

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Gabriel da Costa Santos

**SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2-(5-ARIL-
4,5-DIIDRO-1H-1-FENILPIRAZOL-3-IL) FENÓIS E
SISTEMAS PIRAZOLIL-TRIAZÓLICOS DERIVADOS**

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso
Orientador

Santa Maria, RS
Novembro/2021

Gabriel da Costa Santos

SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2-(5-ARIL-4,5-DIIDRO-1H-1-FENILPIRAZOL-3-IL) FENÓIS E SISTEMAS PIRAZOLIL-TRIAZÓLICOS DERIVADOS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Orgânica**.

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso
Orientador

Santa Maria, RS
Novembro/2021

Santos, Gabriel

SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2-(5-ARIL-4,5
DIIDRO-1H-1-FENILPIRAZOL-3-IL) FENÓIS E SISTEMAS
PIRAZOLIL-TRIAZÓLICOS DERIVADOS / Gabriel Santos.- 2021.
198 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2021

1. Química Orgânica 2. 2-pirazolínicos 3. 1,2,3-triazóis
4. Propriedades fotofísicas 5. ESIPT I. Gauze Bonacorso,
Helio II. Título.

Gabriel da Costa Santos

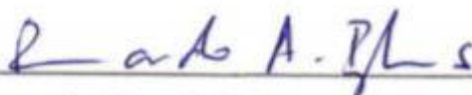
SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2-(5-ARIL-4,5-DIIDRO-1H-1-FENILPIRAZOL-3-IL) FENÓIS E SISTEMAS PIRAZOLIL-TRIAZÓLICOS DERIVADOS

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Orgânica**.

Aprovado em 26 de novembro de 2021:



Helio Gauze Bonacorso, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)



Bernardo Almeida Iglesias, Dr. (UFSM)



Wolmar Alípio Severo Filho, Dr. (UNISC)

Santa Maria, RS
Novembro/2021

Aos meus pais Valdecir e Elza, um agradecimento mais que especial por todo apoio e suporte em minha caminhada. A dedicação de vocês foi fundamental para que eu chegasse até aqui, por isso, dedico essa conquista a vocês.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Valdecir e Elza que sempre se fizeram presente em minha vida e doaram-se por inteiro para que eu pudesse realizar meus sonhos, um agradecimento especial por sempre acreditarem que podemos alcançar tudo que almejamos, vocês são fundamentais e responsáveis pela minha formação profissional e pessoal.

Ao meu irmão Guilherme e a minha cunhada Larissa, que mesmo distantes, sempre estiveram ao meu lado me dando apoio e força para ir adiante.

Ao meu namorado Pablo, que mesmo entrando em minha vida nos últimos semestres, foi essencial para que eu concluísse meu trabalho, me dando suporte, escutando minhas lamentações e principalmente comemorando minhas vitórias. Tenho certeza que teremos um futuro brilhante pela frente.

Ao prof. Dr. Helio Bonacorso, por ter confiado e acreditado no meu potencial, aceitando um aluno de outra universidade. Gostaria de agradecê-lo pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes dois anos como pesquisador e orientador, assim como, pela oportunidade de alcançar mais uma meta em minha carreira profissional.

Aos meus colegas atuais e passados de laboratório, Alex, Anderson, Bruna, Carlos, Erica, Fabiane, Fabio, Felipe, Inaiá, Juliane, Luís, Mathias, Milena, Ricardo, Sarah, Steffany, Yuri e Willian pela amizade, auxílio e pelos diversos momentos de descontração, risadas e choros. Ao meu amigo Leandro, que esteve comigo durante minha chegada e estadia em Santa Maria, você foi muito importante para que este ciclo fosse concluído.

Ao professor Bernardo A. Iglesias, pelo auxílio e disponibilidade de esclarecer todas as dúvidas, além da contribuição e participação durante a execução deste trabalho, bem como as contribuições nas correções e sugestões no exame de qualificação.

Aos demais professores e colegas dos laboratórios integrantes do grupo NUQUIMHE, em especial aos colegas que contribuíram para a obtenção de estruturas de raio-X e cálculos teóricos.

Aos colegas operadores do RMN pelo desempenho no desenvolvimento dos espectros. Agradeço também, ao professor Roberto Berlinck do Instituto de Química de São Carlos (UFSCar) pela realização das análises de massas de alta resolução (HRMS).

Aos professores do curso de pós-graduação em química da UFSM pelos ensinamentos. À coordenação, em especial aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez.

Aos funcionários do NAPO, em especial a Geovana Pinheiro, por toda atenção sempre prestada.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC, pelo auxílio financeiro e concessão de bolsa de mestrado.

RESUMO

SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE 2-(5-ARIL-4,5-DIIDRO-1H-1-FENILPIRAZOL-3-IL) FENÓIS E SISTEMAS PIRAZOLIL-TRIAZÓLICOS DERIVADOS

AUTOR: Gabriel da Costa Santos

ORIENTADOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho descreve a síntese, o estudo estrutural e a avaliação das propriedades fotofísicas de uma série de oito derivados 2-pirazolínicos 1,3,5-triaril-substituídos, além da aplicação destes na obtenção de uma série inédita de 2-(1,5-aril-1*H*-pirazol-3-il)-fenol-1*H*-1,2,3-triazóis, sendo 3-aril = 2-OH-C₆H₄ e 5-aril = Ph, 1-Naftil, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-(*N*(CH₃)₂)-C₆H₄. As propriedades estruturais e eletrônicas foram investigadas por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F e por difração de raios X em monocristal. A metodologia proposta iniciou com a síntese dos precursores 2-pirazolínicos, denominados 2-(1,5-aril-1*H*-pirazol-3-il)-fenóis (**5**), obtidos a partir ciclocondensação [3 + 2] entre fenilhidrazina **4** e cetonas α,β -insaturadas, em que, neste trabalho, utilizaram-se as chalconas (**3**) que foram sintetizadas empregando a orto-hidróxi-acetofenona (**1**) e benzaldeídos substituídos (**2**), em rendimentos de 40-78%. Posteriormente, os derivados 2-pirazolínicos **5** foram submetidos a avaliação de suas propriedades fotofísicas de absorção, emissão, rendimento quântico de fluorescência e deslocamento de Stokes avaliadas e correlacionadas a cálculos teóricos (TD-DFT) para a verificação do fenômeno ESIPT. As propriedades de absorção UV-Vis dos derivados 2-pirazolínicos foram avaliadas em DCM, MeCN, AcOEt, EtOH, e DMSO como solvente e apresentaram uma mudança de fluorescência para os solventes polares apróticos, emitindo uma banda na região azul quando excitados na transição menos energética de cada composto. Além disso, os derivados 2-pirazolínicos apresentaram propriedades de absorção e emissão no estado sólido semelhantes com os ensaios em solução anteriormente mencionados. Com os cálculos teóricos TD-DFT (Teoria do Funcional Densidade) realizados, foi possível observar que todos os compostos apresentaram densidade eletrônica em todo o anel pirazolínico. Destaca-se, que pela análise do orbital LUMO, apenas os derivados **5c** (4-NO₂-C₆H₄) e **5f** (1-Naftil) exibiram a densidade eletrônica localizada na porção da molécula onde encontravam-se os substituintes. Em sequência, os compostos 2-pirazolínicos **5** foram precursores para a síntese de 1,5-aril-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi) fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7** utilizando brometo de propargila (**6**) como *O*-alquilante na obtenção de alcinos terminais, *via* reações do tipo SN₂, com rendimentos de 41-71%. Finalmente, os éteres propargílicos **7** sintetizados foram empregados em reações de cicloadição 1,3-dipolares regioseletivas catalisadas por sais de cobre (CuAAC - *Click Chemistry*) com benzil azida (**8**) para a obtenção de sistemas 1*H*-1,2,3-triazolil-pirazolínicos 1,3,5-triaril-substituídos (**9**) com rendimentos de 30-51%, sendo representados por cinco exemplares sintéticos.

Palavras-chave: 2-pirazolínicos, 1,2,3-triazóis, propriedades fotofísicas, ESIPT

ABSTRACT**SYNTHESIS AND PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF 2-(5-ARYL-4,5-DIHYDRO-1H-1-PHENYLPYRAZOL-3-YL) PHENOLS AND DERIVED PYRAZOLYL-TRIAZOLE SYSTEMS**

AUTHOR: Gabriel da Costa Santos

ADVISOR: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present work describes the synthesis, structural study and evaluation of the photophysical properties of a series of eight 1,3,5-triaryl-substituted 2-pyrazolin derivatives, as well as their application in obtaining a novel series of 2-(1,5-aryl-1*H*-pyrazol-3-yl)-phenol-1*H*-1,2,3-triazoles, 3-aryl = 2-OH-C₆H₄ and 5-aryl = Ph, 1-Naphthyl, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-(*N*(CH₃)₂)-C₆H₄. The structural and electronic properties were investigated by high resolution mass spectrometry (HRMS), ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR and by single crystal X-ray diffraction. The proposed methodology started with the synthesis of 2-pyrazoline precursors, called 2-(1,5-aryl-1*H*-pyrazol-3-yl)-phenols (**5**), obtained from cyclocondensation [3 + 2] between phenylhydrazine **4** and α,β -unsaturated ketones, where, in this work, chalcones (**3**) were used which were synthesized by employing ortho-hydroxyacetophenone (**1**) and substituted benzaldehydes (**2**), in yields of 40-78%. Subsequently, the 2-pyrazolin derivatives **5** were subjected to evaluation of their photophysical properties of absorption, emission, fluorescence quantum yield and Stokes shift evaluated and correlated to theoretical calculations (TD-DFT) for the verification of the ESIPT phenomenon. The UV-Vis absorption properties of the 2-pyrazoline derivatives were evaluated in DCM, MeCN, AcOEt, EtOH, and DMSO as solvents and showed a fluorescence shift to the polar aprotic solvents, emitting a band in the blue region when excited at the least energetic transition of each compound. Furthermore, the 2-pyrazoline derivatives showed similar absorption and emission properties in the solid state with the previously mentioned in-solution assays. With the theoretical TD-DFT (Density Functional Theory) calculations performed, it was possible to observe that all compounds showed electronic density throughout the pyrazoline ring. Noteworthy, that by the LUMO orbital analysis, only the derivatives **5c** (4-NO₂-C₆H₄) and **5f** (1-Naphthyl) exhibited the electronic density located in the portion of the molecule where the substituents were. In sequence, the 2-pyrazoline compounds **5** were precursors for the synthesis of 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-yn-1-yloxy) phenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole **7** using propargyl bromide (**6**) as *O*-alkylating agent in obtaining terminal alkynes, via S_N2-type reactions, in yields of 41-71%. Finally, the synthesized propargyl ethers **7** were employed in regioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions catalyzed by copper salts (CuAAC - *Click Chemistry*) with benzyl azide (**8**) to obtain 1*H*-1,2,3-triazolyl-pyrazolin 1,3,5-triaryl-substituted systems (**9**) in yields of 30-51%, being represented by five synthetic specimens.

Keywords: 2-pyrazolines, 1,2,3-triazoles, photophysical properties, ESIPT

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Alguns exemplos de compostos heterocíclicos nitrogenados.....	25
Figura 2- Formas isoméricas para os derivados de pirazolinas	25
Figura 3- Reação de condensação de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas, hidrazidas e semicarbazidas para a síntese de 2-pirazolinas.....	26
Figura 4- Fármacos contendo 1,2,3-triazóis	28
Figura 5- Modelo estrutural dos compostos triazolínicos	28
Figura 6- Estrutura da chalcona (<i>E</i>)-1-2(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.....	31
Figura 7- Metodologias para a síntese das chalconas.....	33
Figura 8- I - Chalcona com substituinte 4- <i>N</i> -dimetil. II - Chalcona com substituinte 4-CH ₃ . ..	34
Figura 9- Composto 3,5-diaril-1-carbotioamida-2 <i>H</i> -pirazolina	40
Figura 10- 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis	44
Figura 11- Representação estrutural e numeração dos compostos 3-9	52
Figura 12- Representação estrutural demonstrando a numeração para o composto 5d	57
Figura 13- Espectro de RMN de ¹ H à 600 MHz, registrados em CDCl ₃ , do composto 2-(5-(4-fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol (5d).....	58
Figura 14- Expansão do espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ à 600 MHz para o composto 5d	59
Figura 15- Espectro de RMN de ¹³ C à 150 MHz, registrados em CDCl ₃ , para o composto 5d	60
Figura 16- Espectro de RMN de ¹⁹ F à 565 MHz, registrados em CDCl ₃ , para o composto 5d	61
Figura 17- ORTEP obtido para o composto (<i>E</i>)-2-(5-(4-fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol (5d).....	64
Figura 18- Espectros de absorção normalizados em diferentes solventes para o composto 5a	66
Figura 19- Espectros de absorção normalizados em estado estacionário em diferentes solventes para o composto 5a	67
Figura 20- Decaimento cinético do tempo de vida de fluorescência em diferentes solventes para o composto 5a	71
Figura 21- Análise DRUV normalizada para os compostos 5a-h	76
Figura 22- Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto 7a	86

Figura 23- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz, registrados em CDCl_3 e DMSO-d_6 , comparativo para os compostos 5a (superior) e 7a (inferior).....	87
Figura 24- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz, registrado em DMSO-d_6 , do composto 1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (7a)	88
Figura 25- Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (7a)	89
Figura 26- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (7a).....	90
Figura 27- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 7a	91
Figura 28- Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 7a	92
Figura 29- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 7a	93
Figura 30- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 7a	94
Figura 31- Representação estrutural demonstrando a numeração adotada dos átomos principais para o composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (9a)	102
Figura 32- Espectro de RMN ^1H à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , para o composto 7a (superior) e 9a (inferior).....	103
Figura 33- Espectro de RMN ^1H à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (9a).....	104
Figura 34- Espectro de ^{13}C à 150 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (9a)	105
Figura 35- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (9a)	106
Figura 36- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrado em DMSO-d_6 , do composto 9a	107
Figura 37- Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 9a	108
Figura 38- Expansão 3 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em DMSO-d_6 , do composto 9a	109

Figura 39- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em DMSO- d_6 , do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (9a)	110
Figura 40- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em DMSO- d_6 , do composto 9a	111
Figura 41- Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em DMSO- d_6 , do composto 9a	112
Figura 42- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 5c , registrados em CDCl_3	142
Figura 43- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 5d , registrados em CDCl_3	143
Figura 44- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 5e , registrados em CDCl_3	144
Figura 45- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 7a , registrados em DMSO- d_6	145
Figura 46- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 7b , registrados em CDCl_3	146
Figura 47- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 7d , registrados em CDCl_3	147
Figura 48- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 7e , registrados em CDCl_3	148
Figura 49- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 7f , registrados em CDCl_3	149
Figura 50- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 9a , registrados em DMSO- d_6	150
Figura 51- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 9b , registrados em CDCl_3	151
Figura 52- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 9d , registrados em CDCl_3	152
Figura 53- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 9e , registrados em CDCl_3	153
Figura 54- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto 9f , registrados em CDCl_3	154
Figura 55- Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz do composto 5d , registrados em CDCl_3	155

Figura 56- Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz do composto 7d , registrados em CDCl_3	156
Figura 57- Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz do composto 9d , registrados em CDCl_3	157
Figura 58- Espectros de absorção UV-vis para os compostos 5a-5h em solução de acetonitrila.	159
Figura 59- Espectros de absorção UV-vis para os compostos 5a-5h em solução de diclorometano.	159
Figura 60- Espectros de absorção UV-vis para os compostos 5a-5h em solução de acetado de etila.	160
Figura 61- Espectros de absorção UV-vis para os compostos 5a-5h em solução de etanol.	160
Figura 62- Espectros de absorção UV-vis para os compostos 5a-5h em solução de DMSO.	161
Figura 63- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5a	161
Figura 64- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5b	162
Figura 65- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5c	162
Figura 66- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5d	163
Figura 67- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5e	163
Figura 68- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5f	164
Figura 69- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5g	164
Figura 70- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto 5h	165
Figura 71- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5a	165
Figura 72- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5b	166
Figura 73- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5c	166

Figura 74- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5d	167
Figura 75- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5e	167
Figura 76- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5f	168
Figura 77- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5g	168
Figura 78- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto 5h	169
Figura 79- Análise volumétrica cíclica para o composto 5a , utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	169
Figura 80- Análise volumétrica cíclica para o composto 5b , utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	170
Figura 81- Análise volumétrica cíclica para o composto 5c utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	170
Figura 82- Análise volumétrica cíclica para o composto 5d utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	171
Figura 83- Análise volumétrica cíclica para o composto 5e utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	171
Figura 84- Análise volumétrica cíclica para o composto 5f utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	172
Figura 85- Análise volumétrica cíclica para o composto 5g utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	172
Figura 86- Análise volumétrica cíclica para o composto 5h utilizando 0,1 M TBAPF ₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s ⁻¹	173
Figura 87- Análise normalizada de emissão de fluorescência para os compostos 5a-h	173
Figura 88- Espectro UV-vis calculado para o composto 5a sem solvente.	174
Figura 89- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5a	174
Figura 90- Espectro UV-vis calculado para o composto 5b sem solvente.....	175
Figura 91- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5b	176
Figura 92- Espectro UV-vis calculado para o composto 5c sem solvente.	177

Figura 93- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5c	177
Figura 94- Espectro UV-vis calculado para o composto 5d sem solvente.....	179
Figura 95- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5d	179
Figura 96- Espectro UV-vis calculado para o composto 5e sem solvente	180
Figura 97- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5e	181
Figura 98- Espectro UV-vis calculado para o composto 5f sem solvente.....	182
Figura 99- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5f	182
Figura 100- Espectro UV-vis calculado para o composto 5g sem solvente	184
Figura 101- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5g	184
Figura 102- Espectro UV-vis calculado para o composto 5h sem solvente.....	185
Figura 103- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto 5h	185
Figura 104- Espectro UV-vis calculado para o composto 5a em MeCN	187
Figura 105- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em MeCN, para o composto 5a	187
Figura 106- Espectro UV-vis calculado para o composto 5a em DMSO	188
Figura 107- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DMSO, para o composto 5a	189
Figura 108- Espectro UV-vis calculado para o composto 5a em EtOH.....	190
Figura 109- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em EtOH, para o composto 5a	190
Figura 110- Espectro UV-vis calculado para o composto 5h em MeCN.....	192
Figura 111- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em MeCN, para o composto 5h	192
Figura 112- Espectro UV-vis calculado para o composto 5h em DMSO	193
Figura 113- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DMSO, para o composto 5h	194
Figura 114- Espectro UV-vis calculado para o composto 5h em EtOH	195

Figura 115- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em EtOH, para o composto **5h**..... 195

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas.....	53
Tabela 2- Características e rendimentos dos compostos 2-(1,5- <i>aril</i> -4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenóis (5a-g).....	55
Tabela 3- Dados de RMN de ¹ H e ¹⁹ F obtidos para a série de compostos 5c-e (δ ppm).....	62
Tabela 4- Dados de RMN de ¹³ C obtidos para a série de compostos 5c-e	62
Tabela 5- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos 5a-h em MeCN.....	67
Tabela 6- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos 5a-h em DCM	68
Tabela 7- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos 5a-h em DMSO	68
Tabela 8- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos 5a-h em EtOH	69
Tabela 9- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos 5a-h em AcOEt	69
Tabela 10- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos 5a-h em MeCN.....	72
Tabela 11- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos 5a-h em DCM.....	72
Tabela 12- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos 5a-h em DMSO	73
Tabela 13- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos 5a-h em EtOH	73
Tabela 14- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos 5a-h em AcOEt.....	74
Tabela 15- Potenciais eletroquímicos redox dos compostos 5a-h realizados em DCM anidro com taxa de varrimento de 100 mV s ⁻¹	75
Tabela 16- Parâmetros fotofísicos no estado sólido para os compostos 5a-h	76
Tabela 17- Dados de HOMO e LUMO dos compostos 5a-h	78
Tabela 18- Dados de HOMO e LUMO dos compostos 5a e 5h em MeCN.....	79
Tabela 19- Dados de HOMO e LUMO dos compostos 5a e 5h em DMSO.....	79
Tabela 20- Dados de HOMO e LUMO dos compostos 5a e 5h em EtOH	80

Tabela 21- Dados de otimização para a obtenção do alcino terminal 7a .	81
Tabela 22- Características físicas, rendimento e massas de alta dos 1,5-aril-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis (7a-b e d-f).	84
Tabela 23- Dados de RMN de ¹ H e ¹⁹ F obtidos para a série de compostos 7a-b e d-f (δ ppm)	95
Tabela 24- Dados de RMN de ¹³ C obtidos para a série de compostos 7a-b e d-f (δ ppm)	95
Tabela 25- Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 9 .	98
Tabela 26- Características físicas, rendimentos e massas de alta dos compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis (9a-b e d-f)	100
Tabela 27- Dados de RMN de ¹ H e ¹⁹ F obtidos para a série de compostos 9a-b e d-f (δ ppm)	113
Tabela 28- Dados de RMN de ¹³ C obtidos para a série de compostos 9a-b e d-f (δ ppm)	113
Tabela 29- Dados de RMN de ¹³ C obtidos para a série de compostos 9a-b e d-f (δ ppm)	114
Tabela 30- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5a .	174
Tabela 31- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5b .	176
Tabela 32- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5c .	178
Tabela 33- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5d .	179
Tabela 34- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5e .	181
Tabela 35- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5f .	183
Tabela 36- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5g .	184
Tabela 37- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5h .	186
Tabela 38- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5a .	187
Tabela 39- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5a .	189

Tabela 40- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5a	191
Tabela 41- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5h	192
Tabela 42- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5h	194
Tabela 43- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto 5h	195
Tabela 44- Distância calculada a partir dos dados de TD-DFT entre o hidrogênio e o nitrogênio do anel pirazolínico, para os compostos 5a-h	197

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	29
Esquema 2	29
Esquema 3	30
Esquema 4	32
Esquema 5	35
Esquema 6	36
Esquema 7	37
Esquema 8	38
Esquema 9	39
Esquema 10	39
Esquema 11	41
Esquema 12	42
Esquema 13	43
Esquema 14	45
Esquema 15	46
Esquema 16	47
Esquema 17	48
Esquema 18	50
Esquema 19	51
Esquema 20	54
Esquema 21	56
Esquema 22	65
Esquema 23	85
Esquema 24	97
Esquema 25	101
Equação 26	118
Esquema 27	129
Esquema 28	130
Esquema 29	131
Esquema 30	132

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ar = Aromático

Bn = Benzila

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

CDCl_3 = Clorofórmio Deuterado

DFT = Teoria do Funcional Densidade (*Density Functionaç Theory*)

DMF = *N,N*-Dimetilformamida

$\text{DMSO-}d_6$ = Dimetilsulfóxido Deuterado

d = duplete

dd = duplo duplete

ESIPT = Transferência de próton intramolecular no estado excitado (*Excited State Intramolecular Proton Transfers*)

HRMS = Espectrometria de Massas de Alta Resolução

Hz = Hertz

J = Constante de acoplamento

m = multiplete

NaAsc = Ascorbato de Sódio

NAPO = Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas

NUQUIMHE = Núcleo de Química de Heterociclos

nm = nanômetros

pf. = Ponto de Fusão

Ph = Fenila

PPG = Grupo Propargílico

RMN ^{13}C = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 Espectro Desacoplado de Carbono

RMN ^{19}F = Ressonância Magnética Nuclear de Flúor

RMN ^1H = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s = simpleto

t = tripleto

t.a. = Temperatura ambiente

THF = Tetrahidrofurano

TMS = Tetrametilsilano

SN_2 = Substituição nucleofílica de segunda ordem

δ = Deslocamento Químico

SS = Deslocamento Stoke

Φ_f = Rendimento quântico de fluorescência

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	25
1.1	1,2,3-Triazóis.....	27
2.	REVISÃO DA LITERATURA.....	31
2.1	Cetonas α,β -insaturadas.....	31
2.1.1	Síntese das Chalconas.....	32
2.1.2	Chalconas: Precursoras para síntese de novos heterociclos	35
2.2	2-Pirazolinas ou 4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -pirazóis	37
2.2.1	Síntese e aplicações das 2-pirazolinas	38
2.3	1,2,3-Triazóis.....	44
3.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	50
3.1	Nomenclatura e numeração dos compostos.....	51
3.2	Síntese das 2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenóis (5a-g)	54
3.2.1	Identificação espectrométrica dos derivados de 2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenóis (5c-e)	56
3.2.2	Propriedades Fotofísicas de 2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenóis (5a-h)	64
3.2.3	Cálculos Teóricos- Teoria do Funcional Densidade (DFT)	77
3.3	Síntese de 1,5-aril-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (7).....	80
3.3.1	Purificação dos alcinos terminais 1,5-aril-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis (7).....	82
3.3.2	Identificação espectroscópica dos compostos 1,5-aril-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis (7).....	85
3.4	Síntese de 1-benzil-4-((2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (9)	97
3.4.1	Purificação dos compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis (9)	99

3.4.2	Identificação espectroscópica dos compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis (9)	102
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	116
4.1	Reagentes e Solventes Utilizados	116
4.1.1	Reagentes.....	116
4.1.2	Solventes.....	116
4.2	Equipamentos	116
4.2.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	116
4.2.2	Ponto de Fusão	117
4.2.3	Difratometria de Raios-X em Monocristal	117
4.2.4	Espectroscopia de absorção e emissão.....	118
4.2.5	Análise de Massa de alta Resolução.....	119
4.3	Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	120
4.3.1	Síntese das (<i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas (3a-f) ^{42,62-65}	120
4.3.2	2-(1,5-aril-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-fenóis (5a-h) ^{52,74}	120
4.3.3	Síntese de 1,5-aril-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis (7a-b, d-f).....	122
4.3.4	1-benzil-4-((2-(1,5-aril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis (9a-b, d-f).....	125
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	129
6.	SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	132
7.	REFERÊNCIAS	133
8.	ANEXOS.....	141
8.1	Espectros de RMN dos compostos obtidos neste trabalho	141
8.2	Dados de difração de raios-X para o composto 5d	158
8.3	Dados fotofísicos dos compostos 5a-g	159
8.3.1	Espectros de emissão de fluorescência em estado estacionário	161
8.3.2	Tempo de meia vida de fluorescência para os compostos 5a-h	165

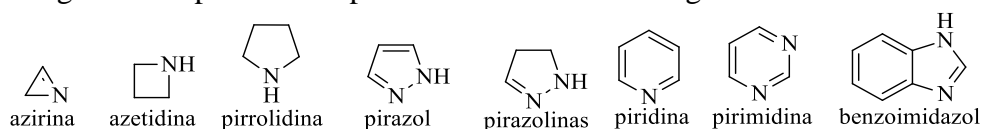
8.3.4	Estudo fotofísico no estado sólido para os composto 5a-h	173
8.4	Dados de cálculos teóricos TD-DFT	174
8.4.1	Distância entre hidrogênio e nitrogênio pirazolínico	197

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Diversos compostos orgânicos possuem elevada aplicabilidade nas mais distintas áreas do conhecimento, dentre eles, enquadram-se os compostos heterocíclicos que constituem um dos grupos de maior destaque na química orgânica. Obtidos sinteticamente e/ou extraídos da natureza, esses compostos apresentam aplicações nos campos farmacológicos e agroquímicos, bem como também na produção de polímeros e pigmentos.^{1,2,3}

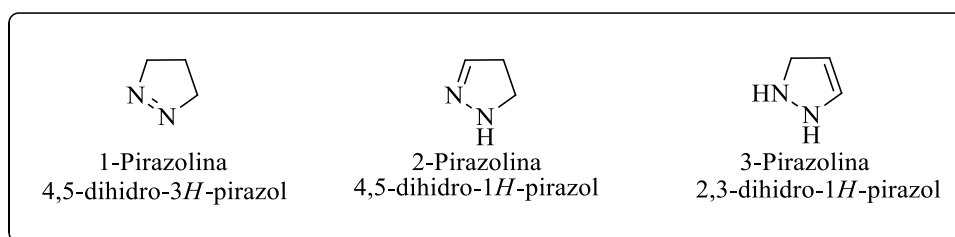
Dessa forma, considerando os mais diversos tipos de compostos heterocíclicos já relatados pela literatura, destacam-se os compostos *N*-heterocíclicos, que possuem ao menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura. Os compostos derivados dessa classe, podem ser aromáticos ou não, como também possuir de três a quatro, cinco, seis ou sete membros, sendo ou não condensados a outros anéis, como apresentado na Figura 1.

Figura 1- Alguns exemplos de compostos heterocíclicos nitrogenados



As pirazolinas, por exemplo, constituem uma das classes mais importantes dos compostos *N*-heterocíclicos. Similar aos pirazóis, são pertencentes à subclasse dos diazóis, os quais são formados por um anel de cinco membros, que possuem uma ligação dupla e dois átomos de nitrogênio vicinais. As pirazolinas apresentam três formas isoméricas que variam de acordo com a metodologia empregada para a obtenção desses compostos, a Figura 2 a seguir ilustra as formas isoméricas encontradas para os derivados de pirazolinas.

Figura 2- Formas isoméricas para os derivados de pirazolinas

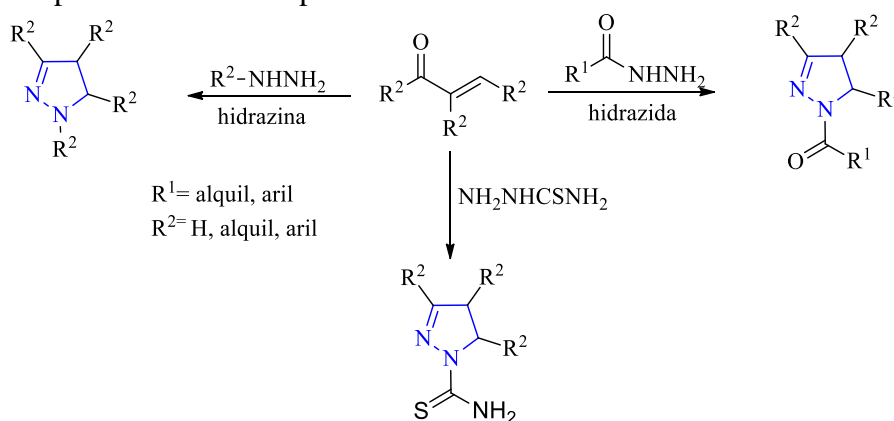


Devido à grande capacidade de serem excelentes materiais orgânicos fluorescentes e a variedade de propriedades biológicas relacionadas a partir da presença do anel pirazolínico, há

grande interesse científico e comercial na síntese e reatividade destes compostos. Entretanto, ressalta-se que produtos naturais contendo anéis pirazolínicos são bastante raros.^{4,5,6}

A principal rota sintética para obtenção de pirazolinas se dá por meio de uma ciclocondensação [3 + 2] entre hidrazinas ou hidrazidas com compostos carbonílicos (Figura 3).^{1,6} Nesse sentido, destaca-se que cetonas α,β -insaturadas podem ser obtidas a partir de uma condensação de Claisen-Schmidt, entre acetofenonas e aldeídos arílicos, originando chalconas. Destaca-se que as chalconas tem apresentado diversas aplicabilidades em fármacos antitumorais,⁷ e um aumento em suas propriedades farmacológicas, tais como, um acréscimo nas atividades antifúngicas, antibacterianas e anti-inflamatórias.

Figura 3- Reação de condensação de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas, hidrazidas e semicarbazidas para a síntese de 2-pirazolinas



Fonte: Adaptado de Kumar, P. *et al.*, 2017.⁸

Como já mencionado, as pirazolinas constituem uma classe de grande relevância devido a sua ampla atividade farmacológica, presentes em antidiabéticos,⁸ antimicrobiano,^{9,10} antimalárico,¹¹ antitumoral,¹² antitubercular,¹³ anticâncer,^{14,15} inibidores da monoamina oxidase,¹⁴ antiinflamatório,^{16,17,18} antidepressivo,¹⁹ e anticonvulsivante.²⁰

Neste sentido, com o objetivo de aumentar a amplitude das aplicações de derivados pirazolínicos, alguns estudos têm sido relatados sobre a eficiência no emprego das propriedades fotofísicas, ou seja, absorção e emissão.²¹

Em um contexto geral, os derivados 2-pirazolínicos possuem absorção na faixa de 300-400 nm com emissão de fluorescência na região do azul,²² e sendo utilizados numa variedade de aplicações, como por exemplo, na construção de sondas fluorescentes, medição de concentrações intracelulares de cálcio²³ e tingimento de células solares.²⁴ Além disso, estes compostos exibem maioritariamente rendimentos quânticos elevados,²³ bem como, desvios na

emissão de fluorescência de acordo com a transferência de energia causada devido às estruturas moleculares.²⁵

As transições ou bandas de transferências de carga intramolecular (*ICT*) presentes nos compostos 2-pirazolínicos garantem a emissão de fluorescência e distintos efeitos que variam de acordo com a polaridade dos solventes utilizados nas análises de absorvância. Este efeito causado pelos solventes é chamado de solvatocromismo e tem sido amplamente estudado devido às suas aplicações em sondas moleculares sensíveis à natureza do solvente. Muitas propriedades ópticas dos corantes que apresentam o solvatocromismo podem influenciar na sua intensidade de fluorescência, cor e rendimento quântico de fluorescência.²⁶

Além dos efeitos causados pelo solvatocromismo nas análises de fluorescência, alguns estudos relataram a alteração nestas propriedades de acordo com a mudança na concentração dos compostos pirazolínicos utilizados. As variações observadas, apresentaram um aumento ou diminuição das propriedades fotoluminescentes, sendo diversificadas de acordo com a alteração na concentração das soluções destes compostos.²⁷

Sendo assim, visando as propriedades biológicas e fotofísicas descritas, pesquisas para o desenvolvimento de blocos precursores pirazolínicos vêm sendo conduzidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos, NUQUIMHE, da Universidade Federal de Santa Maria- UFSM. Além disso, os blocos precursores obtidos possibilitam a síntese de outros heterociclos com amplas variedades estruturais de substituintes, incluindo reações de ciclização originando outros heterociclos, tais como triazóis, objeto de estudo nesta Dissertação.

1.1 1,2,3-Triazóis

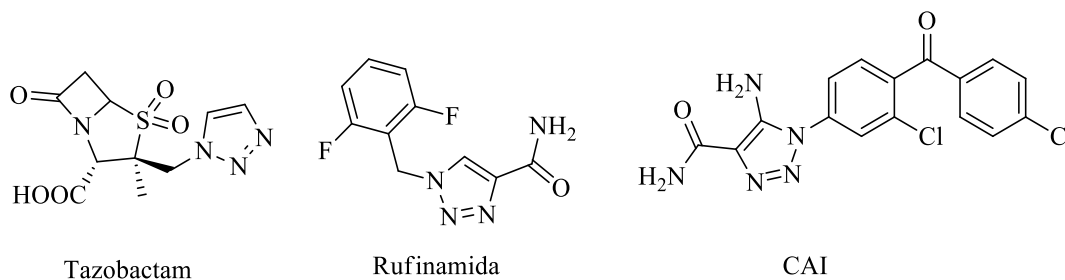
Como já relatado, muitos compostos heterocíclicos estão presentes em organismos vivos. No entanto, outros são obtidos apenas sinteticamente e são dignos de destaque devido a sua ampla atividade biológica. Entre esses, destaca-se o 1,2,3-triazol, formado por um anel de cinco membros no qual apresenta três átomos de nitrogênio posicionados de forma adjacente.

Esses compostos são amplamente empregados em virtude do seu amplo espectro de propriedades biológicas, bem como também, pela capacidade de originar-se a partir de diferentes *synthons*. A obtenção de 1,2,3-triazóis, se dá pela adição 1,3 dipolar, utilizando um alcino terminal e uma azida orgânica (*Click Chemistry*) o qual é considerado o método mais aplicado atualmente para a obtenção desses compostos.^{28,29} Além do mais, 1,2,3- triazóis podem fornecer medicamentos bifuncionais originais, quando utilizados como unidades ligantes ativas, sendo estáveis à degradação metabólica.³⁰ Essas moléculas apresentam inúmeras atividades

biológicas, dentre elas destacam-se as atividades anticâncer,^{31,32} anti-HIV,³³ antimicrobiano,³⁴⁻³⁸ antiviral,³⁹ antiproliferativo,⁴⁰ e inseticidas.⁴¹

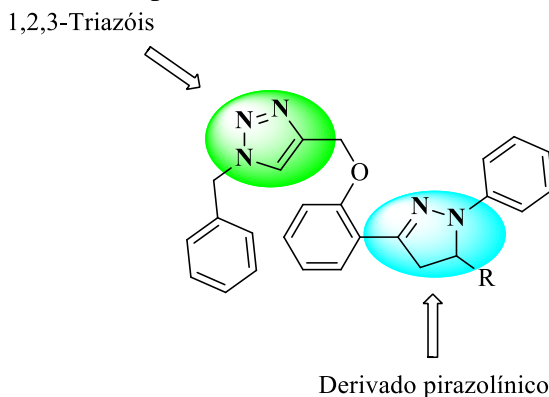
Comercialmente, são conhecidos vários compostos dessa classe que apresentam grandes importâncias farmacológicas. Como exemplo, pode-se destacar o antibiótico *Tazobactam*®, o anti-convulsionante *Rufinamida*® e o antitumoral *CAI*® (Figura 4).

Figura 4- Fármacos contendo 1,2,3-triazóis



Tendo em vista a importância da síntese de anéis pirazolínicos como precursores para a obtenção de novos compostos contendo 1,2,3-triazóis e com o propósito de ampliar a possibilidade de estudo das propriedades biológicas e fotofísicas emergentes dos mesmos, o objetivo geral deste trabalho baseia-se na avaliação da reatividade de compostos 2-hidroxiaril-2-pirazolínicos em reações para a formação de 1,2,3-triazóis para o desenvolvimento de uma rota sintética e regioseletiva (Figura 5). Além disso, realizar o estudo de algumas propriedades fotofísicas em solução, como o estudo das propriedades eletroquímicas e fotofísicas por UV-Vis, análise de emissão de fluorescência e cálculos de DFT, em solventes de diferentes polaridades para uma série de oito derivados 2-pirazolínicos 1,3,5-triaril-substituídos.

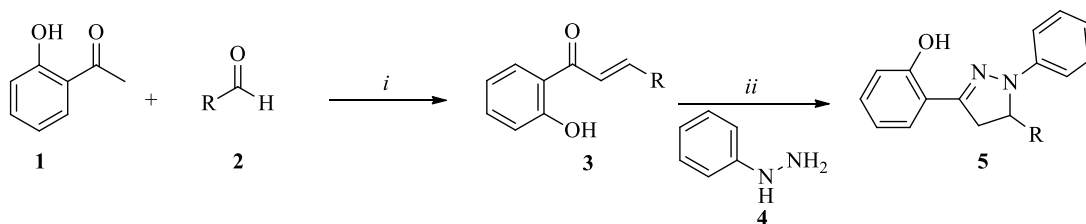
Figura 5. Modelo estrutural dos compostos triazolínicos



Assim, os objetivos específicos deste trabalho são:

- 1) Sintetizar uma série de 2-(1,5-*aryl-1H*-pirazol-3-il)-fenóis **5**, a partir de uma reação de ciclocondensação [3 + 2] entre fenilhidrazina **4** e cetonas α,β -insaturadas **3** (chalconas). Os compostos **3**, por sua vez, serão obtidos *via* condensação de Claisen-Schmidt entre orto-hidróxi-acetofenona (**1**) e benzaldeídos substituídos **2a-f** em meio básico (Esquema 1), conforme descrito na literatura.⁴²

Esquema 1



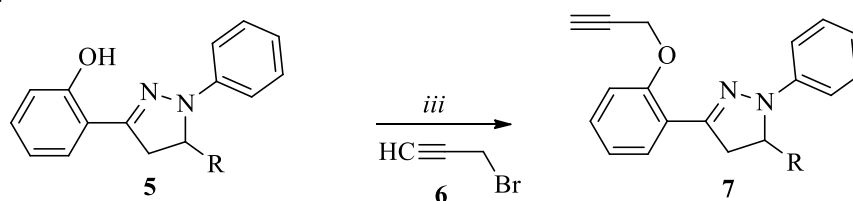
R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil, 4-N(CH₃)₂-C₆H₄.

i: EtOH, NaOH (solução 3M), t.a, 2h

ii: MeOH, refluxo, 4-6h

- 2) Promover a derivatação das 2-pirazolinas **5** pela reação de *O*-alquilação da hidroxila fenólica, utilizando brometo de propargila (**6**) como agente alquilante, visando produzir éteres propargílicos **7**, os quais apresentarão um alcino terminal em suas estruturas químicas (Esquema 2).

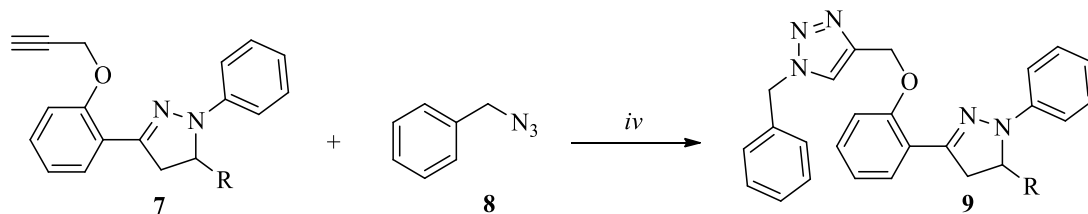
Esquema 2



R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil, 4-N(CH₃)₂-C₆H₄.

iii: solvente/temperatura/tempo.

- 3) Avaliar a reatividade dos éteres **7** em reações de síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-disubstituídos por reações de adição 1,3-dipolar com benzil azida (**8**) na presença de catalisadores de cobre (*Click Chemistry*),^{28,29} construindo assim, moléculas que reúnam anéis carbocíclicos, 2-pirazolínicos e 1,2,3-triazolínicos em uma única estrutura química híbrida e policíclica (Esquema 3).

Esquema 3

R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil, 4-N(CH₃)₂-C₆H₄.

iv: ascorbato de sódio/CuSO₄·5H₂O, solvente/temperatura/tempo.

- 4) Realizar as análises fotofísicas iniciais e de interesse para as séries de compostos **5** com o objetivo de avaliar as propriedades de fluorescência e dados de absorção e emissão (UV-Vis) em solventes de diferentes polaridades (solvatocromismo), como também, avaliar os efeitos de transferência de prótons intramolecular (ESIPT) que serão confirmados ou não a partir das análises de TD-DFT.

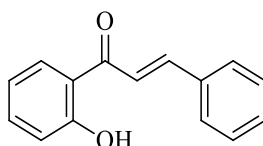
2. REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo, será abordado uma revisão da literatura contemplando as referências relacionadas com os estudos realizados nesta dissertação. Sendo assim, primeiramente serão apresentadas as cetonas α,β -insaturadas substituídas e a sua aplicabilidade na construção de heterociclos. Posteriormente, será demonstrado os estudos referentes a hibridização molecular pela união de dois ou mais compostos biologicamente ativos, correlacionando-os com as classes de pirazolinias a serem contempladas durante o trabalho, bem como também as metodologias utilizadas para a obtenção destes compostos. Por último, serão apresentados os estudos sobre a síntese de 1,2,3-triazóis obtidos a partir dos precursores pirazolínicos.

2.1 Cetonas α,β -insaturadas

Dentre as mais variadas técnicas para a síntese de heterociclos, a utilização de di-eletrófilos tem sido amplamente estudada. Entre essas, cita-se o uso de compostos α,β -insaturados. Nesse contexto, destacam-se, por exemplo, as chalconas ((*E*)-1-2(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona) (Figura 6) que por longos anos tem sido alvo de intensos estudos na produção de inúmeros compostos heterocíclicos.⁴³

Figura 6- Estrutura da chalcona (*E*)-1-2(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona.



Segundo Miriam *et al.*, 2012, alguns compostos naturais como as chalconas possuem diversas propriedades biológicas, sendo determinadas de acordo com a substituição dos anéis aromáticos entre as estruturas dessas moléculas.⁴⁴

Diante disso, Rahman *et al.*, em 2007 afirma que o interesse para os diversos estudos quanto a utilização destes compostos, se dá devido a sua vasta aplicação em produtos farmacêuticos, na agricultura e indústria, com aplicações em fármacos antitumorais, anticarcinogênico e em atividades antibacterianas.⁴⁵

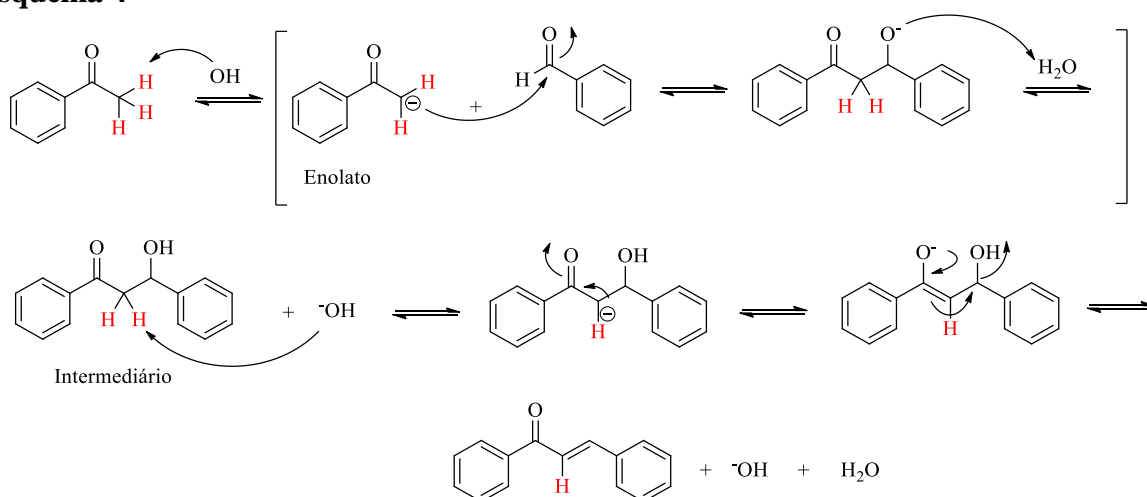
Como evidenciado na Figura 6, as chalconas possuem ligações duplas conjugadas com um sistema de elétrons π completamente deslocalizados em ambos os anéis benzênicos. Dessa forma, moléculas com sistemas em que seus elétrons se encontram completamente

deslocalizados, possuem potenciais redox relativamente baixos tendo uma maior probabilidade de sofrer reações de transferência de elétrons.⁴⁵

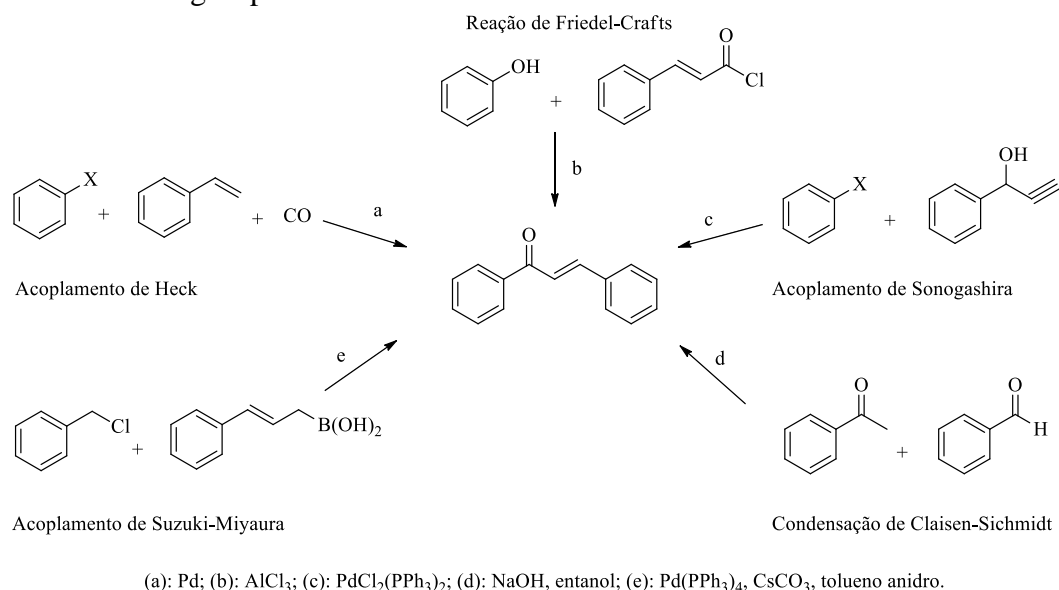
2.1.1 Síntese das Chalconas

Em um estudo envolvendo a obtenção desses compostos, Miriam *et al.*, em 2012 relata que a principal fonte para a síntese das chalconas, se dá por meio da condensação entre um aldeído e uma cetona, o qual recebe o nome de Claisen-Schmidt.⁴⁴ Essas reações são catalisadas por ácidos ou bases em condições homogêneas e utilizando solventes polares próticos. O mecanismo proposto para a síntese desses compostos, utilizando como exemplo uma catálise básica, está apresentado no Esquema 4.

Esquema 4



Embora este método seja o mais comum, tem se encontrado muitas modificações quanto a obtenção desses compostos. Mahapatra *et al.*, em 2015, descreveram que diversas metodologias podem ser empregadas para a síntese das chalconas, as quais envolvem a utilização de catalisadores. Dentre elas destacam-se o acoplamento de Heck, Sonogashira e Suzuki-Miyaura, a reação de Friedel-Crafts e reações de condensação aldólica cruzada, ou seja, condensação de Claisen-Schmidt (Figura 7).⁴⁶

Figura 7- Metodologias para a síntese das chalconas

Fonte: Adaptado de Mahapatra, *et al.*, 2015.⁴⁶

De acordo com Zhuang *et al.*, 2017, a utilização do acoplamento cruzado *via* Suzuki se dá a partir do acoplamento entre cloreto de cinamoil e cloretos de benzoil com ácidos fenilborônicos. No entanto, as condições pelas quais a reação é submetida afetam diretamente o rendimento da reação. Além disso, reações envolvendo o acoplamento cruzado *via* Suzuki-Miyaura foram estendidas para sintetizar chalconas com substituintes que retiram e doam elétrons para o anel benzênico.⁴⁷

Os autores relatam que a utilização da reação de Heck para a obtenção das cetonas α,β -insaturadas, se dá pela presença de ácidos arilborônicos com iodeto de arila e uma cetona insaturada na presença de base e um catalisador de paládio. Entretanto, à aplicação desta metodologia é considerada limitada devido à baixa disponibilidade de aril e vinil cetonas, bem como a necessidade de monóxido de carbono pressurizado.⁴⁷

Quanto ao uso da acilação de Friedel-Crafts, os autores destacam que as chalconas podem ser sintetizadas partindo de um éter aromático e cloreto de cinamoil. No entanto, essa abordagem não tem sido muito utilizada, devido ao longo tempo de reação e aos baixos rendimentos.⁴⁷

Dessa forma, nota-se que devido a formação altamente eficiente da ligação dupla carbono-carbono e a facilidade quanto a purificação do produto, o método mais utilizado baseia-se na condensação de Claisen-Schmidt, vez que faz uso de um meio reacional mais brando com temperaturas baixas, catalisadores baratos e um tempo reacional relativamente pequeno. Sendo assim, vem-se implementando muitas fontes de energias alternativas que visam acelerar

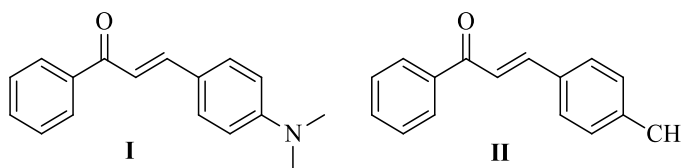
a velocidade da reação, como por exemplo, a utilização de micro-ondas relatado por Calvino *et al.*, em 2006.⁴⁸ Neste estudo os autores fazem da condensação de Claisen-Schmidt, obtendo um acréscimo no rendimento reacional.

Neste contexto, Calvino *et al.*, 2006 apresentam alguns resultados obtidos em uma reação heterogênea envolvendo a condensação entre benzaldeído e acetofenona em sua fase líquida, fazendo o uso de ultrassom para a síntese das chalconas.⁴⁸

Utilizando carbonos dopados como catalisadores, os autores afirmam que não foram observados produtos adicionais, como por exemplo, a formação de um produto advindo da reação de Cannizzaro ou a autocondensação de cetonas, havendo apenas a formação das cetonas α,β -insaturadas. Além disso, destacam que o uso do ultrassom para a obtenção das chalconas potencializou a atividade, mantendo constante a seletividade e aumentando o rendimento da reação.⁴⁸

Algumas propriedades destes compostos são dignas de nota quanto a síntese das chalconas. Zhuang *et al.*, em 2017 relatam que além das variadas propriedades farmacológicas e biológicas, estas cetonas α,β -insaturadas apresentam uma fluorescência significativa devido ao seu sistema conjugado.⁴⁷ Esta fluorescência é bastante relatada quando há presença de grupos funcionais ligados diretamente no anel benzênico, garantindo um efeito mesomérico ao sistema. Neste contexto, destaca-se o substituinte dimetilamino (**I**) (Figura 8), amplamente utilizado em sondas fluorescentes, que ao ser introduzido em compostos de chalconas, detecta-se uma fluorescência mais acentuada. Em contraponto, a inserção de um substituinte metila nestes compostos (**II**), resulta na perda de fluorescência para as chalconas descritas (Figura 8).⁴⁷

Figura 8- **I**- Chalcona com substituinte 4-*N*-dimetil. **II**- Chalcona com substituinte 4-CH₃.



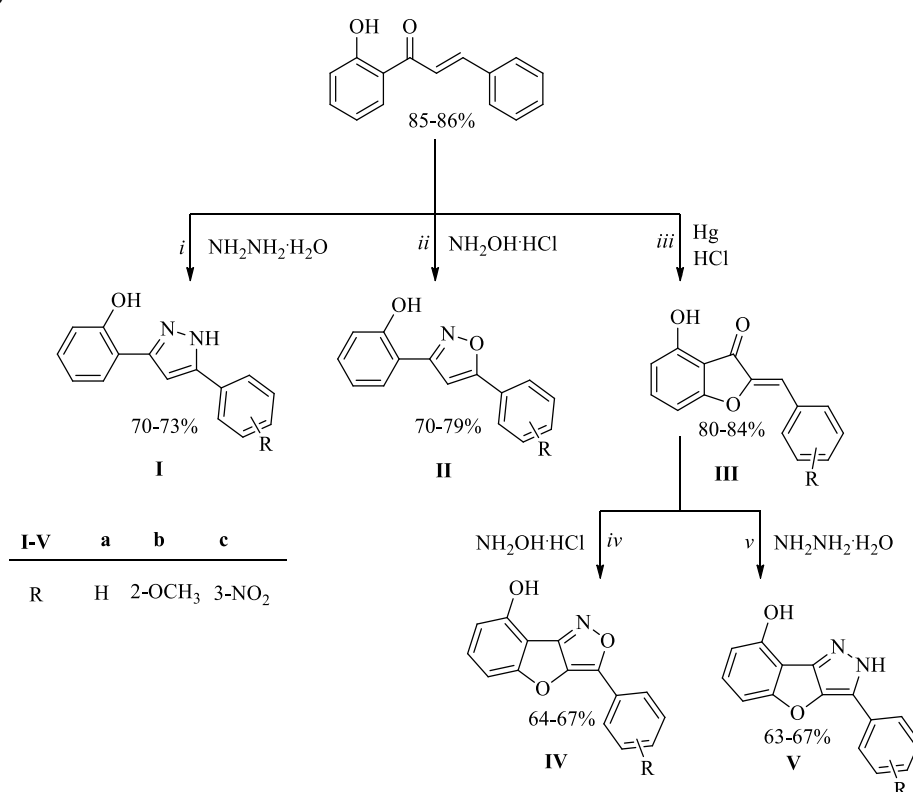
Sendo assim, considerando as diversas aplicabilidades farmacológicas, biológicas e fluorescentes que podem ser empregadas quanto a obtenção das chalconas, ressalta-se que esses compostos são ótimos precursores para a síntese das mais diversas classes de heterociclos já descritos pela literatura.

Nesse sentido, o item a seguir abordará alguns exemplos utilizando chalconas como precursores para a obtenção de novos compostos heterocíclicos, a fim de melhorar e ampliar as propriedades biológicas descritas.

2.1.2 Chalconas: Precursoras para síntese de novos heterociclos

Devido a sua grande importância farmacológica e biológica, as chalconas vem sendo alvo de intensos estudos durante muitos anos, uma vez que são ótimos precursores para a síntese de novos heterociclos. Com o intuito de melhorar seu desempenho biológico, Irshad *et al.*, em 2019 desenvolveram novos compostos heterocíclicos a fim de investigar a atuação destas moléculas como agentes antioxidantes e antimicrobianos.⁴² A rota sintética utilizada pelos autores está disposto no Esquema 5.

Esquema 5



(i): EtOH, Ácido Acético, refluxo 4-5h; (ii): EtOH, KOH, refluxo 2h; (iii): Piridina, 110°C, 2h; (iv): EtOH, KOH, refluxo 24h; (v): Ácido Acético, refluxo 4h.

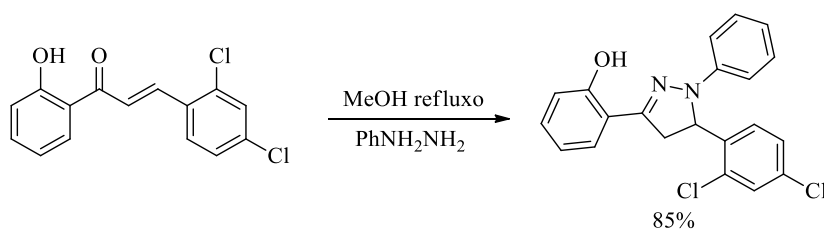
Partindo de cetonas (1-hidroxiacetofenona) e aldeídos substituídos, as chalconas foram preparadas seguindo a condensação de Claisen-Schmidt em condições básicas. Empregando-as como precursores, várias etapas sintéticas foram realizadas para a síntese de pirazóis (**I**), isoxazóis (**II**) e auronas (**III**). Dessa forma, destaca-se que a síntese dos compostos **III** deu-se a partir de uma ciclização oxidativa na presença de Hg (II) em piridina. Nota-se, que a oxidação do acetato de mercúrio em ácido acético para a obtenção de um produto ciclizado (Flavona) não foi relatada, obtendo assim auronas como produto principal apresentando ótimos rendimentos.⁴²

Em consonância com os estudos de síntese realizados a partir do precursor utilizado, foram analisadas algumas atividades biológicas para os compostos obtidos. Dessa forma, observou-se que a atividade antioxidante *in vitro* para os pirazóis (**I-a, b**) e isoxazóis (**II-a**) demonstraram altos níveis de atividade antioxidante. No entanto, a chalcona com substituinte na posição *meta* (2-OCH₃) apresentou a atividade mais baixa frente aos outros compostos analisados.⁴²

A fim de complementar os estudos obtidos, algumas atividades antibacterianas foram analisadas, dos quais destacam-se que todos os compostos sintetizados possuíam ótimos efeitos antibacterianos. Neste contexto, considera-se que as atividades antioxidantes dos compostos obtidos podem estar relacionadas com as atividades antibacterianas, uma vez que compostos com forte potencial antioxidante podem resistir ao dano oxidativo induzido pelas bactérias patogênicas dos alimentos.⁴²

Buscando compreender outros efeitos biológicos em moléculas sintetizadas a partir das chalconas, em 2013 Jiang *et al.*, realizaram um estudo voltado aos derivados da pirazolina.⁴⁹ Devido aos inúmeros relatos existentes sobre a síntese destes compostos, buscou-se analisar os efeitos inibitórios contra agentes antibacterianos para o composto 1-fenil-3-(2-hidroxi-4,5-diclorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazolina (Esquema 6), o qual foi obtido a partir da reação entre fenilhidrazina com cetonas α,β -insaturadas.⁴⁹

Esquema 6

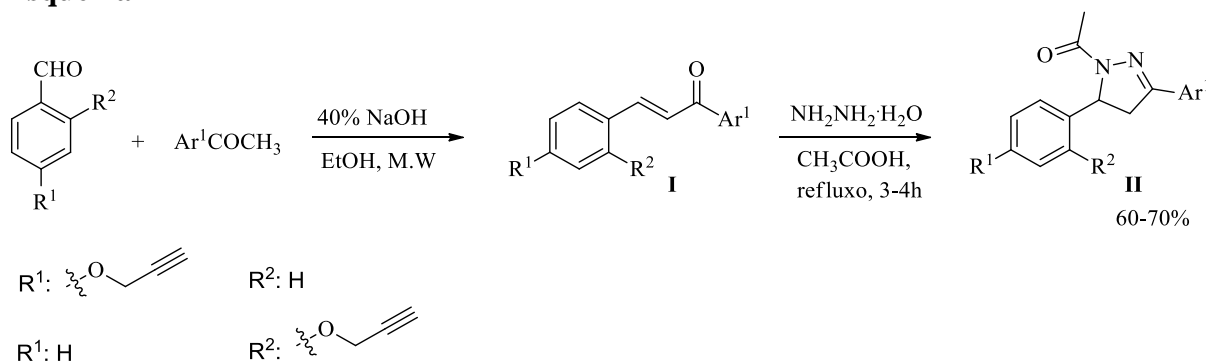


Ao decorrer das análises, observou-se que o composto de interesse obteve bons resultados a favor da inibição dos agentes antibacterianos testados. No entanto, isto resultou em um aumento nas suas atividades inibidoras quando empregados outros substituintes responsáveis por doarem elétrons para o anel benzênico.⁴⁹

Em outro estudo utilizando as chalconas para a síntese de novos compostos pirazolínicos, Kumar *et al.*, em 2020 desenvolveram a síntese de novos híbridos derivados de pirazóis com o intuito de inibir a enzima α -Glucosidade. Esta enzima é responsável pela digestão de carboidratos e a biossíntese de glicoproteínas, possuindo importantes papéis no tratamento de diabetes do tipo 2.⁵⁰ A rota sintética utilizada para a obtenção do produto 1-(3-

aril-5-(2,4-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-1-*H*-pirazol-1-il)etan-1-onas está apresentada no Esquema 7 a seguir.

Esquema 7



A síntese das chalconas (**I**) foram realizadas a partir da condensação de Claisen-Schmidt sob micro-ondas (M.W) com aldeídos propargilados, utilizando como reagentes o 4-metoxi e 4-bromoacetofenona em presença de base. A síntese das pirazolinas (**II**) em destaque, foram obtidas após uma reação empregando hidrato de hidrazina em ácido acético, em refluxo.⁵⁰

Posteriormente, com a obtenção de todos os derivados pirazolínicos **II**, avaliou-se a inibição da enzima α -Glucosidade. Neste contexto, os autores revelam que a maioria dos compostos sintetizados exibiram bons valores de potenciais de inibição, os quais apresentaram melhores resultados após a inserção do grupo pirazolínico.

Kumar *et al.*, 2020 afirmam ainda, que o aumento das atividades inibitórias se dá devido a presença do anel central da pirazolina, o qual interage com o sítio ativo da enzima e com as substituições aromáticas (Ar^1) presentes na pirazolina. Entretanto, destaca-se que para este estudo, grupos doadores de elétrons presentes na pirazolina são mais ativos que grupos retiradores de elétrons.⁵⁰

2.2 2-Pirazolinas ou 4,5-Dihidro-1*H*-pirazóis

Como já descrito, as 2-pirazolinas constituem uma das classes mais importantes dos compostos *N*-heterocíclicos. Pertencentes a subclasse dos diazóis, as 2-pirazolinas são formadas por um anel de cinco membros, dos quais dois são átomos de nitrogênio vicinais e uma ligação dupla.

Devido sua ampla atividade farmacológica e biológica, extensos estudos tem se demonstrado importante quanto a síntese e a atividade biológica destes compostos, como

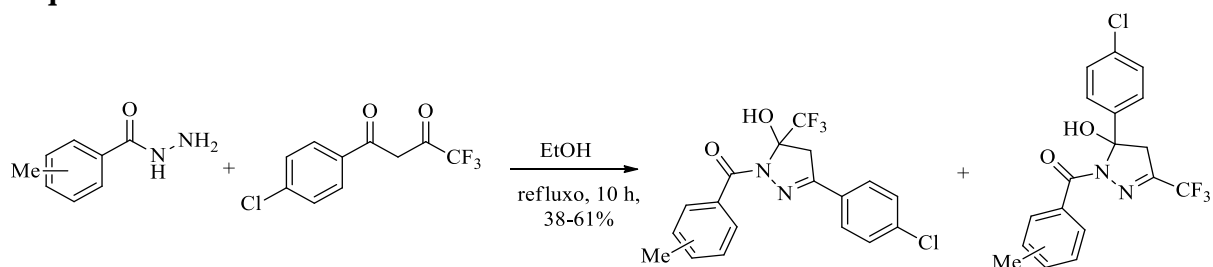
observado no item anterior por Kumar *et al.*, 2020.⁵⁰ Além do mais, Bai *et al.*, 2007 em uma síntese de novos heterociclos utilizando derivados 2-pirazolínicos como precursores, relatam a eficiência destas moléculas em apresentarem fluorescência, devido ao impedimento da ligação dupla que ocorreu após a ciclização.²⁷ Os autores afirmam que essa atividade é observada, pois o átomo de nitrogênio atinge a conjugação por meio da doação de elétrons, obtendo características fotoelétricas.²⁷

2.2.1 Síntese e aplicações das 2-pirazolinas

A obtenção destes compostos, a partir do uso de hidrazinas ou hidrazidas, ocorre empregando-se substratos 1,3-dicarbonílicos ou cetonas α,β -insaturadas.

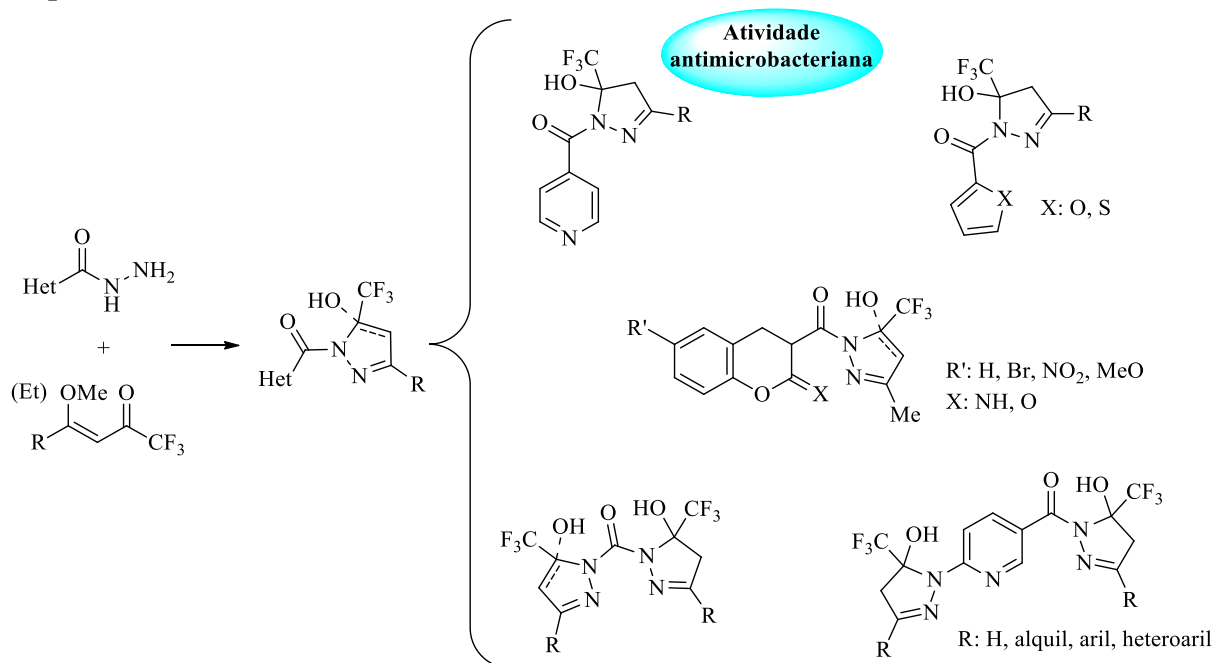
Em um estudo realizado por Zhao e colaboradores em 2009, utilizando precursores 1,3-dicarbonílicos, através da reação entre metilbenzohidrazidas e 1-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluorbutan-1,3-diona, na presença de EtOH sob refluxo por 10 h, obteve-se produtos na forma de mistura de 1,3 e 1,5 (trifluormetil)-hidroxi-2-pirazolinas, que apresentaram propriedades antibióticas (Esquema 8).⁵¹

Esquema 8



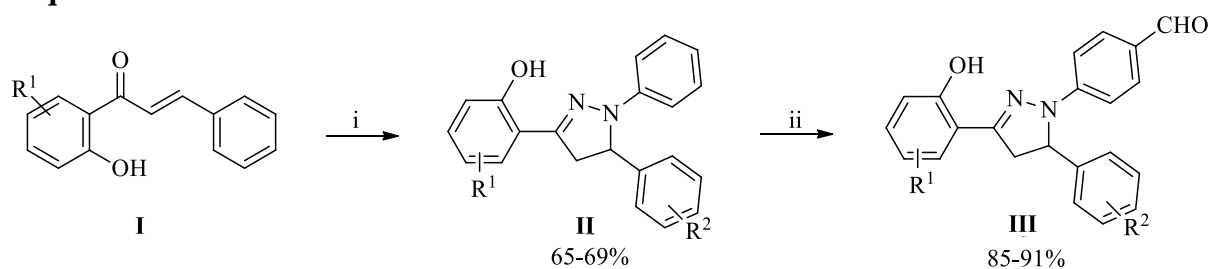
A reação entre carbonil-hidrazidas com 1,3-dieletrófilos, vem sido amplamente relatada pelo grupo NUQUIMHE. Partindo de compostos como 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas, obtém-se uma síntese regioseletiva utilizando, na maioria das vezes, MeOH ou EtOH como solventes, sob refluxo ou temperatura ambiente, em rendimentos de até 95%. Os compostos obtidos apresentaram atividades biológicas, tais como, antibacteriana, antifúngica e antioxidante, como demonstrado no Esquema 9.

Esquema 9



Em outro estudo, empregando cetonas α,β -insaturadas, Kapupara *et al.*, em 2011 realizaram a síntese de 1-fenil-3,5-diarilpirazolininas (Esquema 10) utilizando um reagente Vilsmeier-Haack, com o intuito de obter produtos formilados.⁵²

Esquema 10



(i): PhNHNH₂, MeOH, refluxo, 6-9 h; (ii): DMF/POCl₃, 70°C, 4-7 h.

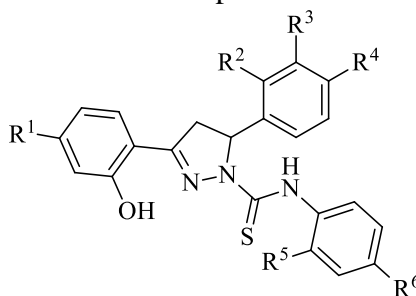
I-III	a	b	c	d	e	f
R ¹	H	H	H	Cl	Cl	Cl
R ²	H	OCH ₃	Cl	H	OCH ₃	Cl

Os autores relatam que a síntese dos compostos 4-(4,5-diidro-3,5-diarilpirazol-1-il)benzaldeídos (**IIIa-f**) foram convertidos com ótimos rendimentos partindo dos derivados pirazolínicos (**IIa-f**) nas condições descritas no Esquema 10. Neste contexto, afirmam ainda

que todos os compostos 2-pirazolínicos utilizados apresentavam grupos fenólicos –OH e substituintes derivados da metoxila (-OCH₃) junto com os tautômeros imina e enamina. Além do mais, o grupo fenil ligado ao nitrogênio do anel pirazolínico possui a capacidade de doar elétrons ao anel, sendo predominante em grupos fenólicos. Destaca-se que a formilação na posição 4 do anel ligado ao grupo pirazolínico não afetou no aumento do rendimento, fornecendo uma síntese viável para a obtenção do produto desejado.⁵²

Com o objetivo de avaliar as atividades biológicas de novos compostos pirazolínicos, Stirrett *et al.*, 2008 sintetizaram uma série de derivados de 3,5-diaril-1-carbotioamida-pirazol substituídos (Figura 9), a fim de avaliar a inibição de enzimas biossintéticas contra a *Mucobacterium tuberculosis (Mtb)*, bactéria caracterizada por ser um agente etiológico da tuberculose, e contra a *Yersinia pestis (Yp)* responsável pela causa da peste.⁵³

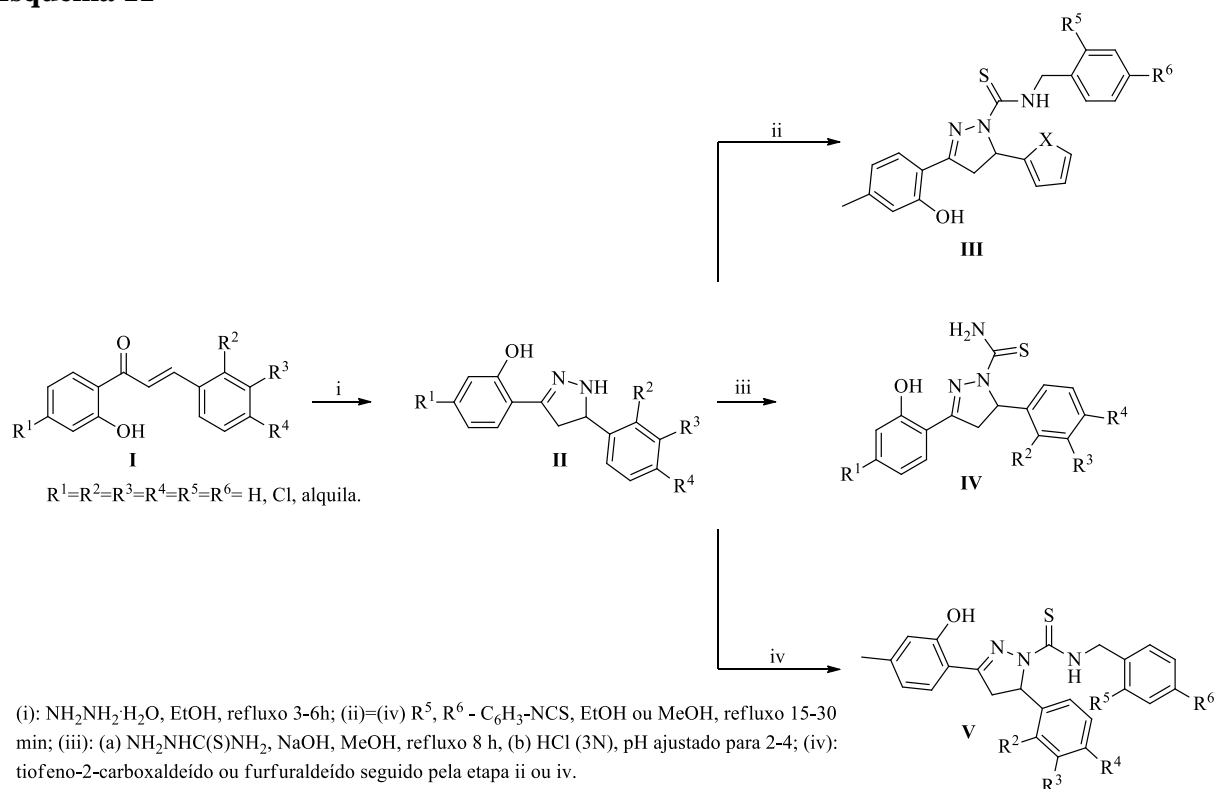
Figura 9- Composto 3,5-diaril-1-carbotioamida-2*H*-pirazolina



R¹=R²=R³=R⁴=R⁵=R⁶: H, Cl, alquila.

Os compostos obtidos foram preparados partindo de derivados da 2-hidroxicalconas com hidrato de hidrazina em EtOH, conforme apresentado no Esquema 11 a seguir.

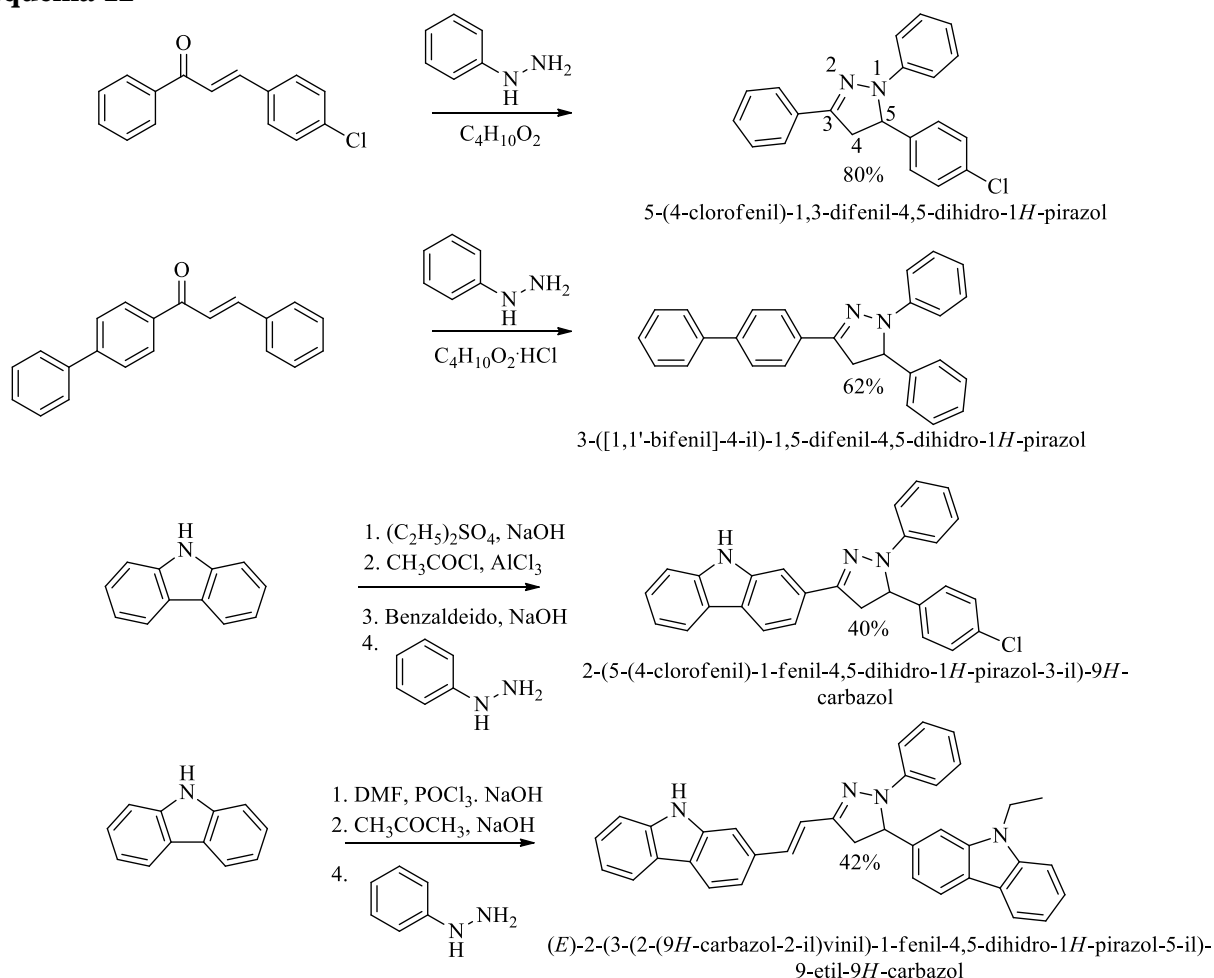
Esquema 11



Os autores observaram que os compostos **IV** e **V**, com substituintes doadores de elétrons ($-\text{OCH}_3$, CH_3), obtiveram resultados satisfatórios quanto a inibição de enzimas *Mtb*. Salientando, que o composto **IV** destacou-se por possuir a maior taxa de inibição, bem como também, por apresentar a maior atividade antitubercular. Entretanto, quando observado a inibição da enzima *Yp*, notou-se que a mesma apresentou uma capacidade inibitória mais ativa quando comparada com a enzima *Mtb*. Além disso, os autores destacam que o composto **IV** substituído apresentou altos níveis de inibição.⁵³

Assim como a capacidade de possuir inúmeras atividades biológicas, as pirazolininas apresentam uma fluorescência bem acentuada. Neste sentido, Bai *et al.*, 2007 realizaram um estudo quanto a obtenção de novos derivados pirazolínicos com a finalidade de sintetizar novos corantes fluorescentes.²⁷ Considerando que moléculas de pirazolininas emitem uma fluorescência azulada, os autores justificam o uso de um substituinte carbazol, o qual também possui a mesma coloração, com o intuito de observar o efeito do mesmo quanto o aumento da fluorescência para os derivados pirazolínicos. Desta forma, partindo cetonas α,β -insaturadas substituídas com fenilhidrazina, os autores sintetizaram uma série de quatro novos compostos 2-pirazolínicos, como apresentado no Esquema 12 a seguir.²⁷

Esquema 12



Os autores destacam que substituintes doadores de elétrons presentes na posição C-5 da pirazolina garantiram que o comprimento de onda responsável pela emissão da coloração vermelha para o composto DEP fossem desviados, emitindo uma fluorescência amarelada. Sendo assim, considera-se que a mudança de coloração para a emissão de fluorescência é alterada conforme a mudança de substituintes nas posições C-3 e C-5.²⁷

Além disso, observou-se que a emissão de fluorescência varia de acordo com o efeito do solvente (solvatocromismo), vez que a emissão dos compostos foi desviada para o vermelho após o aumento da polaridade do solvente. Em consonância, realizou-se o estudo da concentração com o intuito de analisar o comportamento da fluorescência para os compostos obtidos, onde o mesmo apresentou um decréscimo em sua emissão, conforme o aumento da concentração da amostra.²⁷

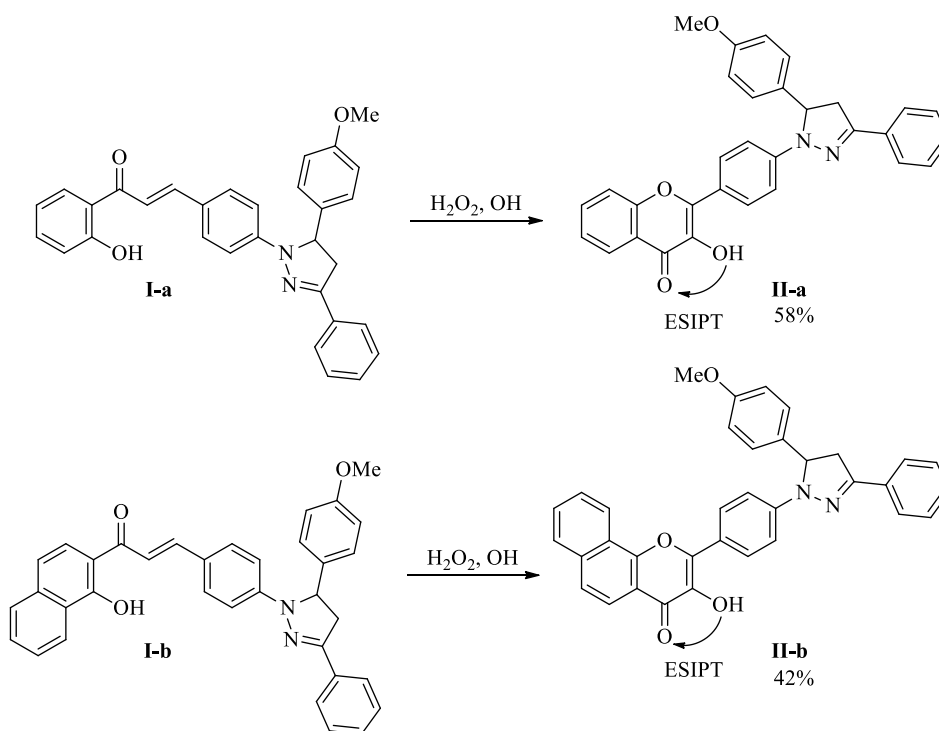
Quanto ao comportamento fotofísico dessas estruturas, os autores destacam que a transferência de carga da pirazolina se dá a partir da competição que ocorre entre a transferência de elétrons de carga conjugada ($\text{N-1} \rightarrow \text{N-2} \rightarrow \text{C-3}$) e a transferência de carga não conjugada

(N-1 \rightarrow C-5). Desta forma, quando os compostos estão em estado excitado, ocorre a transferência de elétrons e a molécula é polarizada, devido ao fato de que a transferência de carga conjugada intramolecular é predominante, apresentando assim uma fluorescência mais intensa.²⁷

Assim como os efeitos solvatocrômicos observados nas análises fotofísicas para os derivados 2-pirazolínicos, os efeitos de transferência intramolecular de prótons em estado excitado (ESIPT) tem apresentado alterações nestas propriedades quando em solução.

Neste sentido, Svehkarev *et al.*, 2008 realizaram um estudo envolvendo a síntese de dois novos derivados heterocíclicos 3-hidróxicromenonas, com o intuito de avaliar a influência do fenômeno ESIPT nas propriedades fotofísicas dos compostos em estudo. Partindo de cetonas α,β -insaturadas os autores realizaram a síntese, *via* ciclização oxidativa, dos derivados 1,3,5-trifenil-2-pirazolínicos 3-hidroxicromonas substituídos, conforme apresentado no Esquema 13.⁵⁴

Esquema 13



Os autores relatam que a excitação eletrônica dos compostos **II-a-b** provocou um aumento na acidez da hidroxila e na basicidade do oxigênio carbonílico. Este comportamento resultou na transferência intramolecular de prótons no estado excitado, que por sua vez

ocasionou um aumento no deslocamento de Stokes e no comprimento de onda responsável pela emissão de fluorescência destes compostos.⁵⁴

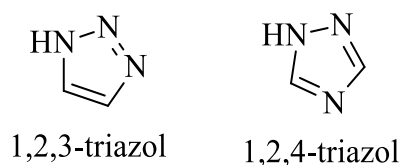
Além disso, os autores afirmam que as distribuições da densidade eletrônica podem afetar o fenômeno observado e conseqüentemente alterar as propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados, de acordo com a polaridade dos solventes utilizados nas análises. Neste sentido, para os dois compostos sintetizados, os solventes polares próticos tiveram influência na reação ESIPT, levando a formação das ligações intramoleculares observadas.⁵⁴

2.3 1,2,3-Triazóis

Segundo Melo *et al.*, 2006, pertencentes a classe dos heterociclos e de origem sintética os triazóis são compostos que apresentam seis elétrons π , sendo classificados conforme sua forma isomérica, como vicinais 1,2,3-triazóis ou simétricos 1,2,4-triazóis (Figura 10).⁵⁵

A seletividade dos triazóis obtidos, depende da metodologia sintética empregada, a qual de acordo com Kolb *et al.*, 2001 afirmam que a ciclo adição entre azidas orgânicas e alcinos terminais (Huisgen) utilizando sais de Cobre (I) como catalisador, fornecem de forma regioseletiva a obtenção do produto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituídos, sendo denominadas como *Click Chemistry*.⁵⁶

Figura 10- 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis

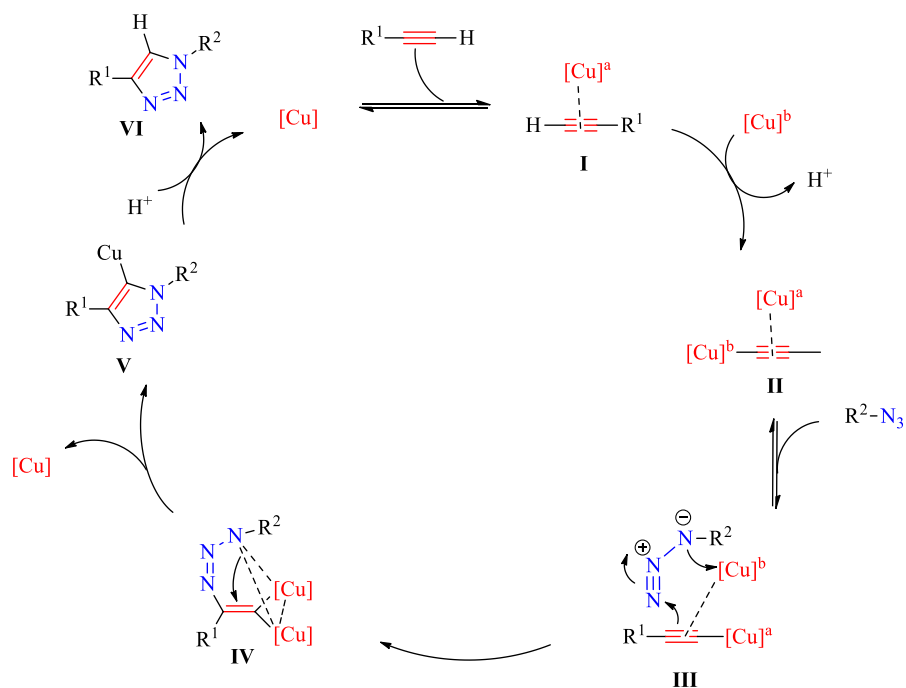


A regioseletividade de compostos garantida *via* reação *Click Chemistry* tem sido abordada devido a sua fácil obtenção quanto a formação de 1,2,3-triazóis. No entanto, algumas desvantagens podem ser destacadas quanto a utilização deste método, como por exemplo, a dificuldade em determinar uma estrutura exata para os intermediários formados nestas reações, vez que há formação de complexos polinucleares envolvendo as espécies de cobre utilizadas como catalisadores. Em contraponto, salienta-se que a formação desses compostos *via Click Chemistry* possui a vantagem de adaptar-se em distintas condições reacionais, ou seja, vasta opções de solventes, como por exemplo, *tert*-butanol, água e tetrahydrofurano (THF), e a seletividade no uso de catalisadores de cobre, que garantem a eficiência na obtenção de 1,2,3-triazóis.⁵⁷

Neste sentido, a utilização de sais estáveis de Cu(II), como sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ou acetato de Cu(II), na presença de um agente redutor como ascorbato de sódio, tem se demonstrado uma alternativa prática e eficiente para a obtenção destes compostos. A grande vantagem para o seu uso, se dá devido a pequena interferência do oxigênio atmosférico, vez que é dissolvido e rapidamente reduzido.⁵⁷

Entretanto, mesmo diante da dificuldade em determinar as estruturas intermediárias para a formação de 1,2,3-triazóis, muitos estudos reacionais e moleculares vêm sendo explorados para a elucidação mecanística na obtenção destes compostos. Sendo assim, Fokin e colaboradores em 2013, descrevem um ciclo catalítico no qual estabelece, segundo estudos já realizados anteriormente pela literatura, a regioseletividade de 1,2,3-triazóis via *Click Chemistry*. A proposta mecanística descrita pelos autores, está apresentada no Esquema 14.⁵⁸

Esquema 14



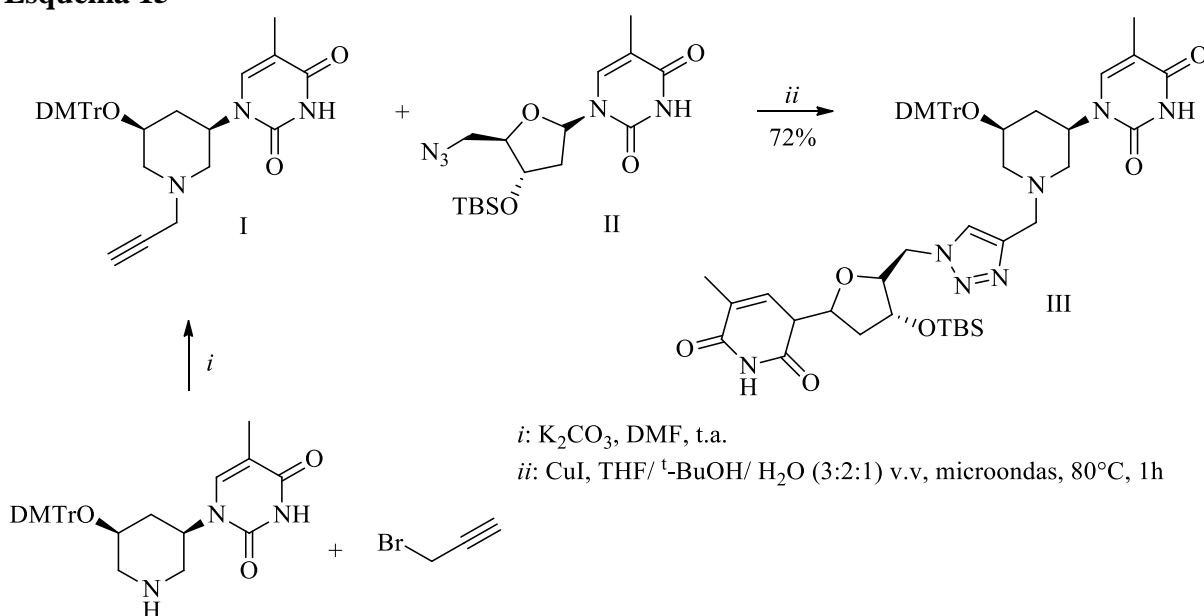
Desta forma, o ciclo catalítico proposto inicia-se com a desprotonação de um alcino terminal (I) na presença de catalisadores de cobre, o qual por sua vez ocasiona a formação do acetileno de cobre (II). Após, nota-se a complexação desse acetileno formado com a azida orgânica utilizada (III), formando um complexo azida-acetileno (IV). Considera-se, que nessa etapa do ciclo catalítico o cobre apresenta um efeito sinérgico nos sítios reativos, onde o mesmo é responsável pelo aumento da eletrofilicidade do nitrogênio terminal presente na azida orgânica. Além disso, o catalisador utilizado é responsável também pelo aumento da

nucleofilicidade do carbono β -vinilidênico, o qual favorece a formação do metalociclo (**IV**). Posteriormente, evidencia-se uma contração do anel ocasionada pelo par de elétrons não ligantes de um dos nitrogênios da azida, levando a formação da triazolila de cobre (**V**). Por fim, ocorre a protonação do intermediário formado, resultando na obtenção do anel triazolínico (**VI**) e na regeneração do catalisador de cobre.⁵⁷

Portanto, seguido da simplicidade quanto a síntese de 1,2,3-triazóis, estes compostos ganham destaque devido a sua ampla aplicação na área farmacológica e por apresentar diversas atividades biológicas. Sendo estáveis a degradação metabólica e possuindo interações intramoleculares formando ligações de hidrogênio e dipolo-dipolo, Agalave *et al.*, 2011 afirmam que esses compostos são eficientes alvos biomoleculares, pois essas interações favorecem a formação de novas ligações com estes alvos em estudo.⁵⁹

Tendo em vista a importância para a síntese destes compostos, Palframan *et al.*, 2016 relatam como os triazóis podem ser empregados para unir *synthons*. Neste trabalho, os autores demonstram que utilização de brometo de propargila fornece a partir de uma *N*-alquilação (**I**) a obtenção do triazol com a azida orgânica (**II**), sendo esta catalisada por Iodeto de Cobre (I), conforme apresentado no Esquema 15 a seguir.⁶⁰

Esquema 15



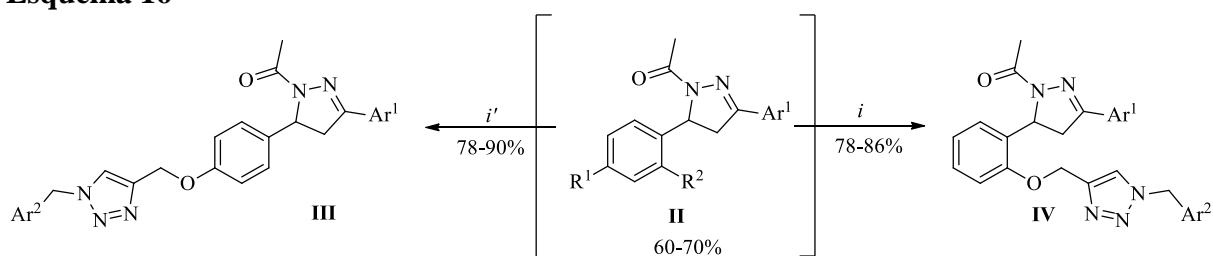
Neste estudo, os autores destacam que a síntese destes oligonucleotídeos é de extrema relevância, pois sua proximidade com outras estruturas biológicas permitiu que estas moléculas fossem efetivamente incorporadas a sequencias sintéticas de DNA.⁶⁰

A obtenção de novos compostos derivados de 1,2,3-triazóis garantem diversas aplicabilidades devido a sua ampla atividade farmacológica e biológica. Neste contexto, algumas abordagens quanto a hibridização molecular está sendo bastante explorada na química medicinal, com o intuito de sintetizar novos híbridos moleculares através da união de dois ou mais compostos biologicamente ativos.

Diante disso, Kumar *et al.*, em 2020 descrevem a síntese de novos híbridos moleculares contendo 1,2,3-triazol com o objetivo de analisar o efeito destas moléculas na inibição da enzima α -Glucosidase, responsável pela digestão de carboidratos e a biossíntese de glicoproteínas, desempenhando um importante papel no tratamento de doenças degenerativas como a diabetes do tipo 2.⁵¹

A obtenção dos produtos desejados foi realizada em várias etapas como afirmam os autores.⁵¹ Partindo de derivados 2-pirazolínicos (Esquema 7), com um alcino terminal, as pirazolininas foram submetidas a uma reação de cicloadição com azida-alcino e catalisada por Cobre (I). Nesta *via* sintética proposta, foram utilizados brometos orgânicos na presença de uma azida de sódio com sulfato de cobre pentahidratado e ascorbato de sódio, para a obtenção regioseletiva de 1,2,3-triazóis, como apresentado no Esquema 16 a seguir.⁵¹

Esquema 16



Ar¹=Ar²: H, 4-Br, 4-NO₂, alquila arila.

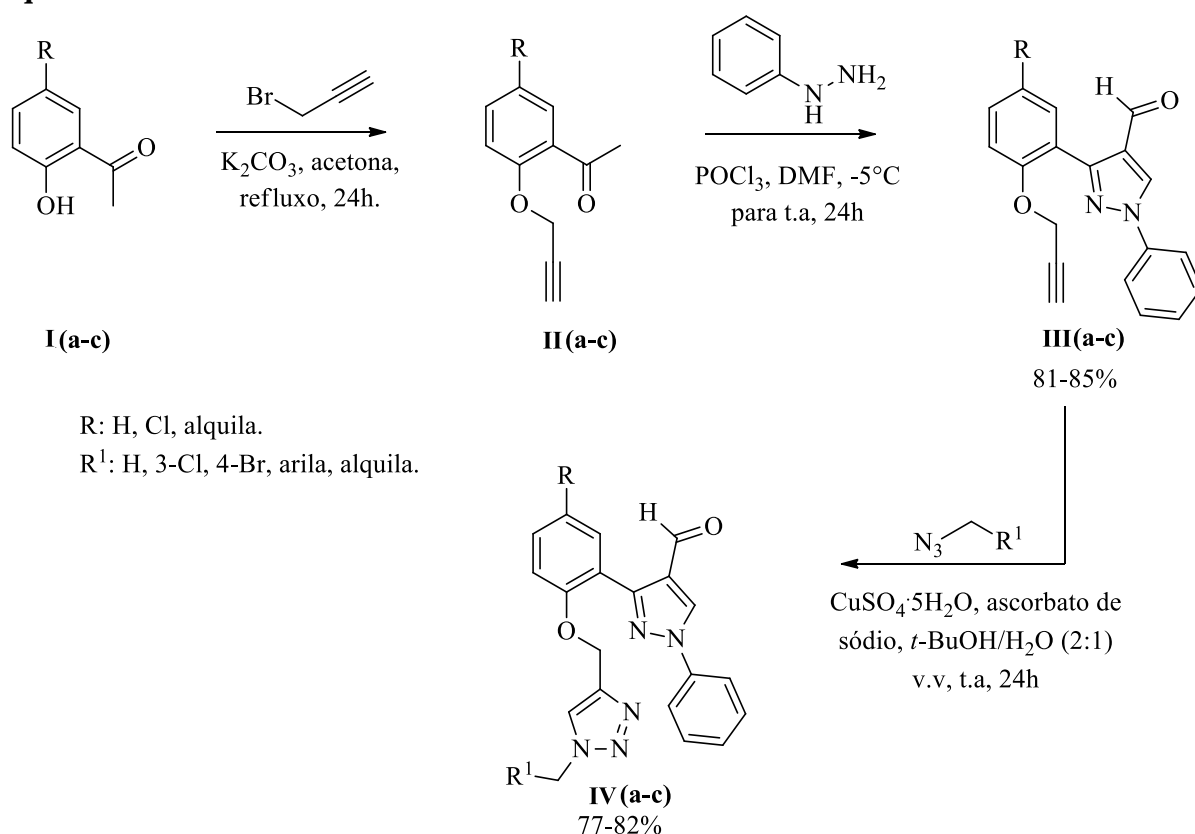
i/*i'*= Ar²= C₆H₄-CH₂Br, NaN₃, CuSO₄·5H₂O, Ascorbato de sódio, DMF:H₂O (8:2, v/v)

Em seu estudo, Kumar e colaboradores relatam que todos os derivados híbridos de 1-*H*-1,2,3-triazóis apresentaram atividades inibitórias quanto a enzima α -Glucosidase. Destacam ainda, que as moléculas **IV** substituídas em sua porção aromática (Ar¹ e Ar²) foram mais eficientes na inibição da enzima quando comparadas com o referencial de análise utilizado.

Ao considerar a síntese de novos compostos híbridos, os autores afirmam que a união de duas ou mais moléculas biologicamente ativas garantiram um aumento nas propriedades biológicas. Quando comparado com os estudos realizados para os derivados pirazolínicos (Esquema 7), os autores destacam que as propriedades biológicas observadas apresentaram um aumento em suas atividades após a inserção do anel triazolínico.⁵¹

Buscando a síntese de novos precursores heterocíclicos nitrogenados, Pervaram *et al.*, 2017 realizaram um estudo biológico de novos compostos contendo um sistema molecular que uniu derivados pirazolínicos e 1,2,3-triazóis, a fim de avaliar os potenciais e os efeitos antibacterianos e antifúngicos destas moléculas. A rota sintética utilizada pelos autores para a obtenção do produto desejado (Esquema 17) descreve a síntese dos compostos, a qual deu-se a partir da adição do pirazol (**III**) empregando sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) como catalisador e *t*-BuOH/ H_2O como solvente. A reação foi realizada em temperatura ambiente, garantindo assim bons rendimentos.⁶¹

Esquema 17



Após a obtenção de todos os derivados triazolínicos sintetizados, os autores relatam que todos os compostos apresentaram alta atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, como por exemplo, a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, ambas sendo patógenos clinicamente importantes.⁶¹

No que diz respeito as atividades antifúngicas, os autores destacam que os testes realizados utilizando os compostos obtidos *in vitro* contra as bactérias *Aspergillus niger* e *Aspergillus flavus*, demonstraram efeitos inibitórios com alta eficácia, possuindo assim

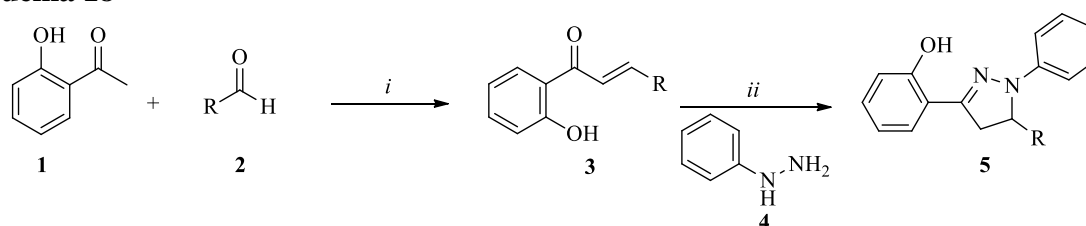
atividade antifúngica contra os fungos testados. Ressalta-se ainda que para este estudo, os compostos **IVb**¹ substituídos em R por CH₃ e em R¹ por fenila, **IVc**², substituídos em R por Cl e em R¹ por 3-clorofenil, exibiram atividades antifúngicas mais potentes contra os fungos testados.⁶¹

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos ao decorrer do desenvolvimento desta dissertação, numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, assim como as metodologias sintéticas utilizadas. As discussões serão realizadas de acordo com as otimizações das condições reacionais para a obtenção, purificação e a identificação dos compostos por análise instrumental, elucidação estrutural e os mecanismos propostos para a formação dos produtos, bem como também, os resultados dos ensaios fotofísicos realizados.

No primeiro tópico, será apresentada a síntese dos precursores 2-(1,5-*aril-1H*-pirazol-3-il)-fenóis **5a-g** já descritos pela literatura,⁵² os quais serão obtidos a partir da ciclo condensação [3 + 2] entre fenilhidrazina **4** empregando-se cetonas α,β -insaturadas. Neste trabalho, utilizaram-se as chalconas **3a-g**. Previamente, as chalconas foram sintetizadas *via* condensação de Claisen-Schmidt a partir do tratamento da cetona **1** frente aos eletrófilos benzaldeídos **2a-g** (Esquema 18), como relatado na literatura.^{42,62-65}

Esquema 18



R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil, 4-*N*(CH₃)₂-C₆H₄.
i: EtOH, NaOH (solução 3M), t.a, 2h
ii: MeOH, refluxo, 4-6h

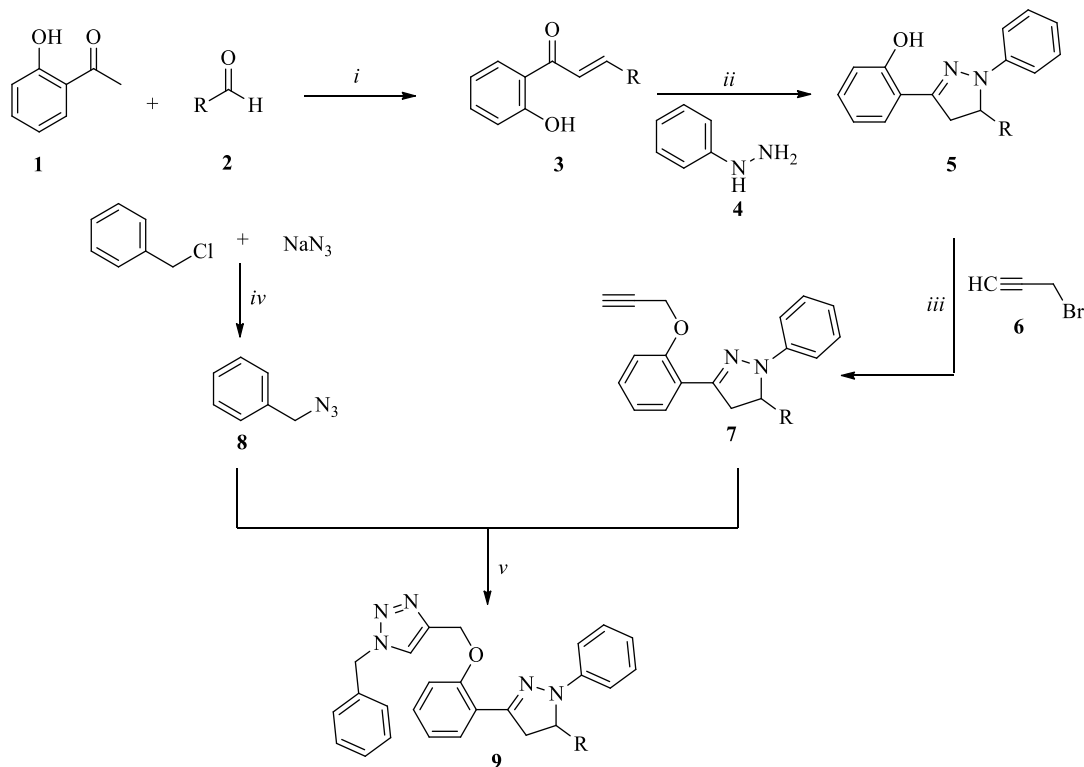
Posteriormente, serão abordados os resultados pertinentes à derivatização dos compostos 2-pirazolínicos **5a-g**, os quais serão precursores para a síntese de 1,5-*aril-3*-(2-(prop-2-*in-1*-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7** através da utilização de brometo de propargila (**6**) como *O*-alquilante na obtenção dos alcinos terminais. No mesmo momento, serão apresentados e discutidos os dados espectrométricos e espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹³C-¹H HMBC e HSQC para os compostos **7** e difração de raios-X em monocristal para o composto **5d**.

Por fim, serão apresentados e discutidos os dados referentes ao desenvolvimento de um método sintético otimizado de uma série inédita de 2-(1,5-*aril-1H*-pirazol-3-il)-fenol-1*H*-1,2,3-triazol **9**, envolvendo a benzil azida (**8**) e os alcinos terminais **7**, bem como a caracterização por

dos dados espectrométricos e espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{13}C - ^1H HMBC e HSQC.

No Esquema 19, está representado a rota sintética geral proposta nesta dissertação.

Esquema 19



R: C_6H_5 , 4- OCH_3 - C_6H_4 , 4- NO_2 - C_6H_4 , 4- F - C_6H_4 , 4- Br - C_6H_4 , 1-Naftil, 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ - C_6H_4 .

i: EtOH, NaOH (solução 3M), t.a, 2h

ii: MeOH, refluxo, 24h

iii: K_2CO_3 , DMF, 60°C , 5h.

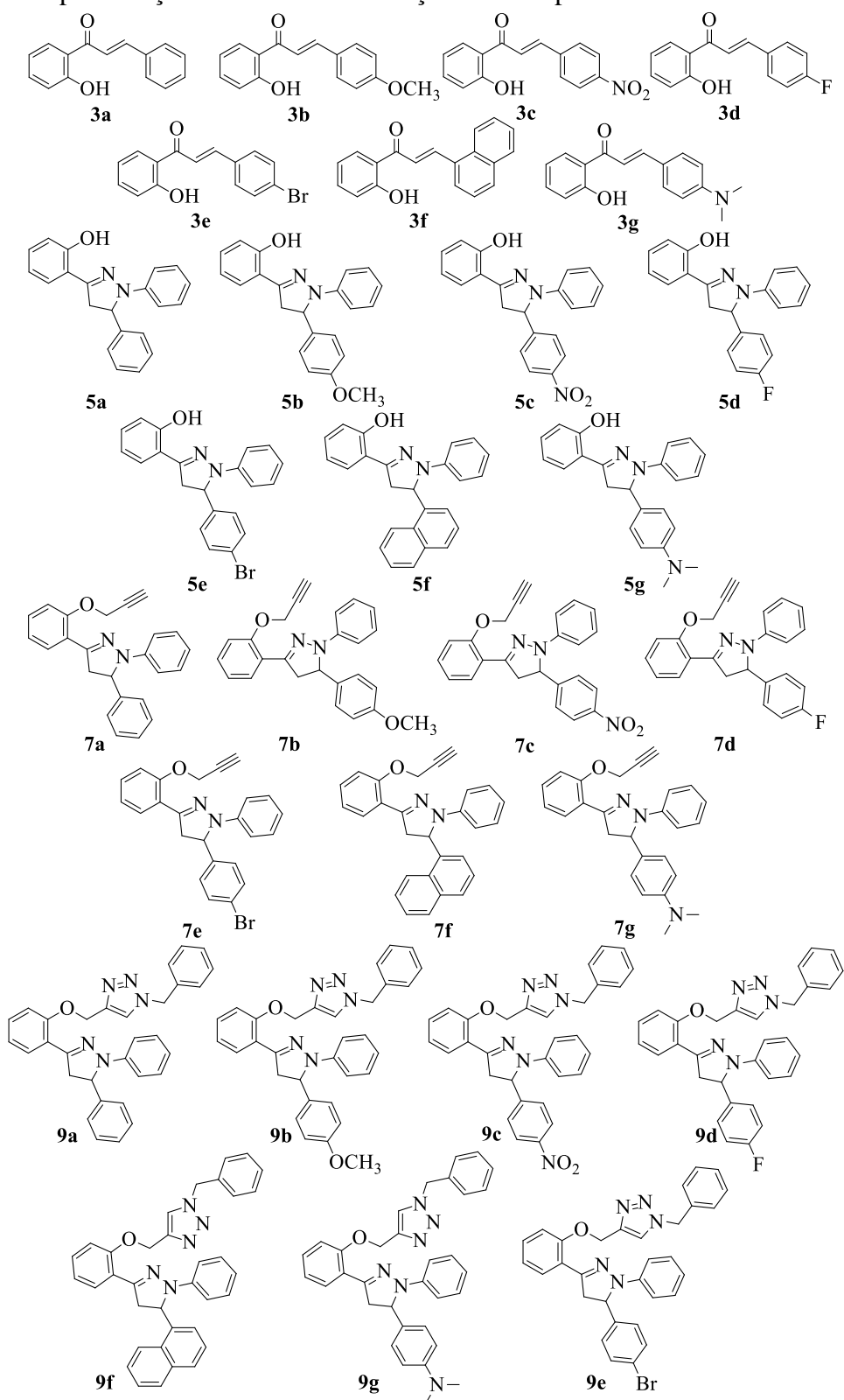
iv: DMSO/ H_2O , t.a, 24h.

v: Ascobato de sódio/ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, THF/ $\text{But}^t\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (3:2:1) v.v, 80°C , 24h.

3.1 Nomenclatura e numeração dos compostos

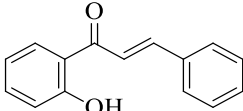
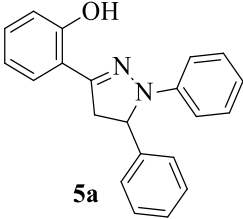
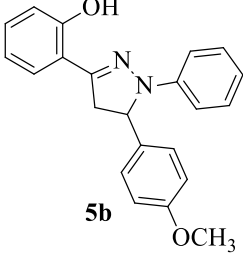
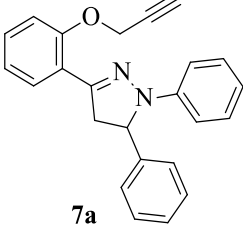
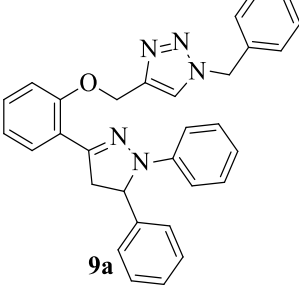
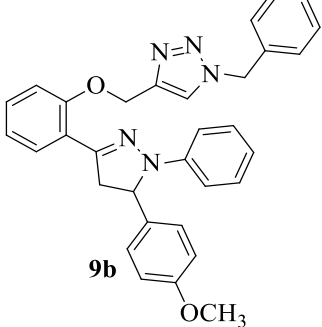
A nomenclatura dos compostos sintetizados seguiu as regras estabelecidas pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC). Na Figura 11 estão representadas as estruturas e numerações dos compostos sintetizados neste trabalho.

Figura 11- Representação estrutural e numeração dos compostos **3-9**.



Considerando que a nomenclatura para os compostos varia apenas conforme a substituição na posição 5 do núcleo 2-pirazolínico, a Tabela 1 apresenta a nomenclatura obtida para exemplos de compostos das séries sintetizadas.

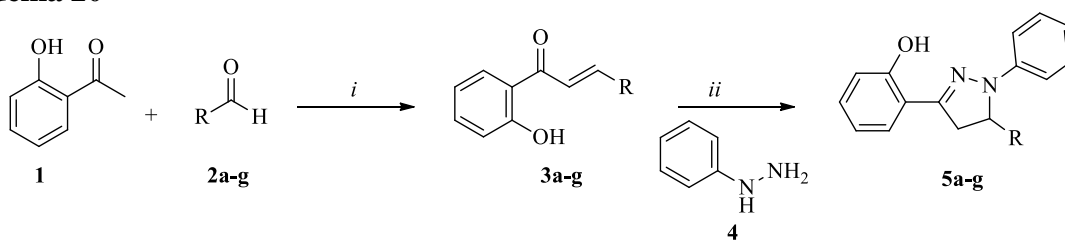
Tabela 1- Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas

Composto	Nome (IUPAC)
 <p data-bbox="502 459 534 483">3a</p>	<i>(E)</i> -1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona
 <p data-bbox="475 696 507 721">5a</p>	2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol
 <p data-bbox="486 965 518 990">5b</p>	2-(5-(4-metoxifenil)-1-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol
 <p data-bbox="475 1256 507 1281">7a</p>	1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
 <p data-bbox="459 1579 491 1603">9a</p>	1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
 <p data-bbox="454 1906 486 1930">9b</p>	1-benzil-4-((2-(5-(4-metoxifenil)-1-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol

3.2 Síntese das 2-(1,5-aril-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenóis (5a-g)

Os compostos 2-(1,5-aril-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenóis **5a-g** foram sintetizados conforme as metodologias descritas na literatura por Kapupara *et al.*, 2011,⁵² que consistem na ciclocondensação [3 + 2] entre fenilhidrazina (**4**) com (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas **3a-g**, em metanol, conforme o Esquema 20.

Esquema 20



R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil, 4-N(CH₃)₂-C₆H₄.

i: EtOH, NaOH (solução 3M), t.a, 2h

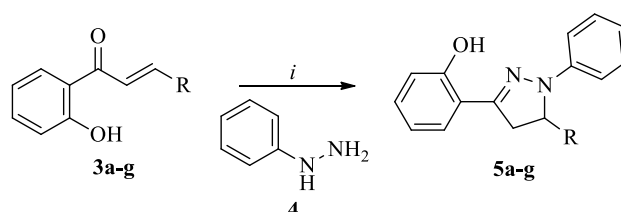
ii: MeOH, refluxo, 4-6h

A síntese das (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas **3a-g** foi realizada *via* condensação de Claisen-Schmidt em condições básicas, partindo-se do nucleófilo 2-hidroxiacetofenona (**1**) em quantidades equimolares aos eletrófilos benzaldeídos substituídos **2a-g** como bloco precursores. Nesta metodologia utilizou-se etanol como solvente à temperatura ambiente, sob agitação magnética por um período de 2 horas. Posteriormente, os sólidos **3a-g** foram filtrados a pressão reduzida, lavados com água deionizada e etanol gelado, e recristalizados em etanol puro. As cetonas α,β -insaturadas **3** foram obtidas como sólidos amarelos e laranjas de acordo com o substituinte empregado, com rendimentos semelhantes aos descritos pela literatura.^{42,62-65}

Em sequência, os compostos **3a-g**, foram utilizados como precursores para a síntese dos 2-(1,5-aril-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenóis **5a-g**, a partir de uma reação de ciclocondensação do tipo [3 + 2] envolvendo a fenilhidrazina **4**; bloco [NN], com a utilização de aquecimento convencional à 60°C e agitação magnética por um período de 4 a 6 horas. Destaca-se que o término da reação se deu a partir do acompanhamento por processo cromatográfico tipo CCD. Posteriormente os precipitados obtidos durante a reação, os quais correspondiam aos compostos **5a-g**, foram filtrados a pressão reduzida e então purificados *via* recristalização com metanol. Os compostos **5a-g** foram obtidos como sólidos brancos, amarelos e laranjas dependendo do substituinte e com rendimentos semelhantes aos descritos na

literatura.^{52,66,67} As 2-pirazolininas **5** foram identificadas utilizando técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, e ponto de fusão. A Tabela 2 descreve os valores de rendimentos e pontos de fusão para os compostos 2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenóis **5a-g**.

Tabela 2- Características e rendimentos dos compostos 2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenóis (**5a-g**)



R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil, 4-N(CH₃)₂-C₆H₄.
i: MeOH, refluxo, 4-6h

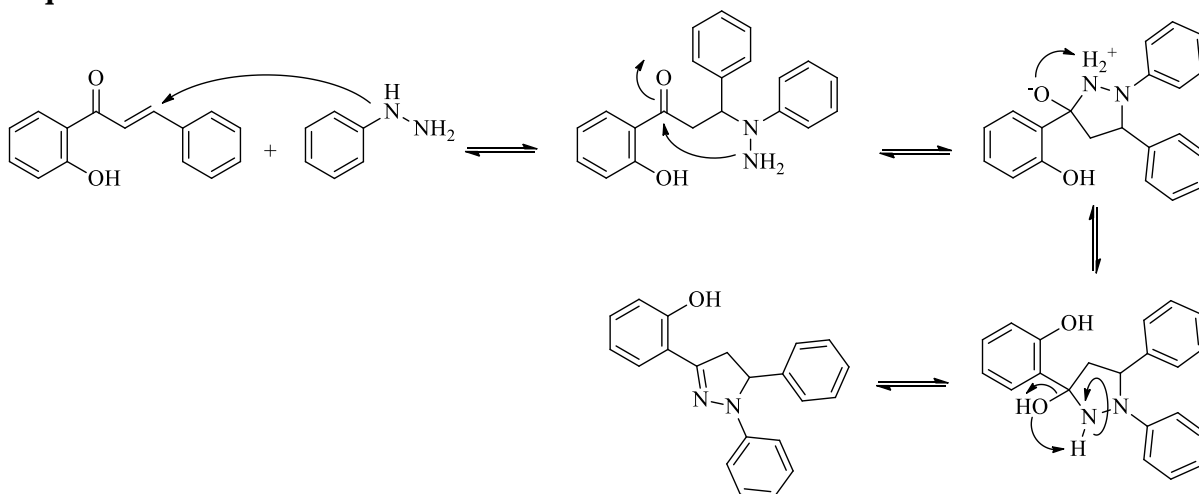
Composto	R	Rend./lit. (%)	Característica física	P.F./lit. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS ^b (g/mol) Cal./Exp. [M+H] ⁺
5a	C ₆ H ₅	70/67 ^a	Sólido branco	163-164/162-163 ^a	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O 314,1419	a
5b	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	78/67 ^a	Sólido branco	168-169/167-168 ^a	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ 344,1525	a
5c	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	50	Sólido alaranjado	171-173	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ 359,1270	360,1348/ 360,1350
5d	4-F-C ₆ H ₄	44	Sólido branco	156-159	C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O 332,1325	333,1403/ 333,1420
5e	4-Br-C ₆ H ₄	40	Sólido branco	163-165	C ₂₁ H ₁₇ BrN ₂ O 392,0524	393,0604/ 393,0592
5f	1-Naftil	57/88 ^b	Sólido amarelo	180-183/183-185 ^b	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O 364,1576	b
5g	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	74/85 ^c	Sólido amarelo	175-176/178 ^c	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O 357,1841	c

^a Descrito por Kapupara *et al.*,⁵²; ^b Descrito por Rajendra *et al.*,⁶⁶; ^c Descrito por Saad.⁶⁷

De acordo com a Tabela 2, nota-se que os rendimentos para a obtenção dos pirazóis **5a** e **5b**, quando comparados com os dados reportados pela literatura, apresentaram um resultado ligeiramente melhores.

Para melhor esclarecimento quanto a formação dos compostos **5a-g**, no Esquema 21 está detalhado o mecanismo proposto para a formação das 2-pirazolinas.⁶⁸

Esquema 21



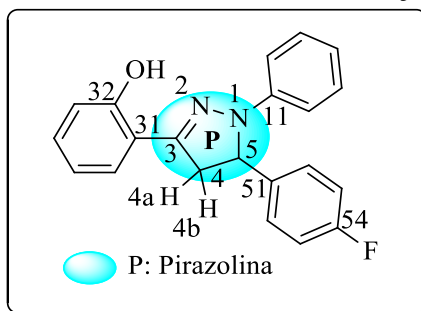
Partindo das cetonas α,β -insaturadas, a formação das 2-pirazolinas ocorre por meio do ataque nucleofílico do nitrogênio (-NHPH) presente na fenilhidrazina ao carbono β -carbonílico. Em sequência ocorre o ataque intramolecular da fenilhidrazina (-NH₂) resultante do precursor nucleofílico ao carbono carbonílico, levando a formação e protonação do íon hidróxido. Posteriormente, ocorre a eliminação do grupo abandonador *via* desidratação obtendo a formação do anel pirazolínico.

3.2.1 Identificação espectroscópica dos derivados de 2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenóis (**5c-e**)

Considerando que as 2-pirazolinas **5c**, **5d** e **5e** são moléculas inéditas, a avaliação estrutural completa foi realizada para esses três compostos, utilizando técnicas RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F e HRMS. No entanto, a análise por difração de raio X em monocristal foi realizada apenas para o composto **5d**, vez que se obteve cristal apenas para este composto. Os demais compostos **5a-b** e **5f-g**, já descritos pela literatura,^{52,66,67} também foram caracterizados adequadamente por ponto de fusão de RMN de ¹H antes do seu uso na próxima etapa reacional.

Desta forma, a elucidação estrutural foi realizada através de RMN de ^1H e ^{13}C , utilizando como base as 2-pirazolinas **5a-b** e **5f-g**, previamente descritas.⁵² Entretanto, para fins de exemplificação será descrito os sinais característicos de RMN ^1H e ^{13}C para o composto inédito 2-(5-(4-fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenol (**5d**) (Figura 12).

Figura 12- Representação estrutural demonstrando a numeração para o composto **5d**

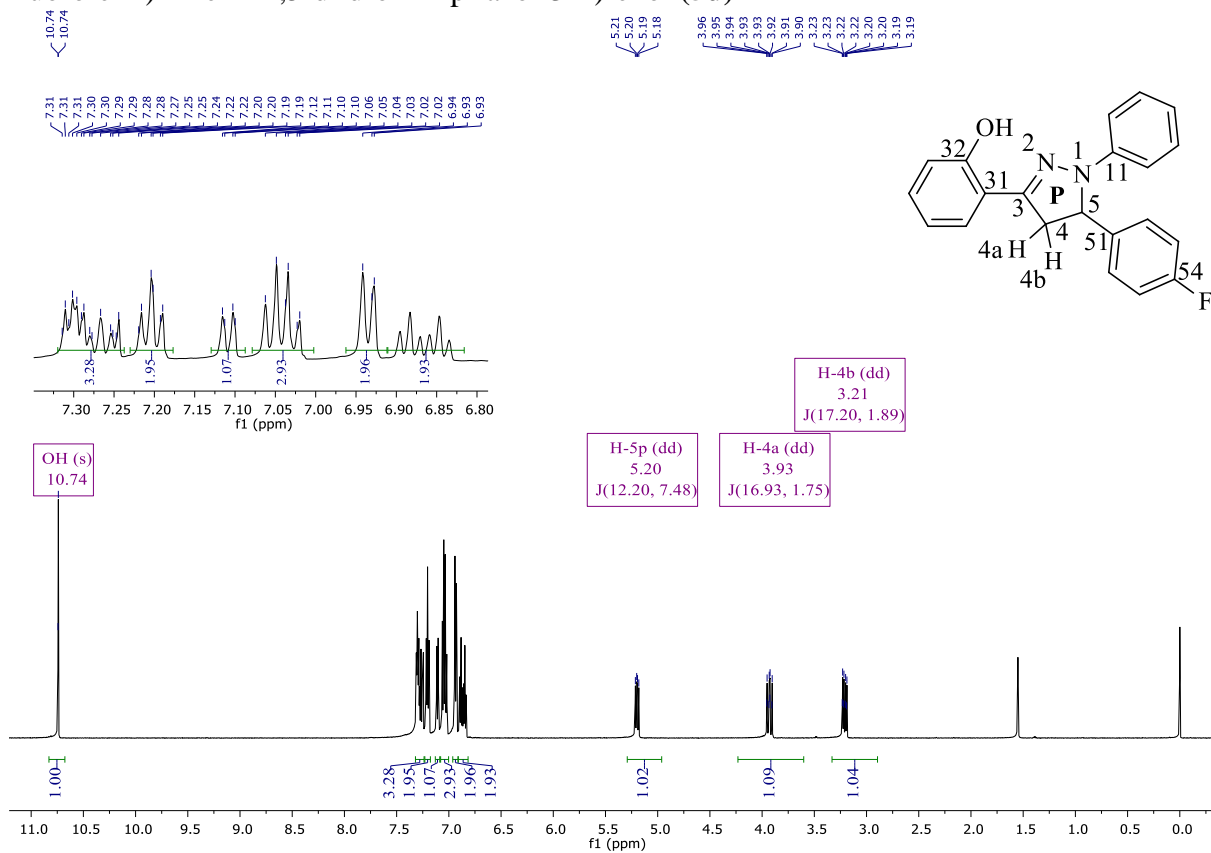


3.2.1.1 RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F

Os compostos derivados das 2-pirazolinas foram identificados pela presença dos sinais característicos para esse tipo de molécula, como o simpleto da hidroxila no espectro de RMN ^1H e ^{13}C . A Figura 13 apresenta o espectro de RMN ^1H em CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna para o composto **5d**. A numeração utilizada segue ordem arbitrária, e a descrição dos sinais é partindo do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS.

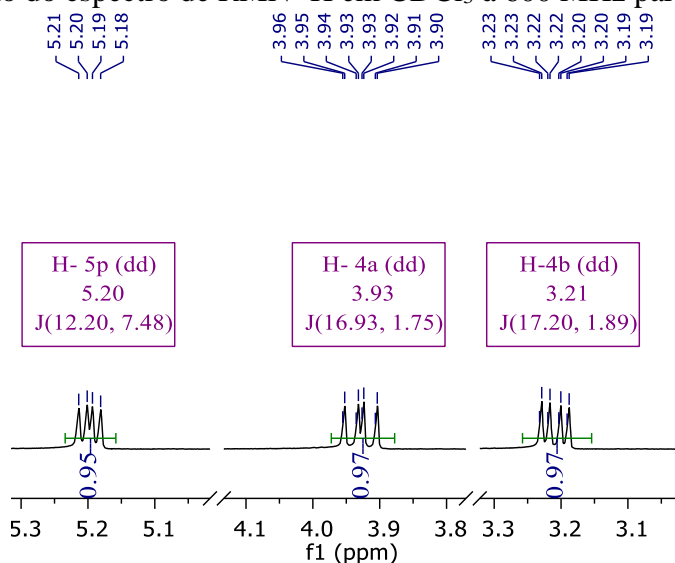
Sendo assim, o espectro de RMN de ^1H para **5d**, apresenta um simpleto referente ao hidrogênio pertencente à hidroxila fenólica (OH) na região de 10,74 ppm. Na região típica para sinais aromáticos registra-se multipletos na faixa de 6,85-7,30 ppm, relativos a 13 hidrogênios. É possível notar uma menor blindagem para os hidrogênios H-4a e H-4b e para o hidrogênio H-5_P, vez que os deslocamentos seguiram para campo baixo, devido a presença do substituinte retirador de elétrons (na posição *para* 54) presente no composto **5d**.

Figura 13- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz, registrados em CDCl_3 , do composto 2-(5-(4-fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenol (**5d**)



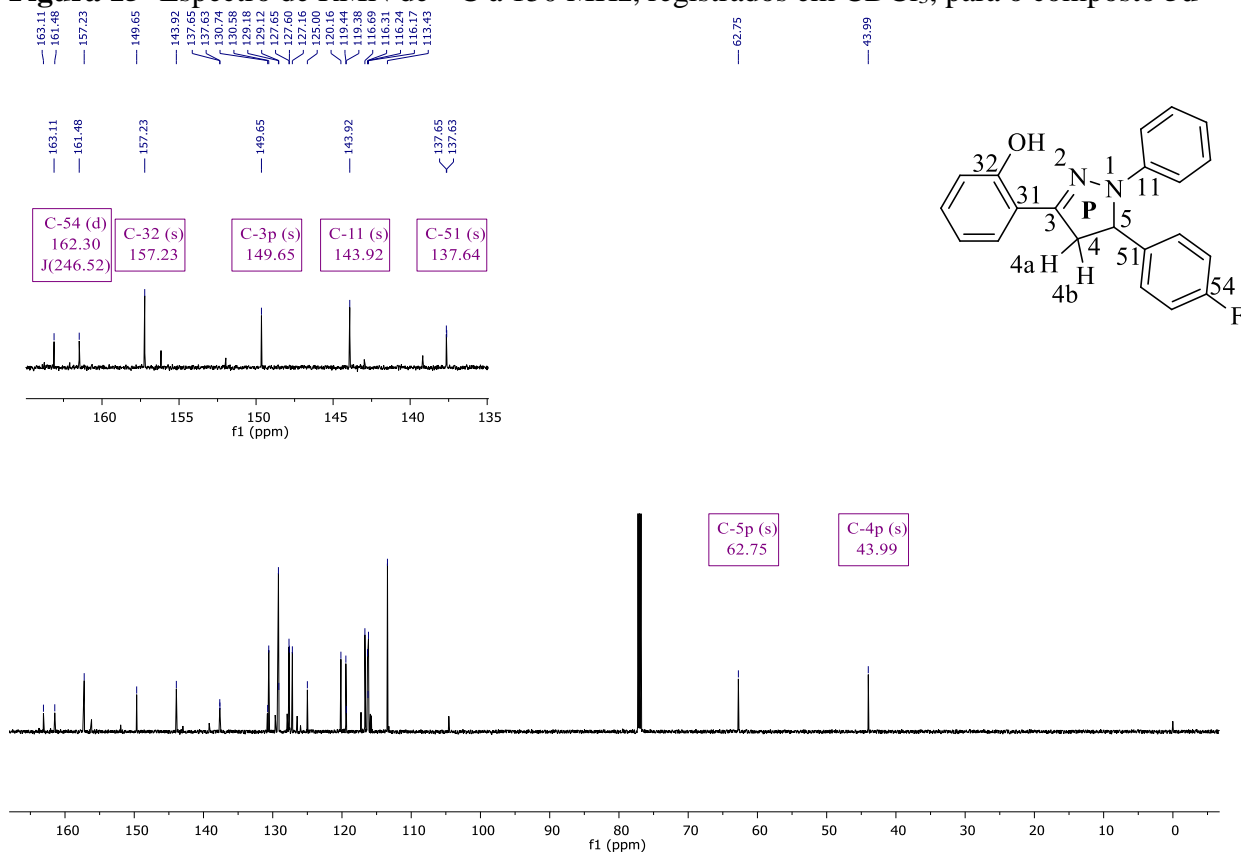
Analisando a expansão apresentada na Figura 14, é possível notar a presença de um duplo duplete (dd) apresentando um deslocamento químico em 5,20 ppm, o qual refere-se ao H-5p com $J= 12,20$ e $J= 7,48$ Hz, característicos de possíveis acoplamentos com os hidrogênios H-4a e H-4b. Outro duplo duplete (dd) é observado na região de 3,93 ppm referente ao hidrogênio H-4a ou H-4b (CH_2 do anel pirazolínico) com $J= 16,93$ Hz e $J= 1,75$ Hz, resultante de acoplamentos de H-4a ou H-4b e com H-5p. Além do mais, nota-se um duplo duplete (dd) com deslocamento químico em 3,21 ppm com $J= 17,20$ Hz e $J= 1,89$ Hz, referente ao H-4a ou H-4b (sistema de *spins* “AB”). Portanto, ambos os sinais (H-4a e H-4b) acoplam entre si e magneticamente não equivalentes com H-5, uma vez que são diastereotópicos. Essa característica espectroscópica é observada devido ao hidrogênio H-5p ligado ao carbono quiral C-5p.

Figura 14- Expansão do espectro de RMN ^1H em CDCl_3 à 600 MHz para o composto **5d**.



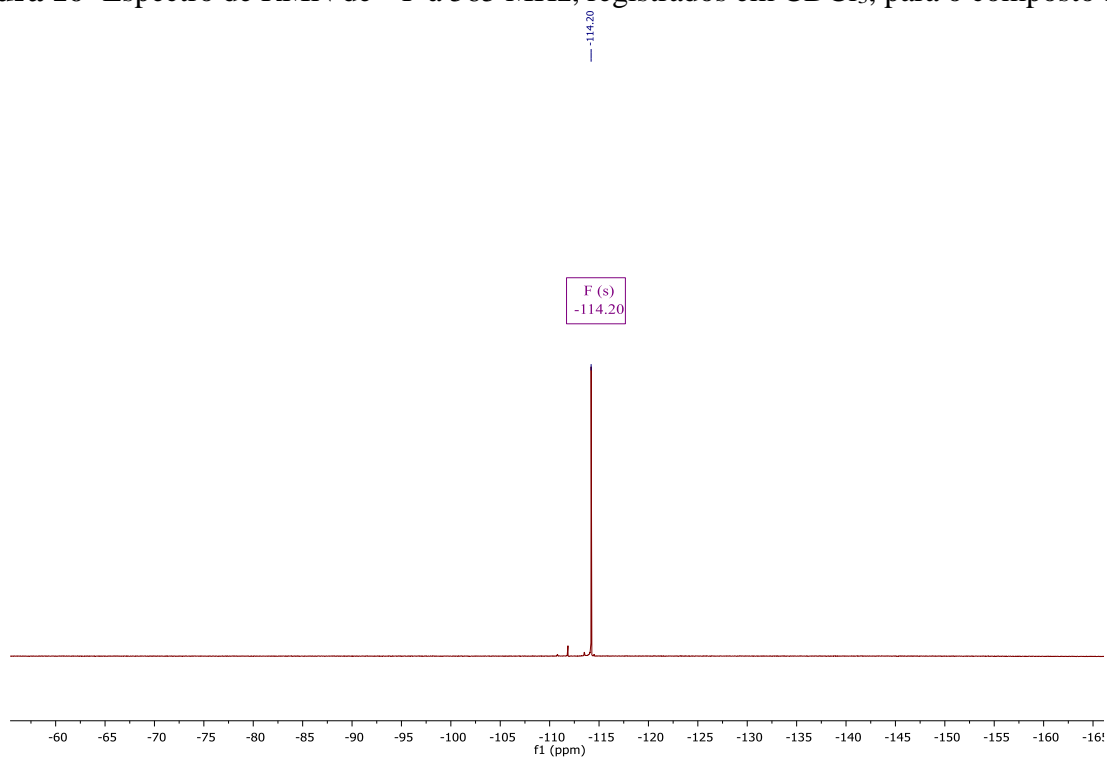
No espectro de RMN de ^{13}C desacoplado obtido para o composto **5d** (Figura 15) observa-se um sinal referente ao carbono C-54 com deslocamento químico de 162,30 ppm apresentando-se como dupletos com $J = 246,52$ Hz; C-32 em 157,23 ppm; em 149,65 ppm ao C-3_P; em 143,92 ppm ao C-11, dos quais C-11, C-3_P e C-5_P estão diretamente ligados ao átomo de nitrogênio, causando a desblindagem destes sinais para tal região. O carbono aromático C-51 refere-se a um simpleto com deslocamento químico em 137,64 ppm; os sinais referentes aos restantes dos carbonos aromáticos encontram-se na região de 130,74 a 113,43 ppm. No que diz respeito ao carbono C-5_P, observou-se um sinal na região de 62,75 ppm; e em 43,99 ppm encontram-se o carbono C-4_P. Sendo assim, nota-se que ambos os sinais são característicos e condizem com os deslocamentos químicos descritos para carbonos alquílicos.

Figura 15- Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, registrados em CDCl_3 , para o composto **5d**

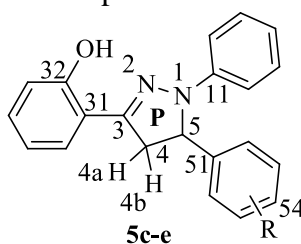


Neste contexto, no espectro de RMN de ^{19}F (Figura 16) registrado para o composto **5d** observa-se um sinal com deslocamento químico em -114,20 ppm relativo ao átomo de flúor, confirmando assim a formação do composto 2-(5-(4-fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenol.

Figura 16- Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz, registrados em CDCl_3 , para o composto **5d**

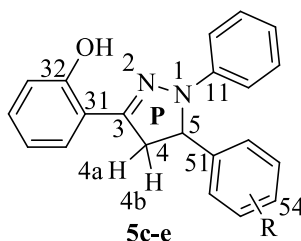


Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos **5c-e** estão descritos na Tabela 3 e 4, os espectros encontram-se nos anexos desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R presente nos compostos.

Tabela 3- Dados de RMN de ^1H e ^{19}F obtidos para a série de compostos **5c-e** (δ ppm)

Composto	R	H-4a	H-4b	H-5P	F	OH
5c	4-NO ₂	3,38	3,18	5,27	-	12,93
5d	4-F	3,93	3,21	5,20	-114,20	10,74
5e	4-Br	3,93	3,20	5,17	-	10,71

P: 2-Pirazolina; H-4a/H-4b: CH₂

Tabela 4- Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **5c-e**

Composto	R	C-32	C-3P	C-54	C-11	C-51	C-5P	C-4P
5c	4-NO ₂	158,49	149,96	149,25	147,89	144,53	73,66	35,86
5d	4-F	157,23	149,65	162,30	143,92	137,64	62,75	43,99
5e	4-Br	157,24	149,67	120,26	143,85	140,95	62,84	43,86

P: 2-Pirazolina

Analisando os deslocamentos químicos dos três compostos inéditos descritos, nota-se que ao considerar os valores obtidos para as análises de RMN de ^1H realizados em CDCl₃ observou-se uma desblindagem do hidrogênio H-5P a campo baixo para o composto **5c** quando comparados com os compostos **5d** e **5e**, que está ligado diretamente ao carbono vizinho do anel aromático substituído na posição “*para*” em relação ao anel pirazolínico. Ressalta-se, que esse comportamento apresenta uma característica comum, vez que apresenta um grupo retirador de

elétrons mais forte que os demais compostos e expande-se para o deslocamento químico da hidroxila presente nestes compostos, o qual apresentou um deslocamento químico maior para o composto **5c** frente aos outros dois deslocamentos demonstrados. Posteriormente, observou-se que o hidrogênio H-5_P apresentou um deslocamento químico para campo baixo para o composto **5d** maior que o composto **5e**.

Quanto aos hidrogênios H-4a e H-4b (CH₂) do anel pirazolínico, nota-se uma maior desblindagem para o composto **5e** quando comparados com o composto **5c**. No entanto, para o composto **5d** o hidrogênio H-4b apresentou um deslocamento químico ligeiramente maior que o composto **5e**, não havendo assim uma grande influência dos substituintes utilizados para a mudança no deslocamento químico para esses hidrogênios.

Para os deslocamentos químicos obtidos após as análises de RMN de ¹³C, observou-se uma desblindagem ligeiramente maior para os carbonos C-5_P, C-51 e C-54 do composto **5c**, quando comparado com os demais compostos. Essa característica corrobora com os resultados obtidos para os deslocamentos químicos adquiridos com a análise de RMN de ¹H, vez que se tem um grupo retirador de elétrons mais forte na posição “*para*” que nos outros dois compostos descritos. Os restantes dos sinais apresentaram pequenas variações no deslocamento químico, no entanto, considera-se que na maioria dos sinais observados o grupo nitro (NO₂) possuiu uma maior desblindagem.

3.2.1.2 Análise por Difração de Raios X em monocristal para o composto (*E*)-2-(5-(4-fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenol (**5d**)

Visando complementar a caracterização para os três novos compostos derivados das 2-pirazolininas sintetizadas **5c-e**, realizou-se a determinação por difração de raios X em monocristal para o composto **5d** (Figura 17), obtidos por meio de evaporação lenta de acetato de etila, à temperatura ambiente.

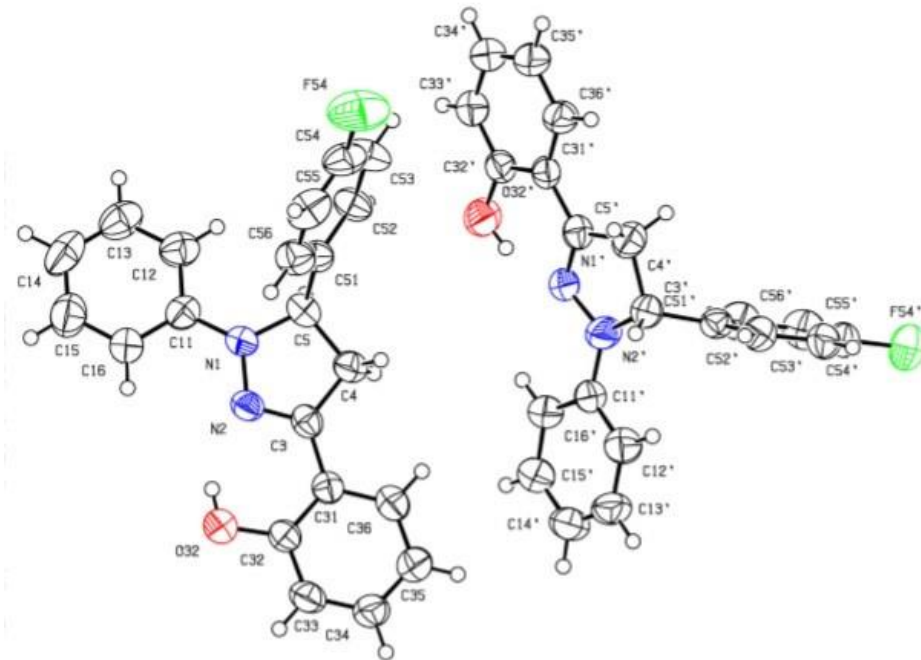
A partir dos dados de refinamento, pode-se observar que o anel pirazolínico possui um ângulo diedro entre os átomos N(2)-C(3)-C(31)-C(32), relacionados entre a pirazolina e o anel aromático do substituinte ligado na posição 3 da mesma, de 3,8° quando observados no estado sólido. De acordo com os dados obtidos, considera-se a possível presença do fenômeno ESIPT, vez que se trata da transferência de próton intramolecular no estado excitado entre a hidroxila fenólica e o átomo de nitrogênio do anel pirazolínico. No entanto, ressalta-se que a confirmação desse possível efeito eletrônico se dará apenas com análises posteriores do presente estudo.

Entretanto, nota-se ainda um ângulo diedro entre os átomos N(1)-N(2)-C(3)-C(4) do anel pirazolínico de $0,5^\circ$, bem como, entre os átomos N(1)-C(5)-C(4)-C(3) e N(2)-C(3)-C(4)-C(5) de $0,7^\circ$ indicando que existe uma planaridade do anel pirazolínico no estado sólido.

Além disso, observa-se um ângulo diedro entre os átomos N(1)-N(2)-C(11)-C(16) de $12,0^\circ$ confirmando a planaridade entre o anel pirazolínico e a fenila ligada ao nitrogênio N(1). Neste contexto, este fragmento molecular indica que este nitrogênio N(1) e o carbono C(3)-fenol estão periplanares.

Em contraponto, observa-se um ângulo de torção entre os átomos N(1)-C(5)-C(51)-C(56) de $33,2^\circ$ indicando que não há planaridade entre o substituinte arílico ligado à posição C-5 do anel pirazolínico com o restante da molécula.

Figura 17- ORTEP obtido para o composto (E)-2-(5-(4-fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenol (**5d**)



3.2.2 Propriedades Fotofísicas de 2-(1,5-aril-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenóis (5a-h)

A espectroscopia na região do UV-Vis é uma técnica amplamente utilizada, por meio dela torna-se possível medir a quantidade de luz (radiação eletromagnética) absorvida de determinada solução.⁶⁹

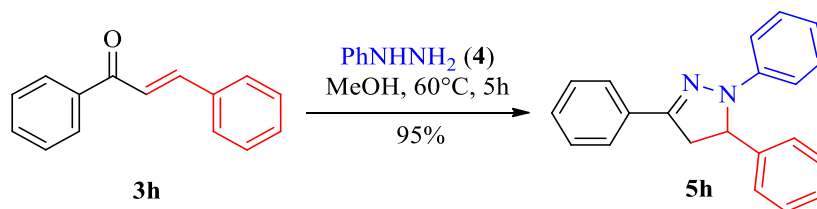
Para uma molécula orgânica exibir determinada propriedade fluorescente, essa deve possuir algumas características, como a rigidez da estrutura, conjugação dos elétrons π e a planaridade do sistema. Além disso, destaca-se que a presença de substituintes com distintas propriedades eletrônicas também possui um papel fundamental no comportamento fotofísico dessas moléculas.^{69,70,71}

Compostos orgânicos podem absorver luz na região do ultravioleta ou visível e emitir em região de maiores comprimentos de onda. Entretanto, o aparecimento de uma larga separação entre as bandas de absorção e emissão permite mensurar essa distância em termos de deslocamento Stokes, o qual é definido como a diferença entre os máximos de absorção e de emissão da molécula. Essa distância observada tende a possuir algumas vantagens, dentre elas destaca-se a utilização de compostos em sondas moleculares, que só se torna possível pois há um grande deslocamento de Stokes, que permite a obtenção de informações sobre o metabolismo celular.^{69,72,73}

Sendo assim, visando complementar o estudo das propriedades fotofísicas por UV-Vis de compostos 2-pirazolínicos substituídos, realizou-se a síntese de uma série de oito derivados 2-pirazolínicos 1,3,5-triaril-substituídos a fim de contribuir para os estudos anteriormente realizados para estruturas semelhantes.

Entretanto, para incrementar os estudos e discussões sobre as propriedades fotofísicas dos compostos 2-pirazolínicos **5**, sintetizou-se um exemplo de um composto pirazolínico **5h** sem a hidroxila fenólica presente na posição *orto* em relação ao anel pirazolínico (Esquema 22). Para tal utilizou-se a metodologia proposta pela literatura⁵² para a síntese, o qual foi obtido como um sólido branco com rendimento semelhante ao descrito pela literatura.⁷⁴ O composto **5h** foi estruturalmente identificado utilizando técnicas de RMN ^1H e ^{13}C e ponto de fusão.

Esquema 22



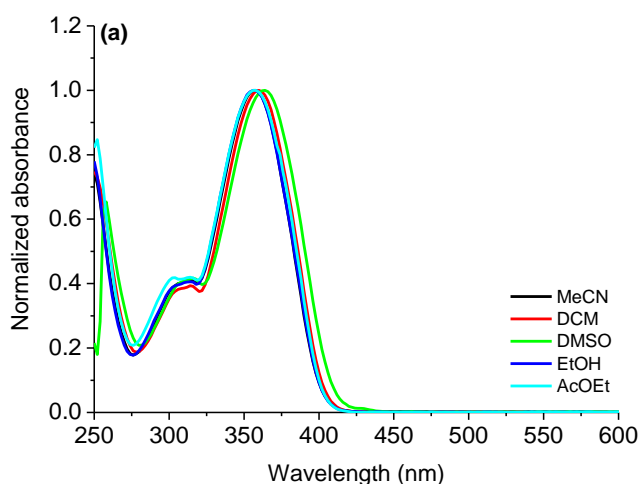
Dessa forma, nessa seção serão discutidos os dados obtidos para o composto **5a**, sendo que informações correlatas para as demais moléculas da série **5** serão descritas nos anexos desta dissertação.

3.2.2.1 Espectroscopia na região do UV-Vis

Avaliando um possível efeito solvatocrômico, o estudo das propriedades fotofísicas para os compostos **5a-h** foi realizado em cinco solventes diferentes, são eles, acetonitrila (MeCN), diclorometano (DCM), dimetilsulfóxido (DMSO), etanol (EtOH) e acetato de etila (AcOEt) a temperatura ambiente e na faixa espectral de 250-600 nm.

Neste sentido, é possível observar uma banda de absorção máxima de 350-365 nm (Figura 18) obtida para o composto 2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenol (**5a**).

Figura 18- Espectros de absorção normalizados em diferentes solventes para o composto **5a**

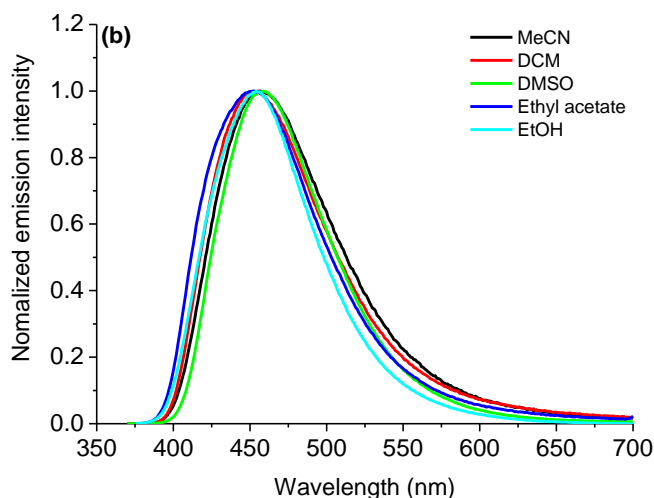


Em um contexto geral, as bandas de transição para os derivados 2-pirazolínicos sintetizados foram atribuídas à natureza $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel conjugado localizado na estrutura da pirazolina.⁷⁵

Além disso, não foi observada nenhuma alteração significativa nos espectros de absorção dos derivados 2-pirazolínicos substituídos na posição C-5 do anel pirazolínico, com grupos doadores e retiradores de elétrons, mesmo quando empregado diferentes solventes.

A partir dos resultados obtidos pela análise UV-Vis, realizou-se a determinação do estudo de emissão de fluorescência para os compostos **5a-h**. Os espectros obtidos foram registrados nos cinco solventes já descritos, e a título de exemplo, a Figura 19 apresenta o espectro de fluorescência obtido para o composto **5a**.

Figura 19- Espectros de absorção normalizados em estado estacionário em diferentes solventes para o composto **5a**



As alterações nos máximos de absorção dos compostos 2-pirazolinícos, dependendo da polaridade do solvente, utilizando a banda de absorção menos energética para excitação e 9,10-difenilantraceno (DPA) como padrão em CHCl_3 , estão apresentadas nas Tabelas 5-9.

Tabela 5- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos **5a-h** em MeCN

Composto	λ , nm (ϵ ; $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) ^a	Emissão, nm (Φ_f) ^b	SS (nm/cm^{-1}) ^c	E_{0-0} (eV) ^d
5a	312 (34,110); 357 (83,773)	456 (0.11)	99 / 6,080	3.03
5b	306 (23,875); 358 (64,917)	438 (0.14)	80 / 5,100	3.18
5c	288 (36,248); 357 (69,826)	454 (0.11)	97 / 5,985	3.03
5d	308 (23,875); 356 (58,977)	456 (0.13)	100 / 6,160	3.07
5e	293 (48,755); 343 (61,510)	456 (0.12)	113 / 7,225	3.08
5f	307 (27,961); 357 (69,826)	458 (0.12)	101 / 6,180	3.05
5g	310 (28,044); 356 (65,029)	458 (0.11)	102 / 6,255	3.06
5h	312 (29,434); 357 (67,427)	457 (0.10)	100 / 6,130	3.04

^a Soluções em [] = $1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$; ^b Soluções em [] = $2.0 \times 10^{-6} \text{ M}$ ($\Phi_f = 0.65$; $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$); ^c SS= Deslocamentos de Stokes: $\Delta\lambda = 1/\lambda_{\text{abs}} - 1/\lambda_{\text{em}}$ (cm^{-1}); ^d $E_{0-0} = 1240/\lambda$ (eV).

Tabela 6- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos **5a-h** em DCM

Composto	λ , nm (ϵ ; $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ^a	Emissão, nm (Φ_f) ^b	SS (nm/cm^{-1}) ^c	E_{0-0} (eV) ^d
5a	311 (24,974); 359 (64,716)	453 (0.12)	94 / 5,780	3.04
5b	306 (38,105); 360 (71,382)	459 (0.21)	99 / 5,990	3.07
5c	289 (34,301); 360 (62,057)	449 (0.12)	89 / 5,505	3.05
5d	310 (25,076); 359 (61,934)	453 (0.13)	94 / 5,780	3.07
5e	291 (54,694); 346 (68,398)	436 (0.02)	90 / 5,965	3.09
5f	310 (24,974); 360 (67,703)	456 (0.13)	96 / 5,850	3.03
5g	312 (29,453); 360 (69,678)	452 (0.12)	92 / 5,650	3.04
5h	315 (28,308); 360 (69,666)	455 (0.11)	95 / 5,800	3.04

^a Soluções em [] = 1.0×10^{-5} M; ^b Soluções em [] = 2.0×10^{-6} M ($\Phi_f = 0.65$; $\lambda_{\text{exc}} = 366$ nm); ^c SS= Deslocamentos de Stokes: $\Delta\lambda = 1/\lambda_{\text{abs}} - 1/\lambda_{\text{em}}$ (cm^{-1}); ^d $E_{0-0} = 1240/\lambda$ (eV).

Tabela 7- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos **5a-h** em DMSO

Composto	λ , nm (ϵ ; $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ^a	Emissão, nm (Φ_f) ^b	SS (nm/cm^{-1}) ^c	E_{0-0} (eV) ^d
5a	312 (27,356); 363 (66,431)	458 (0.12)	95 / 5,715	3.00
5b	308 (48,063); 364 (87,137)	457 (0.13)	93 / 5,590	2.98
5c	290 (51,637); 363 (89,949)	459 (0.13)	96 / 5,760	3.02
5d	312 (28,828); 362 (71,292)	457 (0.18)	95 / 5,740	3.01
5e	295 (65,984); 346 (70,109)	457 (0.13)	111 / 7,020	3.06
5f	310 (31,955); 364 (79,438)	458 (0.12)	94 / 5,640	2.99
5g	313 (31,955); 362 (74,419)	457 (0.12)	95 / 5,740	3.00
5h	316 (31,092); 364 (69,392)	462 (0.12)	98 / 5,830	3.01

^a Soluções em [] = 1.0×10^{-5} M; ^b Soluções em [] = 2.0×10^{-6} M ($\Phi_f = 0.65$; $\lambda_{\text{exc}} = 366$ nm); ^c SS= Deslocamentos de Stokes: $\Delta\lambda = 1/\lambda_{\text{abs}} - 1/\lambda_{\text{em}}$ (cm^{-1}); ^d $E_{0-0} = 1240/\lambda$ (eV).

Tabela 8- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos **5a-h** em EtOH

Composto	λ , nm (ϵ ; $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ^a	Emissão, nm (Φ_f) ^b	SS (nm/cm^{-1}) ^c	E_{0-0} (eV) ^d
5a	307 (22,462); 357 (57,222)	454 (0.10)	97 / 5,985	3.06
5b	297 (40,663); 355 (55,703)	453 (0.14)	98 / 6,095	3.14
5c	287 (30,889); 358 (55,287)	455 (0.11)	97 / 5,955	3.09
5d	306 (31,281); 356 (76,525)	459 (0.17)	103 / 6,305	3.05
5e	290 (65,648); 344 (82,869)	453 (0.14)	109 / 6,995	3.12
5f	304 (23,565); 357 (58,888)	460 (0.12)	103 / 6,270	3.05
5g	301 (33,779); 355 (72,801)	454 (0.10)	99 / 6,140	3.07
5h	311 (23,981); 357 (59,427)	459 (0.11)	102 / 6,225	3.07

^a Soluções em [] = 1.0×10^{-5} M; ^b Soluções em [] = 2.0×10^{-6} M ($\Phi_f = 0.65$; $\lambda_{\text{exc}} = 366$ nm); ^c SS= Deslocamentos de Stokes: $\Delta\lambda = 1/\lambda_{\text{abs}} - 1/\lambda_{\text{em}}$ (cm^{-1}); ^d $E_{0-0} = 1240/\lambda$ (eV).

Tabela 9- Absorção e dados de emissão de fluorescência no estado estacionário para os compostos **5a-h** em AcOEt

Composto	λ , nm (ϵ ; $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ^a	Emissão, nm (Φ_f) ^b	SS (nm/cm^{-1}) ^c	E_{0-0} (eV) ^d
5a	310 (20,943); 357 (50,586)	451 (0.11)	94 / 5,840	3.08
5b	307 (42,068); 358 (89,294)	451 (0.11)	93 / 5,760	3.07
5c	288 (33,420); 357 (60,726)	448 (0.13)	91 / 5,690	3.08
5d	309 (21,255); 356 (52,045)	452 (0.13)	96 / 5,965	3.08
5e	291 (45,011); 343 (54,832)	474 (0.02)	131 / 8,060	3.01
5f	307 (42,068); 358 (89,294)	451 (0.11)	93 / 5,760	3.07
5g	312 (39,776); 356 (89,607)	454 (0.10)	98 / 6,065	3.08
5h	313 (28,132); 358 (67,752)	449 (0.10)	91 / 5,660	3.07

^a Soluções em [] = 1.0×10^{-5} M; ^b Soluções em [] = 2.0×10^{-6} M ($\Phi_f = 0.65$; $\lambda_{\text{exc}} = 366$ nm); ^c SS= Deslocamentos de Stokes: $\Delta\lambda = 1/\lambda_{\text{abs}} - 1/\lambda_{\text{em}}$ (cm^{-1}); ^d $E_{0-0} = 1240/\lambda$ (eV).

Portanto, para os solventes MeCN, DCM e EtOH (Tabelas 5, 6 e 8), as absorções máximas de emissão são mantidas. No entanto, observa-se um desvio batocrômico de 2,0 nm em DCM e 7,0 nm em DMSO (Figura 18). Este comportamento espectral também é observado para os outros compostos 2-pirazolínicos substituídos **5b-5g** e **5h**. Ressalta-se que, este deslocamento batocrômico observado deve-se provavelmente ao momento de dipolo, polarizabilidade e as interações de hidrogênio dos compostos quando em solução.

Destaca-se, que os compostos 2-pirazolínicos exibiram uma banda de emissão na região do azul, quando excitados na transição menos energética de cada composto (Tabelas 5-9) e podem ser atribuídos ao estado de transição eletrônica $S_1 \rightarrow S_0$.

Desta forma, em contraponto com o que foi descrito por Bai *et al.*, (2007)²⁷ para compostos semelhantes (Esquema 12), onde os substituintes nas posições 3 e 5 do anel pirazoliníco influenciaram nas propriedades de fluorescência, não foi observado nenhuma alteração significativa na emissão de fluorescência para os compostos 1-fenil-2-pirazolinas 3,5-aryl-substituídos **5**, mesmo quando empregados substituintes doadores ou retiradores de elétrons ligados na posição C-5 do anel pirazoliníco.

No entanto, analisando o rendimento quântico obtido para os compostos **5d-e** em diclorometano é possível observar uma diminuição em seus valores (0,02 e 0,13 nm) quando comparados com os descritos por Bai *et al.*, (2007)²⁷ para o composto DCP (Esquema 12) que mostrou um rendimento quântico de 0,58 nm. Esta diminuição observada para os compostos **5d-e** sintetizados, é explicada de acordo com Zhou *et al.*, (2016),⁷⁶ onde relatam que a presença da hidroxila fenólica em precursores de chalconas semelhantes, diminui potencialmente o rendimento quântico de fluorescência. Dessa forma, considera-se que esta interpretação pode ser expandida aos compostos **5** sintetizados nesta dissertação, vez que as chalconas foram utilizadas como precursores para a obtenção dos compostos 2-pirazolínicos.

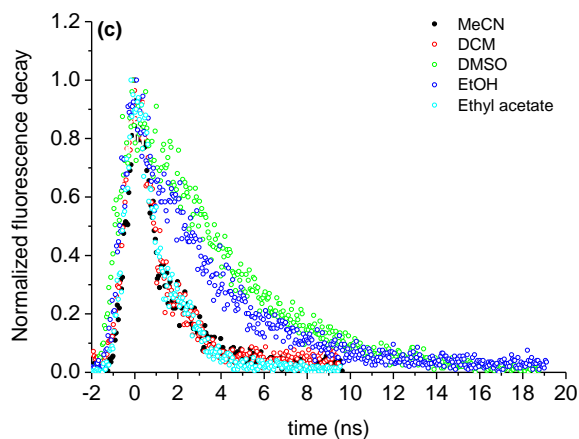
É possível destacar que para o solvente DCM as absorções máximas não apresentam variações. Entretanto, observa-se uma mudança no deslocamento batocrômico na emissão de fluorescência de 2,0 nm, sendo esse semelhante aos compostos descritos por Bai *et al.*, (2007),²⁷ onde as emissões de fluorescência apresentaram a mesma coloração.

Destaca-se que, quando empregado substituintes retiradores de elétrons para compostos **5d-e**, foi possível observar uma variação na absorção máxima da emissão de fluorescência de 291 a 359 nm (Tabela 6) quando o DCM foi utilizado como solvente, a qual foi inferior à emissão observada na literatura²⁷ para o composto DCP (463 nm) (Esquema 12).

Em outro estudo realizado por Soltani *et al.*, (2019),⁷⁷ os autores descrevem os comprimentos de onda de emissão máxima fluorescência obtidos para compostos 1,3,5-pirazolinas substituídos, analisados em acetonitrila. Neste estudo, os comprimentos de onda observados pelos autores variam entre 353 nm (4-OCH₃-C₆H₄), 350 nm (4-NO₂-C₆H₄) e 353 nm (1-naftil), os quais foram menores que os comprimentos de onda de emissão máxima de fluorescência obtidos para os compostos 2-pirazolinícos **5a-h**, que se apresentaram na região de 358 nm (4-OCH₃-C₆H₄), 357 nm (4-NO₂-C₆H₄) e 357 nm (1-naftil), quando utilizado o mesmo solvente.

Além disso, a série dos derivados 2-pirazolinícos substituídos **5a-h** apresentou um decréscimo nos valores de fluorescência de acordo com a polaridade do solvente empregado nas análises (Figura 20). Em um contexto geral, os tempos de vida da fluorescência dos compostos obtidos em estado excitado ($\pi \rightarrow \pi^*$) aumentou de acordo com a polaridade do solvente empregado (DCM \approx MeCN \rightarrow AcOEt \rightarrow EtOH \rightarrow DMSO), indicando que os compostos **5** apresentam uma redução no relaxamento não-radiativo (k_{nr}) devido ao movimento molecular mais restrito e favorecendo valores constantes radiativos (k_r) (Tabelas 10-14).

Figura 20- Decaimento cinético do tempo de vida de fluorescência em diferentes solventes para o composto **5a**



Estes resultados indicam uma eficiente transferência de energia não-radiativa para compostos **5a-h** em soluções, quando utilizado EtOH ou DMSO, os quais podem ser correlacionados com os rendimentos quânticos obtidos (Φ_f) (Tabelas 10-14). Os espectros de decomposição de fluorescência obtidos para os compostos **5a-h** estão presentes nos anexos desta dissertação.

Tabela 10- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos **5a-h** em MeCN

Composto	τ (ns) ^a	χ^2	k_r (10^{-7} s^{-1}) ^b	k_{nr} (10^{-7} s^{-1}) ^c
5a	1.29 ± 0.038	0.97011	8.53	69.0
5b	3.53 ± 0.082	1.0050	3.95	24.35
5c	1.13 ± 0.031	0.98577	9.73	78.80
5d	1.26 ± 0.037	0.97065	10.30	69.05
5e	1.16 ± 0.077	0.97641	10.34	75.85
5f	1.27 ± 0.038	0.98112	9.45	69.30
5g	1.25 ± 0.033	0.99311	8.80	71.20
5h	5.26 ± 0.116	0.98186	1.90	17.10

^a Excitação utilizando NanoLED em 284 nm; ^b Constantes radiativas: $k_r = \Phi_f / \tau_f$; ^c Constantes não-radiativas: $k_{nr} = (1 - \Phi_f) / \tau_f$.

Tabela 11- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos **5a-h** em DCM

Composto	τ (ns) ^a	χ^2	k_r (10^{-7} s^{-1}) ^b	k_{nr} (10^{-7} s^{-1}) ^c
5a	1.22 ± 0.036	0.97123	9.84	72.10
5b	2.92 ± 0.218	0.97101	7.20	27.05
5c	1.07 ± 0.026	0.98854	11.20	82.25
5d	1.20 ± 0.029	0.97963	10.83	72.50
5e	1.26 ± 0.054	0.97318	1.60	77.80
5f	1.15 ± 0.029	0.97767	11.30	75.65
5g	1.16 ± 0.037	0.99099	10.34	75.85
5h	4.55 ± 0.063	0.98164	2.40	19.50

^a Excitação utilizando NanoLED em 284 nm; ^b Constantes radiativas: $k_r = \Phi_f / \tau_f$; ^c Constantes não-radiativas: $k_{nr} = (1 - \Phi_f) / \tau_f$.

Tabela 12- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos **5a-h** em DMSO

Composto	τ (ns) ^a	χ^2	k_r (10^{-7} s^{-1}) ^b	k_{nr} (10^{-7} s^{-1}) ^c
5a	5.13 ± 0.115	0.97722	2.34	17.15
5b	4.41 ± 0.110	0.97268	2.95	19.70
5c	1.31 ± 0.028	0.98233	9.90	66.40
5d	5.37 ± 0.138	1.0002	3.35	15.25
5e	1.27 ± 0.072	0.97003	10.24	68.50
5f	5.03 ± 0.110	0.97899	2.40	17.50
5g	4.47 ± 0.098	0.97593	2.68	19.70
5h	5.47 ± 0.148	0.97493	2.20	16.10

^a Excitação utilizando NanoLED em 284 nm; ^b Constantes radiativas: $k_r = \Phi_f / \tau_f$; ^c Constantes não-radiativas: $k_{nr} = (1 - \Phi_f) / \tau_f$;

Tabela 13- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos **5a-h** em EtOH

Composto	τ (ns) ^a	χ^2	k_r (10^{-7} s^{-1}) ^b	k_{nr} (10^{-7} s^{-1}) ^c
5a	3.53 ± 0.073	0.97536	2.83	25.50
5b	3.68 ± 0.028	0.98812	3.80	23.37
5c	1.37 ± 0.031	0.98230	8.03	64.95
5d	3.44 ± 0.069	0.97620	4.94	24.13
5e	3.51 ± 0.107	0.97038	4.00	24.50
5f	3.05 ± 0.056	0.97858	3.93	28.85
5g	3.45 ± 0.07	0.97502	2.90	26.10
5h	5.01 ± 0.147	0.98617	2.20	17.75

^a Excitação utilizando NanoLED em 284 nm; ^b Constantes radiativas: $k_r = \Phi_f / \tau_f$; ^c Constantes não-radiativas: $k_{nr} = (1 - \Phi_f) / \tau_f$;

Tabela 14- Dados de decomposição por fluorescência resolvida no tempo para os compostos **5a-h** em AcOEt

Composto	τ (ns) ^a	χ^2	k_r (10^{-7} s^{-1}) ^b	k_{nr} (10^{-7} s^{-1}) ^c
5a	1.37 ± 0.036	0.97405	8.03	64.95
5b	3.07 ± 0.093	0.99918	4.55	28.0
5c	1.20 ± 0.032	0.97207	10.83	72.50
5d	1.27 ± 0.030	0.97727	10.25	68.50
5e	1.26 ± 0.029	0.97768	1.58	77.80
5f	1.30 ± 0.039	0.98512	8.45	68.45
5g	1.22 ± 0.027	0.97979	8.20	73.75
5h	4.91 ± 0.144	0.99939	2.05	18.35

^a Excitação utilizando NanoLED em 284 nm; ^b Constantes radiativas: $k_r = \Phi_f / \tau_f$; ^c Constantes não-radiativas: $k_{nr} = (1 - \Phi_f) / \tau_f$;

3.2.2.2 Propriedade eletroquímica dos compostos 2-pirazolinícos 1,3,5-triaril-substituídos

A análise eletroquímica dos compostos **5a-h** foi realizada por meio da técnica de voltametria cíclica, os quais foram registrados em uma solução de DCM 0,1 M TBAPF₆ com um eletrodo de trabalho, utilizando um eletrodo auxiliar de Pt e um fio de platina como um eletrodo de pseudo referência, sendo os potenciais corrigidos pela adição de ferroceno como referência interna ($E = 0,512 \text{ V}$) em solução seca de diclorometano, na região de -2,00 a +1,50 V *versus* Fc/Fc⁺ (Tabela 15). Os espectros obtidos para os compostos sintetizados estão presentes nos anexos desta dissertação.

De modo geral, o comportamento eletroquímico dos compostos 2-pirazolinícos **5a-h** demonstrou que os potenciais redox são influenciados pelos efeitos eletrônicos e estéricos dos substituintes presentes na posição C-5 do anel pirazoliníco.

Tabela 15- Potenciais eletroquímicos redox dos compostos **5a-h** realizados em DCM anidro com taxa de varrimento de 100 mV s⁻¹

Composto	E_{red1} (V)	E_{oxid1} (V)	E_{oxid2} (V)	E_{oxid3} (V)	E_{LUMO} (eV) ^c	E_{HOMO} (eV) ^d	ΔE^e
5a	-2.00 ^a	+1.04 ^b	-----	-----	-2.80	-5.84	3.04
5b	-1.79 ^a	+0.16 ^b	+0.65 ^b	+1.08 ^b	-3.01	-4.96	1.95
5c	-1.86 ^a	+0.77 ^b	-----	-----	-2.94	-5.57	2.63
5d	-1.76 ^a	+0.72 ^b	-----	-----	-3.04	-5.52	2.48
5e	-1.89 ^a	+0.74 ^b	+0.99 ^b	-----	-2.91	-5.54	2.63
5f	-1.77 ^a	+0.73 ^b	-----	-----	-3.03	-5.53	2.50
5g	-1.77 ^a	+0.78 ^b	-----	-----	-3.03	-5.58	2.55
5h	-1.76 ^a	+0.70 ^b	-----	-----	-3.04	-5.50	2.46

^a E_{pc} = Pico catódico; ^b E_{pa} = Pico anódico; ^c $E_{LUMO} = -[4.8 + E_{red} (versus Fc^+/Fc)]$; ^d $E_{HOMO} = -[4.8 + E_{oxid} (versus Fc^+/Fc)]$; ^e $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$; * Fc^+/Fc par redox em DCM - $E_{1/2} = 0.512$ V.

Desta forma, observa-se que na região negativa (-2,00 a -1,70 V) o processo de redução pode ser atribuído as espécies π -radicais aniônicas estabilizados em solução. Na região positiva (+0,10 a +1,10 V), foram observados picos de oxidação em todos os compostos **5a-h**, os quais podem ser atribuídos ao processo de dimerização. Neste contexto, Tabakovic e colaboradores,⁷⁸ ressaltam que essas variações observadas nos potenciais redox se dão de acordo com a natureza eletrônica dos substituintes, sendo favorecida em compostos com grupos doadores de elétrons.⁷⁷

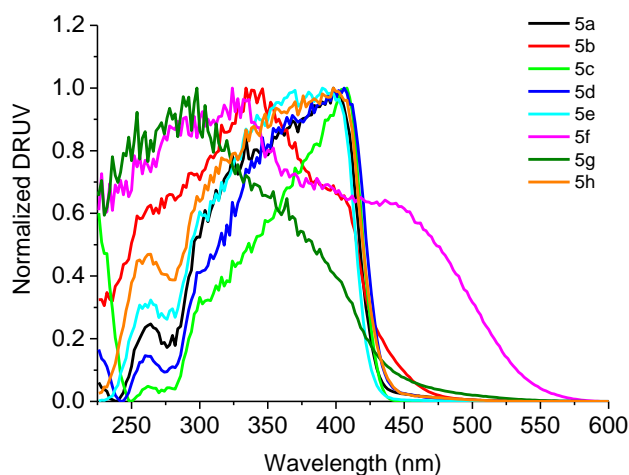
3.2.2.3 Propriedades fotofísicas no estado sólido dos compostos 2-pirazolinícos 1,3,5-triaril-substituídos

Considerando que os compostos 2-pirazolinícos **5a-h** apresentam emissão de fluorescência no estado sólido, realizou-se uma análise espectroscópica do estado sólido em pó para todos os compostos sintetizados.

Neste sentido, os espectros de refletância difusa (DRUV) obtidos apresentaram alguns picos de absorção semelhantes com os dados observados quando em solução. Além disso,

observou-se um alargamento das bandas de absorção, que podem ser associados com as interações π - π e confirmados pela difração de raios X em monocristal. A Figura 21 apresenta as bandas de absorção obtidas para os derivados **5a-h**.

Figura 21- Análise DRUV normalizada para os compostos **5a-h**



Neste contexto, a Tabela 16 a seguir apresenta os dados de emissão de fluorescência obtidos para os derivados 2-pirazolínicos **5a-h** no estado sólido. Os espectros obtidos para as demais análises encontram-se nos Anexos desta dissertação.

Tabela 16- Parâmetros fotofísicos no estado sólido para os compostos **5a-h**

Composto	λ (nm)	Emission (nm) ^a	Φ_f
5a	263, 399	443	0.70
5b	262, 385	441	0.71
5c	327, 445	n.d.	n.d.
5d	262, 405	445	0.80
5e	262, 407	442	0.14
5f	342	512	0.34
5g	296	n.d.	n.d.
5h	262, 397	453	0.40

^aExcitação em cada pico de absorção; ^bSalicilato de sódio como padrão ($\Phi_f = 0,55$); n.d. = não determinado.

Desta forma, quando comparados com os espectros obtidos em solução, nota-se que os compostos **5a-h** apresentaram picos de emissão próximos aos valores obtidos nos solventes empregados (Tabelas 5-9). Ressalta-se, que as variações dos picos de emissão observados no estado sólido podem ser atribuídas a uma alteração na disposição molecular na ausência de solvente. No entanto, o aumento do rendimento quântico para os compostos sintetizados indica uma possível alteração na disposição molecular dos compostos quando em solução (Tabela 16).

3.2.3 Cálculos Teóricos- Teoria do Funcional Densidade (DFT)

Cálculos de mecânica quântica tem se tornado uma ferramenta muito importante no estudo de interações intermoleculares, os quais podem fornecer informações acerca da energia das interações entre moléculas, além de explicar a natureza das ligações químicas. Os cálculos realizados para a realização deste estudo são baseados na Equação de Schrödinger, entretanto, são poucos os sistemas físicos que possuem soluções analíticas ou numéricas aproximadas por serem computacionalmente inviáveis.

Neste sentido, os cálculos de Teoria do Funcional Densidade (DFT- *Density Functional Theory*) tornaram-se mais precisos no estudo das propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares, que por sua vez, demonstraram grande vantagem devido aos seus bons resultados e custo computacional reduzido.⁷⁹⁻⁸¹

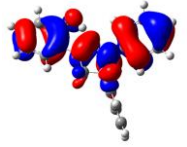
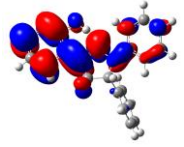
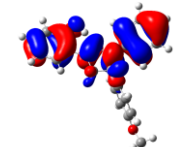
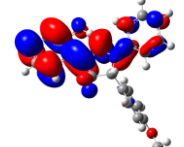
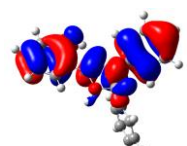
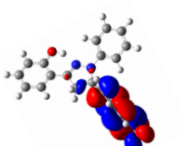
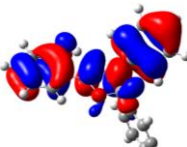

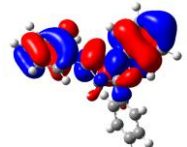
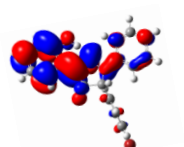
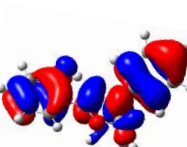
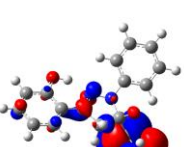
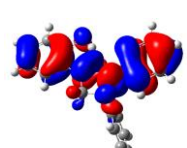
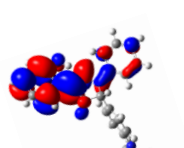
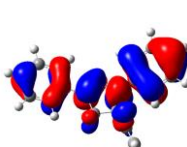
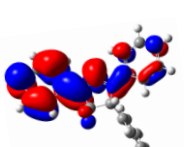
Sendo assim, em um estudo de sistemas moleculares maiores, este método torna-se útil pois descreve de forma realística diversos sistemas (orgânicos, inorgânicos, metálicos e semicondutores), podendo ser ampliado para compreensões da estrutura eletrônica de diversos sistemas. Logo, sistemas moleculares contendo muitos elétrons podem ser determinadas utilizando-se funcionais, ou seja, funções de outra função, neste caso a densidade eletrônica.⁸¹

Neste contexto, visando uma melhor compreensão dos orbitais de fronteiras para os derivados 2-pirazolinícos **5a-h**, foram realizados cálculos de DFT para estes compostos utilizando o programa Gaussian 09.⁸²

Em um contexto geral, os compostos apresentam densidade de elétrons deslocalizados em todo o anel pirazolínico, os quais não foram influenciados pelos substituintes empregados (níveis HOMO, Tabela 17). Entretanto, pela análise do nível LUMO apenas os derivados **5c** (4-NO₂-C₆H₄) e **5f** (1-Naftil) apresentaram esta densidade eletrônica localizada na porção ligada na posição C-5 do anel pirazolínico, onde o substituinte é encontrado, a qual é provavelmente atribuída a uma maior contribuição da conjugação π e ao carácter retirador de elétrons π do

grupo nitro (Tabela 17). Os dados referentes aos cálculos de DFT dos compostos encontram-se nos anexos desta dissertação.

Tabela 17- Dados de HOMO e LUMO dos compostos **5a-h**.

Composto	HOMO	LUMO	Energia (eV)
5a			0.23815
5b			0.23771
5c			0.20699
5d			0.23884
5e			0.2388
5f			0.2324
5g			0.23415
5h			0.23451

Com o intuito de complementar os estudos das propriedades fotofísicas dos derivados **5a-g** sintetizados, realizou-se uma análise representativa do composto **5a** (com o substituinte OH) e **5h** (sem o substituinte OH) em um meio polar prótico (EtOH), polar aprótico (DMSO) e apolar (MeCN). Com este estudo, observou-se que independentemente do solvente empregado, não existem diferenças nos níveis de densidade HOMO-LUMO nos compostos 2-pirazolinícos **5a** e **5h** de acordo com a polaridade do solvente utilizado (Tabelas 18-20).

Tabela 18- Dados de HOMO e LUMO dos compostos **5a** e **5h** em MeCN

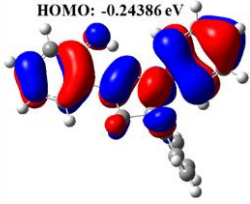
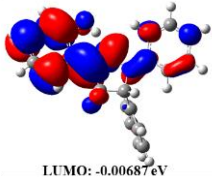
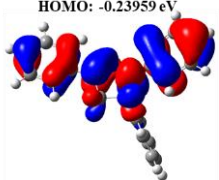
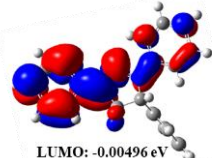
Composto	HOMO	LUMO	Energia (eV)
5a	 <p>HOMO: -0.24386 eV</p>	 <p>LUMO: -0.00687 eV</p>	0.23699
5h	 <p>HOMO: -0.23959 eV</p>	 <p>LUMO: -0.00496 eV</p>	0.23463

Tabela 19- Dados de HOMO e LUMO dos compostos **5a** e **5h** em DMSO

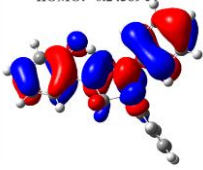

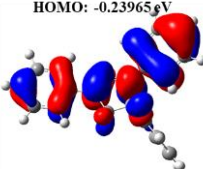

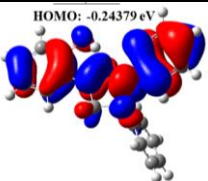
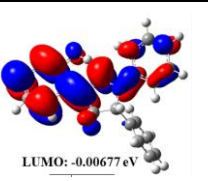
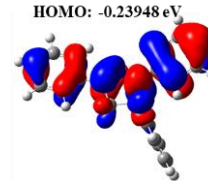

Composto	HOMO	LUMO	Energia (eV)
5a	 <p>HOMO: -0.24389 eV</p>	 <p>LUMO: -0.00693 eV</p>	0.23696
5h	 <p>HOMO: -0.23965 eV</p>	 <p>LUMO: -0.00504 eV</p>	0.23461

Tabela 20- Dados de HOMO e LUMO dos compostos **5a** e **5h** em EtOH

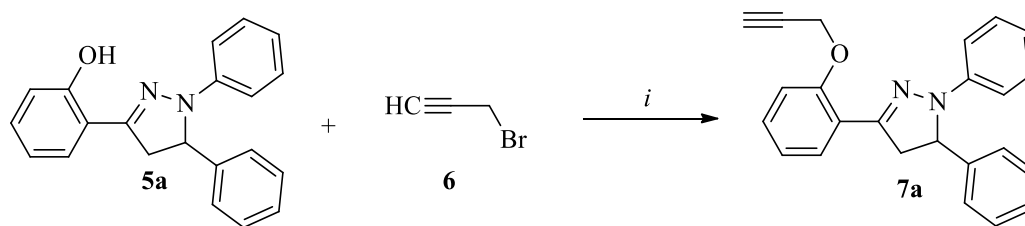
Composto	HOMO	LUMO	Energia (eV)
5a			0.23702
5h			0.23465

Além disso, com os cálculos de DTF realizados foi possível constatar que não houve a presença do fenômeno ESIPT (*Excited-State Intramolecular Proton Transfer*) nos compostos **5a-g** sintetizados. Considera-se que a ausência deste fenômeno, deve-se aos baixos valores encontrados para os deslocamentos de Stokes (ΔS) e à ausência do carácter de emissão dupla. Além disso, destaca-se que o deslocamento azul das transições de absorção em solvente prótico, com valores de $H(OH)\cdots N-2(\text{pirazolina})$ inferiores a 2,0 Å, confirmam a inexistência deste fenômeno. Ressalta-se que este valor foi estimado pelos cálculos de TD-DFT, os quais estão presentes nos anexos desta dissertação.

3.3 Síntese de 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol (7)

Considerando que os compostos **7** são inéditos, fez-se necessário a otimização das condições reacionais com o intuito de se obter o melhor rendimento a partir da rota sintética proposta. Dessa forma, utilizou-se o composto 2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenol (**5a**) como nucleófilo e o brometo de propargila (**6**) como substrato, *via* reações do tipo S_N2 .

Neste contexto, inicialmente realizou-se a obtenção do composto 1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol (**7a**) segundo as condições descritas na literatura para sínteses similares.^{50,61} Desta forma, fazendo o uso de um meio polar aprótico realizou-se as otimizações para a obtenção do produto desejado visando à melhora do rendimento, o qual fez-se necessário abranger outras técnicas descritas na literatura.^{83,84} A Tabela 21 apresenta as condições reacionais consideradas na otimização, utilizando o composto **7a** como padrão.

Tabela 21- Dados de otimização para a obtenção do alcino terminal **7a**.

i: K₂CO₃, KI 5mol %, solvente, temperatura, tempo.

Entrada ^a	Solvente	6 (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	Acetona	1,4	60	24	31
2	Acetona	1,4	60	5	61
3	Acetonitrila	1,4	60	5	25
4	DMSO	1,4	60	5	66
5	DMF	1,4	60	5	71
6	DMF	1,4	70	5	50
7	DMF	1,8	60	5	58

^a Reações utilizando **5a** (1mmol) em 2,5 mL de solvente e quantidades equivalentes de K₂CO₃ para **6**; ^b Rendimentos após purificação do produto.

De acordo com a tabela, é possível determinar que a reação se demonstrou muito sensível ao tempo reacional e solventes utilizados, uma vez que ao comparar as entradas 1 e 5 observou-se uma brusca mudança no rendimento reacional.

Neste contexto, utilizando acetona como solvente⁶¹ e empregando 1.4 equiv. de brometo de propargila em um tempo reacional de 24 horas, observou-se um rendimento de 31%. Desejando uma melhora deste resultado, alterou-se o tempo reacional para a entrada 2,⁵⁰ o qual ao ser realizado em 5 horas notou-se um acréscimo do rendimento para 61%. Posteriormente, delimitando que a diminuição do tempo reacional demonstrou eficácia para o rendimento da reação, alterou-se o solvente utilizado para as entradas 3 e 4. Neste sentido, observou-se que para a entrada 3, o qual fez uso de acetonitrila como solvente, apresentou um rendimento de 25%. No entanto, alterando o solvente para DMSO na quarta entrada, observou-se um aumento no rendimento para 66%. Realizando novos testes a fim de melhorar o rendimento reacional, alterou-se o solvente para a entrada 5 conforme descrito pela literatura,⁸⁴ utilizando DMF como solvente por 5 horas, notou-se um acréscimo no rendimento para 71%. Desta forma, considerando que a temperatura poderia influenciar no rendimento reacional, na entrada 6

avaliou-se o aumento da mesma para 70°C, a qual apresentou um rendimento de 50%. Na entrada 7, dobrou-se a equivalência de **6**, para 2 equiv., e assim observou-se um decréscimo no rendimento para 58% quando comparada com o rendimento obtido para a entrada 5.

Portanto, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a obtenção do composto **7a** está demonstrada na entrada 5, com um rendimento de 71%. Nesta entrada, utilizou-se 1,4 equiv. de brometo de propargila (**6**), DMF, à 60°C, pelo tempo reacional de 5 horas, utilizando esta condição como sendo o protocolo padrão para a síntese da série de 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**7**).

Entretanto, embora diversos testes tenham sido realizados, não foi possível verificar a formação dos produtos derivados da 5-(4-nitrofenil)-1-fenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**7c**) e *N,N*-dimetil-4-(1-fenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)anilina (**7g**). Realizando alterações no tempo reacional e acompanhamento reacional por meio de CCD, verificou-se que ocorreu apenas a degradação do material de partida e não a formação do produto (**7c**), possivelmente devido a elevada desativação do composto **5c**, vez que há presença de um grupo retirador de elétrons forte (NO₂) ligado na porção arila presente no carbono C-5 do anel pirazólico. Para o composto **7g** foi possível observar que havia a formação de um único produto, no entanto, devido à baixa polaridade para a purificação do mesmo, observou-se a degradação durante o processo de purificação.

Assim, de acordo com os procedimentos experimentais otimizados para a síntese dos compostos **7**, obteve-se uma série inédita de cinco compostos 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**7a-b** e **d-f**) com rendimentos que variaram de 41-71%, através de uma metodologia simples e de fácil execução.

3.3.1 Purificação dos alcinos terminais 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (7**)**

A purificação dos éteres propargílicos **7a-b** e **d-f** sintetizados foi realizada da seguinte forma: finalizado o tempo reacional, acompanhamento por CCD, adicionou-se 20 mL de água deionizada a fim de remover o DMF presente na reação. Posteriormente, extraiu-se a reação com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, para então com o auxílio de um rotaevaporador, remover o solvente resultante. O produto bruto

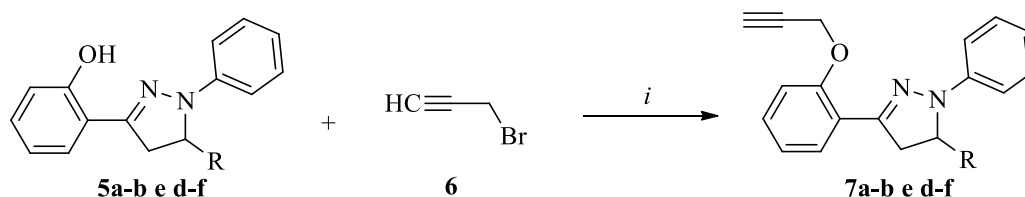
obtido, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel empregando acetato de etila e hexano (1:19) v.v como eluente.

A principal impureza presente nos alcinos sintetizados são derivados do material de partida (2-pirazolinas) resultante, que mesmo após utilizar as mais variadas técnicas de purificação, não foram possíveis de serem removidas devido ao fator de retenção (R_f) entre produto (alcino terminal) e material de partida (2-pirazolinas) serem próximos (R_f do composto **5a**= 0,5; R_f do composto **7a**= 0,4). Estas características podem ser observadas para a maioria dos compostos sintetizados e são independentes da polaridade dos solventes empregados para a análise por CCD, vez que os R_{fs} observados obtiveram o mesmo comportamento.

Os compostos obtidos apresentaram-se geralmente na forma de sólidos amarelados e laranjas, e com rendimentos de 41 a 71%. Todos os produtos obtidos foram identificados por técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C e HRMS.

Sendo assim, os valores de rendimento, ponto de fusão e características físicas dos compostos **7a-b** e **d-f**, encontram-se na Tabela 22.

Tabela 22- Características físicas, rendimento e massas de alta dos 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**7a-b e d-f**)



i: K₂CO₃ (1,4 equiv.), KI (5mol %), DMF (2,5 mL), 60°C, 5h.

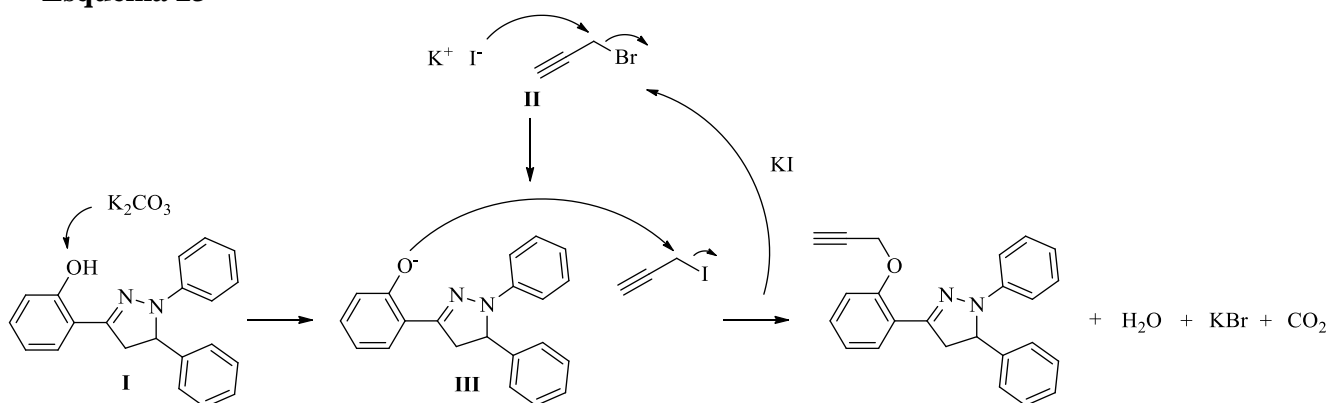
Composto	R	Rend. ^a (%)	Característica física	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. [M+H] ⁺
7a	C ₆ H ₅	71	Sólido amarelo	94-95	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O 352,1576	353,1654/ 353,1656
7b	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	41	Sólido amarelo	154	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ 382,1681	383,1760/ 383,1748
7d	4-F-C ₆ H ₄	66	Sólido amarelo	125	C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O 370,1481	371,1560/ 371,1567
7e	4-Br-C ₆ H ₄	60	Sólido amarelo	145-147	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₂ O 430,0681	431,0759/ 431,0758
7f	1-Naftil	55	Sólido alaranjado	138-140	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O 402,1732	403,1810/ 403,1805

^a Rendimento isolado.

Com os dados obtidos, observou-se que os compostos contendo grupos doadores de elétrons (**7b** e **7f**) apresentaram rendimentos ligeiramente menores (41 e 55%) que o composto padrão **7a** (71%). Salvo que, quando comparado esses com o composto **7d**, com rendimento de 66%, o mesmo apresentou um acréscimo em seu rendimento. Neste sentido, destaca-se que os compostos substituídos na posição C-5 do anel pirazolínico contendo grupos volumosos (**7b** e **7f**), o qual o efeito estérico possui influência em reações do tipo S_N2, apresentaram os menores rendimentos quando comparados com os demais compostos sintetizados. Considera-se então, que há à presença de acoplamentos espaciais, os quais de alguma forma influenciaram nos rendimentos reacionais obtidos para a série inédita sintetizada.

Tendo em vista que a formação do alcino terminal se dá *via* reação do tipo S_N2 , o mecanismo proposto para a síntese dos éteres obtidos parte inicialmente da desprotonação do álcool (**I**), seguido da substituição do halogênio (bromo por iodo). Esta troca de halogênios sugerida, é ocasionada devido a solubilidade dos sais formados, ocorrendo a precipitação do brometo de potássio (**II**). Posteriormente, o íon hidróxido formado tende a substituir o átomo de iodo no iodeto de propargila formado anteriormente pela troca de ligantes, levando a formação de um éter (**III**) conforme demonstrado no Esquema 23.

Esquema 23

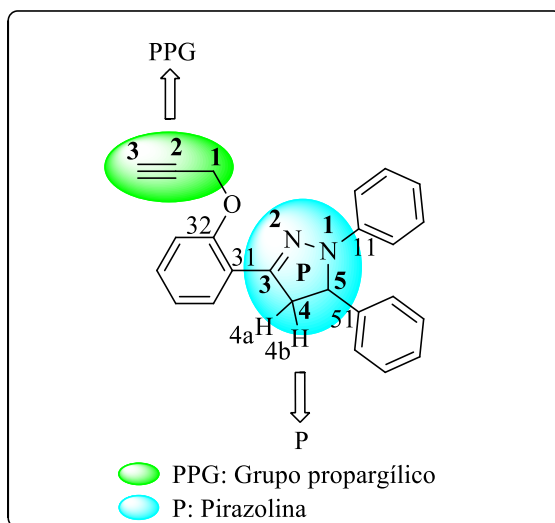


3.3.2 Identificação espectroscópica dos compostos 1,5-aril-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazóis (7)

A caracterização estrutural completa dos compostos **7a-b** e **d-f** foi realizada por meio de técnicas de RMN 1H , ^{13}C e ^{19}F . Neste sentido, com o intuito de uma correta atribuição dos sinais para os compostos obtidos, fez-se o uso da espectroscopia de RMN bidimensional de ^{13}C - 1H HMBC e HSQC. Em consonância com as análises realizadas, obteve-se os dados de HRMS para os compostos, a fim de complementar os estudos adquiridos para a série inédita de éteres. A utilização da difração de raio-X em monocristal não foi possível, uma vez que não se obteve cristais para os compostos descritos.

Neste sentido, nesta seção serão discutidos os dados obtidos para o composto **7a** (Figura 22), sendo que para as demais moléculas da série essas informações serão descritas na parte experimental e nos anexos desta dissertação.

Figura 22- Representação estrutural demonstrando a numeração dos átomos principais para o composto **7a**.

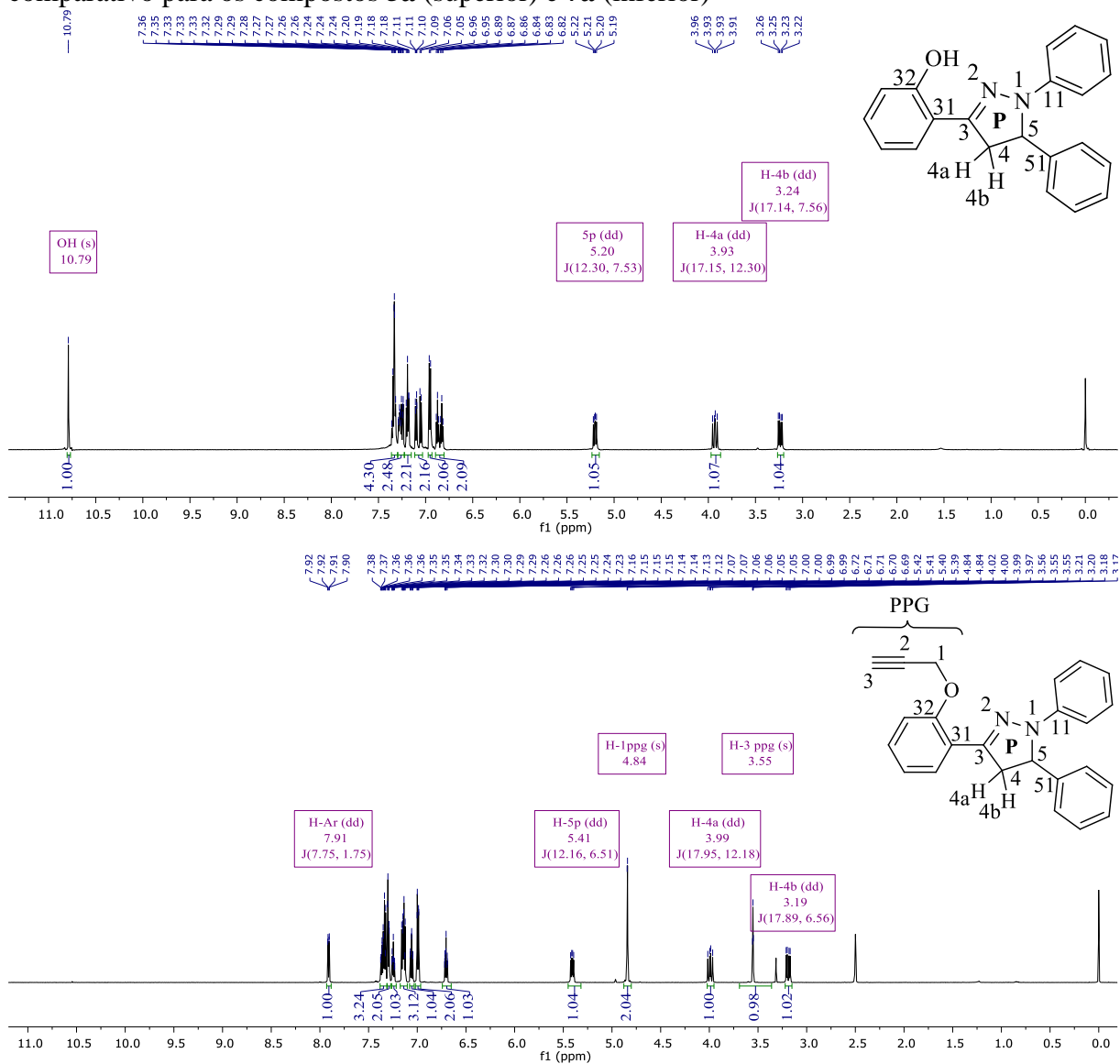


3.3.2.1 RMN de ^1H , ^{13}C , ^{13}C - ^1H HMBC e HSQC

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C realizados para a série de compostos **7a-b** e **d-f** foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$ e CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados publicados na literatura^{50,59} para os compostos semelhantes e em RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC e HSQC. A numeração utilizada segue ordem arbitrária, e a descrição dos sinais é partindo do campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS. Sendo assim, será apresentado os dados referente ao composto 1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**7a**).

Neste contexto, o espectro de RMN de ^1H para o composto **7a**, quando comparado com o espectro do material de partida (2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenol) (**5a**), apresenta mudanças significativas para os sinais observados. A Figura 23 apresenta a comparação entre os espectros de RMN ^1H dos compostos **5a** e **7a**.

Figura 23- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz, registrados em CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$, comparativo para os compostos **5a** (superior) e **7a** (inferior)

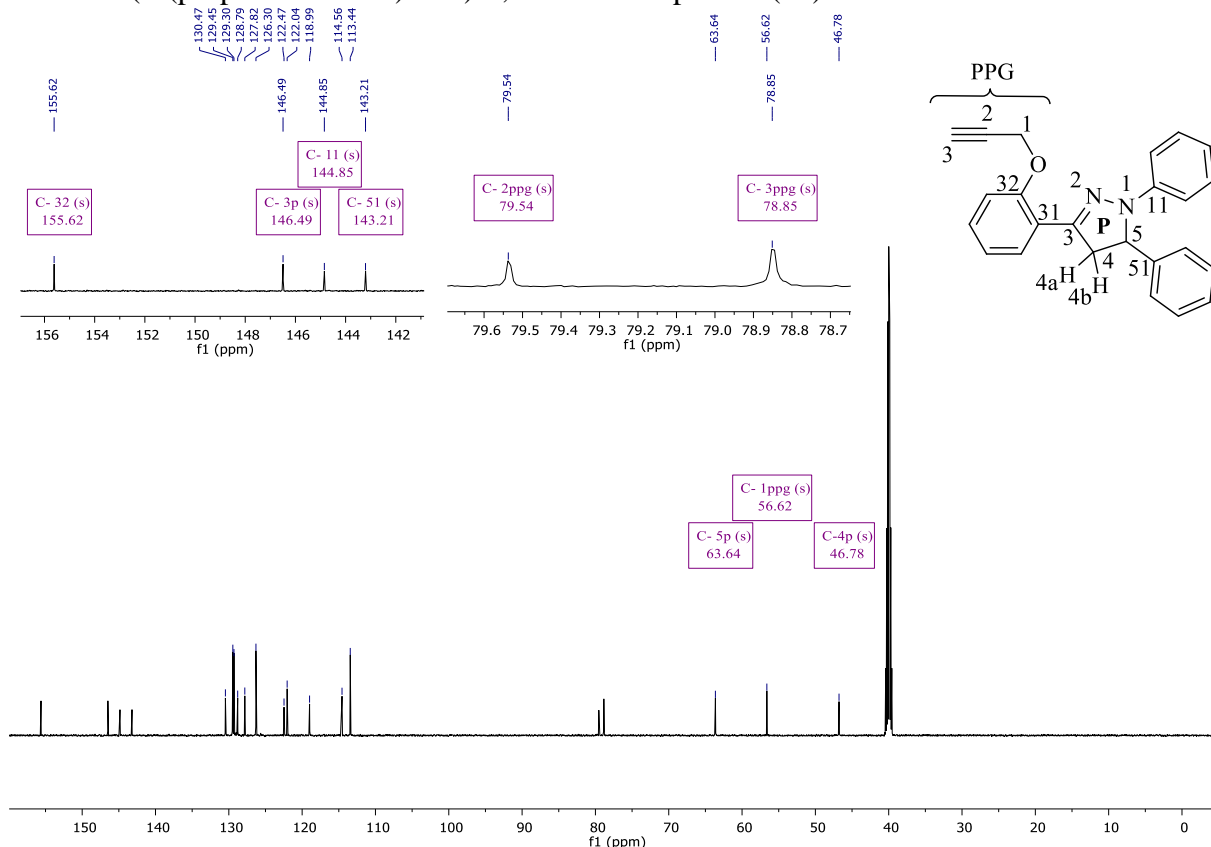


Analisando a Figura 23, é possível observar que o sinal referente a hidroxila para o composto **5a** não está presente no alcino correspondente, dando o primeiro indicio para a formação do produto esperado, mesmo que os solventes utilizados para as duas análises são distintos. Esta informação quando atribuída a uma pequena variação dos outros sinais provenientes do composto 2-pirazolínico, indica que a reação ocorreu de fato na hidroxila, formando o éter esperado.

Os sinais referentes as porções aromáticas estão localizados na região de 7,96 a 6,55 ppm, os quais já se encontravam presentes no composto **5a**. No entanto, com pequenos

do éter obtido. Desta forma, os carbonos com hibridização sp, foram detectados em 78,85 e 79,54 ppm, dos quais o primeiro refere-se ao carbono terminal hidrogenado C-3_{PPG} e o segundo ao carbono não hidrogenado C-2_{PPG}, quanto ao carbono $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ligado ao oxigênio, C-1_{PPG}, esse apresentou um deslocamento químico de 56,62 ppm. Dada as atribuições para os três novos sinais observados, verificou-se que os carbonos C-32, C-3_p, C-11, C-51, C-4_p, e C-5_p apresentaram pouca variação nos deslocamentos químicos quando comparados com o composto **5a** descritos pela literatura,⁵² esses são provenientes do anel pirazolínico e são observados em 155,62, 146,49, 144,85, 143,21, 46,78 e 63,64 ppm. A porção referente aos anéis aromáticos presentes na molécula obtida, apresentaram deslocamentos químicos de 130,47 a 113,44 ppm, tendo a maioria dos sinais sobrepostos e dificultando a atribuição dos mesmos.

Figura 25- Espectro de RMN de ^{13}C à 150 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto 1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**7a**)



A fim de complementar a atribuição dos sinais obtidos com os RMN descritos, realizou-se análises em duas dimensões (HMBC) que apresentam interações entre hidrogênios e carbonos a duas e três ligações. Neste sentido, a Figura 26 apresenta o espectro obtido para o composto **7a** e as regiões expandidas, com o intuito de obter uma análise correta.

Figura 26- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto 1,5-difenil-3-(2-(prop-2-ino-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**7a**)

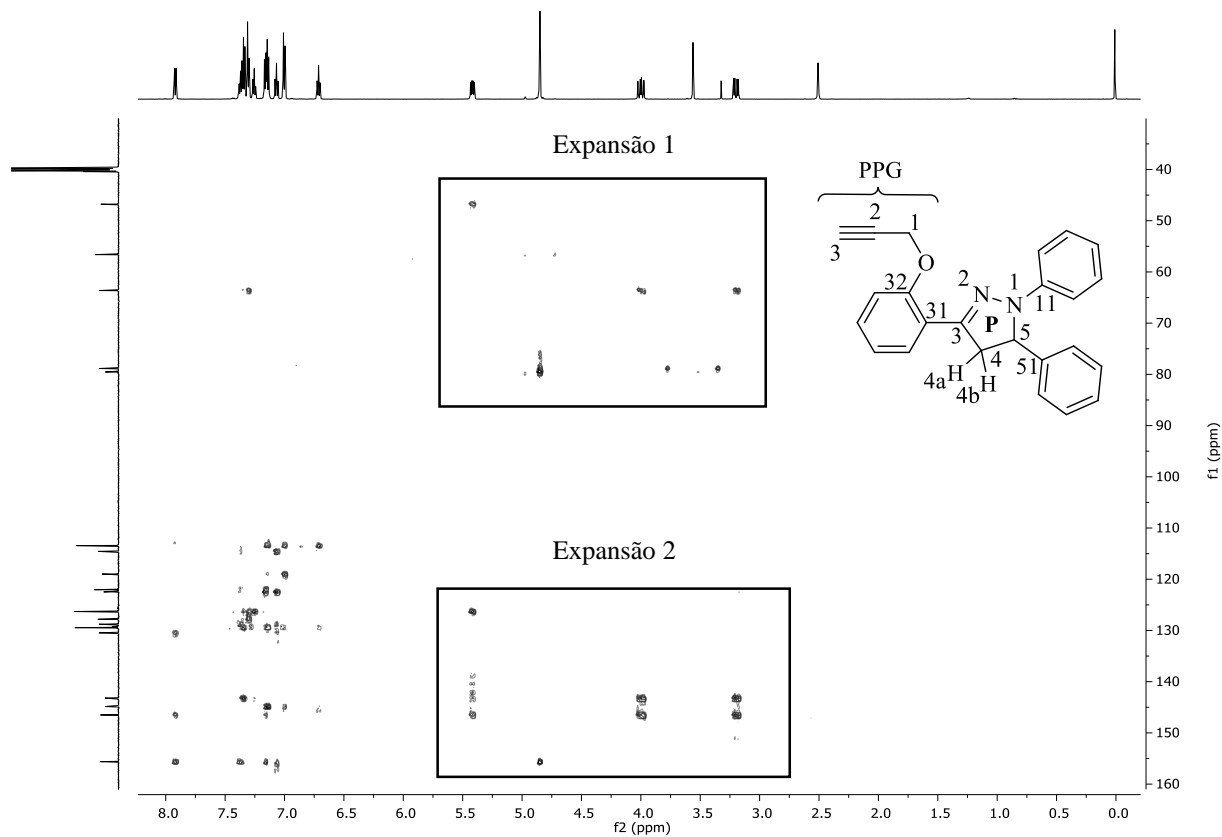
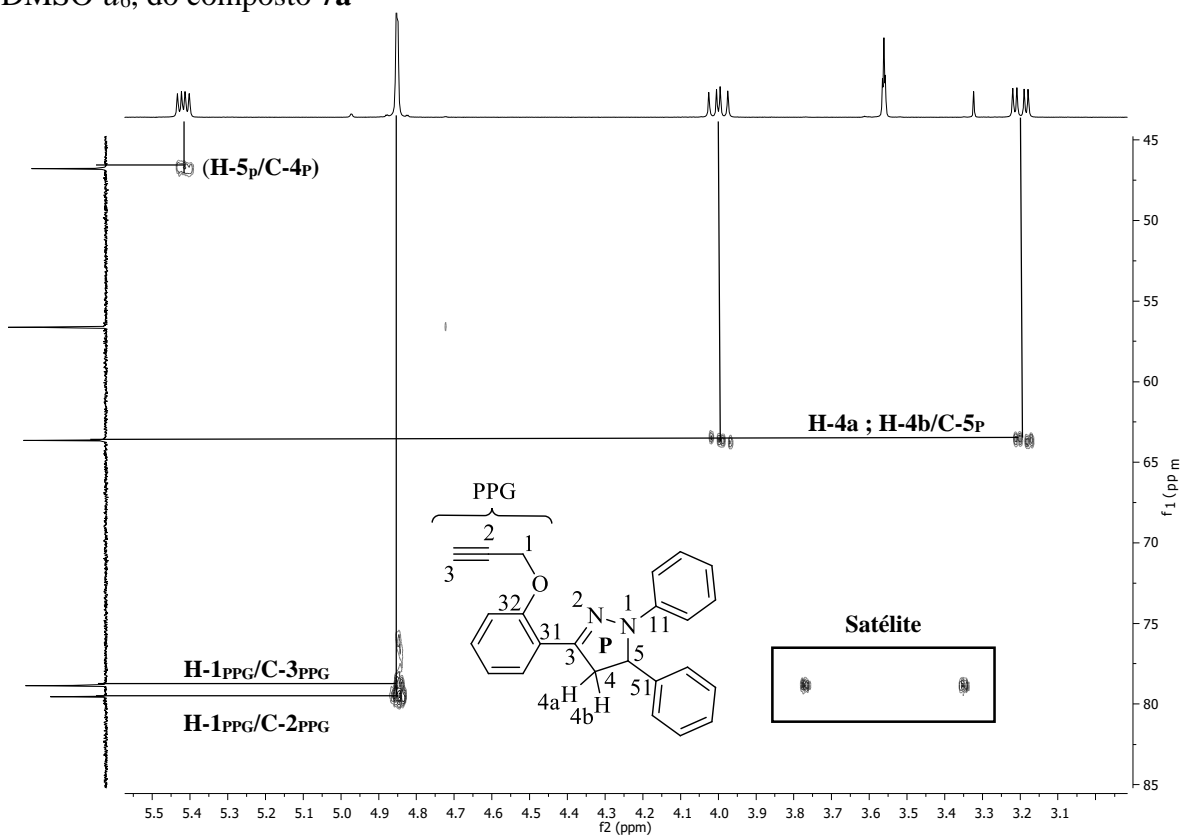
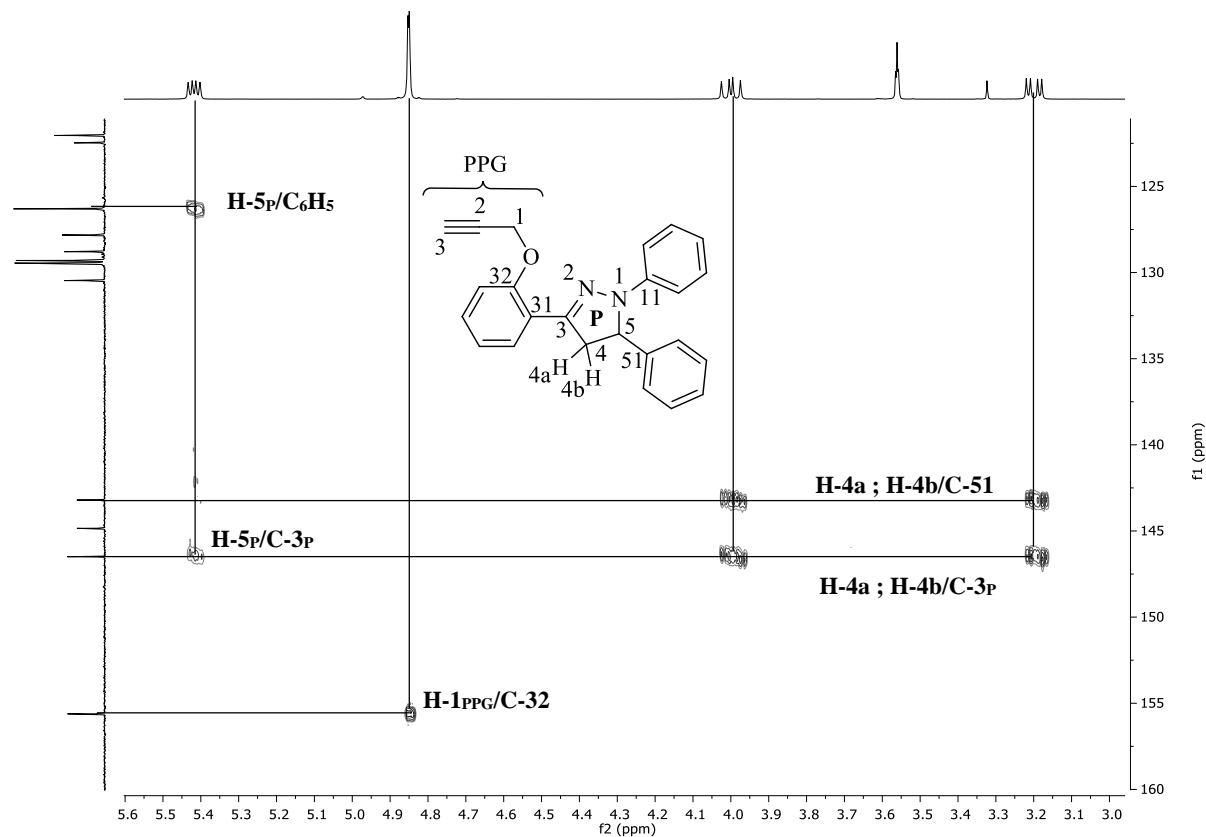


Figura 27- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **7a**



Na expansão 1 apresentada, é possível observar os acoplamentos que ocorrem com os dois novos sinais característico para a formação do éter, os quais possuem acoplamento para o hidrogênio H-1_{PPG} com o carbono C-2_{PPG} a duas ligações e C-3_{PPG} a três ligações. Nota-se ainda que o satélite apresentado na Figura 27 indica a presença de um sinal para tal região, a qual demonstra o acoplamento para o hidrogênio H-3_{PPG} com o carbono C-3_{PPG} . Entretanto, ressalta-se que a ausência deste sinal se dá devido a constante de acoplamento para este carbono terminal, que por sua vez, não permite a visualização do sinal para tal região. Quanto aos sinais correspondentes do anel pirazolínico, nota-se o acoplamento dos hidrogênios H-4a e H-4b com o carbono C-5_{P} a duas ligações, assim como o hidrogênio H-5_{P} acoplando com o carbono C-4_{P} também a duas ligações.

Figura 28- Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **7a**



Com a expansão 2 apresentada acima, é possível analisar os acoplamentos a duas ligações existentes para o hidrogênio H-5_p com a porção aromática a qual o carbono está ligado, bem como também, com o carbono C-3_p a três ligações do anel pirazolínico. Além disso, observou-se o acoplamento existente a três ligações de distância entre o carbono C-1_{ppg} com o carbono C-32 da porção aromática que o átomo de oxigênio está ligado. Além do mais, destaca-se que os hidrogênios H-4a e H-4b estão acoplando a três ligações com o carbono C-51 do anel pirazolínico e com o C-3_p a duas ligações.

Neste contexto, a realização dos RMN bidimensionais permitiu uma atribuição confiável para os sinais adquiridos com a formação do éter, além da identificação dos átomos de carbonos para o mesmo e para o anel pirazolínico do composto **7a**.

Desta forma, com o intuito de complementar a atribuição dos sinais realizou-se uma análise de RMN em duas dimensões de HSQC, a fim de atribuir os carbonos hidrogenados do composto **7a** (Figura 29).

Figura 29- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **7a**

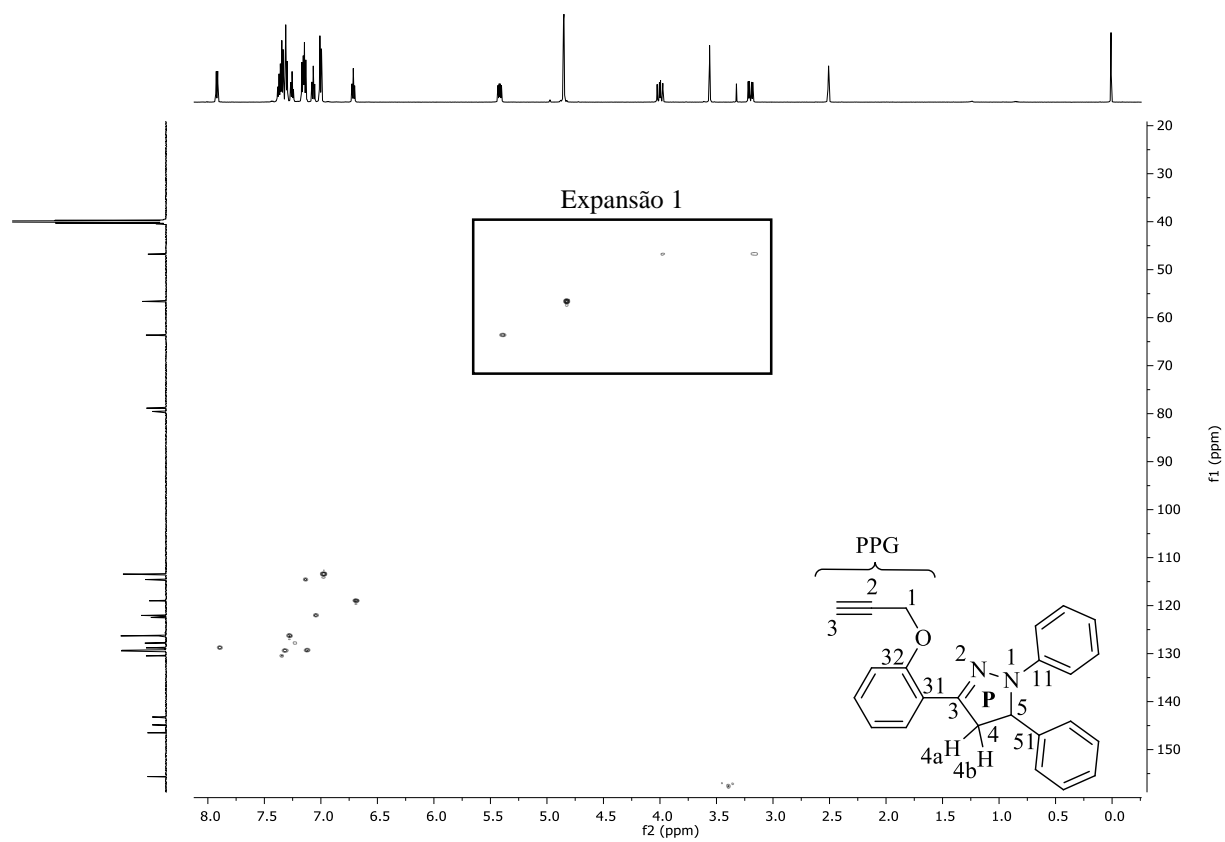
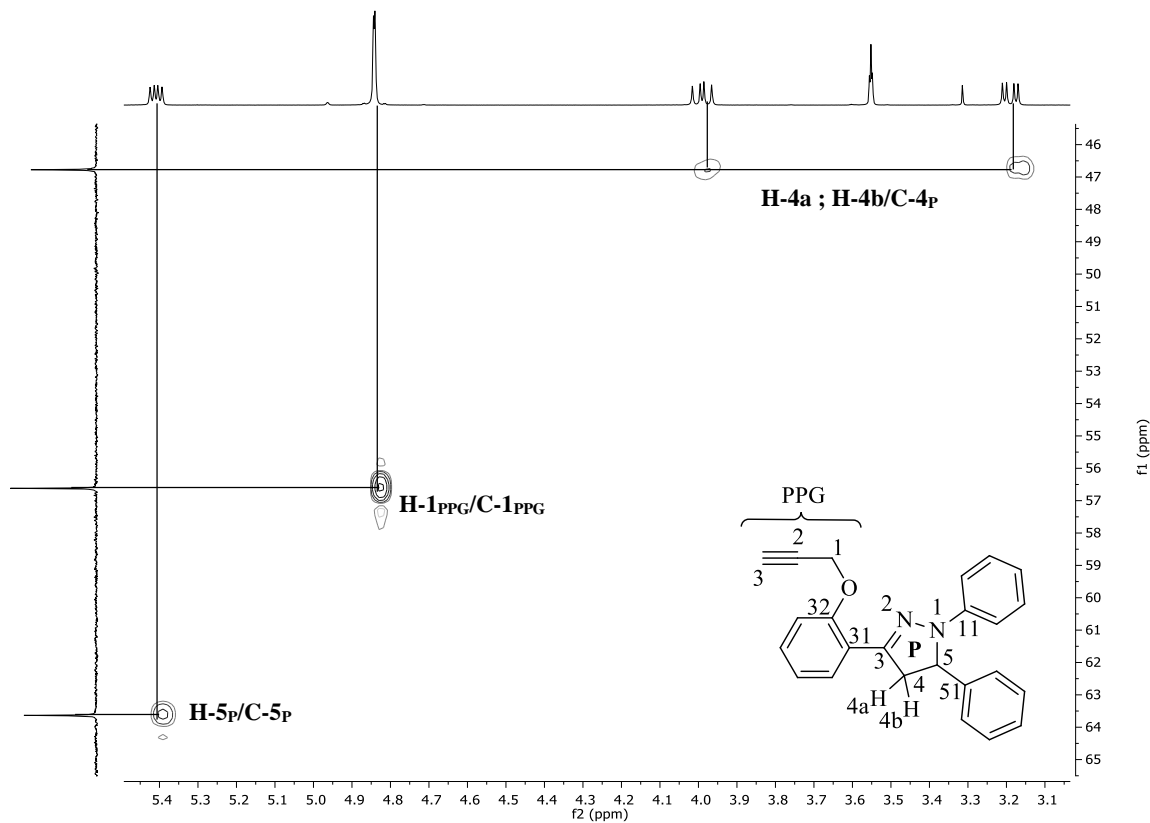
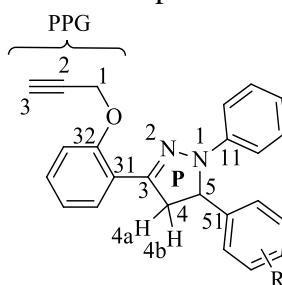


Figura 30- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **7a**



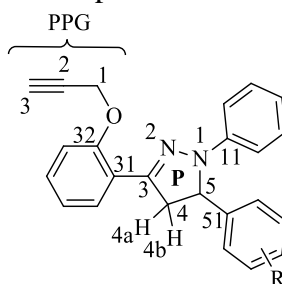
Com a expansão apresentada na Figura 30, é possível confirmar os hidrogênios e carbonos do anel pirazolínico, dos quais o hidrogênio H-5_p acoplado com o carbono C-5_p no qual está ligado, e os hidrogênios H-4_a e H-4_b com seu respectivo carbono C-4_p. Além do mais, notou-se que os sinais provenientes do éter formado confirmaram o acoplamento entre o hidrogênio H-1_{PPG} e carbono C-1_{PPG} permitindo a atribuição correta para este sinal. Ressalta-se, que novamente não se observou interação entre o hidrogênio H-3_{PPG} e o carbono C-3_{PPG} devido a constante de acoplamento do mesmo, ocasionando a ausência deste sinal para as análises realizadas.

Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos **7** estão descritos na Tabela 23-24, os espectros encontram-se nos anexos desta dissertação. As variações nos deslocamentos químicos encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito do substituinte R presente nos compostos.

Tabela 23- Dados de RMN de ^1H e ^{19}F obtidos para a série de compostos **7a-b** e **d-f** (δ ppm)

Composto	R	H-4a	H-4b	H-5P	H-1PPG	H-3PPG	F
7a	H	3,99	3,19	5,41	4,84	3,55	-
7b	4-OCH ₃	3,98	3,28	5,16	4,69	2,48	-
7d	4-F	4,00	3,28	5,20	4,69	2,48	-113,07
7e	4-Br	3,99	3,24	5,17	4,69	2,48	-
7f	1-Naftil	4,28	3,38	5,94	4,68	2,45	-

P: 2-Pirazolina; H-4a/H-4b: CH₂ (anel pirazolínico); PPG: Grupo Propargílico

Tabela 24- Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **7a-b** e **d-f** (δ ppm)

Composto	R	C-3P	C-4P	C-5P	C-32	C-51	C-11	C-1PPG	C-2PPG	C-3PPG
7a	H	146,49	46,78	63,64	155,62	143,21	144,85	56,62	79,84	78,85
7b	4-OCH ₃	146,31	46,83	64,24	155,39	135,00	145,12	56,34	78,37	75,70
7d	4-F	146,33	46,70	64,06	155,42	138,62	144,93	56,62	78,31	75,79
7e	4-Br	146,33	46,62	64,14	155,39	140,95	144,82	56,32	78,45	75,74
7f	1-Naftil	146,75	45,80	57,47	155,43	137,05	145,07	56,35	78,30	75,68

P: 2-Pirazolina; PPG: Grupo Propargílico

Sendo assim, analisando os deslocamentos químicos obtidos após a derivatização das 2-pirazolinas **5** através de reações envolvendo a *O*-alquilação da hidroxila fenólica, observou-se para o experimento de RMN de ^1H pequenas variações nos deslocamentos obtidos. No entanto, destaca-se que para substituintes doadores de elétrons os sinais obtidos, para os hidrogênios H-1PPG e H-3PPG, tiveram uma desblindagem maior quando comparados com substituintes

retiradores de elétrons, dentre eles, estão os compostos **7a** e **7b**. Esta variação observada no deslocamento químico para o composto **7b** pode estar atribuída a fatores estéricos, vez que trata-se de um grupo volumoso ligado na posição C-5 do anel pirazolínico, que de alguma forma ocasionou acoplamentos espaciais quando em solução.

Quando considerado os deslocamentos químicos para o hidrogênio H-5_P do anel pirazolínico, que apresentou maior influência dos substituintes na posição “*para*” em relação ao carbono C-5_P, notou-se uma maior desblindagem para substituintes retiradores de elétrons. Dentre esses, destaca-se o composto **7d** com deslocamento químico de 5,20 ppm, que apresentou um deslocamento químico menor que o observado para o composto **7f**. Essa característica pode ser expandida para os hidrogênios H-4a e H-4b, vez que apresentaram comportamentos similares aos deslocamentos químicos obtidos para o hidrogênio H-5_P.

Em contraponto ao observado no experimento de RMN de ¹H, para as análises realizadas para o experimento de RMN de ¹³C, notou-se pequenas variações nos deslocamentos químicos obtidos, sendo que, para os sinais C-1_{PPG}, C-2_{PPG} e C-3_{PPG} observou-se uma desblindagem para os substituintes retiradores de elétrons, tais como, os compostos **7d** e **7e**. No entanto, destaca-se que para esses três sinais o composto **7a** apresentou um deslocamento químico maior do que nos demais compostos.

Para os sinais de carbono provenientes do anel pirazolínico, C-5_P e C-5₁, notou-se uma maior desblindagem para os substituintes retiradores de elétrons, como por exemplo, os compostos **7d** e **7e**. Sendo assim, para o carbono C-5_P o composto **7f** apresentou uma maior blindagem, quando considerado o deslocamento químico obtido para o composto **7e**. Ressalta-se ainda, que único composto que apresentou deslocamento químico maior que os já citados para o carbono C-5_P foi o composto **7b**, o qual possuía um substituinte doador de elétrons ligado na posição “*para*” em relação ao anel pirazolínico.

Para o carbono C-5₁ observou-se uma maior desblindagem para o composto **7e** e uma maior blindagem para o composto **7b**. Além disso, o único composto que apresentou deslocamento maior que os citados para o carbono C-5₁ foi o composto **7a**.

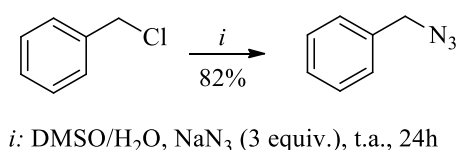
Os demais deslocamentos obtiveram pequenas variações, sendo em grande maioria deslocados a campo baixo para os compostos com substituintes doadores de elétrons.

3.4 Síntese de 1-benzil-4-((2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9)

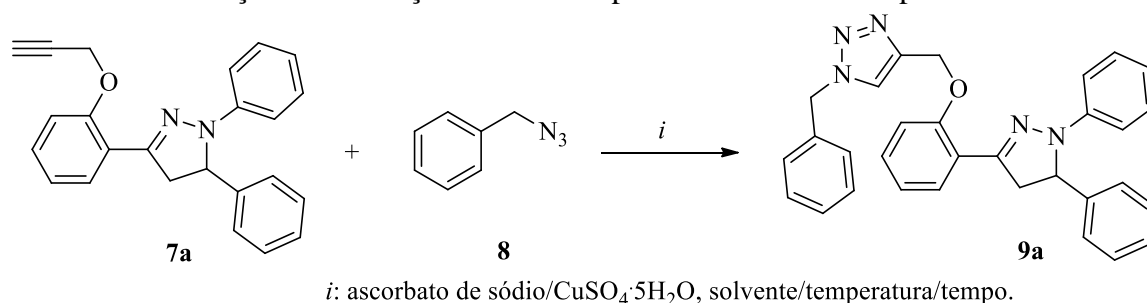
Tendo considerado a importância da síntese de sistemas policíclicos e sua vasta aplicabilidade em termos farmacológicos e biológicos, buscou-se avaliar a reatividade dos éteres formados frente a formação de 1,2,3-triazóis *via click chemistry*. Desta forma, neste tópico será discutida uma estratégia sintética para a obtenção de derivados triazolínicos, partindo de azidas orgânicas, alcinos terminais (**7a-b** e **d-f**) e catalisadores de cobre, a fim de sintetizar uma série inédita de 1-benzil-4-((2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**9**).

Neste contexto, para a obtenção dos produtos **9**, inicialmente realizou-se a síntese da benzil azida (**8**) conforme a metodologia descrita na literatura.⁸³ A metodologia utilizada para a obtenção do composto **8** está descrita no Esquema 24.

Esquema 24



Inicialmente, utilizou-se o composto **7a** como material de partida e as condições descritas na literatura.⁶¹ Sendo assim, com o intuito de se obter o melhor rendimento realizaram-se otimizações nas condições descritas para a síntese dos compostos **9**. Posteriormente, foram realizados testes variando solvente, catalisador, tempo e temperatura como descrito pela literatura^{30,50} para reações similares. Os dados referentes a otimização realizada estão descritos na Tabela 25.

Tabela 25- Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **9**

Entrada ^a	Solvente (mL)	Catalisador (mol%)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	^t BuOH/H ₂ O	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ AscNa	25	24	[^c]
2	^t BuOH/H ₂ O	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ AscNa	80	24	35
3	THF/ ^t BuOH/H ₂ O	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ AscNa	80	24	51
4	THF/ ^t BuOH/H ₂ O	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ AscNa	80	5	21
5	THF/ ^t BuOH/H ₂ O	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ AscNa	45	24	20
6	THF/ ^t BuOH/H ₂ O	CuI	80	24	46

^a Reações utilizando 1 mmol de **7a**, 1,5 mmol de **8**; solvente: THF/*tert*-butanol/H₂O 3:2:1 e *tert*-butanol/H₂O 2:1 v.v (2,5 mL); ^b Rendimentos obtidos após purificações do produto; ^c Cromatografia em placa delgada não apresentou a formação do produto em temperatura ambiente.

Neste contexto, conforme apresentado na Tabela 25, notou-se que a condição reacional que apresentou o melhor rendimento para a obtenção do composto **9a** está apresentada na entrada 3 com um rendimento de 51%. No entanto, destaca-se que utilizando as condições reacionais descritas pela literatura,⁶¹ entrada 1, não houve a formação do produto esperado. Sendo assim, alterou-se a temperatura reacional,³⁰ que por sua vez apresentou um rendimento de 35%. Com o intuito de obter um melhor rendimento para a síntese do produto proposto, modificou-se o solvente reacional,³⁰ o qual utilizando THF/*tert*-butanol/H₂O em uma proporção de 3:2:1 v.v obteve-se um rendimento de 51%. Posteriormente, na entrada 5 avaliou-se a alteração do tempo reacional como previsto na literatura,⁵⁰ a qual apresentou um decréscimo no rendimento da reação para 20%. Portanto, tendo em vista que as condições descritas na entrada 3 manteve-se como a metodologia mais viável para a obtenção dos 1,2,3-triazóis, buscou-se alterar o catalisador reacional como descrito na literatura.³⁰ Neste sentido, utilizando iodeto de cobre (CuI) para a entrada 6, observou-se novamente um decréscimo no rendimento reacional para 46%. Contudo, notou-se que as reações envolvendo *click chemistry* para o sistema proposto demonstrou-se muito sensível a solvente, temperatura e tempo, uma vez que se obteve mudanças bruscas no rendimento das reações descritas.

Entretanto, estabeleceu-se que a melhor condição reacional para a síntese do composto **9a**, se dá por meio da metodologia que emprega o uso de 1 mmol de **7a** com 1,5 mmol de benzil azida (**8**) utilizando uma solução de THF/*tert*-butanol/H₂O 3:2:1 v.v como solvente, à 80°C, pelo tempo reacional de 24 horas, com rendimento de 51%. Esta metodologia foi estendida para a obtenção dos demais compostos, sendo assim possível obter a série de 1-benzil-4-((2-(1,5-*aril*-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (**9a-b** e **d-f**).

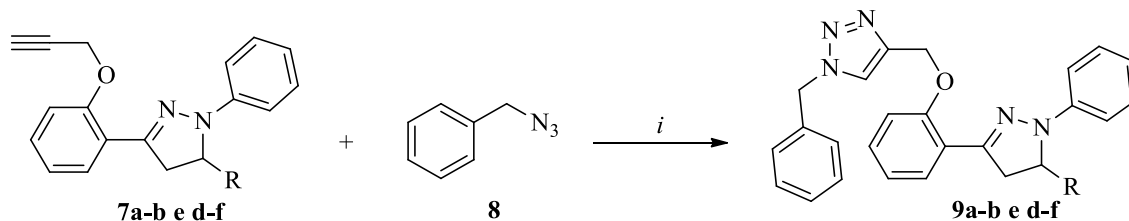
Neste sentido, destaca-se que as possíveis causas para baixos rendimentos na obtenção dos compostos triazólicos se dá devido a possíveis oxidações do catalisador utilizado durante o processo reacional. Além disso, outra característica que pode ser atribuída aos rendimentos encontrados, deve-se ao fato de inicialmente já conter um sistema eletronicamente carregado para os compostos **7**, que conseqüentemente ao propor a síntese dos compostos **9**, estão influenciando o rendimento reacional.

3.4.1 Purificação dos compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-*aril*-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazóis (9**)**

Objetivando a purificação dos compostos **9a-b** e **d-f**, inicialmente após o término do tempo reacional, o qual se deu a partir do acompanhamento por CCD, realizou-se a adição de THF (5mL) à mistura reacional, seguida de filtração e remoção do solvente sob pressão reduzida. A purificação dos compostos foram obtidos por coluna cromatográfica empregando acetato de etila:hexano 1:2 v.v. Os compostos foram obtidos com rendimentos de 30 a 51% e caracterizados por espectrometria de RMN ¹H e ¹³C e HRMS.

A título de exemplo, na Tabela 26 encontram-se os rendimentos, pontos de fusão e características físicas da série de 1-benzil-4-((2-(1,5-*aril*-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (**9a-b** e **d-f**).

Tabela 26- Características físicas, rendimentos e massas de alta dos compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazóis (**9a-b e d-f**)



i: **8** (1,5 equiv.) THF/*tert*-butanol/H₂O (3:2:1) v.v (2,5 mL), ascorbato de sódio/CuSO₄·5H₂O, 80°C, 24 h..

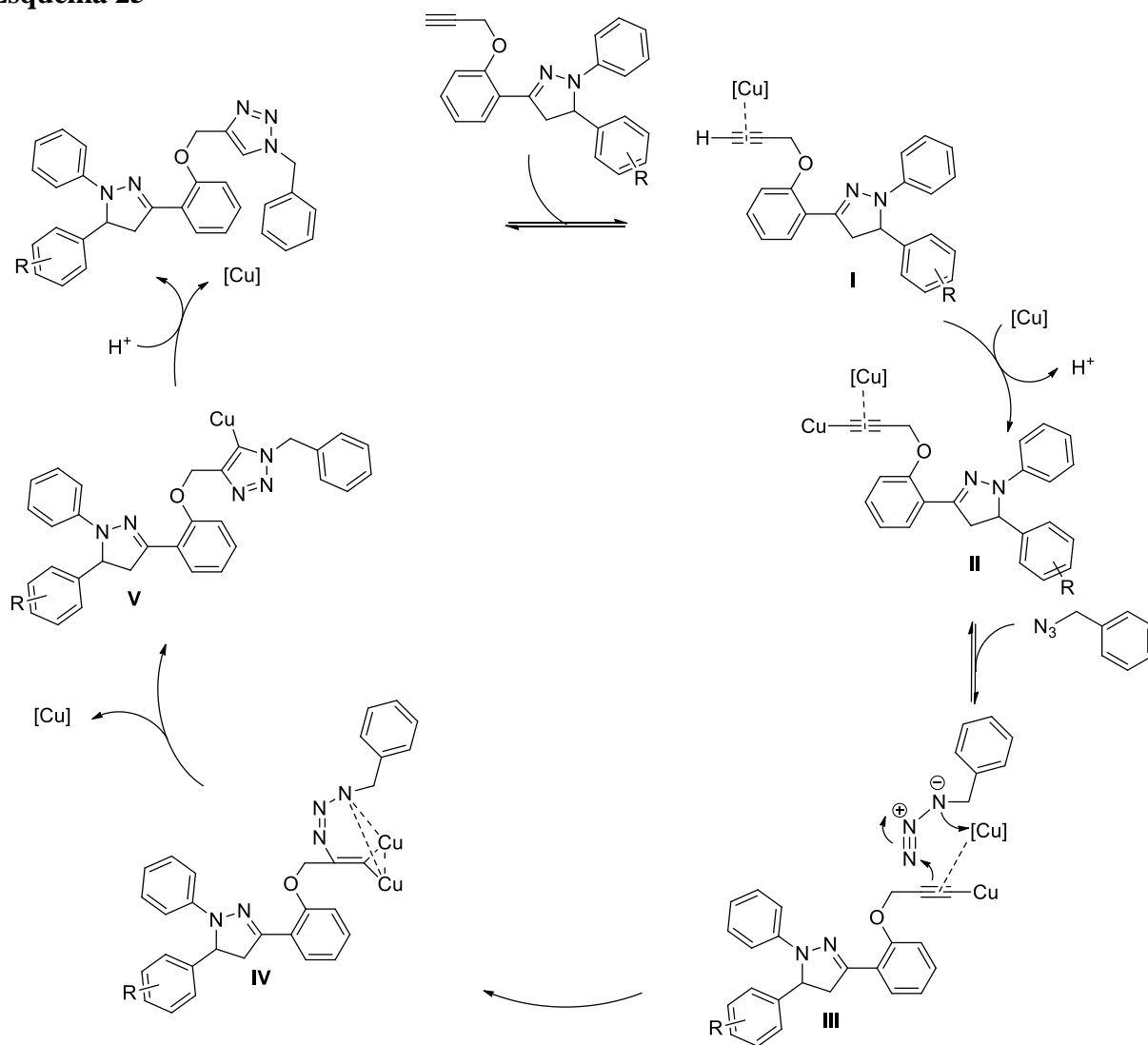
Composto	R	Rend. ^a (%)	Característica física	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Cal./Exp. [M+H] ⁺
9a	C ₆ H ₅	51	Sólido Amarelo	126-128	C ₃₁ H ₂₇ N ₅ O 485,2216	486,2294/ 486,2289
9b	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	30	Sólido Amarelo	52	C ₃₂ H ₂₉ N ₅ O ₂ 515,2321	516,2399/ 516,2394
9d	4-F-C ₆ H ₄	45	Sólido Amarelo	79-81	C ₃₁ H ₂₆ FN ₅ O 503,2121	504,2199/ 504,2194
9e	4-Br-C ₆ H ₄	33	Sólido Amarelo	140	C ₃₁ H ₂₆ BrN ₅ O 563,1321	564,1399/ 564,1390
9f	1-Naftil	32	Sólido Amarelo	173	C ₃₅ H ₂₉ N ₅ O 535,2372	536,2450/ 536,2445

^a Rendimento isolado;

Analisando assim os dados obtidos na Tabela 26, observou-se que novamente substituintes doadores de elétrons (**9b** e **9f**), demonstraram rendimentos ligeiramente menores quando comparados com o composto **9a** (30 e 32%). Quanto aos grupos retiradores de elétrons (**9d** e **9e**), esses apresentaram rendimentos melhores quando comparados com os substituintes doadores de elétrons para a metodologia empregada (45 e 33%). No entanto, considera-se que os compostos substituídos na posição C-5 do anel pirazolínico contendo grupos volumosos (**9b** e **9f**), apresentaram os menores rendimentos quando comparados com os demais compostos sintetizados. Novamente, admitta-se que há à presença de acoplamentos espaciais, os quais de alguma forma influenciaram nos rendimentos reacionais obtidos para a série inédita sintetizada.

O mecanismo proposto para a formação de 1,2,3-triazóis (**9**) conforme descrito na literatura,⁵⁸ está demonstrado no Esquema 25.

Esquema 25



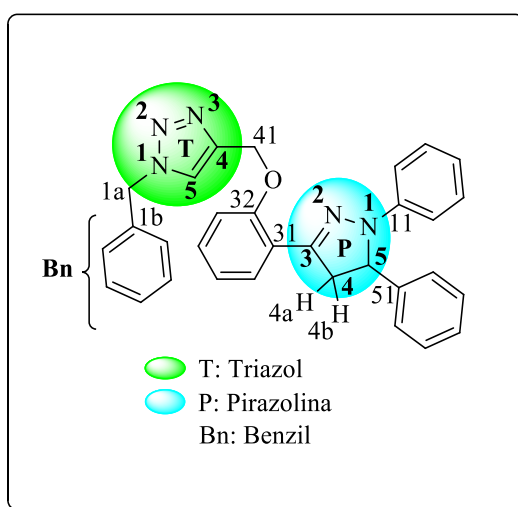
Considerando que o mecanismo reacional se dá por meio de um ciclo catalítico, o mesmo inicia-se com a inserção do cobre na ligação tripla do alcino terminal (**I**). Posteriormente, outro átomo de cobre é responsável pela substituição do hidrogênio terminal da tripla ligação (**II**). Com a tripla ligação polarizada, ocorre o ataque na azida orgânica utilizada (**III**) para então a remoção do cobre (**IV**) e a inserção de um hidrogênio (**V**), levando assim a formação do 1,2,3-triazol.

3.4.2 Identificação espectroscópica dos compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazóis (**9**)

A caracterização estrutural completa dos compostos **9a-b** e **d-f** foi realizada através das técnicas de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F . Como ferramenta auxiliar, utilizou-se a espectroscopia de RMN bidimensional de ^{13}C - ^1H HMBC e HSQC para uma correta atribuição dos sinais. Sendo assim, em uma abordagem semelhante à adotada anteriormente, serão discutidos os dados obtidos para o composto **9a**, sendo que para as demais moléculas da série essas informações serão apresentadas na parte experimental e nos anexos desta dissertação.

Na Figura 31, pode-se observar a numeração adotada para os átomos a título de identificação.

Figura 31- Representação estrutural demonstrando a numeração adotada dos átomos principais para o composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**9a**)



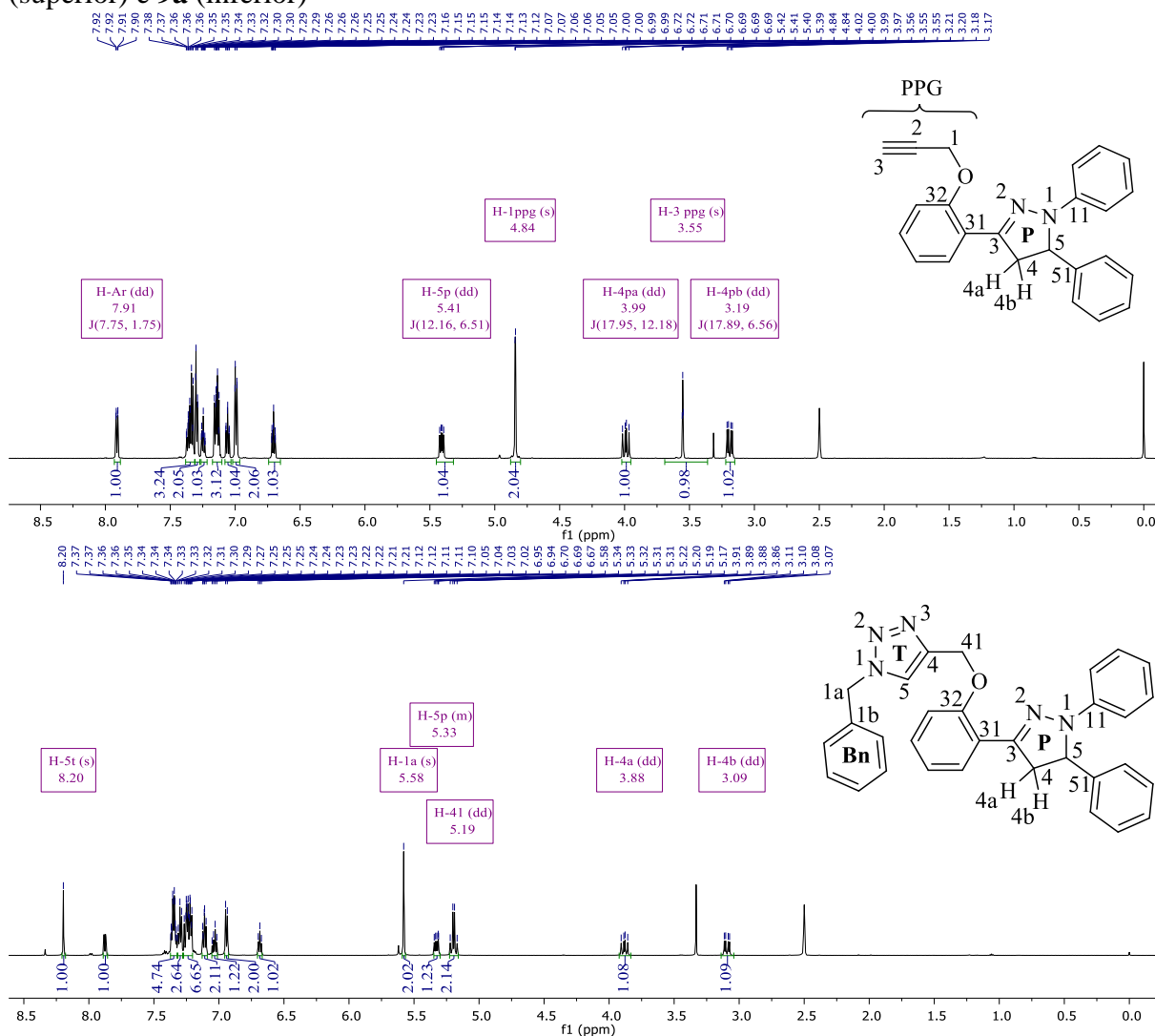
3.4.2.1 RMN de ^1H , ^{13}C , ^{13}C - ^1H HMBC e HSQC

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos para a série de compostos **9** foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$ e CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados publicados na literatura^{50,59} para compostos semelhantes, assim como as atribuições em RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC e HSQC. A numeração utilizada segue ordem arbitrária, e a descrição dos sinais é partindo de campo baixo (menor blindagem) para campo alto (maior blindagem) em relação ao TMS. Desta forma, serão

apresentados os dados referentes ao composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (**9a**).

Neste sentido, na Figura 32 pode-se observar uma comparação entre dois espectros de RMN ^1H adquiridos em $\text{DMSO-}d_6$ para o composto **7a** e **9a** à 600 MHz, com o intuito de analisar os sinais obtidos após a formação do 1,2,3-triazol de interesse.

Figura 32- Espectro de RMN ^1H à 600 MHz, registrados em $\text{DSMO-}d_6$, para o composto **7a** (superior) e **9a** (inferior)



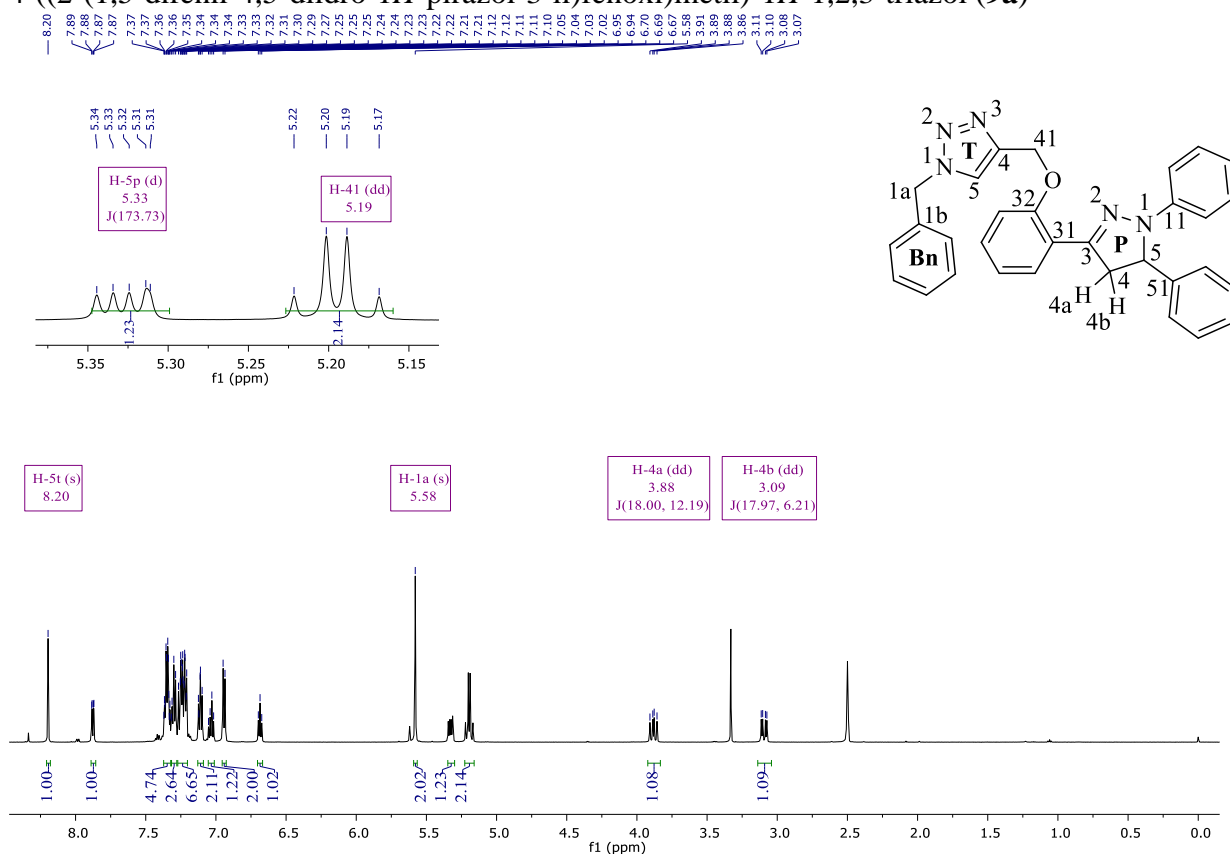
Sendo assim, notou-se a presença de um sinal similar a um quarteto com deslocamento químico de 5,19 ppm, onde na verdade são dois dupletos que se refere ao hidrogênio H-41 (OCH_2), similar ao espectro do composto **7a**. Além do mais, destaca-se um simpleto na região de 8,20 ppm que se refere ao hidrogênio do triazol (H-5_T). O sinal dos hidrogênios H-1a do grupo benzila (PhCH_2Bn) apresentou um deslocamento químico de 5,58 ppm, o qual indica a

existência do CH₂ proveniente da azida orgânica utilizada. Além disso, evidencia-se à ausência do sinal referente ao hidrogênio do alcino terminal, que antes, apresentava um deslocamento químico de 3,55 ppm.

De modo geral, analisando o espectro apresentado na Figura 33 pode-se observar que além dos já descritos, encontram-se presentes os sinais referentes ao anel pirazolínico, sendo eles os hidrogênios H-4a e H-4b com deslocamento químico de 3,88 e 3,09 ppm; H-5_P em 5,33 ppm. Destaca-se que após a síntese dos triazóis, os sinais referentes aos hidrogênios H-4a e H-4b sofreram desblindagem, assim como o hidrogênio H-5_P apresentou uma blindagem.

Os sinais provenientes das porções aromáticas para o composto **9a** apresentaram deslocamento químico de 7,37 a 6,67 ppm. Desta forma, quanto à variação dos deslocamentos químicos ocorridos para os sinais analisados, identifica-se que estes podem ser explicados devido ao término do efeito de desblindagem gerado pela tripla ligação.

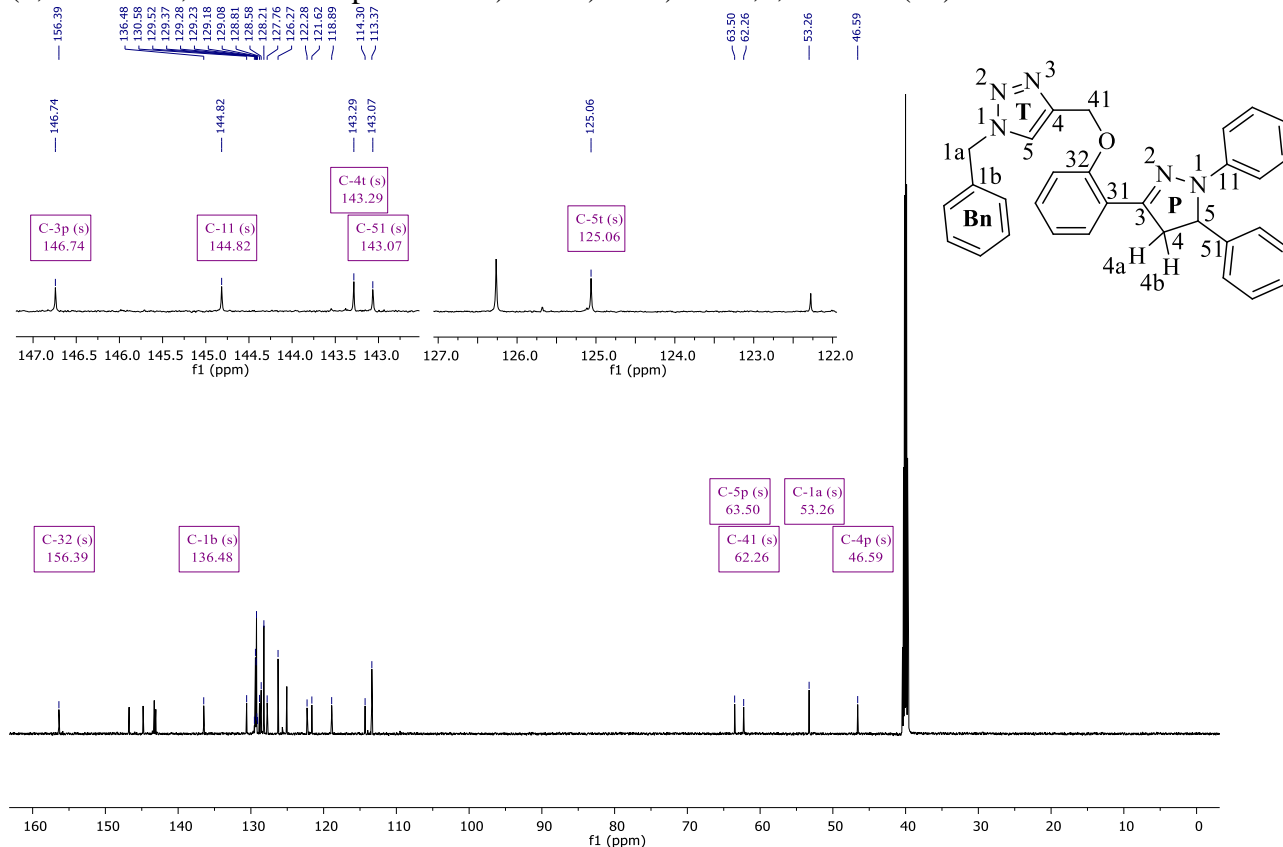
Figura 33- Espectro de RMN ¹H à 600 MHz, registrados em DMSO-*d*₆, do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (**9a**)



No espectro de RMN de ¹³C para o composto **9a** (Figura 34), observou-se uma diferença significativa quanto as atribuições de sinais quando comparados com o espectro obtido para o composto **7a**. Esta diferença, se dá devido ao fato de um dos sinais estar localizado na porção

aromática do espectro, uma vez que diz respeito ao carbono C-5_T do anel triazolínico, sendo assim, necessário uma expansão desta região. Ressalta-se também, que muitos sinais apresentaram deslocamentos químicos bem próximos, considerando assim, necessário o uso de RMN bidimensional.

Figura 34- Espectro de ¹³C à 150 MHz, registrados em DMSO-*d*₆, do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (9a)



Portanto, os sinais referentes aos carbonos C-3_P, C-4_P, C-5_P e C-3₂ provenientes do núcleo pirazolínico, apresentaram deslocamentos químicos próximos aos descritos para o composto 7a, sendo esses, 146,79, 46,59, 63,50 e 156,39 ppm. Ressalta-se que apenas o sinal correspondente ao carbono C-4₁ (OCH₂) apresentou um deslocamento químico mais acentuado a campo baixo, em 62,26 ppm. Entretanto, grande parte dos sinais podem ser atribuídos por comparação.

Quanto aos carbonos C-4_T e C-5_T, os quais compõem os carbonos do ciclo triazólico, apresentaram deslocamentos químicos em 143,29 e 125,06 ppm. Neste sentido, próximo aos carbonos C-4_P e C-5_P, encontram-se o carbono alquílico ligado ao anel triazólico C-4₁ (OCH₂) com deslocamento químico de 62,26 ppm e o carbono metilênico ligado também ao anel triazolínico C-1_a (PhCH₂Bn) na região de 53,26 ppm. Vale ressaltar que o carbono atribuído

como C-1b (Bn), apresentou um deslocamento químico de 136,48 ppm, assim como a porção aromática de 130,58 a 113,37 ppm. Os carbonos provenientes dos anéis aromáticos ligados ao núcleo pirazolínico C-51 e C-11 apresentaram deslocamentos químicos de 143,07 a 144,82 ppm respectivamente.

A fim de complementar a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , foram realizados espectros em duas dimensões, com o intuito de atribuir corretamente os sinais obtidos com a síntese do composto **9a**. Sendo assim, realizou-se um espectro de RMN 2D HMBC que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas e três ligações de distância (Figura 35), o qual pode-se observar o espectro do composto **9a**, bem como as regiões expandidas.

Figura 35- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (**9a**)

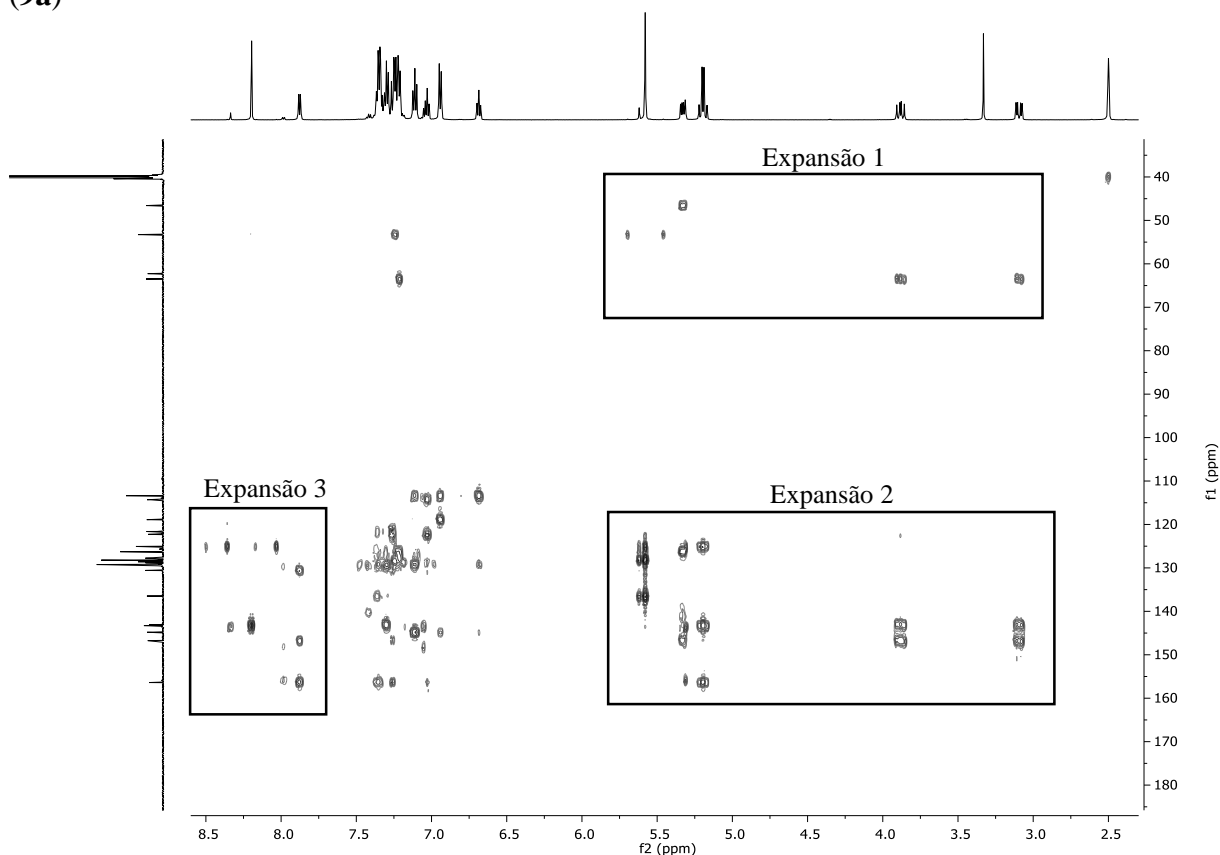
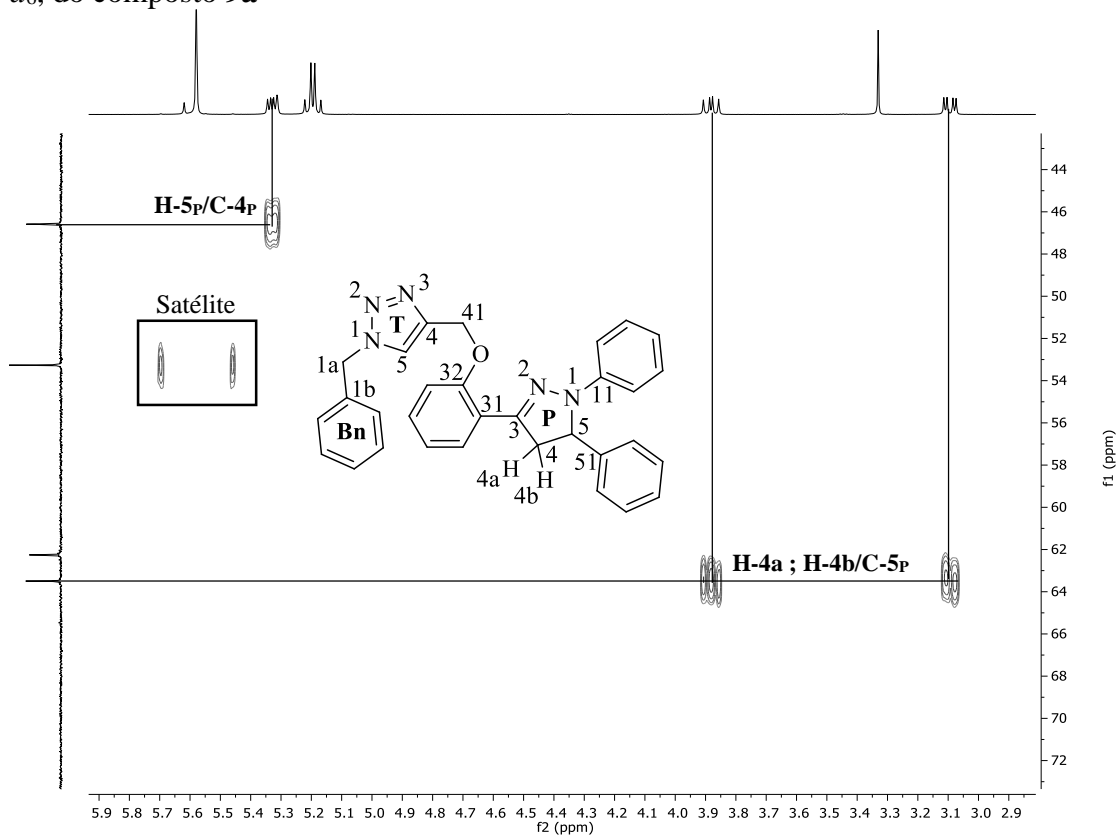
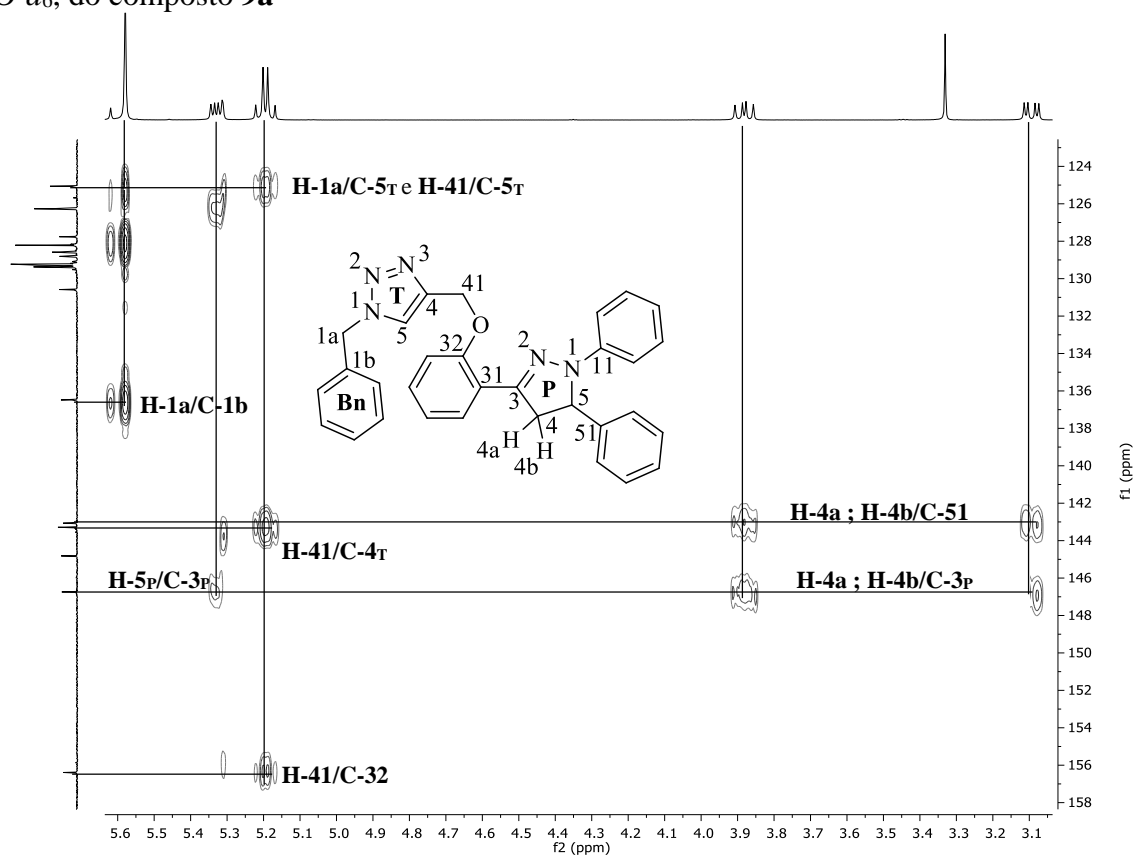


Figura 36- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrado em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **9a**



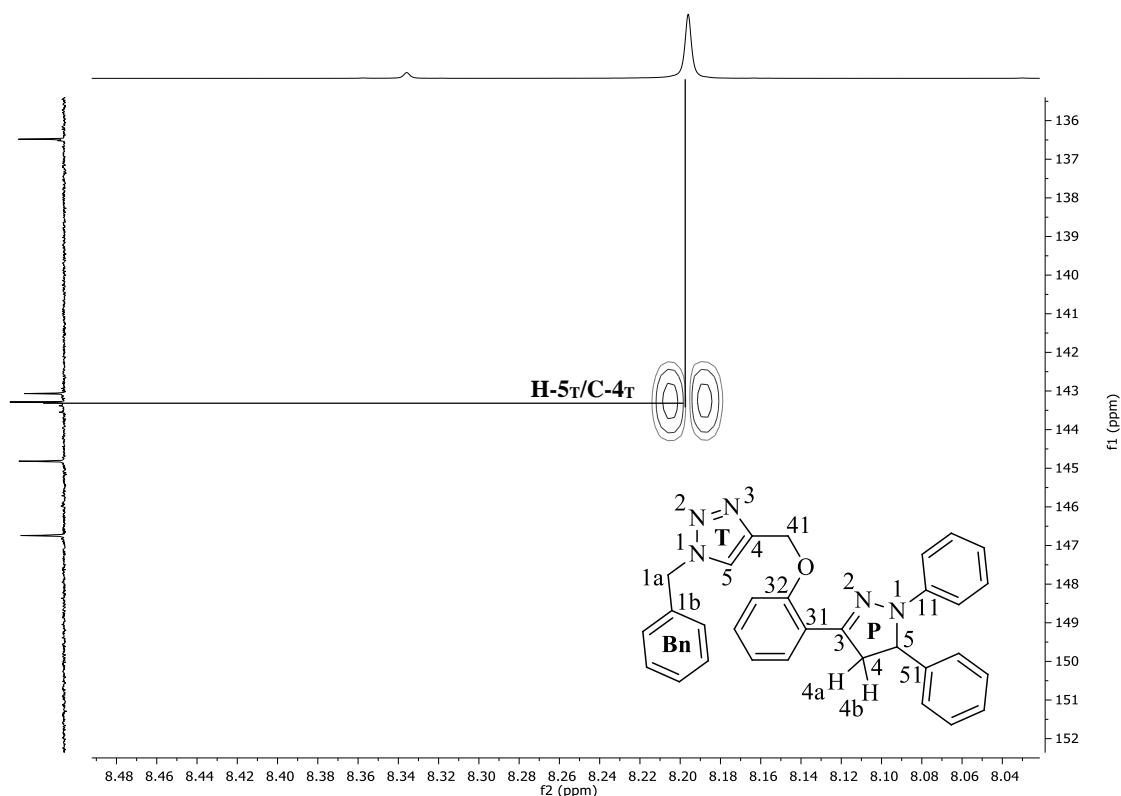
Na expansão 1 apresentada acima, é possível observar o acoplamento entre o hidrogênio H-5_p a duas ligações com o carbono C-4_p do núcleo pirazolínico. Posteriormente, observa-se um satélite referente aos hidrogênios H-1a do grupo benzila (PhCH_2Bn) indicando a existência de um acoplamento com o carbono C-1a, logo, a ausência de um sinal para esta região se dá devido a constante de acoplamento do carbono C-1a. Em sequência, notou-se o acoplamento existente entre os hidrogênios H-4a e H-4b (CH_2), derivado do núcleo pirazolínico, com o carbono C-5_p a duas ligações.

Figura 37- Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **9a**



Na expansão 2, notou-se primeiramente o acoplamento existente entre os hidrogênios H-1a do grupo benzila (PhCH_2Bn) a três ligações com o carbono C-5_T do núcleo triazolínico e a duas ligações com o carbono C-1b (Bn) proveniente do metileno ligado ao anel triazolínico. Posteriormente, observou-se o hidrogênio H-5_P acoplado a três ligações de distância com o carbono C-3_P do anel pirazolínico. O sinal correspondente ao hidrogênio H-41 (OCH_2) apresentou acoplamento a três ligações com o carbono C-5_T e a duas ligações de distância com o carbono C-4_T do núcleo tirazolínico. Além disso, esses mesmos hidrogênios demonstraram acoplamento a três ligações com o carbono C-32. Por fim, os hidrogênios H-4a e H-4b possuíram acoplamento a três ligações com o carbono C-51 e a duas ligações com o carbono C-3_P.

Figura 38- Expansão 3 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HMBC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **9a**



Na expansão 3 apresentada, é possível observar a presença de outro satélite indicando um acoplamento existente entre o hidrogênio H-5_T do anel triazolínico a duas ligações de distância com o carbono C-4_T do mesmo núcleo. Ressalta-se, que a ausência deste sinal se dá devido a constante de acoplamento para o carbono C-4_T do núcleo triazolínico.

Dessa forma, considera-se que este experimento permitiu a atribuição dos átomos de hidrogênios e carbonos principais da molécula em estudo. Entretanto, a fim de complementar as análises realizadas a Figura 39 apresenta o experimento em duas dimensões ^{13}C - ^1H HSQC, correlacionando hidrogênios e carbonos a uma ligação.

Figura 39- Espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto 1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (9a)

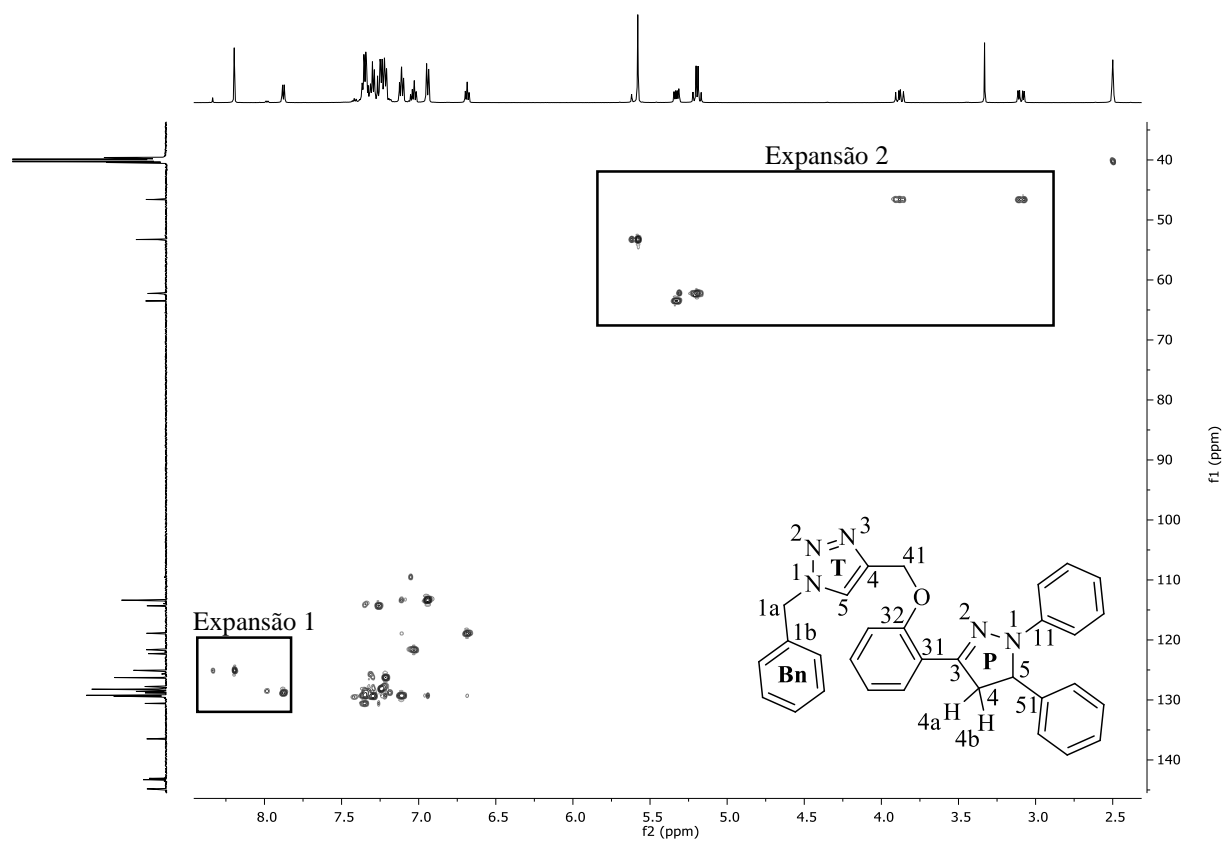
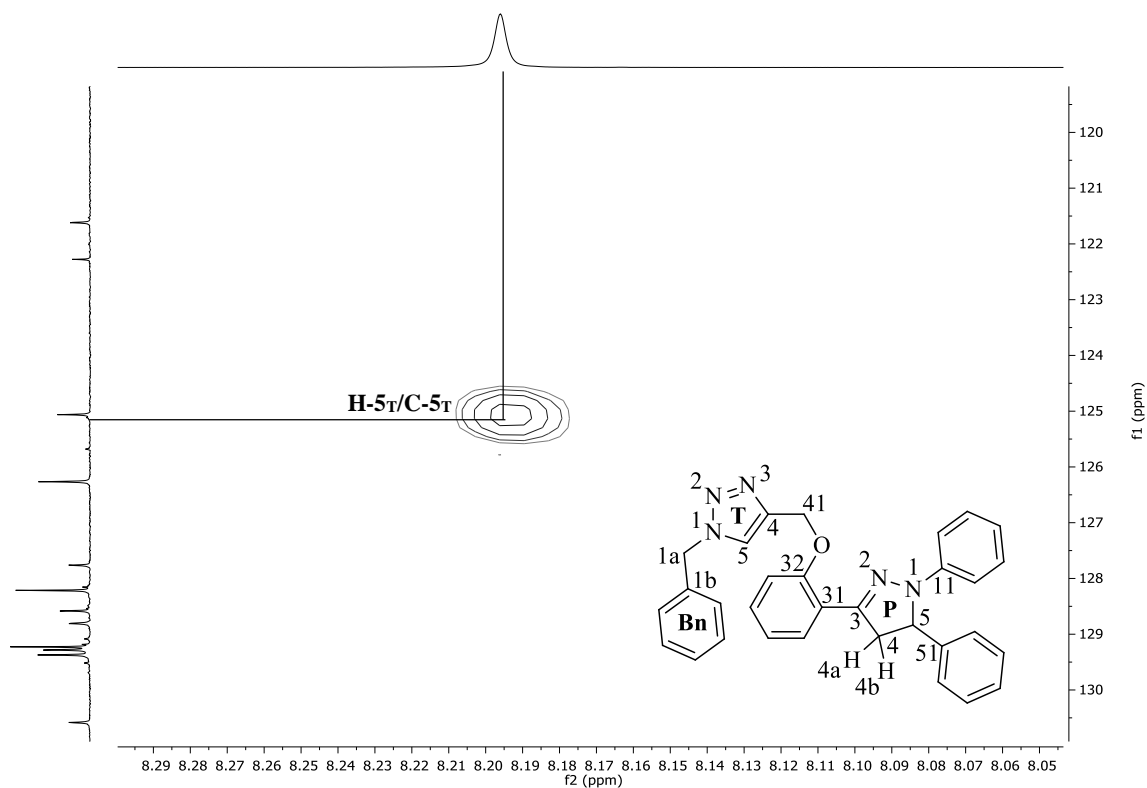
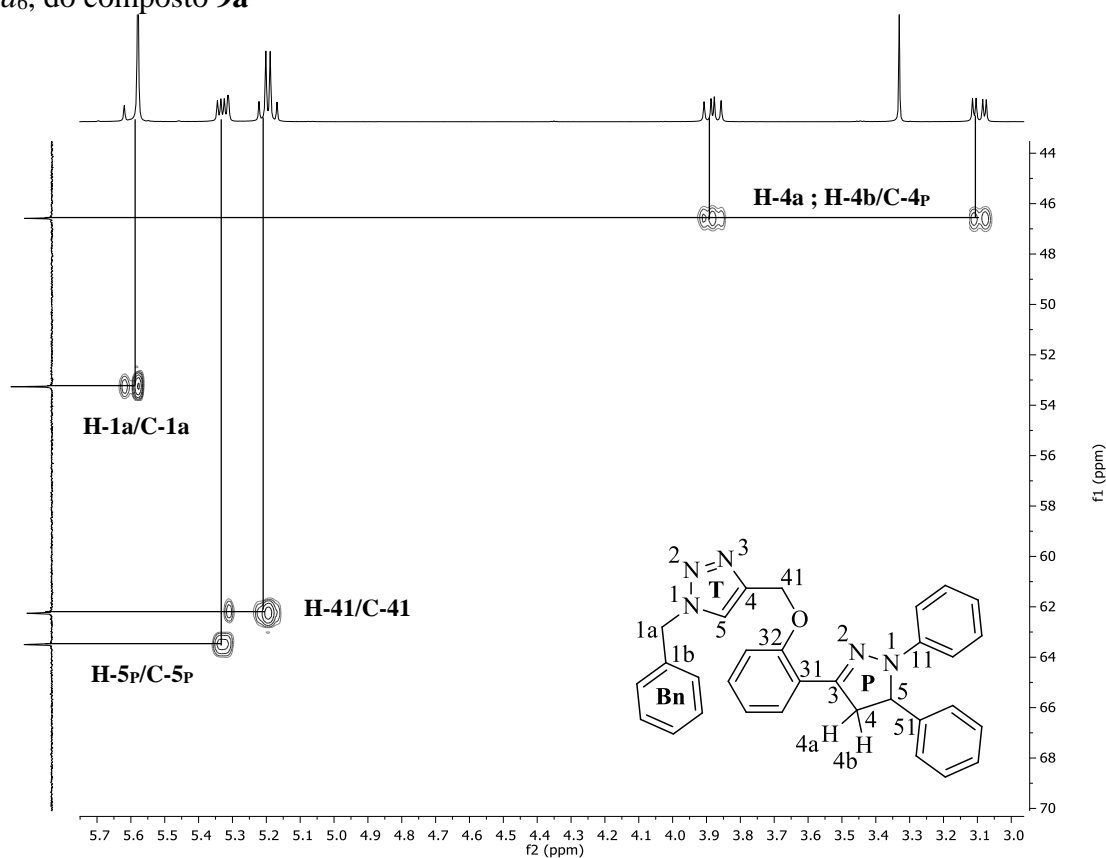


Figura 40- Expansão 1 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **9a**



Na expansão 1 apresentada, pode-se observar a confirmação do sinal referente ao hidrogênio H-5_T, apresentando-se como um simpleso, com o seu respectivo carbono C-5_T, o qual se encontra na região das porções aromáticas em ambos os espectros.

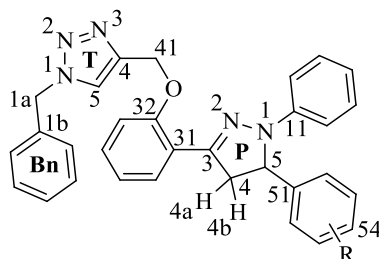
Figura 41- Expansão 2 do espectro de RMN 2D ^{13}C - ^1H HSQC à 600 MHz, registrados em $\text{DMSO-}d_6$, do composto **9a**



Com a expansão 2, é possível confirmar o sinal correspondente do hidrogênio H-1a (PhCH_2Bn) em 5,58 ppm com o seu respectivo carbono C-1a em 53,26 ppm. Posteriormente, observou-se o acoplamento entre o hidrogênio H-5_p do anel pirazolínico com o carbono o qual está ligado C-5_p. Bem como também, o acoplamento existente entre o hidrogênio H-41 (OCH_2) em 5,19 ppm com o carbono C-41 em 62,26 ppm. Por fim, encontra-se o sinal responsável pelo acoplamento do hidrogênio H-4a e H-4b com seu respectivo carbono C-4_p em 46,59 ppm.

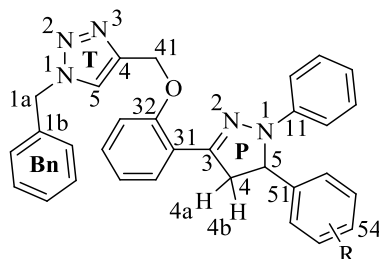
Destaca-se que muitos sinais das porções aromáticas se apresentaram sobrepostos, dificultando a atribuição dos mesmos para as análises realizadas. Desta forma, atribuiu-se apenas os principais sinais que confirmassem a obtenção dos compostos sintetizados.

Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos **9** estão descritos na Tabela 27-29, os espectros encontram-se nos anexos desta dissertação.

Tabela 27- Dados de RMN de ^1H e ^{19}F obtidos para a série de compostos **9a-b** e **d-f** (δ ppm)

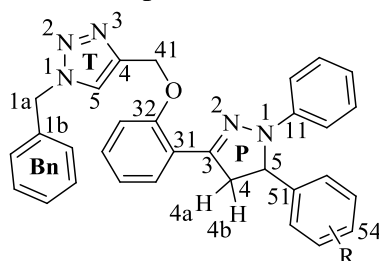
Composto	R	H-4a	H-4b	H-5P	H-41	H-5T	H-1a	F
9a	H	3,88	3,09	5,33	5,19	8,20	5,58	-
9b	4-OCH ₃	3,86	3,21	5,13	5,24	7,92	5,47	-
9d	4-F	3,86	3,15	5,12	5,20	7,89	5,45	-115,06
9e	4-Br	3,87	3,15	5,09	5,19	7,89	5,46	-
9f	1-Naftil	4,12	3,24	5,82	5,17	8,03	5,29	-

P: 2-Pirazolina; H-4a/H-4b: CH₂ (anel pirazolínico); T: Triazol

Tabela 28- Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **9a-b** e **d-f** (δ ppm)

Composto	R	C-3P	C-4P	C-5P	C-32	C-51	C-54	C-11
9a	H	146,74	46,59	63,50	156,39	143,07	128,57	144,82
9b	4-OCH ₃	146,34	46,67	63,88	156,05	134,52	158,80	144,39
9d	4-F	146,36	46,60	63,72	155,79	138,48	162,45	144,23
9e	4-Br	148,93	46,68	63,84	155,81	144,24	125,37	146,39
9f	1-Naftil	146,75	45,84	60,39	156,06	137,02	^a	144,32

^a Sinal não atribuído devido a posição do substituinte; P: 2-Pirazolina

Tabela 29- Dados de RMN de ^{13}C obtidos para a série de compostos **9a-b** e **d-f** (δ ppm)

Composto	R	C-41	C-4 _T	C-5 _T	C-1a	C-1b
9a	H	62,26	143,29	125,06	53,26	136,48
9b	4-OCH ₃	62,90	145,00	118,85	54,14	143,86
9d	4-F	62,77	144,82	125,43	54,20	134,44
9e	4-Br	62,67	144,73	129,10	54,20	134,47
9f	1-Naftil	62,98	145,03	123,06	53,99	129,98

T: Triazol

Sendo assim, analisando os deslocamentos químicos obtidos após a realização da síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, considera-se que houve um acréscimo nos deslocamentos químicos sofrendo desblindagem para os compostos obtidos, quando comparado com a reatividade dos éteres **7** frente a síntese de 1,2,3-triazóis.

De maneira geral, ressalta-se que os sinais dos hidrogênios H-41, H-5_T e H-1a que compõe o núcleo triazolínico, obtiveram maiores variações nos deslocamentos químicos para os substituintes volumosos (**9b** e **9f**). Considera-se então, que de alguma forma estes substituintes presentes na posição C-5 do anel pirazolínico estão influenciando os valores de deslocamentos químicos obtidos para estes compostos. Destaca-se, que esta variação pode ser explicada devido há possíveis acoplamentos espaciais quando em solução, devido ao efeito estérico atribuído aos substituintes empregados.

Além disso, evidencia-se que o hidrogênio H-5_P que compõe o núcleo pirazolínico apresentou um deslocamento químico maior para grupos doadores de elétrons. Em contraponto, os sinais dos hidrogênios H-4a e H-4b demonstraram deslocamentos químicos maiores para os compostos que possuíam grupos doadores de elétrons na posição “*para*” do anel aromático em relação ao anel pirazolínico.

Quanto aos deslocamentos químicos obtidos para o experimento de RMN de ^{13}C , notou-se que os sinais dos carbonos C-41, C-4_T e C-1b que compõe o anel triazolínico apresentaram um deslocamento químico maior para os substituintes doadores de elétrons, dos quais, citam-se os compostos **9f** e **9b**. Nota-se, que este comportamento corrobora com a variação do

deslocamento químico obtido anteriormente para o RMN de ^1H . Ressalta-se, que grupos menos volumosos (**9e** e **9d**) inseridos na mesma posição apresentaram deslocamentos químicos menores que os citados anteriormente para o carbono C-41.

Por fim, os sinais dos carbonos presentes do anel pirazolínico, C-5_P apresentaram um deslocamento químico maior para os compostos **9b** e **9e**, assim como o carbono C-51 para os compostos **9e** e **9a**. Entretanto, para o carbono C-54 o qual está ligado diretamente aos substituintes empregados, observou-se um deslocamento químico maior para o composto **9d**, que possui um grupo retirador de elétrons na posição “*para*” em relação ao anel pirazolínico. Os demais deslocamentos obtiveram pequenas variações, não sendo influenciados diretamente pelos substituintes empregados.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados reagentes e solventes com qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório. A seguir estão descritos os reagentes e solventes utilizados.⁸⁵

4.1.1 Reagentes

2-Hidróxi-acetofenona (Sigma-Aldrich); Benzaldeído (Sigma-Aldrich); 4-Metoxibenzaldeído (Sigma Aldrich); 4-Nitrobenzaldeído (Sigma-Aldrich); 4-Fluorobenzaldeído (Sigma-Aldrich); 4-Bromobenzaldeído (Sigma-Aldrich); 1-Naftaldeído (Sigma-Aldrich); Ácido Clorídrico (Synth).

Azida de Sódio (Sigma-Aldrich); Brometo de Propargila (Sigma-Aldrich); Carbonato de Potássio (Vetec); Cloreto de Benzila (Vetec); Fenilhidrazina (Sigma-Aldrich); Hidróxido de Sódio (Vetec); Iodeto de Cobre (Vetec). Iodeto de Potássio (Vetec); Sulfato de Sódio Anidro P.A. (Synth).

4.1.2 Solventes

Acetato de Etila (Vetec e Synth); Álcool Etilico (Vetec e Synth); Álcool Metílico (Vetec e Synth); Álcool *tert*-butílico; Diclorometano (Vetec e Synth); DMF (Vetec); DMSO (Synth); Éter Dietílico (Vetec e Synth); Hexano (Vetec e Synth); THF (Synth); Clorofórmio deuterado (Vetec e Synth); Dimetilsulfóxido deuterado (Vetec e Synth).

4.2 Equipamentos

4.2.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C) e Bruker Avance III (600 MHz para ^1H e ^{19}F e 151 MHz para ^{13}C). Ambos os equipamentos estão instalados no Departamento de

Química da UFSM. Os dados de ^1H e ^{13}C foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; lock interno pelo 2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os experimentos de RMN ^{19}F foram realizados no espectrômetro Bruker Avance III a 564 MHz, equipado com um probe PABBO de 5 mm, com tubos de 5 mm a 298 K, resolução digital de 0,01 ppm em CDCl_3 e usando como referências externas CFCl_3 . Os espectros de 2D (^{13}C - ^1H HMBC e HSQC) foram adquiridos em Bruker Avance III (600 MHz para ^1H e 151 MHz para ^{13}C) equipado com um probe PABBO de 5mm, com tubos de 5 mm a 298 K, com resolução digital de 0,01 ppm em CDCl_3 . Todos os resultados foram apresentados com o deslocamento químico (δ), multiplicidade, integração e constantes de acoplamento (Hz). As abreviaturas para as multiplicidades são: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, m = multiplete, dd = duplo duplete.

4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Micro Química Equipamentos Ltda.

4.2.3 Difratomia de Raios-X em Monocristal

A coleta de dados para a análise estrutural por difração de Raio X em monocristal foi realizada em um Difratomômetro Bruker D8 Venture com goniômetro KAPPA de quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON 100 CMOS, monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($= 0,71073 \text{ \AA}$) e em um Difratomômetro Bruker D8 QUEST com goniômetro KAPPA de quatro círculos, equipado com detector de área PHOTON II CPAD, monocromador de Cobre e fonte de radiação $\text{Cu-K}\alpha$ ($= 1,54080 \text{ \AA}$). Ambos os equipamentos estão instalados no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram realizados com o pacote de programas cristalográficos WinGX a partir dos programas

SHELXS-97 e SHELXL-97 baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados experimentalmente baseado na interpretação dos Mapas de Fourier diferença e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. Os átomos de hidrogênio foram localizados geometricamente e refinados com parâmetros térmicos isotrópicos. As projeções gráficas foram construídas utilizando o programa *Ortep3 for Windows* incluído no pacote de programas WinGx.

4.2.4 Espectroscopia de absorção e emissão

Os espectros de absorção na região do UV-Vis foram registados usando um espectrofotómetro Shimadzu UV2600 (intervalo de dados de 2,0 nm), usando como solvente MeCN, DCM, DMSO, EtOH e AcOEt, na faixa de 250-600 nm ($[] = 1,0 \times 10^{-5}$ M). Os espectros de fluorescência de emissão em estado estacionário de compostos em todos os solventes foram medidos com um Fluoromax Plus Horiba Yvon-Jobin (Em/Exc; fenda 5,0 mm) na região de 350-700 nm ($[] = 2,0 \times 10^{-6}$ M). Os valores de rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) dos derivados da pirazolina **5a-h** foram determinados comparando os espectros de fluorescência corrigidos com os da molécula padrão de 9,10-difenilantraceno (DPA) em solução clorofórmio ($\Phi_f = 0,65$, $\lambda_{exc} = 366$ nm). A Equação 26 foi utilizada para determinar os valores de rendimento quântico de fluorescência:

Equação 26

$$\Phi_f = \Phi_f^{ref} \times \frac{\int_{\lambda_0}^{\lambda_f} F(\lambda) d\lambda}{\int_{\lambda_0}^{\lambda_f} F_{ref}(\lambda) d\lambda} \times \frac{f_{ref}}{f} \times \frac{n^2}{n_{ref}^2}$$

Onde Φ_f , I, A, e η são o rendimento quântico de fluorescência, área integral de emissão, absorvância em λ_{exc} , e índice de refração de solventes seleccionados (CHCl₃ = 1,4459; MeCN = 1,3441; DCM = 1,4240; DMSO = 1,4790; EtOH = 1,3634 e AcOEt = 1,3724). O subscrito "std" refere-se à molécula padrão.

Nas medidas resolvidas no tempo, os tempos de vida fluorescentes foram registados usando o método de contagem de fótons únicos correlacionados com o tempo (TCSPC) com o controlador DeltaHub em conjunto com o espectrofluorómetro Horiba. Os dados foram processados com o software DAS6 e Origin® 8.5 utilizando o ajuste exponencial (mono-

exponencial) de dados em bruto. Fonte NanoLED (Horiba) (1,0 MHz; largura de pulso < 1,2 ns; comprimento de onda de excitação de 284 nm) foi utilizada como fonte de excitação.

A análise electroquímica por voltametria cíclica (CV) foi registada com um sistema AutoLab Eco Chemie PGSTAT 128N potenciostato/galvanostato à temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon, em solução seca de diclorometano (DCM). O tetrabutílamónio hexafluorofosfato de grau electroquímico (0,1 M TBAPF₆) foi utilizado como electrólito de suporte. As experiências redox foram realizadas empregando um sistema padrão de três componentes: um eletrodo de trabalho de carbono vítreo; um eletrodo auxiliar de platina, e um eletrodo de pseudo-referência de fio de platina. Para monitorizar o eletrodo de referência, foi utilizado como referência interna o par de pares Fc/Fc⁺ redox ($E_{1/2} = 0,512$ V).

4.2.5 Análise de Massa de alta Resolução

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro de massa UPLC classe H acoplado a um espectrômetro de massa líquida UPLC Xevo G2-XS QToF utilizando um espectrômetro de massa líquida UPLC classe H acoplado a um espectrômetro de massa UPLC Xevo G2-XS QToF. Uma coluna BEH C18 (dimensões: 2,1 x 100 mm, 1,7 μ m; Águas) e uma fase móvel constituída por H₂O + 0,1% de ácido fórmico e MeCN + 0,1% de ácido fórmico. O gradiente de eluição utilizado foi de 9:1 a 1:1 de H₂O/MeCN durante 6 min, de 1:1 a 2:98 de H₂O/MeCN durante 3 min, de 2:98 a 9:1 de H₂O/MeCN durante 0,1 min e mantido em H₂O/MeCN 9:1 durante 0,9 min, totalizando 10,0 min; taxa de fluxo de 0,5 mL min⁻¹. O volume de injeção utilizado foi de 0,1 ou 1 μ L. A coluna foi mantida a 40 °C e as amostras foram mantidas a 15 °C. As condições ESI de modo positivo eram tensão capilar de 1,2 kV, tensão cónica de 30 V, temperatura da fonte de 100 °C, temperatura de desolvação de 450 °C, fluxo de gás cónico de 50 L h⁻¹ e fluxo de gás de desolvação de 750 L h⁻¹. Para calibração interna, uma solução de enkephalin leucina (Sigma) 200 pg mL⁻¹, infundida pela sonda de massa de eclusa com um caudal de 10 μ L min⁻¹. Os espectros de MS foram adquiridos utilizando positivo, sensibilidade, modo centróide, com tempo de aquisição de 0 a 10 minutos, fonte ESI, intervalo de massa de m/z 50-800, tempo de varrimento de 0,2 s⁻¹. As amostras de compostos puros foram diluídas em MeOH ou MeCN a uma concentração de 0,01 mg mL⁻¹.

4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Síntese das (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas (**3a-f**)^{42,62-65}

4.3.1.1 Método A: Aldeídos líquidos

Em um balão de 50 mL, adicionou-se 2-hidróxi-acetofenona (10 mmol; 1,20 g) em 20 mL de etanol e o benzaldeído substituído (10 mmol). Inicialmente em banho de gelo, com o auxílio de um funil de adição, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 20% (5 mL). Após o término da adição da respectiva solução, a reação foi submetida a agitação magnética por um período de 2 a 24 h em temperatura ambiente. Posteriormente, a solução foi acidificada com HCl (2 M) e extraída com clorofórmio (3 x 20 mL), a fase orgânica foi desidratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e após o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto **3a** foi purificado através de recristalização, utilizando etanol como solvente. Os rendimentos foram de 80-60%, semelhantes aos descritos na literatura.

4.3.1.2 Método B: Aldeídos sólidos

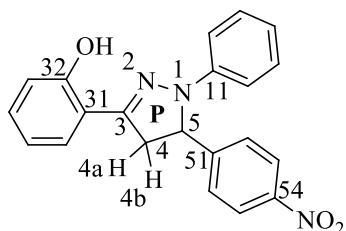
Em um Gral de porcelana, adicionou-se 2-hidróxi-acetofenona (5 mmol; 0,68 g) em 10 mL de etanol e os respectivos benzaldeídos (5 mmol) e macerou-se por cerca de 2 a 3 min. Posteriormente, adicionou-se hidróxido de sódio (5 mmol, 0,2 g) e macerou-se por 3 min. O sólido obtido foi lavado com solução aquosa de HCl e o precipitado foi lavado com água e etanol gelado e filtrado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por recristalização em etanol.

4.3.2 2-(1,5-aril-1*H*-pirazol-3-il)-fenóis (**5a-h**)^{52,74}

Em um balão de 100 mL, dotado com condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se a (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (**3a-h**) (20 mmol) em metanol (30 mL). Posteriormente, adicionou-se fenilhidrazina (20 mmol; 2,16 g) e a reação foi aquecida a 60°C e permaneceu em agitação magnética por um período de 4 a 6 h, com acompanhamento *via* CCD. Após o término, deixou-se a reação esfriar em temperatura ambiente e banho de gelo. O precipitado formado, foi filtrado e lavado com metanol gelado. Os produtos **5a-h** foram

isolados na sua forma pura após recristalização em metanol e secos em pressão reduzida, obtidos com rendimentos de 44-78%, similares aos descritos pela literatura.

2-(5-(4nitrofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenol (5c)



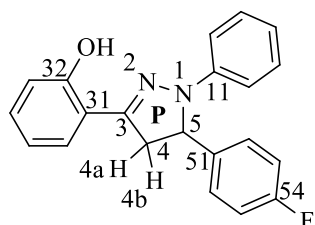
Sólido alaranjado, rendimento 50%, P.F. 171-173°C

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,93 (s, 1H, H-OH), 8,97 (s, 1H, Ar), 8,30 – 8,21 (m, 1H, Ar), 7,67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7,31 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ar), 7,25 – 7,18 (m, 2H, Ar), 7,01 (dd, *J* = 15,6; 8,0 Hz, 3H, Ar), 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar), 6,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 5,27 (dd, *J* = 9,8; 2,9 Hz, 1H, H-5_p), 3,38 (dd, *J* = 14,9; 9,7 Hz, 1H, H-4_a), 3,18 (dd, *J* = 14,8; 2,1 Hz, 1H, H-4_b).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,49 (C-32), 149,96 (C-3_p), 149,25 (C-54), 147,89 (C-11), 144,53 (C-51), 130,58 (Ar), 129,15 (Ar), 127,63 (Ar), 127,16 (Ar), 125,00 (Ar), 120,16 (Ar), 119,41 (Ar), 116,69 (Ar), 116,31 (Ar), 116,24 (Ar), 116,17 (Ar), 113,43 (Ar), 73,66 (C-5_p), 35,86 (C-4_p).

HRMS (ESI-TOF): C₂₁H₁₇N₃O₃ (*M* + *H*). Calcd: 360,1348; exp: 360,1350.

2-(5-(4fluorofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenol (5d)



Sólido branco, rendimento 44%, P.F. 156-159°C

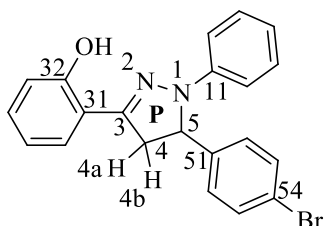
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,74 (s, 1H, H-OH), 7,32 – 7,24 (m, 3H, Ar), 7,20 (t, *J* = 8,2, 7,1, 1,9 Hz, 2H, Ar), 7,11 (dd, *J* = 7,7; 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,07 – 7,01 (m, 3H, Ar), 6,95 – 6,92 (m, 2H, Ar), 6,86 (m, *J* = 21,6; 7,4 Hz, 2H, Ar), 5,20 (dd, *J* = 12,2; 7,5 Hz, 1H, H-5_p), 3,93 (dd, *J* = 16,9; 1,7 Hz, 1H, H-4_a), 3,21 (dd, *J* = 17,2; 1,9 Hz, 1H, H-4_b).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,30 (C-54-F-C₆H₄), 157,23 (C-32), 149,65 (C-3_p), 143,92 (C-11), 137,64 (C-51), 130,58 (Ar), 129,15 (d, *J* = 7.8 Hz, Ar), 127,63 (d, *J* = 7.8 Hz, Ar), 127,16 (Ar), 125,00 (Ar), 120,16 (Ar), 119,41 (d, *J* = 8.6 Hz, Ar), 116,69 (Ar), 116,31 (Ar), 116,24 (Ar), 116,17 (Ar), 113,43 (Ar), 62,75 (C-5_p), 43,99 (C-4_p).

RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -114.20 (F).

HRMS (ESI-TOF): C₂₁H₁₇FN₂O (*M* + *H*). Calcd: 333,1403; exp: 333,1420.

2-(5-(4bromofenil)-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenol (**5e**)



Sólido branco, rendimento 40%, P.F. 163-165°C

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,71 (s, 1H, H-OH), 7,48 – 7,46 (m, 2H, Ar), 7,27 (td, *J* = 8,0; 1,6 Hz, 1H, Ar), 7,23 – 7,18 (m, 4H, Ar), 7,10 (dd, *J* = 7,7; 1,6 Hz, 1H, Ar), 7,05 (dd, *J* = 8,2; 1,2 Hz, 1H, Ar), 6,94 – 6,91 (m, 2H, Ar), 6,87 (dtd, *J* = 17,0; 7,4; 1,1 Hz, 2H, Ar), 5,17 (d, *J* = 12,35; 2,30 Hz, 1H, H-5_p), 3,93 (dd, *J* = 17,24; 2,55 Hz, 1-H, H-4_a), 3,20 (dd, *J* = 17,07; 1,54 Hz, 1H, H-4_b).

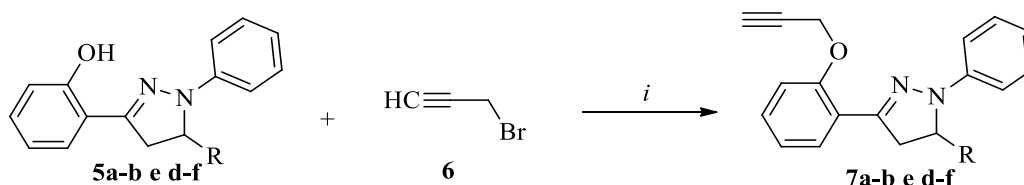
RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 157,24 (C-32), 149,67 (C-3_p), 143,85 (C-11), 140,95 (C-51), 132,47 (Ar), 130,65 (Ar), 129,23 (Ar), 127,72 (Ar), 127,18 (Ar), 121,78 (Ar), 120,26 (C-54-Br-C₆H₄), 119,47 (Ar), 116,71 (Ar), 116,16 (Ar), 113,42 (Ar), 62,84 (C-5_p), 43,86 (C-4_p).

HRMS (ESI-TOF): C₂₁H₁₇BrN₂O (*M* + *H*). Calcd: 393,0604; exp: 393,0592.

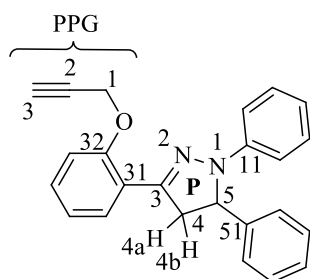
1,3,5-trifenil-4,5-diidro-1H-pirazol (**5h**)³⁵

Características físicas: Sólido branco. Rendimento (Exp./Lit.): 95 % / 95 %. Tempo reacional: 6h. Ponto de fusão (Exp./Lit.): 135-136 °C / 134-135 °C

4.3.3 Síntese de 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazóis (**7a-b, d-f**)



Em um balão equipado com agitação magnética, foram adicionados os precursores derivados das 2-pirazolininas (**5**) (1 mmol), carbonato de potássio (0,196 g, 1,4 mmol), iodeto de potássio (0,030 g, 5 mol %) e DMF (2,5 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos e após, adicionou-se brometo de propargila (**6**) (0,2 mL, 1,4 mmols). A reação foi agitada por mais 5 horas a 60°C. Após o término do período reacional, por acompanhamento *via* CCD, adicionou-se água destilada a mistura (20 mL), e o produto foi extraído com diclorometano (3x 25 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado em coluna cromatográfica empregando sílica gel 60, e uma mistura de acetato de etila e hexano (1:19) v/v como eluente. Os produtos **7** foram obtidos como sólidos amarelos ou laranjas em rendimentos de 41 a 71%.

1,5-difenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol (7a)


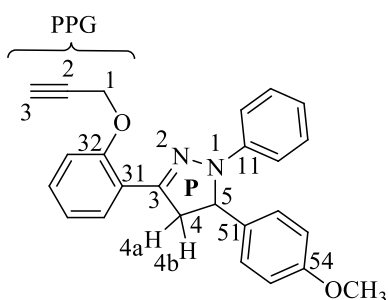
Sólido amarelo, rendimento 71%, P.F. 94-95°C

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,91 (dd, *J* = 7,7; 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,39 – 7,31 (m, 3H, Ar), 7,31 – 7,28 (m, 2H, Ar), 7,24 (td, *J* = 7,0; 1,5 Hz; 1H, Ar), 7,17 – 7,11 (m, 3H, Ar), 7,06 (td, *J* = 7,5; 1,1 Hz, 1H, Ar), 7,01 – 6,97 (m, 2H, Ar), 6,73 – 6,68 (m, 1H, Ar), 5,41 (dd, *J* = 12,2; 6,5 Hz, 1H, H-5_P), 4,84 (s, 2H, H-1_{PPG}), 3,99 (dd,

J = 18,0; 12,2 Hz, 1H, H-4_a), 3,55 (s, 1H, H-3_{PPG}), 3,19 (dd, *J* = 17,9; 6,6 Hz, 1H, H-4_b).

RMN ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 155,62 (C-3₂), 146,49 (C-3_P), 144,85 (C-1₁), 143,21 (C-5₁), 130,47 (Ar), 129,45 (Ar), 129,30 (Ar), 128,79 (Ar), 127,82 (Ar), 126,30 (Ar), 122,47 (Ar), 122,04 (Ar), 118,99 (Ar), 114,56 (Ar), 113,44 (Ar), 79,54 (C-2_{PPG}), 78,85 (C-3_{PPG}), 63,64 (C-5_P), 56,62 (C-1_{PPG}), 46,78 (C-4_P).

HRMS (ESI-TOF): C₂₄H₂₀N₂O (*M* + *H*). Calcd: 353,1654; exp: 353,1656.

5-(4-metoxifenil)-1-fenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol (7b)


Sólido amarelo, rendimento 41%, P.F. 154°C

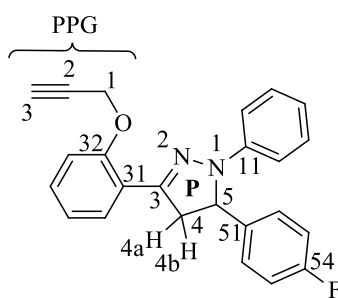
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,02 (dd, *J* = 7,8; 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,31 – 7,27 (m, 1H, Ar), 7,26 – 7,22 (m, 2H, Ar), 7,16 (dd, *J* = 8,6; 7,1 Hz, 2H, Ar), 7,09 – 7,02 (m, 3H, Ar), 7,01 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar), 6,87 – 6,83 (m, 2H, Ar), 6,76 (td, *J* = 7,3; 1,4 Hz, 1H, Ar), 5,16 (dd, *J* = 12,2; 7,5 Hz, 1H, H-5_P), 4,69 (d,

J = 2,3 Hz, 2H, H-1_{PPG}), 3,98 (dd, *J* = 17,9; 12,2 Hz, 1H, H-4_a), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,28 (dd, *J* = 17,8; 7,5 Hz, 1H, H-4_b), 2,48 (s, 1H, H-3_{PPG}).

RMN ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159,20 (C-5₄), 155,39 (C-3₂), 146,31 (C-3_P), 145,12 (C-1₁), 135,00 (C-5₁), 130,12 (Ar), 129,67 (Ar), 128,96 (Ar), 128,89 (Ar), 128,81 (Ar), 127,12 (Ar), 125,46 (Ar), 121,96 (Ar), 118,86 (Ar), 114,37 (Ar), 113,89 (Ar), 113,40 (Ar), 108,85 (Ar), 78,37 (C-2_{PPG}), 75,70 (C-3_{PPG}), 64,24 (C-5_P), 56,34 (C-1_{PPG}), 55,25 (C-OCH₃), 46,83 (C-4_P).

HRMS (ESI-TOF): C₂₅H₂₂N₂O₂ (*M* + *H*). Calcd: 383,1760; exp: 383,1748.

5-(4-fluorofenil)-1-fenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol (7d)



Sólido amarelo, rendimento 66%, P.F. 125°C

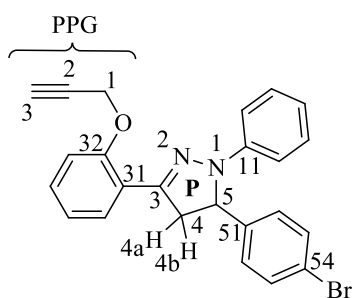
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar), 7,33 – 7,23 (m, 4H, Ar), 7,17 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H, Ar), 7,08 – 6,98 (m, 5H, Ar), 6,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar), 5,20 (s, 1H, H-5_P), 4,69 (s, 2H, H-1_{PPG}), 4,00 (dd, *J* = 17,91; 12,23 Hz, 1-H, H-4a), 2,48 (s, 1H, H-3_{PPG}), 3,28 (dd, *J* = 12,26; 7,32 Hz, 1-H, H-4b).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162,07 (d, *J* = 245,4 Hz, C-54-F-C₆H₄), 155,42 (C-32), 146,33 (C-3_P), 144,93 (C-11), 138,62 (C-51), 129,85 (Ar), 128,96 (d, *J* = 15,3 Hz, Ar), 127,61 (d, *J* = 8,3 Hz, Ar), 122,76 (Ar), 121,96 (Ar), 119,10 (Ar), 115,92 (d, *J* = 21,2 Hz, Ar), 113,38 (d, *J* = 12,0 Hz, Ar), 78,31 (C-2_{PPG}), 75,79 (C-3_{PPG}), 64,06 (C-5_P), 56,62 (C-1_{PPG}), 46,77 (C-4_P).

RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -113,07 (F)

HRMS (ESI-TOF): C₂₄H₁₉FN₂O (*M* + *H*). Calcd: 371,1560; exp: 371,1567

5-(4-bromofenil)-1-fenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol (7e)



Sólido amarelo, rendimento 60%, P.F. 145-147°C

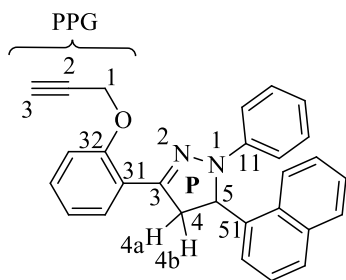
RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,01 (dd, *J* = 7,9; 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,46 (dd, *J* = 19,1; 8,1 Hz, 1H, Ar), 7,33 – 7,25 (m, 1H, Ar), 7,21 (dd, *J* = 8,1; 5,9 Hz, 3H, Ar), 7,03 (td, *J* = 16,0; 14,4; 8,2 Hz, 4H, Ar), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar), 6,87 (dt, *J* = 18,0; 7,5 Hz, 1H, Ar), 6,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar), 5,17 (dd, *J* = 12,3;

7,3; 4,8 Hz, 1H, H-5_P), 4,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H, H-1_{PPG}), 4,07 – 3,87 (dd, 1H, H-4a), 3,24 (dd, *J* = 41,6; 17,5; 7,5 Hz, 1H, H-4b), 2,48 (s, 1H, H-3_{PPG}).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,39 (C-32), 146,33 (C-3_P), 144,82 (C-11), 140,93 (C-51), 129,89 (Ar), 129,35 – 128,62 (m, Ar), 127,73 (d, *J* = 11,5 Hz, Ar), 122,53 (d, *J* = 29,9 Hz, Ar), 122,09 – 121,64 (m, Ar), 119,17 (Ar), 116,69 (Ar), 116,14 (Ar), 113,34 (d, *J* = 15,0 Hz, Ar), 78,45 (C-2_{PPG}), 75,74 (C-3_{PPG}), 64,14 (C-5_P), 56,32 (C-1_{PPG}), 46,60 (C-4_P).

HRMS (ESI-TOF): C₂₄H₁₉BrN₂O (*M* + *H*). Calcd: 431,0759; exp: 431,0758.

5-(naftalen-1-il)-1-fenil-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol (7f)



Sólido alaranjado, rendimento 55%, P.F. 138-140°C

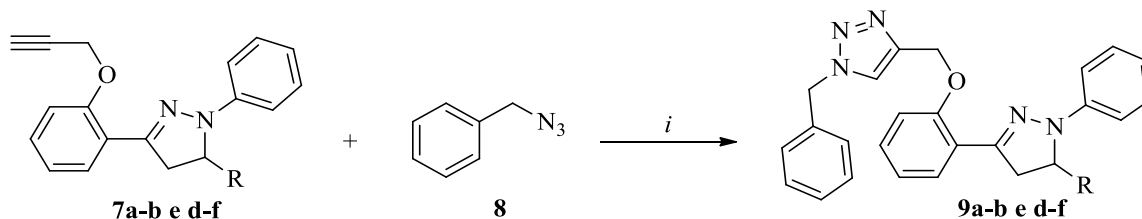
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar), 8,10 (dd, $J = 7,8; 1,7$ Hz, 1H, Ar), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H Ar), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, Ar), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 7,41 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,36 – 7,30 (m, 1H, Ar), 7,22 – 7,16 (m, 2H, Ar),

7,09 (dt, $J = 7,5; 3,6$ Hz, 2H, Ar), 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, Ar), 6,81 (td, $J = 7,2; 1,2$ Hz, 1H, Ar), 5,94 (s, 1H, H-5_P), 4,68 (dt, $J = 4,0; 2,1$ Hz, 2H, H-1_{PPG}), 4,28 (dd, $J = 17,8; 12,6$ Hz, 1H, H-4_a), 3,38 (dd, $J = 18,5; 7,1$ Hz, 1H, H-4_b), 2,45 (s, 1H, H-3_{PPG}).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155,43 (C-3₂), 146,75 (C-3_P), 145,07 (C-11), 137,05 (C-5₁), 134,35 (Ar), 130,04 (Ar), 129,75 (Ar), 129,15 (Ar), 129,00 (Ar), 128,89 (Ar), 127,82 (Ar), 126,28 (Ar), 126,02 (d, $J = 16,9$ Hz, Ar), 125,71 (d, $J = 15,5$ Hz, Ar), 124,05 (Ar), 123,71 (Ar), 123,44 (Ar), 123,09 (Ar), 122,87 (Ar), 121,97 (d, $J = 16,3$ Hz, Ar), 118,88 (Ar), 114,15 (Ar), 113,38 (d, $J = 12,7$ Hz, Ar), 111,72 (Ar), 78,30 (C-2_{PPG}), 75,68 (C-3_{PPG}), 57,47 (C-5_P), 56,35 (C-1_{PPG}), 45,80 (C-4_P).

HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ ($M + H$). Calcd: 403,1810; exp: 403,1805

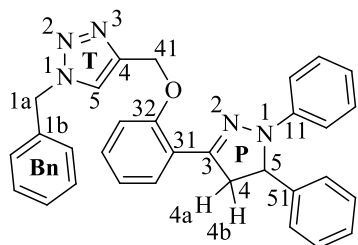
4.3.4 1-benzil-4-((2-(1,5-aril-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazóis (9a-b, d-f)



Em um sistema equipado com condensador de refluxo, sob agitação magnética, adicionou-se o respectivo alcino terminal (**7**) (1 mmol), sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (0,5 mmol, 0,12 g) e ascorbato de sódio (1,5 mmol, 0,3 g), e benzil azida (**8**) (1,5 mmol, 0,2g). O solvente utilizado foi uma mistura de THF:*terc*-butanol: H_2O 3:2:1 v/v (2,5 mL) e a reação foi aquecida e mantida a 80°C por 24 horas. Após o término reacional, por acompanhamento *via* CCD, adicionou-se THF (5 mL) e a mistura foi filtrada, e o solvente removido em um evaporador rotatório à pressão reduzida. Os produtos respectivos **9** foram purificados por cromatografia em coluna empregando sílica gel e acetato de etila:hexano 1:2

v/v com eluente. Os produtos na sua forma pura foram isolados como sólidos amarelos e em rendimentos de 30 a 51%.

1-benzil-4-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9a)



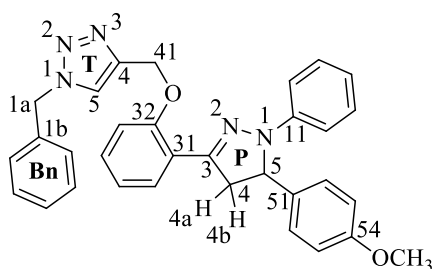
Sólido amarelo, rendimento 51%, P.F. 126-128°C

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,20 (s, 1H, H-5_T), 7,88 (dd, $J = 7,7$; 1,8 Hz, 1H, Ar), 7,37 – 7,32 (m, 4H, Ar), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, Ar), 7,26 – 7,20 (m, 6H, Ar), 7,11 (dd, $J = 8,6$; 7,2 Hz, 2H, Ar), 7,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 6,94 (d, $J =$

8,1 Hz, 2H, Ar), 6,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 5,58 (s, 2H, H-1a), 5,33 (dd, $J = 173,7$ Hz, 1H, H-5_p), 5,19 (dd, 2H, H-41), 3,88 (dd, $J = 18,0$; 12,2 Hz; 1H, H-4a), 3,09 (dd, $J = 18,0$; 6,2 Hz, 1H, H-4b).

RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 156,39 (C-32), 146,74 (C-3_p), 144,82 (C-11), 143,29 (C-4_T), 143,07 (C-51), 136,48 (C-1b), 130,58 (Ar), 129,41 – 129,12 (m, Ar), 128,81 (Ar), 128,58 (Ar), 128,21 (Ar), 127,76 (Ar), 126,27 (Ar), 125,06 (C-5_T), 122,28 (Ar), 121,62 (Ar), 118,89 (Ar), 114,30 (Ar), 113,37 (Ar), 63,50 (C-5_p), 62,26 (C-41), 53,26 (C-1a), 46,59 (C-4_p). HRMS (ESI-TOF): C₃₁H₂₇N₅O ($M + H$). Calcd: 486,2294; exp: 486,2289

1-benzil-4-((2-(5-(4-metoxifenil)-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9b)



Sólido amarelo, rendimento 30%, P.F. 52°C

RMN ^1H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,92 (dd, $J = 8,0$; 1,8 Hz, 1H, H-5_T), 7,43 (s, 1H, Ar), 7,36 (dd, $J = 5,0$; 1,8 Hz, 3H, Ar), 7,31 (td, $J = 8,0$; 6,9; 3,0 Hz, 1H, Ar), 7,21 – 7,16 (m, 6H, Ar), 7,05 (ddd, $J = 12,2$; 6,1; 1,2 Hz, 4H, Ar), 6,87 – 6,83 (m, 2H, Ar), 6,79 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar), 5,47 (s,

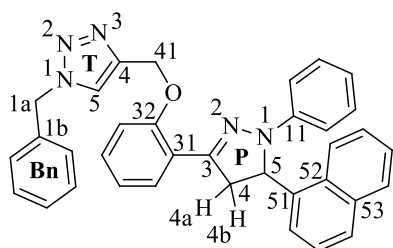
1H, H-1a), 5,24 (dd, 2-H, H-41), 5,13 (dd, $J = 12,15$; 6,97 Hz, 1H, H-5_p), 3,86 (dd, 1-H, H-4a), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,21 (dd, $J = 17,68$; 6,99 Hz, 1H, H-4b).

RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158,80 (C-54), 156,05 (C-32), 146,34 (C-3_p), 145,00 (C-4_T), 144,39 (C-11), 143,86 (C-1b), 134,52 (C-51), 130,00 (Ar), 129,89 (Ar), 129,11 (Ar), 129,07 (Ar), 129,03 (Ar), 128,84 (Ar), 128,74 (Ar), 127,90 (d, $J = 12,3$ Hz, Ar), 127,06 (Ar), 122,68 (d, $J = 12,1$ Hz, Ar), 121,64 (d, $J = 23,0$ Hz, Ar), 118,85 (C-5_T), 114,35 (Ar), 113,87 (d,

(Ar), 128,81 (Ar), 128,75 (Ar), 125,37 (Ar), 122,29 (Ar), 121,68 (d, $J = 20.0$ Hz, Ar), 121,13 (Ar), 119,18 (Ar), 114,16 – 112,39 (m, Ar), 109.35 (Ar), 63,84 (C-5_p), 62,67 (C-41), 54,20 (C-1a), 46,48 (C-4_p).

HRMS (ESI-TOF): C₃₁H₂₆BrN₅O ($M + H$). Calcd: 564,1399; exp: 564,1390.

1-benzil-4-((2-(5-(naftalen-1-il)-1-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9f)



Sólido amarelo, rendimento 32%, P.F. 173°C

RMN ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-5_T), 7,93 (ddd, $J = 7,7; 6,0; 1,7$ Hz, 2H, Ar), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar), 7,56 (dt, $J = 14,9; 7,3$ Hz, 2H, Ar), 7,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, Ar), 7,37 – 7,32 (m, 1H, Ar), 7,31 –

7,26 (m, 4H, Ar), 7,16 – 7,10 (m, 3H, Ar), 7,09 – 7,04 (m, 2H, Ar), 7,04 – 6,97 (m, 4H, Ar), 6,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ar), 5,82 (s, 1H, H-5_p), 5,29 (dd, 2H, H-1a), 5,17 (dd, 2H, H-41), 4,12 (dd, 1H, H-4a), 3,24 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, H-4b).

RMN ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156,06 (C-32), 146,75 (C-3_p), 145,03 (C-4_T), 144,32 (C-11), 137,02 (C-51), 134,47 (C-52), 134,33 (C-53), 129,98 (C-1b), 129,19 (Ar), 129,11 – 128,85 (m, Ar), 128,67 (d, $J = 6,5$ Hz, Ar), 127,82 (d, $J = 15,4$ Hz, Ar), 126,34 (Ar), 125,71 (Ar), 123,06 (Ar), 122,52 (d, $J = 10,5$ Hz, Ar), 121,58 (Ar), 118,93 (Ar), 113,29 (d, $J = 7,7$ Hz, Ar), 62,98 (C-41), 60,39 (C-5_p), 53,99 (C-1a), 45,84 (C-4_p).

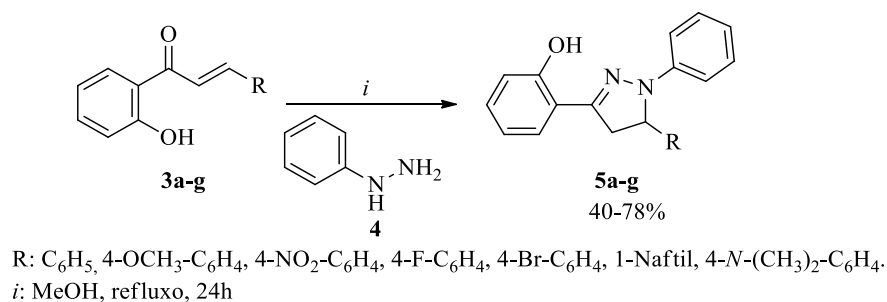
HRMS (ESI-TOF): C₃₅H₂₉N₅O ($M + H$). Calcd: 536,2450; exp: 536,2445

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Partindo dos objetivos propostos e resultados obtidos até o presente momento, pode-se concluir que:

- ✓ Utilizando a *via* sintética já descrita pela literatura,^{52,66,67} foi possível obter um total de oito compostos 2-pirazolinícos substituídos (**5a-g**), dos quais três são compostos inéditos (**5c**, **5d**, e **5f**), sintetizados por meio de uma reação de ciclocondensação [3 + 2] utilizando fenilidrazina (**4**) e uma série de sete exemplos de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-onas (**3a-g**) (Esquema 27). Os derivados 2-pirazolinícos foram obtidos com rendimentos satisfatórios (40-78%), apresentando-se como sólidos brancos, amarelos e laranjas, de acordo com o substituinte ligados na posição C-5 do anel pirazoliníco. Além disso, estes compostos foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F, HRMS, ponto de fusão e difração de raio-X em monocristal;

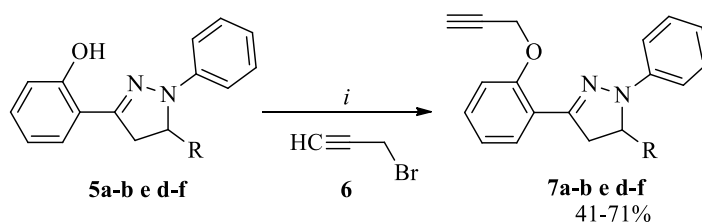
Esquema 27



- ✓ Com os dados de difração de raios-X em monocristais (SC-XRD) obtidos para o composto **5d**, foi possível observar a presença de uma planaridade no anel pirazoliníco. Além disso, constatou-se um ângulo diedro entre os átomos N(1)-N(2)-C(11)-C(16) de 12,0° confirmando a planaridade entre o anel pirazoliníco e a fenila ligada ao nitrogênio N(1). Destaca-se, que somente o substituinte ligado no carbono C(5) do anel pirazoliníco não apresentou planaridade com o restante da molécula, possuindo um ângulo diedro de 33,2°.

- ✓ Os estudos teóricos utilizando cálculos de densidade funcional (TD-DFT), demonstraram que todos os compostos apresentaram densidade de elétrons deslocalizados no anel pirazolínico, os quais não são influenciados pelos substituintes ligados na posição C-5 do mesmo. No entanto, pela análise orbital LUMO, apenas os derivados **5c** (4-NO₂-C₆H₄) e **5f** (1-Naftil) possuem a densidade eletrônica localizada na porção da molécula onde encontra-se o substituinte. Destaca-se, que não há alteração dos níveis de densidade HOMO-LUMO nos compostos **5a** e **5h**, independentemente da polaridade do solvente utilizado;
- ✓ A avaliação das propriedades de absorção UV-Vis realizadas nos cinco solventes já descritos, apresentou uma alteração na fluorescência em solventes polares apróticos para os compostos contendo a hidroxila fenólica (**5a-g**) e nos compostos sem este substituinte (**5h**). Entretanto, quanto à emissão de fluorescência em estado estacionário, a mesma demonstrou uma fluorescência azulada quando excitada nas regiões menos energéticas de cada composto. Neste contexto, ao contrário do que foi descrito na literatura,²⁷ não foi observada qualquer alteração significativa na emissão de fluorescência dos compostos **5a-h**, quando empregados substituintes doadores e retiradores de elétrons na posição C-5 do anel pirazolínico;
- ✓ Além disto, com os cálculos de DTF realizados, conclui-se que não houve a presença do fenômeno ESIPT nos compostos **5a-g** sintetizados, devido aos baixos valores encontrados para os deslocamentos de Stokes (*SS*), à ausência do carácter de emissão dupla e aos valores do deslocamento entre H(OH)⋯N-2(pirazolina) inferiores a 2,0 Å;
- ✓ Uma série de 1,5-diaril-3-(2-(prop-2-ino-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **7a-b** e **d-f** foram sintetizadas utilizando como nucleófilos os compostos **5a-b** e **d-f** e como substrato brometo de propargila (**6**), produzindo éteres propargílicos, os quais apresentaram rendimentos que variaram de 41-71% (Esquema 28);

Esquema 28

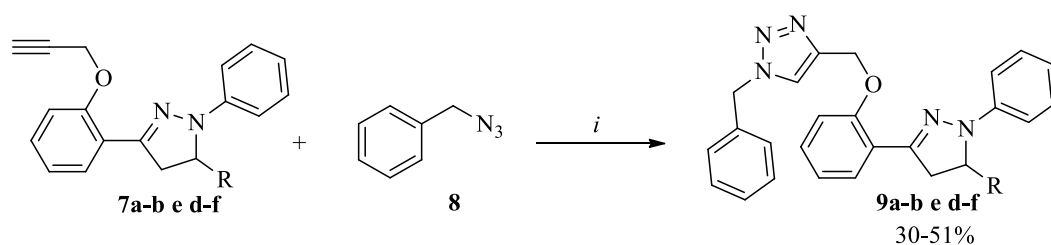


R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil.

i: K₂CO₃, KI, DMF, 60°C, 5h.

- ✓ Partindo dos éteres **7a-b** e **d-f** sintetizados, foi possível avaliar a reatividade dos compostos obtidos em reações que visavam a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos a partir de reações de adição 1,3-dipolar com benzil azida (**8**) na presença de catalisadores de cobre (*Click Chemistry*).^{28,29} Foram projetadas e construídas moléculas que reuniram anéis carbocíclicos, 2-pirazolínicos 1,3,5-triaril substituídos e 1,2,3-triazolínicos em uma única estrutura química híbrida e policíclica. Desta forma, os compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazóis **9a-b** e **d-f** apresentaram rendimentos que variaram de 30-51% (Esquema 29).

Esquema 29

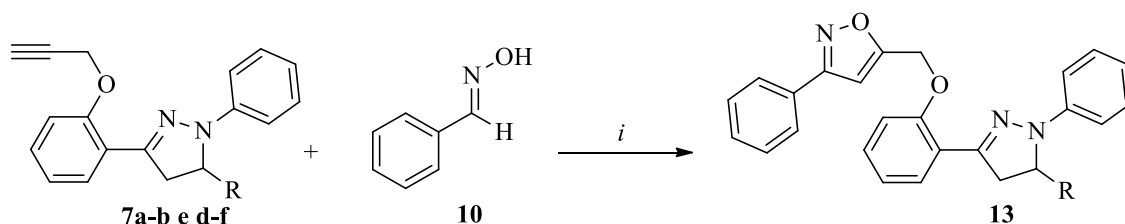


6. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Uma vez que a proposta inicial deste trabalho foi realizar a síntese de 1,2,3-triazóis substituídos utilizando como precursores derivados 2-pirazolínicos, com propriedades fotofísicas, sugere-se como complemento e continuidade para um estudo futuro:

- ✓ Avaliar as propriedades fotofísicas e luminescentes dos compostos 1-benzil-4-((2-(1,5-aryl-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazóis (**9a-b** e **d-f**), com o intuito de analisar as propriedades obtidas em solventes de diferentes polaridades (solvatocromismo);
- ✓ Realizar estudos acerca das propriedades biológicas emergentes dos compostos **9a-b** e **d-f**, frente a enzima α -Glucosidase;
- ✓ Promover a síntese de novos sistemas heterocíclicos, partindo dos precursores 1,5-aryl-3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**7a-b** e **d-f**) visando obter isoxazóis **13** a partir da reação com oximas (**10**) derivadas de aril aldeídos substituídos (Esquema 30), onde utilizando a metodologia proposta por Reddy,⁸⁶ torna-se possível explorar a síntese de 5-((2-(1,5-difenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)metil)-3-fenilisoxazol e o estudo da reatividade de diferentes oximas para a obtenção destes compostos;

Esquema 30



R: C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 1-Naftil.

i: NaClO, CH₂Cl₂, temperatura, tempo.

- ✓ Avaliar as propriedades fotofísicas destes novos compostos sintetizados, como também suas possíveis propriedades biológicas.

7. REFERÊNCIAS

- ¹ EICHER, T.; HAUPTMANN, S. The Chemistry of Heterocycles. **Weinheim: Wiley-VCH**, 2003.
- ² QUIN, L. D.; TYRELL, J. Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals. **New York: John Wiley & Sons Inc**, 2010.
- ³ ALVAREZ-BUILLA, J.; VAQUERO, J. J.; BARLUENGA, J. Modern Heterocyclic Chemistry. **Weinheim: Wiley-VCH**, 2011.
- ⁴ NAIM, M. J.; ALAM, O.; NAWAZ, F.; ALAM, M. J.; ALAM, P. J. **Pharm. Bioall. Sci**, v. 8, p. 2, 2016.
- ⁵ KERI, R. S.; CHAND, K.; RAIMAKRISHNAPPA, T.; NAGARAJA, B. M. **Arch. Pharm. Chem. Life Sci**, v. 348, p. 299, 2015.
- ⁶ KATRITZKY, A. R.; RAMSDEN, C. A.; SCRIVEN, E. F. V.; TAYLOR, R. J. K. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: 4.01 – Pyrazoles. **Amsterdam: Elsevier Ltd**, 2008.
- ⁷ C. NIU, G. LI, A. TUERXUNTAYI et al., **Chin. J. Chem.**, v. 33, p. 486—494, 2015.
- ⁸ KUMAR, P.; DUHAN, M.; KADYAN, K.; SINDHU, J.; KUMAR, S.; SHARMA, H. Synthesis of novel inhibitors of α -amylase based on the thiazolidine-4-one skeleton containing a pyrazole moiety and their configurational studies. **Med. Chem. Comm.**, v. 8, p. 1468-1476, 2017.
- ⁹ DESAI, N.; PANDAYA, D.; VAJA, D. Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic compounds bearing benzimidazole and pyrazoline motifs. **Med. Chem. Res.**, v. 27, p. 52-60, 2018.
- ¹⁰ MASOUD, D.M.; AZZAM, R.A.; HAMDY, F.; MEKAWAY, A.A.; ABDEL-AZIZ, H.A. Synthesis of some novel pyrazoline-thiazole hybrids and their antimicrobial activities. **J. Het. Chem.**, v. 56, p. 3030-3041, 2019.
- ¹¹ NANJAN, M.; MOHAMMED, M.; KUMAR, B.P.; CHANDRASEKAR, M. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: a critical review. **Bioorg. Chem.**, p. 548-567, 2018.
- ¹² CHEN, K.; ZHANG, Y.-L.; FAN, J.; MA, X.; QIN, Y.-J. ; ZHU, H.-L. Novel nicotinoyl pyrazoline derivatives bearing N-methyl indole moiety as antitumor agents: Design, synthesis and evaluation. **Eur. J. Med. Chem.**, p. 722-737, 2018.
- ¹³ LOKESH, B.V.; PRASAD, Y.R.; SHAIK, A.B. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new pyrazolines as an antitubercular and cytotoxic agents. **Infect. Disord. - Drug Targets**, v. 19, n. 3, p. 310-321, 2019.

- ¹⁴ MORENO, L.; QUIROGA, J.; ABONIA, R.; RAMÍREZ-PRADA, J.; INSUASTY, B. Synthesis of new 1,3,5-triazine-based 2-pyrazolines as potential anticancer agentes. **Molecules**, v. 23, n. 8, p. 1956, 2018.
- ¹⁵ EDREES, M.; MELHA, S.; SAAD, A.; KHEDER, N.; GOMHA, S.; MUHAMMAD, Z. Eco-friendly synthesis, characterization and biological evaluation of some novel pyrazolines containing thiazole moiety as potential anticancer and antimicrobial agentes. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2970, 2018.
- ¹⁶ CAI, X.; ZHAO, S.; CAI, D.; ZHENG, J.; ZHU, Z.; WEI, D.; ZHENG, Z.; ZHU, H.; CHEN, Y. Synthesis and evaluation of novel D-ring substituted steroidal pyrazolines as potential anti-inflammatory agentes. **Steroids**, v. 146, p. 70-78, 2019.
- ¹⁷ CHANDEL, P.; KUMAR, A.; SINGLA, N.; KUMAR, A.; SINGH, G.; GILL, R.K. Rationally synthesized coumarin based pyrazolines ameliorate carrageenan induced inflammation through COX-2/pro-inflammatory cytokine inhibition. **Med. Chem. Comm.**, v. 10, n. 3, p. 421-430, 2019.
- ¹⁸ REDDY, M. R.; BILLA, V. K.; PALLELA, V. R.; MALLIREDDIGARI, M. R.; BOOMINATHAN, R.; GABRIEL, J. L.; REDDY, E. P. Design, synthesis, and biological evaluation of 1-(4-sulfamylphenyl)-3-trifluoromethyl-5-indolyl pyrazolines as cyclooxygenase-2 (COX-2) and lipoxygenase (LOX) inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16, n. 7, p. 3907-3916, 2008.
- ¹⁹ KAPLANCIKLI, Z. A.; ÖZDEMİR, A.; TURAN-ZITOUNI, G.; ALTINTOP, M. D. CAN. New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 45, n. 9, p. 4383-4387, 2010.
- ²⁰ ÖZDEMİR, Z.; KANDILCI, H. B.; GÜMÜŞEL, B.; ÇALIŞ, Ü.; BILGIN, A. A. Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 42, n. 3, p. 373-379, 2007.
- ²¹ BAI, G., LI, J., LI, D., DONG, C., HAN, X., & LIN, P. Synthesis and spectrum characteristic of four new organic fluorescent dyes of pyrazoline compounds. **Dyes and Pigments**, v. 75, n. 1, p. 93-98, 2007.
- ²² LU, Z., JIANG, Q., ZHU, W., XIE, M., HOU, Y., CHEN, X., WANG, Z., ZOU, D., & TSUTSUI, T. Efficient blue emission from pyrazoline organic light emitting diodes. **Synthetic Metals**, v. 111, p. 425-427, 2000.
- ²³ LU, B., ZHANG, J., WANG, M., ZHOU, Y., & CHEN, X. Synthesis and fluorescent property of pyrazoline derivatives. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 6, p. 1345-1350, 2012.
- ²⁴ KARUPPUSAMY, A., KANNAN, P. Effect of substitution on pyrazoline based donor-

acceptor molecules as luminescent and their electrochemical properties. **Chemical Physics Letters**, v. 745, p. 137-241, 2020.

²⁵ZHANG, X. H., WU, S. K., GAO, Z. Q., LEE, C. S., LEE, S. T., KWONG, H. L. Pyrazoline derivatives for blue color emitter in organic electroluminescent devices. **Thin Solid Films**, v. 371, n. 1, p. 40–46, 2000.

²⁶BOZKURT, E., GUL, H. I., METE, E. Solvent and substituent effect on the photophysical properties of pyrazoline derivatives: A spectroscopic study. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 352, p. 35–42, 2018.

²⁷BAI, G., LI, J., LI, D., DONG, C., HAN, X., LIN, P. Synthesis and spectrum characteristic of four new organic fluorescent dyes of pyrazoline compounds. **Dyes and Pigments**, v. 75, n. 1, p. 93–98, 2007.

²⁸IRSHAD, M., ALI, Q., IRAM, F., AHAMAD, S. A., SALEEM, M., SAADIA, M., BATOOL, M., KANWAL, A., & TABASSUM, S. Aurones and Analogues: Promising Heterocyclic Scaffolds for Development of Antioxidant and Antimicrobial Agents. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 89, n. 7, p. 1519–1527, 2019.

²⁹RAO, Y. J.; SRINIVAS, A. **J Heterocycl. Chem.**, v. 51, n. 6, p. 1675-1678, 2014.

³⁰PALFRAMAN, M. J.; ALHARTHY, R. D.; POWALOWSKA, P. K.; HAYES, C. J. **Org. Biomol. Chem.**, v. 14, n. 11, p. 3112-3119, 2016

³¹ASHOK, S. P. D.; RAOB, B. A; SARASIJAC M. et al., **Russian Journal of General Chemistry**, v. 87, p. 2454–2461, 2017.

³²RANI, P.; LAL, K.; SHRIVASTAVA, R.; GHULE, V. D. Synthesis and characterization of 1,2,3-triazoles-linked urea hybrid sensor for selective sensing of fluoride ion. **J. Mol. Struct.**, v. 1203, p. 127-437, 2020.

³³FRAY, M. J.; BULL, D. J.; CARR, C. L.; GAUTIER, E. C.; MOWBRAY, C. E.; STOBIE, A. Structure– activity relationships of 1,4-dihydro-(1H, 4H)-quinoxaline-2,3-diones as N-methyl-d-aspartate (glycine site) receptor antagonists. 1. Heterocyclic substituted 5-alkyl derivatives **J. Med. Chem.**, v. 44, n. 12, p. 1951-1962, 2001.

³⁴VELAZQUEZ, S.; ALVAREZ, R.; PEREZ, C.; GAGO, F.; DE CLERCQ, E.; BALZARINI, J.; CAMARASA, M. Regiospecific synthesis and anti-human immunodeficiency virus activity of novel 5-substituted N-alkylcarbamoyl and N, N-dialkyl carbamoyl 1,2,3-triazole-TSAO analogues. **Antivir. Chem. Chemother.**, v. 9, n. 6, p. 481-489, 1998.

³⁵GENIN, M. J.; ALLWINE, D. A.; ANDERSON, D. J.; BARBACHYN, M. R.; EMMERT, D. E.; GARMON, S. A.; GRABER, D. R.; GREGA, K. C.; HESTER, J. B.; HUTCHINSON,

D. K. Substituent effects on the antibacterial activity of Nitrogen– Carbon-linked (Azolyphenyl) oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. **J. Med. Chem.**, v. 43, n. 5, p. 953-970, 2000.

³⁶ SINDHU, J.; SINGH, H.; MOHAN KHURANA, J.; SHARMA, C.; ANEJA, K. R. Multicomponent synthesis of novel 2-Aryl-5-((1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio)-1,3,4-oxadiazoles using CuI as catalyst and their antimicrobial evaluation. **Aust. J. Chem.**, v. 66, n. 6, p. 710-717, 2013.

³⁷ SINDHU, J.; SINGH, H.; KHURANA, J. M.; BHARDWAJ, J. K.; SARAF, P.; SHARMA, C. Synthesis and biological evaluation of some functionalized 1H-1,2,3-triazole tethered pyrazolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-ones as antimicrobial and apoptosis inducing agents. **Med. Chem. Res.**, v. 25, n. 9, p. 1813-1830, 2016.

³⁸ TITTAL, R. K.; GHULE, V. D.; KUMAR, N.; KUMAR, L.; LAL, K.; KUMAR, A. Design, synthesis, biological activity, molecular docking and computational studies on novel 1, 4-disubstituted-1,2,3-Triazole-Thiosemicarbazone hybrid molecules. **J. Mol. Struct.**, v. 1209, p. 127951, 2020.

³⁹ DESWAL, S.; TITTAL, R.K.; GHULE VIKAS, D.; LAL, K.; KUMAR, A. 5-Fluoro-1H-indole-2,3-dione-triazoles- synthesis, biological activity, molecular docking, and DFT study. **J. Mol. Struct.**, v. 1209, p. 127982, 2020.

⁴⁰ JORDÃO, A. K.; FERREIRA, V. F.; SOUZA, T. M.; FARIA, G. G.; MACHADO, V.; ABRANTES, J. L.; SOUZA, M. C.; CUNHA, A. C. Synthesis and anti-HSV-1 activity of new 1,2,3-triazole derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 19, n. 6, p. 1860-1865, 2011.

⁴¹ DESHMUKH, T. R.; SARKATE, A. P.; LOKWANI, D. K.; TIWARI, D. K.; AZAD, R.; SHINGATE, B. B. New amide linked dimeric 1,2,3-triazoles bearing aryloxy scaffolds as a potent antiproliferative agents and EGFR tyrosine kinase phosphorylation inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 29, n. 19, 2019.

⁴² IRSHAD, M., ALI, Q., IRAM, F., AHAMAD, S. A., SALEEM, M., SAADIA, M., BATOOL, M., KANWAL, A., & TABASSUM, S. Aurones and Analogues: Promising Heterocyclic Scaffolds for Development of Antioxidant and Antimicrobial Agents. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 89, n. 7, p. 1519–1527, 2019.

- ⁴³ CHEN, Y.; XIAO, Y.; SHAO, X.; XU, X.; LI, Z. Synthesis and insecticidal evaluation of novel phthalic diamides containing 1,2,3-Triazoles via click reaction. **Chin. J. Chem.**, v. 32, n. 7, p. 592-598, 2014.
- ⁴⁴ MIRIAM, R., LETICIA, B., CATALINA, P., AIDÉ, S., & SONIA, S. Synthesis and biological activity of chalcones. **Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas**, v. 43, n. 4, p. 7–14, 2012.
- ⁴⁵ RAHMAN, A., QURESHI, R., KIRAN, M., & ANSARI, F. L. Electron affinities, solvation energies and redox potentials of some chalcones: Substituents' effect and correlation with semi-empirical MO energies. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 31, n. 1, p. 25–34, 2007.
- ⁴⁶ MAHAPATRA, D. K., BHARTI, S. K., & ASATI, V. Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 98, p. 69–114, 2015.
- ⁴⁷ ZHUANG, C., ZHANG, W., SHENG, C., ZHANG, W., XING, C., & MIAO, Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017.
- ⁴⁸ CALVINO, V., PICALLO, M., LÓPEZ-PEINADO, A. J., MARTÍN-ARANDA, R. M., & DURÁN-VALLE, C. J. Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones. **Applied Surface Science**, v. 252, n. 17, p. 6071–6074, 2006.
- ⁴⁹ JIANG, Y., SHI, Y., & LIANG, D. Synthesis, crystal structure and bio-activity of 1-Phenyl-3-(2-Hydroxyl-Phenyl)-5-(2,4-Chloro-Phenyl)-2-pyrazoline. **Advanced Materials Research**, v. 648, p. 27–30, 2013.
- ⁵⁰ KUMAR, L., LAL, K., YADAV, P., KUMAR, A., & KUMAR, A. Modeling studies of some pyrazoline-1*H*-1, 2, 3-triazole hybrids. **Journal of Molecular Structure**, v. 1216, p. 128253, 2020.
- ⁵¹ ZHAO, Y.; BACHER, A.; ILLARIONOV, B.; FISCHER, M.; GEORG, G.; YE, Q. Z.; FANWICK, P. E.; FRANZBLAU, S. G.; WAN, B.; CUSHMAN, M. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 5297, 2009.
- ⁵² KAPUPARA, P. P., DHOLAKIA, S. P., PATEL, V. P., & SUHAGIA, B. N. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research preparations. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 4, p. 287–294, 2011.
- ⁵³ STIRRETT, K. L., FERRERAS, J. A., JAYAPRAKASH, V., SINHA, B. N., REN, T., & QUADRI, L. E. N. Small molecules with structural similarities to siderophores as novel antimicrobials against *Mycobacterium tuberculosis* and *Yersinia pestis*. v. 18, p. 2662–2668, 2008.

- ⁵⁴ SVECHKAREV, D. A., BUKATICH, I. V., & DOROSHENKO, A. O. New 1,3,5-triphenyl-2-pyrazoline-containing 3-hydroxychromones as highly solvatofluorochromic ratiometric polarity probes. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 200, n. 2–3, p. 426–431, 2008.
- ⁵⁵ MELO, J. O. F., DONNICI, C. L., AUGUSTI, R., FERREIRA, V. F., DE SOUZA, M. C. B. V., FERREIRA, M. L. G., & CUNHA, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569–579, 2006.
- ⁵⁶ KOLB, H. C., FINN, M. G., & SHARPLESS, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 40, n. 11, p. 2004–2021, 2001.
- ⁵⁷ FREITAS, R. et al., A reação “Click” na síntese de 1,2,3-triazóis: Aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n.10, p. 1791–1804, 2011.
- ⁵⁸ WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. **Science**, v. 340, p. 457–461, 2013.
- ⁵⁹ AGALAVE, S. G., MAUJAN, S. R., & PORE, V. S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 6, n. 10, p. 2696–2718, 2011.
- ⁶⁰ PALFRAMAN, M. J., ALHARTHY, R. D., POWALOWSKA, P. K., & HAYES, C. J. Synthesis of triazole-linked morpholino oligonucleotides via CuI catalysed cycloaddition. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 3112–3119, 2016.
- ⁶¹ PERVARAM, S., ASHOK, D., RAO, B. A., SARASIJA, M., & REDDY, C. V. R. Design and synthesis of new 1,2,3-triazole-pyrazole hybrids as antimicrobial agents. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 87, n. 10, p. 2454–2461, 2017.
- ⁶² ROSTAMIZADEH, S., ZEKRI, N., & TAHERSHAMSI, L. Nanosilica-supported dual acidic ionic liquid as a heterogeneous and reusable catalyst for the synthesis of flavanones under solvent-free conditions. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 51, n. 6, p. 526–530, 2015.
- ⁶³ RAMESH, G., SUNIL, J., & PRAMOD, K. Methane Sulphonic Acid Catalyzed Efficient Protocol for Synthesis of 2- Hydroxy Chalcones. **Organic Chemistry: An Indian Journal**, v. 12, n. 3, p. 1–8, 2016.
- ⁶⁴ NIE, A., & HUANG, Z. Microwave-assisted reaction of 2'-hydroxychalcones with hydrazides to synthesize flavanone hydrazone and 4,5-dihydropyrazole derivatives. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 8, n. 5, p. 655–658, 2006.

- ⁶⁵ BEGUM, N. A., ROY, N., LASKAR, R. A., & ROY, K. Mosquito larvicidal studies of some chalcone analogues and their derived products: Structure-activity relationship analysis. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 2, p. 184–191, 2011.
- ⁶⁶ RAJENDRA PRASAD, Y., LAKSHMANA RAO, A., PRASOONA, L., MURALI, K., & RAVI KUMAR, P. Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxy naphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 22, p. 5030–5034, 2005.
- ⁶⁷ SAAD, A. B. A. Environmentally benign synthesis of 2-pyrazolines and cyclohexenones incorporating naphthalene moiety and their antimicrobial evaluation. **Chemical Research in Chinese Universities**, v. 30, n.1, p. 68–74, 2014.
- ⁶⁸ EL-RAYYES, N.; HOVAKEEMIAN, G. H.; HMOUD, H. S. **J. Chem. Eng.** v. 29, p. 225, 1984.
- ⁶⁹ LAKOWICZ, J. R., **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. Springer: Baltimore, 2006; Vol. 3rd.
- ⁷⁰ CALVERT, V. J. G.; PITTS, J. N., **Photochemistry**. John Wiley & Sons: New York, 1967.
- ⁷¹ GLOTZBACH, C. et al. Fluorescent Modular Boron Systems Based on NNN- and ONO-Tridentate Ligands: Self-Assembly and Cell Imaging. **The Journal of organic chemistry**, v. 78, n. 9, p. 4410-4418, 2013.
- ⁷² MASON, W. T. **Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity**. A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis. Academic Press: Cambridge, U.K., 1999; Vol. 2nd.
- ⁷³ NEW, E. J. et al. Fluorescent analogues of quinoline reveal amine ligand loss from cis and trans platinum (II) complexes in cancer cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 8, p. 1120-1125, 2009.
- ⁷⁴ LIN, Z. P., & LI, J. T. A convenient and efficient protocol for the synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines in acetic acid under ultrasound irradiation. **E-Journal of Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 267–271, 2012.
- ⁷⁵ ZHANG, X. H., WU, S. K., GAO, Z. Q., LEE, C. S., LEE, S. T., KWONG, H. L. Pyrazoline derivatives for blue color emitter in organic electroluminescent devices. **Thin Solid Films**, v. 371, n. 1, p. 40–46, 2000.
- ⁷⁶ ZHOU, B., JIANG, P., LU, J., & XING, C. Characterization of the Fluorescence Properties of 4-Dialkylaminochalcones and Investigation of the Cytotoxic Mechanism of Chalcones. **Archiv Der Pharmazie**, p. 539–552, 2016.

- ⁷⁷ SOLTANI, M., MINAKAR, R., MEMARIAN, H. R., SABZYAN, H. Cyclic Voltammetric Study of 3,5-Diaryl-1-phenyl-2-pyrazolines. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 123, n. 13, p. 2820–2830, 2019.
- ⁷⁸ TABAKOVIC, I.; LACÁN, M.; DAMONI, S. Electrochemical Syntheses of Heterocyclic Compounds-III. Anodic Oxidation of Chalcone Phenylhydrazone. **Electrochim. Acta**, v. 21, p. 621–626, 1976.
- ⁷⁹ RILEY, K. E. *et al.*, Stabilization and structure calculations for noncovalent interactions in extended molecular systems based on wave function and density functional theories. **Chemical Reviews**, v. 10, n. 9, p. 5023-5063, 2010.
- ⁸⁰ CERNY, J.; HOBZA, P. The X3LYP extended density functional accurately describes H-bonding but fails completely for stacking. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 7, n. 8, p. 1624-1626, 2005.
- ⁸¹ YOUNG, D. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems. **John Wiley & Sons: New York**, 2001.
- ⁸² FRISCH, M. J. *et al.*, **Gaussian 09, Revision A.02**. Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2016.
- ⁸³ NIU, C., LI, G., TUERXUNTAYI, A., & AISA, H. A. Synthesis and bioactivity of new chalcone derivatives as potential tyrosinase activator based on the click chemistry. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 33, n. 4, p. 486–494, 2015.
- ⁸⁴ RATNAKAR REDDY, K., SAMBASIVA RAO, P., JITENDER DEV, G., POORNACHANDRA, Y., GANESH KUMAR, C., SHANTHAN RAO, P., & NARSAIAH, B. Synthesis of novel 1,2,3-triazole/isoxazole functionalized 2H-Chromene derivatives and their cytotoxic activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 7, p. 1661–1663, 2014.
- ⁸⁵ AMARENCO WLF. Purification of laboratory chemicals. **Purif Lab Chem**. 2017:1-1176. doi: 10.1016/s0022-328x(00)82974-5. I988 685. i, 107112.
- ⁸⁶ RATNAKAR REDDY, K.; SAMBASIVA R. P.; JITENDER, D. G.; POORNACHANDRA, Y.; GANESH K. C.; SHANTHAN, R. P.; NARSAIAH, B. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v. 24, n. 7, p. 1661-1663, 2014.

8 ANEXOS

8.1 Espectros de RMN dos compostos obtidos neste trabalho

Figura 42- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **5c**, registrados em CDCl_3

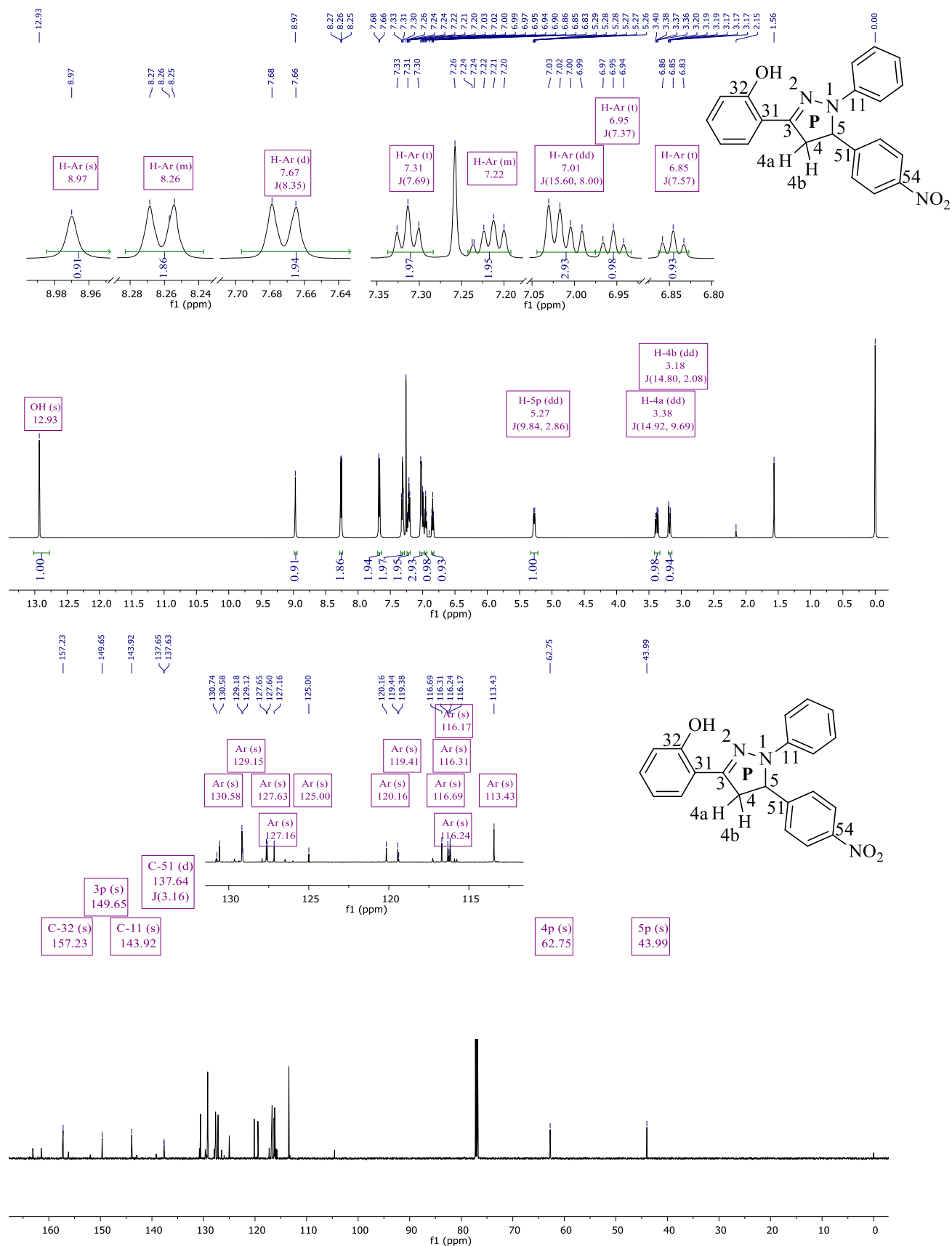


Figura 43- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **5d**, registrados em CDCl_3

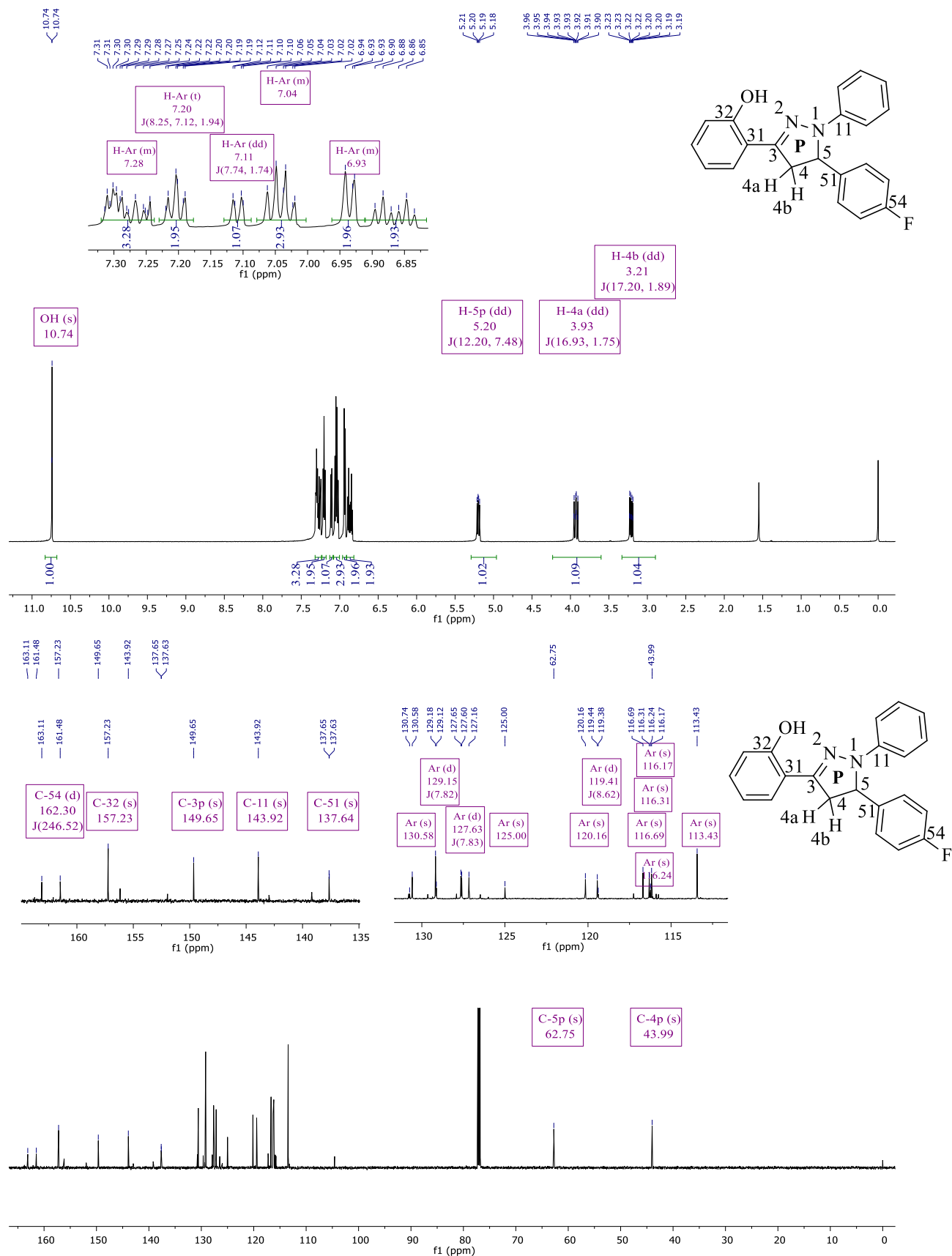


Figura 44- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **5e**, registrados em CDCl_3

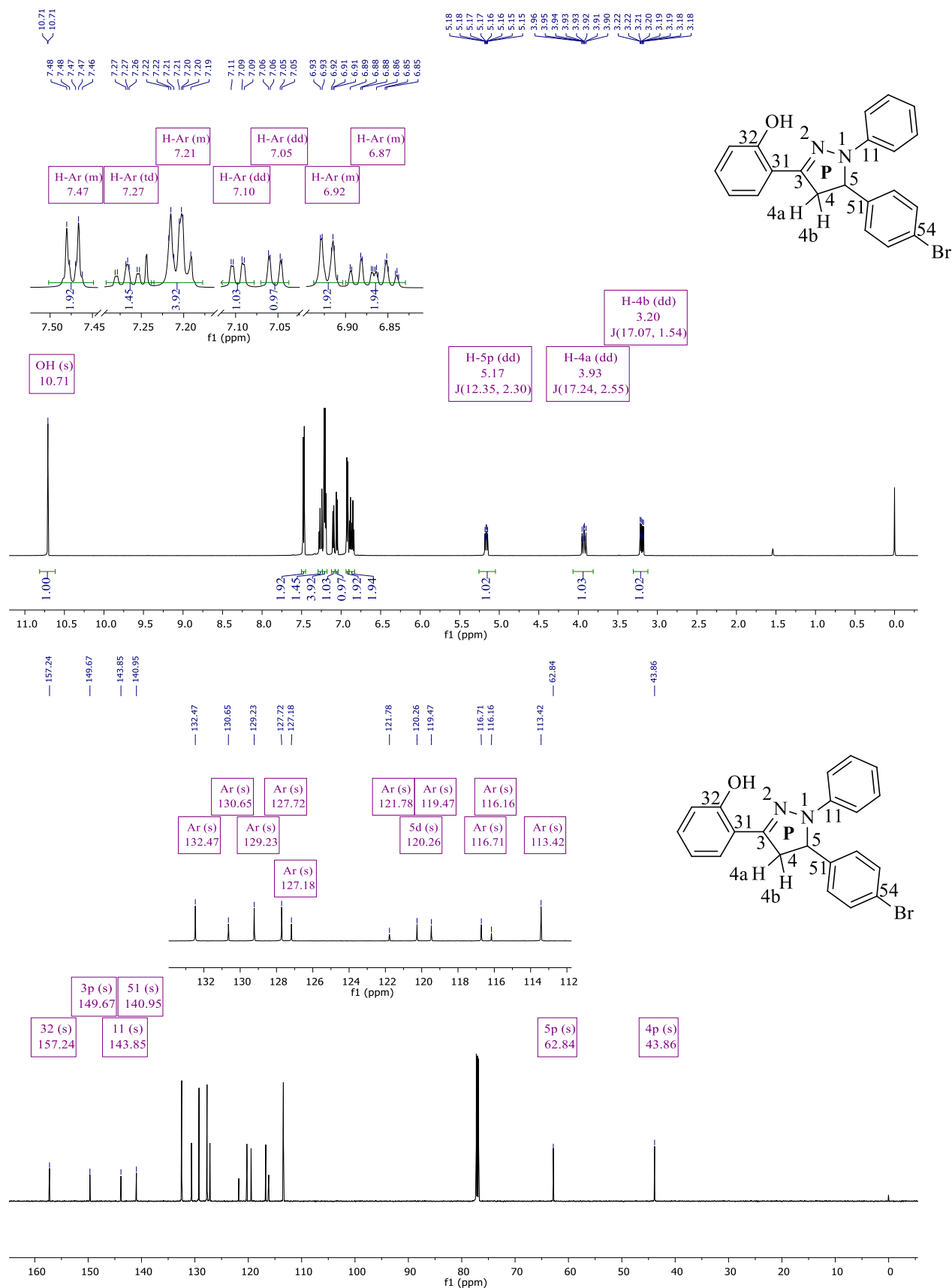


Figura 45- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **7a**, registrados em $\text{DMSO-}d_6$

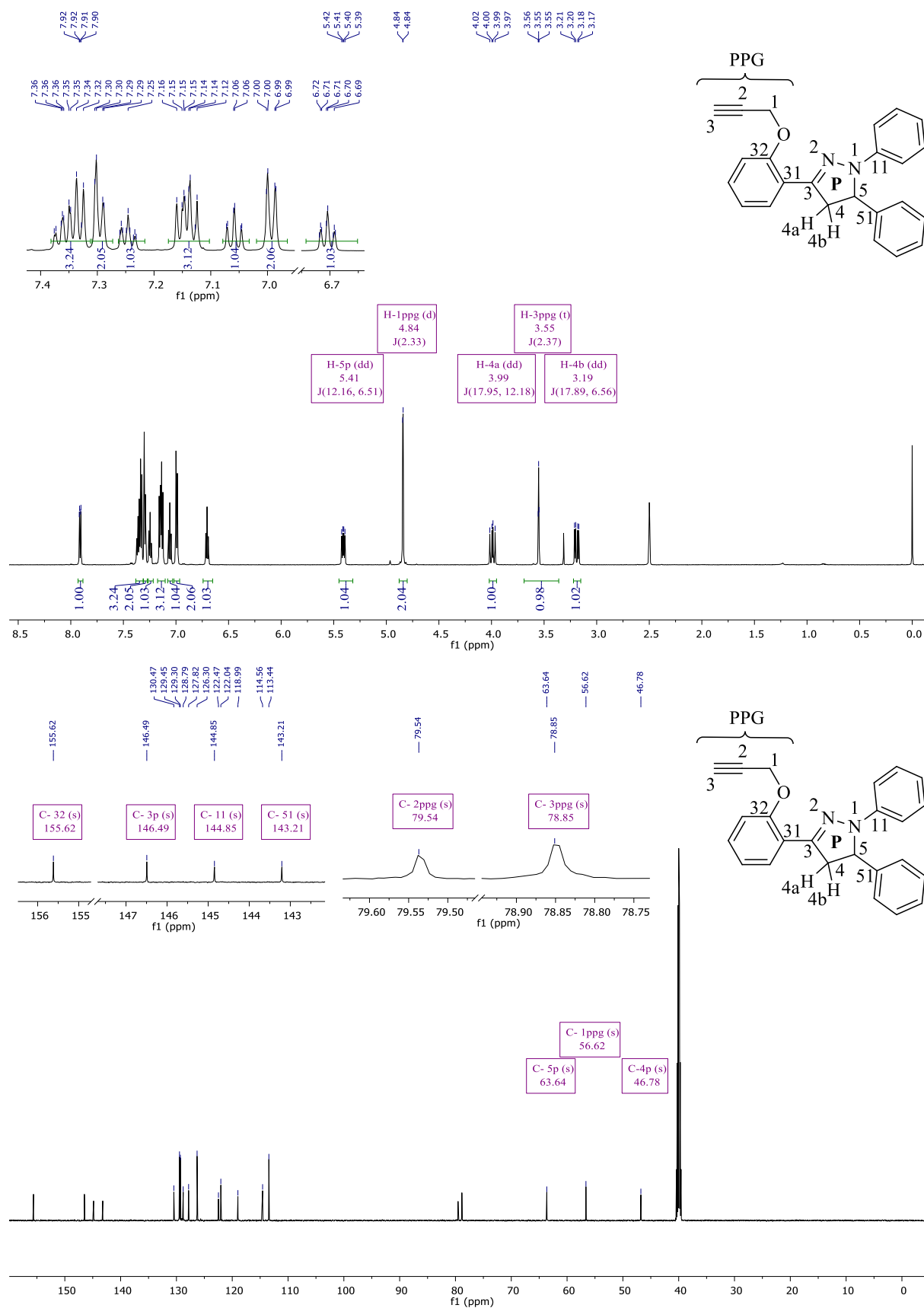


Figura 46- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **7b**, registrados em CDCl_3

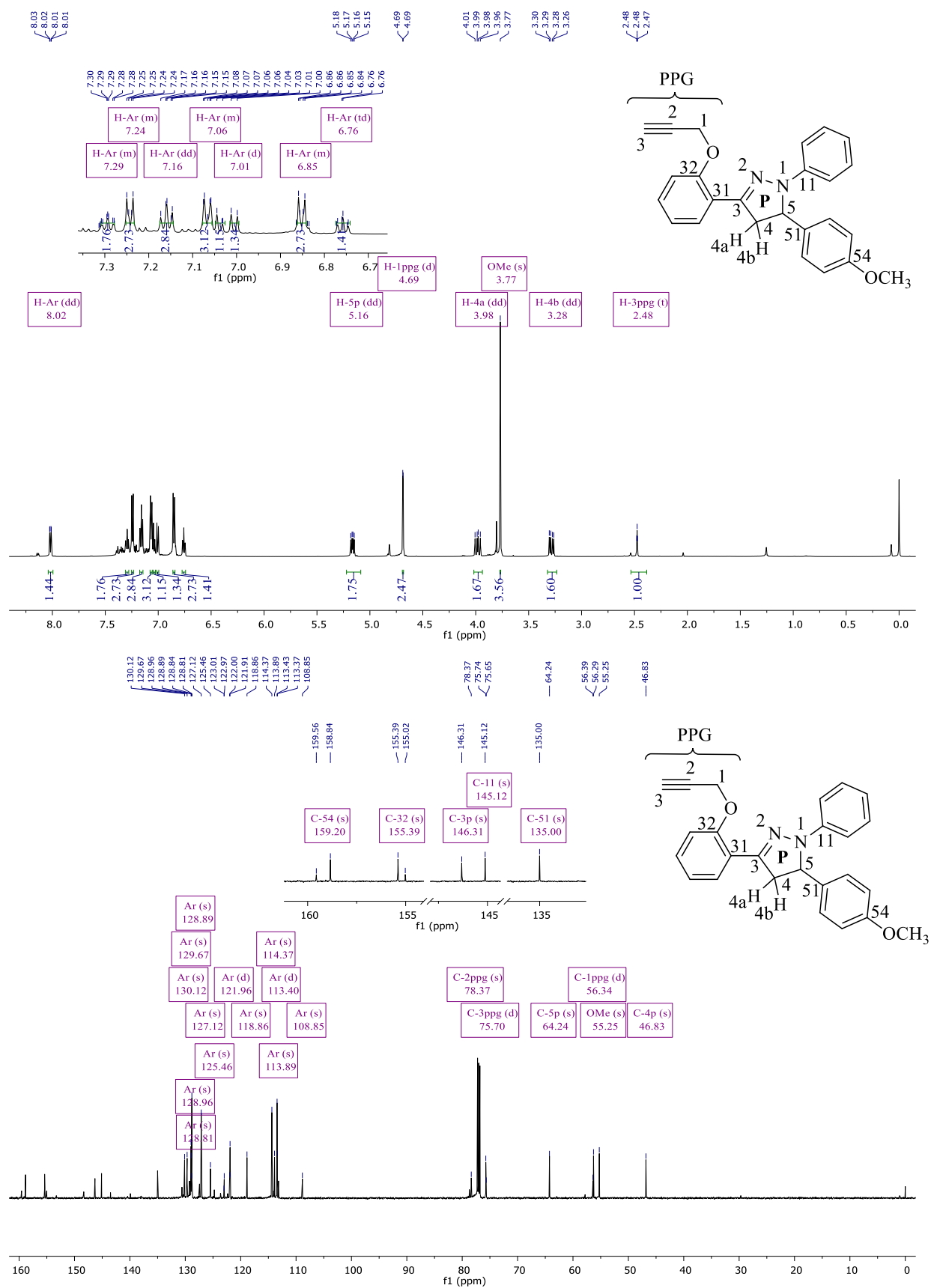


Figura 47- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **7d**, registrados em CDCl_3

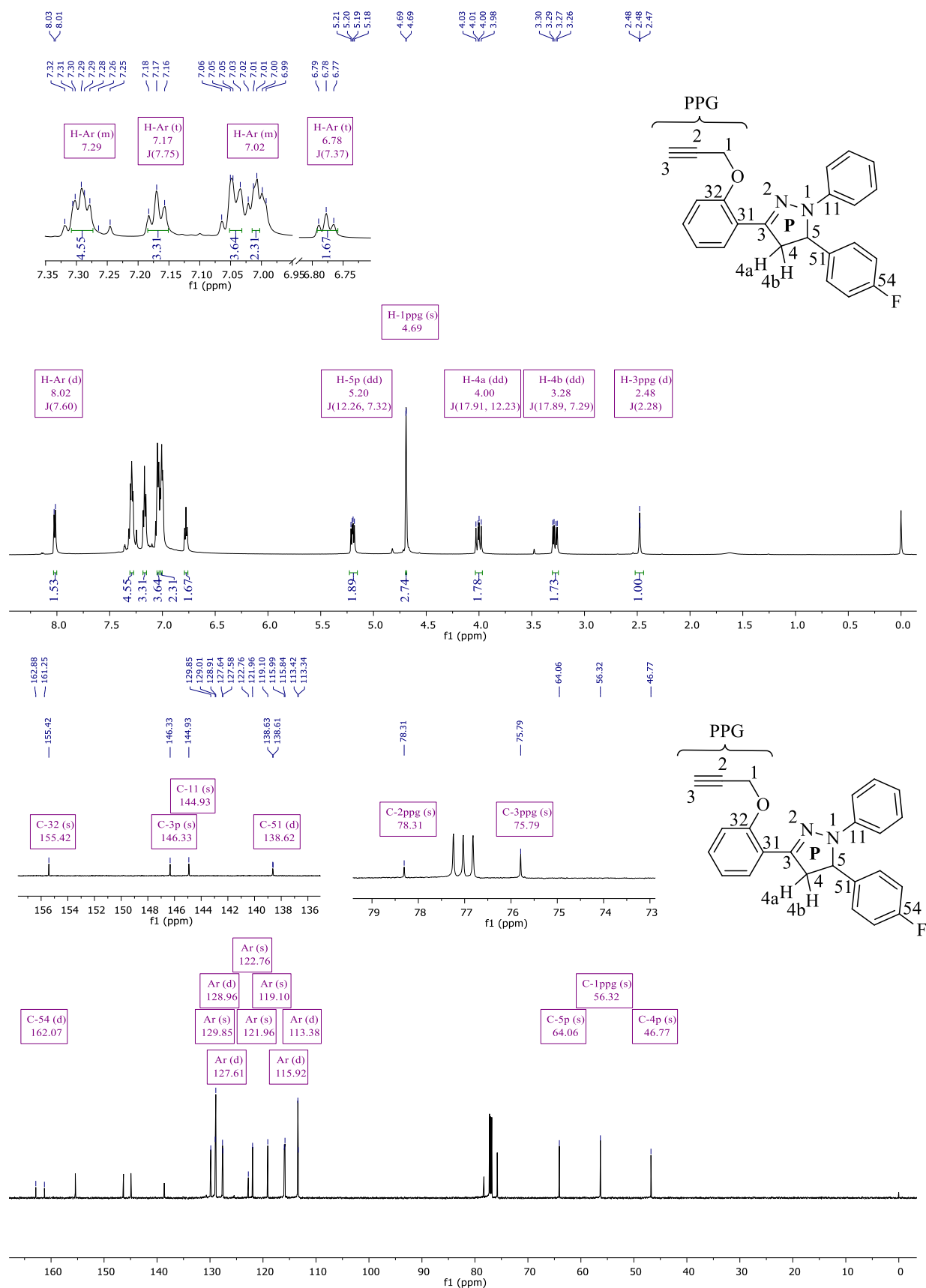


Figura 48- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **7e**, registrados em CDCl_3

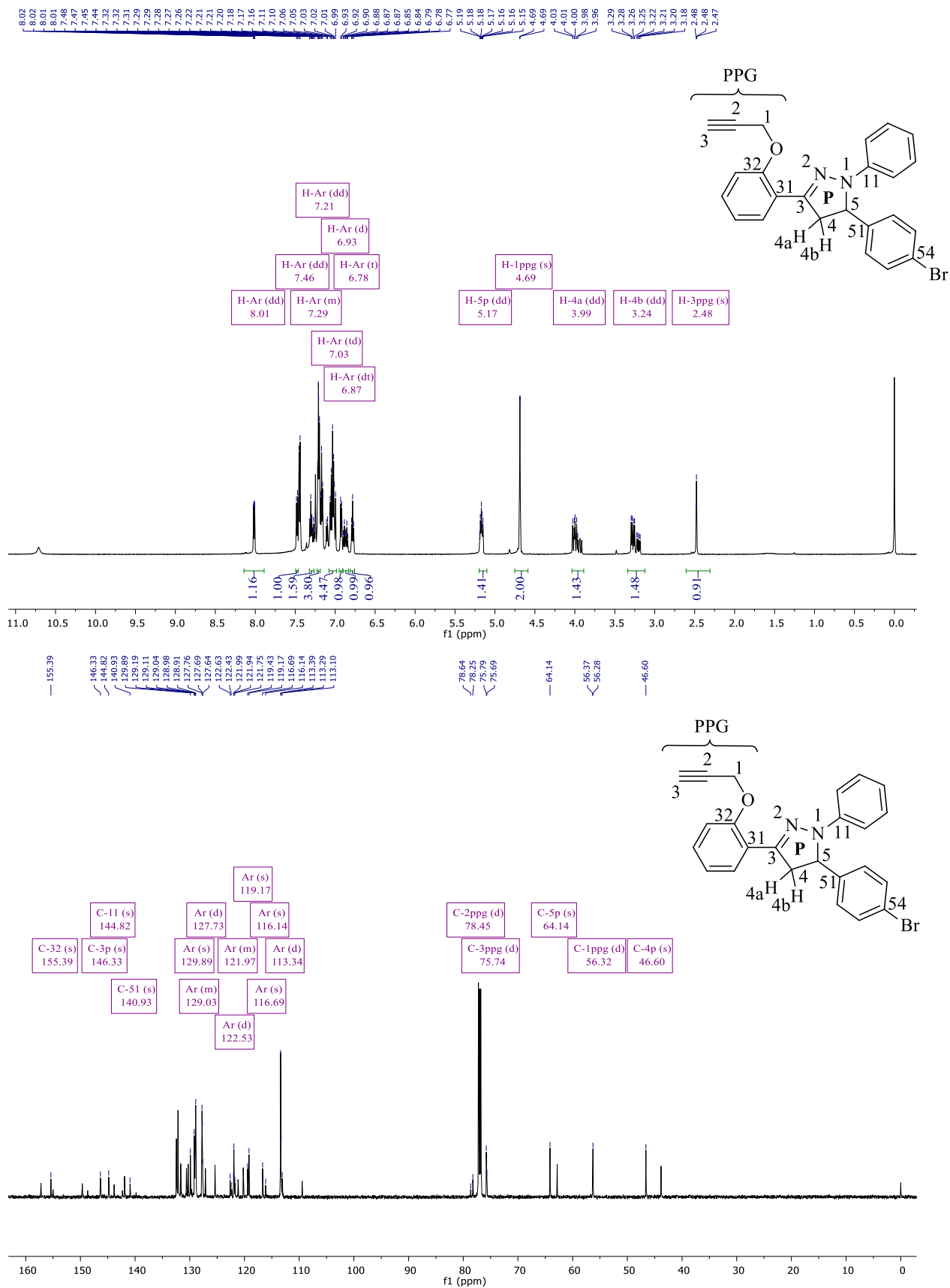


Figura 49- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **7f**, registrados em CDCl_3

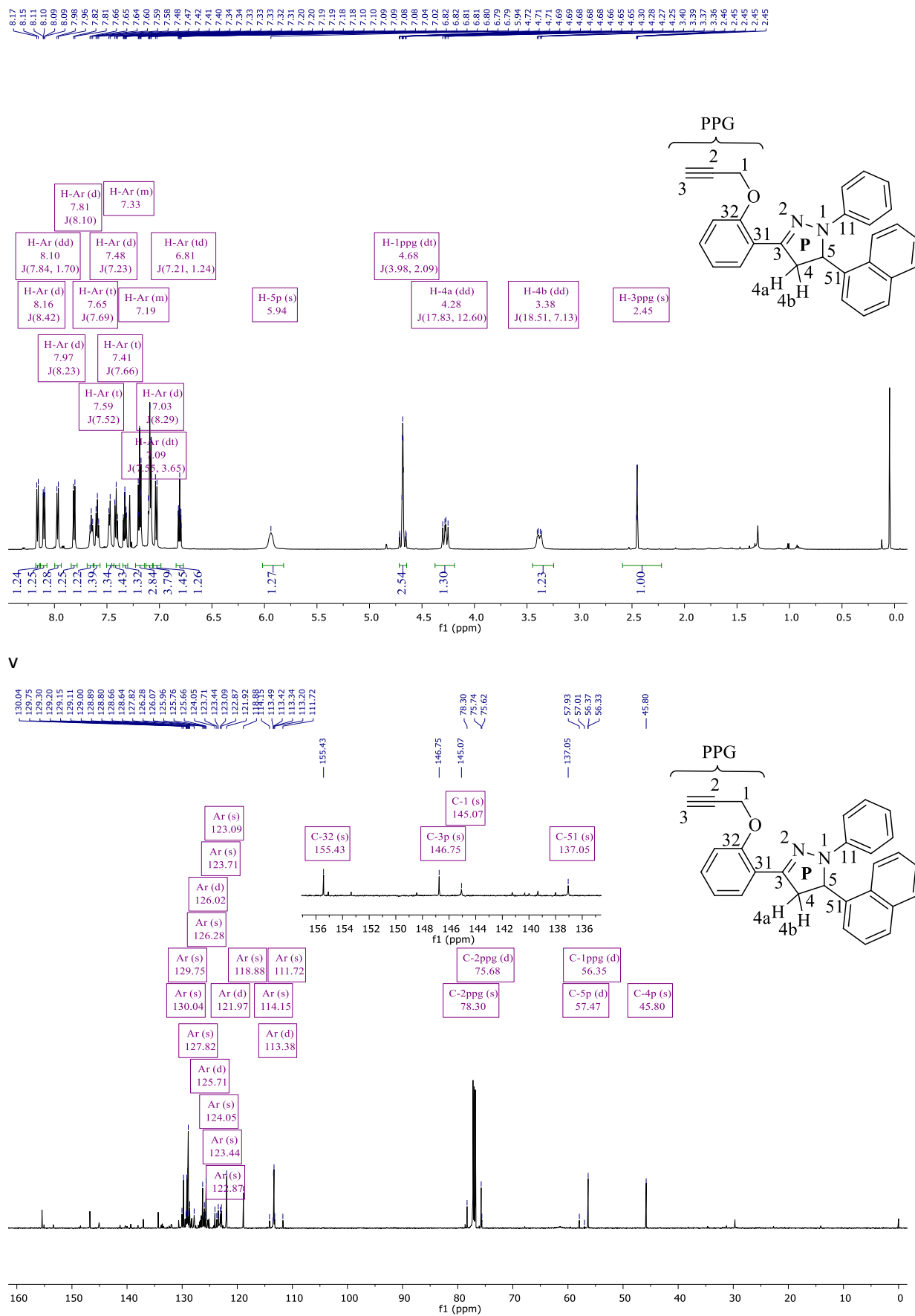


Figura 50- Espectro de RMN de ^1H à 600 MHz ^{13}C à 150 MHz do composto **9a**, registrados em $\text{DMSO-}d_6$

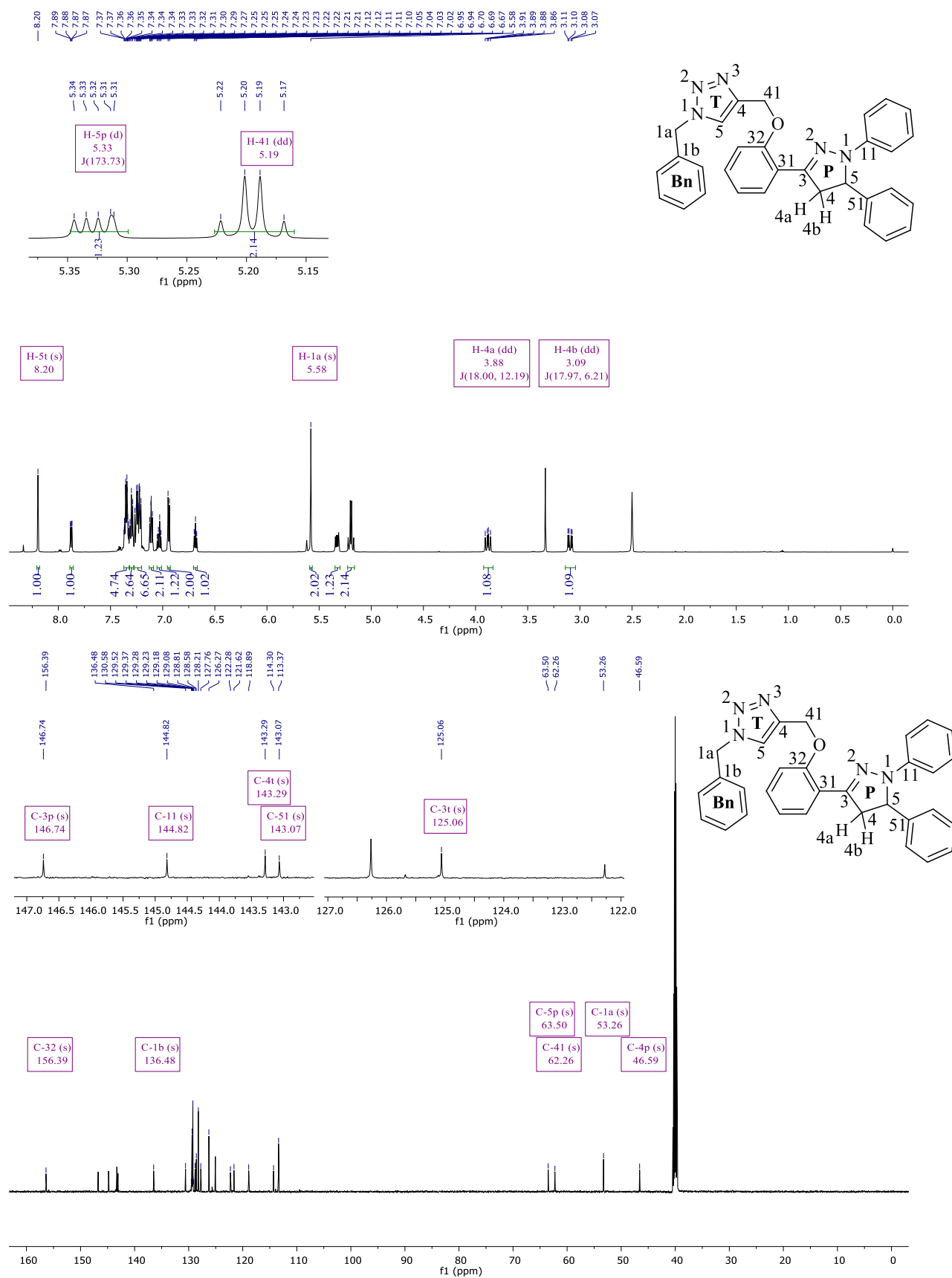


Figura 55- Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz do composto **5d**, registrados em CDCl_3

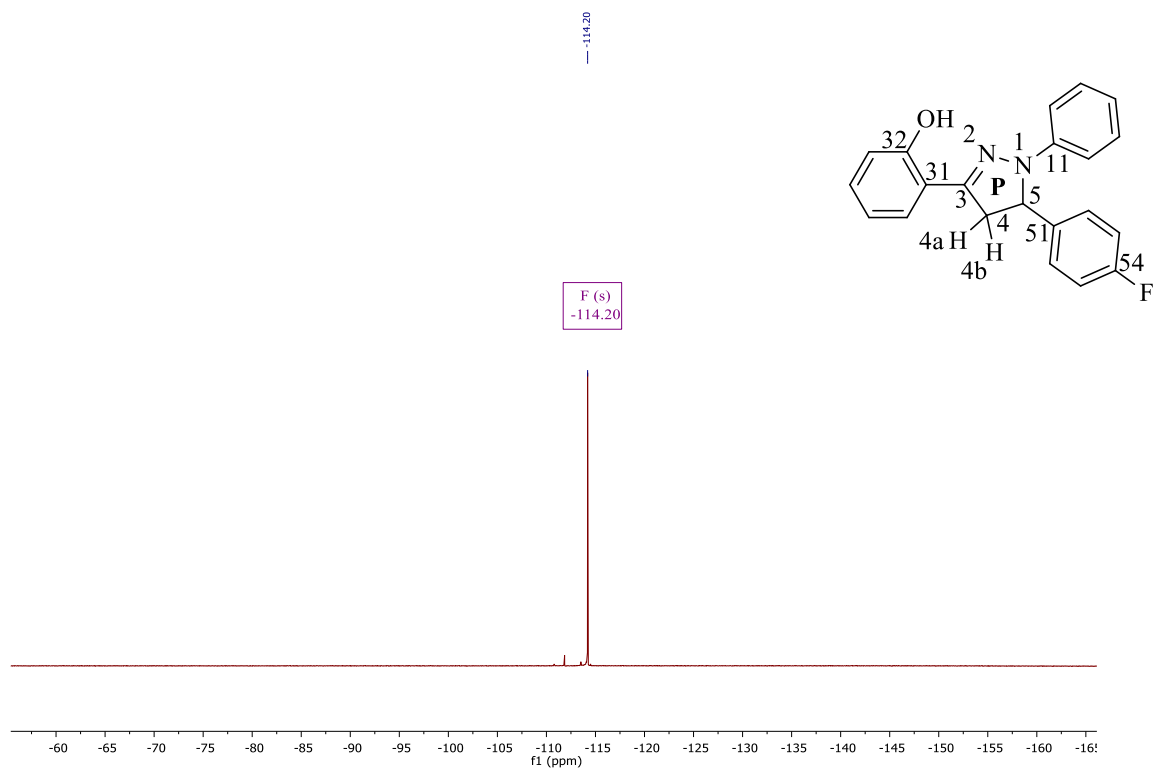


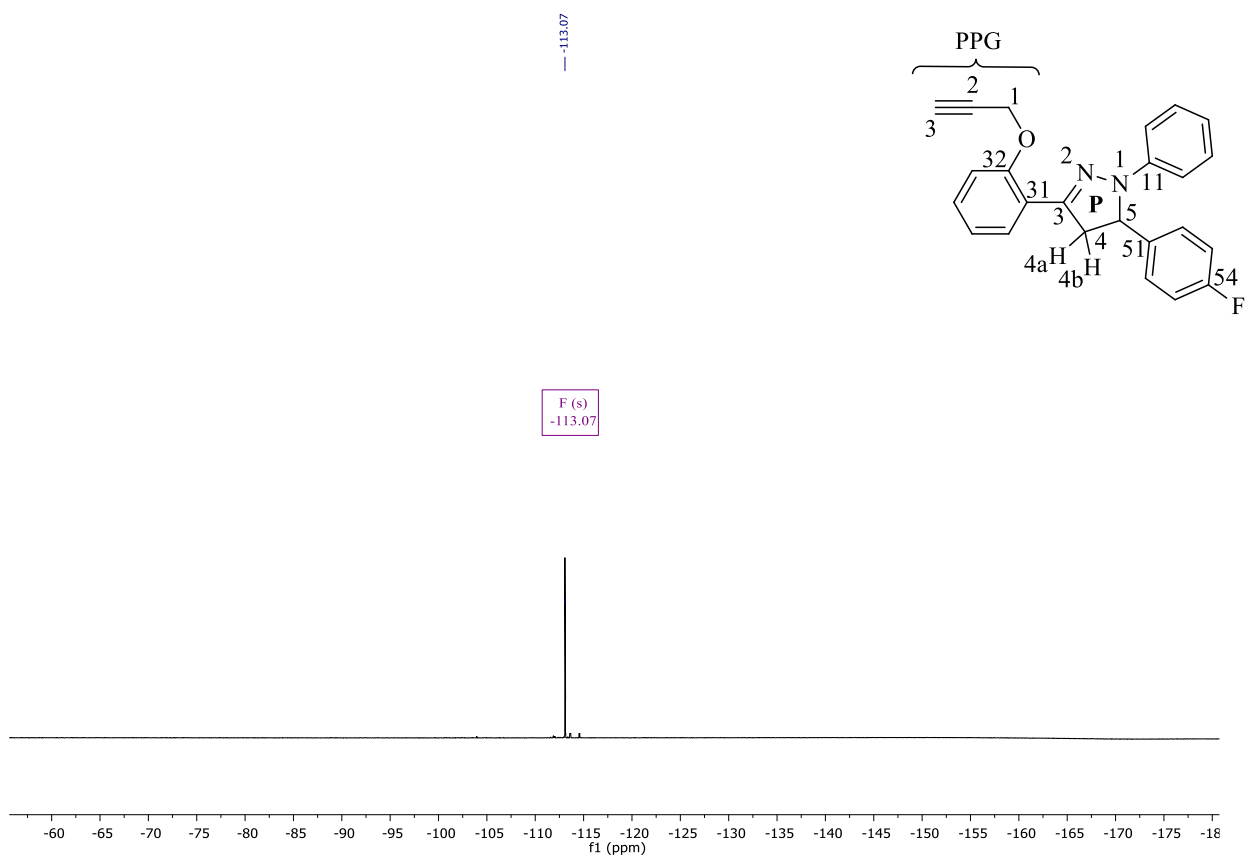
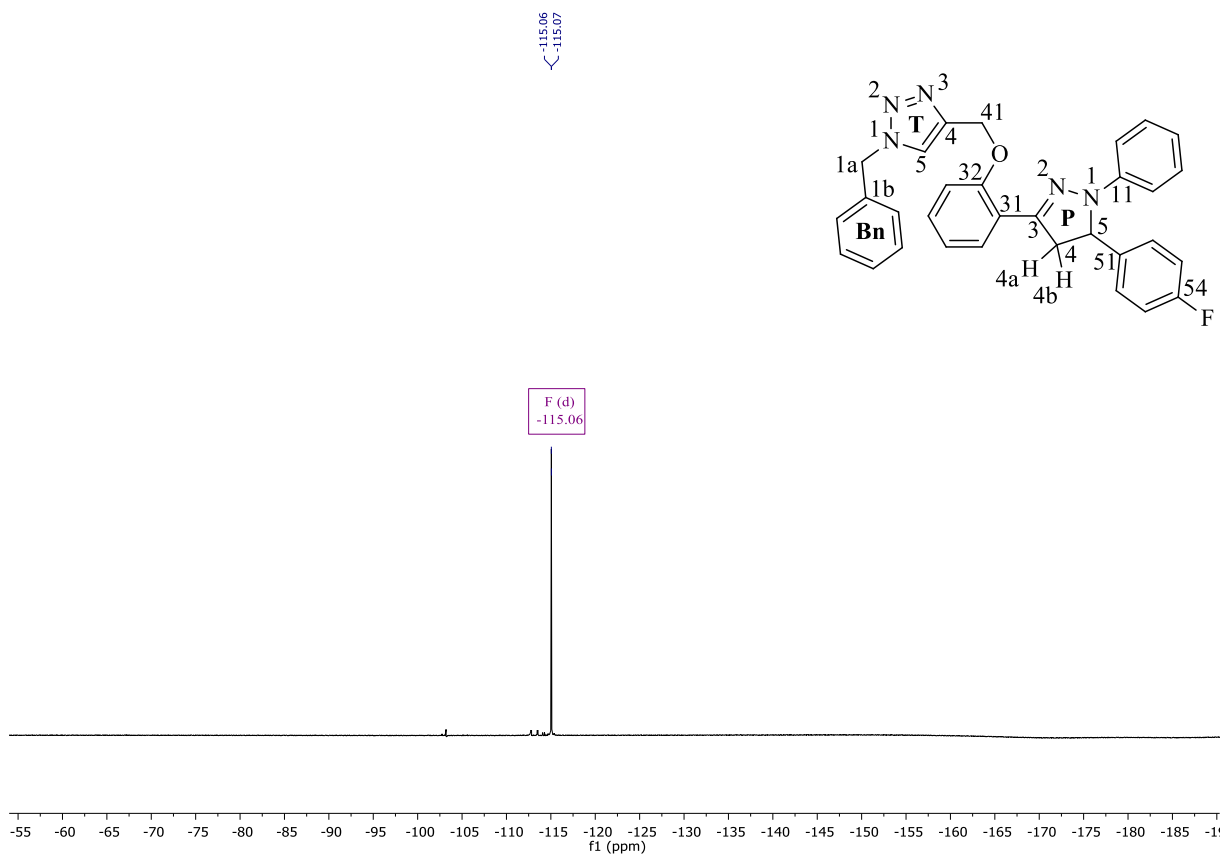
Figura 56- Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz do composto **7d**, registrados em CDCl_3 

Figura 57- Espectro de RMN de ^{19}F à 565 MHz do composto **9d**, registrados em CDCl_3



8.3 Dados fotofísicos dos compostos 5a-g

Figura 58- Espectros de absorção UV-vis para os compostos **5a-5h** em solução de acetonitrila.

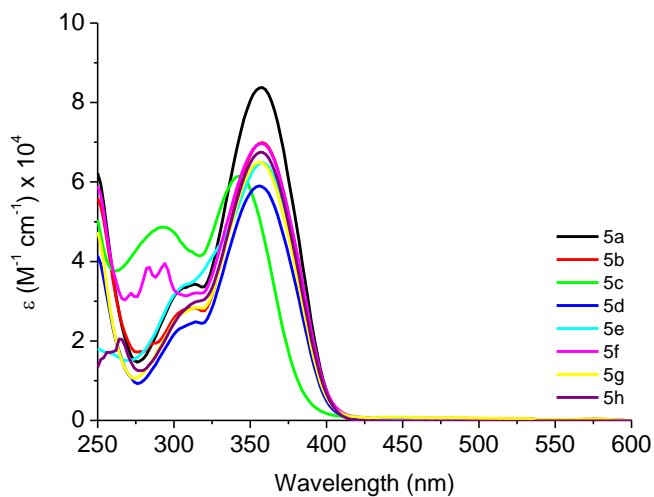


Figura 59- Espectros de absorção UV-vis para os compostos **5a-5h** em solução de diclorometano.

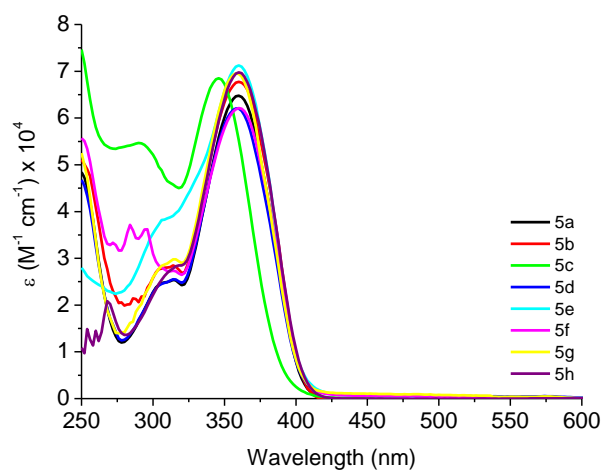


Figura 60- Espectros de absorção UV-vis para os compostos **5a-5h** em solução de acetado de etila.

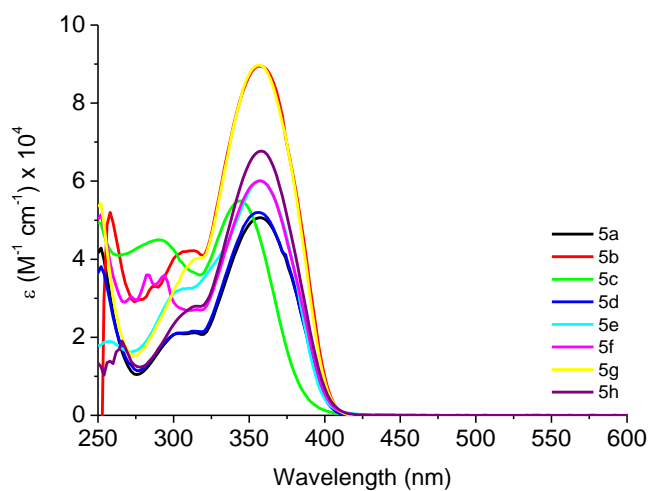


Figura 61- Espectros de absorção UV-vis para os compostos **5a-5h** em solução de etanol.

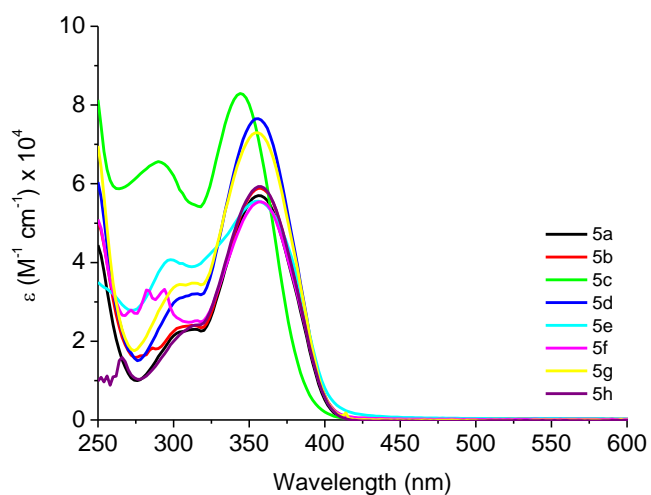
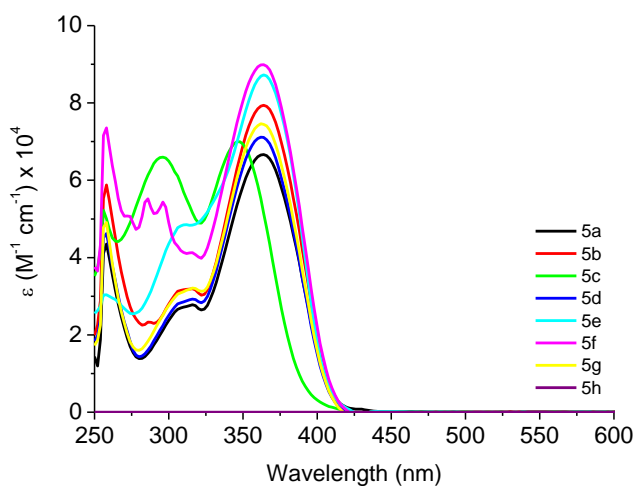


Figura 62- Espectros de absorção UV-vis para os compostos **5a-5h** em solução de DMSO.



8.3.1 Espectros de emissão de fluorescência em estado estacionário

Figura 63- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5a**.

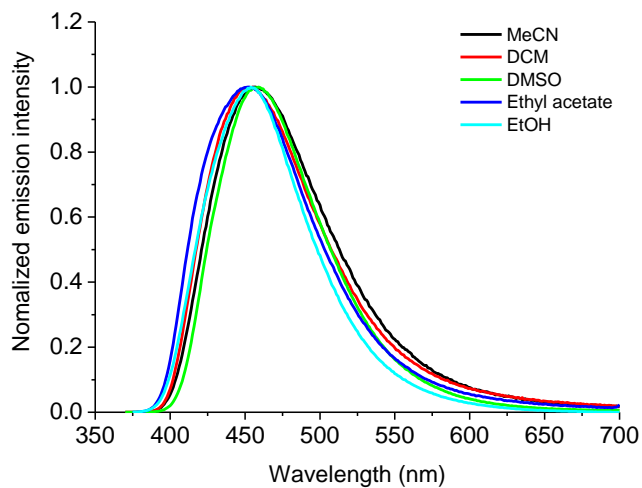


Figura 64- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5b**.

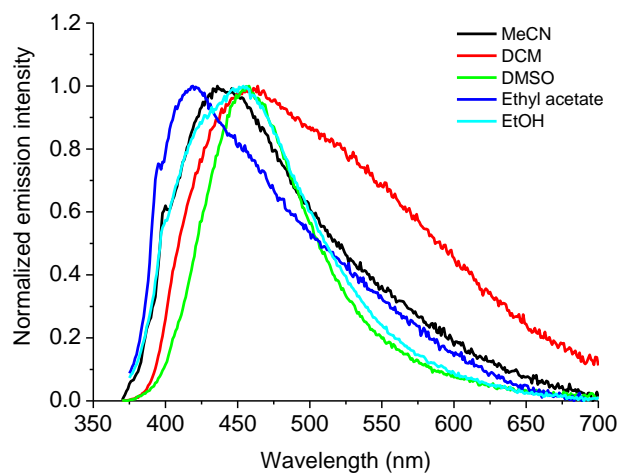


Figura 65- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5c**.

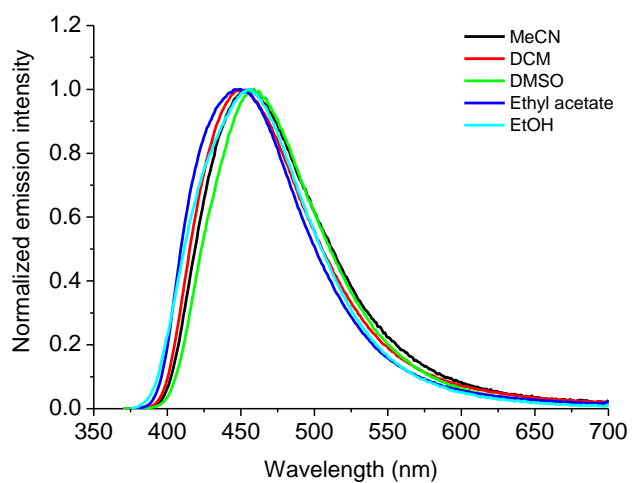


Figura 66- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5d**.

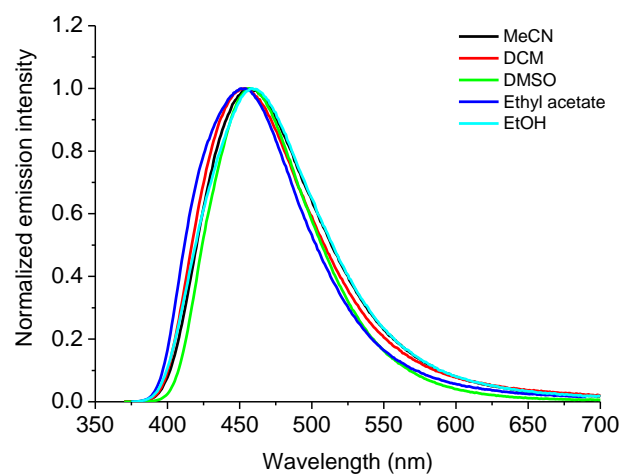


Figura 67- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5e**.

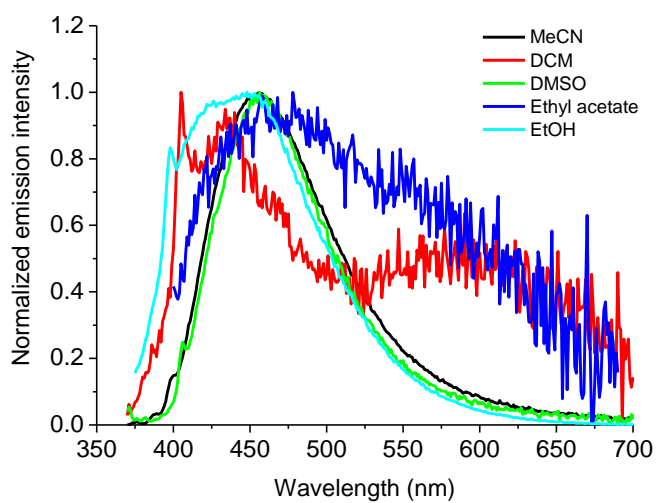


Figura 68- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5f**.

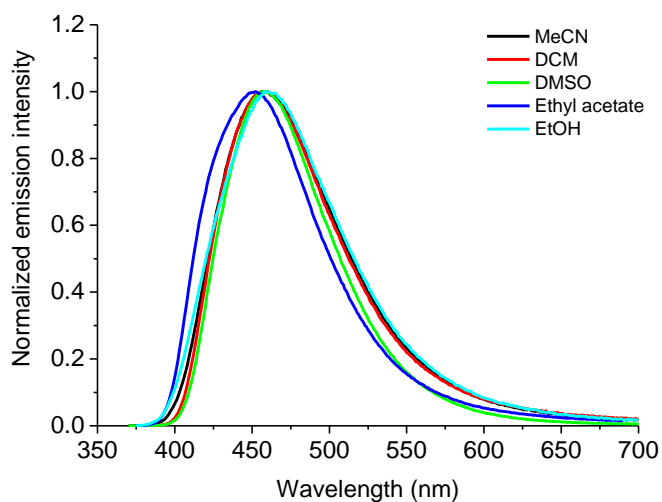


Figura 69- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5g**.

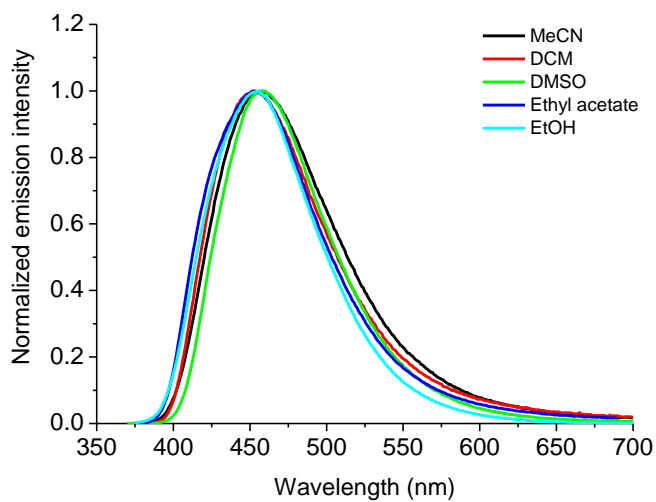
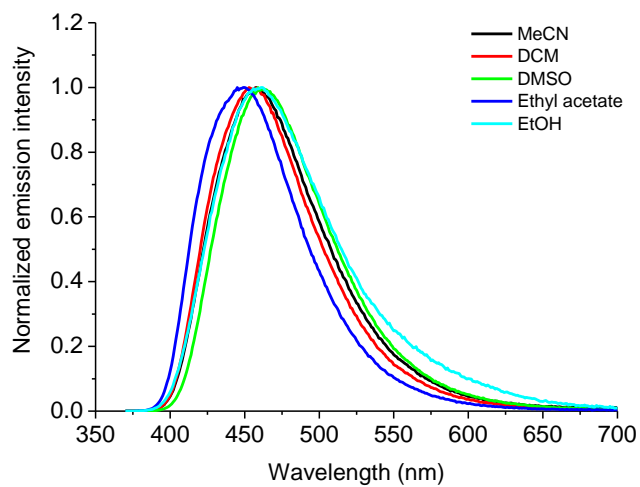


Figura 70- Espectros de emissão normalizados por análise de emissão de fluorescência em estado estacionário para o composto **5h**.



8.3.2 Tempo de meia vida de fluorescência para os compostos 5a-h

Figura 71- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5a**

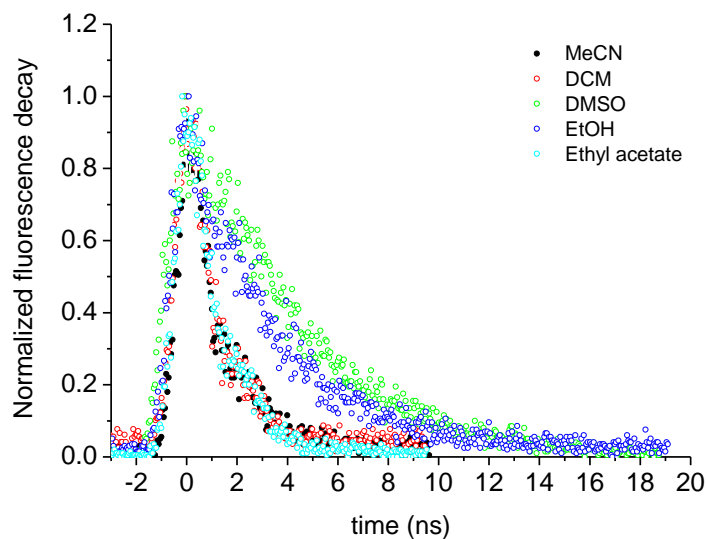


Figura 72- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5b**

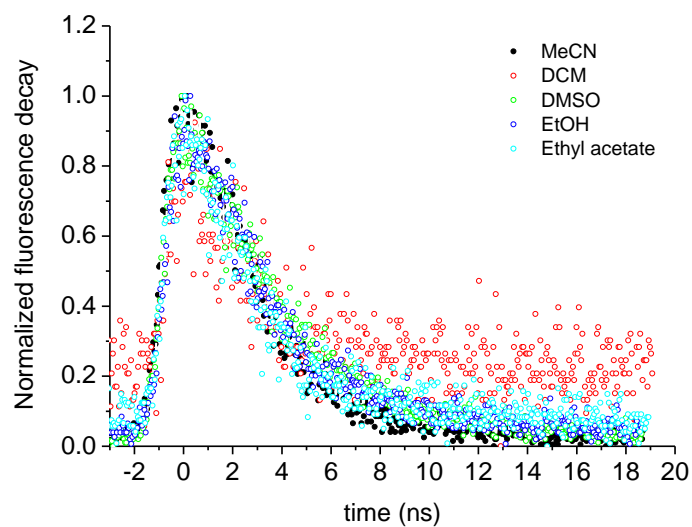


Figura 73- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5c**

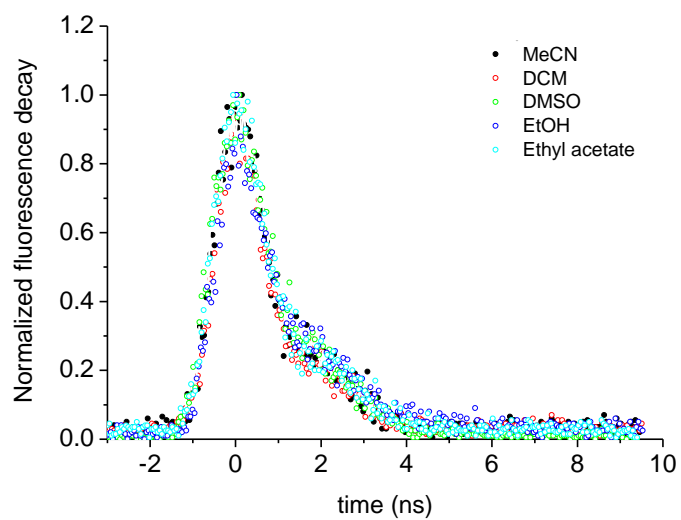


Figura 74- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5d**

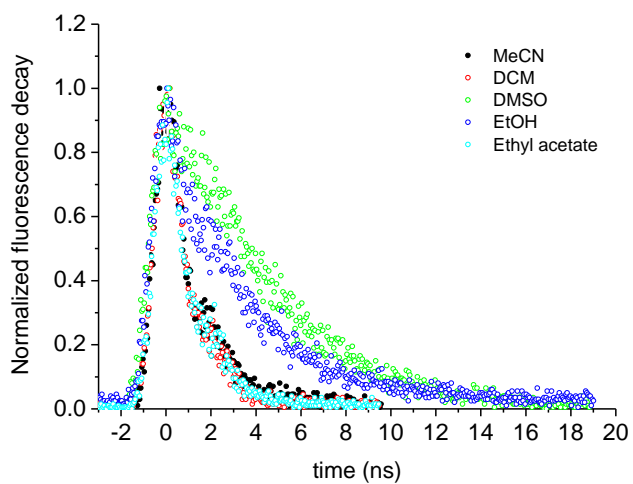


Figura 75- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5e**

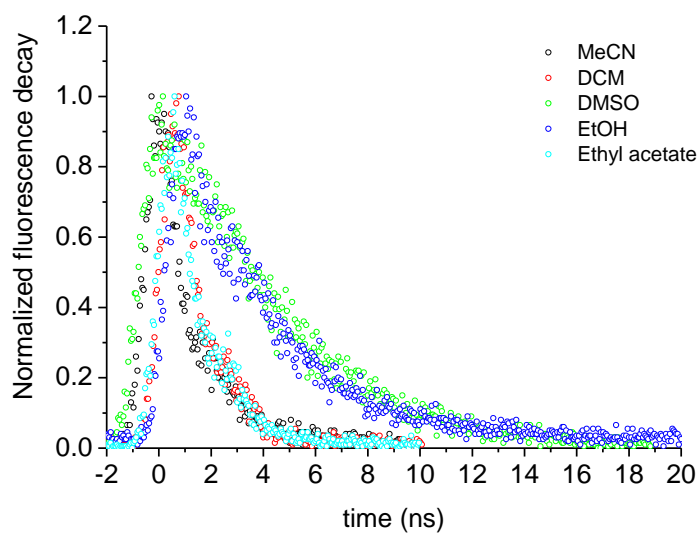


Figura 76- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5f**

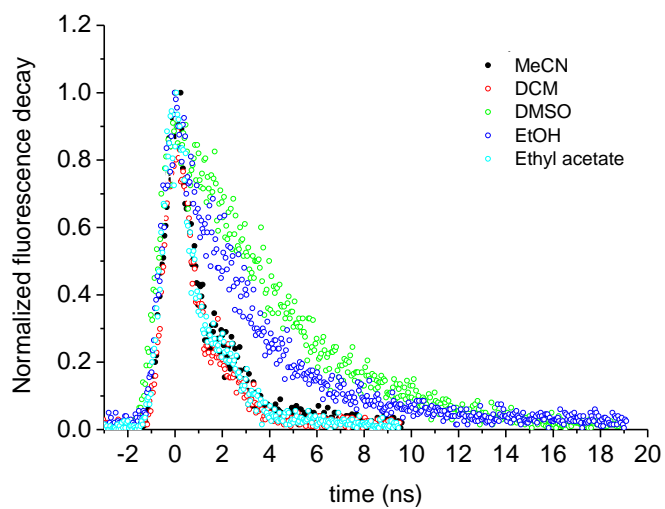


Figura 77- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5g**

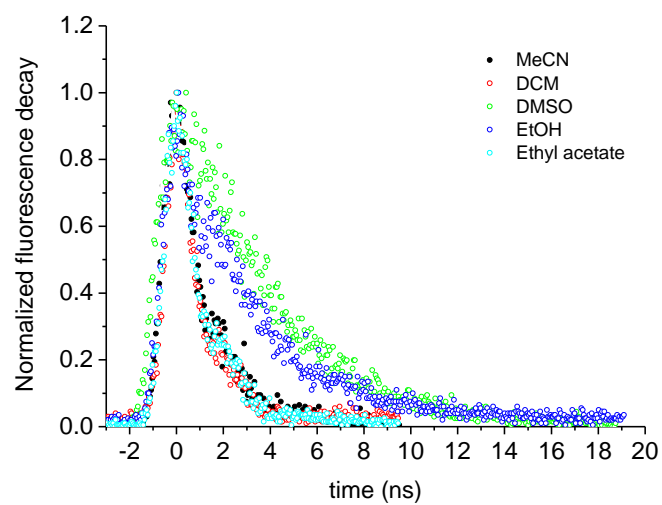
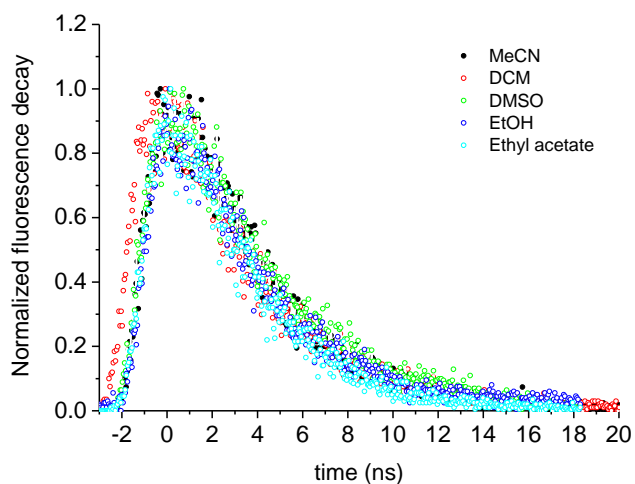


Figura 78- Gráfico de decaimento de fluorescência normalizado por análise de emissão de fluorescência resolvida no tempo para o composto **5h**



8.3.3 Análise eletroquímica

Figura 79- Análise volumétrica cíclica para o composto **5a**, utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹

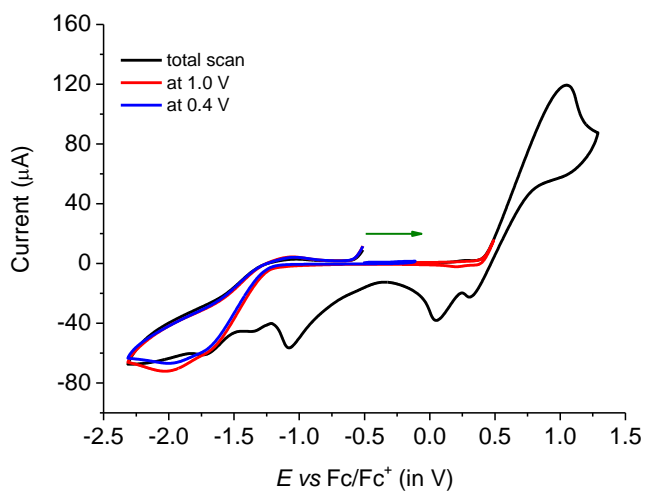


Figura 80- Análise volumétrica cíclica para o composto **5b**, utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹

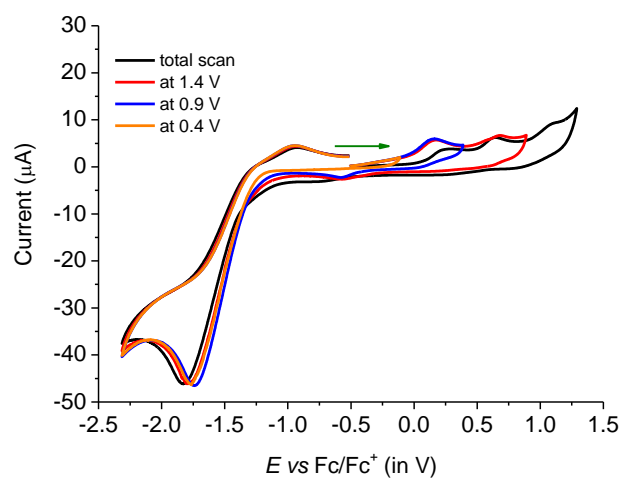


Figura 81- Análise volumétrica cíclica para o composto **5c** utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹

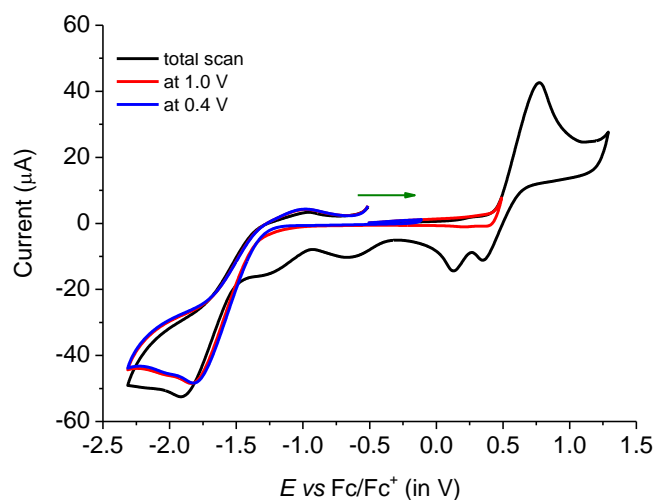


Figura 82- Análise volumétrica cíclica para o composto **5d** utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹

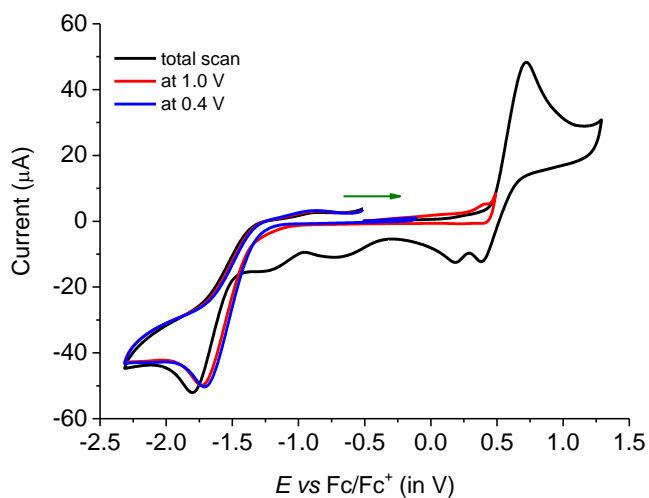


Figura 83- Análise volumétrica cíclica para o composto **5e** utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹

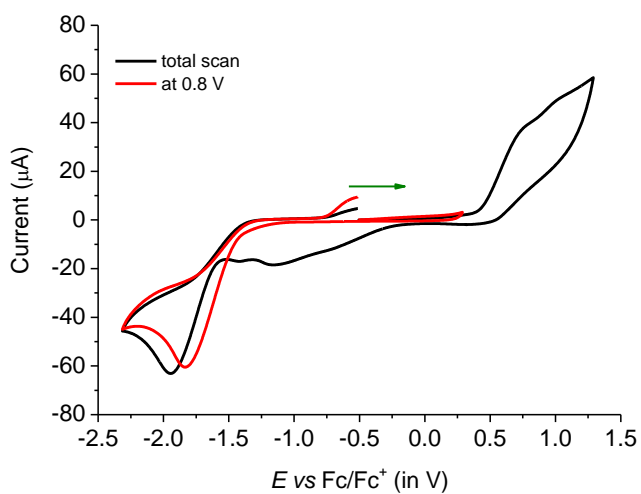


Figura 84- Análise volumétrica cíclica para o composto **5f** utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹

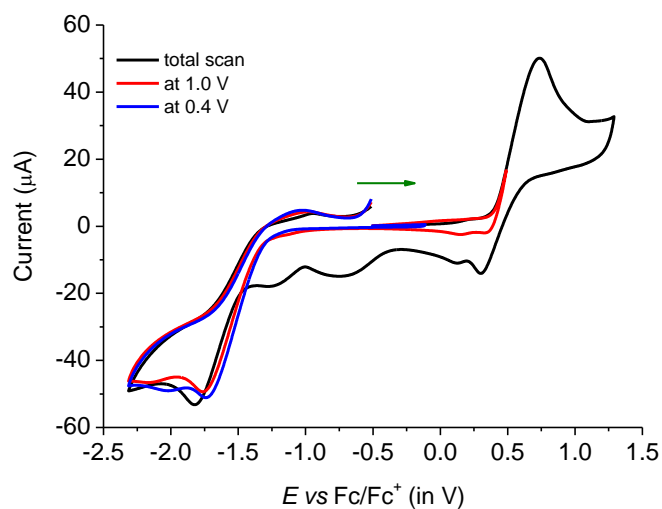


Figura 85- Análise volumétrica cíclica para o composto **5g** utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹

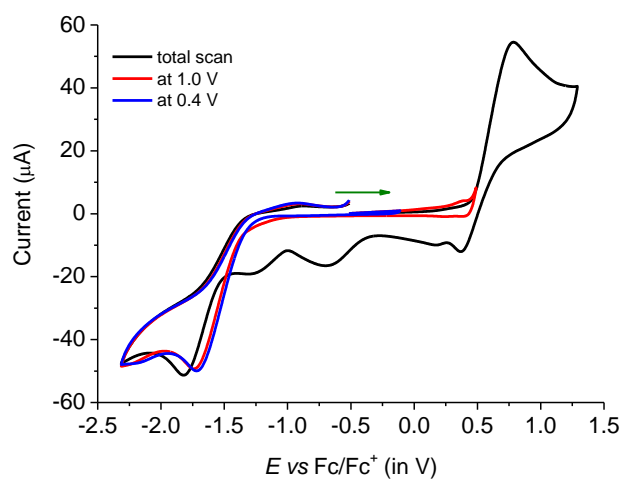
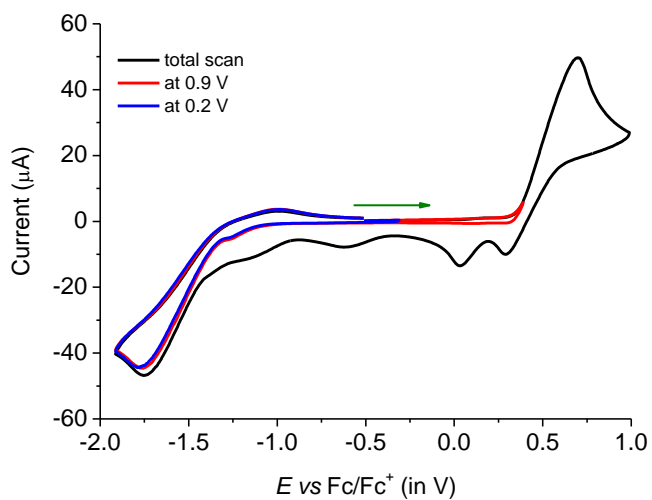
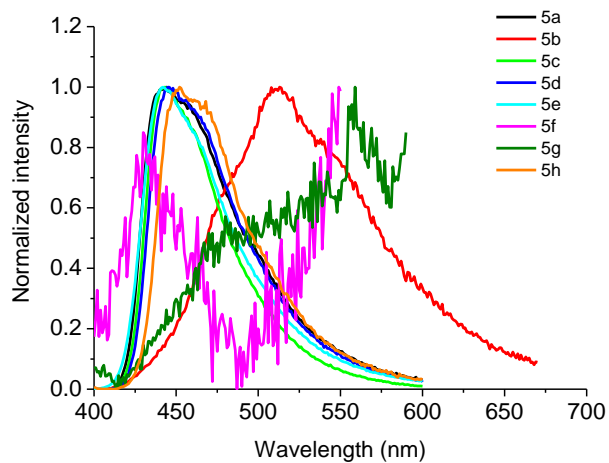


Figura 86- Análise volumétrica cíclica para o composto **5h** utilizando 0,1 M TBAPF₆ como eletrólito de suporte, à velocidade de varrimento de 100 mV s⁻¹



8.3.4 Estudo fotofísico no estado sólido para os composto 5a-h

Figura 87- Análise normalizada de emissão de fluorescência para os compostos **5a-h**



8.4 Dados de cálculos teóricos TD-DFT

Figura 88- Espectro UV-vis calculado para o composto **5a** sem solvente.

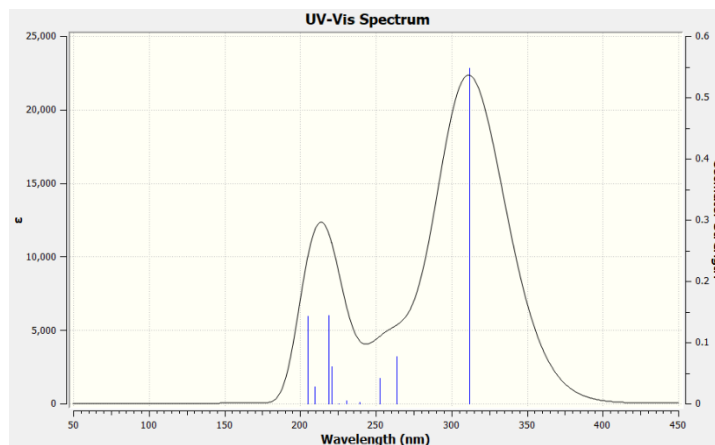


Figura 89- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5a**

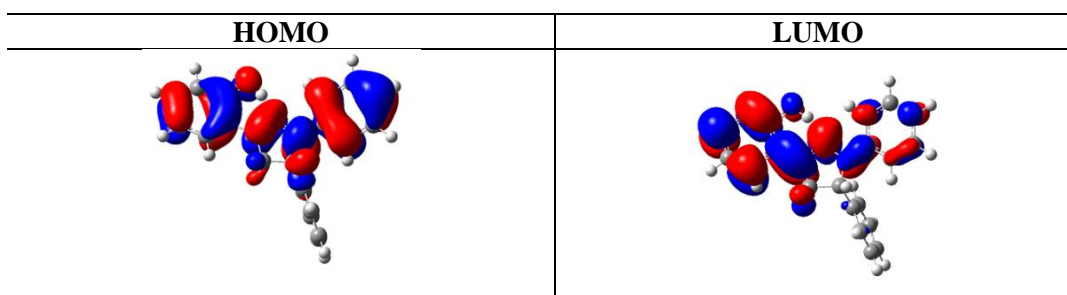


Tabela 30- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5a**.

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	F
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9766	311.78	82 -> 84 -0.12305	0.5479
			83 -> 84 0.67785	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.6995	263.82	82 -> 84 0.61919	0.0769
			83 -> 84 0.10710	
			83 -> 88 -0.20079	
			80 -> 87 -0.10436	
			81 -> 84 0.12021	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.9083	252.60	81 -> 89 -0.18429	0.0418
			82 -> 87 0.14519	
			83 -> 85 0.33615	
$S_0 \rightarrow S_4$	5.1789	239.40	83 -> 87 0.51177	0.0021
			83 -> 85 -0.10686	
			83 -> 86 0.67488	
$S_0 \rightarrow S_5$	5.3720	230.80	78 -> 86 -0.11671	0.0052
			80 -> 85 0.10614	

			83 -> 85 0.56309	
			83 -> 87 -0.30504	
			78 -> 85 -0.14248	
			78 -> 86 0.40671	
			79 -> 85 0.28462	
$S_0 \rightarrow S_6$	5.4965	225.57	79 -> 86 0.18007	0.0005
			80 -> 85 -0.27191	
			81 -> 85 -0.22775	
			83 -> 85 0.17818	
			77 -> 84 -0.11939	
			79 -> 84 0.22538	
			80 -> 84 0.34882	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.6148	220.82	82 -> 84 -0.21789	0.0605
			82 -> 88 0.26720	
			83 -> 88 -0.33084	
			83 -> 89 0.20496	
			81 -> 87 0.14727	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.6660	218.82	82 -> 89 0.11745	0.1443
			83 -> 88 0.27066	
			83 -> 89 0.58250	
			76 -> 84 0.53126	
			77 -> 84 -0.18397	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.9181	209.50	79 -> 84 -0.18926	0.0284
			80 -> 84 0.23453	
			81 -> 84 0.17857	
			76 -> 84 -0.12500	
			79 -> 84 0.23073	
			80 -> 84 0.32827	
			80 -> 88 0.11027	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	6.0458	205.08	81 -> 84 -0.14961	0.1425
			82 -> 84 0.13056	
			83 -> 88 0.38482	
			83 -> 89 -0.15482	
			83 -> 90 0.19929	

Figura 90- Espectro UV-vis calculado para o composto **5b** sem solvente.

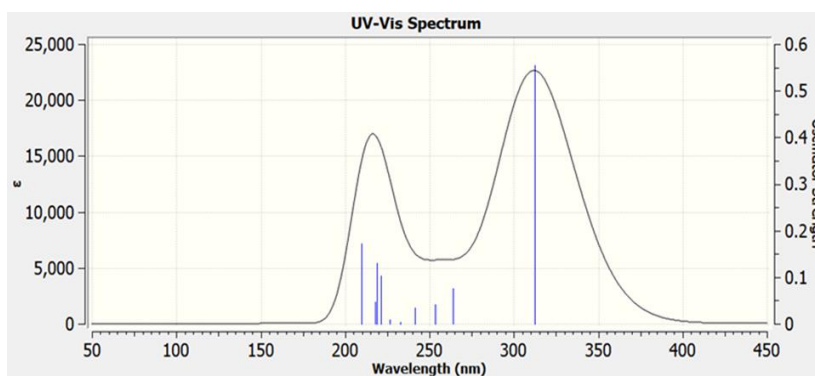
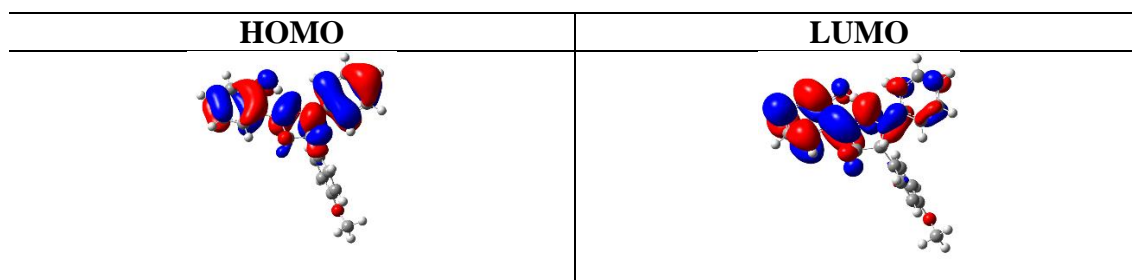


Figura 91- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5b****Tabela 31-** Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5b**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9695	312.34	90 -> 92 -0.11634	0.5552
			91 -> 92 0.67799	
			87 -> 96 0.12257	
			89 -> 92 -0.16848	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7009	263.75	90 -> 92 0.59503	0.0762
			91 -> 92 0.10509	
			91 -> 96 -0.20013	
			87 -> 95 0.11325	
			88 -> 92 -0.10644	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.8972	253.17	88 -> 97 0.19468	0.0419
			90 -> 95 0.14197	
			91 -> 93 -0.34123	
			91 -> 95 0.50602	
			86 -> 94 -0.26300	
$S_0 \rightarrow S_4$	5.1374	241.34	89 -> 93 0.57137	0.0344
			90 -> 93 0.15877	
			91 -> 93 -0.13501	
			91 -> 95 -0.10298	
			89 -> 93 0.12872	
$S_0 \rightarrow S_5$	5.3276	232.72	90 -> 93 0.10728	0.0044
			91 -> 93 0.57923	
			91 -> 94 0.13135	
			91 -> 95 0.28026	
			91 -> 94 0.64567	
$S_0 \rightarrow S_6$	5.4777	226.34	91 -> 95 -0.15437	0.0094
			91 -> 97 0.12772	
			85 -> 92 0.12691	
			87 -> 92 0.35352	
			88 -> 92 -0.15318	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.6029	221.29	89 -> 92 0.15420	0.1027
			90 -> 92 0.24820	
			90 -> 96 -0.23754	
			91 -> 96 0.29589	
			91 -> 97 -0.22646	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.6663	218.81	87 -> 92 0.10215	0.1303

			88 -> 95 -0.11531	
			89 -> 92 -0.17512	
			89 -> 94 0.15152	
			90 -> 97 0.10520	
			91 -> 94 -0.10472	
			91 -> 96 0.31034	
			91 -> 97 0.49759	
			84 -> 92 -0.30367	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.6949	217.71	89 -> 92 0.51757	0.0468
			91 -> 97 0.25253	
			84 -> 92 -0.13665	
			86 -> 93 0.27958	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.9143	209.63	89 -> 93 -0.10887	
			89 -> 94 0.54339	0.1725
			89 -> 95 -0.10403	
			90 -> 94 0.16589	
			91 -> 97 -0.11474	

Figura 92- Espectro UV-vis calculado para o composto **5c** sem solvente.

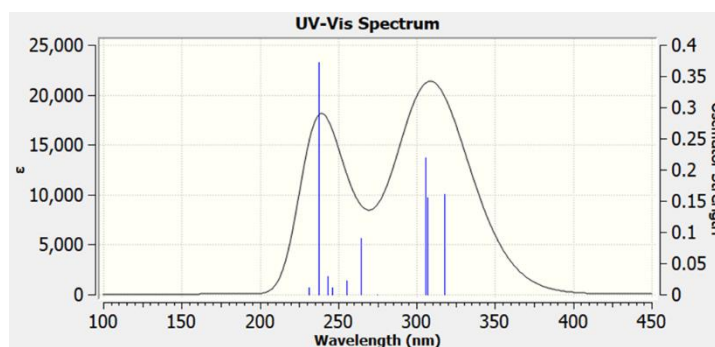


Figura 93- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5c**

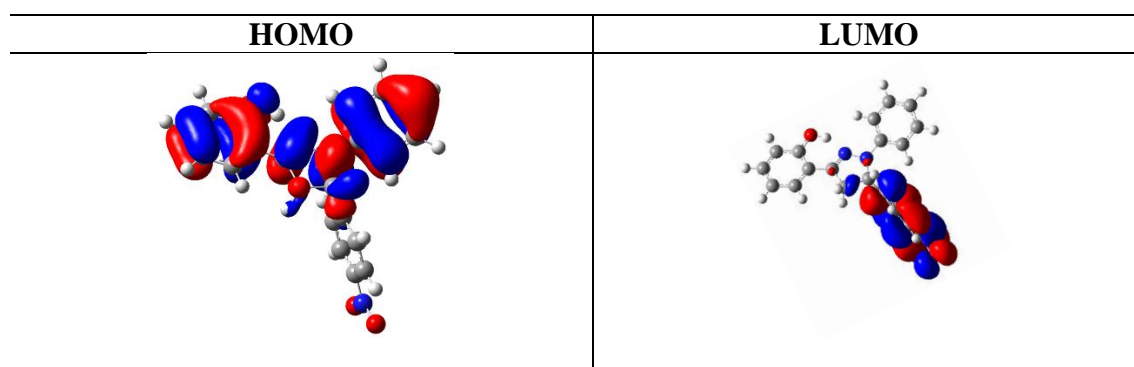
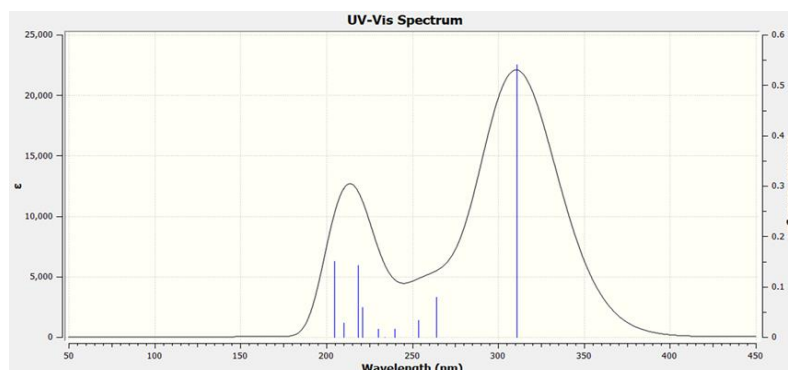
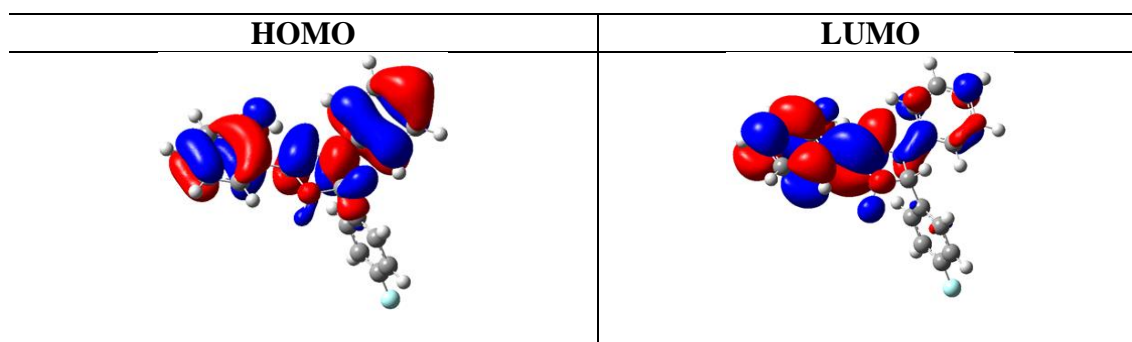


Tabela 32- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5c**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9019	317.75	94 -> 95 0.59078	0.1614
			94 -> 96 -0.33764	
			94 -> 99 0.10896	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.0450	306.51	87 -> 95 0.51489	0.1554
			87 -> 99 -0.16898	
			94 -> 95 0.18436	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.0546	305.79	94 -> 96 0.37435	0.2194
			87 -> 95 -0.40233	
			87 -> 99 0.13399	
$S_0 \rightarrow S_4$	4.5144	274.64	94 -> 95 0.28025	0.0001
			94 -> 96 0.44801	
			84 -> 95 0.66142	
$S_0 \rightarrow S_5$	4.6919	264.25	84 -> 99 -0.20719	0.0905
			91 ->100 -0.10767	
			93 -> 96 0.61868	
$S_0 \rightarrow S_6$	4.8618	255.02	94 -> 96 0.12522	0.0222
			94 ->100 -0.18348	
			92 ->101 0.13774	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.0366	246.17	93 -> 98 0.11589	0.0117
			94 -> 97 0.53145	
			94 -> 98 0.36564	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.1035	242.94	89 -> 95 0.59245	0.0288
			90 -> 97 -0.29572	
			94 -> 98 0.11953	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.2228	237.39	89 -> 95 -0.14912	0.3716
			92 ->101 0.14839	
			93 -> 98 0.13272	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.3609	231.28	94 -> 97 -0.43095	0.0108
			94 -> 98 0.44737	
			89 -> 97 0.12329	
			90 -> 95 0.62512	
			91 -> 95 0.18268	
			93 -> 95 -0.13348	
			90 -> 95 0.15093	
			93 -> 95 0.66556	
			94 -> 95 -0.10034	

Figura 94- Espectro UV-vis calculado para o composto **5d** sem solvente**Figura 95-** Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5d****Tabela 33-** Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5d**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9877	310.92	86 -> 88 -0.12588	0.5411
			87 -> 88 0.67712	
			83 -> 92 0.10460	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.6984	263.89	86 -> 88 0.62061	0.0792
			87 -> 88 0.11079	
			87 -> 92 -0.19842	
			84 -> 93 0.16073	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.8922	253.43	86 -> 91 0.13951	0.0339
			87 -> 89 -0.40627	
			87 -> 91 0.47709	
			87 -> 89 0.52617	
$S_0 \rightarrow S_4$	5.1720	239.72	87 -> 90 0.21580	0.0155
			87 -> 91 0.33197	
$S_0 \rightarrow S_5$	5.2999	233.94	85 -> 89 0.11106	0.0004
			87 -> 89 -0.14062	
			87 -> 90 0.63709	
			87 -> 91 -0.13983	

$S_0 \rightarrow S_6$	5.3902	230.02	82 -> 90 -0.34445	0.0164
			83 -> 89 -0.19341	
			84 -> 89 -0.13082	
			85 -> 89 0.52154	
			87 -> 89 0.12197	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.6165	220.75	87 -> 90 -0.10188	0.0591
			81 -> 88 0.12084	
			83 -> 88 0.33247	
			84 -> 88 -0.25212	
			85 -> 88 0.10754	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.6770	218.40	86 -> 88 0.21194	0.1431
			86 -> 92 -0.26635	
			87 -> 92 0.31465	
			87 -> 93 -0.21459	
			84 -> 91 -0.13691	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.9002	210.13	86 -> 93 0.12173	0.0277
			87 -> 92 0.28546	
			87 -> 93 0.57262	
			80 -> 88 0.51602	
			81 -> 88 -0.17459	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	6.0533	204.82	85 -> 88 -0.36197	0.1505
			80 -> 88 -0.11501	
			83 -> 88 -0.29398	
			83 -> 92 -0.13425	
			84 -> 88 0.30791	
			86 -> 88 0.13476	
			87 -> 92 0.38667	
			87 -> 93 -0.16443	
			87 -> 94 0.19822	

Figura 96- Espectro UV-vis calculado para o composto **5e** sem solvente

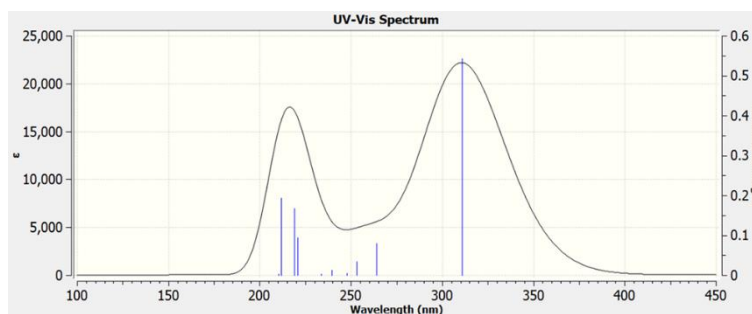


Figura 97- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5e**

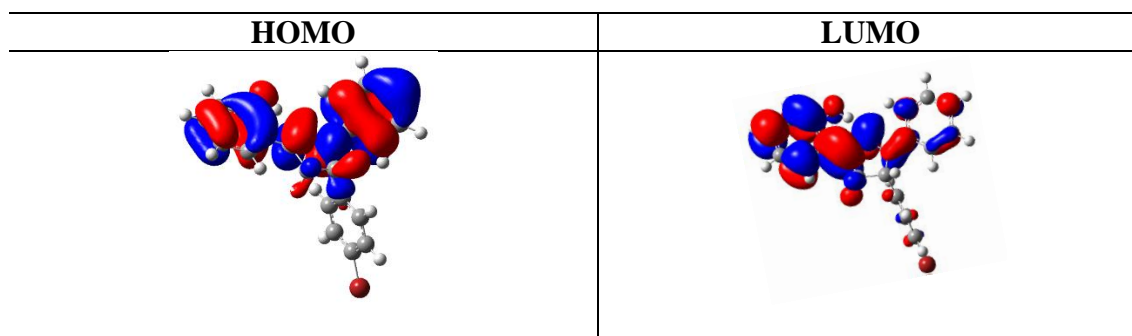


Tabela 34- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5e**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9862	311.04	99 ->101 -0.12524 100 ->101 0.67692 96 ->106 0.10908 99 ->101 0.61828	0.5432
$S_0 \rightarrow S_2$	4.6938	264.15	100 ->101 0.11237 100 ->105 0.10651 100 ->106 -0.16677 96 ->104 0.10490 97 ->107 0.15883	0.0797
$S_0 \rightarrow S_3$	4.8940	253.34	99 ->104 0.14044 100 ->102 0.40080 100 ->104 0.47495 99 ->103 0.10193	0.0348
$S_0 \rightarrow S_4$	5.0011	247.91	100 ->102 -0.11799 100 ->103 0.67138 98 ->102 0.14137	0.0041
$S_0 \rightarrow S_5$	5.1777	239.46	100 ->102 0.52538 100 ->104 -0.35731 95 ->102 0.11861 95 ->103 -0.35415	0.0131
$S_0 \rightarrow S_6$	5.3067	233.64	98 ->102 0.51073 98 ->103 0.16333 100 ->102 -0.15581 94 ->101 0.11558 96 ->101 0.36142 97 ->101 -0.21197	0.0030
$S_0 \rightarrow S_7$	5.6131	220.89	99 ->101 0.20224 99 ->105 0.14392 99 ->106 -0.22356 100 ->106 0.31025 100 ->107 -0.21034 97 ->104 -0.13776	0.0948
$S_0 \rightarrow S_8$	5.6615	219.00	98 ->103 0.11715 99 ->107 0.10469 100 ->105 -0.42257	0.1674

$S_0 \rightarrow S_9$	5.8523	211.85	100 ->107 0.45930	0.1941
			92 ->101 0.21509	
			95 ->102 0.21652	
			98 ->101 0.24056	
			98 ->102 -0.14752	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.8940	210.36	98 ->103 0.50012	0.0030
			92 ->101 -0.25387	
			98 ->101 -0.20078	
			98 ->105 0.42180	
			98 ->106 0.29877	
			98 ->107 0.22023	

Figura 98- Espectro UV-vis calculado para o composto **5f** sem solvente

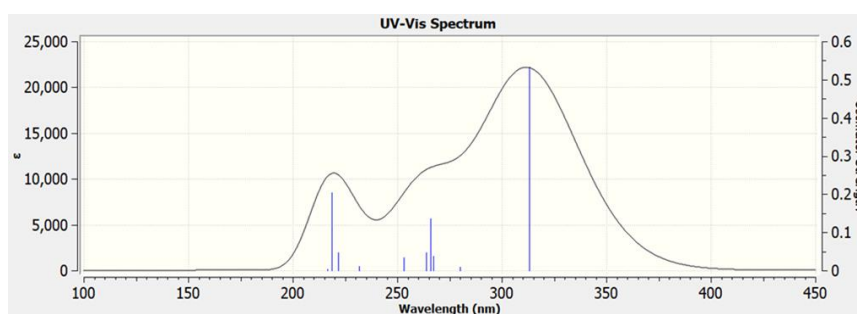


Figura 99- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5f**

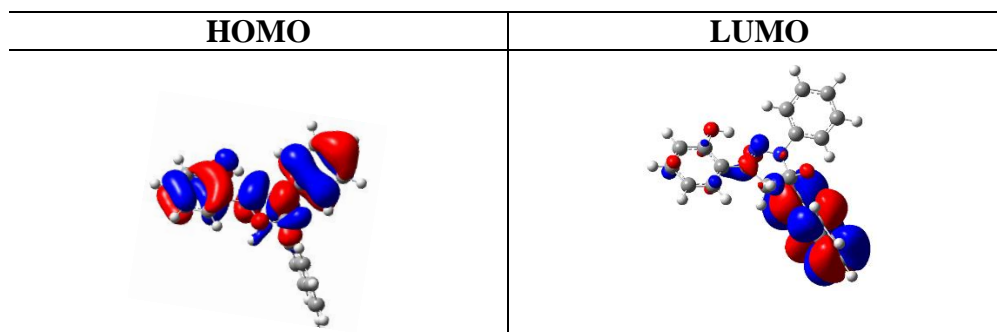
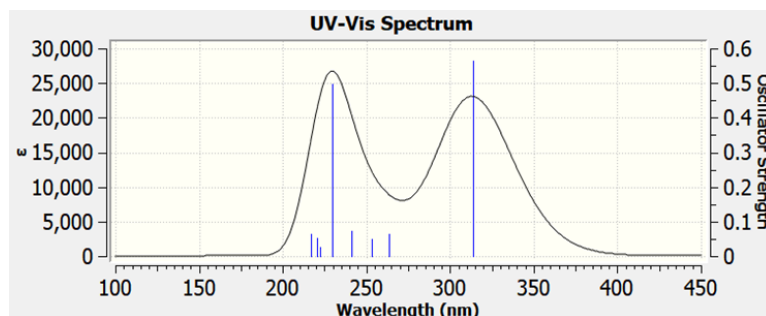
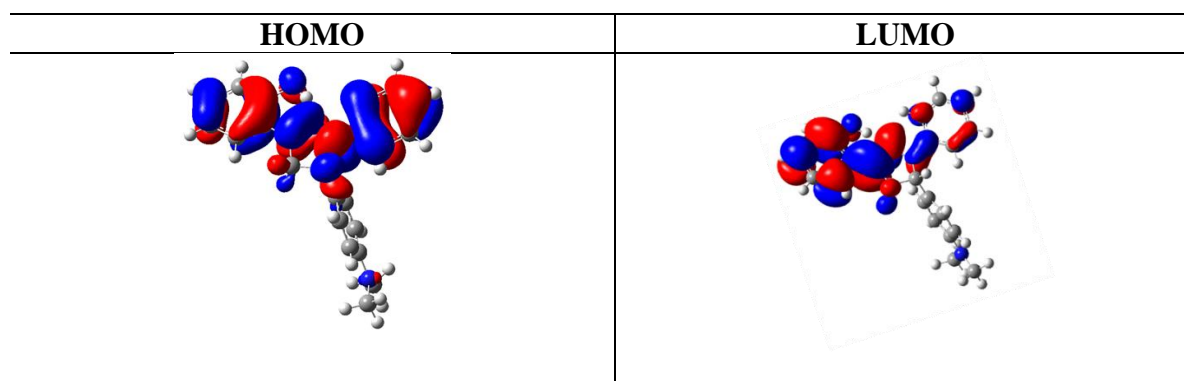


Tabela 35- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5f**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9617	312.96	94 -> 98 -0.10835	0.5339
			96 -> 97 -0.22707	
			96 -> 98 0.63914	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.4281	280.00	96 -> 97 0.64353	0.0088
			96 -> 98 0.21756	
			91 -> 97 0.14168	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.6423	267.07	92 -> 97 0.22806	0.0379
			93 -> 97 0.33306	
			94 -> 99 -0.14298	
			95 -> 97 -0.28980	
			95 -> 99 0.41257	
$S_0 \rightarrow S_4$	4.6657	265.74	92 -> 97 0.11708	0.1356
			93 -> 97 0.18938	
			94 -> 97 -0.12749	
			94 -> 98 -0.24505	
			95 -> 97 0.53057	
$S_0 \rightarrow S_5$	4.7014	263.72	95 -> 99 0.21014	0.0470
			91 -> 101 0.10118	
			94 -> 97 -0.21370	
			94 -> 98 0.50370	
			95 -> 97 0.19379	
$S_0 \rightarrow S_6$	4.8975	253.16	95 -> 98 0.24285	0.0347
			96 -> 98 0.10508	
			96 -> 101 -0.18190	
			91 -> 100 0.11102	
			92 -> 102 0.14119	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.3500	231.75	93 -> 102 -0.12470	0.0107
			94 -> 100 0.14010	
			96 -> 99 -0.25288	
			96 -> 100 0.56458	
			96 -> 99 0.64100	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.5915	221.74	96 -> 100 0.22488	0.0468
			89 -> 98 0.10755	
			91 -> 98 0.31413	
			92 -> 98 -0.21571	
			94 -> 101 -0.22170	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.6720	218.59	95 -> 98 0.31694	0.2049
			95 -> 101 -0.10088	
			96 -> 101 0.30346	
			96 -> 102 -0.15718	
			92 -> 100 -0.11631	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.7224	216.66	93 -> 100 0.11307	0.0038
			95 -> 98 0.11864	
			96 -> 101 0.22238	
			96 -> 102 0.58372	
			90 -> 98 -0.10362	
			91 -> 98 -0.10828	
			94 -> 98 -0.29616	
			95 -> 98 0.51791	
			96 -> 101 -0.21533	

Figura 100- Espectro UV-vis calculado para o composto **5g** sem solvente**Figura 101-** Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5g****Tabela 36-** Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5g**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9554	313.46	93 -> 96 -0.11909	0.5651
			95 -> 96 0.67715	
			91 -> 100 -0.10904	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7032	263.62	93 -> 96 0.56797	0.0496
			94 -> 97 0.24154	
			95 -> 100 -0.18318	
			90 -> 98 -0.13274	
			90 -> 99 0.12006	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.7072	263.39	93 -> 96 -0.23976	0.0634
			94 -> 97 0.58536	
			94 -> 98 -0.10278	
			94 -> 99 -0.11095	
			92 -> 96 -0.11430	
			92 -> 101 0.19946	
$S_0 \rightarrow S_4$	4.8927	253.41	95 -> 97 0.32269	0.0512
			95 -> 98 0.34140	
			95 -> 99 0.38945	
$S_0 \rightarrow S_5$	5.1472	240.88	94 -> 96 0.65098	0.0728

			94 -> 98 -0.13061	
			90 -> 97 0.13316	
			94 -> 96 0.16203	
			94 -> 98 0.45891	
$S_0 \rightarrow S_6$	5.3975	229.70	94 -> 99 -0.39732	0.4971
			94 ->100 -0.14071	
			95 -> 97 -0.10095	
			95 ->101 0.16301	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.4051	229.38	95 -> 97 0.56317	0.0019
			95 -> 98 -0.33989	
			93 -> 96 -0.11221	
			95 -> 97 -0.15345	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.5836	222.05	95 -> 98 -0.36349	0.0272
			95 -> 99 0.42030	
			95 ->100 -0.11436	
			95 ->101 -0.27598	
			91 -> 96 -0.34375	
			92 -> 96 -0.13501	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.6152	220.80	93 -> 96 0.21224	0.0519
			93 ->100 -0.25405	
			95 ->100 0.35854	
			95 ->101 -0.22052	
			94 -> 98 -0.12370	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.7219	216.68	95 -> 98 -0.22266	0.0651
			95 -> 99 0.25079	
			95 ->100 0.22502	
			95 ->101 0.49496	

Figura 102- Espectro UV-vis calculado para o composto **5h** sem solvente

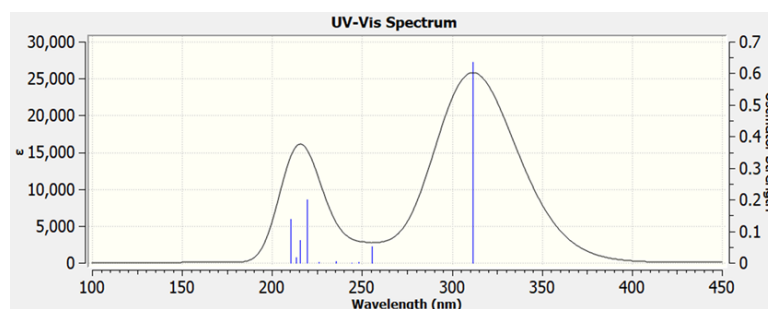


Figura 103- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada sem solvente, para o composto **5h**

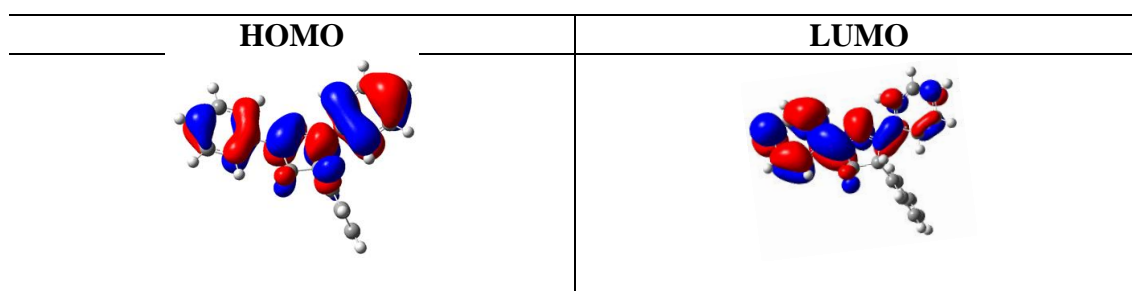
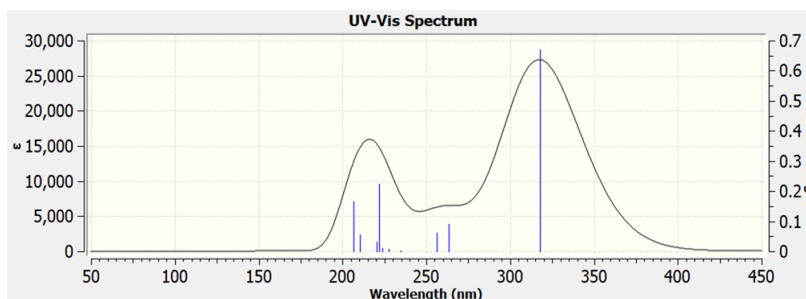
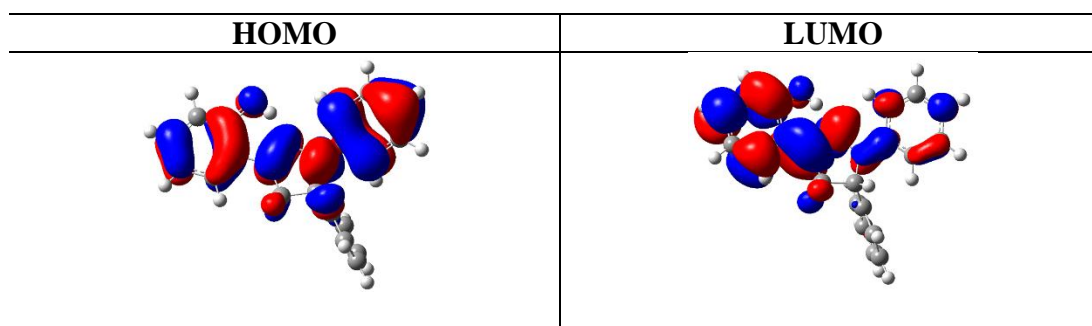


Tabela 37- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5h**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9778	311.69	79 -> 80 0.68720 77 -> 84 -0.12528 78 -> 80 -0.11745	0.6356
$S_0 \rightarrow S_2$	4.8568	255.28	78 -> 85 0.18786 79 -> 81 0.39903 79 -> 84 0.50332 75 -> 80 0.38187 76 -> 83 0.11793	0.0520
$S_0 \rightarrow S_3$	5.0002	247.96	77 -> 83 0.22990 79 -> 82 0.14210 79 -> 83 0.46912 79 -> 81 0.13977	0.0037
$S_0 \rightarrow S_4$	5.0746	244.32	79 -> 82 0.64082 79 -> 83 -0.14269 79 -> 84 -0.14576 79 -> 81 0.54680	0.0002
$S_0 \rightarrow S_5$	5.2629	235.58	79 -> 82 -0.21772 79 -> 84 -0.33992 74 -> 81 0.25397 74 -> 82 0.35111 75 -> 82 -0.11023	0.0044
$S_0 \rightarrow S_6$	5.4831	226.12	76 -> 81 -0.28562 76 -> 82 0.27189 77 -> 81 0.24350 78 -> 81 -0.19439 77 -> 80 0.13522	0.0018
$S_0 \rightarrow S_7$	5.6497	219.45	78 -> 84 -0.16491 79 -> 85 0.62710 72 -> 80 0.34167 73 -> 80 -0.20773 75 -> 80 0.12990	0.1999
$S_0 \rightarrow S_8$	5.7535	215.49	75 -> 83 -0.11415 77 -> 80 0.46561 79 -> 83 -0.14967 79 -> 85 -0.15247 72 -> 80 0.43239 75 -> 80 -0.16888	0.0708
$S_0 \rightarrow S_9$	5.8078	213.48	76 -> 80 -0.33762 77 -> 80 -0.16712 78 -> 80 -0.13670 79 -> 83 0.23779 72 -> 80 0.13769 73 -> 83 -0.10609 74 -> 80 0.10479	0.0162
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.9001	210.14	75 -> 80 0.41080 77 -> 80 -0.28116 78 -> 80 -0.12688 79 -> 83 -0.38260	0.1375

Figura 104- Espectro UV-vis calculado para o composto **5a** em MeCN**Figura 105-** Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em MeCN, para o composto **5a****Tabela 38-** Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5a**.

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9043	317.56	82 -> 84 -0.10616	0.6705
			83 -> 84 0.68013	
			82 -> 84 0.60879	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7085	263.32	83 -> 85 -0.10228	0.0903
			83 -> 87 -0.10332	
			83 -> 88 -0.20348	
			80 -> 89 0.16578	
			82 -> 84 0.11875	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.8351	256.42	82 -> 87 0.11269	0.0605
			83 -> 85 0.40705	
			83 -> 87 0.46501	
$S_0 \rightarrow S_4$	5.2870	234.51	83 -> 86 0.67879	0.0028
			78 -> 85 0.14071	
			78 -> 86 -0.11673	
			79 -> 86 -0.30789	
			81 -> 85 -0.32230	
$S_0 \rightarrow S_5$	5.4530	227.37	81 -> 86 -0.11098	0.0082
			81 -> 87 0.15667	
			83 -> 85 0.33993	
			83 -> 87 -0.26014	

			78 -> 86 0.10738	
			79 -> 86 0.26746	
			81 -> 85 0.26129	
$S_0 \rightarrow S_6$	5.5377	223.89	81 -> 86 0.10324	0.0104
			81 -> 87 -0.12756	
			83 -> 85 0.40936	
			83 -> 87 -0.30999	
			78 -> 84 -0.14760	
			79 -> 84 0.11638	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.5880	221.88	80 -> 84 0.16538	0.2249
			82 -> 84 -0.10974	
			82 -> 88 0.20326	
			83 -> 89 0.55011	
			77 -> 84 0.10842	
			78 -> 84 0.18156	
			79 -> 84 -0.13056	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.6235	220.47	80 -> 84 -0.15151	0.0322
			82 -> 84 0.22512	
			82 -> 88 -0.16876	
			83 -> 88 0.43328	
			83 -> 89 0.29896	
			76 -> 84 0.47704	
			77 -> 84 -0.15926	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.8975	210.23	80 -> 84 0.11268	0.0557
			81 -> 84 -0.40052	
			83 -> 88 0.13059	
			76 -> 84 -0.17552	
			78 -> 84 -0.26673	
			79 -> 84 0.22717	
			80 -> 84 0.30090	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	6.0074	206.38	82 -> 84 0.10444	0.1663
			82 -> 88 0.10268	
			83 -> 88 0.38337	
			83 -> 89 -0.14058	
			83 -> 90 0.16366	

Figura 106- Espectro UV-vis calculado para o composto **5a** em DMSO

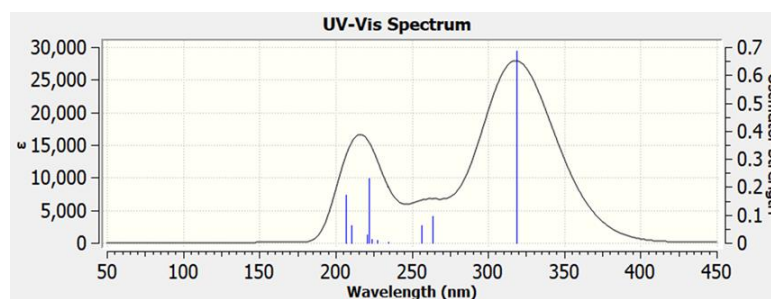


Figura 107- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DMSO, para o composto **5a**

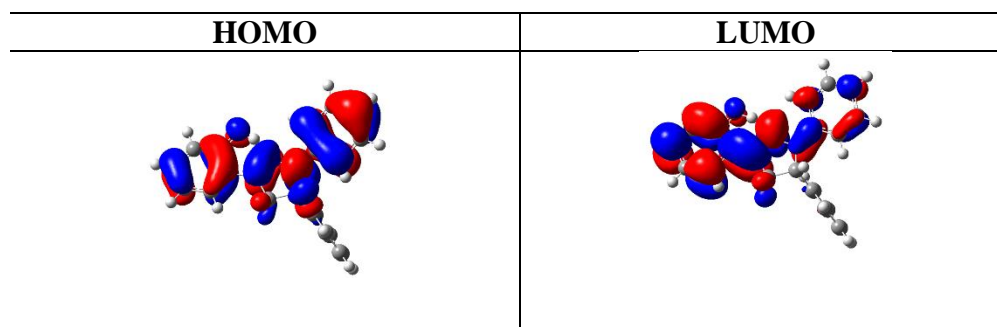


Tabela 39- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5a**.

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.8939	318.41	82 -> 84 -0.10538	0.6860
			83 -> 84 0.68019	
			82 -> 84 0.60940	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7054	263.49	83 -> 85 -0.10339	0.0945
			83 -> 87 -0.10336	
			83 -> 88 -0.20241	
			80 -> 89 0.16450	
			82 -> 84 0.11966	
$S_0 \rightarrow S_3$	4.8314	256.62	82 -> 87 0.11239	0.0624
			83 -> 85 0.40869	
			83 -> 87 0.46415	
$S_0 \rightarrow S_4$	5.2873	234.50	83 -> 86 0.67830	0.0029
			78 -> 85 0.14121	
			78 -> 86 -0.11316	
			79 -> 86 -0.30909	
			81 -> 85 -0.32246	
$S_0 \rightarrow S_5$	5.4527	227.38	81 -> 86 -0.11432	0.0089
			81 -> 87 0.15866	
			83 -> 85 0.33643	
			83 -> 87 -0.25932	
			78 -> 86 0.10317	
			79 -> 86 0.26688	
			81 -> 85 0.25865	
			81 -> 86 0.10674	
$S_0 \rightarrow S_6$	5.5376	223.89	81 -> 87 -0.12624	0.0134
			83 -> 85 0.40705	
			83 -> 87 -0.31019	
			78 -> 84 -0.14068	
			79 -> 84 0.11117	
			80 -> 84 0.15949	
			82 -> 84 -0.10043	
			82 -> 88 0.19634	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.5821	222.11	83 -> 85 0.10671	0.2323
			83 -> 89 0.55776	
			77 -> 84 0.11001	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.6208	220.58		0.0294

			78 -> 84 0.18547	
			79 -> 84 -0.13193	
			80 -> 84 -0.15568	
			82 -> 84 0.22858	
			82 -> 88 -0.17601	
			83 -> 88 0.43802	
			83 -> 89 0.28014	
			76 -> 84 0.47293	
			77 -> 84 -0.16023	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.8961	210.28	80 -> 84 0.11782	0.0614
			81 -> 84 -0.40116	
			83 -> 88 0.13687	
			76 -> 84 -0.18429	
			78 -> 84 -0.27096	
			79 -> 84 0.22799	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	6.0019	206.58	80 -> 84 0.30069	0.1729
			82 -> 84 0.10163	
			83 -> 88 0.37995	
			83 -> 89 -0.14060	
			83 -> 90 0.16000	

Figura 108- Espectro UV-vis calculado para o composto **5a** em EtOH

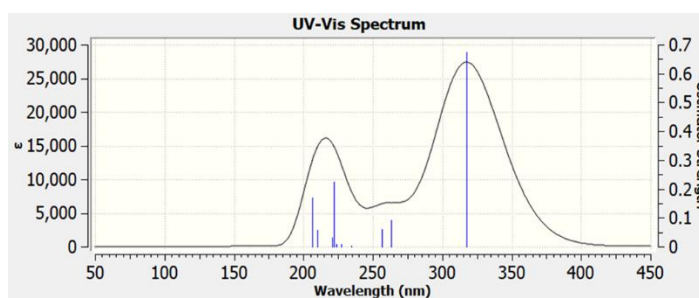


Figura 109- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em EtOH, para o composto **5a**

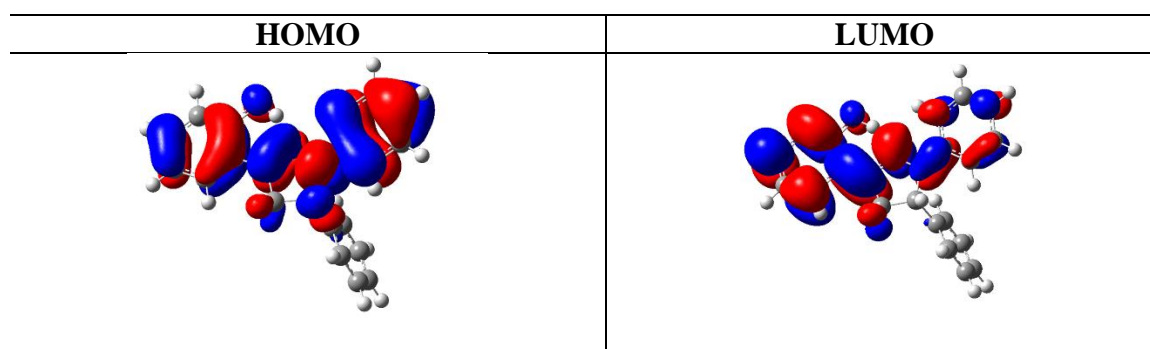


Tabela 40- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5a**.

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.9022	317.73	82 -> 84 -0.10633 83 -> 84 0.68010 82 -> 84 0.60972	0.6735
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7072	263.39	83 -> 87 -0.10215 83 -> 88 -0.20323 80 -> 89 0.16582 82 -> 84 0.11578	0.0915
$S_0 \rightarrow S_3$	4.8365	256.35	82 -> 87 0.11387 83 -> 85 0.40447 83 -> 87 0.46785	0.0607
$S_0 \rightarrow S_4$	5.2860	234.55	83 -> 86 0.67944 78 -> 85 0.14055 78 -> 86 -0.12340 79 -> 86 -0.30547	0.0028
$S_0 \rightarrow S_5$	5.4524	227.40	81 -> 85 -0.32288 81 -> 86 -0.10485 81 -> 87 0.15400 83 -> 85 0.34432 83 -> 87 -0.25982 78 -> 85 -0.10106 78 -> 86 0.11403 79 -> 86 0.26814	0.0083
$S_0 \rightarrow S_6$	5.5366	223.94	81 -> 85 0.26476 81 -> 87 -0.12712 83 -> 85 0.41021 83 -> 87 -0.30628 78 -> 84 -0.14809 79 -> 84 0.11919 80 -> 84 0.16685	0.0099
$S_0 \rightarrow S_7$	5.5871	221.91	82 -> 84 -0.11102 82 -> 88 0.20478 83 -> 88 -0.10004 83 -> 89 0.54803 77 -> 84 0.10801 78 -> 84 0.17850 79 -> 84 -0.13182	0.2259
$S_0 \rightarrow S_8$	5.6231	220.49	80 -> 84 -0.15041 82 -> 84 0.22375 82 -> 88 -0.16750 83 -> 88 0.43250 83 -> 89 0.30321 76 -> 84 0.47738 77 -> 84 -0.16015	0.0330
$S_0 \rightarrow S_9$	5.8973	210.24	80 -> 84 0.11498 81 -> 84 -0.39872 83 -> 88 0.13154 76 -> 84 -0.17716	0.0567
$S_0 \rightarrow S_{10}$	6.0062	206.43	78 -> 84 -0.26434 79 -> 84 0.23058 80 -> 84 0.30124	0.1691

82 -> 84 0.10408
 82 -> 88 0.10023
 83 -> 88 0.38281
 83 -> 89 -0.14065
 83 -> 90 0.16316

Figura 110- Espectro UV-vis calculado para o composto **5h** em MeCN

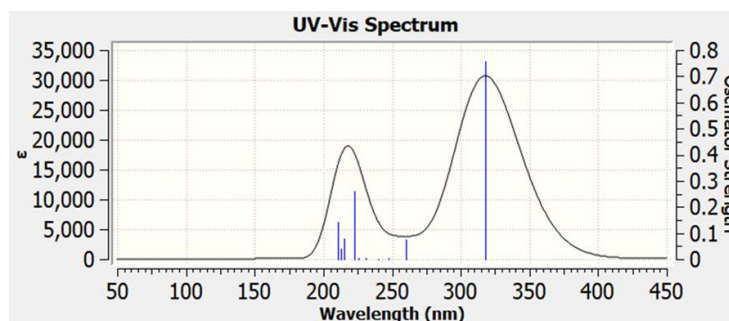


Figura 111- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em MeCN, para o composto **5h**

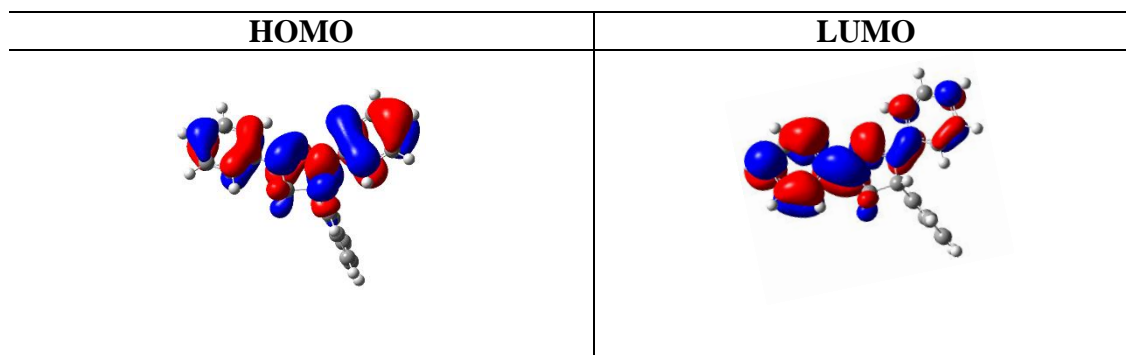


Tabela 41- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5h**.

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.8986	318.02	79 -> 80 0.68740	0.7550
			77 -> 84 -0.10759	
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7698	259.94	77 -> 85 0.12302	0.0761
			79 -> 81 0.43332	
			79 -> 84 0.48301	
			74 -> 80 0.33726	
			75 -> 80 -0.22970	
$S_0 \rightarrow S_3$	5.0100	247.47	77 -> 83 0.20851	0.0049
			79 -> 82 0.10509	
			79 -> 83 0.46405	

$S_0 \rightarrow S_4$	5.1726	239.70	79 -> 81 0.21752 79 -> 82 0.61424 79 -> 83 -0.13209 79 -> 84 -0.18925	0.0009
$S_0 \rightarrow S_5$	5.3694	230.91	79 -> 81 0.47117 79 -> 82 -0.29253 79 -> 84 -0.37695 74 -> 81 0.15808 75 -> 81 0.24025 75 -> 82 0.17313 75 -> 84 -0.10344	0.0020
$S_0 \rightarrow S_6$	5.4901	225.83	76 -> 82 0.32342 78 -> 81 0.31791 78 -> 82 -0.28188 78 -> 84 -0.15976 79 -> 81 -0.11172	0.0059
$S_0 \rightarrow S_7$	5.5647	222.81	77 -> 80 0.12282 79 -> 85 0.63293 72 -> 80 0.30268 73 -> 80 -0.19329	0.2595
$S_0 \rightarrow S_8$	5.7573	215.35	75 -> 80 -0.15187 77 -> 80 0.37414 78 -> 80 0.31329 79 -> 83 -0.15886 79 -> 85 -0.14337 72 -> 80 0.39620 72 -> 86 -0.10075 74 -> 80 -0.17303	0.0801
$S_0 \rightarrow S_9$	5.8161	213.17	75 -> 80 0.23582 76 -> 80 -0.20460 77 -> 80 -0.17629 78 -> 80 0.16502 79 -> 83 0.30987 72 -> 80 0.24185	0.0385
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.8802	210.85	74 -> 80 0.37263 76 -> 80 -0.11924 77 -> 80 -0.34869 79 -> 83 -0.32259	0.1404

Figura 112- Espectro UV-vis calculado para o composto **5h** em DMSO

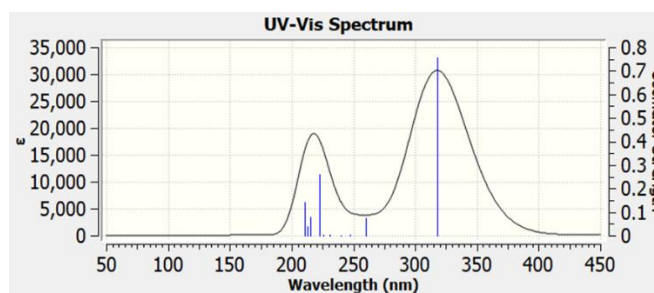


Figura 113- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em DMSO, para o composto **5h**

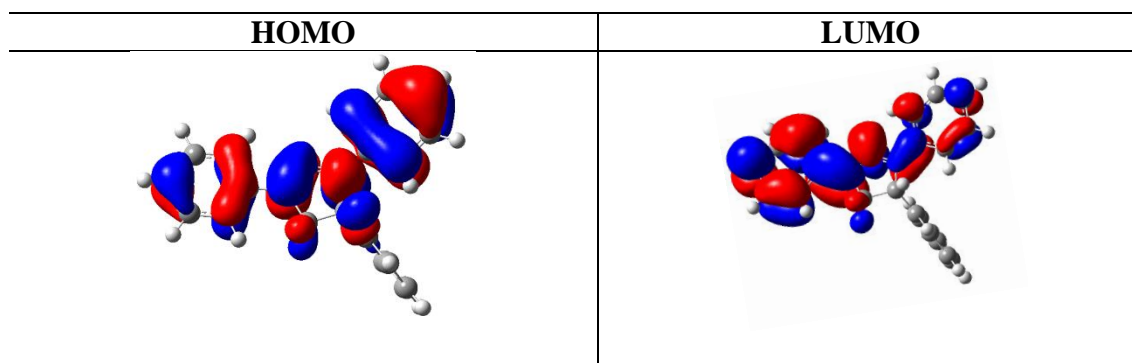


Tabela 42- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5h**.

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.8867	319.00	79 -> 80 0.68727 77 -> 84 -0.10792	0.7710
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7657	260.16	77 -> 85 0.12142 79 -> 81 0.43475 79 -> 84 0.48238 74 -> 80 0.33645	0.0786
$S_0 \rightarrow S_3$	5.0096	247.49	75 -> 80 -0.23088 77 -> 83 0.20920 79 -> 82 0.10444 79 -> 83 0.46414 79 -> 81 0.22156	0.0050
$S_0 \rightarrow S_4$	5.1727	239.69	79 -> 82 0.61234 79 -> 83 -0.13143 79 -> 84 -0.19110 79 -> 81 0.46750	0.0009
$S_0 \rightarrow S_5$	5.3698	230.89	79 -> 82 -0.29641 79 -> 84 -0.37756 74 -> 81 0.15841 75 -> 81 0.24006 75 -> 82 0.16704 75 -> 84 -0.10341	0.0020
$S_0 \rightarrow S_6$	5.4896	225.85	76 -> 82 0.32266 78 -> 81 0.31425 78 -> 82 -0.28487 78 -> 84 -0.16111 79 -> 81 -0.11181	0.0072
$S_0 \rightarrow S_7$	5.5577	223.09	77 -> 80 0.12539 79 -> 85 0.63146 72 -> 80 0.29227 73 -> 80 -0.19194	0.2675
$S_0 \rightarrow S_8$	5.7547	215.45	75 -> 80 -0.15833 77 -> 80 0.37864 78 -> 80 0.30916	0.0822

			79 -> 83 -0.16533	
			79 -> 85 -0.14796	
			72 -> 80 0.39446	
			72 -> 86 -0.10089	
			74 -> 80 -0.18425	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.8132	213.28	75 -> 80 0.23781	0.0447
			76 -> 80 -0.19571	
			77 -> 80 -0.15579	
			78 -> 80 0.17469	
			79 -> 83 0.31647	
			72 -> 80 0.25648	
			74 -> 80 0.36777	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.8757	211.01	76 -> 80 -0.12353	
			77 -> 80 -0.35469	
			79 -> 83 -0.31146	

Figura 114- Espectro UV-vis calculado para o composto **5h** em EtOH

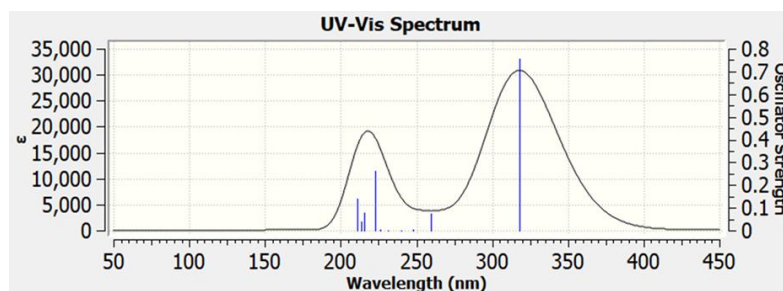


Figura 115- Gráficos de amplitude da órbita molecular calculada em EtOH, para o composto **5h**

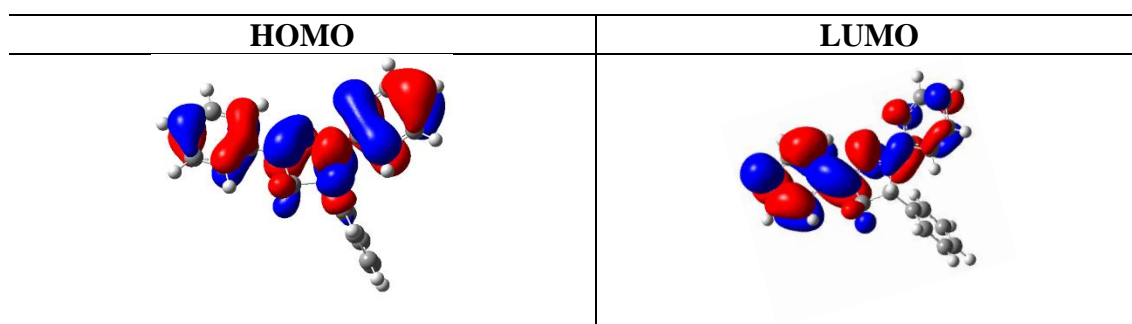


Tabela 43- Transições de Energia(eV), λ max(nm), transição orbital principal e oscilador Strength, para o composto **5h**

Transições eletrônicas	Energia (eV)	Máx. λ (nm)	Transição Orbital	<i>F</i>
$S_0 \rightarrow S_1$	3.8965	318.19	79 -> 80 0.68733 77 -> 84 -0.10792	0.7583
$S_0 \rightarrow S_2$	4.7716	259.84	77 -> 85 0.12406 79 -> 81 0.43055 79 -> 84 0.48544	0.0764
$S_0 \rightarrow S_3$	5.0098	247.48	74 -> 80 0.33816 75 -> 80 -0.22760 77 -> 83 0.20758	0.0049

			79 -> 82 0.10612	
			79 -> 83 0.46412	
			79 -> 81 0.21151	
			79 -> 82 0.61715	
$S_0 \rightarrow S_4$	5.1720	239.72	79 -> 83 -0.13294	0.0008
			79 -> 84 -0.18609	
			79 -> 81 0.47709	
$S_0 \rightarrow S_5$	5.3682	230.96	79 -> 82 -0.28632	0.0021
			79 -> 84 -0.37512	
			74 -> 81 0.15776	
			75 -> 81 0.24022	
			75 -> 82 0.18261	
$S_0 \rightarrow S_6$	5.4894	225.86	75 -> 84 -0.10230	0.0061
			76 -> 82 0.32260	
			78 -> 81 0.32353	
			78 -> 82 -0.27504	
			78 -> 84 -0.15835	
			79 -> 81 -0.11040	
$S_0 \rightarrow S_7$	5.5644	222.82	77 -> 80 0.12384	0.2613
			79 -> 85 0.63250	
			72 -> 80 0.30130	
			73 -> 80 -0.19372	
			75 -> 80 -0.15151	
$S_0 \rightarrow S_8$	5.7562	215.39	77 -> 80 0.37490	0.0806
			78 -> 80 0.31119	
			79 -> 83 -0.16005	
			79 -> 85 -0.14481	
			72 -> 80 0.39778	
			72 -> 86 -0.10095	
			74 -> 80 -0.17540	
$S_0 \rightarrow S_9$	5.8149	213.22	75 -> 80 0.23177	0.0389
			76 -> 80 -0.20954	
			77 -> 80 -0.17157	
			78 -> 80 0.16435	
			79 -> 83 0.30911	
			72 -> 80 0.24223	
			74 -> 80 0.37253	
$S_0 \rightarrow S_{10}$	5.8789	210.90	75 -> 80 -0.10064	0.1418
			76 -> 80 -0.12390	
			77 -> 80 -0.34735	
			79 -> 83 -0.32219	

8.4.1 Distância entre hidrogênio e nitrogênio pirazolínico

Tabela 44- Distância calculada a partir dos dados de TD-DFT entre o hidrogênio e o nitrogênio do anel pirazolínico, para os compostos **5a-h**

Compostos	Átomos	Distância (Å)
5a	H17...N12	1.74069
5a (MeCN)	H17...N12	1.72698
5a (DMSO)	H17...N12	1.72687
5a (EtOH)	H17...N12	1.72720
5b	H17...N12	1.74314
5c	H17...N12	1.73893
5d	H17...N12	1.74140
5e	H17...N12	1.74521
5f	H17...N12	1.73893
5g	H17...N12	1.73642
5h	H17...N12	2.43505
5h (MeCN)	H17...N12	2.44759
5h (DMSO)	H17...N12	2.44791
5h (EtOH)	H17...N12	2.44704