



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E
TECNOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

THIAGO DE FREITAS RIBEIRO

**SÍNTESE DE DERIVADOS PIRAZOLIDÍNICOS E
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIBACTERIANA**

ANÁPOLIS, 2012.

THIAGO DE FREITAS RIBEIRO

**SÍNTESE DE DERIVADOS PIRAZOLIDÍNICOS E
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIBACTERIANA**

Qualificação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação *Strictu Sensu* em
Ciências Moleculares da Universidade
Estadual de Goiás (UEG). Área de
Concentração: Físico-Química Molecular.

ORIENTADOR: PROF.DR. GILBERTO LÚCIO BENEDITO DE AQUINO

ANÁPOLIS, 2012.

O valor das coisas não está no tempo em
que elas duram, mas na intensidade
que acontecem. Por isso existem momentos
inesquecíveis, coisas inexplicáveis e
pessoas incomparáveis.

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

- ✓ Primeiramente, a Deus que me amparou e auxiliou nos momentos mais difíceis, me dando força para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprimindo em todas as minhas necessidades.
- ✓ À minha família, a qual amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo.
- ✓ A minha Noiva, Renata (Beca) pela paciência e incentivo durante todo tempo. Sempre me ajudou quando eu mais precisava.
- ✓ Ao meu orientador, Gilberto Lúcio Benedito de Aquino, por acreditar em mim, mesmo nos momentos mais difíceis. Sendo sempre ético e responsável na sua profissão.
- ✓ Aos amigos da Neo-química que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando nos momentos que parecia impossível conciliar o trabalho com o mestrado.
- ✓ Aos meus amigos de laboratório Wanderson Costa de Souza, Lucas Danilo Dias, Lorena Sousa Leite de Bessa, Francisco Nunes de Sousa Neto dentre outros que sempre estiveram do meu lado dando força e apoio. Sem a participação deles esse trabalho não seria possível.
- ✓ A todos os colegas e professores da pós-graduação pelo convívio e aprendizado.

Enfim, a todos vocês meu muito obrigado!!!

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

Mestrado: Ciências Moleculares-UEG, (2010-2011).

Especialização: Engenharia Química de produção-Uni Evangélica (2009-2010)

Graduação: Licenciatura em Química-UEG, (2005-2009).

Segundo grau: Colégio Estadual Dr Genserico Gonzaga Jaime “.

Experiência em Pesquisa

Iniciação científica: aluno de pesquisa-UEG, (2007-2008).

Título: Elaboração de biofilmes a partir da fruta do lobo

Orientador: Prof.Dr. Diego Palmiro Ranirez Ascheri

Trabalhos Científicos

Dissertação de Mestrado: Síntese de compostos pirazolidínicos e avaliação da atividade Antibacteriana. (2012).

Orientador: Prof.Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino.

TCC: Propriedade Ópticas não-lineares de análogos de chalconas .

Orientador: Prof.Dr. Heibbe Christian Benedito de Oliveira.

Participação em eventos.

- Seminário Nacional de Síntese e produção de Fármacos, (Anápolis, 2009).

Experiência Profissional

- Analista de Desenvolvimento e Equivalência farmacêutica. Laboratório Neo Química (07/2010 - Atual).
- Analista de processo/produção de Biodiesel/Glicerina Granol-Biodisel (2008-2010).
- Analista de Controle de Qualidade Físico-Químico. Laboratório Genoma (2007-2008)
- Professor de Química. SESI (Serviço Social Da Indústria). (2010)
-

RESUMO

Os compostos pirazolidínicos constituem uma classe de moléculas que tem sido alvo de protótipos para novos compostos com atividade biológica. Este trabalho relata estudos de síntese, caracterização estrutural e avaliação da atividade antibacteriana dos pirazóis acetilados e não acetilados obtidos a partir de chalconas. Numa primeira etapa foram sintetizadas chalconas a partir da reação geral de condensação aldólica de Claisen-Schmidt via catálises ácida e básica, utilizando nitroacetofenonas, aminoacetofenona, metoxiacetofenonas, metilacetofenona, fluoracetofenonas e fenilacetofenonas, variando os benzaldeídos substituídos. Numa segunda etapa foram obtidos os pirazóis acetilados a partir da reação das chalconas substituídas com hidrazina em ácido acético sobre refluxo. Posteriormente, foi realizado outro procedimento para obter pirazóis sem o grupamento acetila a partir da reação das chalconas em meio etanólico com hidrazina sobre refluxo. Os resultados de RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e CG confirmam a formação dos produtos com alto grau de pureza. A partir destes resultados foi possível concluir que a metodologia aplicada produz satisfatórios resultados para obtenção dos pirazóis. Os testes biológicos foram realizados a partir do método espectrofotométrico em microplacas para avaliação da atividade antibacteriana das moléculas obtidas. Os resultados obtidos demonstram que a atividade dos protótipos esta relacionada ao tipo de grupo substituinte presente no anel. Alguns protótipos demonstram atividade antibacteriana com CMI variando entre 62,5 a 250 $\mu\text{g/mL}$, sendo, assim, um resultado significativo para demonstrar a capacidade antibacteriana das moléculas testadas.

Palavras Chave: Pirazóis, Chalconas, Atividade Biológica, Antibacteriana.

ABSTRACT

Pyrazolines compounds are a class of molecules that has been the subject of research in search of new compounds prototypes with biological activity. This paper reports studies of the synthesis, structural characterization and evaluation of the antibacterial activity of acetylated and non-acetylated pyrazoles obtained of chalcones. In the first step were synthesized from chalcones the general reaction of aldol condensation via the Claisen-Schmidt acid and base catalysis using nitroacetophenones, aminoacetophenone, methoxyacetophenones, methylacetophenones, fluoroacetophenones and acetophenones by varying the substituted benzaldehydes. A second step acetylated pyrazoles were obtained from the reaction of substituted chalcones with hydrazine in acetic acid in refluxing. Later, another procedure was performed to obtain pyrazoles without the acetyl grouping from the reaction of chalcones with hydrazine in ethanol medium on reflux. The results of ^1H NMR, ^{13}C NMR, IV and CG confirm the formation of products with high purity. From these results it was concluded that the methodology produces good results to obtain the pyrazoles. The biological tests will be conducted from the microplate-based spectrophotometric method for evaluation of the antibacterial activity of the molecules obtained. The results show that the activity of the prototypes is related to the type of substituent group present on the ring. Some prototypes demonstrated antibacterial activity with CMI ranging from 62.5 to 250 $\mu\text{g} / \text{mL}$, and thus a significant result to demonstrate the ability of antibacterial molecules tested.

Keywords: Pyrazoles, Chalcones, Biological Activity, Antibacterial.

SUMARIO

RESUMO	VI
ABSTRACT	IV
SUMARIO	VIII
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE FIGURAS	XIII
LISTA DE ESQUEMAS	XX
LISTA DE ABREVIATURAS	XXI
1 – INTRODUÇÃO	1
2 – REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 - DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS	2
2.2 – PROPRIEDADES ANTIBACTERIANAS	4
2.3 – MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES ANTIMICROBIANOS	6
2.4-CHALCONA	8
2.5 - PIRAZÓIS	10
2.6 - SÍNTESE DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS	13
3 - OBJETIVOS	14
3.1-OBJETIVO GERAL	14
3.2-OBJETIVO ESPECÍFICO	14
4 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	15
4.1 - REAGENTES UTILIZADOS PARA SÍNTESE DAS CHALCONAS	15
4.2 – COMPOSTOS OBTIDOS PARA SÍNTESE DAS DOS PIRAZÓIS	16
4.3 - PURIFICAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO	17
4.4 - ANÁLISE QUANTITATIVA DOS COMPOSTOS	17
4.5-IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS	18
4.6-METODOLOGIA PARA SÍNTESE DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS	18

4.6.1 – Procedimento para síntese de chalconas catálise básica	18
4.6.2 – Procedimento para síntese de chalconas catálise ácida	19
4.6.3 – Procedimento para síntese de pirazóis acetilados	20
4.6.4 – Procedimento para síntese de pirazóis não acetilados	20
4.7 - METODOLOGIA PARA ENSAIO BIOLOGICO	21
4.7.1 – Determinação de susceptibilidade in vitro	21
5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1-MECANISMO PARA A SÍNTESE DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS	23
5.1.1– Síntese das Chalconas Cátalise Básica	23
5.1.2 –Sínteses das Chalconas Catalise Ácida	23
5.1.3 –Sínteses dos Pirazóis Acetilados	25
5.1.4 – Sínteses dos Pirazóis Não-Acetilados	26
5.2 – SÍNTESE DAS CHALCONAS	26
5.3 – SÍNTESE DE PIRAZÓIS ACETILADOS	31
5.4 – SÍNTESE DE PIRAZÓIS NÃO ACETILADOS	36
6 – ATIVIDADES BIOLÓGICA DOS PIRAZÓIS	42
7 – PERSPECTIVAS E CONCLUSÃO	45
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
9– ANEXOS	51
9.1 – ANEXO (CHALCONAS)	51
9.2 - ANEXO (PIRAZÓIS ACETILADOS)	111
9.3– ANEXO (PIRAZÓIS NÃO-ACETILADOS)	167

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fórmula química e grau de pureza dos reagentes utilizados	15
Tabela 2: Fórmula química e grau de pureza dos reagentes utilizados	16
Tabela 3: Dados analíticos das chalconas sintetizadas	27
Tabela 4: Dados analíticos dos pirazóis sintetizados.	32
Tabela 5: Dados analíticos dos pirazóis sintetizados	37
Tabela 6: Pirazois acetilados e não acetilados utilizados no teste biológico	42
Tabela 7: Resultado dos testes biológicos para os pirazóis acetilados e não acetil	44
Tabela 8: Características biológicas das bactérias utilizadas	44
Tabela 9: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 01	51
Tabela 10: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 01	51
Tabela 11: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 02	56
Tabela 12: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 02	56
Tabela 13: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 03	59
Tabela 14: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 03	59
Tabela 15: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 04	64
Tabela 16: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 04	64
Tabela 17: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 05	69
Tabela 18: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 05	69
Tabela 19: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 06	74
Tabela 20: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 06	74
Tabela 21: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 07	79
Tabela 22: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 07	79
Tabela 23: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 08	84
Tabela 24: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 08	84

Tabela 25: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 09	89
Tabela 26: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 09	89
Tabela 27: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 10	93
Tabela 28: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 10	93
Tabela 29: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 11	96
Tabela 30: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 11	96
Tabela 31: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 12	101
Tabela 32: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 12	101
Tabela 33: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 13	106
Tabela 34: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 13	106
Tabela 35: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 14	111
Tabela 36: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 14	111
Tabela 37: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 15	116
Tabela 38: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 16	120
Tabela 39: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 16	120
Tabela 40: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 17	125
Tabela 41: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 18	130
Tabela 42: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 19	133
Tabela 43: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 20	137
Tabela 44: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 20	137
Tabela 45: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 21	142
Tabela 46: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 22	146
Tabela 47: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 23	150
Tabela 48: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 23	150
Tabela 49: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 24	155

Tabela 50: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 25	159
Tabela 51: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 25	159
Tabela 52: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 26	163
Tabela 53: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 27	167
Tabela 54: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 27	167
Tabela 55: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 28	172
Tabela 56: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 28	172
Tabela 57: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 29	175
Tabela 58: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 29	175
Tabela 59: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 30	180
Tabela 60: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 30	180
Tabela 61: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 31	185
Tabela 62: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 31	185
Tabela 63: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 32	190
Tabela 64: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 32	190
Tabela 65: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 33	195
Tabela 66: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 33	195
Tabela 67: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 34	200
Tabela 68: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 34	200
Tabela 69: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 35	205
Tabela 70: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 35	205

Lista de Figuras

Figura 1: Glicosídeo Salicílico, saligenina, Ácido Salicílico, Ácido Acetilsalicílico	2
Figura 2: Etapas gerais no desenho de um novo fármaco	3
Figura 3: Estrutura da Licochalcona A e Licochalcona B	4
Figura 4: Estrutura da Furacina (Nitrofurazone)	5
Figura 5: Sítio de ação dos diferentes agentes antimicrobianos	7
Figura 6: Estrutura da chalcona	9
Figura 7: Estrutura do fármaco Vezidryl	9
Figura 8: Estrutura de alguns heterocíclicos pirazóis	10
Figura 9: Estrutura do 3-nonilpirazol e do levo-b-(Pirazol) alanina	11
Figura 10: Identificação das ligações do anel pirazolidínico	11
Figura 11: Estrutura do Pirazol obtidos a partir de uma chalcona	12
Figura 12: Ilustração do procedimento para teste biológico em microplaca	22
Figura 13: Estrutura da chalcona	27
Figura 14: Cromatogramas (CG) do composto 01	28
Figura 15: Cromatograma de Infravermelho do composto 01 (4000-650 cm ⁻¹).	29
Figura 16: Espectro de RMN ¹ H do composto 01 (CDCl ₃ , 500MHz)	30
Figura 17: Espectro de RMN ¹³ C do composto 01 (CDCl ₃ , 125MHz)	31
Figura 18: Estrutura do pirazol Acetilado	32
Figura 19: Cromatogramas (CG) do composto 14	33
Figura 20: Cromatograma de Infravermelho do composto 14 (4000-650 cm ⁻¹).	34
Figura 21: Espectro de RMN ¹ H do composto 14 (CDCl ₃ , 500MHz)	35
Figura 22: Espectro de RMN ¹³ C do composto 14 (CDCl ₃ , 125MHz)	36
Figura 23: Estrutura do pirazol não acetilado	37
Figura 24: Cromatogramas (CG) do composto 27	38

Figura 25: Cromatograma de Infravermelho do composto 27 (4000-650 cm ⁻¹).	39
Figura 26: Espectro de RMN ¹ H do composto 27 (CDCl ₃ , 500MHz)	40
Figura 27: Espectro de RMN ¹³ C do composto 27 (CDCl ₃ , 125MHz)	41
Figura 28: Microplaca de 96 poços revelada com resazurina	43
Figura 29: Espectro de RMN ¹ H do composto 01 (CDCl ₃ , 500MHz)	52
Figura 30: Espectro de RMN ¹³ C do composto 01 (CDCl ₃ , 125MHz)	53
Figura 31: Cromatograma de Infravermelho do composto 01(4000-650 cm ⁻¹)	54
Figura 32: Cromatogramas (CG) do composto 01	55
Figura 33: Espectro de RMN ¹ H do composto 02 (CDCl ₃ , 500MHz)	57
Figura 34: Espectro de RMN ¹³ C do composto 02 (CDCl ₃ , 125MHz)	58
Figura 35: Espectro de RMN ¹ H do composto 03 (CDCl ₃ , 500MHz)	60
Figura 36: Espectro de RMN ¹³ C do composto 03 (CDCl ₃ , 125MHz)	61
Figura 37: Cromatograma de Infravermelho do composto 03(4000-650 cm ⁻¹)	62
Figura 38: Cromatogramas (CG) do composto 03	63
Figura 39: Espectro de RMN ¹ H do composto 04 (CDCl ₃ , 500MHz)	65
Figura 40: Espectro de RMN ¹³ C do composto 04 (CDCl ₃ , 125MHz)	66
Figura 41: Cromatograma de Infravermelho do composto 04(4000-650 cm ⁻¹)	67
Figura 42: Cromatogramas (CG) do composto 04	68
Figura 43: Espectro de RMN ¹ H do composto 05 (CDCl ₃ , 500MHz)	70
Figura 44: Espectro de RMN ¹³ C do composto 05 (CDCl ₃ , 125MHz)	71
Figura 45: Cromatograma de Infravermelho do composto 05(4000-650 cm ⁻¹)	72
Figura 46: Cromatogramas (CG) do composto 05	73
Figura 47: Espectro de RMN ¹ H do composto 06 (CDCl ₃ , 500MHz)	75
Figura 48: Espectro de RMN ¹³ C do composto 06 (CDCl ₃ , 125MHz)	76
Figura 49: Cromatograma de Infravermelho do composto 06(4000-650 cm ⁻¹)	77

Figura 50: Cromatogramas (CG) do composto 06	78
Figura 51: Espectro de RMN ^1H do composto 07 (CDCl_3 , 500MHz)	80
Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C do composto 07 (CDCl_3 , 125MHz)	81
Figura 53: Cromatograma de Infravermelho do composto 07 (4000-650 cm^{-1})	82
Figura 54: Cromatogramas (CG) do composto 07	83
Figura 55: Espectro de RMN ^1H do composto 08 (CDCl_3 , 500MHz)	85
Figura 56: Mapa de contorno de HSQC do composto08 (CDCl_3 , 125MHz)	86
Figura 57: Cromatograma de Infravermelho do composto 08(4000-650 cm^{-1})	87
Figura 58: Cromatogramas (CG) do composto 08	88
Figura 59: Espectro de RMN ^1H do composto 09 (CDCl_3 , 500MHz)	90
Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C do composto 09 (CDCl_3 , 125MHz)	91
Figura 61: Cromatograma de Infravermelho do composto 09(4000-650 cm^{-1})	92
Figura 62: Espectro de RMN ^1H do composto 10 (CDCl_3 , 500MHz)	94
Figura 63 Espectro de RMN ^{13}C do composto 10 (CDCl_3 , 125MHz)	95
Figura 64: Espectro de RMN ^1H do composto 11 (CDCl_3 , 500MHz)	97
Figura 65: Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 (CDCl_3 , 125MHz)	98
Figura 66: Cromatograma de Infravermelho do composto 11(4000-650 cm^{-1})	99
Figura 67: Cromatogramas (CG) do composto 11	100
Figura 68: Espectro de RMN ^1H do composto 12 (CDCl_3 , 500MHz)	102
Figura 69: Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 (CDCl_3 , 125MHz)	103
Figura 70: Cromatograma de Infravermelho do composto12(4000-650 cm^{-1})	104
Figura 71: Cromatogramas (CG) do composto 12	105
Figura 72: Espectro de RMN ^1H do composto 13 (CDCl_3 , 500MHz)	107
Figura 73: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 (CDCl_3 , 125MHz)	108
Figura 74: Cromatograma de Infravermelho do composto 13(4000-650 cm^{-1})	109

Figura 75: Cromatogramas (CG) do composto 13	110
Figura 76: Espectro de RMN ^1H do composto 14 (CDCl_3 , 500MHz)	112
Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 (CDCl_3 , 125MHz)	113
Figura 78: Cromatograma de Infravermelho do composto 14(4000-650 cm^{-1})	114
Figura 79: Cromatogramas (CG) do composto 14	115
Figura 80: Espectro de RMN ^1H do composto 15 (CDCl_3 , 500MHz)	117
Figura 81: Cromatograma de Infravermelho do composto 15(4000-650 cm^{-1})	118
Figura 82: Cromatogramas (CG) do composto 15	119
Figura 83: Espectro de RMN ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 500MHz)	121
Figura 84: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16 (CDCl_3 , 125MHz)	122
Figura 85: Cromatograma de Infravermelho do composto 16(4000-400 cm^{-1})	123
Figura 86: Cromatogramas (CG) do composto 16	124
Figura 87: Espectro de RMN ^1H do composto 17 (CDCl_3 , 500MHz)	126
Figura 88: Cromatograma de Infravermelho do composto 17(4000-650 cm^{-1})	127
Figura 89: Cromatogramas (CG) do composto 17	128
Figura 90: Espectro de RMN ^1H do composto 18 (CDCl_3 , 500MHz)	130
Figura 91: Cromatograma de Infravermelho do composto 18(4000-650 cm^{-1})	131
Figura 92: Cromatogramas (CG) do composto 18	132
Figura 93: Espectro de RMN ^1H do composto 19 (CDCl_3 , 500MHz)	134
Figura 94: Cromatograma de Infravermelho do composto 19(4000-650 cm^{-1})	135
Figura 95: Cromatogramas (CG) do composto 19	136
Figura 96: Espectro de RMN ^1H do composto 20 (CDCl_3 , 500MHz)	138
Figura 97: Espectro de RMN ^{13}C do composto 20 (CDCl_3 , 125MHz)	139
Figura 98: Cromatograma de Infravermelho do composto 20(4000-400 cm^{-1})	140
Figura 99: Cromatogramas (CG) do composto 20	141

Figura100: Espectro de RMN ^1H do composto 21 (CDCl_3 , 500MHz)	143
Figura101: Cromatograma de Infravermelho do composto 21(4000-650 cm^{-1})	144
Figura102: Cromatogramas (CG) do composto 21	145
Figura103: Espectro de RMN ^1H do composto 22 (CDCl_3 , 500MHz)	147
Figura104: Cromatograma de Infravermelho do composto 22(4000-650 cm^{-1})	148
Figura105: Cromatogramas (CG)do composto 22	149
Figura 106: Espectro de RMN ^1H do composto 23 (CDCl_3 , 500MHz)	151
Figura107: Espectro de RMN ^{13}C do composto 23 (CDCl_3 , 125MHz)	152
Figura 108: Cromatograma de Infravermelho do composto 23(4000-650 cm^{-1})	153
Figura 109: Cromatogramas (CG) do composto 23	154
Figura 110: Espectro de RMN ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 500MHz)	156
Figura 111: Cromatograma de Infravermelho do composto 24(4000-650 cm^{-1})	157
Figura 112: Cromatogramas (CG) do composto 24	158
Figura 113: Espectro de RMN ^1H do composto 25 (CDCl_3 , 500MHz)	160
Figura114: Espectro de RMN ^{13}C do composto 25 (CDCl_3 , 125MHz)	161
Figura 115: Cromatograma de Infravermelho do composto 25(4000-400 cm^{-1})	162
Figura 116: Espectro de RMN ^1H do composto 26 (CDCl_3 , 500MHz)	164
Figura 117: Cromatograma de Infravermelho do composto 26(4000-650 cm^{-1})	165
Figura 118: Cromatogramas (CG) do composto 26	166
Figura 119: Espectro de RMN ^1H do composto 27 (CDCl_3 , 500MHz)	168
Figura 120: Espectro de RMN ^{13}C do composto 27 (CDCl_3 , 125MHz)	169
Figura 121: Cromatograma de Infravermelho do composto 27(4000-650 cm^{-1})	170
Figura 122: Cromatogramas (CG) do composto 27	171
Figura 123: Espectro de RMN ^1H do composto 28 (CDCl_3 , 500MHz)	173
Figura 124: Espectro de RMN ^{13}C do composto 28 (CDCl_3 , 125MHz)	174

Figura 125: Espectro de RMN ^1H do composto 29 (CDCl_3 , 500MHz)	176
Figura 126: Espectro de RMN ^{13}C do composto 29 (CDCl_3 , 125MHz)	177
Figura 127: Cromatograma de Infravermelho do composto 29(4000-400 cm^{-1})	178
Figura 128: Cromatogramas (CG) do composto 29	179
Figura 129: Espectro de RMN ^1H do composto 30 (CDCl_3 , 500MHz)	181
Figura 130: Espectro de RMN ^{13}C do composto 30 (CDCl_3 , 125MHz)	182
Figura 131: Cromatograma de Infravermelho do composto 30(4000-650 cm^{-1})	183
Figura 132: Cromatogramas (CG) do composto 30	184
Figura 133: Espectro de RMN ^1H do composto 31 (CDCl_3 , 500MHz)	186
Figura 134: Espectro de RMN ^{13}C do composto 31 (CDCl_3 , 125MHz)	187
Figura 135: Cromatograma de Infravermelho do composto 31(4000-650 cm^{-1})	188
Figura 136: Cromatogramas (CG) do composto 31	189
Figura 137: Espectro de RMN ^1H do composto 32 (CDCl_3 , 500MHz)	191
Figura 138: Espectro de RMN ^{13}C do composto 32 (CDCl_3 , 125MHz)	192
Figura 139: Cromatograma de Infravermelho do composto 32(4000-650 cm^{-1})	193
Figura 140: Cromatogramas (CG) do composto 32	194
Figura 141: Espectro de RMN ^1H do composto 33 (CDCl_3 , 500MHz)	196
Figura 142: Espectro de RMN ^{13}C do composto 33 (CDCl_3 , 125MHz)	197
Figura 143: Cromatograma de Infravermelho do composto 33(4000-650 cm^{-1})	198
Figura 144: Cromatogramas (CG) do composto 33	199
Figura 145: Espectro de RMN ^1H do composto 34 (CDCl_3 , 500MHz)	201
Figura 146: Espectro de RMN ^{13}C do composto 34 (CDCl_3 , 125MHz)	202
Figura 147: Cromatograma de Infravermelho do composto 34(4000-400 cm^{-1})	203
Figura 148: Cromatogramas (CG) do composto 34	204
Figura 149: Espectro de RMN ^1H do composto 35 (CDCl_3 , 500MHz)	206

Figura 150: Espectro de RMN ^{13}C do composto 35 (CDCl_3 , 125MHz)	207
Figura 151: Cromatograma de Infravermelho do composto 35($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$)	208
Figura 152: Cromatogramas (CG) do composto 35	209

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação para síntese das chalconas por catalise básica	18
Esquema 2: Reação para síntese das chalconas por catalise ácida	19
Esquema 3: Reação para síntese dos pirazóis acetilados	20
Esquema 4: Reação para síntese dos pirazóis não-acetilados	20
Esquema 5- Mecanismo da reação de condensação aldólica via catálise básica	23
Esquema 6- Mecanismo da reação de condensação aldólica via catálise ácida	23
Esquema 7- Deslocalização de carga na molécula de acetofenona	24
Esquema 8- Mecanismo de formação dos pirazóis acetilados	25
Esquema 9- Mecanismo de formação dos pirazóis não acetilados	26

Lista de Abreviaturas

CMI – Concentração inibitória mínima

CL₅₀ – Concentração Letal de 50% de uma população

UFC– Unidades Formadoras de Colônias

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

DNA – Ácido desoxirribonucleico

RNA – Ácido ribonucleico

RNA_m – RNA Mensageiro

FDA – Food's and Drugs Administration (Administração de Alimentos e Remédios)

IV – Infravermelho

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

R_f – Fator de Retenção

AcOEt – Acetato de Etila

Hex - Hexano

CG - Cromatografia gasosa

TMS – Tetrametilsilano

Hz – Hertz

SAR- structure-activity relationship (Relação Estrutura Atividade)

dd – duplo duplete

s- sinpleto

d-duplete

m-multiplete

t- tripleto

3H- Três Hidrogênios

QSAR- Quantitative structure-activity relationship (relações quantitativas entre estrutura molecular e atividade biológica)

ppm- Parte por milhão

SD- Solução Diluição

CMH- Caldo Muller Hinton

DMSO- Dimetilsufóxido

CLSI- Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto clínico de laboratórios e padrões).

1. INTRODUÇÃO

A descoberta de fármacos é em parte sorte e em parte investigação estrutural. Ou seja, vários fármacos disponíveis no mercado contemporâneo foram descobertos ao acaso ou intuitivamente, através de observações inesperadas de fatos do dia-a-dia ou em etapas de triagem clínica e também por métodos racionais de modelagem molecular (MONTANARI; BOLZANI, 2001).

Originalmente, estes compostos eram descobertos pela investigação de remédios populares de uma região e produtos naturais que eram utilizados pela população local, tais como plantas (terrestres e marinhas), minerais e animais (MANS *et al.*, 2000).

No início do século XIX, a descoberta era feita por apenas uma pessoa, mas agora isso requer um trabalho de equipe, e os membros devem ser muito qualificados para que possam obter resultados satisfatórios. O método de descoberta de fármacos baseado na modificação estrutural de moléculas conhecidas pode levar à identificação de novos compostos-protótipos (BARREIRO; FRAGA, 2005).

A rica biodiversidade do Brasil se distribui em diferentes biomas, dentre eles o Cerrado, que ocupa 25% do território brasileiro. Proporcionando uma diversidade de espécies presente neste ecossistema e fornecendo material para a realização de estudos na procura de novas drogas para diferentes doenças (MANS *et al.*, 2000).

Portanto, a investigação partindo de uma abordagem etnofarmacológica e modificação estrutural de moléculas é muito utilizada na descoberta de novos fármacos, porém, muitos agora estão sendo obtidos através de pesquisas, química combinatória e técnicas de modelagem por computador (QSAR, Docking entre outros). Os principais objetivos das estratégias de modificação molecular compreendem o aumento da atividade e seletividade, redução de toxicidade e melhora da biodisponibilidade (WERMUTH, 2008). Assim este trabalho visou colaborar com o desenvolvimento de fármacos através da busca de princípios ativos com potencial terapêutico. Para isto foram cumpridas algumas etapas que incluem:

a) síntese e modificação estrutural de novas entidades moleculares de interesse químico medicinal.

b) identificação e caracterização dos compostos obtidos.

c) avaliação de suas propriedades biológicas, a fim de se possibilitar o estabelecimento da relação entre a estrutura química e a atividade biológica no intuito de obter compostos de potencial aplicabilidade terapêutica.

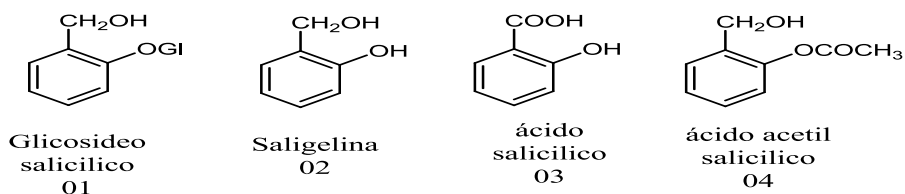
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DESENVOLVIMENTOS DE FÁRMACOS

O método de descoberta de fármacos baseado na modificação estrutural de moléculas conhecidas foi muito utilizado para obter novos compostos-protótipos que atuam pelo mesmo mecanismo da molécula de origem ou que possam apresentar características totalmente diferentes. Frequentemente, a escolha era feita baseando-se no conceito de isósteros que são grupamentos que apresentam alguma semelhança nas suas propriedades químicas ou físicas e bioisósteros, que é uma definição ampliada do isosterismo, que inclui grupamentos que produzem atividade biológica semelhante (LEMKE *et al* , 2008).

Como exemplo de uma molécula obtida a partir da modificação estrutural pode-se citar a aspirina que tem sua origem relacionada aos produtos naturais. A salicilina (01) e a Saligenina (02) (Figura 1) apresentam propriedades analgésicas e anti-inflamatórias reconhecidas. No entanto, a aspirina ou ácido acetilsalicílico (04), não é encontrado em plantas, trata-se de uma acetilação, uma modificação estrutural simples do ácido salicílico 03 (HOSTETTMANN *et al* , 2003).

Figura 1: Glicosídeo ácido salicílico, Saligenina, Ácido salicílico, Ácido acetilsalicílico (YUNES *et al.*, 2001).



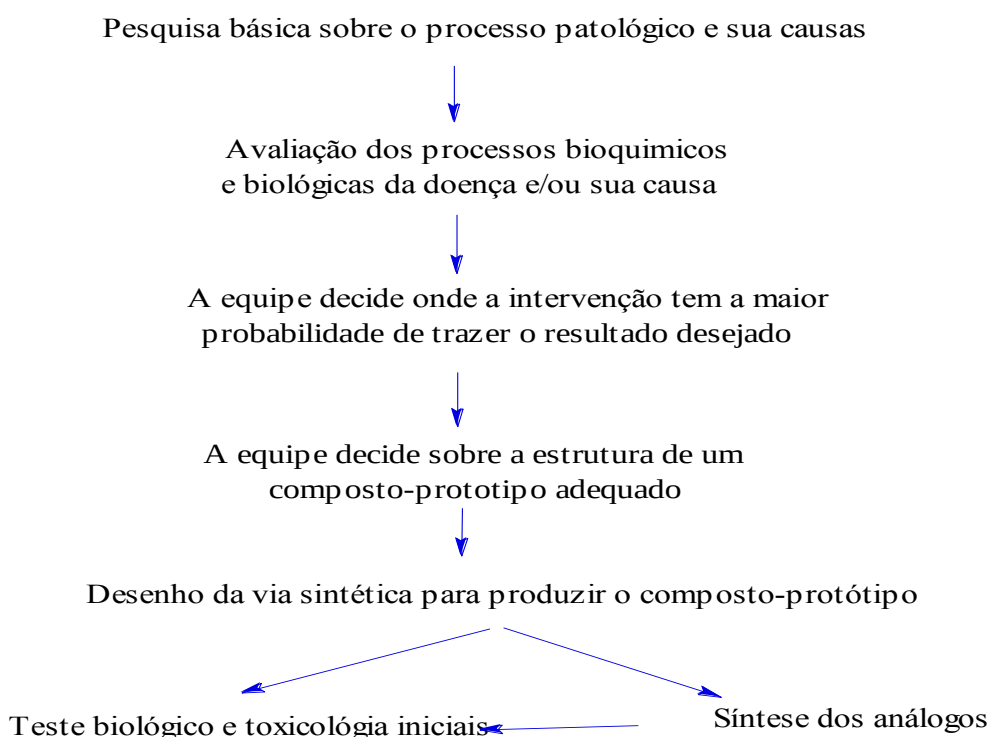
Nas últimas décadas têm sido utilizados métodos mais modernos para abordagem de novos protótipos, duas estratégias se destacam:

a) “triagem experimental” que envolve a pesquisa de um grande número de compostos e selecionando alguns que mostram atividade promissora (BARREIRO *et al.*, 2002).

b) “triagem virtual” que envolve a avaliação de grandes bibliotecas *in silico* de estruturas químicas, a fim de identificar ligantes que são mais susceptíveis de se ligar a um alvo biológico, seja uma proteína receptora ou uma enzima (BARREIRO *et al.*, 2002).

O estudo de QSAR tornou-se parte integrante no procedimento de descoberta de fármacos, pois remove os elementos da sorte no desenho de fármacos, ao estabelecer uma relação matemática sob a forma de uma equação entre atividade biológica e os parâmetros físico-químicos importantes, tais como lipofilicidade, a conformação e a distribuição eletrônica que tem uma grande importância na descoberta de um fármaco (BARREIRO *et al.*, 2002). Sendo assim, o processo de desenvolvimento de fármacos tem uma série de etapas importantes a serem seguidas para se obter um novo composto-protótipo com melhores perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos como demonstrado na Figura 2.

Figura 2: Etapas gerais no desenho de um novo fármaco (BARREIRO *et al.*, 2002).

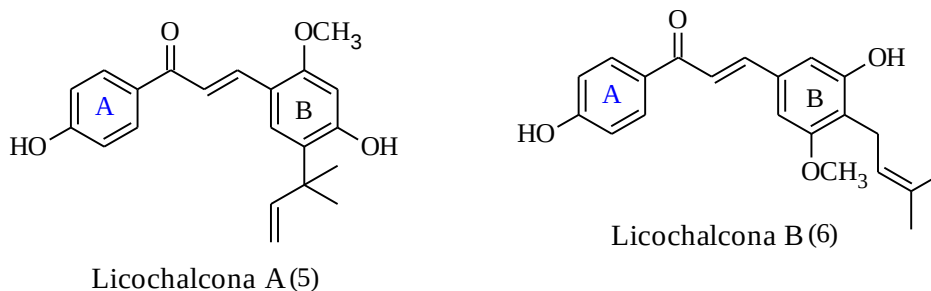


2.2 PROPRIEDADES ANTIBACTERIANAS

Grupos de pesquisa tem avaliado o potencial antibacteriano de várias moléculas dentre elas as chalconas e seus derivados como os pirazóis e isoxazóis (NOWAKAWSKA., 2007). A atividade antibacteriana das chalconas já é muito relatada na literatura, como consequência da habilidade das cetonas α - β insaturadas em reagir com o grupo tiol de proteínas essenciais da bactéria (NOWAKAWSKA., 2007).

Algumas chalconas extraídas da planta *Glycyrrhiza inflata*, denominadas como Licochalcona A e Licochalcona B (Figura 3), mostraram uma atividade antibacteriana acentuada sobre as espécies de bactérias *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, com uma concentração mínima inibitória (CMI) que varia de 3,13-12,5 $\mu\text{g/mL}$, demonstrando assim, um potencial elevado para inibir as bactérias deste gênero (HARAGUCHI *et al.*, 1998).

Figura 3: Estrutura da Licochalcona A e Licochalcona B (HARAGUCHI *et al.*, 1998).

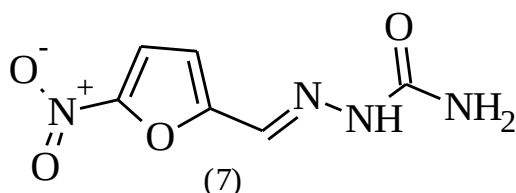


A licochalcona A (Figura 3) foi testada por Tisukiyana e colaboradores (2002), e demonstrou o potencial bacteriostático acentuado com CMI entre 2-15 $\mu\text{g/mL}$ para bactérias Gram-positivas, incluindo as formas de esporos, tais como o gênero ou espécies *Bacillus coagulans*, *B. subtilis*, *B. stearothermophilus* e *Clostridium sporogenes*.

No entanto, esta molécula tem apresentado uma citotoxicidade acentuada para o teste com *Artemia salina*. Com concentração letal $\text{CL}_{50} \leq 80 \mu\text{g/mL}$, classificada como muito tóxica (HARAGUCHI *et al.*, 1998).

Dentre os derivados das chalconas que apresentam atividade antibacteriana têm sido destacados os pirazóis pela capacidade de interação com sítios específicos das bactérias. Alguns pirazóis como o arilfurilpirazolininas, N-acetilpirazolininas e N-fenilpirazolininas apresentam atividade antibacteriana sobre os micro-organismos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. A triagem indicou que os pirazóis com os grupamentos *p*-nitro, *p*-fluor e *p*-cloropenilfurtila mostraram atividade inibitória similar a furacina (antimicrobianos) (Figura 4) sobre *E.coli* (HOLLA; AKBERALI; SHIVANANDA., 2002).

Figura 4: Estrutura da Furacina (Nitrofurazone) (HOLLA; AKBERALI; SHIVANANDA., 2002).



De acordo com Nowakawska (2007), a atividade antibacteriana dos pirazóis está ligada ao grande número de ligações polarizadas contidas na estrutura dessas moléculas apresentando uma atividade biológica e reatividade química acentuada.

Os testes realizados com análogos pirazolidínicos da licochalcona A sobre *S.aureus*, demonstraram que as moléculas que apresentaram maior atividade biológica foram aquelas que possuíam o grupo hidroxila livre na posição *para* do anel B. No entanto, quando o grupo hidroxila estava presente na posição *para* do anel A não foi observado mudança no potencial antibacteriano das moléculas testadas. A eliminação de ambos os grupos hidroxila dos anéis A e B ou a substituição de ambos por uma reação de metilação, eliminou completamente a atividade antibacteriana dos análogos (KROMANN *et al.*, 2004).

Quando grupos lipofílicos são adicionados à molécula como o grupo fenila, observou-se aumento da atividade antibacteriana para esta molécula. Quando substituído por uma propila, observou-se moderado potencial antibacteriano. Quando comparado a lipofilicidade com a atividade antibacteriana, ficou claro que a correlação entre estes dois fatores tem influência significativa na atividade biológica destas moléculas (KROMANN *et al.*, 2004).

De acordo com a literatura os grupos halogênios como o cloro e flúor não modificam significativamente a atividade antibacteriana, mas são importantes para controlar o caráter lipofílico da molécula. Já a hidroxila tem a capacidade de induzir o aumento da atividade. Este grupo tem a característica de interagir com sítios da bactéria por ligações de hidrogênio e também aumentar o caráter hidrofílico da molécula facilitando o transporte dela no meio aquoso (BELOFSKY *et al.*, 2004).

Segundo Nowakawska, Kedzia e Schroeder (2007), o controle do caráter lipofílico e hidrofílico das moléculas é fundamental para aumentar a atividade antibacteriana, sendo o controle lipofílico um parâmetro fundamental, já que a permeabilidade da membrana celular tem influência na entrada e saída do fármaco.

2.3. MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES ANTIBACTERIANOS

Os agentes antimicrobianos podem ser classificados em duas categorias: bactericida ou bacteriostático. Substâncias microbicida são aquelas que provocam um dano irreparável na estrutura da célula causando sua morte dela; já os bacteriostáticos são aquelas substâncias que causam a paralisia no metabolismo celular, impedindo o crescimento e reprodução do micro-organismo (NOWAKAWSKA., 2007).

Quanto ao modo de ação, os agentes antibacterianos podem ser classificados da seguinte forma:

1. Inibição da síntese da parede celular: Tais agentes antimicrobianos correspondem aos mais seletivos, por apresentar um índice terapêutico elevado, são responsáveis pela inibição de uma enzima responsável pela ligação entre os tetrapeptídeos de cadeias adjacentes de peptideoglicanos. Com isso, há o impedimento da formação das ligações entre os tetrapeptídeos de cadeias adjacentes, ocasionando uma perda na rigidez da parede celular causando a morte da célula (SOUZA *et al.*, 2003; GERMANFATTAL., 2005., RANG *et al.*, 2004).

2. Inibição das funções da membrana celular: São agentes antimicrobianos que tem a função de desorganizar a estrutura da membrana celular por atuarem como detergentes com afinidade por radical fosfato nela existente (Hidrofóbicos) ou também podem alterar a permeabilidade da membrana por modificação na distribuição de íons. Depois de modificar a estrutura e a permeabilidade da

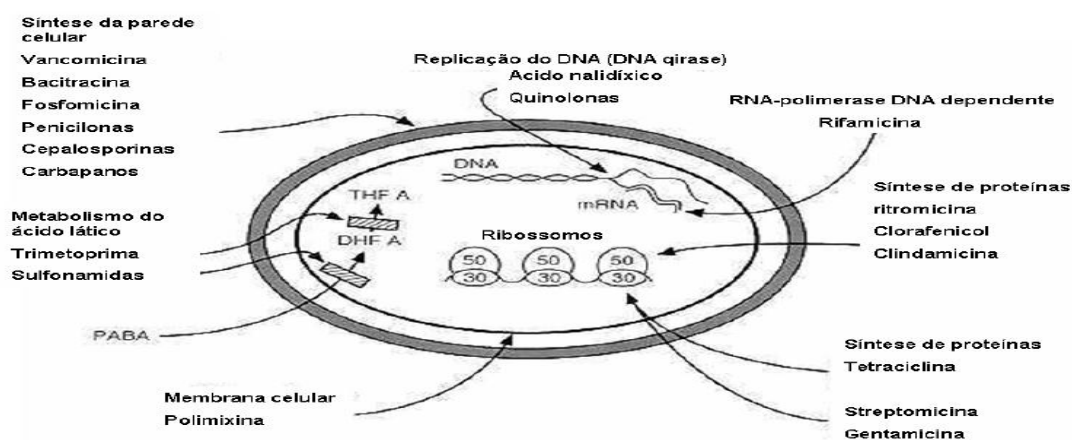
membrana, alteram-se funções importantes para vida da célula como a barreira osmótica da célula, tal mudança tem como consequência liberação de bases nitrogenadas e a entrada de substâncias nocivas para a célula (TAVARES.,1999; FONSECA.,1999).

3. Inibição da respiração celular: Uma classe de antimicrobianos que inibem o processo de respiração celular provocando uma queda na produção de energia para a célula. Por atuarem em um processo comum para todos os tipos de células, tem seu uso limitado por ser tóxico tanto para o patógeno quanto para o hospedeiro (TAVARES.,1999; SOUSA *et al.*,2003; YONEYAN; KATSUMATA,. 2006).

4. Inibição da síntese do DNA/RNA: São antimicrobianos que impedem a replicação da informação genética. A inibição da síntese pode ser conseguida por ação direta sobre a molécula de DNA ou impedindo a ação do DNA polimerase. Esse mecanismo de ação é letal para a célula, pois atua em estruturas vitais para a multiplicação e desenvolvimento celular (SOUZA *et al.*,2003; ROSSI; ANDREAZZI., 2005).

5. Inibição da síntese de proteínas: A síntese de proteínas depende da tradução do DNA, mas esse processo não é efetuado diretamente no DNA. É necessário uma intermediário o RNAm. Estes antimicrobianos atuam em unidas ribossômicas impedindo que a informação chegue ao RNAm (TAVARES.,1999; FONSECA.,1999).

Figura 5: Sito de ação dos diferentes agentes antimicrobianos (SOUZA *et al.*,2003; ROSSI; ANDREAZZI., 2005).



2.4. CHALCONAS

Os flavonóides biossintetizados a partir da via dos ácidos chiquímico e do acetato, precursores de vários grupos de substâncias como aminoácidos alifáticos, terpenóides, ácidos graxos dentre outros, constituem uma importante classe de polifenóis, presentes em relativa abundância entre os metabólitos secundários de vegetais (SIMÕES *et al.*, 2000).

São conhecidos mais de 4200 flavonóides; os de origem natural apresentam-se frequentemente oxigenados e conjugados com açúcares, sendo denominado heterosídeo. São encontrados em folhas, flores, galhos, raízes ou frutos, e podem apresentar diferentes concentrações dependendo do vegetal. Constituem propriedades importantes como anticarcinogênico, antiinflamatório, antialérgico, antiviral, antioxidante, antibacteriana entre outros (SIMÕES *et al.*, 2000).

As propriedades antioxidantes dos flavonoides tem, assim, atraído a atenção para a nutrição preventiva, pois eles protegem os constituintes alimentares contra o dano oxidativo, podendo também contribuir para a prevenção de importantes patologias, como doenças cardiovasculares, envelhecimento, cânceres, e outras (HANASAKI *et al.*, 1994).

De acordo com as características químicas e biossintéticas, os flavonóides são separados em diversas classes: chalconas, flavonóis, flavonas, dihidroflavonóides (flavanonas e flavanonóis), antocianidinas, isoflavonóides, auronas, neoflavonóides, biflavonóides, entre outros (SIMÕES *et al.*, 2000).

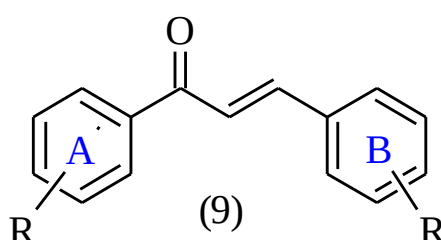
As chalconas constituem de compostos polifenólicos possuindo como núcleo fundamental o 1,3-diarilpropano, modificado pela presença de uma ligação olefínica e de um grupamento cetona ou de um grupo hidroxila (DHAR; 1981).

Formam um grupo de flavonóides de cadeia aberta, em que dois anéis aromáticos são ligados por três carbonos, sendo uma carbonila β -insaturada. As chalconas são classificadas de acordo com as substituições no anel A e B. São encontradas em plantas, tendo um papel fundamental em sistemas ecológicos em função das cores produzidas nos vegetais, pois promovem a polinização como atraentes de insetos ou pássaros (RODRIGUES *et al.*, 1998).

Uma das características mais marcante, dessas moléculas é a pigmentação amarela que se torna vermelha em meio alcalino ou em presença do cátion magnésio, caracterizado pela reação de Shinoda (LUZZI, 1997),

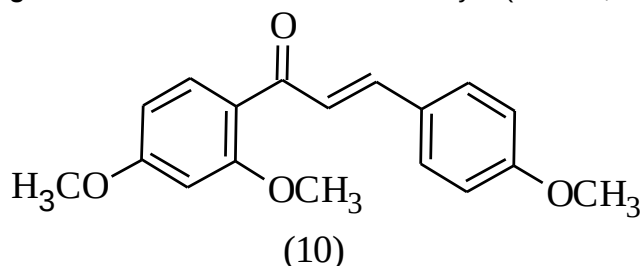
A presença de ligação α , β -insaturada e ausência do anel C presente nos flavonóides é uma característica específica das chalconas que fazem esses compostos serem quimicamente diferentes de outros flavonóides (KOZLOWSKI *et al.*, 2007). A Figura 6 ilustra a estrutura geral das chalconas:

Figura 06 – Estrutura da chalcona



Atualmente algumas dessas moléculas já são classificadas como fármacos pelo FDA (Food's and Drugs Administration) e já são utilizados como fármacos. Um exemplo é a chalcona (*E*)-1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona com as denominações Vezidryl®, Auxibilina® ou Megalip®, com atividade colerética e/ou hepatoprotetora (NI *et al.*, 2004). A Figura 7 ilustra a estrutura do fármaco Vezidryl®:

Figura 07– Estrutura do fármaco Vezidryl® (NI *et al.*, 2004).



Muitas atividades biológicas são atribuídas as chalconas, tais como: bactericida (BANDGAR *et al.*, 2010), fungicida (SIVAKUMAR, *et al* 2009), antiviral (MALLIKARJUN *et al.*, 2005), anti-protozoária (LI *et al.*, 1995; RANDO *et al.*, 2010), inseticida (BITENCOURT *et al.*, 2007), anti-helmíntica (DAS *et al.*, 2010), anti-inflamatória (BANDAR *et al.*, 2010), propriedade de inibição enzimática (NAJAFIAN

et al., 2010), antitumoral (SZLISZKA *et al.*, 2010), citotóxica (APONTE *et al.*, 2010), dentre outras bioatividades (DIMMOCK *et al.*, 1999).

As chalconas têm demonstrado atividades biológicas promissoras e perfil de segurança em muitos ensaios biológicos sendo considerados compostos em potencial para a descoberta de novos protótipos de fármacos (CAMPOS *et al.*, 2007).

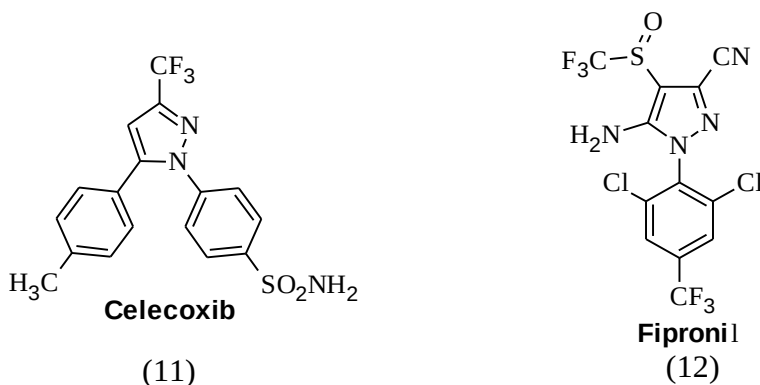
A obtenção de derivados a partir do esqueleto chalcônico, assim como a introdução de diferentes grupamentos nos anéis aromáticos tem sido bastante estudada por alguns autores com objetivo de obter moléculas com diferentes propriedades terapêuticas (POTTER, BUTLER; WANOGHO, 2006).

Devido à quantidade de derivados pirazolidínicos obtidos a partir das chalconas, este trabalho visou à síntese de pirazóis que tem apresentado intensa atividade farmacológica.

2.5. PIRAZÓIS

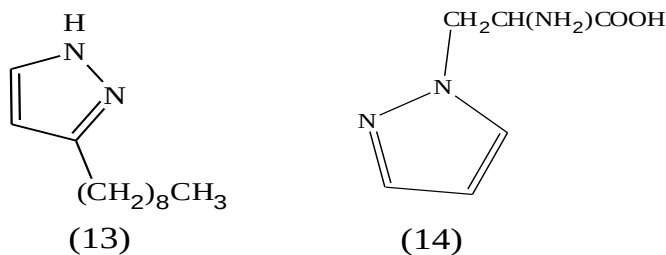
Nas ultimas décadas, importantes fármacos baseados em estruturas heterocíclicas têm sido desenvolvidos para o tratamento de diversas doenças, por exemplo: O sildenafil (Viagra^R), Celecoxib (celebrex^R), fipronil dentre outros que possuem em sua estrutura o núcleo pirazolidínico (ELGUERO, 2002). A Figura 8 ilustra a estrutura de alguns heterocíclicos pirazolidínicos

Figura 08 – Estrutura de alguns heterocíclicos pirazolidínicos (ELGUERO, 2002).



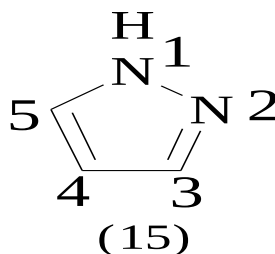
Moléculas que possuem o núcleo pirazolidínico são dificilmente encontradas na natureza, tendo na literatura poucos relatos de moléculas obtidas a partir de extratos vegetais (ELGUERO, 1996). Um dos primeiros derivados naturais obtidos foi o 3-nonilpirazol que foi obtido em 1954 por um grupo de pesquisadores japoneses. O composto foi isolado a partir da planta *Houttuynia cordata* (típica da Ásia tropical) e apresentou propriedades antifúngicas e antimicrobianas. Posteriormente, foi identificado um aminoácido contendo um núcleo pirazol a partir da planta *Citrullus vulgaris*, o *levo-β*-(1-pirazolil) alanina (ELGUERO, 1996). A Figura 9 ilustra a estrutura do 3-nonilpirazol e do *levo-β*-(1-pirazolil) alanina:

Figura 09 – Estrutura do 3-nonilpirazol e do *levo-β*-(1-pirazolil) alanina (ELGUERO, 1996).



Os pirazóis são moléculas que apresentam um anel de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. As principais vias sintéticas para obtê-los envolve a formação da ligação N1-C5 e C3-C4. A figura 10 ilustra a identificação das ligações do anel pirazolidínico:

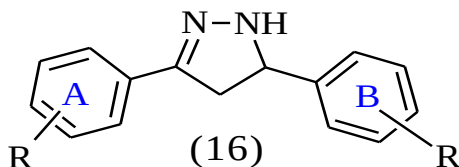
Figura 10 – Identificação das ligações do anel pirazolidínico (ELGUERO, 1996).



Devido ao grande número de ligações polarizadas contidas na estrutura, pirazóis apresentam uma atividade biológica e reatividade química acentuada. São várias as referências bibliográficas que nos reportam estudos sobre caracterização estrutural, tautomeria e isomeria, uso de pirazóis como ligantes em química

organometálica e na síntese de novos derivados bioativos (KATRITSKY, REES, 1984). A Figura 11 apresenta uma estrutura do Pirazol obtido a partir de uma chalcona:

Figura 11 – Estrutura do Pirazol obtido a partir de uma chalcona



Particularmente, os pirazóis são alvo de muitos estudos devido à diversidade de aplicações e métodos sintéticos. Muitos métodos são desenvolvidos para a preparação de pirazóis derivados. Dentre eles, os mais frequentes envolvem a condensação de um β -cetoéster ou de uma cetona α, β insaturadas com hidrazina substituída ou não substituída. Essas metodologias, embora utilizadas para a preparação de uma variedade de pirazóis, muitas vezes requerem o uso de condições de refluxo e tempo de reação longo, 10-24 horas (ROSA, 2006).

Os compostos pirazolidínicos têm sido empregados para as mais diversas funções como agentes que atuam ao nível do sistema nervoso central como: antidepressivos, antipsicóticos, ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, anticonvulsivos, analgésicos, medicamentos anti-Parkinson e anti-Alzheimer (BEKHIT, ABDEL, 2004).

Além de quimioterápicos, os pirazóis são usados no tratamento do cancro, como agentes imunossupressores e imunoestimulantes, virais, antibacterianos, antiparasitas, anti-protozoária e fungicida (SELVAM *et al.*, 2004). Pirazóis, portanto, pode ser considerado como, uma alternativa para o tratamento de diversas doenças (SILVA, 2006).

2.6 SÍNTESE DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS

As chalconas apresentam características importantes relacionadas à atividade biológica. De acordo com dados da literatura, a presença de substituinte hidroxila no anel favorece a interação com enzimas através de ligação de hidrogênio, além de aumentar a natureza hidrofílica com consequente lipofilicidade diminuída (BANDGAR *et al.*, 2010).

Chalconas que possuem grupos substituintes metoxilas (OCH_3) nas posições R_3 , R_4 , R_5 (anel B) também apresentam uma variedade de ações farmacológicas descritas, sendo, portanto, um candidato a novo fármaco com atividade melhorada que apresenta outra atividade biológica (DIMMOCK *et al.*, 1999).

Um grupamento metila ligado a um anel aromático ou a uma estrutura que aumente a sua reatividade pode ser metabolizado a um ácido carboxílico, que pode ser eliminado mais facilmente. Além de fornecer uma via de desintoxicação para compostos-protótipos que possuem alta toxicidade (DIMMOCK *et al.*, 1999).

A incorporação de átomos halogênicos num protótipo resulta em análogos que são mais hidrofóbicos e, por conseguinte menos solúveis em água. Em consequência, os átomos halogênicos são usados para melhorar a penetração nas membranas lipídicas (DIMMOCK *et al.*, 1999).

Os pirazóis sintetizados estão divididos em acetilados e não acetilados. Sendo que, o primeiro possui um anel de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio e um grupo acetila variando os substituintes do anel aromático e o segundo possui um anel de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio com variação dos substituintes do anel aromático (FEDELE *et al.*, 2005).

A inserção de sistemas aromáticos na estrutura do protótipo introduziu rigidez a estrutura, bem como aumentou o tamanho do análogo. Geralmente, o efeito dessa alteração não é previsível. Entretanto, o aumento de tamanho pode ser útil no preenchimento de uma fenda hidrofóbica num sítio-alvo, o que pode fortalecer a ligação do fármaco com o alvo (FEDELE *et al.*, 2005).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

- Sintetizar pirazóis substituídos contendo diferentes padrões de substituição aromática com o intuito de obter compostos biologicamente ativos e testar sua possível atividade antibacteriana.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar uma série de 1-acetil-3,5-diaril-4,5-dihidro (1*H*) pirazóis e 3,5-diaril-4,5-dihidro (1*H*) pirazóis através da reação com hidrazina em meio ácido e em etanol, utilizando diversas chalconas substituídas;
- Caracterizar os derivados pirazolidínicos, obtidos a partir das 1,3-diaril-2-propen-1-onas sintetizadas;
- Avaliar a atividade antibacteriana das moléculas sintetizadas.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. REAGENTES UTILIZADOS PARA SÍNTESE DAS CHALCONAS

A Tabela 1 contém a fórmula química e o grau de pureza dos reagentes utilizados.

Tabela 01: Fórmula química e grau de pureza dos reagentes utilizados.

Reagente	Fórmula Química	Grau de Pureza
3, 4, 5 Trimetoxibenzaldeído	$C_{10}H_{12}O_4$	Acros Organics 99%
Vanilina	C_7H_7NO	Vetec 99,5%
4 - Hidroxibenzaldeído	$C_7H_7O_2$	Sigma Aldrich 98%
4 – Nitrobenzaldeído	$C_7H_5NO_3$	Sigma Aldrich 98%
Seringaldeído	$C_9H_{10}O_4$	Sigma Aldrich 98%
4-Fluoracetofenona	C_8H_7FO	Sigma Aldrich 99%
4 - Metoxiacetofenona	$C_9H_{10}O_2$	Sigma Aldrich 97%
4 - Nitroacetofenona	C_8H_9NO	Sigma Aldrich 98%
4 - Metilacetofenona	$C_9H_{10}O$	Fluka Analytical 96%
Metanol	CH_3OH	Tedia 99%
Hidróxido de Sódio	$NaOH$	JTBaker 98%
Cloreto de Tionila	$SOCl_2$	Across

4.2. COMPOSTOS OBTIDOS PARA SÍNTESE DOS PIRAZÓIS

A Tabela 2 contém a fórmula química e o grau de pureza dos compostos sintetizados

Tabela 02: Fórmula química e grau de pureza dos compostos utilizados.

Reagente	Fórmula Química	Grau de Pureza
(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4hidroxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	97%
(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄	99%
(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	93%
(2E)-1-(4-metoxifenil)-3-(3,4,5-trimeto-xifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	88%
(2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₄ O ₂	99%
(2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4nitrofenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	93%
(2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	96%
(2E)-1-(4-metilfenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₇ H ₁₅ O ₃	98%
(2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4hidroxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₅ H ₁₁ FO ₂	98%
(2E)-3-(4-fluorfenil)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) prop-2-en- 1-ona	C ₁₆ H ₁₃ FO ₃	97%
(2E)-1-(fenil)-3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₅ H ₁₁ O ₂	95%
(2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₅ H ₁₁ NO ₄	91%
(2E)-1-(4-nitrofenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil) prop-2-en-1-ona	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄	94%

4.3. PURIFICAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO

Os compostos foram purificados por recristalização em água. Os produtos foram dissolvidos e posteriormente, incubados a temperatura baixíssima (-10°C) para ocorrer à formação de precipitado. O precipitado formado foi filtrado, seco e analisado por cromatografia em fase gasosa (CG).

Cromatoplaças de sílica gel 160 HF254 de alumínio da MERCK, foram utilizadas para monitoramento das reações de síntese dos compostos. As manchas foram visualizadas utilizando radiação na região do UV (254 e 360 nm), e a solução de vanilina em ácido sulfúrico foi utilizada como revelador.

Sílica gel 60 (35-70 μm) da ACROS ORGANICS foi utilizada em coluna de 25 mm, como descrito no roteiro experimental de cromatografia *flash* para purificação de alguns compostos (STILL *et al.*, 1978).

4.4. ANÁLISE DOS COMPOSTOS

A análise do grau de pureza dos produtos foi feita por cromatografia em fase gasosa (CG) usando cromatógrafo VARIAN-3900 equipado com uma coluna capilar Factor Four 1ms (30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno, 0,25 μm de espessura do filme) e detector de ionização em chama. As condições da análise foram:

- Temperatura do injetor e do detector = 553 K e 573 K;
- Fluxo de N₂ ou He na coluna = 5,0 mL/min;
- Relação de split = 100;
- Programação de temperatura na coluna:
 - ✓ Temperatura inicial = 353K;
 - ✓ Tempo na temperatura inicial = 1 minuto;
 - ✓ Temperatura final = 573 K;
 - ✓ Tempo na temperatura inicial = 4 minutos;
 - ✓ Taxa de aquecimento de 20°C/min

4.5. IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS

O procedimento para identificação da pureza dos compostos sintetizados foi feito por cromatografia em camada delgada (CCD), determinação do ponto de fusão em aparelho Microquímica MQAPF-301 e cromatografia gasosas (CG) em cromatógrafo VARIAN-3900. Para elucidar a estrutura das chalconas e dos pirazóis foi utilizado espectrofotômetro de Infravermelho Perkin-Elmer modelo 1620 FTIR, (Centro de equivalência farmacêutica / Neoquímica), com varredura de 650 a 4000 cm^{-1} .

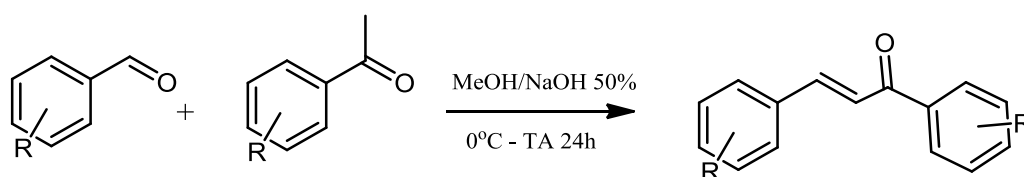
Os espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN dos compostos foram obtidos em espectrômetro de ressonância magnética nuclear Bruker Avance III 500 (11,75 T), equipado com uma sonda de 5 mm de detecção inversa com gradiente de campo (Triple Band Inverse – TBI).

Os deslocamentos químicos foram expressos em valores adimensionais (δ = ppm) em relação a um padrão de referência de tetrametilsilano (TMS). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais foram expressas como se segue: s=singlete, d=dublete, dd=duplo dublete, t=triplete e m=multiplete. A visualização foi realizada no programa ACD LABS 12.0 (PAVIA; LAMPMAN; KRIZ; VYVYAN; 2010).

4.6. METODOLOGIAS PARA A SÍNTESE DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS

4.6.1. Método 01: Procedimento para síntese de chalconas catálise básica

Esquema 1 – Síntese das chalconas por catálise básica (DOMENEGLINI, 2009).

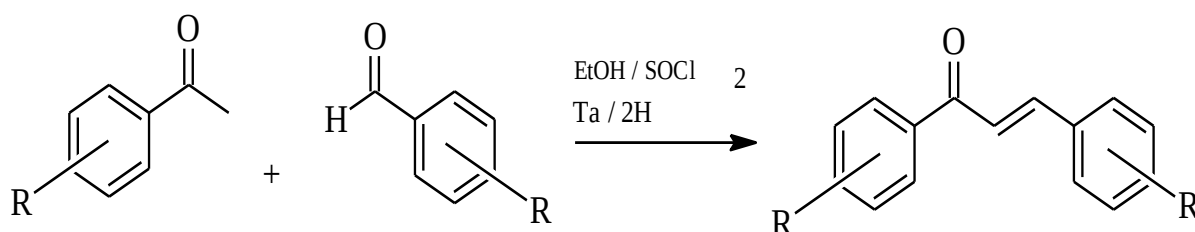


As séries de chalconas foram sintetizadas segundo método de condensação aldólica de Claisen-Schmidt, com acetofenonas e aldeídos aromáticos substituídos.

As acetofenonas substituídas foram dissolvidas em metanol com agitação em banho de gelo e água. Em seguida, foi adicionado uma solução metanólica de NaOH (50% p/v) e logo após os benzaldeídos substituídos. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, após esse tempo vertida em água gelada e acidificada com solução de HCl 50%. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e purificado por recristalização ou cromatografia *flash* quando necessário (DOMENEGLINI, 2009)

4.6.2. Método 02: Procedimento para síntese de chalconas catálise ácida

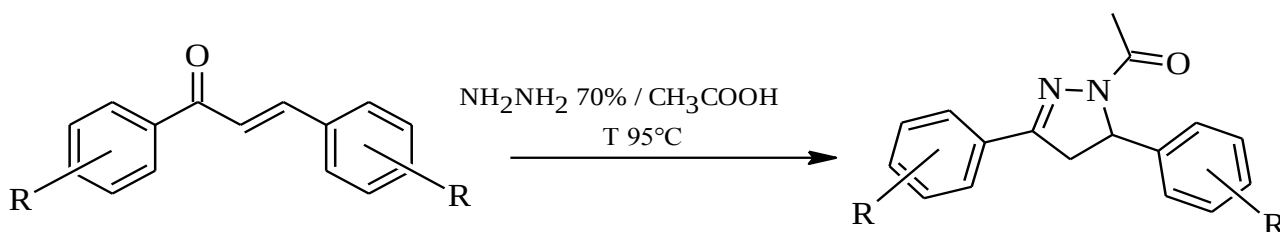
Esquema 2 – Síntese das chalconas por catálise ácida (JAYAPAL *et al.*, 2010).



As chalconas foram sintetizadas por condensação aldólica com SOCl₂ como catalisador. Para uma mistura de cetonas e aldeídos aromáticos sob agitação em quantidades equimolares sobre etanol, foi adicionado gota a gota cloreto de tionila. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por duas horas, em seguida deixada em repouso por doze horas e então vertida em água gelada, o precipitado foi filtrado e lavado com etanol a frio (JAYAPAL *et al.*, 2010).

4.6.3. Método 03: Procedimento para síntese de Pirazóis Acetilados

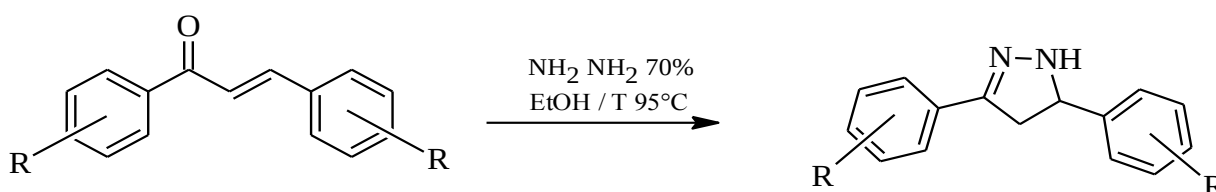
Esquema 3 – Síntese dos pirazóis acetilados (BHAT *et al.*, 2009).



As séries de Pirazóis foram sintetizados com uma solução de chalcona (0,33mmol) em ácido acético (3 ml) e hidrato de hidrazina 70% (0,2ml, 0,33mmol), em excesso de 10 vezes em refluxo de 3-8 h, em seguida deixada em repouso por doze horas e então vertida em água gelada. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e purificado por recristalização ou cromatografia *flash* quando necessário (BHAT *et al.*, 2009).

4.6.4. Método 04: Procedimento para síntese de Pirazóis não Acetilados

Esquema 4 – Síntese dos pirazóis não-acetilados (BHAT *et al.*, 2009).



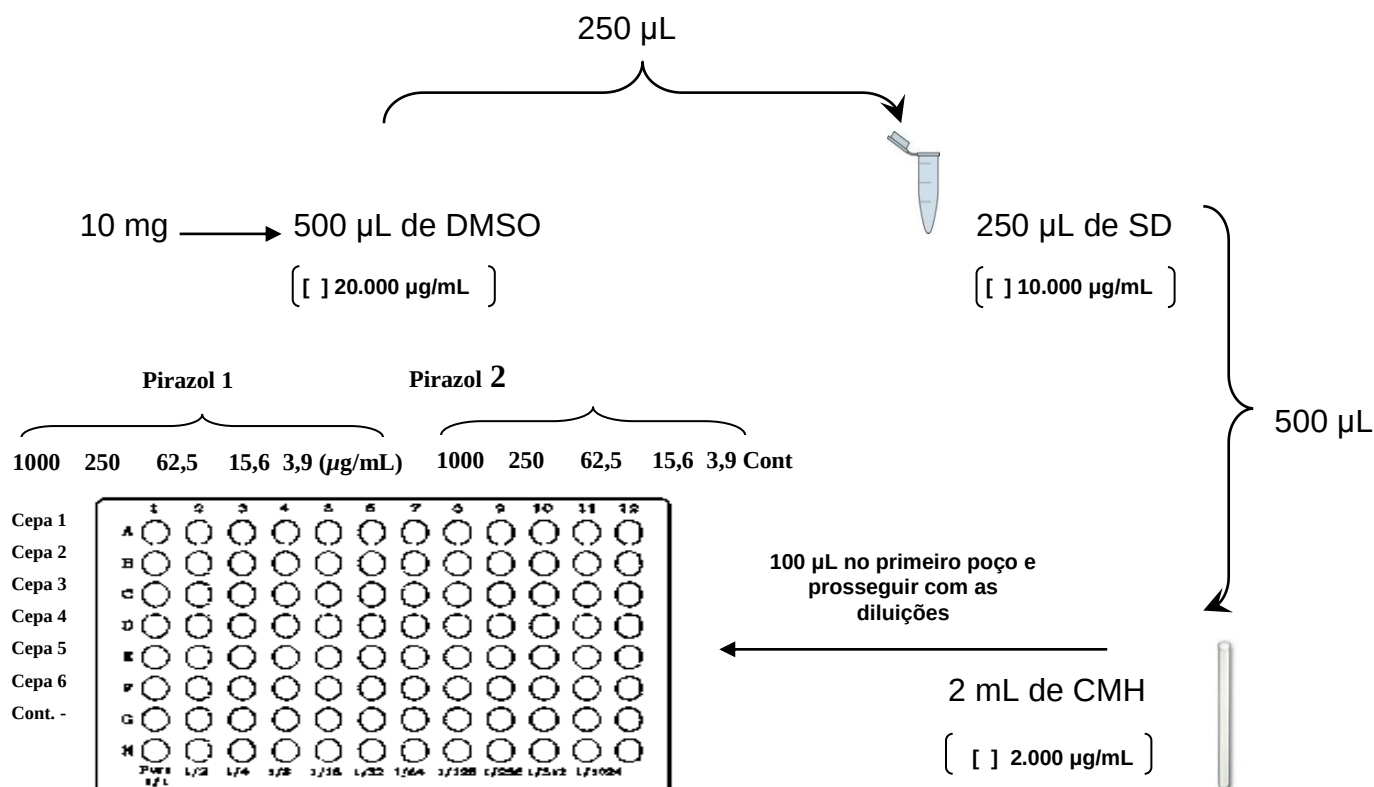
As séries de pirazóis foram sintetizadas com uma solução de chalcona (0,33mmol) em etanol absoluto 99,5% (3 ml) e hidrato de hidrazina 70% (0,2ml, 0,33mmol) em excesso de 5 vezes em refluxo de 10 a 24 h. Em seguida foi deixada em repouso por doze horas e então vertida em água gelada. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e purificado por recristalização ou cromatografia *flash* quando necessário (BHAT *et al.*, 2009).

4.7. METODOLOGIA PARA ENSAIO BIOLOGICO

4.7.1 Determinação de susceptibilidade *in vitro*

Foram testadas para avaliar a susceptibilidade das bactérias, gram positivas e gram negativas, frente aos compostos estudados seguindo a metodologia proposta pela Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2002) com modificações. As cepas foram plaqueadas em caldo Ágar Muller Hinton (CMH) e incubadas por 24 horas a 35°C. As amostras de pirazóis foram dissolvidas em 0,5mL de dimetilsufóxido (DMSO) e posteriormente transferidos 250 µL da solução inicial para outro tubo com 250 µL de Solução diluição (SD), (ácido clorídrico 0,1N com 1 gota de Tween 80. Foram diluídos 500 µL dessa solução em 2 mL de caldo Muller Hinton (CMH) para obtenção da primeira concentração. Com auxílio da pipeta multicanal foram feitas sucessivas diluições na microplaca. Para realizar as diluições deve-se transferir 100 µL da solução anterior para o primeiro poço. Adicionar aos 4 poços subsequentes (linha horizontal) 75 µL de CMH. Retire 25 µL do primeiro poço e adicione ao segundo, homogeneíze e retire 25 µL deste e transfira para o terceiro poço. Homogeneíze e retire 25 µL e transfira para o quarto poço. Homogeneíze e retire 25 µL deste, Descartando-os. Ao fim deste processo todos os poços terão 75 µL, porém sempre com $\frac{1}{4}$ da concentração do poço anterior. Uma coluna foi utilizada como controle de crescimento, sem os compostos de pirazóis, conforme demonstrado na figura 6. A concentração final de DMSO nos ensaios não excedeu 2%.

Figura 12. Ilustração do procedimento para teste biológico em microplaca.



Para preparação do inóculo foram suspensas 5 colônias pequenas em 5 mL de solução fisiológica estéril, seguido de uma diluição (1/1000), em caldo Muller Hinton, obtendo assim uma concentração de aproximadamente 5×10^5 UFC/mL. A suspensão foi ajustada para que sua turbidez coincidissem com a da solução padrão McFarland de 0,5. Para confirmar a concentração do inóculo serão diluídos 0,1 mL da suspensão em 9,9 mL de solução fisiológica estéril com o plaqueamento de 100 µL (a placa semeada deverá ter aproximadamente 50 colônias). Para realização dos testes será transferido 75 µL do inóculo ajustado por poço, exceto para os poços controle (linha horizontal) e 75 µL da solução com pirazóis em diferentes concentrações (1000; 250; 62,5; 15,6 µg/mL) e incubados a 35 °C por 24 horas.

A Concentração Mínima Inibitória (CMI) dos pirazóis utilizados foi determinada após 24 horas de incubação por leitura visual observando a turvação dos poços. A CMI foi definida como a menor concentração do composto, que resultou em supressões da atividade metabólica do micro-organismo com relação aos controles, possibilitando a quantificação da inibição antimicrobiana. Foi utilizado leitor de microplacas Elisa com leitura em 254 nm para confirmar os resultados obtidos.

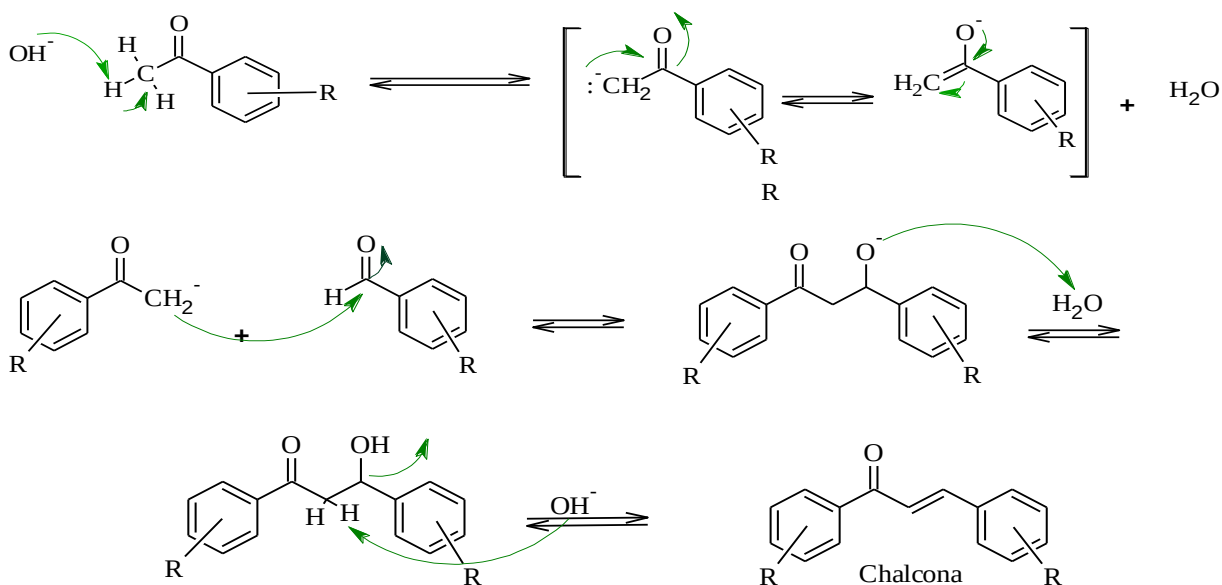
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. MECANISMOS REACIONAIS PARA A SÍNTESE DAS CHALCONAS E DOS PIRAZÓIS

5.1.1. Sínteses das Chalconas Catálise Básica

O método de síntese de chalconas através da condensação aldólica de Claisen-Schmidt via catálise básica ocorre em quatro etapas (Esquema 5). A primeira delas ocorre a partir da catálise básica do NaOH, o qual remove um próton do carbono alfa à carbonila da acetofenona, formando o íon enolato que se estabiliza por ressonância. Na segunda etapa, este reage como nucleófilo atacando o carbono carbonílico dos diferentes aldeídos aromáticos, produzindo o alcóxido que na terceira etapa remove um próton de uma molécula de água para formar o aldol. Na quarta etapa, ocorre a remoção do hidrogênio α à carbonila, devido a sua acidez. Em seguida, ocorre a estabilização do produto final pela ressonância das duplas ligações conjugadas (PATIL *et al* , 2009; CAREY, 2007).

Esquema 05: Mecanismo de formação das chalconas por catalise básica.



As chalconas foram sintetizadas de acordo com a reação geral, demonstrada no Esquema 05, utilizando nitroacetofenonas, aminoacetofenona, metoxiacetofenonas, metilacetofenona, fluoracetofenonas, fenilacetofenonas, metanol, NaOH e variando os benzaldeídos (SATYANARAYANA, *et al* 2004). Todas

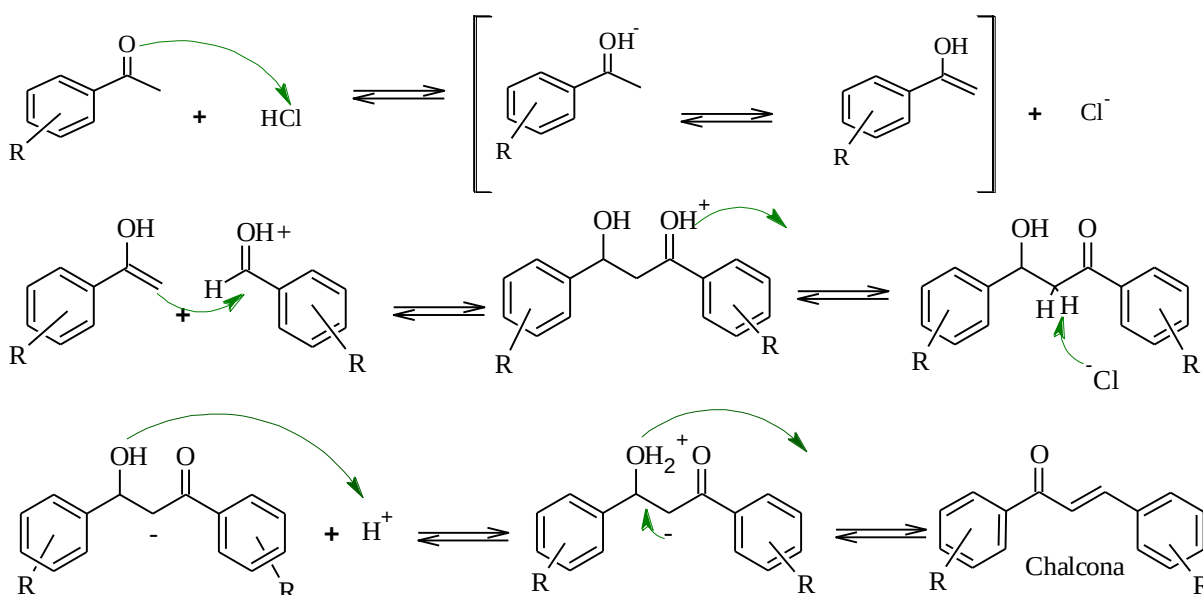
as reações foram monitoradas através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando como eluente hexano / acetato de etila (90:10; 80:20, 70:30 , 60:40 ou 50:50).

5.1.2. Sínteses das Chalconas Catálise Ácida

O mecanismo da reação de condensação aldólica via catálise ácida ocorre conforme demonstrado no (Esquema 06). Foi realizada via catálise ácida com SOCl_2 e EtOH. O ácido clorídrico formado a partir da reação do cloreto de tionila com Etanol absoluto é desprotonado pela acetofenona. Esta molécula forma o íon enol, que se estabiliza por ressonância e atua como nucleófilo (CAREY, 2007).

O grupo carbonílico do aldeído é ativado para o ataque nucleofílico através da protonação do oxigênio, assim os elétrons da dupla ligação do enol se adicionam ao carbocátion formado (CAREY, 2007). Em seguida ocorre a formação direta do aldol, levando remoção do hidrogênio alfa a carbonila seguida de eliminação de água e estabilização das duplas conjugadas formando a chalcona (PATIL *et al.*, 2009; MARTINS, 2009).

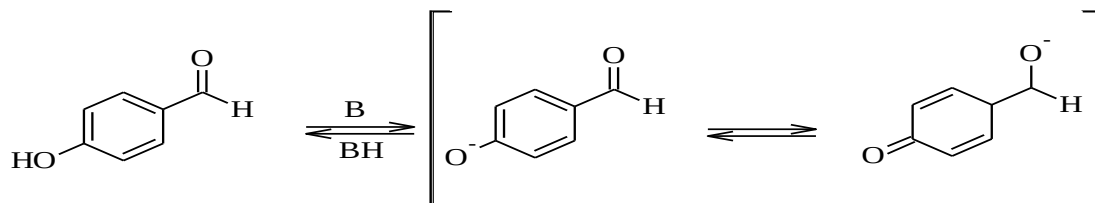
Esquema 06: Mecanismo de formação das chalconas por catalise ácida.



A reação de condensação aldólica foi realizada em meio ácido com Cloreto de Tionila (SOCl_2) Método 02, para algumas chalconas. De acordo com dados da literatura, a presença de substituinte hidroxila em aldeídos aromáticos dificulta a

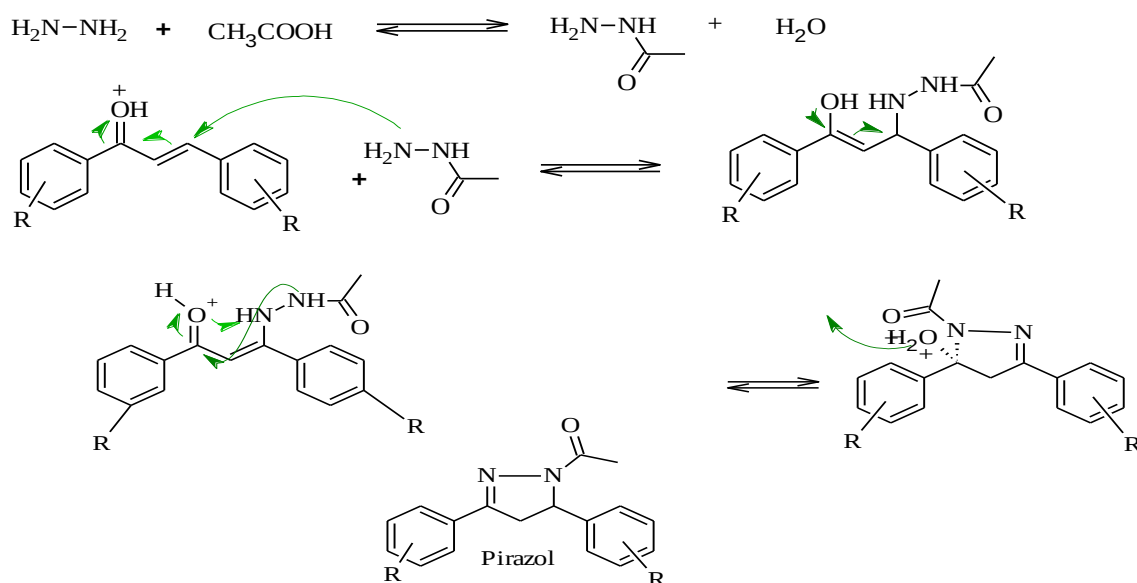
ação da base em catalisar a reação aldólica (esquema 03). Isso ocorre devido à deslocalização de elétrons no ânion aldeído de forma a reduzir a reatividade (JAYAPAL *et al* , 2010).

Esquema 07: Deslocalização de carga na molécula de acetofenona.



5.1.3. Sínteses dos Pirazóis Acetilados

Esquema 08: Mecanismo de formação dos pirazóis acetilados.

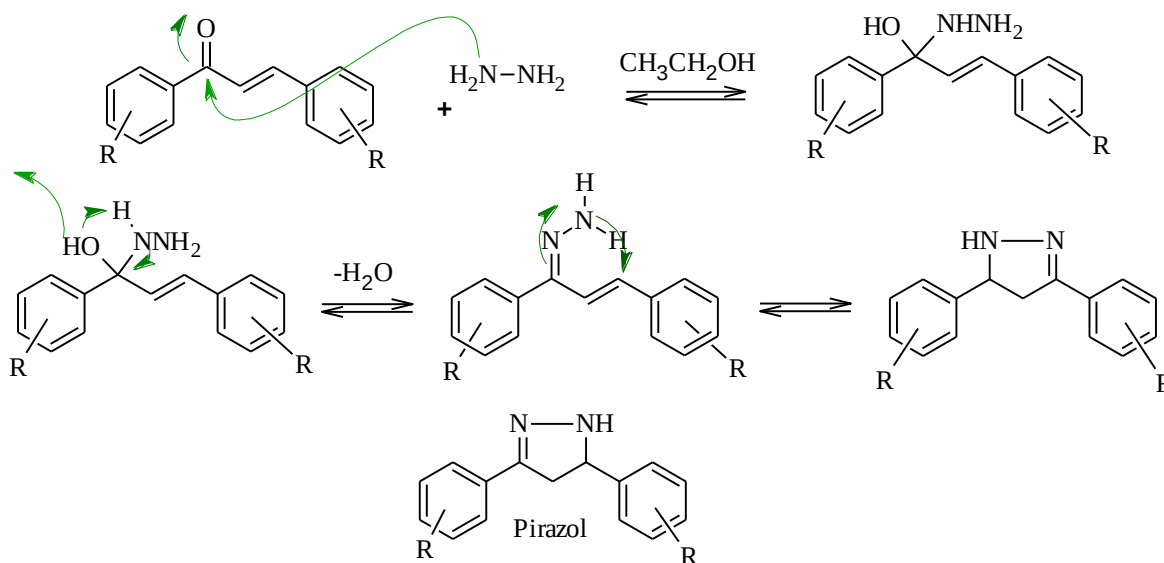


Os Pirazóis foram sintetizados de acordo com o Método 03 e demonstrados no Esquema 05, utilizando chalcona e hidrazina em meio ácido sobre refluxo com temperatura de 95°C (BHAT *et al.*, 2009). O tempo médio de reação variou entre 3-8 horas. Fatores como a estrutura e a posição dos substituintes tem profunda influência sobre a taxa da reação. Assim, como a utilização de ácido acético como solvente também influencia o rendimento da reação porque o ácido protona as moléculas de pirazol dificultando a precipitação delas em meio aquoso (MEDARDE *et al.*, 1998).

O procedimento proposto para síntese dos pirazóis acetilados envolve a formação da hidrazina acetilada com subsequente ataque nucleofílico do nitrogênio sobre a ligação carbono-carbono na posição β da dupla. A presença do meio reacional ácido favoreceu a protonação da carbonila, aumentando a reatividade do carbono β , já que a dupla ligação desloca a densidade eletrônica em direção a carbonila. Geralmente, grupamentos doadores de elétrons dificultam a reação porque diminuem o caráter positivo do carbono β , enquanto, grupamentos retiradores de elétrons aumentam significativamente o caráter positivo do carbono β facilitando a reação. Após, uma sequência de reações intermoleculares ocorre à formação do pirazol (BADRI *et al.*, 2010).

5.1.4. Síntese dos Pirazóis Não-Acetilados

Esquema 09: Mecanismo de formação dos pirazóis não acetilados.



Os Pirazóis foram sintetizados de acordo com o Método 04, demonstrado no Esquema 05, utilizando chalcona e hidrazina em meio etanólico sobre refluxo com temperatura de 95°C (BHAT *et al.*, 2009). O tempo médio de reação variou entre 10-24 h. Fatores como a estrutura e a posição dos substituintes tem profunda influência sobre a taxa da reação (MEDARDE *et al.*, 1998).

O procedimento proposto para síntese dos pirazóis não acetilados envolve o ataque nucleofílico do nitrogênio sobre a carbonila. A seguir, ocorre a deslocalização dos elétrons do nitrogênio formando uma dupla ligação eliminando a molécula de

água. Os elétrons do segundo nitrogênio atacam o carbono β da dupla ligação formando o anel pirazolidínico. Após, uma sequência de reações intermoleculares ocorre à formação do pirazol (BADRI *et al.*, 2010).

5.2. SÍNTESE DAS CHALCONAS

Para a síntese das chalconas, reagiram-se quantidades equimolares de acetofenonas com os benzaldeídos substituídos via catálise básica ou ácida. Na Tabela 03 estão representados os respectivos substituintes das chalconas, bem como rendimentos, pureza, faixa de fusão e tipo de catálise.

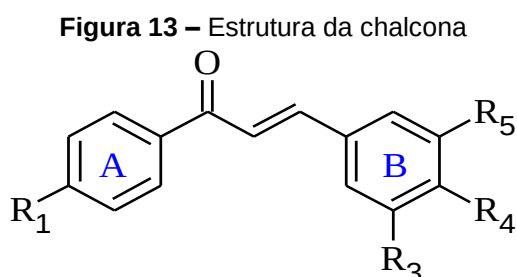


Tabela 03 - Dados analíticos das chalconas sintetizadas.

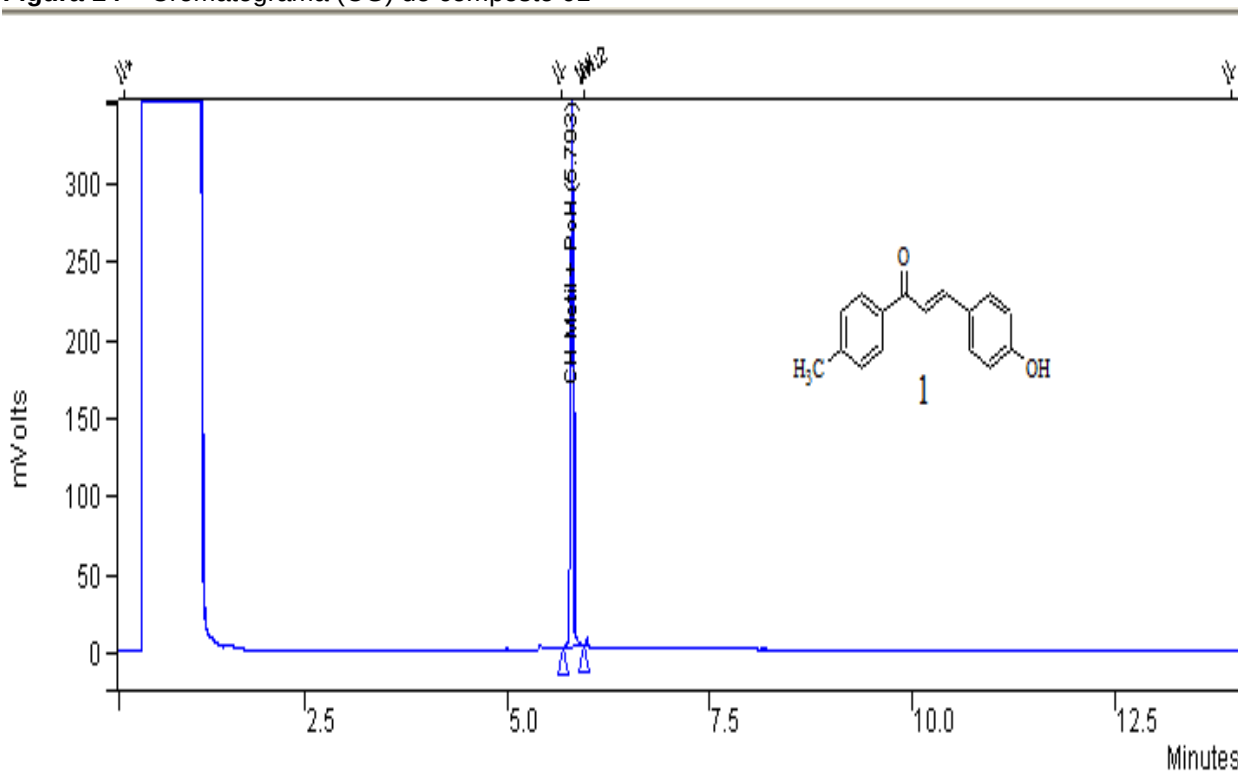
Composto	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	Faixa de fusão (°C)	Pureza (%)	Catálise	Rendimento (%)
01	CH ₃	H	OH	H	162,4-165,7	99	Básica	79
02	CH ₃	H	NO ₂	H	155,2-157,6	93	Básica	65
03	CH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	85,2-87,6	96	Básica	84
04	CH ₃	H	OH	OCH ₃	122,3-123,3	98	Básica	74
05	OCH ₃	H	OH	H	173-174,8	97	Básica	72
06	OCH ₃	H	NO ₂	H	166-168,7	99	Básica	81
07	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	162,8-163,1	93	Básica	62
08	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	93,4-94,8	88	Básica	84
09	NO ₂	H	OH	H	162-163,9	91	Ácida	87
10	NO ₂	H	OH	OCH ₃	124,7-126	94	Ácida	77
11	F	H	OH	H	159,8-161,2	98	Ácida	72
12	F	H	OH	OCH ₃	63,8-65,1	97	Acida	83
13	H	H	OH	H	135,8-136,1	95	Básica	81

Analisando os dados da Tabela 03, pode-se observar que as reações apresentaram rendimentos variados (62 a 87%). A catálise ácida foi utilizada na síntese, pois sob catálise básica a formação dos compostos não foi eficiente, devido

a deslocalização de carga na molécula. Este fato é observado nos resultados, já que moléculas que apresentam grupos retiradores de elétrons, como flúor e nitrogênio, tendem a diminuir o caráter negativo do carbono alfa dificultando a reação por via alcalina.

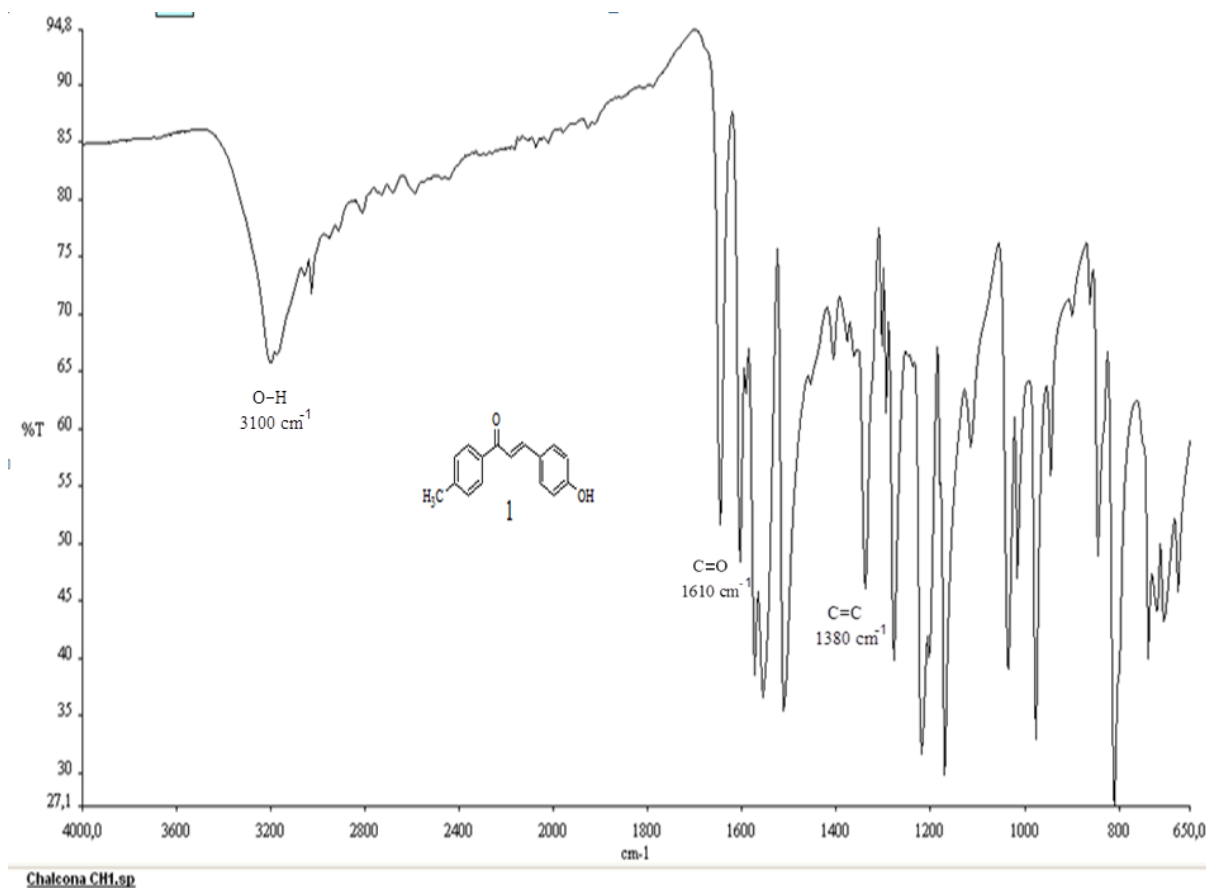
A chalcona 01 foi selecionada para uma análise detalhada como forma de ilustração desta molécula. Para a cromatografia gasosa (CG) (Figura 14), identificamos a formação de um único pico com tempo de retenção de 5.7 min (SILVERSTEIN *et al.*,1994).

Figura 14 – Cromatograma (CG) do composto 01



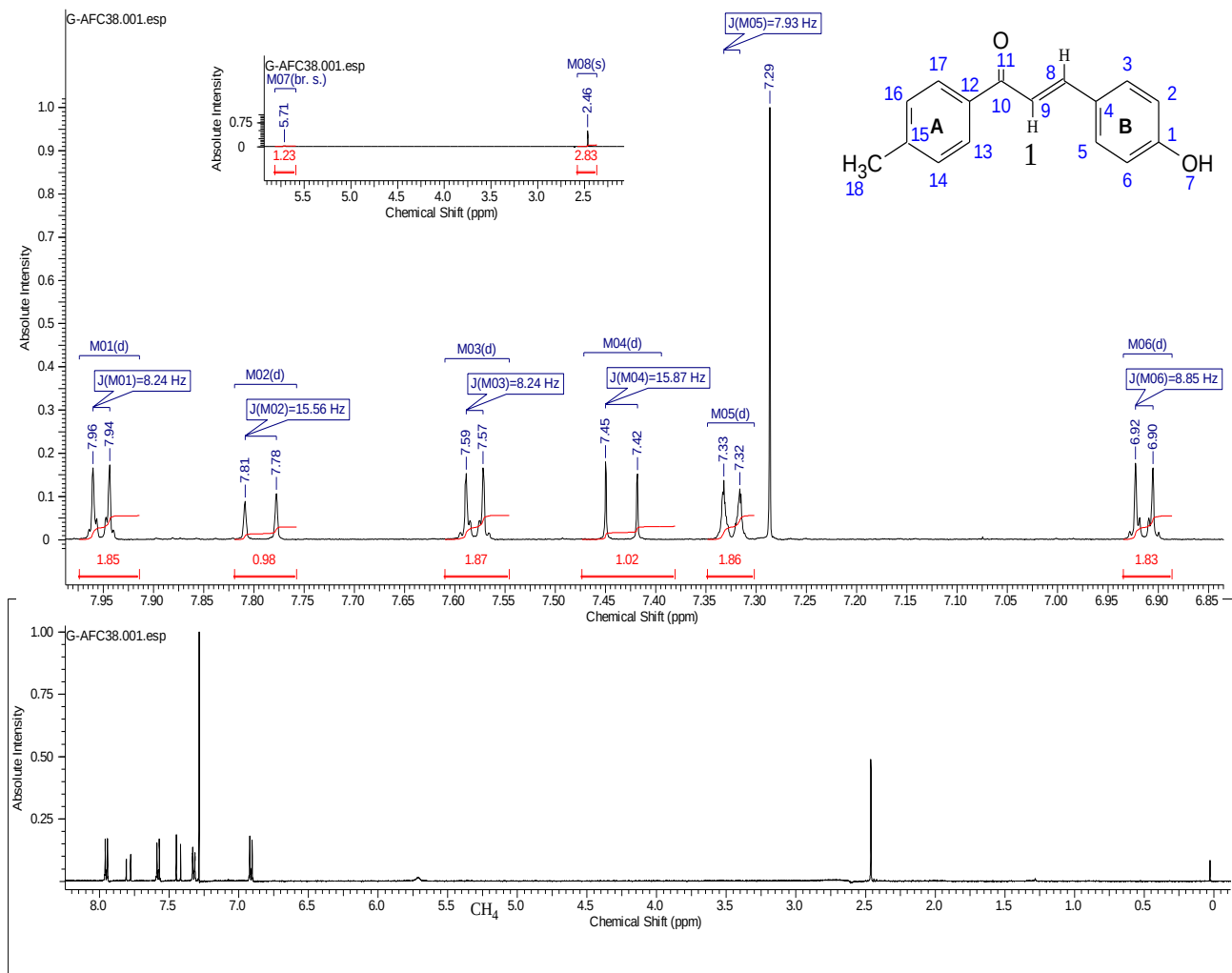
No cromatograma (IV) (Figura 15), o estiramento O-H aparece no espectro como uma banda muito larga, que vai de 3400 a 3000 cm^{-1} . O grupo carbonila está presente nas chalconas com frequência de estiramento entre 1700 a 1610 cm^{-1} . A conjugação do grupo carbonila com uma ligação α, β desloca a banda de estiramento C=O para uma frequência mais baixa que o normal (SILVERSTEIN *et al.*,1994).

Figura 15 – Cromatograma de Infravermelho do composto 01 ($400\text{-}650\text{ cm}^{-1}$).



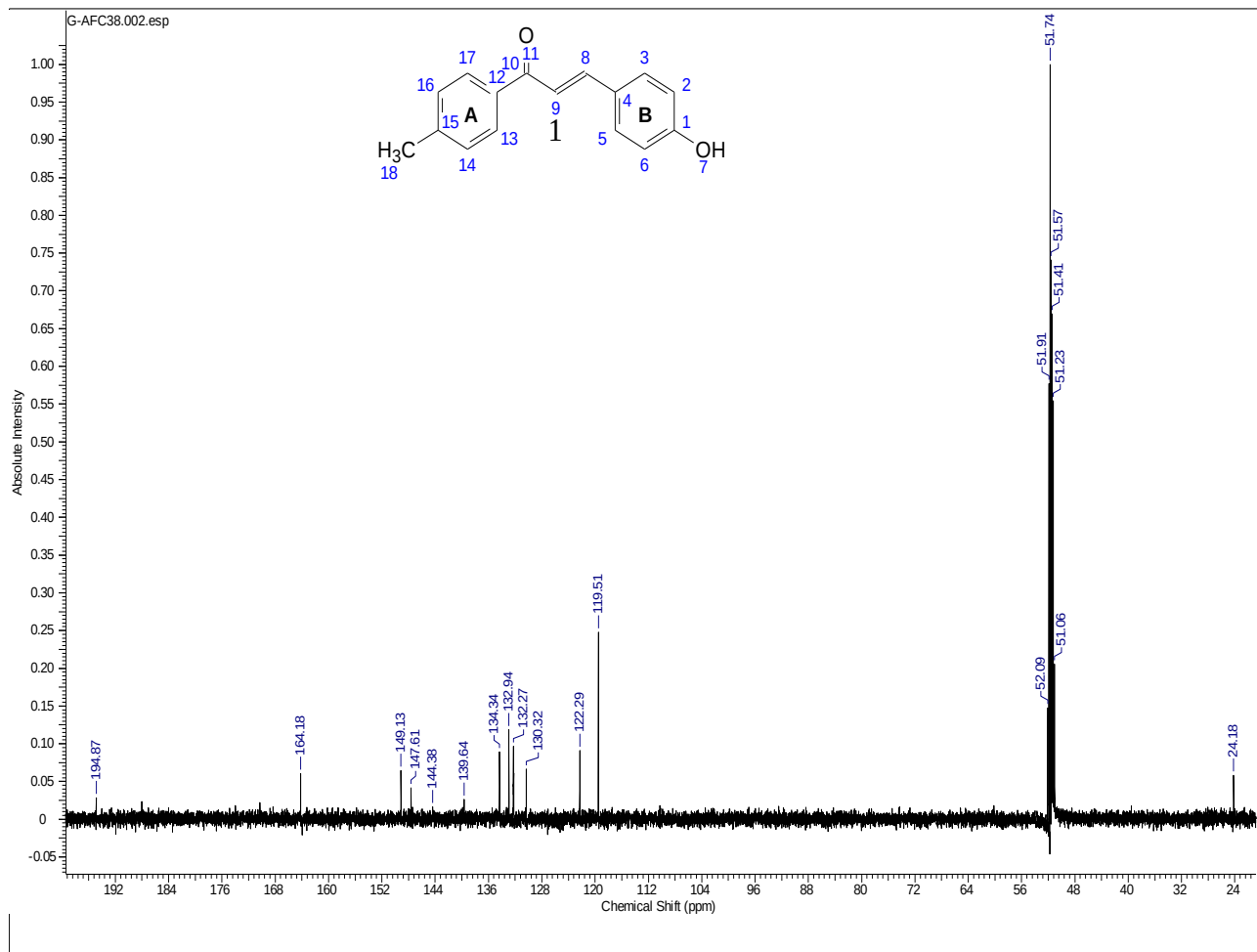
A estrutura do derivado chalcona 01 foi confirmada no espectro de RMN ^1H (Figura 16), na qual se observa dois dubletos acoplados entre si em 7,43 ppm ($J = 15,87\text{ Hz}$) e 7,79 ppm ($J = 15,56\text{ Hz}$) referentes aos prótons α e β olefínicos. Os valores de J confirmam a geometria *trans* (*E*) deste composto. Em 2,46 ppm temos o singlete referente aos prótons da metila (anel A) e em 5,81 ppm o singlete correspondente ao próton da hidroxila (anel B). Nas regiões 6,91 ($J=8,85\text{ Hz}$); 7,32 ($J=7,93\text{ Hz}$); 7,58 ($J=8,24\text{ Hz}$) e 7,95 ($J=8,24\text{ Hz}$) ppm encontram-se os 4 dubletos referentes aos 8 prótons aromáticos dos anéis A e B, ambos *para* dissustituído.

Figura 16 - Espectro de RMN ^1H do composto 01 (CDCl_3 , 500 MHz).



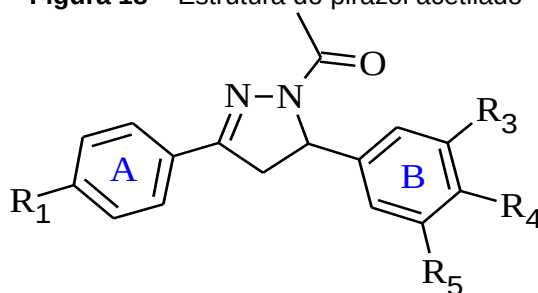
No espectro de RMN ^{13}C (Figura 17), temos em 194,89 ppm o sinal do carbono carbonílico, em 24,20 ppm o deslocamento referente ao carbono da metila (anel A) e em 122,29 e 147,63 ppm os sinais dos carbonos α e β carbonílicos. Nas regiões entre 119,51 á 164,18 ppm temos os sinais correspondentes aos carbonos aromáticos dos anéis A e B.

Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 01, (DMSO, 125 MHz).



5.3. SÍNTESE DOS PIRÁZOIS ACETILADOS

O procedimento para síntese dos pirazóis acetilados foi realizado com hidrazina em meio ácido com excesso de 10 vezes em relação à concentração molar da reação. As chalconas utilizadas apresentam diferentes padrões de substituição no anel aromático, proporcionando, assim, diferentes padrões de interação para serem avaliados. Na Tabela 04 estão representados os respectivos substituintes dos pirazóis, bem como rendimentos, pureza e a faixa de fusão.

Figura 18 – Estrutura do pirazol acetilado**Tabela 04 - Dados analíticos dos pirazóis sintetizados.**

Composto	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	Faixa de fusão (°C)	Pureza (%)	Rendimento (%)
14	CH ₃	H	OH	H	202-204	99	89
15	CH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	204-207	97	48
16	CH ₃	H	H	NO ₂	180,3-181,1	95	79
17	CH ₃	H	OH	OCH ₃	187,2-188,3	96	74
18	OCH ₃	H	OH	H	203,8-205,4	93	43
19	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	131,1-132,4	86	28
20	OCH ₃	H	H	NO ₂	191,3-195,4	94	88
21	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	156,7-158,8	88	83
22	NO ₂	H	OH	H	198,6-200,2	96	89
23	NO ₂	H	OH	OCH ₃	171,6-173,2	95	35
24	F	H	OH	H	158,8-160,2	99	76
25	F	H	OH	OCH ₃	179,2-180,2	88	69
26	H	H	OH	H	218,9-220,1	94	81

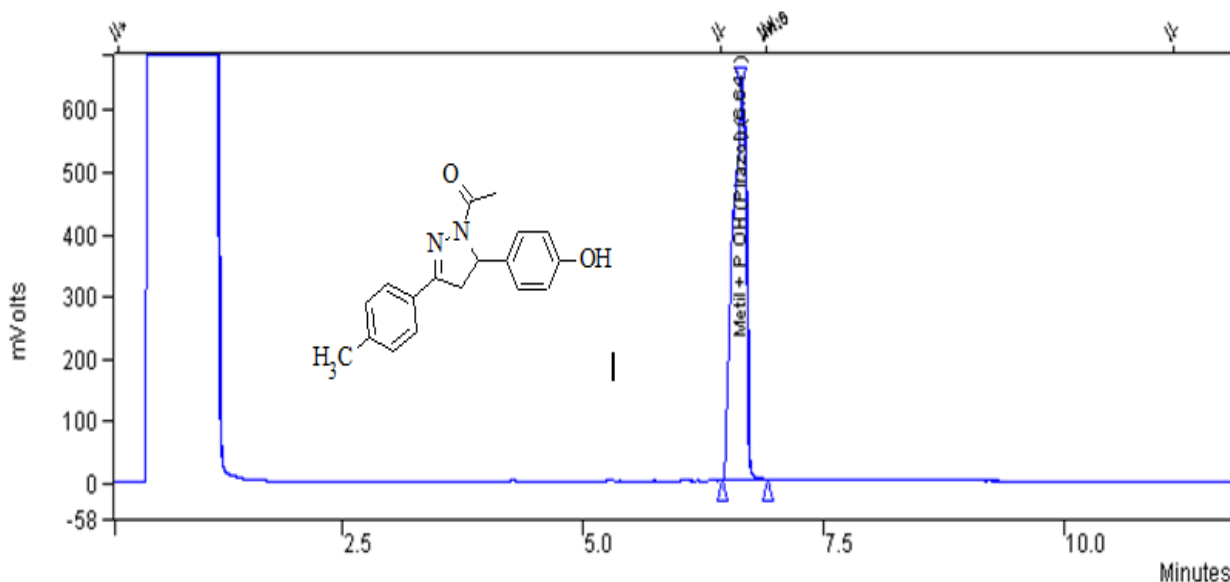
A partir dos dados da Tabela 04 é possível verificar que os rendimentos de algumas reações não foram satisfatórios. Este problema pode estar relacionado com o meio reacional utilizado para síntese dos pirazóis acetilados. O método utiliza ácido acético glacial PA como reagente e solvente para as chalconas. Este reagente de acordo com a literatura protona as moléculas de pirazol aumentando a solubilidade delas em meio aquoso, tal aumento de solubilidade dificulta a precipitação do produto (BADRI *et al.*, 2010).

Assim, a metodologia utilizada deve ser melhorada para se obter uma massa mais satisfatória dos produtos. Alguns métodos utilizam *n*-butanol com solvente e

ácido acético e hidrazina em quantidade equimolares para síntese dos pirazóis acetilados (BADRI *et al.*, 2010).

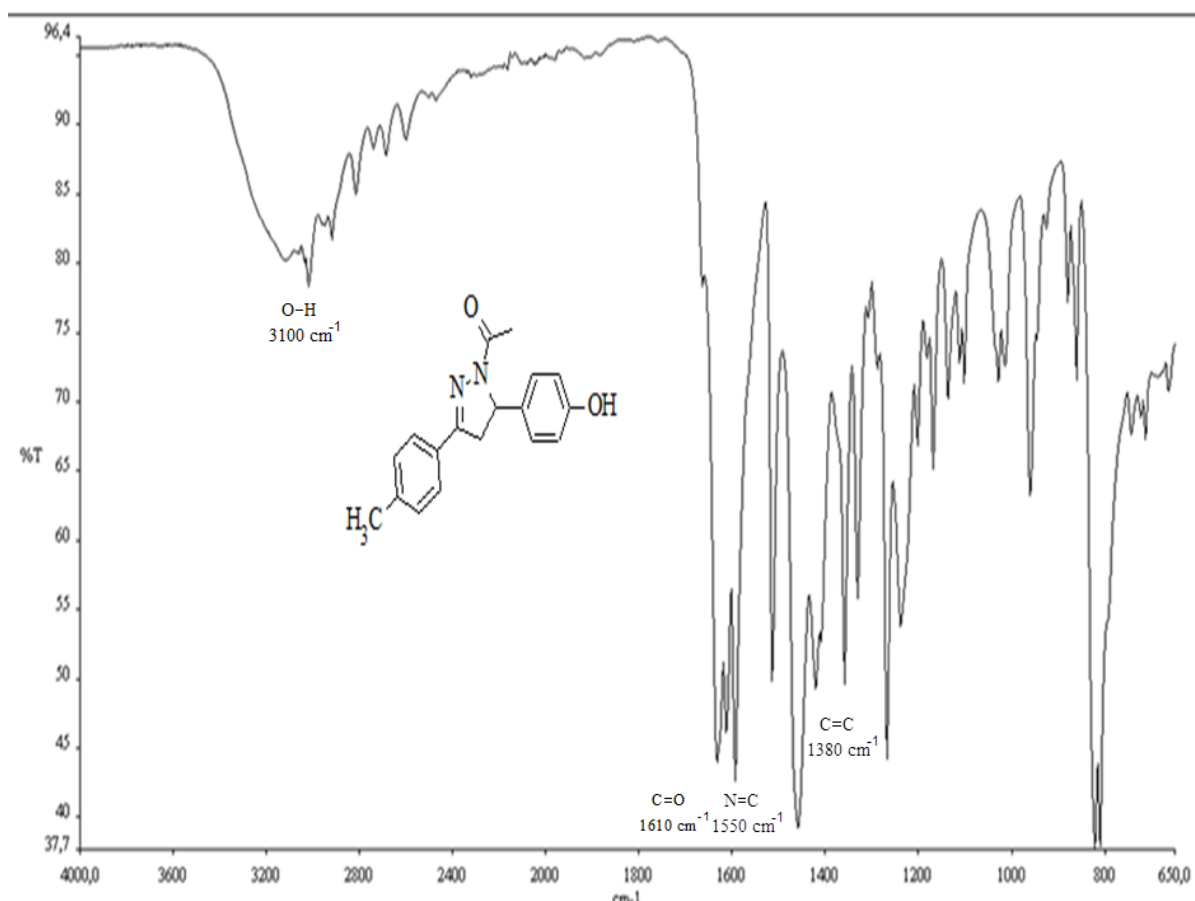
O pirazol 14 foi selecionado para uma análise detalhada como forma de ilustração desta molécula. Para a cromatografia gasosa (CG) (Figura 19), identificamos a formação de um único pico com tempo de retenção de 6.6 min, maior que da molécula de chalcona, demonstrando, assim, que o produto apresenta uma interação diferente com a coluna e um maior ponto de ebulição (SILVERSTEIN *et al.*, 1994).

Figura 19 – Cromatograma (CG) do composto 14



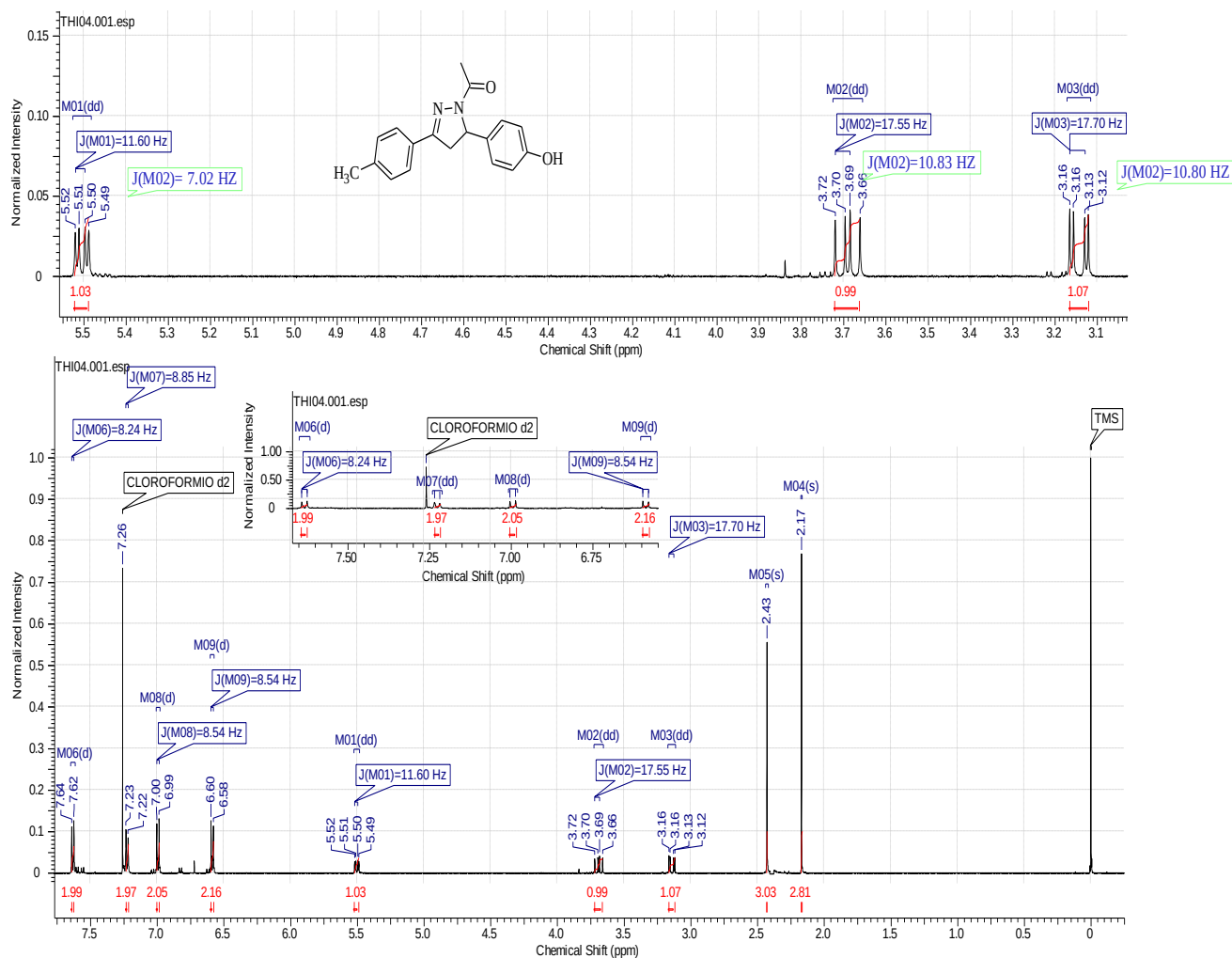
No cromatograma (IV) (Figura 20), o estiramento O-H aparece no espectro como uma banda muito larga, que vai de 3450 a 2800 cm^{-1} . A absorção de estiramento da carbonila, que ocorre em aproximadamente 1750 a 1630 cm^{-1} para a chalcona foi movida para frequência mais baixa quando elétrons do nitrogênio conjugam-se com o grupo carbonila, resultando no aumento do caráter de ligação simples e diminuição da frequência de absorção C=O. Pode-se observar que ocorre a sobreposição da frequência do C=O com a do estiramento C=N em 1550 cm^{-1} confirmando a provável formação do produto (SILVERSTEIN *et al.*, 1994).

Figura 20 Cromatograma de Infravermelho do composto 14 ($400\text{-}650\text{ cm}^{-1}$).



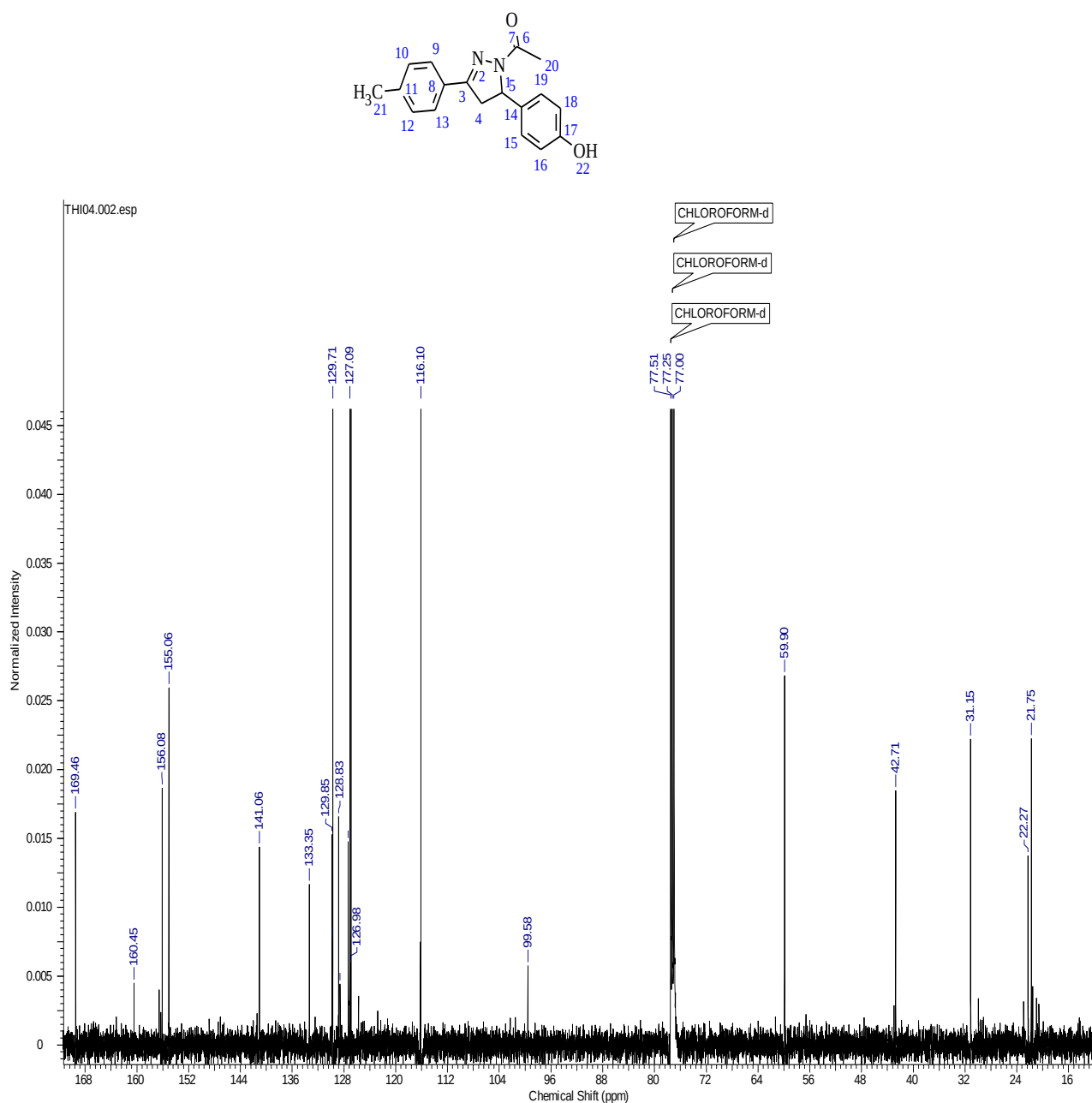
Para o espectro de RMN ^1H (Figura 21), verifica-se três duplo dubletos acoplados entre si em 3,12 a 3,16 ppm ($J = 17,70$ e $10,80$ Hz) referentes ao H-9 (*Anti*) e em 3,66-3,72 ($J=17,55$ e $10,83$ Hz) referente ao H-9 (*Vince*) e em 5,49-5,52 referente ao H-8 ($J=11,60$ e $7,02$ Hz). De acordo com os valores da constante de acoplamento (J) confirma-se a presença destes hidrogênios. O singlete em 2,17 ppm é atribuído aos prótons da metila do anel A, e um sinal em 2,43 ppm corresponde aos prótons do grupo metila presente no grupo acetil. Devido a fatores como temperatura e concentração da amostra, não foi identificado o pico da hidroxila que corresponde ao próton ligado ao anel B. Nas regiões 6,58 (8,54 Hz); 7,00 (8,54 Hz); 7,22 (8,25 Hz) e 7,64 (8,25 Hz) ppm temos os 4 dubletos referentes aos 8 prótons aromáticos dos anéis A e B, confirmando o padrão dissustituído destes anéis nas posições *para* de ambos (SILVERSTEIN *et al.*, 1994; PAVIA *et al.*, 2010).

Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto 14 (CDCl_3 , 500 MHz).



No espectro de RMN ^{13}C (Figura 22), o sinal da carbonila é observado em 169,46 ppm, em 21,75 está o sinal da metila (anel A) e em 31,15 está o grupo metila presente no grupo acetil, em 42,71 ppm e 59,90 ppm estão os 2 carbonos do anel pirazolidínico e em 99,58 ppm está o terceiro carbono do anel pirazolidínico ligado ao nitrogênio da dupla e o anel aromático. Os carbonos aromáticos dos anéis A e B encontram-se nas regiões entre 116,10-160,45 ppm.

Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14, (CDCl_3 , 125 MHz).



5.4. SÍNTESE DOS PIRÁZOIS NÃO ACETILADOS

O procedimento para síntese dos pirazóis não acetilados foi realizado com hidrazina em meio etanólico com excesso de 5 vezes em relação à concentração molar da reação (STEPEN *et al.*, 2006).

As chalconas utilizadas apresentam diferentes padrões de substituição no anel aromático, proporcionando, assim, diferentes padrões de interação para serem

avaliados. Na Tabela 05 estão representados os respectivos substituintes dos pirazóis, bem como rendimentos, pureza e a faixa de fusão.

Figura 23 – Estrutura do pirazol não acetilado.

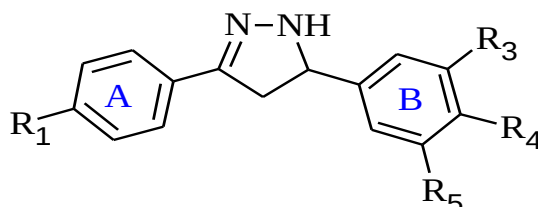


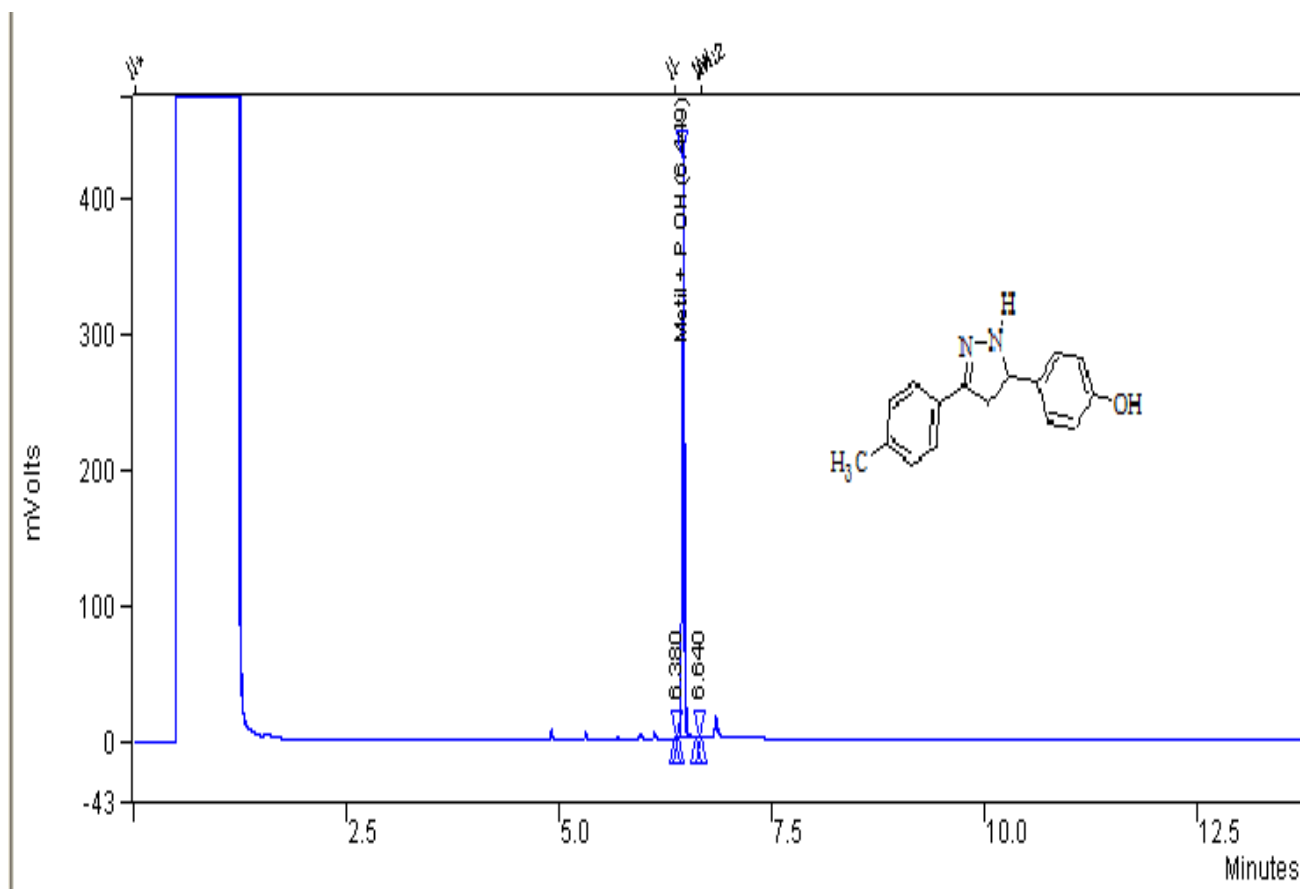
Tabela 05 - Dados analíticos dos Pirazóis sintetizados.

Composto	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅	Faixa de fusão (°C)	Pureza (%)	Rendimento (%)
27	CH ₃	H	OH	H	180,2-181,3	98	82
28	CH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	124,2-125,6	97	48
29	CH ₃	H	NO ₂	H	130,6-131,1	90	88
30	OCH ₃	H	NO ₂	H	118,6-120,1	91	79
31	OCH ₃	H	OH	H	148,3-152,4	87	82
32	NO ₂	H	OH	OCH ₃	77,8-79,2	99	84
33	NO ₂	H	OH	H	175,2-171,3	95	83
34	F	H	OH	OCH ₃	154,2-155,5	89	69
35	H	H	OH	H	165,2-167,3	94	92

A análise dos dados da Tabela 05 revela que as reações apresentaram rendimentos satisfatórios, que variaram de 48-92 %. Confirmando, assim, o fato que o meio reacional tem um papel fundamental no rendimento da reação (STEPEN et al., 2006). Sendo assim, a metodologia utilizada apresenta bons resultados para os pirazóis não acetilados obtidos.

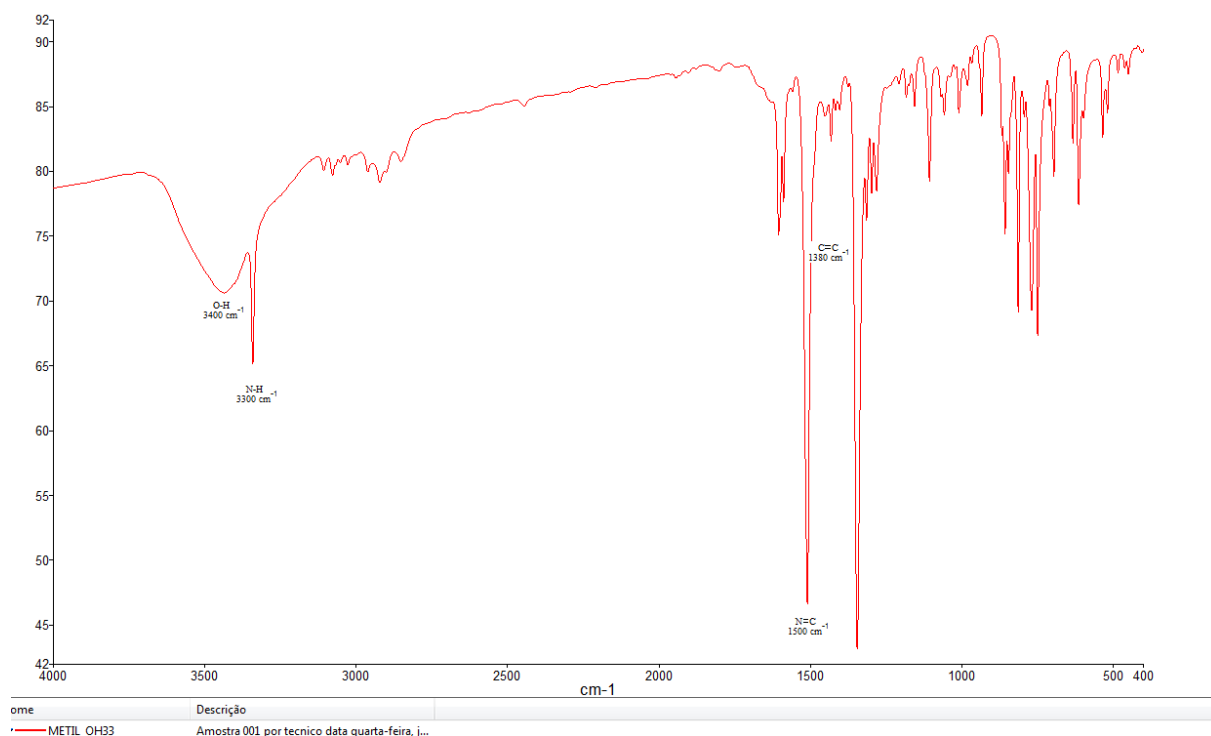
O pirazol 27 foi selecionado para uma análise detalhada como forma de ilustração desta molécula. Para a cromatografia gasosa (CG) (figura 24), identificamos a formação de um único pico com tempo de retenção de 6,4, maior que da molécula de chalcona e menor que o da molécula de pirazol acetilado, demonstrando, assim, que o produto apresenta uma interação diferente com a coluna e um ponto de ebulição intermediário.

Figura 24 – Cromatograma (CG) do composto 24



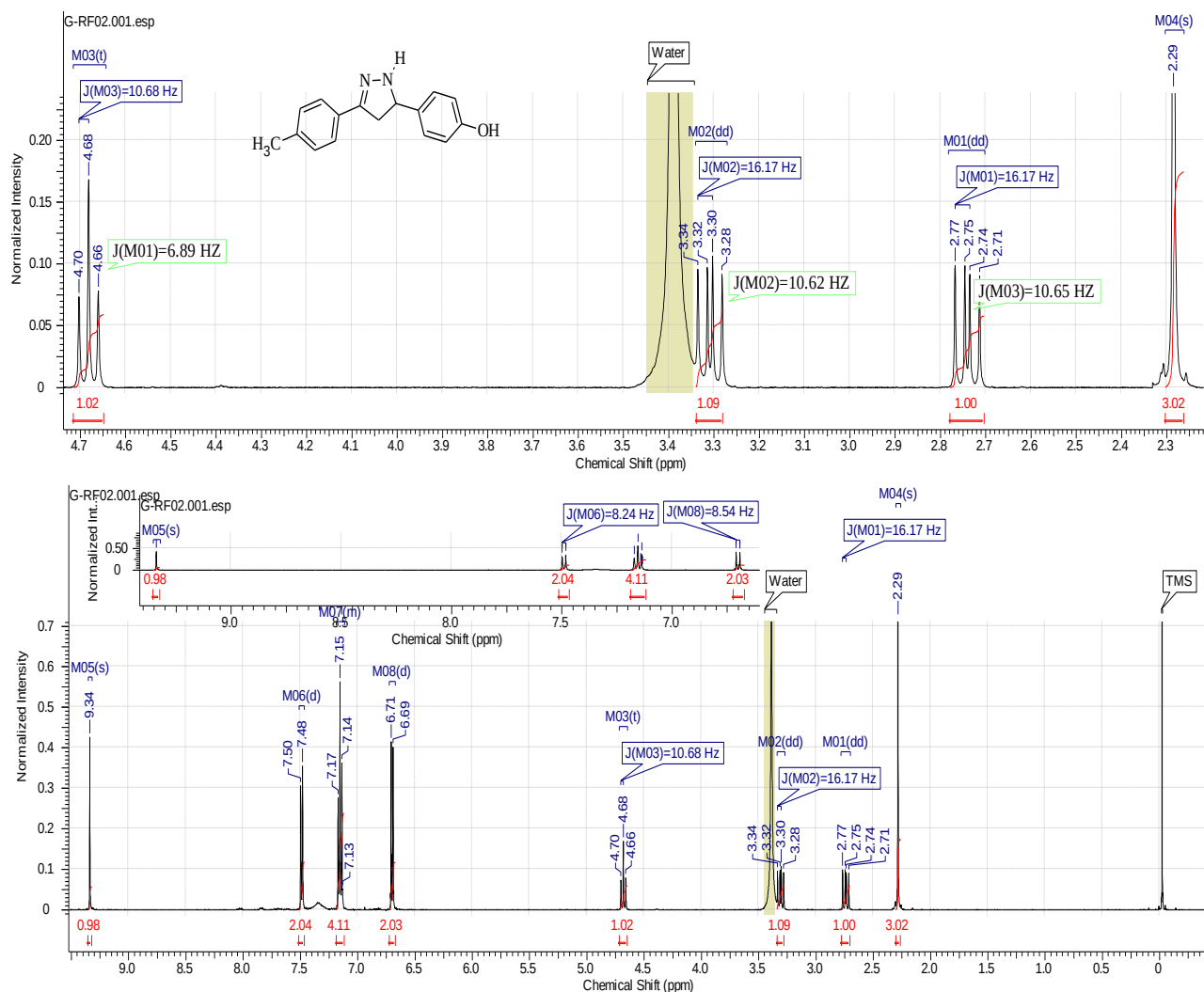
No cromatograma (IV) (Figura 25), o estiramento O-H aparece no espectro como uma banda muito larga, que vai de 3600 a 3200 cm^{-1} . O estiramento N-H aparece no espectro como uma banda muito fina, que vai de 3400 a 3300 cm^{-1} . O estiramento C=N aparece no espectro como uma banda muito fina, que vai de 1590 a 1500 cm^{-1} , confirmando, assim, a possível formação do produto (SILVERSTEIN et al.,1994).

]

Figura 25 - Cromatograma de Infravermelho do composto 24 ($400\text{-}650\text{ cm}^{-1}$)

Para o espectro de RMN ^1H (Figura 26), verifica-se três duplo dubletos acoplados entre si em 2,71 a 2,77 ppm ($J = 16,17$ e $10,65$ Hz) referentes ao H-9 (*Anti*) e em 3,28-3,34 ppm ($J=16,17$ e $10,62$ Hz) referente ao H-9 (*Vince*) e em 4,66-4,70 ppm referente ao H-8 ($J=10,68$ e $6,89$ Hz). De acordo com os valores da constante de acoplamento (J) confirma-se a presença destes hidrogênios. O singlete em 2,29 ppm é atribuído aos prótons da metila do anel A e um sinal em 9,34 ppm corresponde ao próton ligado ao nitrogênio no anel pirazolidínico. Devido a fatores como temperatura e concentração da amostra, não foi identificado o pico da hidroxila que corresponde ao próton ligado ao anel B. Nas regiões 6,69-6,71 ppm ($8,24$ Hz); 7,48-7,50 ppm ($8,54$ Hz) ppm temos os 2 dubletos e um multiplete em 7,14-7,17 ppm referente aos 8 prótons dos anéis A e B, confirmando o padrão dissustituído destes anéis nas posições *para* de ambos (SILVERSTEIN et al., 1994; PAVIA et al., 2010).

Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 500 MHz).



No espectro de RMN ^{13}C (Figura 27), observamos em 20,63 ppm o sinal da metila do (anel A), em 40,32 e 63,07 ppm estão os 2 carbonos no anel pirazolidínicos e em 114,78 ppm está o terceiro carbono do anel pirazolidínico ligado ao nitrogênio da dupla e o anel aromático. Os carbonos aromáticos dos anéis A e B encontram-se nas regiões entre 116,10-160,45 ppm.

Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 27, (DMSO d6, 125 MHz)

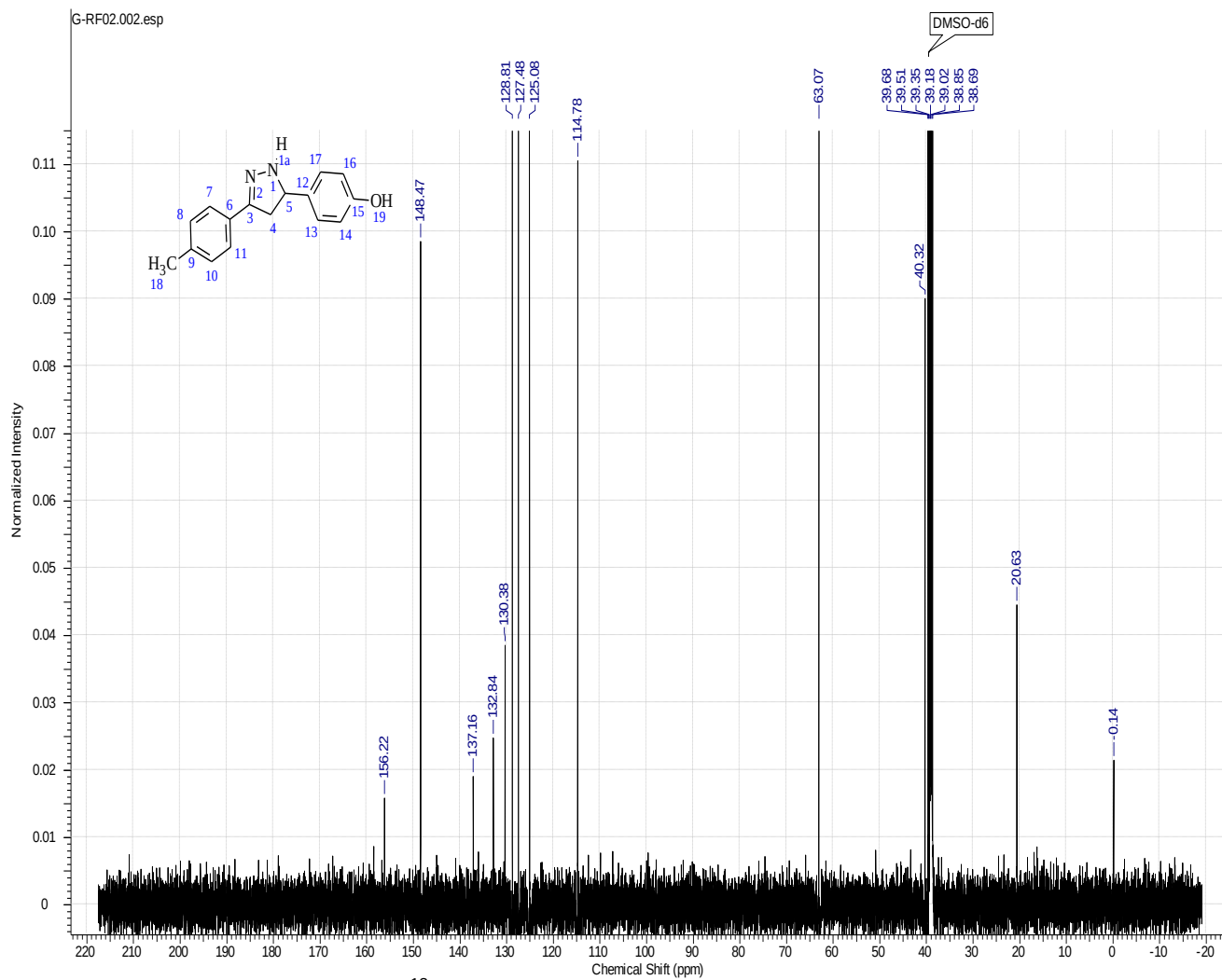
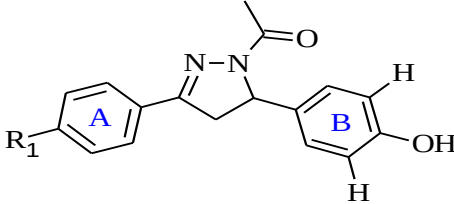
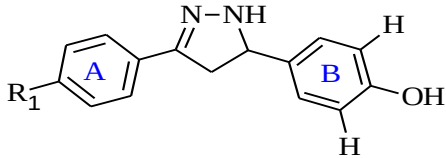


Figura 27 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 27, (DMSO d6, 500 MHz)

6. Atividade Biológica dos Pirazóis

Os pirazóis escolhidos para avaliação da atividade antibacteriana estão ilustrados na Tabela 06. Para este trabalho, foi utilizada metodologia proposta pela Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2002) com modificações, para a determinação da atividade antibacteriana.

Tabela 06 – Pirazóis acetilados e não acetilados utilizados no teste biológico.

Pirazóis Acetilados					Pirazóis Não-Acetilados				
Compostos	R ₁				Compostos	R ₁			
14	CH ₃	H	OH	H	27	CH ₃	H	OH	H
18	OCH ₃	H	OH	H	31	OCH ₃	H	OH	H
22	NO ₂	H	OH	H	33	NO ₂	H	OH	H
26	H	H	OH	H	35	H	H	OH	H

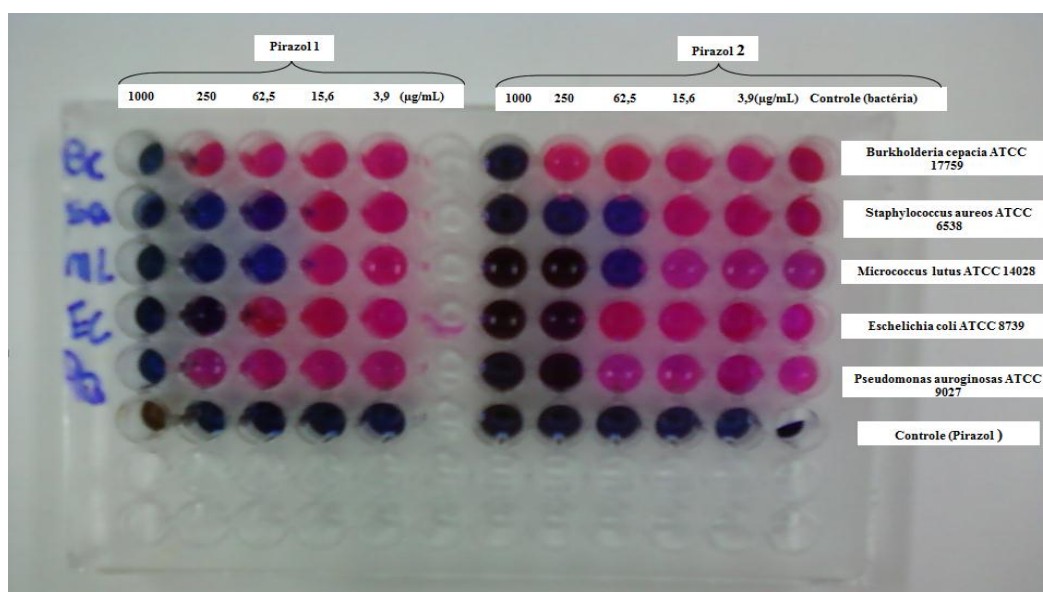
Os ensaios antimicrobianos, realizados através do método de susceptibilidade para determinação da concentração mínima inibitória (CMI), descrito no item 4.7.1 (p.22 e 23), foram aplicados aos pirazóis presentes na Tabela 06, com objetivo de verificar possíveis modificações nos resultados provocadas pela mudança dos grupos substituintes nos anéis aromáticos ou pelas mudanças do anel pirazolidínico.

A Concentração Mínima Inibitória (CMI) dos pirazóis utilizados foi determinada após 24 horas de incubação por leitura visual observando a turvação dos poços. Foi utilizado leitor de microplacas Elisa com leitura em 254nm para confirmar os resultados obtidos. A quantidade de crescimento nos poços contendo o pirazol deve ser comparada com a quantidade de crescimento nos poços de controle de crescimento com bactéria e do poço controle com pirazol. Para que o teste seja considerado válido, é necessário que haja crescimento de no máximo 10% em

relação ao poço de controle com bactéria. A CMI será definida como a menor concentração do composto, que resultou em supressões da atividade metabólica do micro-organismo. A resazurina (7-hidroxi-3H-fenoxazina-3-ona-10-óxido), um indicador de óxido-redução que tem sido utilizado para avaliar a viabilidade de células microbianas, foi utilizada para demonstrar a presença ou ausência de bactérias nos poços (PALOMINO *et al.*, 2002).

A resazurina de cor azul é oxidada na presença de células viáveis a resofurina, substancia de coloração vermelha Figura 28. (PALOMINO *et al.*, 2002)

Figura 28 – Microplaca de 96 poços revelada com resazurina.



Fica evidente pela observação da Tabela 07 que praticamente todos os pirazóis que possuem o grupamento acetila, ligado ao anel pirazolidínico, não apresentaram atividade biológica relevante. Sendo os resultados de CMI, maiores ou iguais a 1000 µg/mL, pouco relevantes para considerar estas moléculas como protótipos a fármacos. Já os pirazóis sem o grupamento acetil demonstraram atividade antibacteriana acentuada para algumas moléculas, que tem como característica grupo doador de elétrons ou ausência de substituinte ligado ao anel "A". Fica evidente que grupos doadores de elétrons tendem a diminuir a atividade biológica do protótipo. Visto que, os Pirazóis não acetilados com os substituintes OCH_3 e CH_3 apresentaram atividade menor quando comparado com o substituinte NO_2 ou com o anel aromático sem substituinte.

Tabela 07 – Resultado dos testes biológicos para os pirazóis acetilados e não acetilados.

Cepas	CMI (ug/mL)							
	C 14	C 18	C 22	C 26	C 27	C 31	C 33	C35
	Pirazol acetilado	Pirazol acetilado	Pirazol acetilado	Pirazol acetilado	Pirazol não acetilado	Pirazol não acetilado	Pirazol não acetilado	Pirazol não acetilado
<i>Pseudomonas auroginosa</i> ATCC 9027	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1000	1000	1000	250
<i>Burkholderia cepacia</i> ATCC 17759	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	1000	1000	1000	1000
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25312	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	NR	NR	NR	NR
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	> 1000	> 1000	> 1000	1000	1000	1000	250	250
<i>Staphylococcus aureu</i> ATCC 6538	> 1000	> 1000	1000	1000	250	250	62,5	62,5
<i>Micrococcus lutus</i> ATCC 14028	> 1000	> 1000	1000	1000	1000	250	62,5	62,5

NR: Não realizado

Provavelmente, devido à parede celular dos microrganismos gram-negativos serem muito mais complexa o protótipo a fármaco tem mais dificuldade em penetrar nesta camada complexa e esta é razão pela qual as bactérias gram-Positivas apresentaram menor atividade. Já que, a estrutura da parede celular e bem mais simples (PALOMINO et al., 2002).

Tabela 08 – Característica biológica das bactérias utilizadas.

<i>Pseudomonas auroginosa</i> ATCC 9027	Gram-negativa
<i>Burkholderia cepacia</i> ATCC 17759	Gram-negativa
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25312	Gram-negativa
<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	Gram-negativa
<i>Staphylococcus aureu</i> ATCC 6538	Gram-positiva
<i>Micrococcus lutus</i> ATCC 14028	Gram-positiva

7. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A síntese dos pirazóis mostrou-se um procedimento extremamente simples e altamente eficaz, resultando na formação dos produtos com rendimentos apreciáveis. Os espectros na região do infravermelho e de RMN confirmaram a formação dos produtos.

O método CLSI 2002 com modificações, para a determinação da atividade antibacteriana, mostrou-se muito eficiente, pois é extremamente seletivo e muito simples de se realizar.

Tendo em vista a diversidade de ramificações que este estudo pode apresentar, temos as seguintes perspectivas.

- Determinação da inibição da acetilcolinesterase por pirazóis.
- Avaliar a atividade antibacteriana de todos os pirazóis sintetizados.
- Avaliação da atividade antibacteriana de todas as chalconas sintetizadas.
- Caracterização dos pirazóis que tenham estrutura cristalográfica inédita por difração de raios-X, para determinação de suas conformações.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

APONTE, C.J; VERASTEGUI, M.; MALAGA, E.; ZIMIC, M.; QUILIANO, M. **Synthesis, Cytotoxicity, and Anti-Trypanosoma cruzi Activity of New Chalcones**. J.Med.Chem. v.51. p.6230-6234, 2008.

BELOFSKY, G.; PERCIVILL, D.; LEWIS, K.; TEGOS, G. P.; EKART, J. **Phenolic Metabolites of *Dalea Versicolor* That Enhance Antibiotic Activity Against Model Pathogenic Bacteria**. Journal of Natural Products, v. 67, n. 3, p. 481-484, 2004.

BADRI, N.A; DEEPIKA, S.T; MUGDHA, T; ASISH, K.S; RAMARÃO, G.H; GHORPATE; SAROJ, B; MAHABIR, P.K. **Synthesis and antimalarial evaluation of 1, 3, 5-trisubstituted pyrazolines**. Chem.Biol.Drug.Des. v.45, p. 430-438, 2010.

BANDGAR, B.P.; GAWANDE, S.S. **Synthesis and biological screening of a combinatorial library of β -chlorovinyl chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial agents**. Bioorg. Med. Chem, v. 18, n.05, p.2060-2065,2010.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; MIRANDA, A. L. P.; RODRIGUES C. R.; **A Química Medicinal de N-Acildrazonas: Novos Compostos-Protótipos de Fármacos analgésicos, Antiinflamatórios e Anti-Trombóticos**. Quim. Nova, Vol. 25, No. 1, p. 129-148, 2002.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. **A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (PRONFAR)**. Quim. Nova, v. 28, p. 56-S63,2005.

BEKHIT, A. A.; ALBDEL AZIEM, T. **Comprehensive heterocyclic chemistry of pyrazoles**. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters .v.12, p.1900-1938, 2004.

BHAT, B.A; FRANCO, C.; ROSSELLA; F.; ADRIANA, B.; DANIELA, S.; PAOLA. C.; CRISTIANO, F.; GIOVANNI, S. **Synthesis and biological evaluation of chalcones and their derived pyrazoles as potential cytotoxic agents**. Bioorganic & medicinal chemistry letter, 2005,3177-3180.

BITENCOURT, H.R.; SANTOS, L.S.; SOUZA, A.P.S. **Atividade alelopática de chalcona sintética, de seus precursores e de cetonas e aldeídos relacionados**. Plan. Dan.v.27, n. 4, p.747-753, 2007.

BORCHARDT, M.D.; MASCARELLO, A.; CHIARADIA, D.L.; NUNES, J.R.; OLIVIA, G.; YUNES, A.R.; ANDRICOPULO, D.A. **Biochemical Evaluation of a Series of Synthetic Chalcone and Hydrazide Derivatives as Novel Inhibitors of Cruzain from Trypanosoma cruzi**. J. Braz. Chem. Soc., v. 21, n. 1, p.142-150, 2010.

CAREY, F.A; SUNDBERG, J.R. **Advanced organic chemistry: reactions and synthesis**. 5ªEd. New York: Springer, 2007.

COSTA, C.B. **Síntese de 2-Trialoacetil-1Metoxicicloalquenos e sua aplicação na Obtenção de Cicloalca-Pirazóis e Isoxazóis derivados**.133p. Tese (Doutorado). Instituto de Química – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria – RS, 2008.

CROZIER,A.; JAGANATH,; CLIFFORD, M.N. Dietary phenolics: **chemistry, bioavailability and effects on health**. **Natural Product Reports**, v. 26, n. 8, p. 965-1096, 2009.

CAMPOS, F.; PADARATZ, P.; MEIRA, A. V.; CORRÊA, R.; NUNES, R. J.;CECHINEL-FILHO, V. **4’Acetamidochalcone derivatives as potential antinociceptive agents**. *Molecules*, v. 12, p. 896-906, 2007.

DHAR, D.N. **The chemistry of chalcones and related compounds**, Wiley-Interscience: NewYork, v. 18, n.02, p. 526-598, 1981.

DAS, C.B; MARIAPPAN, G.; SAHA, S.; BHOWMIK, D.; RAJEEV, C. **Anti-helmintic and anti-microbial activity of some novel chalcone derivatives**. *J. Chem. Pharm. Res.*, v.2, n.1, p.113-120, 2010.

DIMMOCK, J.R.; ELIAS, D.W.; BEAZELY, M.A.; KANDEPU, N.M. **Bioactivities of Chalcones**. *Cur.Med.Chem.* v.6, p.1125-1149, 1999.

DOMENEGLINI, L.C. **Obtenção de Chalconas Sintéticas com Potencial Atividade Biológica**. Florianópolis. 199p. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.

ELGUERO, J.; GOYA, P.; JASEROVIC, N.; SILVA, A.M.S. **In pyrazoles as drugs: Facts and fatasies in targets in heterocyclic system chemistry and properties**; Italian society of chemistry.v.6, p.52-98,2002.

ELGUERO, J. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**, Pergamon Press, Oxford, v.3, p.1, 1996.

FEDELE, M; FRANCO,C; ROSSELAA, F; ADRIANA,B; DANIELA, S; PAOLA, C; CRISTIANO, F; GIOVANNI, S. **Synthesis of some pyrazole derivatives and preliminar investigation of their affinity binding to P-glycoprotein**. *Oganic letter* .vol.15, N.13, p.4632-4635, 2005.

FOREJENIKOV, H.; LUNEROV, K.; KUBNOVA, R; JANKOVISK, D.; MAREK, R. **Chemoprotective and toxic potentials of synthetic and natural chalcones and dihydrochalcones in vitro**. *Toxic.* v.208, p.81-93, 2005.

FOWLER,Z.L.; KOFFAS, M.A.G. **Biosynthesis and biotechnological production of flavanones: current state and perspectives**. *Appl Microbiol Biotechnol*, v.83, p. 799–808,2009.

HOSTETTMANN, K.; QUEIROZ, E.F.; VIEIRA, P.C. **“Princípios Ativos de Plantas Superiores”**. EdUFSCar, 1º ed, 9-36, 2003.

HARAGUCHI, H.; TANIMOTO, K.; TAMURA.; MIZUTAN, K.; KINOSHITA, T. **Mode of Antibacterial Action of Retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*.** Phytochemistry, v. 48, n. 1, p. 125-129, 1998.

HOLLA, B.S.; AKBERALI, P.M.; SHIVANANDA, M. K. **Studies on Aryl furan Derivatives Part X. Synthesis and Antibacterial Properties of Arylfuryl-2-pyrazolines.** Il Farmaco, V.55, n.4, p. 256-263, 2000.

JAYAPAL, M.R.; PRASAD, S.K.; SREEDHAR, Y.N. **Synthesis and characterization of 2,4-dihydroxy substituted chalcones using aldol condensation by SOCl₂/ EtOH.** J. Chem. Pharm. Res., v.2, n.3, p.127-132, 2010.

KATRITS, A.R. REES, C.W. **Comprehensive heterocyclic chemistry.** New York, Pergamon press. V.15, p.4-40, ed.New York, Pergamon press,1984.

KROMANN, H.; LARSEN, M.; BOESEN. T.; SCRONNING. K.; NIELSEN, S.F. Synthesis of Prenylated Benzaldehydes and Their Use in the Synthesis of Analogues of Licochalcona A. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, p. 993-1000, 2004.

LEMKE, L.T.; WILLIAMS, A.D. **Foye's Principales of Medicinal Chemistry.** 6a Ed, Ed.The Point , p.1-2293, 2008.

LI, R.; KENYON, L.G; COHEN, E.F; CHEN, X.; DOMINGUEZ, N.J. **In Vitro Antimalarial Activity of Chalcones and Their Derivatives.** J.Med.Chem. vol.38. p.5031-5037, 1995.

LLEÓ, A.; GREENBERR, S. M.; GROWDON, J. H. **Current Pharmacotherapy for Alzheimer's Disease**, Annu. Rev. Med. No. 57, p. 513–33; 2006.

LUZZI, R. **Isolation of bioflavonoids with analgesic activity from *Rheedia gardneriana* leaves.** Phytomed., v. 50, p. 534-540, 1997.

MALLIKARJUN, G.K; ECJHAO, C. **Antiviral Activity of Substituted Chalcones and their respective Cu (ii), Ni (ii) and Zn (ii) Complexes.** E-J. Chem. v.2, n.6, p.58-61, 2005.

MANS,DR.; ROCHA,AB.; SCHWARTSMANN,G. **"Anti-cancer drug discovery and development in Brazil:Targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate Anti-cancer compounds"**. Oncologist, 5: 185-98, 2000.

MARTINS, D.L. **Reações aldólicas.** Rev. Virt. Quim. v.1, n.3, p.186-211, 2009.

MEDARDE, M.; RAMOS, A.; CABALLERO, E; PELA, R.; LOPEZ, D. G.; FELICIANO,A. S. **Synthesis and Citotoxicity of Epoxide and Pyrazole Analogs of the Combretastatins.** Eur. J. Med. Chem. v.33, p.71, 1998.

MONTANARI, A.C; BOLZANI, B.S. **Planejamento Racional de Fármacos Baseado em Produtos Naturais**. Quím. Nov. v.24, n.1, p. 105-111, 2001.

NARJAFIAN, M.; HABIBI, E.A; HEZAREH, N.; YAGHMAEI, P. **Trans-chalcone: a novel small molecule inhibitor of mammalian alpha-amylase**. Mol.Biol.Rep. v.38, n.3 p.1617-1620, 2010.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, V. 42, p. 125-137, 2007.

NOWAKOWSKA, Z.; KEDZIA, B.; SCROERDER, G. **Synthesis and Antimicrobial Evaluation of new (E)-chalcones**. Medicinal chemistry, v. 43, n. 4, p. 707-713, 2007.

NOWAKOWSKA, Z.; KEDZIA, B.; WYRZYKIEWICZ, E.; **Synthesis and Antimicrobial Properties of N-substituted derivatives of (E)-azachalcones**. II **Farmaco**, v. 56, p. 325-329, 2007.

PALOMINO, J. C.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS. J.; PORTAELS, F.; **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, p. 2720, 2002.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **"Introdução à Espectroscopia"**. 4 ed. São Paulo: CENGAGE Learning, 2010.

POTTER, G.A; BUTLER; P.C; WANOGHO; E. **Substituted chalcones as therapeutic compounds**. United states patent, p.514-568, 2003.

ROSA, M.; CLARAMUNT, T.R.; PILAR, C.; VERONICA, T.; ELENA, P.M.; ROSARIO, T.; ANDRE, S.M.; VLADIMIR, L.M.; JOSE, E. **The Structure of Pyrazoles in the Solid State: A Combined CPMAS, NMR, and Crystallographic Study**. *Joc article*.v.71, 6881-6891, 2006.

RODRIGUES. A.T.; PEREIRA,M.A.S.; BUFFON,D.E.; CORREA,R.; CECHINEL FILHO,V.; SANTOS, A.R.S.;ANDRICOPULO, A.D.; YUNES, R.A.; NUNES, R.J. **Síntese e Ação Antinociceptica de chalconas substituídas**. In:XXI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1988, Poços de caldas-MG,v.SA016, 1998.

SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Porto Alegre / Florianópolis, Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Universidade Federal de Santa Catarina, 2000.

SATYANARAYANA, M.; TIWARI, P.; TRIPATHI, B.K.; SRIVASTAVA, A.K.; PRATAP, **Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxy propanolamines**. Bioorg.Med. Chem, v.12, p.883-889, 2004.

SELVAM, C.; JACHAK, S.M.; THILAGATHI, R.; CHAKRABORTI, A.K. **Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents**. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. V. 15, 1793-1797, 2005.

SILVA, V. L. M. B. **Studies of 5-halogenation estiril-3-(2-hydroxyphenyl)-1H-pyrazoles**. 325p. Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, 2006.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **"Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos"**. 5° Ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN S. A, 1994.

SIVAKUMAR, M.P; KUMAR, M.T; DOBLE, M. **Antifungal activity, mechanism and QSAR studies on chalcones**. Chem.Biol.Drug.Des. v.74, p. 68-79, 2009.

STEPEN, T.; HELLER. W; SWAMINATHAN. R.; NATARAJAN. **1, 3-Diketones from Acid Chlorides and Ketones: A Rapid and General One-Pot Synthesis of Pyrazoles**. Organic letter .vol.8, N.13, p.2675-2678, 2006.

STILL, S. C., KAHN, M., MITRA, A. **Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution**. J.Org. Chem. v.43, n.14, 1978.

SZLISZKA, E.; CZUBA, P.Z; MAZUR, B.; SEDEK, L.; PARADYSZ, A.; KROL, W. **Chalcones enhance TRAIL-Induced apoptosis in prostate cancer cells**. Int.J.Mol.Sci.v.11, p.1-13, 2010.

SOUZA, M. M.; CRUZ, A. B.; SCRUMACHER, M.B.; KREUGER, M.R.O.; FREITAS, R.A.; CRUZ, R C.B. **Métodos de Avaliação de Atividade Biológica de produtos Naturais e Sintéticos**. In: BRESOLIN, T.M.B.; CECHINEL FILHO, V. Ciências farmacêuticas: Contribuição ao Desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí, 2003. 109-166.

TSUKYAMA, R.; KATSURA, H.; TOKURIKI, N.; KOBAYASHI, M. Antibacterial Activity of Licoclacone A Against Spore-forming Bacteria. **Antibacterial Activity and Chemotherapy**, v. 46, n. 5, p. 1226-1230, 2002.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1999.

VOSKIENE, A.; MICKEVICIUS, A. **Ciclization of Chalcones to Isoxazoles and Pyrazole Derivatives**. Chem.Het.Com. v. 45, n. 12, 2009.WERMUTH, G.C. **The practice of medicinal chemistry**. 3° Edição. Edit. Elsevier Science, 2008.

9-ANEXOS
9.1 ANEXOS (Chalconas)

Descrição: Sólido amarelo

Nome: (2E)-1-(4 -metilfenil)-3-(4-hidroxifenil)
 pro-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 162,4-165,7°C

Rendimento: 79%

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹(OH)

1750-1630 cm⁻¹(C=O)

Pureza (CG): 99%

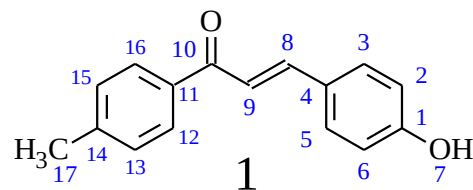


Tabela 9: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 01

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,46	H-17	s (3H)	-
5,71	H-7	s (1H)	-
7,42-7,45	H-8	d (1H)	15,87
7,78-7,81	H-9	d (1H)	15,56
6,90-7,33	H-2, 3, 5,6	d (H-2-6); d(H-3-5)	7,93-8,25
7,57-7,96	H-12, 13,15,16	d(H-12-16); d(H-13-15)	8,24

Tabela 10: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 01

δ (ppm)	Atribuição
24,18	C 17 (CH ₃ Ph)
122,29-147,63	C 9 e C 8 (Olefin)
194,87	C 10 (C=O)
119,51-164,18	C 1, 2, 3, 4, 5,6 e C11,12,13,14,15,16 (Anel Ph)

3H- Três Hidrogênio

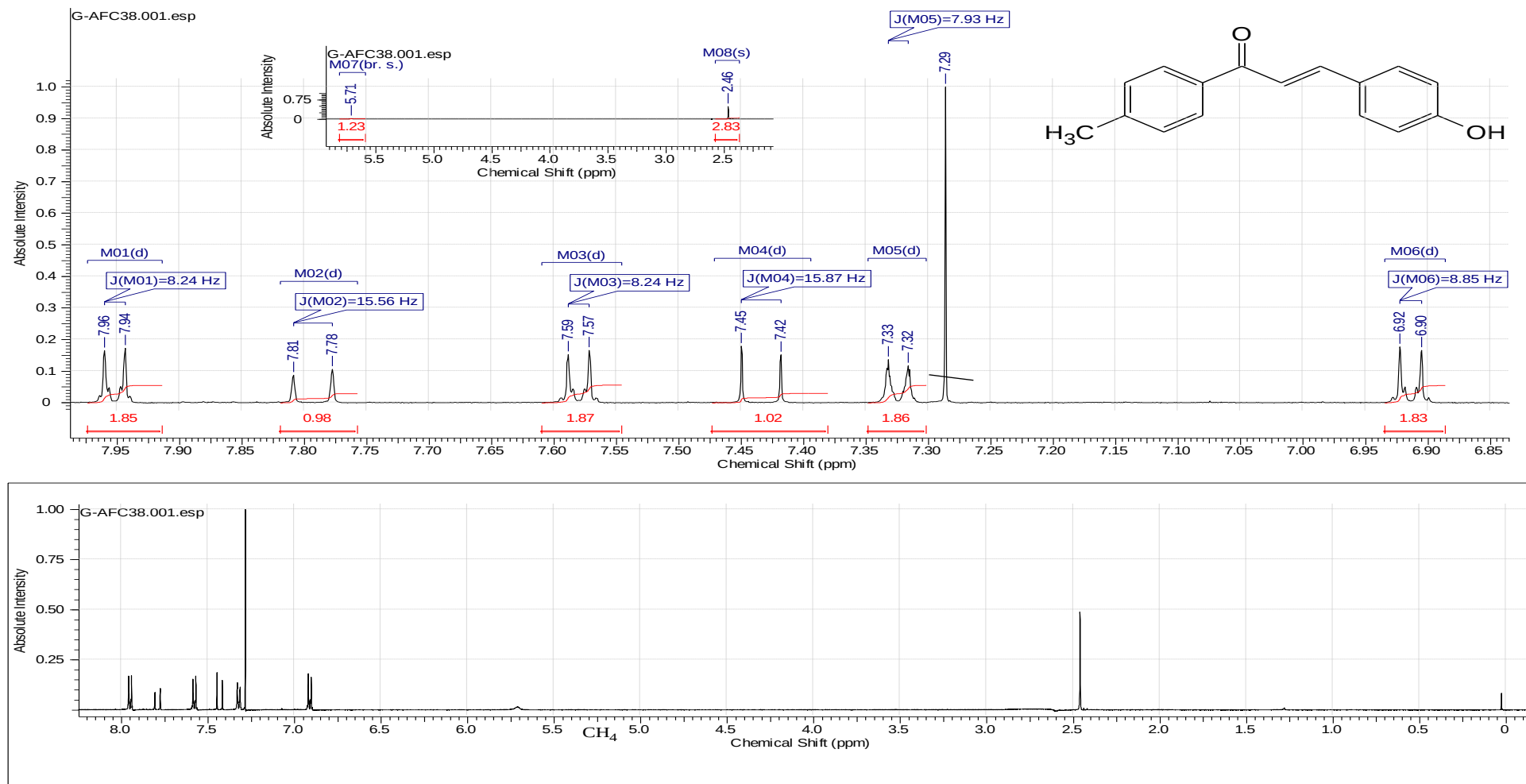


Figura 29 - Espectro de RMN ¹H do composto 01 (CDCl₃, 500 MHz).

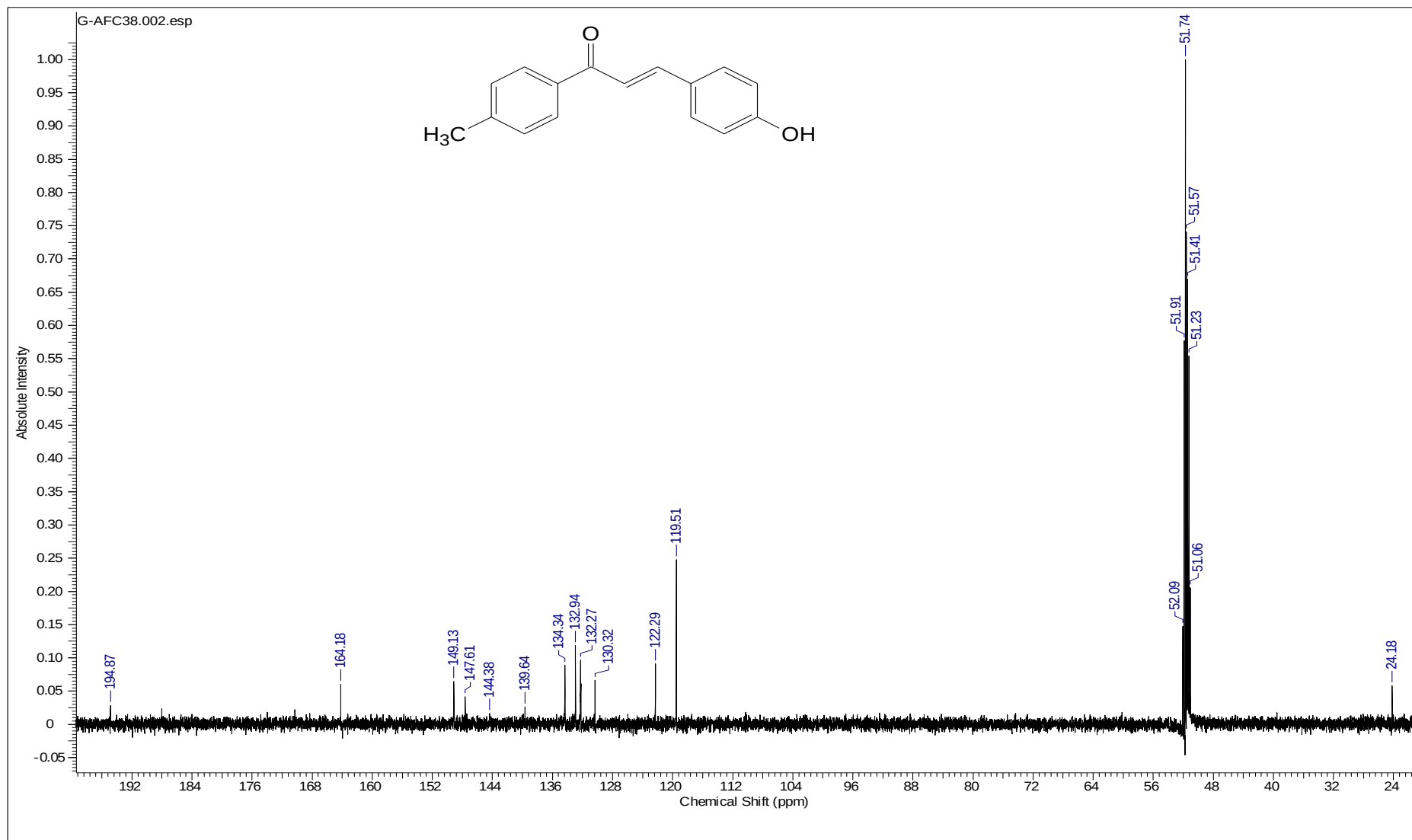


Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 01 (CDCl_3 , 125 MHz)

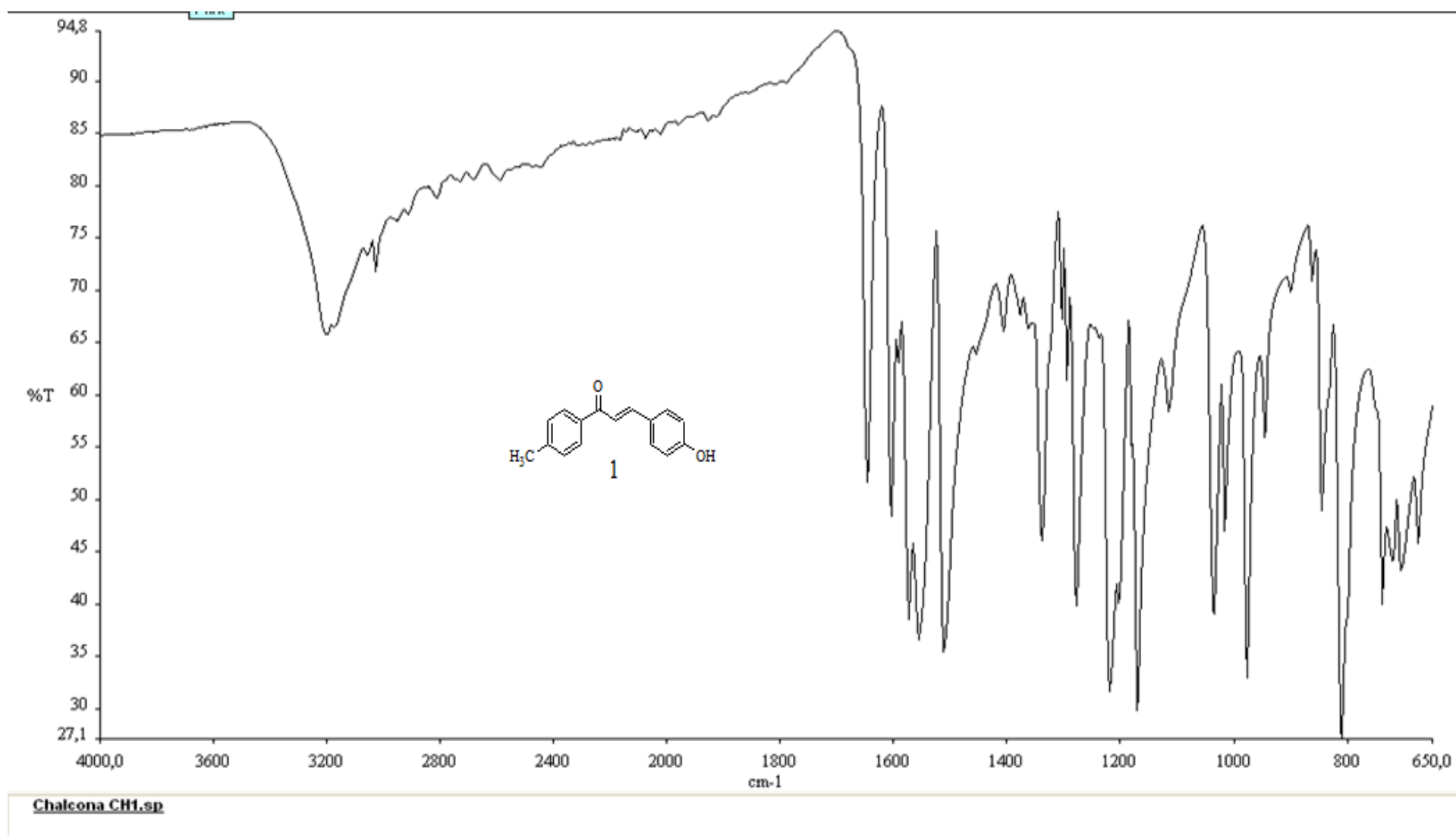


Figura 31 - Espectro de Infravermelho do composto 01 (4000-650 cm⁻¹).

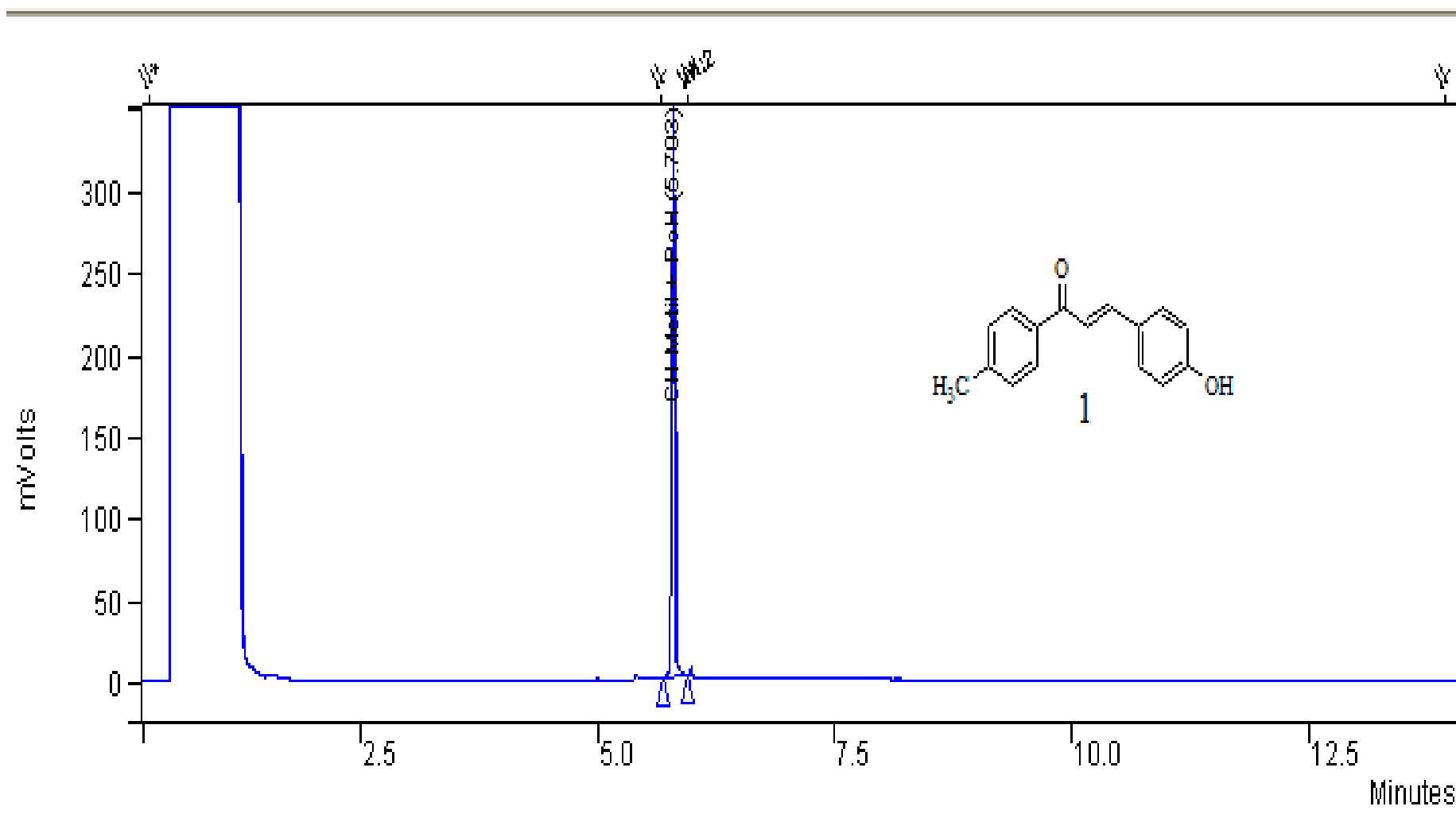
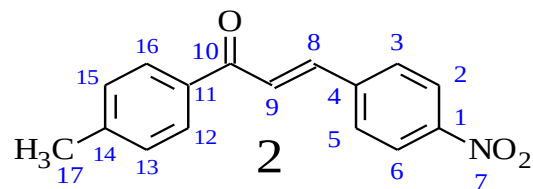


Figura 32 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 01



Descrição: Sólido amarela

Nome: (2E)-1-(4 -metilfenil)-3-(4-nitrofenil)
prop-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 155,2 - 157,6°C

Rendimento: 65 %

Pureza (CG): 93%

Tabela 11: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto02

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,48	H-17	s (3H)	-
7,65-7,69	H-9	d (1H)	15,87
7,82-7,85	H-8	d (1H)	15,56
7,35-7,82	H-2, 3, 5,6	d(H-2-6); d(H-3-5)	8,54-9,16
7,97-8,31	H-12, 13,15,16	d(H12-16);d(H13-15)	8,24-8,55

Tabela 12: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto02

δ (ppm)	Atribuição
21,81	C 17(CH ₃ Ph)
124,23-144,46	C 9 e C 8(Olefin)
189,12	C 10 (C=O)
125,72-148,46	C 1,2,3,4,5,6 e C11,12,13,14,15,16 (Anel Ph)

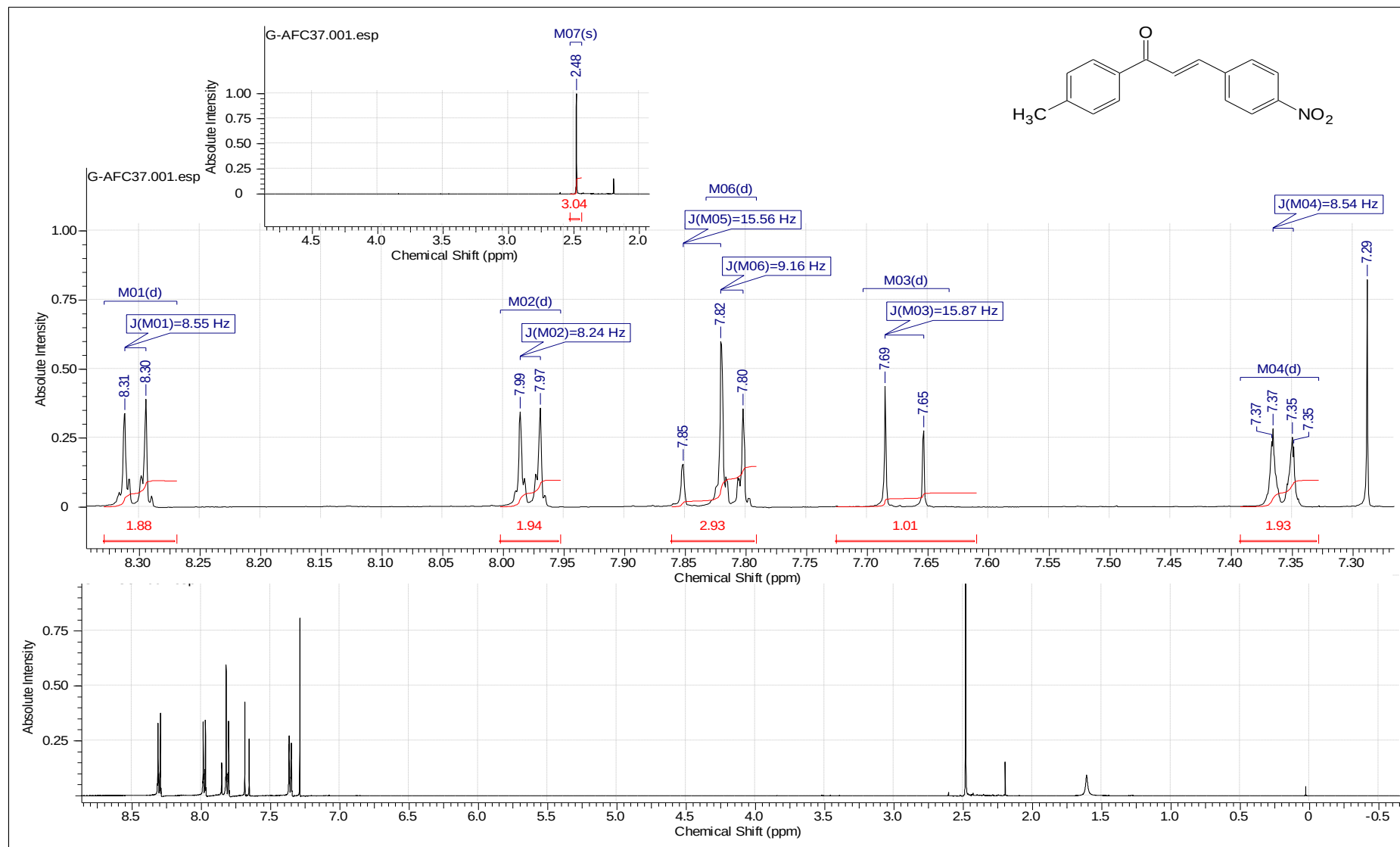


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H do composto 02 (CDCl_3 , 500 MHz).

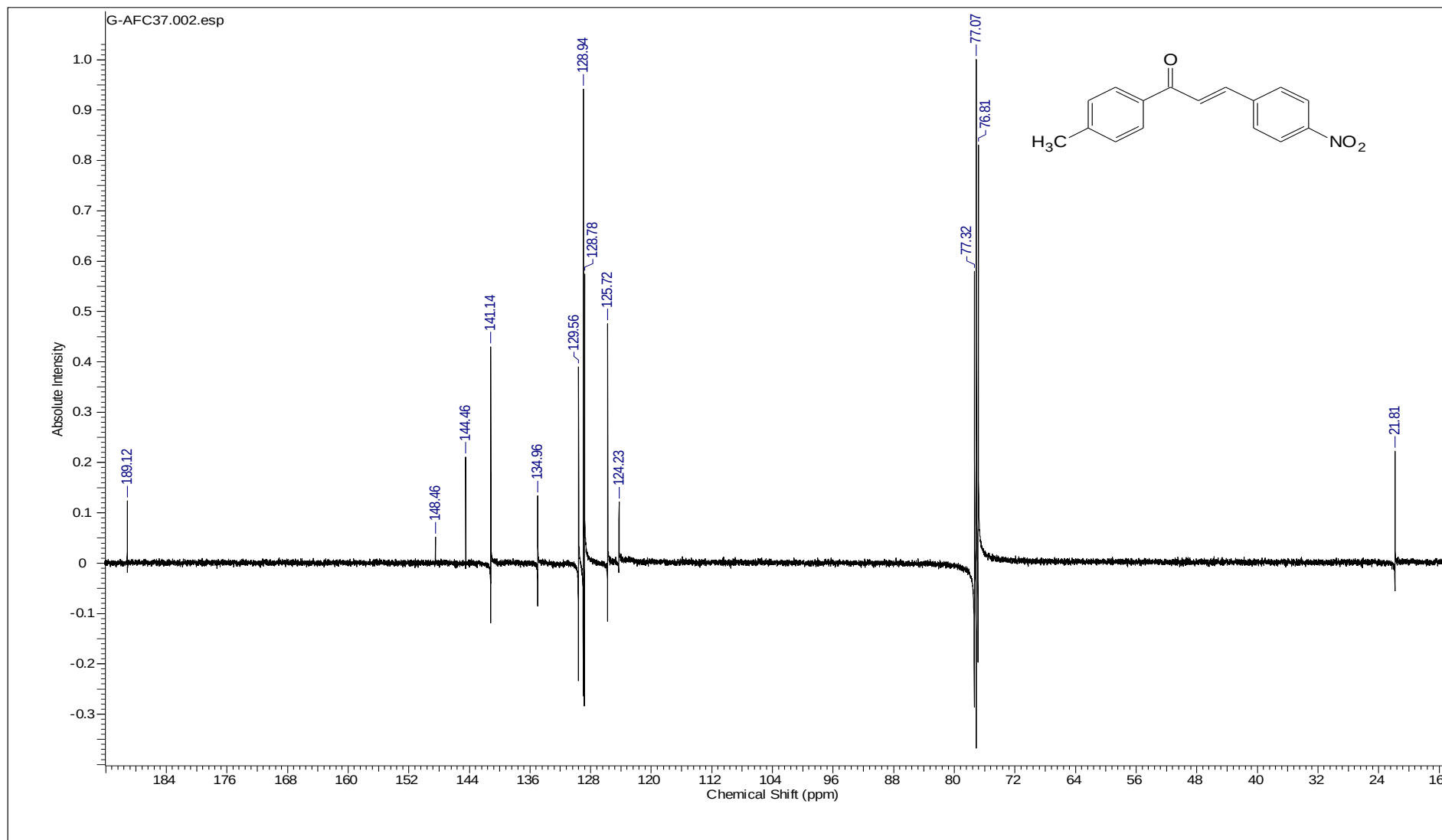
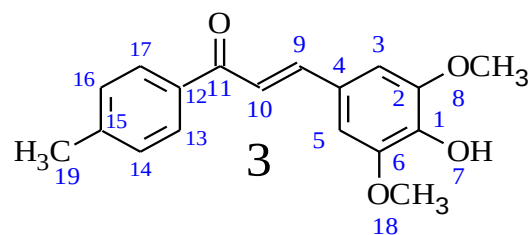


Figura 34 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 02 (CDCl_3 , 125 MHz)



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: (2E)-1-(4 -metilfenil)-3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 85,2 à 87,6°C

Rendimento: 84,2 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)

1750-1630 cm^{-1} (C=O)

Pureza (CG): 96%

Tabela 13: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 03

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,47	H-19	s (3H)	-
3,99	H-8 e 18	s (6H)	-
5,63	H-07	s (1H)	-
7,38-7,41	H-10	d (1H)	15,56
7,73-7,76	H-9	d (1H)	15,56
6,91	H-3, 5	s (2H)	-
7,32-7,96	H-13, 14, 16,17	d(H-13-17);d(H-14-16)	7,93-8,24

Tabela 14: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 03

δ (ppm)	Atribuição
21,83	C 19(CH ₃ Ph)
56,61	C 08 e C 18(OCH ₃ Ph)
120,37-145,16	C 10 e 9 (Olefin)
190,25	C11 (C=O)
105,72-147,48	C 1,2,3,4,5,6 e C12,13,14,15,16,17 (Anel Ph)

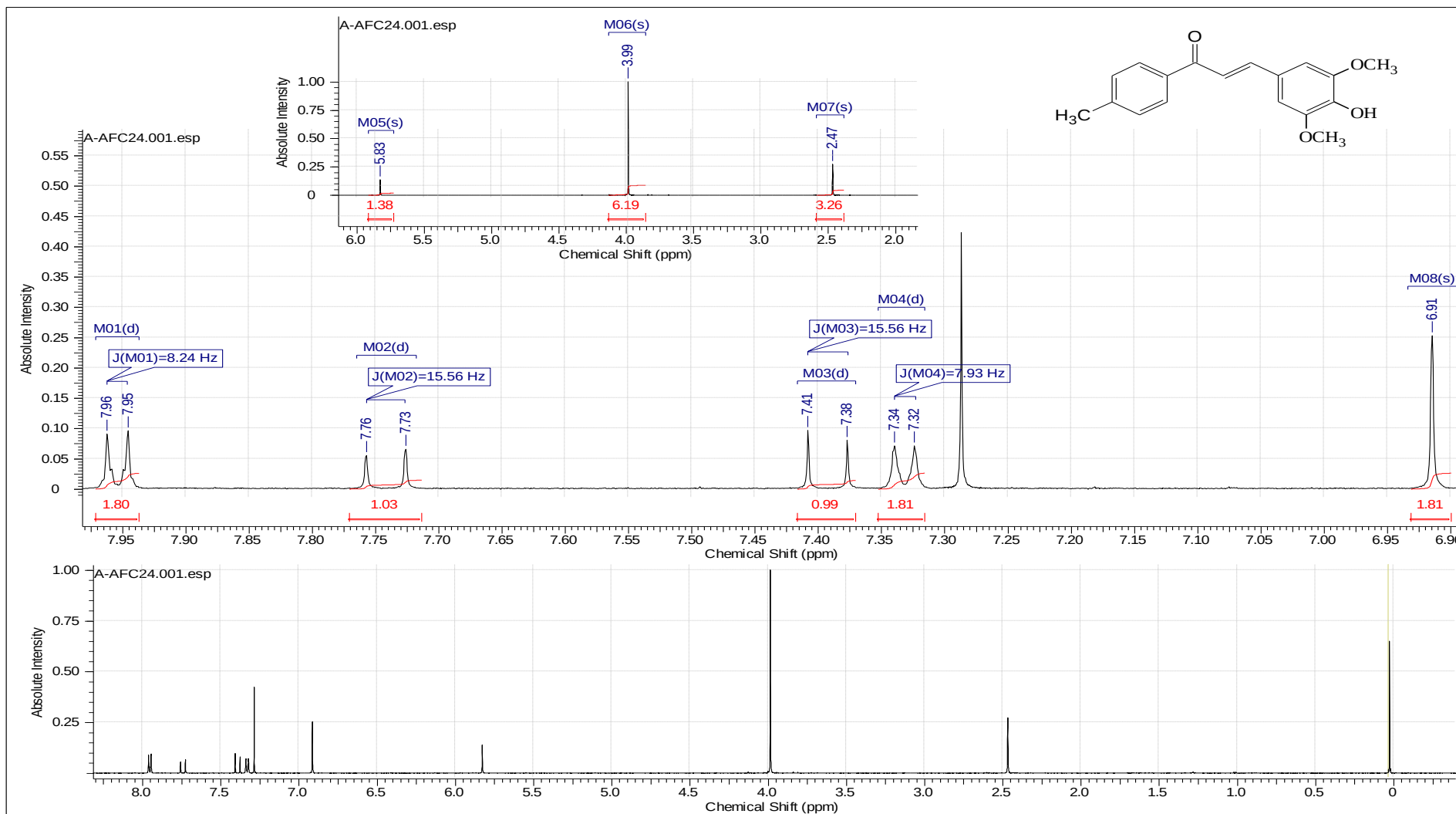


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 03 (CDCl_3 , 500 MHz).

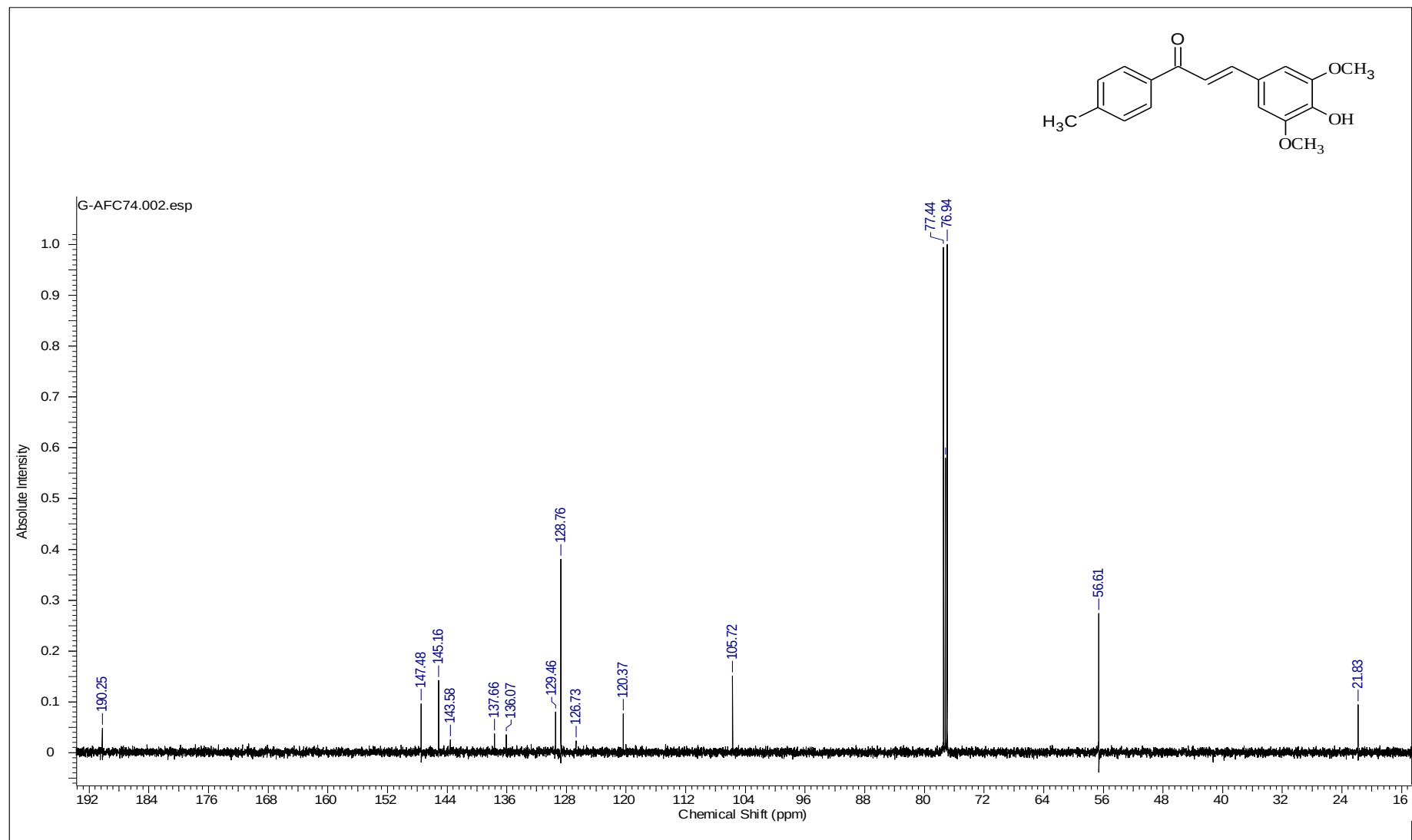


Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 03 (CDCl_3 , 125 MHz)

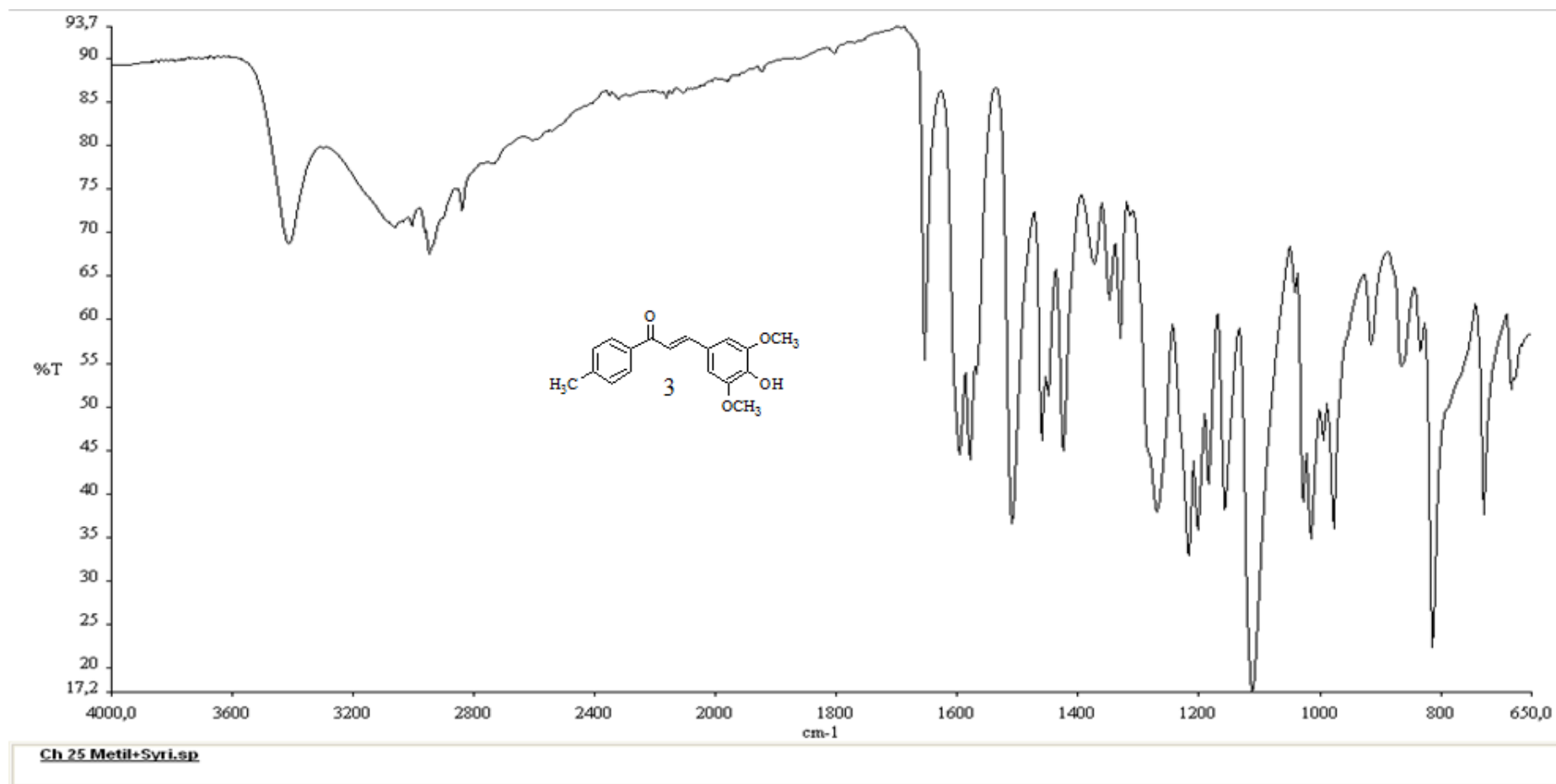


Figura 37 - Espectro de Infravermelho do composto 03 (4000-650 cm⁻¹).

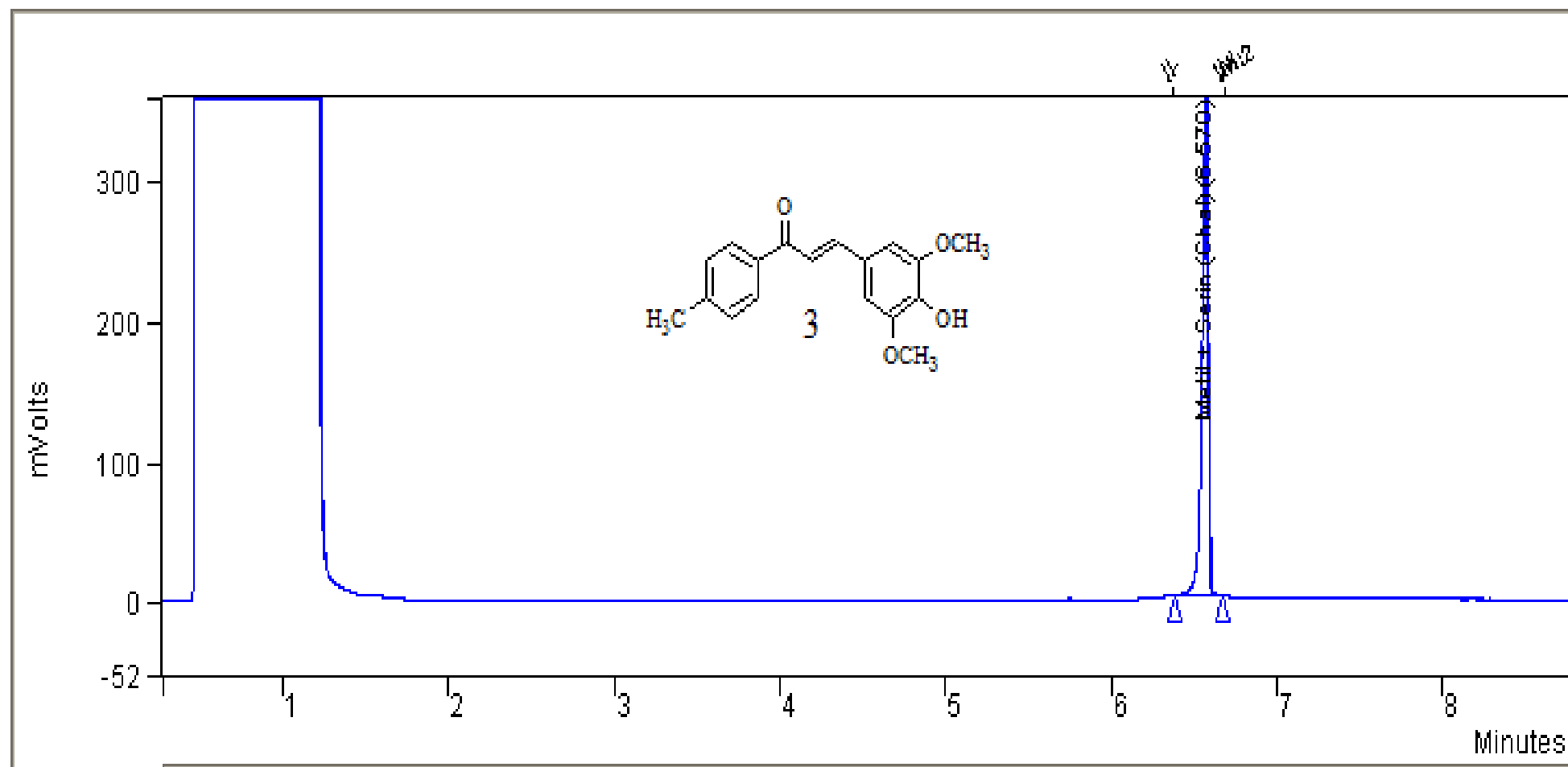
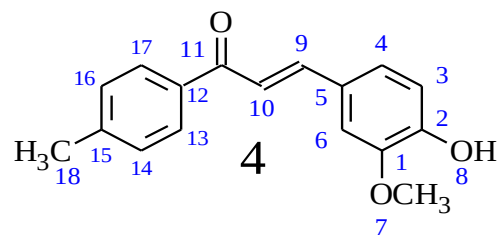


Figura 38 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 03



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: (2E) -1-(4 -metilfenil)-3-(4-hidro-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 122,2 - 123,3°C

Rendimento: 74 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)

1750-1630 cm^{-1} (C=O)

Pureza (CG): 98 %

Tabela 15: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 04

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,44	H-18	s (3H)	-
3,86	H-07	s (3H)	-
7,42-745	H-10	d (1H)	15,87
7,77-7,80	H-9	d (1H)	15,56
6,93-7,31	H- 3, 4, 6	d (H-4-6); d (H-3)	8,54-7,93
7,60-7,94	H-13, 14, 16,17	d (H-13-17); d (H-14-16)	8,24-7,93

Tabela 16: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 04

δ (ppm)	Atribuição
21,87	C 18 (CH ₃ Ph)
55,85	C 07 (OCH ₃ Ph)
120,30-145,10	C 10 e 9 (Olefin)
190,31	C11 (C=O)
114,65-161,84	C 1,2,3,4,5,6 e C12,13,14,15,16,17 (Anel Ph)

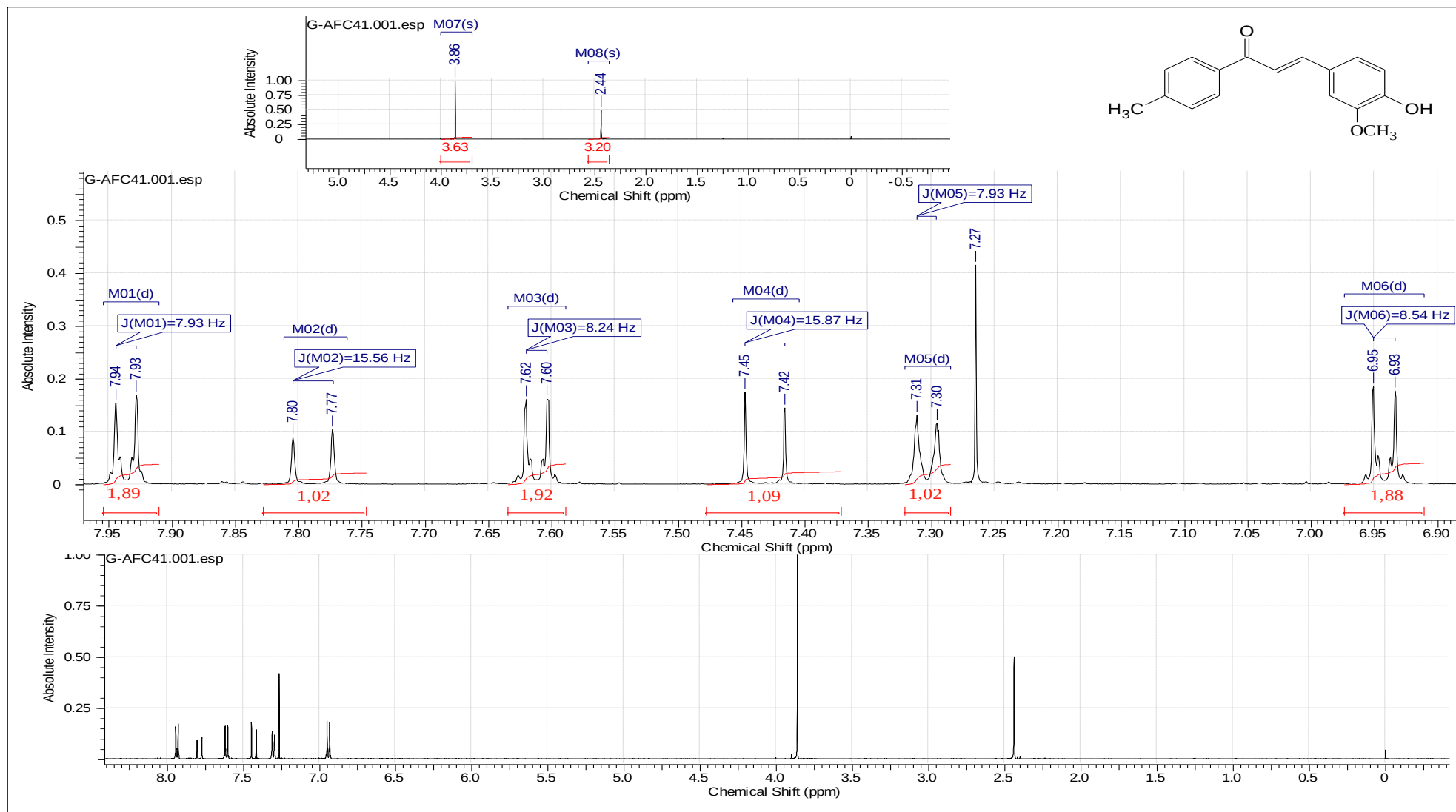


Figura 39 - Espectro de RMN ¹H do composto 04 (CDCl₃, 500 MHz)

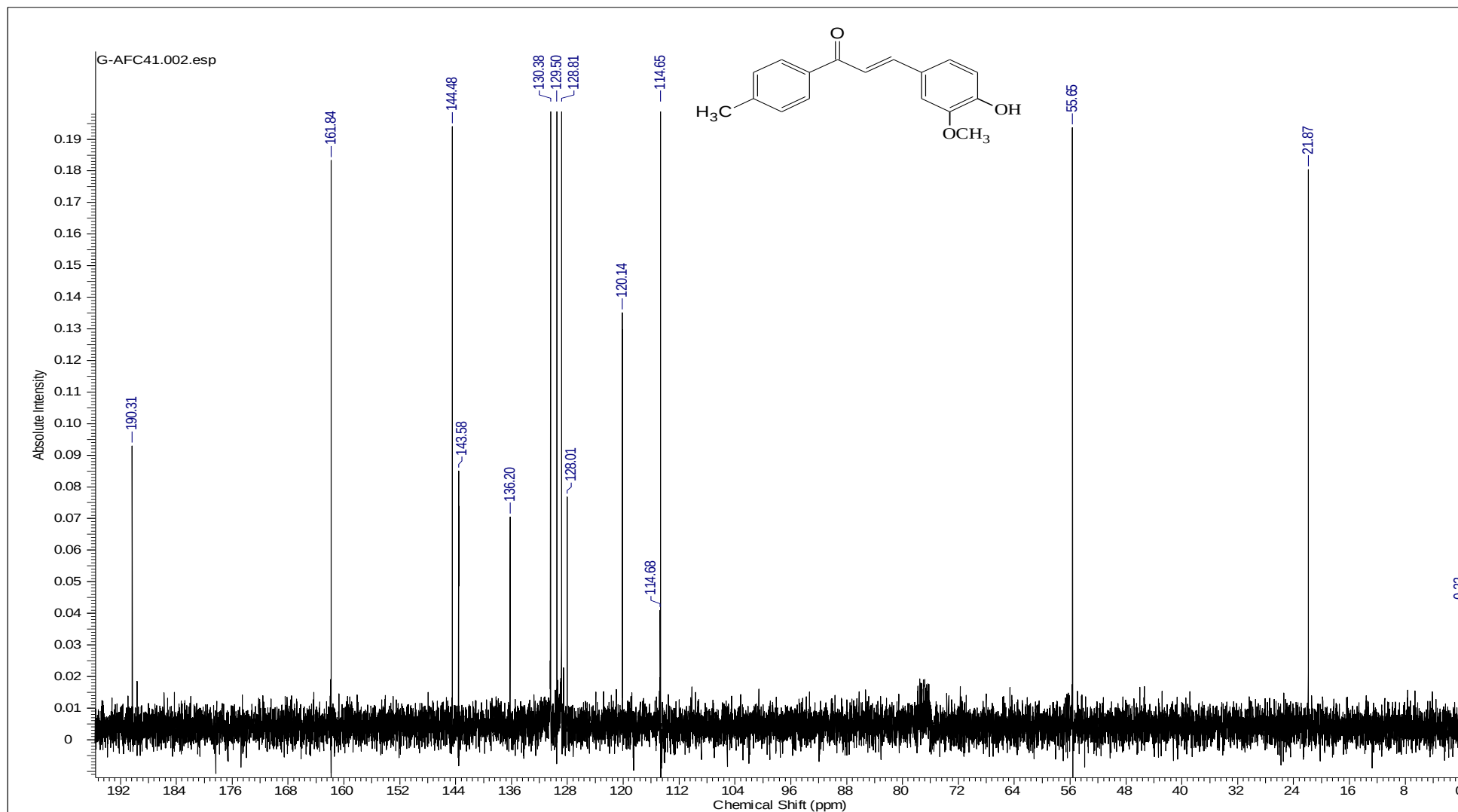


Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 04 (CDCl_3 , 125 MHz)

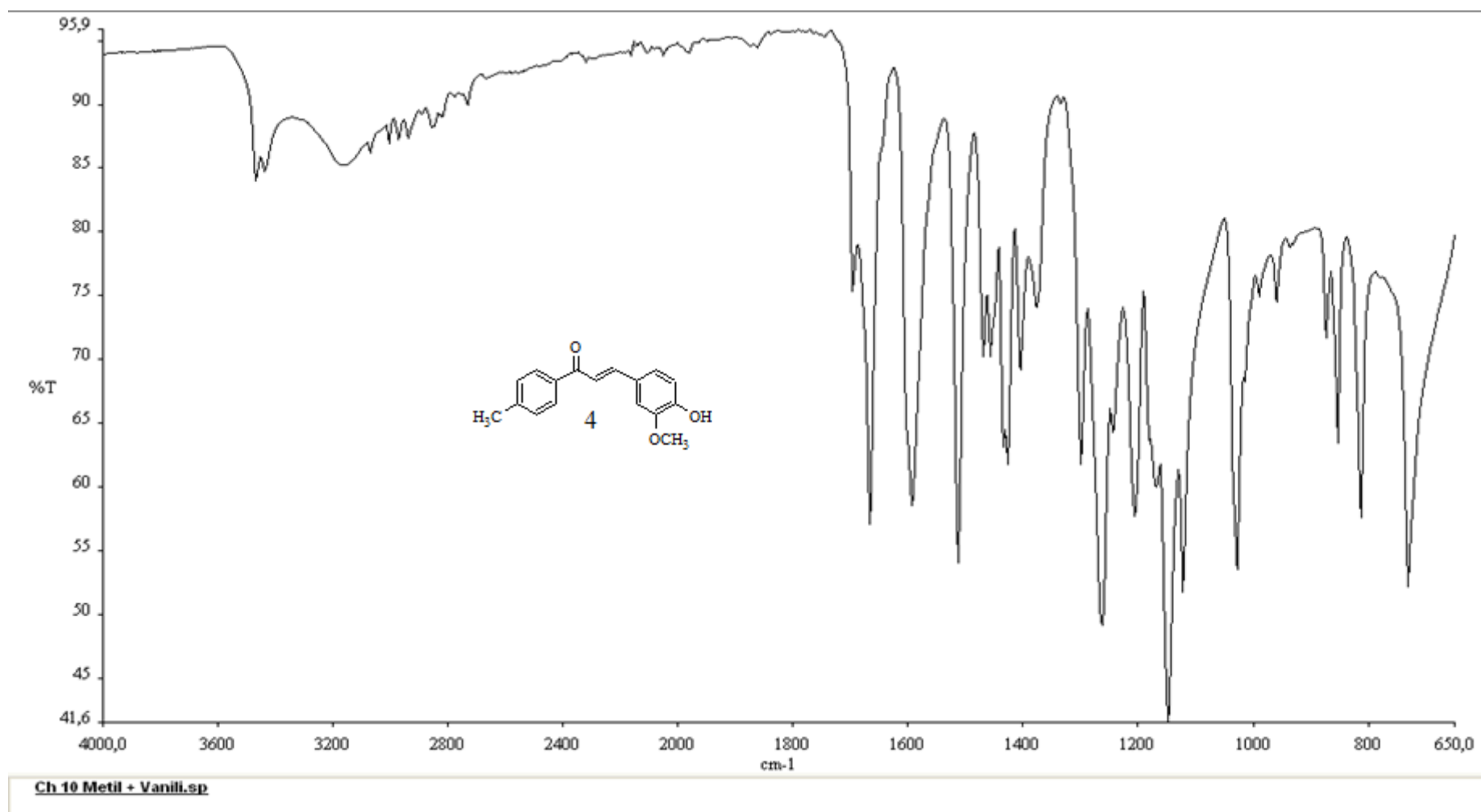


Figura 41 - Espectro de Infravermelho do composto 04 (4000-650 cm⁻¹).

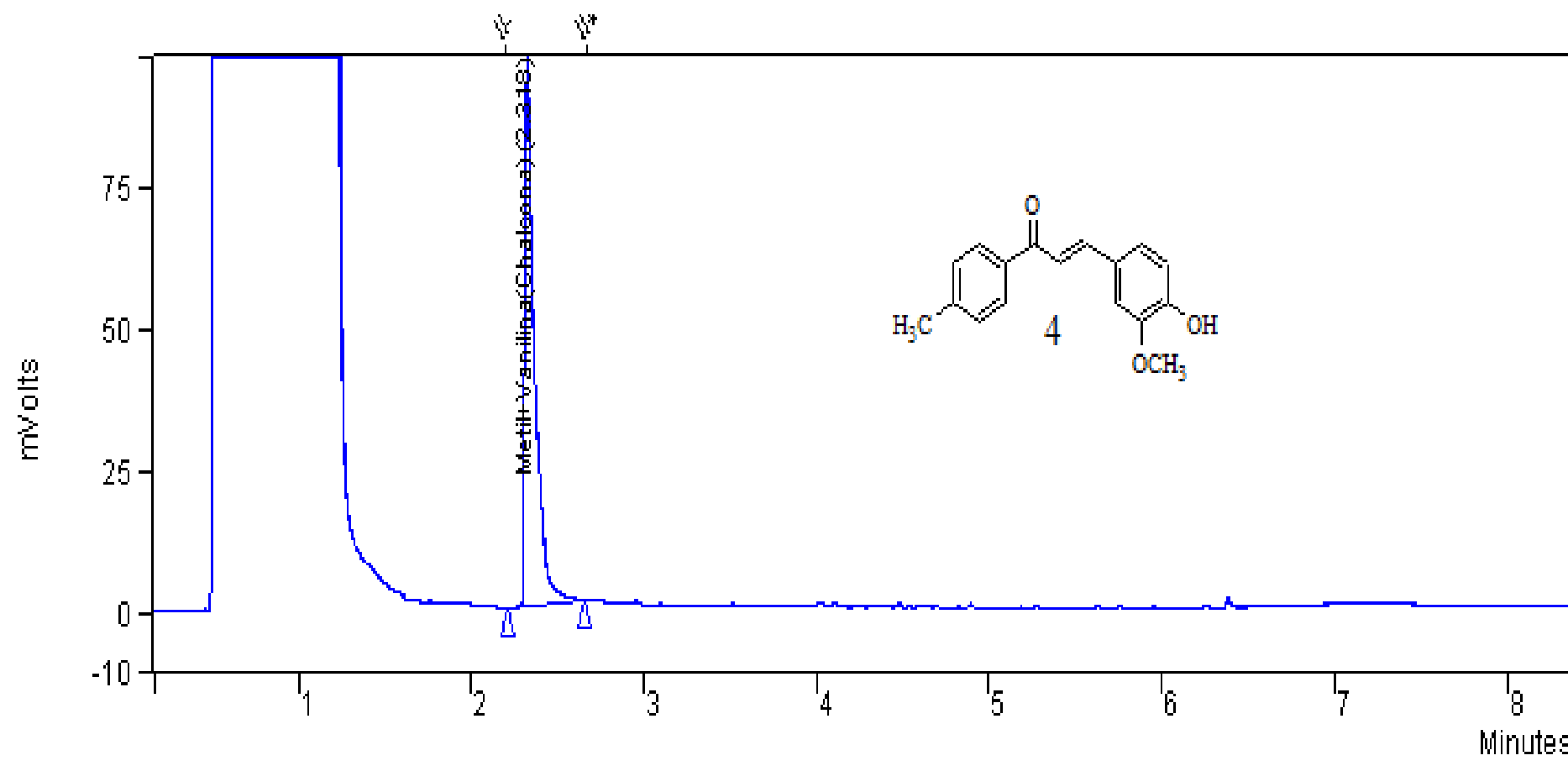
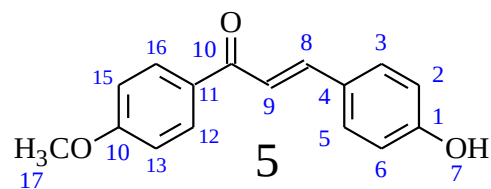


Figura 42 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 04



Descrição: Sólido amarelo

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

Ponto de Fusão: 173,3- 174,4°C

Rendimento: 72 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)

1750-1630 cm^{-1} (C=O)

Pureza (CG): 97 %

Tabela 17: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 05

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,92	H-17	s (3H)	-
5,43	H-07	s (1H)	-
7,43	H-09	d (1H)	15,56
7,77	H-08	d (1H)	15,56
6,90-7,02	H-2, 3, 5,6	d(H-2-6); d(H-3-5)	8,55-916
7,58-8,05	H-12, 13, 15,16	d(H-12-16); d(H-13-15)	8,54-8,85

Tabela 18: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 05

δ (ppm)	Atribuição
55,48	C 17(OCH ₃ Ph)
119,69-143,81	C 8 e 9 (Olefin)
188,92	C10 (C=O)
113,83-163,34	C 1,2,3,4,5,6 e C11,12,13,14,15,16 (Anel Ph)

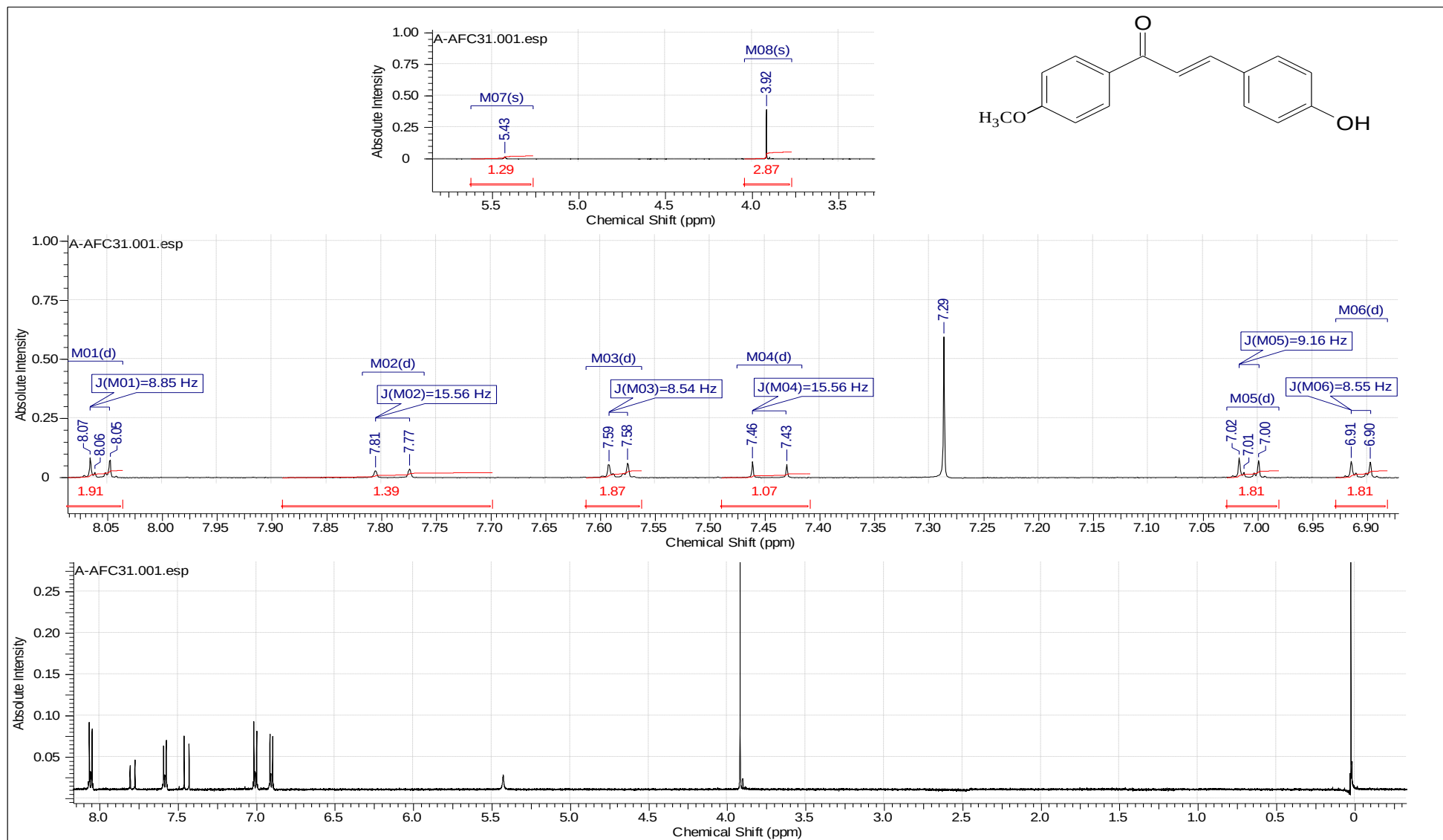


Figura 43 - Espectro de RMN ^1H do composto 05 (CDCl_3 , 500 MHz).

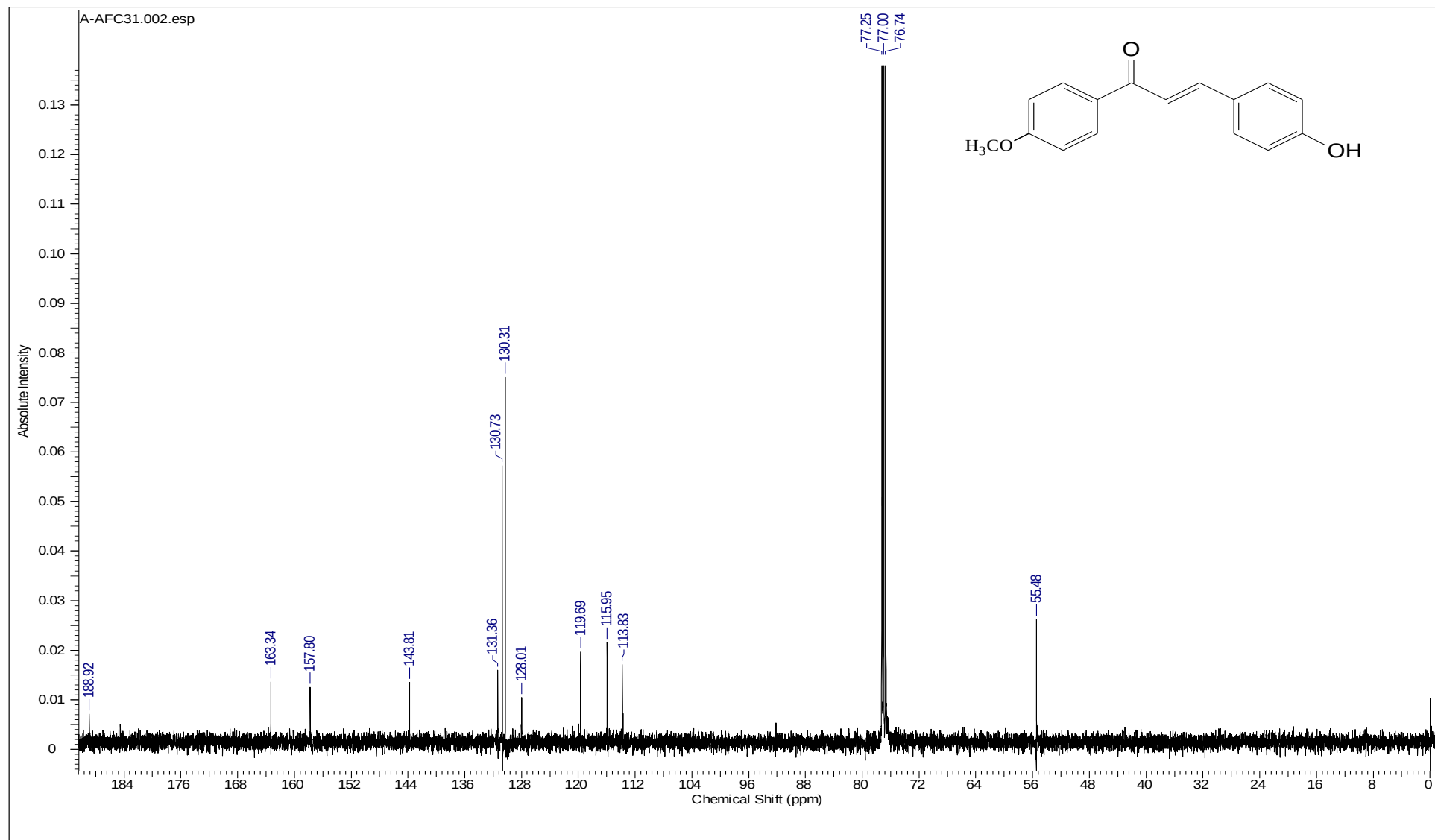


Figura 44 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 05 (CDCl_3 , 125MHz)

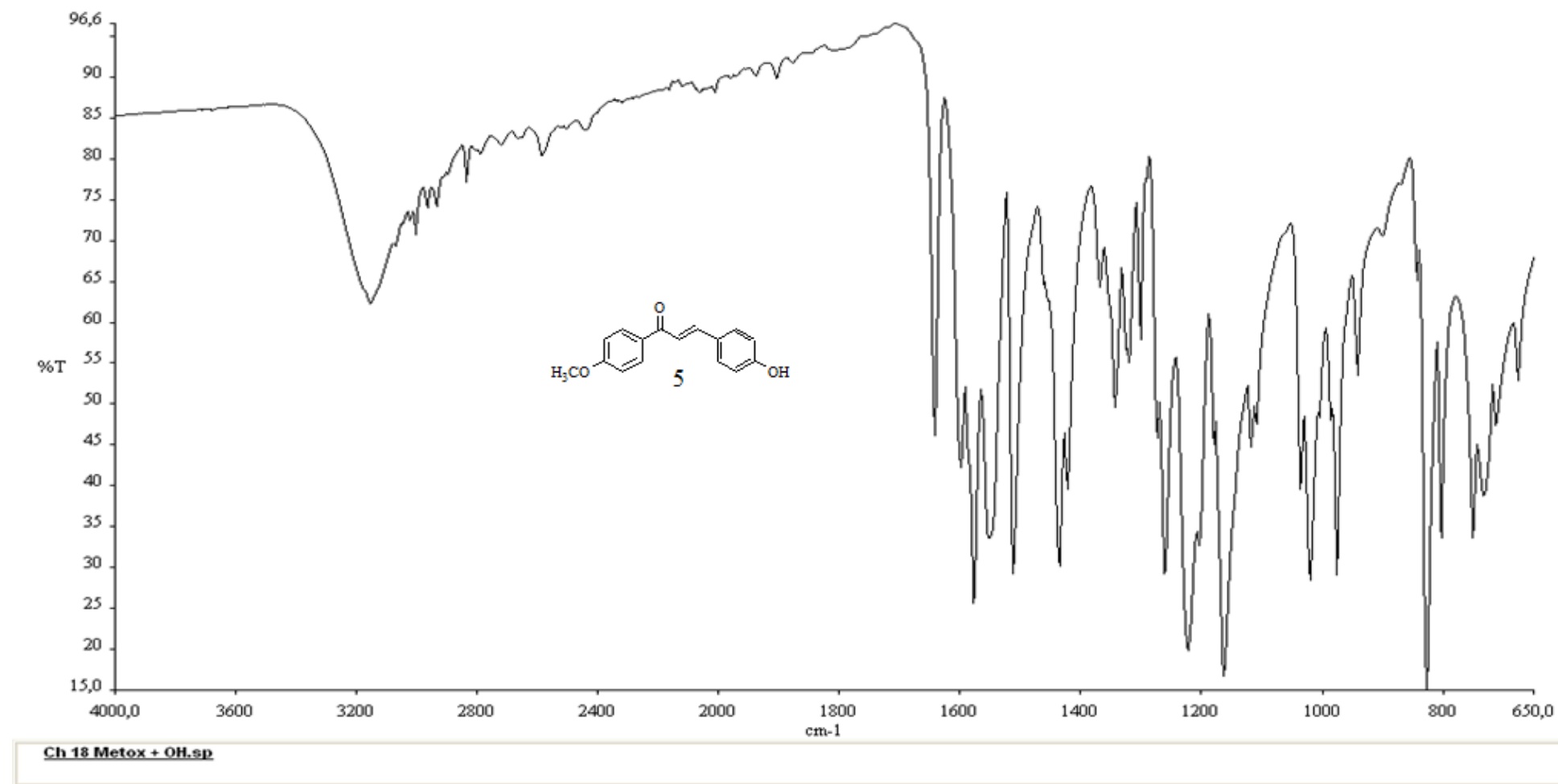


Figura 45 - Espectro de Infravermelho do composto 05 (4000-650 cm⁻¹).

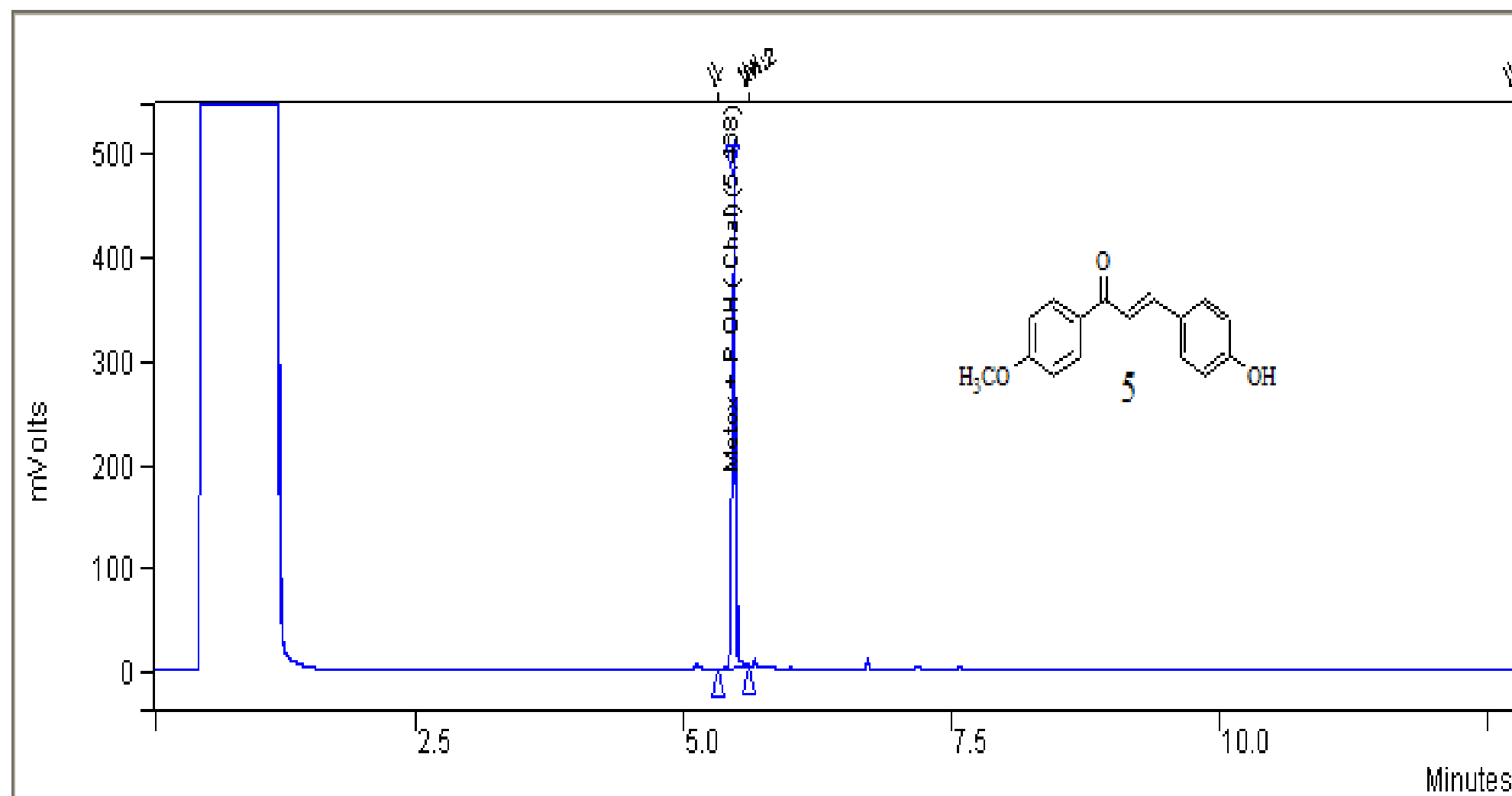
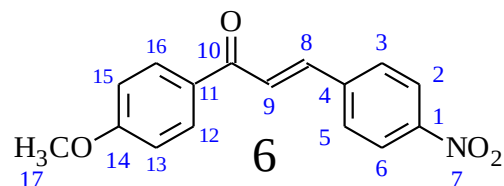


Figura 46 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 05



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: (2E)-1-(4 -metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)
prop-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 166-168,6°C

Rendimento: 81 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1750-1630 cm⁻¹ (C=O)

Pureza (CG): 99 %

Tabela 19: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 06

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,94	H-17	s (3H)	-
7,66-7,69	H-09	d (1H)	15,87
7,80-785	H-08	d (1H)	15,56
7,03-7,80	H-2, 3, 5,6	d(H-2-6); d(H-3-5)	8,85-8,85
8,07-8,31	H-12, 13, 15,16	d(H-12-16); d(H-13-15)	916-8,54

Tabela 20: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 06

δ (ppm)	Atribuição
55,57	C 17(OCH3Ph)
123,77-140,68	C 8 e 9 (Olefin)
187,78	C 10 (C=O)
114,08-163,90	C 1,2,3,4,5,6 e C11,12,13,14,15,16 (Anel Ph)

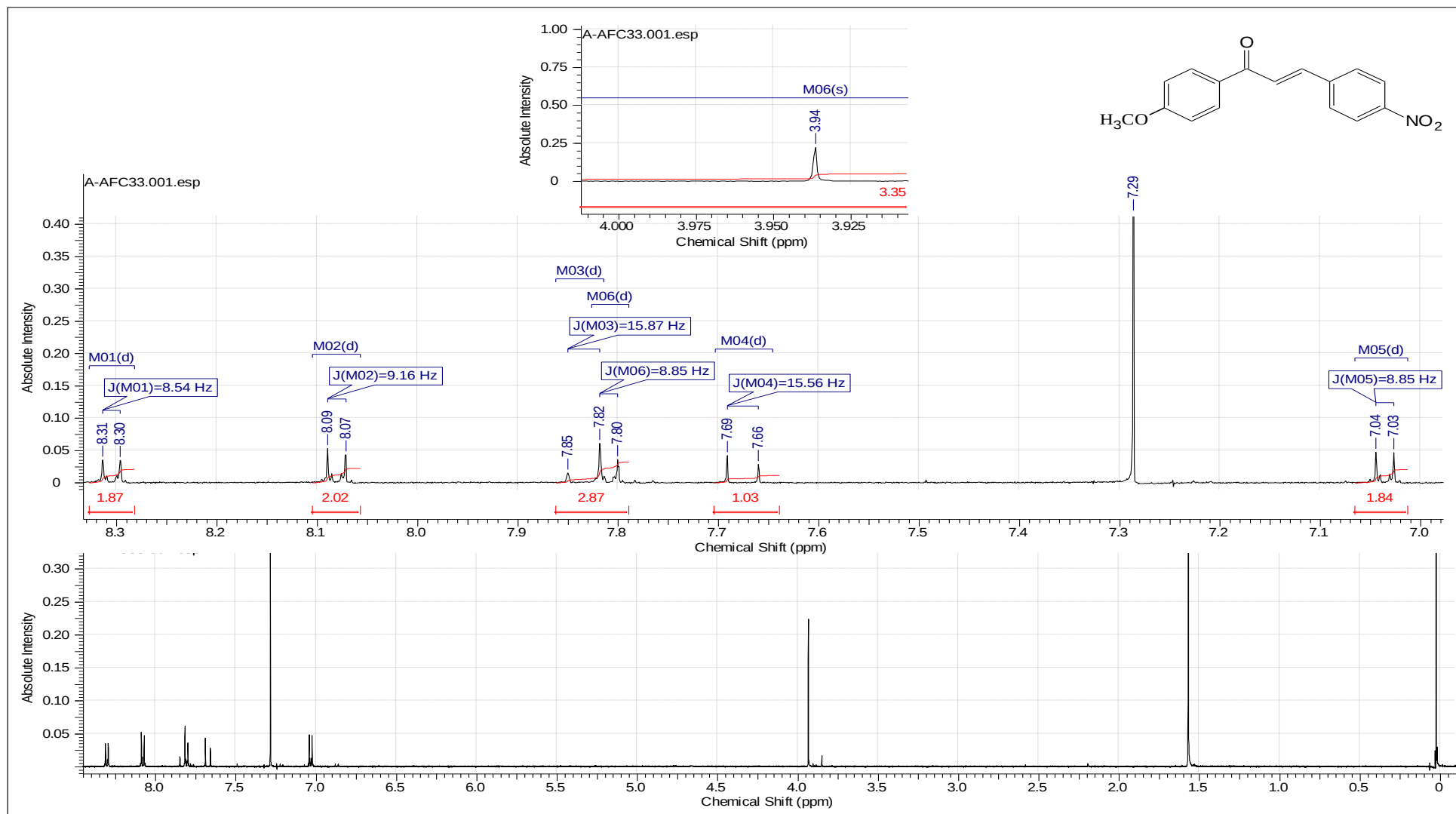


Figura 47 - Espectro de RMN ^1H do composto 06 (CDCl_3 , 500 MHz).

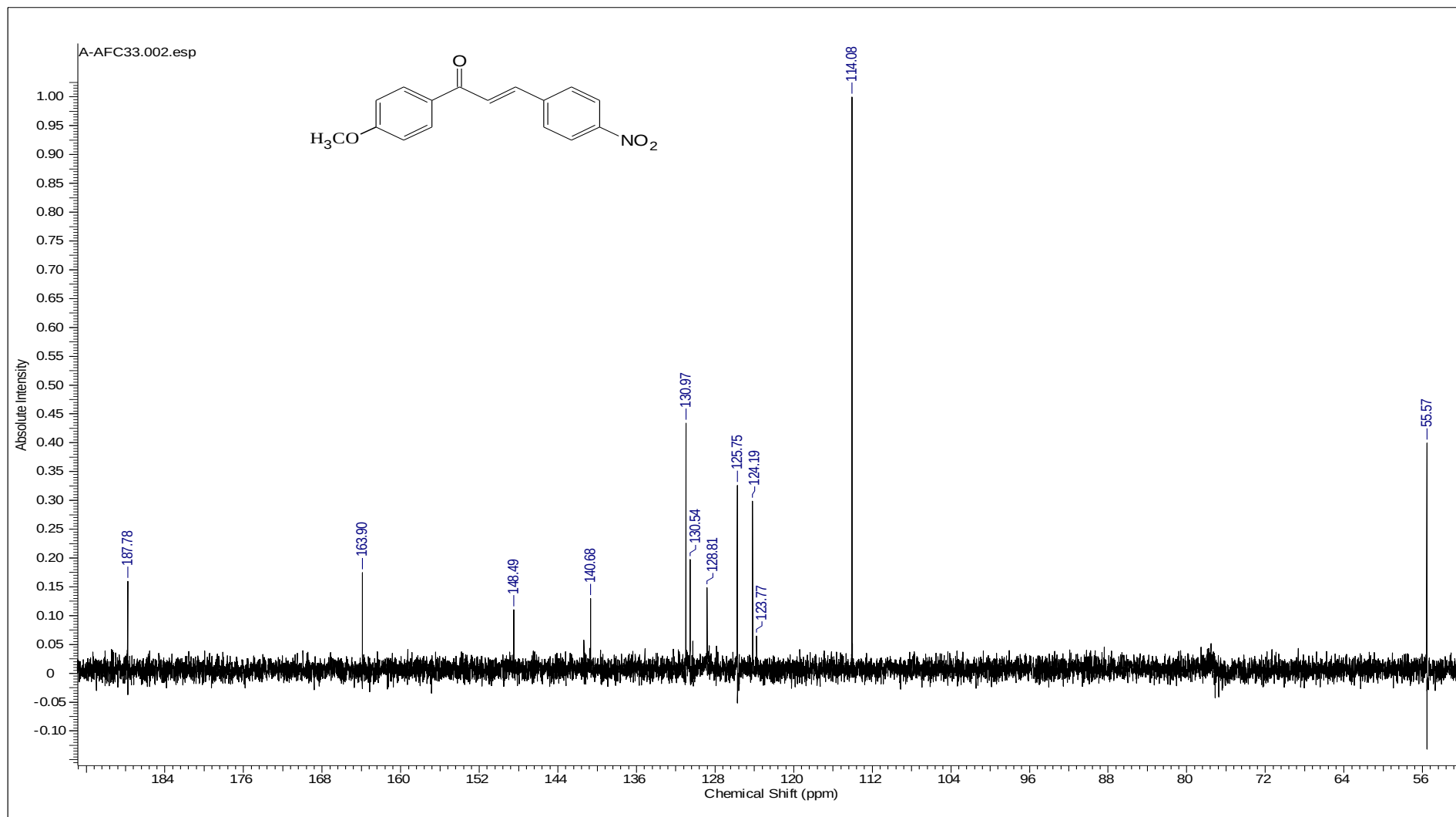


Figura 48 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 06 (CDCl_3 , 125 MHz)

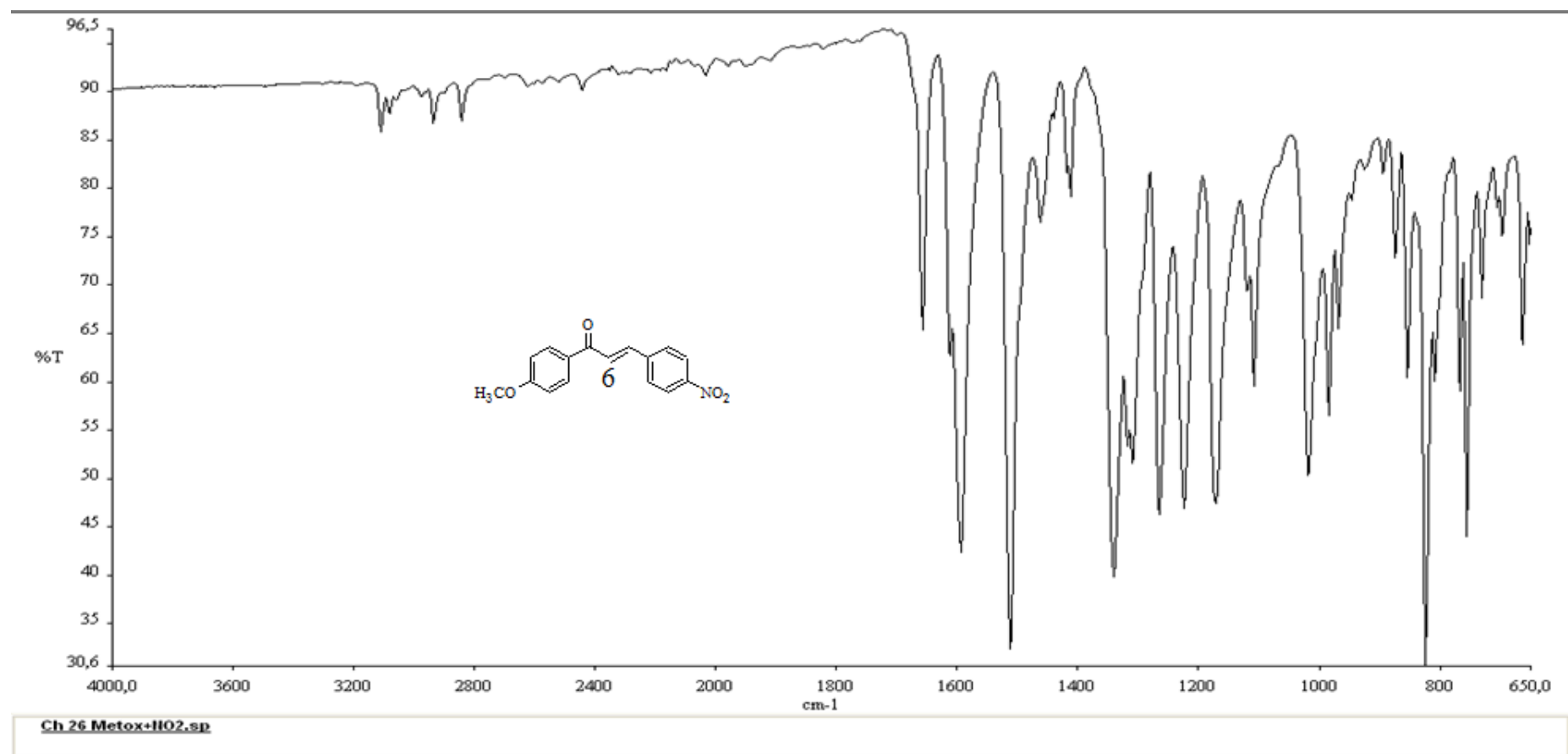


Figura 49 - Espectro de Infravermelho do composto 06 (4000-650 cm⁻¹).

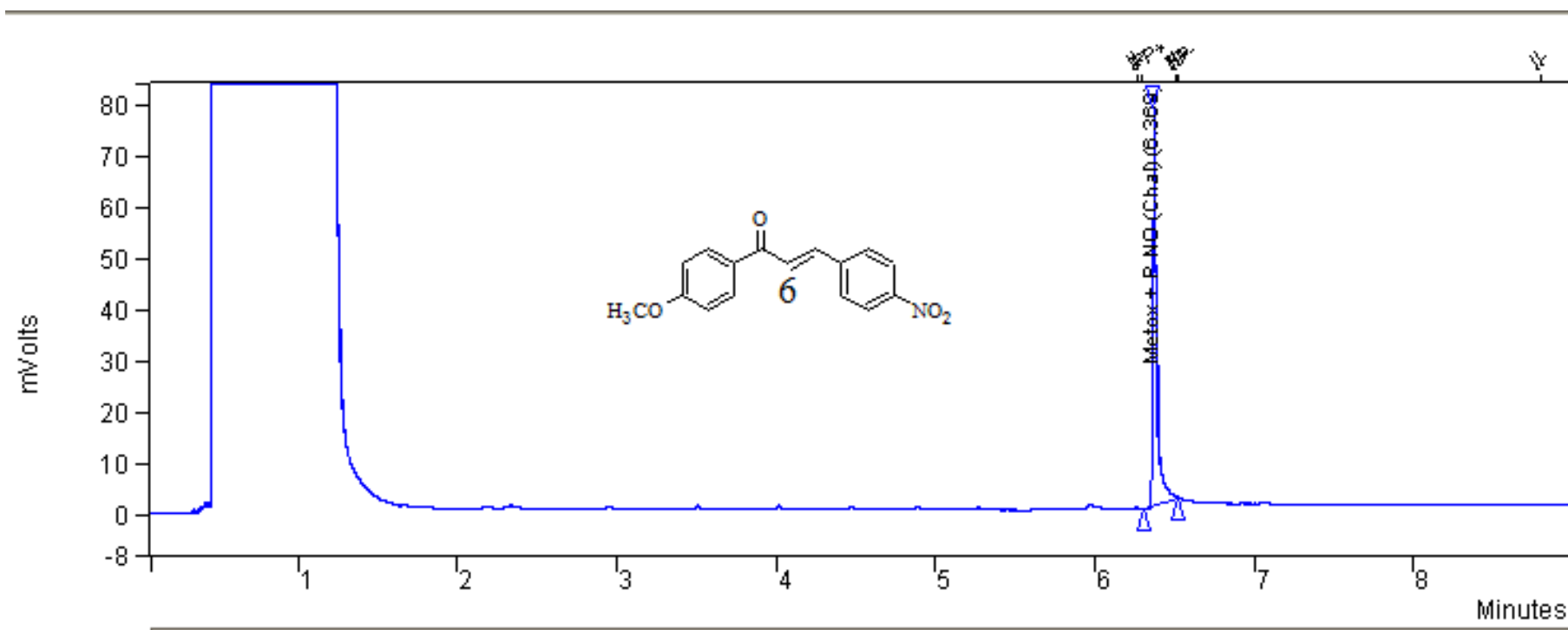
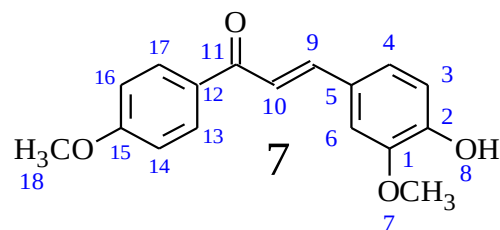


Figura 50 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 06



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: (2E)-1-(4 -metoxifenil)-3-(4-hidroxi
3-metoxifenil)pro-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 162,8-163,1°C

Rendimento: 62 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)

1750-1630 cm^{-1} (C=O)

Pureza (CG): 93 %

Tabela 21: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 07

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,92	H-07	s (3H)	-
3,99	H-18	s (3H)	-
5,93	H-08	s (1H)	-
7,40-7,43	H-10	d (1H)	15,56
7,75-7,78	H-9	d (1H)	15,56
6,97-7,16	H-3, 4, 6	d(H-3); dd(H-4-6)	8,85-8,24
7,15-7,26-8,07	H- 13,14, 16,17	d(H-13-17); d(H-14-16)	1,83-8,24-9,16

Tabela 22: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 07

δ (ppm)	Atribuição
55,49-56,04	C 18, C07 (OCH ₃ Ph)
119,62-144,33	C 10 e 9 (Olefin)
188,85	C 11 (C=O)
110,10-163,30	C 1,2,3,4,5,6 e C12,13,14,15,16,17 (Anel Ph)

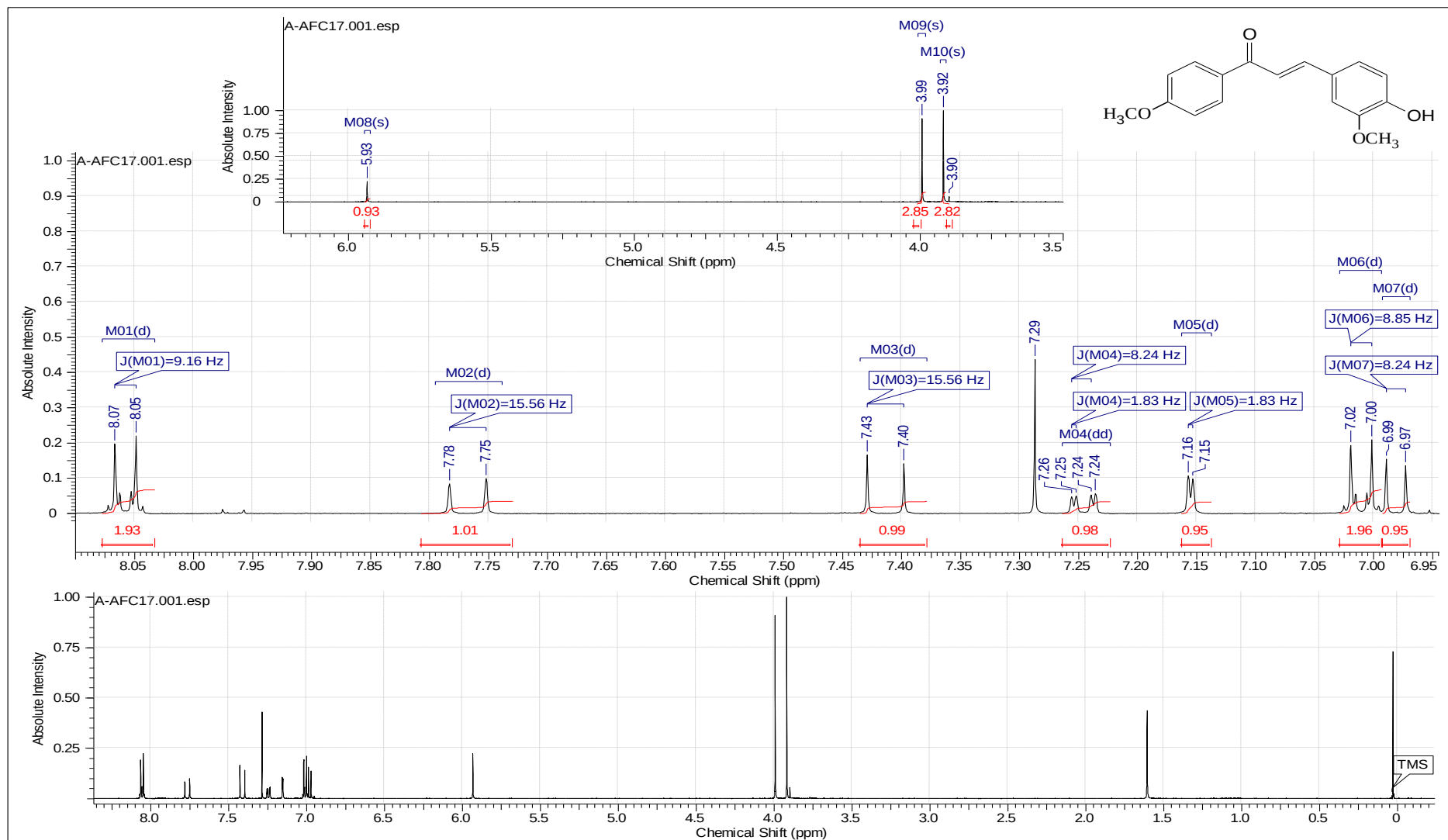


Figura 51 - Espectro de RMN ¹H do composto 07 (CDCl₃, 500 MHz).

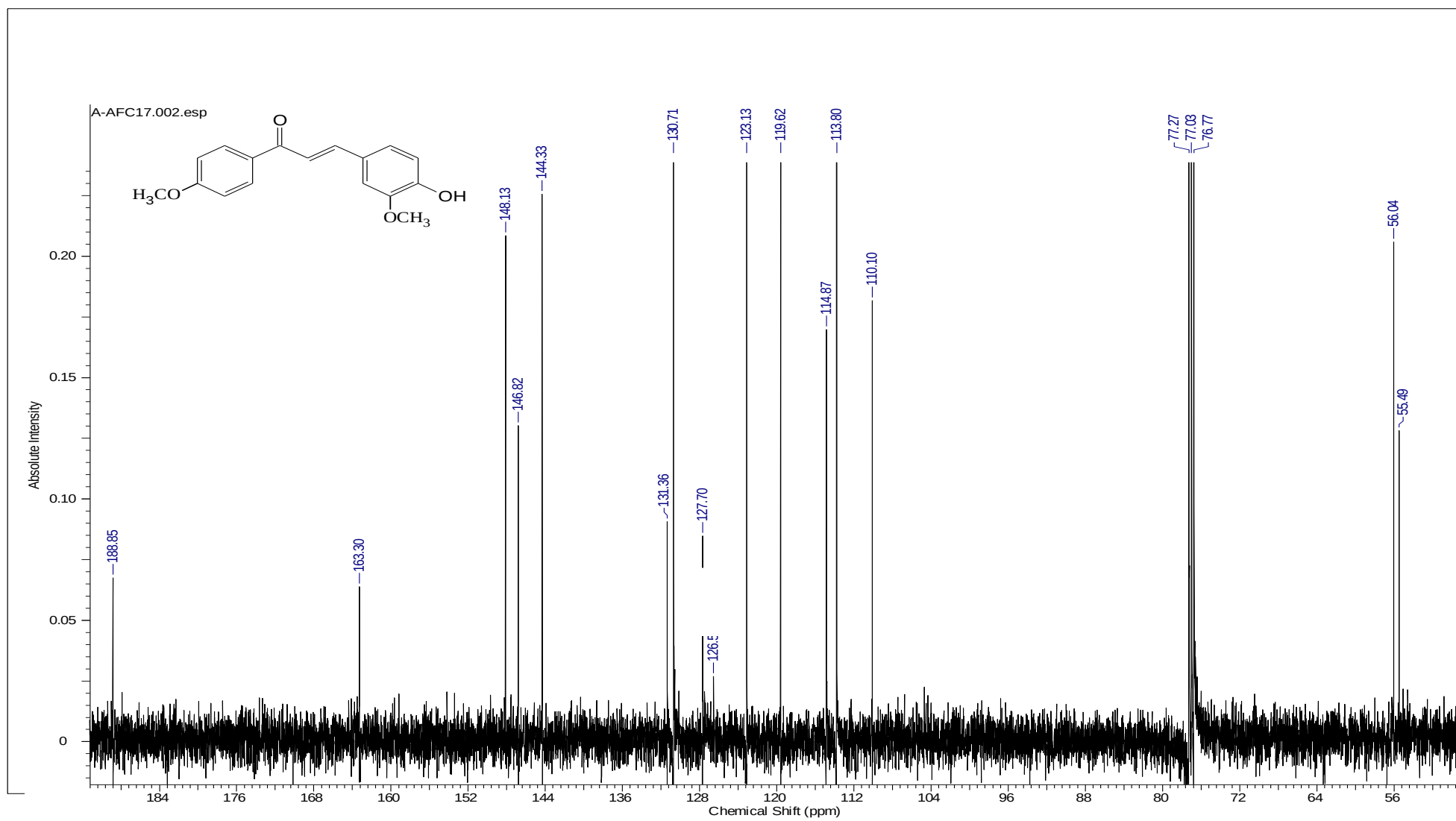


Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 07 (CDCl_3 , 125 MHz).

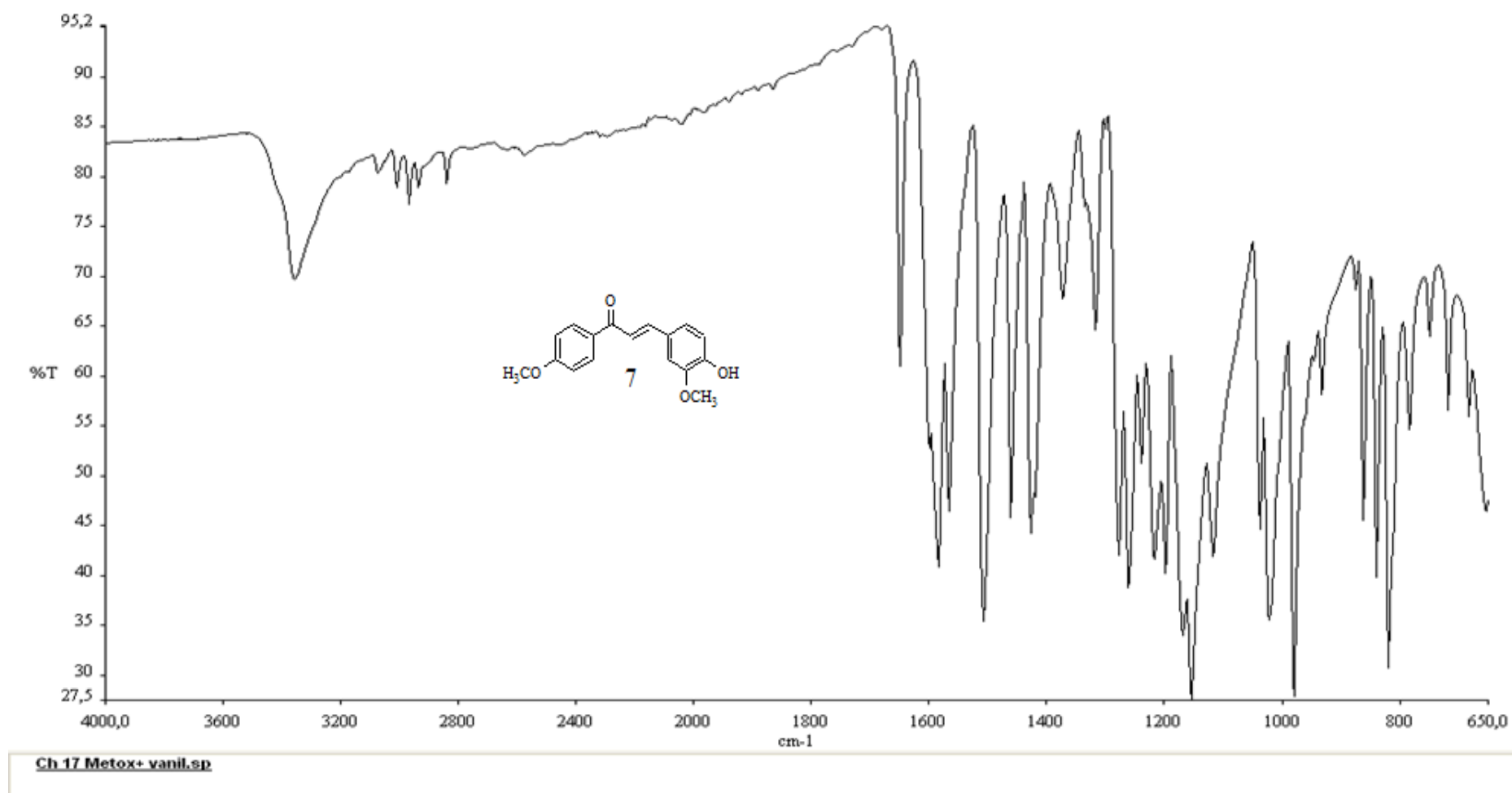


Figura 53 - Espectro de Infravermelho do composto 07 (4000-650 cm⁻¹).

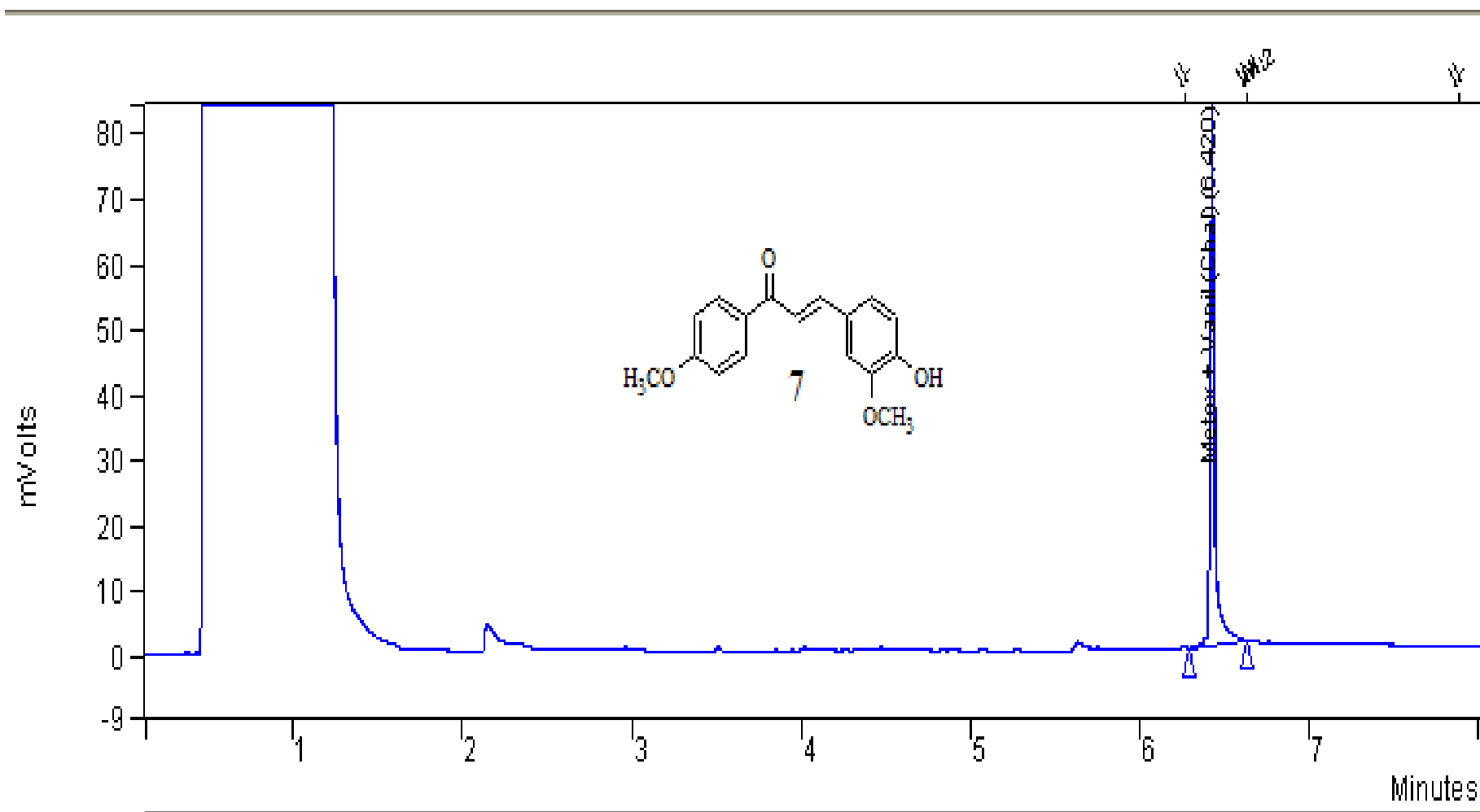
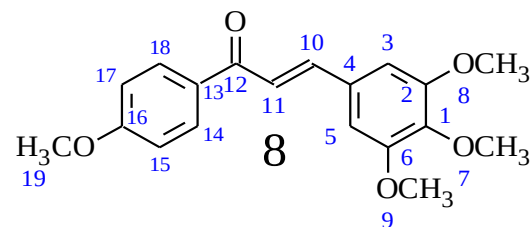


Figura 54 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 07



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: (2E)-1-(4 -metoxifenil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) pro-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 93,4-94,8°C

Rendimento: 84 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1750-1630 cm⁻¹ (C=O)

Pureza (CG): 88 %

Tabela 23: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 08

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,92	H-19	s (3H)	-
3,93	H-07	s (3H)	-
3,95	H-08 e 09	s (6H)	-
7,43-7,46	H-11	d (1H)	15,56
7,75-7,72	H-10	d (1H)	15,56
6,89	H-3 e 5	s (2H)	-
7,01-8,07	H-14, 15,17,18	d(H-14-18); d(H-15-17)	8,85

Tabela 24: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 08

δ (ppm)	Atribuição
66,46 ;66,91;66,91	C 19;8;7;9 (OCH ₃ Ph)
120,62-145,10	C 11 e 10 (Olefin)
170,15	C 11 (C=O)
103,29-167,19	C 1,2,3,4,5,6 e C12,13,14,15,16,17 (Anel Ph)

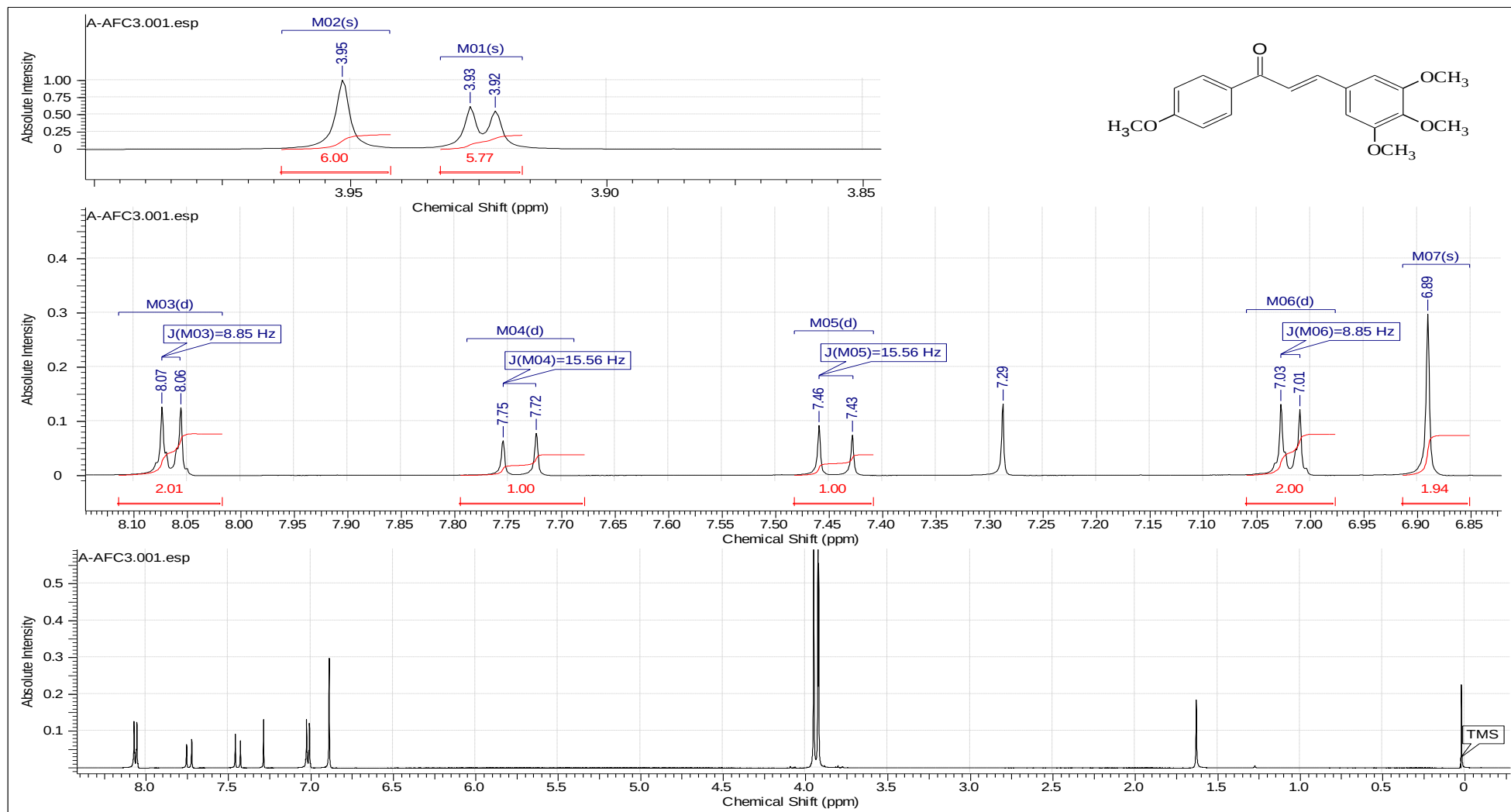


Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do composto 08 (CDCl_3 , 500 MHz)

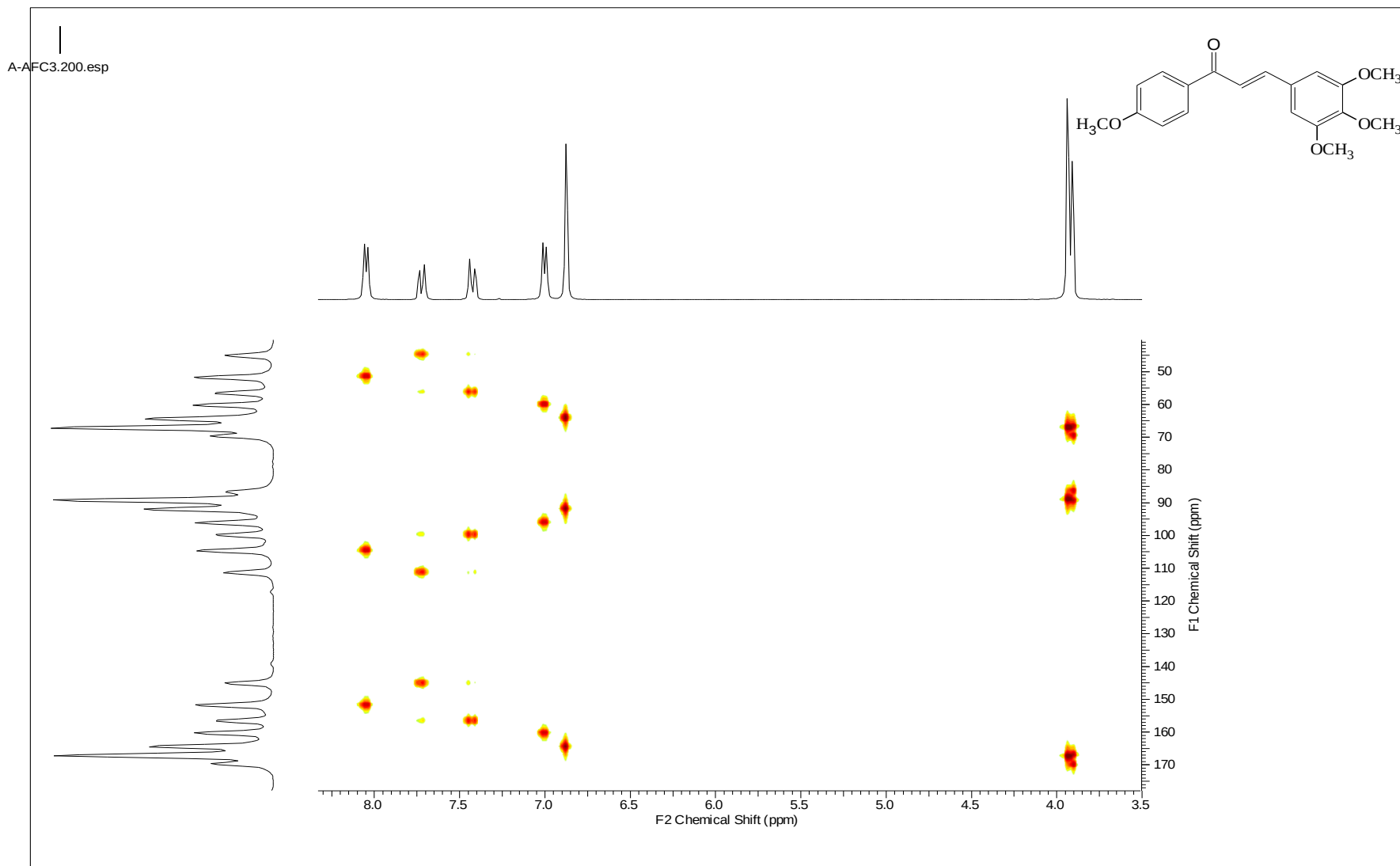


Figura 56 – Mapa de contorno de HSQC do composto 08 (CDCl_3 , 500 MHz).

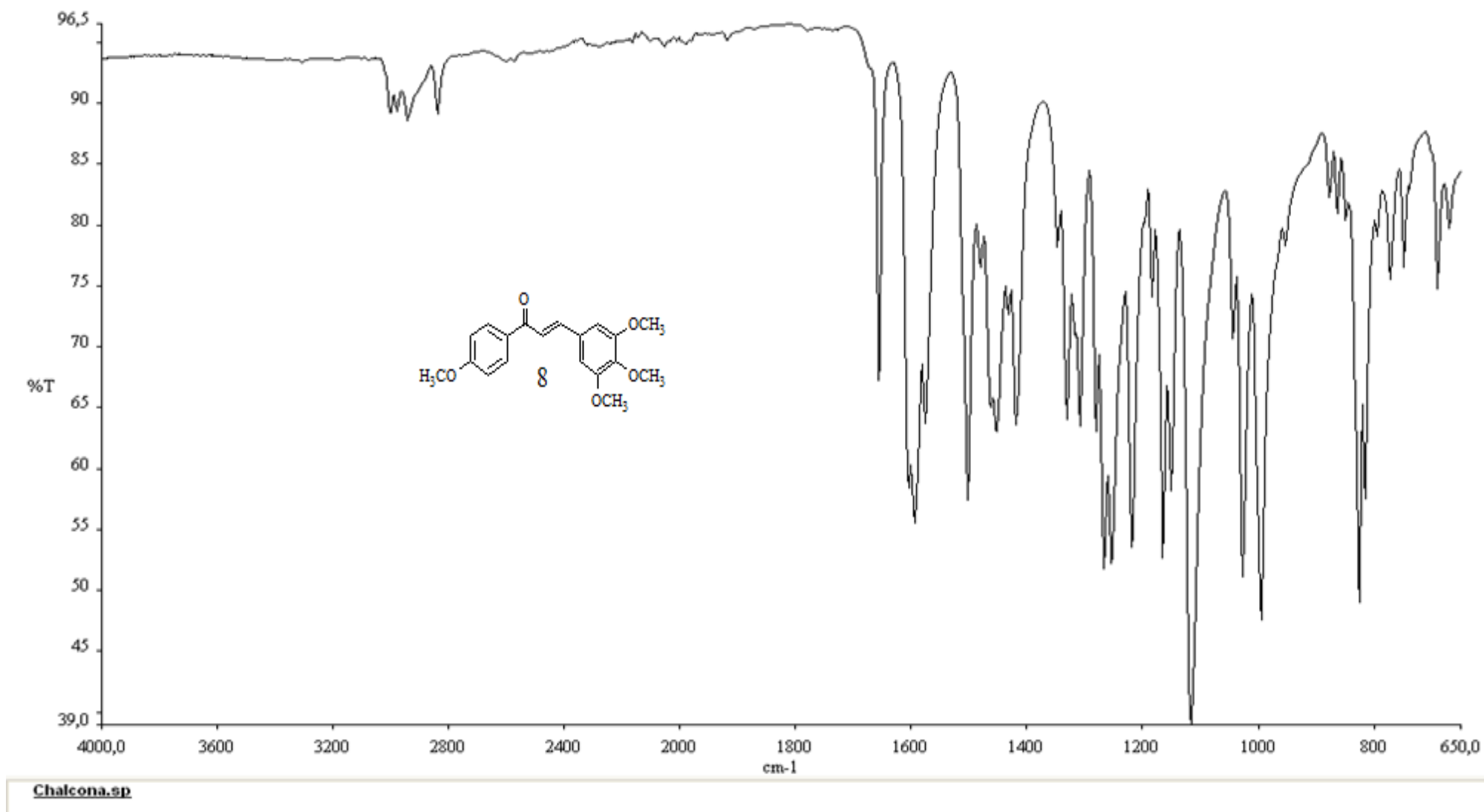


Figura 57 - Espectro de Infravermelho do composto 08 ($4000\text{-}650\text{ cm}^{-1}$).

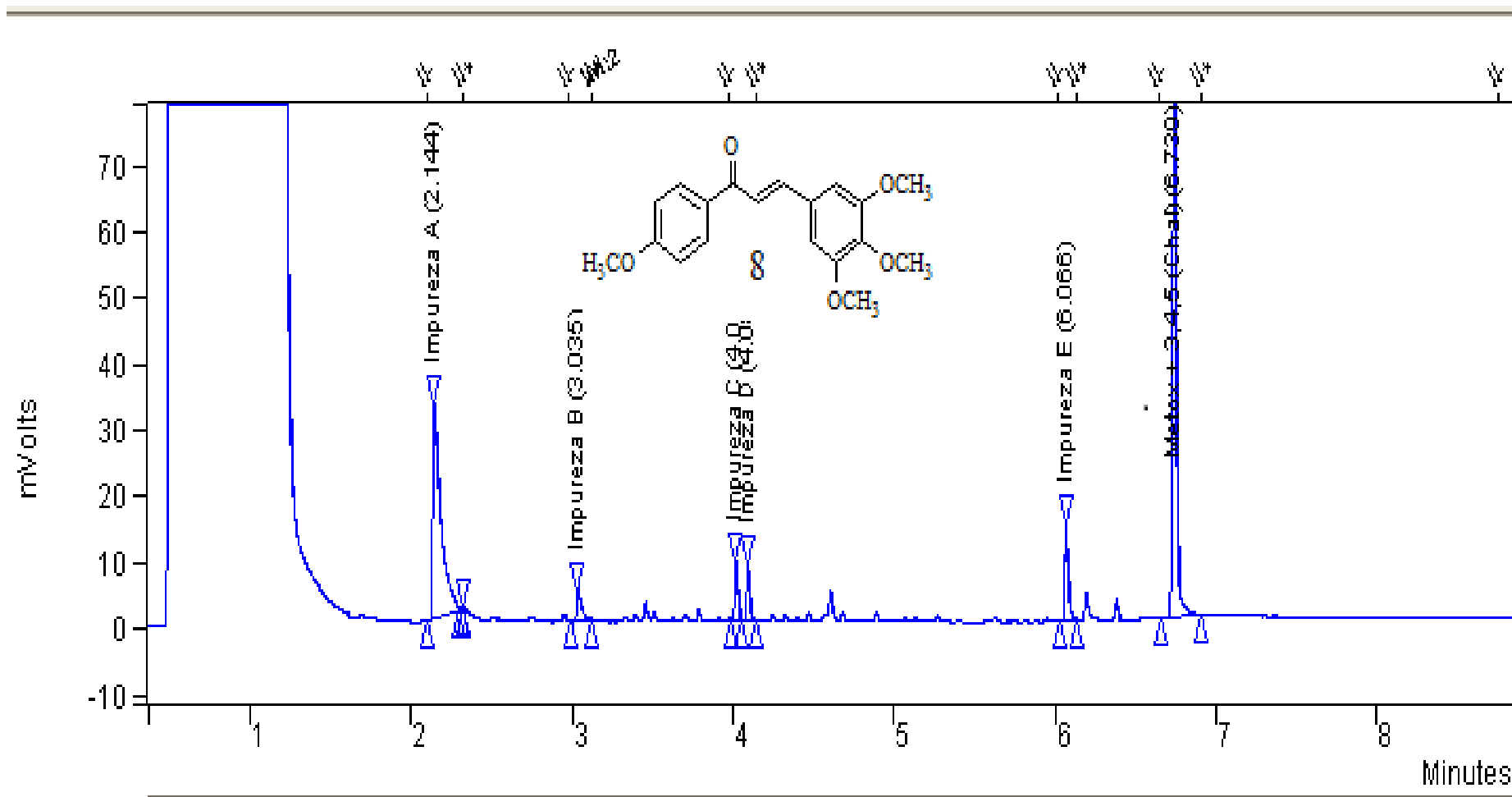
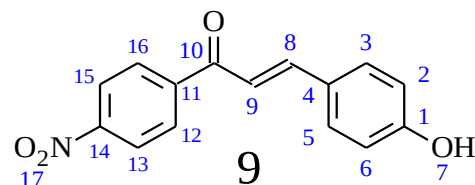


Figura 58 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 08



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: (2E)-1-(4 -nitrofenil)-3-(4-hidroxifenil)
pro-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 162- 163,9°C

Rendimento: 87 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1750-1630 cm⁻¹ (C=O)

Pureza (CG): 91%

Tabela 25: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 09

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
4,56	H-07	s (1H)	-
7,57-7,60	H-9	d (1H)	15,56
7,80-7,84	H-8	d (1H)	15,87
6,87-7,66	H-2, 3,5,6	d(H-2-3); d(H-5-6)	8,55
8,25-8,40	H-12, 13,15,16	d(H-13-17); d(H-14-16)	8,85

Tabela 26: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 09

δ (ppm)	Atribuição
123,39-143,37	C 8 e 9 (Olefin)
189,54	C 10 (C=O)
115,68-160,80	C 1,2,3,4,5,6 e C11,12,13,14,15,16 (Anel Ph)

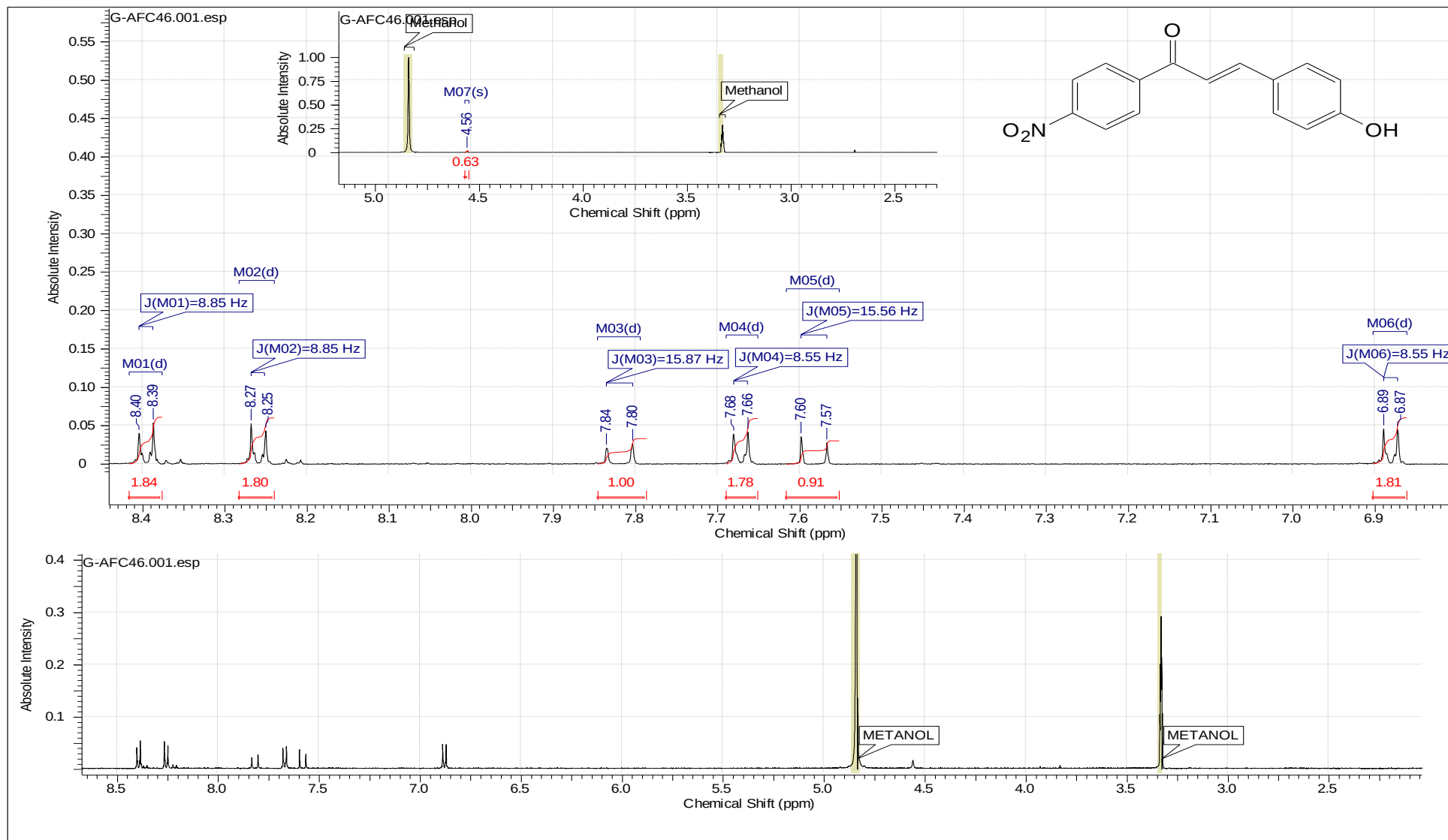


Figura 59 - Espectro de RMN ¹H do composto 09 (CDCl₃, 500 MHz)

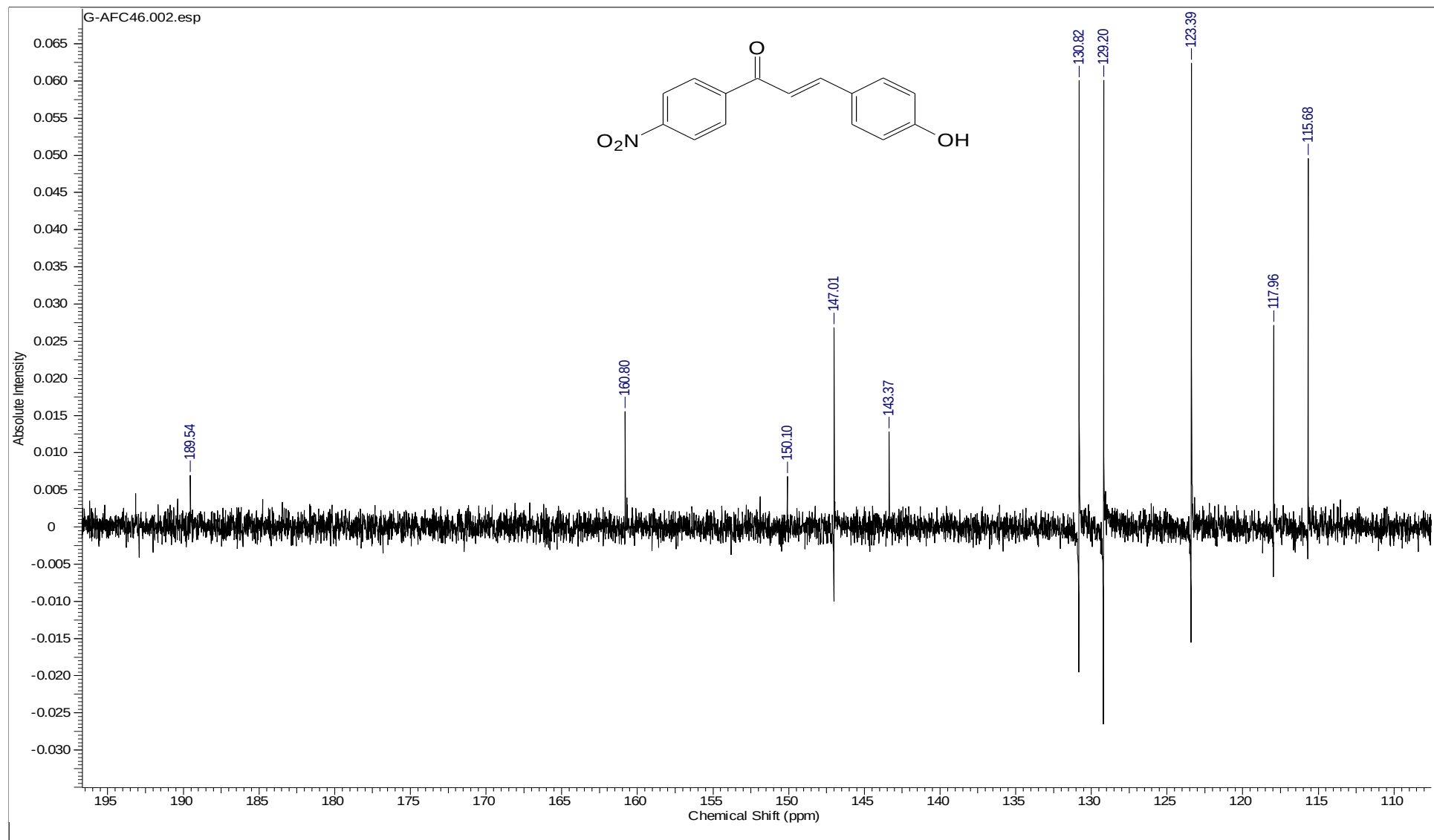


Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 09 (CDCl_3 , 125 MHz).

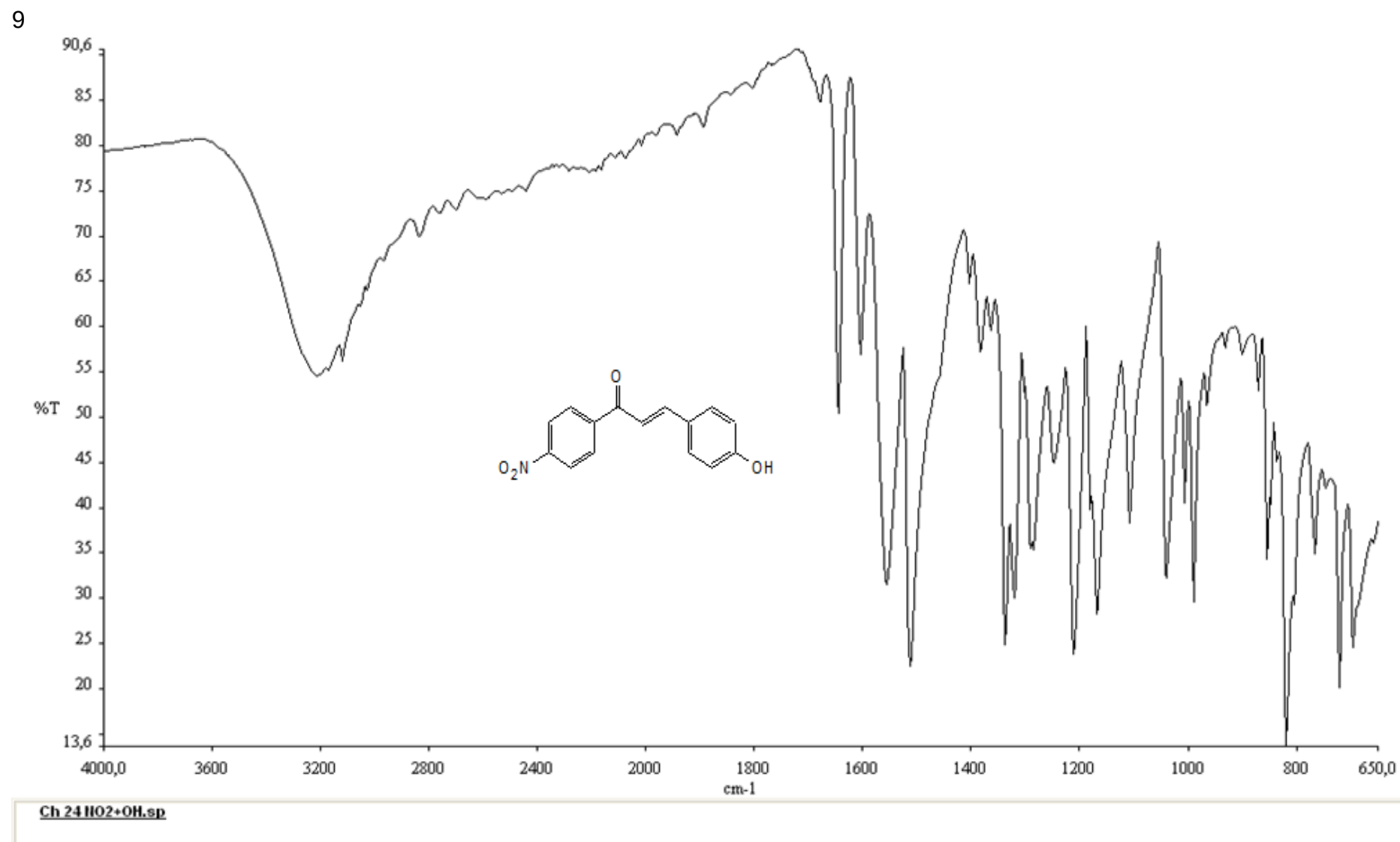
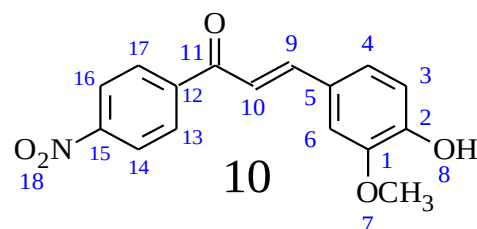


Figura 61 - Espectro de Infravermelho do composto 09 (4000-650 cm⁻¹).



Descrição: Sólido amarelo escuro

Nome: (2E)-1-(4 -nitrofenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 124,7- 126°C

Rendimento: 77,4 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1750-1630 cm⁻¹ (C=O)

Pureza (CG): 94 %

Tabela 27: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 10

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
4,01	H-07	s(3H)	-
6,00	H-08	s (1H)	-
7,32-7,35	H-10	d (1H)	15,56
7,79-7,81	H-9	d (1H)	15,56
7,00-7,16-7,28	H-3, 4, 6	d(H-3);d(H-4);dd(H-6)	8,24-1,83
8,14-8,38	H-13, 14, 16,17	d(H-13-17); d(H-14-16)	8,85

Tabela 28: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 10

δ (ppm)	Atribuição
56,07	C 07 (OCH ₃ Ph)
123,85-146,89	C 10 e 9 (Olefin)
189,12	C 11 (C=O)
110,09-148,96	C 1,2,3,4,5,6 e C12,13,14,15,16,17 (Anel Ph)

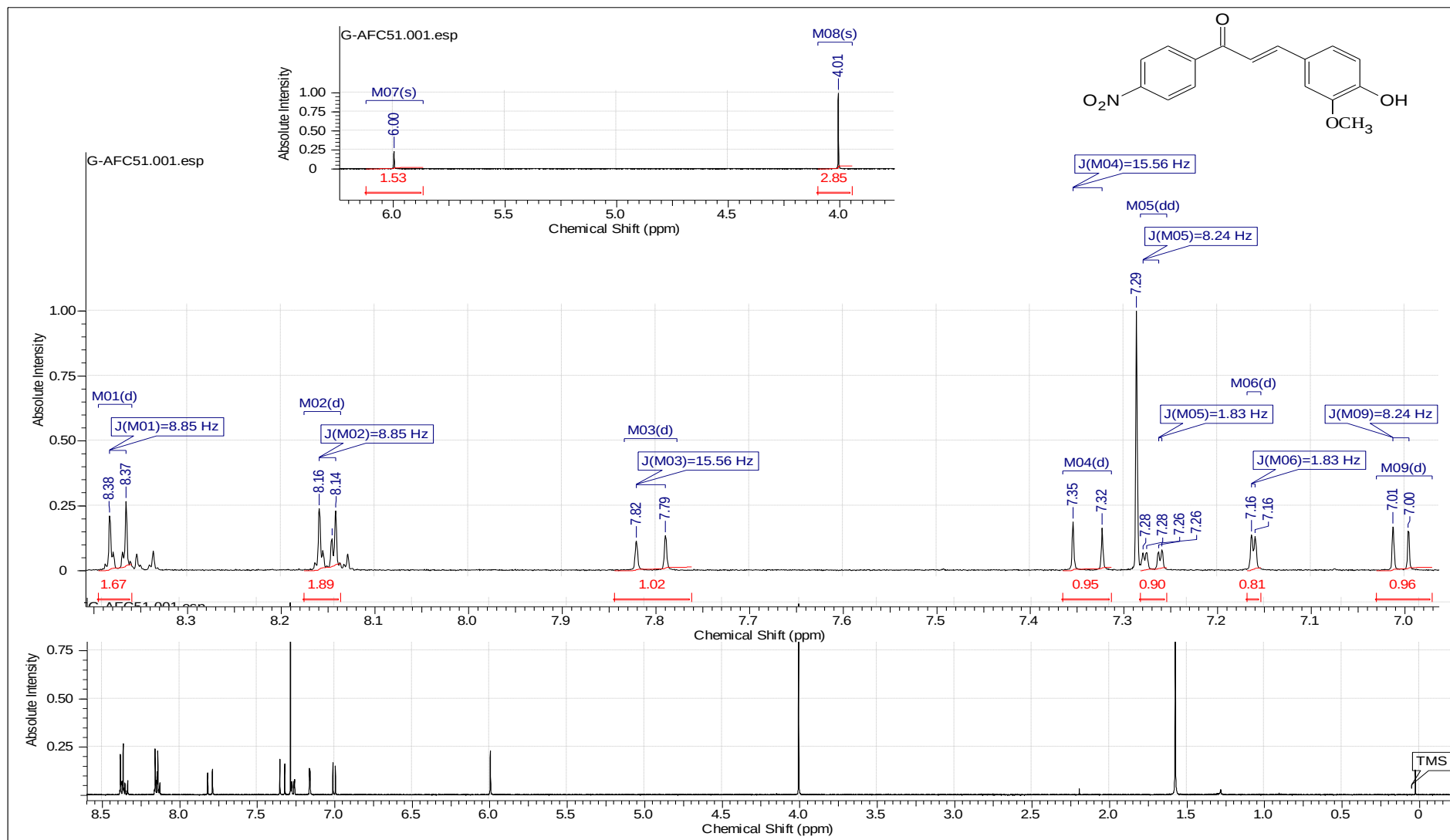


Figura 62 - Espectro de RMN ¹H do composto 10 (CDCl₃, 500 MHz)

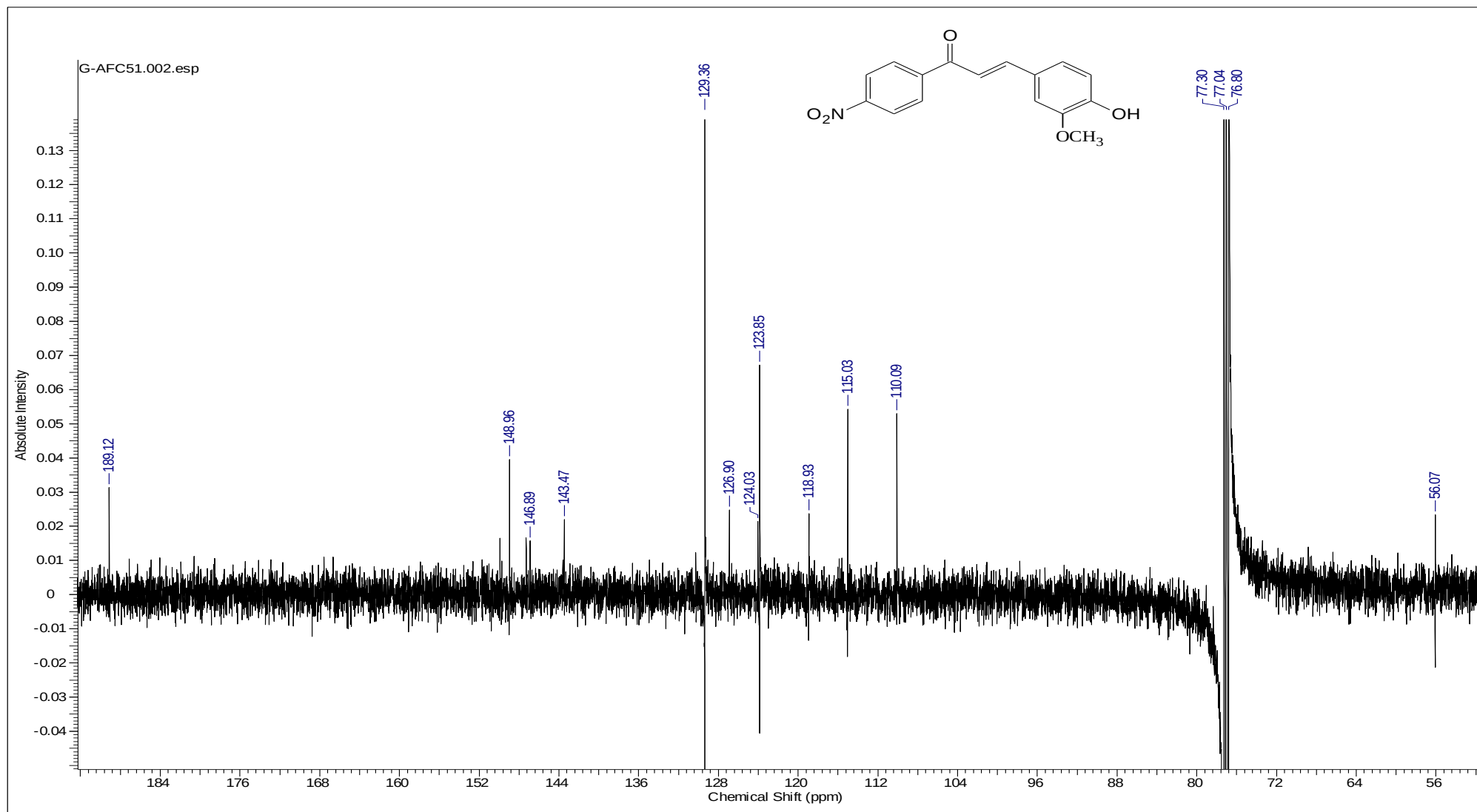
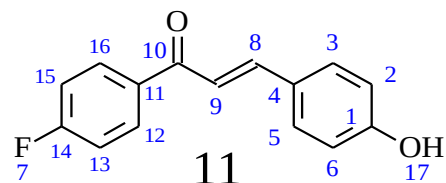


Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 10 (CDCl_3 , 125 MHz).



Descrição: Sólido amarelo

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

Ponto de Fusão: 159,8 - 161,2°C

Rendimento: 72%

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1750-1630 cm⁻¹ (C=O)

Pureza (CG): 98 %

Tabela 29: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 11

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
7,56-7,59	H-09	d (1H)	15,54
7,74-7,77	H-08	d (1H)	15,54
6,84-7,27	H-2, 3, 5,6	d(H-2-6); m(H-3-5)	8,85
7,62-8,16	H-12, 13,15,16	d(H-12-16); m(H1-3, 15)	8,85

Tabela 30: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 11

δ (ppm)	Atribuição
118,09-145,88	C 9 e 8 (Olefin)
189,79	C 10 (C=O)
115,34-166,84	C 1,2,3,4,5,6 e C11,12,13,14,15,16 (Anel Ph)

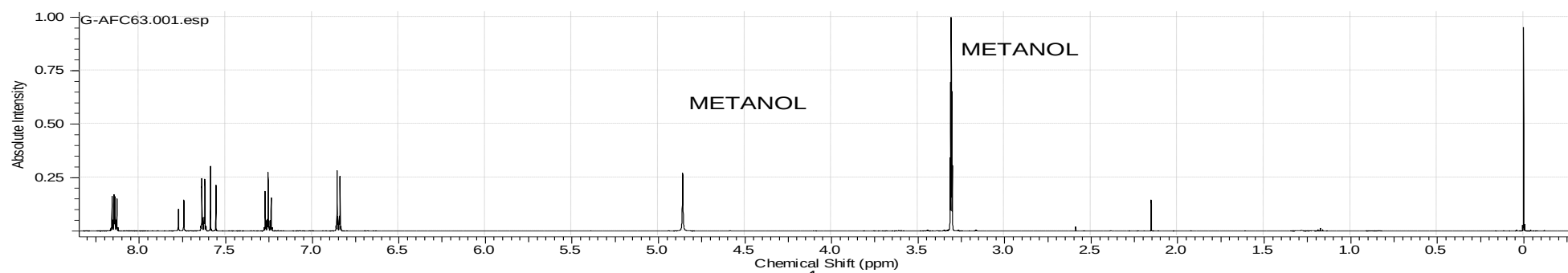
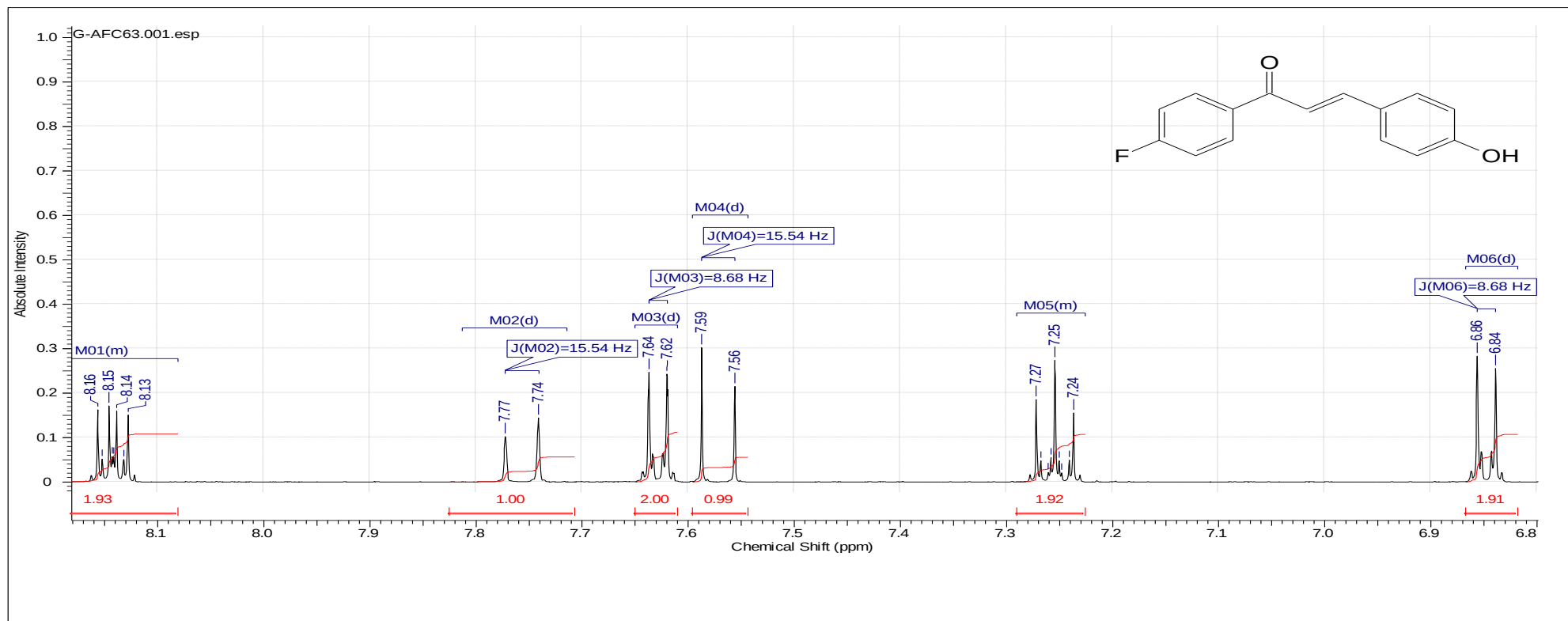


Figura 64 - Espectro de RMN ^1H do composto 11 (CDCl_3 , 500 MHz)

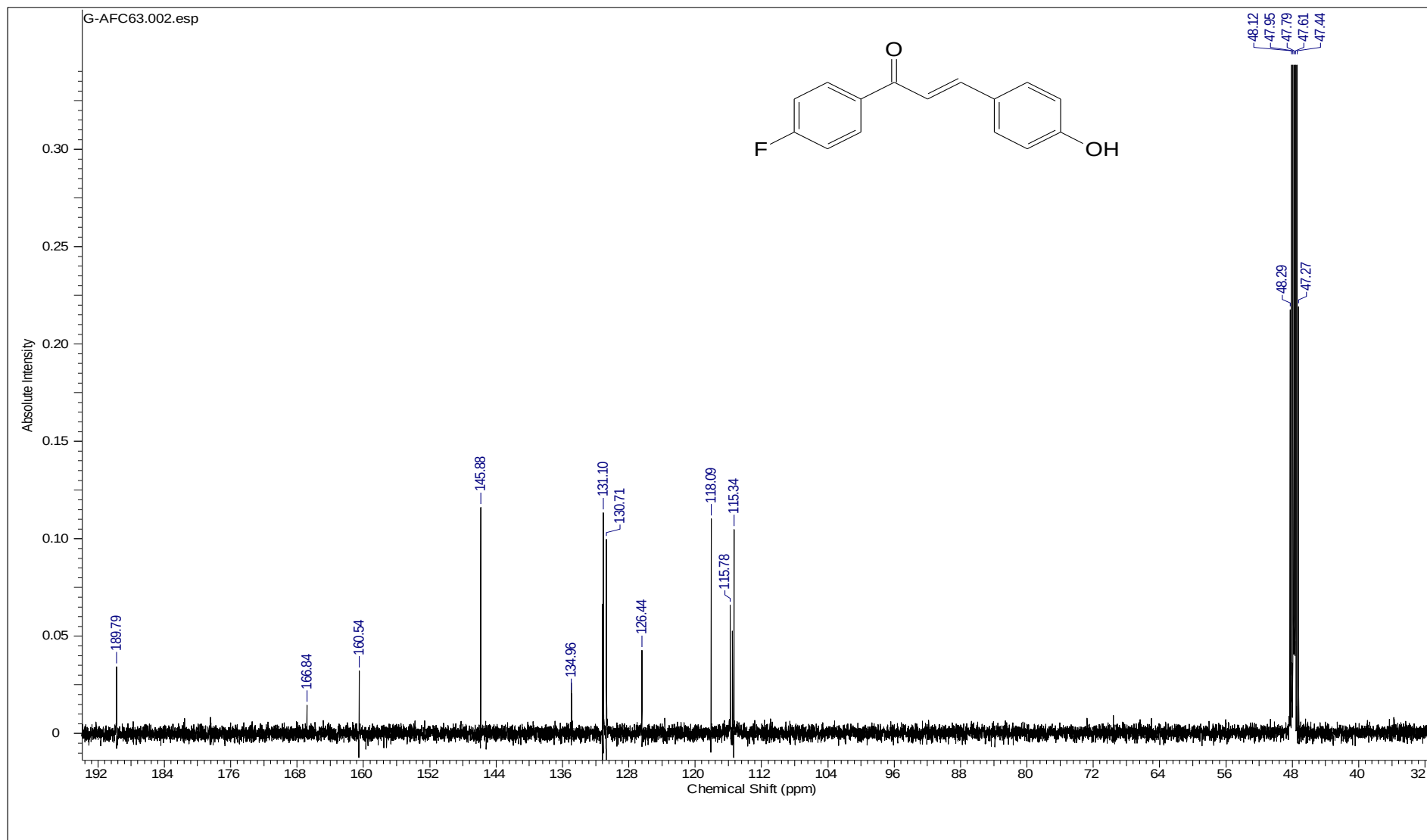


Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 (CDCl_3 , 125 MHz).

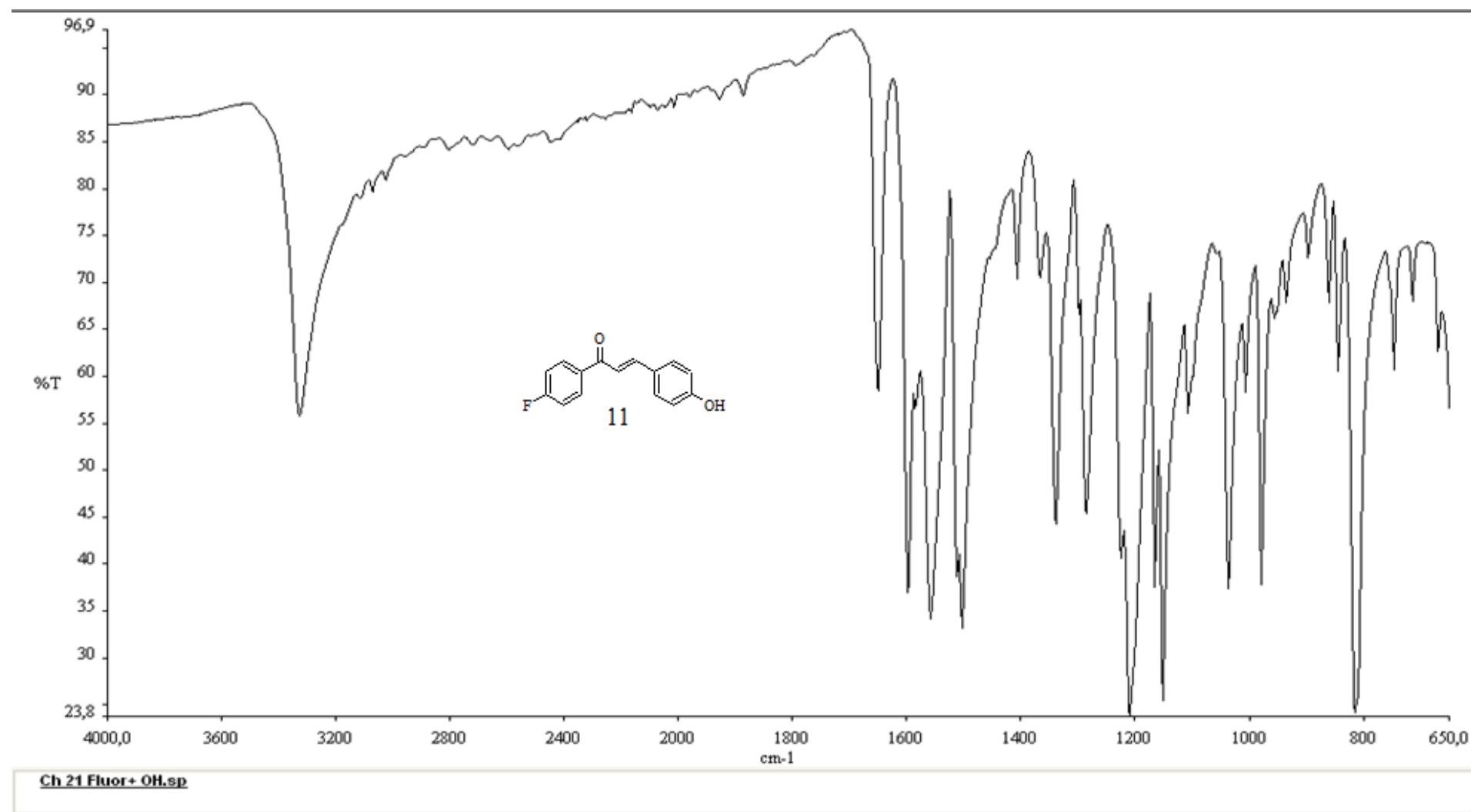


Figura 66 - Espectro de Infravermelho do composto 11 (4000-650 cm⁻¹).

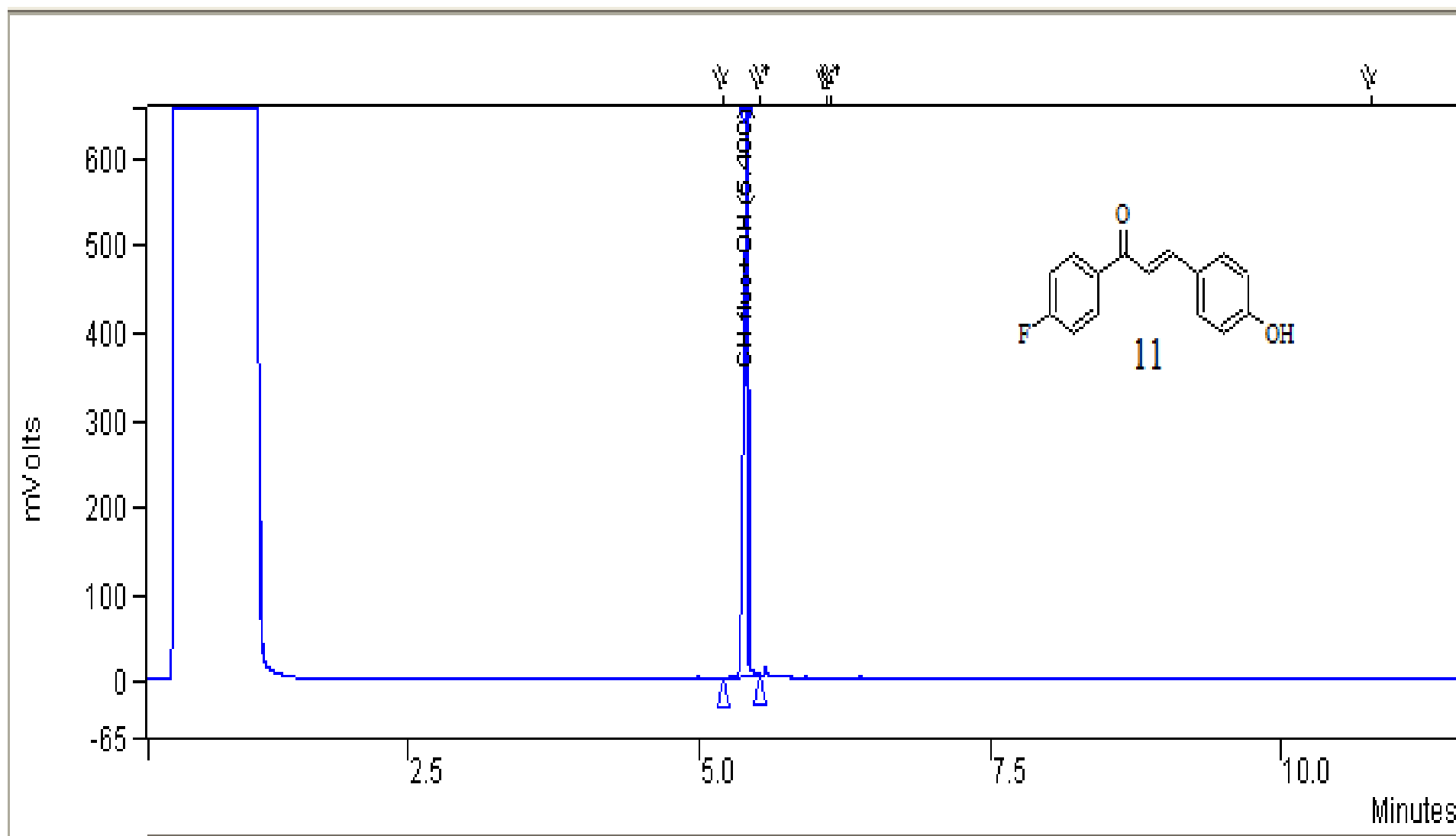
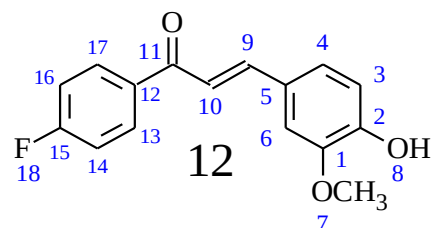


Figura 67 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 11



Descrição: Sólido amarelo claro

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

Ponto de Fusão: 63,8-65,1°C

Rendimento: 83 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1750-1630 cm⁻¹ (C=O)

Pureza (CG): 97 %

Tabela 31: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 12

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,97	H-07	s (3H)	-
6,00	H-08	s (1H)	-
7,33-7,36	H-10	d (1H)	15,54
7,74-7,77	H-9	d (1H)	15,54
6,95-7,19	H-3, 4,6	d(H-2-6); m(H-3-5)	8,07
7,12-7,21-8,06	H-14, 16,13,17	dd(H-13);d(H-17); m(H-14-16)	7,87

Tabela 32: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 12

δ (ppm)	Atribuição
56,26	C 07 (OCH ₃ Ph)
119,56-145,66	C 10 e 9 (Olefin)
189,18	C 11 (C=O)
110,40-164,71	C 1,2,3,4,5,6 e C12,13,14,15,16,17 (Anel Ph)

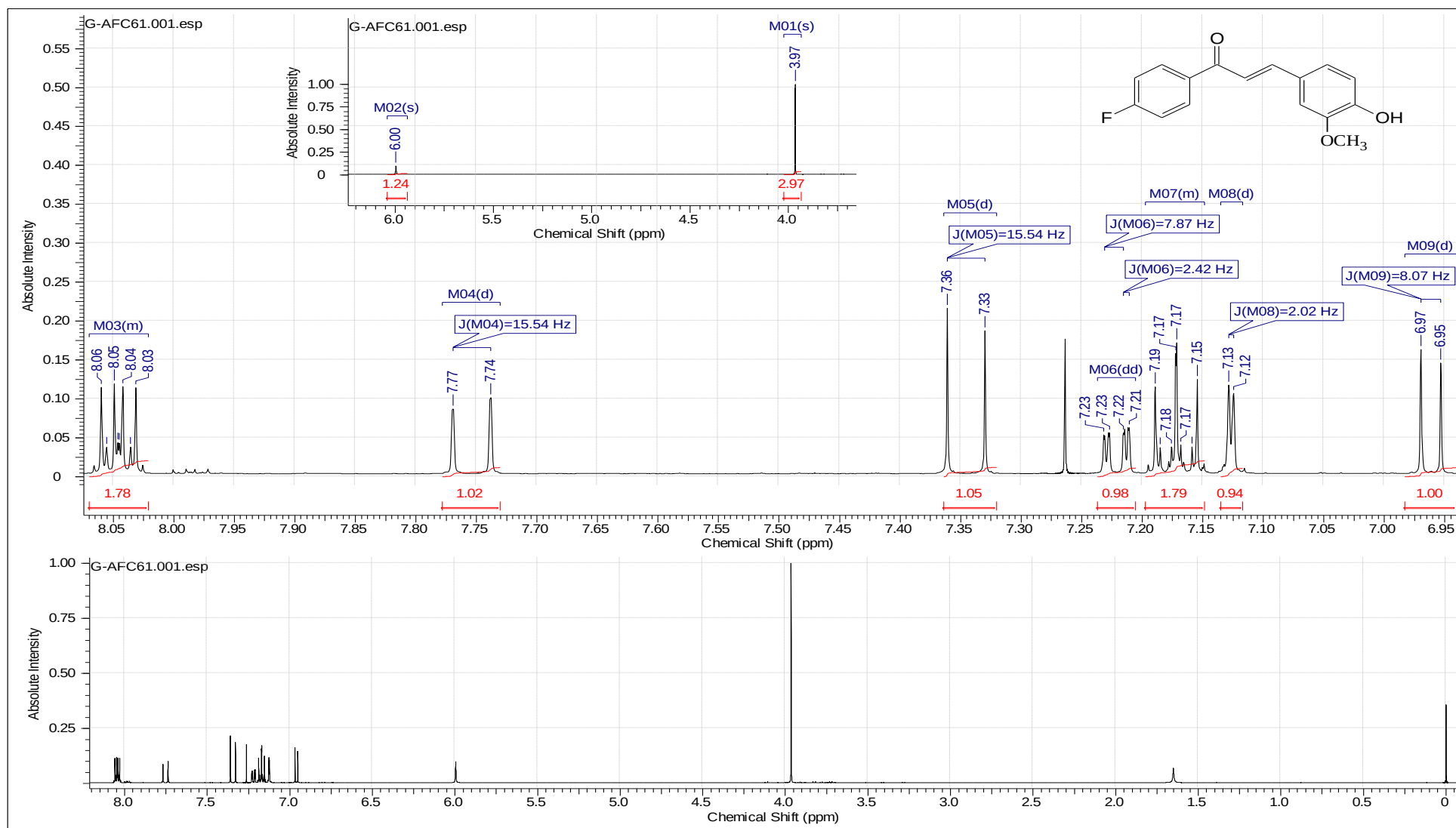


Figura 68 - Espectro de RMN ¹H do composto 12 (CDCl₃, 500 MHz).

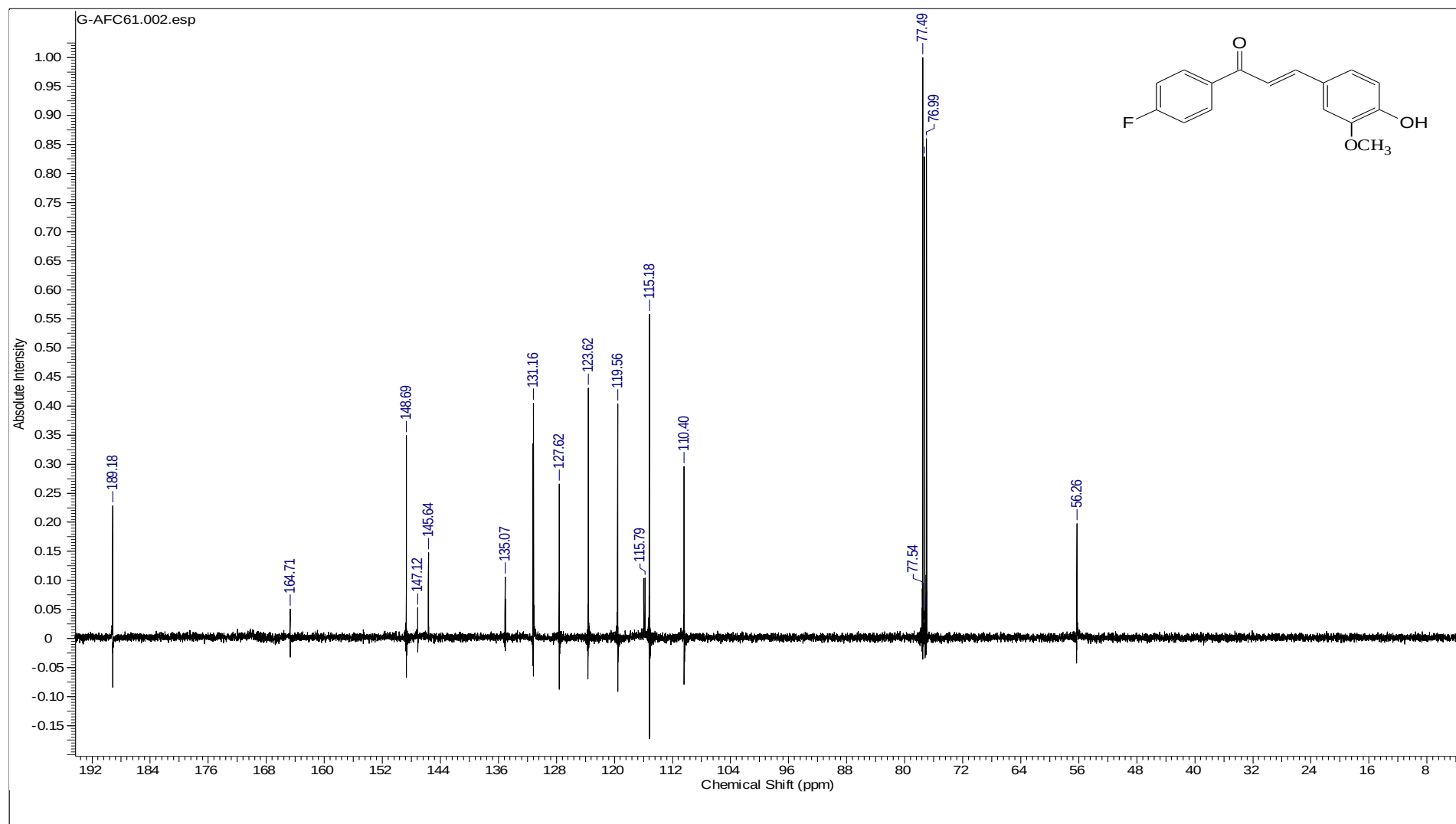


Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 (CDCl_3 , 125 MHz).

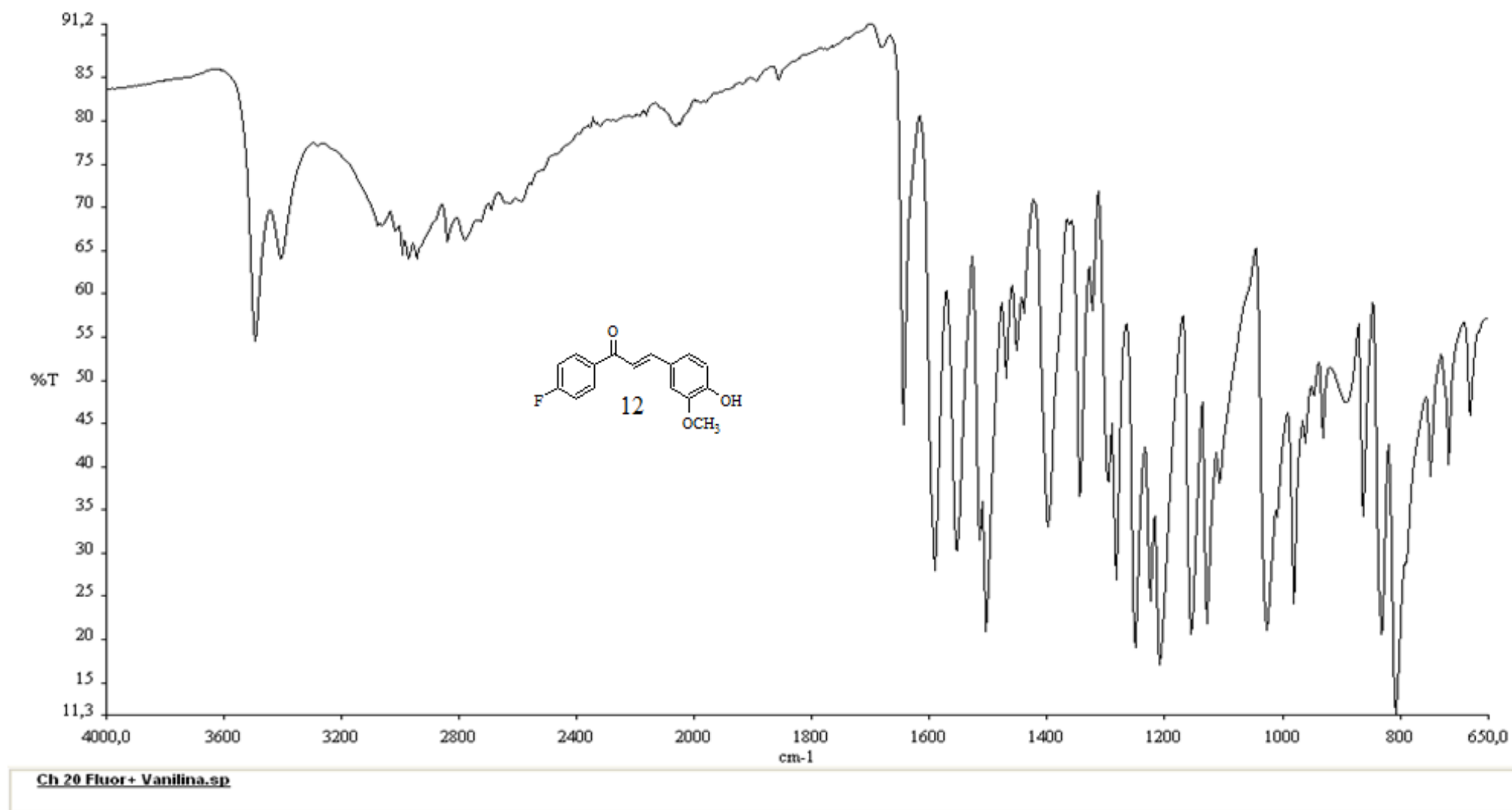


Figura 70 - Espectro de Infravermelho do composto 12 (4000-650 cm⁻¹).

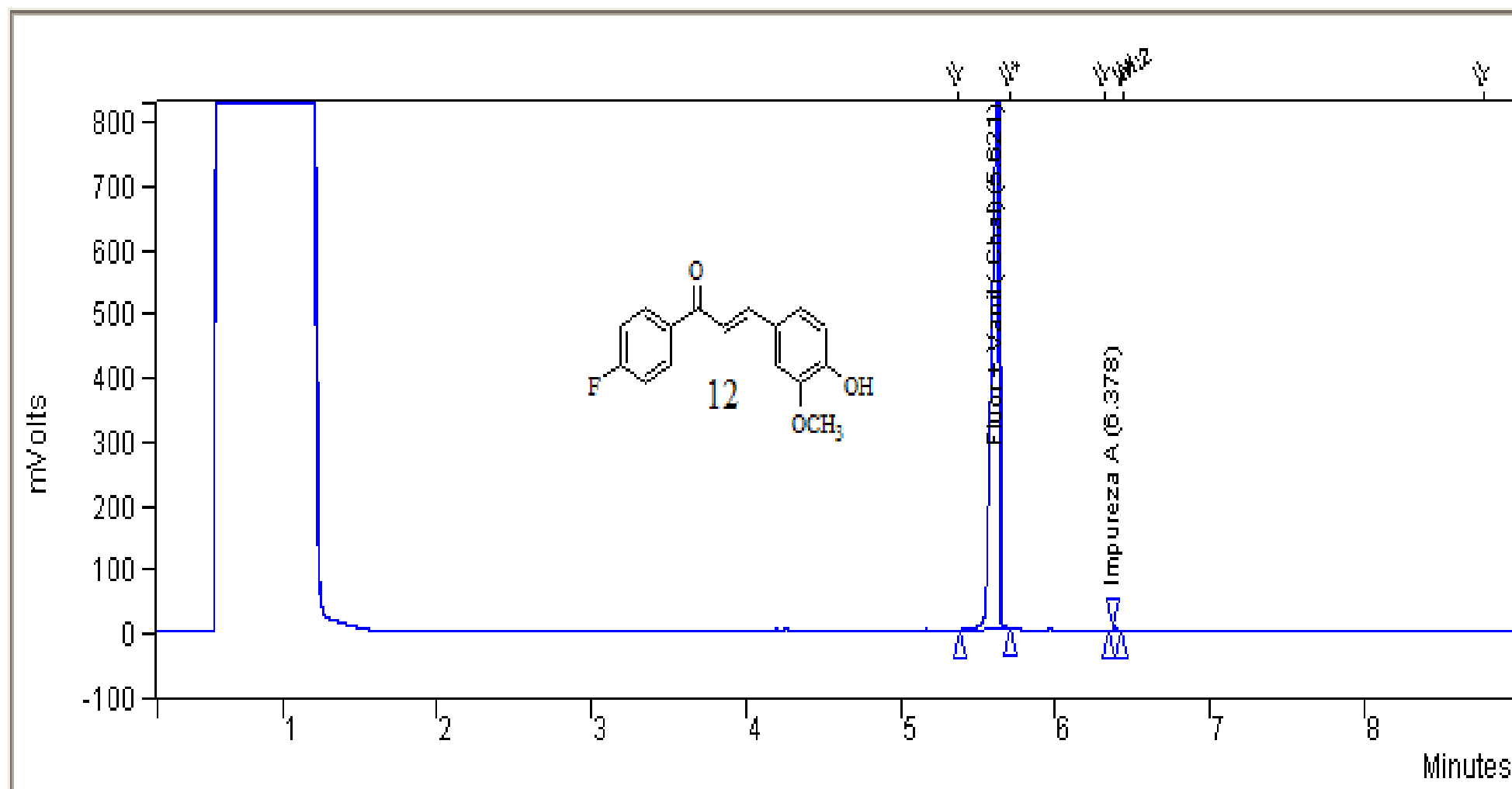
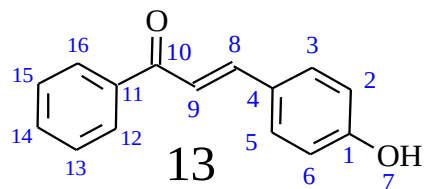


Figura 71 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 12



Descrição: Sólido amarelo

Nome: (2E)-1-(fenil)-3-(4-hidroxifenil)
pro-2-en-1-ona

Ponto de Fusão: 135,8-136,1°C

Rendimento: 81%

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)

1750-1630 cm^{-1} (C=O)

Pureza (CG): 95 %

Tabela 33: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 13

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
7,55-7,58	H-08	s (1H)	14,96
7,63-7,67	H-09	d (1H)	14,96
7,72-8,12	H-12,13, 15,16	dd(H-12-16); m(H-13-15)	8,76-1,92
6,84-7,70	H-3,5, 2, 6	d(H-2-6);d(H-3-5)	8,76-8,33

Tabela 34: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 13

δ (ppm)	Atribuição
118,53-144,50	C 10 e 9 (Olefin)
189,04	C 11 (C=O)
115,82-160,15	C 1,2,3,4,5,6 (Anel) C11,12,13,14,15,16 (Anel Ph)

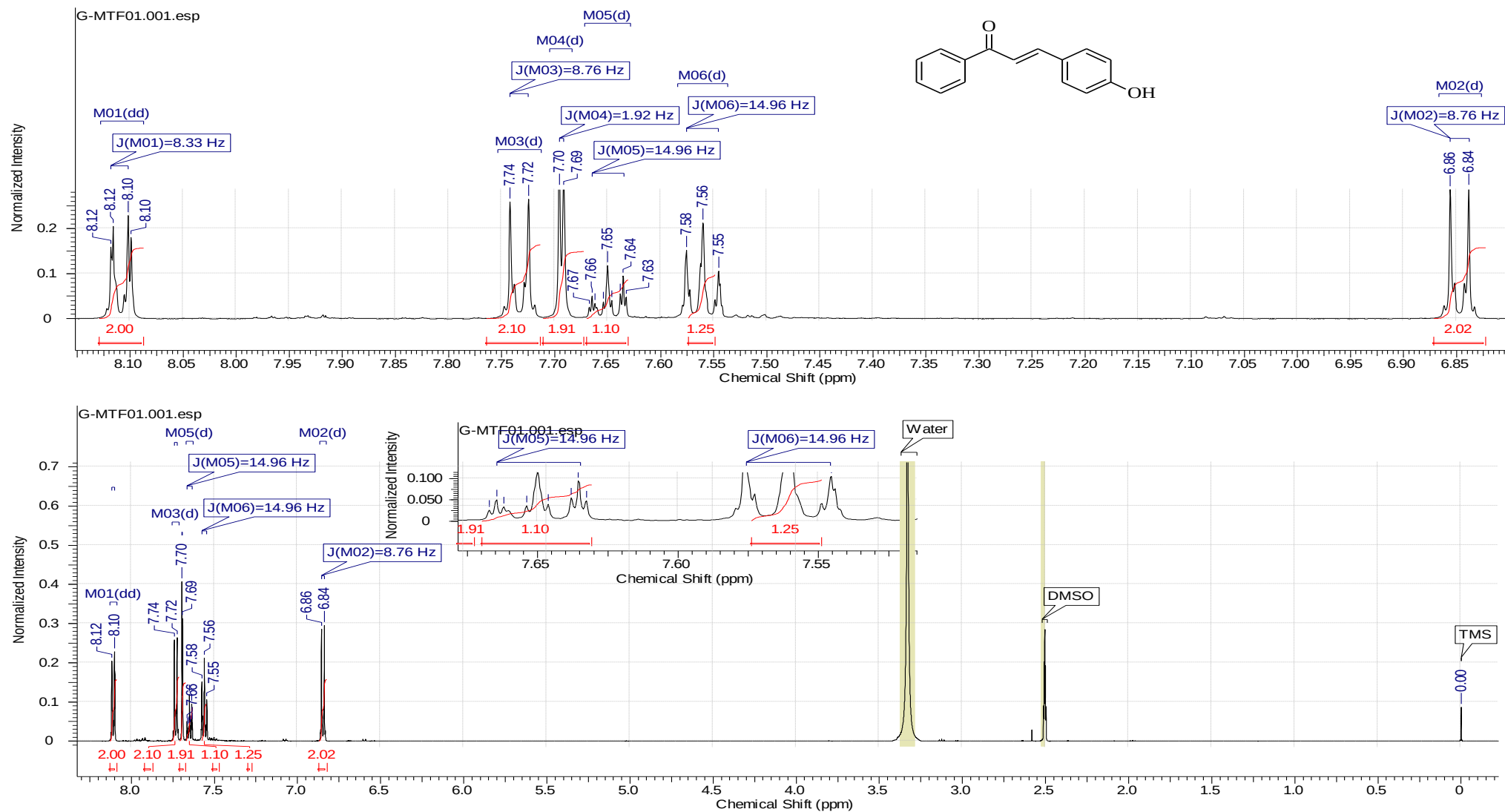


Figura 72 - Espectro de RMN ^1H do composto 13 (CDCl_3 , 500 MHz)

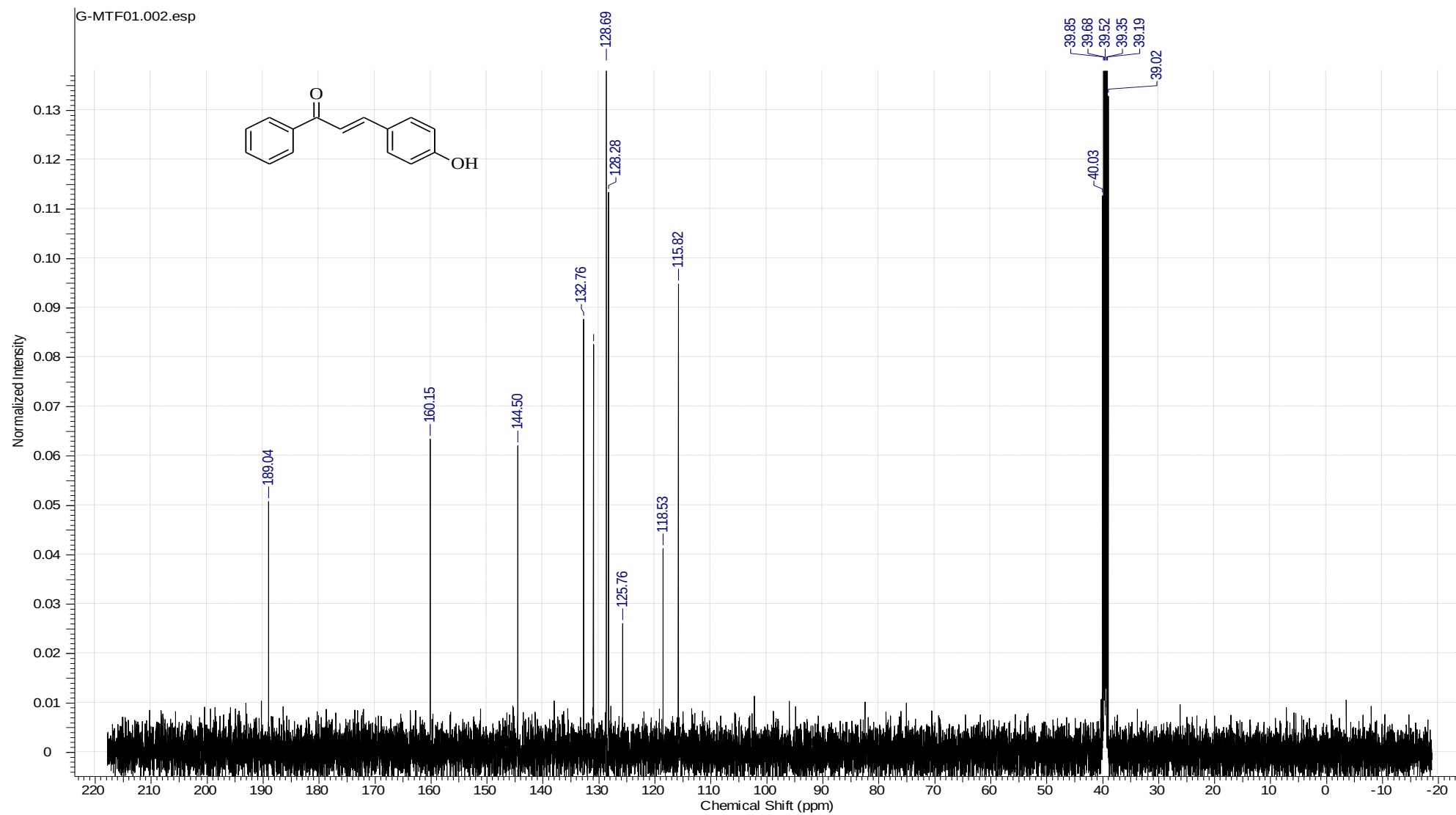


Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 (DMSO d_6 , 125 MHz).

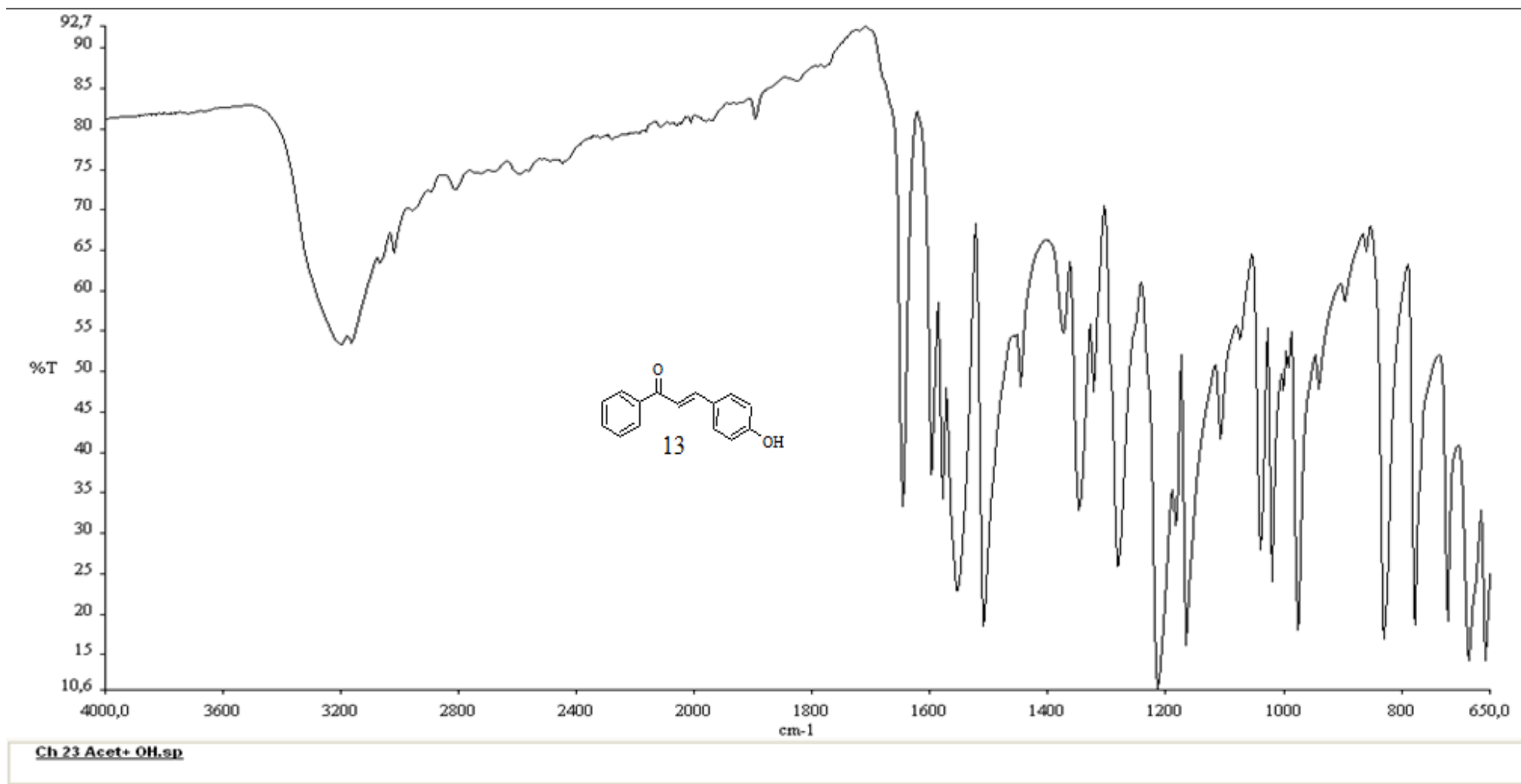


Figura 74 - Espectro de Infravermelho do composto 13 (4000-650 cm⁻¹).

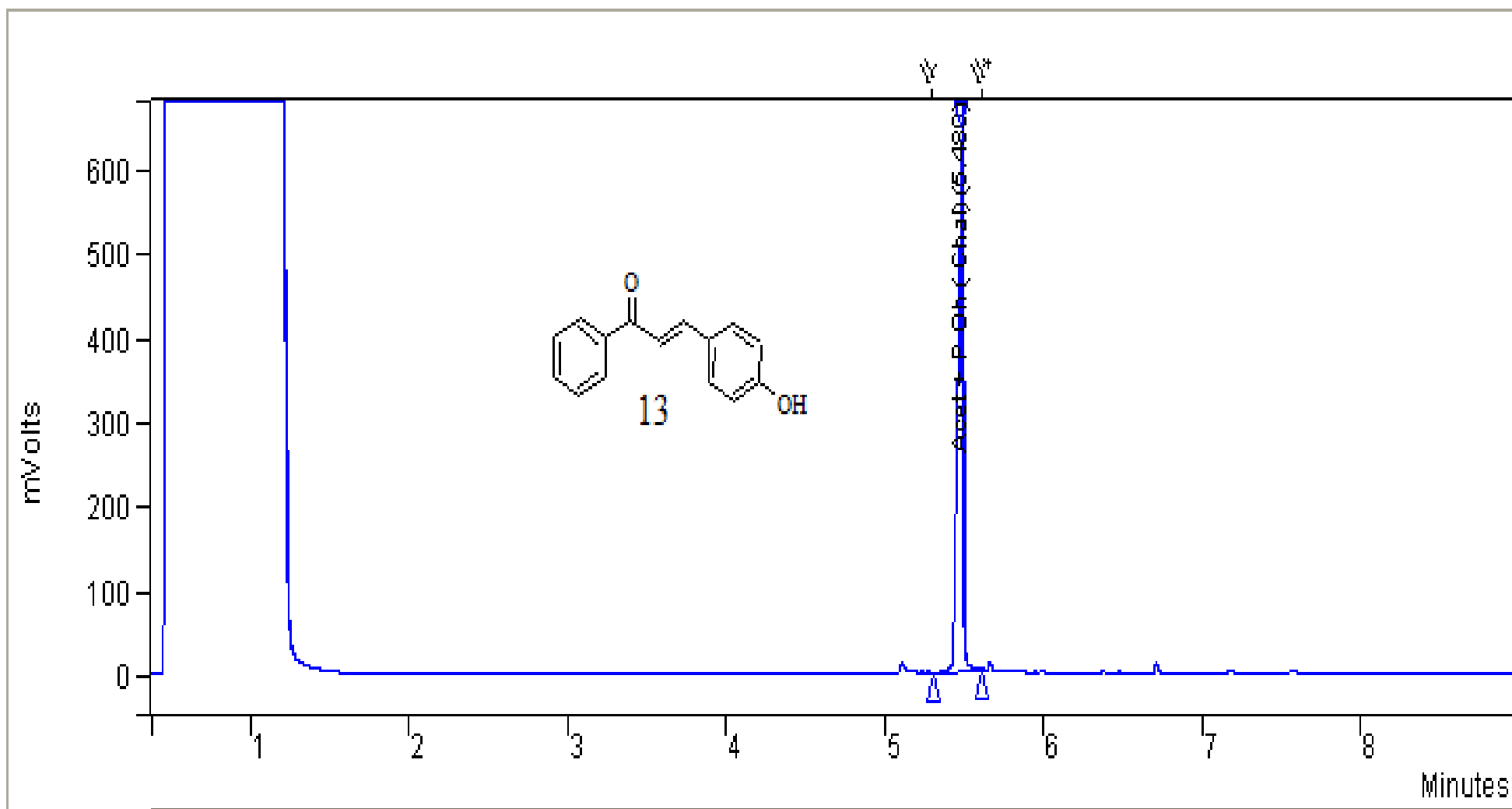
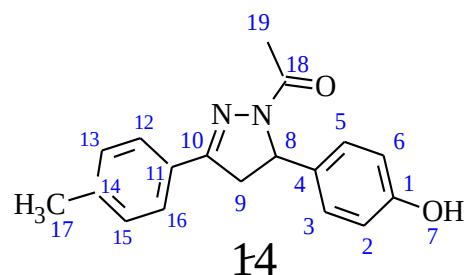


Figura 75 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 13

9.2 ANEXOS (Pirazóis Acetilados)



Descrição: Sólido marrom

Nome: 1 Acetil-3-(4 -metilfenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 202-204°C

Rendimento: 89%

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)

1630-1600 cm^{-1} (C=O),1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 99%

Tabela 35: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 14

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,17	H-17	s (3H)	-
2,43	H-19	s (3H)	-
3,12-3,16	H-9(Anti)	dd (1H), dd(1H)	17,70 /10,80
3,66-3,72	H-9(Vice)	dd (1H),dd(1H)	17,55/10,83
5,49-5,52	H-8	dd (1H), dd (1H)	11,60/ 7,02
6,58-7,00	H-2, 3, 5,6	d(H-2-6); d(H-3-5)	8,54
7,22-7,64	H-12, 13,15,16	d(H-12-16); d(H-13-15)	8,25

Tabela 36: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 14

δ (ppm)	Atribuição
116,10-160,45	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
116,10-160,45	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
21,75 e 31,15	C-17 (CH ₃) e C-19(CH ₃ C=O)
169,46	C-18 (C=O)
99,58	C-10 (C=N)
42,71	C-09 (C-C-C)
59,90	C-08 (C-CN)

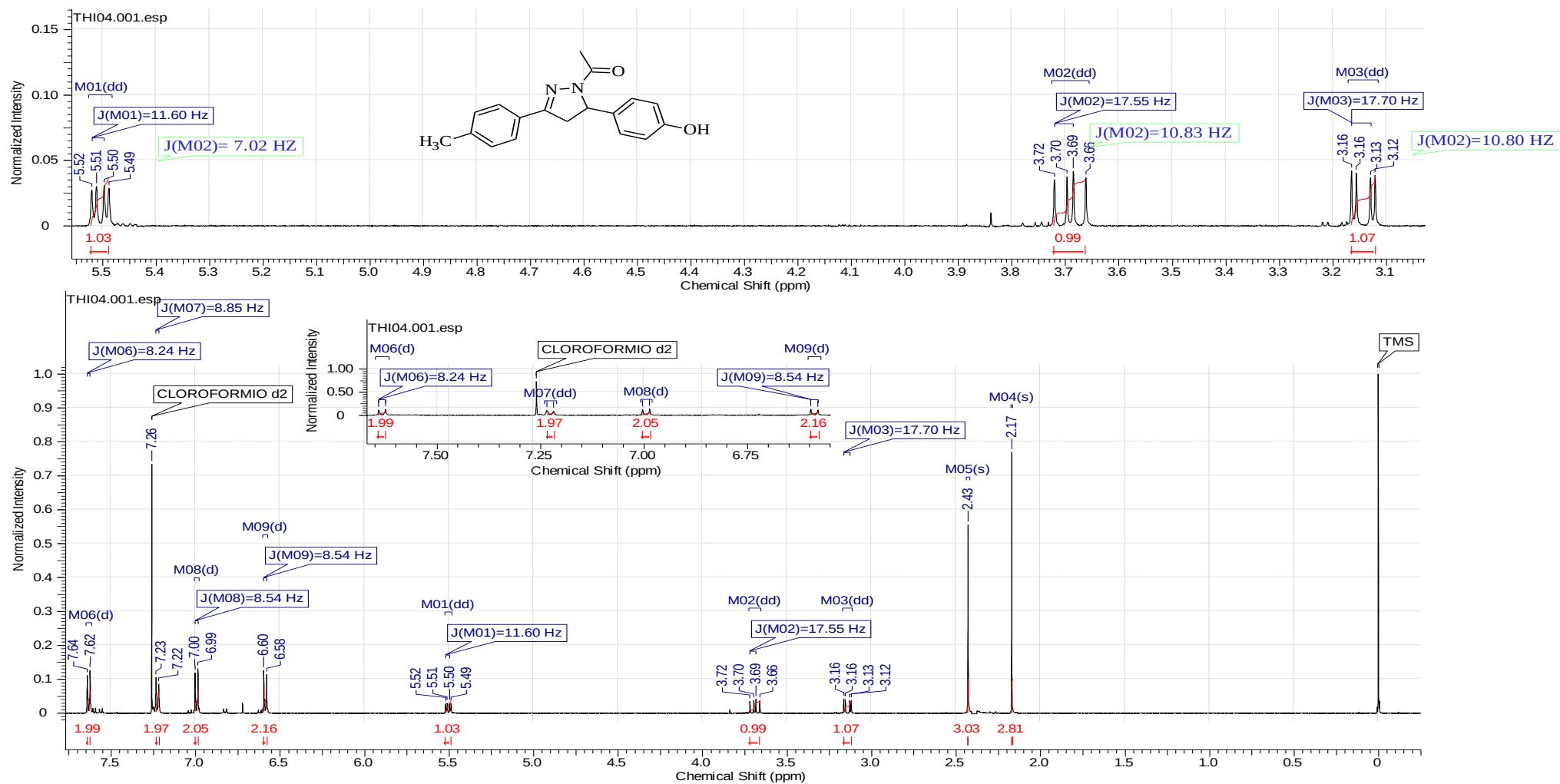


Figura 76 - Espectro de RMN ^1H do composto 14 (CDCl_3 , 500 MHz).

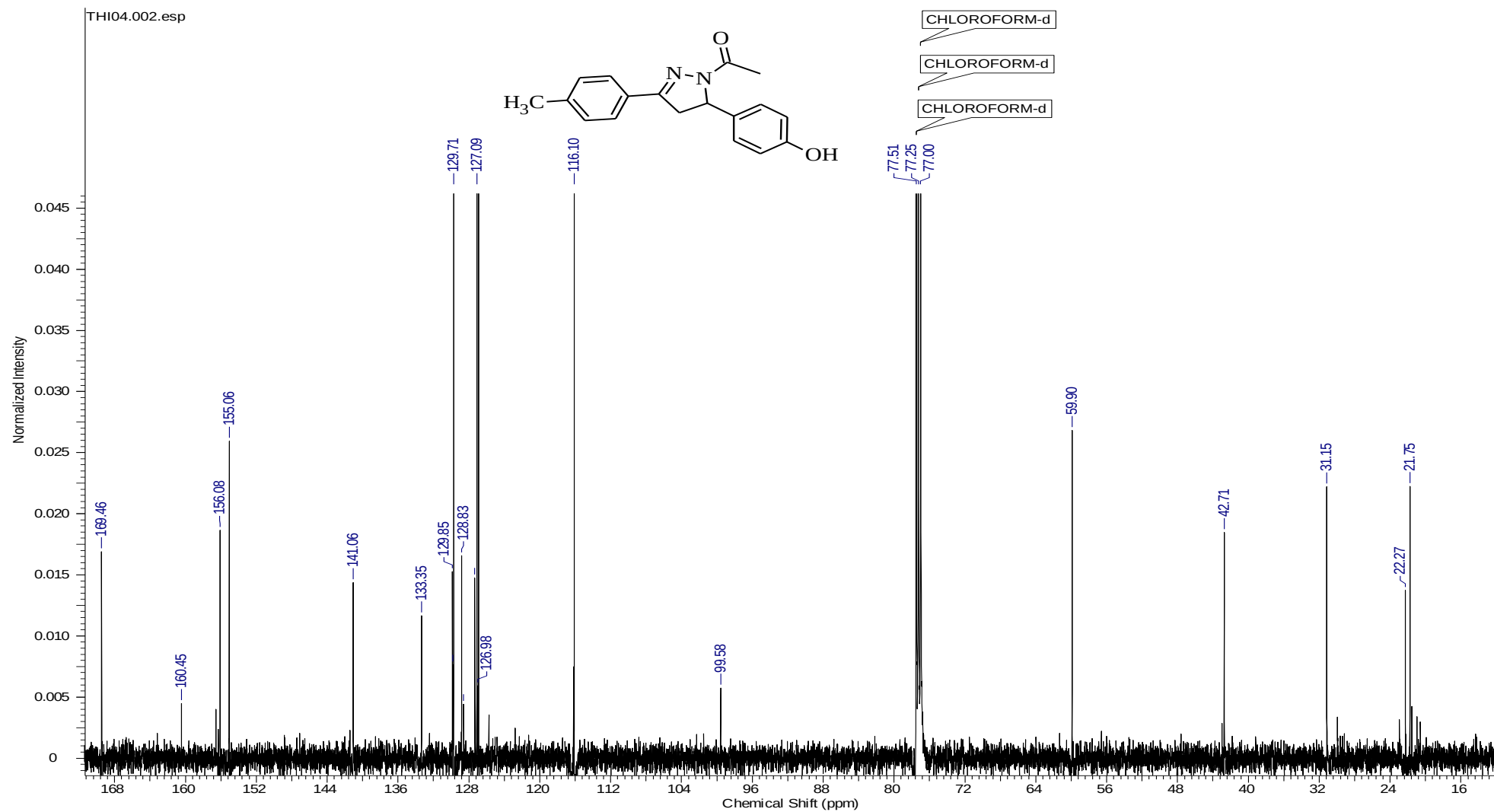


Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 (CDCl_3 , 125 MHz).

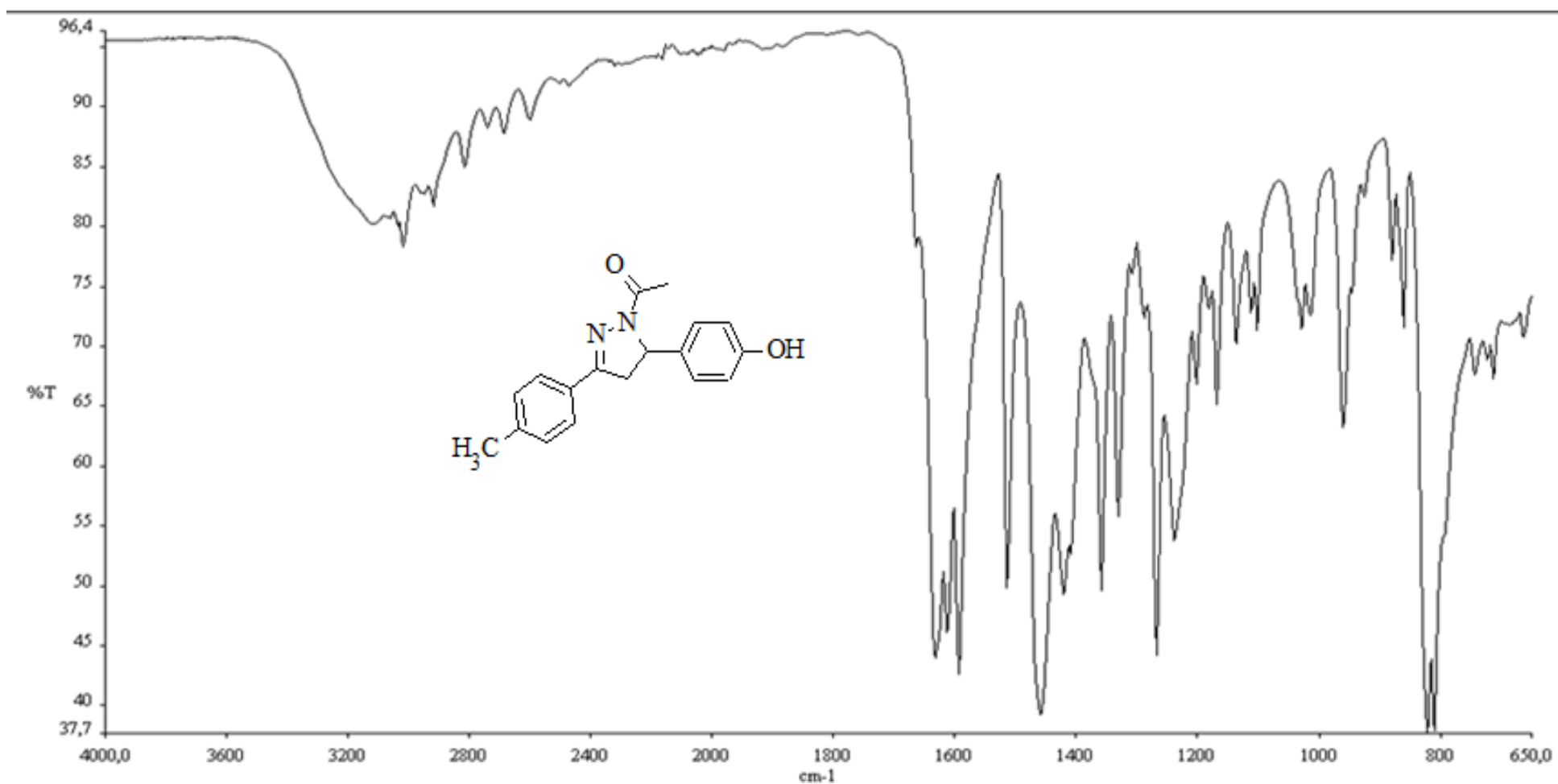


Figura 78 - Espectro de Infravermelho do composto 14 (4000-650 cm⁻¹).

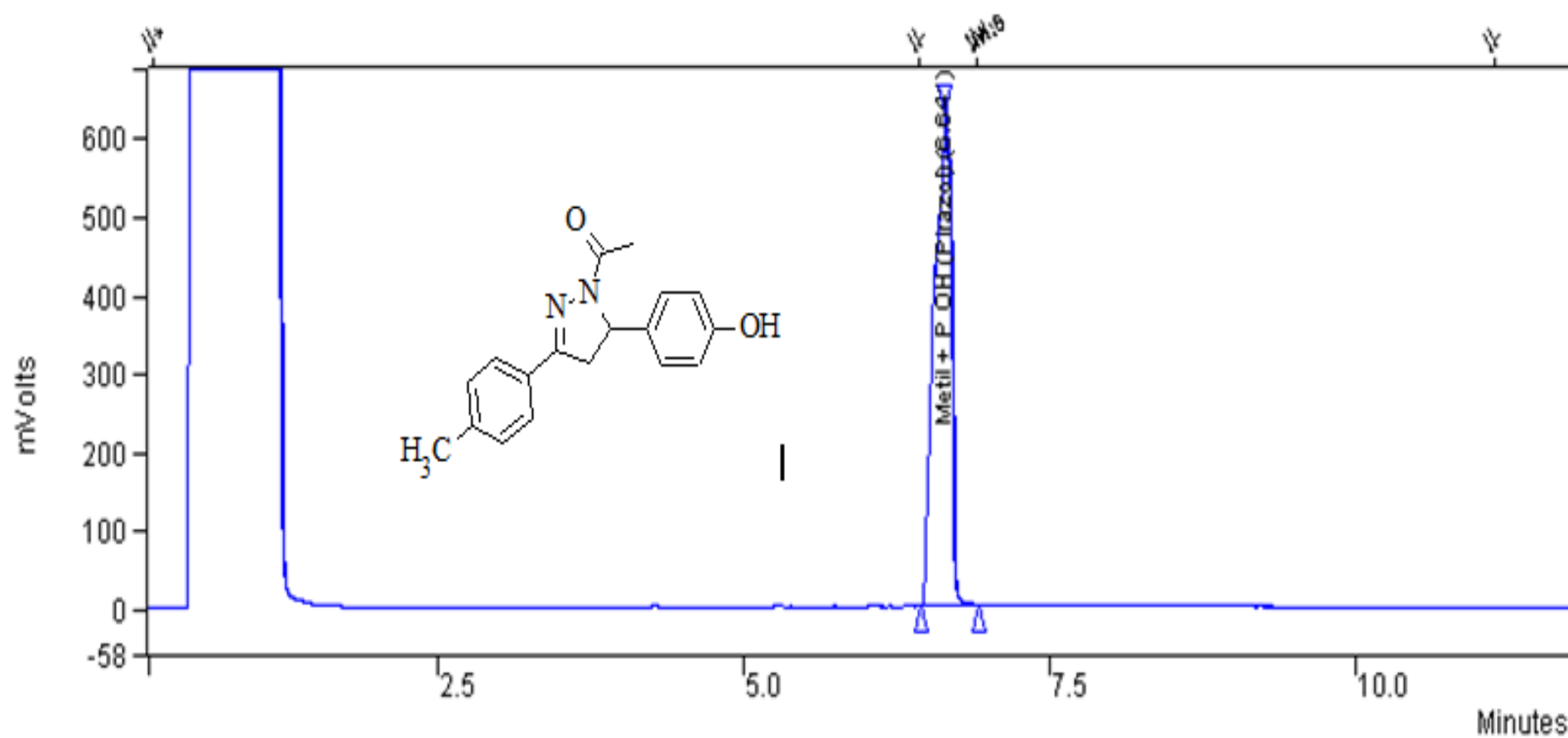
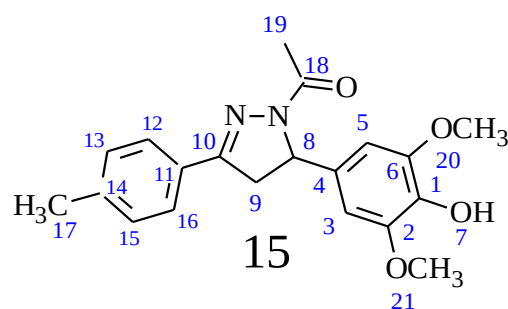


Figura 79 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 14



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: 1 Acetil-3-(4 -metilfenil)-5-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)- 4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 204-207°C

Rendimento: 48,2 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O), 1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 97,5 %

Tabela 37: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 15

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,40	H-17	s (3H)	-
2,43	H-19	s (3H)	-
3,84-3,85	H-20 e H-21	m (6H)	-
3,11-3,16	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	17,70/10,84
3,68-3,74	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	17,70/10,84
5,47-5,50	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,75/7,05
6,44-6,46	H-5-6	m (H-5-6)	-
7,23-7,65	H-13, 15,12,16	d(H-13-16);d(H-12-15)	7,93

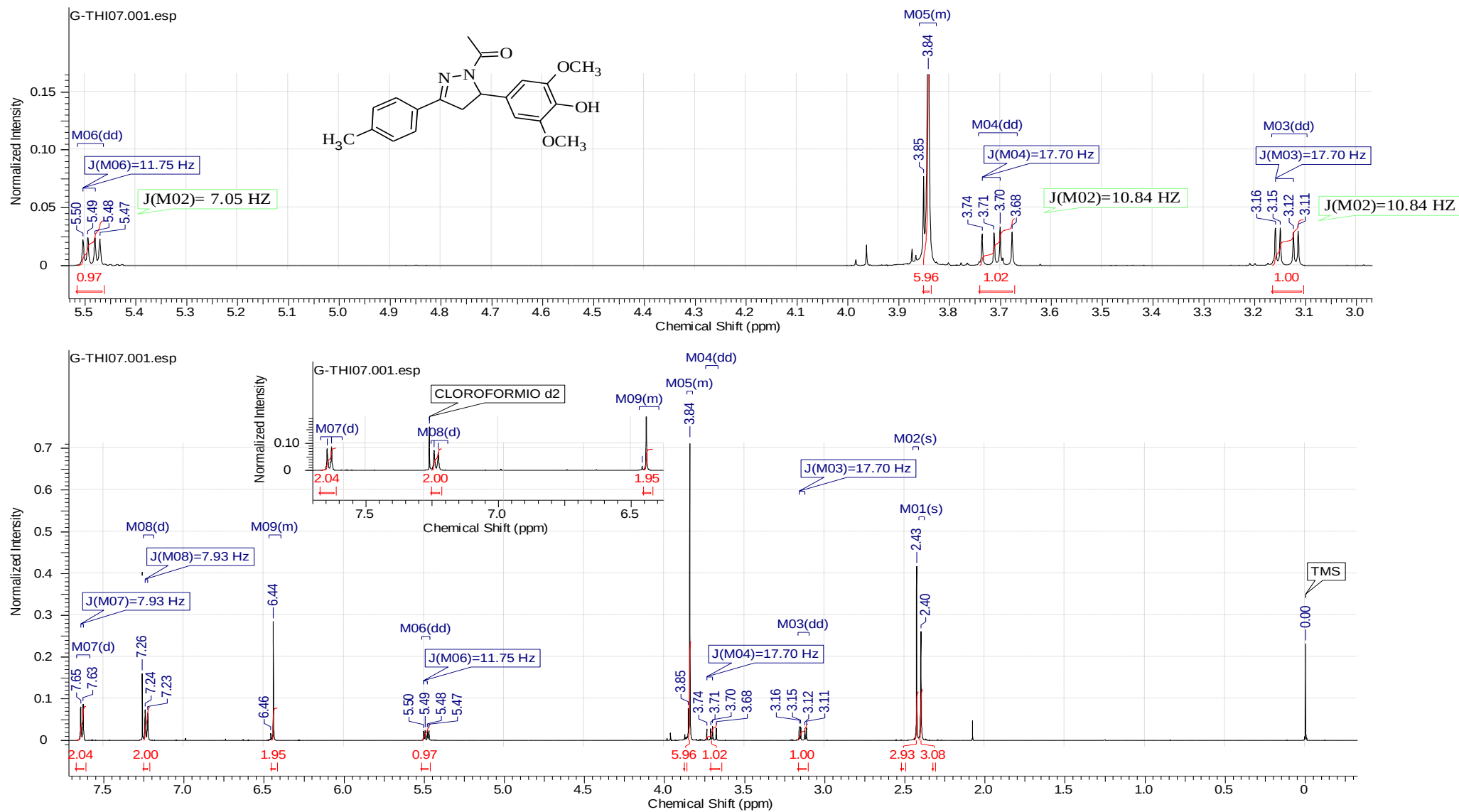


Figura 80 - Espectro de RMN ^1H do composto 15 (CDCl_3 , 500 MHz).

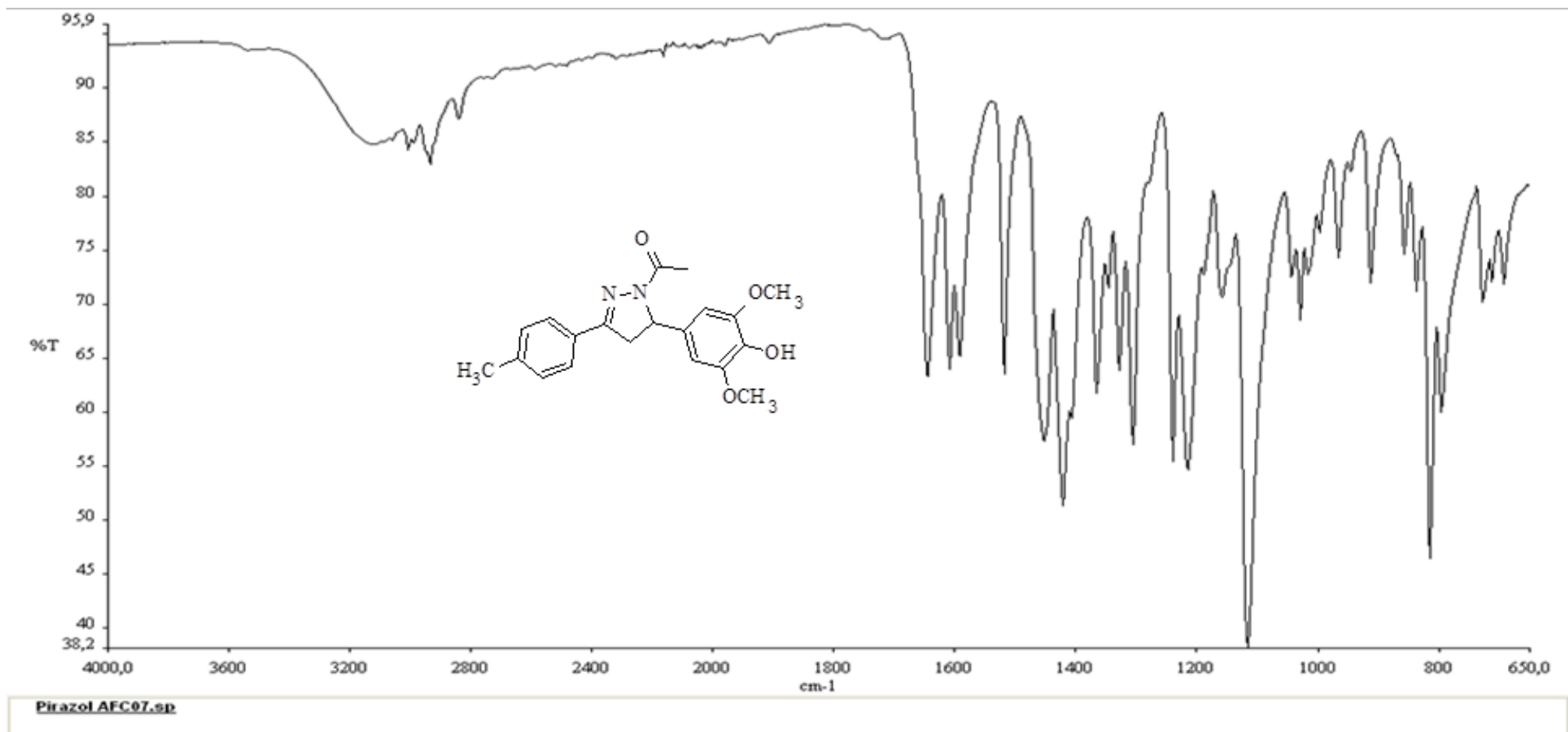


Figura 81 - Espectro de Infravermelho do composto 15 (4000-650 cm⁻¹).

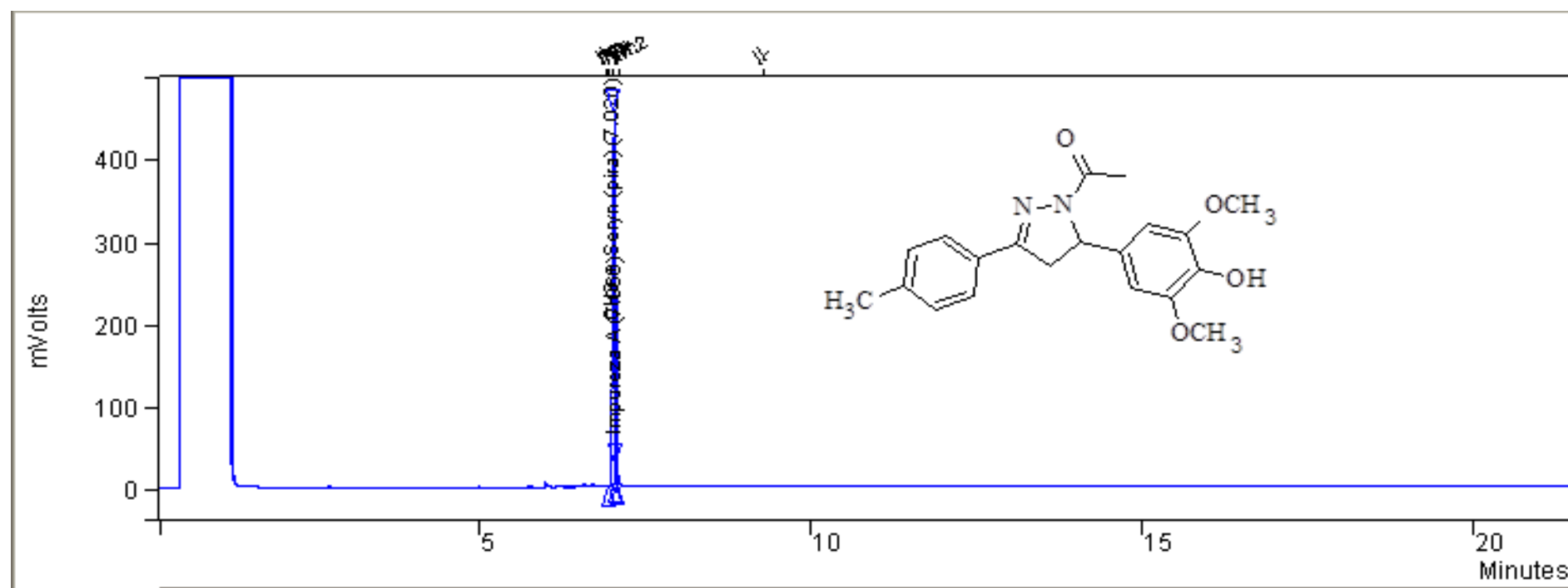
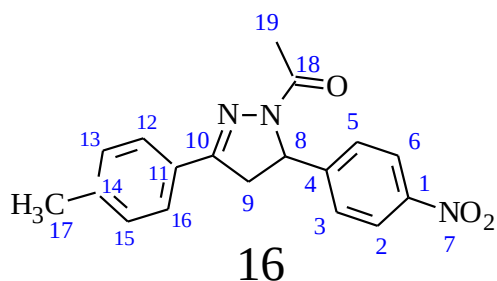


Figura 82 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 15



Descrição: Sólido verde escuro

Nome: 1 Acetil -3-(4 -metilfenil)-5-(4-Nitrofenil)
- 4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 180,3-181,1°C

Rendimento: 95%

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1630-1600 cm⁻¹ (C=O), 1590-1580 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 79%

Tabela 38: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 16

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,31	H-17	s (3H)	-
2,35	H-19	s (3H)	-
3,14-3,19	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	18,01/11,06
3,86-3,92	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	18,12/11,04
5,65-5,68	H-8	dd (1H)/dd(1H)	12,08/8,05
7,27-7,49	H-2, 3, 5,6	d(H-2-6); d(H-3-5)	8,05
7,67-8,21	H-12, 13,15,16	d(H-12-16); d(H-13-15)	8,69

Tabela 39: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 16

δ (ppm)	Atribuição
126,71-154,27	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
126,71-154,27	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
21,06 e 41,82	C-17 (CH ₃) e C-19(CH ₃ C=O)
167,57	C-18 (C=O)
123,99	C-10 (C=N)
40,03	C-09 (C-C-C)
58,96	C-08 (C-CN)

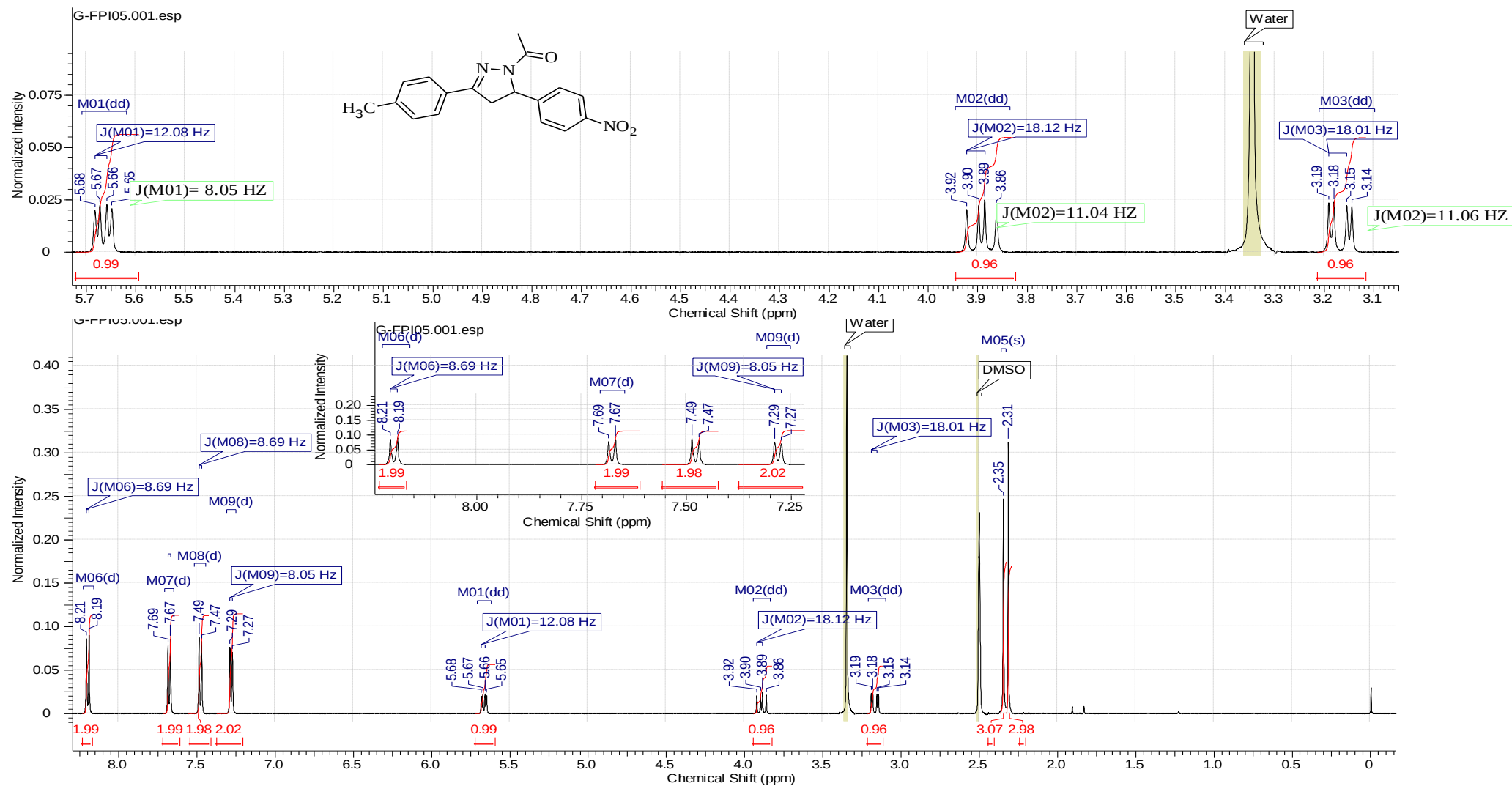


Figura 83 - Espectro de RMN ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 500 MHz).

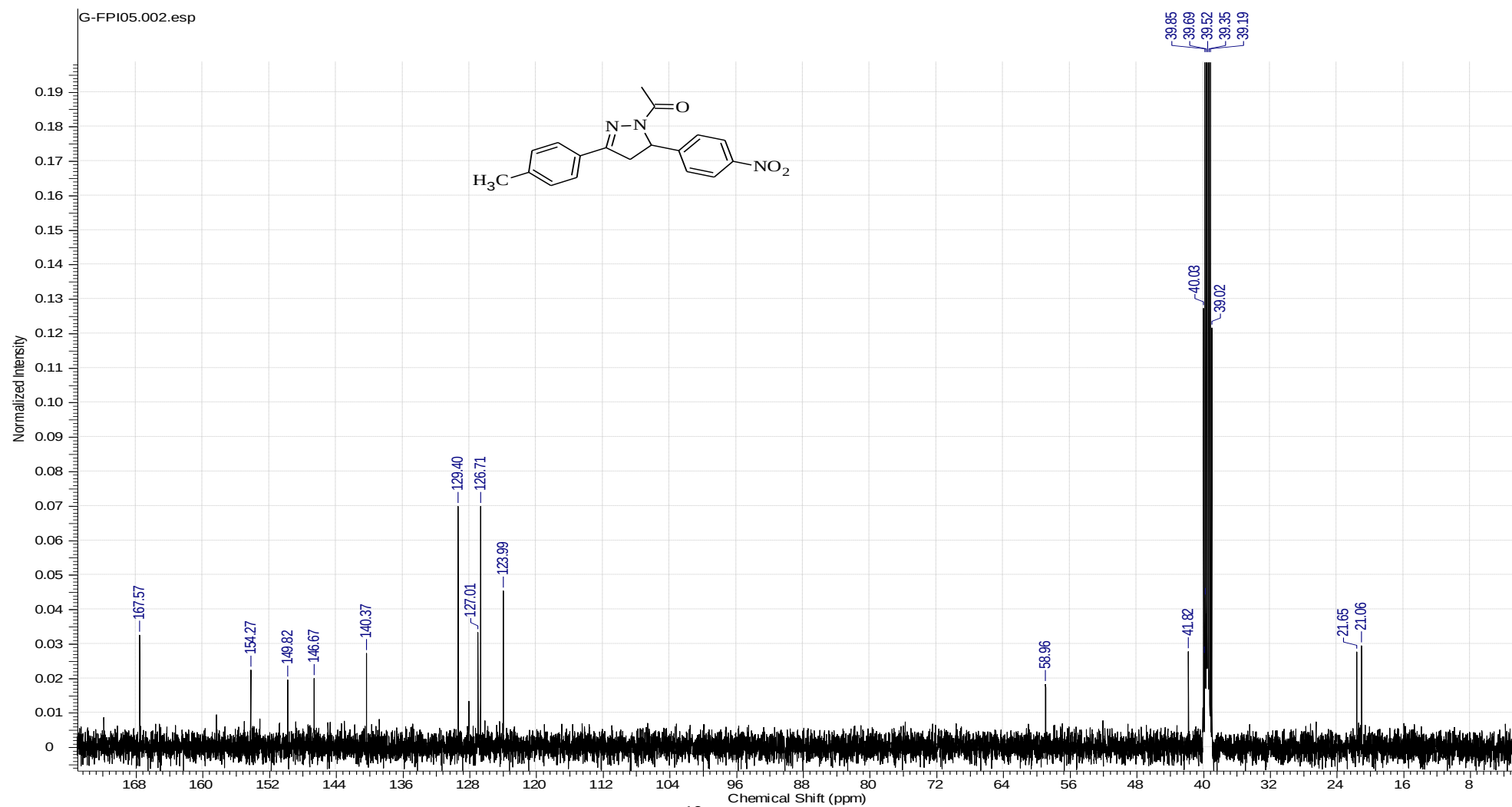


Figura 84 - Espectro de RMN ¹³C do composto 16 (CDCl₃, 125 MHz)

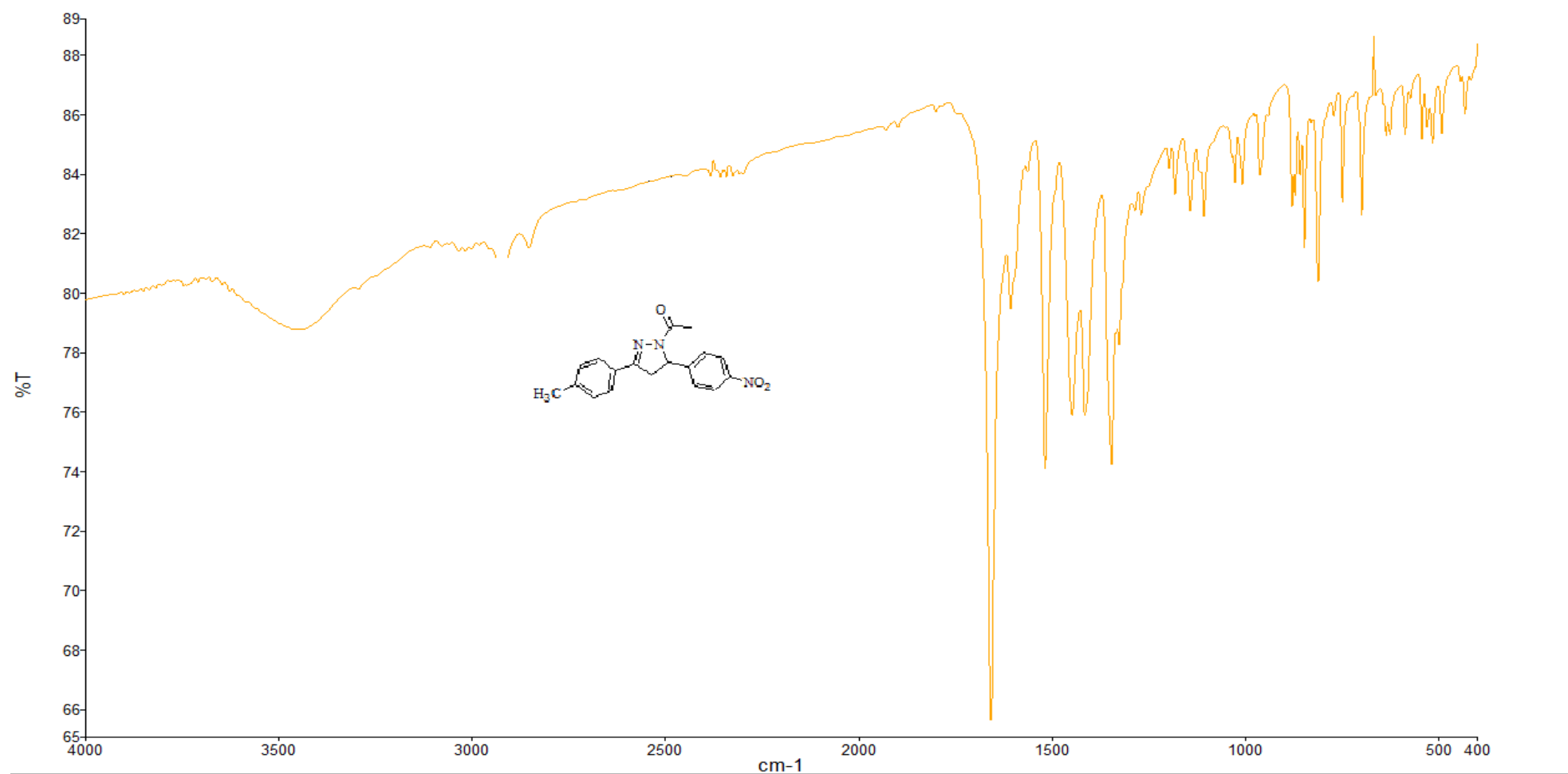


Figura 85 - Espectro de Infravermelho do composto 16 (4000-400 cm^{-1}).

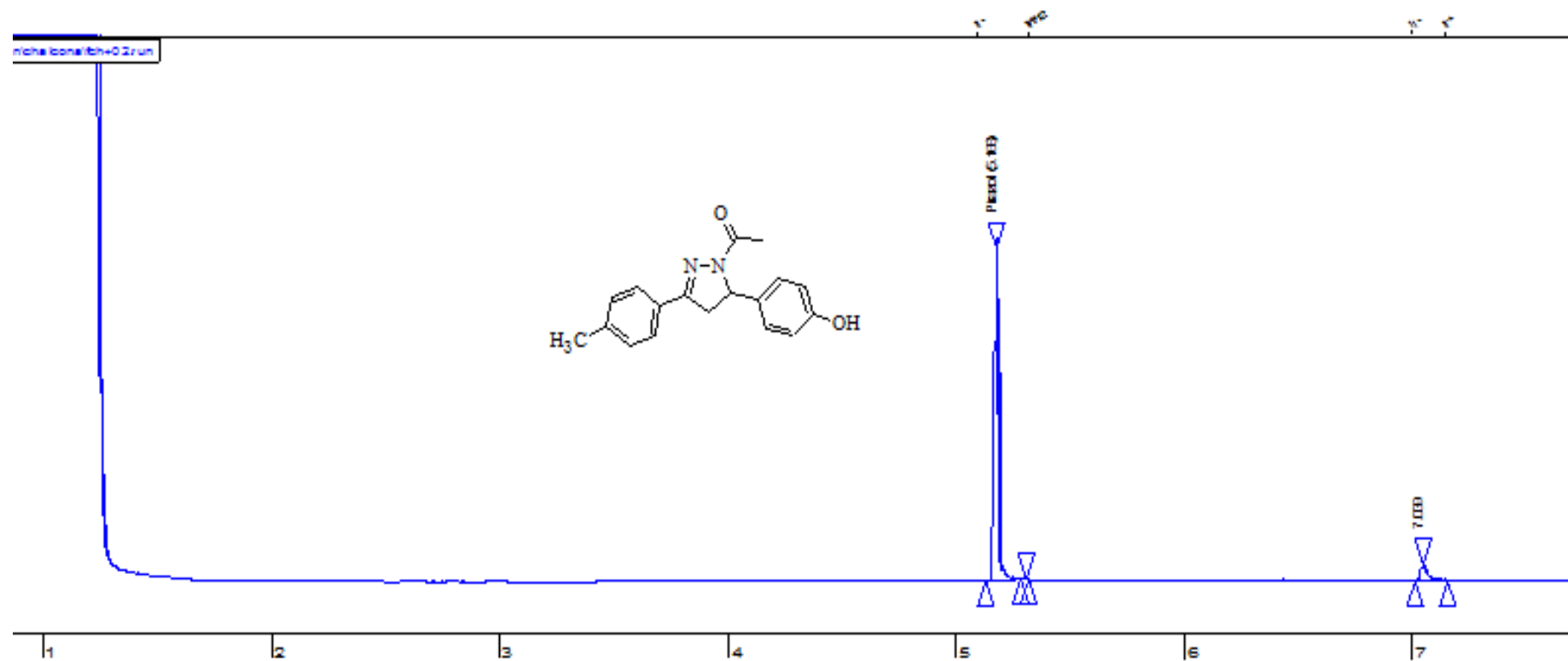
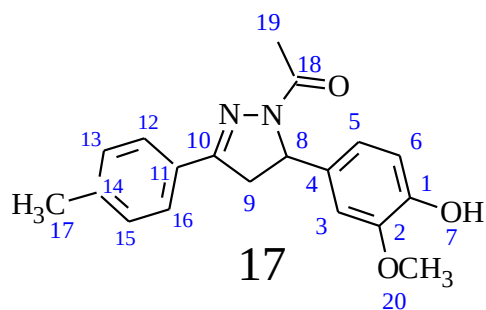


Figura 86 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 16



Descrição: Sólido marrom claro

Nome: 1 Acetil -3-(4 -metilfenil)-5-(4-hidro-3-metoxifenil)- 4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 187,2-188,3°C

Rendimento: 74 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)
1630-1600 cm⁻¹ (C=O),1590-1580 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 96 %

Tabela 40: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 17

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,13	H-17	s (3H)	-
2,17	H-19	s (3H)	-
2,43	H-20	s (3H)	-
3,12-3,16	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	17,70/10,95
3,67-3,73	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	17,55/10,91
5,50-5,53	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,60/7,12
6,73,7,02 e 7,04	H-3, 5,6	d (H-3-5) e s (H-6)	8,25
7,64-7,22	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16);m (H-13-16)	8,24 e 7,32

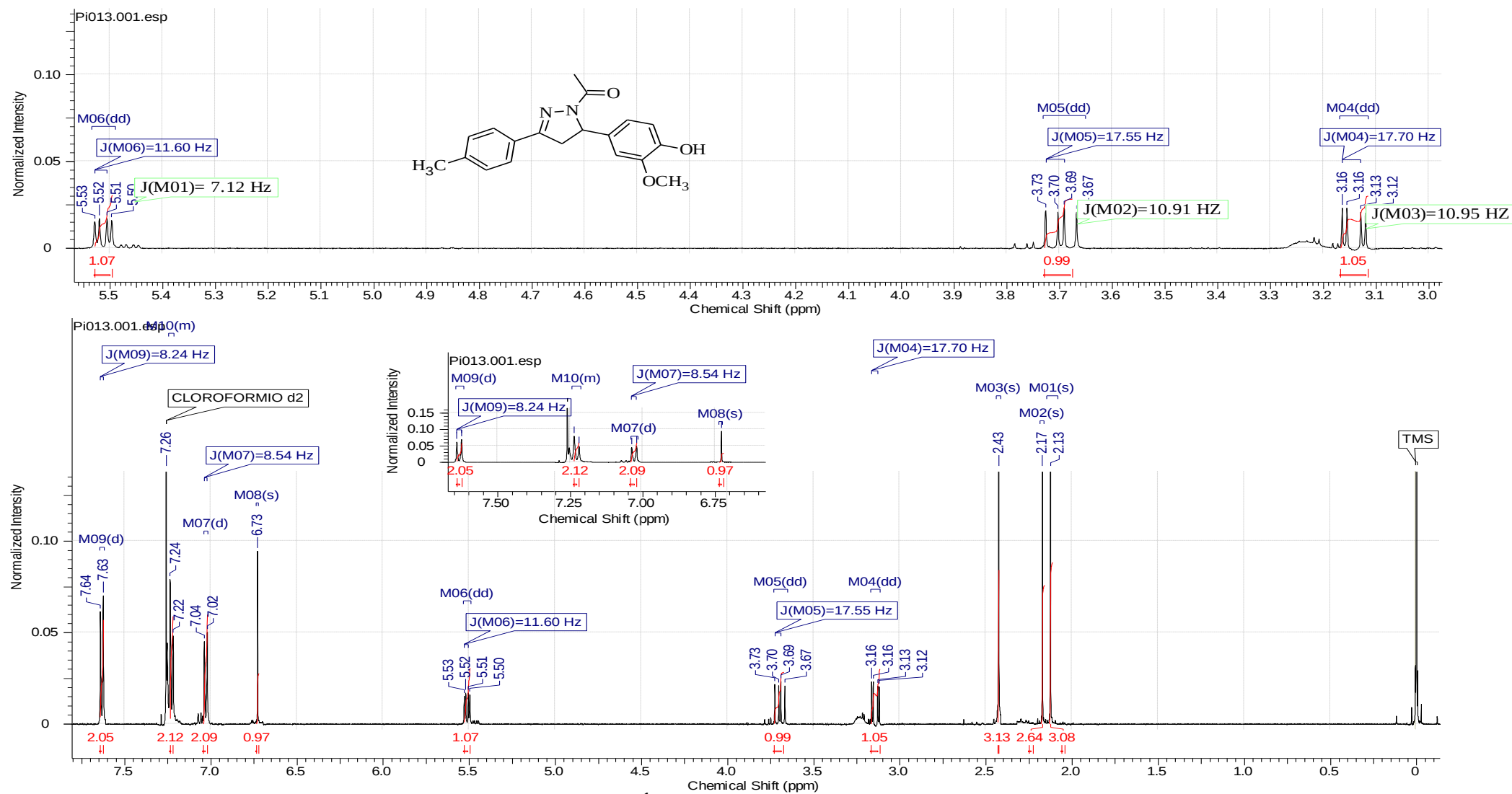


Figura 87 - Espectro de RMN ^1H do composto 17 (CDCl₃, 500 MHz).

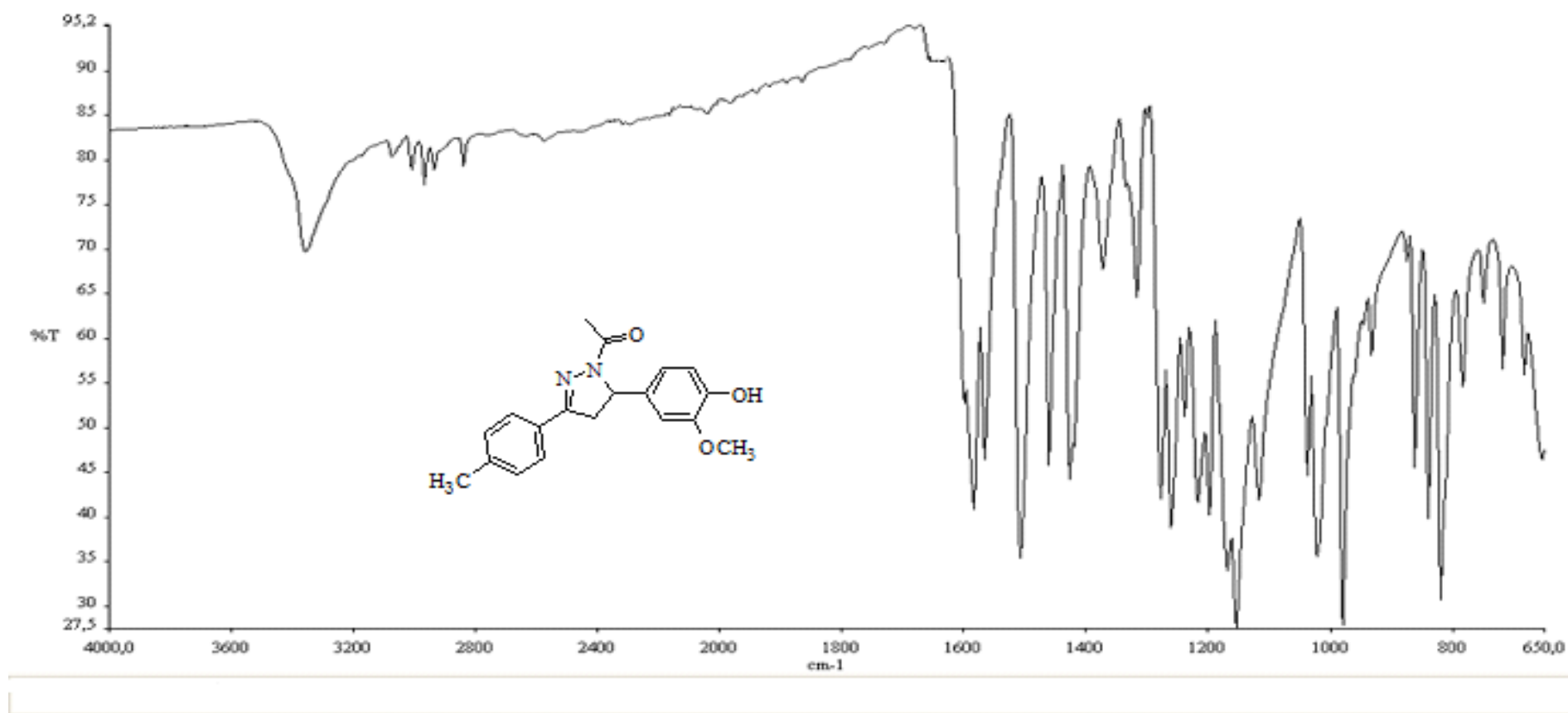


Figura 88 - Espectro de Infravermelho do composto 17 (4000-650 cm⁻¹).

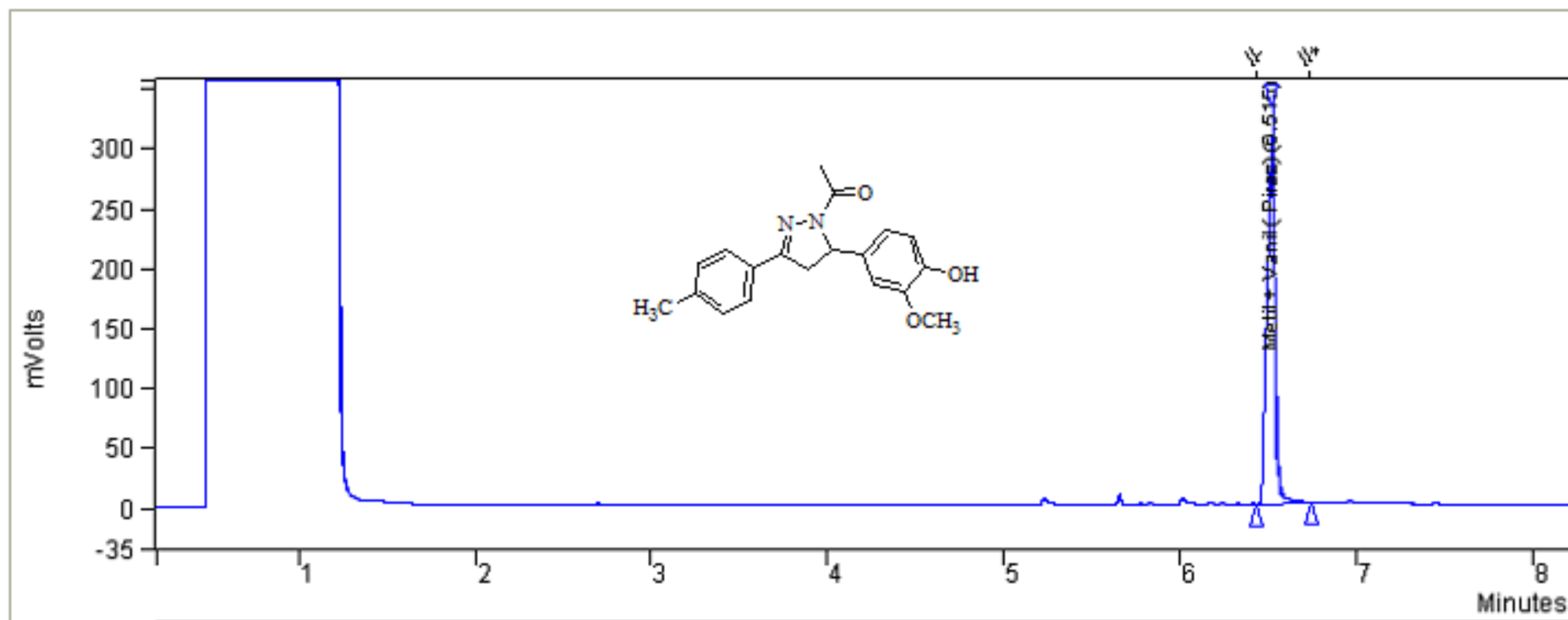
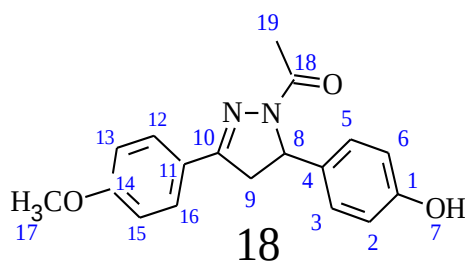


Figura 89 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 17



Descrição: Sólido branco

Nome: 1 Acetil-3-(4 -metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 203,8-205,4°C

Rendimento: 43 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O), 1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 93 %

Tabela 41: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 18

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,42	H-19	s (3H)	-
3,85	H-17	s (3H)	-
3,11-3,15	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	17,55/10,58
3,65-3,71	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	17,70/10,54
5,48-5,52	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,60/7,14
6,59-6,94	H-2, 3, 5,6	d (H-2-6); d (H-3-5)	8,24 e 8,54
6,99-7,69	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16); d (H-13-15)	9,16 e 8,85

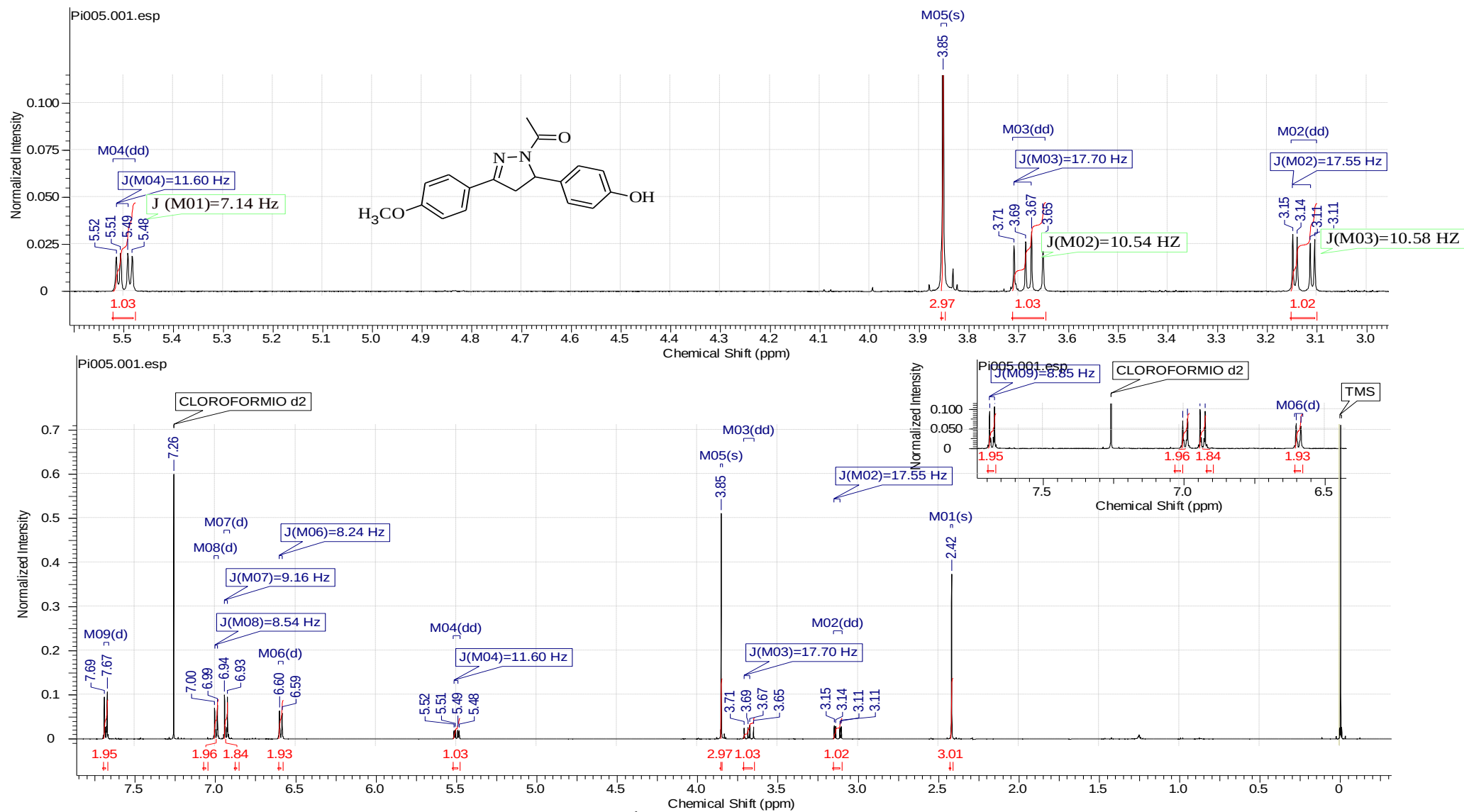


Figura 90 - Espectro de RMN ¹H do composto 18 (CDCl₃, 500 MHz).

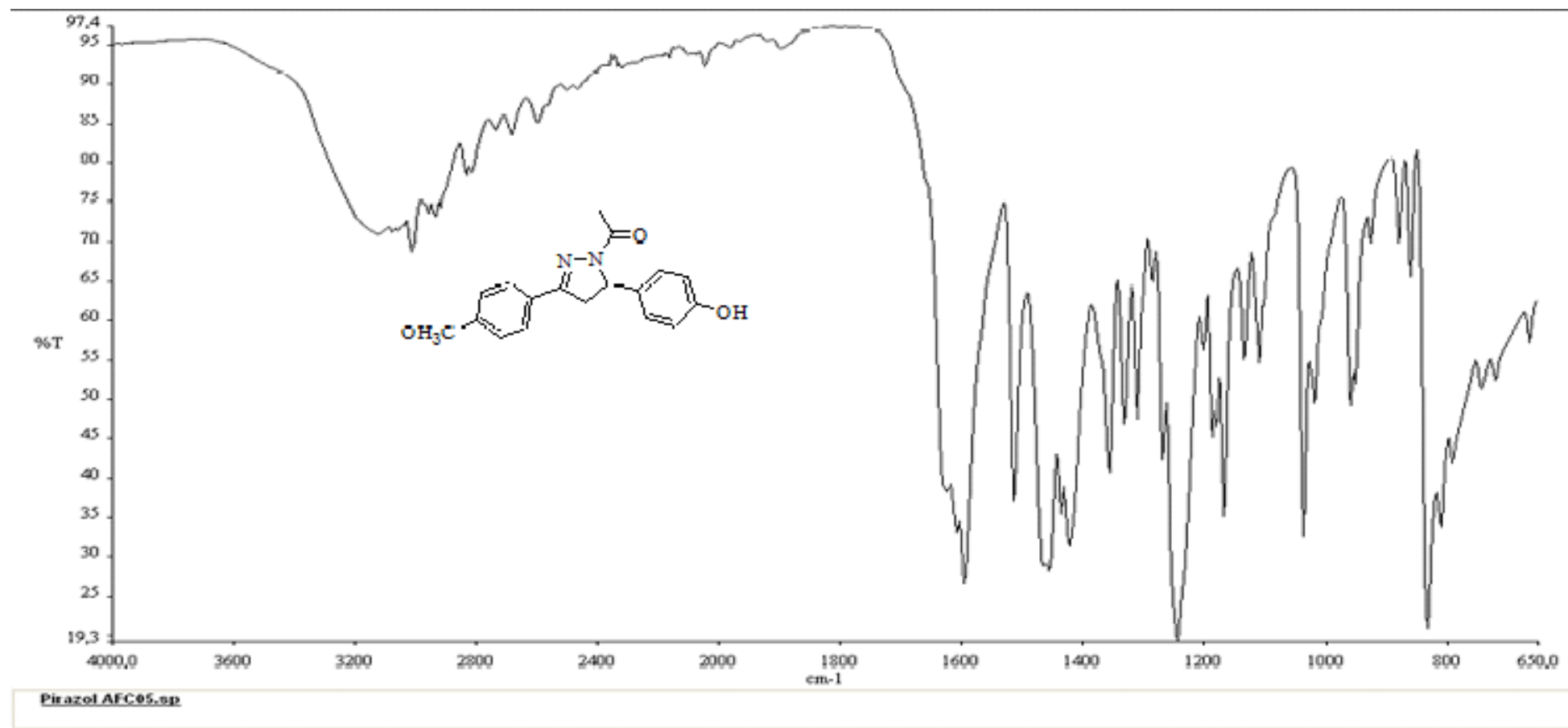


Figura 91 - Espectro de Infravermelho do composto 18 (4000-650 cm⁻¹).

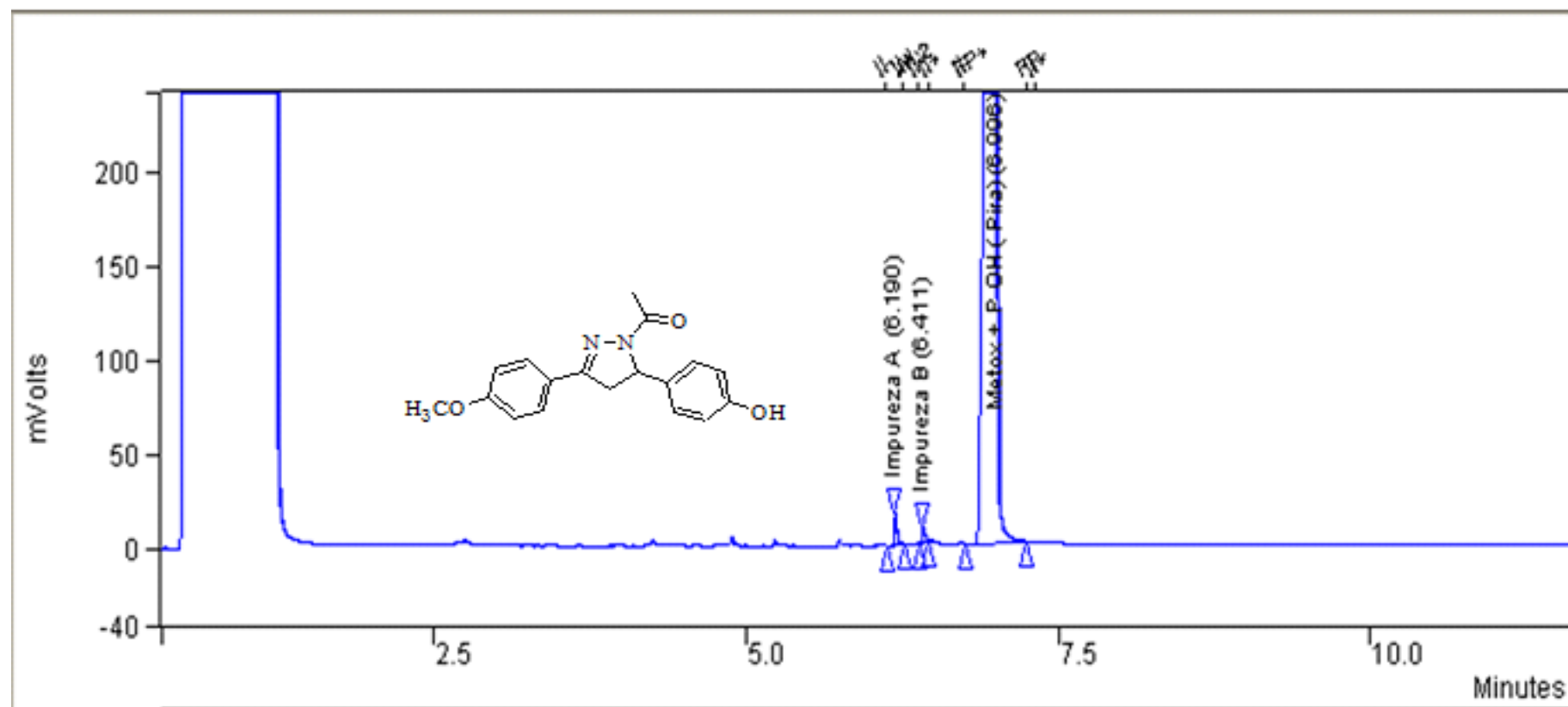
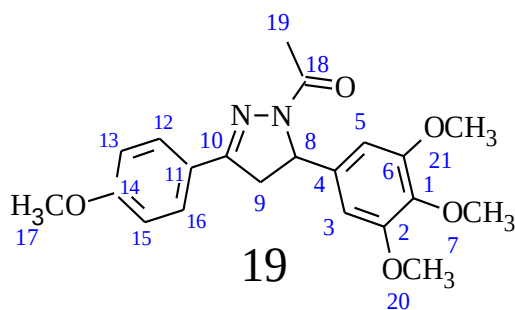


Figura 92 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 18



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: 1 Acetil -3-(4 -metoxifenil)-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil) 4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 131,1-132,4°C

Rendimento: 28,2 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O), 1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 86,1 %

Tabela 42: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 19

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,43	H-19	s (3H)	-
3,85	H-21-20	s (6H)	-
3,80-3,89	H-17-07	s (3H); s (3H)	-
3,10-3,15	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	17,72/10,96
3,67-3,73	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	17,61/10,98
5,48-5,52	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,74/7,21
6,42	H-5 e 3	d (H-3-5)	8,54
6,93-7,69	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16); d (H-13-15)	8,75 e 8,95

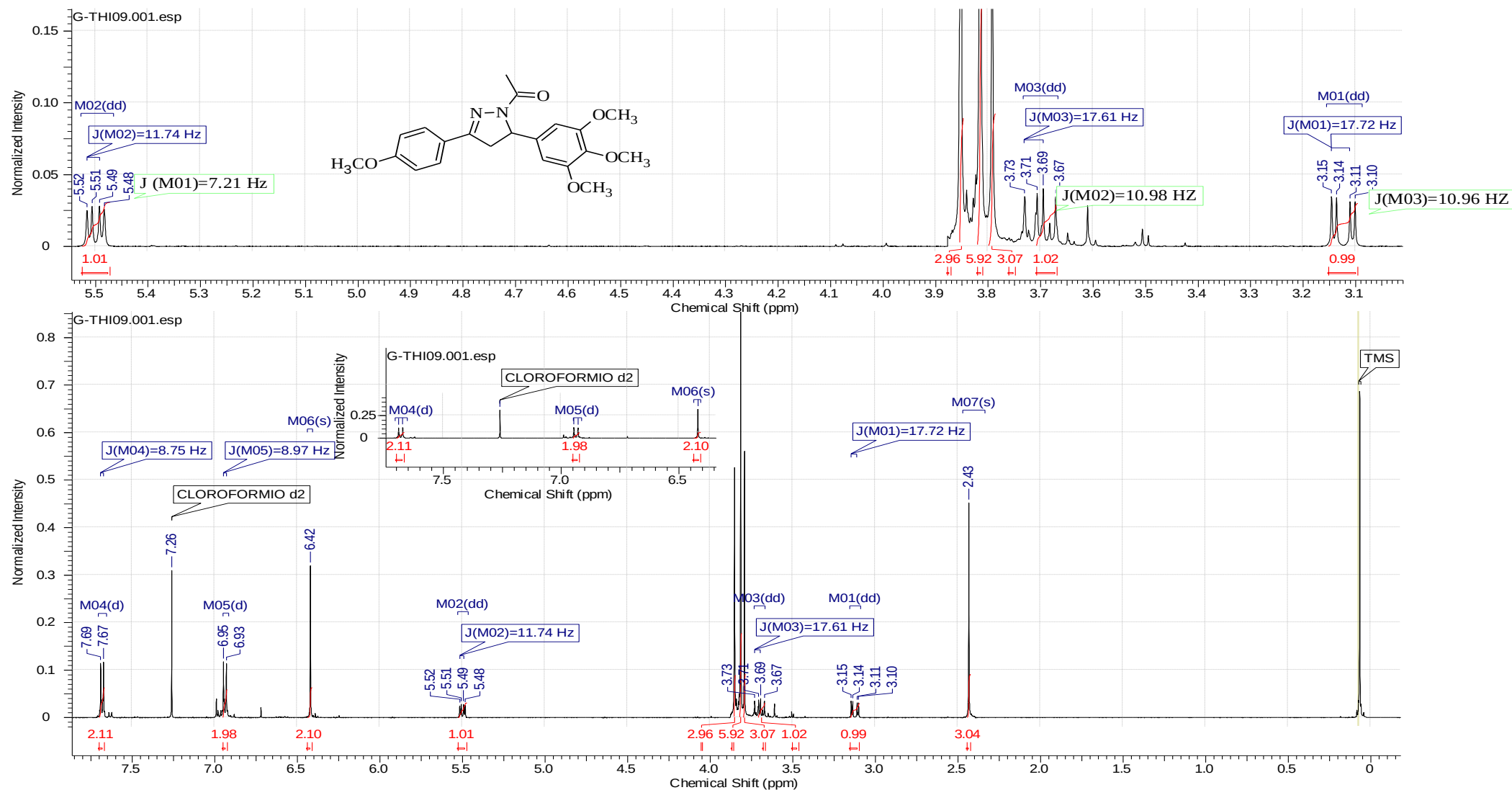


Figura 93 - Espectro de RMN ^1H do composto 19 (CDCl_3 , 500 MHz).

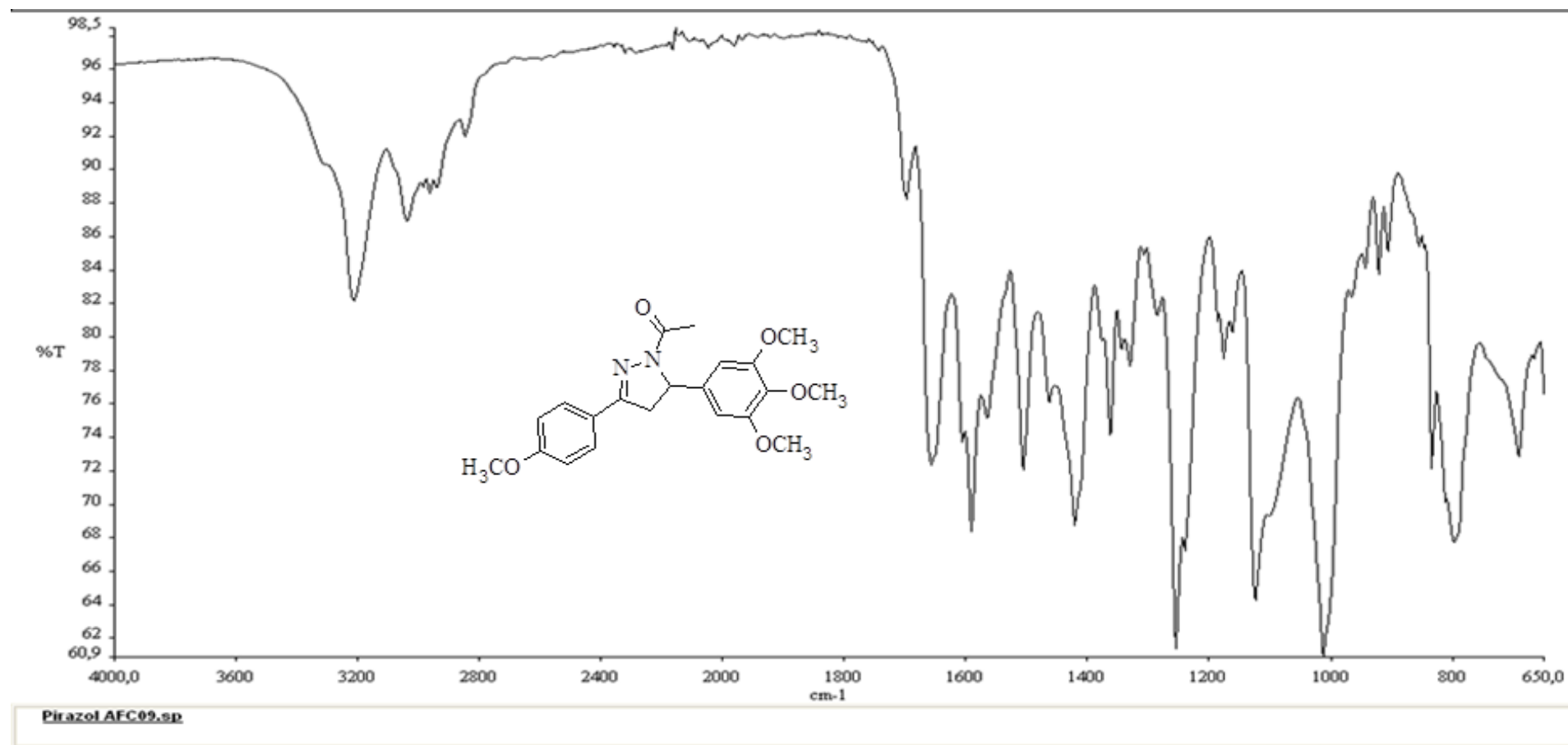


Figura 94 - Espectro de Infravermelho do composto 19 (4000-650 cm⁻¹).

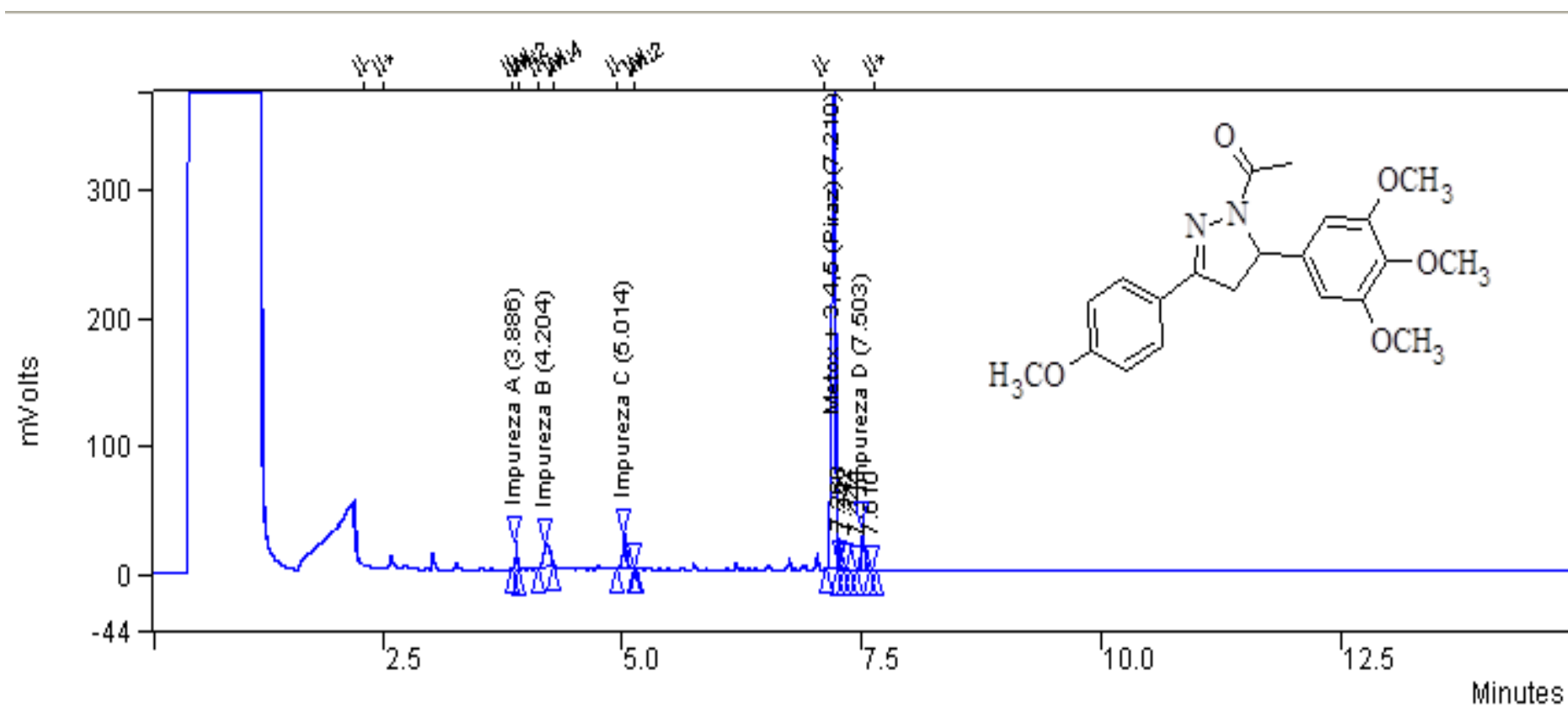
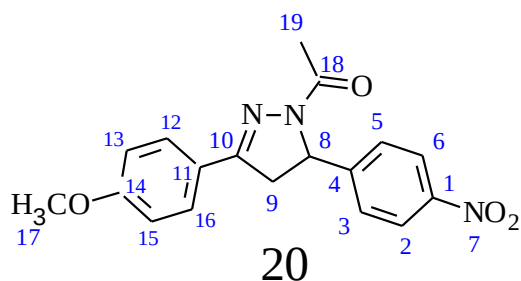


Figura 95 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 19



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: 1 Acetil -3-(4 -metoxifenil)-5-(4-Nitrofenil)
- 4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 191,3-195,4 °C

Rendimento: 88 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1630-1600 cm⁻¹ (C=O), 1590-1580 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 94%

Tabela 43: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 20

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,30	H-17	s (3H)	-
3,80	H-19	s (3H)	-
3,15-3,19	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	18,12/10,76
3,85-3,91	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	18,23/10,78
5,64-5,67	H-8	dd (1H)/dd(1H)	12,19/7,08
6,58-7,00	H-2, 3, 5,6	d(H-2-6); d(H-3-5)	8,69
7,22-7,64	H-12, 13,15,16	d(H-12-16); d(H-13-15)	8,69

Tabela 44: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 20

δ (ppm)	Atribuição
116,10-160,45	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
116,10-160,45	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
21,65 e 41,87	C-17 (CH ₃) e C-19(CH ₃ C=O)
161,05	C-18 (C=O)
114,25	C-10 (C=N)
55,39	C-09 (C-C-C)
58,90	C-08 (C-CN)

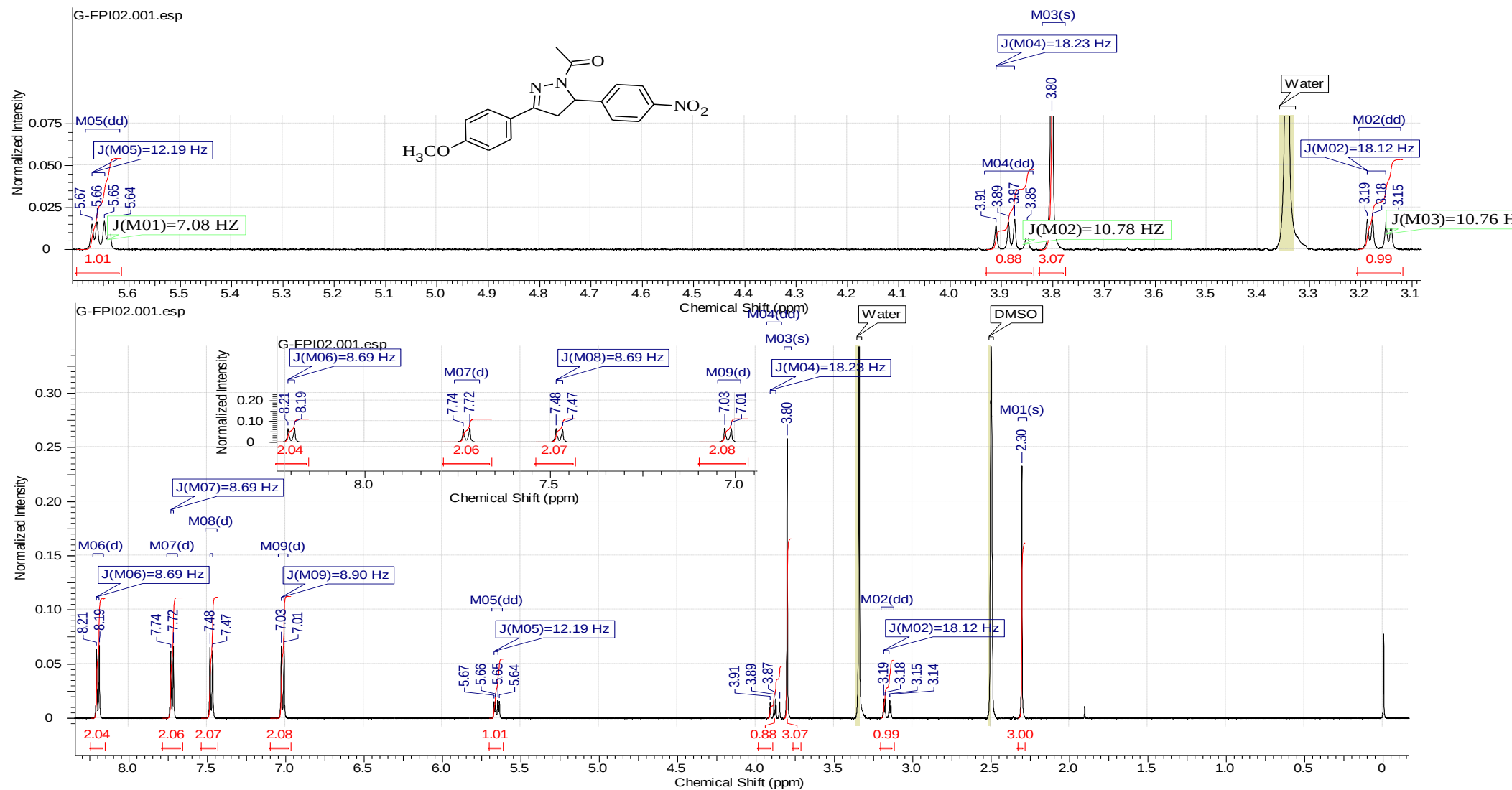


Figura 96 - Espectro de RMN ^1H do composto 20 (CDCl_3 , 500 MHz)

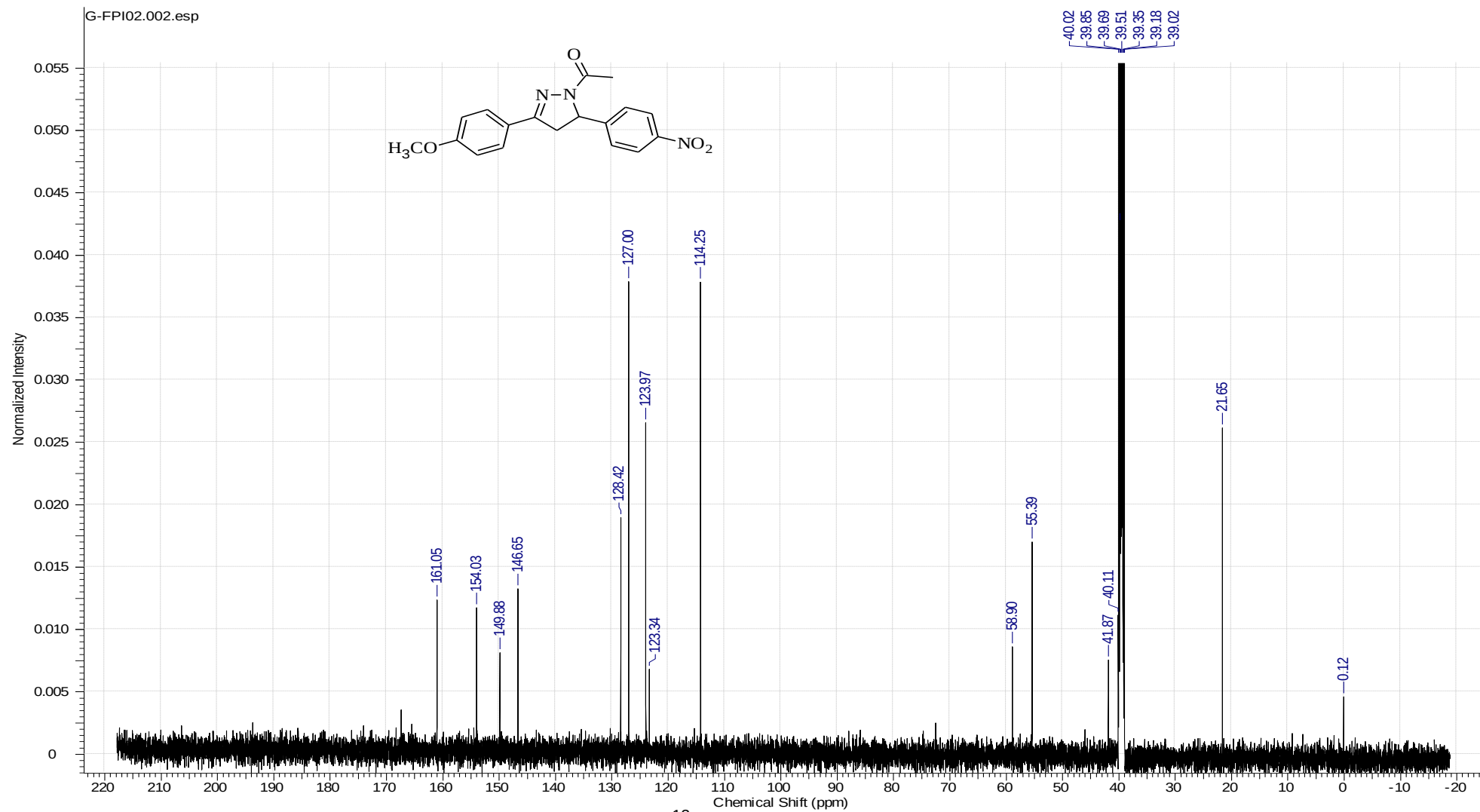


Figura 97 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 20 (CDCl_3 , 125 MHz)

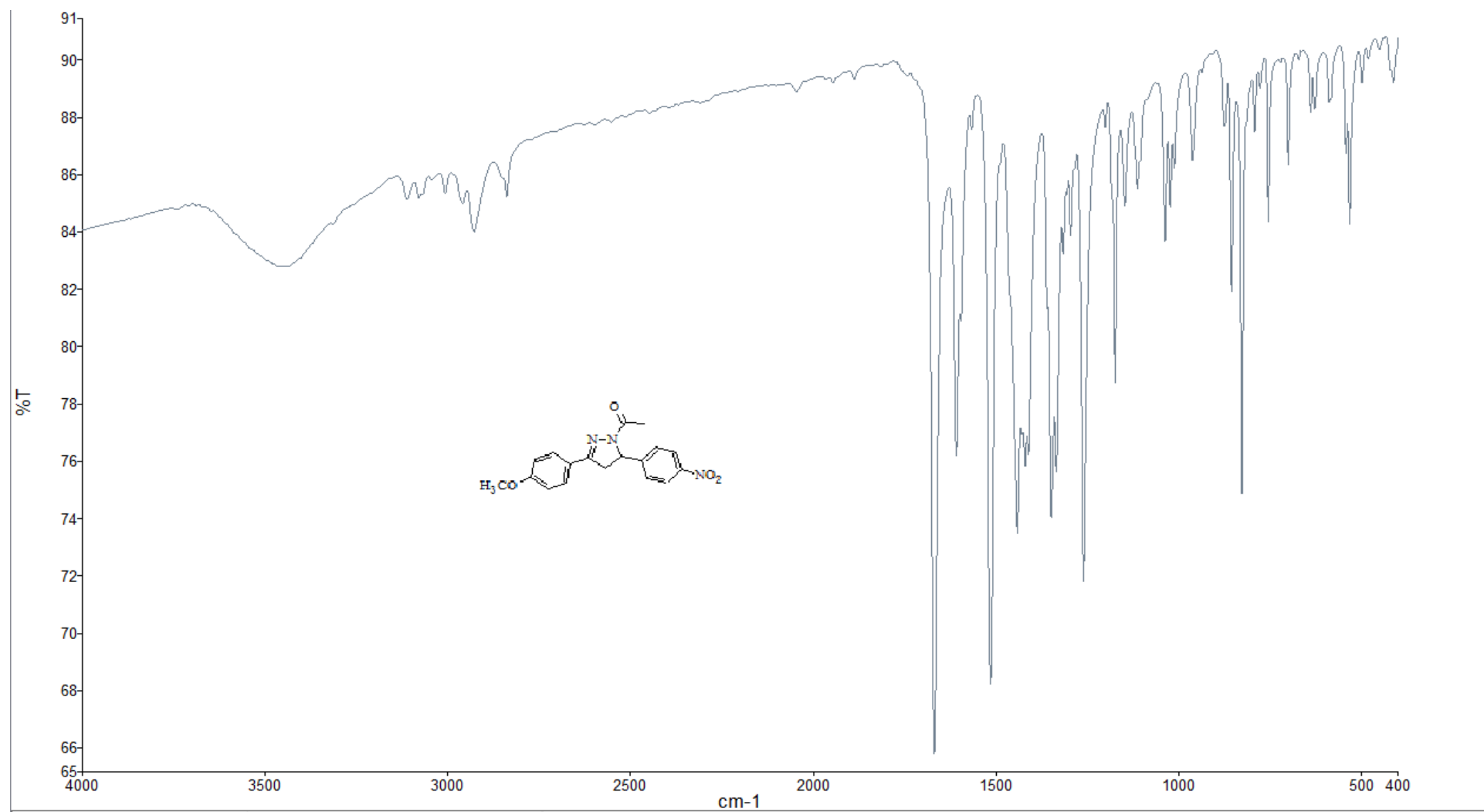


Figura 98 - Espectro de Infravermelho do composto 20 (4000-400 cm^{-1}).

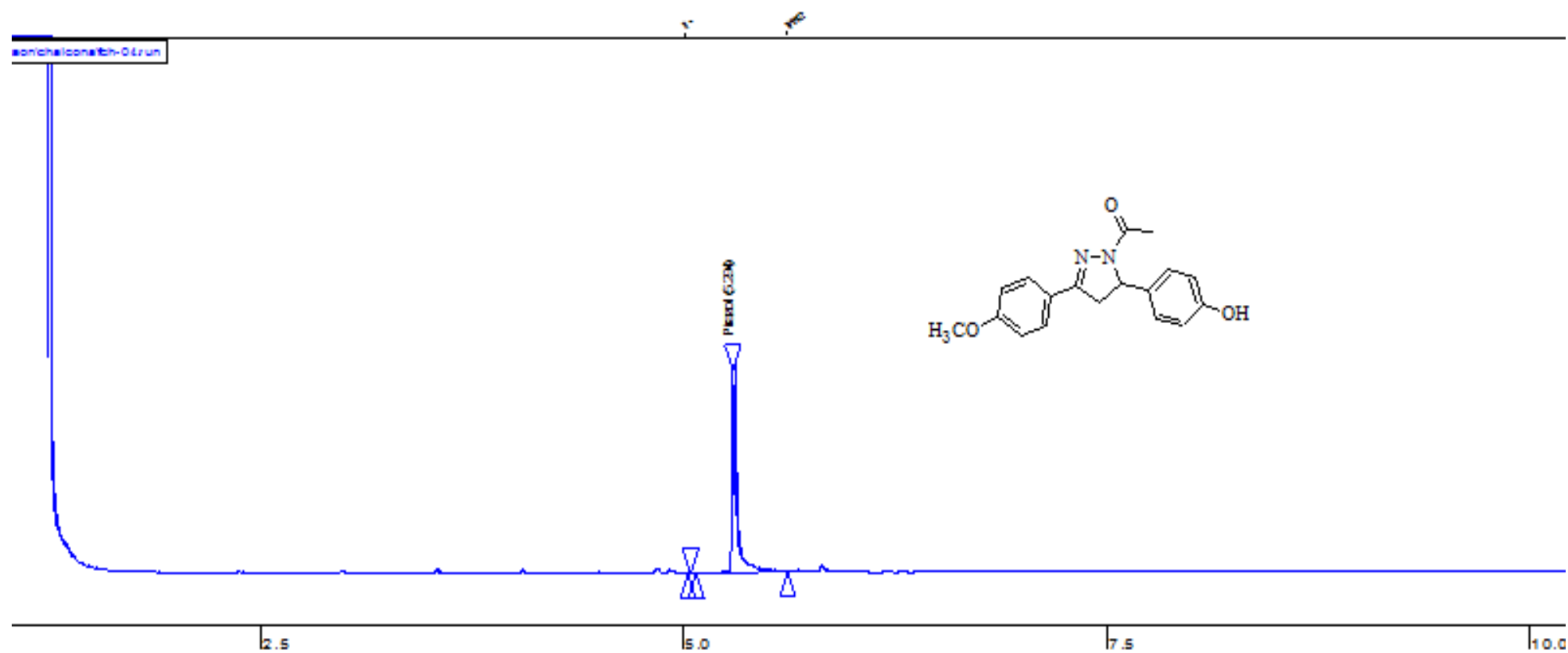
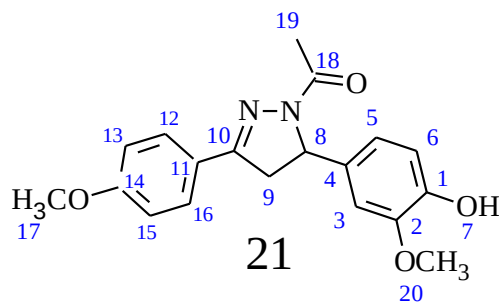


Figura 99 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 20



Descrição: Sólido verde claro

Nome: 1-Acetil-3-(4-metoxifenil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 156,7-158,8°C

Rendimento: 83 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O), 1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 88,4 %

Tabela 45: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 21

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,40	H-19	s (3H)	-
3,86-3,85	H-17 e 20	s (3H)	
3,11-3,16	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	17,70/10,67
3,66-3,72	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	17,55/10,68
5,48-5,51	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,60/7,01
6,72-6,83	H- 3, 5,6	m (H-5-3); d (H-6)	7,02-7,93
6,93-7,69	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16); d (H-13-16)	8,85

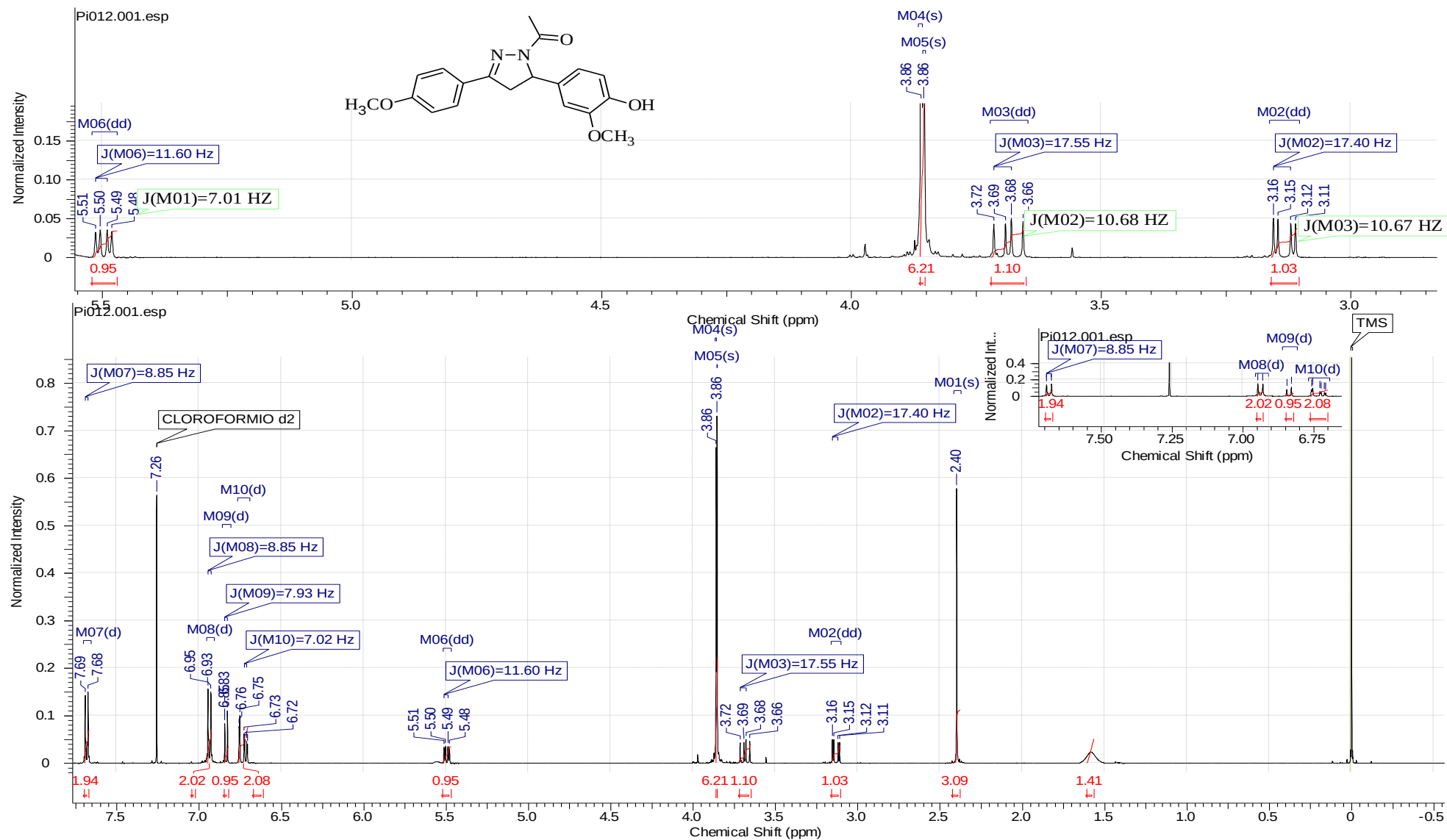


Figura 100 - Espectro de RMN ^1H do composto 21 (CDCl_3 , 500 MHz).

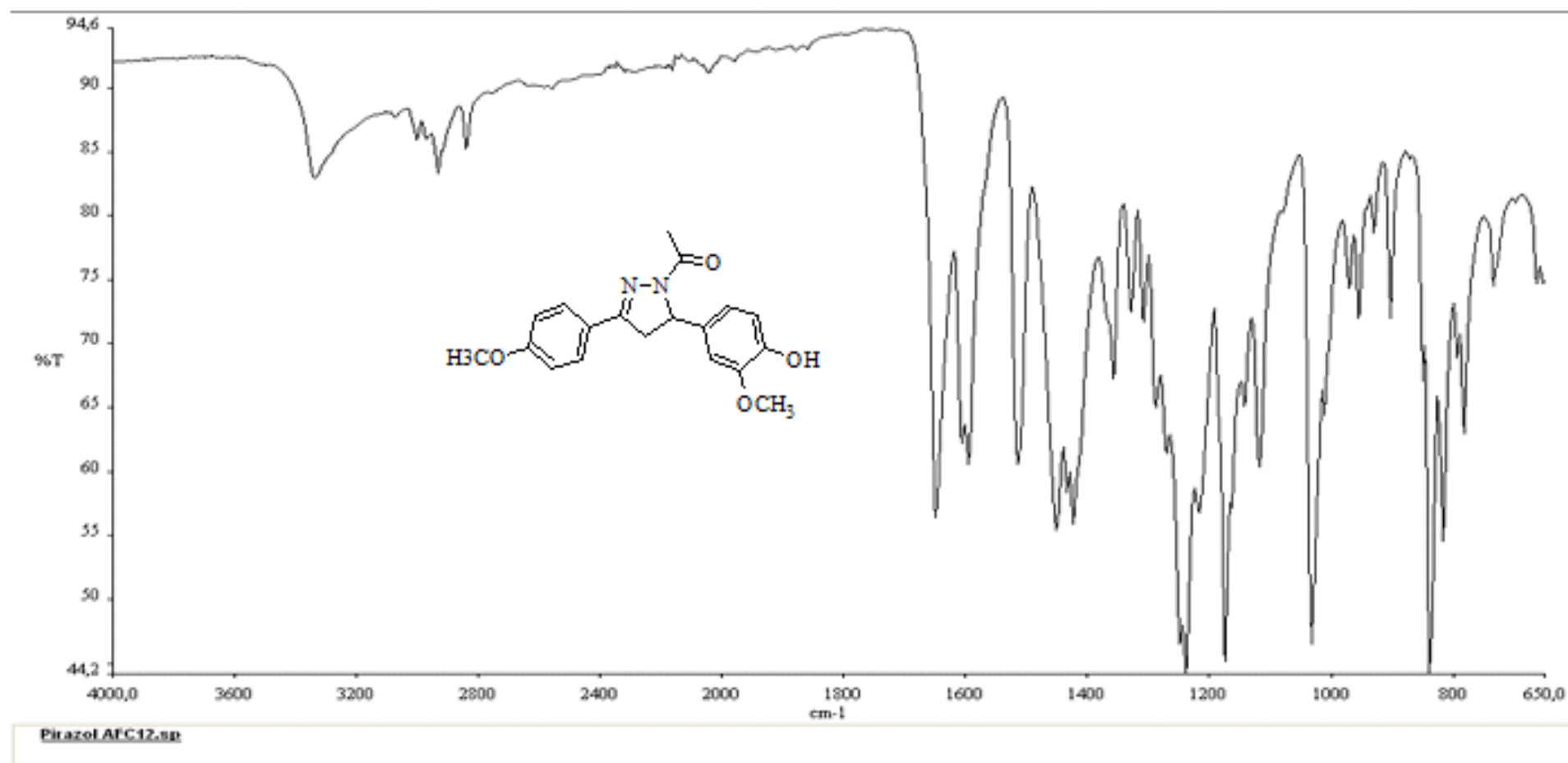


Figura 101 - Espectro de Infravermelho do composto 21 (4000-650 cm^{-1}).

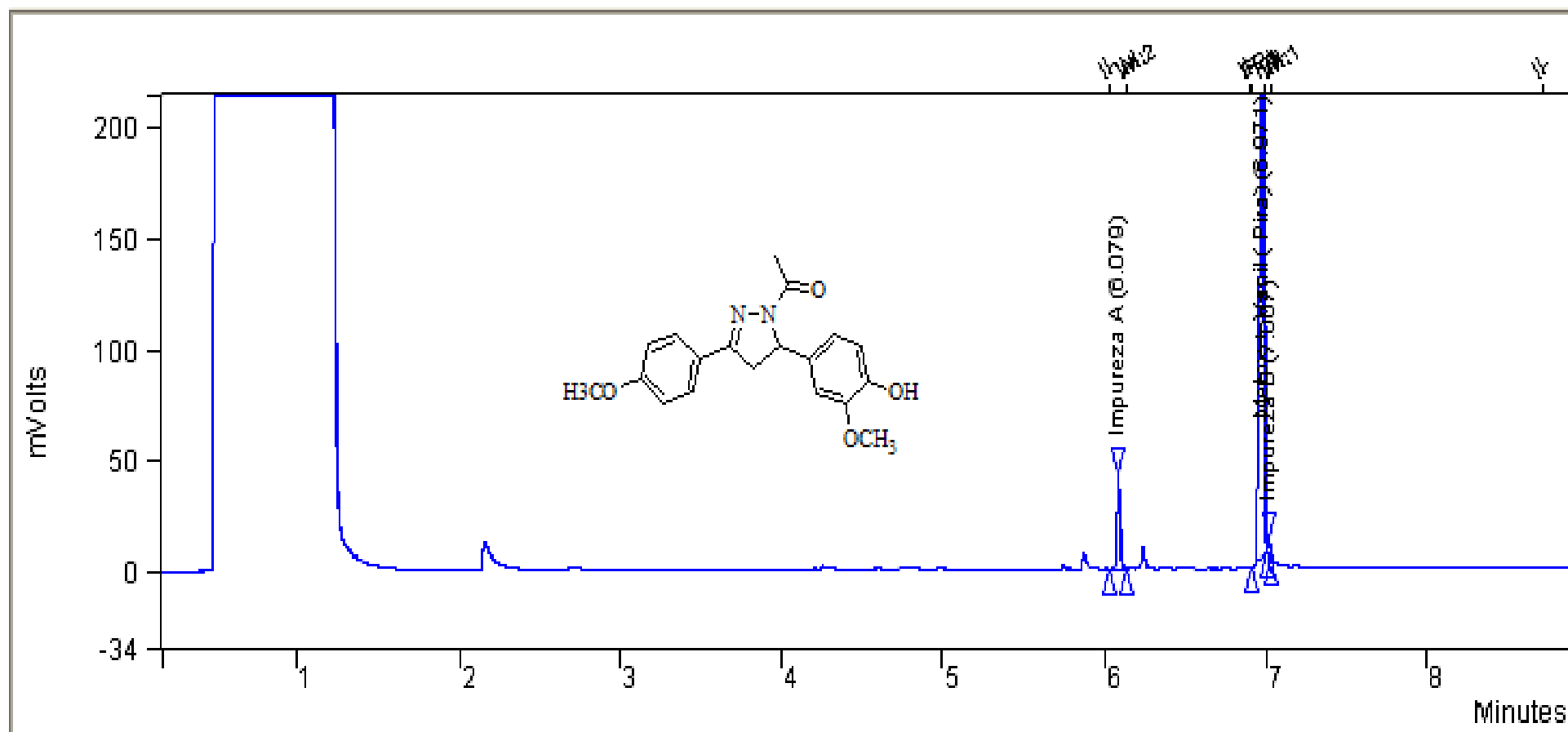
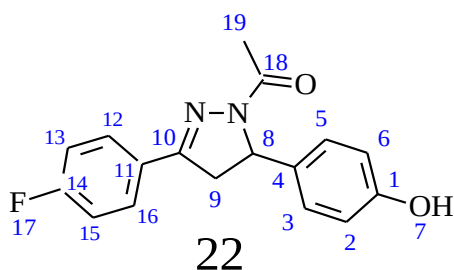


Figura 102 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 21



Descrição: Sólido marrom

Nome: 1 Acetil-3-(4 -fluorfenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 158,8-160,2°C

Rendimento: 76,7%

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm⁻¹ (OH)

1630-1600 cm⁻¹ (C=O), 1590-1580 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 99 %

Tabela 46: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 22

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,25	H-19	s (3H)	-
3,08-3,13	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	18,01/11,08
3,76-3,82	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	18,01/11,07
5,42-5,45	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,75/7,37
6,88-6,99	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16); d (H-13-15)	8,85
7,29-7,85	H-2, 3,5,6	d (H-2-6); d (H-3-5)	8,85

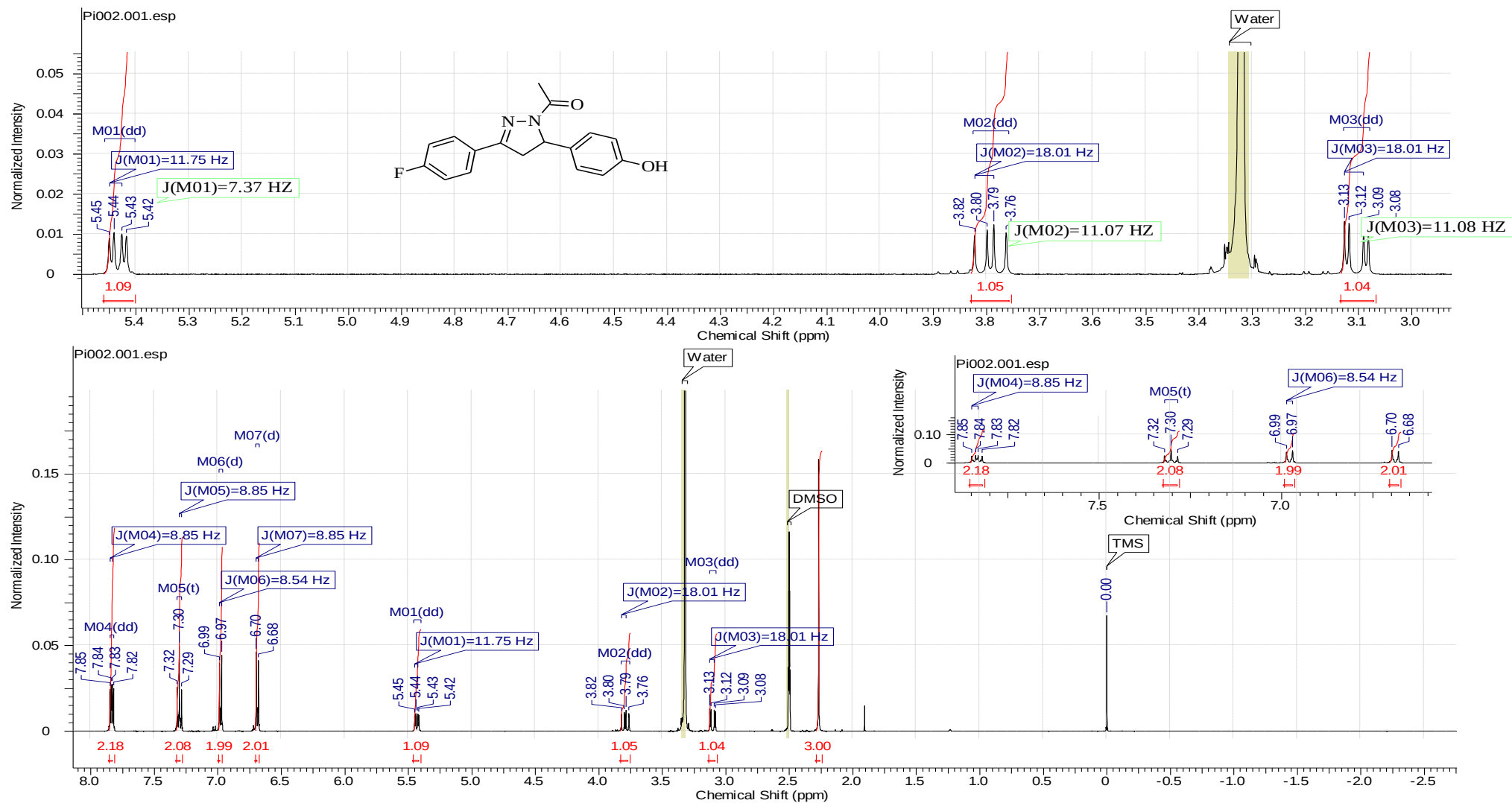


Figura 103 - Espectro de RMN ^1H do composto 22 (CDCl_3 , 500 MHz).

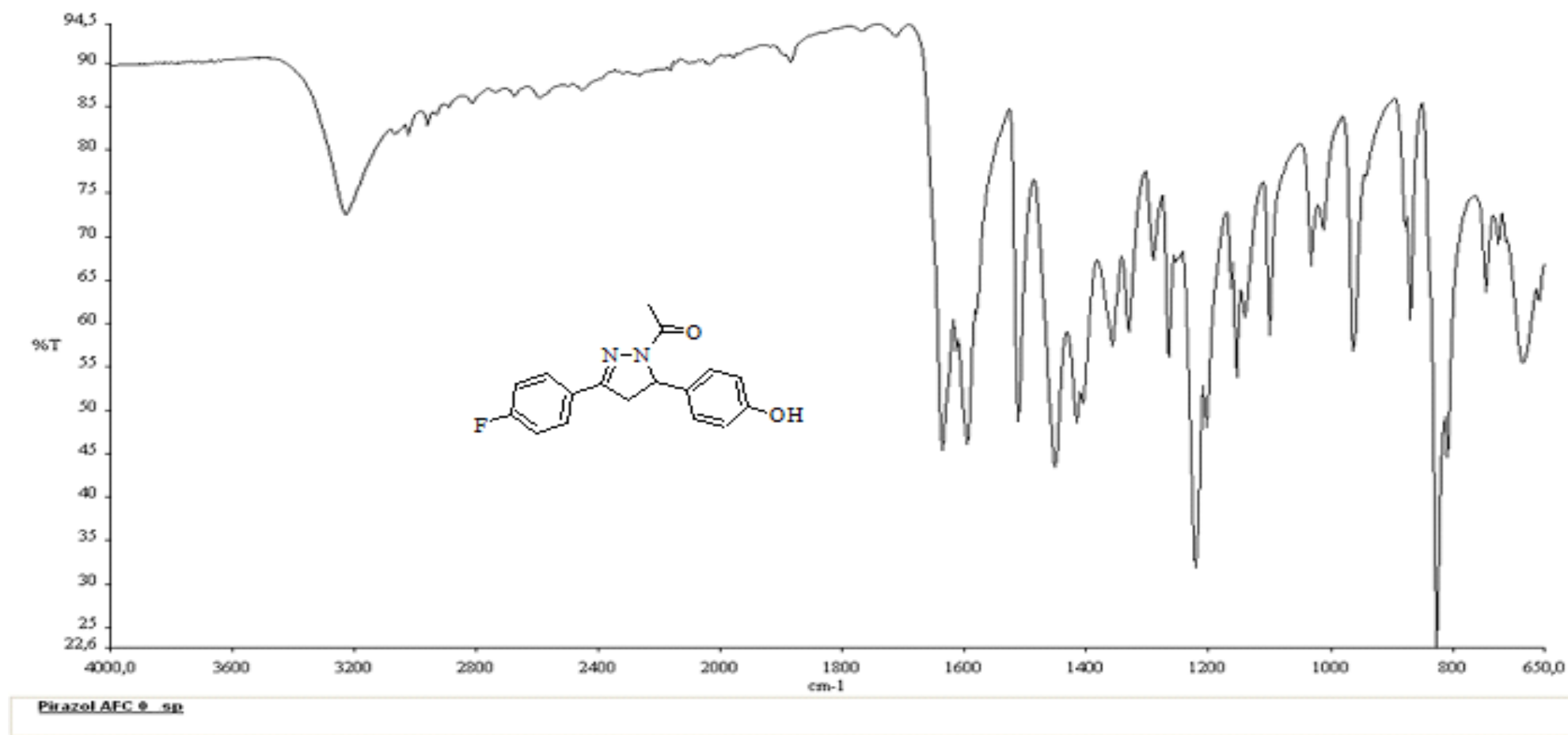


Figura 104 - Espectro de Infravermelho do composto 22 (4000-650 cm⁻¹).

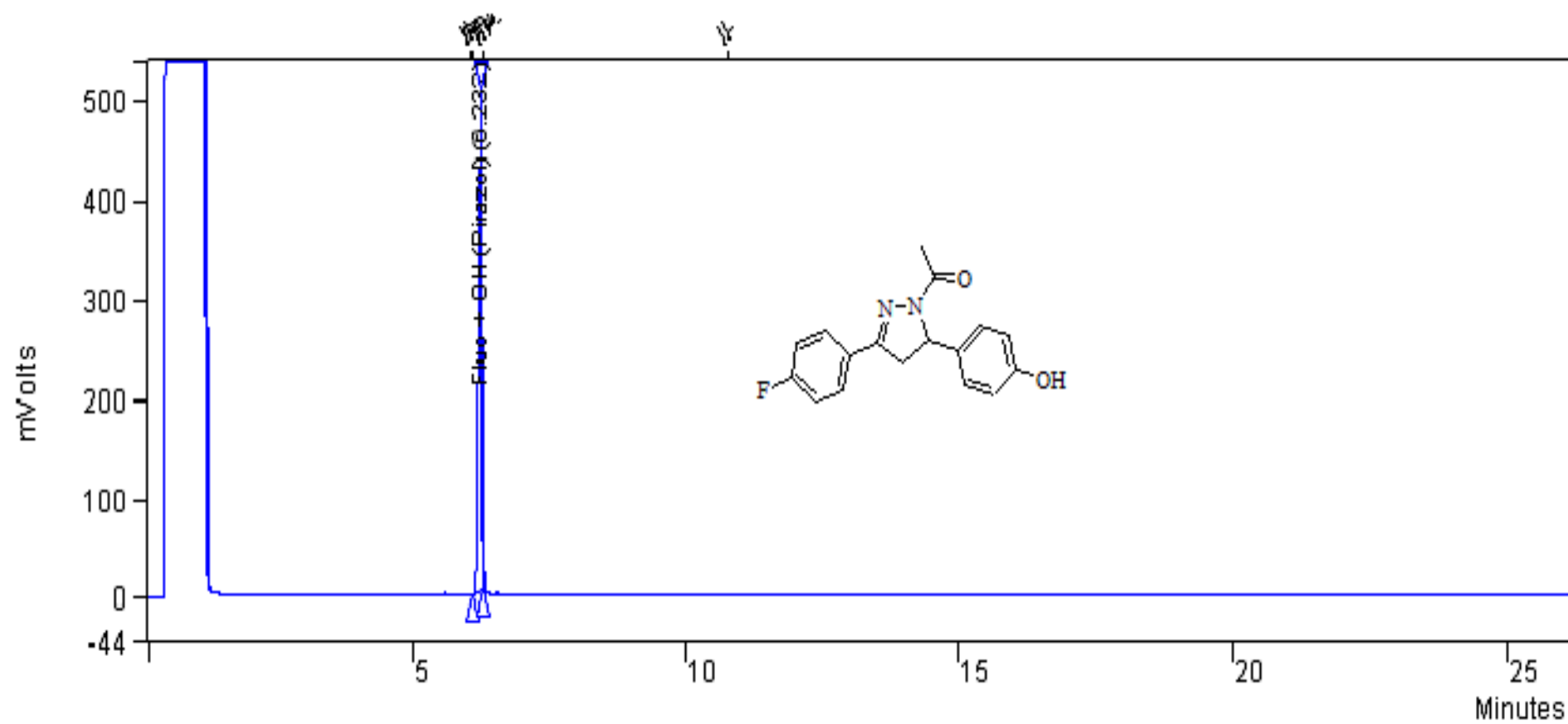
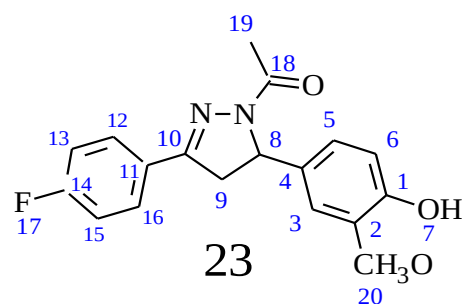


Figura 105 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 22



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: 1Acetil-3-(4 -fluorfenil)-5-(4-hidroxi
-3-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 179,2-180,2 °C

Rendimento: 69,2 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O), 1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 99,7 %

Tabela 47: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 23

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,40	H-19	s (3H)	-
3,86	H-20	s (3H)	-
3,12-3,16	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	17,55/11,12
3,66-3,72	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	17,55/11,10
5,50-5,54	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,90/7,77
6,70-6,85	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16); d (H-13-15)	7,93
7,10-7,75	H-3, 5,6	m (H-5-3); d (H-6)	8,70 e 8,85

Tabela 48: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 23

δ (ppm)	Atribuição
115,08-153,09	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
115,08-153,09	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
42,71	C-20 (CH_3O)
22,21	C-19 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)
169,13	C-19 (C=O)
60,20 e 108,99	C-10(C=N) e C-8 (C-N)
56,21	C-9(C-C-C)

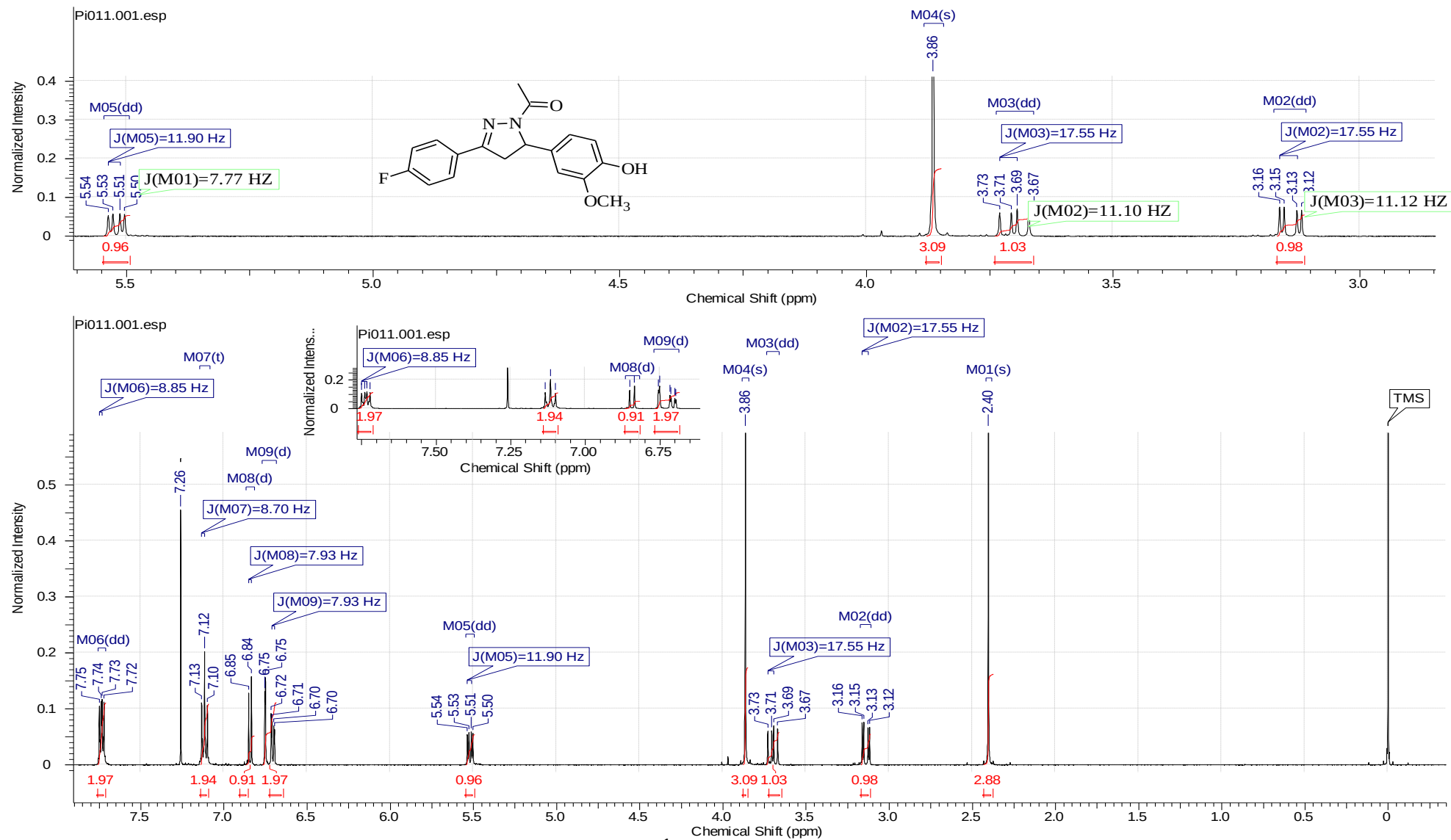


Figura 106 - Espectro de RMN ^1H do composto 23 (CDCl_3 , 500 MHz).

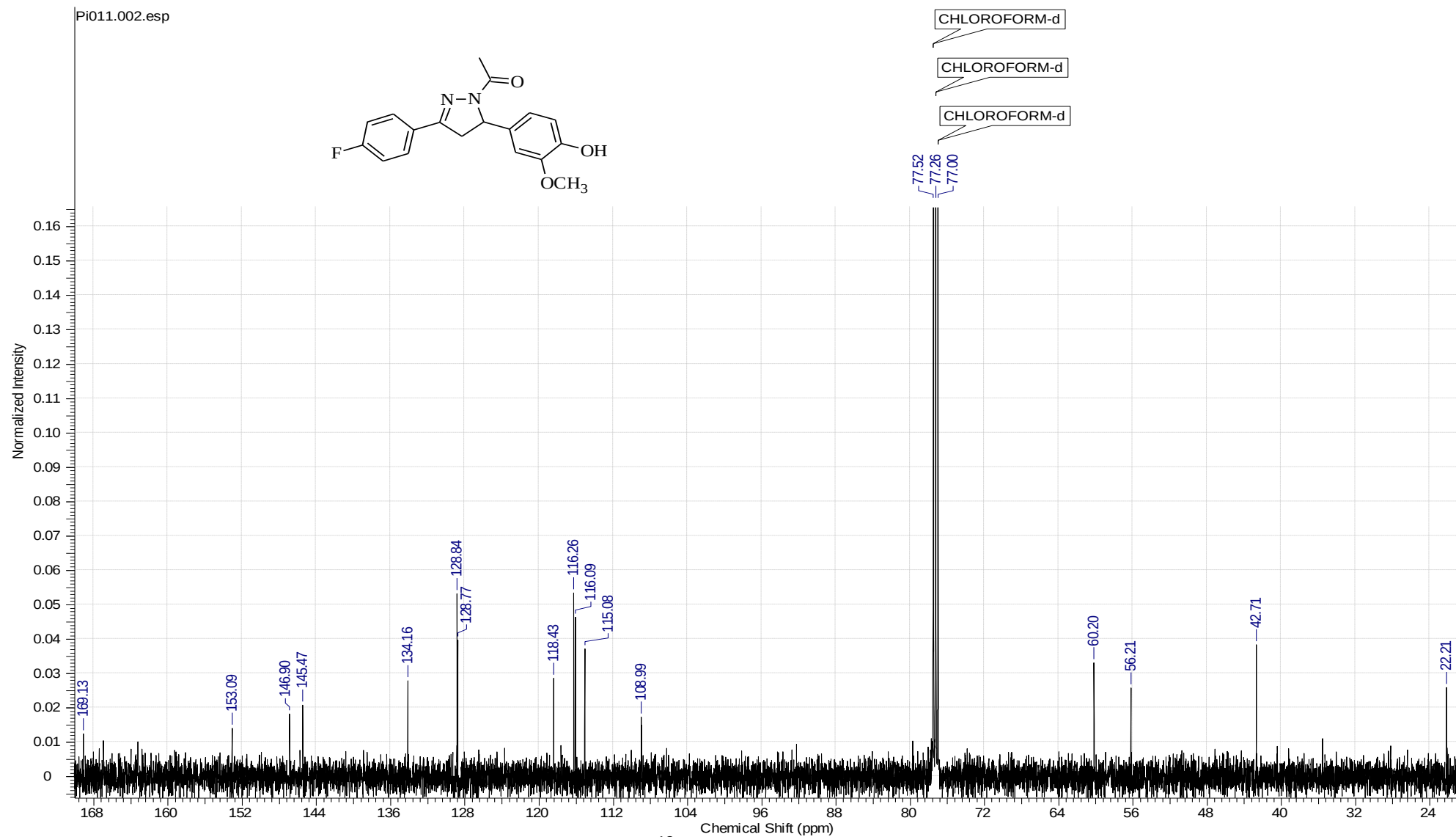


Figura 107 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 23 (CDCl_3 , 125 MHz).

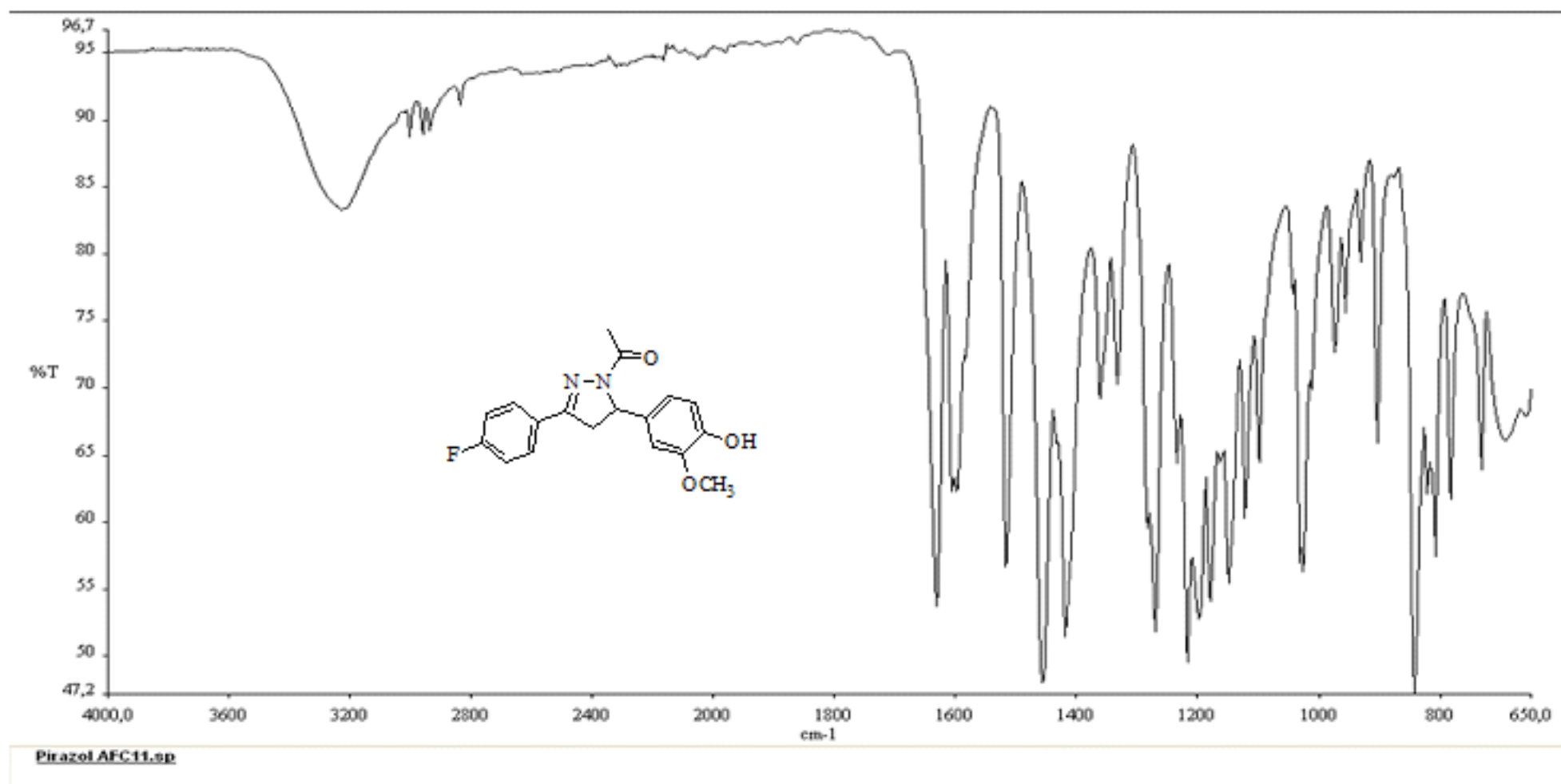


Figura 108 - Espectro de Infravermelho do composto 23 (4000-650 cm⁻¹).

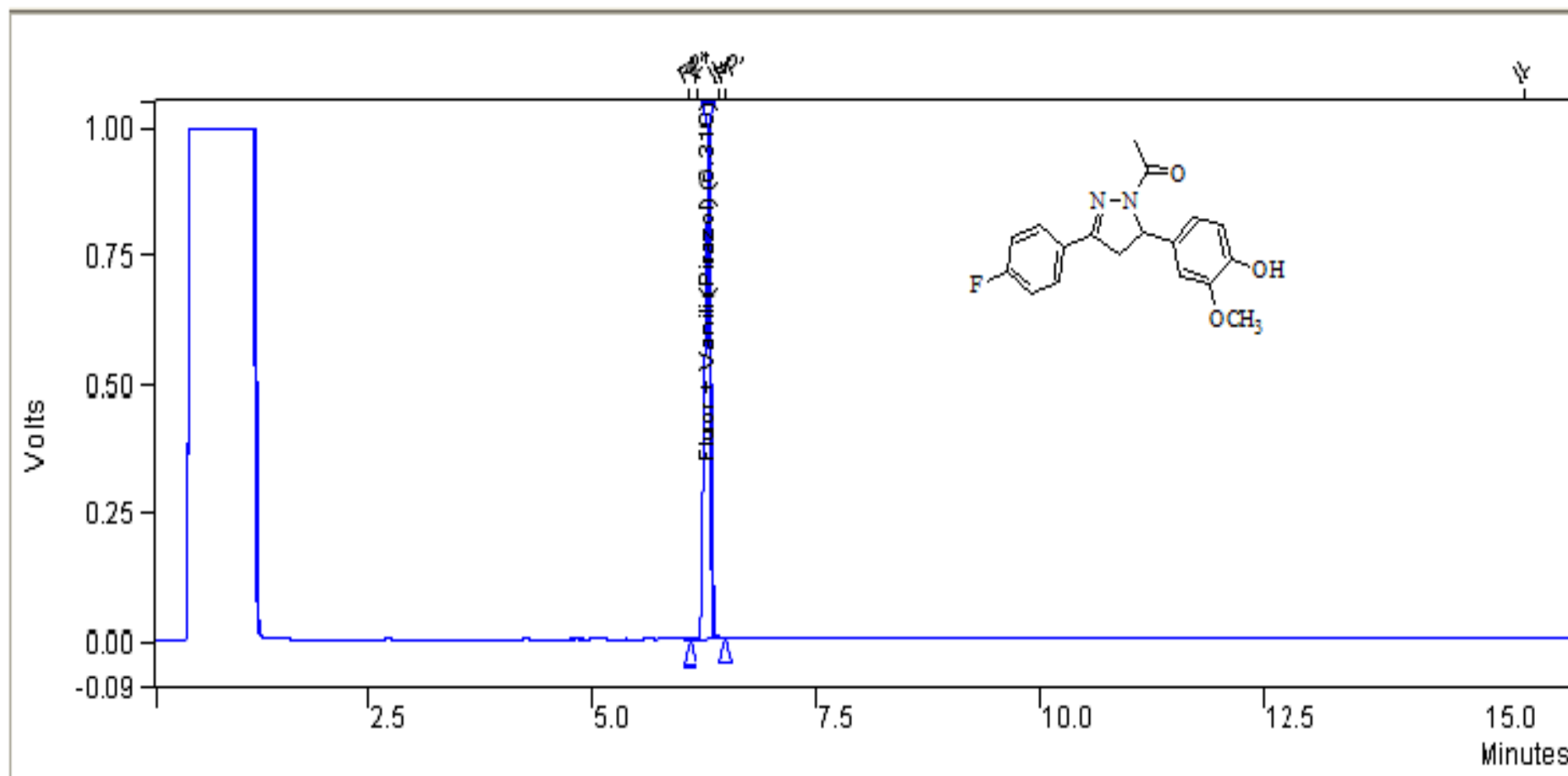
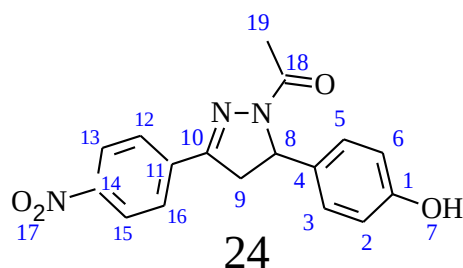


Figura 109 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 23



Descrição: Sólido amarelo escuro

Nome: 1 Acetil -3-(4 -nitrofenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 198,6-200,2°C

Rendimento: 89,8 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O),1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 96,8 %

Tabela 49: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 24

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,31	H-19	s (3H)	-
3,16-3,20	H-9(Anti)	dd (3H)/dd(1H)	18,01/11,06
3,84-3,90	H-9(Vice)	dd (3H)/dd(1H)	18,01/11,08
5,48-5,51	H-8	dd (3H)/dd(1H)	11,75/8,02
6,69-7,01	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16); d (H-13-15)	8,54
8,02-8,31	H-2, 3,5,6	d (H-2-6);d (H-3-5)	8,85

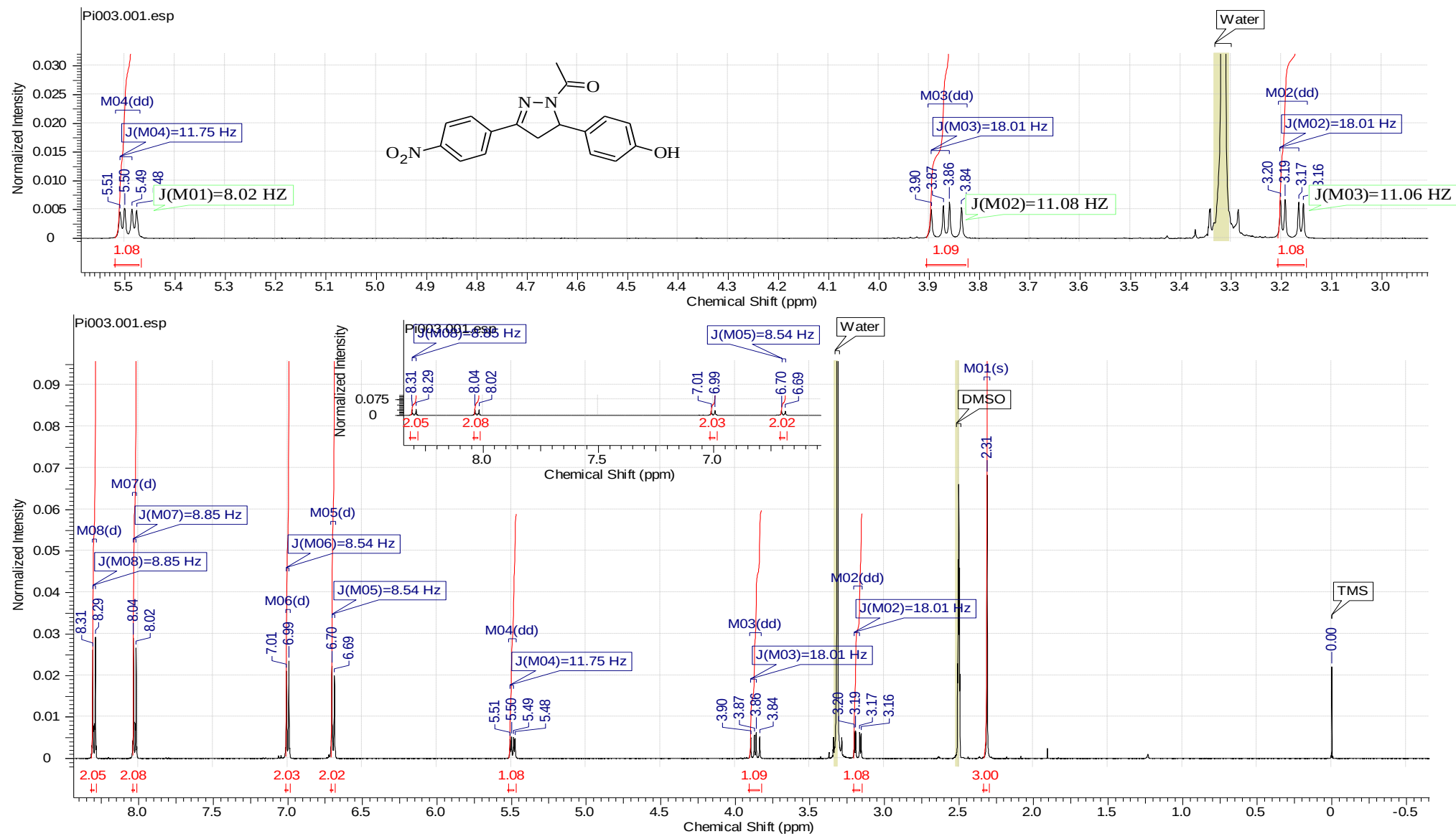


Figura 110 - Espectro de RMN ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 500 MHz).

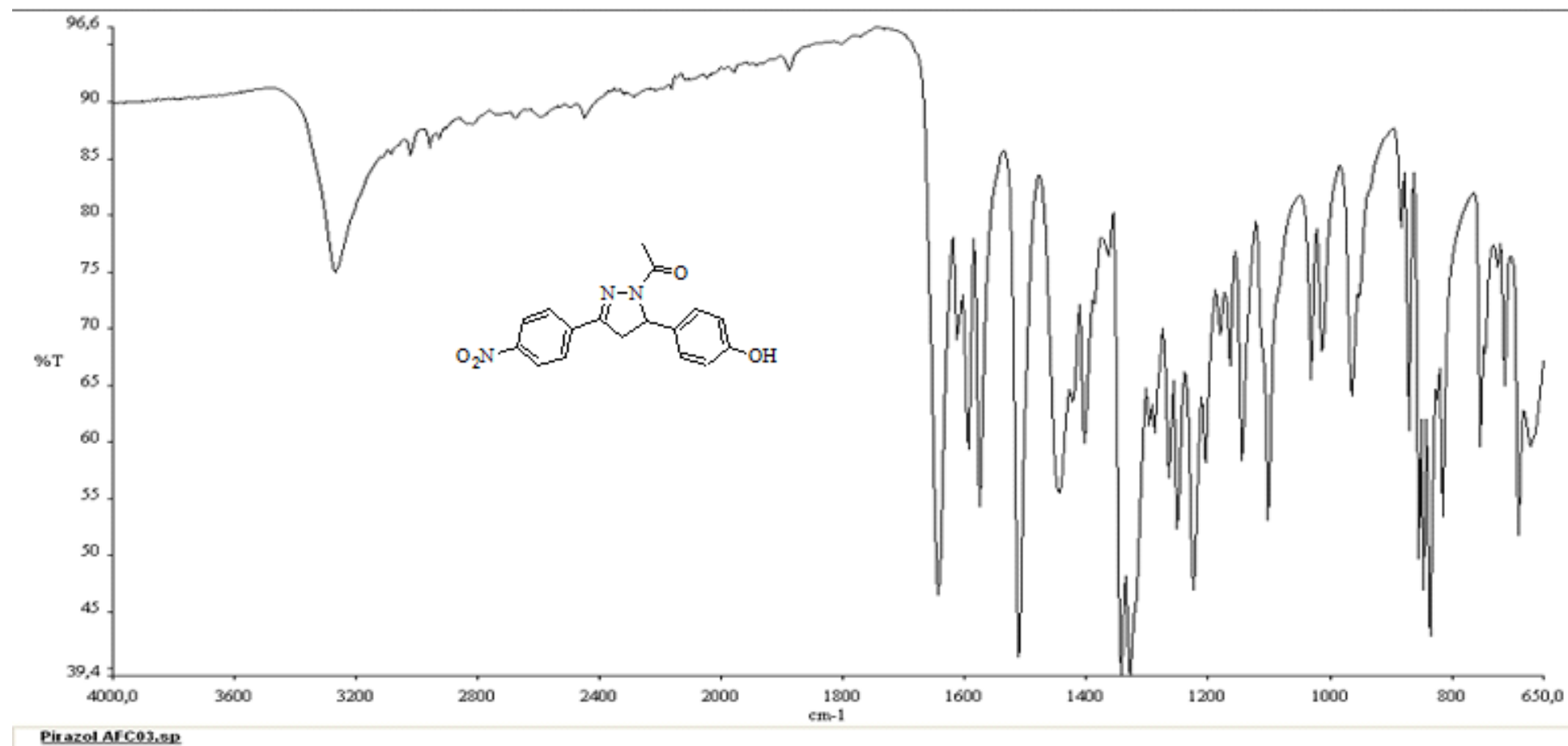


Figura 111 - Espectro de Infravermelho do composto 24 (4000-650 cm⁻¹).

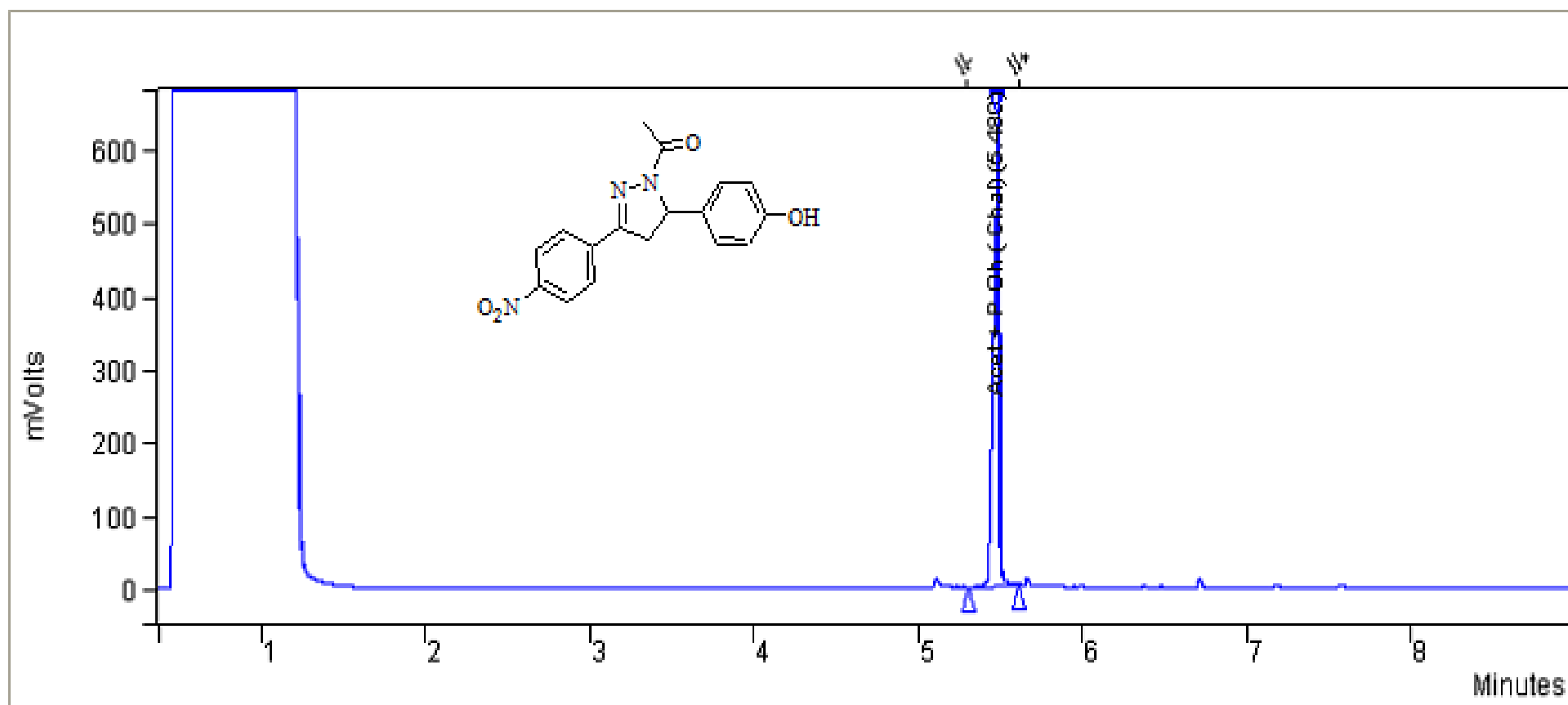
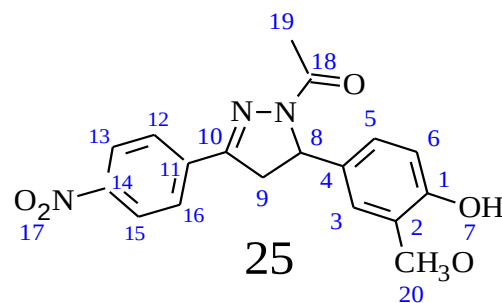


Figura 112 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 24



Descrição: Sólido amarelo escuro

Nome: 1Acetil-3-(4 -nitrofenil)-5-(4-hidroxi
-3-metoxifenil)4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 171,6-173,2 °C

Rendimento: 35 %

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O), 1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 95,2 %

Tabela 50: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 25

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,40	H-19	s (3H)	-
3,86	H-20	s (3H)	-
3,12-3,16	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	18,01/11,06
3,66-3,72	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	18,20/11,04
5,50-5,54	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,66/8,06
6,70-6,85	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16); d (H-13-15)	7,93
7,10-7,75	H-3, 5,6	m (H-5-3); d (H-6)	8,70 e 8,85

Tabela 51: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 25

δ (ppm)	Atribuição
115,08-153,09	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
115,08-153,09	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
42,71	C-20 (CH ₃ O)
22,21	C-19 (CH ₃ C=O)
169,13	C-19 (C=O)
60,20 e 108,99	C-10(C=N) e C-8 (C-N)
56,21	C-9(C-C-C)

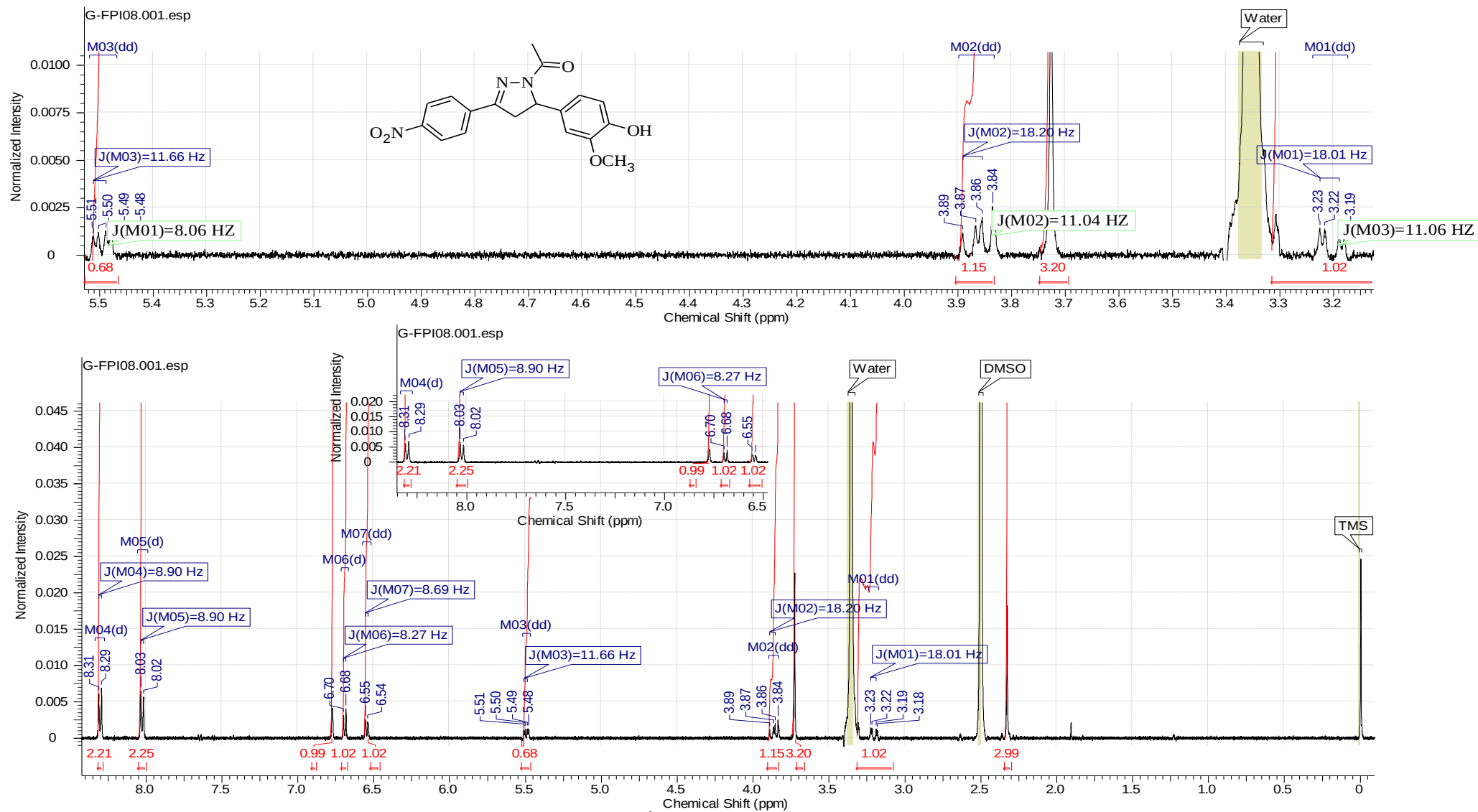


Figura 113 - Espectro de RMN ^1H do composto 25 (CDCl_3 , 500 MHz).

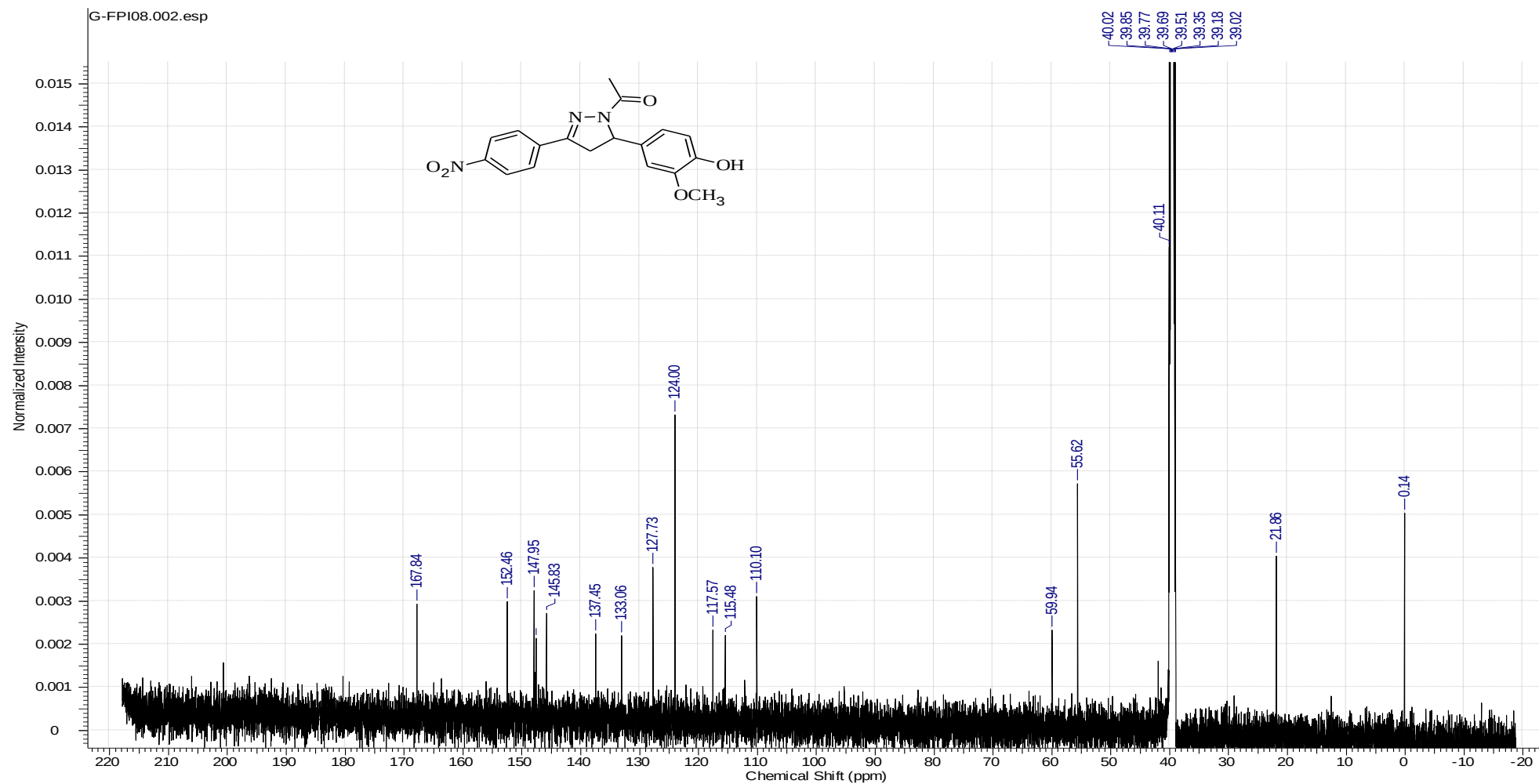


Figura 114 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 25 (CDCl_3 , 125 MHz).

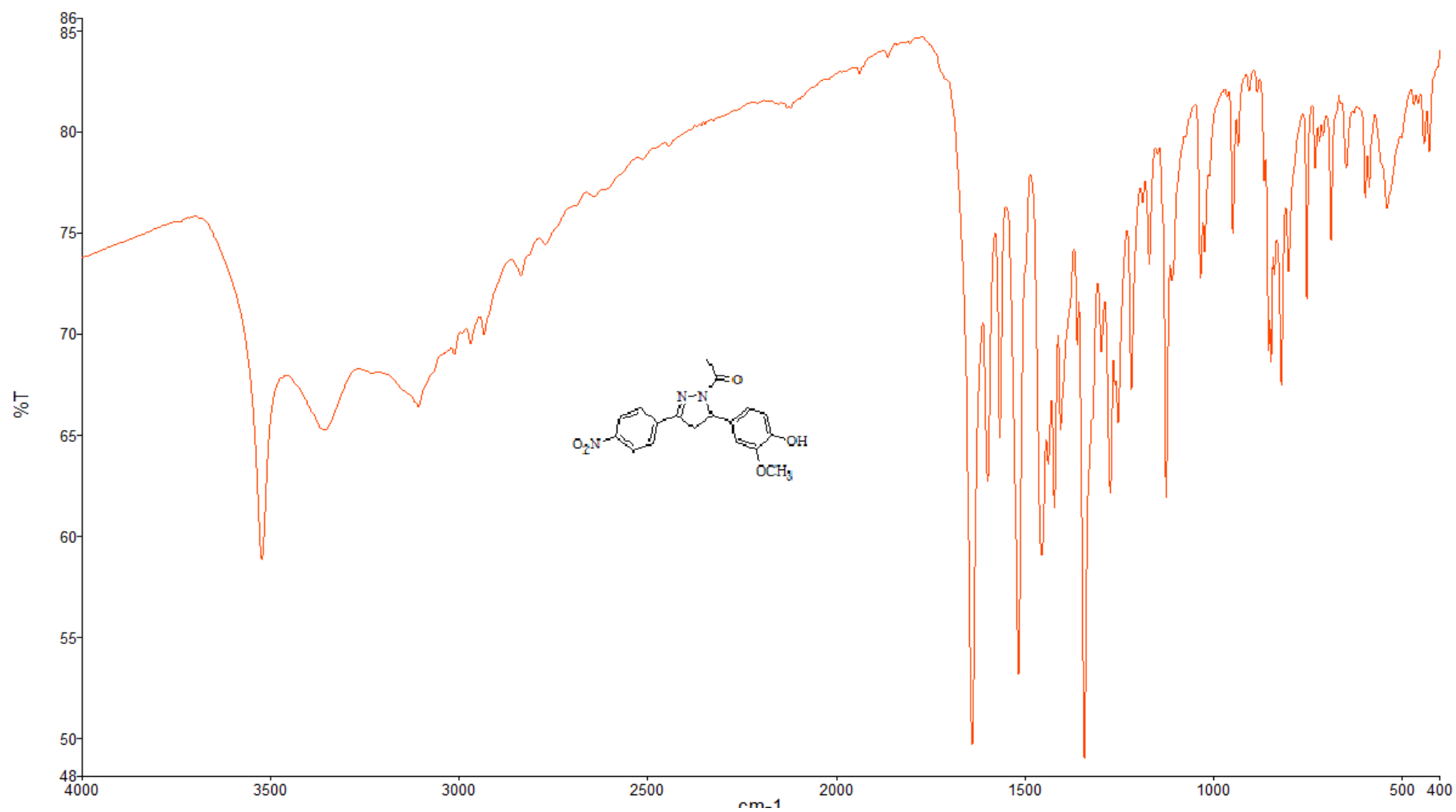
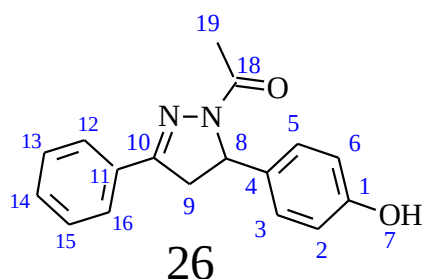


Figura 115 - Espectro de Infravermelho do composto 25 (4000-400 cm^{-1}).



Descrição: Sólido marrom

Nome: 1 Acetil-3-(fenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 218,9-220,1°C

Rendimento: 81%

IV(Infravermelho): 3450-2400 cm^{-1} (OH)
1630-1600 cm^{-1} (C=O), 1590-1580 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 94,4 %

Tabela 52: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 26

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,44	H-19	s (3H)	-
3,15-3,19	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	17,70/11,13
3,66-3,72	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	17,70/11,12
5,49-5,52	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,75/8,09
6,61-7,02	H-2, 3, 5,6	d (H-2-6); d (H-3-5)	8,54
7,42-7,76	H-12, 13,14,15,16	m (H-13-14-15); m (H-12-16)	-

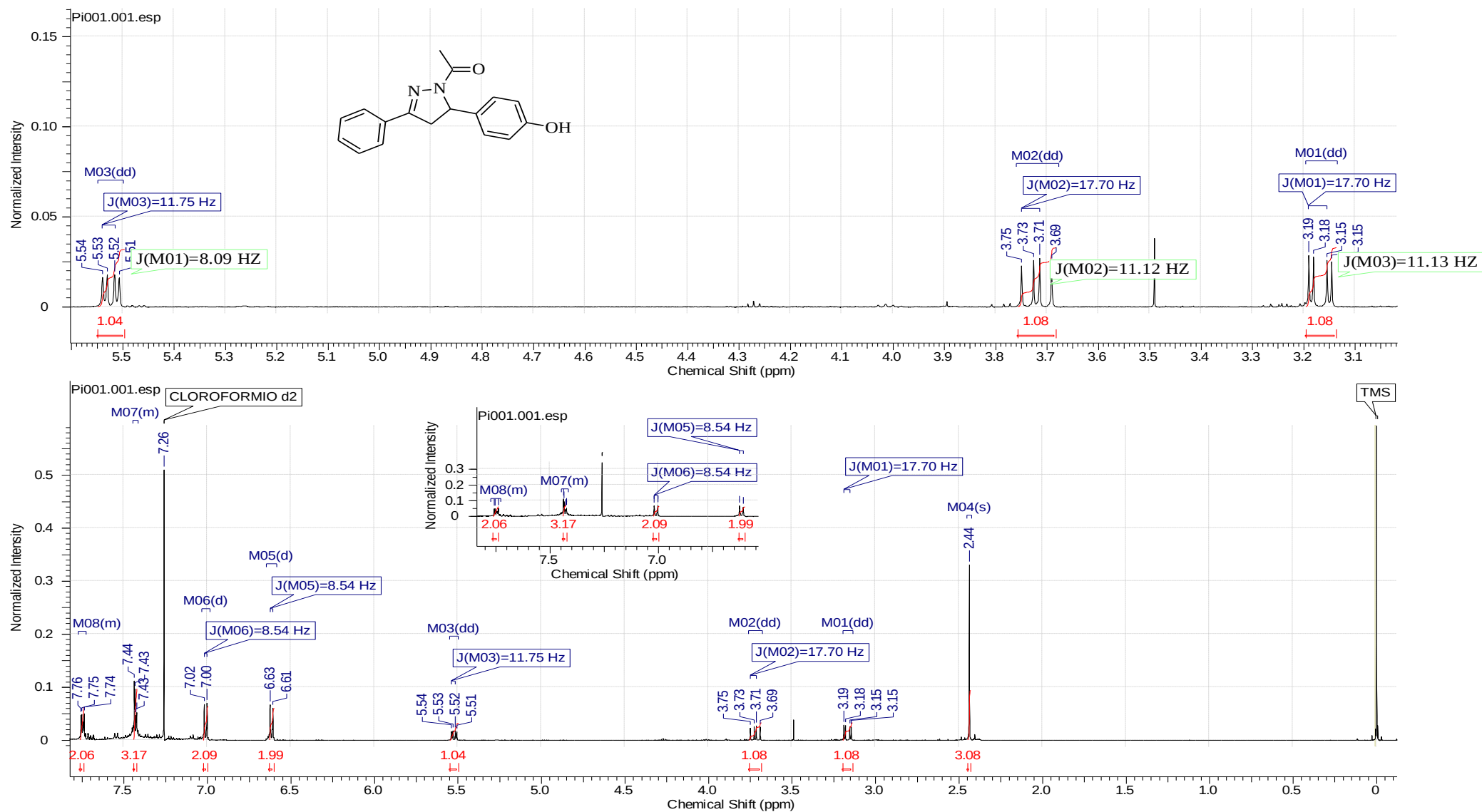


Figura 116 - Espectro de RMN ^1H do composto 26 (CDCl_3 , 500 MHz)

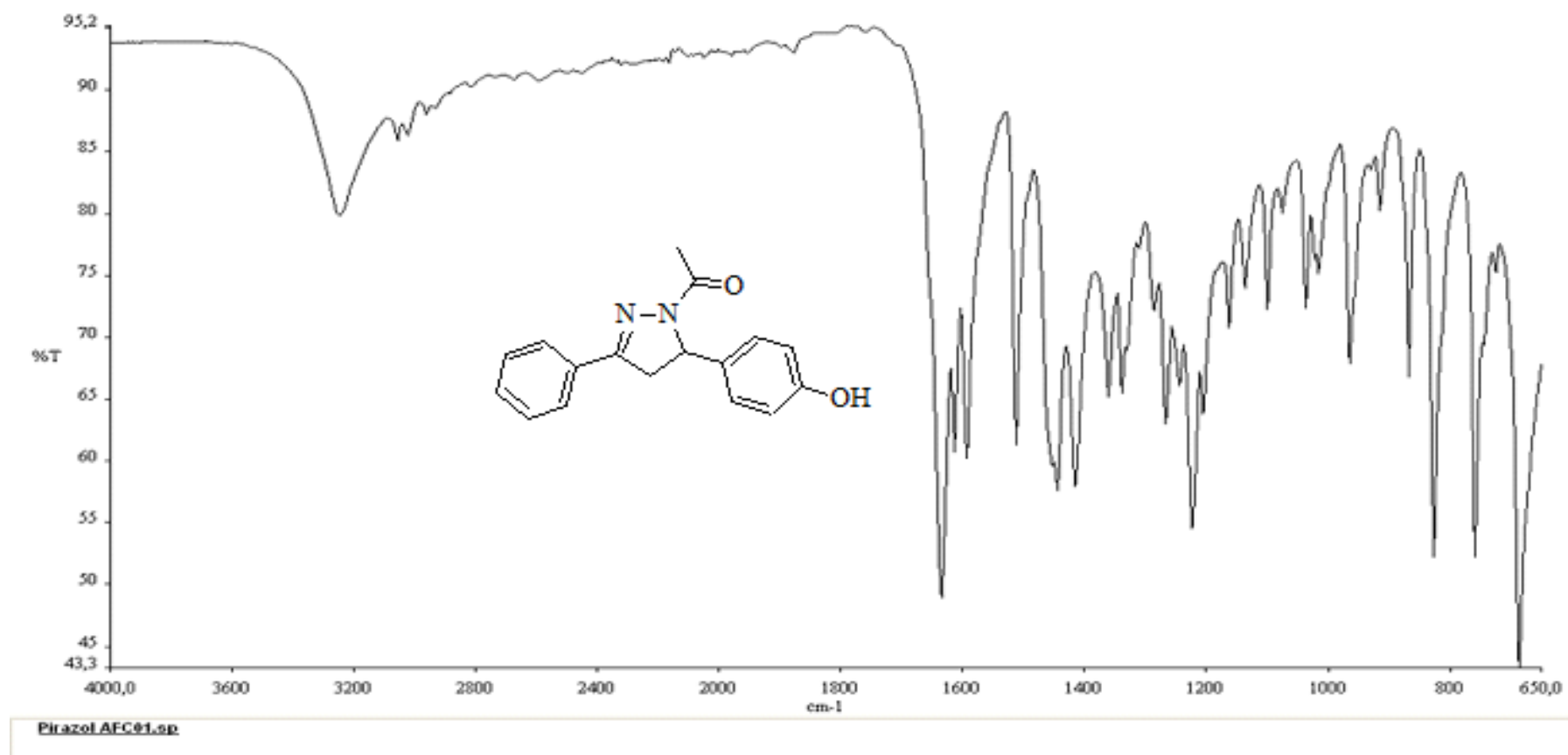


Figura 117 - Espectro de Infravermelho do composto 26 (4000-650 cm⁻¹).

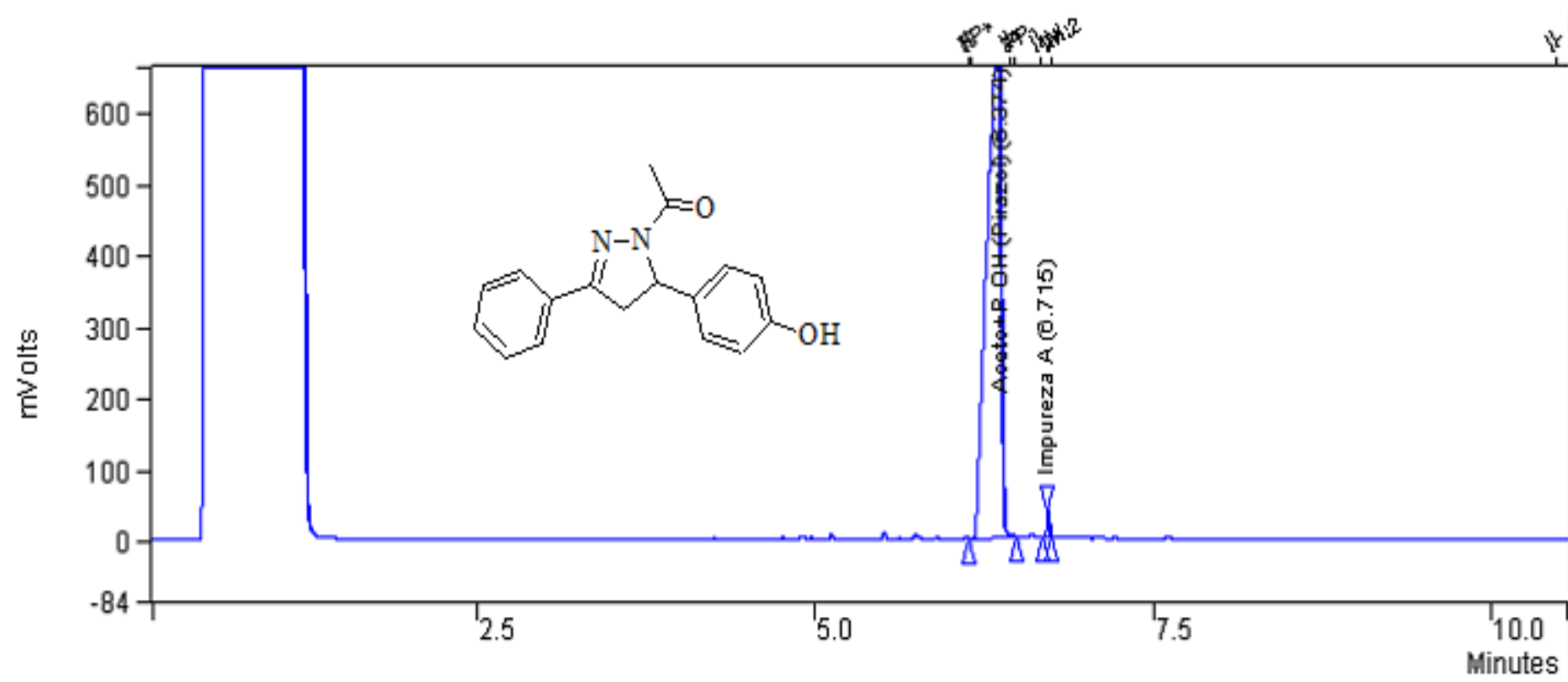
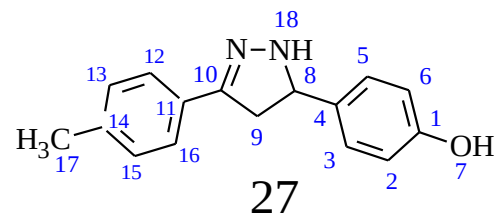


Figura 118 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 26

9.3 ANEXOS (Pirazóis Não-Acetilados)



Descrição: Sólido amarelo escuro

Nome: 3-(4-metilfenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 180,2-181,3°C

Rendimento: 81,9%

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm^{-1} (OH)
3600-3400 cm^{-1} (N-H), 1590-1450 cm^{-1} (C=N)

Pureza (CG): 98,1%

Tabela 53: Dados espectrais de RMN de ^1H para o composto 27

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,29	H-17	s (3H)	-
9,34	H-18	s (1H)	-
2,71-2,77	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,17/10,65
3,28-3,34	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	16,17/10,62
4,66-4,70	H-8	dd (1H)/dd(1H)	10,68/6,89
6,99-7,50	H-2, 3, 5,6	d (H-2-6);d (H3-5)	8,24-8,54
7,14-7,17	H-12, 13,15,16	m (4H)	-

Tabela 54: Dados espectrais de RMN de ^{13}C para o composto 27

δ (ppm)	Atribuição
125,08-156,22	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13-15(CH)-(Anel Ph)
125,08-156,22	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH) (Anel Ph)
20,63	C-17(CH ₃)
40,32	C-09 (C-C-C)
63,07	C-08 (C-NH)
114,78	C-10 (C=N)

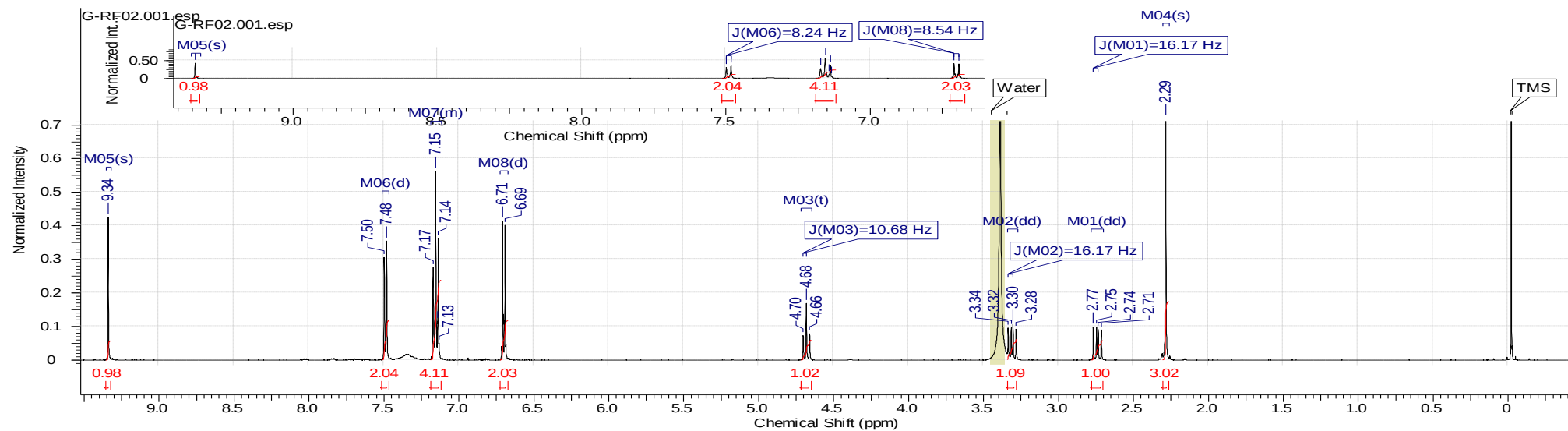


Figura 119 - Espectro de RMN ^1H do composto 27 (CDCl_3 , 500 MHz)

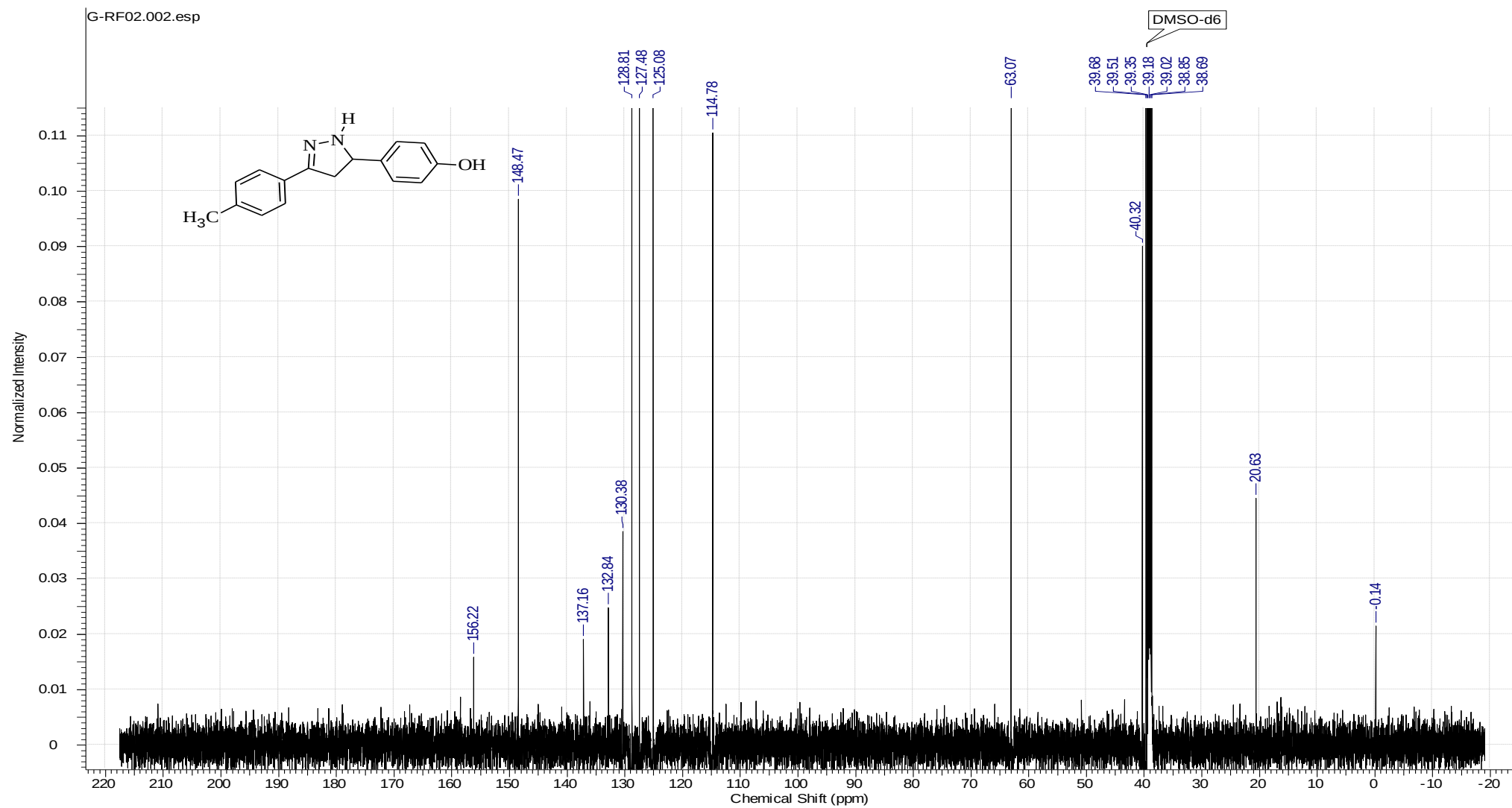


Figura 120 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 27 (CDCl_3 , 125 MHz)

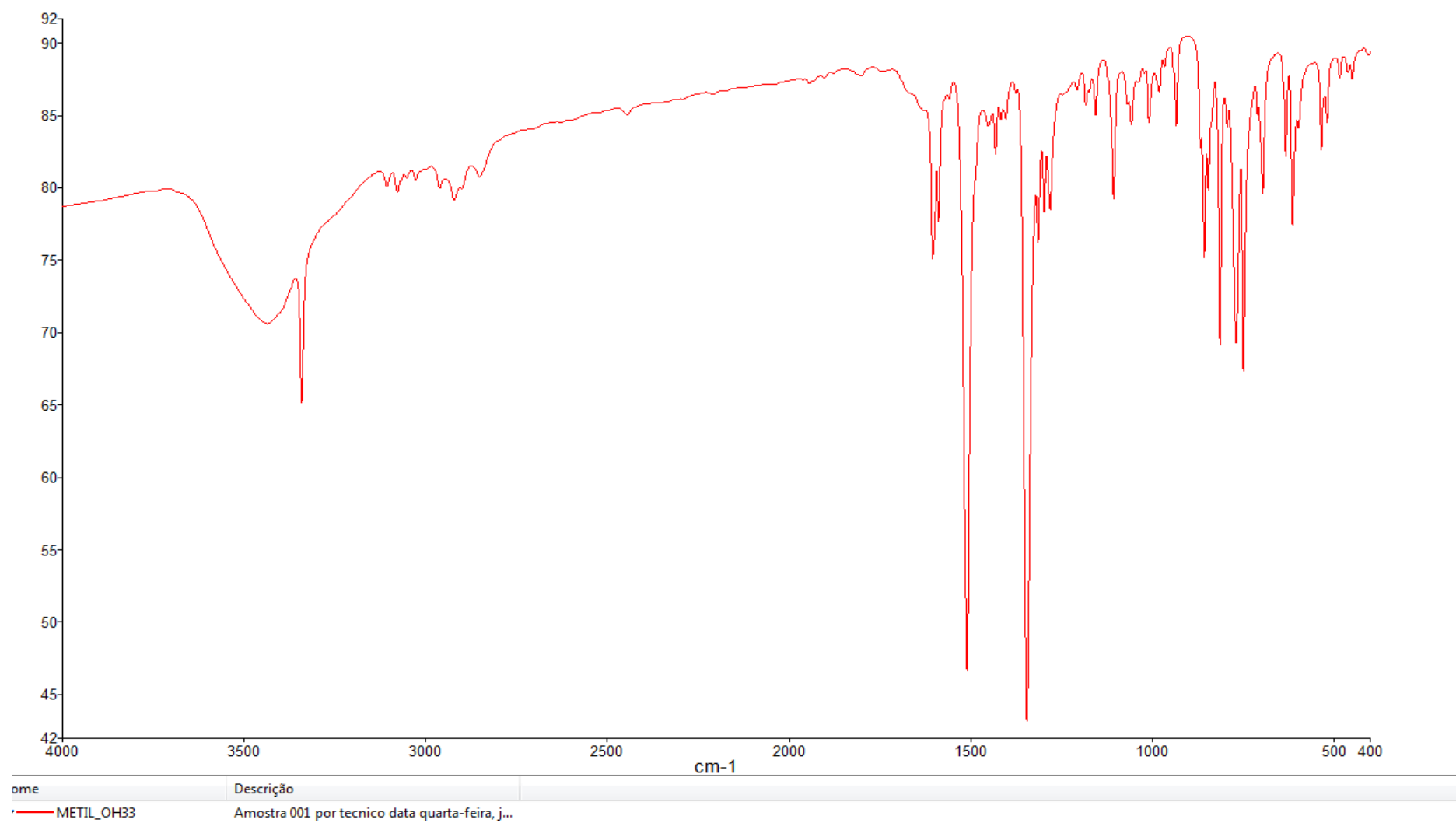


Figura 121 - Espectro de Infravermelho do composto 27 (4000-650 cm⁻¹).

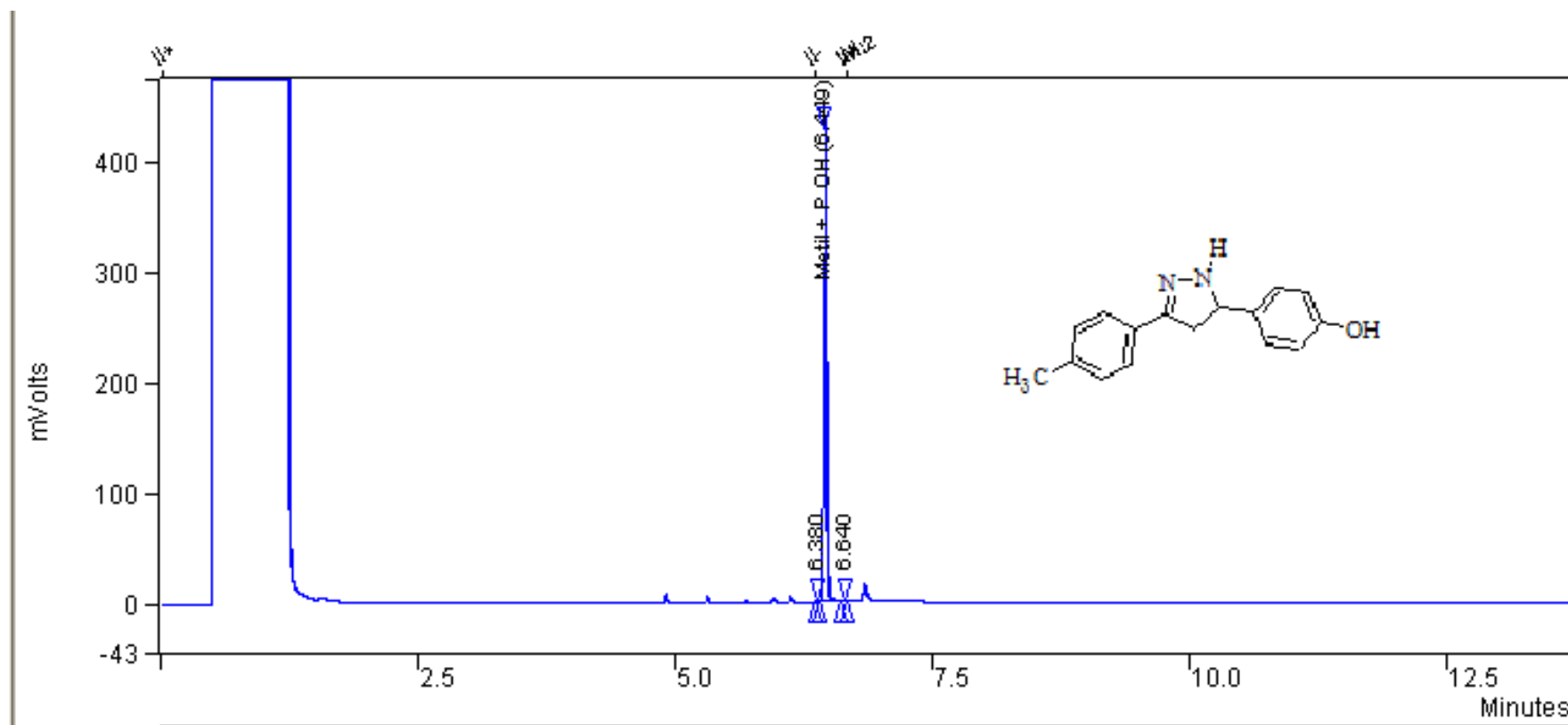
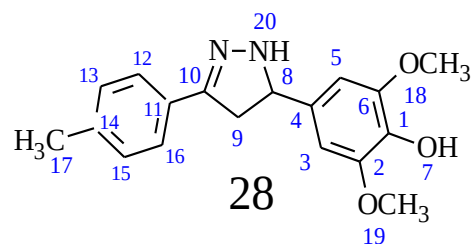


Figura 122 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 27



Descrição: Sólido laranjado

Nome: 3-(4-metilfenil)-5-(4-hidroxi-3,5 dimetoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazole

Ponto de Fusão: 136,2 138,8 °C

Rendimento: 25,3 %

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)
3600-3400 cm⁻¹ (N-H), 1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 95%

Tabela 55: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 28

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,35	H-17	s (3H)	-
3,74	H-18-19	s (6H)	-
2,37-2,41	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,78/10,59
2,77-2,83	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	16,17/10,58
4,70-4,75	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,14/6,98
8,28	H-20	s (1H)	-
7,18-7,56	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16);(H-13-15)	8,24
6,61	H- 3,5	s (2H)	-

Tabela 56: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 28

δ (ppm)	Atribuição
125,74-149,30	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH) Anel Ph
125,74-149,30	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH) Anel Ph
21,30	C-17 (CH ₃)
56,28	C-18-19 (CH ₃ O)
41,19	C-09 (C-C-C)
64,37	C-8 (C-N)
104,37	C-10 (C=N)

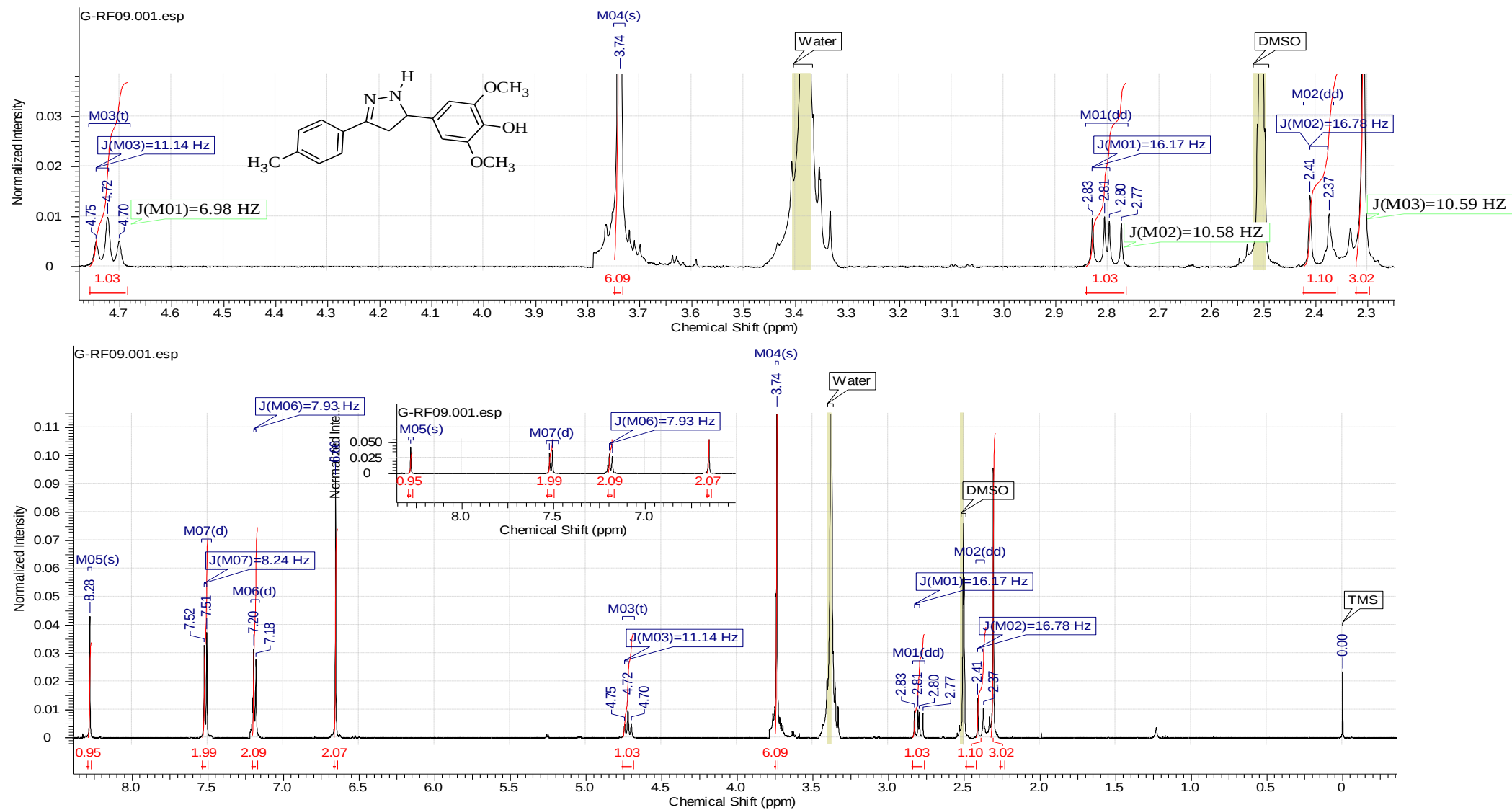
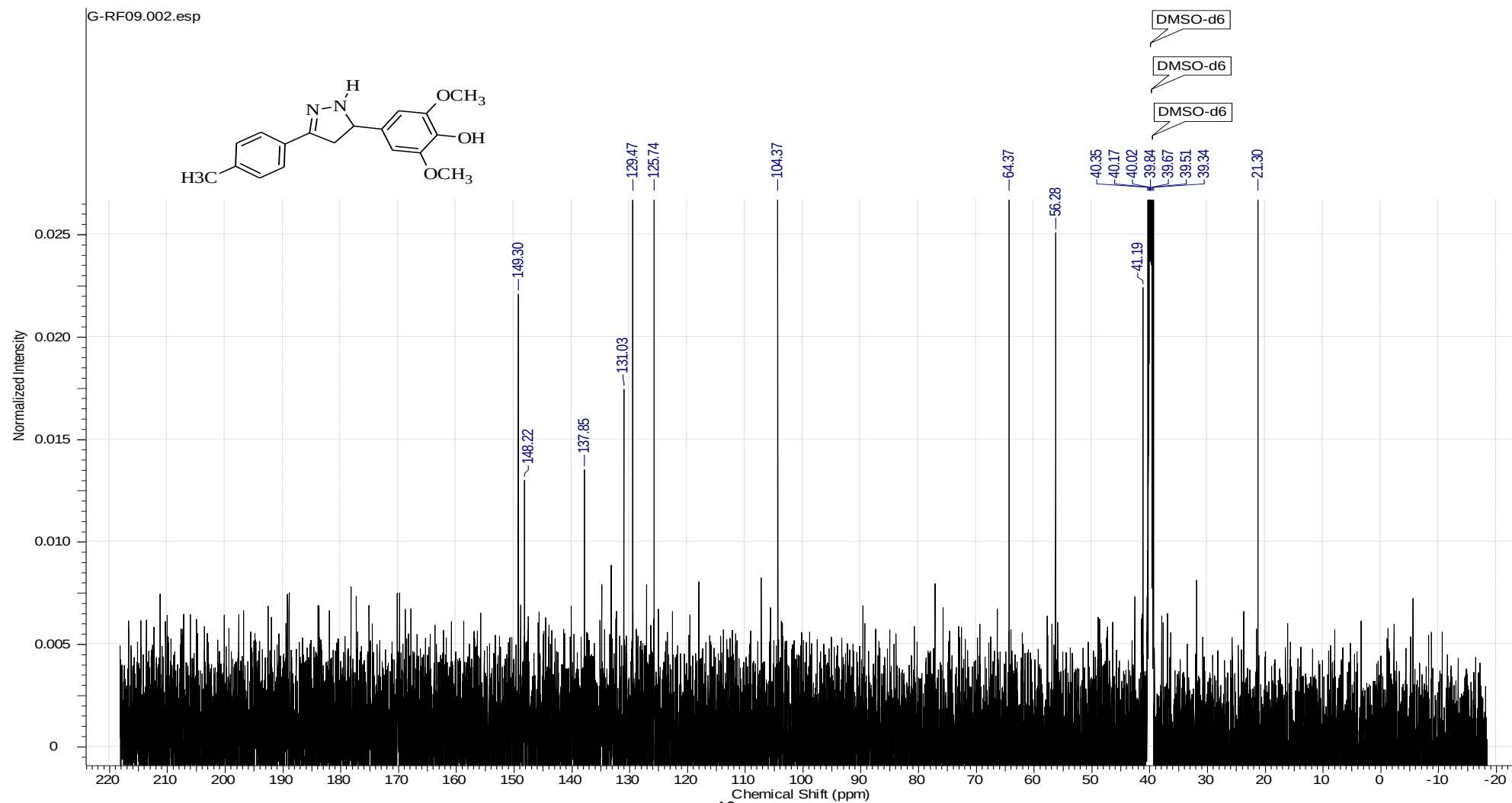
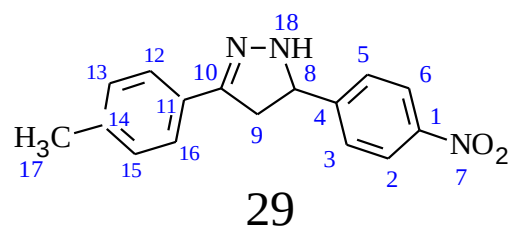


Figura 123- Espectro de RMN ^1H do composto 28 (CDCl_3 , 500 MHz)





Descrição: Sólido amarelo escuro

Nome: 3-(4-metilfenil)-5-(4-nitrofenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 130,6-131,1°C

Rendimento: 88%

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)

3600-3400 cm⁻¹ (N-H), 1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 90 %

Tabela 57: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 29

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
2,31	H-17	s (3H)	-
2,81-2,87	H-09 (Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,20/10,57
3,51-3,56	H-9(Vince)	dd (1H)/dd(1H)	16,42/10,56
4,96- 5,00	H-8	dd (1H)/dd(1H)	10,60/6,88
7,66	H-18	s (1H)	-
7,19-7,53	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16);d (H-13-15)	8,05
7,66-8,24	H-2, 3,5,6	d (H-2-6); d (H-3-5)	8,69

Tabela 58: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 29

δ (ppm)	Atribuição
125,52-151,18	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH) Anel
125,52-151,18	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH) Anel Ph
20,92	C-17(CH ₃)
40,75	C-09 (C-C-C)
62,85	C-08 (C-NH)
123,66	C-10 (C=N)

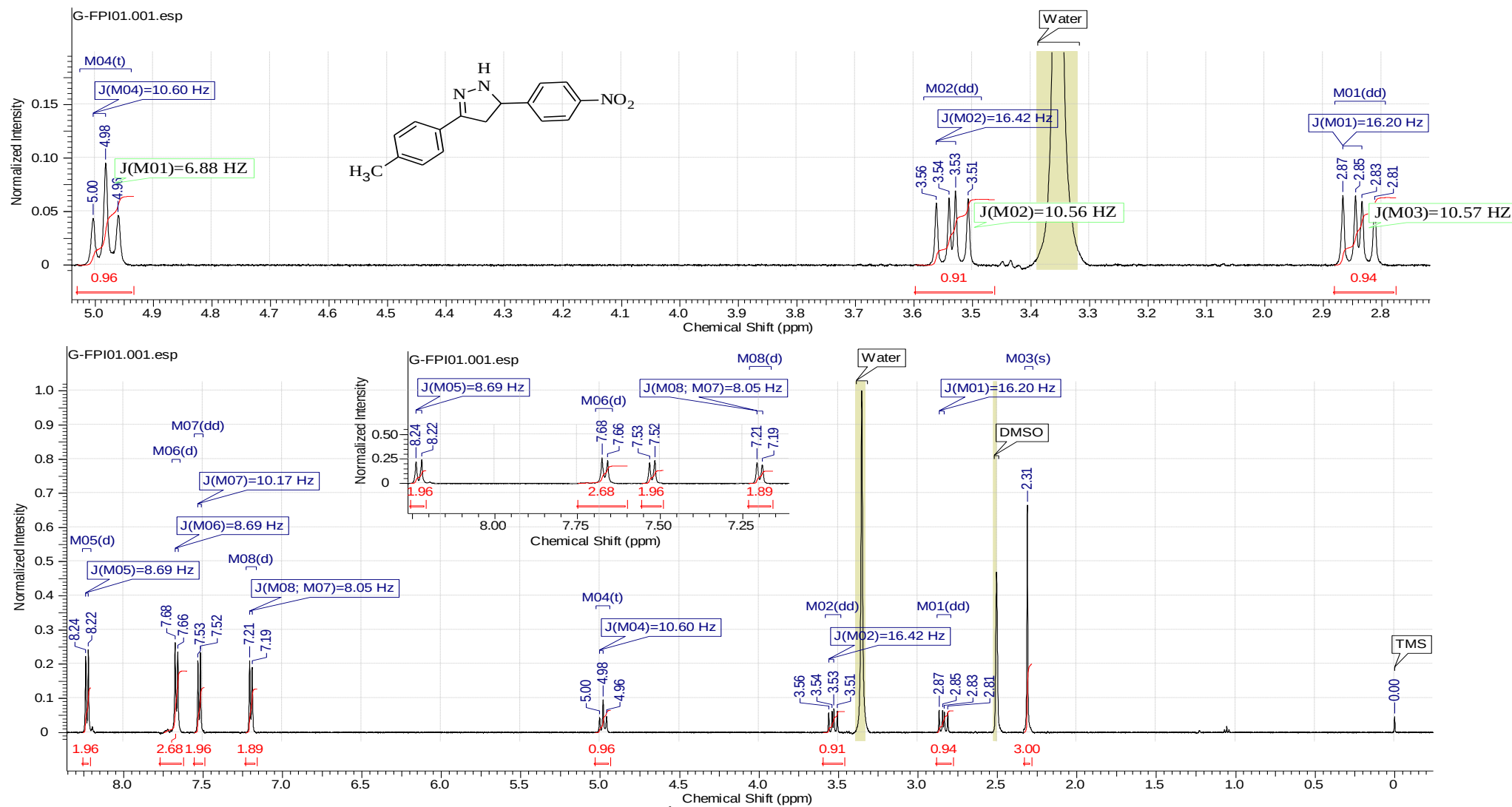


Figura 125- Espectro de RMN ^1H do composto 29 (CDCl_3 , 500 MHz)

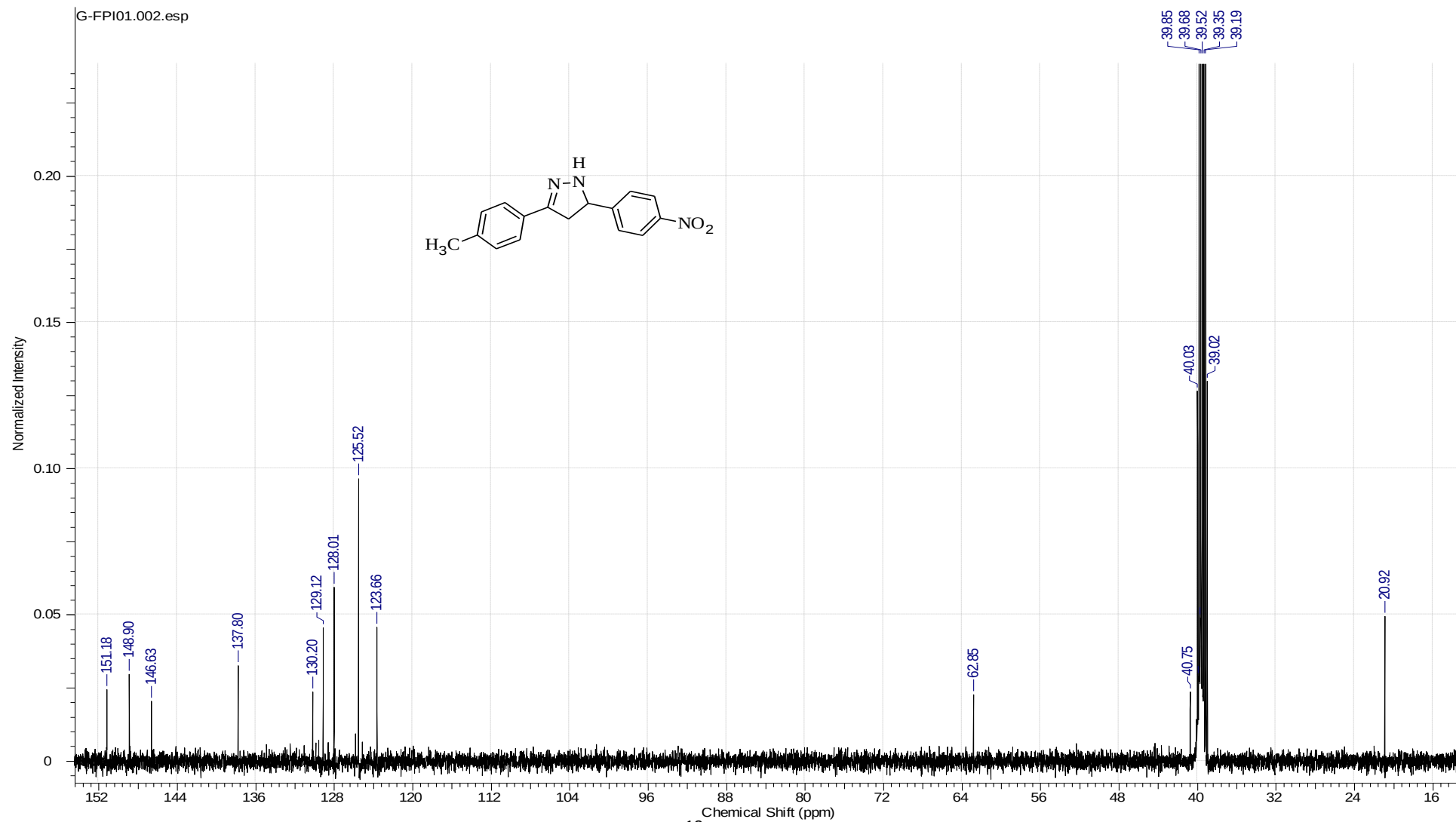


Figura 126 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 29 (CDCl_3 , 125 MH)

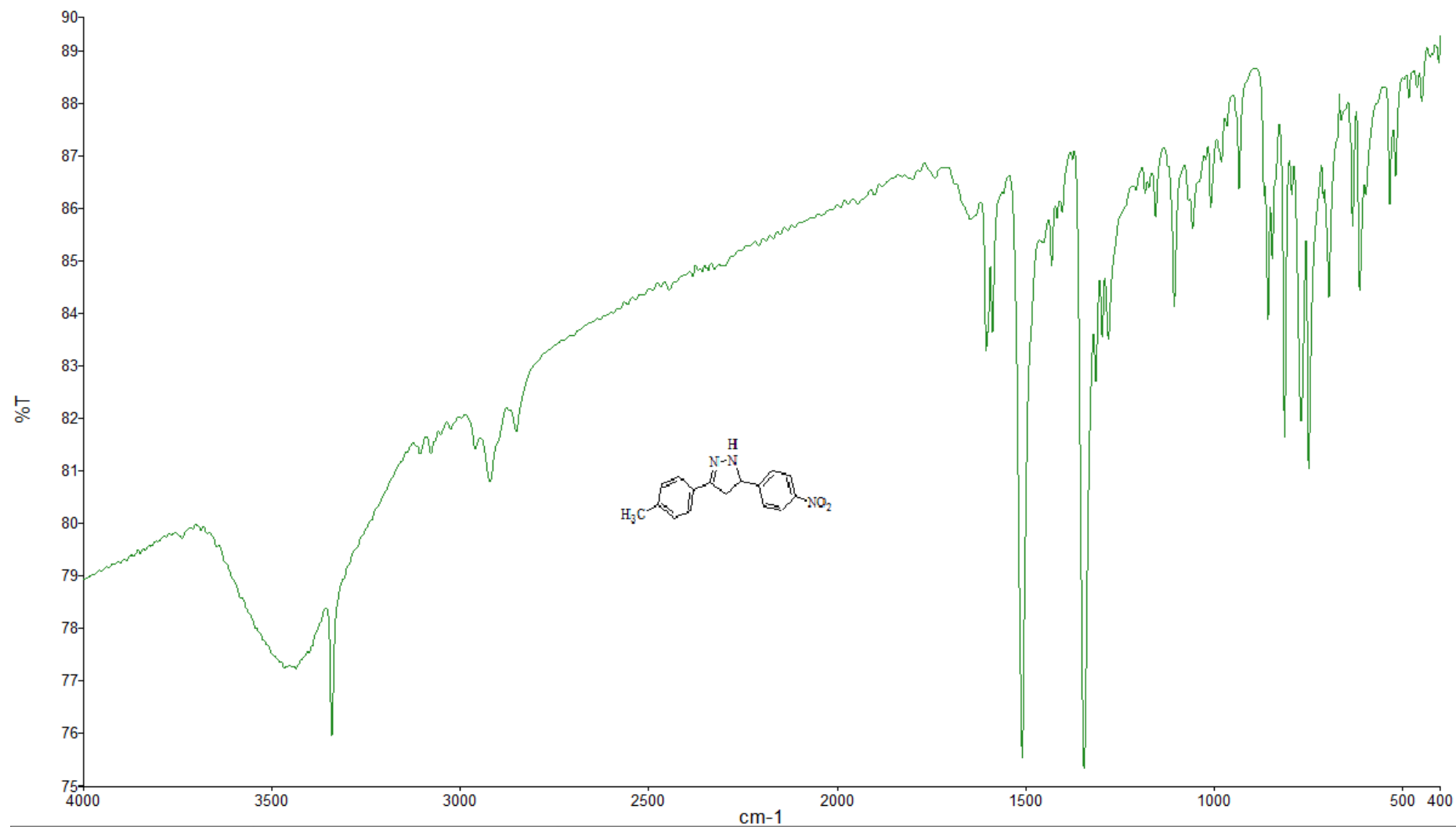


Figura 127 - Espectro de Infravermelho do composto 29 (4000-400 cm⁻¹).

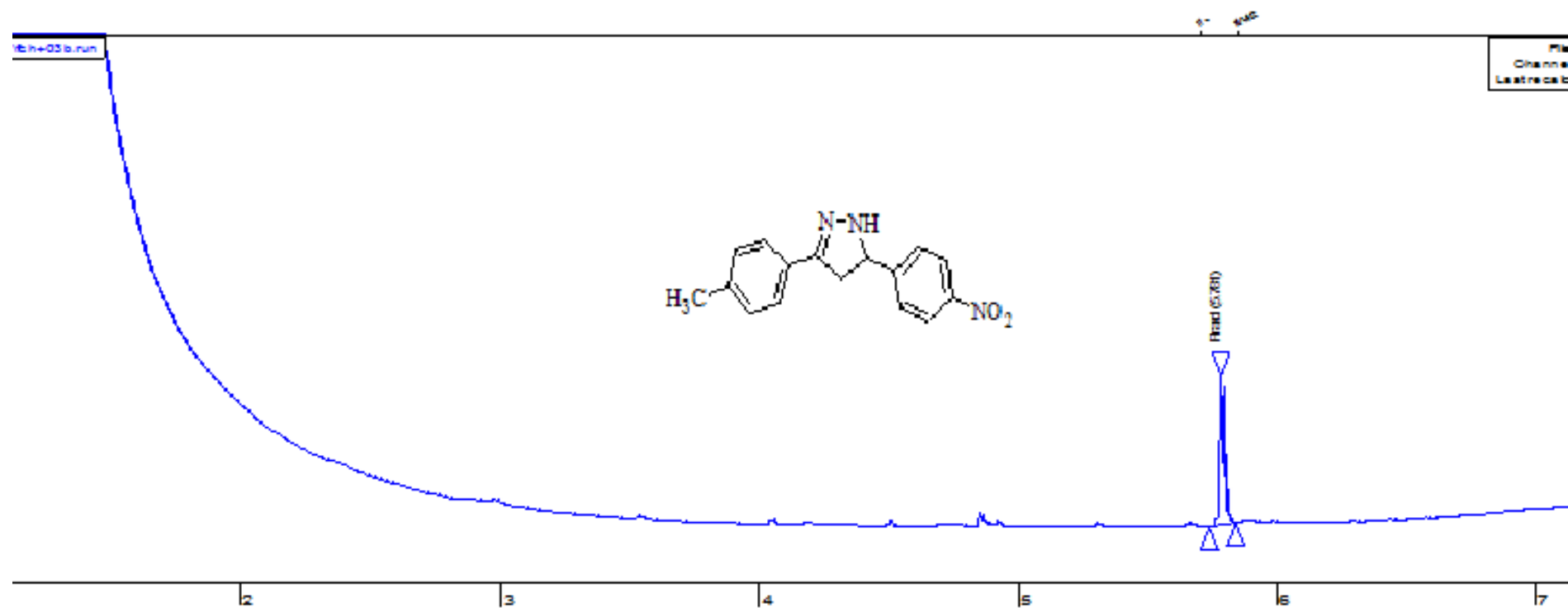
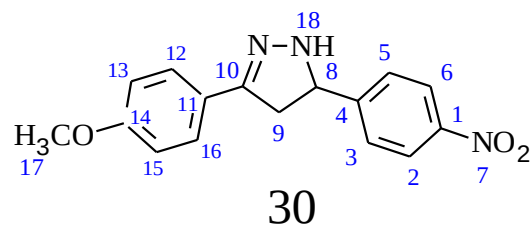


Figura 128 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 29



Descrição: Sólido amarelo escuro

Nome: 3-(4-metoxifenil)-5-(4-nitrofenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 118,6-120,1°C

Rendimento: 79%

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)
3600-3400 cm⁻¹ (N-H), 1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 91%

Tabela 59: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 30

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,75	H-17	s (3H)	-
2,78-2,83	H-09 (Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,33/10,78
3,48-3,53	H-9(Vince)	dd (1H)/dd(1H)	16,33/10,76
4,92-4,96	H-8	dd (1H)/dd(1H)	11,90/6,98
7,54	H-18	s (1H)	-
6,92-7,56	H-12, 13, 15,16	d (H-12-16);d (H-13-15)	8,85
7,65-8,21	H-2, 3,5,6	d (H-2-6); d (H-3-5)	8,54

Tabela 60: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 30

δ (ppm)	Atribuição
124,03-159,86	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH) Anel Ph
124,03-159,86	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH) Anel Ph
55,56	C-17(CH ₃ O)
41,32	C-09 (C-C-C)
63,20	C-08 (C-NH)
114,03	C-10 (C=N)

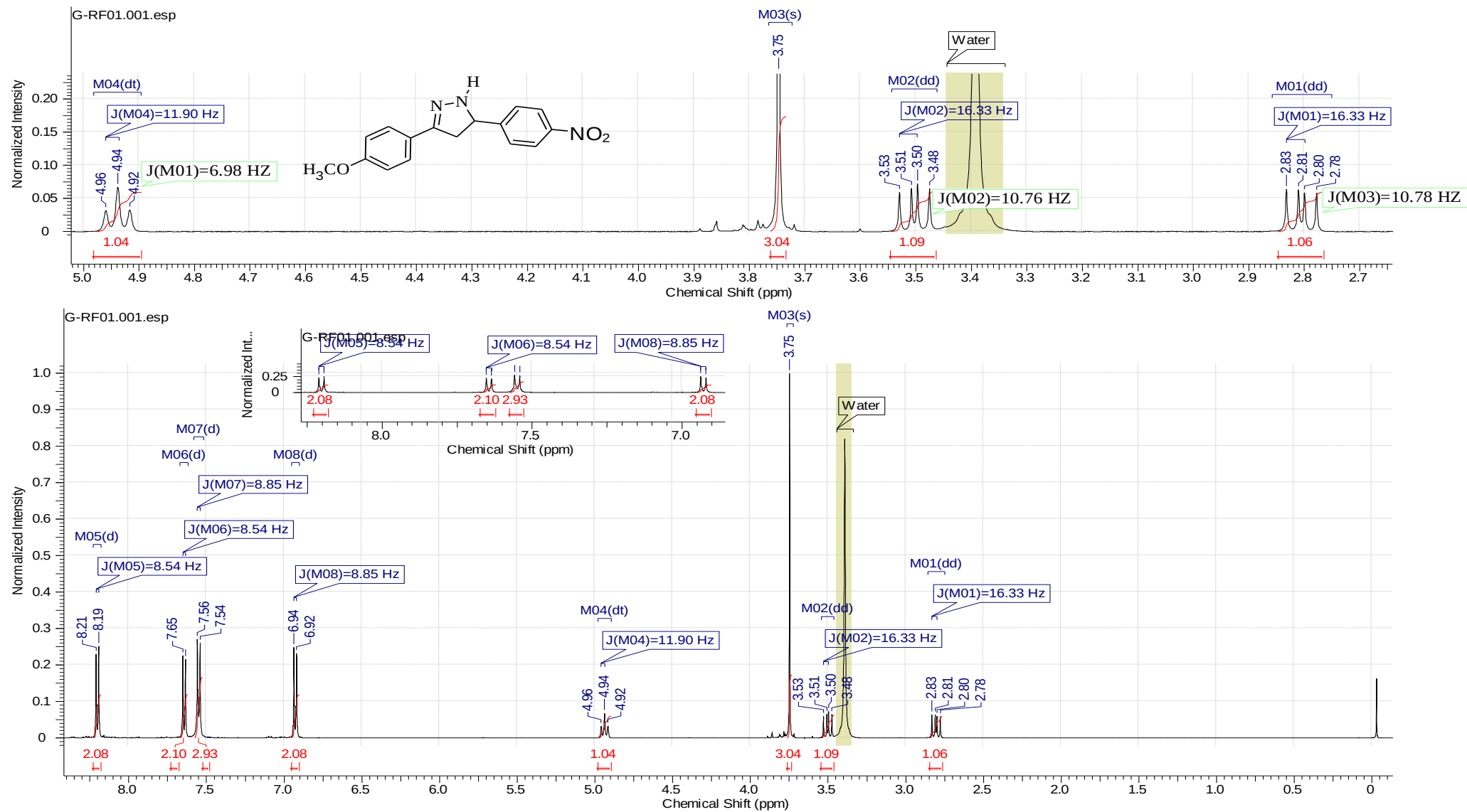


Figura 129 - Espectro de RMN ^1H do composto 30 (CDCl_3 , 500 MHz)

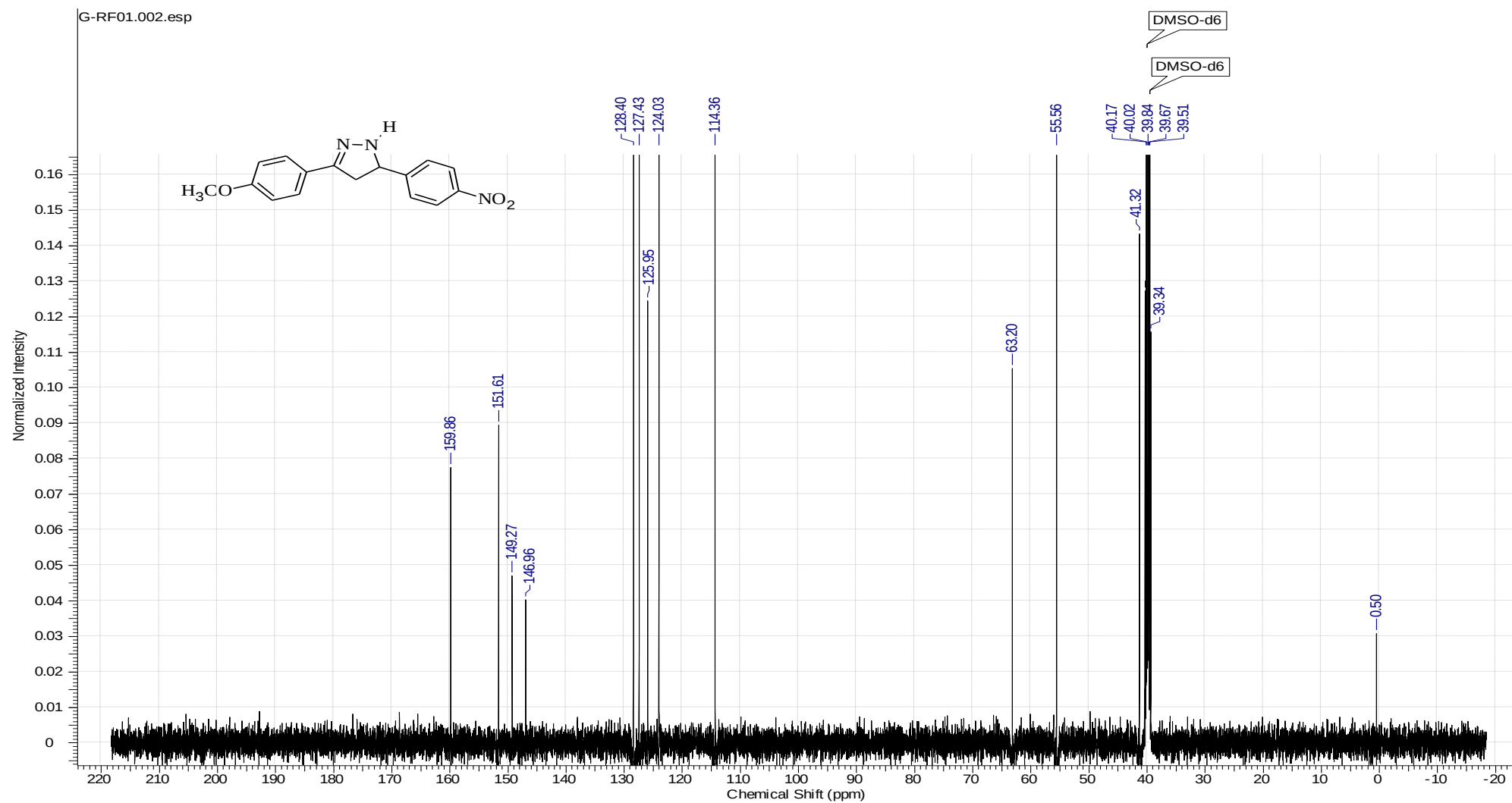


Figura 130 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 30 (CDCl_3 , 125 MHz)

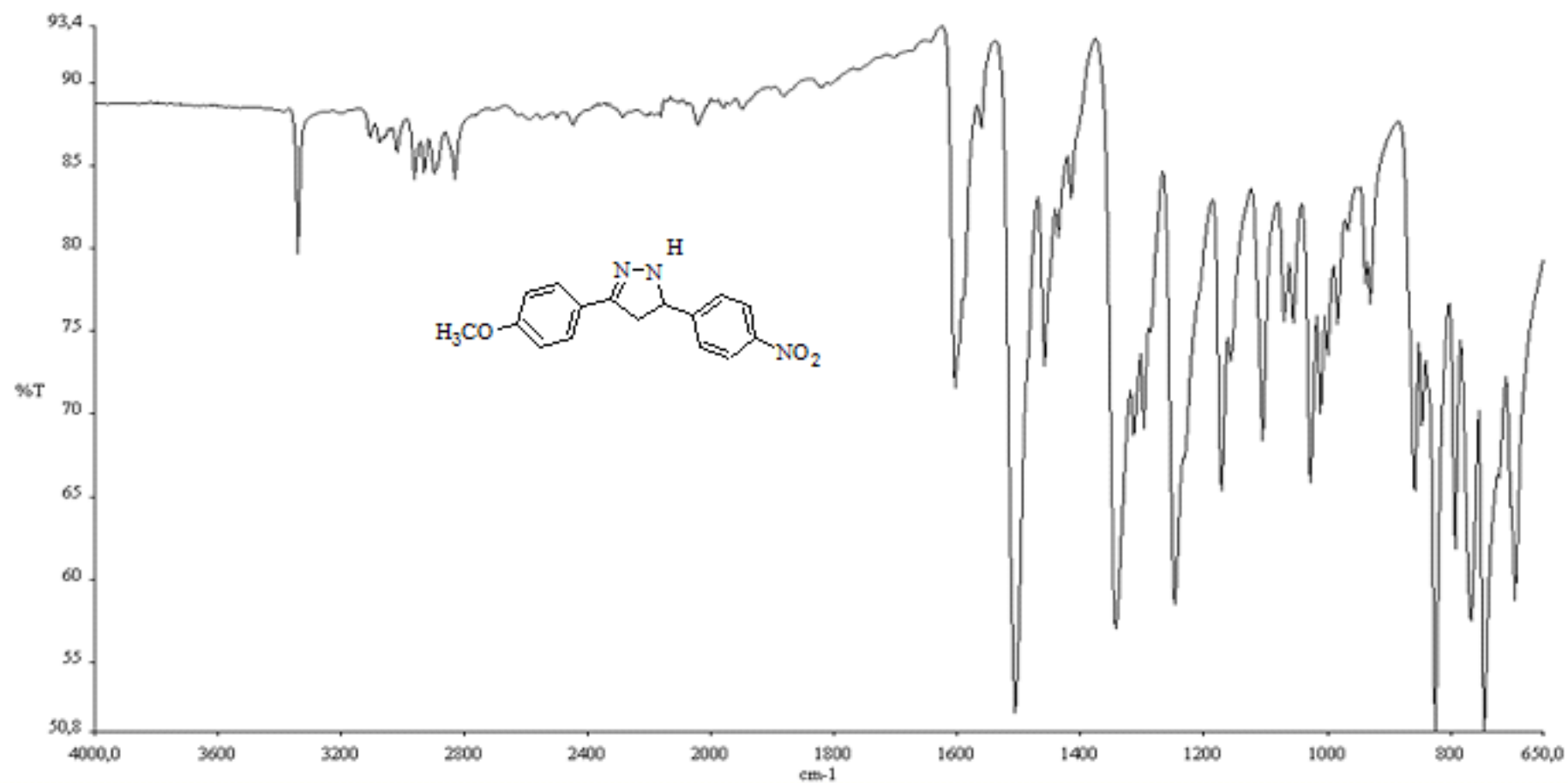


Figura 131 - Espectro de Infravermelho do composto 30 ($4000\text{-}650\text{ cm}^{-1}$).

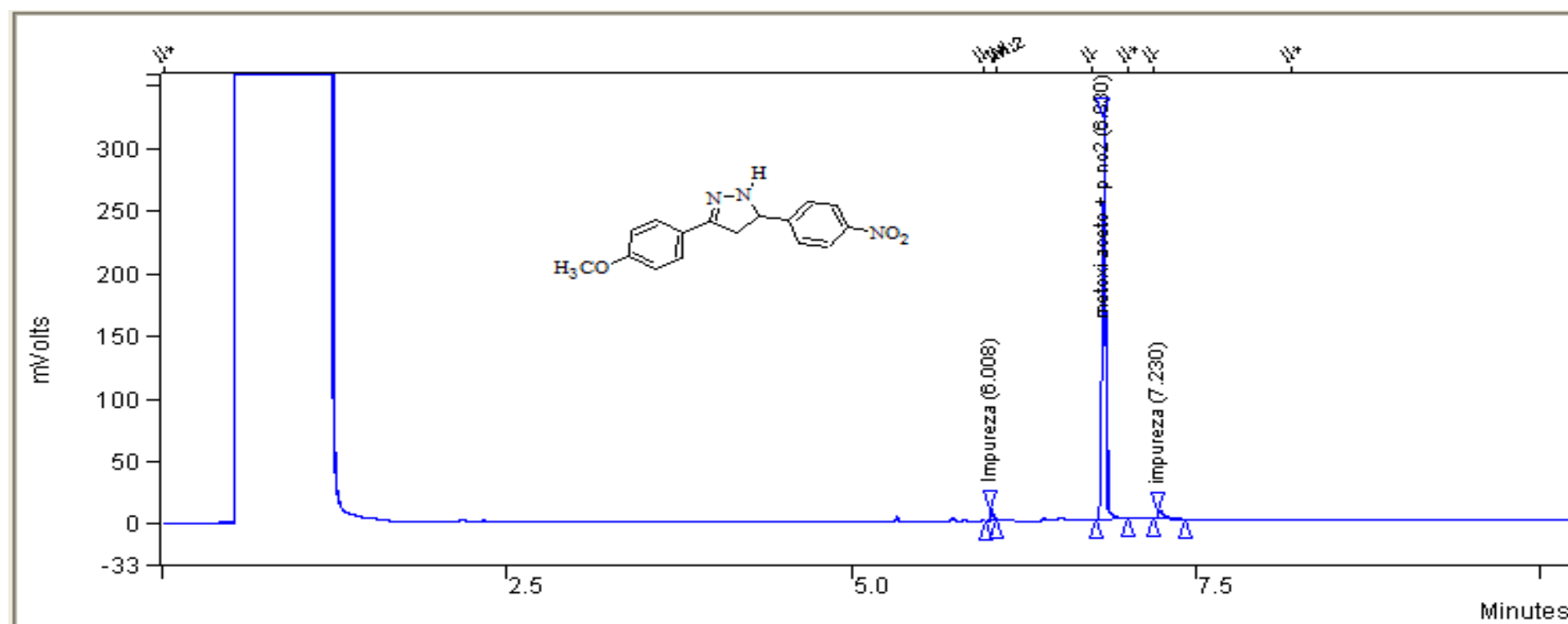
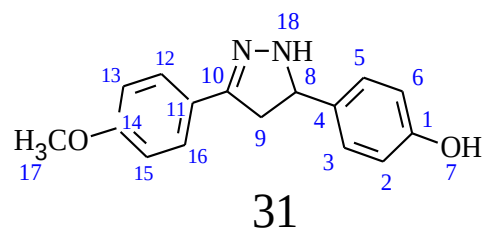


Figura 132 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 30



Descrição: Sólido amarelo claro

Nome: 3-(4-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 148,3-152,4°C

Rendimento: 82%

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)
3600-3400 cm⁻¹ (N-H), 1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 87%

Tabela 61: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 31

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,75	H-17	s (3H)	-
9,34	H-18	s (1H)	-
2,71-2,76	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,17/10,58
3,28-3,33	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	16,17/10,56
4,64-4,68	H-8	dd (1H)/dd(1H)	10,53/6,78
6,69-6,93	H-12, 13, 15,16	d-(H-12-16);d (H-13-15)	8,54
7,14-7,55	H-2, 3,5,6	d-(H-2-6).d-(H-3-5)	8,85

Tabela 62: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 31

δ (ppm)	Atribuição
114,94-159,14	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
114,94-159,14	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
55,04	C-17(CH ₃ O)
40,67	C-09 (C-C-C)
63,18	C-08 (C-NH)
113,83	C-10 (C=N)

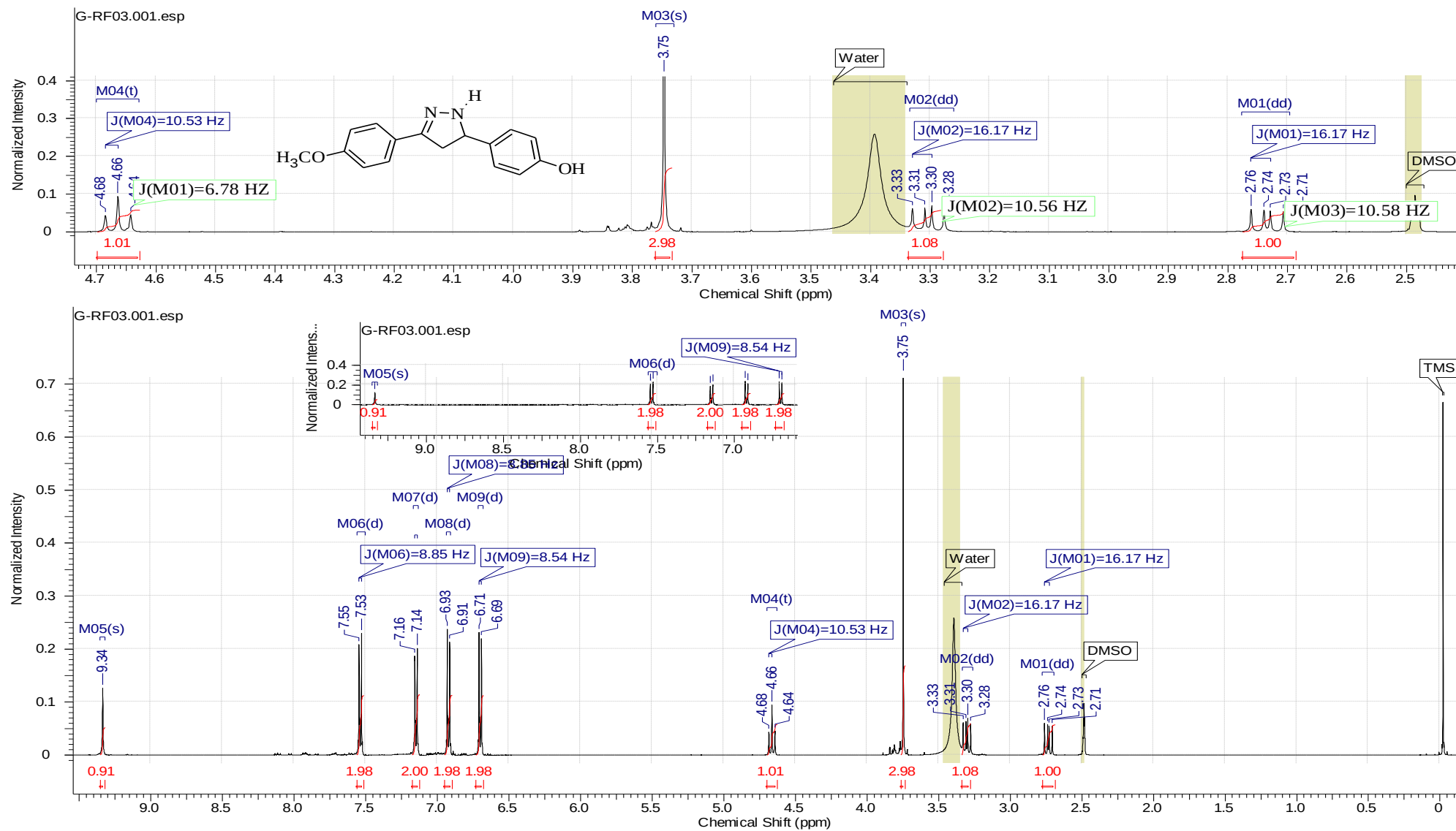


Figura 133 - Espectro de RMN ^1H do composto 31 (CDCl_3 , 500 MHz)

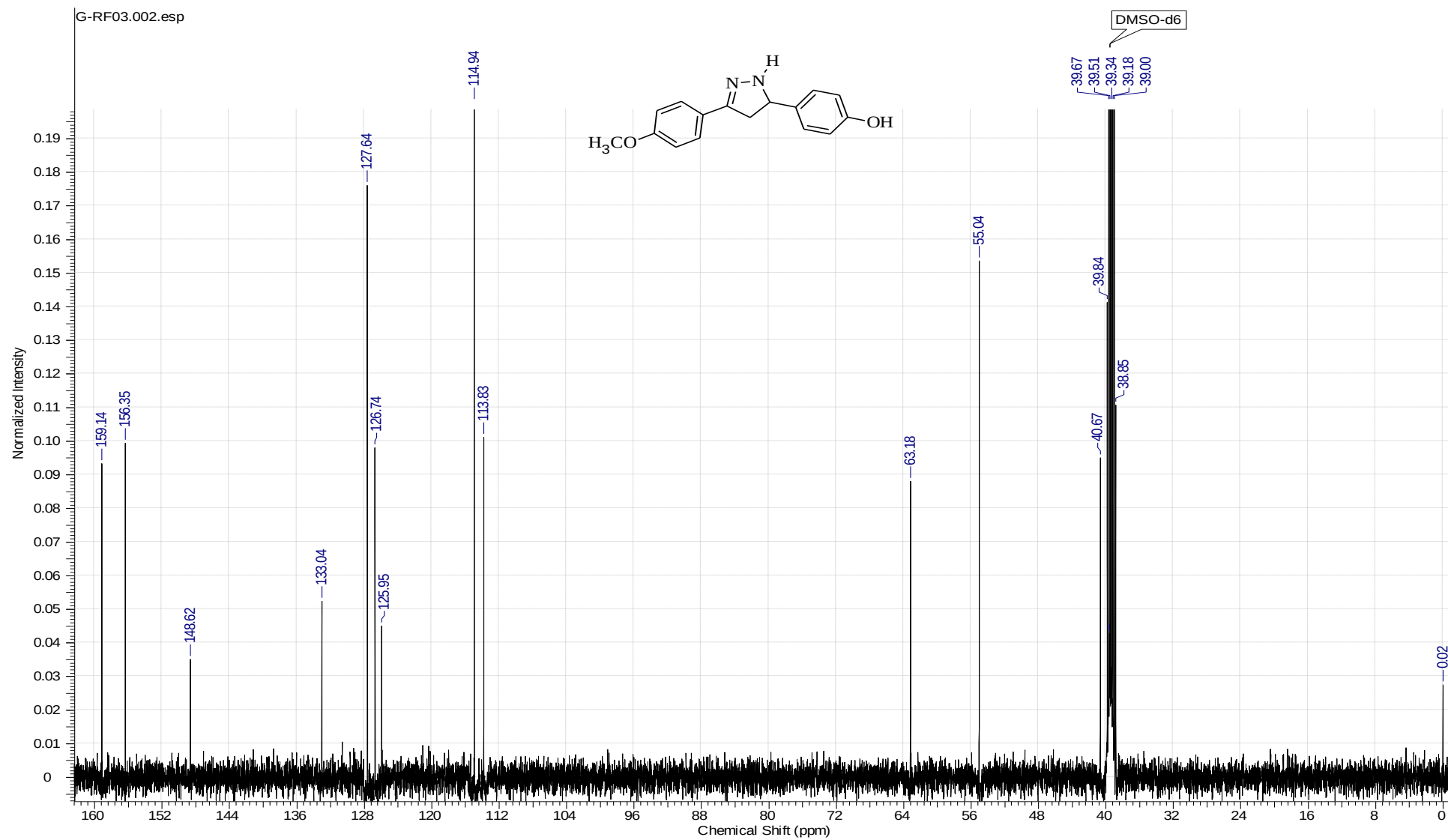


Figura 134 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 31 (CDCl_3 , 125 MHz)

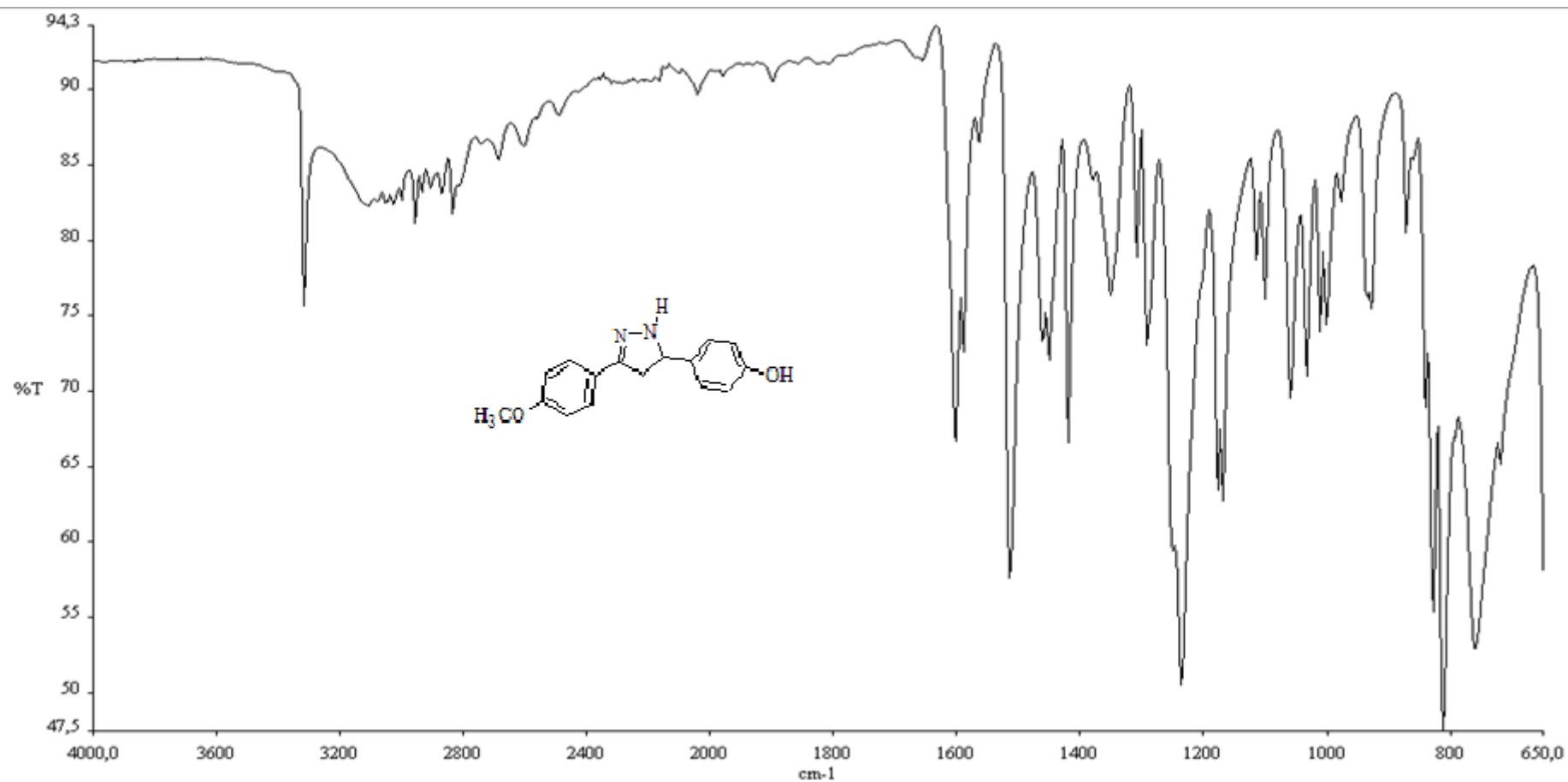


Figura 135 - Espectro de Infravermelho do composto 31 (4000-650 cm⁻¹).

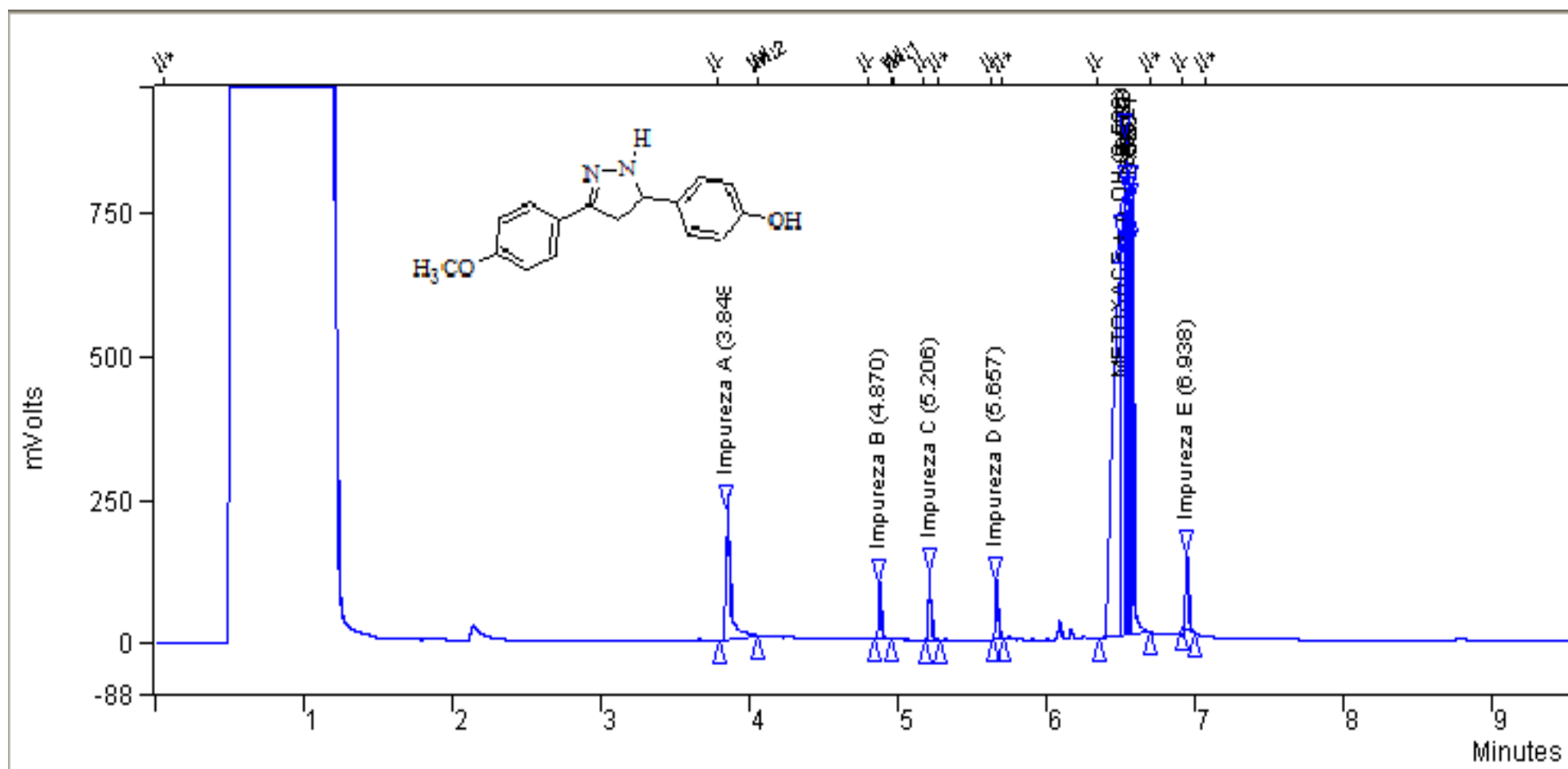
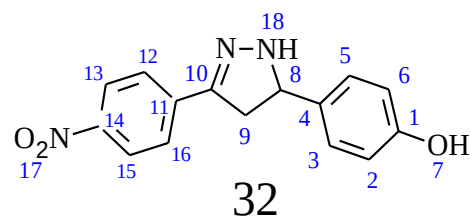


Figura 136 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 31



Descrição: Sólido laranjado

Nome: 3-(4-nitrofenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 185,2-187,3°C

Rendimento: 83 %

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)

3600-3400 cm⁻¹ (N-H),1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 100 %

Tabela 63: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 32

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
9,42	H-18	s (1H)	-
2,83-2,89	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,33/10,66
3,39-3,43	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	16,40/10,65
4,83-4,88	H-8	dd (1H)/dd(1H)	10,83/6,88
6,72-7,16	H-12, 13, 15,16	d (H-12-13);d (H13-15)	8,54
7,79-8,21	H-2, 3,5,6	d (H-2-6);d (H3-5)	8,85

Tabela 64: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 32

δ (ppm)	Atribuição
123,69-158,44	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
123,69-158,44	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
39,67	C-09 (C-C-C)
63,85	C-08 (C-NH)
114,94	C-10 (C=N)

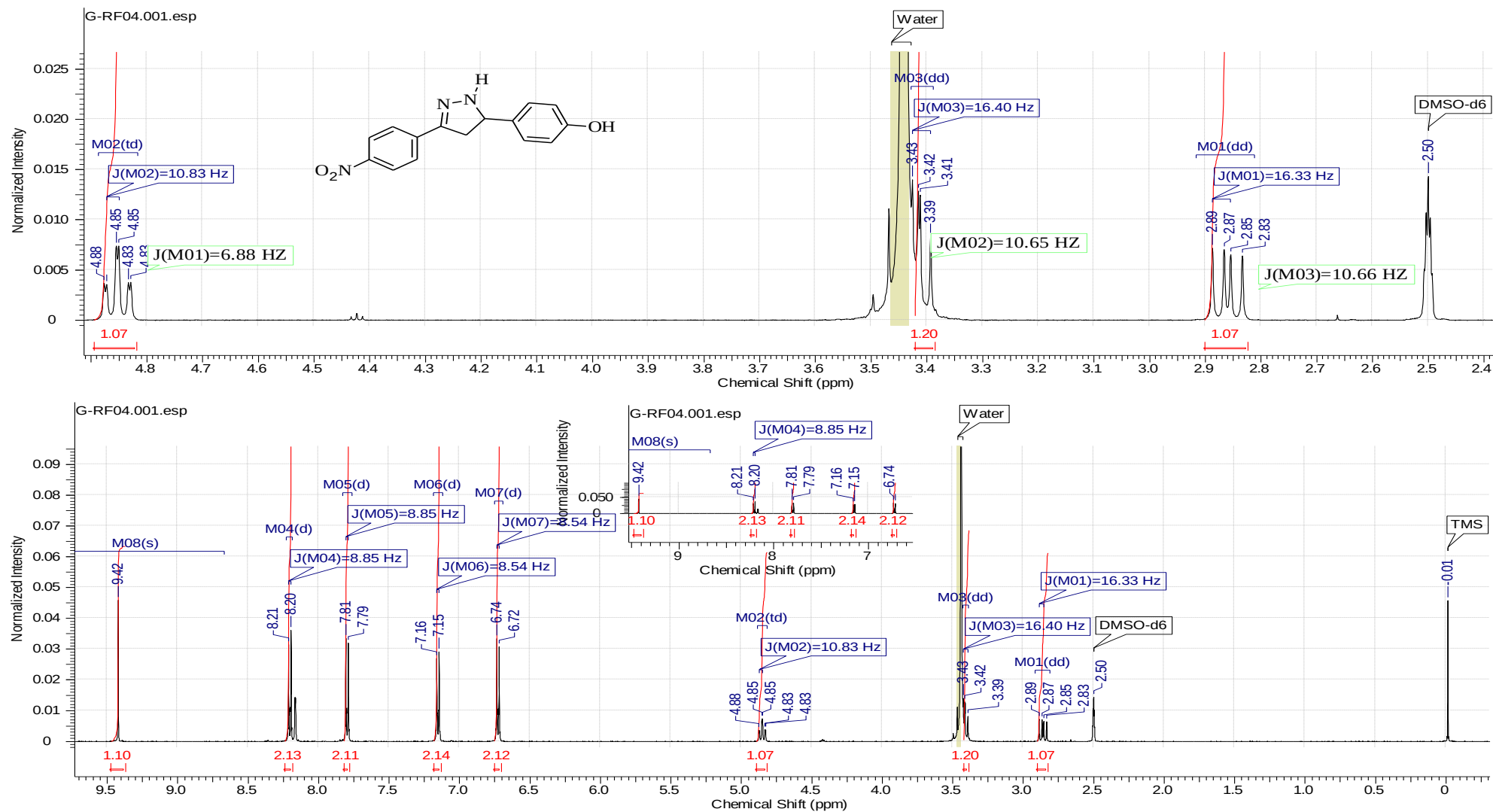


Figura 137 - Espectro de RMN ^1H do composto 32 (CDCl_3 , 500 MHz)

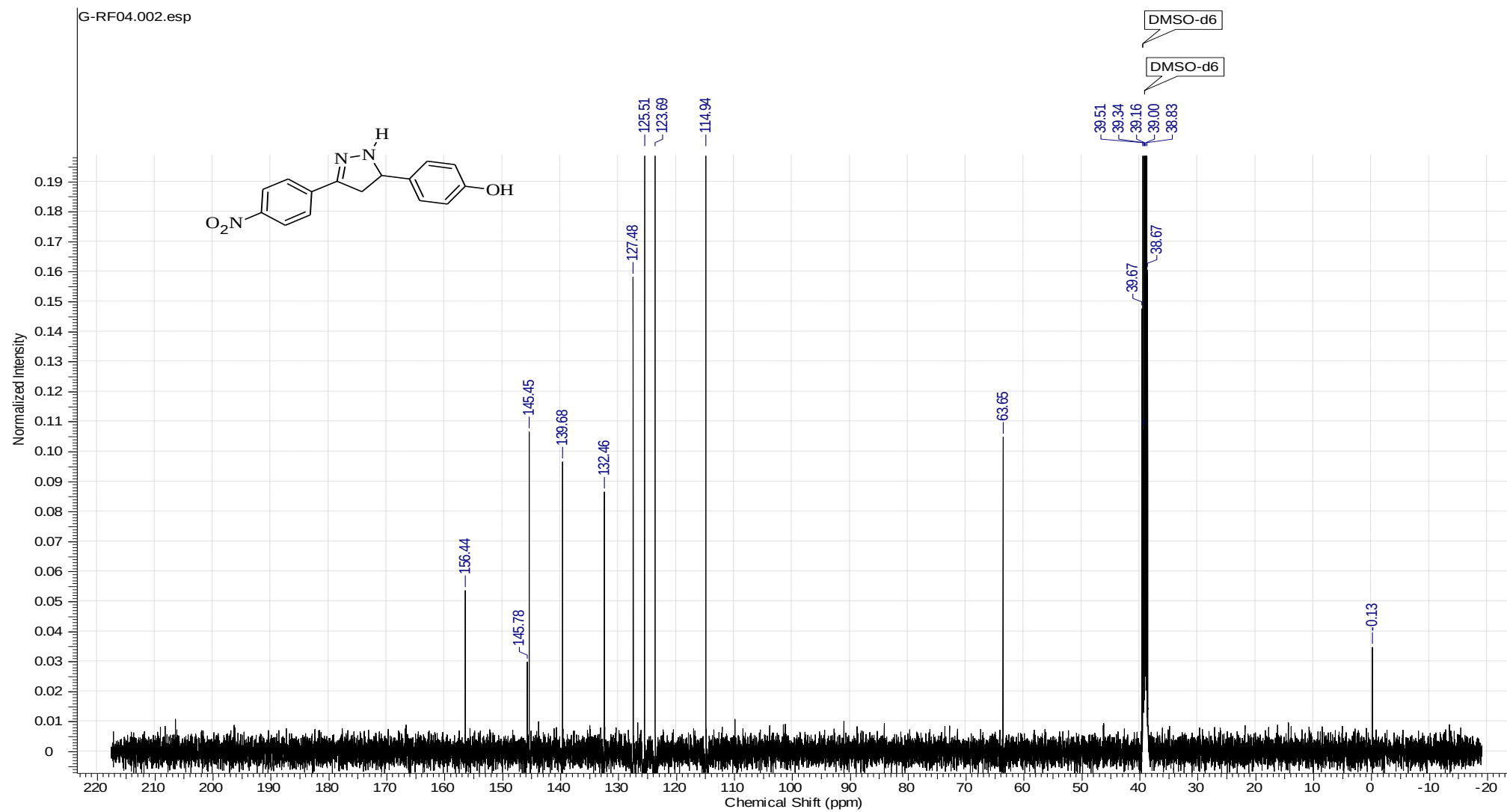


Figura 138 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 32 (CDCl_3 , 125 MHz)

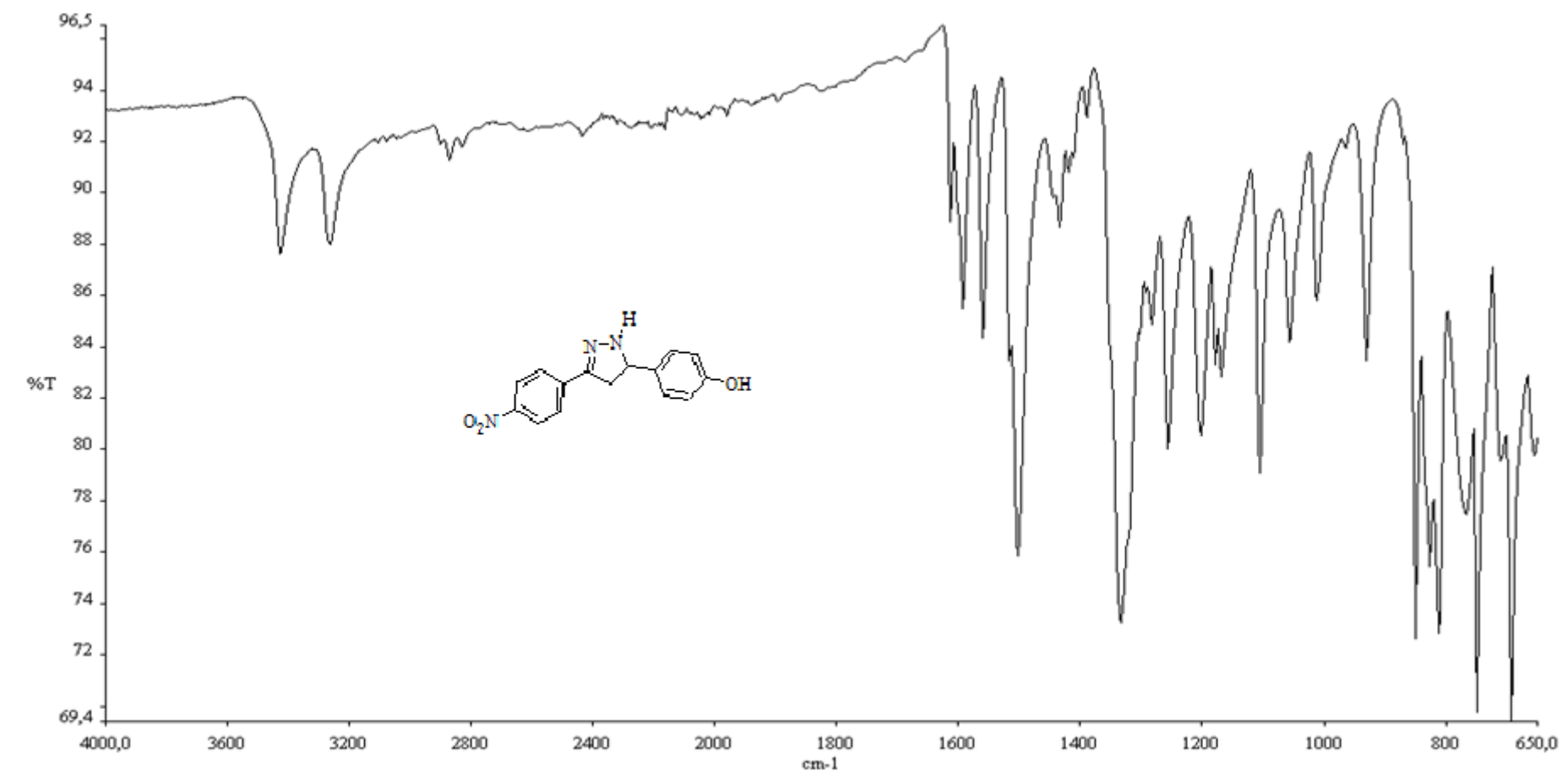


Figura 139 - Espectro de Infravermelho do composto 32 (4000-650 cm^{-1}).

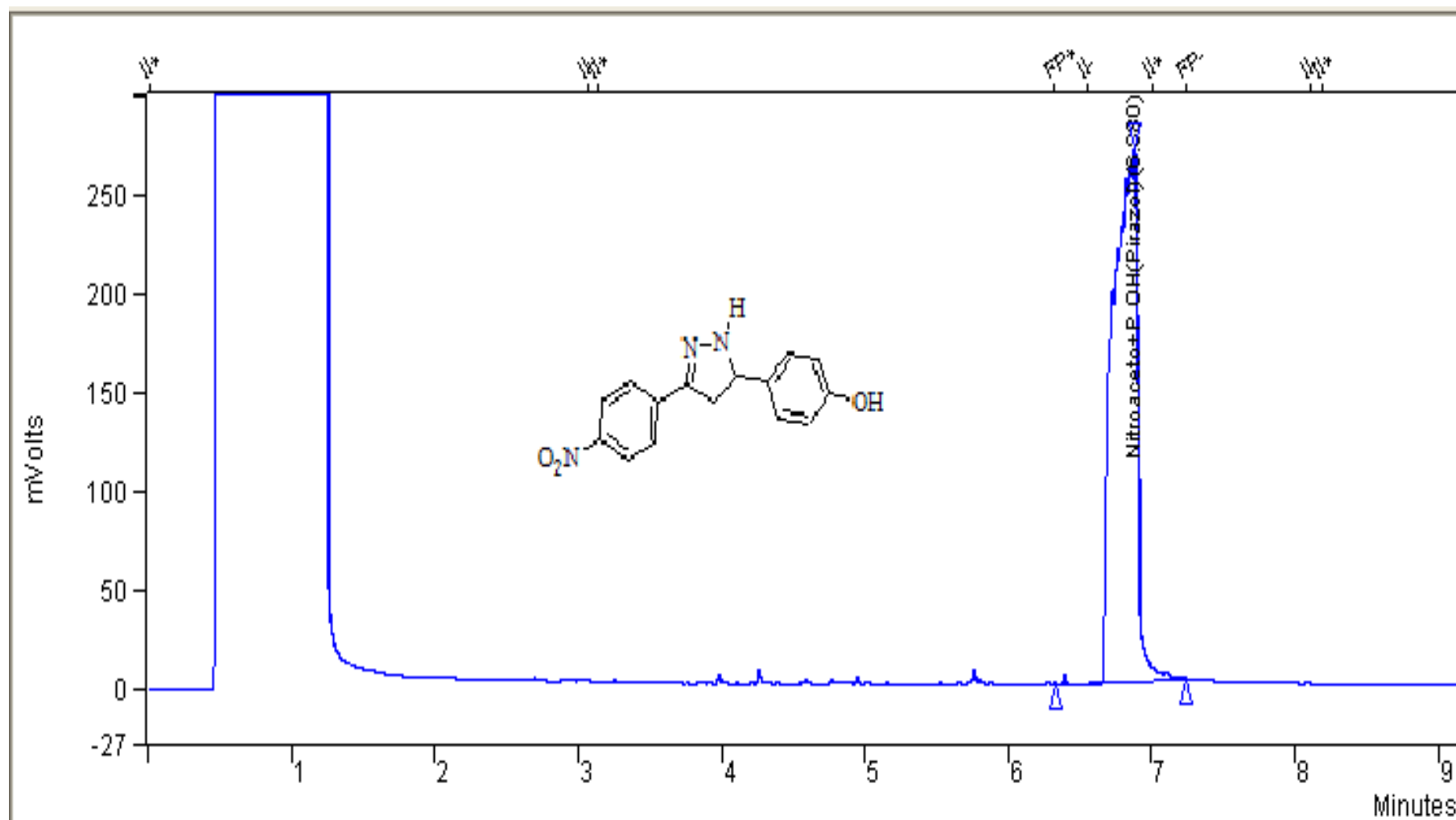
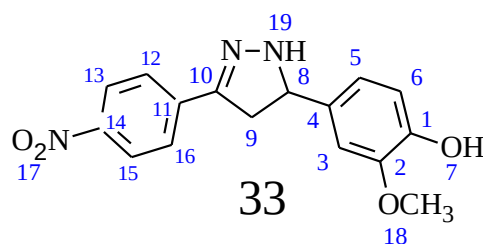


Figura 140 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 32



Descrição: Sólido laranjado

Nome: 3-(4-nitrofenil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 77,8-79,2°C

Rendimento: 77,5 %

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)

3600-3400 cm⁻¹ (N-H), 1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 99,5%

Tabela 65: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 33

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,75	H-18	s (3H)	-
8,13-8,14	H-19	s (1H)	-
2,89-2,94	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,33/10,97
3,43-3,48	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	16,48/10,98
4,87-4,91	H-8	dd (1H)/dd(1H)	13,73/7,98
6,75-6,79	H-06, 05, 03	m (H-5-3);(H-6)	-
8,22-8,24	H-12, 13,15,16	d (H-12-16);(H-13-15)	8,55

Tabela 66: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 33

δ (ppm)	Atribuição
116,18-148,45	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
116,18-148,45	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
40,64	C-09 (C-C-C)
65,05	C-08 (C-NH)
111,45	C-10 (C=N)
56,42	C-18(CH ₃ O)

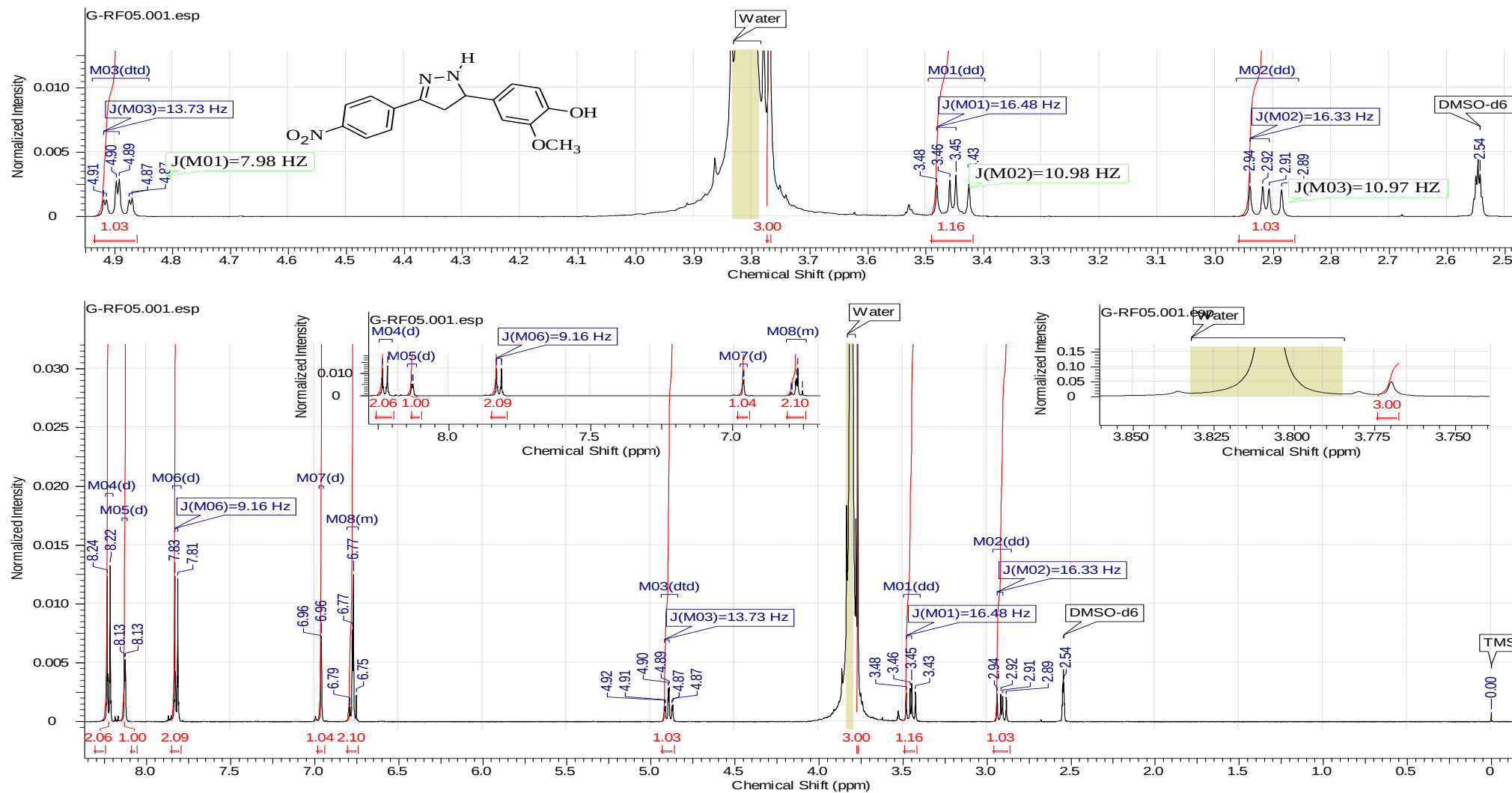


Figura 141 - Espectro de RMN ¹H do composto 33 (CDCl₃, 500 MHz)

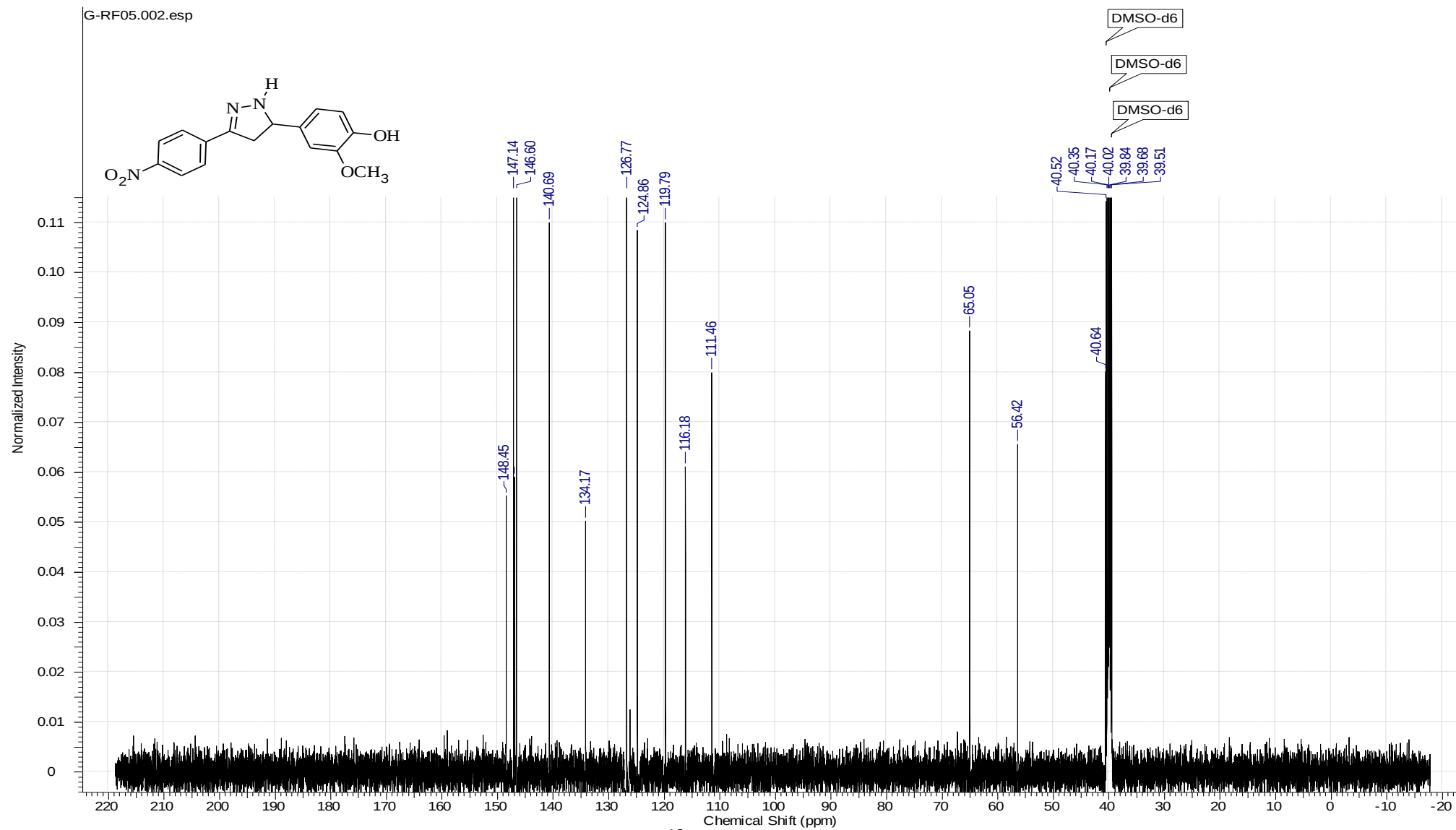


Figura 142 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 33 (CDCl_3 , 125 MHz)

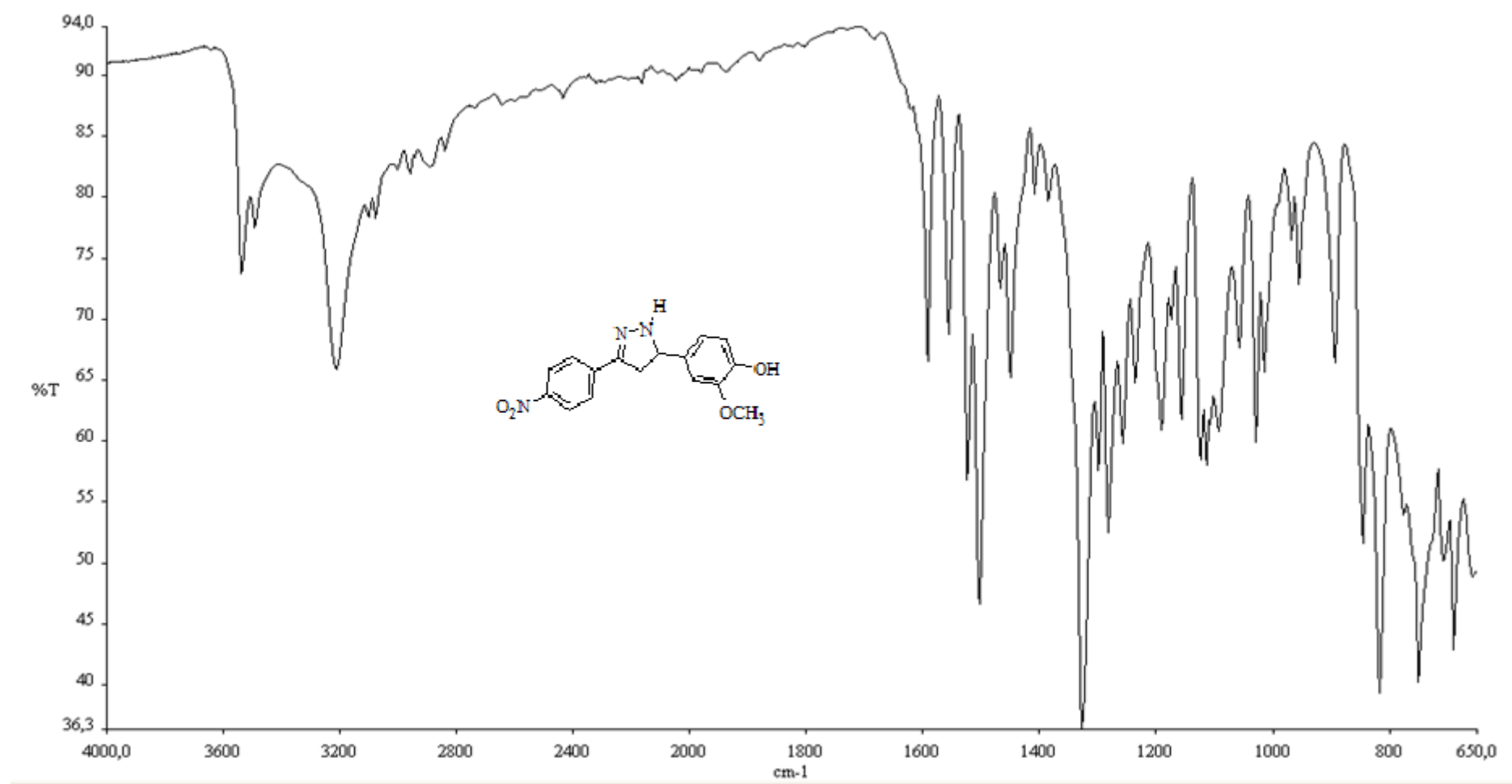


Figura 143 - Espectro de Infravermelho do composto 33 (4000-650 cm^{-1}).

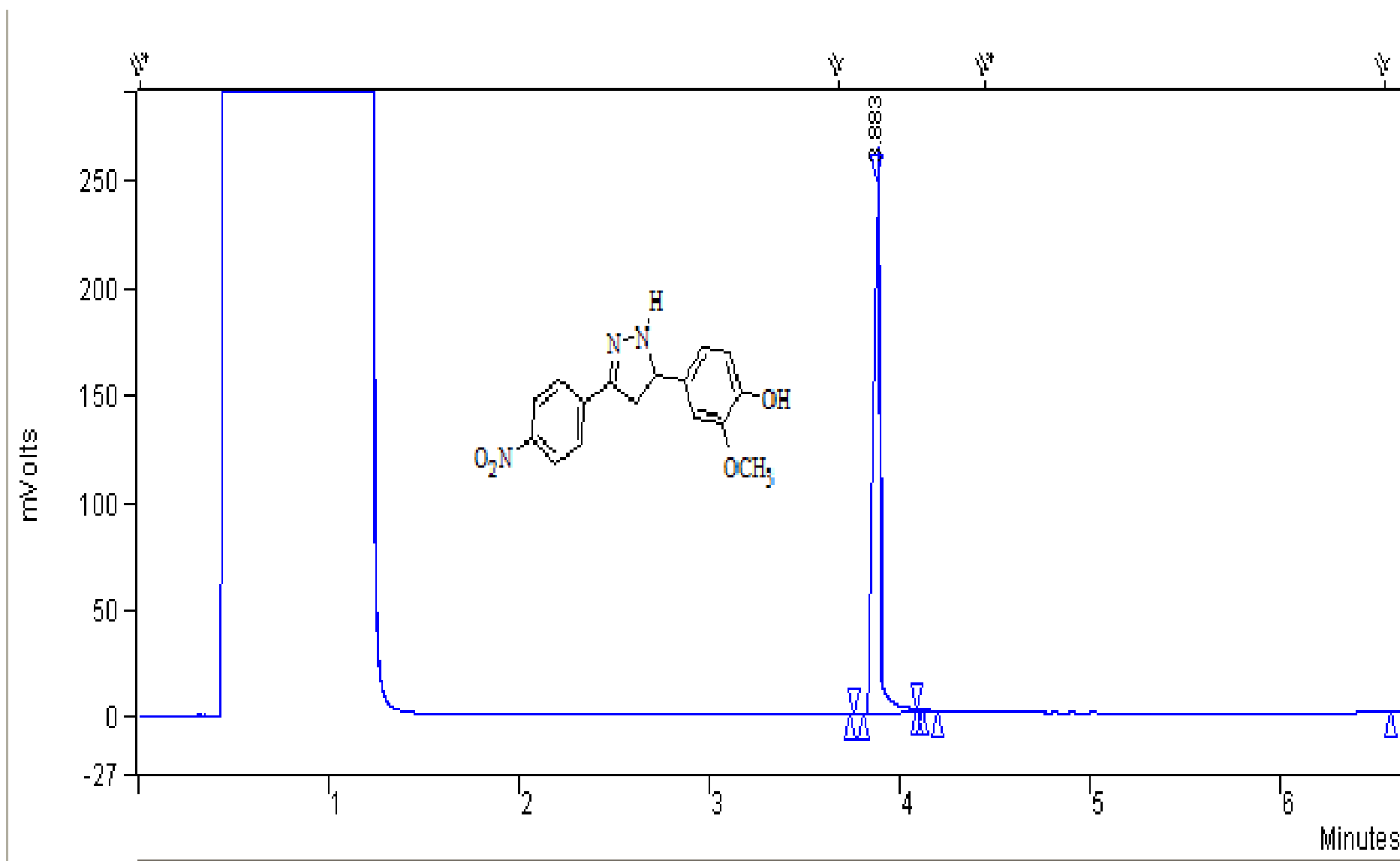
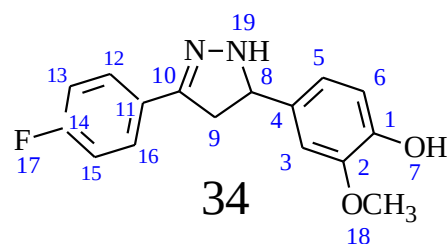


Figura 144 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 33



Descrição: Sólido amarelo escuro

Nome: 3-(4-fluorfenil)-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 154,2-155,5°C

Rendimento: 89 %

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)

3600-3400 cm⁻¹ (N-H), 1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 69 %

Tabela 67: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 34

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
3,75	H-18	s (3H)	-
8,92	H-19	s (1H)	-
2,80-2,86	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,32/10,86
3,85-3,89	H-9(Vice)	dd (1H)/dd(1H)	16,11/10,87
4,72-4,77	H-8	dd (1H)/dd(1H)	10,91/7,12
6,72-6,96	H-06, 05, 03	m (H-5-3);d(H-6)	8,27/7,70
7,20-7,68	H-12, 13,15,16	d (H-12-16);dd(H-13-15)	8,69-8,90

Tabela 68: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 34

δ (ppm)	Atribuição
115,25-147,52	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
115,25-147,52	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
40,67	C-09 (C-C-C)
63,84	C-08 (C-NH)
110,81	C-10 (C=N)
55,59	C-18(CH ₃ O)

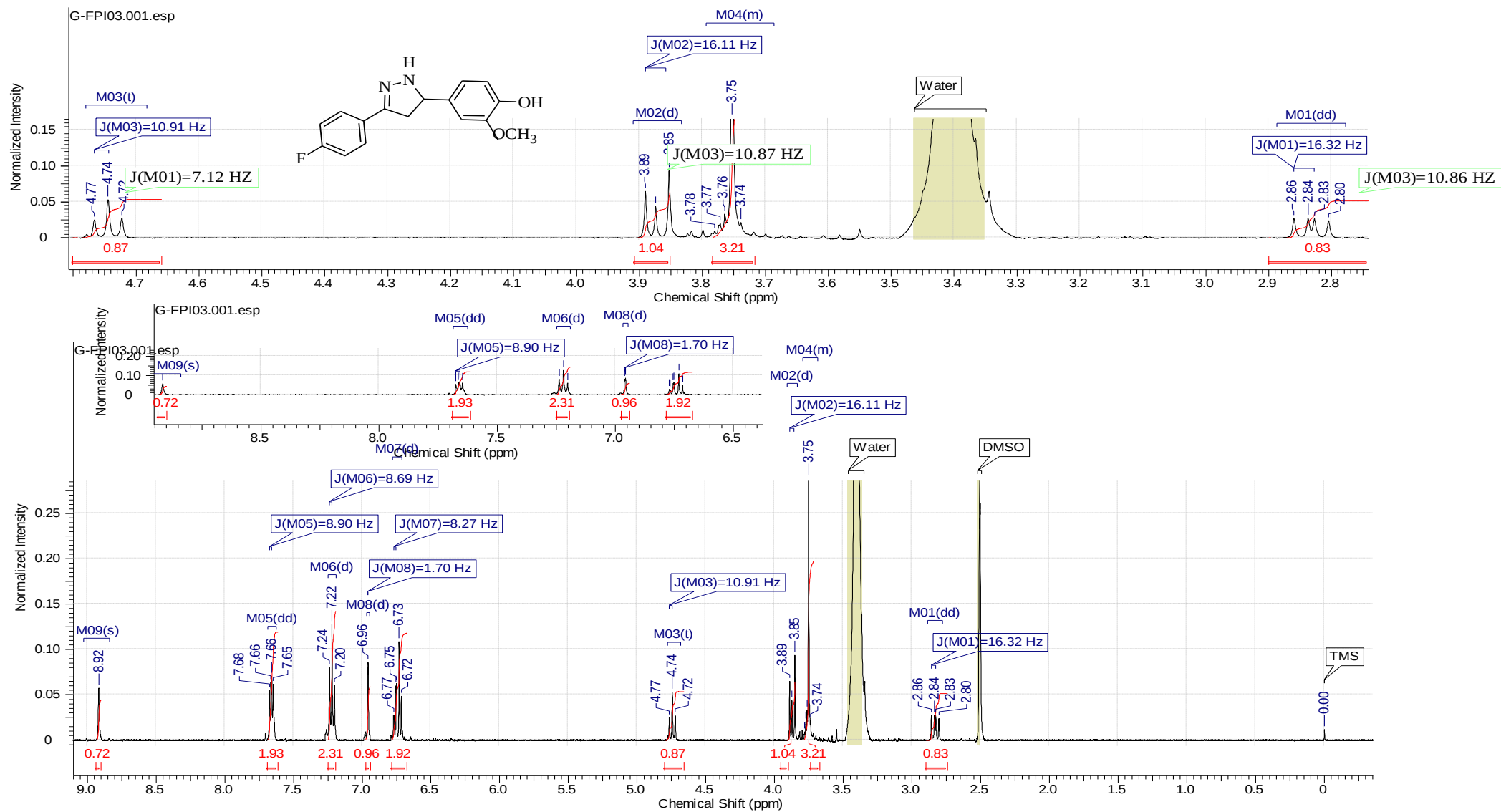


Figura 145 - Espectro de RMN ^1H do composto 34 (CDCl_3 , 500 MHz)

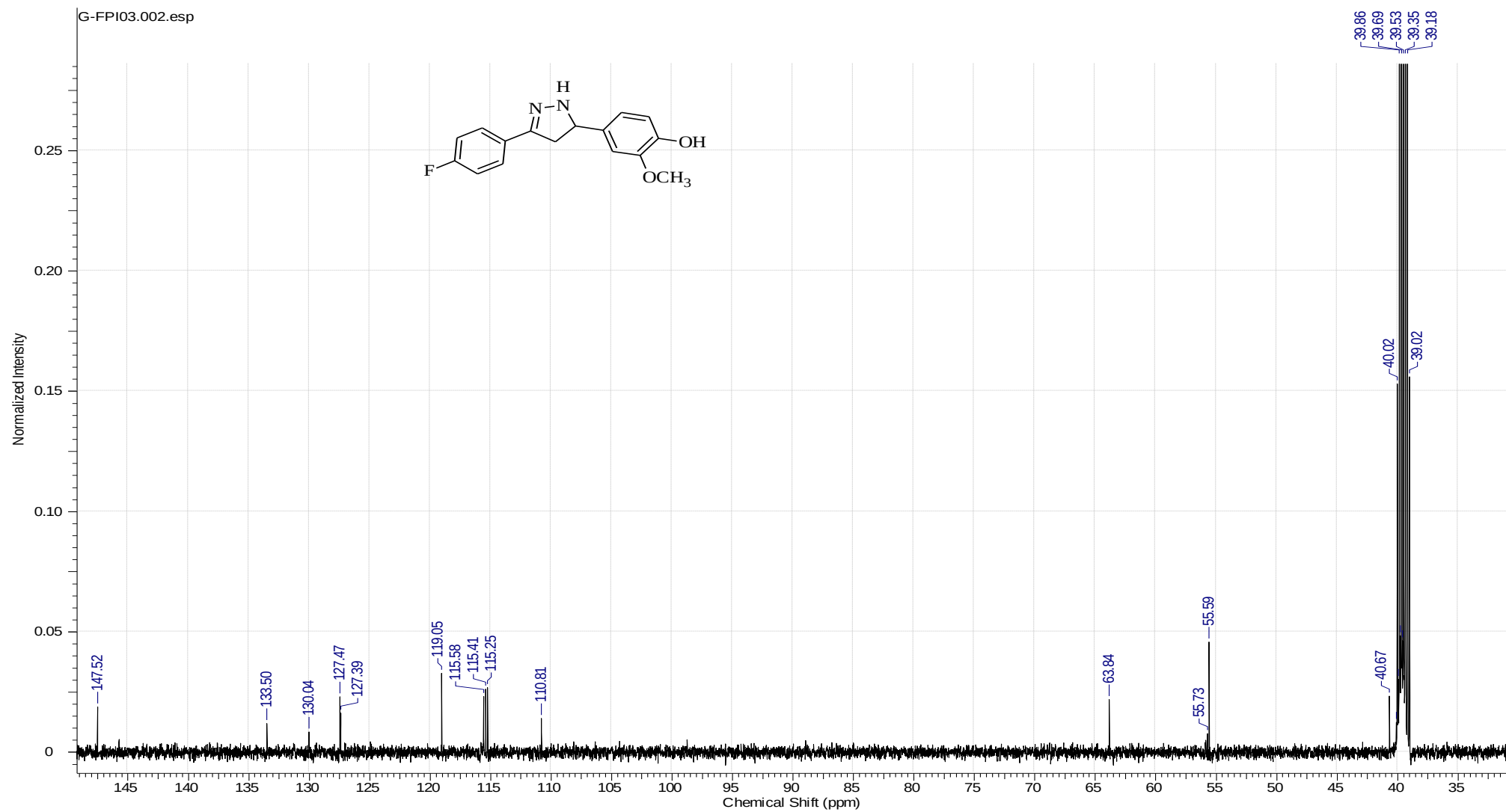


Figura 146 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 34 (CDCl_3 , 125 MHz)

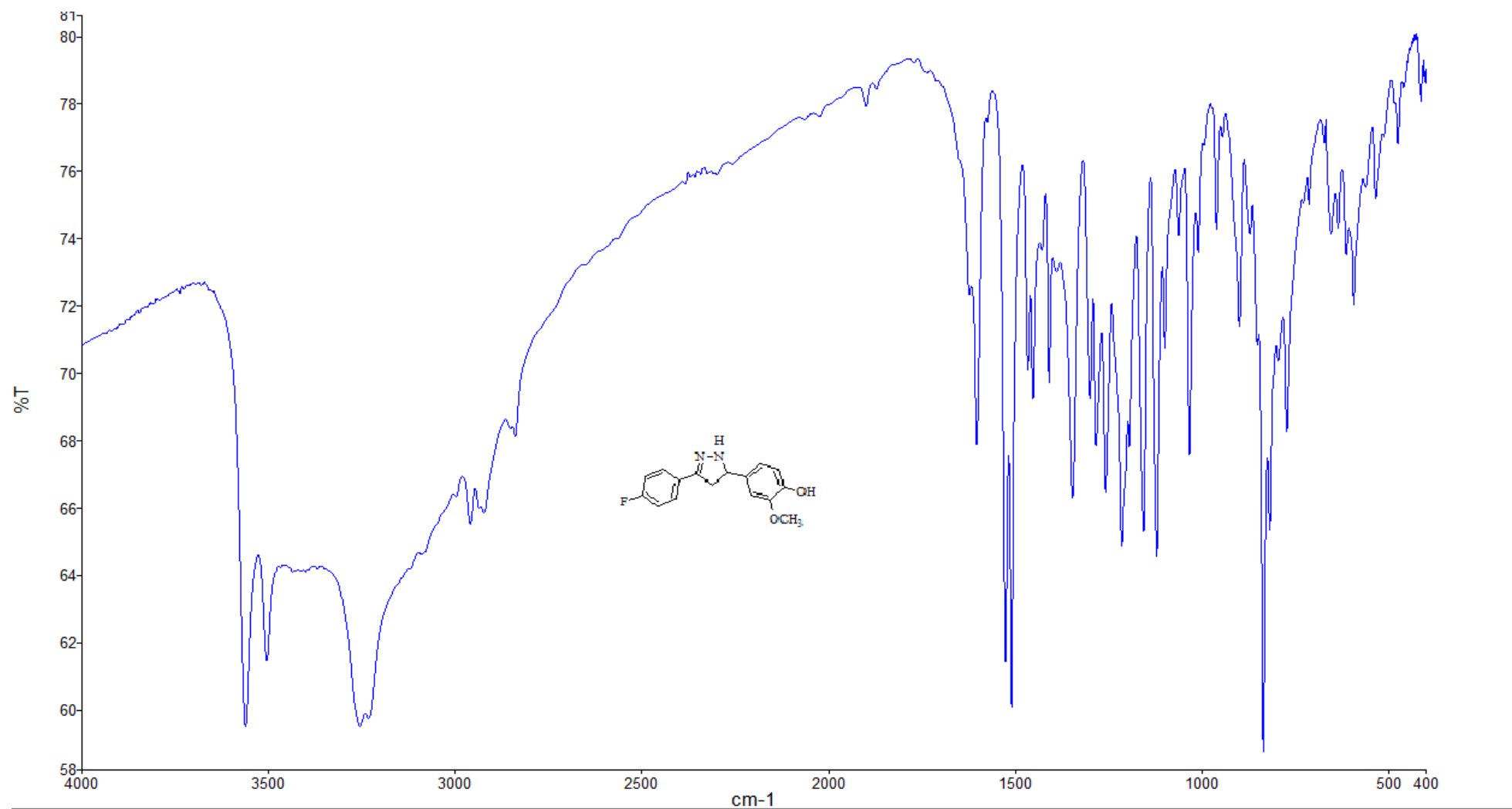


Figura 147 - Espectro de Infravermelho do composto 34 (4000-400 cm⁻¹).

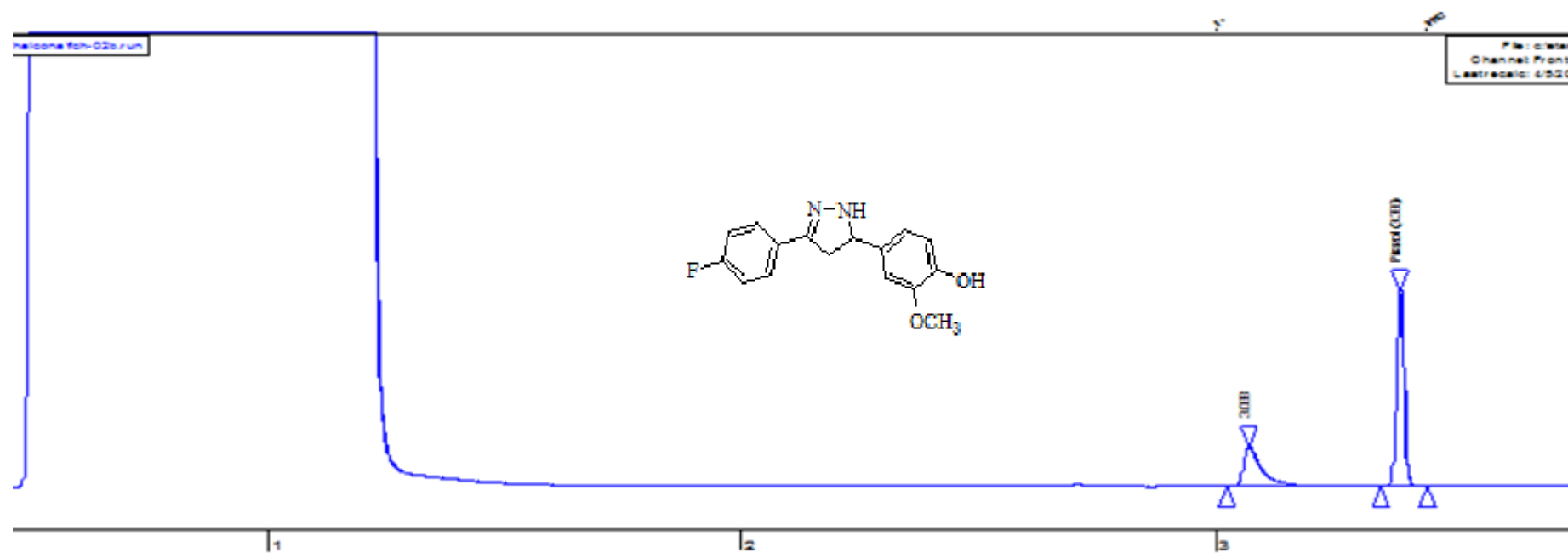
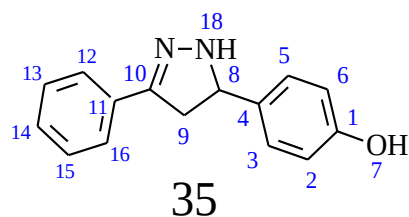


Figura 148 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 34



Descrição: Sólido branco

Nome: 3-(fenil)-5-(4-hidroxifenil)
4,5-dihidro-1H-pirazoles

Ponto de Fusão: 165,2-167,3°C

Rendimento: 92 %

IV(Infravermelho): 3300-2400 cm⁻¹ (OH)

3600-3400 cm⁻¹ (N-H),1590-1450 cm⁻¹ (C=N)

Pureza (CG): 94 %

Tabela 69: Dados espectrais de RMN de ¹H para o composto 35

δ (ppm)	Atribuição	Tipo de Sinal	J (Hz)
9,35	H-18	s (1H)	-
2,77-2,82	H-9(Anti)	dd (1H)/dd(1H)	16,33/10,63
3,39-3,43	H-9(Vice)	ND	-
4,71-4,75	H-8	dd (1H)/dd(1H)	10,53/7,57
6,72-7,18	H-12, 13, 15,16	d (H-12-13);d (H13-15)	8,54-8,24
7,29-7,62	H-2, 3,5,6	t (H-2-6); d (H3-5)	8,85

ND: Não Definido (Pico de água sobreposta)

Tabela 70: Dados espectrais de RMN de ¹³C para o composto 35

δ (ppm)	Atribuição
125,37-156,54	C-11 (C),C-14 (C),C-12e16 (CH),C13 e15(CH)
125,37-156,54	C-4 (C),C-1 (C),C-6 e 2 (CH),C5 e 3(CH)
40,50	C-09 (C-C-C)
63,42	C-08 (C-NH)
115,10	C-10 (C=N)

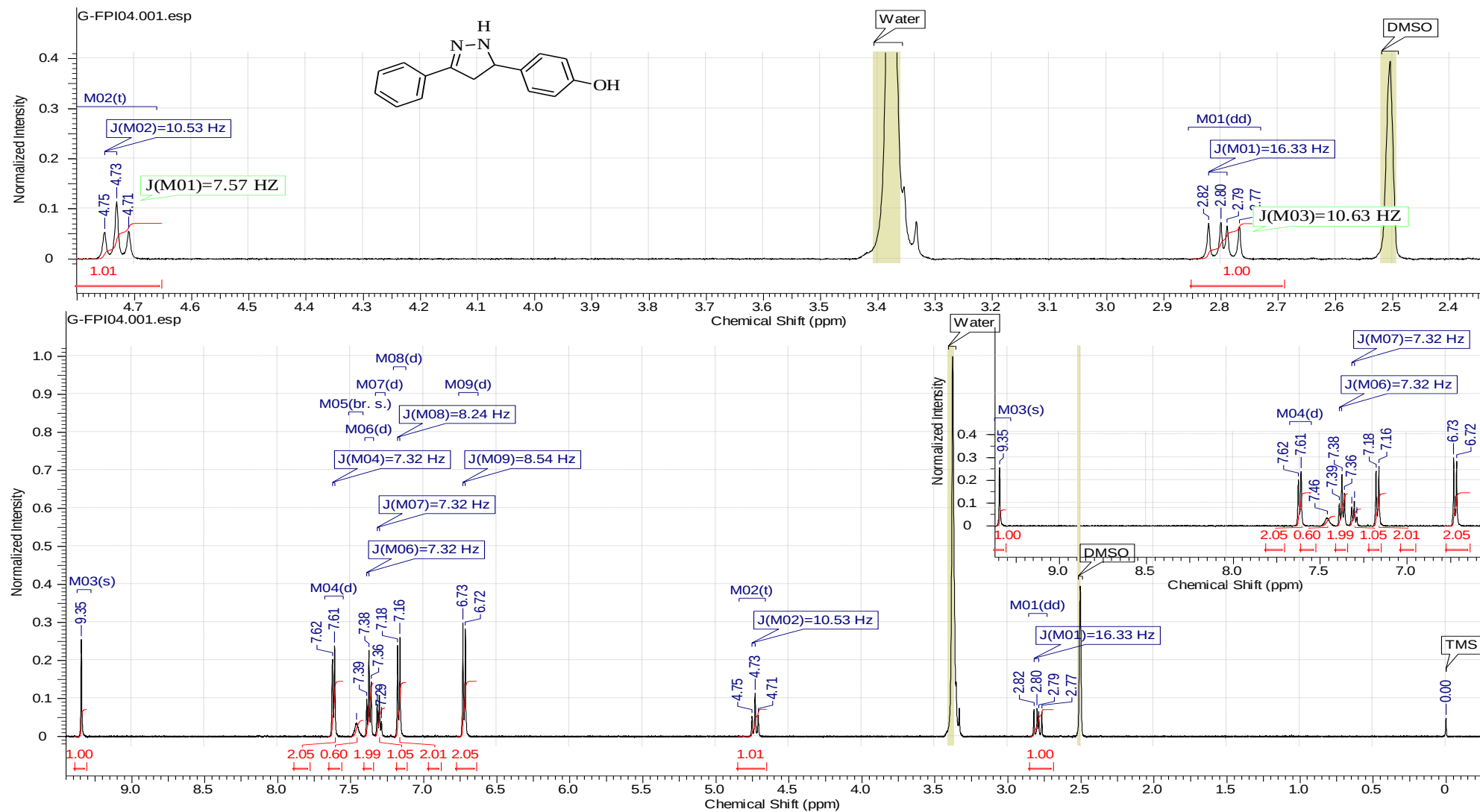


Figura 149 - Espectro de RMN ^1H do composto 35 (CDCl_3 , 500 MHz)

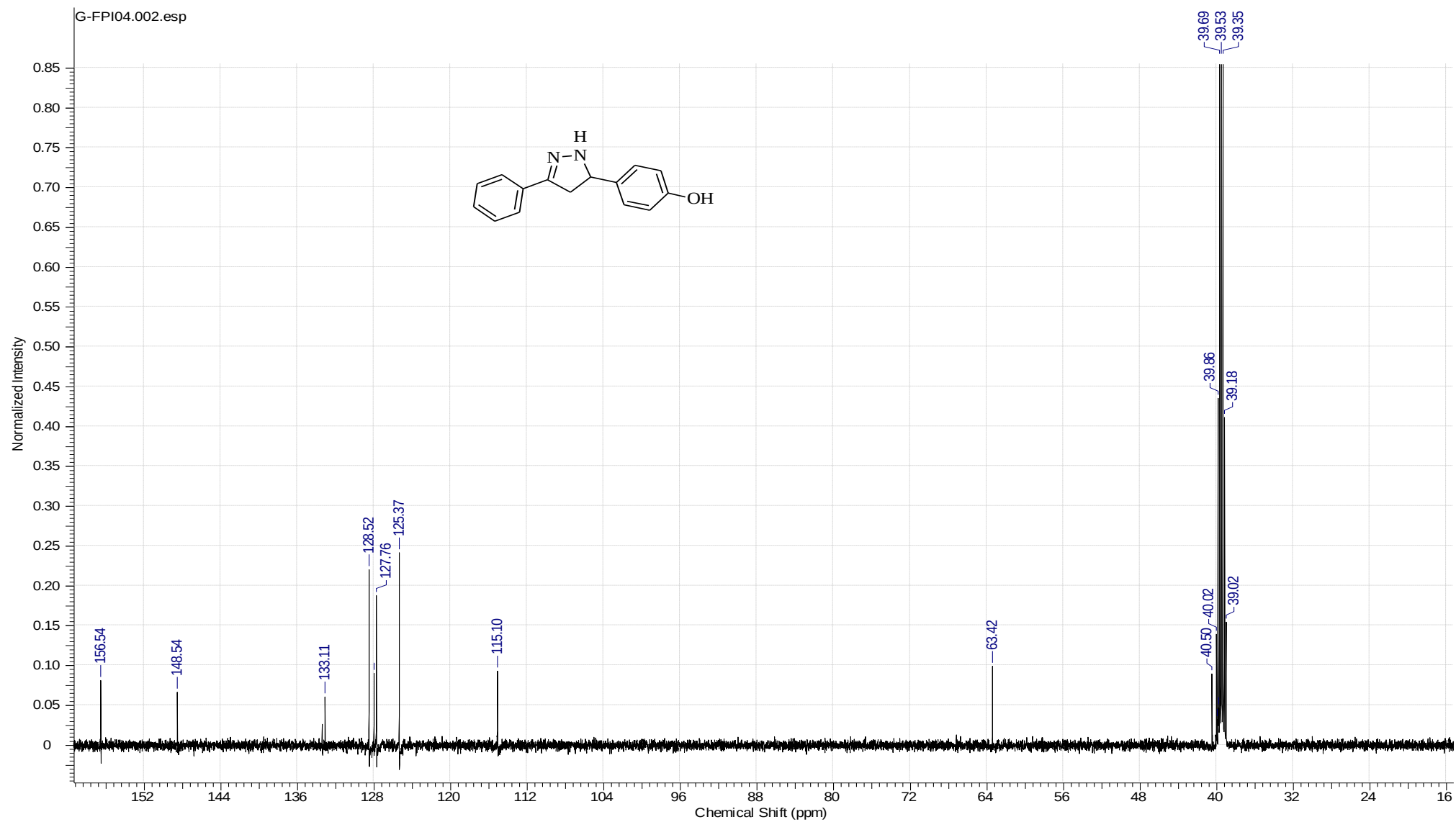


Figura 150 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 35 (CDCl_3 , 125 MHz)

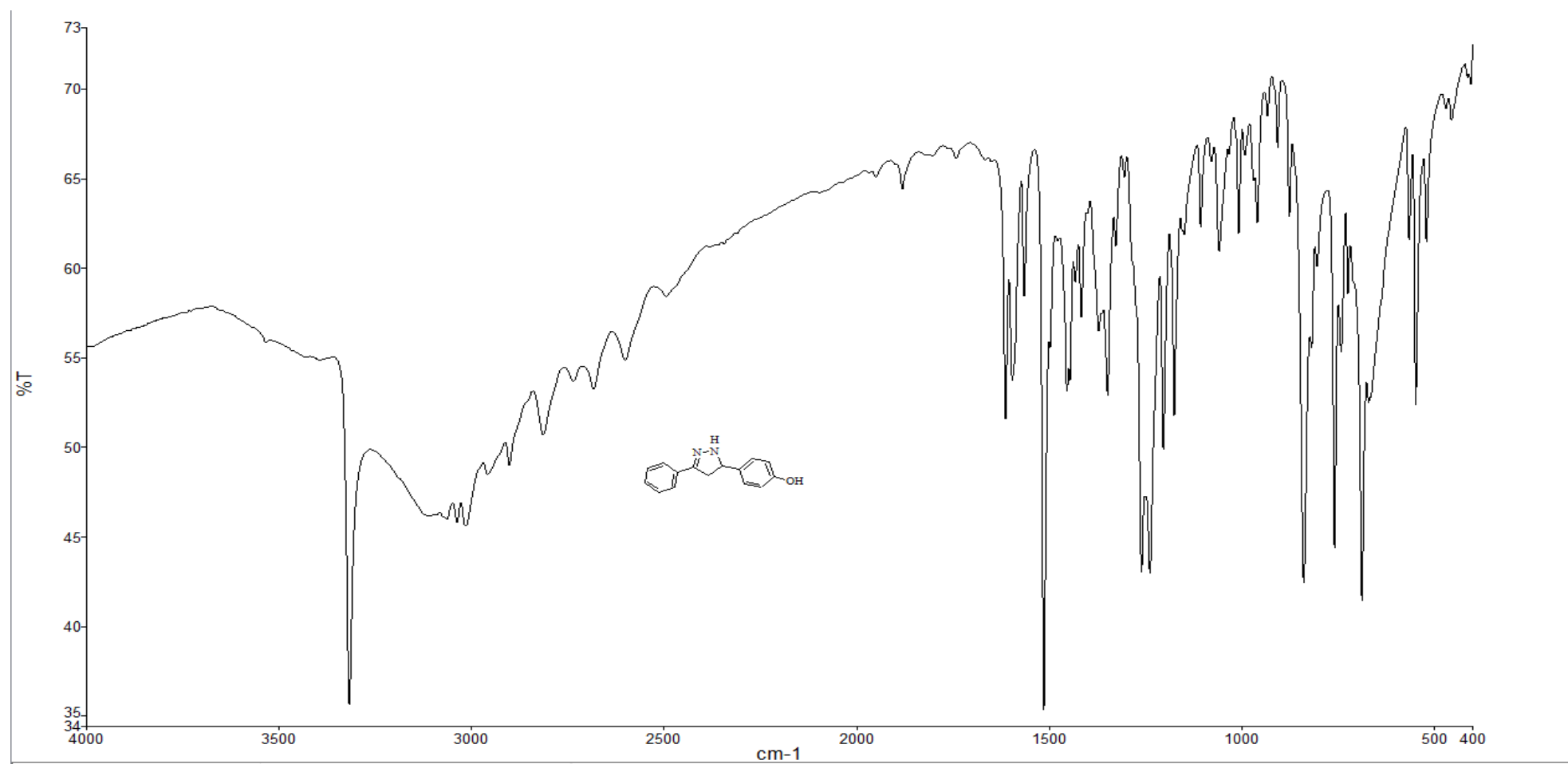


Figura 151 - Espectro de Infravermelho do composto 35 (4000-400 cm⁻¹).

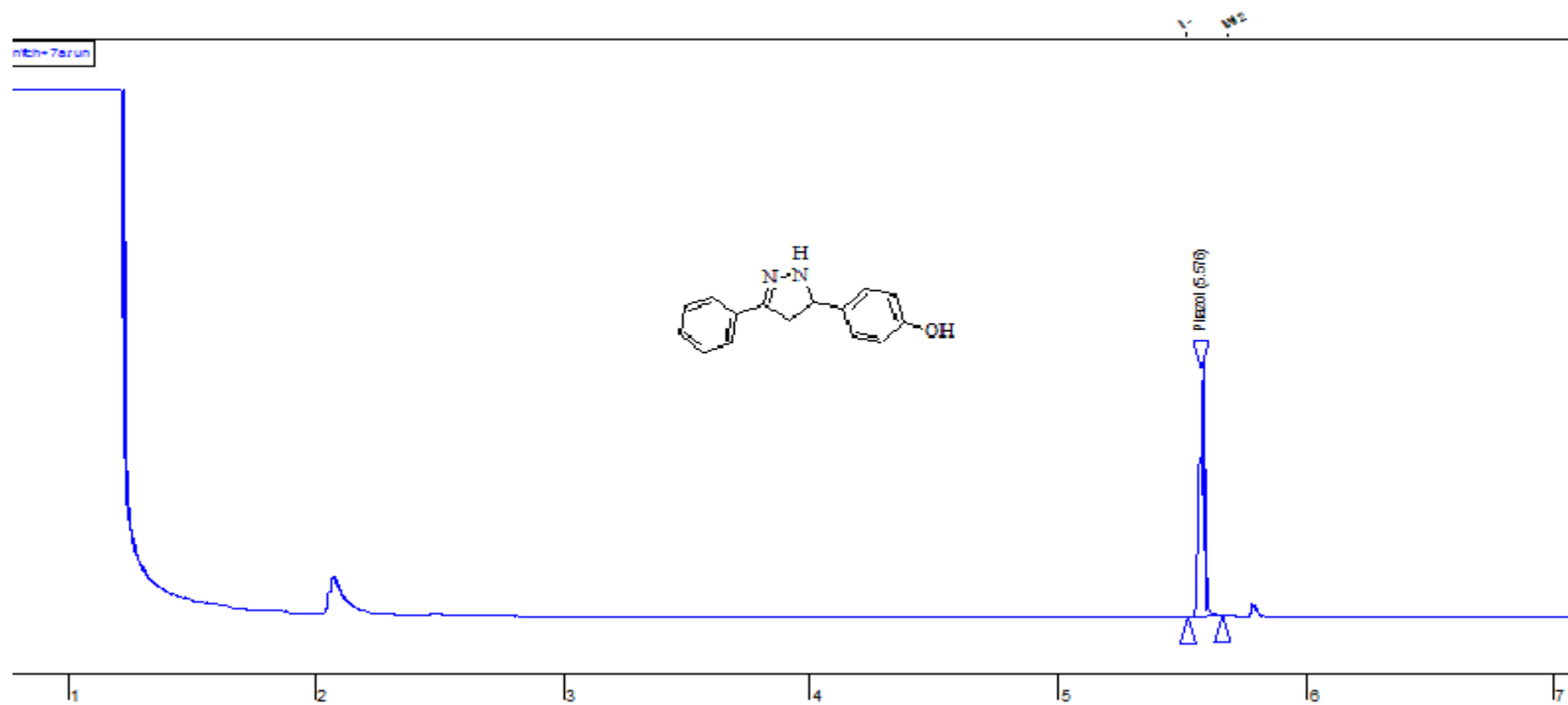


Figura 152 – Cromatografia Gasosa (CG) do composto 35