



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

**ANÁLISE DE DADOS DE RMN, DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E
CONSTANTES DE ACOPLAMENTO DO SISTEMA DE
HIDROGÊNIO ABX EM 3,5-DIARIL-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZÓIS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Francieli Baccim Disconzi

SANTA MARIA, RS, BRASIL

2012

**ANÁLISE DE DADOS DE RMN, DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E
CONSTANTES DE ACOPLAMENTO DO SISTEMA DE
HIDROGÊNIO ABX EM 3,5-DIARIL-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZÓIS**

por

Francieli Baccim Disconzi

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

Orientador: Prof. Dr. Alex F. C. Flores

Santa Maria, RS, Brasil

2012

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química
Núcleo de Química de Heterociclos

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**ANÁLISE DE DADOS DE RMN, DESLOCAMENTOS QUÍMICOS E
CONSTANTES DE ACOPLAMENTO DO SISTEMA DE
HIDROGÊNIO ABX EM 3,5-DIARIL-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZÓIS**

Elaborada por

Francieli Baccim Disconzi

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Alex F. C. Flores – Orientador – UFSM

Prof. Dra. Graciela Maldaner –URCAMP

Prof. Dra. Luciana Almeida Piovesan - FURG

Santa Maria, 10 de setembro de 2012.

“O grande homem é silenciosamente bom...
É genial - mas não exhibe gênio...
É poderoso - mas não ostenta poder...
Socorre a todos - sem precipitação...
É puro - mas não vocifera contra os impuros...
Adora o que é sagrado - mas sem fanatismo...
Carrega fardos pesados - com leveza e sem gemido...
Domina - mas sem insolência...
É humilde - mas sem servilismo...
Fala a grandes distâncias - sem gritar...
Ama - sem se oferecer...
Faz bem a todos - antes que se perceba...”

(Autor desconhecido)

Aos meus **pais** (*in memorium*)

Saudades sem fim.

Aos meus **padrinhos**
pelo constante apoio, paciência,
incentivo e carinho. A vocês por
todo o amor, muito obrigada.

Dedico este trabalho, e divido
a alegria e satisfação de realizá-lo,
às **peessoas especiais** em minha vida e
que permanecem em meu coração.

Ao **Prof. Dr. Alex F. Claro Flores**, pela orientação,
paciência e apoio durante o trabalho
desenvolvido e pelas oportunidades oferecidas,
meu sincero agradecimento.

AGRADECIMENTOS

À **Daniela Damian Minuzzi**, minha irmã de coração, e sua família muito obrigada pelo apoio constante, carinho, amor, amizade, compreensão e companheirismo.

Ao **André Manfron, Fabrício Pontes Grandó, Felipe da Luz Ferreira, Jônatas Santos da Silva e Túlio Migotto Goulart**, pela ótima convivência, amizade, respeito, apoio, companheirismo e por tornarem, sempre, meus dias mais alegres e felizes.

À **Prof. Dra. Graciela Maldaner** e à **Dra. Luciana Almeida Piovesan**, pela colaboração e participação no processo de qualificação e defesa.

Aos colegas e amigos do laboratório: **Alisson Rosário, Everton Pedebos Pittaluga, Josiane Moraes dos Santos, Juliana Limana Malavolta, Letiére Cabreira Soares, Marcelo Pedroso, Pâmela Schütz de Vargas e Vinicius Ilha**, pela convivência, amizade e ensinamentos.

Agradecimentos especiais:

Ao **Everton Pedebos Pittaluga**, muito obrigada por tornar as “eternas” manhãs de terças-feiras mais descontraídas no laboratório, pelas conversas sérias (novas ofertas na compra coletiva, avaliação de restaurantes, viagens), pela ótima convivência, pelo constante apoio e pela elucidação de diversas dúvidas na construção deste trabalho.

À **Josiane Moraes dos Santos**, por ser uma grande amiga, pela sua sinceridade, atenção, pelos conhecimentos transmitidos, pelo incentivo constante e por todas as sugestões durante a elaboração deste trabalho. Muito obrigada por tudo.

À **Juliana Limana Malavolta**, pelo apoio, ensinamentos transmitidos e pela convivência agradável.

Ao **Letiére Cabreira Soares**, meu eterno agradecimento pela amizade sincera, companheirismo, por ter tornado as manhãs de trocas de N_2 no laboratório mais agradáveis e por todos os ensinamentos desde a iniciação científica.

Ao **Josimar Vargas**, pela amizade sincera, respeito, apoio e pelos conhecimentos transmitidos, meu muito obrigado.

Ao **Marcelo Pedroso**, pelos momentos de alegria, respeito e companheirismo.

Ao **Vinicius Ilha**, muito obrigada pela amizade, apoio, paciência, disponibilidade, ensinamentos, pela ajuda incondicional na formatação deste trabalho e pelas importantes sugestões para o aprimoramento dessa dissertação.

Aos colegas e amigos do **Laboratório do Prof. Nilo** e do **Laboratório Labselen-Nanobio** pelas conversas e momentos de descontração.

À **Maria Angelica da Silveira Lima**, pelo incentivo, carinho, conselhos, ensinamentos, amizade sincera, por ter sido uma “mãe” em todos os momentos e também pela oportunidade de trabalhar no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, em especial aos funcionários, **Ademir Sartori** e **Valéria Velásquez** pela eficiência e competência nos serviços prestados.

Às entidades financiadoras, **CNPQ, CAPES e FAPERGS** pelos auxílios concedidos.

RESUMO

Análise de dados de RMN, deslocamentos químicos e constantes de acoplamento do sistema de hidrogênios ABX em 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis

Autor: Francieli Baccim Disconzi

Orientador: Alex Fabiani Claro Flores

A presente dissertação descreve inicialmente a coleta de dados da literatura entre os anos de 2005 e 2011 para a posterior análise de dados de deslocamento químico de RMN ^1H , e constantes de acoplamento $^2J_{\text{HH}}$ e $^3J_{\text{HH}}$ com ênfase à síntese de 3,5-diaril-4,5-diidro-pirazóis.

Primeiramente, foram analisados os dados de difração de raios-X de compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis com foco na estrutura molecular descrita. A seguir, correlacionou-se os dados de raios-X com os deslocamentos químicos de RMN ^1H observando a influência dos diferentes substituintes sobre o anel pirazolínico.

Foram correlacionadas as constantes de acoplamento $^2J_{\text{HH}}$ e $^3J_{\text{HH}}$ com os ângulos de ligação e ângulos diedros observados, respectivamente, para as moléculas de 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

Palavras-chave: deslocamento químico, constante de acoplamento, raios-X, 4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

ABSTRACT

Analysis of the NMR data, chemical shifts and coupling constants of ABX hydrogens system on 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles

Author: Francieli Baccim Disconzi

Advisor: Alex Fabiani Claro Flores

This dissertation first describes the collection of literature data among the years 2005 to 2011 for the subsequent data analysis of ^1H NMR chemical shifts and coupling constants and $^2J_{\text{HH}}$ $^3J_{\text{HH}}$ with emphasis on the synthesis of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles.

Initially, was analyzed the data from X-ray diffraction of compounds 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles with a focus on the molecular structure description. Posteriorly, the X-rays data was correlated with the ^1H NMR chemical shifts observing the influence of different substituents on the pyrazole ring.

The coupling constants $^2J_{\text{HH}}$ $^3J_{\text{HH}}$ were correlated with bond angles and dihedral angles observed respectively for the molecules of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles.

Keywords: chemical shift, coupling constant, X-rays, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles.

SUMÁRIO

| | |
|---|-------------------------------|
| AGRADECIMENTOS | ix |
| RESUMO | xi |
| ABSTRACT | xii |
| SUMÁRIO | xiii |
| LISTA DE TABELAS | xiv |
| LISTA DE FIGURAS E ESQUEMA | xv |
| LISTA DE GRÁFICOS | Erro! Indicador não definido. |
| LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | xviii |
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 2 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 8 |
| 2.1. Síntese de 3,5-Diaril-1 <i>H</i> -4,5-diidropirazóis | 8 |
| 2.2. Constante de Acoplamento | 12 |
| 2.2.3 Dependência angular das constantes de acoplamento spin-spin $^3J_{HH}$ | 16 |
| 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS | 24 |
| 3.1. Numeração e estrutura dos compostos..... | 24 |
| 3.1.2. Deslocamentos químicos dos compostos 3,5 DIARIL (heteroaril)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis. | 30 |
| 3.1.3. Constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^3J_{Hh}$ de compostos 3,5 - DIARIL (heteroaril)- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis..... | 66 |
| 4. CONCLUSÕES | 72 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 75 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. 3,5-Diaril(heteroaril)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis estudados..... | 24 |
| Tabela 2. Deslocamentos químicos (δ) RMN H^1 dos hidrogênios H-4 e H-5 e constantes de acoplamento $^2J_{gemHH}$ e $^3J_{vicHH}$ de 3,5-diaril(heteroaril)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis..... | 30 |
| Tabela 3. Dados do cristal e refinamento da estrutura do pirazol 175..... | 49 |
| Tabela 4. Comprimento das ligações [\AA] para o pirazol 175..... | 50 |
| Tabela 5. Ângulos de ligação para o composto 175..... | 52 |
| Tabela 6. Dados do cristal e refinamento da estrutura de pirazol 243..... | 60 |
| Tabela 7. Tamanho das ligações (A°) obtido experimentalmente para o composto 243..... | 61 |

LISTA DE FIGURAS E ESQUEMA

| | |
|---|----|
| Figura 1. Estrutura química de medicamentos amplamente consumidos com o heterociclo pirazol. | 2 |
| Figura 2. Exemplos de 2-pirazolinas (1 <i>H</i> -4,5-diidropirazóis) com atividade biológica. | 3 |
| Esquema 1. Rota geral para síntese de 3,5-diaril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis. | 8 |
| Figura 3. Sistema ABX visível no espectro de RMN ¹ H de derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis. | 9 |
| Figura 4. Espectro RMN ¹ H exemplo dos sinais originados pelo sistema ABX em derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis. | 10 |
| Figura 5. Espectro RMN ¹³ C exemplo dos sinais originados pelo sistema ABX em derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis. | 11 |
| Figura 6. Relação geral de Karplus: dependência de <i>J</i> em função do ângulo diedro. | 16 |
| Figura 7. Acoplamentos ³ <i>J</i> _{HH} para a molécula de cicloexano. | 18 |
| Figura 8. Estrutura dos compostos <i>trans</i> -4- <i>t</i> -butil-2-X-cicloexanona e <i>cis</i> -4- <i>t</i> -butil-2-X-cicloexanona e o equilíbrio conformacional para a 2-X-cicloexanona. | 19 |
| Figura 9. Interação estéreo-repulsiva (a) e interação dipolo-dipolo (b) para a conformação equatorial em 2-X-cicloexanonas. | 20 |
| Figura 10. Acoplamentos ³ <i>J</i> _{HH} para derivados de ácido octaidropiridazino. | 20 |
| Figura 11. Estruturas do norbornano e norborneno com os valores dos acoplamentos vicinais ³ <i>J</i> _{HH} | 21 |
| Figura 12. Estrutura Molecular (ORTEP) de derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol. Mostrando coplanaridade entre substituinte Ar ³ e ciclo pirazol. Compostos 221 (a) e 102 (b). | 37 |
| Figura 13. Estrutura Molecular dos compostos 156 e 261. | 38 |
| Figura 14. Estrutura Molecular da série 1-6 | 38 |
| Figura 15. Estrutura Molecular da série 7-13 | 40 |
| Figura 16. Estrutura Molecular da série 14-21 | 41 |
| Figura 17. Estrutura Molecular da série 22-26 | 42 |
| Figura 18. Estrutura Molecular da série 42-53 | 43 |

| | |
|---|----|
| Figura 19. Estrutura Molecular dos derivados bis-1 <i>H</i> -pirazóis 54-61 e 104-107 | 44 |
| Figura 20. Estrutura Molecular dos derivados 1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazóis 84-91 | 45 |
| Figura 21. Estrutura Molecular dos derivados 161-173 | 46 |
| Figura 22. ORTEP da estrutura cristalina do composto 4,5-diidro-3-(2-metilestiril)-5-(<i>orto</i> -toluil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamidinio 175 | 47 |
| Figura 23. Estrutura Molecular dos derivados 180-189 | 54 |
| Figura 24. Estrutura Molecular dos derivados 5-aril-1-isonicotinoil-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis 190-202 | 55 |
| Figura 25. Estrutura Molecular dos derivados 5-aril-1-[2-(imidazol-1-il)acetil]-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis 203-215 | 56 |
| Figura 26. Estrutura Molecular dos derivados 3,5-diaril-1-(3-cloropiridazin-6-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 218-219 | 57 |
| Figura 27. Estrutura Molecular dos derivados 221-224 | 57 |
| Figura 28. Estrutura Molecular dos derivados 226, 232 e 235 | 58 |
| Figura 29. ORTEP da estrutura cristalina do composto 243 | 59 |
| Figura 30. Estrutura Molecular dos derivados 5-aril-3-(4-bromofenil)-1-[tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il]-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis 250-257 | 62 |
| Figura 31. Estrutura Molecular dos derivados 258-261 | 63 |
| Figura 32. Estrutura molecular de derivados 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis e a variação do valor de $^3J_{HH}$ <i>cis</i> | 68 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1. 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis xdeslocamentoquímico(δ)..... | 65 |
| Gráfico 2. 4,5 diidro-1 <i>H</i> -pirazóis X constante de acoplamento (J_{HH}) | 70 |

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------|---------------------------------|
| \varnothing | Ângulo diedro |
| J | Constante de acoplamento |
| δ | Deslocamento químico |
| ΔX_i | Diferença de eletronegatividade |
| E_{ac} | Energia axial |
| E_{eq} | Energia equatorial |
| ΔE | Energia de interação |
| Hz | Hertz |
| LP | Par de elétrons não ligante |
| γ | Razão giromagnética |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos são uma importante classe de compostos e apresentam aplicações em inúmeras áreas, mas se destacam, sobretudo pelo fato de apresentarem atividades biológicas relevantes.¹ Inúmeros heterociclos, entre eles os pirazóis, fazem parte da constituição estrutural de princípios ativos de medicamentos amplamente consumidos, como o sildenafil (Viagra) e o Celecoxib (Celebrex), que são empregados no tratamento da disfunção erétil e como antiinflamatório, respectivamente; e a dipirona que é utilizada como analgésico (**Figura 1**). Os núcleos pirazolínicos também têm sido empregados como antipiréticos, bactericidas, fungicidas, bem como inibidores promissores da monoamino oxidase, sendo assim uma alternativa para o tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer.²

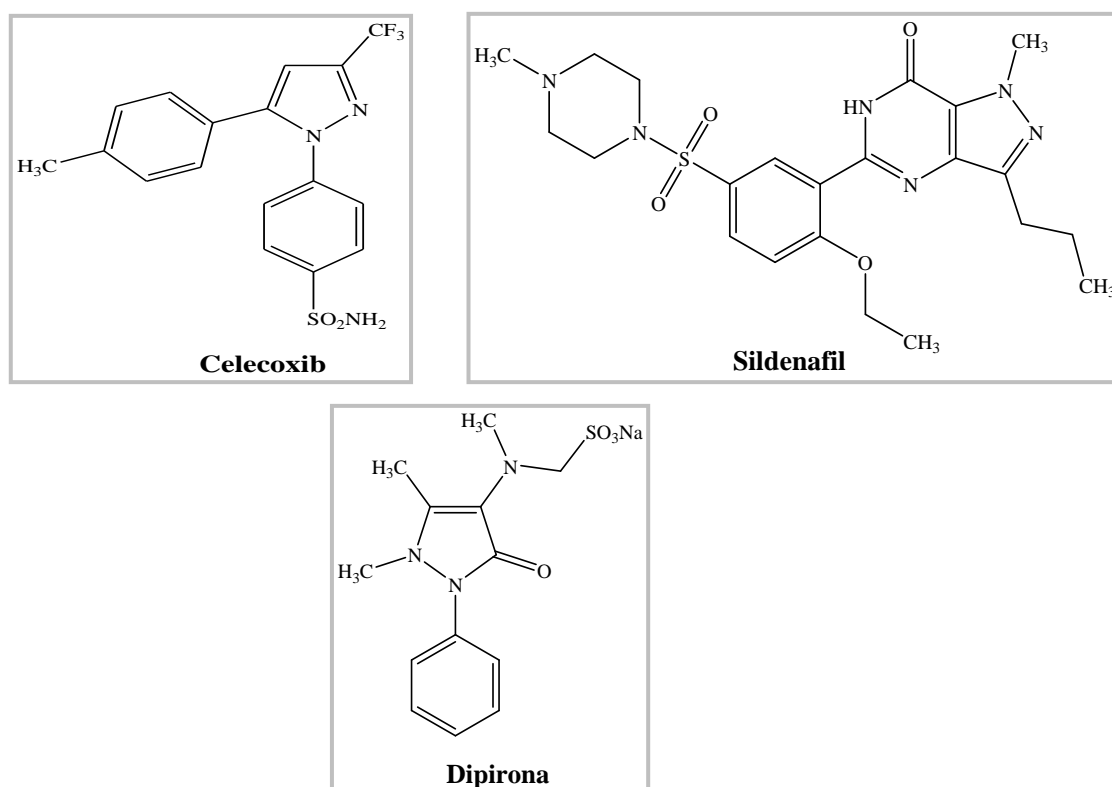


Figura 1. Estrutura química de medicamentos amplamente consumidos com o heterociclo pirazol.

A estabilidade do ciclo 2-pirazolina (1*H*-4,5-diidropirazóis) inspira os químicos na utilização deste fragmento em porções bioativas de moléculas a serem testadas biologicamente.³ Derivados 2-pirazolínicos obtidos a partir de chalconas foram extensivamente explorados por químicos medicinais na procura por moléculas candidatas aos estudos de relação estrutura-atividade.^{3a-}

^b Dentre as propriedades biológicas relatadas para as 2-pirazolinas, a atividade antimicrobacteriana foi avaliada em ensaios contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e *Mycobacterium tuberculosis* resistentes (INHR-MTB) para cerca de onze compostos.

A literatura relata ainda para o núcleo pirazolinico (1*H*-4,5-diidropirazol) a síntese de derivados com atividade antidepressiva **I**;⁵ inibidores da enzima monoamino oxidase (MAO) **II**;⁶ atividade antibacteriana (**III**)⁷ frente a diferentes microorganismos, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Shigella dysentery* e *Salmonella typhi*;⁸ antiinflamatória,⁹ atividade anestésica local,⁹ citotóxica, dentre outras (**Figura 2**).

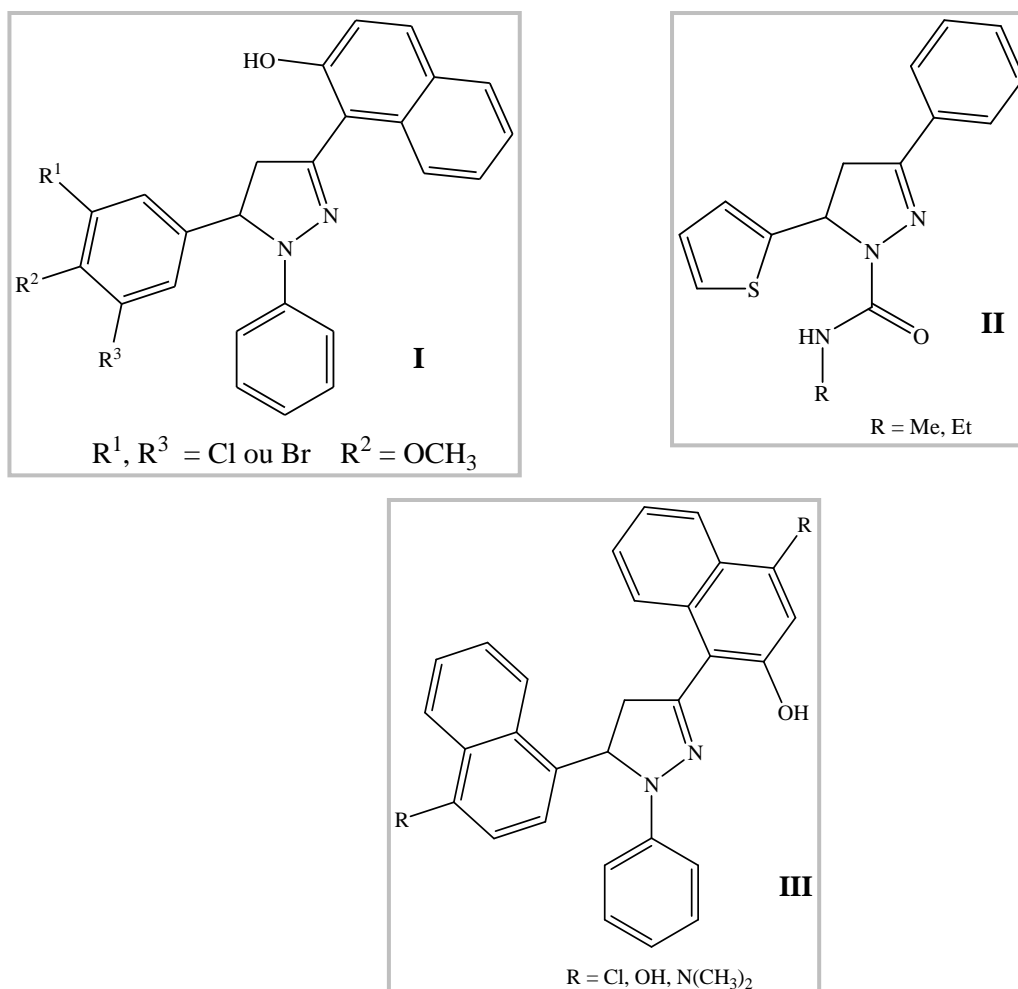


Figura 2. Exemplos de 2-pirazolinas (1*H*-4,5-diidropirazóis) com atividade biológica.

Por outro lado, a Ressonância Magnética Nuclear é uma das mais importantes ferramentas no estudo da estrutura molecular das substâncias. Ela

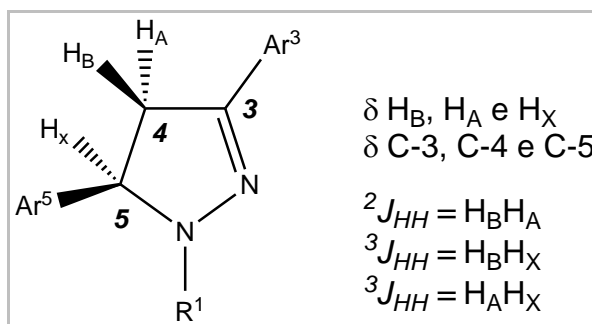
se tornou fundamental em Química Orgânica em função da possibilidade e eficiência na observação dos núcleos de ^1H e ^{13}C , os estruturadores das moléculas orgânicas.¹⁰

A ocorrência de sinais de RMN a diferentes frequências, embora sendo observado o mesmo núcleo γ , é uma indicação de que o campo magnético experimentado por cada núcleo depende da situação (da vizinhança) desse núcleo na molécula. A principal razão para a ocorrência de desvios químicos em RMN encontra-se na camada de elétrons (quantidade e tipo). Ao ser colocada uma amostra em um campo magnético, esta fica magnetizada, modificando-se o campo. O campo magnético, na posição de um núcleo específico, será então inferior ao campo aplicado devido à blindagem magnética exercida pelos elétrons sobre esse núcleo. Com o avanço tecnológico houve grande melhoria na resolução dos espectrômetros de RMN sendo possível detectar as estruturas fina e hiperfina dos espectros atribuídas aos deslocamentos químicos e as interações entre os *spins* nucleares. Portanto esses dois parâmetros são utilizados nos estudos da estrutura molecular de substâncias orgânicas. Entretanto, não foram encontrados na literatura trabalhos tratando especificamente da análise e correlação dos dados de RMN e difração de Raios-X com as estruturas moleculares de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

Neste contexto, nosso grupo de trabalho vem produzindo novos heterociclos sintéticos, e estudando a estrutura molecular dessas novas substâncias, usando principalmente dados de RMN, espectrometria de massas e difração de Raios-X.

Portanto, considerando a importância dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis e nosso interesse no estudo estrutural desses compostos usando os parâmetros de RMN e difração de Raios-X, são objetivos desta dissertação:

- 1) Compilar, tabelar e analisar dados de deslocamento químico (δ) RMN ^1H , e constantes de acoplamento $^2J_{\text{HH}}$ e $^3J_{\text{HH}}$ de trabalhos publicados, entre os anos de 2005 e 2011, sobre a síntese de 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis que contenham esses dados.



- 2) Apresentar e analisar os dados de difração de Raios-X de alguns compostos selecionados na literatura com ênfase na descrição da estrutura molecular.
- 3) Apresentar também a correlação dos dados de Raios-X com os deslocamentos químicos de RMN 1H observando a influência dos diferentes substituintes sobre o anel pirazólico.
- 4) Descrever, analisar e correlacionar os dados de Raios-X e as constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^3J_{HH}$ com as estruturas moleculares dos 3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazóis apresentados, considerando os respectivos ângulos de ligação e ângulos diedros observados nas mesmas.

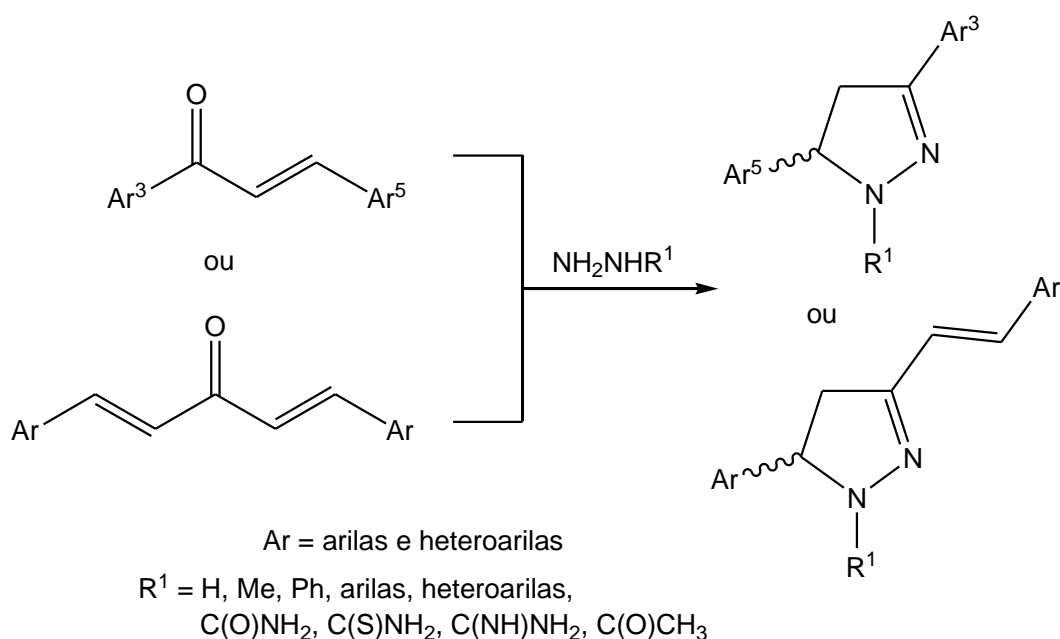
Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla as referências relacionadas com os estudos realizados neste trabalho a fim de localizá-los no contexto geral sobre estudo estrutural de moléculas orgânicas usando dados de RMN (deslocamentos químicos e constantes de acoplamento) e da difração de Raios-X. Inicialmente será apresentado de modo geral o método de síntese mais comum para obtenção dos compostos estudados, a ciclocondensação de hidrazinas com chalconas ou derivados dibenzilidenos. Também será apresentada uma breve revisão sobre as bases e a utilização da espectroscopia de RMN em estudos da estrutura molecular de moléculas simples e a aplicação dos parâmetros deslocamento químico e constantes de acoplamento ($^2J_{HH}$ e $^3J_{HH}$) na análise conformacional de cicloalcanonas.

2.1. SÍNTESE DE 3,5-DIARIL-1H-4,5-DIIDROPIRAZÓIS

3,5-Diaril-4,5-diidro-1H-pirazóis têm sido sintetizados quase que exclusivamente, através da ciclocondensação de chalconas e hidrazinas (hidrazina, aril-hidrazinas, heteroaril-hidrazinas, metil-hidrazina, semicarbazidas, tiosemicarbazidas, aminoguanidina, acetilcarbazida e outras). Geralmente conduzida em solventes polares próticos como metanol, etanol ou outro álcool de maior ponto de ebulição, sob refluxo (**Esquema 1**).^{11,69}



Esquema 1. Rota geral para síntese de 3,5-diaril-4,5-diidro-1H-pirazóis.

As estruturas moleculares dos derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis geralmente são atribuídas através dos dados de RMN ^1H e ^{13}C , nos artigos pesquisados para esse trabalho todos relataram dados de RMN ^1H (δ e J) e a maioria relatou os dados de RMN ^{13}C . Neste trabalho é de interesse o sistema de sinais ABX formado pelos hidrogênios diastereotópicos do carbono-4 (C-4) e o hidrogênio do carbono-5 (C-5) do ciclo pirazol. Esse conjunto de sinais fornece a comprovação da formação do ciclo 4,5-diidro-1*H*-pirazol (**Figura 3**).

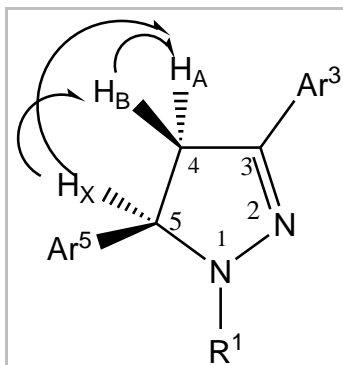


Figura 3. Sistema ABX visível no espectro de RMN ^1H de derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

Os espectros de RMN ^1H de derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol mostram três duplos dupletos em deslocamentos químicos característicos como demonstrado no exemplo do espectro de RMN ^1H do 3,5-difenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**Figura 4**). O duplo duplete em campo alto, δ 3,14 ppm apresenta as constantes de acoplamento com valores de J_{HH} 3,60 Hz e 18Hz, sendo atribuído ao hidrogênio diastereotópico 4 *cis* ($\text{H}_{4\text{A}}$) ao hidrogênio do C-5 ($\text{H}_{5\text{X}}$). O duplo dubleto um pouco mais desblindado, a δ 3,92 ppm apresenta as constantes de acoplamento J_{HH} 11,6 Hz e 18 Hz sendo assim, atribuído ao hidrogênio diastereotópico 4 *trans* ($\text{H}_{4\text{B}}$) ao $\text{H}_{5\text{X}}$. Já o sinal na forma de duplo dubleto que aparece em campo mais baixo, mais desblindado, a δ 5,94 ppm com J_{HH} 3,6 Hz e 11,6 Hz foi atribuído ao hidrogênio do carbono assimétrico C-5.

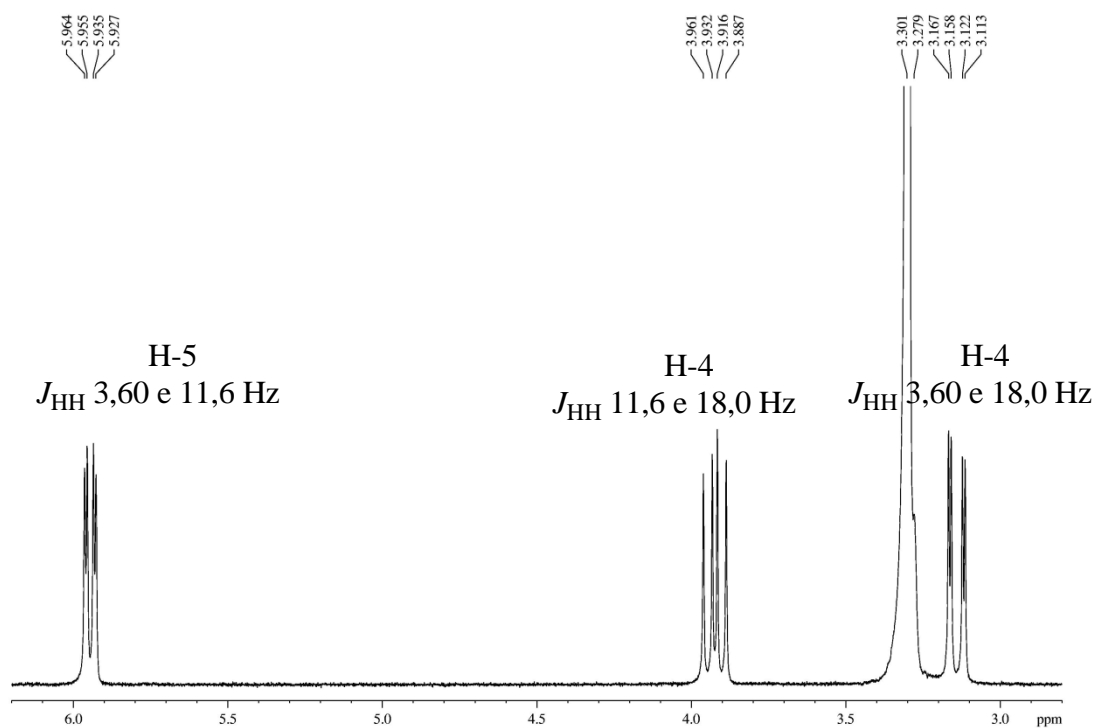
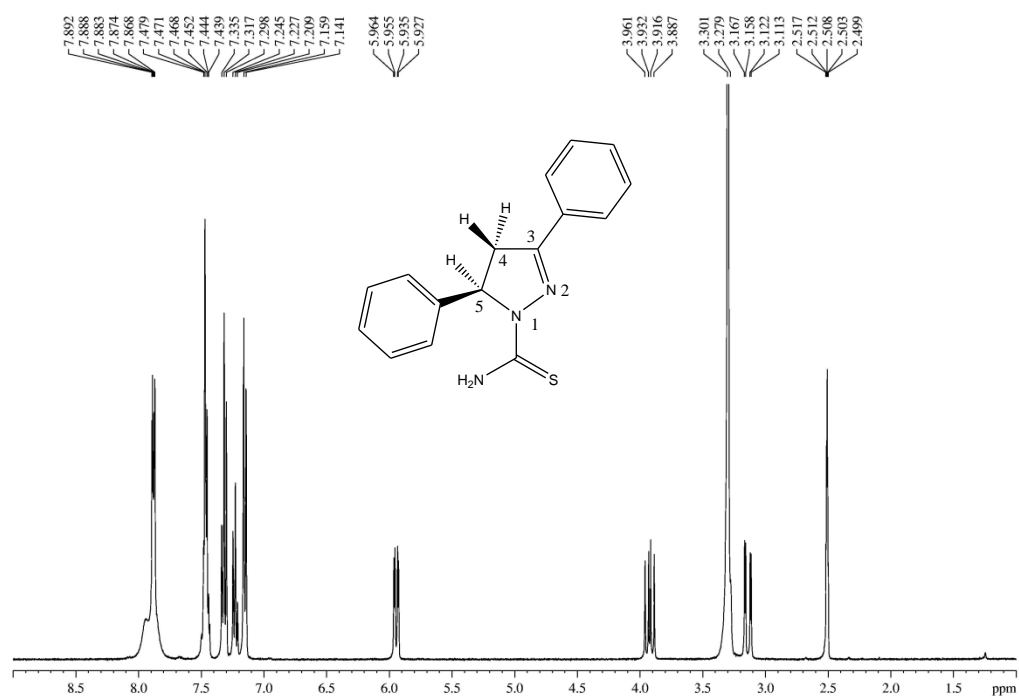


Figura 4. Espectro RMN ^1H exemplo dos sinais originados pelo sistema ABX em derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1H-pirazóis.

Já os espectros de RMN ^{13}C para derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1H-pirazol apresentam, para os átomos de carbono de interesse neste trabalho C-3, C-4 e C-5, um padrão bem característico, sendo que os dois carbono sp^3 C-4 e C-5 originam sinais em região de campo relativamente alto, com os sinais

entre referentes ao C-4 a campo mais alto, com δ em torno de 40 ppm e ao C-5 a campo um pouco mais baixo, entre 60 e 70 ppm (**Figura 5**).

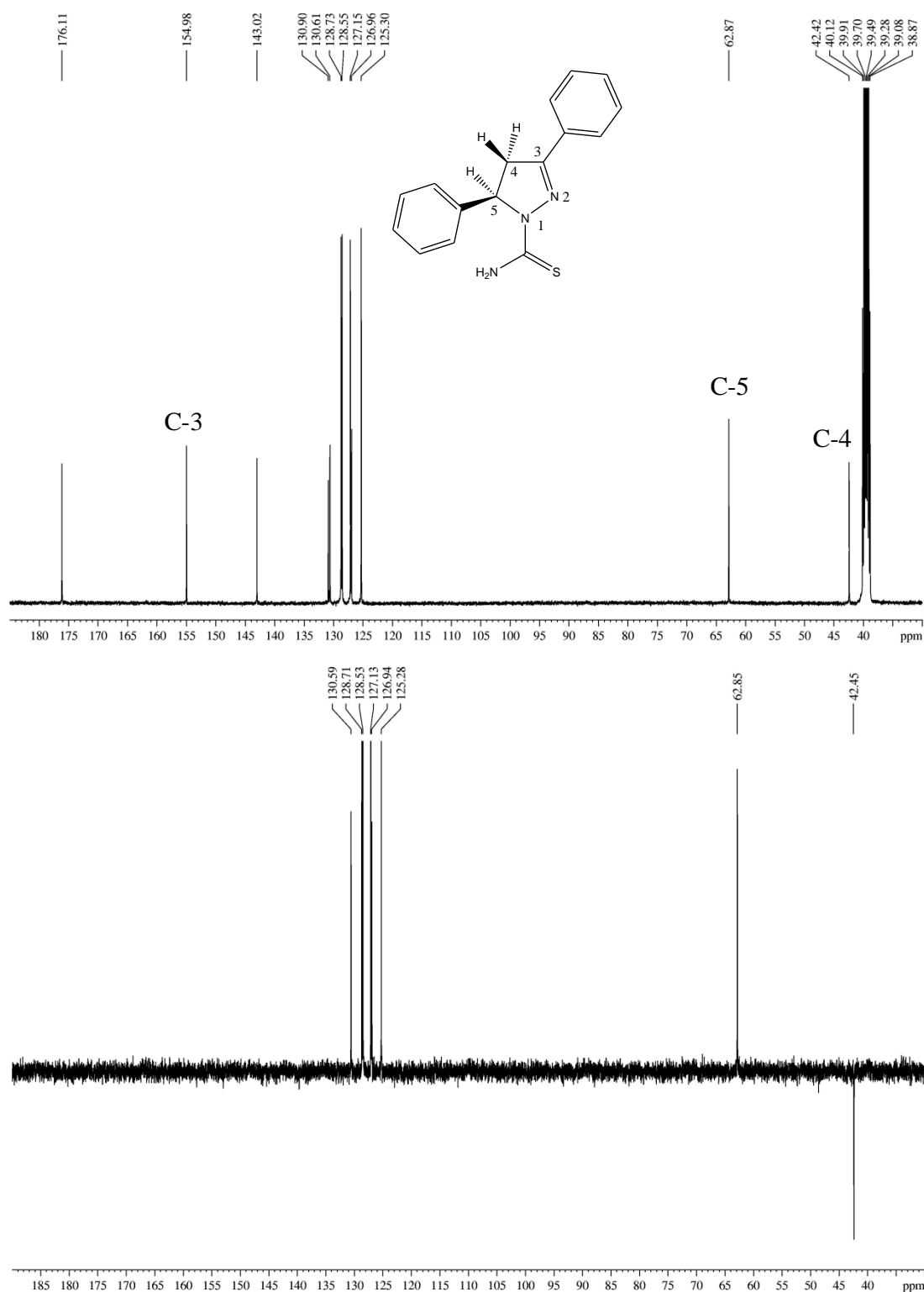


Figura 5. Espectro RMN ^{13}C exemplo dos sinais originados pelo sistema ABX em derivados 3,5-diaryl-4,5-dihidro-1H-pirazóis.

2.2. CONSTANTE DE ACOPLAMENTO

Desde seus primórdios, a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), foi considerada uma técnica com enorme potencial para a determinação da estereoquímica relativa¹² ou absoluta de compostos orgânicos.¹³

Um importante parâmetro de RMN é a constante de acoplamento escalar indireta *spin-spin* (J), pois esta é bastante sensível aos efeitos locais de distribuição eletrônica, ângulo de ligação e efeitos dos substituintes. As constantes de acoplamento nuclear indireta *spin-spin* são transmitidas através dos elétrons das ligações e, portanto são chamadas interações acopladas de elétrons.¹⁴⁻²²

Além da estrutura fina (deslocamento químico), existe uma estrutura hiperfina nos espectros atribuídos a interações entre tem, normalmente, um valor médio nulo. Porém através de mecanismos indiretos em que intervêm os elétrons das os *spins* nucleares de uma mesma molécula, o chamado acoplamento de *spins* nucleares. Em virtude das rápidas rotações moleculares em líquidos e gases, o efeito magnético correspondente à interação direta dipolo-dipolo, através do espaço, entre os momentos magnéticos nucleares ligações o valor médio do campo magnético em cada núcleo depende da orientação dos *spins* dos núcleos vizinhos. Este acoplamento indireto de *spins* nucleares conduz, normalmente, a um desdobramento do sinal de RMN de cada núcleo (ou grupo de núcleos equivalentes), pois a condição de ressonância para esse núcleo será atingida para um valor de frequência que varia juntamente com os estados de *spin* dos outros núcleos na molécula.²³

Enquanto a separação dos sinais devido a cada grupo é proporcional à intensidade do campo magnético aplicado, a interação de dois spins nucleares em uma molécula – moléculas angulares I_N e $I_{N'}$ – é independente do campo magnético externo e corresponde a uma energia proporcional à constante de acoplamento J_{NN} .²³ **Equação 1.**

$$\text{Equação 1: } \Delta E_{NN'} = \sum J_{NN'} I_N I_{N'}$$

Onde ΔE é a energia de interação entre os dois núcleos com spins I_N e $I_{N'}$; $J_{NN'}$ é a constante de acoplamento nuclear indireta *spin-spin* e a somatória é sobre todos os pares de núcleos magnéticos.

No caso geral, o sinal de RMN de um dado núcleo, acoplado a outro de *spin* I (i.e. com $2I + 1$ estados de *spin*) e quimicamente não equivalente ao primeiro, é um multiplete de $2I + 1$ componentes de igual intensidade; a separação entre dois picos consecutivos é a constante de acoplamento J . Deve-se notar que estas considerações sobre a natureza dos multipletos determinados por acoplamento de spins nucleares só são válidas em espectros de 1ª ordem, isto é, quando os deslocamentos químicos, $| \nu_i - \nu_j |$ entre os diversos grupos i, j de átomos quimicamente equivalentes entre si forem bastante superiores às respectivas constantes de acoplamento J_{ij} . Em sistemas de 1ª ordem, os grupos de núcleos são quimicamente e magneticamente equivalentes. É convenção, nestes casos, designarem-se os grupos i, j de núcleos magnéticos (com $I = 1/2$) por letras que ocupem lugares afastados no alfabeto, por exemplo, AX para um sistema de dois núcleos ou AMX para um de três, e assim por diante.²³

Também, enquanto os espectros de 1ª ordem (e os espectro AB) são insensíveis aos sinais das constantes de acoplamento J_{ij} , já o mesmo não sucede, em geral, com espectros de 2ª ordem. Estes dependem dos sinais relativos dos vários J_{ij} .²³

Assim, ocorrem valores positivos e negativos para as constantes de acoplamento.

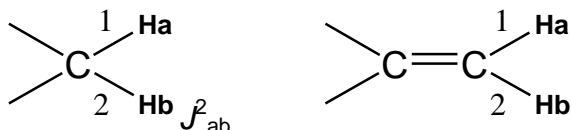
Como a análise dos espectros de 2ª ordem apenas conduz a sinais relativos de JJ os sinais são normalmente estabelecidos por comparação com um pequeno número de casos em que o sinal absoluto tenha sido obtido experimentalmente, ou seja, estabelecido inequivocamente por cálculos teóricos.²³

Para núcleos de $I = 1/2$, um acoplamento positivo entre dois hidrogênios significa uma preferência pelo alinhamento antiparalelo dos momentos magnéticos dos respectivos *spins* nucleares em relação a um alinhamento paralelo com o campo.²³

O valor da constante de acoplamento entre dois núcleos está intimamente relacionado com a natureza das ligações as quais ambos os átomos estão envolvidos. Também a posição relativa das ligações é um importante fator decisivo da grandeza da constante de acoplamento. Em regra,

as constantes de acoplamento diminuem à medida que a distância entre os núcleos considerados aumenta.

Acoplamento Geminal

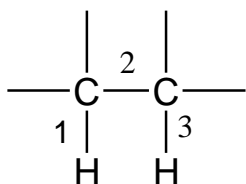


As constantes de acoplamento 2J spin-spin geminal variam cerca de -20 a 40Hz.

Há quatro características que afetam a constante de acoplamento geminal:

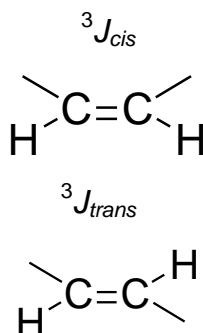
- Dependência da hibridização do átomo de carbono;
- Dependência do ângulo das ligações;
- Do efeito do substituinte;
- Do efeito do substituinte- π vizinho.

Acoplamento Vicinal



$^3J_{HH}$ = Constante de acoplamento vicinal

Há dois diferentes tipos de acoplamentos vicinais:



Em etileno e derivados, os acoplamentos são diferentes, sendo que entre prótons *cis* os acoplamentos são menores do que entre prótons *trans*. Em sistemas acíclicos, quando a conformação não é fixada, não podemos fazer a diferenciação entre acoplamentos *cis* e *trans*, por causa da rotação livre sobre a ligação C-C é possível observar uma média de acoplamentos vicinais em sistemas acíclicos.²⁴

As relações entre os parâmetros espectrais e os conceitos básicos que descrevem a estrutura molecular estão mais firmemente estabelecidas para os casos de acoplamentos entre os núcleos vicinais ${}^3J_{NN'}$, isto é, separados por três ligações; as teorias quantitativas encontram nestes casos os seus principais testes e a possibilidade de melhor contribuir para o esclarecimento da estrutura das moléculas a partir das constantes de acoplamento de *spins* nucleares. Especialmente, com as constantes de acoplamento ${}^3J_{HH}$.²³

Os valores de ${}^3J_{HH}$ variam caracteristicamente entre cerca de 1 a 20 Hz. A contribuição dominante para ${}^3J_{HH}$ vem do mecanismo de contato de Fermi através do sistema de elétrons σ , a contribuição relativa π em compostos insaturados é muito menor neste caso.²³

As constantes de ${}^3J_{HH}$ são sensíveis a três categorias de características estruturais:

- A natureza dos átomos no fragmento H-X-Y-H;
- A geometria desse fragmento molecular;
- A natureza dos outros átomos ou grupos de átomos ligados a X e Y.
- O fator geométrico desdobra-se em três componentes:
- Comprimento da ligação X-Y;
- Ângulos das ligações;
- Ângulo diedro entre os planos H₁XY e XYH₂ em H₁XYH₂.

O efeito do ângulo diedro é o mais marcante e o que tem se revelado mais interessante em estudos da estrutura geométrica de moléculas.²³

2.2.3 DEPENDÊNCIA ANGULAR DAS CONSTANTES DE ACOPLAMENTO SPIN-SPIN ${}^3J_{HH}$

O uso da dependência angular de acoplamentos ${}^3J(X, Y)$ como evidência estereoquímica para o estudo conformacional aumentou rapidamente seguindo o trabalho pioneiro de Karplus²⁵⁻²⁶ de 1953 com acoplamentos ${}^3J_{HH}$. Desde então, muitos trabalhos apareceram complementando e modificando a relação de Karplus (**Equação 2 e Figura 6**) para incluir outros tipos de acoplamentos e outros efeitos, como eletronegatividade dos substituintes, ângulos de ligação, interações de transferência de cargas, dentre outros efeitos.²⁷

Equação 2: $J^3(H, H) = A_1 \cos^2 \varnothing + B_1 \cos \varnothing + C_1$

Onde \varnothing é o ângulo diedro H-X-Y-H e A_1 , B_1 e C_1 são parâmetros empírico.

A seguir, o Gráfico representativo da relação geral de Karplus;

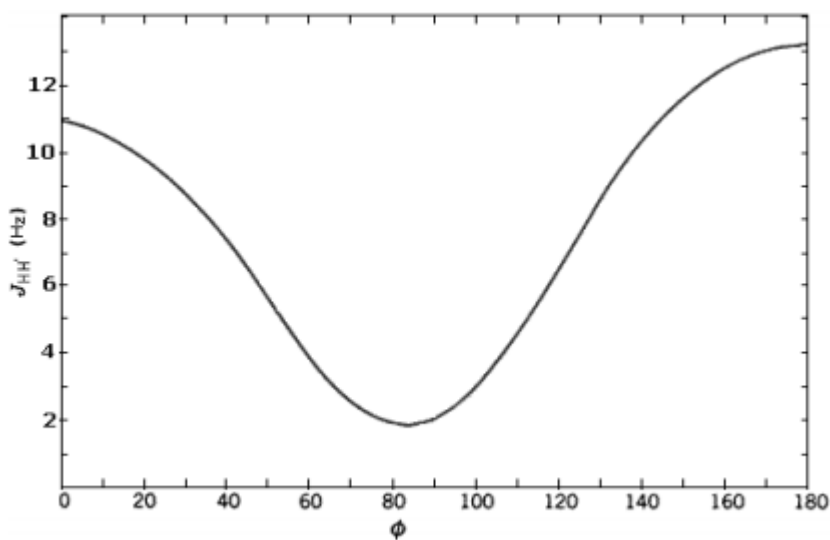


Figura 6. Relação geral de Karplus: dependência de J em função do ângulo diedro.

O cálculo para as constantes de acoplamento através dos ângulos $\varnothing = 0, 90$ e 180° são dados abaixo:

$${}^3J = 8,22 \text{ para } \varnothing = 0^\circ$$

$${}^3J = -0,33 \text{ para } \varnothing = 90^\circ$$

$${}^3J = 9,22 \text{ para } \varnothing = 180^\circ$$

É importante notar que o acoplamento vicinal para $\varnothing = 90^\circ$ é quase zero. Para os outros valores, a constante de acoplamento vicinal variam de 8 para 10Hz quando o ângulo diedro é $\varnothing = 0^\circ$ e quando é $\varnothing = 180^\circ$. No caso do $\varnothing = 0^\circ$, o acoplamento dos prótons tem configuração *cis* (synperiplanar), e no caso de $\varnothing = 180^\circ$, eles tem configuração *trans* (antiperiplanar). Geralmente, o acoplamento *trans* é maior do que *cis*.²⁴

A curva Karplus-Conroy pode ser aplicada para acoplamentos vicinais em olefinas. Desde que a ligação dupla $C=C$ tenha uma estrutura planar, o ângulo diedro entre os prótons *cis* é 0° e o ângulo diedro entre os prótons *trans* é 180° . Conseqüentemente, acoplamento *trans* (${}^3J_{trans} = 12-18$ Hz) em olefinas é sempre maior do que acoplamento *cis* (${}^3J_{cis} = 7,0-10,0$ Hz).

A relação de Karplus sofreu várias outras correções à medida que novos fatores de influência foram sendo descobertos e/ou suas medidas foram se tornando possíveis. Uma revisão de Contreras e Peralta²⁷ apresenta uma discussão sobre os principais fatores de influência sobre a relação de Karplus e as modificações implementadas. Dentre as várias modificações feitas na equação de Karplus, a melhor forma conhecida para um sistema genérico qualquer, é aquela proposta por Haasnoot e col.,²⁸ conhecida como equação de Karplus generalizada (**Equação 3**).

$$\text{Equação 3: } {}^3J_{HH} \text{ (Hz)} = P_1 \cos^2 \varnothing + P_2 \cos \varnothing + P_3 + \sum \Delta\pi X_i [P_4 + P_5 \cos^2(\xi_i \varnothing + P_6 |\Delta X_i \Delta|)]$$

Onde ΔX_i é a diferença de eletronegatividade entre o substituinte e o átomo de H para os átomos que pertencem ao caminho do acoplamento; ξ_i é +1 ou -1 dependendo da orientação dos substituintes em relação ao átomo H ligado ao mesmo átomo de carbono; \varnothing é o ângulo diedro entre os planos $H_1-C_1-C_2$ e $C_1-C_2-H_2$.

Foi verificado que interações entre substituintes afetam os acoplamentos $J^3(H, H)$ de uma forma significativa. Altona e col.²⁹ determinaram a eletronegatividade empírica de grupos levando em consideração efeitos de solvente nos substituintes que possuem um ou dois pares isolados de elétrons em contrapartida aos valores originais que eram baseados na escala de eletronegatividade de Pauling.

O primeiro trabalho sobre equilíbrio conformacional utilizando a espectroscopia de ressonância magnética nuclear foi realizado por Garbisch (1964),²⁹ baseado no método de Eliel (1959) para a determinação das proporções dos confôrmeros.³³

Esta metodologia estava baseada no estudo das constantes de acoplamento do hidrogênio em posição α , sendo aplicável a cicloexanonas α -heterossubstituídas ou a sistemas semelhantes. O procedimento utilizado, entretanto, fornece resultados passíveis de erros,^{33,34} pois esta metodologia utiliza derivados de estrutura rígida, modelos ancoméricos,³¹ para a determinação das constantes de acoplamento dos confôrmeros individuais. Além disso, esse procedimento não é aplicável a sistemas alifáticos, pois para estes não existem os modelos rígidos correspondentes.

Por outro lado, tem sido observado que as constantes de acoplamento, especialmente a vicinal 3J , que apresenta dependência marcante com a conformação e que os efeitos do solvente, incluindo os anisotrópicos, nas constantes de acoplamento, são muito menores do que aqueles devidos a mudanças conformacionais e por isso são mais confiáveis nos estudos de isomerismo rotacional.²⁸

O uso da constante de acoplamento para estudo conformacional é muito freqüente em compostos contendo anéis de seis membros,³⁵⁻³⁹ pois nessa classe de compostos a constante de acoplamento $^3J_{HH}$ segue a relação de Karplus.⁴⁰⁻⁴¹

Um exemplo é a molécula de cicloexano, onde os hidrogênios axiais (ângulos diedros próximos a 180°) apresentam os maiores valores de acoplamento $^3J_{HH}$, ver (Figura 7).

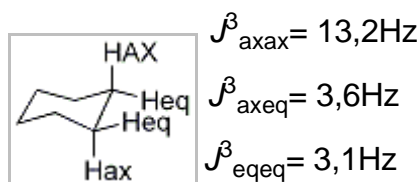
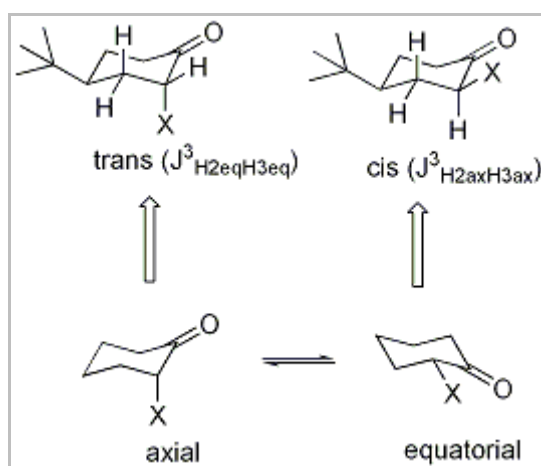


Figura 7. Acoplamentos $^3J_{HH}$ para a molécula de cicloexano

Dentre os anéis de seis membros, os derivados de cicloexanona (Figura 8), foram amplamente estudados. Em 1964, Garbisch e *col*,⁴³ realizaram um estudo conformacional da 2-bromocicloexanona ($X=\text{Br}$), sendo utilizados as constante de acoplamento $^3J_{H_2H_3}$, dos derivados análogos, de

estrutura rígida, 4-*t*-butil-2-bromocicloexanona (**Figura 8**). O acoplamento $^3J_{H2eqH3eq}$ que corresponde ao confôrmero axial obtido através do diastereoisômero *trans*-4-*t*-butil-2-bromocicloexanona e o acoplamento $^3J_{H2axH3ax}$ que corresponde ao confôrmero equatorial obtido através do diastereoisômero *cis*-4-*t*-butil-2-bromocicloexanona (**Figura 8**).

Assim, utilizando esses valores experimentais de $^3J_{HH}$ obtidos a partir dos derivados de estrutura rígida, foi possível estimar as populações de cada confôrmero. Este método foi criticado devido a possíveis distorções na geometria do anel causada pelo grupo *t*-butil e, também, porque para muitos compostos não é possível obter um derivado de estrutura rígida.⁴²



X=F, Cl, Br, I, NMe₂, OMe, SMe e SME

Figura 8. Estrutura dos compostos *trans*-4-*t*-butil-2-X-cicloexanona e *cis*-4-*t*-butil-2-X-cicloexanona e o equilíbrio conformacional para a 2-X-cicloexanona.

No caso das 2-halocicloexanonas (**Figura 9**), cálculos teóricos mostraram que o substituinte tende a ocupar a posição axial considerando a molécula isolada. A preferência por essa conformação foi atribuída a interação hiperconjugativa $n_x \rightarrow \pi^*(C-O)$, onde a sobreposição dos orbitais, é maior para o confôrmero axial do que para o confôrmero equatorial. A interação aumenta na seguinte ordem $F > Cl > Br > I$ e devido a isso, essa mesma tendência é observada na diferença de energia entre os confôrmeros (E_{eq}-E_{ax}). Um efeito estéreo-repulsivo entre o par de elétrons do oxigênio e o substituinte na posição 2 (**Figura 9a**) e uma interação dipolo dipolo repulsiva (**Figura 9b**), que ocorre na forma equatorial, também contribuem para a maior estabilidade do confôrmero axial.

Em 2003, Freitas e col. relataram um estudo com derivados de cicloexanona ($X = \text{NMe}_2, \text{OMe}, \text{SMe}$ e SeMe), sendo observado uma preferência significativa pelo confôrmero equatorial no caso dos derivados com os substituintes *N,N*-dimetilamina (NMe_2) e metoxila (OMe), em solventes moderadamente polares ou não-polares, devido à minimização da repulsão dipolo-dipolo da ligação C-X com a ligação C-O (**Figura 9b**). Nos derivados com os substituintes metiltio (SMe) e metilselênio (SeMe), que apresentam orbitais n (par de elétrons não ligantes) de maior energia, a conformação axial é preferencial devido a interação hiperconjugativa $n_x \rightarrow \pi^*(\text{C-O})$.

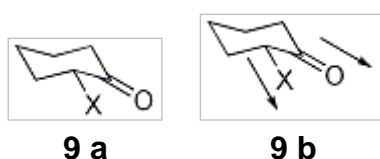


Figura 9. Interação estéreo-repulsiva (a) e interação dipolo-dipolo (b) para a conformação equatorial em 2-X-cicloexanonas.

Em 1997, Thomas e col. demonstraram que no caso de moléculas bicíclicas rígidas,⁴⁹⁻⁵⁰ como o composto apresentado na **Figura 10** ($R = \text{H}$), a constante de acoplamento entre os $\text{H}_{7\beta}$ e $\text{H}_{8\alpha}$ é de 15 Hz para um ângulo próximo a 180° . Valores maiores para esse $^3J_{\text{HH}}$ são encontrados para compostos substituídos ($R = \text{CH}_2\text{SH}$). Sendo que esses valores grandes para o acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ são explicados pelo efeito das interações hiperconjugativas que tornam a transmissão do acoplamento mais efetiva, nessa parte do fragmento molecular.

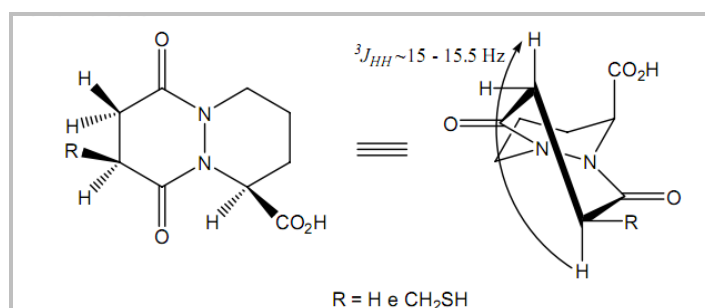


Figura 10. Acoplamentos $^3J_{\text{HH}}$ para derivados de ácido octaidropiridazino.

No entanto, existem inúmeros casos onde, mesmo com as correções acrescentadas à equação original de Karplus, não é possível explicar o

comportamento anômalo de algumas constantes de acoplamento. Um caso interessante foi observado para os derivados do norbornano, (**Figura 11**), onde a constante de acoplamento entre os hidrogênios vicinais exo (${}^3J_{H_xH_x}$) são consideravelmente maiores que entre os hidrogênios vicinais endo (${}^3J_{H_nH_n}$). No norborneno, por outro lado, a constante de acoplamento ${}^3J_{H_xH_x}$ e ${}^3J_{H_nH_n}$ tem praticamente o mesmo valor. Estudos utilizando cálculos semi-empíricos⁴⁸ mostraram que no caso do norbornano a diferença dos acoplamentos ${}^3J_{HH}$ se deve à interação eletrostática entre o grupo metileno da ponte (H-C₇-H) e o caminho do acoplamento ${}^3J_{H_xH_x}$ (H_x-C₂-C₃-H_x). Para o norborneno (**Figura 11**) a presença da dupla ligação diminuiria a interação do metileno da ponte com o caminho do acoplamento H_x-C₂-C₃-H_x devido à presença dos elétrons em orbitais π da dupla ligação, deixando os acoplamentos ${}^3J_{HH}$ semelhantes (${}^3J_{H_xH_x} = {}^3J_{H_nH_n}$).⁵¹

Em 1985, Abraham e col.⁵² propuseram que a diferença entre as constantes de acoplamento no norbornano se deve às interações hiperconjugativas, as quais dependem da habilidade do orbital ligante e antiligante (σ e σ^*) de doar e receber densidade eletrônica, respectivamente. No norbornano a interação hiperconjugativa entre os orbitais $\sigma_{C_1-C_7} \longrightarrow \sigma^*_{C_2-H_n}$ é mais efetiva que a interação $\sigma_{C_1-C_6} \longrightarrow \sigma^*_{C_2-H_x}$.³¹ Isto é, ocasionado pela tensão angular existente entre as ligações da ponte (C₁-C₇-C₄), que torna o orbital $\sigma_{C_1-C_7}$ um melhor doador que o orbital $\sigma_{C_1-C_6}$. Um estudo experimental para o 2-exo-bromonorbornano demonstrou que o valor do acoplamento ${}^3J_{H_nH_n}$ é 7 Hz. Este valor é 2,1Hz menor que o acoplamento ${}^3J_{H_nH_n}$ no norbornano. Esta resolução foi atribuída à forte interação de orbitais LP(Br) $\longrightarrow \sigma^*_{C_2-H_n}$ presente no 2-exo-bromonorbornano.⁵³

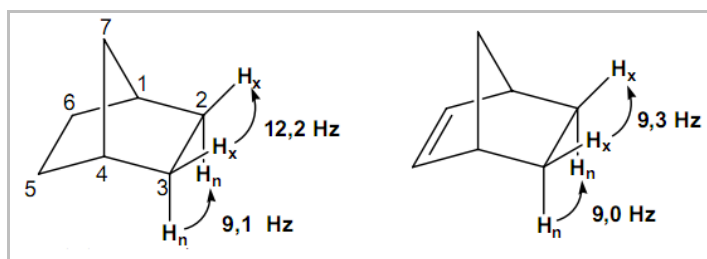


Figura 11. Estruturas do norbornano e norborneno com os valores dos acoplamentos vicinais ${}^3J_{HH}$.

Apresentação e discussão dos resultados

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

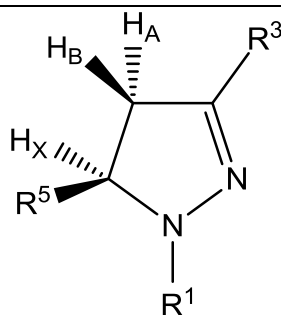
Neste capítulo, inicialmente, serão apresentadas as estruturas dos compostos estudados bem como a sua numeração. Em seguida, serão mostrados os valores dos deslocamentos químicos de (δ) RMN ^1H dos hidrogênios $\text{H}_{4\text{A}}$, $\text{H}_{4\text{B}}$ e $\text{H}_{5\text{X}}$ e os valores das constantes de acoplamento $^2J_{\text{gemH-H}}$ e $^3J_{\text{vicH-H}}$ de 3,5-diaril(heteroaril)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis encontrados na literatura. Posteriormente, serão discutidos e apresentados os Gráficos referentes aos valores da constante de acoplamento de ^1H .

3.1. NUMERAÇÃO E ESTRUTURA DOS COMPOSTOS

A **Tabela 1** mostra os derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados, a numeração adotada neste trabalho e os respectivos substituintes R^1 , Ar^3 e Ar^5 de cada um dos compostos com dados relatados nos artigos estudados.

Além dos derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol foram incluídos derivados tipo amina (**216**, **217**, **248**, **249**) e com substituintes alifáticos no C-5 (**259**, **260**, **261**).

Tabela 1. 3,5-diaril(heteroaril)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados.



| Nº | R^1 | R^3 | R^5 | Referência |
|----|--------------|--------------------|-----------------------------------|------------|
| 1 | H | piridin-2-il | Ph | 54 |
| 2 | H | piridin-2-il | 2-ClC ₆ H ₄ | 54 |
| 3 | H | piridin-2-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 54 |
| 4 | H | piridin-2-il | 2-BrC ₆ H ₄ | 54 |
| 5 | H | piridin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 54 |
| 6 | H | piridin-2-il | 4-FC ₆ H ₄ | 54 |
| 7 | H | CO ₂ Me | C ₆ F ₅ | 55 |

Continua

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | R ¹ | R ³ | R ⁵ | Referência |
|----|----------------|---|---|------------|
| 8 | H | CO ₂ Et | C ₆ F ₅ | 55 |
| 9 | H | CO ₂ CH ₂ CH(Me) ₂ | C ₆ F ₅ | 55 |
| 10 | H | CO ₂ Bu | C ₆ F ₅ | 55 |
| 11 | H | CO ₂ C(Me) ₃ | C ₆ F ₅ | 55 |
| 12 | H | CN | C ₆ F ₅ | 55 |
| 13 | H | COMe | C ₆ F ₅ | 55 |
| 14 | H | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 15 | H | 4-FC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 16 | H | 4-ClC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 17 | H | 4-BrC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 18 | H | Ph | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 19 | H | 4-MeC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 20 | H | 4-MeOC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 21 | H | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₂ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 22 | Ph | Ph | 4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄ | 57 |
| 23 | Ph | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄ | 57 |
| 24 | Ph | 2-HOC ₆ H ₄ | 4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄ | 57 |
| 25 | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄ | 57 |
| 26 | Ph | 4-HOC ₆ H ₄ | 3-BrC ₆ H ₄ | 57 |
| 27 | Ph | 2-hidroxinaftalen-1-il | Ph | 57 |
| 28 | Ph | 2-hidroxinaftalen-1-il | 4-MeOC ₆ H ₄ | 57 |
| 29 | Ph | 2-hidroxinaftalen-1-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 57 |
| 30 | Ph | 2-hidroxinaftalen-1-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 57] |
| 31 | Ph | 2-hidroxinaftalen-1-il | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 57 |
| 32 | tiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-ClC ₆ H ₄ | 58 |
| 33 | tiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-MeC ₆ H ₄ | 58 |
| 34 | tiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | fur-2-il | 58 |
| 35 | tiocarbamoil | 4-FC ₆ H ₄ | 4-ClC ₆ H ₄ | 58 |
| 36 | tiocarbamoil | 4-FC ₆ H ₄ | 4-MeC ₆ H ₄ | 58 |
| 37 | tiocarbamoil | 4-FC ₆ H ₄ | fur-2-il | 58 |
| 38 | tiocarbamoil | tien-2-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 58 |
| 39 | tiocarbamoil | tien-2-il | 4-MeC ₆ H ₄ | 58 |
| 40 | tiocarbamoil | tien-2-il | fur-2-il | 58 |
| 41 | tiocarbamoil | tien-2-il | tien-2-il | 58 |
| 42 | tiocarbamoil | Ph | Ph | 58 |
| 43 | tiocarbamoil | Ph | 2-MeC ₆ H ₄ | 59 |
| 44 | tiocarbamoil | Ph | 2-MeOC ₆ H ₄ | 59 |
| 45 | tiocarbamoil | Ph | 4-MeOC ₆ H ₄ | 59 |
| 46 | tiocarbamoil | Ph | 4-FC ₆ H ₄ | 59 |
| 47 | tiocarbamoil | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 59 |
| 48 | tiocarbamoil | Ph | 2-BrC ₆ H ₄ | 59 |
| 49 | tiocarbamoil | Ph | 3-BrC ₆ H ₄ | 59 |
| 50 | tiocarbamoil | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 59 |
| 51 | tiocarbamoil | Ph | 4-PhC ₆ H ₄ | 59 |
| 52 | tiocarbamoil | Ph | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 59 |
| 53 | tiocarbamoil | Ph | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 59 |
| 54 | tiocarbamoil | Ph | 2-[O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |
| 55 | tiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | 2-[O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |
| 56 | tiocarbamoil | 4-FC ₆ H ₄ | 2-[O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |
| 57 | tiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | 2-[O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | R ¹ | R ³ | R ⁵ | Referência |
|-----|-----------------------------|---|--|------------|
| 58 | tiocarbamoil | tien-2-il | 2[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |
| 59 | tiocarbamoil | Ph | 4[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |
| 60 | tiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | 4[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |
| 61 | tiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | 4[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 60 |
| 62 | tiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | 61 |
| 63 | tiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | tien-2-il | 61 |
| 64 | tiocarbamoil | 4-FC ₆ H ₄ | tien-2-il | 61 |
| 65 | tiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | 61 |
| 66 | tiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 61 |
| 67 | tiocarbamoil | fur-2-il | 4-MeC ₆ H ₄ | 61 |
| 68 | tiocarbamoil | fur-2-il | 4-FC ₆ H ₄ | 61 |
| 69 | tiocarbamoil | fur-2-il | tien-2-il | 61 |
| 70 | tiocarbamoil | tien-2-il | pirrol-2-il | 61 |
| 71 | tiocarbamoil | pirrol-2-il | Ph | 61 |
| 72 | tiocarbamoil | pirrol-2-il | 4-FC ₆ H ₄ | 61 |
| 73 | tiocarbamoil | pirrol-2-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 61 |
| 74 | tiocarbamoil | pirrol-2-il | fur-2-il | 61 |
| 75 | tiocarbamoil | pirrol-2-il | tien-2-il | 61 |
| 76 | tiocarbamoil | piridin-2-il | 2-ClC ₆ H ₄ | 62 |
| 77 | tiocarbamoil | piridin-2-il | 3-ClC ₆ H ₄ | 62 |
| 78 | tiocarbamoil | piridin-2-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 62 |
| 79 | tiocarbamoil | piridin-2-il | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | 62 |
| 80 | tiocarbamoil | piridin-2-il | 4-MeOC ₆ H ₄ | 62 |
| 81 | tiocarbamoil | piridin-2-il | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ | 62 |
| 82 | tiocarbamoil | piridin-2-il | 4-MeC ₆ H ₄ | 62 |
| 83 | tiocarbamiol | piridin-2-il | Ph | 62 |
| 84 | tiocarbamoil | 4-BrC ₆ H ₄ | Ph | 63 |
| 85 | tiocarbamoil | 4-BrC ₆ H ₄ | indol-3-il | 63 |
| 86 | tiocarbamoil | 4-BrC ₆ H ₄ | 4-MeC ₆ H ₄ | 63 |
| 87 | tiocarbamoil | 4-BrC ₆ H ₄ | 2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂ | 63 |
| 88 | tiocarbamoil | 4-BrC ₆ H ₄ | 2-EtC ₆ H ₄ | 63 |
| 89 | tiocarbamoil | 4-BrC ₆ H ₄ | 2-PrC ₆ H ₄ | 63 |
| 90 | tiocarbamoil | 4-BrC ₆ H ₄ | 2-ClC ₆ H ₄ | 63 |
| 91 | tiocarbamiol | 4-BrC ₆ H ₄ | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 63 |
| 92 | <i>N</i> -metiltiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 93 | <i>N</i> -etiltiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 94 | <i>N</i> -aliltiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 95 | <i>N</i> -feniltiocarbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 96 | <i>N</i> -metiltiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 97 | <i>N</i> -etiltiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 98 | <i>N</i> -aliltiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 99 | <i>N</i> -feniltiocarbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 100 | <i>N</i> -metiltiocarbamoil | 4-MeOC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 101 | <i>N</i> -etiltiocarbamoil | 4-MeOC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 102 | <i>N</i> -aliltiocarbamoil | 4-MeOC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 103 | <i>N</i> -feniltiocarbamoil | 4-MeOC ₆ H ₄ | pirrol-2-il | 64 |
| 104 | carbamoil | Ph | 2-[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 65 |
| 105 | carbamoil | 4-ClC ₆ H ₄ | 2[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 65 |
| 106 | carbamoil | 4-FC ₆ H ₄ | 2[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 65 |
| 107 | carbamoil | 4-MeC ₆ H ₄ | 2[-O(CH ₂) ₂ O]C ₆ H ₄ | 65 |
| 108 | formil | Ph | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | 66 |
| 109 | acetil | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)- 1H-pirazol-4-il | 56 |
| 110 | acetil | 4-FC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)- 1H-pirazol-4-il | 56 |
| 111 | acetil | 4-ClC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)- 1H-pirazol-4-il | 56 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | R ¹ | R ³ | R ⁵ | Referência |
|-----|----------------|---|--|------------|
| 112 | acetil | 4-BrC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 113 | acetil | Ph | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 114 | acetil | 4-MeC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 115 | acetil | 4-MeOC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 116 | acetil | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₂ | 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 117 | acetil | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 118 | acetil | 4-FC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 119 | acetil | 4-CIC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 120 | acetil | 4-BrC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 121 | acetil | Ph | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 122 | acetil | 4-MeC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 123 | acetil | 4-MeOC ₆ H ₄ | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 124 | acetil | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₂ | 1-fenil-3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il | 56 |
| 125 | acetil | Ph | 4-(Me ₂ N)C ₆ H ₄ | 67 |
| 126 | acetil | Ph | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 127 | acetil | Ph | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 128 | acetil | Ph | 4-HO-3-MeOC ₆ H ₃ | 67 |
| 129 | acetil | Ph | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 67 |
| 130 | acetil | Ph | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ | 67 |
| 131 | acetil | 4-BrC ₆ H ₄ | Ph | 67 |
| 132 | acetil | 4-BrC ₆ H ₄ | 4-MeOC ₆ H ₄ | 67 |
| 133 | acetil | 4-BrC ₆ H ₄ | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 134 | acetil | 4-BrC ₆ H ₄ | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 135 | acetil | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | Ph | 67 |
| 136 | acetil | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | 4-MeOC ₆ H ₄ | 67 |
| 137 | acetil | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 138 | acetil | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ | 67 |
| 139 | acetil | naft-1-il | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | 67 |
| 140 | acetil | naft-1-il | 4-MeOC ₆ H ₄ | 67 |
| 141 | acetil | naft-1-il | 3-BrC ₆ H ₄ | 67 |
| 142 | acetil | naft-1-il | 2-NO ₂ C ₆ H ₄ | 67 |
| 143 | acetil | naft-1-il | 2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 144 | acetil | naft-1-il | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 145 | acetil | naft-1-il | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 67 |
| 146 | acetil | naft-1-il | 2,3,4-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 67 |
| 147 | acetil | naft-1-il | 4-HO-3-MeOC ₆ H ₃ | 67 |
| 148 | acetil | naft-1-il | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 149 | acetil | naft-1-il | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ | 67 |
| 150 | acetil | naft-1-il | naft-1-il | 67 |
| 151 | acetil | fur-2-il | 2-NO ₂ C ₆ H ₄ | 67 |
| 152 | acetil | fur-2-il | 2,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 153 | acetil | fur-2-il | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 67 |
| 154 | acetil | fur-2-il | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 155 | acetil | fur-2-il | 2,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 67 |
| 156 | acetil | fur-2-il | 4-HO-3-MeOC ₆ H ₃ | 67 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | R ¹ | R ³ | R ⁵ | Referência |
|-----|-------------------------|---------------------------|--|------------|
| 157 | acetil | fur-2-il | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 67 |
| 158 | acetil | fur-2-il | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ | 67 |
| 159 | acetil | fur-2-il | naf-1-il | 67 |
| 160 | acetil | fur-2-il | piridin-4-il | 67 |
| 161 | bromoacetil | piridin-2-il | Ph | 68 |
| 162 | bromoacetil | piridin-2-il | 2-ClC ₆ H ₄ | 68 |
| 163 | bromoacetil | piridin-2-il | 3-ClC ₆ H ₄ | 68 |
| 164 | bromoacetil | piridin-2-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 68 |
| 165 | bromoacetil | piridin-2-il | 2-BrC ₆ H ₄ | 68 |
| 166 | bromoacetil | piridin-2-il | 3-BrC ₆ H ₄ | 68 |
| 167 | bromoacetil | piridin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 68 |
| 168 | bromoacetil | piridin-2-il | 2-FC ₆ H ₄ | 68 |
| 169 | bromoacetil | piridin-2-il | 3-FC ₆ H ₄ | 68 |
| 170 | bromoacetil | piridin-2-il | 4-FC ₆ H ₄ | 68 |
| 171 | bromoacetil | piridin-2-il | 2-MeC ₆ H ₄ | 68 |
| 172 | bromoacetil | piridin-2-il | 3-MeC ₆ H ₄ | 68 |
| 173 | bromoacetil | piridin-2-il | 4-MeC ₆ H ₄ | 68 |
| 174 | carboxamidinoil | estiril | Ph | 69 |
| 175 | carboxamidinoil | 2'-metilestiril | 2-MeC ₆ H ₄ | 69 |
| 176 | carboxamidinoil | 4'-metilestiril | 4-MeC ₆ H ₄ | 69 |
| 177 | carboxamidinoil | 4'-metoxiestiril | 4-MeOC ₆ H ₄ | 69 |
| 178 | carboxamidinoil | 3',4'-dimetoxiestiril | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 69 |
| 179 | carboxamidinoil | 3',4',5'-trimetoxiestiril | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 69 |
| 180 | carboxamidinoil | Ph | Ph | 70 |
| 181 | carboxamidinoil | Ph | 2-MeC ₆ H ₄ | 70 |
| 182 | carboxamidinoil | Ph | 2-MeOC ₆ H ₄ | 70 |
| 183 | carboxamidinoil | Ph | 4-MeOC ₆ H ₄ | 70 |
| 184 | carboxamidinoil | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 70 |
| 185 | carboxamidinoil | Ph | 2-BrC ₆ H ₄ | 70 |
| 186 | carboxamidinoil | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 70 |
| 187 | carboxamidinoil | Ph | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 70 |
| 188 | carboxamidinoil | Ph | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 70 |
| 189 | carboxamidinoil | Ph | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 70 |
| 190 | isonicotinoil | piridin-2-il | Ph | 54 |
| 191 | isonicotinoil | piridin-2-il | 2-ClC ₆ H ₄ | 54 |
| 192 | isonicotinoil | piridin-2-il | 3-ClC ₆ H ₄ | 54 |
| 193 | isonicotinoil | piridin-2-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 54 |
| 194 | isonicotinoil | piridin-2-il | 2-BrC ₆ H ₄ | 54 |
| 195 | isonicotinoil | piridin-2-il | 3-BrC ₆ H ₄ | 54 |
| 196 | isonicotinoil | piridin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 54 |
| 197 | isonicotinoil | piridin-2-il | 2-FC ₆ H ₄ | 54 |
| 198 | isonicotinoil | piridin-2-il | 3-FC ₆ H ₄ | 54 |
| 199 | isonicotinoil | piridin-2-il | 4-FC ₆ H ₄ | 54 |
| 200 | isonicotinoil | piridin-2-il | 2-MeC ₆ H ₄ | 54 |
| 201 | isonicotinoil | piridin-2-il | 3-MeC ₆ H ₄ | 54 |
| 202 | isonicotinoil | piridin-2-il | 4-MeC ₆ H ₄ | 54 |
| 203 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | Ph | 68 |
| 204 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 2-ClC ₆ H ₄ | 68 |
| 205 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 3-ClC ₆ H ₄ | 68 |
| 206 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 68 |
| 207 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 2-BrC ₆ H ₄ | 68 |
| 208 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 3-BrC ₆ H ₄ | 68 |
| 209 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 68 |
| 210 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 2-FC ₆ H ₄ | 68 |
| 211 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 3-FC ₆ H ₄ | 68 |
| 212 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 4-FC ₆ H ₄ | 68 |
| 213 | 2-(imidazol-1-il)aceti | piridin-2-il | 2-MeC ₆ H ₄ | 68 |
| 214 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 3-MeC ₆ H ₄ | 68 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

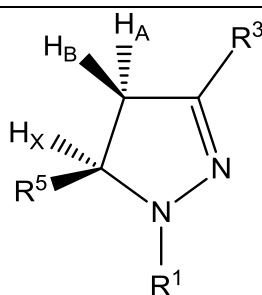
| Nº | R ¹ | R ³ | R ⁵ | Referência |
|-----|---|---|--|------------|
| 215 | 2-(imidazol-1-il)acetil | piridin-2-il | 4-MeC ₆ H ₄ | 68 |
| 216 | butan-2-ona oxima | 2-F ₃ CC ₆ H ₄ | 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina | 55 |
| 217 | butan-2-ona oxima | 2-F ₃ CC ₆ H ₄ | 7-metóxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina | 55 |
| 218 | 3-cloropiridazin-6-il | Ph | 4-MeOC ₆ H ₄ | 71 |
| 219 | 3-cloropiridazin-6-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 4-MeOC ₆ H ₄ | 71 |
| 220 | 3-cloropiridazin-6-il | 4-ClC ₆ H ₄ | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ | 71 |
| 221 | 3-cloropiridazin-6-il | 4-ClC ₆ H ₄ | fur-2-il | 71 |
| 222 | 3-cloropiridazin-6-il | 4-MeOC ₆ H ₄ | 4-MeOC ₆ H ₄ | 71 |
| 223 | 3-cloropiridazin-6-il | 4-MeOC ₆ H ₄ | 3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃ | 71 |
| 224 | 3-cloropiridazin-6-il | 4-MeOC ₆ H ₄ | fur-2-il | 71 |
| 225 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | Ph | 72 |
| 226 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 2-MeC ₆ H ₄ | 72 |
| 227 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 4-PhC ₆ H ₄ | 72 |
| 228 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 3-NO ₂ C ₆ H ₄ | 72 |
| 229 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 4-MeOC ₆ H ₄ | 72 |
| 230 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 4-ClC ₆ H ₄ | 72 |
| 231 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 2-BrC ₆ H ₄ | 72 |
| 232 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 3-BrC ₆ H ₄ | 72 |
| 233 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 4-BrC ₆ H ₄ | 72 |
| 234 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 72 |
| 235 | 4-feniltiazol-2-il | Ph | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 72 |
| 236 | 4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | estiril | Ph | 69 |
| 237 | 4-metil-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | estiril | Ph | 69 |
| 238 | 4-etil-6-(trifluorometil)-pirimidina | estiril | Ph | 69 |
| 239 | 4-fenil-6-(trifluorometil)-pirimidina | estiril | Ph | 69 |
| 240 | 4-metil-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 4-metilestiril | 4-MeC ₆ H ₄ | 69 |
| 241 | 4-fenil-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 2-metilestiril | 2-MeC ₆ H ₄ | 69 |
| 242 | 4-(furan-2-il)-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 2-metilesteril | 2-MeC ₆ H ₄ | 69 |
| 243 | 4-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 2-metilesteril | 2-MeC ₆ H ₄ | 69 |
| 244 | 4-dimetil-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 4-metoxiestiril | 4-MeOC ₆ H ₄ | 69 |
| 245 | 4-fenil-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 4-metoxiestiril | 4-MeOC ₆ H ₄ | 69 |
| 246 | 4-fenil-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 3,4-dimetoxiestiril | 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ | 69 |
| 247 | 4-fenil-6-(trifluorometil)-pirimidin-2-il | 3,4,5-trimetoxiestiril | 3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ | 69 |
| 248 | 2-(2,4-difluorometil)-4-metiloxazol | 2-F ₃ CC ₆ H ₄ | 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina | 55 |
| 249 | 2-(2,4-difluorometil)-4-metiloxazol | 2-F ₃ CC ₆ H ₄ | 7-metóxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina | 55 |
| 250 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | Ph | 63 |
| 251 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | indol-3-il | 63 |
| 252 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 4-MeC ₆ H ₄ | 63 |

| Nº | R ¹ | R ³ | R ⁵ | Referência |
|-----|--|-----------------------------------|---|------------|
| 253 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂ | 63 |
| 254 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 2-EtC ₆ H ₄ | 63 |
| 255 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 2- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ | 63 |
| 256 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 2-ClC ₆ H ₄ | 63 |
| 257 | tiazolo[4,5- <i>b</i>]quinoxalin-2-il | 4-BrC ₆ H ₄ | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | 63 |
| 258 | Ph | PO(OMe) ₂ | Ph | 73 |
| 259 | Ph | PO(OMe) ₂ | CO ₂ Me | 73 |
| 260 | Ph | PO(OMe) ₂ | <i>n</i> -butil | 73 |
| 261 | Ph | PO(OMe) ₂ | <i>n</i> -nonil | 73 |
| 262 | Ph | PO(OH) ₂ | Ph | 73 |

3.1.2. DESLOCAMENTOS QUÍMICOS DOS COMPOSTOS 3,5 DIARIL (HETEROARIL)-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZÓIS.

A **Tabela 2** mostra os deslocamentos químicos (δ) de RMN ¹H do sistema de ABX formados pelos hidrogênios H_{4A}, H_{4B} e H_{5X} e as constantes de acoplamento ²J_{HH} e ³J_{HH}.

Tabela 2. Deslocamentos químicos (δ) RMN H¹ dos hidrogênios H-4 e H-5 e constantes de acoplamento ²J_{gemHH} e ³J_{vichHH} de 3,5-diaril(heteroaril)-4,5-diidro-1H-pirazóis.



| Nº | H _{4A} (campo alto) | H _{4B} (campo baixo) | H _{5X} | J ² _{H4AH4B} | J ² _{H4AH5} | J ³ _{H4BH5} | Referência |
|----|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|
| 1 | 3,23 | 3,65 | 4,98 | 17,14 | 8,71 | 10,9 | 54 |
| 2 | 3,09 | 3,80 | 5,37 | 17,21 | 9,52 | 10,62 | 54 |
| 3 | 3,10 | 3,60 | 4,90 | 17,21 | 9,52 | 11,35 | 54 |
| 4 | 3,01 | 3,76 | 5,27 | 16,85 | 9,16 | 11,35 | 54 |
| 5 | 2,95 | 3,48 | 4,95 | 17,3 | 9,65 | 11,20 | 54 |
| 6 | 3,16 | 3,63 | 4,95 | 17,21 | 9,16 | 10,62 | 54 |
| 7 | 3,14 | 3,43 | 5,40 | 17,0 | 10,0 | 13,0 | 55 |
| 8 | 3,13 | 3,42 | 5,39 | 17,0 | 10,0 | 13,0 | 55 |
| 9 | 3,14 | 3,42 | 5,39 | 17,0 | 10,0 | 13,0 | 55 |
| 10 | 3,15 | 3,43 | 5,40 | 17,0 | 10,0 | 13,0 | 55 |
| 11 | 3,11 | 3,38 | 5,35 | 17,0 | 10,0 | 13,0 | 55 |
| 12 | 3,09 | 3,40 | 5,44 | 17,0 | 10,0 | 13,0 | 55 |
| 13 | 3,05 | 3,36 | 5,38 | 17,0 | 10,0 | 13,0 | 55 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | H _{4A} | H _{4B} | H _{5X} | J ² _{H4AH4B} | J ³ _{H4AH5} | J ³ _{H4BH5} | Referência |
|----|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|
| 14 | 3,07 | 3,63 | 5,21 | 16,44 | 10,7 | 11,4 | 56 |
| 15 | 2,99 | 3,49 | 5,13 | 16,3 | 10,4 | 11,0 | 56 |
| 16 | 2,99 | 3,55 | 5,11 | 16,3 | 10,8 | 11,15 | 56 |
| 17 | 2,96 | 3,52 | 5,08 | 16,2 | 10,3 | 11,05 | 56 |
| 18 | 3,00 | 3,55 | 5,11 | 16,3 | 10,45 | 11,36 | 56 |
| 19 | 2,98 | 3,48 | 5,12 | 16,13 | 10,3 | 11,05 | 56 |
| 20 | 2,96 | 3,45 | 5,09 | 16,33 | 10,3 | 11,15 | 56 |
| 21 | 2,94 | 3,44 | 5,09 | 16,98 | 10,26 | 9,35 | 56 |
| 22 | 3,11 | 3,80 | 5,23 | 16,5 | 7,50 | 9,9 | 57 |
| 23 | 3,11 | 3,78 | 5,17 | 16,92 | 7,80 | 9,8 | 57 |
| 24 | 3,25 | 3,88 | 5,15 | 17,05 | 6,98 | 9,65 | 57 |
| 25 | 3,10 | 3,75 | 5,22 | 17,25 | 7,10 | 9,67 | 57 |
| 26 | 3,15 | 3,80 | 5,15 | 16,78 | 7,30 | 9,35 | 57 |
| 27 | 3,07 | 3,85 | 5,30 | 17,1 | 6,95 | 9,48 | 57 |
| 28 | 3,12 | 3,76 | 3,90 | 17,05 | 6,90 | 9,35 | 57 |
| 29 | 3,08 | 3,78 | 5,15 | 16,88 | 7,99 | 10,25 | 57 |
| 30 | 3,16 | 3,88 | 5,25 | 17,38 | 7,89 | 9,62 | 57 |
| 31 | 3,11 | 3,85 | 5,24 | 18,05 | 7,48 | 11,33 | 57 |
| 32 | 3,20 | 3,94 | 5,99 | 17,63 | 3,45 | 11,33 | 58 |
| 33 | 3,15 | 3,76 | 5,95 | 17,6 | 2,93 | 11,22 | 58 |
| 34 | 3,39 | 3,58 | 6,10 | 17,63 | 3,64 | 11,33 | 58 |
| 35 | 3,07 | 3,74 | 5,95 | 17,63 | 3,77 | 11,55 | 58 |
| 36 | 3,13 | 3,76 | 6,00 | 17,6 | 3,56 | 11,55 | 58 |
| 37 | 3,40 | 3,61 | 6,13 | 11,72 | 3,64 | 11,49 | 58 |
| 38 | 3,23 | 4,00 | 6,00 | 17,42 | 2,95 | 11,34 | 58 |
| 39 | 3,11 | 3,75 | 5,97 | 17,43 | 3,36 | 11,33 | 58 |
| 40 | 3,41 | 3,64 | 6,11 | 17,28 | 3,57 | 10,92 | 58 |
| 41 | 3,29 | 3,73 | 6,32 | 18,0 | 2,51 | 11,5 | 58 |
| 42 | 3,13 | 3,90 | 5,94 | 18,0 | 3,40 | 11,4 | 59 |
| 43 | 2,99 | 3,93 | 6,02 | 18,0 | 3,60 | 11,4 | 59 |
| 44 | 2,98 | 3,84 | 6,08 | 18,0 | 3,3 | 11,3 | 59 |
| 45 | 3,11 | 3,86 | 5,88 | 18,1 | 3,30 | 11,5 | 59 |
| 46 | 3,14 | 3,90 | 5,94 | 18,1 | 3,50 | 11,6 | 59 |
| 47 | 3,14 | 3,90 | 5,93 | 18,0 | 3,60 | 11,6 | 59 |
| 48 | 3,03 | 3,99 | 6,12 | 18,2 | 3,80 | 11,6 | 59 |
| 49 | 3,18 | 3,90 | 5,93 | 18,0 | 3,70 | 11,4 | 59 |
| 50 | 3,15 | 3,90 | 5,91 | 18,1 | 3,60 | 11,5 | 59 |
| 51 | 3,18 | 3,92 | 6,00 | 18,0 | 3,40 | 11,3 | 59 |
| 52 | 3,16 | 3,86 | 5,88 | 18,1 | 3,30 | 11,7 | 59 |
| 53 | 3,11 | 3,99 | 6,11 | 18,0 | 4,10 | 11,4 | 59 |
| 54 | 3,03 | 3,87 | 6,09 | 18,0 | 3,40 | 11,4 | 60 |
| 55 | 3,03 | 3,81 | 6,05 | 18,0 | 3,60 | 11,4 | 60 |
| 56 | 3,04 | 3,84 | 6,07 | 17,7 | 3,30 | 11,7 | 60 |
| 57 | 3,00 | 3,80 | 6,07 | 18,0 | 3,6 | 11,4 | 60 |
| 58 | 3,04 | 3,89 | 6,10 | 17,7 | 3,6 | 11,4 | 60 |
| 59 | 3,20 | 3,82 | 6,00 | 17,7 | 3,6 | 11,4 | 60 |
| 60 | 3,16 | 3,80 | 6,00 | 17,7 | 3,6 | 11,4 | 60 |
| 61 | 3,16 | 3,80 | 5,98 | 17,44 | 3,60 | 11,13 | 60 |
| 62 | 3,19 | 3,85 | 6,01 | 17,34 | 3,08 | 11,04 | 61 |
| 63 | 3,07 | 3,82 | 6,20 | 17,48 | 3,00 | 11,12 | 61 |
| 64 | 3,36 | 3,79 | 6,3 | 17,52 | 3,08 | 11,16 | 61 |
| 65 | 3,19 | 3,82 | 6,03 | 17,48 | 3,02 | 11,18 | 61 |
| 66 | 3,39 | 3,71 | 5,89 | 17,44 | 3,13 | 11,12 | 61 |
| 67 | 2,96 | 3,84 | 5,86 | 17,40 | 3,10 | 11,19 | 61 |
| 68 | 3,01 | 3,86 | 5,91 | 17,38 | 3,00 | 11,29 | 61 |
| 69 | 3,29 | 4,02 | 5,50 | 17,45 | 3,03 | 11,10 | 61 |
| 70 | 3,41 | 4,02 | 5,50 | 17,42 | 3,06 | 11,14 | 61 |
| 71 | 3,08 | 4,38 | 6,12 | 17,45 | 3,10 | 11,10 | 61 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | H _{4A} | H _{4B} | H _{5X} | J^2_{H4AH4B} | J^3_{H4AH5} | J^3_{H4BH5} | Referência |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|------------|
| 72 | 3,09 | 4,27 | 6,10 | 17,48 | 3,02 | 11,13 | 61 |
| 73 | 3,19 | 4,22 | 6,08 | 17,45 | 3,11 | 11,10 | 61 |
| 74 | 3,09 | 4,27 | 6,10 | 17,45 | 3,02 | 11,10 | 61 |
| 75 | 3,09 | 4,27 | 6,10 | 18,4 | 3,02 | 11,6 | 61 |
| 76 | 3,04 | 4,03 | 6,15 | 18,7 | 3,80 | 11,6 | 62 |
| 77 | 3,04 | 4,03 | 5,94 | 18,6 | 3,7 | 11,6 | 62 |
| 78 | 3,13 | 3,95 | 5,93 | 18,8 | 3,70 | 11,8 | 62 |
| 79 | 3,13 | 3,95 | 6,10 | 18,6 | 4,20 | 11,5 | 62 |
| 80 | 3,13 | 3,90 | 5,89 | 18,6 | 3,70 | 11,5 | 62 |
| 81 | 3,12 | 3,83 | 5,85 | 18,6 | 3,80 | 11,5 | 62 |
| 82 | 3,11 | 3,91 | 5,90 | 18,6 | 3,70 | 11,4 | 62 |
| 83 | 3,11 | 3,94 | 5,95 | 18,5 | 3,60 | 11,1 | 62 |
| 84 | 3,48 | 3,49 | 6,30 | 18,5 | 9,25 | 11,1 | 63 |
| 85 | 3,31 | 3,35 | 6,00 | 18,5 | 9,25 | 11,1 | 63 |
| 86 | 3,20 | 3,31 | 6,02 | 18,5 | 9,25 | nd | 63 |
| 87 | 3,48 | 3,49 | 6,32 | 18,5 | 9,25 | 11,1 | 63 |
| 88 | 3,48 | 3,49 | 6,32 | 18,5 | 9,25 | 11,1 | 63 |
| 89 | 3,48 | 3,49 | 6,32 | 18,5 | 9,25 | 11,1 | 63 |
| 90 | 3,48 | 3,49 | 6,32 | 17,44 | 9,25 | 11,12 | 63 |
| 91 | 3,48 | 3,49 | 6,32 | 17,44 | 9,25 | 11,04 | 63 |
| 92 | 3,34 | 3,73 | 6,40 | 17,44 | 3,08 | 11,04 | 64 |
| 93 | 3,30 | 3,70 | 6,40 | 17,52 | 3,00 | 10,96 | 64 |
| 94 | 3,32 | 3,73 | 6,38 | 17,48 | 2,96 | 11,14 | 64 |
| 95 | 3,40 | 3,80 | 6,50 | 17,48 | 2,96 | 11,12 | 64 |
| 96 | 3,30 | 3,72 | 6,41 | 17,0 | 3,12 | 10,96 | 64 |
| 97 | 3,29 | 3,74 | 6,40 | 17,56 | 3,08 | 11,04 | 64 |
| 98 | 3,32 | 3,75 | 6,42 | 17,32 | 3,0 | 11,04 | 64 |
| 99 | 3,38 | 3,81 | 6,54 | 17,32 | 3,0 | 11,0 | 64 |
| 100 | 3,30 | 3,70 | 6,36 | 17,36 | 3,0 | 11,0 | 64 |
| 101 | 3,29 | 3,72 | 6,39 | 17,32 | 2,96 | 11,0 | 64 |
| 102 | 3,30 | 3,72 | 6,39 | 17,7 | 2,96 | 12,3 | 64 |
| 103 | 3,30 | 3,80 | 6,50 | 17,7 | 3,0 | 12,6 | 64 |
| 104 | 2,94 | 3,70 | 5,59 | 17,7 | 5,1 | 12,0 | 65 |
| 105 | 2,95 | 3,63 | 5,55 | 17,7 | 5,4 | 12,0 | 65 |
| 106 | 2,94 | 3,65 | 5,56 | 17,5 | 5,10 | 11,8 | 65 |
| 107 | 2,91 | 3,64 | 5,54 | 17,23 | 5,10 | 11,98 | 65 |
| 108 | 3,30 | 3,60 | 5,70 | 17,78 | 4,70 | 12,0 | 66 |
| 109 | 3,06 | 3,56 | 5,24 | 16,45 | 5,50 | 11,17 | 56 |
| 110 | 3,23 | 3,70 | 5,24 | 17,79 | 5,48 | 12,6 | 56 |
| 111 | 2,94 | 3,50 | 5,15 | 17,9 | 5,47 | 13,23 | 56 |
| 112 | 3,21 | 3,88 | 5,76 | 17,37 | 5,47 | 11,7 | 56 |
| 113 | 3,00 | 3,89 | 5,13 | 18,44 | 5,50 | 11,95 | 56 |
| 114 | 3,19 | 3,86 | 5,76 | 17,84 | 5,43 | 11,95 | 56 |
| 115 | 3,28 | 3,85 | 5,73 | 17,78 | 5,30 | 11,78 | 56 |
| 116 | 3,15 | 3,83 | 5,73 | nd | 5,27 | nd | 56 |
| 117 | 3,28 | 3,95 | 5,74 | nd | 5,58 | nd | 56 |
| 118 | 3,23 | 3,89 | 5,69 | nd | nd | nd | 56 |
| 119 | 3,16 | 3,82 | 5,69 | nd | nd | nd | 56 |
| 120 | 3,16 | 3,82 | 5,69 | nd | nd | nd | 56 |
| 121 | 3,17 | 3,83 | 5,69 | 17,7 | nd | 11,5 | 56 |
| 122 | 3,22 | 3,80 | 5,82 | 17,7 | nd | 11,8 | 56 |
| 123 | 3,13 | 3,80 | 5,66 | 17,9 | 5,50 | 11,5 | 56 |
| 124 | 3,17 | 3,83 | 5,65 | 17,65 | 5,40 | 11,8 | 56 |
| 125 | 3,17 | 3,69 | 5,52 | 17,7 | 4,50 | 11,8 | 67 |
| 126 | 3,04 | 3,88 | 5,92 | 17,5 | 4,80 | 11,9 | 67 |
| 127 | 3,17 | 3,69 | 5,54 | 17,6 | 4,40 | 11,8 | 67 |
| 128 | 3,17 | 3,70 | 5,53 | 17,6 | 4,70 | 11,3 | 67 |
| 129 | 3,14 | 3,72 | 5,51 | 17,7 | 3,85 | 12,1 | 67 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | H _{4A} | H _{4B} | H _{5X} | J ² _{H4AH4B} | J ³ _{H4AH5} | J ³ _{H4BH5} | Referência |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|
| 130 | 3,12 | 3,72 | 5,59 | 17,7 | 4,70 | 11,8 | 67 |
| 131 | 3,11 | 3,67 | 5,54 | 17,7 | 3,70 | 11,6 | 67 |
| 132 | 3,13 | 3,70 | 5,54 | 17,8 | 4,70 | 12,05 | 67 |
| 133 | 3,10 | 3,93 | 5,98 | 17,7 | 5,10 | 12,0 | 67 |
| 134 | 3,21 | 3,81 | 5,66 | 17,7 | 3,40 | 12,0 | 67 |
| 135 | 3,19 | 3,73 | 5,60 | 17,4 | 4,2 | 11,7 | 67 |
| 136 | 3,22 | 3,80 | 5,61 | 17,7 | 4,70 | 12,0 | 67 |
| 137 | 3,10 | 3,93 | 5,98 | 18,0 | 4,60 | 12,0 | 67 |
| 138 | 3,18 | 3,77 | 5,92 | 17,4 | 4,80 | 11,7 | 67 |
| 139 | 3,37 | 4,06 | 5,66 | 17,4 | 4,80 | 11,7 | 67 |
| 140 | 3,32 | 3,90 | 5,52 | 17,4 | 4,20 | 11,7 | 67 |
| 141 | 3,28 | 3,90 | 5,49 | 17,4 | 4,80 | 12,0 | 67 |
| 142 | 3,36 | 4,27 | 6,13 | 17,4 | 5,10 | 11,7 | 67 |
| 143 | 3,20 | 3,91 | 5,79 | 16,8 | 4,20 | 12,9 | 67 |
| 144 | 3,31 | 3,89 | 5,49 | 17,4 | 4,20 | 11,7 | 67 |
| 145 | 3,35 | 3,93 | 5,51 | 17,4 | 4,20 | 11,7 | 67 |
| 146 | 3,30 | 3,90 | 5,54 | 18,2 | 4,80 | 11,9 | 67 |
| 147 | 3,34 | 3,90 | 5,49 | 17,67 | 3,90 | 11,77 | 67 |
| 148 | 3,23 | 4,05 | 5,90 | 17,78 | nd | 11,86 | 67 |
| 149 | 3,28 | 3,87 | 5,47 | 17,63 | 4,50 | 11,8 | 67 |
| 150 | 3,39 | 3,96 | 5,71 | 17,61 | 5,10 | 11,76 | 67 |
| 151 | 3,08 | 3,99 | 6,12 | 17,7 | 5,10 | 11,7 | 67 |
| 152 | 2,94 | 3,63 | 5,79 | 17,77 | 4,49 | 11,83 | 67 |
| 153 | 3,08 | 3,69 | 5,50 | 17,7 | 5,10 | 11,74 | 67 |
| 154 | 3,09 | 3,69 | 5,52 | 17,66 | 4,49 | 11,91 | 67 |
| 155 | 2,98 | 3,64 | 5,73 | 18,0 | 4,72 | 12,0 | 67 |
| 156 | 3,08 | 3,68 | 6,53 | 19,04 | 4,50 | 11,72 | 67 |
| 157 | 2,97 | 3,81 | 5,89 | 19,04 | 4,69 | 11,72 | 67 |
| 158 | 3,05 | 3,66 | 5,48 | 19,04 | 4,60 | 11,72 | 67 |
| 159 | 3,16 | 3,77 | 6,52 | 18,92 | 4,58 | 11,6 | 67 |
| 160 | 3,01 | 3,78 | 5,48 | 19,04 | 5,20 | 11,72 | 67 |
| 161 | 3,37 | 3,87 | 5,53 | 19,04 | 4,88 | 11,72 | 68 |
| 162 | 3,38 | 4,07 | 5,94 | 19,04 | 5,37 | 11,72 | 68 |
| 163 | 3,37 | 3,87 | 5,53 | 19,04 | 4,88 | 11,72 | 68 |
| 164 | 3,40 | 3,89 | 5,55 | 18,68 | 4,88 | 12,08 | 68 |
| 165 | 3,29 | 4,00 | 5,90 | 18,68 | 4,88 | 12,08 | 68 |
| 166 | 3,37 | 3,87 | 5,52 | 18,31 | 4,39 | 11,6 | 68 |
| 167 | 3,38 | 3,88 | 5,53 | 18,91 | 4,88 | 11,6 | 68 |
| 168 | 3,39 | 3,90 | 5,78 | 19,04 | 5,37 | 11,72 | 68 |
| 169 | 3,37 | 3,87 | 5,56 | 17,0 | 4,94 | 12,0 | 68 |
| 170 | 3,40 | 3,87 | 5,56 | 17,0 | 4,94 | 11,0 | 68 |
| 171 | 3,25 | 3,91 | 5,75 | 17,0 | 4,88 | 11,0 | 68 |
| 172 | 3,35 | 3,81 | 5,65 | 16,8 | 4,88 | 11,0 | 68 |
| 173 | 3,40 | 3,86 | 5,56 | 17,0 | 5,13 | 12,0 | 68 |
| 174 | 3,00 | 3,70 | 5,40 | 17,0 | 5,0 | 12,0 | 69 |
| 175 | 3,00 | 3,90 | 6,20 | 17,7 | 4,0 | 12,1 | 69 |
| 176 | 3,20 | 3,90 | 5,90 | 17,6 | 3,80 | 12,2 | 69 |
| 177 | 3,00 | 3,85 | 5,80 | 17,6 | 3,80 | 12,0 | 69 |
| 178 | 3,00 | 3,60 | 5,60 | 17,6 | 4,20 | 12,1 | 69 |
| 179 | 3,10 | 3,70 | 5,45 | 17,7 | 4,00 | 12,2 | 69 |
| 180 | 3,05 | 3,84 | 5,53 | 17,7 | 5,60 | 12,3 | 70 |
| 181 | 2,91 | 3,87 | 5,61 | 17,8 | 5,80 | 12,1 | 70 |
| 182 | 2,92 | 3,79 | 5,67 | 17,7 | 5,20 | 12,0 | 70 |
| 183 | 3,06 | 3,78 | 5,43 | 17,7 | 5,80 | 12,3 | 70 |
| 184 | 3,04 | 3,82 | 5,50 | 17,7 | 5,90 | 12,2 | 70 |
| 185 | 2,92 | 3,91 | 5,68 | 18,0 | 5,80 | 11,5 | 70 |
| 186 | 3,08 | 3,85 | 5,52 | 18,0 | 5,50 | 11,4 | 70 |
| 187 | 3,08 | 3,81 | 5,44 | 18,0 | 5,80 | 11,4 | 70 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | H _{4A} | H _{4B} | H _{5X} | J ² _{H4AH4B} | J ³ _{H4AH5} | J ³ _{H4BH5} | Referência |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|
| 188 | 2,99 | 3,91 | 5,69 | 18,0 | 6,10 | 11,3 | 70 |
| 189 | 3,09 | 3,81 | 5,41 | 18,1 | 6,50 | 11,5 | 70 |
| 190 | 3,46 | 3,92 | 5,80 | 18,68 | 5,13 | 11,72 | 54 |
| 191 | 3,30 | 3,95 | 6,04 | 18,68 | 5,13 | 11,62 | 54 |
| 192 | 3,40 | 3,93 | 5,74 | 18,62 | 5,19 | 11,60 | 54 |
| 193 | 3,40 | 3,90 | 5,75 | 18,62 | 5,19 | 11,60 | 54 |
| 194 | 3,30 | 4,00 | 6,10 | 18,31 | 4,39 | 11,72 | 54 |
| 195 | 3,46 | 3,95 | 5,75 | 18,68 | 4,76 | 11,72 | 54 |
| 196 | 3,44 | 3,94 | 5,75 | 18,68 | 5,13 | 11,72 | 54 |
| 197 | 3,47 | 3,96 | 5,98 | 18,68 | 5,49 | 12,08 | 54 |
| 198 | 3,45 | 3,93 | 5,77 | 18,68 | 5,13 | 12,09 | 54 |
| 199 | 3,42 | 3,90 | 5,75 | 18,68 | 4,76 | 11,72 | 54 |
| 200 | 3,30 | 3,95 | 5,99 | 18,68 | 4,76 | 11,72 | 54 |
| 201 | 3,43 | 3,90 | 5,74 | 18,92 | 4,88 | 11,69 | 54 |
| 202 | 3,45 | 3,90 | 5,72 | 18,68 | 5,13 | 11,72 | 54 |
| 203 | 3,43 | 3,89 | 5,54 | 19,04 | 4,88 | 11,72 | 68 |
| 204 | 3,31 | 3,96 | 5,88 | 19,04 | 6,83 | 11,72 | 68 |
| 205 | 3,40 | 3,89 | 5,49 | 18,92 | 4,88 | 12,20 | 68 |
| 206 | 3,40 | 3,89 | 5,51 | 19,53 | 5,37 | 12,21 | 68 |
| 207 | 3,27 | 3,97 | 5,86 | 19,04 | 5,37 | 11,71 | 68 |
| 208 | 3,38 | 3,88 | 5,47 | 19,04 | 5,12 | 11,72 | 68 |
| 209 | 3,39 | 3,88 | 5,48 | 18,67 | 4,94 | 12,08 | 68 |
| 210 | 3,41 | 3,89 | 5,77 | 18,67 | 5,49 | 12,08 | 68 |
| 211 | 3,40 | 3,89 | 5,52 | 19,22 | 4,94 | 12,08 | 68 |
| 212 | 3,41 | 3,87 | 5,57 | 19,04 | 4,88 | 11,71 | 68 |
| 213 | 3,25 | 3,97 | 5,72 | 19,05 | 5,13 | 11,72 | 68 |
| 214 | 3,41 | 3,87 | 5,51 | 19,05 | 4,88 | 11,59 | 68 |
| 215 | 3,42 | 3,86 | 5,51 | 18,92 | 4,88 | 11,59 | 68 |
| 216 | 2,50 | 2,85 | 4,52 | 18,0 | 3,0 | 11,0 | 55 |
| 217 | 2,52 | 2,81 | 4,55 | 18,0 | 3,0 | 11,0 | 55 |
| 218 | 3,31 | 3,87 | 5,82 | 17,6 | 5,3 | 12,1 | 71 |
| 219 | 3,27 | 3,84 | 5,83 | 17,6 | 5,4 | 12,2 | 71 |
| 220 | 3,24 | 3,83 | 5,79 | 17,5 | 5,1 | 12,1 | 71 |
| 221 | 3,56 | 3,69 | 6,00 | 17,3 | 5,4 | 11,9 | 71 |
| 222 | 3,29 | 3,81 | 5,79 | 17,5 | 5,0 | 12,0 | 71 |
| 223 | 3,24 | 3,83 | 5,89 | 17,5 | 5,3 | 12,0 | 71 |
| 224 | 3,56 | 3,69 | 5,96 | 17,2 | 5,6 | 11,8 | 71 |
| 225 | 3,33 | 3,90 | 5,68 | 17,4 | 6,7 | 12,0 | 72 |
| 226 | 3,15 | 3,84 | 5,82 | 17,3 | 7,0 | 12,2 | 72 |
| 227 | 3,41 | 3,97 | 5,91 | 17,5 | 6,4 | 12,0 | 72 |
| 228 | 3,36 | 4,00 | 5,75 | 17,5 | 7,5 | 12,1 | 72 |
| 229 | 3,29 | 3,83 | 5,61 | 17,4 | 6,6 | 12,0 | 72 |
| 230 | 3,34 | 3,96 | 6,14 | 17,6 | 6,0 | 11,8 | 72 |
| 231 | 3,15 | 3,99 | 6,02 | 17,4 | 6,9 | 17,4 | 72 |
| 232 | 3,30 | 3,88 | 5,63 | 17,5 | 7,1 | 11,9 | 72 |
| 233 | 3,30 | 3,92 | 5,99 | 17,5 | 6,2 | 11,9 | 72 |
| 234 | 3,34 | 3,86 | 5,61 | 17,5 | 6,8 | 12,1 | 72 |
| 235 | 3,17 | 4,01 | 5,99 | 17,5 | 7,1 | 12,1 | 72 |
| 236 | 3,22 | 3,74 | 5,69 | 17,1 | 4,6 | 11,6 | 69 |
| 237 | 3,20 | 3,71 | 5,69 | 17,2 | 4,7 | 11,9 | 69 |
| 238 | 3,16 | 3,69 | 5,65 | 17,2 | 4,8 | 11,9 | 69 |
| 239 | 3,19 | 3,72 | 5,76 | 17,2 | 5,2 | 12,0 | 69 |
| 240 | 3,02 | 3,66 | 5,81 | 17,0 | 5,2 | 12,1 | 69 |
| 241 | 3,00 | 3,69 | 5,85 | 16,9 | 5,5 | 12,2 | 69 |
| 242 | 3,07 | 3,75 | 5,89 | 16,9 | 5,5 | 12,0 | 69 |
| 243 | 3,04 | 3,76 | 5,93 | 16,8 | 5,2 | 12,0 | 69 |
| 244 | 3,10 | 3,59 | 5,57 | 17,2 | 4,4 | 11,8 | 69 |
| 245 | 3,14 | 3,73 | 6,12 | 17,1 | 5,1 | 12,0 | 69 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Nº | H _{4A} | H _{4B} | H _{5X} | J ² _{H_{4A}H_{4B}} | J ³ _{H_{4A}H₅} | J ³ _{H_{4B}H₅} | Referência |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|--|---|---|------------|
| 246 | 3,20 | 3,72 | 5,71 | 17,1 | 4,9 | 11,8 | 69 |
| 247 | 3,22 | 3,74 | 5,68 | 17,40 | 5,40 | 11,80 | 69 |
| 248 | 2,55 | 2,87 | 4,48 | 18,0 | 3,0 | 11,0 | 55 |
| 249 | 2,57 | 2,89 | 4,51 | 18,0 | 3,0 | 11,0 | 55 |
| 250 | 3,48 | 3,49 | 6,32 | 17,2 | 4,4 | 11,8 | 63 |
| 251 | 3,32 | 3,47 | 5,81 | 17,1 | 5,1 | 12,0 | 63 |
| 252 | 3,11 | 3,39 | 6,18 | 17,1 | 4,9 | 11,8 | 63 |
| 253 | 3,44 | 3,49 | nd | 17,4 | 5,4 | 11,8 | 63 |
| 254 | 3,11 | 3,76 | 5,89 | 18,0 | 3,0 | 11,0 | 63 |
| 255 | 3,48 | 3,51 | 6,32 | 18,0 | 3,0 | 11,0 | 63 |
| 256 | 3,38 | 3,56 | 5,44 | 18,5 | 9,25 | 11,1 | 63 |
| 257 | 3,71 | 3,86 | 5,79 | 18,50 | 9,25 | 11,1 | 63 |
| 258 | 3,00 | 3,68 | 5,30 | 16,95 | 7,4 | 13,0 | 73 |
| 259 | 3,27 | 3,51 | 4,83 | 18,0 | 7,0 | 13,2 | 73 |
| 260 | 2,90 | 3,25 | 4,41 | 17,3 | 5,3 | 73 | 73 |
| 261 | 2,87 | 3,51 | 4,38 | 17,3 | 5,3 | 12,0 | 73 |
| nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 73 |

Observando os dados compilados foi possível concluir inicialmente que o padrão de comportamento dos sinais é o seguinte, o H_{4A} *cis* em relação ao H-5 aparece como o duplo duplete com a maior diferença entre as constantes de acoplamento (J_{gem} e J_{cis}) sempre em campo mais alto (menor deslocamento químico) em relação ao H_{4B} *trans* em relação ao H-5. A faixa de deslocamentos do H_{4A} está entre 2,55 e 3,71 ppm. Sendo o menor deslocamento observado para o derivado 2-(1-(2-(2,4-difluorfenil)5-metiloxazol-4-il)-3-(2-trifluormetilfenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina (**248**)⁵⁵ e o maior para o derivado 3-(3-bromofenil)-5-(2,3-diclorofenil)-1-(tiazolo[4,5-*b*]quinoxalin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**257**).⁶³

Já o H_{4B} aparece em campo mais baixo em relação a H_{4A} variando a diferença entre os respectivos deslocamentos químicos em função da substituição dos derivados, considerando que todas as atribuições estão corretas. A faixa de deslocamentos do H_{4B} está entre 2,87 e 4,38 ppm. Sendo o menor deslocamento químico observado para o derivado 2-(1-(2-(2,4-difluorfenil)5-metiloxazol-4-il)-3-(2-trifluormetilfenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)-1,2,3,4-tetraidro isoquinolina (**248**)⁵⁵ e o maior deslocamento químico para o derivado 5-(4-fluorfenil)-3-(pirrol-2-il)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**71**).⁶¹ A menor diferença entre os deslocamentos químicos de H_{4A} e H_{4B} foi relatada por Budacoti e colaboradores⁶³ para os derivados 3-(4-bromofenil)-5-aril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**84** - **91**)⁶³ e para 3-(3-bromofenil)-5-fenil-1-(tiazolo[4,5-*b*]quinoxalin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**250**),⁶³ onde a diferença

entre os deslocamentos químicos de H_{4A} e H_{4B} é somente 0,01 ppm, δH_{4B} 3,49 ppm e δH_{4A} 3,48 ppm, de modo geral, incluindo esse trabalho, os autores não disponibilizaram o material suplementar para visualização e comprovação dos dados relatados. Entretanto, a comparação entre os dados reportados por Azam com outros descritos para derivados análogos 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**34 - 103**)^{58,59,60,61,62,63,64} é possível concluir que houve equívoco do autor na atribuição ou na edição dos dados registrados. Nesse trabalho em especial, publicado por Budacoti e colaboradores⁶³, é onde foram observadas as menores diferenças e maior irregularidade entre os deslocamentos químicos dos H-4 relatados, em função da variação somente do substituinte R^1 . As diferenças entre os δH_{4A} e H_{4B} ficaram entre 0,01 e 0,65.

Para os dois casos extremos nos deslocamentos químicos para hidrogênios H_{4A} e H_{4B} não foi encontrada uma justificativa em termos de efeitos eletrônicos, de somente um dos substituintes, alguma tendência óbvia a ser considerada. Por exemplo, para **248**⁵⁵ e **257**⁶³ os substituintes R^1 possuem uma tendência eletrônica semelhante, o 2-trifluormetilfenil-5-metiloxazol-4-il e tiazolo[4,5-b]quinoxalin-2-il. Ambos são heterociclos π -excedentes, diferindo mais notadamente em questões de volume molecular e de estados conformacionais, porém, não que de algum modo pudessem influenciar tão drasticamente sobre os deslocamentos químicos dos H-4. Para esses derivados **248**⁵⁵ e **257**⁶³, os substituintes Ar^3 , respectivamente 2-trifluorfenil e 4-bromofenil deveriam influenciar de modo semelhante os deslocamentos químicos em função do cone de blindagem/desblindagem provocado pelo ciclo aromático.

Entretanto, conforme dados de difração de Raios-X relatados em alguns dos artigos estudados, o ciclo pirazol é plano com leves desvios da planaridade, e o substituinte aromático no C-3 é coplanar ao ciclo pirazol não justificando diferentes efeitos de blindagem/desblindagem sobre os deslocamentos químicos dos H-4. Por exemplo, os dados de difração de Raios-X relatados por Zhao e colaboradores⁷¹ para 3-cloro-6-(3-(4-clorofenil)-5-furan-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)piridazina (**221**)⁷¹ [Figura 12 (a)] e por Gökhan-Kelekçi e colaboradores⁶⁴ para 1-*N*-aliltiocarbamoil-3-(4-metoxifenil)-5-(pirrol-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol **102**⁶⁴ [(Figura12b)] demonstram a coplanaridade dos

substituintes aromáticos Ar³ e do ciclo pirazol. Para o composto **221**⁷¹ o ângulo diedro entre os átomos numerados como N1-C7-C4-C5 é 2,9°(1°) e no composto **102**⁶⁴ o ângulo diedro entre os átomos numerados como N2-C1-C8-C9 é 4,9°(1°).

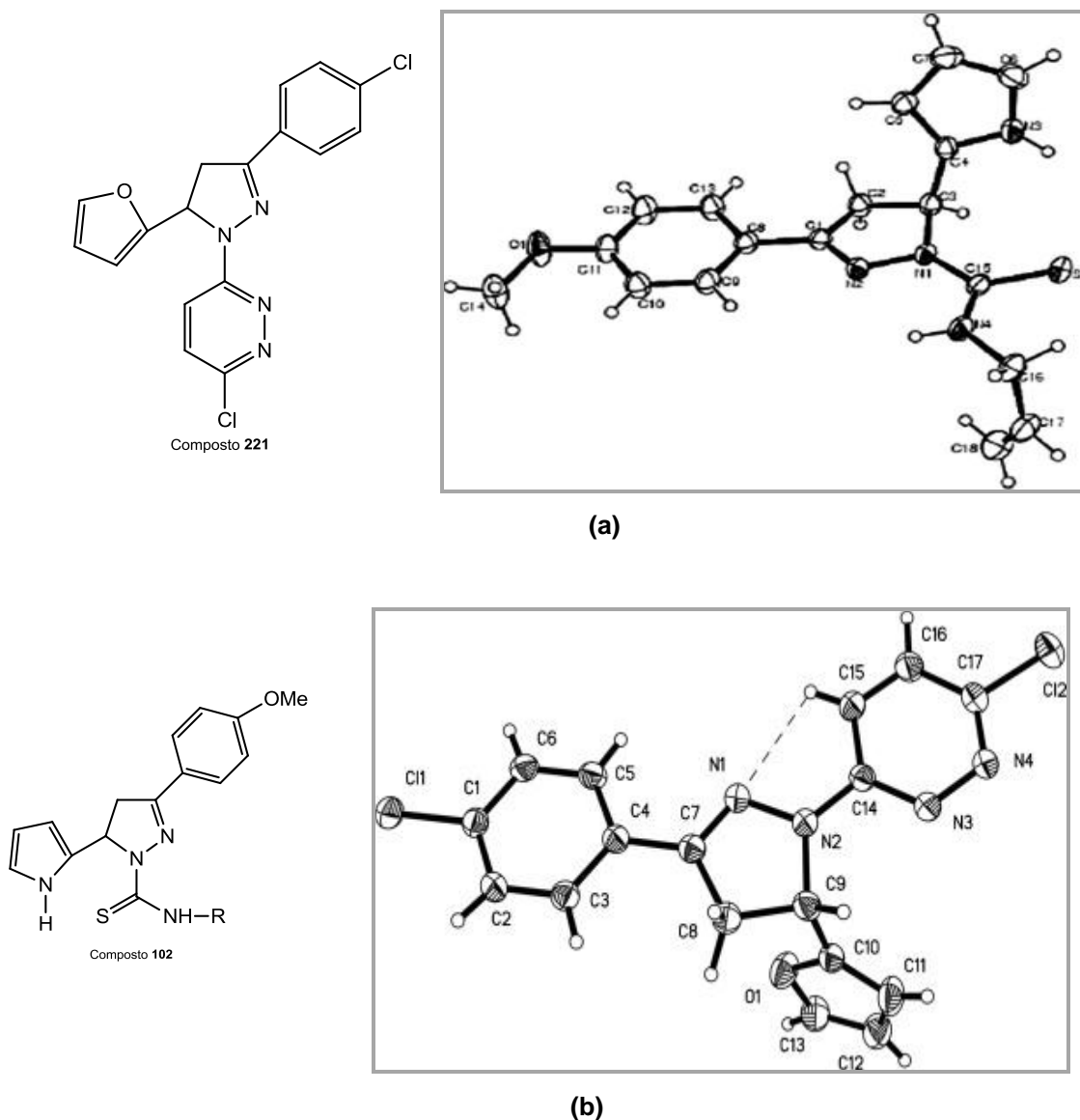


Figura 12. Estrutura Molecular (ORTEP) de derivados 3,5-diaril-4,5-diidro-1H-pirazol. Mostrando coplanaridade entre substituinte Ar³ e ciclo pirazol. Compostos **221**(a) e **102**(b).

Os deslocamentos químicos para o H-5 dos derivados estudados variou entre 4,38 e 6,53 ppm. O maior deslocamento químico foi observado para o 1-acetil-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-(fur-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazol (**156**)⁶⁷ e o menor deslocamento para o composto 1-fenil-5-(*n*-nonil)-3-fosfonato de dimetila

(261).⁷³ Neste caso a diferença pode ser atribuída ao diferente efeito eletrônico exercido pelos substituintes 4-hidroxi-3-metoxifenil e *n*-nonil respectivamente. O ciclo aromático pode desblindar o H-5 enquanto o substituinte alifático não. A desblindagem, maior δ , do H-5 em relação aos H-4 ocorre já em função da vizinhança com o átomo N-1, mais eletronegativo e fica maior em função do efeito do substituinte aromático. Observar **Figura 13**:

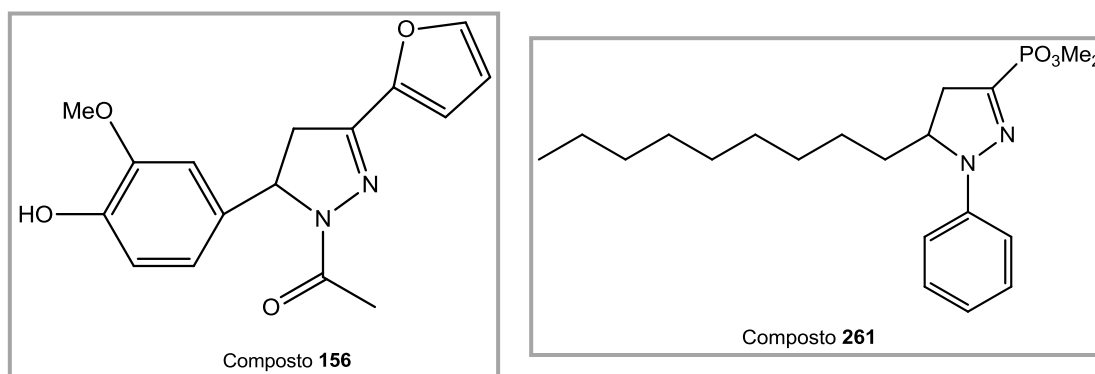


Figura 13. Estrutura Molecular dos compostos 156 e 261.

Analisando os dados relatados em cada uma das séries dos trabalhos estudados foi verificada uma diferença nas variações entre os dados apresentados para os δ de H_{4A}, H_{4B} e H-5.

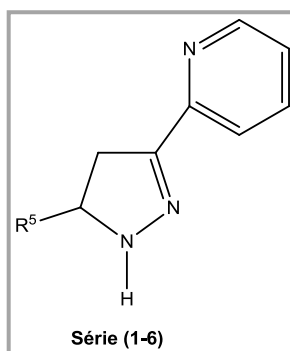


Figura 14. Estrutura Molecular da série 1-6.

Iniciando com a série de compostos 1-6,⁵⁴ **Figura 14**, todos derivados 5-aryl-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, para os quais foram relatados δ H_{4A} entre 2,95 e 3,23 ppm e δ H_{4B} 3,48 e 3,8. Observou-se que os maiores deslocamentos químicos para H_{4A} foram para os derivados **1**⁵⁴ (δ 3,23) e **(6)**⁵⁴ (δ 3,16 ppm), cujos substituintes Ar⁵ são Ph e 4-FC₆H₄, respectivamente, que possuem efeitos eletrônicos semelhantes, em termos de σ Hamett, $\sigma_{\text{para H}} = 0.0$

e $F = 0.06$. Já os menores deslocamento químicos nessa série para H_{4A} foram para os compostos **4**⁵⁴ e **5**⁵⁴, cujos substituintes Ar^5 são 2- BrC_6H_4 e 4- BrC_6H_4 , respectivamente, possuindo entre si um efeito eletrônico similar em termos de σ^* , $\sigma_{para Br} = 0.23$ o qual é superior em relação aqueles dos substituintes Ph e 4- FC_6H_4 . Portanto, pode haver um efeito resultante dos efeitos eletrônicos de campo, indutivo e mesomérico da arila substituída com bromo blindando o H_{4A} . Em relação aos deslocamentos químicos dos H_{4B} para a mesma série de compostos, os maiores deslocamentos químicos foram observados para **2**⁵⁴ (δ 3,80) e **4**⁵⁴ (δ 3,76), cujos substituintes Ar^5 são 2- ClC_6H_4 e 2- BrC_6H_4 , respectivamente, para os quais o substituinte halogênio na posição *orto* em relação ao ciclo pirazol não demonstra linearidade entre efeitos eletrônicos e propriedades químicas. Entretanto, é significativo o fato desses desblindarem o deslocamento químico do H_{4B} , em relação ao substituinte $Ar^5 = Ph$. Já o menor deslocamento químico para H_{4B} nessa série, foi para o composto **5**⁵⁴ (δ 3,48 ppm), cujo substituinte Ar^5 é 4- BrC_6H_4 , que possui efeito eletrônico em termos de σ^* , $Br = 0,23$ e nesse caso ocorre a blindagem do deslocamento químico do H_{4B} .

Para H-5 nessa série de 5-*aril*-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis os deslocamentos químicos variaram entre 4,9 e 5,37, sendo os maiores deslocamentos para os compostos **2**⁵⁴ (δ 5,37) e **(4)**⁵⁴ (δ 5,27), cujos substituintes Ar^5 são 2- ClC_6H_4 e 2- BrC_6H_4 , respectivamente. Esses deslocamentos apresentam a mesma tendência observada para os H_{4B} , entretanto, enquanto para H_{4B} a magnitude da desblindagem em relação ao $Ar^5 = Ph$, está em 0,11ppm **4**⁵⁴ e 0,15 ppm **2**⁵⁴, para o H-5 a magnitude da desblindagem é mais do que o dobro, quase o triplo, 0,29 ppm **4**⁵⁴ e 0,39 ppm **2**⁵⁴. Já todos os outros integrantes da série mostraram H-5 com $\delta \sim 4,9$ com variação entre eles menor do que 0,1 ppm, sendo que os aromáticos substituídos com halogênios, apresentaram efeito de blindagem em relação ao $Ar^5 = Ph$ (**1**)⁵⁴ δ 4,98 ppm).

Em relação a essa primeira série de derivados 1*H*-pirazol considerados, os compostos da série seguinte **7** – **13**⁵⁵, que não são 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, mas sim 5-pentafluorfenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-3-carboxilatos de alquila, apresentaram deslocamentos químicos para H_{4A} na mesma média, δ

3,11 ppm, enquanto a média da série **1** – **6**⁵⁴ foi δ 3,09, sem nenhum efeito mais significativo. Já os deslocamentos químicos para H_{4B} foram entre δ 3,36-3,43, uma variação pequena, dentro de possíveis erros de calibração ou da variação de concentração das amostras analisadas. E a média δ 3,4, apresentou relativamente, valor de deslocamento químico menor do que o integrante com H_{4B} mais blindado da primeira série, **5**,⁵⁴ H_{4B} δ 3,48 ppm, provavelmente em função da vizinhança com o substituinte pentafluorfenil. Quanto aos deslocamentos químicos de H-5 para **7** – **13**,⁵⁵ foram entre δ 5,44 e 5,35 ppm, com variação de 0,09 ppm. Relativamente o mesmo deslocamento químico para o integrante com H-5 mais desblindado da primeira série, (**5**)⁵⁴, H-5 δ 5,37 ppm. Em relação a essas tendências é significativo salientar que tanto o substituinte 3-(piridin-2-il) na primeira série quanto o substituinte 3-alcóxicarbonil nos compostos **7** – **13**⁵⁵, são grupos retiradores de elétrons. Observar a **Figura 15**:

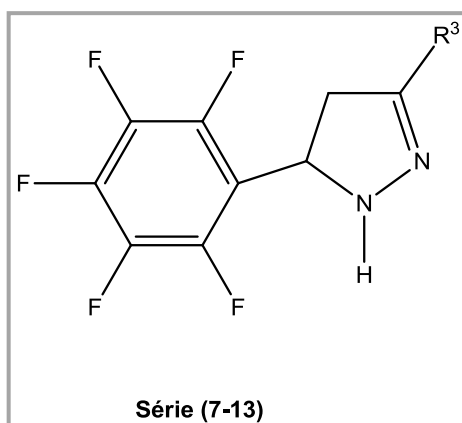


Figura 15. Estrutura Molecular da série **7-13**.

Na série de compostos seguinte, derivados bispirazol **14** – **21**,⁵⁶ como podemos observar na **Figura 16**, ocorre a variação do substituinte Ar³ assim como na série **7** – **13**.⁵⁵ Nessa série os deslocamentos químicos para H_{4A} variaram entre δ 2,94 e 3,07 ppm, $\Delta\delta$ 1,3 ppm, entretanto não existe uma tendência clara dos efeitos dos substituintes da fenila na posição 3, Ar³, sobre os deslocamentos químicos de H_{4A}. Em relação a referência, Ar³ = Ph, δ H_{4A} 3 ppm, H_{4B} 3,55 ppm e H-5 5,11 ppm, se considerarmos somente os deslocamentos químicos extremos para os hidrogênios do sistema ABX nessa série, (**14**)⁵⁶ R³ = 4-NO₂C₆H₄ δ H_{4A} 3,07 ppm, H_{4B} 3,63 ppm e H-5 5,21 ppm e

(**21**)⁵⁶ R³ = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃ δ H_{4A} 2,94 ppm, H_{4B} 3,44 ppm e H-5 5,09 ppm, é possível imaginar que substituintes com grupos retiradores de elétrons (NO₂) desblindem todos os hidrogênios do sistema ABX, enquanto aqueles com doadores de elétrons (3,4-OCH₂O) blindem.

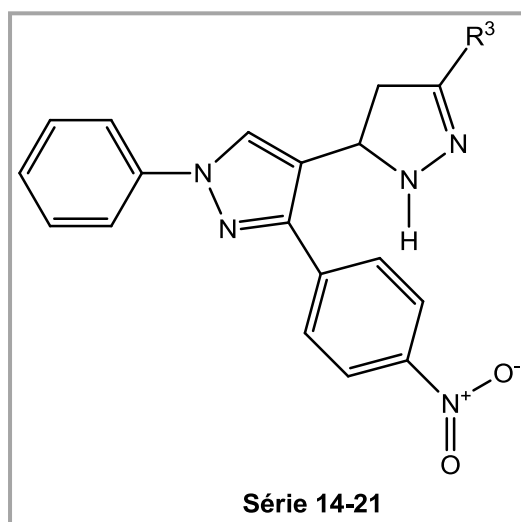


Figura 16. Estrutura Molecular da série 14-21.

Entretanto, essa variação não ocorre de modo progressivo, por exemplo, se compararmos os derivados 1*H*-pirazol **17**⁵⁶ e **20**,⁵⁶ com R³ = 4-BrC₆H₄ e 4-MeO C₆H₄, respectivamente, deslocamentos químicos do sistema ABX não seguem a mesma tendência, para **17**⁵⁶ δ H_{4A} 2,96, H_{4B} 3,52 e H-5 5,08 ppm, para **20**⁵⁶ δ H_{4A} 2,96, H_{4B} 3,45 e H-5 5,09 ppm. Para os outros substituintes as variações são da magnitude de Δδ = 0,02 a 0,03 ppm, ou seja dentro da escala de possibilidade de erro na aquisição, variação na calibração e na concentração das amostras analisadas.

Essas observações se estendem aos derivados 1-acetil-1*H*-pirazol **109** – **124**.^{56,57} De modo geral foi observado que a presença do grupo acetil na posição-1 do ciclo pirazol causa a desblindagem dos hidrogênios ABX em magnitudes diferentes dependendo do hidrogênio analisado. Na série **14** – **21**,⁵⁶ R¹ = H, a média para os δ de H_{4A} é 2,98 ppm, para H_{4B} 3,51 ppm e para H-5 5,11 ppm. Para os derivados **109** – **124**^{56,57} onde R¹ = acetila, a média entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios do sistema ABX aumenta para todos os hidrogênios, δ de H_{4A} é 3,16 ppm, para H_{4B} 3,8 ppm e para H-5

5,58 ppm. Sendo o efeito de desblindagem com maior magnitude sobre o deslocamento químico do H-5, $\Delta\delta = 0,47$ ppm.

Continuando na série consecutiva, analisando os derivados 3-aryl-1-fenil-5-(4-Me₂NC₆H₄)-1H-pirazol, **22** a **26**, **Figura 17**, com variação do substituinte R³.

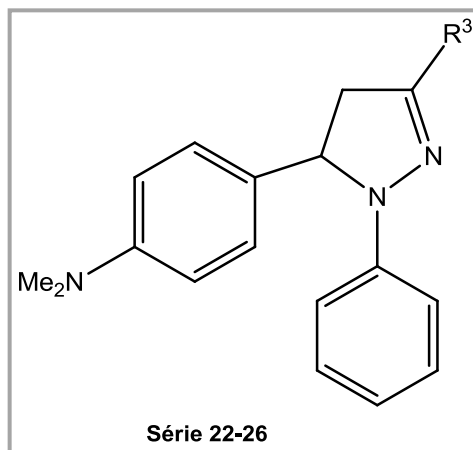


Figura 17. Estrutura Molecular da série **22-26**.

Foi observada que a presença do substituinte 1-fenil exerce efeito de desblindagem sobre o sistema ABX, entretanto, a magnitude desse efeito é em média menor do que o efeito da acetila. Sobre os deslocamentos químicos de H_{4A} ocorre em média uma leve desblindagem em relação aos derivados com R¹ = H. A média para δ H_{4A} dos derivados **1** – **21**^{54, 55,56} é 3,06 ppm e para os derivados **22** – **26**⁵⁷ a média para os δ H_{4A} é 3,14 ppm. Para os δ H_{4B} a média da série inicial com R¹ = H é 3,51 ppm e para a série de **22** – **26**⁵⁷ essa média aumenta para 3,8 ppm. Para os δ H-5 a média da série inicial com R¹ = H é 5,19 ppm e para a série de compostos **22** – **26**⁵⁷ é 5,18 ppm. Já para os derivados **27-31**⁵⁷, 1-fenil-3-(2-hidroxi-naftalen-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazóis, onde a variação estrutural da série ocorre no substituinte Ar⁵, a média para os δ H_{4A} é 3,11 ppm. Para os δ H_{4B} a média é 3,82 ppm e para os δ H-5 a média é 5,23 ppm, levemente maior do que a série anterior. Isto sem ser considerado o valor de 3,9 ppm relatado para H-5 do derivado **28**⁵⁷, que certamente foi equívoco dos autores ou erro de edição.

Em seguida, a **Tabela 2** mostra uma longa série de derivados onde o substituinte R¹ = tiocarbamoil, oriunda de diferentes publicações. Para esses

derivados **32-91**⁵⁸⁻⁶³ foram atribuídos δ H_{4A} na faixa entre 2,96 a 3,48 ppm, δ H_{4B} entre 3,49 e 4,38 ppm e para δ H-5 entre 5,5 e 6,32 ppm. Isso demonstra que o grupo tiocarbamoil de modo geral, desblinda o sistema ABX do ciclo 4,5-diidro-1H-pirazol, com um efeito bem significativo, como se esperaria pela proximidade, sobre os δ do H-5. Na série **32 – 41**⁵⁸ os substituintes Ar³ e Ar⁵ são combinados de modo que foi observada a seguinte tendência destacada. Por exemplo, quando Ar⁵ = fur-2-il ocorrem os maiores valores de δ H_{4A}, em média 3,4 ppm e de δ H-5, em média 6,11 ppm, enquanto para H_{4B} ocorrem os menores δ dentro dessa série, em média 3,61 ppm. Além disso, o efeito do grupo tien-2-il (Ar⁵ = tien-2-il) é ainda de maior desblindagem do H-5, δ 6,32 ppm, entretanto sobre H_{4A} e H_{4B} o efeito é inverso, blinda H_{4A}, δ 3,29 ppm e desblinda H_{4B}, δ 3,73 ppm. Na série dos 5-aryl-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1H-pirazóis (**42-53**)⁵⁹ como podemos observar na **Figura 18**, é possível distinguir que os derivados com arilas substituídas somente na posição *orto* causam uma blindagem nos δ H_{4A} em torno de 0,15 ppm, a média dos deslocamentos químicos dos outros membros da série é 3,14 ppm e dos três membros com arilas somente substituídas em *orto* é de 3 ppm. E sobre o deslocamento químico de H-5 também se observa um efeito de leve desblindagem desses grupos substituintes, a média dos membros com os outros substituintes é δ H-5 5,92 ppm enquanto para aqueles com arilas somente substituídas em *orto* é de 6,07 ppm, $\Delta\delta = 0,15$ ppm.

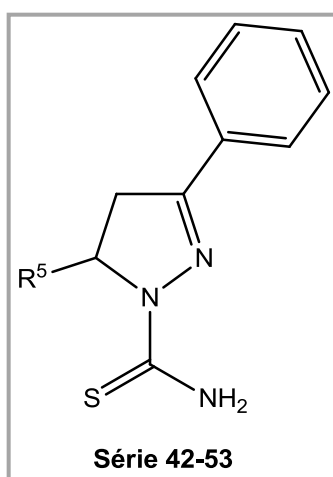


Figura 18. Estrutura Molecular da série **42-53**.

O mesmo pode ser observado para os derivados seguintes na **Tabela 2**, **54 – 61**⁶⁰ esses são bis 1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis simétricos conforme a **Figura 19**. Nessa série ocorre a variação principalmente dos substituintes Ar³, entretanto, é a variação da substituição do Ar⁵, o espaçador entre os dois sistemas 1*H*-pirazol, *orto* ou *para*, que causa a variação mais marcante nos deslocamentos químicos do H_{4A}, para aqueles com a Ar⁵ substituído em *orto*, o H_{4A} aparece em torno de δ 3 -3,04 ppm e para os derivados com Ar⁵ substituído em *para*, o deslocamento de H_{4A} desblinda e o sinal aparece entre 3,16-3,20 ppm, $\Delta\delta$ ~0,14 ppm. Essa mesma tendência foi observada para os derivados bis 1-carbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **104 a 107**.⁶⁵ Além disso, não foi observada alguma outra variação significativa em função dos substituintes dos derivados analisados.

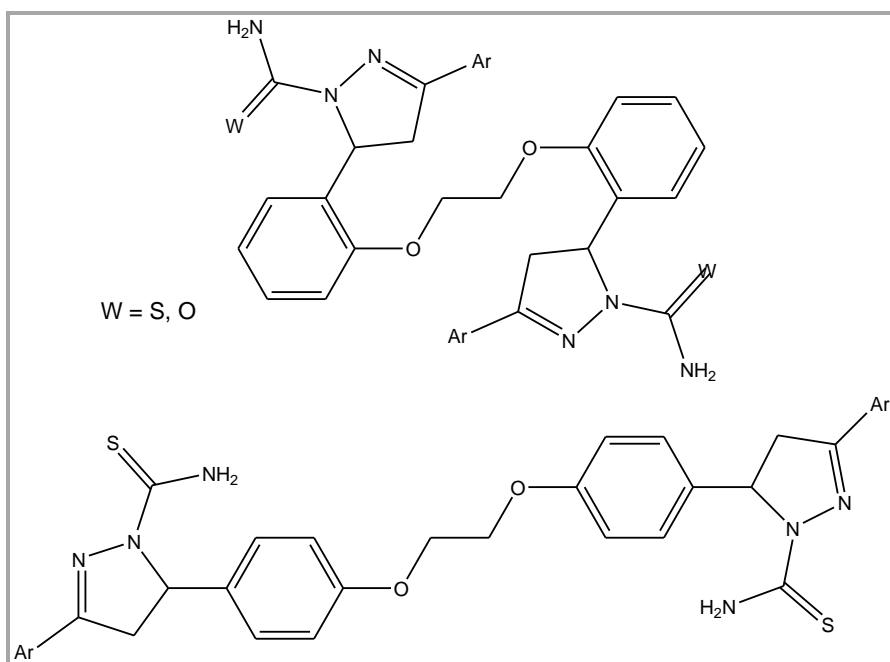


Figura 19. Estrutura Molecular dos derivados bis-1*H*-pirazóis **54-61** e **104-107**.

Continuando a análise da série de derivados 1-tiocarbamoil-1*H*-pirazóis, com os derivados **62-91**,⁶¹⁻⁶³ foram observadas as mesmas tendências já descritas, nos derivados **62 a 83**,^{61,62} entretanto para a série de compostos 5-aryl-3-(4-bromofenil)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **84 a 91**,⁶³ **Figura 20**, foi observada uma variação muito pequena entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios diastereotópicos H-4, de fato nesses compostos o autor relata que os sinais desses dois hidrogênios apareceriam sobrepostos, entretanto isso não foi relatado por nenhum outro autor, o que leva a conclusão de que esses

deslocamentos foram atribuídos de modo equivocado. Provavelmente os deslocamentos químicos para H_{4A} são mais blindados do que os reportados e os deslocamentos químicos do H_{4B} são mais desblindados do que os relatados. Também em relação aos dados relatados para H-5 ocorre pouca variação e não foram observadas as mesmas tendências descritas para outros derivados da Tabela 2, como por exemplo, o efeito do aromático substituído na posição *orto*, na posição 5 do anel pirazol.

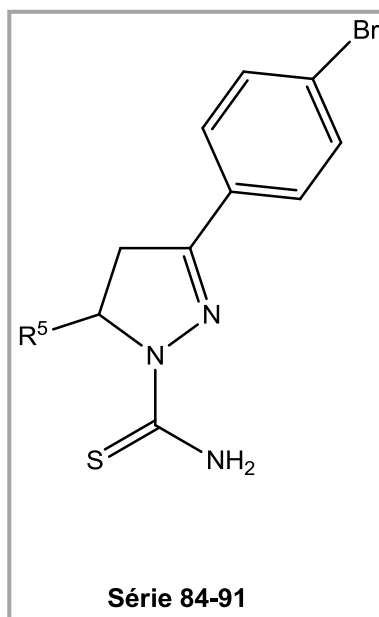


Figura 20. Estrutura Molecular dos derivados 1-tiocarbamoil-1*H*-pirazóis **84-91**.

Na sequência os derivados **92** a **103**⁶⁴, com substituintes *N*-alquil(fenil)tiocarbamoil e Ar⁵= pirrol-2-il não demonstraram variações significativas em relação aos deslocamentos químicos de H_{4A} e H_{4B} relatados para os derivados anteriores, entretanto, os deslocamentos de H-5 apresentaram em média valores maiores que os derivados apresentados anteriormente, apresentando valores δ entre 6,39 e 6,5 ppm. Provavelmente em função do efeito do substituinte no N do grupo carbamoil, que diminui a eficiência do efeito mesomérico no grupo N-C=S. Aumentando a eficiência do efeito indutivo da carbonila C=S sobre o C-5(H-5).

O derivado 3-fenil-5-(4-nitrofenil)-1-formil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**108**),⁶⁶ apresentou deslocamentos químicos, para o sistema ABX, dentro da média esperada para esses compostos sem nenhuma característica destacável. Os derivados 1-acetil-3-aryl-5-[1-fenil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol-1-il]-4,5-diidro-1*H*-

pirazol **109** - **124**⁵⁶ na sequência, já foram apresentados. E, dentre uma ampla série de derivados 1-acetil-3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**125** - **173**),^{67,68} a tendência de maior destaque foi àquela decorrente do substituinte Ar⁵ = naft-1-il sobre os deslocamentos químicos de H_{4A}, enquanto a série em média mostrou δ 2,97 ppm na série dos derivados com 3-naft-1-il os H_{4A} tiveram média de δ 3,31 ppm, $\Delta\delta = 0,34$ ppm em média mais desblindados. Isso pode ser atribuído a conformações assumidas pelo substituinte naft-1-il que colocam o H_{4A} no cone de desblindagem do sistema aromático. Também foram observadas nessa série de compostos 1-acetil os efeitos decorrentes da substituição em *orto* dos aromáticos Ar⁵, blindando H_{4A}. E a presença do bromo no substituinte 1-acetil também causou a desblindagem dos δ H_{4A} em relação aos derivados sem bromo, assim os derivados **161** - **173**⁶⁸ **Figura 21**, apresentaram média de δ H_{4A} 3,36 ppm, para os outros hidrogênios do sistema ABX não foram observadas variações significativas com alguma tendência específica.

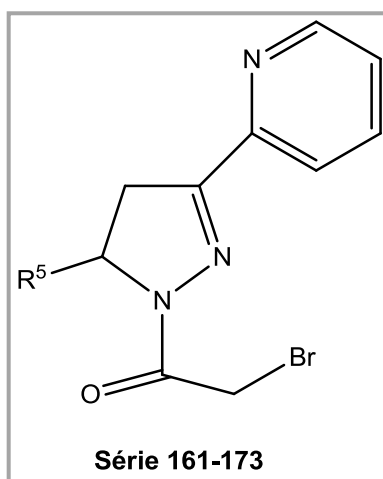


Figura 21. Estrutura Molecular dos derivados **161-173**.

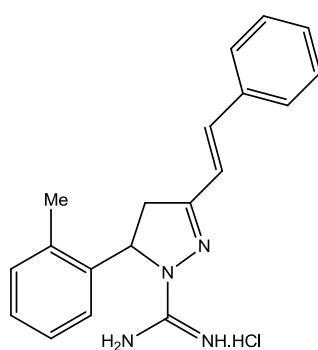
Os derivados 5-aryl-1-carboxamidinoil-3-estiril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **174-189**⁶⁹ apresentaram valores médios de deslocamento químico para sistema ABX do ciclo pirazol compatíveis com o esperado para esses compostos, principalmente o efeito de desblindagem sobre os deslocamentos químicos de H-5 em função da presença do grupo 1-carboxamidinoil protonado quando comparados aos derivados substituídos com H (**1-21**)⁵⁴⁻⁵⁶.

Como os compostos, **174-179**⁶⁹, foram sintetizados em nosso grupo de trabalho, foi possível para o derivado **175**⁶⁹ a obtenção de cristal adequado

3. Apresentação e discussão dos resultados

para difração de Raios-X em monocristal e apresentamos a seguir os dados obtidos, ressaltando as características moleculares.

O 4,5-diidro-3-(2-metilestiril)-5-(*orto*-toluil)-1*H*-pirazol-1-carboxamídeo (175)⁶⁹, é um sólido cristalino e a difração de raios-X possibilitou a comprovação da sua obtenção como um cloreto. A cristalização do composto ocorreu em uma mistura de etanol e diclorometano e a cristalização ocorreu com essas duas moléculas na rede cristalina conforme apresentado na (Figura 22).



Composto 175

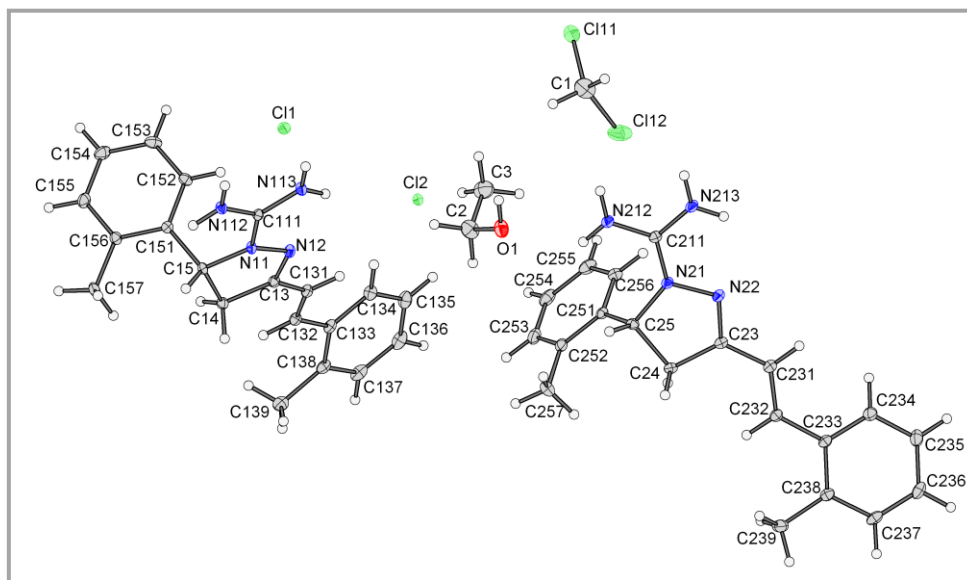


Figura 22. ORTEP da estrutura cristalina do composto 4,5-diidro-3-(2-metilestiril)-5-(*orto*-toluil)-1*H*-pirazol-1-carboxamídeo (175).

Na representação molecular, é possível observar que o ciclo pirazol é praticamente plano, com o substituinte 2'-metilestiril da posição 3 do ciclo pirazol coplanar ao ciclo pirazol e o substituinte 2-MeC₆H₄ da posição 5 está

em um ângulo quase perpendicular ao plano do ciclo pirazol. Outra informação de interesse é a cristalização do par de enantiômeros na cela unitária. Também, de interesse foi o ângulo calculado para os hidrogênios da posição 4 do pirazol, H14A-C14-H14B 109,3° e H24A-C24-H24B 109,1°. Os dados cristalográficos em conjunto com os detalhes da estrutura para o composto **175**⁶⁹ (Figura 22) são dados na (Tabela 3 e 4) cristalizado com uma molécula de clorofórmio no sistema triclinico e grupo espacial P-1.

Tabela 3. Dados do cristal e refinamento da estrutura do pirazol **175**.

| Composto | 175 |
|--|--|
| CCDC N° | |
| Fórmula molecular | C ₄₃ H ₅₄ Cl ₄ N ₈ O |
| Massa molecular | 840.74 |
| Temperatura (K) | 110(4) |
| Comprimento de onda (Å) | 0.71073 |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P2(1)/c |
| Dimensões da célula unitária | |
| a (Å) | 16.1353(7) |
| b (Å) | 18.4622(7) |
| c (Å) | 14.6738(6) |
| α (°) | 90° |
| β (°) | 92.815(2)° |
| γ (°) | 90° |
| V (Å ³) | 4365.9(3) |
| Z | 4 |
| Densidade calculada (g.cm ⁻³) | 1.279 |
| Coeficiente linear de absorção (mm ⁻¹) | 0.314 |
| F (000) | 1776 |
| Dimensões o cristal (mm) | 0.25 x 0.22 x 0.15 |
| Região de varredura angular (°) | 1.77 to 29.62° |
| Índices de varredura h,k,l | -22 ≤ h ≤ 22 -16 ≤ k ≤ 25 -20 ≤ l ≤ 20 |
| T _{max} /T _{min} | 1 and 0.899 |
| Número de reflexos coletados | 51911 |
| Número de reflexos independentes | 12275 [R(int) = 0.0359] |
| Dados/ restrições/ parâmetros | 12275 / 0 / 510 |
| Correção de absorção | Semi-empíricos de equivalentes |
| Método de refinamento | Full-matrix least-squares on F ² |
| Índices finais R [I>2σ(I)] | R1 = 0.0459, wR2 = 0.1188 |
| Índices R (dados totais) | R1 = 0.0661, wR2 = 0.1297 |
| Goodness of fit on (F ²) | 1.043 |
| Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³) | 0.871 e -0.627 |

Tabela 4. Comprimento das ligações [Å] para o pirazol 175.

| Átomos | Tamanho | Átomos | Tamanho |
|---------------|------------|---------------|----------|
| C(1)-Cl(11) | 1.756(3) | C(131)-H(131) | 0.95 |
| C(1)-Cl(12) | 1.778(3) | C(132)-C(133) | 1.470(2) |
| C(1)-H(1A) | 0.99 | C(132)-H(132) | 0.95 |
| C(1)-H(1B) | 0.99 | C(133)-C(134) | 1.403(3) |
| C(13)-N(12) | 1.292(2) | C(133)-C(138) | 1.406(2) |
| C(13)-C(131) | 1.436(2) | C(134)-C(135) | 1.385(2) |
| C(13)-C(14) | 1.510(2) | C(134)-H(134) | 0.95 |
| C(14)-C(15) | 1.544(2) | C(135)-C(136) | 1.384(3) |
| C(14)-H(14A) | 0.99 | C(135)-H(135) | 0.95 |
| C(14)-H(14B) | 0.99 | C(136)-C(137) | 1.378(3) |
| C(15)-N(11) | 1.482(2) | C(136)-H(136) | 0.95 |
| C(15)-C(151) | 1.520(2) | C(137)-C(138) | 1.399(3) |
| C(15)-H(15) | 1 | C(137)-H(137) | 0.95 |
| C(23)-N(22) | 1.294(2) | C(138)-C(139) | 1.500(3) |
| C(23)-C(231) | 1.440(2) | C(139)-H(13A) | 0.98 |
| C(23)-C(24) | 1.504(2) | C(139)-H(13B) | 0.98 |
| C(24)-C(25) | 1.550(2) | C(139)-H(13C) | 0.98 |
| C(24)-H(24A) | 0.99 | C(151)-C(152) | 1.390(2) |
| C(24)-H(24B) | 0.99 | C(151)-C(156) | 1.406(2) |
| C(25)-N(21) | 1.479(2) | C(152)-C(153) | 1.391(2) |
| C(25)-C(251) | 1.512(2) | C(152)-H(152) | 0.95 |
| C(25)-H(25) | 1 | C(153)-C(154) | 1.379(3) |
| C(111)-N(113) | 1.324(2) | C(153)-H(153) | 0.95 |
| C(111)-N(112) | 1.3290(19) | C(154)-C(155) | 1.387(3) |
| C(111)-N(11) | 1.342(2) | C(154)-H(154) | 0.95 |
| C(131)-C(132) | 1.336(2) | C(155)-C(156) | 1.392(2) |
| C(15)-N(11) | 1.482(2) | C(136)-H(136) | 0.95 |
| C(15)-C(151) | 1.520(2) | C(137)-C(138) | 1.399(3) |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Átomos | Tamanho | Átomos | Tamanho |
|---------------|----------------|---------------|----------------|
| C(233)-C(238) | 1.410(2) | C(257)-H(25C) | 0.98 |
| C(234)-C(235) | 1.383(3) | N(11)-N(12) | 1.3905(18) |
| C(234)-H(234) | 0.95 | N(21)-N(22) | 1.3928(19) |
| C(235)-C(236) | 1.387(3) | N(112)-H(11A) | 0.88 |
| C(235)-H(235) | 0.95 | N(112)-H(11B) | 0.88 |
| C(236)-C(237) | 1.378(3) | N(113)-H(11C) | 0.88 |
| C(236)-H(236) | 0.95 | N(113)-H(11D) | 0.88 |
| C(237)-C(238) | 1.397(2) | N(212)-H(21A) | 0.88 |
| C(237)-H(237) | 0.95 | N(212)-H(21B) | 0.88 |
| C(238)-C(239) | 1.496(3) | N(213)-H(21C) | 0.88 |
| C(239)-H(23A) | 0.98 | N(213)-H(21D) | 0.88 |
| C(239)-H(23B) | 0.98 | C(2)-O(1) | 1.426(3) |
| C(239)-H(23C) | 0.98 | C(2)-C(3) | 1.470(3) |
| C(2)-H(2A) | 0.99 | C(3)-C(3B) | 0.98 |
| C(2)-H(2B) | 0.99 | C(3)-C(3C) | 0.98 |
| C(3)-C(3A) | 0.98 | O(1)-H(1) | 0.84 |
| C(156)-C(157) | 1.510(2) | C(251)-C(252) | 1.404(2) |
| C(157)-H(15A) | 0.98 | C(252)-C(253) | 1.397(3) |
| C(157)-H(15B) | 0.98 | C(252)-C(257) | 1.503(3) |
| C(157)-H(15C) | 0.98 | C(253)-C(254) | 1.376(3) |
| C(211)-N(213) | 1.323(2) | C(253)-H(253) | 0.95 |
| C(211)-N(212) | 1.324(2) | C(254)-C(255) | 1.377(3) |
| C(211)-N(21) | 1.342(2) | C(254)-H(254) | 0.95 |
| C(231)-C(232) | 1.344(2) | C(255)-C(256) | 1.391(3) |
| C(231)-H(231) | 0.95 | C(255)-H(255) | 0.95 |

Tabela 5. Ângulos de ligação para o composto **175**.

| Átomos | Tamanho | Átomos | Tamanho |
|----------------------|------------|----------------------|------------|
| N(22)-C(23)-C(24) | 114.42(14) | C(25)-C(24)-H(24A) | 111.2 |
| C(231)-C(23)-C(24) | 126.36(14) | C(23)-C(24)-H(24B) | 111.2 |
| C(23)-C(24)-H(24A) | 102.87(12) | C(25)-C(24)-H(24B) | 111.2 |
| Cl(11)-C(1)-H(1B) | 109.5 | C(251)-C(25)-C(24) | 112.70(13) |
| Cl(12)-C(1)-H(1B) | 109.5 | N(21)-C(25)-H(25) | 109.8 |
| H(1A)-C(1)-H(1B) | 108.1 | C(251)-C(25)-H(25) | 109.8 |
| N(12)-C(13)-C(131) | 118.33(15) | C(24)-C(25)-H(25) | 109.8 |
| N(12)-C(13)-C(14) | 113.65(14) | N(113)-C(111)-N(112) | 121.35(14) |
| C(131)-C(13)-C(14) | 128.00(14) | N(113)-C(111)-N(11) | 119.38(14) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 101.69(12) | N(112)-C(111)-N(11) | 119.26(14) |
| C(13)-C(14)-H(14A) | 111.4 | C(132)-C(131)-C(13) | 125.59(16) |
| C(15)-C(14)-H(14A) | 111.4 | C(132)-C(131)-H(131) | 117.2 |
| C(13)-C(14)-H(14B) | 111.4 | C(13)-C(131)-H(131) | 117.2 |
| C(15)-C(14)-H(14B) | 111.4 | C(131)-C(132)-C(133) | 123.31(16) |
| H(14A)-C(14)-H(14B) | 109.3 | C(131)-C(132)-H(132) | 118.3 |
| N(11)-C(15)-C(151) | 111.96(12) | C(133)-C(132)-H(132) | 118.3 |
| N(11)-C(15)-C(14) | 99.74(12) | C(134)-C(133)-C(138) | 119.10(16) |
| C(151)-C(15)-C(14) | 113.14(13) | C(134)-C(133)-C(132) | 119.80(15) |
| N(11)-C(15)-H(15) | 110.5 | C(138)-C(133)-C(132) | 121.11(16) |
| C(151)-C(15)-H(15) | 110.5 | C(135)-C(134)-C(133) | 121.54(17) |
| C(14)-C(15)-H(15) | 110.5 | C(135)-C(134)-H(134) | 119.2 |
| N(22)-C(23)-C(231) | 119.22(15) | C(133)-C(134)-H(134) | 119.2 |
| C(136)-C(135)-C(134) | 119.29(19) | C(153)-C(154)-H(154) | 120.2 |
| C(136)-C(135)-H(135) | 120.4 | C(155)-C(154)-H(154) | 120.2 |
| C(134)-C(135)-H(135) | 120.4 | C(154)-C(155)-C(156) | 121.50(17) |
| C(137)-C(136)-C(135) | 119.77(17) | C(154)-C(155)-H(155) | 119.3 |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Átomos | Tamanho | Átomos | Tamanho |
|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| C(137)-C(136)-H(136) | 120.1 | C(156)-C(155)-H(155) | 119.3 |
| C(135)-C(136)-H(136) | 120.1 | C(155)-C(156)-C(151) | 118.68(15) |
| C(234)-C(235)-H(235) | 120.1 | C(255)-C(254)-H(254) | 119.8 |
| C(136)-C(137)-C(138) | 122.25(18) | C(155)-C(156)-C(157) | 119.97(15) |
| C(234)-C(235)-H(235) | 120.1 | C(255)-C(254)-H(254) | 119.8 |
| C(233)-C(234)-H(234) | 119.3 | C(253)-C(254)-H(254) | 119.8 |
| C(234)-C(235)-C(236) | 119.82(18) | C(156)-C(157)-H(15A) | 109.5 |
| C(137) –C(137)H(137) | 118.9 | C(254)-C(255)-C(256) | 119.61(18) |
| C(236)-C(235)-H(235) | 120.1 | C(3)-C(2)-H(2B) | 109.2 |
| C(211)-N(212)-H(21A) | 120 | H(2A)-C(2)-H(2B) | 107.9 |
| C(211)-N(212)-H(21B) | 120 | C(2)-C(3)-C(3A) | 109.5 |
| H(21A)-N(212)H(21B) | 120 | C(2)-C(3)-C(3B) | 109.5 |
| C(211)-N(213)-H(21C) | 120 | C(3A)-C(3)-C(3B) | 109.5 |
| C(211)-N(213)-H(21D) | 120 | C(2)-C(3)-C(3C) | 109.5 |
| H(21C)-N(213)H(21D) | 120 | C(3A)-C(3)-C(3C) | 109.5 |
| O(1)-C(2)-C(3) | 112.2(2) | C(3B)-C(3)-C(3C) | 109.5 |
| O(1)-C(2)-H(2A) | 109.2 | C(2)-O(1)-H(1) | 109.5 |
| C(3)-C(2)-H(2A) | 109.2 | C(151)-C(156)-C(157) | 121.35(15) |
| O(1)-C(2)-H(2B) | 109.2 | C(156)-C(157)-H(15A) | 109.5 |
| C(136)-C(137)-H(137) | 118.9 | C(156)-C(157)-H(15B) | 109.5 |
| C(138)-C(137)-H(137) | 118.9 | C(15A)-C(157)-H(15B) | 109.5 |
| C(137)-C(138)-C(133) | 118.00(17) | C(156)-C(157)-H(15C) | 109.5 |
| C(137)-C(138)-C(139) | 120.16 | H(15A)-C(157)-H(15C) | 109.5 |
| C(133)-C(138)-C(139) | 121.84(16) | H(15B)-C(157)-H(15C) | 109.5 |
| C(138)-C(139)-H(13A) | 109.5 | N(213)-C(211)-N(212) | 119.94(15) |
| C(138)-C(139)-H(13B) | 109.5 | N(213)-C(211)-N(21) | 119.40(15) |
| C(13A)-C(139)H(13B) | 109.5 | N(212)-C(211)-N(21) | 120.64(15) |
| C(138)-C(139)-H(13C) | 109.5 | C(232)-C(231)-C(23) | 123.20(16) |

3. Apresentação e discussão dos resultados

| Átomos | Tamanho | Átomos | Tamanho |
|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| C(13A)-C(139)H(13C) | 109.5 | C(232)-C(231)-H(231) | 118.4 |
| C(13B)-C(139)H(13C) | 109.5 | C(23)-C(231)-H(231) | 118.4 |
| C(152)-C(151)-C(156) | 119.42(15) | C(231)-C(232)-C(233) | 125.42(16) |
| C(152)-C(151)-C(15) | 121.35(14) | C(231)-C(232)-H(232) | 117,3 |
| C(156)-C(151)-C(15) | 119.21(14) | C(233)-C(232)-H(232) | 117,3 |
| C(151)-C(152)-H(153) | 120.99(16) | C(234)-C(233)-C(238) | 118.85(15) |
| C(151)-C(152)-H(152) | 119.51(17) | C(234)-C(233)-C(232) | 120.97(15) |
| C(153)-C(152)-H(152) | 119.5 | C(238)-C(233)-C(232) | 120.18(15) |
| C(154)-C(153)-H(152) | 119.77(16) | C(238)-C(233)-C(232) | 120.18(16) |
| C(154)-C(153)-H(153) | 120.1 | C(235)-C(234)-C(233) | 121.38(17) |
| C(152)-C(153)-H(153) | 120.1 | C(235)-C(234)-H(234) | 119.3 |
| C(153)-C(154)-C(155) | 119.63(17) | C(254)-C(255)-H(255) | 120.2 |
| C(237)-C(236)-H(236) | 120.2 | C(256)-C(255)-H(255) | 120.2 |
| C(235)-C(236)-H(236) | 120.2 | C(255)-C(256)-C(251) | 120.54(17) |
| C(236)-C(237)-C(238) | 121.78(17) | C(255)-C(256)-H(256) | 119.7 |
| C(236)-C(237)-H(237) | 119.1 | C(251)-C(256)-H(256) | 119.7 |
| C(238)-C(237)-H(237) | 119.1 | C(252)-C(257)-H(25A) | 109.5 |
| C(237)-C(238)-C(233) | 118.59(17) | C(252)-C(257)-H(25B) | 109.5 |
| C(237)-C(238)-C(239) | 119.98(16) | H(25A)-C(257)-H(25B) | 109.5 |
| C(238)-C(239)-H(23B) | 109.5 | H(25B)-C(257)-H(25C) | 109.5 |
| H(23A)-C(239)H(23B) | 109.5 | C(111)-N(11)-N(12) | 117.25(13) |
| C(238)-C(239)-H(23C) | 109.5 | C(111)-N(11)-C(15) | 127.13(13) |
| H(23A)-C(239)H(23C) | 109.5 | N(12)-N(11)-C(15) | 112.55(12) |
| H(23B)-C(239)H(23C) | 109.5 | C(13)-N(12)-N(11) | 107.37(13) |
| C(256)-C(251)-C(252) | 119.80(16) | C(211)-N(21)-N(22) | 117.79(13) |
| C(256)-C(251)-C(25) | 121.59(15) | C(211)-N(21)-C(25) | 127.90(14) |
| C(252)-C(251)-C(25) | 118.52(14) | C(23)-N(22)-N(21) | 114.01(12) |
| C(253)-C(252)-C(251) | 118.33(17) | C(111)-N(112)-H(11A) | 107.54(14) |

| Átomos | Tamanho | Átomos | Tamanho |
|----------------------|------------|----------------------|---------|
| C(253)-C(252)-C(257) | 120.27(17) | C(111)-N(112)-H(11B) | 120 |
| C(251)-C(252)-C(257) | 121.38(17) | H(11A)-N(112)-H(11B) | 120 |
| C(254)-C(253)-C(252) | 121.35(18) | C(111)-N(113)-H(11C) | 120 |
| C(254)-C(253)-H(253) | 119.3 | C(111)-N(113)-H(11D) | 120 |
| C(252)-C(253)-H(253) | 119.3 | H(11C)-N(113)-H(11D) | 120 |
| C(233)-C(238)-C(239) | 121.42(16) | C(252)-C(257)-H(25C) | 109.5 |
| C(238)-C(239)-H(23A) | 109.5 | H(25A)-C(257)-H(25C) | 109.5 |

Os compostos 3,5-diaril-1-carboxiamidinoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **Tabela 2**, seguindo na análise dos dados de deslocamentos químicos da **180-189**,⁷⁰ **Figura 23**, mostraram deslocamentos químicos compatíveis com as estruturas descritas, H_{4A} com δ entre 2,91 – 3,09 ppm mostrando também o efeito de blindagem do grupo aromático Ar⁵ com substituinte em posição *orto*.

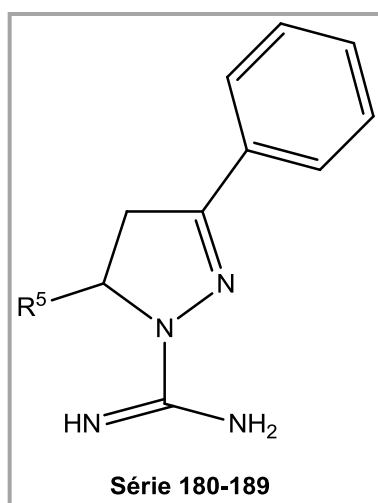


Figura 23. Estrutura Molecular dos derivados **180-189**.

Para os derivados **181**, **182**, **185** e **188**⁷⁰ substituídos com 2-XC₆H₄ (X = Me, MeO, Br, Cl) os deslocamentos químicos de H_{4A} foram mais blindados do que os outros derivados da série em torno de 0,1 a 0,17 ppm.

Analisando os derivados 5-aryl-1-isonicotinoil-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**190-202**)⁵⁴, **Figura 24**, foram observados deslocamentos dentro da faixa esperada para o sistema de hidrogênios ABX do ciclo 4,5-diidro-1*H*-pirazol. Deslocamentos químicos δ H_{4A} entre 3,30 - 3,47 ppm, sendo os mais

blindados, δ médio 3,3 aqueles derivados com o substituinte Ar^5 substituído em *orto*, entretanto com uma exceção para o derivado 2- FC_6H_4 . Os deslocamentos químicos para H_{4B} foram entre 3,9 e 4 ppm com pouca variação entre os dados, e para H-5 os deslocamentos químicos foram entre 5,72 e 6,1 ppm, sendo os mais desblindados aqueles derivados com o substituinte Ar^5 substituído em *orto*, em média 6,03 ppm.

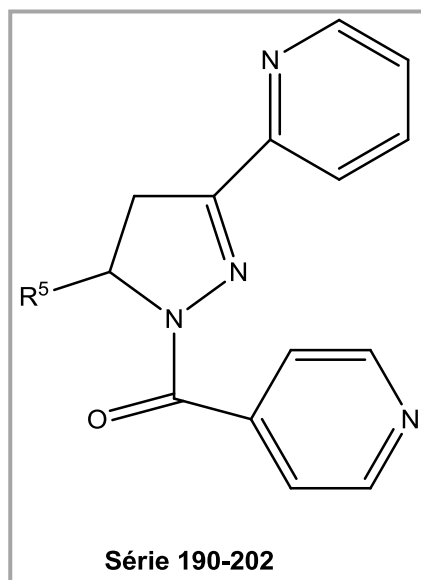


Figura 24. Estrutura Molecular dos derivados 5-aryl-1-isonicotinoil-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **190-202**.

Em sequência, os derivados 5-aryl-1-[2-(imidazol-1-il)acetil]-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**203-215**)⁶⁸, **Figura 25** apresentaram os deslocamentos químicos do sistema de hidrogênios ABX do ciclo 1*H*-pirazol compatíveis com a estrutura molecular atribuída.

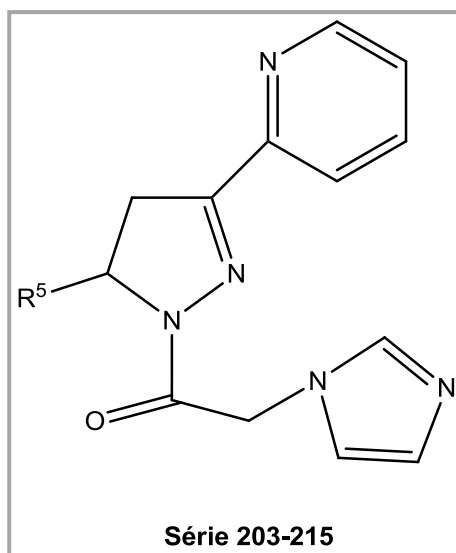


Figura 25. Estrutura Molecular dos derivados 5-aryl-1-[2-(imidazol-1-il)acetil]-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **203-215**.

A substituição do bromo, derivados **161-173**,⁶⁸ pelo heterociclo imidazol nesses compostos não causou alguma variação com tendência específica de alguma significância.

Os derivados **216**, **217**, **248** e **249**,⁵⁵ embora mostrem tendência similar àquelas do restante dos derivados 4,5-diidro-1*H*-pirazol quanto aos sinais do sistema de hidrogênios ABX do ciclo pirazol, de modo geral, o substituinte (propan-1-onaoxima)-1-il, blindou todos os deslocamento químicos, H_{4A} apresentou δ 2,51 ppm, H_{4B} δ 2,83 ppm e H-5 δ 4,53 ppm. A ciclização desse substituinte em 2-(difluorfenil)-5-metiloxazol-4-il não alterou o efeito sobre os deslocamentos químicos dos hidrogênios do sistema ABX do ciclo pirazol.

Para os derivados 3,5-diaril-1-(3-cloropiridazin-6-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**218-219**)⁷¹ **Figura 26**, também foram observados deslocamentos químicos para os hidrogênios do sistema ABX compatíveis com as estruturas moleculares apresentadas, podendo ser constatado uma tendência já observada nas séries de derivados anteriores, quanto ao efeito do substituinte fur-2-il na posição 5 o qual desblinda fortemente o deslocamento químico do H_{4A}.

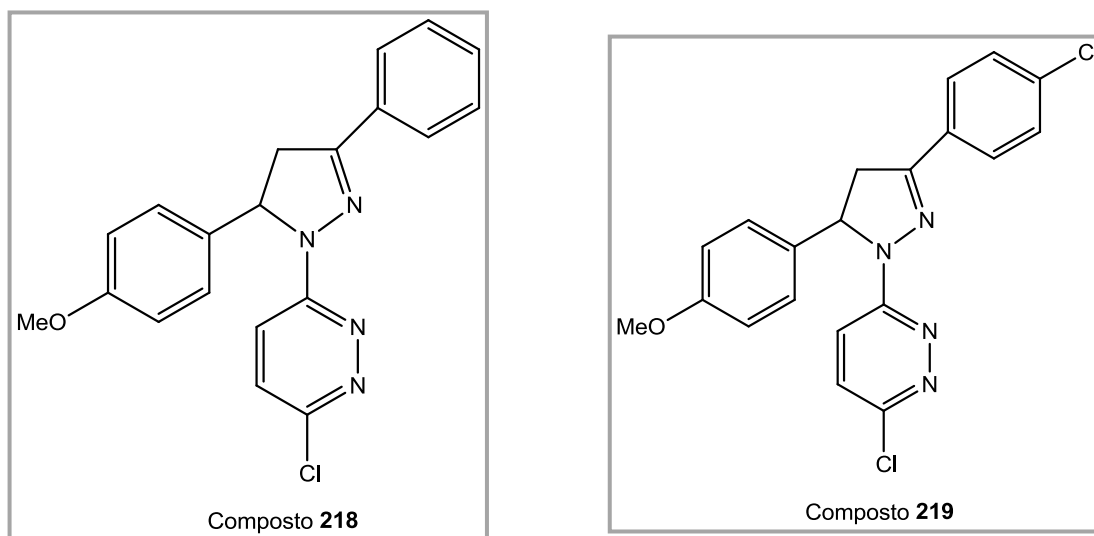


Figura 26. Estrutura Molecular dos derivados 3,5-diaril-1-(3-cloropiridazin-6-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol **218-219**.

Os dois derivados **221** e **224**⁷¹ **Figura 27**, com Ar⁵ = fur-2-il mostraram $\delta_{H_{4A}}$ de 3,56 ppm enquanto os outros derivados da mesma série apresentaram δ médio 3,27 ppm. Além disso, os deslocamentos químicos de H-5 também foram levemente desblindados.

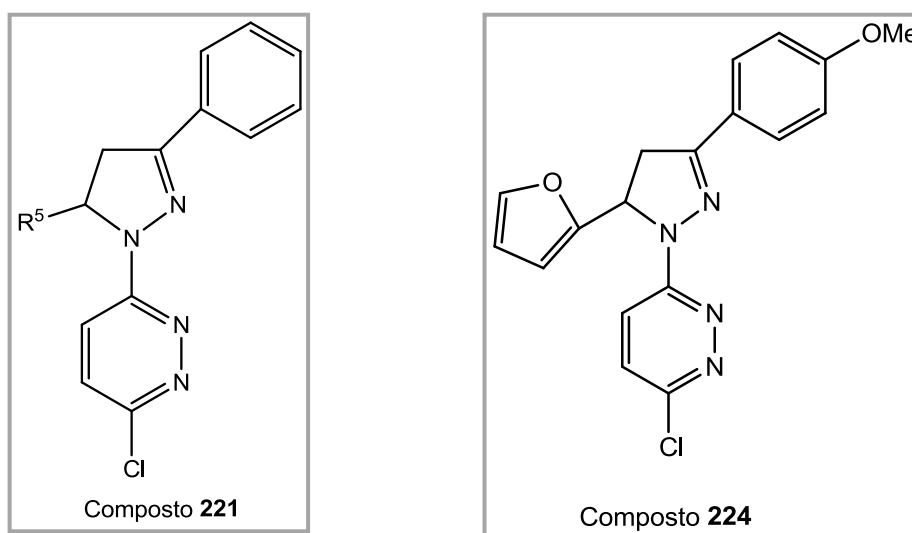


Figura 27. Estrutura Molecular dos derivados **221-224**.

Nos derivados 5-aryl-3-fenil-1-(4-feniltiazol-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**225-235**)⁷² os deslocamentos químicos relatados estão de acordo com a estrutura molecular proposta. Sendo destacável o efeito do grupo substituinte

aromático substituído em *orto*. Os compostos **226**, **231** e **235**⁷² com Ar⁵= 2-XC₆H₄ (X = Me, Br, Cl) apresentaram δ H_{4A} blindado em torno de 0,17 ppm em relação aos outros membros da mesma série.

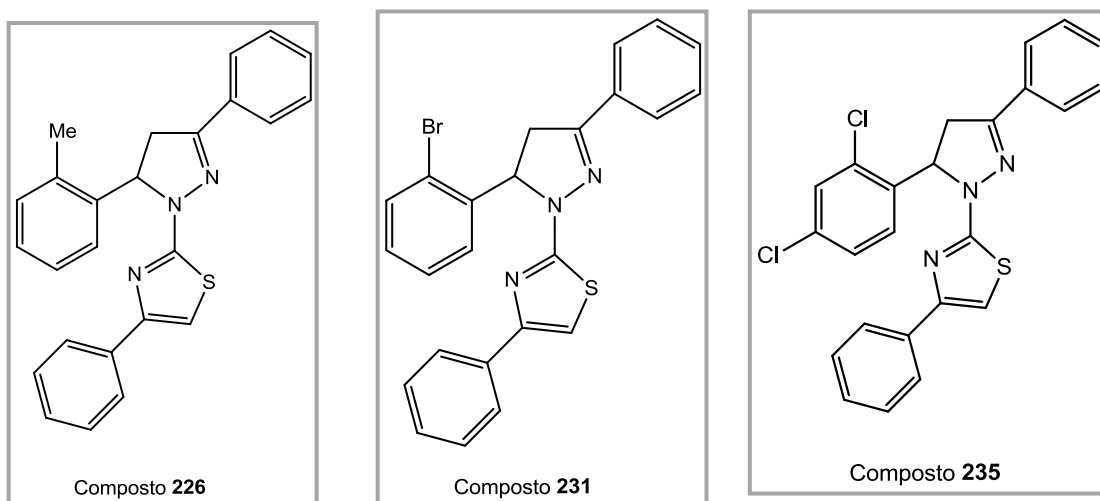


Figura 28. Estrutura Molecular dos derivados **226**, **232** e **235**.

Em seguida a série de compostos derivados da ciclização dos 5-aryl-1-carboxiamidinoil-3-estiril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**174-189**)^{69,70} com β -alcoxiviniltrialometilcetonas, os 5-aryl-3-estiril-1-(6-trifluorometilpirimidin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis(**236-247**),⁶⁹ apresentaram deslocamentos químicos dentro da faixa esperada para derivados 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, uma observação significativa foi que para esses compostos o efeito do aromático substituído em *orto* não apresentou a mesma dimensão dos derivados estudados anteriormente, foi observada uma pequena blindagem dos δ H_{4A}. Esses compostos também foram sintetizados em nosso grupo de pesquisa e foi possível nesse trabalho obter a cristalização do composto **243**⁶⁹ em clorofórmio, o monocristal foi analisado por difração de Raios-X e o ORTEP está apresentado na **Figura 29**.

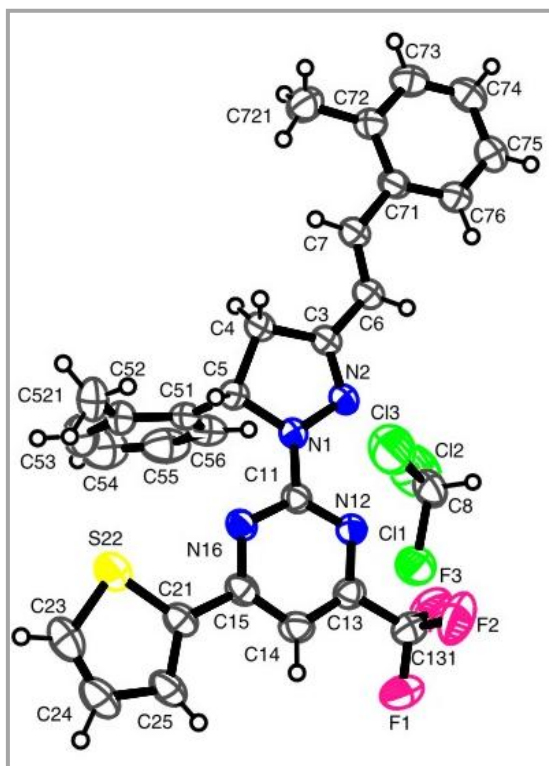


Figura 29. ORTEP da estrutura cristalina do composto **243**.

Os dados cristalográficos para o composto **243**⁶⁹ são dados na **Tabela 6**. O composto **243**⁶⁹ (**Figura 29**) cristalizou com uma molécula de clorofórmio no sistema triclinico e grupo espacial P-1. A distância da ligação e os valores de ângulo de ligação são apresentados nas **Tabelas 4 e 5**. Como o 4,5-diidro-1*H*-pirazol **175** na molécula de **243** o ciclo pirazol também é planar com desvio em relação ao plano de 0,0504 Å. O substituinte 2'-metilestireno é planar e coplanar ao ciclo 4,5-diidropirazol com desvio de apenas 3,27 (19) °. O ciclo pirimidina é também planar com desvios r.m.s em relação ao plano de 0,0044 Å e também coplanar ao ciclo pirazol, com torção do ângulo N (2)-N (1)-C (11)-N (12) de apenas 0,6 (4) °, mostrando que o sistema estéril-pirazol-pirimidina estão em um mesmo plano. Já o substituinte tien-2-il na pirimidina é planar com desvios r.m.s em relação ao plano de 0,0040 Å, e também está coplanar ao resto do sistema policíclico, como demonstra o ângulo entre esse substituinte e o ciclo pirimidina, 0,68 (18)°. A planaridade é provavelmente devido à ressonância dos elétrons π envolvendo todo o sistema. O átomo que mais se desvia do anel plano do pirazol é C (5) por -0,0676 (15) Å e o átomo que mais se desvia do plano do ciclo pirimidina é N (12) por 0,0066 (15) Å. Por outro lado o substituinte Ar⁵ fenil [C (51)-C (56)] desvia-se do plano por 83,42 (9)° do

ciclo 4,5-diidropirazol, comprovando a orientação perpendicular entre esse substituinte e o sistema policíclico.

Tabela 6. Dados do cristal e refinamento da estrutura de pirazol **243**.

| Composto | 243 |
|--|---|
| CCDC N° | |
| Fórmula molecular | C ₂₉ H ₂₄ Cl ₃ F ₃ N ₄ S |
| Massa molecular | 623.93 |
| Temperatura (K) | 273(2) |
| Comprimento de onda (Å) | 0.71073 |
| Sistema cristalino | Triclínico |
| Grupo espacial | P-1 |
| Dimensões da célula unitária | |
| a (Å) | 10.6606(3) |
| b (Å) | 11.0902(3) |
| c (Å) | 13.4230(4) |
| α (°) | 100.518(2) |
| β (°) | 105.863(2) |
| γ (°) | 100.848(2) |
| V (Å ³) | 1452.55(7) |
| Z | 2 |
| Densidade calculada (g.cm ⁻³) | 1.427 |
| Coeficiente linear de absorção (mm ⁻¹) | 0.433 |
| F (000) | 640 |
| Dimensões o cristal (mm) | 0.312 x 0.278 x 0.160 |
| Região de varredura angular (°) | 2.44 to 27.99 |
| Índices de varredura h,k,l | -14 ≤ h ≤ 14 -14 ≤ k ≤ 14 -17 ≤ l ≤ 16 |
| T _{max} /T _{min} | 1.000000/0.902350 |
| Número de reflexos coletados | 45041 |
| Número de reflexos independentes | 6974 [R(int) = 0.0236] |
| Dados/ restrições/ parâmetros | 6974 / 0 / 361 |
| Correção de absorção | Gaussian |
| Método de refinamento | Semi-empíricos de equivalentes F ² |
| Índices finais R [$I > 2\sigma(I)$] | R1 = 0.0683, wR2 = 0.2217 |
| Índices R (dados totais) | R1 = 0.0901, wR2 = 0.2390 |
| Goodness of fit on (F ²) | 1.104 |
| Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³) | 1.235 and -0.928 |

Tabela 7. Tamanho das ligações (Å) obtido experimentalmente para o composto 243.

| Atomos | tamanho | Atomos | tamanho |
|--------------|----------|--------------------|------------|
| N(2)-N(1) | 1.380(3) | C(3)-N(2)-N(1) | 107.66(19) |
| N(2)-C(3) | 1.290(3) | N(2)-C(3)-C(4) | 114.1(2) |
| C(3)-C(4) | 1.500(3) | C(3)-C(4)-C(5) | 102.5(2) |
| C(5)-C(4) | 1.541(3) | N(1)-C(5)-C(4) | 100.66(18) |
| N(1)-C(5) | 1.475(3) | N(2)-N(1)-C(5) | 113.73(18) |
| C(11)-N(1) | 1.361(3) | C(11)-N(1)-N(2) | 122.21(19) |
| N(12)-C(11) | 1.343(3) | C(13)-N(12)-C(11) | 114.4(2) |
| N(12)-C(13) | 1.331(3) | N(12)-C(13)-C(14) | 124.5(2) |
| C(14)-C(13) | 1.381(3) | C(13)-C(14)-C(15) | 116.1(2) |
| C(14)-C(15) | 1.389(4) | N(16)-C(15)-C(14) | 121.9(2) |
| N(16)-C(15) | 1.330(3) | C(15)-N(16)-C(11) | 116.6(2) |
| N(16)-C(11) | 1.350(3) | N(12)-C(11)-N(16) | 126.6(2) |
| C(3)-C(6) | 1.445(3) | N(2)-C(3)-C(6) | 120.8(2) |
| C(7)-C(6) | 1.331(4) | C(6)-C(7)-C(71) | 126.3(2) |
| C(71)-C(7) | 1.472(3) | C(72)-C(71)-C(7) | 120.4(2) |
| C(51)-C(5) | 1.516(4) | C(51)-C(5)-C(4) | 113.0(2) |
| C(15)-C(21) | 1.463(3) | C(14)-C(15)-C(21) | 121.7(2) |
| C(13)-C(131) | 1.495(4) | C(14)-C(13)-C(131) | 120.5(2) |

Em seqüência, os derivados 5-*aril*-3-(4-bromofenil)-1-[tiazolo[4,5-*b*]quinoxalin-2-il]-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**250** - **257**),⁶³ **Figura 30** foram observados deslocamentos químicos coerentes com a estrutura do 4,5-diidro-1*H*-pirazol, e um sistema de hidrogênios tipo ABX. Entretanto os deslocamentos químicos para H_{4A} e H_{4B} em alguns dos derivados conforme os dados relatados estão sobrepostos, como é o caso dos compostos (**250**, δ H_{4A} 3,48 ppm e H_{4B} 3,49 ppm, **253**, δ H_{4A} 3,44 ppm e H_{4B} 3,49 ppm, e **255**, δ H_{4A} 3,48 ppm e H_{4B} 3,51 ppm. O que não está de acordo com os dados da maioria dos derivados estudados. Além disso, não foram observados nos dados de deslocamentos químicos de hidrogênio relatados para esses compostos as tendências observadas anteriormente, por exemplo, para os compostos **253** a **257**⁶³ com Ar⁵ igual a aromáticos substituídos em *orto*, não apresentou deslocamentos químicos para H_{4A} mais blindados em relação aos outros membros da mesma série, ao contrário o derivado **257**⁶³ apresentou um dos deslocamentos químicos mais desblindados dentro da série δ H_{4A} 3,71 ppm. A

3. Apresentação e discussão dos resultados

média do valor dos deslocamentos químicos de H_{4B} foi 3,56 ppm, com uma ampla variação entre o menor e o maior deslocamento, δ 3,39 e 3,76 ppm. Já os deslocamentos químicos de H-5 foram em média δ 5,96 ppm, também com uma ampla variação entre o menor e o maior deslocamento de núcleo dentro da série, 5,44 e 6,32 ppm, respectivamente.

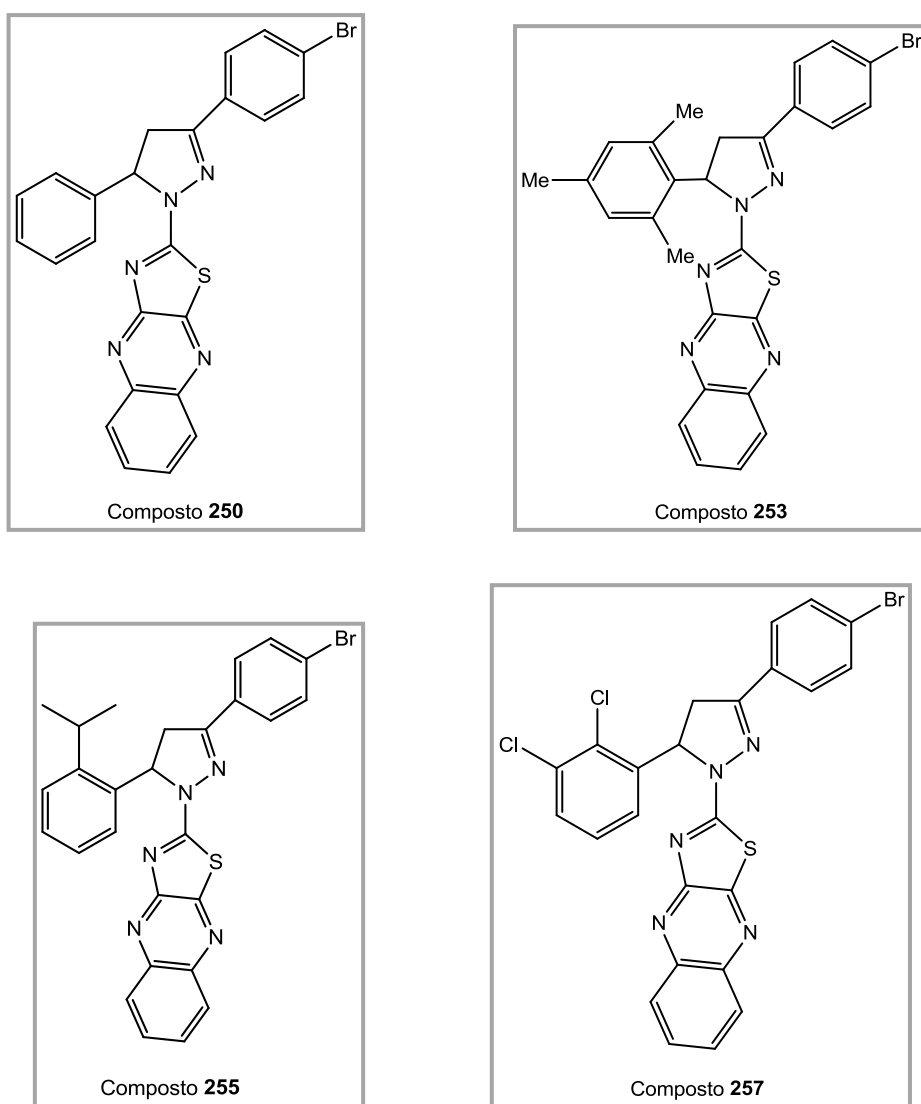


Figura 30. Estrutura Molecular dos derivados 5-aryl-3-(4-bromofenil)-1-[tiazolo[4,5-b]quinoxalin-2-il]-4,5-diidro-1H-pirazóis **250-257**.

Finalmente, os derivados ácido 4,5-diidro-1H-pirazóis fosfônico (**262**)⁷³ e fosfonatos (**258 - 261**)⁷³ **Figura 31**, embora com a substituição diferenciada da maioria dos compostos estudados, Ar³ = PO(OR)₂, apresentou a mesma tendência quanto a faixa de deslocamentos químicos médios para um sistema

de hidrogênios ABX em ciclo 4,5-diidro-1*H*-pirazol. Os deslocamentos químicos H_{4A} ficaram na faixa de 2,78 a 3,27 ppm, em média mais blindados do que os derivados com Ar^3 = fenilas e heteroarilas.

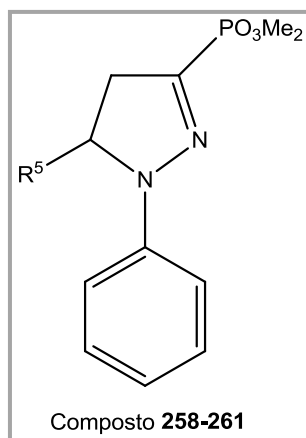


Figura 31. Estrutura Molecular dos derivados 258-261.

A variação dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do sistema ABX dos derivados 4,5-diidro-1*H*-pirazóis está apresentada no **Gráfico 1** no qual é observada a variação dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do sistema ABX para as moléculas estudadas. Mostrando que tendem uma reta em torno da média 3,3 ppm para H_{4A} , embora, haja a variação entre os extremos 2,5 e 3,56 ppm. Porém, o menor deslocamento ocorre para o derivado **216**⁵⁵ cuja estrutura molecular difere de um derivado 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol, possuindo um amina na posição 5 do ciclo pirazol, ocasionando a blindagem do sistema de hidrogênios ABX. O maior deslocamento observado para H_{4A} pode ser justificado em função da desblindagem causada pela presença do Ar^5 = fur-2-il, esse heteroaromático pelo posicionamento perpendicular ao plano do ciclo pirazol pode localizar seu cone de desblindagem sobre o H_{4A} . Para os deslocamentos químicos do H_{4B} das moléculas estudadas, o **Gráfico 1** mostra que tendem a uma reta em torno da média de 3,8 ppm, embora, haja a variação entre os extremos 2,85 e 4,38 ppm. Mais uma vez, o menor deslocamento ocorre para o derivado **216**⁵⁵ cuja estrutura molecular difere de um derivado 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazol, possuindo um amina na posição 5 do anel pirazol, ocasionando a blindagem do sistema de hidrogênios ABX. Já a presença do substituinte Ar^3 = pirrol-2-il, no derivado **71**⁶¹ demonstra eficiente efeito de desblindagem sobre os hidrogênio

H_{4B} e H-5, isso pode ocorrer em função da polaridade do ciclo pirrol-2-il (μ 1,81 D),⁶¹ exercendo efeito indutivo sobre o ciclo pirazol diminuindo a densidade de elétrons. Já os deslocamentos de H-5 são os que sofrem a maior variação na série estudada. Isso é justificável em função da proximidade com os substituintes R¹ e Ar⁵ sofrendo de maneira mais intensa os efeitos desses substituintes. Por exemplo, é bem perceptível a desblindagem desses hidrogênios com a variação do R¹ = H ou Ph para R¹ = tiocarbamoil, Δ = 0,5-1,2 ppm.

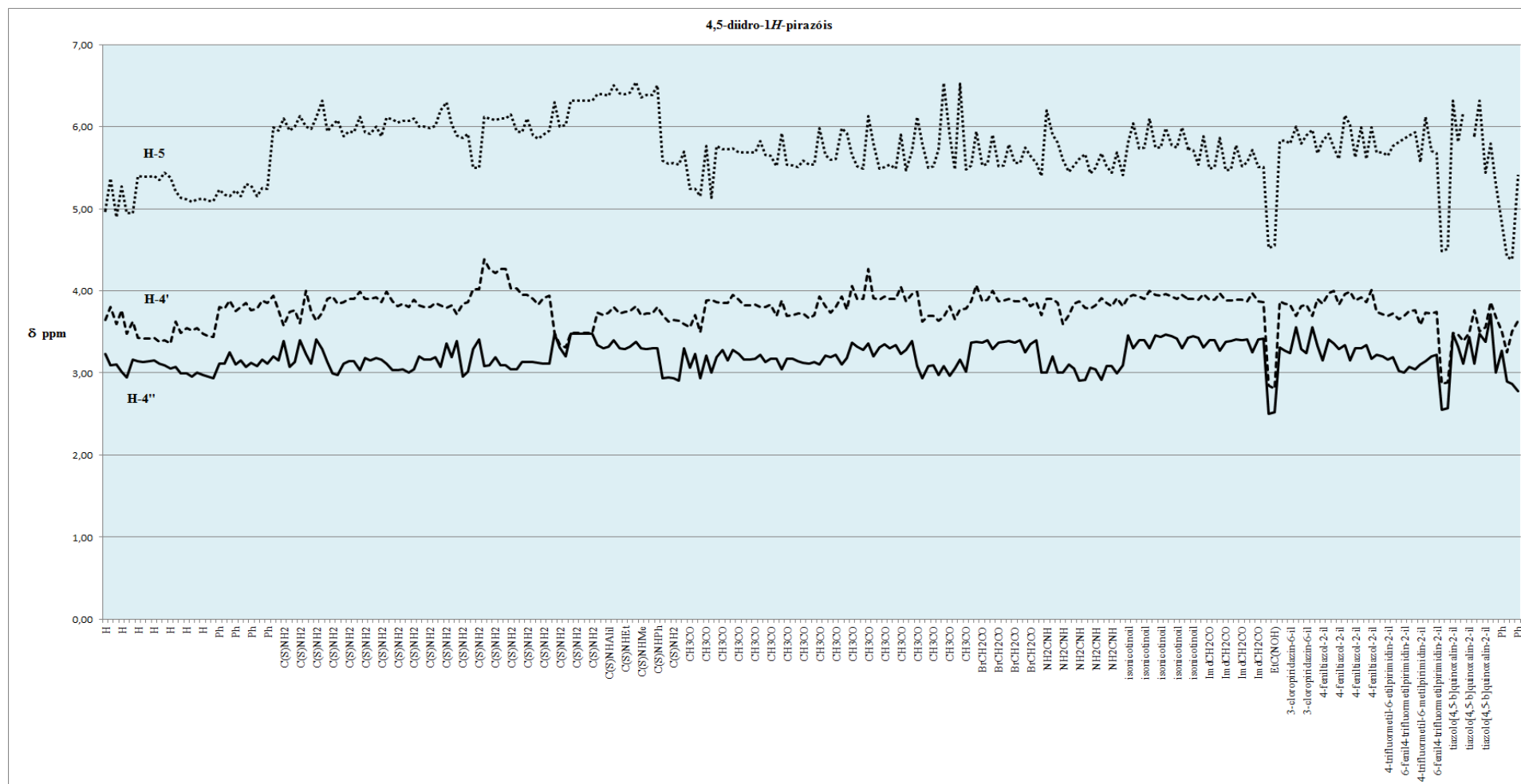


Gráfico 1.4,5-diidro-1H-pirazóis deslocamento químico (δ) H-4'=H4-BH-4''=H4-A

3.1.3. CONSTANTES DE ACOPLAMENTO $^2J_{HH}$ E $^3J_{HH}$ DE COMPOSTOS 3,5-DIARIL (HETEROARIL)- 4,5-DIIDRO-1H-PIRAZÓIS.

As constantes de acoplamento relatadas nos trabalhos publicados sobre a síntese de 3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis no período estudado 2005-2011 estão descritas na **Tabela 2**. Neste capítulo, inicialmente serão discutidas as $^2J_{HH}$ para os hidrogênios diastereotópicos H_{4A} e H_{4B} , chamadas de constantes de acoplamento geminal. Essas constantes $^2J_{HH}$ variaram para os compostos estudados entre 16,3 e 19,53 Hz, valores compatíveis com dados publicados na literatura onde constam valores de $^2J_{HH}$ de 5 a 22 Hz. Dentro das séries de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados não houve grande variação dos valores. Entre as séries as variações foram atribuídas aos diferentes tipos de substituintes em cada série, considerando que o ângulo entre os hidrogênios H-4 não tem uma variação significativa entre os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados. Essa conclusão ocorre em função dos dados de difração de Raios-X mostrados anteriormente, mesmo com diferentes substituições não houve variação significativa dos ângulos C3-C4-C5.

Os menores valores de $^2J_{HH} = 16,3$ Hz foram relatados para os compostos 4-[3-(aril)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il]-3-(4-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol (**14-21**),⁵⁶ com $R^1 = H$ no ciclo 4,5-diidro-1*H*-pirazol. Já os maiores valores de $^2J_{HH} = 18,68-19,53$ Hz foram relatados para compostos com grupos retiradores de elétrons na posição 1 do ciclo pirazol, $R^1 =$ grupo retirador de elétrons (isonicotinoil, 2-(imidazol-1-il)acetil, bromoacetil) e o substituinte piridin-2-il na posição 3 do pirazol, $Ar^3 =$ piridin-2-il.

As constantes de acoplamento vicinais $^3J_{HH}$ são dependentes do ângulo diedro entre os núcleos que acoplam e nos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados podem ser divididas em dois grupos, sendo um com as constantes $^3J_{HH}$ entre o H_{5X} e o H_{4A} que está localizado do mesmo lado do plano do ciclo pirazol, a constante chamada *cis*, e outro com as constantes $^3J_{HH}$ entre o H_{5X} e o H_{4B} que está localizado do outro lado do plano do ciclo pirazol, a constante chamada *trans*.

As constantes $^3J_{HH}$ *cis* variaram para os compostos estudados entre 2,73 e 10,8 Hz, valores compatíveis com dados publicados na literatura onde

constam valores de ${}^3J_{HH}$ de próximo a 0 até 25 Hz. Dentro das séries de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados as constantes de acoplamento H_{4AH5} foram as que apresentaram as maiores variações dos valores, $\Delta = 8,07$ Hz. Nas séries, as variações foram pouco significativas e foram atribuídas aos diferentes tipos de substituintes em cada série, considerando que o ângulo entre os hidrogênios H-4 *cis* e H-5 não tem uma variação significativa entre os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados. Essa conclusão ocorre em função dos dados de difração de Raios-X mostrados anteriormente, onde mesmo com diferentes substituições não houve variação significativa dos ângulos C3-C4-C5-N1. Entretanto, entre as séries estudadas houve grande variação, por exemplo, na série dos derivados 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol, podendo ser comparados os derivados 3-(4-clorofenil)-5-(4-fluorfenil)-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**65**)⁶¹ e 3-(4-bromofenil)-5-(4-toluil)-3-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**86**)⁶³ os quais apresentaram para ${}^3J_{H4A}$, segundo os autores dos trabalhos, valores de 3,13 Hz e 9,25 Hz, respectivamente (**Figura 32**). Entretanto, avaliando as estruturas moleculares desses derivados não é possível visualizar alguma justificativa em termos de ângulos moleculares ou efeitos químicos. Na série de derivados **62-75**⁶¹, 3,5-diaril-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, a mudança de efeitos químicos dos substituintes das posições 3 e 5 do ciclo pirazol causa variação insignificante em ${}^3J_{H4A}$, por exemplo comparando **65** e **69**, com valores ${}^2J_{HH}$ *cis* 3,13 e 3,06 Hz, respectivamente (**Figura 32**). Assim, essa variação dos valores de ${}^3J_{H4A}$ foi atribuída a algum equívoco dos autores que relataram a série de derivados (**84-91**)⁶³.

Entretanto, quando comparados os derivados da série **42-53**⁵⁹, 5-aril-3-fenil-1-tiocarbamoil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e os da série 5-aril-3-fenil-1-(4-feniltiazol-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis(**225-235**)⁷², foi possível observar uma variação significativa dos valores de ${}^3J_{H4A}$ de em média 3,5 Hz para 6,8 Hz, isso pode ser observado na **Figura 32**. Essa variação pode ser atribuída à variação da densidade de elétrons deslocalizados sobre o anel pirazol, que depende dos efeitos químicos de R¹ e Ar⁵, e também da coplanaridade entre esses substituintes e o ciclo pirazol. Desse modo, considerando não ocorrer variação na coplanaridade para o sistema R¹ –pirazol-Ar⁵ quando ocorre a

mudança de $R^1 = \text{tiocarbamoil}$ para $R^1 = 4\text{-feniltiazol-2-il}$, é possível afirmar que uma maior densidade de elétrons delocalizando sobre o anel pirazol contribui para o aumento do valor absoluto da constante de acoplamento $^2J_{\text{HH cis}}$.

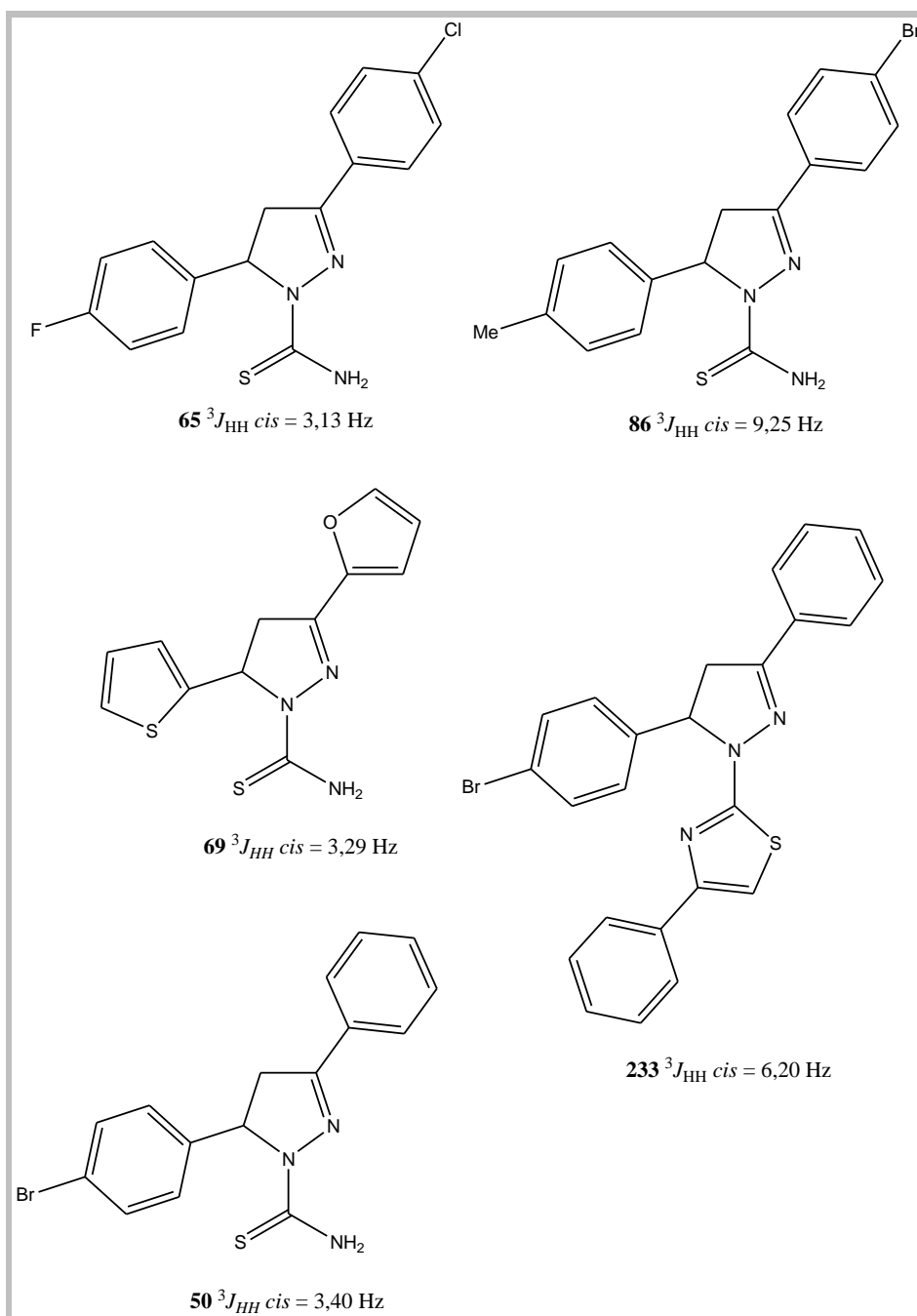


Figura 32. Estrutura molecular de derivados 4,5-diidro-1*H*-pirazóis e a variação do valor de $^3J_{\text{HH cis}}$.

As constantes $^{\text{trans}}J_{\text{H}_4\text{BH}_5}$ variaram para os compostos estudados entre 9,35 e 13,48 Hz, valores compatíveis com dados publicados na literatura onde constam valores de $^3J_{\text{HH}}$ de próximo a 0 até 25 Hz. Dentro das séries de 4,5-

diidro-1*H*-pirazóis estudados as constantes de acoplamento *trans* sofreram, relativamente, pequenas variações dos valores, $\Delta = 4,13$ Hz. Nas séries as variações foram pouco significativas e foram atribuídas aos diferentes tipos de substituintes em cada série, considerando que o ângulo entre os hidrogênios H-4 *trans* e H-5 não tem uma variação significativa entre os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados. Essa conclusão também ocorre em função dos dados de difração de Raios-X mostrados anteriormente, mesmo com diferentes substituições não houve variação significativa dos ângulos C3-C4-C5-N1.

Entre as séries estudadas houve pequenas variações dos valores de $^3J_{HH}$ *trans*, quando ocorreu a variação de R¹ ou combinação de variação de R¹ e Ar³ ou Ar⁵, na série de derivados 5-aril-3-piridin-2-il-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**1-6**)⁵⁴ o valor médio de $^3J_{HH}$ *trans* é 11Hz, variando Ar³ para alcóxicarbonilas e Ar⁵ para pentafluorfenil o valor médio de $^3J_{HH}$ *trans* foi 13 Hz.

Assim as constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^3J_{HH}$ *trans* sofreram relativamente pouca variação no valor médio sendo pouco influenciadas pelos efeitos químicos dos substituintes Ar³ e Ar⁵ dentro das séries, entretanto as variações mais significativas, entre as séries, foram influenciadas pelos efeitos de R¹. Já os valores de $^3J_{HH}$ *cis* também variaram pouco dentro de uma mesma série de derivados relatados, entretanto, foram os que sofreram as maiores variações entre as séries e foi possível relacionar essa variação principalmente à variação da densidade de elétrons deslocalizados sobre o anel pirazol.

O **Gráfico 2** mostra a variação dos valores das constantes de acoplamento do sistema ABX em função dos substituintes R¹. É possível visualizar a escala de grandeza onde essas constantes ocorrem e variam e nota-se principalmente para $^2J_{HH}$ e $^3J_{HH}$ *trans* a tendência a uma reta em torno de valor médio respectivo. Para $^3J_{HH}$ *cis* são observados picos com valores em torno de 8 Hz e poderiam ser relacionados ao efeito de R¹, quando R¹ = H ou Ph, os valores absolutos aumentam, já quando R¹ = grupos retiradores de elétrons (tiocarbamoil, carbamoil, acetil, etc.) o valor absoluto de $^3J_{HH}$ *trans* diminui. Porém os derivados **84-91**⁶³ não seguem essa tendência.

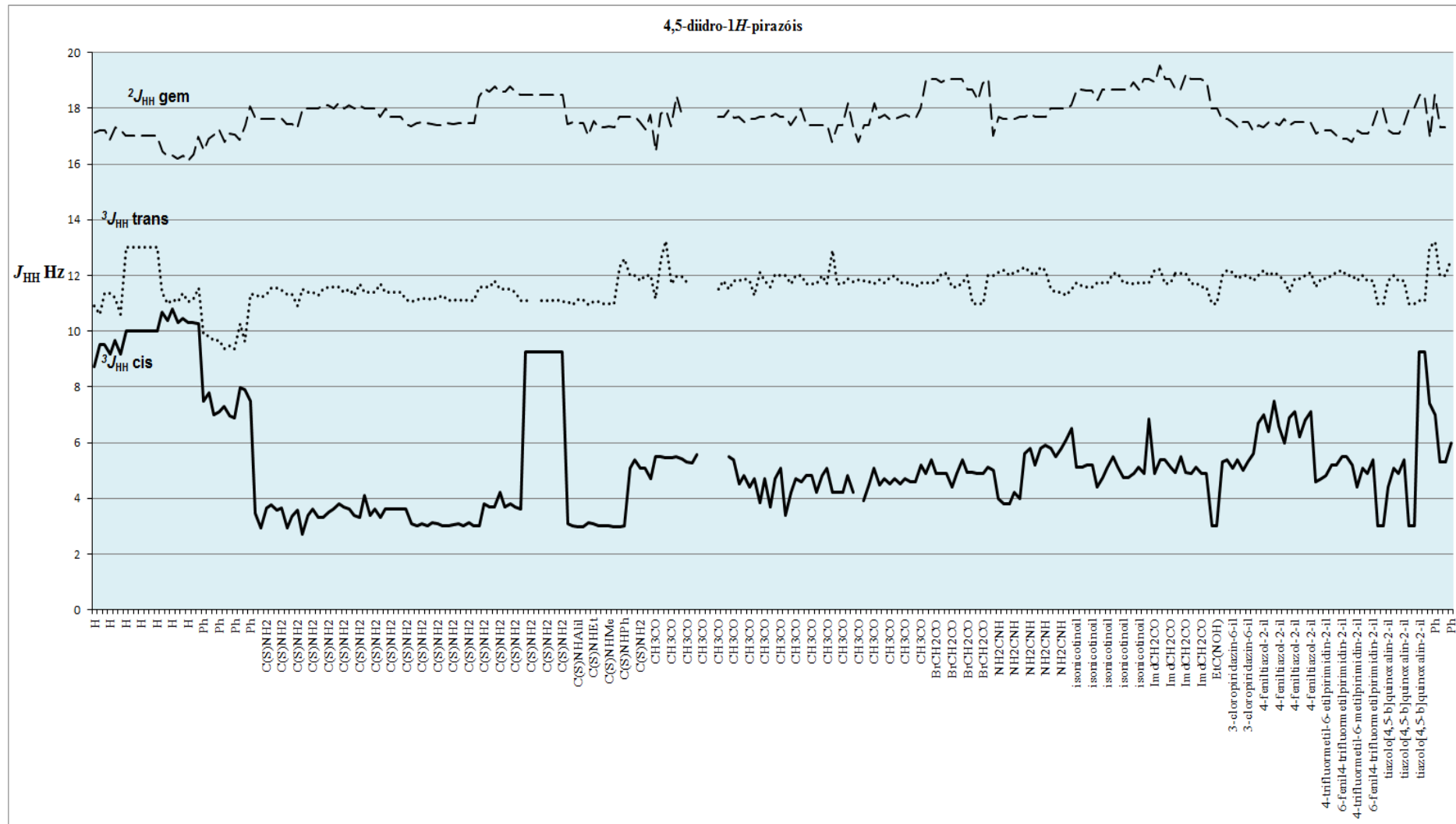


Gráfico 2. 4,5 diidro-1H-pirazóis X constante de acoplamento (J_{HH})

Conclusões

4. CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando-se os resultados obtidos, pode-se concluir que:

i) Foram apresentados e discutidos dados de deslocamento químico e constante de acoplamento com os quais pode-se concluir que o padrão de comportamento dos sinais do H_{4A} cis em relação ao H-5 aparece como um duplo duplete com maior diferença entre as constantes de acoplamento (J_{gem} e J_{cis}) sempre em campo mais alto (menor deslocamento químico) em relação ao H_{4B} *trans*. Quanto às constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^3J_{HH}$ não houve grande variação dos valores. Essas pequenas variações entre as séries foram atribuídas aos diferentes tipos de substituintes, considerando que o ângulo entre os hidrogênios H-4 não tem uma variação significativa entre os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

ii) Através da representação molecular foi possível observar que o ciclo pirazol é praticamente plano, com o substituinte 2'-metilestiril da posição 3 do ciclo pirazol coplanar ao ciclo pirazol e o substituinte 2-MeC₆H₄ da posição 5 está em um ângulo quase perpendicular ao plano do ciclo pirazol. Também foi observado para o composto 4-trifluormetil-2-[5-(*ortotoluil*)-3-metilestiril-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-6-(2-tienil)-pirimidina (**243**), que o monocristal pode ser analisado por difração de raios-X o que permite concluir que o ciclo pirazol é planar devido a ressonância dos elétrons π envolvendo todo o sistema, isso implica nos efeitos observados nos deslocamentos químicos.

iii) Dentro das séries de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados não houve grande variação dos valores para as constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^3J_{HH}$. Isto pode ser atribuído aos diferentes tipos de substituintes em cada série, considerando que o ângulo entre os hidrogênios H-4 não tem uma variação significativa entre os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis estudados. Isso pôde ser comprovado através dos dados de difração de raios-X analisados

Referências Bibliográficas

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D.L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
- 2) (a) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116. (b) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113. (c) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936. (d) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (e) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27.
- 3) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984**. (b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984**. (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777. (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391. (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- 4) Shaharyar, M.; Siddiqui, A.; Ali, M. A.; Sriram, D.; Yogeeswari, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3947.
- 5) Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Prassoona, R. L.; Murali, K.; Kumar, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030.
- 6) Maruyama, W.; Weinstock, M.; Youdim, M. B. H.; Nagai, M.; Naoi, M. *Neurosci. Lett.* **2003**, *341*, 233.
- 7) Azarifar, D.; Shaebanzadeh, M. *Molecules* **2002**, *7*, 885.
- 8) Hudson, J.; *The history of chemistry*, Anglia Polytechnic: Cambridge, **1992**.
- 9) Wagstaff, A. J.; Faulds, D.; Goa, K. L. *Drugs* **1994**, *47*, 153.

- 10) Silverstein, R. M. et al. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7^aed., **2007**, 6^a ed., **2000**.
- 11) Bilgin, A. A.; Palaska, E.; Sunal, R. *Arzneim. Forsch.* **1993**, *43*, 1041.
- 12) Kummerlove, G.; Luy. B. *Annual Reports on NMR Spectroscopy* **2009**, *68*, 193.
- 13) Seco, J. M.; Quinoá, E.; Riguera, R.; *Chem. Rev.* **2004**, *17*, 104.
- 14) Contreras, R. H.; Peralta, J. E. *Prog. NMR Spectrosc.* **2000**, *37*, 321.
- 15) Tolman, J. R.; Prestegard, J.H. *J. Magn. Reson. B* **1996**, *112*, 245.
- 16) Vuister, G. W.; Yamazaki, T.; Torchia, D. A.; Bax, A. *J. Biomol. NMR.* **1993**, *3*, 297.
- 17) Hu, S. S.; Grzesiek,; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1803.
- 18) Lohr, A. F.; Ruterjans, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1468.
- 19) Pardi, A. *Methods Enzymol.* **1995**, *261*, 350.
- 20) Wijimenga, S. S.; Mooren, M. M. W.; Hilbers, C. W.; Roberts, G. C. K.; (Ed), *NMR of Macromolecules Oxford*, **1993**.
- 21) Wang, A. C.; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2483.
- 22) Minch, M. J. *Concepts Magn. Reson.* **1994**, *6*, 41.
- 23) Gil, V. M. S.; Geraldes, C. F. G. C. *Ressonancia Magnética Nuclear*, Fundação Calouste Gulbenkian: Coimbra, **1987**; 237.
- 24) Balci, M.; *Basic 1H and 13C- NMR Spectroscopy*, Elsevier **2005**.
- 25) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11.
- 26) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
- 27) Contreras, R. H.; Peralta, J. E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spec.* **2000**, *37*, 321.
- 28) Haasnoot, C. A. G.; Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.
- 29) Altona, C.; Francke, R.; De Haan, R.; Ippel, J. H.; Daalman, G. J.; Hoekzema, A. J. A. W. *Magn. Reson. Spec.* **2000**, *37*, 321.
- 30) Ando, I.; Webb, G. A. *Org. Magn. Reson.* **1981**, *15*, 111.
- 31) Porter, A. E. A. *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, P. G. Ed; Pergamon Press **1979**, *85*, 141.

- 32) Garbisch, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1780.
- 33) Eliel, E. L. *Chemistry and Industry* **1959**, 18, 568.
- 34) Basso, E. A.; Kaiser, C.; Rittner, R.; Lambert, J. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7865.
- 35) Tormena, M. P.; Freitas, R.; Rittner, R.; Abraham, J. *Phys. Chem. Phys.* **2004**, 6, 1152.
- 36) Anizelli, P. R.; Vilcachagua, J. D.; Cunha Neto, A.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 8785.
- 37) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; Abraham, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 16, 27.
- 38) Bocca, C. C.; Basso, E. A.; Fiorin, B. C.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem A* **2006**, 110, 9438.
- 39) Cedran, J. C.; Dos Santos, F. P.; Basso, E. A.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 11701.
- 40) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11.
- 41) Karplus, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.
- 42) Wolfe, S.; Campbell, JR. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 872.
- 43) Neyer, A. Y.; Allinger, N. L.; Yuh, Y.; *Isr. J. Chem.* **1980**, 20, 57.
- 44) Abraham, R. J.; Griffiths, L. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 575.
- 45) Basso, E. A.; Kaiser, C.; Rittner, R.; Lambert, J. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7865.
- 46) Yoshinaga, F.; Tormena, C. F.; Freitas, M. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, 2, 1494.
- 47) Freitas, M. P.; Rittner, R.; Tormena, C. F.; Abraham, R. J.; *J. Phys. Org. Chem.*, **2001**, 14, 317.
- 48) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Garcia, J. C.; Rittner, R.; Abraham, R.; Basso, E. A.; Santos, F. P.; Cedran, J. C. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 833.
- 49) Gilbert, P. J.; Thomas, W. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1985**, 2, 10.
- 50) Thomas, W. A. *Prog. NMR Spectrosc.* **1997**, 30, 183.
- 51) Smith, W. B.; Barfield, M. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 696.
- 52) Abraham, J. R.; Fisher, J. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, 23, 862.

- 53) Wasylischen, R.; Schaefer, T. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2710.
- 54) Mamolo, M. G.; Zampieri, D.; Falagiani, V.; Vio, L.; Banfi, E. *IL Farmaco.* **2001**, *56*, 315.
- 55) Pang, W.; Zhu, S.; Jiang, H.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1379.
- 56) Insuasty, B.; Tigreros, A.; Orozco, F.; Quiroga, J.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Sanchez, A.; Cobo, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4965.
- 57) Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Prasoona, L.; Murali, K.; Ravi Kumar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030.
- 58) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Distinto, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113.
- 59) Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.
- 60) Barsoum, F. F.; Girgis, A. S. *European J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2172.
- 61) Chimenti, F.; Carradori, S.; Secci, D.; Bolasco, A.; Bizzarri, B.; Chimenti, P.; Granese, A.; Yañez, M.; Orallo, F. *European J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 800.
- 62) Wang, S.; Shao, W.; Li, H.; Lui, C.; Wang, K.; Zhang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1914.
- 63) Budakoti, A.; Bhat, A. R.; Athar, F.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1749.
- 64) Gokhan Kelekçi, N.; Yabanoglu, S.; Kupeli, E.; Salgin, U.; Ozgen, O.; Uçar, G.; Yesilada, E.; Kendi, E.; Yesilada, A.; Bilgin, A. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5775.
- 65) Barsoum, F. F.; Girgis, A. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2172.
- 66) Singh, p.; Negi, J. S.; Pant, G. J.; Rawat, M. S. M. *Molbank*, **2010**, *650*, 1422.
- 67) Nepali, K.; Singh, G.; Turan, a.; Agarwal, A.; Sapra, S.; Kumar, R.; Banerjee, U. C.; Verma, P. K.; Satti, n. K.; Gupta, M. K.; Suri, O. P.; Dhar, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1950.
- 68) Mamolo, M. G.; Zampieri, D.; Falagiani, V.; Vio, L.; Banfi, E. *IL Farmaco.* **2003**, *58*, 315.

- 69) Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *J. Syn. Org. Chem.* **2006**, *14*, 2349.
- 70) Pizzuti, L.; Martins, P. L. G.; Ribeiro, B. A.; Quina, F. H.; Pinto, E.; Flores, A. F. C.; Venzke, D.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 34.
- 71) Gong, Z. L.; Zheng, L. W.; Zhao, B. X.; Yang, D. Z.; Lv, H. S.; Liu, W. Y.; Lian, S. *J. Photochem. Photobiolog A.* **2009**, *49*, 209.
- 72) Venzke, D.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pizzuti, L.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 370.
- 73) Conti, P.; Pinto, A.; Tamborini, L.; Rizzo, V.; De Micheli, C. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 5554.