

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
Programa de Pós-Graduação em Química**



**SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE
CHALCONAS E TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS
PIRENIL-SUBSTITUÍDAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

DOUGLAS HENRIQUE CORANDIN BUGHI

**Dourados – MS, Brasil
2022**

**SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE
CHALCONAS E TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS
PIRENIL-SUBSTITUÍDAS**

DOUGLAS HENRIQUE CORANDIN BUGHI

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

Orientador: Prof. Dr. Lucas Pizzuti
Co-orientador: Dr. Guilherme Caneppele Pavaglio

Dourados – MS, Brasil
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

B931s	<p>Bughi, Douglas Henrique Corandin. Síntese e propriedades fotofísicas de chalconas e tiocarbamoilpirazolinias pirenil-substituídas. / Douglas Henrique Corandin. – Dourados, 2022.</p> <p>Orientador: Lucas Pizzuti. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Grande Dourados.</p> <p>1. Chalcona. 2. Pirazolina. 3. Pireno. 4. Materiais luminescentes. 5. Propriedades fotofísicas. I. Título.</p>
-------	---

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central – UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA / FACET

Termo de Aprovação

Após a apresentação, arguição e apreciação pela banca examinadora foi emitido o parecer APROVADO, para a dissertação intitulada: **“SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE CHALCONAS E TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS PIRENIL-SUBSTITUÍDAS”**, de autoria de **Douglas Henrique Corandin Bughi**, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal da Grande Dourados.

Prof. Dr. Lucas Pizzuti (Orientador)
Presidente da Banca Examinadora (UFGD)

Profª. Drª. Cristiane Storck Schwalm
Membra Examinadora (UFGD)

Prof. Dr. Gleison Antonio Casagrande
Membro Examinador (UFMS)

Dourados/MS, 8 de julho de 2022

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a Deus,
Aos meus Pais e minha Esposa,
Ao meu querido avô
E todos aqueles que nunca saíram do meu lado.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro sempre, por me guiar, amparar, e mesmo quando pensara não haver um caminho a seguir, mostrava-me as direções, e me dava a oportunidade de passar por esse momento ao lado de todos aqueles que me apoiavam e fizeram isso acontecer.

Agradeço a toda minha família, em especial a minha esposa e companheira Simone de Araújo, que andou lado a lado, por toda essa etapa da minha vida, exigente e vigilante, desde a inscrição até a entrega deste trabalho, me acolhendo e apoiando. Aos meus pais Claudiney J. Bughi e Célia C. Bughi, minha Tia Sandra A. Bughi, que mesmos distantes se fizeram sempre presentes. A minha querida sogra Conceição M. de Araújo e seu companheiro Gerson, que sempre presentes me acolheram como membro da família, e me ajudaram em tudo que poderia ser ajudado, e também a todos da família Araújo que se fizeram presentes, oraram e fizeram parte desta importante etapa.

Agradeço de coração aos meus amigos e companheiros de laboratório, pelo apoio, por toda acolhida, e encorajamento em momentos de dificuldade, da qual quero muito compartilhar esta vitória, obrigado Daniel Rissi, Thalita O. Daher, Yasmim Lima, Suzana Q. Velter, Liriana M. Roveda, Clara Amorim e todos aqueles que de alguma forma me deram forças e ajudaram, vocês fizeram parte de todo esse acontecimento.

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Lucas Pizzuti, por toda oportunidade, paciência, compreensão e ensinamentos nesta caminhada. Ao meu Co-orientador, Dr. Guilherme C. Pavoglio, por todo o esforço, pela caminhada, orientações, atenção e dedicação.

Ao grupo LSCM em especial a equipe de Campo Grande, que nos acolheu com toda a atenção e carinho possível. Ao Prof. Dr. Gleisson A. Casagrande e Prof. Dr. Anderson Caires, e seus orientandos, João Paulo da Cruz Nascimento, Natali L. Faganello, Katia, Estefane I. Teixeira, pela colaboração e apoio, e também por abrir as portas de seus laboratórios e contribuíram de maneira significativa para realização deste trabalho. Aos amigos e colegas do PPG-Química, Thayna Bernardino e Jeniffer M. Moreira.

Quero deixar um agradecimento especial para professora Dra. Kelly Mari Pires de Oliveira e seu aluno João Vítor de Andrade dos Santos, que realizaram os ensaios das atividades biológicas apresentadas neste trabalho, muito obrigado pela disponibilidade, tempo e dedicação. Aos professores Dr. Gleison A. Casagrande e Dra. Cristiane Schawalm por aceitarem o convite e por contribuírem para finalização deste trabalho.

Mesmo não sendo todos citados aqui, quero deixar registrado que muitos foram direta e indiretamente responsáveis por esta realização, e que recebam este agradecimento modesto porem sincero. Obrigado!

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal da Grande Dourados

SÍNTESE E PROPRIEDADES FOTOFÍSICAS DE CHALCONAS E TIOCARBAMOILPIRAZOLINAS PIRENIL-SUBSTITUÍDAS

AUTOR(A): DOUGLAS HENRIQUE CORANDIN BUGHI

ORIENTADOR: Dr. LUCAS PIZZUTI

CO-ORIENTADOR: Dr. Guilherme Caneppele Paveglio

O presente trabalho apresenta a síntese, caracterização estrutural, propriedades fotofísicas e avaliação da atividade biológica de uma série de cinco pirenilchalconas e sua posterior conversão em 3-pirenilpirazolininas pela ciclocondensação com tiossemicarbazida. Para caracterização das duas séries de compostos, utilizaram-se técnicas de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas de alta resolução, ponto de fusão, espectroscopia na região do UV-Vis e análise de fluorescência. A rota sintética visa a síntese dos precursores das tiocarbamoilpirazolininas pirenil-substituídas, uma série de pirenilchalconas (**3a-e**), obtidas a partir da condensação de Claisen-Schmidt em meio alcalino, de cinco aldeídos aromáticos para-substituídos (**1a-e**) com 1-acetilpireno (**2**), com rendimentos de 50-80%. Posteriormente os precursores **3a-e** foi utilizada como material de partida para a obtenção das 3-pirenilpirazolininas (**5a-e**) através da ciclocondensação com tiossemicarbazida (**4**) em meio alcalino, com rendimentos de 55-80%. Tanto a estrutura quando a pureza foi confirmada por meio dos resultados de RMN de ^1H e ^{13}C , HRMS e ponto de fusão. O estudo de absorção e fluorescência das estruturas foram avaliados em DMF, Éter, CH_2Cl_2 , MeCN e MeOH como solventes e apresentou uma mudança de absorção e fluorescência para os solventes polares apróticos. Na região do UV-Vis os compostos **3a-e** apresentaram bandas com máxima de absorção entre 313 e 418 nm, e com máximo de emissão entre 438-562 nm, após excitação em 350nm. Os compostos pirazolininas **5a-e** apresentam duas bandas de absorção na região do UV-Vis com máxima de absorção entre 285-295 nm para banda I e 392-401 nm referente a banda II, quando excitados a 350 nm emitem bandas entre 435-475nm. Nos ensaios biológicos *in vitro*, nenhum dos compostos analisados apresentou atividade antimicrobiana frente as linhagens de cepas bacterianas e fúngicas utilizadas na metodologia, apresentando valores de CIM superiores a 125 $\mu\text{g/mL}$, valores fora dos padrões encontrados na literatura para determinação de atividade antimicrobiana.

Palavras-chave: Chalconas, Pirazolininas, Pireno, Materiais Luminescentes, Propriedades Fotofísicas.

ABSTRACT

Master's Course Dissertation
Graduate Program in Chemistry
Federal University of Grande Dourados

SYNTHESIS AND PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF CHALCONES AND PYRENYL-SUBSTITUTED THIOCARBAMOYLPIRAZOLINES

AUTHOR: DOUGLAS HENRIQUE CORANDIN BUGHI
ADVISER: Dr. LUCAS PIZZUTI
CO-ADVISER: Dr. GUILHERME CANEPPELE PAVEGLIO

The present work presents the synthesis, structural characterization, spectroscopy, and evaluation of the biological activity of a series of five pyrenylchalcones and their subsequent conversion into 3-pyrenylpyrazolines by cyclo-condensation with thiosemicarbazide. For characterization of the two series of compounds, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance techniques, high-resolution mass spectrometry, melting point, UV-Vis spectroscopy, and fluorescence analysis were used. The synthetic route started with the synthesis of pyrazoline precursors, a series of pyrenylchalcones (**3a-e**), obtained from the Claisen-Schmidt condensation in an alkaline medium, of five para-substituted aromatic aldehydes (**1a-e**) with 1-acetylpyrene (**2**), with yields of 50-80%. Subsequently the precursors **3a-e** were used as starting material to obtain the 3-pyrenylpyrazolines (**5a-e**) by cyclo-condensation with thiosemicarbazide (**4**) in an alkaline medium, with yields of 55-80%. Both structure and purity were confirmed by employing ^1H and ^{13}C NMR, HRMS, and melting point results. The absorption and fluorescence study of the structures were evaluated in DMF, Ether, CH_2Cl_2 , MeCN, and MeOH as solvents and showed a change in absorption and fluorescence for the polar aprotic solvents. In the UV-Vis region, the compounds **3a-e** showed bands with absorption maximum between 313 and 418 nm, and with emission maximum between 438-562 nm, after excitation at 350nm. The pyrazoline compounds **5a-e** showed two absorption bands in the UV-Vis region with absorption maximum between 285-295 nm for the band I and 392-401 nm referring to the band II, when excited at 350 nm they emit bands between 435-475nm. In the *in vitro* biological assays, none of the analyzed compounds showed antimicrobial activity against the bacterial and fungal strains used in the methodology, presenting MIC values higher than 125 $\mu\text{g/mL}$, values out of the standards found in the literature for determining antimicrobial activity.

Key words: Chalcones, Pyrazolines, Pyrene, Luminescent Materials, Photophysical Properties.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 . Representação da estrutura química geral da chalcona.	13
Figura 2. Exemplos de bioatividades de chalconas naturais.....	14
Figura 3. Bioatividade de Chalconas Sintéticas de uso clínico	15
Figura 4. Arquitetura molecular <i>push-pull</i>	16
Figura 5. Possíveis modos de Coordenação de Pirazolinas 1,3,5-Trissubstituídas	17
Figura 6. Estrutura geral de chalconas.....	19
Figura 7. Reação de Claisen-Schmidt na presença de catalizadores ácido/base	19
Figura 8. Descrição geral do sistema <i>push-pull</i>	24
Figura 9. Análogos de chalcona probe-KCN1(19) e probe-KCN2(20).....	26
Figura 10. Representação do espectro de emissão para seletividade de detecção da TAPHP para hidrazinas em relação a outros amins comuns.	31
Figura 11. Representação da molécula HAB e seu regioisômero 3-(6- aminonaftalen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona	33
Figura 12. Representação das estruturas das pirazolinas e pirazol.	34
Figura 13. Representação da pirazolina com sistema <i>push-pull</i>	35
Figura 14. Representação estrutural do pireno.	47
Figura 15. Mecanismo reacional da síntese das chalconas de pireno 3a-e.	62
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H da pirenilchalcona 3c (300 MHz, CDCl ₃ , 25°C).....	64
Figura 17. Espectro de RMN de ¹³ C da pirenilchalcona 3c (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C).....	65
Figura 18. Espectro de RMN de DEPT135 da pirenilchalcona 3c (75 MHz, CDCl ₃ , 25°C).....	65
Figura 19. Análise por EMAR do composto 3c: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 410,1 e 416,8 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS.	66
Figura 20. Mecanismo reacional da síntese das 3-pirenilpirazolinas tiocarbamoil- substituídas 5a-e	67
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H da 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída 5c (300 MHz, DMSO-d ₆ , 25°C).	69

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída 5c (75 MHz, DMSO- d_6 , 25°C).....	70
Figura 23. Espectro de RMN de DEPT135 para 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída 5c (75 MHz, DMSO- d_6 , 25°C)	71
Figura 24. Análise por EMAR do composto 5e: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 448,2 e 454,5 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS.	72
Figura 25. Espectros de absorção no UV-Vis em diferentes solventes para os compostos de 3a-e.	75
Figura 26. Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a chalcona 3d.	76
Figura 27. Espectros de Fluorescência em diferentes solventes para as pirenilchalconas de 3a-e.	77
Figura 28. Reação coordenada contem a relaxação do solvente e a rotação do grupo dimetilamino.	78
Figura 29. Espectros de absorção no UV-Vis em diferentes solventes para os compostos de 5a-e.	82
Figura 30. Espectros de Fluorescência em diferentes solventes para as 2-pirazolinas de 5a-e.	83
Figura 31. Espectro comparativo da banda de emissão dos compostos de chalcona de pireno 3b com 2-pirazolina 5b em Diclorometano (CH_2Cl_2)	84
Figura 32. Espectro comparativo da banda de emissão dos compostos de chalcona de pireno 3e com 2-pirazolina 5e em Diclorometano (CH_2Cl_2).	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

λ : Comprimento de Onda

μ : Momento dipolo

ϕ_r : Rendimento Quântico Relativo de Fluorescência

Φ : Rendimento Quântico de fluorescência

p.f.: Ponto de Fusão

esu: Unidade de carga no CGS Gaussiano, unidades eletrostáticas de carga

UV-Vis: Ultravioleta- Visível

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

HRMS: Espectrometria de massas de alta resolução

CIM: Concentração Inibitória Mínima

OLED: Diodo Emissor de Luz orgânico

CI₅₀ : Concentração Inibitória de 50% do Crescimento Celular

IL: Transições eletrônicas Intraligantes

CBM: Concentração Bactericida Mínima

TADF: fluorescência retardada ativada termicamente

DFT: teoria do funcional da densidade

TD-DFT: teoria do funcional da densidade dependente do tempo

TIC: transferência intramolecular de carga

TICT: Transferência intramolecular torcida de carga (Twisted intramolecular charge transfer)

LE: Excitação local

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	Objetivos gerais	18
2.2	Objetivos específicos	18
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1	Chalconas: síntese e propriedades	19
3.2	Pirazolinas: síntese e propriedades	33
3.3	Pireno: síntese e propriedades.....	47
4	MATERIAIS E MÉTODOS	53
4.1	Materiais e reagentes	53
4.2	Métodos de instrumentação	54
4.2.1	Ponto de Fusão	54
4.2.2	Espectrometria de massas de alta resolução	54
4.2.3	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	54
4.2.4	Metodologia Espectroscopia de fluorescência em solução	55
4.3	Procedimento Experimental.....	55
4.3.1	Procedimento para a síntese das pirenilchalconas 3a-e	55
4.3.2	Procedimento para a síntese das 3-pirenilpirazolinas tiocarbamoil-substituídas 5a-e	58
4.4	Atividade biológica.....	60
4.4.1	Atividade antibacteriana	60
4.4.2	Atividade antifúngica	61
5	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	62
5.1	Síntese das Pirenilchalconas 3a-e	62
	^a = após procedimento de recristalização	63
5.1.1	Espectros de RMN do Pirenilchalconas.....	63
5.2	Síntese para 3-pirenilpirazolinas tiocarbamoil-substituídas 5a-e	66

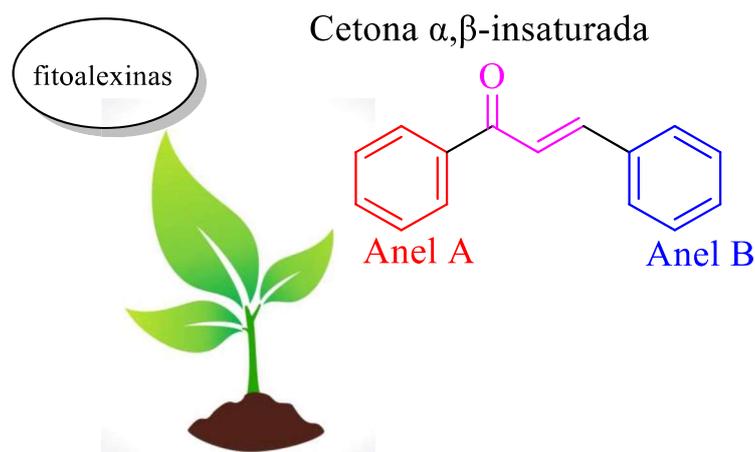
5.2.1	Espectros de RMN da 3-pirenilpirazolinas tiocarbamoil-substituídas	68
5.3	Propriedades Fotofísicas	72
5.3.1	Chalconas	72
5.3.2	Pirazolinas	79
5.4	Atividades antimicrobiana	86
6	CONCLUSÃO	89
7	REFERÊNCIAS	92

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é mundialmente conhecido por sua vasta biodiversidade, com a maior diversidade biológica do mundo, tanto em número de espécies quanto na variedade e na complexidade de seus biomas. Na química orgânica, as plantas muitas vezes têm destaque nesses biomas, atuando como fábricas de produtos químicos, alguns desses conhecidos como metabólitos secundários. Alguns dos principais e mais conhecidos metabólitos secundários produzidos pelas plantas, são as fitoalexinas, e um dos maiores desafios de pesquisadores tem sido compreender como esses metabólitos são desenvolvidos. Uma das teorias mais aceitas, é que as fitoalexinas são formadas em resposta a diversos estresses ambientais, incluindo ataques de micro-organismos e insetos, radiação ultravioleta, temperatura e umidade. Dentre as fitoalexinas, têm destaque as chalconas encontradas abundantemente em espécies das famílias Leguminosae, Compositae e Moraceae, podendo ser encontradas em diversas partes das plantas, como, frutos, raízes, flores, sementes e em produtos como chás e vinhos. Em algumas espécies de flores, as chalconas tem a habilidade de conferir pigmento amarelo às pétalas, auxiliando também na polinização como atraentes de insetos e/ou pássaros.^{1,2}

As chalconas são bioprecursoras dos flavonoides, sendo, portanto, cetonas aromáticas que se constituem de um sistema de carbonila α,β -insaturado que une dois anéis aromáticos de cadeia aberta, que ocorrem naturalmente. (Figura 1)².

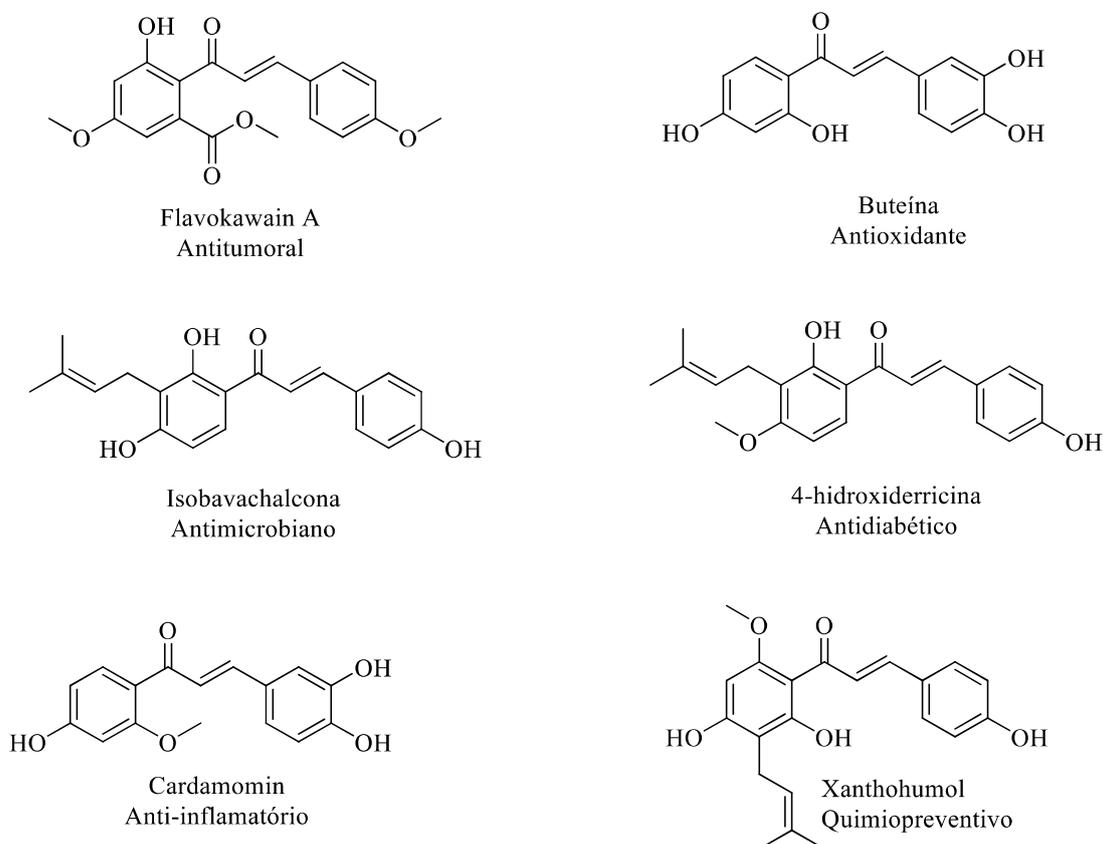
Figura 1 . Representação da estrutura química geral da chalcona.



Essa classe de compostos tem tido destaque e tem sido amplamente estudada, devido às suas inúmeras propriedades medicinais e, conseqüentemente, devido ao seu potencial de aplicação em diversas áreas da indústria química e farmacêutica¹, podendo possuir diversas atividades farmacológicas como: analgésica, antibacteriana, antifúngica,

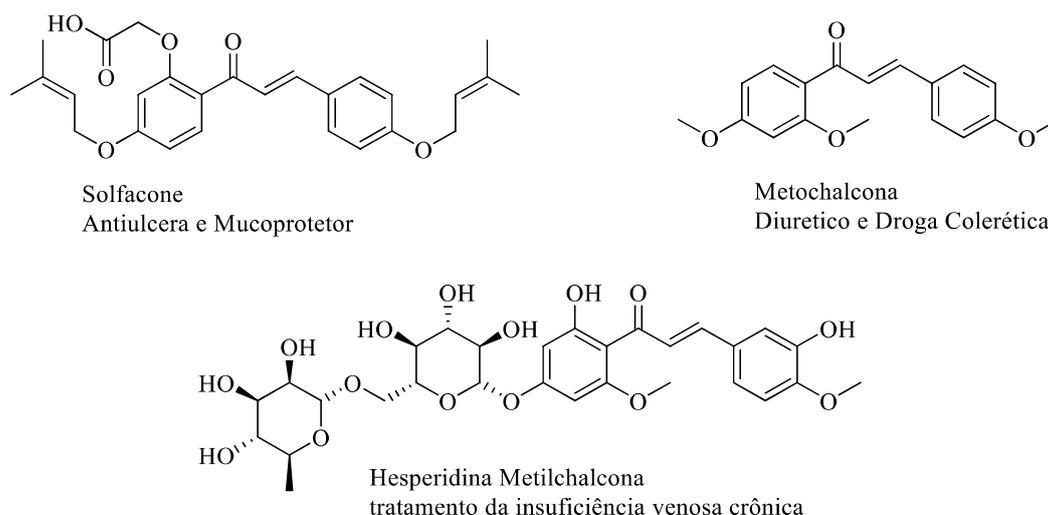
antituberculose, inibidora de protease parasitária, anti-HIV, antitumoral, antimalárica, antiviral, antioxidante³, antinociceptiva⁴, anticonvulsivante⁵, e anti-inflamatória⁶ (**Figura 2**).

Figura 2. Exemplos de bioatividades de chalconas naturais.



Como exemplos comerciais pode-se citar a metochalcona e a solfacona, que possuem ação colerética (simula a produção de bile pelo fígado) e ação anti-úlceras, respectivamente, além da hesperidina metilchalcona usada como tratamento de insuficiência venosa crônica.⁷ (**Figura 3**).

Figura 3. Bioatividade de Chalconas Sintéticas de uso clínico



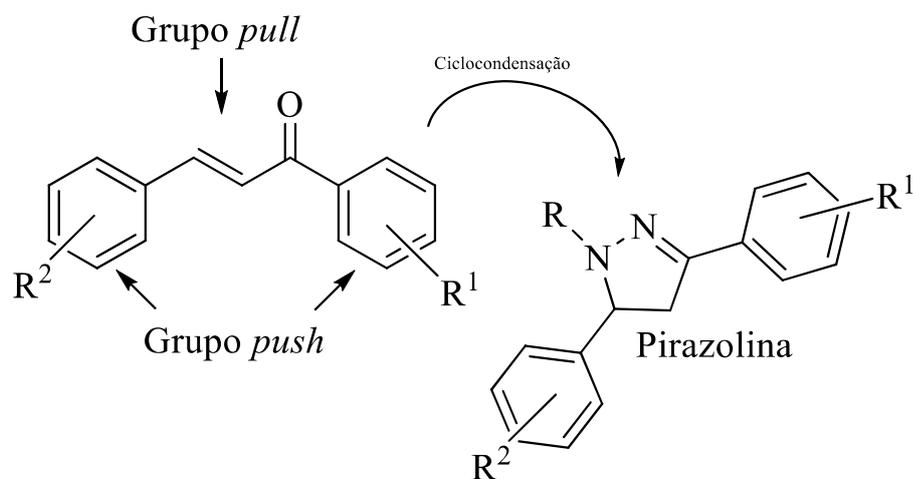
O grande interesse químico-farmacológico aliado à estrutura química relativamente simples tem levado a estudos relacionados aos métodos de obtenção desses compostos⁸. Devido a viabilidade de derivatização de chalconas com a possibilidade de adição de diferentes substituintes a sua estrutura, esses compostos também podem ser sintetizados em laboratório⁹. Em aspectos sintéticos, um dos principais meios de obtenção de chalconas é por meio da reação de condensação de Claisen-Schmidt, considerada economicamente viável por não necessitar de condições experimentais drásticas, como elevadas temperaturas, excesso de reagentes e longos períodos reacionais; tampouco utilização de catalisadores caros¹⁰.

Chalconas podem atuar como blocos construtores para obtenção de diversos compostos orgânicos. Dentre os principais derivados de chalconas estão as pirazolininas que por sua vez se constituem heterociclos contendo nitrogênio¹¹. Pirazolininas são compostos altamente versáteis, que chamam a atenção devido à sua gama de atividades biológicas^{12,13}, incluindo antidepressiva¹⁴, antibacteriana¹⁵, anti-inflamatória^{16,17,18}, antimicrobiana^{19,20,21}, antifúngica²², analgésica²³, antidiabética²⁴, antioxidante²⁵ e anticancerígena^{22,25,26}. Além disso, as pirazolininas têm sido aplicadas¹³ como agentes clareadores em fibras sintéticas, papéis e têxteis^{27,28}, sondas fluorescentes em quimiosensores^{29,30}, reconhecimento de íons de metais de transição³¹ e eletroluminescência^{32,33}.

Chalconas e seus derivados pirazolininas têm chamado atenção também na área que tange a quimiluminescência devido ao fato de terem o potencial de atuarem como materiais luminescentes. De fato, a modulação da síntese de chalconas e seus derivados pirazolininas para obtenção de compostos inéditos que apresentem requisitos básicos para possuírem

propriedades fotofísicas destacadas é facilitada pelo fato de as estruturas desses compostos já apresentarem um ou mais dos requisitos básicos para uma molécula ser fluorescente, como: rigidez estrutural, planaridade, ligações π -conjugadas, grupos funcionais aromáticos, anéis condensados e outros³⁴. Portanto, compreende-se que o interesse no núcleo chalcona e seu derivado pirazolina deve-se, essencialmente, ao fato deste poder apresentar as características necessárias e ainda possuir uma arquitetura molecular que favoreça a sua atividade fluorescente. Essa arquitetura molecular apresenta uma configuração do tipo *push-pull* (aceitador-doador de elétrons) na qual substituintes aceitadores e doadores de elétrons estão em lados opostos dos anéis presente no sistema α,β -insaturado que favorecem a atividade fluorescente devido a uma melhor estabilização no estado excitado. Na pirazolina o sistema *push-pull* é desfeito, o sistema de deslocamento de elétrons e conseqüentemente a luminescência irá depende da natureza do substituinte R, oriundo do substrato utilizado para obtenção da pirazolina³⁴. (**Figura 4**).

Figura 4. Arquitetura molecular *push-pull*

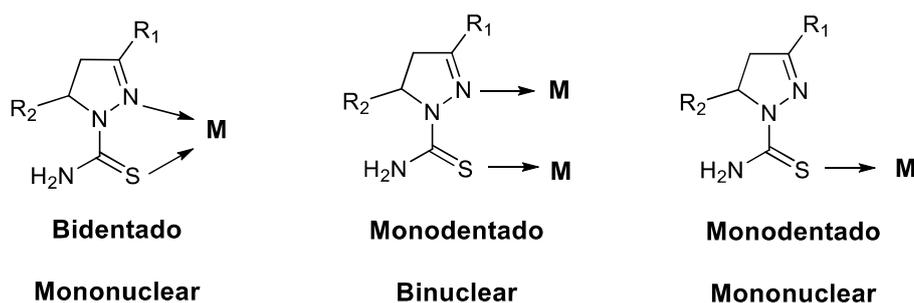


Nesse sentido a química orgânica sintética tem relatado inúmeros trabalhos de obtenção de chalconas e derivados pirazolinas, contendo grupos cromóforos importantes, com destaque para o pireno. O pireno é um sistema aromático π -conjugado simétrico, com alta densidade eletrônica, que pode potencializar ainda mais as propriedades fotofísicas de estruturas nas quais ele esteja ligado. Compostos orgânicos contendo pireno já têm se mostrado como potenciais candidatos para aplicação em materiais ópticos como diodos emissores de luz orgânicos (OLEDs) devido às suas características de emissão, bem como fotovoltaicos orgânicos (OPVs) e células solares devido às suas propriedades de absorção^{35,36}. O núcleo funcionalizado do pireno tem apresentado significativos

resultados em propriedades térmicas e de emissão, se comportando como um aceptor e doador de elétrons dependendo da posição de substituição na unidade com sistema de conjugação *push-pull*^{36,37}. A deslocalização dos elétrons π -conjugados do pireno possibilita melhorias na mobilidade eletrônica devido à transferência intramolecular de carga (TIC), aumentando a intensidade de fluorescência, o rendimento quântico, tempo de fluorescências mais longos.^{37,38}

Compostos pirazolínicos tem chamado a atenção em diversas linhas de pesquisas como ligante na química de coordenação para síntese de complexos organometálicos, na qual a metalação de ligantes bioativos e luminescentes como as pirazolininas, é uma via estratégica para potencializar suas atividades biológicas e fluorescente, ampliando a gama de aplicabilidade destas classes de moléculas^{39a-b}. As pirazolininas apresentam uma vasta possibilidade sintética, uma vez que sua estrutura heterocíclica possibilita modificações sintéticas com ligantes que viabilizem uma maior interação com metais de transição, apresentando uma química de coordenação mais sofisticada. Casagrande e colaboradores demonstraram que a ciclocondensação de chalconas com tiossemicabazidas além de potencializar a bioatividade e fluorescência da estrutura, possibilita a interação com uma gama maior de metais de transição, uma vez que possibilita diferentes modos de coordenação das pirazolininas 1,3,5-trissubstituídas, tais como modo de coordenação bidentado e mononuclear, monodentado e binuclear, assim como monodentado e mononuclear como mostra a **Figura 5**.^{39c}

Figura 5. Possíveis modos de Coordenação de Pirazolininas 1,3,5-Trissubstituídas



Diante da importância desses compostos, foi desenvolvida uma rota sintética eficaz para obtenção de uma série de pirenilchalconas e sua posterior conversão em pirazolininas pela ciclocondensação com tiossemicarbazida. A obtenção das duas séries permitiu a realização de estudos fotofísicos com o desígnio de prospectar moléculas com potencial para atuarem em materiais luminescentes e ligantes orgânicos em reações de complexação metálica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Sintetizar uma série de pirenilchalconas e realizar a sua conversão em pirazolinas, visando a realização de estudos fotofísicos para prospecção de moléculas com potencial para atuarem em materiais luminescentes.

2.2 Objetivos específicos

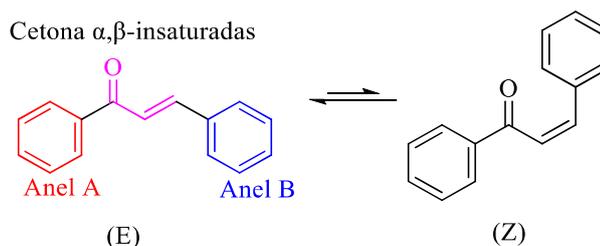
- Sintetizar uma série de chalconas a partir de reação envolvendo 1-acetilpireno e diferentes aldeídos aromáticos;
- Sintetizar uma série de novas 2-pirazolinas por ciclocondensação das pirenilchalconas com tiossemicarbazida;
- Realizar a caracterização estrutural da série de compostos por RMN de ^{13}C e ^1H e espectrometria de massas de alta resolução;
- Realizar um estudo fotofísico dos compostos obtidos utilizando técnicas como: espectroscopia de absorção molecular no UV-Vis e a espectroscopia de fluorescência;
- Realizar estudo das propriedades biológicas dos compostos: atividade antibacteriana e antifúngica;

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Chalconas: síntese e propriedades

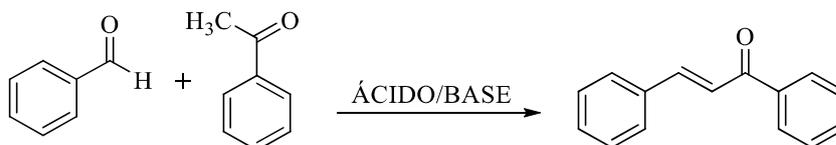
Chalconas são cetonas com nomenclatura geral 1,3-diaril-2-propen-1-onas que podem coexistir nos isômeros E e Z, sendo a primeira termodinamicamente mais estável (**Figura 6**).⁴⁰⁻⁴³

Figura 6. Estrutura geral de chalconas



Do ponto de vista sintético, as chalconas podem ser preparadas com uma grande variação estrutural e são precursoras de diversos derivados, pois, dentre outras possibilidades, o sistema carbonílico α,β -insaturado pode reagir como aceptor de Michael ou bloco de construção [CCC] em reações de ciclocondensação para a síntese de compostos heterocíclicos tais como pirimidinas^{44,45}, pirazóis^{46,47}, pirazolinas^{48,49}, imidazóis⁵⁰ e flavonoides⁵¹. A síntese de chalconas pode ser realizada por condensação, catalisada por ácidos ou base (**Figura 7**). O método mais comum utilizado é a reação de Claisen-Schmidt, patenteada por R.L. Claisen e J.G. Schmidt, de forma independente.^{51,52,53}

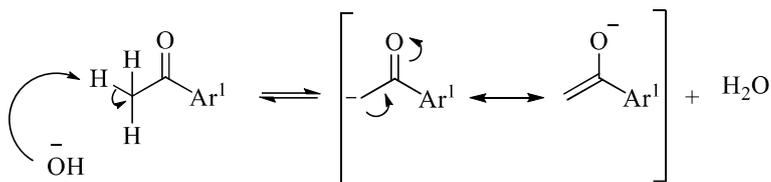
Figura 7. Reação de Claisen-Schmidt na presença de catalizadores ácido/base



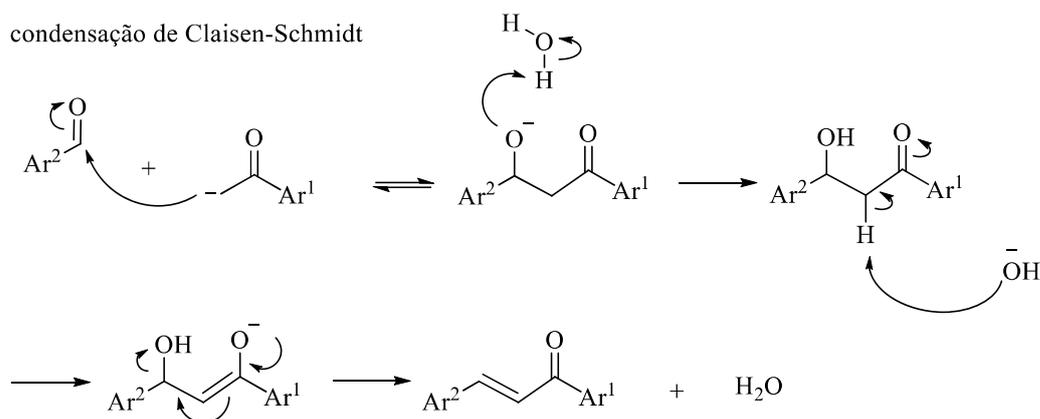
A condensação de Claisen-Schmidt em meio básico é fundamentada na acidez apresentada pelos hidrogênios do carbono alfa à carbonila da metilcetona, bem como na estabilidade de sua base conjugada. No primeiro passo reacional, o hidrogênio alfa à carbonila é removido por uma base forte. A espécie enolato resultante, nucleofílica, reage com o carbono eletrofílico da carbonila presente no aldeído, para a formação de um íon alcóxido que sofre protonação pela água e posterior desidratação para gerar a 1,3-diaril-2-propen-1-onas (**Esquema 1**).^{54,55}

Esquema 1

Mecanismo Reacional em Meio Básico

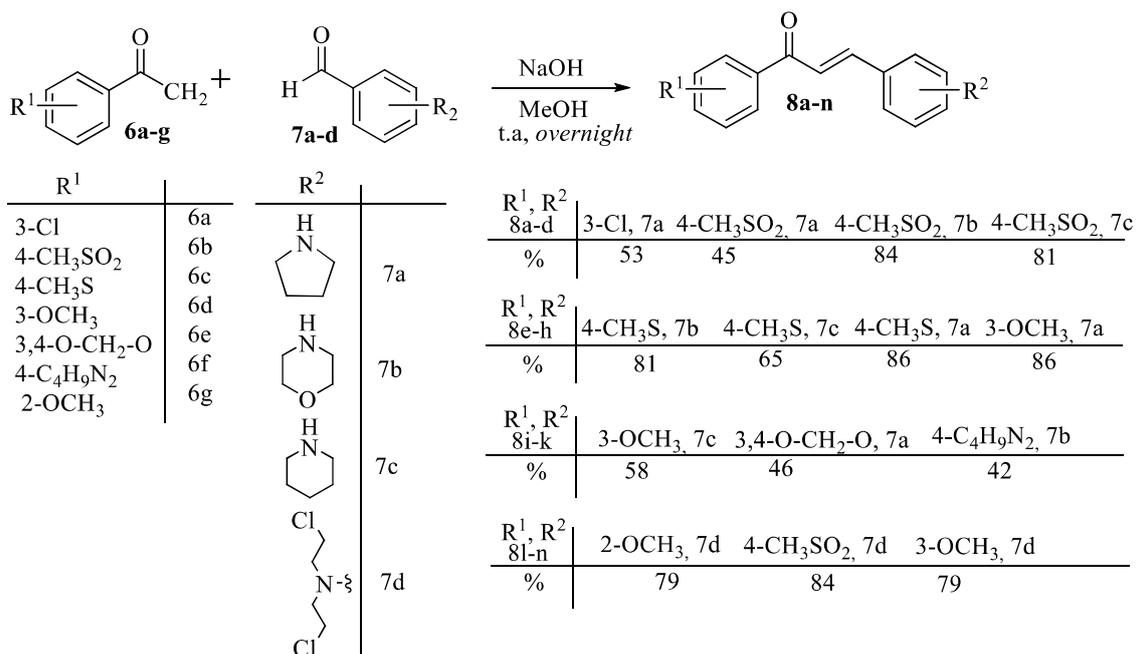


condensação de Claisen-Schmidt



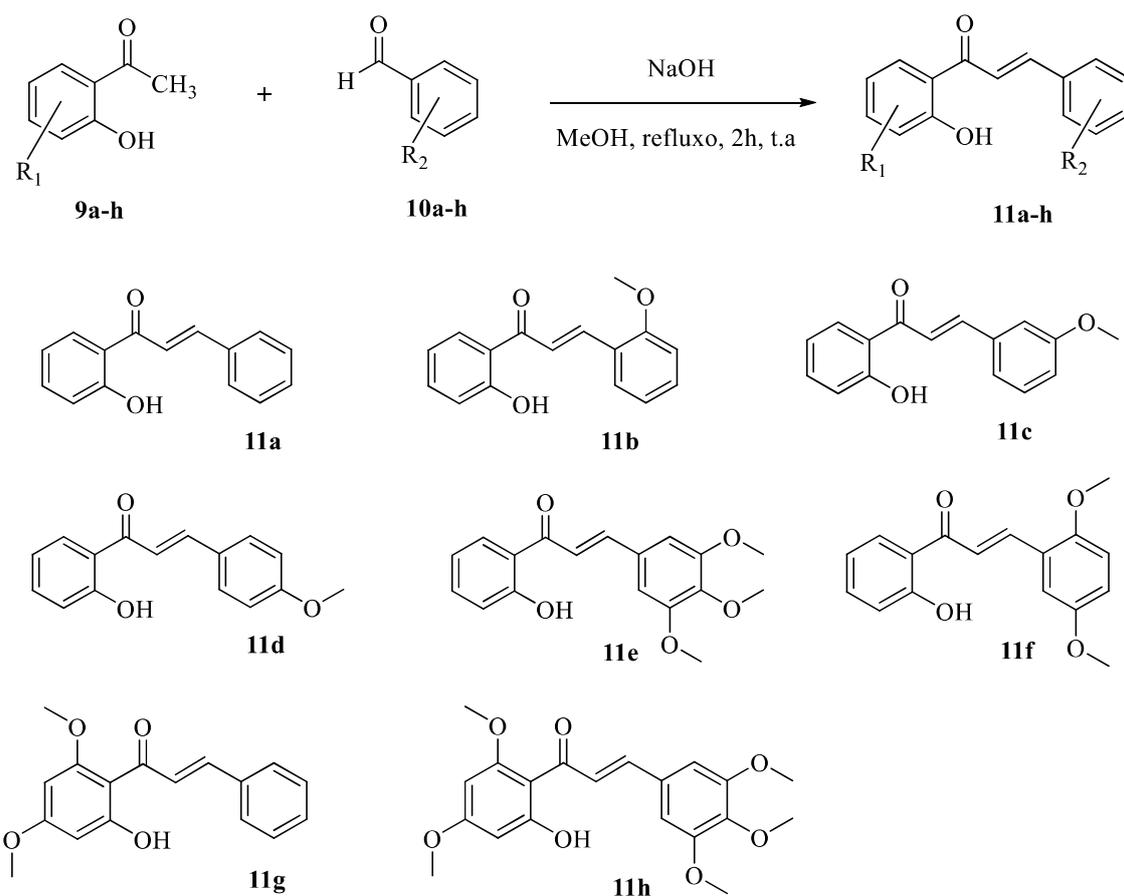
Elkhalifa et. al. sintetizaram uma série de quatorze novos análogos de chalconas **8a-n** pela reação de condensação de Claisen-Schmidt usando quantidades equimolares de acetofenonas (**6a-g**) e respectivos benzaldeídos (**7a-d**) substituídos na presença de metanol e NaOH, as reações foram agitadas *overnight* em temperatura ambiente (Esquema 3). A série de chalconas **8a-n** foi submetida a testes farmacológicos na tentativa de descobrir terapias direcionadas exclusiva para câncer de mama triplo negativo (Triple Negative Breast Câncer) TNBC. Os estudos demonstram que os compostos **8m** e **8n**, se mostraram promissores ao inibirem significativamente a invasão e migração tumoral no câncer de mama triplo negativo (TNBC) induzindo a parada do ciclo celular e promovendo a apoptose (Esquema 2).⁵⁶

Esquema 2



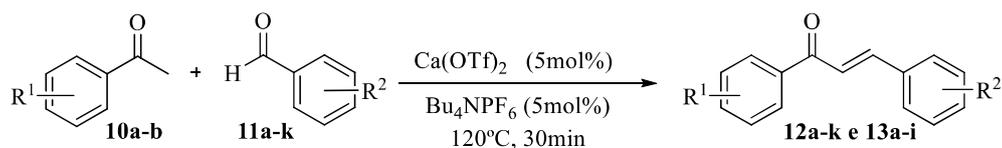
Assim como Pawlak e colaboradores que por condensação de Claisen-Schmidt em catálise básica, sintetizaram oito análogos de chalconas, variando a posição de grupos metoxi e hidroxilas em posições específicas, espelhando-se em chalconas de ocorrência natural com atividade anticancerígena. O estudo demonstrou que as estruturas 2'-hidroxi-2,5-dimetoxichalcona (**11f**) e 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxichalcona (**11g**) apresentam atividade antiproliferativa e pró-apoptótica em um painel de linha de linfoma canino e leucemia (**Esquema 3**).⁵⁷

Esquema 3



Halpani e colaboradores sintetizaram uma série de chalconas usando metodologia de Claisen-Schmidt catalisada por ácido de Lewis sob condições livres de solventes, livre de base, com ampla variação de substituintes e condições operacionais suaves e uma alternativa atraente e ecologicamente correta comparada aos métodos existentes para sínteses de chalconas. Os autores utilizam duas diferentes acetofenas, variando o substituinte na posição 4 do anel (**Esquema 4**), com uma série de benzaldeídos substituídos, na presença de trifluoroacetato de cálcio ($\text{Ca}(\text{OTf})_2$) aditivado com hexafluorofosfato de tetrabutilamônio (Bu_4NPF_6) como catalisador, obtendo rendimentos entre 80-99% para **12a-k** e **13a-i** (**Esquema 4**).⁵⁸

Esquema 4



R¹ = 4-CH₃; 4-Br

R ¹ = 4-CH ₃ 12a-k									
R ²	a. H	b. 4-Cl	c. 4-NO ₂	d. 4-CH ₃	e. 4-OCH ₃	f. 3,4,5-OCH ₃	g. 3-Cl	h. 3-CH ₃	i. 3-OCH ₃
%	80	94	98	88	92	96	94	85	93
R ² j. 3,4-OCH ₃ k. 4-OH									
%	95		92						

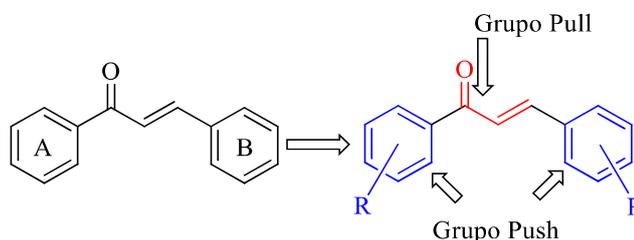
R ¹ = 4-Br 13a-i									
R ²	a. H	b. 4-Cl	c. 4-NO ₂	d. 4-CH ₃	e. 4-OCH ₃	f. 3,4,5-OCH ₃	g. 3-Cl	h. 3-OCH ₃	i. 3-NO ₂
%	85	95	99	80	88	96	97	85	98

O uso do aditivo Bu₄NPF₆ se mostrou indispensável uma vez que o rendimento da reação sem o aditivo foi de 25% enquanto na presença do mesmo foi de 96%. Este resultado foi atribuído ao aumento da solubilidade dos sais de Ca(II) na presença do aditivo.⁵⁸

As chalconas se destacam também por suas características fotoquímicas: óticas e propriedades óticas não lineares (NLO), que podem ser potencializadas com derivatizações específicas. Essas propriedades fotofísicas se devem ao amplo sistema conjugado de elétrons entre os anéis do grupo cetona α,β-insaturado, caracterizando chalconas como um grupo cromóforo, que por sua vez, pode ser definido como um grupo que tem a habilidade de absorver radiação em determinados comprimentos de onda. Estruturas contendo apenas o sistema carbonílico α,β-insaturado e anéis aromáticos sem substituintes não emitem fluorescência no visível. Por outro lado, se a estrutura tiver grupo(s) retirador(es) de elétrons apropriados como os grupos nitrila, nitro ou carbonila em um dos anéis aromáticos e grupo(s) doador(es) de elétrons, como os grupos metoxi, amino ou hidroxilas ligadas no outro anel presente na estrutura, tem-se um cromóforo com sistema comumente conhecido como *push-pull* (aceitado-doador de elétrons). Esse sistema é responsável pelo aumento de intensidade de fluorescência devido à

transferência de carga intramolecular (TIC), do grupo doador (*push*) para o grupo receptor (*pull*), através do sistema π -conjugado (**Figura 8**).^{42,51,59}

Figura 8. Descrição geral do sistema *push-pull*



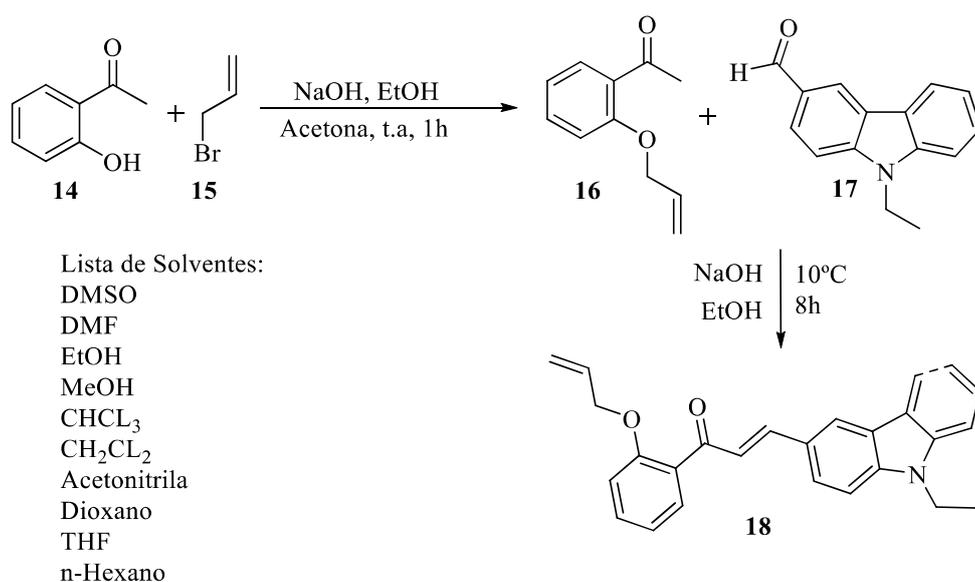
Os principais parâmetros envolvidos na fluorescência das chalconas são comprimento de onda de absorção (λ_{Abs} nm) e de emissão (λ_{Emi} nm), coeficiente de extinção (ϵ), deslocamento de Stokes, rendimento quântico (ϕ) e o tempo de vida de fluorescência, todos codependentes da densidade eletrônica que a molécula possui. O rendimento quântico de fluorescência é a razão do número de fótons emitidos pelo número de fótons absorvidos, na qual fluoróforos com grandes rendimentos quânticos apresentam, uma menor taxa de decaimento não radiativa, com valores entre $0 \leq \phi \leq 1$, apresentando uma maior intensidade de fluorescência. O tempo de vida determina a janela temporal em que podemos observar o fenômeno de emissão, determinado pelo decaimento de fluorescência, que após a excitação, o estado de tripleto excitado é alcançado, de onde retornarão ao estado fundamental por meio de processo radiativo, emissão de fótons, e processos não radiativos, decaindo exponencialmente com um tempo característico, que é representado como tempo de vida de fluorescência.^{42,51} Rammohan e colaboradores⁵¹, assim como Zhuang e colaboradores⁴² alegam que para garantir uma boa fluorescência em chalconas:

- a molécula deve ser planar;
- no anel A ter como ligantes fracos doadores de elétrons, como grupos metoxilas, ao invés de grupos nitro ou nitrilas, ou grupos fortemente doadores de elétrons como dimetilamino, garantindo assim um bom rendimento quântico, responsável pelo tempo de fluorescência da molécula;
- no anel B grupos dissustituídos como dimetilamino, dietilamino, diarilamino ou piperazina e piperidinas, oferecem bons resultado no coeficiente de extinção, maiores rendimentos quânticos e fluorescência com menor potencial de ionização;

• o aumento do número de carbonos no sistema α,β -insaturado, com ligações adicionais, ocasiona a diminuição na fluorescência e o desvio do comprimento de onda máximo de emissão para o vermelho.^{42,43,51}

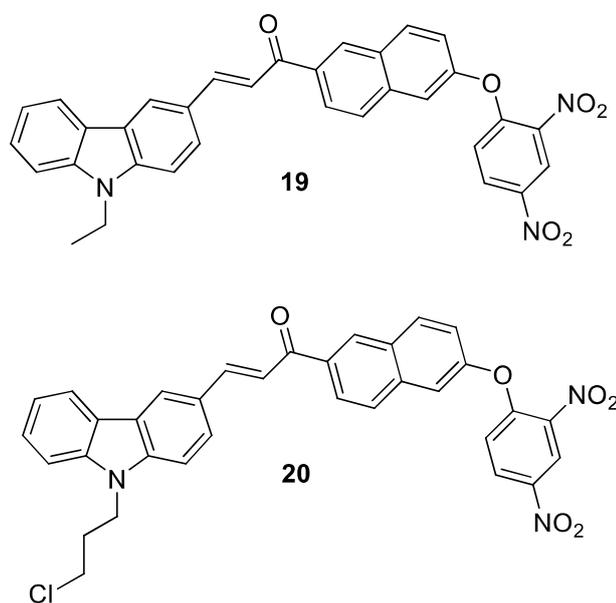
O fator solvente é outro parâmetro que influencia na fluorescência de compostos à base de chalconas. Em solventes apróticos, a fluorescência é diretamente proporcional à polaridade do solvente. Conforme a polaridade diminui, a fluorescência perde sua intensidade. Em solventes próticos, como água ou EtOH, em pH neutro, a fluorescência é completamente perdida.⁵¹ Neste sentido, Zayed e colaboradores⁶⁰ sintetizaram em duas etapas, incluindo uma condensação de Claisen-Schmidt em meio básico, uma nova chalcona heterocíclica alquilada (E)-1-(2-(aliloxi)fenil)-3-(9-etil-9H-carbazol-3-il)prop-2-en-1-ona **18**, que foi submetida a testes de fluorescência sob o efeito de dez solventes diferentes, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetil formamida (DMF), Etanol (EtOH), metanol (MeOH), clorofórmio (CHCl₃), diclorometano (CH₂Cl₂), acetronitrila (MeCN), 1-4 dioxano, tetrahydrofurano (THF), *n*-hexano. Foi constatado que o efeito da polaridade dos solventes influencia diretamente os espectros de absorção e emissão e o rendimento quântico. Conforme a polaridade dos solventes aumentava de *n*-hexano para DMSO, maior o deslocamento batocrômico obtidos no espectro. Além disso, os autores constataram que o composto heterocíclico **18** apresenta uma melhor atividade antibacteriana ativa contra bactérias Gram-negativas (*E. coli* e *S. Fexneri*) *in vitro*, em comparação ao fármaco de referência Tetraciclina (**Esquema 5**).⁶⁰

Esquema 5



Liu e colaboradores⁶¹ sintetizaram dois análogos de chalconas, probe-KCN1(1-(6-(2,4-dinitrofenoxi)naftalen-2-il)-3-(9-etil-9H-carbazol-3-il)prop-2-en-1-ona) (**19**) e probe-KCN2 (3-(9-(3-cloropropil)-9H-carbazol-3-il)-1-(6-(2,4-dinitrofenoxi)naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona) (**20**), e empregaram como sondas-fluorescentes (**Figura 9**) para detecção de tiofenos em águas oceânicas, um poluente ambiental com alta toxicidade que pode causar sérios danos ecológicos ao meio ambiente e aos organismos. As duas sondas possuem na estrutura chalconas como fluoróforos ligadas ao grupo 2,4-dinitrofenil como unidade de reconhecimento. As sondas projetadas mostraram pronunciada sinalização de fluorescência para tiofenóis sobre outros íons metálicos comuns, ânions e tióis alifáticos. As sondas são substancialmente não fluorescentes devido ao forte efeito de extinção do grupo 2,4-dinitrofenil. Desta forma, possuem excelentes propriedades de detecção de tiofenóis em ambientes aquosos mistos, pois, em contato com essas substâncias, apresentam um grande aumento de intensidade de fluorescência de ativação (cerca de 40 vezes). Essas vantagens permitem que essas sondas obtenham detecção fluorescente confiável e sensível além de apresentarem baixa toxicidade.⁶¹

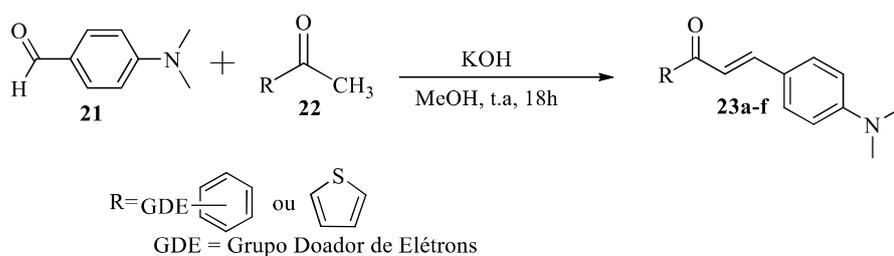
Figura 9. Análogos de chalcona probe-KCN1(**19**) e probe-KCN2(**20**)



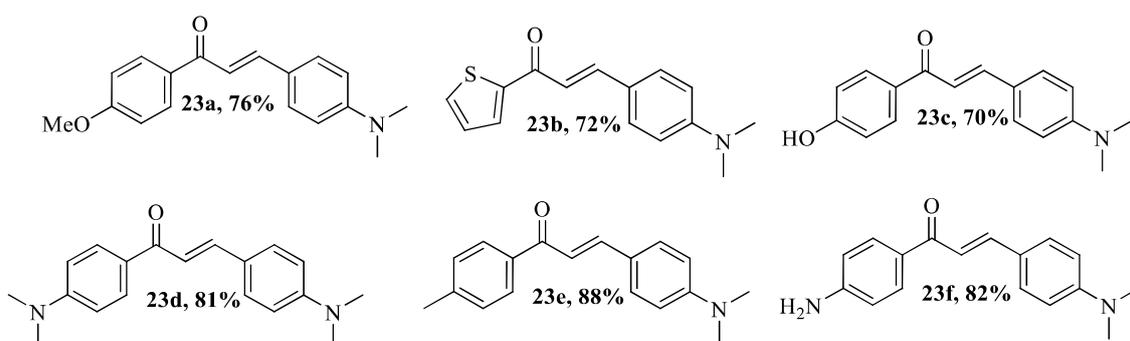
Na intenção de explorar aplicações biológicas de chalconas com propriedade fluorescentes, Wangngae e colaboradores⁶² desenvolveram corantes fluorescente a base de chalconas com ótimos parâmetros de deslocamentos de Stokes e fotoestabilidade, fatores essenciais para fornecer uma melhor relação sinal-ruído para bioimagens. Deslocamento de Stokes é a diferença de energia entre a banda máxima de absorção e a menor energia de emissão, onde valores maiores que 100 nm garantem um melhor sinal-

ruído de fluorescência.^{63,64} Os autores sintetizaram uma série de seis derivados de chalconas, via condensação de Claisen-Schmidt em meio básico (KOH) e metanol como solvente, usando 4-dimetilaminobenzaldeídos (**21**) e metilcetonas (hetero)aromáticas (**22**), com diferentes grupos doadores de elétrons na posição “*para*” do anel ou 2-acetiltiofeno. (**Esquema 6**).⁶²

Esquema 6



Produtos de 15a-f

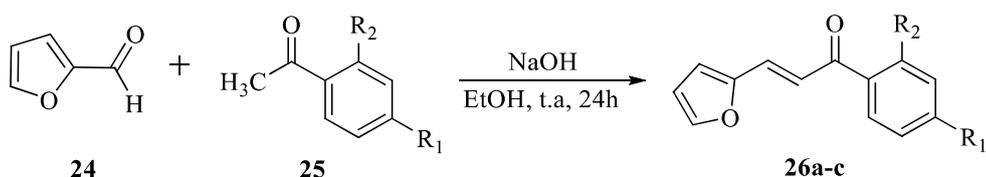


Os compostos tiveram deslocamento de Stokes entre $\Delta\lambda = 93$ -139nm e fortes picos de emissão entre 512-567 nm em solventes polares (DMSO, MeOH e PBS) demonstrando boa fotoestabilidade. Portanto as chalconas foram aplicadas em ensaios de bioimagens em células normais “HEK-293” (rim embrionário humano 293,) e células cancerosas HepG2 (carcinoma hepatocelular humano), linhagens celulares de fácil manuseio e adequadas para diversos tipos de testes biológicos. As células cancerosas (HepG2) e normais (HEK-293) foram examinadas por ensaios de redução de MTT (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio), um método rápido, com a finalidade de medir e comparar citotoxicidade entre os dois grupos celulares. As células HepG2 mostraram-se mais sensíveis a todas as chalconas testadas em relação as células HEK-293, com valores de IC_{50} de 45-100 μ M para HepG2, valores esses de 2 a 3 vezes menores do que os valores de IC_{50} apresentados nas células HEK-293, com valores maiores que 100 μ M. Além disso, após o período de 3 horas de incubação com as chalconas de **23a-f**, as células HepG2 exibiram em análise confocais uma fluorescência verde brilhante não

observada nas células de controle HEK-293. Por fim, a série de chalconas apresentou ação antibacteriana eficaz contra cepas Gram-negativas (*Escherichia coli*) e Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*), membros comuns da microbiota humana, que atuam como patógenos oportunistas e responsáveis por patologias nocivas, com concentrações bactericidas mínimas (MBC) de 0,10-0,60 mg/mL (375-1000 μM), sugerindo seu potencial em atividades antibacterianas.⁶²

Em outro trabalho, Kumari e colaboradores⁶⁵ sintetizaram, por condensação de Claisen-Schmidt em meio básico, três análogos de chalconas (E)-3-(furan-2-il)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (FNPO)(**26a**), (E)-1-(4-aminofenil)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (AFPO)(**26b**) e (E)-3-(furan-2-il)-1-(2-hidroxi-fenil)prop-2-en-1-ona (FHPO)(**26c**), a fim de observar as características de absorção e fluorescência (**Esquema 8**). Os autores testaram os análogos em dezoito diferentes solventes (hexano, p-xileno, tolueno, éter, dietilamina, 1,4-dioxano, clorobenzeno, tetrahidrofurano, acetato de etila, clorofórmio, diclorometano, dimetil formamida, dimetilsulfóxido, acetronitrila, butanol, propanol, etanol e metanol), variando sua polaridade de não polar para polar, com concentração de 10^{-5} mol L⁻¹.⁶⁵ Destacaram a importância de uma análise detalhada do momento de dipolo das estruturas, pois esta fornece informações cruciais para identificar moléculas com possível funções e aplicações ópticas. Destacam também a relevância da compreensão da distribuição de carga, densidade eletrônica, estrutura eletrônica e geométrica da molécula, afim de confirmar o processo de transferência intramolecular de cargas (TIC) da estrutura, característica cruciais para luminescência. Usando o método de correlação linear e cálculos computacionais, a pesquisa mostra a correlação entre os parâmetros espectrais e funções de polaridade dos solventes, determinando momentos dipolares das estruturas no seu estado fundamental e no estado singlete excitado, correlacionando com propriedades de fluorescência das estruturas (**Esquema 7**).^{65,66}

Esquema 7

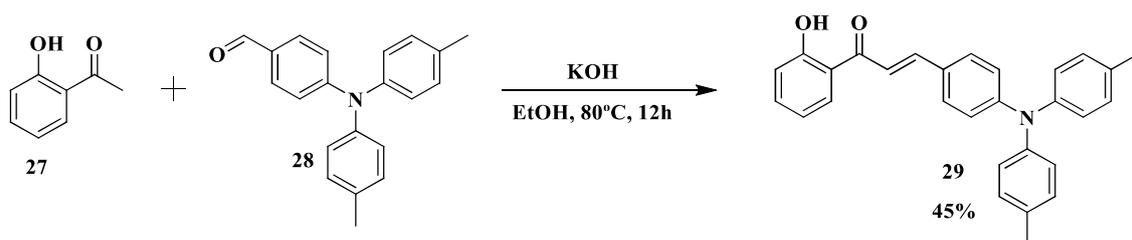


FNPO R¹ = NO₂ R² = H
AFPO R¹ = NH₂ R² = H
FHPO R¹ = H, R² = OH

Os autores relatam o importante papel da polaridade dos solventes na mudança de intensidade, posição e largura de banda dos espectros de absorção e fluorescência. Demonstram um deslocamento apreciável para região do vermelho no espectro de fluorescência, para as moléculas no estado de singleto excitado, quando comparado aos seus espectros de absorção no estado fundamental, além da diferença nos valores de deslocamento de Stokes. O que sugere que o nível de energia do estado singleto excitado foi mais estabilizado pelo solvente do que no seu estado fundamental, apresentando uma maior estabilidade em solventes polares, em relação aos não polares, atribuído essa maior solvatação no estado singleto excitado à transição eletrônicas $\pi-\pi^*$. Assim como a ocorrência de uma considerável separação de carga entre o estado singleto excitado e o estado fundamental, devido ao processo de TIC, entre a fração doador-aceitador de cargas. E por fim considerando as estruturas como potenciais candidatas para atuarem como sondas fluorescentes e materiais luminescentes.⁶⁵

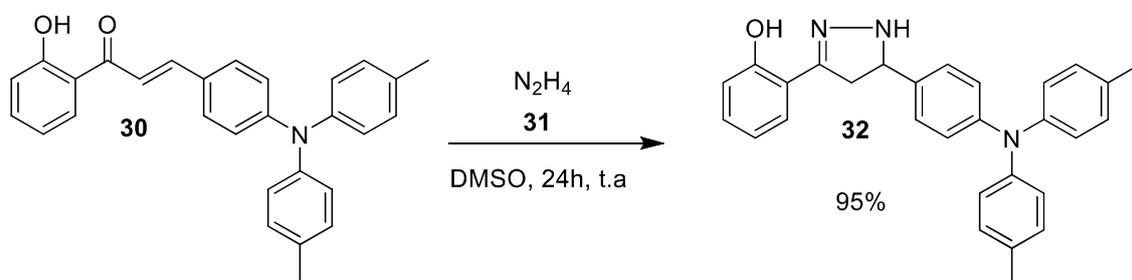
Luo e colaboradores⁶⁷ sintetizaram um análogo de chalcona como sonda fluorescente para detecção quimiosseletiva de hidrazinas em soluções, células vivas e embriões de peixe-zebra. Hidrazinas que foram classificadas como nocivas à saúde e ao meio ambiente pelo Programa Internacional de Segurança Química (IPCS) e o Sistema Internacional de Informações sobre Riscos (IRIS), afirmando que a exposição por inalação, ingestão ou dérmica, pode causar edema pulmonar, bronquite e cânceres de vários órgãos por promover danos permanentes no DNA e mutações genéticas, sendo aceito um limite de concentração de 10 ppb. Vendo a importância para determinação sensível e seletiva de hidrazina os autores propuseram fazer o uso de chalconas como estrutura quimiosseletiva, que reagindo com hidrazinas sofre uma reação de ciclização formando pirazolininas correspondentes, e desta forma, analisaram a fluorescência dos compostos chalcona e a pirazolinina correspondente. A chalcona 3-(4-(di-p-tolilamino)fenil)-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona(**29**) denominada TAPHP foi sintetizada por condensação de Claisen-Schmidt entre 1-(2-hidroxifenil)etan-1-ona(**27**) e 4-(di-p-tolilamino)benzaldeído(**28**) catalisada por KOH em etanol sob agitação constante por 12 h a 80°C e purificada por coluna cromatográfica com rendimento de 45% (**Esquema 8**).⁶⁷

Esquema 8



Os autores também sintetizaram a pirazolina TAPDP (2-(5-(4-(di-p-tolilamino)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenol)(**32**) pela ciclização da chalcona(**30**) com hidrazina(**31**), com rendimento de 95% (Esquema 9), com a finalidade de verificar o mecanismo de detecção.⁶⁷

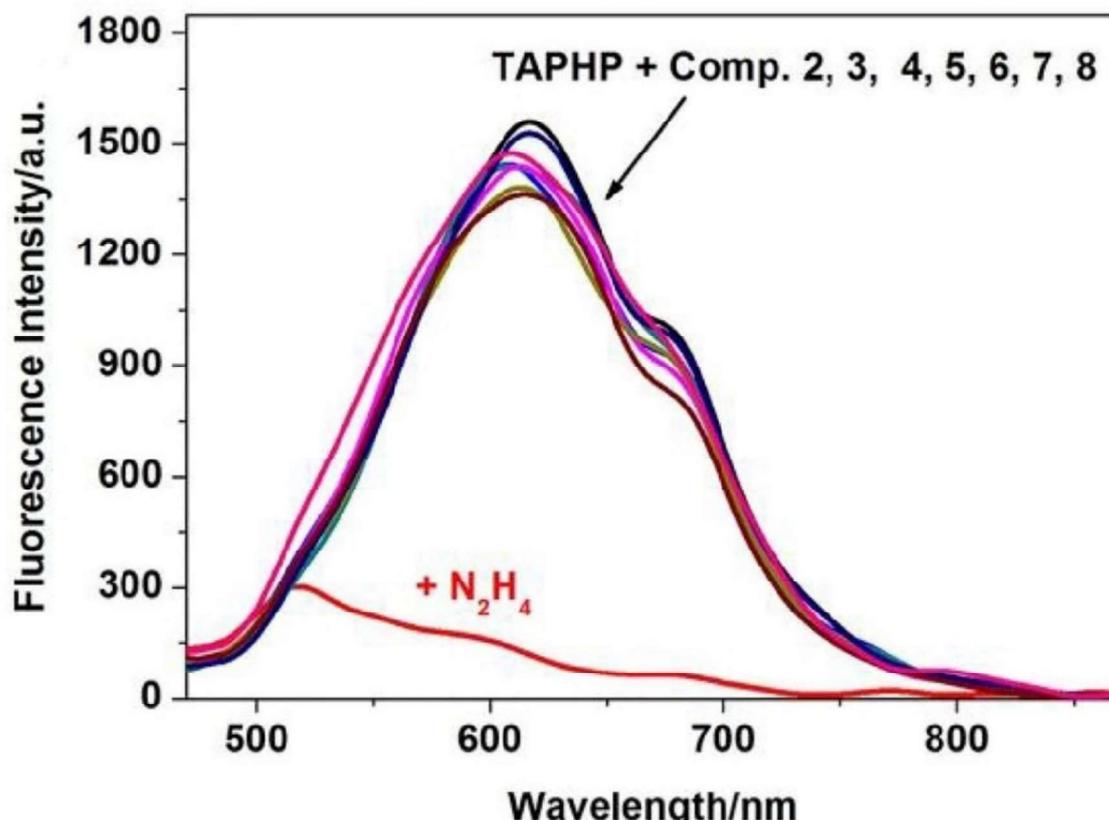
Esquema 9



A estrutura da sonda **30** tem um sistema *push-pull* de transferência de carga intramolecular (TIC), composto pela trifenilamina como doador de carga e a cetona como acceptor de carga, que ocorre ao longo de todo sistema conjugado da chalcona. Com o processo de ciclização induzida pela presença da hidrazina, o sistema de TIC é eventualmente encerrado devido ao desaparecimento do plano conjugado, levando a uma mudança de fluorescência. Os autores identificaram dois picos de absorção com pico máximo de absorção em 450 nm para a estrutura **30**, enquanto a estrutura **32** exibe apenas um pico de absorção em 309 nm. A chalcona após excitação a 450 nm emite uma intensa fluorescência na região do vermelho-alaranjado, com picos máximos de emissão em 610 nm. Após a adição de hidrazina, a emissão vermelha característica de **30** foi gradualmente extinta, acompanhada por uma emissão azul crescente com comprimentos de onda em 510 nm. Os autores demonstraram a seletividade da sonda colorimétrica **30** na detecção de hidrazina (**Comp.1**) entre outras aminas comuns, como hidroxilamina (**Comp.2**), fenilhidrazina (**Comp.3**), hidróxido de amônio (**Comp.4**), piperazina (**Comp.5**), trietilamina (**Comp.6**), dodecan-1-amina (**Comp.7**) e cloreto de N,N,N-trimetilhexadecan-1-amínio (**Comp.8**) (Figura 10), que não oferecem interferência

significativas na fluorescência do sensor **30**, possibilitando a detecção “a olho nu” de hidrazinas entre outras aminas comuns.⁶⁷

Figura 10. Representação do espectro de emissão para seletividade de detecção da TAPHP para hidrazinas em relação a outras aminas comuns.



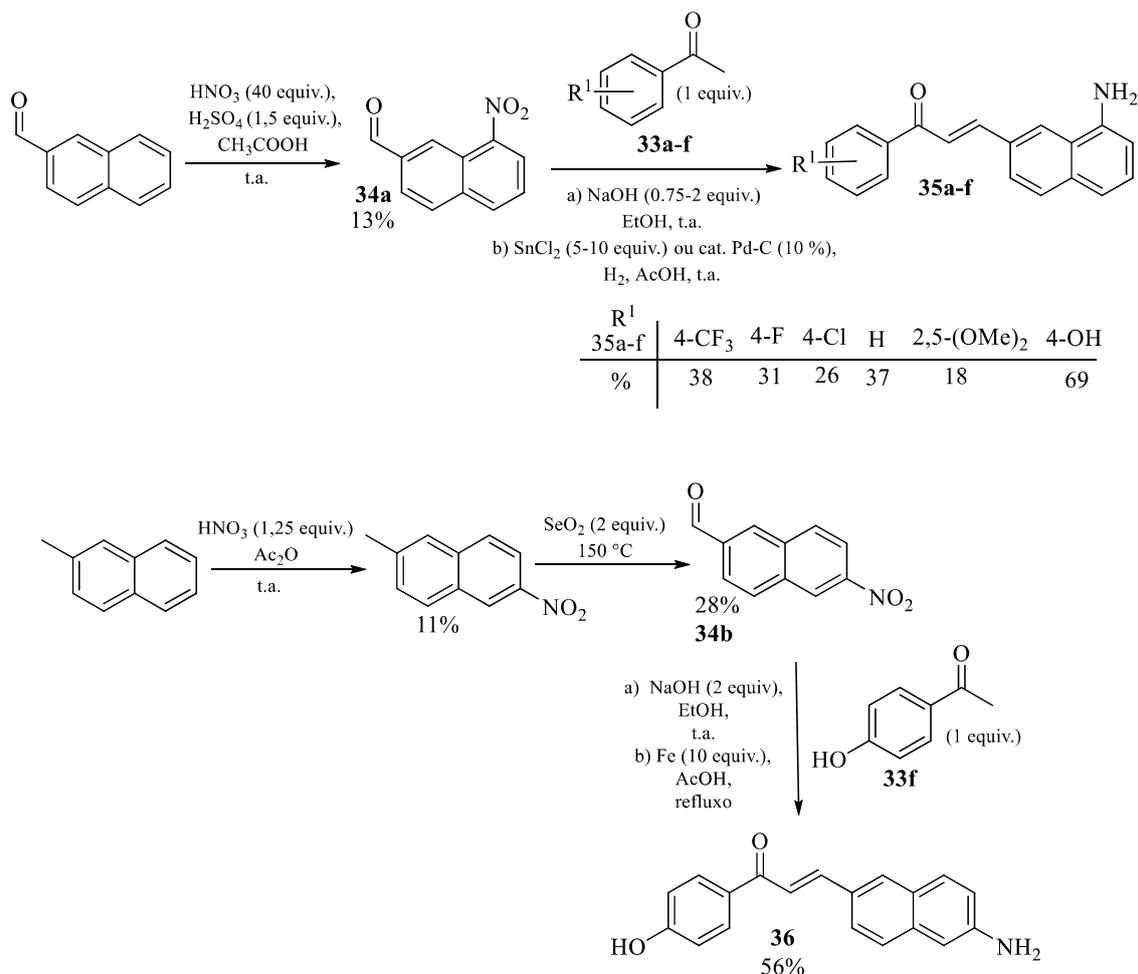
Fonte: Imagem adaptada de Luo et.al. 2018.

Em testes biológicos, os autores trataram embriões de peixe-zebra selvagens com a sonda **30** para fazer a detecção de hidrazina na espécie e determinaram que o grupo não-tratado apresentou fluorescência azul muito fraca e fluorescência vermelha relativamente forte, enquanto os embriões pré-tratados com hidrazinas exibiram um notável aumento da fluorescência na região do azul e, ao mesmo tempo, uma diminuição da emissão do vermelho, comprovando a eficácia para o monitoramento de hidrazinas em organismos vivos delicados de maneira visualmente intuitiva e não invasiva.⁶⁷

Colucci-Guyon e colaboradores⁶⁸ com o objetivo de projetar uma sonda fluorescente com alta permeabilidade tecidual e propriedades fotofísicas aceitáveis, realizaram a síntese de uma série de 3-aminobenzochalcona **35a-f** por condensação de Claisen-Schmidt envolvendo composto **34a** (obtido previamente) e uma série de acetofenonas substituídas, seguida da redução do grupo nitro. As chalconas **35a-f** foram sintetizadas na presença de NaOH em EtOH, a temperatura ambiente variando o tempo reacional de 24

ou 72 horas dependendo da acetofenona utilizada. 3'-hidroxi-5-aminobenzochalcona **36** foi obtida a partir também de condensação de Claisen-Schmidt envolvendo composto **34b** (obtido previamente) e 4-hidroxiacetofena (**33f**), seguida da redução do grupo nitro (Esquema 10).

Esquema 10



Os autores relatam que o composto **35f** denominado HAB com substituinte 4-OH apresentou a maior fluorescência, com altos deslocamento de Stokes, com emissão na região do verde amarelado (548 nm) no espectro visível em tolueno. O composto **35f** demonstrou o maior rendimento quântico da série, e ainda um rendimento quântico até 20 vezes maior quando comparado com seu regioisômero 3-(5-aminonaftalen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**36**) (Figura 11).⁶⁸

Figura 11. Representação da molécula HAB e seu regioisômero 3-(6-aminonaftalen-2-il)-1-(4-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

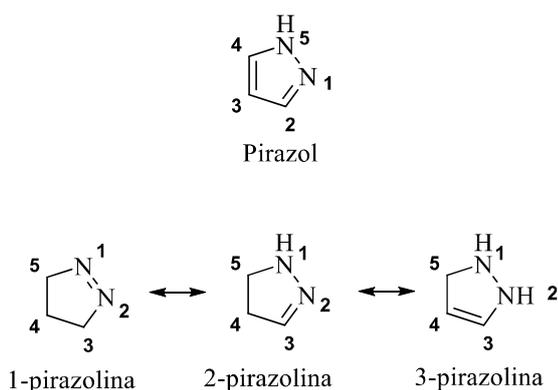


O composto **35f** se mostrou lipossolúvel e histopermeável, com coloração fluorogênica vital para estudos biológicos *in vivo*. Além disso, demonstrou um potencial específico para grânulos de neutrófilos do peixe-zebra, sem apresentar toxicidade à espécie por até 48 h de incubação e com excelente fotoestabilidade. Os autores afirmam que o composto **35f** é ideal para imagens ao vivo de longo prazo e alta resolução temporal de peixe-zebra em desenvolvimento, com o potencial de monitoramento dinâmico dos grânulos de neutrófilos em praticamente qualquer contexto fisiopatológico. Grânulos de neutrófilos (NGs) são componentes chave da resposta imune inata e marcam atividade imunológica em mamíferos. O composto **35f** marcou intensamente neutrófilos recém-purificados do sangue humano no nível de estruturas granulares adequados, demonstrando ser adequado para estudos funcionais em neutrófilos de mamíferos vivos, com relevante potencial para a fisiologia e fisiopatologia humana.⁶⁸

3.2 Pirazolinás: síntese e propriedades

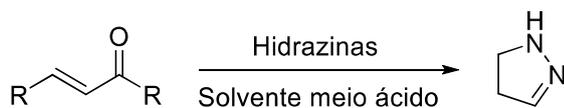
As pirazolinás podem ser derivados de pirazóis, sendo os dois caracterizados por serem compostos heterocíclicos que possuem esqueletos estruturais similares, a saber, um anel de 5 membros composto por três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio em posições adjacentes, sendo a pirazolina diferenciada dos pirazóis pela presença de apenas uma ligação dupla endocíclica, na qual, os pirazóis apresentam aromaticidade e as pirazolinás não. A 1-pirazolina, 2-pirazolina e 3-pirazolina são as formas químicas da pirazolina, nas quais a 2-pirazolina é a mais estudada devido à sua estabilidade em relação às outras duas formas (**Figura 12**).^{12,13}

Figura 12. Representação das estruturas das pirazolinas e pirazol.



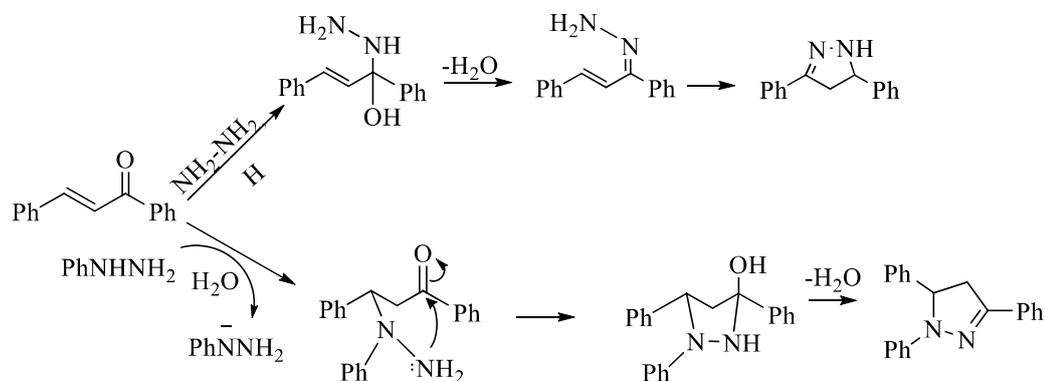
A construção de diferentes derivados foi relatada. Diferentes derivados de 1-, 2-, ou 3 pirazolinas foram sintetizadas e caracterizadas por Knoevenagel e Fisher, por meio de ciclização de cetonas α,β -insaturadas (como chalconas) com hidrazina ou fenilhidrazina na presença de meios ácidos (como ácido acético glacial ou ácido sulfúrico)(Esquema 11)^{12,69}.

Esquema 11



Pirazolininas também podem ser obtidas via reação de adição de Michael, na qual meios básicos como trietilamina são usados para ciclar chalconas substituídas com hidrazina (Esquema 12).^{12,69}

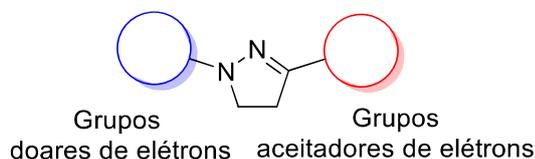
Esquema 12



O grande interesse na síntese de pirazolininas, se dá na possibilidade de modular os esqueletos estruturais desses compostos de forma a obter compostos com propriedades

específicas. No que tange a propriedades fotofísicas, a literatura afirma que as pirazolininas como altos valores de deslocamentos de Stokes, possibilita que maiores comprimentos de ondas possam ser atingidos, assim como alto rendimento quânticos e alta eficiência de luminescência^{12,13}. As pirazolininas podem ser moduladas de forma a modificar a sua capacidade de doação de elétrons que é dependente dos pares isolados na posição (N-1) do anel, variando os substituintes nessa posição. Outra maneira de obter pirazolininas com propriedades fotofísicas variadas é a alteração no padrão de substituição nos anéis fenil em C-3 e C-5. De fato, a incorporação de diferentes substituintes na pirazolinina via síntese pode aumentar o tamanho da conjugação eletrônica intramolecular, devido à presença de ligações duplas adicionais em arranjos alternados com o anel fenil, levando a possibilidade de estudos acerca dos efeitos dos substituintes nas propriedades de absorção e fluorescência dessa classe de compostos. Em comparação com a pirazolinina não substituída, a adição de grupos doadores de elétrons e receptores de elétrons em uma molécula proporciona estabilidade e propriedades ópticas altamente aprimoradas, principalmente quando sistemas do tipo *push-pull* (aceitador-doador de elétrons) são formados (**Figura 13**).^{12,13,69}

Figura 13. Representação da pirazolinina com sistema *push-pull*.

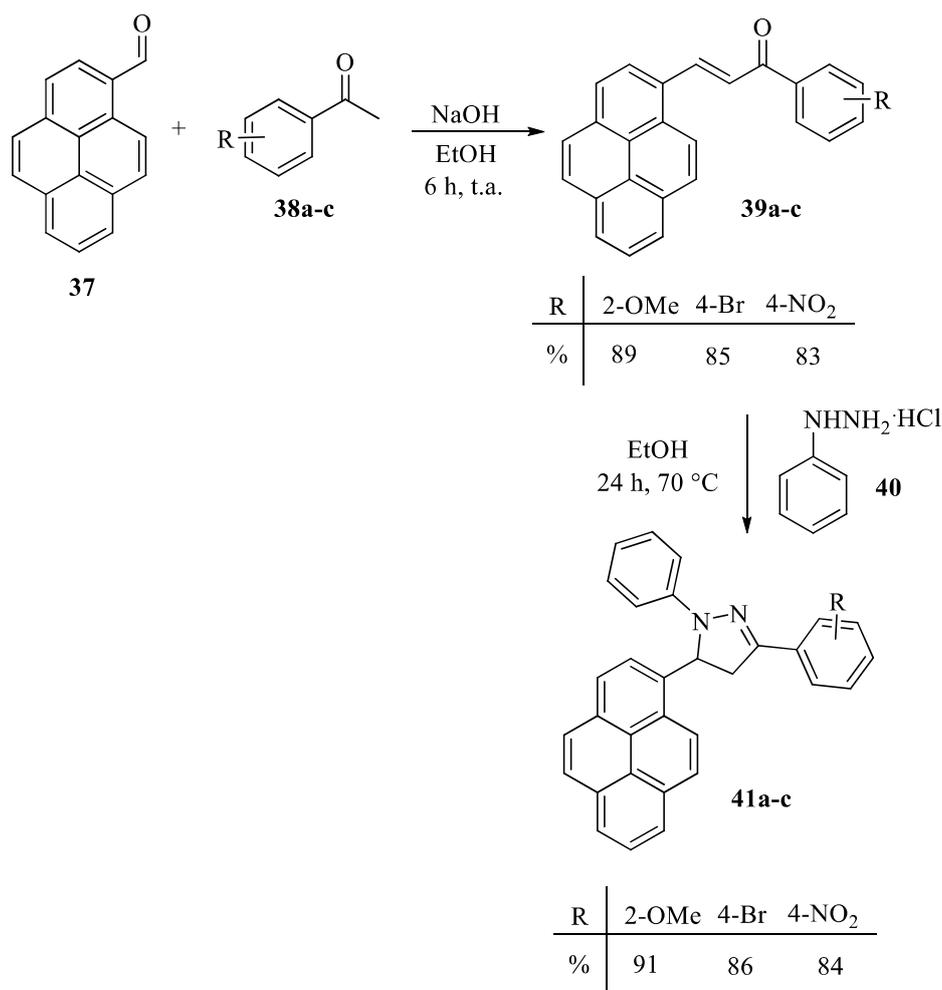


Diante da importância desses compostos heterocíclicos será apresentada uma breve revisão de estudos envolvendo a síntese de pirazolininas e suas propriedades fotofísicas.

Karuppusamy e colaboradores⁷⁰ sintetizaram 3 chalconas de píreno (**39a-c**) pela reação de condensação de Claisen-Schmidt, a partir 1-pirenecaboxaldeído(**37**) com as respectivas cetonas, em agitação constante por 6h em temperatura ambiente, como descritos no **Esquema 13**. E obtiveram três novas pirazolininas **41a-c**, reagindo as correspondentes chalconas (**39a-c**) com cloridrato de fenil-hidrazina(**40**) em EtOH por 24h em agitação constante numa atmosfera de N₂(g), na condição de refluxo em 70°C. As pirazolininas após reação foi adicionada água gelada e deixadas por 6h para forçar precipitação, e por fim purificadas por cromatografia em coluna, variando seu rendimento entre 84-91%. Desta forma os autores obtiveram três pirazolininas **41a-c** fluorescentes com

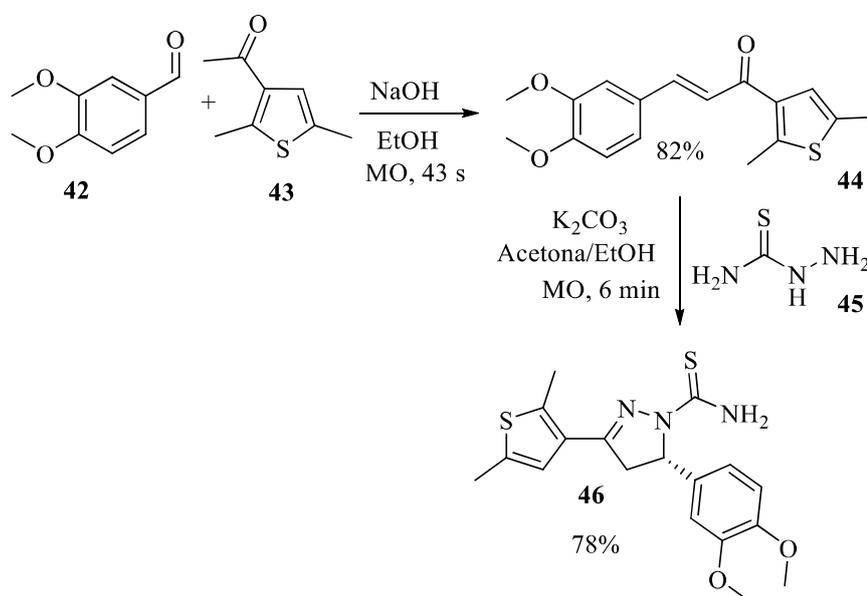
potencial para aplicação em OLEDs, derivadas de chalconas de pireno **39a-c**, e substituídas nas posições 1 e 3 com grupos doador-aceptor de elétrons de $-\text{OCH}_3$ (**41a**), $-\text{Br}$ (**41b**), $-\text{NO}_2$ (**41c**). Para compreender as propriedades fotofísicas e eletroquímicas das pirazolinas os autores realizaram diferentes análises acerca de diferentes comportamentos eletrônicos e as propriedades eletrônicas do HOMO-LUMO foram calculadas a partir da teoria do funcional da densidade (DFT). Acerca dessas análises, a pirazolina com substituinte retiradores de elétrons $-\text{NO}_2$ apresentou melhor transferência de carga intramolecular (TIC). A cor de emissão desses materiais fora exibida como azul, azul celeste e laranja, sua cor de emissão foi confirmada a partir de valores de coordenadas CIE. O gap de energia óptica e o rendimento quântico foi maior para pirazolinas com substituintes $-\text{OCH}_3$ e $-\text{Br}$, os valores de tempo de vida de fluorescência também foram maiores para esses substituintes (**Esquema 13**).⁷⁰

Esquema 13



Mehkoom e colaboradores⁷¹ realizaram estudos ópticos lineares e não lineares de um derivado de pirazolina **46** (**Esquema 14**) obtido a partir de reação envolvendo tiossemicarbazida (**45**) e a chalcona **44** sob irradiação de micro-ondas. O estudo óptico mostrou a saturação reversa e a natureza de autodesfocagem, da pirazolina **46** atribuindo a absorção não linear positiva e a refração não linear negativa. As características ópticas lineares e não lineares foram examinadas pela absorção, espectroscopia de emissão e arranjo Z-scan, respectivamente, sendo o último utilizado a partir do emprego de laser de diodo de onda contínua (CW) de 520 nm. O alto valor dessas propriedades sugere a aptidão do composto **46** para diferentes aplicações optoeletrônicas. A partir dos espectros de absorção, é elucidado que o composto **46** apresenta uma ampla faixa de transparência na faixa do visível. O índice de refração não linear de terceira ordem (n_2), coeficiente de absorção não linear (β), suscetibilidade óptica não linear ($\chi^{(3)}$) e o índice de segunda ordem hiperpolarizabilidade (γ) foram enumeradas para diferentes concentrações de solução de corante, bem como para várias potências de laser e os valores obtidos foram de ordem 10^{-6} esu e 10^{-26} esu, respectivamente. O composto **46** revela aplicações potenciais para comutação óptica, comunicação óptica e dispositivos ópticos de armazenamento de dados. (**Esquema 14**).^{71,72}

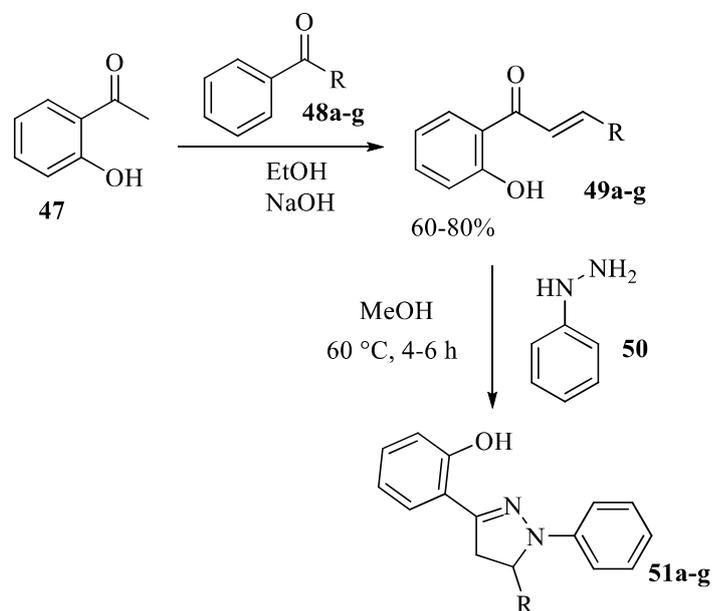
Esquema 14



Santos e colaboradores⁷³ realizaram um estudo eletroquímico e fotofísico de oito derivados de pirazolina substituídos (**51a-h**), obtidas por meio de reação de ciclocondensação [3+2] usando fenilhidrazina (**50**) e uma série de chalconas **49a-g** conforme o **Esquema 15**. As propriedades de absorção de UV-Vis das pirazolininas foram

avaliadas em CH₂Cl₂, MeCN, AcOEt, EtOH e DMSO como solvente e mostraram um maior deslocamento de fluorescência em solventes apróticos polares. A emissão de fluorescência em estado estacionário para compostos **51**, apresentou uma banda na região azul quando excitada nas regiões menos energéticas de cada composto, apesar do efeito de transferência protônica no estado excitado intramolecular (ESIPT) não ter sido detectado. Efeito que consiste na transferência intramolecular de um próton de um grupo doador, como uma hidroxila fenólica presente no composto **51**, para um grupo aceptor, como um nitrogênio azólico. As propriedades de absorção para os compostos no estado sólido foram análogas aos resultados obtidos para os testes em solução. Em relação as análises eletroquímicas os potenciais redox dos compostos **51** foram influenciados por efeitos eletrônicos e estéricos dos substituintes ligados em C-5, sendo os grupos doadores de elétrons favorecidos. Análises de TD-DFT mostraram que os compostos **51** apresentaram densidade eletrônica deslocalizada ao longo da estrutura das pirazolinas e não foram influenciados pelo substituinte ligado em C-5. Contudo, a análise orbital LUMO mostrou que apenas os derivados contendo -naftil(**51b**) e -NO₂(**51f**) em C-5 têm esta densidade localizada sobre os substituintes (**Esquema 15**).⁷³

Esquema 15

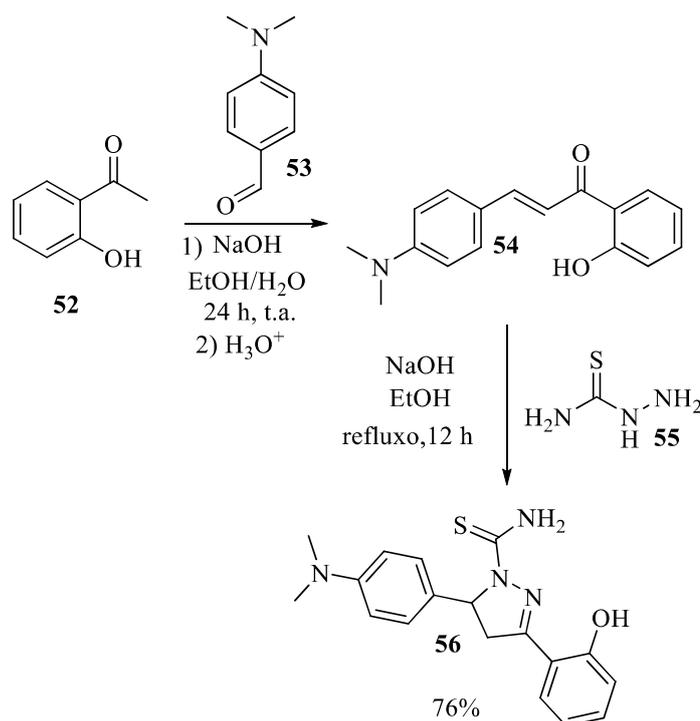


R	Ph	1-Naftil	4-Br-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄
%	70	57	40	44	78	50	74

Zhang e colaboradores⁷⁴ desenvolveram uma sonda fluorescente multi-resposta baseada em uma pirazolina **56** (5-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-

1H-pirazol-1-carbotioamida) sintetizada a partir de cicloadição [3+2] envolvendo a chalcona **54** e tiosemicarbazida(**55**) conforme apresentado no **Esquema 16**. O composto **56** funcionou como um quimiossensor fluorescente “ligado” para íons Zn^{2+} e Cd^{2+} em um meio tampão misto (etanol:água). Na solução mista a sonda baseada na pirazolina **56** possui alta seletividade, sensibilidade e habilidades anti-interferência que foram observadas pelo espectro de absorção ultravioleta e espectro de fluorescência. Os complexos formados entre **56** e os íons Zn^{2+} e Cd^{2+} foram descritos como sendo de estequiometria 1:1, e as constantes de ligação foram calculadas como sendo $1,284 \times 10^4 \text{ mol L}^{-1}$ para Zn^{2+} e $4,313 \times 10^3 \text{ mol L}^{-1}$ para Cd^{2+} usando o método de ajuste de curva não linear, e os limites de detecção foram determinados em $0,9274 \mu \text{ mol L}^{-1}$ para Zn^{2+} e $0,8158 \mu \text{ mol L}^{-1}$ para Cd^{2+} . A sonda apresentou boa biocompatibilidade e baixa citotoxicidade e foi empregada para detectar Zn^{2+}/Cd^{2+} em células HeLa vivas (**Esquema 16**).⁷⁴

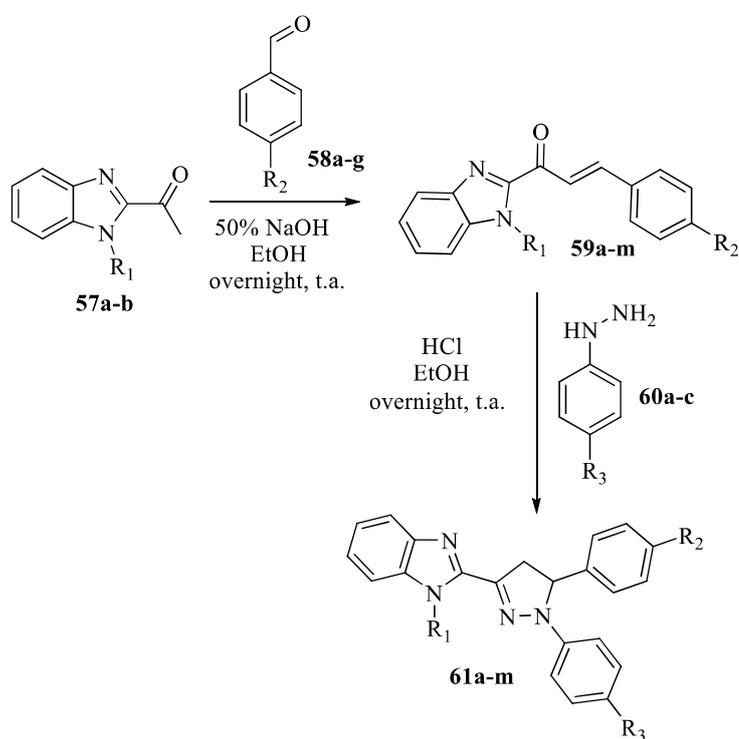
Esquema 16



Kotlyar e colaboradores⁷⁵ realizaram a síntese de uma série de novos derivados de pirazolinas contendo a fração 2-benzimidazolil por meio de reação de condensação das chalconas **61a-m** com fenil hidrazina (**Esquema 17**). Os autores obtiveram ainda pirazóis **62a-g** e **63a-b** a partir da oxidação otimizada da pirazolina correspondente com dióxido de manganês em benzeno (**Esquema 18**). As características fluorescentes das pirazolinas e dos pirazóis foram determinadas em MeCN. Os compostos de ambas as séries

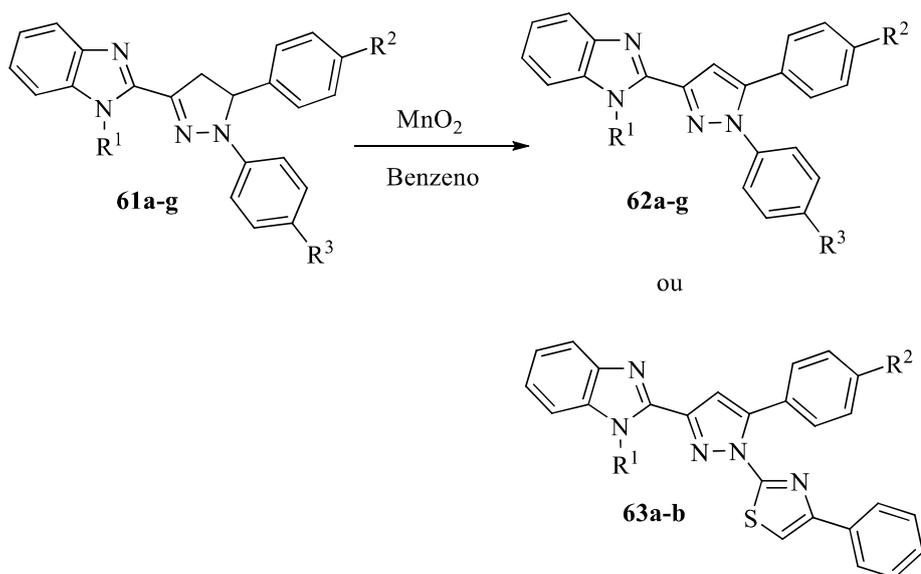
investigadas demonstram deslocamentos de Stokes de fluorescência ampliados da ordem de 6000-8000 cm^{-1} , valores que foram atribuídos aos processos de relaxação estrutural do estado excitado, tornando as unidades cromofóricas das moléculas investigadas mais planares e, correspondentemente, mais conjugadas no estado S_1 . Pirazóis benzimidazólicos foram caracterizados por rendimentos quânticos de fluorescência quantitativamente mais elevados em relação às pirazolininas originais. A adição de uma porção tiazol **63a-b** na posição 1 dos ciclos de pirazolina ou pirazol levou ao desaparecimento quase completo da fluorescência (**Esquema 17,18**).⁷⁵

Esquema 17



R^1, R^2, R^3	H, H, H	CH ₃ , H, H	H, CH ₃ O, H	CH ₃ , CH ₃ O, H	H, (CH ₃) ₂ N, H		
%	55	50	55	49	52		
R^1, R^2, R^3	CH ₃ , (CH ₃) ₂ N, H	H, F, H	H, Cl, H	H, Br, H	CH ₃ , Br, H	H, H, Cl	H, H, Br
%	50	50	55	52	48	55	50

Esquema 18

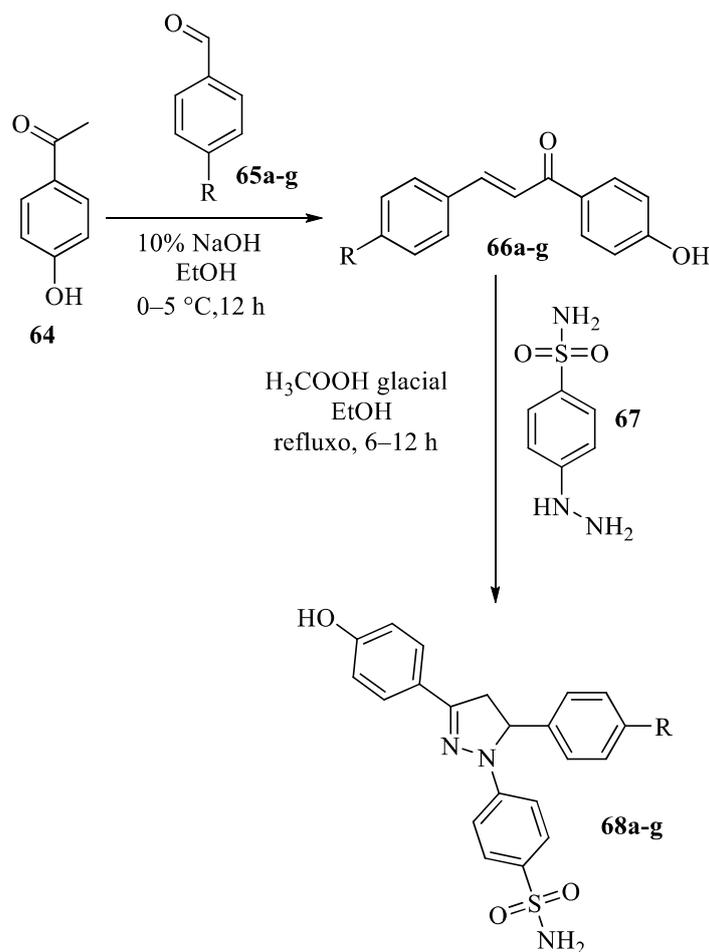


Aril 62a-g			
R ¹ , R ² , R ³	H, H, H CH ₃ , H, H H, CH ₃ O, H CH ₃ , CH ₃ O, H H, (CH ₃) ₂ N, H		
%	50 52 56 55 50		
Aril		tiazol 63a-b	
R ¹ , R ² , R ³	CH ₃ , (CH ₃) ₂ N, H H, F, H	R ¹ , R ² , R ³	H, H H, CH ₃ O
%	50 45	%	58 60

Bozkurt e colaboradores⁷⁶ realizaram a síntese de novos derivados de pirazolina **68a-g** reagindo as chalconas adequadas (**66a-h**) com cloridrato de 4-hidrazinobenzenossulfonamida (**67**) em etanol catalisada por ácido acético glacial e mantidas em refluxo de 6-12h. As pirazolinas **68a-g** foram submetidas a um estudo de seu comportamento óptico em diferentes solventes. O comportamento solvatocrômico dos compostos **68a-g** mostrou que exceto a pirazolina com substituinte -NO₂ todos apresentaram propriedades de fluorescência dependentes da polaridade do solvente na região azul-verde, sendo que a energia do estado excitado para cada composto foi mais afetada pelo aumento da polaridade do solvente em relação à energia do estado fundamental do mesmo composto. Isso levou aos autores sugerirem a presença de diferenças significativas entre as distribuições de carga do estado excitado e fundamental das moléculas. As mudanças nos momentos de dipolo dos compostos **68a-g** foram calculadas usando a equação de Lippert-Mataga, utilizando diferentes solventes à temperatura ambiente. Os compostos de **68a-g** apresentaram valores calculados altos de rendimento quântico de fluorescência. Os autores também avaliaram o efeito do

substituinte na posição 4 do anel fenil nas propriedades fotofísicas de **68a-g**. Os compostos com substituinte $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$ e $-\text{F}$ apresentaram um aumento da intensidade de fluorescência e dos rendimentos quânticos sem depender da natureza eletrônica dos substituintes (ou seja, substituinte doador ou retirador de elétrons) em comparação com o anel aromático não substituído. (**Esquema 19**).⁷⁶

Esquema 19

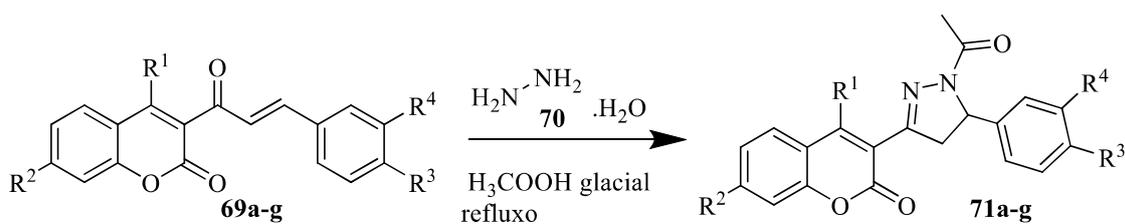


R	H	CH ₃	OCH ₃	Br	Cl	F	NO ₂
%	47	75	23	38	62	72	61

Traven e colaboradores⁷⁷ sintetizaram nove pirazolinás à base de cumarina visando obtenção de compostos fluorescentes para materiais crômicos sensoriais responsivos a estímulos. Os compostos de **71a-g** foram sintetizados reagindo 3-cinamoilcumarina (**69a-g**) com hidrato de hidrazina (**70**) (85%) em ácido acético glacial, aquecida até ebulição, entre 2-15h, com rendimento entre 34-59% como apresentado no **Esquema 20**. Um segundo grupo de pirazolinás **73a-c** foi sintetizado a partir da reação entre 4-didróxi-3-cinamoilcumarina (**72**) com uma solução 85% de hidrato de hidrazina

(70), sob refluxo e agitação em EtOH durante 3h, com rendimento de 34-60%. Esse grupo de compostos **73a-c** foi adicionado a uma mistura de ácido fórmico e anidrido acético e agitada durante 0,5h em arrefecimento, e depois 1h em temperatura ambiente, na qual seu precipitado resultante **74a-c** foi filtrado e recristalizado com etanol tendo um rendimento de 37-48%, como mostra o **Esquema 21**. Todos os compostos sintetizados **71a-g**, **73a-c** e **74a-c** exibiram alta fluorescência em solução e no estado sólido. Foi observado um comportamento termocrômico, mecanocrômico, solvatocrômico e vapocrômicos não reversíveis para o composto **71a** (**Esquema 20**), que resultou da formação e/ou ruptura de interações $\pi \cdots \pi$ intermoleculares, além de, propriedades ionocrômicas decorrentes de complexação após a adição de vários sais metálicos. Para tentar explicar a sensibilidade responsiva a estímulo os autores realizaram um estudo de difratometria de raios-x em pó. O estudo comprovou as interações $\pi \cdots \pi$ sugeridas para composto **71a** pela curta distância de 3,61 (2) Å entre os centróides de ciclos de seis membros, e presença de ligações de hidrogênio intermoleculares C-H \cdots O fracas, que ligam os dímeros $\pi \cdots \pi$ em colunas. Essas interações intermoleculares $\pi \cdots \pi$ no composto **71a** geram um desvio para o vermelho (em torno de 63 nm) no estado sólido da absorção eletrônica (AE), segundo cálculos quânticos pelo método TD DFT com o funcional B3LYP, na base def2-TZVP. Para o composto **71d** não houve indícios de empilhamento $\pi \cdots \pi$ e nenhuma mudança nos espectros de absorção de elétrons da solução para o estado sólido (**Esquema 20,21**).⁷⁷

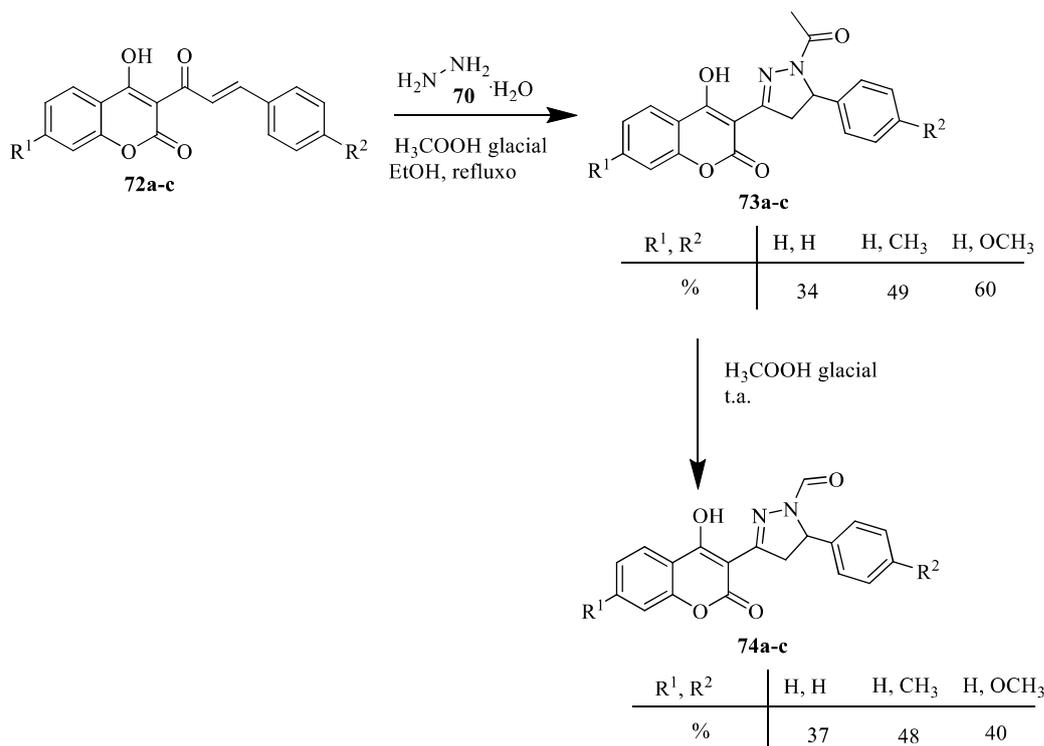
Esquema 20



71a-g					
R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴	H, H, H, H;	H, H, CH ₃ , H;	H, NEt ₂ , H, H;	OH, H, H, H;	OH, H, OCH ₃ , H;
%	59	40	36	42	47

71a-g		
R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴	OH, H, CH ₃ , H;	OH, H, OH, OEt
%	34	46

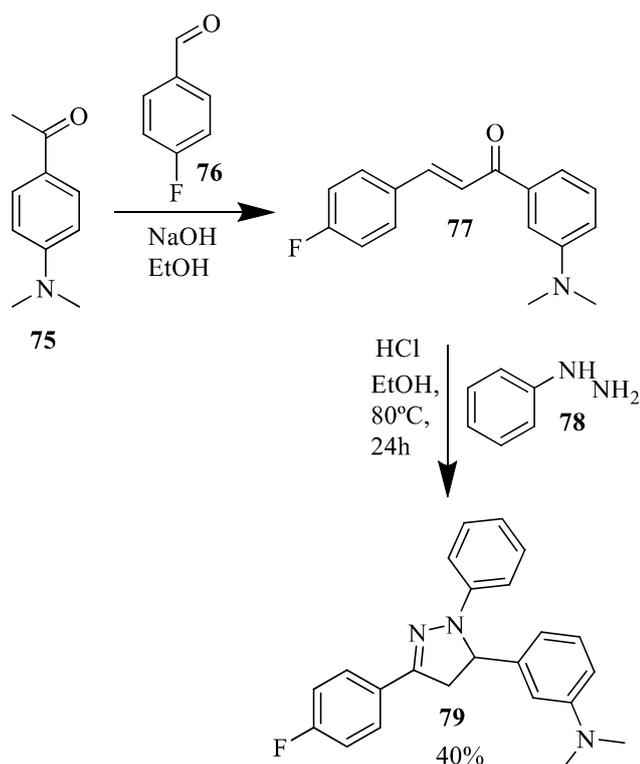
Esquema 21



Guo e colaboradores⁷⁸ sintetizaram um derivado de pirazolina funcionalizado **79**, visando realizar um estudo fotofísico. O composto **79** foi sintetizado através da adição de Michael seguida por ciclização, entre a chalcona adequada (**77**) com finilhidrazina (**78**) em EtOH, agitada e aquecida a 80°C durante 24h, com rendimento de 40%. O composto **79** apresentou eficientemente luminescência azul de estado duplo, que simultaneamente superou as desvantagens típicas de luminóforos orgânicos que podem apresentar lacunas entre estado de extinção induzida por agregação e emissão induzida por agregação, apresentando assim emissão de estado duplo eficiente, tanto em solução quanto em estado sólido. Os rendimentos quânticos de fluorescência absolutos foram de 58% e 43% em solução de THF e estado sólido, respectivamente. A análise do monocristal indicou que a rotação intramolecular pode estar sendo prejudicada devido a presença de uma estrutura molecular unida por interações intramoleculares C–H⋯π, levando a uma aceleração da transição radiativa em solução diluída. O alto desempenho de emissão no estado sólido pode ser explicado devido a sua estrutura cristalina, as moléculas são estabilizadas por ligações C–H⋯π ocasionando um impedimento estérico e a rotação livre da estrutura, também as interações intermoleculares devido as ligações de hidrogênio C–H⋯F dos grupos substituintes limitam o empacotamento das moléculas e gerar agregados do tipo J (*head-to-tail*) no estado de agregação. A propriedade de emissão azul de estado duplo do

composto **79** foi utilizada como base para execução do composto como uma sonda de fluorescência para ácido pícrico explosivo prejudicial em solução e em um papel de teste pelos efeitos sinérgicos dos processos de transferência de elétrons foto-induzida (PET) e transferência de energia de ressonância de Förster (FRET). O limite de detecção tão baixo quanto $6,80 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$ foi alcançado na mistura THF-H₂O (**Esquema 22**).⁷⁸

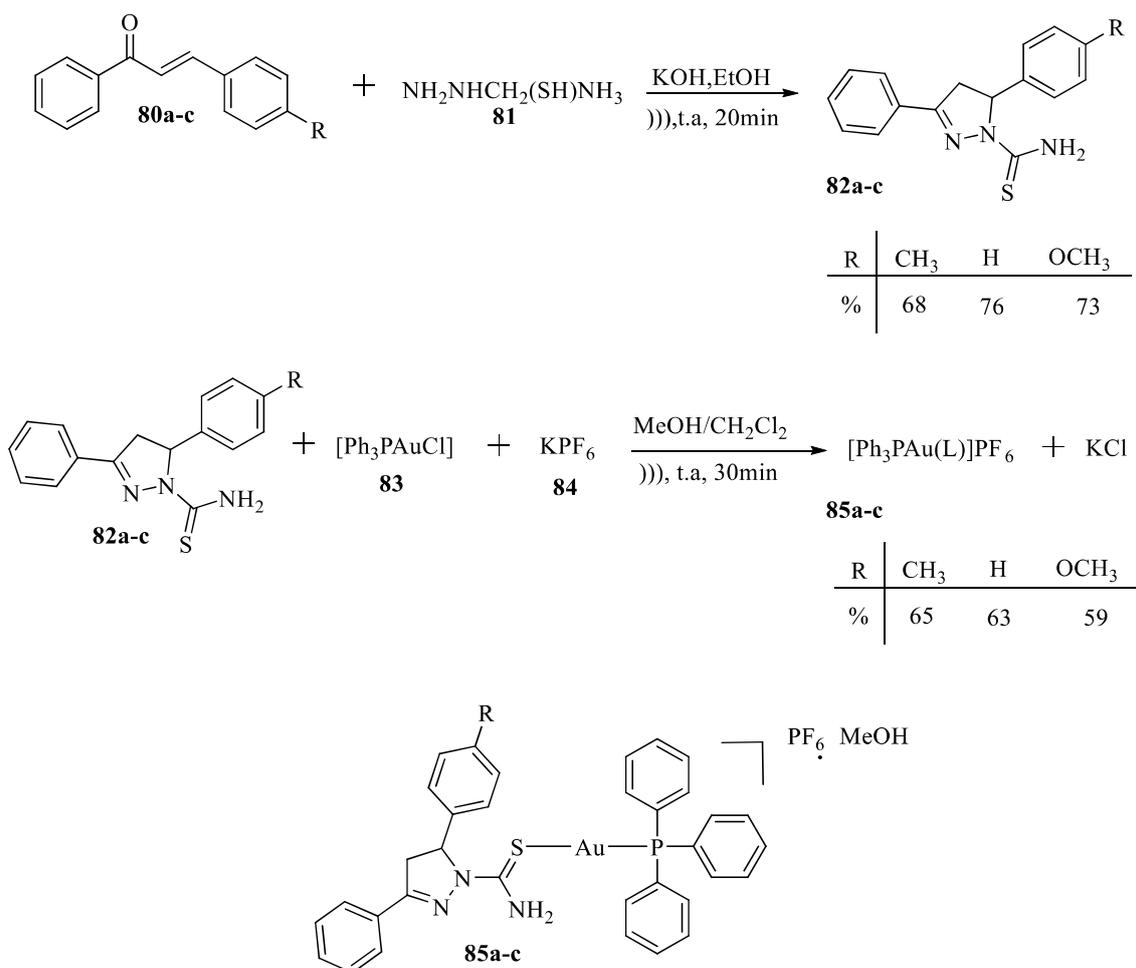
Esquema 22



Favarin e colaboradores⁷⁹ sintetizaram três novos complexos monucleares de Au(I) (**85a-c**) altamente fotoluminescentes, baseados em matérias mistos de fosfina/tiocarbamoil-pirazolina, a contribuir para o desenvolvimento de novos compostos luminescentes e bioativos promissores (**Esquema 23**). As pirazolinas foram sintetizadas via reação de ciclocondensação da chalconas (**80a-c**) adequada com tiossemicarbazida (**81**) em EtOH e KOH, irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz à temperatura ambiente por 20 min, com rendimento de 68-76%. As pirazolinas utilizadas como ligantes para síntese dos complexos **85a-c** reagiram com o complexo precursor hexafluorofosfato de potássio (**84**) em uma mistura de 1:1 de metano e diclorometano, irradiada por uma sonda de ultrassom, com uma frequência de 20 KHz, à temperatura ambiente por 30 min, obtendo produtos com rendimento entre 59-65%. Os compostos **85a-c** são complexos catiônicos do tipo $[\text{Ph}_3\text{PAu(L)}]\text{PF}_6$, e possuem a mesma estrutura cristalográfica isoestrutural, possuem ligantes monodentados coordenados com

o centro Au (I) através do átomo de enxofre no tiocarbamoil (C=S), com uma geometria de coordenação quase linear (P-Au-S). Os complexos **85a-c** exibiram luminescência azul esverdeada em solução, mais intensa do que as respectivas pirazolininas usadas como ligante (**82a-c**), característica que os autores atribuem a novas transições eletrônicas mista existentes nos complexos, transferência de carga metal-ligante + transições eletrônicas Intraligantes (MLCT+IL) e transferência de carga ligante-ligante (LLCT). Características que justificam a aplicabilidade dos complexos à bioimagem celular, como sondas celulares luminescentes, além de exibirem boa internalização celular, com biodistribuição uniforme em ensaios realizados em células MDA-MD231 (células adenocarcinoma de mama humano) e MCF-7 (células de câncer de mama responsivas a estrógeno). Os autores ao comparar a atividade farmacológica, evidenciam que os ligantes orgânicos não mostraram uma citotoxicidade contra células tumorais, já os complexos de Au(I) são ativos contra as mesmas, além de apresentarem um potencial de aplicabilidade como alternativa para tratamento de infecções bacterianas, a fim de contornar a resistência aos medicamentos, em estudos antimicrobianos *in vitro*, com bactérias Gram-positivas (*S.aureus*) e Gram-negativas (*E.coli*), usando o método de microdiluição em caldo(**Esquema 23**).⁷⁹

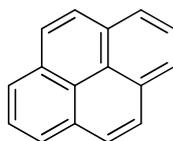
Esquema 23



3.3 Pireno: síntese e propriedades

O pireno, descoberto no resíduo da destilação do alcatrão de carvão em 1837, é um hidrocarboneto aromático policíclico de quatro anéis benzênicos altamente simétrico (**Figura 14**). O sistema π -conjugado e a densidade eletrônica presente nos anéis o classificam como uma molécula cromófora, com propriedades eletrônicas e fotofísicas e com capacidade de participar de interações não covalentes.^{35,80-82}

Figura 14. Representação estrutural do pireno.

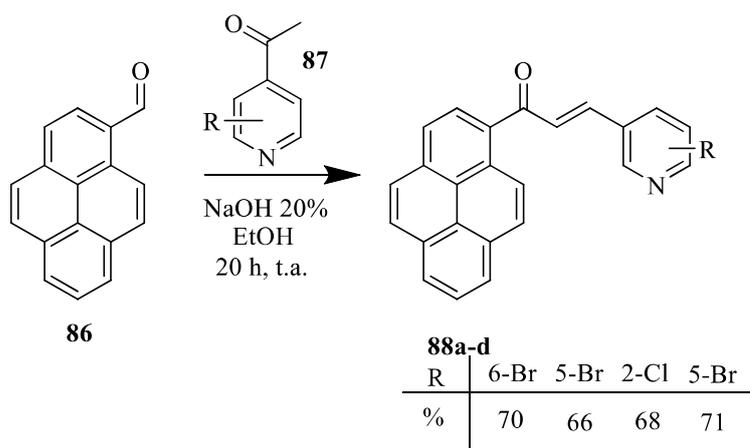


Devido às suas propriedades fotofísicas o pireno tem papel de destaque na orgânica eletrônica como um centro molecular que apresenta um longo tempo de vida no

estado excitado, dissociação bem-sucedida de pares de elétrons-buracos, alto rendimento quântico, notável propensão para mudanças fotofísicas com grandes deslocamentos de Stokes.^{83,84} A química orgânica sintética tem explorado a funcionalização do núcleo de pireno, por meio de abordagens sintéticas tradicionais, como reações de formilação/acetilação, bromação, oxidação e borilação, que proporcionem derivados inéditos de pireno doador-aceptor.^{35,81} Diversos derivados de pireno obtidos via síntese e modificação estrutural tem apresentado significativa transferência de carga, mobilidade eletrônica, excelentes propriedades de emissão de luz com altos rendimentos quânticos, estados excitados de longa duração e propensão para formar excímeros⁸⁴. Neste trabalho serão abordados alguns relatos de síntese de compostos com propriedades fotofísicas a base de pireno, com enfoque em reações de condensação para formação de chalconas que tenham pireno em uma das porções da molécula.

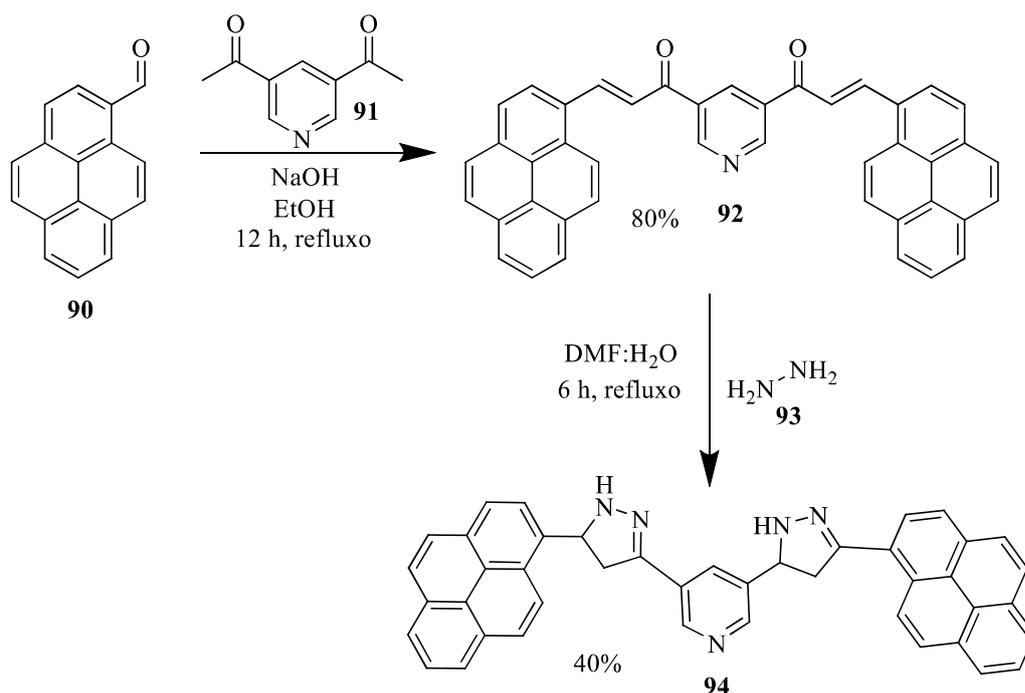
Sun e colaboradores⁸⁰ sintetizaram quatro chalconas **89a-d** com substituintes pirenil doadores e halopiridil aceptores, por meio de condensação de Claisen-Schmidt utilizando NaOH e tendo etanol como solvente. Tendo como base o potencial das chalconas obtidas para atuarem como materiais ópticos não lineares (Nonlinear optical-NLO) de terceira ordem, os autores realizaram cálculos teóricos e determinaram as propriedades térmicas dos materiais **89a-d** para ilustrar a relação estrutura-desempenho desses materiais, utilizando-se de tecnologia de imagem de fase 4f com pulsos de laser de 4 ns a 460 nm. O estudo mostrou que o composto **89d** foi o que apresentou melhores propriedades NLO de terceira ordem com coeficiente de absorção NLO de terceira ordem (β), índice de refração (n_2) e polarização ($\chi(33)$) são encontrados para uma ordem de magnitude como 10^{-9} m/W, 10^{-16} m²/W e 10-11 esu. Os resultados teóricos e experimentais para os parâmetros NLO de terceira ordem mostraram que as propriedades NLO de materiais orgânicos podem ser melhoradas pela modificação de grupos funcionais no sítio terminal (**Esquema 24**).⁸⁰

Esquema 24



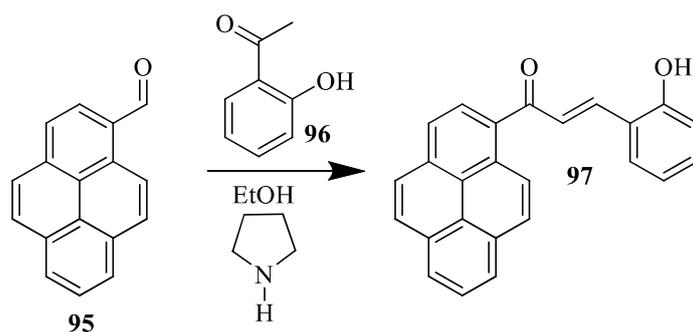
Kumar e colaboradores⁸⁴ realizaram a síntese de uma chalcona bis-pireno **92** que atua como uma sonda fluorescente, a partir de reação de Claisen-Schmidt envolvendo 2-diacetilpiridina (**91**) e 1-pirenecarboxialdeído (**90**), essa chalcona, por sua vez, sofre posterior ciclocondensação a partir de hidrazina (**93**) gerando a pirazolina **94**. A chalcona **92** apresentou forte emissão em solução e no estado sólido em 530 nm e 610 nm, respectivamente, que foi justificada devido à presença de transferência de carga intramolecular. A emissão da fluorescência sofreu uma mudança ratiométrica da chalcona **92** para pirazolina **94** em solução de amarelo na chalcona para azul esverdeado na pirazolina. A forte emissão de fluorescência da pirazolina no estado sólido foi extinta após exposição a ácido trifluoroacético e a restabelecida após exposição a trietilamina. Essa detecção reversível de ácido trifluoroacético foi demonstrada no pó, filme fino e placas de sílica revestidas com a chalcona **92**, mostrando o potencial dessa sonda como um candidato para a detecção no local de ácido trifluoroacético. Modulação da resposta óptica na presença de H₂O:THF sugere a formação de nanoagregados em solução apoiados por estudos de dispersão dinâmica da luz, que exibiu uma ampla faixa de emissão de verde a laranja em pó e filme fino foi extinta após exposição ao TFA (ácido trifluoroacético) e revivida após exposição ao TEA(trietanolamina) (**Esquema 25**).⁸⁴

Esquema 25



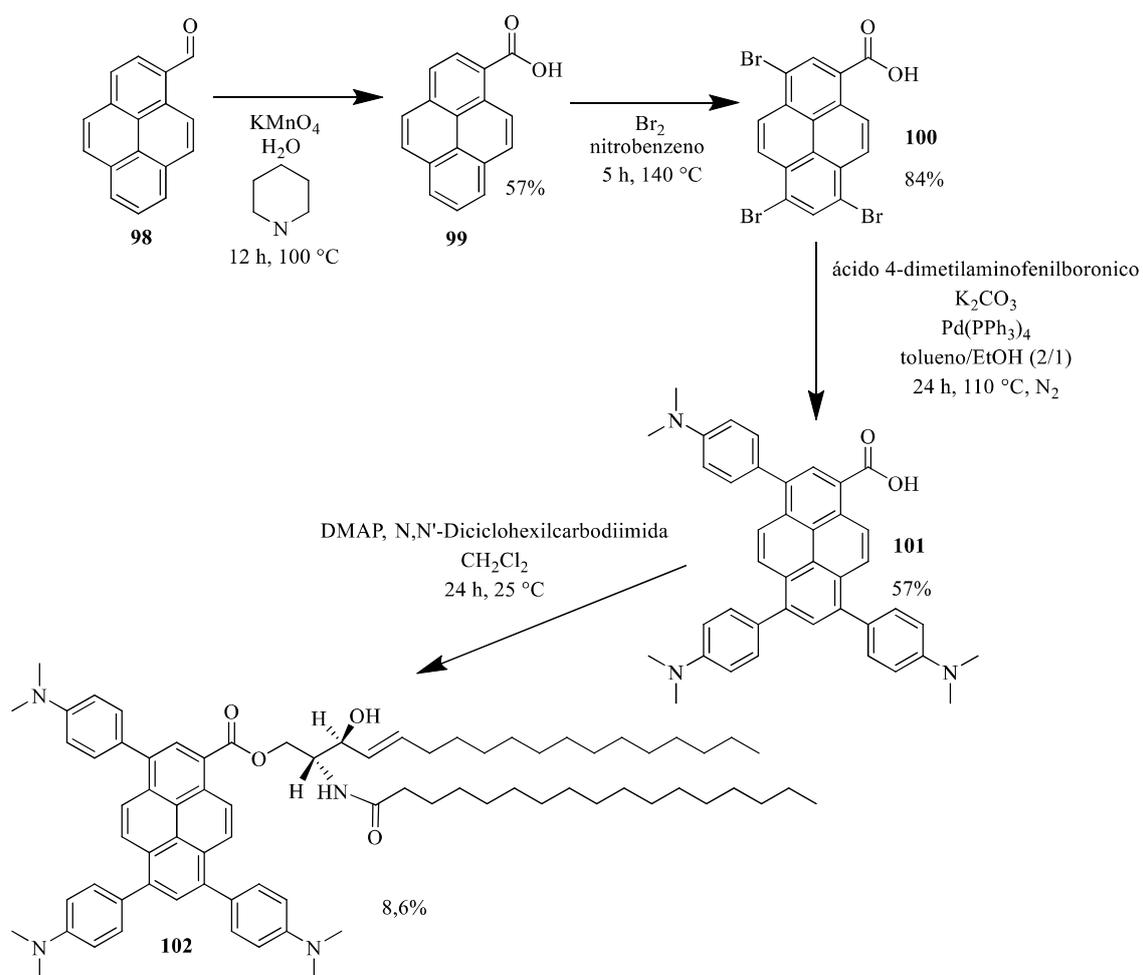
Yu e colaboradores⁸¹ sintetizaram a chalcona **97**, por meio de condensação entre pireno **95** e 2-hidroxiacetofenona **96** tendo etanol como solvente e pirrolidina como catalisador. O composto **97** apresentou baixa citotoxicidade mostrou uma detecção de ativação de fluorescência rápida, sensível e específica para glutatona, um importante antioxidante e sequestrador de radicais livres no organismo, em solução tampão PBS (Tampão Fosfato-Salino) pura (pH 7,4). A chalcona **97** apresentou ainda um aumento de emissão de fluorescência azul em solução de metanol:água (1:1, v/v) induzido por um arranjo regular que levou a um rendimento quântico de fluorescência de 0,45. Esse arranjo regular na forma de cristais similares a hastes regulares, foi explicado devido a uma competição por ligações de hidrogênio envolvendo moléculas de água, hidroxila e carbonila, o que mostra a possibilidade de regular a emissão de fluorescência por meio da manipulação dos solventes (**Esquema 26**).⁸¹

Esquema 26



O' Connor e colaboradores⁸³ sintetizaram um composto com um sistema *push-pull* à base de pireno **102**, por meio de rota sintética envolvendo a oxidação do pireno **98** com permanganato de potássio tendo piridina e água como solvente, que formou o ácido pireno-1-carboxílico **99**. Em seguida, foi realizada a bromação das posições 3, 6 e 8 de pireno-1-carboxílico **99**, usando quatro equivalentes de bromo em nitrobenzeno. O ácido 3, 6, 8-tris-bromo pireno-1-carboxílico **100** foi submetido à reação de Suzuki-Miyaura, produzindo então o composto **101**. Para a obtenção do composto de interesse **102**, foi realizada uma esterificação de Steglich seguido do tratamento do composto **101** com N,N-diciclohexilcarbodiimida e 4-dimetilaminopiridina na presença de C17 ceramida e CH₂Cl₂ como solvente. O composto **102**, caracterizado por um núcleo de pirenocarboxila anexado com 3,4-dimetilaminofenil, exibiu alto rendimento quântico fluorescente, deslocamento mega-Stokes e baixa citotoxicidade. Cálculos envolvendo de teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory*-DFT) mostraram que o estado fluorescente e o deslocado de Stokes podem ser explicados devido a uma transição de transferência de carga de dimetilaminofenil para pireno. Apesar disso, o composto **102** não apresenta seletividade, emitindo de estruturas proteicas e membranosas dentro da célula de mamífero vivo. O composto **102** anexado a uma cauda conjugada de ceramida atuou como uma sonda de pireno que tem como alvo específico, com alta seletividade, gotículas lipídicas em células vivas. O composto **102** apresenta excelente contraste tanto em intensidade de fluorescência quanto em imagens de vida útil, atribuído a altos valores de deslocamento de Stokes e emissão muito fraca em meios aquosos. O composto apresenta ainda alta estabilidade fotoquímica sem emissão de tripleto detectável sob baixa temperatura, o que o torna candidato a sonda para espectroscopia de correlação de fluorescência (FCS) (Esquema 27).⁸³

Esquema 27



4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais e reagentes

Todos os reagentes e solventes foram obtidos comercialmente, sendo os solventes previamente destilados (**Tabela 1**).

Tabela 1. Lista de reagentes e solventes.

Item	Marca	Grau de pureza
1-acetilpireno	Sigma Aldrich	97%
4-aldeídoanísico	Vetec	98%
4-bromobenzaldeído	Sigma Aldrich	99%
4-clorobenzaldeído	Sigma Aldrich	97%
4-Triflurometilbenzaldeído	Oakwood Chemical	98%
Ácido clorídrico (HCl)	Neon	37%
Água destilada (H ₂ O)	--	--
Benzaldeído	Sigma aldrich	>99,0%
Clorofórmio (CHCl ₃)	Synth	99,8%
Etanol (EtOH)	Dinâmica	99,5%
Hexano	Synth	98,5%
Hidróxido de potássio (KOH)	Synth	85%
Metanol (MeOH)	Dinâmica	99,5%
<i>p</i> -tolualdeído	Sigma aldrich	97%
Sulfato de magnésio (MgSO ₄)	Prq quimios	>98,0%
Tiossemicarbazida	Sigma aldrich	>99,0%

4.2 Métodos de instrumentação

4.2.1 Ponto de Fusão

As medidas do ponto de fusão foram realizadas em um equipamento PFM-II 9528/1312 em um capilar com uma extremidade fechada.

4.2.2 Espectrometria de massas de alta resolução

Um espectrômetro de massas híbrido de alta resolução microTof (Q-TOF) (Bruker® Scientific) foi utilizado para detecção, acoplado a uma fonte de ionização por elétron spray (IES) (MicrOTOF-QII Bruker® Scientific) no modo positivo. As análises foram realizadas na Universidade de Caxias do Sul. Os compostos foram dissolvidos individualmente em uma solução 50% (v/v) de acetonitrila grau cromatográfico (Tedia, Fairfield, OH, USA), 50% (v/v) de água deionizada e 0,1% de ácido fórmico. As soluções foram injetadas diretamente à fonte de IES por meio de uma seringa (Harvard Apparatus) com fluxo de 180 $\mu\text{L min}^{-1}$. A temperatura de secagem foi 200°C e nitrogênio foi usado como gás de secagem, em um fluxo de 10 L min^{-1} . Os espectros IES(+)-MS e tandem IES(+)-MS/MS foram adquiridos sob as seguintes condições: voltagens do capilar e do cone foram ajustadas a +3500 V e +40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 100°C. Para os IES(+)-MS/MS, a energia de dissociação induzida por colisão (CID) foi otimizada para cada composto. O software Compass DataAnalysis versão 4.3 (Bruker® Scientific) foi empregado para análise dos espectros. Os íons diagnósticos foram identificados pela comparação dos seus padrões de dissociação IES(+)-MS/MS com compostos que possuem massa teórica para a respectiva fórmula elementar. Os dados foram coletados na faixa de m/z 70–2000 à velocidade de dois scans por segundo, fornecendo a resolução de 50000 (FWHM) na m/z 200. Não foram observados íons abaixo de m/z 100 ou acima de m/z 700, portanto os dados de ESI(+)-MS são mostrados na faixa de m/z 100–700.

4.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) e carbono (^{13}C) foram registrados em um espectrômetro Bruker Ascend 300, sendo os deslocamentos químicos (δ) registrados em ppm. A preparação das amostras foram feitas utilizando solventes deuterados, a saber, clorofórmio (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Os espectros de ^1H RMN foram obtidos com frequência de 300 MHz e tiveram como referência interna o tetrametilsilano (TMS) quando obtidos em CDCl_3 ou o DMSO-d_5

quando obtidos em DMSO-d₆. Os espectros de ¹³C RMN foram obtidos com frequência de 75 MHz e tiveram como referência interna o CDCl₃ ou o DMSO-d₆ quando obtidos nestes solventes, respectivamente.

4.2.4 Metodologia Espectroscopia de fluorescência em solução

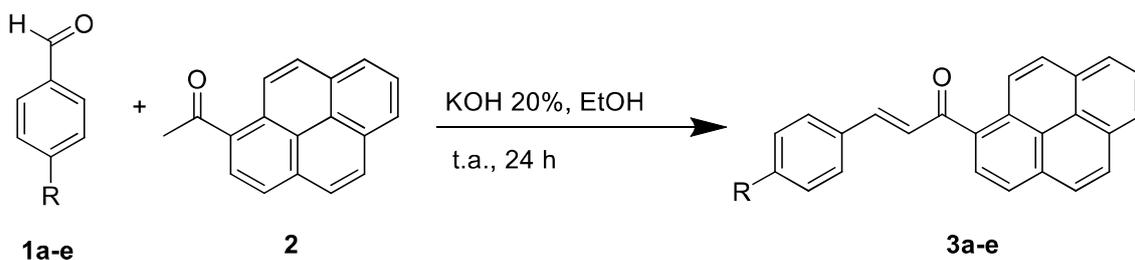
As análises das propriedades luminescentes dos complexos sintetizados foram realizadas em um equipamento da marca FluoroMate FS-2, do Grupo de Óptica Aplicada (GOA) da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). O fluorímetro possui como fonte de excitação uma lâmpada contínua de Xenônio (150W). A detecção da fluorescência é feita por um Fotodiodo para a referência PMT para excitação e emissão. As medidas em solução foram realizadas utilizando DMSO como solvente a uma concentração de 1×10^{-5} mol L⁻¹. Utilizou-se uma cubeta de quartzo com caminho óptico de 1 cm e quatro faces polidas. Os espectros foram obtidos com a configuração da geometria do ângulo de 90° entre o feixe de excitação e emissão à temperatura ambiente.

4.3 Procedimento Experimental

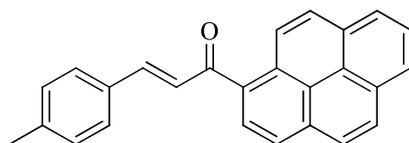
4.3.1 Procedimento para a síntese das pirenilchalconas **3a-e**

Foram preparadas cinco pirenilchalconas, seguindo metodologia experimental desenvolvida pelo grupo. Em um balão de fundo redondo, o benzaldeído apropriado **1a-e** (3 mmol) e o 1-acetilpireno **2** (3 mmol, 73 mg) foram solubilizados em etanol absoluto (3 mL). Em seguida foi adicionada gota a gota uma solução aquosa de hidróxido de potássio 20% (0,7 mL) sob forte agitação. A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Após a observação do consumo total do material de partida (MP) por cromatografia em camada delgada (CCD), (eluente: 45% hexano/55% clorofórmio) a mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e neutralizada com solução de ácido clorídrico 5%. Após 10 minutos foi adicionado água destilada (10 mL) e o produto foi extraído em clorofórmio (2×10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com sulfato de magnésio e a solução resultante foi rotaevaporada. O sólido obtido foi seco ao ar e recristalizado a quente com 20 mL etanol e 20 mL clorofórmio, resfriado em temperatura ambiente e filtrado para formar os produtos **3a-e**

Esquema 28

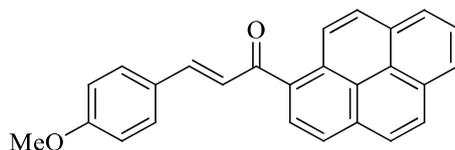


3-(4-metilfenil)-1-(piren-1-il)prop-2-en-1-ona (3a)³⁷



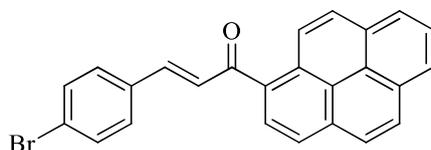
Sólido amarelo; Rendimento: 80%; p.f. 147-148°C³⁷; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,27–8,24 (m, 4H), 8,21–8,10 (m, 3H), 8,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,51–7,48 (m, 2H), 7,42 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,23–7,20 (m, 2H), 2,39 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,4, 146,5, 141,5, 134,2, 133,3, 132,1, 131,3, 130,8, 129,9, 129,4, 129,3, 129,2, 128,7, 127,4, 126,8, 126,5, 126,3, 126,2, 126,1, 125,0, 124,9, 124,6, 124,2, 21,7.

3-(4-metoxifenil)-1-(piren-1-il)prop-2-en-1-ona (3b)³⁷



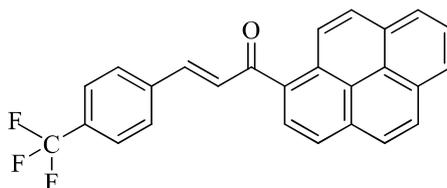
Sólido amarelo; Rendimento: 56%; p.f. 110-111°C³⁷; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,24–8,21 (m, 4H), 8,18–8,01 (m, 4H), 7,58 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,54–7,51 (m, 2H), 7,33 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,92–6,88 (m, 2H), 3,82 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,4, 161,9, 146,3, 134,4, 133,2, 131,3, 130,8, 130,4, 129,4, 129,2, 129,1, 127,5, 127,3, 126,5, 126,2, 126,1, 126,0, 125,5, 125,0, 124,9, 124,6, 124,2, 114,6, 55,5.

3-(4-bromofenil)-1-(piren-1-il)prop-2-en-1-ona (3c)³⁸



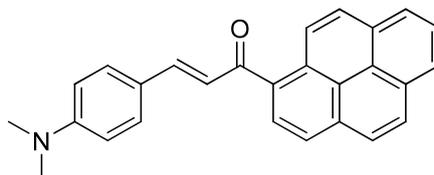
Sólido amarelo; Rendimento: 51%; p.f. 130-131°C³⁸. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,27–8,17 (m, 6H), 8,13–8,04 (m, 2H), 7,61–7,53 (m, 3H), 7,48–7,43 (m, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195,7, 144,6, 133,8, 133,6, 133,5, 132,4, 131,3, 130,8, 130,0, 129,6, 129,5, 129,4, 128,0, 127,3, 126,6, 126,4, 126,4, 126,2, 125,2, 125,1, 124,8, 124,5, 124,2.

1-(piren-1-il)-3-(4-(trifluormetil)fenil) prop-2-en-1-ona (3d)



Sólido amarelo; Rendimento: 50%; p.f. 137-138°C. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,27–8,15 (m, 6H), 8,09–8,02 (m, 2H), 7,68–7,61 (m, 5H), 7,51 (d, J = 16,0 Hz, 1H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195,2, 143,6, 138,2, 133,7, 133,2, 132,1 (q, J = 32,8 Hz), 131,2, 130,7, 129,7, 129,6, 129,5, 129,4, 128,7, 127,3, 126,6, 126,5, 126,4, 126,3, 126,0 (q, J = 3,8 Hz), 125,0, 124,7, 124,5, 124,2, 123,9 (q, J = 272,3 Hz).

3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(piren-1-il)prop-2-en-1-ona (3e)^{38,39}

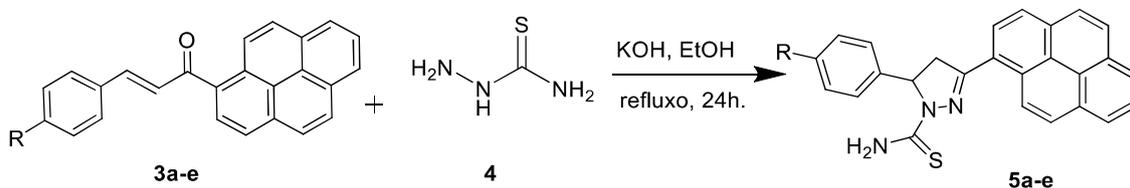


Sólido vermelho-alaranjado; Rendimento: 65%; p.f. 154-155°C^{38,39}. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 6H), 8.16 – 7.97 (m, 2H), 7.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 197.02, 152.48, 147.98, 135.47, 133.02, 131.52, 131.11, 130.87, 129.39, 129.08, 128.98, 127.60, 126.60, 126.27, 126.15, 126.05, 125.34, 125.21, 124.87, 124.46, 123.08, 122.58, 112.13, 77.80, 77.37, 76.95, 40.45.

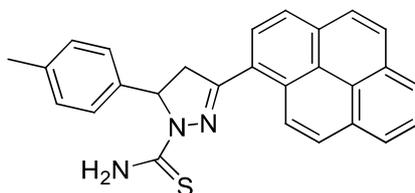
4.3.2 Procedimento para a síntese das 3-pirenilpirazolinas tiocarbamoil-substituídas **5a-e**

A obtenção das 3-pirenilpirazolinas **5a-e** de interesse foram realizadas através da metodologia desenvolvida pelo grupo⁸⁵. Em um balão de fundo redondo, foi adicionada a pirenilchalcona **3a-e** (1 mmol), tiossemicarbaziada **4** (2 mmol, 18 mg), e hidróxido de potássio (2mmol, 11 mg) em refluxo de etanol absoluto (5 mL) por 24 horas. Após a observação do consumo total do MP por CCD, (eluente: 45% hexano/55% clorofórmio) a mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente. O sólido resultante foi lavado com água e com 10 mL de etanol absoluto frio e filtrado a vácuo para a obtenção do produto de interesse. (**Esquema 29**)

Esquema 29

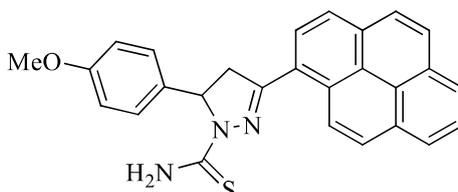


3-(piren-1-il)-5-(p-tolil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbotioamida (**5a**)



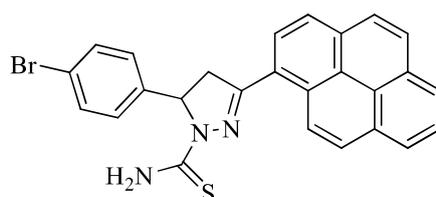
Sólido amarelo; Rendimento: 75%; p.f. 188-189°C. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,29–8,24 (m, 3H), 8,17–8,13 (m, 2H), 8,10–8,00 (m, 3H), 7,27–7,17 (m, 5H), 6,21 (sa, 1H), 6,11 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 17,5, 11,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 17,5, 3,4 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 176,9, 157,4, 139,0; 137,6; 133,0, 131,4, 130,7, 129,8, 129,6, 129,4, 127,3, 127,1, 126,7, 126,5, 126,2, 125,6, 125,3, 125,2, 124,7, 124,5, 124,3, 62,7, 46,4, 21,3.

5-(4-metoxifenil)-3-(piren-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbotioamida (**5b**)



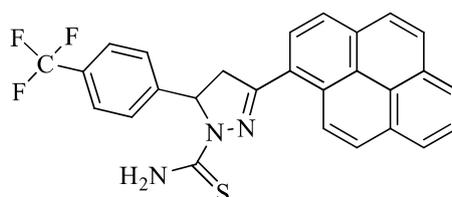
Sólido amarelo; Rendimento: 74%; p.f. 194-195°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55–9,52 (m, 1H), 8,42–8,36 (m, 3H), 8,32–8,12 (m, 6H), 7,94 (sa, 1H), 7,23–7,20 (m, 2H), 6,92–6,90 (m, 2H), 6,01 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 17,7, 11,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,47–3,39 (m, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,2, 158,3, 156,4, 135,0, 132,1, 130,8, 130,2, 129,5, 128,9, 128,4, 128,1, 127,3, 126,8, 126,7, 126,2, 126,1, 125,9, 124,8, 124,4, 124,2, 123,5, 113,9, 61,5, 55,0, 45,5.

5-(4-bromofenil)-3-(piren-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbotioamida (5c)



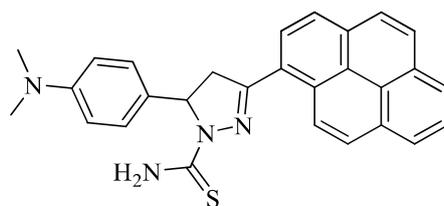
Sólido amarelo; Rendimento: 73%; p.f. 235-236°C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56–9,53 (m, 1H), 8,42–8,12 (m, 9H), 8,01 (as, 1H), 7,57–7,55 (m, 2H), 7,26–7,23 (m, 2H), 6,06–6,03 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 17,9, 11,5$ Hz, 1H), 3,32–3,38 (m, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,2, 156,3, 142,5, 132,2, 131,5, 130,8, 130,1, 129,5, 128,9, 128,5, 128,1, 127,8, 127,3, 126,7, 126,3, 126,1, 125,9, 124,8, 124,1, 123,5, 120,0, 61,5, 45,2.

3-(piren-1-il)-5-(4-(trifluormetil)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbotiamida (5d)



Sólido amarelo; Rendimento: 55%; p.f. 220-221°C. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 8,29–8,24 (m, 3H), 8,17–8,03 (m, 4H), 7,98–7,95 (m, 1H), 7,65–7,62 (m, 2H), 7,48–7,46 (m, 2H), 7,25 (sa, 1H), 6,32 (sa, 1H), 6,18 (dd, $J = 11,6, 3,6$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 17,6, 11,6$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 17,5, 3,7$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 157,1, 145,8, 133,2, 131,4, 130,6, 130,3, 129,8, 129,6, 129,5, 127,7, 127,7 (q, $J = 273,4$ Hz), 127,3, 127,1, 126,8, 126,7, 126,3, 126,2, 126,1, 124,9 (q, $J = 21,9$ Hz), 123,8.

5-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(piren-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbotioamida (5e)



Sólido vermelho-alaranjado; Rendimento: 61%; p.f. 221-223°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.32 – 8.21 (m, 3H), 8.21 – 8.01 (m, 5H), 7.26 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.06 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.20 (dd, $J = 17.3, 11.2$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 17.2, 3.2$ Hz, 1H), 2.92 (s, 6H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 176.64, 157.44, 150.08, 132.88, 131.30, 130.60, 129.47, 129.28, 129.21, 127.24, 127.02, 126.70, 126.54, 126.35, 125.99, 125.17, 124.63, 124.42, 112.73, 77.47, 77.04, 76.62, 62.44, 46.24, 40.57.

4.4 Atividade biológica

4.4.1 Atividade antibacteriana

A avaliação do potencial antibacteriano foi realizada pela técnica de microdiluição em caldo. Sendo utilizadas as bactérias: *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Salmonella* Typhimurium (ATCC 14028) e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) fornecidas pela *American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, EUA). Os microrganismos foram suspensos em solução salina estéril (0,9% NaCl) e ajustados em espectrofotômetro (Quimis, Diadema, SP, Brasil). 90% (± 2) com transmitância a 625 nm em uma concentração final de 1×10^8 UFC/mL.

Posteriormente, foi adicionado 100 μL de meio de cultura Mueller Hinton em uma microplaca de 96 poços e 100 μL da amostra foi diluída em concentrações que variaram de 0,97 a 125 $\mu\text{g/mL}$. Por fim, 10 μL dos inóculos padronizados foram submetidas ao contato com as concentrações testadas. O controle negativo foi realizado para verificar a esterilidade do meio de cultura e da amostra. O controle positivo atuou na verificação da viabilidade do inóculo. A ampicilina foi utilizada como antibiótico de referência padrão. A microplaca foi incubada a 37°C por 24h. Posteriormente foi realizada a leitura visual com aplicação da solução de Cloreto de Trifenil Tetrazólio (TTC) a 0,1%. A CIM (concentração inibitória mínima) foi considerada como a menor concentração da molécula que não apresentou crescimento visível de bactéria.

A concentração bactericida mínima (CBM) foi determinada pelo plaqueamento de uma alíquota dos poços que apresentaram CIM, posteriormente as placas foram

acondicionadas em estufa a 37°C por 24h, sendo considerado CBM a concentração em que não houve crescimento de unidade formadora de colônia (UFC).^{86,87}

4.4.2 Atividade antifúngica

A avaliação da atividade antifúngica foi realizada pela técnica de microdiluição em caldo de acordo com a diretriz M27-A3 da Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008). A molécula foi testada frente as leveduras: *Candida albicans* (90028), *Candida glabrata* (2001), *Candida krusei* (6558) e *Candida tropicalis* (750) fornecidas pela *American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, EUA). Os microrganismos foram suspensos em solução salina estéril (0,9% NaCl) e ajustados em espectrofotômetro (Quimis, Diadema, SP, Brasil) a 90% (± 2) de transmitância a 530 nm em uma concentração final de $2,5 \times 10^6$ UFC/mL. O inóculo padronizado foi submetido as diluições de 1:20 e 1:50 em RPMI-1640 para obter $2-3 \times 10^3$ leveduras/mL.

Posteriormente, foi adicionado 100 μ L de meio de cultura RPMI-1640 em uma microplaca de 96 poços e 100 μ L da amostra foi diluída em concentrações que variaram de 0,97 a 125 μ g/mL. Por fim, 100 μ L dos inóculos padronizados foram submetidos ao contato com as concentrações testadas. O controle negativo foi realizado para verificar a esterilidade do meio de cultura e da amostra. O controle positivo atuou na verificação da viabilidade do inóculo. O fluconazol e anfotericina B foram utilizados como antifúngico de referência padrão. A microplaca foi incubada a 35 °C por 48 horas. A análise dos resultados foi obtida por meio da leitura visual para observação da formação ou inibição de colônias de leveduras nos poços analisados.

A concentração fungicida mínima (CFM) foi determinada pelo plaqueamento de uma alíquota dos poços que apresentaram CIM, posteriormente as placas foram acondicionadas em estufa a 35°C por 24h, sendo considerado CFM a concentração em que não houve crescimento de unidade formadora de colônia (UFC).^{87,88}

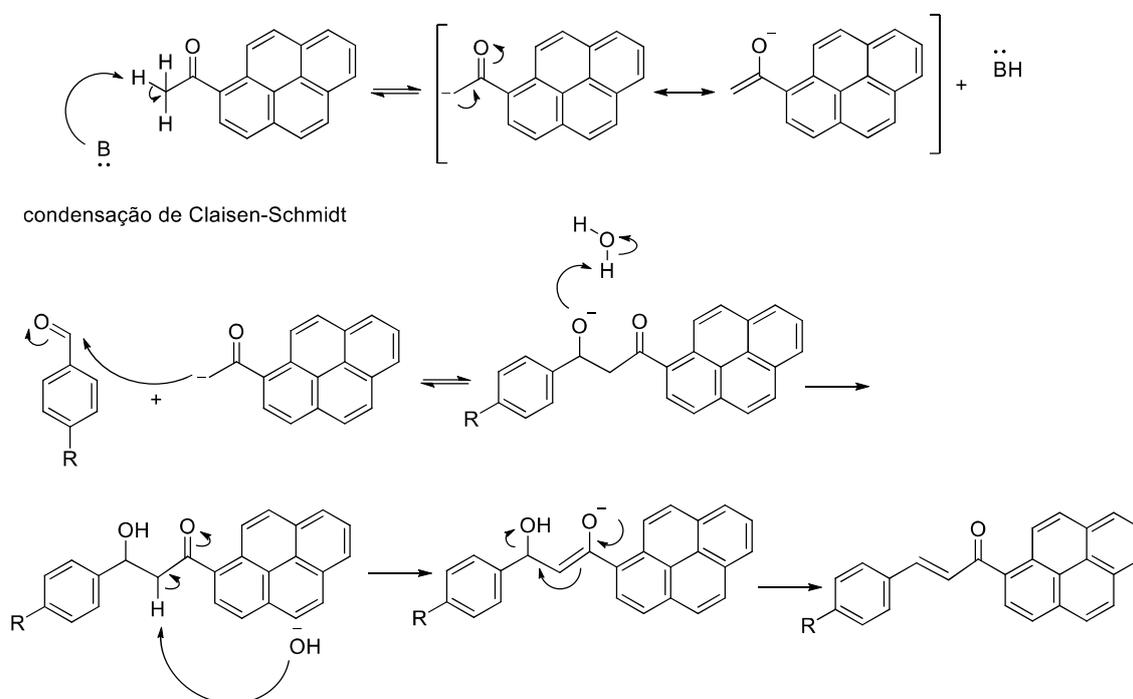
5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1 Síntese das Pirenilchalconas 3a-e

Visando a síntese de pirenilchalconas, e diante de diversas abordagens sintéticas para formação de chalconas¹¹, a metodologia escolhida e mais utilizada foi a condensação de Claisen-Schmidt em meio básico (**Figura 15**). Posto isso, as pirenilchalconas **3a-e** foram sintetizadas a partir de aldeídos aromáticos **1a-e** (3 mmol) e 1-acetilpireno (**2**) (3 mmol, 730 mg) em etanol absoluto (3 mL), usando como base uma solução de hidróxido de potássio 20% (0,7 mL) (**Esquema 30**). A fórmula molecular, a massa molecular, os pontos de fusão e os rendimentos obtidos para as pirenilchalconas **3a-e** estão apresentados na **Tabela 2**. As pirenilchalconas foram obtidas com rendimentos que variaram de 50% a 80% (**Tabela 2**). Com destaque aos substituintes Me e OMe que tiveram melhores rendimentos, que são substituintes doadores de elétrons, e com menores rendimentos as estruturas com substituintes Cl e CF₃ que são grupos retiradores de elétrons, algo esperado considerando que grupos doadores de elétrons estabilizam o enolato intermediário na condensação para formação de chalconas¹⁰.

Figura 15. Mecanismo reacional da síntese das chalconas de pireno **3a-e**.

Mecanismo Reacional em Meio Básico



Todas as pirenilchalconas foram obtidas com um grau de pureza aceitável sendo que algumas passaram por um processo de purificação simples de recristalização, a baixa

variação no intervalo nos pontos de fusão também mostra que os compostos estão com pureza aceitáveis e todos foram utilizados como materiais de partidas para a obtenção das pirazolininas de interesse.

Esquema 30

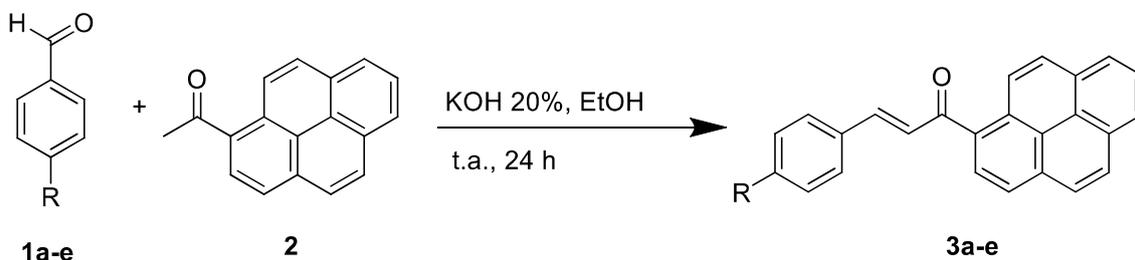


Tabela 2. Dados experimentais das pirenilchalconas **3a-e**.

Chalcona	R	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g mol ⁻¹)	p.f °C	Rendimento (%)
3a	Me	C ₂₆ H ₂₀ O	348,44	147-148	80
3b	Ome	C ₂₆ H ₂₀ O ₂	364,44	110-111	56 ^a
3c	Br	C ₂₅ H ₁₇ BrO	421,31	130-131	51 ^a
3d	CF ₃	C ₂₆ H ₁₇ F ₃ O	402,41	137-138	50 ^a
3e	N(CH ₃) ₂	C ₂₇ H ₂₁ NO	375,16	154-155	65 ^a

^a= após procedimento de recristalização

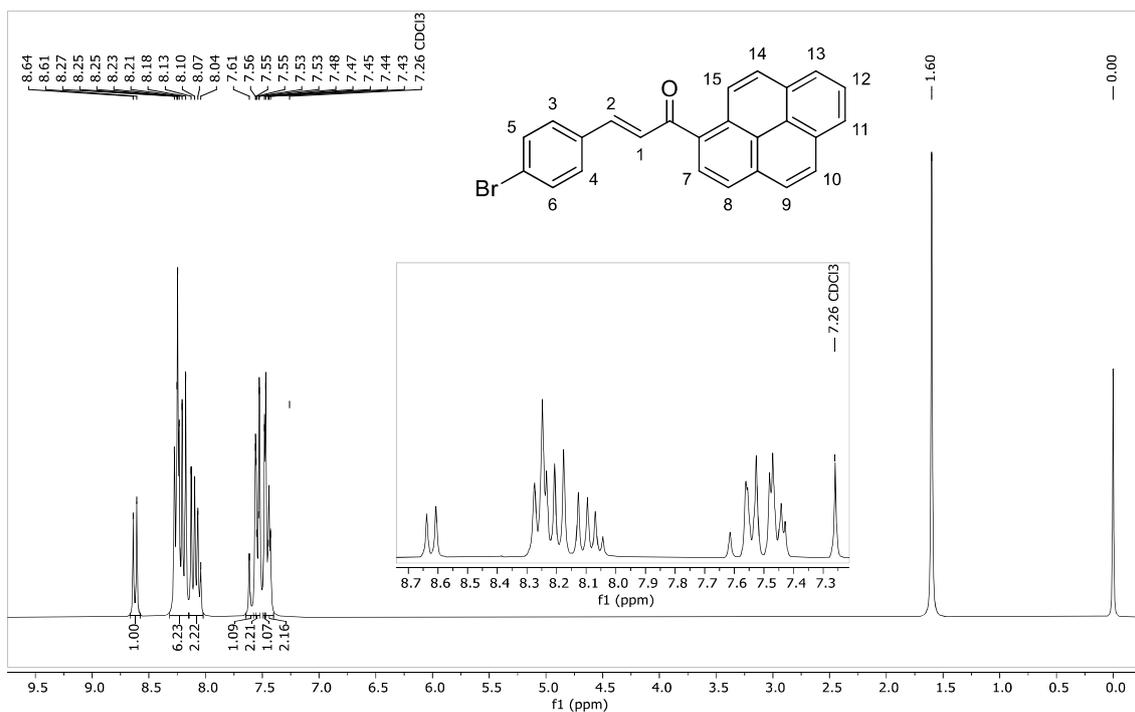
5.1.1 Espectros de RMN do Pirenilchalconas

Os deslocamentos químicos encontrados para RMN de ¹H e ¹³C para as estruturas **3a-c** são condizentes aos encontrados na literatura^{37,38}, assim como o **3e**.³⁹

O espectro de RMN de ¹H para pirenil chalcona **3c**, sendo expandida em 7,20 a 8,70 ppm (**Figura 16**), mostra um multiplete na faixa de 7,40-7,47 ppm de integral 2, referente aos hidrogênios 3 e 4 quimicamente equivalentes ligados a fenila bromo substituída. Quase sobreposto aos picos citados na faixa entre 7,40-7,47 ppm, pode-se identificar o sinal do duplete correspondente ao hidrogênio 1 ligado ao carbono α a carbonila, na qual apresenta um duplete de integral 1 em 7,48 ppm. O próton ligado ao carbono β a carbonila, indicado em 2 apresenta um duplete em 7,61ppm, que pode ser atribuído ao fato de ser um hidrogênio mais desblindado dividido a ressonância existente entre o sistema α-β insaturado, deixando-o com carga parcialmente positiva. Na faixa

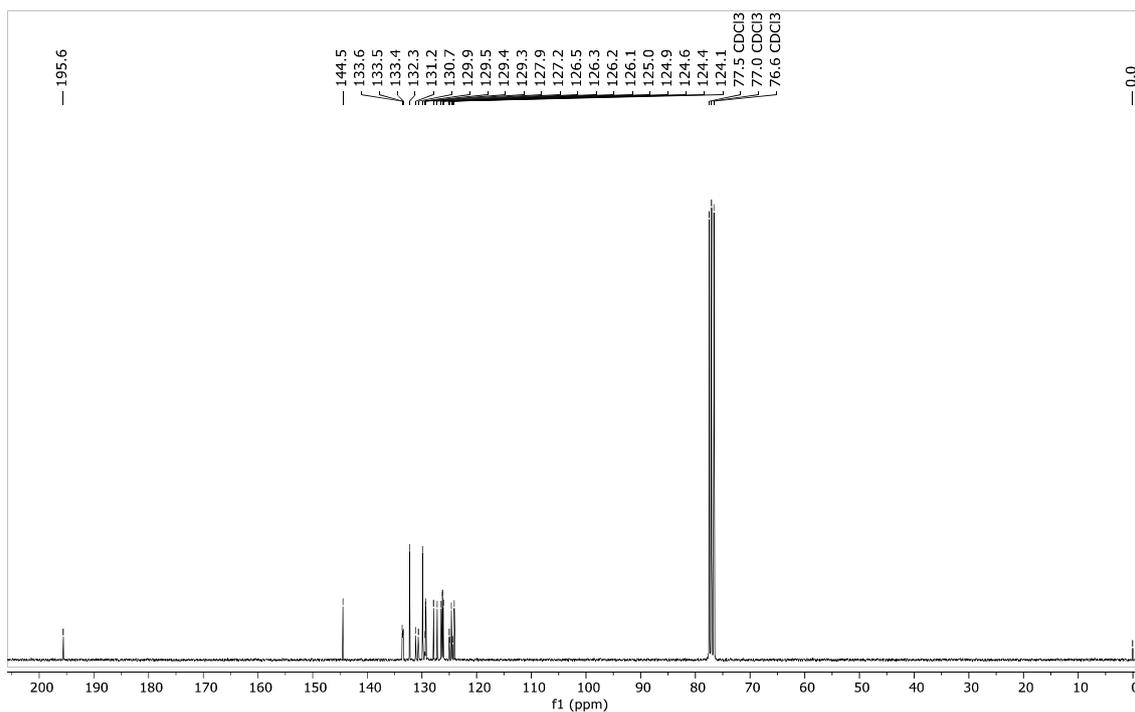
entre 7,53-7,58 ppm é possível notar um multipletto de integral dois referentes aos dois prótons equivalentes 5 e 6, também ligado ao anel bromo substituído. Os multipletos na faixa de 8,08-8,62 ppm são referentes aos 9 hidrogênios dos anéis do pireno (7-15). Os deslocamentos presentes no espectro são equivalentes aos deslocamentos presente na literatura para o mesmo composto^{38,39}

Figura 16. Espectro de RMN de ¹H da pirenilchalcona **3c** (300 MHz, CDCl₃, 25°C).



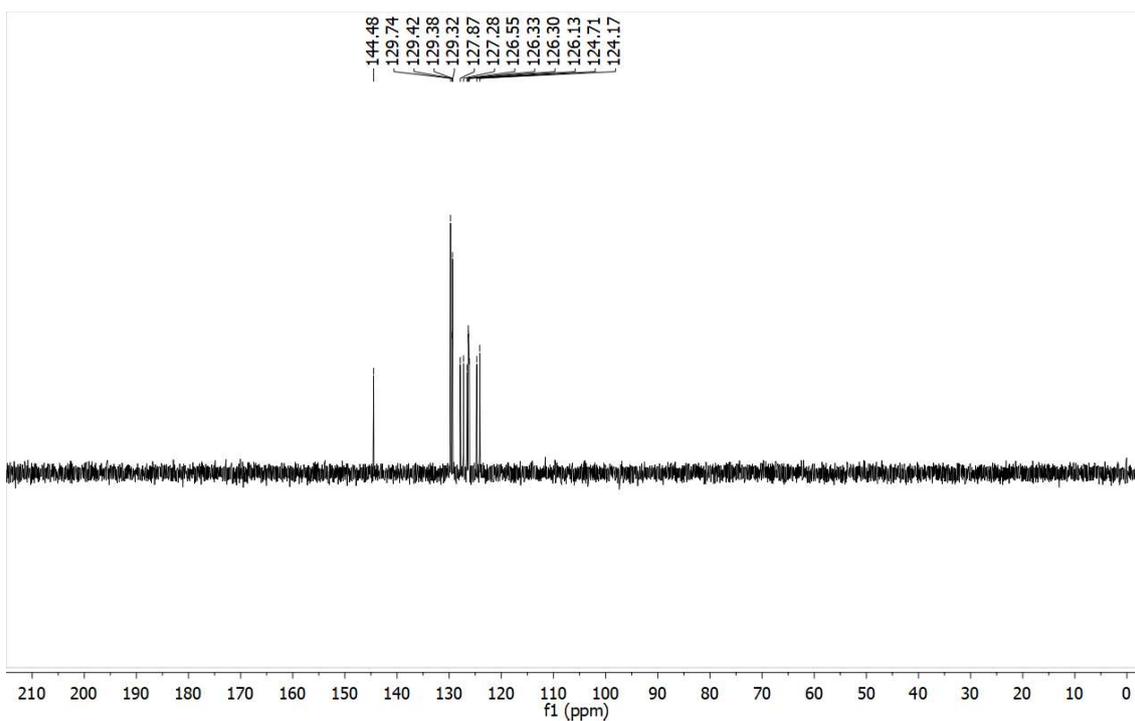
O espectro de RMN ¹³C da pirenil chalcona **3c** (**Figura 17**), mostra um pico característico ao carbono α a carbonila em 124,1 ppm, os picos com maiores intensidades mostrado em 132,3 e 129,9 ppm, se referem respectivamente aos carbonos quimicamente equivalentes 5 e 6, 3 e 4 do anel aromático bromo substituído, seguido por uma faixa de 124,4–133,6 ppm correspondes aos carbonos dos anéis aromáticos do pireno. Em 144,5 ppm, um pico característico ao carbono β a carbonila, e por fim um sinal em 195,6 ppm característico do carbono carbonílico.

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C da pirenilchalcona **3c** (75 MHz, CDCl_3 , 25°C).



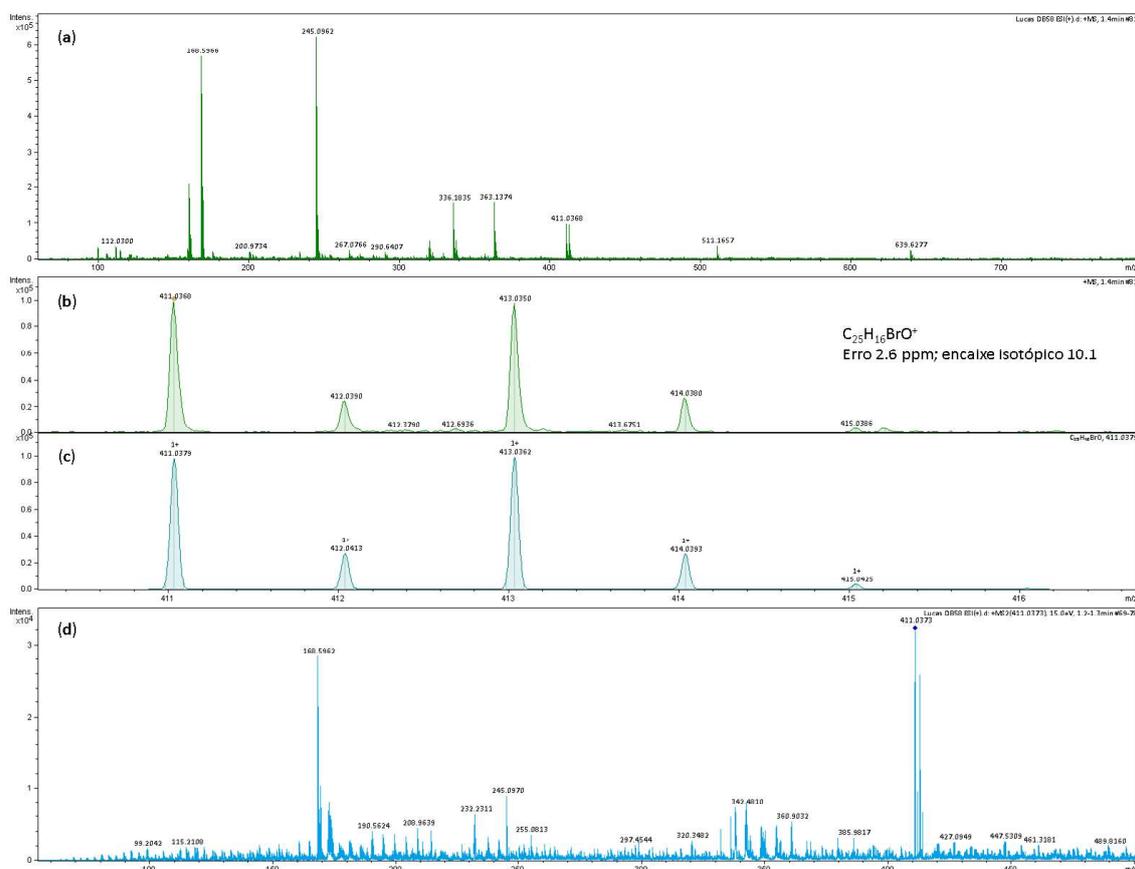
O DEPT 135 da pirenilchalcona **3c**, **Figura 18**, apresenta os treze sinais positivos referente aos grupos CH do composto, em 144 ppm o grupo CH β a carbonila mais deslindado pela conjugação, os sinais com maior intensidade dos carbonos equivalentes do anel grupo fenil em 132,3 e 129,9 ppm, e a ausência do carbono carbonílico em 195,6 ppm.

Figura 18. Espectro de RMN de DEPT135 da pirenilchalcona **3c** (75 MHz, CDCl_3 , 25°C).



Foi utilizada a análise do espectro de massas de alta resolução para caracterização das pirenilchalconas **3a-e**, a **Figura 19** apresenta o espectro referente a estrutura **3c**, na qual verificou-se a formação do composto pela presença do íon molecular [M] mais duas unidades de massa [M+2] com intensidades muito próximas, indicando a presença do átomo de bromo presente no anel aromático para-bromo substituído (M(m/z) [M+2]) em 411,0368. Além disso, o espectro apresentou um erro de 2,6 ppm e o ajuste de razão isotópica de 10,1msig.

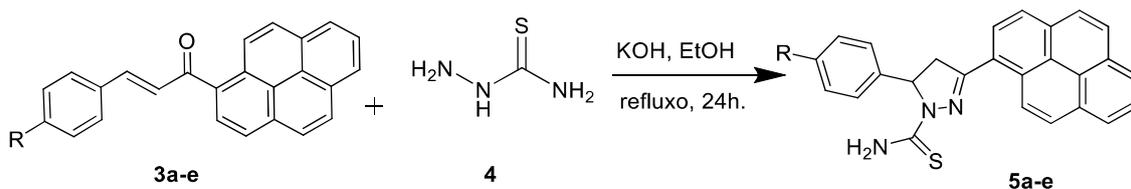
Figura 19. Análise por EMAR do composto **3c**: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 410,1 e 416,8 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS.



5.2 Síntese para 3-pirenilpirazolinias tiocarbamoil-substituídas **5a-e**

As 3-pirenilpirazolinias tiocarbamoil-substituídas **5a-e** foram preparadas de acordo com procedimentos relacionados anteriormente⁸⁵, através da ciclocondensação com pirenilchalcona **3a-e** (1 mmol) e tiossemecarbazida (2 mmol, 0,182g) (**4**) utilizando hidróxido de potássio (2mmol, 0,112g) como base, conduzida em refluxo de etanol absoluto por 24 horas sob agitação magnética. Propomos o mecanismo mostrado na **Figura 20**.

Esquema 31



A fórmula molecular, a massa molecular, os pontos de fusão e os rendimentos obtidos para as 3-pirenilpirazolin-5(1H)-tiocarbamoil-substituídas **5^a-e**, estão apresentados na **Tabela 3**. As pirazolin-5(1H)-tiocarbamoil-substituídas foram obtidas com rendimentos em uma faixa de 55% a 89% (**Tabela 3**). Após o tempo reacional, esfriar a temperatura ambiente, logo após os sólidos obtidos foram lavados com água e filtrados a vácuo. Os produtos **5a-e** foram isolados sem qualquer outro tipo de purificação, a baixa variação no intervalo nos pontos de fusão também mostra que os compostos estão com pureza aceitáveis.

Figura 20. Mecanismo reacional da síntese das 3-pirenilpirazolin-5(1H)-tiocarbamoil-substituídas **5a-e**

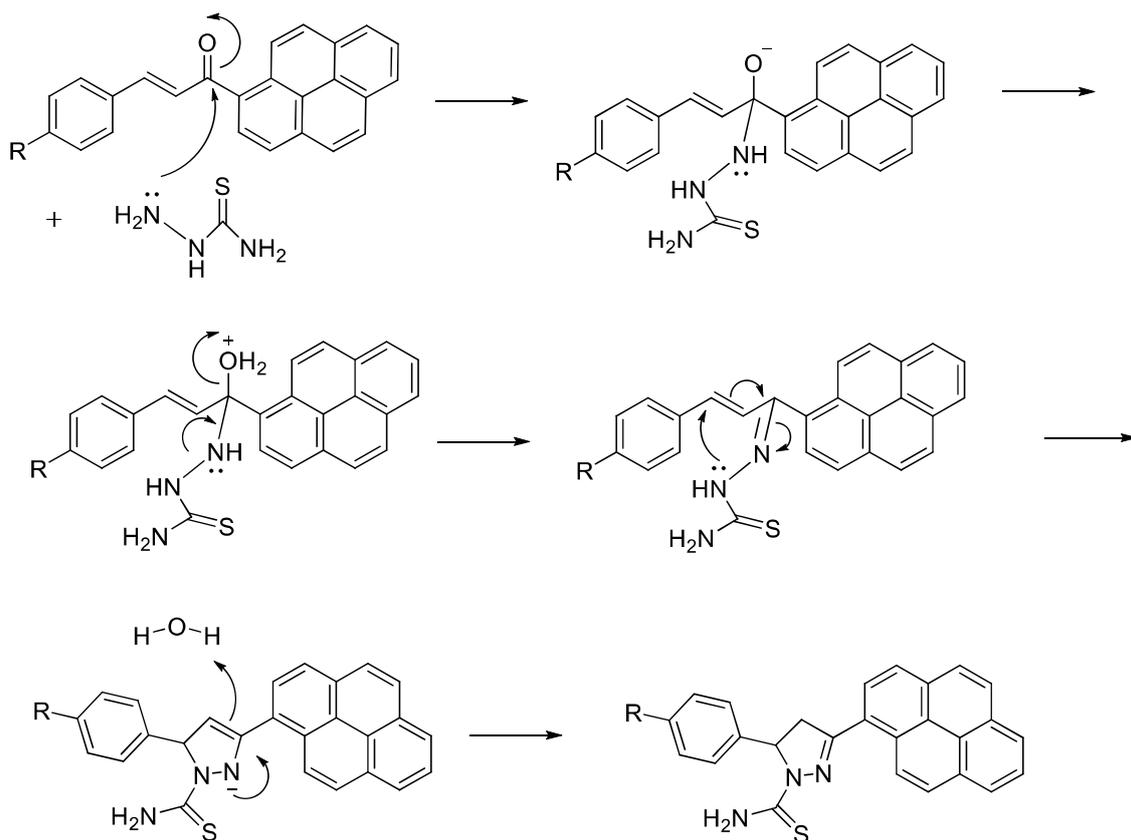


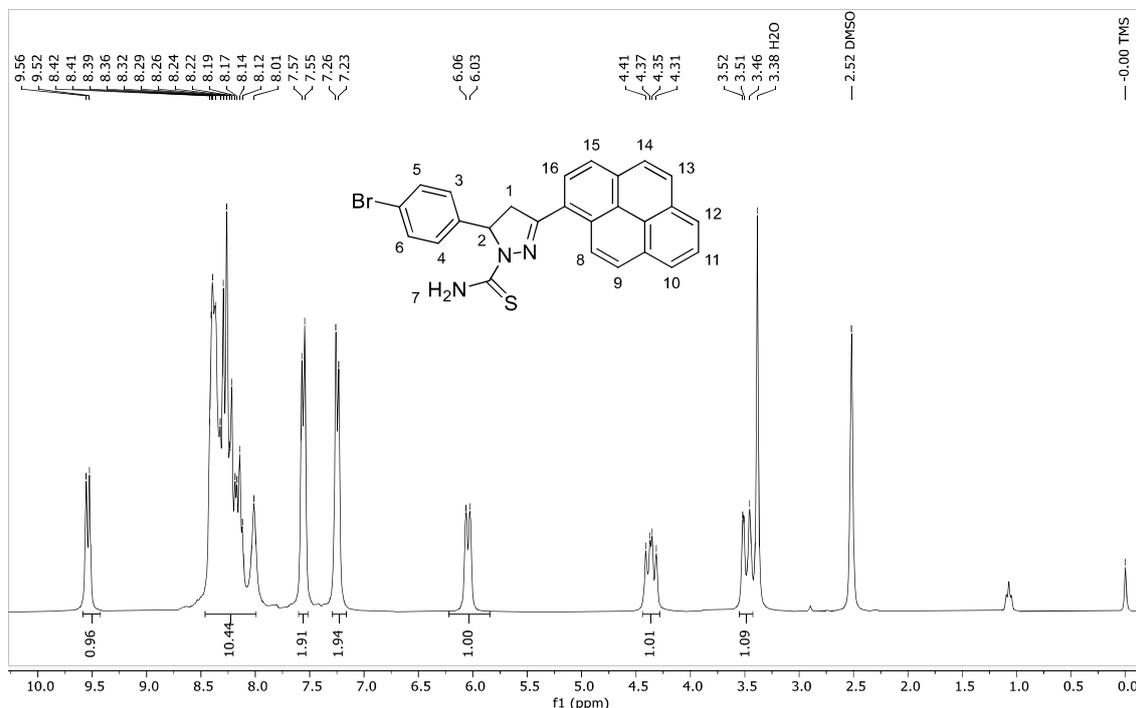
Tabela 3. Dados experimentais das 3-pirenilpirazolinias tiocabamoil-substituídas.

Pirazolina	R	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g mol ⁻¹)	p.f °C	Rendimento (%)
5a	Me	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ S	421,56	188-189	80
5b	OMe	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ OS	437,56	194-195	74
5c	Br	C ₂₆ H ₂₀ BrN ₃ S	486,43	235-236	73
5d	CF ₃	C ₂₇ H ₂₀ F ₃ N ₃ S	475,53	220-221	55
5e	N(CH ₃) ₂	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ S	448,59	221-223	61

5.2.1 Espectros de RMN da 3-pirenilpirazolinias tiocarbamoil-substituídas

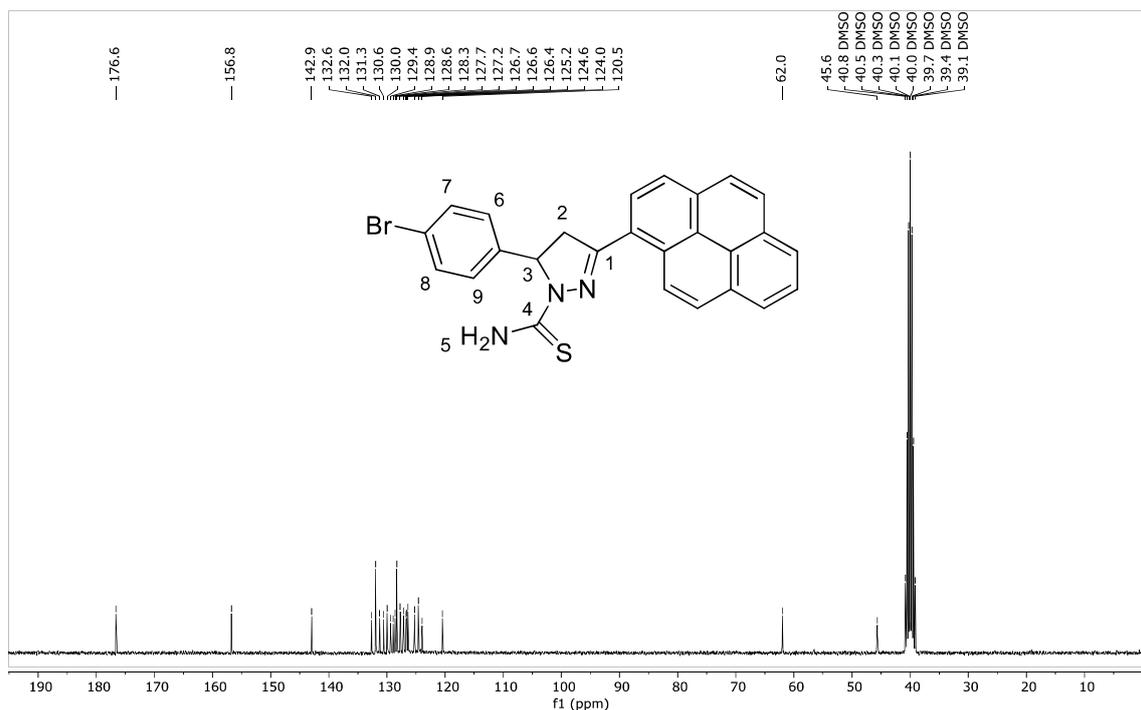
O espectro de RMN de ¹H para 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída **5c** (**Figura 21**), apresenta dois dupletos em 7,25 e 7,56 ppm referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes 3,4 e 5,6 do anel aromático bromo substituído, seguidos por um conjunto de sinais entre 8,01–8,43 ppm referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos do pireno que surgem como multipletos. Além disso, observa-se entre 6,04 ppm um duplete referente ao hidrogênio 2 do centro quiral da pirazolina, sendo justificado pelo acoplamento com hidrogênios vizinhos. Observa-se também um duplo dublete em 4,36 ppm e um multiplete entre 3,43–3,55 ppm atribuídos aos hidrogênios do grupo CH₂ (1), respectivamente. Já o sinal para o singleto com integral 2 referentes aos hidrogênios do grupo 7 (NH₂) aparecem como um singleto largo nas regiões de 8,25 e 8,35 ppm, sobrepostos aos sinais referentes aos anéis do pireno.

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H da 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída **5c** (300 MHz, DMSO-d_6 , 25°C).



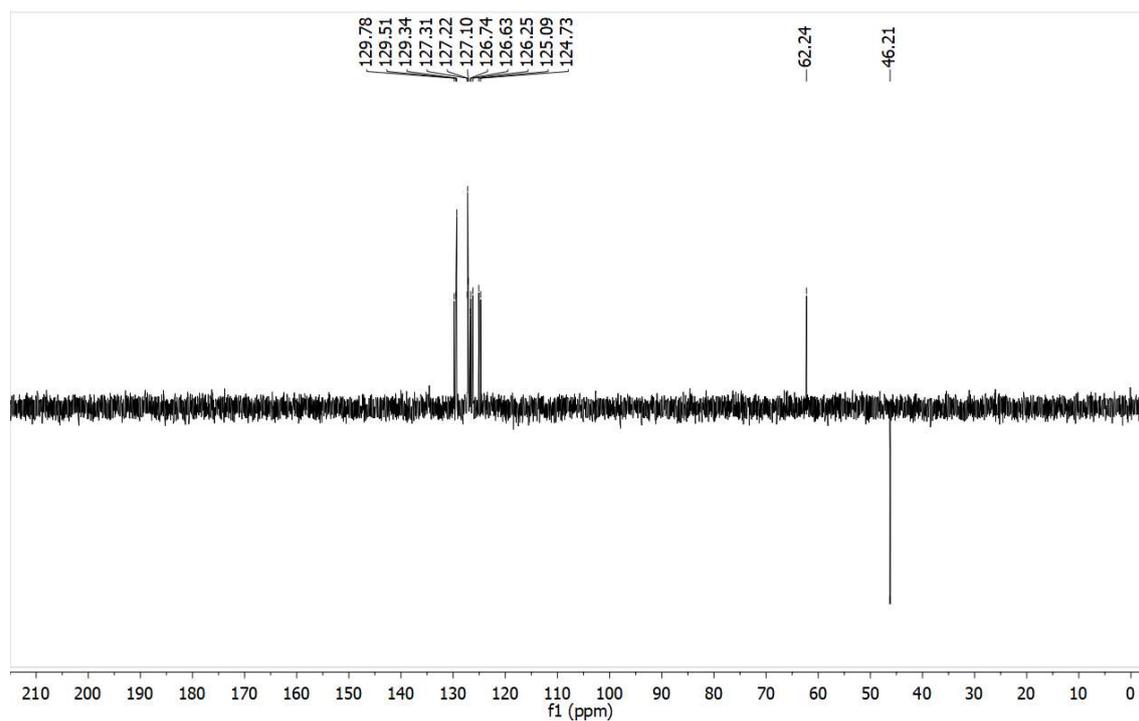
No espectro de RMN de ^{13}C da 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída **5c** na **Figura 22**, é observado a presença dos sinais de deslocamento químico em 45,6 ppm, 62,0 ppm e 156,8 ppm referentes aos carbonos dos grupos 2(CH_2), 3(CH) e 1($\text{C}=\text{N}$) que constituem o anel pirazolínico, respectivamente. O sinal correspondente ao carbono da tiocarbonila 4 ($\text{C}=\text{S}$) é encontrado em 176,6 ppm. Temos também a presença de dois sinais com uma maior intensidade referente aos carbonos equivalentes do grupo fenil bromo substituído, em 128,3 e 132,00 ppm respectivos aos carbonos 6,9 e 7,8. Os demais sinais relativos aos carbonos presentes no conjunto de anéis do pireno, aparecem como dezesseis sinais na faixa de 120,5-142,9 ppm.

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C da 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída **5c** (75 MHz, DMSO-d_6 , 25°C).



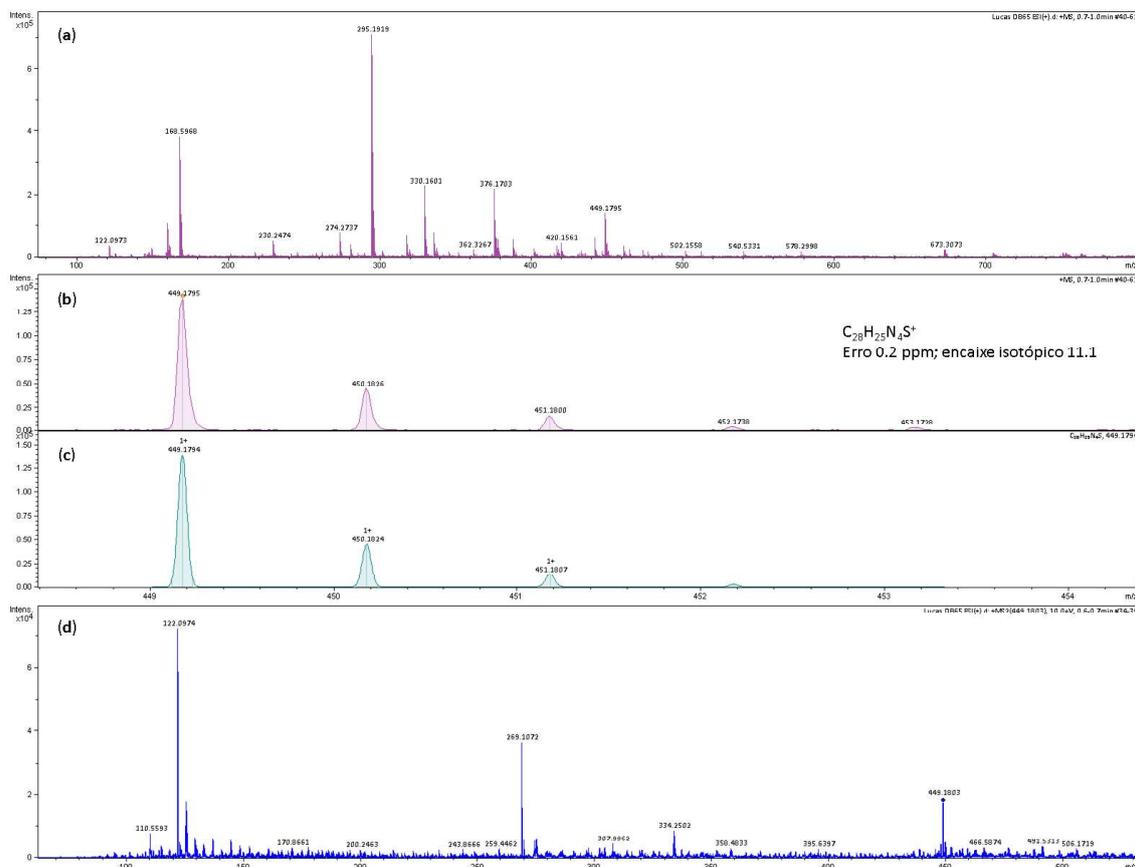
O DEPT 135 da 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída **5c** **Figura 23**, apresenta como esperado os treze sinais positivos referente aos grupos CH e CH_2 do composto, em 46,21 ppm observar-se um sinal negativo referente ao carbono do grupo 2 (CH_2), seguido pelo pico positivo característico ao carbono quiral 3 (CH) em 62,00 ppm, os sinais com maiores intensidades referentes aos carbonos equivalentes do anel aromático bromo substituído são percebidos em 128,3 e 132,00 ppm. Os demais sinais entre 124,7-129,8 ppm correspondem aos carbonos que constituem os anéis do grupo pireno.

Figura 23. Espectro de RMN de DEPT135 para 3-pirenilpirazolina tiocarbamoil-substituída **5c** (75 MHz, DMSO-d₆, 25°C)



Também foram analisados os espectros de massas de alta resolução para caracterização das pirenilchalconas **5a-e**, para elucidar esta análise a **Figura 24** apresenta o espectro referente a estrutura **5e**, na qual verificou-se a formação do composto pela comparação da massa exata experimental $m/z = 449,1795$ obtida por espectrometria de massas de alta resolução com a massa exata teórica $m/z = 449,1794$. Além disso, o espectro apresentou um erro de 2,6 ppm e a razão isotópica de 10,1 msig.

Figura 24. Análise por EMAR do composto **5e**: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 448,2 e 454,5 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS.



5.3 Propriedades Fotofísicas

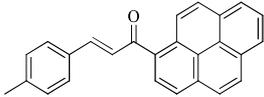
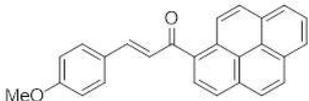
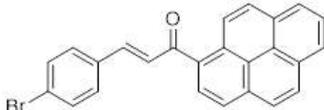
Estudos das propriedades fotofísicas foram realizadas mediante análise de técnicas de espectrofotometria de absorção molecular UV-VIS e espectrofluorimetria de emissão molecular, para os compostos de **3a-e** e **5a-e**. Com a finalidade de avaliar um possível efeito solvatocrômico, foram realizados estudo em cinco diferentes solventes, dietil-éter, diclorometano (CH₂Cl₂), acetonitrila (MeCN), dimetilformamida (DMF) e metanol (MeOH) a temperatura ambiente e na faixa espectral de 270-800 nm. As leituras de absorção e emissão foram realizadas em soluções nos respectivos solventes em concentração de 1x10⁻⁵ mol L⁻¹. Vale ressaltar que os espectros de absorção em DMF apresentaram um pico irregular em 373 nm em todos os compostos (**3a-e**, **5a-e**), indicando ser interferência do equipamento, ocasionado pela instabilidade na rede de energia.

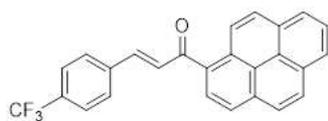
5.3.1 Chalconas

Os dados obtidos pela análise dos efeitos solvatocrômico nos espectros de absorção e emissão fluorescente para as chalconas **3a-e** nos solventes citados acima estão

listados na **Tabela 4**. De maneira geral, as chalconas de **3a-e** apresentaram uma pequena variação na intensidade de absorbância em solventes polares, dependendo do substituinte do anel aromático em questão, sendo que de maneira geral todas as chalconas tiveram uma boa intensidade de absorvidade em DMF. Pode-se observar uma variação no deslocamento entre os máximos de absorção (λ_{abs}) entre os solventes apolares, com menores deslocamentos batocrômico (éter) e o solvente polar aprótico, que apresentou os maiores deslocamentos batocrômico (DMF), com uma diferença de 37 nm, 3 nm, 6 nm, 5 nm, 21 nm para os respectivos compostos de **3a-e**, indicando um leve efeito batocrômico, um desvio para a região do vermelho (red shift), com maiores comprimentos de onda, em solventes polares apróticos (**Figura 25**).^{63,90}

Tabela 4. Dados obtidos a partir da espectroscopia de absorção UV-VIS e espectroscopia de emissão de fluorescência para os compostos 3a-e. λ_{abs} é o máximo de absorção, ϵ é o coeficiente de absorvidade molar, λ_{ems} é o máximo de emissão para os compostos 3a-e.

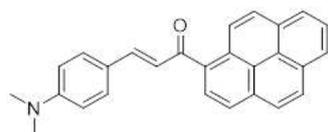
Amostra	Solvente	λ_{abs} (nm)	Log ϵ ($\epsilon \cdot 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{ems} (nm)
 3a	ÉTER	363	4,07 (1,19)	403
	CH ₂ Cl ₂	375	4,06 (1,16)	412
	MeCN	386	4,45 (2,87)	428
	MeOH	373	4,58 (3,82)	433
	DMF	400	4,31 (2,04)	438
 3b	ÉTER	344	4,50 (3,1448)	385
	CH ₂ Cl ₂	345	4,30 (2,0099)	394
	MeCN	342	4,49 (3,1022)	390
	MeOH	342	4,37 (2,3588)	438
	DMF	345	4,44 (2,7912)	390
 3c	ÉTER	307	4,24 (1,7755)	387
	CH ₂ Cl ₂	313	4,49 (3,1540)	390
	MeCN	307	4,05 (1,1340)	390
	MeOH	312	3,89 (7788,4)	434
	DMF	312	4,43 (2,7084)	389
	ÉTER	373	4,18 (1,5192)	387



3d

CH₂Cl₂	377	4,01 (1,0371)	385
MeCN	372	4,12 (1,3308)	387
MeOH	372	4,05 (1,1226)	387
DMF	376	4,23 (1,6875)	390

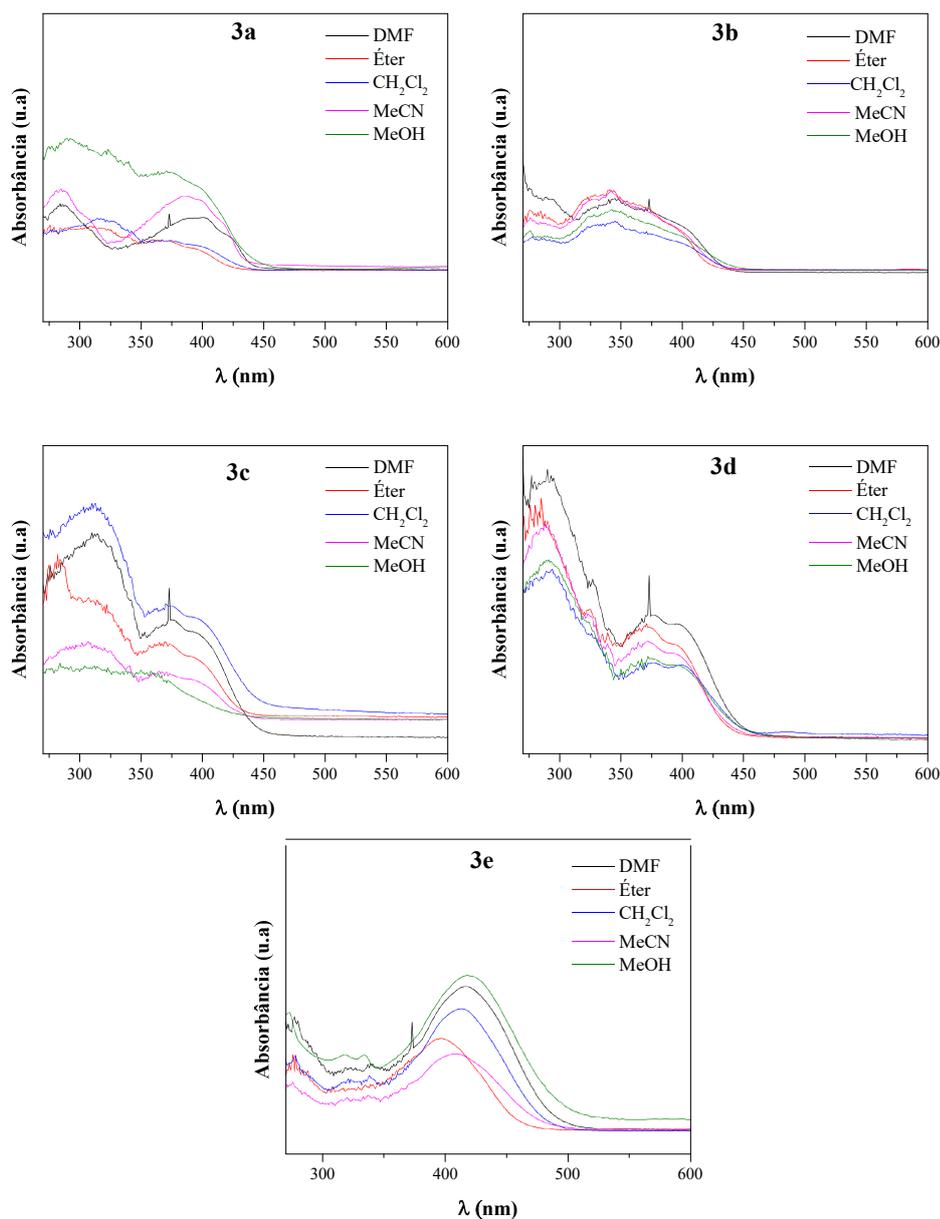
ÉTER 397 4,28 (1,9315) 525



3e

CH₂Cl₂	413	4,40 (2,5595)	562
MeCN	410	4,20 (1,6118)	386
MeOH	418	4,33 (2,1658)	389
DMF	418	4,48 (3,0315)	389

Figura 25. Espectros de absorção no UV-Vis em diferentes solventes para os compostos de 3a-e.

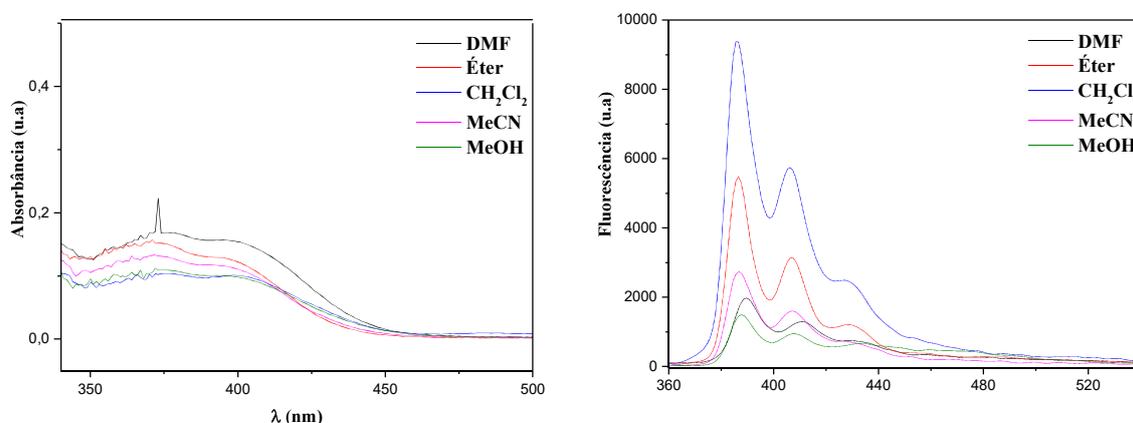


O deslocamento batocrômico em solventes polares e os altos valores de absorptividade molar (ϵ) na ordem de $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, sugerem provavelmente transições do tipo $\pi\text{-}\pi^*$ e $n\text{-}\pi^*$, com transferência intramolecular de carga (TIC) quando foto induzidas. No estado excitado S_1 , à uma transição de carga por todo o sistema π conjugado da molécula, partindo dos anéis com substituintes doadores de elétrons, no sentido do grupo $\text{C} = \text{O}$ que atua como “aceitador” de carga, proporcionando um aumento do momento dipolo (μ) no estado singlete excitado em relação ao estado fundamental (S_0). O aumento do momento dipolo (μ) é melhor estabilizado por solventes polares, diminuindo a energia no estado excitado S_1 . Comportamento que pode ser melhor

observado nos compostos **3a** e **3e**, com fortes grupos doadores de carga. Além de que em **3a** identifica provavelmente um alargamento da banda $\pi\text{-}\pi^*$ em metanol sugerindo uma sobreposição na transição $n\text{-}\pi^*$, característico de uma interação de hidrogênio no estado singlete excitado (S_1), entre o solvente e o soluto.^{89,91}

No entanto fica evidenciado o aumento na intensidade de fluorescência das chalconas **3a-e** em diclorometano (**Figura 27**). Para elucidar, a **Figura 26** apresenta os espectros de absorção e emissão da chalcona **3d**. Os demais espectros de comparação entre absorção e emissão encontram-se no anexo.

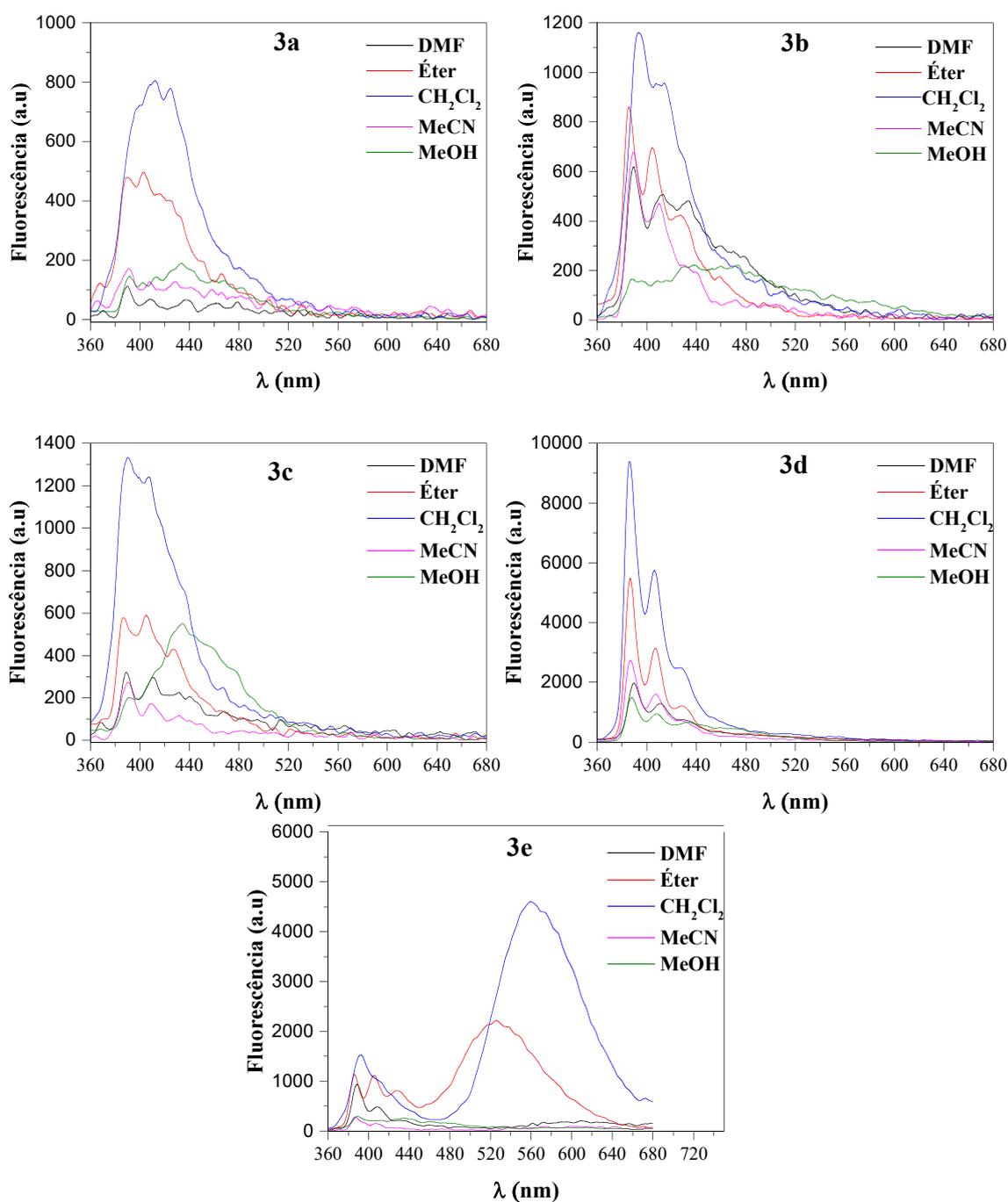
Figura 26. Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a chalcona **3d**.



Podemos separar os compostos em dois grupos, sendo os compostos **3a**, **3b** e **3e** chalconas com substituintes doadores de carga no anel ligado ao C-5, e **3c** e **3d** compostos com substituintes retiradores de elétrons. No entanto o aumento da polaridade dos solventes teve pouca influência no deslocamento batocrômico da chalcona **3b** em comparação as suas análogas **3a** e **3b**, com um sutil deslocamento batocrômico 342-345 nm mesmo com um substituinte doador de carga, sugerindo a existência de um discreto momento de dipolo (μ) no estado fundamental que é igualmente estabilizado pela polaridade do solvente. A literatura^{63,92} sugere que os altos valores de absortividade molar (ϵ) na ordem de $10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, indicando provavelmente transições $\pi\text{-}\pi^*$ e $n\text{-}\pi^*$.

Sugere-se que a baixa solubilidade da chalcona **3c** em metanol e acetonitrila, justifique a baixa intensidade de banda, não sendo possível avaliar com clareza o efeito dos solventes (**Figura 27**).

Figura 27. Espectros de Fluorescência em diferentes solventes para as pirenilchalconas de **3a-e**.

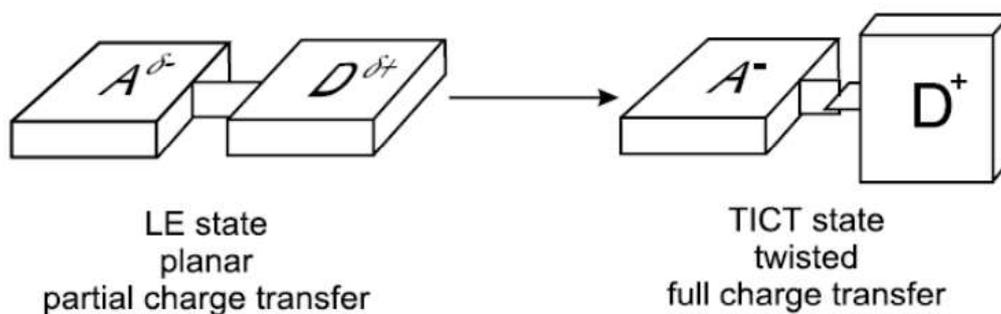


As chalconas **3c** e **3d** tendo substituintes retiradores de carga tiveram um máximo de absorção (λ_{abs}) 307 – 319 nm (6 nm), e 372 – 377 nm (5 nm), indicando um discreto deslocamento batocrômico com o aumento da polaridade do solvente, o que sugere uma certa polaridade no estado fundamental (S_0). E os altos valores de absortividade molar (ϵ) na ordem de $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, indicam provavelmente transições permitidas do tipo π - π^* com transferência intramolecular de carga (TIC). Mostrou também no espectro de fluorescência (**Figura 27**) que a estrutura **3c** em metanol apresenta um desvio

batocrômico e um aumento na intensidade de fluorescência, o que corrobora a interação do solvente com o momento dipolo do estado fundamental.^{80,89,90,93}

Mesmo que de forma discreta o composto **3e** demonstrou o maior desvio batocrômico na presença de solventes polares, com máximos de absorção λ_{abs} de 397-418 nm (21 nm), e absorvidade molar (ϵ) condizente com os citados na literatura^{39,40}, de acordo com as transições do tipo π - π^* . Entretanto o composto **3e** se destaca de maneira notável em CH_2Cl_2 , quando comparado o espectro de emissão (**Figura 26**) das demais chalconas, na qual apresenta um máximo de emissão λ_{ems} em 560nm, com um deslocamento de 147 nm referente ao máximo de absorção 413 nm, característica que pode ser explicada pelo entendimento do chamado estado de Franck-Condon ou estado excitado local, quando o estado excitado alcançado na excitação não está em equilíbrio com as moléculas do solvente na vizinhança, na qual neste caso exibe duas bandas fluorescentes em solventes polares. O princípio de Franck-Condon indica que no estado fundamental a molécula é planar, proporcionando o máximo de conjugação entre o grupo dimetilamino e o grupo $\text{C}=\text{O}$ acceptor de carga, e ainda se mostra planar após a foto excitação em uma das bandas S_1 a de excitação local (LE), porem há um relaxamento do solvente que ocorre concomitantemente com uma rotação do grupo dimetilamino no estado excitado, torcendo a um ângulo perpendicular a estrutura até a conjugação seja perdida, resultando em um estado torcido denominado TICT (Twisted intramolecular charge transfer), na qual ocorre a separação total de cargas entre o grupo dimetilamino e o restante da molécula, como indica a **Figura 28**.^{63,91}

Figura 28. Reação coordenada contem a relaxação do solvente e a rotação do grupo dimetilamino.



Adaptado de Valeur, 2005.

Ao analisar a **Figura 27** no espectro **3e**, podemos identificar uma banda de emissão correspondente a emissão do estado LE com λ_{ems} em 395 nm e a banda e de

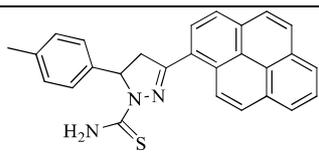
emissão do estão TICT em um comprimento de onda relativamente bem maior em λ_{ems} 562 nm.

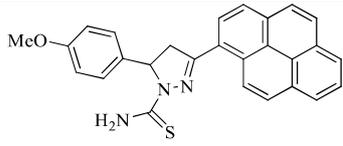
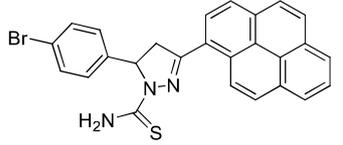
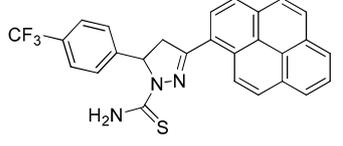
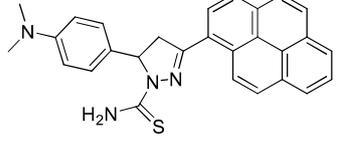
As demais estruturas tiveram valores de intensidade de fluorescência maiores em CH_2Cl_2 , o que pode ser justificado na ação do solvente com polaridade menores ou apolares que interagem menos com o fluoróforo no estado excitado, diminuindo a perda de emissão por taxas não radiativas, o que favorece a intensidade de emissão.

5.3.2 Pirazolinas

Os dados obtidos pelo solvatograma de absorção e emissão fluorescente para as chalconas **5a-e** nos solventes citados acima estão listados na **Tabela 5**. De maneira geral, as pirazolinas de **5a-e** não apresentaram grandes alterações no deslocamento no máximo de absorção com alteração do substituinte no C-5 do grupo da pirazolina, podendo observar uma sutil variação no deslocamento entre os máximos de absorção (λ_{abs}) da banda I e banda II, de 5 e 8 nm em DMF; 3 e 9 nm em Éter; 4 e 3 nm em CH_2Cl_2 ; 5 e 2 nm em MeCN e 5 e 2 nm em MeOH, para as respectivas pirazolinas de **5a-e**. As duas bandas observadas provavelmente são referentes a transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e do tipo $n \rightarrow \pi^*$, com transferência interna de carga (TIC), sugerindo a presença de uma transferência de carga dos elétrons π conjugados do anel do pireno para o grupamento tiocarbamoiil ($\text{N}-\text{C}=\text{S}$) aceitador de carga. A presença de um átomo de nitrogênio heterocíclico, indica que as transições envolvendo os elétrons não ligantes do nitrogênio têm propriedades semelhantes às das transições $\pi-\pi^*$, pois o orbital “n” geralmente se sobrepõe ao orbital “ π ” do átomo de carbono adjacente.^{12,89}

Tabela 5. Dados obtidos a partir da espectroscopia de absorção UV-VIS e espectroscopia de emissão de fluorescência para os compostos **5a-e**. λ_{abs} é o máximo de absorção, ϵ é o coeficiente de absorvidade molar, λ_{ems} é o máximo de emissão para os compostos **5a-e**.

Amostra	Solvente	$\lambda_{\text{(abs)}} \text{ (nm)}$		$\text{Log } \epsilon \text{ (} \epsilon \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}\text{)}$		$\lambda_{\text{(ems)}} \text{ (nm)}$
		Banda I	Banda II	Banda I	Banda II	
 5a	ÉTER	288	388	4,26 (18101)	4,29(19501)	435
	CH_2Cl_2	292	390	4,30 (20146)	4,38(24142)	435
	MeCN	290	386	4,32 (20945)	4,42(26289)	435
	MeOH	293	383	4,29 (19441)	4,38(24231)	433
	DMF	295	400	4,34 (21789)	4,41(25467)	435

 <p>5b</p>	ÉTER	285	396	4,22 (16579)	4,12(13121)	442
	CH₂Cl₂	292	390	4,3 (20147)	4,38(24143)	442
	MeCN	285	385	4,37 (23384)	4,45(27974)	442
	MeOH	288	383	4,27 (18583)	4,36(23045)	440
	DMF	290	401	4,36 (22864)	4,44(27421)	442
 <p>5c</p>	ÉTER	288	388	4,26 (18101)	4,29(19502)	443
	CH₂Cl₂	293	390	4,31 (20258)	4,38(23827)	444
	MeCN	290	386	4,46 (28632)	4,56(36506)	440
	MeOH	290	383	4,11 (12737)	4,16(14512)	436
	DMF	295	400	4,34 (22045)	4,41(25467)	444
 <p>5d</p>	ÉTER	287	385	4,34 (21921)	4,27(186001)	438
	CH₂Cl₂	294	387	4,33 (21358)	4,39(24433)	440
	MeCN	289	385	4,29 (19441)	4,37(23199)	437
	MeOH	288	383	4,25 (17876)	4,34(22004)	437
	DMF	290	392	4,40 (25331)	4,44(27831)	440
 <p>5e</p>	ÉTER	285	400	4,22 (16578)	4,12(13117)	475
	CH₂Cl₂	285	390	4,12 (13311)	4,17(14739)	475
	MeCN	289	387	4,1 (12593)	4,12(13328)	392
	MeOH	292	385	4,33 (21329)	4,4(25311)	435
	DMF	290	403	4,39 (24377)	4,45(28075)	395

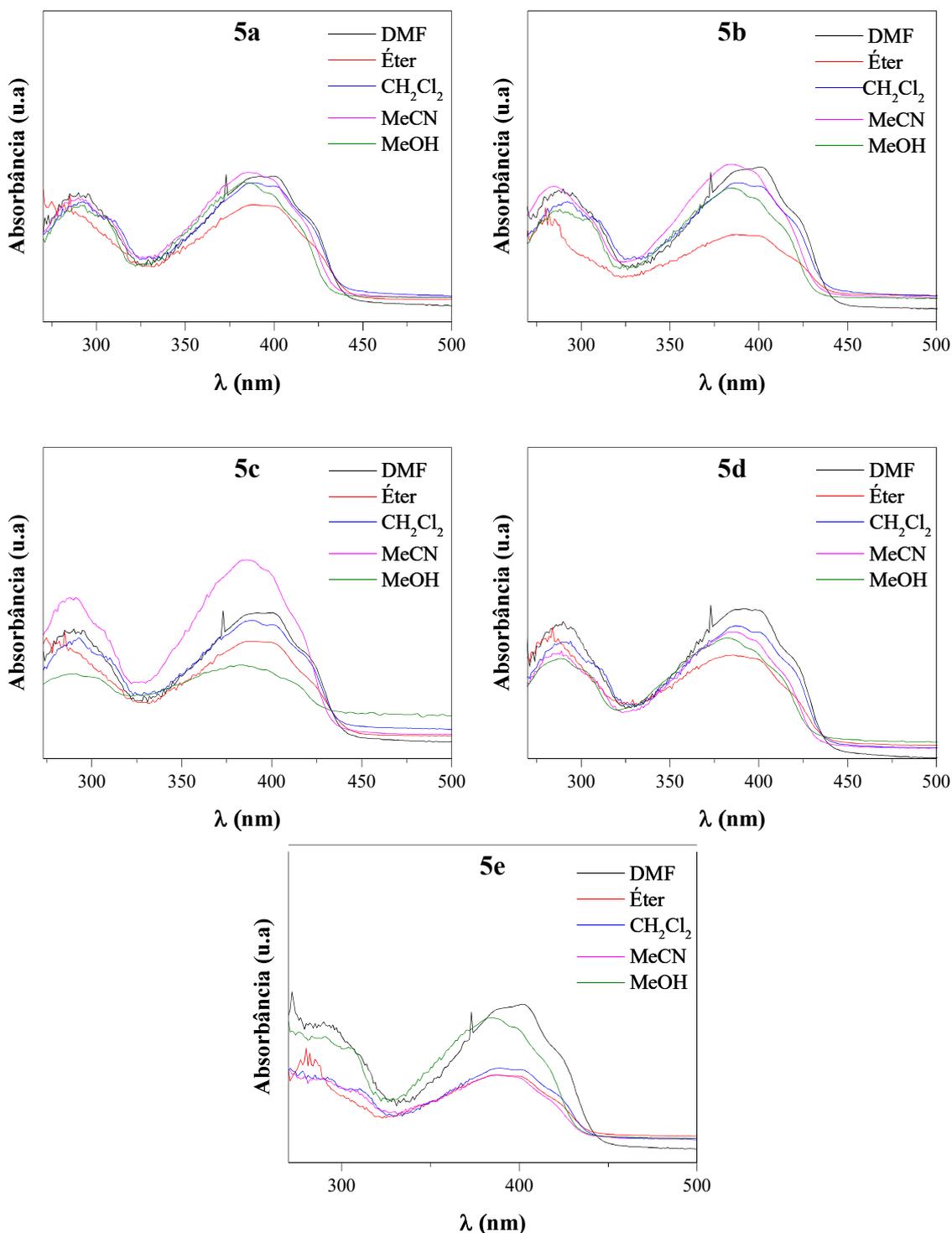
De modo geral os compostos de **5a-e** tiveram resultados semelhantes no espectro de absorção referente ao efeito dos solventes, na qual todos as pirazolininas tiveram um maior porem sutil desvio batocrômico em DMF em relação aos outros solvente testados como pode ser verificado na **Tabela 5**, é importante constatar que o MeOH teve a menor influência sobre o efeito batocrômico em todos os compostos **5a-e**, sugerindo assim que no estado excitado a um aumento no momento dipolo (μ) e que é estabilizado por solventes polares apróticos como DMF, assim estabilizando o estado de singlete excitado abaixando o nível de energia S_1 , o que justifica o efeito red shift. Em contra partida solventes polares próticos como MeOH, indicam uma interação de hidrogênio entre o grupamento tiocarbamoyl ($N-C=S$) no estado eletrônico fundamental, estabilizando o

nível de energia S_0 , aumentando a energia necessária para excitação $S_0 \rightarrow S_1$, justificando valores menores no λ_{max} de absorção^{89,91}. Todos os compostos **5a-e** tiveram uma variação entre os máximos de absorção (288-295 nm) idênticos de 7nm para a banda I do espectro (**Tabela 5**), os compostos **5a**, **5b** e **5c** apresentam a mesma variação (383-400nm) de 17 nm para a banda II, o composto **5d** teve uma menor variação de 5nm, com 383nm para MeOH e 392nm em DMF, o que sugere que o grupo fortemente retirador de carga $-\text{CF}_3$, diminui o μ do estado excitado do composto. Já o composto **5e** teve uma variação entre os máximos de 385nm em MeOH e 403nm DMF, o que sugere que o substituinte $-\text{N}(\text{Me})_2$ sendo um forte doador de carga aumenta o μ do estado eletrônico excitado, aumentando o efeito redshift. Os altos valores de absorvidade molar (ϵ) na ordem de $10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ indicando provavelmente transições $n-\pi^*$ (**Figura 29**).⁹¹

Observou-se que os desvios nos máximos de absorção foram mínimos em comparação com os máximos dos espectros de fluorescência dos compostos dependendo da polaridade do solvente. Isso sugeriu que não houve transferência de carga no estado fundamental dos compostos.⁷⁶

Figura 29. Espectros de absorção no UV-Vis em diferentes solventes para os compostos de 5a-

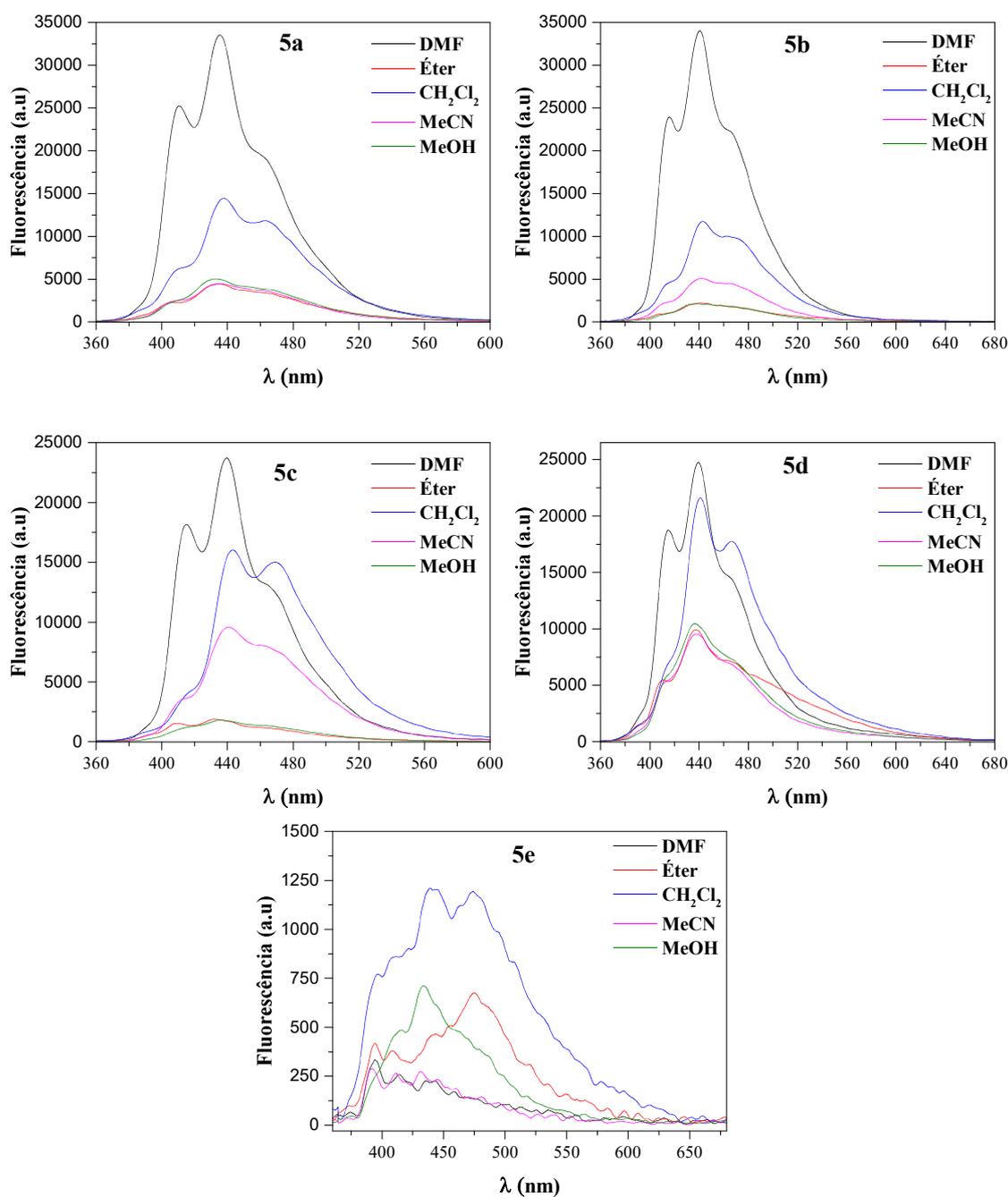
e.



A análise dos espectros de emissão das pirazolinas de 5a-e (Figura 30), demonstram que, com exceção do composto 5e, os demais compostos (5a-d) apresentaram um maior deslocamento batocrômico e uma maior intensidade de emissão em DMF e CH₂Cl₂, todos com emissão na região do visível com comprimentos máximos de emissão entre 433 e 475 nm. O desvio substancial para o vermelho de fluorescência

pode ser atribuído à notável diferença entre a distribuição de carga do estado excitado dos compostos e a distribuição de carga do estado fundamental, resultando em interações mais fortes com solventes polares apróticos no estado excitado, e em altos valores de absorvidade molar (ϵ) na ordem de $10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, sugerem uma transição do tipo π^* , com um sistema TIC.^{91,94}

Figura 30. Espectros de Fluorescência em diferentes solventes para as 2-pirazolinas de **5a-e**.

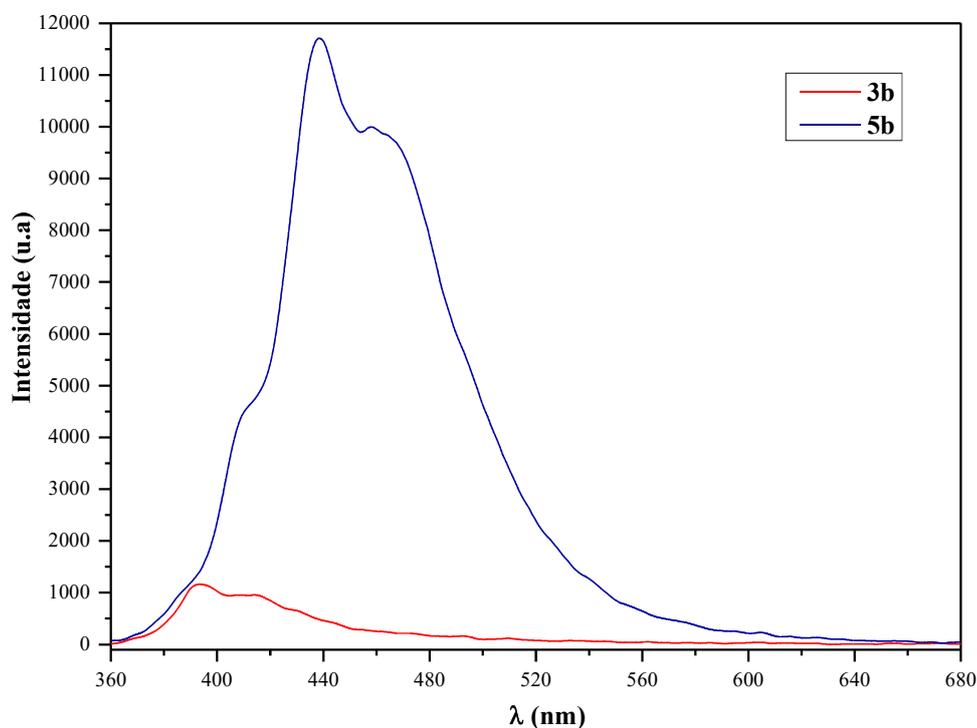


O composto **5e** apresenta os menores níveis de emissão, porem um maior deslocamento batocrômico, com um $\lambda_{(\text{ems})}$ de 475 nm em éter, solvente apolar, sugerindo

que a interação do solvente é menor com o fluoróforo no estado excitado, diminuindo a perda de emissão por taxas não radioativas, o que favorece a intensidade de emissão em solventes apolares ou com baixa polaridade, o que justifica a maior intensidade em CH_2Cl_2 e Éter. Porém a baixa emissão em comparação as demais 2-pirazolinas, pode ser justificada que nesta faixa de comprimento de onda não seja o ideal para análise de emissão do composto **5e**.⁶³

Quando comparados os espectros de emissão de fluorescência das chalconas de pireno com as da 2-pirazolinas, é observado a existência de um grande aumento na intensidade de emissão e um deslocamento batocrômico, que pode ser justificado pela presença do anel da pirazolina e o grupo tiocarbamoil, que proporcionam um aumento do sistema de conjugação π da molécula, aumentando o efeito *push-pull* do sistema, como ilustra a **Figura 31**, comparando as bandas de emissão da chalcona de pireno **3b** com a 2-pirazolina **5b** em CH_2Cl_2 (solvente que apresentou os melhores resultados de emissão de modo geral).

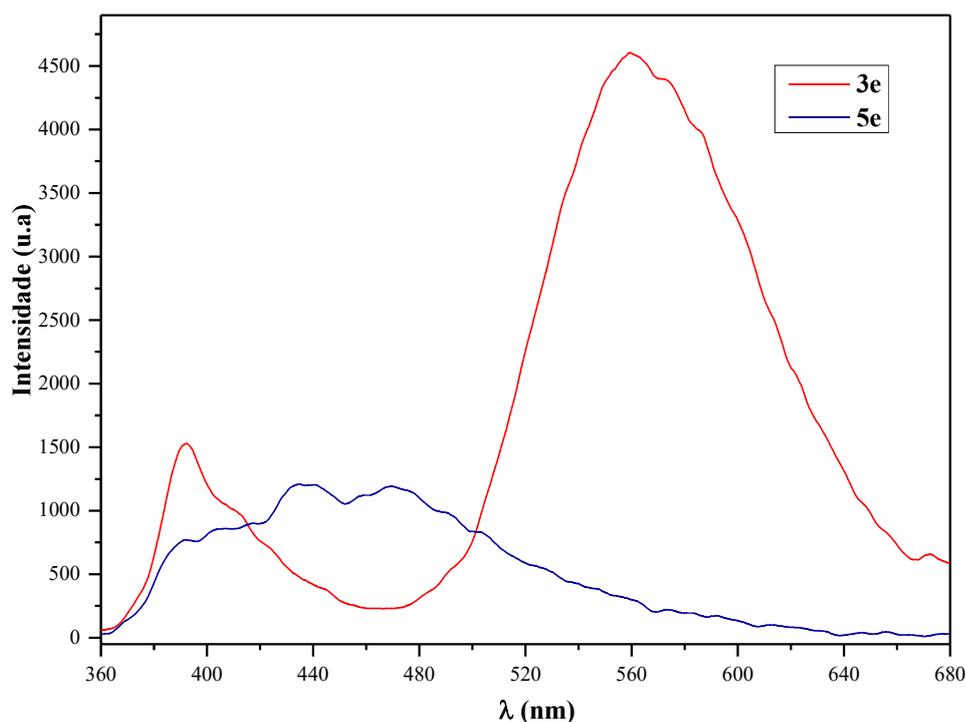
Figura 31. Espectro comparativo da banda de emissão dos compostos de chalcona de pireno **3b** com 2-pirazolina **5b** em Diclorometano (CH_2Cl_2)



Ao observar os espectros de emissão de fluorescência dos compostos **3e** e **5e**, compostos com substituintes fortemente doadores de carga, e com caráter de transição eletrônica do tipo TICT, ou seja, com a presença de uma torção do substituinte

dimetilamino, formando um ângulo perpendicular entre o substituinte e o restante da estrutura, ocasionando uma separação total de cargas entre os mesmos, o que caracteriza a presença de duas bandas de emissão, uma com menor intensidade e comprimento de onda na região de λ_{ems} 392 nm, denominada LE (excitação local), e uma segunda banda referente a transição de torção TICT, com um altos níveis de emissão e deslocamento batocrômico em λ_{ems} 562 nm⁴⁰. Porém como ilustra a **Figura 32** a banda de emissão do composto **5e**, não apresentam o mesmo comportamento de sua precursora chalcona, como sugeriram as demais pirazolinias **5a-d**. Uma possível justificativa seria que, a faixa de foto excitação que o composto **5e** foi submetida não tenha sido a ideal para os estudos de todo potencial de emissão da pirazolina. Uma pesquisa na literatura⁹⁴ mostra um composto 2-pirazolinico com grupo 1-pireno igualmente ligado ao C-3 e um substituinte $-4\text{N}(\text{Me})_2\text{C}_6\text{H}_4$ no C-5 do anel da pirazolina, semelhantes aos composto sintetizado (**5e**), variando apenas o substituinte fenil ligado N-1 da pirazolina no lugar do grupo tiocarbamoil (**5e**), na qual os autores apresentam uma banda de emissão máxima de λ_{ems} 686 nm em CH_2Cl_2 , um sinal que não é possível de se observar com leituras de emissão feitas entre 360 a 680 nm com feixe de excitação em 350nm, se fazendo necessário uma análise de varredura de excitação mais detalhada para definir o potencial de emissão do composto **5e**.^{40,91,94}

Figura 32. Espectro comparativo da banda de emissão dos compostos de chalcona de pireno **3e** com 2-pirazolina **5e** em Diclorometano (CH_2Cl_2).



Além disso os compostos **5a**, **5b** e **5c** quando comparados com as equivalentes pirazolinas sintetizadas por Favarin e colaboradores^{95,96}, que igualmente contem em sua estrutura um grupo tiocarbamoil ligado ao N-1 e um grupo Fenil substituído de forma equivalente no C-5 da pirazolina, diferenciando-se apenas no substituinte ligado ao C-3 da pirazolina, onde se encontra um grupo fenil. As estruturas **5a-c** com um substituinte 1-pireno localizado no carbono C-3 da pirazolina apresentam um maior nível de intensidade de emissão, e um maior deslocamento batocrômico, com uma diferença média no máximo de absorção de 60 nm para a banda II, e um diferença de 67 nm, 103 nm e 85nm para o máximo de emissão para os compostos **5a**, **5b** e **5c** respectivamente, como pode ser observado na **Tabela 6**.^{89,91}

Tabela 6. Dados obtidos a partir da espectroscopia de absorção UV-VIS e espectroscopia de emissão de fluorescência para os compostos **5a-c**. Os valores obtidos para X1-3, foram obtidos na literatura^{95,96}. λ_{abs} é o máximo de absorção, λ_{ems} é o máximo de emissão para os compostos **5a-c**.

Amostra	λ_{abs} (nm)	λ_{ems} (nm)
5a	292	390
X1	232	328
5b	292	390
X2	232	328
5c	293	390
X3	230	330

5.4 Atividades antimicrobiana

Os ensaios biológicos para séries de pirenilchalconas (**3a-e**) e pirazolinas (**5a-e**) foram realizados em parceria com a Prof. Dra. Kelly Mari Pires de Oliveira – FCBA-UFGD. Os resultados da atividade antibacteriana estão expressos na **Tabela 7** e de atividade antifúngica na **Tabela 8**.

Todas as moléculas avaliadas apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) superior a 125 µg/mL para as cepas bacterianas e fúngicas testadas. Jia e colaboradores⁹⁷ descrevem em sua pesquisa com compostos isolados, que para bactérias, concentrações < 4 µg/mL são consideradas de alta atividade biológica e atividade média quando os

valores são $\leq 25\mu\text{g/mL}$. Na perspectiva antifúngica, Can e colaboradores⁹⁸ determinaram como atividade moderada, valores de CIM $\leq 12,5$ e valores $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ foram caracterizados como alta atividade biológica.

Tabela 7. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima.

Molécula	<i>Bacillus cereus</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Salmonella Typhimurium</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM
3a	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3b	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3c	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3d	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3e	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5a	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5b	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5c	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5d	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5e	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
Ampicilina	0.25	-	0.06	-	1	-	<128	-

(CBM) das moléculas testadas; - Teste não realizado

Tabela 8. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima.

Molécula	<i>Candida albicans</i>		<i>Candida glabrata</i>		<i>Candida krusei</i>		<i>Candida tropicalis</i>	
	CIM	CFM	CIM	CFM	CIM	CFM	CIM	CFM
3a	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3b	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3c	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3d	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
3e	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5a	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5b	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5c	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5d	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
5e	>125	-	>125	-	>125	-	>125	-
Fluconazol	2	-	16	-	32	-	1	-
Anfotericina B	0.12	-	0.25	-	0.25	-	0.12	-

(CBM) das moléculas testadas; - Teste não realizado

Desta forma, é possível compreender que as amostras avaliadas não apresentam ação antimicrobiana para os microrganismos testados. Sendo importante enfatizar que as

bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e as leveduras utilizadas na metodologia apresentam estruturas morfológicas distintas, proporcionando uma ampla avaliação da ação dos compostos testados em relação a sua bioatividade.

6 CONCLUSÃO

Realizou-se a síntese, caracterização estrutural e espectroscópica de cinco novas 3-pirenilpirazolinias tiocarbamoil-substituídas, partindo da síntese de cinco respectivas pirenilchalconas.

Uma série de 5 pirenilchalconas (3a-e) contendo grupos doadores ($-\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{N}(\text{Me})_2$) e retiradores ($-\text{Br}$; $-\text{CF}_3$) de elétrons, foi sintetizado pela conversão de 1-acetilpireno com os benzaldeídos correspondentes via condensação de Claisen-Schmidt, utilizando a via sintética já descrita pela literatura³⁷⁻⁴⁰, com rendimentos entre 50-80%, condizentes com os encontrados na literatura.

Todos os compostos apresentam-se como sólidos amarelados ou vermelho-alaranjado de acordo com o substituinte das respectivas pirenilchalconas. Além disso, estes compostos foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , HRMS, ponto de fusão e espectroscopia de infravermelho. Todas as pirenilchalconas foram obtidas com um grau de pureza aceitável sendo que algumas passaram por um processo de purificação simples de recristalização, e a baixa variação no intervalo nos pontos de fusão mostra que os compostos demonstram o grau de pureza aceitáveis e todos foram utilizados como materiais de partidas para a obtenção das pirazolinias de interesse.

Uma série de cinco novos compostos 2-pirazolinícos substituídos (**5a-e**) foram finalmente sintetizados por meio de uma reação de ciclocondensação [3 + 2] das pirenilchalconas com tiossemecarbazida, seguindo a via sintética descrita na literatura. Os derivados 2-pirazolinícos foram obtidos com rendimentos satisfatórios (55-80%), apresentando-se como sólidos amarelos e vermelho-alaranjando, de acordo com o substituinte ligado na posição C-5 do anel pirazoliníco. Suas estruturas foram caracterizadas por RMN de ^1H , ^{13}C , HRMS e ponto de fusão.

Os estudos espectroscópicos de UV-vis e espectrofluorimetria de emissão realizado em cinco diferentes solventes, DMF, Éter, CH_2Cl_2 , MeCN e MeOH, apresentou que as chalconas de pireno (**3a-e**) tiveram um deslocamento batocrômico na fluorescência em solventes polares apróticos, principalmente para compostos com substituintes doares de carga **3a**, **3b** e **3e**, além dos altos valores de absorvidade molar (ϵ) na ordem de $10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, sugerem provavelmente transições do tipo $\pi\text{-}\pi^*$ e $n\text{-}\pi^*$, com transferência intramolecular de carga (TIC). Os compostos com grupos retiradores de carga como substituinte (**3c**, **3d**) tiveram um sutil desvio positivo em relação aos demais compostos

do grupo de chalconas, o que sugere uma certa polaridade no estado fundamental (S_0), que é estabilizada por solventes polares, abaixando os níveis de energia no estado fundamental. Destaca-se também que o composto **3e** teve um notável deslocamento no máximo de emissão λ_{ems} em 560nm, com um deslocamento de Stokes de 147nm em solvente com baixa polaridade e aprótico, característica do estado torcido denominado TICT (Twisted intramolecular charge transfer), na qual ocorre a separação total de cargas entre o grupo dimetilamino e o restante da molécula, e proporciona um característico deslocamento batocrômico.

Os dados UV-Vis para os compostos 2-pirazolinícos substituídos (**5a-e**), apresentam duas bandas de absorção, a banda I na faixa de λ_{abs} 285-295 nm e a banda II λ_{abs} 383-403 nm, de maneira geral as 2-pirazolinas não apresentaram grandes alterações no deslocamento positivo no espectro de absorção, com a variação dos substituintes em C-5 da pirazolina, na qual o maior deslocamento entre os máximos de absorção foi em DMF com valores de 5nm entre as bandas I e de 9nm para banda II, o que sugere que as bandas observadas provavelmente são referentes a transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e do tipo $n \rightarrow \pi^*$, com transferência interna de carga (TIC), que é o momento dipolo é maior no estado excitado, que é melhor estabilizado por solventes polares próticos, é importante ressaltar que todas as 2-pirazolinas tiveram um menor deslocamento em solventes polares próticos, na qual sugere-se que as interações de hidrogênio entre o solvente e o grupo tiocarbamoil estabiliza o estado fundamental, diminuindo a energia em S_0 .

Os espectros de emissão de fluorescência exibem que todos os compostos 3-pirenilpirazolinas tiocarbamoil-substituídas (**5a-e**) são fluoróforos de transferência de carga intramolecular e exibem solvatocromismo significativo. A análise dos dados sugere que a intensidade de fluorescência com máximo de emissão entre λ_{ems} 395-475 nm, apresentam um deslocamento positivo com o aumento da polaridade dos solventes apróticos e a diminuição nos solventes polares próticos devido à ligação de hidrogênio entre o soluto e o solvente. A análise nos espectros de fluorescência sugeriu que o estado excitado das 2-pirazolinas (**5a-e**) é mais polar que o estado fundamental. Todos os compostos **5a-d** tiveram valores mais elevados de intensidade de emissão em DMF, com exceção do composto **5e** que teve os menores valores de emissão, na qual é esperado que a faixa de excitação analisada não tenha sido a ideal para este composto em questão, sendo necessário uma varredura de excitação mais detalhada, para averiguar o potencial de emissão deste composto.

Os ensaios biológicos demonstram que as amostras avaliadas não apresentam ação antimicrobiana para os microrganismos testados. Sendo importante enfatizar que as bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e as leveduras utilizadas na metodologia apresentam estruturas morfológicas distintas, proporcionando uma ampla avaliação da ação dos compostos testados em relação a sua bioatividade.

Assim concluindo que foi obtido uma série de cinco fluoróforos, 3-pirenilpirazolinis tiocarbamoil-substituídas, até então inéditas na literatura, derivadas da ciclocondensação de pirenilchalconas e tiossemicarbazida, com interesse como potenciais ligantes orgânicos polidentados mono/multi nuclear em complexos metálicos.

Como proposta futura para versão final do trabalho e publicação:

- Realização de varredura de excitação;
- Realização do cálculo de variação de Stokes;
- Determinação do rendimento quântico de fluorescência;
- Estudo teórico de DFT (Teoria do Funcional da Densidade) e TD-DFT (Teoria do Funcional da Densidade Dependente do Tempo)

7 REFERÊNCIAS

1. Kuete, V.; Mbaveng, A. T.; Zeino, M.; Fozing, C. D.; Ngameni, B.; Kapche, G. D. W. F.; Ngadjui, B. T.; Efferth, T. *Phytomedicine*. **2015**, *22*, 1096.
2. Lima, D. C. S.; do Vale, c. R.; Vêras, J. H.; Bernardes, A.; Pérez, C. N.; Chen-chen, L. *Plos One*. **2017**, *12*, e0171224.
3. Vanangamudi, G.; Subramanian, M.; Thirunarayanan, G. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S1254.
4. Mohamad, A. S.; Akhtar, M. N.; Zakaria, Z. A.; Perimal, E. K.; Khalid, S.; Mohd, P.A.; Khalid, M. H.; Israf, D. A.; Lajis, N. H.; Sulaiman, M. R. *Eur. J. Pharm.* **2010**, *647*, 103.
5. Nassar, E. M.; Abdelrazek, F. M.; Ayyad, R. R.; El-Farargy, A. F. *Min. Rev. Med. Chem.* **2016**, *16*, 926.
6. Özdemir, A.; Altintop, M. D.; Turan-Zitouni, G.; Ciftçi, G. A.; Ertorun, I.; Alataş, Ö.; Kaplancikli, Z. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 304.
7. Ni, L.; Meng, C. Q.; Sikorski, J. A. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2005**, *14* (12). 1669–1691
8. Dao, T. T. H.; Linthorst, H. J. M.; Verpoorte, R. *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 397.
9. Santos, F.A. Estudo de Propriedades Ópticas de Moléculas de Chalconas. 68p. Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão, SE. **2015**.
10. Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, K. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.
11. Mohamed, M. F. A.; Abuo-Rahma, G. E. D. A. *RSC Adv.* **2020**, *10*(52). 31139–31155.
12. Varghese, B.; Al-Busafi, S. N.; Suliman, F. O.; Al-Kindy, S. M. Z. *RSC Adv.*, **2017**, *7*(74), 46999-47016.
13. Haider, K.; Shafeeqe, M.; Yahya, S.; Yar, M. S. *Eur. J. Med. Chem. Rep.* **2022**, *5*, 100042.
14. Palaska, E. E. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36* (6). 539-543.
15. Khan, S. A. E. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *5*. 85-90.
16. Chandra, T. E. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*(5). 1772-1776.
17. Mantzanidou, M.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D. *Molecules*. **2021**, *26*(11). 3439.
18. Peerzade, N. A.; Jadhav, S.Y.; Bhosale, R. B. *Rasayan J. Chem.* **2020**, *13*(03).1401-1411.
19. Karthikeyan, M. S.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*. 30-36.
20. Özdemir, A. E. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*(3), 403-409.

21. Desai, N. C.; Vaja, D. V.; Monapara, J. D.; Manga, V.; Vani, T. J. *Heteroc. Chem.* **2021**, *58*(3), 737-750.
22. Ramírez-Prada, J.; Robledo, S.M.; Vélez, I.D.; Crespo, M.P.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Montoya, A.; Svetaz, L.; Zacchino, S.; Insuasty, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *13*, 237-254.
23. Abdel-Sayed, M.A.; Bayomi, S.M.; El-Sherbeny, M.A.; Abdel-Aziz, N.I.; Eltahir, K.E.H.; Shehatou, G.S.G.; Abdel-Aziz, A.A.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*(9), 2032-2042.
24. Peerzade, N.A.; Jadhav, S.Y.; Bhosale, R.B. *Rasayan J. Chem.* **2020**, *13*(3), 1401-1411.
25. Rana, M.; Arif, R.; Khan, F.I.; Maurya, V.; Singh, R.; Faizan, M. I.; Yasmeen, S.; Dar, S. H.; Alam, R.; Sahu, A. *Bioorg. Chem.* **2021**, *108*, 104665.
26. Patel, M.; Pandey, N.; Timaniya, J.; Parikh, P.; Chauhan, A.; Jain, N.; Patel, K. *RSC Adv.* **2021**, *11*(44), 27627-27644.
27. OH, S.W.; Kang, Y.S. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* **2005**, *257-258*, 415-418.
28. Wagner, A.; Schellhammer, C.W.; Petersen, S. *Angewandte Chemie Int. Ed. Eng.* **1996**, *5*(8), 699-704.
29. Kumar, C.K.; Trivedi, R.; Giribabu, L.; Niveditha, S.; Bhanuprakash, K.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.*, **2015**, *780*, 20-29.
30. Hu, S.; Zhang, S.; HU, Y.; Tao, Q.; WU, A. *Dyes And Pigments*, **2013**, *96*(2), 509-515.
31. Shi, H.; Ji, S.; Bian, B. *Dyes And Pigments*, **2007**, *73*(3), 394-396.
32. Zhang, T.T.; Wang, F.W.; LI, M.M.; Liu, J.T.; Miao, J.Y.; Zhao, B.X. *Sens. Actuat. B: Chem.*, **2013**, *186*, 755-760.
33. Alvim, H.G.O.; Fagg, E.L.; Oliveira, A.L.; Oliveira, H.C.B.; Freitas, S.M., Xavier, M.A.E.; Soares, T.A.; Gomes, A.F.; Gozzo, F.C.; Silva, W.A.; Neto, B.A.D.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4764.
34. Jin, M.; Liang, Y.J.; Lu, R.; Chuai, X.H.; YI, Z.H.; Zhao, Y.; Zhang, H.J. *Synt. Met.*, **2004**, *140*, 37-41.
35. Kinik, F.P.; Ortega-Guerrero, A.; Ongari, D.; Ireland, C. P.; Smit, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 3143-3177.
36. Hussein, E.M.; Ahmed, S.A.; Althagafi, I.I. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*(5), 379-384.

37. Hussein, E.M.; Moussa, Z.; Guesmi, N.; Ahmed, S.A. *RSC Adv.*, **2018**, 8, 24116.
38. Wu, X.; Xiao, J.; Sun, R.; Jia, J.; Yang, J.; Shi, G.; Wang, Y.; Zhang, X.; Song, Y. *Dyes and Pigments*, **2017**, 143, 165–172.
39. a) Trofimenko, S. *Prog. Inorg. Chem.* **1986** (34) 115-210. b) 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(2), 217-214. c) Ferle, A.; Pizzuti, L.; Inglez, S. D.; Caires, A. R.L.; Lang, E. S.; Back, D. F.; Flores, A.F.C.; Júnior, A. M.; Deflon, V. M.; Casagrande, G. A. *Polyhedron*. 2013 63 9-14.
40. Sun, J.; Shi Y.; Wang, G.; Zhao M. *Chin. J. Applied Chem.* **2015**, 32(10), 1134-1138.
41. Rozmer, Z.; Perjési, P. *Phytochem. Rev.* **2014**, 15, 87-120.
42. Zhuang, C.; zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. *Chem. Rev. ACS.* **2017**, 117, 7762– 7810.
43. Sulpizio, C.; Breibeck, J.; Rompel, A. *Coord. Chem. Ver.*, **2018**, 374, 497-524.
44. Mohamed, M.F.A.; Abuo-Rahma, G.E.D.A. *RSC Adv.*, **2020**, 10(52), 31139-31155.
45. Zhou B.; Xing, C. *Med. Chem.*, **2015**, 5(8), 388-404.
46. Bhat, B.A.; Dhar, K.L.; Puri, S.C.; Saxena, A.K.; Shanmugavel, M.; Qazi, G.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15(12), 3177-3180.
47. Farooq, S.; Ngaini, Z. *Current Org. Chem.*, **2020**, 24(13), p. 1491-1506
48. Farooq, S.; Ngaini, Z. *Tetrahedron Lett.*, **2020**, 61(4), 151416
49. Lahoz, A; Alkorta, I; Elguero, J. *Tetrahedron Lett*, **2021**, 97, 132413.
50. Oskuei, S.R.; Mirzaei, S.; Jafari-Nik, M.R.; Hadizadeh, F.; Eisvand, F.; Mosaffa, F.; Ghodsi, R. *Bioorg. Chem.*, **2021**, 112, 104904.
51. Rammohan, A.; Reddy, J.S.; Sravya, G.; Rao, C.N.; Zyryanov, G.V. *Environmental Chem. Lett.*, **2020**, 18(2), 433-458.
52. Claisen, L.; Claparède, A. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1881**, 14(2), 2460-2468.
53. Schmidt, J.G. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1881**, 14, 1459-1461.
54. Gaonkar, S.L.; Vignesh, U.N. *Res. Chem. Intermed.*, **2017**, 43(11), 6043-6077.
55. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; *Organic Chemistry. Oxford*, **2012**, th2, 640-643.
56. Elkhalfi, D.; Siddique, A. B.; Qusa, M.; Cyprian, F.S.; Sayed, K.E.; Alali, F.; Moustafa, A.E.A.; Khalil, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 187, 111954.
57. Pawlak, A.; Henklewska, M.; Suárez, B.H.; Łuśny, M.; Kozłowska, E.; Obmińska-Mrukowicz, B.; Janeczko, T. *J. Molecules*, **2020**, 25(19), 4362.
58. Halpani, C.G.; Mishra, S. *Tetrahedron Lett.*, **2020**, 61(31), 152175.

59. Mahesha, P.; Shetty, N.S.; Kulkarni, S.D. *J. Fluoresc.*, **2022**, *32*, 835–862.
60. Zayed, M.E.M.; Alzahrani, K.A.; Khan, S.A. *J. Fluoresc.*, **2021**, *31*(6), 1823-1831.
61. Liu, H.; Guo, C.; Guo, S.; Fan, J.; Wang, L.; Shi, D. *Talanta*, **2019**, *201*, 301-308.
62. Wangngae, S.; Chansaenpak, K.; Nootem, J.; Ngivprom, U.; Aryamueang, S.; Lai, R.Y.; Kamkaew, A. *Molecules*, **2021**, *26*(10), 2979.
63. Lakowicz, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Springer: Baltimore, 3rd. **2006**.
64. Chan, N.N.M. Y.; Idris, A.; Abidin, Z.H.Z.; Tajuddin, H.A.; Abdullah, Z. *Rsc Advances*, **2021**, *11*(22), 13409-13445.
65. Kumari, R.; Varghese, A.; George, L.; N., Sudhakar Y. *RSC Adv.*, **2017**, *7*(39), 24204-24214.
66. Kumari, R.; Varghese, A.; George, L. *J. Luminesc.*, **2016**, *179*, 518-526.
67. Luo, Z.; Liu, B.; Qin, T.; Zhu, K.; Zhao, C.; Pan, C.; Wang, L. *Sensors And Actuators B: Chemical*, **2018**, *263*, 229-236.
68. Colucci-Guyon, E.; Batista, A.S.; Oliveira, S.D.S.; Blaud, M.; Bellettini, I.C.; Marteyn, B.S.; Leblanc, K.; Herbomel, P.; Duval, R. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*(12), 3654-3670.
69. Dash, B.; Karim, S. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2021**, *12*(5), 2570-2588.
70. Karuppusamy, A.; Kannan, P. *Chem. Physics Lett.*, **2020**, *745*, 137241.
71. Mehkoom, M.; Afzal, S.M.; Ahmad, S.; Khan, S.A. *J. Molec. Liquid.*, **2022**, *345*, 117018.
72. Mikwa, C.C.; Toh-Boyo, G. M.; Njong, R. N.; Ndoeye, B. N.; Ndamyabera, C. A.; Katsuumi, N.; Mitani, Y.; Nfor, E. N.; Akitsu, T. *Eur. J. Chem.*, **2022**, *13*, 63-68.
73. Santos, G.C.; Rocha, I. O.; Stefanello, F.S.; Copetti, J.P.P.; Tisoco, I.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Frizzo, C.P.; Iglesias, B.A.; Bonacorso, H.G. *Spectrochimic. Acta Part A: Molec. Biomolec. Spectrosc.*, **2022**, *269*, 120768.
74. Zhang, Y.P.; Niu, W.; Ma, C.M.; Yang, Y.S.; Guo, H.C.; Xue, J.J. *Inorg. Chem. Communic.*, **2021**, *130*, 108735.
75. Kotlyar, V.N.; Orlov, V.D.; Grygorovych, O.V.; Kolomoitsev, O.O.; Nikolaievskiy, D. V.; Doroshenko, A.O. *Kharkiv Univer. Bulletin. Chem. Series*, **2017**, *29*, 6-21.
76. Bozkurt, E.; Gul, H.I.; Mete, E. *J. Photochem. Photobio. A: Chem.*, **2018**, *352*, 35-42.
77. Traven, V.F.; Cheptsov, D.A.; Svetlova, J.I.; Ivanov, I.V.; Cuerva, C.; Lodeiro, C.; Duarte, F.; Dunaev, S.F.; Chernyshev, V.V. *Dyes And Pigments*, **2020**, *186*, 108942.
78. Guo, S.; Zhang, Y.; Huang, J.; Kong, L.; Yang, J. *Crystengcomm*, **2021**, *23*, 221-226.

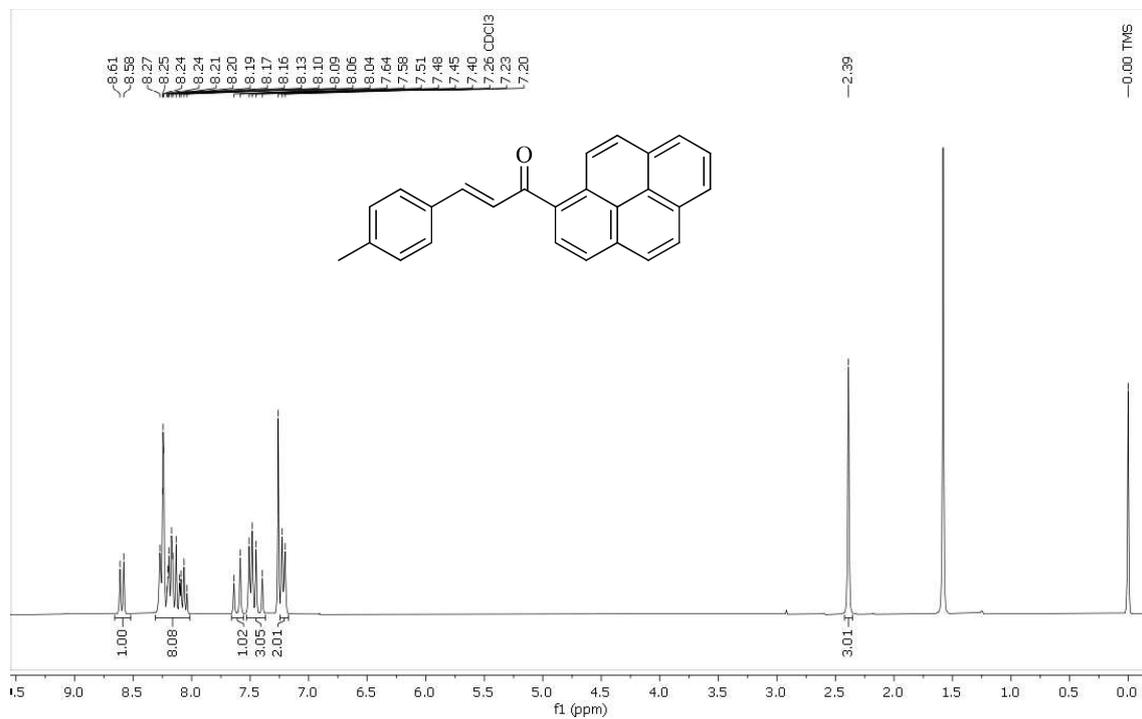
79. Favarin, L.R.V.; Laranjeira, G.B.; Teixeira, C.F.A.; Silva, H.; Micheletti, A.C.; Pizzuti, L.; Machulek Júnior, A.; Caires, A.R.L.; Deflon, V.M.; Pesci, R.B.P.; Rocha, C.N.L.; Correa, J.R.; Pinto, L.M.C; Casagrande, G.A. *New J. Chem.*, **2020**, *44*(17), 6862-6871.
80. Sun, J.; Wang, G.; Liu, C.; Shi, Y.; Zhao, M. *Opt.Laser Techn.*, **2019**, *109*, 600–607.
81. Yu, X.; Wang, K.; Xing, M.; Sun, Y.; Li, M.; Sun, Y.; Cao, D.; Zhao, S.; Liu, Z. *Anal. Chim. Acta*, **2019**, *1082*, 146–151.
82. Casas-Solvas, J. M.; Howgego, J. D.; Davis, A. P. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 212-232.
83. O'Connor, D.; Byrne, A.; Berselli, G. B.; Long, C.; Keyes, T. E. *Analyst*, **2019**, *144*(5), 1608–1621.
84. Kumar, V.; Kumar, P.; Kaur, P.; Singh, K. *Anal. Chim. Acta*, **2021**, *1178*, 338807.
85. Albuquerque, D.Y.; Damim, A.C.; Faoro, E.; Casagrande, G.A.; Back, D.F.; Moura, S.; Pereira, C.M.P.; Oliveira, K.M.P; Pizzuti, L., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2020**, *31*, 746-755.
86. Clinical and Laboratory Standards Institute. M7-A9 “Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically”; Approved Standard (9rd ed), 32, **2012**.
87. Bagiu, R.V.; Vlaicu, B.; Butnariu, M. *Int. J. Molec. Sci.*, **2012**, *13*(2), 1426–1436.
88. Clinical and Laboratory Standards Institute. M27-A3 “Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts”; Approved Standard (3rd ed), 28, **2008**.
89. Pavia, D.L.; Lampman, G. M.; Kriz, G.S.; Vyvyan, J.R. Introdução à espectroscopia. Cengage Learning Brasil, **2016**.
90. Reichardt, C. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. 3^oed. Wiley-VCH. **2003**.
91. Valeur B. Molecular Fluorescence Principles and Applications. Wiley-VCH -Verlag GmbH, USA, **2005**.
92. Karuppusamy, A.; Vandana, T.; Kannan, P. J. *Photochem. Photobiol. A Chem.*, **2017**, *345*, 11-20.
93. Puranik, H. R.; Ravindra, H. J.; Managutti, B. P. *Chem. Dat. Collect.*, **2021**. *33*, 100725.
94. el Guesmi, N.; Hussein, E. M.; Ahmed, S. A. J. *Photochem. Photobio.A: Chem.*, **2019**, *371*, 306–314.

95. Favarin, L.R.V.; Oliveira, L. B.; Silva, H.; Micheletti, A. C.; Pizzuti, L.; Machulek-Júnior, A.; Caires, A. R. L.; Back, D. F.; Lima, S. M.; Andrade, L. H. C.; Duarte, L. F. B.; Pinto, L. M. C.; Antônio Casagrande, G. *Inor. Chim. Acta.* **2019**, *492*, 235–242.
96. Favarin, L.R.V. Síntese, caracterização estrutural e aplicação biológica de novos complexos luminescentes de ouro (I) e prata (I) com ligantes baseados em núcleos pirazolínicos substituídos. 252p. Tese de Doutorado em Química da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS. **2018**.
97. Jia, B.; Ma, Y.M.; Liu, B.; *et al.* *Front. Chem.*, **2019**, *7*.
98. Can, N.Ö.; Acar Çevik, U.; Sağlık, B.N. *et al.* *J. Chem.*, **2017**, *2017*, 1–15.

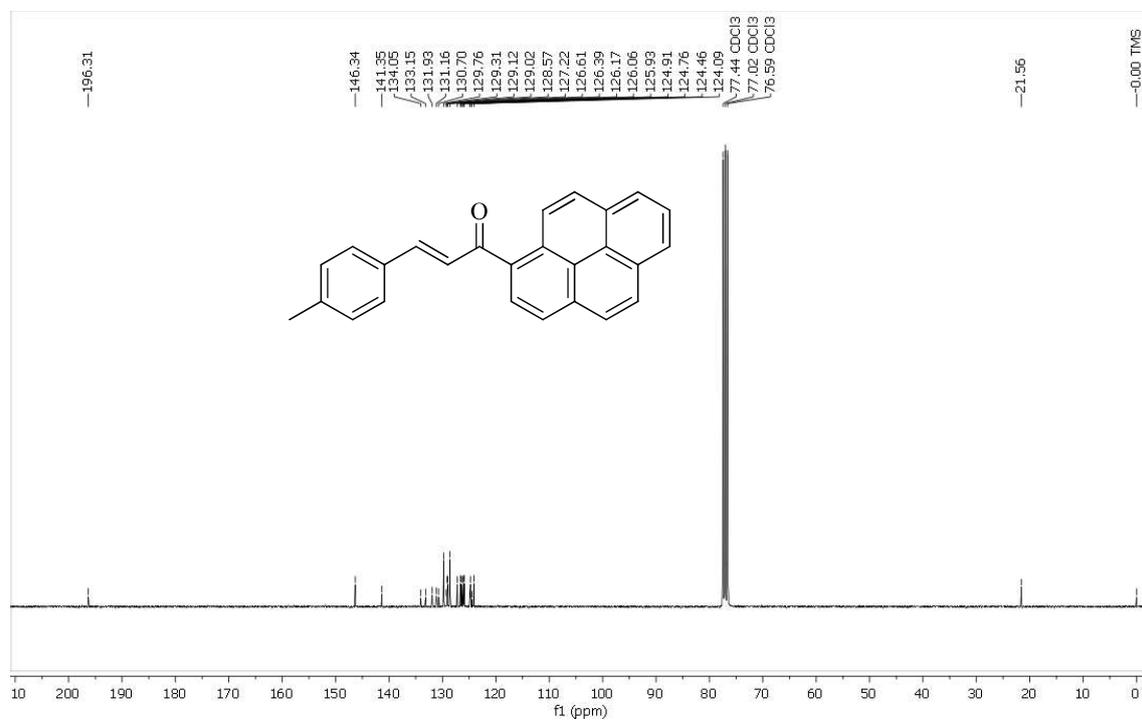
ANEXO I

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

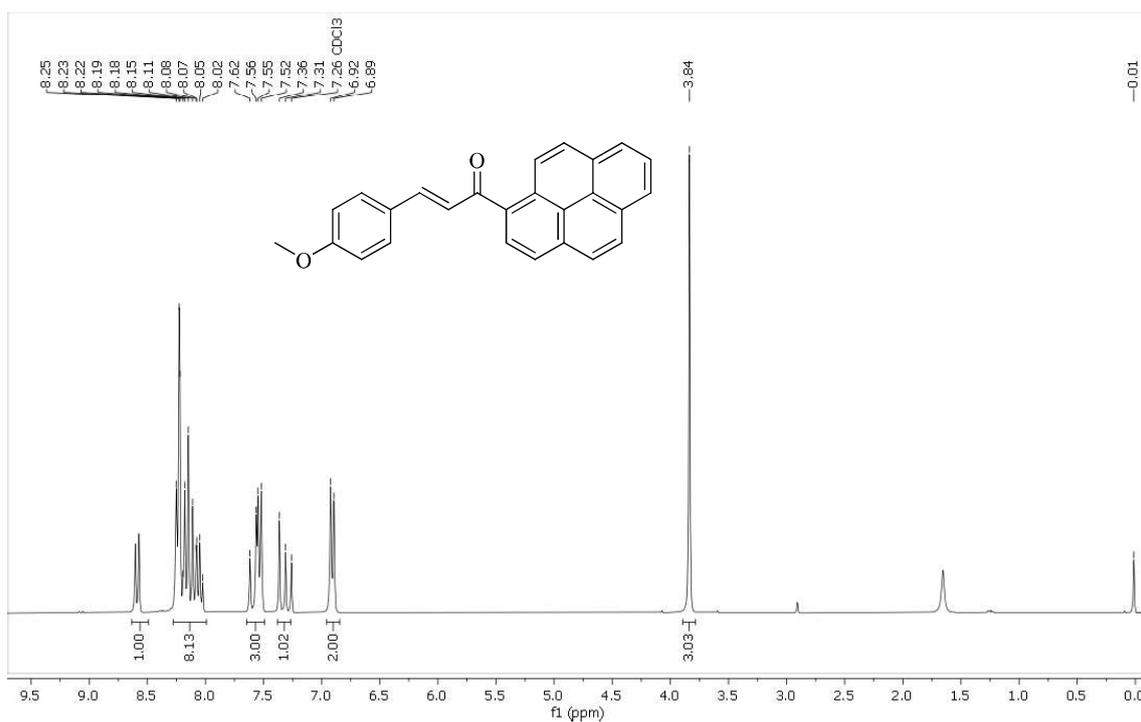
Espectro de RMN de ^1H da pirenilchalcona **3a**, obtido em CDCl_3 .



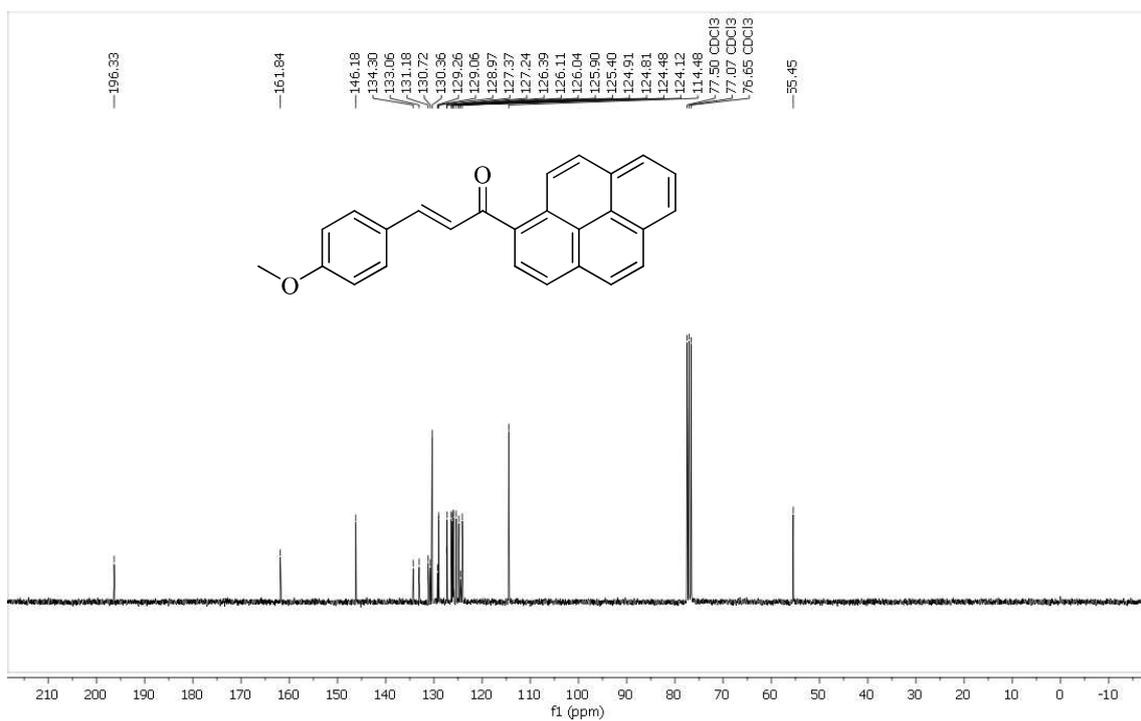
Espectro de RMN de ^{13}C da pirenilchalcona **3a**, obtido em CDCl_3 .



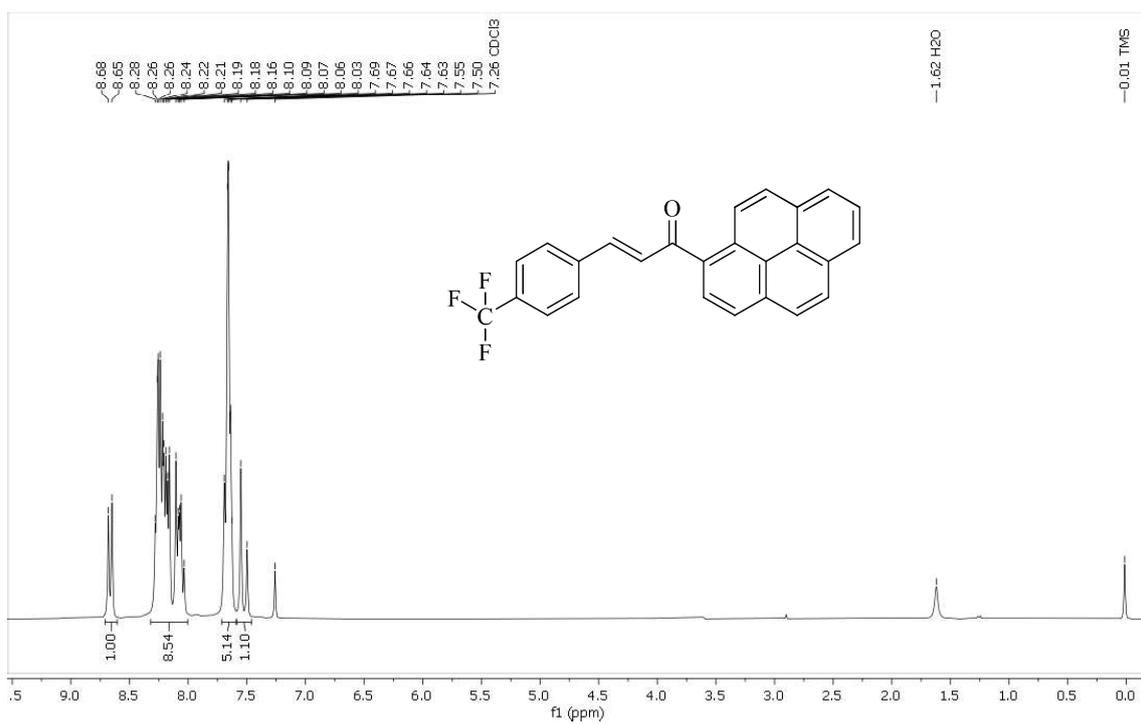
Espectro de RMN de ^1H da pirenilchalcona **3b**, obtido em CDCl_3



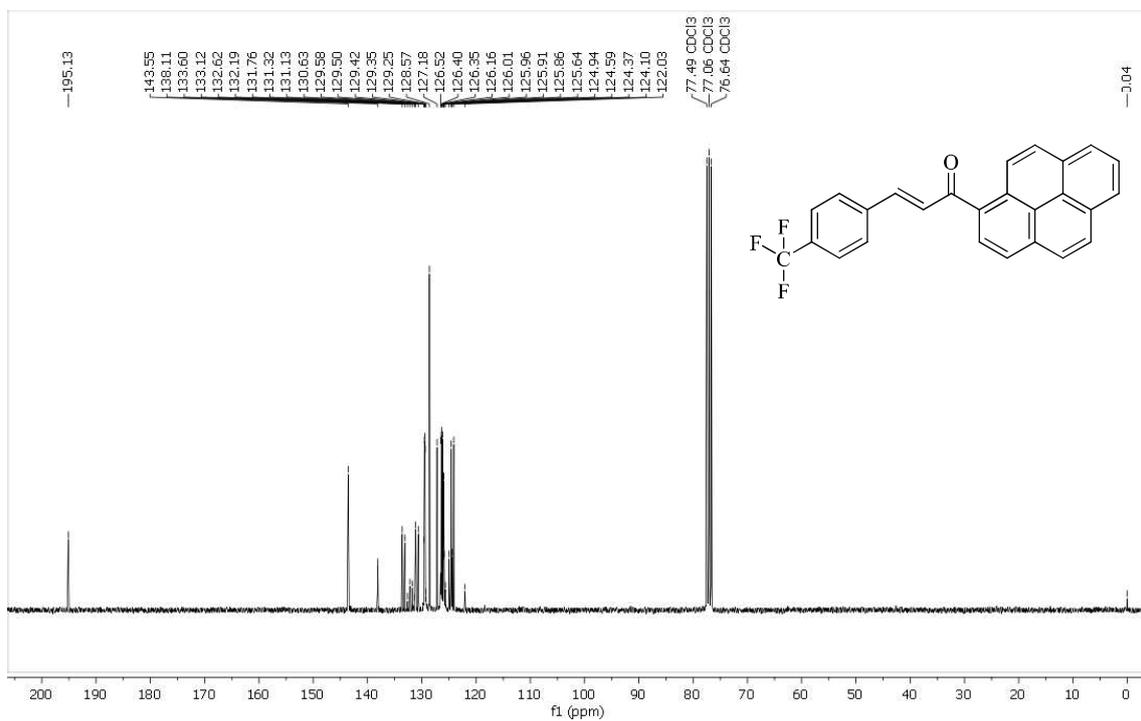
Espectro de RMN de ^{13}C da pirenilchalcona **3b**, obtido em CDCl_3 .



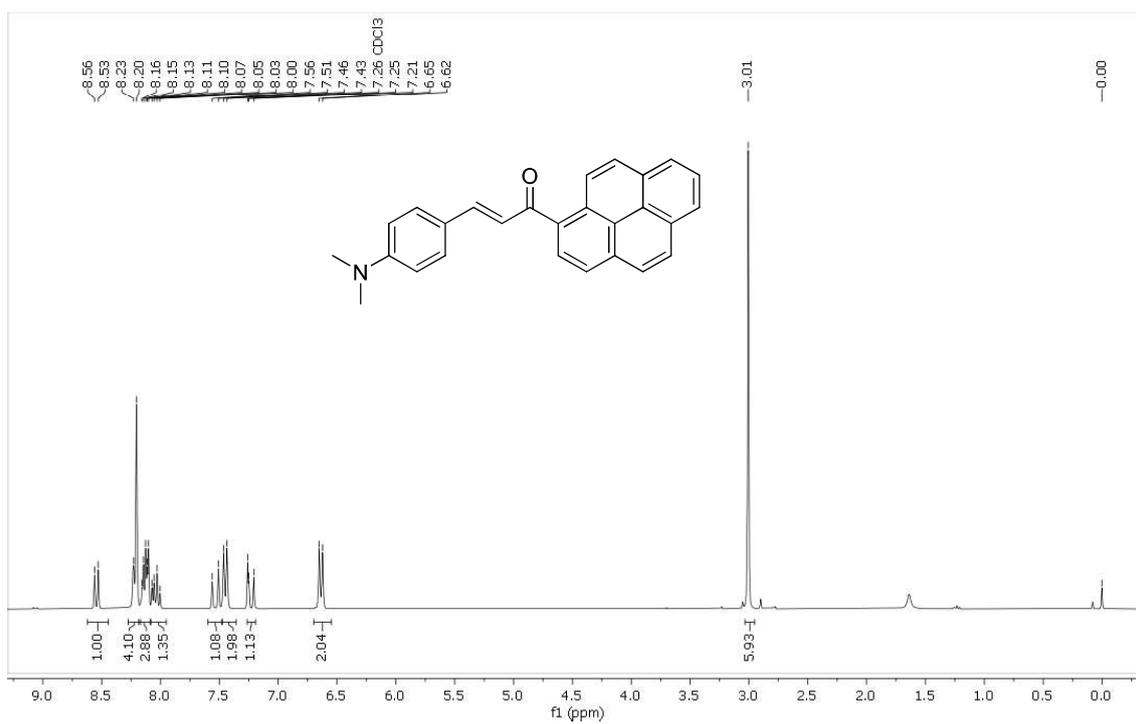
Espectro de RMN de ^1H da pirenilchalcona **3d**, obtido em CDCl_3



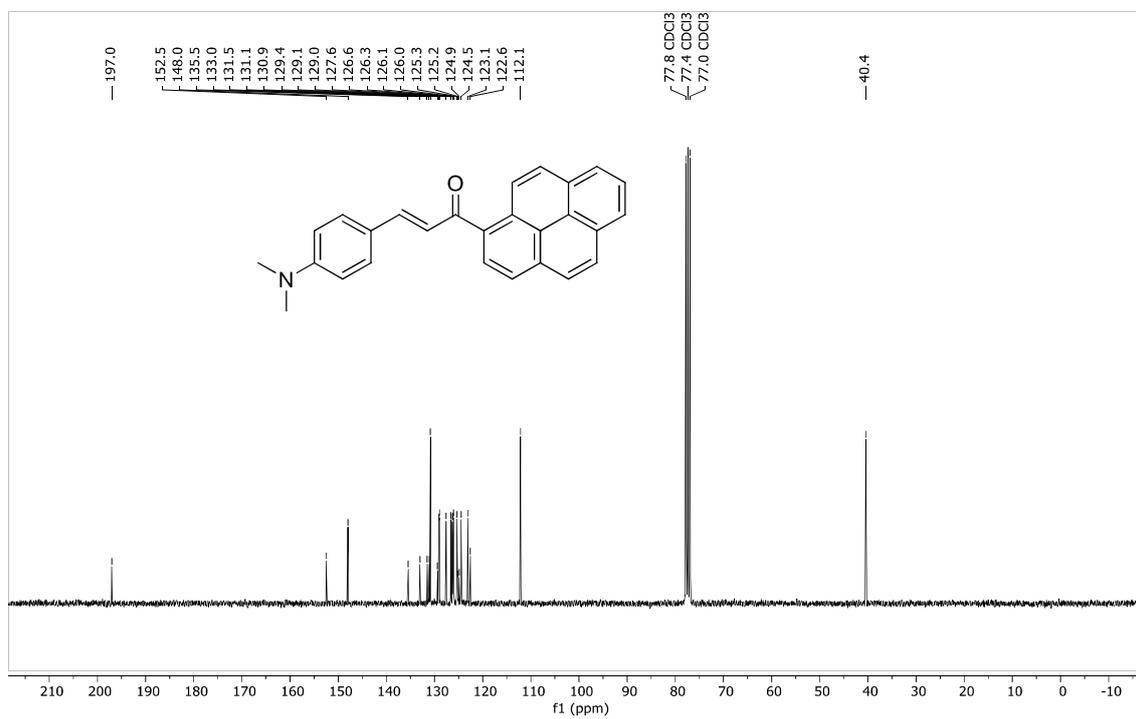
Espectro de RMN de ^{13}C da pirenilchalcona **3d**, obtido em CDCl_3 .



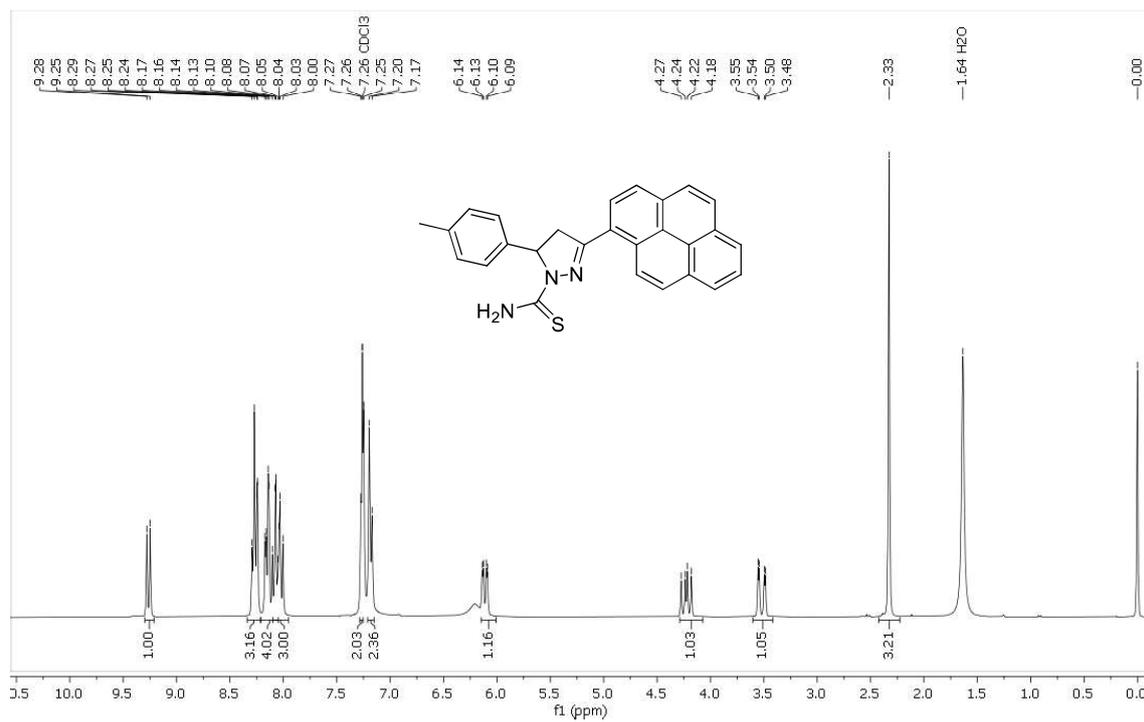
Espectro de RMN de ^1H da pirenilchalcona **3e**, obtido em CDCl_3



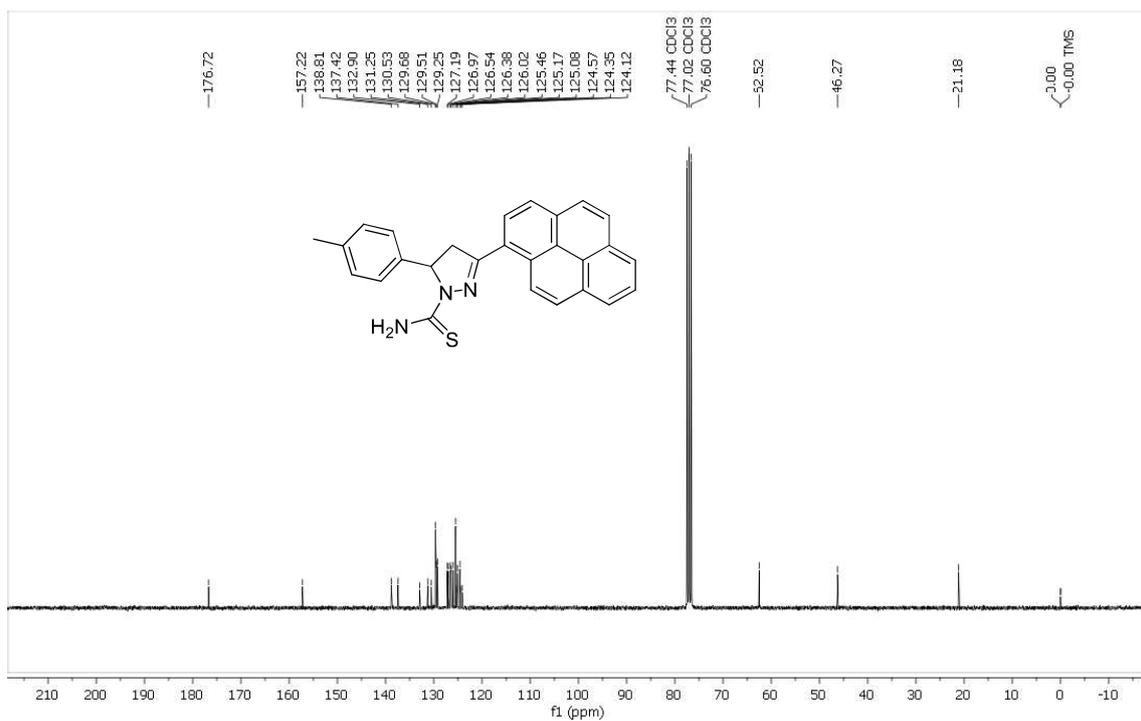
Espectro de RMN de ^1H da pirenilchalcona **3e**, obtido em CDCl_3



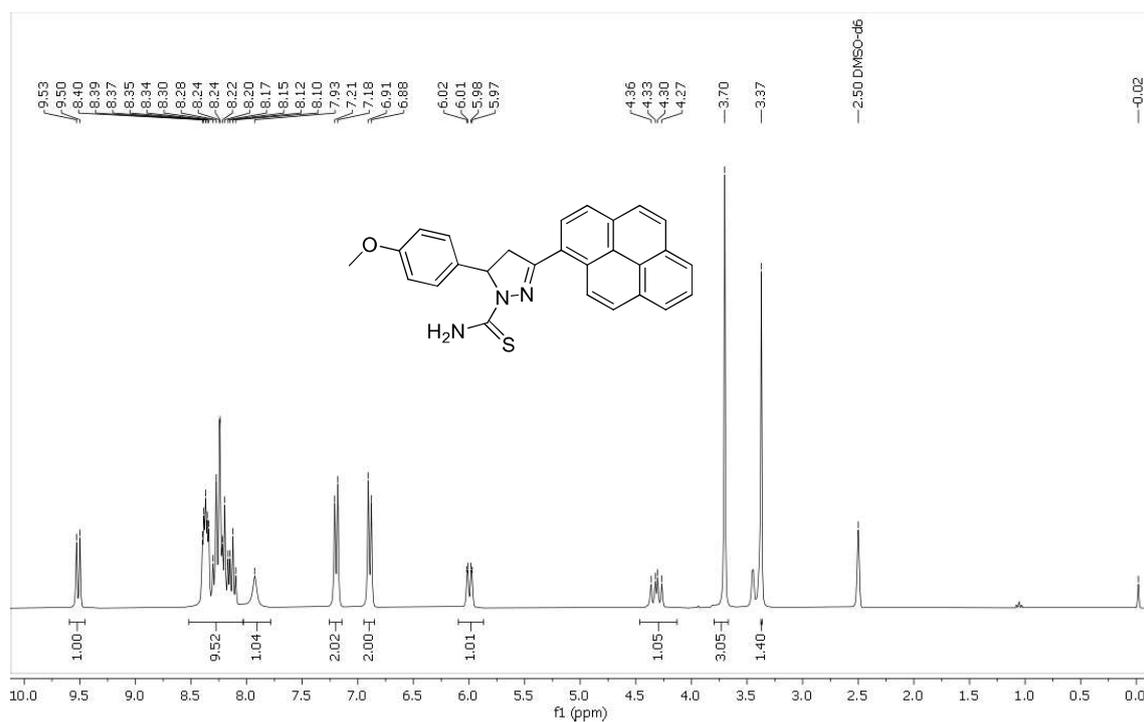
Espectro de RMN de ^1H da 3-pirenilpirazolinas **5a**, obtido em CDCl_3



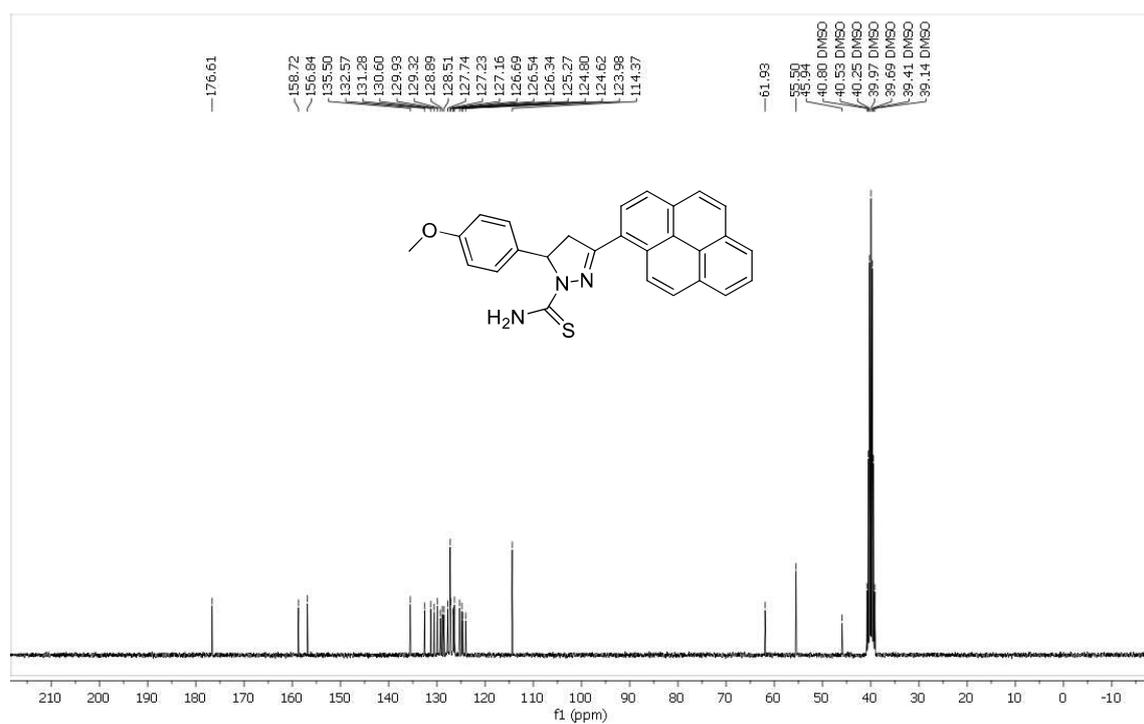
Espectro de RMN de ^{13}C da 3-pirenilpirazolin **5a**, obtido em CDCl_3 .



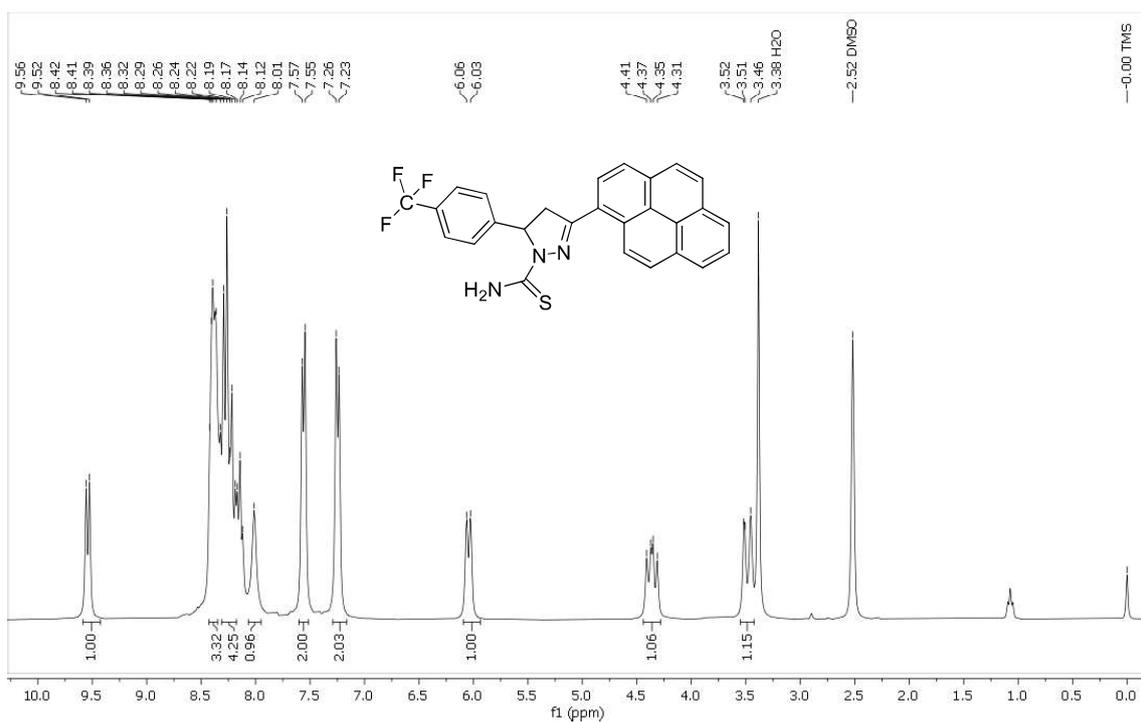
Espectro de RMN de ^1H da 3-pirenilpirazolinas **5b**, obtido em DMSO- d_6 .



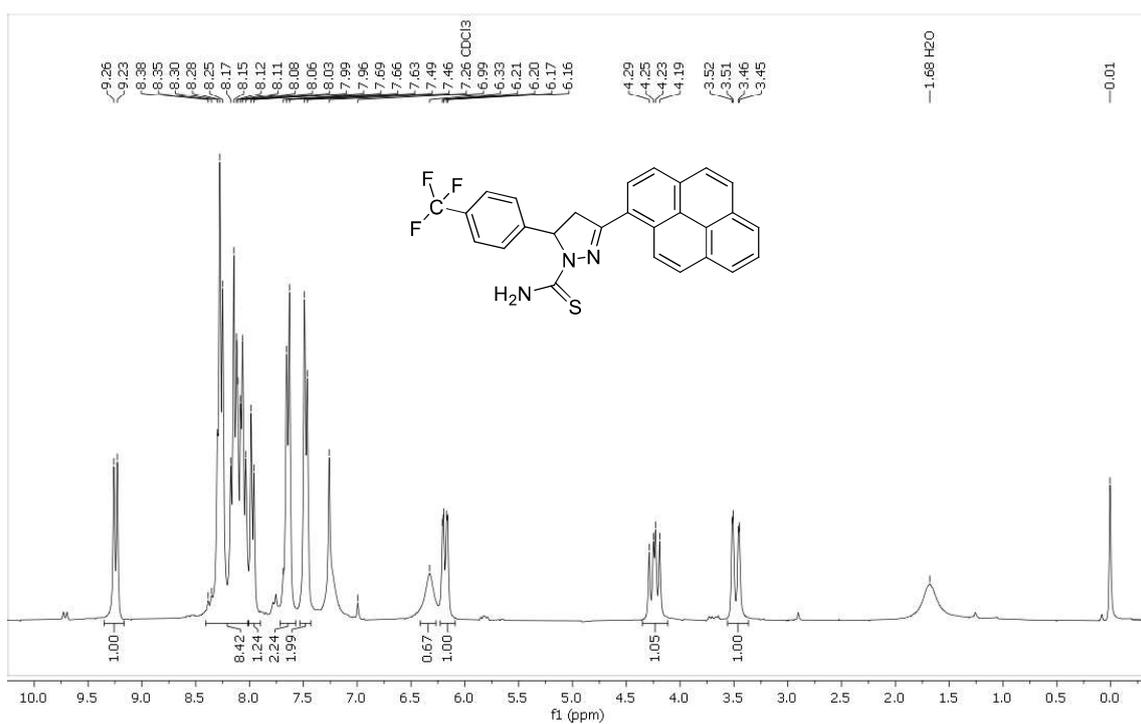
Espectro de RMN de ^{13}C da 3-pirenilpirazolinas **5b**, obtido em DMSO- d_6 .



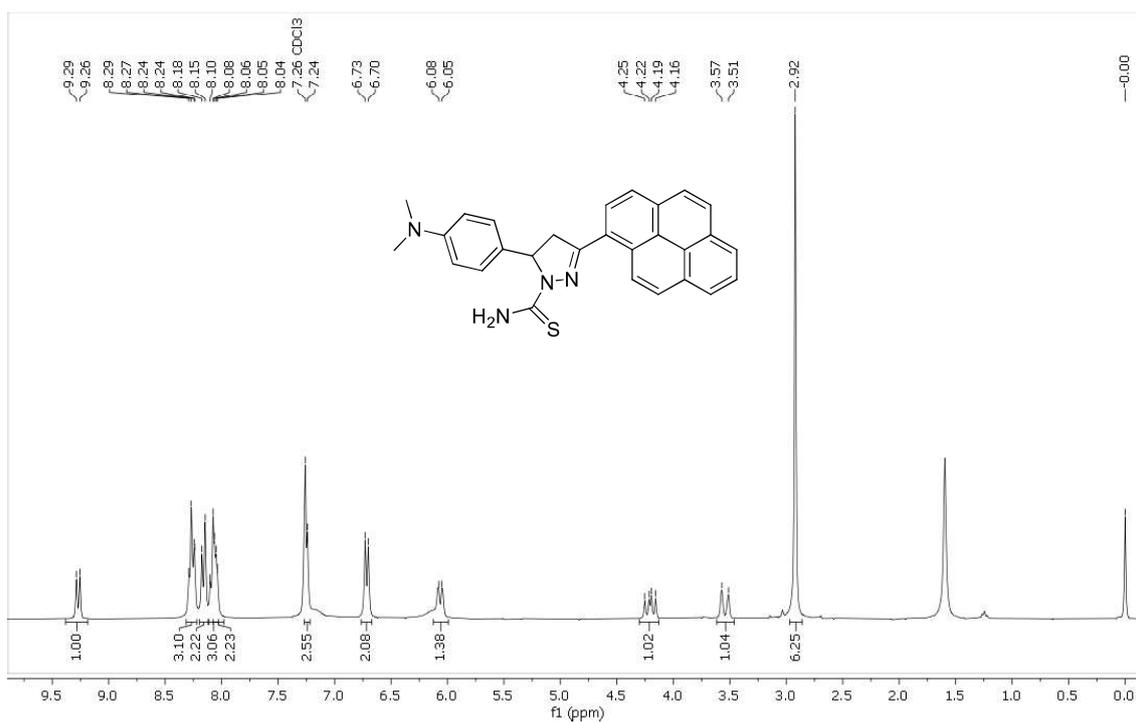
Espectro de RMN de ^1H da 3-pirenilpirazolinas **5d**, obtido em DMSO-d_6 .



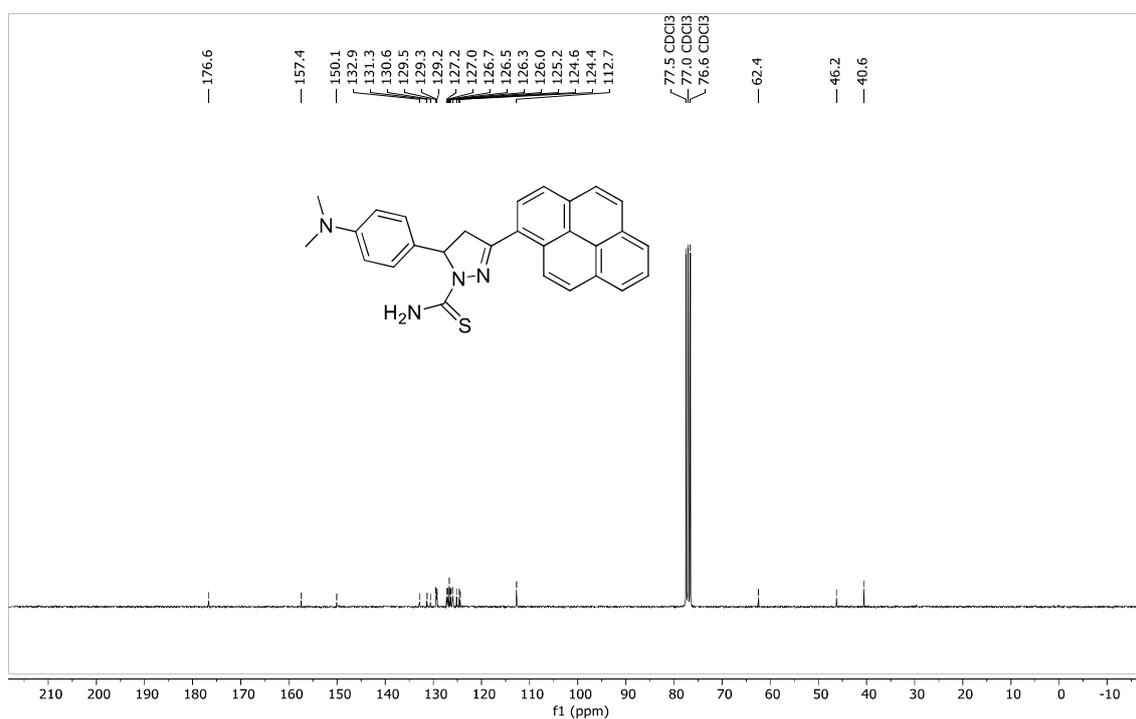
Espectro de RMN de ^{13}C da 3-pirenilpirazolinas **5d**, obtido em CDCl_3 .



Espectro de RMN de ^1H da 3-pirenilpirazolinas **5e**, obtido em CDCl_3

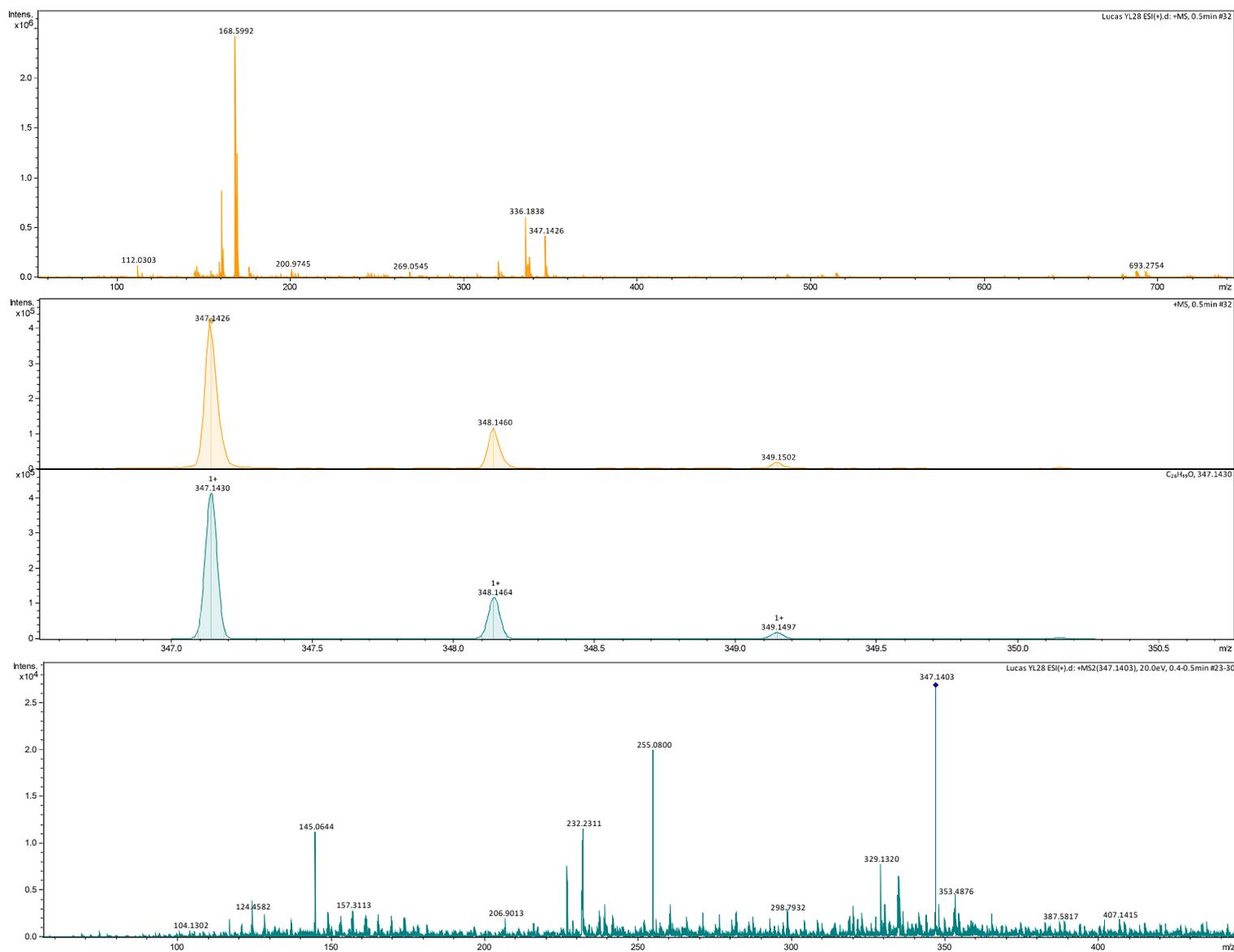


Espectro de RMN de ^{13}C da 3-pirenilpirazolin **5e**, obtido em CDCl_3

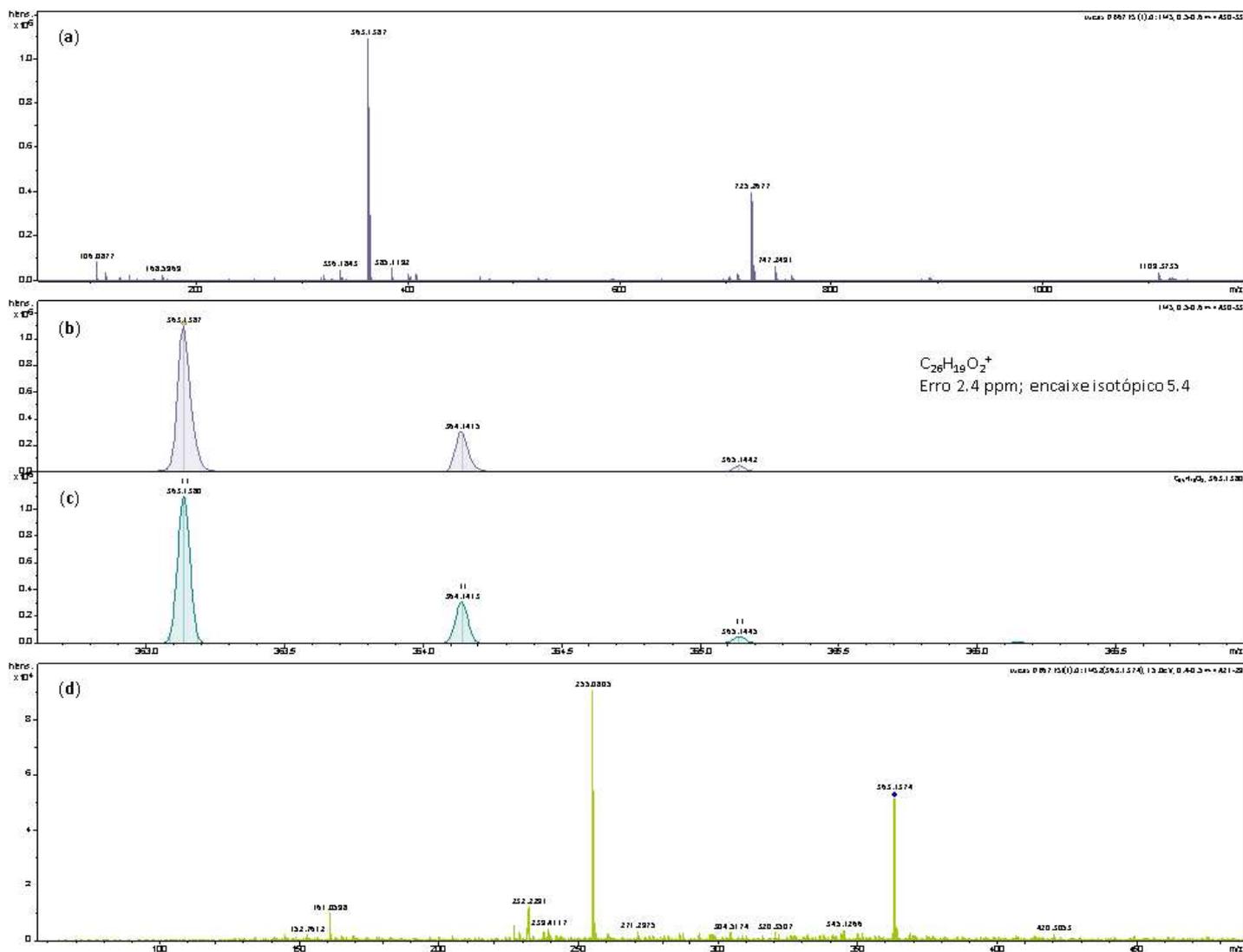


ESPECTRO DE MASSAS DE ALTA RESOLUÇÃO

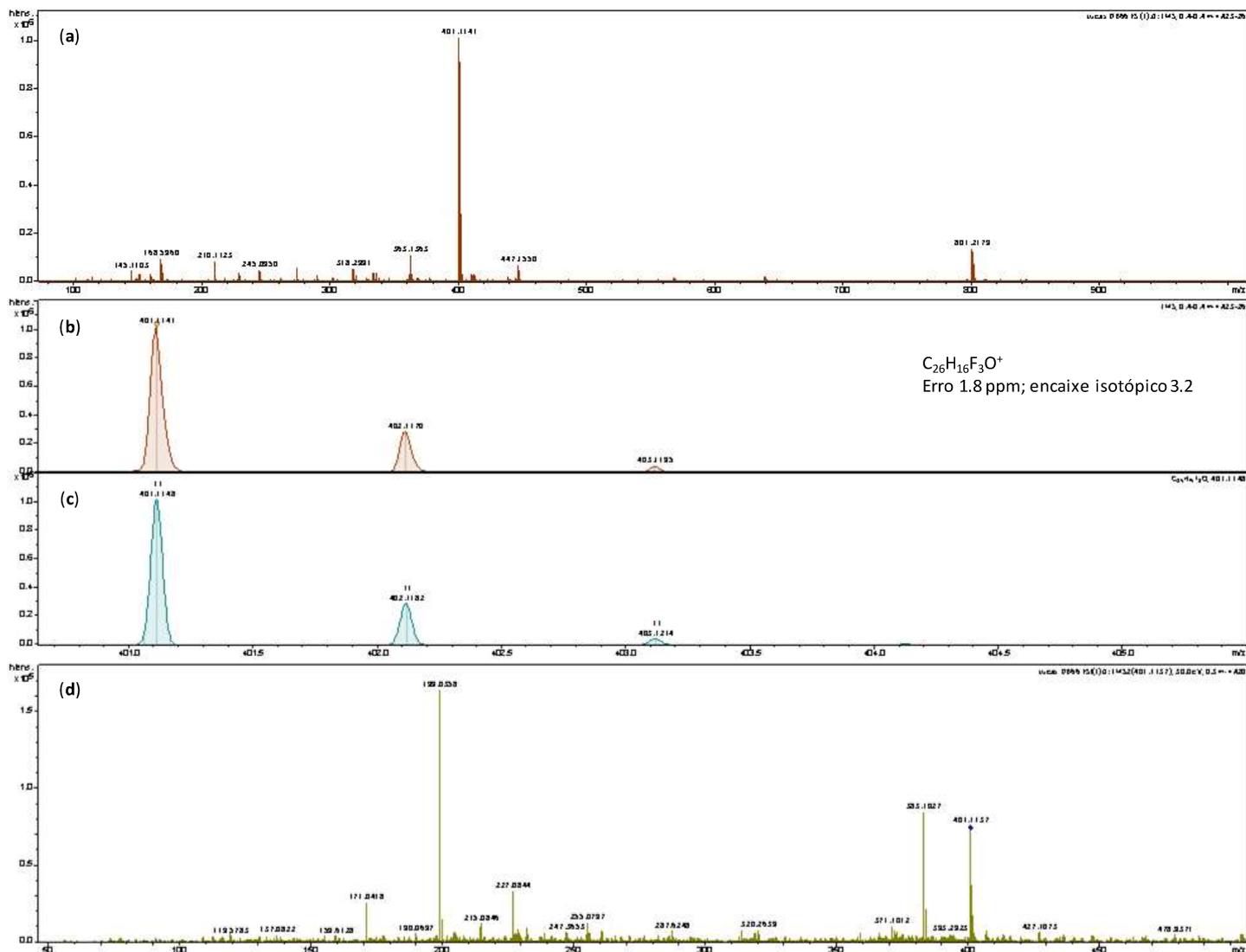
Análise do composto 3a: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 346,5 e 350,8 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS (fragmentações).



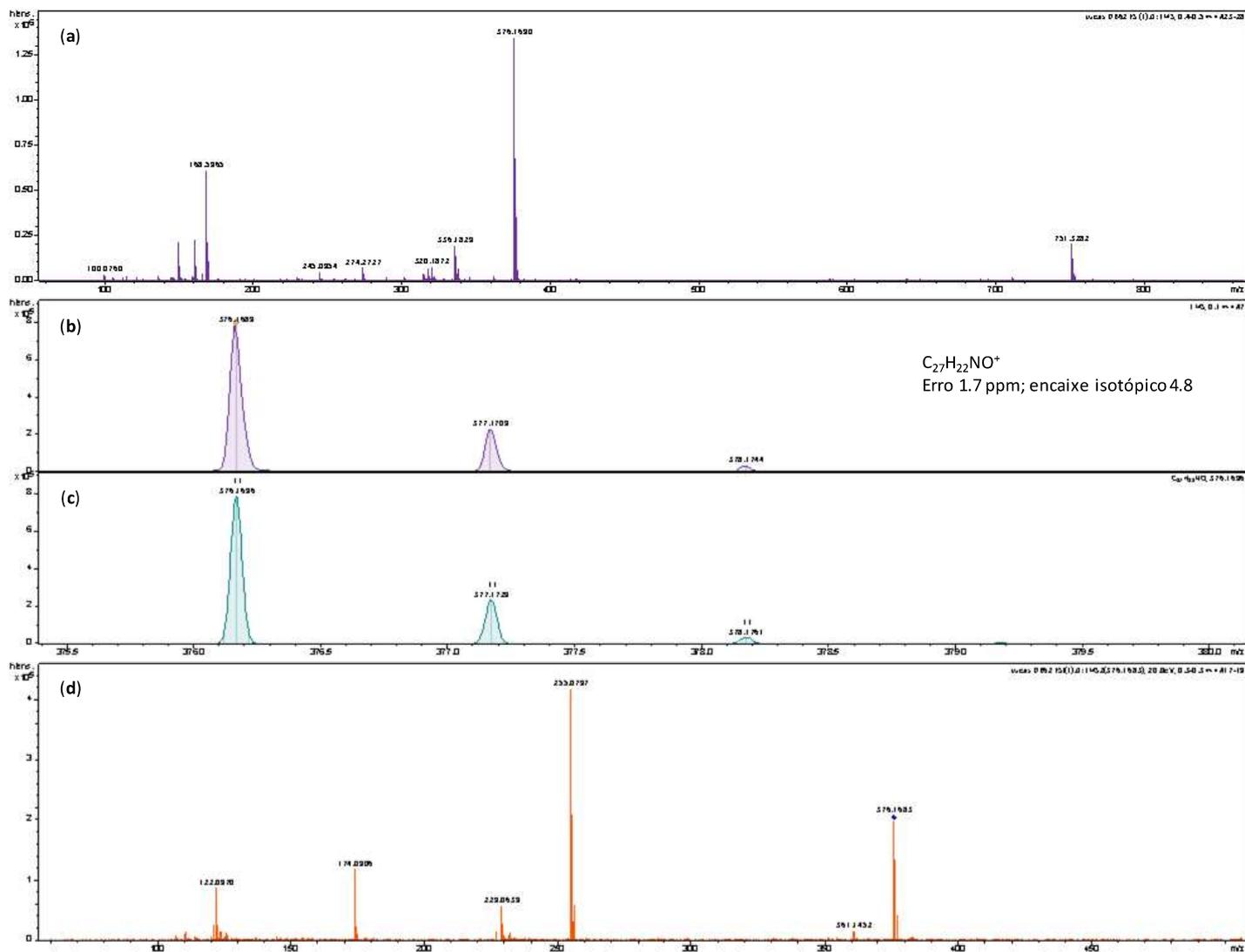
Análise do composto 3b: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 346,5 e 350,8 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS (fragmentações).



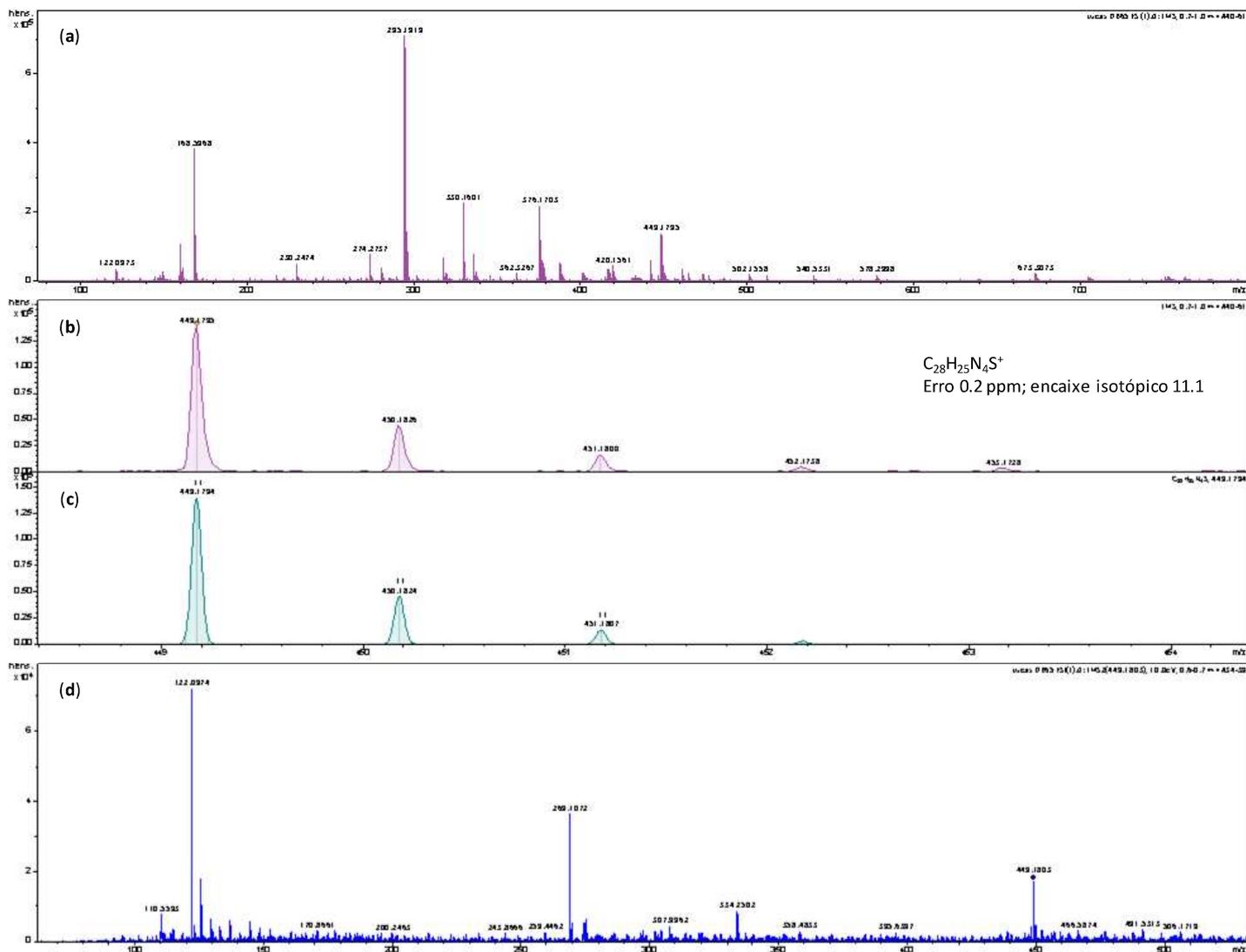
Análise do composto 3d: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 346,5 e 350,8 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS (fragmentações).



Análise do composto 3e: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 346,5 e 350,8 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS (fragmentações).



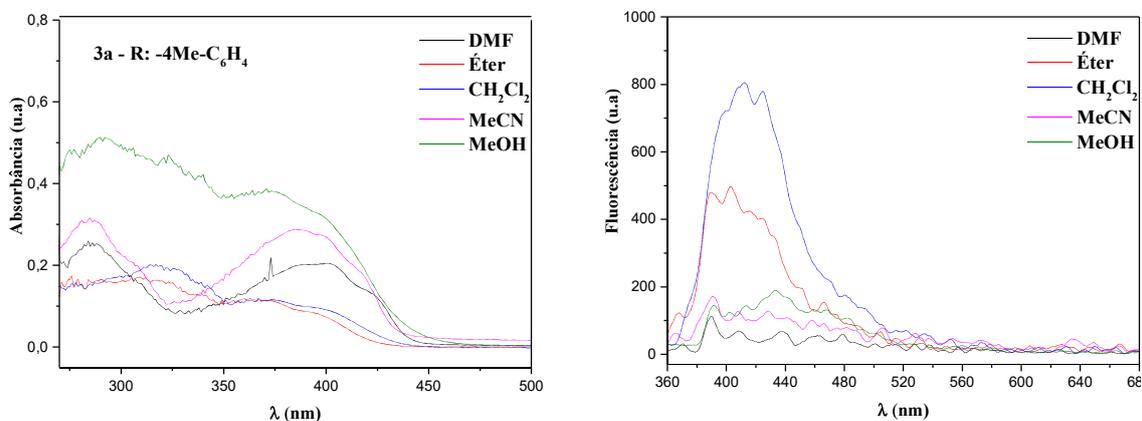
Análise do composto 5e: (a) o espectro completo; (b) o espectro experimental e (c) o espectro simulado, ambos expandidos entre 346,5 e 350,8 Da destacando a massa exata e a razão isotópica; (d) análise no modo MS-MS (fragmentações).



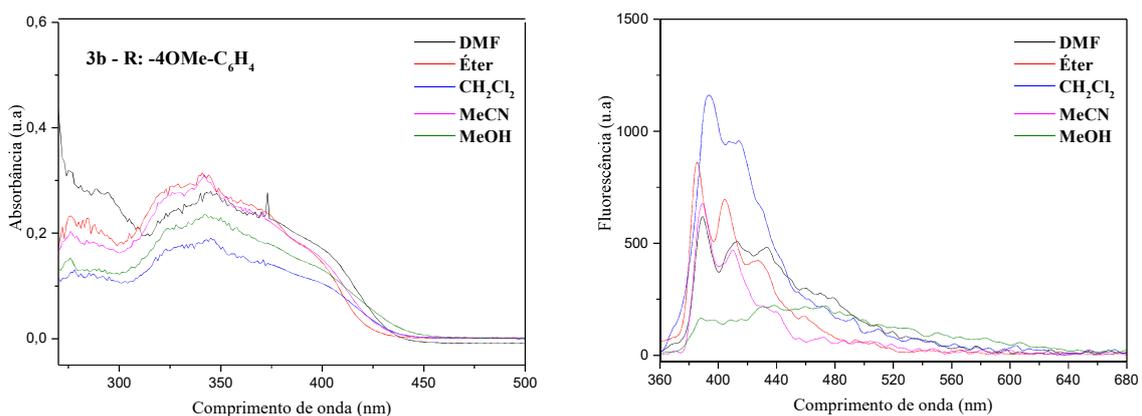
DADOS FOTOFÍSICOS

Comparação entre espectros de Absorção e de Emissão das Chalconas nos cinco solventes

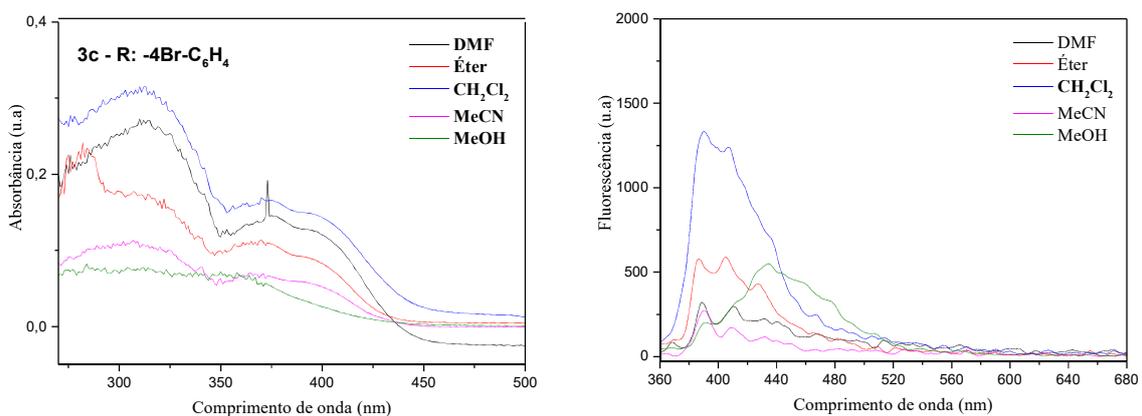
Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a pirenilchalcona 3a



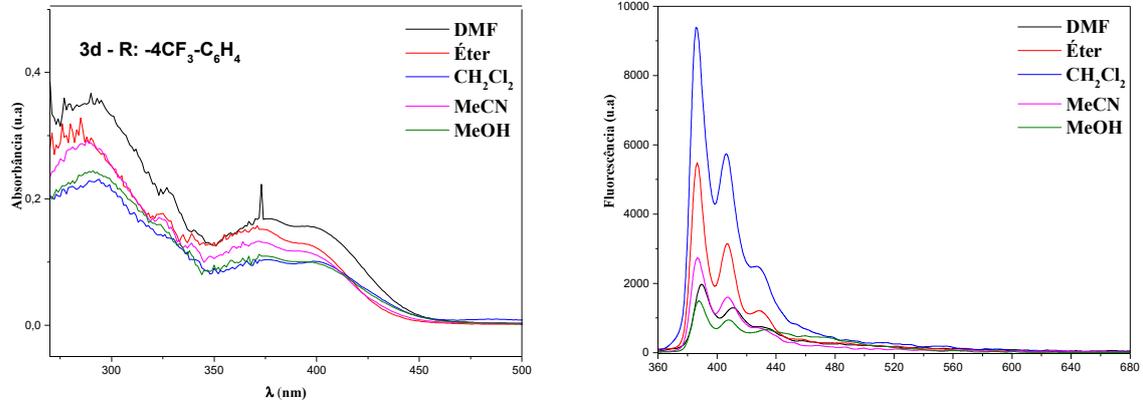
Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a pirenilchalcona 3b



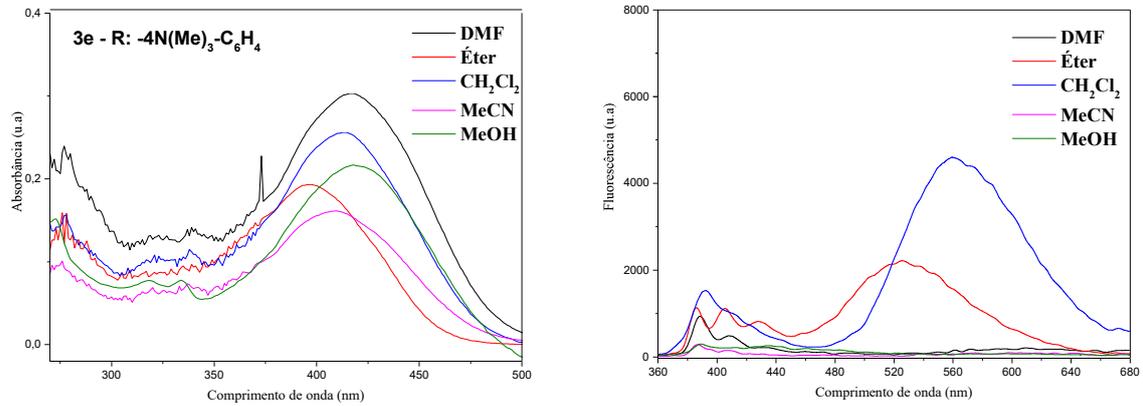
Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a pirenilchalcona 3c



Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a pirenilchalcona 3d

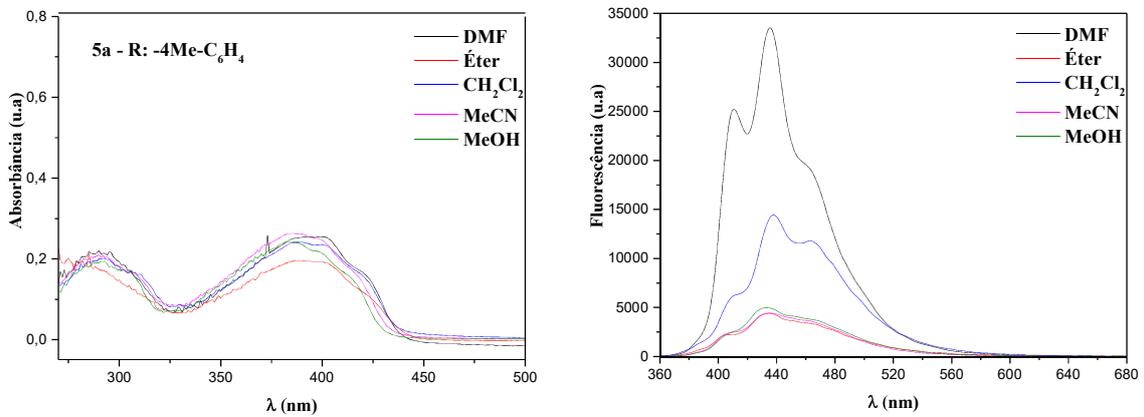


Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a pirenilchalcona 3e

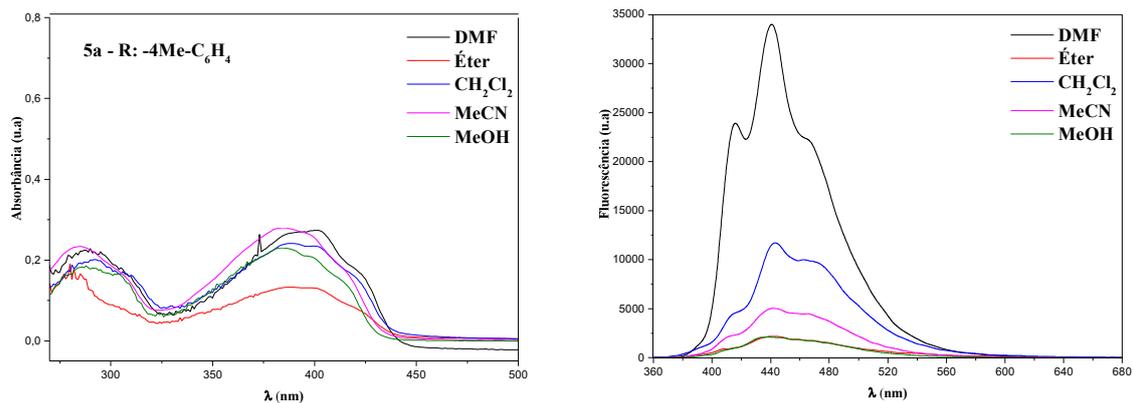


Comparação entre espectros de Absorção e de Emissão das Pirazolinas nos cinco solventes

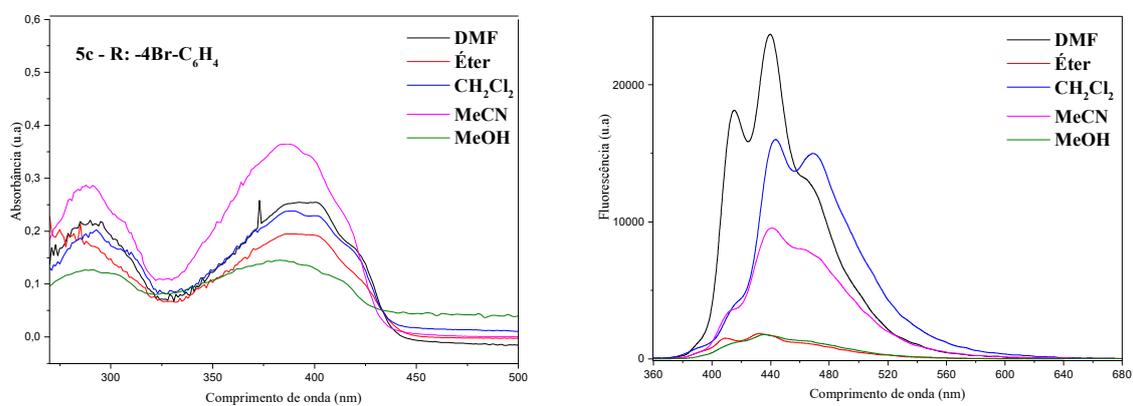
Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a 3-pirenilpirazolinas 5a



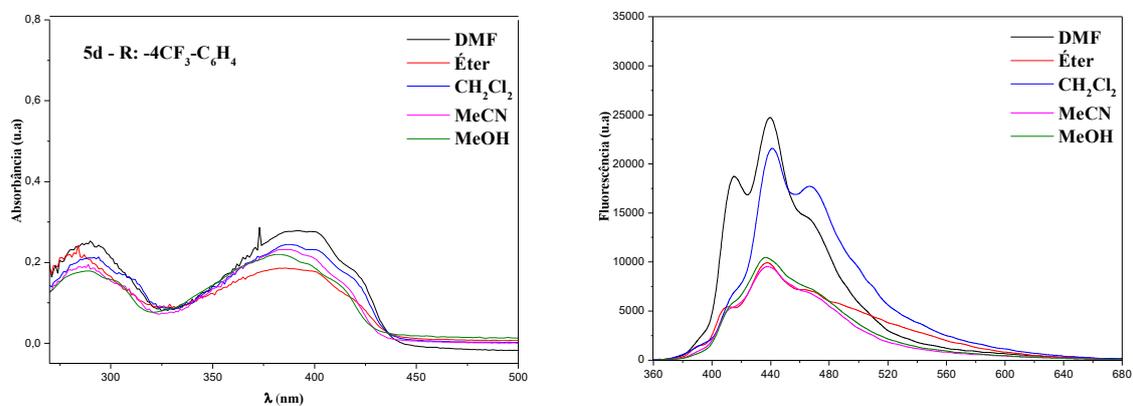
Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a 3-pirenilpirazolininas 5b



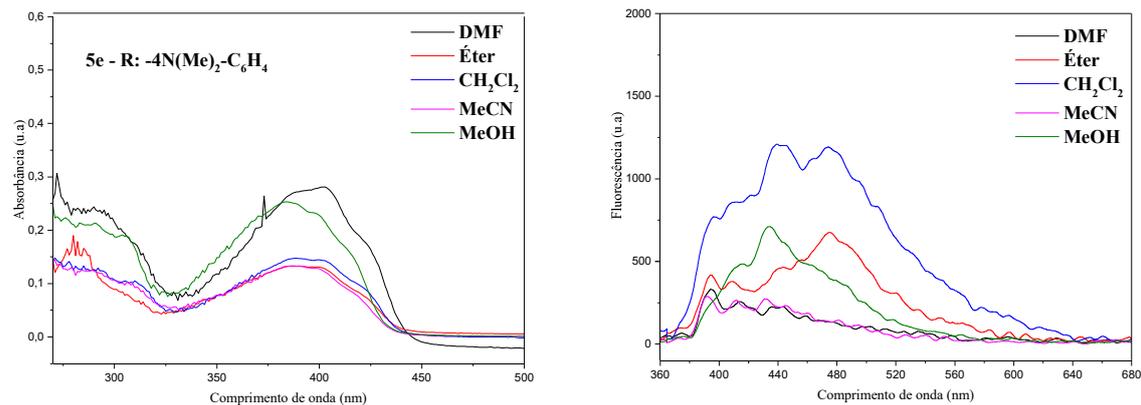
Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a 3-pirenilpirazolininas 5c



Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a 3-pirenilpirazolininas 5d

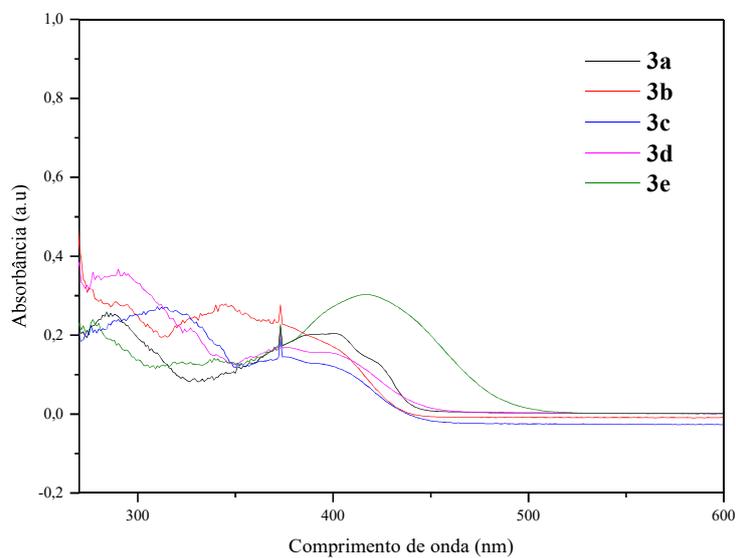


Gráficos de absorção (esquerda) e emissão (direita) para a 3-pirenilpirazolininas 5e

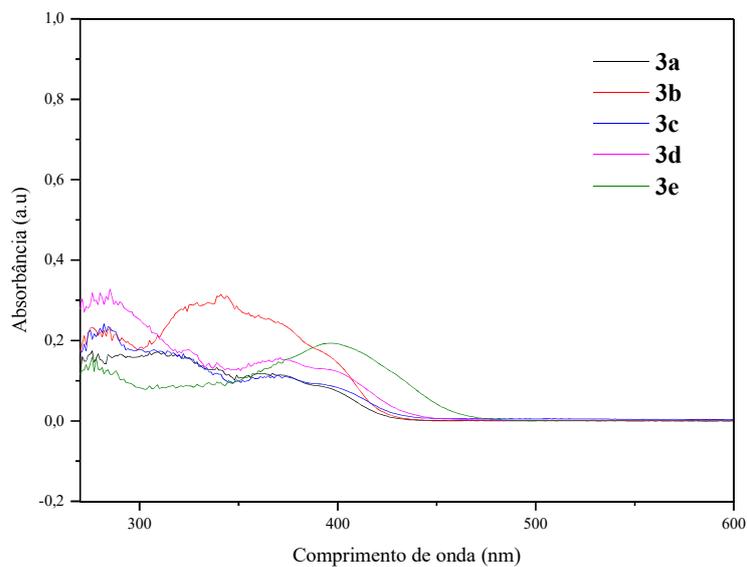


Espectros das Chalconas nos seguintes Solvente (faixa 270 -800)

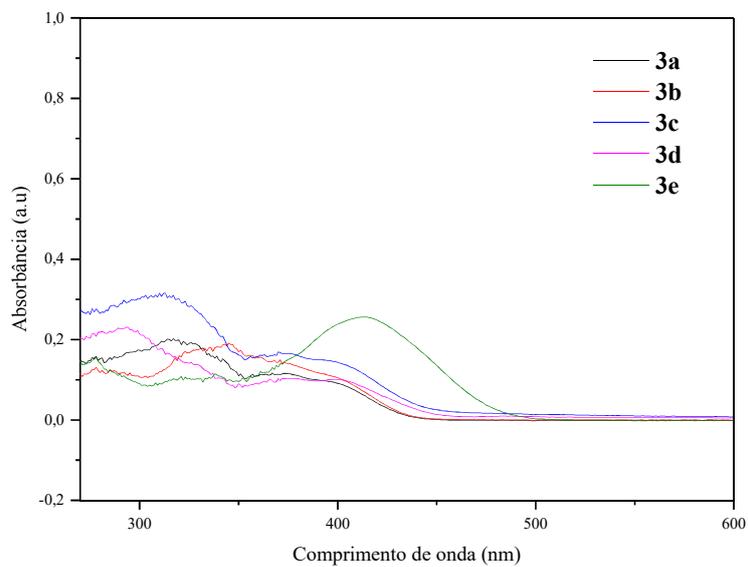
DMF



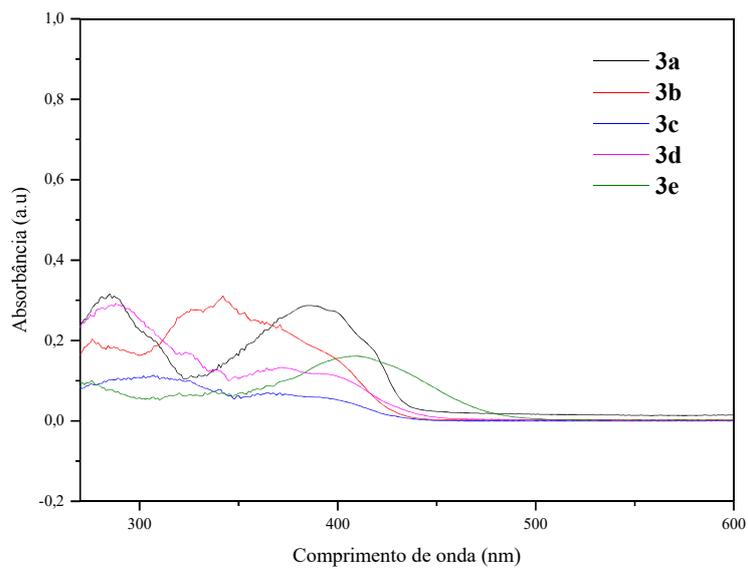
Éter



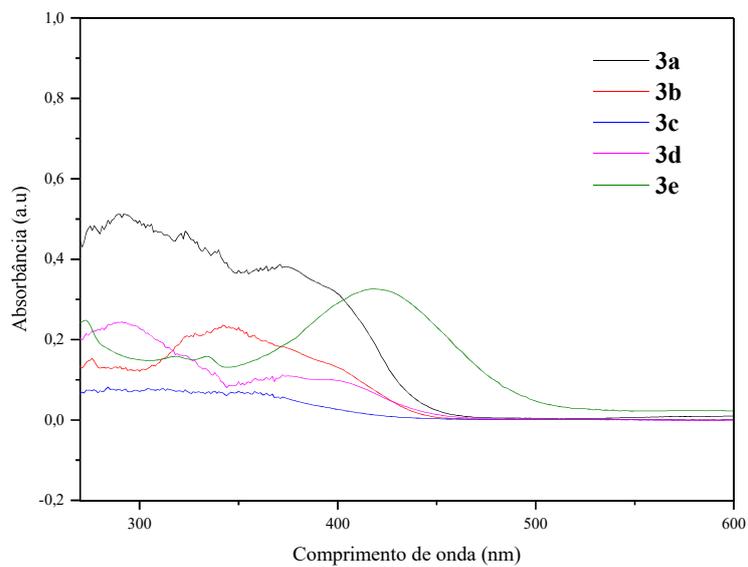
DCM



MeCN

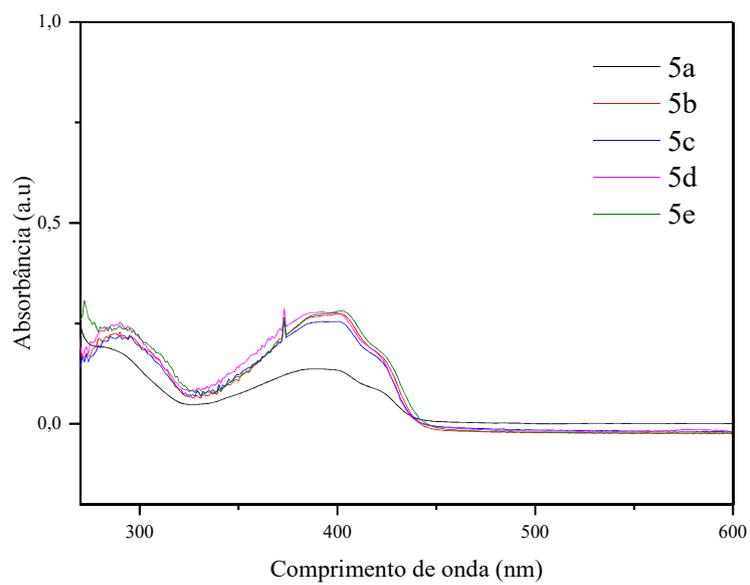


MeOH

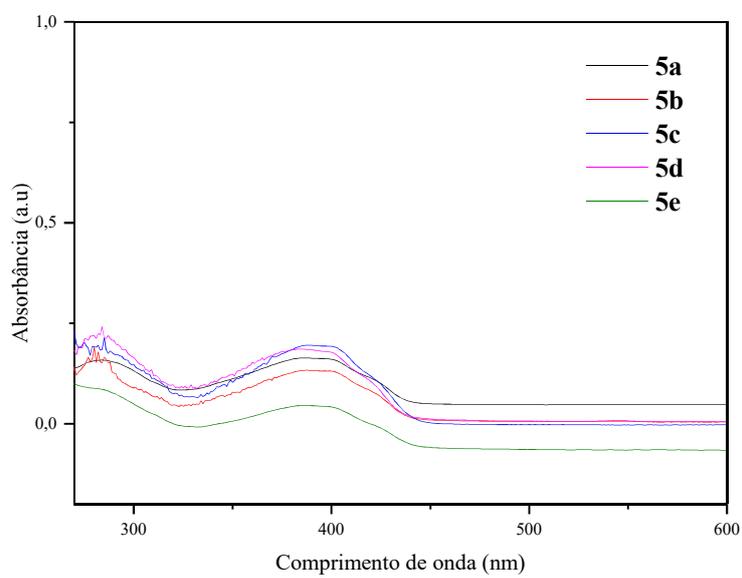


Espectros das Pirazolinas nos seguintes Solvente (faixa 270 -800)

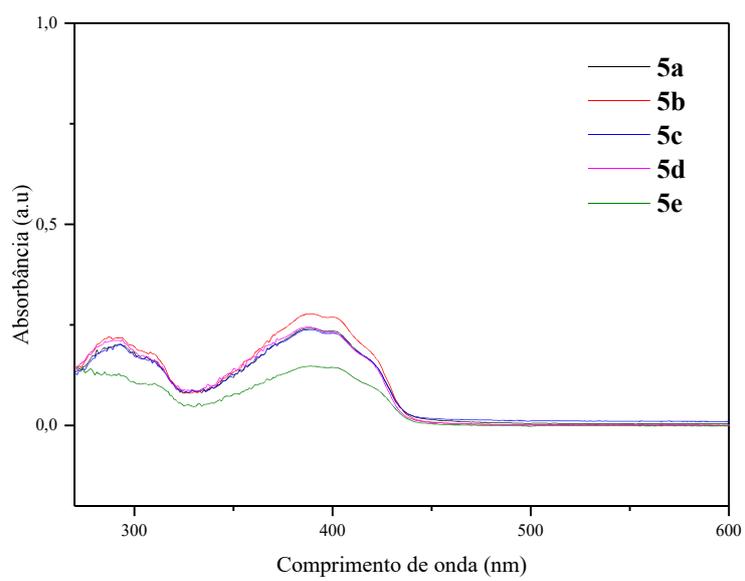
DMF



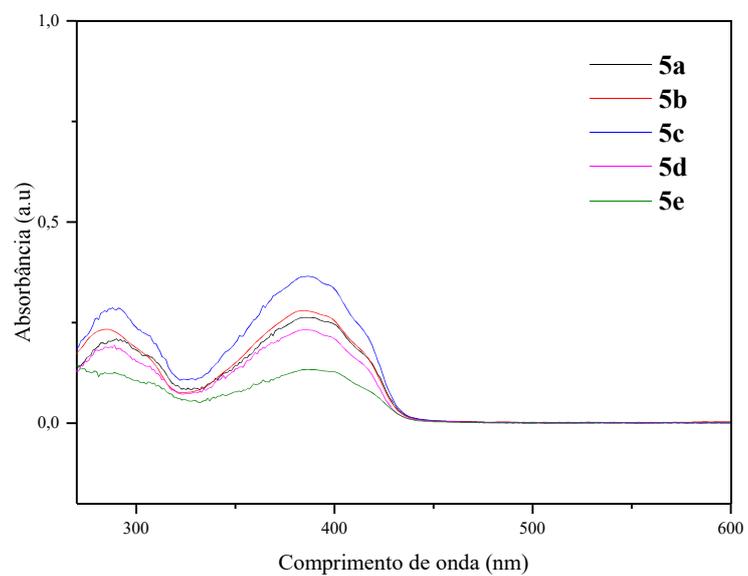
ÉTER



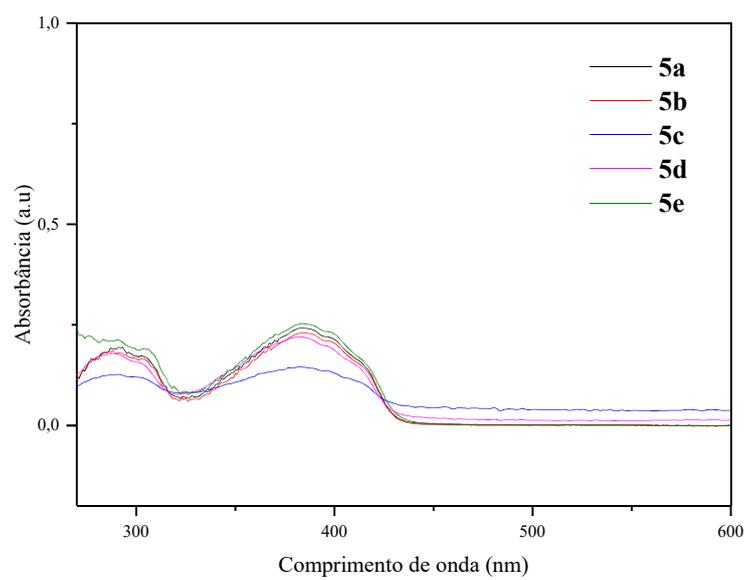
DCM



MeCN



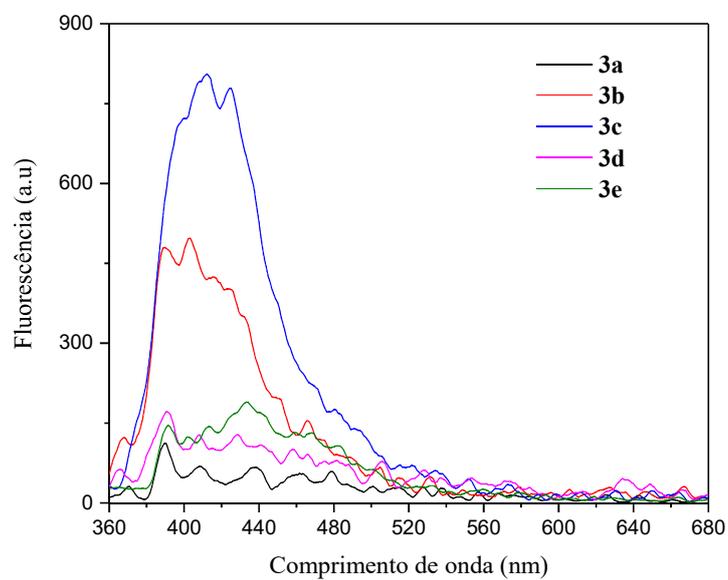
MeOH



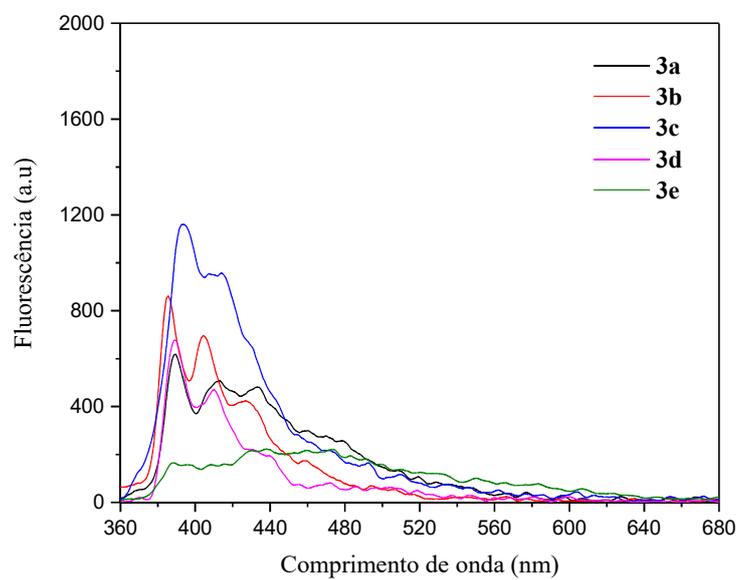
GRÁFICOS FLUORESCÊNCIA

Espectros de Emissão das Chalconas excitadas em 350nm nos seguintes Solvente

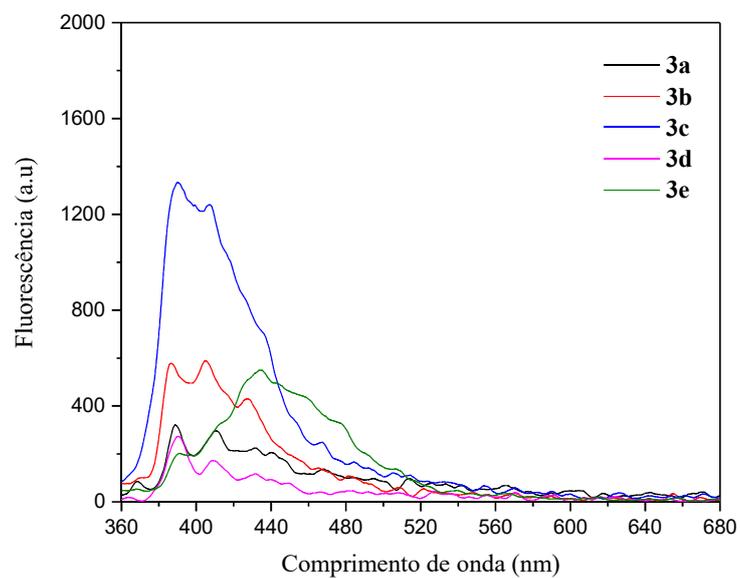
DMF



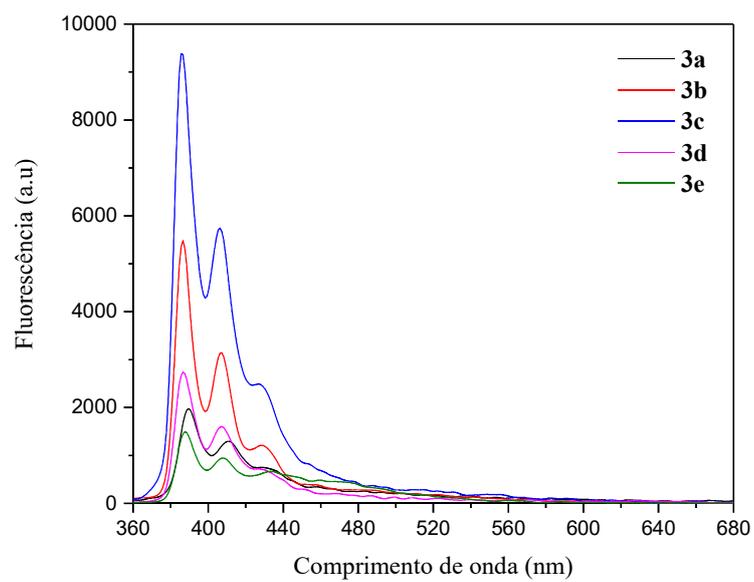
ÉTER



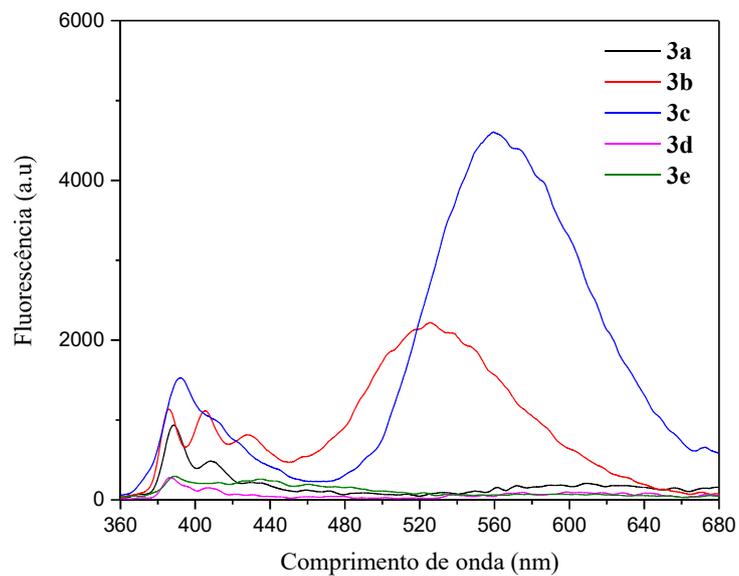
DCM



MeCN



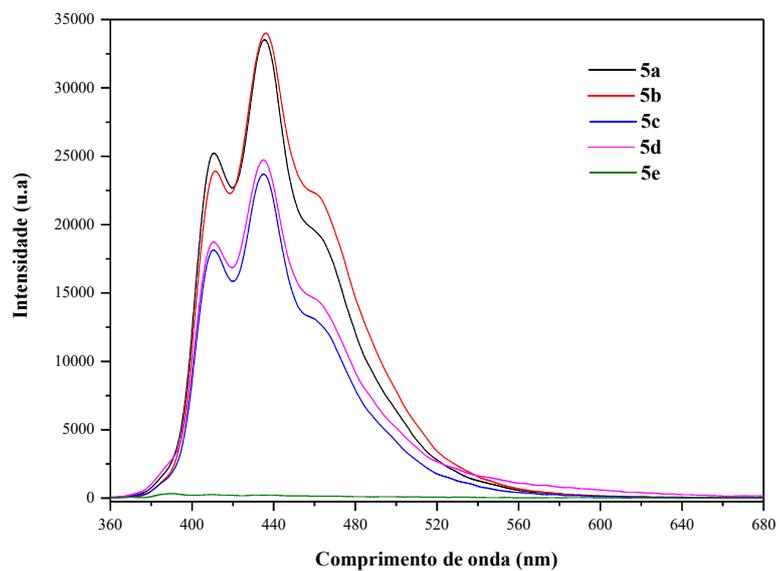
MeOH



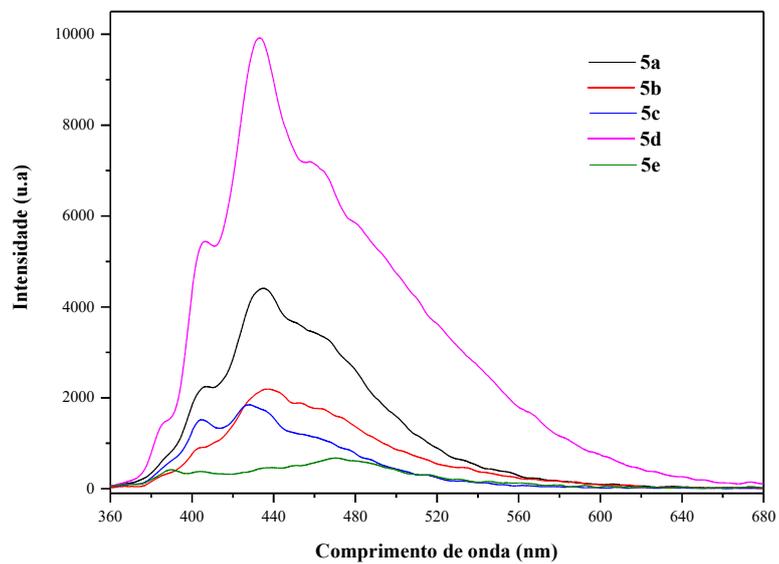
Espectros de Emissão das Pirazolinas excitadas em 350nm nos seguintes

Solvente

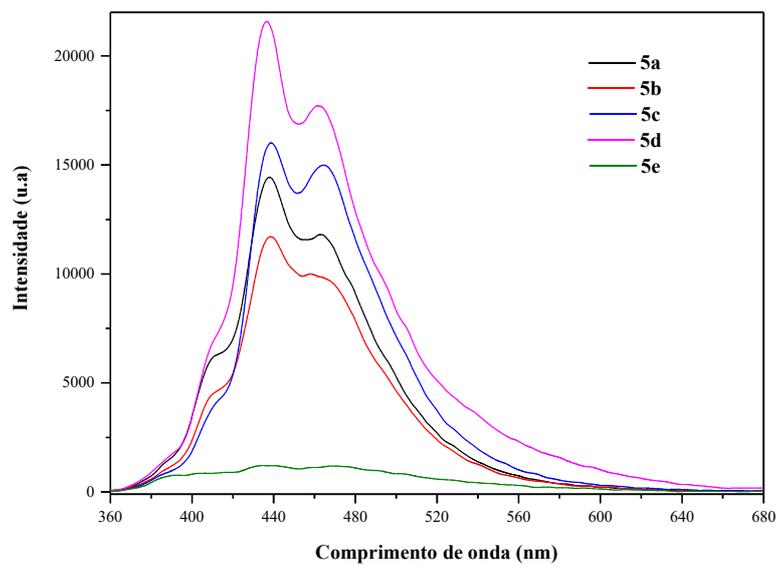
DMF



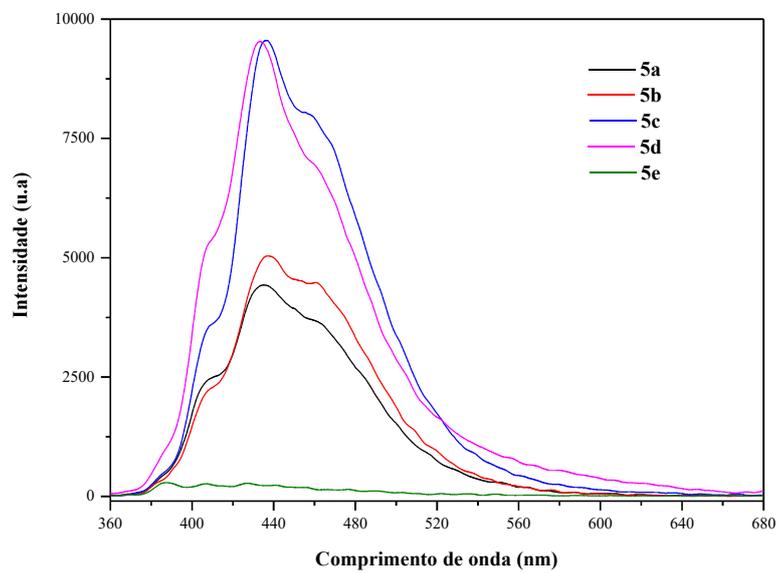
ÉTER



DCM



MeCN



MeOH

