

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS - EQA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL - PPGQTA**

**SÍNTESE REGIOESPECÍFICA DE NOVAS
N-ACIL TRIALOMETIL PIRAZOLINAS
GRAXAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Juliane Marques dos Santos

Rio Grande, 2011

SÍNTESE REGIOESPECÍFICA DE NOVAS N-ACIL TRIALOMETIL PIRAZOLINAS GRAXAS

Por

Juliane Marques dos Santos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Linha de Pesquisa em Química Orgânica, da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Tecnológica e Ambiental**.

Orientador: Dr. Paulo Henrique Beck

Rio Grande, RS, Brasil

2011

**Universidade Federal do Rio Grande – FURG
Escola de Química e Alimentos - EQA
Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e
Ambiental - PPGQTA**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprovou a
dissertação

**SÍNTESE REGIOESPECÍFICA DE NOVAS
N-ACIL TRIALOMETIL PIRAZOLINAS GRAXAS**

Elaborada por
Juliane Marques dos Santos

como requisito final para a obtenção de Mestre em Química
Tecnológica e Ambiental

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Paulo Henrique Beck (Presidente/Orientador)

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (UFMS)

Prof. Dra. Luciana Almeida Piovesan (FURG)

Rio Grande, 26 de agosto de 2011.

A meus pais, Cleide Marques e Julio dos Santos, pelos ensinamentos, amor, palavras de incentivo nas horas difíceis e esforço dedicado em prol da minha formação.

Ao meu irmão, Edenilson dos Santos, pelo apoio, carinho e amizade.

Ao professor Paulo Henrique Beck, pela
orientação, amizade e paciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador pela amizade, carinho e paciência.

A professora Luciana Piovesan, pela valiosa contribuição e dedicação na realização desse trabalho.

A professora Rosilene Clementin pela participação e sugestões feitas no Exame de Qualificação.

Ao professor Alex Flores pela participação na banca de defesa, bem como as sugestões e contribuições nesse trabalho.

Aos professores do programa de Pós-Graduação pelos ensinamentos e contribuição em meu crescimento profissional.

Aos meus colegas de laboratório Cássia, Jacqueline, Fábio, Ângelo e Patrick pela amizade, incentivo e momentos de desabafo nas horas difíceis.

Aos colegas do Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica. Em especial ao Rodrigo Duarte, pelo aprendizado, sugestões e contribuições nesse trabalho.

Aos colegas do mestrado pelos momentos de convivência e estudo. Também aos mestrandos dos anos de 2010 e 2011 pela disposição em ajudar sempre.

As colegas Débora, Bianca e Fernanda, pelos momentos de apoio, incentivo e amizade.

A amigas Liziane e Márcia pelos conselhos, amizade e cumplicidade nesses seis anos, desde a época da graduação.

Ao professor e aos colegas do laboratório UPC, onde trabalhei em um projeto paralelo ao mestrado. Agradeço pela oportunidade de aprendizado não apenas na área da química, mas em áreas afins; pelos bons momentos de convivência, amizade, incentivo.

Ao laboratório NUQUIMHE (UFSM), pela possibilidade de sintetizar os compostos (enonas) e pela realização das análises de RMN de ^1H e ^{13}C das 5-trialometil pirazolinias e GC-MS das hidrazidas graxas.

Ao técnico Juliano Vicenti pela disponibilidade em realizar as análises de RMN ^1H da FURG.

Às entidades financiadoras CAPES e CNPq pelo incentivo à pesquisa.

RESUMO

Título: Síntese regioespecífica de novas *N*-acil trialometil pirazolinas graxas

Autor: Juliane Marques dos Santos

Orientador: Dr. Paulo Henrique Beck

Nesse trabalho é descrita a síntese de três hidrazidas graxas monosubstituídas $[R^1C(O)NHNH_2]$, onde $R^1 = C_{15}H_{31}$, $C_{17}H_{35}$, $C_{17}H_{33}$] derivadas dos ácidos graxos palmítico, esteárico e oléico, respectivamente, utilizando duas novas metodologias, primeiramente a partir de monoclорidrato de hidrazina em presença de hidróxido de sódio e, em um segundo momento, usando dicloridrato de hidrazina e metóxido de sódio. Ambas as metodologias foram realizadas em metanol como solvente, sendo investigadas as proporções estequiométricas específicas para cada método utilizado. A síntese das hidrazidas graxas com as 4-alcóxi-1,1,1-trialometil-3-alquen-2-onas substituídas $[R^3C(O)C=C(R^2)(OR)]$, onde $R^3 = CF_3$, CCl_3 ; $R^2 = Me$, 4-Me- C_6H_4 , 4-OMe- C_6H_4 , 4-Br- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 , 4-F- C_6H_4], através da reação de ciclocondensação do tipo [3+2] catalisada por $BF_3 \cdot MeOH$, favoreceu a síntese regioespecífica de duas novas séries de *N*-acil trialometil pirazolinas graxas, com rendimentos de bons a excelentes (80 a 90%) e alto grau de pureza, tendo suas estruturas caracterizadas através de dados de Espectroscopia de Infravermelho, Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de 1H e ^{13}C .

Palavras chave: hidrazida graxa; *N*-acil trialometil pirazolina graxa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E AMBIENTAL - PPGQTA

Dissertação de Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental, Rio Grande, agosto de 2011.

ABSTRACT

Title: Regiospecific synthesis of new fatty *N*-acyl trihalomethylated pyrazolines

Author: Juliane Marques dos Santos

Advisor: Paulo Henrique Beck

This study describes the synthesis of three monosubstituted fatty hydrazides $[R^1C(O)NHNH_2]$, where $R^1 = C_{15}H_{31}, C_{17}H_{35}, C_{17}H_{33}$] derived from palmitic, stearic and oleic fatty acids, respectively, by using two new methodologies, one uses the hydrazine monochloride in the presence of sodium hydroxide and the other one uses hydrazine dihydrochloride and sodium methoxide. Both procedures were carried out in methanol as a solvent and the stoichiometric ratios were investigated for each method. The cyclocondensation reaction type [3+2] of these fatty hydrazides with 4-alkoxy-1,1,1-trihalomethyl alken-3-substituted-2-ones $[R^3C(O)C=C(R^2)(OR)]$ where $R^3 = CF_3, CCl_3, R^2 = Me, 4-Me-C_6H_4, 4-OMe-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-F-C_6H_4$], catalyzed by $BF_3 \cdot MeOH$ favors regiospecific synthesis of two new series of fatty *N*-acyl trihalomethyl pyrazolines with good to excellent yields (80-90%) and high purity, having their structures characterized by data of Infrared Spectroscopy, Gas Chromatography-Spectrometry Mass and RMN 1H and ^{13}C .

Key words: fatty hydrazide; fatty *N*-acyl trihalomethylated pyrazolines.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE - FURG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E AMBIENTAL - PPGQTA

Master's Thesis, Rio Grande, August 2011.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de hidrazidas graxas	21
Esquema 2 - Síntese de pirazolinas graxas	21
Esquema 3 - Metodologia clássica para a síntese de hidrazidas	24
Esquema 4 - Síntese de hidrazidas derivadas dos ácidos láurico, mirístico e palmítico	24
Esquema 5 - Síntese de 2-hidróxi e 3-il-1 <i>H</i> -indol-metilenoidrazidas graxas pelo método convencional	25
Esquema 6 - Síntese de hidrazidas graxas a partir de ácidos graxos saturados e insaturados.....	26
Esquema 7 - Síntese de 1,2,4-triazinas 3,5,6-trissubstituídas via hidrazidas graxas	26
Esquema 8 - Síntese de hidrazida graxa utilizando hemissulfato de hidrazina	27
Esquema 9 - Síntese de hidrazidas graxas via triglicerídeos de óleos vegetais	27
Esquema 10 - Formação de fenilidrazidas e oxadiazóis graxos.....	28
Esquema 11 - Síntese de oxadiazóis e triazóis.....	29
Esquema 12 - Síntese de hidrazidas graxas e suas respectivas bases de Schiff	30
Esquema 13 - Síntese de hidrazonas a partir de hidrazidas	31
Esquema 14 - Síntese de hidrazidas graxas derivadas dos ácidos 10-undecenóico, oleico, ricinoleico e isoricinoleico	31
Esquema 15 - Síntese de oxadiazóis graxos	32
Esquema 16 - Formação de 3(5)- hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis.....	33
Esquema 17 - Compostos 4,5-diidropirazóis.....	35
Esquema 18 - Síntese de 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis	36
Esquema 19 - 4,5-diidropirazóis sintetizados a partir de tetrafluoridrazina/pentafluoridrazina e 4-etóxi-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona	36
Esquema 20 - Síntese de 5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis	36

Esquema 21 - Síntese de 4,5-diidropirazóis a partir das metodologias convencional e micro-ondas.....	38
Esquema 22 - Síntese de 1,2-diazepinas e piridazinas.....	39
Esquema 23 - Síntese de tetrazóis via nitrilas graxas.....	39
Esquema 24 - Síntese de 1,3,4-oxadiazóis e bis-oxadiazóis graxos.....	40
Esquema 25 - Síntese de núcleos pirazolínicos.....	40
Esquema 26 - Reação de síntese de pirazol graxo derivado de ricinoleato de metila.....	41
Esquema 27 - 1,5-diarilpirazol.....	42
Esquema 28 - Síntese de ésteres metílicos graxos	50
Esquema 29 - Mecanismo da reação de esterificação.....	51
Esquema 30 - Síntese de hidrazida via ésteres metílicos	52
Esquema 31 - Reação competitiva de hidrólise	54
Esquema 32 - Proposta de mecanismo da síntese de hidrazida.....	55
Esquema 33 - Síntese de <i>N</i> -acil trialometil pirazolinas graxas.....	58
Esquema 34 - Mecanismo proposto para a síntese das <i>N</i> -acil trialometil pirazolinas graxas	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de amidas graxas biologicamente ativas.....	17
Figura 2 - Amida graxa derivada de ácido ricinoleico.....	18
Figura 3 - Exemplos de hidrazinas com atividade biológica.....	18
Figura 4 - Hidrazidas graxas conhecidas na literatura	18
Figura 5 - Exemplos de compostos contendo núcleos pirazolínicos com atividade farmacológica.....	19
Figura 6 - Alguns tipos de hidrazinas comerciais	22
Figura 7 - Estrutura genérica da hidrazida	23
Figura 8 - C-glicosídeo derivado de hidrazidas graxas	28
Figura 9 - Estrutura genérica do pirazol e seus derivados 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.....	33
Figura 10 - Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1 <i>H</i> - pirazol para a formação do pirazol correspondente	34
Figura 11 - Estrutura genérica de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.....	34
Figura 12 - Estruturas da oleiletanolamida (OEA), SR141716 e ligantes múltiplos	43
Figura 13 - Estrutura do monocloridrato de hidrazina e dicloridrato de hidrazina	53
Figura 14 - Fragmentação característica das hidrazidas graxas	56
Figura 15 - Espectro de RMN ¹ H do composto 17a , em CDCl ₃ 400 MHz	63
Figura 16 - Espectro de RMN ¹ H do composto 17a , em CDCl ₃ 400 MHz, expansão entre 3-4 ppm	64
Figura 17 - Espectro de RMN ¹ H do composto 14a , em CDCl ₃ 400 MHz	65
Figura 18 - Espectro de RMN ¹ H do composto 14a , em CDCl ₃ 400 MHz, expansão entre 7-8 ppm	65
Figura 19 - Espectro de RMN ¹ H do composto 16c , em CDCl ₃ 400 MHz	66
Figura 20 - Espectro de RMN ¹ H do composto 16c , em CDCl ₃ 400 MHz, expansão entre 85-95 ppm	67

Figura 21 - Espectro de RMN ^1H do composto 16c , em CDCl_3 400 MHz, expansão entre 115-125 ppm.....	67
Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto 14a , em CDCl_3 400 MHz	68
Figura 23 - Espectro de Infra-vermelho do composto 4a	87
Figura 24 - Espectro de Infra-vermelho do composto 4b	88
Figura 25 - Espectro de Infra-vermelho do composto 4c	89
Figura 26 - Espectro de Infra-vermelho do composto 12a	90
Figura 27 - Espectro de Infra-vermelho do composto 12b	91
Figura 28 - Espectro de Infra-vermelho do composto 12c	92
Figura 29 - Espectro de Infra-vermelho do composto 13a	93
Figura 30 - Espectro de Infra-vermelho do composto 13b	94
Figura 31 - Espectro de Infra-vermelho do composto 13c	95
Figura 32 - Espectro de Infra-vermelho do composto 14a	96
Figura 33 - Espectro de Infra-vermelho do composto 14b	97
Figura 34 - Espectro de Infra-vermelho do composto 14c	98
Figura 35 - Espectro de Infra-vermelho do composto 15a	99
Figura 36 - Espectro de Infra-vermelho do composto 15b	100
Figura 37 - Espectro de Infra-vermelho do composto 15c	101
Figura 38 - Espectro de Infra-vermelho do composto 16a	102
Figura 39 - Espectro de Infra-vermelho do composto 16b	103
Figura 40 - Espectro de Infra-vermelho do composto 16c	104
Figura 41 - Espectro de Infra-vermelho do composto 17a	105
Figura 44 - Espectro de Infra-vermelho do composto 18a	106
Figura 43 - Espectro de Infra-vermelho do composto 18b	107
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H do composto 12a em CDCl_3	109
Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12a em CDCl_3	110
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 12b em CDCl_3	111
Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12b em CDCl_3	112
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H do composto 12c em CDCl_3	113
Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 12c em CDCl_3	114
Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 13a em CDCl_3	115
Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13a em CDCl_3	116
Figura 52 - Espectro de RMN ^1H do composto 13b em CDCl_3	117
Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13b em CDCl_3	118

Figura 54 - Espectro de RMN ^1H do composto 13c em CDCl_3	119
Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 13c em CDCl_3	120
Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto 14a em CDCl_3	121
Figura 57 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14a em CDCl_3	122
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H do composto 14b em CDCl_3	123
Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14b em CDCl_3	124
Figura 60 - Espectro de RMN ^1H do composto 14c em CDCl_3	125
Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 14c em CDCl_3	126
Figura 62 - Espectro de RMN ^1H do composto 15a em CDCl_3	127
Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 15a em CDCl_3	128
Figura 64 - Espectro de RMN ^1H do composto 15b em CDCl_3	129
Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 15b em CDCl_3	130
Figura 66 - Espectro de RMN ^1H do composto 15c em CDCl_3	131
Figura 67 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 15c em CDCl_3	132
Figura 68 - Espectro de RMN ^1H do composto 16a em CDCl_3	133
Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 16a em CDCl_3	134
Figura 70 - Espectro de RMN ^1H do composto 16b em CDCl_3	135
Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 16b em CDCl_3	136
Figura 72 - Espectro de RMN ^1H do composto 16c em CDCl_3	137
Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 16c em CDCl_3	138
Figura 74 - Espectro de RMN ^1H do composto 17a em CDCl_3	139
Figura 75 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 17a em CDCl_3	140
Figura 76 - Espectro de RMN ^1H do composto 18a em CDCl_3	141
Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 18a em CDCl_3	142
Figura 78 - Espectro de RMN ^1H do composto 18b em CDCl_3	143
Figura 79 -Espectro de RMN ^{13}C do composto 18b em CDCl_3	144
Figura 80 - Espectro de Massas do composto 4a	146
Figura 81 - Espectro de Massas do composto 4b	147
Figura 82 - Espectro de Massas do composto 4c	148

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições reacionais dos pirazóis graxos	40
Tabela 2 - Nomenclatura dos compostos 4a-c	44
Tabela 3 - Nomenclatura dos compostos 5-11	44
Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b	45
Tabela 5 - Resultados obtidos na síntese de ésteres metílicos.....	51
Tabela 6 - Condições reacionais para a hidrazinólise de éteres metílicos graxos em MeOH a 65 °C.....	53
Tabela 7 - Dados de Espectroscopia de Infra-vermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos 4a-c	56
Tabela 8 - Dados de Espectrometria de Massas dos compostos 4a-c	57
Tabela 9 - Condições reacionais para a síntese de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis metanol a 65 °C.....	59
Tabela 10 - Dados de Espectroscopia no Infra-vermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b	60
Tabela 11 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b	68

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ESQUEMAS	ix
LISTA DE FIGURAS	<u>xi</u>
LISTA DE TABELAS	xiv
1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivos gerais.....	19
2.2 Objetivos específicos	19
3 REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1 O uso de hidrazina como material de partida	20
3.2 Síntese e uso de hidrazidas graxas	21
3.3 Síntese de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis	30
3.4 Síntese de heterociclos derivados de hidrazidas graxas.....	36
4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	42
4.1 Nomenclatura das hidrazidas graxas e <i>N</i> -acil trialometil pirazolinás graxas sintetizados	42
4.2 Síntese e caracterização	48
4.2.1 Hidrazidas graxas.....	48
4.2.2 Compostos 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis graxos.....	55
5 CONCLUSÃO.....	71
6 PARTE EXPERIMENTAL.....	72
6.1 Equipamentos	72
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	72
6.1.2 Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (GC/MS)	72
6.1.3 Espectroscopia de Infra-vermelho.....	73
6.1.4 Ponto de fusão	73
6.2 Reagentes e solventes utilizados	73

6.3 Técnicas de síntese	74
6.3.1 Procedimento geral para a síntese de ésteres metílicos 2a-c	74
6.3.2 Procedimento geral para a síntese de metóxido de sódio.....	74
6.3.3 Procedimento geral para a síntese de hidrazida graxa via monoclóridato de hidrazina 4a-c	74
6.3.4 Procedimento geral para a síntese de hidrazida graxa via dicloridrato de hidrazina 4a-c	74
6.3.5 Procedimento geral para a síntese de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> - pirazóis graxos 12-16a-c, 17a, 18a-b	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

1 INTRODUÇÃO

Os compostos graxos são alvo de grande interesse devido as suas aplicações tecnológicas e biológicas. Os ácidos graxos, por exemplo, são unidades oleoquímicas disponíveis na natureza através de óleos e gorduras, assim como podem ser sintetizados no organismo humano, sendo responsáveis pelos principais processos do metabolismo celular.^{1,2}

Muitas pesquisas têm centralizado seus interesses na área de biocombustíveis, buscando agregar valor às matérias-primas oleaginosas derivadas de ácidos graxos, com ampla aplicação tecnológica.³⁻⁷

Outra aplicação relevante dos compostos graxos está relacionado ao desenvolvimento de rotas sintéticas para obtenção de produtos com frações graxas em sua estrutura, o que confere além de potencial farmacológico, mudanças significativas e úteis nas suas propriedades químicas e físicas.^{8,9} Um exemplo disso são as amidas graxas (**Figura 1**), identificadas como uma família de lipídios biologicamente ativos,^{10,11} apresentando importantes atividades biológicas.

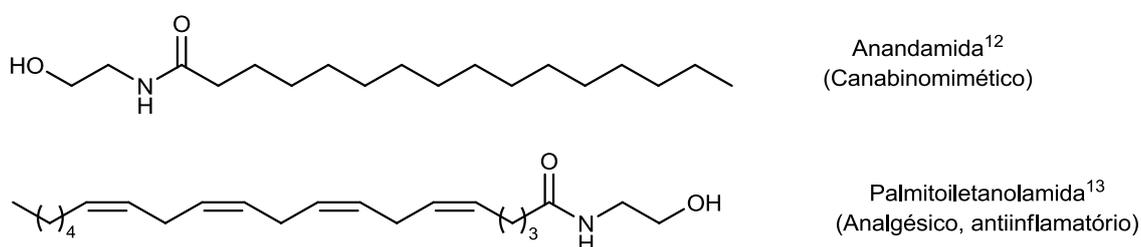


Figura 1 - Exemplos de amidas graxas biologicamente ativas.

Inserido neste contexto, nosso grupo de pesquisa, Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, tem estudado a influência da cadeia graxa na atividade biológica de compostos orgânicos, através do desenvolvimento de metodologias para a síntese de novas moléculas nitrogenadas de interesse farmacológico e tecnológico estruturalmente simples e de baixo custo, bem como para o aumento da lipofilicidade de moléculas biologicamente ativas através da inserção de cadeias graxas.¹⁴ Desta forma, pela primeira vez foi publicado na literatura testes de atividade antituberculose em amidas graxas, sendo a amida derivada do ácido ricinoleico (**Figura 2**) o composto que apresentou uma capacidade inibitória considerável como agente antituberculose.¹⁵

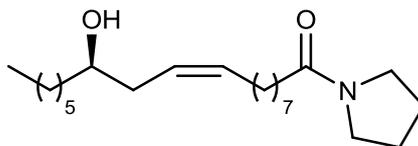


Figura 2 - Amida graxa derivada do ácido ricinoleico.

Com estrutura molecular semelhante às amidas, as hidrazidas apresentam interessantes aplicações como agentes antituberculose^{16,17} e herbicida¹⁸ (**Figura 3**).

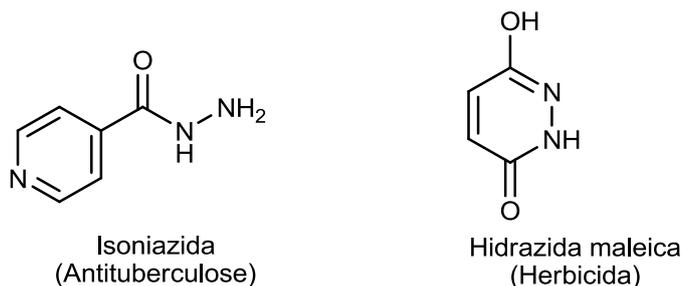


Figura 3 - Exemplos de hidrazidas com atividade biológica.

Ao que se refere às hidrazidas graxas, a estearil hidrazida apresenta estudos sobre sua utilização em pequenas concentrações em produtos cosméticos.¹⁹ Também, hidrazidas derivados dos ácidos láurico e oléico foram relatados em pesquisas como inibidores de corrosão (**Figura 4**).^{20,21}

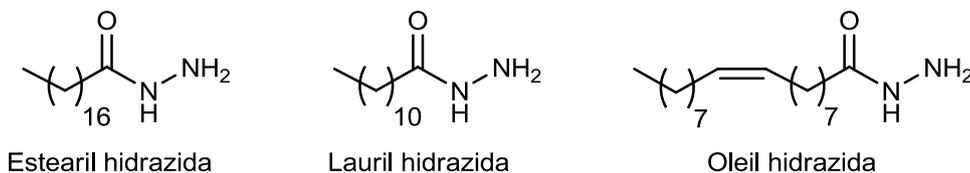


Figura 4 - Hidrazidas graxas conhecidas na literatura.

A síntese de hidrazidas graxas é conhecida na literatura sendo utilizada uma metodologia clássica, a partir de ésteres e um excesso de monohidrato de hidrazina em metanol ou etanol como solvente. Dessa forma, diante da vasta aplicação das hidrazidas, é importante a busca por rotas sintéticas alternativas que não se restrinjam a essa metodologia clássica, considerando a dificuldade de importação da monohidrato de hidrazina por tratar-se de um reagente controlado.

Ainda, a derivatização de substratos graxos em compostos nitrogenados estrategicamente substituídos possibilita a obtenção de novas estruturas com aplicação farmacológica potencial. Nesse sentido, as hidrazidas apresentam um importante papel como precursores na síntese de heterociclos.

Os heterociclos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica. Esses compostos além de importante atividade biológica e industrial,^{22,23} possuem um papel importante do desenvolvimento da sociedade, fazendo parte de diversas áreas. Grande parte dos fármacos são estruturas químicas baseadas em heterociclos naturais. Além disso, um grande número de pesticidas, antibióticos, alcalóides são produtos naturais heterocíclicos de grande importância para a saúde humana e animal. Devido a isso, pesquisadores têm trabalhado no desenvolvimento e produção de fármacos, pesticidas e inseticidas baseados em modelos naturais, proporcionando uma melhor qualidade de vida à sociedade.

Dentre os vários tipos de heterociclos, os núcleos pirazolínicos, têm sido alvo de estudo devido a sua diversidade de aplicação e métodos sintéticos, sendo empregados como corantes,²⁴⁻²⁶ agroquímicos²⁷⁻²⁸ e na Química Medicinal.²⁹⁻³¹ Na última década, importantes fármacos contendo em sua estrutura núcleos pirazolínicos foram desenvolvidos. Alguns exemplos são observados como o fipronil,³²⁻³⁴ inseticida de grande eficiência; celecoxib,^{24,35} antiinflamatório e analgésico que possui efeitos colaterais mínimos sobre o estômago, intestinos e rins; zaleplon,^{36,37} agente hipnótico usado no tratamento da insônia; sildenafil,^{38,39} eficaz no tratamento da disfunção erétil (**Figura 5**).

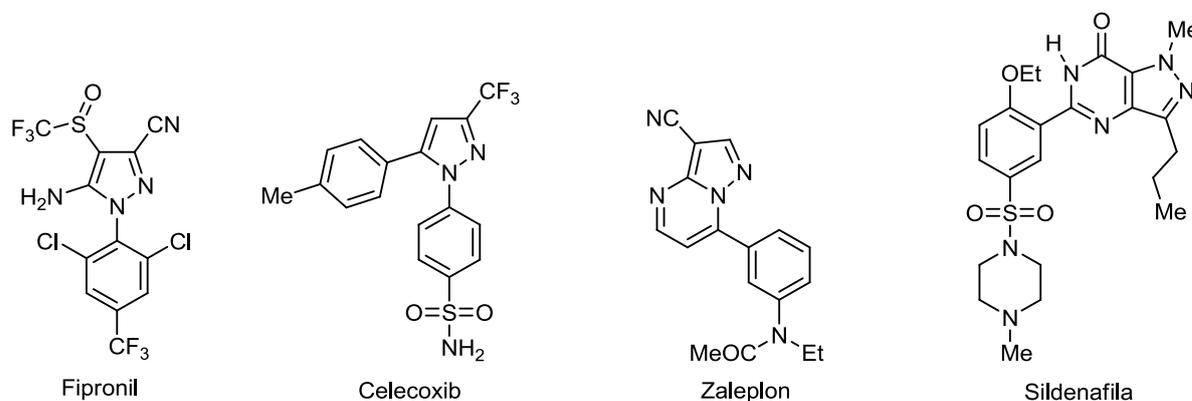


Figura 5 - Exemplos de compostos contendo núcleos pirazolínicos com atividade farmacológica.

Os grupos substituintes dos heterociclos têm bastante influência em relação a possível aplicação farmacológica dos compostos sintetizados. Heterociclos com substituintes halogenados CF₃ e CCl₃ são de grande interesse no campo da síntese, devido a suas características biológicas e farmacológicas consideráveis. A influência do substituinte trifluorometil para atividade fisiológica deve-se principalmente ao aumento da lipofilia das moléculas, causando maior

permeabilidade celular.⁴⁰ Da mesma forma, substituintes derivados de ácidos graxos de cadeia longa em anéis heterocíclicos são incomuns na natureza. Assim, uma cadeia alquílica lipofílica derivada de compostos graxos em heterociclos podem apresentar propriedades biológicas promissoras, especialmente em produtos fitofarmacêuticos e pesquisa de fármacos.²²

Vários estudos farmacológicos foram feitos utilizando heterociclos de 5, 6 e 7 membros^{41,42} a partir de hidrazidas graxas. No âmbito que se refere mais especificamente aos núcleos pirazolínicos, estudos recentes revelam a atividade farmacológica desses compostos. Metzger e colaboradores⁴³ publicaram a síntese de pirazóis derivados de amins graxas, sendo avaliado o potencial dos compostos sintetizados como agentes hipofágicos para o tratamento da obesidade.

Dessa forma, apesar da ampla aplicabilidade das substâncias graxas, existem poucos trabalhos na literatura que discutem novas metodologias para a síntese de hidrazidas graxas, assim como o uso das mesmas como precursores para a síntese de heterociclos a partir de derivados oleoquímicos.

Considerando tais aspectos, justifica-se a importância do estudo da síntese dos compostos nitrogenados derivados de ácidos graxos comuns (ácido oleico, ácido palmítico e ácido esteárico), através de metodologias simples, eficientes e de custo relativamente baixo. Além disso, esse estudo pode contribuir no sentido de avaliar a possível atividade farmacológica ou tecnológica dos compostos sintetizados assim como sua aplicação em uma escala industrial.

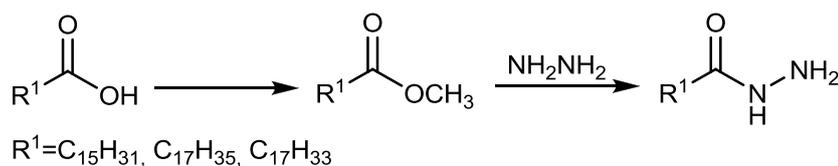
2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Síntese de hidrazidas monossustituídas e novas pirazolininas graxas com diferentes grupos substituintes partindo de ácidos graxos provenientes de fontes renováveis.

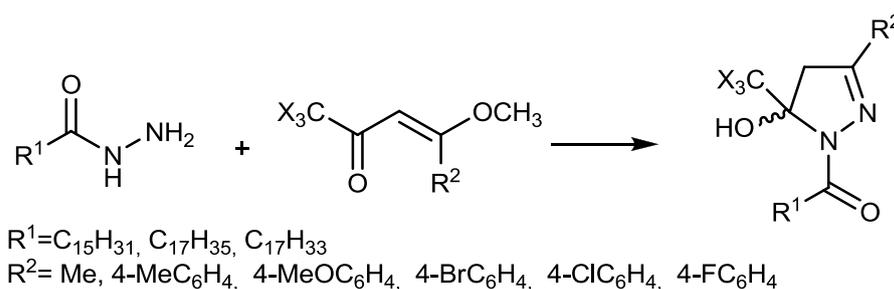
2.2 Objetivos Específicos

- Avaliação da reatividade de monoclórato de hidrazina e dicloridrato de hidrazina e investigação da metodologia para a síntese de hidrazidas graxas derivadas dos ácidos palmítico, esteárico e oleico, afim de minimizar rendimentos e custos;



Esquema 1 - Síntese de hidrazidas graxas.

- Síntese de *N*-acil trialometil pirazolininas graxas a partir de hidrazidas graxas e enonas (**Esquema 2**), através da reação de ciclocondensação do tipo [3+2].



Esquema 2 - Síntese de pirazolininas graxas.

- Caracterização e elucidação das hidrazidas graxas e *N*-acil trialometil pirazolininas graxas através de Espectroscopia de IV, RMN ^1H e ^{13}C .

3 REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem por objetivo evidenciar as referências relacionadas mais especificamente com os estudos realizados neste trabalho. Primeiramente, serão ilustrados alguns exemplos de hidrazinas comerciais. Após, será apresentada a metodologia clássica além de outras propostas que utilizam fenilidrazina e hemissulfato de hidrazina como material de partida para a síntese de hidrazidas. Junto a isso, será apresentada a aplicação desses compostos como precursores para a síntese de heterociclos, assim como o potencial farmacológico desses compostos.

A seguir serão apresentados vários trabalhos publicados que demonstram uma diversidade de compostos pirazolínicos sintetizados a partir de enonas.

No que se refere à síntese de núcleos pirazolínicos graxos, não há na literatura a rota sintética utilizada nesse trabalho, a partir de hidrazidas graxas e enonas. No entanto, serão ilustradas a síntese de alguns compostos heterocíclicos a partir de derivados oleoquímicos, incluindo os compostos pirazolínicos graxos, através de reações que envolvem ciclização.

3.1 O uso de hidrazinas como material de partida

Existem vários tipos de hidrazinas comerciais, conforme ilustra a **Figura 6**, as quais são citadas na literatura como material de partida para os mais variados tipos de rotas sintéticas.⁴⁴

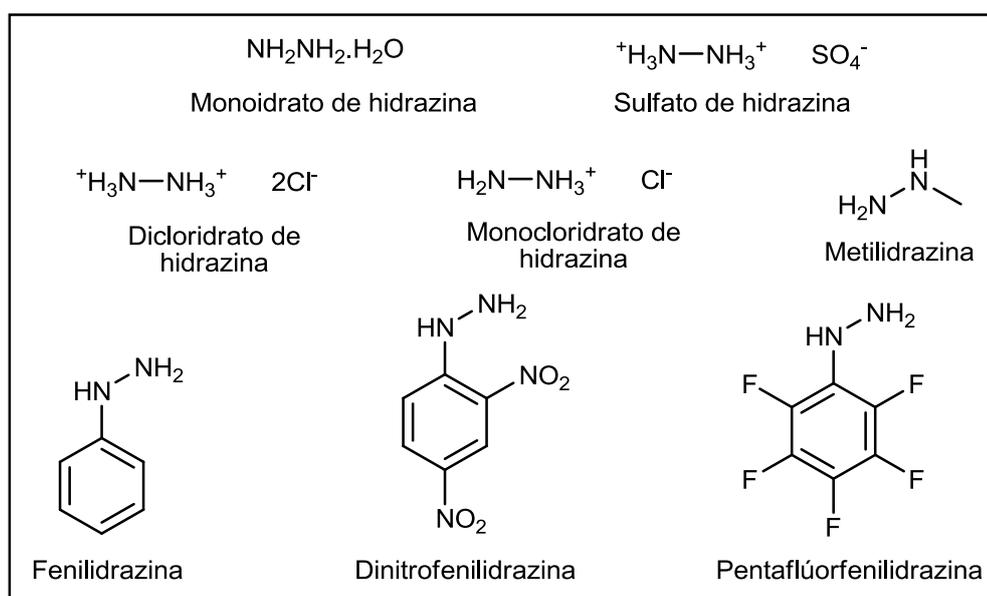


Figura 6 - Alguns tipos de hidrazinas comerciais.

No entanto, para o caso da síntese de hidrazidas, geralmente é descrito o uso de monodrato de hidrazina como material de partida, pois se trata de um reagente bastante eficiente.

O monodrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) pertence a classe das diaminas, é um líquido incolor, fumegante e com um odor semelhante à amônia, sendo empregado como um agente redutor e na remoção de halogênios de águas residuais.⁴⁵ Outra aplicação relevante está relacionada ao seu potencial farmacológico, em que estudos importantes contribuíram para novas abordagens terapêuticas relacionadas à aterosclerose e doenças cardiovasculares.⁴⁶

Ainda, a hidrazina anidra (N_2H_4) é usada como combustível de foguete de alta energia. Com isso, devido a ao seu grau de periculosidade, há uma dificuldade de importação do monodrato de hidrazina,⁴⁵ devido ao controle de compra desse reagente, além de seu custo de importação ser geralmente maior que as demais hidrazinas comerciais.

Além disso, a hidrazina possui um nível de toxicidade alto diante de inalação prolongada. Embora não exista nenhuma informação sobre suas concentrações, a exposição aguda ao monodrato de hidrazina pode causar irritabilidade na pele além de disfunções hepáticas, renais e neurológica. Apesar disso, para uma média de 20 anos, não houve uma taxa excessiva de mortes por câncer ou doenças associados a exposição monodrato de hidrazina.⁴⁷

Dessa forma, devido a fatores como segurança, toxicidade, dificuldade de compra e custos⁴⁸ é de suma importância investigar outras metodologias utilizando outros tipos de hidrazinas comerciais para a síntese de hidrazidas.

3.2 Síntese e uso de hidrazidas graxas como material de partida

As primeiras hidrazidas derivadas de ácidos graxos foram citadas na literatura em 1895.²⁴ Esses compostos são caracterizados por uma ligação nitrogênio-nitrogênio vizinha a uma carbonila (**Figura 7**).

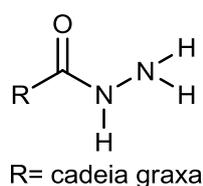
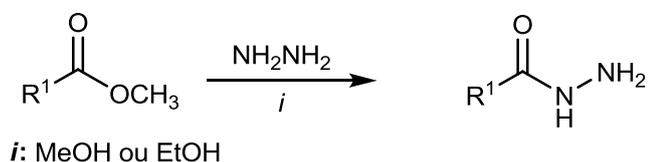


Figura 7 - Estrutura genérica da hidrazida.

A partir disso, o grupo funcional das hidrazidas, também chamadas *N*-acil hidrazinas, tem sido bastante empregado em moléculas sintéticas presentes em produtos direcionados a estudos de testes para atividade biológica,^{25,26} agroquímicos,^{14,27} inibidores de corrosão^{9,10} e, principalmente, precursores para a síntese de heterociclos.²⁸⁻³⁰

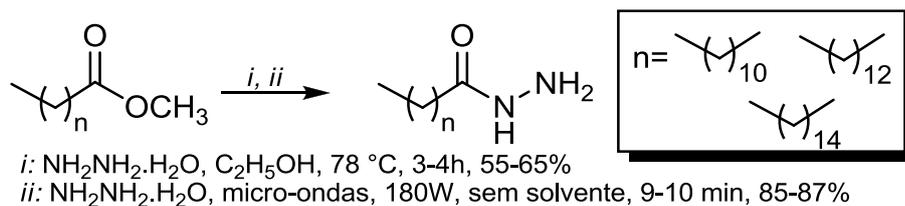
Uma série de procedimentos foram desenvolvidos para a síntese de hidrazidas. Anidridos e cloretos de acila reagem rapidamente com hidrazina para a formação de hidrazidas. No entanto, devido à alta reatividade desses dois grupos funcionais o tempo reacional é menor, porém pode ocorrer uma reação de diacilação competindo com a reação de formação de hidrazidas.³¹ Por este motivo utiliza-se um grupo funcional menos reativo como o grupamento éster, desta forma sendo mais difícil ocorrer a formação de uma hidrazida dissustituída como subproduto da reação.

A metodologia clássica descrita na literatura para a síntese de hidrazidas baseia-se na reação de hidrazinólise, a partir de éster (metílico ou etílico) e um excesso de monidrato de hidrazina, utilizando metanol ou etanol como solvente (**Esquema 3**).



Esquema 3 - Metodologia clássica para a síntese de hidrazidas.

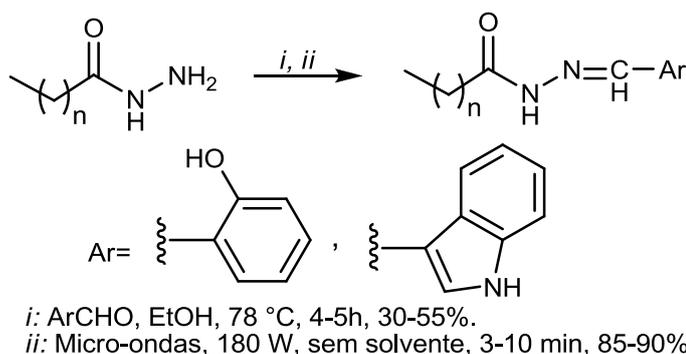
Muitos trabalhos têm explorado a síntese de hidrazidas a partir de derivados oleoquímicos. Awasti e colaboradores⁴⁹ sintetizaram em 2007 hidrazidas derivadas dos ácidos graxos láurico (C12:0), mirístico (C14:0) e palmítico (C16:0), através de duas metodologias, sendo observado que o método de micro-ondas além de utilizar um tempo reacional menor, favoreceu rendimentos maiores quando comparado ao método convencional (**Esquema 4**).



Esquema 4 - Síntese de hidrazidas derivadas dos ácidos láurico, mirístico e palmítico.

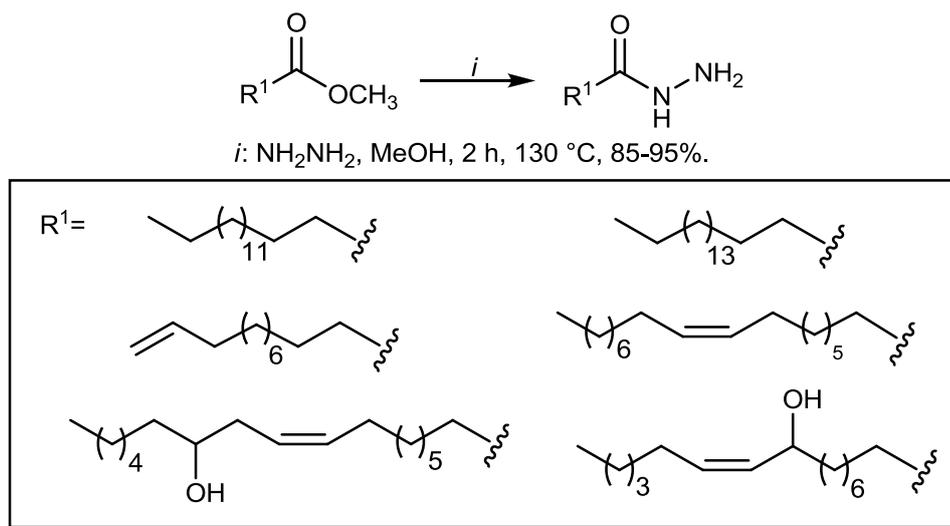
O espectro de IV das hidrazidas sintetizadas apresentaram bandas na faixa de 1635 e 1500 cm^{-1} correspondente aos estiramentos de C=O e C-N, respectivamente. Além disso, a presença dos grupos NH e NH_2 foi confirmada pelos estiramentos 3350 e 3310 cm^{-1} .

A partir das três hidrazidas graxas, foram sintetizadas as benzilideno 2-hidróxi e 3-il-1*H*-indol-metilenoidrazidas a partir de 2-hidroxibenzaldeído e 3-carboxaldeído-3-indol pelos métodos convencional e micro-ondas⁴⁹ (**Esquema 5**). A metodologia de irradiação de micro-ondas foi realizada sem solvente, em um tempo reacional menor, obtendo produtos com rendimentos maiores, de 85 a 90%, quando comparados à metodologia convencional. Além disso, em estudos de análise biológica, foi observado que os compostos sintetizados apresentaram atividade repelente para mosquitos.



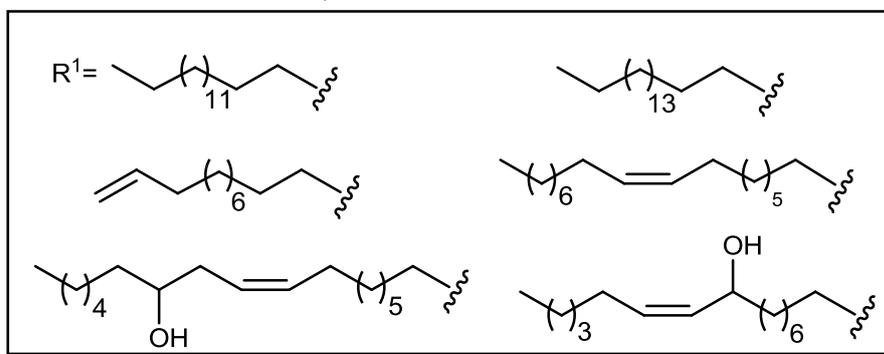
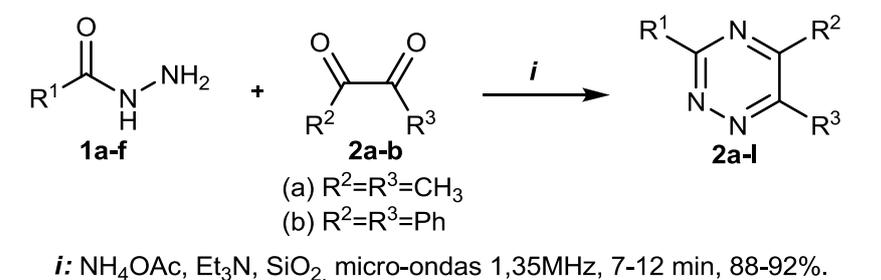
Esquema 5 - Síntese de 2-hidróxi e 3-il-1*H*-indol-metilenoidrazidas graxas pelo método convencional.

Em 2007, Rauf e colaboradores⁴² sintetizaram as hidrazidas graxas derivadas de vários ácidos graxos saturados e insaturados (**Esquema 6**), através da metodologia convencional, utilizando os ésteres metílicos graxos e monodrato de hidrazina numa proporção estequiométrica de 1:2 por 2 horas em metanol à temperatura de 130 °C. A hidrazida foi filtrada, lavada com água e a purificação foi feita por recristalização em etanol, tendo rendimentos entre 85 e 95%.



Esquema 6 - Síntese de hidrazidas graxas a partir de ácidos graxos saturados e insaturados.

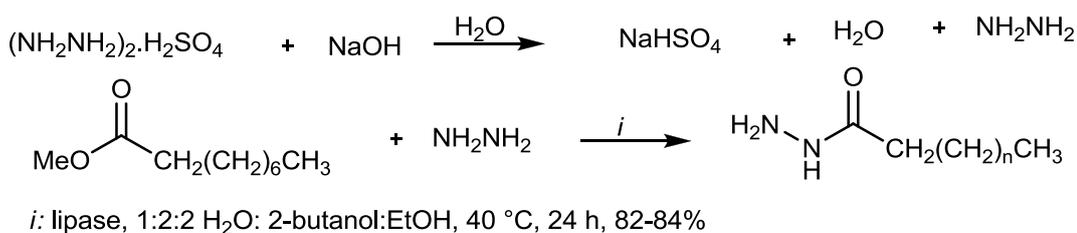
Sabendo-se da importância dos heterociclos para atividade biológica e farmacológica, assim como as vantagens do método de micro-ondas através de uma síntese sem o uso de solventes, utilizando um tempo reacional menor, sendo obtidos bons rendimentos, foram sintetizadas 1,2,4-triazinas 3,5,6-trissubstituídas graxas. A partir da reação dessas hidrazidas graxas com 1,2-dicetonas em quantidade equimolar foi possível sintetizar as 1,2,4-triazinas 3,5,6-trissubstituídas,⁴² as quais foram estudadas quanto a sua atividade antimicrobiana (**Esquema 7**).



Esquema 7 - Síntese de 1,2,4-triazinas 3,5,6-trissubstituídas via hidrazidas graxas.

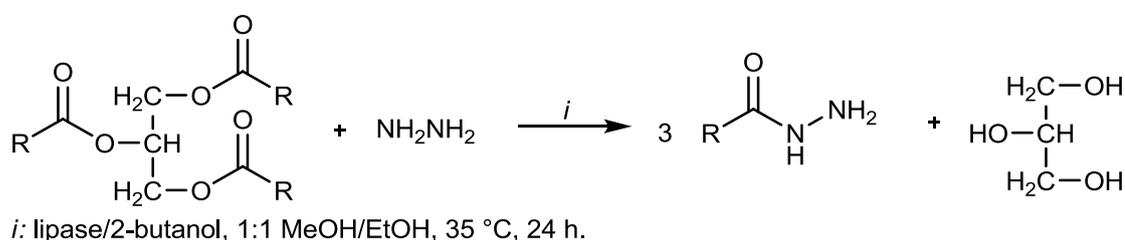
Em 2010, Carpenter e colaboradores⁴⁸ desenvolveram uma nova metodologia para síntese de hidrazidas graxas, a partir de ésteres metílicos graxos comerciais e óleos vegetais, utilizando hemissulfato de hidrazina como material de partida (**Esquema 8**). Com o objetivo de investigar o uso de catalisadores para a síntese de hidrazidas graxas, foram utilizadas as lipases *Mucor miehei* e *Candida antarctica*. Primeiramente, em testes com a lipase *Candida antarctica* no meio reacional em ésteres metílicos graxos (caprilato de metila, laurato de metila, palmitato de metila e oleato de metila) e hemissulfato de hidrazina, obteve-se as respectivas hidrazidas graxas com rendimentos em torno de 77%.

Também, em testes comparativos das lipases *Mucor miehei* e *Candida antarctica* para síntese de hidrazidas graxas derivadas do ácido láurico, foi observado que o uso de ambas foram eficientes como catalisadores, obtendo-se rendimentos muito próximos de 85% e 83% respectivamente.



Esquema 8 - Síntese de hidrazida graxa utilizando hemissulfato de hidrazina.

Além disso, foi investigado a adição de lipases como catalisadores na reação de hidrazinólise utilizando triglicerídeos como os óleos comerciais de oliva, gergelim e milho (**Esquema 9**), havendo formação de hidrazida graxa e glicerol como subproduto da reação.



Esquema 9 - Síntese de hidrazidas graxas via triglicerídeos de óleos vegetais.

A partir das hidrazidas graxas sintetizadas via ésteres metílicos e triglicerídeos, foi desenvolvido um método para sintetizar carboidratos C-glicosídeos

cetona graxas. Além disso, a presença de substituintes derivados das hidrazidas graxas, confere aos C-glicosídeos um potencial biodegradável e como surfactante (Figura 8).⁴⁸

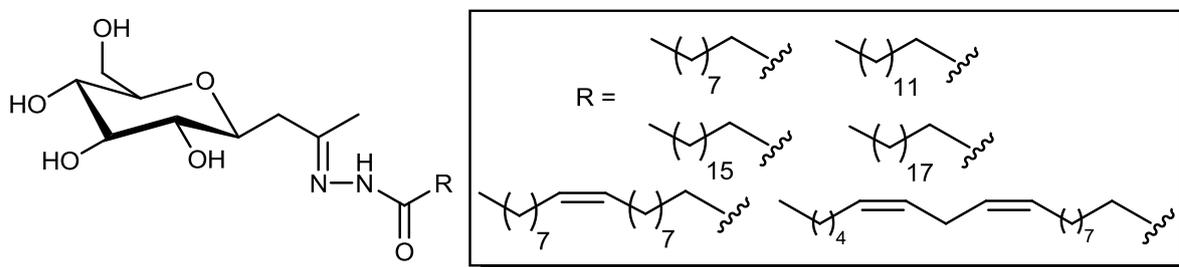
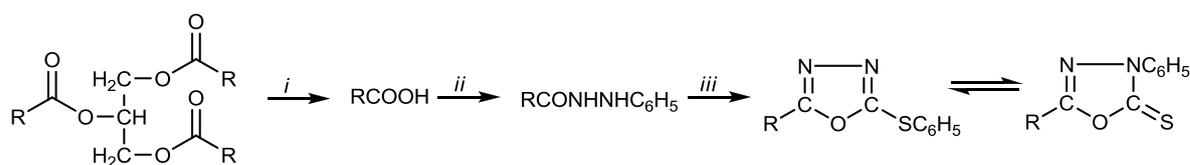


Figura 8 - C-glicosídeo derivado de hidrazidas graxas.

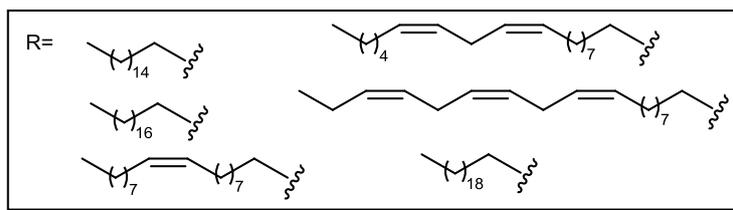
Em 2009, Toliwal e colaboradores⁵⁰ publicaram a síntese de fenilidrazidas graxas também a partir de triglicérides. A partir da mistura de ácidos graxos extraídos do óleo de farelo de arroz, as fenilidrazidas graxas foram sintetizadas em uma proporção estequiométrica de 1:2 da mistura de ácidos graxos, em relação à fenilidrazina por 20 minutos a temperaturas brandas. A purificação do produto foi feita por recristalização com álcool ou uma mistura de álcool-água, obtendo-se rendimentos em torno de 81%. O espectro de IV das fenilidrazidas graxas sintetizadas apresentou os estiramentos da ligação N-H em 3320 e 3220 cm^{-1} , estiramento da ligação C-H em 2918 e 2850 cm^{-1} referente à cadeia graxa e C=O em 1665 cm^{-1} . Ainda, as fenilidrazidas graxas sintetizadas foram utilizadas para a síntese de oxadiazóis com rendimentos em torno de 76% (Esquema 10).



i: (a) NaOH/MeOH 30%, 3 h, 65 °C. (b) 1:1 sabão/H₂SO₄, Na₂SO₄.

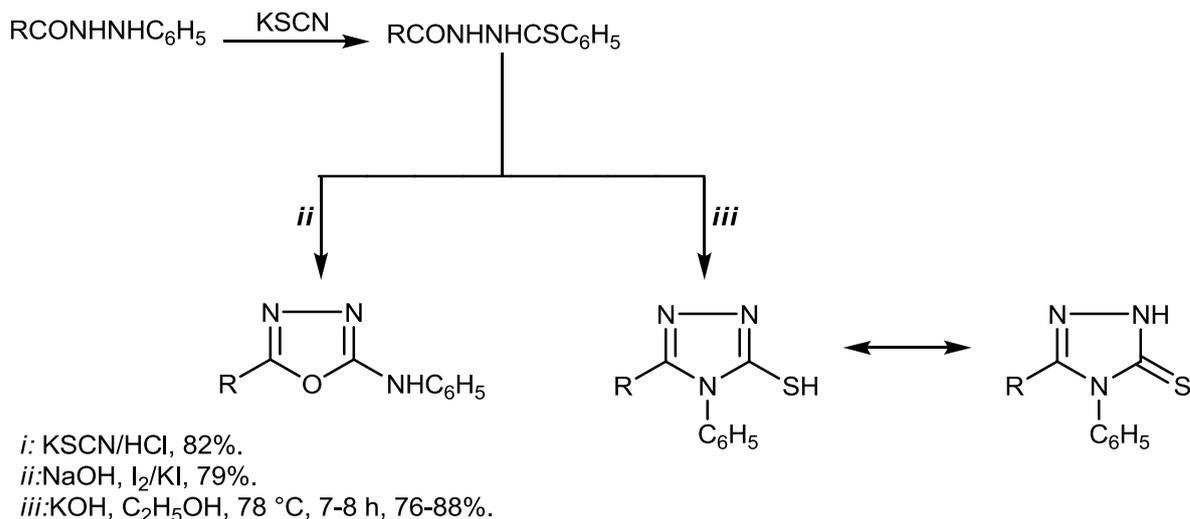
ii: C₆H₅NHNHC₆H₅, 20 min.

iii: CS₂/KOH, MeOH, H₂SO₄ conc., 76%



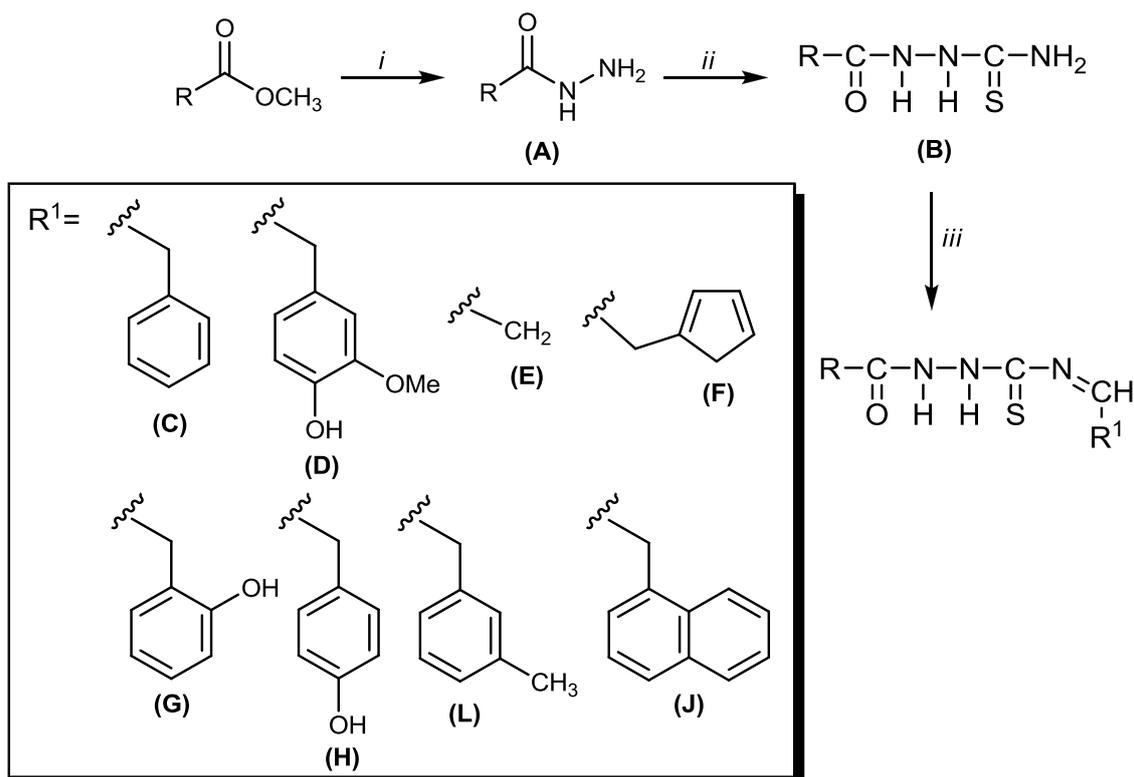
Esquema 10 - Formação de fenilidrazidas e oxadiazóis graxos.

Ainda, a partir das fenilidrazidas graxas sintetizadas foi possível formar as tiossemicarbazidas com rendimentos de 82%. A partir das tiossemicarbazidas sintetizadas foram obtidos oxadiazóis e triazóis com rendimentos de 79% e 76-88% respectivamente (**Esquema 11**), os quais apresentaram atividade bacteriana contra a *Escherichia coli*.



Esquema 11 - Síntese de oxadiazóis e triazóis.

As bases de Schiff também foram alvo de interesse de Toliwal e colaboradores,⁵¹ sendo que esses compostos são bastante estáveis além de sua importância em estudos de complexos e na Química Medicinal. Dessa forma, em 2009 os autores publicaram a síntese de bases de Schiff a partir de hidrazidas graxas derivadas de óleos não tradicionais, de farelo de arroz e de karanja. Nessa rota sintética foi utilizado éster graxo (0,1 M) obtido de uma esterificação em meio ácido a partir do óleo e monidrato de hidrazina (0,2 M) em etanol. A reação foi submetida a refluxo por 3-4 horas e o produto foi recristalizado em etanol. As hidrazidas graxas sintetizadas foram utilizadas para a formação de tiossemicarbazidas e as bases de Schiff com rendimentos entre 40 a 57% (**Esquema 12**).



i: NH₂NH₂.H₂O, EtOH, 78 °C, 3-4 h.

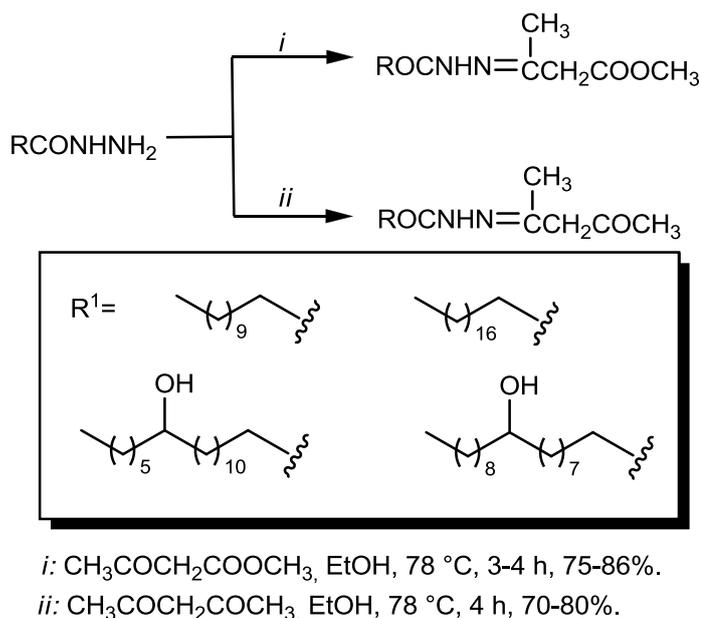
ii: KSCN, HCl, EtOH, 78 °C.

iii: aldeído, EtOH, 78 °C, 7 h, 40-57%.

Esquema 12 - Síntese de hidrazidas graxas e suas respectivas bases de Schiff.

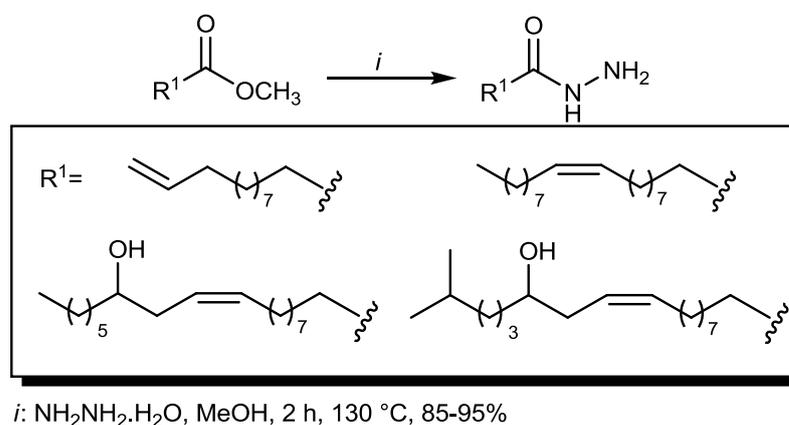
Através das bases de Schiff sintetizadas, foi comprovado que os compostos com substituintes etilbenzeno e 4-etil-2-metóxfenol derivados do óleo de arroz, e os compostos derivados do óleo de karanja podem ser utilizados como agente antibacteriano contra *Escherichia coli*. O composto derivado do óleo de karanja com substituintes etilbenzeno e o composto 1-etilnaftaleno derivado do óleo de farelo de arroz apresentam potencial antifúngico contra *Candida albicans*.⁵¹

Em 2008, Rauf e colaboradores⁵² propuseram a síntese de hidrazidas graxas derivadas dos ácidos undecanóico, oleico, ricinoleico, isoricinoleico. A síntese utilizada é semelhante à metodologia clássica, utilizando uma proporção estequiometria de 1:2,5 (éster:hidrazina) sob refluxo por 5 horas em etanol e recristalizado com o mesmo solvente, com rendimentos de 70 a 85%. As hidrazidas sintetizadas serviram de precursores para a síntese de hidrazonas graxas (**Esquema 13**), sendo que os compostos derivados do ácido undecanóico apresentaram um potencial antibacteriano mais significativo.



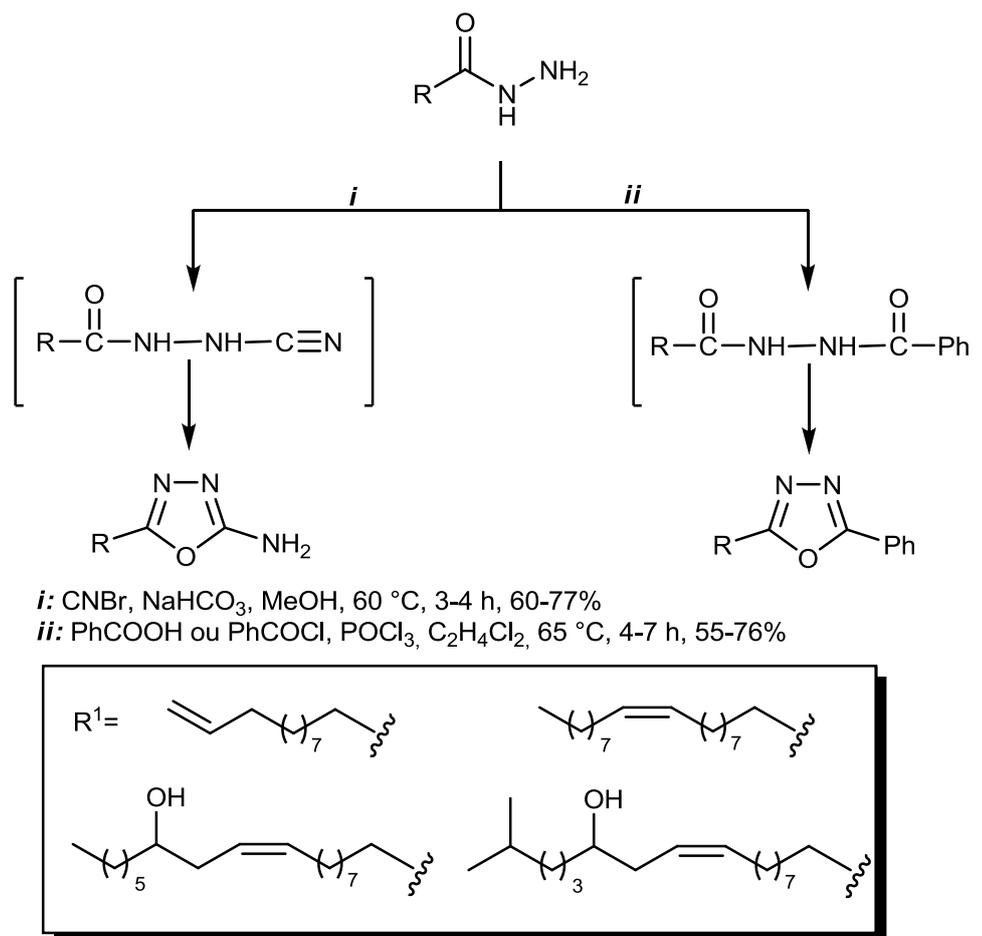
Esquema 13 - Síntese de hidrazonas a partir de hidrazidas.

Em 2010, o mesmo grupo de pesquisa⁵³ sintetizou hidrazidas graxas derivadas dos ácidos 10-undecenóico, (*Z*)-octadec-9-enóico (oleico), (*Z*)-12-hidroxiocetadec-9-enóico (ricinoleico) e (*Z*)-9-hidroxiocetadec-12-enóico (isoricinoleico) através do mesmo procedimento publicado em 2007 (**Esquema 14**).⁴²



Esquema 14 - Síntese de hidrazidas graxas derivadas dos ácidos 10-undecenóico, oleico, ricinoleico e isoricinoleico.

As quatro hidrazidas graxas sintetizadas serviram como precursoras para a síntese de 5-(alcenil)-2-amino-1,3,4-oxadiazóis e 2-(alcenil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazóis graxos⁵³ (**Esquema 15**).



Esquema 15 - Síntese de oxadiazóis graxos.

Dessa forma, através da bibliografia apresentada, pode-se notar a importância das hidrazidas como intermediários para a síntese de heterociclos.

3.3 Síntese de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis

Os pirazóis são compostos heterocíclicos azólicos de 5 membros que apresentam três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2. Os 4,5-diidro-1H-pirazóis possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4 e C5 do anel, sendo também conhecidos como 2-pirazolininas ou Δ^2 -pirazolininas. No caso dos 5-trialometil-5hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis, também chamadas de 5-trialometil pirazolininas, possuem um grupamento hidroxila e um grupamento halogenado no carbono C5 (**Figura 9**).

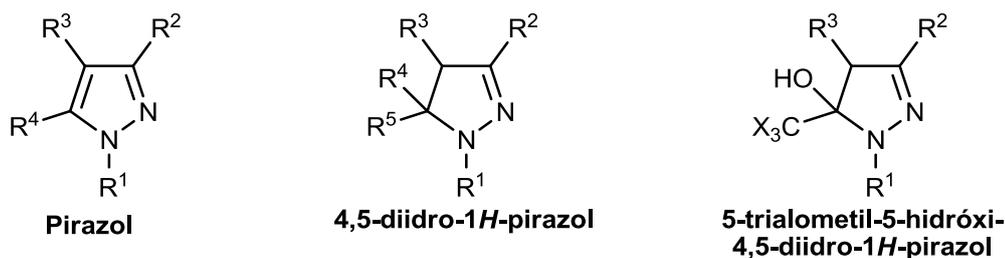
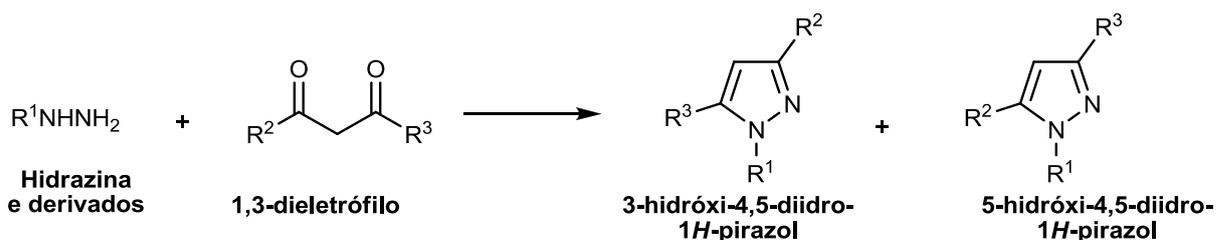


Figura 9 - Estrutura genérica do pirazol e seus derivados 4,5-dihidro-1*H*-pirazol.

Vários métodos têm sido desenvolvidos para a síntese de compostos pirazolínicos. Um método muito utilizado ocorre a partir da reação de ciclocondensação de 1,3-dieletrófilos – tais como cetonas α,β -insaturadas ou compostos 1,3-dicarbonílicos – com 1,2-dinucleófilos – tais como hidrazinas e análogos. Essa reação de ciclocondensação é conhecida como adição de Michael ou também como ciclocondensação [3+2] [CCC+NN], onde o bloco CCC refere-se a um composto β -dicarbonílico ou análogo e o bloco NN corresponde a uma hidrazina ou seus derivados.⁵⁴ Estas reações geralmente são regioespecíficas, ocorrem sob condições brandas e produzem os compostos pirazolínicos alvos em bons rendimentos.

A reação de ciclocondensação entre 1,3-dieletrófilos com hidrazinas permite a formação inicial dos isômeros 3-hidróxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis e 5-hidróxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis (**Esquema 16**).



Esquema 16 - Formação de 3(5)-hidróxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis.

Estes compostos, de forma geral, perdem uma molécula de água levando diretamente a pirazol. No entanto, na presença de substituintes retiradores de elétrons ligados ao N-1 ou C-5 do anel pirazolínico, é possível o isolamento dos isômeros.⁵⁵ Nesse caso, Singh e colaboradores⁵⁶ sugere que a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico. Sendo assim, a presença de grupos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico,

dificultando a reação de eliminação da hidroxila na forma de H₂O e, conseqüente, aromatização do anel pirazólico (**Figura 10**).^{57,58}

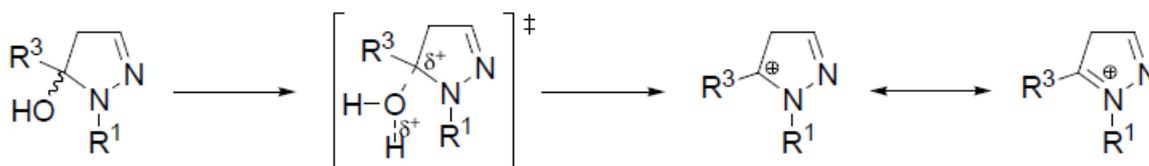
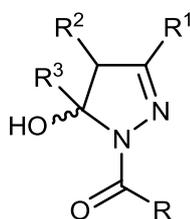


Figura 10 - Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol para a formação do pirazol correspondente.

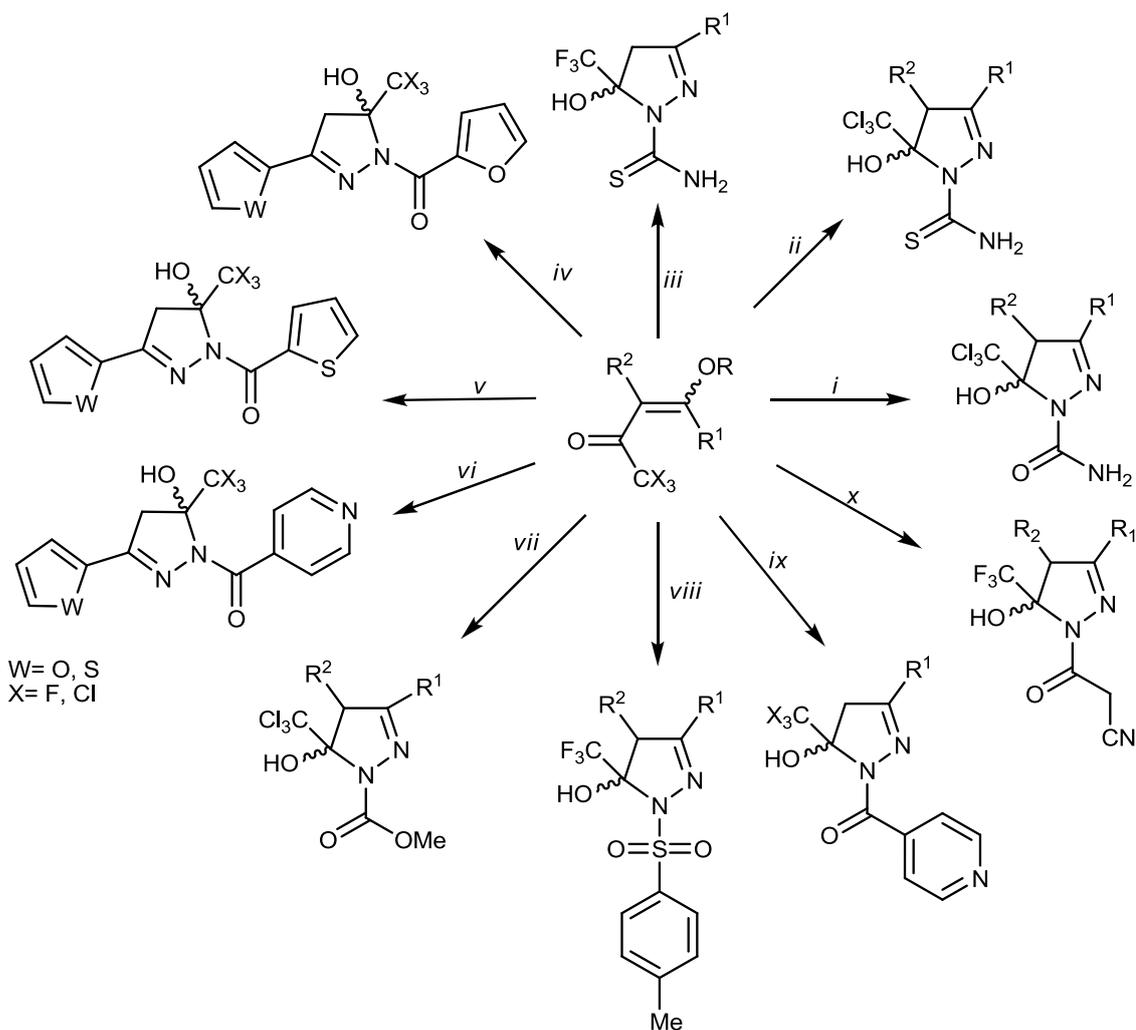
Desta forma, o uso de compostos 1,3-dieletrófilicos contendo grupos trialometil substituídos e hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis estáveis devido aos grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 presentes no anel (**Figura 11**), possibilitando que sejam isolados.



R, R¹, R²= H, alquil, aril
R³= trialometil, polifluoralquil

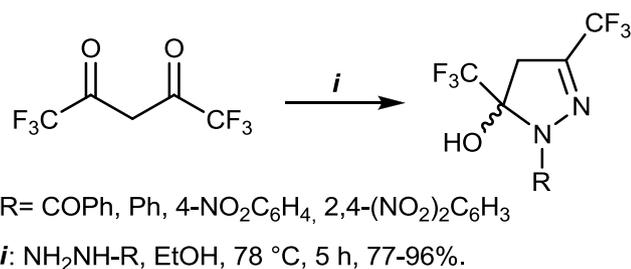
Figura 11 - Estrutura genérica de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol.

Ao longo dos anos, o potencial sintético a partir de enonas e hidrazinas tem sido extensivamente explorados na síntese de compostos 4,5-diidropirazóis (**Esquema 17**). Em 1993, Threadgill e colaboradores,⁵⁹ investigaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas, formando os 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (**Esquema 18**).



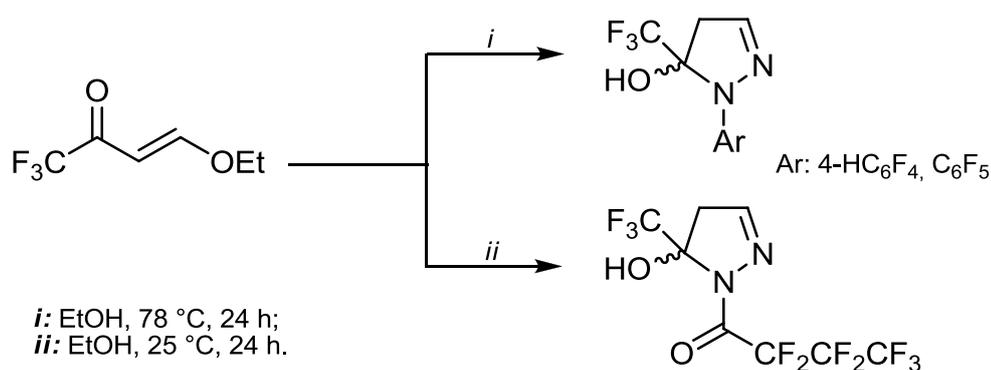
	Condições reacionais	Referencial teórico
<i>i</i>	NH ₂ NHCONH ₂ .HCl, MeOH/H ₂ O, 20-85 °C, 16-20 h, 64-89%.	61
<i>ii</i>	NH ₂ NHCSNH ₂ , MeOH, 20-45 °C, 24 h, 71-91%.	61
<i>iii</i>	NH ₂ NHC(S)NH ₂ . MeOH, 25-45°C, 20-24 h, 73-96%.	62
<i>iv</i>	NH ₂ NHC(O)-C ₄ H ₃ O, MeOH, 20-25 °C, 24 h, 53-64%.	63
<i>v</i>	NH ₂ NHC(O)-C ₄ H ₃ S, MeOH, 20-25 °C, 24 h, 62-78%.	63
<i>vi</i>	NH ₂ NHC(O)-C ₅ H ₄ N, MeOH, 20-25 °C, 24 h, 50-66%.	63
<i>vii</i>	NH ₂ NHCO ₂ Me, MW, 45 W, 50-55 °C, 6 min, 70-98%.	64
<i>viii</i>	NH ₂ NHSO ₂ C ₆ H ₄ Me, tolueno, 110 °C, 4 h, 58-92%.	65
<i>ix</i>	NH ₂ NHC(O)C ₅ H ₄ N, MeOH, 25 °C, 48 h / NH ₂ NHC(O)C ₅ H ₄ N, MeOH, 60-65 °C, 16 h / NH ₂ NHC(O)C ₅ H ₄ N, MeOH, 20-25 °C, 24 h.	66
<i>x</i>	NH ₂ NHC(O)CH ₂ CN, [bmim][BF ₄], HCl, 50 °C, 10-180 min, 62-95%.	67

Esquema 17 - Compostos 4,5-diidropirazóis.



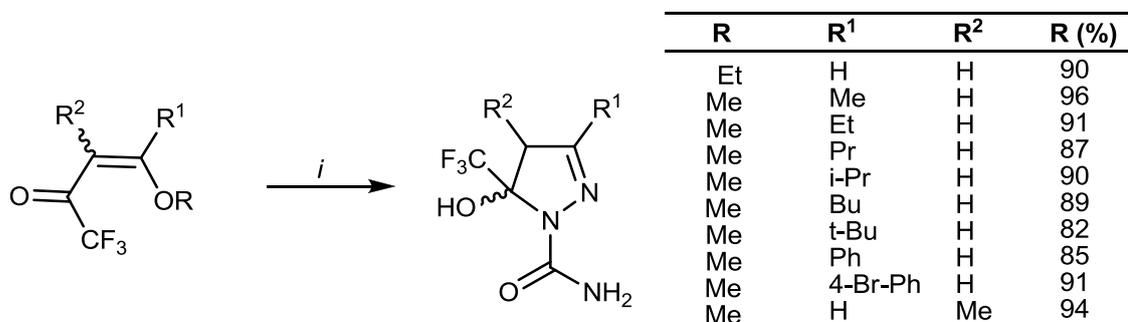
Esquema 18 - Síntese de 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

Song e colaboradores,⁶⁰ utilizaram hidrazinas como tetrafluoridrazina e pentafluoridrazina, e 4-etóxi-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona para a síntese de 4,5-diidropirazóis, em etanol como solvente, em 24 horas. Também foi utilizado a mesma enona com heptafluoridrazina, utilizando o mesmo solvente, porém a temperatura ambiente, por 24 horas (**Esquema 19**).



Esquema 19 - 4,5-diidropirazóis sintetizados a partir de tetrafluoridrazina/ pentafluoridrazina e 4-etóxi-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona.

Em 2008, Martins e colaboradores⁶⁸ publicaram a síntese de 5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir de 1,1,1-trifluorometil-4-alcóxi-3-alcen-2-onas sintetizadas em micro-ondas (**Esquema 20**).



i: NH₂NHCONH₂ · HCl, MeOH/H₂O, piridina, MO, 100 W, 70 °C, 4 min, 82-96%

Esquema 20 - Síntese de 5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

Ao avaliar o potencial farmacológico dos 4,5-dihidro-1*H*-pirazóis, observou-se que a maioria dos compostos apresentaram uma atividade analgésica significativa, sendo esses compostos eficazes na dor neurogênica.

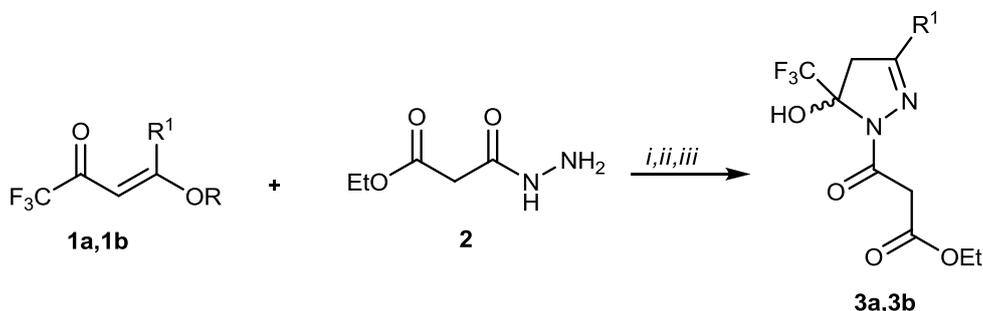
Dando continuação em seus estudos, em 2010, Pasin e colaboradores⁶⁹ investigaram o potencial antipirético e atividade oxidante dos mesmos compostos em ratos. Dessa forma, pode-se observar que os compostos com substituintes etil, propil, fenil e 4-bromofenil na posição 3 do núcleo pirazolínico apresentaram atividades antipiréticas significativas. Foi demonstrado que a administração do composto com substituinte etil produz uma ação de antinocicepção rápida e duradoura, cujo efeito máximo também ocorre uma hora após sua administração.

Nesses estudos também foi avaliado a relação entre a estrutura dos compostos sintetizados e a sua atividade biológica, comprovando-se que o aumento do comprimento da cadeia carbônica na posição 3 do anel pirazolínico contribuiu para o aumento da atividade antipirética (H <etilico <propil <butil), com exceção do composto com substituintes metil na posição 3 no anel pirazolínico, que não apresenta atividade antipirética.

Outro aspecto importante, refere-se ao aumento da cadeia lateral de carbono, que aumenta a lipofilicidade e pode alterar a afinidade de ligações alvo selecionados, e seu potencial pode causar alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Também, considerando que a substituição da cadeia linear para um grupo ramificado (*i*-propílico) também aumentou a lipofilicidade mas diminuiu a atividade antipirética, é possível que a cadeia carbônica linear pode alterar as propriedades farmacodinâmicas dos compostos sintetizados.

Recentemente, Buriol e colaboradores⁷⁰ sistematizaram a síntese de 4,5-diidropirazóis a partir da reação de 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alcen-2-onas **1** com a 3-etil-3-hidrazino-oxopropanoato **2** (**Esquema 21**). Primeiramente, as reações foram realizadas utilizando os métodos de micro-ondas e convencional para obtenção dos produtos, sendo que em ambos os métodos foram realizados em etanol e na ausência de solvente. Através dos resultados obtidos, pode-se concluir que os rendimentos dos produtos eram muito semelhantes em ambos os métodos ou ligeiramente superior no método convencional. A partir disso, novos compostos foram sintetizados através do método de micro-ondas sem solvente. Ainda, os resultados mostram que a presença de um substituinte R¹ na

posição 4 do enona foi sensível às condições de reação. Enonas contendo substituintes alquil foram mais reativos e apresentaram temperaturas mais brandas.



i: EtOH, 78°C, 1 h; *ii*: MO, 200 W, 50-100 °C, EtOH, 6 min; *iii*: MO, 200 W, 50-100 °C sem solvente, 6 min.

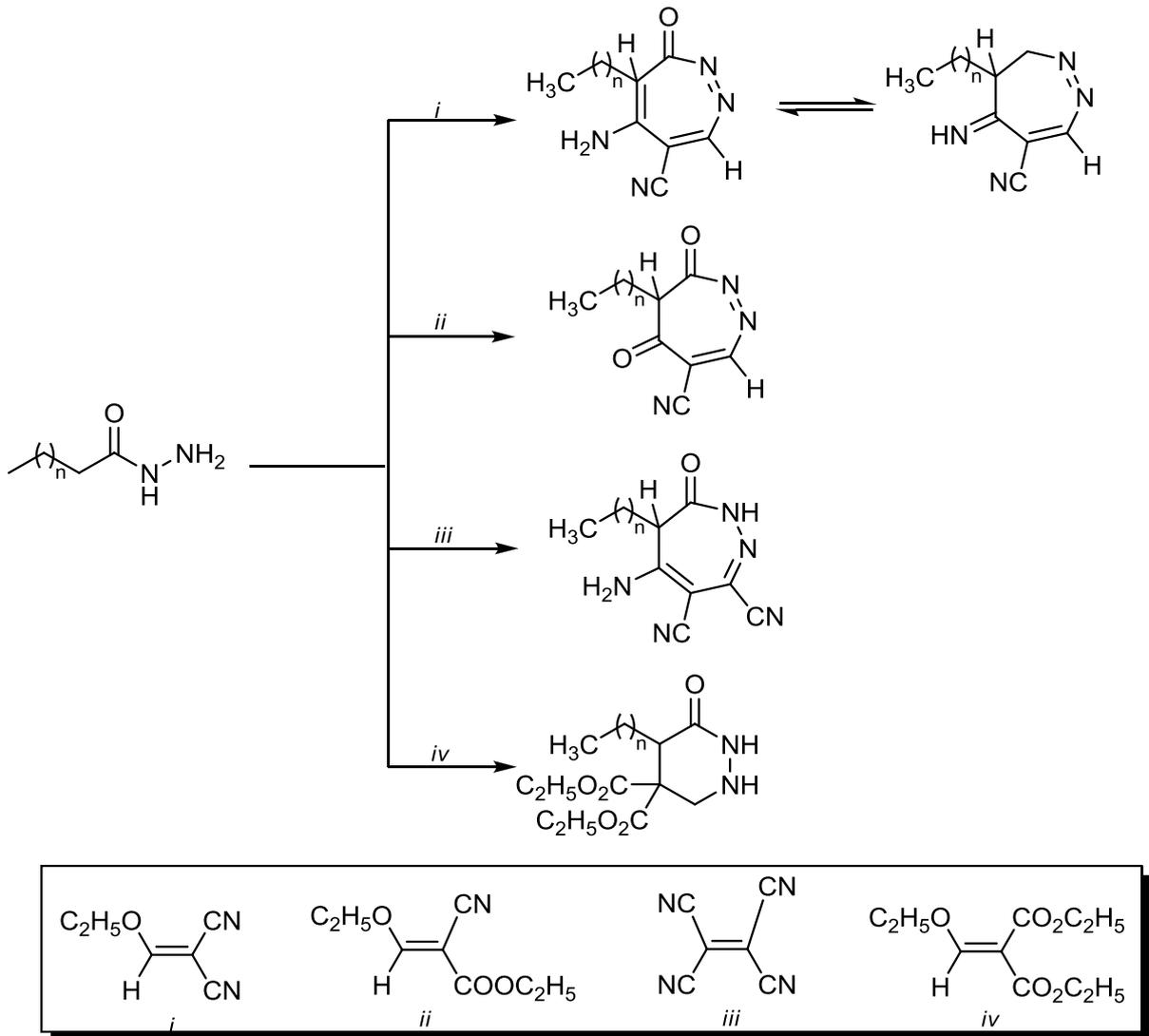
R	R ¹	Mét. conv.		Mét. MO		R	R ¹	T (°C)	Tempo (min)	Rend. (%)
		Solvente	R (%)	Solvente	R (%)					
Et	H	EtOH	73	EtOH	71	Et	H	50	6	78
Et	H	EtOH	78	EtOH	63	Me	Me	50	6	80
Me	Me	SF	76	SF	77	Me	Et	50	6	85
Me	Me	SF	80	SF	61	Me	Pr	50	6	87
						Me	<i>i</i> -Bu	50	6	83
						Me	Ph	100	6	80
						Me	4-Me-C ₆ H ₄	100	6	79
						Me	4-F-C ₆ H ₄	100	6	83
						Me	4-Cl-C ₆ H ₄	100	6	77
						Me	fur-2-il	100	6	72
						Me	naft-2-il	100	6	87
						Me	bifenil-4-il	100	6	78

Esquema 21 - Síntese de 4,5-diidropirazóis a partir das metodologias convencional e micro-ondas.

3.4 Síntese de heterociclos derivados de hidrazidas graxas

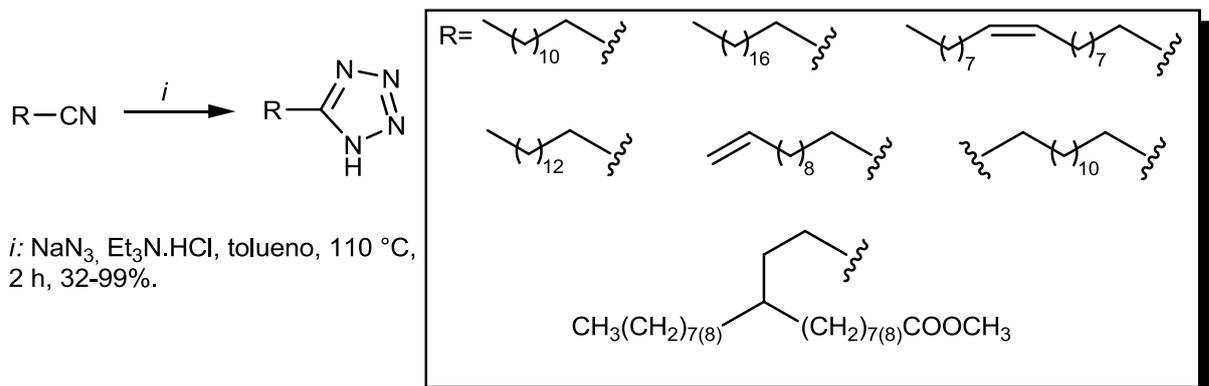
Os heterociclos derivados de compostos oleoquímicos têm se destacado significativamente, com o objetivo de aumentar a lipofilicidade das moléculas. Alguns trabalhos que remetem à síntese de heterociclos graxos já foi mencionado no item 3.2 caracterizando seus potenciais farmacológicos.

Heterociclos do tipo 1,2-diazepinas e piridazinas foram sintetizados a partir de hidrazidas derivadas dos ácidos capríco, caprílico, cáprico e láurico com alcenos deficientes de elétrons, como malononitrila (*i*), etóximetileno, cianoacetato(*ii*), tetracianoetileno (*iii*) e dietil 2-etóximetileno malonato (*iv*), formando anéis de 6 e 7 membros (**Esquema 22**).⁴¹



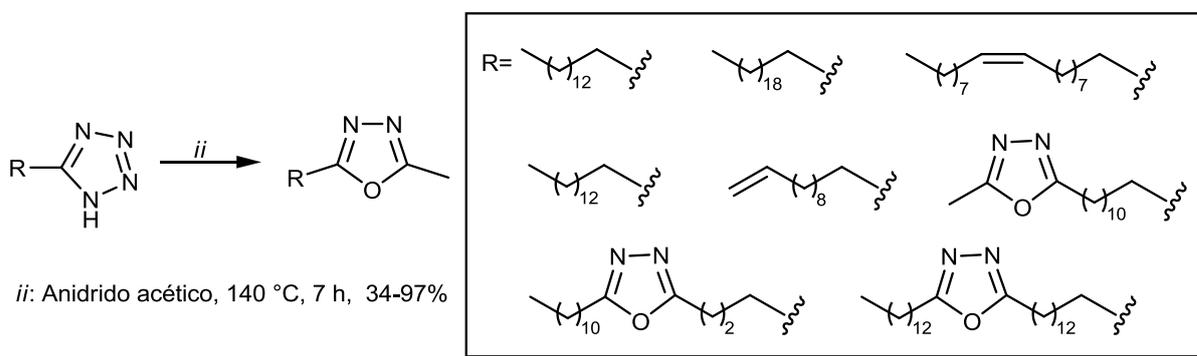
Esquema 22 - Síntese de 1,2-diazepinas e piridazinas.

Em 2003, Metzger e colaboradores⁴ publicaram a síntese de heterociclos graxos inéditos. Dentre esses, foram sintetizados os tetrazóis a partir das nitrilas graxas (**Esquema 23**), com rendimentos entre 32 a 99%.



Esquema 23 - Síntese de tetrazóis via nitrilas graxas.

A partir dos tetrazóis foram sintetizados os 1,3,4-oxadiazóis e os bis-oxadiazóis (**Esquema 24**), com rendimentos de 34 a 97%.



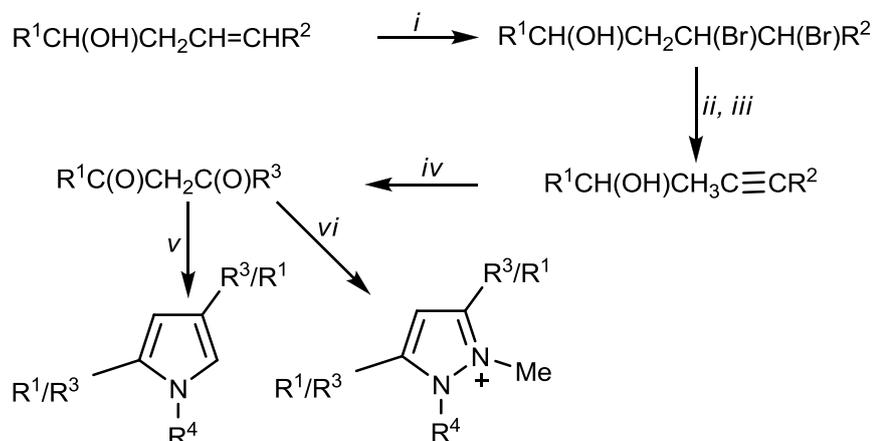
Esquema 24 - Síntese de 1,3,4-oxadiazóis e bis-oxadiazóis graxos.

Mais especificamente com relação aos núcleos pirazolínicos graxos, em 1995, Jie Ken e colaboradores⁷¹ sintetizaram compostos a partir de 10,12-dioxoestearato de metila com hidrazina, utilizando o método de ultrassom (**Esquema 25**). Ao investigar seus as condições reacionais (**Tabela 1**), observou-se que a temperaturas mais elevadas e em um tempo reacional menor são obtidos bons rendimentos.

Tabela 1 - Condições reacionais dos pirazóis graxos.

Entrada	R ⁴	Reações I ^a		Reações II ^b	
		Tempo (min)	R (%)	Tempo (min)	R (%)
1	H	8	48	7	90
2	Me	8	45	7	82
3	Ph	10	45	10	90
4	C ₆ H ₄ NO ₂	10	42	10	75
5	-	8	40	7	79

Reações I^a: 24 °C; Reações II^b: 60 °C

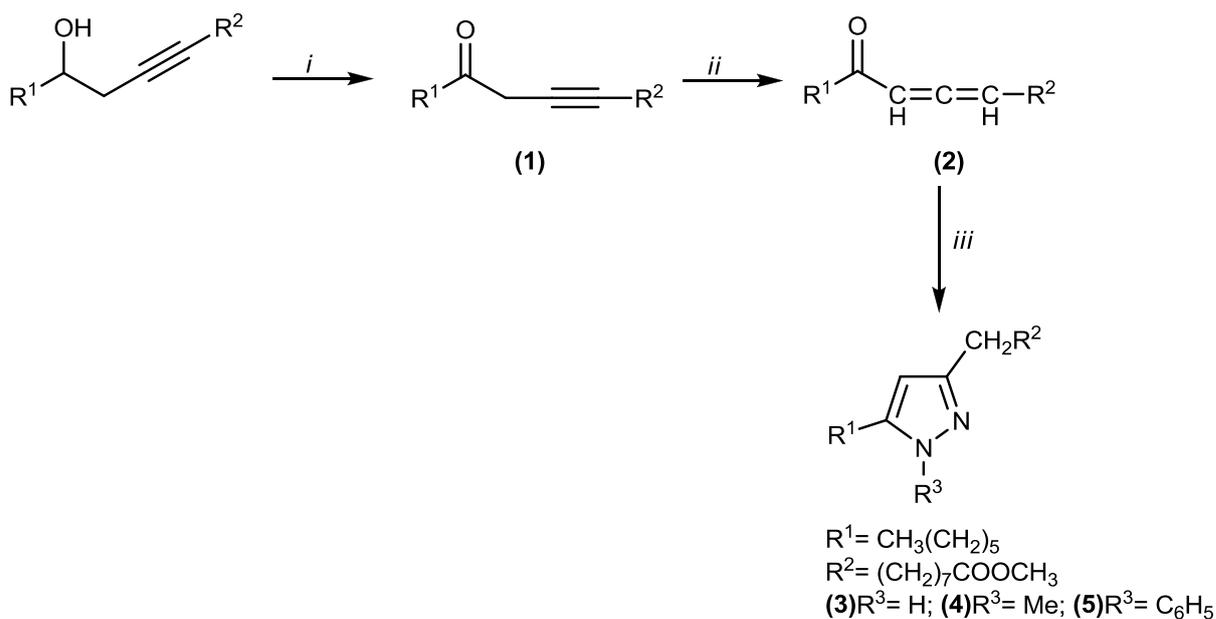


R¹=Me(CH₂)₅; R²= MeO₂C(CH₂)₇; R³= MeO₂C(CH₂)₈; R⁴= H, Me, Ph ou C₆H₄NO₂

i: Br₂, Et₂O; ii: KOH, EtOH, ultrassom; iii: BF₃-MeOH; iv: ácido crômico, água, ultrassom; v: R₄NHNH₂·6H₂O, ultrassom; vi: MeNHNHMe, água, ultrassom.

Esquema 25 - Síntese de núcleos pirazolínicos.

Em 1999, Jie e colaboradores⁷² publicaram a síntese de pirazóis graxos. Com o objetivo de investigar a formação de pirazóis de forma regioespecífica através da reação entre hidrazina e compostos cetoalênicos conjugados, os autores descreveram a síntese de pirazóis derivados de éster graxo cetoalênico, 10,12-dioxoestearato de metila, utilizando o método de ultrassom (**Esquema 26**), formando o 3-pirazol em maior quantidade, com rendimentos entre 52 a 86%.



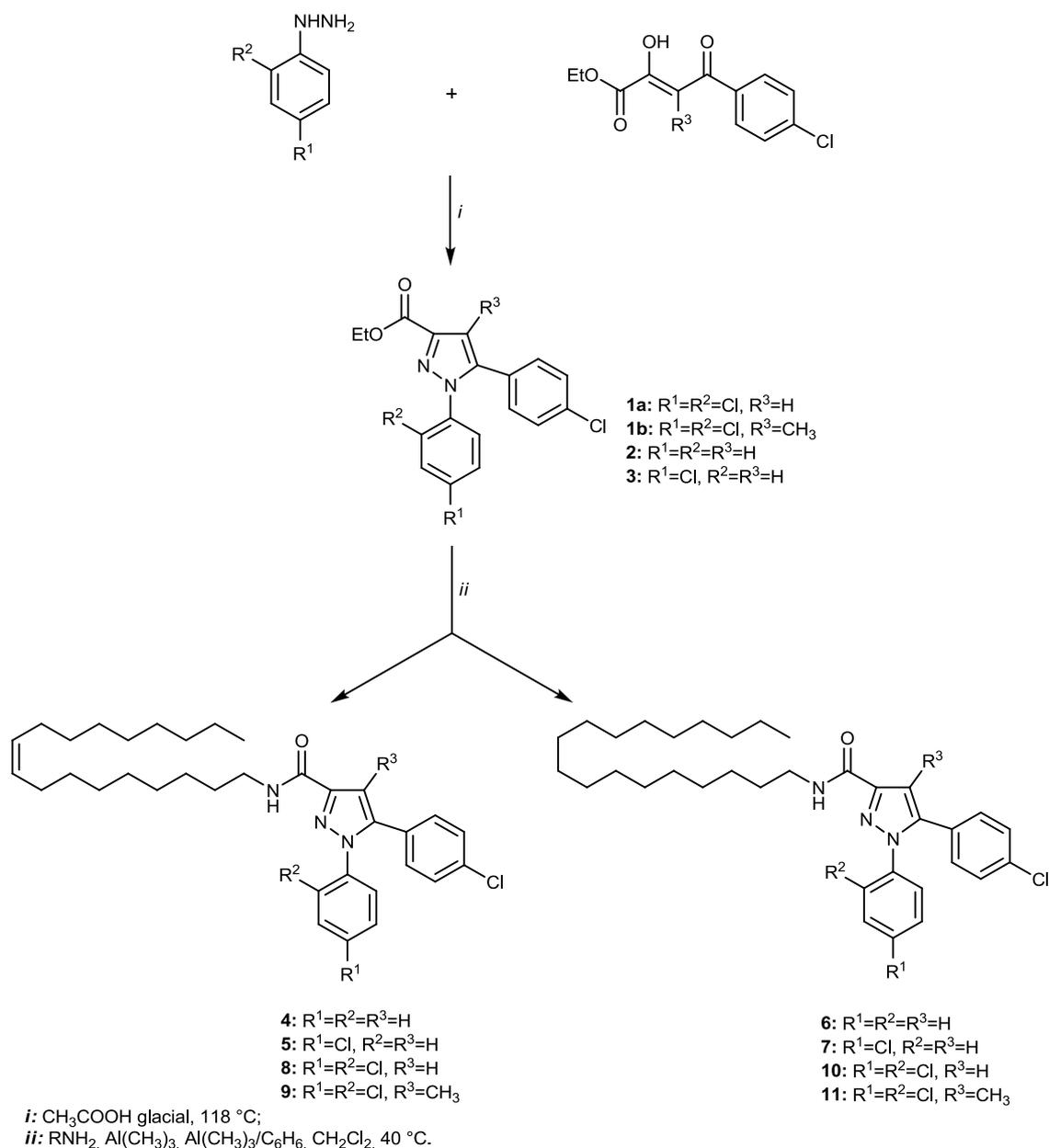
i: ácido crômico, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 0-5 °C.

ii: $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$, MeOH, 2h, 40°C.

iii: $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{-H}_2\text{O}$, MeNHNH_2 , PhNHNH_2 , MeOH, US, 20 min, 25 °C.

Esquema 26 - Reação de síntese de pirazol graxo derivado de ricinoleato de metila.

Estudos recentes⁴³ foram realizados sobre a avaliação de agentes hipofágicos para doenças antiobesidade a partir da síntese de pirazóis graxos como os 1,5-diarilpirazóis (**Esquema 27**). Para tanto, esses heterociclos foram sintetizados a partir das aminas graxas *N*-oleil e *N*-hexadecilamina com rendimentos entre 47-90% e 79-93% respectivamente.



Esquema 27 - 1,5-diarilpirazol.

Nesse trabalho foi observado que os clorofenilpirazóis derivados de oleilamidas foram capazes de ativar os clorofenilpirazóis, sendo essas estruturas modificadas semelhantes ao SR141716 (**Figura 12**), o qual já vem sendo submetido a ensaios clínicos como um supressor do apetite.

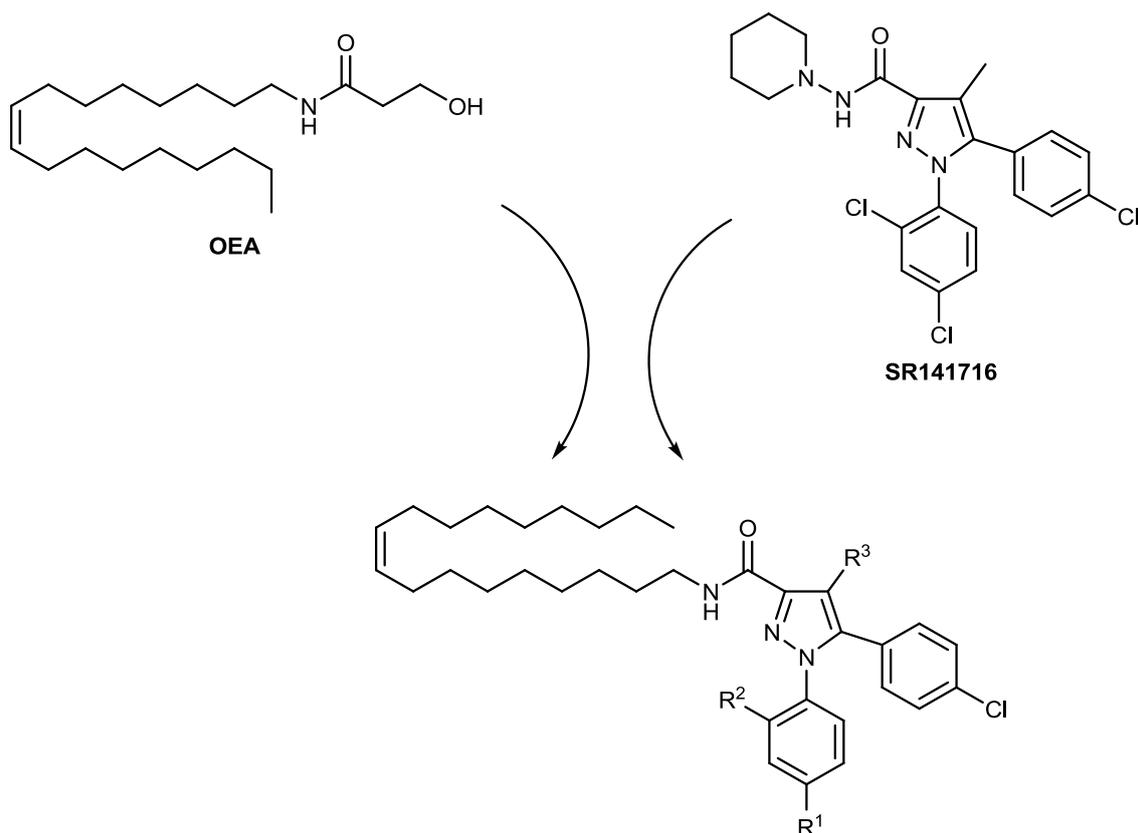


Figura 12 - Estruturas da oleiletanolamida (OEA), SR141716 e ligantes múltiplos.

Contudo, apesar da ampla aplicabilidade de hidrazidas como precursores na síntese de heterociclos, existem poucos trabalhos na literatura voltados à síntese de pirazolinas a partir de derivados oleoquímicos.

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho. Posteriormente, serão abordadas e discutidas as condições reacionais para a síntese dos compostos, as análises realizadas e o mecanismo das reações.

4.1 Nomenclatura das hidrazidas graxas e *N*-acil trialometil pirazolininas graxas sintetizadas

A nomenclatura de todos os compostos sintetizados foi designada segundo critérios da IUPAC (**Tabelas 2, 3 e 4**). Além disso, a nomenclatura usual foi designada para as hidrazidas derivadas dos ácidos graxos.

Tabela 2 - Nomenclatura dos compostos **4a-c**.

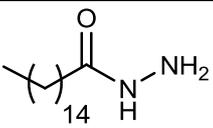
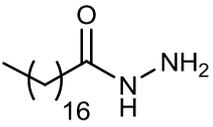
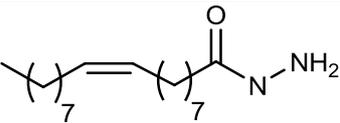
Composto	Estrutura	Nomenclatura IUPAC	Nomenclatura usual
4a		Hexadecanoidrazida	Palmitoil hidrazida
4b		Octadecanoidrazida	Estearil hidrazida
4a		9- <i>cis</i> - octadecenoidrazida	Oleil hidrazida

Tabela 3 - Nomenclatura dos compostos **5-11**.

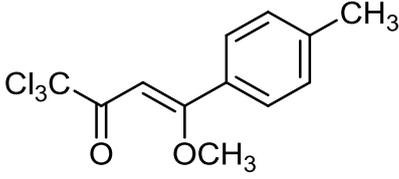
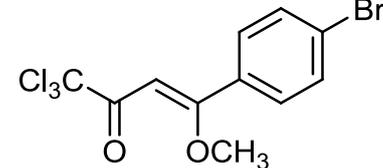
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5		(<i>E</i>)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-4- <i>p</i> -toluil-3-buten-2-ona
6		(<i>E</i>)-1,1,1-tricloro-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona

Tabela 3 - Nomenclatura dos compostos 5-11 (Continuação).

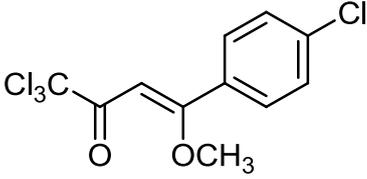
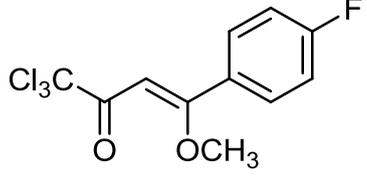
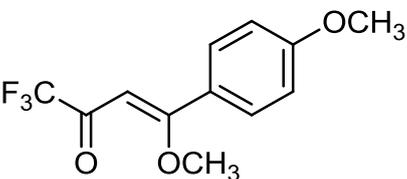
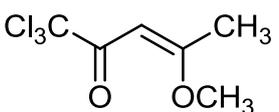
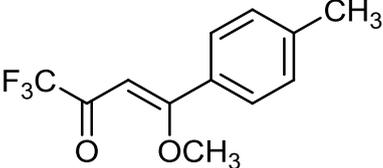
7		(<i>E</i>)-1,1,1-tricloro-4-(4-clorofenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
8		(<i>E</i>)-1,1,1-tricloro-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
9		(<i>E</i>)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-metóxi-fenil) 3-buten-2-ona
10		(<i>E</i>)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona
11		(<i>E</i>)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-metóxi-fenil) 3-buten-2-ona

Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b.

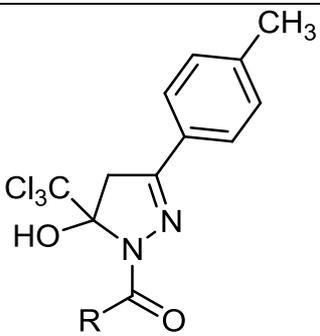
Composto	Estrutura	Nomenclatura
12a	 R= C15:0	1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] hexadecan-1-ona

Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b (Continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
12b	<p>R= C17:0</p>	1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadecan-1-ona
12c	<p>R= C17:1</p>	(<i>Z</i>)-1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadec-9-en-1-ona
13a	<p>R= C15:0</p>	1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] hexadecan-1-ona
13b	<p>R= C17:0</p>	1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadecan-1-ona

Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b (Continuação).

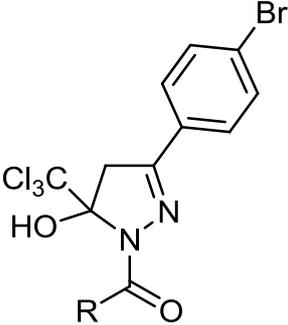
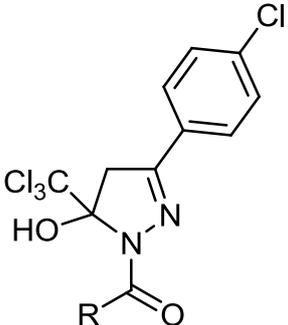
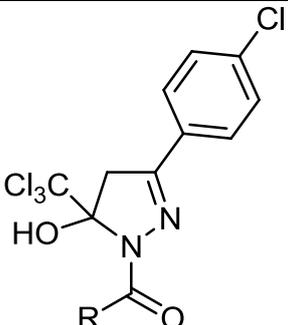
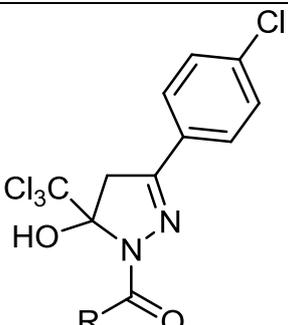
Composto	Estrutura	Nomenclatura
13c	 <p>R= C17:1</p>	(Z)-1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadec-9-en-1 ona
14a	 <p>R= C15:0</p>	1-[3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] hexadecan-1-ona
14b	 <p>R= C17:0</p>	1-[3-(4-clorofenil) -5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadecan-1-ona
14c	 <p>R= C17:1</p>	(Z)-1-[3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadec-9-en-1-ona

Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b (Continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
15a	<p>R= C15:0</p>	1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] hexadecan-1-ona
15b	<p>R= C17:0</p>	1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadecan-1-ona
15c	<p>R= C17:1</p>	(<i>Z</i>)-1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadec-9-en-1-ona
16a	<p>R= C15:0</p>	1-[5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(4-metóxiifenil)]-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] hexadecan-1-ona

Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos 12-16a-c,17a,18a-b (Continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
16b	<p>R= C17:0</p>	1-[5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(4-metóxfenil)]-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadecan-1-ona
16c	<p>R= C17:1</p>	(<i>Z</i>)-1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(metóxfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] octadec-9-en-1-ona
17a	<p>R= C15:0</p>	1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] hecádecán-1-ona
18a	<p>R= C15:0</p>	1-[5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol] hexadecan-1-ona

Tabela 4 - Nomenclatura dos compostos 12-16a-c, 17a, 18a-b (Continuação).

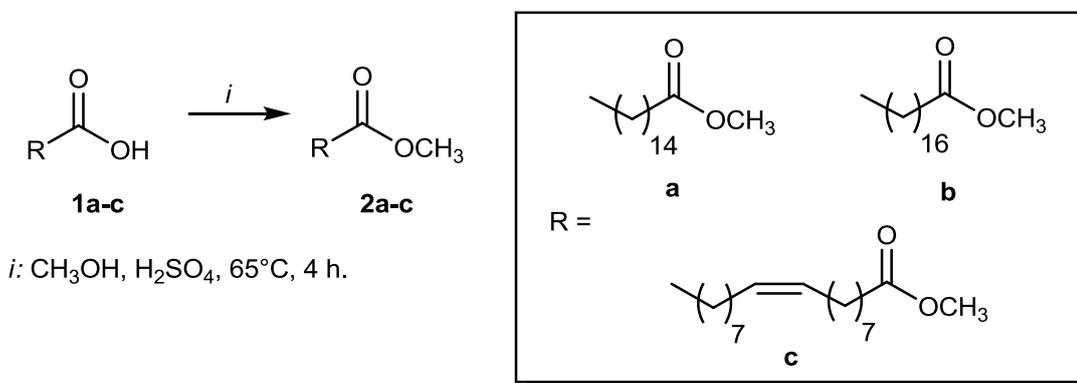
Composto	Estrutura	Nomenclatura
18b		1-[-5-fluormetil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona
	R= C17:0	

4. 2 Síntese e caracterização

4.2.1 Hidrazidas graxas

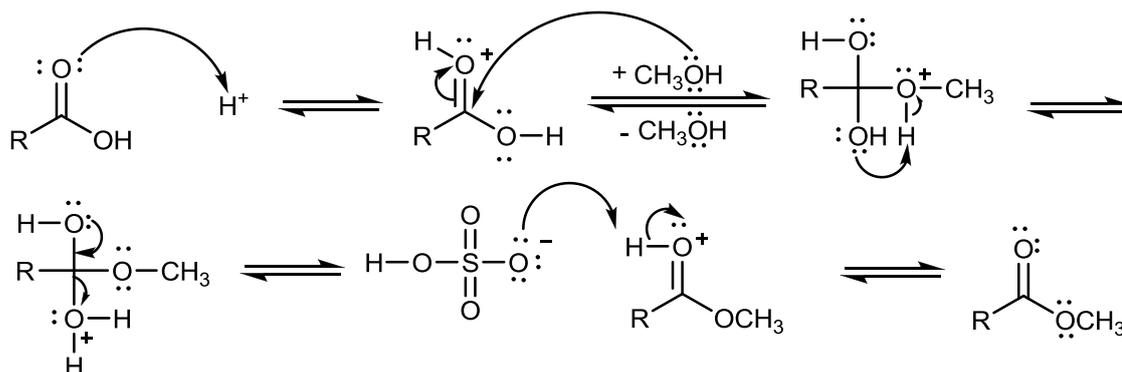
A síntese de hidrazidas graxas foi investigada devido a sua aplicação como precursores na síntese de heterociclos, sendo que esses têm sido utilizados em testes de atividade biológica. Com bases nisso, para a síntese das hidrazidas graxas, foram utilizados ácido palmítico (**1a**), ácido esteárico (**1b**) e ácido oléico (**1c**) comerciais.

Na síntese de hidrazidas é geralmente utilizado ésteres metílicos ou etílicos.^{17,31,42,53,67,68} Dessa forma, sintetizou-se os ésteres metílicos graxos palmitato de metila (**2a**), estearato de metila (**2b**) e oleato de metila (**2c**) através da reação de esterificação de ácidos graxos (**1a-c**) em meio ácido (**Esquema 28**), utilizando H₂SO₄ (1,5%) como catalisador em uma proporção molar 1:15 (ácido graxo: metanol) a temperatura de 65°C sob agitação magnética por 4 horas.



Esquema 28 - Síntese de ésteres metílicos graxos.

De acordo com o mecanismo proposto para a reação de esterificação (**Esquema 29**), o ácido carboxílico aceita um próton do catalisador e o par de elétrons do oxigênio no metanol ataca nucleofilicamente o grupo carbonila protonado, formando assim um intermediário tetraédrico. Após, há o prototropismo e a perda de uma molécula de água, resultando em um éster protonado seguida da transferência de um próton para uma base, formando o éster como produto.



Esquema 29 - Mecanismo da reação de esterificação.

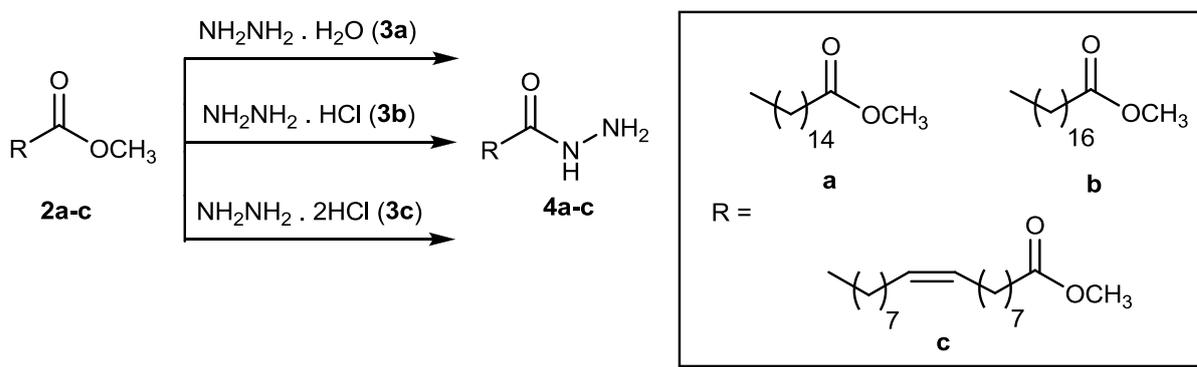
A reação de esterificação foi acompanhada por Cromatografia em Camada Delgada e os ésteres foram obtidos com rendimentos de 85 a 94%. A partir do espectro de infra-vermelho foi possível observar um estiramento forte em torno de 1740 cm⁻¹, característico de carbonila de éster. Na faixa de 1848 e 2926 cm⁻¹ foram atribuídas duas bandas fortes referentes os estiramentos C-H dos carbonos alifáticos. Ainda, o composto **2c** apresentou um estiramento forte da ligação C=C em 1463 cm⁻¹ (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Resultados obtidos na síntese de ésteres metílicos.

Entrada	Estrutura	IV δ (ident)	Rendimento (%)
1	2a	2916 (C-H) 2848 (C-H) 1741 (C=O) 1172 (C-O)	94
2	2b	2922 (C-H) 2852 (C-H) 1743 (C=O) 1170 (C-O)	85
3	2c	2926 (C-H) 2854 (C-H) 1743 (C=O) 1463 (C=C) 1170 (C-O)	88

A partir dos ésteres metílicos **2a-c** foram sintetizadas as hidrazidas graxas **4a-c**. Cabe salientar que já existem na literatura as hidrazidas graxas sintetizadas nesse trabalho, sendo que o diferencial dessa síntese baseia-se em duas novas metodologias, utilizando hidrazinas menos reativas até então não descritas na literatura.

A metodologia clássica utilizada para a síntese de hidrazidas é a reação chamada de hidrazinólise, a partir de hidrazina e o grupo éster como materiais de partida (**Esquema 30**), em metanol ou etanol, como solvente sob refluxo.



Esquema 30 - Síntese de hidrazida via ésteres metílicos.

Um aspecto importante ao investigar a reação de síntese de hidrazidas está relacionado com o uso de hidrazina como reagente. O monohidrato de hidrazina (**3a**) possui a vantagem de ser um reagente líquido e solúvel em álcool, o que favorece a reação de hidrazinólise. Porém, devido a dificuldade de compra desse reagente, foram investigadas duas rotas sintéticas alternativas à metodologia clássica, utilizando hidrazinas menos reativas como monoclóridato de hidrazina (**3b**) e dicloridrato de hidrazina (**3c**). No entanto, há uma grande dificuldade na síntese no que se refere ao monoclóridato de hidrazina e dicloridrato de hidrazina primeiramente quanto à solubilidade desses reagentes em solventes orgânicos. Além disso, hidrazinas **3b** e **3c** apresentam uma baixa reatividade, pois se encontram na forma de sal de amônio quaternário (**Figura 13**). Devido a isso, foi necessária a presença de uma base forte para que fosse liberado a hidrazina livre (NH_2NH_2) para o meio reacional.



Figura 13 - Estruturas da monocloridrato de hidrazina e dicloridrato de hidrazina.

Nesse estudo foram utilizadas as bases piridina, trietilamina, hidróxido de sódio e metóxido de sódio. Também, foram investigadas as condições reacionais como tempo e proporção estequiométrica de éster:hidrazina:base. O tempo reacional mínimo investigado para a síntese das hidrazidas graxas **4a-c** foi de 24 horas com base em estudos anteriores em que utilizaram hidrazinas pouco reativas.⁴⁸

O uso das bases trietilamina e piridina a partir das hidrazinas **3b** e **3c**, não levou a formação do produto, mesmo em proporções estequiométricas 1:3:1 e 1:3:3, e tempos reacional de 24 e 48 horas. Os testes feitos utilizando hidróxido de sódio e metóxido de sódio favoreceram a formação dos produtos **4a-c**, conforme ilustra a **Tabela 6**.

Tabela 6 - Condições reacionais para a hidrazinólise de ésteres metílicos graxos em MeOH a 65 °C.

Éster graxo	Hidrazina	Base	Éster: hidrazina: base*	Tempo	Resultado
2c	3c	NaOH	1:3:1	24 h	Não ocorreu
2c	3c	NaOH	1:3:3	24 h	Não ocorreu
2c	3c	NaOMe	1:3:3	24 h	Não ocorreu
2c	3c	NaOMe	1:3:6	24 h	2c + 4c
2a	3c	NaOMe	1:3:9	24 h	4a , 80%
2b	3c	NaOMe	1:3:9	24 h	4b , 80%
2c	3c	NaOMe	1:3:9	24 h	4c , 69%
2c	3b	NaOH	1:3:1	24 h	Não ocorreu
2c	3b	NaOH	1:3:1	24 h	Não ocorreu
2c	3b	NaOH	1:3:3	24 h	Não ocorreu
2c	3b	NaOH	1:3:1	48h	Não ocorreu
2c	3b	NaOH	1:3:3	48 h	4a , 80%
2b	3b	NaOH	1:3:3	48 h	4b , 80%
2c	3b	NaOH	1:3:3	48 h	4c , 69%
2c	3b	NaOMe	1:3:3	24 h	Não ocorreu
2c	3b	NaOMe	1:3:6	24 h	Não ocorreu
2c	3b	NaOMe	1:3:9	24 h	Não ocorreu

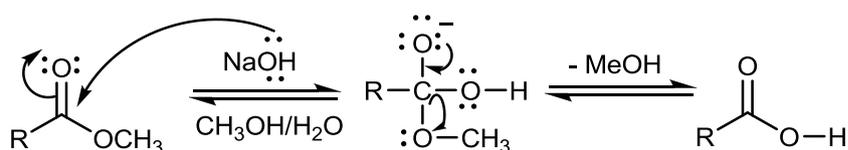
Tabela 6 - Condições reacionais para a hidrazinólise de ésteres metílicos graxos em MeOH a 65 °C. (Continuação)

Éster graxo	Hidrazina	Base	Éster: hidrazina: base*	Tempo	Resultado
2c	3b	NaOMe	1:3:3	48h	Não ocorreu
2c	3b	NaOMe	1:3:6	48h	Não ocorreu
2c	3b	NaOMe	1:3:9	24 h	2c+4c

*Proporção estequiométrica

O uso de metóxido de sódio como base em uma estequiometria 1:3:3 (éster: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2 \text{HCl}$: metóxido de sódio) não favoreceu a formação do produto e, com 1:3:6, a reação foi incompleta, restando éster no meio reacional, sendo observado por Cromatografia em Camada Delgada. Foi necessário um excesso nove vezes maior de metóxido de sódio em relação ao éster metílico graxo em uma proporção de 1:3:9 (éster: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$: metóxido de sódio) por 24 horas para que houvesse a formação de hidrazida graxa, com rendimentos de 69 a 80%.

A utilização de hidróxido de sódio como base em reações com dicloridrato de hidrazina não foi eficiente, havendo a formação de ácido carboxílico como subproduto da reação. Esse comportamento deve-se a formação de água no meio reacional devido a reação ácido-base pela adição de NaOH, havendo nesse caso uma reação competitiva de hidrólise do éster (**Esquema 31**).



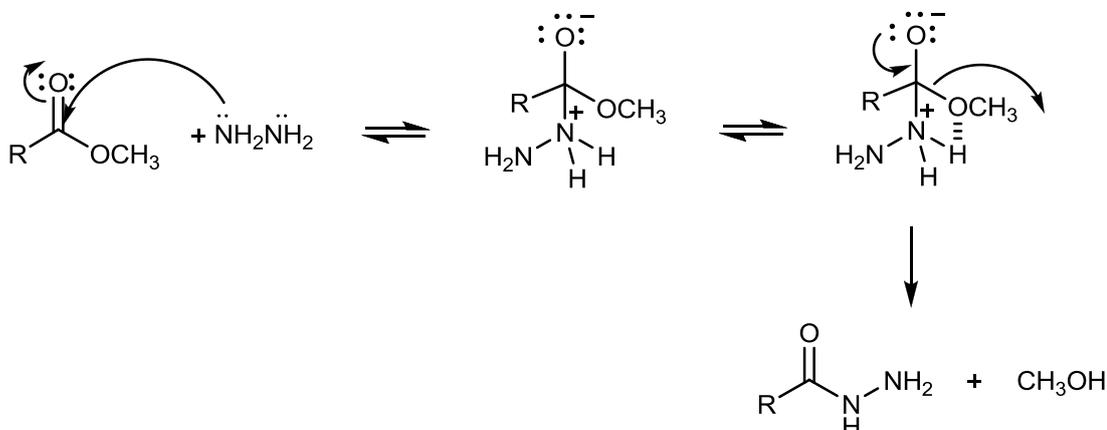
Esquema 31 - Reação competitiva de hidrólise.

Em testes feitos utilizando monocloridrato de hidrazina como material de partida, a formação do produto só foi observada a partir de uma quantidade de hidróxido de sódio equimolar ao monocloridrato de hidrazina, em uma proporção de 1:3:3 (éster: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$: NaOH), num tempo reacional de 48 horas.

Ainda, o uso de metóxido de sódio favoreceu a formação do produto numa proporção estequiométrica de 1:3:9, porém restou material de partida no meio reacional, sendo observado por Cromatografia em Camada Delgada.

De acordo com a proposta de mecanismo (**Esquema 32**), primeiramente ocorre uma reação ácido-base, formando NaCl como subproduto e liberando o

dinucleófilo (NH_2NH_2) para o meio reacional. A seguir, observa-se a formação da hidrazida graxa através de uma adição à carbonila, seguida de uma eliminação de álcool para gerar o produto.



Esquema 32 - Proposta de mecanismo da síntese de hidrazida.

Após a formação do produto obtido através de uma adaptação da metodologia clássica a partir das hidrazinas **3b** e **3c**, as hidrazidas graxas sintetizadas foram lavadas com água para retirar o sal (NaCl) e formado como subproduto da reação.

A purificação dos compostos foi feita por recristalização. Foram testados metanol e etanol como solventes, com base na literatura.^{17,31,67,68} No entanto, foi utilizado metanol devido a uma maior solubilidade e uma recristalização mais rápida do produto.

Após a purificação das hidrazidas, os compostos foram confirmados pelas bandas no espectro de infra-vermelho referentes ao deslocamento na posição da carbonila, comprovando que não restou éster como material de partida. Também, o espectro apresentou os estiramentos assimétrico e simétrico da ligação N-H, conforme ilustra a **Tabela 7**. Além disso, os pontos de fusão dos compostos **4a**, **4b** e **4c** apresentaram valores bem próximos dos apresentados na literatura.^{42,53}

Os rendimentos das três hidrazidas graxas sintetizadas foram bons (69-80%), sendo inferiores ou semelhantes quando comparados com a literatura que apresentou valores em torno de 80 a 95%.

Tabela 7 - Dados de Espectroscopia de Infravermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos **4a-c**.

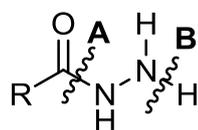
Entrada	Estrutura	IV $\delta(\text{cm}^{-1})(\text{ident.})$	Ponto de fusão (°C)*	Ponto de fusão (°C)**	Rendimento (%)
1	4a	3315 (N-Hassim.) 3178 (N-Hassim.) 2918 (C-Hsp ²) 2848 (C-Hsp ³) 1627 (C=O)	110-111	109-111	80
2	4b	3315 (N-Hassim.) 3178 (N-Hassim.) 2918 (C-Hsp ²) 2848 (C-Hsp ³) 1627 (C=O)	112-113	112-114	80
3	4c	3317 (N-Hassim.) 3178 (N-Hassim.) 2918 (C-Hsp ²) 2848 (C-Hsp ³) 1629 (C=O)	110-112	110-112	69

*Dados experimentais.

**Dados da literatura.

Os compostos sintetizados **4a-c** apresentaram uma baixa solubilidade em solventes orgânicos, devido a apolaridade da cadeia graxa, havendo bastante dificuldade no preparo das amostras para a realização das análises. Dentre os diversos solventes orgânicos investigados, as hidrazidas graxas apresentam uma melhor solubilidade em clorofórmio a quente.

As hidrazidas graxas também foram analisadas por Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG/MS). As principais quebras características (**Figura 14**) foram a perda de NHNH_2 em A e a perda de um próton em B.

**Figura 14** - Fragmentação característica das hidrazidas graxas.

Para as três hidrazidas sintetizadas **4a-c** foi possível observar a presença do íon molecular M^+ em todos os compostos com m/z de 270, 298 e 296 respectivamente (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Dados de Espectrometria de Massas dos compostos **4a-c**.

Entrada	Estrutura	MS	
		[(m/z)]	
1	4a	270 (5)	M ⁺
		269 (6)	M ⁺ - H ⁺
		239 (100)	M ⁺ - N ₂ H ₃
2	4b	298 (5)	M ⁺
		297 (6)	M ⁺ - H ⁺
		267 (100)	M ⁺ - N ₂ H ₃
3	4c	296 (23)	M ⁺
		295 (100)	M ⁺ - H ⁺

A partir das hidrazidas graxas sintetizadas foi possível investigar a síntese desses compostos, através de uma adaptação da metodologia clássica, não restringindo-se apenas ao uso da monohidrato de hidrazina como material de partida, sendo que não existe na literatura novas rotas sintéticas para a síntese de hidrazidas utilizando hidrazinas menos reativas.

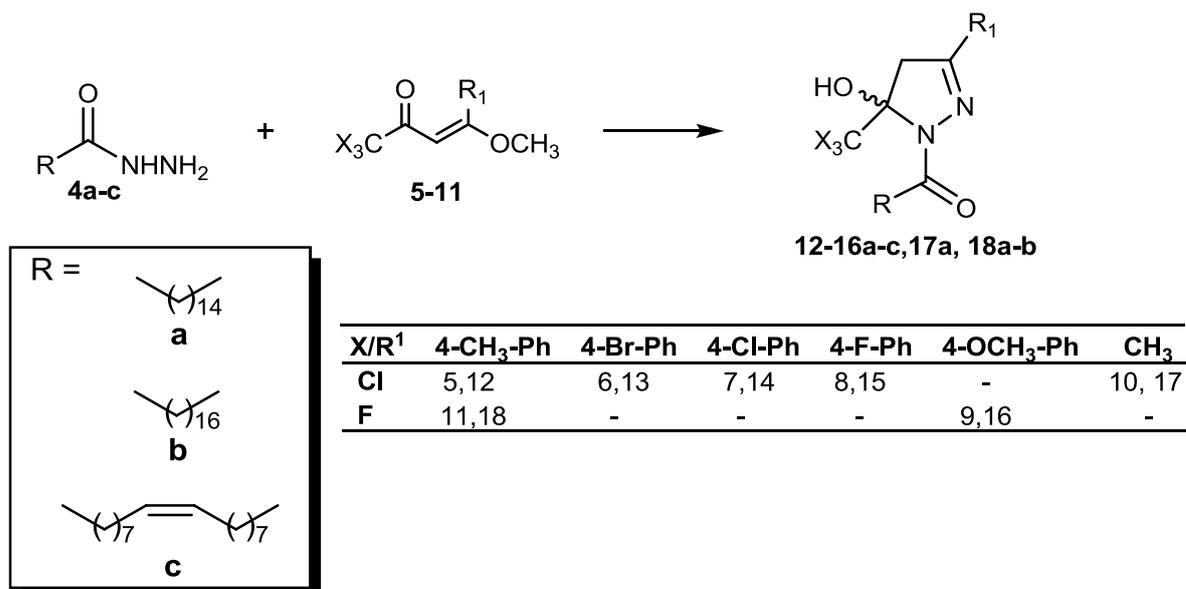
4.2.2. Compostos 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis graxos

A reação entre 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e hidrazinas são bem conhecidas na literatura.⁷³⁻⁷⁵ A proposta de sistematização na síntese dos compostos 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas foi realizada a partir de acetais e enoléteres. Inicialmente, foram realizadas as reações de acilação de enoléter, que levaram às enonas **10** e, as reações do acetal com acilantes e piridina, obtendo-se as enonas **5-9,11**.

As enonas sintetizadas para a realização desse trabalho foram feitas em colaboração do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

De modo geral, essas reações de ciclocondensação ocorrem em condições brandas, meio ácido ou básico e utilizando metanol ou etanol como solvente.

Nesse trabalho, foi realizada a síntese a partir de enonas 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas substituídas **5-11** com hidrazidas graxas **4a-c** (**Esquema 33**).



(i) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$, NaOCH_3 , MeOH , 65°C , 24 h. (ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, NaOH , MeOH , 65°C , 48 h.
 (iii) a) $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$, 25°C , 30 min. b) MeOH , 65°C , 24 h.

Esquema 33 - Síntese de *N*-acil trialometil pirazolinas graxas.

Inicialmente, a fim de sintetizar *N*-acil trialometil pirazolinas graxas, as reações de ciclocondensação foram realizadas a partir de hidrazidas graxas **4a-c** e enonas **5-11** através de reações em condições brandas, em refluxo de metanol com o tempo de reação de 12 horas.

A presença de um grupo retirador de elétrons ligado ao nitrogênio do 1,2-dinucleófilo torna as hidrazidas graxas menos reativas, pois os pares de elétrons dos átomos de nitrogênio estão em ressonância com o grupo carbonila, exigindo condições mais drásticas para que ocorra a reação. Dessa forma, foi adicionado o ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$, como um catalisador, ativando dessa forma a enona. O tempo utilizado na reação entre a enona com o $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$ em metanol influenciou na formação do produto.

Na **Tabela 9**, observa-se que a adição de hidrazida graxa imediatamente após a adição do catalisador na solução de enona em metanol, nenhum produto foi formado, mesmo após o tempo de reação de 24 horas. Com a adição de hidrazida graxa após 15 minutos, houve a formação do produto, mas foi observado a presença de material de partida, acompanhado por análise de RMN ^1H . O aumento do tempo antes da adição de hidrazida graxa para 30 minutos, levou a formação dos produtos regioespecíficos *N*-acil trialometil pirazolinas graxas **12-16a-c, 17, 18a-b** em um tempo reacional de 24 horas.

Tabela 9 - Condições reacionais para a síntese de *N*-acil trialometil pirazolinas graxas em metanol a 65 °C.

Enona	Hidrazida graxa	Ácido de Lewis	Condições reacionais	Resultado
7	4a	-	12 h	Não ocorreu
7	4a	-	24 h	Não ocorreu
7	4a	BF ₃	24 h*	Não ocorreu
7	4a	BF ₃	24 h**	Produto e material de partida
7	4a	BF ₃	24 h***	Produto

* adição de hidrazida graxa imediatamente.

** adição de hidrazida graxa após 15 minutos.

*** adição de hidrazida graxa após 30 minutos.

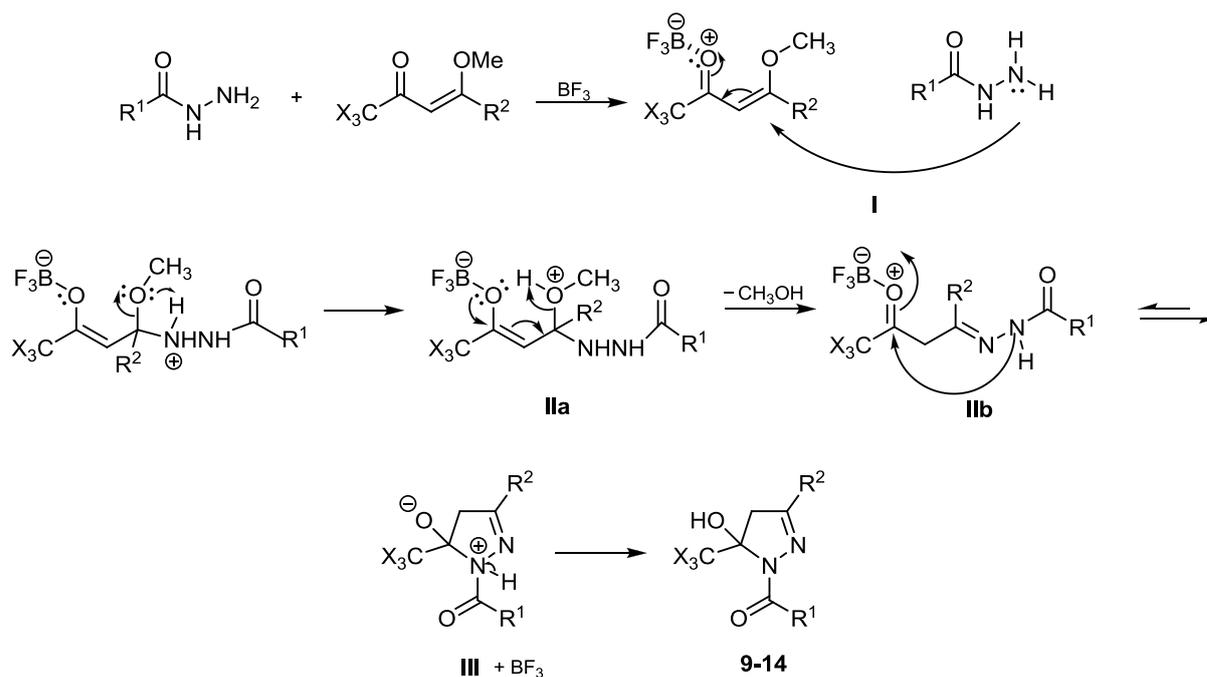
Após o término da reação, o meio reacional ficou em repouso até atingir a temperatura ambiente, quando ocorreu a precipitação do produto o qual foi filtrado e seco. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos (**Tabela 9**) não havendo necessidade de uma purificação posterior.

Além disso, a presença do grupo trialometil nas enonas como retirador de elétrons foi importante para a formação apenas do regioisômero 5-trialometil pirazolina,⁵⁶ impedindo a eliminação de água e aromatização diretamente a pirazol. Dessa forma, a sistematização das reações entre as enonas trialometil substituídas com as hidrazidas graxas demonstraram a versatilidade do método.

O mecanismo proposto para a formação das *N*-acil trialometil pirazolinas graxas envolve a ciclocondensação, através da reação de adição 1,3 de Michael, ilustrado no **Esquema 34**.

Na primeira etapa, ocorre o ataque do do par de elétrons do nitrogênio não substituído do dinucleófilo (hidrazida) ao carbono **C4** da enona (**I**). Após, há o deslocamento da densidade eletrônica e a captura de um próton pelo grupamento OCH₃, o qual é eliminado (**Ila e I Ib**).

Como há um segundo centro nucleofílico, o par de elétrons do nitrogênio substituído ataca novamente a enona no centro eletrofílico da carbonila, atingindo um novo estado de transição (**III**). Ocorre o prototropismo, havendo transferência de um próton do nitrogênio para o oxigênio, formando o produto final.



Esquema 34 - Mecanismo proposto para a síntese das *N*-acil trialometil pirazolinas graxas.

Através do espectro no infra-vermelho observou-se um estiramento forte entre 1654 a 1669 cm^{-1} característico de carbonila. Na faixa de 3558 a 3211 cm^{-1} foi possível observar uma extensa combinação de bandas, atribuídos aos estiramentos de OH e aos estiramentos C-H dos carbonos aromáticos. Além disso, as triclorometil pirazolinas são caracterizadas pela presença de uma banda de deformação axial de C-Cl intensa entre 810 e 823 cm^{-1} . No caso das *N*-acil trifluormetil pirazolinas, o grupo CF_3 foi observado através de uma banda de deformação axial de C-F forte na região entre 1184 e 1186 cm^{-1} .

Na **Tabela 10** estão apresentados os dados do espectro de infra-vermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos obtidos.

Tabela 10 - Dados de Espectroscopia no Infra-vermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos 12-16a-c, 17a, 18a-b

Composto	Dados de IV δ (ident.)	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
12a	3487, 3261 (O-H, C-H arom.)	55-58	87
	2920 (C-H sp^2)		
	2846 (C-H sp^3)		
	1660 C=O		
	819 (C-Cl)		

Tabela 10 - Dados de Espectroscopia no Infra-vermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos **12-16a-c,17,18a-b** (Continuação).

Composto	Dados de IV δ (ident.)	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
12a	3487, 3261 (O-H, C-H arom.) 2920 (C-H sp^2) 2846 (C-H sp^3) 1660 C=O 819 (C-Cl)	55-58	87
12b	3450 (O-H, C-H arom.) 2920 (C-H sp^2) 2848 (C-H sp^3) 1658 (C=O) 1465, 1425, 1396 (C=C arom.) 817 (C-Cl)	59-62	87
12c	3510,3444,3332 (O-H, C-H arom.) 2920 (C-H sp^2) 2848 (C-H sp^3) 1658 (C=O) 1467,1425,1394 (C=C arom.) 819 (C-Cl)	61-62	82
13a	3545,3406,3234 (O-H, C-H arom.) 2918 (C-H sp^2) 2848 (C-H sp^3) 1664 (C=O) 1591, 1417,1402,1386 (C=C arom.) 817(C-Cl)	68-69	85
13b	3549, 3471,3412(O-H, C-H arom.) 2918 (C-H sp^2) 2850 (C-H sp^3) 1699 (C=O) 1616, 1413 (C=C arom.) 821 (C-Cl)	74-77	85
13c	3549,3475,3414,3294 (O-H, C-H arom.) 2918 (C-H sp^2) 2846 (C-H sp^3) 1664 (C=O) 1593,1421,1398 (C=C arom.) 823 (C-Cl)	72-73	80
14a	3595, 3510, 3300, 3211 (O-H, C-H arom.) 2920 (C-H sp^2) 2846 (C-H sp^3) 1664 (C=O) 1597, 1421,1404,1388(C=C arom.) 823 (C-Cl)	57-60	87

Tabela 10 - Dados de Espectroscopia no Infra-vermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos **12-16a-c,17,18a-b** (Continuação).

Composto	Dados de IV δ (ident.)	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
14b	3290, 3209 (O-H, C-H arom.)	66-68	85
	2918 (C-H sp^2)		
	2848 (C-H sp^3)		
	1664 (C=O)		
	1597, 1469, 1421 (C=C arom.)		
	823 (C-Cl)		
14c	3323, 3205 (O-H, C-H arom.)	64-65	80
	2916 (C-H sp^2)		
	2848 (C-H sp^3)		
	1670 (C=O)		
	1597, 1419 (C=C arom.)		
	819 (C-Cl)		
15a	3473, 3414, 3236 (O-H, C-H arom.)	64-66	88
	2920 (C-H sp^2)		
	2846 (C-H sp^3)		
	1664 (C=O)		
	1602, 1423, 1423 (C=C arom.)		
	812 (C-Cl)		
15b	3469, 3414, 3290 (O-H, C-H arom.)	66-68	85
	2920 (C-H sp^2)		
	2848 (C-H sp^3)		
	1664 (C=O)		
	1597, 1423, 1394 (C=C arom.)		
	810 (C-Cl)		
15c	3549, 3410, 3223 (O-H, C-H arom.)	68-69	80
	2920 (C-H sp^2)		
	2848 (C-H sp^3)		
	1664 (C=O)		
	1600, 1423, 1394 (C=C arom.)		
	815 (C-Cl)		
16a	3475, 3414, 3255 (O-H, C-H arom.)	65-66	85
	2918 (C-H sp^2)		
	2846 (C-H sp^3)		
	1654 (C=O)		
	1608, 1516 (C=C arom.)		
	1259 (C-O-C assim.)		
	1039 (C-O-C sim.)		
	1184 (C-F)		
16b	3475, 3414, 3212 (O-H, C-H arom.)	69-72	85
	2918 (C-H sp^2)		
	2846 (C-H sp^3)		
	1654 (C=O)		
	1608, 1517 (C=C arom.)		
	1255 (C-O-C assim.)		
	1037 (C-O-C sim.)		
	1884 (C-F)		

Tabela 10 - Dados de Espectroscopia no Infra-vermelho, ponto de fusão e rendimento dos compostos **12-16a-c,17,18a-b** (Continuação).

Composto	Dados de IV δ (ident.)	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
17a	3180 (OH) 2918 (C-H sp^2) 2840 (C-H sp^3) 1654 (C=O) 821 (C-Cl)	54-55	90
18a	3477,3414, 3203 (O-H, C-H arom.) 2920 (C-H sp^2) 2848 (C-H sp^3) 1662 (C=O) 1595,1435 (C=C arom.) 1186 (C-F)	63-65	85
18b	3415 (O-H, C-H arom.) 2920 (C-H sp^2) 2848 (C-H sp^3) 1664 (C=O) 1600,1433 (C=C arom.) 1186 (C-F)	68-69	86

Ainda, as *N*-acil trialometil pirazolinas graxas foram analisadas por RMN de ^1H e ^{13}C , apresentando um conjunto de sinais correspondentes às estruturas propostas,⁶²⁻⁶⁸ conforme exemplo ilustrado na **Figura 15**.

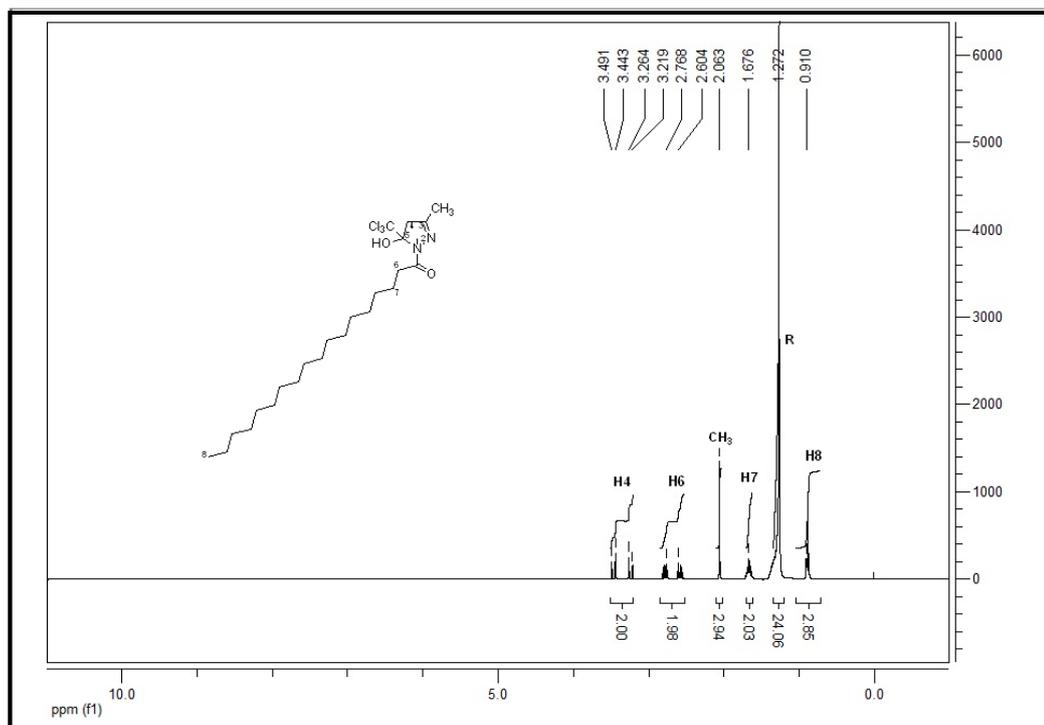
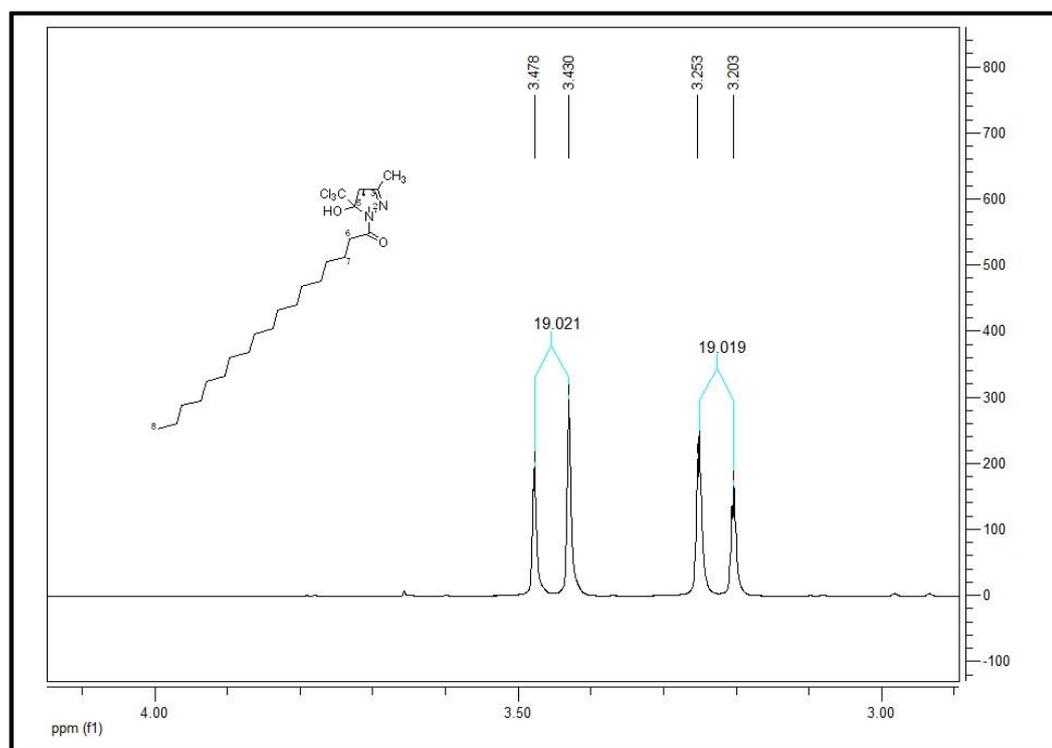


Figura 15 - Espectro de RMN ^1H do composto **17a**, em CDCl_3 400 MHz.

O espectro de RMN de ^1H apresentou sinais para os prótons diastereotópicos H4a e H4b ligados ao C4 do anel pirazolinico; H6 e H7 correspondente aos hidrogênios dos carbonos α e β da carbonila; H8 ao hidrogênio do carbono terminal da cadeia graxa; e R refere-se à sobreposição dos sinais de hidrogênio da cadeia graxa.

Os compostos sintetizados apresentaram sinais característicos no espectro de RMN de ^1H para os hidrogênios diastereotópicos (H4a e H4b) através de um duplete de duplete com deslocamentos na faixa de 3,46 a 3,91 ppm para o hidrogênio em campo mais alto e na faixa de 3,25 a 3,60 ppm para o hidrogênio em campo mais baixo, apresentando acoplamento geminal desse hidrogênios na faixa entre 18 e 19 Hz. Este comportamento demonstra a presença de um centro estereogênicos (C5) vizinhos ao C4, confirmando a estruturas como *N*-acil trialometil pirazolinas graxas. A **Figura 16** mostra o espectro completo de RMN ^1H do composto **17a** junto à região ampliada correspondente aos hidrogênios diastereotópicos.

Além disso, estudos revelam que o sinal do hidrogênio em campo mais baixo corresponde ao hidrogênio que está cis ao grupo OH ligado ao C5 ao anel pirazolinico.⁷³



Os espectros que possuem um grupamento aromático na posição 3 do anel pirazolínico, apresentam dois dubletos na região entre 7,72 e 7,04 ppm (**Figura 17**).

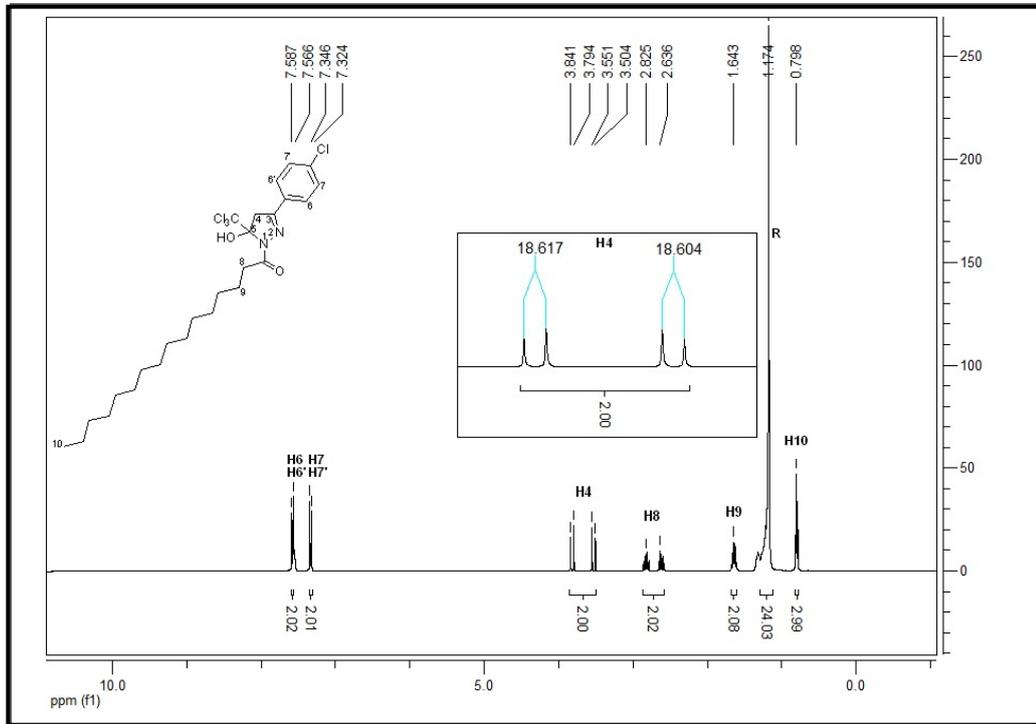


Figura 17 - Espectro de RMN ^1H do composto **14a** em CDCl_3 400MHz.

Os hidrogênios do anel aromático apresentam uma constante de acoplamento na faixa em torno de 8 a 9 Hz. A **Figura 18** ilustra a expansão correspondente aos hidrogênios do grupamento aromático.

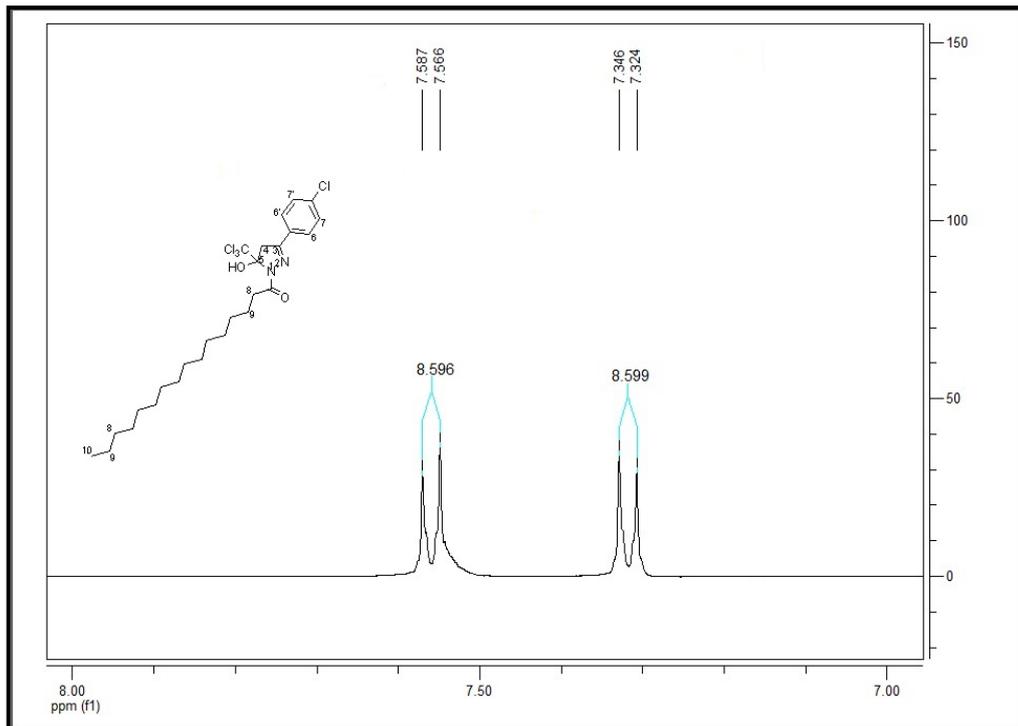


Figura 18 - Espectro de RMN ^1H do composto **14a** em CDCl_3 , 400 MHz, expansão entre 7-8 ppm.

Ainda, Os compostos **18a** e **18b** que apresentam o grupamento 4-Me-C₆H₄ na posição 3 do anel pirazolínico, apresentaram dois multipletos. Esse comportamento é caracterizado por um acoplamento a longa distancia dos prótons do grupo metila com os prótons dos carbonos *meta*.

As *N*-acil triclorometil pirazolinias **13a-c**, com grupo *p*-Br ligado ao C3 do anel pirazolínico, apresentaram dois sinais de multipletos na região de 7,57 a 7,59 ppm, sendo que os demais compostos com substituinte aromático contendo halogênio como *p*-F e *p*-Cl não apresentaram essa característica. Esse comportamento pode ocorrer devido ao menor efeito de blindagem do bromo, por ele ser menos eletronegativo que os átomos de flúor e cloro, blindando menos o próton do campo magnético aplicado.

Os espectros de RMN de ¹³C mostram como sinais característicos para as *N*-acil trifluometil pirazolinias graxas o C5 do anel pirazolínico e o grupamento CF₃, ambos caracterizados pela presença de um quarteto (**Figura 19**).

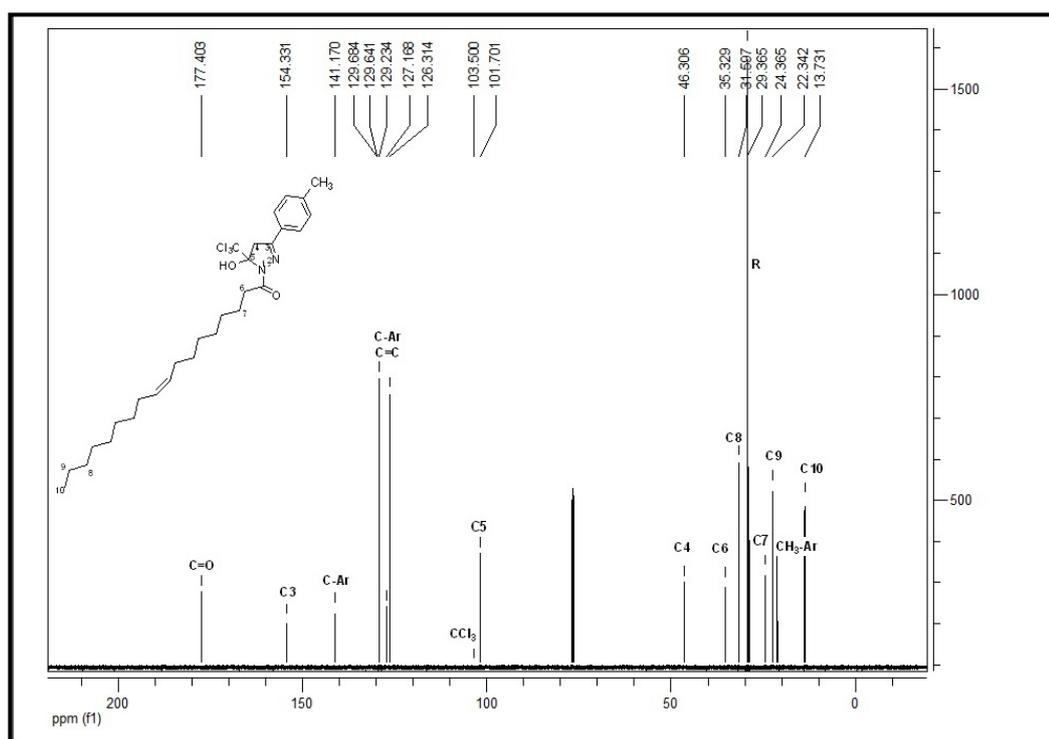


Figura 19 - Espectro de RMN ¹³C do composto **16c** em CDCl₃ 100 MHz.

O C5 é observado na região entre 90-92 ppm, apresentando uma constante de acoplamento em torno de 36 a 37 Hz. A **Figura 20** ilustra a ampliação do espectro de ¹³C do composto **16c**, na região caracterizada pelo C5 das *N*-acil trifluometil pirazolinias.

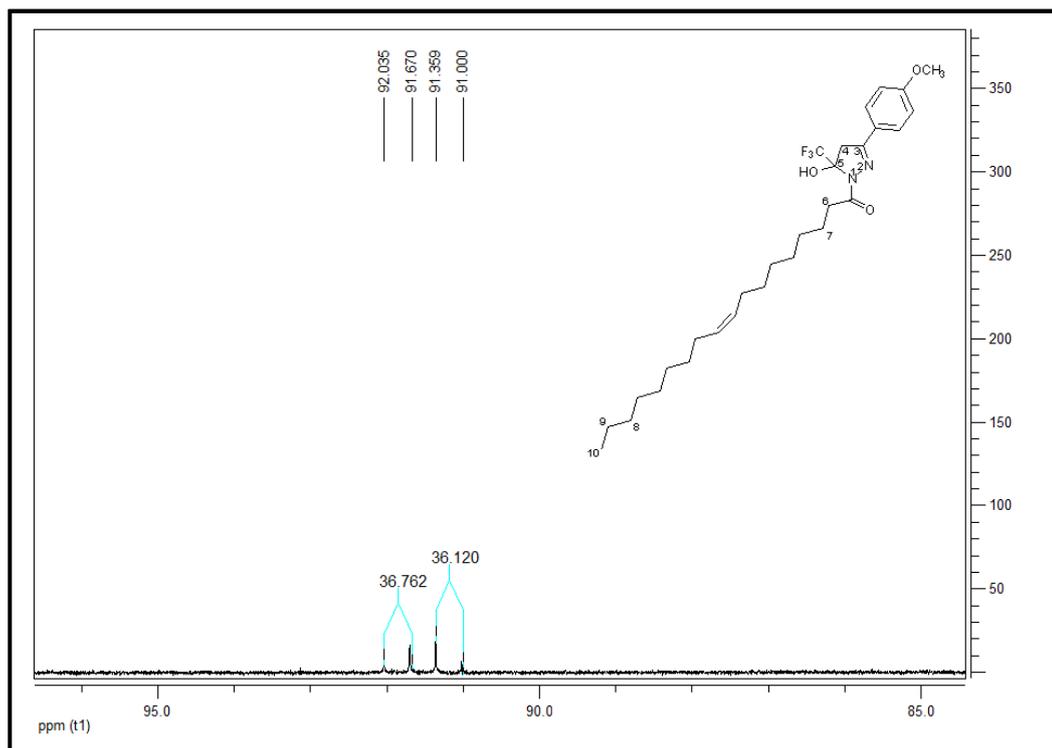


Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **16c** em CDCl_3 400 MHz, expansão entre 85-95 ppm.

O carbono do grupamento CF_3 é caracterizado por um quarteto, na região entre 118 a 124 ppm, com uma constante de acoplamento de 287 ppm (**Figura 21**).

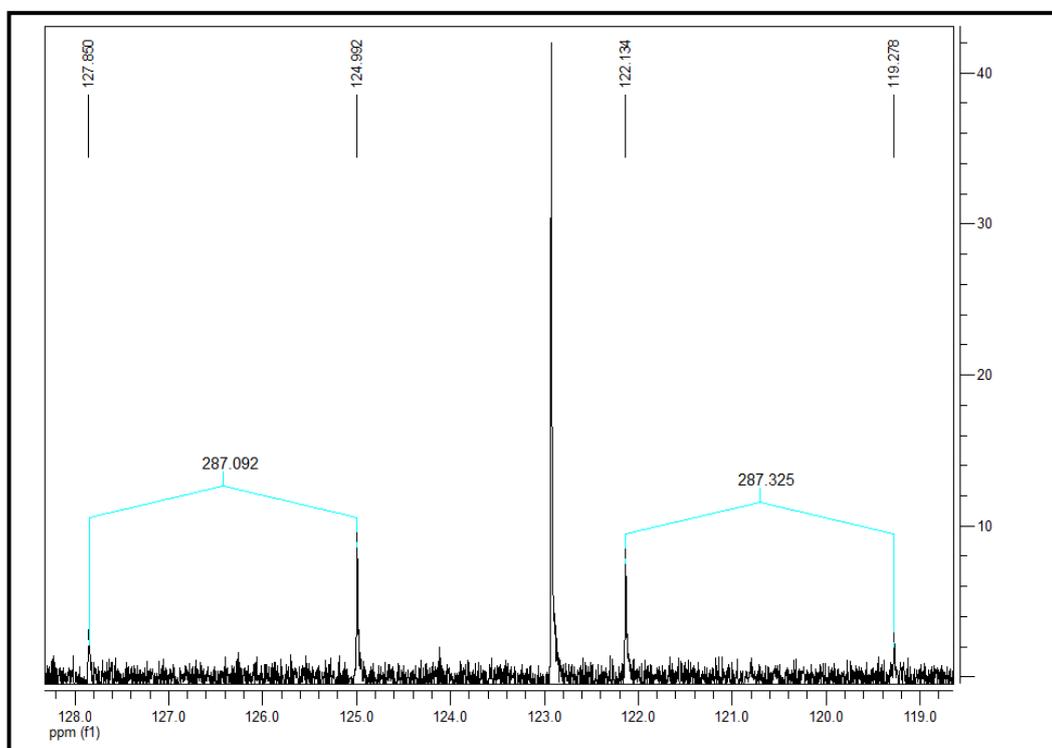


Figura 21 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **16c** em CDCl_3 400 MHz, expansão entre 115-125 ppm.

Nos espectros de RMN de ^{13}C para os compostos *N*-acil trialometil pirazolinas graxas, o carbono do grupamento CCl_3 apresenta um sinal de singlete, em uma região em torno de 103 ppm (**Figura 22**).

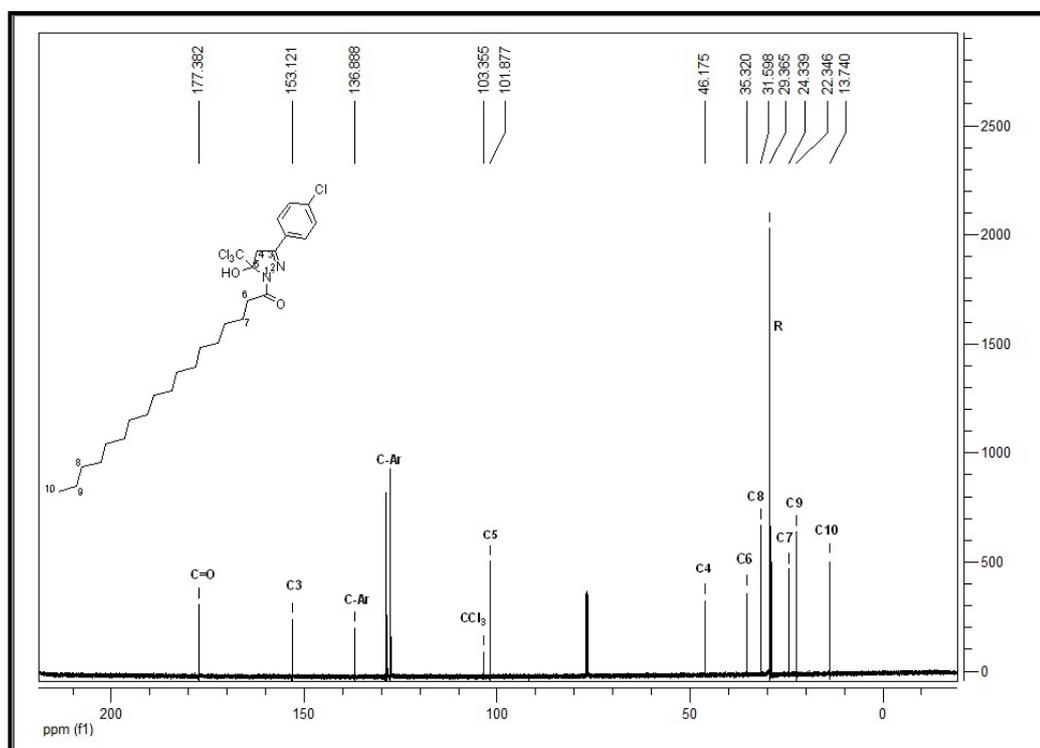


Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a** em CDCl_3 400MHz

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C das *N*-acil trialometil pirazolinas graxas **12-16a-c,17a,18a-b** estão descritos na **Tabela 11**.

Tabela 11 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **12-16a-c,17a,18a-b**.

Composto	Estrutura	RMN ^1H	RMN ^{13}C
		δ (ppm), J_{HH} (Hz)	δ (ppm) J_{CF} (Hz)
12a		7,61 (d, 2H, $^2J=8,5$, H-Ar); 7,24 (d, 2H, $^2J=8,5$, H-Ar); 3,91 (d, 1H, $^2J=18,5$, H4b); 3,60 (d, 1H, $^2J=18,5$, H4a); 2,88-2,72 (s, 2H, CH_2); 2,39 (s, 3H, CH_3); 1,74 (s, 2H, CH_2); 1,25 (s, 24H, CH_2); 0,89 (s, 3H, CH_3).	177,3 (C=O); 154,3 (C3); 141,129,126 (C-Ar); 103,4 (CCl_3); 101,6 (C5); 46,2 (C4); 35,3 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 15,3 (CH_3 -Ar); 13,7 (C10).

Tabela 11 - Dados de RMN ¹H e ¹³C dos compostos 12-16a-c, 17a, 18a-b (Continuação).

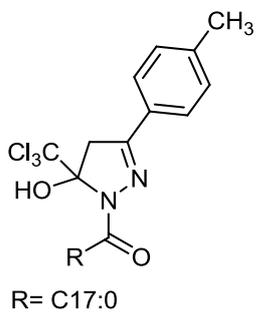
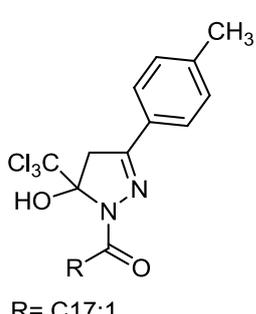
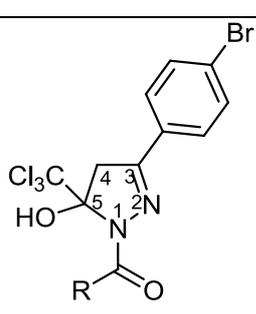
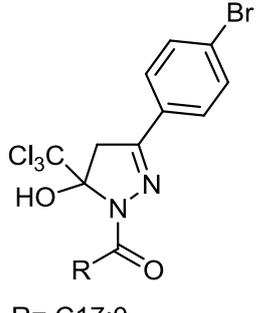
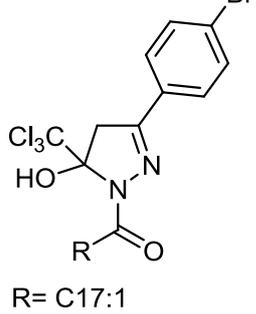
Composto	Estrutura	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
		δ (ppm), J_{HH} (Hz)	δ (ppm) J_{CF} (Hz)
12b		7,6 (d, 2H, ² J=8, H-Ar); 7,23 (d, 2H, ² J=8, H-Ar); 3,9 (d, 1H, ² J=18,5 H4b); 3,6 (d, 1H, ² J=18,5 H4a); 2,88-2,77 (s, 2H, CH ₂); 2,39 (s, 3H, CH ₃); 1,72 (s, 2H, CH ₂); 1,25 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	177,4 (C=O); 154,3 (C3); 141, 129, 128, 127, 126 (C-Ar); 103,4 (CCl ₃); 101,6 (C5); 46,2 (C4); 35,3 (C7); 31,5 (C9); 29,3 (R); 24,3 (C8); 22,3 (C10); 21,1 (OCH ₃); 13,7 (C11).
12c		7,6 (d, 2H, ² J=8,7, H-Ar); 7,22 (d, 2H, ² J=8,7, H-Ar); 5,33 (s, 2H, 2 H-C=C); 3,9 (d, 1H, ² J=18,5 H4b); 3,59 (d, 1H, ² J=18,5 H4a); 2,87-2,71 (s, 2H, CH ₂); 2,39 (s, 3H, CH ₃); 1,72 (s, 2H, CH ₂); 1,25 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	177,4 (C=O); 154,3 (C3); 141,0 (C-Ar); 129, 127, 126 (C-Ar, C=C); 103,5 (CCl ₃); 101,7 (C5); 46,3 (C4); 35,3 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 21,1 (CH ₃ -Ar); 13,7 (C10).
13a		7,59 (m, 4H, H-Ar); 3,87 (d, 1H, ² J=18,6 H4b); 3,58 (d, 1H, ² J=18,6 H4a); 2,9-2,73 (s, 2H, CH ₂); 1,74 (s, 2H, CH ₂); 1,28 (s, 24H, CH ₂); 0,9 (s, 3H, CH ₃).	177,3 (C=O); 153,2 (C3); 131, 128, 127, 125 (C-Ar); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,1 (C4); 35,3 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).
13b		7,57 (m, 2H, 4H, H-Ar); 3,90 (d, 1H, ² J=18,6 H4b); 3,6 (d, 1H, ² J=18,6 H4a); 2,87-2,71 (s, 2H, CH ₂); 1,72 (s, 2H, CH ₂); 1,25 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	177,3 (C=O); 153,2 (C3); 131, 128, 127, 125 (C-Ar); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,1 (C4); 35,3 (C6); 31,3 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).
13c		7,57 (m, 2H, 4H, H-Ar); 5,33 (s, 2H, 2 H-C=C); 3,89 (d, 1H, ² J=18,6 H4b); 3,6 (d, 1H, ² J=18,6 H4a); 2,87-2,71 (s, 2H, CH ₂); 1,72 (s, 2H, CH ₂); 1,25 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	177,3 (C=O); 153,2 (C3); 131, 129, 128, 127, 125 (C-Ar, C=C); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,1 (C4); 35,3 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).

Tabela 11 - Dados de RMN ¹H e ¹³C dos compostos 12-16a-c, 17a, 18a-b (Continuação).

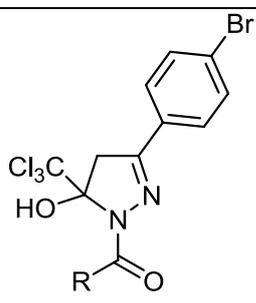
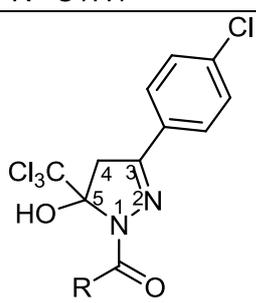
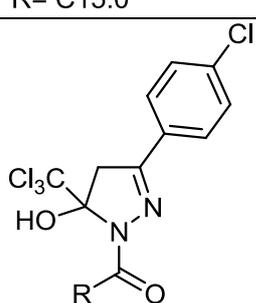
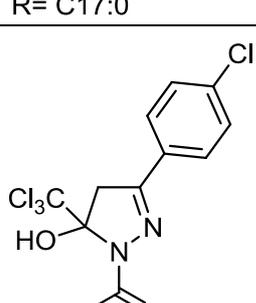
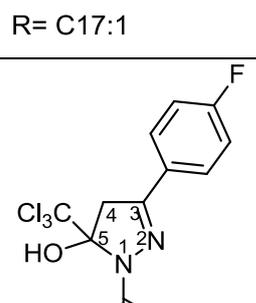
Composto	Estrutura	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
		δ (ppm), J_{HH} (Hz)	δ (ppm) J_{CF} (Hz)
13c		7,57 (m, 2H, 4H, H-Ar); 5,33 (s, 2H, 2 H-C=C); 3,89 (d, 1H, ² J=18,6 H4b); 3,6 (d, 1H, ² J=18,6 H4a); 2,87-2,71 (s, 2H, CH ₂); 1,72 (s, 2H, CH ₂); 1,25 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	177,3 (C=O); 153,2 (C3); 131, 129, 128, 127, 125 (C-Ar, C=C); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,1 (C4); 35,3 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).
	R= C17:1		
14a		7,57 (d, 2H, ² J=8,5, H-Ar); 7,33 (d, 2H, ² J=8,5, H-Ar); 3,81 (d, 1H, ² J=18,6 H4b); 3,52 (d, 1H, ² J=18,6 H4a); 2,81-2,63 (s, 2H, CH ₂); 1,64 (s, 2H, CH ₂); 1,17 (s, 24H, CH ₂); 0,79 (s, 3H, CH ₃).	177,4 (C=O); 153,1 (C3); 136,8 (C-Ar); 128;127 (C-Ar); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,1 (C4); 35,3 (C6); 31,6 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,8 (C10).
	R= C15:0		
14b		7,56 (d, 2H, ² J=8,8, H-Ar); 7,32 (d, 2H, ² J=8,8, H-Ar); 3,8 (d, 1H, ² J=18,6 H4b); 3,51 (d, 1H, ² J=18,6 H4a); 2,79-2,62 (s, 2H, CH ₂); 1,63 (s, 2H, CH ₂); 1,25 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	177,3 (C=O); 153,2 (C3); 136, 131, 128, 127, 125 (C-Ar); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,1 (C4); 35,3 (C6); 31,3 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).
	R= C17:0		
14c		7,57 (d, 2H, ² J=8,6, H-Ar); 7,33 (d, 2H, ² J=8,6, H-Ar); 5,32 (s, 2H, 2 H-C=C); 3,82 (d, 1H, ² J=18,5 H4b); 3,52 (d, 1H, ² J=18,5 H4a); 2,8-2,64 (s, 2H, CH ₂); 1,72 (s, 2H, CH ₂); 1,18 (s, 28H, CH ₂); 0,8 (s, 3H, CH ₃).	177,3 (C=O); 153,1 (C3); 128,126,115 (C- Ar, C=C); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,1 (C4); 35,3 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).
	R= C17:1		
15a		7,69 (d, 2H, ² J=8,8, H- Ar); 7,10 (d, 2H, ² J=8,8, H-Ar); 3,87 (d, 1H, ² J=18,5 H4b); 3,57 (d, 1H, ² J=18,5 H4a); 2,84- 2,68 (s, 2H, CH ₂); 1,69 (s, 2H, CH ₂); 1,22 (s, 24H, CH ₂); 0,84 (s, 3H, CH ₃).	177,4 (C=O); 165, 162 (C-Ar); 153,2 (C3); 128, 126, 115 (C-Ar); 103,3 (CCl ₃); 101,8 (C5); 46,3 (C4); 35,2 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).
	R= C15:0		

Tabela 11 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 12-16a-c, 17a, 18a-b (Continuação).

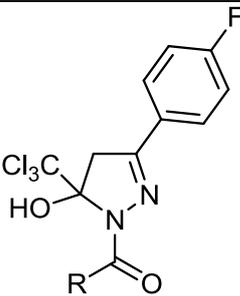
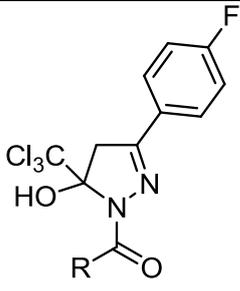
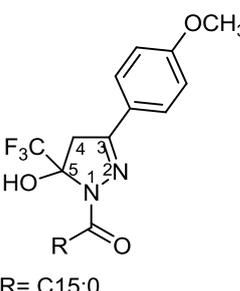
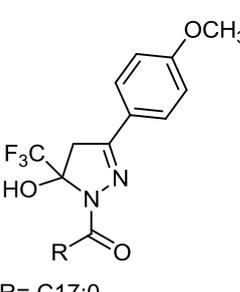
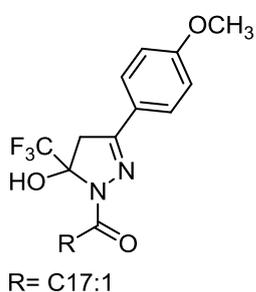
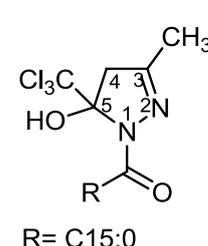
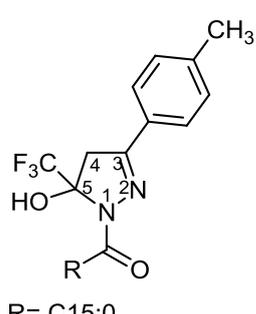
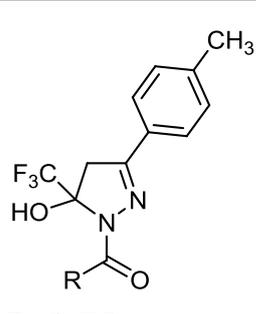
Composto	Estrutura	RMN ^1H	RMN ^{13}C
		δ (ppm), J_{HH} (Hz)	δ (ppm) J_{CF} (Hz)
15b		7,72 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 7,13 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 3,9 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4b); 3,6 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4a); 2,88-2,71 (s, 2H, CH ₂); 1,72 (s, 2H, CH ₂); 1,25 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	177,7 (C=O); 163,1(C-F); 153,5 (C3); 128, 126, 115 (C-Ar); 103,7 (CCl ₃); 102,1 (C5); 46,6 (C4); 35,6 (C6); 31,9 (C8); 29,6 (R); 24,6 (C7); 22,6 (C9); 14,0 (C10).
	R= C17:0		
15c		7,67 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 7,10 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 5,30 (s, 2H, 2 H-C=C); 3,86 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4b); 3,57 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4a); 2,85-2,67 (s, 2H, CH ₂); 1,68 (s, 2H, CH ₂); 1,21 (s, 28H, CH ₂); 0,84 (s, 3H, CH ₃).	177,3 (C=O); 165, 162 (C-F); 153,2 (C3); 128, 126 (C-Ar, C=C); 103,3 (CCl ₃); 101,7 (C5); 46,2 (C4); 35,2 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,3 (C7); 22,3 (C9); 13,7 (C10).
	R= C17:1		
16a		7,55 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 6,86 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 3,77 (s, 3H, OCH ₃); 3,67 (d, 1H, $^2J=18,4$ H4b); 3,48 (d, 1H, $^2J=18,4$ H4a); 2,72-2,66 (s, 2H, CH ₂); 1,63 (s, 2H, CH ₂); 1,17 (s, 24H, CH ₂); 0,8 (s, 3H, CH ₃).	175,5 (C=O); 161,4 (C-OCH ₃); 152 (C3); 127; 124; 121 (C-Ar); 120,1 (q, $^1J=287$, CF ₃); 115,8 (C-Ar); 91,3 (q, $^2J=37$, C5); 55,9 (C4); 42,8 (OCH ₃); 34,4 (C6); 31,4 (C8); 29,2 (R); 24,0 (C7); 22,2 (C9); 13,6 (C10).
	R= C15:0		
16b		7,55 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 6,86 (d, 2H, $^2J=8,8$, H-Ar); 3,74 (s, 3H, OCH ₃); 3,51 (d, 1H, $^2J=18,4$ H4b); 3,35 (d, 1H, $^2J=18,4$ H4a); 2,69-2,63 (s, 2H, CH ₂); 1,6 (s, 2H, CH ₂); 1,15 (s, 24H, CH ₂); 0,77 (s, 3H, CH ₃).	175,8 (C=O); 161,8 (C-OCH ₃); 152,3 (C3); 128,1 (C-Ar); 120,4 (q, $^1J=287$, CF ₃); 114,2 (C-Ar); 91,7 (q, $^2J=37$, C5); 55,2 (C4); 43,2 (OCH ₃); 34,7 (C6); 31,7 (C8); 29,5 (R); 24,3 (C7); 22,5 (C9); 13,9 (C10).
	R= C17:0		

Tabela 11 - Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 12-16a-c, 17a, 18a-b (Continuação).

Composto	Estrutura	RMN ^1H	RMN ^{13}C
		δ (ppm), J_{HH} (Hz)	δ (ppm) J_{CF} (Hz)
16c	 <p>R= C17:1</p>	7,62 (d, 2H, $^2J=8,1$, H-Ar); 7,08 (d, 2H, $^2J=8,1$, H-Ar); 5,34 (2 H-C=C); 3,84 (s, 3H, OCH ₃); 3,73 (s, 3H, OCH ₃); 3,63 (d, 1H, $^2J=18,4$ H4b); 3,52 (d, 1H, $^2J=18,4$ H4a); 2,78- 2,73 (s, 2H, CH ₂); 1,7 (s, 2H, CH ₂); 1,24 (s, 28H, CH ₂); 0,87 (s, 3H, CH ₃).	175,8 (C=O); 161,8 (C-Ar); 152,3 (C3); 129,9; 129,6 (C=C); 128,1 (C-Ar); 120,4 (q, $^1J=287$, CF ₃); 114,2 (C-Ar); 91,7 (q, $^2J=37$, C5); 55,2 (C4); 43,2 (OCH ₃); 34,7 (C6); 31,8 (C8); 29,5 (R); 24,1 (C7); 22,5 (C9); 13,9 (C10).
17a	 <p>R= C15:0</p>	3,46 (d, 1H, $^2J=19$, H4b); 3,25 (d, 1H, $^2J=19$, H4a); 2,76-2,60 (s, 2H, CH ₂); 2,06 (s, 2H, CH ₃); 1,67 (s, 2H, CH ₂); 1,27 (s, 24H, CH ₂); 0,91 (s, 3H, CH ₃).	177,1 (C=O); 155,7 (C3); 103,4 (CCl ₃); 101,3 (C5); 49,6 (C4) 35,1 (C6); 31,5 (C8); 29,3 (R); 24,2 (C7); 22,3 (C9); 15,3 (Me) 13,7 (C10).
18a	 <p>R= C15:0</p>	7,61 (d, 2H, $^2J=8,6$, H-Ar); 7,04 (d, 2H, $^2J=8,6$, H-Ar); 3,55 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4b); 3,4 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4a); 2,73-2,67 (s, 2H, CH ₂); 2,32 (s, 3H, CH ₃); 1,64 (s, 2H, CH ₂); 1,18 (s, 24H, CH ₂); 0,80 (s, 3H, CH ₃).	175,8 (C=O); 165,5 (C-Ar); 152,6 (C3); 123,1(q, $^1J=287$, CF ₃); 118,9 (C-Ar); 91,6 (q, $^2J=37$, C5); 43,1 (C4); 34,7 (C6); 31,7 (C8); 29,5 (R); 24,3 (C7); 22,5 (C9); 21,3 (CH ₃); 13,9 (C10).
18b	 <p>R= C17:0</p>	7,65 (d, 2H, $^2J=8,7$, H-Ar); 7,07 (d, 2H, $^2J=8,7$, H-Ar); 3,58 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4b); 3,43 (d, 1H, $^2J=18,5$ H4a); 2,76-2,7 (s, 2H, CH ₂); 2,35 (s, 3H, CH ₃); 1,68 (s, 2H, CH ₂); 1,23 (s, 28H, CH ₂); 0,84 (s, 3H, CH ₃).	175,8 (C=O); 165,5 (C-Ar); 152,6 (C3); 123,2(q, $^1J=287$, CF ₃); 118,9 (C-Ar); 91,9 (q, $^2J=37$, C5); 43,2 (C4); 34,7 (C6); 31,7 (C8); 29,5 (R); 24,3 (C7); 22,4 (C9); 21,1 (CH ₃); 13,8 (C10).

5 CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos nesse trabalho, foram desenvolvidas duas novas metodologias a partir de monocloridrato de hidrazina e dicloridrato de hidrazina para a síntese de hidrazidas graxas derivadas dos ácidos graxos palmítico, esteárico e oléico. Nestas rotas sintéticas, foi fundamental o uso de bases fortes como hidróxido de sódio e metóxido de sódio, a partir de proporções estequiométricas específicas para cada método utilizado de hidrazina e base em relação ao éster para cada método utilizado.

Assim, a partir de ácidos graxos derivados de fontes renováveis, embora utilizando substratos pouco reativos e um tempo reacional maior, foi possível desenvolver duas alternativas de síntese, adaptadas a partir da metodologia clássica para a síntese de hidrazidas, sendo obtidos compostos com bons rendimentos, que foram semelhantes ou ligeiramente inferiores quando comparados com a literatura (69-80%).

As hidrazidas graxas sintetizadas foram empregadas como precursores para uma série de dezoito novos compostos pirazolínicos contendo em sua estrutura radicais graxos na posição 1 do anel, através da reação de ciclocondensação com 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas substituídas.

Considerando tais aspectos, foi possível sintetizar heterociclos trialometil substituídos derivados de ácidos graxos comuns. Apesar da baixa reatividade das hidrazidas graxas foi possível aplicar e desenvolver uma metodologia simples, de custo relativamente baixo, sem a necessidade de tratamento posterior para as 5-trialometil pirazolinas, sendo que essas apresentaram alto grau de pureza e muito bons rendimentos (80-90%), tendo sido caracterizadas através da análises de Infra-vermelho e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

Além disso, os compostos heterocíclicos graxos sintetizados podem contribuir para as pesquisas afim de desenvolver a área dos oleoquímicos.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Equipamentos

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

As análises de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizadas em colaboração com o laboratório de RMN na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 200 de 200,13 MHz para ^1H e/ou espectrômetro BRUKER DPX 400 de 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

As amostras de RMN foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3), formando soluções de 0,5 M para ^1H e 1 M para ^{13}C . Como referência interna foi usado o tetrametilsilano (TMS) a 0,1%. As condições usadas para ^1H no espectrômetro BRUKER DPX 200 foram: SF 200,13 MHz; lock interno pelo ^2D , largura do pulso 9,9 μs : tempo de aquisição 3,89 s, janela espectral 965 Hz, número de varreduras 8 a 32, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875; temperatura de 300 K.

As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX 400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,32 para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D , largura do pulso 9,9 μs (^1H) e 19,5 μs (^{13}C): tempo de aquisição 3,98 s (^1H) e 1,41 s (^{13}C), janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C), número de varreduras 8 a 32 (^1H) e 500 a 60000 para ^{13}C dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,179994 (^{13}C); temperatura de 300 K.

6.1.2 Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas - GC/MS

As análises de Cromatografia gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas das hidrazidas graxas foram realizadas em colaboração com o laboratório de Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE).

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 m). Fluxo de gás Hélio de 2

mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 L, com injeção de 1 L; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no Espectrômetro de Massas.

6.1.3 Espectroscopia no Infra-vermelho

Os espectros na região do Infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de modelo Shimadzu - IR PRESTIGE-21, com leituras na região de 4000 a 400 cm^{-1} . As amostras líquidas foram lidas utilizando células de NaCl e as amostras sólidas por refletância difusa.

6.1.4 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Fisatom 430D.

6.2 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram de qualidade técnica ou para análise, purificados segundo procedimentos usuais do laboratório como destilação ou coluna cromatográfica em sílica gel para garantir o êxito das reações.

Os reagentes utilizados foram:

- Ácido oléico, ácido palmítico, e ácido esteárico;
- Monocloridrato de hidrazina;
- Dicloridrato de hidrazina;
- Solventes: hexano, acetato de etila, metanol, clorofórmio;
- Sulfato de magnésio;
- Ácido sulfúrico.

A vidraria necessária é composta de materiais de uso convencional em laboratório, como balões de vidro, pipetas, becker, dentre outros.

Os equipamentos que se utilizam estão disponíveis no laboratório, entre eles: Placa de aquecimento e agitação magnética, evaporador rotatório e bomba a vácuo.

6.3 Técnicas de síntese

6.3.1 Procedimento geral para a síntese de ésteres metílicos **2a-c**

Em um balão, foi adicionado o ácido graxo (10 g) e o ácido sulfúrico (1,5 mL) (H_2SO_4) previamente diluído em metanol (24 mL), mantido sob um sistema de refluxo à temperatura de 65°C e agitação constante por 4 horas.

Após o término da reação, a mistura da reação foi lavada com água destilada a temperatura de 60°C até neutralização do meio ácido, então foi adicionado sulfato de magnésio (MgSO_4) como secante. A solução resultante foi filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, tendo como eluente 9:1 hexano: acetato de etila e iodo como fonte reveladora

6.3.2 Procedimento geral para a síntese de metóxido de sódio

Em um balão contendo metanol anidro (44 mL) foi adicionado sódio metálico (5g), permanecendo à temperatura ambiente e agitação por 30 minutos. Em seguida, o metanol foi evaporado em evaporador rotatório. O produto foi mantido em dessecador.

6.3.3 Procedimento geral para a síntese de hidrazida graxa via monoclóridato de hidrazina **4a-c**

Em um balão foi adicionado hidróxido de sódio (3 mmol) em metanol sob refluxo. Após solubilizar, foram adicionados monoclóridato de hidrazina (3 mmols) e éster metílico graxo (1 mmol), sendo a mistura de reações mantida sob um sistema de refluxo à 65°C e agitação constante por 48 horas.

Após o término da reação, a mistura resultante foi evaporada, lavada com água destilada e recristalizada em metanol.

6.3.4 Procedimento geral para a síntese de hidrazida graxa via dicloridrato de hidrazina **4a-c**

Em um balão foi adicionado éster metílico graxo (1 mmol) em metanol. A mistura permaneceu à 65°C até a solubilização. Após, foi adicionado dicloridrato de

hidrazina (3 mmols) e metóxido de sódio (9 mmols), sendo a mistura de reações mantida sob um sistema de refluxo e agitação constante por 24 horas. Após o término da reação, a mistura resultante foi evaporada, lavada com água destilada e recristalizada em metanol.

6.3.5 Procedimento geral para a síntese de 5-trialometil-5hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis graxos 12-16a-c,17,18a-b.

Em um balão foi adicionado a enona correspondente (1,3 mmol) e BF_3 numa proporção catalítica (4 gotas), sendo mantido sob agitação constante, deixando reagir por 30 minutos a temperatura ambiente. Após, a hidrazida graxa (1 mmol) foi adicionada lentamente em 5 mL de metanol, à 65°C . A mistura da reação foi mantida sob agitação constante por 24 horas. Após o término da reação, houve a formação de um precipitado, o qual foi filtrado e seco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ZIBOH, V. A.; MILLER, C. C.; CHO, Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites¹⁻³. **The American Society for Clinical Nutrition**, v. 71, p. 361S-6S, 2000.

²ALMEIDA, M. E. F.; QUEIROZ, J. H.; QUEIROZ, M. E. L. R.; COSTA, N. M. B. Perfil lipídico tecidual de ratos alimentados com diferentes fontes lipídicas. **Revista de Nutrição**, v. 22(1), p. 51-60, 2009.

³MA, F.; HANNA, M. A. Biodiesel production: a review¹. **Bioresource Technology**, v. 70, p. 1-15, 1999.

⁴GERPEN, J. V. Biodiesel processing and production. **Fuel Processing Technology**, v. 86, p. 1097-1107, 2005.

⁵JU, Y-H.; VALI, S. R. Biodiesel processing and production. **Journal of Scientific & Industrial Research**, v. 64, p. 866-882, 2005.

⁶MEHER, L. C.; SAGAR, D. V.; NAIK, S. N. Technical aspects of biodiesel production by transesterification— a review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 10, p. 248–268, 2006.

⁷LU, C.; NAPIER, J. A.; CLEMENTE, T. E.; CAHOON E. B. New frontiers in oilseed biotechnology: meeting the global demand for vegetable oils for food, feed, biofuel, and industrial applications. **Current Opinion in Biotechnology**, 22, p. 252-259, 2011.

⁸JOHNSON, M.; GEE, A.; GROEN, L. Determination of fatty acid amides as trimethylsilyl derivatives by gas chromatography with mass spectrometric detection. **Journal of Chromatography A**, v. 849, p. 541-552, 1999.

⁹FÜRMEIER, S.; METZGER, J. O. Synthesis of new heterocyclic fatty compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 885-893, 2003.

¹⁰BEZUGLOV, V.; BROBOV M.; GRETSKAYA N.; GONCHAR, A.; ZINCHENKO, G.; MELCK, D.; BISOGNO, T.; Di MARZO, V.; KUKLEV, D.; ROSSI J. C.; VIDAL, J. P.; DURAND, T. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Amides of Polyunsaturated

Fatty Acids with Dopamine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 11, p. 447-449, 2001

¹¹KUO, T.; LEVINSON, W.; KNOTHE, G. Characterization of fatty amides produced by lipase-catalyzed amidation of multi-hydroxylated fatty acids. **Bioresource Technology**, v. 99, p. 2706-2709, 2008.

¹²PIOMELLI, D.; TOMASSO, E.; BELTRAMO, M. Brain cannabinoids in chocolate. **Nature**, v. 382, p. 677-678. 1996.

¹³RE, G.; BARBERO, R.; MIOLO, A.; DI MARZO, V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. **The Veterinary Journal**, v. 173, p. 21-30, 2007.

¹⁴LOPES, C. R.; D'OCA, C. da R. M.; DUARTE, R. da C.; KURZ, M. H. S.; PRIMEL, E. G.; CLEMENTIN, R. M.; VILLARREYES, J. A. M.; D'OCA, M. G. M. Síntese de novas amidas graxas a partir da aminólise de ésteres metílicos. **Química Nova**, v. 33 (6), p. 1335-1341, 2010.

¹⁵D'OCA, C. da R. M.; COELHO, T.; MARINHO, T. G.; HACK, C. R. L.; DUARTE, R. da C.; da SILVA, P. A.; D'OCA, M. G. M. Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** v. 20 (17), p. 5255-5257, 2010.

¹⁶HEARN, M.J.; CYNAMON, M.H. Design and synthesis of antituberculars: preparation and evaluation against Mycobacterium tuberculosis of an isoniazid Schiff base. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, p.185-19, 2004.

¹⁷ADITYA, N.P.; PATANKAR, S.; MADHUSUDHAN, B. Assessment of in vivo antimalarial activity of rifampicin,isoniazide, and ethambutol combination therapy. **Parasitol Research**, v.106 (6), p. 1481-1484, 2010.

¹⁸DE MARCO, A.; OWCZAREK, M.; RAGLIONE, M.; LANZA, B. Reduced clastogenic activity of maleic hydrazide in *Vicia faba* seedlings grown in a situation of overcrowding stress. **Mutation Research**, v. 581, p. 133–139, 2005.

¹⁹LIEBERT, M. A. **Journal of The American College of Toxicology**, v. 10 (1), p. 99-101, 1991.

²⁰QURAIISHI, M. A.; JAMAL, D.; SAEED, M. T. Fatty Acid Derivatives as Corrosion Inhibitors for Mild Steel and Oil-Well Tubular Steel in 15% Boiling Hydrochloric Acid. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 77 (3), p. 265-268, 2000.

²¹QURAIISHI, M. A.; JAMAL, D.; SAEED, M. T. Prevention of Metallic Corrosion by Lauric Hydrazide and Its Salts Under Vapor Phase Conditions. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 79 (6), p. 603-609, 2002.

²²GRAEF, E.; FREDERICKSEN, J. M.; BURGER, A. Antitubercular studies. heterocyclic fatty acids. **Journal of Organic Chemistry**, v. 11 (3), p. 257-267

²³OLAJ, SZAPPAN, KOZMETIKA. **Anionic surface active agents from fatty acid hydrazides containing heterocyclic moiety**, 2002. Disponível em: <http://www.mete.mtesz.hu/kiado/oszk/oszk_2002/oszk2002_4/pdf/4_6.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2011.

²⁴KATRITZKY, A. R.; VAKULENKO, A. V.; AKUE-GEDU, R.; GROMOVA, A. V.; WITEK, R.; ROGERS, J. W. Regiospecific preparation of 1,4,5-trisubstituted pyrazoles from 2-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-3-(4-aryl)-2-propenals. **ARKIVOC** v.1, p. 9-21, 2007.

²⁵RIZK, H. F.; EL-BADAWI, M. A.; IBRAHIM, S. A.; EL-BORAI, M. A. Synthesis of some novel heterocyclic dyes derived from pyrazole derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 4, p. 37-44, 2011.

²⁶AL-MOUSAWI, S. M.; EL-APASERY, M. A.; AL-KANDERI, N. H. Microwave-assisted organic synthesis: the Gabriel approach as a route to new pyrazolylhydrazonoazoles. **ARKIVOC**, v. 16, p. 268-278, 2008.

²⁷VORS, J. P.; GERBAUD, V.; GABAS, N.; CANSELIER, J. P.; JAGEROVIC, N.; JIMENO, M. L.; ELGUERO, J. The structure of the agrochemical fungicidal 4-chloro-3-(3,5-dichlorophenyl)-1*H*-pyrazole (RPA 406194) and related compounds. **Tetrahedron**, v. 59 (4), p. 555-560, 2003.

²⁸KUDO, N.; FURUTA, S.; TANIGUCHI, M.; ENDO, T.; SATO, K. Synthesis and Herbicidal Activity of 1,5-Diarylpyrazole Derivatives. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 47(6), p. 857-868, 1999.

²⁹SAHU, SK.; BANERJEE, M.; SAMANTRAY, A.; BEHERA, C.; AZAM, M. A. Synthesis, Analgesic, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of Some Novel

Pyrazoline Derivatives. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 7 (2), p. 961-968, 2008.

³⁰JYOTI, S. A.; YADAV, M.; PATHAK, D. Synthesis and characterization of some substituted pyrazoles as analgesics and anti inflammatory agents **Der Pharma Chemica**, v. 3(1), p. 215-222, 2011.

³¹FARGHALY, A-R. Synthesis of some new indole derivatives containing pyrazoles with potential antitumor activity. **ARKIVOC**, v. 11, p. 177-187, 2010.

³²ALI, A.; NAYAR, J. K.; GU, W. D. Toxicity of a phenyl pyrazole insecticide, Fipronil, to mosquito and chironomid midge larvae in the laboratory. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 14 (2), p. 216-218, 1998.

³³ARIAS, A. R.; FOURNET, A. Fipronil Insecticide: Novel Application against Triatomine Insect Vectors of Chagas Disease. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97 (4), p. 535-539, 2002.

³⁴XIAOHUA, Z.; DINGXIN, J.; ZHICHENG, L.; HANHONG, X. Synthesis, characterization and bioactivity of Fipronil derivatives as a lead for new insecticide. **Indian Journal of Chemical Technology**, v. 17, p. 215-219, 2010.

³⁵REDDY, M. N.; REHANA, T.; RAMAKRISHNA, S.; CHOWDARY, K. P. R.; DIWAN, P. V. β -Cyclodextrin Complexes of Celecoxib: Molecular-Modeling, Characterization, and Dissolution Studies. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v.6 (1), p.1-9, 2004.

³⁶WANG, S. Q.; FANG, L.; LIU, X. J.; ZHAO, K. Design, Synthesis, and Hypnotic Activity of Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives. **Chinese Chemical Letters**, v.15 (8), p. 885-888, 2004.

³⁷AL-QALAF, MANDANI, F.; ABDELKHALIK, M. M.; BASSAM, A. A. Synthesis of 5-Substituted 3-Amino-1H-Pyrazole-4-Carbonitriles as Precursors for Microwave Assisted Regiospecific Syntheses of Pyrazolo[1,5-a]Pyrimidines. **Molecules**, v. 14, p. 78-88, 2009.

³⁸TOQUE, H. A. F.; PRIVIERO, F. B. M.; TEIXEIRA, C. E.; PERISSUTTI, E.; FIORINO, F.; SEVERINO, B.; FRECENTESE, F.; LORENZETTI, R.; BARACAT, J.; SANTAGADA, V.; CALIENDO, G. Synthesis and Pharmacological Evaluations of Sildenafil Analogues for Treatment of Erectile Dysfunction. **Journal of medical Chemistry**, v. 51, p. 2807-2815, 2008.

³⁹DALE, D. J.; DUNN, P. J.; GOLIGHTLY, C.; HUGHES, M. L.; LEVETT, P. C.; PEARCE, A. K.; SEARLE, P. M.; WARD, G.; WOOD, A. S. The Chemical Development of the Commercial Route to Sildenafil: A Case History. **Organic Process Research & Development**, v. 4, p. 17-22, 2000.

⁴⁰BONACORSO, H. G.; PORTE, L. M. F.; CECHINEL, C. A.; PAIM, G. R.; DEON, E. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. DAST promotes the synthesis of new 5-(trifluoromethyl)-3-(1,1-difluoroethan-2-yl)-1*H*-pyrazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 1392-1394, 2009.

⁴¹ZAKI, M.A.; YOUSEF, E.A.A.; HASSANIEN, A.Z.A. Fatty Acid Hydrazides in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of 1,2-Diazepine and Pyridazine Derivatives. **Heteroatom Chemistry**, v. 18(3), p. 259-264, 2007.

⁴²RAUF, A.; SHARMA, S.; GANGAL, S. Microwave assisted efficient one-pot synthesis of 3,5,6-trisubstituted-1,2,4-triazines from fatty acid hydrazides under solvent-free conditions and their antimicrobial activity. **ARKIVOC**, v. 16, p. 137-147, 2007.

⁴³ALVARADO, M.; GOYA, P.; MACÍAS-GONZÁLVEZ, M.; PAVÓN, F. J.; SERRANO, A.; JAGEROVIC, N.; ELGUERO, J.; GUTIÉRREZ-RODRÍGUES, A.; GRACÍA-GRANDA, S.; SUARDÍAZ, M.; de FONSECA, F. R. Antiobesity designed multiple ligands: Synthesis of pyrazole fatty acid amides and evaluation as hypophagic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 10098–10105, 2008.

⁴⁴BYRKIT, G. D.; MICHALEK, G. A. Hydrazine in Organic Chemistry. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 42 (9), p. 1862–1875, 1950.

⁴⁵NOMIYAMA, T.; OMAE, K.; TANAKA, S.; MIYAUCHI, H.; KOIZUMI, A.; TSUKADA, M.; WADA, Y.; MOGI, T. A Cross-Sectional Observation of the Effects of Hydrazine Hydrate on Workers' Health. **Journal of Occupational Health**, v. 40, p. 177-185, 1998.

⁴⁶OLAJ, SZAPPAN, KOZMETIKA. Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels Batch 2A, 137-142 **2000**. Disponível em: <http://oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/106898.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2010.

⁴⁷European Commission; Employment, Social Affairs and Inclusion; **Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for hydrazine**, 2010. Disponível em:<http://www.ser.nl/documents/71363.pdf>>. Acesso em: 23 jul. 2010.

⁴⁸CARPENTER, C. A.; PRICE, NEIL P. J.; KENAR, J. A. Preparation of saturated and unsaturated fatty acid hydrazides and long chain C-glycoside ketohydrazones. **Green Chem**, v. 12, p. 2012-2018, 2010.

⁴⁹AWASTHI, S.; RISHISHWAR, P.; RAO, A.N.; GANESAN, K.; MALHOTRA, R. C. Synthesis, characterization and spectral studies of various newer long chain aliphatic Acid (2-hydroxy benzylidene and 1*H*-indol-3-ylmethylene) hydrazides as mosquito para-pheromones. **Journal of the Korean Chemical Society**, v. 51(6), p. 506-512, 2007.

⁵⁰TOLIWAL, S. D.; JADAV, K.; GUPTE, A.; BANU, A. Synthesis and biological evaluation of phenyl hydrazides and their derivatives from Rice bran oil. **Der Pharma Chemica**, v.1 (1), p.185-195, 2009.

⁵¹TOLIWAL, S.D.; JADAV, K.; PAVAGADHI, T.; GUPTE, A.; BANU, A. Synthesis and Biological Evaluation Schiff Bases of Fatty Hydrazides from Nontraditional Oils. **Journal of Applied Chemistry**, v. 11, p. 7-11, 2009.

⁵²RAUF,A.; BANDAYA, M.R.; MATTOOB, R. H. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Long-Chain Hydrazones. **Acta Chimica Slovenica**, v. 55, p. 448-452, 2008.

⁵³BANDAY, M. R.; MATTOO, R. H.; RAUF, A. Synthesis, characterization and anti-bacterial activity of 5-(alkenyl)-2-amino- and 2-(alkenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles. **Journal of Chemical Sciences**, v. 122 (2), p. 177-182, 2010.

⁵⁴ MARTINS, M. A. P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; BURIOL, L.; MACHADO, P. Solvent-Free Heterocyclic Synthesis, **Chemistry Review**, v. 109, p. 4140-4182, 2009.

⁵⁵ELGUERO, J.;KATRITZKY, A. R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**, Ed. Pergamon: Oxford, v. 3, p.1, 1996.

⁵⁶SINGH, S. P.; KUMAR, D.; BATRA, H.; NAITHANI, R.; ROZAS, I.; ELGUERO, J. The reaction between hydrazines and beta-dicarbonyl compounds: proposal for a mechanism. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 78 (8), p. 1109-1120, 2000.

⁵⁷MARTINS, M. A. P.; PEREIRA, C. M. P.; BECK, O.; MACHADO, P.; MOURA, S.; TEIXEIRA, M. V. M.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. Microwave-assisted synthesis of 5-trichloromethyl substituted 1-phenyl-1*H*-pyrazoles and 1,2-dimethylpyrazolium chlorides **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 6669-6672, 2003.

⁵⁸MACHADO, P. **5-Hidróxi-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis: Planejamento, Síntese e Analgesia**. 2007. 16p. Dissertação (Mestrado em Química) - UFSM, Santa Maria, RS.

⁵⁹THREADGILL, M. D.; HERR, A. K.; JONES, B. G. The reaction of 1,1,1,5,5,5-hexafluoropentane-2,4-dione with hydrazines - a reinvestigation. **J. Fluorine Chemistry**, v. 65, p. 21-23, 1993.

⁶⁰SONG, L.; QIAN-LI; SHI-ZHENG, Z. Synthesis of fluorinated pyrazole derivatives from β -alkoxyvinyl trifluoroketones. **Journal of Fluorine Chemistry**. v. 107, p. 107-112, 2001.

⁶¹BONACORSO, H. G.; OLIVEIRA, M. R.; WENTZ, A. P.; WASTOWSKI, A. D.; de OLIVEIRA, A. B.; HÖERNER, M.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. Haloacetylated Enol Ethers: 12 [18]. Regiospecific Synthesis and Structural: determination of Stable 5-Hydroxy-1H-Pyrazolines, **Tetrahedron**, v. 55, p. 345-352, 1999.

⁶²BONACORSO, H. G.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; NAUE, J. A. Haloacetylated enol ethers 10. Condensation of β -alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones with thiosemicarbazide. Synthesis of new trifluoromethyl 4,5-dihydro-1H-1-pyrazolethiocarboxyamides. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 92, p. 23-26, 1998.

⁶³BONACORSO, H. G.; OLIVEIRA, M. R.; COSTA, M. B.; da SILVA, L. B.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; FLORES, A. F. C. Regiospecific Synthesis of New Non-Condensed Heteropolycyclic Systems from β -Heteroaryl- β -methoxyvinyl Trihalomethyl Ketones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16 (4), p. 868-873, 2005.

⁶⁴MARTINS, M. A. P.; BECK, P.; MACHADO, P.; BRONDANI, S.; MOURA, S.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; FLORES, A. F. C. Microwave-Assisted Synthesis of Novel 5-Trichloromethyl-4,5-dihydro-1H-1-pyrazole Methyl Esters under Solvent Free Conditions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, p. 408-411, 2006.

⁶⁵BONACORSO, H. G.; WENTZ, A. P.; LOUREGA, R. V.; CECHINEL, C. A.; MORAES, T. S.; COELHO, H. S.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; HÖERNER, M.; ALVES, S. H. Trifluoromethyl-containing pyrazolinyl (*p*-tolyl) sulfones: The synthesis and structure of promising antimicrobial agents. **J. Fluorine Chemistry**, v. 127, p. 1066-1072, 2006.

⁶⁶BONACORSO, H.G.; OLIVEIRA, M. R.; COSTA, M. B.; da SILVA, L. B.; WASTOWISK, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. Regiospecific one-pot synthesis of new trifluoromethyl substituted heteroaryl pyrazolyl ketones. **Journal Heterocyclic**, v. 42 (4), p. 631-637, 2005.

⁶⁷MARTINS, M. A. P.; MOREIRA, D. N.; FRIZZO, C. P.; LONGHI, K.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Reaction of β -Alkoxyvinyl Halomethyl Ketones with Cyanoacetohydrazide. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.19 (7), p. 1361-1368, 2008.

⁶⁸SAUZEM, P. D.; MACHADO, P.; RUBIN, M. A.; SANT'ANNA, G. S.; FABER, B. H.; de SOUZA, A. H.; MELLO, C. F.; BECK, P.; BURROW, R. A.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. Design and microwave-assisted synthesis of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles: Novel agents with analgesic and anti-inflammatory properties. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 1237-1247, 2008.

⁶⁹PASIN, J. S. M.; FERREIRA, A. P. O.; SARAIVA, A. L. L.; RATZLAFF, V.; ANDRIGHETTO, R.; MACHADO, P.; MARCHESAN, S.; ZANETTE, R. A.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P.; FERREIRA, J.; MELLO, C. F. Antipyretic and antioxidant activities of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43(12), p. 1193-1202, 2010.

⁷⁰BURIOL, L.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; PROLA, L. D. T.; MARZARI, M. R. B.; MÜNCHEN, T. S.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; MARTINS, M. A. P. An E-factor minimized solvent-free protocol for the preparation of 4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazoles. **Monatsh Chemistry**, v. 142, p. 515-520, 2011.

⁷¹KEN JIE, M. S. F. L.; KALLURI, P. Synthesis of pyrazole fatty ester derivatives in water: a sonochemical Approach, **Journal of Chemical Society, Transações Perkin**, v. 1, p. 1205-1206, 1995.

⁷²MARCEL, S. F.; JIE, L. K.; LAU, M. M. L. Ultrasound assisted synthesis of pyrazole fatty ester derivatives from a key C18 keto-allenic ester, **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 101, p. 237-242, 1999.

⁷³MARTINS, M. A. P.; ZOCH, A. N.; ZANATTA, N.; FLORES, A. F. C. Molecular structure of heterocycles: NMR spectroscopy, semiempirical MO calculations and x-ray diffraction of 3,3a,4,5,6,7-hexahydro- trichloromethyl[2,1]benzooisoxazole. **Spectroscopy Letters**, v. 30, p. 661-675, 1997.

Anexo I
Espectros de Infra-vermelho

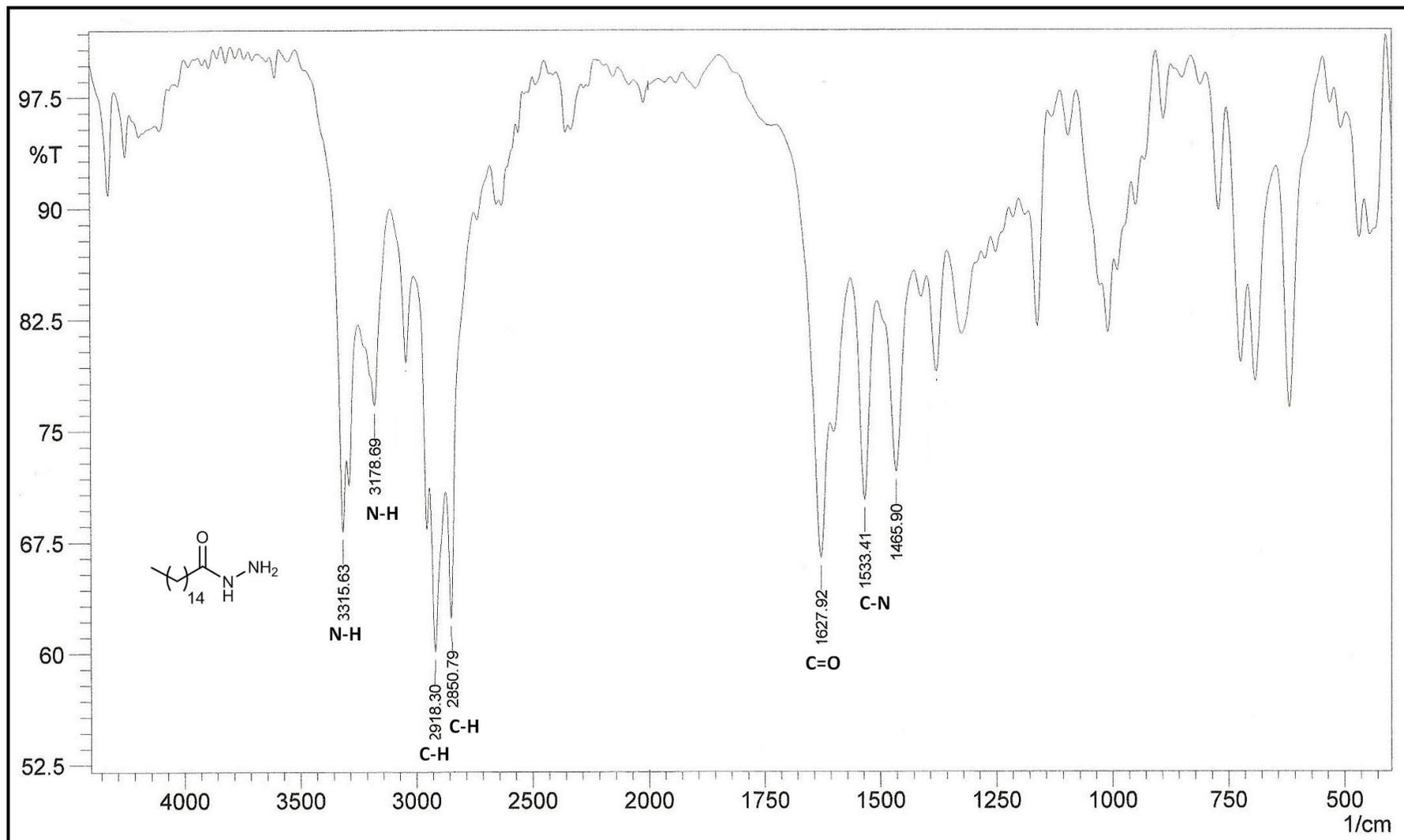


Figura 23 - Espectro de infra-vermelho do composto hexacano-hidrazida 4a em células de NaCl.

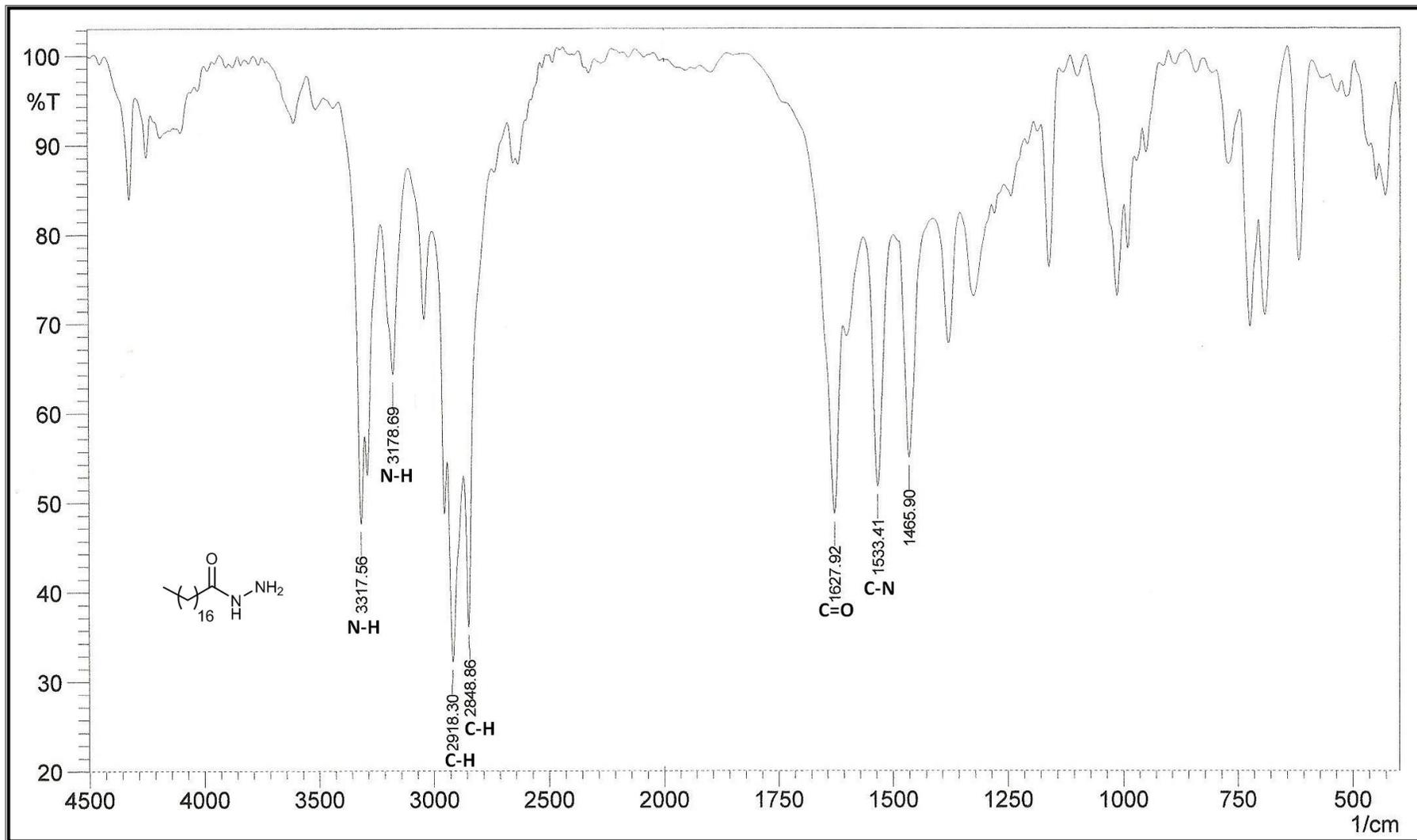


Figura 24 - Espectro de infra-vermelho do composto octadecanohidrazida **4b** em células de NaCl.

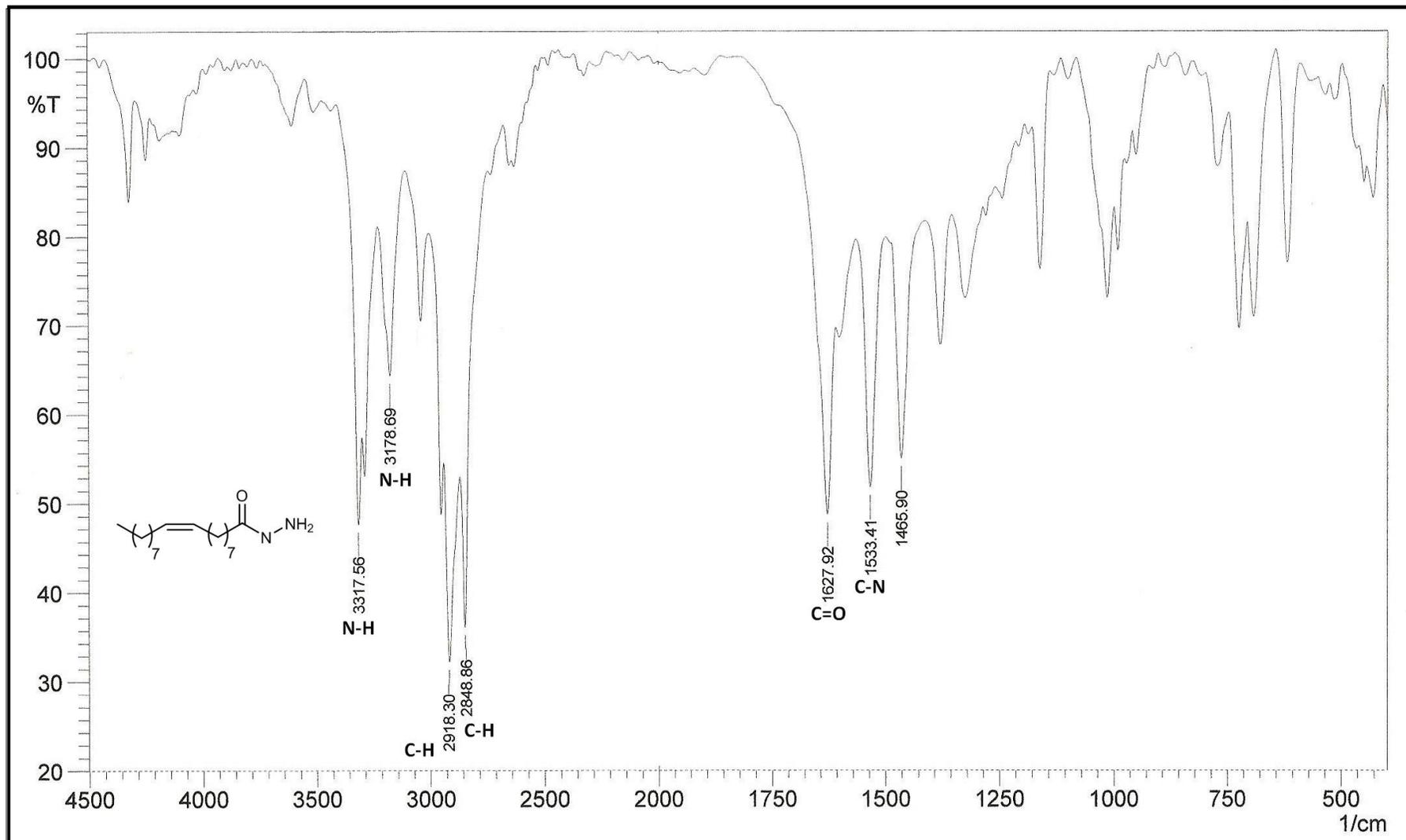


Figura 25 - Espectro de infra-vermelho do composto 9-*cis*-octadecenohidrazida **4c** em células de NaCl.

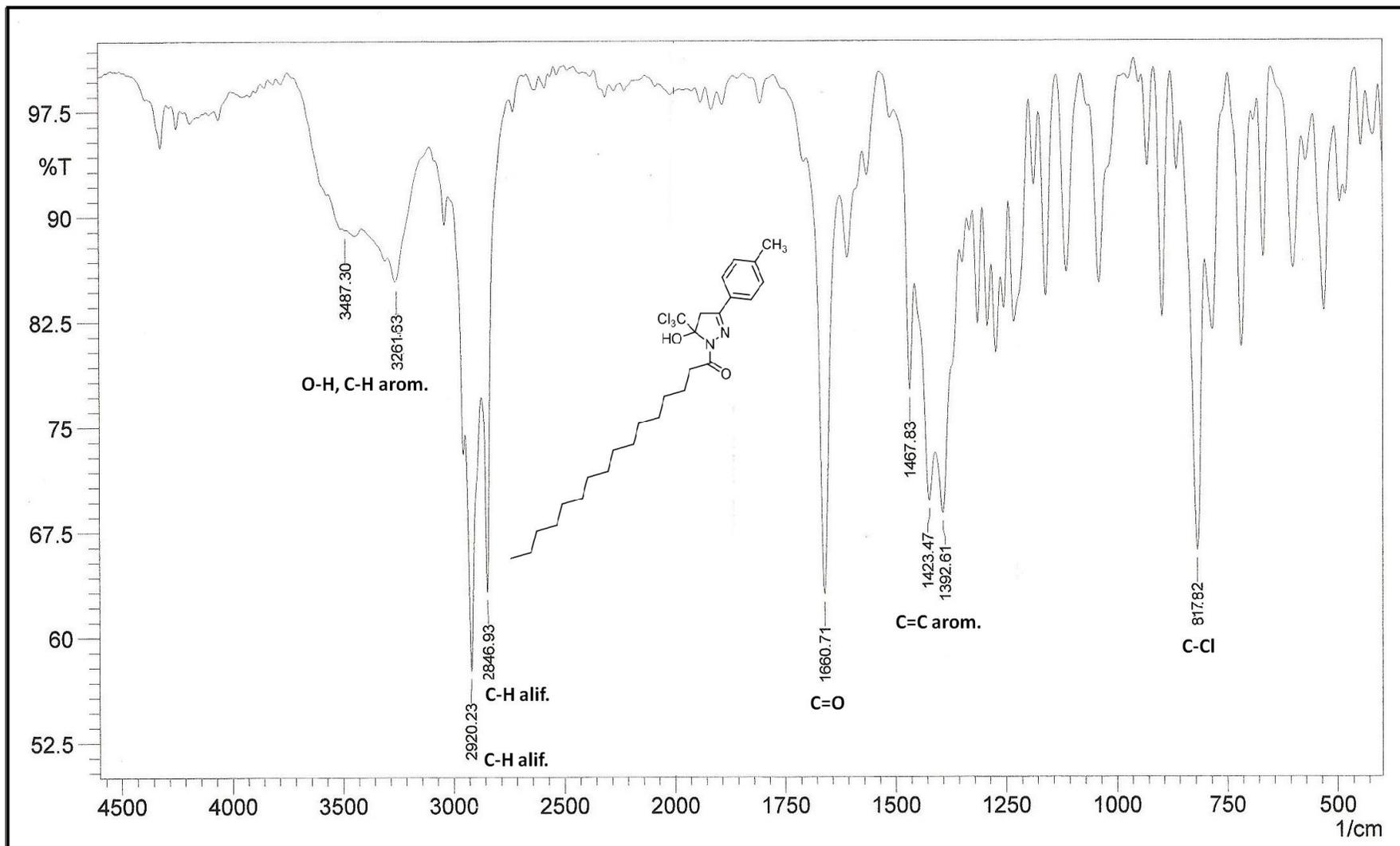


Figura 26 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-triclorometil-5-hidróxi- 3-(4-metil)-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **12a** em células de NaCl

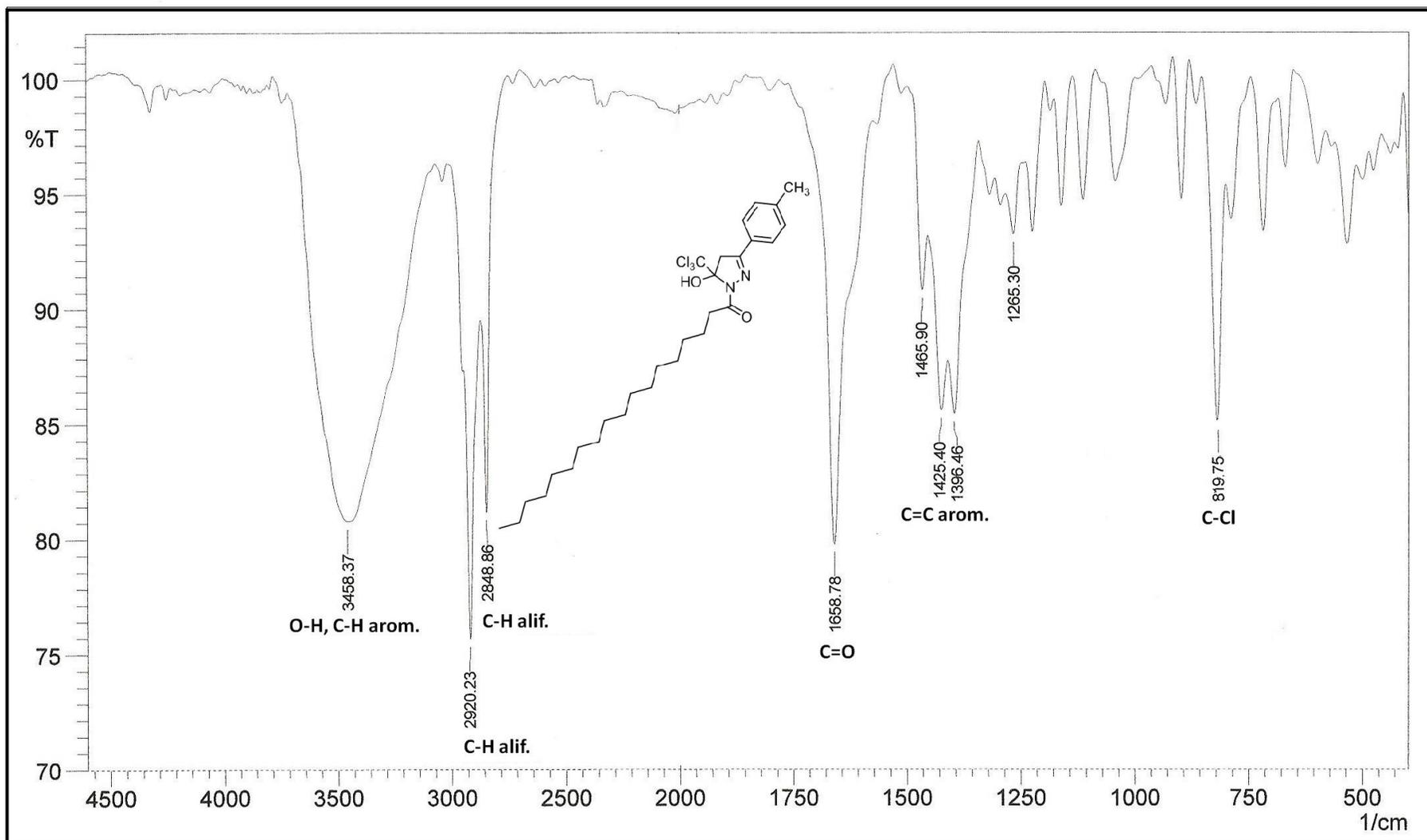


Figura 27 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **12b** em células de NaCl.

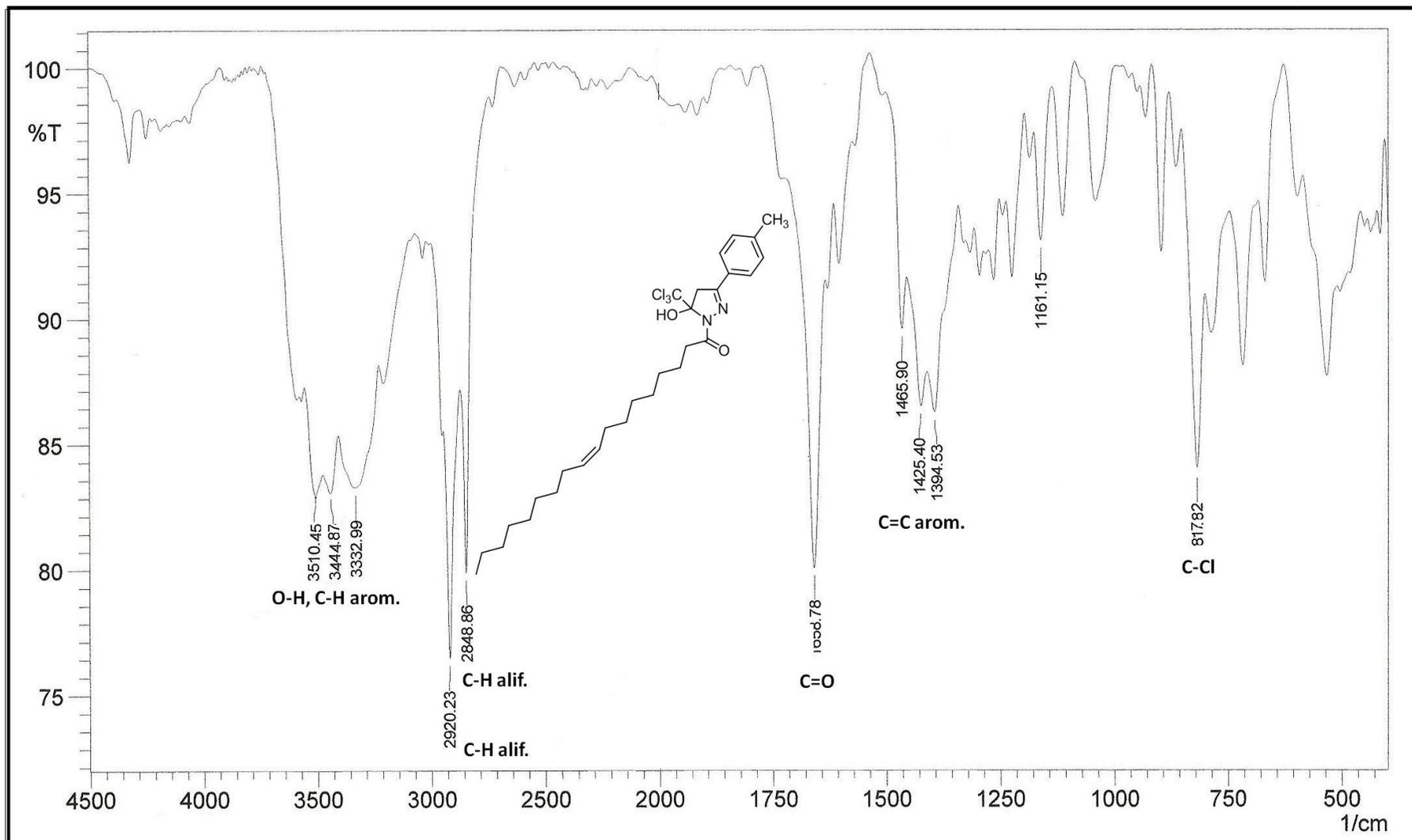


Figura 28 - Espectro de infra-vermelho do composto (Z)-1-[5-(triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **12c** em células de NaCl.

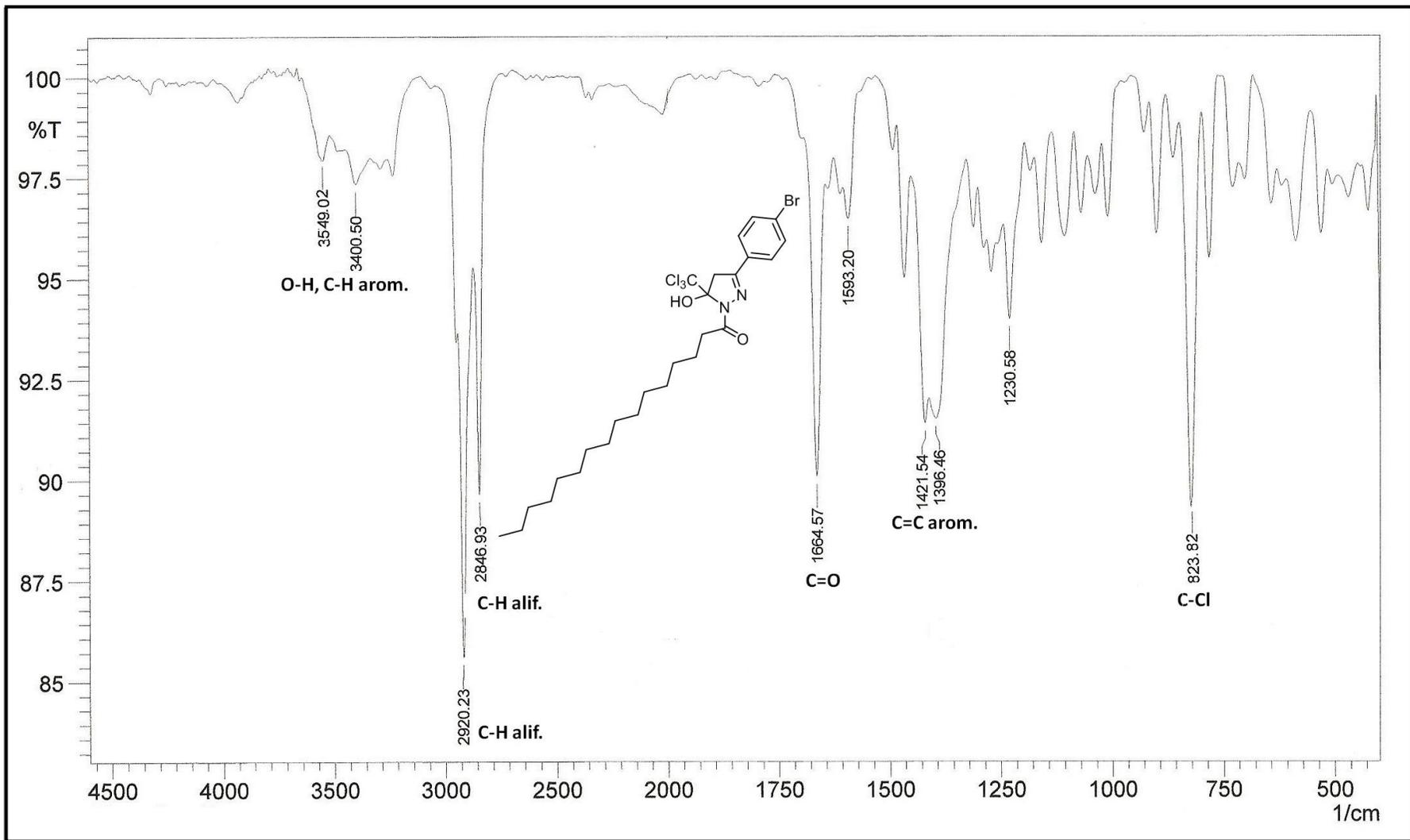


Figura 29 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **13a** em células de NaCl.

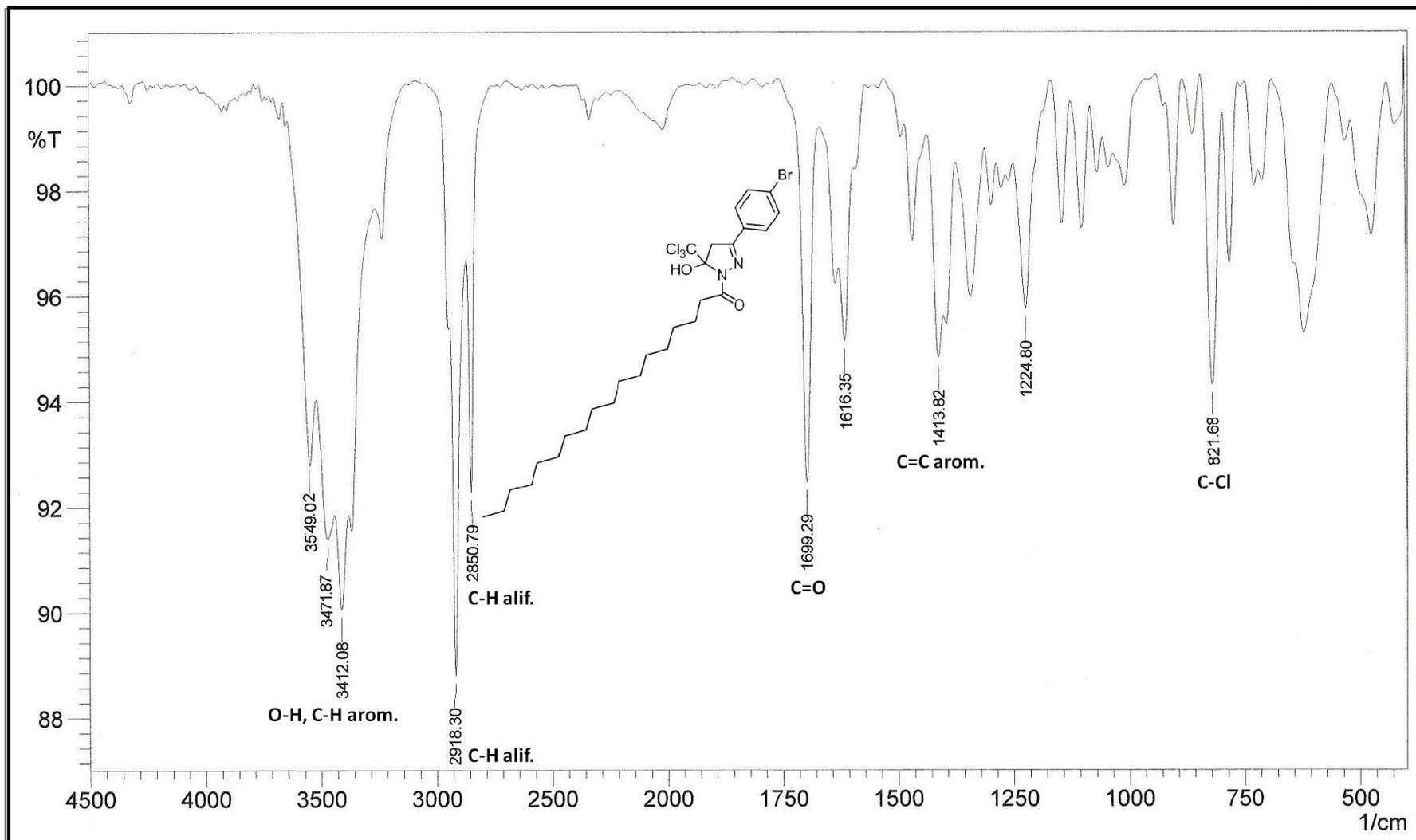


Figura 30 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **13b** em células de NaCl.

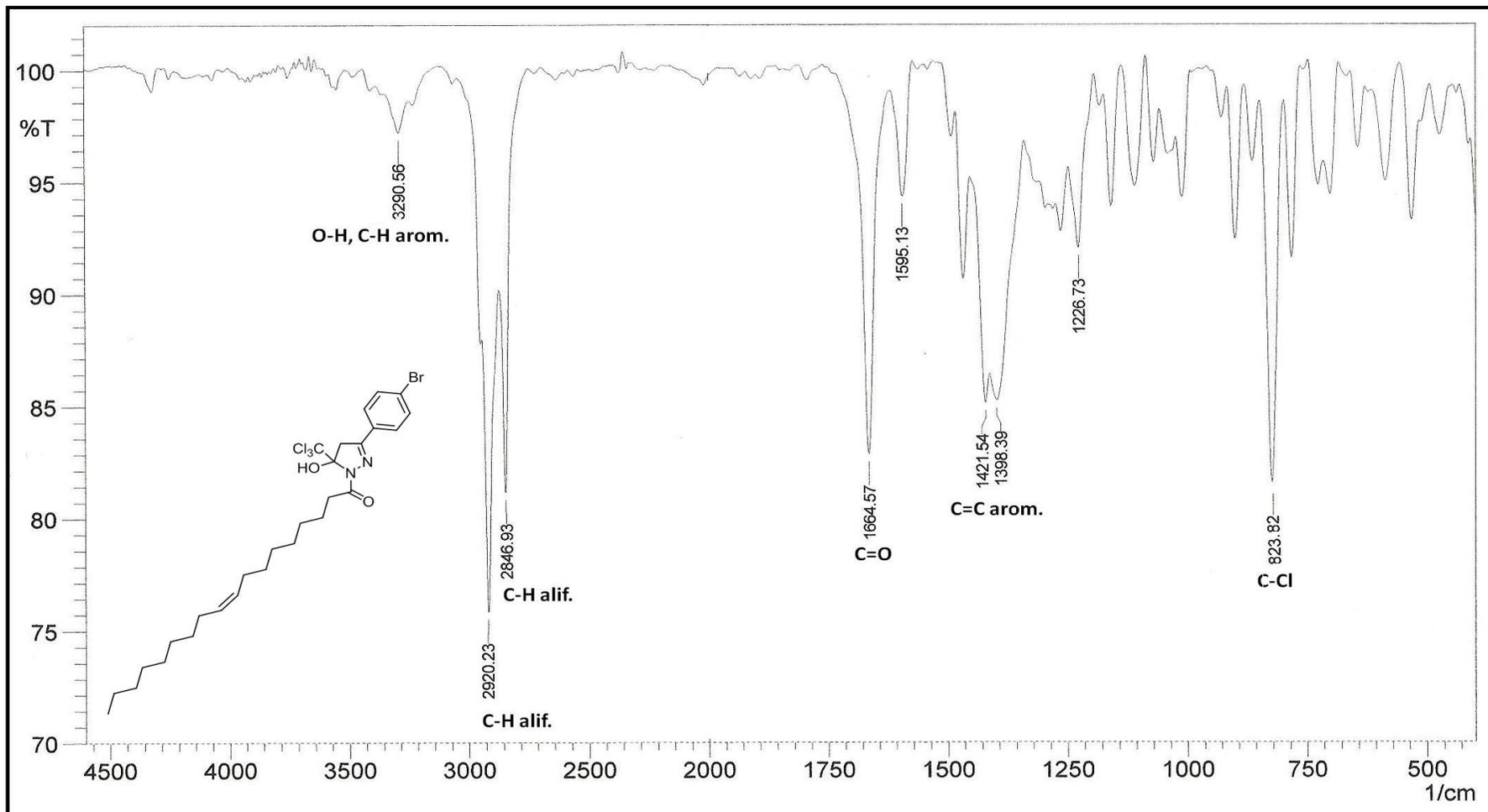


Figura 31 - Espectro de infra-vermelho do composto (Z)-1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol]octadec-9-en-1-ona **13c** em células de NaCl.

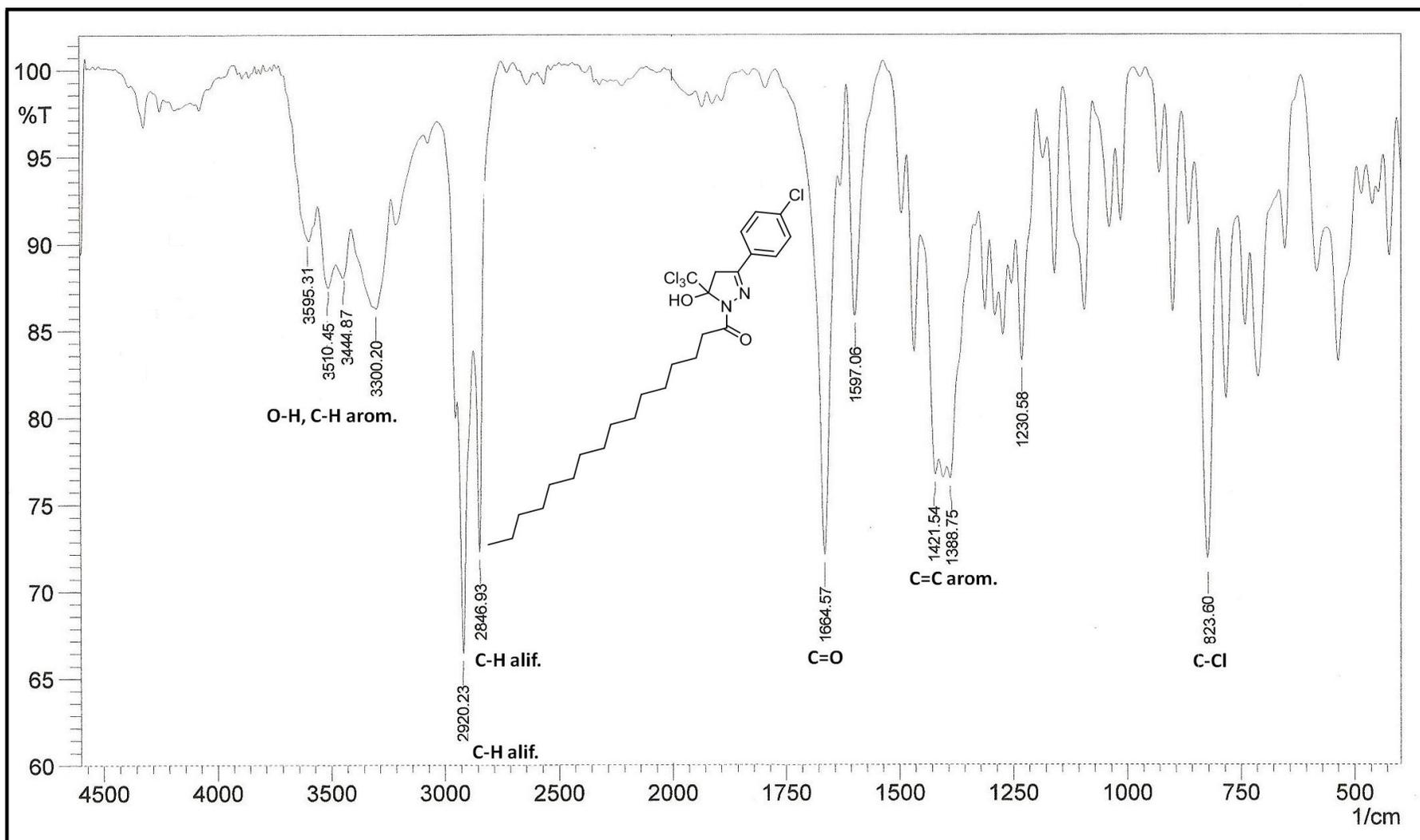


Figura 32 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **14a** em células de NaCl.

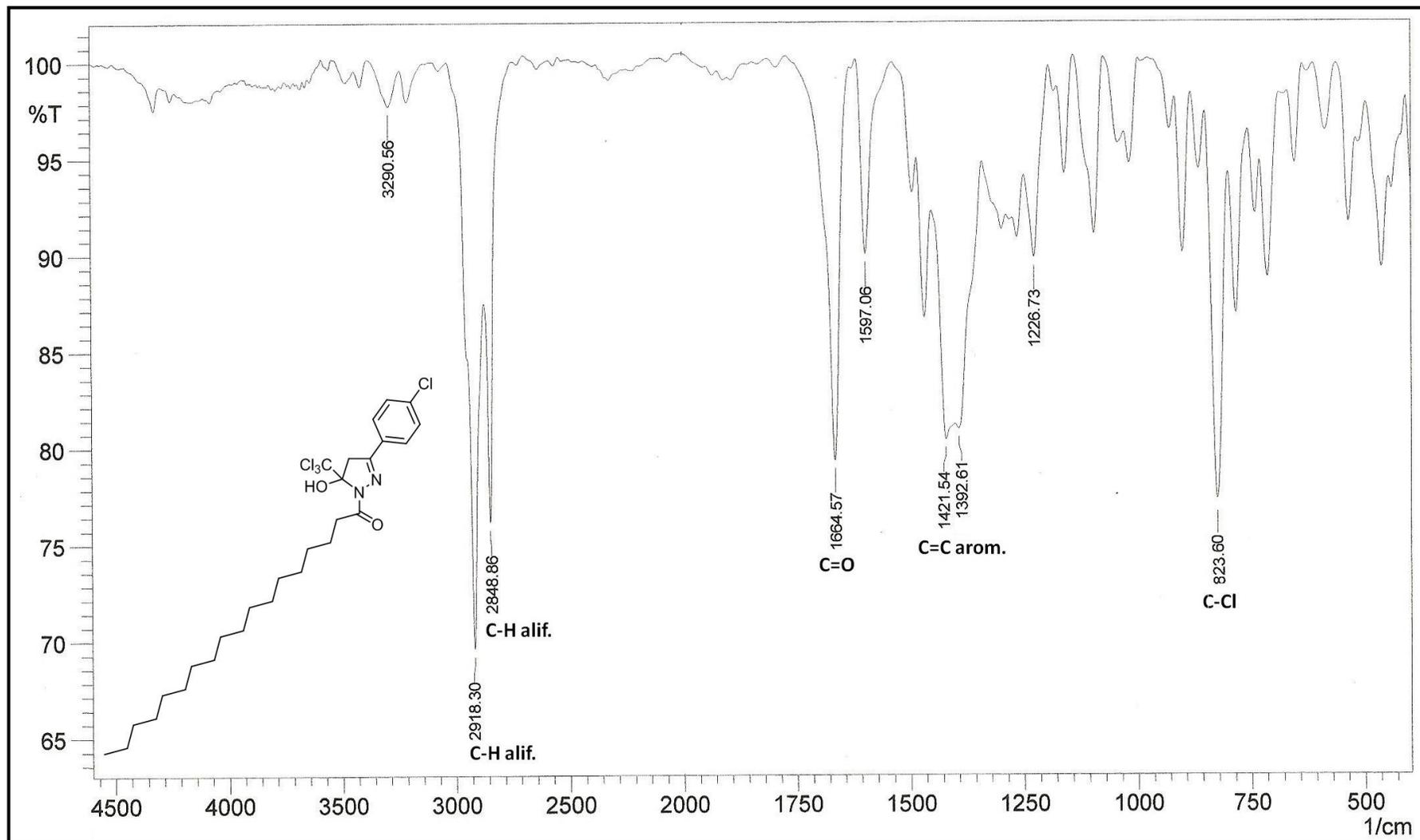


Figura 33 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[3-(4-clorofenil) -5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **14b** em células de NaCl.

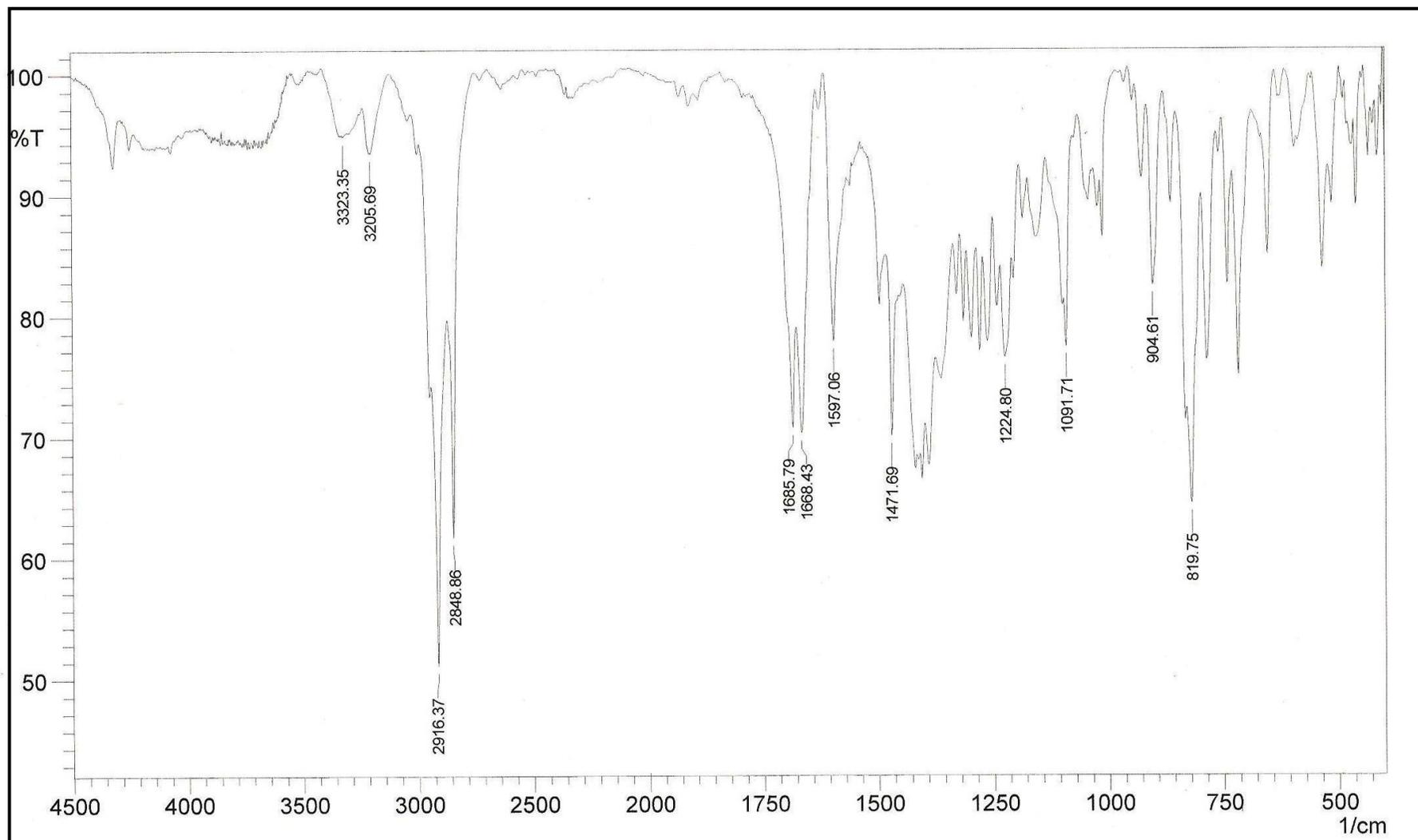


Figura 34 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[3-(4-clorofenil) -5-triclorometil-5-hidrôxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol] octadec-9-en-1-ona **14c** em células de NaCl.

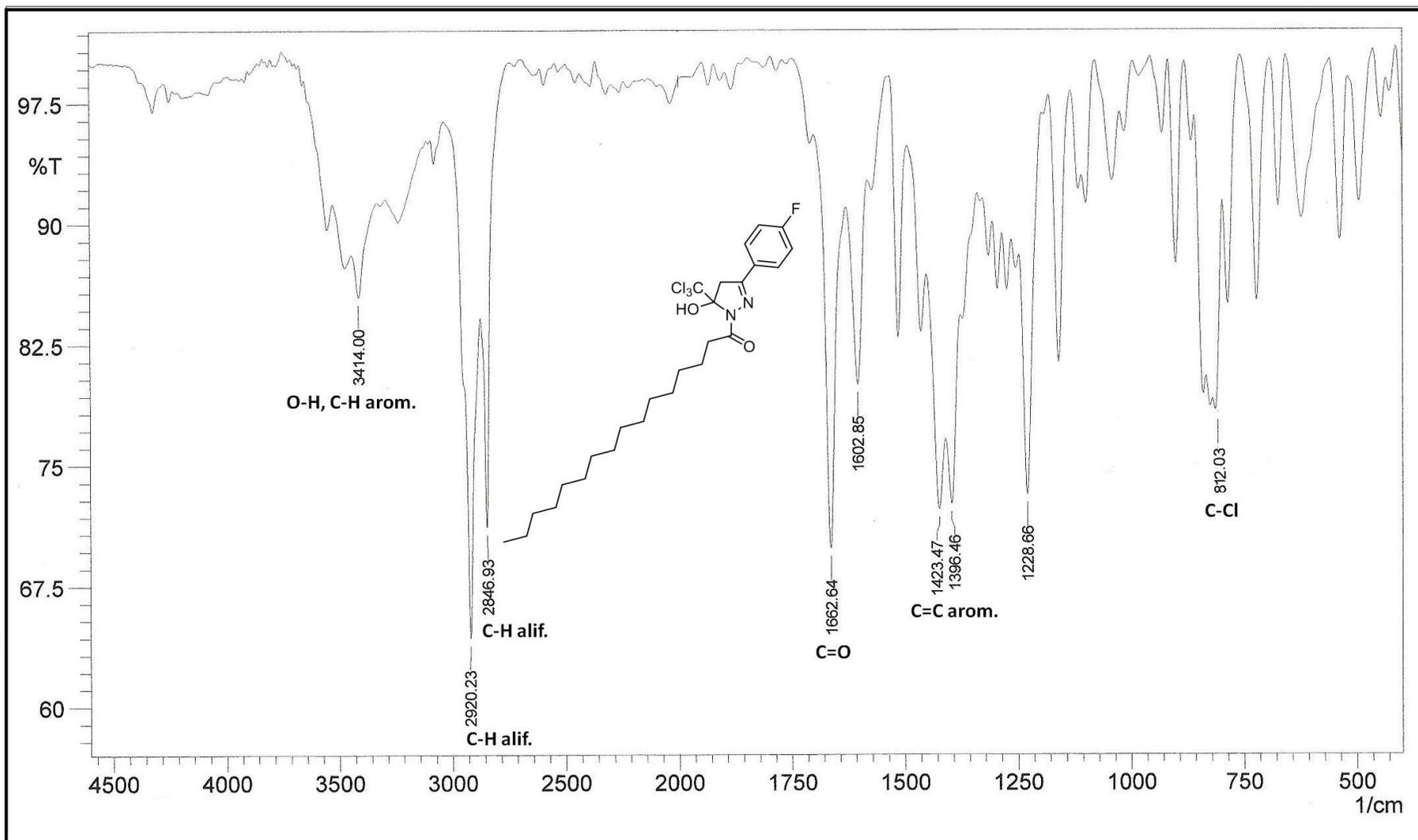


Figura 35 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1*H*-pirazol] hexadecan-1-ona **15a** em células de NaCl.

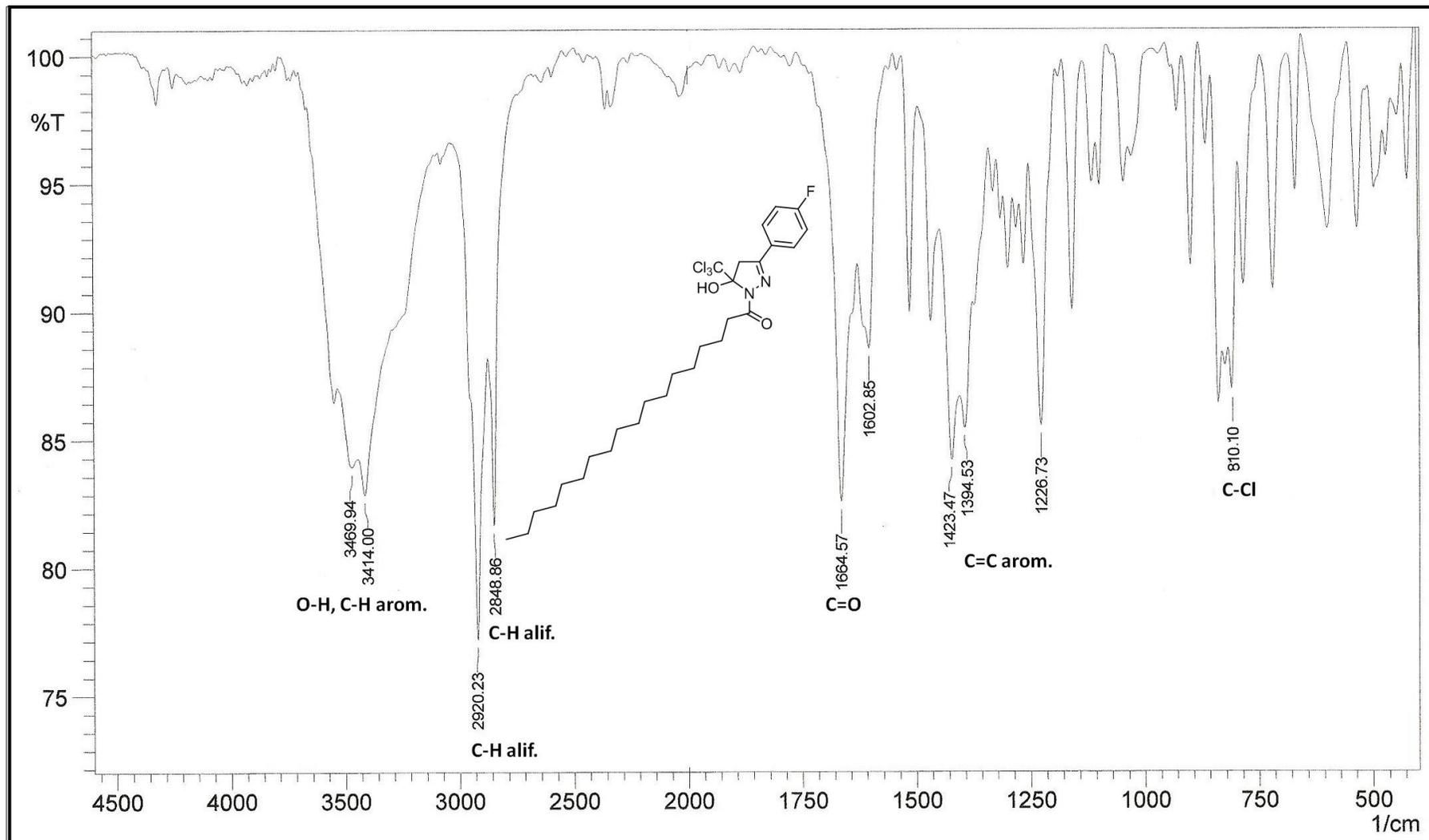


Figura 36 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **15b** em células de NaCl.

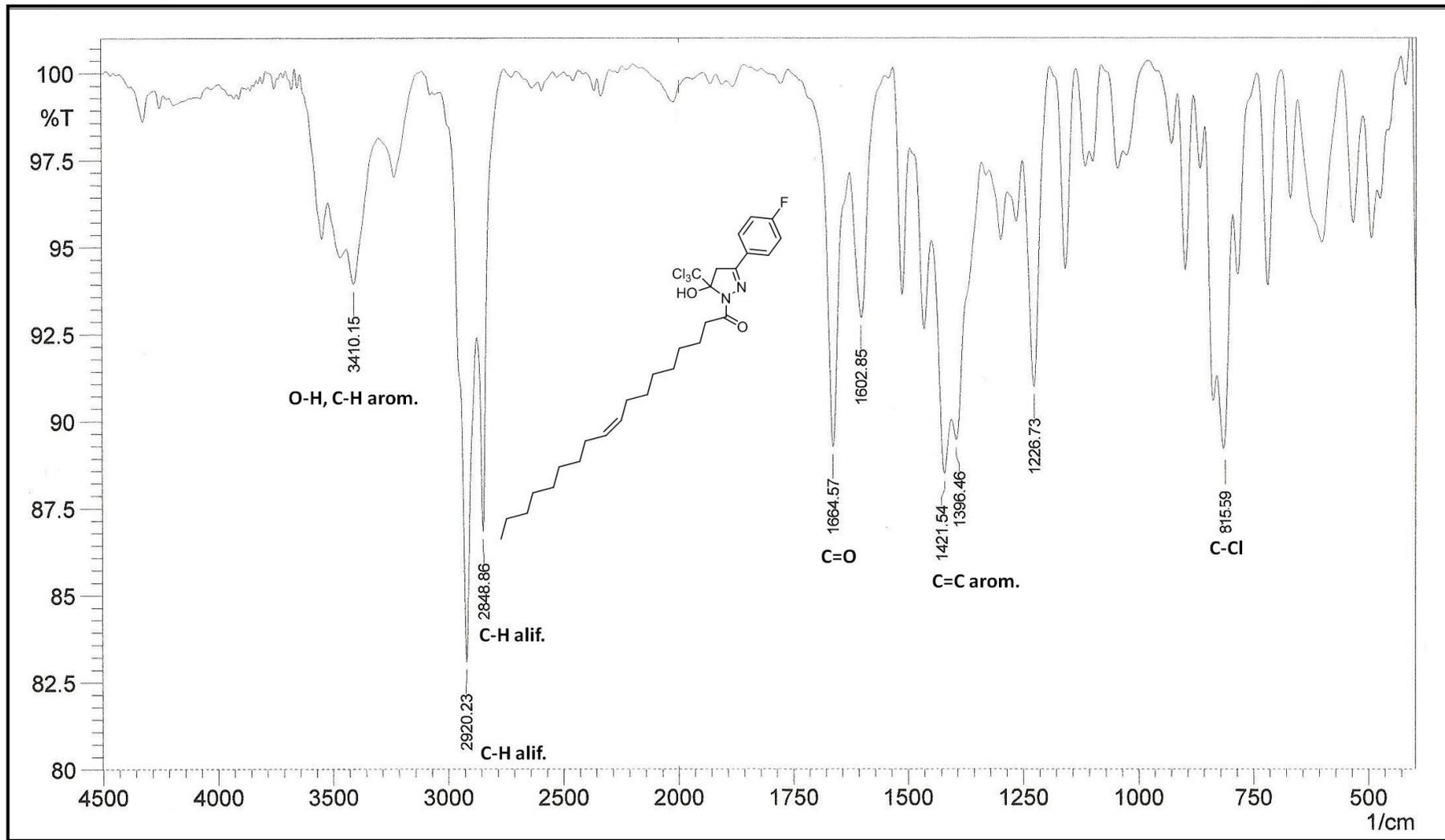


Figura 37 - Espectro de infra-vermelho do composto (*Z*)-1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol] octadec-9-en-1-ona **15c** em células de NaCl.

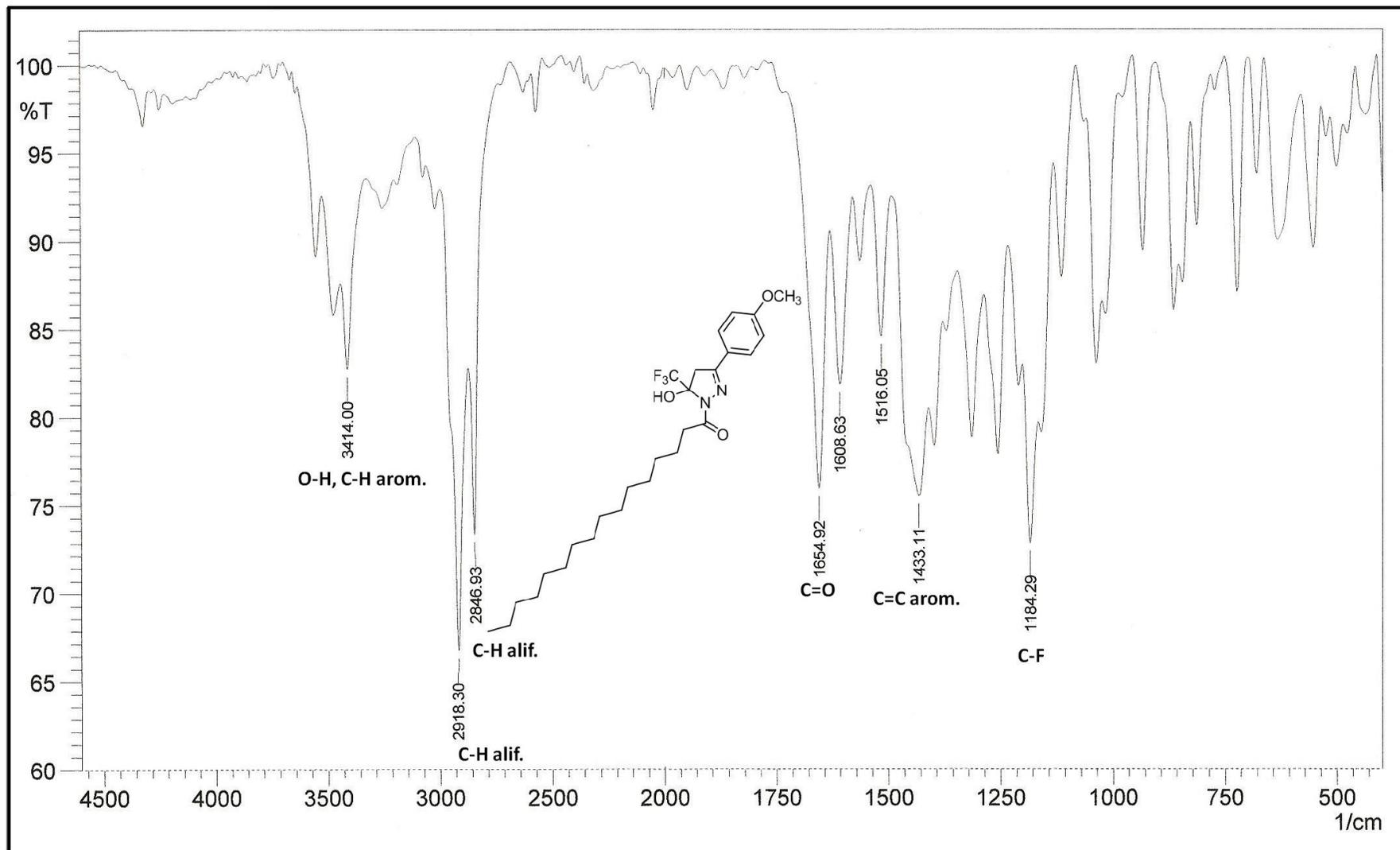


Figura 38 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-trifluormetil-5-hidrôxi-3-(4-metóxifenil)]-4,5-didro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **16a** em células de NaCl.

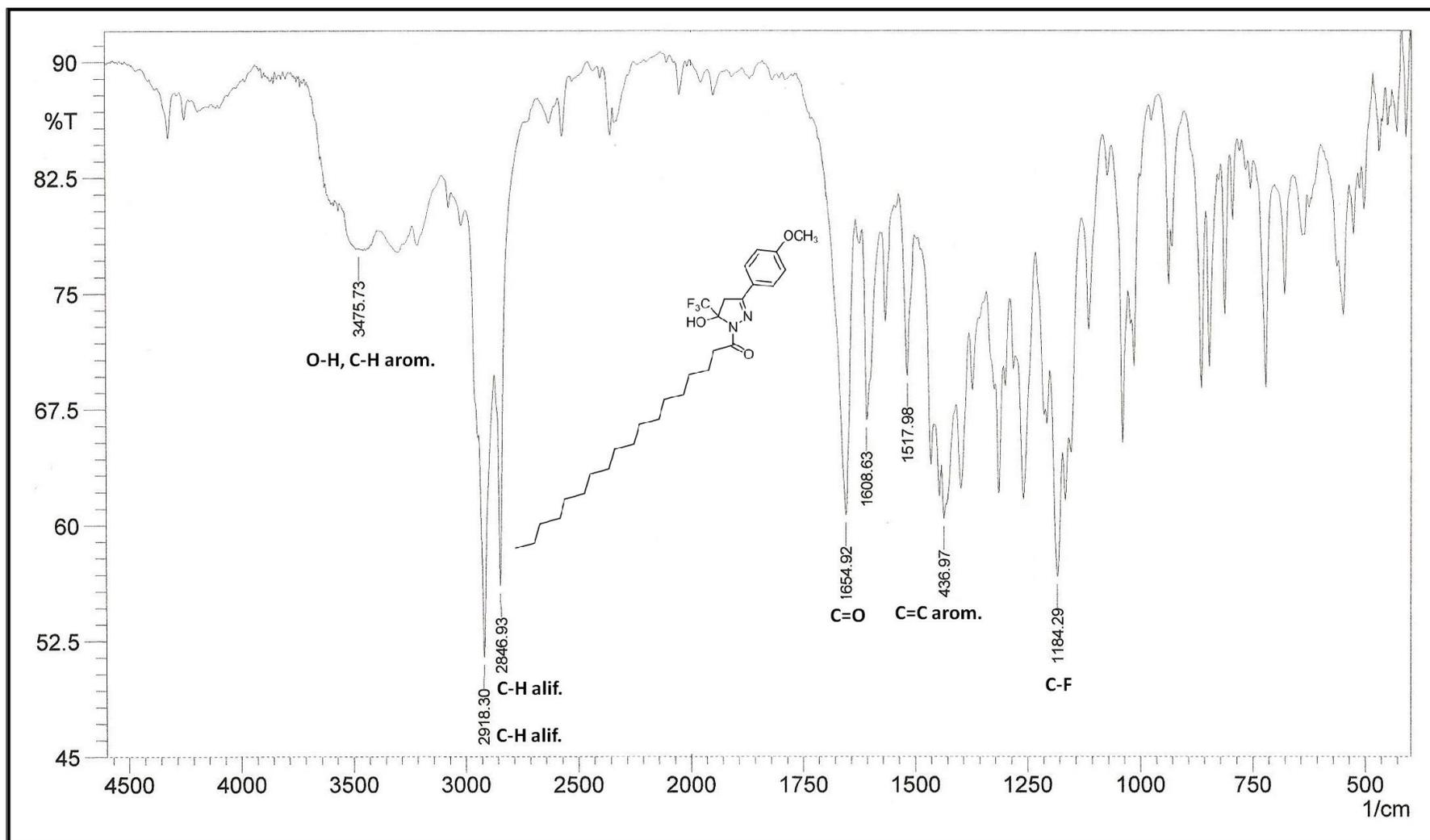


Figura 39 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-trifluorometil-5-hidrôxi-3-(4-metóxi-fenil)]-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **16b** em células de NaCl.

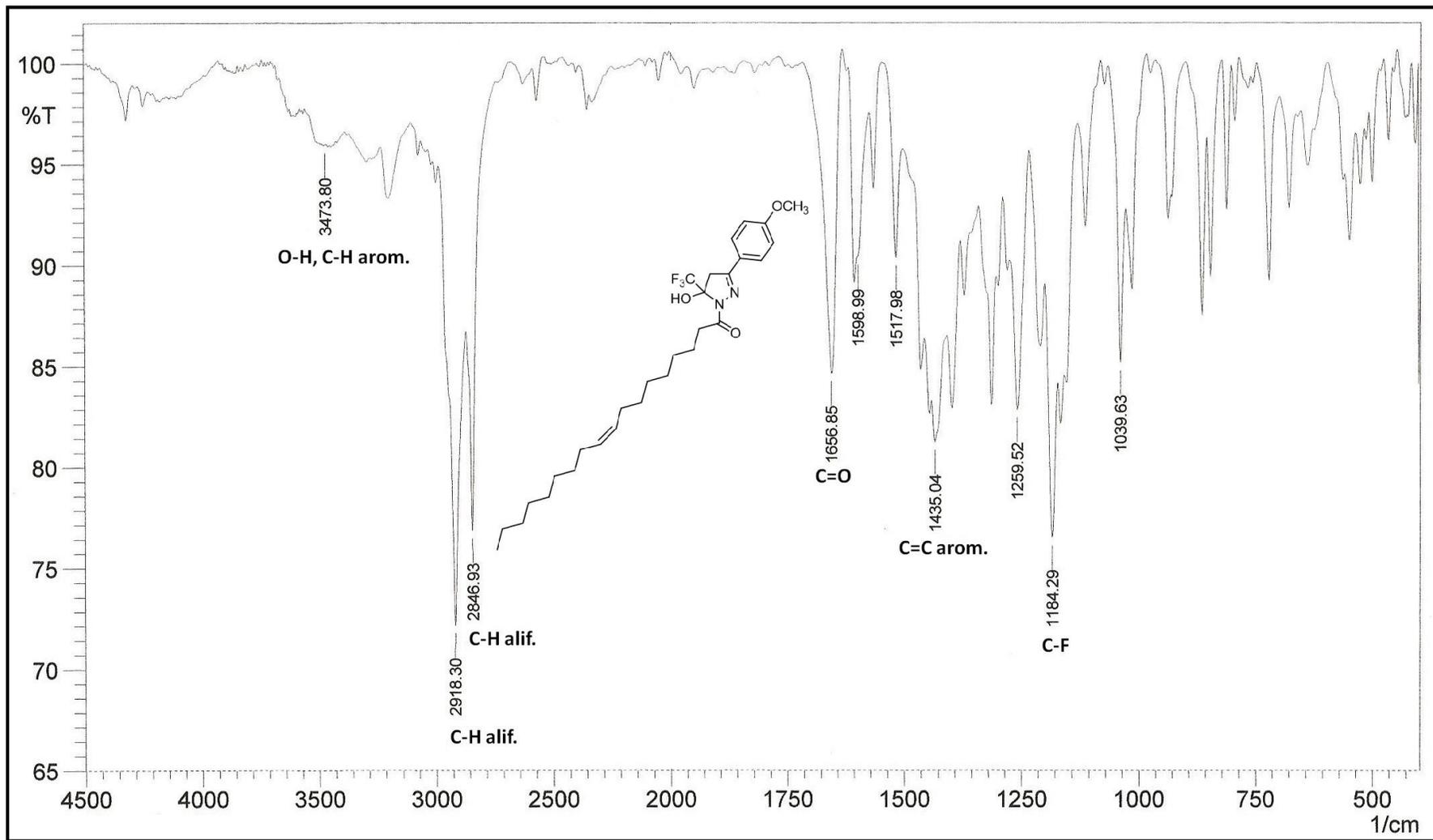


Figura 40 - Espectro de infra-vermelho do composto (Z)-1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(metóxi-fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **16c** em células de NaCl.

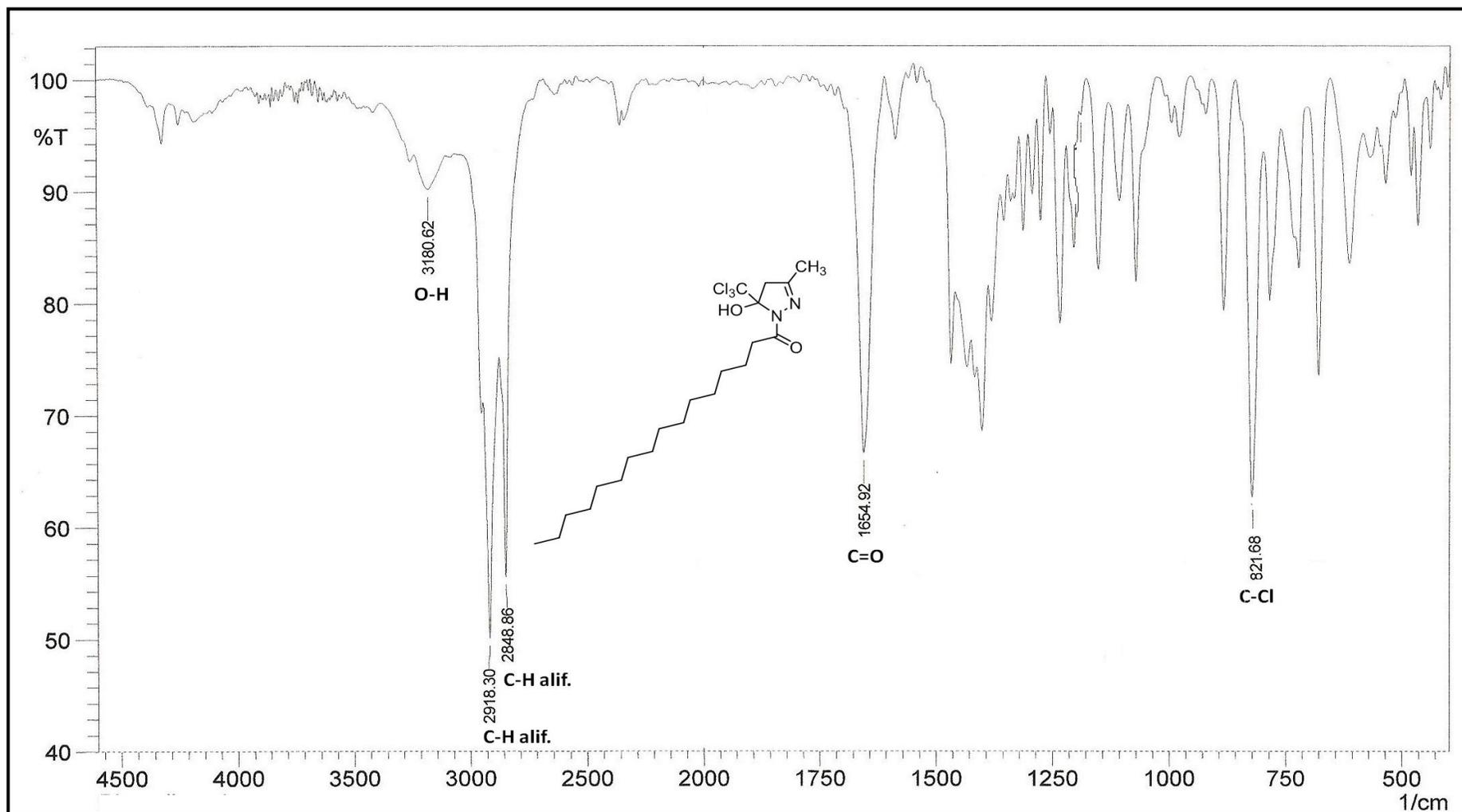


Figura 41 - Espectro de infra-vermelho do composto (Z)-1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(metóxi-fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **17a** em células de NaCl.

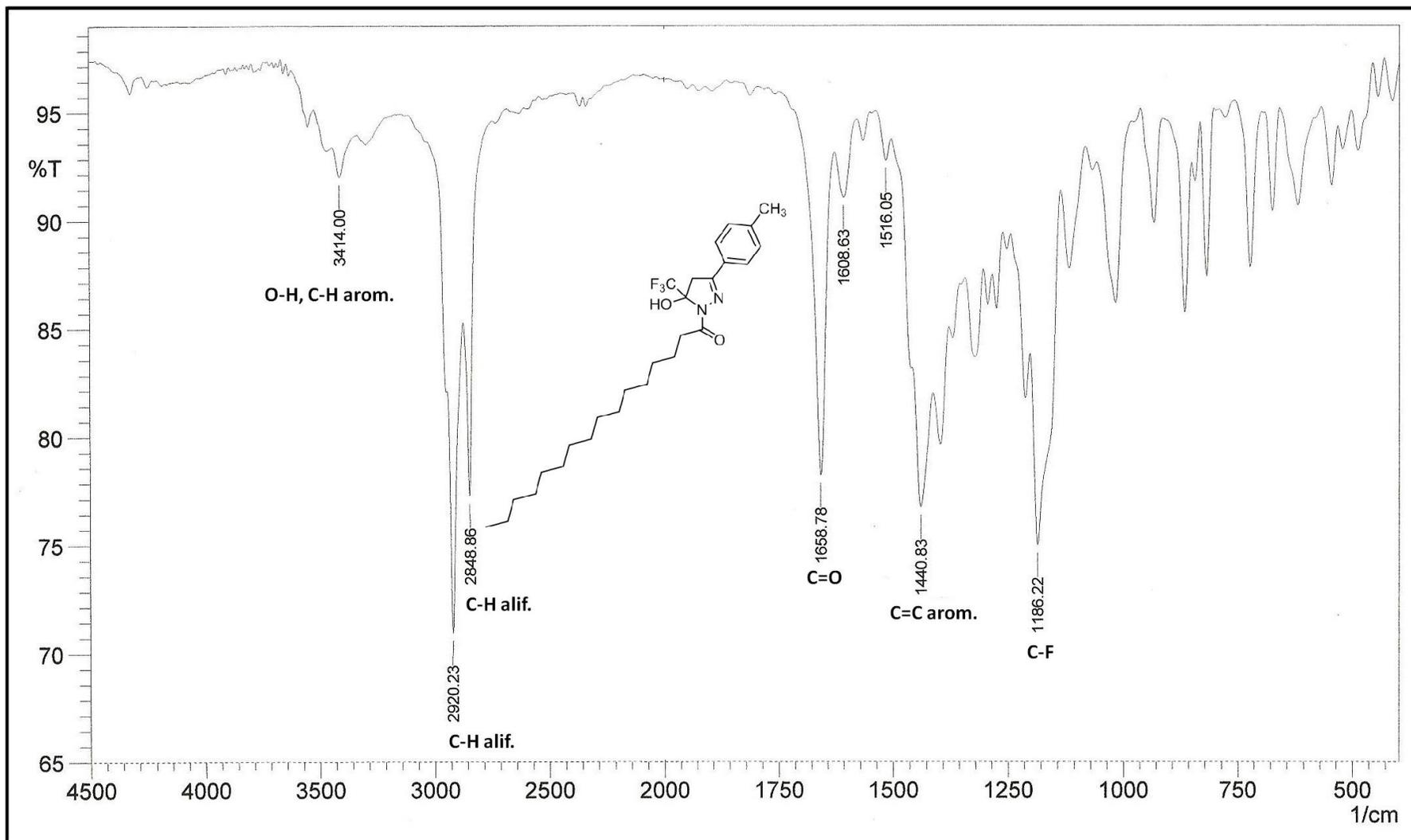


Figura 42 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-trifluorometil-5-hidr3xi-3-(4-metil)--4,5-diidro-1H-pirazo] hexadecan-1-ona **18a** em c3elulas de NaCl.

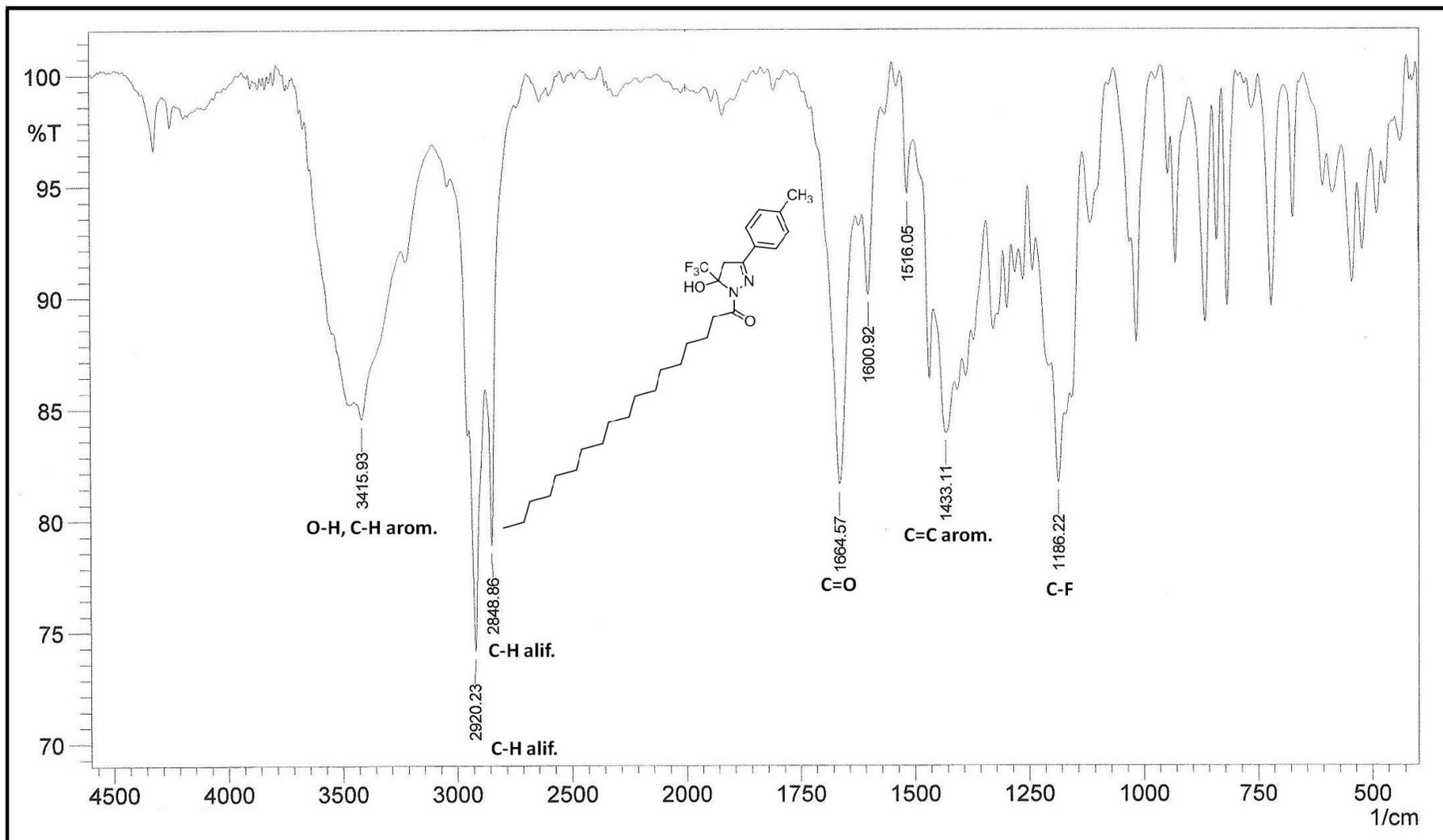


Figura 43 - Espectro de infra-vermelho do composto 1-[5-fluormetil-5-hidróxi-3-(4-metil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **18b** em células de NaCl.

Anexo II

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

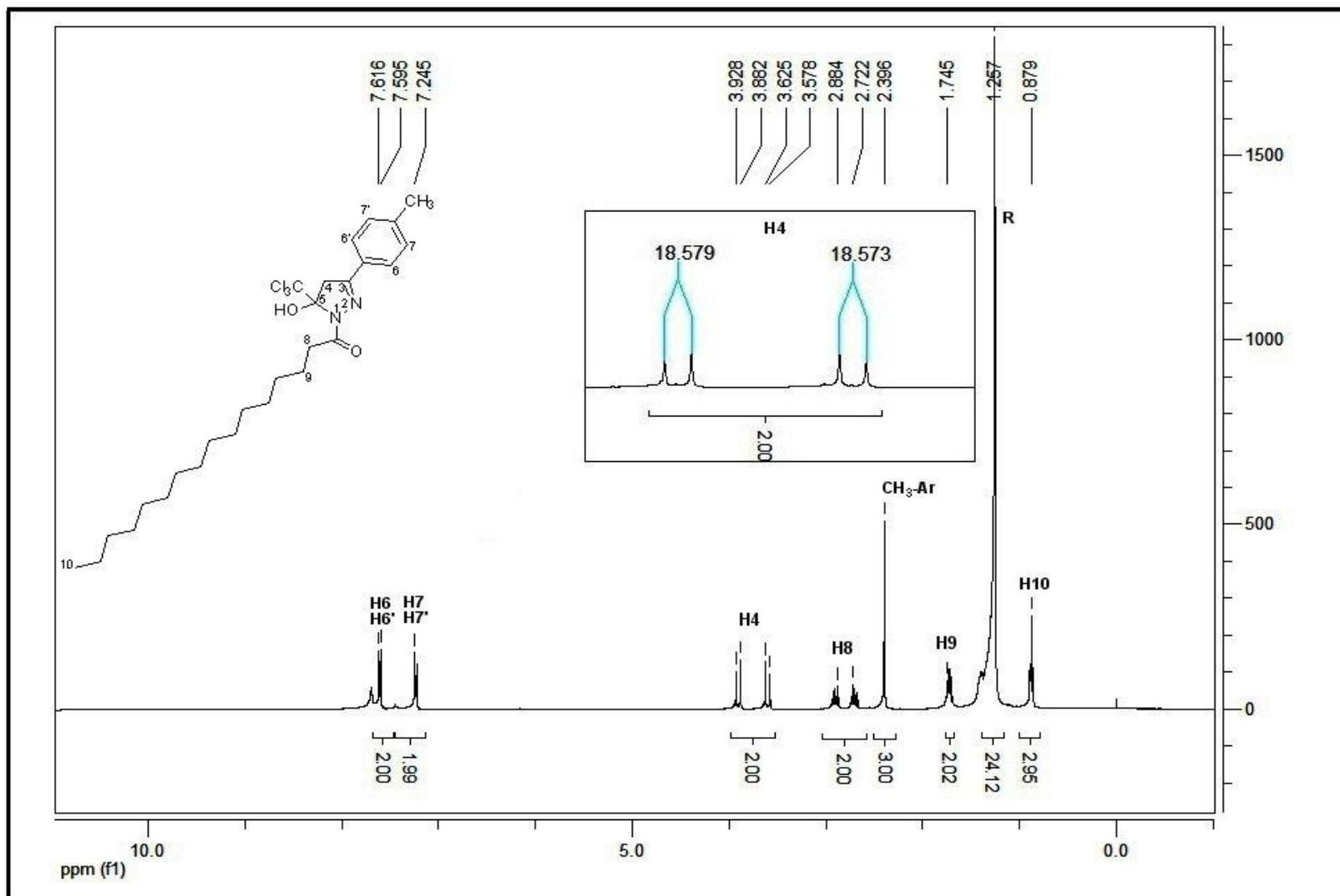


Figura 44 - Espectro de RMN ¹H do composto 1-[5-triclorometil-5-hidróxi- 3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **12a**, em CDCl₃.

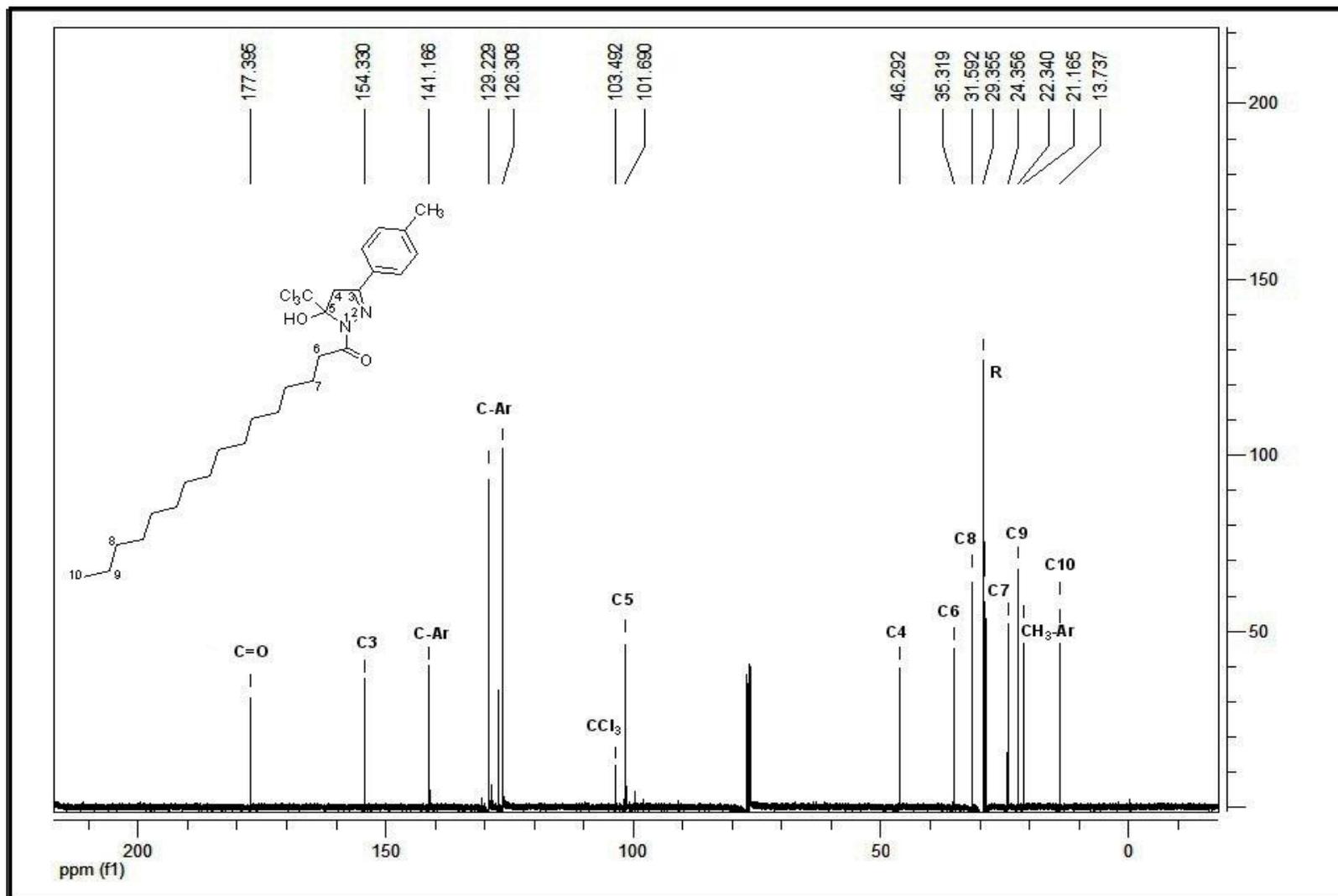


Figura 45 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[5-triclorometil-5-hidrôxi- 3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-pirazol-1-il] hexadecan-1-ona **12a**, em CDCl₃.

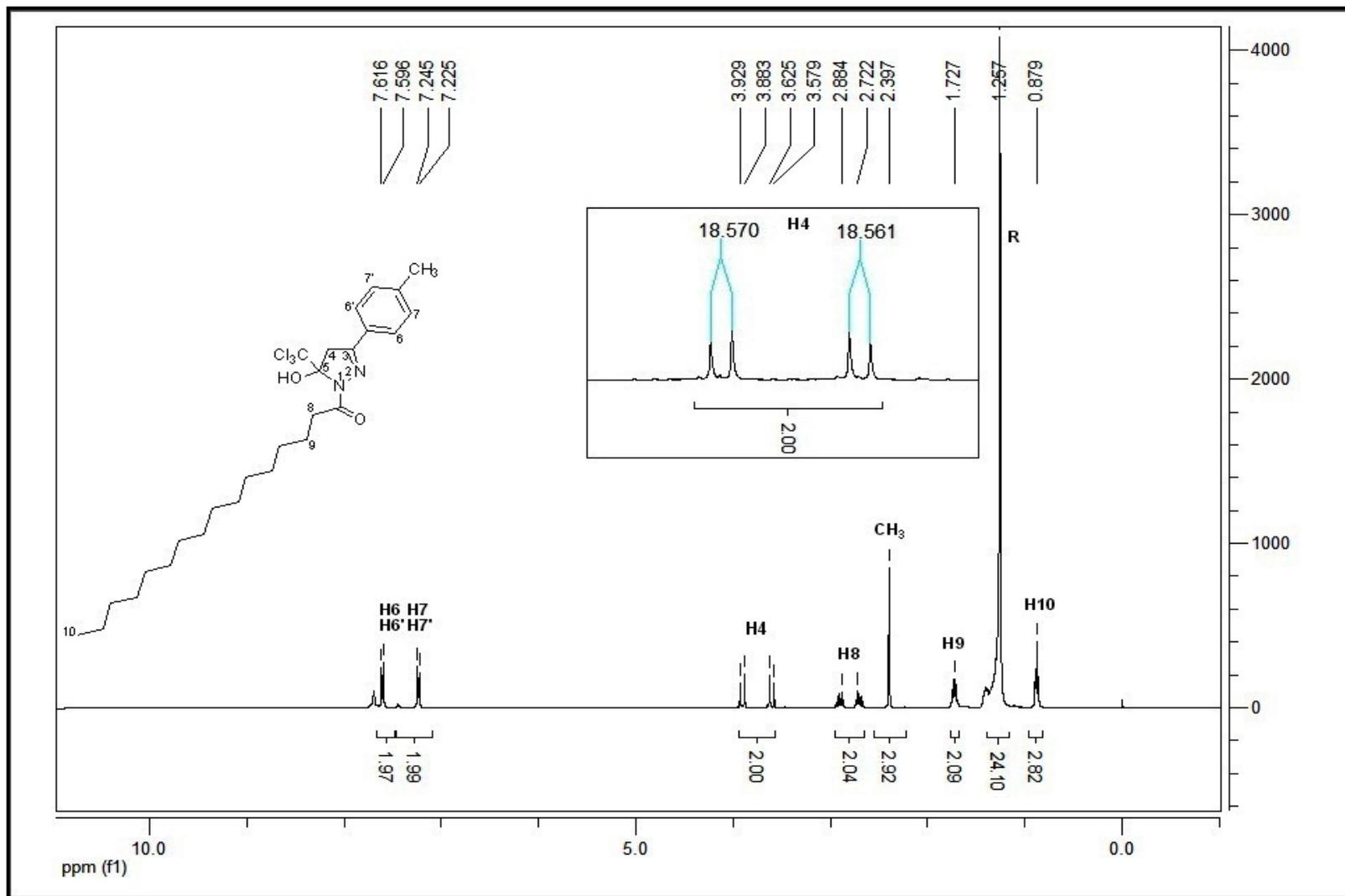


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **12b**, em CDCl_3 .

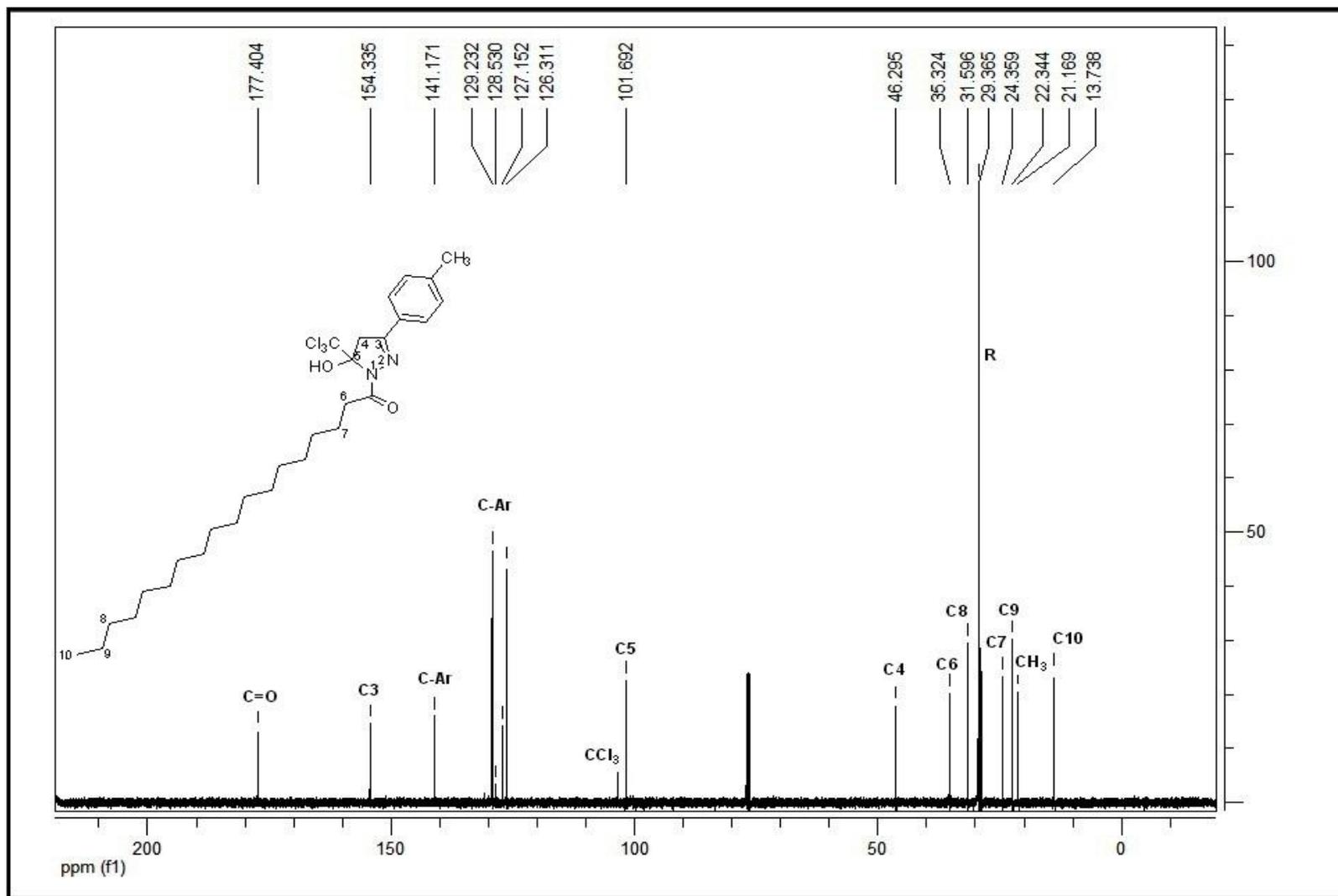


Figura 47 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **12b**, em CDCl₃.

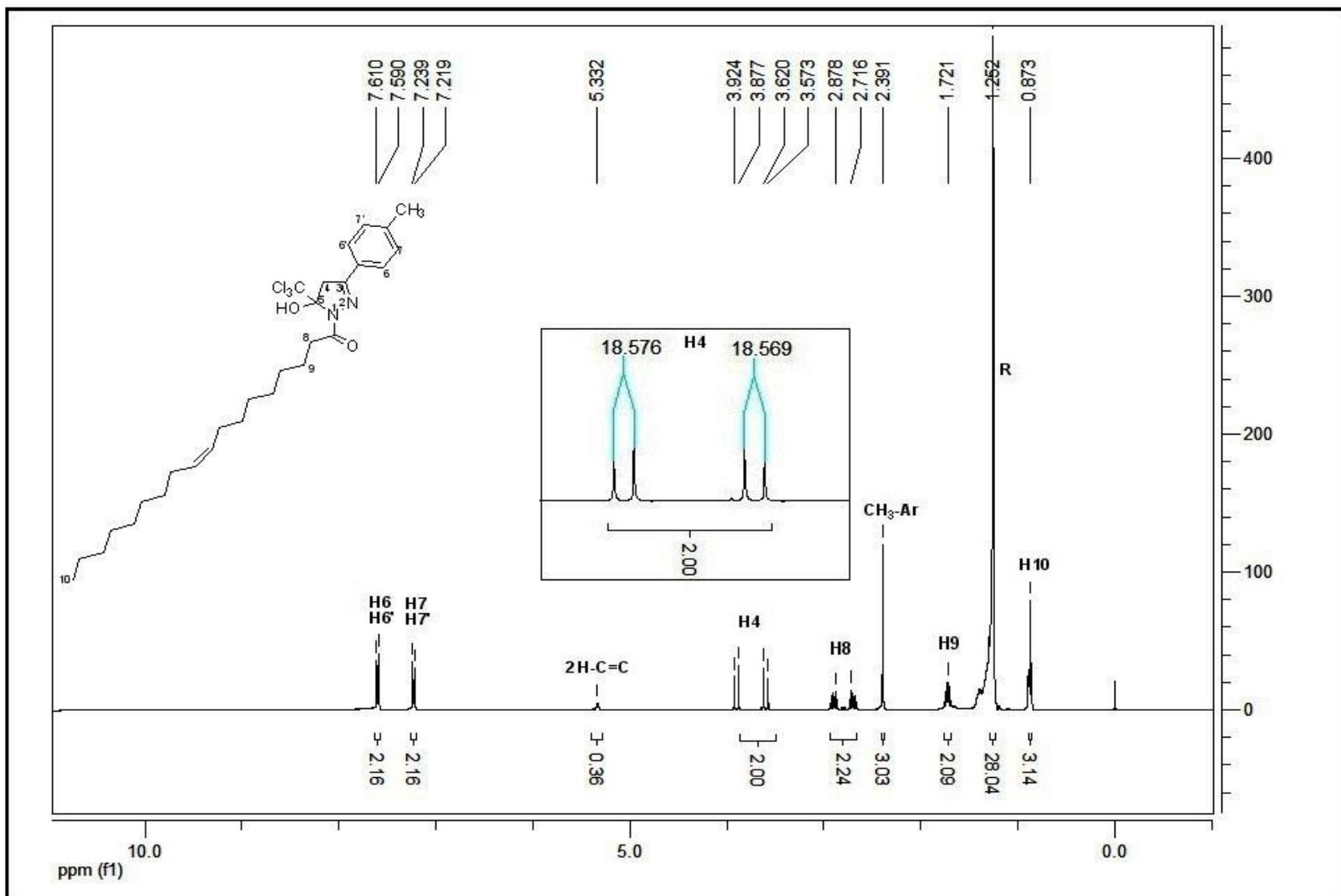


Figura 48 – Espectro de RMN ¹H do (Z)-1-[3-(4-metilfenil)-5-hidr3xi-1-(triclormetil)-1H-pirazol] octadec-9-en-1ona **12c**, em CDCl₃.

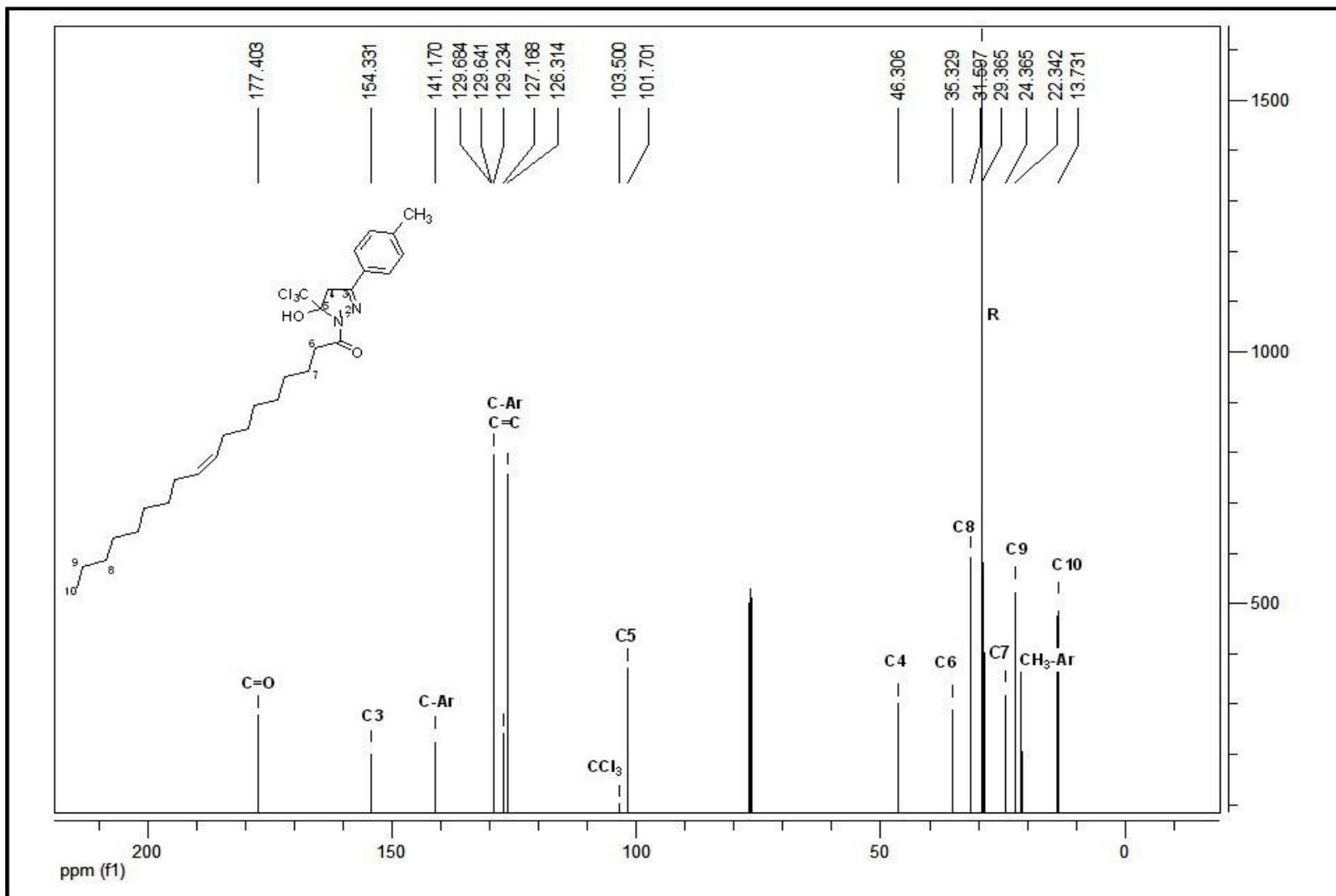


Figura 49 - Espectro de RMN ¹³C do composto (Z)-1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **12c**, em CDCl₃.

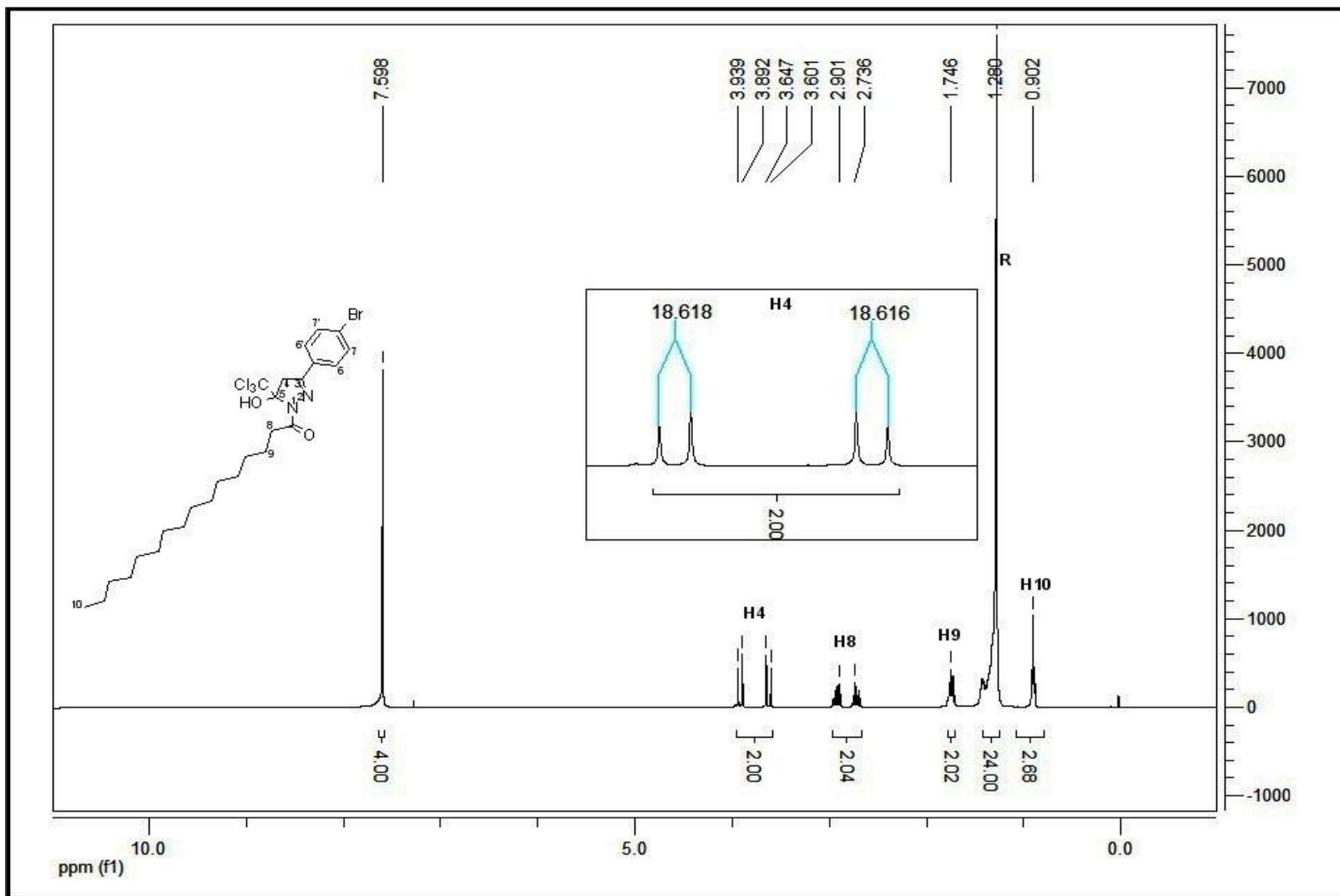


Figura 50 - Espectro de RMN ¹H do composto 1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **13a**, em CDCl₃

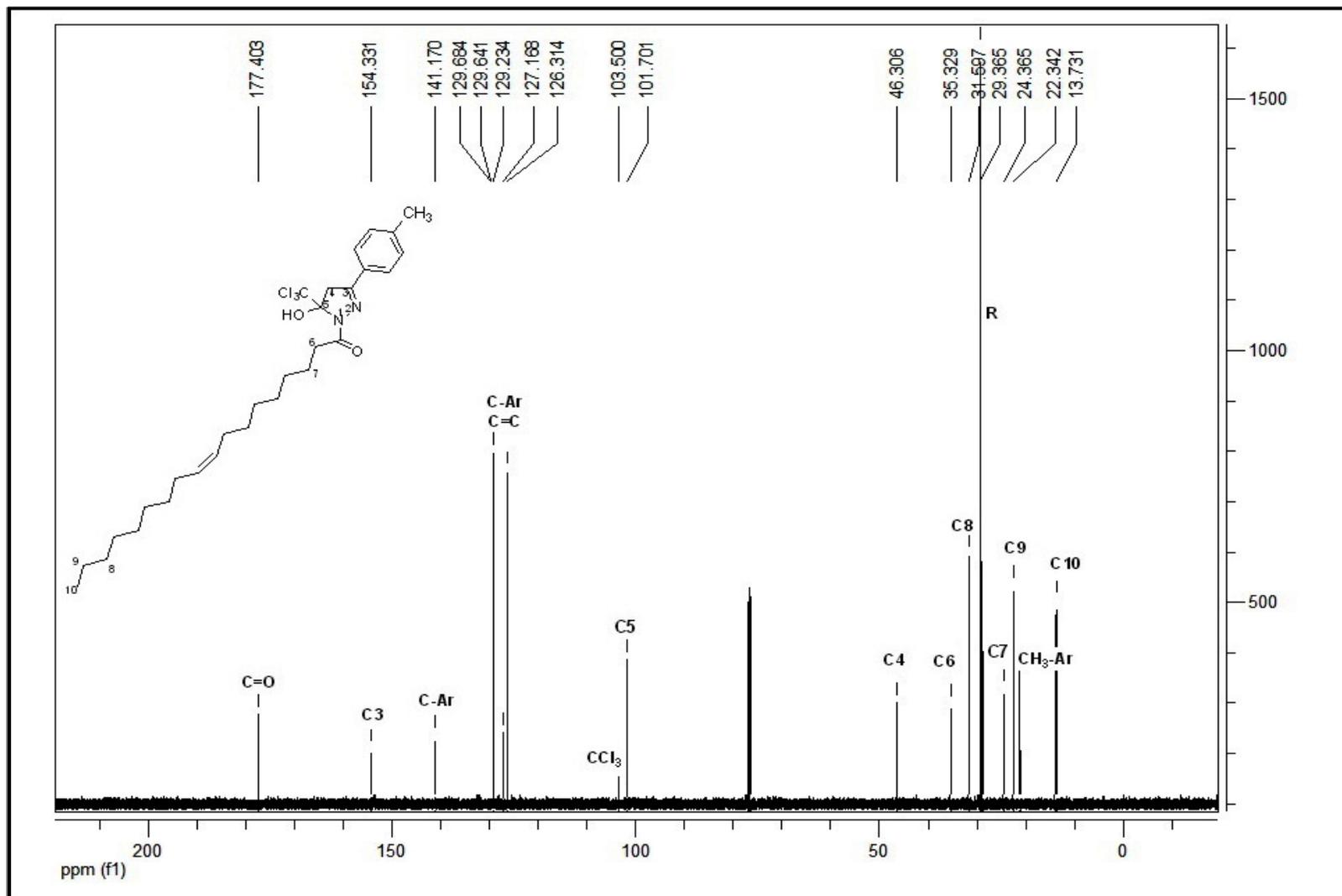


Figura 51 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol] hexadecan-1-ona **13a**, em CDCl₃.

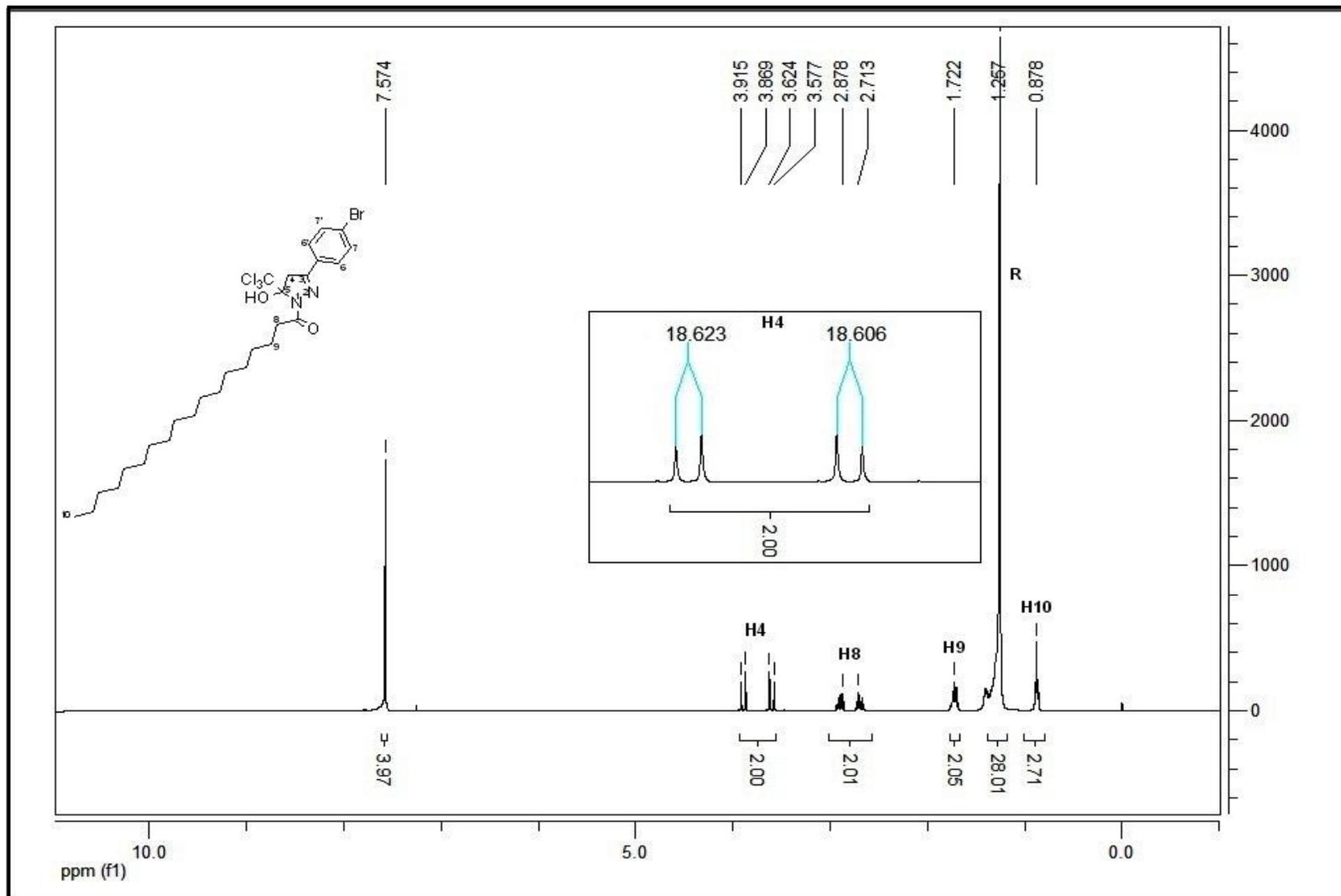


Figura 52 – Espectro de RMN ¹H do composto 1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **13b**, em CDCl₃.

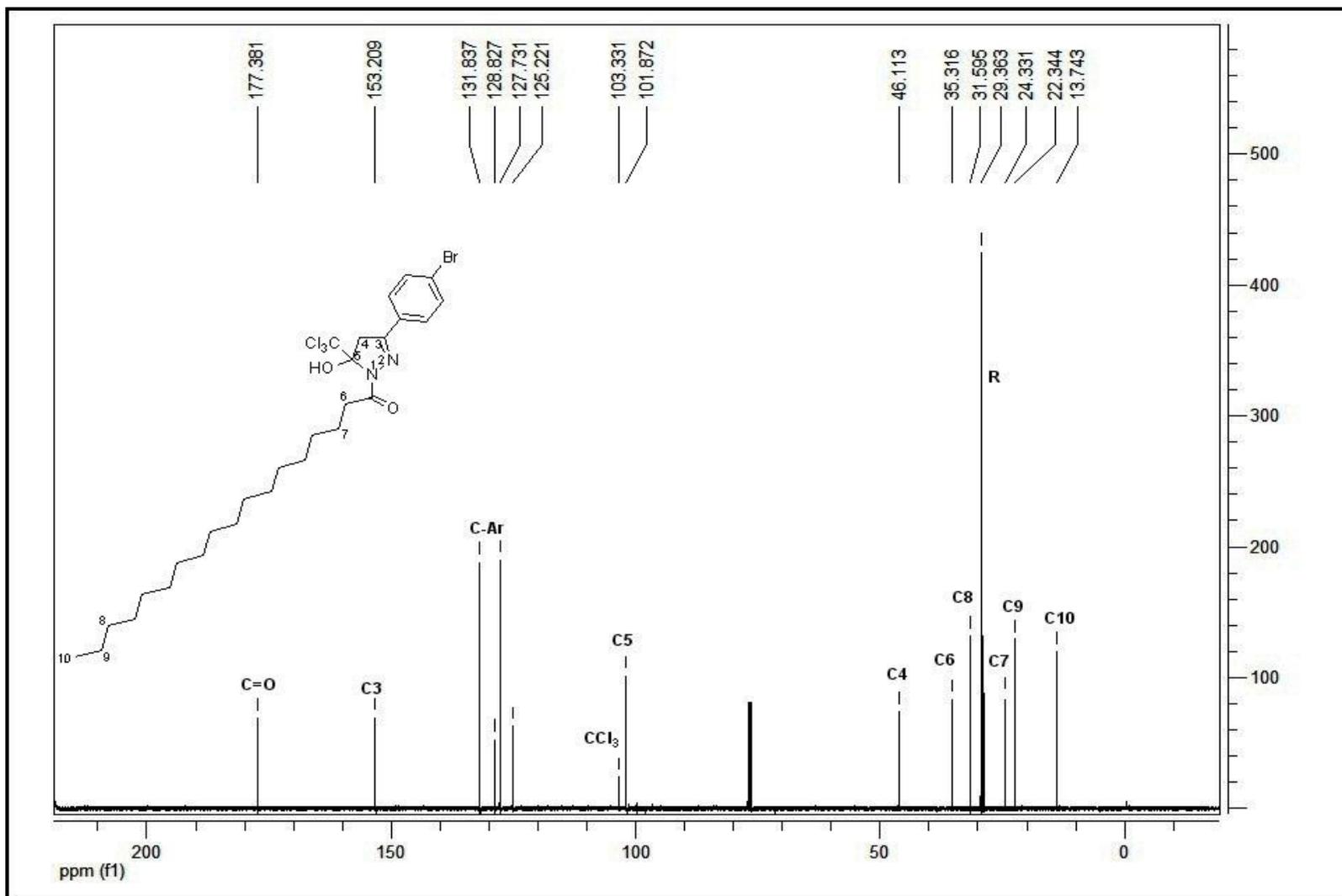


Figura 53 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **13b**, em CDCl₃.

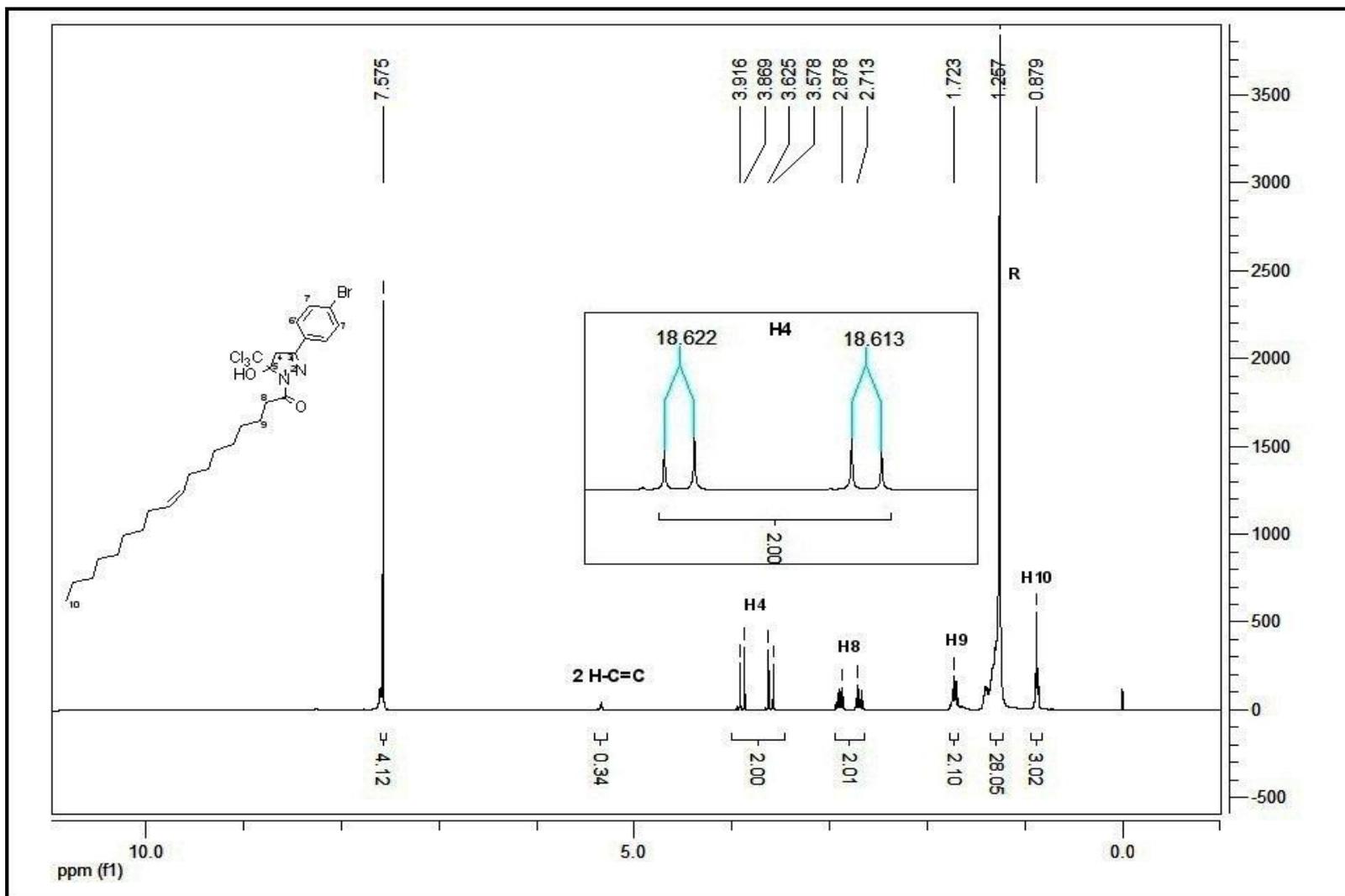


Figura 54 - Espectro de RMN ^1H do composto *(Z)*-1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol]octadec-9-en-1-ona **13c**, em CDCl_3 .

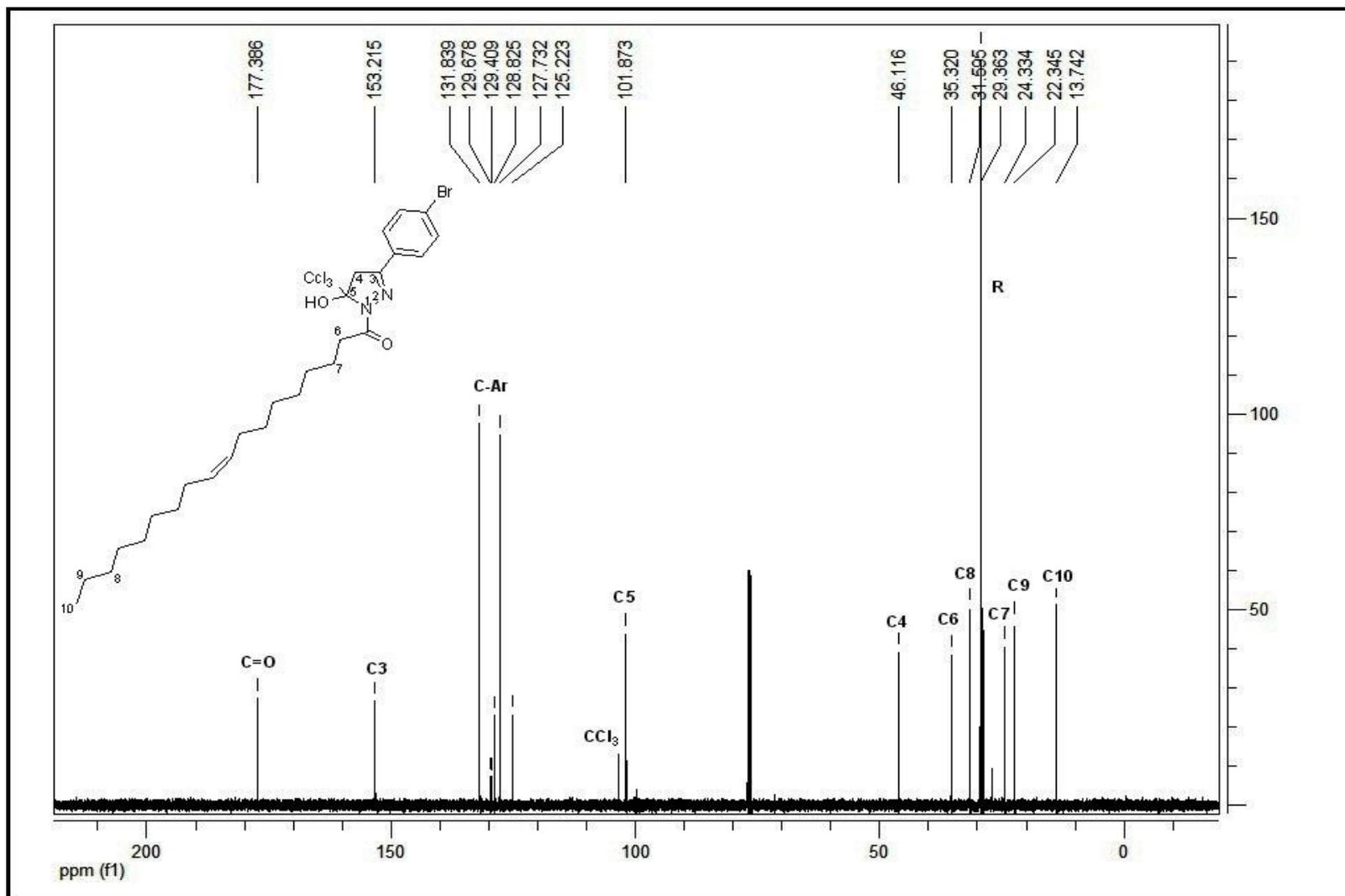


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C do composto (Z)-1-[3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol]octadec-9-en-1-ona **13c**, em CDCl_3 .

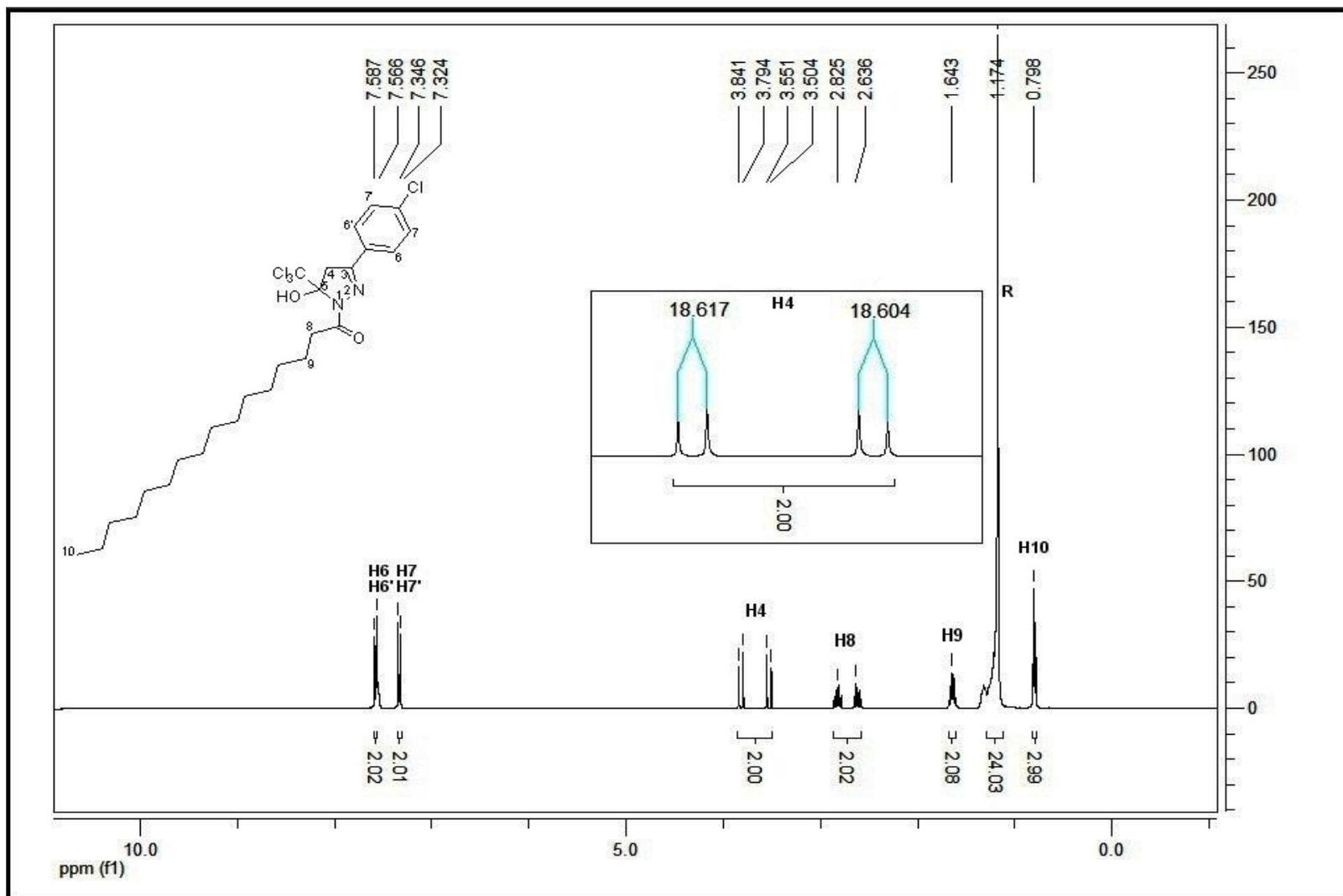


Figura 56 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-[3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-pirazo] hexadecan-1-ona **14a**, em CDCl_3 .

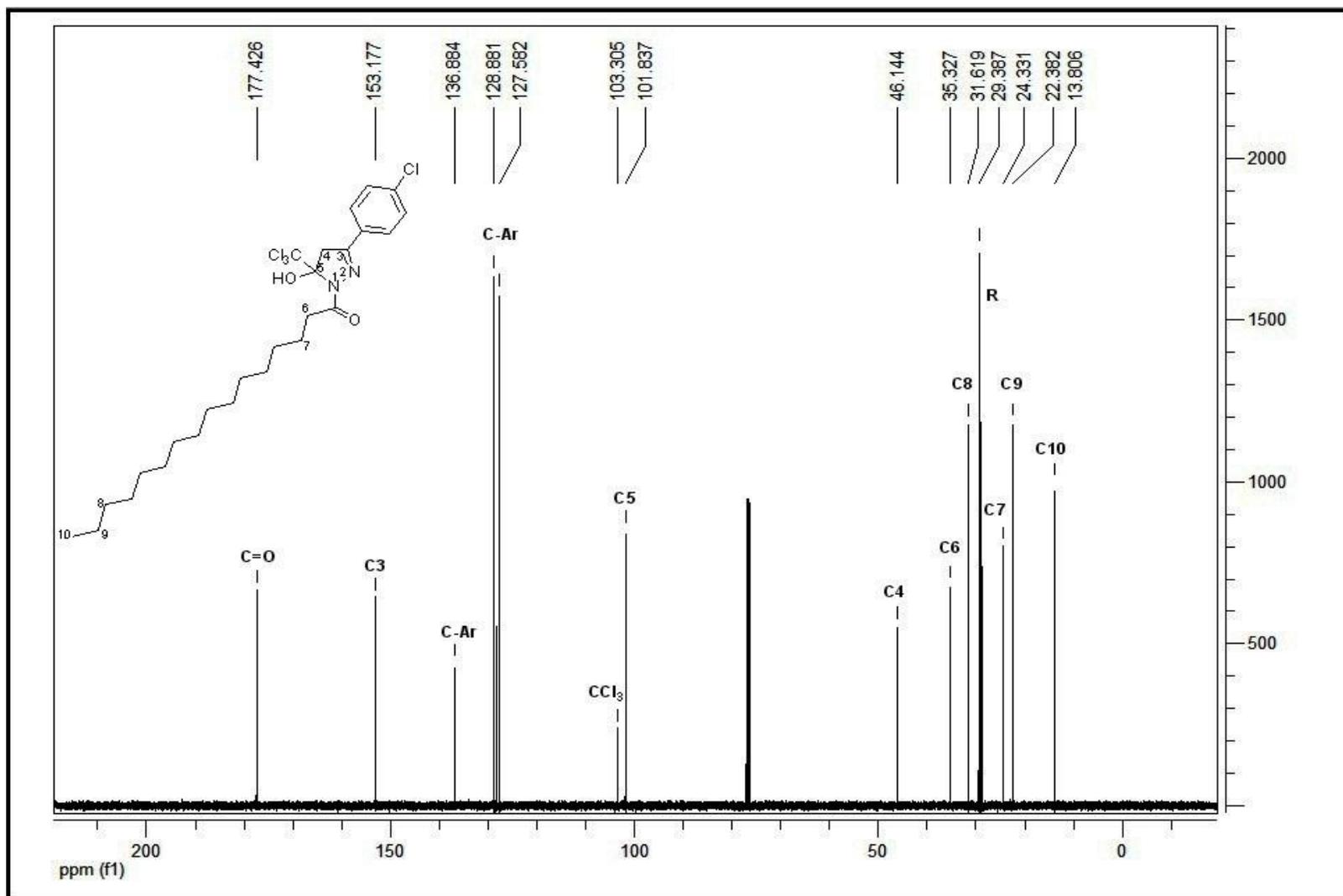


Figura 57 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **14a**, em CDCl₃.

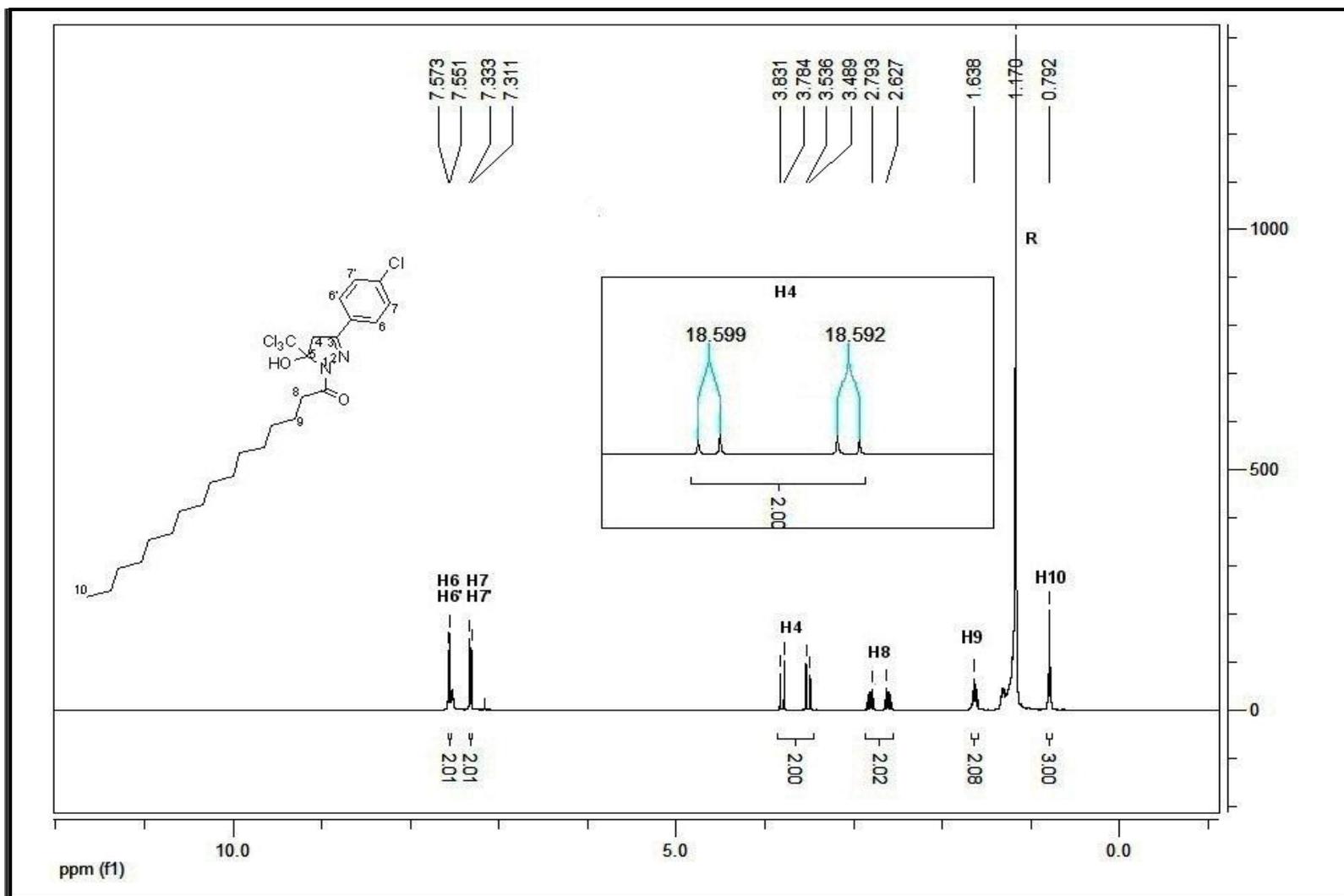


Figura 58 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-[3-(4-clorofenil) -5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **14b**, em CDCl_3 .

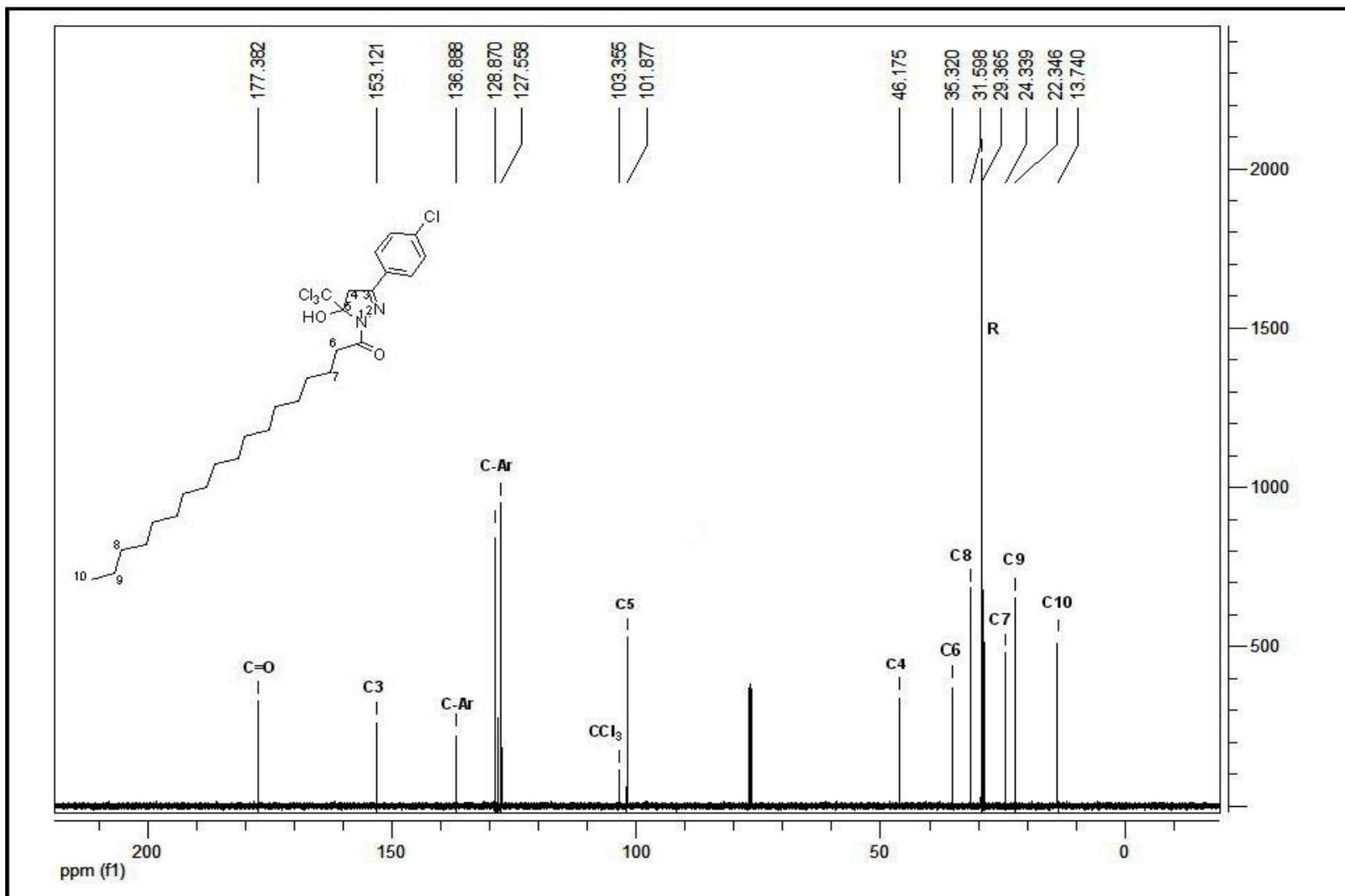


Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-[3-(4-clorofenil) -5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **14b**, em CDCl_3 .

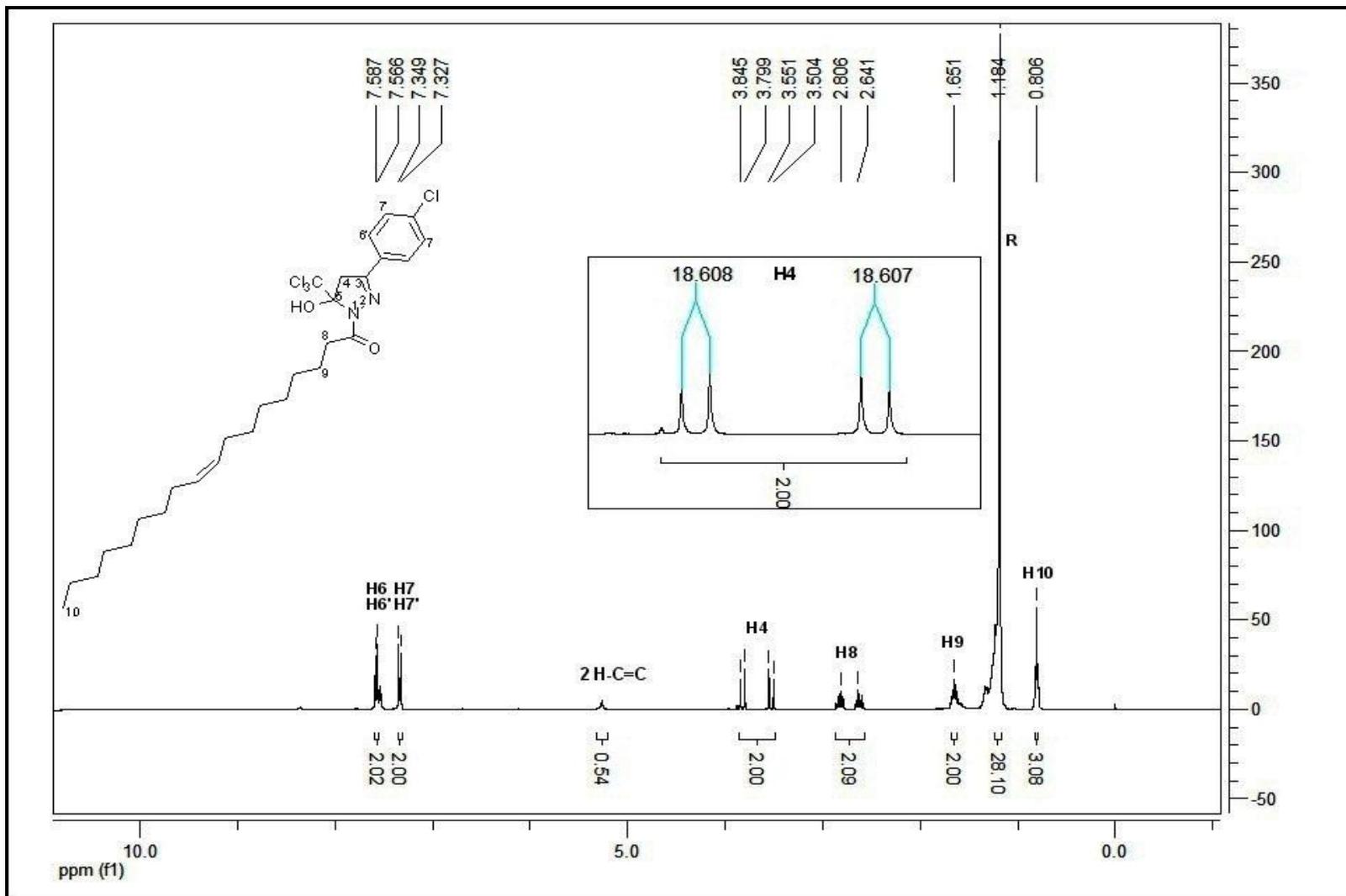


Figura 60 - Espectro de RMN ^1H do composto (Z)-1-[3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **14c**, em CDCl_3 .

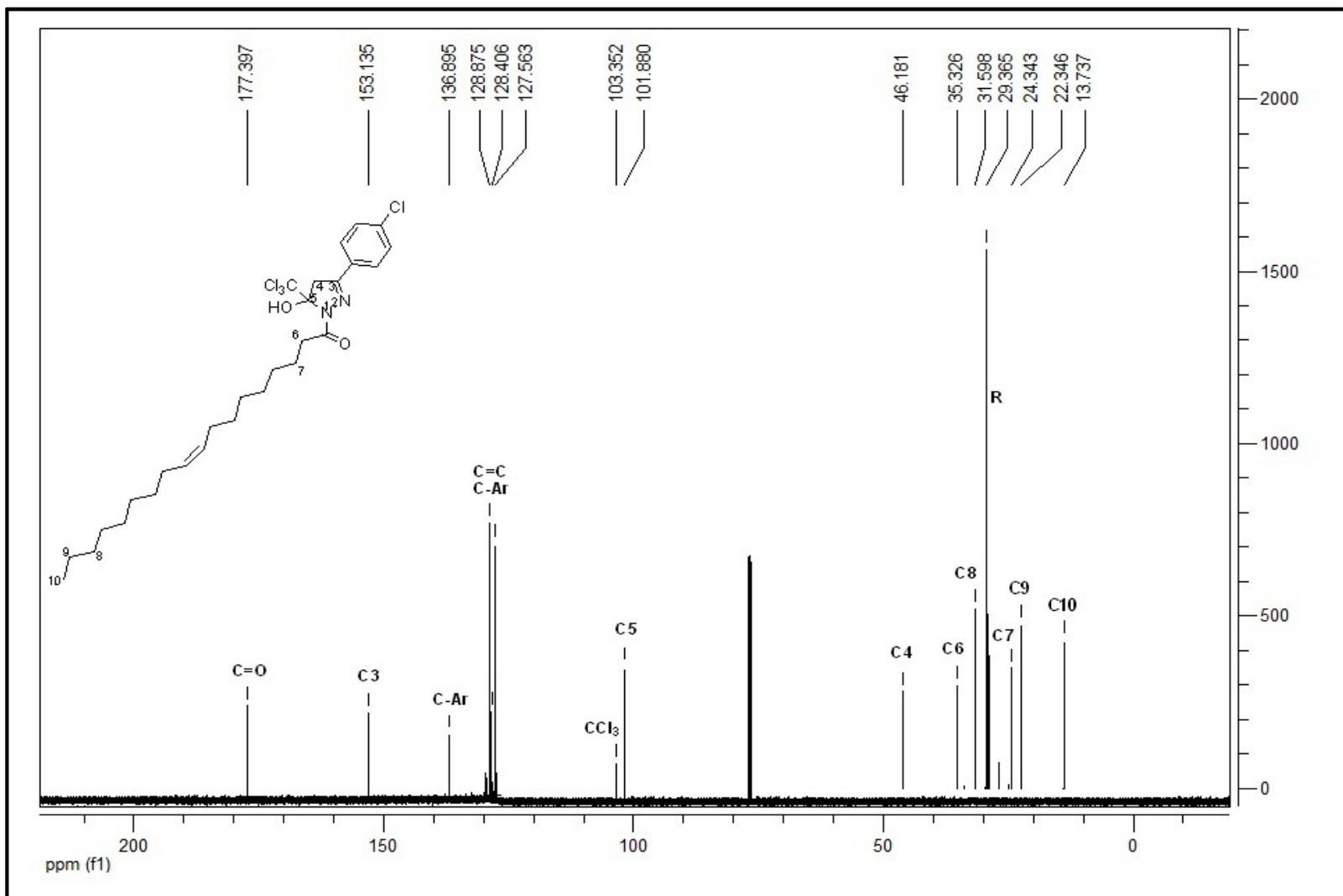


Figura 61 - Espectro de RMN ¹³C do composto (Z)-1-[3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **14c**, em CDCl₃.

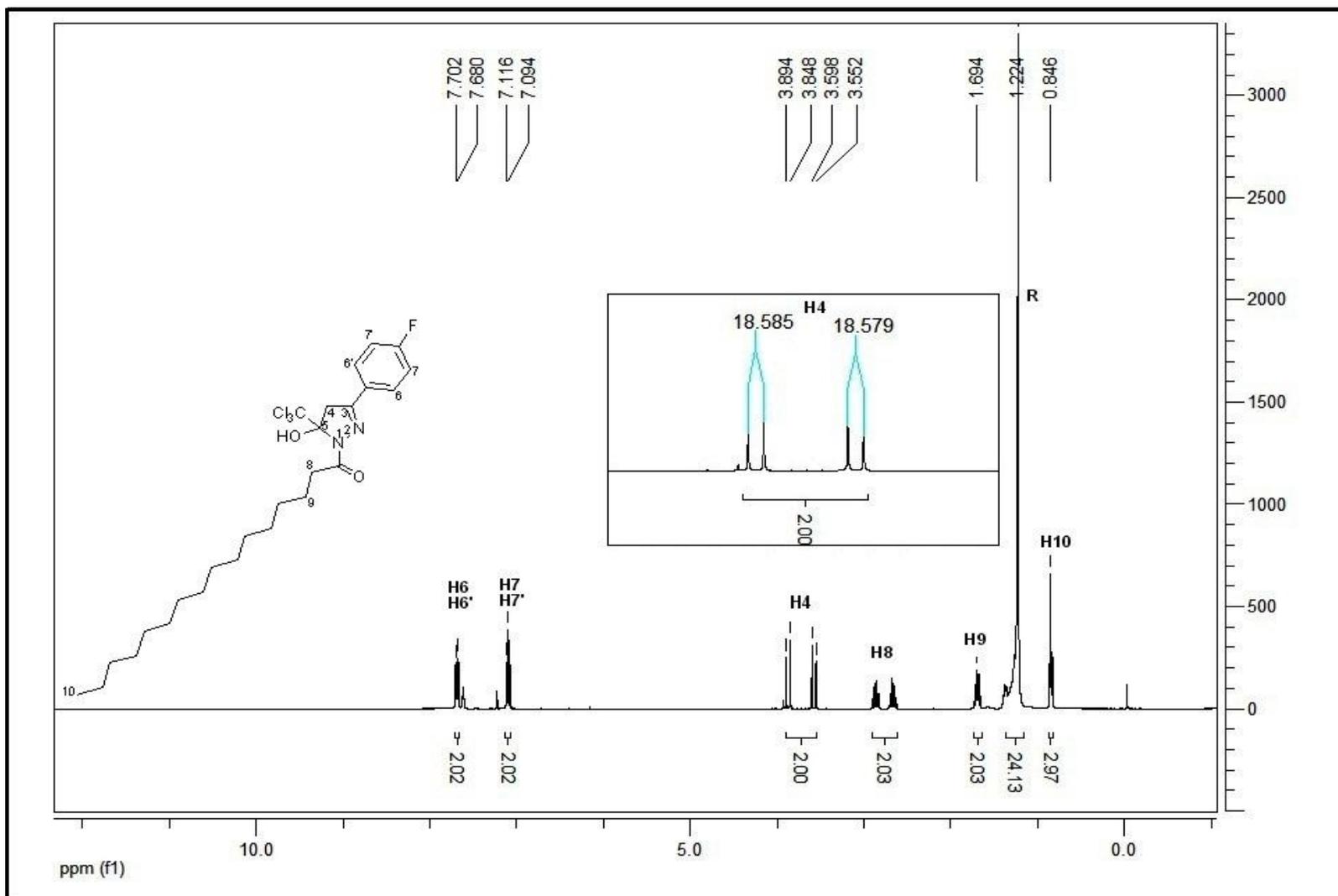


Figura 62 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1*H*-pirazol] hexadecan-1-ona **15a**, em CDCl_3 .

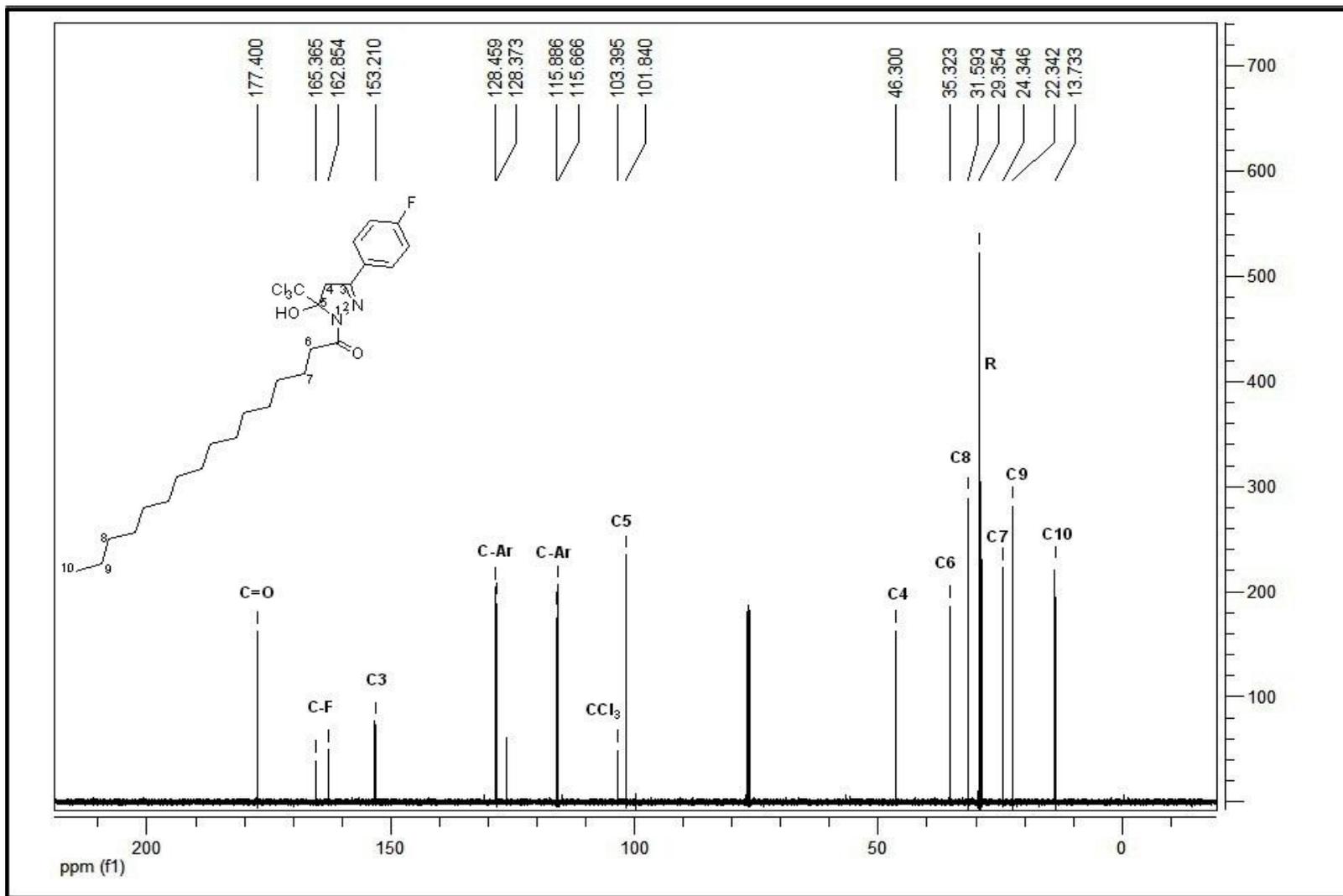


Figura 63 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **15a**, em CDCl₃.

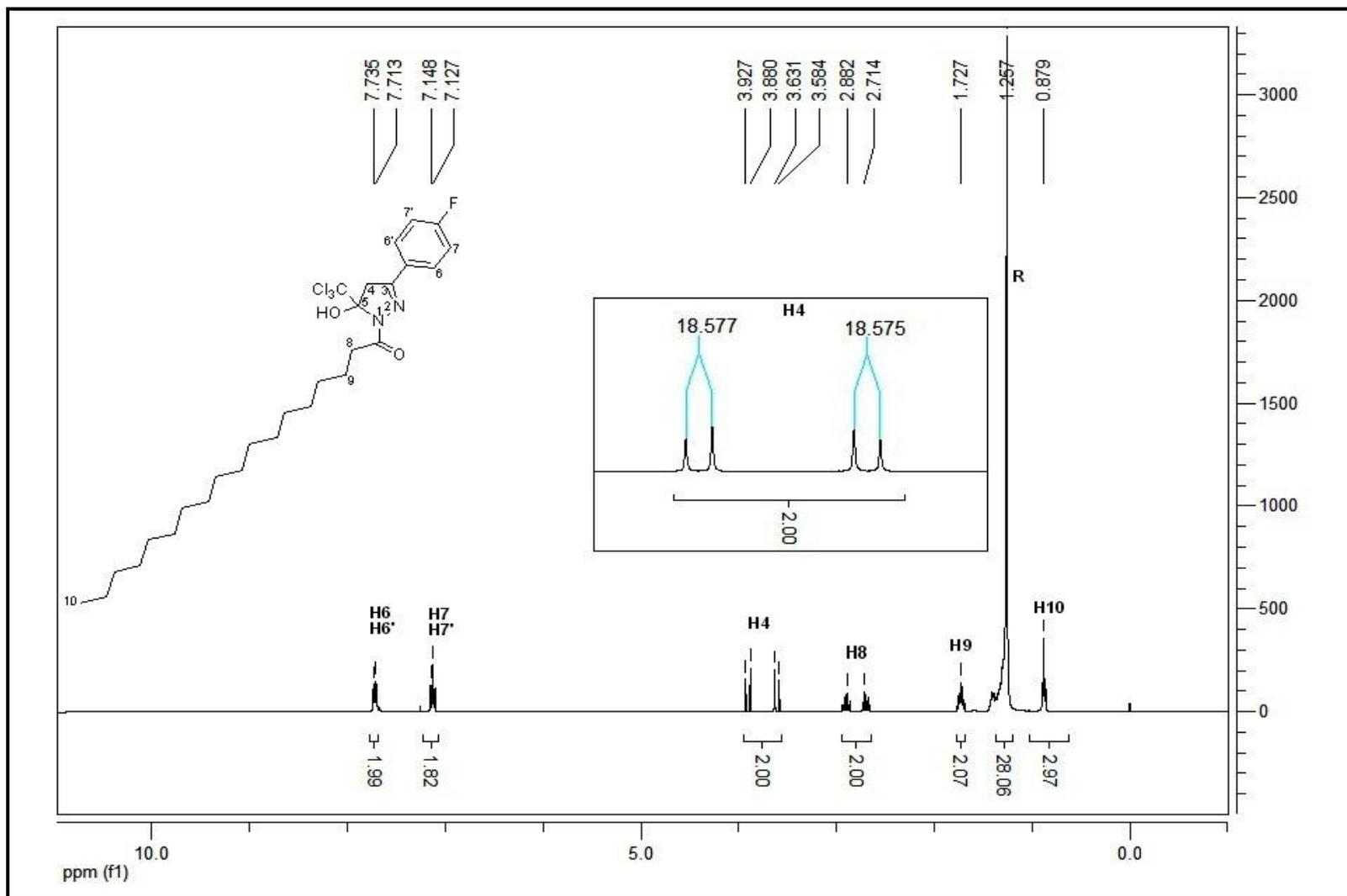


Figura 64 - Espectro de RMN ¹H do composto 1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **15b**, em CDCl₃.

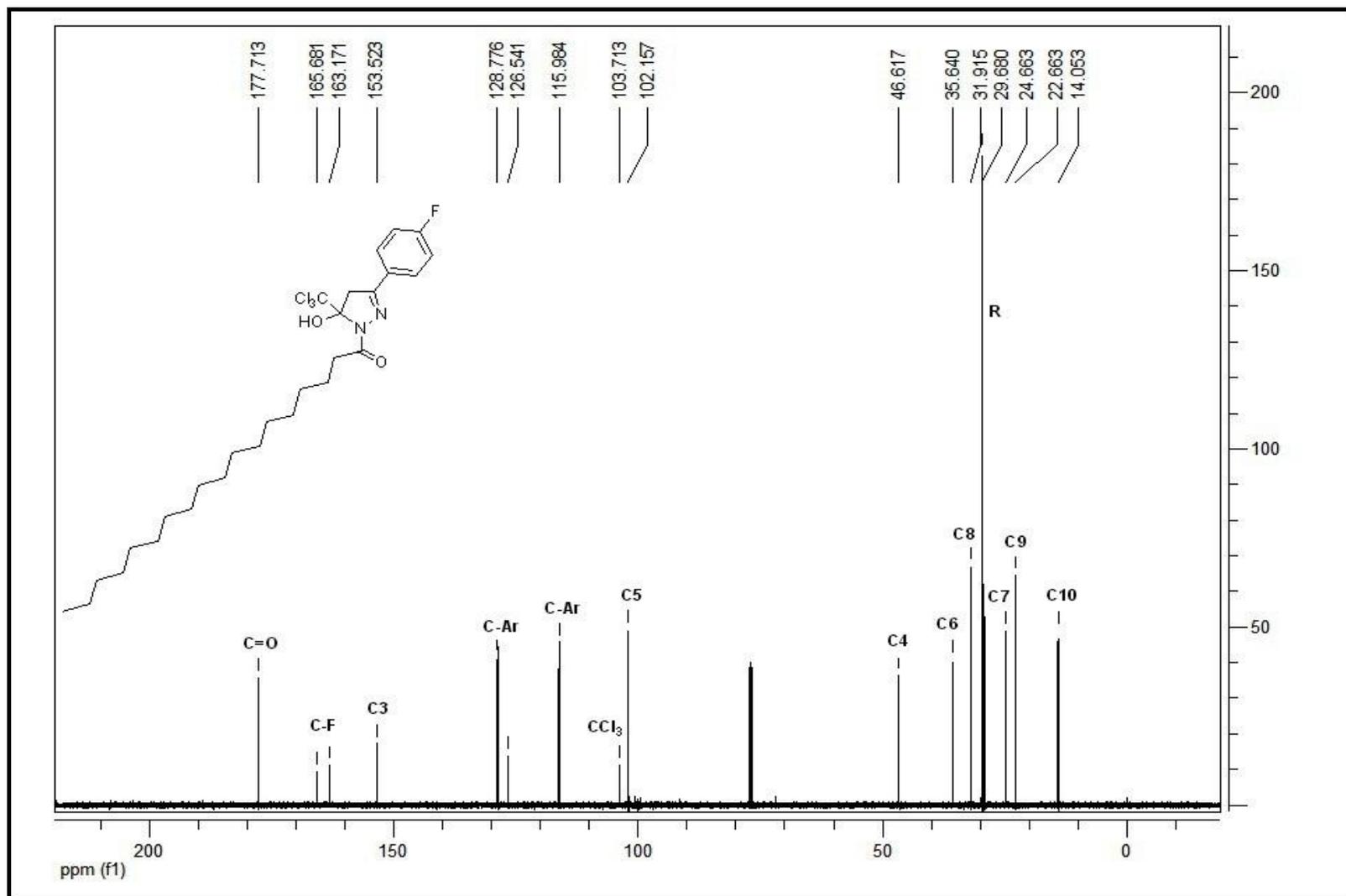


Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi]-4,5-diidro-1*H*-pirazol octadecan-1-ona **15b**, em CDCl_3 .

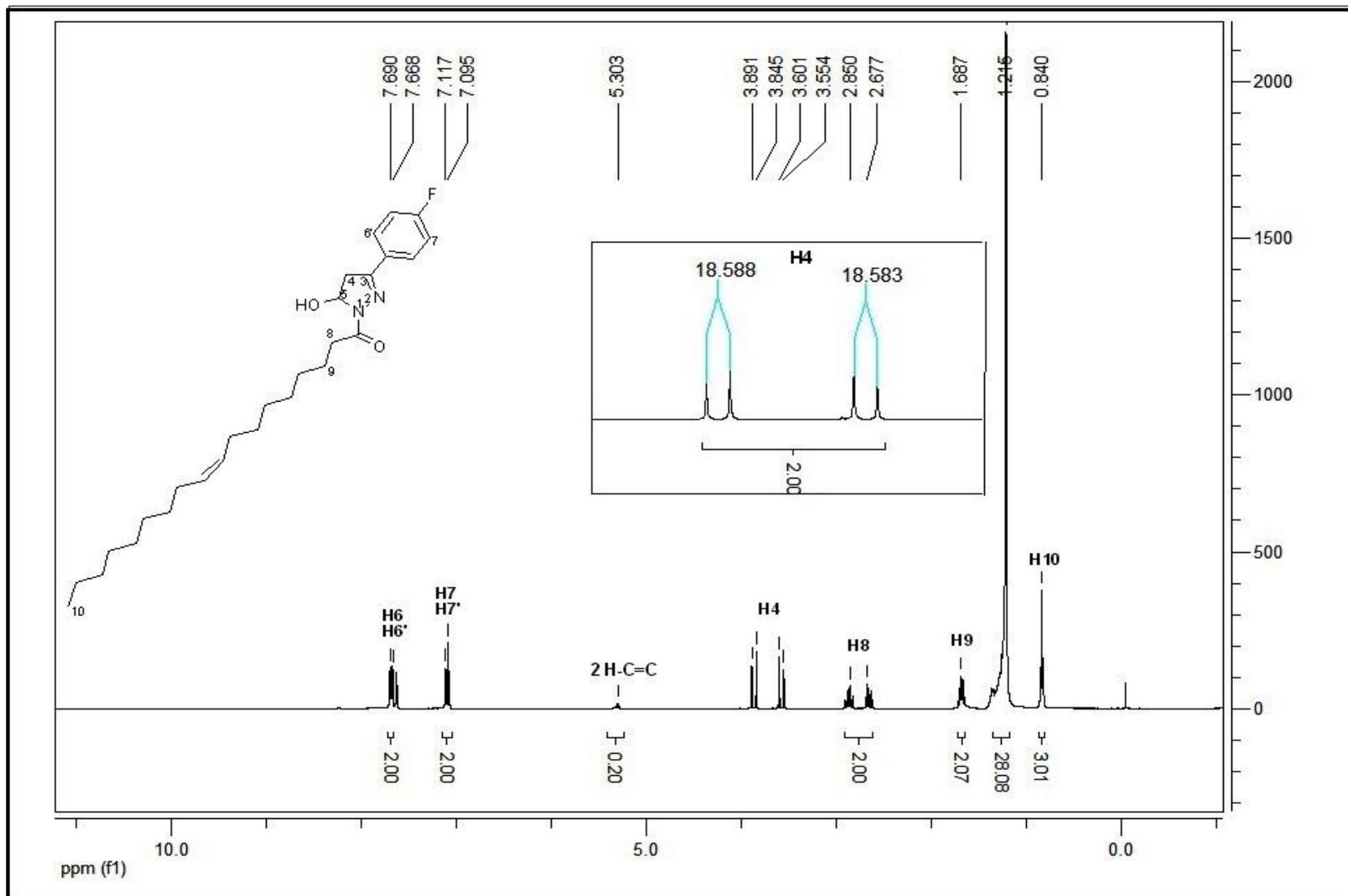


Figura 66 - Espectro de RMN ^1H do composto (Z)-1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **15c**, em CDCl_3 .

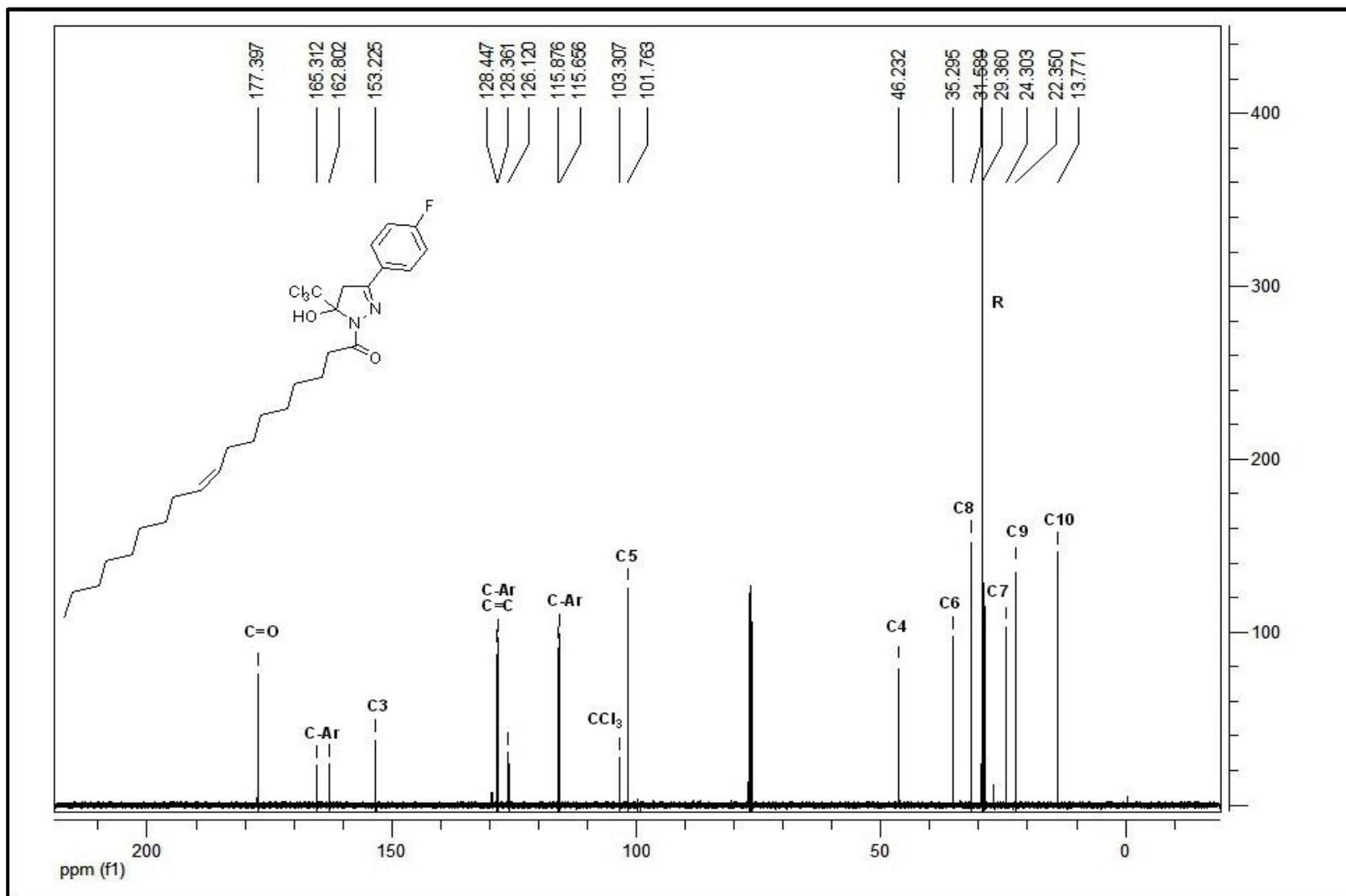


Figura 67 - Espectro de RMN ¹³C do composto *(Z)*-1-[5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **15c**, em CDCl₃.

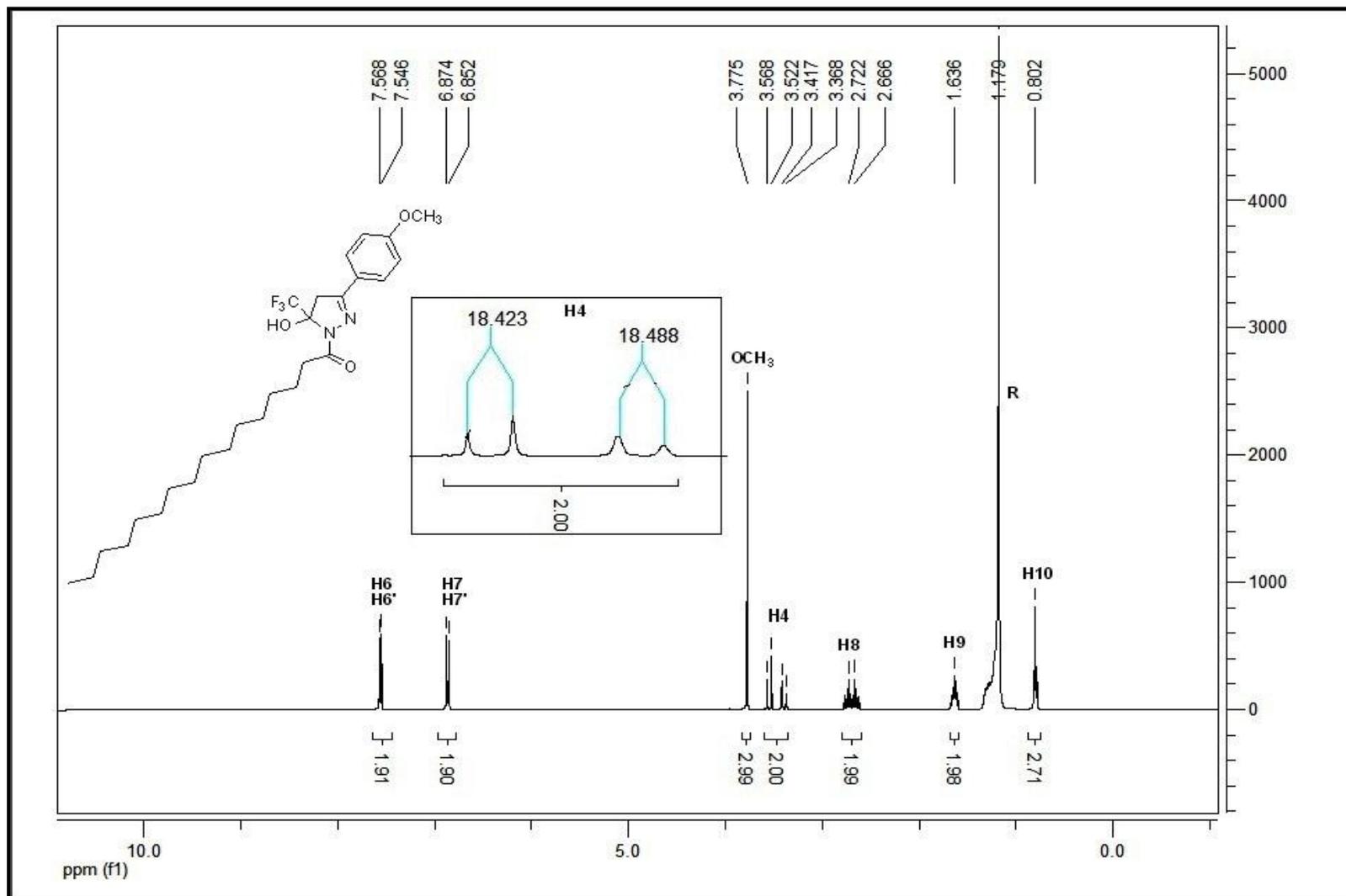


Figura 68 - Espectro de RMN ¹H do composto 1-[5-(trifluormetil-5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)]-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **16a**, em CDCl₃.

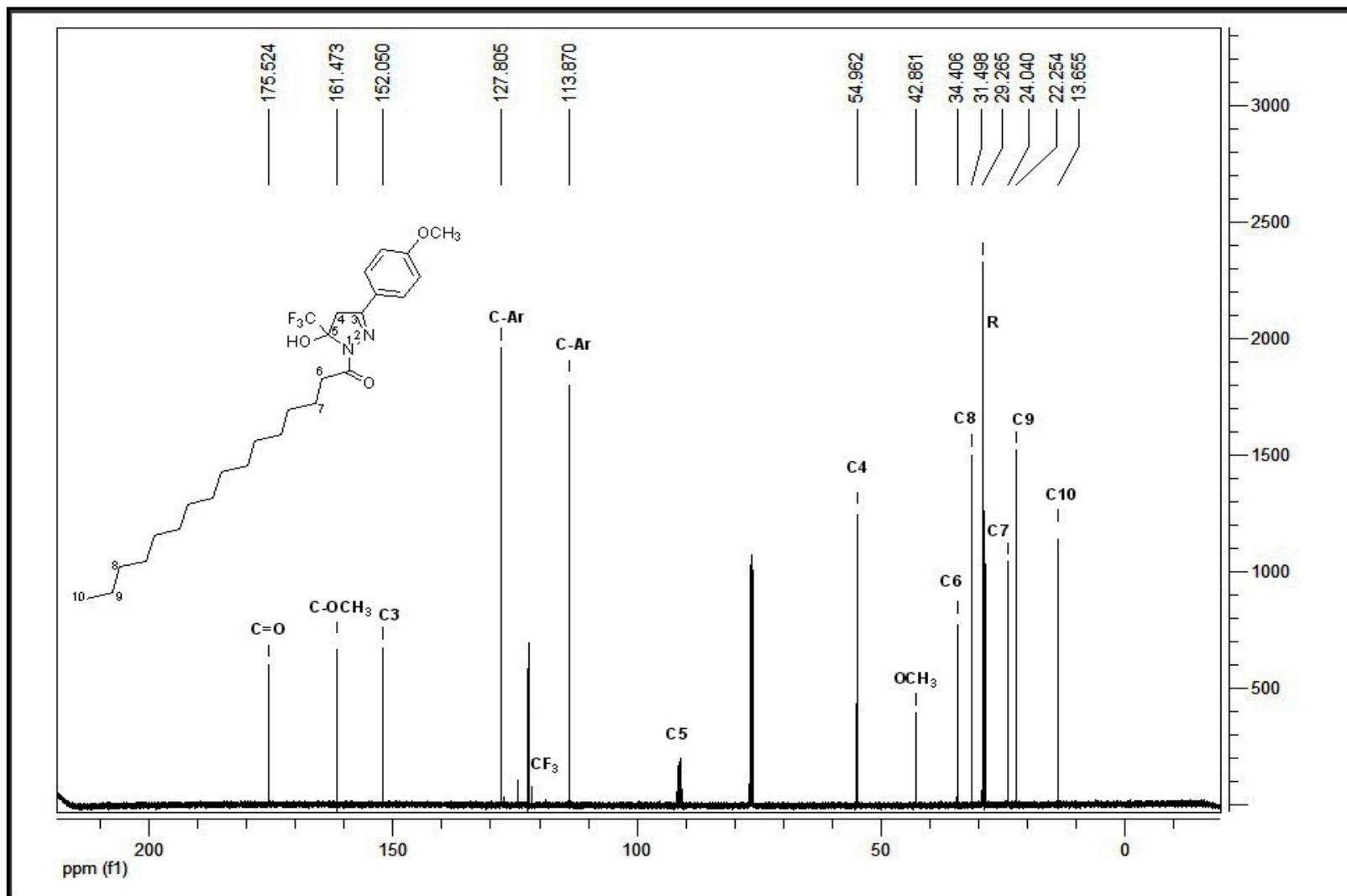


Figura 69 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[5-trifluormetil-5-hidr3xi-3-(4-met3xifenil)]-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **16a**, em CDCl₃.

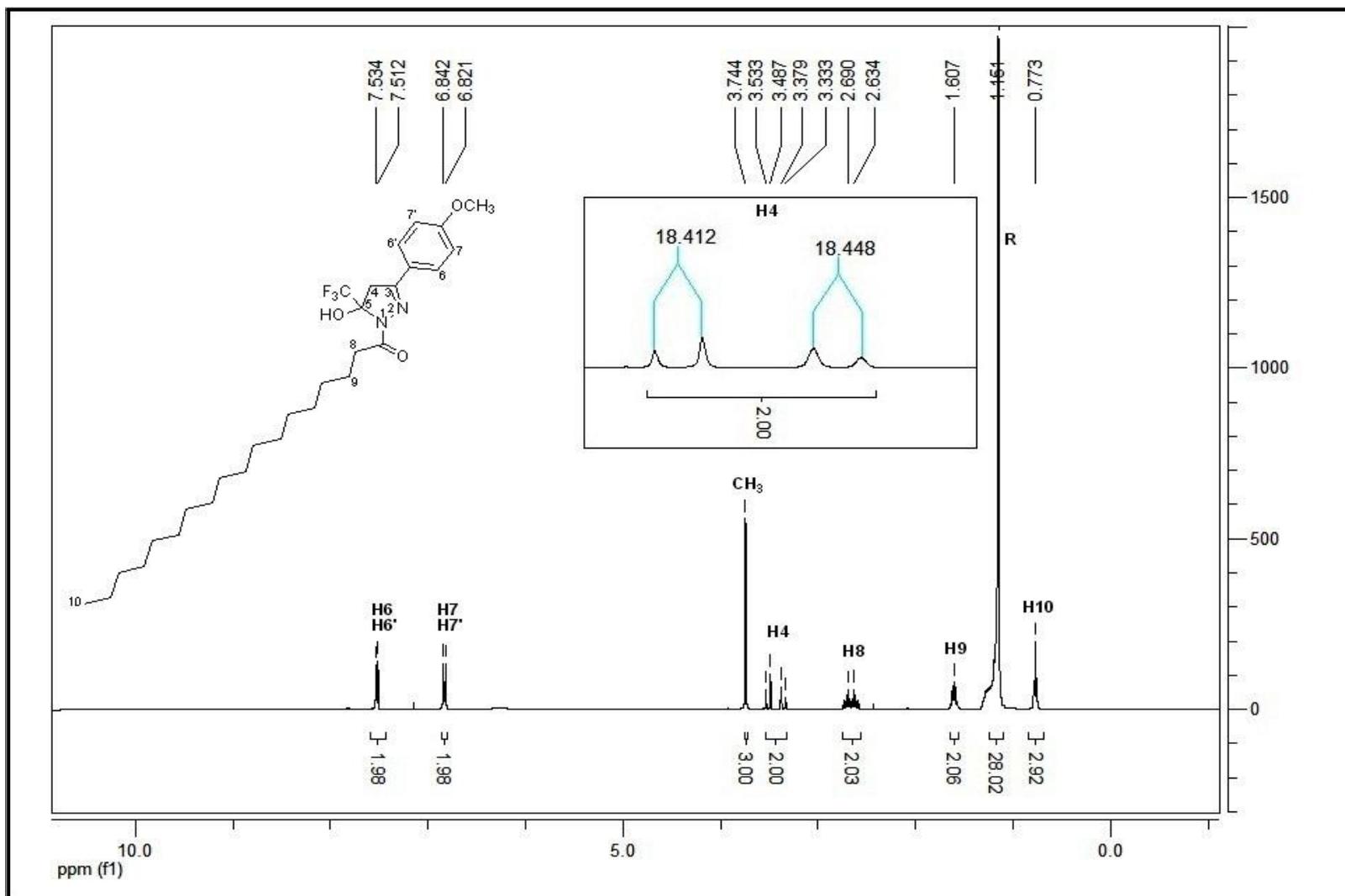


Figura 70 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-[5-trifluormetil-5-hidr3xi-3-(4-met3xifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **16b**, em CDCl_3 .

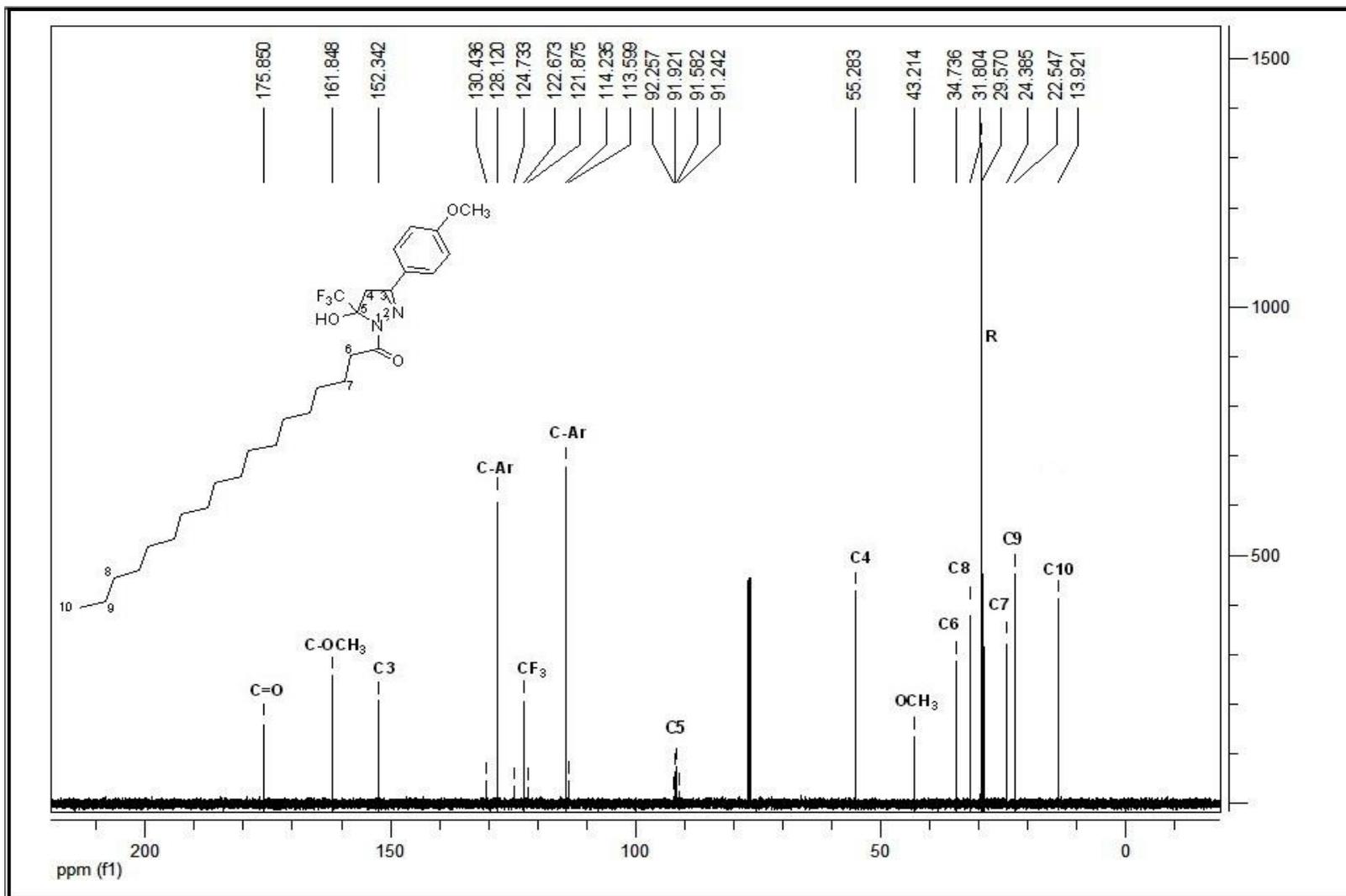


Figura 71 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[5-trifluormetil-5-hidr3xi-3-(4-met3xifenil)]-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **16b**, em CDCl₃.

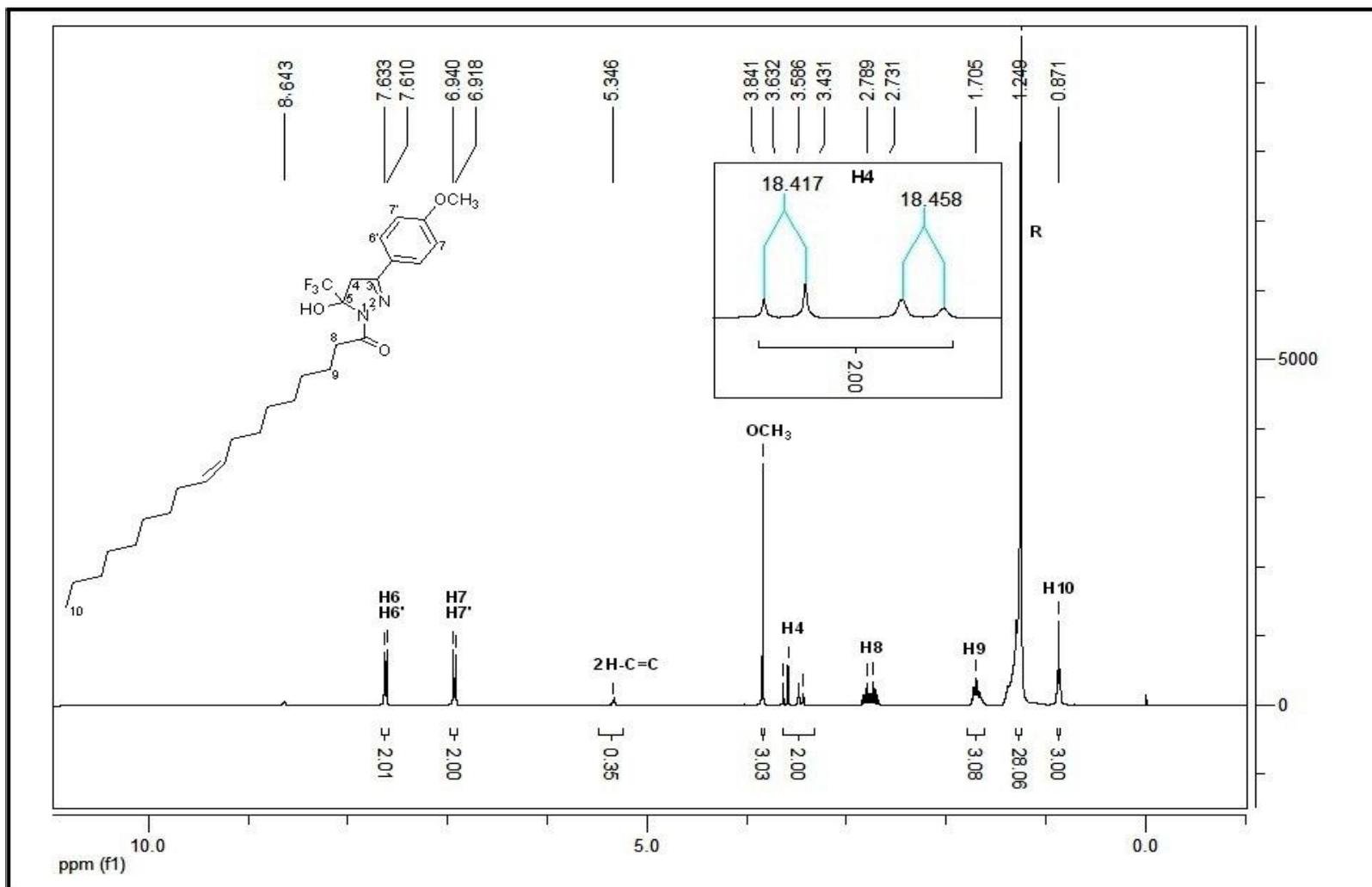


Figura 72 - Espectro de Espectro de RMN ¹H do composto (Z)-1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-(4-metóxiifenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadec-9-en-1-ona **16c**, em CDCl₃.

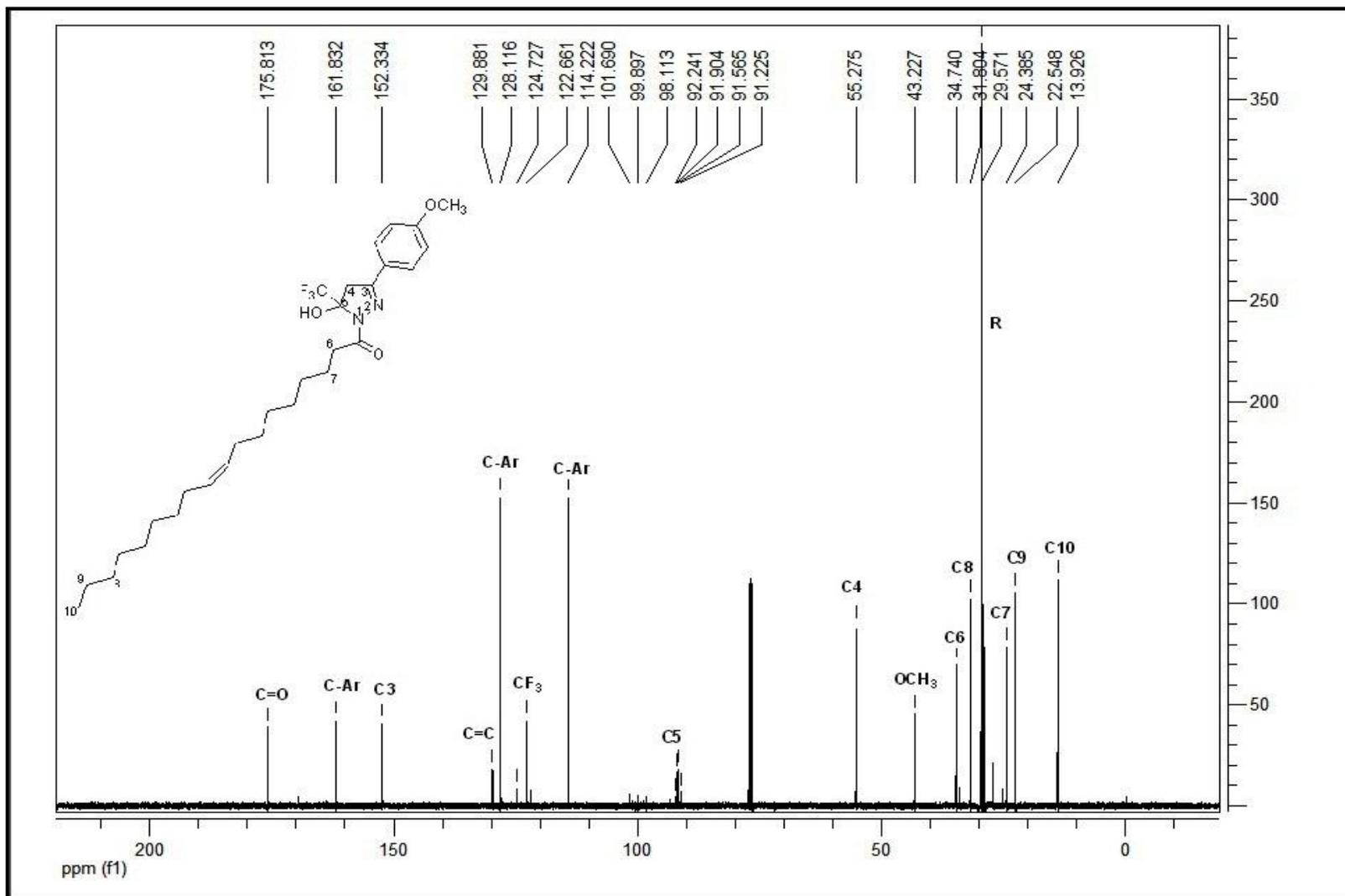


Figura 73 - Espectro de RMN ¹³C do composto (Z)-1-[5-triclorometil-5-hidr3xi-3-(4-met3xifenil)-4,5-diidropirazol-1-il] octadec-9-en-1-ona **16c**, em CDCl₃.

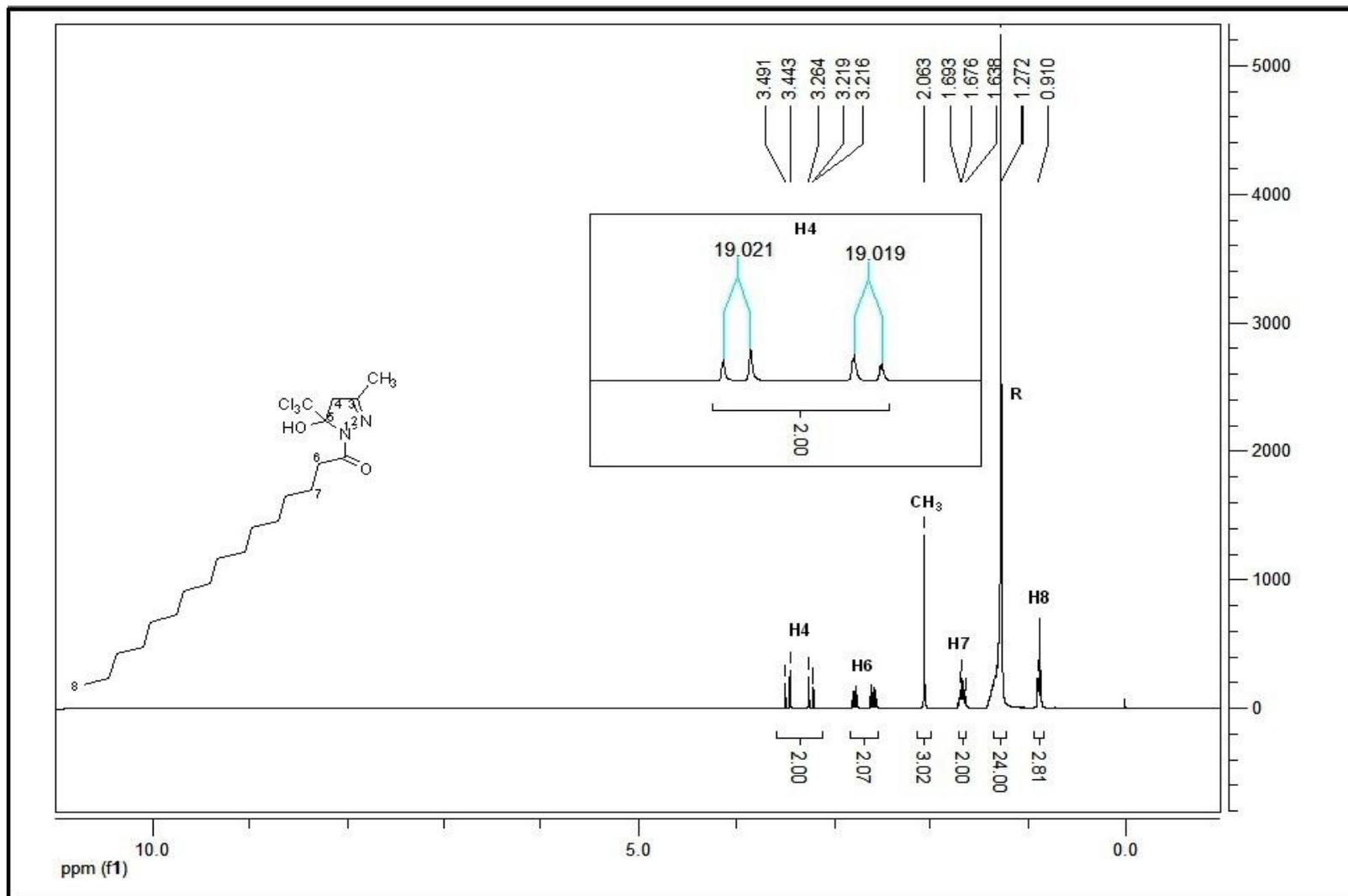


Figura 74 - Espectro de RMN ¹H do composto 1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol] hecádecán-1-ona **17a**, em CDCl₃.

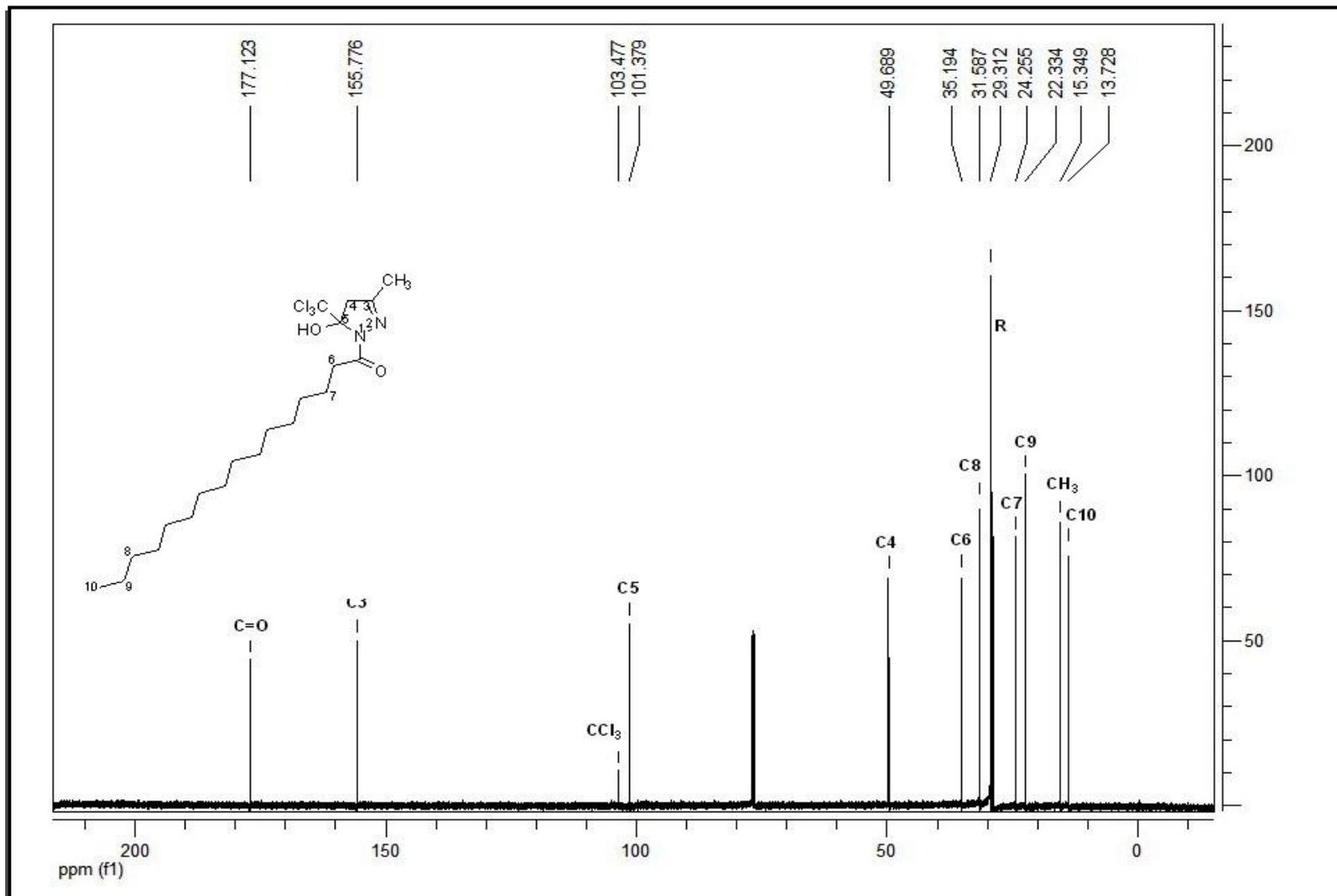


Figura 75 - Espectro de RMN ¹³C do composto 1-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol] hecaden-1-ona **17a**, em CDCl₃.

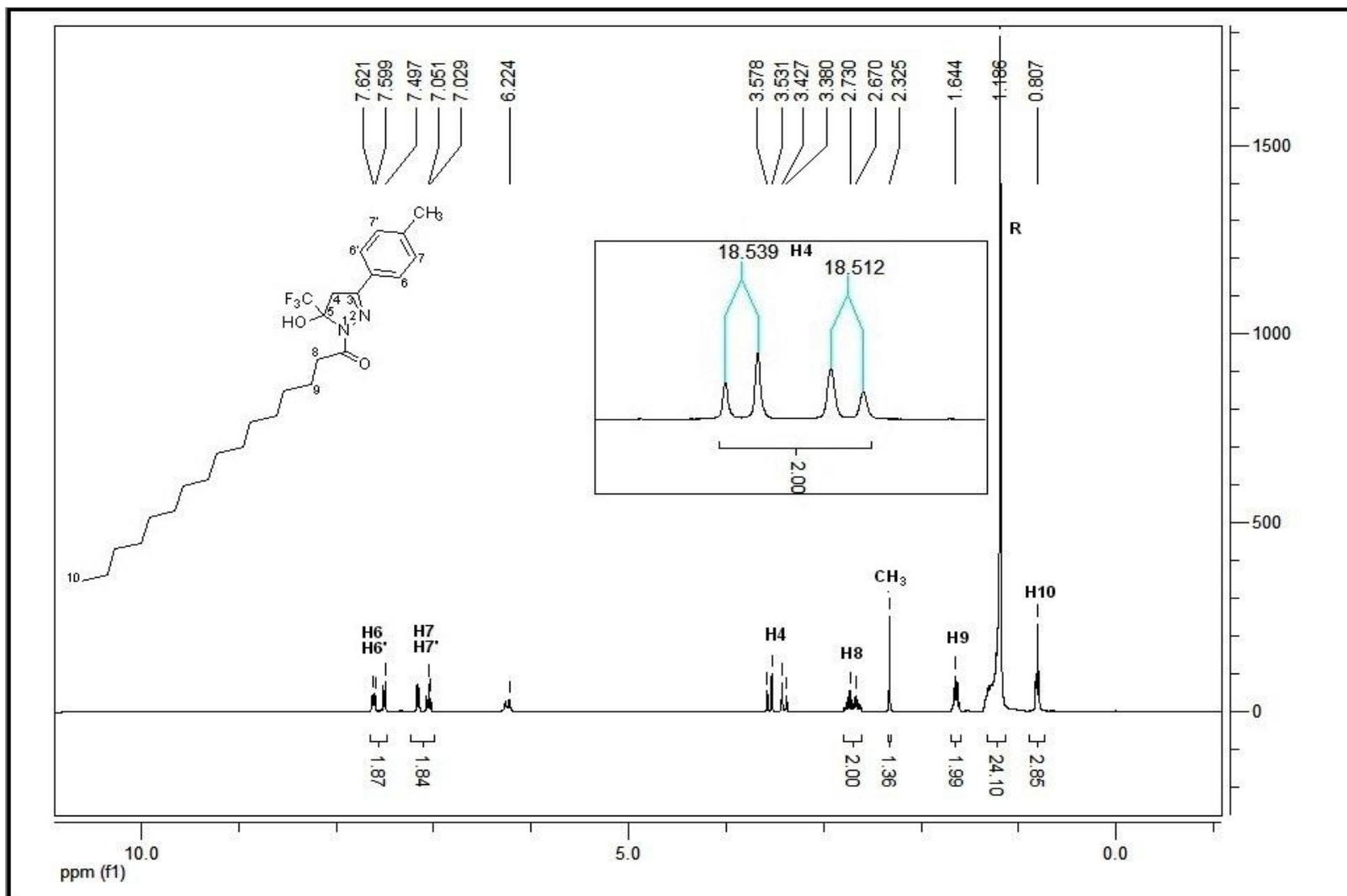


Figura 76 - Espectro de RMN ^1H do composto 1-[5-trifluormetil-5-hidróxi--3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol] hexadecan-1-ona **18a**, em CDCl_3 .

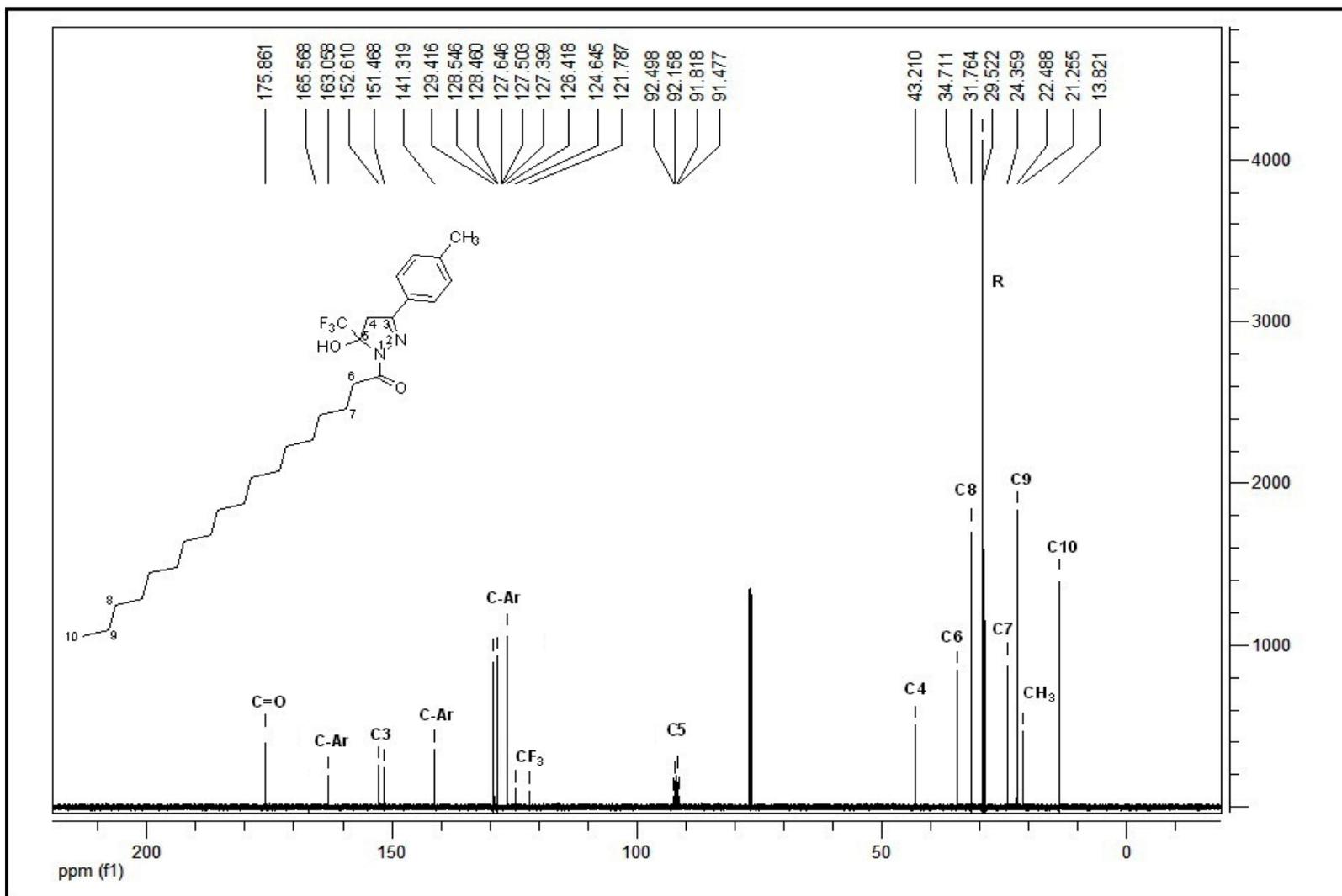


Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-[5-trifluormetil-5-hidróxi--3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] hexadecan-1-ona **18a**, em CDCl_3 .

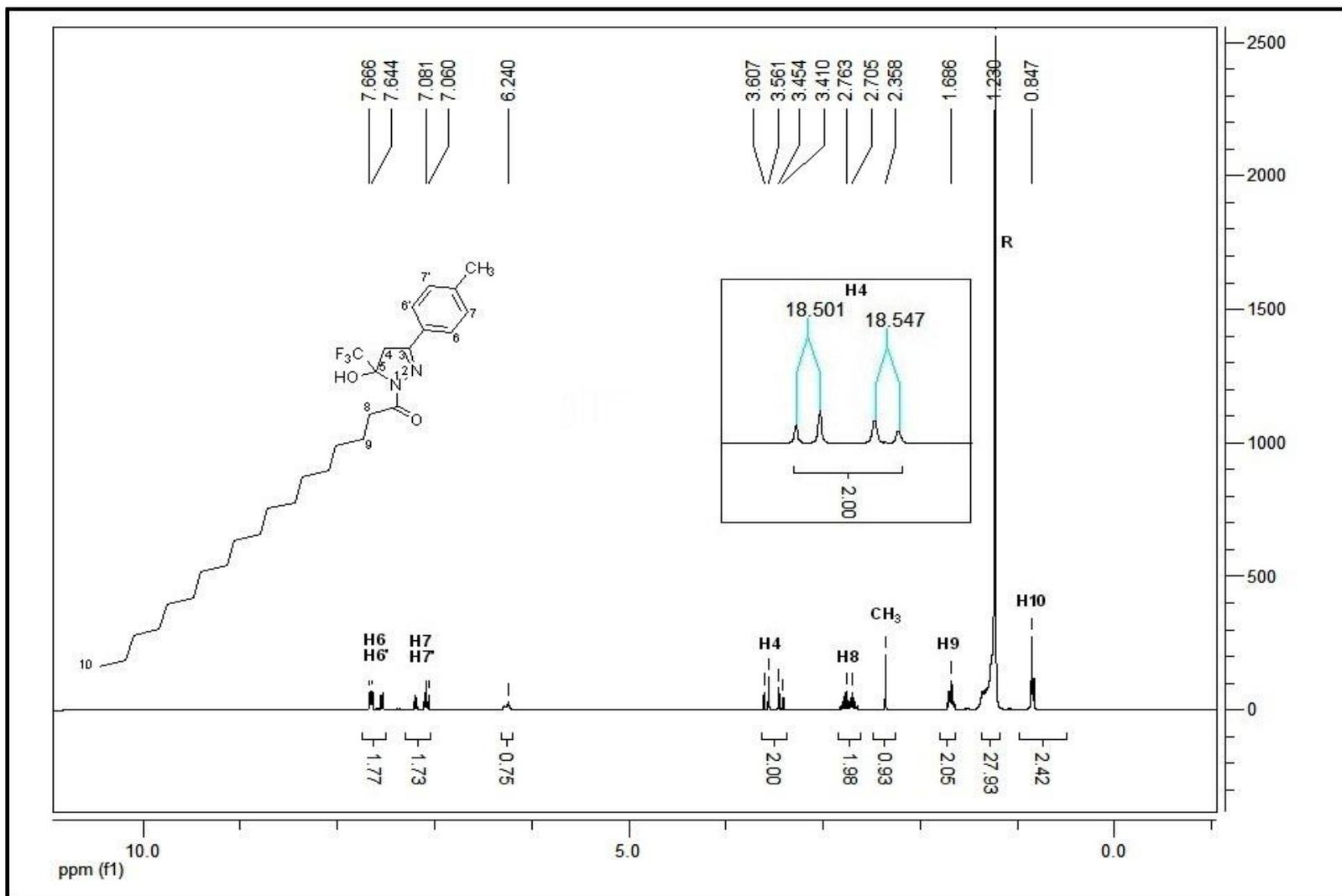


Figura 78 - Espectro de RMN ¹H do composto 1-[5-fluormetil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol] octadecan-1-ona **18b**, em CDCl₃.

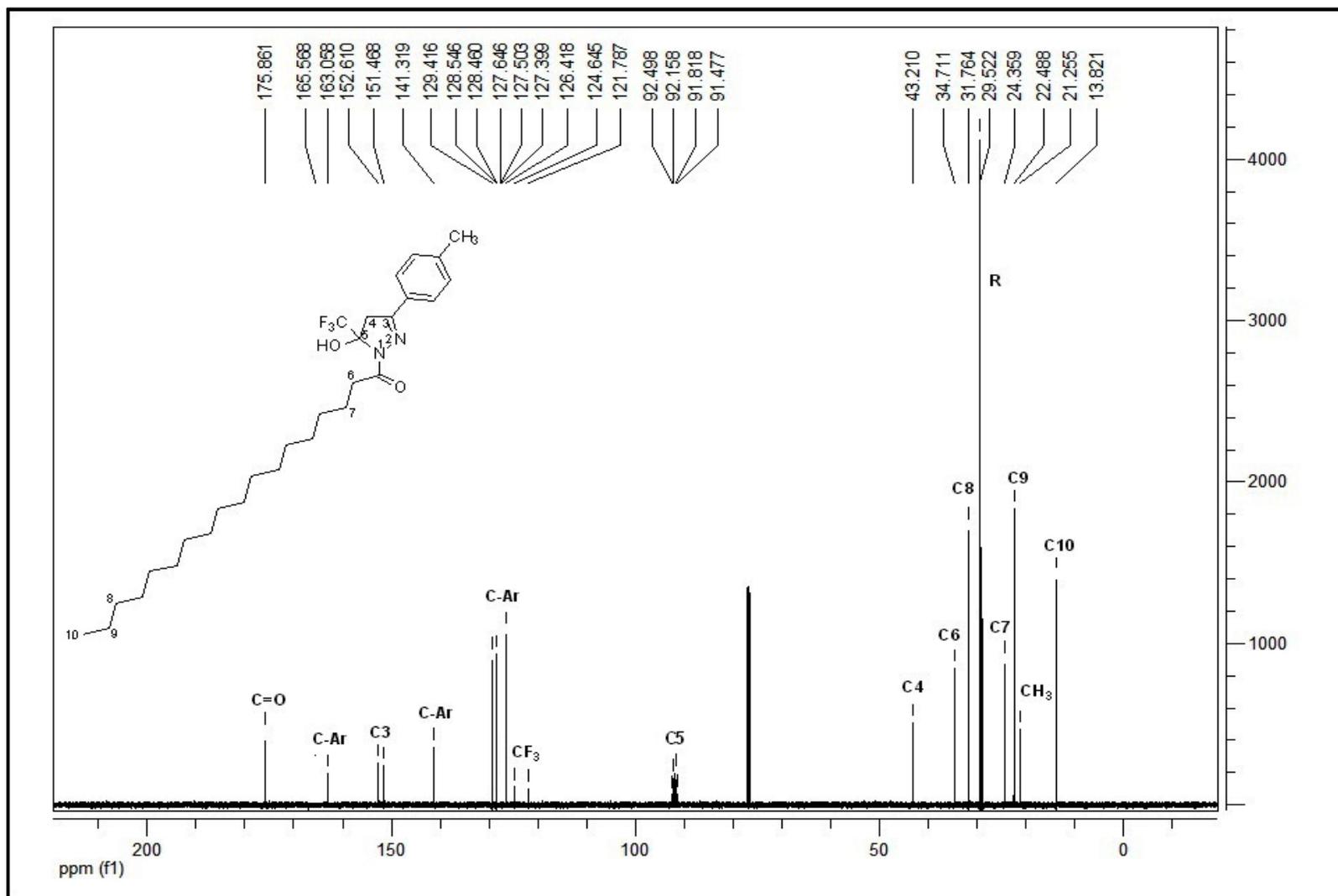


Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-[-5-fluormetil-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1H-pirazol] octadecan-1-ona **18b**, em CDCl_3 .

Anexo III
Espectros de Massas

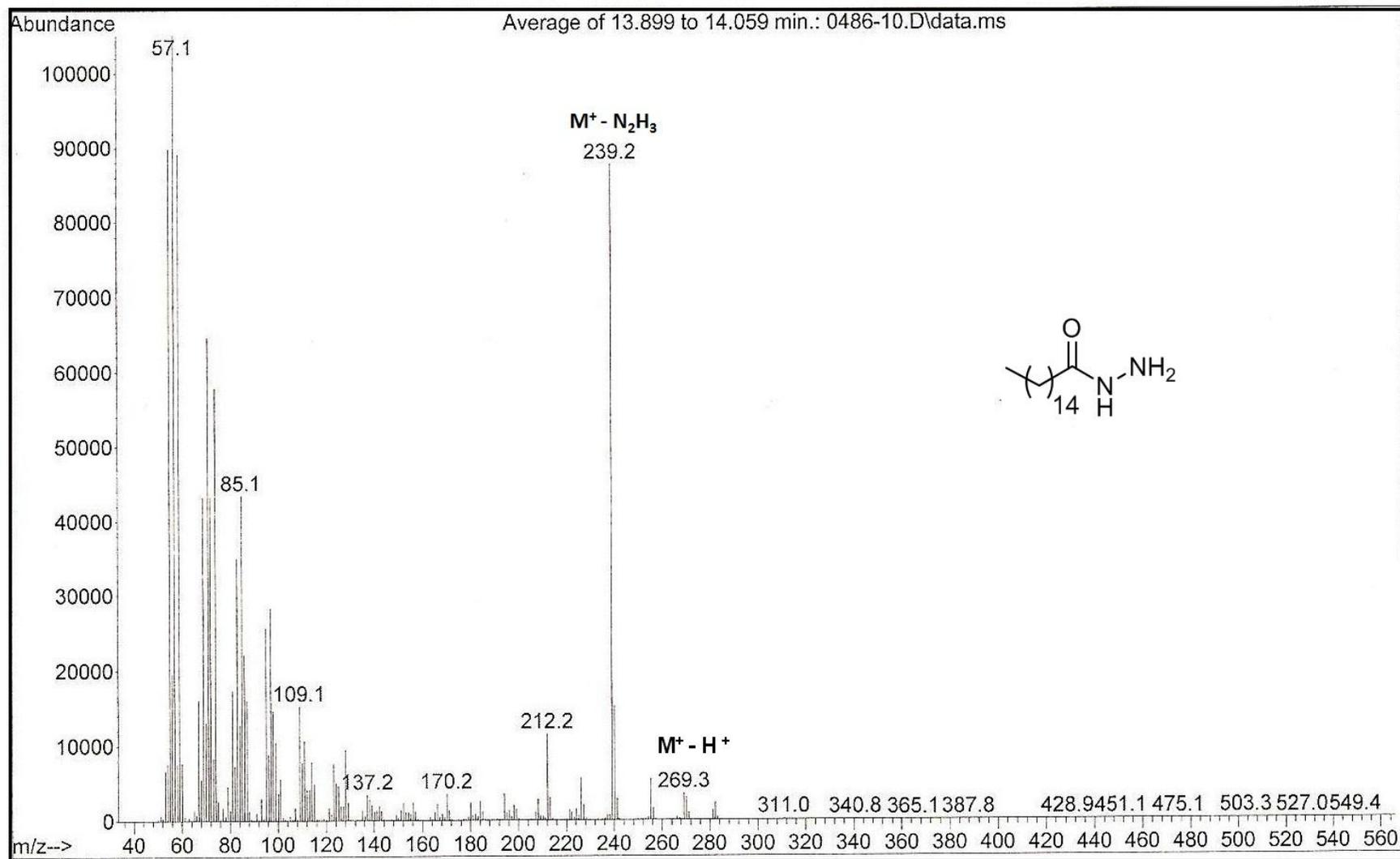


Figura 80 - Espectro de Massas do composto Hexadecanoidrazida 4a.

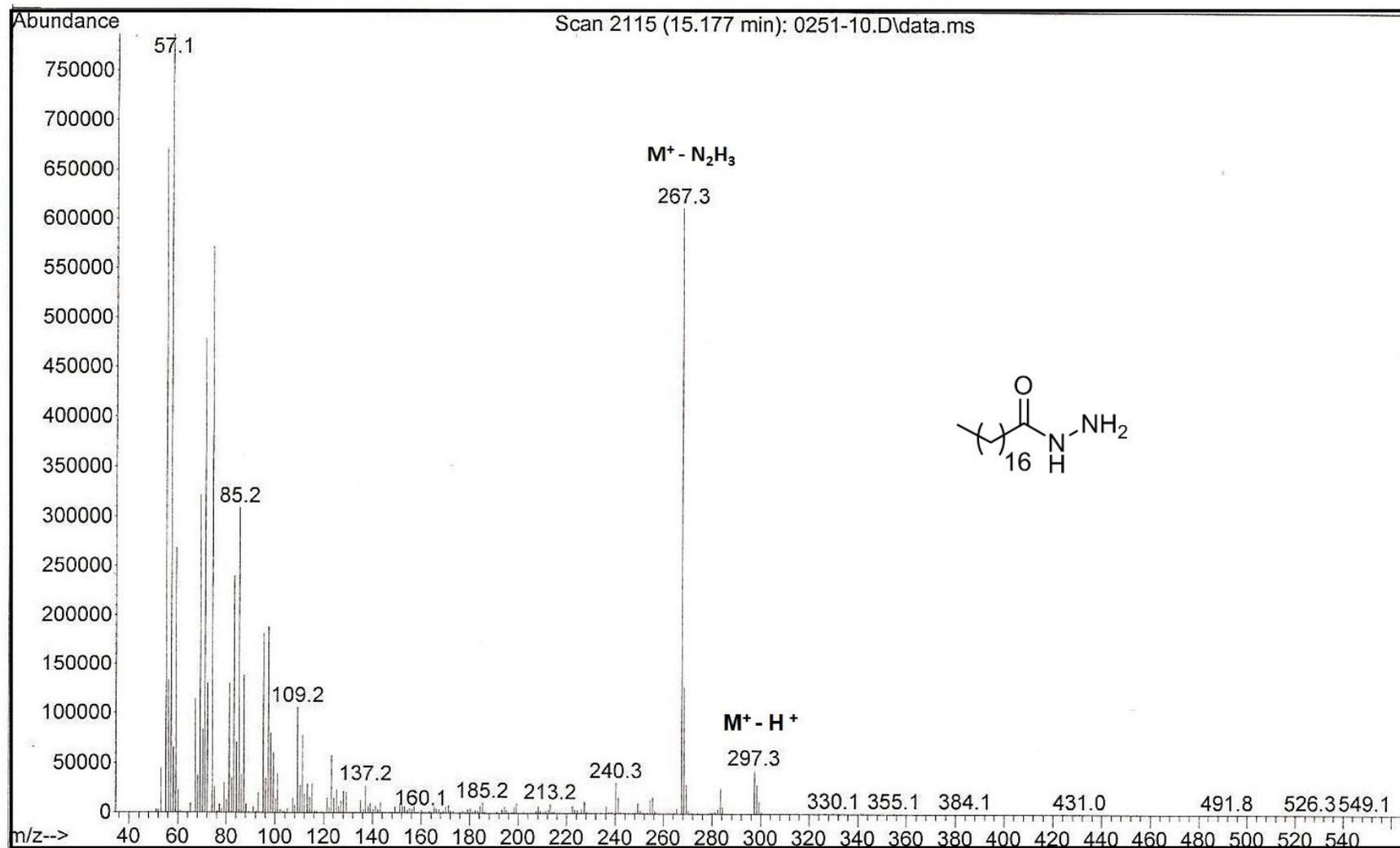


Figura 81 - Espectro de Massas do composto Octadecanoidrazida **4b**.

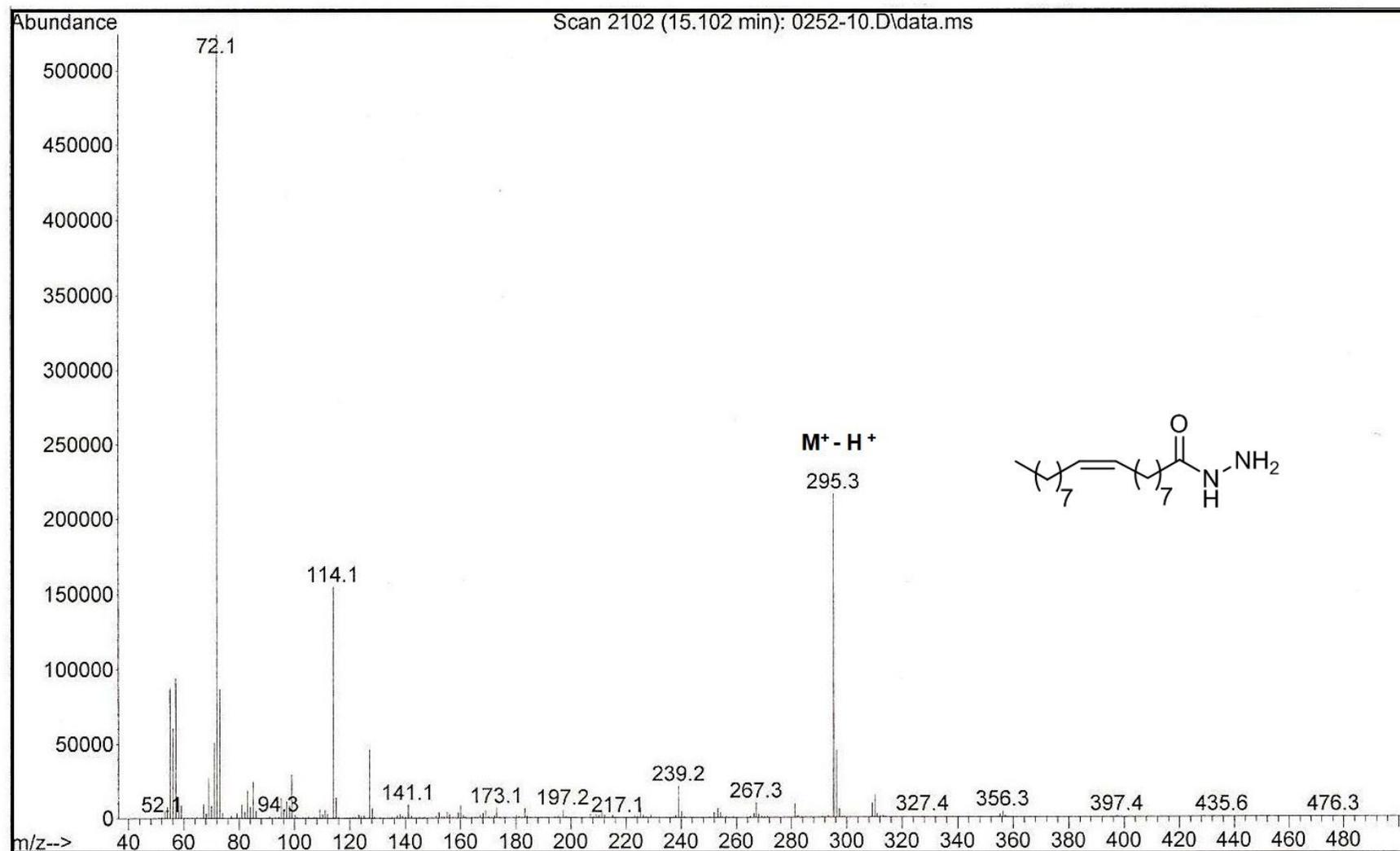


Figura 82 - Espectro de Massas do composto 9-*cis*-octadecenoidrazida 4c.