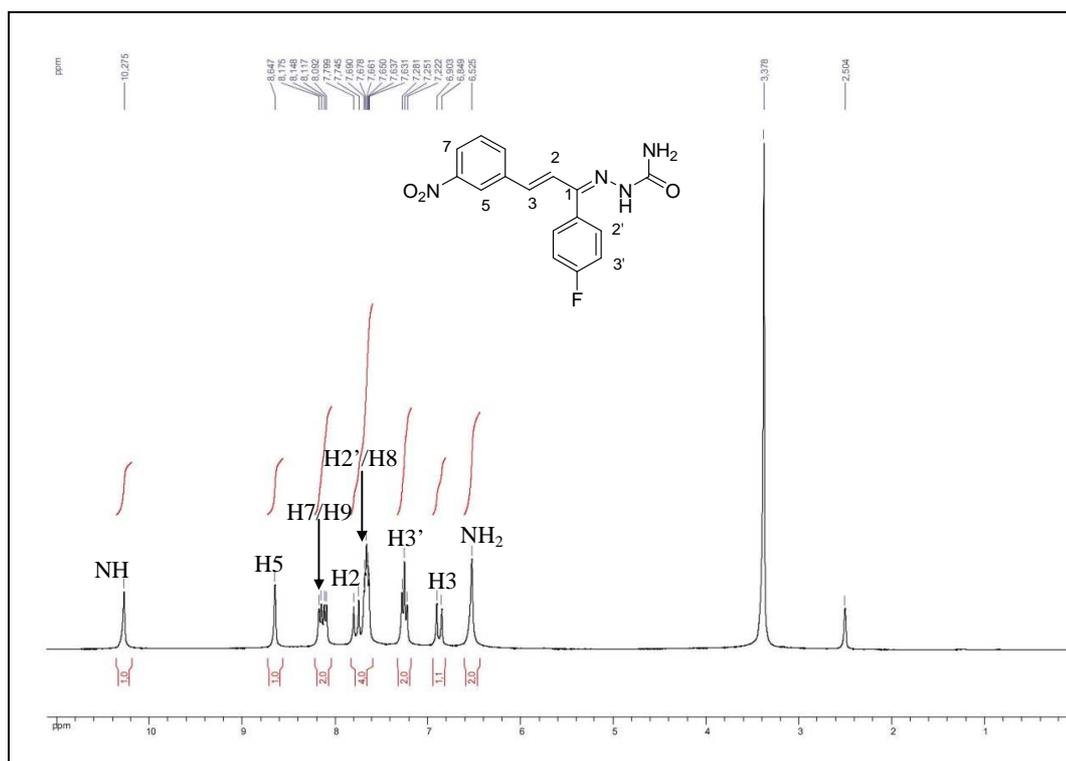
Esquema 26: Síntese da (*1E*)-1-((*E*)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)alilideno)semicarbazida **146a**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

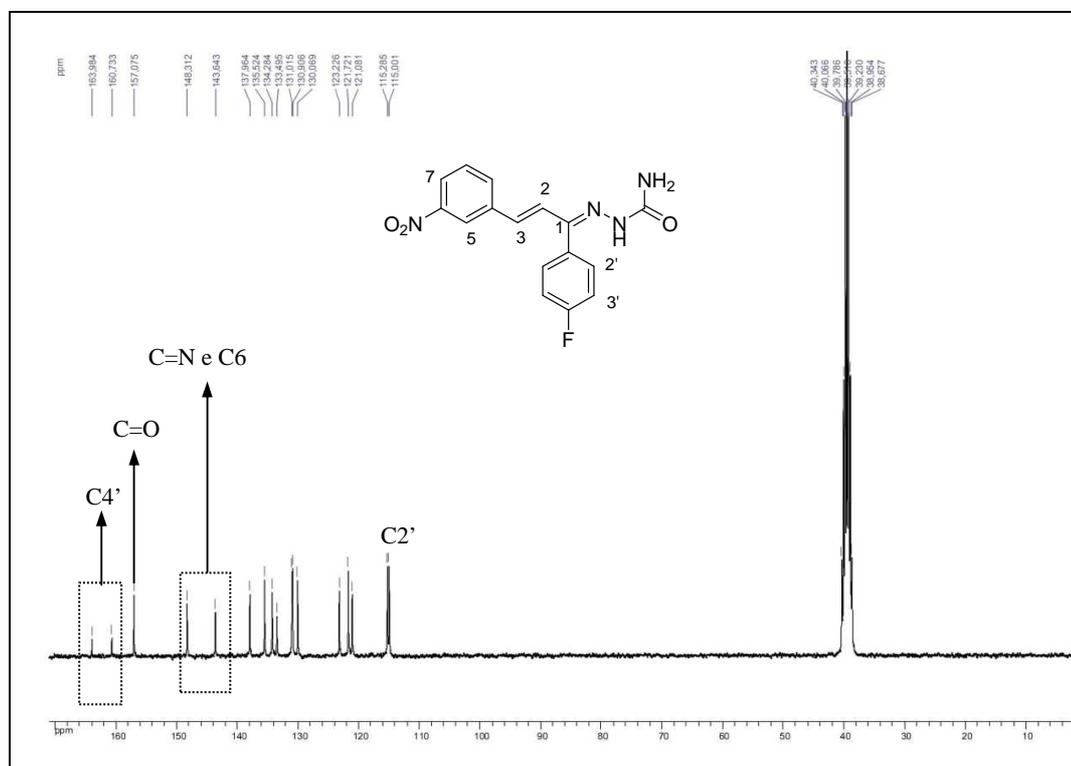
A análise do espectro de RMN de ¹H da hidrazona **146a** (Figura 32) permitiu observar em δ 6,52 um sinal largo (2H) correspondente aos hidrogênios do grupo NH₂, um duplete ($J_{3,2} = 16,2$ Hz) em δ 6,88 (1H) correspondente ao hidrogênio olefínico H3, um triplete ($J_{3',2'} = J_{3',F} = 8,7$ Hz) em δ 7,25 (2H) correspondente aos hidrogênios aromáticos H3', um multiplete entre δ 7,63-7,69 (3H) correspondente aos hidrogênios aromáticos H2' e H8, um duplete ($J_{2,3} = 16,2$ Hz) em δ 7,77 (1H) correspondente ao hidrogênio olefínico H2, além de dois dupletos ($J = 7,8$ Hz) em δ 8,10 (1H) e δ 8,16 (1H) correspondente aos hidrogênios aromáticos H7 e H9, respectivamente. Observaram-se, ainda, um sinal largo (1H) em δ 8,64 referente ao hidrogênio H5 e um simpleto (1H) em δ 10,2 referente ao hidrogênio do grupo NH. Já no espectro de RMN de ¹³C (Figura 33) observaram-se um duplete ($^2J = 21,7$ Hz) em δ 115,1 referente ao carbono C2', um conjunto de sinais na região entre δ 121,0 e 137,9 referentes a carbonos olefínicos e aromáticos, dois sinais em δ 143,6 e δ 148,3 referentes aos carbonos C6 e C=N. Observaram-se, ainda, um sinal em δ 157,0 correspondente ao carbono do grupo C=O bem como um duplete centrado em δ 162,3 ($^1J = 243,8$ Hz) referente ao carbono C4'.

Figura 32: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **146a**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

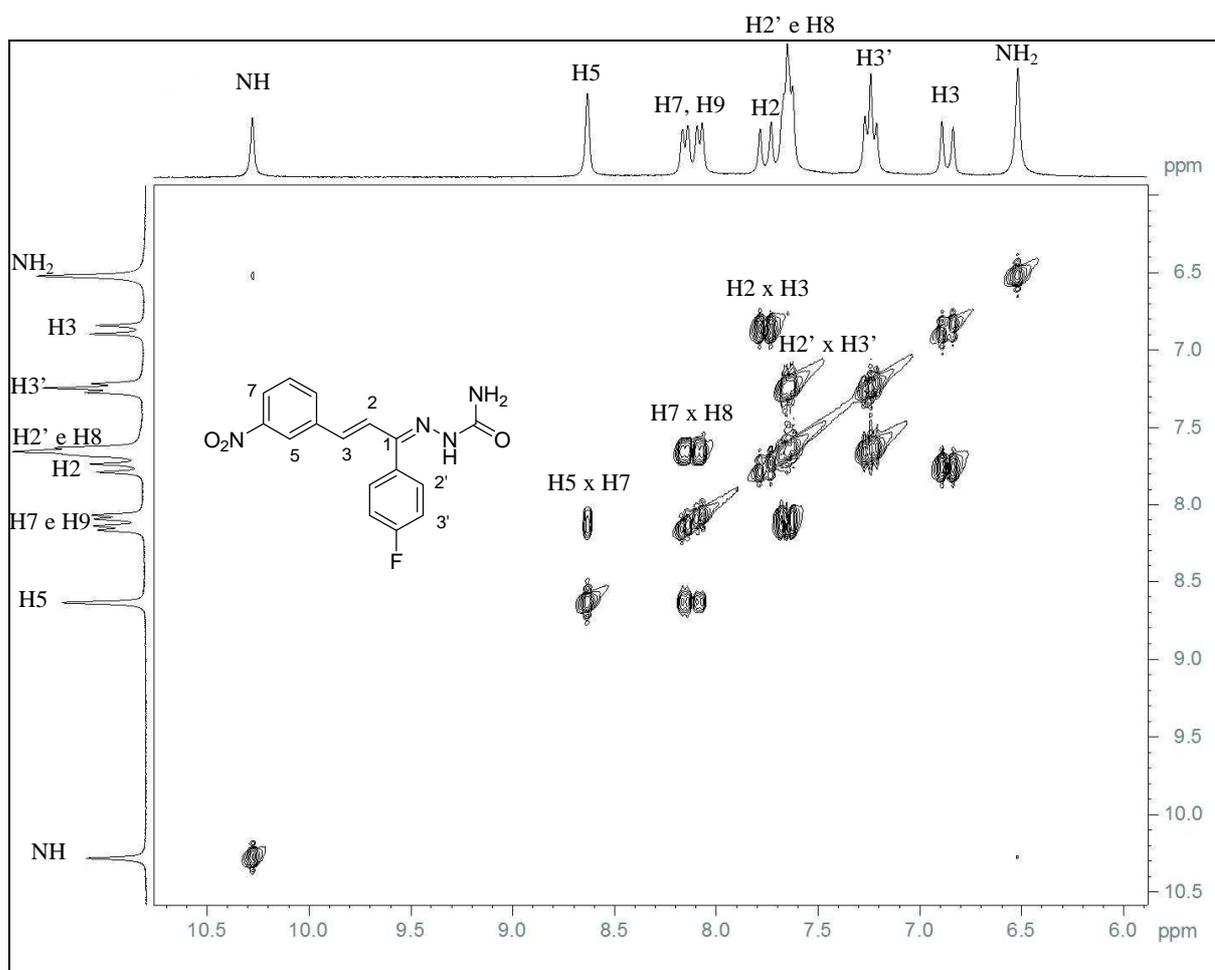
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **146a**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY) (Figura 34) permitiu auxiliar na atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios H2, H3, H7, H8, H9, H2' e H3'.

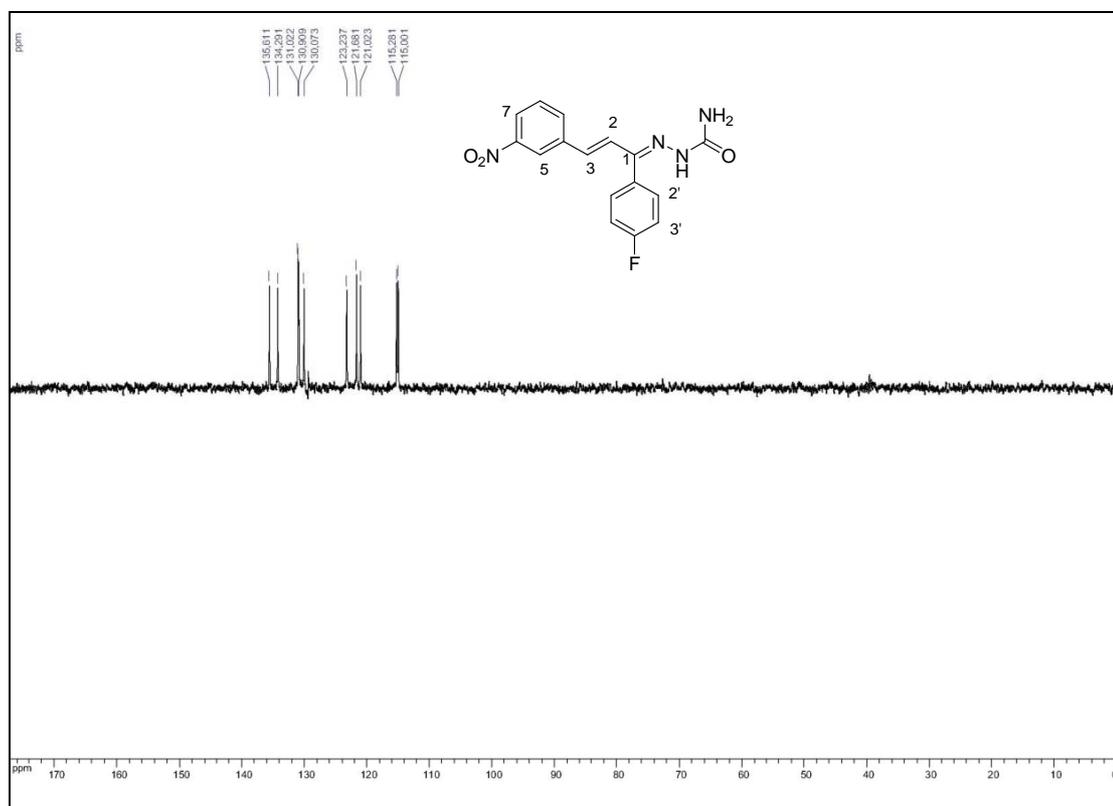
Figura 34: Mapa de contorno COSY (DMSO- d_6 , 300 MHz) da (*E*)-1-((*E*)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)alilideno)semicarbazida **146a**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise do espectro de ^{13}C -DEPT 135 (Figura 35) permitiu observar a presença de dez sinais na região entre δ 115,0 e δ 135,6 referentes aos carbonos de grupos CH aromáticos. Os sinais na região entre δ 137,9 e δ 163,9, referentes aos carbonos não hidrogenados, presentes no espectro de RMN de ^{13}C não foram observados, como esperado, no espectro de ^{13}C -DEPT 135.

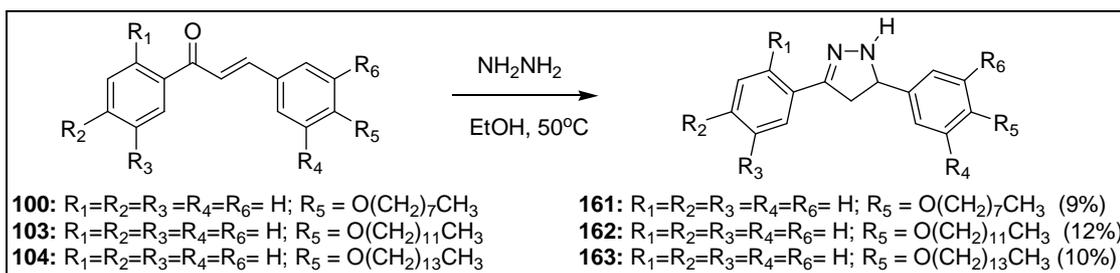
Figura 35: Espectro de ^{13}C -DEPT 135 (CDCl_3 , 75 MHz) da (*1E*)-1-((*E*)-1-(4-fluorfenil)-3-(3-nitrofenil)alilideno)semicarbazida **146a**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Ainda, no contexto da síntese de pirazolinas, planejou-se a síntese das pirazolinas inéditas **161-163** derivadas da hidrazina (Esquema 27). Com isso em mente, as chalconas **100**, **103** e **104** foram submetidas a reações de adição nucleofílica com hidrazina (NH_2NH_2 (aq), 64% v/v) utilizando-se etanol como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (50 °C) por tempo apropriado. O andamento das reações foi monitorado por CCD e o produto isolado por recristalização em metanol (**161**), etanol/diclorometano (**163**). Nos casos em que o produto isolado após recristalização não correspondia ao produto desejado (**161** e **162**), a água-mãe foi evaporada sob pressão reduzida e submetida a novas recristalizações. As pirazolinas **161-163** foram obtidas em baixos rendimentos e a caracterização para esses derivados foi realizada através de técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e de ^{13}C .

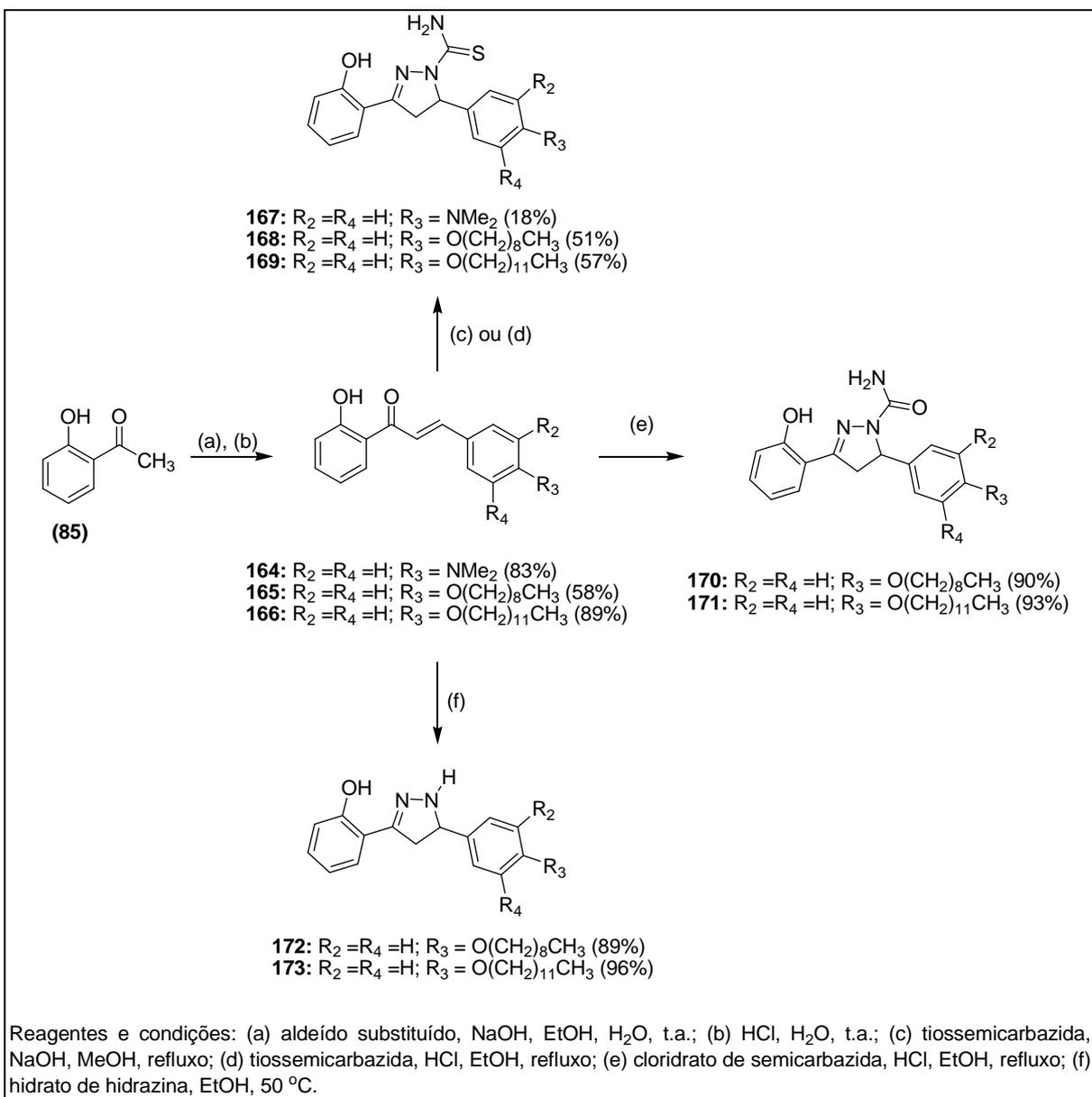
Esquema 27: Síntese das pirazolinas **161-163**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Devido aos baixos rendimentos obtidos para os derivados **161-163**, outros substratos foram utilizados para a obtenção de pirazolinas (Esquema 28). Planejou-se dessa forma a síntese das pirazolinas (**167-173**) a partir da 2-hidroxiacetofenona sendo a rota sintética para a obtenção desses derivados ilustrada no esquema 28. As pirazolinas **167-173** foram preparadas em uma síntese em duas etapas a partir da 2-hidroxiacetofenona **85**, sendo que os aldeídos alquilados precursores foram anteriormente preparados *via* síntese de Williamson, como descrito na seção 3.2.1 (pág. 69). As hidroxi-chalconas foram preparadas a partir de reações de condensação aldólica Claisen-Schmidt entre a 2-hidroxiacetofenona e aldeídos (Esquema 28). O tratamento das hidroxi-chalconas com a hidrazina (ou derivados) possibilitou a formação de mais sete pirazolinas inéditas. Apenas para a obtenção da pirazolina **167** foi utilizado meio básico, e para a formação das pirazolinas **168-171** quantidades catalíticas de ácido clorídrico foram utilizadas (Esquema 28). Já para a obtenção das pirazolinas **172** e **173** não foram utilizadas condições de catálise (Esquema 28).

Esquema 28: Rota sintética para a obtenção das pirazolinas **167-173**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

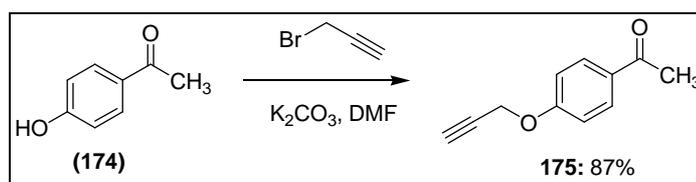
3.3. COMPOSTOS DA SÉRIE C

Essa parte do trabalho envolveu a preparação de pirazolinas a partir de chalconas utilizando-se o cinamaldeído como material de partida e diferentes acetofenonas.

3.3.1. Obtenção da acetofenona propargilada **175**.

A acetofenona **175** foi obtida via reação de eterificação de Williamson e, para isso, o tratamento da 4-hidroxiacetofenona **174** com brometo de propargila na presença de carbonato de potássio, em dimetilformamida (DMF), permitiu o acesso à acetofenona de interesse (Esquema 29). O andamento da reação foi monitorado por CCD e o produto purificado por CCS.

Esquema 29: Síntese da acetofenona propargilada **175**.

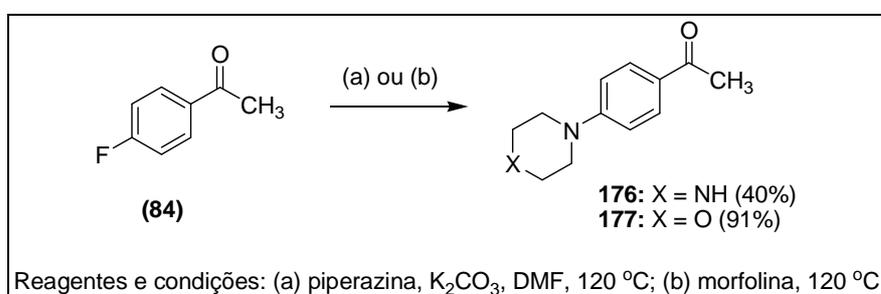


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

3.3.2. Obtenção das acetofenonas **176** e **177**.

As sínteses da 4-(piperazin-1-il)fenilmetilcetona **176** e da 4-morfolinofenilmetilcetona **177** foram planejadas a partir da 4-fluoroacetofenona (Esquema 30), visto que uma modificação estrutural deve ser possível a partir de reações de substituição nucleofílica aromática. Assim, o tratamento da 4-fluoroacetofenona com a piperazina ou com a morfolina (Esquema 30) permitiu o acesso às acetofenonas **176** e **177**. Para a obtenção da 4-(piperazin-1-il)fenilmetilcetona **176** foi utilizado DMF como solvente e um excesso de carbonato de potássio. Já para a 4-morfolinofenilmetilcetona **177**, a reação foi realizada sem solvente conforme o método descrito por Tian e colaboradores (2001).

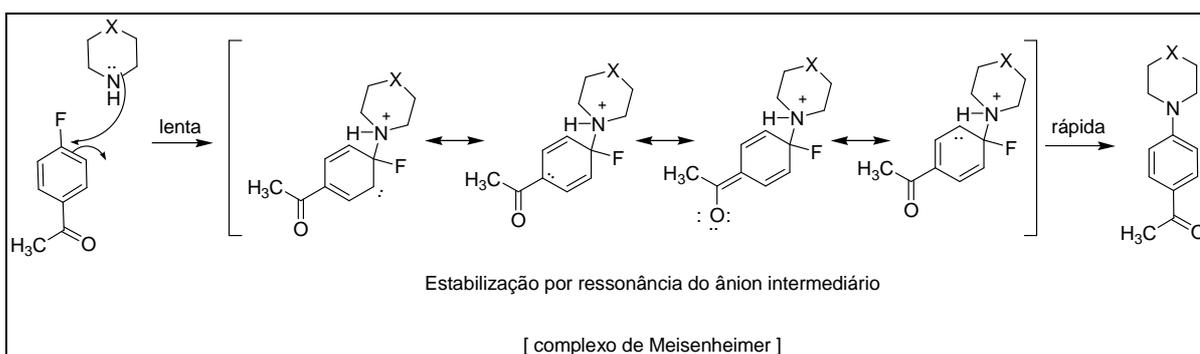
Esquema 30: Síntese das acetofenonas **176,177**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

O esquema 31 mostra o mecanismo geral da reação. Mecanicamente, o par de elétrons do nucleófilo ataca o carbono diretamente ligado ao grupo de saída para formar um carbânium estabilizado por ressonância, denominado complexo de Meisenheimer, a partir do qual o grupo de saída é liberado e a aromaticidade do sistema restabelecida (BRUICE, 2006).

Esquema 31: Mecanismo geral para substituição nucleofílica aromática.

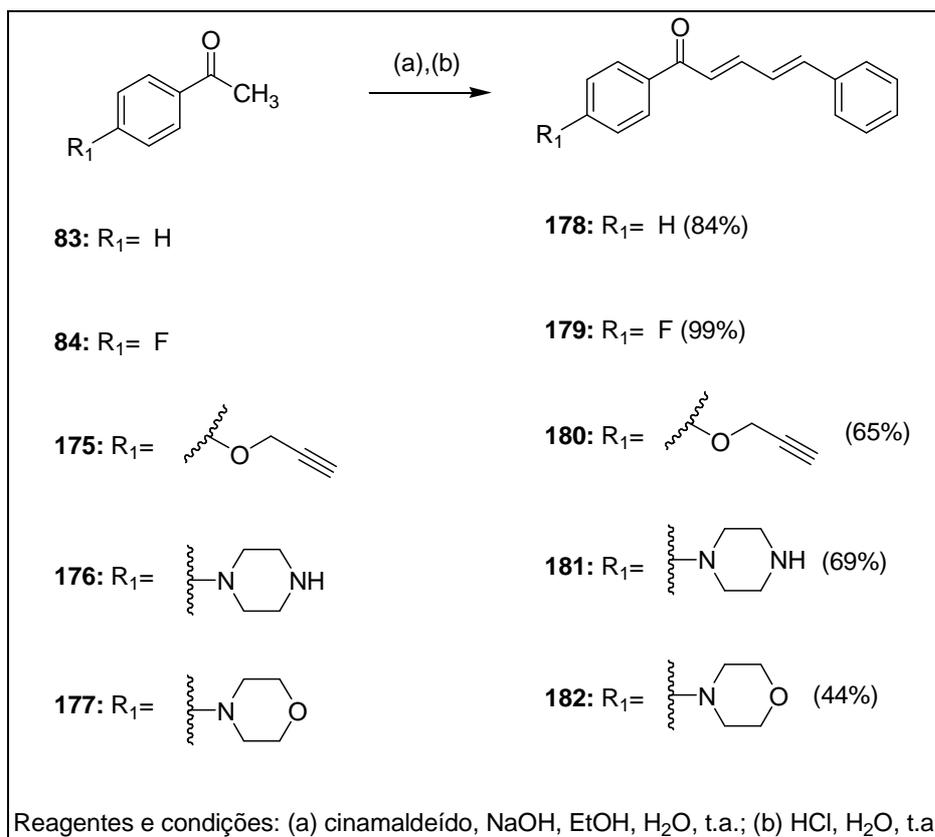


Fonte: ADAPTADO DE (BRUICE, 2006)

3.3.3. Obtenção das 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas 178-182.

A reação de obtenção das 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas foi realizada a partir das acetofenonas comerciais (**83** e **84**) e sintéticas (**175-177**). Assim, 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas foram preparadas a partir de reações de condensação aldólica Claisen-Schmidt entre o *trans*-cinamaldeído e acetofenonas **83-84**, **175-177** (Esquema 32). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 2:1 v/v; reveladores: UV e vapor de iodo) e ao término da reação os sólidos gerados foram purificados por recristalização em etanol absoluto (**178** e **179**), etanol/H₂O (**180**), hexano/AcOEt (**181**), ou em acetato de etila (**182**).

Esquema 32: Síntese das 1,5-diarilpenta-2,4-dien-1-onas **178-182**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

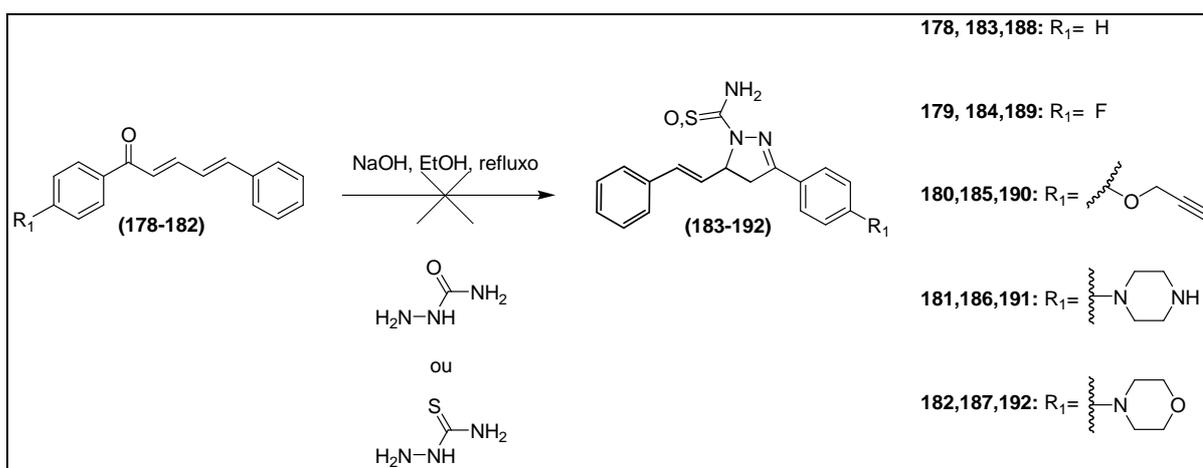
3.3.4. Tentativas de obtenção das pirazolininas da Série C

De posse das cetonas aromáticas **178-182** (Esquema 32), essas foram submetidas a reações de adição nucleofílica com cloridrato da semicarbazida ou tiossemicarbazida (Esquema 33) em solução etanólica de hidróxido de sódio, sob constante agitação e aquecimento (75 °C), por tempo apropriado. Contudo, as pirazolininas almeçadas não foram obtidas através dessa metodologia, uma vez que observou-se por CCD a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil purificação.

Tentativas de obtenção das pirazolininas **183-192** também foram realizadas em meio ácido, tais como: ácido clorídrico, ácido acético, ácido sulfúrico e ácido *p*-toluenosulfônico. Diferentes concentrações também foram testadas na tentativa de obtenção das pirazolininas almeçadas, porém em nenhuma delas obteve-se o heterociclo almejado. Mesmo o uso de catálise em presença de base (K₂CO₃) não levou à formação de qualquer produto, à temperatura ambiente. Como a reação não evoluía, a temperatura foi aumentada gradualmente

até 90 °C, durante 12, 24 ou 48 horas. Nessas condições, ocorreu a formação de vários produtos com fatores de retenção (R_f) muito próximos. Nas tentativas de purificação por CCS observou-se a decomposição dos compostos formados. Tentativas de purificação por placa preparativa e recristalização foram também realizadas. Contudo, o produto almejado não foi isolado. Dessa forma, nenhuma das pirazolininas planejadas da Série C foi obtida até o momento.

Esquema 33: Tentativas de síntese das pirazolininas da Série C em meio básico.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

3.4. ESTUDO DO TAUTOMERISMO DOS DERIVADOS PIRAZOLÍNICOS

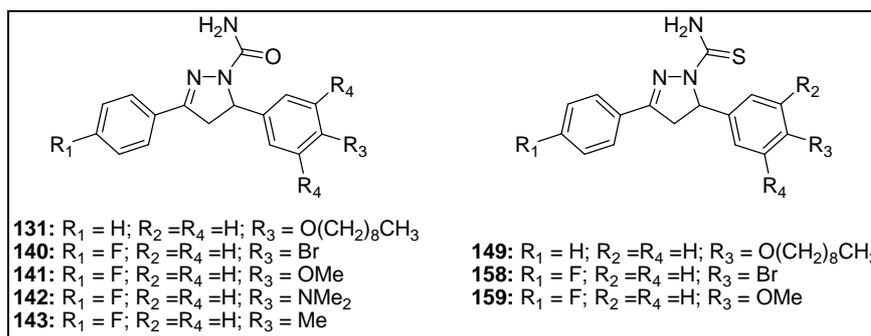
No contexto desse trabalho, um estudo do tautomerismo de derivados pirazolínicos é descrito. Nesse sentido, o item 3.4.1 mostra um estudo para as pirazolininas da Série B, que é um estudo vibracional do tautomerismo por espectroscopia Raman, na forma sólida e em solução de CHCl_3 . Neste tópico estão apresentados os resultados, discussões e conclusões.

3.4.1. Pirazolininas da Série B

3.4.1.1- Investigação teórica

Cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade foram realizados para oito derivados pirazolínicos da Série B (Figura 36), em colaboração com o Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa (Departamento de Química – UFJF).

Figura 36: Estrutura química de pirazolinas, Série B.



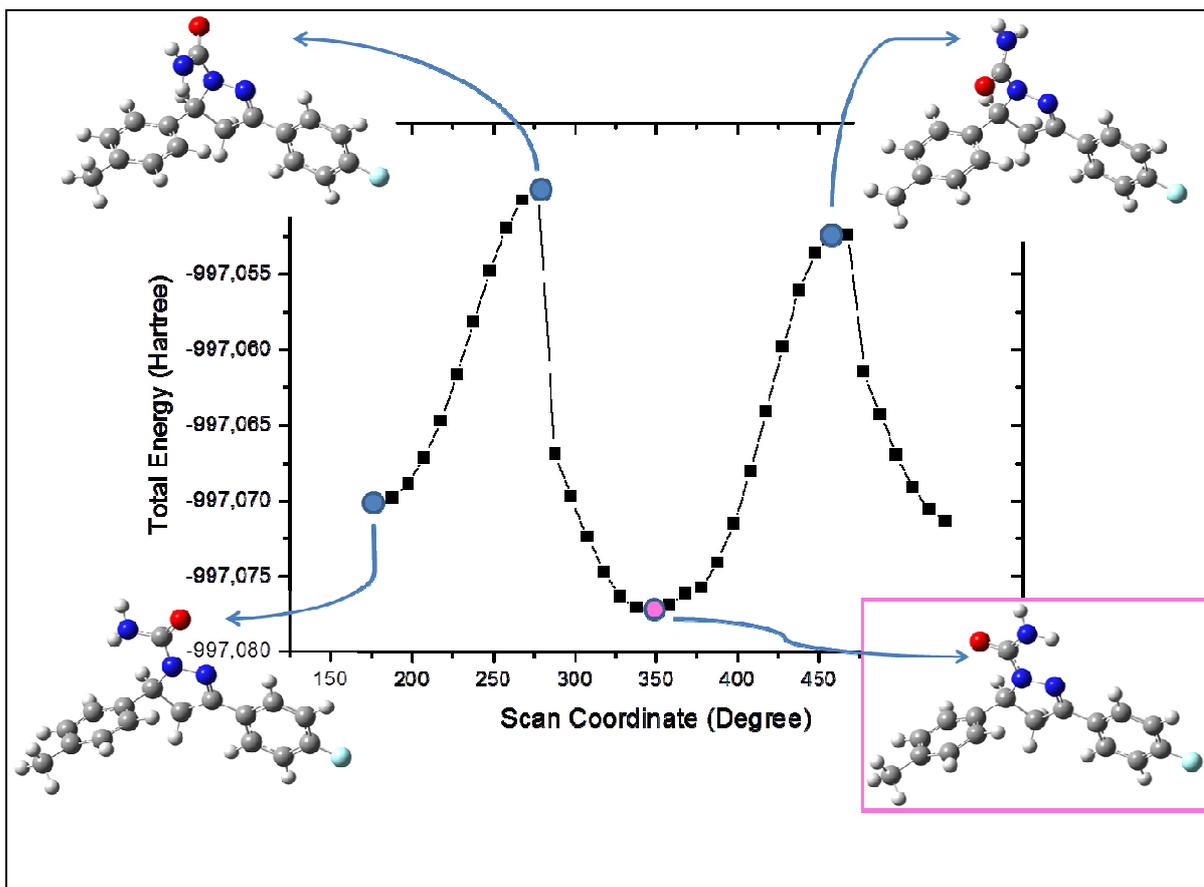
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Para uma análise computacional da parte espectroscópica desse trabalho foi utilizada a Teoria do Funcional de Densidade (DFT) (KOCH & HOLTHHAUSEN), através da qual foi possível obter um detalhamento de modos vibracionais normais, assim como as constantes de blindagem e, por consequência, os deslocamentos químicos da Ressonância Magnética Nuclear.

Primeiramente, os compostos foram otimizados como um ponto de mínimo global na SEP (Superfície de Energia Potencial) usando o funcional B3LYP (BECKE *et al.*, 1993; LEE *et al.*, 1988) com conjunto de bases 6-311G (2d,2p) (RAGHAVACHARI *et al.*, 1980), com o método de polarização contínua IEFPCM (SCALMANI *et al.*, 2010), implementados no pacote de programas Gaussian 09 (FRISCH *et al.*, 2009). O solvente, dimetilsulfóxido (DMSO), foi representado por seu dielétrico sem o uso de moléculas explícitas do mesmo. As pirazolininas sintetizadas são solúvel neste solvente. Deslocamentos de RMN foram calculados utilizando o método GIAO (*Gauge-Independent Atomic Orbital*). Utilizou-se TMS como referência e todos os cálculos de RMN foram realizados considerando a constante dielétrica do solvente DMSO.

Em seguida, para uma melhor comparação, foi realizado um cálculo de scan com variações em torno de alguns ângulos torcionais (diedros), a fim de obter uma geometria mais precisa, tal como realizado para ligantes pirazinamida (OLIVEIRA *et al.*, 2013). A melhor estrutura, calculada em termos de energia, foi obtida (Figura 37) e a otimização de todas as estruturas (Figura 38) baseada na geometria geral obtida por meio dessa.

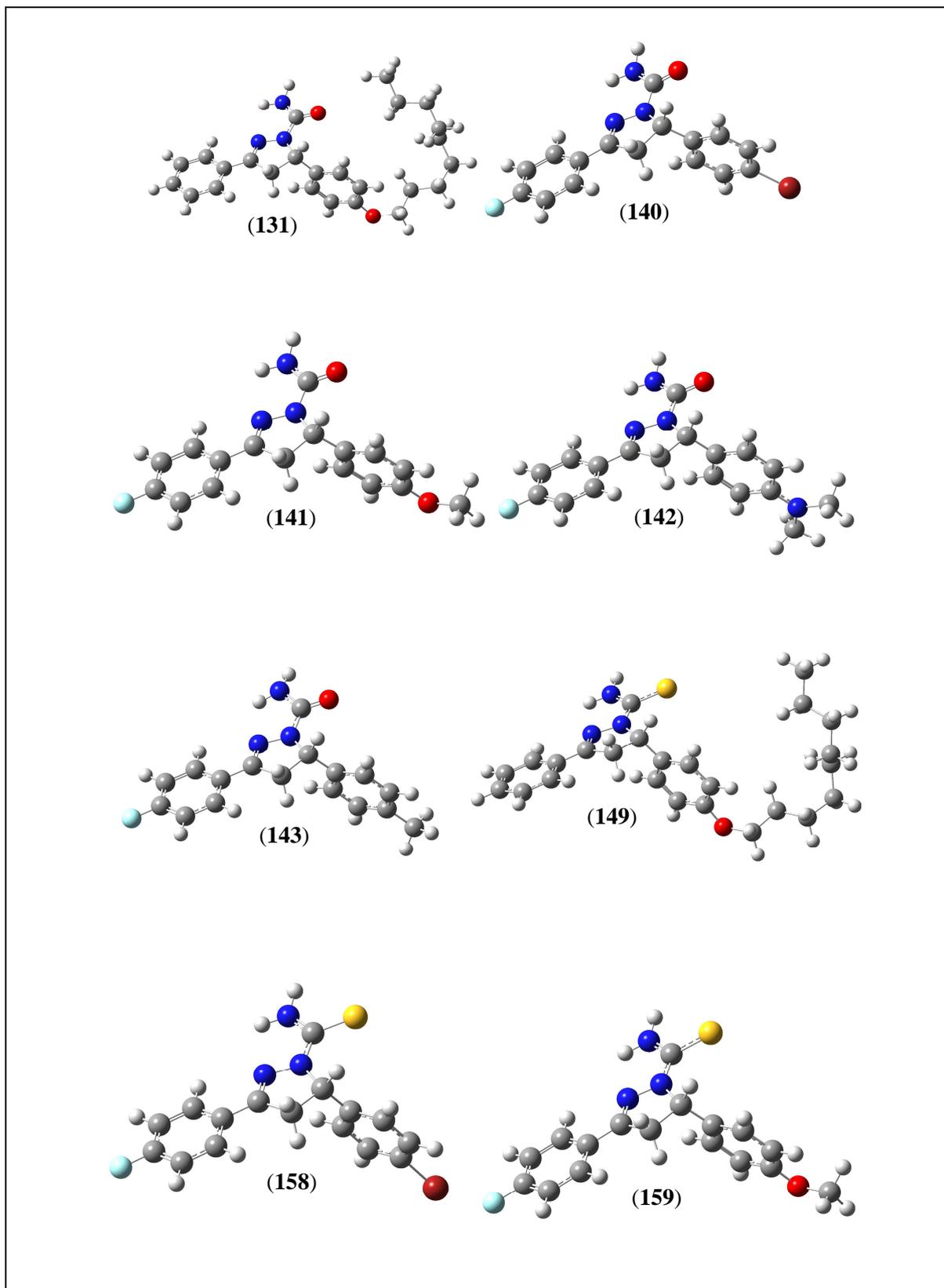
Figura 37: Conformações da pirazolina 143.



Fonte: MIGUEL *et al.*, 2016

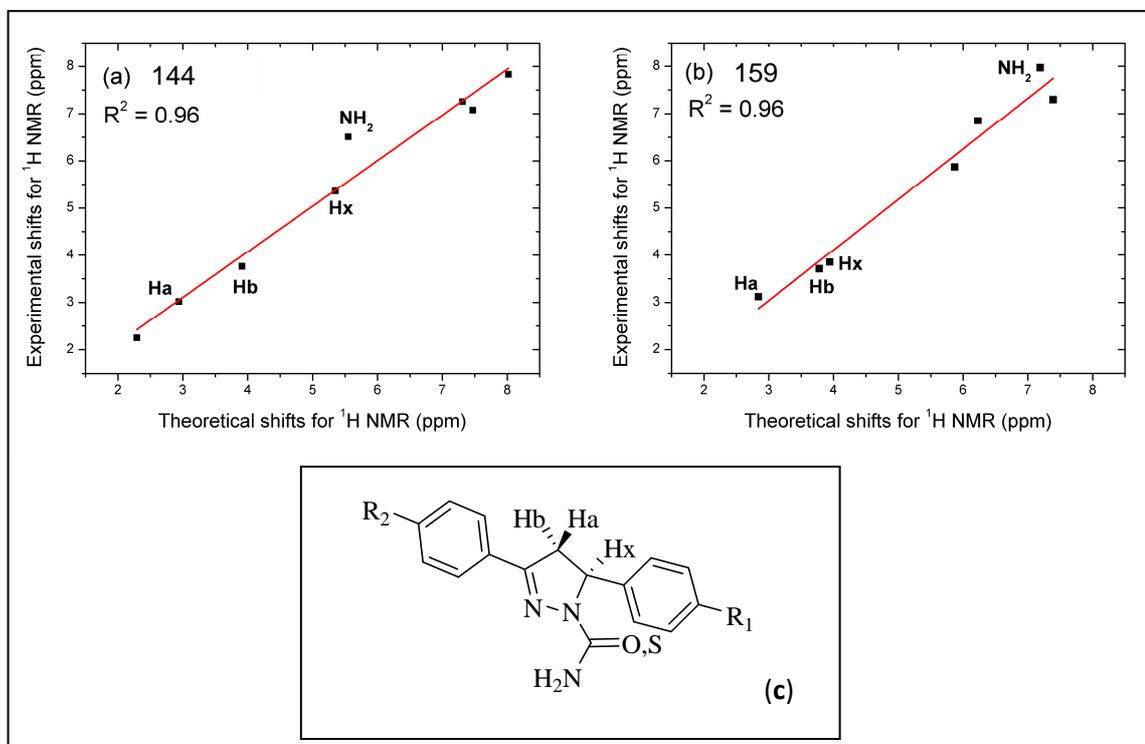
Para os compostos **131** e **149** (Figura 38), que contém uma cadeia porção *O*-alquilada, uma técnica conhecida como *simulated annealing* (MORGON & COUTINHO, 2007) foi empregada a fim de obter uma estrutura com a menor energia, a partir de diversas conformações espaciais diferentes, conforme feito por De Freitas e colaboradores (2013). Além disso, para os compostos **143** e **159**, cálculos RMN-GIAO foram realizados, e valores experimentais mostrados para efeito de comparação com esses valores teóricos (Figura 39). Os resultados obtidos para o deslocamento químico no RMN de ^1H mostraram um bom ajuste linear ($R^2 = 0,96$), o que mostra um bom acordo entre os dados experimentais e teóricos.

Figura 38: Estruturas otimizadas para os derivados pirazolínicos.



Fonte: MIGUEL *et al.*, 2016

Figura 39: Comparação dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H teórico e experimental para os compostos (a) **143** e (b) **159**. (c) Esquema legendado para os hidrogênios Ha, Hb, Hx e NH_2 para melhor correlacionar os dados plotados para (a) e (b).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.4.1.2- Análise vibracional

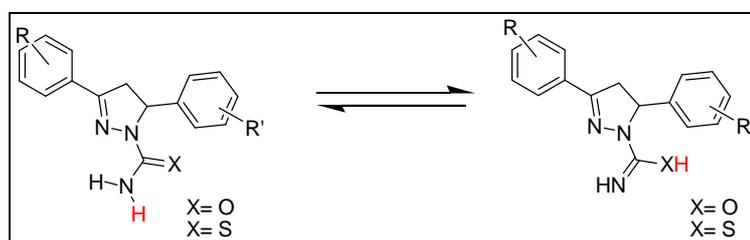
Nas últimas décadas, as reações que envolvem a formação de pirazolinias a partir de compostos carbonílicos α,β -insaturados têm possibilitado um simples acesso a moléculas com grande diversidade de grupos funcionais. No caso específico de compostos com grande número de insaturações um efeito conhecido como tautomerismo pode ocorrer, fenômeno esse que pode contribuir para a atividade biológica de determinadas moléculas (GUPTE *et al.*, 2008; KOMODA *et al.*, 2001).

Nesse contexto, a espectroscopia Raman é apontada como uma técnica que permite identificar a impressão digital das substâncias, pois a frequência de espalhamento do modo vibracional é característica de um dado grupo funcional presente no composto. Como a espectroscopia Raman fornece informações sobre como os átomos estão ligados, é possível

inferir quais grupos funcionais estão presentes nas moléculas através da análise de dados espectrais (PALAFOX *et al.*, 2013; REVA *et al.*, 2012).

Com o objetivo de averiguar o tautomerismo a partir das carboxamidas ou carbotoimidas (Esquema 34) sintetizadas, foi realizado o estudo vibracional por espectroscopia Raman, na forma sólida e em solução de CHCl_3 . Esse estudo foi realizado em colaboração com o Prof. Dr. Gustavo Fernandes Souza Andrade (Departamento de Química – UFJF).

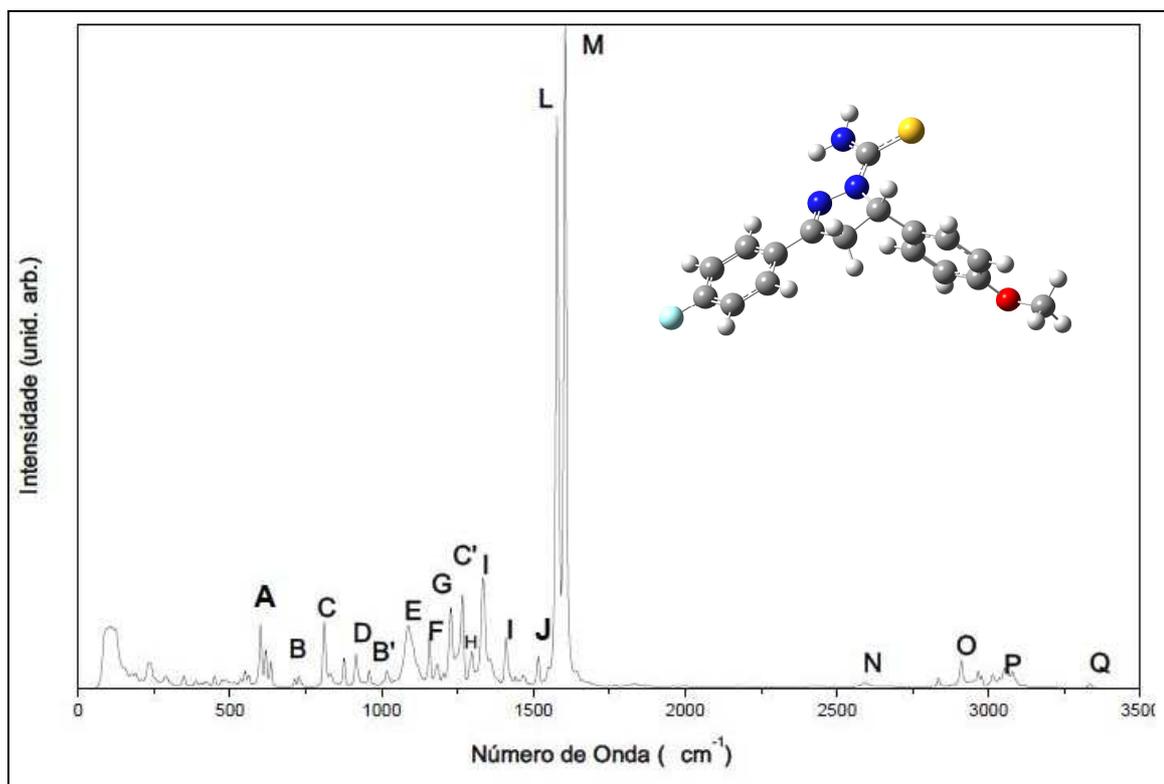
Esquema 34: Equilíbrio tautomérico entre as formas carboxamida/iminol, carbotoamida/tiol.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Para as pirazolininas que continham a porção carbotoamida ($X = S$, Esquema 34) observou-se uma banda próxima de 1090 cm^{-1} (Figura 40, Tabela 11) atribuída ao modo vibracional de estiramento da ligação $\nu\text{C}=\text{S}$, do tautômero tioamida $\text{R}(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$, bem como uma banda próxima de 600 cm^{-1} atribuída ao modo vibracional de estiramento da ligação $\nu\text{C}-\text{S}$ do tautômero imino-tiol $\text{R}(\text{C}=\text{NH})\text{SH}$, exemplificado pelo espectro e dados do experimento Raman para a pirazolinina **159** (Figura 40, Tabela 11).

Figura 40: Espectro Raman para o composto **159** (estado sólido).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 11: Dados do experimento Raman para o composto **159** (estado sólido).

Grupo	Raman, cm ⁻¹	Grupo	Raman, cm ⁻¹
A vC-S	601	H vCN, vCC, vC-NH ₂	1285
B ωC-H aromático	700-900	I βC-H aromático	1349; 1452
C vC-H	915	J v _s C=N	1500
D tri	999	L βCH, vCC	1570
E vC=S	1094	M v _{8a} C-H aromático	1601
F vCN, vCC	1181	N vS-H	2594
G vCN, vCC	1246	O vC-H alifático	2836-3068

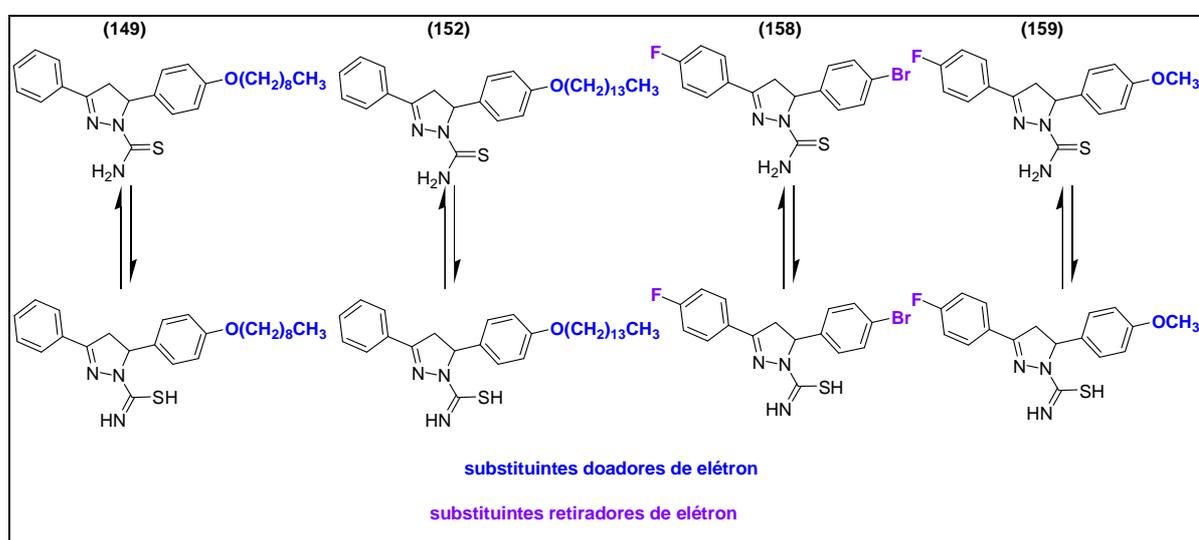
v, estiramento; β, deformação angular no plano; ω, deformação angular fora do plano; Tri, estiramento trigonal do anel.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise por espectroscopia Raman também foi feita em solução, onde foram observadas também as bandas referentes ao C-S. A relação das intensidades de banda na

forma sólida ficou muito próxima entre si, indicando que para esses compostos a mudança do substituinte não afeta diretamente a forma tautomérica dominante. Para os compostos que apresentavam grupos doadores de elétrons, o tautômero tioamida $R(C=S)NH_2$ é a espécie preferencial no equilíbrio quando comparado com o tautômero imino-tiol $R(C=NH)SH$ (Esquema 35, Tabela 12) que se encontra em menor proporção. No caso dos compostos que apresentavam grupos doadores e retiradores de elétrons essa relação entre as intensidades de banda se aproximam de 1, e para os casos em que os composto que apresentam dois grupos retiradores de elétrons o o tautômero imino-tiol $R(C=NH)SH$ passa a ser a espécie preferencial no equilíbrio (Esquema 35, Tabela 12).

Esquema 35: Estrutura química dos tautômeros e de sua respectiva forma tautomerizada.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 12: Valores obtidos para a relação de intensidade entre as bandas $\nu_{C=S}$ e ν_{C-S} .

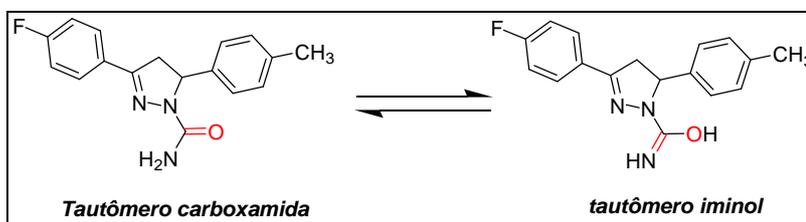
Composto	$I_{\nu_{C=S}} / I_{\nu_{C-S}}$	
	Estado-sólido	Em solução
(149)	0,88	1,8
(152)	0,87	2,0
(158)	1,52	1,6
(159)	0,98	2,5

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Vale ressaltar que as bandas presentes nos espectros Raman foram atribuídas com base em relatos da literatura (MAYO, 2003). Dessa forma, a tautomerização tioamida/imino-tiol é possível e esse fenômeno mostra uma dependência em relação à natureza do substituinte e uma influência do solvente (Tabela 12).

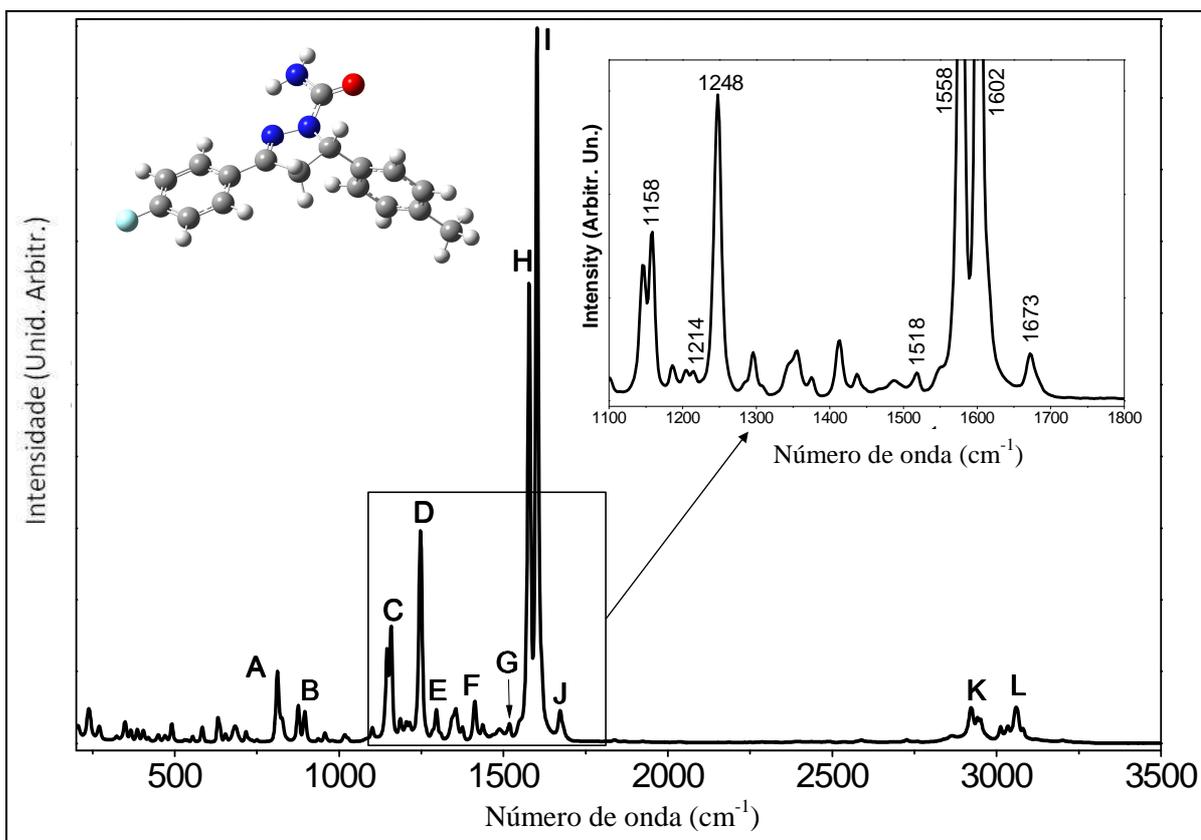
Para o caso das carboxamidas (Figura 41, Tabela 13) observou-se uma banda em 1673 cm^{-1} atribuída ao modo vibracional de estiramento da ligação $\nu\text{C}=\text{O}$, bem como uma banda em 1518 cm^{-1} atribuída ao modo vibracional de estiramento da ligação $\nu\text{C}=\text{N}$. Nesses casos, a banda do tautômero ficou encoberta por outros modos vibracionais que ocorrem na mesma região do $\nu\text{C}-\text{OH}$, em torno de 1200 cm^{-1} . Porém, ao considerarmos que essa banda também estava presente nos compostos que continham o grupo $\text{C}=\text{S}$ (Banda G; Tabela 11), atribuída aos modos vibracionais de estiramento das ligações νCN , νCC , e sabendo que essa banda (Banda E; Tabela 13) é mais intensa (νCN , νCC , $\nu\text{C}-\text{OH}$) nos compostos com o grupo $\text{C}=\text{O}$, pode-se considerar essa maior intensidade de banda como o indicativo de uma possível contribuição do modo vibracional de estiramento da ligação $\nu\text{C}-\text{OH}$ do tautômero iminol $\text{R}(\text{C}=\text{NH})\text{OH}$.

Esquema 36: Equilíbrio tautomérico representado para o composto **143**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 41: Espectro Raman para o composto **143** (estado sólido).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 13: Dados do experimento Raman para o composto **143** (estado sólido).

Grupo	Raman, cm ⁻¹	Grupo	Raman, cm ⁻¹
A	$\delta\text{C-H}_{\text{arom}}$	G	$\nu\text{C=N}$
B	$\nu_{\text{tri}}(\text{CC})$	H	$\nu\text{C=N} + \nu\text{CC}_{\text{arom}}$
C	$\nu\text{CN}, \nu\text{CC}$	I	$\nu\text{CC}_{\text{arom}}$
D	νCN	J	$\nu\text{C=O}$
E	$\nu\text{CN}, \nu\text{CC}, \nu\text{C-OH}$	K	$\nu\text{C-H}_{\text{aliph}}$
F	$\beta\text{C-H}_{\text{arom}}$	L	$\nu\text{C-H}_{\text{arom}}$

ν , estiramento; β , deformação angular no plano; ω , deformação angular fora do plano; Tri, estiramento trigonal do anel.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5. ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS

A seguir serão discutidas as caracterizações de alguns compostos sintetizados nesse trabalho. Vale lembrar que os compostos obtidos foram divididos em três séries, a saber:

- **Série A:** pirazolinas derivadas de curcuminas e sulfonilidrazonas;
- **Série B:** pirazolinas derivadas de chalconas (a partir de benzaldeídos);
- **Série C:** pirazolinas derivadas de chalconas (a partir do cinamaldeído).

Dessa forma, para exemplificar, serão discutidos para cada série, um intermediário de síntese e um produto final.

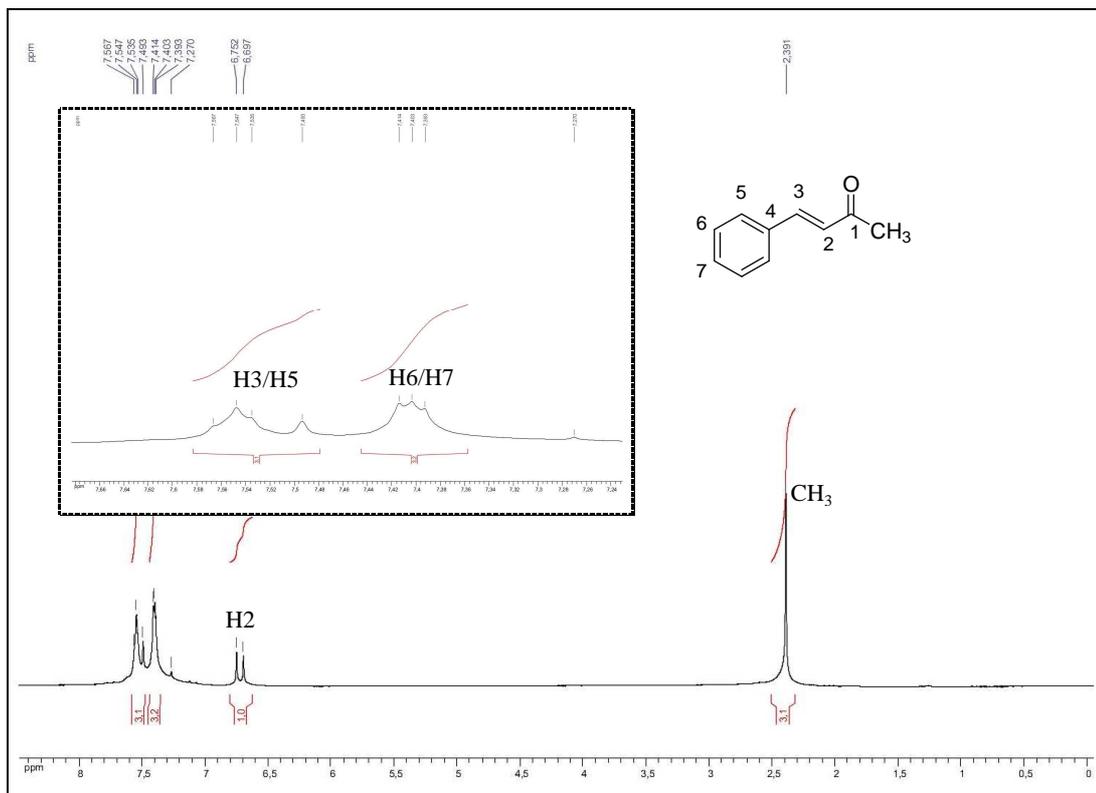
3.5.1. Compostos da Série A

Para essa série serão discutidas as caracterizações para a enona **10**, curcumina **2**, pirazolina **13** e a hidrazona **62**.

3.5.1.1- *(E)*-4-fenilbut-3-en-2-ona **10**.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto (Figura 42) permitiu observar um simpleto (3H) em δ 2,39 referente aos hidrogênios do grupo CH_3 , um duplete ($J = 16,5$ Hz) em δ 6,72 (1H) correspondente ao hidrogênio metínico H2, um multiplete entre δ 7,39-7,41 (3H) referente aos hidrogênios aromáticos H6 e H7, e um multiplete entre δ 7,49-7,56 (3H) referente aos hidrogênios aromáticos H5 e ao hidrogênio metínico H3.

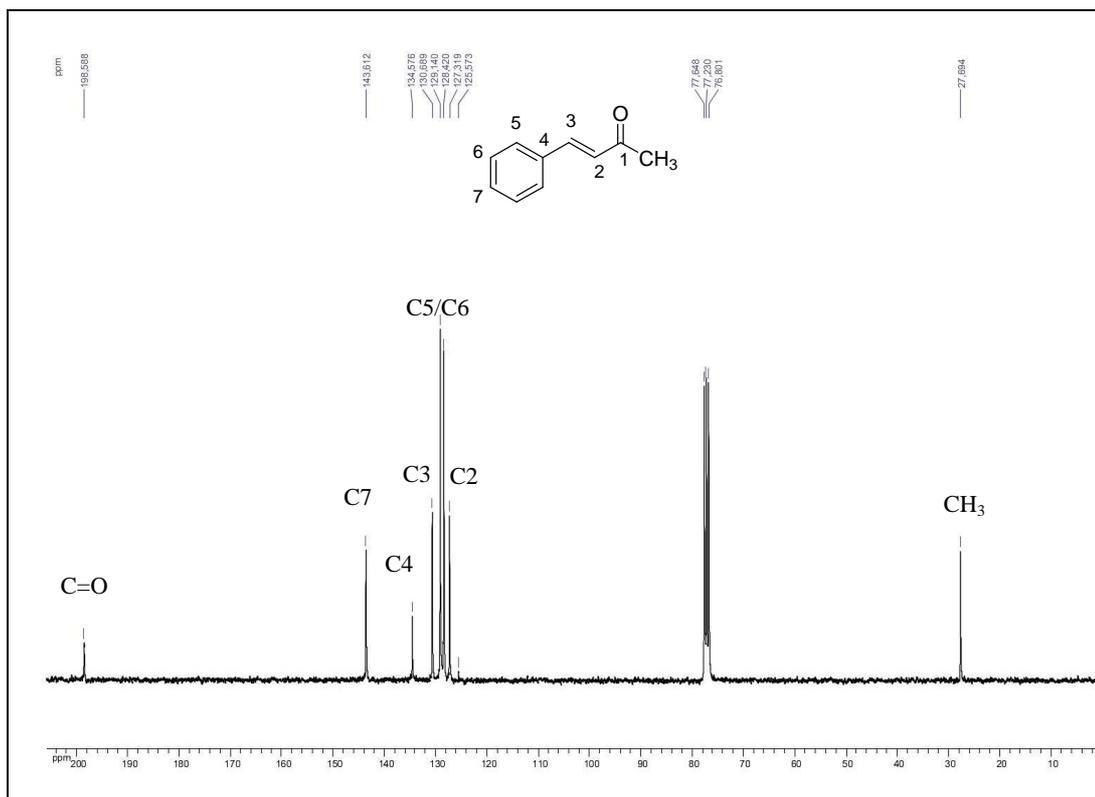
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona **10**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43) permitiu observar um sinal em δ 27,6 referente ao carbono metílico, um sinal em δ 125,5 referente ao carbono olefínico C2, sinais em δ 127,3 (C6 ou C5), δ 128,4 (C5 ou C6), δ 129,1 (C3), δ 134,7 (C4), δ 143,6 (C7) referente aos carbonos aromáticos e olefínico, e um sinal em δ 198,5 referente ao carbono do grupo carbonila.

Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona **10**.

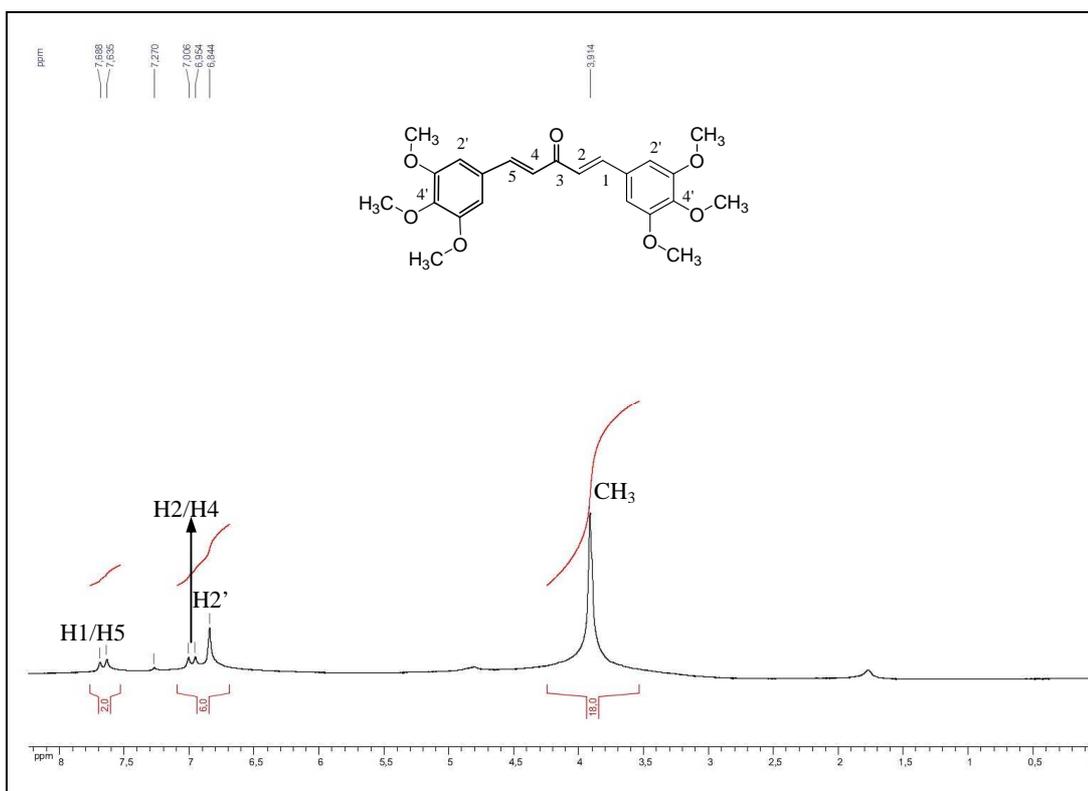


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.1.2- (*1E,4E*)-1,5-bis(3',4',5'-trimetoxifenil)penta-1,4-dien-3-ona **2**.

A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 44) permitiu observar um sinal largo (18H) em δ 3,91 referente aos hidrogênios metoxílicos, um sinal largo (4H) em δ 6,84 referente aos hidrogênios aromáticos H2', dois dupletos ($J= 15,9$ Hz) em δ 6,99 (2H) e δ 7,66 (2H) referentes aos hidrogênios metínicos H2/H4 e H1/H5.

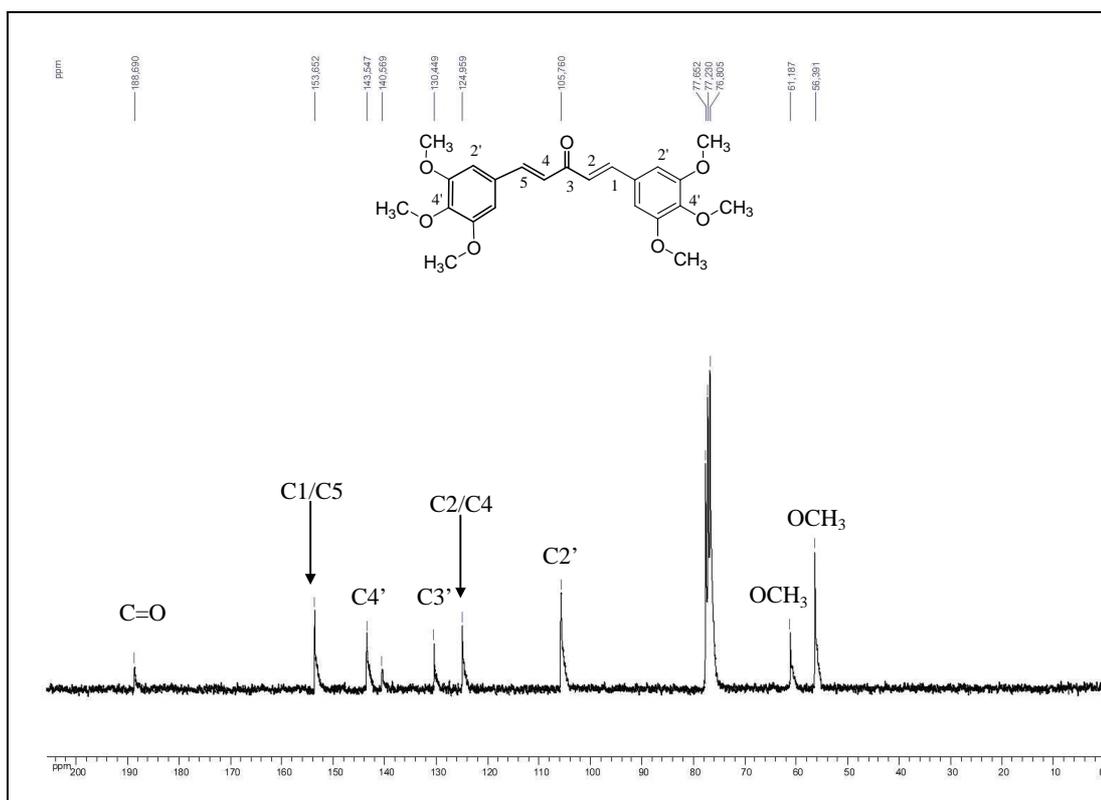
Figura 44: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **2**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 45) observaram-se sinais em δ 59,3 e δ 61,1 referentes aos carbonos metoxílicos, sinais em δ 105,7 ($\text{C}2'$), δ 124,9 ($\text{C}2/\text{C}4$), δ 130,4 ($\text{C}3'$), δ 143,5 ($\text{C}4'$) e δ 153,6 ($\text{C}1/\text{C}5$) referentes aos carbonos olefínicos e aromáticos, e um sinal em δ 188,6 referente ao carbono do grupo carbonila.

Figura 45: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **2**.

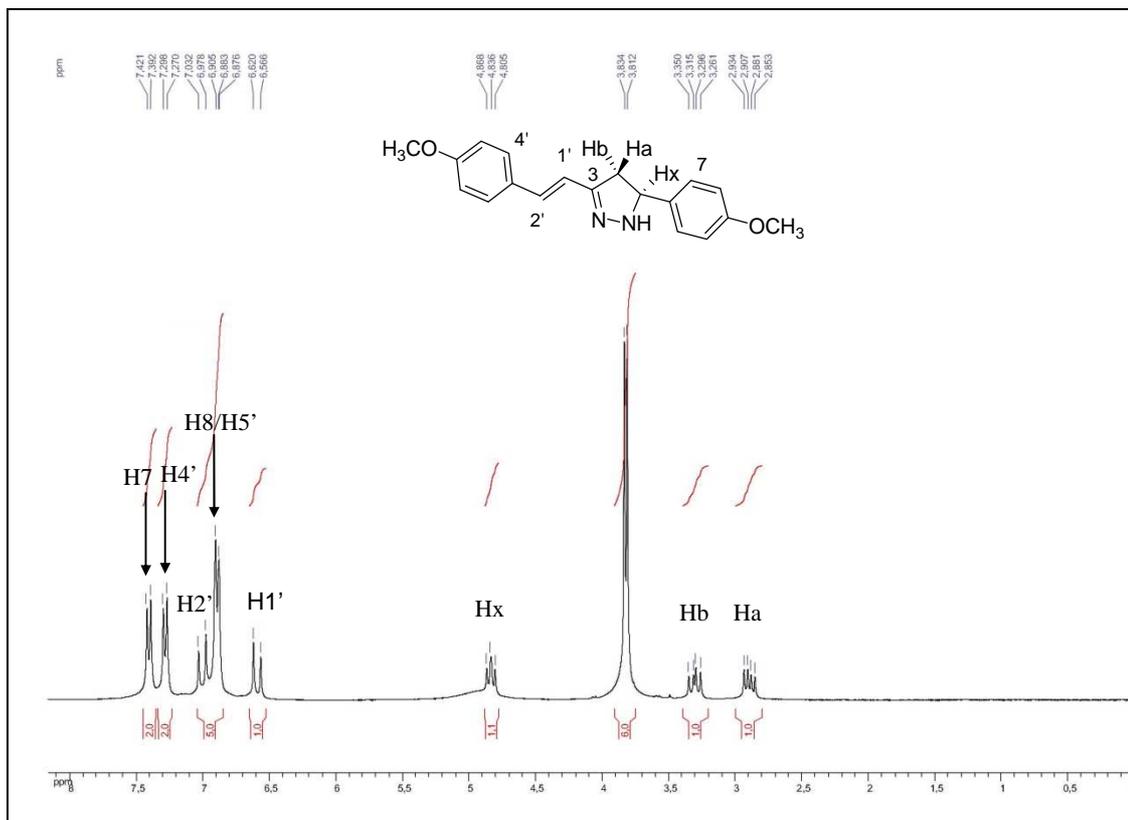


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.1.3- 3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol 13.

A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 46) permitiu observar dois dupletos duplo em δ 2,89 (1H) e em δ 3,30 (1H) referentes aos hidrogênios Ha ($J_{a,x}$ = 8,1 Hz, $J_{a,b}$ = 16,2 Hz) e Hb ($J_{b,x}$ = 10,5 Hz, $J_{b,a}$ = 16,2 Hz), respectivamente, dois simpletos em δ 3,81 e δ 3,83 (6H) referentes aos hidrogênios metoxílicos, um multipletto entre δ 4,80-4,86 (1H) referente ao hidrogênio Hx, um dupletto ($J_{1,2}$ = 15,0 Hz) em δ 6,59 (1H) referente ao hidrogênio olefínico H1', um multipletto entre δ 6,87-6,90 (4H) referente aos hidrogênios aromáticos H8 e H5', um dupletto (J = 16,2 Hz) em δ 7,01 referente ao hidrogênio olefínico H2', e dois dupletos (J = 8,4 Hz) em δ 7,28 e δ 7,40 referentes aos hidrogênios aromáticos H4' e H7, respectivamente.

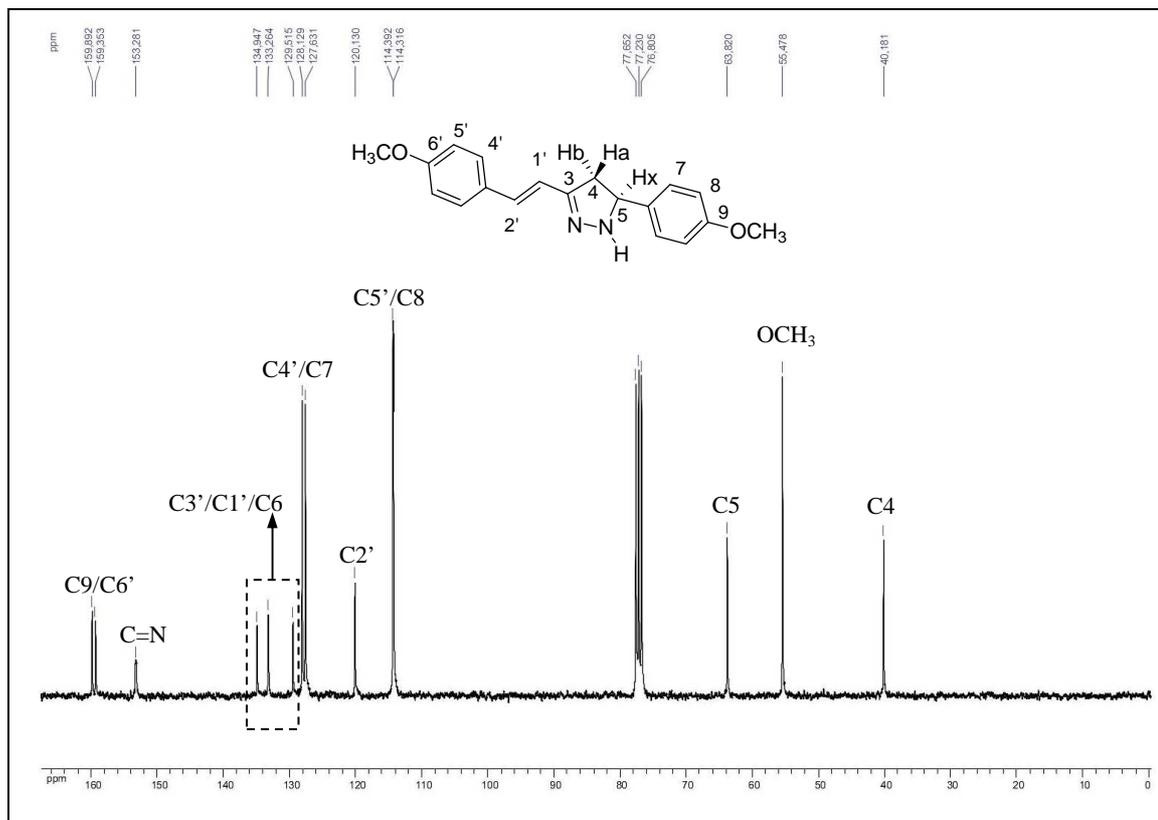
Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina **13**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 47) observaram-se sinais em δ 40,1 (C4); δ 55,4 (OCH_3) e δ 63,8 (C5) referentes aos carbonos metoxílicos e aos carbonos do anel heterocíclico, sinais em δ 114,3 (C5'/C8), δ 120,1 (C2'), δ 127,6 (C4' ou C7), δ 128,1 (C7 ou C4') referentes a carbonos olefínicos e aromáticos, sinais na região entre δ 129,5 e δ 134,9 referentes aos carbonos aromáticos C3'/C6 e ao carbono olefínico C1', um sinal em δ 153,2 referente ao carbono do grupo C=N, e sinais em δ 159,3 e δ 159,8 referentes aos carbonos C9 e C6'.

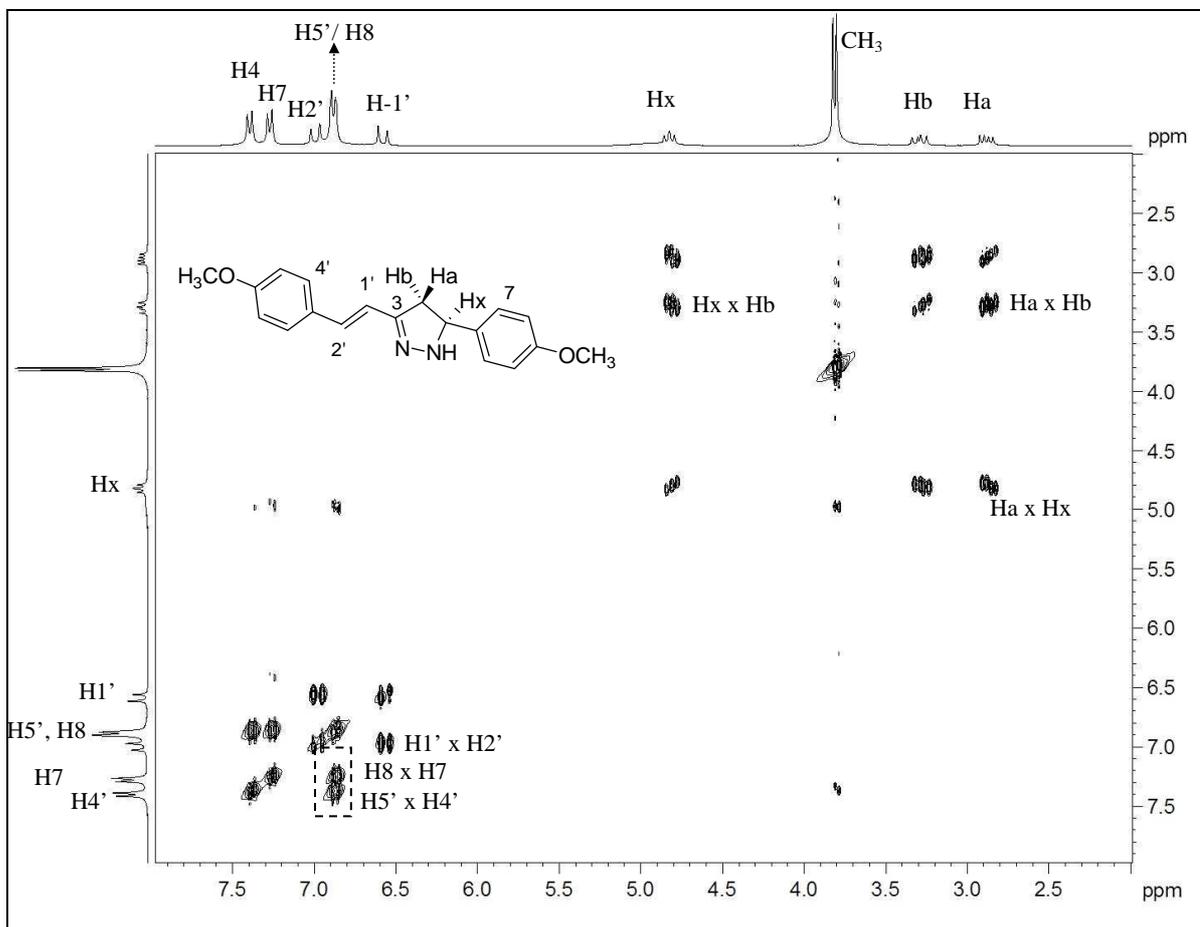
Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina **13**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

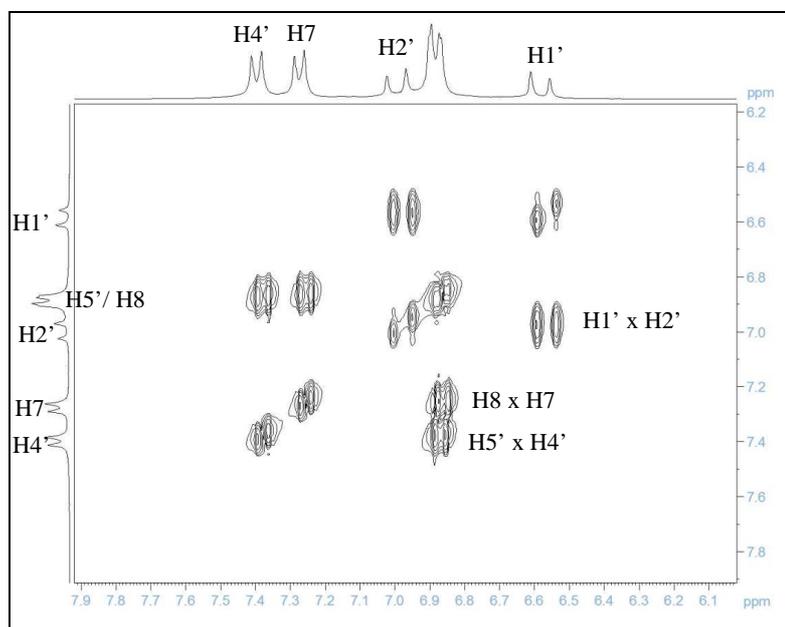
A análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY) (Figuras 48-50) permitiu confirmar a atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios H5, H7, H8, H4', H5' e NH, além de outros sinais de correlação $^1\text{Hx}^1\text{H}$, indicando quais pares de prótons estão acoplados.

Figura 48: Mapa de contorno COSY (CDCl₃, 300 MHz) do 3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol **13**.



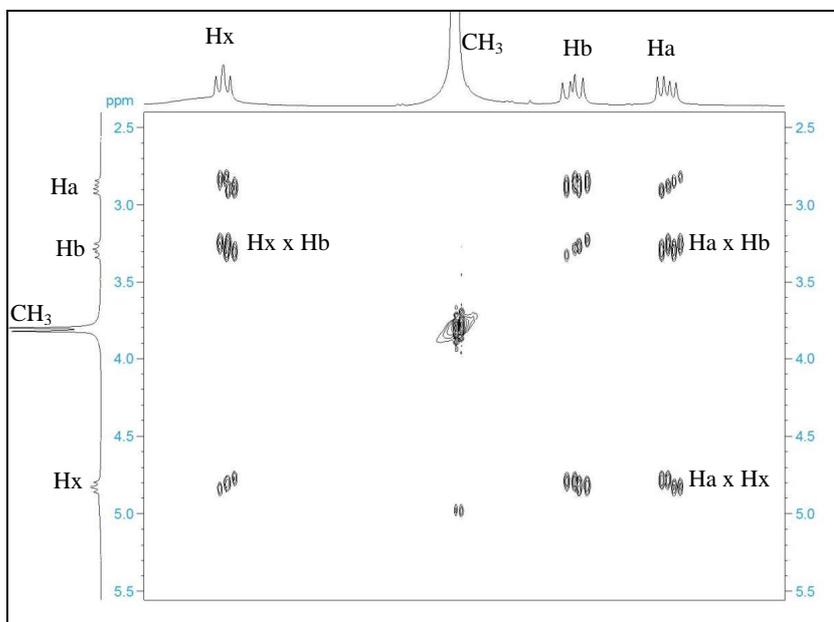
Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 49: Mapa de contorno COSY (CDCl₃, 300 MHz) do 3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol **13** (Expansão de δ 6,1-7,9 ppm).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 50: Mapa de contorno COSY (CDCl₃, 300 MHz) do 3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol **13** (Expansão de δ 2,5-5,5 ppm).

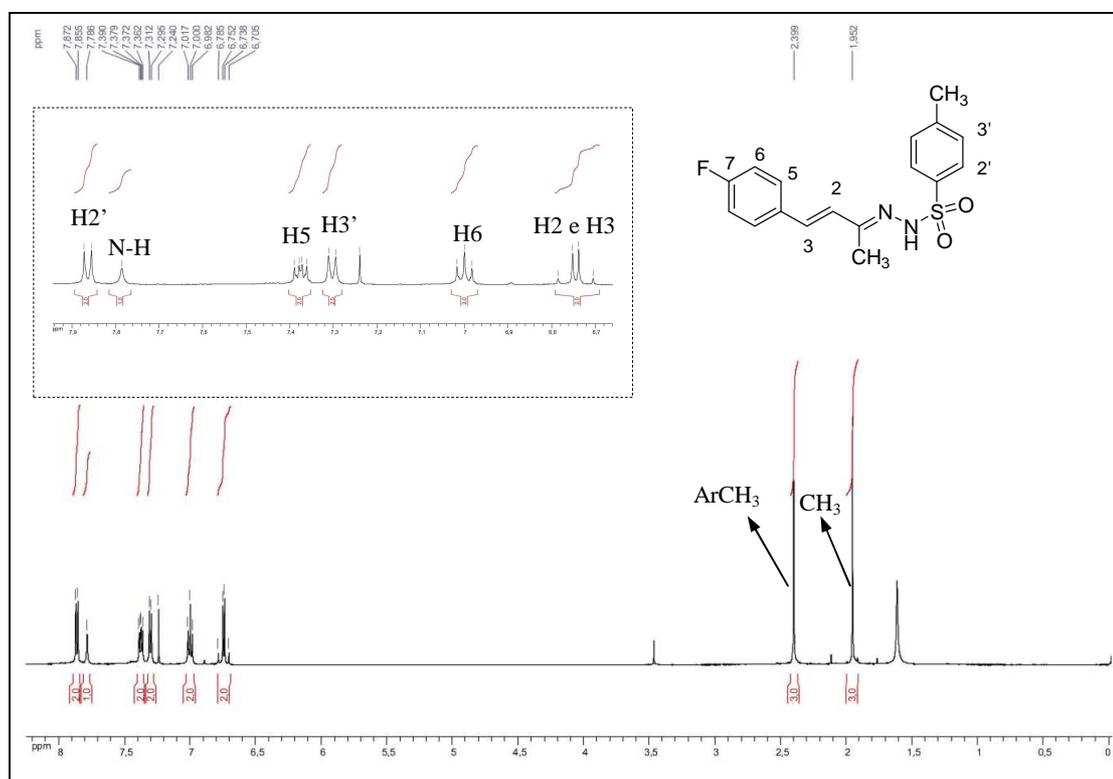


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.1.4- (9E)-1-((E)-4-(4-fluorfenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina 62.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 51) observaram-se dois simpletos em δ 1,95 (3H) e δ 2,39 (3H) referentes a hidrogênios metílicos, dois dupletos ($J = 16,5$ Hz) em δ 6,72 (1H) e δ 6,77 (1H) referentes aos hidrogênios olefínicos H3 e H2, um triplete ($J = 8,5$ Hz) em δ 7,00 referente aos hidrogênios aromáticos H6, um duplete ($J = 8,5$ Hz) em δ 7,30 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H3', um duplete duplo ($J_{5,F} = 5,5$ e $J_{5,6} = 8,5$ Hz) em δ 7,37 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H5, um simpleto em δ 7,78 referente ao hidrogênio do grupo N-H, e um duplete ($J = 8,5$ Hz) em δ 7,86 referente aos hidrogênios aromáticos H2'.

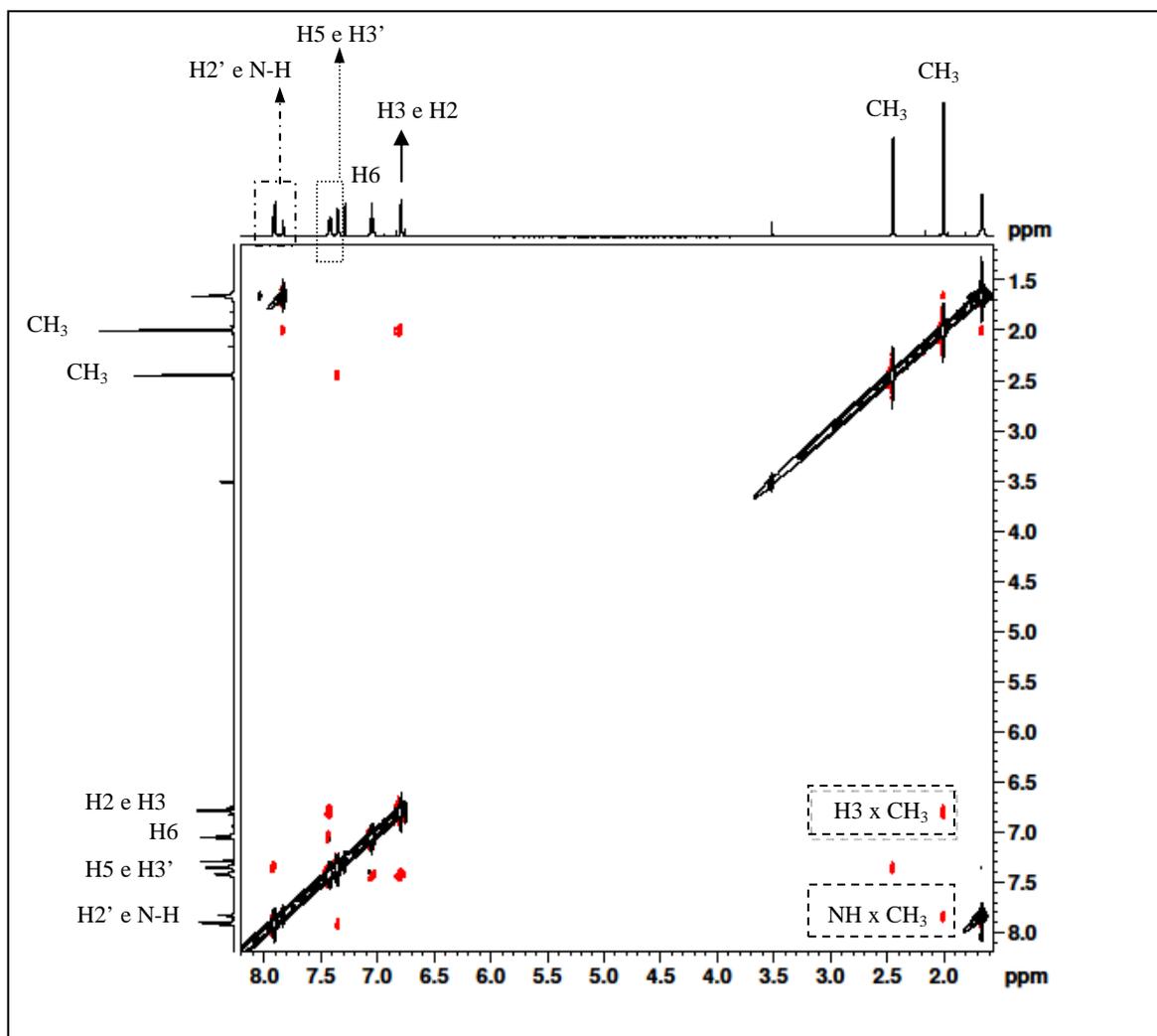
Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **62**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Através da análise do espectro ^1H , ^1H -NOESY (Figura 52) foi possível perceber uma correlação espacial entre hidrogênios do grupo CH_3 ligado ao carbono imínico com o hidrogênio do grupo N-H, além de uma correlação entre hidrogênios do grupo CH_3 e o hidrogênio H3.

Figura 52: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY) do composto **62** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

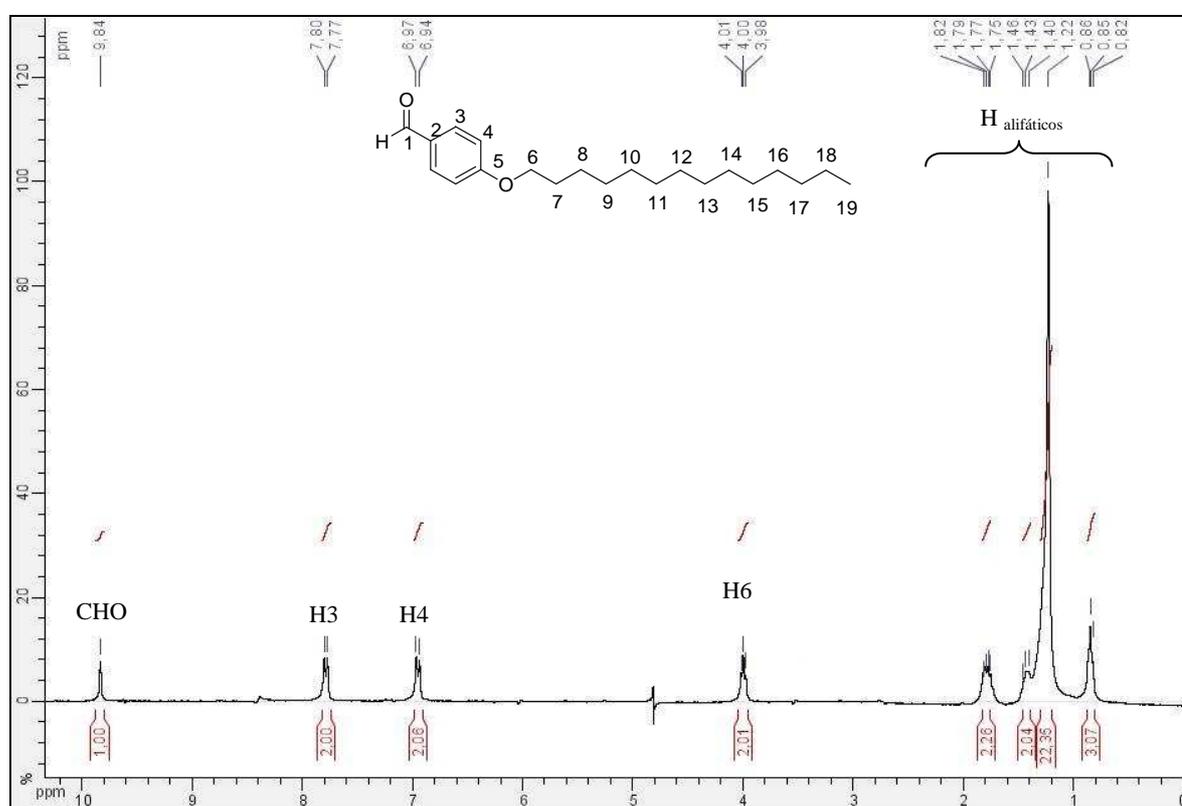
3.5.2. Compostos da Série B

Para essa série serão discutidas as caracterizações do aldeído alquilado **82**, chalcona **101** e pirazolina **131**.

3.5.2.1- 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 82.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 53) observou-se um sinal em δ 0,85 (sl, 3H) referente aos hidrogênios metílicos H19, um multipeto (22H) entre δ 1,22-1,45 referente aos hidrogênios metilênicos H8 à H18, um multipeto entre δ 1,75-1,82 referente aos hidrogênios metilênicos H7, um triplete (2H) em δ 4,00 ($J_{6,7} = 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H6, dois dupletos ($J = 9,0$ Hz) em δ 7,78 (2H) e δ 6,95 (2H) referentes aos hidrogênios aromáticos, e um simpleto (1H) em δ 9,84 referente ao hidrogênio CHO do aldeído.

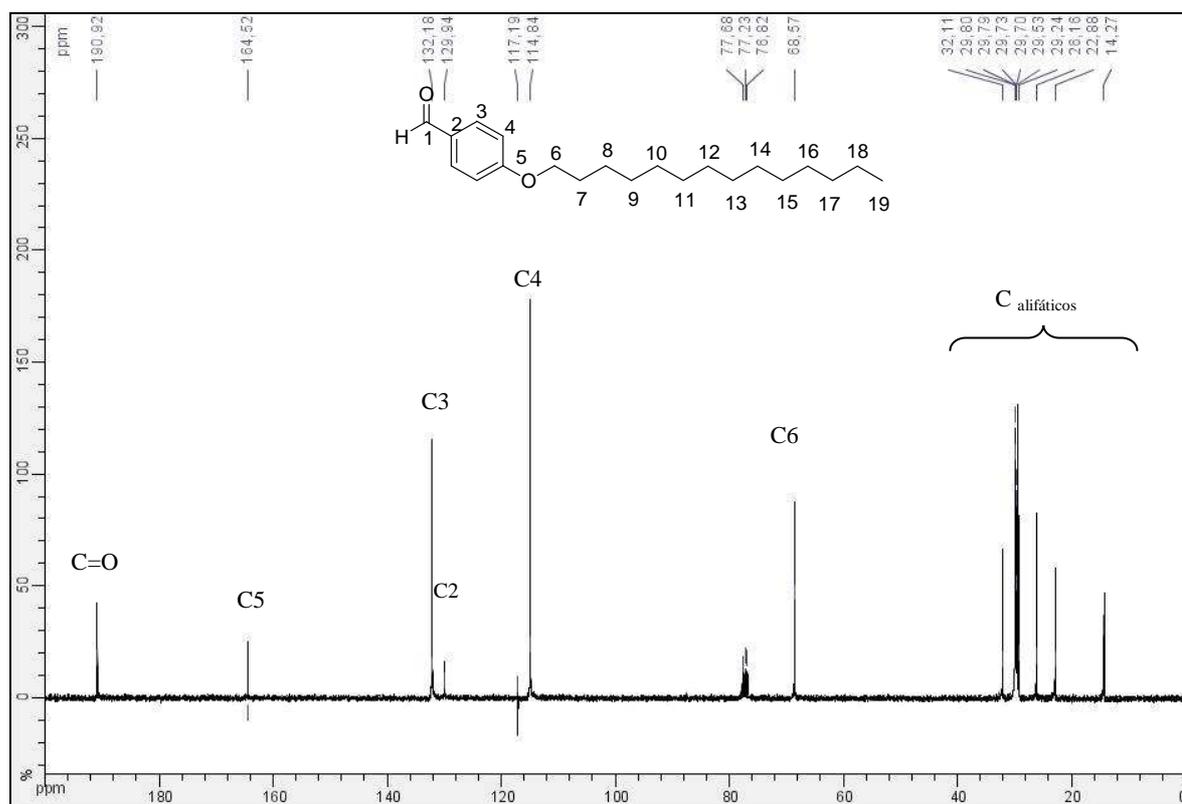
Figura 53: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído 82.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 54) observaram-se sinais na região entre δ 14,2 e δ 68,5 referentes aos carbonos da cadeia alifática, sinais entre δ 114,9 e δ 164,4 referentes aos carbonos aromáticos, além de um sinal em δ 191,9 correspondente ao carbono carbonílico.

Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(tetradeciloxi)-benzaldeído **82**.

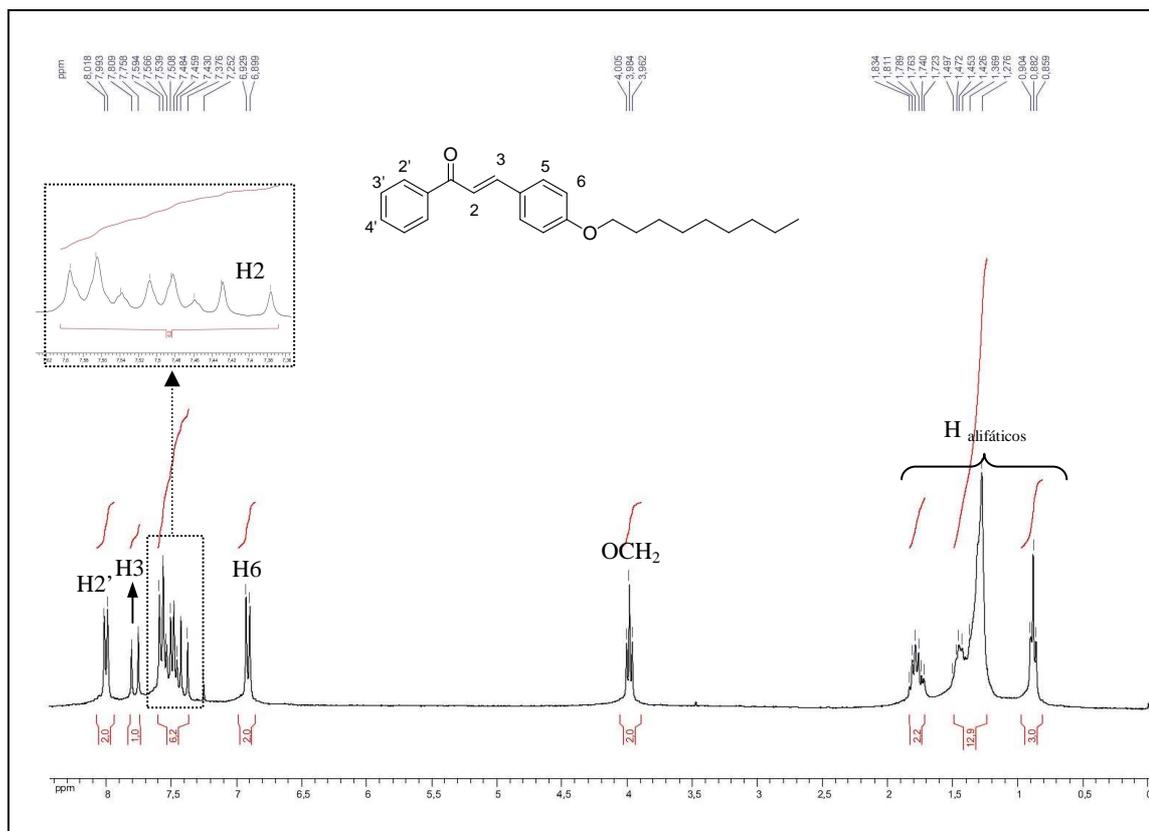


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.2.2- (2E)-3-(4'-noniloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **101**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 55) observaram-se um triplo (3H) em δ 0,88 ($J=6,7$ Hz) referente a hidrogênios metílicos, um multipeto (14H) entre δ 1,28-1,83 referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática, um triplo (2H) em δ 3,98 ($J=4,1$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos próximos ao oxigênio, um dupeto em δ 6,91 ($J=9,0$ Hz) referente aos hidrogênios aromáticos H6, um multipeto entre δ 7,32-7,59 (6H) referente ao hidrogênio olefínico H2 e aos hidrogênios aromáticos H5, H3' e H4', um dupeto ($J_{3,2}=15,6$ Hz) em δ 7,78 (1H) referente ao hidrogênio olefínico H3, e um dupeto ($J=7,5$ Hz) em δ 8,00 (2H) referente aos hidrogênios aromáticos H2'.

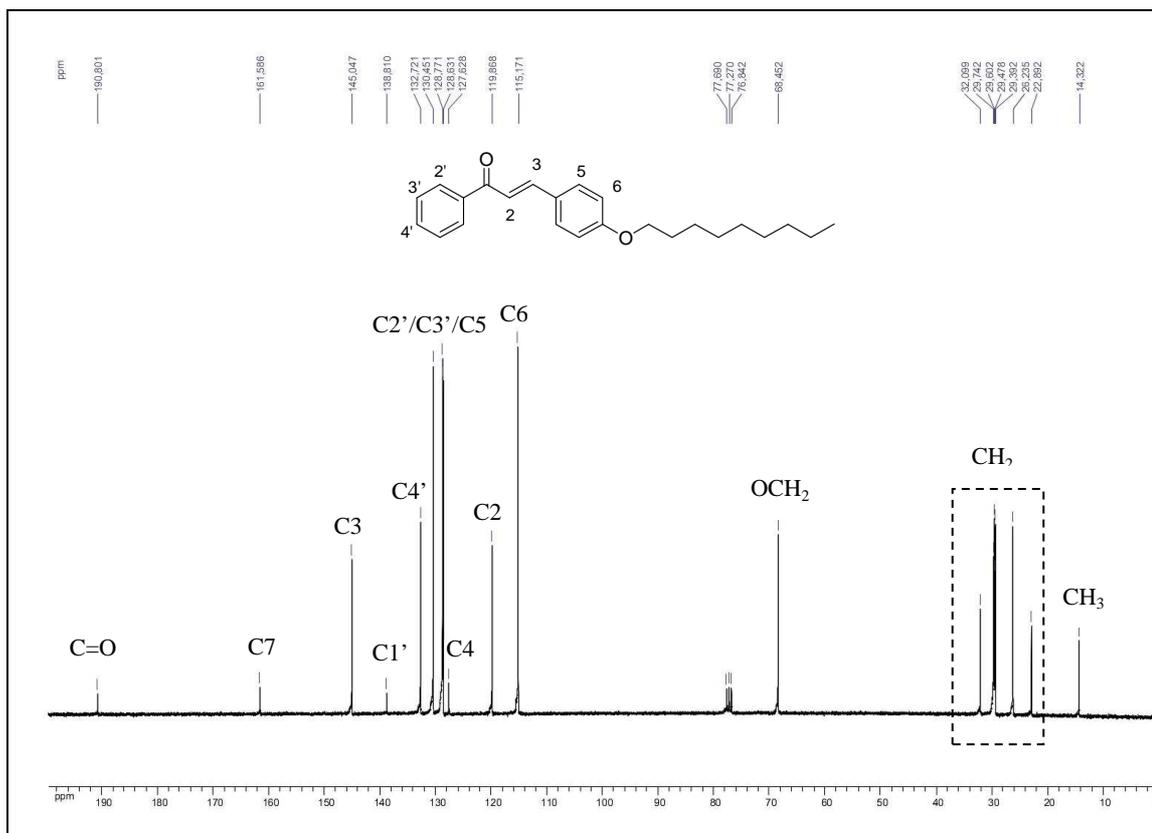
Figura 55: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da chalcona **101**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 56) observou-se um sinal em δ 14,2 referente ao carbono metílico, sinais na região entre δ 22,8 e δ 32,0 referentes aos carbonos da cadeia alifática, um sinal em δ 68,4 referente ao carbono do grupo $-\text{CH}_2-$ que se encontra próximo ao oxigênio, sinais em δ 115,1; δ 127,6 e δ 119,8 referentes aos carbonos aromáticos C6, C4 e olefínico C2, respectivamente, sinais na região entre δ 128,6 e δ 130,4 referentes aos carbonos aromáticos C3', C2' e C5, sinais em δ 132,7; δ 138,8; δ 145,0 e δ 161,5 referentes aos carbonos aromáticos C4', C1', C7 e olefínico C3, além de um sinal em δ 190,8 referente ao carbono do grupo carbonila.

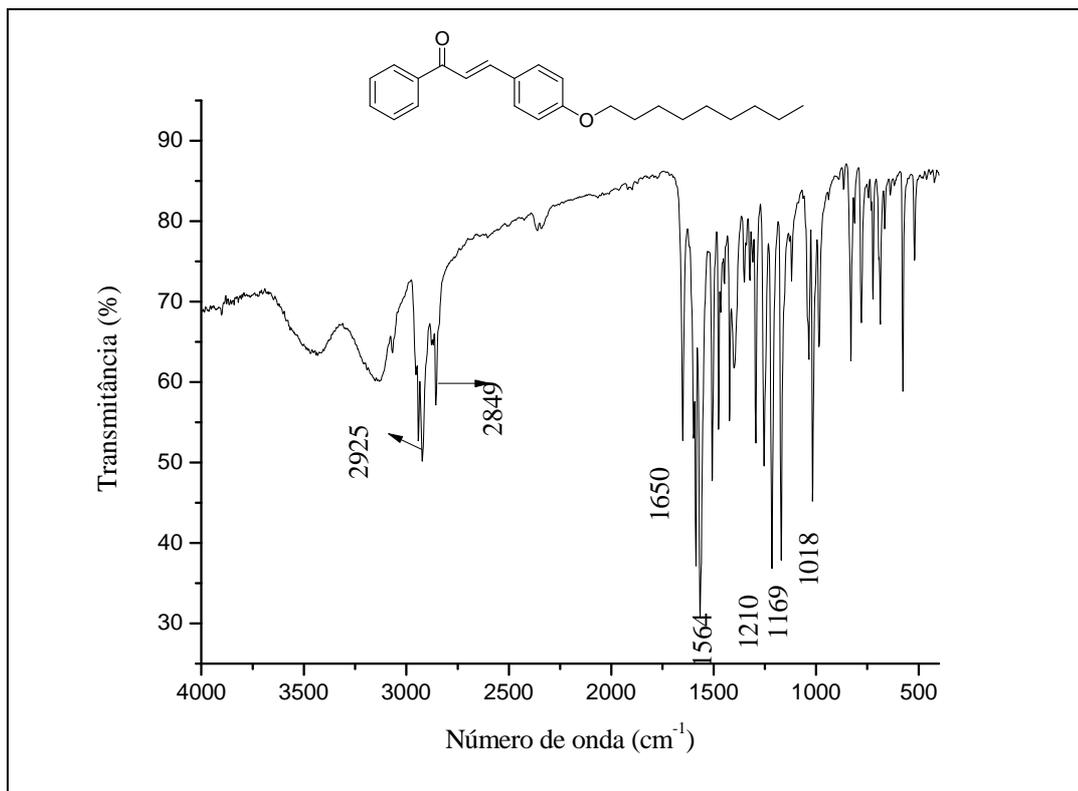
Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da chalcona **101**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro no infravermelho (Figura 57) observaram-se bandas de absorção em 2925 e 2849 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H e uma banda em 1650 cm^{-1} correspondente ao estiramento das ligações C=O de uma cetona α,β -insaturada. A banda de estiramento da ligação C=C pôde ser observada em 1564 cm^{-1} .

Figura 57: Espectro no infravermelho do composto **101**.

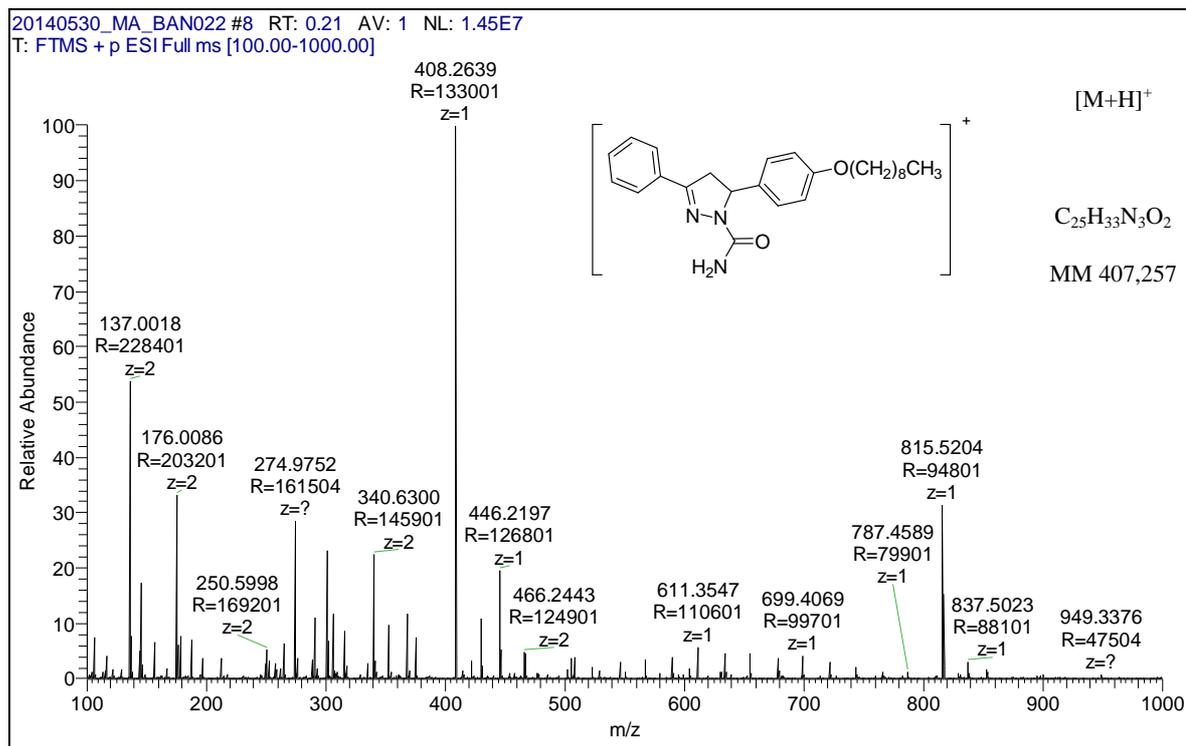


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.2.3- 5-(4-(deciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida 131.

No espectro de massas do composto (Figura 58) tem-se um pico em m/z 408,2639 (int. 100) referente ao íon molecular $[M + H]^+$.

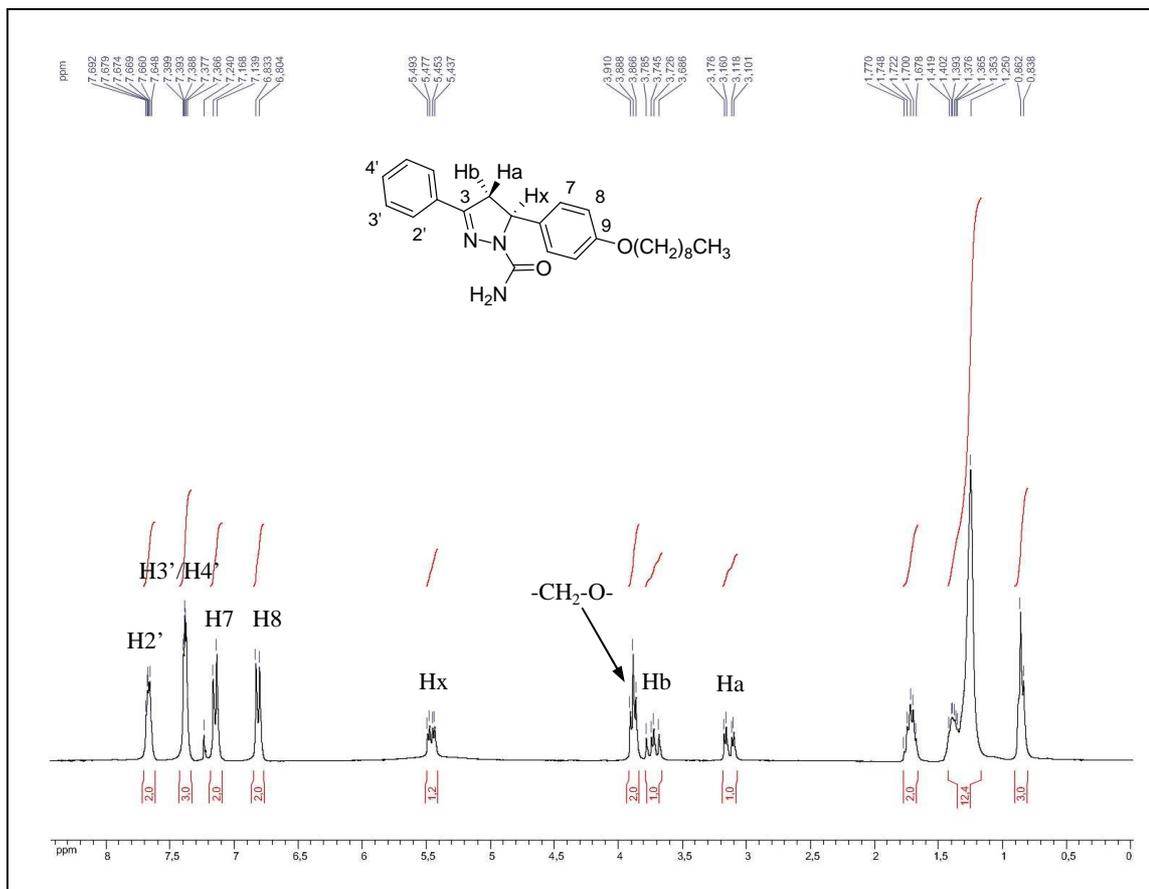
Figura 58: Espectro de massa da pirazolina 131.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ¹H da pirazolina 11 (Figura 59) observou-se um sinal largo (3H) em δ 0,86 referente aos hidrogênios metílicos, um conjunto de sinais (14H) entre δ 1,25-1,77 correspondente a hidrogênios metilênicos, dois dupletos duplo em δ 3,14 (1H) e em δ 3,73 (1H) referentes aos hidrogênios Ha ($J_{a,x} = 4,8$ Hz, $J_{a,b} = 17,7$ Hz) e Hb ($J_{b,x} = 12,0$ Hz, $J_{b,a} = 17,7$ Hz), respectivamente. Observaram-se, ainda, um tripleto (2H) em δ 3,88 ($J = 6,6$ Hz) referente a hidrogênios metilênicos -CH₂-O-, um dupleto duplo ($J_{x,a} = 4,8$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz) em δ 5,46 (1H) referente ao hidrogênio Hx, além de um conjunto de sinais entre δ 6,80-7,69 (9H) correspondentes aos hidrogênios aromáticos.

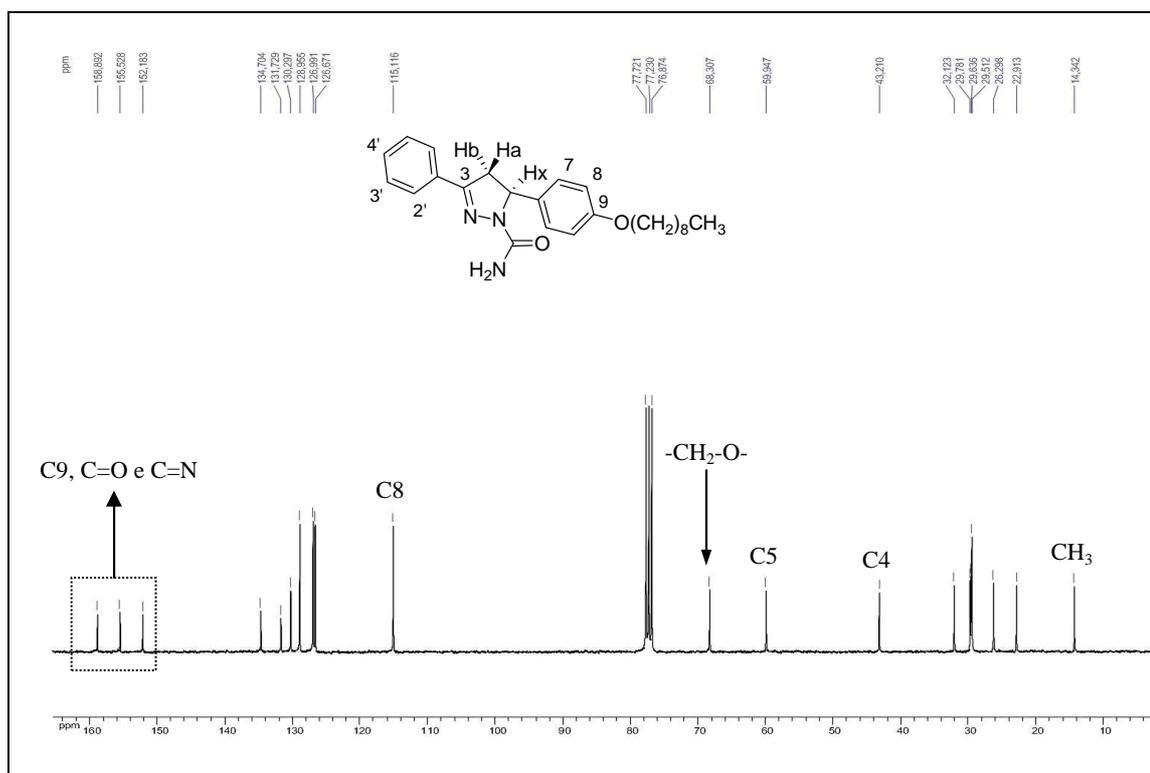
Figura 59: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina **131**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 60) observaram-se sinais entre δ 14,3-68,3 referentes aos carbonos da parte alifática do composto e aos carbonos C4 e C5 do anel pirazolínico, sinais na região entre δ 115,1 e 134,7 referentes aos carbonos aromáticos, além de sinais em δ 152,1; δ 155,5 e δ 158,8 referentes aos carbonos C=N, C=O e C9.

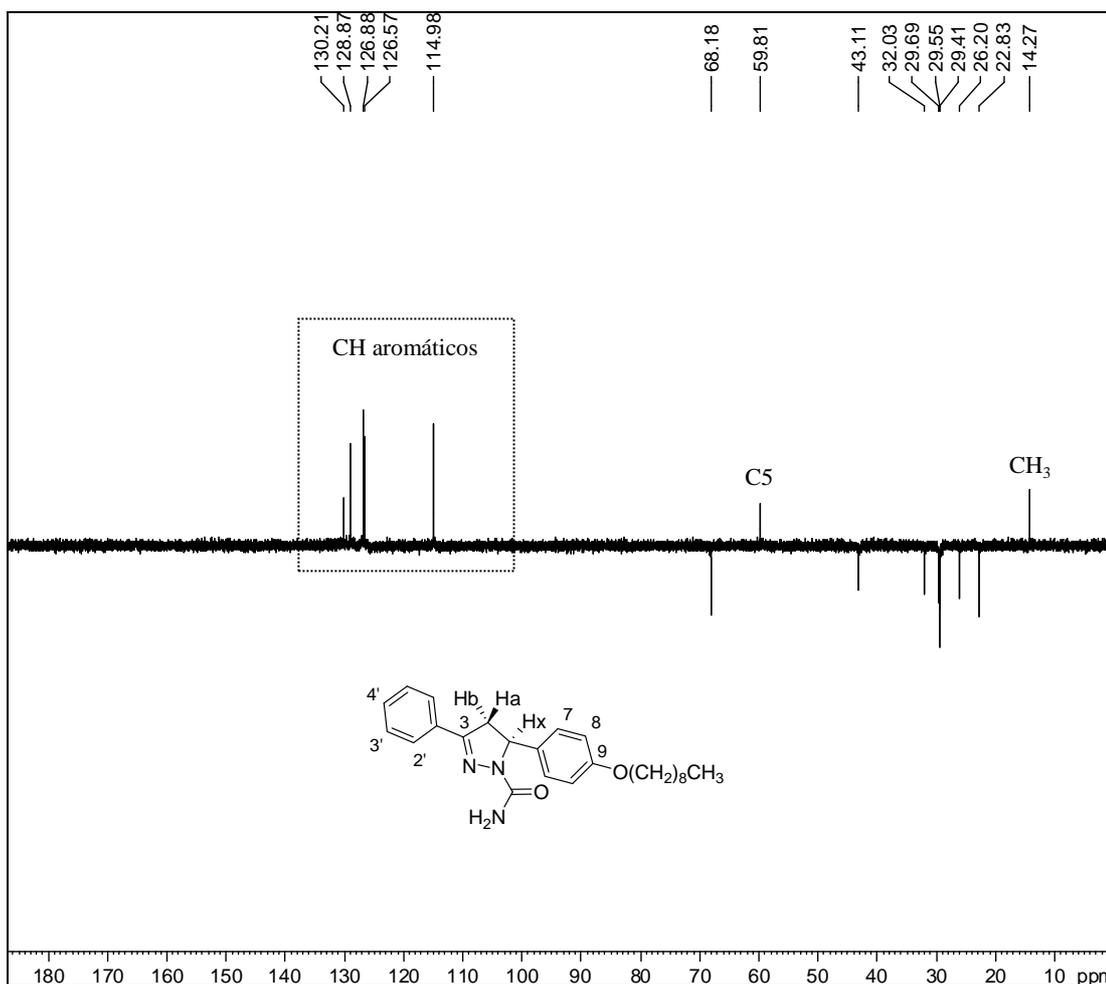
Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina **131**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Ao utilizar a técnica de “intensificação de pequenas deformações por transferência de polarização”, ^{13}C DEPT 135 (Figura 61) foi possível distinguir os hidrogênios dos grupos CH_3 , CH_2 e CH . Através da comparação com o espectro convencional de RMN de ^{13}C , realizados nas mesmas condições, foi possível avaliar quais grupos de hidrogênios são pertencentes a carbonos não hidrogenados uma vez que os sinais de carbonos não hidrogenados não aparecem no espectro de ^{13}C DEPT 135. Assim, pela análise do espectro de ^{13}C DEPT 135 (Figura 61) observaram-se sinais em δ 14,3 e em δ 59,9 referentes a carbonos de grupos CH_3 , um conjunto de sinais entre δ 22,8-43,1 referentes a carbonos dos grupos CH_2 . Observaram-se, ainda, a presença de cinco sinais na região entre δ 114,9 e 130,2 referentes aos carbonos de grupos CH aromáticos. Além disso, constatou-se a ausência dos sinais referentes aos carbonos não hidrogenados, na região entre δ 131,7 e δ 158,8.

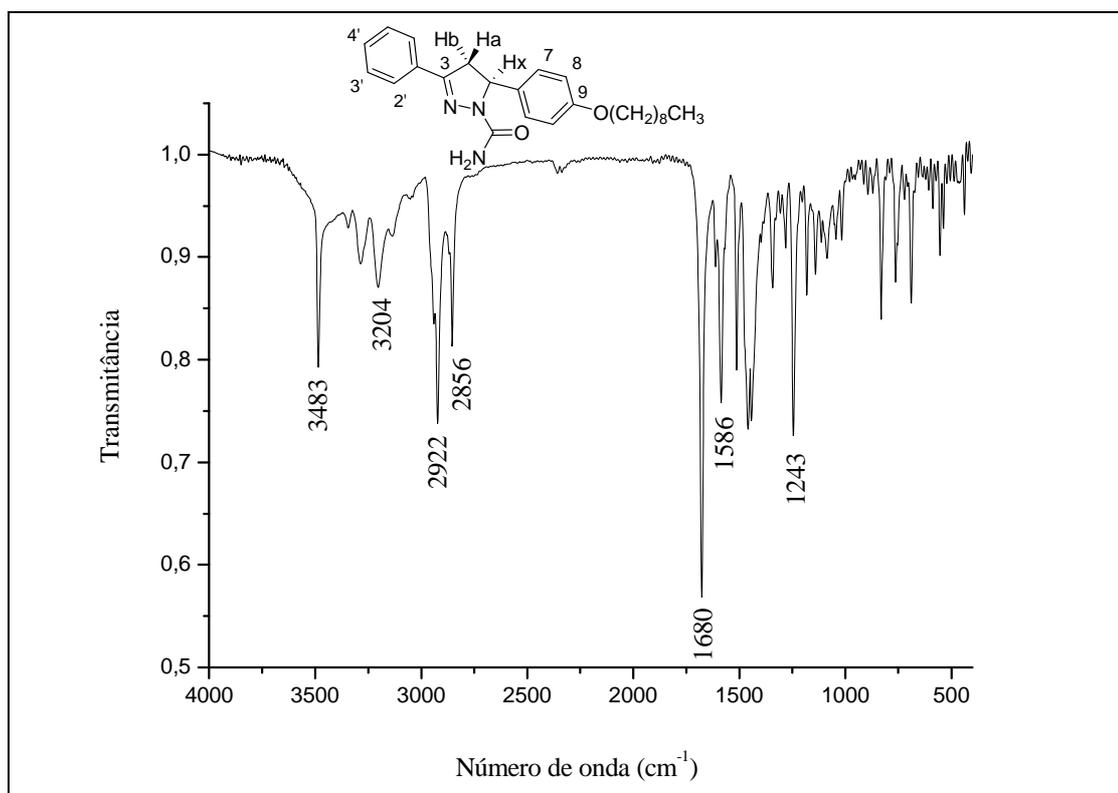
Figura 61: Espectro de ^{13}C DEPT 135 (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina **131**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro no infravermelho (Figura 62) observaram-se bandas entre 3483 cm^{-1} e 2856 cm^{-1} correspondentes à absorção de $\nu\text{N-H}$, $\nu\text{C-H}$ de aromáticos e $\nu\text{C-H}$ de alifáticos, uma banda em 1680 cm^{-1} correspondente ao estiramento das ligações $\nu\text{C=O}$, além de uma banda em 1243 cm^{-1} correspondente ao estiramento assimétrico da ligação $\nu_{\text{as}}\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$.

Figura 62: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **131**.

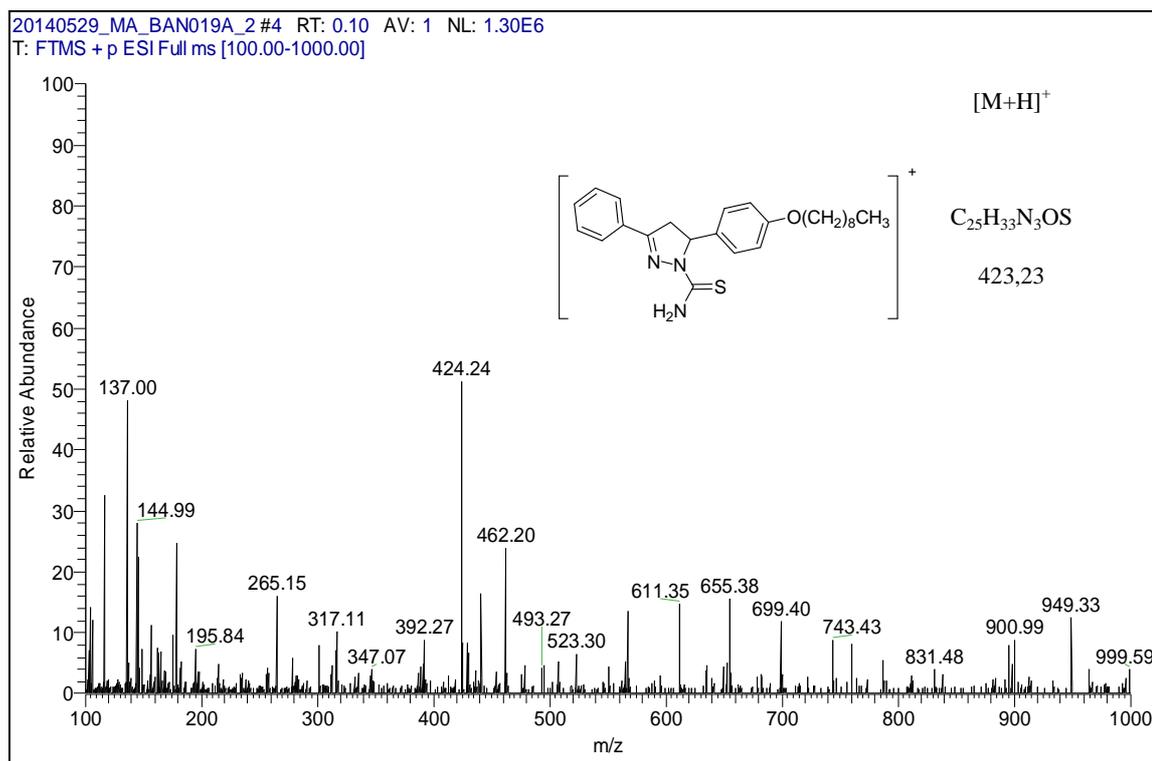


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.2.4- 4,5-diidro-5-(4-(noniloxi)fenil)-3-fenilpirazol-1-carbotioamida 149.

No espectro de massas (Figura 63) tem-se um pico em m/z 424,24 (M+H) de massa molecular alta (int. 50) correspondente a estrutura cuja fórmula molecular é C₂₅H₃₃N₃OS.

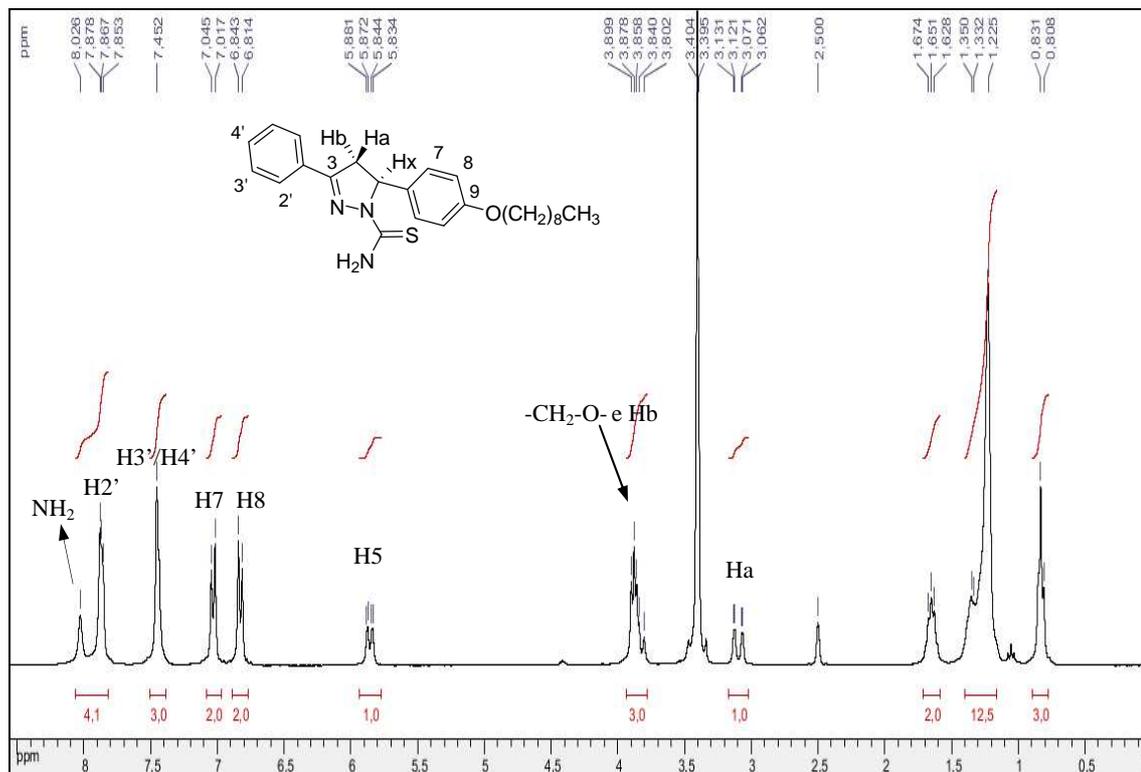
Figura 63: Espectro de massa (m/z 100-1000) da pirazolina **149**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise do espectro de RMN de 1H (Figura 64) permitiu observar um sinal largo (3H) em δ 0,83 referente aos hidrogênios metílicos, um multipeto (12H) entre δ 1,22-1,35 correspondente aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática, um multipeto (2H) entre δ 1,62-1,67 referente aos hidrogênios metilênicos ($-CH_2-CH_2-O-$), um dupeto duplo ($J_{a,x} = 3,0$ Hz, $J_{a,b} = 18,0$ Hz) em δ 3,09 (1H) referente ao hidrogênio Ha, um multipeto entre δ 3,80-3,89 (3H) referente ao hidrogênio Hb e aos hidrogênios metilênicos $-CH_2-O-$, um dupeto duplo ($J_{x,a} = 3,0$ Hz, $J_{x,b} = 11,1$ Hz) em δ 5,85 (1H) referente ao hidrogênio Hx, dois dupletos ($J = 8,5$ Hz) em δ 6,83 e δ 7,03 referentes aos hidrogênios aromáticos H8 e H7, um sinal largo em δ 7,45 referente aos hidrogênios aromáticos H3' e H4', e um multipeto (4H) entre δ 7,85-7,87 referente aos hidrogênios aromáticos H2' e um simpleto (1H) em δ 8,03 referente ao hidrogênio do grupo N-H.

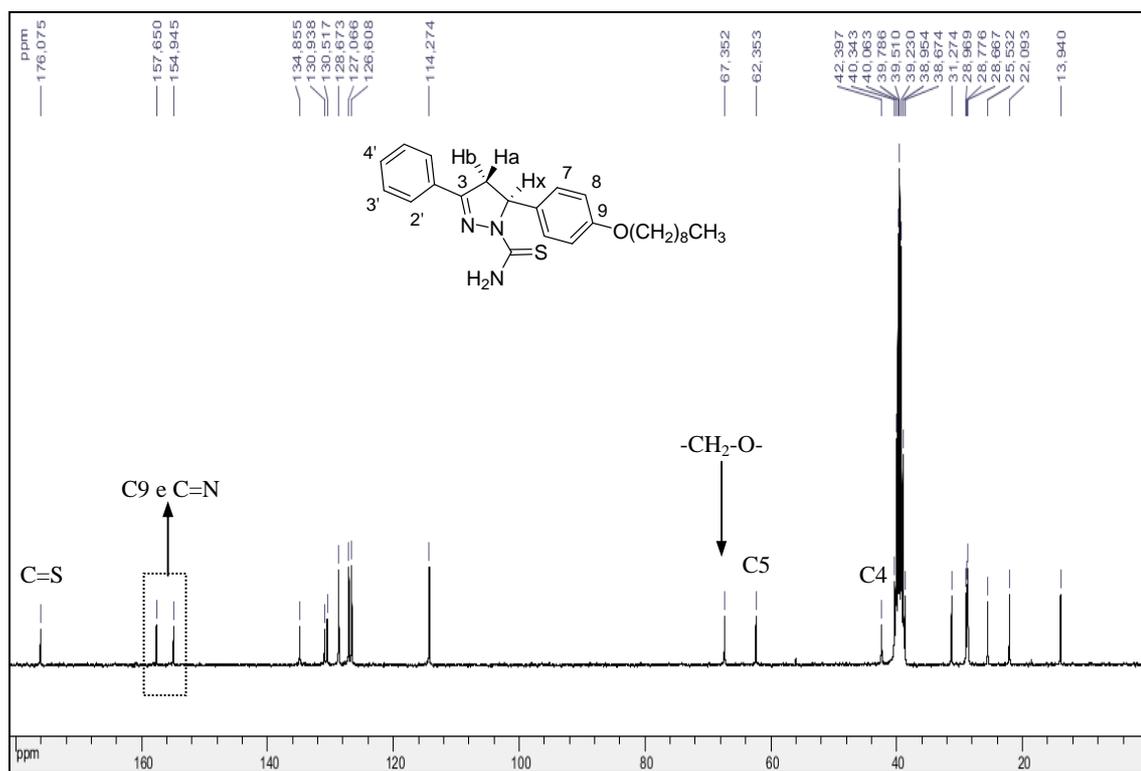
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz) da pirazolina **149**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 65) observaram-se sinais entre δ 13,9-67,3 referentes aos carbonos da parte alifática do composto e aos carbonos C4 e C5 do anel pirazolínico, sinais na região entre δ 114,2 e δ 134,8 referentes aos carbonos aromáticos, além de sinais em δ 154,9; δ 157,6 e δ 176,0 correspondentes aos carbonos C9, C=N e C=S, respectivamente.

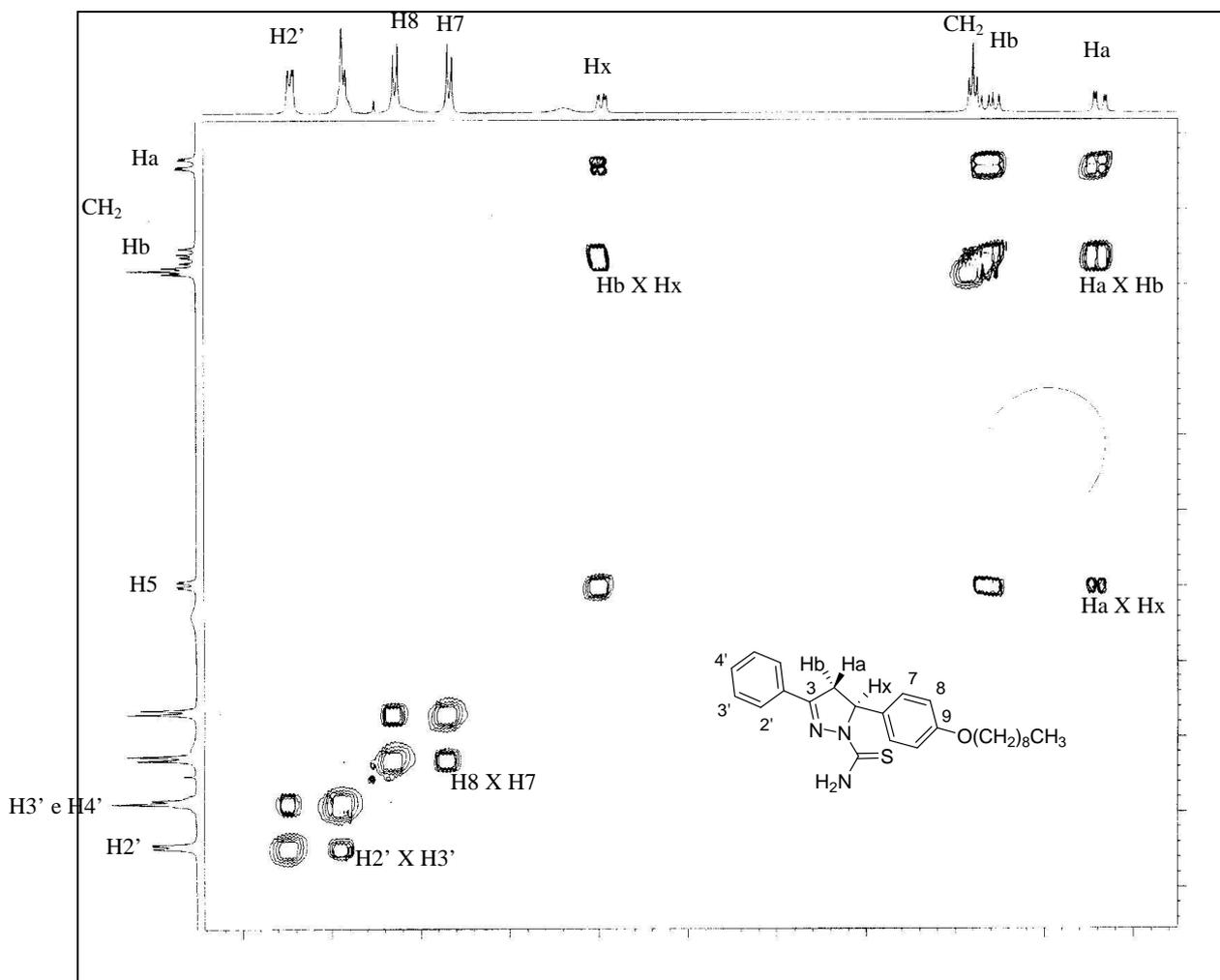
Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da pirazolina **149**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

A análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY) (Figura 66) permitiu confirmar a atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios H7, H8, H2', H3' e H4' além de outros sinais de correlação $^1\text{H}, ^1\text{H}$, indicando quais pares de prótons estão acoplados.

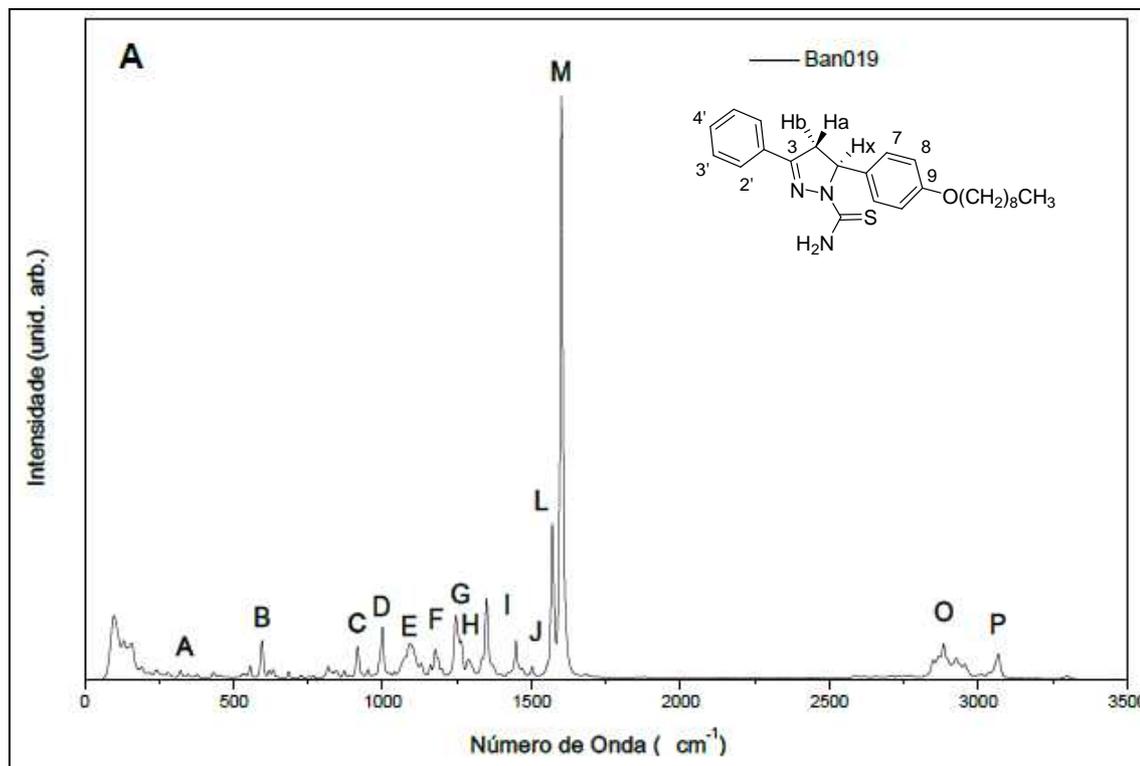
Figura 66: Mapa de contorno COSY (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina **149** (Expansão).



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

O espectro Raman do composto (Figura 67), na forma sólida, mostra uma banda em 1090 cm^{-1} (Banda D) atribuída ao modo vibracional de estiramento da ligação $\nu\text{C}=\text{S}$, uma banda forte em 600 cm^{-1} (Banda B) atribuída ao modo vibracional de estiramento da ligação C-S além de uma banda em 2550 cm^{-1} (Banda O) atribuída ao modo vibracional de estiramento da ligação do $\nu\text{S-H}$.

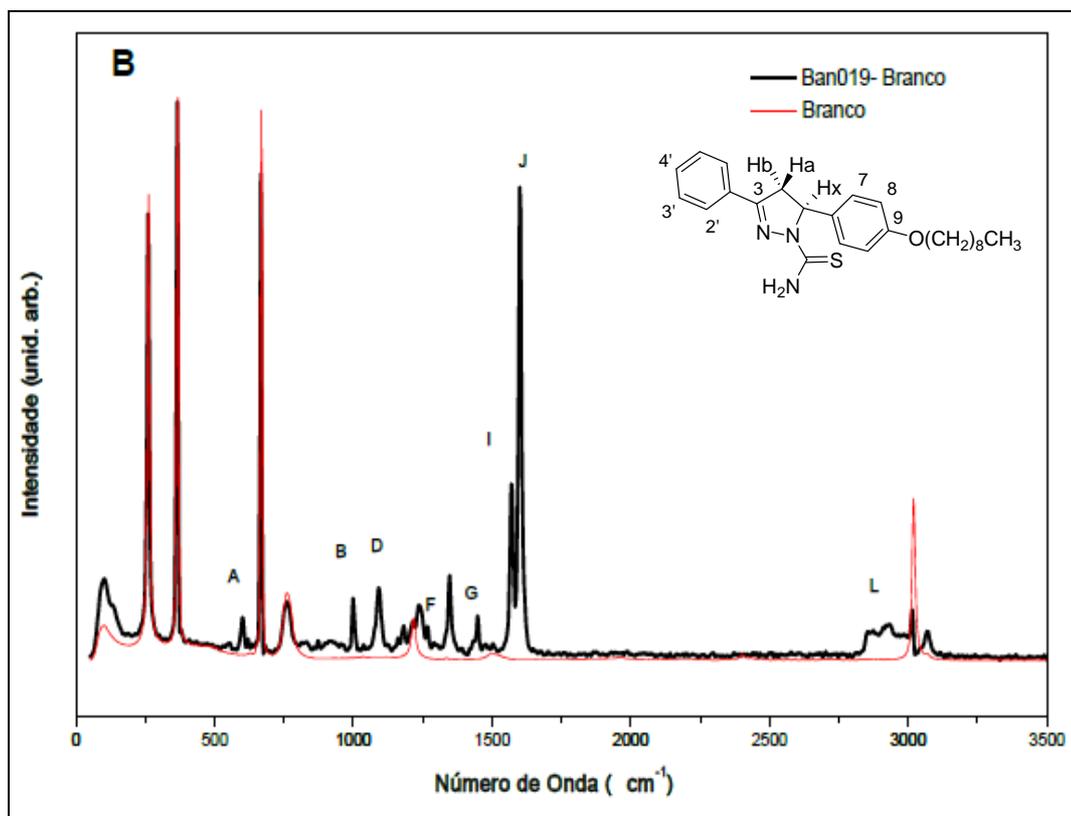
Figura 67: Espectro Raman do composto **149**, na forma sólida.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Em solução, as bandas referentes ao $\nu\text{C}=\text{S}$ e ao $\nu\text{C}-\text{SH}$ foram também observadas (Figura 68) e, além disso, nota-se que a intensidade dessas bandas varia consideravelmente em relação ao composto no estado sólido, que é um indicativo de que o solvente influencia na quantidade relativa das formas tautoméricas, possíveis para o composto.

Figura 68: Espectro Raman do composto **149**, em solução (CHCl₃).

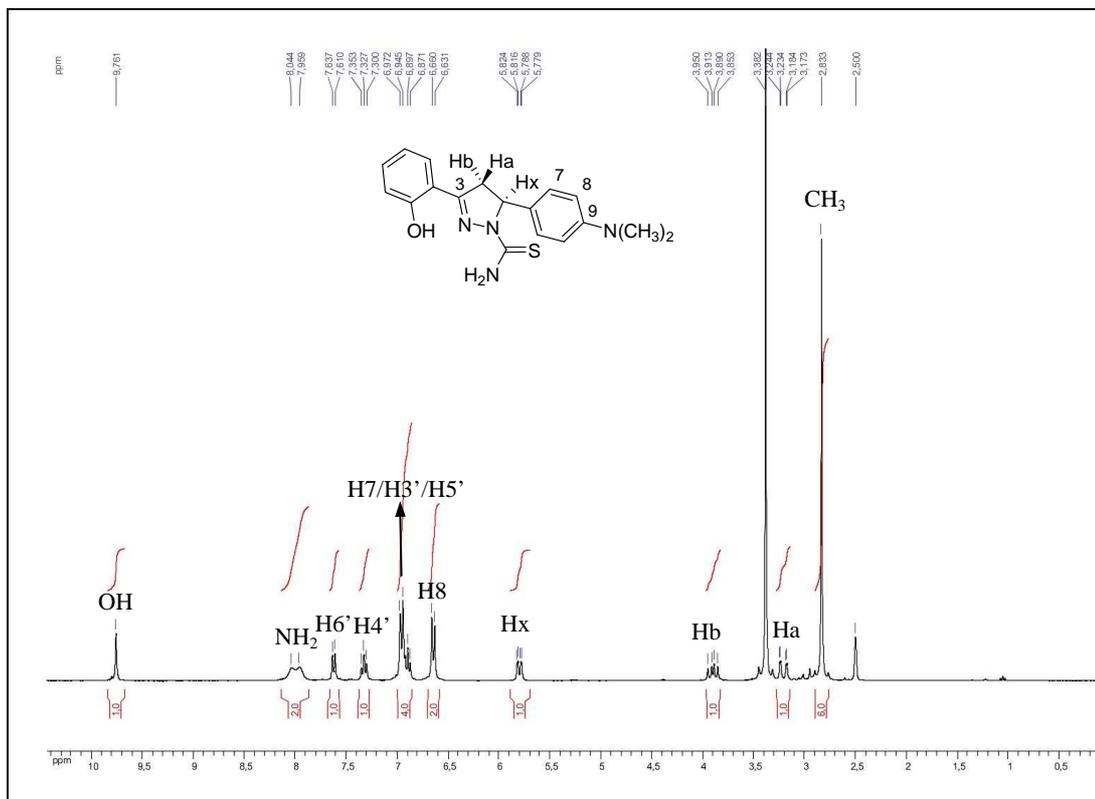


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.2.5- 5-(4-(dimetilamino)fenil)-4,5-diidro-3-(2-hidroxifenil)pirazol-1-carbotioamida **167**.

A análise do espectro de RMN de ¹H da pirazolina **167** (Figura 69) permitiu observar um simpleto (6H) em δ 2,83 referente aos hidrogênios metílicos, um duplete duplo ($J_{a,x}= 3,0$ Hz, $J_{a,b}= 18,0$ Hz) em δ 3,20 (1H) referente ao hidrogênio Ha, um duplete duplo ($J_{b,x}= 11,1$ Hz, $J_{b,a}= 18,0$ Hz) em δ 3,90 (1H) referente ao hidrogênio Hb, e um duplete duplo ($J_{a,x}= 3,0$ Hz, $J_{b,x}= 11,1$ Hz) em δ 5,80 (1H) referente ao hidrogênio Hx. Observaram-se, ainda, sinais em δ 6,65 (d, $J= 8,1$ Hz), δ 6,87-6,97 (m), δ 7,32 (t, $J= 8,1$ Hz), e em δ 7,62 (d, $J= 8,1$ Hz) referentes aos hidrogênios aromáticos, um multiplete entre δ 7,95-8,04 (2H) referente aos hidrogênios NH₂ da função tioamida, além de um simpleto em δ 9,76 (1H) referente ao hidrogênio do grupo OH.

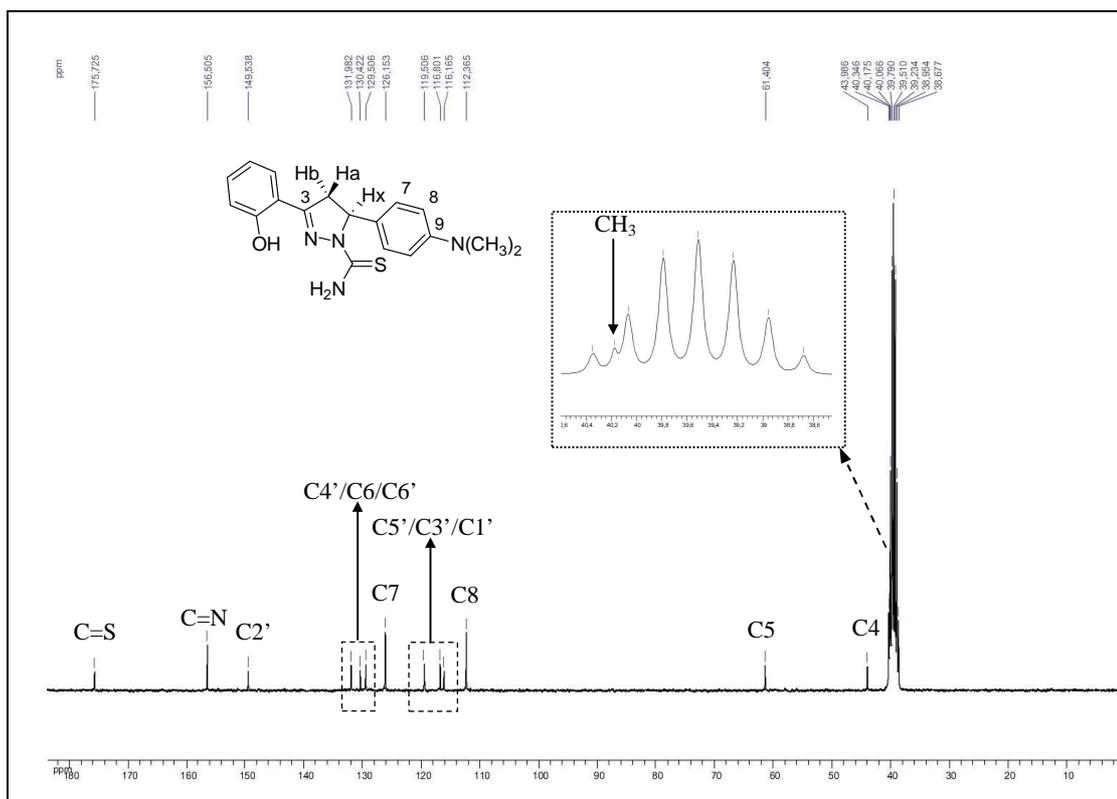
Figura 69: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da pirazolina **167**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 70) observou-se um sinal em δ 40,2 referente aos carbonos metílicos, sinais em δ 43,9 e δ 61,4 referentes aos carbonos metilênico C4 e metínico C5 do anel heterocíclico, sinais em δ 112,3 (C8), δ 116,1 (C1'), δ 116,8 (C3'), δ 119,5 (C5'), δ 126,1 (C7), δ 129,5 (C6'), δ 130,4 (C6) e δ 131,9 (C4') referentes aos carbonos aromáticos, além de sinais em δ 149,5; δ 156,5 e δ 175,7 referentes aos carbonos dos grupos C-OH, C=N e C=S.

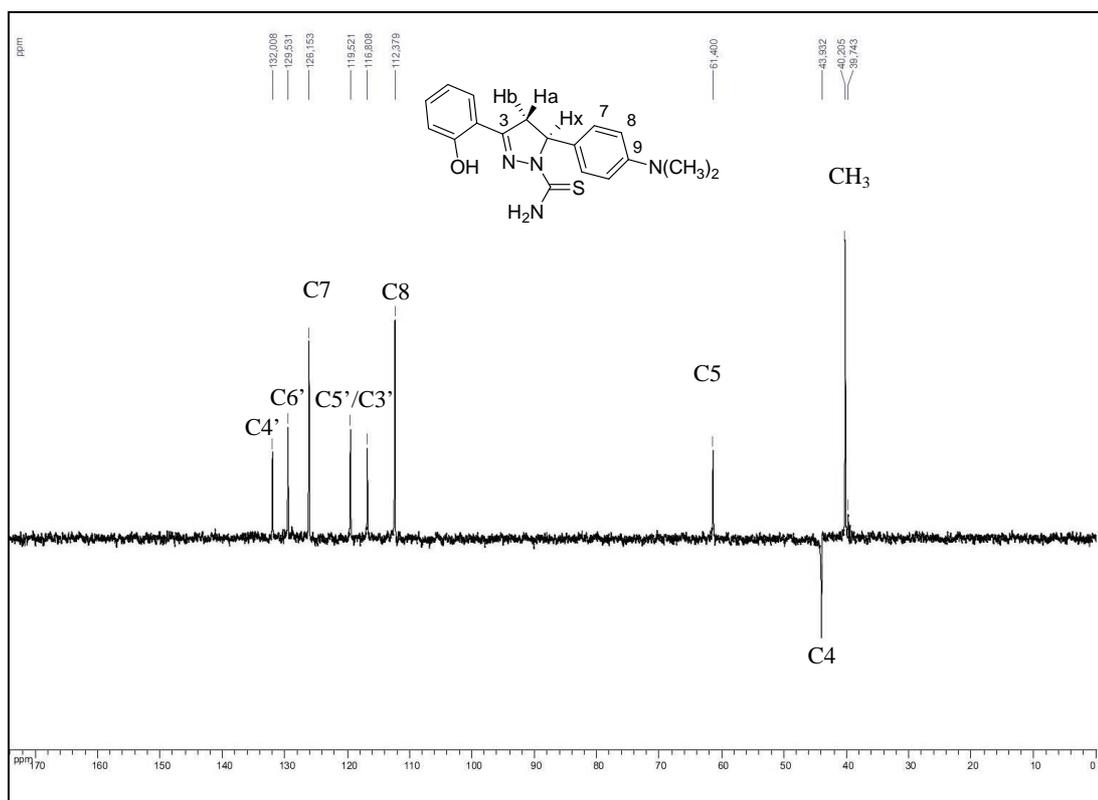
Figura 70: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da pirazolina **167**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de ^{13}C DEPT 135 (Figura 71) observou-se um sinal em δ 39,7 referente aos carbonos metílicos, sinais em δ 43,9 e δ 61,4 referentes aos carbonos metilênico C4 e metínico C5. Observaram-se, ainda, a presença de seis sinais na região entre δ 112,3 e 132,0 referentes aos carbonos de grupos CH aromáticos. Como esperado, os sinais referentes aos carbonos não hidrogenados na região entre δ 149,5 e δ 176,7, não foram observados nesse espectro.

Figura 71: Espectro de ^{13}C DEPT 135 (DMSO- d_6 , 75 MHz) da pirazolina **167**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

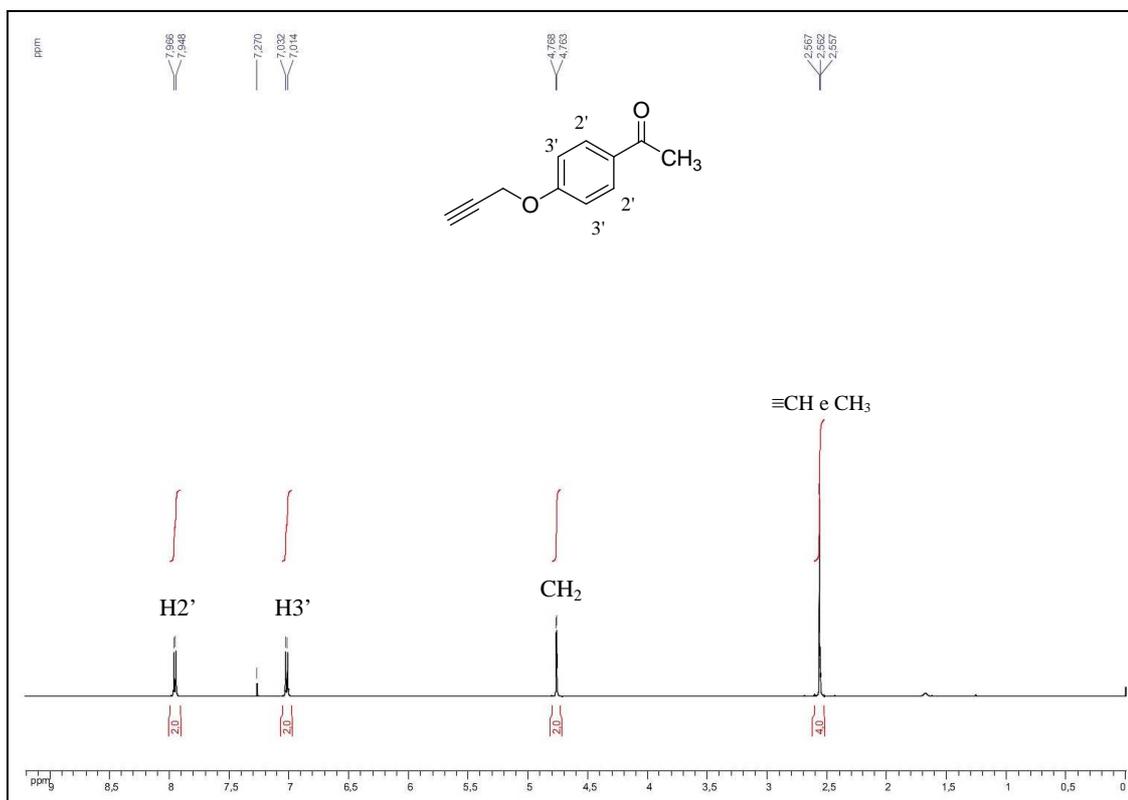
3.5.3. Compostos da Série C

Para essa série serão discutidas as caracterizações da acetofenona propargilada **175**, e de sua respectiva chalcona **180**.

3.5.3.1- 1-(4-(prop-2-iniloxi)fenil)etanona **175**.

No espectro de RMN de ^1H acetofenona **175** (Figura 72) observou-se um multipeto (4H) entre δ 2,55-2,57 correspondente aos hidrogênios metílicos (CH_3) e ao hidrogênio do grupo $\equiv\text{CH}$ do alcino terminal, um dupeto (2H) em δ 4,76 ($J = 2,5$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos, dois dupletos em δ 7,02 (2H) e δ 7,95 (2H) referentes aos hidrogênios aromáticos.

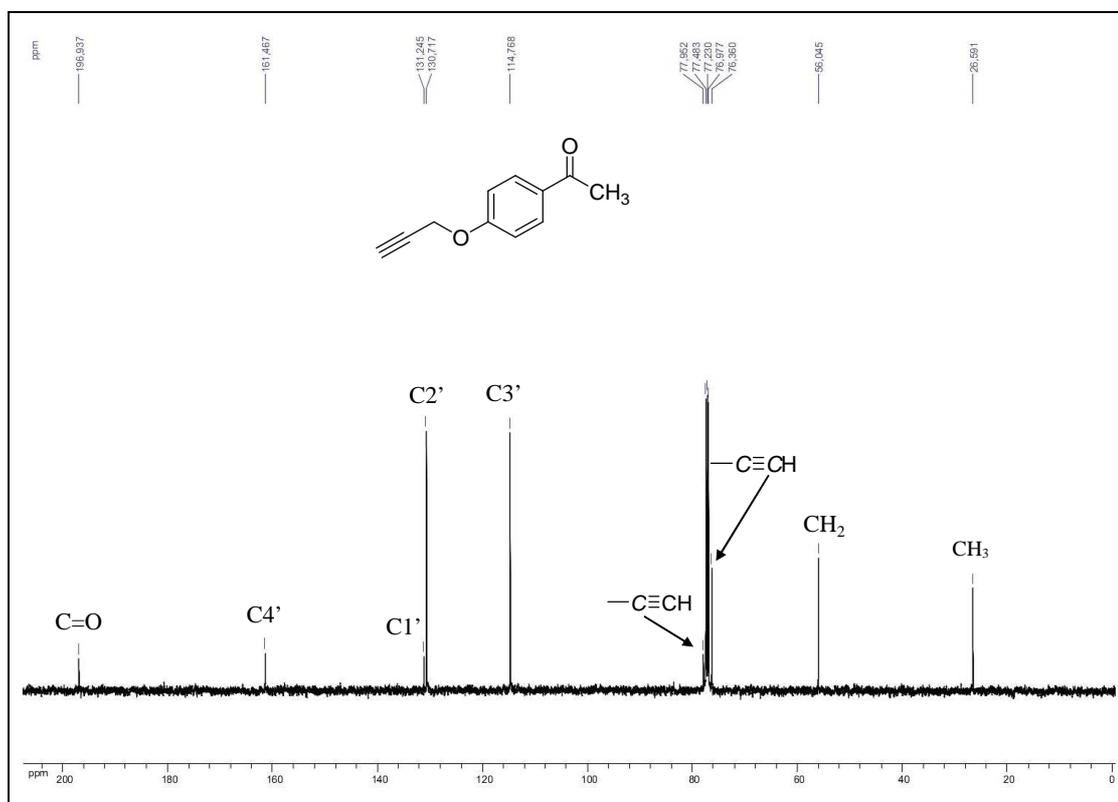
Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 1-(4-(prop-2-inoxi)fenil)etanona
175.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 73) observaram-se sinais em δ 26,5 (CH_3), δ 56,0 (CH_2), δ 76,3 ($\equiv\text{CH}$), δ 77,9 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) referentes aos carbonos metílico e metilênico, e aos carbonos do alcino terminal, sinais em δ 114,7 ($\text{C}3'$), δ 130,7 ($\text{C}2'$), δ 131,2 ($\text{C}1'$), δ 161,4 ($\text{C}4'$) referentes aos carbonos aromáticos, além de um sinal em δ 196,9 referente ao carbono do grupo carbonila.

Figura 73: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 1-(4-(prop-2-inoxi)fenil)etanona 175.

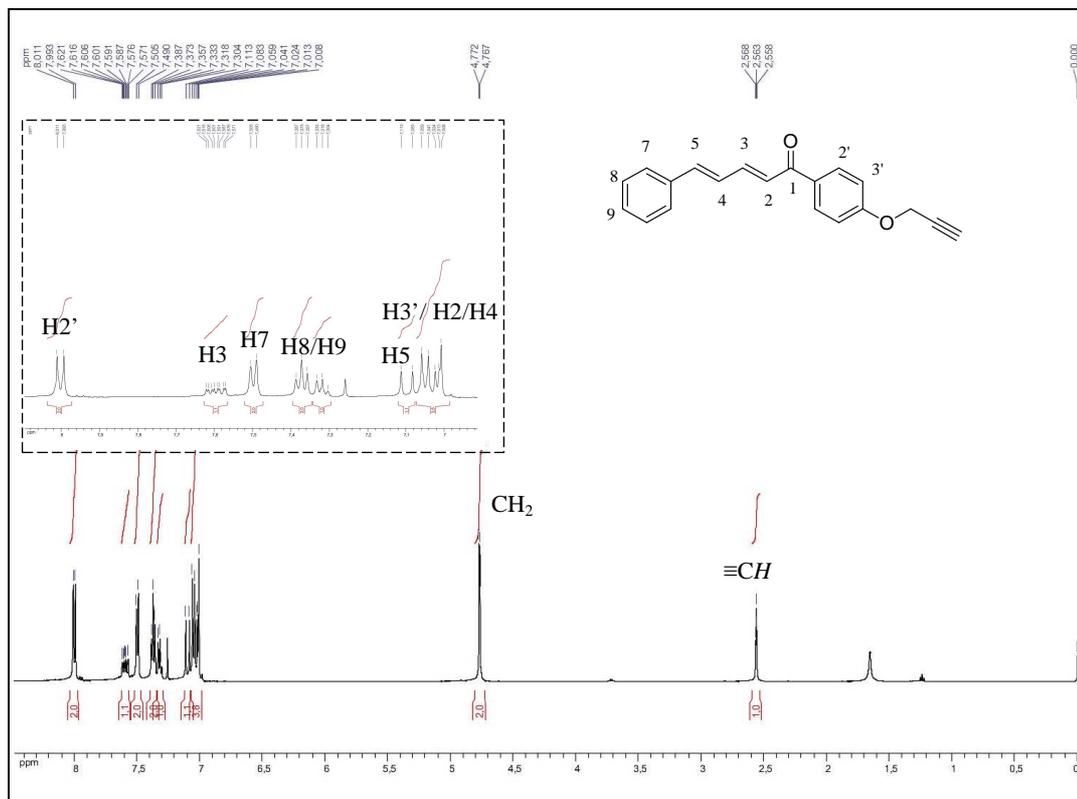


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

3.5.3.2- (2E,4E)-5-fenil-1-(4-(prop-2-inoxi)fenil)penta-2,4-dien-1-ona 180.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 74) observou-se um tripleto (1H) em δ 2,56 ($^4J = 2,5$ Hz) correspondente ao hidrogênio metínico $\equiv\text{CH}$, um duplete (2H) em δ 4,77 ($^4J = 2,5$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos, um multiplete entre δ 7,00-7,05 (4H) referente aos hidrogênios olefínicos (H2, H4) e aromáticos (H3'), um duplete ($J_{5,4} = 15,0$ Hz) em δ 7,09 (1H) correspondente ao hidrogênio olefínico H5, dois tripletos ($J = 7,5$ Hz) em δ 7,31 (1H) e δ 7,37 (2H) correspondentes aos hidrogênios aromáticos H9 e H8, um duplete ($J_{7,8} = 7,5$ Hz) em δ 7,49 (1H) correspondente aos hidrogênios aromáticos H7, um duplo duplete duplo ($^4J_{3,5} = 2,5$ Hz, $J_{3,4} = 7,5$ Hz, $J_{3,2} = 15,0$ Hz) em δ 7,59 correspondente ao hidrogênio olefínico H3, e um duplete ($J = 7,5$ Hz) em δ 8,00 (2H) correspondente aos hidrogênios aromáticos H2'.

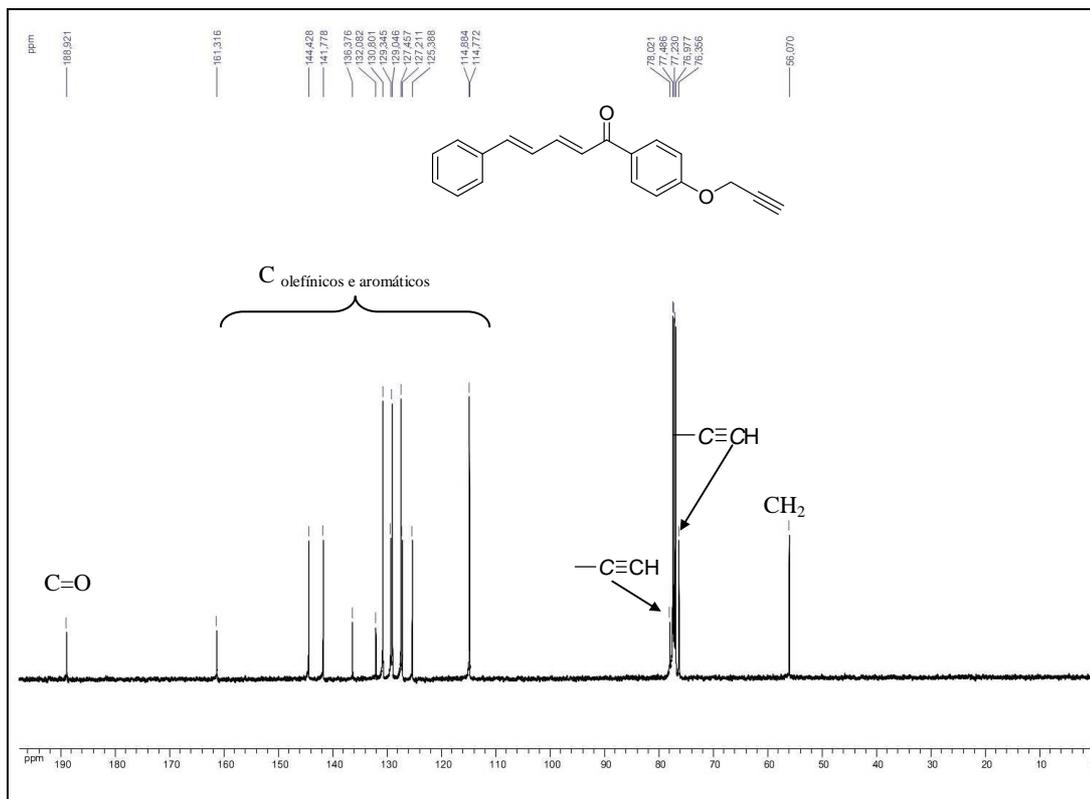
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **180**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 75) observaram-se sinais em $\delta 56,0$ (CH_2), $\delta 76,3$ ($\equiv\text{CH}$), $\delta 78,0$ ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) referentes ao carbono metilênico e aos carbonos do alcino terminal, sinais entre $\delta 114,7$ e $\delta 161,3$ correspondentes aos carbonos olefínicos e aromáticos, além de um sinal em $\delta 188,9$ correspondente ao carbono do grupo carbonila.

Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **180**.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

4. ENSAIOS BIOLÓGICOS

4.1. GERAL

A necessidade do desenvolvimento de novos compostos bioativos tem despertado crescente interesse na comunidade científica no sentido de se conseguir substâncias com potencial terapêutico que possam minimizar ou tratar doenças que afetam o ser humano. Existem diferentes processos que levam à descoberta de novos fármacos, sendo que o método mais utilizado consiste no planejamento racional, que implica na modificação, de forma planejada, de moléculas com atividade biológica já reconhecida, visando a potencialização de propriedades envolvidas no seu desempenho como fármaco. Outro método consiste em submeter substâncias inéditas a ensaios de atividade biológica, em que outros compostos similares mostraram atividade. Seguindo essa premissa, os compostos sintetizados nesse trabalho foram submetidos a ensaios biológicos para avaliação de suas atividades antibacteriana, antifúngica, antiparasitária (*Trypanosoma cruzi*), esquistossomicida e antidengue. Avaliou-se também o potencial citotóxico dos derivados pirazolínicos por meio da determinação do CI_{50} e da viabilidade celular em duas linhagens de células tumorais e uma linhagem não tumoral.

Os ensaios para a determinação da atividade esquistossomicida contra o *Schistosoma mansoni*, foram realizados com a colaboração do Prof. Dr. Josué de Moraes – Instituto Adolfo Lutz/IAL/São Paulo. Os ensaios para a avaliação do potencial citotóxico dos compostos sintetizados (pirazolininas e sulfonilidrazonas) foram realizados em colaboração com a Profa. Dra. Heveline Silva – Departamento de Química – UFMG. A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos sintetizados frente às bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz (ICB-UFJF), a atividade antitubercular foi realizada em colaboração com a pesquisadora Dra. Maria Cristina S. Lourenço – IPEC/FioCruz/RJ. A atividade anti-*Trypanosoma cruzi* foi realizada em colaboração com o Dr. Maurilio José Soares – FioCruz/Paraná e a atividade antifúngica em colaboração com a Profa. Dra. Nádia Rezende Barbosa Raposo – Faculdade de Farmácia – UFJF.

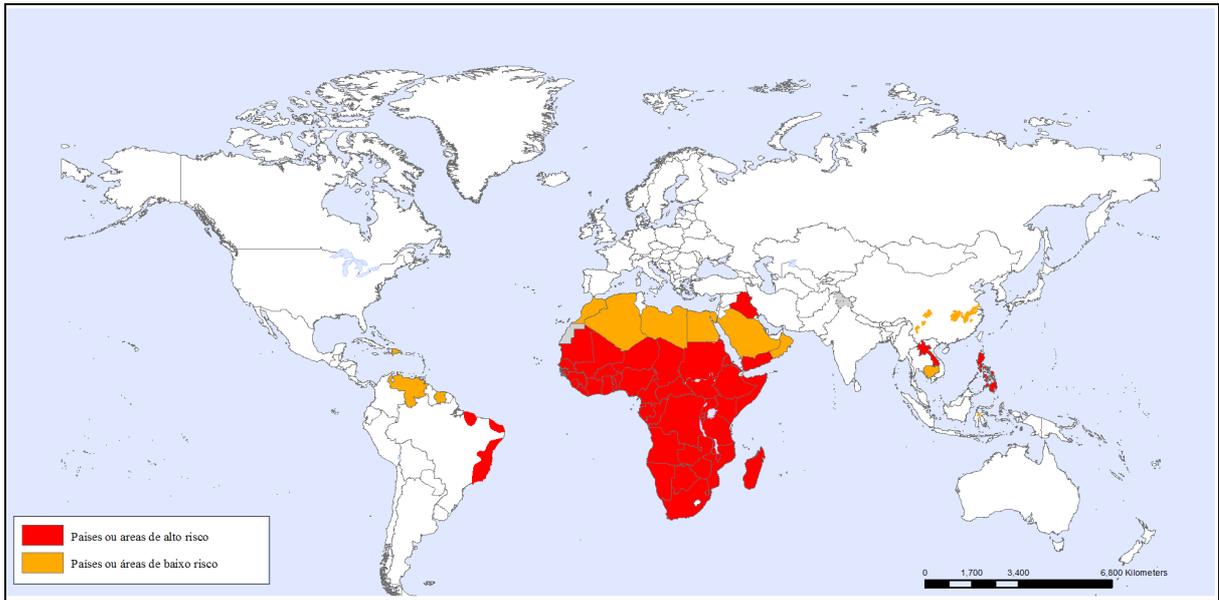
4.2. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DAS CHALCONAS EM VERMES ADULTOS DE *Schistosoma mansoni*

A esquistossomíase trata-se de uma doença crônica causada por vermes trematódeos do gênero *Schistosoma*, família Schistosomatidae, que se caracteriza como doença negligenciada presente nas regiões tropicais e subtropicais (HOTEZ *et al.*, 2014), complicando ainda mais nas regiões rurais, o que gera consequências significativas para a economia e para a saúde pública, sobretudo em países em desenvolvimento. Condições climático-ambientais ideais, falta de infraestrutura sanitária e baixos investimentos em saúde pública são fatores que favorecem a transmissão dessa verminose.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2016), essa doença afeta pelo menos 258 milhões de pessoas e expõe outras 700 milhões ao risco de contraí-la em mais de 78 países, distribuídos na África, Oriente Médio, América do Sul e Caribe. A infecção ocorre quando a pessoa entra em contato com água doce infectada (DE MORAES *et al.*, 2012) com as formas adultas do *Schistosoma*.

No Brasil apenas o *Schistosoma mansoni* está presente, promovendo uma infecção denominada esquistossomíase mansônica, conhecida pelos brasileiros como barriga d'água, xistose, doença do caramujo e, representa um grave problema de saúde pública abrangendo vários estados (Figura 76). Na sua forma mais grave, a esquistossomíase mansônica é caracterizada pelo aumento do fígado e do baço. O hospedeiro portador da parasitose pode apresentar, ainda, ínguas pelo corpo.

Figura 76: Esquistossomíase, países ou áreas de risco em 2014.



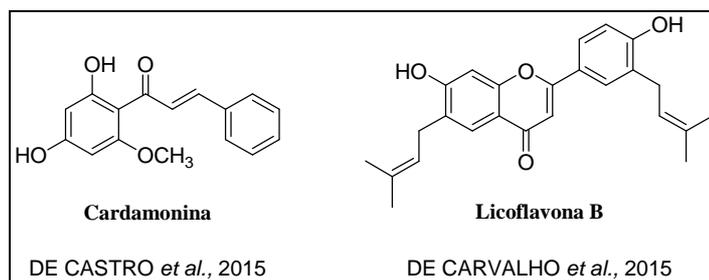
FONTE: ADAPTADA DE (WHO, 2015).

Nas últimas poucas décadas, existe uma considerável preocupação acerca do desenvolvimento de resistência do *Schistosoma mansoni* ao praziquantel (ISMAIL *et al.*, 1999), fármaco de escolha no controle da esquistossomíase. Daí vem à necessidade do desenvolvimento de novos medicamentos anti-helmínticos que sejam efetivos para o tratamento dessa enfermidade.

A pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos se concentram, geralmente, na identificação e modificação molecular de compostos pequenos que sejam capazes de representar novas entidades químicas. A introdução de determinado substituinte em uma molécula pode levar a modificações de suas propriedades físico-químicas, tais como: hidrofobicidade, densidade eletrônica, propriedades farmacocinéticas, entre outras.

Na literatura, alguns estudos *in vitro*, realizados para produtos naturais demonstraram o potencial esquistossomicida de substâncias isoladas a partir de plantas. A cardamonina (Figura 77), isolada de inflorescências de *Piper aduncum* (DE CASTRO *et al.*, 2015) e a licoflavona B (Figura 77), isolada de raízes da *Glycyrrhiza inflata* (DE CARVALHO *et al.*, 2015) foram capazes de causar 100% de mortalidade, alterações tegumentares, e redução da atividade motora de todos os vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, sem afetar as células de mamíferos (células Vero).

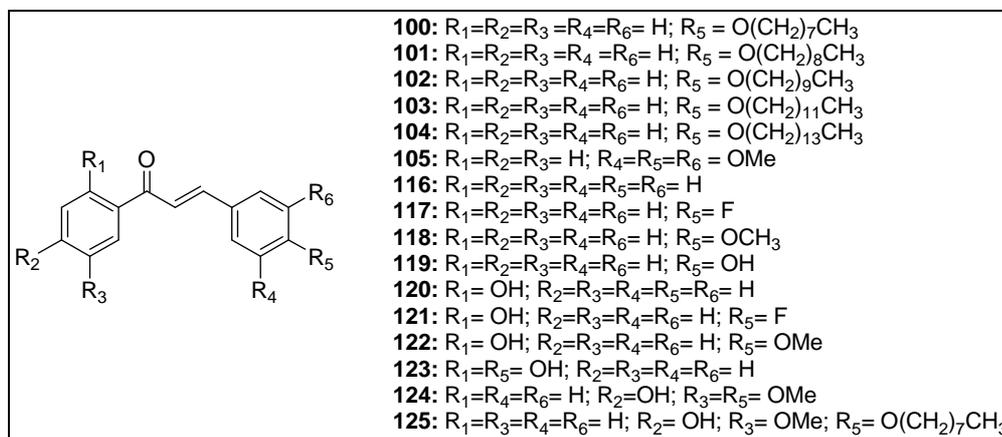
Figura 77: Estrutura química de substâncias que possuem propriedades antiparasitárias.



FONTE: ADAPTADA DE (DE CASTRO *et al.*, 2015; DE CARVALHO *et al.*, 2015)

A fim de averiguar o efeito de chalconas na sobrevivência de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, e discutir a relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados no tocante à interferência do tamanho da cadeia carbônica e modificação dos grupos funcionais, tais como: introdução de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático dezesseis das chalconas sintetizadas (Figura 78) foram enviadas para avaliação de sua atividade esquistossomicida contra o *Schistosoma mansoni*, com a colaboração do Prof. Dr. Josué de Moraes – Instituto Adolfo Lutz/IAL/São Paulo.

Figura 78: Estrutura química das chalconas submetidas à avaliação *in vitro* da atividade esquistossomicida em vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Propriedades moleculares, como: lipofilicidade (clog P), peso molecular (P.M.) e número de átomos doadores (NH + OH) e aceptores (N + O) de ligação de hidrogênio, foram calculadas através do servidor Molinspiration (<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>).

Tabela 14: Propriedades físico-químicas e avaliação da regra dos 5 de Lipinski para as chalconas.

Composto	clog P	P.M.	N + O	NH + OH	Composto	clog P	P.M.	N + O	NH + OH
100	7,83	350,50	2	0	119	3,33	224,26	2	1
101	7,33	336,48	2	0	120	3,75	224,26	2	1
102	8,29	364,53	2	0	121	3,92	242,25	2	1
103	8,61	378,56	2	0	122	3,81	254,28	3	1
104	9,21	420,64	2	0	123	4,43	240,26	3	2
105	3,44	298,34	4	0	124	3,21	284,31	4	1
116	3,81	208,26	1	0	125	6,67	382,5	4	1
117	3,98	226,25	1	0	PZQ	2,74	378,56	0	4
118	3,87	238,29	2	0					

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

De acordo com a regra de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 2004; LIPINSKI *et al.*, 2001; LIPINSKI *et al.*, 2000), a molécula deve apresentar em sua estrutura química menos do que 5 doadores de ligação de hidrogênio (-OH, -NH); menos que 10 aceptores de ligação de hidrogênio (oxigênio ou nitrogênio); peso molecular menor que 500 unidades e clog P (lipofilia) menor que 5. Vale lembrar que a “Regra dos 5” de Lipinski tem por objetivo estimar a solubilidade e a permeabilidade de fármacos a serem administrados por via oral a fim de prever a influência da estrutura química na absorção de um determinado composto. Ao analisarmos os resultados (Tabelas 14 e 15) podemos perceber que a maioria das chalconas (Figura 78) não violou nenhum desses parâmetros, com exceção das chalconas *O*-alquiladas **100-104** e **125** que apresentaram clog P (lipofilia) maior que 5.

O ensaio biológico foi realizado de acordo com o procedimento a seguir. Foi utilizada a cepa LE de *Schistosoma mansoni* para os ensaios *in vitro*, sendo mantida por ciclo biológico bem estabelecido.

Após a obtenção dos vermes adultos, casais destes parasitos foram colocados em placas de petri (2 x 15 cm) contendo meio RPMI 1640 a 37 °C suplementado com tampão HEPES (20 µM; pH 7,5), 10% de soro bovino fetal, penicilina G cristalina (1000 UI/mL) e estreptomicina (1000 µg/mL).

Os parasitos foram divididos em grupos experimentais (seis casais de *Schistosoma mansoni* em cada grupo), cultivados em placas de 24 poços (um casal/poço) contendo 2 mL de meio RPMI 1640 e incubados com atmosfera de CO₂ 5%. Após 24 horas de incubação, os casais que, por ventura, estavam separados foram descartados e substituídos. Em seguida, os compostos testados (dissolvidos em 10% de DMSO em água e diluídas em meio RPMI 1640 em várias concentrações) foram adicionados a cada grupo de parasitos.

Os ensaios foram realizados em triplicata e repetidos pelo menos duas vezes. Os parasitos foram mantidos durante 72 horas e a viabilidade (motilidade, pareamento dos casais e mortalidade) e a produção de ovos foi monitorada a cada 24 horas com o auxílio de um microscópio de luz invertida. Como controle negativo sempre foi utilizado casais de parasitos cultivados em meio RPMI 1640 com 10% de DMSO em água, e como controle positivo praziquantel (PZQ).

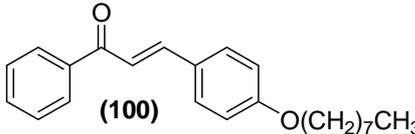
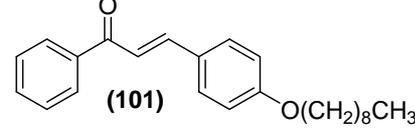
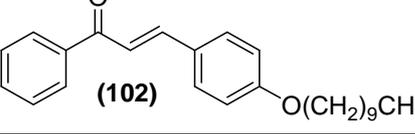
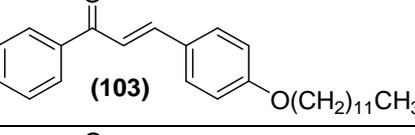
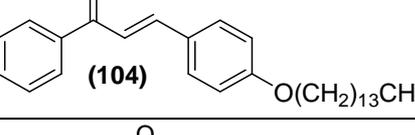
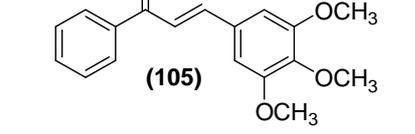
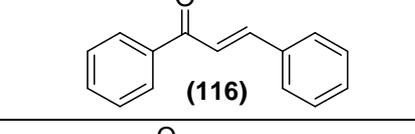
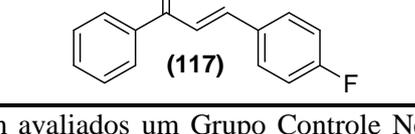
Os resultados demonstraram que as chalconas **116**, **117**, **120** e **122-125** (Tabela 15, Entradas 7, 8, 10, 11 e 13-16) foram as mais ativas, sendo capazes de causar a morte de 100% dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni* após 24 horas de incubação, além de promoverem significativa redução na atividade motora. A chalcona **105** foi capaz de promover redução significativa na atividade motora em 100% dos vermes após 48 horas de incubação, mas só causou a morte destes parasitos após 72 horas (Tabela 15, Entrada 6). Contudo, as chalconas **100-104**, **118** e **121** não apresentaram atividade esquistossomicida *in vitro*, na concentração de 100 µM (Tabela 15, Entradas 1-5, 9 e 12).

Em termos de estrutura química, pôde-se observar que o núcleo básico de chalconas apresentou atividade esquistossomicida (Tabela 15, Entrada 7). Além disso, a presença de grupos hidroxila (-OH), doadores de elétrons, em posição 2 do anel (Tabela 15, Entradas 11, 13 e 14) e grupos doadores de elétrons, ou hidrogênio, na posição 4 do anel aromático é favorável para a manutenção da atividade esquistossomicida *in vitro* (Tabela 15, Entradas 9, 11, 13, 14, 15 e 16). Dessa forma, o derivado **122**, que contém o grupo hidroxila na posição 2 do anel aromático proveniente da acetofenona apresentou resultados superiores em relação ao derivado **118**, que não continha o grupo hidroxila, sendo que o composto **122** apresentou efeito esquistossomicida e o composto **118** foi inativo na concentração testada. Efeito semelhante foi observado para as chalconas **124** (ativo) e **118** (inativo).

Os derivados *O*-alquilados **100-104** não demonstraram atividade frente aos vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. Curiosamente, o composto **125**, que também apresenta uma porção *O*-alquilada (Tabela 15, Entrada 16), bem como grupos doadores de elétrons nas posições 3 e 4 do anel aromático proveniente da acetofenona foi capaz de causar a morte de 100% e redução da atividade motora de todos os vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

Tabela 15: Resultados da avaliação *in vitro* da atividade esquistossomicida das chalconas em vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

continua

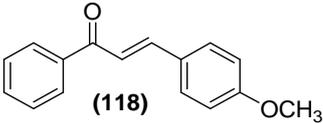
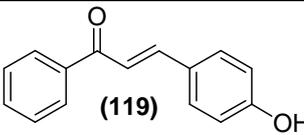
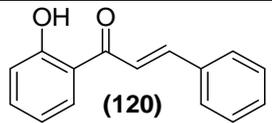
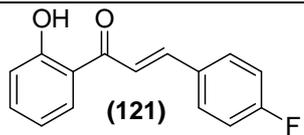
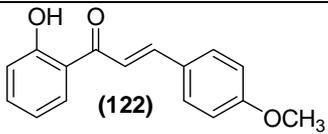
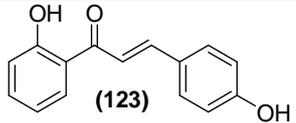
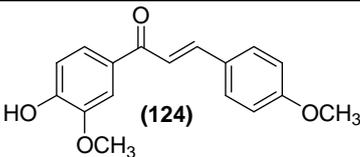
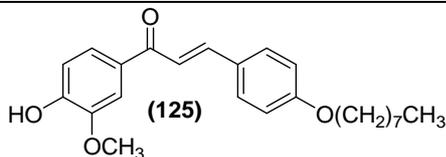
Entrada	Composto ^b	Tempo de incubação (h)	Mortalidade (%) ^a	Redução da Atividade Motora (%)
1	 (100)	24	0	0
		48	0	0
		72	0	0
2	 (101)	24	0	0
		48	0	0
		72	0	0
3	 (102)	24	0	0
		48	0	0
		72	0	0
4	 (103)	24	0	0
		48	0	0
		72	0	0
5	 (104)	24	0	0
		48	0	0
		72	0	0
6	 (105)	24	0	0
		48	0	100
		72	100	100
7	 (116)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100
8	 (117)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100

Nota: Foram avaliados um Grupo Controle Negativo (apenas RPMI) e um Grupo DMSO em meio RPMI, ambos não apresentaram nenhuma atividade sobre os parasitas, e um Grupo Controle Positivo (Praziquantel 5 µM) que ocasionou morte e redução da atividade motora em 100 % dos parasitos em 24, 48 e 72 h; ^a Porcentagem em relação a 20 vermes; ^b Concentração ativa 100 µM.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 15: Resultados da avaliação *in vitro* da atividade esquistossomicida das chalconas em vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

continuação

Entrada	Composto ^b	Tempo de incubação (h)	Mortalidade (%) ^a	Redução da Atividade Motora (%)
9	 (118)	24	0	0
		48	0	0
		72	0	0
10	 (119)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100
11	 (120)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100
12	 (121)	24	0	0
		48	0	0
		72	0	0
13	 (122)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100
14	 (123)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100
15	 (124)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100
16	 (125)	24	100	100
		48	100	100
		72	100	100

Foram avaliados um Grupo Controle Negativo (apenas meio RPMI) e um Grupo DMSO em meio RPMI, ambos não apresentaram nenhuma atividade sobre os parasitas, e um Grupo Controle Positivo (Praziquantel 5 µM) que ocasionou morte e redução da atividade motora em 100 % dos parasitos em 24, 48 e 72 h; ^a Porcentagem em relação a 20 vermes. ^b Concentração ativa 100 µM.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

4.3. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO DE PIRAZOLINAS E SULFONILIDRAZONAS

O câncer é considerado uma doença causada por distúrbios hereditários e é a segunda causa mais comum de morte em adultos no mundo (CARROLL & FITZGERALD, 2003; JEMAL *et al.*, 2011). O tratamento para essa doença consiste em estratégias terapêuticas como a radioterapia e a quimioterapia. Contudo, a limitação para o uso dessas estratégias mostra a necessidade de novos compostos anticâncer que possam ser mais potentes, seletivos e menos tóxicos em concentrações clinicamente relevantes, para substituir os fármacos anticâncer existentes (ZHUANG *et al.*, 2009).

A fim de averiguar a ação como antitumoral de novos compostos, dez hidrazonas e onze pirazolininas aqui sintetizadas foram encaminhadas para a avaliação biológica contra esta enfermidade.

A atividade citotóxica foi investigada contra linhagens de células tumorais, como CT26 (células de câncer do cólon), B16-F10 (melanoma metastático de rato), e linhagens de células não-tumorais, como BHK-21. Todas as linhagens de células foram propagadas em meio de cultura RPMI 1640 (pH 7,4) suplementado com 10% de Soro Bovino Fetal (SBF) inativado por calor, Hepes (4,0 mmol.L⁻¹), NaHCO₃ (14,0 mmol.L⁻¹), ampicilina (0,27 mmol.L⁻¹) e estreptomicina (0,06 mmol.L⁻¹).

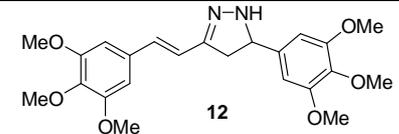
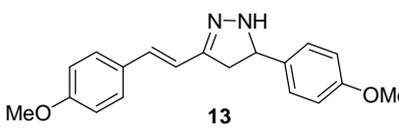
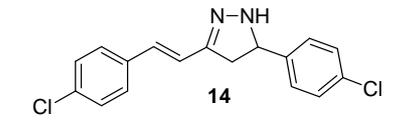
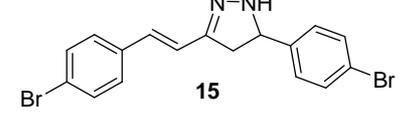
As células foram recolhidas por tripsinização e semeadas em placas de cultura de tecidos de 96 poços (100 µL/poço) com densidade definida (células viáveis/poço, 1 x 10³) e incubadas a 37 °C em atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂ por 24 horas. As soluções estoque das substâncias testadas, em DMSO, foram diluídas em série no meio de cultura (<1 % DMSO). Após a exposição dos compostos sintéticos por 72 horas a 37 °C e 5% de CO₂, as células foram incubadas com MTT (0,01 mol.L⁻¹ em solução aquosa - 10 µL/poço) por 4 horas a 37 °C e 5% de CO₂. O MTT é metabolizado por células viáveis resultando em um complexo violeta que, após ser solubilizado em 100 µL de DMSO, pode ser quantificado através do método colorimétrico (absorbância, 570 nm).

O controle negativo (valor de viabilidade, 100%) foi obtido com a exposição de células em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de SBF. A cisplatina (CI₅₀ = 5,0 ± 1,7 µM) foi utilizada como controle positivo para essas linhagens de células.

Os resultados do ensaio para a detecção da atividade antitumoral dos derivados pirazolínicos estão dispostos na tabela 16. As pirazolininas **12-15**, **19** e **20** da série A (Tabela 16, Entradas 1-6) apresentaram toxicidade em células saudáveis e em células cancerígenas, não apresentando especificidade para células. Já entre as pirazolininas **141-143**, **159** e **160**, da série B, uma apresentou toxicidade somente em células saudáveis (Tabela 16, Entrada 7), uma não apresentou toxicidade em células saudáveis e nem em células cancerígenas (Tabela 16; Entrada 8), duas apresentaram toxicidade em células normais e em células cancerígenas (Tabela 16; Entradas 9 e 10) e uma apresentou toxicidade em células normais e em células cancerígenas CT26 (Tabela 16, Entrada 11).

Tabela 16: Atividade citotóxica contra linhagens de células. CI_{50} ($\mu M \pm SD$).

continua

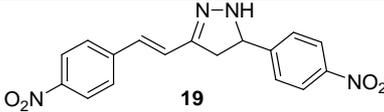
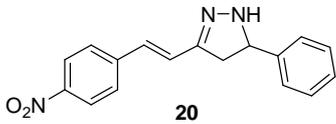
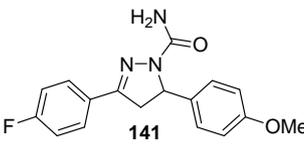
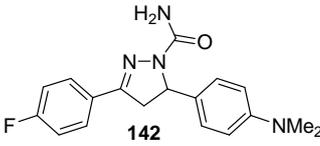
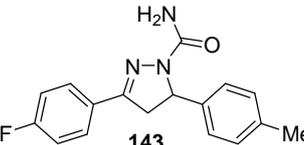
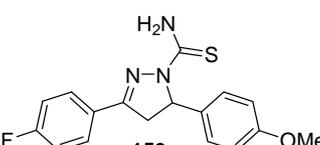
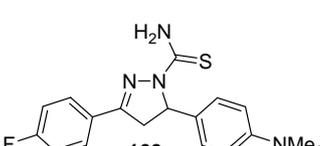
Entrada	Compostos	Células tumorais CI_{50}			Célula Não-Tumoral
		$(\mu M \pm DP)^*$		$(\mu M \pm DP)^*$	
		CT26	B16F10	BHK-21	
1	 12	$9,4 \pm 1,7$	$7,5 \pm 1,2$	$8,4 \pm 1,1$	
2	 13	$61,9 \pm 10$	$94 \pm 1,4$	86 ± 10	
3	 14	$67,6 \pm 10$	77 ± 10	$78,3 \pm 2,3$	
4	 15	$78,9 \pm 1,5$	$66,1 \pm 2,6$	$78,9 \pm 1,4$	

*DP (Desvio padrão de dois experimentos independentes feitos em triplicata)

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 16: Atividade citotóxica contra linhagens de células. CI_{50} ($\mu M \pm SD$).

continuação

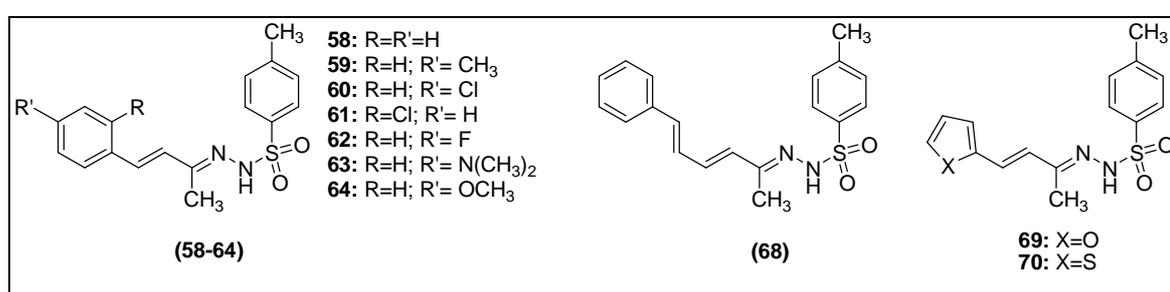
Entrada	Compostos	Células tumorais		Célula Não-Tumoral
		CT26	B16F10	BHK-21
		CI_{50} ($\mu M \pm DP$)*		$(\mu M \pm DP)$ *
5	 19	40,1 ± 9	39,3 ± 0,3	75,8 ± 10
6	 20	78,9 ± 1,5	36,5 ± 6,6	29,2 ± 3,7
7	 141	>100	>100	69,9 ± 11
8	 142	>100	>100	>100
9	 143	67,6 ± 1,4	50,8 ± 11	42,2 ± 11
10	 159	54,2 ± 4,1	93 ± 7,1	24,4 ± 3,1
11	 160	46,4 ± 6,9	>100	50,3 ± 9,9

*DP (Desvio padrão de dois experimentos independentes feitos em triplicata)

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Para as sulfonilhidrazonas testadas, os resultados estão dispostos na tabela 17. Quatro hidrazonas apresentaram especificidade para o B16-F10 (melanoma metastático de rato), não apresentando toxicidade em células saudáveis (Tabela 17; Entradas 2-5). O composto **61**, que apresenta o grupo 2-clorofenil, foi o que apresentou melhor resultado (Tabela 17; Entrada 4) com um valor de CI_{50} igual a 66,2 μM . Além disso, seis das hidrazonas testadas não foram citotóxicas para células saudáveis (Tabela 17; Entradas 1 e 6-10) e não apresentaram toxicidade em células cancerígenas.

Tabela 17: Atividade citotóxica contra linhagens de células. CI_{50} ($\mu M \pm SD$).



Entrada	Compostos	Células tumorais CI_{50}			Célula Não-Tumoral
		$(\mu M \pm DP)^*$		$(\mu M \pm DP)^*$	
		CT26	B16F10	BHK-21	
1	58	>100	>100	>100	
2	59	>100	75,8 ± 10	>100	
3	60	>100	82,5 ± 15	>100	
4	61	>100	66,2	>100	
5	62	>100	88,2 ± 2,6	>100	
6	63	>100	>100	>100	
7	64	>100	>100	>100	
8	68	>100	>100	>100	
9	69	>100	>100	>100	
10	70	>100	>100	>100	

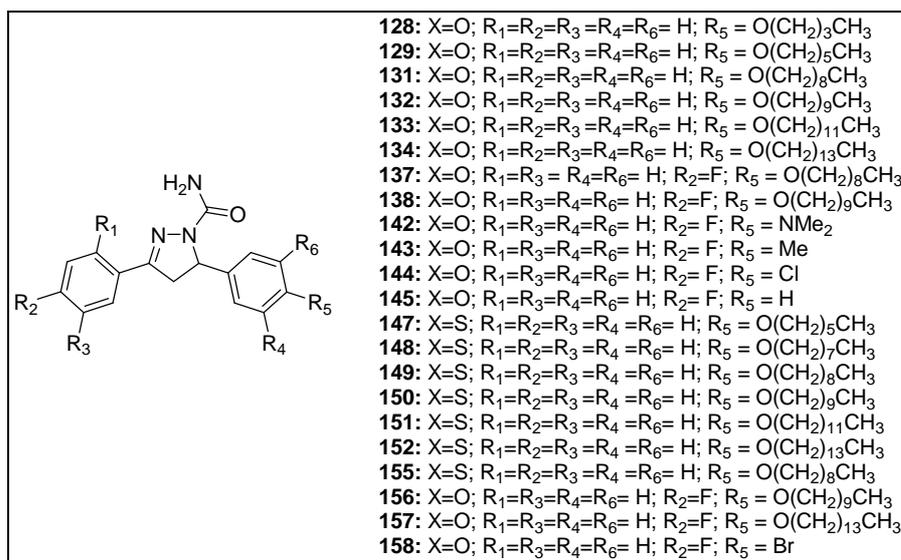
*DP (Desvio padrão de dois experimentos independentes feitos em triplicata)

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

4.4. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUBERCULAR DAS PIRAZOLINAS

A tuberculose é uma doença contagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Devido ao aparecimento de agentes etiológicos amplamente resistentes aos antimicrobianos, um grave problema de saúde pública mundial é enfrentado devido ao aumento na taxa de mortalidade ou no tempo de internação do paciente acometido por esse tipo de enfermidade (MACIEL *et al.*, 2008). A atividade antimicrobiana de compostos heterocíclicos é dependente da presença de grupos funcionais ligados à molécula (candidato a fármaco) que facilitem a penetração do derivado heterocíclico na parede celular da bactéria. Fármacos antimicobacterianos podem ser utilizados clinicamente sozinhos ou em combinação com outros fármacos utilizados para este fim, como isoniazida (CIM: 0,1 µg/L), pirazinamida (CIM: 100 µg/L), etambutol (CIM: 2,5 µg/L), rifampicina (CIM: 2,0 µg/L); sendo que o mecanismo de ação dessas drogas está relacionado com a inibição de enzimas necessárias para a síntese de substâncias que fazem parte da constituição da parede celular bacteriana. Diante disso, faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos que sejam efetivos no tratamento da tuberculose. Desta forma, vinte pirazolininas aqui sintetizadas (Figura 79) foram encaminhadas para a avaliação de sua possível atividade antitubercular.

Figura 79: Estrutura química das pirazolininas submetidas aos testes de verificação de sua atividade antitubercular.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Para os ensaios foram utilizadas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv ATCC n° 27294 cultivadas em meio Loweinstein-Jensen por três semanas a 37 °C e, depois, pré-incubadas por dez dias em meio líquido Middlebrook 7H9 a 37 °C. Após esse período, antes da inoculação (4×10^5 micobactérias/mL), as suspensões foram diluídas (1:25) no mesmo meio, Middlebrook 7H9. As soluções estoque de cada pirazolina (em DMSO) foram esterilizadas pela passagem em filtro PFTE de 0,22 µm (antes de serem diluídas em meio Middlebrook 7H9) e armazenadas a -80 °C.

Conforme mostrado em parágrafo anterior, para os ensaios foram utilizadas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv ATCC n° 27294, e os testes foram realizados utilizando o Alamar Blue® (MABA) como agente revelador, ensaio de microdiluição em placa (FRANZBLAU *et al.*, 1998). Inicialmente, 100 mL da suspensão micobacteriana foram semeados em microplacas contendo 100 mL de solução dos compostos preparadas por meio de diluições seriadas (0,5 a 1000 µmol/L). Após incubação por seis dias a 37 °C, 25 µL de uma mistura 1:1 (v/v) de Alamar Blue e 10% de twen 80 foram semeados nas placas, e incubadas a 37 °C durante 24 horas. Uma mudança de coloração (azul para rosa) indica crescimento bacteriano. Os resultados dos ensaios *in vitro* estão sumariados na tabela 18.

Os resultados relativos aos derivados pirazolínicos demonstram que quatro das substâncias sintéticas testadas mostraram-se ativas frente ao *Mycobacterium tuberculosis* (Tabela 18; Entradas 2, 10, 11 e 12). É possível notar que o composto **145** (Tabela 18; Entrada 12) apresentou atividade superior a do padrão cicloserina (196 µM), com um valor de Concentração Inibitória Mínima (CIM) igual a 176 µM. Os demais compostos (Tabela 18; Entradas 1, 3-9 e 13-22) não apresentaram atividade antitubercular.

Tabela 18: Resultados do ensaio de triagem para detecção da atividade antitubercular.

continua

Entrada	Composto	clog P *	MM (g mol⁻¹)	CIM (μM)
1	128	4,33	337,42	resistente
2	129	5,34	365,46	274
3	131	6,86	407,56	resistente
4	132	7,36	421,58	resistente
5	133	8,32	449,64	resistente
6	134	8,87	477,69	resistente
7	137	7,02	425,55	resistente
8	138	7,53	439,57	resistente
9	142	3,10	326,38	resistente
10	143	3,45	297,32	336
11	144	3,68	317,74	315
12	145	3,00	283,30	176
13	147	5,88	381,55	resistente
14	148	6,89	409,60	resistente
15	149	7,40	423,63	resistente
16	150	7,90	437,65	resistente
17	151	8,65	465,71	resistente
18	152	9,07	493,76	resistente

*Calculado em: <<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>>.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Tabela 18: Resultados do ensaio de triagem para detecção da atividade antitubercular.

continuação

Entrada	Composto	clog P *	MM (g mol ⁻¹)	CIM (μM)
19	155	7,56	441,62	resistente
20	156	8,07	455,64	resistente
21	157	9,13	511,75	resistente
22	158	4,35	378,27	resistente
23	cicloserina	-1,90	102,09	196

*Calculado em: <<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>>.

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Ao analisarmos os valores de clog P e peso molecular (Tabela 18) podemos perceber que os compostos ativos seguem a regra de Lipinski. Aqui, a escolha dos derivados contendo porções *O*-alquiladas na posição 4 do anel aromático foi estabelecida de maneira a obtermos pirazolinas com uma atividade alta, uma vez que esse padrão de substituição poderia facilitar o mecanismo de passagem do candidato a fármaco pela parede celular bacteriana.

Em uma conclusão rápida, pode-se dizer que o tamanho da cadeia alifática poderia interferir na atividade antimicobacteriana, uma vez que dentre todos os derivados de cadeia longa (Tabela 18, Entradas 1-8 e 13-21) somente um deles demonstrou atividade biológica contra este micróbio (Tabela 18, Entrada 2). Percebemos a importância dos substituintes metila e cloro bem como da função amida para a atividade biológica dos compostos analisados uma vez que as pirazolinas derivadas da tiosemicarbazida não apresentaram atividade antitubercular.

4.5. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DAS PIRAZOLINAS E SULFONILIDRAZONAS

Os micro-organismos avaliados (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*) apresentam grande relevância sob os aspectos biológico e/ou farmacológico.

O *Staphylococcus aureus* é considerado um patógeno humano oportunista muitas vezes associado a infecções hospitalares. Costuma colonizar a pele e mucosas dos animais homeotérmicos, causa infecções pós-operatórias, síndrome do choque tóxico, septicemia e intoxicações alimentares.

O *Staphylococcus epidermidis* é uma espécie comensal da pele e mucosas, sendo o membro do gênero *Staphylococcus* mais encontrado em pacientes com infecções hospitalares. Embora seja encontrada na microbiota normal de homens, é responsável por infecções oportunistas.

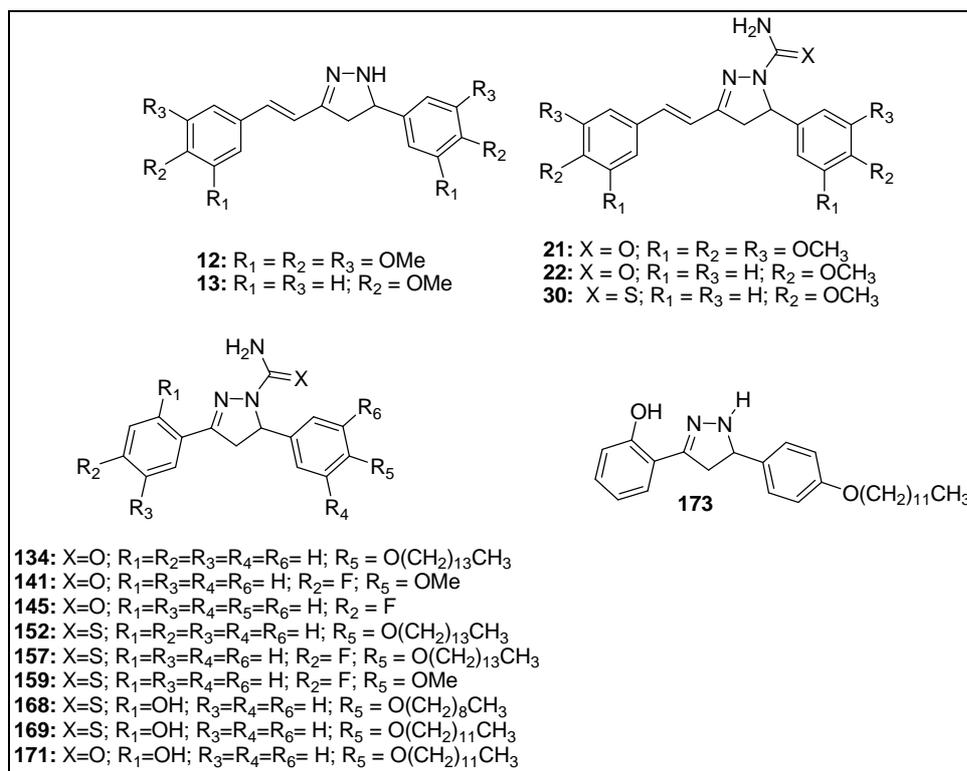
A *Escherichia coli* é um grupo de bactérias que se encontra presente na microbiota normal de homens e de alguns animais, podendo causar infecção do trato urinário, apendicite, perturbação da parede intestinal (ou do trato urinário) e falência dos rins.

Pseudomonas aeruginosa é o agente etiológico mais reportado em casos de infecções hospitalares devido à sua resistência natural a um grande número de antibióticos e antisépticos. Pode ser encontrada em diversos ambientes, como solo e água. Assim, o controle dessa enfermidade pode ser promovido pelo tratamento adequado da água, eliminação dos animais doentes e prevenção.

Os ensaios para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos sintetizados (Figuras 80 e 81) frente às bactérias *Escherichia coli* ATCC 11229, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 foram realizados no Instituto de Ciências Biológicas (Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia) sob a supervisão do Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz.

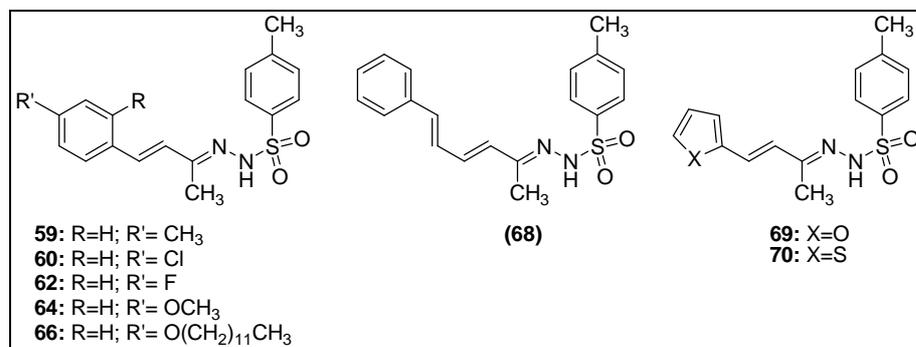
Para esse teste o cloranfenicol foi utilizado como padrão (CIM igual a 32 µg/mL), e a Concentração Inibitória Mínima (CIM) determinada utilizando-se meio de cultura Mueller Hinton ágar.

Figura 80: Estrutura química das pirazolininas submetidas aos testes da atividade antibacteriana.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Figura 81: Estrutura química das pirazolininas submetidas aos testes da atividade antibacteriana.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Para a determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM), as alíquotas selecionadas, duas diluições abaixo da CIM e duas diluições acima da CIM, foram transferidas para uma placa de Petri contendo meio Mueller Hinton ágar. As placas foram incubadas sob condições aeróbicas a 37 ° C durante 24 horas. A CBM foi considerada como sendo a menor concentração do composto testado necessária para inibir o crescimento da

bactéria. Contudo, os compostos analisados (Figuras 80 e 81) não demonstraram atividade contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa*, apresentando valores de CIM igual a 256 µg/mL.

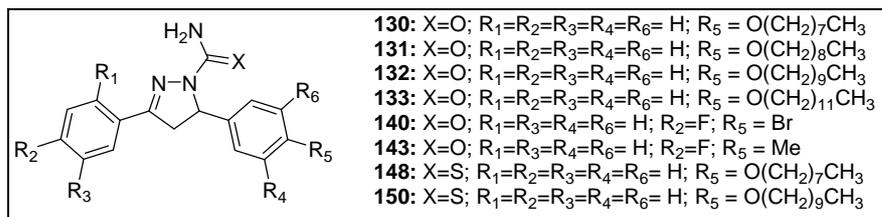
4.6. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE anti-*Trypanosoma cruzi* DAS PIRAZOLINAS

A doença de chagas é uma enfermidade causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* que é transmitido a humanos pela entrada do protozoário (presente nas fezes do barbeiro, portadoras de tripanossomos) a partir do ferimento causado pelo inseto (triatoma) conhecido como barbeiro. O tratamento da doença consiste na administração do nifurtimox ou benznidazol por tempo determinado e com acompanhamento médico, devido aos efeitos adversos causados pela medicação. Diante da resistência do protozoário a fármacos disponíveis no mercado, resistência essa que pode estar relacionada a fatores ligados ao parasita, ao hospedeiro, condições socioeconômicas e ao uso abusivo e indiscriminado dos antiprotozoários, faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos efetivos no tratamento da doença, com menores efeitos adversos e que sejam capazes de diminuir o risco de infecções de pacientes que não apresentam resposta imunológica adequada.

A fim de averiguar a ação contra formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, oito das pirazolinas sintetizadas foram encaminhadas para a avaliação biológica contra esta enfermidade. Os resultados do ensaio para a detecção da atividade antiparasitária dos derivados pirazolínicos estão dispostos na tabela 19.

Os resultados demonstram que os derivados **130-133** e **140** são moderadamente ativos frente a formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, com valores de CI_{50} (concentração inibitória mínima necessária para inibir 50% do crescimento) igual a 46,02; 59,04; 51,19 e 81,34 µM (Tabela 19, Entradas 1-3 e 5). Os compostos estudados (Tabela 19) também foram avaliados quanto à citotoxicidade em células vero (não cancerosas), sendo considerados pouco específicos uma vez que apresentaram baixo índice de seletividade (taxa de seletividade < 1).

Tabela 19: Resultados da avaliação contra formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*.



Entrada	Composto	CI ₅₀ epimastigotas (µM)	CC ₅₀ cél Vero (µM)	IS
1	(130)	46,02 ± 0,02	<25	0,5
2	(131)	59,04 ± 0,03	ND	ND
3	(132)	51,19 ± 0,04	<50	1,0
4	(133)	SA	ND	ND
5	(140)	81,34 ± 0,07	<50	0,6
6	(143)	SA	ND	ND
7	(148)	SA	ND	ND
8	(150)	SA	ND	ND
9	Benzonidazol	31,2 ± 1,2	-	-

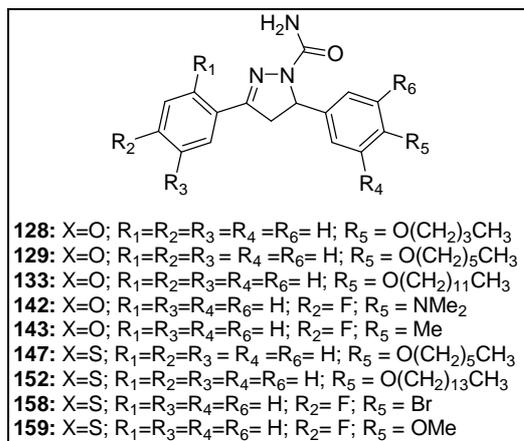
SA, sem atividade; CI₅₀, concentração inibitória mínima necessária para inibir 50% do crescimento do protozoário; CC₅₀, concentração µM para reduzir 50% da viabilidade celular; IS, índice de seletividade (CC₅₀/CI₅₀).

Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

4.7. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICANDIDAL DAS PIRAZOLINAS

Um grande número de substâncias reconhecidamente bioativas e que apresentam aplicações em diversas áreas ou mesmo que são essenciais ao funcionamento do organismo possuem em sua estrutura química anéis heterocíclicos (BARREIRO *et al.*, 2002). Baseado na premissa de que compostos heterociclos teriam propriedades biológicas interessantes, nove pirazolininas sintetizadas (Figura 82) foram submetidas à teste de verificação de sua possível atividade anticandidal. Para esse teste o fluconazol foi usado como padrão apresentando um valor de CIM (Concentração Inibitória Mínima) menor que 8 µg/mL. Das nove pirazolininas avaliadas nenhuma mostrou atividade anticandidal apresentando valores de CIM maiores que 5 mg/mL.

Figura 82: Estrutura química das pirazolinas submetidas aos testes da atividade anticandidal.

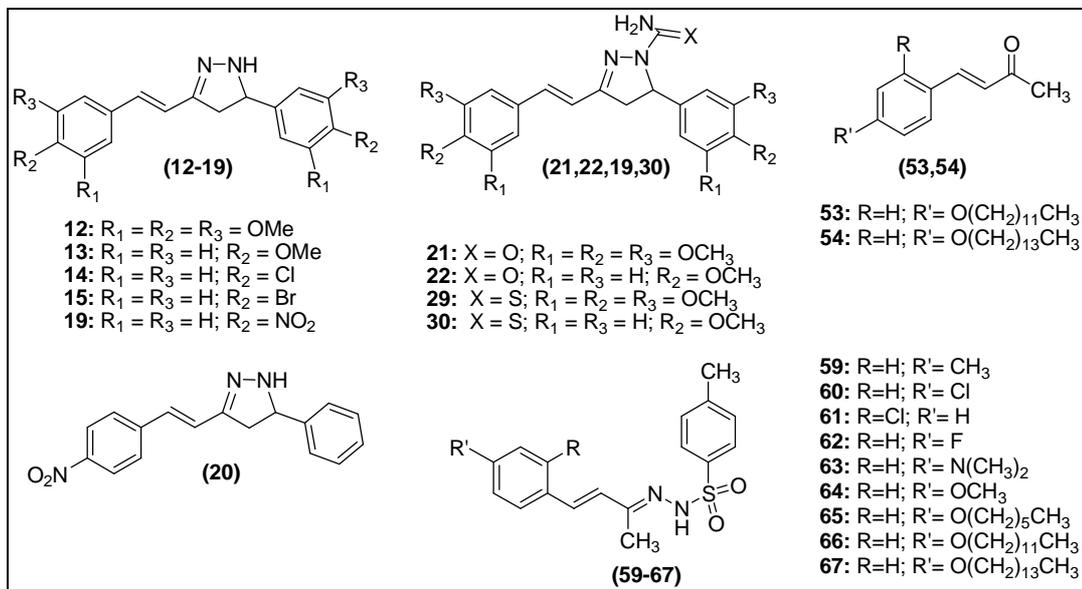


Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

5. CONCLUSÕES

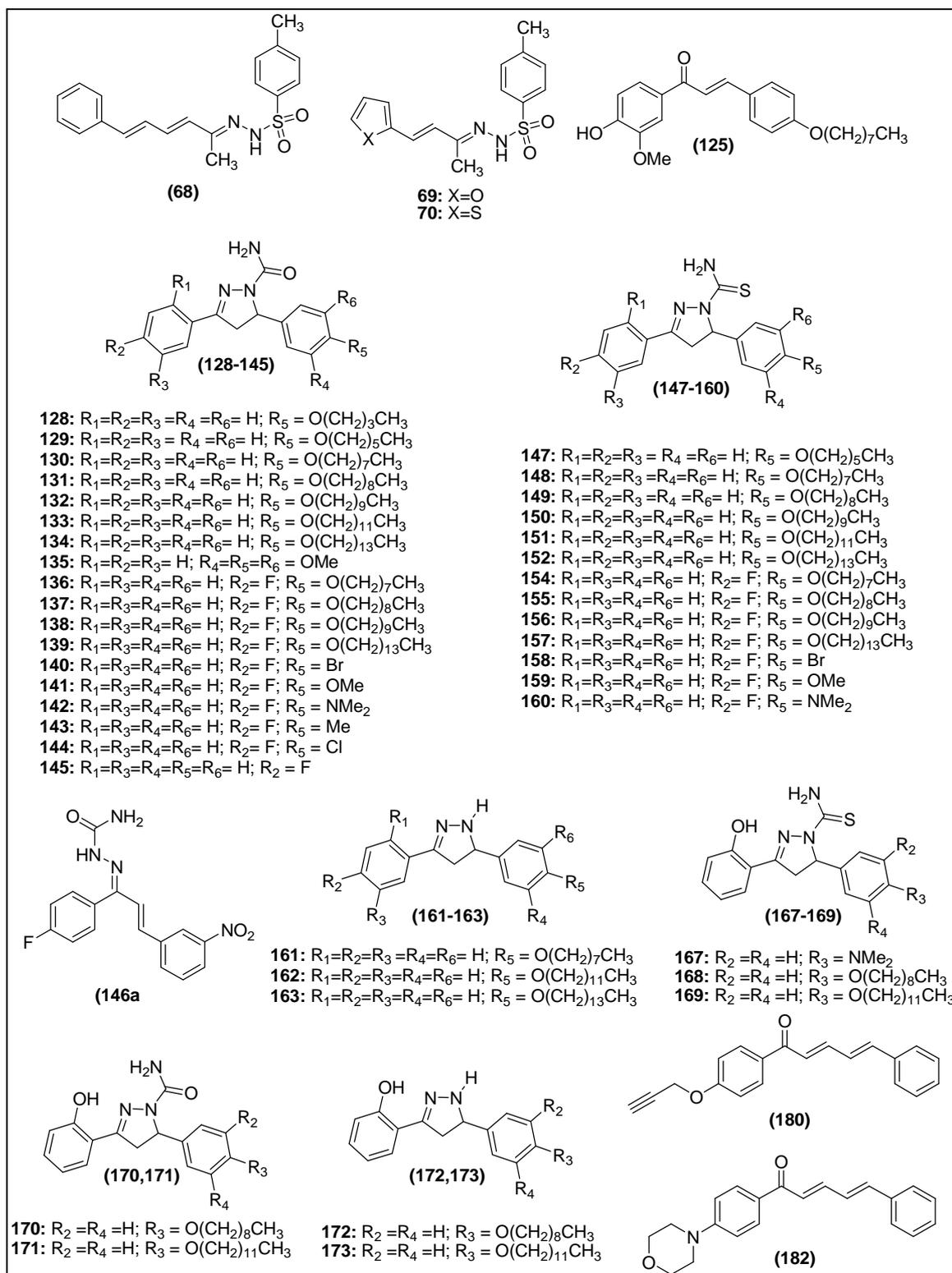
Neste trabalho foram sintetizados cento e vinte e dois compostos, dentre eles, sessenta e nove inéditos (Figuras 83 e 84).

Figura 83: Estrutura química dos compostos inéditos obtidos nesse trabalho.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

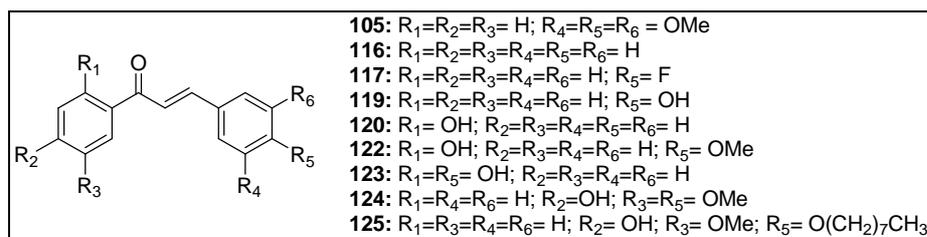
Figura 84: Estrutura química dos compostos inéditos obtidos nesse trabalho.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

Uma série de chalconas foi obtida em rendimentos altos a moderados, e algumas delas submetidas à avaliação esquistossomicida *in vitro*. Dentre as dezesseis chalconas testadas, nove (Figura 85) foram capazes de causar a morte de 100% e a redução da atividade motora de todos os vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

Figura 85: Estrutura química das chalconas que apresentaram atividade esquistossomicida *in vitro*.



Fonte: ELABORADA PELO PRÓPRIO AUTOR

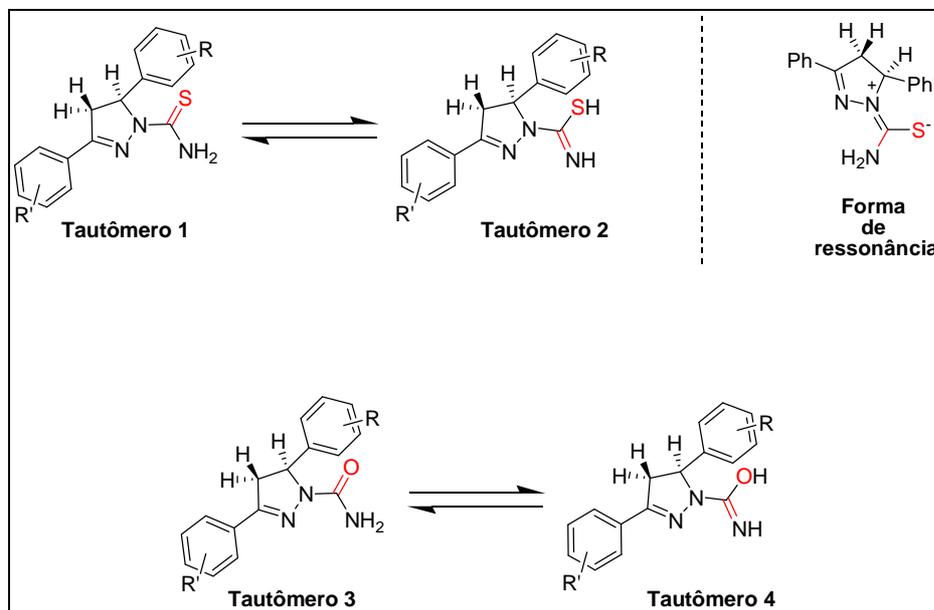
As hidrazonas e pirazolininas (Figuras 83 e 84) foram obtidas em uma síntese em duas ou três etapas reacionais, e caracterizadas através das técnicas de infravermelho; RMN de ¹H; RMN de ¹³C; e faixa de fusão, quando sólidos. Deve-se notar que as pirazolininas da Série A foram obtidas em rendimentos moderados, as pirazolininas da Série B foram obtidas em baixo rendimento; e as pirazolininas da Série C não puderam ser obtidas até o momento. Hidrazonas foram obtidas em rendimentos altos a moderados e tentativas de ciclização das mesmas mostraram-se infrutíferas.

As pirazolininas aqui sintetizadas já foram encaminhadas para testes de verificação de suas possíveis ação esquistossomicida. Apesar dos inúmeros esforços em obter pirazolininas biologicamente ativas, baixas atividades antitubercular, antiparasitária, e antifúngica, foram observadas para as pirazolininas sintetizadas a partir de chalconas. No entanto, espera-se obter atividades significantes na avaliação esquistossomicida a fim de estabelecer conclusões no que cerne a estrutura de cada pirazolinina.

Dados vibracionais obtidos por espectroscopia Raman, na forma sólida e em solução de clorofórmio permitiram o estudo do tautomerismo, possível para derivados pirazolínicos com função tioamida. Nessa direção, foi possível observar bandas referentes ao tautômero tioamida R(C=S)NH₂ bem como bandas referentes ao tautômero imino-tiol R(C=NH)SH (Esquema 37). Para as pirazolininas contendo a função carboxamida, embora os dados obtidos

através da espectroscopia RAMAN não tenham sido conclusivos, foi possível inferir a presença do ao tautômero iminol $R(C=NH)OH$.

Esquema 37: Estudo do tautomerismo em carboxamidas.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a análise de pureza dos compostos e andamento das reações foi utilizada a cromatografia em camada delgada. Utilizou-se sílica gel 60G Merck com fluoresceína em lâminas de vidro. Para cromatografia em coluna utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200 (70-230 mesh ASTM) Merck.

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas Vetec e Sigma Aldrich. Como reveladores foram utilizados lâmpada ultravioleta (UV), solução etanólica de ácido sulfúrico (20% v/v) e vapores de iodo.

Os espectros Raman foram registrados na região entre 50-3500 cm^{-1} com resolução espectral de 4 cm^{-1} (1000 ou 2000 scans) usando um espectrômetro FT-Raman Bruker RFS-100, com radiação excitante em 1064 nm, presente no Departamento de Química da UFJF.

Os espectros no infravermelho foram registrados usando um espectrofotômetro Bruker Alpha-E ATR (Attenuated total reflection) ou um espectrofotômetro BOMEM-FTIR MB-120, presentes no Departamento de Química da UFJF.

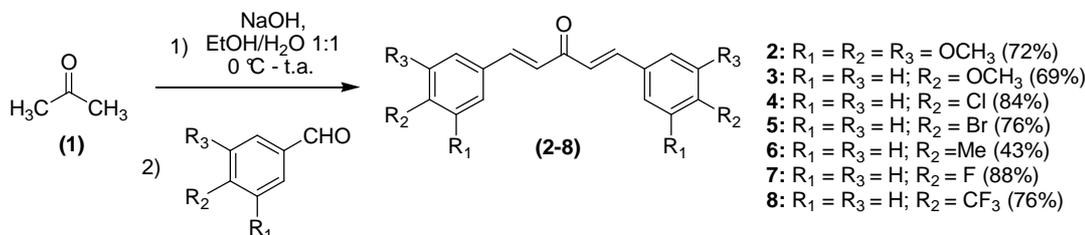
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 foram registrados em espectrômetro BRUKER 500 Advance ou em espectrômetro BRUKER Advance DXR 300 MHz, presentes no Departamento de Química da UFJF. Como referência interna utilizou-se o tetrametilsilano (TMS) ou o sinal de ^1H residual do solvente deuterado. Os valores dos deslocamentos químicos (δ) foram dados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento dadas em Hertz (Hz). Espectros de correlação homonuclear de hidrogênio ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY), ($^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY) e espectros de ^{13}C -DEPT 135 também foram obtidos em espectrômetro BRUKER.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-Microquímica, presente no Departamento de Química da UFJF.

6.2. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

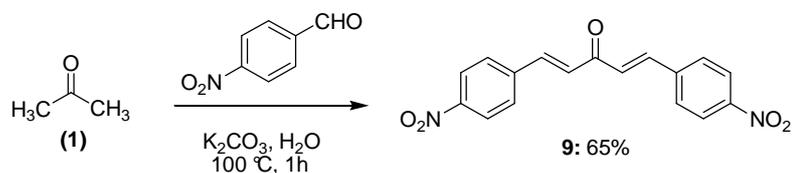
6.2.1. Compostos da Série A

6.2.1.1- Procedimento geral para a obtenção dos derivados monocarbonilados de curcumina 2-8.



Em um balão de fundo redondo foram dissolvidos 22,5 mmol de hidróxido de sódio em 10,0 mL de etanol. Acrescentou-se 9,0 mmol de acetona e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, foram adicionados 18,0 mmol do aldeído correspondente (Esquema 43), e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 7:3 v/v; hexano/AcOEt, 9:1 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo) e os produtos gerados foram purificados por recristalização em hexano/AcOEt (**2**, **8**), etanol/ H_2O (**3**), acetato de etila (**4**), acetato de etila/etanol (**5**), etanol/ CH_2Cl_2 (**6**), ou etanol (**7**), conduzindo aos compostos de interesse em rendimentos que variaram de 43 à 88 %.

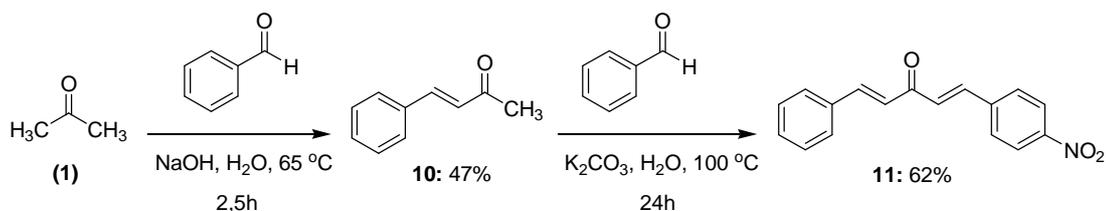
6.2.1.2- Procedimento para a obtenção do derivado monocarbonilado 9.



Em um balão de fundo redondo, contendo 75,0 mL de água, foi adicionado o 4-nitrobenzaldeído (10,0 mmol), a acetona (5,0 mmol) e solução aquosa de carbonato de potássio (25,0 mL; 260 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (100 °C) por 1 hora. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 7:3 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação o sólido gerado foi filtrado e recristalizado em uma mistura de hexano e acetato de etila,

conduzindo ao composto desejado em 65 % de rendimento. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,54 (d, 2H, $J = 15,9$ Hz, H2 e H4); 7,93-7,97 (m, 2H, H1 e H5); 8,04-8,07 (m, 2H, H2'); 8,28-8,31 (m, 2H, H3').

6.2.1.3- Procedimento para a obtenção do derivado monocarbonilado 11.

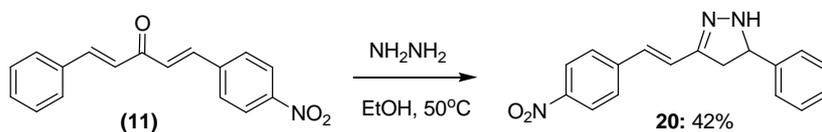
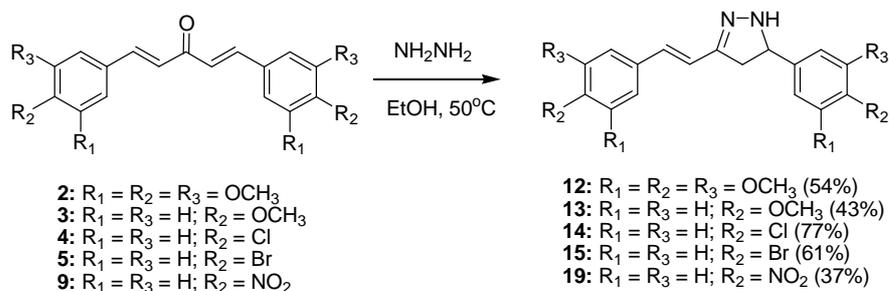


(E)-4-fenilbut-3-en-2-ona (10): Em um balão de fundo redondo, contendo uma mistura de acetona/H₂O (14,9 mL / 37,5 mL) foram adicionados 74,0 mmol (7,54 mL) de benzaldeído e 37,1 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH, 1%). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (65 °C) por 2,5 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD e ao término da reação a mistura reacional foi neutralizada com uma solução de ácido clorídrico (4,0 mol/L; 0,2 mL). A fase orgânica foi extraída com diclorometano, secada com sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. A (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona desejada foi isolada na forma de um sólido amarelo (Faixa de fusão: 32 - 34 °C) em 47% de rendimento, após recristalização em uma mistura de hexano e acetato de etila. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,40 (s, 3H, CH₃); 6,74 (d, 1H, $J_{2,3} = 16,5$ Hz, H2); 7,40-7,56 (m, 7H, H3 e Ar).

(1E,4E)-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpenta-1,4-dien-3-ona (11): Em um balão de fundo redondo, contendo 75,0 mL de água, foram adicionados 4,88 mmol do 4-nitrobenzaldeído, 4,07 mmol da (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona e solução aquosa de carbonato de potássio (25,0 mL; 0,1057 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (100 °C) por 24 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: Hexano/AcOEt, 7:3 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação o sólido gerado foi filtrado à vácuo conduzindo ao composto de interesse na forma de um sólido amarelo (Faixa de fusão: 77 - 79 °C), após recristação em acetato de etila. RMN de ^1H (300

MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,32-7,58 (m, 4H, H1', H5', H6'), 7,81-8,32 (m, 9H, H2, H2', H3 e Ar).

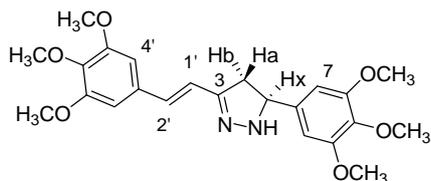
6.2.1.4- Procedimento geral para a obtenção das pirazolinas 12-15, 19 e 20.



Em um balão de fundo redondo contendo 1,15 mmol do derivado monocarbonilado da curcumina, solubilizada em 30,0 mL de etanol, foram adicionados, gota a gota, 4,12 mmol da hidrazina (NH₂NH_{2(aq)}, 64%). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (50 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂; reveladores: UV e vapores de iodo) e os produtos gerados foram purificados por recristalização em metanol/H₂O (**12**), metanol (**13**), etanol (**14**, **15**), ou metanol/CH₂Cl₂ (**19**, **20**).

Os dados físico-químicos e espectrométricos das pirazolinas **12-15**, **19** e **20** estão descritos a seguir.

3-(3,4,5-trimetoxiestiril)-4,5-diidro-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazol (12).



Rendimento: 37 %

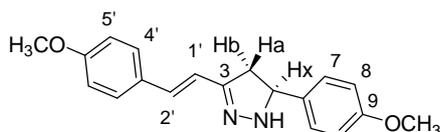
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 167 – 169 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,70 (dd, 1H, $J_{a,x}= 10,8$ Hz, $J_{a,b}= 15,9$ Hz, Ha); 3,25 (m, 1H, Hb); 3,63-3,79 (18H, CH_3); 4,74 (m, 1H, Hx); 6,59 (d, 1H, $J_{1',2'}= 16,2$ Hz, H1'); 6,61 (sl, 2H, Ar); 6,84 (sl, 2H, Ar); 7,10 (d, 1H, $J_{2',1'}= 16,2$ Hz, H2'); 7,61 (sl, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 40,4 (C4); 56,3 e 61,1 (CH_3); 64,7 (C5); 103,3-138,7 (C1', C2' e Ar); 153,6 e 153,7 (C=N e Ar).

3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (13).



Rendimento: 54 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

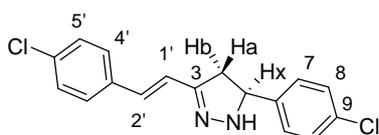
F.F.: 127 – 129 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,89 (dd, 1H, $J_{a,x}= 8,7$ Hz, $J_{a,b}= 16,2$ Hz, Ha); 3,30 (dd, 1H, $J_{b,x}= 10,8$ Hz, $J_{b,a}= 16,2$ Hz, Hb); 3,81-3,83 (m, 6H, CH_3); 4,83 (m, 1H, Hx); 6,59 (d, 1H, $J_{1',2'}= 16,2$ Hz, H1'); 6,88-7,03 (m, 6H, Ar, N-H); 6,99 (d, 1H, $J_{2',1'}= 16,2$ Hz, H2'); 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ar); 7,40 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 40,1 (C4); 55,4 (CH_3); 63,8 (C5); 114,1-134,9 (C1', C2' e Ar); 153,2 (C=N); 159,3 e 159,8 (Ar).

IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3306 (N-H); 1589 (C=N).

3-(4-cloroestiril)-4,5-diidro-5-(4-clorofenil)-1H-pirazol (14).



Rendimento: 60%

Aspecto Físico: sólido amarelo

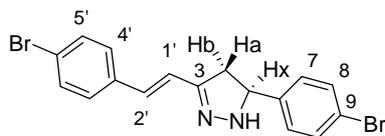
F.F.: 103 – 105 °C

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,66 (dd, 1H, $J_{a,x}= 10,0$ Hz, $J_{a,b}= 16,5$ Hz, Ha); 3,27-3,31 (m, 1H, Hb); 4,79-4,84 (m, 1H, Hx); 6,63 (d, 1H, $J_{1',2'}= 16,0$ Hz, H1'); 7,11 (d, 1H, $J_{2',1'}= 16,0$ Hz, H2'); 7,35-7,41 (m, 6H, Ar); 7,55 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ar), 7,75 (sl, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 62,7 (C5); 123,0-142,0 (C1', C2' e Ar); 149,6 (C=N).

IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3443 (N-H); 1586 (C=N).

3-(4-bromoestiril)-4,5-diidro-5-(4-bromofenil)-1H-pirazol (15).



Rendimento: 75%

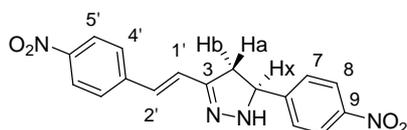
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 104 – 106 °C

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,66 (dd, 1H, $J_{a,x}$ = 10,0 Hz, $J_{a,b}$ = 16,0 Hz, Ha); 3,28-3,32 (m, 1H, Hb); 4,78-4,83 (m, 1H, Hx); 6,62 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 16,5 Hz, H1'); 7,12 (d, 1H, $J_{2',1'}$ = 16,5 Hz, H2'); 7,30 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Ar); 7,48-7,55 (m, 6H, Ar), 7,75 (sl, 1H, N-H).

IV (ATR) (ν , cm⁻¹): 3251 (N-H); 1584 (C=N).

3-(4-nitroestiril)-4,5-diidro-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol (19).



Rendimento: 43 %

Aspecto Físico: sólido alaranjado

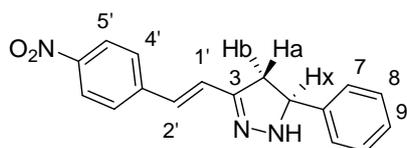
F.F.: 202 – 204 °C

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,73 (sl, 1H, Ha); 5,02 (sl, 1H, Hx); 6,72-6,76 (m, 1H, H1'); 7,31-7,36 (m, 1H, H2'); 7,61-7,76 (m, 4H, Ar); 8,16 (sl, 5H, Ar e N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 61,9 (C4); 63,9 (C5); 122,5-150,7 (C1', C2', Ar e C=N).

IV (ATR) (ν , cm⁻¹): 3362 (N-H); 1584 (C=N).

4,5-diidro-5-(4-nitrofenil)-3-estiril-1H-pirazol (20).



Rendimento: 42 %

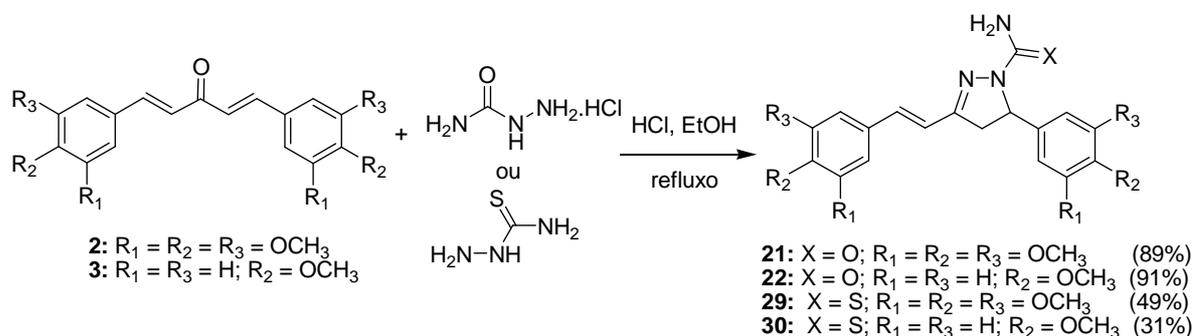
Aspecto Físico: sólido alaranjado

F.F.: 191 – 193 °C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,83-2,92 (m, 1H, Ha); 3,42-3,50 (m, 1H, Hb); 4,98-5,11 (m, 1H, Hx); 6,63 (d, 1H, $J_{1',2'}$ = 16,2 Hz, H1'); 7,11 (d, 1H, $J_{2',1'}$ = 16,2 Hz, H2'); 7,23-7,45 (m, 5H, Ar); 7,56 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H4'); 8,19-8,24 (m, 2H, H5').

IV (ATR) (ν , cm⁻¹): 3328 (N-H); 1589 (C=N).

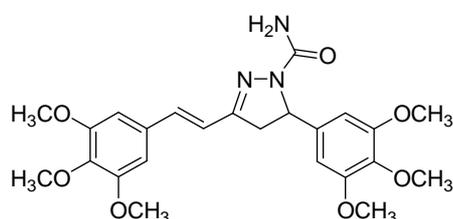
6.2.1.5- Procedimento geral para a obtenção dos derivados pirazolínicos 21,22,29 e 30.



Em um balão de fundo redondo, contendo 1,15 mmol do derivado monocarbonilado solubilizado em 20,0 mL de etanol, foram adicionados 1,15 mmol da hidrazina apropriada (cloridrato de semicarbazida ou tiossemicarbazida) e 0,1 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9,5:0,5 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação os produtos gerados foram purificados por recristalização em etanol, etanol/ H_2O ou etanol/ CH_2Cl_2 e obtidos na forma de sólidos amarelos, marrom ou alaranjados em rendimentos de 89, 91, 49 e 31 %, respectivamente (ver Esquema 48).

Os dados físico-químicos e espectrométricos das pirazolinas **21**, **22**, **29** e **30** estão descritos a seguir.

3-(3,4,5-trimetoxiestiril)-4,5-diidro-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pirazol-1-carboxamida (21).



Rendimento: 91 %

Aspecto Físico: sólido alaranjado

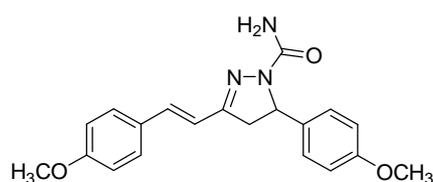
F.F.: 158 - 160 °C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,01 (dd, 1H, $J_{a,x} = 5,0$ Hz, $J_{a,b} = 17,5$ Hz, H_a); 3,61 (dd, 1H, $J_{b,x} = 12,0$ Hz, $J_{b,a} = 17,5$ Hz, H_b); 3,80; 3,84; 3,87; 3,88 (18H, CH_3); 5,41 (dd, 1H,

$J_{x,a} = 5,0$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,43 (s, 2H, Ar); 6,65 (d, 1H, $J_{1',2'} = 16,0$ Hz, H1'); 6,68 (s, 2H, Ar); 6,96 (d, 1H, $J_{2',1'} = 16,0$ Hz, H2').

IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3463 (N-H); 1666 (C=O); 1574 (C=N).

3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)pirazol-1-carboxamida (22).



Rendimento: 91 %

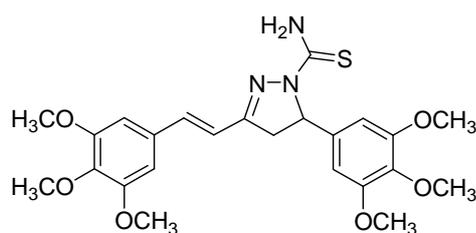
Aspecto Físico: sólido alaranjado

F.F.: 170 - 172 °C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,99 (dd, 1H, $J_{a,x} = 5,0$ Hz, $J_{a,b} = 17,0$ Hz, Ha); 3,58 (dd, 1H, $J_{b,x} = 11,5$ Hz, $J_{b,a} = 17,0$ Hz, Hb); 3,78 (s, 3H, CH_3); 3,83 (s, 3H, CH_3); 5,42 (dd, 1H, $J_{x,a} = 5,0$ Hz, $J_{x,b} = 11,5$ Hz, Hx); 6,67 (d, 1H, $J_{1',2'} = 16,5$ Hz, H1'); 6,85-6,95 (m, H2', Ar); 7,17 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ar), 7,40 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ar).

IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3452 (N-H); 1684 (C=O); 1569 (C=N).

3-(3,4,5-trimetoxiestiril)-4,5-diidro-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pirazol-1-carbotioamida (29).



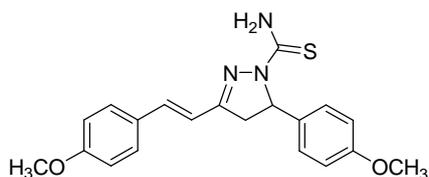
Rendimento: 49 %

Aspecto Físico: sólido marrom

F.F.: 109 - 111 °C

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,98-3,02 (m, 1H, Ha); 3,62-3,79 (18H, CH_3); 5,83-5,86 (m, 1H, Hx); 6,38 (s, 2H, Ar); 6,91 (s, 2H, Ar); 7,00 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, H1'); 7,12 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, H2'); 7,51 (sl, 1H, N-H); 8,03 (sl, 1H, N-H).

3-(4-metoxiestiril)-4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbotioamida (30).



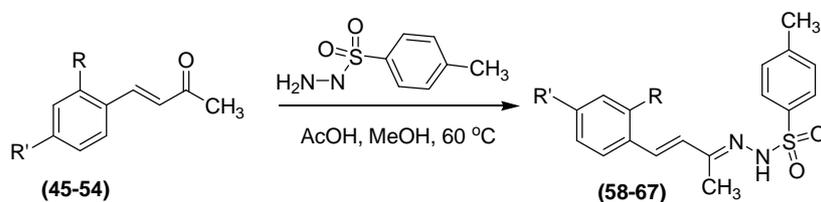
Rendimento: 31 %

Aspecto Físico: sólido amarelado

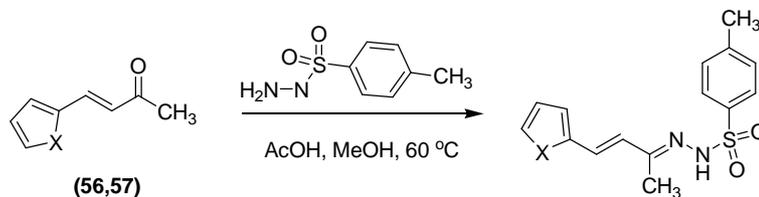
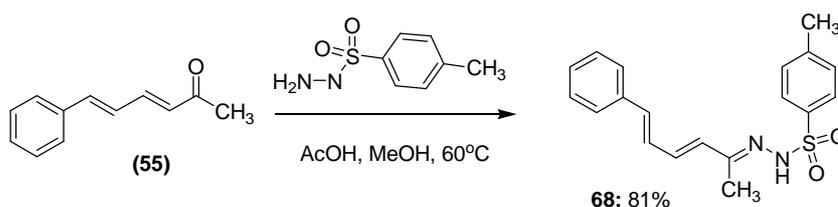
F.F.: 103 - 105 °C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,04-3,08 (m, 1H, Ha); 3,65 (dd, 1H, $J_{b,x}= 11,0$ Hz, $J_{a,b}= 17,0$ Hz, Hb); 3,78 e 3,84 (6H, 2 x CH_3); 5,93-5,95 (m, 1H, Hx); 6,77-6,93 (m, 8H, Ar, N-H, H1', H2'); 7,15 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H4'); 7,43 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ar).

6.2.1.6- Procedimento geral para a obtenção das sulfonil-hidrazonas 58-70.



- 58: R=R'=H (73%)
- 59: R=H; R'= CH_3 (76%)
- 60: R=H; R'= Cl (74%)
- 61: R=Cl; R'= H (69%)
- 62: R=H; R'= F (63%)
- 63: R=H; R'= $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (99%)
- 64: R=H; R'= OCH_3 (65%)
- 65: R=H; R'= $\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ (83%)
- 66: R=H; R'= $\text{O}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ (79%)
- 67: R=H; R'= $\text{O}(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ (85%)

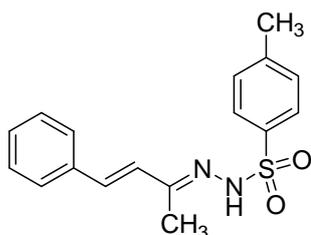


- 69: X=O (32%)
- 70: X=S (49%)

Em um balão de fundo redondo contendo a enona (1,0 equiv.) e a 4-toluenosulfonilidrazida (1,05 equiv.), em metanol (6,0 mL), foram adicionadas quantidades catalíticas de ácido acético glacial (LI *et al.*, 2013). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (60 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD e ao término da reação os sólidos gerados foram purificados por recristalização em uma mistura de metanol e acetato de etila, conduzindo às sulfonilidrazonas de interesse em rendimentos que variaram entre 32 e 99 %.

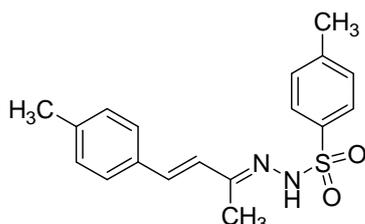
Os dados físico-químicos e espectrométricos das sulfonilidrazonas estão descritos a seguir.

(9E)-1-((E)-4-fenilbut-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (58).



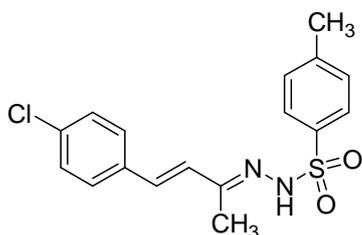
Rendimento: 73%. FF: 161-162 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (s, 3H, CH_3); 2,41 (s, 3H, CH_3); 6,83 (sl, 2H, H2 e H3); 7,25-7,34 (m, 5H, Ar); 7,42 (d, 2H, Ar); 7,88-7,90 (m, 3H, H2' e N-H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,5 e 21,8 (CH_3); 127,2-136,2 (Ar, C2, C3); 144,4 (C1'); 153,4 (C=N). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3236 (N-H); 1596 (C=C); 1331 e 1168 (SO_2).

(9E)-1-((E)-4-p-toluilbut-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (59).



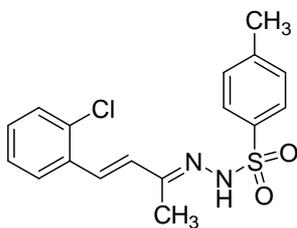
Rendimento: 76%. FF: 180-181 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (s, 3H, CH_3); 2,35 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 3H, CH_3); 6,80 (sl, 2H, H2 e H3); 7,15 (d, 2H, Ar); 7,32-7,34 (m, 4H, H3' e H5'); 7,89-7,91 (m, 3H, H2' e N-H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,5 (CH_3); 21,5 (CH_3); 21,8 (CH_3); 127,1-138,9 (Ar, C2, C3); 144,3 ($\text{C1}'$); 153,6 (C=N).

(9E)-1-((E)-4-(4-clorofenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (60).



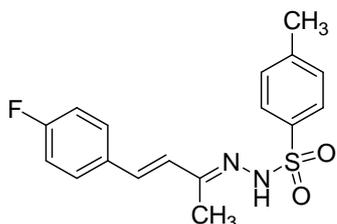
Rendimento: 73%. FF: 193-194 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,97 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 3H, CH_3); 6,77-6,78 (m, 2H, H2 e H3); 7,26-7,35 (m, 6H, Ar); 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, H2'); 7,96 (sl, 1H, N-H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,5 (CH_3); 21,8 (CH_3); 128,2-135,5 (Ar, C2, C3); 144,4 ($\text{C1}'$); 153,0 (C=N). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3222 (N-H); 1590 (C=C); 1336 e 1167 (SO_2).

(9E)-1-((E)-4-(2-clorofenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (61).



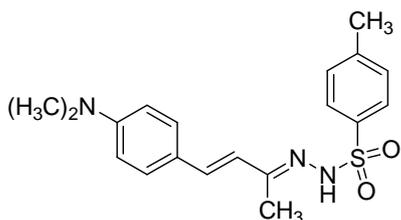
Rendimento: 69%. FF: 160 - 161 °C. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,03 (s, 3H, CH_3); 2,33 (s, 3H, CH_3); 6,75 (d, 1H, $J_{3,2} = 16,5$ Hz, H3); 7,19 (d, 1H, $J_{2,3} = 16,5$ Hz, H2); 7,30-7,45 (m, 5H, Ar); 7,77-7,78 (m, 3H, Ar); 10,6 (s, 1H, N-H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,4 (CH_3); 20,9 (CH_3); 127,2-136,2 (Ar, C2, C3); 143,3 ($\text{C1}'$); 153,4 (C=N). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3231 (N-H); 1591 (C=C); 1335 e 1168 (SO_2).

(9E)-1-((E)-4-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (62).



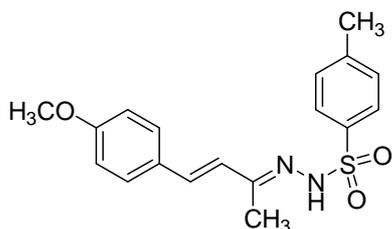
Rendimento: 73%. FF: 158-159 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,95 (s, 3H, CH_3); 2,39 (s, 3H, CH_3); 6,70-6,78 (m, 2H, H2 e H3); 7,00 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H, H6); 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H3'); 7,37 (dd, $J = 5,5$ e $J = 8,5$ Hz, 2H, H5); 7,78 (s, 1H, N-H); 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H2'). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,5 (CH_3); 21,8 (CH_3); 116,0 (d, $^2J = 21,6$ Hz, C6); 128,2-144,4 (Ar, C2, C3); 153,1 (C=N), 163,1 (d, $^1J = 247,3$ Hz, C7).

(9E)-1-((E)-4-(4-dimetilaminofenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (63).



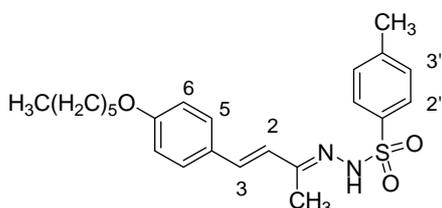
Rendimento: 99%. FF: 179 - 180 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,96 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 3H, CH_3); 2,99 (s, 6H, CH_3); 6,65-6,68 (m, 3H, H3 e H6); 6,77 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, H2); 7,31-7,34 (m, 4H, H5 e H3'); 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, H2'). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,4 (CH_3); 21,8 (CH_3); 21,8 (CH_3); 112,3 (C6); 123,9-135,8 (Ar, C2, C3); 144,2 (C1'); 150,9 (C7); 154,5 (C=N). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3246 (N-H); 1601 (C=C); 1325 e 1164 (SO_2).

(9E)-1-((E)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (64).



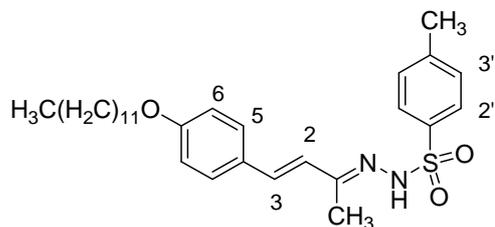
Rendimento: 65%. FF: 131 - 133 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,98 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 3H, CH_3); 3,82 (s, 3H, CH_3); 6,72 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H3); 6,79 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H2); 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H6); 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H5); 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H3'); 7,87-7,91 (3H, N-H e H2'). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,5 (CH_3); 21,8 (CH_3); 55,5 (CH_3); 114,4 (C6); 126,5-144,3 (Ar, C2, C3); 153,8 (C=N), 160,3 (C7). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3213 (N-H); 1596 (C=C).

(9E)-1-((E)-4-(4-(hexiloxi)fenil)but-3-en-2-ilideno)-2-toluenosulfonilidrazina (65).



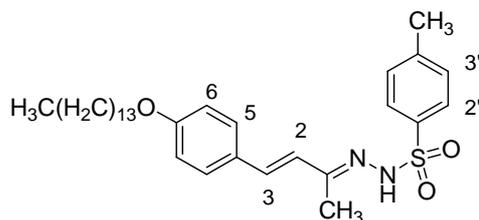
Rendimento: 83%. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,89-0,92 (m, 3H, CH_3); 1,31-1,34 (m, 4H, CH_2); 1,43-1,47 (m, 2H, CH_2); 1,74-1,80 (m, 2H, CH_2); 1,96 (s, 3H, CH_3); 2,41 (s, 3H, CH_3); 3,95 (t, $J=6,5$ Hz, 2H, CH_2); 6,70 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H3); 6,78 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H2); 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar); 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar); 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar); 7,67 (sl, 1H, N-H); 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3223 (N-H); 1601 (C=C).

(9E)-1-((E)-4-(4-(dodeciloxi)fenil)but-3-en-2-ilideno)-2- toluenosulfonilidrazina (66).



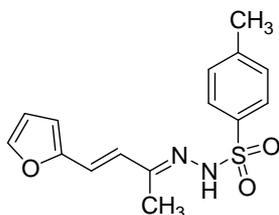
Rendimento: 79%. FF: 112 - 113 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3); 1,26-1,35 (m, 16H, CH_2); 1,44 (qui, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,77 (qui, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); 1,96 (s, 3H, CH_3); 2,41 (s, 3H, CH_3); 3,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); 6,70 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H3); 6,78 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H2); 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H6); 7,30-7,35 (m, 4H, Ar); 7,78 (sl, 1H, N-H); 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3222 (N-H); 1601 (C=C).

(9E)-1-((E)-4-(4-(tetradeciloxi)fenil)but-3-en-2-ilideno)-2- toluenosulfonilidrazina (67).



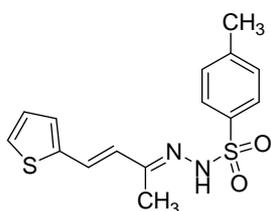
Rendimento: 85%. FF: 112 - 113 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3); 1,26-1,34 (m, 20H, CH_2); 1,44 (qui, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 1,74-1,79 (m, 2H, CH_2); 1,96 (sl, 3H, CH_3); 2,41 (sl, 3H, CH_3); 3,95 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 6,71 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H-3); 6,78 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H2); 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H6); 7,31-7,36 (m, 4H, Ar); 7,67 (sl, 1H, N-H); 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, Ar). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 2523 (N-H); 1605 (C=C).

(4E)-1-((E)-4-(furan-2-il)but-3-en-2-ilideno)-2- toluenosulfonilidrazina (69).



Rendimento: 32%. FF: 185 - 186 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,93 (s, 3H, CH_3); 2,43 (s, 3H, CH_3); 6,36-6,44 (m, 2H, H5 e H6); 6,63 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H3); 6,75 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz, H2); 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H3'); 7,39 (s, 1H, H7); 7,89 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H2'); 7,91 (sl, 1H, N-H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,4 (CH_3); 21,8 (CH_3); 110,7 (C-5); 112,0 (C6); 121,5 (C3); 126,8-135,6 (C-aromáticos, C2, C3); 143,4 (C7); 152,4 (C4); 153,0 (C=N). IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3236 (N-H); 1596 (C=C); 1331 e 1164 (SO_2).

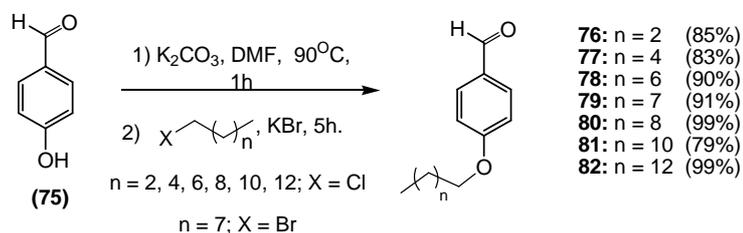
(4E)-1-((E)-4-(tiofen-2-il)but-3-en-2-ilideno)-2- toluenosulfonilidrazina (70).



Rendimento: 49%. FF: 205 - 206 °C. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,93 (s, 3H, CH_3); 2,42 (s, 3H, CH_3); 6,66 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz, H3); 6,94-6,99 (m, 2H, H2 e H5); 7,07 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H6); 7,24-7,26 (m, 2H, Ar e N-H); 7,33 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H3'); 7,88 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H2'). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,4 (CH_3); 21,8 (CH_3); 126,3-144,4 (C2, C3, C-aromáticos e C-heteroaromáticos); 152,7 (C=N).

6.2.2. Compostos da Série B.

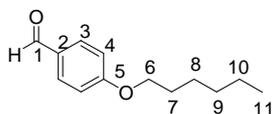
6.2.2.1- Procedimento geral para a obtenção dos aldeídos alquilados 76-82.



Em um balão de fundo redondo, uma mistura de 4-hidroxibenzaldeído **75** (20,0 mmol) e carbonato de potássio (40,0 mmol), em DMF (12,0 mL) foi mantida sob agitação magnética por 1 hora a 90°C . Em seguida foi adicionado o haleto de alquila desejado (30,0 mmol) e brometo de potássio (KBr, 10,0 mmol) à temperatura ambiente, e a mistura reacional ficou sob agitação magnética por 3 horas. Por meio de CCD (eluente: hexano/AcOEt, 8:2 v/v; reveladores: UV e solução etanólica de ácido sulfúrico, 20% v/v) verificou-se que o aldeído de partida não havia sido totalmente consumido, então, a reação foi mantida sob agitação e aquecimento (90°C) por mais 2 horas. Após o término da reação, a fase orgânica foi extraída com éter dietílico, secada com sulfato de sódio anidro, e o solvente removido por evaporação. Após purificação por coluna cromatográfica, os aldeídos alquilados almeçados foram isolados na forma de sólidos brancos (**82**) ou líquidos incolores (**76-81**) em rendimentos que variaram entre 79 e 99%.

Os dados físico-químicos e espectrométricos dos aldeídos alquilados **76-81** estão descritos a seguir.

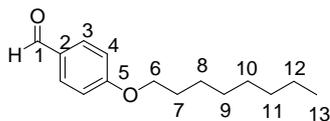
4-(hexiloxi)-benzaldeído (**77**).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, $J = 6,0$ Hz, CH_3); 1,29-1,45 (m, 6H, CH_2); 1,71-1,81 (m, 2H, OCH_2CH_2); 3,98 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz, OCH_2); 6,94 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H4); 7,77 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H3); 9,82 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3 (CH_3); 22,6-31,6 (CH_2 alifáticos); 68,5 (OCH_2); 114,8 (C4); 132,0 (C3); 164,3 (C5); 190,8 (C=O).

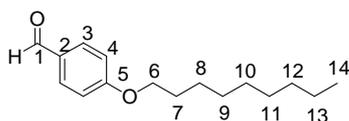
4-(octiloxi)-benzaldeído (78).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,25-1,48 (m, 10H, CH_2); 1,79-1,84 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,04 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,99 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H4); 7,82 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H3); 9,87 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3 (CH_3); 22,8-32,0 (CH_2 alifáticos); 68,6 (OCH_2 -); 114,9 (C4); 129,9 (C2); 132,1 (C3); 164,4 (C5); 191,0 ($\text{C}=\text{O}$).

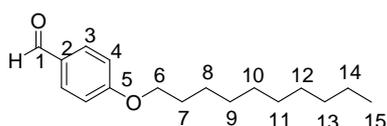
4-(noniloxi)-benzaldeído (79)



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,26-1,47 (m, 12H, CH_2); 1,74-1,81 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,01 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,96 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H4); 7,81 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H3); 9,85 (s, 1H, CHO).

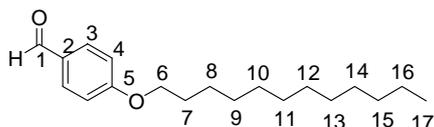
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3 (CH_3); 22,8-32,0 (CH_2 alifáticos); 68,6 (OCH_2 -); 114,9 (C4); 129,9 (C2); 132,1 (C3); 164,4 (C5); 190,9 ($\text{C}=\text{O}$).

4-(deciloxi)-benzaldeído (80).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,27-1,49 (m, 14H, CH_2); 1,76-1,83 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,03 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,98 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H4); 7,82 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H3); 9,87 (s, 1H, CHO).

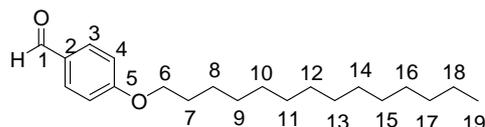
4-(dodeciloxi)-benzaldeído (81).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,85 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,23-1,45 (m, 18H, CH_2); 1,73-1,80 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 3,99 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,94 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H4); 7,78 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H3); 9,84 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3 (CH_3); 22,8-32,1 (CH_2 alifáticos); 68,5 (OCH_2 -); 114,9 (C_4); 128,9 (C_2); 132,1 (C_3); 164,5 (C_5); 190,9 ($\text{C}=\text{O}$).

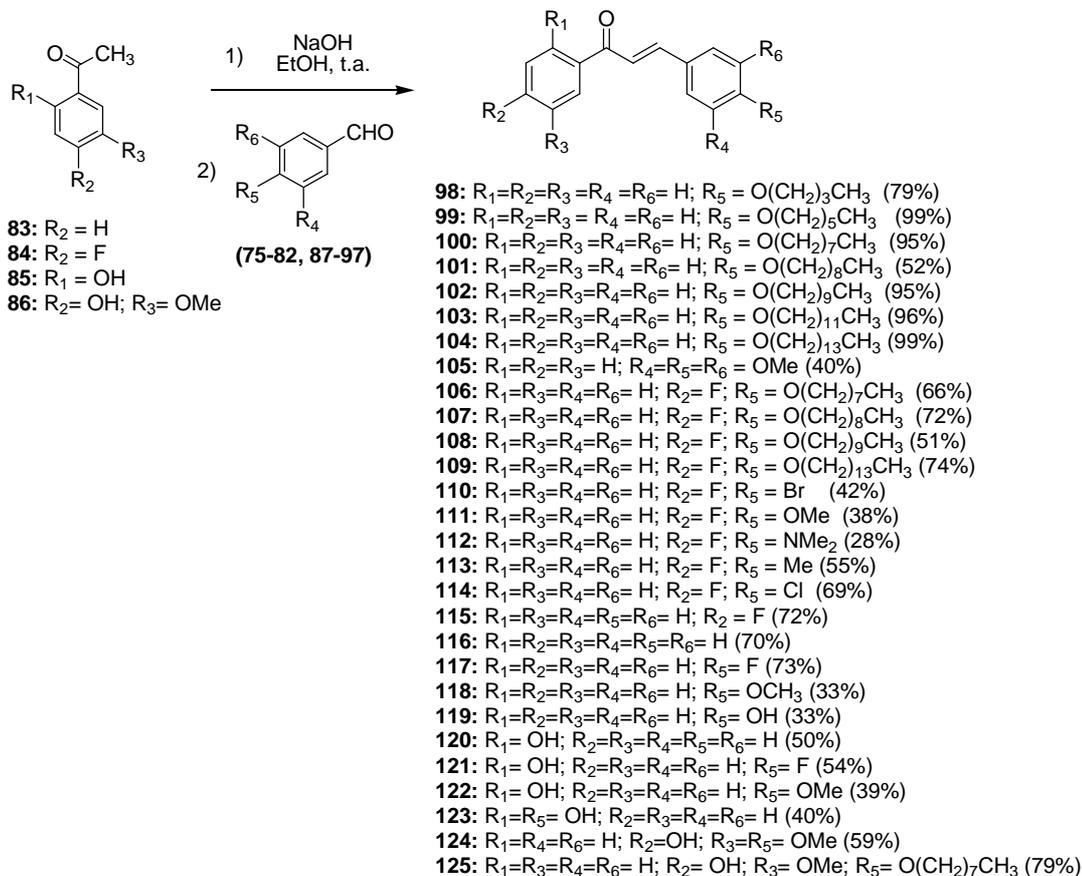
4-(tetradeciloxi)-benzaldeído (82).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,85 (sl, 3H, CH_3); 1,22-1,46 (m, 22H, CH_2); 1,75-1,82 (m, 2H, OCH_2CH_2 -); 4,00 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, OCH_2 -); 6,95 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H4); 7,78 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H3); 9,84 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2 (CH_3); 22,8-32,0 (CH_2 alifáticos); 68,5 (OCH_2 -); 114,9 (C_4); 129,9 (C_2); 132,1 (C_3); 164,4 (C_5); 191,9 ($\text{C}=\text{O}$).

6.2.2.2- Procedimento geral para a obtenção das chalconas 98-125.



Método 1: Em um balão de fundo redondo foram dissolvidos 6,22 mmol de hidróxido de sódio em 10,0 mL de etanol absoluto. Acrescentou-se 4,15 mmol da acetofenona ou 4'-fluoroacetofenona, e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, foram adicionados 4,15 mmol do aldeído, sintéticos ou comerciais, em etanol absoluto, e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 7:3 v/v; reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico (20% v/v), vapores de iodo, e UV) e ao término da reação a mistura reacional foi deixada em banho de gelo. O sólido gerado foi filtrado e lavado com água e purificado por recristalização ou cromatografia em coluna de sílica.

Método 2: Em um balão de fundo redondo contendo a acetofenona ou a 4'-fluoroacetofenona (6,28 mmol), etanol absoluto (20,0 mL) e, solução aquosa de hidróxido de sódio (0,96 g; 6,0 mol/L) foram adicionados 6,28 mmol do aldeído, sintéticos ou comerciais,

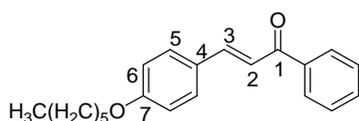
em etanol absoluto (10,0 mL). Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 8:2 v/v; reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico (20% v/v), vapores de iodo, UV) e, ao término, a mistura reacional foi deixada em banho de gelo. O sólido foi filtrado e lavado com água e purificado por recristalização em solvente apropriado, ou purificados por cromatografia em coluna de sílica.

Assim, as chalconas foram obtidas em rendimentos que variaram entre 28 e 99% após purificação por recristalização em metanol (**98-104,106-108,124 e 125**), etanol/H₂O (**109**), etanol (**111,114-116,105 e 119**), hexano/etanol (**112**), ou hexano/ACOEt (**118**), ou purificação por cromatografia em coluna de sílica (**110 e 113**).

As 2-hidroxi-chalconas **120-123** foram obtidas via procedimento similar ao método 2 utilizando solução aquosa de NaOH (27 mL; 4,0 mol/L) e etanol (25,0 mL) como solvente. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD. Ao término, a mistura reacional foi neutralizada, o sólido gerado foi filtrado e lavado com água. Essas chalconas foram obtidas em rendimentos que variaram entre 39 e 54% após purificação por recristalização em etanol.

Os dados físico-químicos e espectrométricos para algumas das chalconas sintetizadas estão descritos a seguir.

(2E)-3-(7-hexiloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (99).



Tempo de reação: 1 hora

Rendimento: 99 %

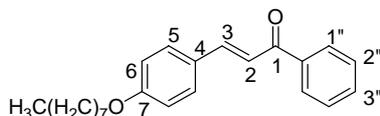
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 68 - 70 °C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,90 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, CH₃); 1,33-1,48 (m, 6H, CH₂); 1,79 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, OCH₂CH₂-); 3,98 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, OCH₂-); 6,91 (d, 2H, $J= 8,6$ Hz, H₆); 7,40 (d, 1H, $J_{2,3}= 15,6$ Hz, H₂); 7,46-7,60 (m, 5H, Ar); 7,78 (d, 1H, $J_{3,2}= 15,6$ Hz, H₃); 7,99-8,02 (d, 2H, $J= 8,6$ Hz, Ar).

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2952, 2942, 2919, 2871 e 2854 (C-H alifáticos); 1649 (C=O); 1589 e 1565 (C=C); 1251 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

(2E)-3-(7-octiloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (100).



Tempo de reação: 30 minutos

Rendimento: 95 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

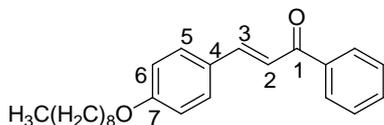
F.F.: 73 - 74 °C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,87 (sl, 3H, CH₃); 1,23-1,46 (m, 10H, CH₂); 1,78 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, OCH₂CH₂-); 3,99 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, OCH₂-); 6,90 (d, 2H, $J= 8,1$ Hz, H₆); 7,40 (d, 1H, $J_{2,3}= 15,6$ Hz, H₂); 7,47-7,60 (m, 5H, Ar); 7,78 (d, 1H, $J_{3,2}= 15,6$ Hz, H₃); 8,01 (d, 2H, $J= 8,1$ Hz, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,3-32,0 (Califáticos); 68,4 (OCH₂-); 115,1-145,1 (Caromáticos, C₂, C₃); 161,6 (C-7); 190,8 (C=O).

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 2944, 2924 e 2853 (C-H alifáticos); 1654 (C=O); 1588, 1563 (C=C); 1249 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

(2E)-3-(7-noniloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (101).



Tempo de reação: 30 minutos

Rendimento: 52 %

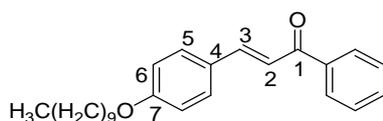
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 84 - 85 °C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, $J= 6,7$ Hz, CH₃); 1,28-1,83 (14H, CH₂); 3,98 (t, 2H, $J= 6,7$ Hz, OCH₂); 6,91 (d, 2H, $J= 8,5$ Hz, Ar); 7,41 (d, 1H, $J_{2,3}= 15,6$ Hz, H₂); 7,46-7,60 (m, 6H, Ar); 7,78 (d, 1H, $J_{3,2}= 15,6$ Hz, H₃); 7,98-8,01 (m, 2H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,2-32,0 (Califáticos); 68,4 (OCH₂-); 115,1-144,9 (Caromáticos, C₂, C₃); 161,5 (C₇); 190,7 (C=O).

(2E)-3-(7-deciloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (102).



Tempo de reação: 30 minutos

Rendimento: 95 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

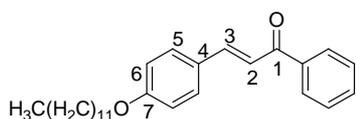
F.F.: 69 - 70 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, CH_3); 1,27-1,48 (m, 14H, CH_2 -); 1,79 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 3,99 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,92 (d, 2H, $J= 8,6$ Hz, H6); 7,40 (d, 1H, $J_{2,3}= 15,6$ Hz, H2); 7,46-7,60 (m, 9H, Ar); 7,77 (d, 1H, $J_{3,2}= 15,6$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,0 (Califáticos); 68,4 (OCH_2-); 115,1-145,0 (Caromáticos, C2, C3); 161,5 (C7); 190,8 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2935, 2918 e 2850 (C-H alifáticos); 1660 ($\text{C}=\text{O}$); 1594, 1569 e 1511 ($\text{C}=\text{C}$); 1258 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$).

(2E)-3-(7-dodeciloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (103).



Tempo de reação: 30 minutos

Rendimento: 96 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

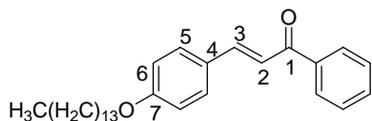
F.F.: 73 - 74 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz, CH_3); 1,26-1,48 (m, 18H, CH_2); 1,79 (qui, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); 3,99 (t, 2H, $J= 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,92 (d, 2H, $J= 8,6$ Hz, H6); 7,40 (d, 1H, $J_{2,3}= 15,8$ Hz, H2); 7,47-7,60 (m, 5H, Ar); 7,78 (d, 1H, $J_{3,2}= 15,8$ Hz, H3); 7,99-8,02 (m, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,1 (Califáticos); 68,4 (OCH_2-); 115,1-145,0 (Caromáticos, C2, C3); 161,6 (C7); 190,8 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2942, 2919 e 2854 (C-H alifáticos); 1649 ($\text{C}=\text{O}$); 1589 e 1563 ($\text{C}=\text{C}$); 1255 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$).

(2E)-3-(7-tetradeciloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (104).



Tempo de reação: 15 minutos

Rendimento: 99 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 70 - 73 °C

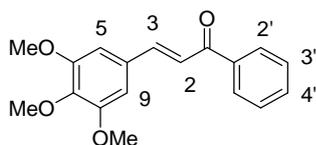
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,86 (t, 3H, $J= 6,8$ Hz, CH_3); 1,26-1,46 (m, 22H, CH_2); 1,79 (qui, 2H, $J= 6,8$ Hz, OCH_2CH_2-); 3,99 (t, 2H, $J= 6,8$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 6,91 (d, 2H,

$J = 8,2$ Hz, Ar); 7,40 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,6$ Hz, H2); 7,46-7,59 (m, 5H, Ar); 7,78 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,6$ Hz, H3); 8,00 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,3-32,1 (Alifáticos); 68,4 (O- CH_2 -); 115,1-145,0 (Aromáticos, C2, C3); 161,5 (C7); 190,8 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2922 e 2854 (C-H alifáticos); 1654 (C=O); 1590 e 1561 (C=C); 1253 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

(2E)-3-(6,7,8-trimetoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (105).



Tempo de reação: 24 horas

Rendimento: 40 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 136 - 137 °C

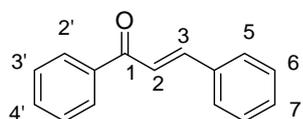
F.F.(lit): 139,0 – 140,5 °C (Kubota *et al.*, 2006)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,92 (s, 9 H, CH_3); 6,86 (s, 2H, H-2'); 7,41 (d, 1H, $J_{2,3} = 15,8$ Hz, H2); 7,49-7,61 (m, 3H, Ar); 7,73 (d, 1H, $J_{3,2} = 15,8$ Hz, H3); 8,02 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 56,4 (2x OCH_3); 61,2 (OCH_3); 105,8-153,5 (C2, C3 e Ar); 190,6 (C=O).

IV (KBr) (ν , cm^{-1}): 3000 e 2939 (C-H alifáticos); 1659 (C=O); 1598, 1573 e 1507 (C=C); 1127 (ν_{as} C_{Ar}-O-C).

(2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (116).



Tempo de reação: 8 horas

Rendimento: 70%

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 40 - 42 °C

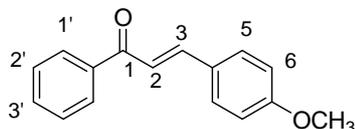
F.F. (lit): 55 - 56 °C (dos Santos, 2008)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,42-7,67 (m, 9H, H2 e Ar); 7,83 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz, H3); 8,04 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 122,3-145,0 (C2, C3 e Ar); 190,7 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3061 e 3026 (C-H aromáticos); 1665 (C=O); 1604, 1573 e 1447 (C=C).

(2E)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (118)



Tempo de reação: 15 horas

Rendimento: 43%

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 118 - 119 °C

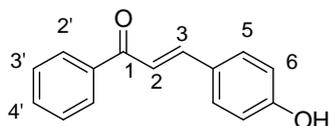
F.F. (lit): 116 - 118 °C (dos Santos, 2008)

RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm): 3,86 (s, 3H, OCH_3); 7,01 (m, 2H, H6); 7,54-7,63 (m, 3H, H2, Ar); 7,75-7,81 (m, 4H, H3 e Ar); 8,12 (m, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm): 55,6 (CH_3); 115,0-144,6 (C2, C3 e Ar); 162,5 (C7); 189,7 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3055 e 3015 (C-H aromáticos); 2950 (C-H alifáticos); 1658 (C=O), 1598, 1573 e 1512 (C=C); 1250 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$).

(2E)-3-(4-hidroxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (119).



Tempo de reação: 20 horas

Rendimento: 33%

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 180 - 181 °C

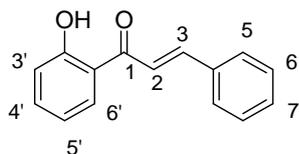
F.F. (lit): 174 - 175 °C (Karki *et al.*, 2010)

RMN de ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm): 6,93 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ar); 7,51-7,79 (m, 7H, H2, H3 e Ar); 8,10-8,13 (m, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm): 116,8-145,3 (C2, C3 e Ar); 160,9 (C7); 190,0 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3172 e 1219 (O-H), 3021 (C-H aromáticos), 1654 (C=O), 1599, 1581, 1558 e 1510 (C=C) 1220 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$).

(2E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-3-one (120)



Tempo de reação: 7 horas

Rendimento: 30%

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 81 - 83 °C

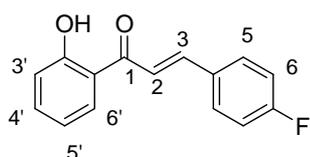
F.F. (lit): 81 - 83 °C (BARROS *et al.*, 2004)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,96 (t, 1H, *J*= 7,7 Hz, H5'); 7,05 (d, 1H, *J*= 7,7 Hz, H3'); 7,44-7,54 (m, 4H, H6, H7 e H4'); 7,65-7,70 (m, 3H, H2 e H5); 7,91-7,96 (m, 2H, H3 e H-6'); 8,81 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 118,9-145,7 (C2, C3 e Ar); 163,8 (C2'); 193,9 (C=O).

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3435 (OH); 1643 (C=O); 1571 e 1484 (C=C).

(2E)- 3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-3-one (121)



Tempo de reação: 48 horas

Rendimento: 54%

Aspecto Físico: sólido amarelo

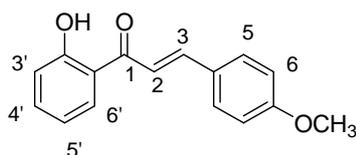
F.F.: 108 - 109 °C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,94 (t, 1H, *J*= 7,8 Hz, H-5'); 7,03 (d, 1H, *J*=7,8 Hz, H-3'); 7,12 (t, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-3/H-5); 7,47-7,66 (m, 4H, H-2/H-6, H-4' e H- α); 7,84-7,91 (m, 2H, H- β e H-6'); 12,84 (s, 1H, OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 116,4 (C6); 118,8-144,2 (C2, C3 e Ar); 130,8 (d, ³*J*= 8,7 Hz, C5); 163,8 (C2'); 164,4 (C7); 193,7 (C=O).

IV (KBr) ν (cm⁻¹): 3421 (OH); 1642 (C=O); 1581 e 1505 (C=C); 1204 (C-F).

(2E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-3-one (122)



Tempo de reação: 5 horas

Rendimento: 39%

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 86 - 87 °C

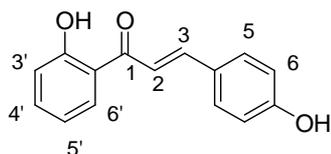
F.F. (lit): 84-86 °C (DETSI *et al.*, 2009)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,84 (s, 3H, OCH_3); 6,89-6,94 (m, 3H, $\text{H5}'$ e H6); 7,00 (d, 1H, $J= 8,3$ Hz, $\text{H3}'$); 7,44-7,50 (m, 1H, $\text{H4}'$); 7,51 (d, 1H, $J= 15,4$ Hz, H2); 7,60 (d, 2H, $J= 8,5$ Hz, H5); 7,85-7,91 (m, 2H, $\text{H6}'$ e H3); 11,69 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,6 (CH_3); 114,7-145,5 (C2 , C3 e Ar); 162,2 (C7); 163,8 ($\text{C2}'$); 193,9 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3435 (OH); 1643 (C=O); 1561 e 1512 (C=C); 1262 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$).

(2E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-en-3-one (123)



Tempo de reação: 8 horas

Rendimento: 40%

Aspecto Físico: sólido amarelo

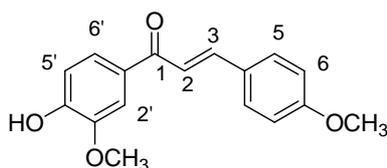
F.F.: 167 - 168 °C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,65 (d, 2H, H6); 6,69 (d, 1H, $J= 8,5$ Hz, $\text{H3}'$); 7,47-7,59 (m, 3H, $\text{H5}'$, $\text{H4}'$ e H2); 8,07,8,11 (m, 2H, H3 e $\text{H6}'$); 11,07 (s, 2H, OH).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 118,5-146,9 (C2 , C3 e Ar); 163,6 ($\text{C2}'$); 192,8 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3440 (OH); 1645 (C=O); 1575 e 1487 (C=C).

(2E)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-3-one (124)



Tempo de reação: 24 horas

Rendimento: 50%

Aspecto Físico: sólido amarelo

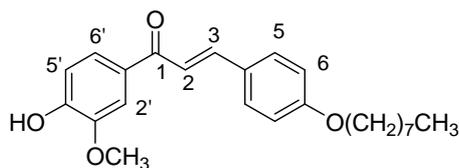
F.F.: 123 - 125 °C

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3,81 (sl, 1H, OCH_3); 3,87 (s, 1H, OCH_3); 6,91 (d, 1H, $J= 9,0$ Hz, $\text{H5}'$); 7,00 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H6); 7,61 (d, 1H, $J= 2,0$ Hz, $\text{H2}'$); 7,66 (d, 1H, $J= 15,5$ Hz, H2); 7,76-7,80 (m, 2H, $\text{H5}'/\text{H6}'$); 7,83 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, H5), 10,0 (sl, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,3 (CH_3); 55,7 (CH_3); 111,6-151,7 (C2 , C3 e Ar); 161,1 (C7); 187,0 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 3433 (OH); 1650 (C=O); 1570 e 1485 (C=C); 1245 (C-O).

(2E)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(4-octiloxifenil)prop-2-en-3-one (125)



Tempo de reação: 45 minutos

Rendimento: 79%

Aspecto Físico: sólido amarelo

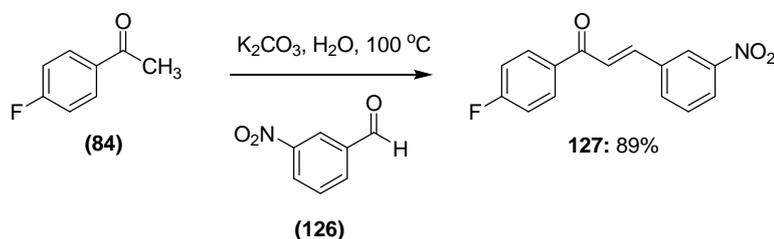
F.F.: 94 - 95 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,89 (t, 3H, $J= 6,9$ Hz, CH_3); 1,29-1,48 (m, 10H, CH_2); 1,80 (q, 2H, $J= 6,9$ Hz, OCH_2CH_2 -); 3,97-4,04 (m, 5H, OCH_3 e OCH_2); 6,92 (sl, 1H, OH); 6,92 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, H6); 6,99 (d, 1H, $J= 8,7$ Hz, H5'); 7,44 (d, 1H, $J= 15,6$ Hz, H2); 7,63 (sl, 1H, H2'); 7,59 (d, 2H, H5); 7,66-7,67 (m, 1H, H6'); 7,79 (d, 1H, $J= 15,6$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,27 (CH_3); 22,8-32,0 (C alifáticos); 56,3 (OCH_3); 68,4 (OCH_2 -); 110,7-161,3 (C2, C3 e Ar); 188,8 (C=O).

IV (KBr) ν (cm^{-1}): 2944, 2924 e 2853 (C-H alifáticos); 1654 (C=O); 1588, 1563 (C=C); 1251 ($\nu_{\text{as}} \text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}$); 3400 (O-H)

6.2.2.3- Procedimento para a obtenção da chalcona 127.



Em um balão de fundo redondo, contendo 37,5 mL de água destilada, foram adicionados 5,0 mmol do 3-nitrobenzaldeído, 6,0 mmol da 4-fluoroacetofenona e solução aquosa de carbonato de potássio (0,650 g; 12,5 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (100 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: Hexano/AcOEt, 7:3 v/v; reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico (20% v/v), vapores de iodo, e UV) e ao término da reação a mistura reacional foi deixada em banho de gelo e o sólido gerado foi filtrado e recristalizado em etanol absoluto, conduzindo ao composto de interesse em 89 % de rendimento.

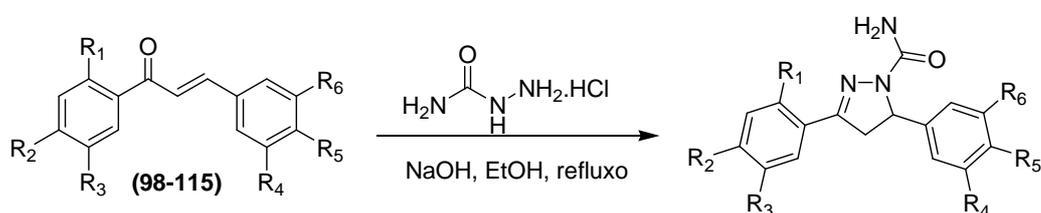
Aspecto físico: sólido branco.

Faixa de fusão: 132 - 134 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,21 (t, 2H, $J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 8,1$ Hz, H3'); 7,61-8,28 (m, 7H, H2, H3 e Ar); 8,52 (sl, 1H, H5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 116,1 (d, $^2J= 21,8$ Hz, C3'); 122,4-148,8 (Ar, C2, C3), 166,0 (d, $^1J= 253,8$ Hz, C4'); 188,1 (C=O).

6.2.2.4- Procedimento geral para a obtenção das pirazolinas 128-145.



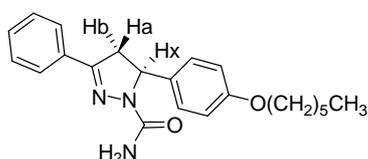
- 128:** R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₃CH₃ (30%)
129: R₁=R₂=R₃= R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₅CH₃ (11%)
130: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₇CH₃ (34%)
131: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₉CH₃ (25%)
132: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₉CH₃ (16%)
133: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₁CH₃ (22%)
134: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₃CH₃ (15%)
135: R₁=R₂=R₃= H; R₄=R₅=R₆ = OMe (67%)
136: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₇CH₃ (23%)
137: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₈CH₃ (24%)
138: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₉CH₃ (22%)
139: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₁₃CH₃ (25%)
140: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = Br (9%)
141: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = OMe (15%)
142: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = NMe₂ (17%)
143: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = Me (13%)
144: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = Cl (15%)
145: R₁=R₃=R₄=R₅=R₆= H; R₂ = F (10%)
146: R₁=R₂=R₃=R₄=R₅= H; R₆ = NO₂

Em um balão de fundo redondo contendo a chalcona (1,0 equiv.) solubilizada em etanol absoluto foram adicionados o cloridrato de semicarbazida (2,0 equiv.) e o hidróxido de sódio (2,5 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (75 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂; reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação a fase orgânica foi extraída com diclorometano, ou com acetato de etila, e o solvente removido por evaporação sob pressão reduzida. O sólido gerado foi purificado por recristalização com solvente apropriado conduzindo ao composto de interesse em rendimentos que variaram entre 9 e 34 %.

Assim os sólidos foram purificados por recristalização em etanol (**128-133**), metanol (**134**), éter dietílico/H₂O (**139**), etanol/H₂O (**141**), hexano/AcOEt (**145**). Para a purificação do composto **144**, foram necessárias sucessivas recristalizações em uma mistura de acetona/H₂O, seguida de recristalizações em diclorometano.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das pirazolinas sintetizadas estão descritos a seguir.

5-(4-(hexiloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida (**129**).



Rendimento: 11 %

Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 101,0 - 103,0 °C

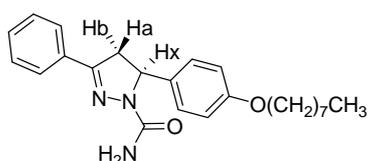
EM (ESI, m/z): 366,2169 [M+H]⁺. Calcd para C₂₂H₂₇N₃O₂: 365,2123.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,86 (t, 3H, J= 6,3 Hz, CH₃); 1,27-1,40 (m, 6 H, -CH₂-); 1,62-1,71 (m, 2 H, -CH₂-); 3,03 (dd, 1H, J_{a,x}= 4,8 Hz, J_{a,b}= 17,7 Hz, Ha); 3,76 (m, 3H, J_{b,x}= 11,7 Hz, J_{b,a}= 17,7 Hz, Hb); 3,89 (t, 2H, J= 6,3 Hz, -OCH₂-); 5,36 (dd, 1H, J_{x,a}= 4,8 Hz, J_{x,b}= 11,7 Hz, Hx); 6,49 (sl, 2H, N-H); 6,85 (d, 2H, J= 8,7 Hz, Ar); 7,08 (d, 2H, J= 8,7 Hz, Ar); 7,40-7,43 (m, 3H, Ar); 7,76-7,79 (d, 2H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,8-30,9 (Califáticos); 42,2 (C₄); 59,2 (C₅); 67,4 (OCH₂-); 114,3-135,4 (Ar); 150,4 (C=N); 154,8 (C=O); 157,6 (C₉).

IV (KBr) (ν, cm⁻¹): 3465 (N-H); 1674 (C=O); 1589, 1510 (C=N, C=C).

5-(4-(octiloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida (**130**).



Rendimento: 34 %

Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 116,8 - 118,0 °C

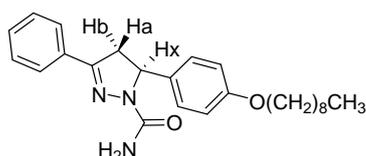
EM (ESI, m/z): 394,2483 [M+H]⁺. Calcd para C₂₄H₃₁N₃O₂: 393,2416.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,84 (sl, 3H, CH_3); 1,25-1,39 (m, 8 H, $-\text{CH}_2-$); 1,62-1,71 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$); 3,03 (dd, 1H, $J_{a,x} = 5,1$ Hz, $J_{a,b} = 17,7$ Hz, Ha); 3,76 (dd, 1H, $J_{b,x} = 12,0$ Hz, $J_{b,a} = 17,7$ Hz, Hb); 3,90 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 5,36 (dd, 1H, $J_{x,a} = 5,1$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,48 (sl, 2H, N-H); 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,08 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,41-7,43 (m, 3H, Ar); 7,76-7,79 (d, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 14,4-31,1 (Califáticos); 42,1 (C_4); 59,1 (C_5); 67,3 (OCH_2-); 114,3-135,4 (Ar); 150,4 ($\text{C}=\text{N}$); 154,8 ($\text{C}=\text{O}$); 157,6 (C_9).

IV (KBr) (ν , cm^{-1}): 3487 (N-H); 1678 ($\text{C}=\text{O}$); 1573, 1510 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$).

5-(4-(noniloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida (131).



Rendimento: 25 %

Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 91,8 - 94,2 °C

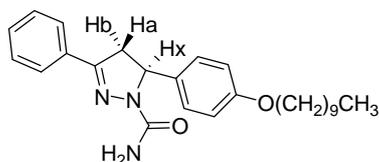
EM (ESI, m/z): 408,2639 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$: 407,2573.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,86 (sl, 3H, CH_3); 1,25-1,77 (14 H, $-\text{CH}_2-$); 3,14 (dd, 1H, $J_{a,x} = 4,8$ Hz, $J_{a,b} = 17,7$ Hz, Ha); 3,73 (dd, 1H, $J_{b,x} = 12,0$ Hz, $J_{b,a} = 17,7$ Hz, Hb); 3,88 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 5,46 (dd, 1H, $J_{x,a} = 4,8$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,82 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,36-7,39 (m, 3H, Ar); 7,64-7,69 (d, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2-32,0 (Califáticos); 43,1 (C_4); 59,8 (C_5); 68,2 (OCH_2-); 115,0-134,6 (Ar); 152,1 ($\text{C}=\text{N}$); 155,4 ($\text{C}=\text{O}$); 158,8 (C_9).

IV (KBr) (ν , cm^{-1}): 3487 (N-H); 1677 ($\text{C}=\text{O}$); 1583, 1510 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$).

5-(4-(deciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida (132).



Rendimento: 16 %

Aspecto Físico: sólido branco

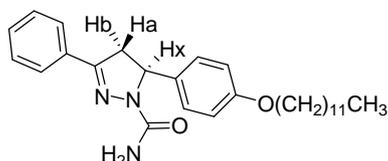
F.F.: 119,5 - 121,4 °C

EM (ESI, m/z): 422,2789 [M+H]⁺. Calcd para C₂₆H₃₅N₃O₂: 421,2729.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,83 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, CH₃); 1,22-1,68 (16 H, -CH₂-); 3,02 (dd, 1H, *J*_{a,x}= 5,1 Hz, *J*_{a,b}= 17,4 Hz, Ha); 3,76 (dd, 1H, *J*_{b,x}= 12,0 Hz, *J*_{b,a}= 17,4 Hz, Hb); 3,89 (t, 2H, *J*= 6,3 Hz, -OCH₂-); 5,35 (dd, 1H, *J*_{x,a}= 5,1 Hz, *J*_{x,b}= 12,0 Hz, Hx); 6,48 (sl, 2H, N-H); 6,83 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, Ar); 7,08 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, Ar); 7,41-7,42 (m, 3H, Ar); 7,76-7,79 (d, 2H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,8-31,2 (Califáticos); 42,2 (C₄); 59,1 (C₅); 67,3 (OCH₂-); 114,3-135,4 (Ar); 150,4 (C=N); 154,8 (C=O); 157,6 (C₉).

5-(4-(dodeciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida (133).



Rendimento: 22 %

Aspecto Físico: sólido branco

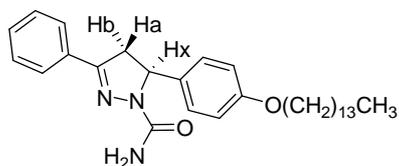
F.F.: 94,8 - 97,9 °C

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,84 (t, 3H, *J*= 6,6 Hz, CH₃); 1,22-1,70 (20 H, -CH₂-); 3,02 (dd, 1H, *J*_{a,x}= 5,1 Hz, *J*_{a,b}= 18,0 Hz, Ha); 3,76 (dd, 1H, *J*_{b,x}= 12,0 Hz, *J*_{b,a}= 18,0 Hz, Hb); 3,89 (t, 2H, *J*= 6,6 Hz, -OCH₂-); 5,35 (dd, 1H, *J*_{x,a}= 5,1 Hz, *J*_{x,b}= 12,0 Hz, Hx); 6,47 (sl, 2H, N-H); 6,84 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, Ar); 7,07 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz, Ar); 7,40-7,42 (m, 3H, Ar); 7,77-7,79 (d, 2H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 14,3-31,7 (Califáticos); 42,7 (C₄); 59,6 (C₅); 67,8 (OCH₂-); 114,8-135,9 (Ar); 150,9 (C=N); 155,3 (C=O); 158,1 (C₉).

IV (KBr) (v, cm⁻¹): 3465 (N-H); 1674 (C=O); 1591, 1513 (C=N, C=C).

5-(4-(tetradeciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carboxamida (134).



Rendimento: 15 %

Aspecto Físico: sólido branco

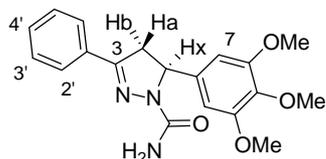
F.F.: 98,6 - 99,9 °C

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,87 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3); 1,20-1,82 (24 H, - CH_2 -); 3,15 (dd, 1H, $J_{a,x} = 5,1$ Hz, $J_{a,b} = 18,0$ Hz, Ha); 3,75 (dd, 1H, $J_{b,x} = 12,0$ Hz, $J_{b,a} = 18,0$ Hz, Hb); 3,90 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$); 4,48 (dd, 1H, $J_{x,a} = 5,1$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,82 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,37-7,39 (m, 3H, Ar); 7,65-7,69 (d, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,2-32,1 (Califáticos); 43,1 (C_4); 59,8 (C_5); 68,2 (OCH_2 -); 115,0-134,7 (Caromáticos); 151,9 ($\text{C}=\text{N}$); 155,4 ($\text{C}=\text{O}$); 158,8 (C_9).

IV (KBr) (ν , cm^{-1}): 3465 (N-H); 1671 ($\text{C}=\text{O}$); 1591, 1517 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$).

4,5-diidro-5-(8,9,10-trimetoxifenil)-3-fenilpirazole-1-carboxamida (135).



Rendimento: 67 %

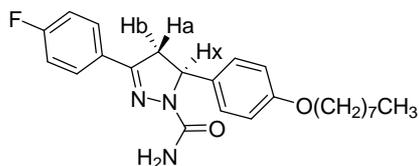
Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 191 - 192 °C

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3,08 (dd, 1H, $J_{a,x} = 6,0$ Hz, $J_{a,b} = 18,0$ Hz, Ha); 3,62 (s, 3H, CH_3); 3,72 (s, 6H, CH_3); 3,78 (dd, 1H, $J_{b,x} = 12,0$ Hz, $J_{b,a} = 18,0$ Hz, Hb); 5,35 (dd, 1H, $J_{x,a} = 6,0$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,48 (s, 2H, Ar); 6,53 (sl, 2H, N-H); 7,41-7,43 (m, 3H, Ar); 7,78-7,80 (m, 2H, Ar).

IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3481, 3362 (N-H); 1594 ($\text{C}=\text{O}$); 1545, 1507 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$).

5-(4-(octiloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (136).



Rendimento: 23%

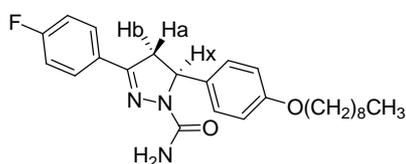
Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 119,3 - 122,1 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,85 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,26-1,69 (12 H, - CH_2 -); 3,04 (dd, 1H, $J_{a,x}= 5,1$ Hz, $J_{a,b}= 18,0$ Hz, Ha); 3,76 (dd, 1H, $J_{b,x}= 12,0$ Hz, $J_{b,a}= 18,0$ Hz, Hb); 3,90 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, CH_2); 5,35 (dd, 1H, $J_{x,a}= 5,1$ Hz, $J_{x,b}= 12,0$ Hz, Hx); 6,49 (sl, 2H, N-H); 6,85 (m, 2H, $J= 8,4$ Hz, Ar); 7,07 (d, 2H, $J= 8,4$ Hz, Ar); 7,27 (t, 2H, $J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 9,0$ Hz, H3'); 7,82-7,86 (m, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,8-31,1 (Califáticos); 42,2 (C4); 59,3 (C5); 67,3 (O CH_2 -); 113,8-135,4 (Ar); 149,5 (C=N); 154,8 (C=O); 157,6 (C9); 162,8 (d, $^1J= 246,0$ Hz, C4').

5-(4-(noniloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (137).



Rendimento: 24%

Aspecto Físico: sólido branco

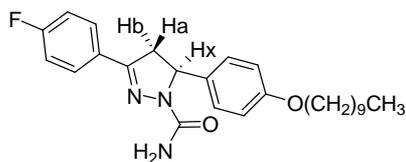
F.F.: 108,5 - 110,5 °C

EM (ESI, m/z): 426,2541 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2$: 425,2479.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,80-0,85 (m, 3H, CH_3); 1,22-1,67 (14 H, - CH_2 -); 2,97-3,05 (m, 1H, Ha); 3,75 (dd, 1H, $J_{b,x}= 12,0$ Hz, $J_{b,a}= 18,0$ Hz, Hb); 3,88 (t, 2H, $J= 6,0$ Hz, CH_2); 5,35 (dd, 1H, $J_{x,a}= 6,0$ Hz, $J_{x,b}= 12,0$ Hz, Hx); 6,50 (sl, 2H, N-H); 6,83 (d, 2H, $J= 9,0$ Hz, Ar); 7,07 (d, 2H, Ar); 7,25 (t, 2H, $J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 9,0$ Hz, H3'); 7,80-7,85 (m, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,9-31,3 (Califáticos); 42,4 (C4); 59,4 (C5); 67,4 (O CH_2 -); 114,4-135,4 (Ar); 149,7 (C=N); 155,0 (C=O); 157,8 (C9); 162,8 (d, $^1J= 246,0$ Hz, C4').

5-(4-(deciloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (138)



Rendimento: 22%

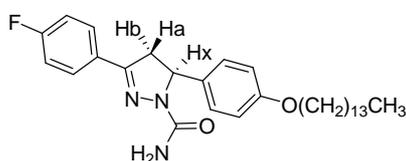
Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 109,2 - 113,0 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,82 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,21-1,67 (16 H, - CH_2 -); 3,00 (dd, 1H, $J_{a,x}= 5,1$ Hz, $J_{a,b}= 17,7$ Hz, Ha); 3,70-3,89 (m, 3H, Hb e CH_2); 5,35 (dd, 1H, $J_{x,a}= 5,1$ Hz, $J_{x,b}= 12,0$ Hz, Hx); 6,50 (sl, 2H, N-H); 6,83 (d, 2H, $J= 8,4$ Hz, Ar); 7,07 (d, 2H, $J= 8,4$ Hz, Ar); 7,24 (t, 2H, $J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 8,4$ Hz, $\text{H}_{3'}$); 7,83 (dd, 2H, $J_{2'-3'}= 8,4$ Hz, $J_{2'-F}= 5,7$ Hz, $\text{H}_{2'}$).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,9-31,3 (Califáticos); 42,3 (C_4); 59,3 (C_5); 67,4 (OCH_2 -); 114,3-135,4 (Ar); 149,6 ($\text{C}=\text{N}$); 154,9 ($\text{C}=\text{O}$); 157,7 (C_9); 162,9 (d, $^1J= 246,0$ Hz, C_4').

5-(4-(tetradeciloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (139).



Rendimento: 25%

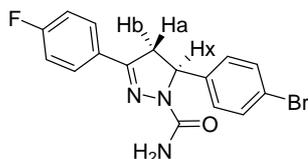
Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 109 - 111 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,83 (sl, 3H, CH_3); 1,15-1,64 (24 H, - CH_2 -); 2,98-3,04 (m, 1H, Ha); 3,69-3,88 (m, 3H, Hb e CH_2); 5,31-5,36 (m, 1H, Hx); 6,50 (sl, 2H, N-H); 6,80-7,84 (m, 2H, Ar); 7,04-7,08 (m, 2H, Ar); 7,22-7,29 (m, 2H, Ar); 7,82 (sl, 2H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,9-31,2 (Califáticos); 42,3 (C_4); 59,3 (C_5); 67,3 (OCH_2 -); 114,3-135,4 (Ar); 149,5 ($\text{C}=\text{N}$); 154,9 ($\text{C}=\text{O}$); 157,7 (C_9); 162,8 (d, $^1J= 244,3$ Hz, C_4').

5-(4-(bromofenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (140).



Rendimento: 9 %

Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 176,0 - 178,0 °C

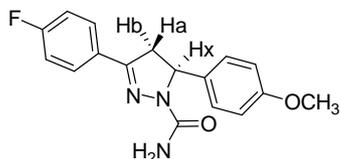
EM (ESI, m/z): 362,0299 [M+H]⁺. Calcd para C₁₆H₁₃BrFN₃O: 361,0226.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3,07 (dd, 1H, J_{a,x}= 5,7 Hz, J_{a,b}= 18,6 Hz, Ha); 3,80 (dd, 1H, J_{b,x}= 12,3 Hz, J_{b,a}= 18,6 Hz, Hb); 5,40 (dd, 1H, J_{x,a}= 5,7 Hz, J_{x,b}= 12,3 Hz, Hx); 6,58 (sl, 2H, N-H); 7,15 (m, 2H, Ar); 7,28 (t, 2H, J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 9,0 Hz, H3'); 7,51 (d, 2H, J= 9,0 Hz, Ar); 7,83 (dd, 2H, J_{2'-3'}= 8,7 Hz, J_{2'-F}= 5,4 Hz, H2').

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 42,1 (C4); 59,4 (C5); 115,6 (d, ²J= 21,7 Hz, C2'); 119,9-142,9 (Ar); 149,7 (C=N); 154,9 (C=O); 163,3 (d, ¹J= 246,0 Hz, C4').

IV (KBr) (v, cm⁻¹): 3468 (N-H); 1674 (C=O); 1586, 1519 (C=N, C=C).

5-(4-(metoxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (141).



Rendimento: 15%

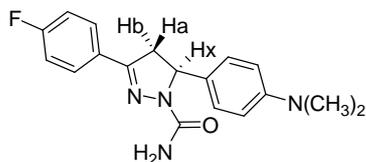
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 159,5 - 160,5 °C

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3,04 (dd, 1H, J_{a,x}= 5,7 Hz, J_{a,b}= 18,0 Hz, Ha); 3,70 (s, 3H, CH₃); 3,74-3,80 (m, 1H, Hb); 5,36 (dd, 1H, J_{x,a}= 5,7 Hz, J_{x,b}= 12,3 Hz, Hx); 6,51 (sl, 2H, N-H); 6,85 (d, 2H, J= 8,7 Hz, Ar); 7,09 (d, 2H, J= 8,7 Hz, Ar); 7,26 (t, 2H, J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 9,0 Hz, H-3'); 7,83 (dd, 2H, J_{2'-3'}= 9,0 Hz, J_{2'-F}= 6,3 Hz, H2').

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 42,3 (C4); 55,1 (CH₃); 59,4 (C5); 113,9-135,6 (Ar); 149,7 (C=N); 155,0 (C=O); 158,3 (C9); 162,9 (d, ¹J= 245,2 Hz, C4').

5-(4-(dimetilaminofenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (142).



Rendimento: 17%

Aspecto Físico: sólido branco

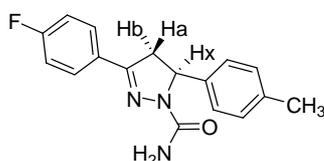
F.F.: 183,1 - 185,1 °C

EM (ESI, m/z): 327,1612 [M+H]⁺. Calcd para C₁₈H₁₉FN₄O: 326,1543.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2,82 (s, 6H, CH₃); 3,00 (dd, 1H, *J*_{a,x} = 4,8 Hz, *J*_{a,b} = 17,7 Hz, Ha); 3,71 (dd, 1H, *J*_{b,x} = 11,4 Hz, *J*_{b,a} = 17,7 Hz, Hb); 5,29 (dd, 1H, *J*_{x,a} = 4,8 Hz, *J*_{x,b} = 11,4 Hz, Hx); 6,44 (sl, 2H, N-H); 6,63-7,29 (4H, Ar); 7,26 (t, 2H, *J*_{3'-2'} = *J*_{3'-F} = 9,0 Hz, H3'); 7,82 (dd, 2H, *J*_{2'-3'} = 9,0 Hz, *J*_{2'-F} = 5,7 Hz, H2').

IV (KBr) (ν, cm⁻¹): 3479 (N-H); 1672 (C=O); 1598, 1526 (C=N, C=C).

5-(4-(toluil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (143).



Rendimento: 13 %

Aspecto Físico: sólido branco

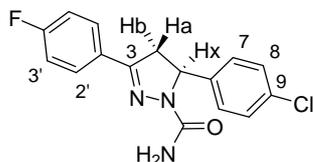
F.F.: 151,0 - 153,0 °C

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2,25 (s, 3H, CH₃); 3,02 (dd, 1H, *J*_{a,x} = 5,1 Hz, *J*_{a,b} = 18,0 Hz, Ha); 3,76 (dd, 1H, *J*_{b,x} = 12,0 Hz, *J*_{b,a} = 18,0 Hz, Hb); 5,36 (dd, 1H, *J*_{x,a} = 5,1 Hz, *J*_{x,b} = 12,0 Hz, Hx); 6,51 (sl, 2H, N-H); 7,04-7,12 (4H, Ar); 7,26 (t, 2H, *J*_{3'-2'} = *J*_{3'-F} = 8,5 Hz, H3'); 7,83 (dd, 2H, *J*_{2'-3'} = 8,5 Hz, *J*_{2'-F} = 6,0 Hz, H2').

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 21,0 (CH₃); 42,8 (C4); 60,1 (C5); 116,0 (d, ²*J* = 21,7 Hz, C2'); 125,8-141,1 (Ar); 150,0 (C=N); 155,4 (C=O); 163,3 (d, ¹*J* = 246,0 Hz, C4').

IV (ATR) (ν, cm⁻¹): 3480 (N-H); 1677 (C=O); 1594, 1513 (C=N, C=C).

5-(4-(clorofenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carboxamida (144).



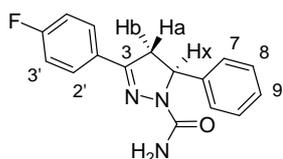
Rendimento: 15%

Aspecto Físico: sólido branco

F.F.: 149 – 151 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,05 (dd, 1H, $J_{a,x}$ = 5,4 Hz, $J_{a,b}$ = 18,0 Hz, Ha); 3,79 (dd, 1H, $J_{b,x}$ = 12,6 Hz, $J_{b,a}$ = 18,0 Hz, Hb); 5,40 (dd, 1H, $J_{x,a}$ = 5,4 Hz, $J_{x,b}$ = 12,6 Hz, Hx); 6,57 (sl, 2H, N-H); 7,18-7,38 (m, 6H, Ar); 7,83 (dd, 2H, $J_{2',3'}$ = 8,7 Hz, $J_{2'-F}$ = 5,4 Hz, H2').

3-(4'-fluorfenil)-4,5-diidro-5-fenilpirazol-1-carboxamida (145).



Rendimento: 15%

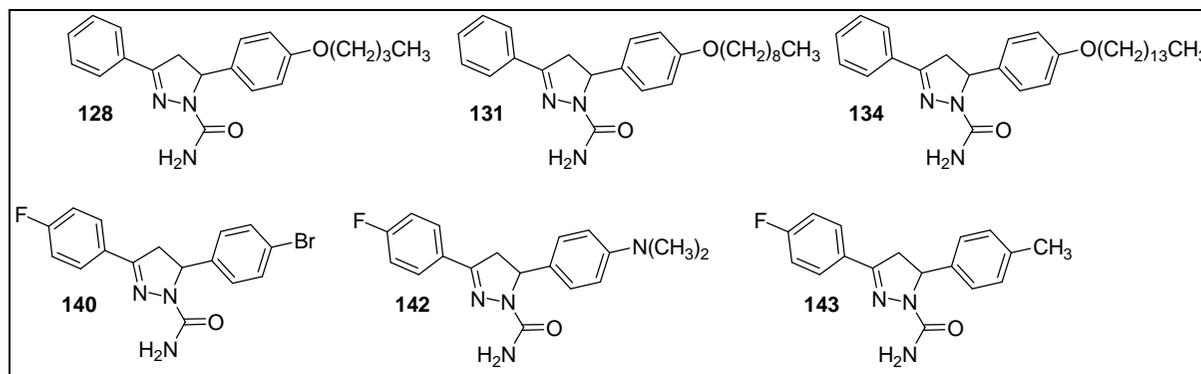
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 86 – 88 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,05 (dd, 1H, $J_{a,x}$ = 5,7 Hz, $J_{a,b}$ = 18,0 Hz, Ha); 3,80 (dd, 1H, $J_{b,x}$ = 11,7 Hz, $J_{b,a}$ = 18,0 Hz, Hb); 5,41 (dd, 1H, $J_{x,a}$ = 5,7 Hz, $J_{x,b}$ = 11,7 Hz, Hx); 6,54 (br, 2H, N-H); 7,16-7,38 (m, 7H, Ar); 7,70-7,86 (m, 3H, Ar).

Tabela 20: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=O, na forma sólida.

(continua)



	Atribuições	Número de Onda (cm ⁻¹)					
		128	131	134	140	142	143
A'	vC-Br	-	-	-	-	-	581
A	ωC-H aromático	700-900	700-900	700-900	700-900	700-900	700-900
B	vC-H	896	892	896	810	796	810
C	tri	977	997	997	897	894	897
D	vCN, vCC	1181	1187	1187	1158	1160	1147
E	vCN, vCC	1252	1250	1244	1247	1252	1244

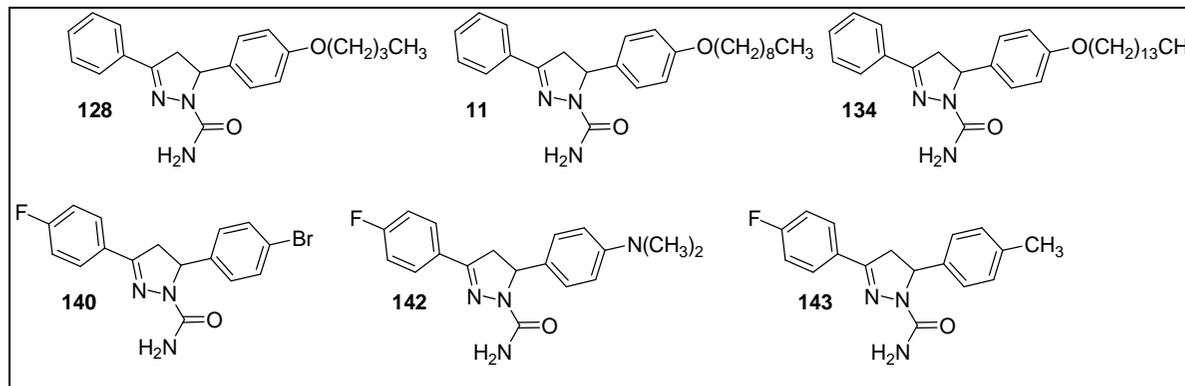
Tabela 21: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=O, na forma sólida.

(continuação)

Atribuições		Número de Onda (cm ⁻¹)					
		128	131	134	140	142	143
F	$\nu_{\text{CN}}, \nu_{\text{CC}}, \nu_{\text{C-NH}_2}, \nu_{\text{C-OH}}$	1285	1300	1285	1295	1295	1295
G	$\beta_{\text{C-H}}$ aromático	1352; 1450	1355; 1447	1352; 1450	1355; 1410	1352; 1410	1352; 1416
H	$\nu_{\text{sC=N}}$	1499	1505	1501	1518	1516	1518
I	$\beta_{\text{CH}}, \nu_{\text{CC}}$	1568	1568	1568	1576	1581	1581
J	$\nu_{\text{8aC=C}}$ aromático	1594	1594	1594	1608	1605	1608
L	$\nu_{\text{C=O}}$	1671	1655	1671	1673	1663	1673
M	$\nu_{\text{C-H}}$ alifático	2836-3068	2726	2836-3068	2836-3068	2860	2836-3068
N	$\nu_{\text{C-H}}$ aromático	3000	2836-3068	3000	3000	2836-3068	3000

ν = estiramento; β = Deformação angular no plano; ω = deformação angular fora do plano; Tri= Estiramento trigonal do anel

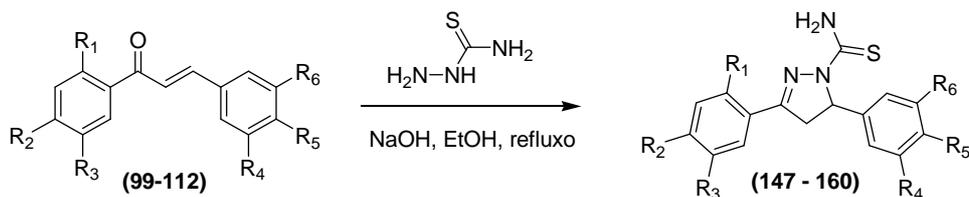
Tabela 22: Atribuição de bandas observadas no espectro Raman para os compostos contendo o grupo C=O, em solução.



Atribuições		Número de Onda (cm ⁻¹)					
		128	131	134	140	142	143
A	tri	1001	1000	-	-	-	-
B	vO-H	1257	1259	-	1257	1257	1257
C	βC-H aromático	1349; 1452	-	-	-	1349; 1452	1349; 1452
D	v _s C=N	1516	-	-	-	-	-
E	βCH, vCC	1264	1567	1564	1564	1564	1564
F	v _{8a} C=C aromático	1602	1605	1602	1602	1602	1602

v = estiramento; β = Deformação angular no plano; ω = deformação angular fora do plano; Tri= Estiramento trigonal do anel

6.2.2.5- Procedimento geral para a obtenção das pirazolininas 147-160.



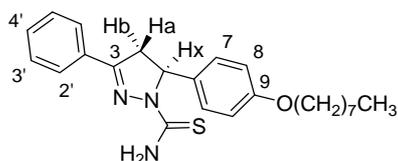
- 147:** R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₅CH₃ (29%)
148: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₇CH₃ (27%)
149: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₈CH₃ (14%)
150: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₉CH₃ (29%)
151: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₁CH₃ (22%)
152: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₃CH₃ (37%)
153: R₁=R₂=R₃= H; R₄=R₅=R₆ = OMe (86%)
154: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₇CH₃ (22%)
155: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₈CH₃ (25%)
156: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₉CH₃ (23%)
157: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = O(CH₂)₁₃CH₃ (26%)
158: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = Br (21%)
159: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = OMe (23%)
160: R₁=R₃=R₄=R₆= H; R₂= F; R₅ = NMe₂ (30%)

Em um balão de fundo redondo contendo a chalcona (1,0 equiv.) solubilizada em etanol absoluto foram adicionados a tiossemicarbazida (2,0 equiv.) e o hidróxido de sódio (2,5 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (75 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂; reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação a fase orgânica foi extraída com diclorometano, ou com acetato de etila e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos gerados foram purificados por recristalização com solvente apropriado conduzindo ao composto de interesse em rendimentos que variaram entre 14 e 37 % (Esquema 55).

Sucessivas recristalizações em etanol, e hexano/AcOEt foram necessárias para a purificação do composto **149**. Para o composto **154**, sucessivas recristalizações em hexano/clorofórmio/AcOEt, hexano/AcOEt, e em etanol foram necessárias. Já o composto **157** foi purificado por recristalização em acetona/H₂O. Recristalizações em etanol absoluto se mostraram eficientes para a purificação da maioria das pirazolininas sintetizadas.

Os dados físico-químicos e espectrométricos de algumas das pirazolininas sintetizadas estão descritos a seguir.

5-(4-(octiloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carbotioamida (148).



Rendimento: 27 %

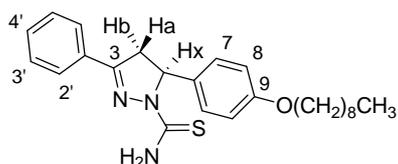
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 90,4 - 92,1 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,83 (sl, 3H, CH_3); 1,24-1,66 (12 H, $-\text{CH}_2-$); 3,07-3,13 (m, 1H, Ha); 3,80-3,90 (m, 3H, Hb, $-\text{OCH}_2-$); 5,86 (m, 1H, Hx); 6,82 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,02 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,44 (sl, 3H, Ar); 7,86-8,01 (m, 4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,8-31,1 (Califáticos); 42,3 (C_4); 62,3 (C_5); 67,3 (OCH_2-); 114,2-134,8 (Ar); 154,9 ($\text{C}=\text{N}$); 157,6 (C_9); 176,1 ($\text{C}=\text{S}$).

5-(4-(noniloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carbotioamida (149).



Rendimento: 14 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

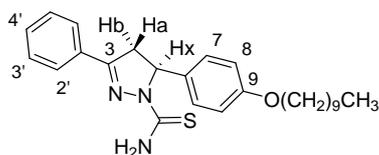
F.F.: 86,4 - 88,2 °C

EM (ESI, m/z): 424,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{OS}$: 423,2344.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,83 (sl, 3H, CH_3); 1,22-1,67 (14 H, $-\text{CH}_2-$); 3,09 (dd, 1H, $J_{a,x}= 3,0$ Hz, $J_{a,b}= 18,0$ Hz, Ha); 3,80-3,89 (m, 3H, Hb, $-\text{OCH}_2-$); 5,85 (dd, H, $J_{x,a}= 3,0$ Hz, $J_{x,b}= 11,4$ Hz, Hx); 6,82 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,03 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,45 (sl, 3H, Ar); 7,85-8,02 (m, 4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,9-31,2 (Califáticos); 42,3 (C_4); 62,3 (C_5); 67,3 (OCH_2-); 114,2-134,8 (Ar); 154,9 ($\text{C}=\text{N}$); 157,6 (C_9); 176,0 ($\text{C}=\text{S}$).

5-(4-(deciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carbotioamida (150).



Rendimento: 29 %

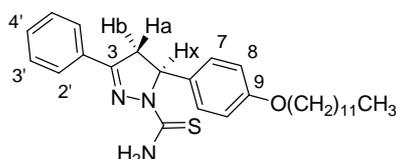
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 96,2 - 98,9 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,83 (t, 3H, $J= 6,9$ Hz, CH_3); 1,22-1,67 (16 H, - CH_2 -); 3,09 (dd, 1H, $J_{a,x}= 3,0$ Hz, $J_{a,b}= 18,0$ Hz, Ha); 3,80-3,90 (m, 3H, Hb, - OCH_2 -); 5,85 (dd, 1H, $J_{x,a}= 3,0$ Hz, $J_{x,b}= 11,4$ Hz, Hx); 6,83 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,02 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,45 (sl, 3H, Ar); 7,85-8,00 (m, 4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,8-31,2 (Califáticos); 42,3 (C4); 62,3 (C5); 67,3 (OCH_2 -); 114,2-134,8 (Ar); 154,9 (C=N); 157,6 (C9); 176,1 (C=S).

5-(4-(dodeciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carbotioamida (151).



Rendimento: 22 %

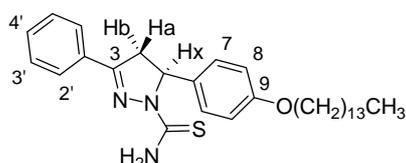
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 94,2 - 96,3 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,83 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,21-1,69 (20 H, - CH_2 -); 3,09 (dd, 1H, $J_{a,x}= 3,3$ Hz, $J_{a,b}= 18,0$ Hz, Ha); 3,80-3,89 (m, 3H, Hb, - OCH_2 -); 5,86 (dd, 1H, $J_{x,a}= 3,3$ Hz, $J_{x,b}= 11,1$ Hz, H-x); 6,82 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,02 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz); 7,43-7,45 (m, 3H, Ar); 7,84-8,02 (m, 4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,9-31,2 (Califáticos); 42,3 (C4); 62,3 (C5); 67,3 (OCH_2 -); 114,2-134,8 (Ar); 154,9 (C=N); 157,6 (C9); 176,0 (C=S).

5-(4-(tetradeciloxi)fenil)-4,5-diidro-3-fenilpirazol-1-carbotioamida (152).



Rendimento: 37 %

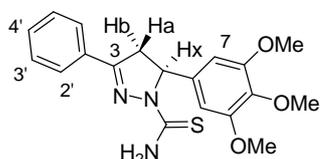
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 97,0 - 99,2 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,83 (t, 3H, $J= 6,9$ Hz, CH_3); 1,21-1,67 (24 H, - CH_2 -); 3,12 (dd, 1H, $J_{4a,5}= 3,3$ Hz, $J_{a,b}= 18,3$ Hz, Ha); 3,80-3,90 (m, 3H, Hb, - OCH_2 -); 5,85 (dd, 1H, $J_{x,a}= 3,3$ Hz, $J_{x,b}= 11,1$ Hz, Hx); 6,83 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, Ar); 7,02 (d, 2H, $J= 8,7$ Hz, Ar); 7,42-7,45 (m, 3H, Ar); 7,85-8,00 (m, 4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,8-31,2 (Califáticos); 42,3 (C4); 62,3 (C5); 67,3 (OCH_2 -); 114,2-134,8 (Ar); 154,9 (C=N); 157,6 (C9); 176,1 (C=S).

4,5-diidro-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-3-fenilpirazol-1-carbotioamida (153).



Rendimento: 86%

Aspecto Físico: sólido amarelo

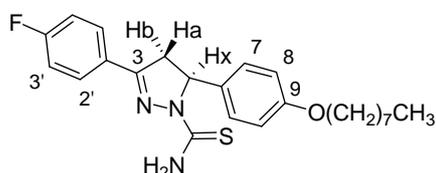
F.F.: 165 - 166 °C

Não-inédito (THOTA *et al.*, 2013)

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,16-3,22 (m, 1H, Ha); 3,61-3,63 (m, 3H, CH_3); 3,69-3,72 (m, 6H, CH_3); 3,83-3,92 (m, 1H, Hb); 5,85-5,90 (m, 1H, Hx); 7,43-7,47 (m, 3H, Ar); 7,87 (sl, 2H, Ar); 7,92 (sl, 1H, N-H); 8,06 (sl, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 42,4 (C4); 55,8 (CH_3); 59,9 (CH_3); 63,0 (C5); 102,5 (C7); 127,1-152,9 (Ar, C1',C2'); 155,2 (C=N); 176,4 (C=S).

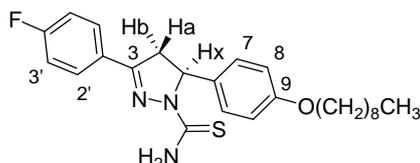
5-(4-(octiloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carbotioamida (154).



RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,84 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH_3); 1,24-1,70 (12 H, - CH_2 -); 3,10 (m, 1H, $J_{a,x}= 3,3$ Hz, $J_{a,b}= 18,3$ Hz, Ha); 3,80-3,91 (m, 3H, Hb, - OCH_2 -); 5,86 (dd, 1H, $J_{x,a}= 3,3$ Hz, $J_{x,b}= 10,8$ Hz, Hx); 6,83 (d, 4H, $J= 9,0$ Hz, Ar); 7,03 (d, 4H, $J= 9,0$ Hz, Ar); 7,30 (t, 2H, $J_{3',2'}=J_{3',F}= 9,0$ Hz, H3'); 7,91-8,01 (4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,8-31,1 (Califáticos); 42,4 (C4); 62,4 (C5); 67,3 (OCH $_2$ -); 114,2 (C8); 115,7 (d, $^2J= 21,7$ Hz, C2'); 126,6-134,7 (Ar); 154,0 (C=N); 157,0 (C9); 163,3 (d, $^1J= 247,5$ Hz, C4'); 176,1 (C=S).

5-(4-(noniloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carbotioamida (155).



Rendimento: 25%

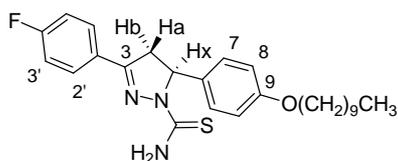
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 113 - 114 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,81 (t, 3H, $J= 6,0$ Hz, CH $_3$); 1,21-1,65 (14 H, -CH $_2$ -); 3,05-3,11 (m, 1H, Ha); 3,78-3,87 (m, 3H, Hb, -OCH $_2$ -); 5,84-5,87 (m, 1H, Hx); 6,80 (d, 4H, $J= 9,0$ Hz, Ar); 7,02 (m, 2H, Ar); 7,27 (t, 2H, $J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 9,0$ Hz, H3'); 7,89-8,02 (4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,9-31,3 (Califáticos); 42,5 (C4); 62,4 (C5); 67,3 (OCH $_2$ -); 114,2 (C8); 115,8 (d, $^2J= 21,7$ Hz, C2'); 126,6-134,8 (Ar); 154,0 (C=N); 157,6 (C9); 163,3 (d, $^1J= 246,7$ Hz, C4'); 176,1 (C=S).

5-(4-(deciloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carbotioamida (156).



Rendimento: 23%

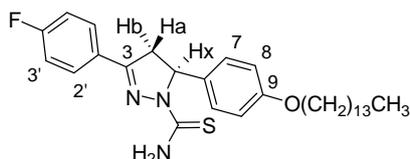
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 105,5 - 108,4 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,82 (t, 3H, $J= 6,3$ Hz, CH $_3$); 1,21-1,67 (24 H, -CH $_2$ -); 3,09 (dd, 1H, $J_{a,x}= 3,0$ Hz, $J_{a,b}= 18,3$ Hz, Ha); 3,79-3,89 (m, 3H, Hb, -OCH $_2$ -); 5,85 (dd, 1H, $J_{x,a}= 3,0$ Hz, $J_{x,b}= 9,9$ Hz, Hx); 6,80 (d, 4H, $J= 8,7$ Hz, Ar); 7,03 (m, 2H, $J= 8,7$ Hz, Ar); 7,28 (t, 2H, $J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 8,7$ Hz, H3'); 7,90-8,01 (4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,9-31,2 (Califáticos); 42,4 (C4); 62,4 (C5); 67,3 (OCH $_2$ -); 114,2 (C8); 115,7 (d, $^2J= 21,5$ Hz, C2'); 126,6-134,8 (Ar); 154,0 (C=N); 157,6 (C9); 163,4 (d, $^1J= 247,3$ Hz, C4'); 176,1 (C=S).

5-(4-(tetradeciloxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carbotioamida (157).



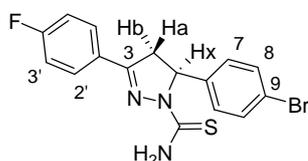
Rendimento: 26%

Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 92,2 - 94,6 °C

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,78 (sl, 3H, CH $_3$); 1,16-1,60 (24 H, -CH $_2$ -); 3,00-3,06 (m, 1H, Ha); 3,47 (sl, Hb); 3,81 (sl, 2H, -OCH $_2$ -); 5,71-5,86 (m, 1H, Hx); 6,75-7,28 (m, 5H, Ar); 7,88-8,00 (3H, Ar e N-H).

5-(4-(bromofenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carbotioamida (158).



Rendimento: 21 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

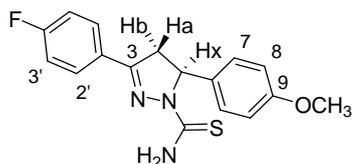
F.F.: 178,7 - 181,8 °C

EM (ESI, m/z): 478,0062 [M+H] $^+$. Calcd para C $_{16}$ H $_{13}$ BrFN $_3$ S: 376,9998.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,11-3,18 (m, 1H, Ha); 3,76 (dd, 1H, $J_{b,x}= 11,4$ Hz, $J_{b,a}= 18,0$ Hz, Hb); 5,89 (dd, 1H, $J_{x,a}= 3,3$ Hz, $J_{x,b}= 11,7$ Hz, Hx); 7,08 (d, 4H, $J= 8,7$ Hz, Ar); 7,29 (t, 2H, $J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 8,7$ Hz, H3'); 7,48-7,51 (m, 2H, Ar); 7,90-8,09 (m, 4H, Ar e N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 42,1 (C4); 62,4 (C5); 115,7 (d, $^2J= 21,7$ Hz, C2'); 119,8-142,3 (Ar); 153,9 (C=N); 163,4 (d, $^1J= 246,7$ Hz, C4'); 176,1 (C=S).

5-(4-(metoxifenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carbotioamida (159).



Rendimento: 23%

Aspecto Físico: sólido amarelo

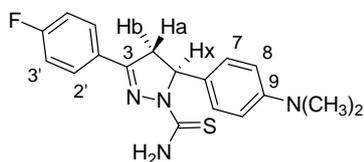
F.F.: 134,5 - 138,3 °C

EM (ESI, m/z): 330,1066 [M+H]⁺. Calcd para C₁₇H₁₆FN₃OS: 329,0998.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3,12 (dd, 1H, J_{a,x}= 3,0 Hz, J_{a,b}= 18,0 Hz, Ha); 3,71 (s, 3H, CH₃); 3,85 (dd, 1H, J_{b,x}= 12,0 Hz, J_{b,a}= 18,0 Hz, Hb); 5,87 (dd, 1H, J_{x,a}= 3,0 Hz, J_{x,b}= 12,0 Hz, Hx); 6,85 (d, 2H, J= 9,0 Hz, Ar); 7,05 (d, 2H, J= 9,0 Hz, Ar); 7,30 (t, 2H, J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 9,0 Hz, H3'); 7,92-8,03 (4H, Ar e N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 42,4 (C4); 55,0 (CH₃); 62,4 (C5); 113,8 (C8); 115,8 (d, ²J= 21,7 Hz, C2'); 126,6-134,9 (Ar); 154,0 (C=N); 158,1 (C9); 163,4 (d, ¹J= 247,5 Hz, C4'); 176,0 (C=S).

5-(4-(dimetilaminofenil)-4,5-diidro-3-(4'-fluorfenil)pirazol-1-carbotioamida (160).



Rendimento: 30%

Aspecto Físico: sólido amarelo

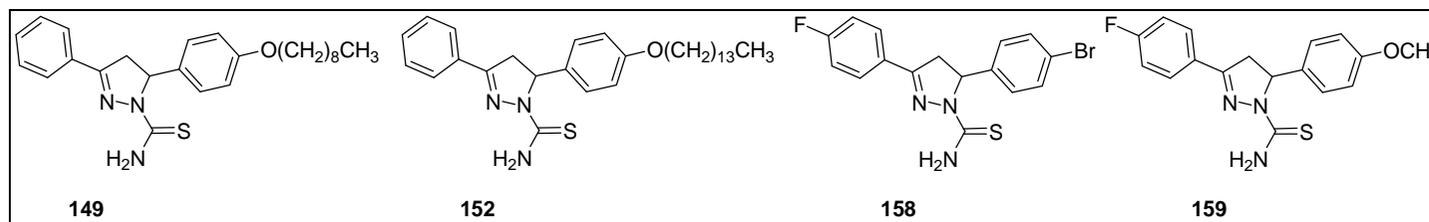
F.F.: 140,9 - 143,0 °C

EM (ESI, m/z): 343,1383 [M+H]⁺. Calcd para C₁₈H₁₉FN₄S: 342,1314.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2,82 (s, 6H, CH₃); 3,09 (dd, 1H, J_{a,x}= 3,0 Hz, J_{a,b}= 18,3 Hz, Ha); 3,80 (m, 1H, J_{b,x}= 11,7 Hz, J_{b,a}= 18,3 Hz, Hb); 5,79 (dd, 1H, J_{x,a}= 3,0 Hz, J_{x,b}= 11,7 Hz, Hx); 6,63 (d, 2H, J= 8,7 Hz, Ar); 6,94 (d, 2H, J= 8,7 Hz, Ar); 7,29 (t, 2H, J_{3'-2'}=J_{3'-F}= 8,7 Hz, H-3'); 7,92-8,03 (m, 4H, Ar e N-H).

Tabela 23: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=S, na forma sólida.

(continua)



Atribuições		Número de Onda (cm ⁻¹)			
		149	152	158	159
A'	vC-Br	-	-	540	-
A	vC-S	601	600	598	599
B	ωC-H aromático	700-900	700-900	700-900	700-900
C	vC-H	915	915	916	810
D	tri	999	998	1095	912
B'	v _s O-CH ₃	-	-	-	1018
E	vC=S	1094	1094	1160	1086
F	vCN, vCC	1181	1181	1247	1160

Tabela 24: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=S, na forma sólida.

(continuação)

Atribuições		Número de Onda (cm ⁻¹)			
		149	152	158	159
G	vCN, vCC	1246	1246	1266	1226
C'	vC-F, vC-OCH ₃	-	-	-	1265
H	vCN, vCC, vC-NH ₂	1285	1288	1285	1294
I	βC-H, vCC	1349; 1452	1349; 1452	1345; 1416	1334; 1410
J	vsC=N	1500	1500	1518	1515
L	vsC=N	1570	1570	1581	1579
M	v _{8a} C-H aromático	1601	1601	1608	1608
N	vC-SH	-	-	2590	2594
O	v _{8a} C-H alifático	2836-3068	2836-3068	2836-3068	2836-3068
P	vC-H aromático	3000	3000	3000	3000
Q	v _s C-NH ₂	-	3303	3315	3339

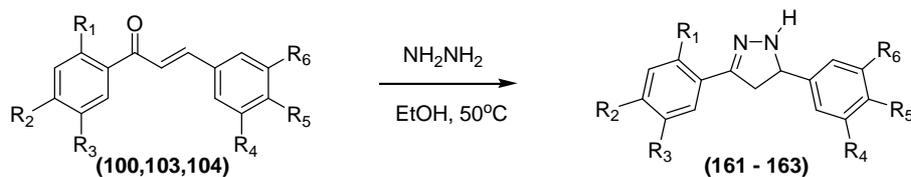
v = estiramento; β = Deformação angular no plano; ω = deformação angular fora do plano; Tri= Estiramento trigonal do anel

Tabela 25: Atribuição de todas as bandas observados nos espectros Raman dos compostos contendo o grupo C=S, em solução.

Atribuições		Número de Onda (cm ⁻¹)			
		149	152	158	159
A	vC-S	599	599	596	599
B	tri	1001	1001	811	-
C	vC-H	-	-	877	-
D	vC=S	1091	1091	1091	1091
E	vCN, vCC	-	-	1161	-
F	vC-F, vC-OCH ₃	1242	-	1246	-
G	βC-H aromático	1349; 1452	1349; 1452	1349; 1452	1349; 1452
H	vCN, vCC, vC-NH ₂	-	-	1519	-
I	vsC=N	1564	1564	1564	1564
J	βC-H, vCC	1602	1602	1602	1605
L	vC-H alifático	2836-3068	-	-	-

v = estiramento; β = Deformação angular no plano; ω = deformação angular fora do plano; Tri= Estiramento trigonal do anel

6.2.2.6- Procedimento geral para a obtenção das pirazolininas 161-163.



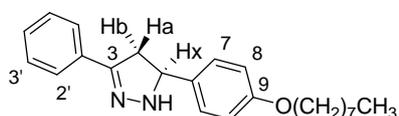
100: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₇CH₃
103: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₁CH₃
104: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₃CH₃

161: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₇CH₃ (9%)
162: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₁CH₃ (12%)
163: R₁=R₂=R₃=R₄=R₆= H; R₅ = O(CH₂)₁₃CH₃ (10%)

Em um balão de fundo redondo, contendo 1,15 mmol da chalcona solubilizada em etanol absoluto foram adicionados 4,12 mmol da hidrazina (NH₂NH₂(aq), 64% v/v). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (50 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂; revelador: UV e vapores de iodo) e ao término da reação a fase orgânica foi extraída com diclorometano, ou com acetato de etila, e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos gerados foram purificados por recristalização em metanol (**161**), ou etanol/diclorometano (**163**). Nos casos em que o produto isolado após processo de recristalização não correspondia ao produto desejado (**161**, **162**), a água-mãe foi evaporada sob pressão reduzida e submetida a novas recristalizações.

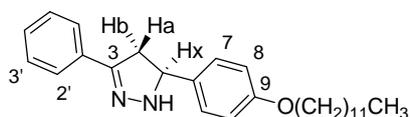
Os dados físico-químicos e espectrométricos das pirazolininas **161-163** estão descritos a seguir.

4,5-diidro-3-fenil-5-(4-(dodeciloxi)fenil)-1H-pirazol (161).



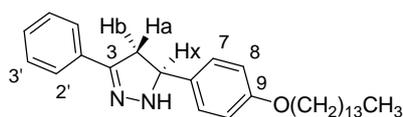
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0,90 (sl, 3H, CH₃); 1,31-1,81 (12 H, -CH₂-); 3,01-3,10 (m, 1H, Ha); 3,41-3,50 (m, 1H, Hb); 3,95 (t, 2H, -OCH₂-); 4,86-4,93 (m, 1H, Hx); 6,88 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H8); 7,28-7,40 (m, 5H, Ar); 7,68-7,70 (m, 2H, H2').

4,5-diidro-3-fenil-5-(4-(dodeciloxi)fenil)-1H-pirazol (162).



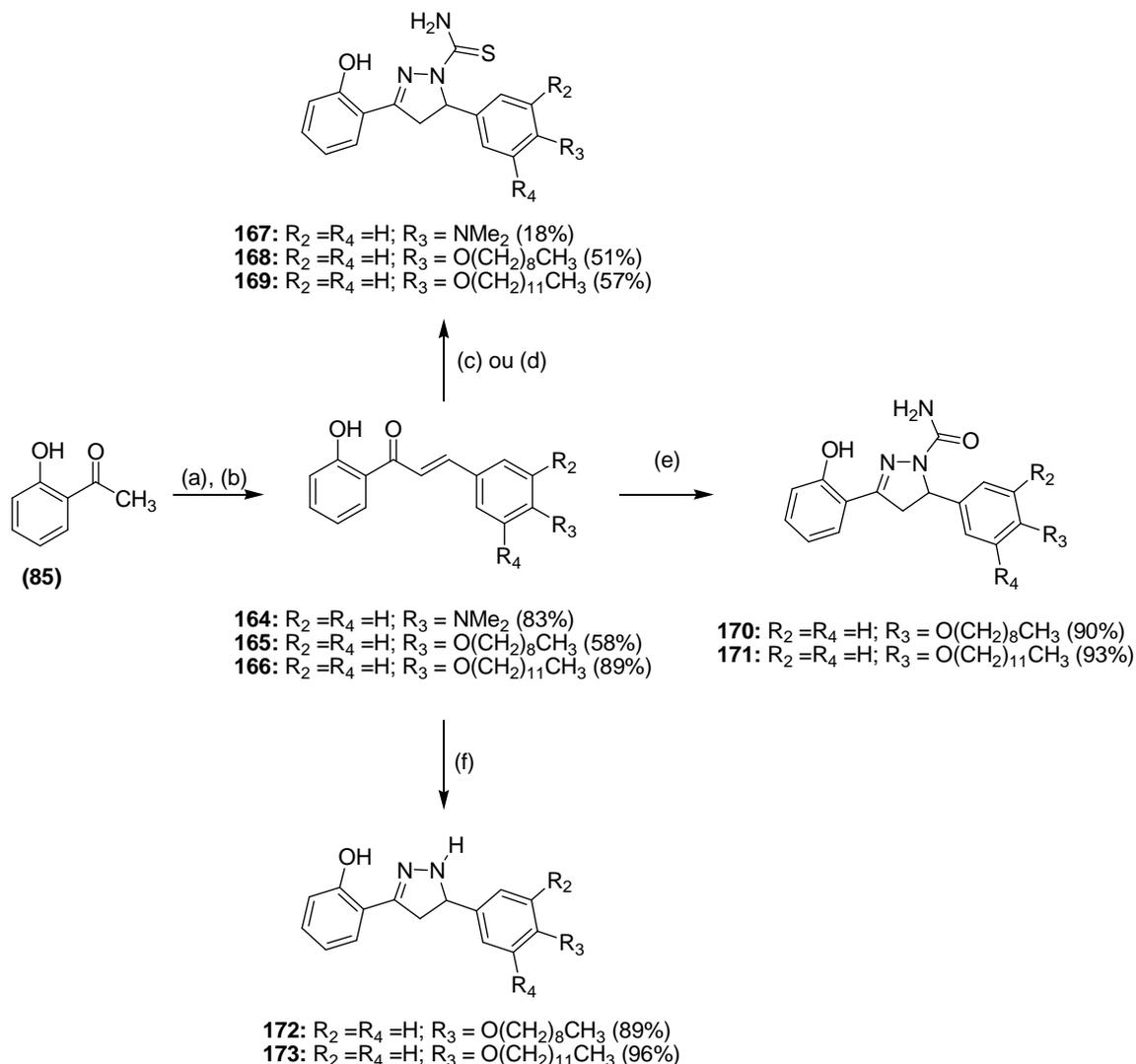
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (sl, 3H, CH_3); 1,28-1,81 (18 H, $-\text{CH}_2-$); 3,04-3,10 (m, 1H, $J_{a,x} = 8,4$ Hz, $J_{a,b} = 16,5$ Hz, Ha); 3,42-3,51 (m, 1H, $J_{b,x} = 10,5$ Hz, $J_{b,a} = 16,5$ Hz, Hb); 3,95 (t, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 4,87-4,93 (m, 1H, Hx); 6,88 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar); 7,28-7,40 (5H, Ar); 7,68-7,70 (m, 2H, H2').

4,5-diidro-3-fenil-5-(4-(tetradeciloxi)fenil)-1H-pirazol (163).



RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,90 (sl, 3H, CH_3); 1,28-1,79 (24 H, $-\text{CH}_2-$); 3,04-3,10 (m, 1H, Ha); 3,42-3,51 (m, 1H, Hb); 3,95 (sl, 2H, $-\text{OCH}_2-$); 6,88 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H8); 7,28-7,40 (m, 5H, Ar); 7,69-7,71 (m, 2H, H2').

6.2.2.7- Procedimento geral para a obtenção das pirazolinas 167-173.



Reagentes e condições: (a) aldeído substituído, NaOH, EtOH, H₂O, t.a.; (b) HCl, H₂O, t.a.; (c) tiossemicarbazida, NaOH, MeOH, refluxo; (d) tiossemicarbazida, HCl, EtOH, refluxo; (e) cloridrato de semicarbazida, HCl, EtOH, refluxo; (f) hidrato de hidrazina, EtOH, 50 °C.

2'-hidroxi-chalconas 164-166: Em um balão de fundo redondo contendo a 2'-hidroxiacetofenona **85** (7,5 mmol), em etanol absoluto (10,0 mL), e solução aquosa de hidróxido de sódio (1,68 g; 21 mol/L) foram adicionados 8,0 mmol do aldeído (Esquema 57) previamente solubilizado em etanol. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt 8:2 v/v; reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico (20% v/v), vapores de iodo, e UV) e ao término da reação a mistura reacional foi neutralizada,

vertida em água destilada, deixada em banho de gelo, e o sólido filtrado à vácuo. Os produtos gerados foram purificados por coluna cromatográfica, ou por recristalização em solvente adequado.

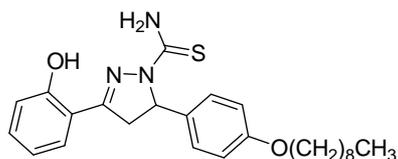
2'-hidroxi-pirazolina (167): Em um balão de fundo redondo contendo a chalcona (1,0 equiv.) solubilizada em etanol absoluto foram adicionados a tiossemicarbazida (2,0 equiv.) e o hidróxido de sódio (2,5 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (75 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂, reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação a mistura reacional foi neutralizada, a fase orgânica extraída com diclorometano, ou com acetato de etila, e evaporada sob pressão reduzida. O produto gerado foi purificado por recristalização em solvente apropriado.

2'-hidroxi-pirazolinas (168-171): Em um balão de fundo redondo contendo a chalcona **165** ou **166** (1,0 mmol) solubilizada em etanol foram adicionados 4,7 mmol da hidrazina apropriada (tiossemicarbazida ou cloridrato de semicarbazida), e ácido clorídrico concentrado (0,2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (75 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂, revelador: UV) e ao término da reação os sólidos gerados foram purificados por simples recristalização.

2'-hidroxi-pirazolinas (172, 173): Em um balão de fundo redondo contendo a chalcona **165** ou **166** (1,6 mmol) solubilizada em 10,0 mL de metanol foram adicionados 1,60 mL de hidrazina (NH₂NH_{2(aq)}, 64% v/v). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (65 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: CH₂Cl₂, reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação os sólidos gerados foram purificados por simples recristalização.

Os dados físico-químicos e espectrométricos das 2'-hidroxi-pirazolinas sintetizadas estão descritos a seguir.

4,5-diidro-3-(2'-hidroxifenil)-5-(4-(noniloxi)fenil)pirazol-1-carbotioamida (168).



Rendimento: 72 %

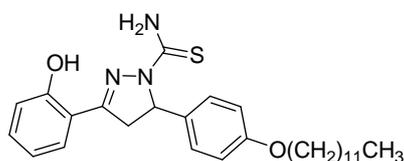
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 150 - 151 °C

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,84-0,87 (m, 3H, CH₃); 1,26-1,42 (13H, CH₂); 1,70 (qui, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 2,83 (dd, 1H, $J_{a,x} = 12,0$ Hz, $J_{a,b} = 15,5$ Hz, Ha); 3,44-3,48 (m, 1H, Hb); 3,97 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 5,15 (dd, 1H, $J_{x,a} = 2,5$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,93-6,99 (m, 4H, Ar); 7,30 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ar); 7,43 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, Ar); 8,08 (sl, 1H, NH); 8,28-8,31 (m, 2H, Ar e NH); 10,4 (s, 1H, OH).

IV (ATR) (ν , cm⁻¹): 3418 (N-H); 1592 (C=N).

4,5-diidro-3-(2'-hidroxifenil)-5-(4-(dodeciloxi)fenil)pirazol-1-carbotioamida (169).



Rendimento: 51 %

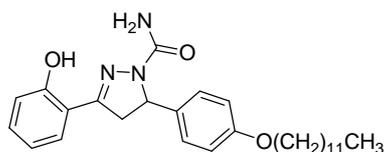
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 120 - 121 °C

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,83 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃); 1,23-1,40 (18H, CH₂); 1,69 (qui, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 2,83 (dd, 1H, $J_{a,x} = 12,0$ Hz, $J_{a,b} = 17,0$ Hz, Ha); 3,95 (t, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 5,13 (dd, 1H, $J_{x,a} = 2,5$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,92-6,98 (m, 4H, Ar); 7,28-7,31 (m, 1H, Ar); 7,42 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ar); 8,06 (sl, 1H, NH); 8,24-8,27 (m, 2H, Ar e NH); 10,4 (s, 1H, OH).

IV (ATR) (ν , cm⁻¹): 3416 (N-H); 1605 (C=N).

4,5-diidro-3-(2'-hidroxifenil)-5-(4-(dodeciloxi)fenil)pirazol-1-carboxamida (171).



Rendimento: 100 %

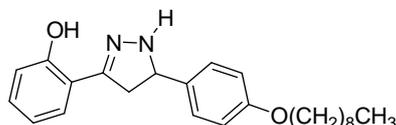
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 118 - 119 °C

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,84 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃); 1,22 (sl, 16H, CH₂); 1,37 (qui, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 1,66 (qui, 2 H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 3,13 (dd, 1H, $J_{a,x} = 5,0$ Hz, $J_{a,b} = 17,5$ Hz, Ha); 3,82-3,92 (m, 3H, Hb e CH₂); 5,31 (dd, 1H, $J_{x,a} = 5,0$ Hz, $J_{x,b} = 12,0$ Hz, Hx); 6,64 (sl, 2H, NH₂); 6,85 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Ar); 6,86-6,90 (m, 1H, Ar); 7,08 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, Ar); 7,27-7,30 (m, 1H, Ar); 7,46 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz, Ar); 9,77 (s, 1H, OH).

IV (ATR) (ν , cm⁻¹): 3440 (N-H); 1653 (C=O_{str}); 1563 (C=N).

4,5-diidro-3-(2'-hidroxi)fenil-5-(4-(noniloxi)fenil)-1H-pirazol (172).



Rendimento: 89 %

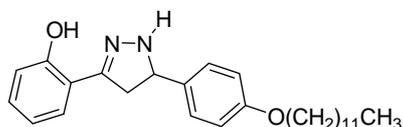
Aspecto Físico: sólido amarelo

F.F.: 84 - 85 °C

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,84 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃); 1,25-1,42 (m, 12H, CH₂); 1,68 (qi, 12H, CH₂); 2,96 (dd, 1H, $J_{a,x} = 10,5$ Hz, $J_{a,b} = 16,5$ Hz, Ha); 3,56 (dd, 1H, $J_{b,x} = 10,5$ Hz, $J_{b,a} = 16,5$ Hz, Hb); 3,93 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH₂); 4,77-4,82 (m, 1H, Hx); 6,83-6,92 (m, 4H, Ar); 7,21-7,31 (m, 4H, Ar); 7,77 (sl, 1H, NH); 11,1 (s, 1H, OH).

IV (ATR) (ν , cm⁻¹): 3336 (N-H); 1592 (C=N).

4,5-diidro-3-(2'-hidroxi)fenil-5-(4-(dodeciloxi)fenil)-1H-pirazol (173).



Rendimento: 96 %

Aspecto Físico: sólido amarelo

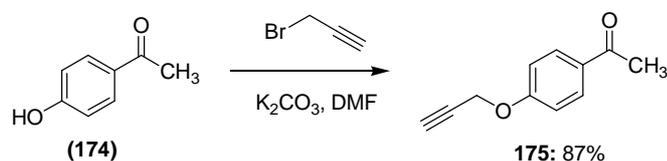
F.F.: 87 - 88 °C

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0,84 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 1,23-1,40 (m, 18H, CH_2); 1,68 (qui, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2); 2,95 (dd, 1H, $J_{a,x} = 11,0$ Hz, $J_{a,b} = 16,5$ Hz, Ha); 3,56 (dd, 1H, $J_{b,x} = 11,0$ Hz, $J_{b,a} = 16,5$ Hz, Hb); 3,92 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH_2); 4,76-4,81 (m, 1H, Hx); 6,86-6,91 (m, 4H, Ar); 7,20-7,30 (m, 4H, Ar); 7,76 (sl, 1H, NH); 11,1 (s, 1H, OH).

IV (ATR) (ν , cm^{-1}): 3332 (N-H); 1587 (C=N).

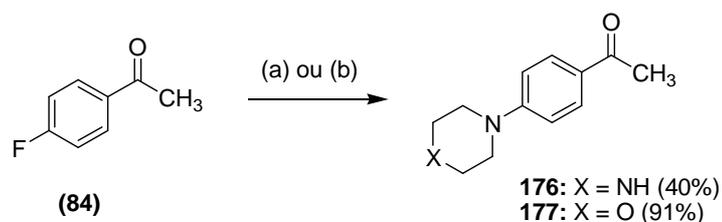
6.2.3. Compostos da Série C.

6.2.3.1- Procedimento geral para a obtenção da acetofenona propargilada 175.



Em um balão de fundo redondo, uma mistura da 4-hidroxiacetofenona (20 mmol) e carbonato de potássio (40 mmol), em DMF (12,0 mL) foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (90 °C) por 1 hora. Em seguida foi adicionado brometo de propargila (30 mmol) à temperatura ambiente, e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por tempo apropriado. Após o término da reação, verificado por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 8:2 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo), a mistura reacional foi extraída com éter dietílico, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida, fornecendo o composto almejado (Esquema 58), após purificação por coluna cromatográfica.

6.2.3.2- Procedimento para a obtenção das acetofenonas 176,177.

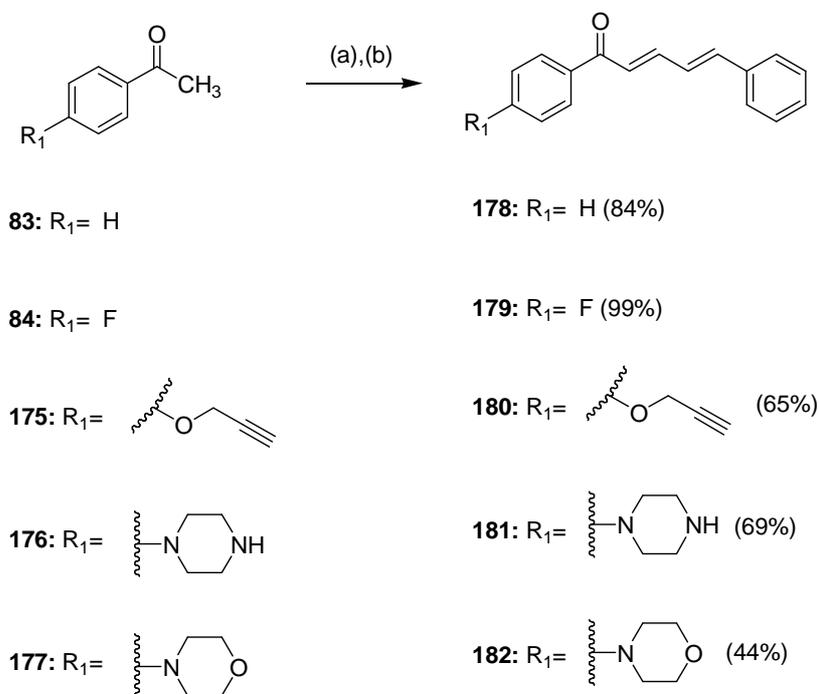


Reagentes e condições: (a) piperazina, K_2CO_3 , DMF, 120 °C; (b) morfolina, 120 °C.

(4-(piperazin-1-il)fenil)metilcetona: Em um balão de fundo redondo, uma mistura contendo 4-fluoroacetofenona (6,26 mmol), piperazina (7,81 mmol) e carbonato de potássio (10,0 mmol), em DMF (10,0 mL), foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (120 °C) por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD e ao término da reação a mistura reacional foi extraída com éter dietílico, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida, fornecendo o composto almejado (Esquema 59), após recristalização em acetonitrila.

(4-morfolinofenil)metilcetona: Em um balão de fundo redondo, uma mistura da 4-fluoroacetofenona (11 mmol) e morfolina (37 mmol) foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (120 °C) por 24 horas. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 1:1 v/v; reveladores: UV e vapores de iodo) e ao término da reação foi adicionado 10,0 mL de água destilada na mistura reacional. O sólido gerado foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada conduzindo ao composto de interesse em 91 % de rendimento após purificação por cromatografia em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂).

6.2.3.3- Procedimento geral para a obtenção das 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas.

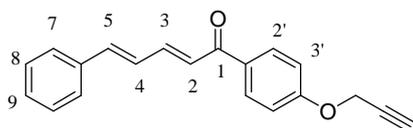


Reagentes e condições: (a) cinamaldeído, NaOH, EtOH, H₂O, t.a.; (b) HCl, H₂O, t.a.

Em um balão de fundo redondo, uma mistura contendo a acetofenona apropriadamente substituída (1,0 equiv.), o *trans*-cinamaldeído (1,0 equiv.), e o hidróxido de sódio (1,5 equiv.), em etanol absoluto, foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por tempo apropriado. Acompanhou-se o desenvolvimento da reação por CCD (eluente: hexano/AcOEt, 2:1 v/v; reveladores: UV e vapor de iodo) e ao término da reação os sólidos gerados foram filtrados e purificados por recristalização em etanol absoluto (**178**, **179**), etanol/H₂O (**180**), hexano/AcOEt (**181**), ou acetato de etila (**182**).

Os dados de RMN das 1,5-diaril-2,4-pentadien-1-onas inéditas estão descritos a seguir.

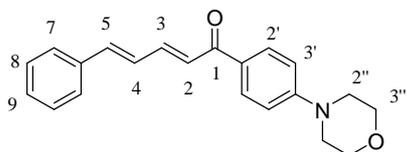
(2E,4E)-5-fenil-1-(4-(prop-2-iniloxi)fenil)penta-2,4-dien-1-ona (180).



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,56 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz, $\equiv CH$); 4,77 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz, CH₂); 7,00-7,05 (m, 4H, H3', H2 e H4); 7,09 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz, H5); 7,31 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H9); 7,37 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H8); 7,49 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H7); 7,59 (ddd, 1H, $J_{3,5} = 2,5$ Hz, $J_{3,4} = 7,5$ Hz, $J_{3,2} = 15,0$ Hz, H3); 8,00 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H2').

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 56,0 (CH₂); 76,3 ($\equiv CH$); 78,0 ($-C\equiv CH$); 114,7-161,3 (C olefínicos e aromáticos); 188,9 (C=O).

(2E,4E)-1-(4-morfolinofenil)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-ona (182).



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,34 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H2''); 3,90 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H3''); 6,95-7,07 (m, 4H, H3', H2 e H4); 7,13 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz, H5); 7,30-7,34 (m, 1H,

H9); 7,36-7,39 (m, 2H, H8); 7,49-7,51 (m, 2H, H7); 7,57-7,62 (m, 1H, H3); 7,98 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, Ar).

REFERÊNCIAS

ABDEL-WAHAB, B.F.; MOHAMED, H.A.; NG, S.W.; TIEKINK, E.R.T. 2-[3-(4-Bromophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl]-4-phenyl-1,3-thiazole. **Acta Crystallographica Section E**, v. 69, 735, abr. 2013.

ABDULLA, M.M.; AMR, A.E.-G.E.; AL-OMAR, M.A.; HUSSAIN, A.A.; SHALABY, A.F.A.; Synthesis and pharmacological activities of some novel 5-chloro-*N*-(4-(1,5-(disubstituted)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)phenyl)-2-methoxybenzamide derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, 2113-2121, out. 2014.

AGUILAR-PARRILLA, F.; CATIVIELA, C.; DE VILLEGAS, M.D.D.; ELGUERO, J.; FOCES-FOCES, C.; LAUREIRO, J.L.G.; CANO, F.H.; LIMBACH, H.-H.; SMITH, J.A.S.; TOIRON, C. The Tautomerism of 3(5)-Phenylpyrazoles: An Experimental (¹H, ¹³C, ¹⁵N NMR and X-Ray Crystallography) Study. **Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2**, 1737-1742, jun. 1992.

AHER, R.B.; WANARE, G.; KAWATHEKAR, N.; KUMAR, R.R.; KAUSHIK, N.K.; SAHAL, D.; CHAUHAN, V.S. Dibenzylideneacetone analogues as novel Plasmodium falciparum inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, 3034-3036, abr. 2011.

ALABUGIN, I.V.; GILMORE, K. Finding the right path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and stereoelectronic control of cyclizations. **Chemical Communications**, v. 49, 11246-11250, out. 2013.

AL-KADHIMI, A.A.; AL-HAMDANY, A.J.; JASIM, S.S. Synthesis and Antibacterial Evaluation of Bis-pyrrolidinyl Ketones. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 3, 908-921, mar. 2012.

AMIN, K.M.; ABOU-SERI, S.M.; AWADALLAH, F.M.; EISSA, A.A.M.; HASSAN, G.S.; ABDULLA, M.M. E Synthesis and anticancer activity of some 8-substituted-7-methoxy-2*H*-chromen-2-one derivatives toward hepatocellular carcinoma HepG2 cells. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 90, 221-231, nov. 2015.

ARAGADE, P.; PALKAR, M.; RONAD, P.; SATYANARAYANA, D. Coumarinyl pyrazole derivatives of INH: promising antimycobacterial agents. **Medicinal Chemistry Research**, set. 2012, doi 10.1007/s00044-012-0222-8.

ASHARAF ALI, MOHAMED.; SHAHARYAR, M.; Discovery of novel phenoxyacetic acid derivatives as antimycobacterial agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, 1896-1902, jan. 2007.

AWASTHI, S. K.; MISHRA, N.; KUMAR, B.; SHARMA, M.; BHATTACHARYA, A.; MISHRA, L. C.; BHASIN, V. K.; Short Report: Antifilarial Activity of 1,3-Diarylpropen-1-One: Effect on Glutathione- *S* -Transferase, a Phase II Detoxification Enzyme. **Medicinal Chemistry Research**, 2009, v. 18, n. 5, 407-420, jan. 2009.

AZARIFAR, D.; SHAEBANZADEH, M. Synthesis and Characterization of New 3,5-Dinaphthyl Substituted 2-Pyrazolines and Study of Their Antimicrobial Activity. **Molecules**, v. 7, 885-895, dez. 2002.

BALDWIN, J.E. Rules for Ring Closure. **Journal of the Chemical Society: Chemical Communications**, 734-736, jan. 1976.

BANO, S.; JAVED, K.; AHMAD, S.; RATHISH, I. G.; SINGH, S.; ALAM, M. S. Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzene sulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, 5763-5768, ago. 2011.

BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V.; KHOBRAGADE, C. N. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, 1364-1370, nov. 2010.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M.; MIRANDA, A.L.P.; RODRIGUES, C.R. A química medicinal de *N*-acilidrazonas: Novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, anti-inflamatórios e antitrombóticos. **Química Nova**, v. 25, n. 1, 129-148, jun. 2002.

BATOVSKA, D.; PARUSHEV, S.; SLAVOVA, A.; BANKOVA, V.; TSVETKOVA, I.; NINOVA, M.; NAJDENSKI, H.; Study on the substituents' effects of a series of synthetic

chalcones against the yeast *Candida albicans*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2007, v. 42, 87-92, ago. 2006.

BECKE, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 98, 5648-5652, 1993.

BOHM, B.A. **Introduction to Flavonoids – Chemistry and Biochemistry of Organic Natural Products**. Harwood Academic Publishers, 1998, p. 251.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância e controle da esquistossomose: diretrizes técnicas. 4ª edição. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2014.

BRUCE, P.Y. **Química Orgânica**. Pearsons Prentice Hall, 2006, 61-63.

BUDHIRAJA, A.; KADIAN, K.; KAUR, M.; AGGARWAL, V.; GARG, A.; SAPRA, S.; NEPALI, K.; SURI, O.P.; DHAR, K.L. Synthesis and biological evaluation of naphthalene, furan and pyrrole based chalcones as cytotoxic and antimicrobial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, 2133-2140, jul. 2011.

BUKHARI, S.N.A.; JASAMAI, M.; JANTAN, I.; AHMAD, W. Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 10, 73-83, fev. 2013.

CARROLL, P.M.; FITZGERALD, K. **Model Organisms in Drug Discovery**, Wiley, 2003.

CESARIN-SOBRINHO, D.; NETTO-FERREIRA, J.C.; BRAZ-FILHO, R. Efeito da substituição por átomos de flúor no equilíbrio conformacional de chalcona. **Química Nova**, v. 24, n. 5, 604-611, fev. 2001.

CHANDRU, H.; SHARADA, A. C.; BETTADIAH, B. K.; ANANDA KUMAR, C. S.; RANGAPPA, K. S.; SUNILA; JAYASHREE, K. In vivo growth inhibitory and anti-angiogenic effects of synthetic novel dienone cyclopropoxy curcumin analogs on mouse Ehrlich ascites tumor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, 7696-7703, ago. 2007.

CHATTOPADHYAY, I.; BISWAS, K.; BANDYOPADHYAY, U.; BANERJEE, R.K. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. **Current Science**, v. 87, n. 1, 44-53, jul. 2004.

CHIMENTI, F.; CARRADORI, S.; SECCI, D.; BOLASCO, A.; BIZZARRI, B.; CHIMENTI, P.; GRANESE, A.; YÁÑEZ, M.; ORALLO, F. Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of *N*I-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero)aryl-4,5-dihydro-(*IH*)-pyrazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, 800-804, fev. 2010.

CLARAMUNT, R.M.; LÓPEZ, C.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; YANG, R.; SCHULMAN, S. The tautomerism of Omeprazole in solution: a ¹H and ¹³C NMR study. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 42, 712-714, mar. 2004.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic chemistry**. Oxford, Oxford, 2001, p.187-194,269.

COA, J.C.; WILSON, W.C.L.; WILSON, C.G.; CARDA, M.; OSPINA, V.; MUÑOZ, J.A.; VÉLEZ, I.D.; ROBLEDO, S.M. Synthesis, Leishmanicidal, Trypanocidal and Cytotoxic Activity of Quinoline-Hydrazone Hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 101, 746-753, ago. 2015.

CONGIU, C.; ONNIS, V.; VESCI, L.; CASTORINA, M.; PISANO, C. Synthesis and in vitro antitumor activity of new 4,5-dihydropyrazole derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, 6238-6248, set. 2010.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, V. **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre: Bookman, 2005, p. 68-69,312-314.

DE CARVALHO, L.S.A.; GERALDO, R.B.; DE MORAES, J.; PINTO, P.L.S.; PINTO, P.F.; PEREIRA JR. O.S.; DA SILVA FILHO, A.A. Schistosomicidal activity and docking of Schistosoma mansoni ATPDase 1 with licoflavone B isolated from Glycyrrhiza inflata (Fabaceae). **Experimental Parasitology**, v. 159, 207-214, dez. 2015.

DE CASTRO, C.C.B.; COSTA, P.S.; LAKTIN, G.T.; DE CARVALHO, P.H.D.; GERALDO, R.B.; DE MORAES, J.; PINTO, P.L.S.; COURI, M.R.C.; PINTO, P.F.; DA SILVA FILHO, A.A. Cardamonin, a schistosomicidal chalcone from *Piper aduncum* L. (Piperaceae) that

inhibits *Schistosoma mansoni* ATP diphosphohydrolase. *Phytomedicine*, v. 22, 921-928, set. 2015.

DE FREITAS, L.V.; DA SILVA, C.C.P.; ELLENA, J.; COSTA, L.A.S.; REY, N.A.; Structural and vibrational study of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone—A potential metal–protein attenuating compound (MPAC) for the treatment of Alzheimer’s disease. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 116, 41-48, dez. 2013.

DE MORAES, J.; NASCIMENTO, C.; YAMAGUCHI, L.F.; KATO, M.J.; NAKANO, E. *Schistosoma mansoni*: In vitro schistosomicidal activity and tegumental alterations induced by pipartine on schistosomula. **Experimental Parasitology**, v. 132, 222-227, out. 2012.

DIN, Z.U.; FILL, T.P.; DE ASSIS, F.; LAZARIN-BIDOIA, D.; KAPLUM, V.; GARCIA, F.P.; NAKAMURA, C.V.; DE OLIVEIRA, K.T.; RODRIGUES-FILHO, E. Unsymmetrical 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienyls and their evaluation as antiparasitic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, 1121-1127, fev. 2014.

DU, Z.Y.; LIU, R.R.; SHAO, W.Y.; MAO, X.P.; MA, L.; GU, L.Q.; HUANG, Z.S.; CHAN, A.S. Alpha-glucosidase inhibition of natural curcuminoids and curcumin analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 2, 213-218, fev. 2006.

DUAN, X.-Y.; YANG, X.-L.; FANG, R.; PENG, X.-X.; YU, W.; HAN, B. Hydrazone Radical Promoted Vicinal Difunctionalization of Alkenes and Trifunctionalization of Alkyls: Synthesis of Pyrazolines and Tetrahydropyridazines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, 10692-10704, set. 2013.

EDDARIR, S.; COTELLE, N.; BAKKOUR, Y.; ROLANDO, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 44, 5359-5363, mai. 2003.

EL-SEHEMI, A.G.; BONDOCK, S.; AMMAR, Y.A. Transformations of naproxen into pyrazolecarboxamides: search for potent anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, 827-838, fev. 2014.

EVRAKOS-AKSOZ, B.; YABANOGLU-ÇİFTÇİ, S.; UÇAR, G.; YELEKÇİ, K.; ERTAN, R. Synthesis of some novel hydrazone and 2-pyrazoline derivatives: Monoamine oxidase

inhibitory activities and docking studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, 3278-3284, ago. 2014.

FANG, X.; FANG, L.; GOU, S.; CHENG, L.; Design and synthesis of dimethylaminomethyl-substituted curcumin derivatives/analogues: Potent antitumor and antioxidant activity, improved stability and aqueous solubility compared with curcumin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, 1297-1301, mar. 2013.

FOLKENDT, M.M.; WEISS-LOPEZ, B.E.; CHAVELJR., L.P.; TRUE, N.S. Gas-phase proton NMR studies of keto-enol tautomerism of acetylacetone, methyl acetoacetate, and ethyl acetoacetate. **The journal of physical chemistry**, v. 89, 3347-3352, jul. 1985.

FRANZBLAU, S.G.; WITZIG, R.S.; MCLAUGHLIN, J.C.; TORRES, P.; MADICO, G.; HERNANDEZ, A.; DEGNAN, M.T.; COOK, M.B.; QUENZER, V.K.; FERGUSON, R.M.; GILMAN, R.H. Rapid, low-technology MIC determination with clinical Mycobacterium tuberculosis isolates by using the microplate Alamar Blue Assay. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, 362-366, fev. 1998.

FRISCH, M.J.; TRUCKS, G.W.; SCHLEGEL, H.B.; SCUSERIA, G.E.; ROBB, M.A.; J.R. CHEESEMAN, SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G.A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H.P.; IZMAYLOV, A.F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J.L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY JR, J.A.; PERALTA, J.E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J.J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K.N.; STAROVEROV, V.N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J.C.; IYENGAR, S.S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, M.J.; KLENE, M.; KNOX, J.E.; CROSS, J.B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERS, R.; STRATMANN, R.E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A.J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J.W.; MARTIN, R.L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V.G.; VOTH, G.A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J.J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A.D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J.B.; ORTIZ, J.V.; CIOSLOWSKI, J.; FOS, D.J. GAUSSIAN 09, Revision A.02, GAUSSIAN, Inc.: Wallingford CT, 2009;

FU, Y.; HSIEH, T.-C.; GUO, J.; KUNICKI, J.; LEE, M.Y.W.T.; DARZYNKIEWICZ, Z.; WU, J.M. Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (*Glycyrrhiza glabra*), causes G2 and late-G1 arrests in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 322, 263-270, set. 2004.

FUNAKOSHI-TAGO, M.; TANABE, S.; TAGO, K.; ITOH, H.; MASHINO, T.; SONODA, Y.; KASAHARA, T. Licochalcone A Potently Inhibits Tumor Necrosis Factor α - Induced Nuclear Factor- κ B Activation through the Direct Inhibition of I κ B Kinase Complex Activation. **Molecular Pharmacology**, v. 76, n. 4, 745-753, out. 2009.

GATES, B.C.; KNÖZINGER, H. **Advances in catalysis**, Elsevier Inc., San Diego – USA, 2006.

GEMBUS, V.; BONNET, J.-J.; JANIN, F.; BOHN, P.; LEVACHER, V.; BRIÈRE, J.-F. Synthesis of pyrazolines by a site isolated resin-bound reagents methodology. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, 3287-3293, mai. 2010.

GOMES, P.R.; MIGUEL, F.B.; DE OLIVEIRA, M.E.; FERREIRA, V.V.; GUIMARÃES, D.S.M.; DE LIMA, A.B.; BARBOSA, C.S.; DE OLIVEIRA, M.A.; DE ALMEIDA, M.V.; VIANA, G.H.R.; COURI, M.R.C.; VAROTTI, F.P. **Química Nova**, v. 37, n. 3, 492-496, fev. 2014.

GRESSLER, V.; MOURA, S.; FLORES, A. F. C.; FLORES, D. C.; COLEPICCOLO, P.; PINTO, E. Antioxidant and Antimicrobial Properties of 2-(4,5-Dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-pyrimidine and 1-Carboxamidino-1*H*-pyrazole Derivatives. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 8, 1477-1483, abr. 2010.

GUPTE, A.; BOSHOFF, H.I.; WILSON, D.J.; NERES, J.; LABELLO, N.P.; SOMU, R.V.; XING, C.G.; BARRY, C.E.; ALDRICH, C.C. Inhibition of Siderophore Biosynthesis by 2-Triazole Substituted Analogues of 5'-*O*-[*N*-(Salicyl)sulfamoyl]adenosine: Antibacterial Nucleosides Effective Against Mycobacterium tuberculosis. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 23, 7495-7507, dez. 2008.

HANDLER, N.; JAEGER, W.; PUSCHACHER, H.; LEISSER, K.; ERKER, T. Synthesis of Novel Curcumin Analogues and Their Evaluation as Selective Cyclooxygenase-1 (COX-1) Inhibitors. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, 64-71, out. 2007.

HASAN, A.; ABBAS, A.; AKHTAR, M.N. Synthesis, characterization and fluorescent property evaluation of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines. **Molecules**, v. 16, 7789-7802, set. 2011.

HASEGAWA, J.; HAMADA, M.; MIYAMOTO, T.; NISHIDE, K.; KAJIMOTO, T.; UENISHI, J.; NODE, M. The application of phenylmethanethiol and benzenethiol derivatives as odorless organosulfur reagents in the synthesis of thiosugars and thioglycosides. **Carbohydrate Research**, v. 340, 2360-2368, set. 2005.

HAVRYLYUK, D.; ZIMENKOVSKY, B.; KARPENKO, O.; GRELLIER, P.; LESYK, R. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, 245-254, jun. 2014.

HOSOYA, T.; NAKATA, A.; YAMASAKI, F.; ABAS, F.; SHAARI, K.; LAJIS, N.H.; MORITA, H. Curcumin-like diarylpentanoid analogues as melanogenesis Inhibitors. **Journal of Natural Medicines**, v. 66, 166-176, jan. 2012.

HOTEZ, P.J.; ALVARADO, M.; BASÁÑEZ, M.-G.; BOLLIGER, I.; BOURNE, R.; BOUSSINESQ, M.; BROOKER, S.J.; BROWN, A.S.; BUCKLE, G.; BUDKE, C.M.; CARABIN, H.; COFFENG, L.E.; FÈVRE, E.M.; FÜRST, T.; HALASA, Y.A.; JASRASARIA, R.; JOHNS, N.E.; KEISER, J.; KING, C.H.; LOZANO, R.; MURDOCH, M.E.; O'HANLON, S.; PION, S.D.S.; PULLAN, R.L.; RAMAIAH, K.D.; ROBERTS, T.; SHEPARD, D.S.; SMITH, J.L.; STOLK, W.A.; UNDURRAGA, E.A.; UTZINGER, J.; WANG, M.; MURRAY, C.J.L.; NAGHAVI, M. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, e2865, jul. 2014.

INDIRA, J.; KARATA, P. P.; SAROJINI, B.K. Growth, characterization and nonlinear optical property of chalcone derivative. **Journal of Crystal Growth**, v. 242, 209-214, 2002.

ISMAIL, M.; BOTROS, S.; METWALLY, A.; WILLIAM, S.; FARGHALLY, A.; TAO.; L.-F.; DAY, T.A.; BENNETT, J.L. Resistance to proaziquantel: Direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 6, 932-935, 1999.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M.M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 2, 69-90, abr. 2011.

KHARBANDA, C.; ALAM, M.S.; HAMID, H.; JAVED, K.; BANO, S.; DHULAP, A.; ALI, Y.; NAZREEN, S.; HAIDER, S. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, 5804-5812, 2014.

KATZ, N.; ALMEIDA, K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. **Ciência e Cultura [online]**, v. 55, n. 1, 38-43, jan./mar. 2003.

KANG, J.-H.; MCROBERTS, J.; SHI, F. MORENO, J.E.; JONES, A.D.; HOWE, G.A. The Flavonoid Biosynthetic Enzyme Chalcone Isomerase Modulates Terpenoid Production in Glandular Trichomes of Tomato^{[C][W][OPEN]}. **Plant Physiology**, v. 164, 1161-1174, mar. 2014.

KAPLANCIKLI, Z.A.; TURAN-ZITOUNI, G.; OZDEMIR, A.; CAN, O.D.; CHEVALLET, P. Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, 2606-2610, set. 2009.

KILFOYLE, B.E.; KAUSHIK, D.; TEREKETSK, J.L.; BOSE, S.; MICHNIAK-KOHN, B.B. The use of quercetin and curcumin in skin care consumer products. In: DAYAN, N.; KROMIDAS, L. **Formulating, Packaging, and Marketing of Natural Cosmetic Products**. John Wiley & Sons. 2011. Chapter 14, 259-286.

KOMODA, M.; KAKUTA, H.; TAKAHASHI, H.; FUJIMOTO, Y.; KADOYA, S.; KATO, F.; HASHIMOTO, Y. B Specific Inhibitor of Puromycin-Sensitive Aminopeptidase with a Homophthalimide Skeleton: Identification of the Target Molecule and a Structure-Activity Relationship Study. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 9, 121-131, jan. 2001.

KOSTYUCHENKO, A.S.; WIOSNA-SALYGA, G.; KUROWSKA, A.; ZAGORSKA, M.; LUSZCZYNSKA, B.; GRYKIEN, R.; GLOWACKI, I.; FISYUK, A.S.; DOMAGALA, W.; PRON, A. Effect of the electron-accepting centre and solubilising substituents on the redox, spectroscopic and electroluminescent properties of four oxadiazoles and a triazole disubstituted with bithiophene. **Journal of Materials Science**, nov. 2015, doi 10.1007/s10853-015-9529-4;

KOCH, W.; HOLTHAUSEN, M.C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. Second Edition. 2001. WILEY-VCH VERLAG GMBH. ISBNs: 3-527-30372-3 (SOFTCOVER); 3-527-60004-3 (ELECTRONIC).

KWAN, E.E.; HUANG, S.G. Structural Elucidation with NMR Spectroscopy: Practical Strategies for Organic Chemists. **European Journal of Organic Chemistry**, 2671-2688, mar. 2008.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, 785-789, jan. 1998.

LEE, K.-H.; AZIZ, F.H.A.; SYAHIDA, A.; ABAS, F.; SHAARI, K.; ISRAF, D.A.; LAJIS, N.H. Synthesis and biological evaluation of curcumin-like diarylpentanoid analogues for anti-inflammatory, antioxidant and anti-tyrosinase activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, 3195-3200, ago. 2009.

LÉVAI, A.; PATONAY, T.; SILVA, A.M.S.; PINTO, D.C.G.A.; CAVALEIRO, J.A.S. Synthesis of 3-Aryl-5-styryl-2-pyrazolines by the Reaction of (*E,E*)-Cinnamylideneacetophenones with Hydrazines and their Oxidation into Pyrazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 39, 751-758, ago. 2002.

LIPINSKI, C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today Technologies**, v. 1, 337-341, nov. 2004.

LIPINSKI, C.A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B.W.; FEENEY, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, 3-26, mar. 2001.

LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, n.1, 235-249, 2000.

LIU, X.-J.; CHUANG, Y.-N.; CHIOU, C.-Y.; CHIN, D.-C.; SHEN, F.-Q.; YEH, K.-W.; Methylation effect on chalcone synthase gene expression determines anthocyanin pigmentation in floral tissues of two *Oncidium* orchid cultivars. **Planta**, v. 236, 401-409, mar. 2012.

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**, v. 78, 3636-3646, 2013.

LIANG, G.; LI, X.; CHEN, L.; YANG, S.; WU, X.; STUDER, E.; GURLEY, E.; HYLEMON, P. B.; YE, F.; LI, Y.; ZHOU, H. Synthesis and anti-inflammatory activities of mono-carbonyl

analogues of curcumin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 4, 1525-1529, fev. 2008.

MACIEL, E.L.N.; SILVA, A.P.; MEIRELES, W.; FIOROTTI, K.; HADAD, D.J.; DIETZE, R. Tratamento supervisionado em pacientes portadores de tuberculose utilizando supervisores domiciliares em Vitória, Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 7, 506-513, jul. 2008.

MAGNAN, F.; KOROBKOVA, I.; BRUSSO, J.; Influence of substitution pattern and enhanced π -conjugation on a family of thiophene functionalized 1,5-dithia-2,4,6,8-tetrazocines. **New Journal of Chemistry**. v. 39, 7272-7280, jul. 2015.

MALHOTRA, P.; PATTAN, S.; NIKALJE, A.P. Microwave assisted synthesis and anti-inflammatory activity of 3,5-diaryl substituted-2-pyrazolines. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 2, 21-26, jan. 2010.

MANNA, F.; CHIMENTI, F.; FIORAVANTI, R.; BOLASCO, A.; SECCI, D.; CHIMENTI, P.; FERLINI, C.; SCAMBIA, G.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, 4632-4635, 2005.

MARTINS, D. L. Reações aldólicas. **Revista Virtual de Química**, v. 1, n. 3, 186-211, jul. 2009.

MAYDT, D.; DE SPIRT, S.; MUSCHELKNAUTZ, C.; STAHL, W.; MÜLLER, T.J.J. Chemical reactivity and biological activity of chalcones and other α,β -unsaturated carbonyl compounds. **Xenobiotica**, v. 43, n. 8, 711-718, ago. 2013.

MAYER, N.; SCHWEIGER, M.; MELCHER, M.-C.; FLEDELIUS, C.; ZECHNER, R.; ZIMMERMANN, R.; BREINBAUER, R. Structure-activity studies in the development of a hydrazone based inhibitor of adipose-triglyceride lipase (ATGL). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, 2904-2916, mar. 2015.

MAYO, D.W.; MILLER, F.A.; HANNAH, R.W. **Course Notes on the Interpretation of Infrared and Raman Spectra**, John Wiley & Sons, Hoboken – USA, 2003.

MAZUMDER, A.; NEAMATI, N.; SUNDER, S.; SCHULZ, J.; PERTZ, H.; EICH, E.; POMMIER, Y. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, n. 19, 3057-3063, set. 1997.

MEHTA, J.V.; GAJERA, S.B.; THAKOR, P.; THAKKAR, V.R.; PATEL, M.N. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoline derivatives and their applications. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 5, 85350-85362, set. 2015.

MIGUEL, F.B.; DANTAS, J.A.; AMORIM, S.; ANDRADE, G.F.S.; COSTA, L.A.S.; COURI, M.R.C.; **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 152, 318-326, jan. 2016.

MOHAMED, H.A.; ABDEL-LATIF, E.; ABDEL-WAHAB, B.F.; AWAD, G.E.A. Novel Antimicrobial Agents: Fluorinated 2-(3-(Benzofuran-2-yl)pyrazol-1-yl)thiazoles. **International Journal of Medicinal Chemistry**, ago. 2013, doi 10.1155/2013/986536;

MOHAMMED, K.O.; NISSAN, Y.M. Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of Some Novel Hydrazones and Pyrazole Derivatives as Anti-inflammatory. *abr.* 2014, doi: 10.1111/cbdd.12336.

MOHAMMADI, A.; GHAFOORI, H.; GHALAMI-CHOOBAR, B.; ROHINEJAD, R. Synthesis, solvatochromic properties and biological evaluation of some novel azo-hydrazone tautomeric dyes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 198, 44-50, jul. 2014.

MONDAL, P.; HAZARIKA, K.K.; DEKA, R.C. Reactivity of α,β -unsaturated carbonyl compounds towards nucleophilic addition reaction: a local hard-soft acid-base approach. **PhysChemComm**, v. 6, 24-27, mar. 2003.

MONGA, V.; GOYAL, K.; STEINDEL, M.; MALHOTRA, M.; RAJANI, D.P.; RAJANI, S.D. Synthesis and evaluation of new chalcones, derived pyrazoline and cyclohexenone derivatives as potent antimicrobial, antitubercular and antileishmanial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, 2019-2032, *abr.* 2014.

MONTOYA, A.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; NOGUERAS, M.; COBO, J.; INSUASTY, B. Synthesis and *in vitro* antitumor activity of a novel series of 2-pyrazoline derivatives bearing the 4-aryloxy-7-chloroquinoline fragment. **Molecules**, v. 19, 18656-18675, nov. 2014.

MORGON, N.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**, ed. livraria da física, 2007, ISBN 9788588325876.

MÜLLER, S.; LIST, B. Catalytic Asymmetric 6π -Electrocyclization: Accessing Highly Substituted Optically Active 2-Pyrazolines via Diastereoselective Alkylations. **Synthesis**, n. 13, 2171-2178, mai. 2010.

NARENDER, T.; SHWETA; TANVIR, K.; RAO, M. S.; SRIVASTAVA, K.; PURI, S. K. Prenylated chalcones isolated from *Crotalaria genus* inhibits *in vitro* growth of the human malaria parasite Plasmodium falciparum. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, 2453-2455, abr. 2005.

NGAINI, Z.; HUI, D.H.A.; HUSSAIN, H.; ZULKIPLEE, W.S.H.W.; TAY, M.G. Synthesis and antibacterial study of Aspirin-Chalcone derivatives. *Borneo Journal of Resource Science and Technology*, v. 3, n. 1, 52-57, 2013.

NI, L.; MENG, C.Q.; SIKORSKI, L.A. Recent advances in therapeutic chalcones. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 14, n. 12, 1669-1691, fev. 2004.

NING, X.; GUO, Y.; MA, X.; ZHU, R.; TIAN, C.; WANG, X.; MA, Z.; ZHANG, Z.; LIU, J. Synthesis and neuroprotective effect of E-3,4-dihydroxy styryl aralkyl ketones derivatives against oxidative stress and inflammation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, 3700-3703, mai. 2013.

OLIVEIRA, P.A.S.; SARTORI, L.M.; REY, N.A.; DOS SANTOS, H.F.; DE OLIVEIRA, M.A.L.; COSTA, L.A.S.; A computational study of the complex dichlorobis(pyrazinamido)platinum(II), $[PtCl_2(PZA)_2]$, applying a mixed-level factorial design. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, 1732-1738, 2013.

OHKATSU, Y.; SATOH, T. Antioxidant and Photo-antioxidant Activities of Chalcone Derivatives. **Journal of the Japan Petroleum Institute**, v. 51, 298-308, 2008.

PALAFIX, M. A.; RASTOGI, V.K. ; KUMAR, S.; JOE, H. The biomolecule of 5-bromocytosine: FT-IR and FT-Raman spectra and DFT calculations. Identification of the tautomers in the isolated state and simulation the spectra in the solid state. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 111, 104-122, mar. 2013.

PARMAR, K. A.; VIHOL, J. R.; DABHI, Y. M.; SUTARIYA, S. D. Synthesis, spectral studies and antibacterial screening of some novel derivatives of pyrazoline based on chalcones. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 3, 1584-1588, 2012.

PASQUALE, G.; ROMANELLI, G.P.; AUTINO, J.C.; GARCÍA, J.; ORTIZ, E.V.; DUCHOWICZ, P.R. Quantitative Structure-Activity Relationships of Mosquito Larvicidal Chalcone Derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, 692-697, jan. 2012.

PENG, Y.; SONG, G. Combined microwave and ultrasound assisted Williamson ether synthesis in the absence of phase-transfer catalysts. **Green Chemistry**, v. 4, 349-351, jul. 2002.

QIAN, Y.; MA, G.; YANG, Y.; CHENG, K.; ZHENG, Q.; MAO, W.; SHI, L.; ZHAO, J.; ZHU, H.; Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of dithiocarbamates as novel antitubulin agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2010, v. 18, 4310-4316, mai. 2010.

RAMALHO, S.D.; BERNADES, A.; DEMETRIUS, G.; NODA-PEREZ, C.; VIEIRA, P.C.; DOS SANTOS, C.Y.; DA SILVA, J.A.; DE MORAES, M.O.; MOUSINHO, K.C. Synthetic Chalcone Derivatives as Inhibitors of Cathepsins K and B, and Their Cytotoxic Evaluation. **Chemistry & Biodiversity**, v. 10, 1999-2006, 2013.

RAGHAVACHARI, K.; BINKLEY, J. S.; SEEGER, R.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 20. Basis set for correlated wave-functions. **Journal of Chemical Physics**, v. 72, 650-54, 1980.

ROLLAS, S.; KÜÇÜKGÜZEL, Ş.G. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. **Molecules**, v. 12, 1910-1939, ago. 2007.

REVA, I.; ALMEIDA, B.J.A.N.; LAPINSKI, L.; FAUSTO, R. UV-induced photoisomerization of maleic hydrazide. **Journal of Molecular Structure**, v. 1025, 74-83, out. 2012.

REZAEI, F.K. Theoretical study of solvent effect on NMR shielding for Pyrazole and Pyrazoline. **Journal of Physical and Theoretical Chemistry of Islamic Azad University of Iran**, v. 11 n. 2, 75-84, ago. 2014.

REZENDE, M.C.; PIZARRO, C.; MILLÁN, D. Preparation, spectroscopic and acidity properties of two hydrazones: an organic lab experiment. **Quimica Nova**, v. 30, n. 1, 229-231, fev. 2007.

SCALMANI, G.; FRISCH, M.J. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism. **Journal of Chemical Physics**, v. 132, 110-115, 2010.

SELEPE, M.A.; HEERDEN, F.R.V. Application of the Suzuki-Miyaura Reaction in the Synthesis of Flavonoids. **Molecules**, v. 18, 4739-4765, abr. 2013.

SAHOO, A.; PARIDA, M.; SINHA, BN.; VENKATESAN, J. Antimicrobial studies of some new novel pyrazoline derivatives. **International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry**, v. 3, n. 1, 458-464, 2011.

SHAHARYAR, M.; SIDDIQUI, A.A.; ALI, M.A.; SRIRAM, D.; YOGESHWARI, P. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of *N*1-nicotinoyl-3-(40-hydroxy-30-methyl phenyl)-5-[(sub)phenyl]-2-pyrazolines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, 3947-3949, mai. 2006.

SHARATH, V.; KUMAR, H.V.; NAIK, N. Synthesis of novel indole based scaffolds holding pyrazole ring as anti-inflammatory and antioxidant agents. **Journal of pharmacy research**, v. 6, 785-790, jul. 2013.

SIDDIQUI, A.M.; SALAHUDDIN, A.; AZAM, A. Synthesis, characterization and antiamebic activity of some hydrazone and azole derivatives bearing pyridyl moiety as a promising heterocyclic scaffold. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, 411-416, jan. 2012.

SINGH, P.; ANAND, A.; KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, 758-777, ago. 2014.

SISODIA, B.S.; NEGI, A.S.; DAROKAR, M.P.; DWIVEDI, U.N.; KHANUJA, S.P.S. Antiplasmodial activity of steroidal chalcones: evaluation of their effect on hemozoin synthesis and the new permeation pathway of Plasmodium falciparum-infected erythrocyte membrane. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 79, n. 4, 610-615, abr. 2012.

SIVAKUMAR, P. M.; KUMAR, T.M.; DOBLE, M. Antifungal Activity, Mechanism and QSAR Studies on Chalcones. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 74, 68-79, mai. 2009.

SWARNKAR, D.; AMETA, R.; VYAS, R. Microwave assisted synthesis of some pyrazole derivatives and their antibacterial and antifungal activity. **The Pharma Innovation Journal**, v. 3, n. 10, out. 2014.

SOLEIMAN, H.A.; KHALAFALLAH, A.K.; ABD-ELLATIF, H. Synthesis and studies of pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4-one derivatives. **European Journal of Chemistry**, v. 3, n. 3, 316-321, set. 2012.

SRINIVASAN, B.; JOHNSON, T.E.; LAD, R.; XING, C. Structure-Activity Relationship Studies of Chalcone Leading to 3-Hydroxy-4,30,40,50-tetramethoxychalcone and Its Analogues as Potent Nuclear Factor KB Inhibitors and Their Anticancer Activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, 7228-7235, fev. 2009.

STRIMPAKOS, A.S.; SHARMA, R.A. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 10, n. 3, 511-545, mar. 2008.

SU, X.; APRAHAMIAN, I.; Hydrazone-based switches, metallo-assemblies and sensors. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 6, 1963-1981, mar. 2014.

SUN, H.; WANG, X.; ZHAN, M.; LIU, J.; XIE, M. Facile synthesis of novel tetrasubstituted 1-pyrazolines from Baylis–Hillman adducts and acyl diazomethanes. **Tetrahedron Letters**, v. 54, 3846-3850, mai. 2013.

SUTTER, M.; DA SILVA, E.; DUGUET, N.; RAOUL, Y.; MÉTAY, E.; LEMAIRE, M. Glycerol Ether Synthesis: A Bench Test for Green Chemistry Concepts and Technologies. **Chemical Reviews**, v. 115, 8609-8651, jul. 2015.

SYAM, S.; ABDELWAHAB, S.I.; AL-MAMARY, M.A.; MOHAN, S. Synthesis of Chalcones with Anticancer Activities. **Molecules**, v. 17, 6179-6195, mai. 2012.

TAJ, T.; KAMBLE, R.R.; GIREESH, T.M.; HUNNUR, R.K.; MARGANKOP, S.B.; One-pot synthesis of pyrazoline derivatised carbazoles as antitubercular, anticancer agents, their DNA cleavage and antioxidant activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, 4366-4373, jul. 2011.

THIRUNARAYANAN, G.; MAYAVEL, P.; THIRUMURTHY, K.; DINESH KUMAR, S.; SASIKALA, R.; NISHA, P.; NITHYARANJANI. A. Eco-Friendly Synthesis and Spectral Correlations in Some 1-Phenyl-3-(5-Bromothiophen-2-yl)-5-(Substituted Phenyl)-2-Pyrazolines. **European Chemical Bulletin**, v. 2, n. 9, 598-605, abr. 2013.

THOTA, S.; VALLALA, S.; IMRAN, M.; MEKALA, S.; ANCHURI, S.S.; KARKI, S.S.; YERRA, R.; BALZARINI, J.; DE CLEREQ, E. Synthesis, spectroscopic characterization, in vitro cytotoxic and structure activity relationships of some mononuclear Ru(II) complexes. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 66, n. 6, 1031-1045, mar. 2013.

TIAN, W. A new process for the synthesis of morpholinylbenzenes. **PCT International Applications**, 2001087865A1, nov. 2001.

TIWARI, A.; KUMAR, S.; SURYAWANSHI, S.N.; MITTAL, M.; VISHWAKARMA, P.; GUPTA, S.; Chemotherapy of leishmaniasis part X: Synthesis and bioevaluation of novel terpenyl heterocycles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, 248-251, nov. 2013.

TOMAR, V.; BHATTACHARJEE, G.; KAMALUDDINA; KUMAR, A. Synthesis and antimicrobial evaluation of new chalcones containing piperazine or 2,5-dichlorothiophene moiety. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, 5321-5324, ago. 2007.

TRAN, T.-D.; NGUYEN, T.-T.-N.; DO, T.-H.; HUYNH, T.-N.-P.; TRAN, C.-D.; THAI, K.-M. Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone analogues alone and in combination with antibiotics. **Molecules**, v. 17, n. 6, 6684-6696, jun. 2012.

VELMURUGAN, V.; SUREKHA, P.S.; KALVIKKARASI, S.; SHANMUGAPRIYA, S.; AANANDHI, V.M. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, 189-191, 2012.

WELDON, D.J.; SAULSBURY, M.D.; GOH, J.; ROWLAND, L.; CAMPBELL, P.; ROBINSON, L.; MILLER, C.; CHRISTIAN, J.; AMIS, L.; TAYLOR, N.; DILL, C.; DAVIS JR., W.; EVANS, S.L.; BRANTLEY, E. One-pot synthesis of cinnamylideneacetophenones and their *in vitro* cytotoxicity in breast cancer cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 15, 3381-3384, ago. 2014;

WHO. Schistosomiasis. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>. [acessado em 17 mai 2016].

WHO. Rabies countries or areas at risk. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2015.

WU, Q.; ZHANG, Y.; CUI, S. Divergent Syntheses of 2-Aminonicotinonitriles and Pyrazolines by Copper-Catalyzed Cyclization of Oxime Ester. **Organic Letters**, v. 16, n. 5, 1350-1353, fev. 2014.

YAMAKOSHI, H.; OHORI, H.; KUDO, C.; SATO, A.; KANO, N.; ISHIOKA, C.; SHIBATA, H.; IWABUCHI, Y. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, 1083-1092, 2010.

ZARGUI, A.; ZEBARDAST, T.; HAKIMION, F.; SHIRAZI, F. H.; PRAVEEN RAO, P. N.; KNAUS, E. E. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-en-1-ones possessing a methanesulfonamido or an azido pharmacophore as cyclooxygenase-1/-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 20, 7044-7050, out. 2006.

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 **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n.21, 10170-10178, out. 2014.

ZHI-YUN DU; BAO, Y.-D.; LIU, Z.; QIAO, W.; MA, L.; HUANG, Z.-S.; GU, L.-Q.; CHAN, A.S.C. Curcumin Analogs as Potent Aldose Reductase Inhibitors. **Archives Pharmacology Chemistry Life Sciences**, v. 339, n. 3, 123-128, mar. 2006.

ZHUANG, H.; JIANG, W.; CHENG, W.; QIAN, K.; DONG, W.; CAO, L.; HUANG, Q.; LI, S.; CHIU, S.; FANG, X.-X.; LU, M.; HUA, Z.-C. Down-regulation of HSP27 sensitizes TRAIL-resistant tumor cell to TRAIL-induced apoptosis. **Lung Cancer**, v. 68, n. 1, 27-38, abr. 2010.

ZIEGLER, H.L.; HANSEN, H.S. STAERK, D.; CHRISTENSEN, S.B.; HÄGERSTRAND, H.; JAROSZEWSKI, J.W. The antiparasitic compound Licochalcone A is a potent echinocytogenic agent that modifies the erythrocyte membrane in the concentration range where antiplasmodial activity is observed. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n.10, 4067-4071, out. 2004.

ANEXOS

ANEXO 1: ESPECTROS - COMPOSTOS DA SÉRIE A

Figura A 1: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da pirazolina **12**.

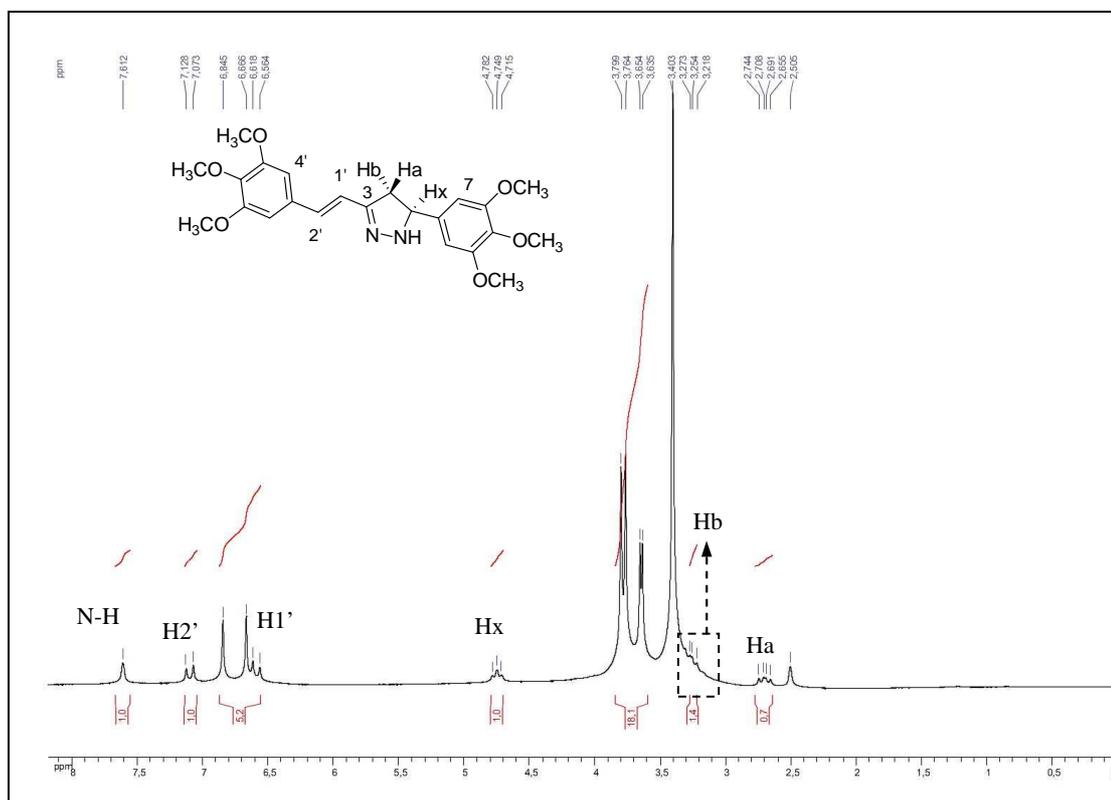


Figura A 2: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina **12**.

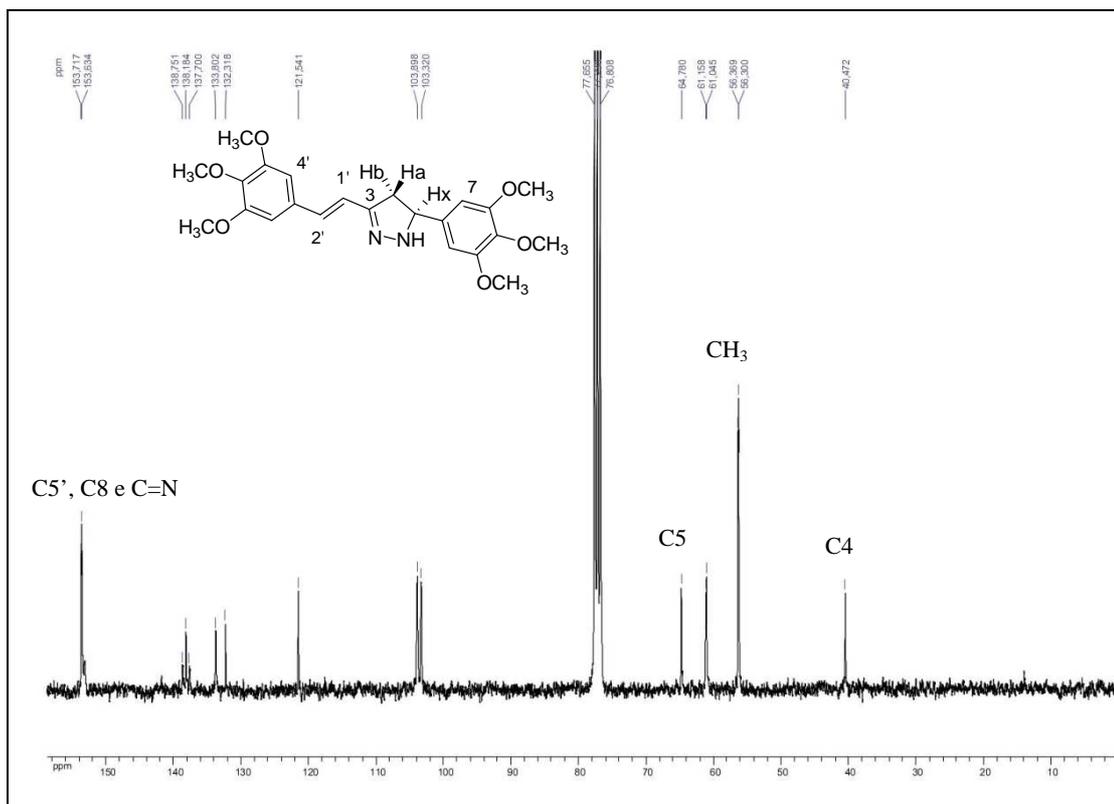


Figura A 3: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina **14**.

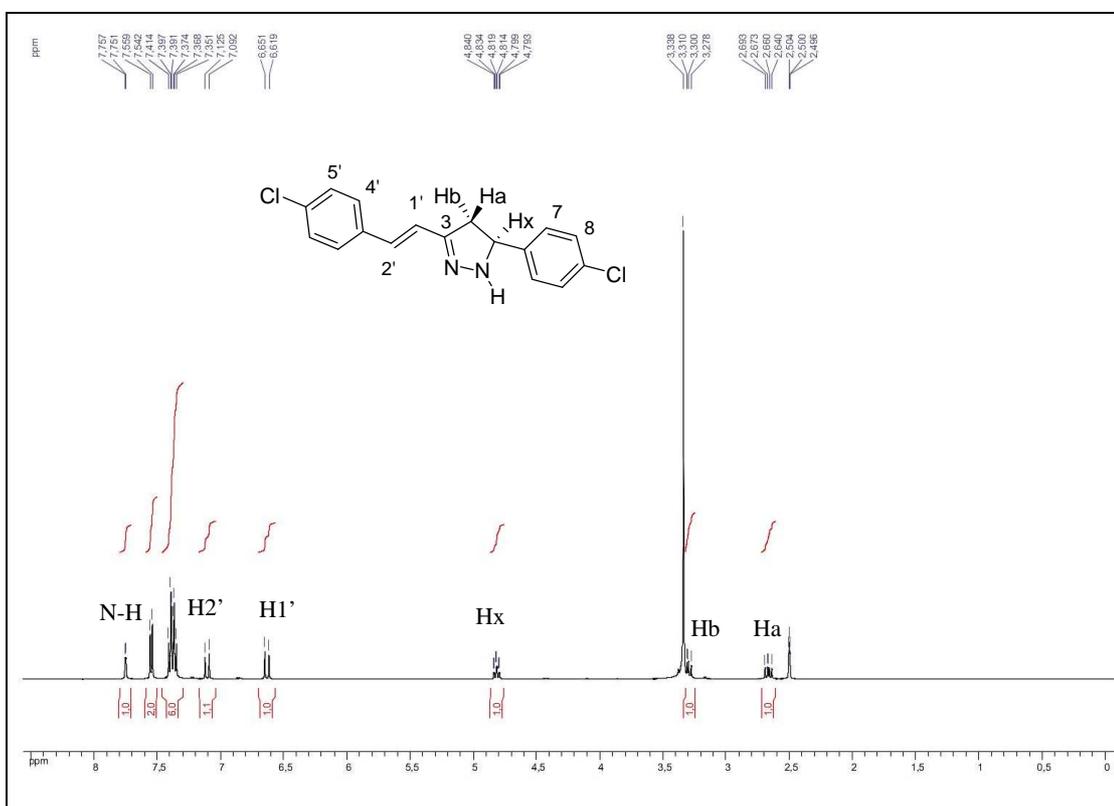


Figura A 4: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina **14**.

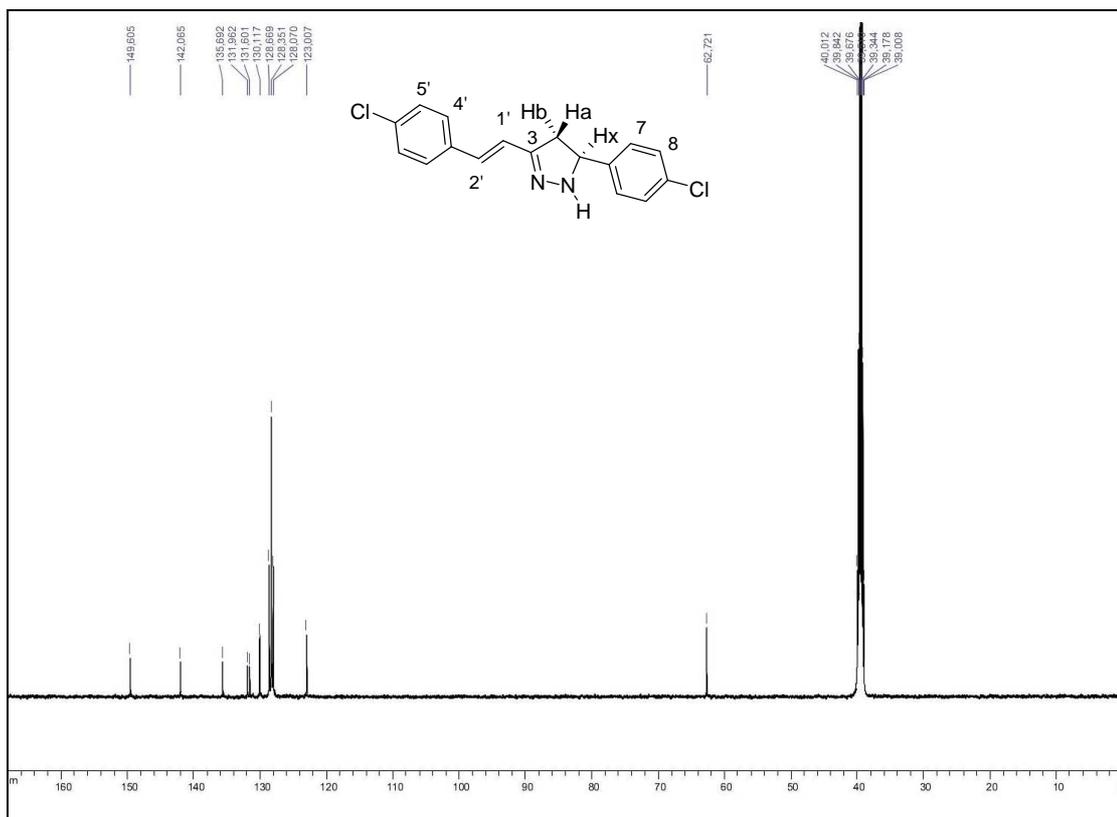


Figura A 5: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina **14**.

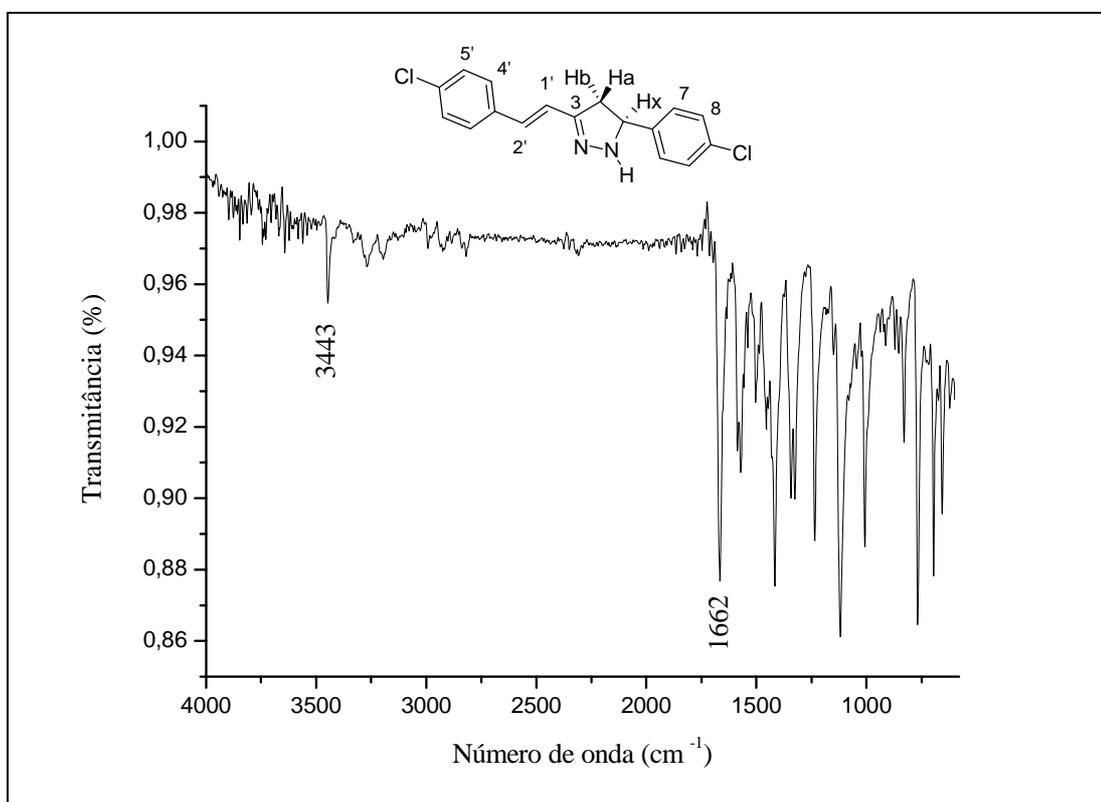


Figura A 6: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina **15**.

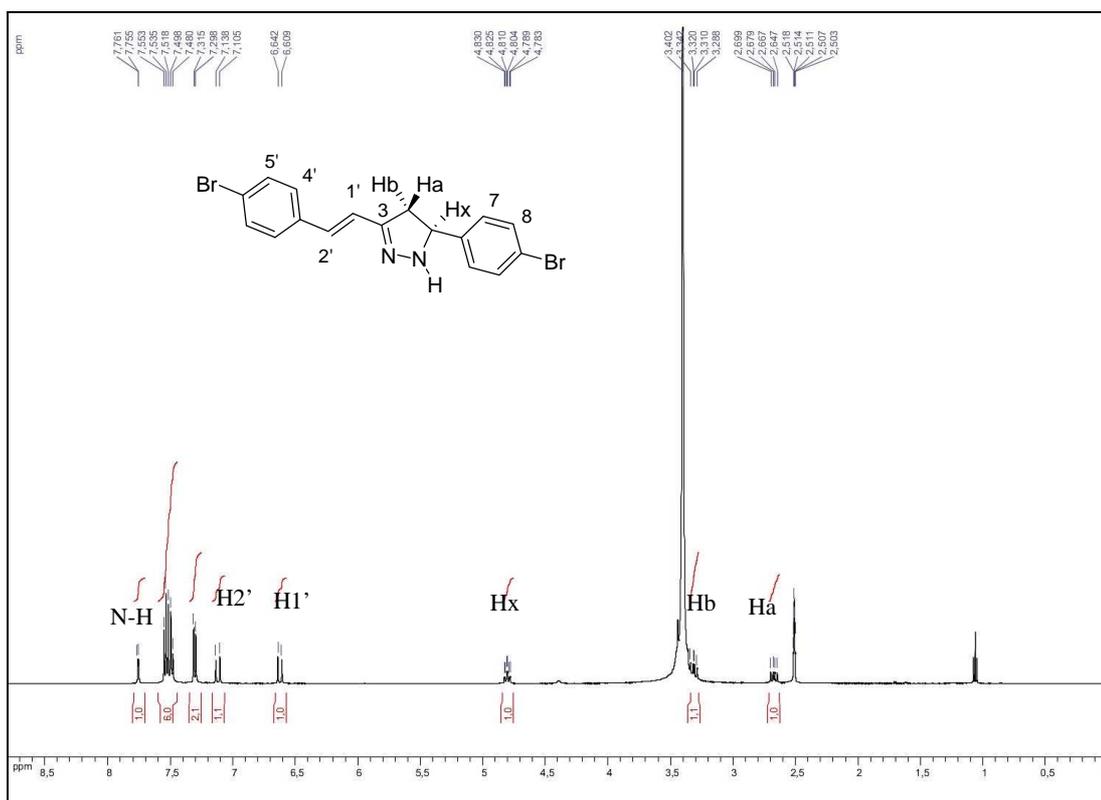


Figura A 7: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina **15**.

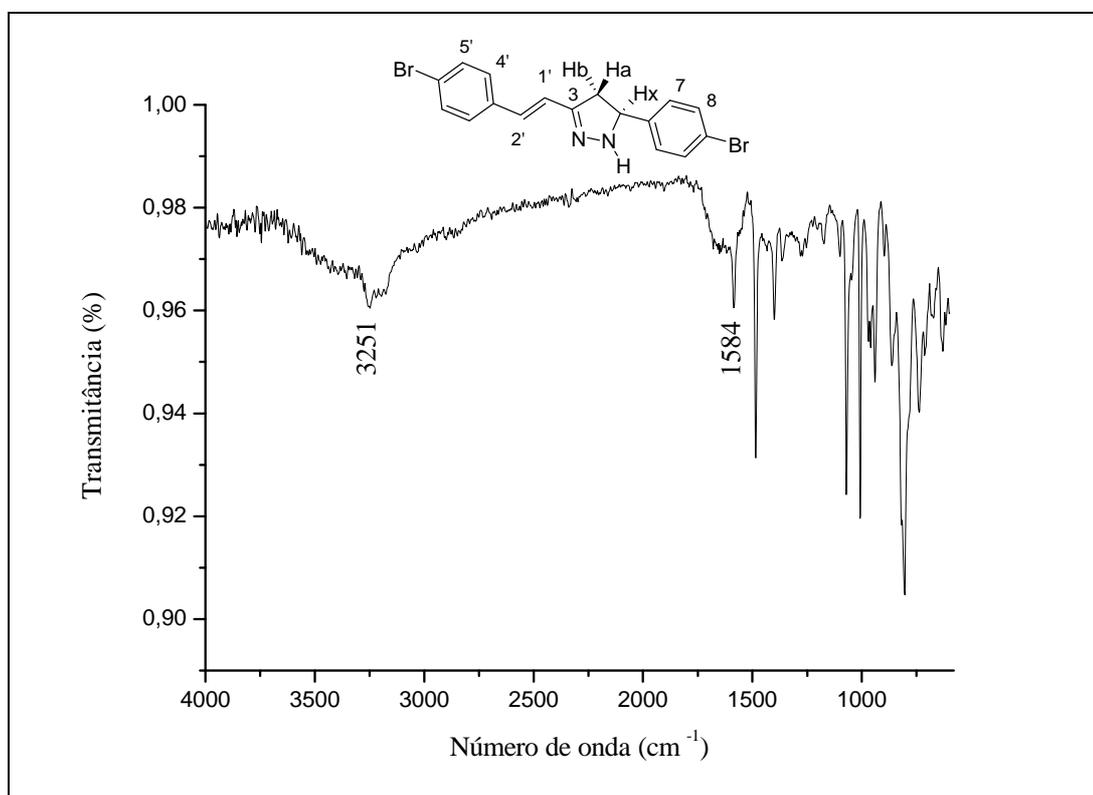


Figura A 8: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) da pirazolina **19**.

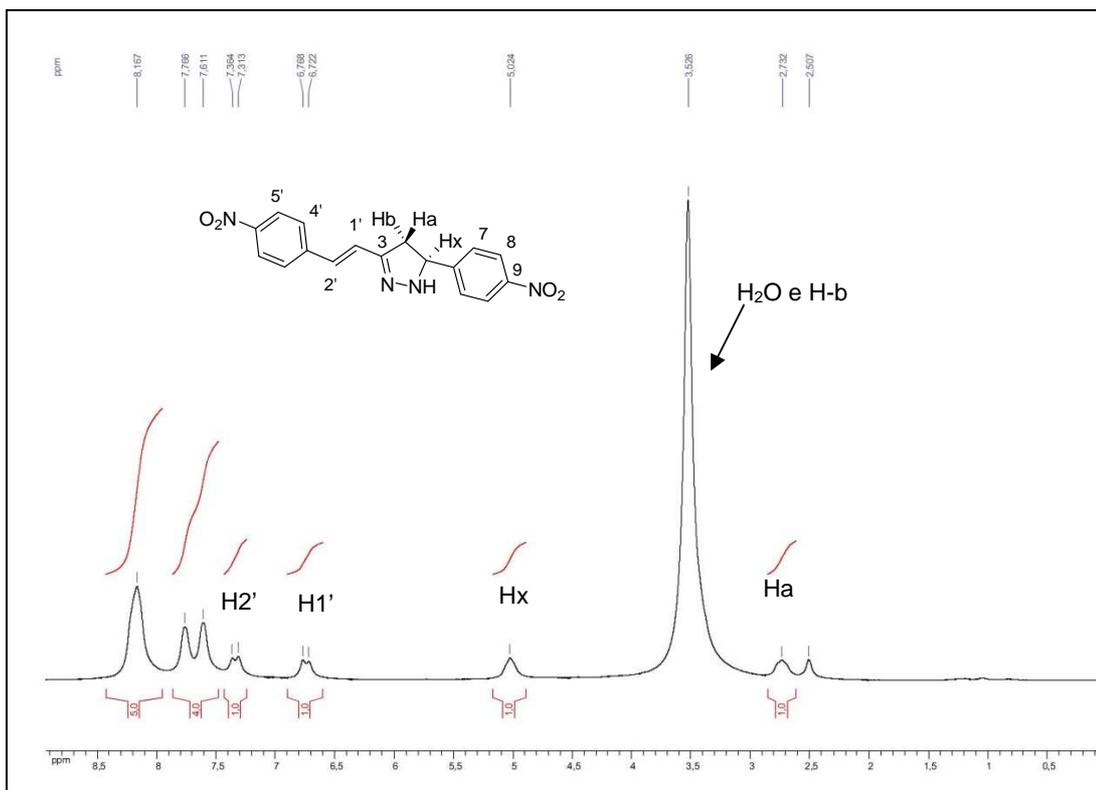


Figura A 9: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da pirazolina **19**.

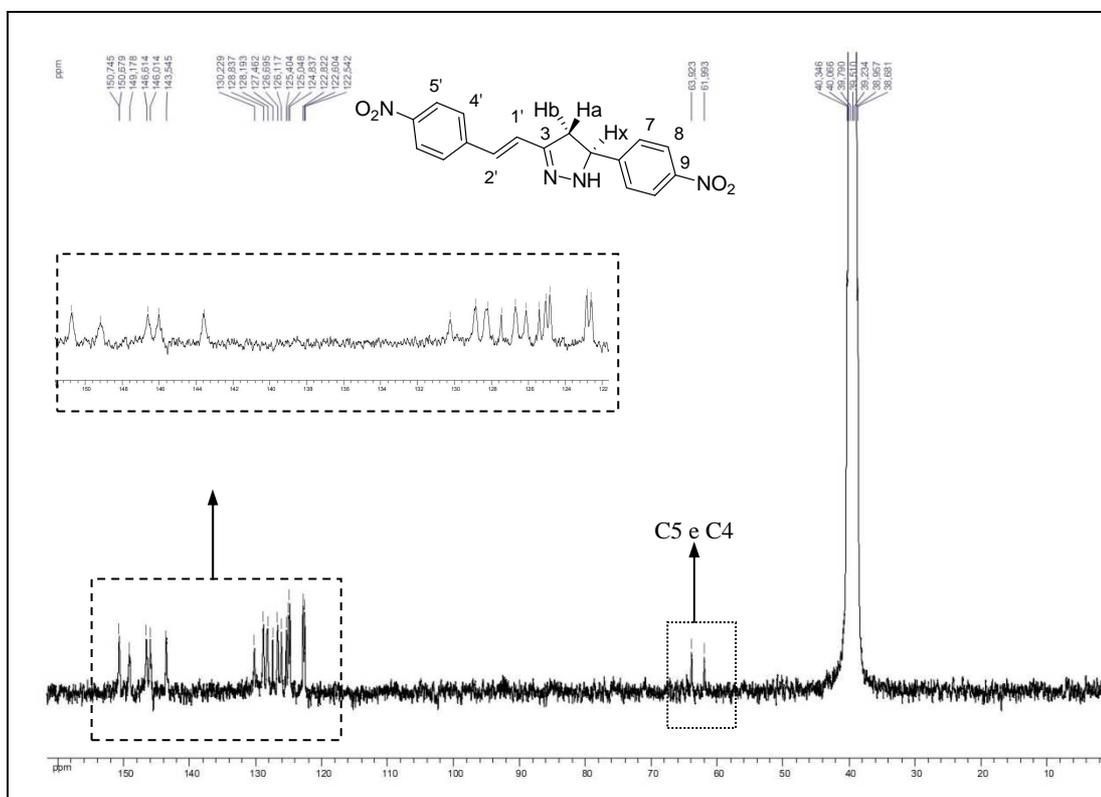


Figura A 10: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina **19**.

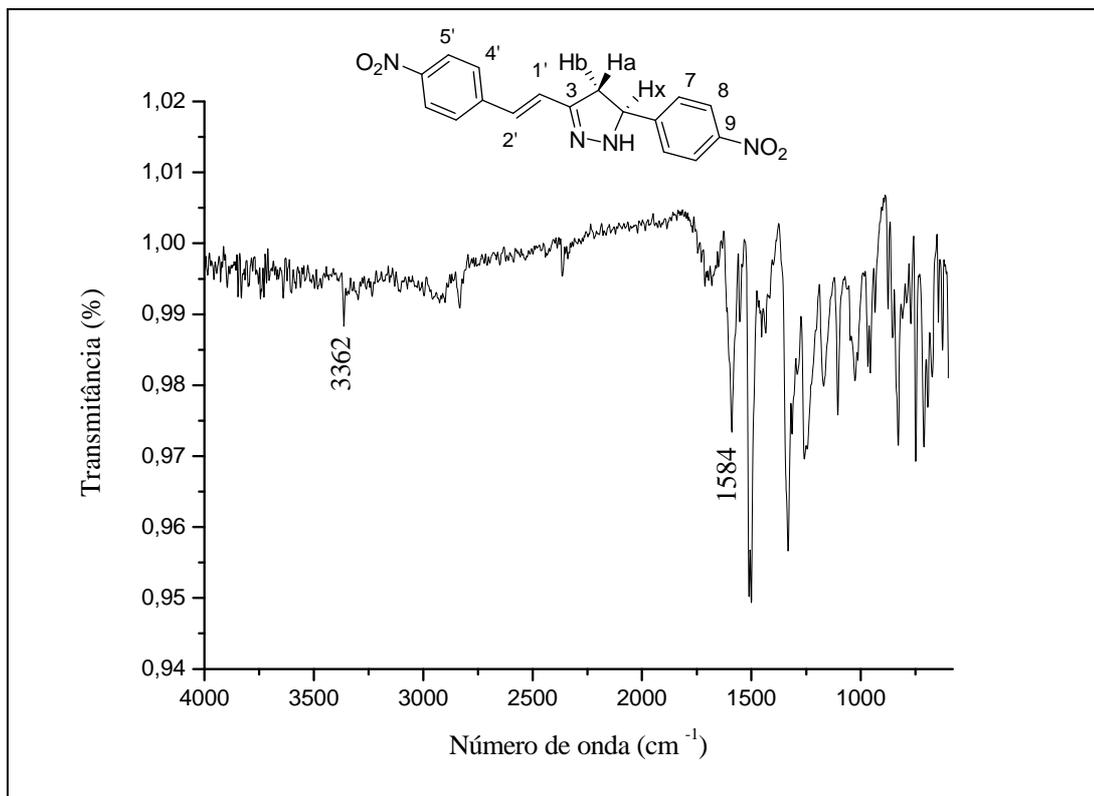


Figura A 11: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da pirazolina **20**.

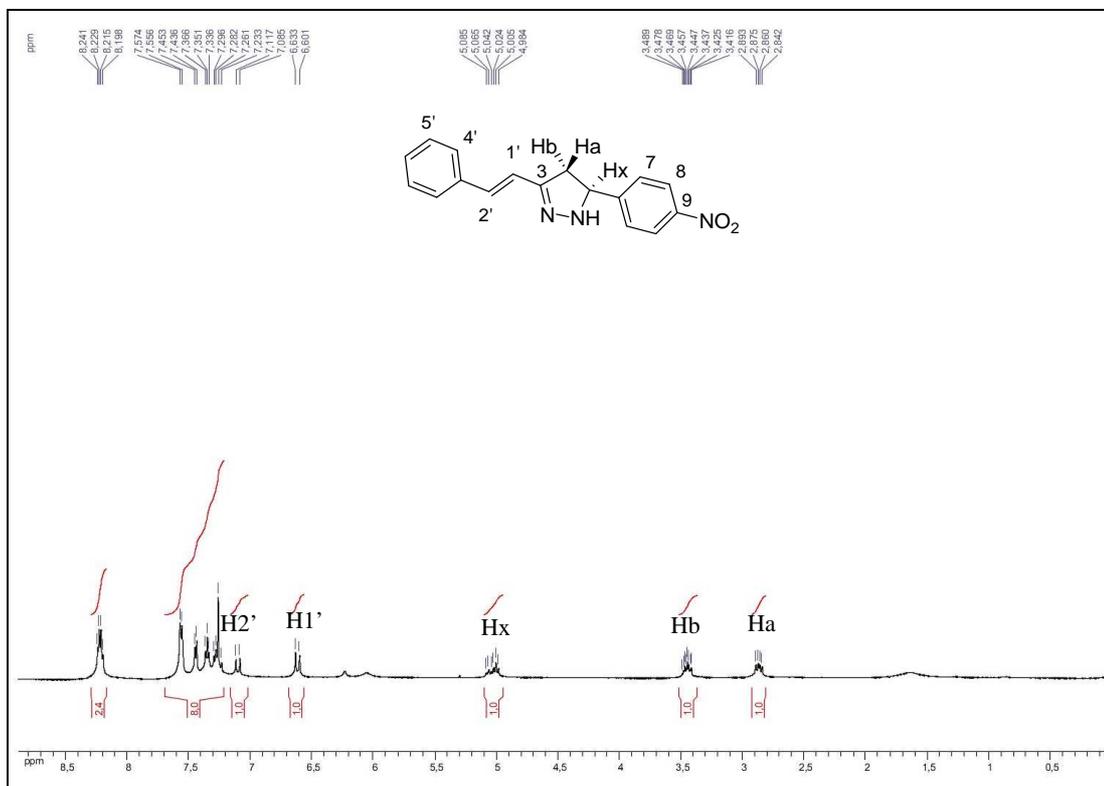


Figura A 12: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina **20**.

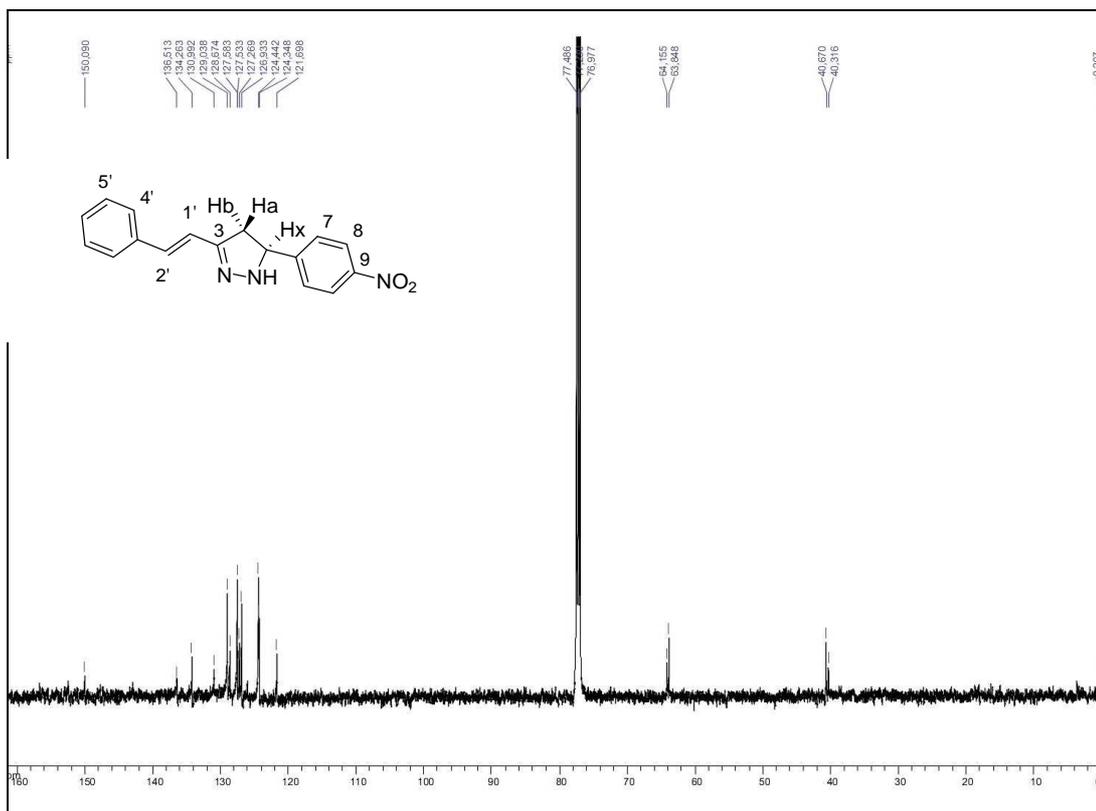


Figura A 13: Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 300 MHz) da pirazolina **20**.

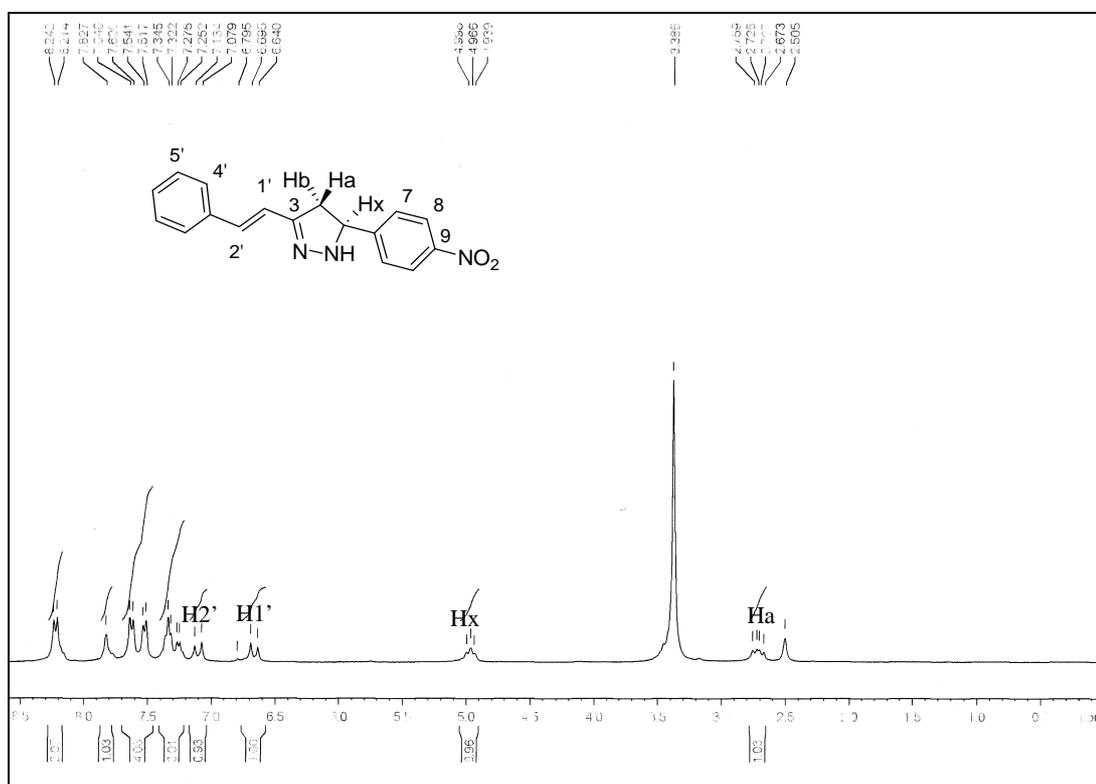


Figura A 14: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) da pirazolina 20.

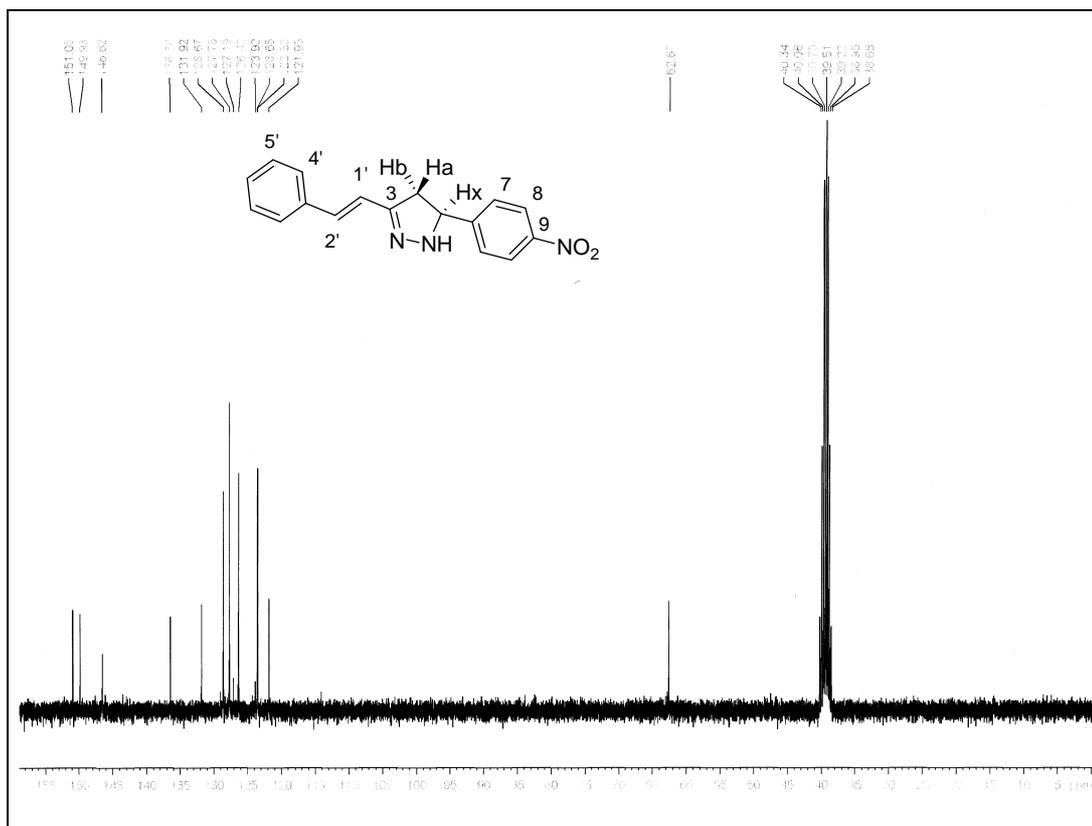


Figura A 15: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 20.

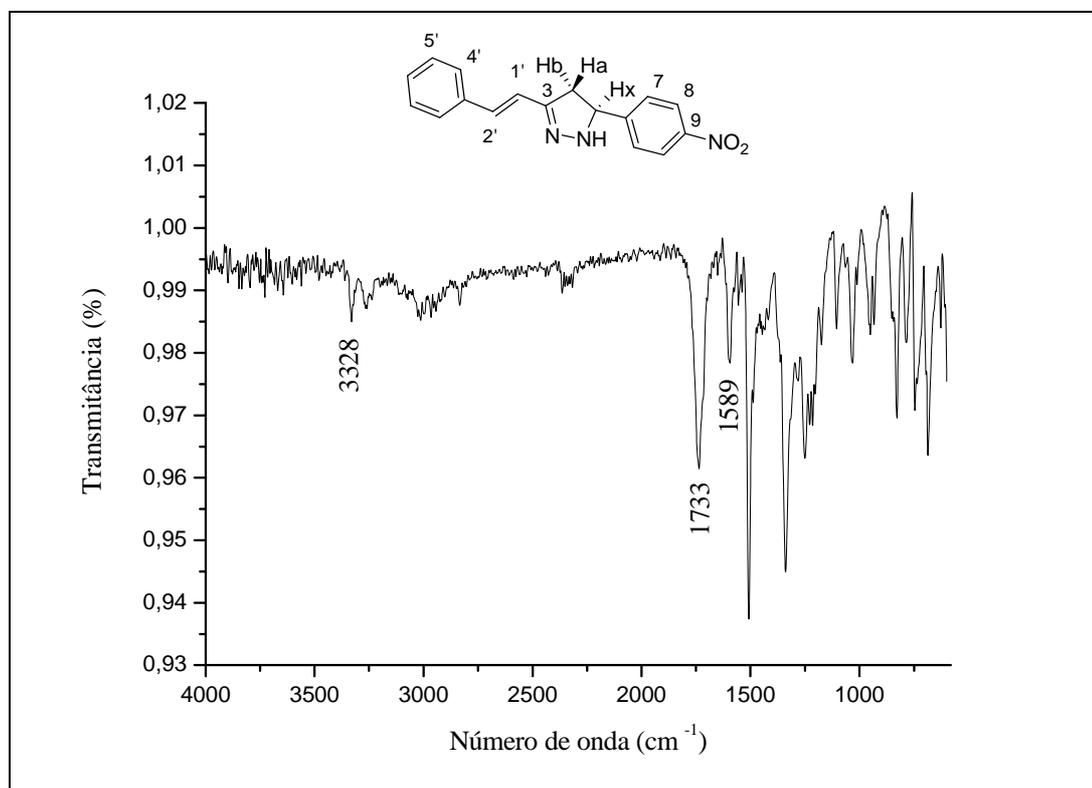


Figura A 16: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina **21**.

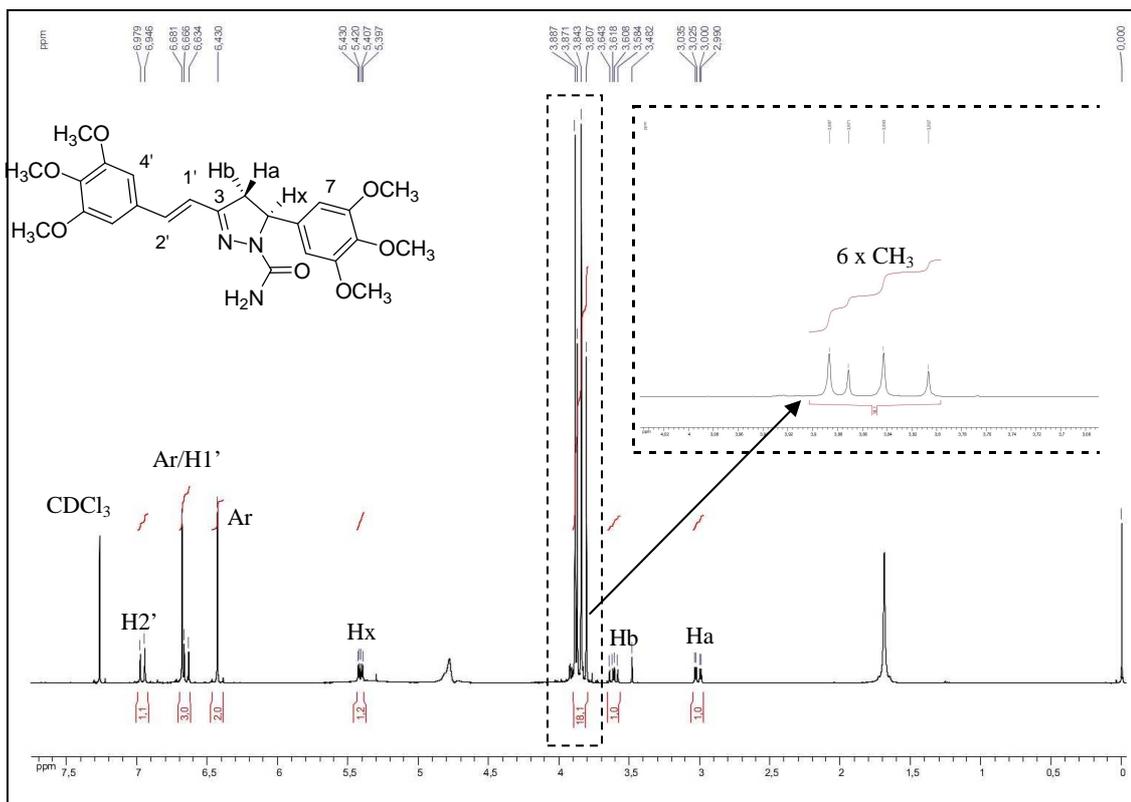


Figura A 17: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina **21**.

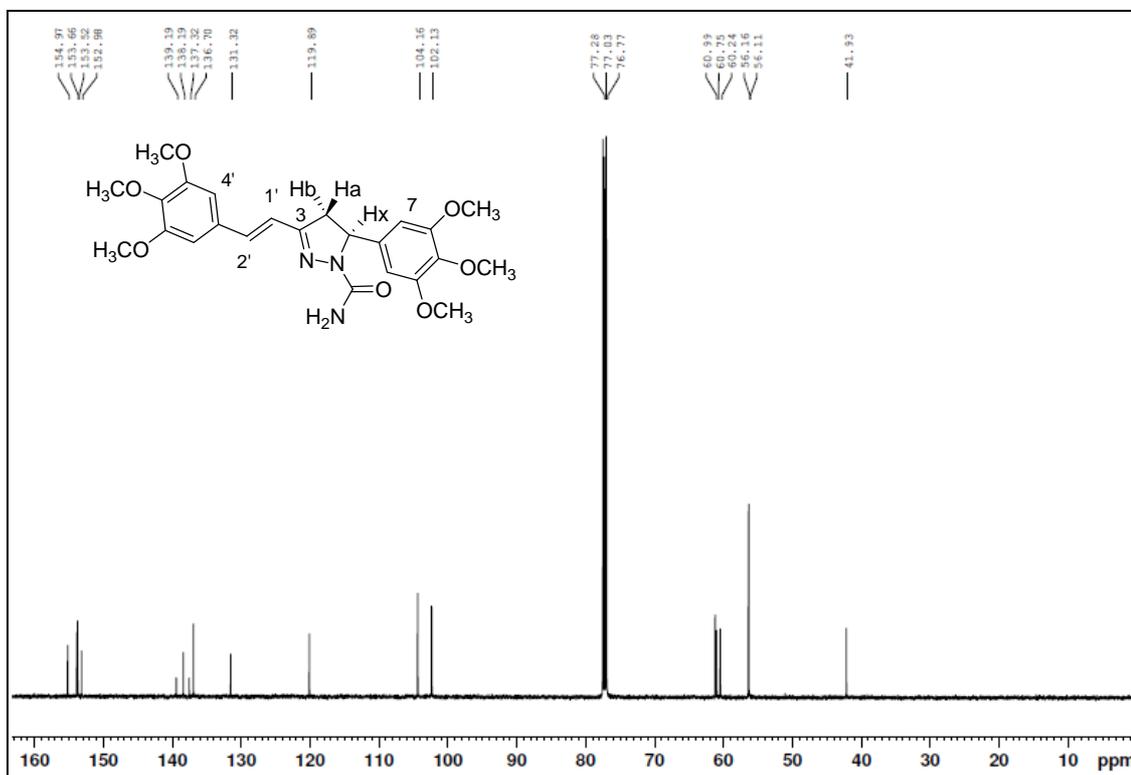


Figura A 18: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina 21.

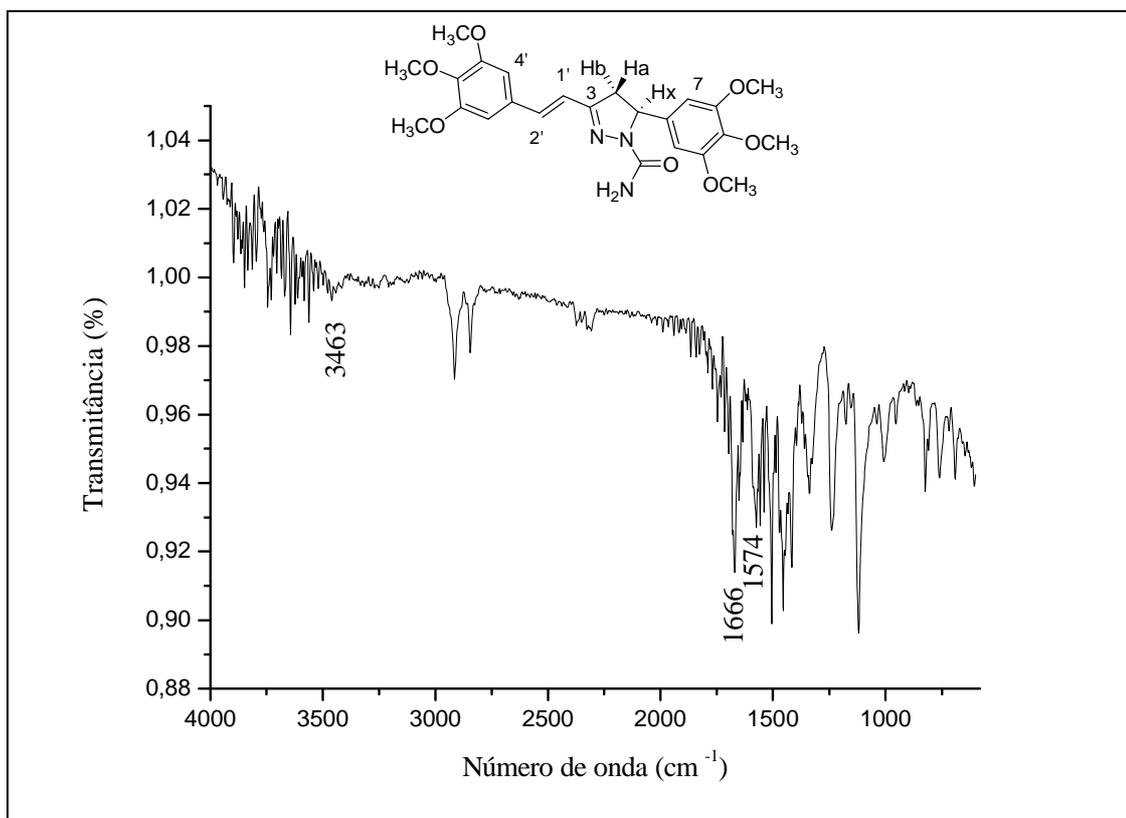


Figura A 19: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da pirazolina 22.

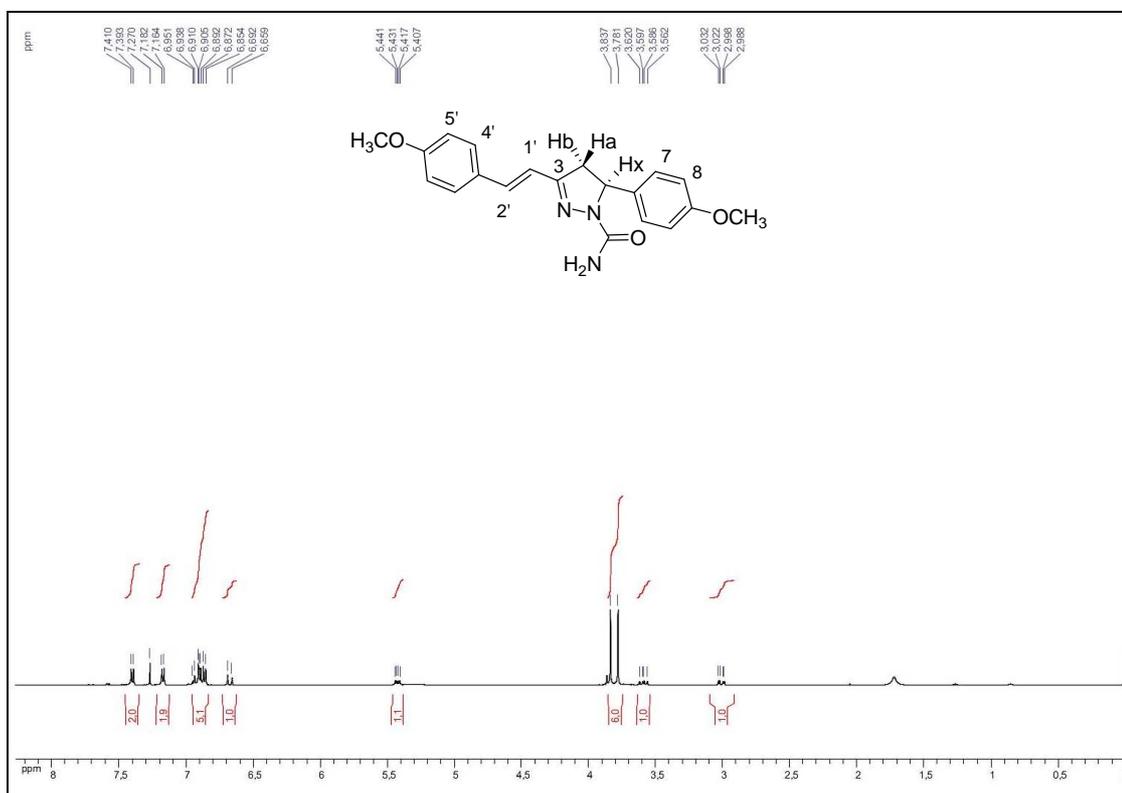


Figura A 20: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina **22**.

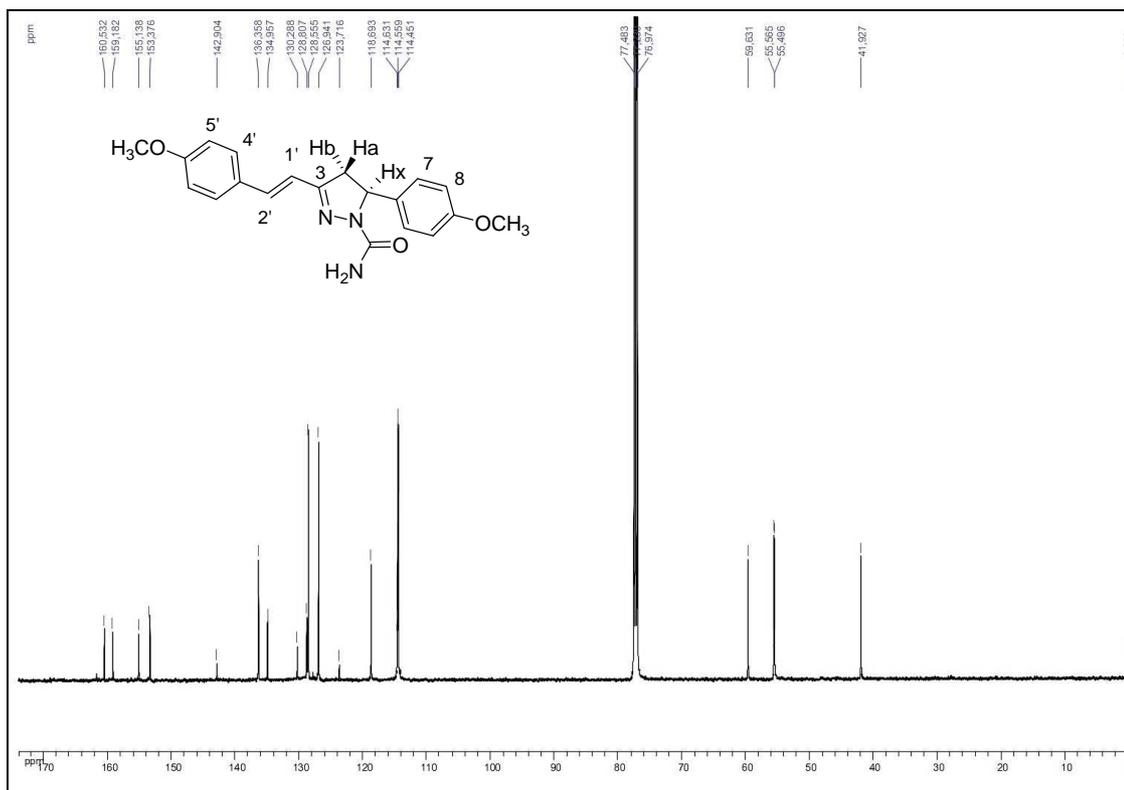


Figura A 21: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina **22**.

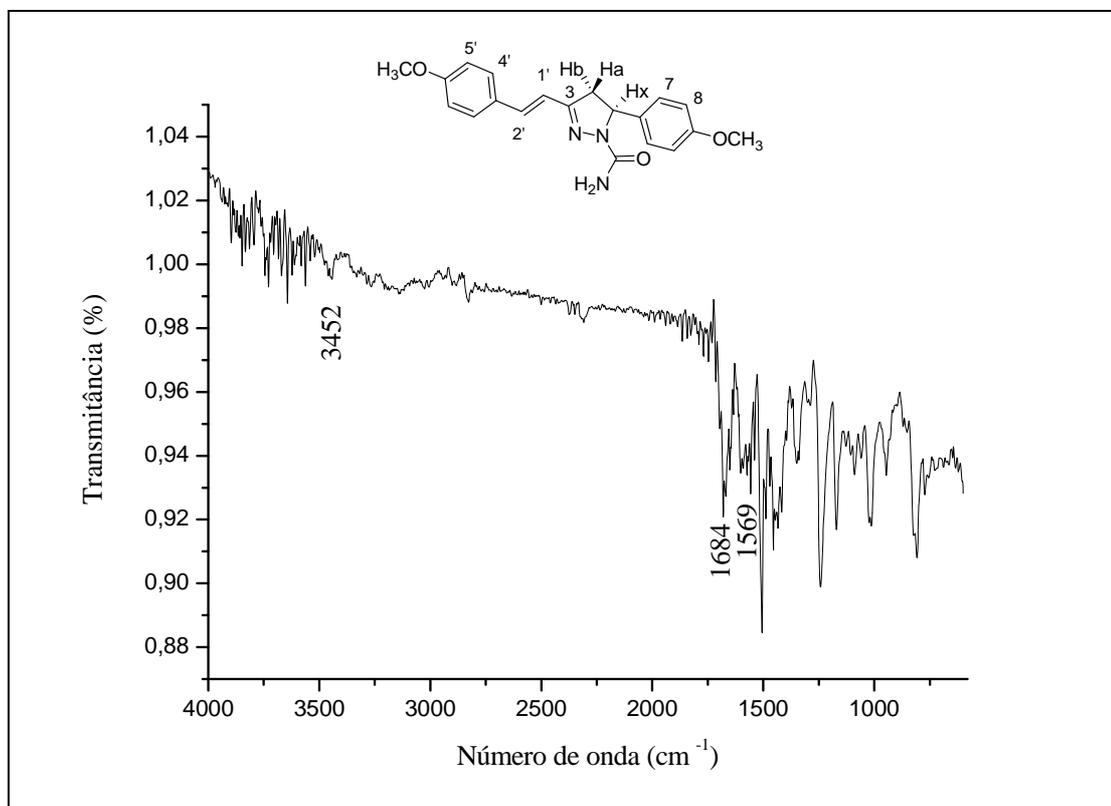


Figura A 22: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina **29**.

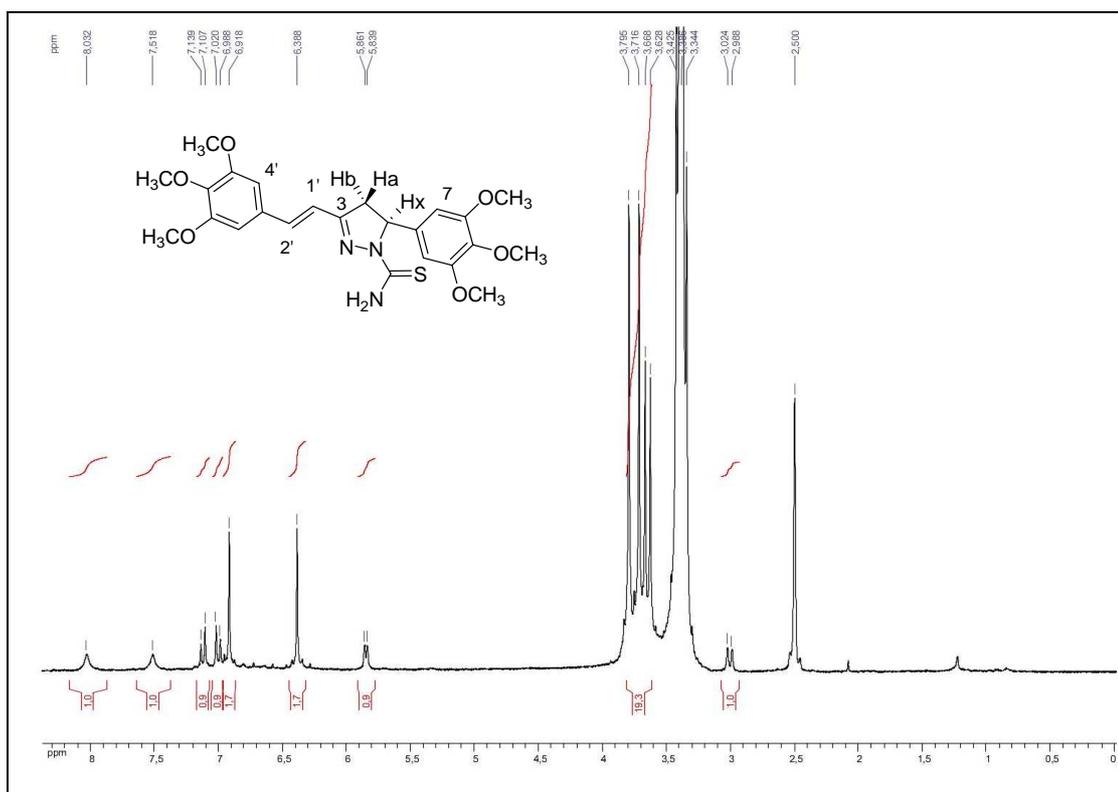


Figura A 23: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina **29**.

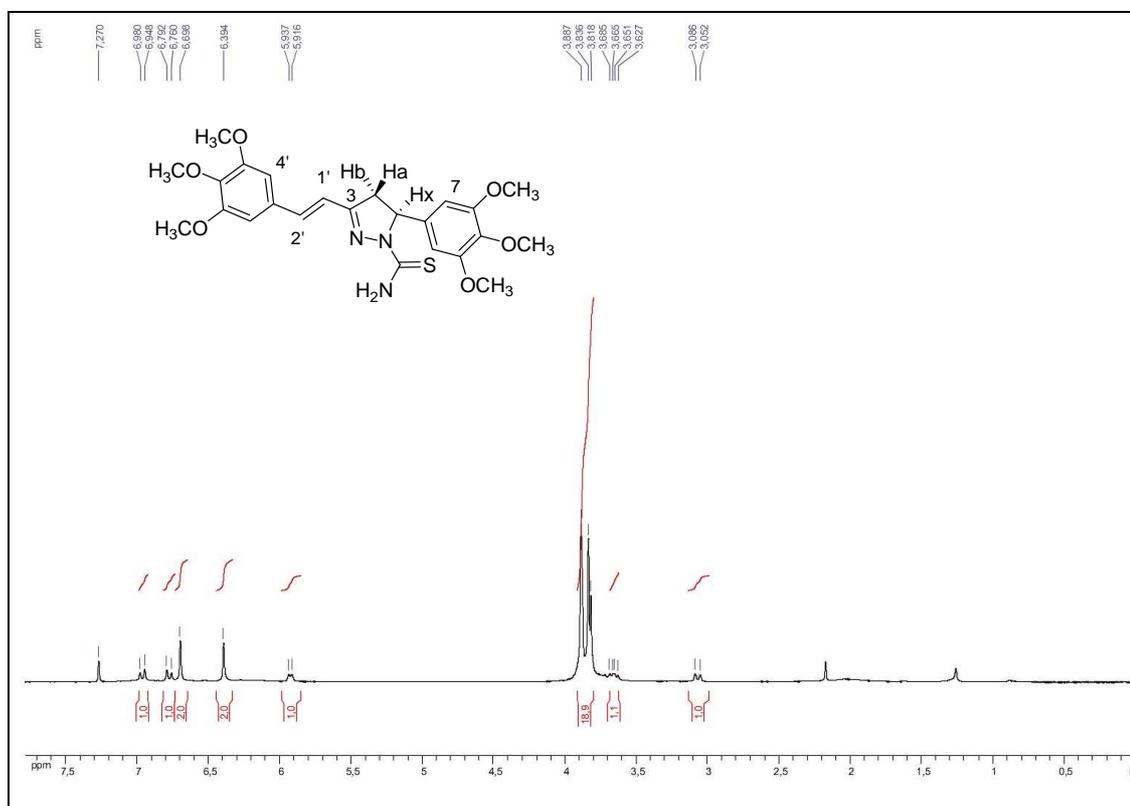


Figura A 24: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina **29**.

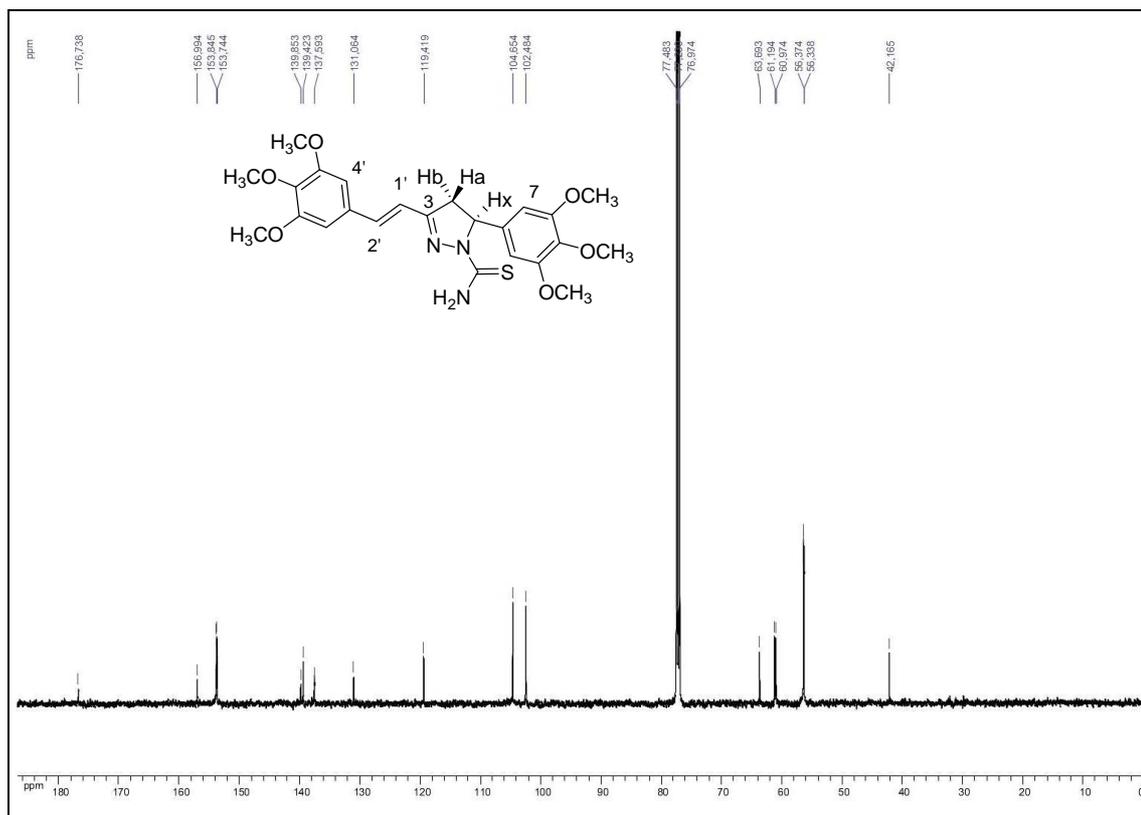


Figura A 25: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da pirazolina **30**.

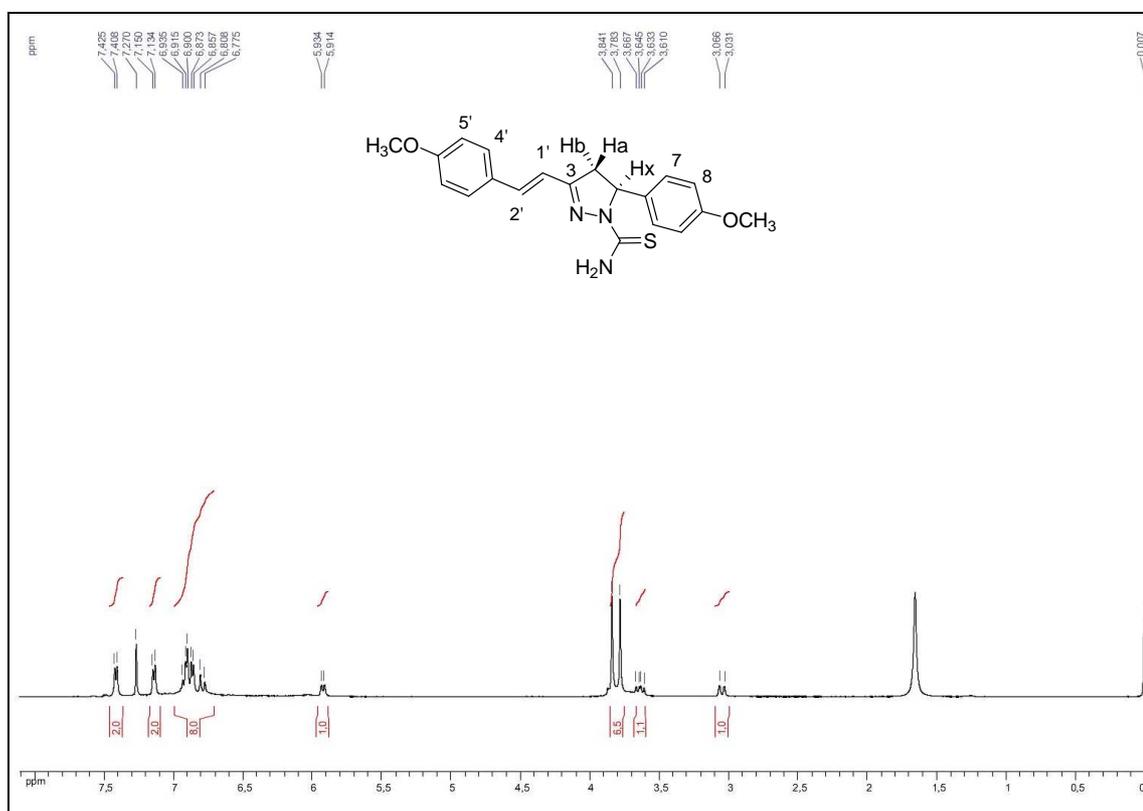


Figura A 26: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da pirazolina **30**.

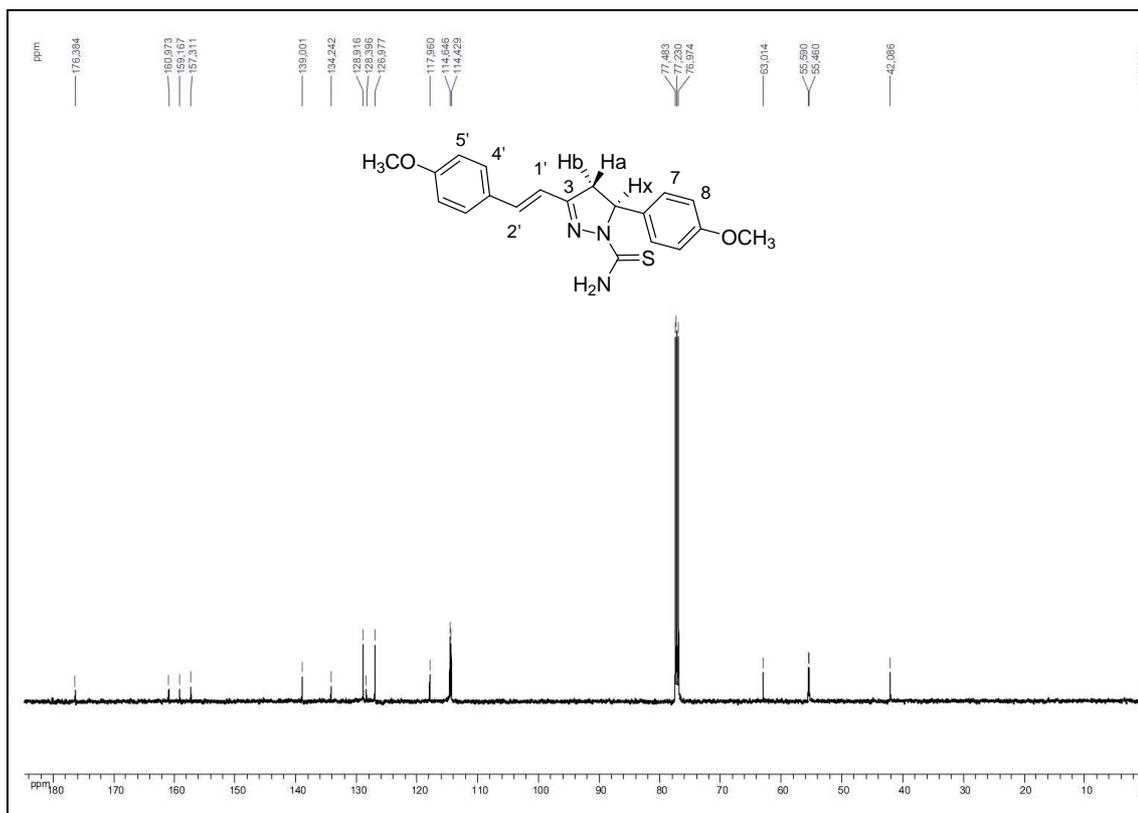


Figura A 27: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **58**.

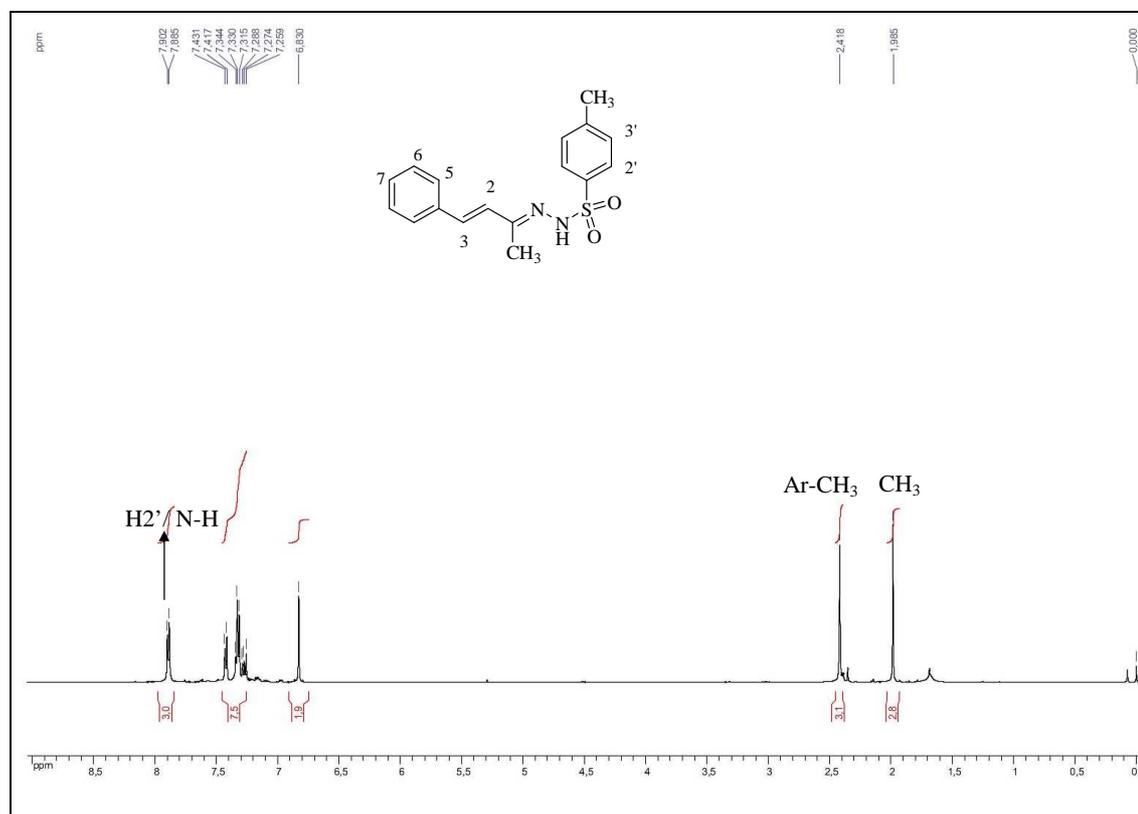


Figura A 28: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **58**.

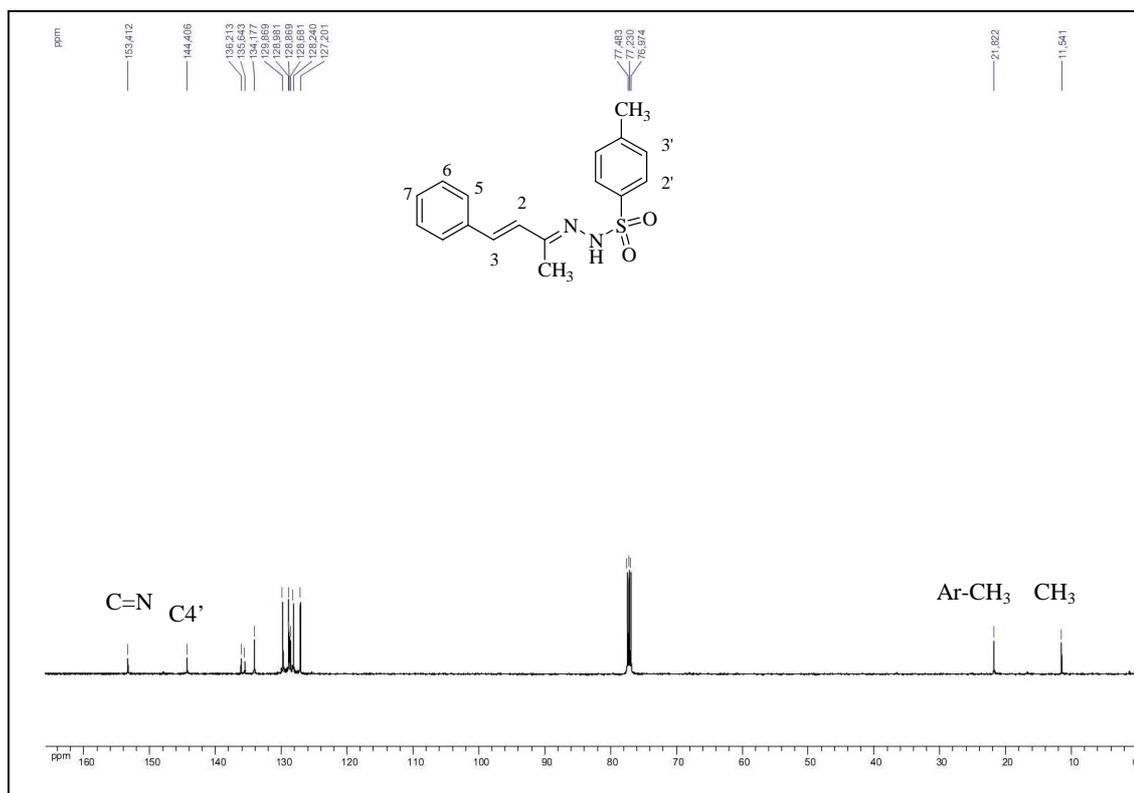


Figura A 29: Espectro no infravermelho da hidrazona **58**.

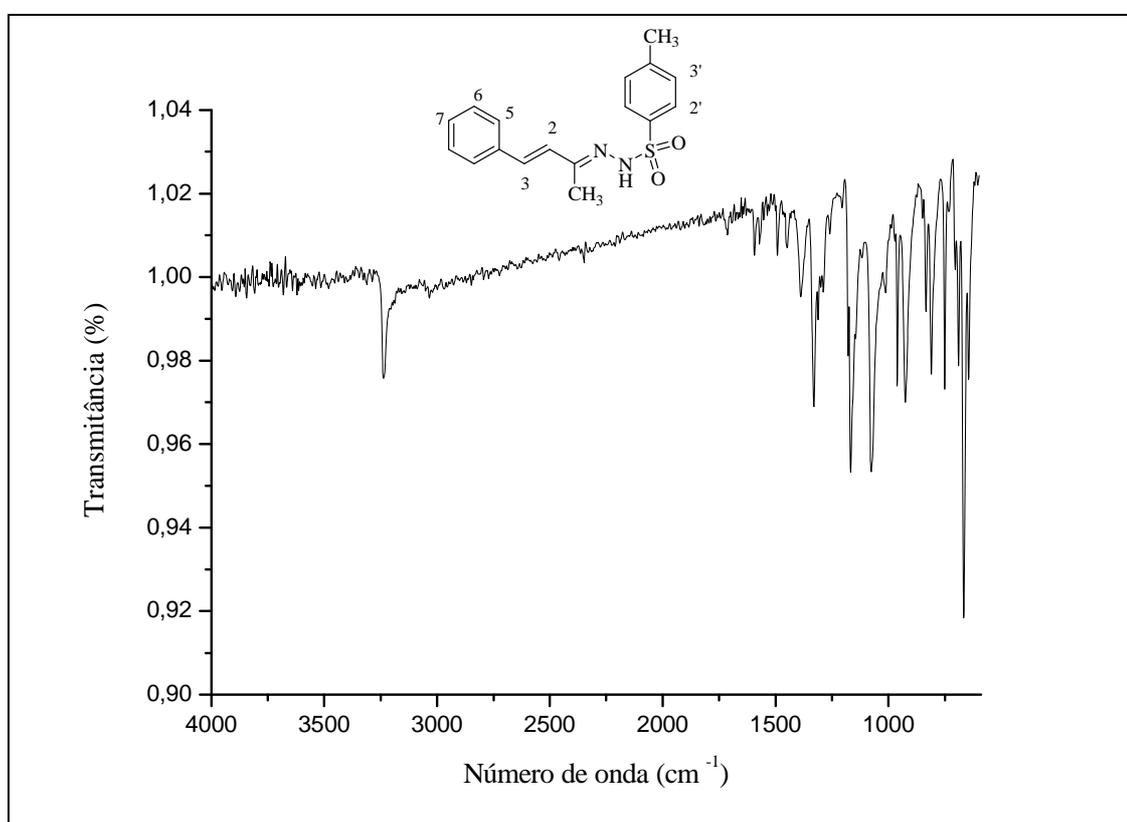


Figura A 30: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **59**.

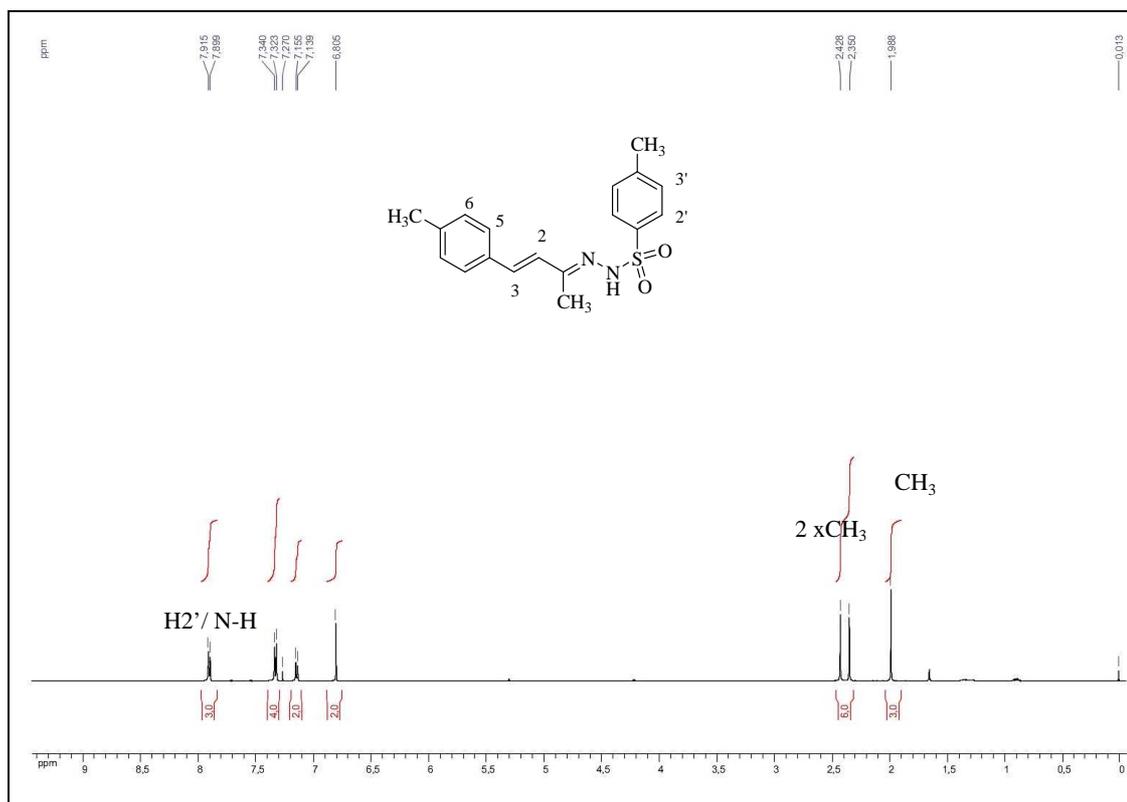


Figura A 31: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **59**.

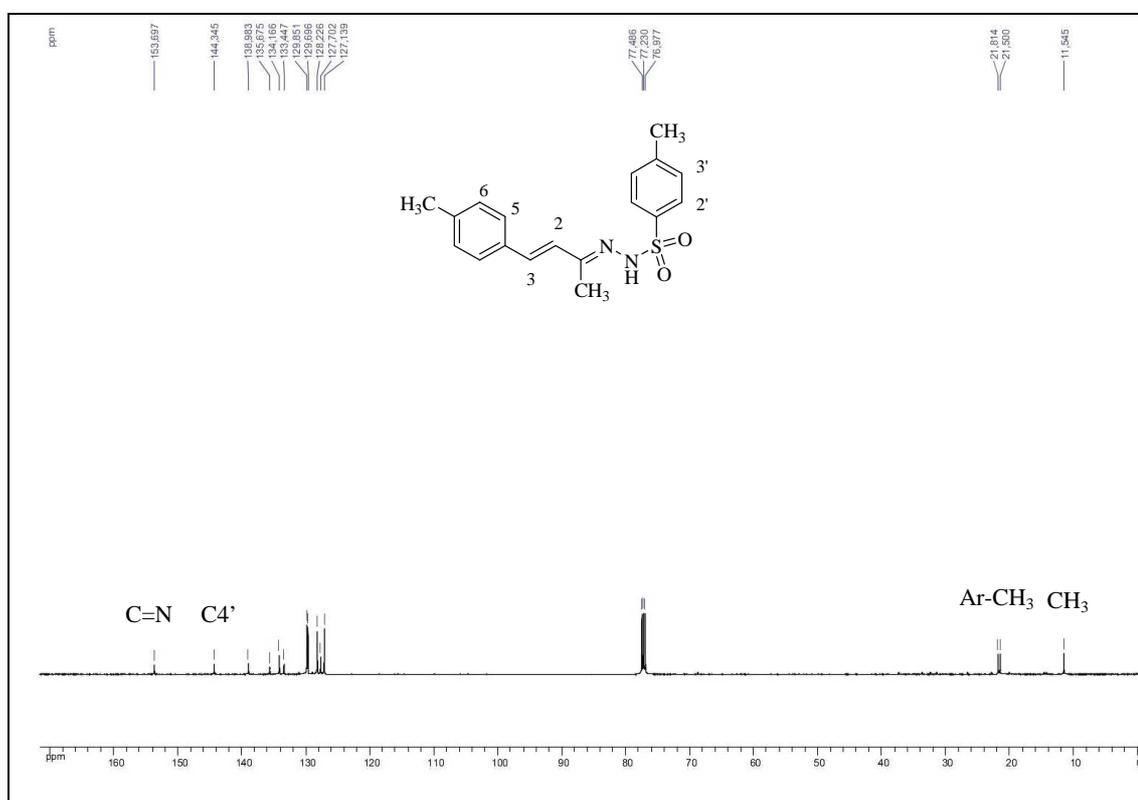


Figura A 32: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **60**.

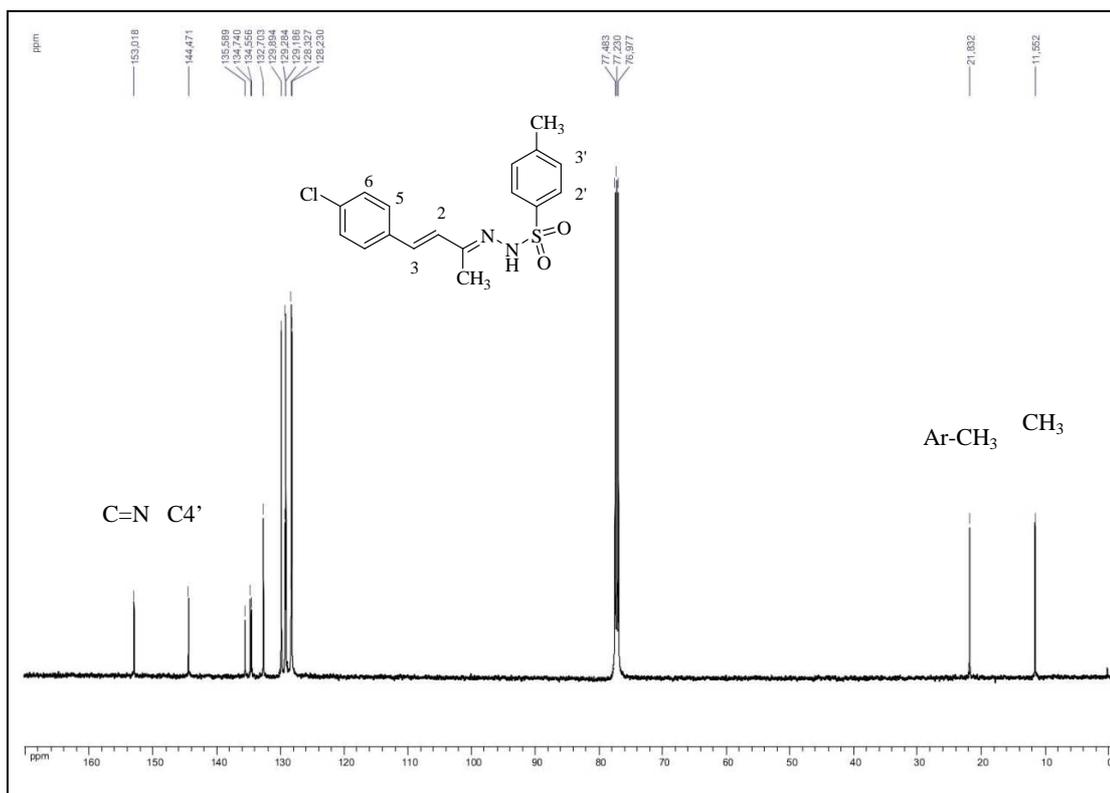


Figura A 33: Expansão do espectro ^1H , ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 500 MHz) da hidrazona **60**.

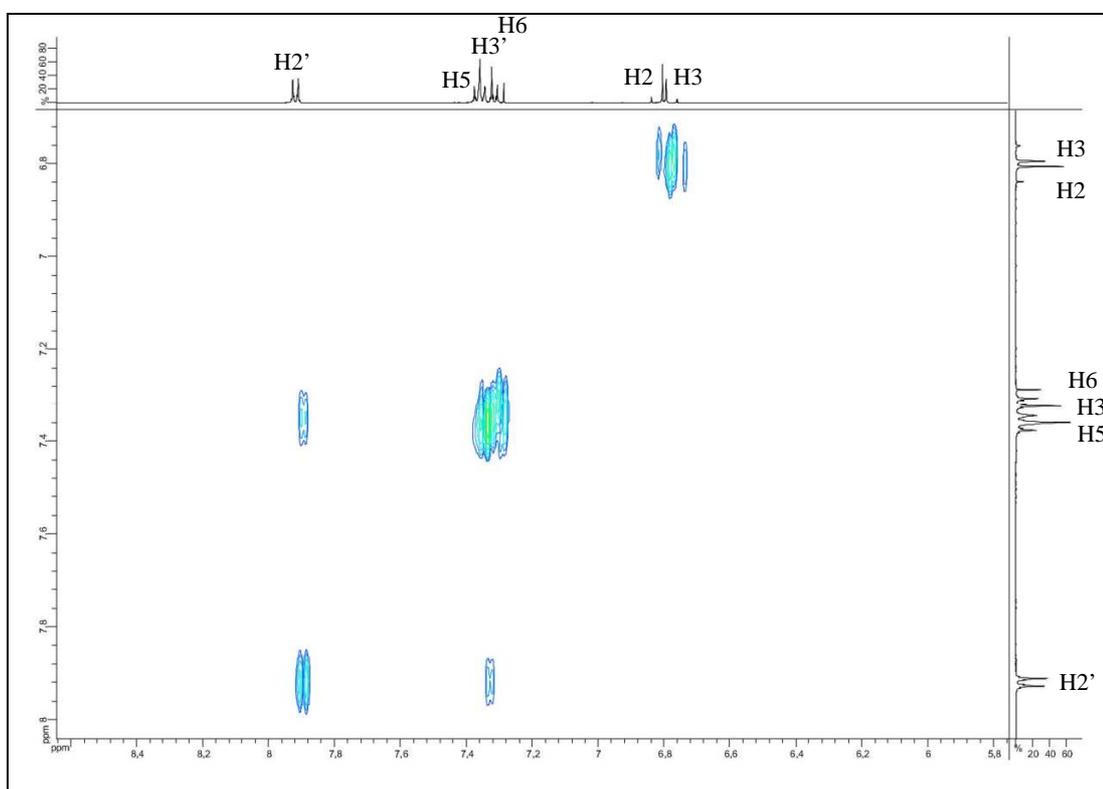


Figura A 34: Espectro no infravermelho da hidrazona 60.

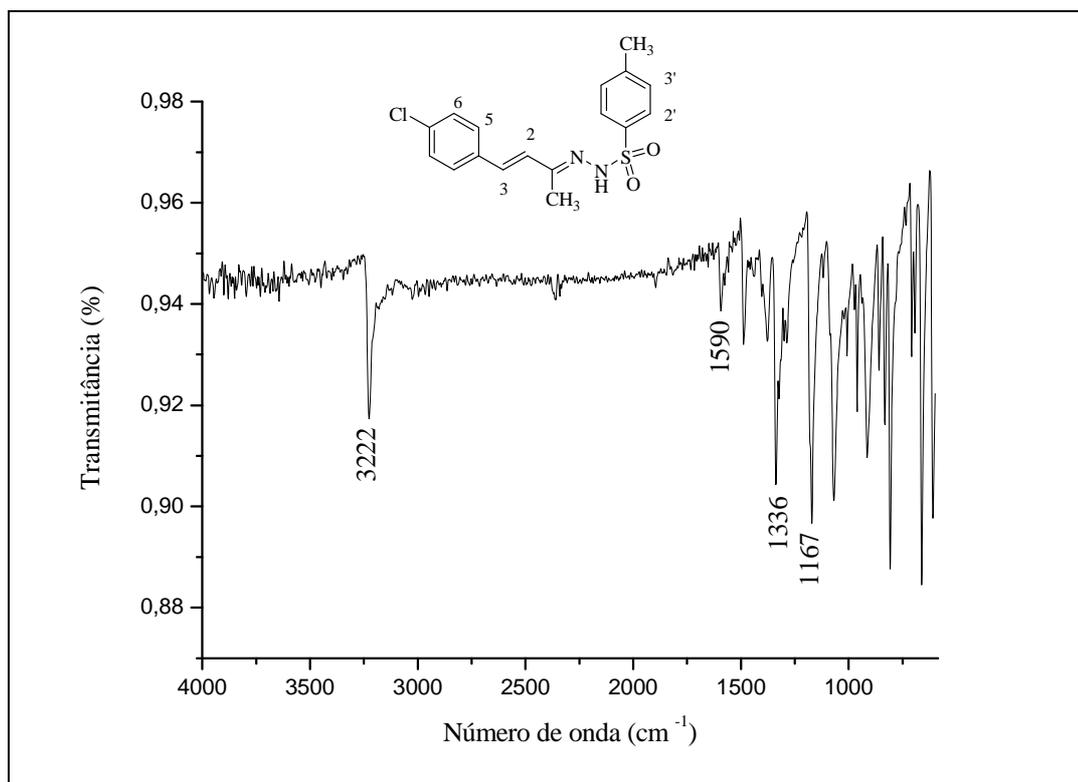


Figura A 35: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da hidrazona 61.

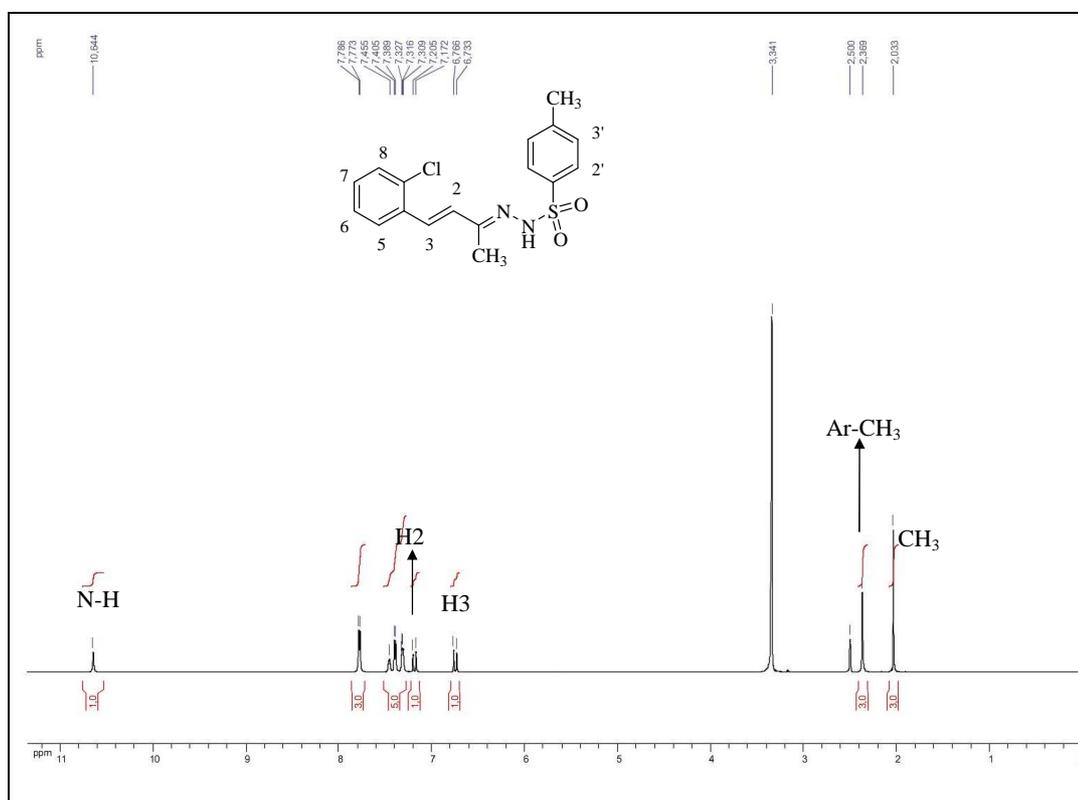


Figura A 36: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **61**.

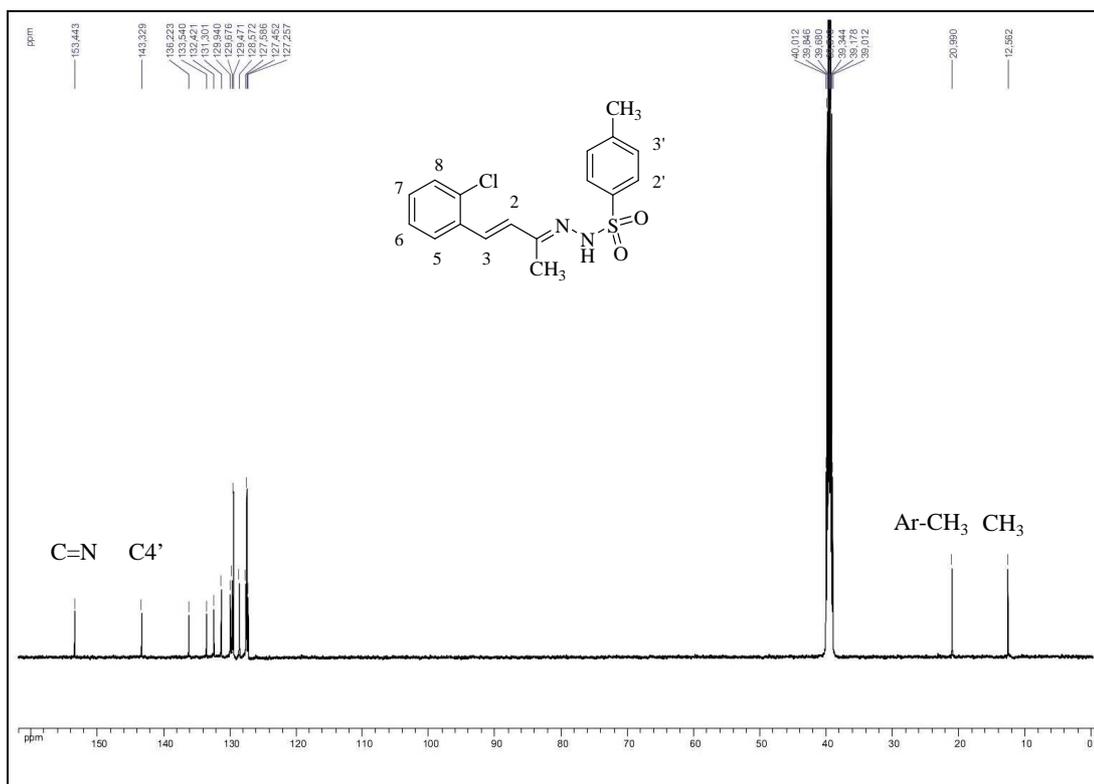


Figura A 37: Espectro no infravermelho da hidrazona **61**.

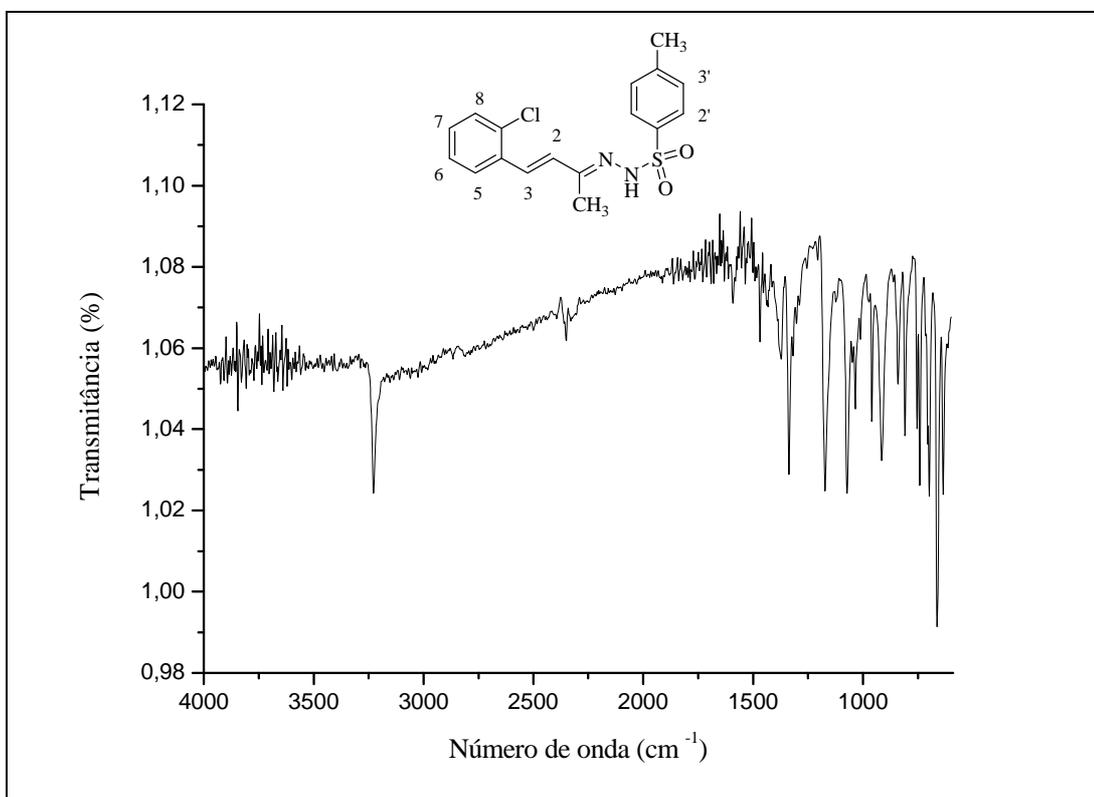


Figura A 38: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **63**.

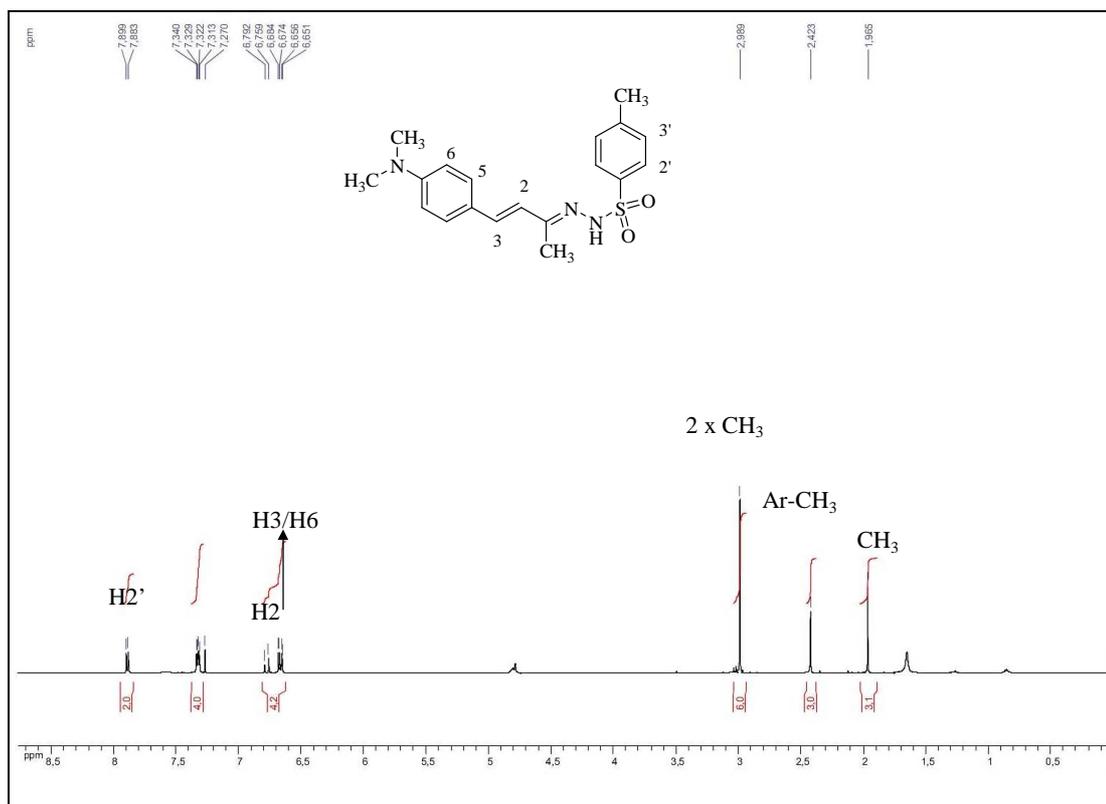


Figura A 39: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **63**.

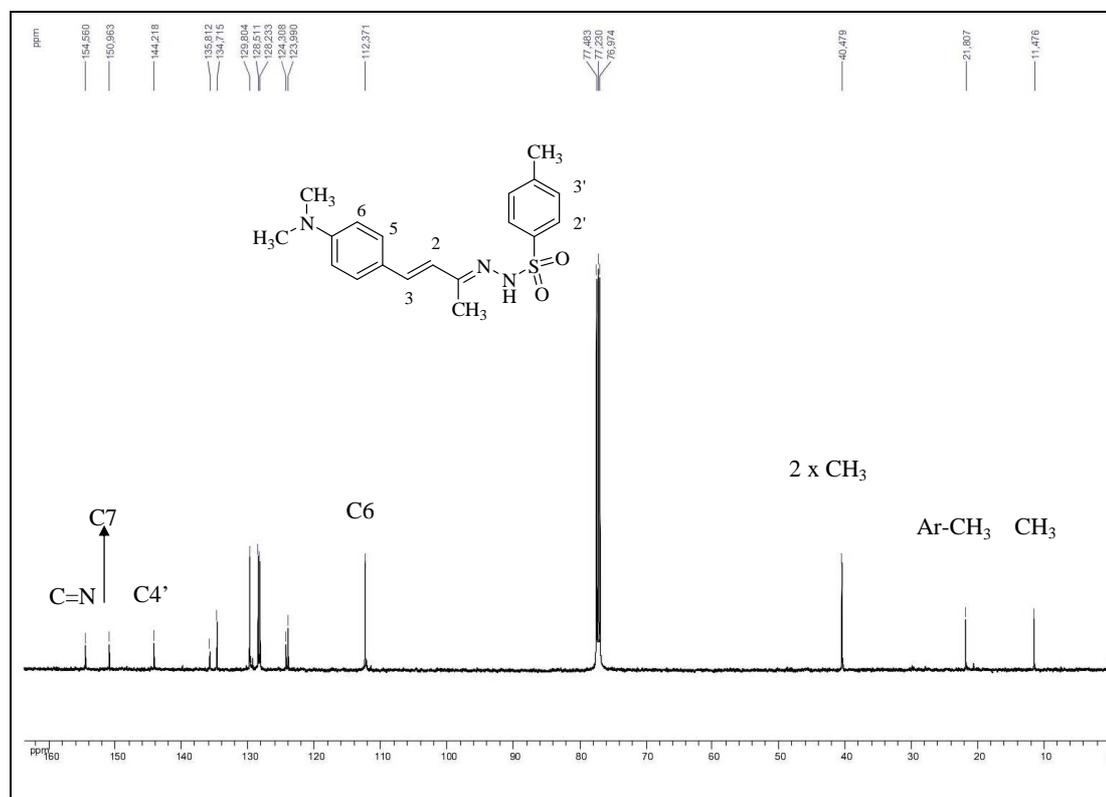


Figura A 40: Espectro no infravermelho da hidrazona **63**.

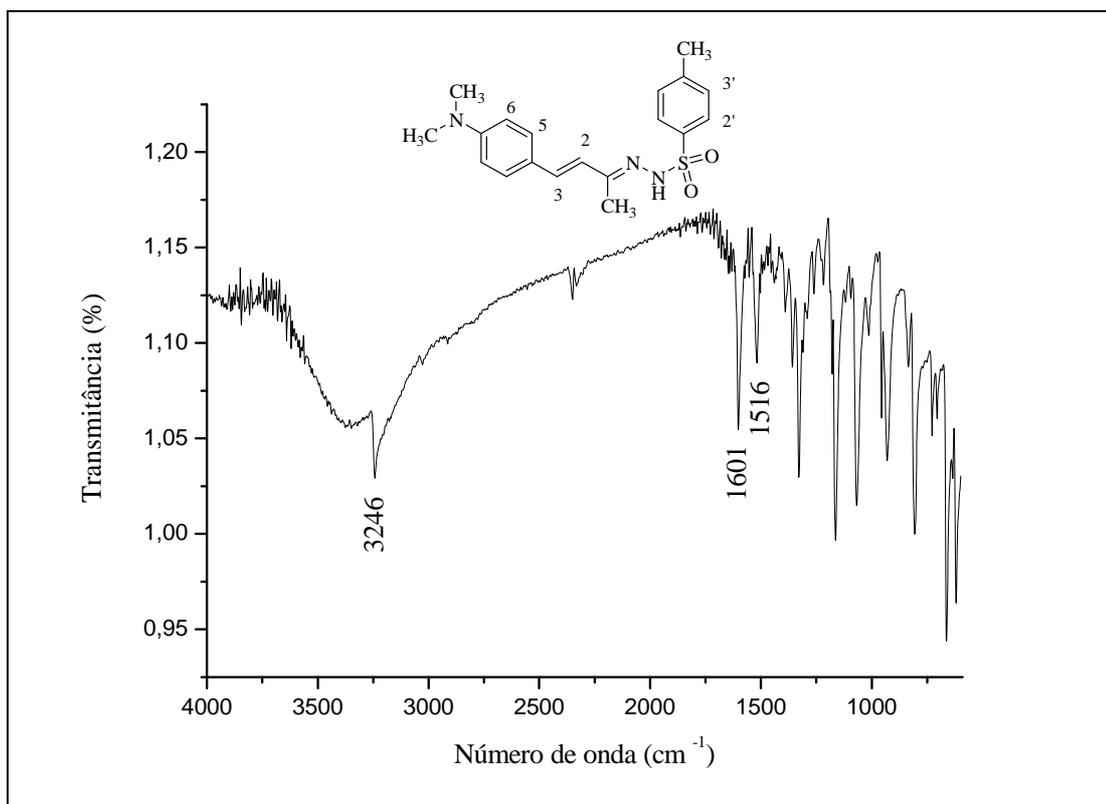


Figura A 41: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) da hidrazona **64**.

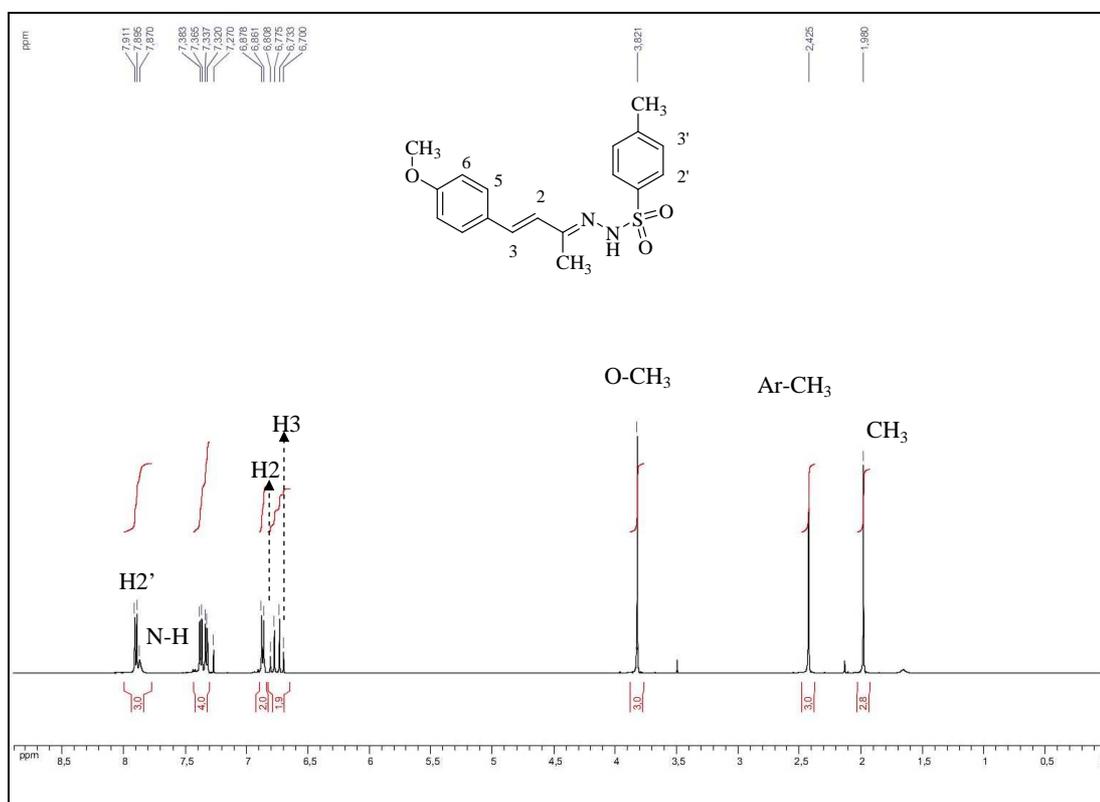


Figura A 42: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **64**.

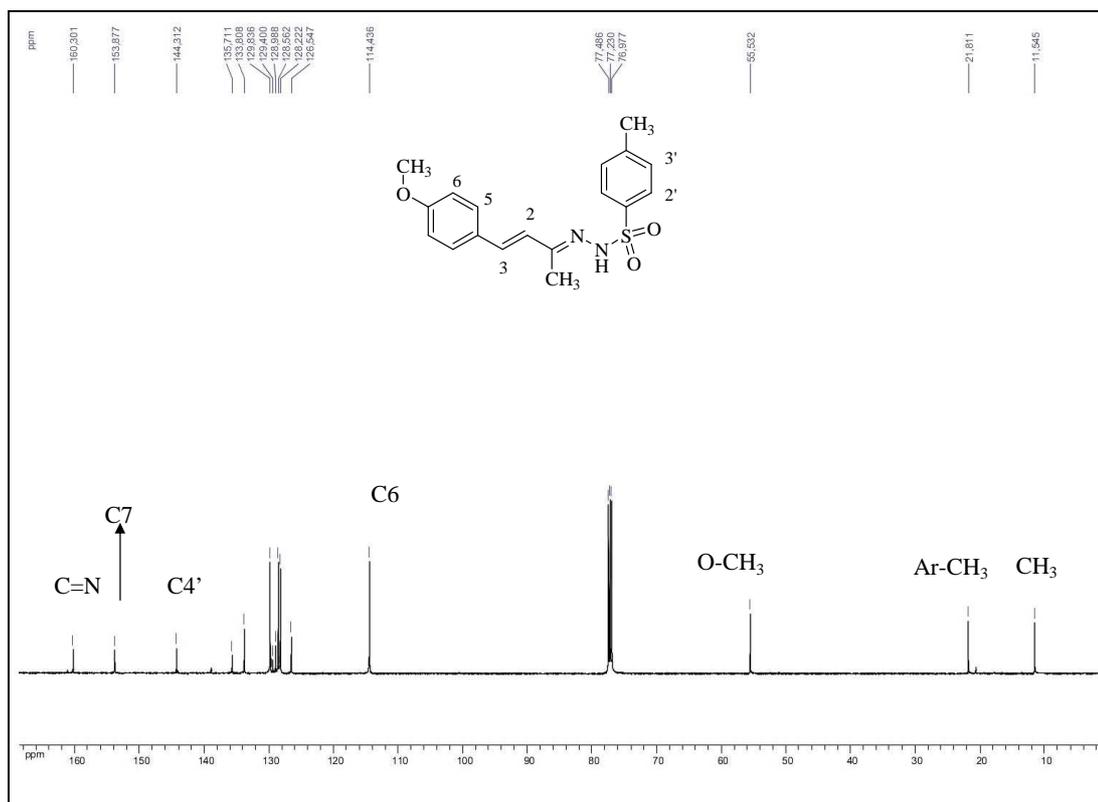


Figura A 43: Espectro no infravermelho da hidrazona **64**.

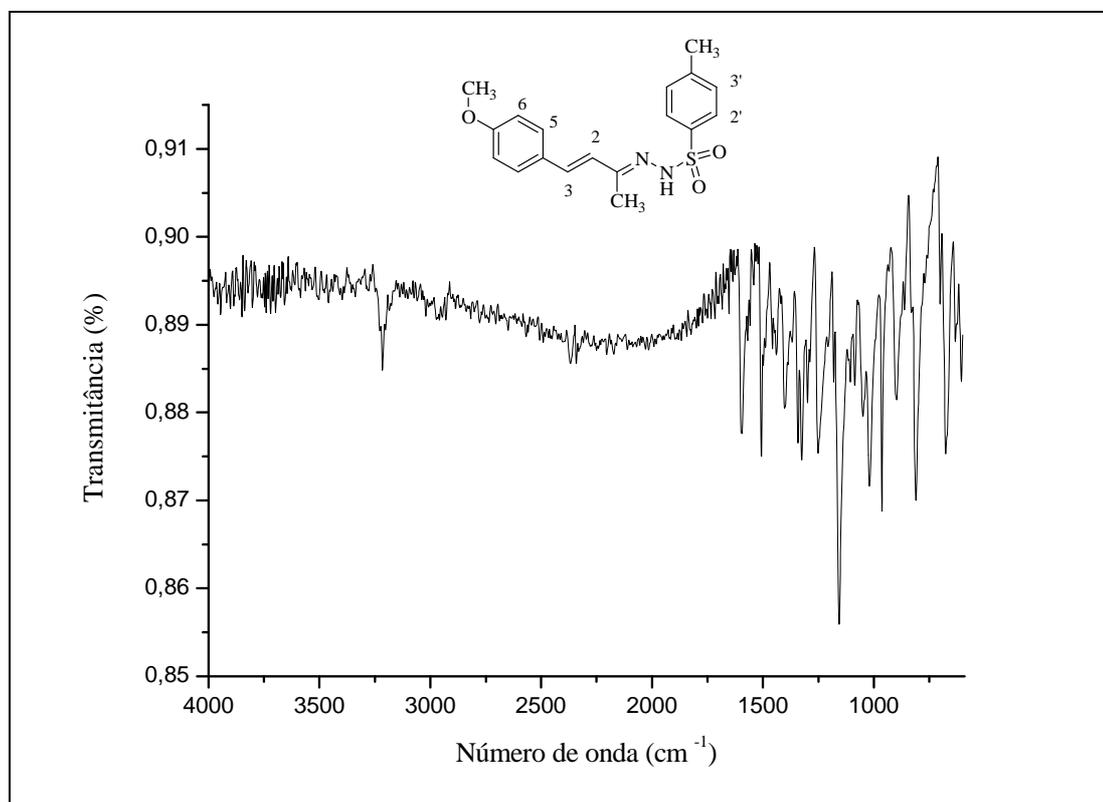


Figura A 44: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **65**.

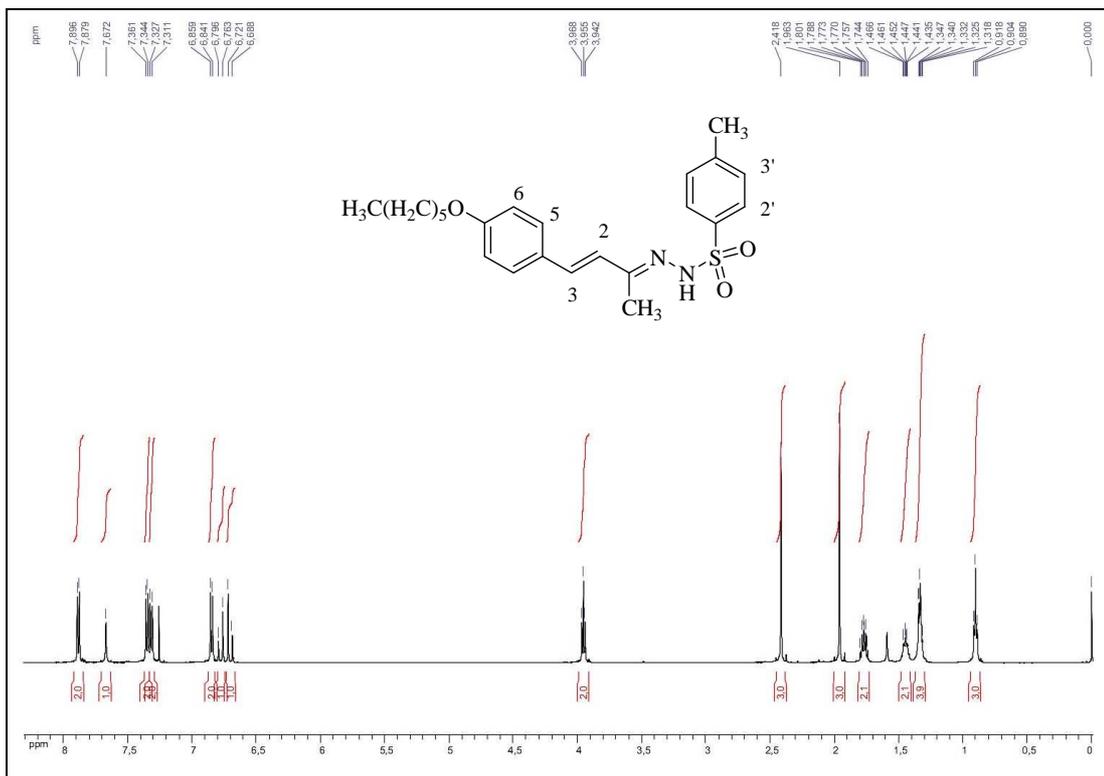


Figura A 45: Espectro no infravermelho da hidrazona **65**.

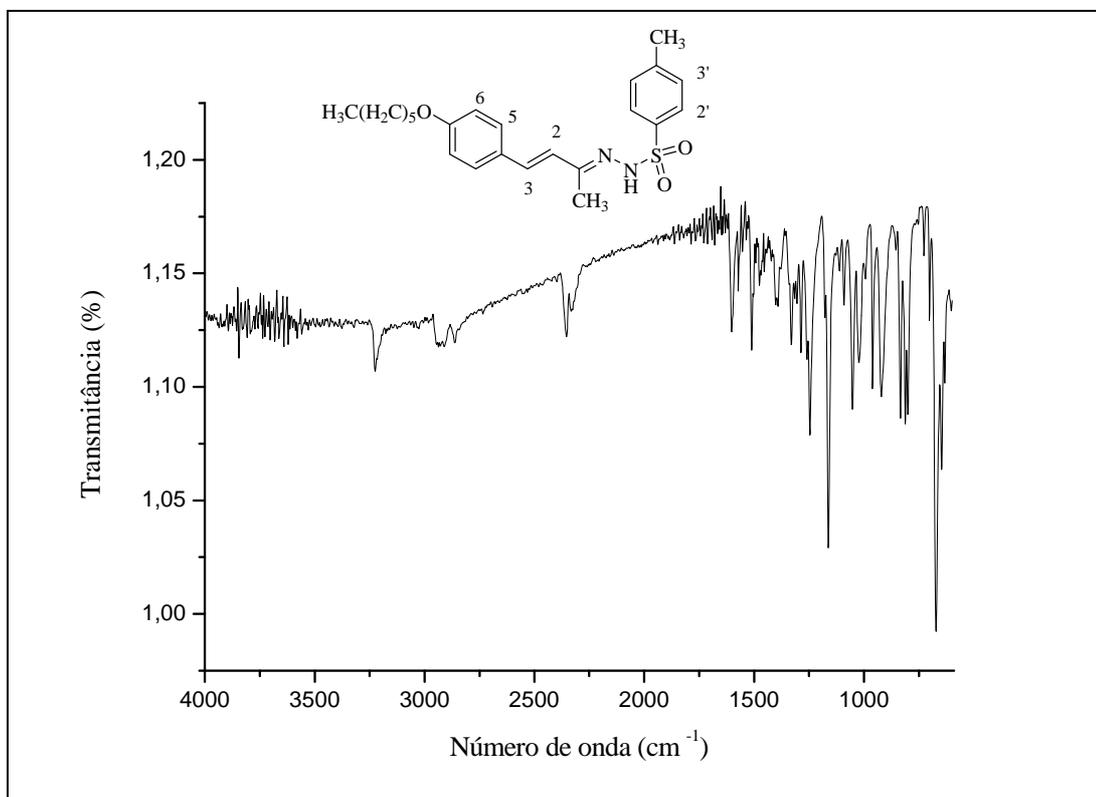


Figura A 46: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **66**.

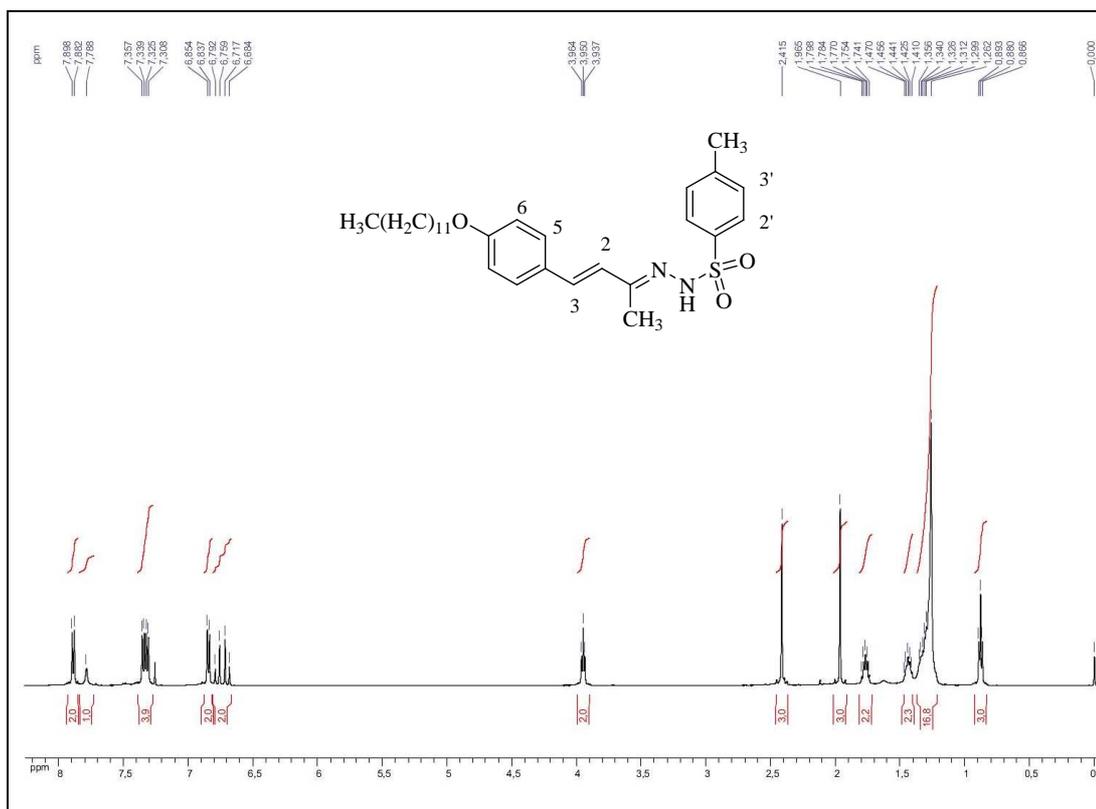


Figura A 47: Espectro no infravermelho da hidrazona **66**.

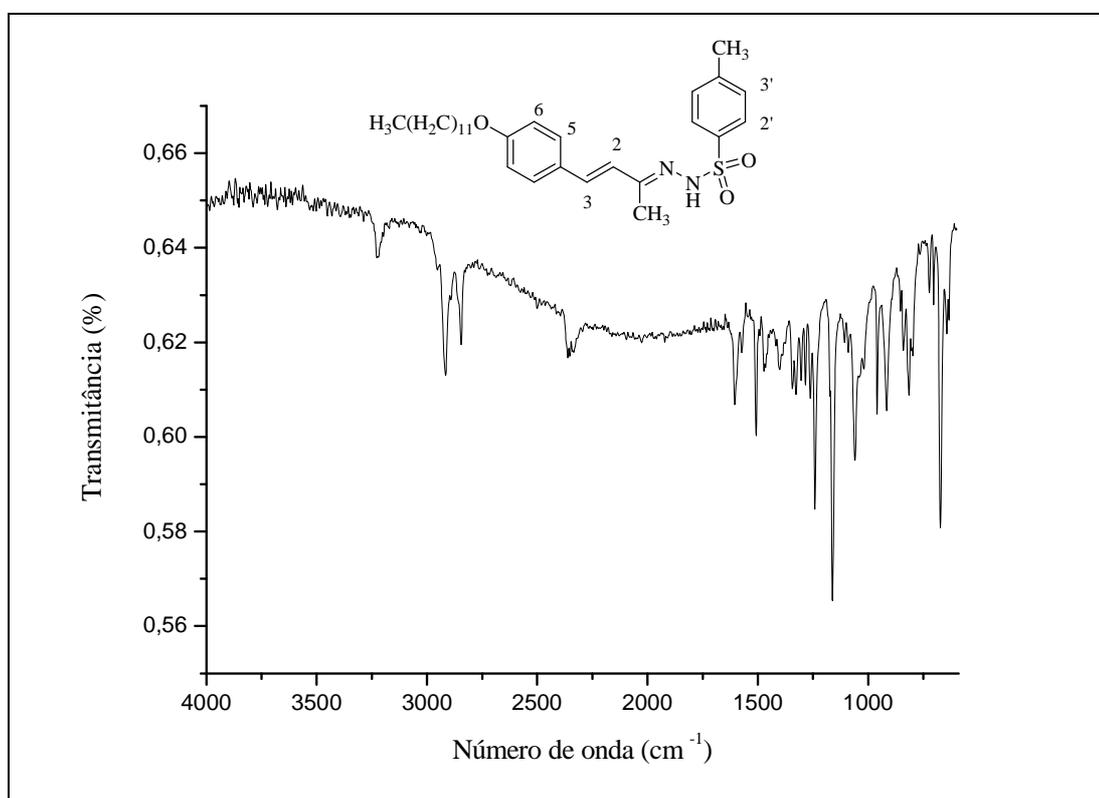


Figura A 48: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **67**.

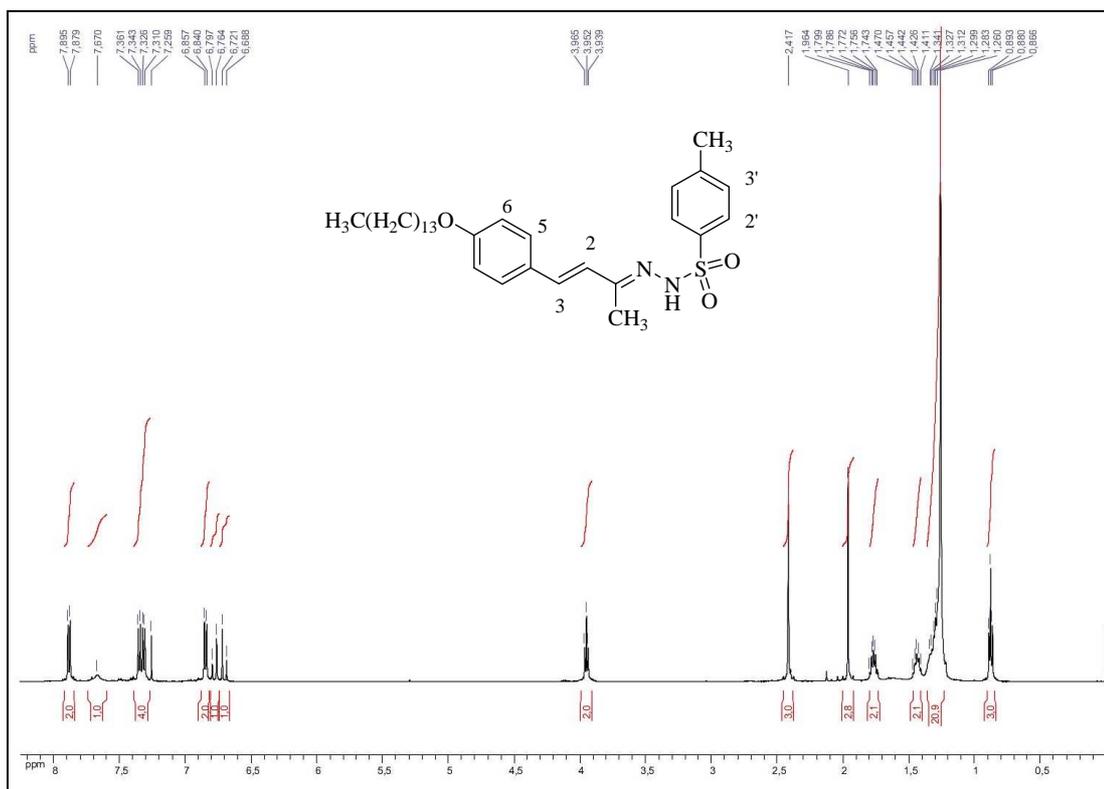


Figura A 49: Espectro no infravermelho da hidrazona **67**.

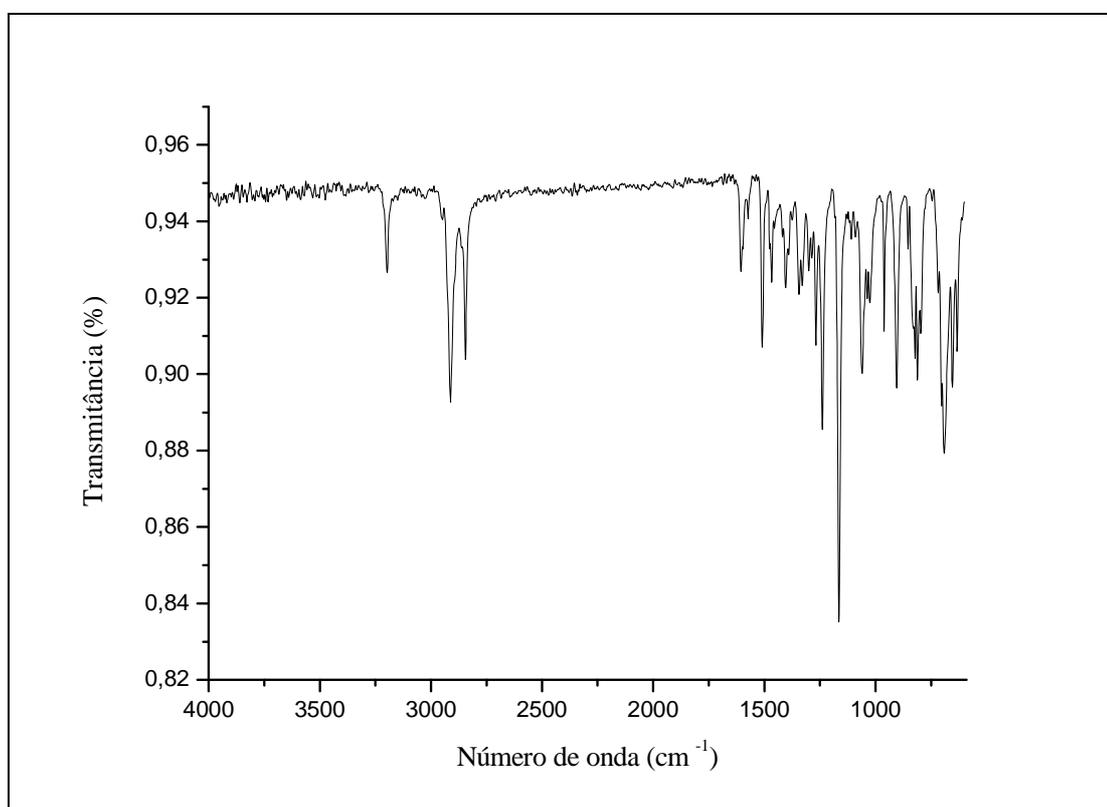


Figura A 50: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **68**.

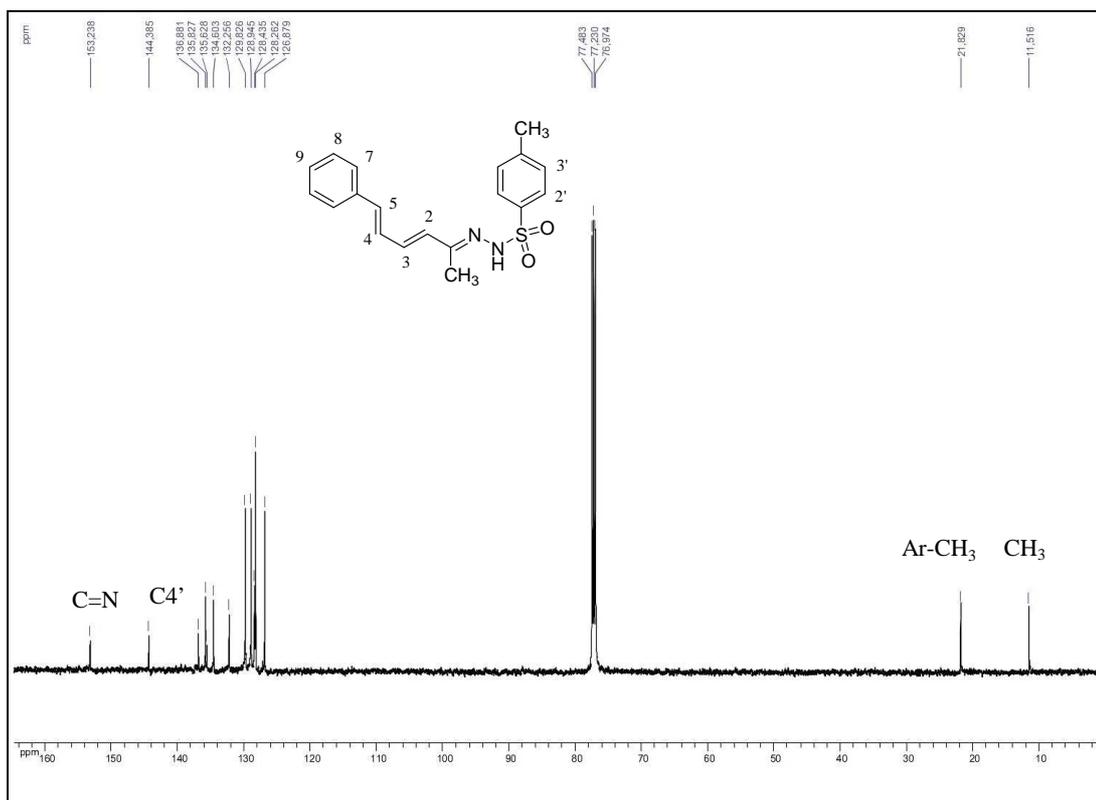


Figura A 51: Espectro no infravermelho da hidrazona **68**.

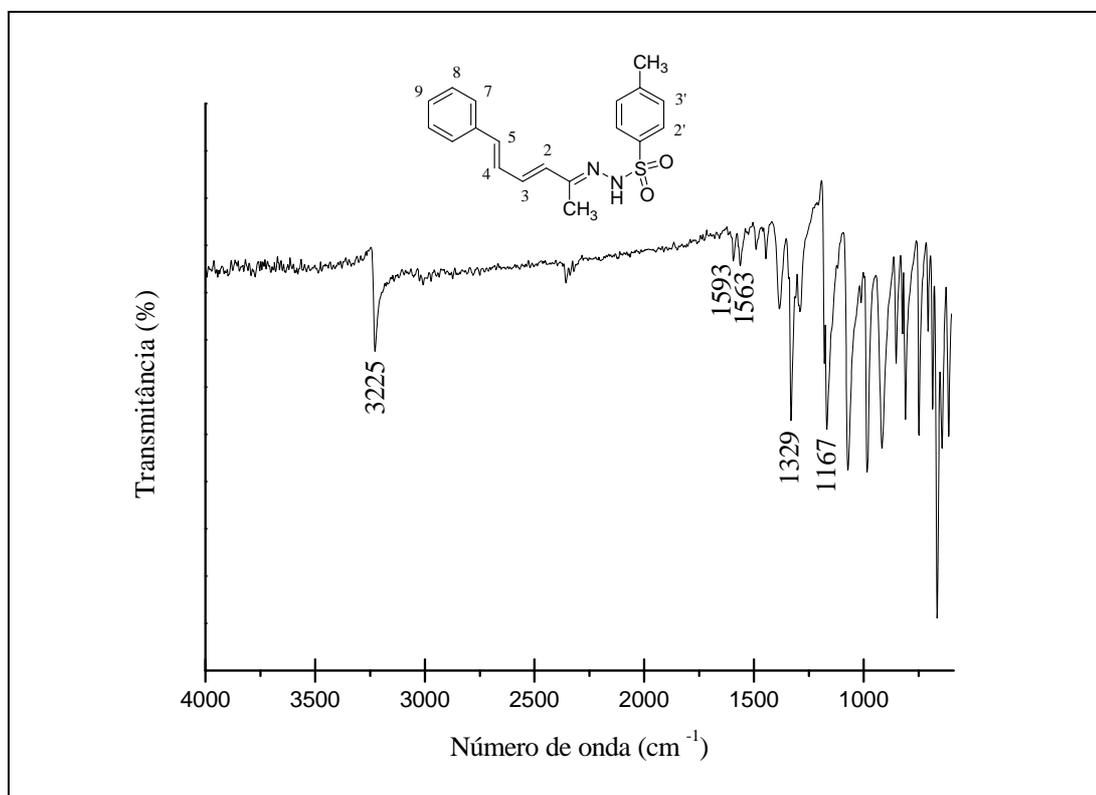


Figura A 52: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **69**.

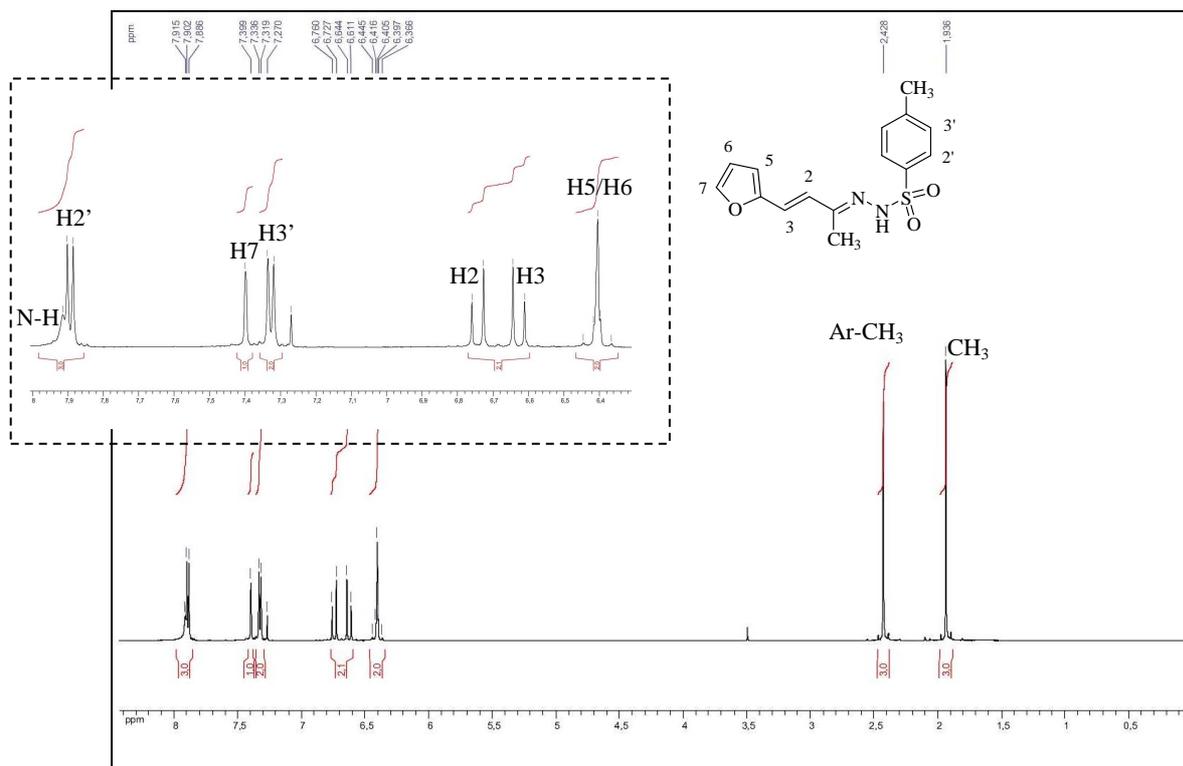


Figura A 53: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **69**.

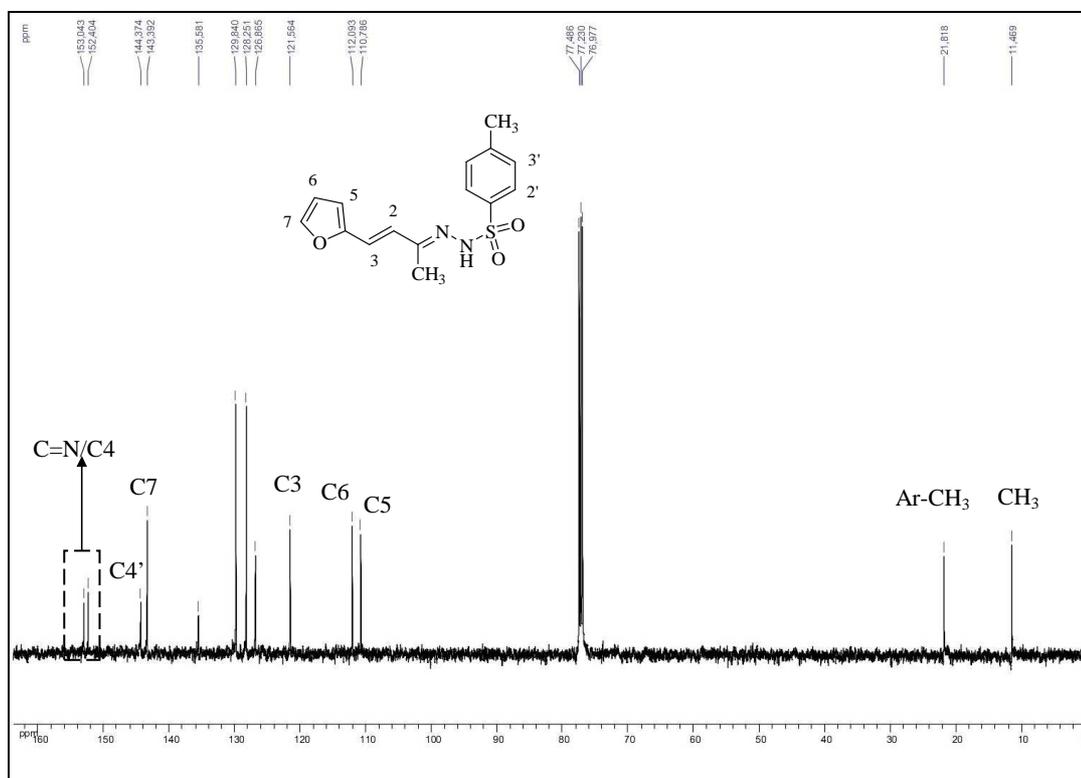


Figura A 54: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da hidrazona **70**.

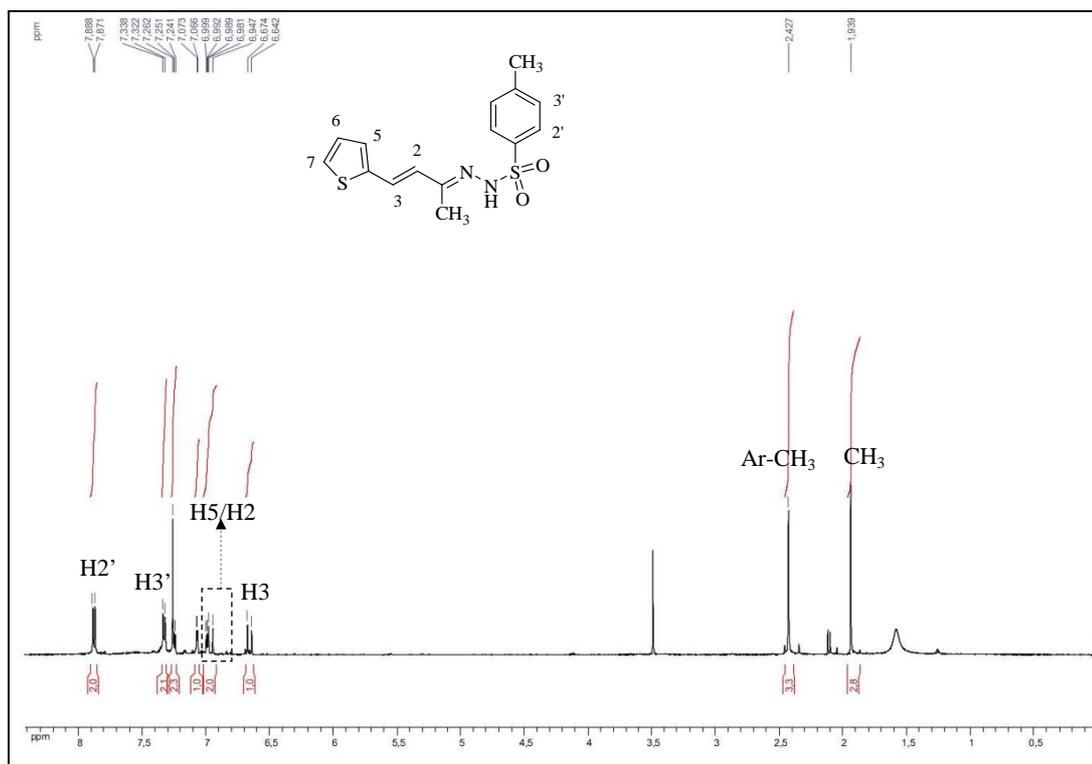
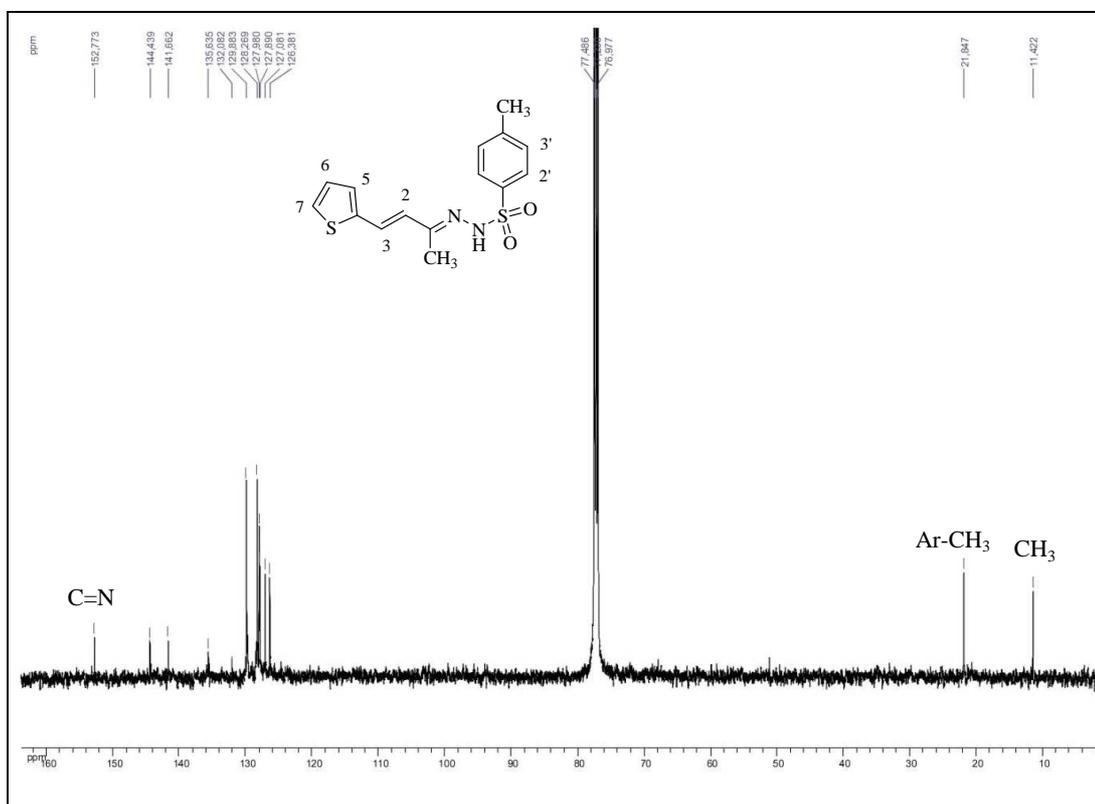


Figura A 55: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da hidrazona **70**.



ANEXO 2: ESPECTROS - COMPOSTOS DA SÉRIE B

Figura A 56: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído **76**.

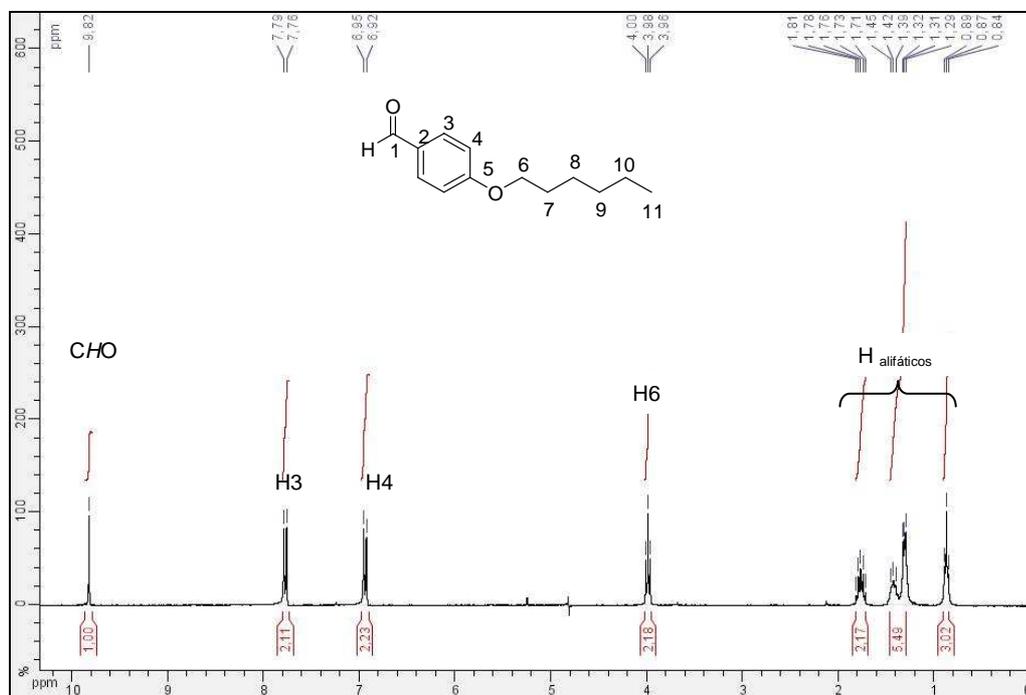


Figura A 57: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(hexiloxi)-benzaldeído **76**.

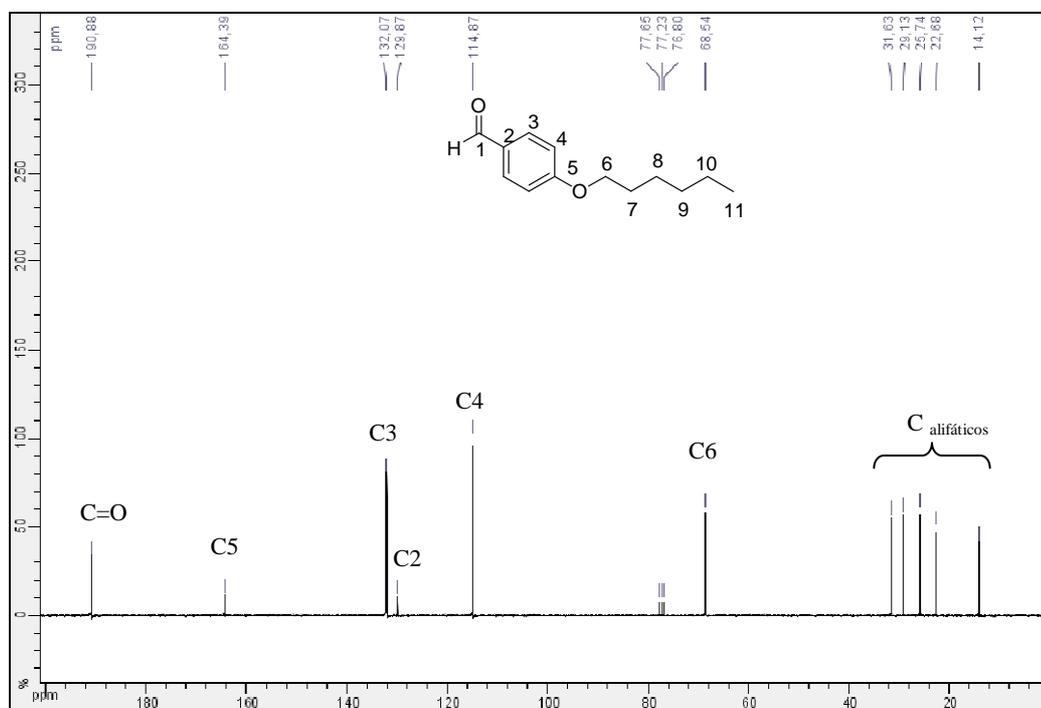


Figura A 58: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído **77**.

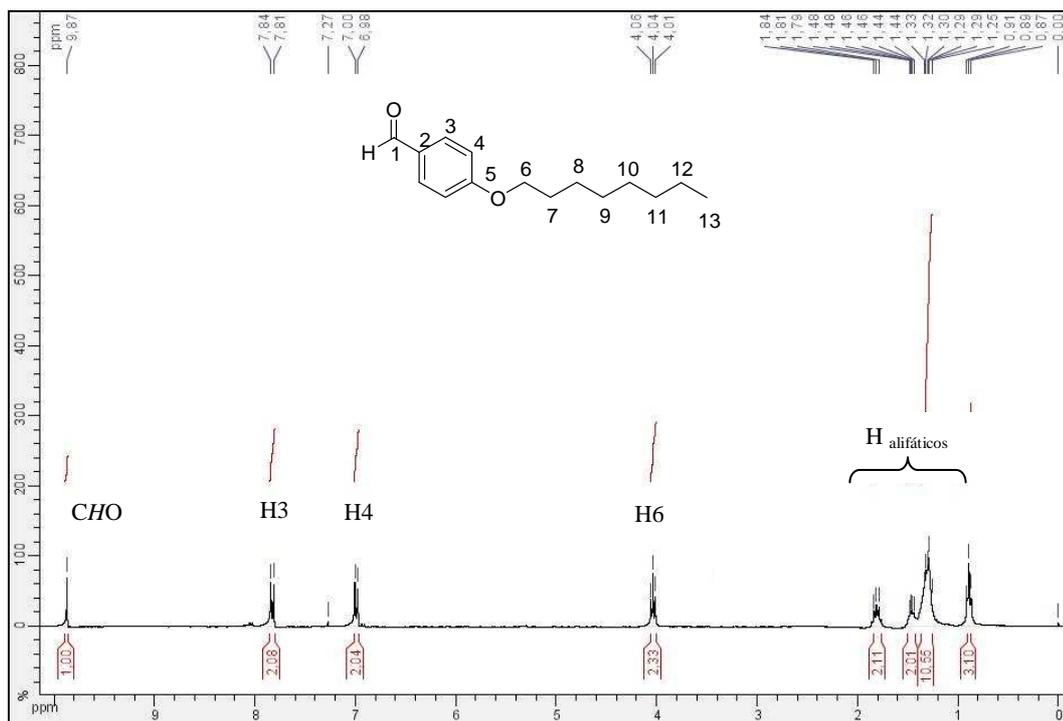


Figura A 59: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(octiloxi)-benzaldeído **77**.

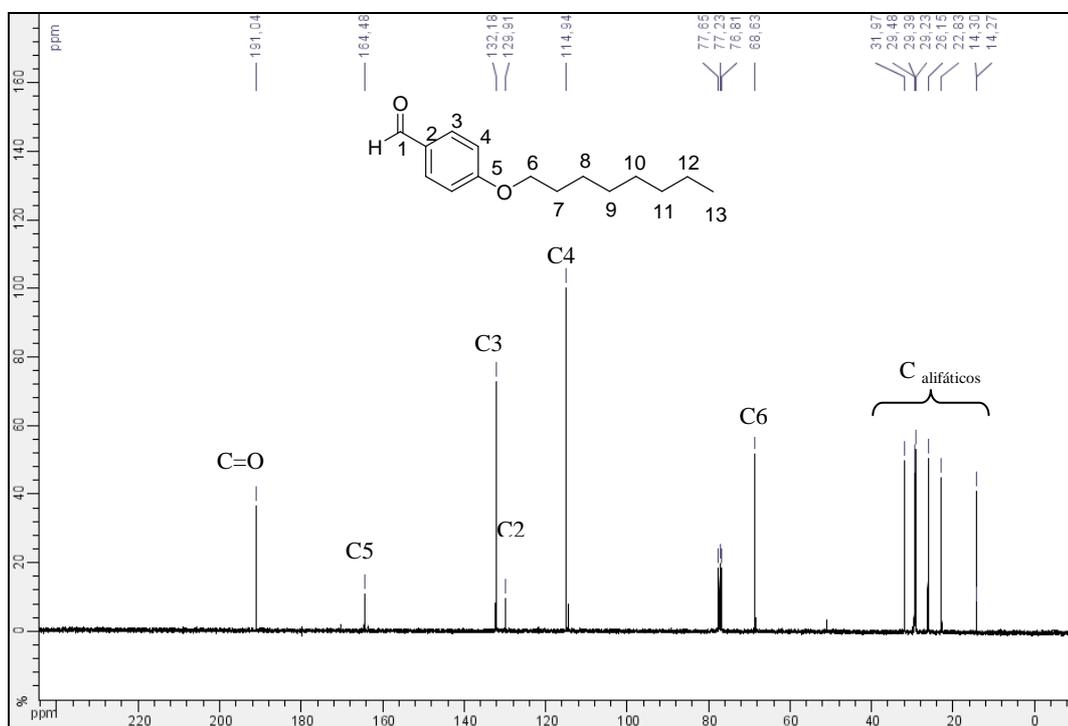


Figura A 60: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído **78**.

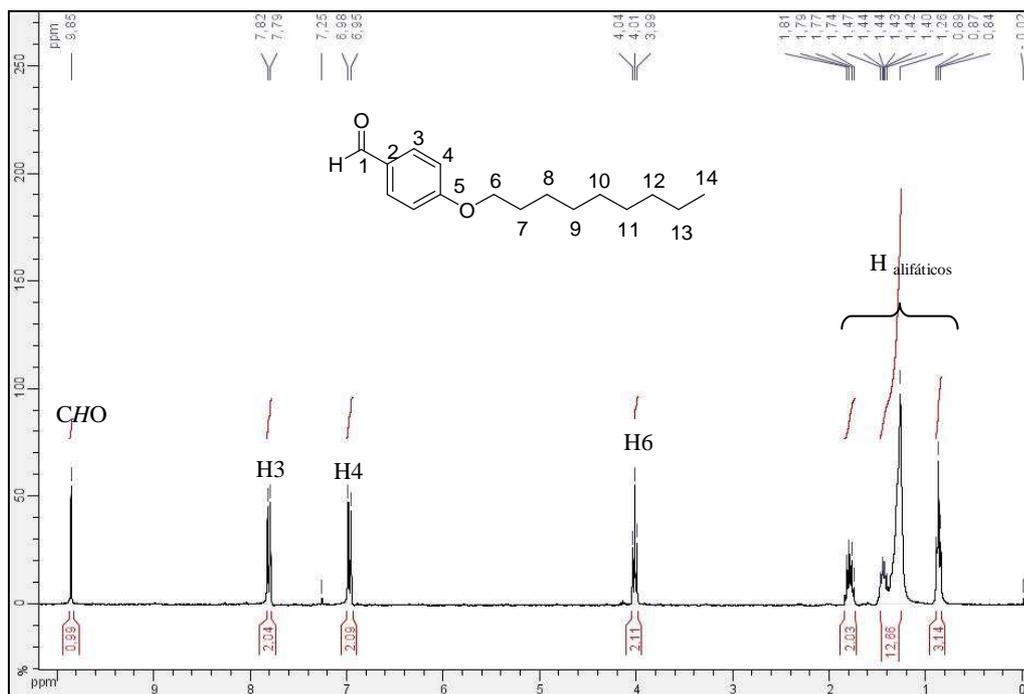


Figura A 61: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do 4-(noniloxi)-benzaldeído **78**.

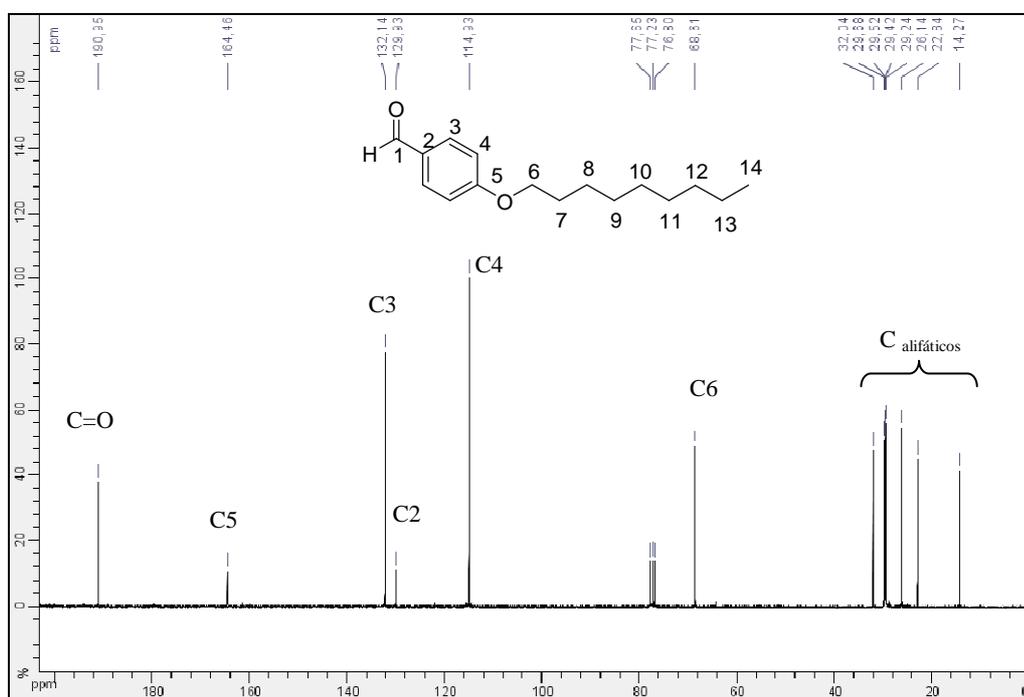


Figura A 62: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(deciloxi)-benzaléido **79**.

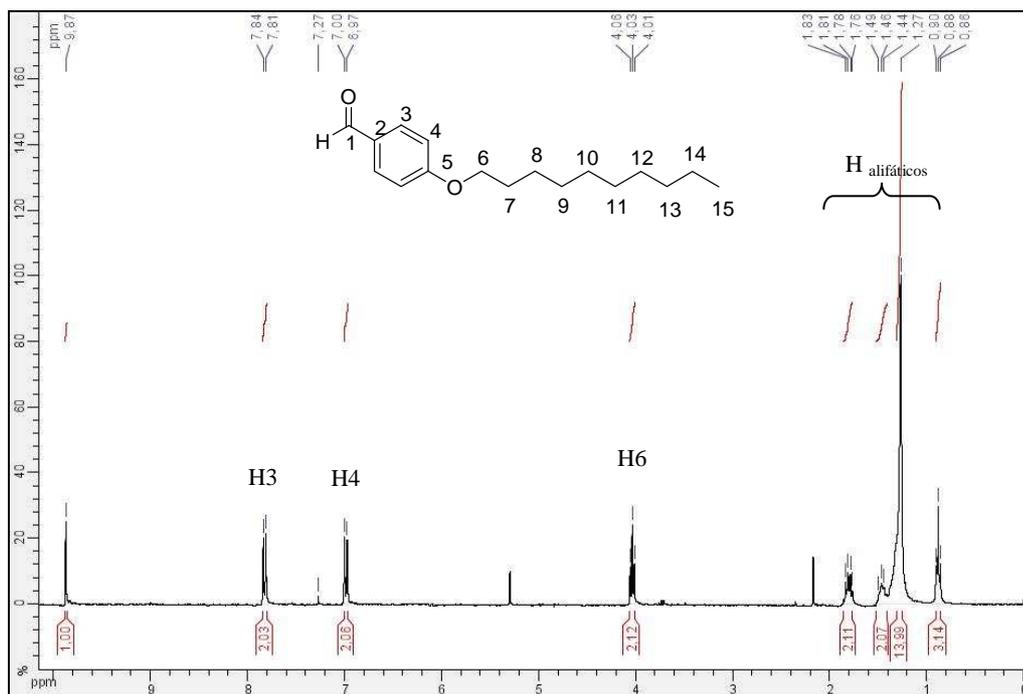


Figura A 63: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do 4-(dodeciloxi)-benzaléido **79**.

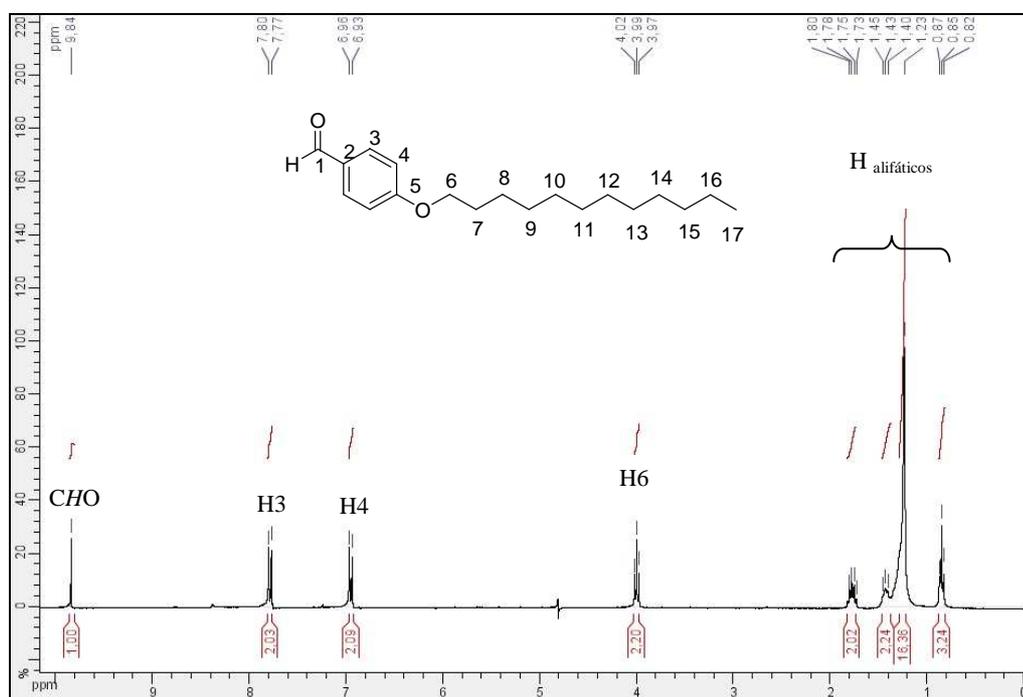


Figura A 66: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **99**.

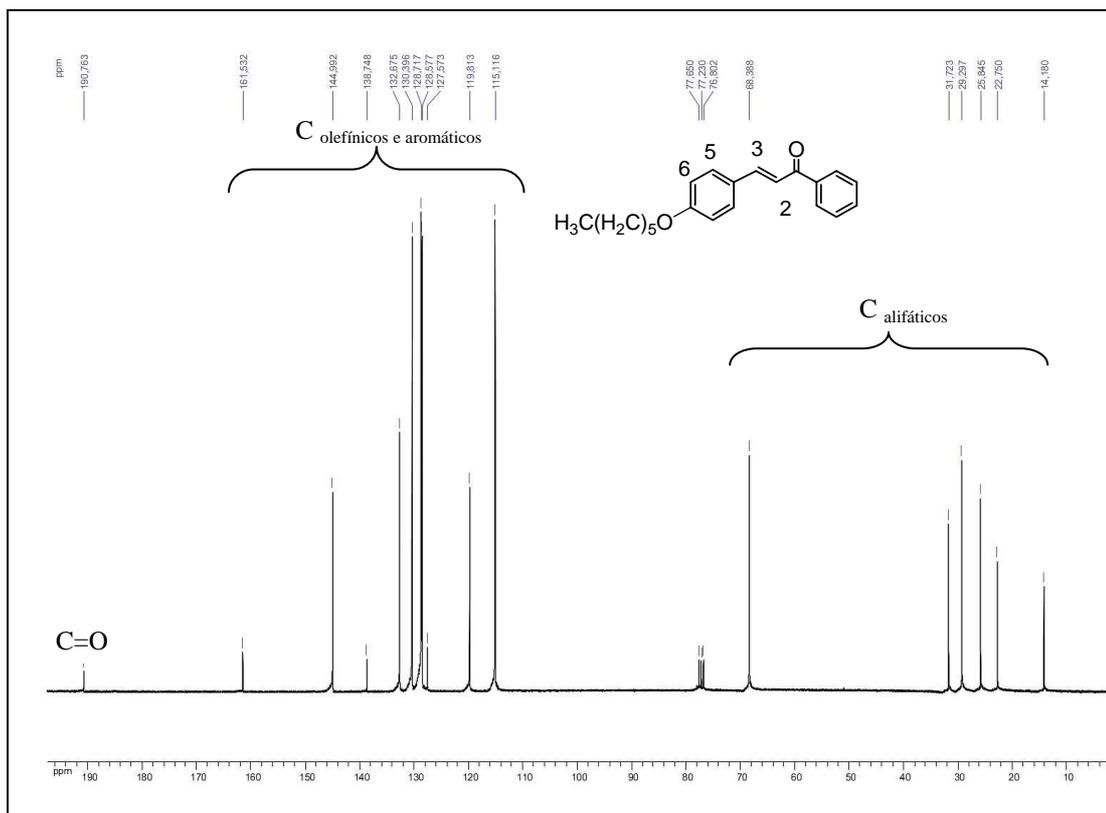


Figura A 67: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **100**.

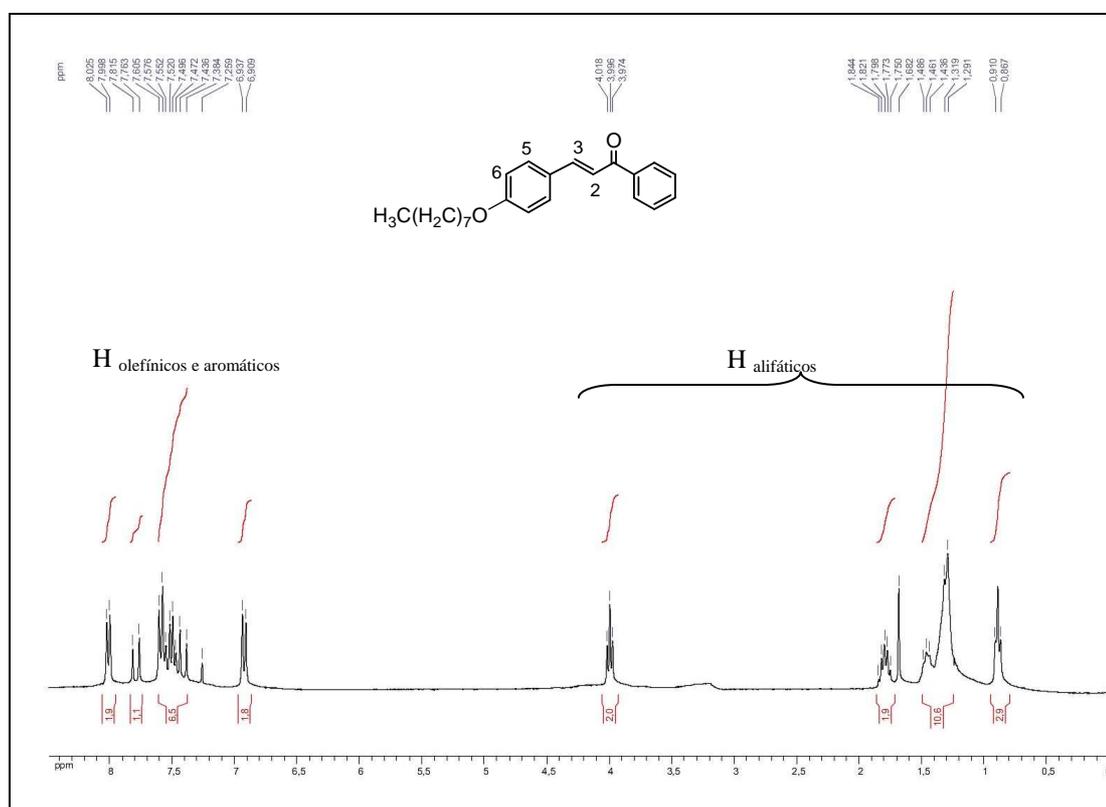


Figura A 68: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **100**.

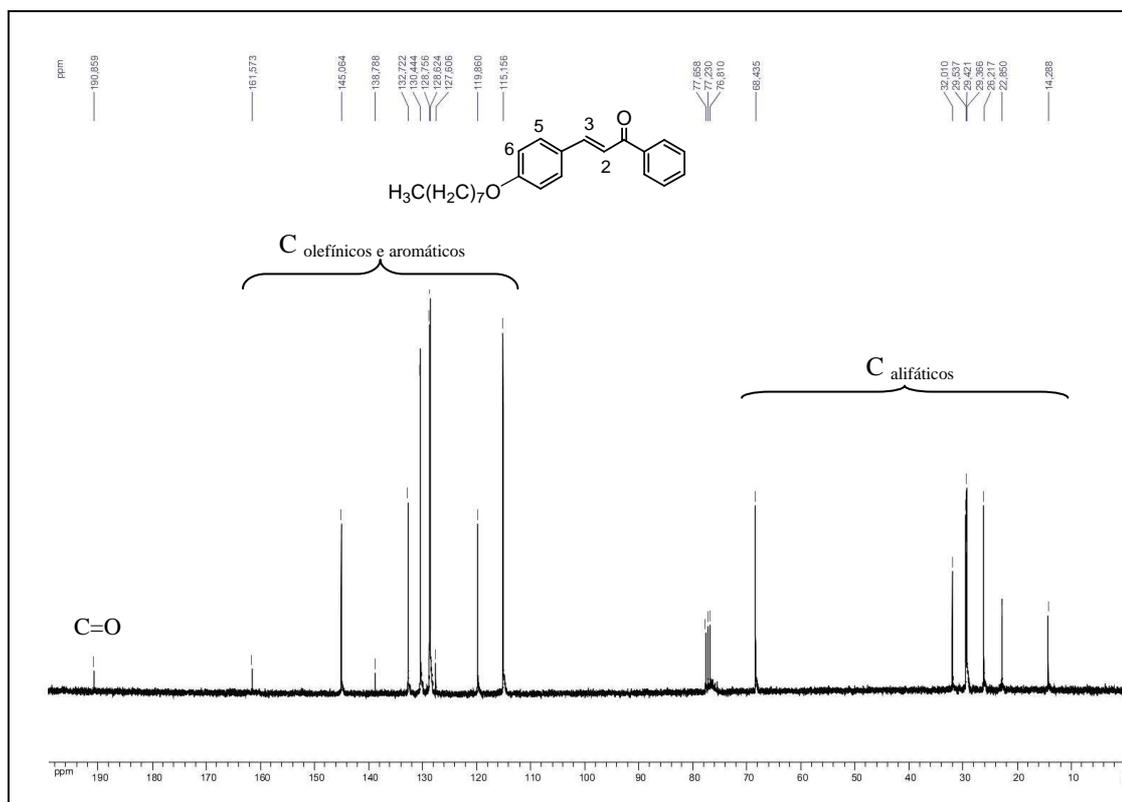


Figura A 69: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **102**.

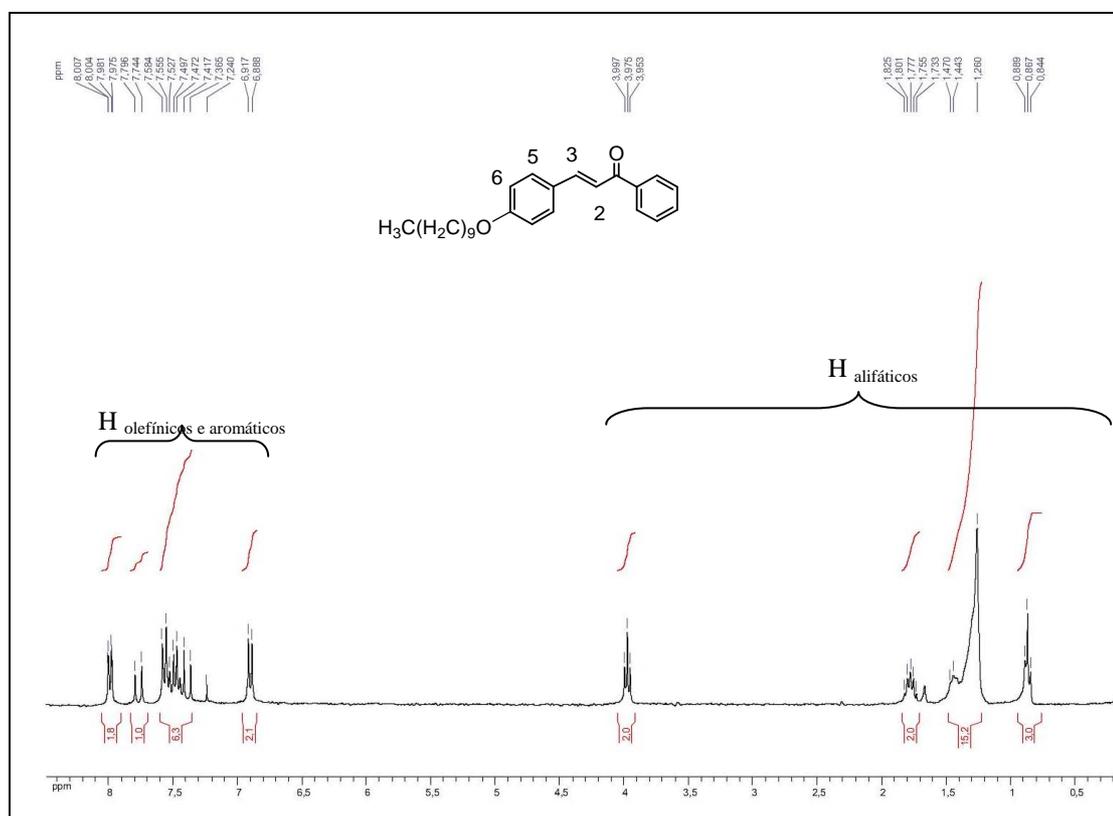


Figura A 70: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **102**.

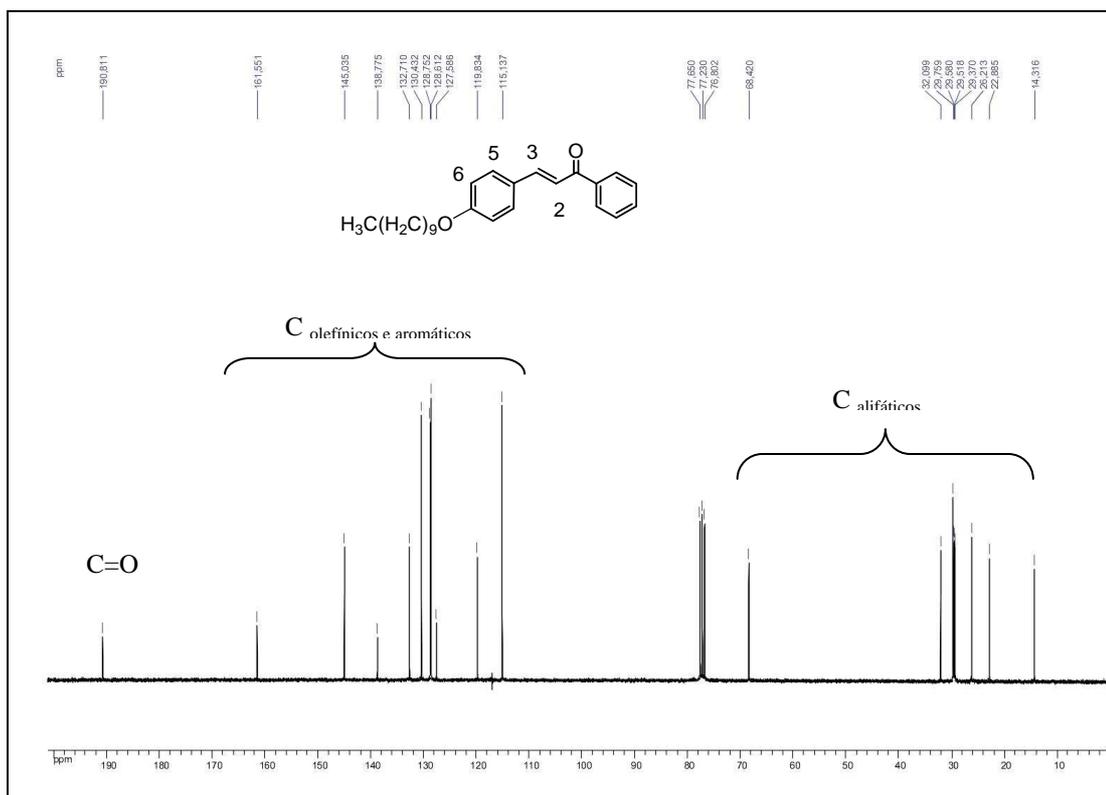


Figura A 71: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **102**.

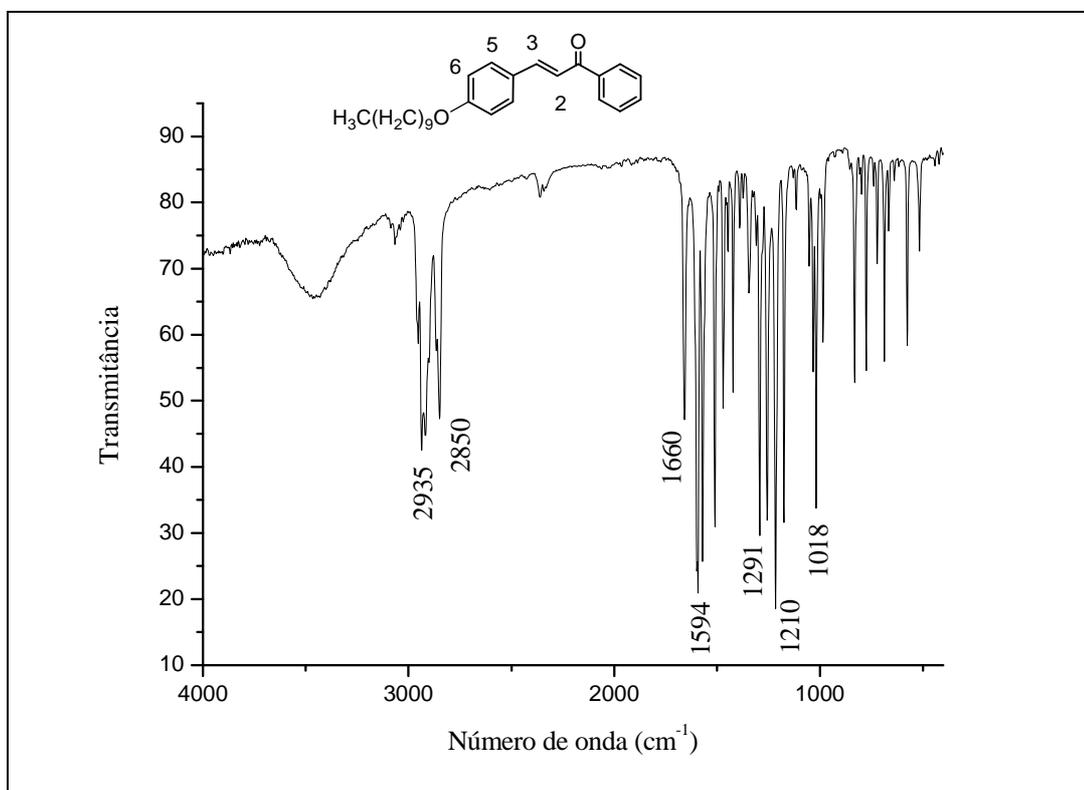


Figura A 74: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **104**.

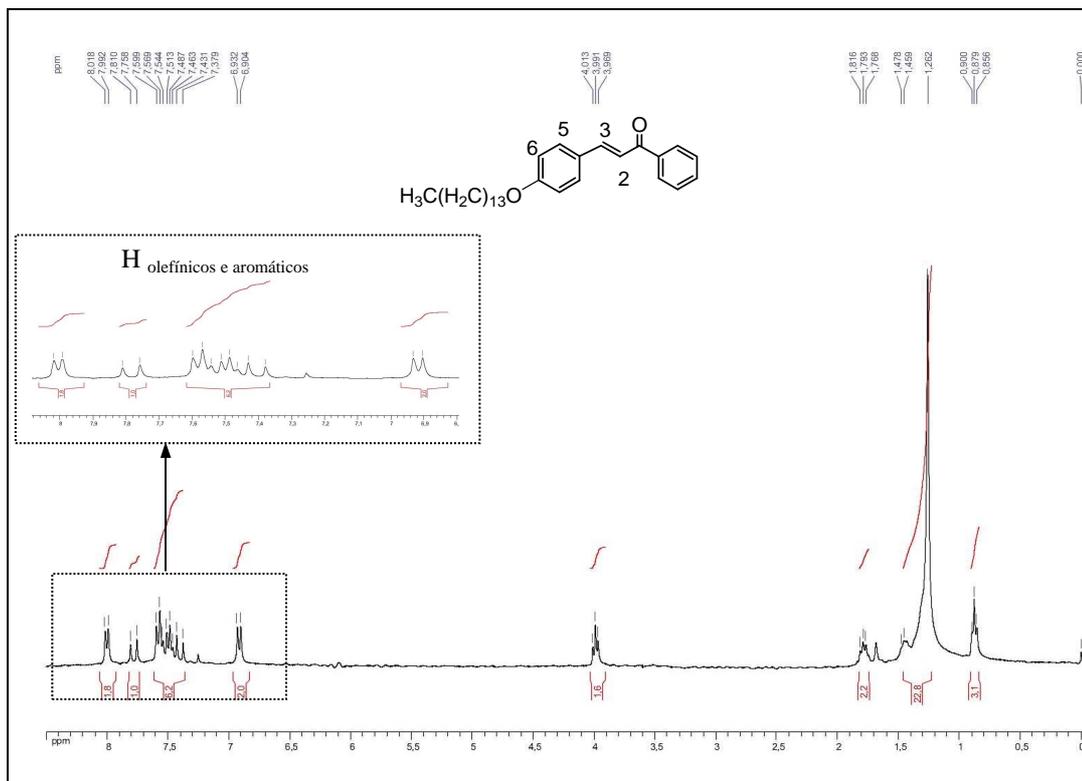


Figura A 75: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **104**.

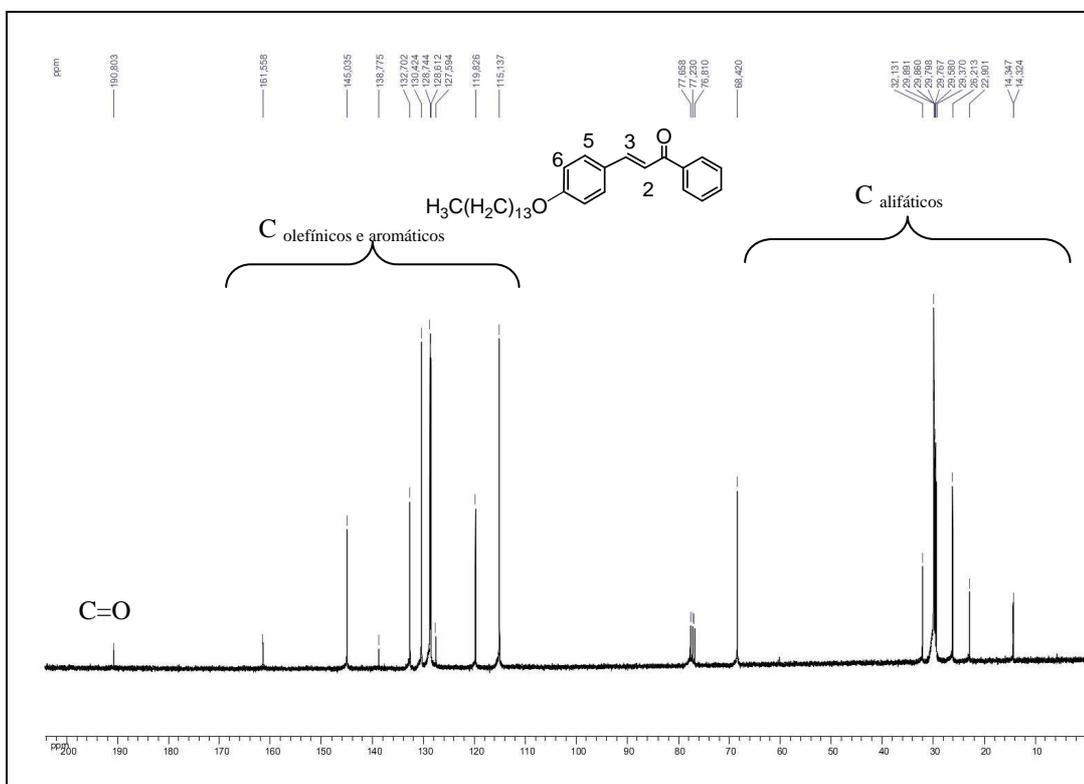


Figura A 76: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **115**.

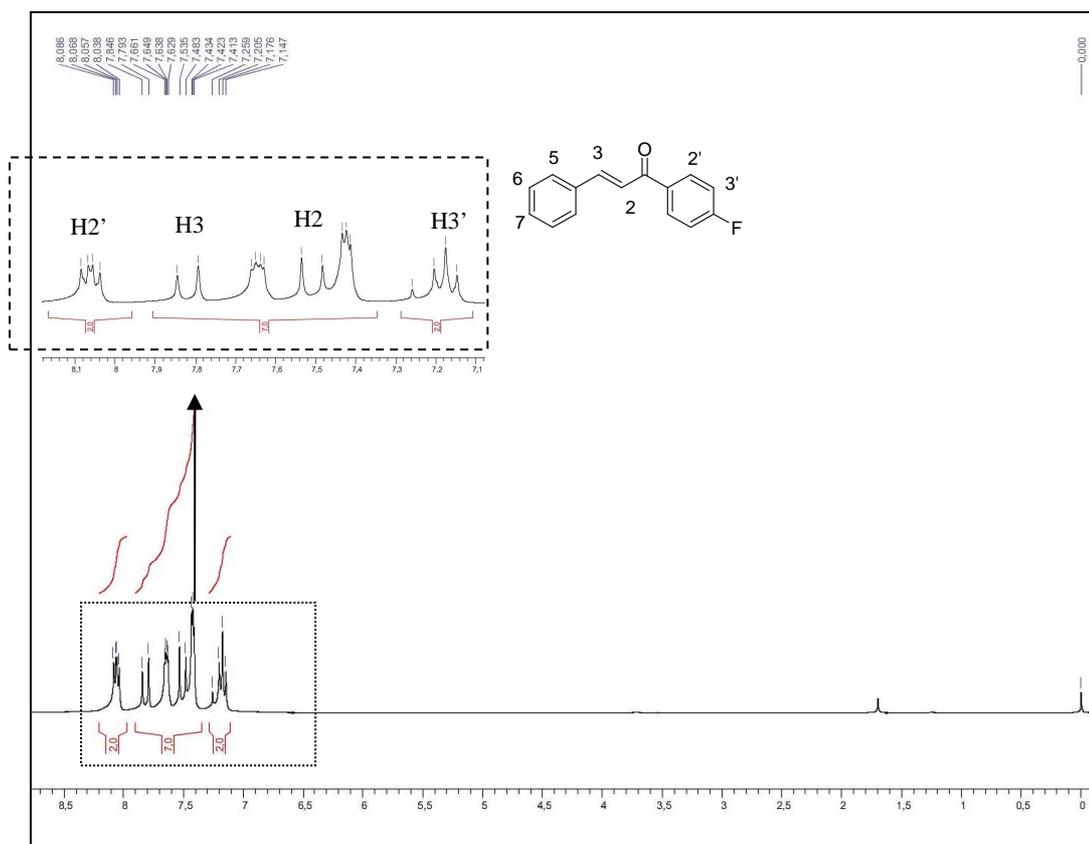


Figura A 77: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **115**.

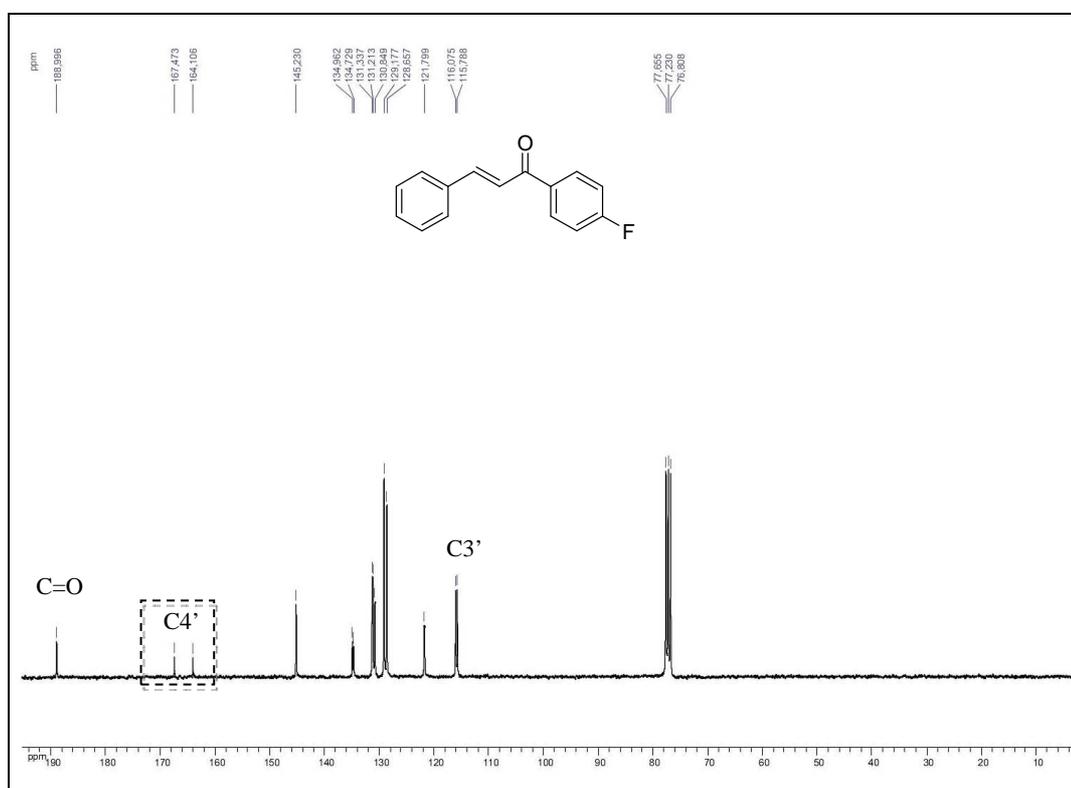


Figura A 78: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 127.

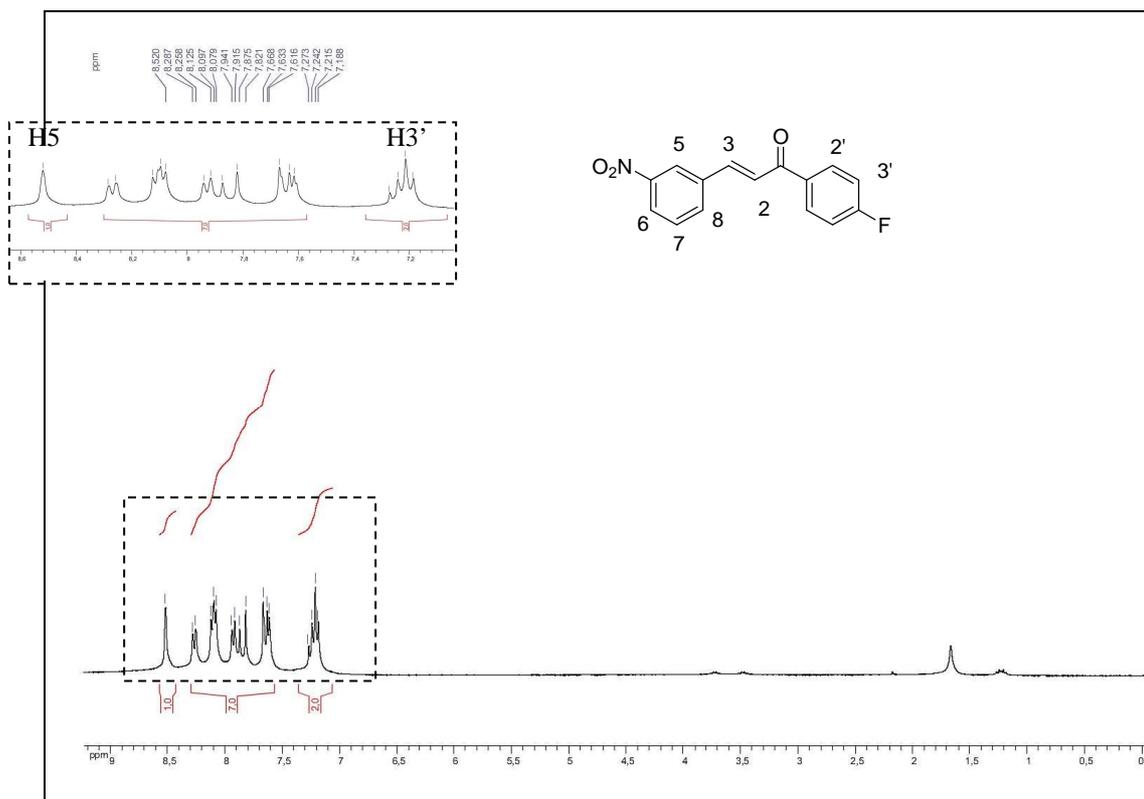


Figura A 79: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 127.

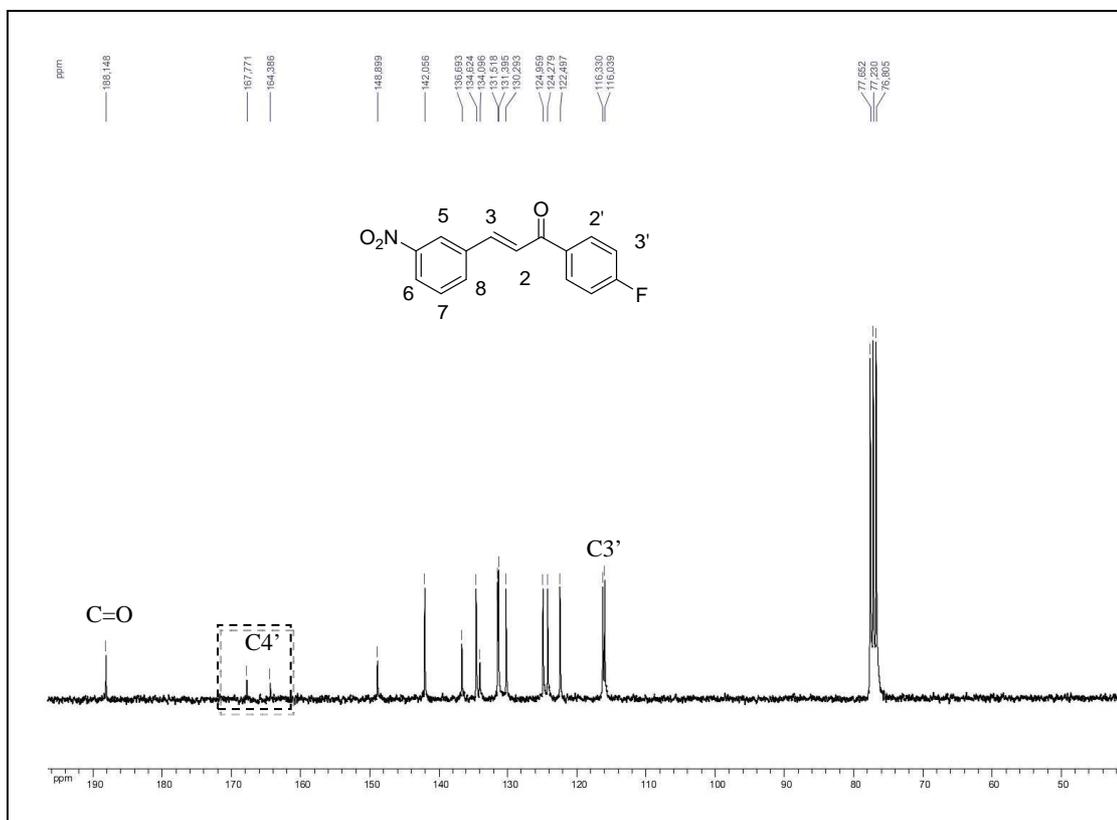


Figura A 80: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **125**.

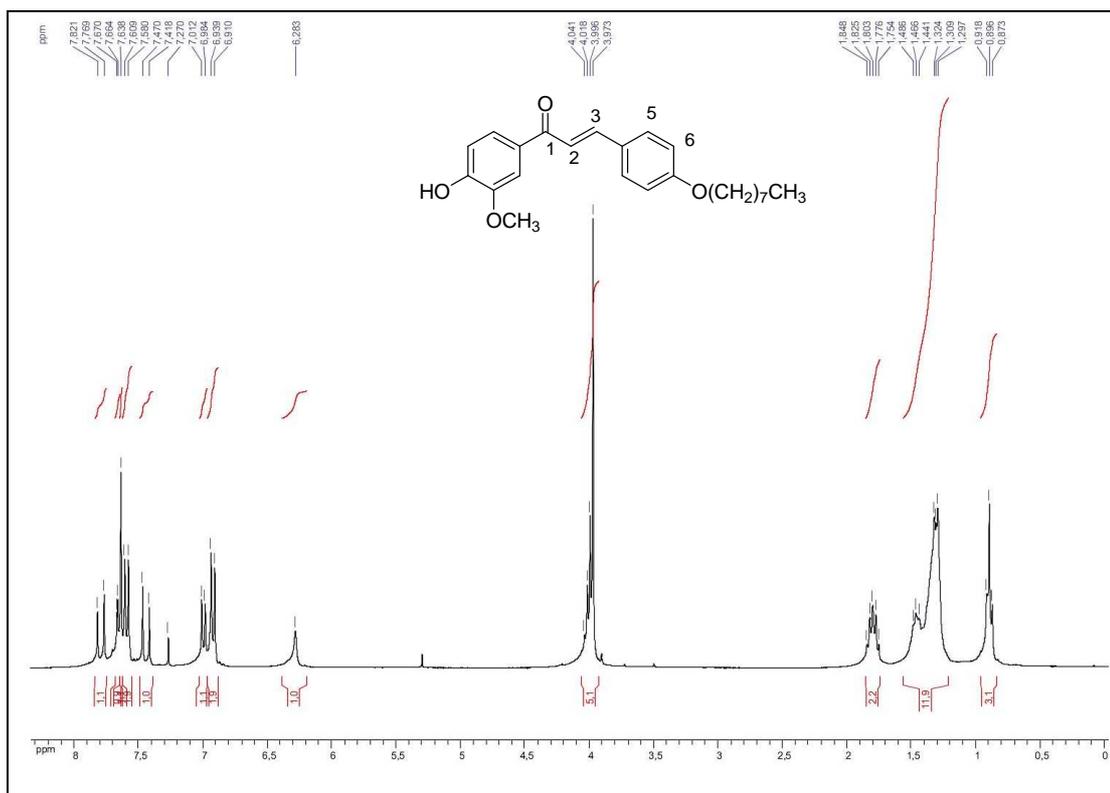


Figura A 81: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **125**.

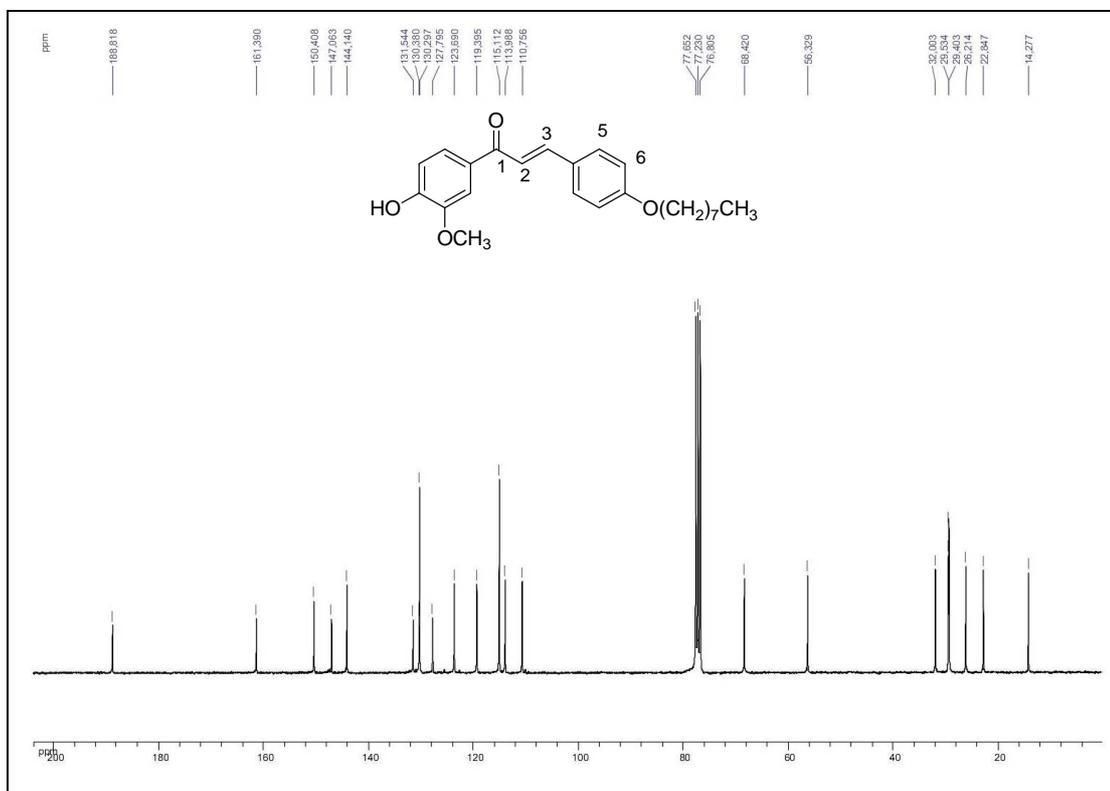


Figura A 82: Espectro de massa da pirazolina **128**.

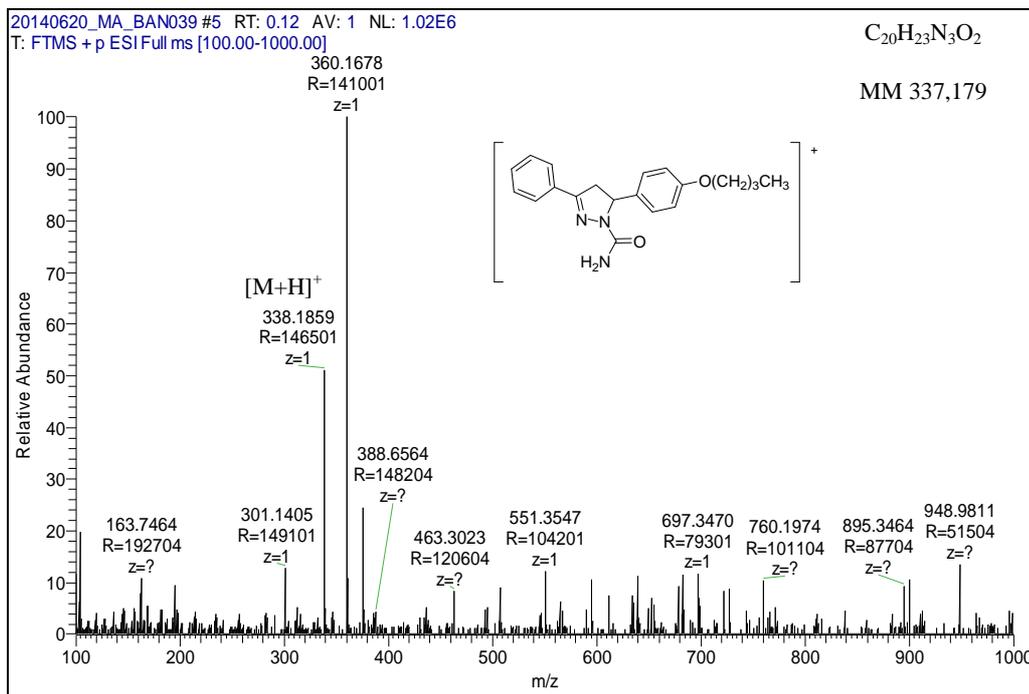


Figura A 83: Espectro de RMN de 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **128**.

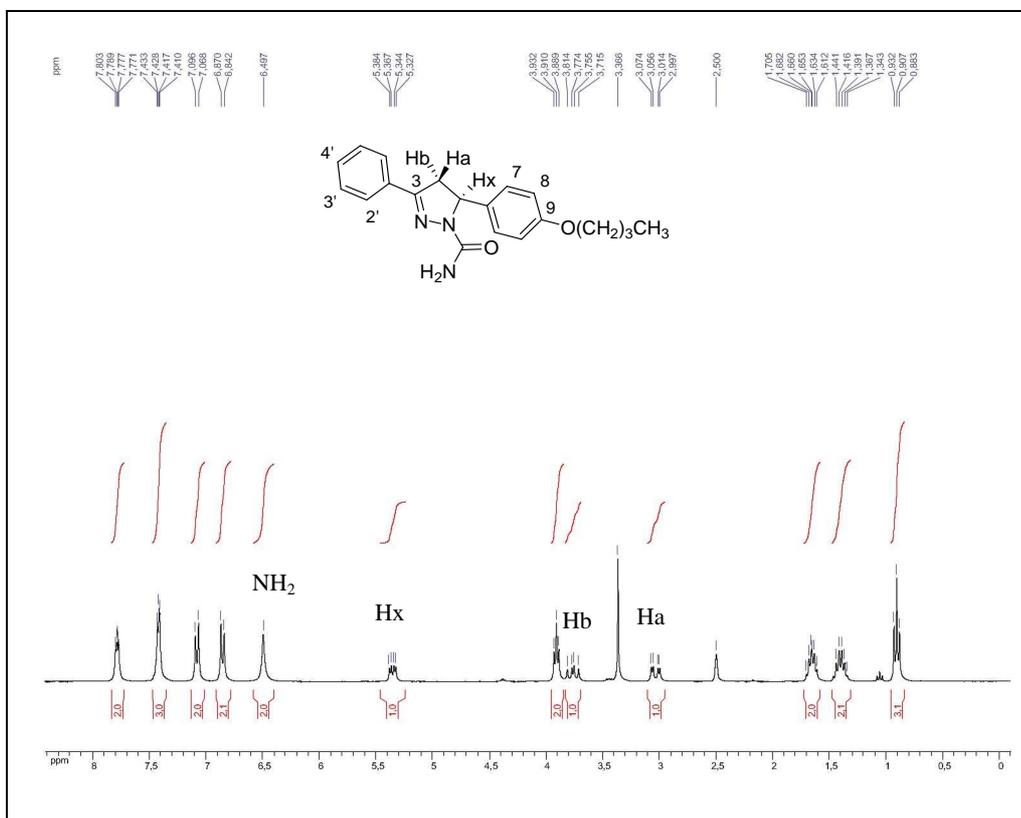


Figura A 84: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **128**.

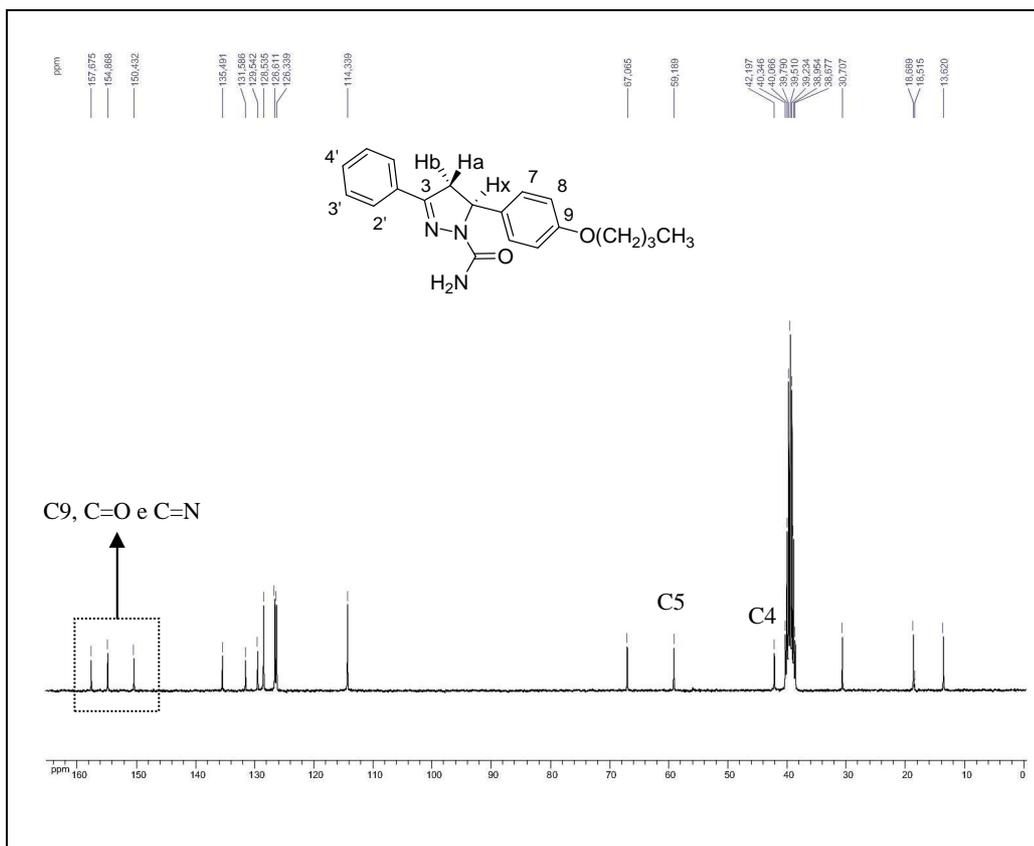


Figura A 85: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **128**.

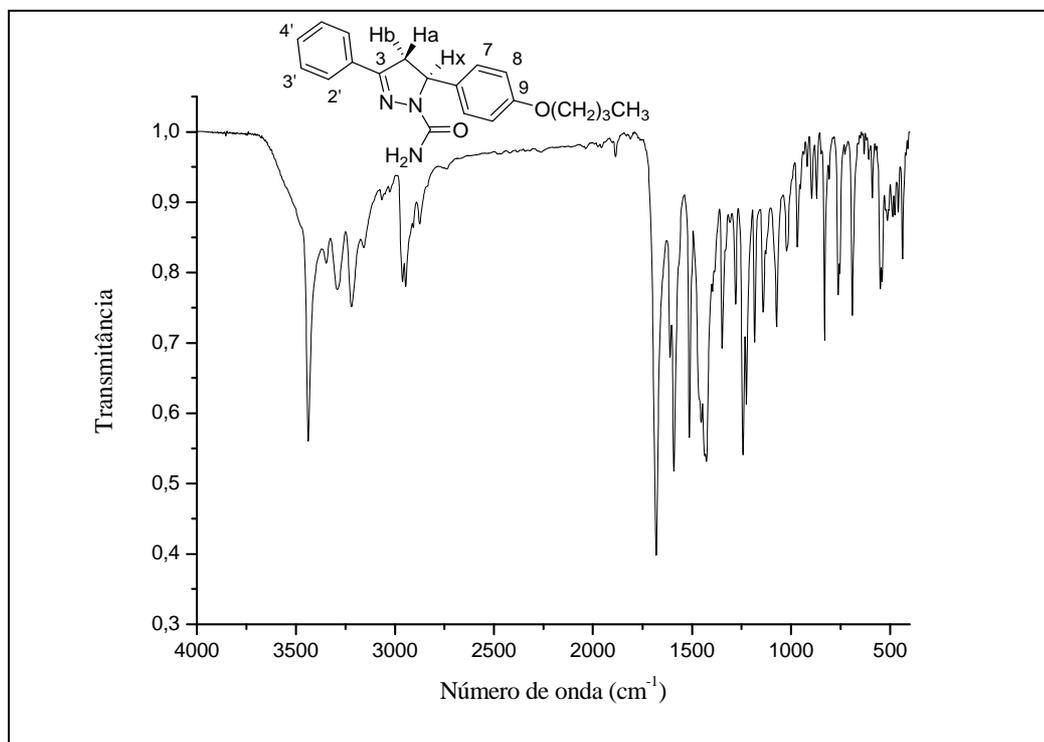


Figura A 86: Espectro Raman do composto 128, na forma s33lida.

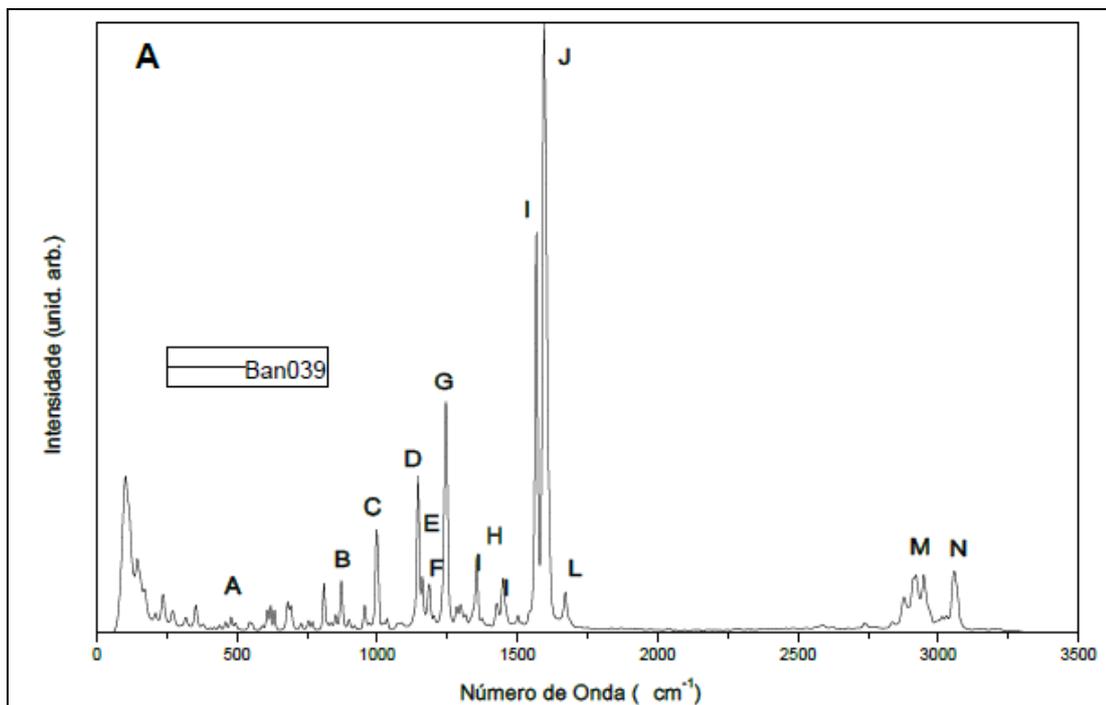


Figura A 87: Espectro Raman do composto 128, em solu333o33o.

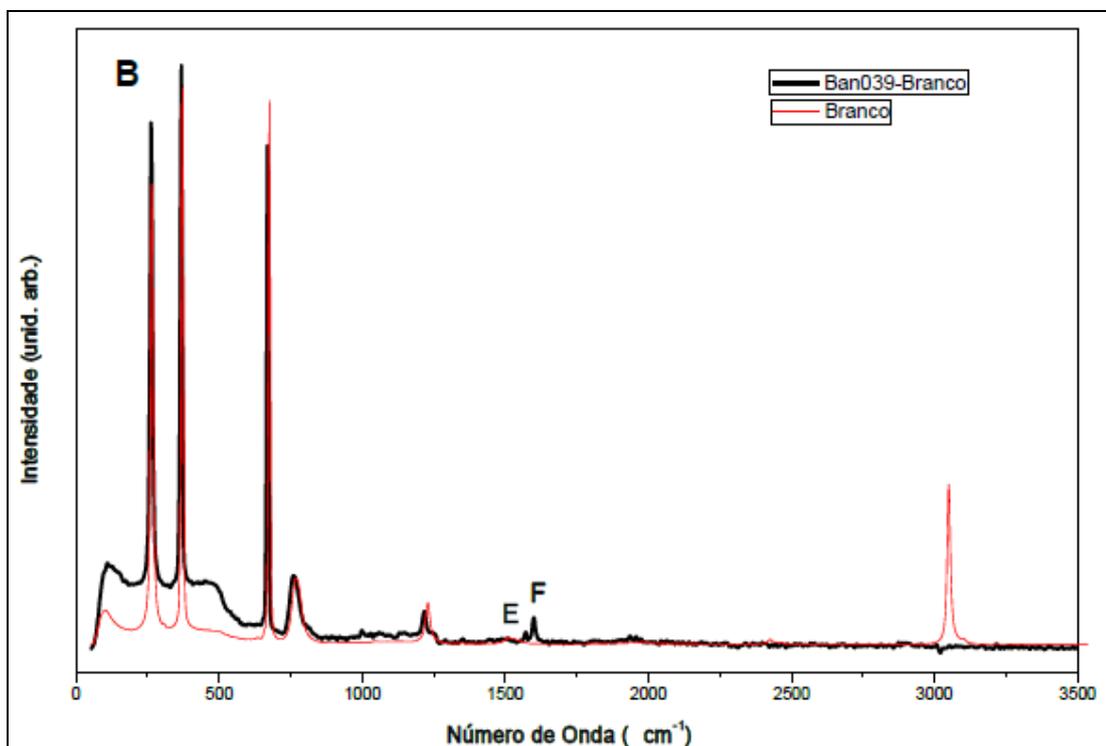


Figura A 88: Espectro de massa do composto **129**.

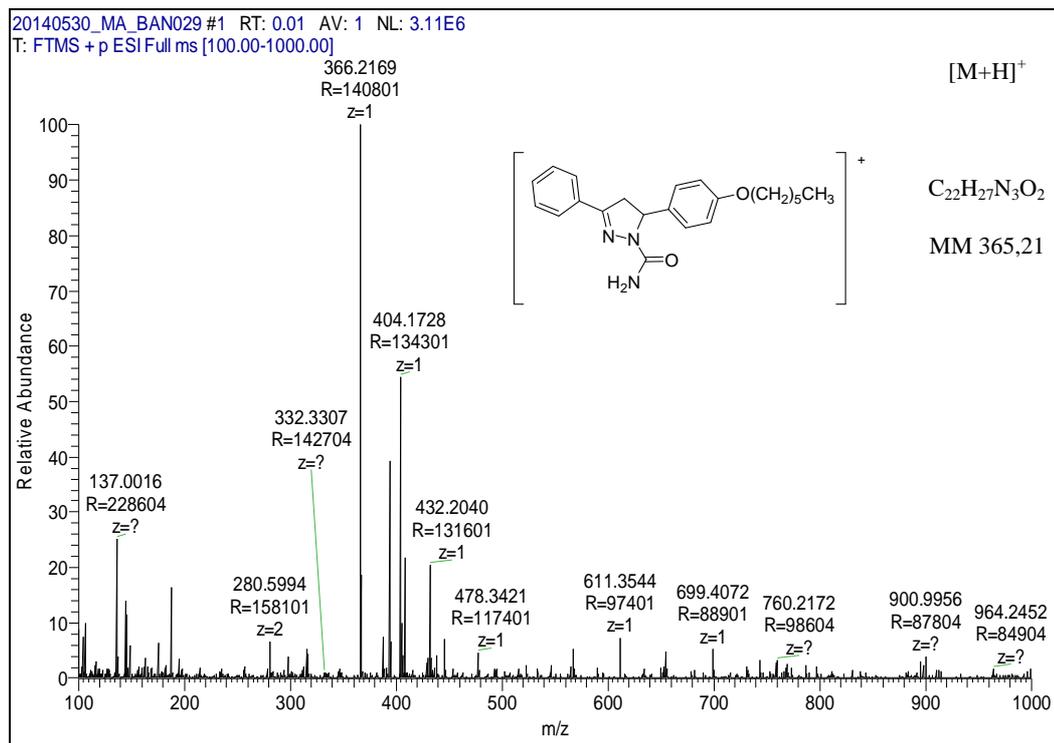


Figura A 89: Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) do composto **129**.

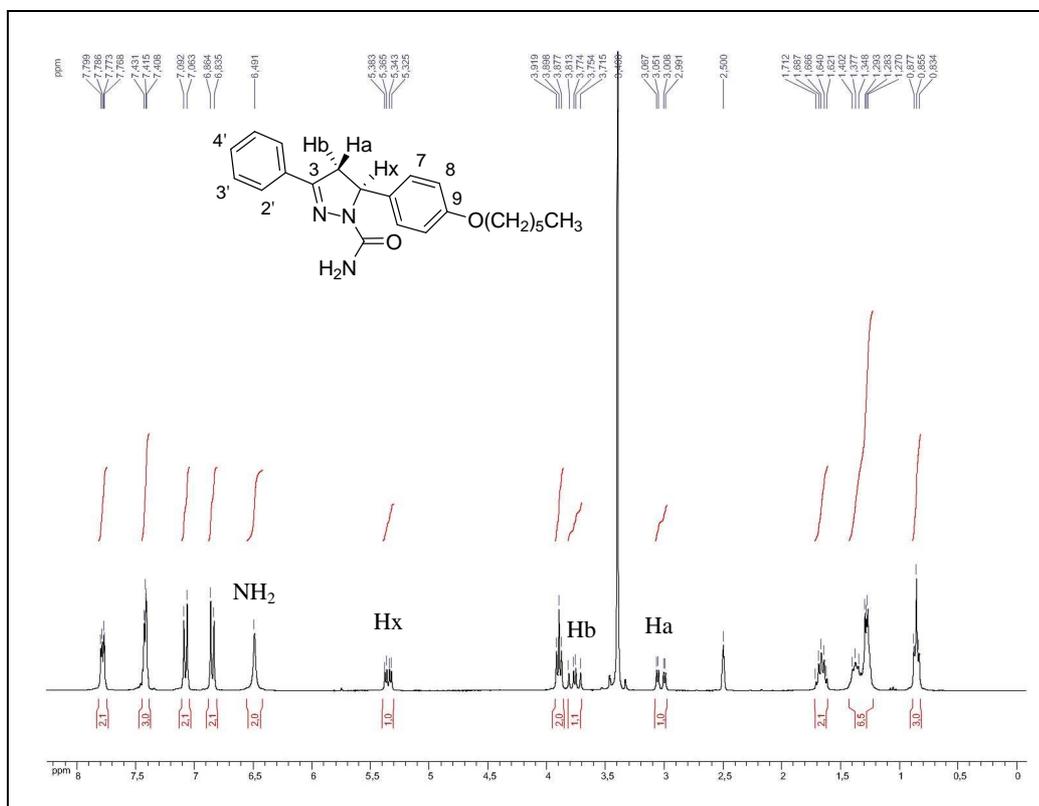


Figura A 90: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 129.

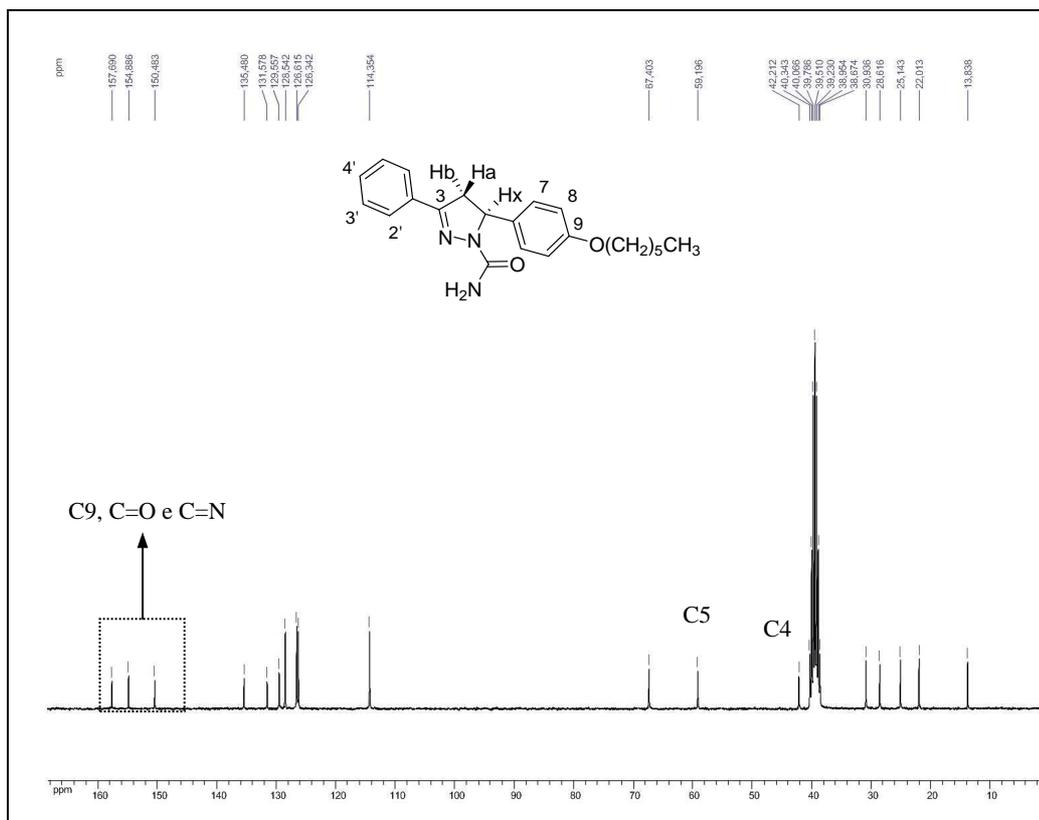


Figura A 91: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 129.

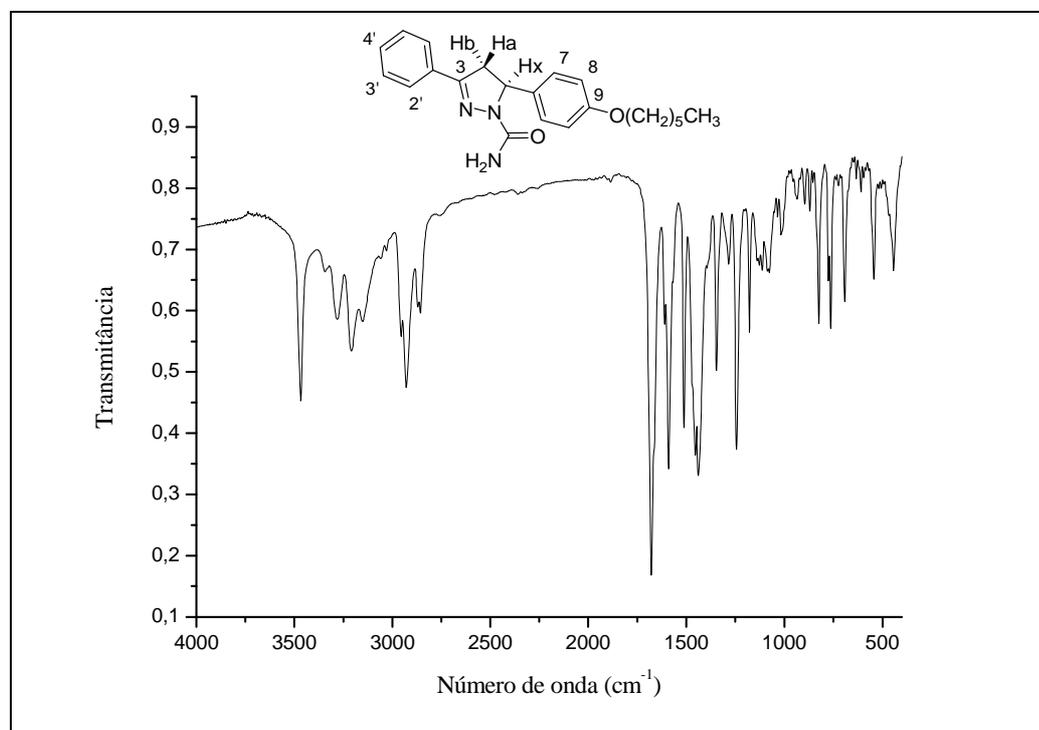


Figura A 92: Espectro de massa do composto **130**.

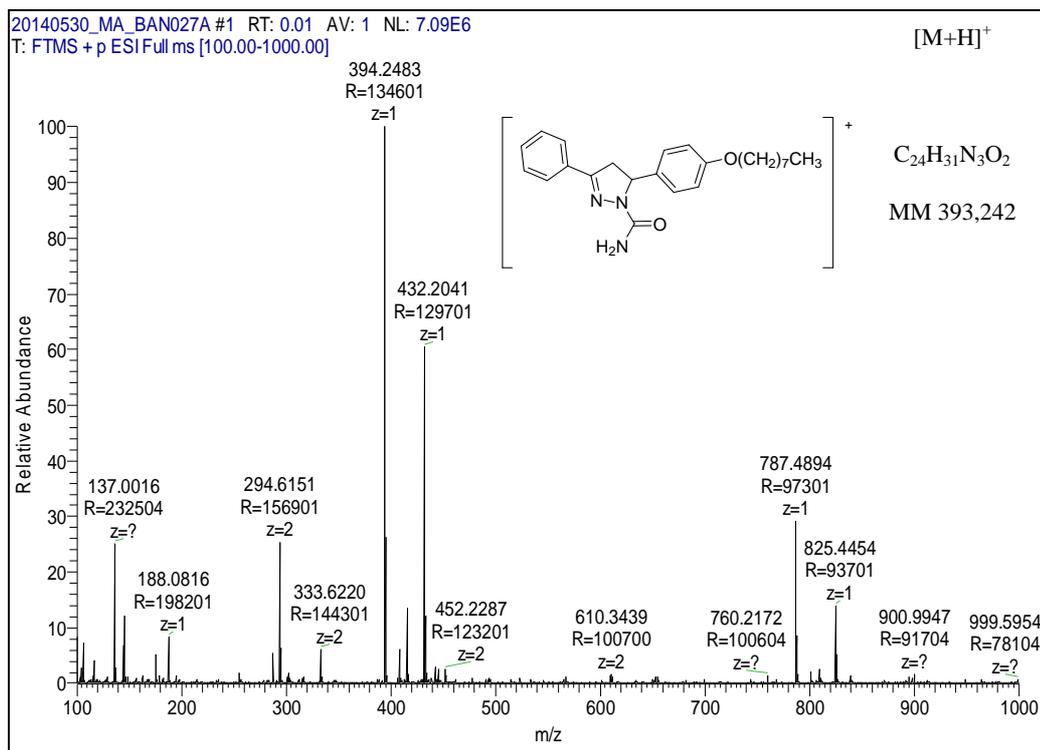


Figura A 93: Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) do composto **130**.

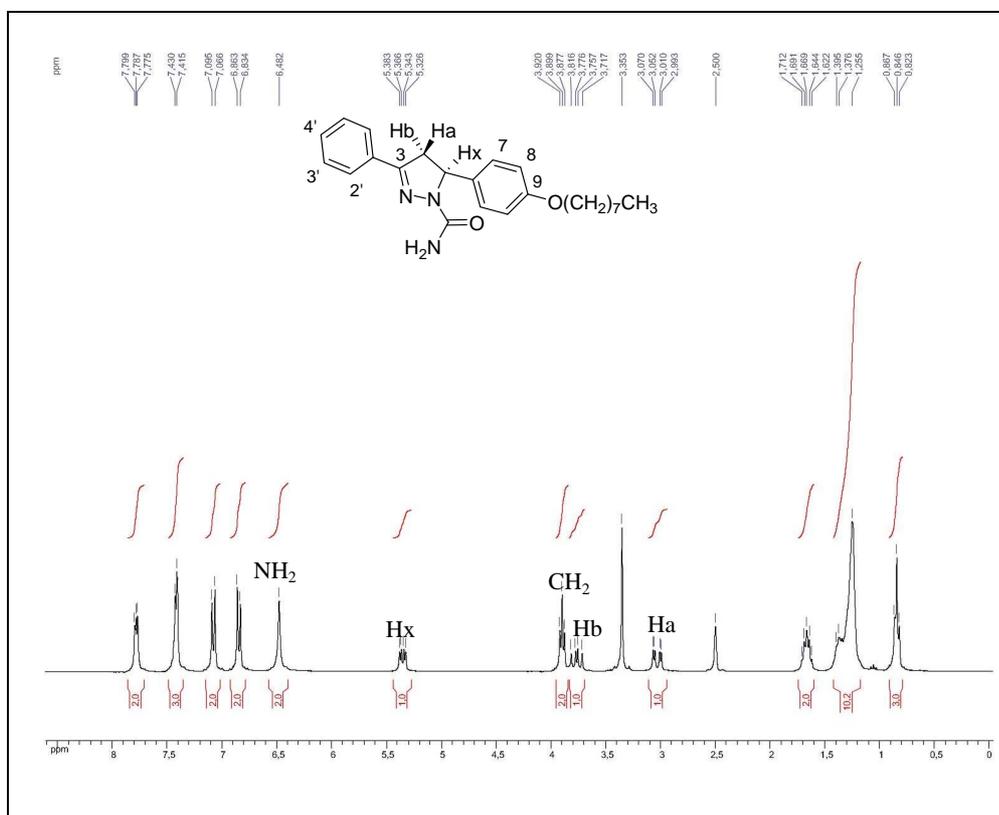


Figura A 94: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 130.

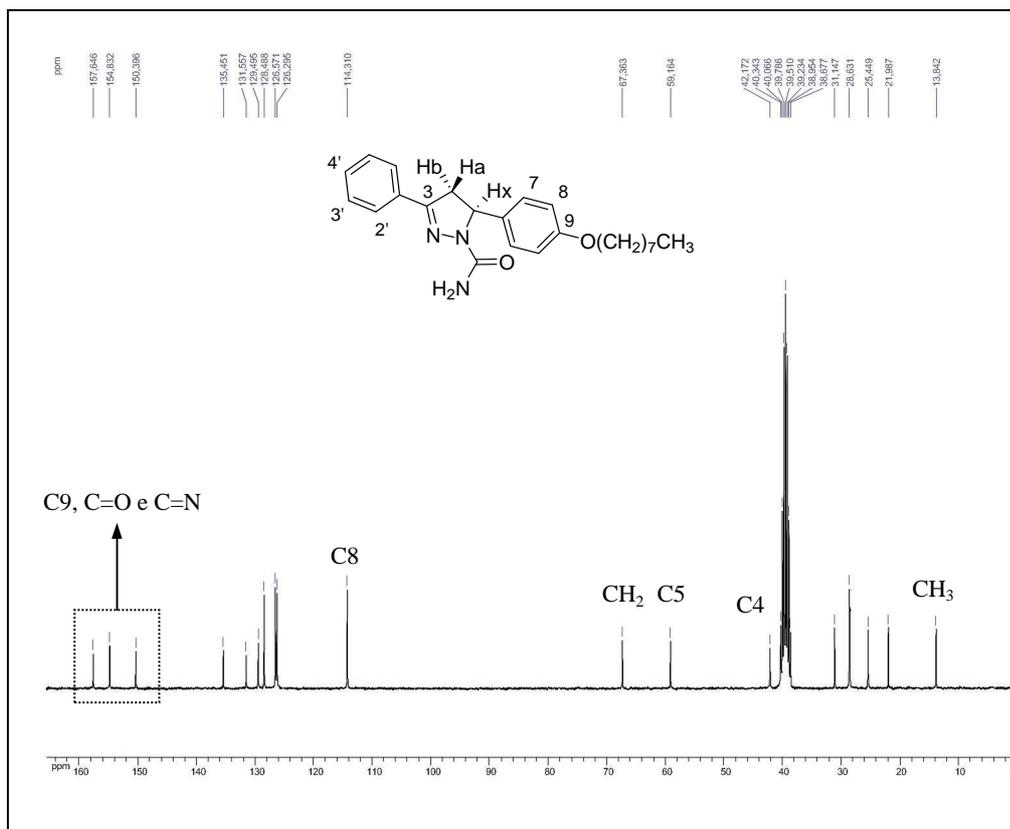


Figura A 95: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 130.

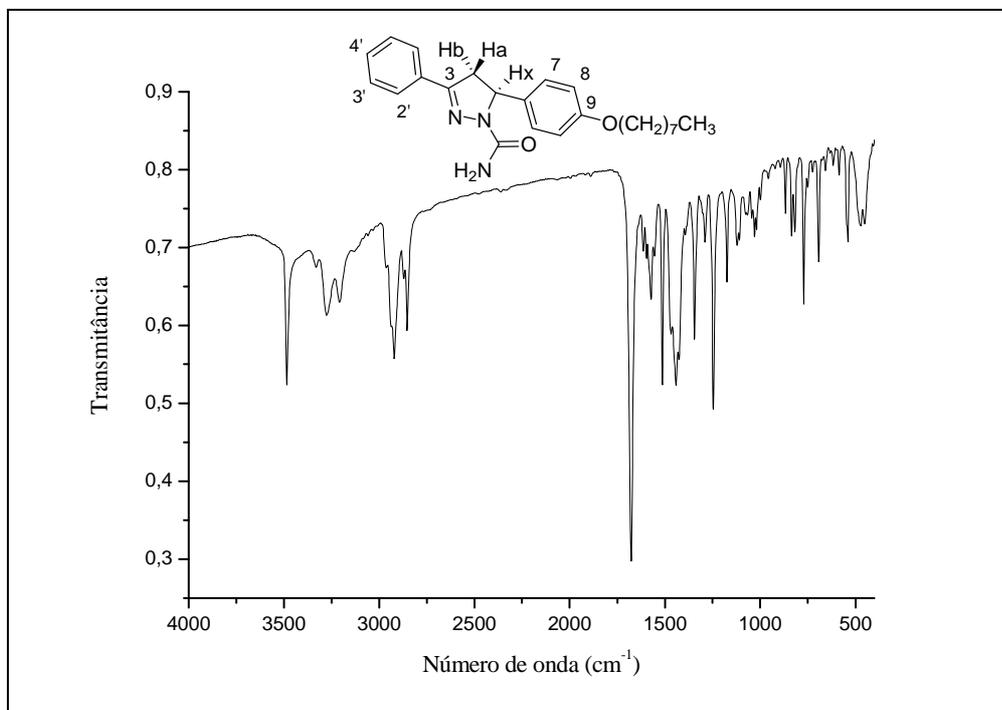


Figura A 96: Espectro de massa do composto **132**.

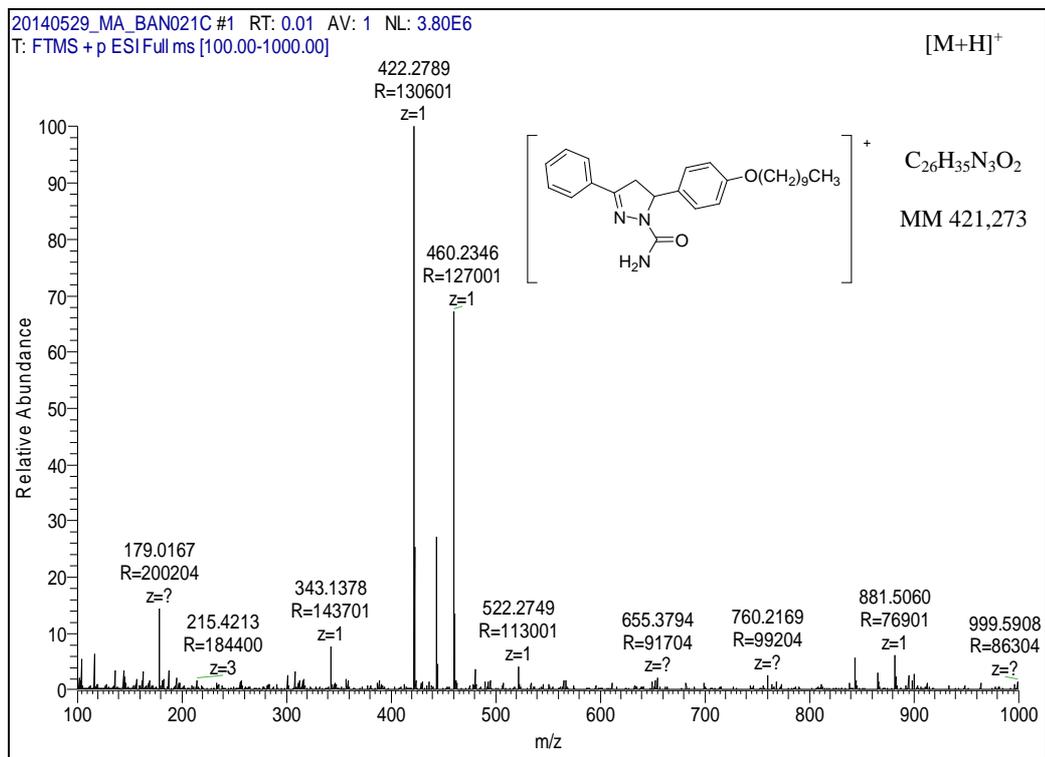


Figura A 97: Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) do composto **132**.

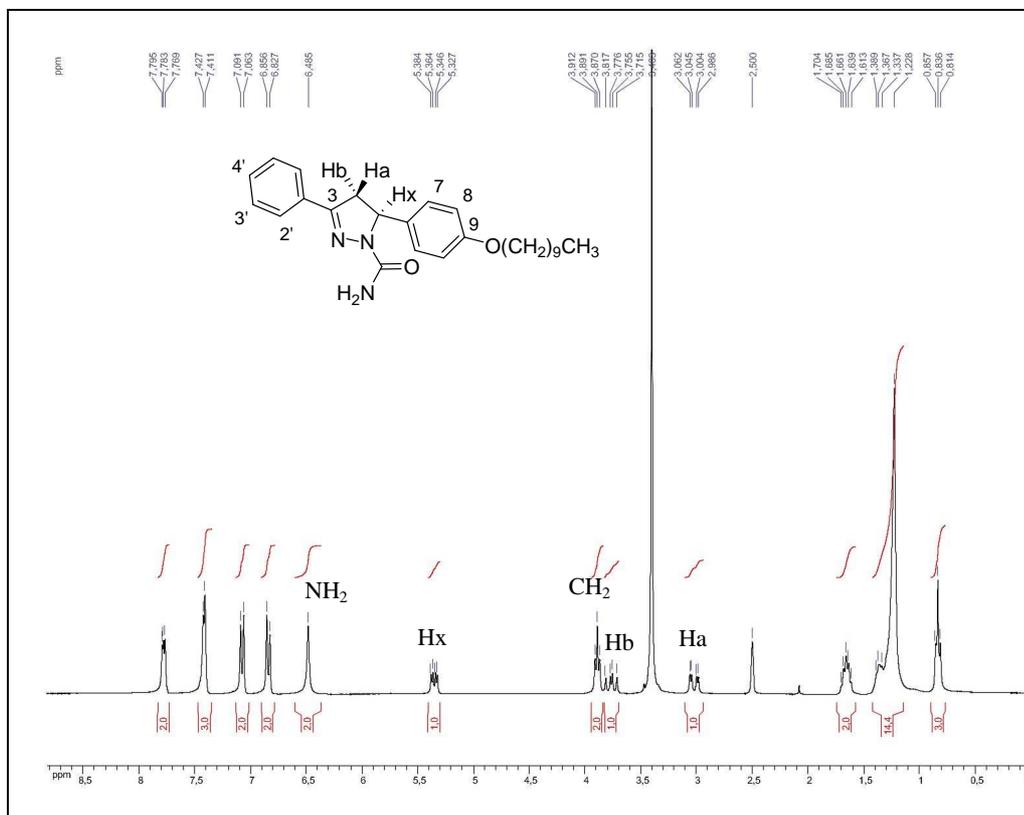


Figura A 98: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **132**.

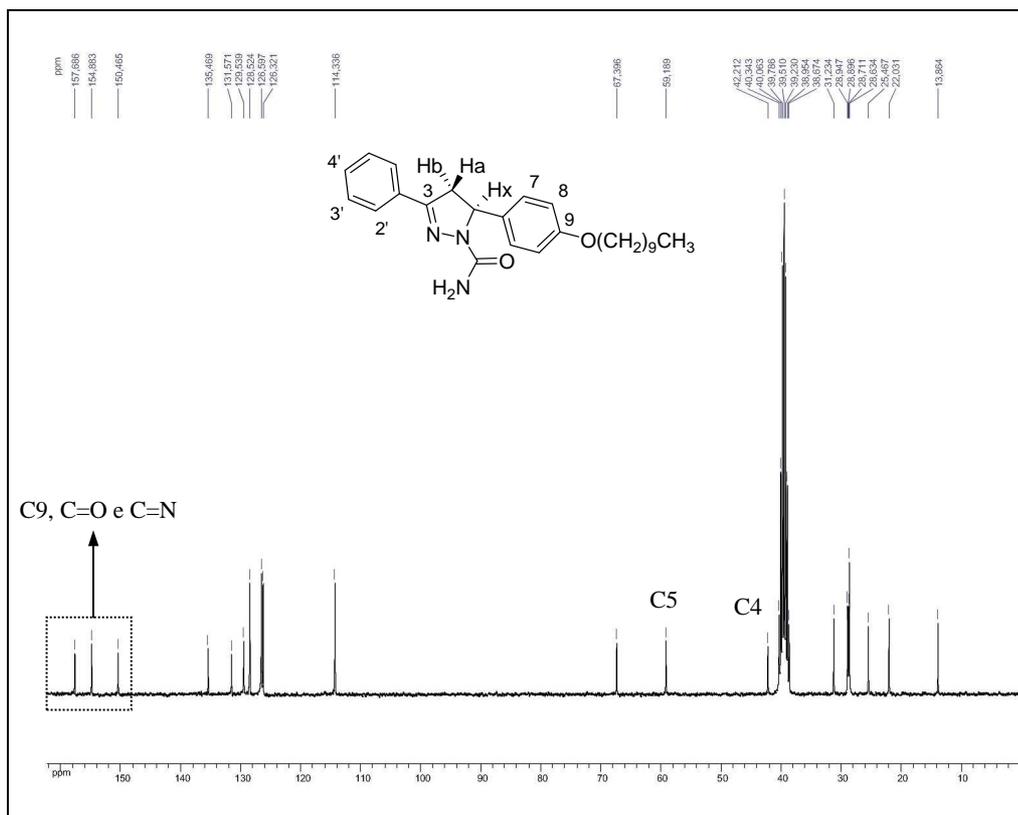


Figura A 99: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **132**.

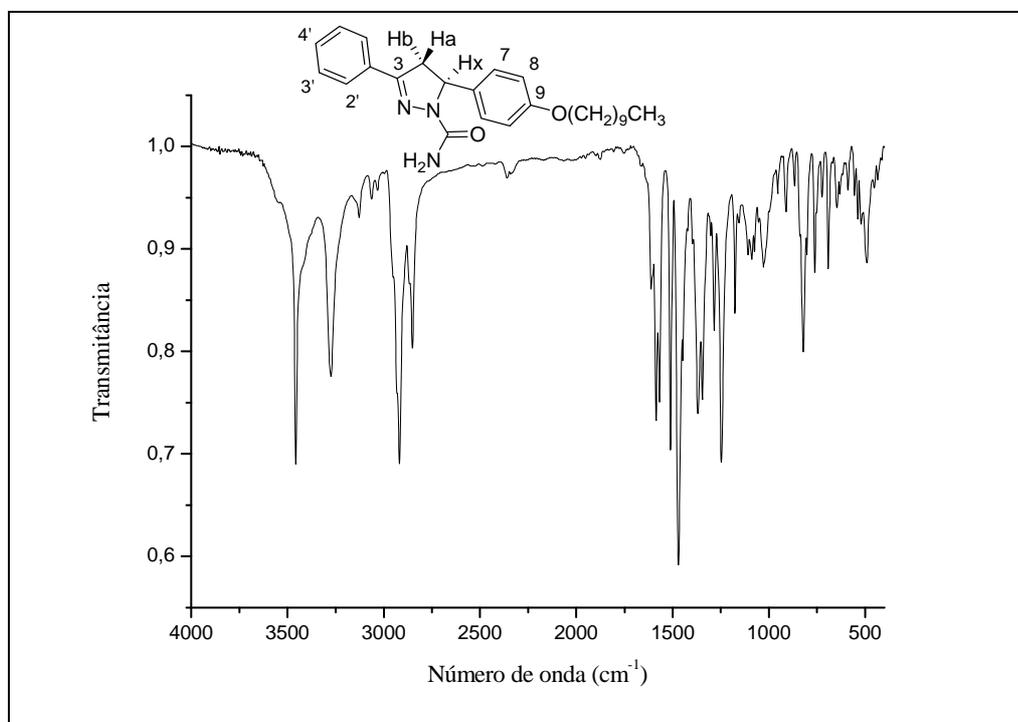


Figura A 100: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **133**.

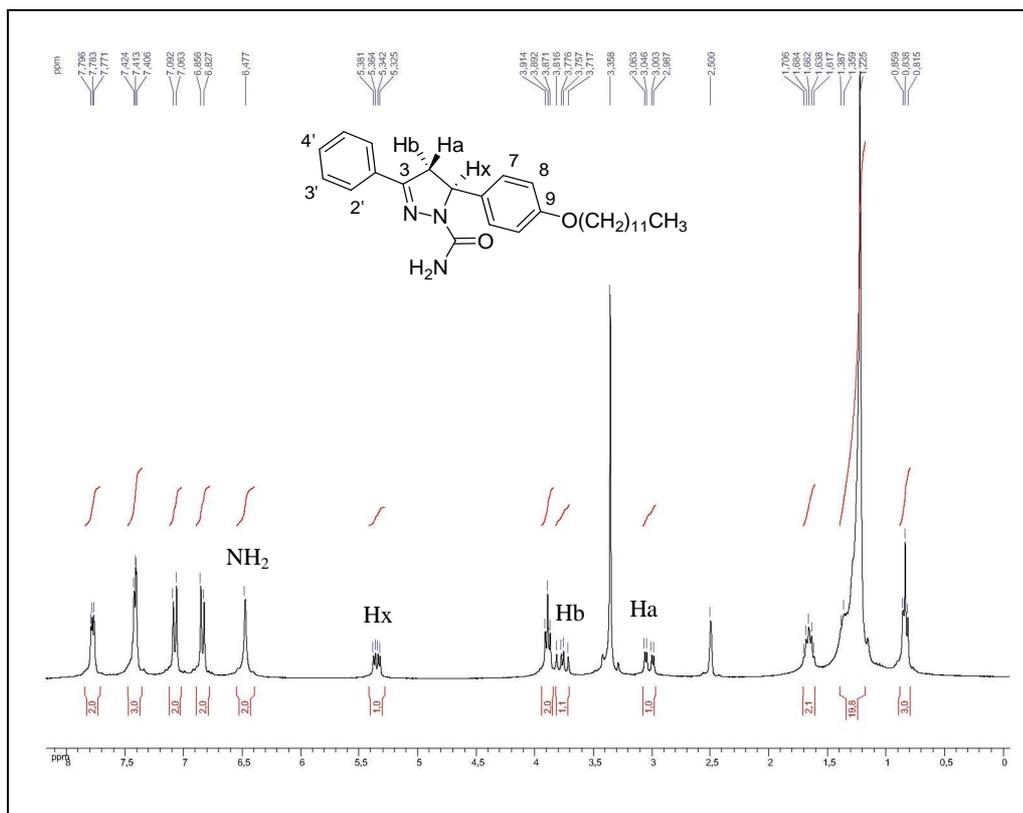


Figura A 101: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **133**.

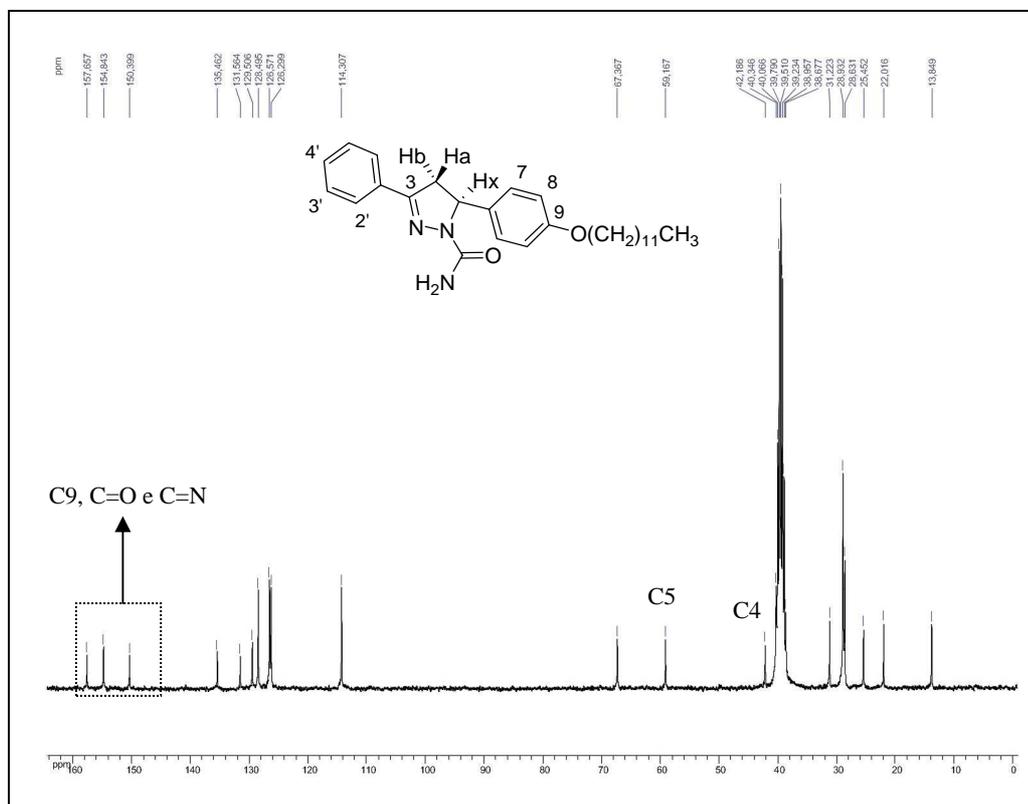


Figura A 102: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **133**.

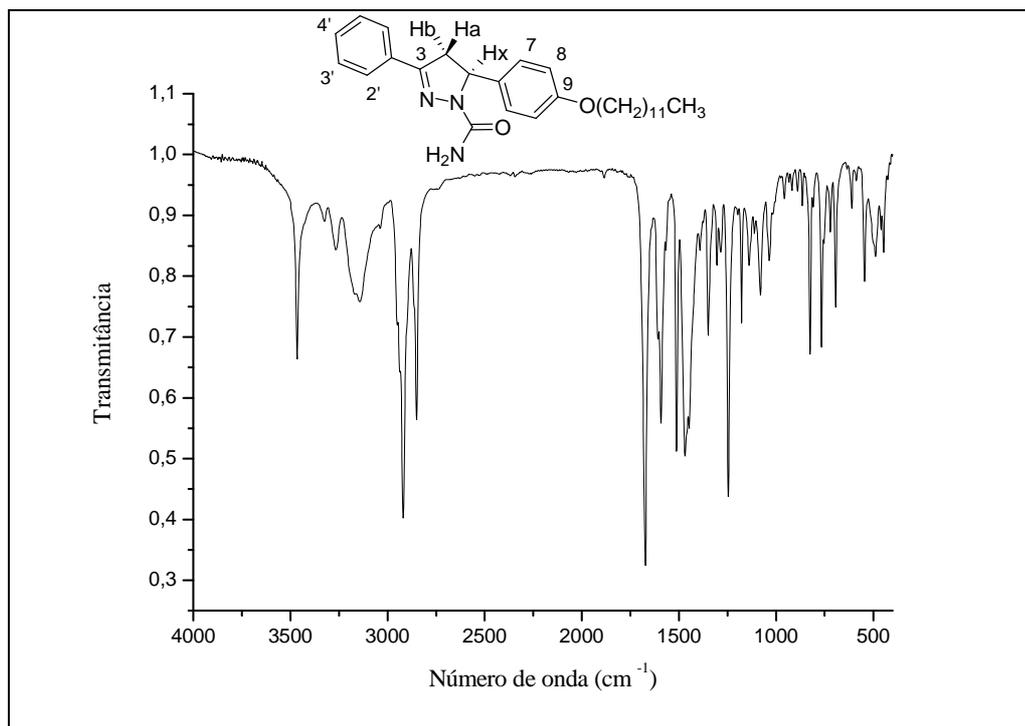


Figura A 103: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **134**.

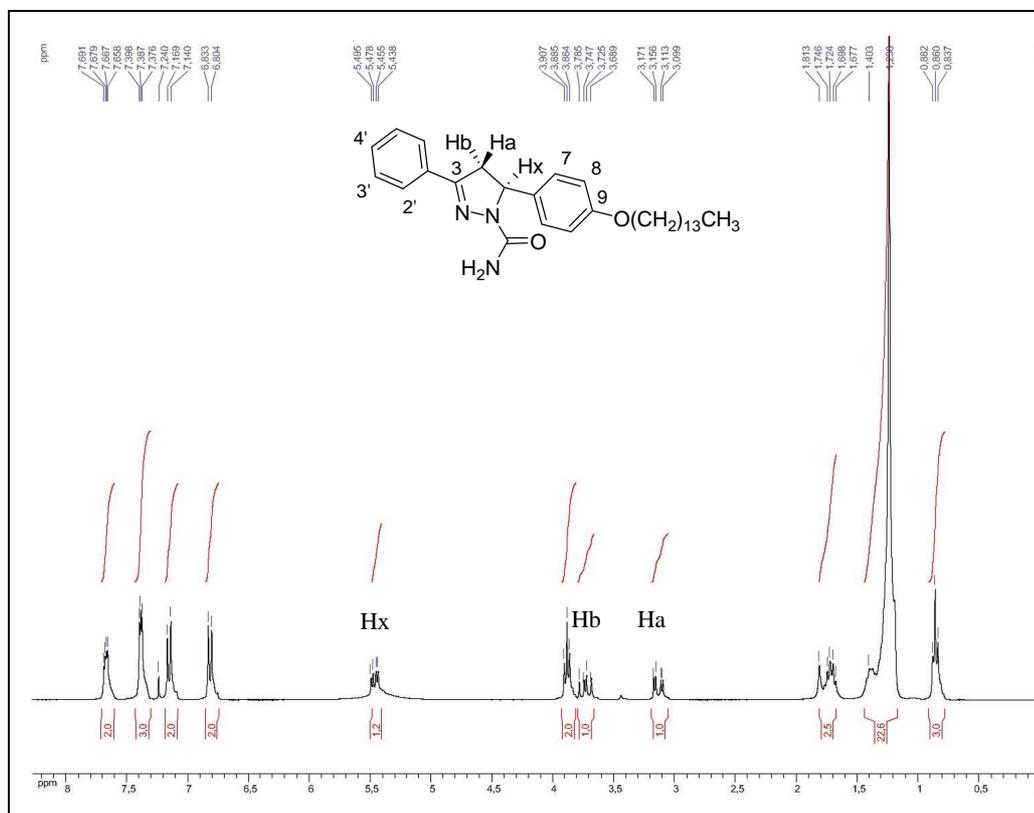


Figura A 104: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **134**.

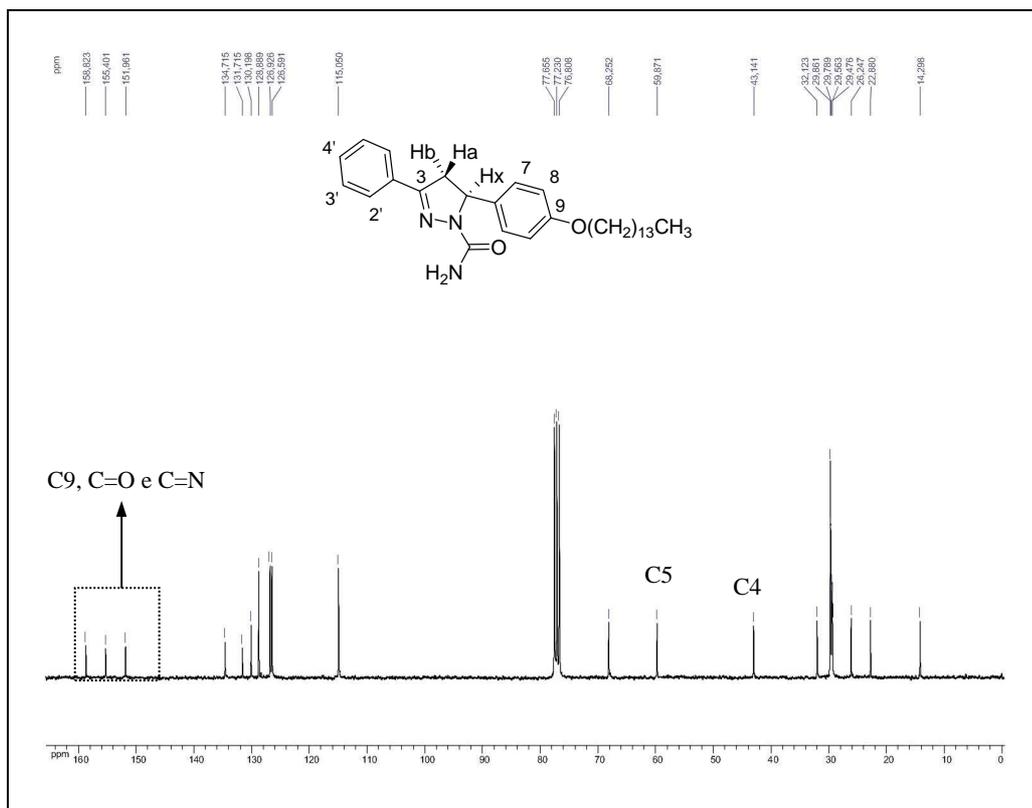


Figura A 105: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **134**.

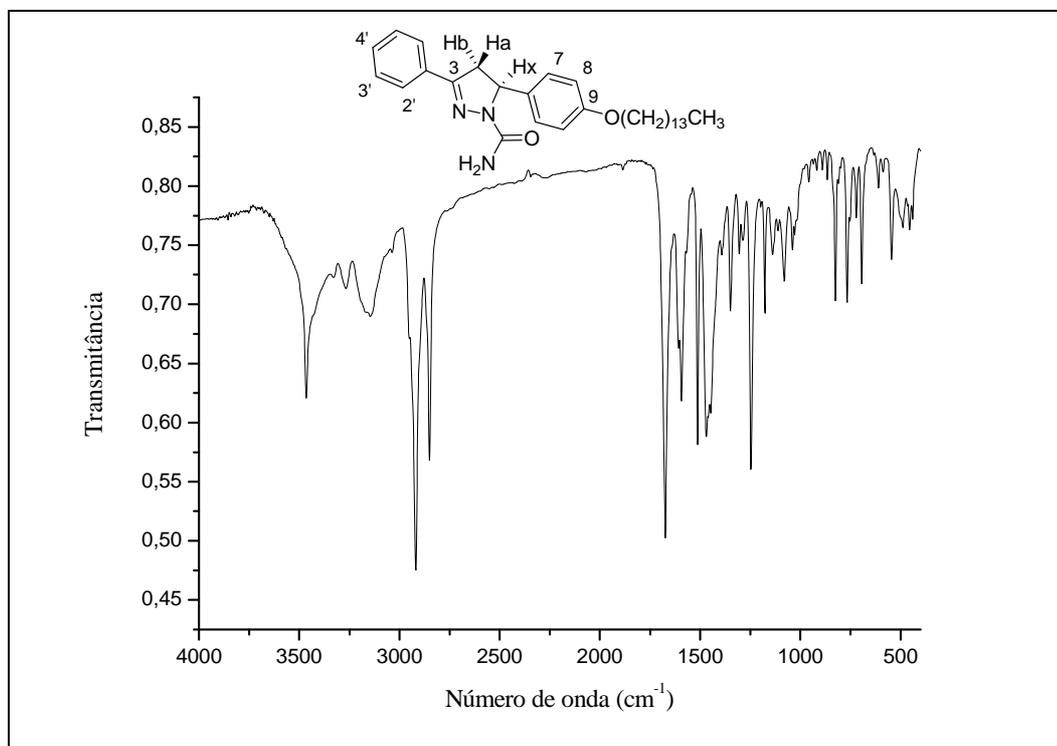


Figura A 106: Espectro Raman do composto 134, em solução.

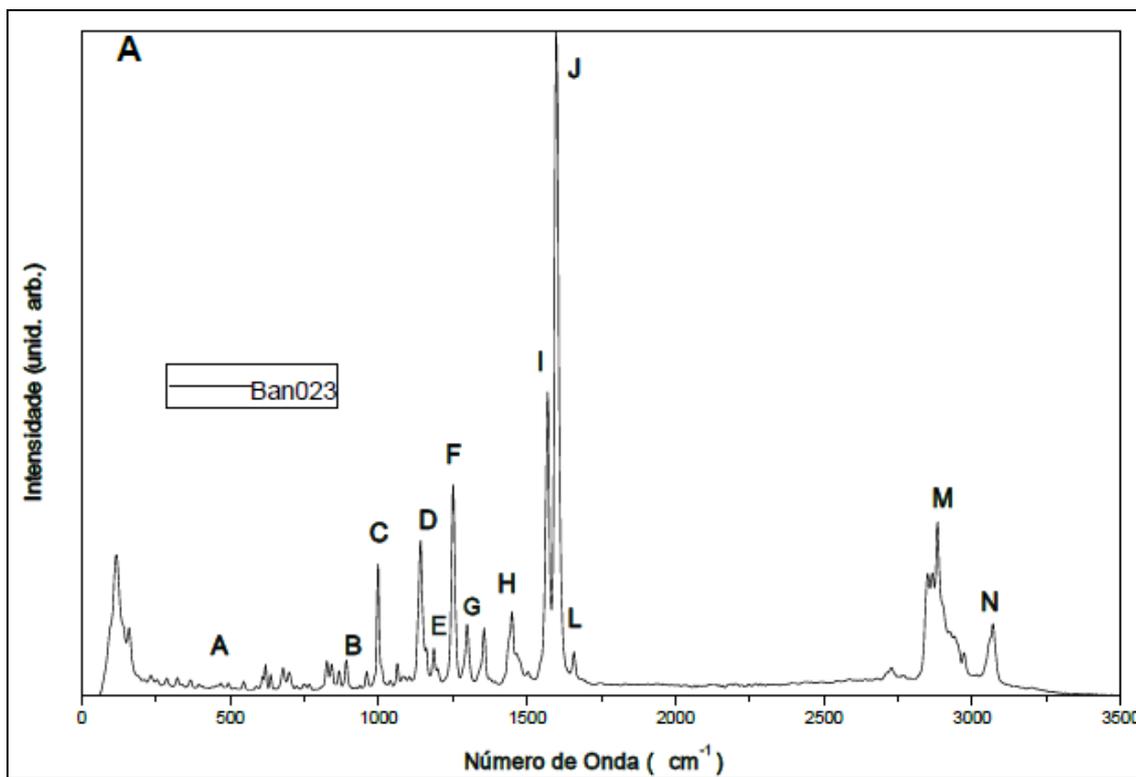


Figura A 107: Espectro Raman do composto 134, em solução.

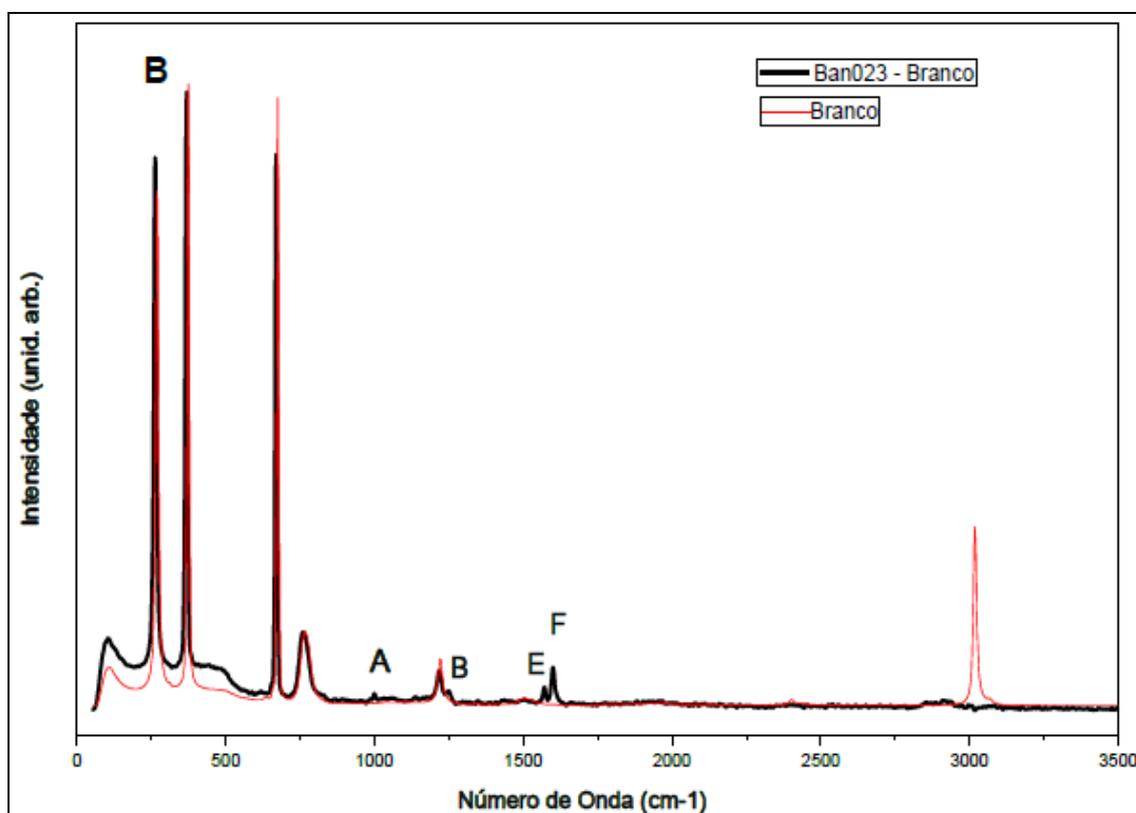


Figura A 108: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) do composto 135.

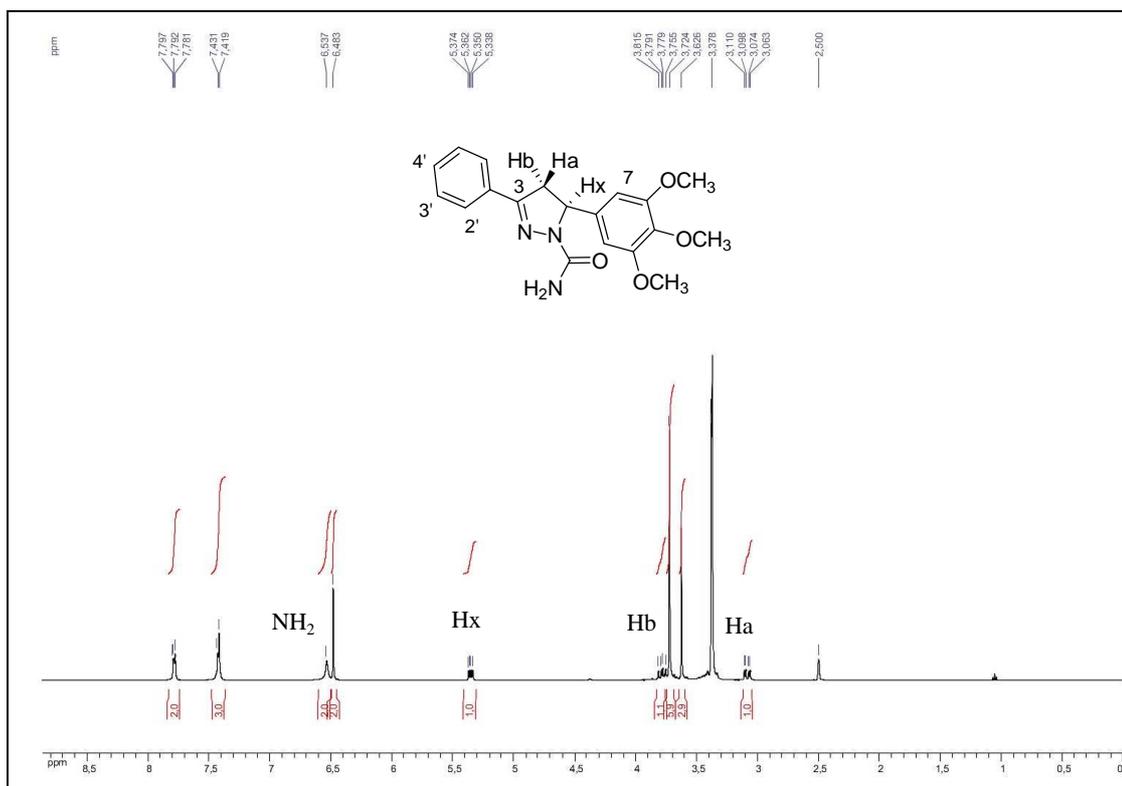


Figura A 109: Espectro no infravermelho do composto 135.

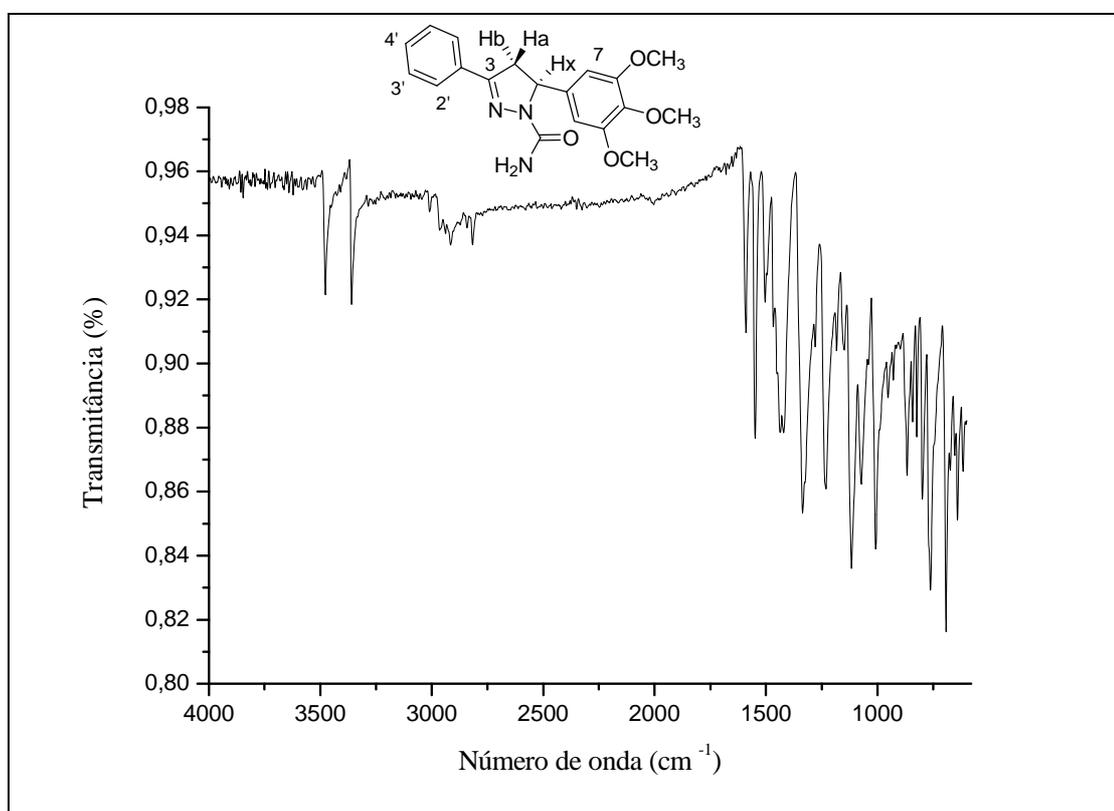


Figura A 110: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **136**.

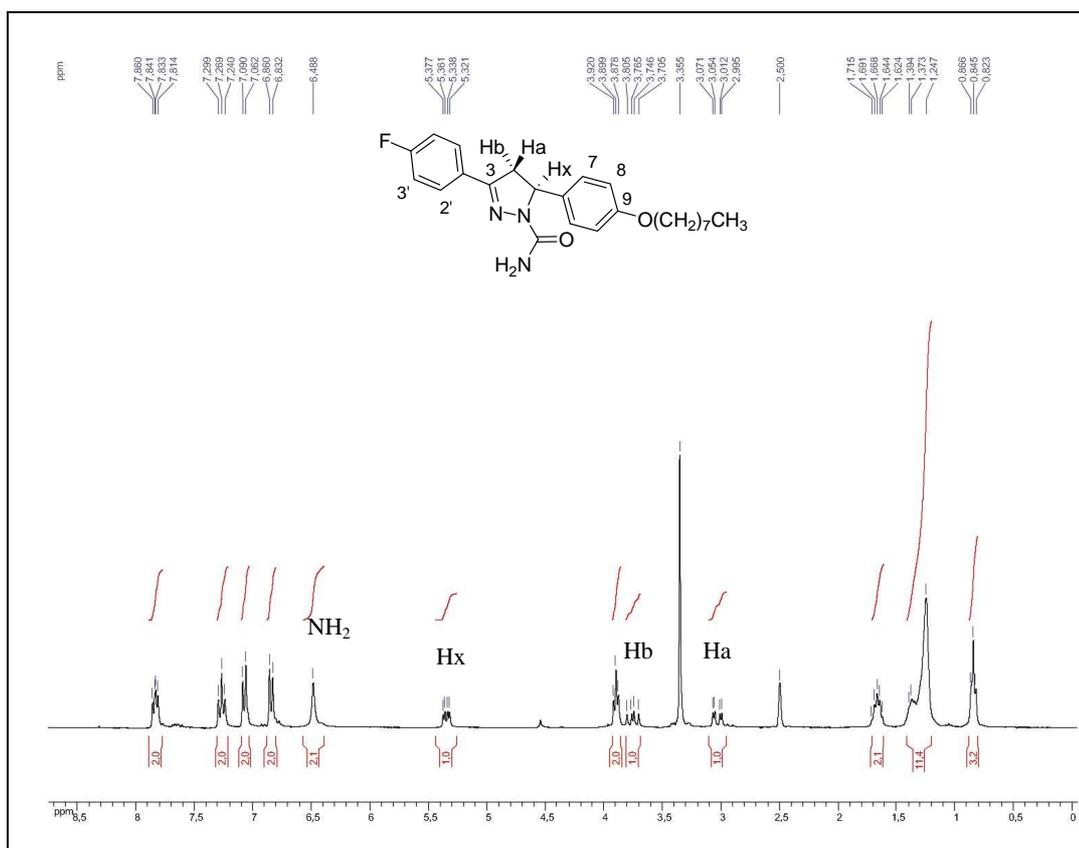


Figura A 111: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **136**.

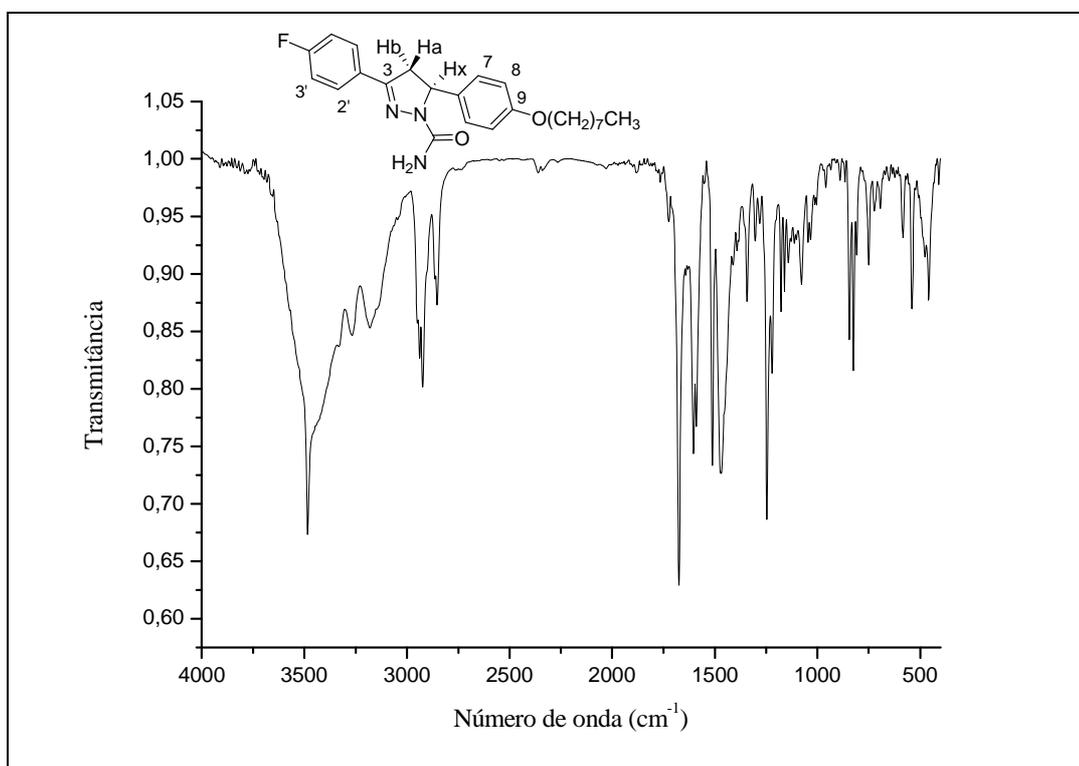


Figura A 112: Espectro de massa do composto **137**.

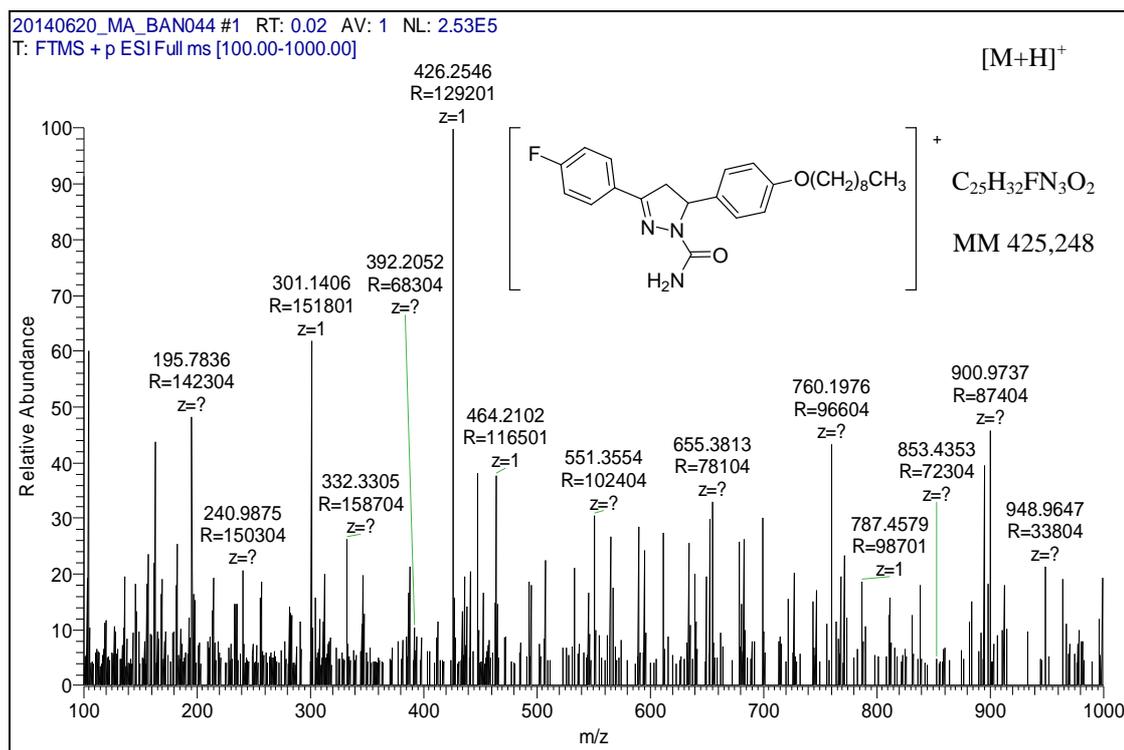


Figura A 113: Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) do composto **137**.

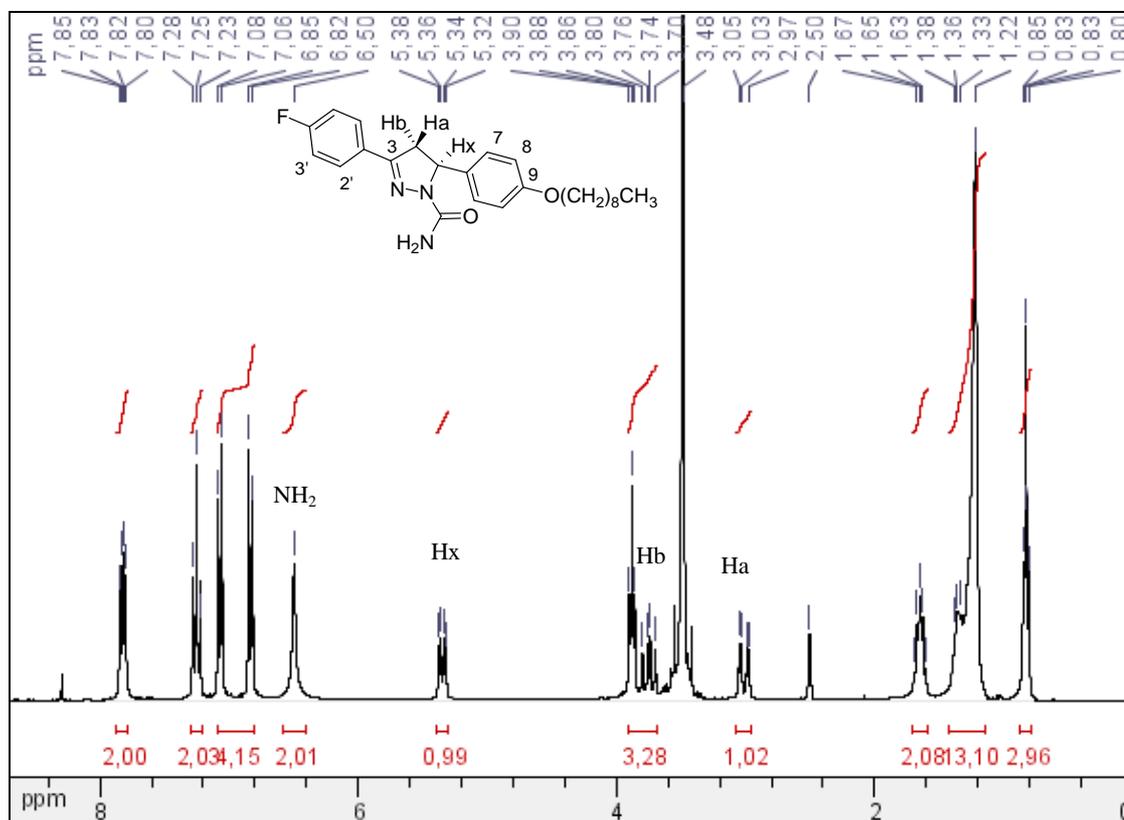


Figura A 114: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **137**.

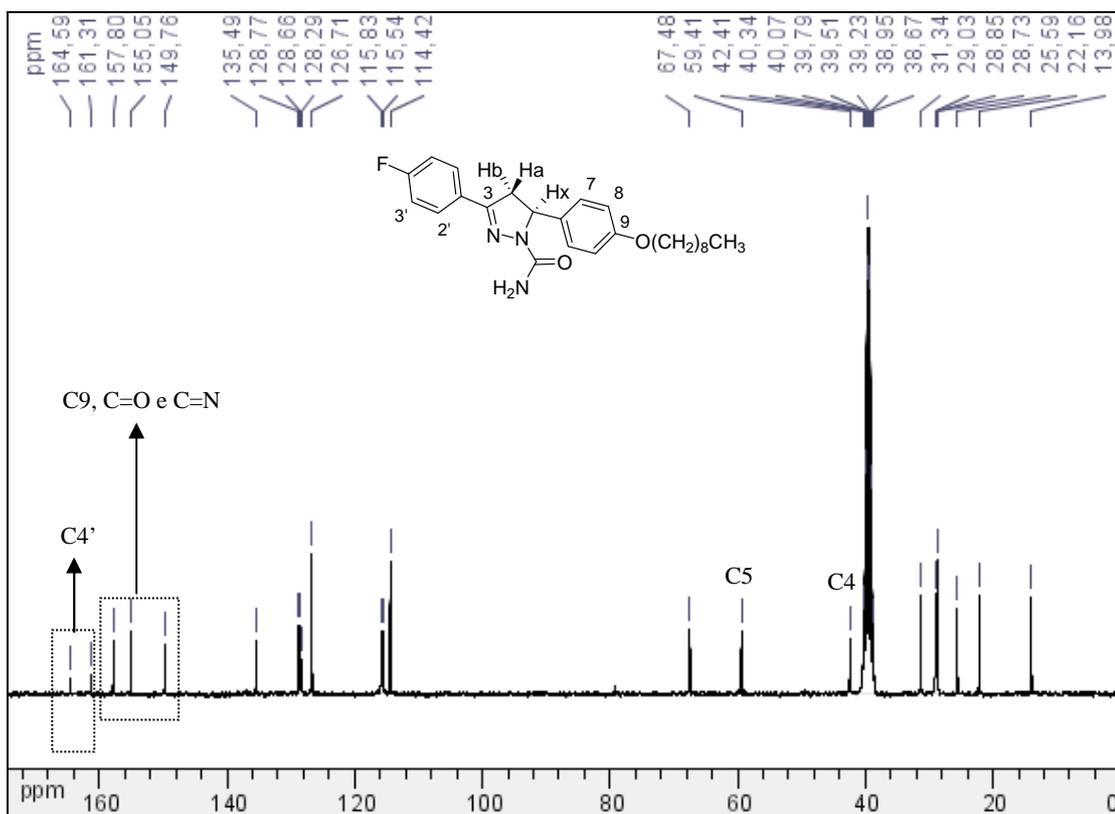


Figura A 115: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **138**.

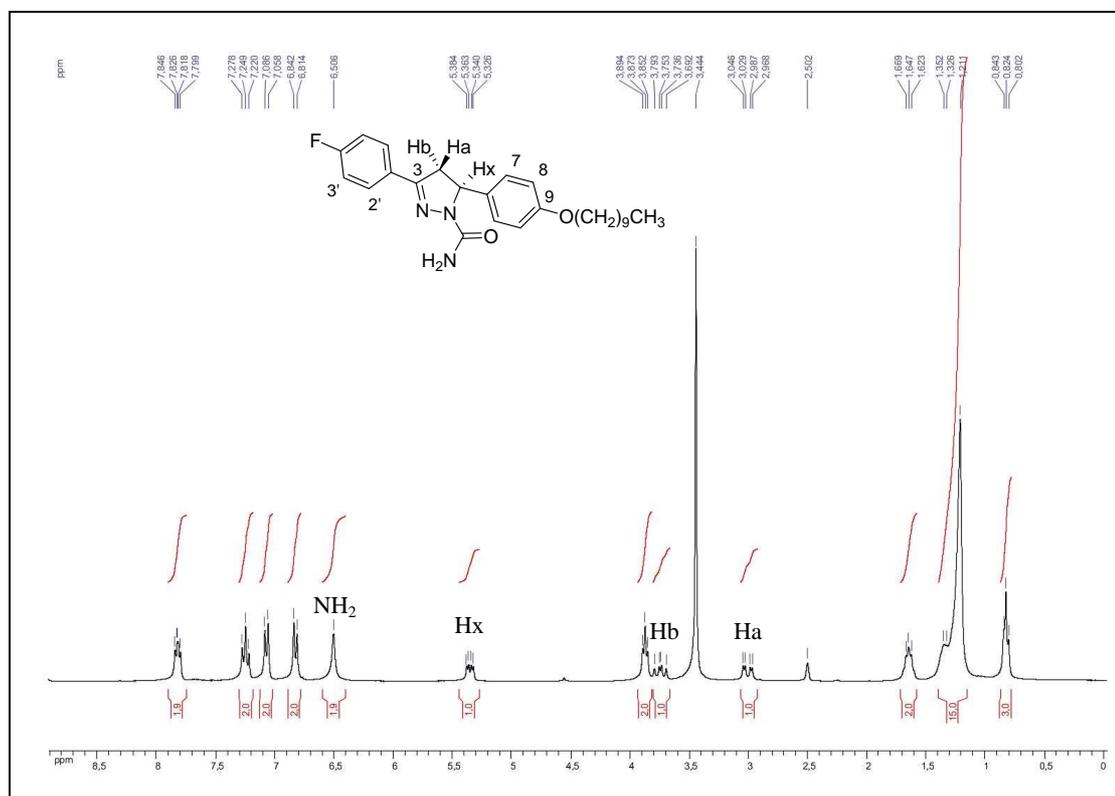


Figura A 116: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **138**.

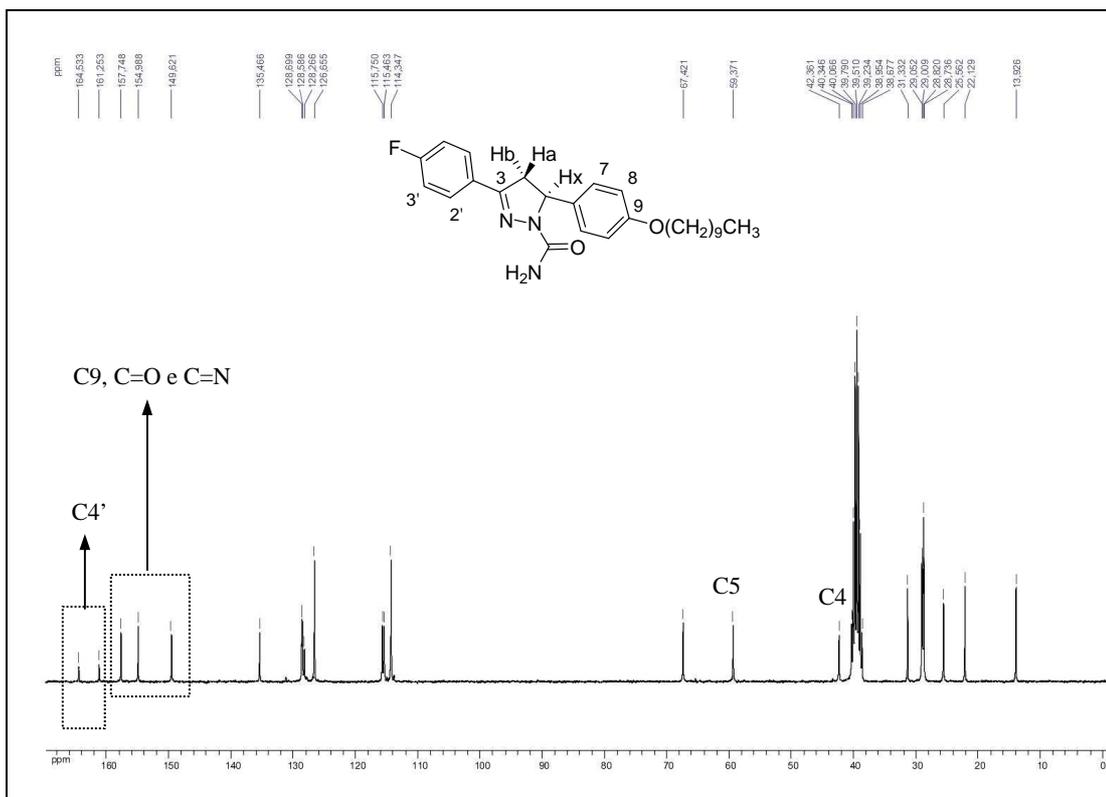


Figura A 117: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **139**.

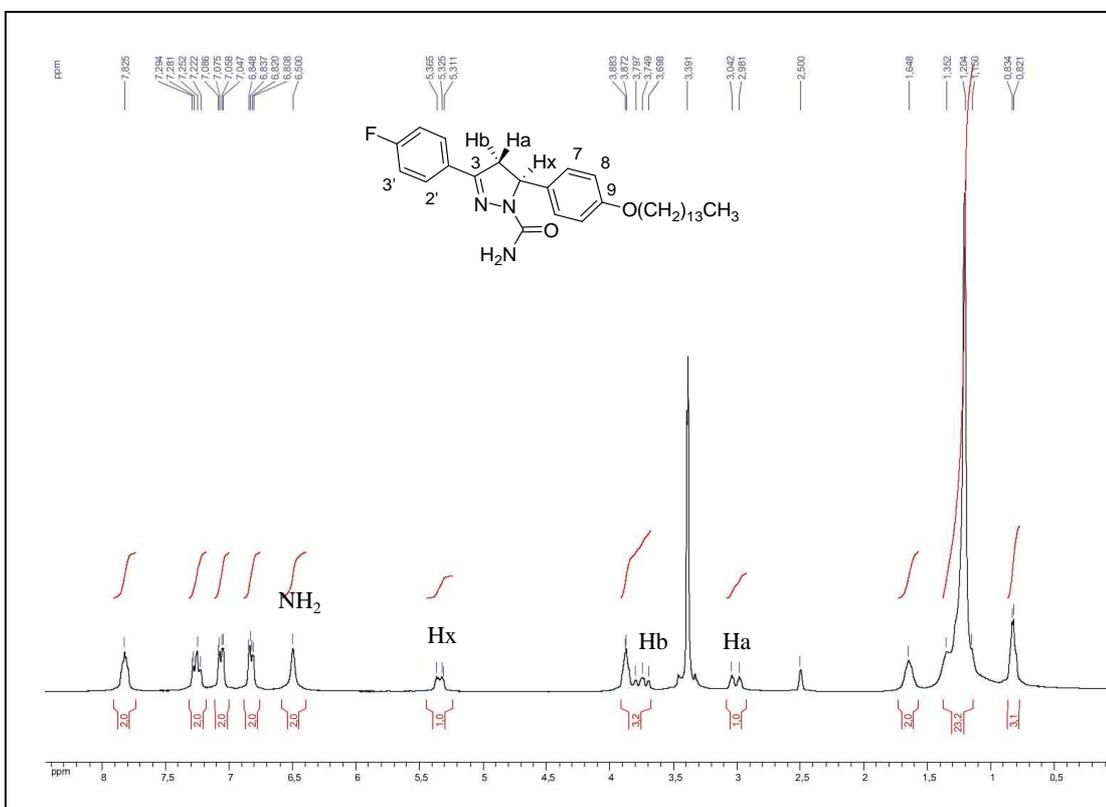


Figura A 118: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **139**.

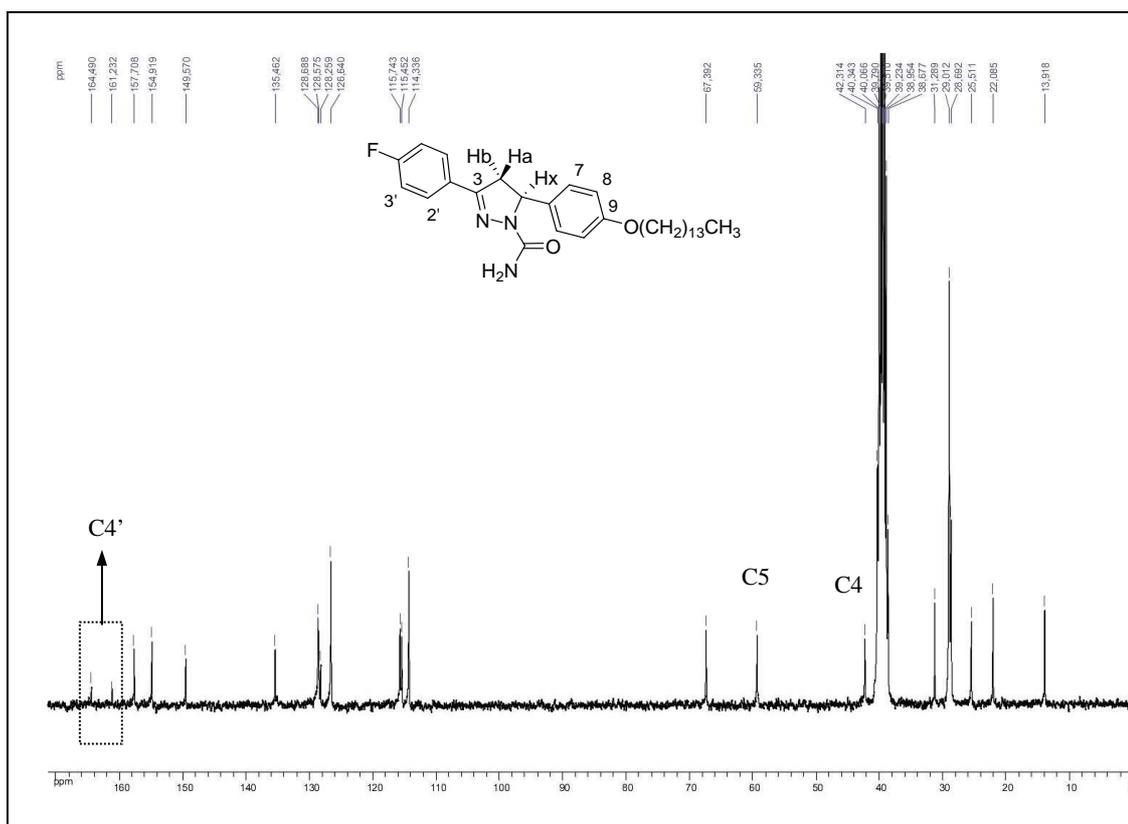


Figura A 119: Espectro de massa (m/z 100-1000) do composto **140**.

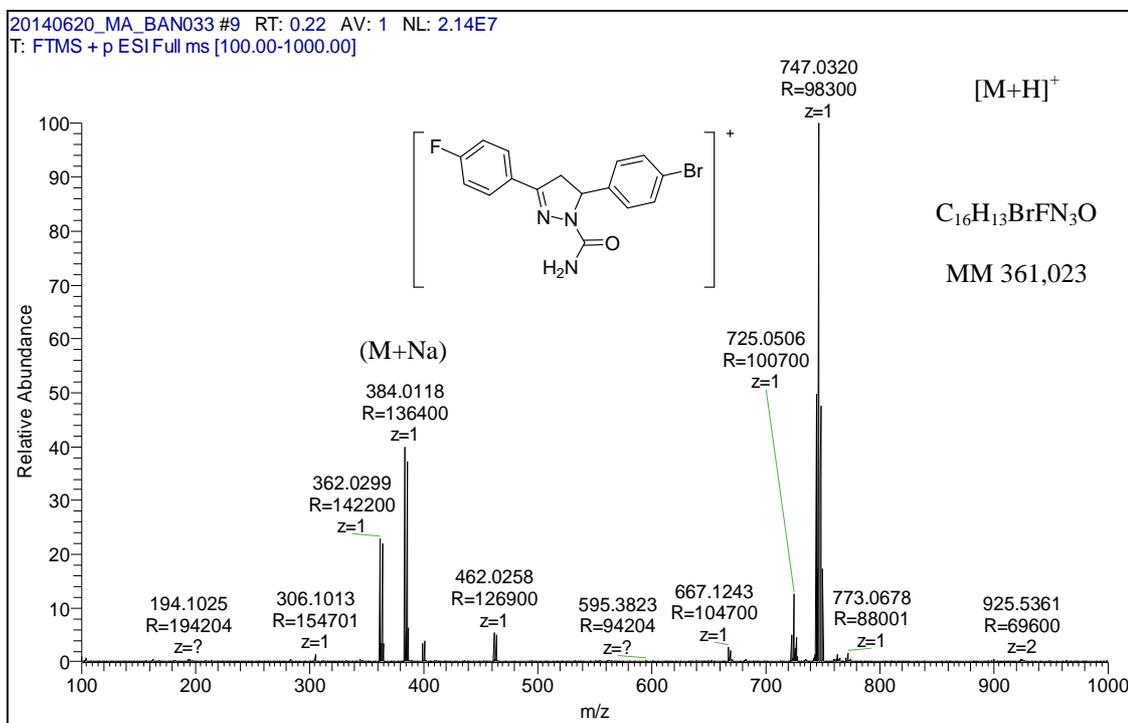


Figura A 120: Espectro de massa (m/z 50-500) do composto **140**.

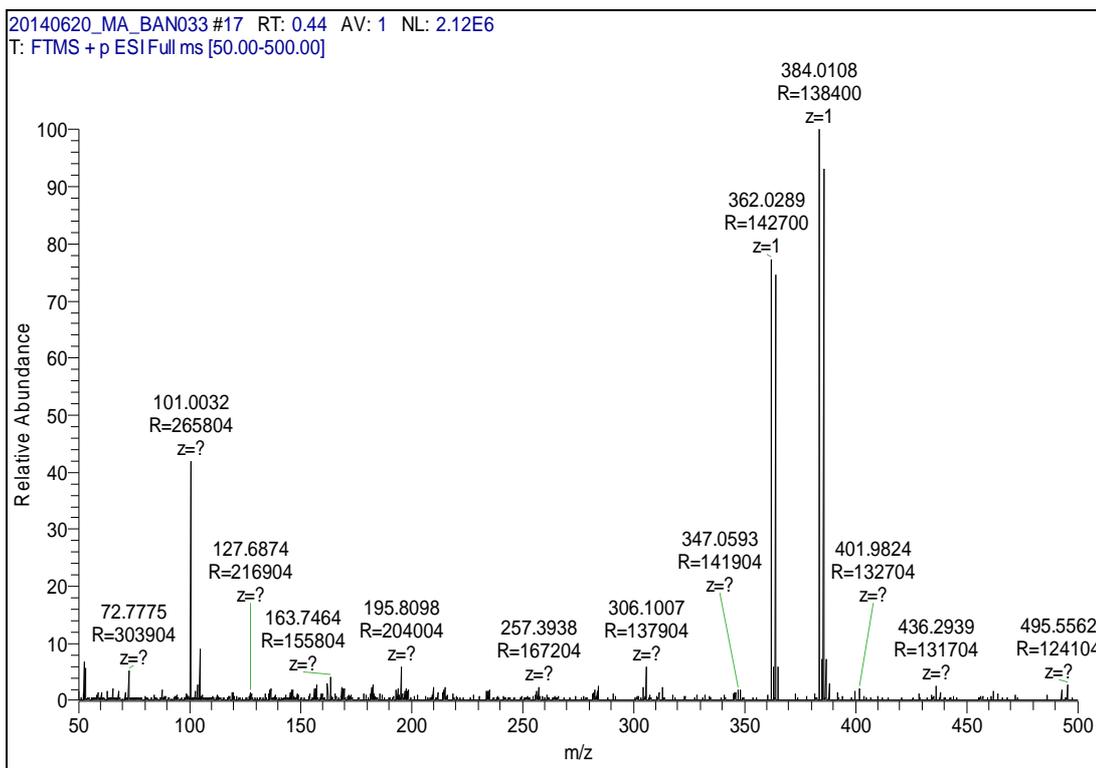


Figura A 121: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **140**.

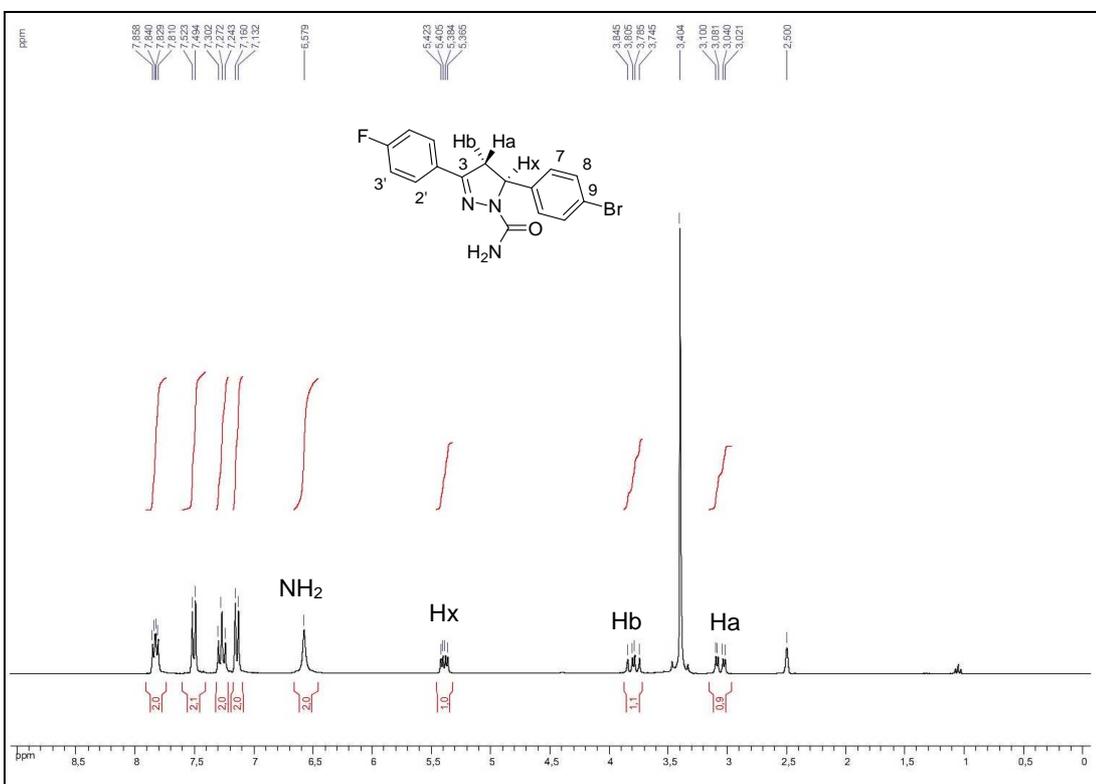


Figura A 122: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **140**.

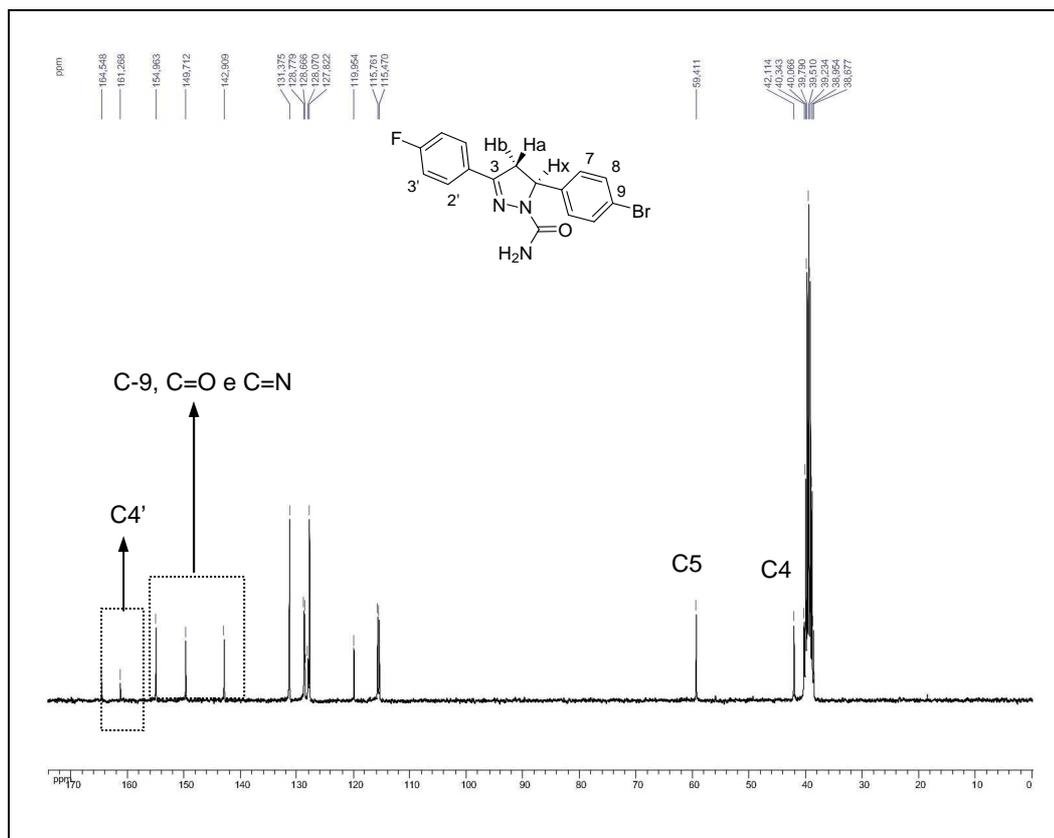


Figura A 123: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **140**.

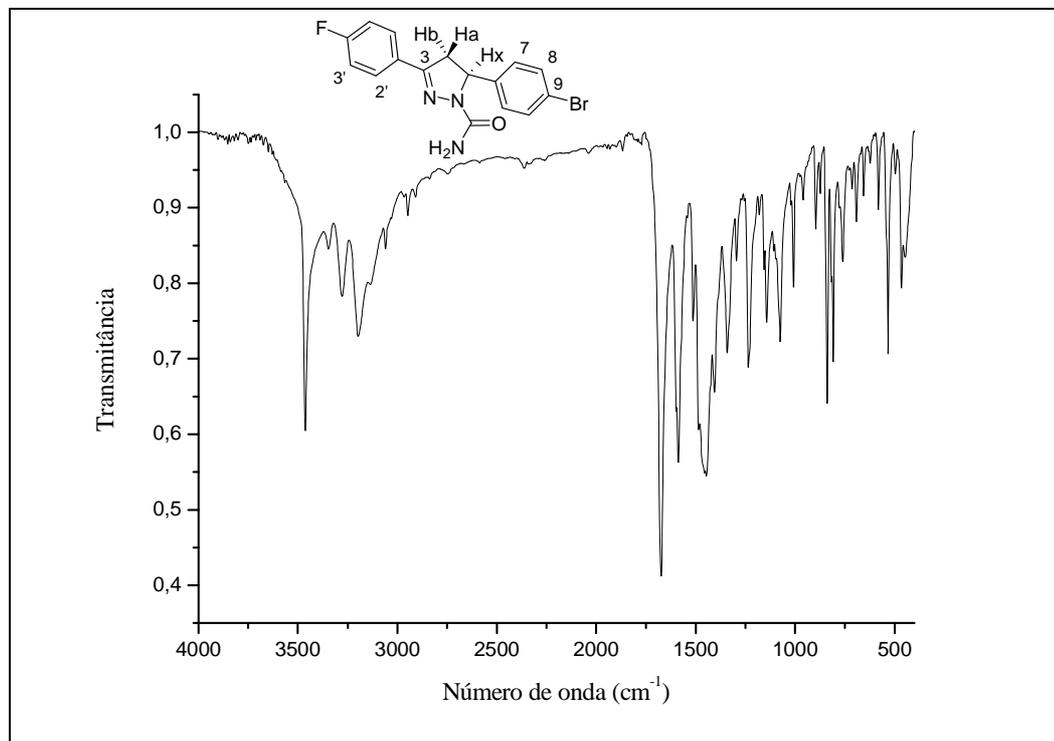


Figura A 124: Espectro Raman do composto 140, na forma sólida.

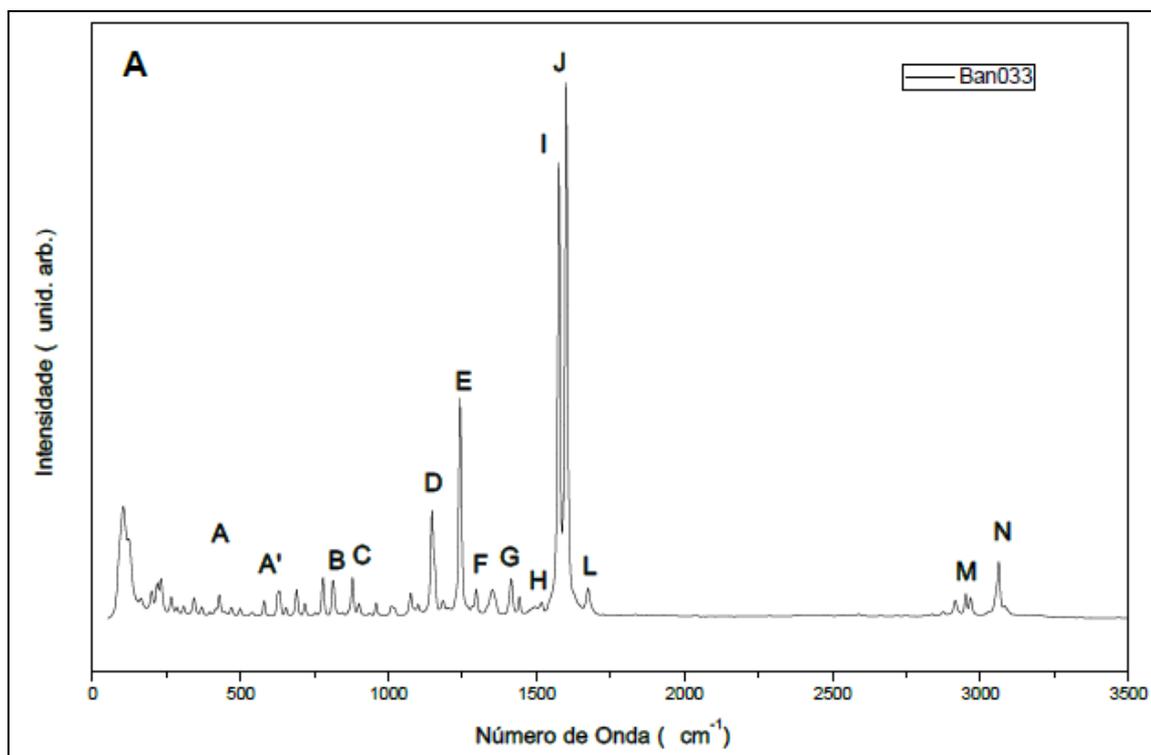


Figura A 125: Espectro Raman do composto 140, em solução.

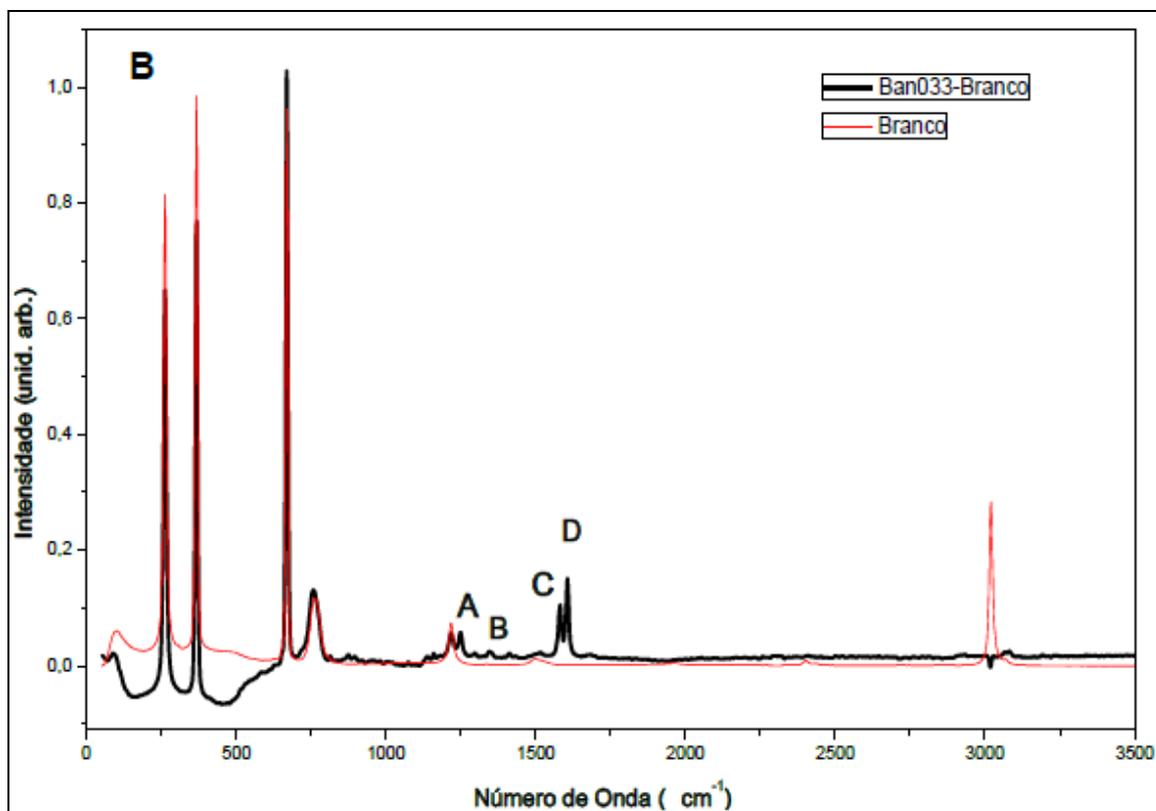


Figura A 126: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **141**.

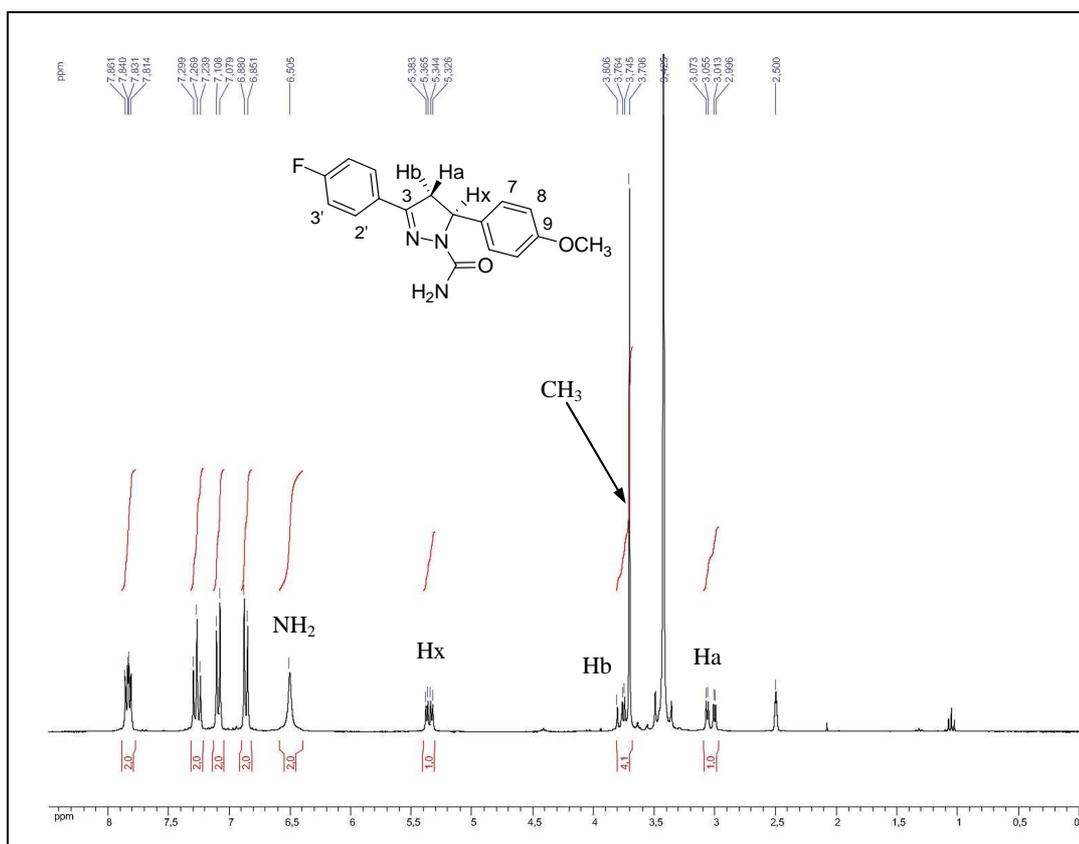


Figura A 127: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **141**.

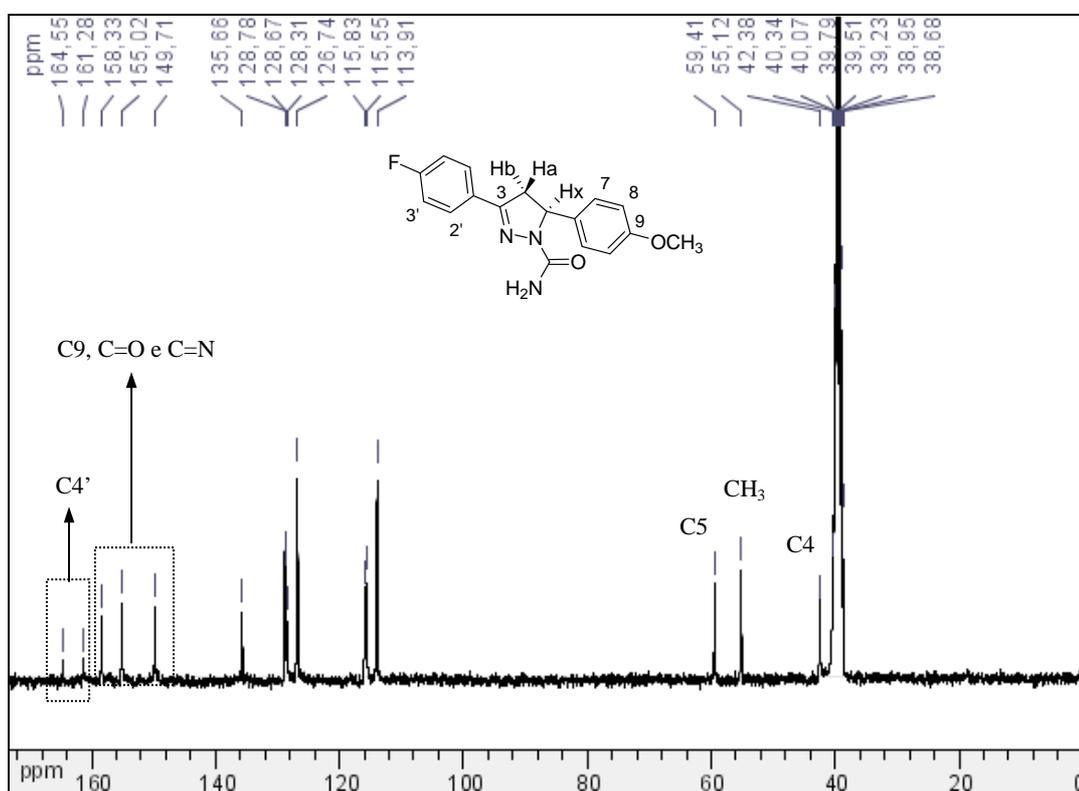


Figura A 128: Espectro no infravermelho (ATR) do composto **141**.

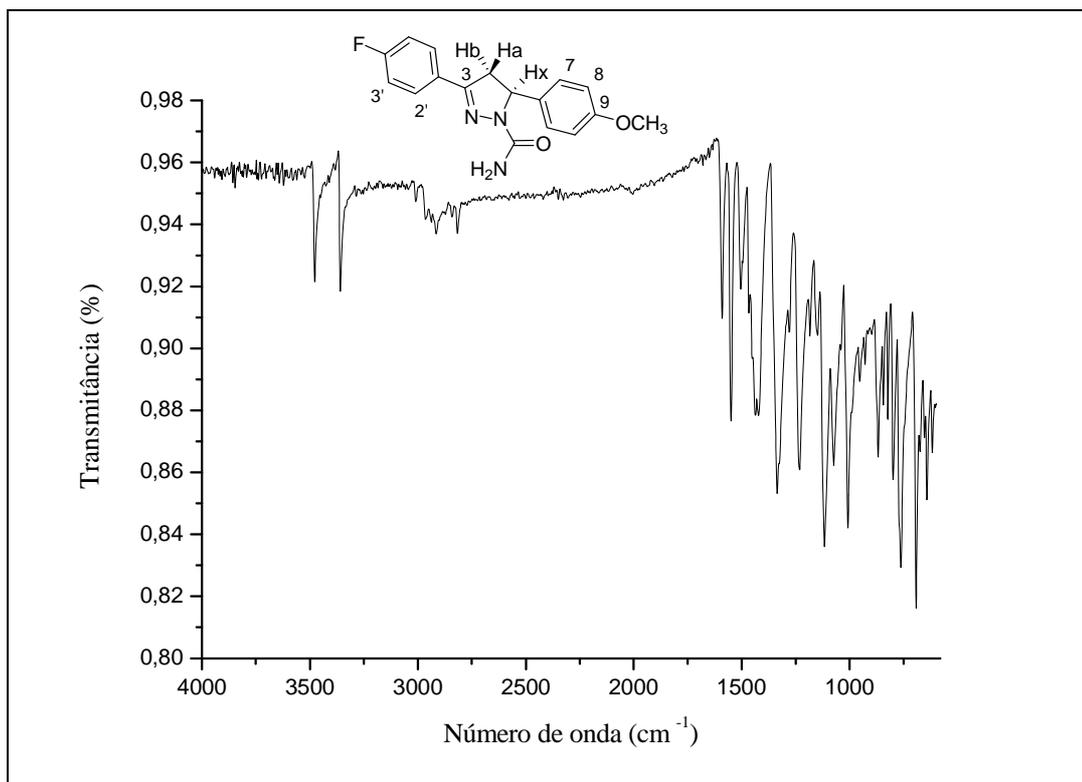


Figura A 129: Espectro de massa do composto **142**.

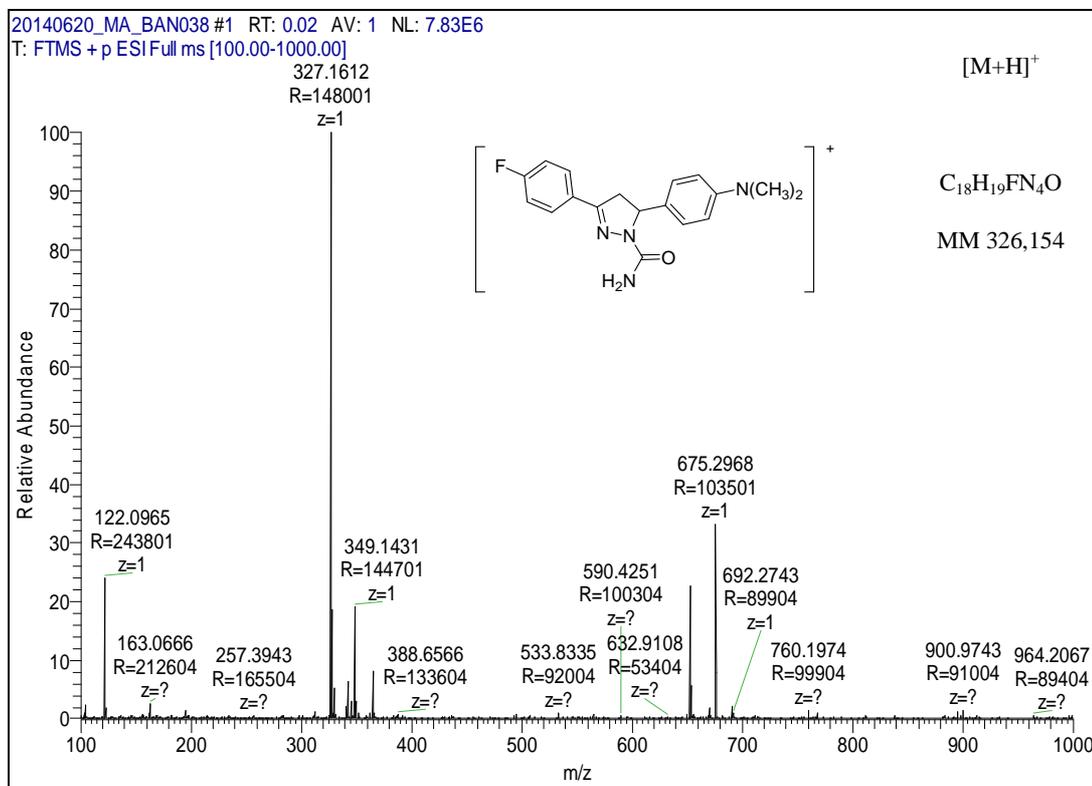


Figura A 132: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **142**.

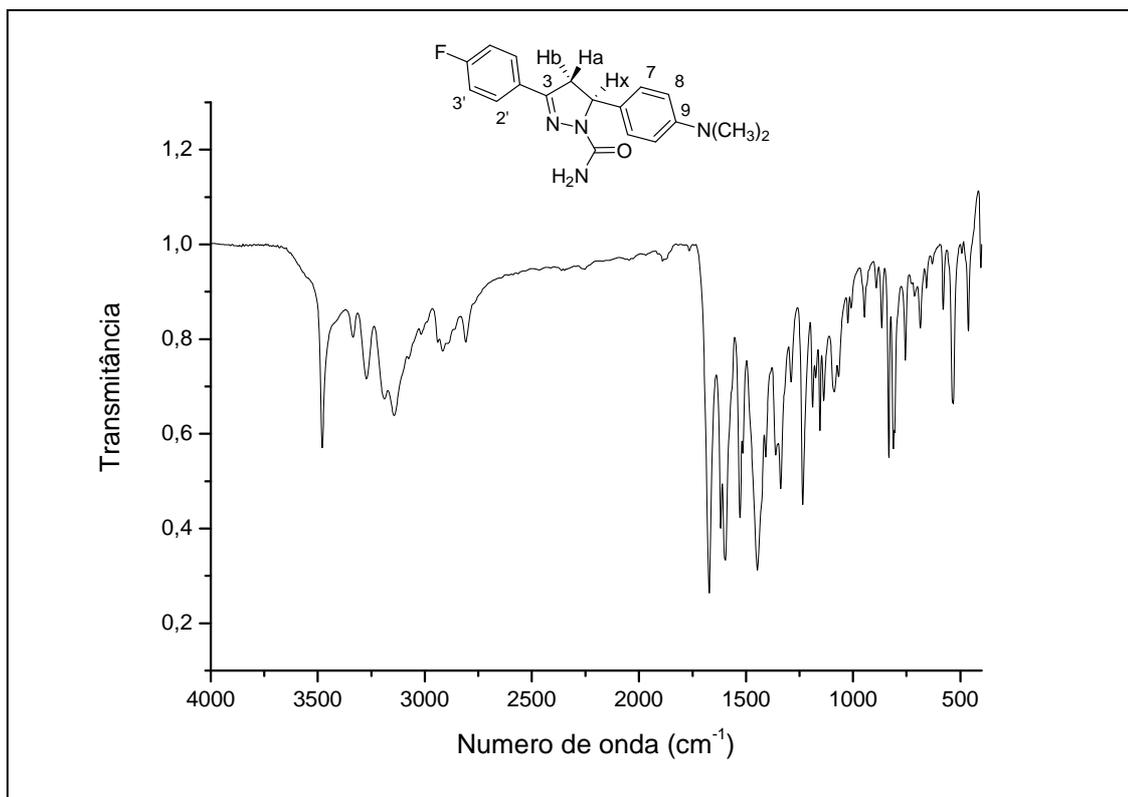


Figura A 133: Espectro Raman do composto **142**, na forma sólida.

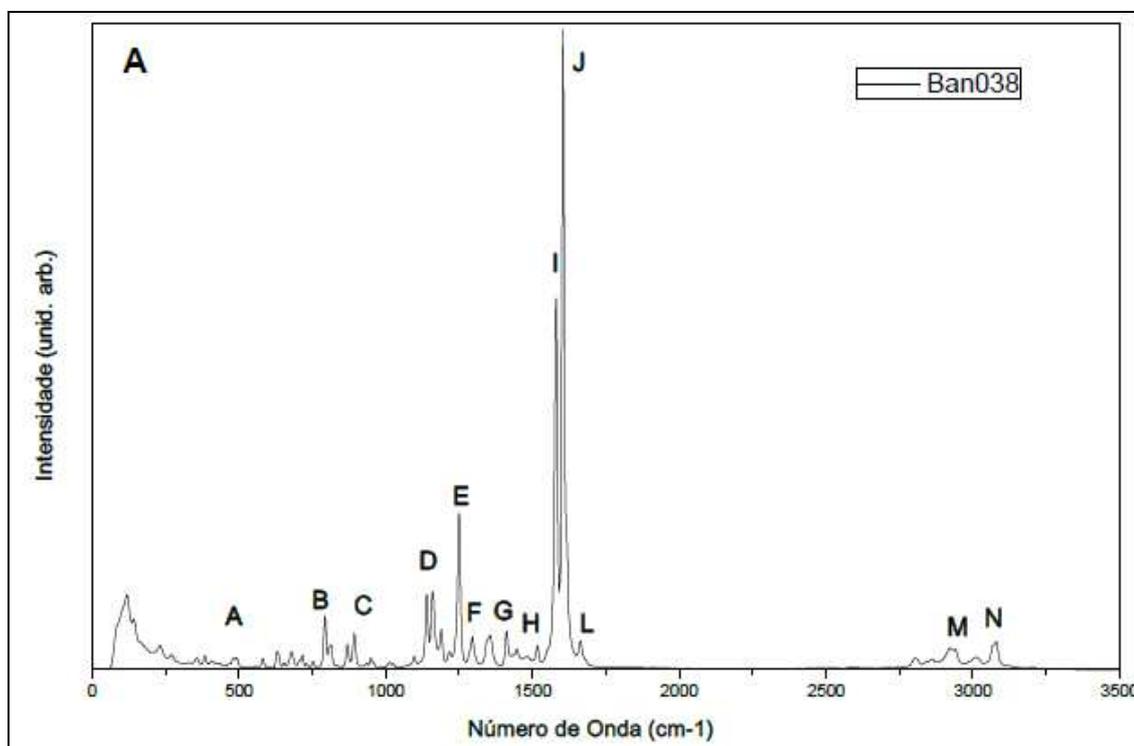


Figura A 134: Espectro Raman do composto 142, em solução.

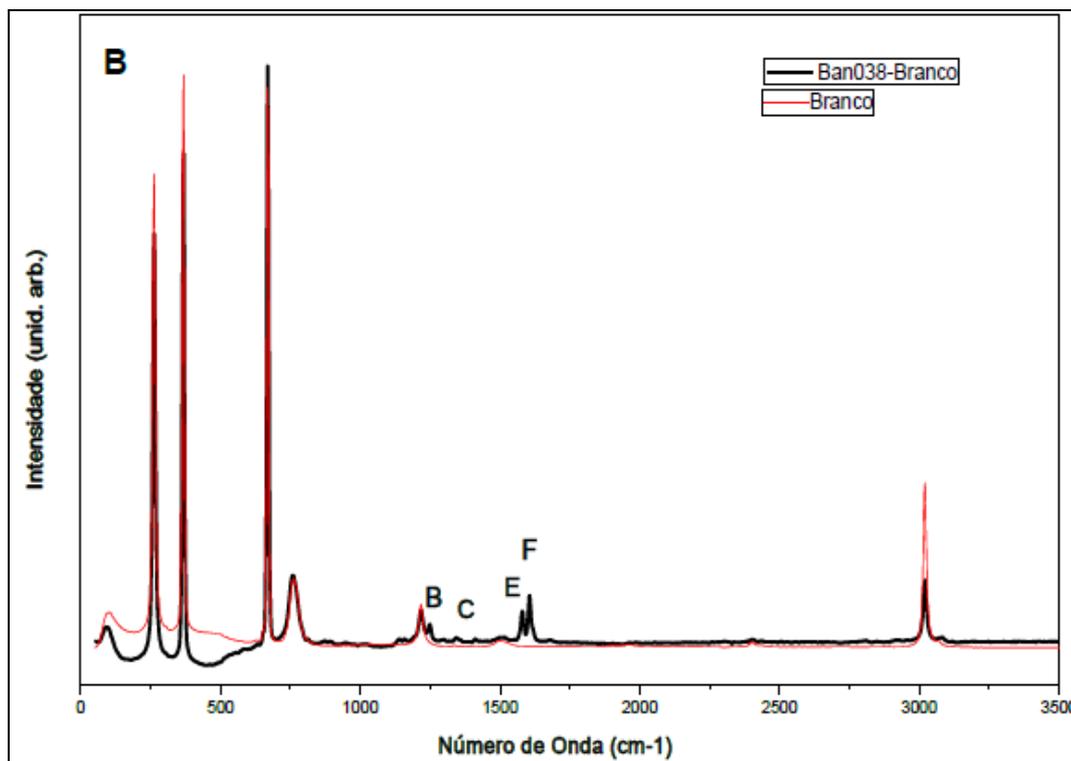


Figura A 135: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 143.

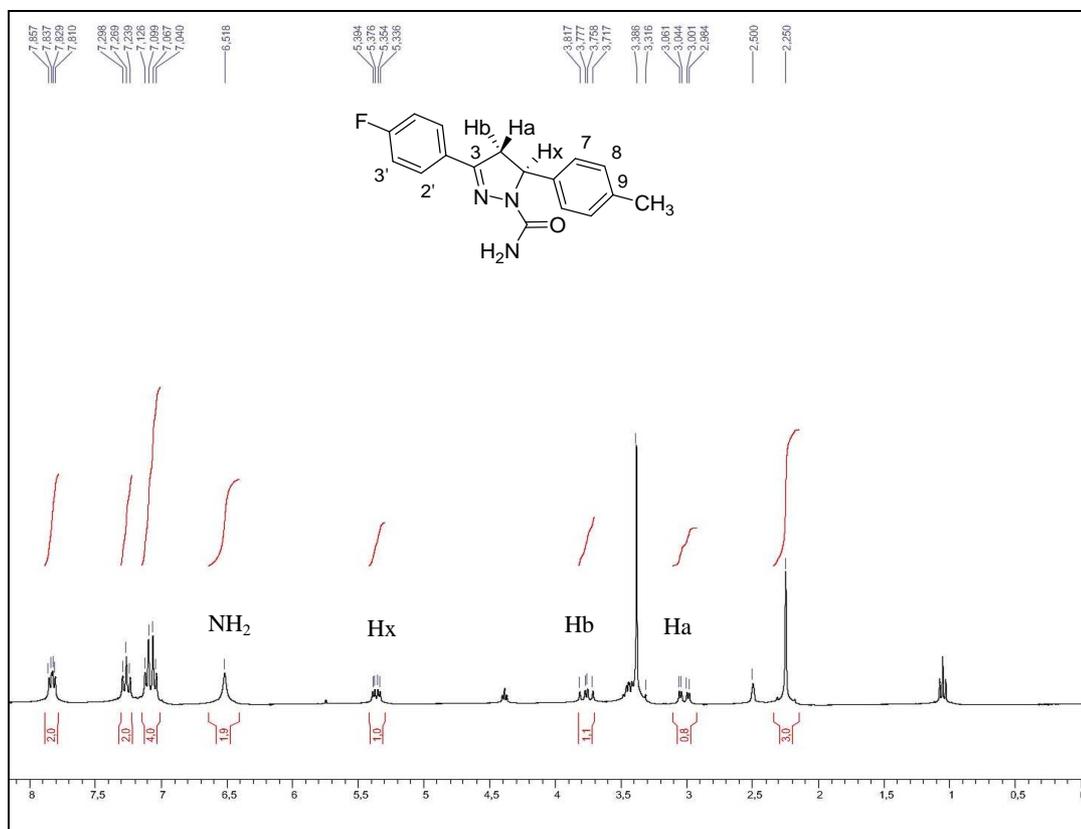


Figura A 136: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 143.

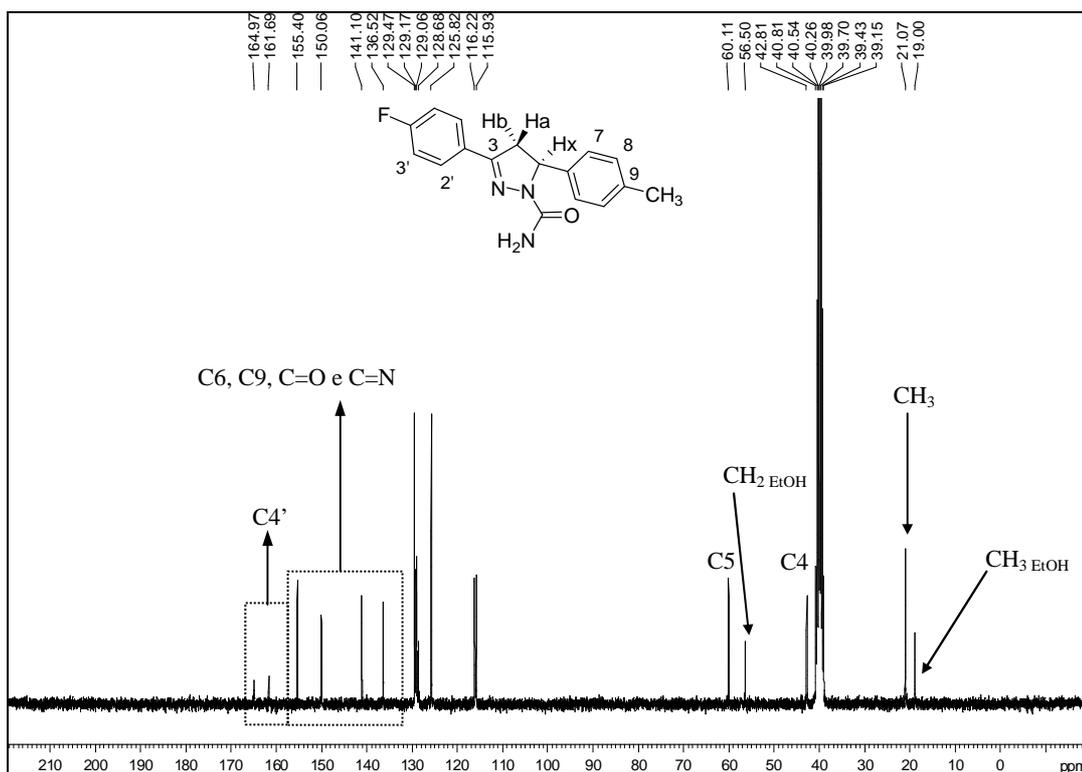


Figura A 137: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 143.

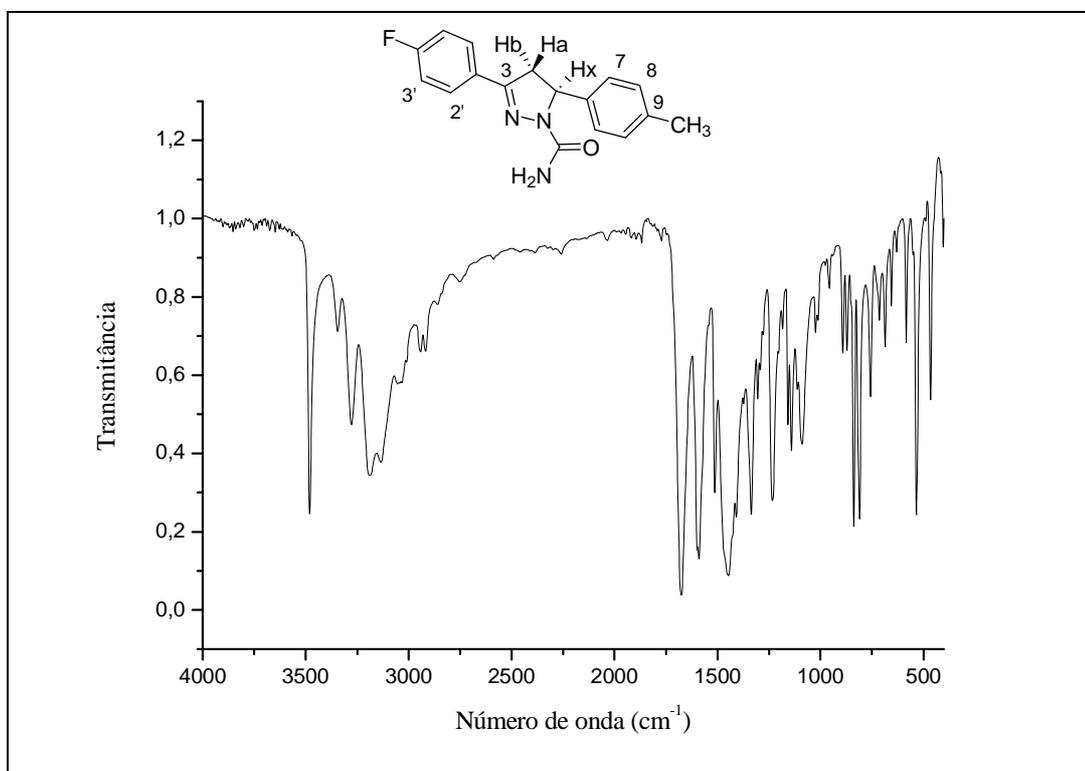


Figura A 138: Espectro Raman do composto **143**, na forma sólida.

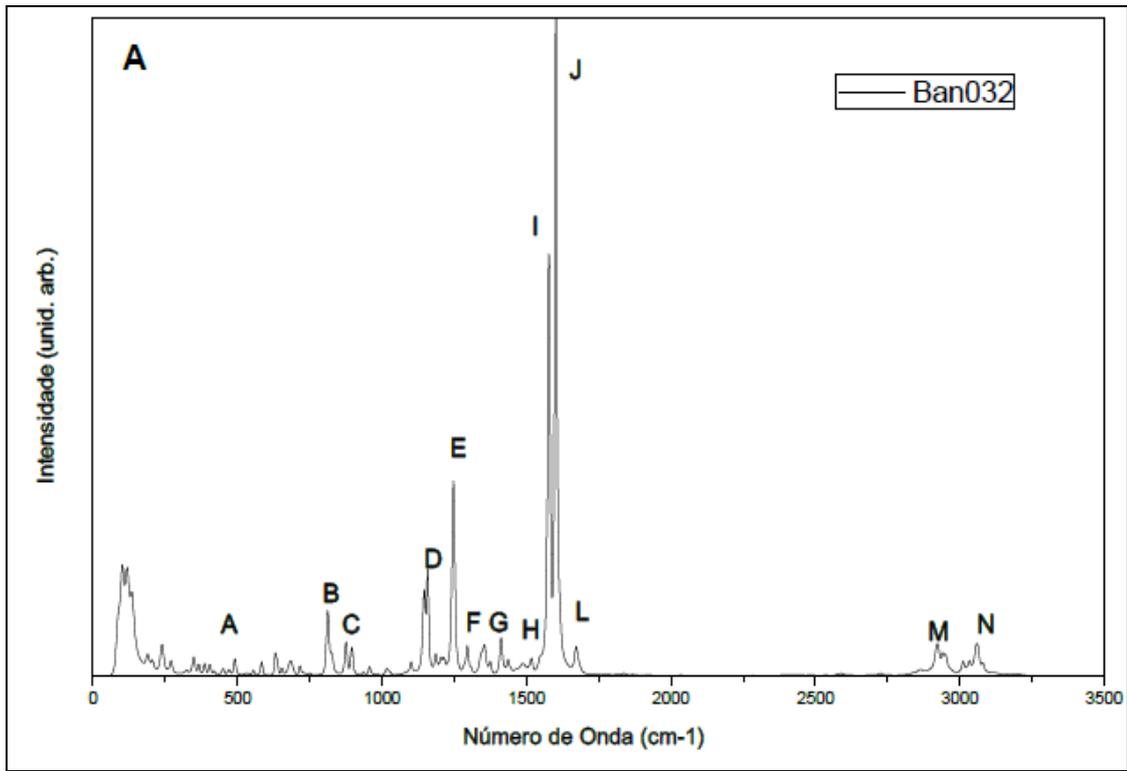


Figura A 139: Espectro Raman do composto **143**, em solução.

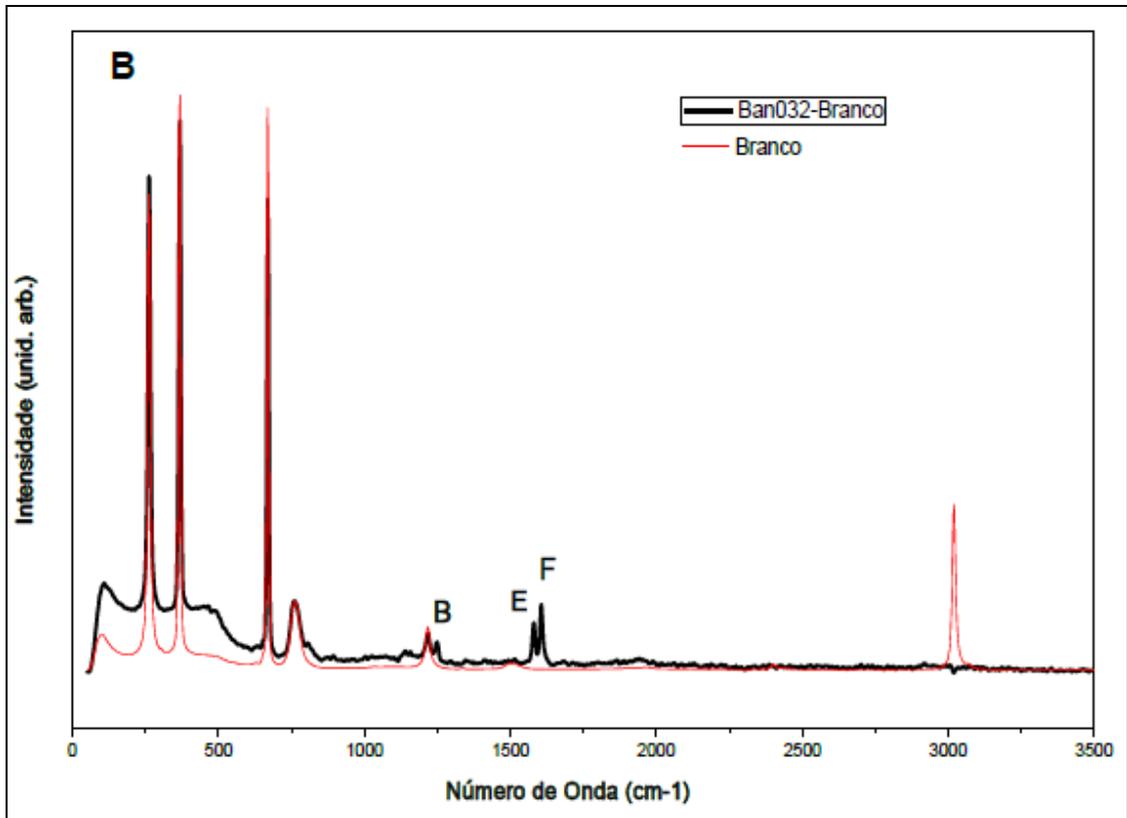


Figura A 140: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 144.

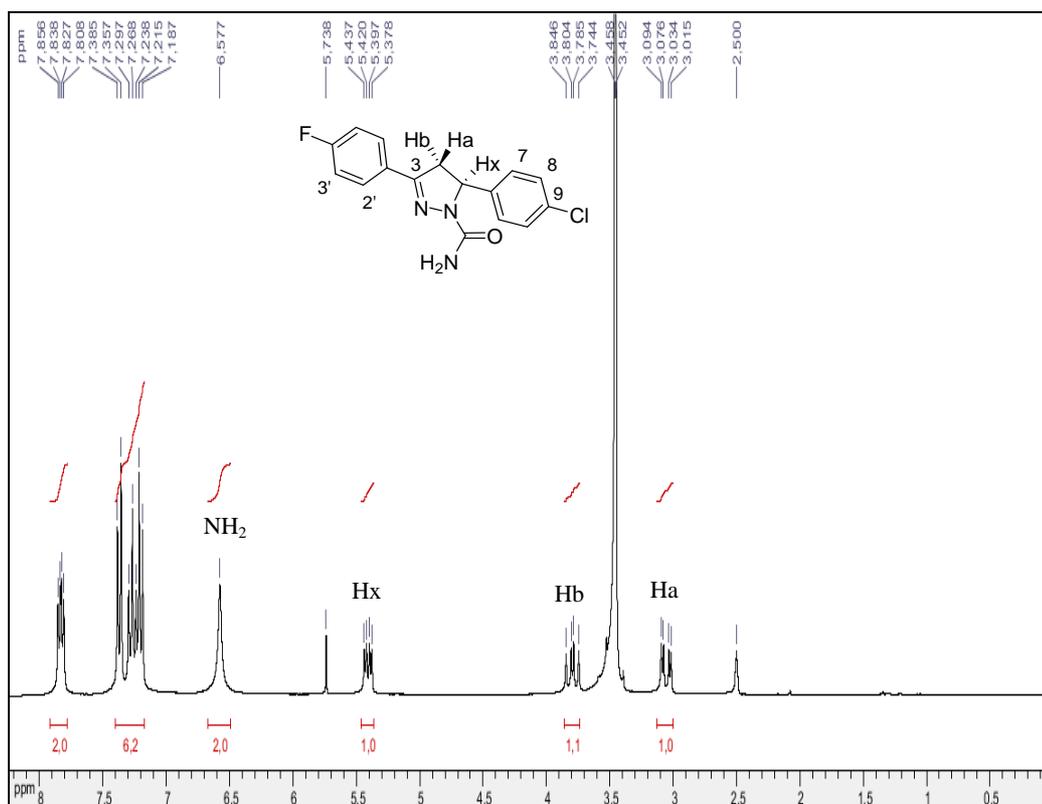


Figura A 141: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 145.

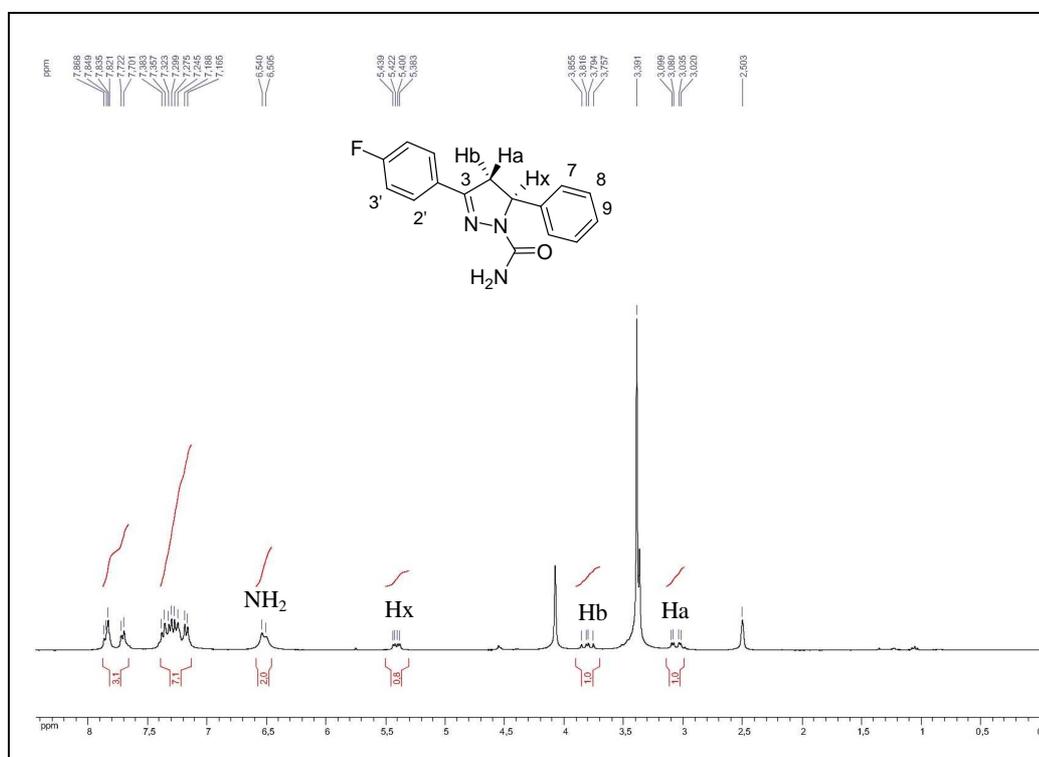


Figura A 142: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **147**.

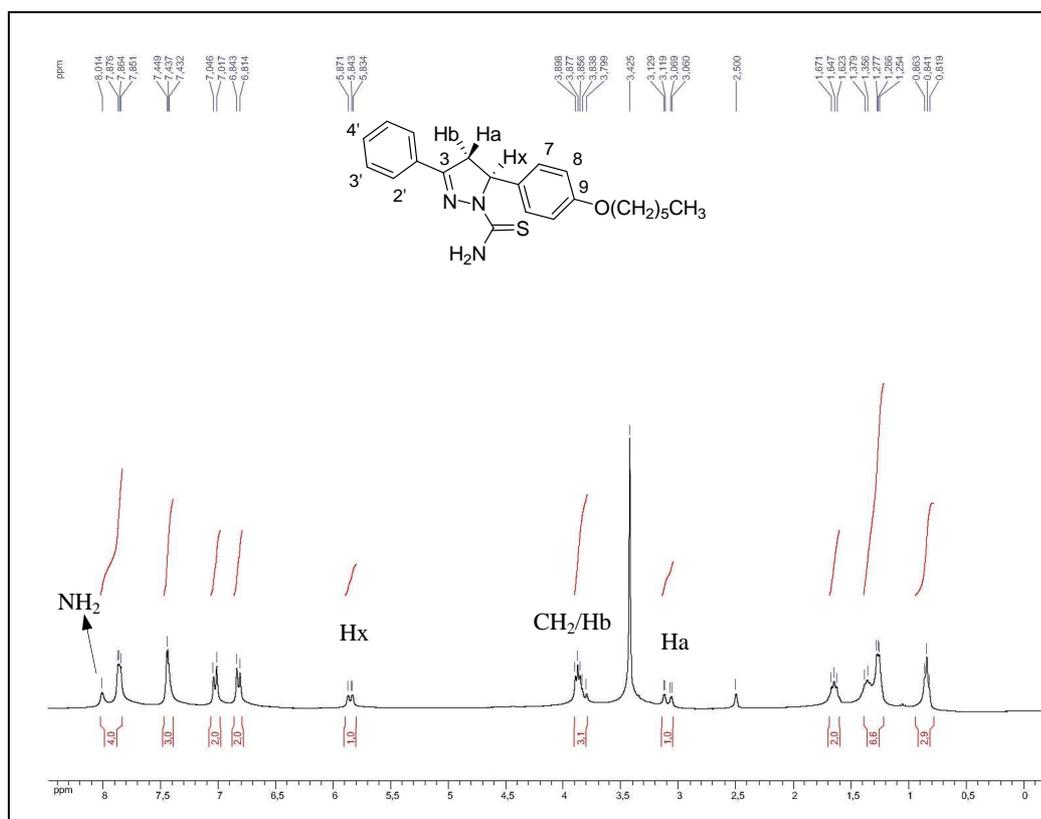


Figura A 143: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **147**.

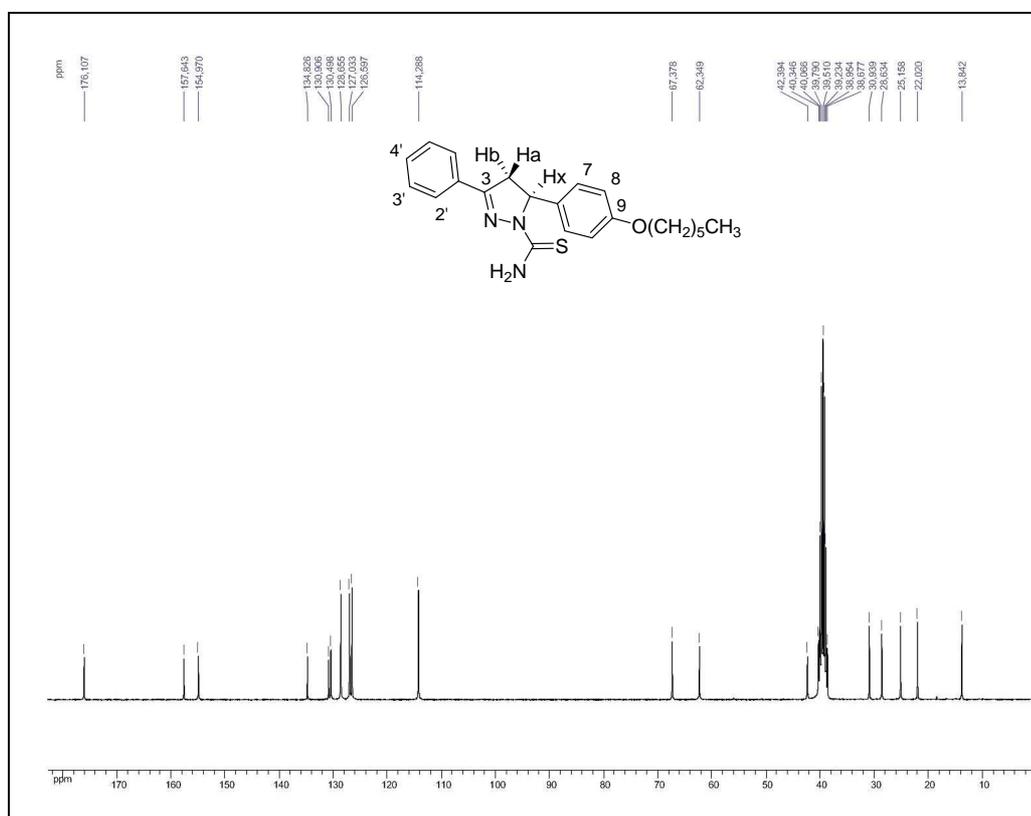


Figura A 144: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **148**.

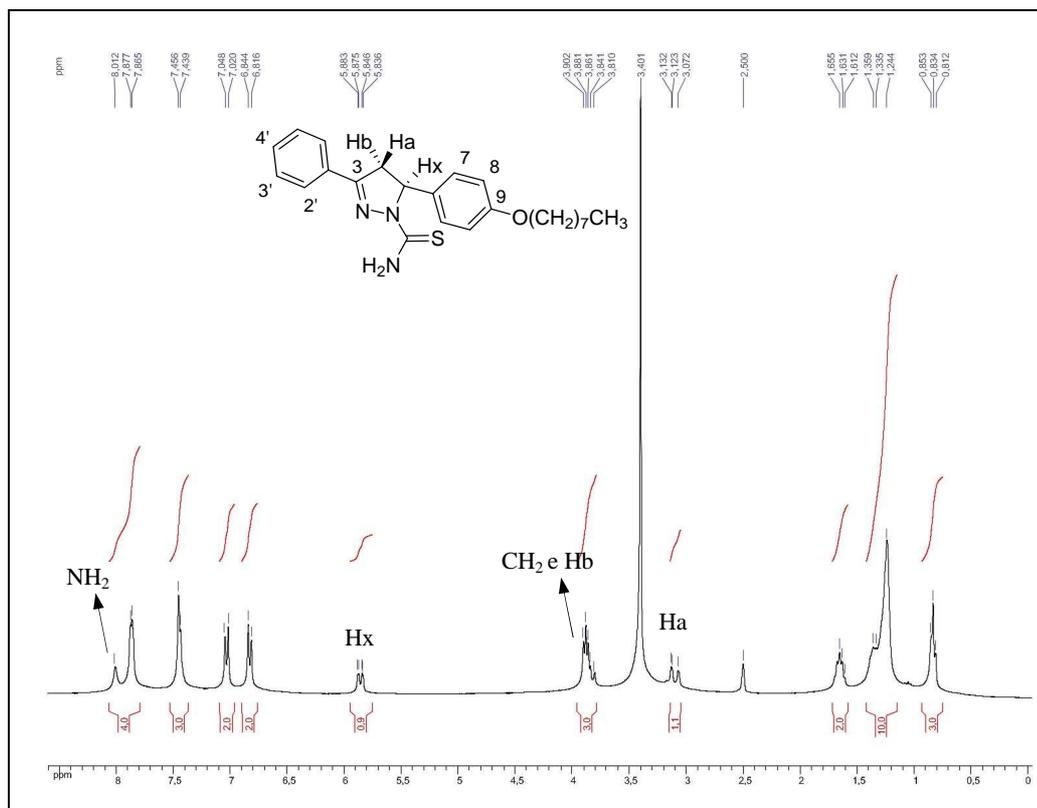


Figura A 145: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **148**.

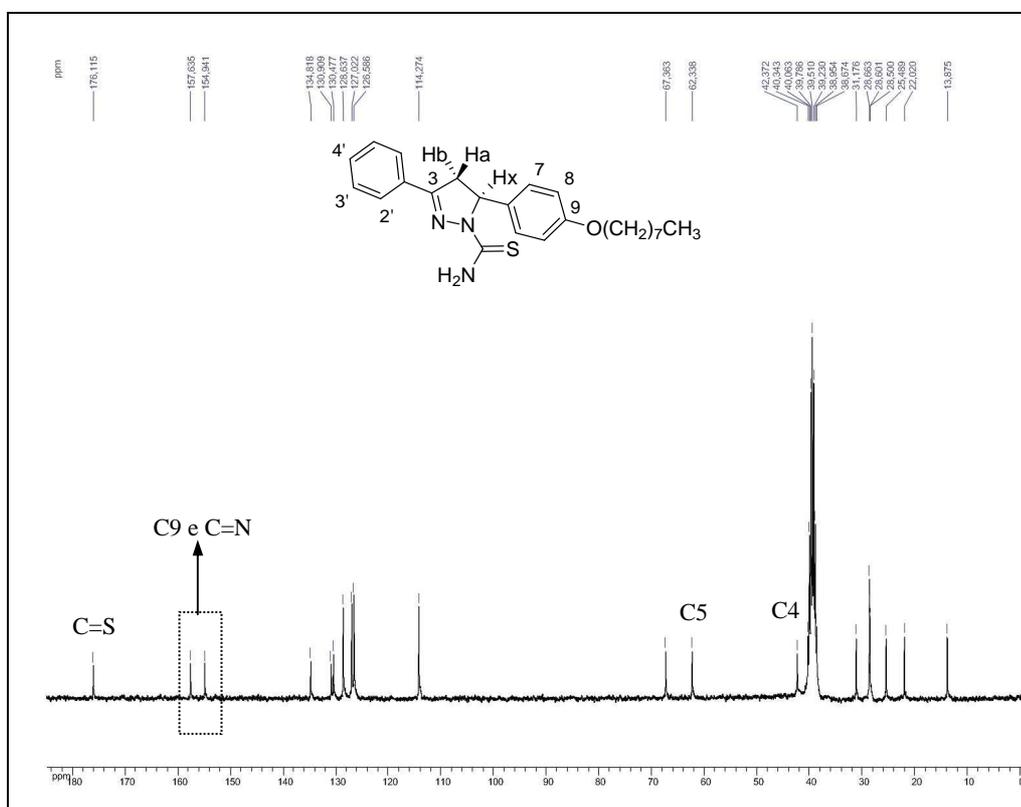


Figura A 146: Espectro no infravermelho (KBr) do composto 148.

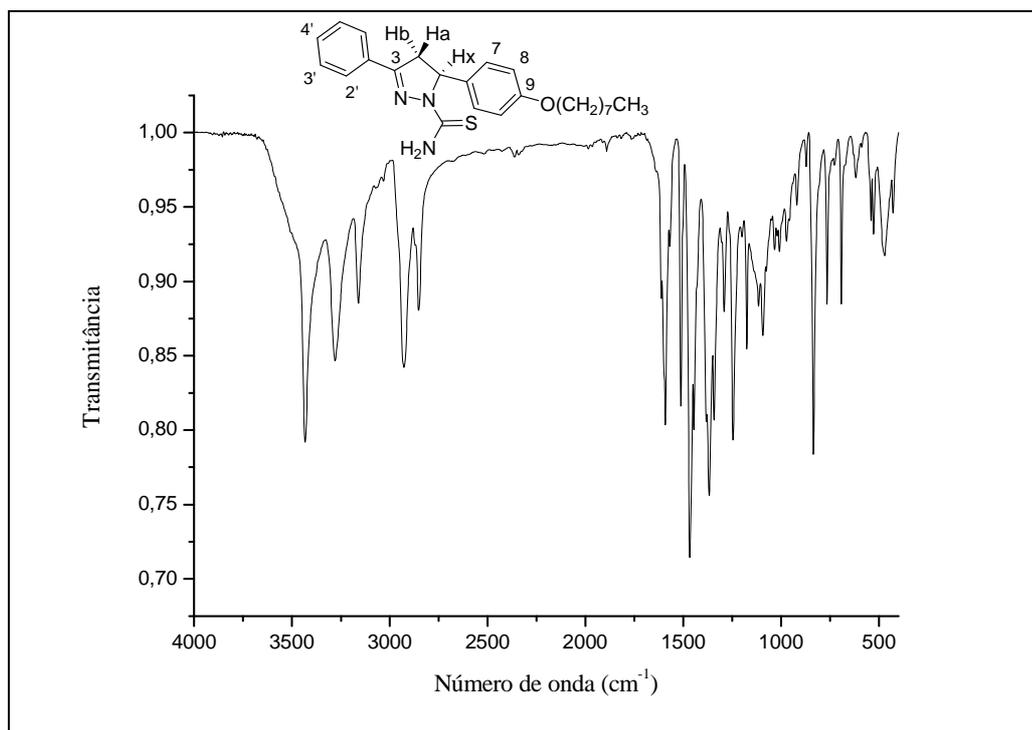


Figura A 147: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 150.

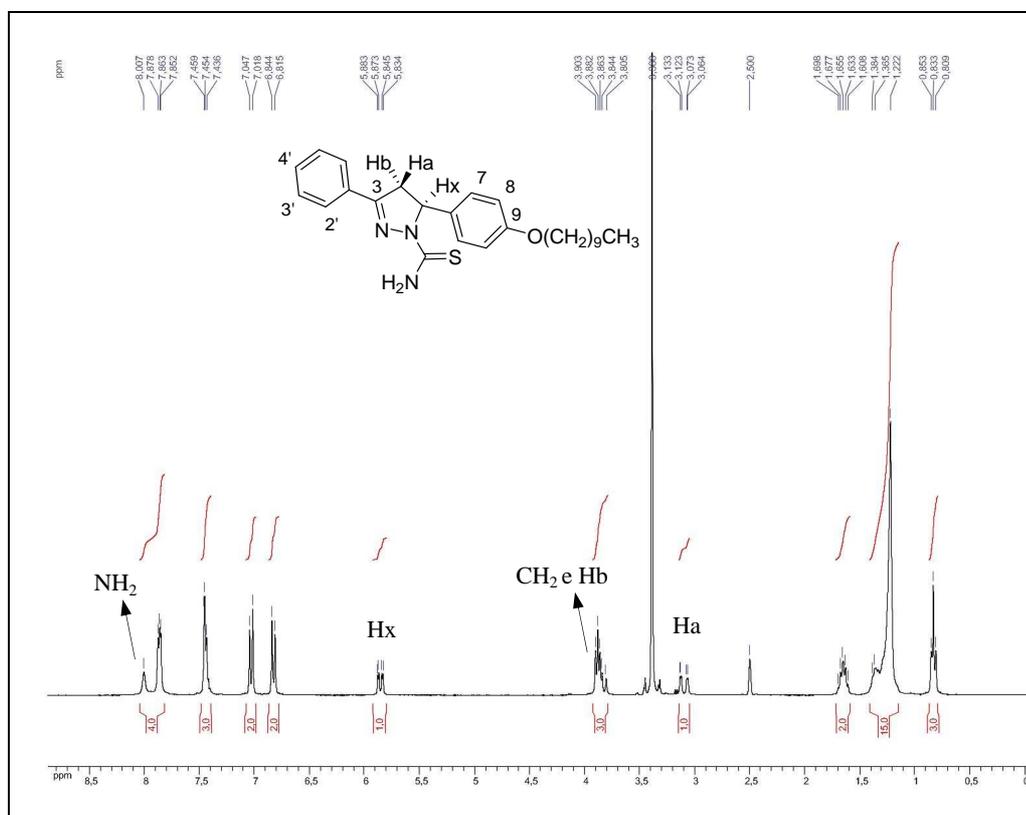


Figura A 148: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **150**.

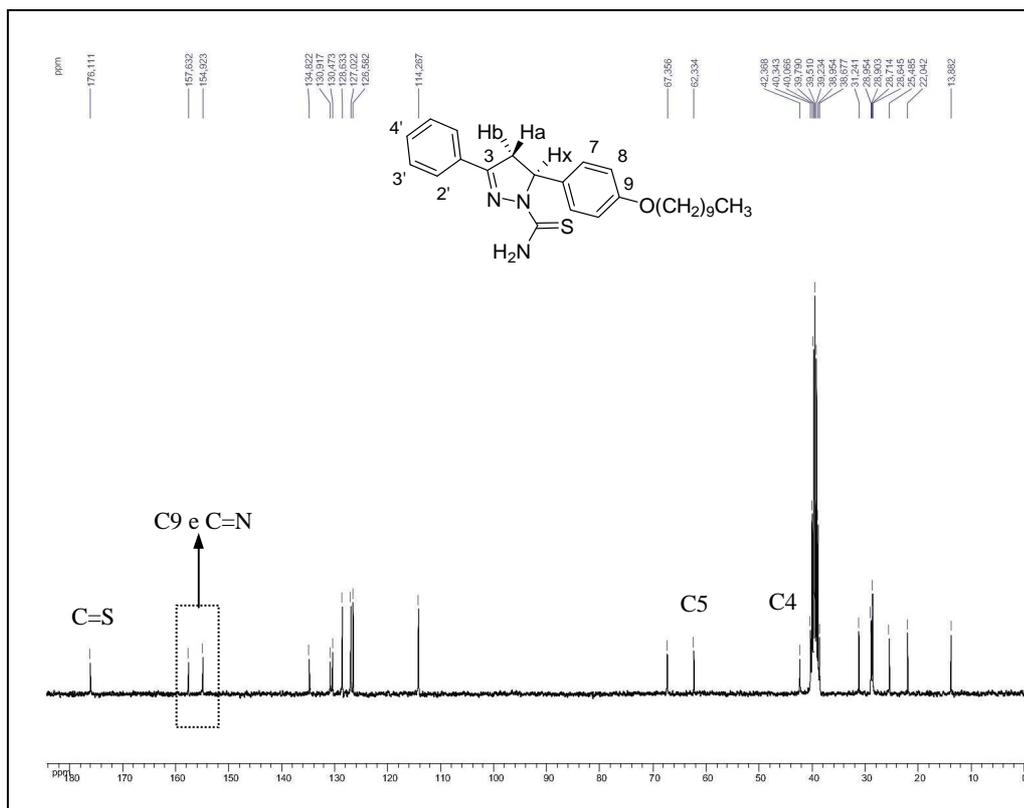


Figura A 149: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **150**.

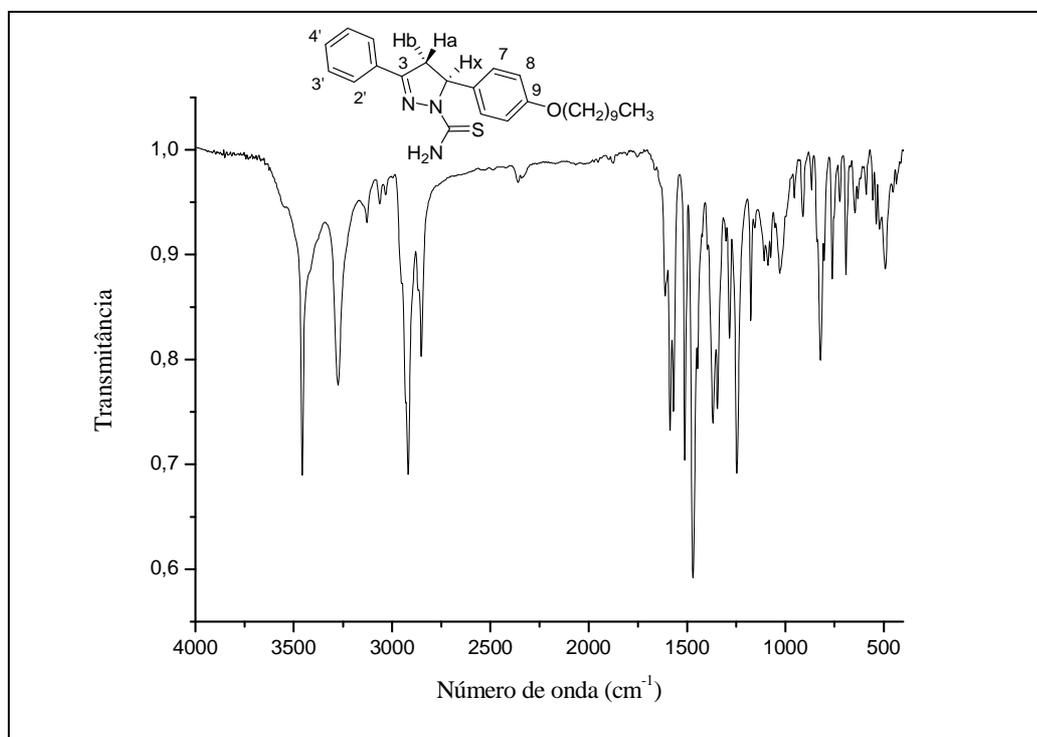


Figura A 150: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **151**.

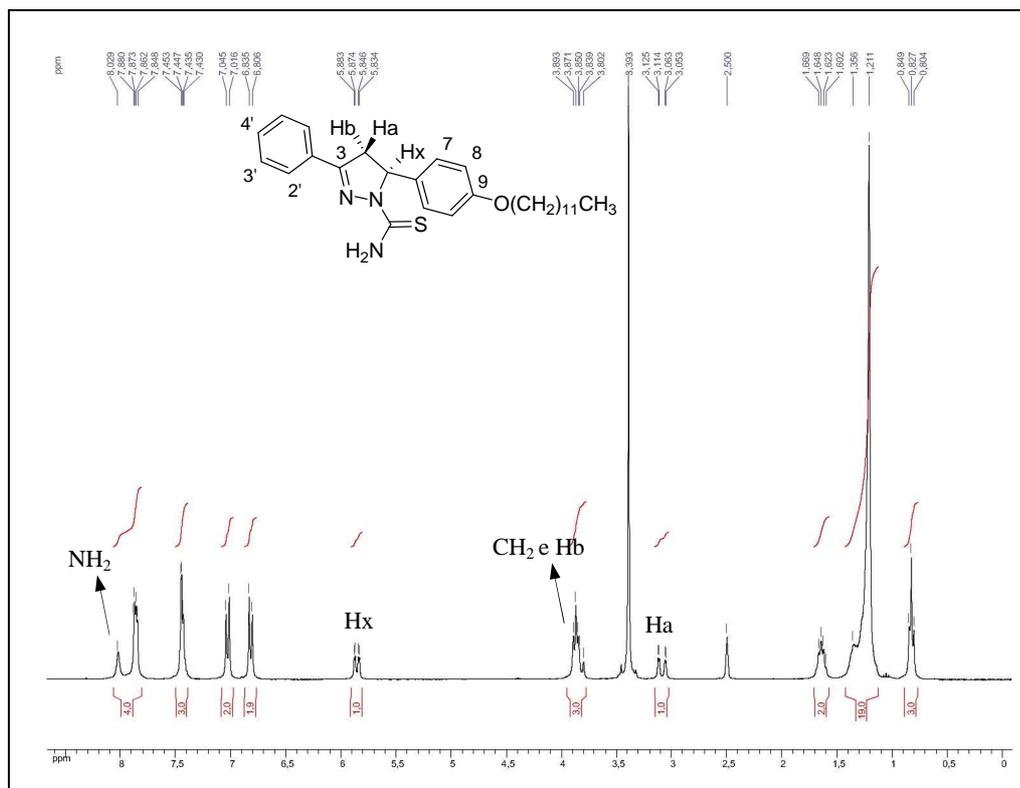


Figura A 151: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **151**.

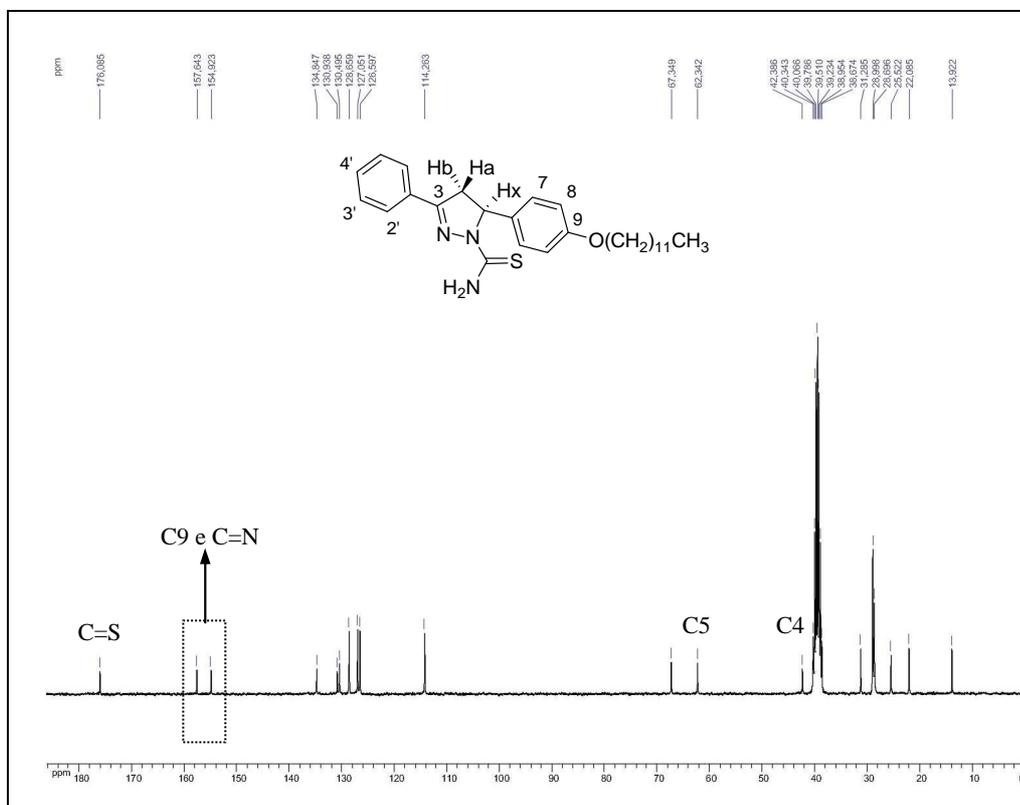


Figura A 152: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **151**.

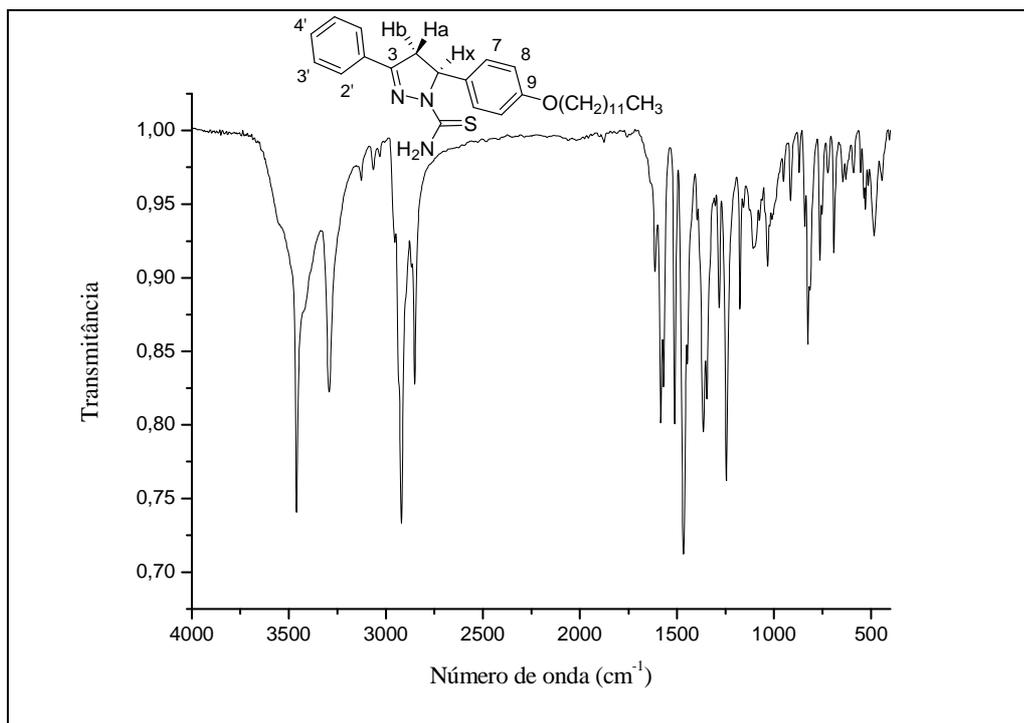


Figura A 153: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **152**.

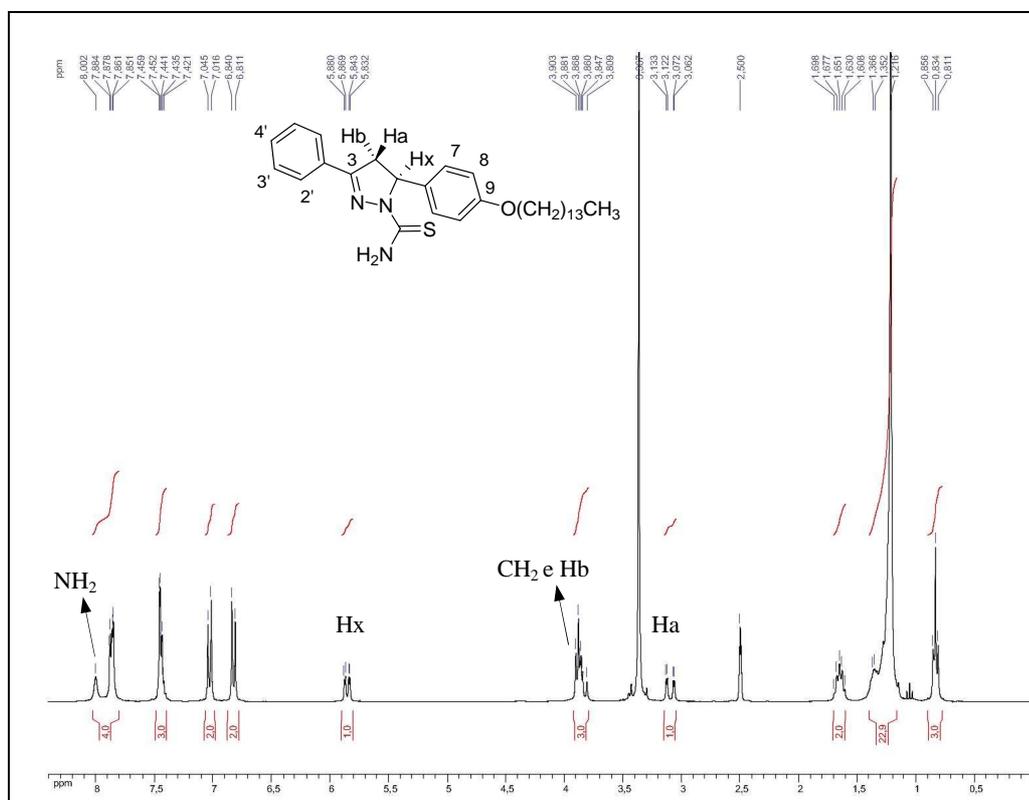


Figura A 154: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **152**.

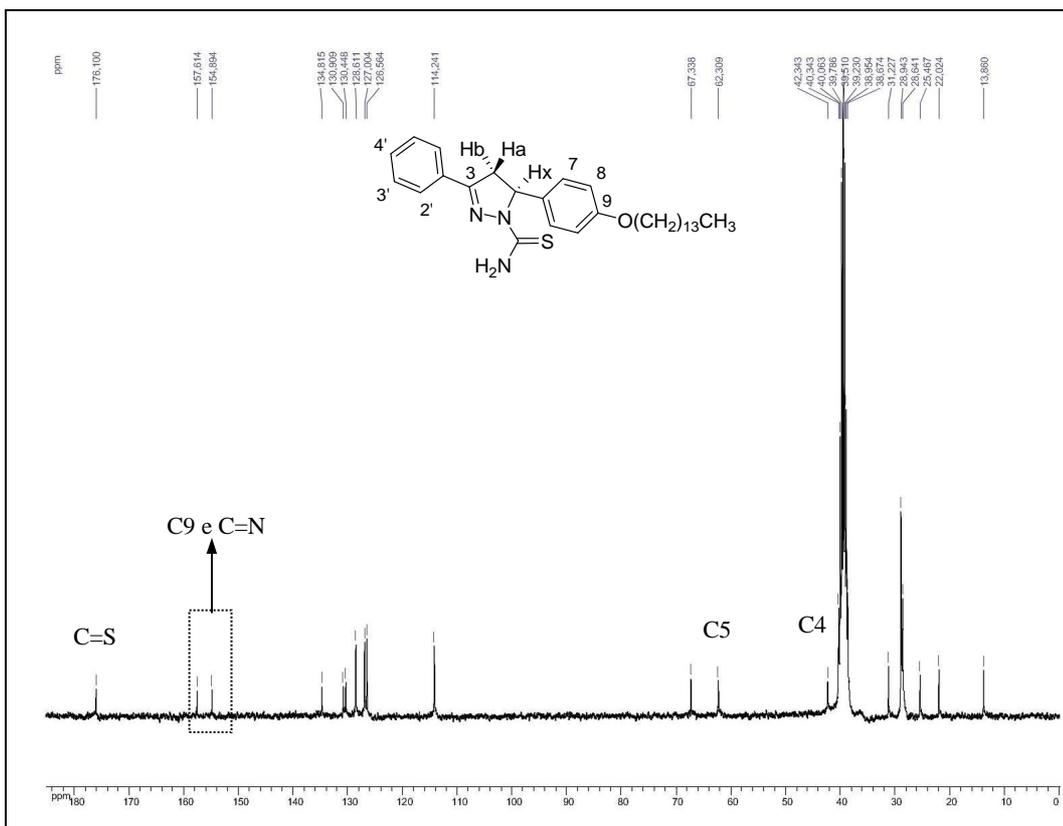


Figura A 155: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **152**.

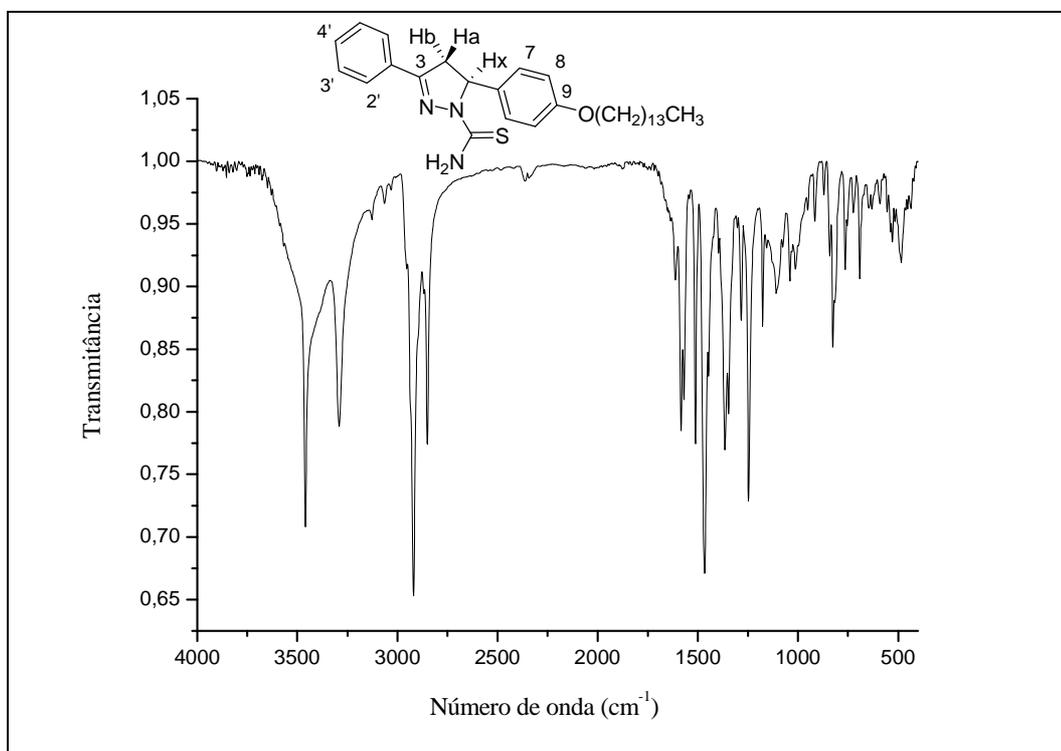


Figura A 156: Espectro Raman do composto 152, na forma sólida.

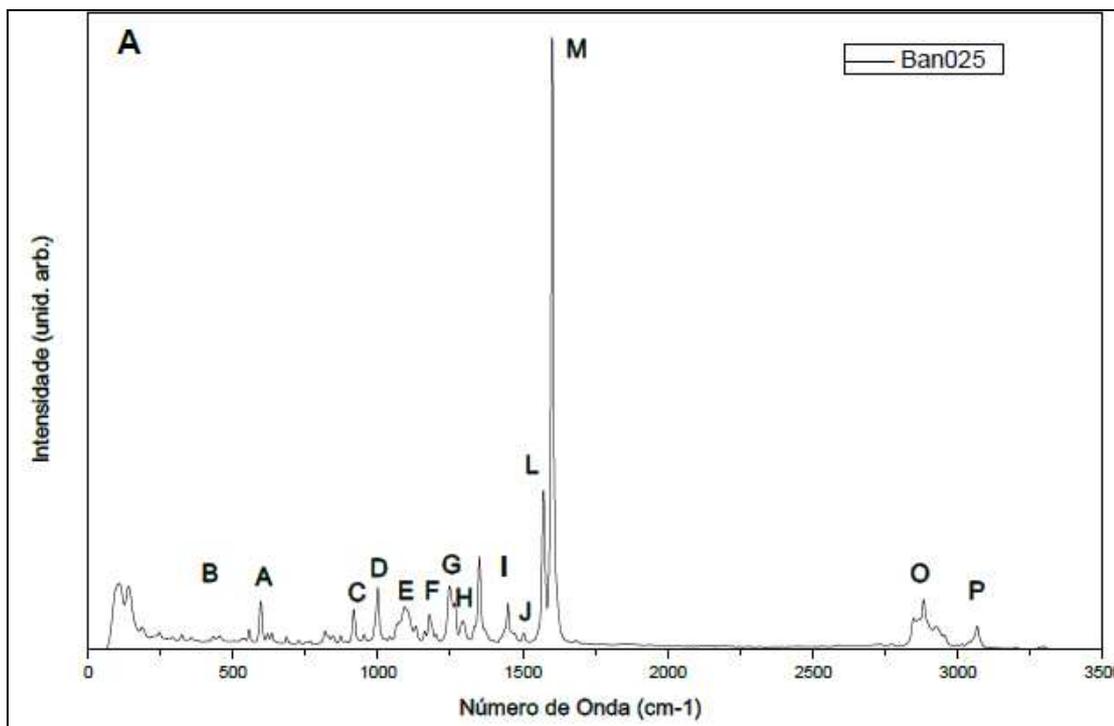


Figura A 157: Espectro Raman do composto 152, em solução.

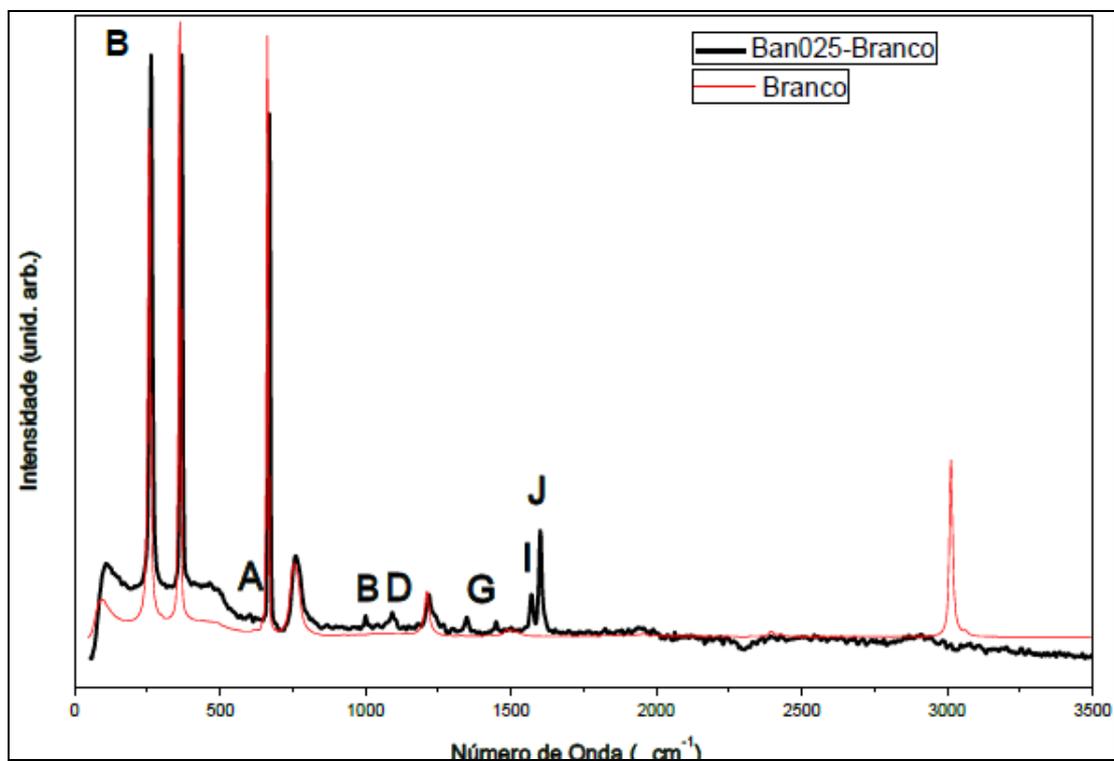


Figura A 158: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **153**.

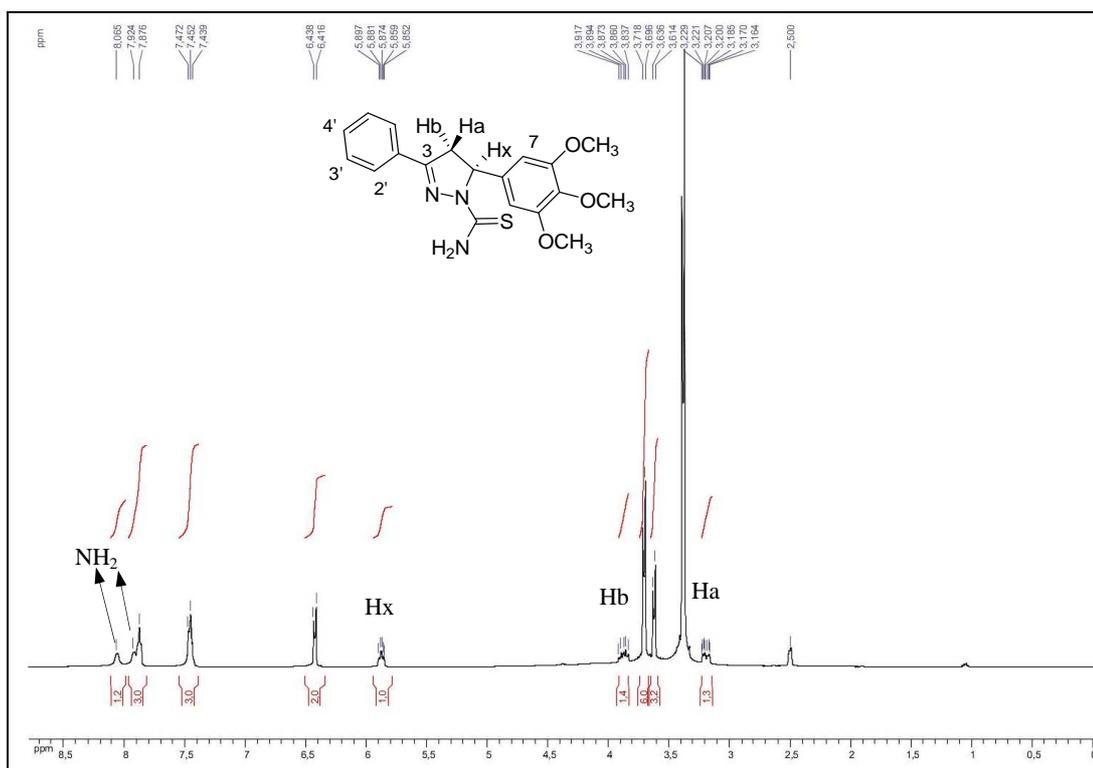


Figura A 159: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) do composto **153**.

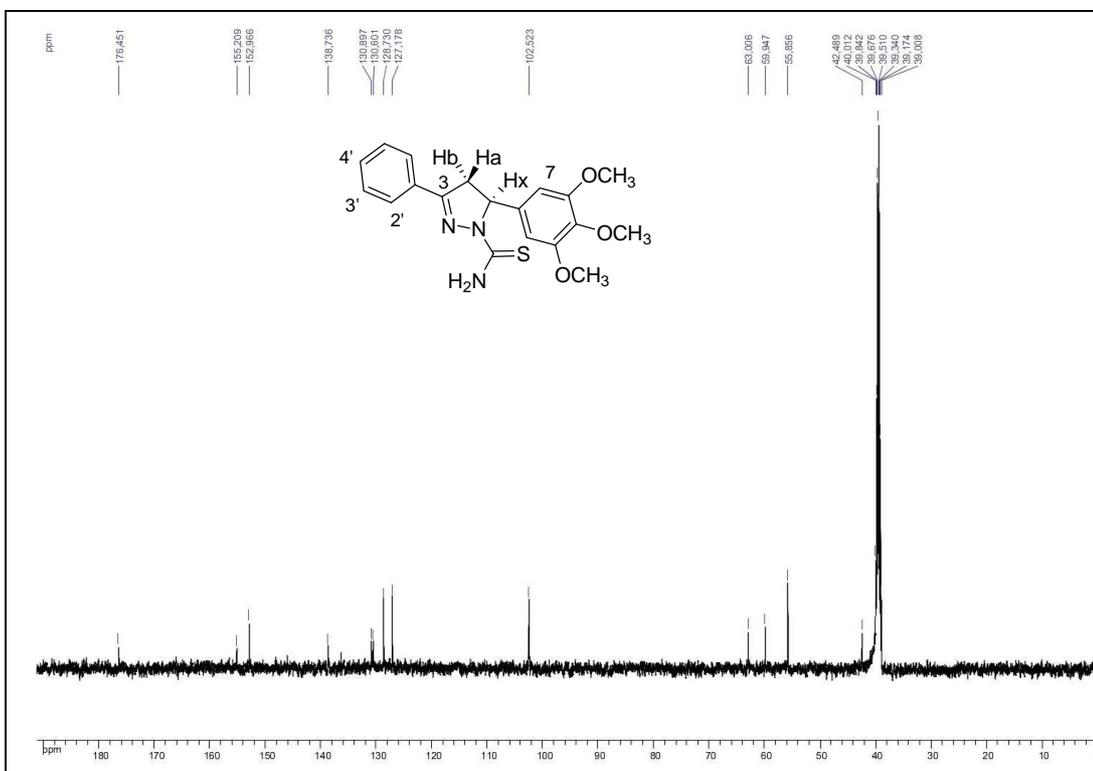


Figura A 162: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **154**.

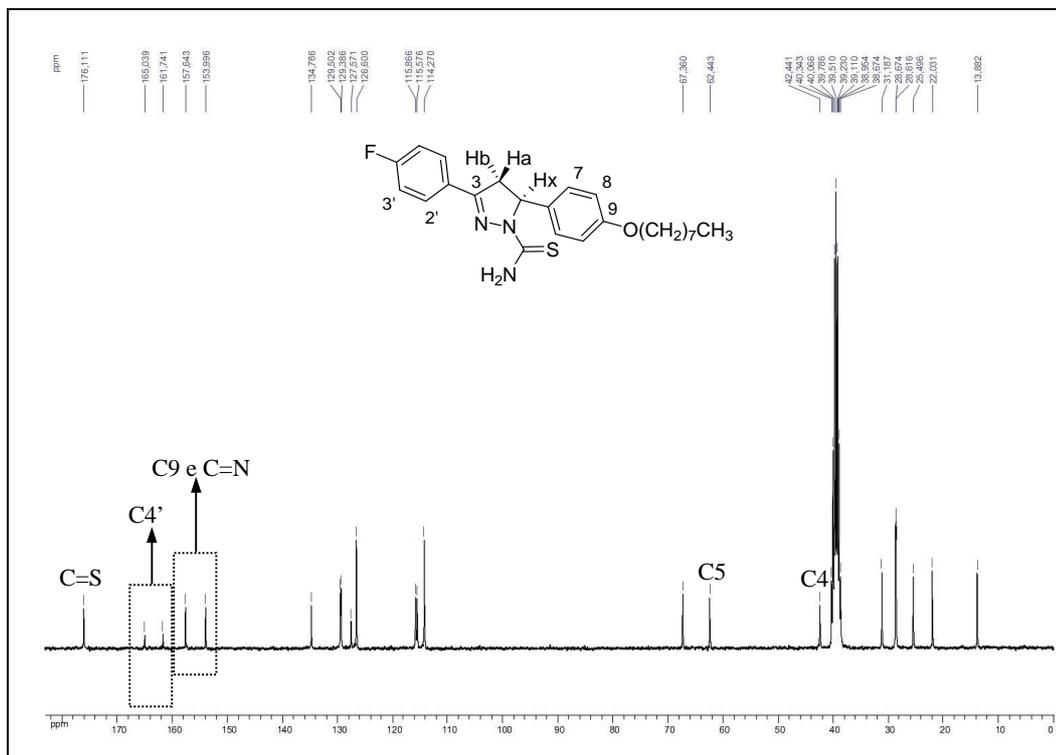


Figura A 163: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **155**.

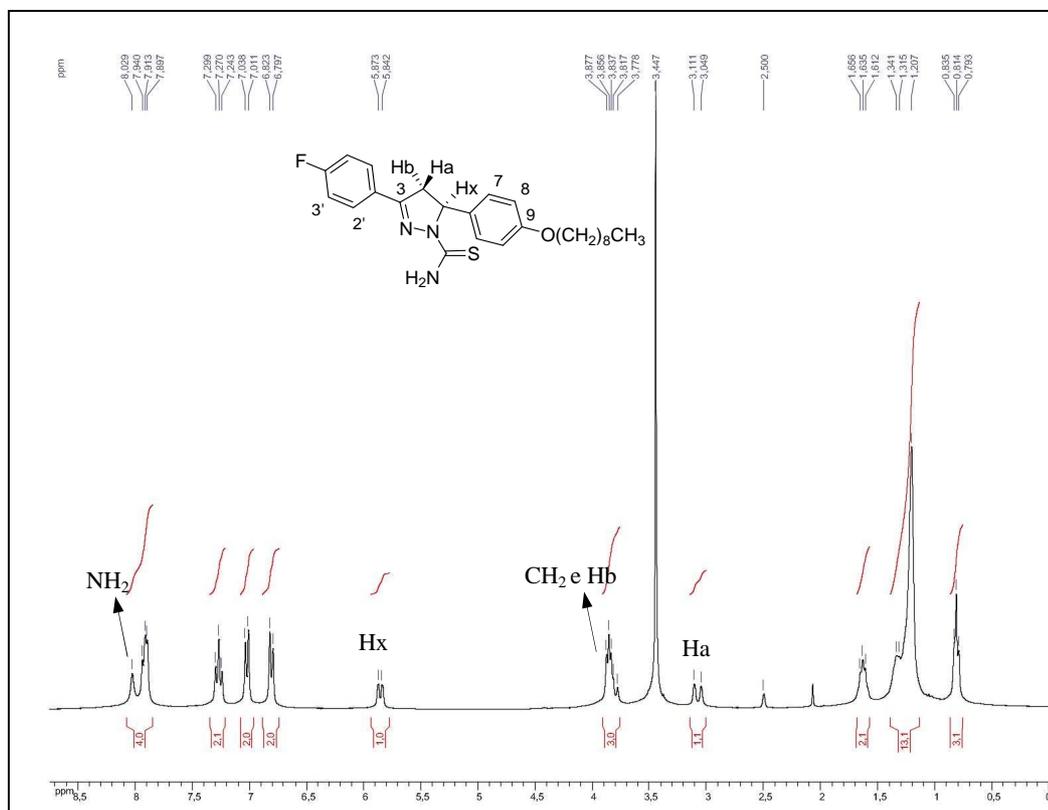


Figura A 164: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **155**.

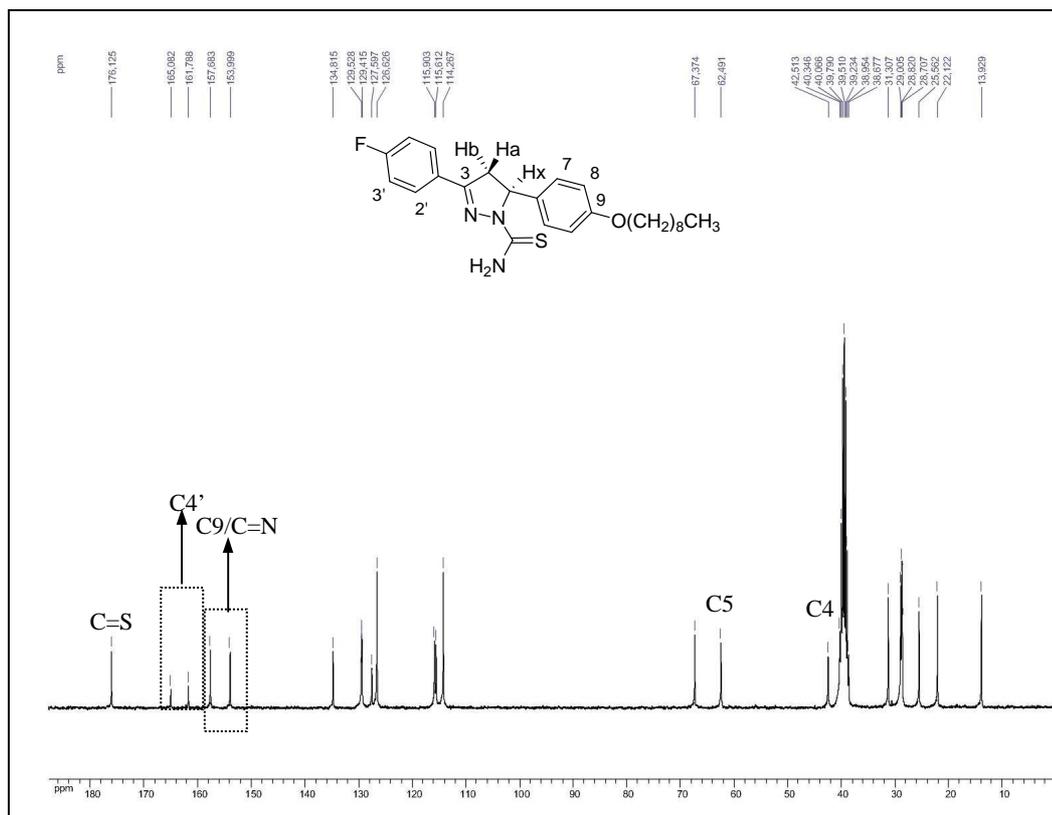


Figura A 165: Espectro de massa do composto **156**.

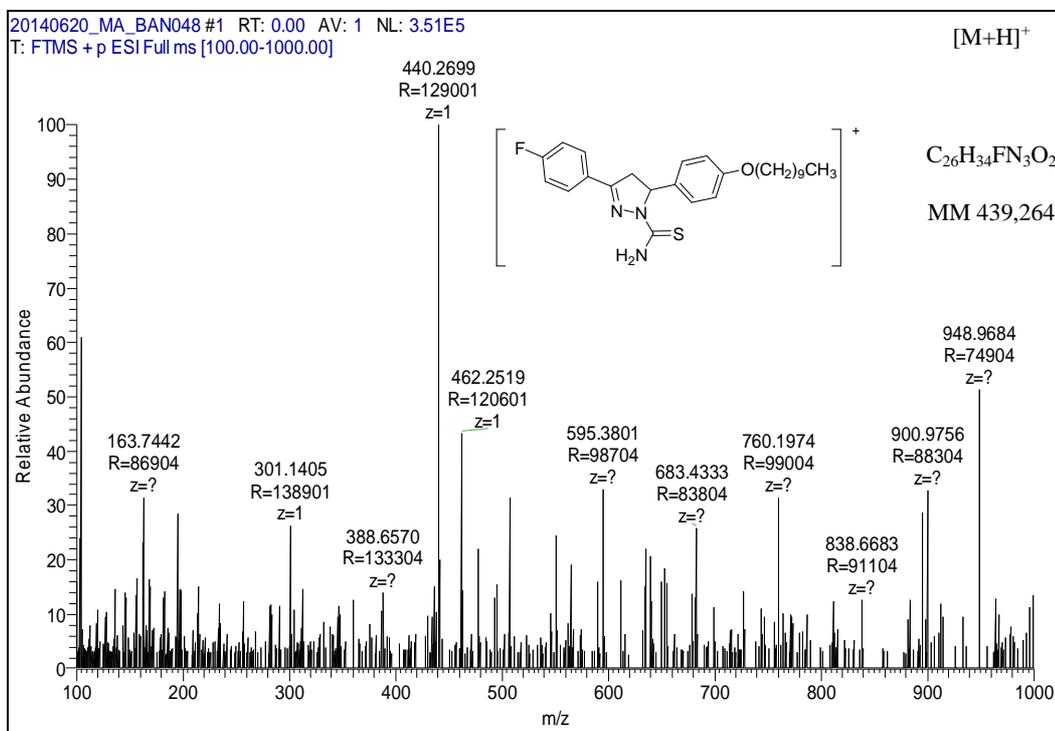


Figura A 166: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **156**.

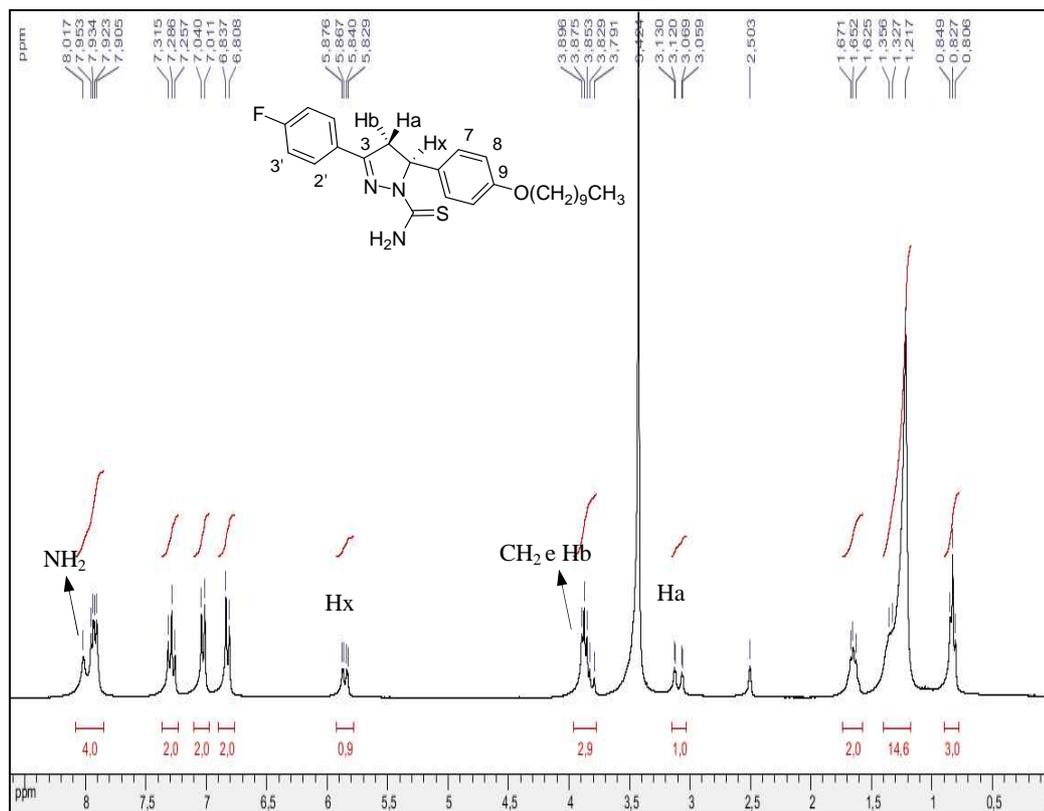


Figura A 167: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **156**.

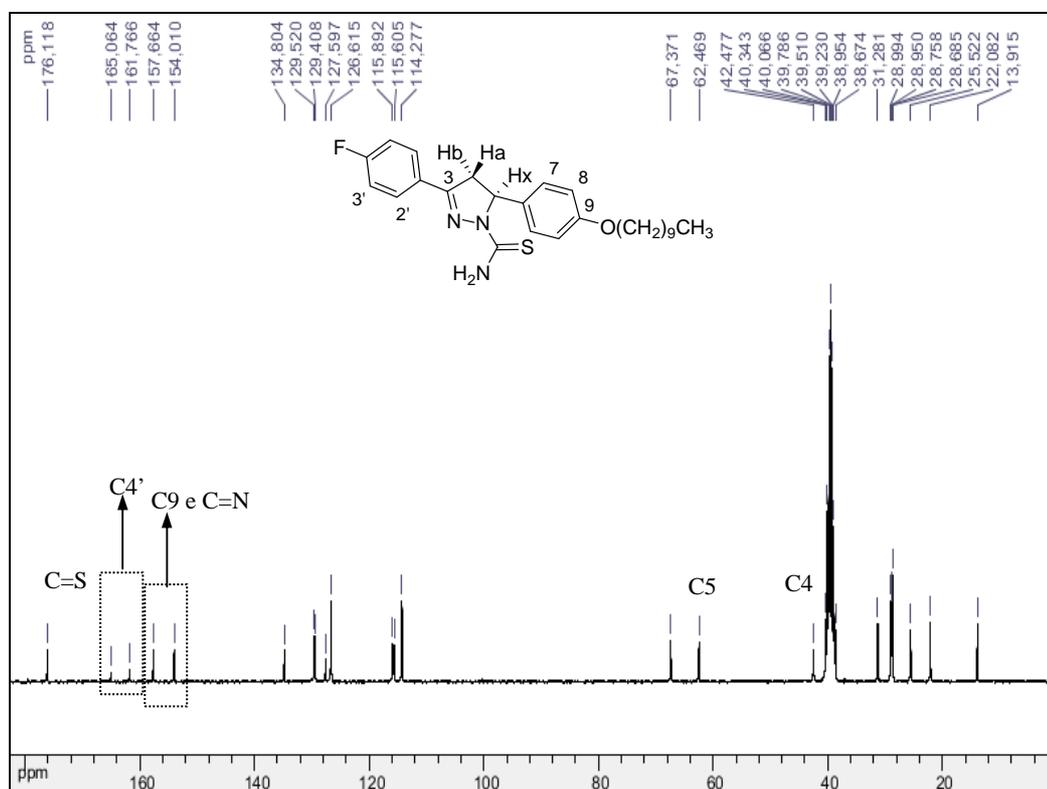


Figura A 168: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **157**.

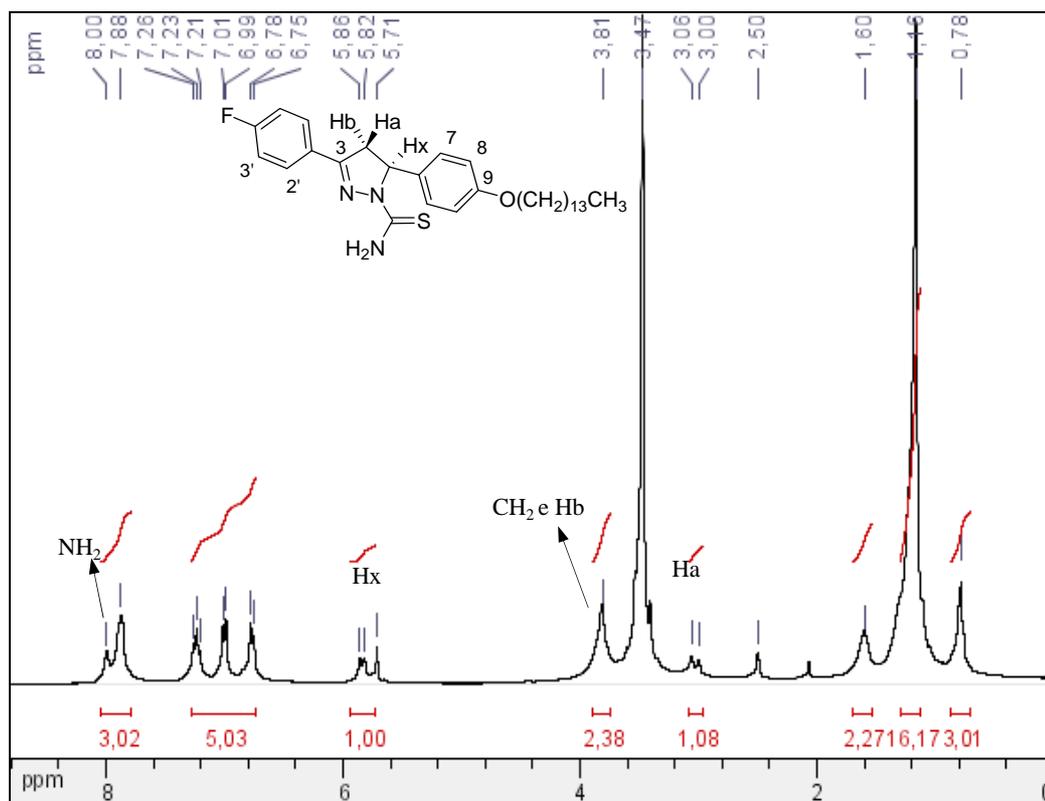


Figura A 169: Espectro de massa do composto **158**.

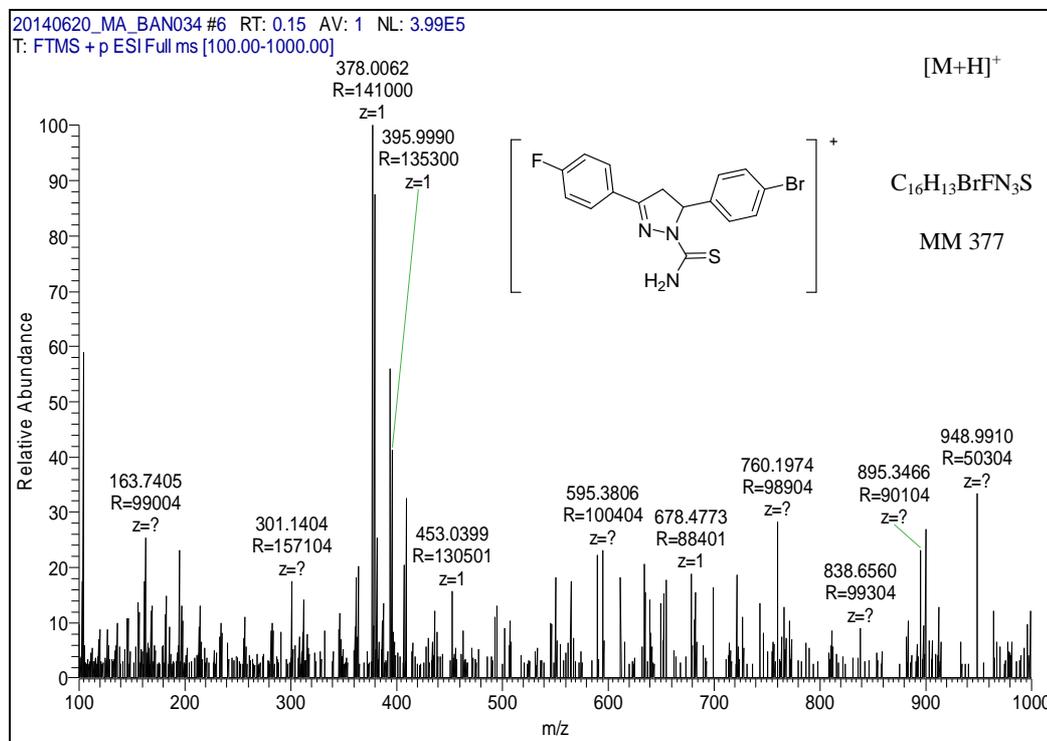


Figura A 170: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **158**.

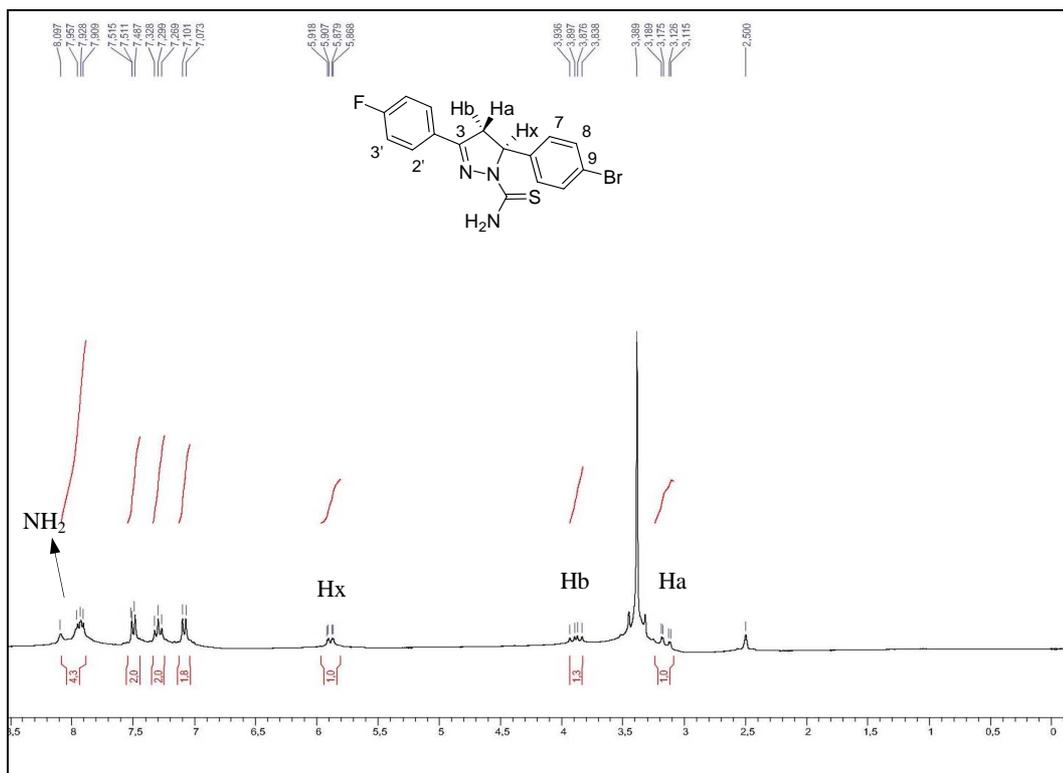


Figura A 171: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **158**.

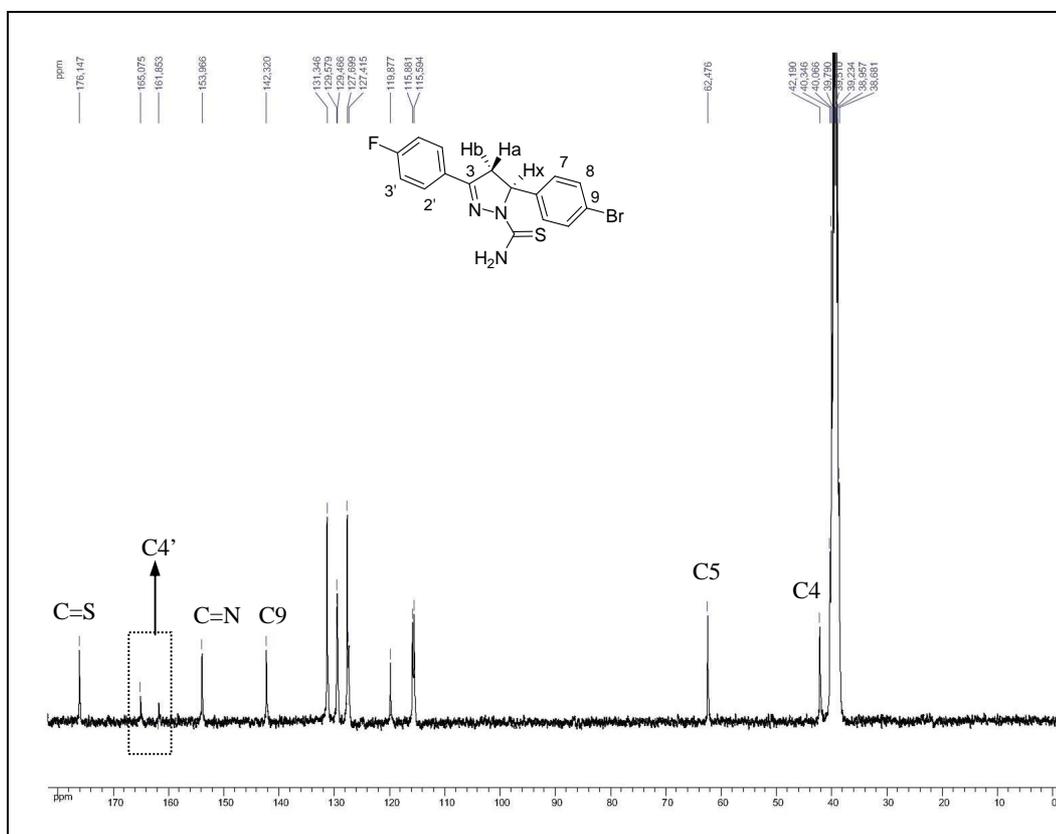


Figura A 172: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **158**.

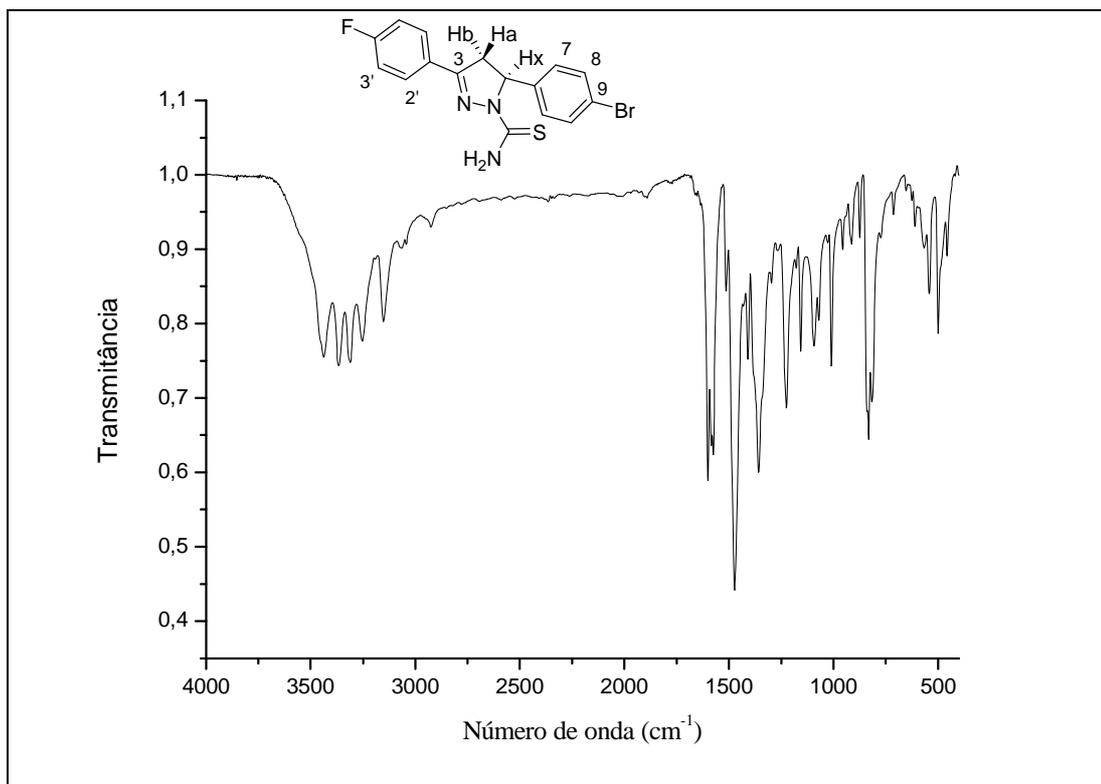


Figura A 173: Espectro Raman do composto **158**, na forma sólida.

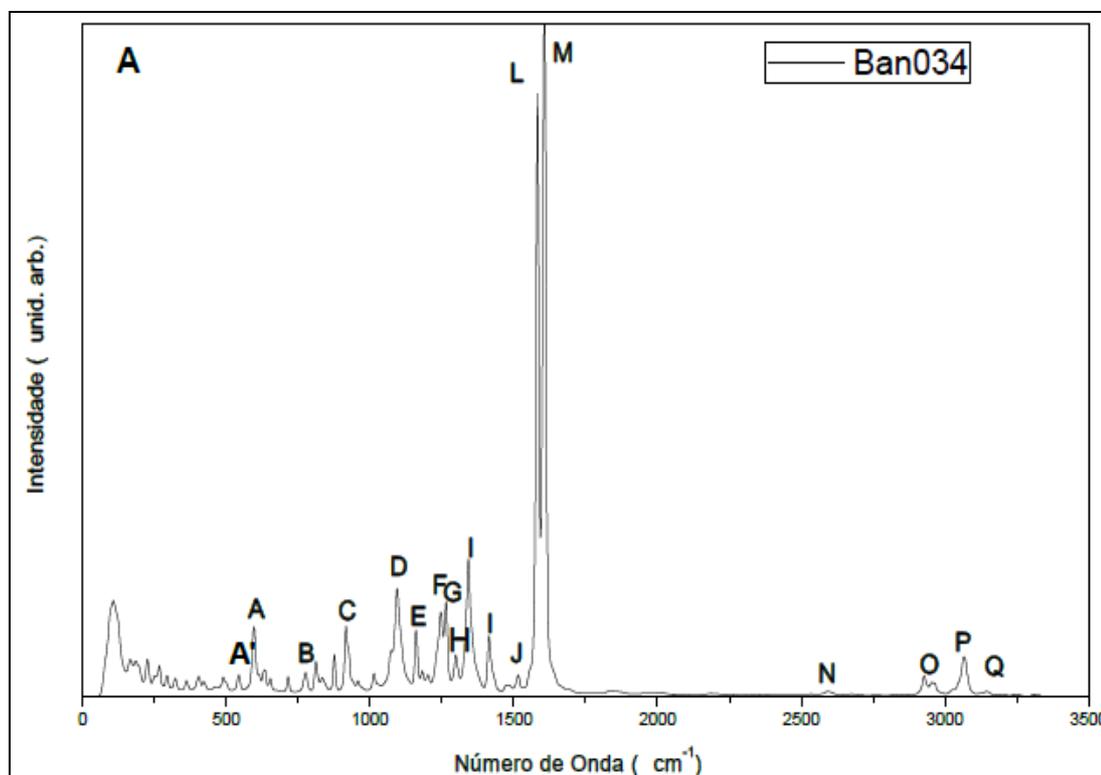


Figura A 174: Espectro Raman do composto 158, em solução.

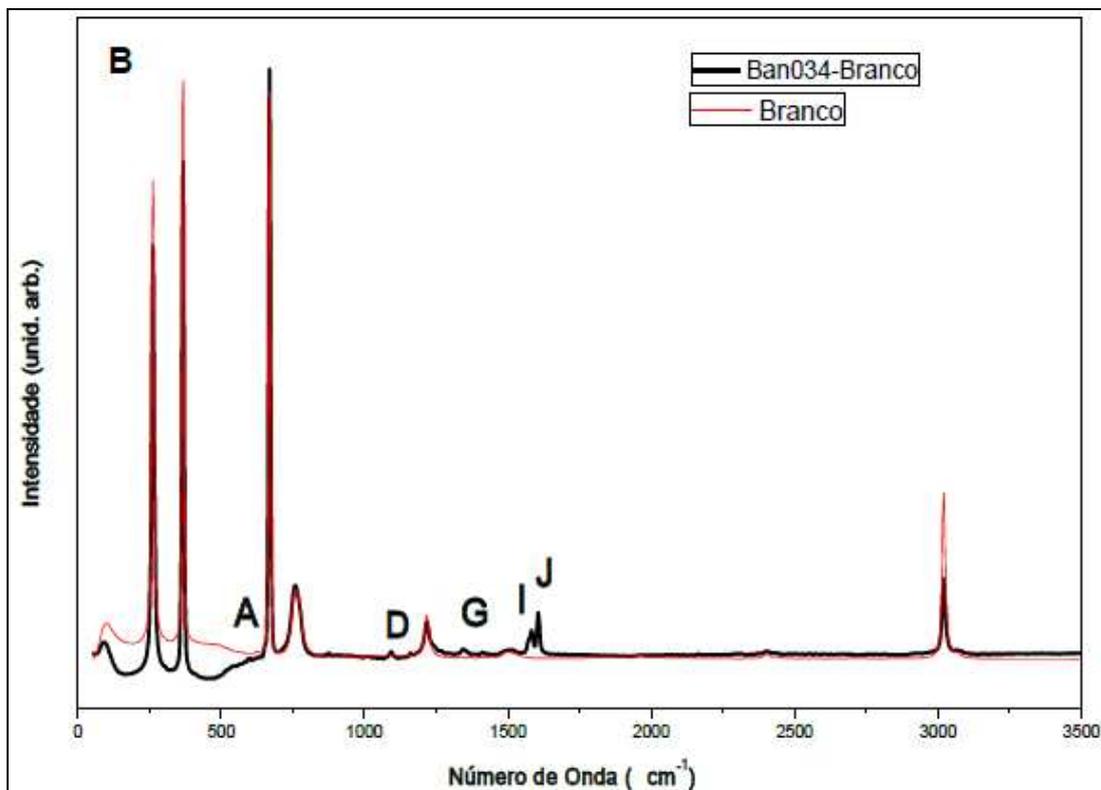


Figura A 175: Espectro de massa do composto 159.

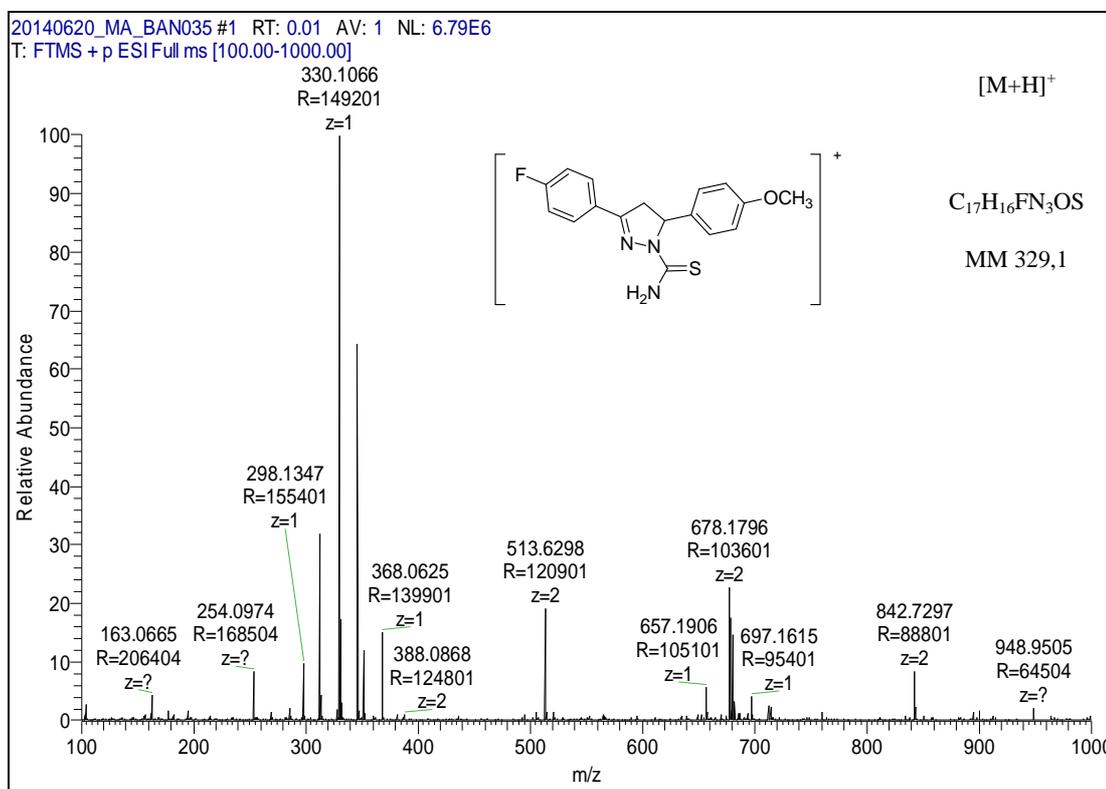


Figura A 176: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto **159**.

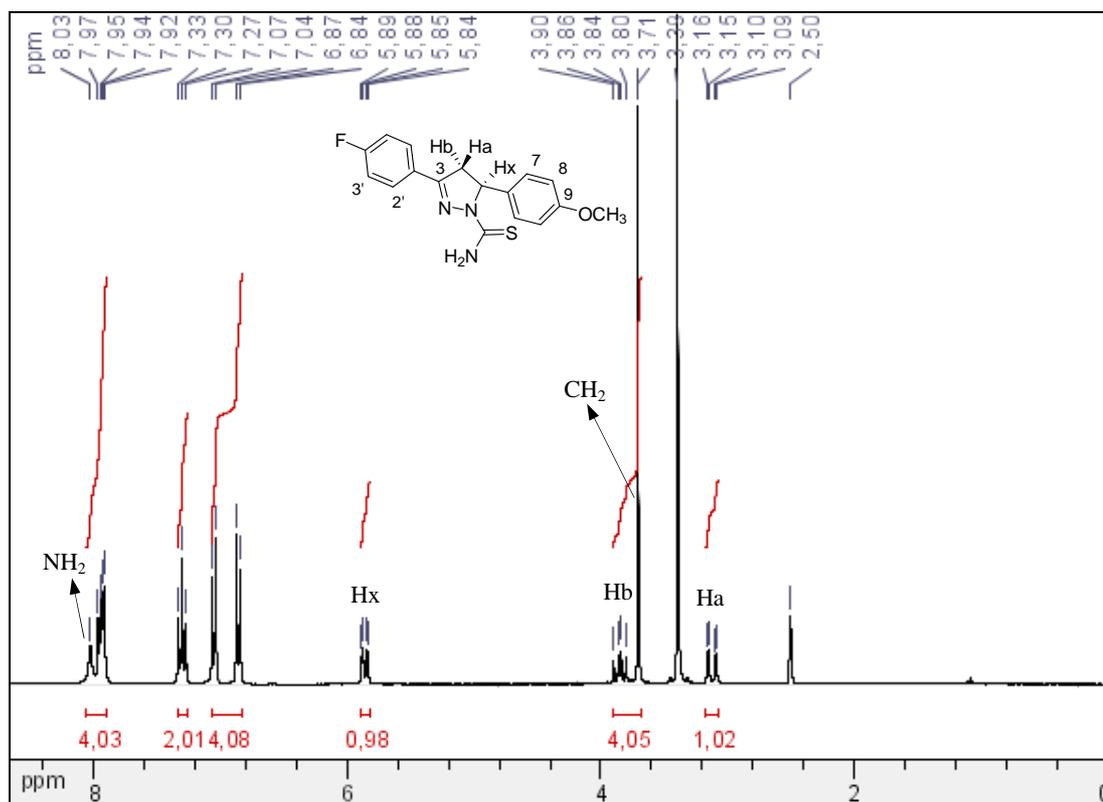


Figura A 177: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto **159**.

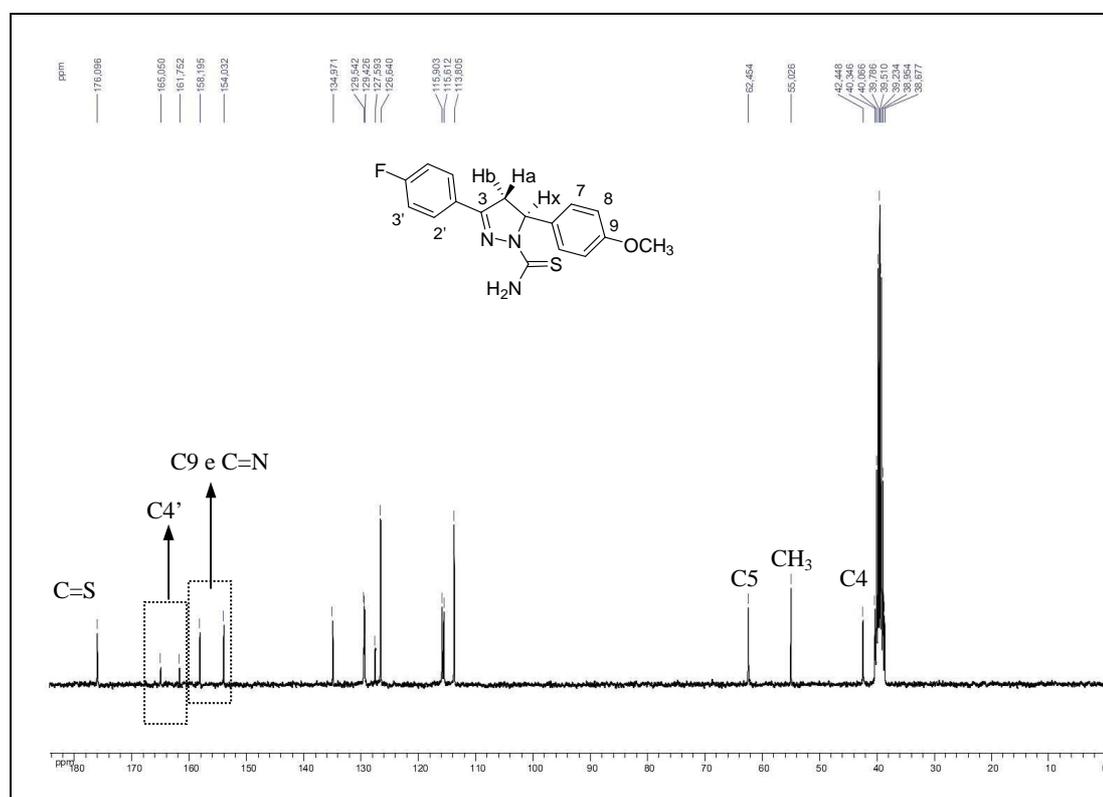


Figura A 178: Espectro no infravermelho (KBr) do composto **159**.

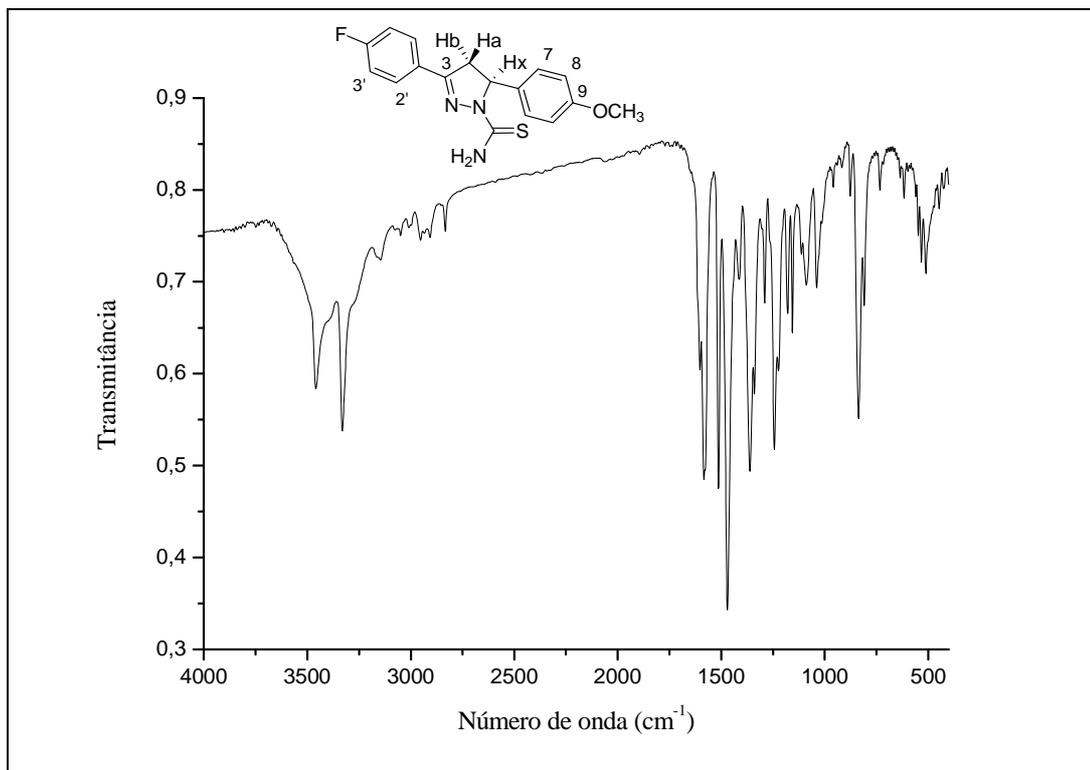


Figura A 179: Espectro Raman do composto **159**, na forma sólida.

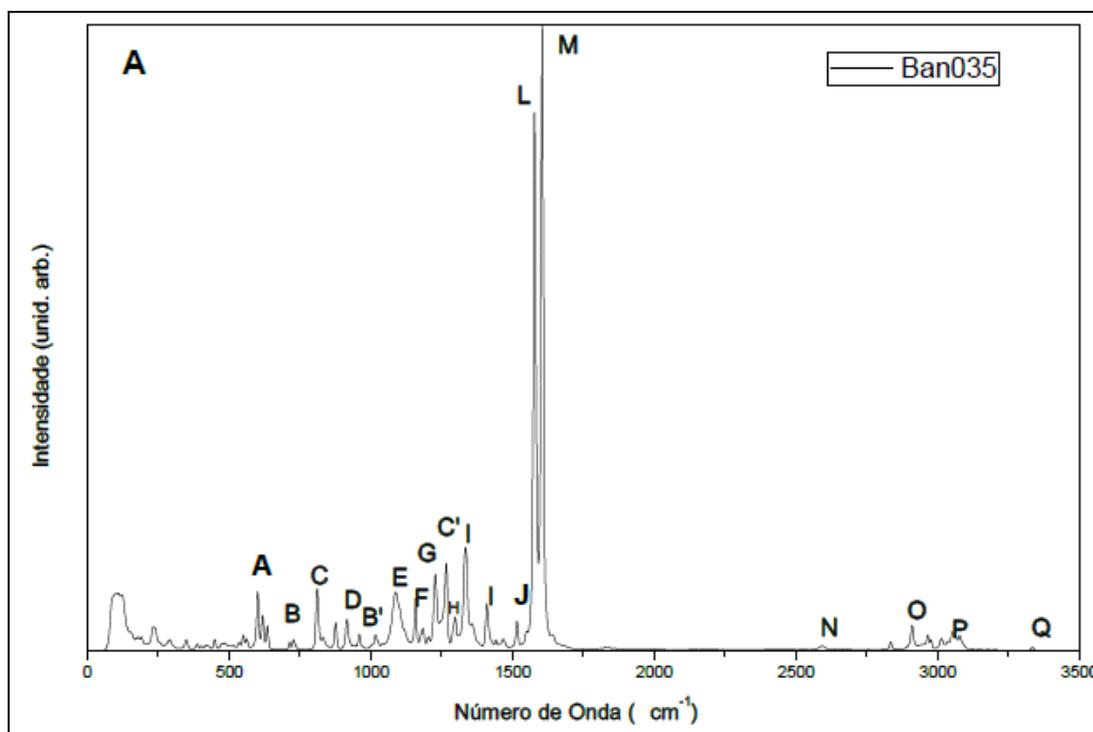


Figura A 180: Espectro Raman do composto 159, em solução.

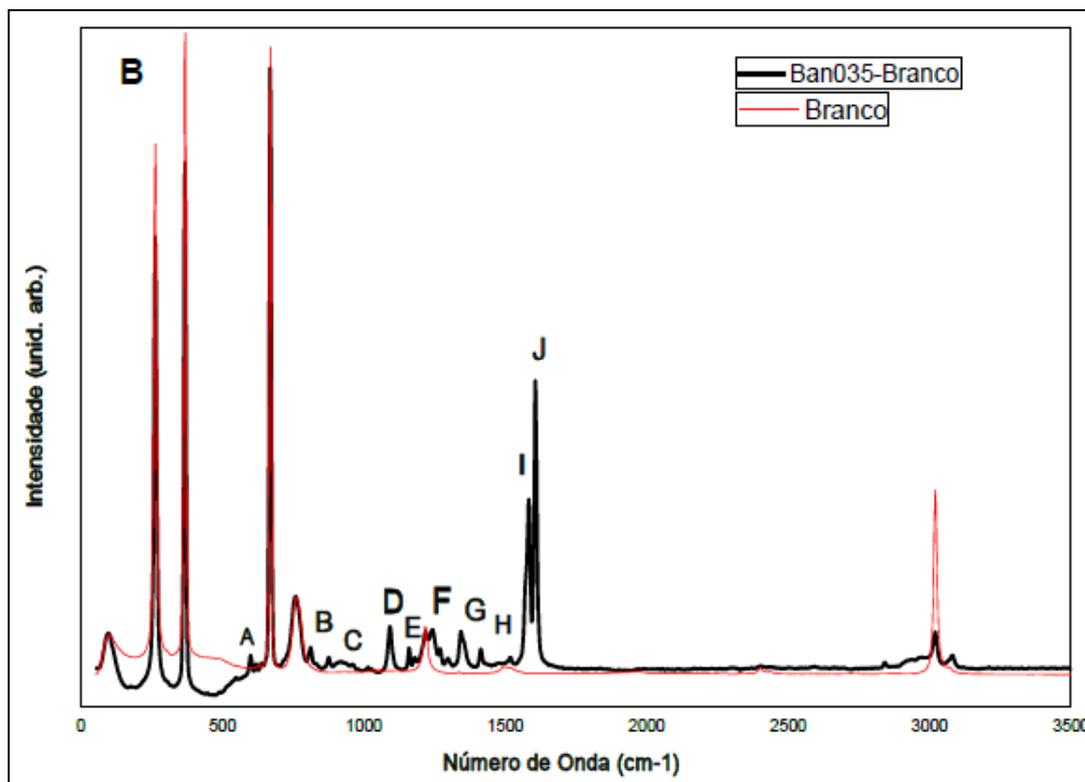


Figura A 181: Espectro de massa do composto 160.

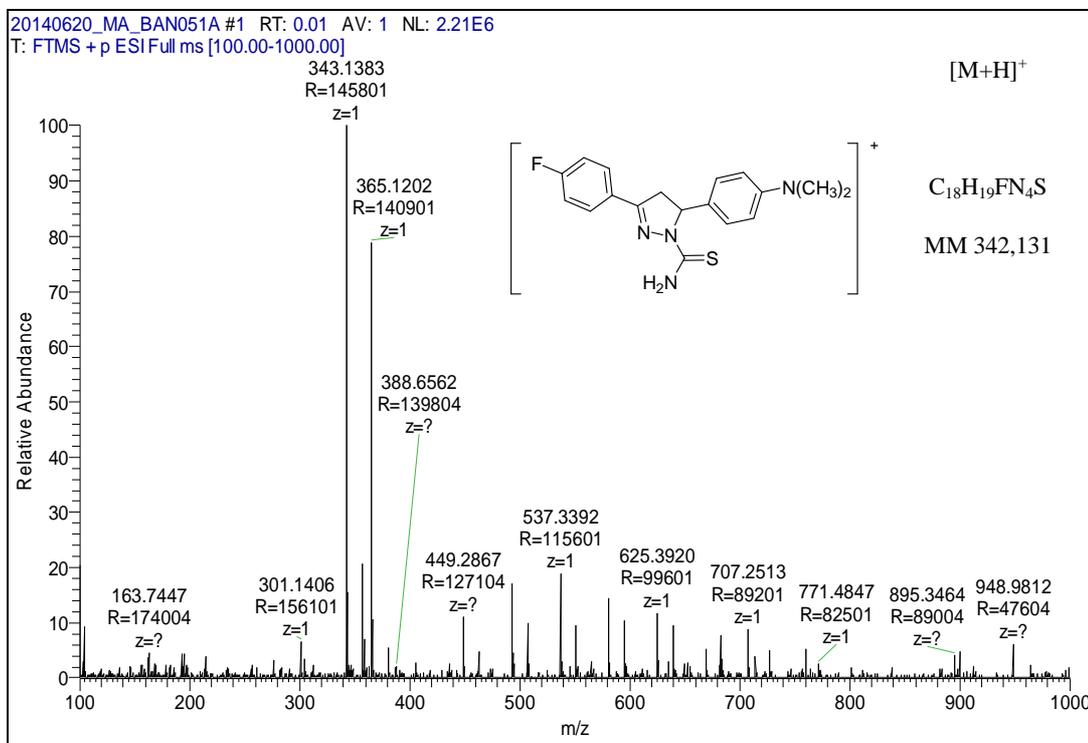


Figura A 182: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) do composto 160.

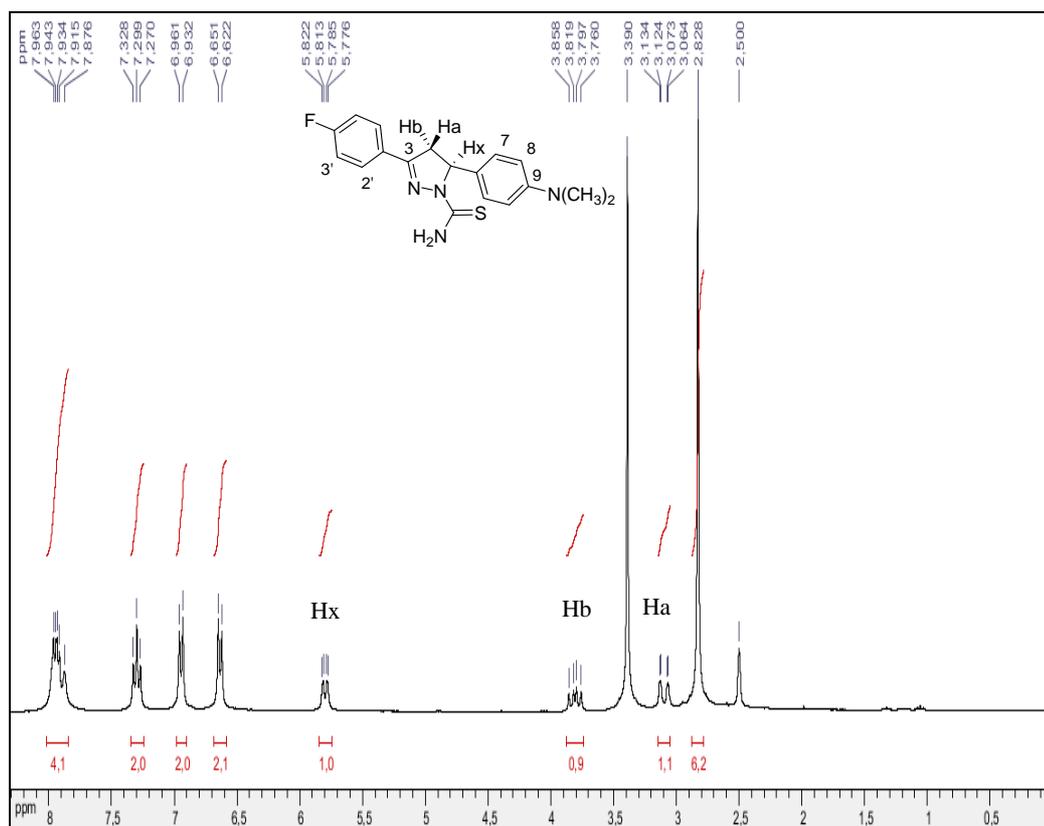


Figura A 183: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) do composto 160.

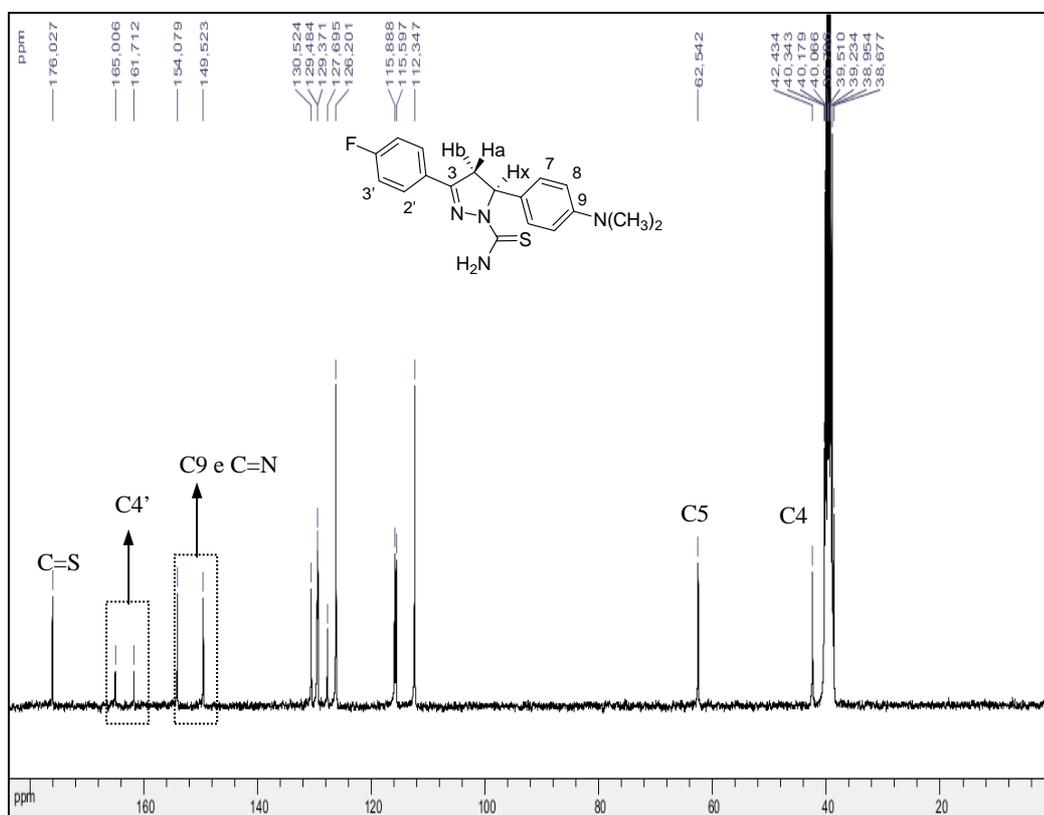


Figura A 184: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina **161**.

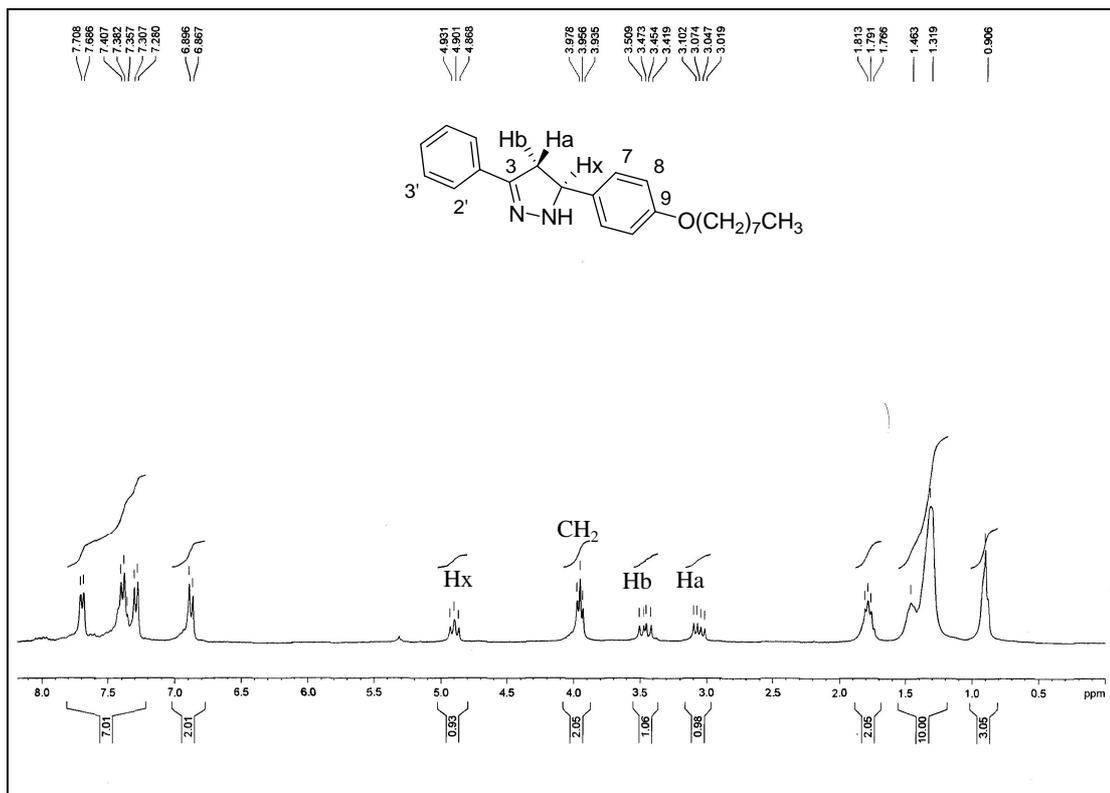


Figura A 185: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina **162**.

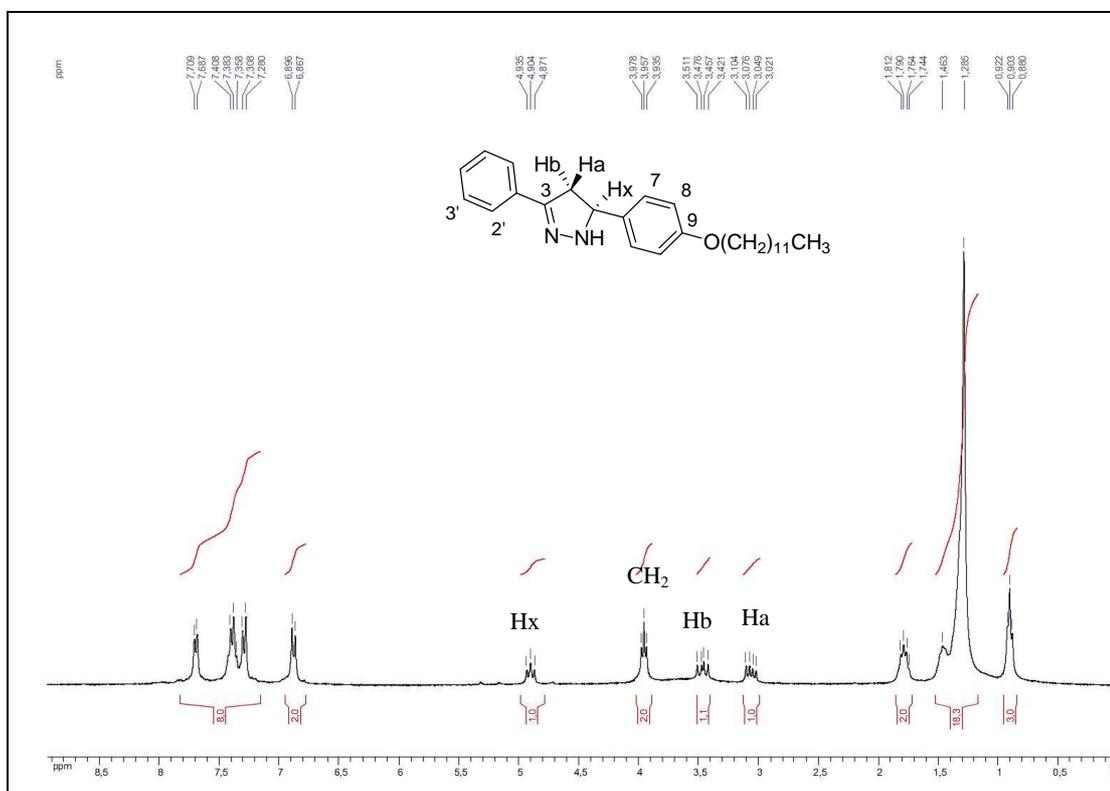


Figura A 186: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina **162**.

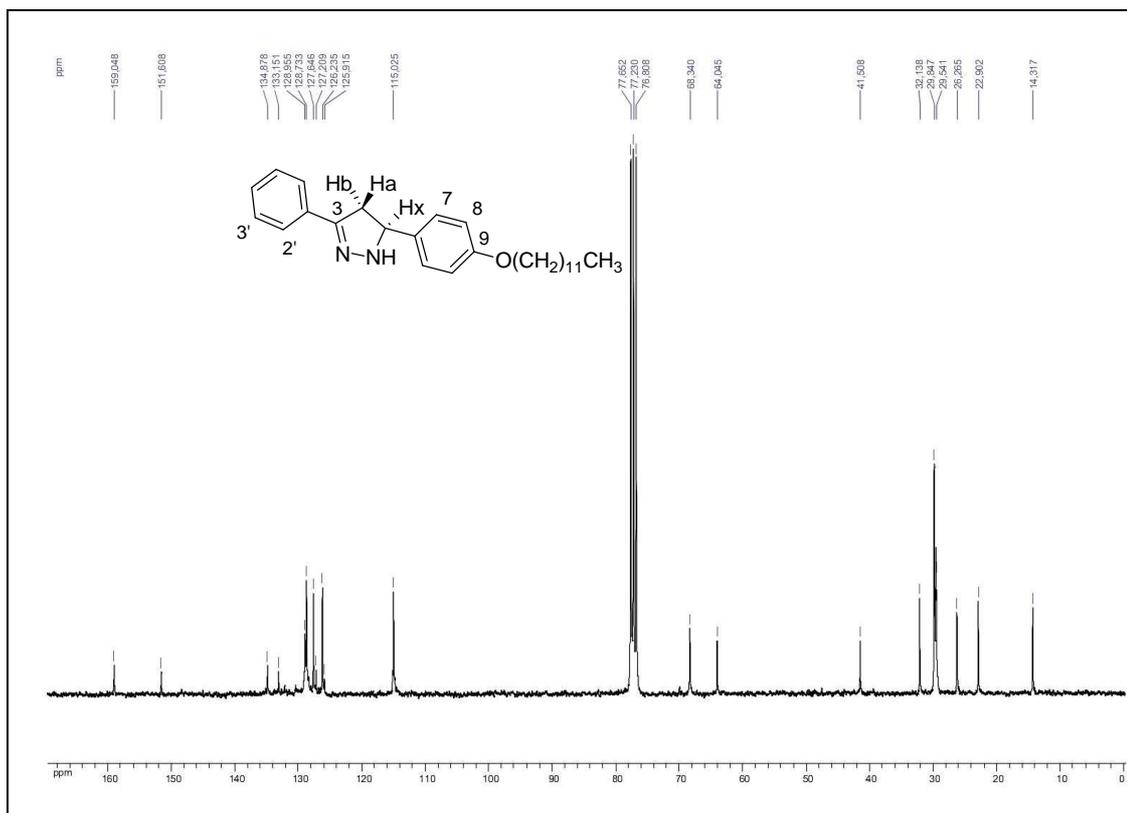


Figura A 187: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da pirazolina **163**.

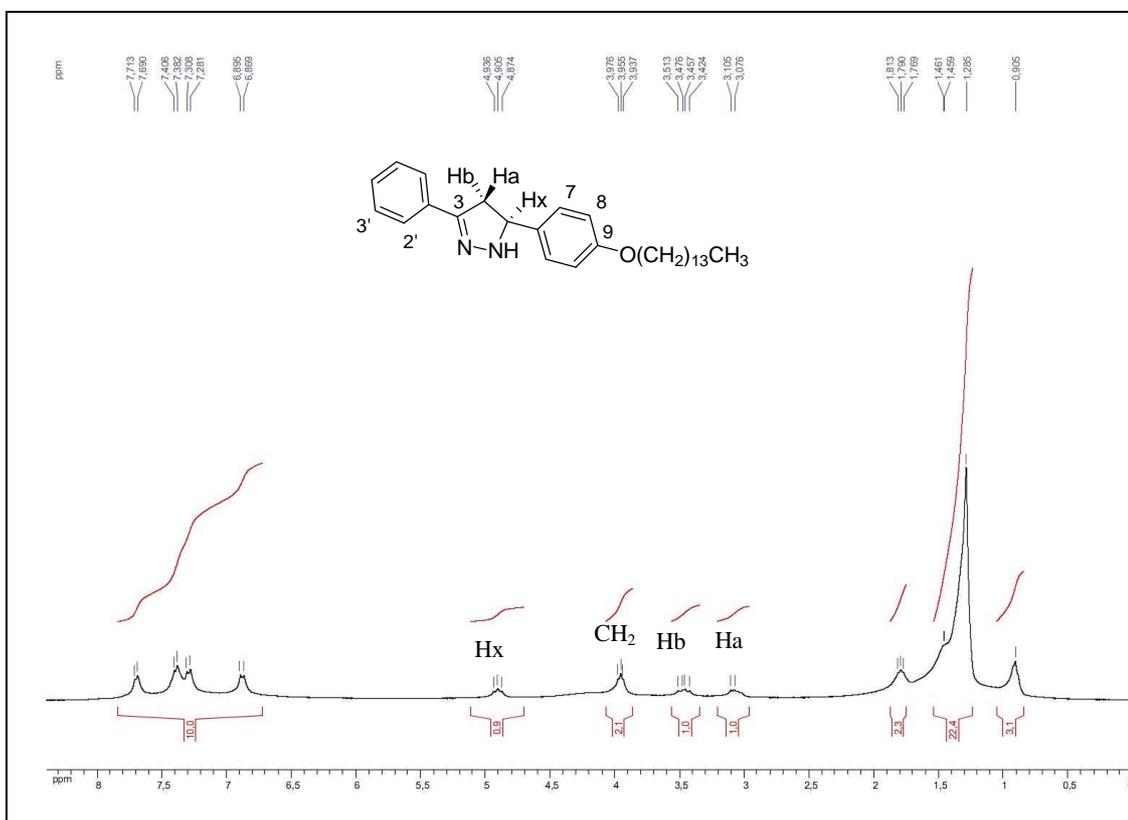


Figura A 188: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da pirazolina **163**.

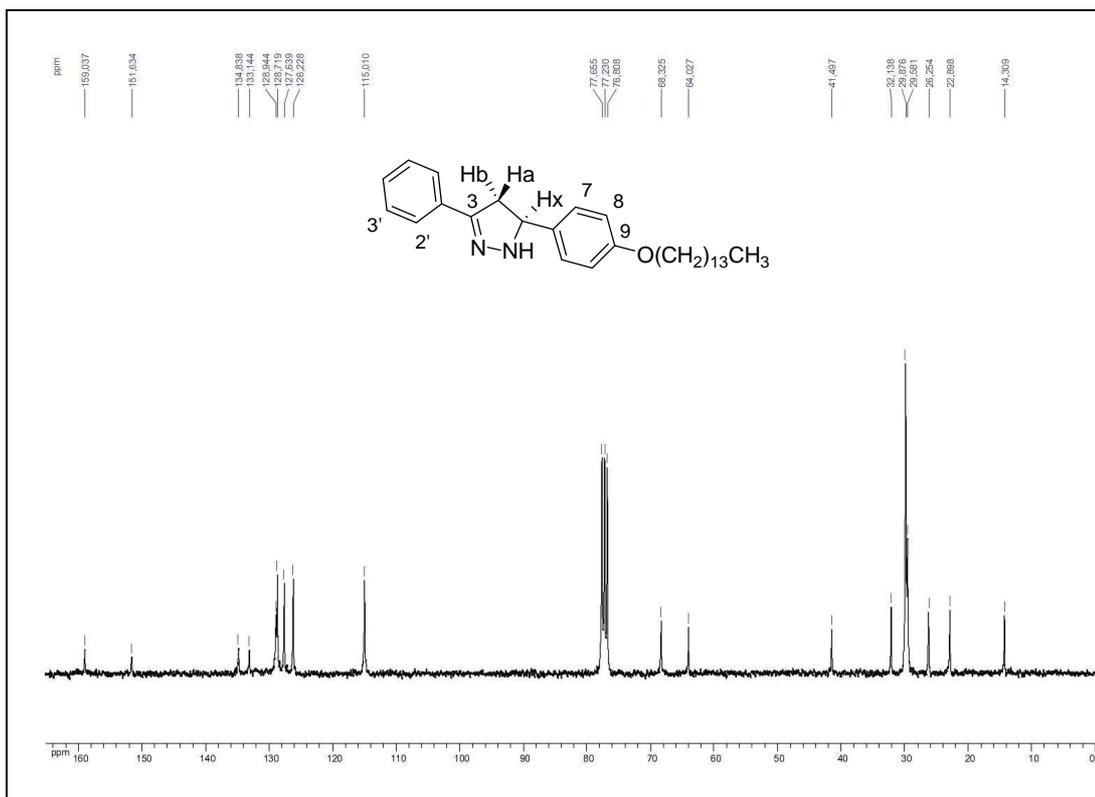


Figura A 189: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **164**.

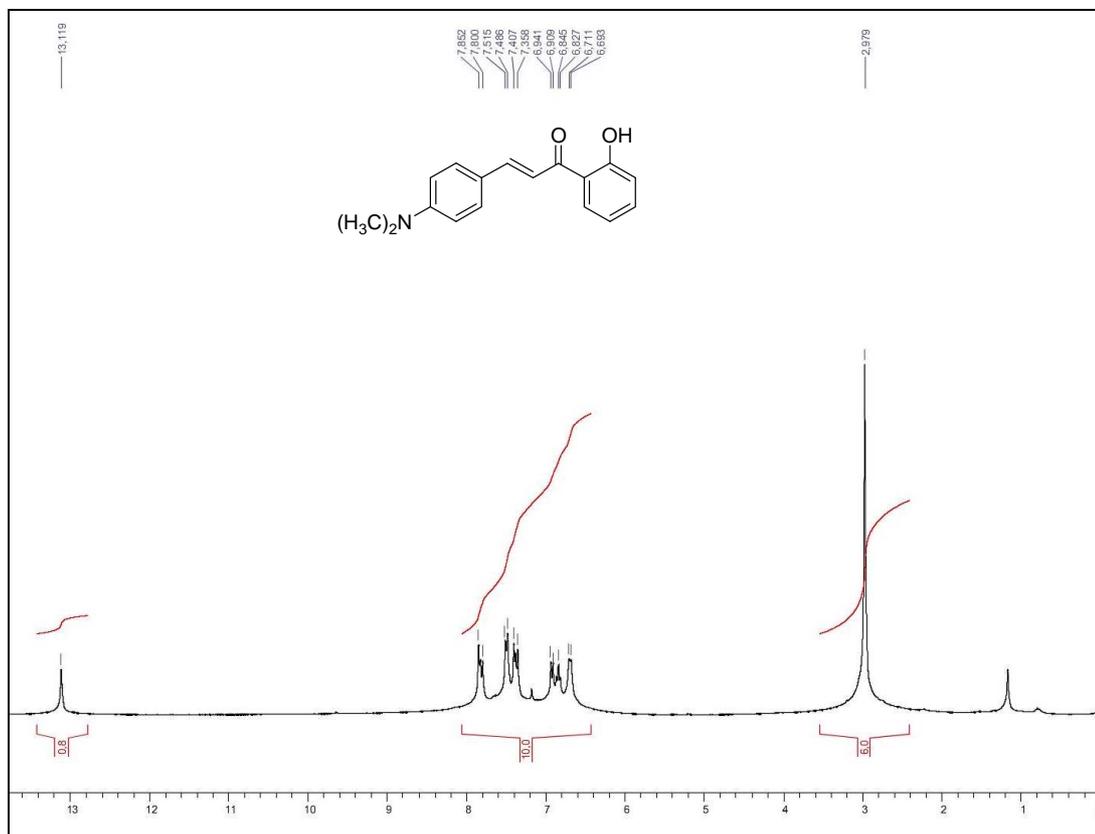


Figura A 190: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto **164**.

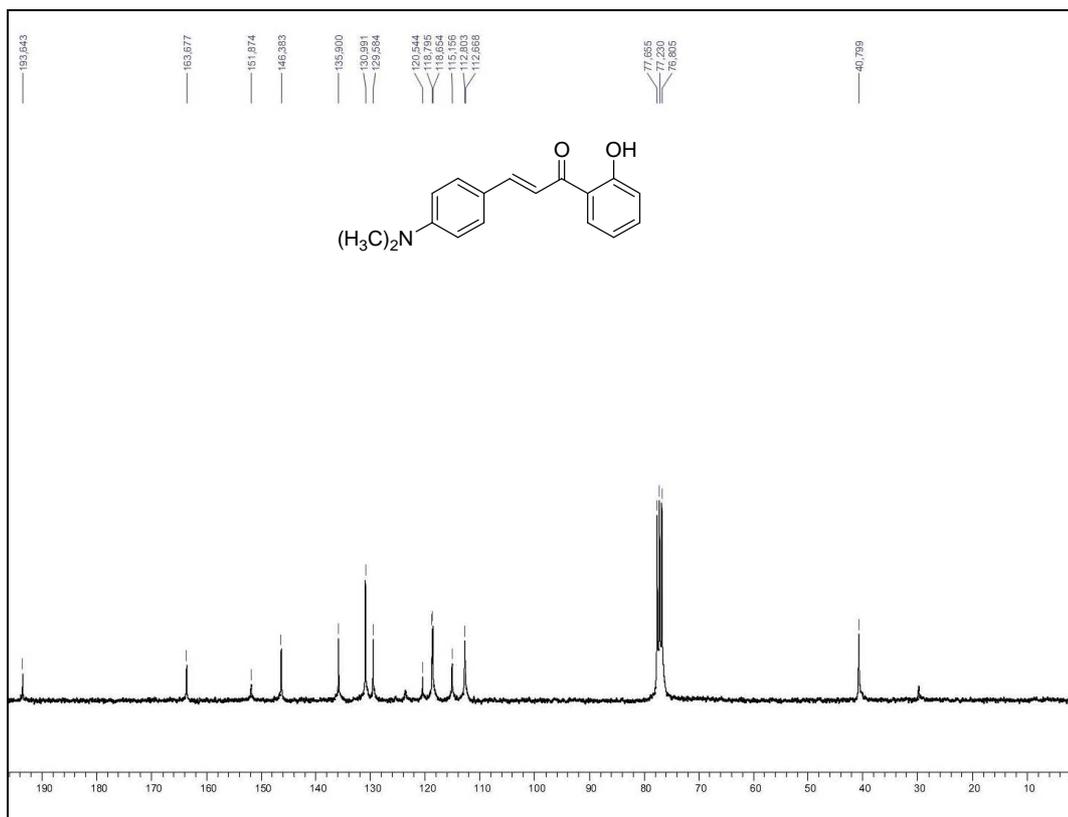


Figura A 191: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **165**.

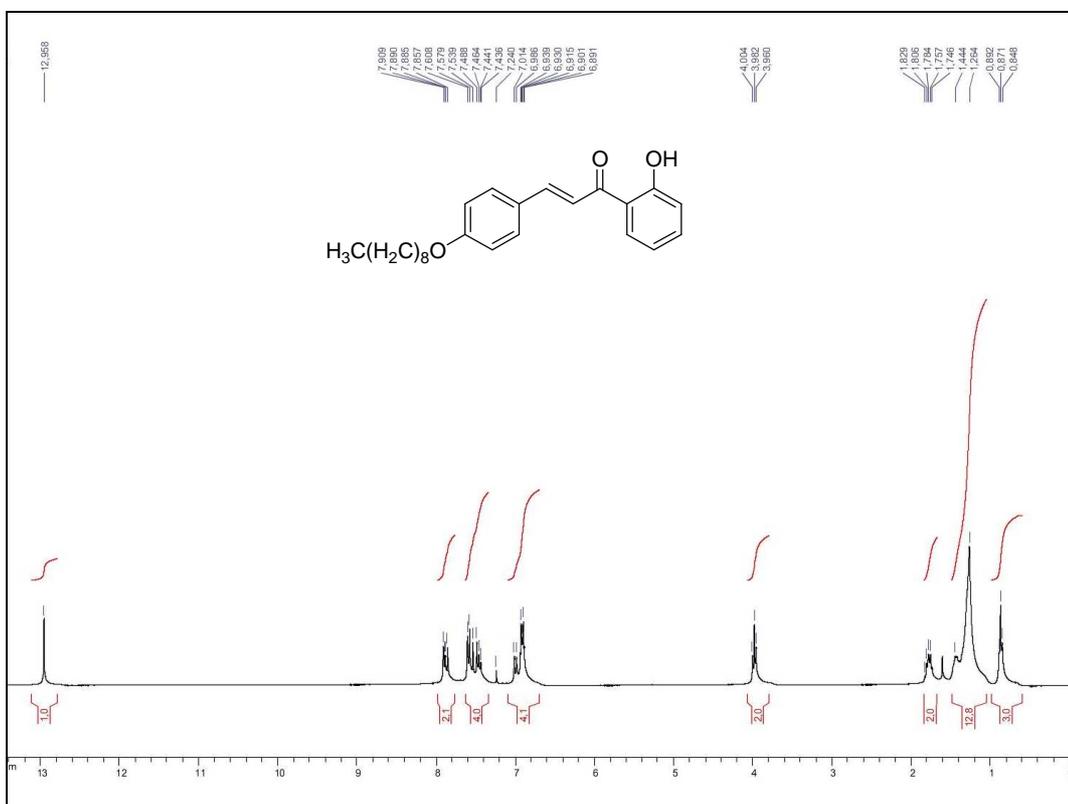


Figura A 192: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 168.

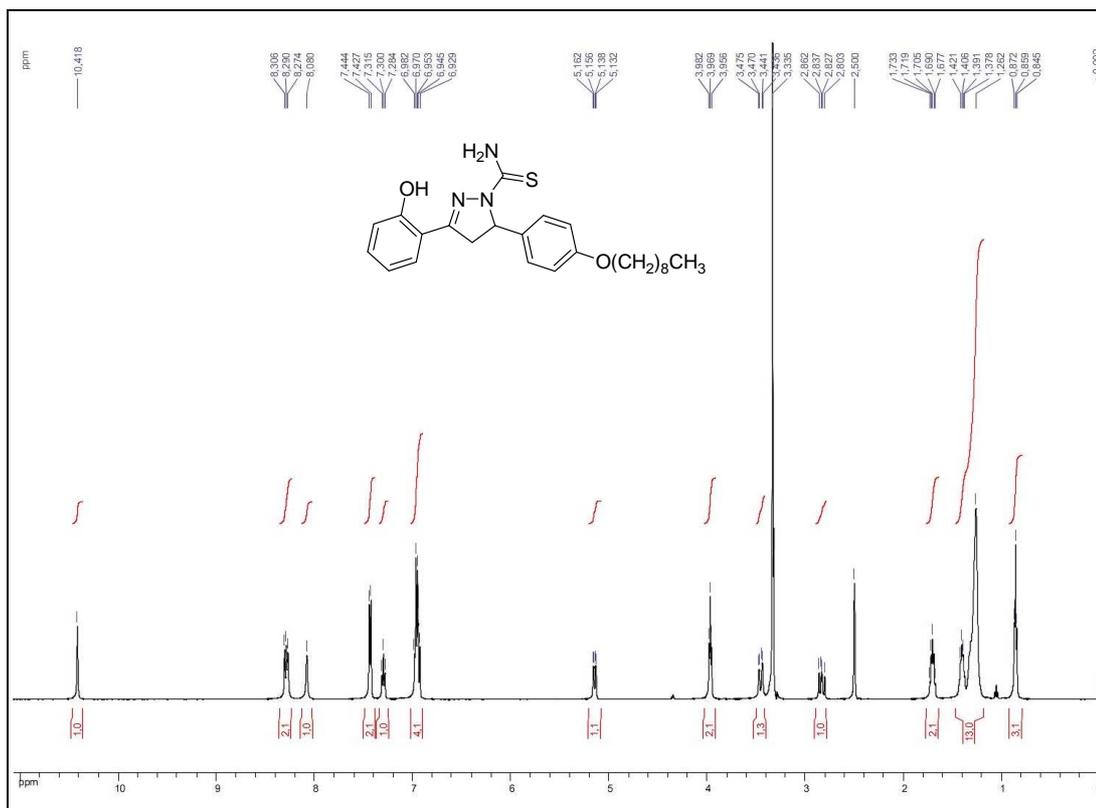


Figura A 193: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da pirazolina 168.

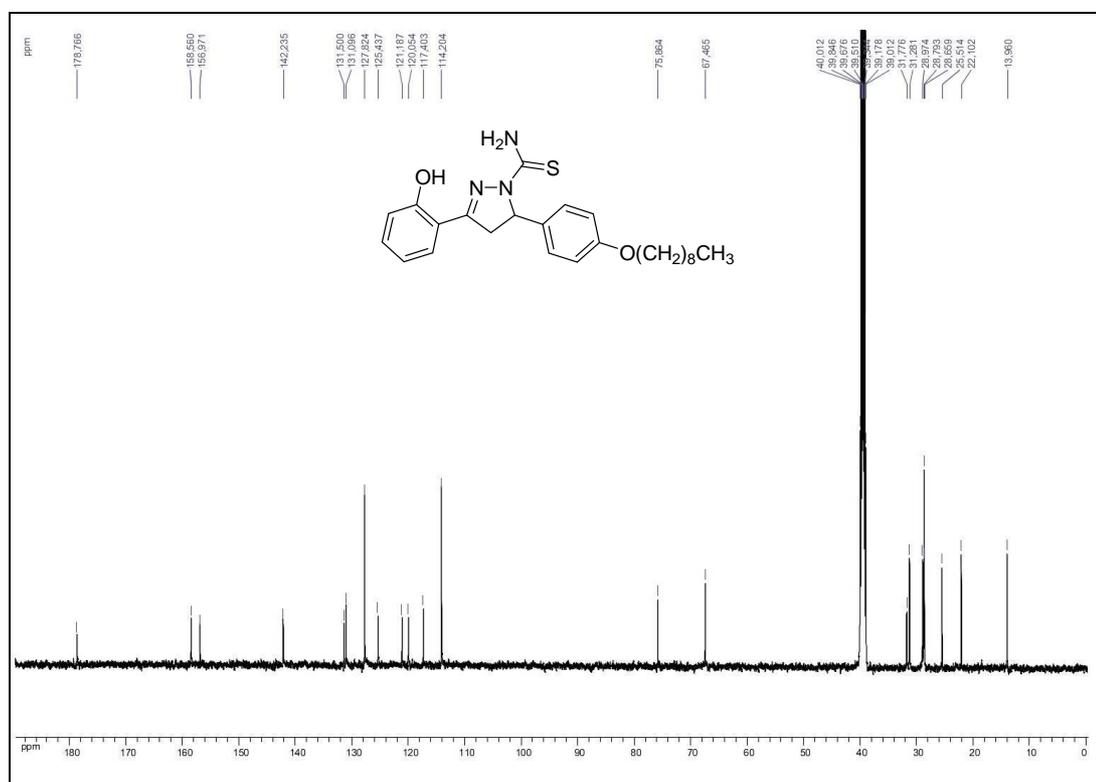


Figura A 194: Espectro no infravermelho da pirazolina 168.

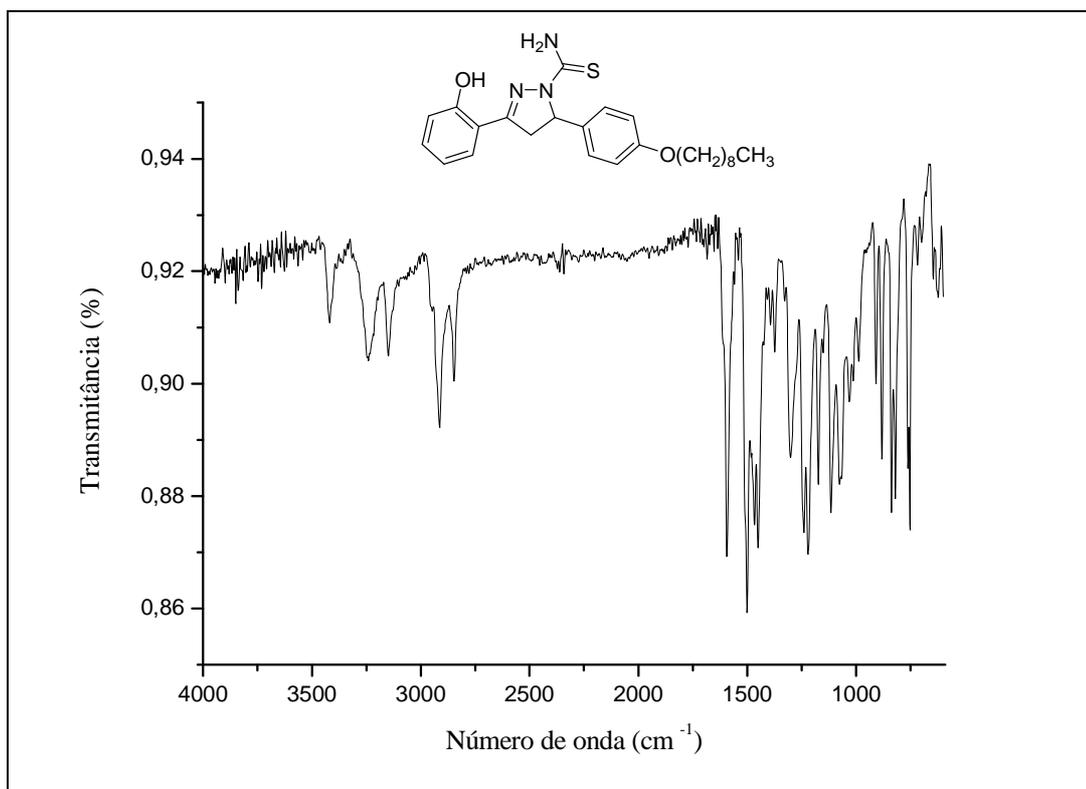


Figura A 195: Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) da pirazolina 169.

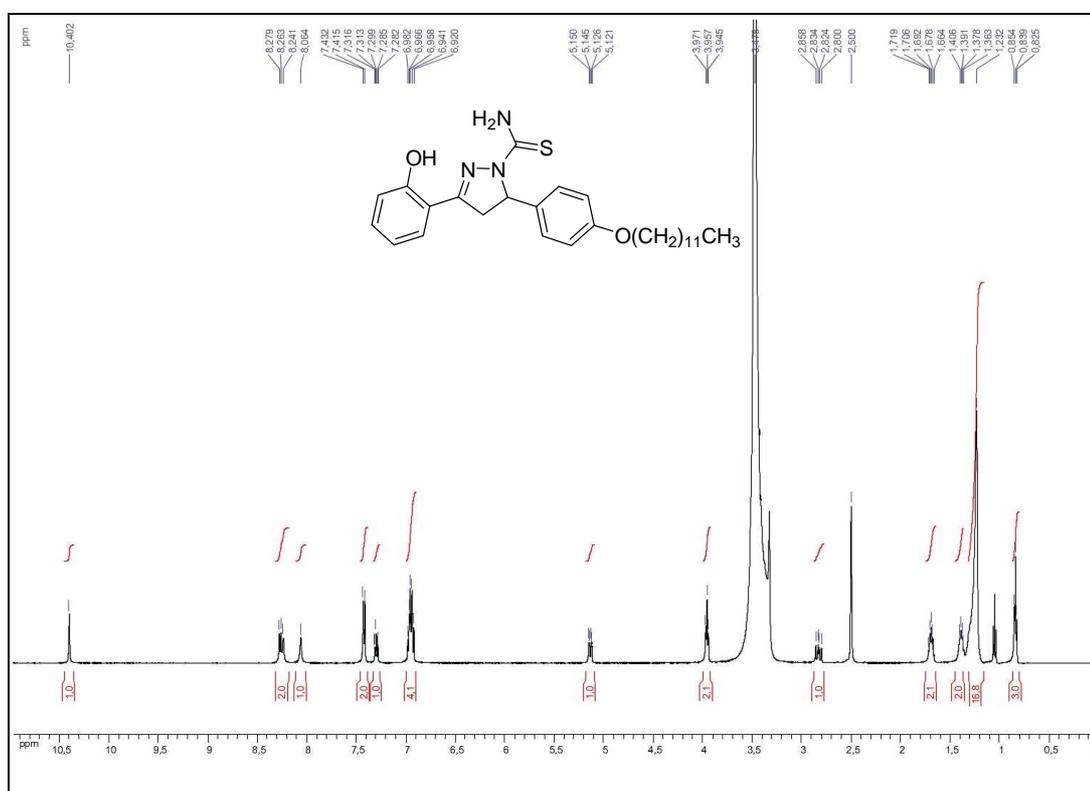


Figura A 196: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da pirazolina **169**.

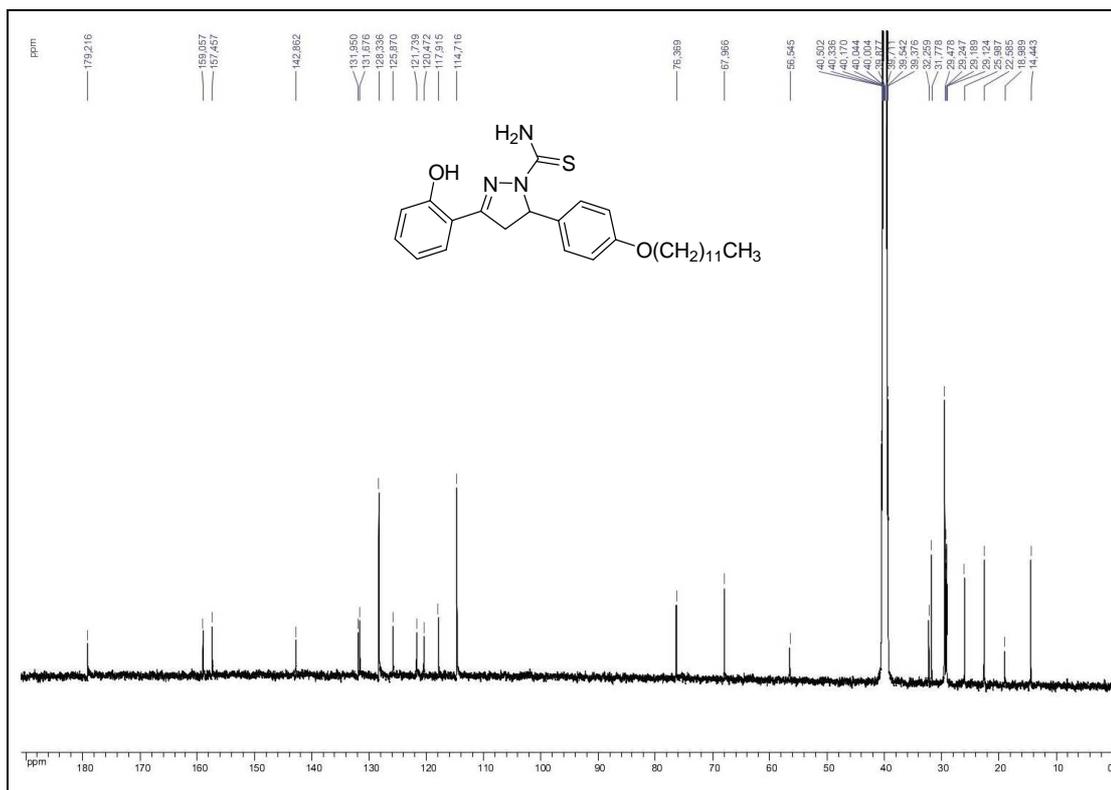


Figura A 197: Espectro no infravermelho (ATR) da pirazolina **169**.

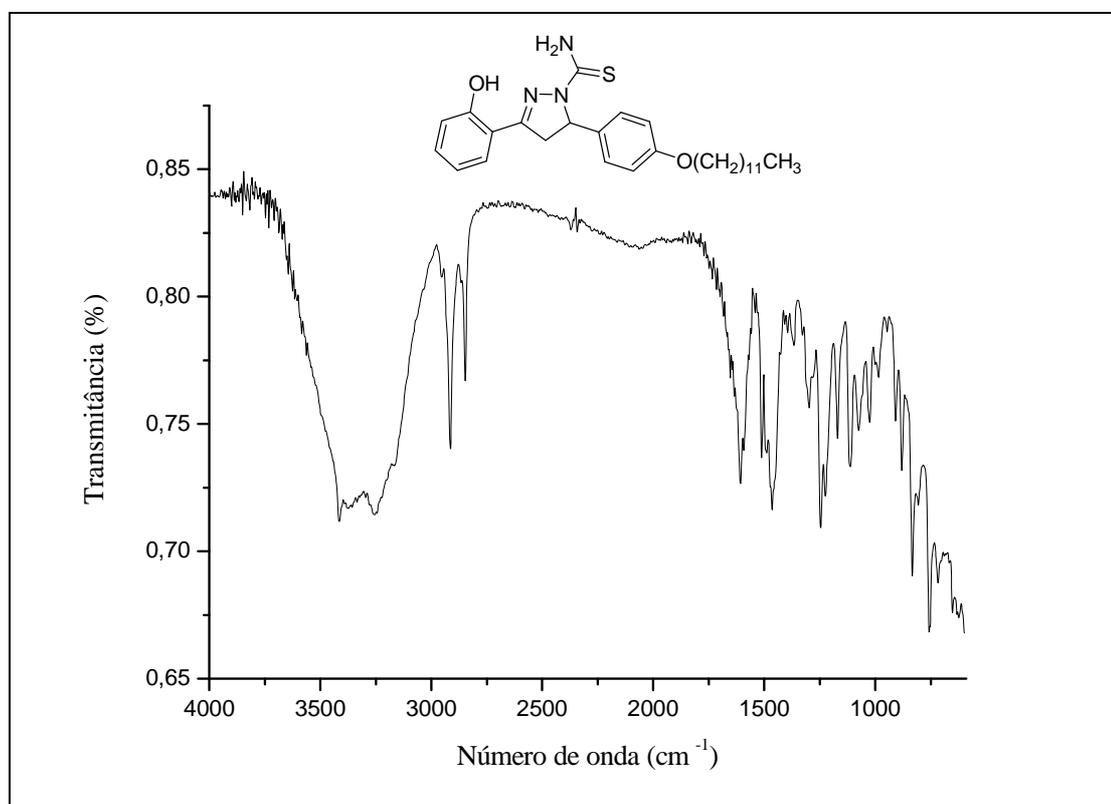


Figura A 200: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina 172.

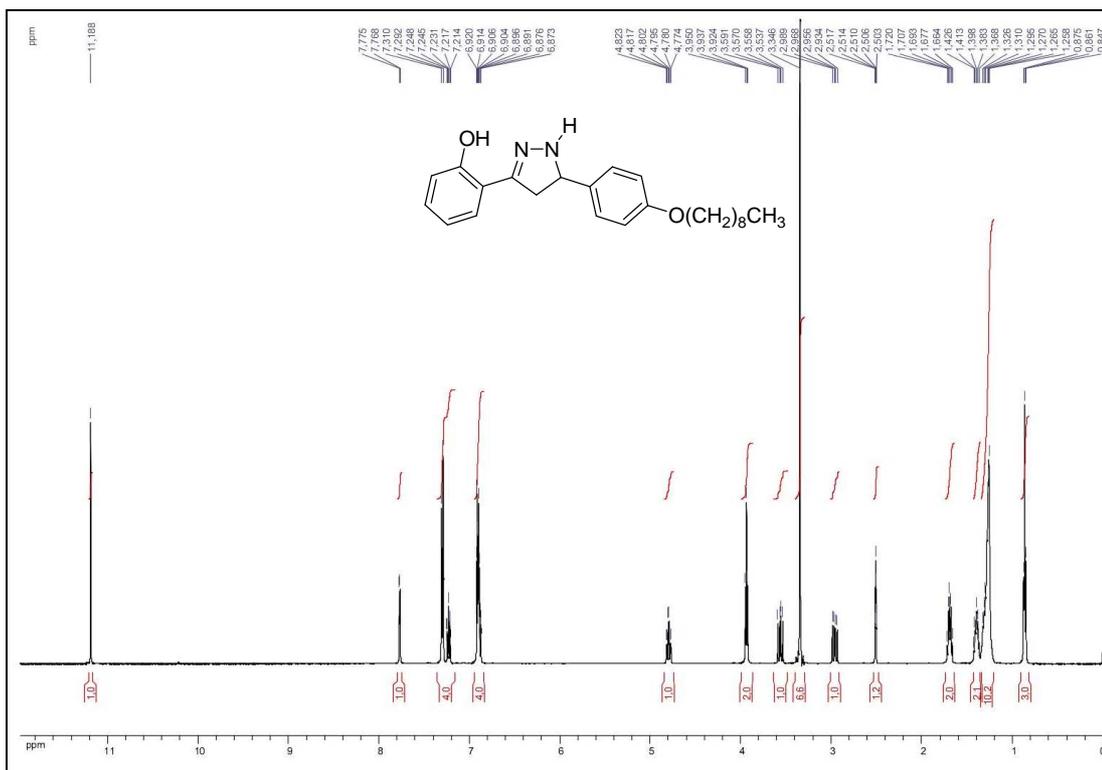


Figura A 201: Espectro no infravermelho da pirazolina 172.

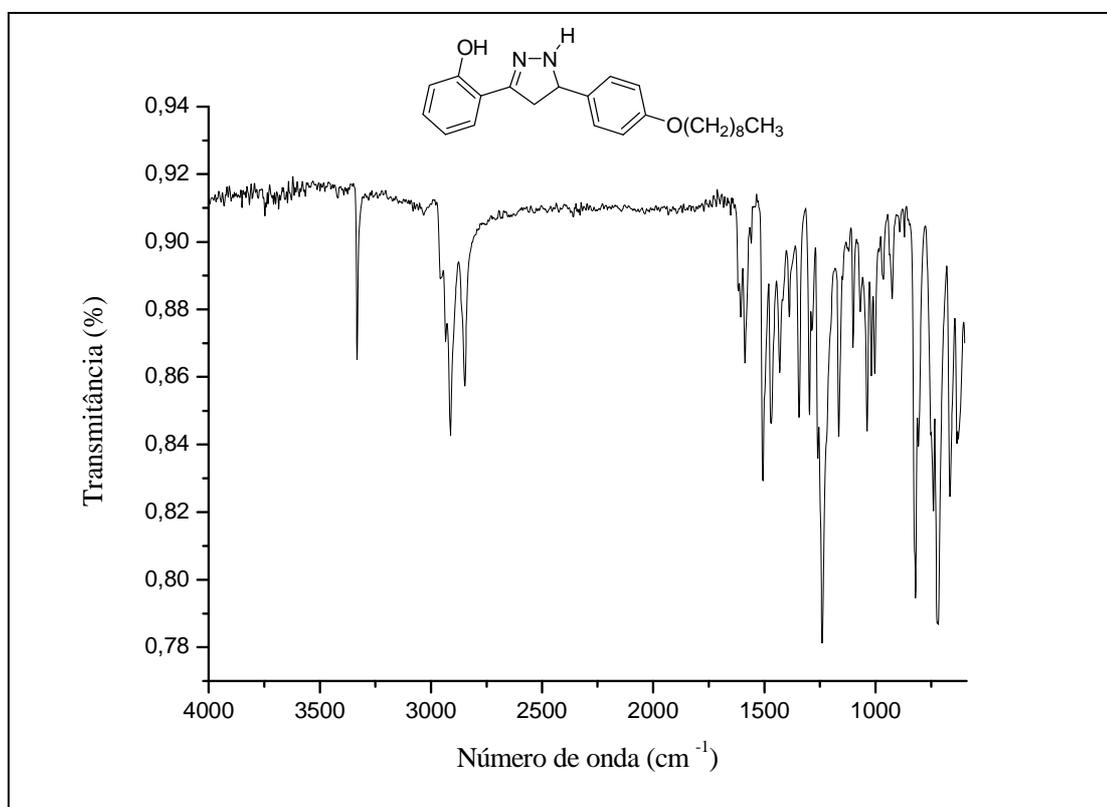


Figura A 202: Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) da pirazolina **173**.

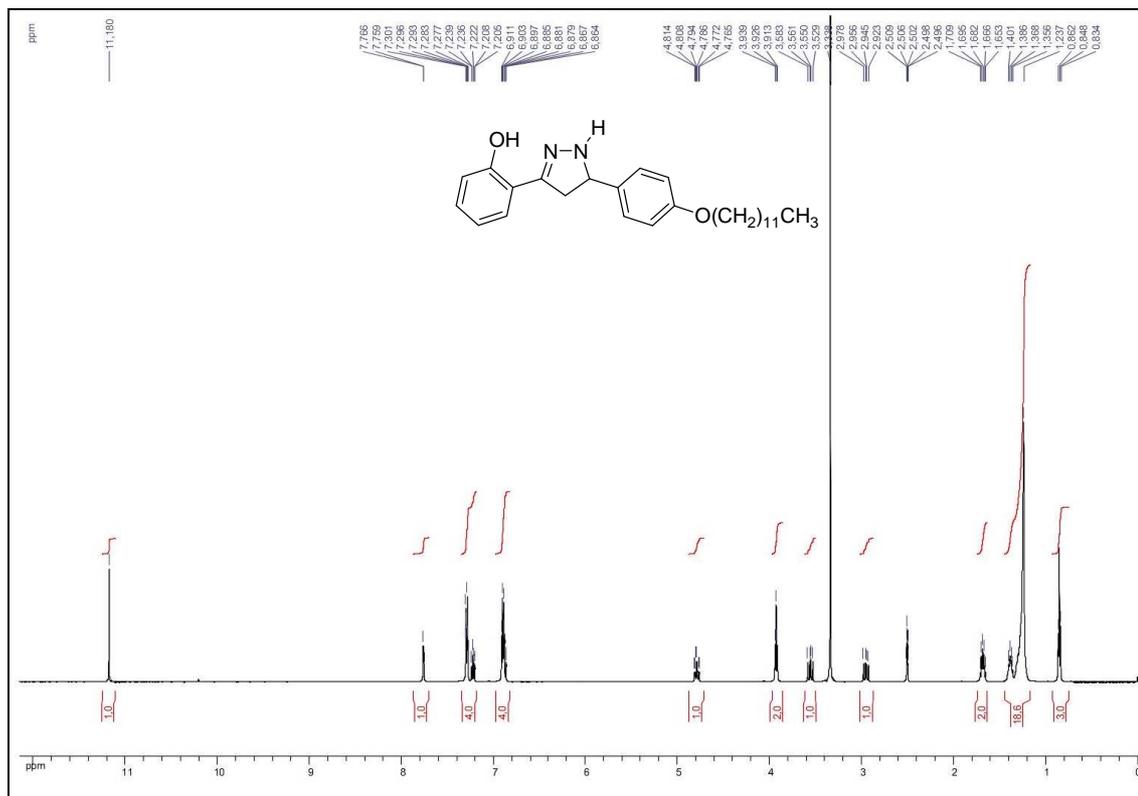


Figura A 203: Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 MHz) da pirazolina **173**.

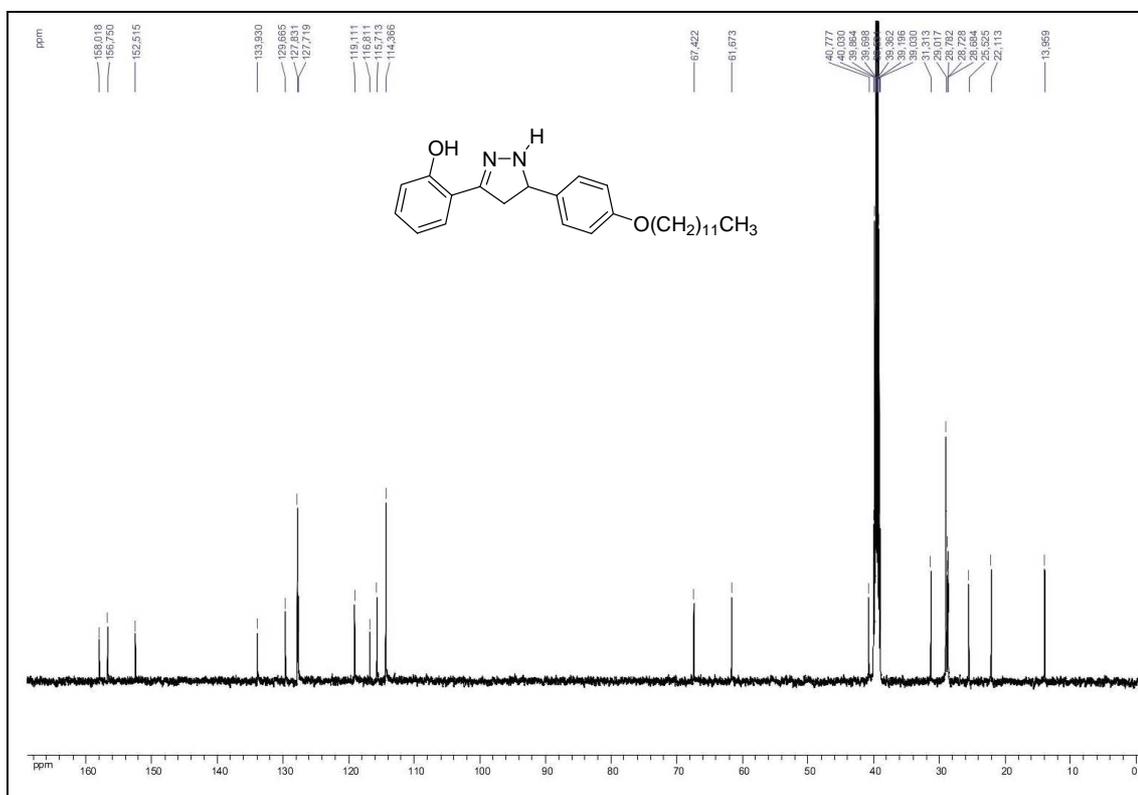
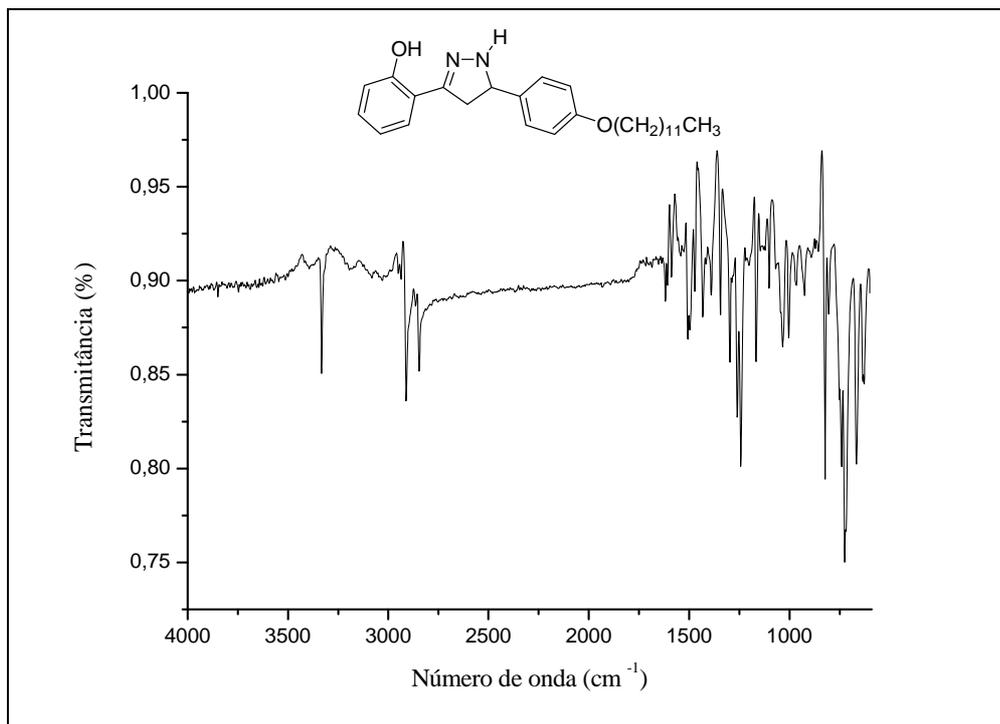


Figura A 204: Espectro no infravermelho da pirazolina **173**.



ANEXO 3: ESPECTROS - COMPOSTOS DA SÉRIE C

Figura A 205: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 1-(4-(piperazin-1-il)fenil)etanona **176**.

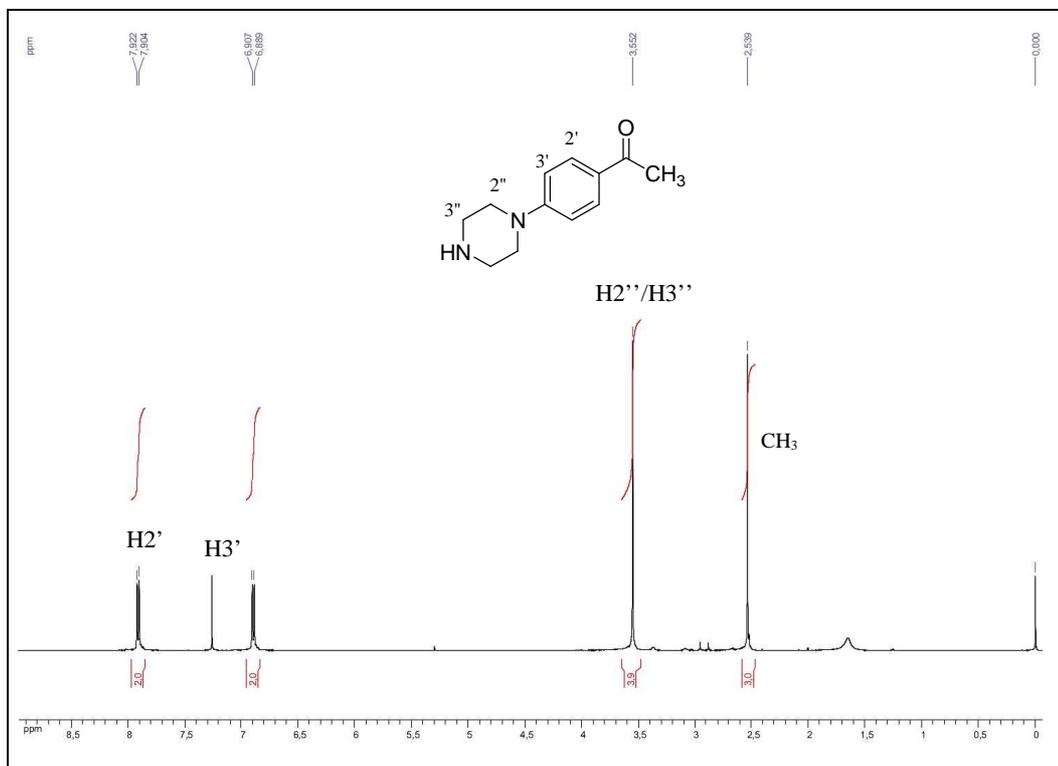


Figura A 206: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) da 1-(4-(piperazin-1-il)fenil)etanona **176**.

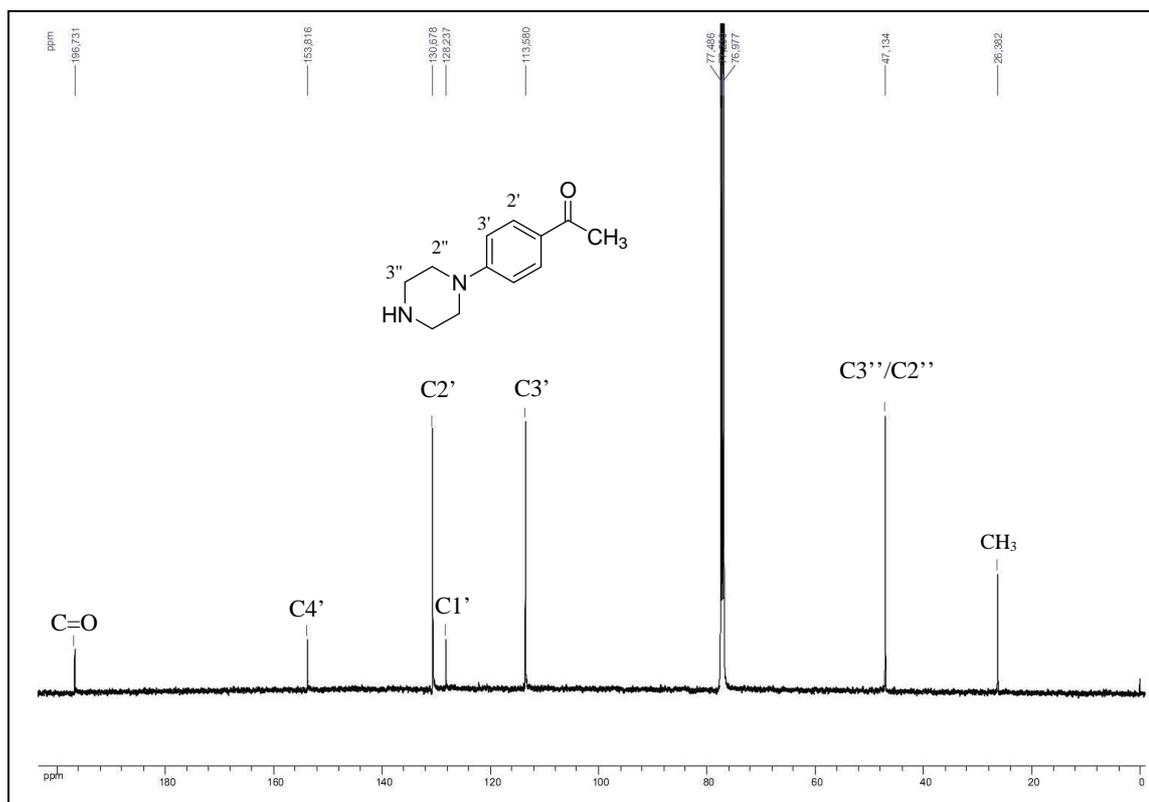


Figura A 207: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da 1-(4-morfolinofenil)etanona **177**.

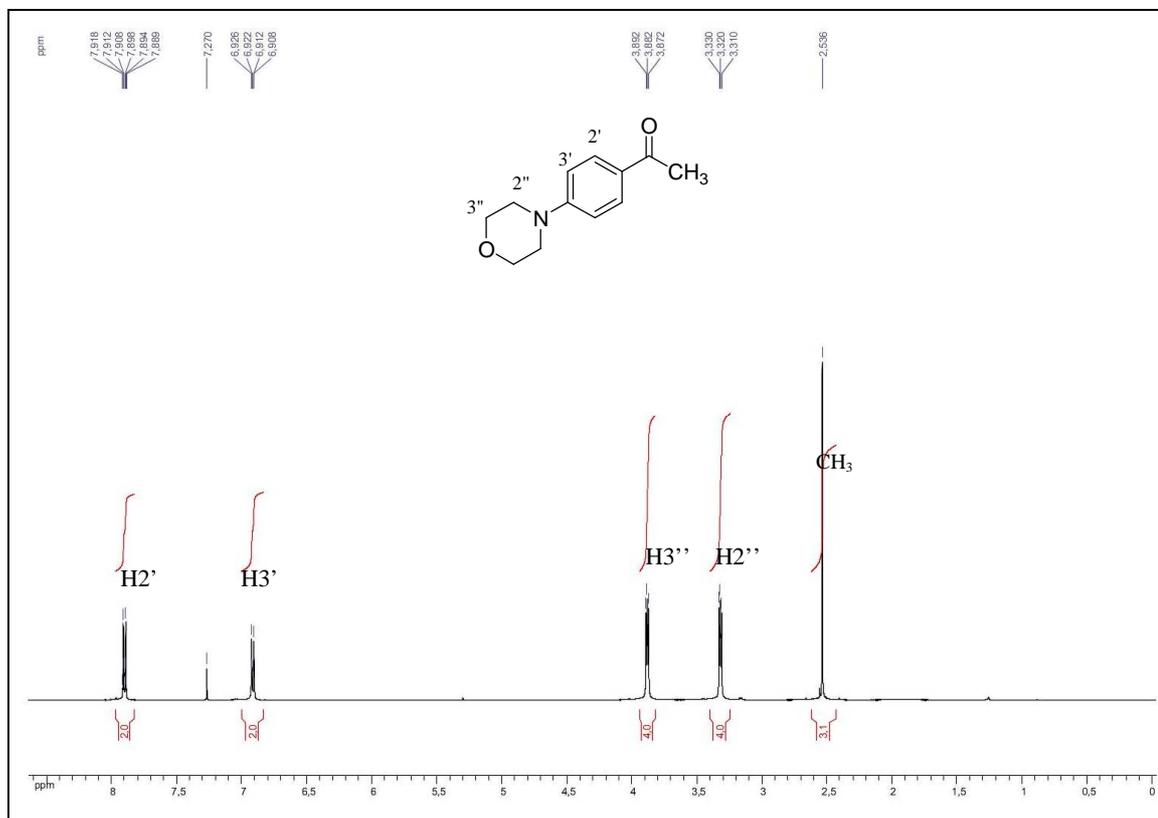


Figura A 210: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do composto **179**.

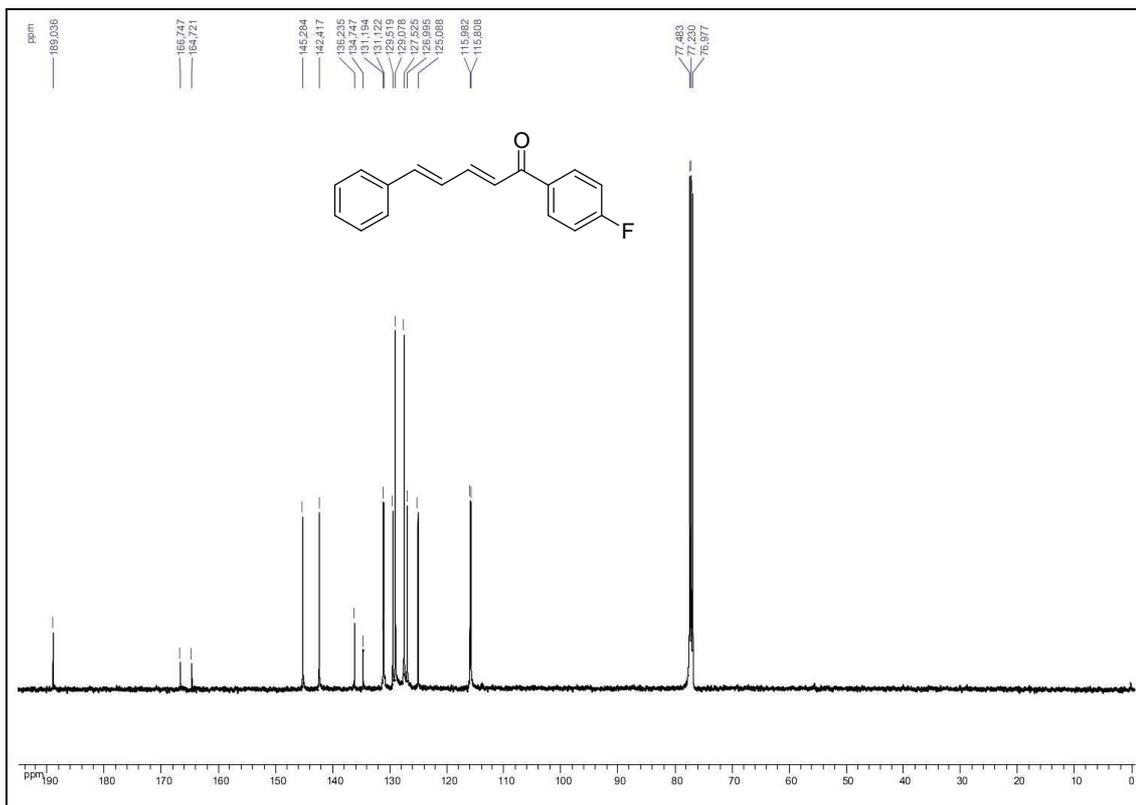
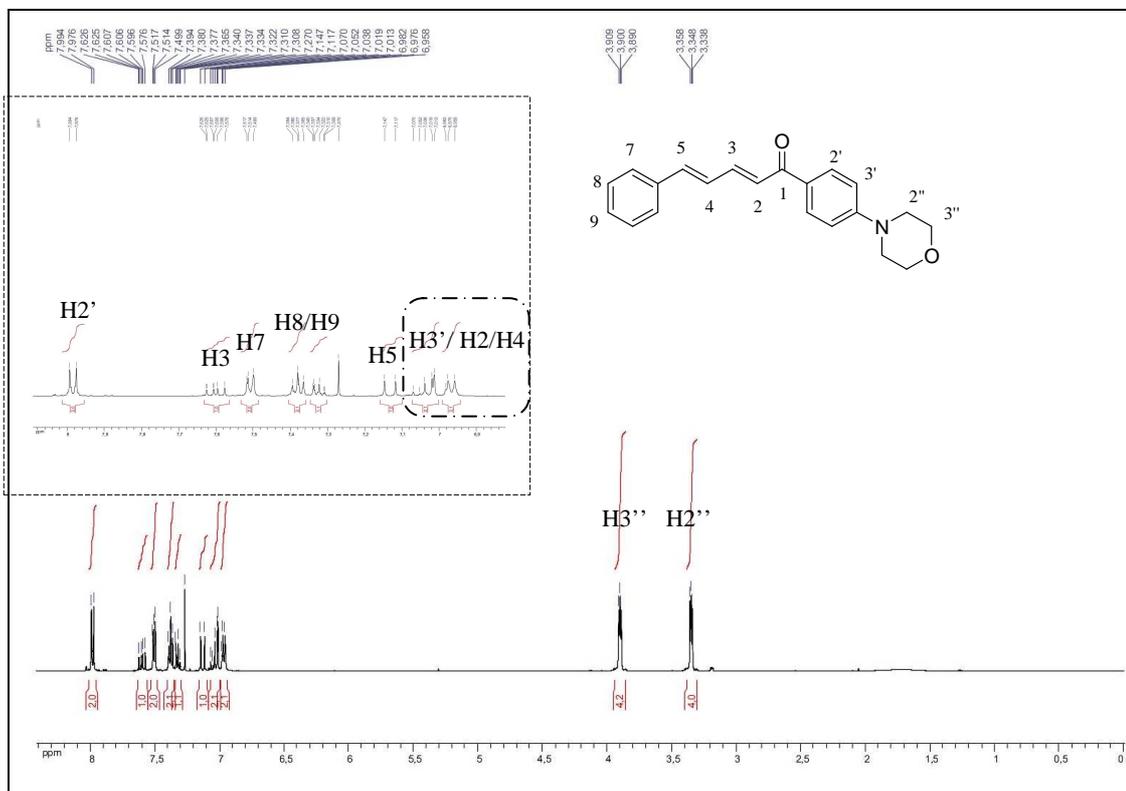


Figura A 211: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **182**.



ANEXO 4: TRABALHOS PUBLICADOS

Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 152 (2016) 318–326



Contents lists available at ScienceDirect
Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/saa



Synthesis, spectroscopic and computational characterization of the tautomerism of pyrazoline derivatives from chalcones



Fábio Balbino Miguel^a, Juliana Arantes Dantas^a, Stefany Amorim^b, Gustavo F.S. Andrade^b, Luiz Antônio Sodrê Costa^c, Mara Rubia Costa Couri^{a,*}

^a NUPEQ – Núcleo Multifuncional de Pesquisas Químicas, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036-900 Juiz de Fora, MG, Brazil

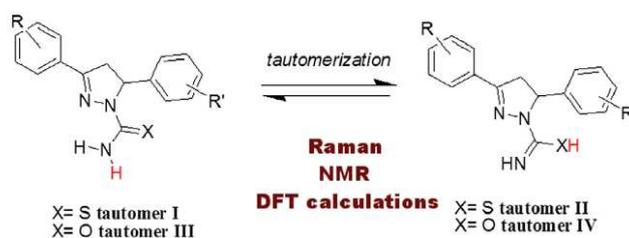
^b NEM – Laboratório de Nanoestruturas Plasmônicas, Núcleo de Espectroscopia e Estrutura Molecular, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036-900 Juiz de Fora, MG, Brazil

^c NEQC – Núcleo de Estudos em Química Computacional, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036-900 Juiz de Fora, MG, Brazil

HIGHLIGHTS

- Synthesis of a series of new pyrazolines derived from chalcones is described.
- NMR and Raman spectroscopy study on the tautomerization equilibrium in the series of compounds.
- Energy and vibrational computational DFT calculations allowed understanding the tautomerization equilibrium.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 March 2015
Received in revised form 3 June 2015
Accepted 7 July 2015
Available online 8 July 2015

Keywords:

Synthesis
Tautomerism
Chalcones
Pyrazolines
Raman
DFT

ABSTRACT

In the present study a series of novel pyrazolines derivatives has been synthesized, and their structures assigned on the basis of FT-Raman, ¹H and ¹³C NMR spectral data and computational DFT calculations. A joint computational study using B3LYP/6-311G(2d,2p) density functional theory and FT-Raman investigation on the tautomerism of 3-(4-substituted-phenyl)-4,5-dihydro-5-(4-substituted-phenyl)pyrazole-1-carboxamide and 3-(4-substituted-phenyl)-4,5-dihydro-5-(4-substituted-phenyl)pyrazole-1-carboxamide are presented. The structures were characterized as a minimum in the potential energy surface using DFT. The calculated Raman and NMR spectra were of such remarkable agreement to the experimental results that the equilibrium between tautomeric forms has been discussed in detail. Our study suggests the existence of tautomers, the carboxamide/carboxioamide group may tautomerize, in the solid state or in solution. Thermodynamic data calculated suggests that the R(C=S)NH₂ and R(C=O)NH₂ species are more stable than the R(C=NH)SH and R(C=NH)OH species. Additionally, results found for the ¹H NMR shifting, pointed out to which structure is present.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The interest in obtaining chalcones and their pyrazolines analogs has grown in the past 10 years because of numerous

pharmacological properties have been discovered, namely: antimicrobial [1–6], anti-tubercular [1,7,8], anticancer [8,9], anti-inflammatory [8] and antioxidant [5] activities. The wide range of pharmacological activities of these compounds shows the importance of this family of heterocyclic compounds in the area of medicinal chemistry. Consequently, the use of known

* Corresponding author.

E-mail address: mara.rubia@ufjf.edu.br (M.R.C. Couri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2015.07.041>

1386-1425/© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

methods for the synthesis and characterization of this class of compounds constitutes an important field of synthetic organic chemistry [2,10,11].

In general, 2-pyrazolines derivatives are obtained by condensation between α,β -unsaturated carbonyl compound and hydrazine derivatives [10,12,13]. In the case of compounds having a large number of unsaturations, an effect known as tautomerism may occur. The study of the tautomerism may contribute to the understanding of the structural/biological activity of this family of compounds [14,15]. Among the available spectroscopic tools, Raman spectroscopy has been suggested as a powerful technique to identify tautomers. The possibility of understanding the substances fingerprints in a Raman spectrum, which may be assigned to characteristics frequencies for each tautomeric form, has led to the development of this spectroscopic technique as an important tool for the characterization of tautomeric forms [16–19].

On the other hand, nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was introduced into organic chemistry to determine carbon skeleton of the organic compounds, plays an enormously important role in studying various chemical interactions, tautomeric rearrangement, purity and authenticity of molecules. In this context, NMR is a widely used and very powerful tool for the characterization of tautomeric equilibrium for some important compounds such as histidine and D-fructose, among others [20,21]. The use of NMR techniques for the description of tautomeric equilibrium relies on chemical systems that present slow enough proton exchange for both systems to be measured in solution [22,23]. Additionally, the support from quantum chemistry predictions is usually essential for the interpretation of NMR results [22,24]. Molecular structure, conformational stability and vibrational frequencies have been studied by *ab initio* and DFT methods [22,25–28]. The support of quantum chemistry methods, mostly based on density functional theory (DFT), has been essential for the interpretation of both NMR and Raman spectroscopy results for the assignment of spectra from both techniques, as well as on the calculation of total energy changes between different tautomeric species. Recently, Hadda's research group has published a benchmark paper featuring the tautomerism of some curcumin derivatives which have several biological significance [29].

In this report, a series of pyrazolines derivatives was synthesized and the structures assigned on the basis of FT-Raman, ^1H and ^{13}C NMR spectral data and computational DFT calculations. Furthermore, theoretical calculations were also used to check on the stability of such compounds. Here, the spectroscopic techniques have been used along with computational calculation for the evaluation of the tautomerism. Based on the spectroscopic data experimentally obtained, full quantum mechanical calculations have been applied to pyrazoline derivatives (Fig. 1).

2. Material and methods

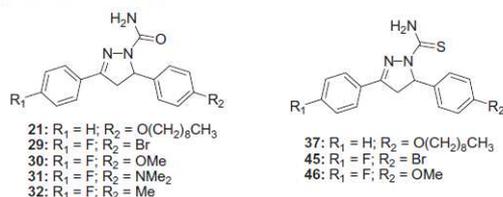


Fig. 1. Chemical structure of the pyrazolines analogs.

All procedures for the synthesis of pyrazoline derivatives 18–47 are presented in Supporting information as well as the structural data collected. NMR spectra and other details about some procedures related to computational details are also presented.

2.1. Synthesis

In order to synthesize *O*-alkylated chalcone derivatives 1–17, 4-hydroxybenzaldehyde was initially alkylated (79–99% yield), using a Williamson ether synthesis [38–40], with K_2CO_3 and butyl, hexyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl or tetradecyl bromide in DMF. Commercial aldehydes 4-bromobenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde, 4-(dimethylamino)benzaldehyde, 4-methylbenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, benzaldehyde and *O*-alkylated aldehydes were then treated with equimolar quantities of the acetophenone or 1-(4-fluorophenyl)ethanone and NaOH (1.5 eq.) in ethanol (Scheme 1), using Claisen–Schmidt reaction [40–43]. All the compounds were purified by recrystallization using a suitable solvent and the assignment of the structures is fully supported by their characteristic chemical shift values.

The pyrazolines 18–47 were prepared by treatment of chalcone derivatives in ethanol, hydrazine derivatives under basic conditions (Scheme 2). All the compounds were purified by recrystallization using a suitable solvent. After purification procedures, pyrazolines 18–47 were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR spectral data.

NMR results suggests that only the $\text{R}(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$ and $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ species, more stable, are present. The ^1H NMR spectra of the compounds showed three doublet of doublets in the regions of δ 3.0 and δ 6.0 ppm with $J_{a,b} \sim 17.7$ Hz, $J_{a,x} \sim 4.8$ Hz, and $J_{b,x} \sim 12.0$ Hz, confirming the nonequivalence of hydrogen at Hx (ABX system). NH_2 protons were observed at δ 6.51 ppm (compound 32) or δ 7.92–8.03 ppm (compound 46) as singlet. In the ^{13}C NMR spectra signals in the δ 43.0 and δ 59.0 ppm corresponding to C4 and C5 carbons (for details see Supporting information).

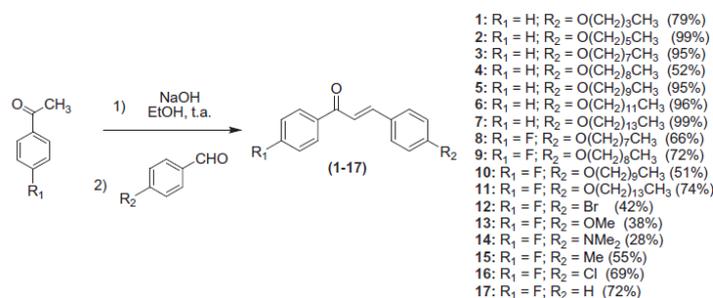
2.2. Spectroscopy techniques

The Raman spectra were recorded in the 50–3500 cm^{-1} region at a resolution of 4 cm^{-1} using a FT-Raman Bruker RFS-100 spectrometer. The Nd:YAG laser line at 1064 nm wavelength has been used as exciting radiation for the Raman measurements. The laser power has been kept at 20 mW, and 1000 or 2000 scans have been averaged for each solid sample. The hydrogen (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded on Bruker Advance DRX300 (300 MHz) spectrometer. The chemical shifts values (δ) have been reported in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) as internal reference. NMR experiments have been carried out in deuteriochloroform (CDCl_3) or deuteriodimethylsulfoxide ($\text{DMSO}-d_6$). The following abbreviations are used for the multiplicities for proton spectra: s (singlet); d (doublet); dd (double doublet); m (multiplet). Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz).

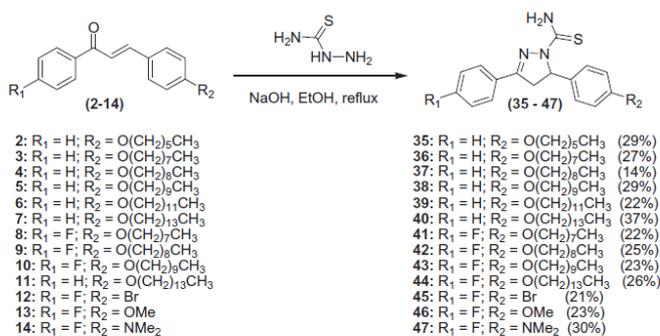
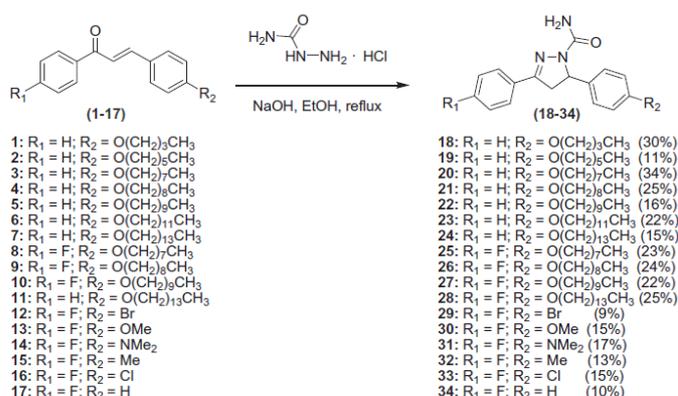
2.3. Computational methodology

In order to get a full comparison with the spectroscopic data experimentally obtained, full quantum mechanical calculations have been applied to compounds 21, 29, 30, 31, 32, 37, 45 and 46.

Firstly, the compounds were fully unconstrained optimized to a global minimum point at the potential energy surface using B3LYP functional [30,31] with 6-311G(2d,2p) basis set [32] in the polarizable continuum method IEFPCM [33] as implemented in Gaussian 09 program package [34]. The solvent used was the DMSO since the synthesized compounds are soluble in this solvent. Vibrational harmonic frequencies calculations were performed



Scheme 1. General synthesis of chalcone derivatives.



Scheme 2. General synthesis of pyrazoline derivatives.

for each compound in order to obtain the calculated Raman spectra. Those frequencies were scaled by different factors for a better comparison with experimental data. Thermal contributions to Gibbs free energy and other state functions were calculated at 298.15 K and 1 atm. NMR shifts were calculated using the Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) method [35]. TMS was used as reference and all NMR calculations were performed considering the DMSO dielectric constant.

Then, for a better comparison a scan calculation have been performed in order to obtain the most accurate geometry related to the dihedral which turns the functional group $\text{NCO}(\text{NH}_2)$ as it has been done for pyrazinamide ligands [36]. The best (lowest) calculated structure in energetic terms was obtained as displayed in Fig. 2 for compound 32. The optimization of all structures was then based on the general geometry obtained through this scan as depicted in Fig. 2.

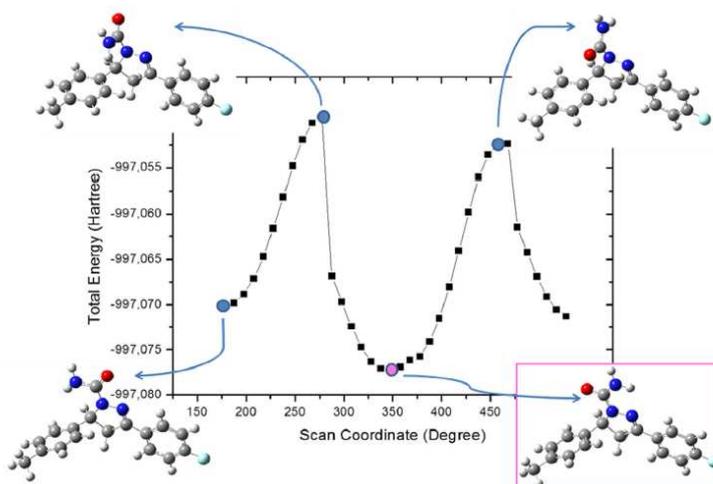


Fig. 2. Highlighted at bottom right, the obtained structure in the scan procedure. This structure corresponds to the lowest point in the graphic.

For compounds **21** and **37**, those with a long aliphatic carbon chain, a simulated annealing has been performed in order to achieve a structure with the lowest energy. The method was basically the same used before in Rey's work [37]. Nine geometries in a range of 2 kcal mol^{-1} were chosen in order to perform full DFT calculations using the same level of theory as used for structure optimization. The results point out to the same geometry, in general. All simulated annealing details can be found in the [Supplementary material](#).

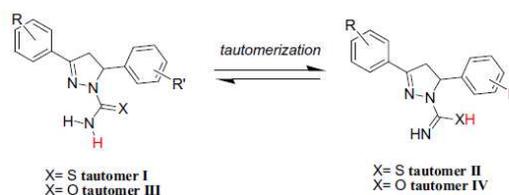
3. Results and discussion

Scientists in biosciences field must understand and take into consideration the tautomerism effect and the spatial conformers as a relevant aspect for biological activity. In this sense, the characterization of the pyrazoline derivatives of the representative compounds **32**, and **46** (see [Scheme 2](#)) is presented in details by NMR, FT-Raman techniques and DFT methods. The results for the compounds **21**, **29**, **31**, **37** and **45** have been subjected to a similar analysis, and are presented as [Supporting information](#). The structural characterization of the cited compounds could be regarded as representative of the behavior of the entire series. In the case of the pyrazolines synthesized, a tautomerism effect may occur; namely, the carboxamide/carbothioamide group ($\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2/\text{R}(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$) may tautomerize to the corresponding ($\text{R}(\text{C}=\text{NH})\text{OH}/\text{R}(\text{C}=\text{NH})\text{SH}$) species, in the solid state or in solution (see [Scheme 3](#)).

3.1. Raman characterization of the tautomeric structures

Raman spectroscopy, due to the sensitivity to the molecular structure and to the well-recognized ability of the Raman effect to detect more than one tautomeric form simultaneously [19], has been chosen to characterize the tautomeric behavior of the synthesized series of pyrazolines derivatives. The pyrazoline derivatives could present a tautomerism as the one presented in [Scheme 3](#).

It should be mentioned that characteristic bands of the tautomers may be found in the Raman spectra: for the carboxamide



Scheme 3. Tautomeric forms of pyrazoline derivatives.

derivatives, the changes in intensity of the band assigned to C—OH groups compared to C=O would be enough to characterize the presence of different tautomer; similar information would be available from the analysis of the bands assigned to C—SH/C=S in the Raman spectra of the carbothioamides. For the characterization of the tautomeric species, one representative compound of each carboxamide and carbothioamide series are discussed in detail. [Fig. 3](#) presents the experimental and DFT calculated Raman spectrum of compound **46**. An assignment of the Raman spectrum, based on the literature [44] and on theoretical calculations of vibrational wavenumbers, is presented in [Table 1](#).

The bands assigned in [Table 1](#) are characteristic of the chemical moieties present in compound **46**, but one can observe three bands, two at $601/2593 \text{ cm}^{-1}$ assigned to C—SH group and one at 1094 cm^{-1} assigned to the C=S group (bold in [Table 1](#)). The presence of the two groups of bands strongly suggests the presence of both tautomeric forms indicated in [Scheme 2](#). It should be noticed, however, that the relative intensity of the $\nu(\text{SH})$ in the Raman spectrum of compound **46** (inset of [Fig. 3](#)) is considerably lower than what is usually expected for this mode [29]. This unexpected low relative intensity of the band at 2593 cm^{-1} suggests that an additional resonance structure, that presents the C—S group, but deprotonated ($\text{C}=\text{S}^-$), may have an important contribution to the structure of the compound **46** in the solid state (see [Scheme 4](#)).

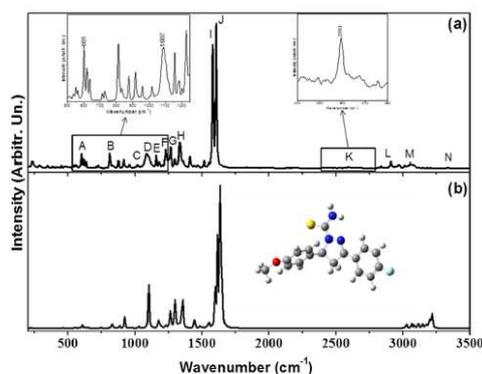


Fig. 3. (a) Experimental Raman spectra of the compound **46** in the solid-state; the inset present a zoom in the 500–1250 cm^{-1} and 2400–2700 cm^{-1} regions of the spectrum. (b) Raman-DFT calculated spectrum of compound **46** in DMSO dielectric; the inset represents the DFT-optimized structure for **46**, used for the calculation of the Raman spectrum.

Raman spectra of the carbothioamide compounds **37**, **40**, **45** and **46** have been obtained and a similar analysis can be performed. The intensity ratio between the band assigned to $\nu(\text{C}=\text{S})$ to the band assigned to $\nu(\text{C}=\text{S})$, presented in Table 2, changes as a function of the substituent, and one can additionally observe a change when the Raman spectra is acquired for the compounds in chloroform solution.

Table 2

Relative Intensity of the Raman bands $\nu\text{C}=\text{S}$ (thioamide tautomer) versus $\nu\text{C}=\text{S}$ (thiol tautomer) for carbothioamide compounds in the solid state and in chloroform solution.

Compound	$I_{\nu\text{C}=\text{S}}/I_{\nu\text{C}=\text{S}}$	
	Solid-state	In solution
(37)	0.88	1.8
(40)	0.87	2.0
(45)	1.52	1.6
(46)	0.98	2.5

One can notice that for the substances in the solid state, compounds **37**, **40** have a similar value of the $I(\nu\text{C}=\text{S})/I(\nu\text{C}=\text{S})$ intensity ratio, and for compound **46** there is an increase in the contribution of the thioamide tautomer, which increases even further for compound **45**. This change may be related with electron withdrawing properties of the substituents; compounds **37** and **40** present moderately donating O-atom connected directly to the aromatic rings, but compound **46** presents a moderately withdrawing and one moderately donating group, while compound **45** presents two moderately withdrawing substituents. These statements are summarized in Scheme 5. For the compounds in solution the $I(\nu\text{C}=\text{S})/I(\nu\text{C}=\text{S})$ relative intensity has changed in the direction of the carbothioamide tautomer (see Table 3), indicating that interactions with solvent plays an important role in the tautomeric equilibrium of this family of compounds.

For the carboxamides a case study is presented in Fig. 4, which presents the experimental Raman spectrum of compound **32** in the solid state, along with the DFT-calculated spectrum in DMSO solution (the optimized DFT structure is presented as inset); the vibrational assignment for the Raman spectrum is presented in Table 3.

Table 1

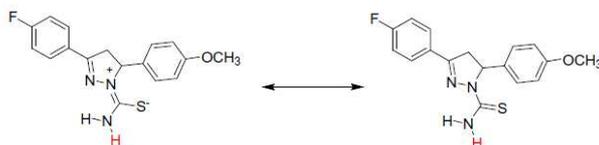
Assignment of selected experimental and theoretical Raman band positions for the compound **46** (solid-state).

Reference to Fig. 3	Experimental wavenumber (cm^{-1})	Theoretical wavenumber (cm^{-1})	Theoretical scaled wavenumber ^a (cm^{-1})	Assignment
A	601	605 ^b	599	$\nu\text{C}=\text{S}$, ($\text{NCN}_{\text{rocking}}$)
B	700–915	731–858	723–867	$\delta_{\text{oop}}\text{C}-\text{H}$
C	1018	1030	1020	$\nu_{\text{in}}\text{CC}$ aromatic
D	1094	1351	1422	$\nu\text{C}=\text{S}$
E	1158	1043, 1096	1098, 1154	νCN , νCC
F	1228	1298, 1322	1233, 1256	βCH
G	1266	1368	1300	νCC , νCN , $\nu\text{C}-\text{NH}_2$
H	1334	1489	1414	νCN
I	1577	1614	1582	νCC
J	1604	1614	1582	aromatic + $\nu\text{C}=\text{N}$ νCC aromatic + $\nu\text{C}=\text{N}$
K	2593	^c	^c	$\nu\text{S}-\text{H}$
L	2836, 2910, 2965, 2976	3024, 3061, 3083, 3111, 3118, 3145	2873, 2908, 2929, 2955, 2962, 2988	$\nu\text{C}-\text{H}$ aliphatic
M	3014, 3036, 3052, 3064, 3078	3168, 3175, 3193, 3199, 3201, 3212, 3214, 3216	3009, 3016, 3033, 3039, 3040, 3051, 3053, 3055	$\nu\text{C}-\text{H}$ aromatic
N	3334	3586	3407	$\nu\text{S}\text{NH}_2$

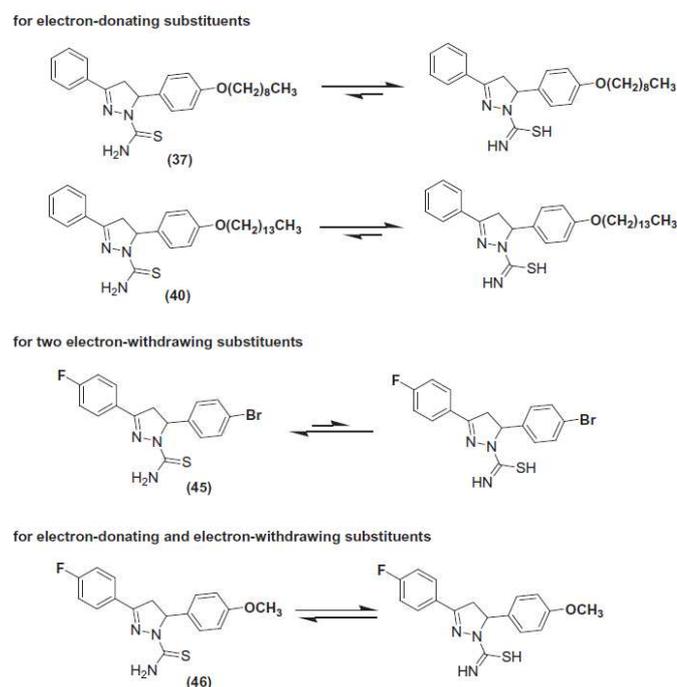
^a Scaled factors: A, B, C = 0.99; D, E, F, G, H = 0.95; I, J = 0.98; L, M, N = 0.95. Most bands are related to conjugated modes, i.e., no simply assignment can be made.

^b The band at 601 cm^{-1} has been found to be assignable to a different mode in the carbothioamide tautomer.

^c The $\nu\text{S}-\text{H}$ band cannot be identified in this calculation since the structure of compound **46** has been optimized as a thioamide.



Scheme 4. Resonance structure of the pyrazoline derivatives.



Scheme 5. Tautomerization of the thioamide to the thiol form.

Table 3
Assignment of selected experimental (solid-state) and theoretical Raman band positions for the compound **32**.

Reference to Fig. 4	Experimental wavenumber (cm ⁻¹)	Theoretical wavenumber (cm ⁻¹)	Theoretical scaled wavenumber ^a (cm ⁻¹)	Assignment
A	683; 717; 812; 877	734; 741; 744; 831; 857	727; 734; 737; 823; 848	δ C–H _{arom}
B	897	907	898	$\nu_{\text{tri}}(\text{CC})$
C	1158	1156	1144	νCN , νCC
D	1248	1454	1250	νCN
E	1295	1357	1276	νCN , νCC , $\nu\text{C–OH}^{\text{b}}$
F	1354; 1376; 1412	1436; 1448; 1454	1350; 1361; 1367	$\beta\text{C–H}_{\text{arom}}$
G	1518	1613; 1616	1516; 1519	$\nu\text{C=N}$
H	1576	1636; 1648; 1652	1538; 1549; 1553	$\nu\text{C=N}$ + $\nu\text{CC}_{\text{arom}}$
I	1608			$\nu\text{CC}_{\text{arom}}$
J	1673	1712	1678	$\nu\text{C=O}$
K	2922; 2941; 2951	3031; 3063; 3076; 3079; 3099; 3108	2879; 3910; 2922; 2925; 2944; 2953	$\nu\text{C–H}_{\text{aliph}}$
L	3012; 3034; 3059	3159; 3175; 3178; 3196; 3199; 3210; 3212	3001; 3017; 3019; 3036; 3039; 3050; 3051	$\nu\text{C–H}_{\text{arom}}$

^a Scaled factors: A, B, C = 0.99; D = 0.86; E, F, G, H, I = 0.94; J = 0.98; K, L = 0.95. Most bands like the one in 1454 cm⁻¹ (non-scaled theoretical value) are related to conjugated modes, i.e., no simple assignment can be made.

^b The $\nu\text{C–OH}$ band cannot be identified in this calculation since the structure of compound **32** has been optimized as a ketone, for clarifying.

The Raman spectrum in Fig. 4(a) presents reasonable resolution and high signal-to-noise ratio, and one can notice from the assignment in Table 3 a medium-weak intensity band assigned to $\nu\text{C=O}$; however, it is not straightforward to assign specific bands to the C–OH group present in tautomer II (Scheme 3) of this series of compounds, because the bands assignable to C–O and C–N groups are assigned to quite similar regions of the Raman spectrum. One can notice, on the other hand, that the bands assigned to C–N

groups, present both in carboxamide and carbothioamide compounds, are more intense in the carboxamide compounds (comparing, for example Figs. 1 and 3); although not conclusive, the change in intensity may be an indication of the presence of the tautomer II for this series of compounds. In Fig. 4(b), the DFT calculated Raman spectrum can be seen for the compound **32** and shows an impressive correspondence with the experimental one.

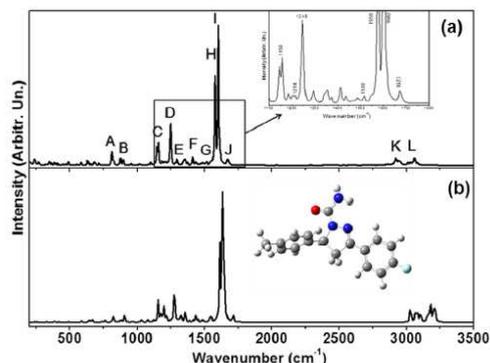


Fig. 4. (a) Experimental Raman spectra of the compound **32** in the solid-state; the inset presents a zoom into the 1100–1800 cm^{-1} spectral range. (b) Raman-DFT calculated spectrum of compound **32** in DMSO dielectric; the inset represents DFT-optimized structure for **32**, used for the calculation of the Raman spectrum.

3.2. Computational studies on the tautomeric structures

In order to check on the stability of the series of pyrazoline derivatives, and also to get as much spectroscopic information as it could be provided by the unconstrained optimizations, NMR calculations were performed in addition to the Raman spectrum. All structures were characterized as a minimum in the potential energy surface.

The Raman spectra obtained for compounds **32** and **46** were of remarkable agreement in comparison with the experimental ones

as already discussed (see Fig. 3(b) for compound **46** and Fig. 4(b) for compound **32**). This noteworthy agreement between experiment and calculation enabled the assignment of the Raman spectra with a great contribution from the calculated spectra, as one can notice in Tables 1 and 3, which showed the most important bands with the respective assignments.

The main bands of the calculated Raman spectrum of compound **46** are in good agreement with the experimental one. Some scaled factors were applied in order to improve this agreement for all bands, even for those bands that it would not be necessary, in order to comply a statistical meaning. Since the highest the scaled factor, better the description of the band wavenumber, it can be seen that only the theoretical value found for the band labeled as “D” in Tables 2 is far from the experimental data. This specific spectral region is quite convoluted to be assigned by the DFT calculations, once different conjugated modes have been found in this region. The very same statement could be done for the Raman spectroscopic data found for compound **32**, if one looks closely to Table 3. Once again the calculated bands are in a good agreement to the band positions from the experimental spectrum. The assignments of some normal vibrational modes might be very difficult to determine since in most theoretical calculations many vibrational modes are conjugated with others and the displacement vectors imply in different attribution when comparing with experimental data; this has not been observed in the data obtained for the pyrazoline derivatives presented in this work. Therefore, the data show in Tables 1 and 3 are in fact good for this level of calculations.

In order to identify the tautomeric equilibrium, the NMR-GIAO calculations have been performed for compound **32** and **46**. From these calculations the differences between the protonated and non-protonated structures can be established. Such results are showed in Fig. 5. The results found for the ^1H NMR shifting seems to provide a good linear fit between experimental and DFT calculations, and so the calculation results could be used for deciding

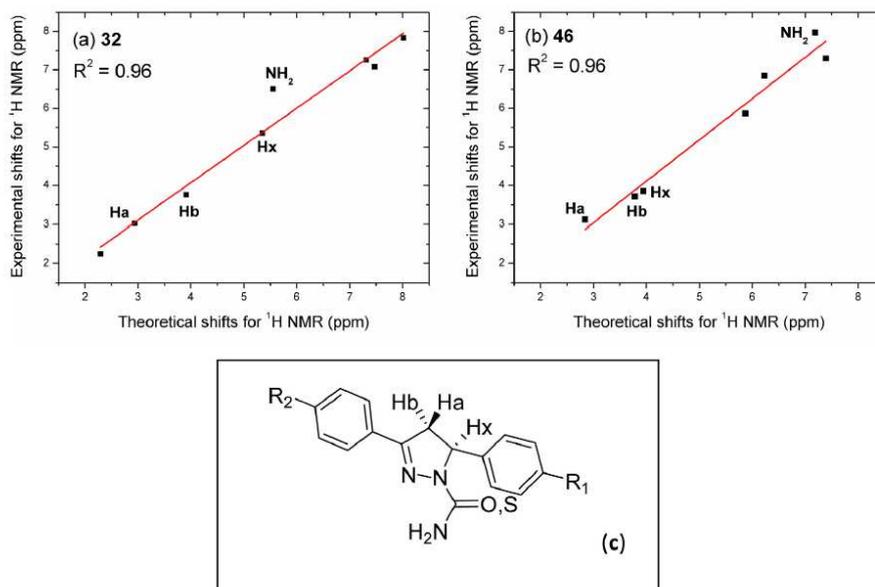


Fig. 5. ^1H NMR shifts experimental-DFT comparison for compounds (a) **32** and (b) **46**. (c) Labeled scheme for hydrogens Ha, Hb, Hx and NH_2 to better correlate the data in plots (a) and (b).

which tautomeric structure is present.

As can be seen in Fig. 5, the theoretical results for ^1H NMR calculated under the DMSO dielectric constant are in very good agreement with the experimental ones. The R^2 data from fitting linear regression is equal to 0.96 for both comparisons in Fig. 5(a) and (b). The largest disagreement regards to the NH_2 hydrogen atoms for both compounds **32** and **46**, which is in fact interesting due to the mixture of tautomers that exists in real solution. The other hydrogen signals are in almost perfect accordance to those found in solution. Here, is interesting to highlight the signals of hydrogens Ha, Hb and Hx, according to the labels presented in Fig. 5(c). For compound **32**, the NMR experimental signals found were 3.02 (dd, 1H, Ha, $J_{a,x} = 5.1$ Hz, $J_{a,b} = 18.0$ Hz); 3.76 (dd, 1H, Hb, $J_{b,x} = 12.0$ Hz, $J_{b,a} = 18.0$ Hz); 5.36 (dd, 1H, Hx, $J_{x,a} = 5.1$ Hz, $J_{x,b} = 12.0$ Hz); 6.51 (sl, 2H, N–H). For compound **46**, the NMR experimental data are 3.12 (dd, 1H, Ha, $J_{a,x} = 3.0$ Hz, $J_{a,b} = 18.0$ Hz); 3.71 (s, 3H, CH_3); 3.85 (dd, 1H, Hb, $J_{b,x} = 12.0$ Hz, $J_{b,a} = 18.0$ Hz); 5.87 (dd, 1H, Hx, $J_{x,a} = 3.0$ Hz, $J_{x,b} = 12.0$ Hz); 7.92–8.03 (m, 4H, Ar e N–H). All other NMR data can be found at the Supporting information.

Another important factor correlated to the differences between these two tautomers is the thermodynamics. Through the frequencies calculations the ΔG values between the protonated and non-protonated species suggests that the $\text{R}(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$ and $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ species are more stable than the $\text{R}(\text{C}=\text{NH})\text{SH}$ and $\text{R}(\text{C}=\text{NH})\text{OH}$ species. The calculated difference between compounds **46** and its protonated counterpart is $21.34 \text{ kcal mol}^{-1}$, while for compound **32** and its tautomer one can find a difference of $22.50 \text{ kcal mol}^{-1}$. Both values are in the same order and point out to the original compounds **32** and **46** as the most stable in this comparison. From such Gibbs energies results is possible to suggest that both species can be found in solution but probably there would be a large amount of **32** and **46** than the protonated ones. This calculation results for the pyrazoline compounds in solution agrees with the observed for the Raman of the carbothioamide compounds in solution (Table 1), in which it has been verified that tautomer I structures presented larger Raman intensity than those for tautomer II.

4. Conclusions

In this work the synthesis of a series of thirty new pyrazolines has been successfully performed, and the compounds have been characterized by ^1H and ^{13}C NMR. In order to understand in more details the tautomeric behavior in the solid and solution states, a joint experimental-computational study using density functional theory, FT-Raman and NMR investigation were carried on the tautomerism of pyrazole-carbothioamide and pyrazole-carboxamide compounds.

The Raman spectra of selected compounds were conclusive for the carbothioamide compounds and indicated that the tautomeric distribution changes significantly from solid to solution, as tautomer I seems to be more stable in solution than in the solid state. Density functional theory calculations have played an important role in this analysis, and presented a good accordance that allowed a vibrational assignment of the Raman spectra. Such analysis might assist the experimentalists to further discuss some assignments. Also, a very good agreement was achieved by the NMR calculations in DMSO solution. The results indicates that in fact in a real solution the tautomers must be present since only the NH_2 hydrogen shift have a large disagreement between experiment and calculation. Furthermore, the calculated thermodynamics indicates the stability of the compounds in the tautomer I form, in agreement with the Raman spectroscopy indicated for the carbothioamide compounds.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge UFJF, CAPES, CNPq and FAPEMIG for fellowships. G.F.S.A thanks CNPq for a research fellowship. S.A thanks FAPEMIG for a fellowship. This work is a collaboration research project of members of the Rede Mineira de Química (RQ-MG) supported by FAPEMIG.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2015.07.041>.

References

- [1] V. Monga, K. Goyal, M. Steindel, M. Malhotra, D.P. Rajani, S.D. Rajani, *Med. Chem. Res.* 23 (2014) 2019–2032.
- [2] F.E. Hawazi, M.K. Samad, *J. Chem.* 3 (2012) 1613–1622.
- [3] K.A. Pamar, J.R. Vihol, Y.M. Dabhi, S.D. Sutariya, *J. Chem. Pharm. Res.* 4 (2012) 1584–1588.
- [4] O.A. Miqdad, N.M. Abunada, H.M. Hassaneen, A.S.M.A. Samaha, *Int. J. Chem.* 3 (2011) 20–31.
- [5] V. Gressler, S. Moura, A.F.C. Flores, D.C. Flores, P. Colepicolo, E. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.* 21 (2010) 1477–1483.
- [6] M.A. Ali, M. Shaharyar, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 1896–1902.
- [7] M. Shaharyar, A.A. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16 (2006) 3947–3949.
- [8] S. Bano, K. Javed, S. Ahmad, I.G. Rathish, S. Singh, M.S. Alam, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 5763–5768.
- [9] K.M. Amin, S.M. Abou-Seri, F.M. Awadallah, A.A.M. Eissa, G.S. Hassan, M.M. Abdulla, *Eur. J. Med. Chem.* 90 (2015) 221–231.
- [10] J.P. Jasinski, J.A. Golen, S. Samshuddin, B. Narayana, H.S. Yathirajan, *Crystals* 2 (2012) 1108–1115.
- [11] H.A. Soleiman, A.K. Khalafallah, H. Abd-Elatif, *Eur. J. Chem.* 3 (2012) 316–321.
- [12] P.D. Lokhand, B.Y. Waghmare, S.S. Sakate, *Ind. J. Chem.* 44B (2005) 2338–2342.
- [13] M.N.A. Nasr, S.A. Said, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 336 (2003) 551–559.
- [14] H.I. Boshoff, D.J. Wilson, J. Neres, N.P. Labello, R.V. Somu, C.G. Xing, C.E. Barry, C.C. Aldrich, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 7495–7507.
- [15] M. Komoda, H. Kakuta, H. Takahashi, Y. Fujimoto, S. Kadoya, F. Kato, Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem.* 9 (2001) 121–131.
- [16] M.A. Palafox, V.K. Rastogi, S. Kumar, H. Joe, *Spectrochim. Acta A* 111 (2013) 104–122.
- [17] B.J.A.N. Almeida, L. Lapinski, R. Fausto, *J. Mol. Struct.* 1025 (2012) 74–83.
- [18] H. Rostkowska, L. Lapinski, I. Reva, B.J.A.N. Almeida, M.J. Nowak, R. Fausto, *J. Phys. Chem. A* 115 (2011) 12142–12149.
- [19] D.R.C. Matzato, R.A. Ando, A.C. Borin, P.S. Santos, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 4437–4443.
- [20] J.A. Vila, Y.A. Amautova, Y. Vorobjev, H.A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 (2011) 5602–5607.
- [21] T. Barclay, M. Ginic-Markovic, M.R. Johnston, P. Cooper, N. Petrovsky, *Carbohydr. Res.* 347 (2012) 136–141.
- [22] A.A. Kaczor, T. Wrobel, Z. Karczmarzyk, W. Wysocki, E. Mendiya, A. Poso, D. Matusiuk, M. Pitucha, *J. Mol. Struct.* 1051 (2013) 188–196.
- [23] R.M. Claramunt, M.A. García, C. López, S. Trofimenko, G.P.A. Yap, I. Alkorta, J. Elguero, *Magn. Reson. Chem.* 43 (2005) 89–91.
- [24] M. Franco-Pérez, R. Moya-Hernández, A. Rojas-Hernández, A. Gutiérrez, R. Gómez-Balderas, *J. Phys. Chem. B* 115 (2011) 13593–13598.
- [25] E. Tasal, M. Kumalar, *Spectrochim. Acta A* 101 (2013) 204–217.
- [26] E. Tasal, M. Kumalar, *Spectrochim. Acta A* 95 (2012) 282–299.
- [27] E. Tasal, M. Kumalar, *Spectrochim. Acta A* 96 (2012) 548–562.
- [28] E. Tasal, M. Kumalar, *Spectrochim. Acta A* 124 (2014) 687–696.
- [29] M.H. Youssoufi, P.K. Sahu, D.D. Agarwal, M. Ahmad, M. Messali, S. Lahsasni, T.B. Hadda, *Med. Chem. Res.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1007/S00044-014-1297-1>.
- [30] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648–5652.
- [31] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785–789.
- [32] K. Raghavachari, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 650–654.
- [33] G. Scalmani, M.J. Frisch, *J. Chem. Phys.* 132 (2010) 110–115.
- [34] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, M.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman,

- J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fos, GAUSSIAN 09, Revision A.02, GAUSSIAN Inc, Wallingford CT, 2009.
- [35] J.R. Cheeseman, G.W. Trucks, T.A. Keith, M.J. Frisch, *J. Chem. Phys.* 104 (1996) 5497–5509.
- [36] P.A.S. Oliveira, L.M. Sartori, N.A. Rey, H.F. Dos Santos, M.A.L. De Oliveira, L.A.S. Costa, *J. Braz. Chem. Soc.* 24 (2013) 1732–1738.
- [37] L.V. De Freitas, C.C.P. Da Silva, J. Ellena, L.A.S. Costa, N.A. Rey, *Spectrochim. Acta A* 116 (2013) 41–48.
- [38] X. Su, H. Xu, Q. Guo, G. Shi, J. Yang, Y. Song, X. Liu, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 46 (2008) 4529–4541.
- [39] J. Hasegawa, M. Hamada, T. Miyamoto, K. Nishide, T. Kajimoto, J. Uenishi, *M. Node, Carbohydr. Res.* 340 (2005) 2360–2368.
- [40] A. Hasan, A. Abbas, M.N. Akhtar, *Molecules* 16 (2011) 7789–7802.
- [41] X. Zhang, J. Kang, P. Niu, J. Wu, W. Yu, J. Chang, *J. Org. Chem.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1021/jo501844x>.
- [42] T.A.A. Yahyaa, J.H. Abdullaha, M.A.H. Al-Ghorafi, S.H. Yassin, *J. Chem. Pharm. Res.* 6 (2014) 234–238.
- [43] P. Pujari, V. Ramesh, M. Chandran, D. Paul, A.R. Bhat, K. Krishnakumar, *World J. Pharm. Res.* 3 (2014) 1268–1276.
- [44] D.W. Mayo, F.A. Miller, R.W. Hannah, *Course Notes on the Interpretation of Infrared and Raman Spectra*, John Wiley & Sons, Hoboken, USA, 2003.

Síntese e caracterização de derivados pirazolínicos obtidos a partir de chalconas

Fábio B. Miguel (PG)^{*}, Juliana A. Dantas (IC), Stefany Amorim (IC), Gustavo F. S. Andrade (PQ), Mara R. C. Couri (PQ). * balbinofabio@yahoo.com.br.

Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora- MG, Brasil.

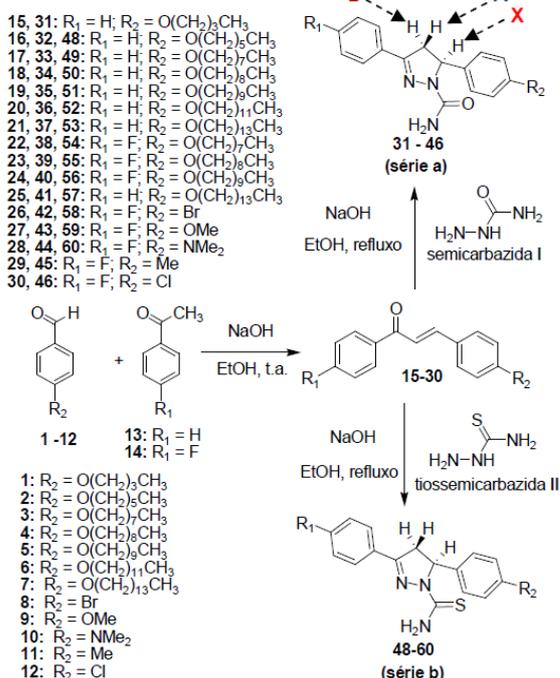
Palavras Chave: chalconas, pirazolininas.

Introdução

O interesse pela obtenção de chalconas (cetonas aromáticas α,β -insaturadas) e de análogos sintéticos tem crescido bastante em virtude das inúmeras propriedades farmacológicas que esses compostos possuem.^[1,2] Grande ênfase também tem sido dada à compostos que apresentam o núcleo pirazolínicos.^[2,3] Diante disso, o presente trabalho propõe a síntese e caracterização de uma série de derivados pirazolínicos obtidos a partir do núcleo chalcônico com o objetivo de obter novos compostos com atividades biológicas promissoras.

Resultados e Discussão

A rota sintética está apresentada abaixo:

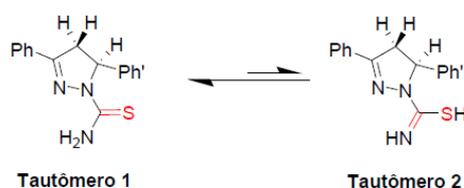


Esquema 1. Rota sintética para a obtenção das pirazolininas 31-46, 48-60.

As chalconas 15-30 foram preparadas por reações de condensação aldólica entre os aldeídos 1-12 e a acetofenona (13 ou 14), sendo os aldeídos precursores 1-7 previamente preparados via "síntese de Williamson". O tratamento das cetonas

15-30 com a semicarbazida I ou tiosemicarbazida II em solução etanólica de hidróxido de sódio possibilitou a formação das pirazolininas 31-46 (Esquema 1, série a) e 48-60 (Esquema 1, série b). Todos os compostos foram caracterizados por ponto de fusão (quando sólidos), infravermelho (IV), RMN de ¹H e ¹³C, sendo a formação dos derivados pirazolínicos facilmente evidenciada por RMN de ¹H pelo aparecimento de três dupletos duplo na região entre δ 2,5 e δ 6,0 ppm devido ao acoplamento dos hidrogênios diastereotópicos (H_A, H_B) e do hidrogênio H_X com dois núcleos não equivalentes (sistema ABX)^[4].

Foi feito o estudo vibracional por espectroscopia Raman, de parte dos compostos, na forma sólida e em solução de CHCl₃. Para os compostos 31, 34, 37, 42, 44, 45, foi observado uma banda em 1670 cm⁻¹ referente ao ν C=O, e em 1500 cm⁻¹ referente ao ν C=N, comprovando a estrutura proposta (Esquema 1, série a). Para os compostos 50, 53, 58, 59, foi observada uma banda em 1090 cm⁻¹ atribuída ao ν C=S, e uma banda em 600 cm⁻¹ atribuída ao ν C-S, indicando a presença da estrutura tautomérica com ligação HN=C-SH (Esquema 2) em pequena proporção.^[3]



Esquema 2. Equilíbrio tautomérico em carbotioamidas.

Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados cinquenta e dois compostos, vinte e nove inéditos. A maioria das pirazolininas já foram encaminhadas para avaliação biológica de suas possíveis atividades antimicrobianas, antifúngicas, antidengue, antivirais e antiesquistossomose.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPEMIG e UFJF.

¹Pasquale, G.; Romanelli, G. P.; Autino, J. C.; Garcia, J.; Ortiz, E. V.; Duchowicz, P. R.; *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012, 60, 692-697;

²Hawaiz, F. E.; Samad, M. K.; *Journal of Chemistry*. 2012, 3, 1613-1622;