

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E  
TECNOLOGIA AMBIENTAL**

Michele Cristina Carvalho

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-  
CARBOXIMIDAMIDAS DERIVADAS DA  $\alpha$ -IONONA SOB  
CONDIÇÕES SONOQUÍMICAS**

Dourados - MS

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E  
TECNOLOGIA AMBIENTAL**

Michele Cristina Carvalho

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-1-  
CARBOXIMIDAMIDAS DERIVADAS DA  $\alpha$ -IONONA SOB  
CONDIÇÕES SONOQUÍMICAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados, como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Ciência e Tecnologia Ambiental.**

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Dourados - MS  
2017

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).**

C331s Carvalho, Michele Cristina

Síntese e caracterização de 4,5-diidro-1h-Pirazol-1-carboximidamidas derivadas da  $\alpha$ -ionona sob condições sonoquímicas / Michele Cristina Carvalho -- Dourados: UFGD, 2017.

62f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Lucas Pizzuti

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) - Faculdade de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal da Grande Dourados.

Inclui bibliografia

1.  $\alpha$ -ionona. 2. Pirazolinas. 3. Carboximidamidas. 4. Sonoquímica. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE MESTRADO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA AMBIENTAL

### Termo de Aprovação

Após apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora, foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: "**Síntese de novas terpenilpirazolininas a partir da ciclocondensação de chalconas derivadas da  $\alpha$ -ionona com aminoguanidina promovida por ultrassom**", de autoria de **Michele Cristina Carvalho**, apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Lucas Pizzuti  
Presidente da banca examinadora

Prof. Dr. Guilherme Caneppele Pavaglio  
Membro Examinador (UEMS)

Prof.ª Dr.ª Rozanna Marques Muzzi  
Membro Examinador (UFGD)

Dourados/MS, 31 de agosto de 2017.

## DEDICATÓRIA

*Primeiramente a Deus, pai presente em  
nossas vidas, por possibilitar a realização  
do Mestrado.*

*Aos familiares, pela presença constante,  
incentivo e carinho em nossas vidas.*

## **AGRADECIMENTO**

Primeiramente quero agradecer a Deus, por me conceder saúde, força e sabedoria para superar os momentos difíceis.

Ao professor Lucas Pizzuti desejo manifestar o meu agradecimento, de uma forma muito especial, pela orientação científica desta dissertação, pelos ensinamentos que muito contribuíram para a minha formação científica, pelo apoio concedido durante a realização deste trabalho e pelas valiosas sugestões para a sua finalização, e ainda pela amizade e pelo incentivo nos momentos de desespero e desânimo.

Aos professores Prof. Dr. Sidnei Moura da Universidade de Caxias do Sul, pelas análises de EMAR e RMN e ao Prof. Dr. Gleison Casagrande da UFMS pelas análises de RMN, meu muito obrigada.

Agradeço pela valorosa colaboração no exame de qualificação ao Prof. Dr. Jonas da Silva Mota e a Prof. Dr. Rozanna Marques Muzzi.

Aos meus amigos de laboratório, Izamara, Danilo e Caren, pelo companheirismo, convivência, ensinamentos e apoio dedicado, meu sincero agradecimento.

Aos colegas de trabalho do Hospital Universitário, do Banco de Leite Humano, que sempre me apoiaram e me incentivaram.

À minha família e amigos mais próximos, pela ajuda incondicional e por terem partilhado comigo todos os bons e maus momentos que foi necessário ultrapassar, tendo sempre uma palavra de encorajamento.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração desse trabalho.

Ao CNPq, à Capes e à Fundect pelo apoio financeiro.

## RESUMO

### SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CLORIDRATOS DE 4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-CARBOXIMIDAMIDAS DERIVADAS DA $\alpha$ -IONONA SOB CONDIÇÕES SONOQUÍMICAS

AUTOR: Michele Cristina Carvalho

ORIENTADOR: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Os compostos heterocíclicos vêm conquistando o interesse de grandes indústrias químicas devido às suas propriedades farmacológicas. Entre os compostos heterocíclicos, os pirazóis, compostos aromáticos de cinco membros que possuem em sua estrutura dois átomos de nitrogênio adjacentes, são os mais estudados por apresentarem aplicações em várias áreas da química, principalmente na química medicinal e na química farmacêutica. Por esse motivo, neste trabalho, foi utilizada a  $\alpha$ -ionona como material de partida em uma rota de síntese de uma nova série de cloridratos de 4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamidas, obtida em condições sonoquímicas a partir da reação de ciclocondensação de 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas derivadas da  $\alpha$ -ionona com cloridrato de aminoguanidina. A série de terpenil pirazolininas foi sintetizada com rendimentos de 49% a 86%. Os produtos foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , EMAR e apresentaram dados condizentes com as estruturas propostas.

**Palavras-chave:**  $\alpha$ -ionona, pirazolininas, carboximidamidas, sonoquímica.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF 4,5-DIHYDRO-1*H*-PYRAZOLE-1-CARBOXIMIDAMIDE HYDROCHLORIDES DERIVED FROM $\alpha$ -IONONE UNDER SONOCHEMICAL CONDITIONS

AUTHOR: Michele Cristina Carvalho

ADVISOR: Prof. Dr. Lucas Pizzuti

Heterocyclic compounds have been gaining the interest of large chemical industries due to their pharmacological properties. Among the heterocyclic compounds, pyrazoles which are five-membered aromatic compounds that have two adjacent nitrogen atoms in their structures, are the most studied due to the wide applicability in several areas of chemistry especially in medicinal chemistry and pharmaceutical chemistry. For this reason,  $\alpha$ -ionone was used as starting material for the synthesis of a novel series of 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carboximidamide hydrochlorides. The target products were obtained by the cyclocondensation reaction of 1-phenyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl) penta-1,4-dien-3-ones with aminoguanidine hydrochloride under sonochemical conditions. The resulting series of terpenyl pyrazolines was synthesized in yields of 49% to 86%. The products were characterized by infrared spectroscopy and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and EMAR. The data were consistent with the proposed structures.

**Keywords:**  $\alpha$ -ionone, pyrazolines, carboximidamides, sonochemistry.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Compostos heterocíclicos nitrogenados comercializados.....	12
Figura 2: Heterociclos nitrogenados de cinco membros. ....	13
Figura 3: Estruturas das moléculas do Celecoxibe, Rimonabanto, Sildenafil e o Fipronil. ....	13
Figura 4: Estrutura geral das chalconas.....	20
Figura 5: Estereoisômeros de chalconas .....	20
Figura 6: Chalconas citotóxicas e antimitóticas. ....	22
Figura 7: 2',4',6'-tris(metoximetoxi) chalcona (TMMC).....	22
Figura 8: Espectro de infravermelho do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximidamida (3e) em pastilhas de KBr.....	44
Figura 9: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H a 300 MHz do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximidamida (3e) em CDCl <sub>3</sub> . ....	45
Figura 10: Espectro de RMN de <sup>13</sup> C a 75 MHz do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximidamida (3e) entre 170 e -5 ppm, em CDCl <sub>3</sub> . ....	46
Figura 11: DEPT-135 do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboximidamida (3e) entre 170 e -5 ppm, em CDCl <sub>3</sub> . ....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estruturas, nomenclatura e dados experimentais das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas <b>2a-f</b> .....	34
Tabela 2. Escolha da condição reacional para obtenção do composto 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona ( <b>2a</b> ).....	39
Tabela 3: Otimização das condições para a síntese do composto <b>3a</b> . ....	41
Tabela 4: Dados experimentais das terpenil pirazolinás. ....	42

## SUMÁRIO

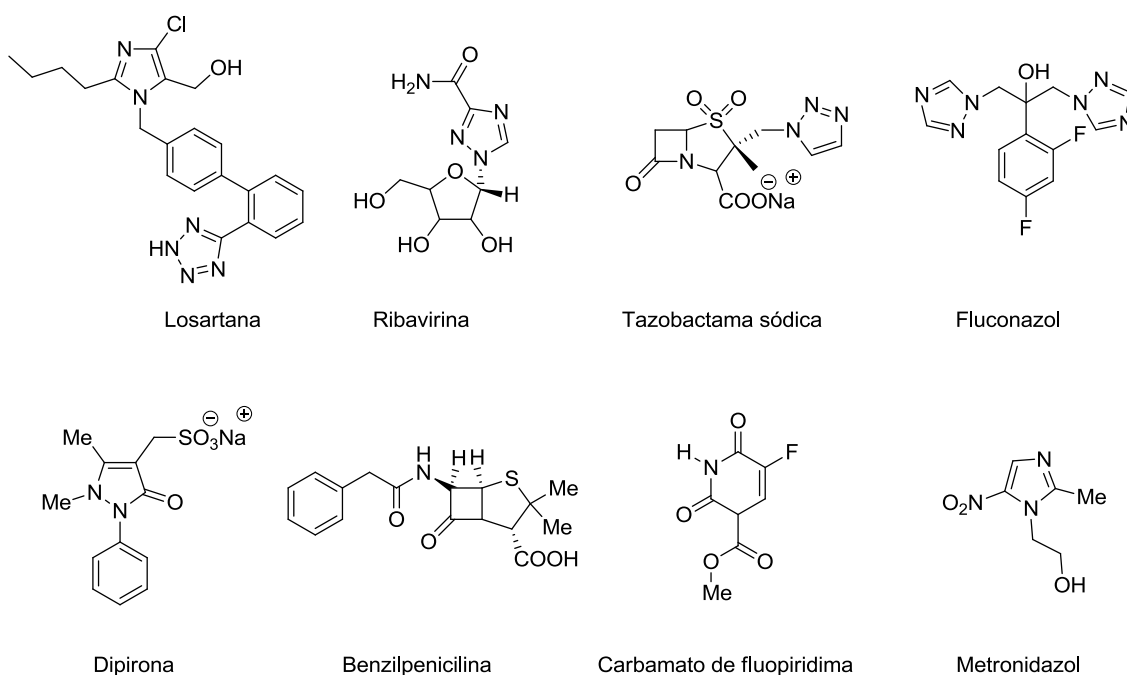
1. INTRODUÇÃO .....	12
2. OBJETIVO.....	15
2.1. Objetivo Geral.....	15
2.2. Objetivos Específicos.....	15
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1. Química Verde e Sonoquímica .....	16
3.2. Iononas .....	18
3.3. Chalconas .....	20
3.4. Síntese de chalconas.....	22
3.5. Principais rotas de síntese de pirazóis e derivados.....	25
3.6. Síntese de pirazolinas e pirazóis via reações de ciclocondensação de chalconas com derivados de hidrazinas .....	29
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	33
4.1. Considerações experimentais .....	33
4.1.1. Reagentes e solventes .....	33
4.1.2. Equipamento de ultrassom .....	33
4.1.3. Ponto de fusão.....	33
4.1.4. Infravermelho .....	33
4.1.5. Ressonância magnética nuclear (RMN).....	33
4.2. Procedimento geral para a síntese das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas .....	33
4.3. Dados físicos das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas .	34
4.4. Procedimento geral para a reação entre 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas e cloridrato de aminoguanidina .....	35
4.5. Dados físicos das terpenil pirazolinas. ....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	39
5.1. Preparação das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas (chalconas) .....	39
5.2. Proposta de mecanismo da reação de condensação para obtenção das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas .....	40
5.3. Preparação das terpenil pirazolinas .....	40
5.4. Proposta de mecanismo de reação para a obtenção das terpenil pirazolinas.....	43
5.5. Caracterização espectroscópica do composto 3e.....	43
5.5.1. Espectroscopia de infravermelho do composto 3e.....	43
5.5.2. Espectroscopia de RMN do composto 3e.....	44



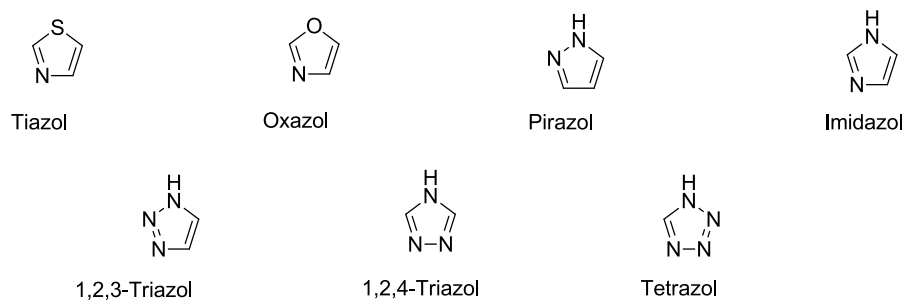
## 1. INTRODUÇÃO

A química dos compostos heterocíclicos tem interessado à indústria química e este interesse vem aumentando incontestavelmente devido às propriedades farmacológicas já estabelecidas e novas aplicações que estão sendo descobertas. Muitos desses compostos são fármacos mundialmente conhecidos. Como exemplo podem ser citados o Losartan<sup>®</sup> (Losartana potássica, ação anti-hipertensiva), Ribav<sup>®</sup> (Ribavirina, ação antirretroviral para a hepatite C), Tazocin<sup>®</sup> (Tazobactama sódica, inibidora da  $\beta$ -lactamase, ação antimicrobiana), Zoltec<sup>®</sup> (Fluconazol, ação antifúngica), Novalgina<sup>®</sup> (Dipirona sódica, ação anti-inflamatória e analgésica), Benzetacil<sup>®</sup> (Benzilpenicilina, ação antimicrobiana), Fluoracil<sup>®</sup> (Carbamato de fluopiridima, um precursor do 5-fluotacil, ação antitumoral), Flagyl<sup>®</sup> (Metronidazol, ação antimicrobiana) (**Figura 1**)<sup>1</sup>.

**Figura 1:** Compostos heterocíclicos nitrogenados comercializados.

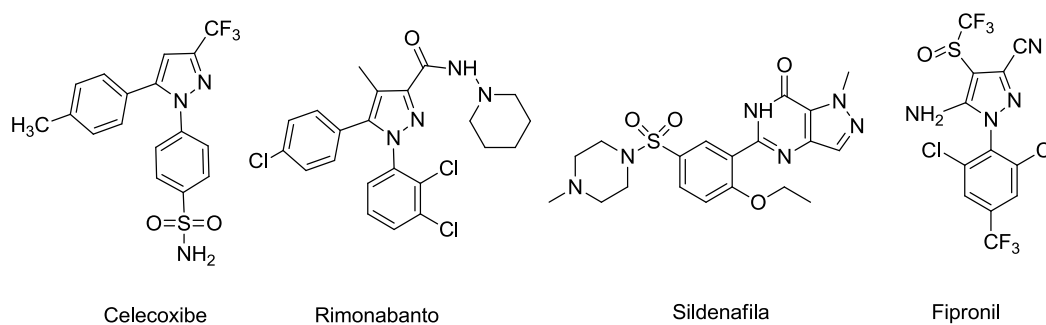


Compostos heterocíclicos de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominadas de azóis. Essa classe apresenta compostos com grande variação estrutural como apresentado na **Figura 2**.

**Figura 2:** Heterociclos nitrogenados de cinco membros.

Dentre tais sistemas heterocíclicos, os pirazóis estão entre os mais estudados pois apresentam uma grande gama de aplicações em diferentes áreas tais como a química medicinal, química de organometálicos, química de materiais, agroquímica<sup>2</sup> e a química farmacêutica<sup>3</sup>. Existem importantes compostos pirazólicos utilizados com fins terapêuticos como antifúngicos, antibacterianos, antitumorais, analgésicos, antimaláricos, anticonvulsivantes, antidepressivos, anti-inflamatórios e antirretrovirais<sup>4</sup>.

Além disso, entre os fármacos comercializados existe uma grande variedade que contém o anel pirazólico. Como exemplos podem ser citados o Celebra<sup>®</sup> (celecoxibe), um anti-inflamatório de ação não esteroide<sup>5</sup>, o Acomplia<sup>®</sup> (rimonabanto), utilizado para o tratamento de obesidade mórbida<sup>6</sup>, o Viagra<sup>®</sup> (sildenafil), usada no tratamento da disfunção erétil<sup>7</sup>, e o Nortox<sup>®</sup> (fipronil)<sup>8</sup>, um carrapaticida de uso veterinário (**Figura 3**).

**Figura 3:** Estruturas das moléculas do Celecoxibe, Rimonabanto, Sildenafil e o Fipronil.

Paralelamente, vários pirazóis estão sendo utilizados na química dos polímeros e supramolecular. Na indústria alimentícia como corantes cosméticos e como estabilizadores UV. Também são explorados na química de coordenação com metais de transição<sup>9,10</sup>. Essa vasta aplicabilidade justifica o aumento no número de pirazóis desenvolvidos nos últimos anos.

A metodologia mais aplicada para a obtenção de pirazóis substituídos envolve a construção de duas ligações C-N pela condensação de derivados de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes 1,3-dieletrófilicos. Outra forma de

obter esses compostos é a construção de uma ligação C-N e uma ligação C-C pela reação de cicloadição intermolecular [3+2] de 1,3-dipolos a dipolarófilos<sup>2</sup>. Cada um desses métodos tem suas vantagens e limitações.

Entretanto, algumas metodologias eficientes e gerais têm sido desenvolvidas com o objetivo de aumentar a regioseletividade e abranger os princípios da química verde, na preparação dos compostos pirazólicos.

Buscando a economia de átomos e a eficiência energética, princípios norteadores da química verde, o emprego do ultrassom na síntese orgânica torna-se vantajoso quando comparado com os métodos convencionais<sup>10,11</sup>. Destacam-se como vantagens o aumento da velocidade de reação, economia de reagentes e energia, aumento dos rendimentos, produtos obtidos em alta pureza e a utilização de reagentes e solventes não clássicos ou obtidos de maneira não usual, como a água, por exemplo<sup>11</sup>.

Portanto, considerando todos os aspectos levantados anteriormente e em continuação ao trabalho sistemático de síntese de compostos heterocíclicos realizado pelo nosso grupo de pesquisa, o presente trabalho apresenta os resultados das reações para a obtenção de novas pirazolininas derivadas da  $\alpha$ -ionona.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. Objetivo Geral**

O objetivo geral deste trabalho é sintetizar e caracterizar novas pirazolinas derivadas da  $\alpha$ -ionona utilizando metodologias limpas como solventes provenientes de fontes renováveis e ultrassom.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Preparar chalconas através de reações de condensação aldólica entre  $\alpha$ -ionona e aldeídos aromáticos;
- Sintetizar os derivados de pirazóis através de reações de ciclocondensação com cloridrato de aminoguanidina sob condições sonoquímicas;
- Caracterizar a estrutura das novas pirazolinas obtidas através de espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear.



### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1. Química Verde e Sonoquímica

Atualmente existe uma grande preocupação com o meio ambiente e sua preservação futura. Partindo desse propósito se viu a necessidade de criar medidas para a recuperação, conservação e prevenção dos danos causados a ele em uma escala mundial.

Visando alcançar esses objetivos, várias reuniões foram realizadas, entre elas a mais importante aconteceu na cidade do Rio de Janeiro no ano de 1992, que contou com a participação de 179 chefes de estados, a ECO-92. Nessa reunião foi elaborada a agenda 21, que traz em seu conteúdo o desenvolvimento sustentável. Ou seja, as indústrias devem procurar o progresso, mas também devem se comprometer em preservar o meio ambiente<sup>11</sup>.

Sabendo que a indústria química rotineiramente oferece um grande risco de poluição e que seus dejetos são tóxicos, volumosos e que necessitam de tratamento, a agenda 21 traz um capítulo específico norteando essas atividades, com o propósito de produção limpa<sup>12</sup>, e é nesse contexto que surge a química verde, ou química limpa.

A química verde tem como objetivo desenvolver estratégias e metodologias limpas para a indústria química no intuito de gerar o menor número possível de poluentes tóxicos e inflamáveis e também reduzir o uso de matérias primas tóxicas e não renováveis<sup>13</sup>.

Dentro desse contexto foram criados os dozes princípios que norteiam a química verde<sup>14,15</sup>.

1) prevenção: é melhor prevenir a formação de subprodutos do que tratá-los posteriormente;

2) economia de átomos: os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais desejados;

3) sínteses com compostos de menor toxicidade: sempre que possível deve-se substituir compostos de alta toxicidade por compostos de menor toxicidade nas reações químicas;

4) desenvolvimento de compostos seguros: os produtos químicos deverão ser desenvolvidos para possuírem a função desejada, apresentando a menor toxicidade possível;

5) diminuição de solventes e auxiliares: a utilização de substâncias auxiliares, como solventes e agentes de separação deverá ser evitado quando possível, ou usadas inócuas no processo;

6) eficiência energética: os métodos sintéticos deverão ser conduzidos sempre que possível à pressão e temperatura ambientes, para diminuir a energia gasta durante um processo químico que representa um impacto econômico e ambiental;

7) uso de substâncias recicladas: os produtos e subprodutos de processos químicos deverão ser reutilizados sempre que possível;

8) redução de derivativos: a derivatização deverá ser minimizada ou evitada quando possível, pois estes passos reacionais requerem reagentes adicionais e, conseqüentemente, podem produzir subprodutos indesejáveis;

9) catálise: a aplicação de catalisadores para aumentar a velocidade e o rendimento dos processos químicos;

10) desenvolvimento de compostos para degradação: produtos químicos deverão ser desenvolvidos para a degradação inócua de produtos tóxicos, para não persistirem no ambiente;

11) análise em tempo real para a prevenção da poluição: as metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para permitirem o monitoramento do processo em tempo real, para controlar a formação de compostos tóxicos;

12) química segura para a prevenção de acidentes: as substâncias usadas nos processos químicos deverão ser escolhidas para minimizar acidentes em potencial, tais como explosões e incêndios.

Seguindo esses princípios, a escolha dos materiais de partida deve ser de fontes renováveis, isso justifica a preferência pela  $\alpha$ -ionona, que é um extrato natural que contém aroma, originado a partir de carotenoides provenientes da groselha, chá preto, amora, tabaco, banana, cereja, pêssego, aipo e tomate<sup>16</sup>. Além disso, apresentam variadas e potentes atividades biológicas e por isso seu uso na química medicinal está em ascensão. Baseado nessas atividades, outros estudos vêm sendo apresentados com a utilização das iononas para a síntese de chalconas<sup>17, 18</sup> e posterior ciclocondensação a pirazóis<sup>18</sup>.

Paralelamente, o uso de ultrassom se faz presente em diversas áreas da química, tais como química dos alimentos, ciência de materiais, química medicinal, química orgânica<sup>19</sup>. As vantagens da utilização de ultrassom na síntese orgânica incluem o aumento da velocidade de reação, baixo nível de resíduos, economia de reagentes e

energia, aumento dos rendimentos, fácil manuseio do equipamento e alta pureza dos compostos sintetizados e a possibilidade da utilização de reagentes não convencionais<sup>20</sup>.

Nos últimos anos, processos que utilizam o ultrassom para acelerar reações de obtenção de compostos heterocíclicos têm sido relatado com mais frequência na literatura. Embora nos últimos anos tenha se observado um número crescente de publicações voltadas para metodologias alternativas de síntese de pirazóis e derivados, permanece grande a demanda pela disseminação e ampliação da aplicação dessas tecnologias.

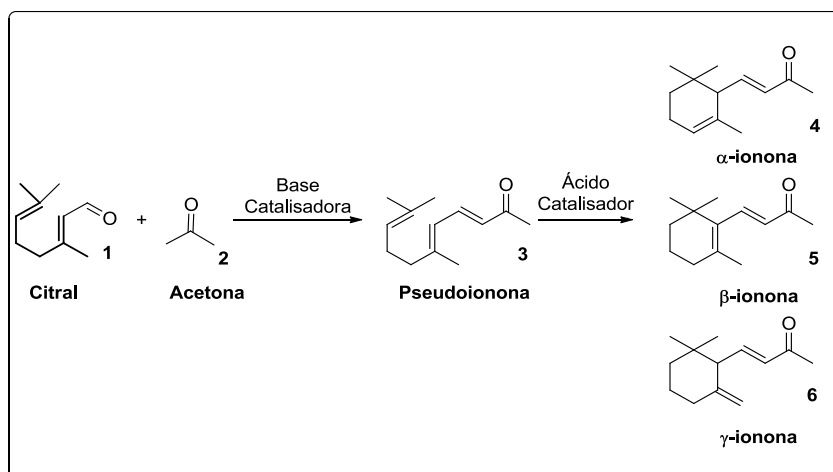
### 3.2. Iononas

As iononas são extratos naturais derivados do  $\beta$ -caroteno. Sua extração ocorre principalmente da groselha, chá preto, amora, cenoura, tabaco, banana, cereja, pêssego, aipo, tomate. A porção  $\beta$ -caroteno confere um odor característico às iononas<sup>16</sup>.

Tanto as  $\alpha$ ,  $\beta$  quanto as  $\gamma$ -iononas são vastamente utilizadas como insumos farmacêuticos e cosméticos como, por exemplo, em fragrâncias. Particularmente a  $\beta$ -ionona é o material de partida preferido para diferentes processos de síntese de vitamina A, enquanto as  $\alpha$  e as  $\gamma$ -iononas são mais utilizadas na indústria de fragrâncias devido à sua essência de violeta e amadeirado-frutado, respectivamente<sup>21</sup>.

Sinteticamente, as iononas podem ser obtidas em duas etapas a partir do citral e da acetona. A primeira etapa consiste na condensação de Claisen-Schmidt entre os precursores para formar o intermediário pseudo-ionona. Na segunda etapa ocorre a ciclização catalisada por ácido levando às iononas. Esse processo reacional depende da condição utilizada podendo levar a formação de três diferentes isômeros. Por exemplo, a utilização do ácido sulfúrico concentrado favorece a formação da  $\beta$ -ionona, enquanto o uso do ácido fosfórico promove a formação da  $\alpha$ -ionona. Por outro lado, na presença de um ácido de Lewis predomina a formação das  $\gamma$ -iononas<sup>22</sup> (**Esquema 1**).

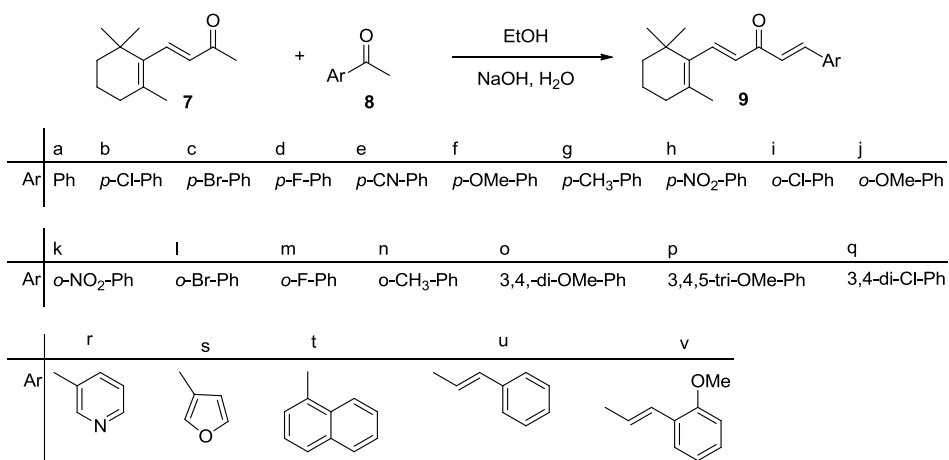
### Esquema 1



Devido a grande importância das iononas, elas vêm sendo muito empregadas como materiais de partida na síntese de moléculas mais complexas. Dentre tais processos sintéticos a transformação das iononas em chalconas tem se destacado.

Em 2012, Sharma e colaboradores sintetizaram chalconas através da condensação da  $\beta$ -ionona com diferentes aldeídos substituídos (**Esquema 2**). Os compostos sintetizados apresentaram ótimas atividades biológicas contra cinco linhagens de bactérias e outras cinco linhagens de fungos. Esses mesmos compostos também foram testados no ano de 2013 pelo mesmo grupo de pesquisa em um grupo específico de células cancerígenas (PC-3 (próstata); MCF (mama); IMR32 (sistema nervoso central); Hela (útero); Hep (fígado)) frente ao qual apresentaram ótimas atividades agindo contra o crescimento dessas linhagens de células<sup>23</sup>.

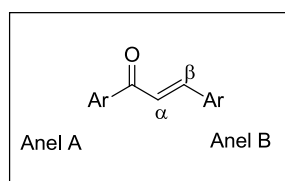
### Esquema 2



### 3.3. Chalconas

Chalconas são moléculas de cadeia aberta que contêm dois anéis aromáticos ligados por um fragmento enona de três carbonos, ou seja, são cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, em que um anel aromático está diretamente ligado à carbonila (anel A) e o outro ao carbono  $\beta$  da função olefínica (anel B), conforme **Figura 4**. Biologicamente, elas também podem ser definidas como uma classe de compostos pertencentes à família das fitoalexinas produzidas durante a biossíntese de flavonóides<sup>24</sup>.

**Figura 4:** Estrutura geral das chalconas.



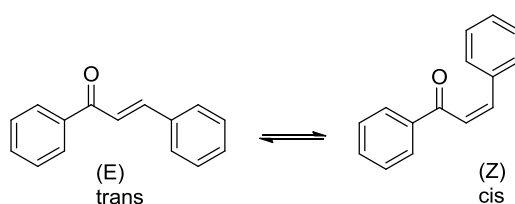
São compostos encontrados largamente nos vegetais, principalmente nas pétalas das flores, onde tem um importante papel na polinização das plantas, pois sua cor amarela atrai insetos e pássaros que assim, polinizam outras plantas<sup>25</sup>.

Dentro da classe das fitoalexinas, as chalconas têm sido amplamente estudadas em virtude de suas inúmeras propriedades e, conseqüentemente, de sua possível aplicação em diversas áreas da indústria<sup>25</sup>.

Esses compostos apresentam, em seu esqueleto, um sistema bastante conjugado capaz de conferir pigmento amarelo às pétalas de algumas plantas de uso na medicina popular. Por outro lado, também podem ser encontrados em caules, raízes, folhas, frutos e sementes<sup>26</sup>.

Como dito anteriormente as chalconas são cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, que apresentam o núcleo 1,3-diarilprop-2-en-1-ona<sup>27</sup> e do ponto de vista da Química Medicinal, o esqueleto C6-C3-C6 é uma estrutura considerada privilegiada no desenho de fármacos<sup>28</sup>. Seus dois estereoisômeros, *Z* e *E* (**Figura 5**), são precursores comuns na biossíntese de flavonóides e isoflavonóides<sup>29</sup>. Entretanto, estudos demonstraram que, em extratos vegetais, o produto majoritário isolado é o isômero *trans*, uma vez que estes são considerados mais estáveis termodinamicamente<sup>30</sup>.

**Figura 5:** Estereoisômeros de chalconas

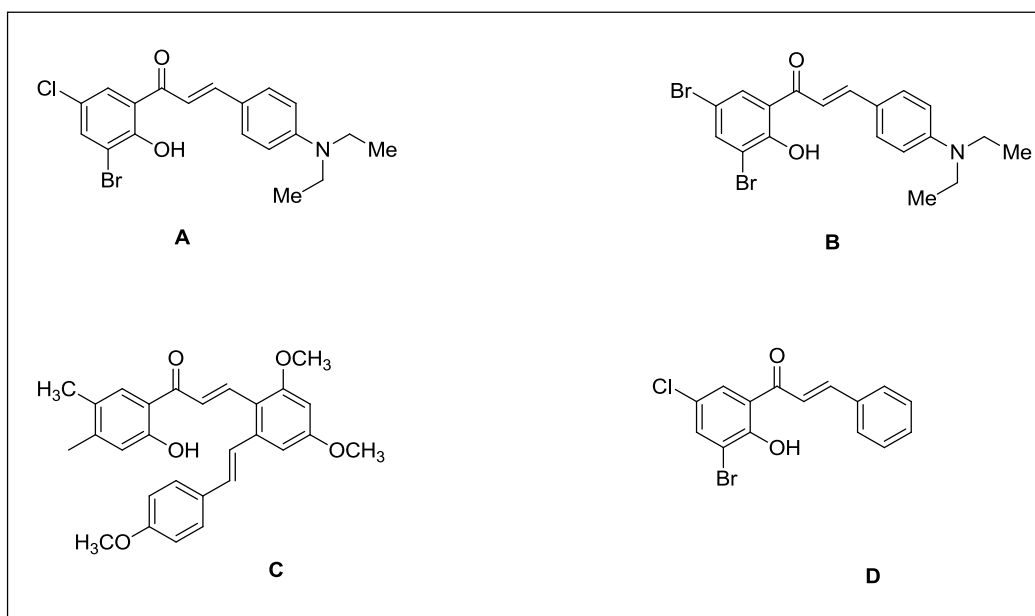


Os produtos naturais, de forma geral, apresentam uma relevante importância para a elaboração de medicamentos e a elucidação de seus mecanismos de ação. Diversos compostos conhecidos tiveram sua estrutura e função direta ou indiretamente caracterizadas a partir de pesquisas com produtos naturais, dentre os quais, pode-se destacar a morfina<sup>31</sup>.

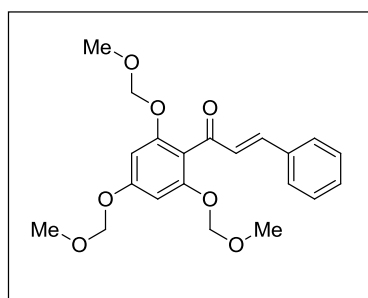
Conforme Ávila (2008), os produtos naturais fornecem fármacos, muitas vezes, de difícil produção sintética, também podem servir como protótipos para o desenvolvimento de novas biomoléculas, possibilitam a análise das relações estrutura-atividade, assim como permitem ligeiras modificações em seu esqueleto com intuito de torná-los menos tóxicos e mais eficazes<sup>32</sup>.

Dessa forma, as chalconas mostram-se uma fonte riquíssima e interessante para obtenção de novos princípios ativos, uma vez que além de apresentar um amplo espectro de atividades biológicas, tais como antimalárica<sup>33</sup>, antimitótica<sup>34</sup>, anti-inflamatória<sup>35</sup>, antiviral<sup>36</sup>, bactericida<sup>37</sup>, fungicida<sup>38</sup>, e anti-leishmania<sup>39</sup>, possuem uma vantagem sobre outros produtos naturais: versatilidade sintética.

Algumas dessas atividades foram descritas recentemente. Luthman<sup>40</sup> e Zhu<sup>34</sup>, com o auxílio de seus respectivos colaboradores, sintetizaram paralelamente chalconas com propriedades citotóxicas e antimitóticas (**Figura 6**). Todas as moléculas foram capazes de se ligar ao sítio da colchicina na  $\beta$ -tubulina, inibindo assim sua polimerização. Tal fato culminou na ausência de formação natural dos micro túbulos, essenciais ao processo de mitose em células humanas cancerosas.

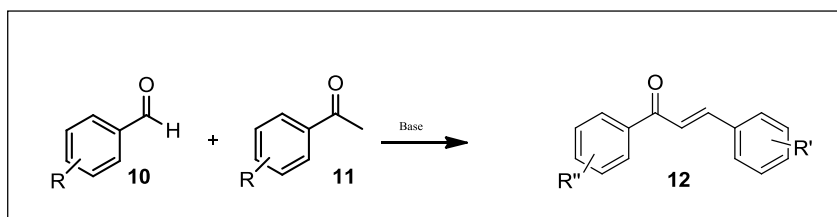
**Figura 6:** Chalconas citotóxicas e antimitóticas.

Lee e colaboradores<sup>41</sup>, por sua vez, propuseram o potencial uso terapêutico de 2'-4'-6'-tris(metoximetoxi) chalcona como agente antifibrótico no tratamento de fibrose hepática, em virtude dessa substância favorecer a síntese de Fas-L, uma proteína desencadeadora de apoptose celular (**Figura 7**).

**Figura 7:** 2',4',6'-tris(metoximetoxi) chalcona (TMMC)

### 3.4. Síntese de chalconas

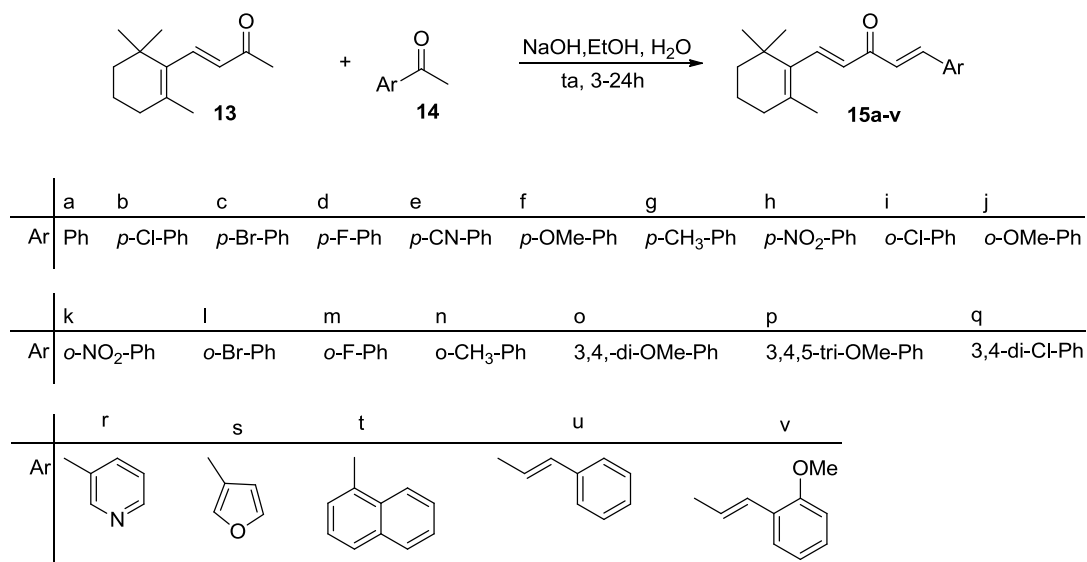
As reações de condensação de Claisen-Schmidt entre aril-cetonas e derivados de benzaldeído mostram-se a estratégia sintética mais utilizada para a construção do núcleo chalcônico (**Esquema 3**).

**Esquema 3:** Esquema geral das reações de condensação de Claisen-Schmidt.

A metodologia convencional para este tipo de condensação aldólica requer a presença de uma base catalítica, um longo período de reação, que variava de 3 a 24 horas dependendo dos substituintes dos anéis aromáticos e fornecia rendimentos entre 10 a 30% do produto. Entretanto, o desenvolvimento de novos catalisadores aumentou os rendimentos reacionais<sup>42</sup>, bem como a adoção de técnicas de irradiação ultrassônica<sup>43,44</sup>, e de micro-ondas<sup>45</sup> permitiu a otimização do processo sintético de chalconas. A partir disso uma série de chalconas derivadas das iononas foram sintetizadas para elucidar esse processo reacional. Como podemos observar nos esquemas seguintes.

Chalconas derivadas de  $\beta$ -ionona foram preparadas em rendimentos de 75-90% pela condensação com aldeídos substituídos, na presença da solução de NaOH 10%, água e etanol (**Esquema 4**)<sup>46</sup>.

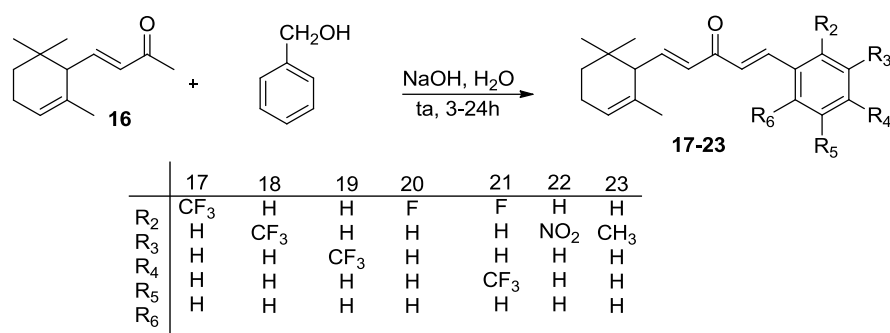
#### Esquema 4



Zhou e colaboradores no ano de 2009 propuseram a síntese de chalconas derivadas da  $\alpha$ -ionona. Elas foram obtidas por condensação direta entre os aldeídos aromáticos substituídos e  $\alpha$ -ionona catalisada por hidróxido de sódio em água na presença de brometo de cetiltrimetilamônio. Os produtos apresentaram rendimentos variados entre 14-65% (**Esquema 5**)<sup>47</sup>.

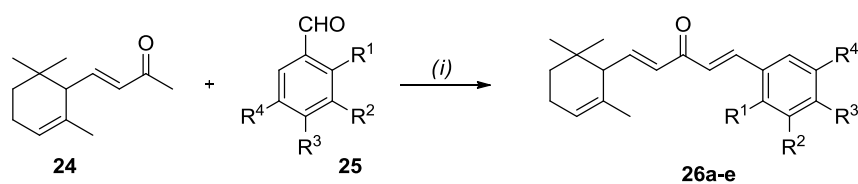


### Esquema 5



Tiwari e colaboradores apresentaram, no ano de 2013, a síntese de chalconas derivadas da  $\alpha$ -ionona<sup>18</sup>. Elas foram obtidas por condensação direta entre os aldeídos aromáticos substituídos e  $\alpha$ -ionona. A rota sintética proposta foi a mesma testada por Zhou e colaboradores no ano de 2009. Os produtos apresentaram rendimentos variados entre 11-62% como mostrado no **Esquema 6**

### Esquema 6

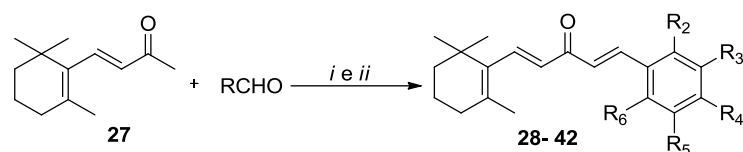


*i*: brometo de cetiltrimetilamonio, NaOH, H<sub>2</sub>O, t.a., 24 h;

26	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
a	NO <sub>2</sub>	H	H	H
b	H	H	NO <sub>2</sub>	H
c	H	H	F	H
d	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
e	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

Uma série de chalconas baseada na  $\beta$ -ionona (**Esquema 7**)<sup>47</sup> foi sintetizada pela condensação com benzaldeídos substituídos. Zhou e colaboradores propuseram duas vias para a reação, sendo a primeira uma ciclocondensação em metanol e ácido sulfúrico sob temperatura ambiente por 10 horas para os aldeídos hidroxil-substituídos. Os produtos foram obtidos em rendimentos de 45-52%. Para os demais a via reacional foi por ciclocondensação de aldeídos substituídos e  $\beta$ -ionona em hidróxido de sódio e etanol em temperatura ambiente por 12 horas. Os produtos foram obtidos em rendimentos de 14-65%.

### Esquema 7



	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	F	H	H	H	H	H	H	H
R <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	F	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
R <sub>4</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	F	H	OH	H	H	Ph
R <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
R <sub>6</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H

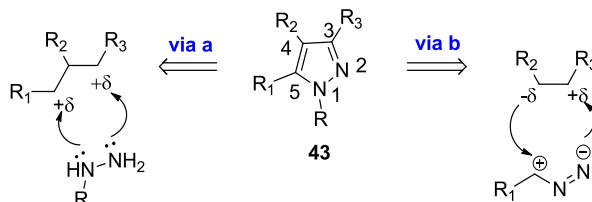
*i*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, t.a., 10 h. (28, 29 e 39)

*ii*: NaOH, EtOH, t.a., 12 h. (30-38 e 40-42)

### 3.5. Principais rotas de síntese de pirazóis e derivados

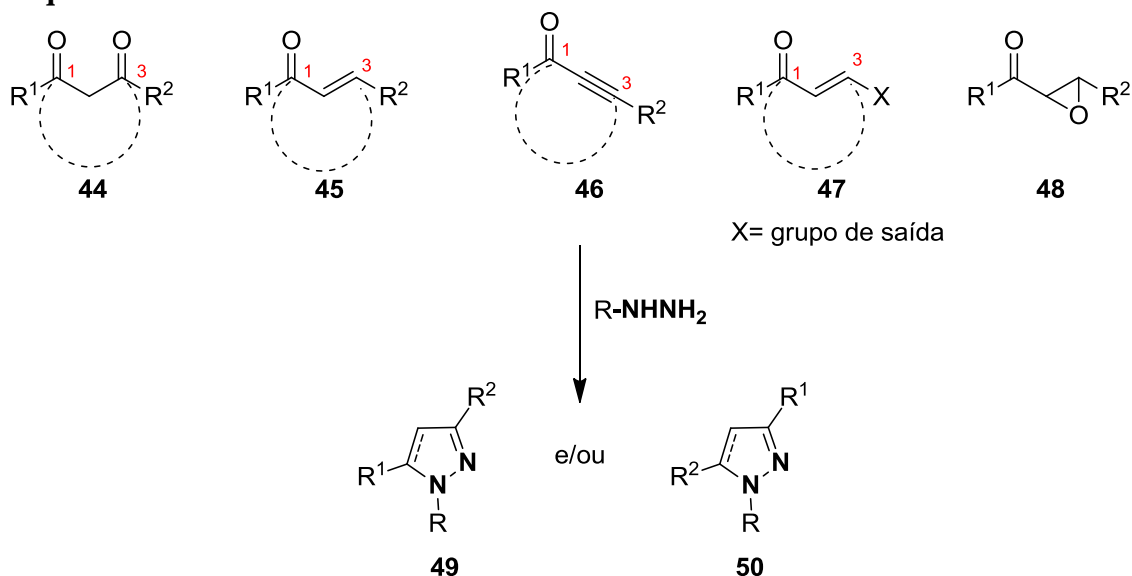
As principais rotas de síntese para a preparação de pirazóis substituídos **43** envolvem a construção de duas ligações C-N pela condensação de compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes 1,3-dieletrofílicos com hidrazinas (**Esquema 8, via a**) ou pela formação de ligações C-N e C-C via cicloadição intermolecular [3+2] envolvendo 1,3-dipolos e dipolarófilos (**Esquema 8, via b**)<sup>48,49</sup>.

### Esquema 8



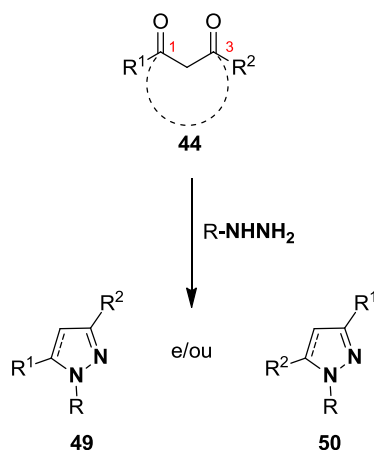
As metodologias mais exploradas para síntese dos pirazóis substituídos **49** e **50** envolvem a ciclocondensação dos compostos 1,3-dieletrofílicos com os derivados de hidrazinas, a qual pode atuar como duplo nucleófilo. Alguns exemplos de precursores 1,3-dieletrofílicos são os compostos 1,3-dicarbonílicos **44**, os compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **45** e **46**, e  $\beta$ -enaminonas **47** e  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas **48**<sup>50</sup>.

## Esquema 9



1,3-Dicetonas podem ser condensadas com hidrazinas formando pirazóis com substituintes alquílicos e arílicos nas posições 3 e 5 (quando  $R^1$  e  $R^2$  = alquila ou arila na estrutura **44**) (**Esquema 10**). Entretanto, 1,3-dicetonas não simétricas ( $R^1 \neq R^2$ ) formam misturas de dois regioisômeros em reações com hidrazinas substituídas ( $R \neq H$ ). Quando  $R = H$  não existe a possibilidade de formação de regioisômeros devido ao tautomerismo dos pirazóis resultantes. Por sua vez, dependendo da condição da reação, a condensação entre  $\beta$ -cetoésteres (quando  $R^1$  ou  $R^2$  = alcoxila na estrutura **44**) com hidrazinas pode formar um único produto pirazol-3/5-onas ou mistura de pirazol-3/5-onas e 3/5-alcoxipirazóis (**Esquema 10**)<sup>50</sup>.

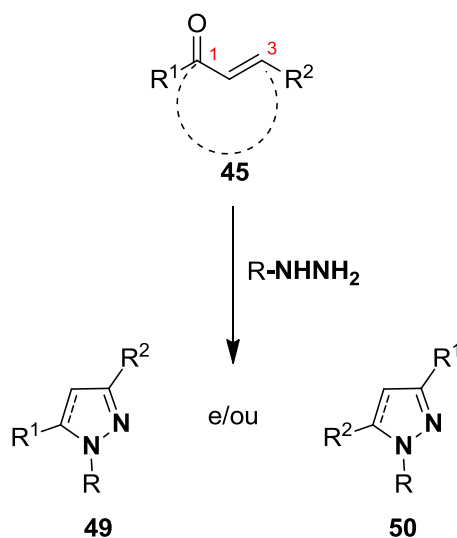
## Esquema 10



Por outro lado, a condensação de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **45** (**Esquema 11**) com hidrazinas leva à formação regioseletiva de 4,5-diidropirazóis ou

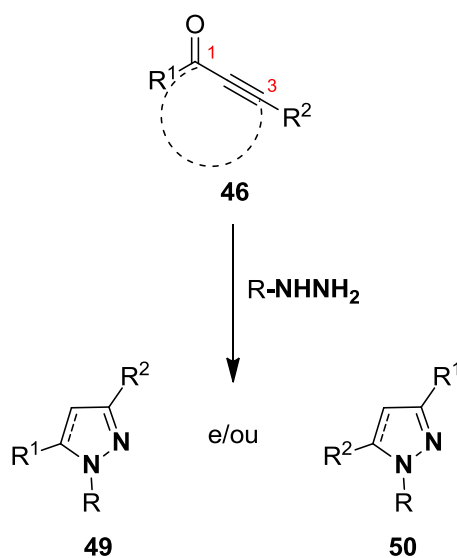
pirazolinas, que são análogos não aromáticos dos pirazóis e precisam ser desidratados para formar os pirazóis correspondentes.

### Esquema 11



As inonas **46** (Esquema 12) reagem com hidrazinas substituídas formando uma mistura de pirazóis 1,3- e 1,5-dissubstituídos ou apenas um regioisômero, dependendo da condição de reação<sup>50</sup>.

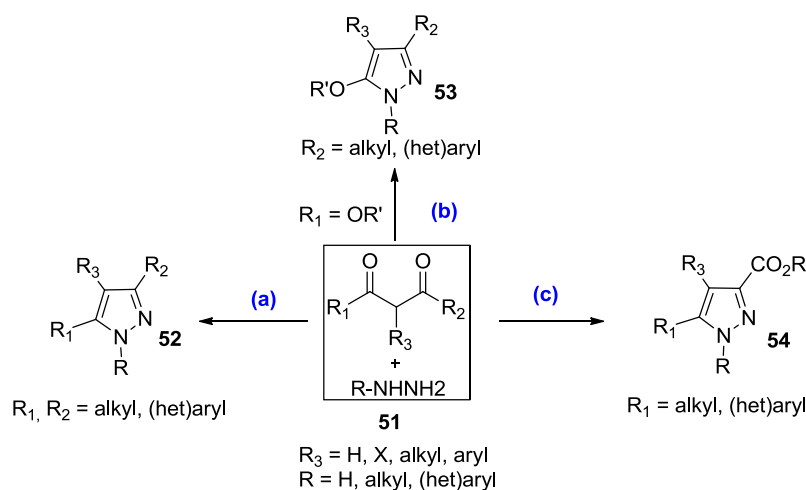
### Esquema 12



Compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **47** contendo grupos de saída na posição  $\beta$  (Esquema 13) também são utilizados para a preparação de derivados pirazólicos através da reação de ciclocondensação com derivados de hidrazinas.

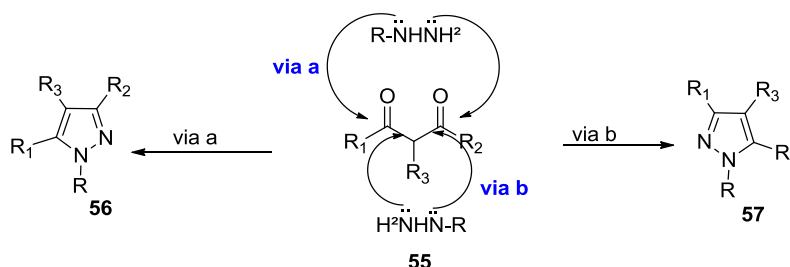


### Esquema 105



1,3-dicetonas podem ser eficientemente condensados com hidrazinas formando pirazóis com substituintes alquílicos e arílicos nas posições 3 e 5. No entanto, a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos não simétricos ( $R^1 \neq R^2$ ), é frequentemente obtida a mistura de dois regioisômeros em reações com hidrazinas substituídas ( $R \neq \text{H}$ ). Quando  $R = \text{H}$  não existe a possibilidade de regioisomerismo devido ao tautomerismo dos pirazóis (**Esquema 16**)<sup>51</sup>.

### Esquema 116

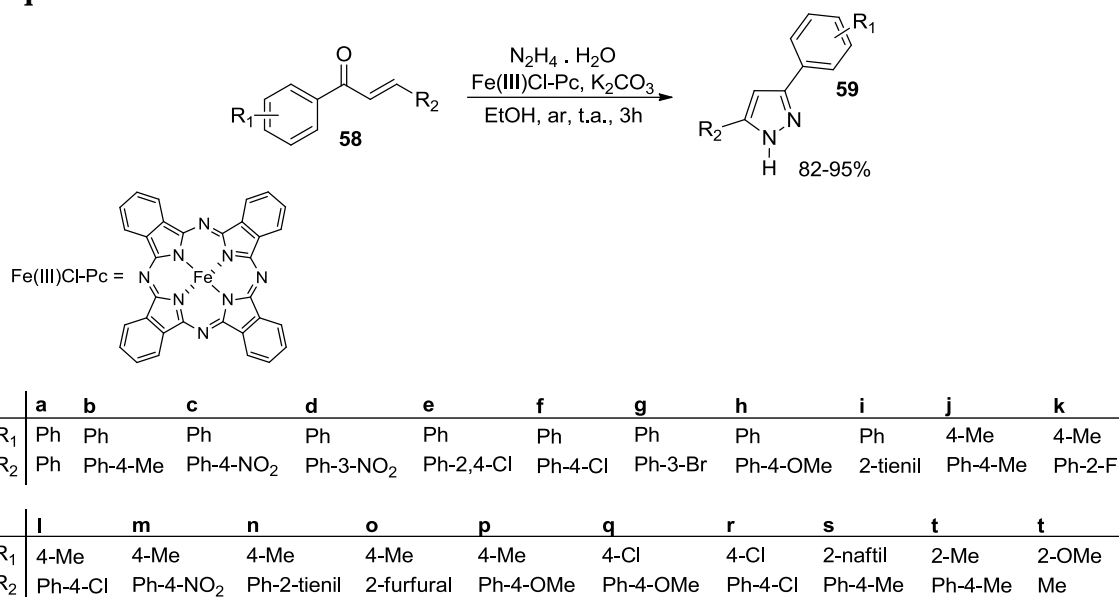


### 3.6. Síntese de pirazolinas e pirazóis via reações de ciclocondensação de chalconas com derivados de hidrazinas

Um dos métodos mais utilizados para a síntese de derivados pirazolínicos envolve reações de ciclocondensação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com derivados de hidrazinas. Dentre esses podemos citar: hidrato de hidrazina, tiosemicarbazida, semicarbazida, fenilidrazina e aminoguanidina.

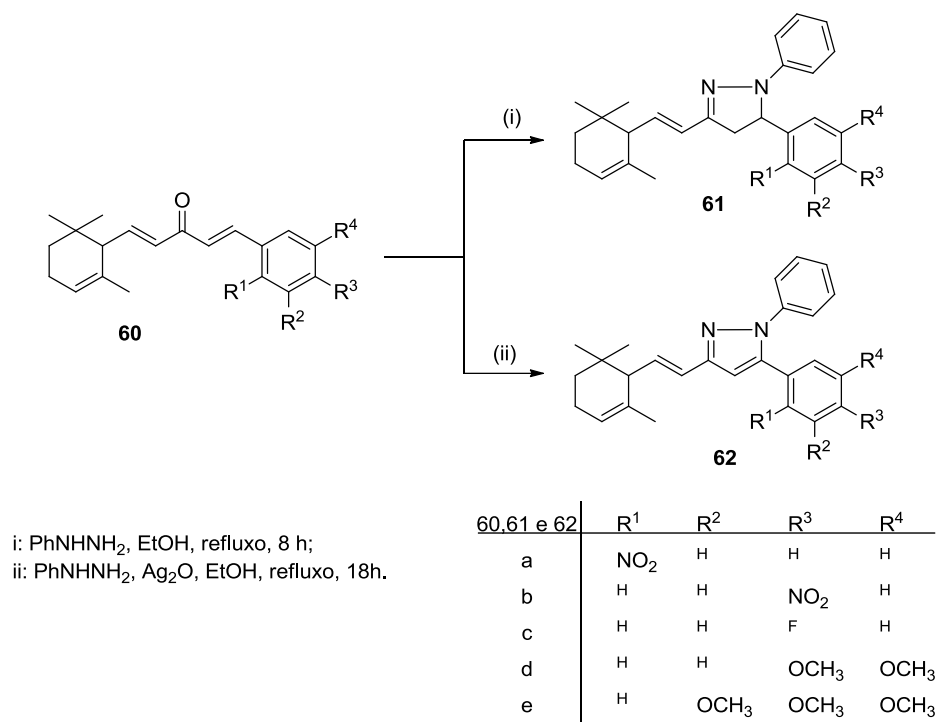
Recentemente Zhao e colaboradores utilizou cloreto de ftalocianina de ferro (III) em quantidade catalítica, que mostrou-se muito eficiente na síntese de pirazóis, sob condições reacionais brandas. O uso de hidrato de hidrazina e chalconas **58**, na presença de ar e etanol proporcionou os pirazóis 3,5-disubstituídos **59** em excelentes rendimentos (**Esquema 17**)<sup>52</sup>.

## Esquema 127



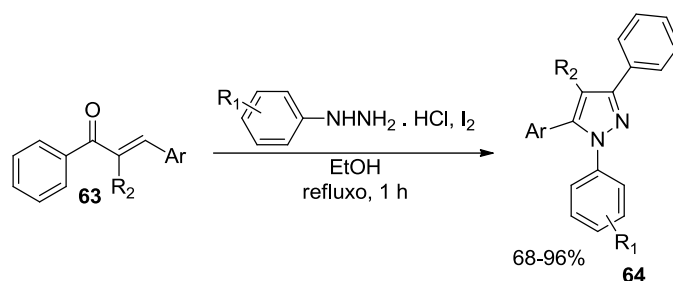
Suryawanshi e colaboradores apresentaram, no ano de 2013, a síntese de compostos pirazolínicos derivados da  $\alpha$ -ionona (**Esquema 18**). Para este processo reacional foi utilizado chalconas **60** com diferentes substituintes e fenilidrazina em refluxo de etanol, levando à formação de derivados pirazolínicos **61**. Além disso, os compostos foram aromatizados **62** usando Ag<sub>2</sub>O em etanol sob refluxo. Os produtos sintetizados pela via reacional **i** foram obtidos com rendimentos de 23-64%, já para os produtos aromatizados obtidos pela via **ii** foram obtidos em rendimentos que variam de 12-47%.

## Esquema 138



Em 2014 Zhang e colaboradores utilizaram-se de uma reação *one-pot* para a obtenção de pirazóis tri-substituídos com ótimos rendimentos (**Esquema 19**)<sup>53</sup> através da reação de chalconas com fenilhidrazina e iodo em refluxo de etanol.

## Esquema 19



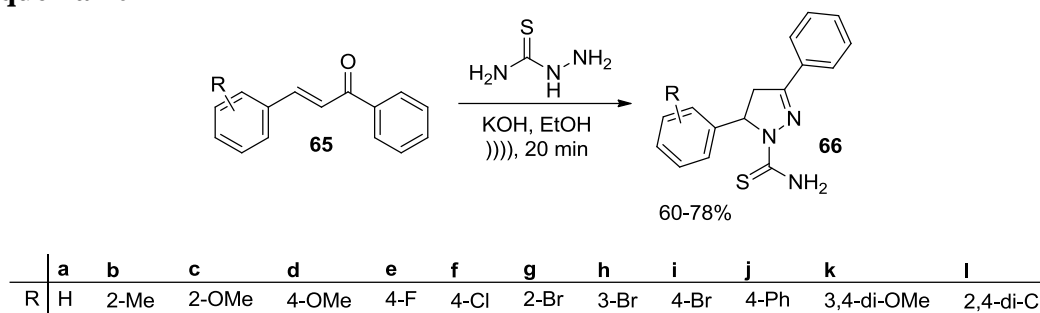
	a	b	c	d	e	f	g	h	i
Ar	Ph-4-Me	Ph-4-Me	Ph-4-Me	Ph-4-Me	Ph-4-Me	Ph-4-Me	Ph	Ph-4-OMe	Ph-Cl
R <sub>1</sub>	4-Me	H	4-Cl	4-CF <sub>3</sub>	4-CN	2,4-di-Cl	4-Me	4-Me	4-Me
R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	j	k	l	m					
Ar	Ph-2-F	Ph-3-NO <sub>2</sub>	2-Furfural	Ph-4-Me					
R <sub>1</sub>	4-Me	4-Me	4-Me	4-Me					
R <sub>2</sub>	H	H	H	Me					

No ano de 2009, Pizzuti e colaboradores realizaram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis utilizando ultrassom. A síntese de pirazóis a partir de chalconas substituídas **65** e tiosemicarbazida ocorreu na presença de KOH e etanol em 20 min sob



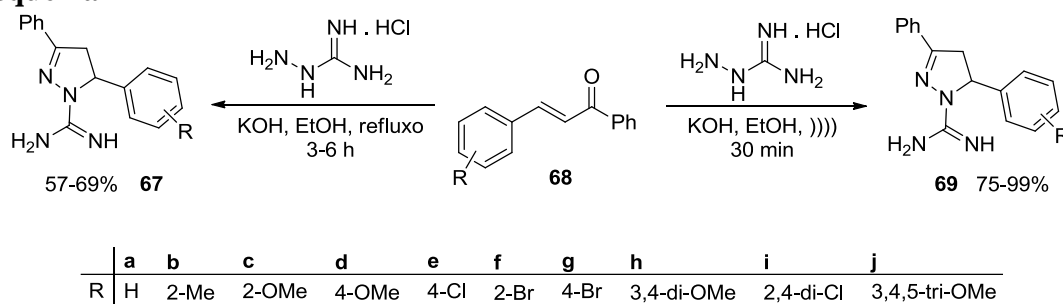
sonicação, sendo que os tiocarbamoilpirazóis **66** foram obtidos com bons rendimentos e sem necessidade de purificação por cromatografia (**Esquema 20**)<sup>54</sup>.

### Esquema 20



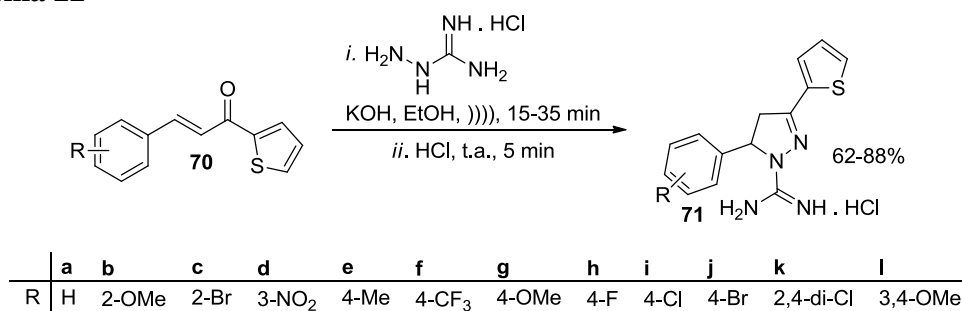
No intuito de comparar a eficiência do ultrassom Pereira e colaboradores realizou a ciclocondensação de chalconas **67** com cloridrato de aminoguanidina, em relação a metodologia clássica, a técnica de ultrassom proporcionou 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamidas **69**, em um menor tempo de reação, com melhores rendimentos e sem necessidade de purificação (**Esquema 21**)<sup>55</sup>.

### Esquema 14



O mesmo grupo sintetizou 3-(tiofen-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamidas **71**, através da ciclocondensação de tiofenilchalconas **70** e cloridrato de aminoguanidina, sob condições ultrassônicas na presença de KOH e etanol. As reações foram desenvolvidas em curto período de tempo e resultaram em bons rendimentos (**Esquema 22**)<sup>56</sup>.

### Esquema 22



## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. Considerações experimentais

#### 4.1.1. Reagentes e solventes

De acordo com a necessidade, os reagentes e solventes foram purificados por métodos descritos na literatura. A purificação dos produtos foi realizada por técnicas usuais<sup>57</sup>.

#### 4.1.2. Equipamento de ultrassom

As reações foram realizadas em um equipamento da marca Sonics, modelo Vibracell, de 500 W, conectado a uma sonda de liga de titânio. A frequência do equipamento é de 20 KHz e a amplitude foi ajustada a 20% da potência máxima de saída.

#### 4.1.3. Ponto de fusão

Os valores de pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho da marca MS Tecnopon, modelo PMF-II

#### 4.1.4. Infravermelho

Os espectros de infravermelho dos compostos sintetizados foram obtidos pelo espectrofotômetro Jasco FT/IR-4100. Os compostos foram analisados em ATR.

#### 4.1.5. Ressonância magnética nuclear (RMN)

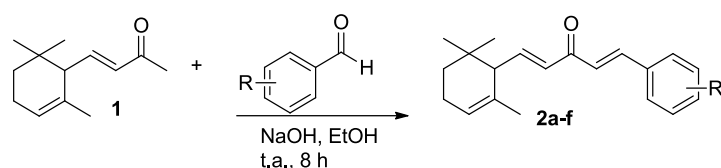
Os espectros de RMN (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) foram obtidos no espectrômetro Bruker de 300 MHz modelo Avance III HD, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. As amostras foram submetidas à análise solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) ou DMSO-d<sub>6</sub> e os deslocamentos químicos foram dados em ppm usando tetrametilsilano (TMS) como referência interna, a 25°C.

### 4.2. Procedimento geral para a síntese das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas

Em um balão de 250 mL, foram adicionados a  $\alpha$ -ionona (10 mmol, 1,923g), o aldeído aromático apropriado (13 mmol) e etanol (20 mL). Por último, sob agitação magnética, foi adicionado hidróxido de sódio a 10% (40 mL). A reação foi mantida em temperatura ambiente por 8 h. Em seguida, a reação foi resfriada em banho de gelo e neutralizada com HCl 10% (10 mL). O produto foi extraído com clorofórmio, posteriormente a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e rotaevaporada a pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica

de sílica gel usando hexano e acetato de etila como eluentes (8:2), tendo como produto final um óleo viscoso amarelado. (**Esquema 23**)

**Esquema 23**



**4.3. Dados físicos das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas**

A **Tabela xx** apresenta as estruturas, a nomenclatura e dados experimentais das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas **2a-f**.

**Tabela 1.** Estruturas, nomenclatura e dados experimentais das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas **2a-f**.

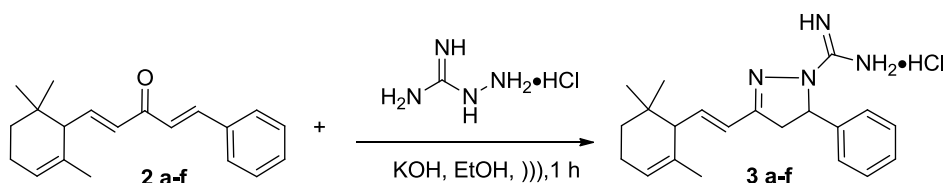
Composto	Nomenclatura	Aspecto físico	Rend. (%) <sup>a</sup>
	1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona	óleo viscoso amarelo	98
	1-(2-metoxifenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona	óleo viscoso amarelo	38
	1-(4-metil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona	óleo viscoso amarelo	83
	1-(4-fluorfenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona	óleo viscoso amarelo	27
	1-(4-clorofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona	óleo viscoso amarelo	95
	1-(4-bromofenil)-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona	óleo viscoso amarelo	69

<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

#### 4.4. Procedimento geral para a reação entre 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas e cloridrato de aminoguanidina

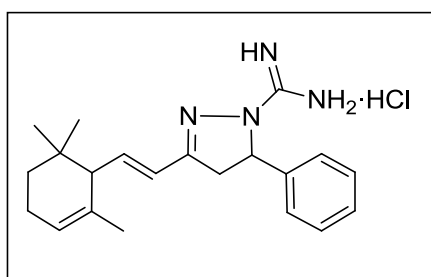
Em um tubo falcon de 50 mL, foi adicionado 20 mL de etanol, 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona (1 mmol), o cloridrato de aminoguanidina (3 mmol, 0,3316 g) e o KOH (3 mmol, 0,1683 g). A mistura foi levada ao ultrassom e sonicada por 60 minutos. Após o termino da sonicção, a mistura foi resfriada e filtrada. O filtrado foi colocado em um funil de extração ao qual foi adicionado HCl 10% (15 mL) e extraído com clorofórmio (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio anidro, seguindo de filtração e evaporação sob pressão reduzida utilizando um rotaevaporador (**Esquema 24**).

#### Esquema 24

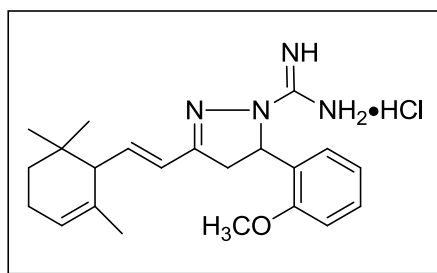


#### 4.5. Dados físicos das terpenil pirazolinias.

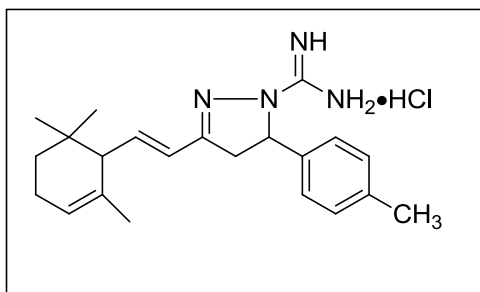
**Cloridrato de 5-fenil-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (3a):** Rendimento: 61 %; Ponto de fusão obtido: 187-188 °C; Característica: sólido amarelado; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,27 (m, 4H, NH), 7,23-7,16 (m, 2H, Ar), 6,53-6,41 (m, 1H), 5,92-5,87 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,63 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 3,44 (dt,  $J = 14,2$  e  $7,1$  Hz, 1H), 3,03 (d,  $J = 20,2$  Hz, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,10 – 1,89 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,37 (dd,  $J = 12,6$  e  $7,0$  Hz, 1H), 1,22 (dd,  $J = 15,8$  e  $8,8$  Hz, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (s, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158,02; 153,58; 140,08; 139,34; 138,84; 133,23-133,14; 129,64; 129,04; 125,80; 124,46; 64,81; 60,77; 43,42; 34,92-34,87; 34,66; 29,78; 28,84; 27,59; 23,83; 18,85-18,80; 15,78.



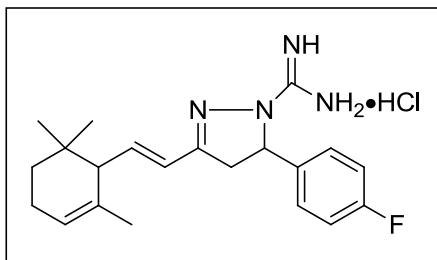
**Cloridrato de 5-(2-metoxifenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (3b):** Rendimento: 85 %; Ponto de fusão obtido: 111-112 °C; Característica: sólido amarelado; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,16 (m, 4H, NH), 6,98-6,93 (m, 2H, Ar), 6,39 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 5,99 (dd,  $J = 15,8$  e  $9,3$  Hz, 1H), 5,79 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,68 (dd,  $J = 17,2$  e  $11,5$  Hz, 1H), 3,08 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 2,33 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (td,  $J = 13,2$  e  $7,7$  Hz, 1H), 1,26 – 1,19 (m, 1H), 1,07 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158,5; 156,1; 153,3; 145,2; 132,2; 130,8; 127,2; 125,6; 122,7; 121,8; 111,5; 56,2; 55,8; 54,9; 42,2; 32,7; 31,2; 28,0; 26,8; 23,1; EMAR (M+H) Experimental –  $m/z$  367,2519 – Fórmula  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}^+$  – Teórico - 367,2492.



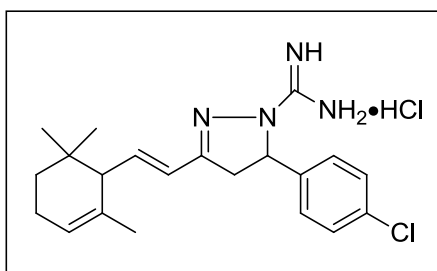
**Cloridrato de 5-(4-metil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (3c):** Rendimento: 49 %; Ponto de fusão obtido: 141-142 °C; Característica: sólido amarelado; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,76 (dd,  $J = 92,4$  e  $36,5$  Hz, 4H, NH), 7,22 (d,  $J = 41,7$  Hz, 2H, Ar), 6,43-6,34 (m, 1H), 6,12 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 5,98-5,90 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 2,96 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1H), 2,29 (t,  $J = 33,7$  Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,36 (dd,  $J = 11,8$  e  $6,3$  Hz, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,19 (d,  $J = 14,2$  Hz, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).



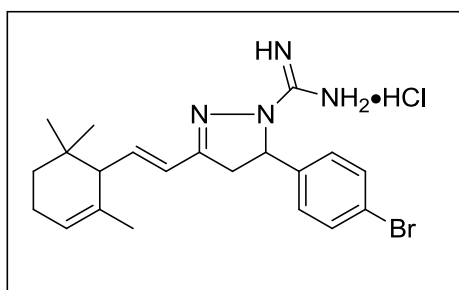
**Cloridrato de 5-(4-fluorfenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (3d):** Rendimento: 74 %; Ponto de fusão obtido: 161-162 °C; Característica: sólido amarelado; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,77 (s, 4H, NH), 7,36-7,07 (m, 2H, Ar), 6,39 (dd,  $J = 15,8$  e  $2,9$  Hz, 1H), 6,12 (dd,  $J = 15,8$  e  $9,5$  Hz, 1H), 5,79-5,64 (m, 1H), 5,46 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,77 (ddd,  $J = 17,5$  e  $11,3$  e  $6,4$  Hz, 1H), 3,20-2,95 (m, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,54 (d,  $J = 8,1$  Hz, 3H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,05 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 0,87 (d,  $J = 1,4$  Hz, 3H), 0,78 (d,  $J = 4,7$  Hz, 3H).



**Cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (3e):** Rendimento: 86 %; Ponto de fusão obtido: 210-212 °C; Característica: sólido amarelado; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,84 (dd,  $J = 59,3$  e  $16,0$  Hz, 4H, NH), 7,29 (s, 2H, Ar), 6,37 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H), 6,14 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 6,01-5,91 (m, 1H), 5,49 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,76- 3,63 (m, 1H), 2,95 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H), 2,31 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,41-1,29 (m, 1H), 1,22 (dd,  $J = 13,2$  e  $8,7$  Hz, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158,2; 153,3; 145,9; 137,4; 134,8; 132,1; 129,6; 127,4; 122,95; 122,43; 59,81; 55,0; 43,6; 32,8; 31,2; 28,1; 26,8; 23,1; IV (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3118, 3065, 3031, 2955, 2925, 1658, 1646, 1620, 1595, 1490.



**Cloridrato de 5-(4-bromofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (3f):** Rendimento: 64 %; Ponto de fusão obtido: 184-185 °C; Característica: sólido amarelado; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (d,  $J = 7,8$  Hz, 4H, NH), 7,27-7,17 (m, 2H, Ar), 6,37 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 5,97 (ddd,  $J = 15,3$  e 9,4 e 4,0 Hz, 1H), 5,49 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,94 (d,  $J = 17,1$  Hz, 1H), 2,31 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (dd,  $J = 12,3$  e 7,5 Hz, 1H), 1,22 (dd,  $J = 13,4$  e 8,8 Hz, 1H), 1,06-1,01 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,81 (d,  $J = 2,6$  Hz, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158,2; 153,2; 146,0; 137,9; 132,9 – 131,3; 129,0; 127,6; 123,3; 122,2; 64,4; 59,9; 55,0; 43,6; 32,8; 31,2; 28,1; 26,8; 23,1; IV (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3120, 3032, 2955, 2926, 2865, 1659, 1646, 1622, 1595, 1487, 1135, 1071, 718.



## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Preparação das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas (chalconas)

Reações entre  $\alpha$ -ionona e aldeídos aromáticos levam a formação de chalconas quando realizadas sob condições clássicas de reação em meio alcalino. Um número reduzido dessas reações já foi descrita na literatura<sup>58</sup>, portanto, a ampliação desse escopo foi explorada neste trabalho.

Primeiramente, a reação entre a  $\alpha$ -ionona e os aldeídos aromáticos foi utilizada como modelo a fim de escolher a melhor condição para obtenção do composto 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona **2a**. Para tanto, as condições descritas na literatura empregadas para outros produtos semelhantes bem como adaptações destas foram empregadas. O monitoramento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada. Os dados referentes a estes experimentos são mostrados na **Tabela 2**.

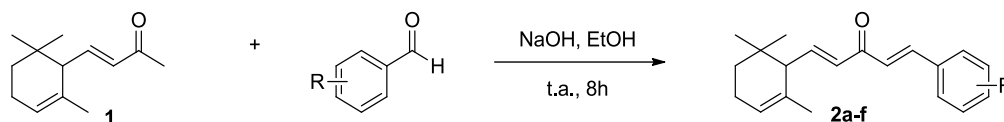
**Tabela 2.** Escolha da condição reacional para obtenção do composto 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona (**2a**).

Experimento	Benzaldeído (eq.)	Tempo	Condição	Rendimento (%)
1	1	8 h	t.a.	79
2	1	20 h	t.a.	95
3	1,04	20 h	50 °C	39
4	1,04	24 h	50 °C	62
5	<b>1,3</b>	<b>8 h</b>	<b>t.a.</b>	<b>98</b>
6	1,3	20 h	t.a.	61

Como demonstrado na **Tabela 2**, a melhor condição reacional foi o experimento número 5, pois o mesmo apresentou o melhor rendimento, no qual foi utilizado uma proporção de 1:1,3 de  $\alpha$ -ionona e do benzaldeído aromático no tempo reacional de 8 horas em temperatura ambiente.

Após definida a metodologia e realizada a otimização da reação foram preparados os precursores 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas que serão nomeados de chalconas neste referido trabalho. As chalconas **2a-f** foram sintetizadas pela reação de condensação aldólica entre uma série de aldeídos aromáticos e  $\alpha$ -ionona em meio básico, seguindo a metodologia previamente descrita na literatura<sup>58</sup>, conforme mostra o **Esquema 25** abaixo. Os produtos foram obtidos na forma de óleos viscosos em rendimentos de 27-98%.

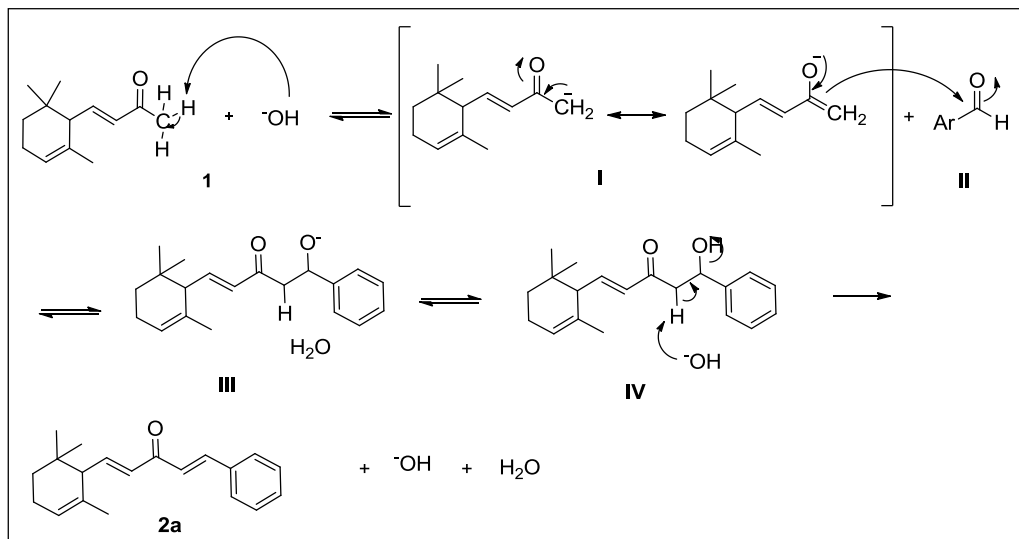


**Esquema 155**

	a	b	c	d	e	f
Ar	H	2-OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	4-F	4-Cl	4-Br
rend. %	98	38	83	27	95	69

**5.2. Proposta de mecanismo da reação de condensação para obtenção das 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas**

O mecanismo é proposto através de uma condensação aldólica entre aldeídos e cetonas. A reação de condensação de Claisen-Schmidt<sup>59,60</sup> é uma reação geral para todas as cetonas e aldeídos com átomos de hidrogênio  $\alpha$  (**Esquema 26**). A reação ocorre quando uma base remove um hidrogênio  $\alpha$  ácido de uma molécula de cetona **1** para formar o enolato **I**, que se estabiliza por ressonância. O enolato **I** ataca o carbono carbonílico de uma molécula de aldeído **II** por adição nucleofílica e forma um íon alcóxido **III**. A protonação do íon alcóxido **III** gera o produto de condensação e regenera a base. A formação de enona conjugada ocorre por desidratação catalisada por base, que abstrai um hidrogênio ácido da posição  $\alpha$  formando um íon enolato intermediário **IV**, que elimina o grupo de saída  $^-OH$  formando o composto **2a**.

**Esquema 166****5.3. Preparação das terpenil pirazolinás**

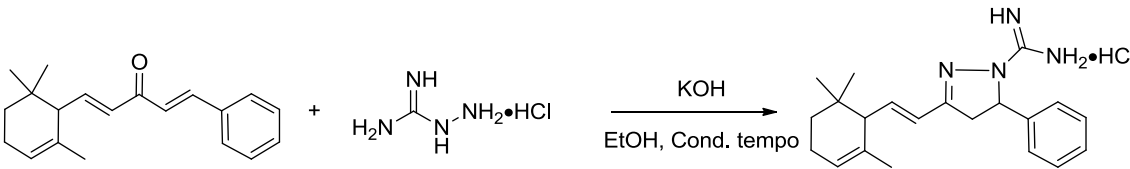
Na literatura encontram-se várias reações entre derivados de chalconas e hidrazinas resultando na formação de pirazóis e pirazolinás. Neste trabalho, o estudo das

reações de condensação entre 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas **2** e cloridrato de aminoguanidina foram desenvolvidas sob condições semelhantes aos trabalhos já publicados em nosso grupo de pesquisa<sup>55,56</sup>.

Primeiramente, foi realizada a otimização, visando determinar a condição de reação mais eficiente. Portanto, a reação entre a 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-onas **2a** e cloridrato de aminoguanidina foi utilizada como modelo, a fim de escolher a melhor condição para obtenção do cloridrato de 5-fenil-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida **3a**.

A pureza dos produtos e o monitoramento das reações foram realizados por cromatografia em camada delgada e ponto de fusão. Os dados referentes a estes experimentos são mostrados na **Tabela 3**. Com o propósito de neutralizar o cloridrato de aminoguanidina foi utilizada a mesma equivalência de KOH, para que a reação ocorresse com a aminoguanidina na forma livre.

**Tabela 3:** Otimização das condições para a síntese do composto **3a**.<sup>a</sup>



Exp.	Aminoguanidina.HCl (eq.)	KOH (eq.)	Condição	Tempo	Rend. (%)
1	2	2	t.a.	3 h	- <sup>b</sup>
2	2	2	Refluxo	24 h	- <sup>b</sup>
3	2	2	)))	30 min	- <sup>b</sup>
4	2	2	)))	40 min	- <sup>b</sup>
5	2	2	)))	1 h	78
7	3	3	)))	1 h	98

<sup>a</sup> 1 mmol de chalcona em 20 mL de EtOH.

<sup>b</sup> Não houve o consumo total do material de partida.

Como pode ser observado na **Tabela 3**, a melhor condição encontrada foi o **experimento 7**, utilizando 3 equivalentes de cloridrato de aminoguanidina e 3 equivalentes de hidróxido de potássio, sob irradiação ultrassônica por 60 minutos.

Após a realização das otimizações das condições reacionais para a síntese das terpenil pirazolininas **3**, (**Tabela 3**, **Experimento 7**), iniciou-se a síntese dos compostos pirazolínicos. A **Tabela 4** apresenta a estrutura dos compostos sintetizados e seus respectivos dados experimentais.

**Tabela 4:** Dados experimentais das terpenil pirazolininas.

Experimento	Produto	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	 3a	187-188	61
2	 3b	111-112	85
3	 3c	141-142	49
4	 3d	161-162	74
5	 3e	210-212	86
6	 3f	184-185	64

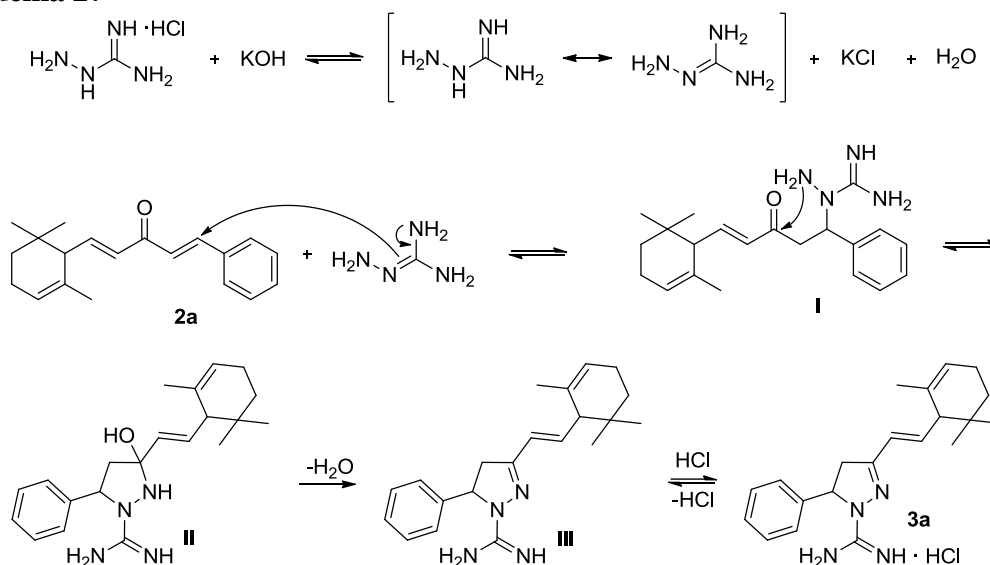
<sup>a</sup> Rendimentos dos produtos isolados.

Como pode ser verificado na **Tabela 4**, os compostos **3a-f** foram sintetizados em rendimentos de moderados a bons (49-86%).

#### 5.4. Proposta de mecanismo de reação para a obtenção das terpenil pirazolininas

De acordo com a literatura, a proposta do mecanismo ocorre em duas etapas, a primeira inicia-se com a neutralização do cloridrato de aminoguanidina com o hidróxido de potássio, formando as duas formas tautoméricas, como demonstrado no **Esquema 22**. Em uma segunda etapa, o par de elétrons da imina interna ataca o carbono  $\beta$ -carbonílico da 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)penta-1,4-dien-3-ona **2a** resultando no aduto **I**. Em uma ciclização intramolecular, o nitrogênio primário ataca a carbonila formando o intermediário **II**, que sofre desidratação chegando ao produto **III**. Por fim, com a adição de HCl obtém-se a terpenil pirazolina **3a** (**Esquema 27**)<sup>56</sup>

#### Esquema 27



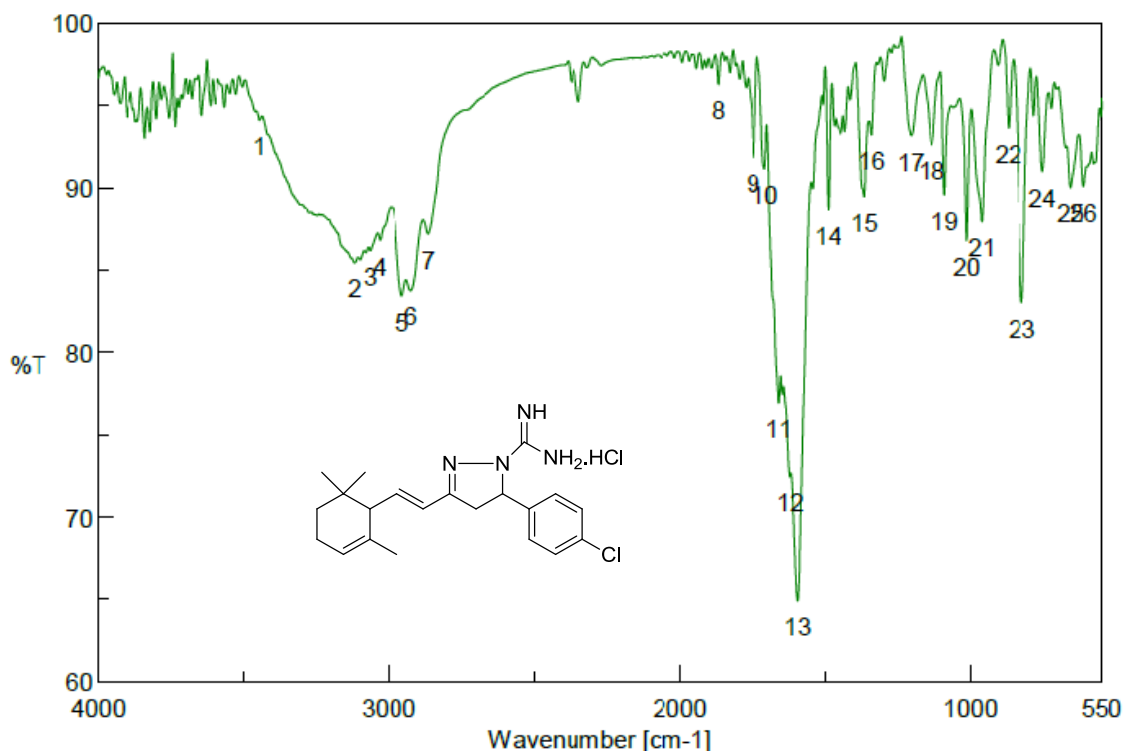
#### 5.5. Caracterização espectroscópica do composto 3e.

O cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3e**), foi escolhido para ser discutido, por apresentar análise de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

##### 5.5.1. Espectroscopia de infravermelho do composto 3e

A **Figura 8** demonstra o espectro de infravermelho do composto **3e** obtido em KBr. Observou-se uma banda em  $3118\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento N–H, não foi visualizada com clareza a segunda banda referente ao estiramento N–H. Em  $3065$  e  $3031\text{ cm}^{-1}$  possui bandas características de estiramento  $\text{Csp}^2\text{-H}$ , em  $2955$  e  $2925\text{ cm}^{-1}$  observa bandas de estiramento  $\text{Csp}^3\text{-H}$ . As bandas presentes nas regiões entre  $1658$  a  $1595\text{ cm}^{-1}$  podem ser referentes aos estiramentos C=C, C=N e ao dobramento N–H. Finalizando, a banda presente em  $1490\text{ cm}^{-1}$  é característica do estiramento C=C de anéis aromáticos.

**Figura 8:** Espectro de infravermelho do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) em pastilhas de KBr.



[ Result of Peak Picking ]

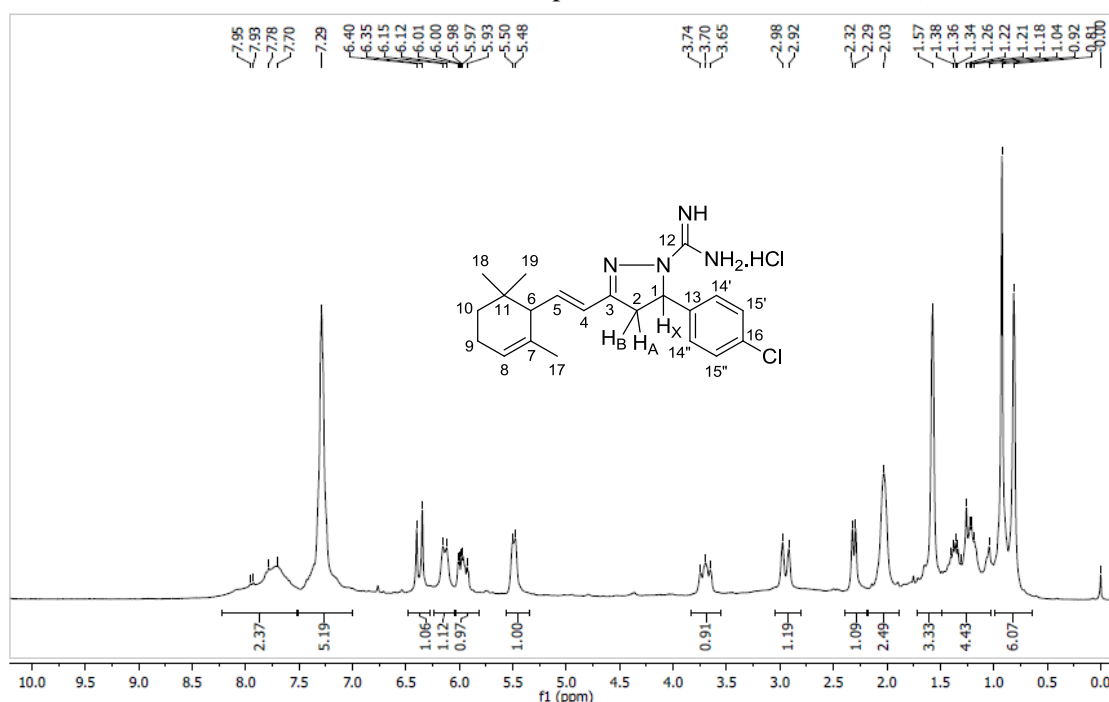
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3445.21	94.0981	2	3118.33	85.434
3	3065.3	86.1785	4	3031.55	86.8155
5	2955.38	83.4281	6	2925	83.7395
7	2865.22	87.2035	8	1867.72	96.2613
9	1746.71	91.8359	10	1708.14	91.1246
11	1658.96	76.9099	12	1620.88	72.4326
13	1595.32	64.8977	14	1490.22	88.6595
15	1364.87	89.4436	16	1340.28	93.2001
17	1205.29	93.1713	18	1134.9	92.6081
19	1089.1	89.5569	20	1013.41	86.8002
21	960.859	87.948	22	869.739	93.6305
23	823.455	83.0393	24	752.584	90.9869
25	656.643	89.9965	26	613.735	90.0828

### 5.5.2. Espectroscopia de RMN do composto **3e**

O composto **3e** teve sua estrutura determinada por ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 9**), é observado um pico largo em 7,29 ppm referente aos quatro hidrogênios aromáticos  $\text{H}_{14}$  e  $\text{H}_{15}$ . O sistema de acoplamento AMX esperado para os hidrogênios diastereotópicos da metilena  $\text{H}_A$  e  $\text{H}_B$  e o hidrogênio da metina  $\text{H}_X$  do anel pirazolínico não foi claramente observado. Em contrapartida, nas regiões de 2,32-2,29 ppm e 2,98-2,92 ppm são visualizados dois multipletos referentes à metilena e na região de 5,50-5,48 ppm é observado um

multiplete referente a metina. Na região de 6,40 a 5,93 ppm são observados três multipletos referentes aos hidrogênios vinílicos H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> e H<sub>8</sub>. Entre 3,74 e 3,65 ppm é observado um multiplete referente ao hidrogênio metínico H<sub>6</sub>. As metilenas que contêm H<sub>9</sub> e H<sub>10</sub> geraram dois multipletos nas regiões de 1,38-1,34 ppm e 1,26-1,18 ppm. As três metilas aparecem no espectro como singletos em 1,57, 0,92 e 0,81 ppm. Em 7,74 ppm é observado um pico alargado referente aos hidrogênios ligados aos nitrogênios do grupo amidino.

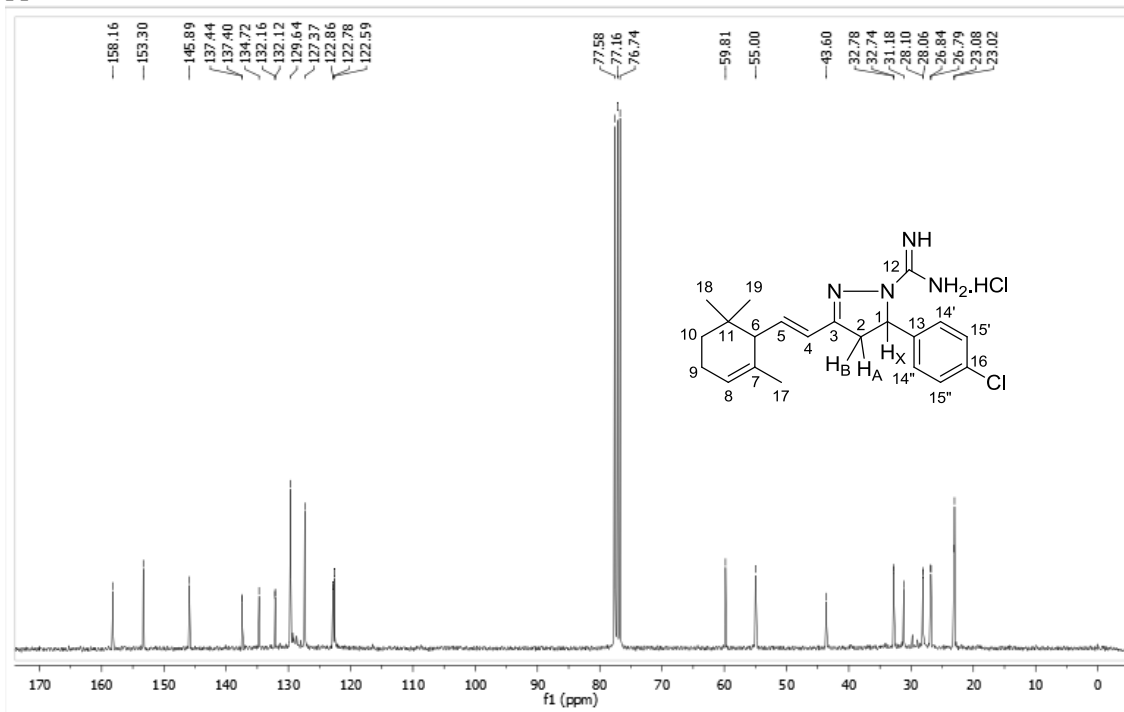
**Figura 9:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) em CDCl<sub>3</sub>.



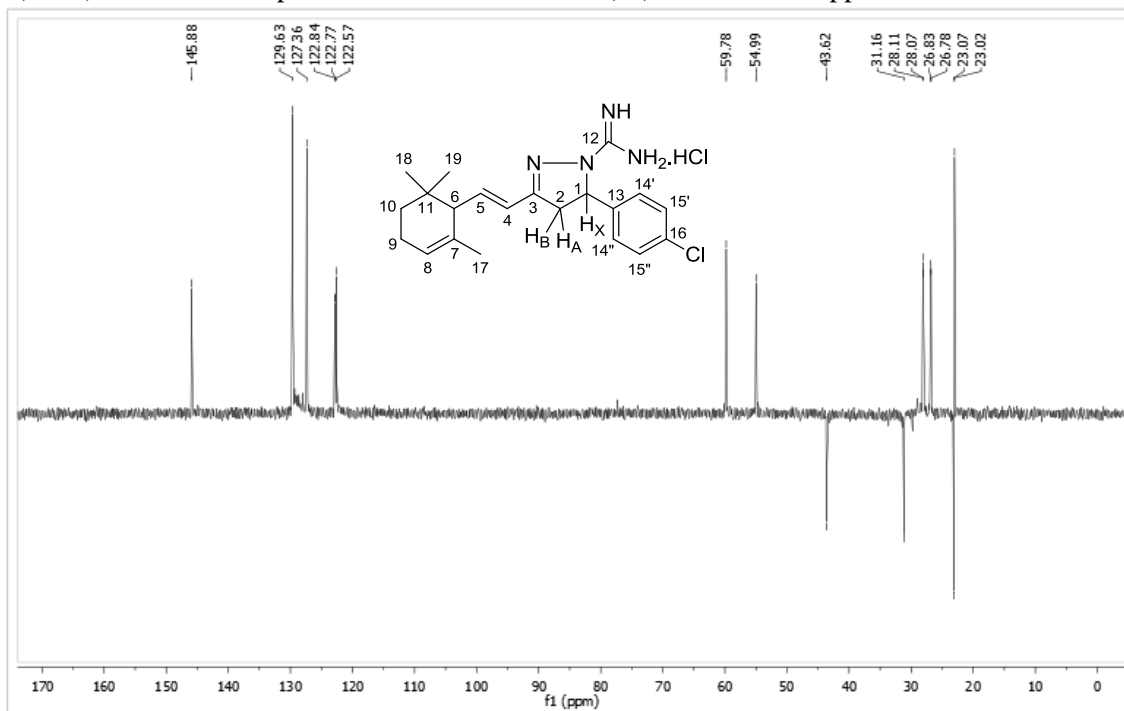
O espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 10**) apresenta alguns picos duplicados devido a presença de dois pares de enantiômeros. Assim, observam-se picos em 158,2 ppm referentes aos C<sub>12</sub> dos diastereoisômeros. Em 153,3 ppm aparece um sinal do C<sub>3</sub> pertencente ao anel pirazolínico. Próximos a 137,4, 134,7 e 132,1 são observados três sinais duplicados referentes aos carbonos quaternários C<sub>7</sub>, C<sub>13</sub> e C<sub>16</sub>. O carbono vinílico ligado a hidrogênio C<sub>4</sub> gerou sinal em 145,9 ppm enquanto C<sub>5</sub> e C<sub>8</sub> geraram sinais com deslocamentos parecidos próximos a 122 ppm, sendo que um deles aparece duplicado. Em 129,6 e 127,3 ppm estão os picos referentes aos carbonos ligados a hidrogênios do anel aromático C<sub>14</sub> e C<sub>15</sub>. Em 59,8 e 55,0 ppm são observados os carbonos das metinas C<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>, respectivamente. Em 43,6, 31,2 e 23,0 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos metilênicos C<sub>2</sub>, C<sub>9</sub> e C<sub>10</sub>, sendo que o sinal em 43,6 ppm confirma a formação do anel pirazolínico. Finalmente, o espectro apresenta três sinais referentes às metilas

em 28,0, 26,8 e 23,0 ppm. Além disso, o espectro de DEPT 135 (**Figura 11**) confirma a presença de dezesseis carbonos metínicos, três metilenas e seis carbonos quaternários.

**Figura 10:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) entre 170 e -5 ppm, em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 11:** DEPT-135 do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) entre 170 e -5 ppm, em  $\text{CDCl}_3$ .



## CONCLUSÃO

Conforme os resultados experimentais alcançados no presente trabalho, foi possível obter as seguintes conclusões:

A preparação dos precursores 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-em-1-il)penta-1,4-dien-3-onas realizada sob agitação em temperatura ambiente, foram obtidos com bons rendimentos.

A reação entre as 1-fenil-5-(2,6,6-trimetilciclohex-2-em-1-il)penta-1,4-dien-3-onas e cloridrato de aminoguanidina, sob condições sonoquímicas mostrou ser eficiente para a obtenção das terpenil pirazolininas com bons rendimentos.

Como podemos observar, os compostos sintetizados **3a-f** apresentaram valores de rendimentos de moderados a ótimos 49 a 86%.

As técnicas de identificação RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, Infravermelho e EMAR utilizadas mostraram que os compostos sintetizados apresentam dados espectroscópicos condizentes com as estruturas propostas.



**REFERÊNCIAS**

- <sup>1</sup> Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, F. A. *Quím. Nova*. **2006**, *29*, 569.
- <sup>2</sup> Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- <sup>3</sup> Szabo, G.; Fischer, J.; Kis-Varga, A.; Gyires, K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 142.
- <sup>4</sup> Gelfand, E. V.; Cannon, C. P. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, 1919.
- <sup>5</sup> Mclean, K. J.; Marshall, K. R.; Richmond, A.; Hunter, I. S.; Fowler, K.; Kieser, T.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Munro, A. W. *Microbiology* **2002**, *148*, 2937.
- <sup>6</sup> Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 180.
- <sup>7</sup> Wu, X.; Neumann, H.; Beller, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4919.
- <sup>8</sup> Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5258.
- <sup>9</sup> Silva, C. R.; Maeyer, J. R.; Dawson, A.; Zheng, Z. *Polyhedron* **2007**, *26*, 1229.
- <sup>10</sup> Ghahremanzadeh, R.; Rashid, Z.; Zarnani, A. H.; Naeimi, H. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 1451.
- <sup>11</sup> Bezerra, M. C. L.; Bursztyn, M. *Ciência e Tecnologia para Desenvolvimento Sustentável*, Ministério do Meio Ambiente; Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis; Consórcio CDS/UNB/Abipti: Brasília, **2000**.
- <sup>12</sup> Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quim. Nova*. **2003**, *26*, 123.
- <sup>13</sup> Silva, F. M.; Lacerda, P. S. B.; Junior, J. J. *Quim. Nova*, **2005**, *28*, 103.
- <sup>14</sup> Anatas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- <sup>15</sup> Hjeresen, D. L.; Schutt, D. L.; Boese, J. M.; *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 1543.
- <sup>16</sup> Uenojo, M.; Junior, M. R. M.; Pastore, G. M. *Quim. Nova*, **2007**, *3*, 622.
- <sup>17</sup> Sharma, V.; Singh, G.; Kaur, H.; Saxena, A. K.; Ishar, M. P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6343.
- <sup>18</sup> Tiwari, A.; Kumar, S.; Suryawanshi, S. N.; Mittal, M.; Vishwakarma, P.; Gupta, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 248.
- <sup>19</sup> Culbreath, A. K.; Brenneman, T. B.; Kemerait Jr, R. C.; Hammes, G. *Pest. Manag. Sci.* **2009**, *65*, 66.
- <sup>20</sup> Ananthnag, G. S.; Adhikari, A.; Balakrishna, M. S. *Catal. Commun.* **2014**, *43*, 240.

- 
- <sup>21</sup> Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth edition, **2002**. (electronic).
- <sup>22</sup> Díez, V.K.; Apesteuguía, C. R.; Di Cosimo, J. I. *Catal Today*. **2010**, *149*, 267.
- <sup>23</sup> Sharma, V.; Singh, G.; Kaur, H.; Saxena, A. K.; Ishar, M. P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 310.
- <sup>24</sup> Zeiger, E.; Lincoln, T. *Plant Physiology*; Sinauer Associates, Inc. Publishers. Sunderland. Massachusetts, *apud* Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. **1998**, p. 309-334,
- <sup>25</sup> Zuanazzi, J. A. S. *Flavonóides*. In: Simões, C. M. O.; *et al.* (orgs.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. **2001**, *3ª ed.* Florianópolis: Editora da UFSC, Porto Alegre: Editora da UFRGS, Cap. 23. p. 499-526.
- <sup>26</sup> Zuanazzi, J. A. S. *Flavonóides*. In: SIMÕES, C. M. O. *et al. Farmacognosia: da Planta ao Medicamento*, **2002**, *4ª ed.*, Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. da UFSC, Cap. 23. p. 499-526.
- <sup>27</sup> Ávila, H. P.; Smânia, E. F.; Monache, F. D.; Júnior, A. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9790.
- <sup>28</sup> Polinsky, A. Lead-Likeness and Drug-Likeness. In: Wermuth, C. G. (org.). *The Practice of Medicinal Chemistry*. **2008**, *3ª ed.* Illkirch, France: Elsevier, Cap. 12, p. 244-254.
- <sup>29</sup> Nowakowska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125.
- <sup>30</sup> Hijova, E. *Bratisl. Lek. Listy*. **2006**, *107*; 80.
- <sup>31</sup> Barreiro, E.J. *Quím. Nova*, **1990**, *13*, 29.
- <sup>32</sup> Ávila, H. P. *Atividade Antibacteriana de Chalconas*. **2008**. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- <sup>33</sup> Chen, M.; Christensen, S. B.; Zhai, L.; Rasmussen, M. H.; Theander, T. G.; Frokjaer, S.; Steffansen, B.; Davidsen, J.; Kharazmi, A.; *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 1333.
- <sup>34</sup> Ruan, B.; Lu, X.; Tang, J.; Wei, Y.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, L.; Zhu, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2688.
- <sup>35</sup> Reddy, M. V. B.; Hwang, T.; Leu, Y.; Chiou, W.; Wu, T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2751.
- <sup>36</sup> Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Subhadhirasakul, S.; Tewtrakal, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *14*, 1710.

- 
- <sup>37</sup> Nielsen, S. F.; Bosen, T.; Larsen, M.; Schonning, K.; Kromann, H.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3047.
- <sup>38</sup> Bhakuni, D. S.; Chaturvedi, R.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 585.
- <sup>39</sup> Chen, M.; Christensen, S. B.; Blom, J.; Lemmich, E.; Nadelmann, L.; Fich, K.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Antimicrob Agents Ch.* **1993**, *37*, 2550. (b) Aponte, J. C.; Castillo, D.; Estevez, Y.; Gonzales, G.; Arevalo, J.; Hammond, G. B.; Sauvain, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 100.
- <sup>40</sup> Dyrager, C.; Wickström, M.; Fridén-Saxin, M.; Friberg, A.; Dahlén, K.; Wallén, E. A. A.; Gullbo, J.; Grotli, M.; Luthman, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2659.
- <sup>41</sup> Lee, S. H.; Zhao, Y.; Park, E.; Che, X.; Seo, G. S.; Sohn, D. H.; *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *658*, 9.
- <sup>42</sup> Sebt, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Boulaajaj, S.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M.; Kossir, A.; Oumimoun, H.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953.
- <sup>43</sup> Wei, W.; Qunrong, W.; Liqin, D.; Aiqing, Z.; Duoyuan, W.; *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 411.
- <sup>44</sup> Li, J. T.; Yang, W. Z.; Wang, S. X.; Li, S. H.; Li, T. S. *Ultrason. Sonochem.* **2002**, *9*, 237.
- <sup>45</sup> You, Y. C.; Zhang, X. H.; Gou, M.; You, Y. *Chem. Res. Appl.* **2000**, *12*, 186.
- <sup>46</sup> Sharma, V.; Chaudhary, A.; Arora, S.; Saxena, A. K.; Ishar, M. P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 310.
- <sup>47</sup> Zhou, J.; Geng, G.; Batist, G.; Wua, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1183-1186.
- <sup>48</sup> Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W. Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1984**, *5*, 167.
- <sup>49</sup> Gerstenberger, B. S.; Rauckhorst, M. R.; Starr, J. T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2097.
- <sup>50</sup> Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2009**, *41*, 253.
- <sup>51</sup> (a) Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1984**, *5*, 167. (b) Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U. K., **1996**, *3*, 1. (c) Stanovnik, B.; Svete, J. *In Pyrazoles*; Neier, R., Ed.; Science of Synthesis, Houben-Weyl, Methods of Organic Transformations, Georg Thieme: Stuttgart, Germany, **2002**, *12*, 15. (d) Yet, L. *In*

---

*Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, U.K., **2008**; *4*, 1.

<sup>52</sup> Zhao, J.; Qiu, J.; Gou, X.; Hua, C.; Chen, B. *Chinese J Catal.* **2016**, *37*, 571.

<sup>53</sup> Zhang, X.; Kang, J.; Niu, P.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 10170.

<sup>54</sup> Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.

<sup>55</sup> Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34.

<sup>56</sup> Santos, E. F. S.; Cury, N. M.; Nascimento, T. A.; Raminelli, C.; Casagrande, G. A.; Pereira, C. M. P.; Simionatto, E.; Yunes, J. A.; Pizzuti, L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 217.

<sup>57</sup> Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Em Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**, 4<sup>a</sup> Ed.

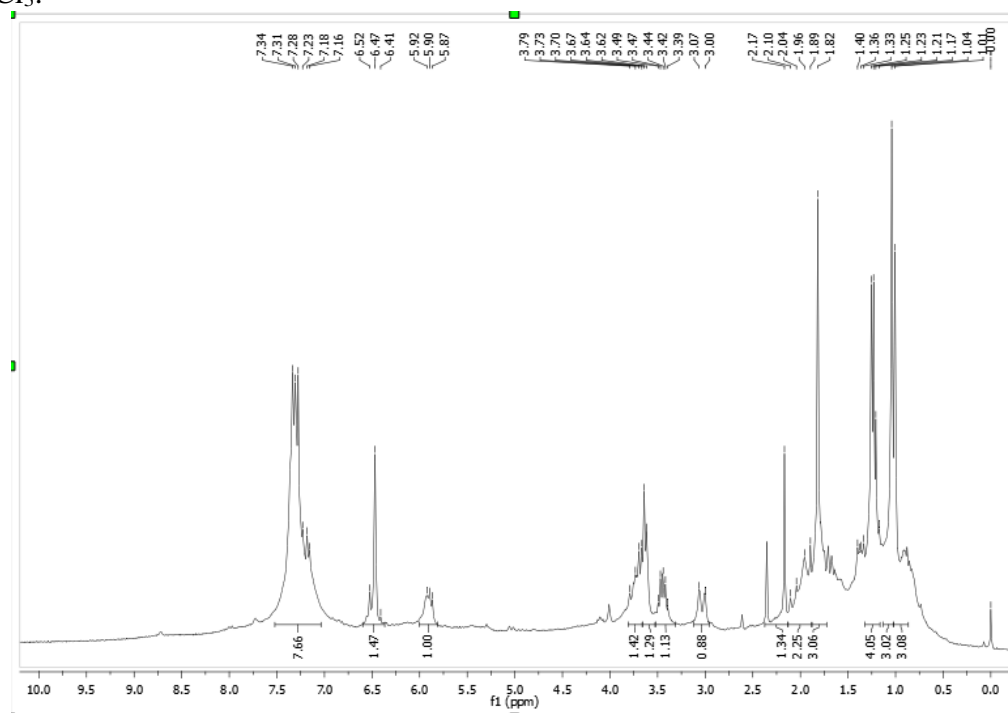
<sup>58</sup> Gandhi, R. P.; Kumar, S.; Aryan, R. C.; Ishar, M. P. S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1759.

<sup>59</sup> Claisen, L.; Claparede, A. *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1887**, *14*, 2460.

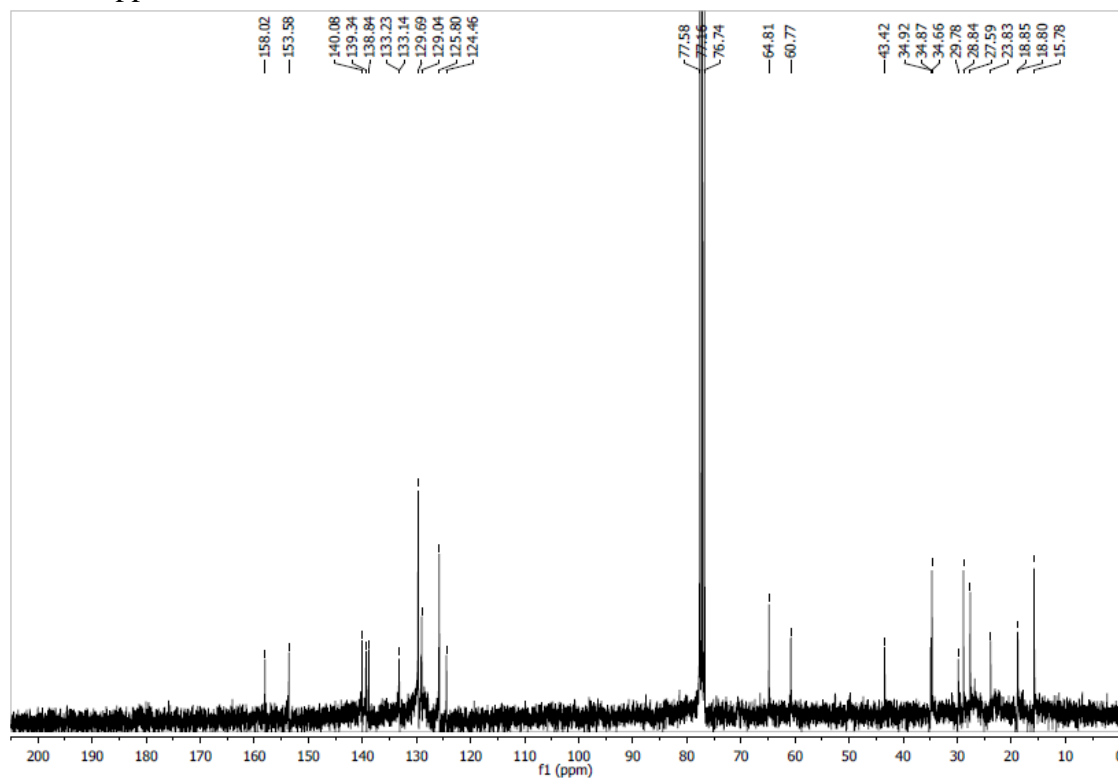
<sup>60</sup> Claisen, L. *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 655.

**Anexo I**

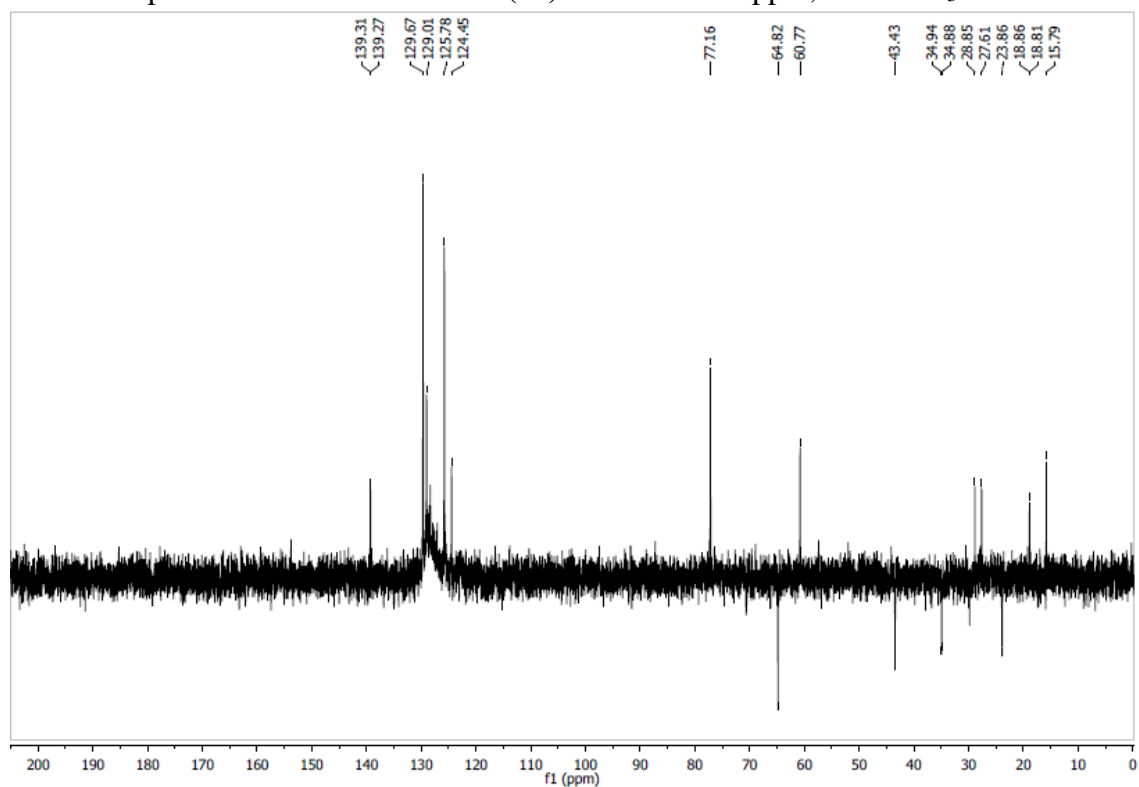
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz do Cloridrato de 5-fenil-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3a**) em  $\text{CDCl}_3$ .



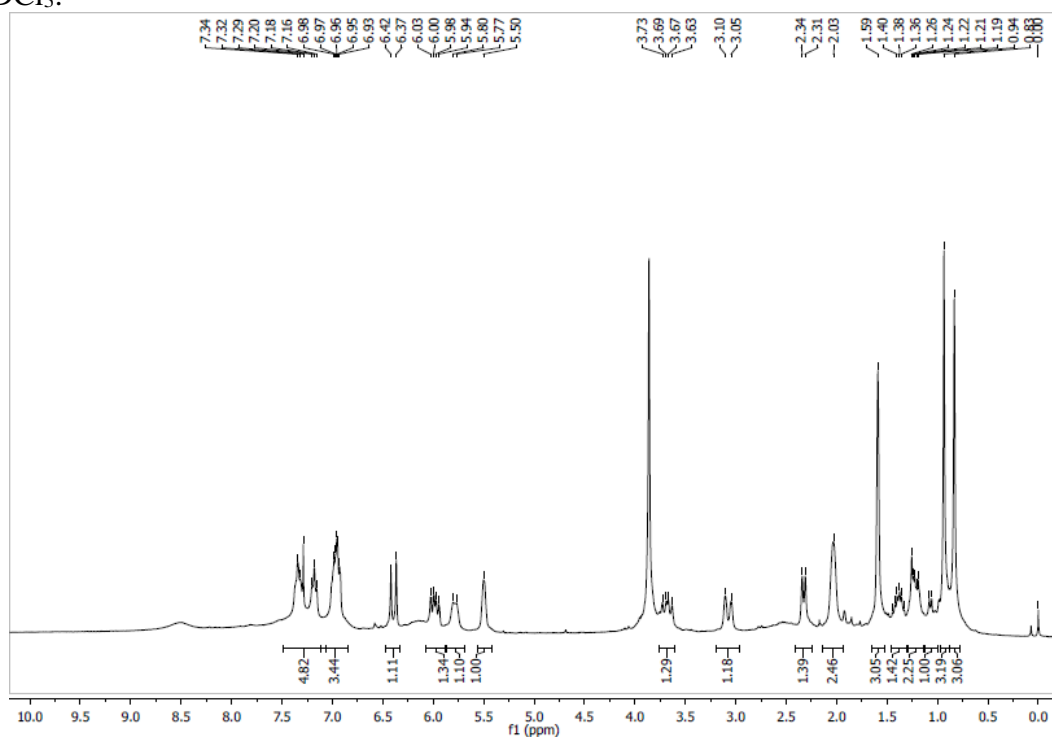
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz do Cloridrato de 5-fenil-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3a**) entre 205 e -2 ppm, em  $\text{CDCl}_3$ .



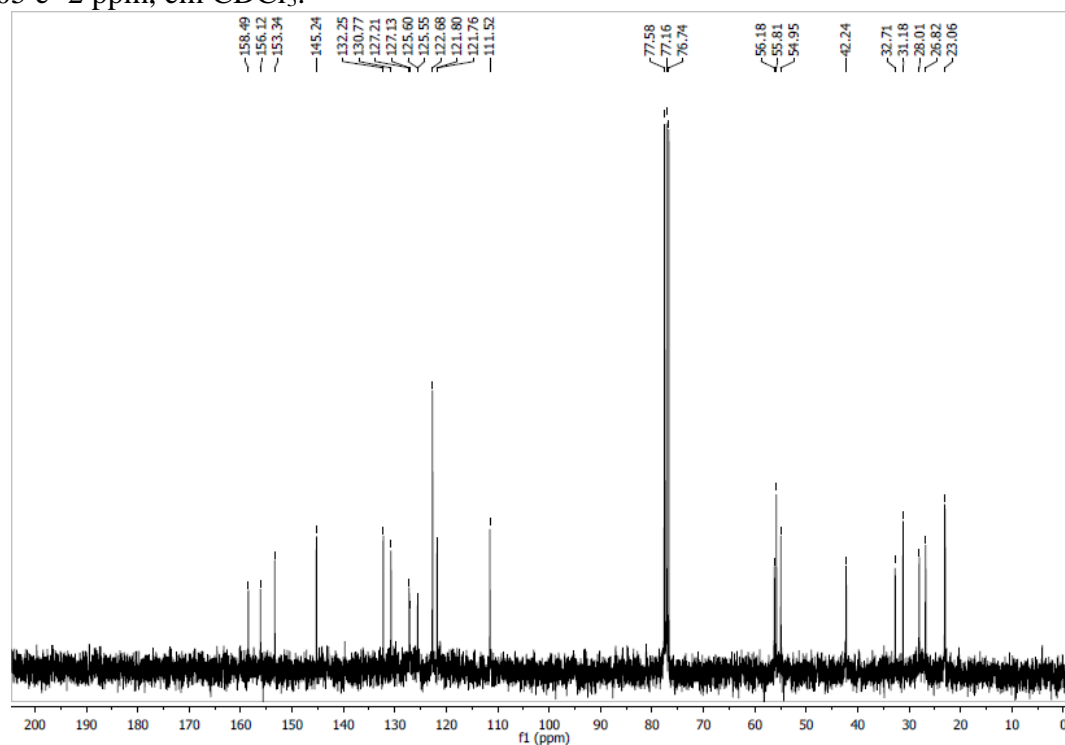
DEPT-135 do Cloridrato de 5-fenil-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3a**) entre 205 e -2 ppm, em CDCl<sub>3</sub>.



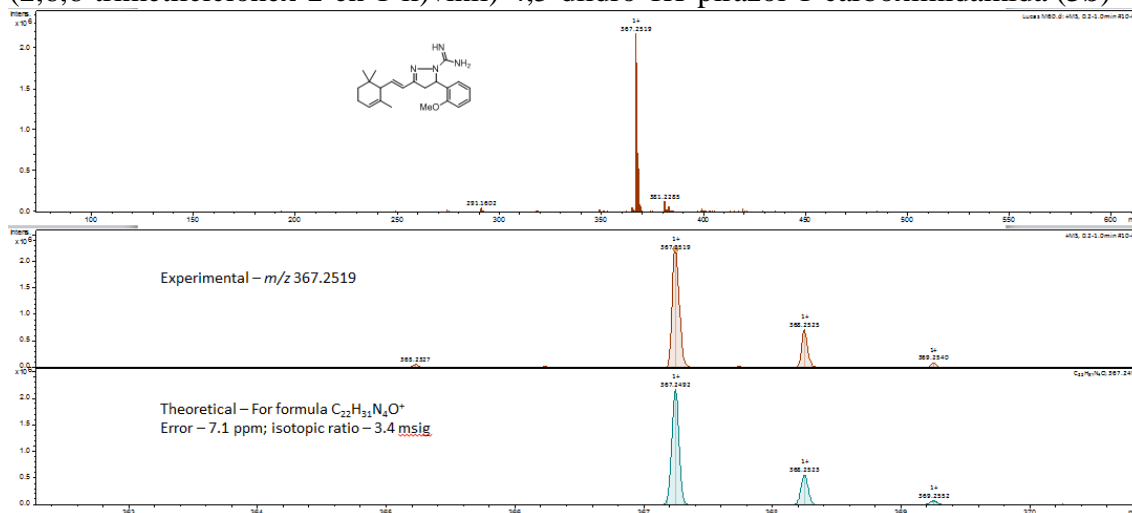
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz do Cloridrato de 5-(2-metoxifenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3b**) em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz do Cloridrato de 5-(2-metoxifenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3b**) entre 205 e -2 ppm, em  $\text{CDCl}_3$ .

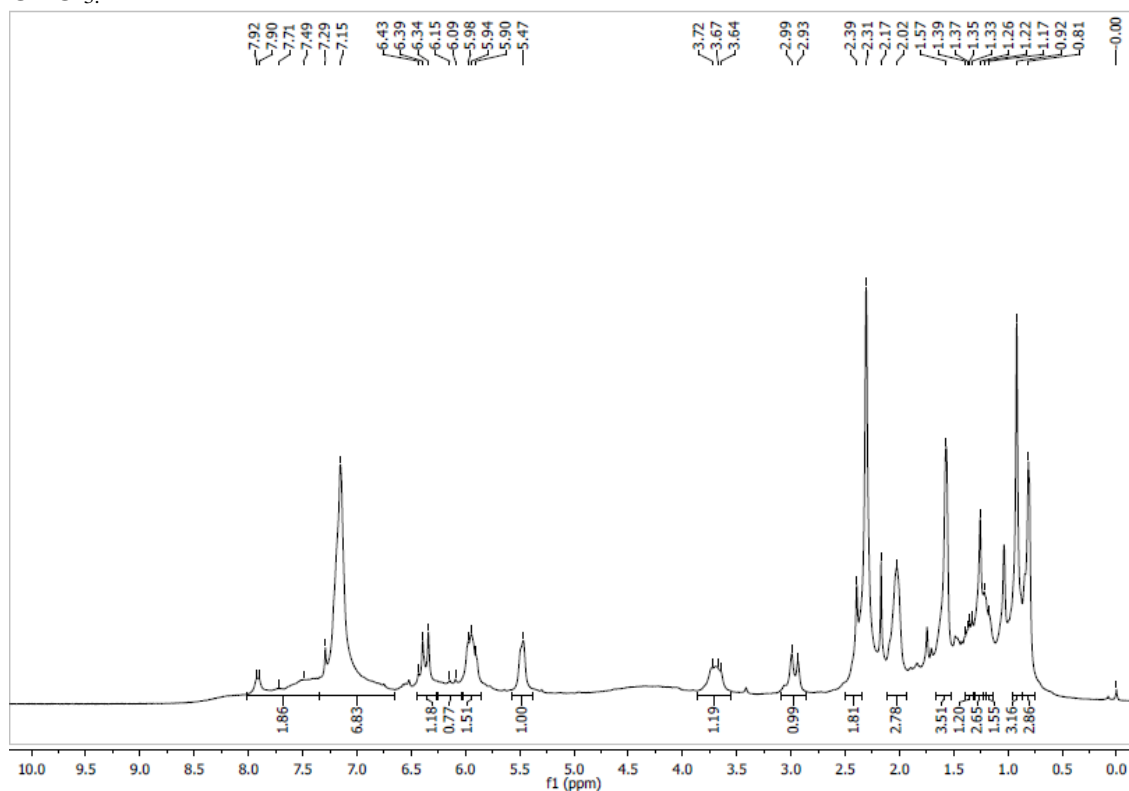


Espectrometria de massas de alta resolução do Cloridrato de 5-(2-metoxifenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3b**)

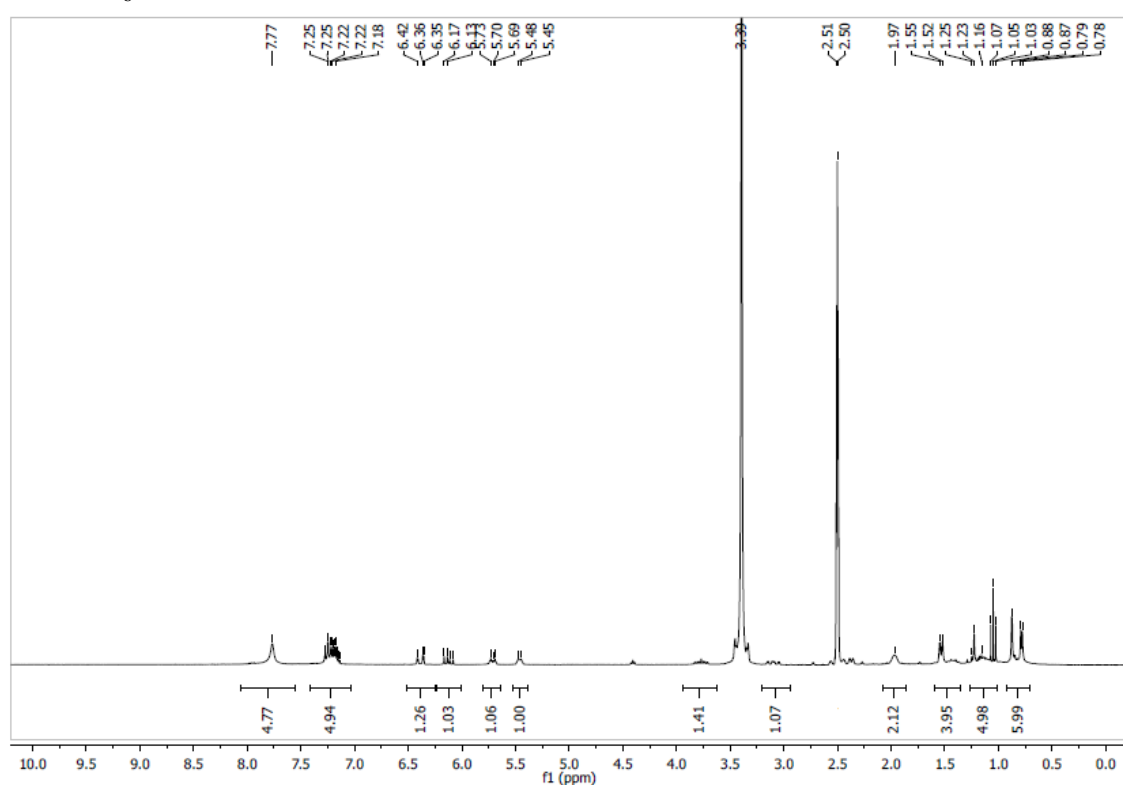




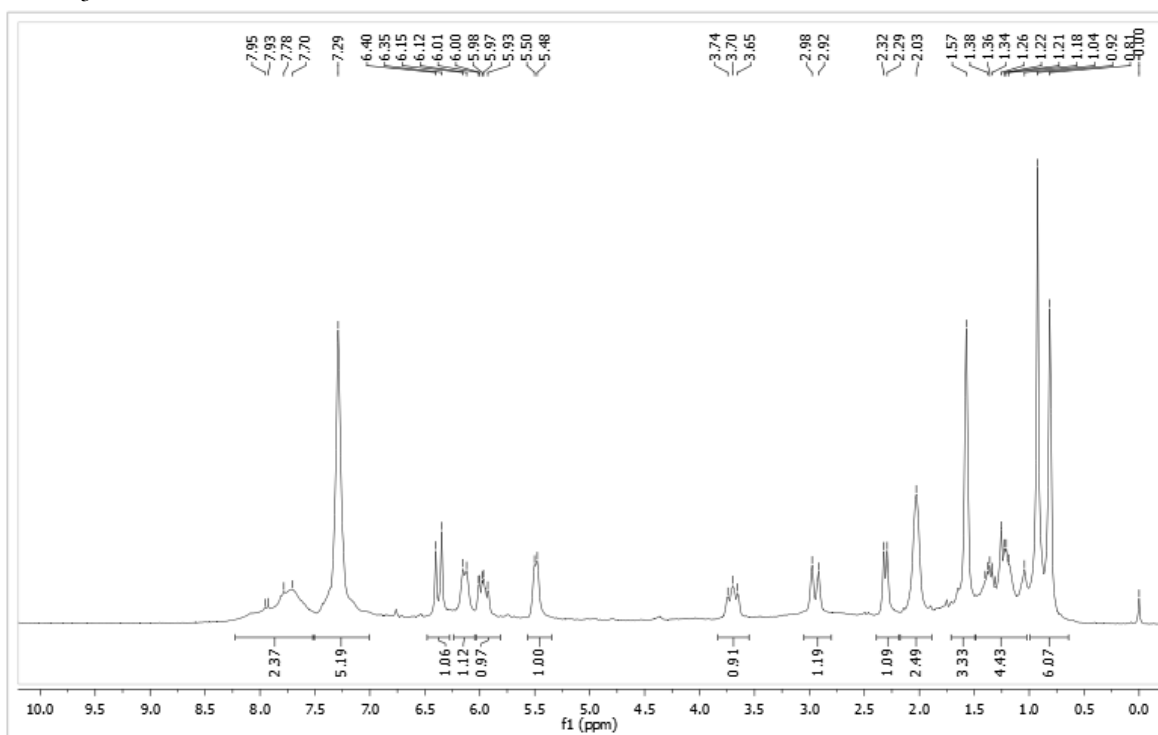
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz do Cloridrato de 5-(4-metil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3c**) em  $\text{CDCl}_3$ .



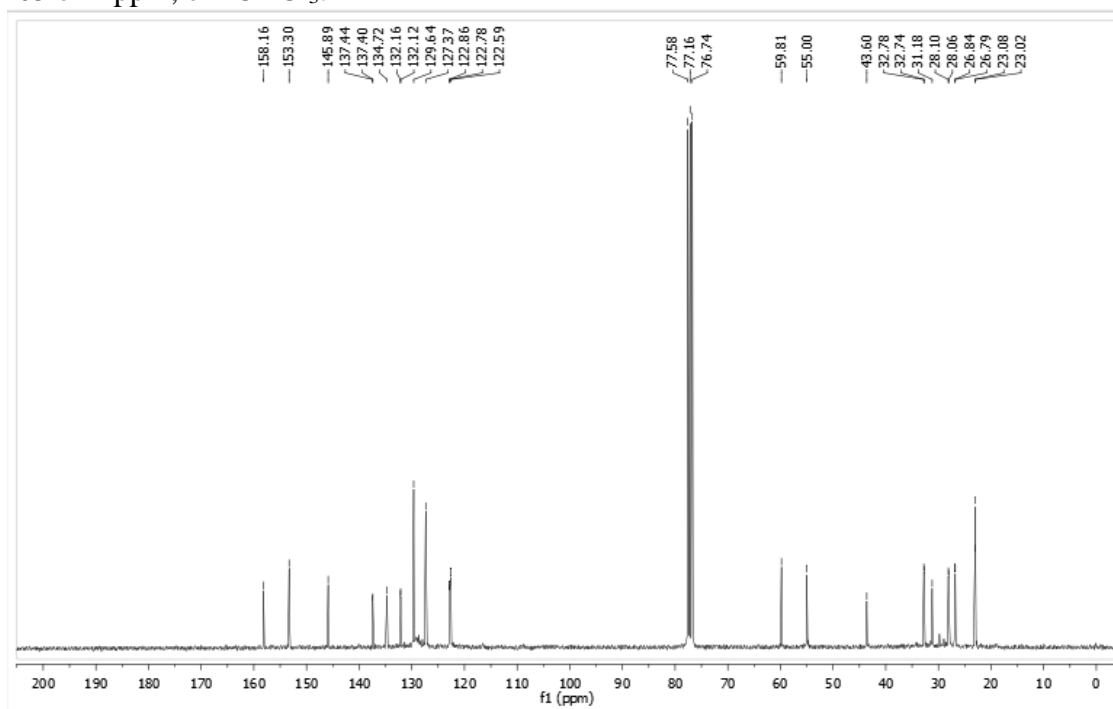
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz do Cloridrato de 5-(4-fluorfenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3d**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .



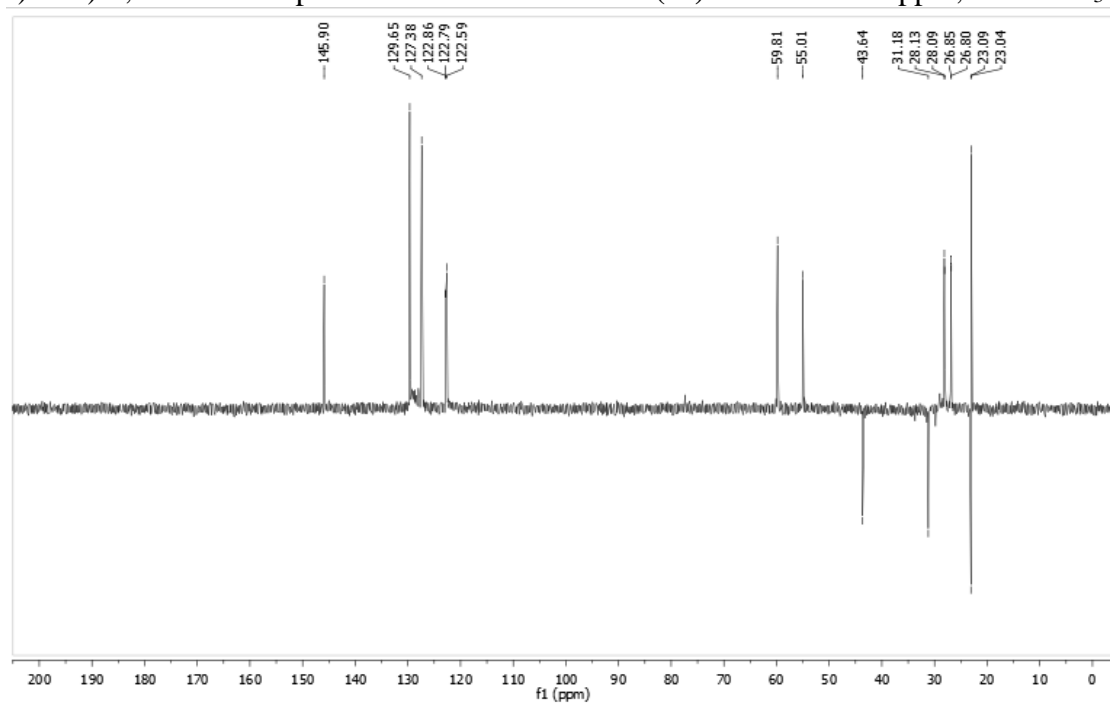
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz do Cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) em  $\text{CDCl}_3$ .



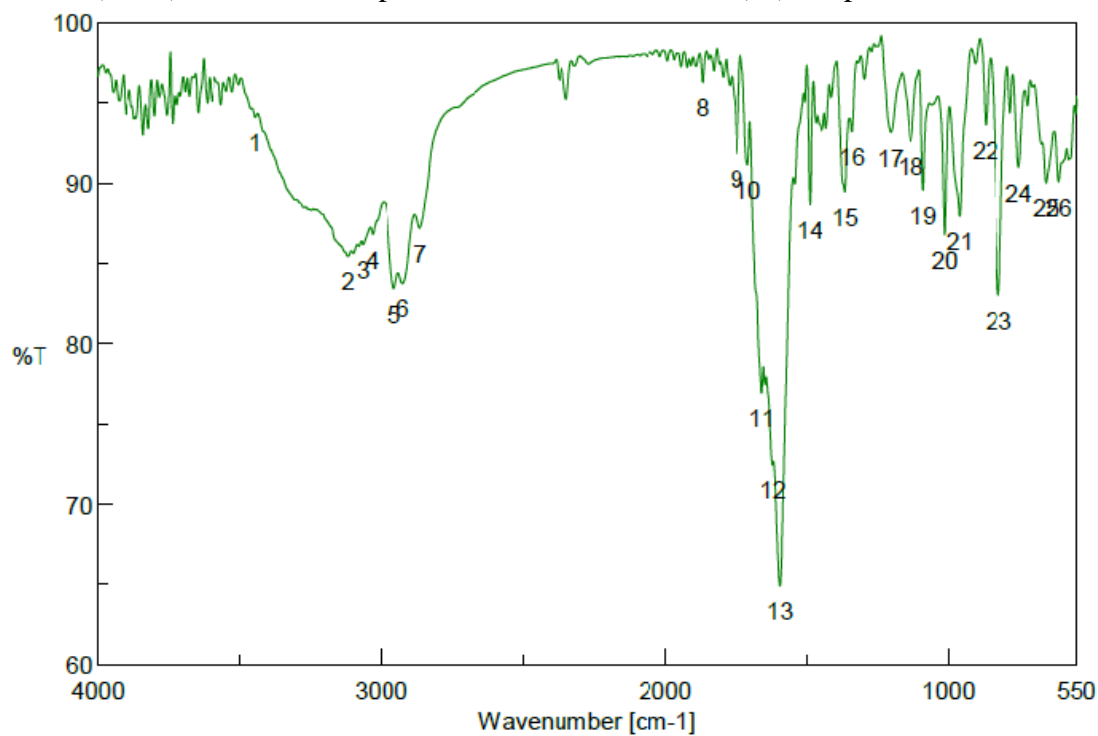
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz do Cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) entre 205 e -2 ppm, em  $\text{CDCl}_3$ .



DEPT-135 do Cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) entre 205 e -2 ppm, em  $\text{CDCl}_3$ .



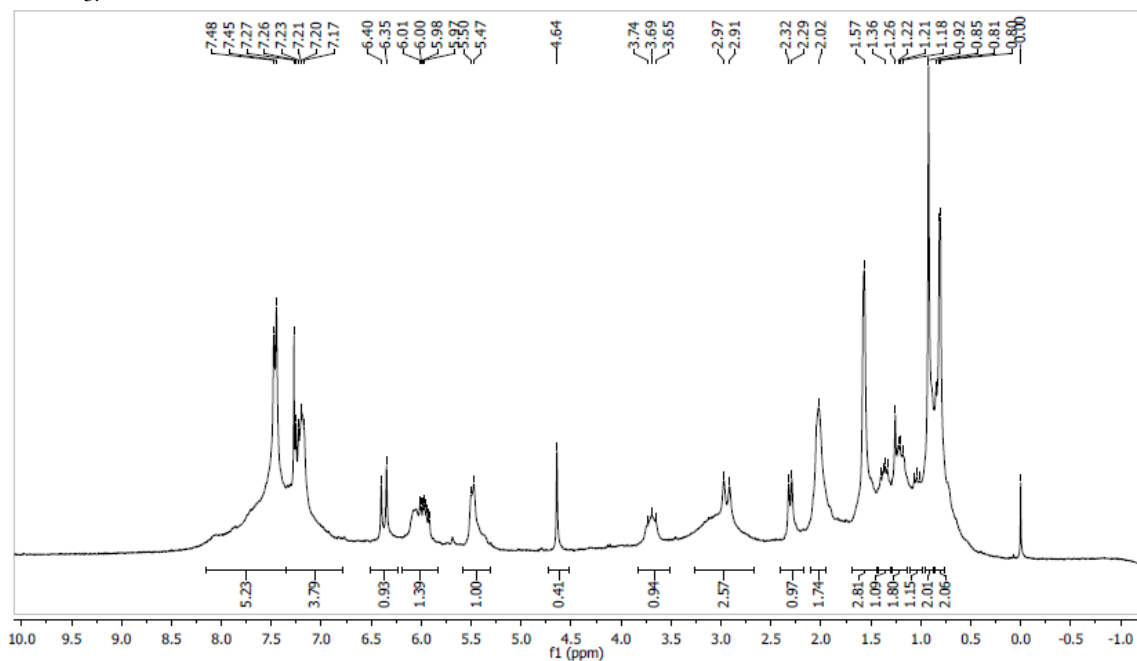
Espectro de infravermelho do cloridrato de 5-(4-clorofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3e**) em pastilhas de KBr.



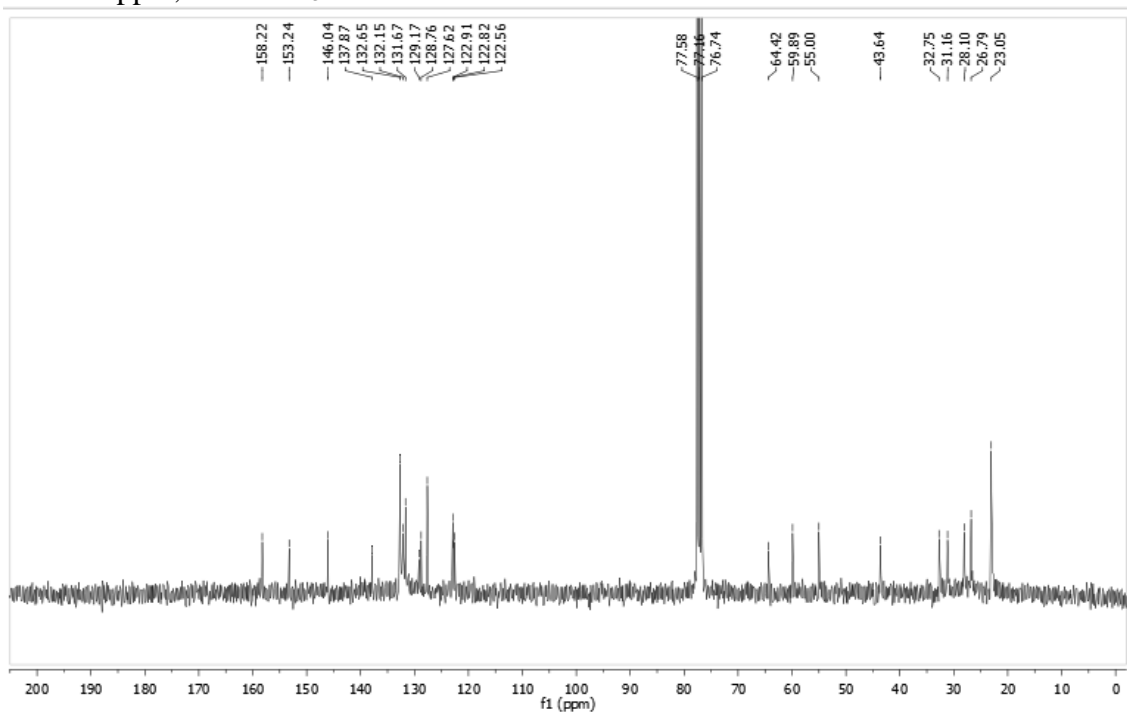
[ Result of Peak Picking ]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3445.21	94.0981	2	3118.33	85.434
3	3065.3	86.1785	4	3031.55	86.8155
5	2955.38	83.4281	6	2925	83.7395
7	2865.22	87.2035	8	1867.72	96.2613
9	1746.71	91.8359	10	1708.14	91.1246
11	1658.96	76.9099	12	1620.88	72.4326
13	1595.32	64.8977	14	1490.22	88.6595
15	1364.87	89.4436	16	1340.28	93.2001
17	1205.29	93.1713	18	1134.9	92.6081
19	1089.1	89.5569	20	1013.41	86.8002
21	960.859	87.948	22	869.739	93.6305
23	823.455	83.0393	24	752.584	90.9869
25	656.643	89.9965	26	613.735	90.0828

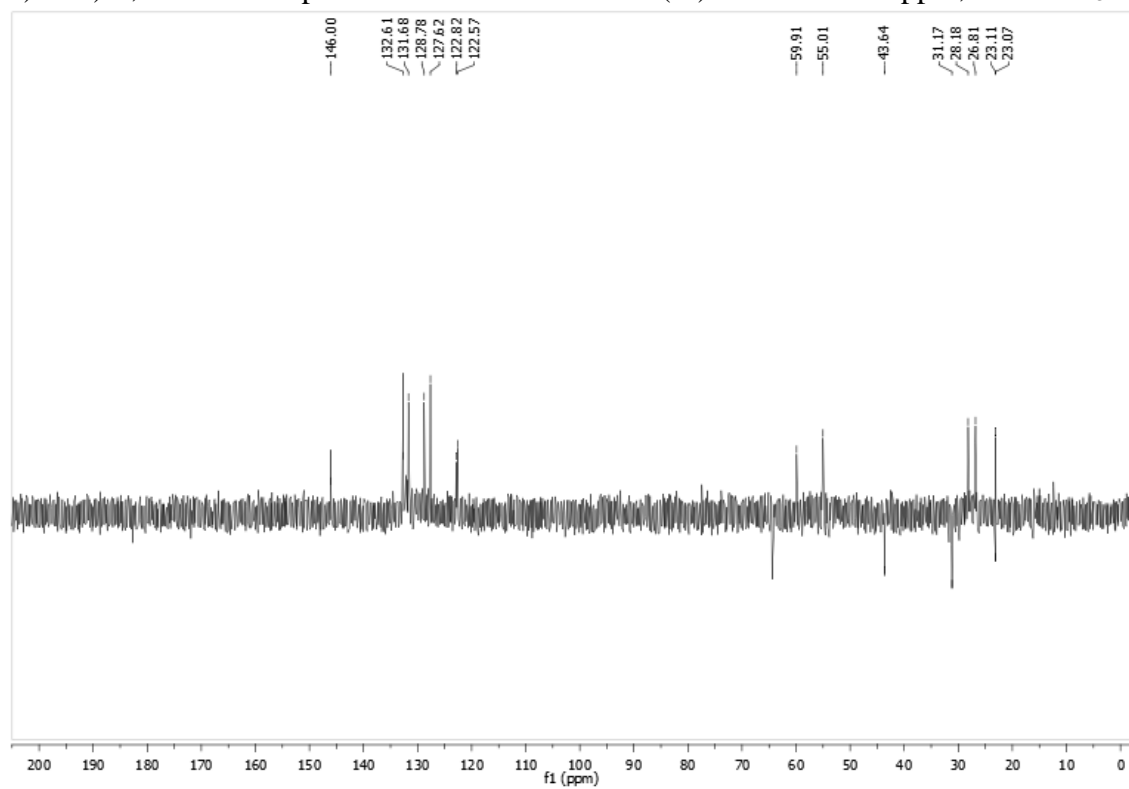
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 300 MHz do Cloridrato de 5-(4-bromofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3f**) em  $\text{CDCl}_3$ .



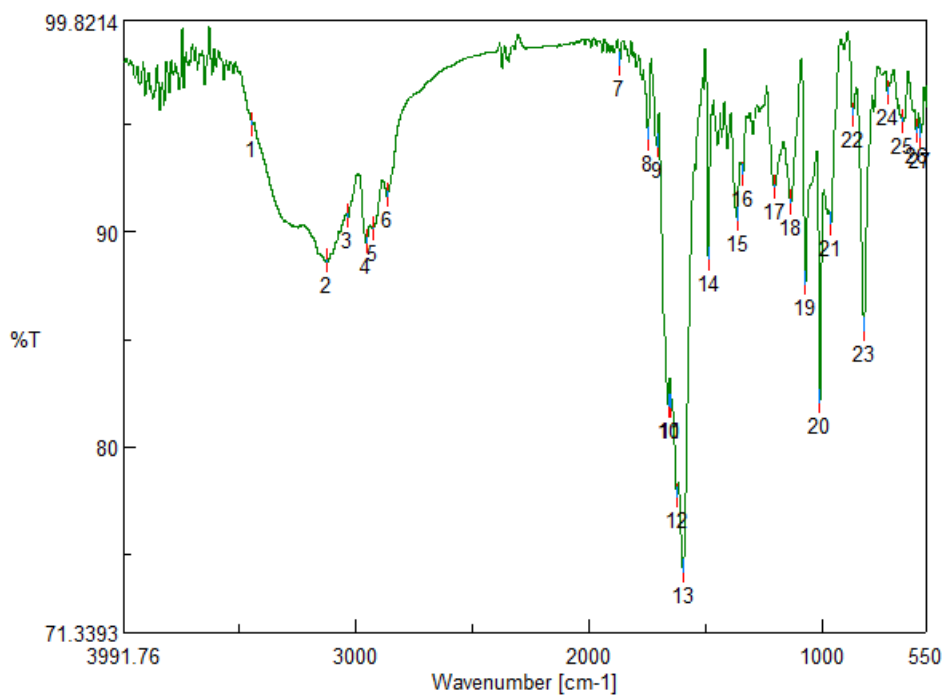
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz do Cloridrato de 5-(4-bromofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (**3f**) entre 205 e -2 ppm, em  $\text{CDCl}_3$ .



DEPT-135 do Cloridrato de 5-(4-bromofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3f**) entre 205 e -2 ppm, em CDCl<sub>3</sub>.



Espectro de infravermelho do Cloridrato de 5-(4-bromofenil)-3-(2-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-il)vinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (**3f**) em pastilhas de KBr.



[ Result of Peak Picking ]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3444.72	94.9683	2	3120.74	88.6037
3	3032.03	90.678	4	2955.38	89.4983
5	2926.93	90.144	6	2865.7	91.6636
7	1867.72	97.7804	8	1746.71	94.2982
9	1706.69	93.9554	10	1659.45	81.8585
11	1646.91	81.8337	12	1622.32	77.6578
13	1595.32	74.1523	14	1487.81	88.7092
15	1364.39	90.5518	16	1339.8	92.6827
17	1204.33	92.0753	18	1135.38	91.3435
19	1071.26	87.5835	20	1009.07	82.0535
21	961.341	90.376	22	868.774	95.4356
23	820.563	85.4023	24	718.836	96.4373
25	655.679	95.1173	26	595.896	94.6469
27	578.54	94.4396			