



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

**$\beta$ -ENAMINONAS, 5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS E 5-  
HIDRÓXI-4,5-DIIDROISOXAZÓIS HALOMETIL  
SUBSTITUÍDOS: ESTUDO MOLECULAR POR DIFRAÇÃO  
DE RAIOS-X**

**Dissertação**

**Patrick Teixeira Campos**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2008**

**$\beta$ -ENAMINONAS, 5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS E 5-  
HIDRÓXI-4,5-DIIDROISOXAZÓIS HALOMETIL  
SUBSTITUÍDOS: ESTUDO MOLECULAR POR DIFRAÇÃO  
DE RAIOS-X**

por

**Patrick Teixeira Campos**

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. Marcos Antonio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2008**

**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

**$\beta$ -ENAMINONAS, 5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS E 5-  
HIDRÓXI-4,5-DIIDROISOXAZÓIS HALOMETIL  
SUBSTITUÍDOS: ESTUDO MOLECULAR POR DIFRAÇÃO  
DE RAIOS-X**

elaborada por  
**Patrick Teixeira Campos**

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

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

---

Prof. Dr. Geonir M. Siqueira – UFPel

---

Prof. Dr<sup>a</sup>. Élide Bonfada – CTISM/UFSM

Santa Maria, 08 de agosto de 2008.

*Aos meus pais  
José Fernando e Jurema pelo  
apoio, confiança, carinho e incentivo.*

*Ao Prof. Marcos A. P. Martins pela  
sua confiança, incentivo e orientação  
no decorrer deste trabalho e  
pelos ensinamentos transmitidos.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Nilo Zanatta e Helio Bonacorso.

Aos colegas e amigos de laboratório, Dayse Moreira, Kelvis Longhi, Clarissa Frizzo, Mara Marzari, Luciana Piovesan, Marcelo Rossatto, Fernanda Rosa, Pablo Machado, Pâmela Vargas, Lucas Pizzuti, Glauber Lima, Juliana Malavolta, Mauro Martins, Gabriela Fiss, Carolini Ferrari, Maíra, Lílian, Carini, Lisie, Aline e Valquiria pela convivência e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Hélio Bonacorso e Nilo Zanatta.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez.

Ao professor Ernesto Schulz Lang e ao colega Davi Fernando Back pela oportunidade de trabalhar junto ao Laboratório de Difração de Raios-X.

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani e a Geovana.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria

### **$\beta$ -ENAMINONAS, 5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS E 5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROISOXAZÓIS HALOMETILSUBSTITUÍDOS: ESTUDO MOLECULAR POR DIFRAÇÃO DE RAIOS-X**

AUTOR: **PATRICK TEIXEIRA CAMPOS**  
ORIENTADOR: **MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS**

Santa Maria, 08 de agosto de 2008.

Neste trabalho foi descrito o estudo molecular por difração de raios-X de  $\beta$ -aminovinil cetonas [ $R^3C(O)CH=C(R^1)N(R^4R^5)$ ], onde  $R^3 = CF_3, CCl_3, CHCl_2$ ;  $R^1 = H, Me$ ;  $R^4 = H$ ;  $R^5 = benzila, Ph, 5\text{-metilisoxazol-3-ila}$ ;  $R^4, R^5 = -(CH_2)_4-, -(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ ], 1-metilcarboxilato-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis [3-( $R^1$ ), 4-( $R^2$ ) e 5-( $R^3$ ) substituídos, onde  $R^1 = H, Me$ ;  $R^2 = H, Me$ ;  $R^3 = CCl_3, CF_3$ ], 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis [3-( $R^1$ ) e 4-( $R^2$ ) substituídos, onde  $R^1 = H, Ph$ ;  $R^1, R^2 = -(CH_2)_4-, R^2 = H$ ] e 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis [3-( $R^1$ ) substituído, onde  $R^1 = Ph, 4\text{-BrPh, tien-2-ila}$ ]. As  $\beta$ -aminovinil cetonas apresentaram o fragmento  $O=C-C=C-N$  e os anéis heterocíclicos, 4,5-diidropirazol e 4,5-diidroisoxazol, essencialmente planos. Os dados relacionados aos comprimentos de ligações do sistema conjugado  $O=C-C=C-N$  indicaram um efeito de ressonância eletrônica nas  $\beta$ -aminovinil cetonas. Esse efeito foi encontrado também na ligação dupla  $N2=C3$  dos anéis 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis e o substituinte da posição-3 dos mesmos, quando este fosse um anel aromático. De maneira geral, as moléculas estudadas têm seu empacotamento cristalino governado por ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares.

**Palavras-chave:** Estrutura cristalina; enaminonas; pirazóis; isoxazóis; raios-X

## ABSTRACT

Master Dissertation  
 Graduate Program in Chemistry  
 Universidade Federal de Santa Maria

### **$\beta$ -ENAMINONES, 5-HYDROXY-4,5-DIHYDROPYRAZOLE AND 5-HYDROXY-4,5-DIHYDROISOXAZOLE HALOMETHYL SUBSTITUTED: MOLECULAR STUDY BY X-RAY DIFFRACTOMETRY**

AUTHOR: **PATRICK TEIXEIRA CAMPOS**  
 ADVISOR: **MARCOS ANTÔNIO PINTO MARTINS**

Santa Maria, 08<sup>th</sup> August 2008.

The molecular study by X-ray diffraction of  $\beta$ -aminovinyl ketones [ $R^3C(O)CH=C(R^1)N(R^4R^5)$ ], onde  $R^3 = CF_3, CCl_3, CHCl_2$ ;  $R^1 = H, Me$ ;  $R^4 = H$ ;  $R^5 =$  benzyl, Ph, 5-methylisoxazol-3-yl;  $R^4, R^5 = -(CH_2)_4-, -(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ , methyl 5-hydroxy-5-trihalomethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carboxylate [3-( $R^1$ ), 4-( $R^2$ ), and 5-( $R^3$ ) substituted, where  $R^1 = H, Me$ ;  $R^2 = H, Me$ ;  $R^3 = CCl_3, CF_3$ ], 1-cyanoacetyl-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole [3-( $R^1$ ) and 4-( $R^2$ ) substituted, where  $R^1 = H, Ph$ ;  $R^1, R^2 = -(CH_2)_4-, R^2 = H$ ] and 5-tricloromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydroisoxazole [3-( $R^1$ ) substituted, where  $R^1 = Ph, 4Br-Ph, tien-2-yl$ ] were reported. The  $\beta$ -aminovinyl ketones have showed the fragment  $O=C-C=C-N$  essentially plane, as well as, the heterocyclic rings 4,5-dihydropyrazole and 4,5-dihydroisoxazole. The shorter bond lengths of  $\beta$ -aminovinyl ketones indicated an eletronic resonance effect in the conjugated system  $O=C-C=C-N$ . This effect also was encountered in the double bond  $N2=C3$  of the rings 4,5-dihydropyrazole and 4,5-dihydroisoxazole and the substituent of the 3-position of this rings, when this substituent was an aromatic ring. In general, the molecules studied have its crytalline packing governed by intra- and intermolecular hydrogen bond.

**Key words:** Crystal structure; enaminones; pyrazoles; isoxazoles; X-Ray



## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	VI
RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE TABELAS.....	XI
LISTA DE FIGURAS.....	XIII
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	1
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
1. SÍNTESE E PROPRIEDADES QUÍMICAS DE $\beta$ -AMINOVINIL HALOMETIL CETONAS. ....	7
2. SÍNTESE E PROPRIEDADES QUÍMICAS DE 5-TRIALOMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS. ....	8
3. SÍNTESE E PROPRIEDADES QUÍMICAS DE 5-TRIALOMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROISOXAZÓIS.....	10
4. ANÁLISE ESTRUTURAL DE $\beta$ -AMINOVINIL HALOMETIL CETONAS.....	12
5. ANÁLISE ESTRUTURAL DE 5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS .....	28
6. ANÁLISE ESTRUTURAL DE 5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROISOXAZÓIS.....	60
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	78
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS .....	78
2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS .....	81
2.1. Síntese de $\beta$ -aminovinil halometil cetonas <b>1-6</b> .....	81
2.2. Síntese de 5-trialometil-1-carboximetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>7-10</b> .....	81
2.3. Síntese de 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>11-13</b> ...	82
2.4. Síntese de 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis <b>14-16</b> .....	83
3. DETERMINAÇÃO DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS DOS COMPOSTOS <b>1-16</b> .....	84
4. DISCUSSÃO DAS ESTRUTURAS CRISTALINAS/MOLECULARES.....	84
4.1. ESTUDO MOLECULAR DE $\beta$ -AMINOVINIL HALOMETIL CETONAS <b>1-6</b> .....	84
4.2. ESTUDO MOLECULAR DE 5-TRIALOMETIL-1-CARBOXIMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS <b>7-10</b> .....	93

4.3. ESTUDO MOLECULAR DE 1-CIANOACETIL-5-TRIFLUORMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS <b>11-13</b> .....	98
4.4. ESTUDO MOLECULAR DE 5-TRICLOROMETIL-5-HIDRÓXI-4,5-DIIDROISOXAZÓIS <b>14-16</b> .....	104
IV. CONCLUSÕES.....	110
V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	113
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	114
1. EQUIPAMENTOS.....	114
1.2. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i> .....	114
1.3. <i>Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM</i> .....	115
1.4. <i>Ponto de Fusão</i> .....	115
1.5. <i>Análise Elementar</i> .....	115
1.6. <i>Difratometria de Raios-X</i> .....	115
1.7. <i>Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (AM1)</i> .....	121
1.9. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	121
1.10. TÉCNICAS DE SÍNTESE.....	121
1.10.1. <i>Procedimento geral para a síntese das <math>\beta</math>-alcoxivinil halometil cetonas</i> .....	121
1.10.2. <i>Procedimento geral para a síntese de <math>\beta</math>-enaminovinil cetonas <b>1-6</b></i> .....	121
1.10.3. <i>Procedimento geral para a síntese dos 5-trialometil-1-carboximetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>7-10</b></i> .....	121
1.10.4. <i>Procedimento geral para a síntese dos 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>11-13</b></i> .....	122
1.10.5. <i>Procedimento geral para a síntese dos 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis <b>14-16</b></i> .....	122
VII. BIBLIOGRAFIA.....	123
ANEXO I.....	133

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de comprimento (Å) de ligação selecionados para $\beta$ -enaminonas. ...	28
Tabela 2. Ligações de hidrogênio do composto <b>142</b> . ....	47
Tabela 3. Ligações de hidrogênio do composto <b>160</b> . ....	53
Tabela 4. Valores de comprimento de ligação Å selecionados para 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis. ....	59
Tabela 5. Ligações de hidrogênio do composto <b>237</b> . ....	66
Tabela 6. Valores de comprimento de ligação Å selecionados para 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis listados nesta revisão da literatura. ....	77
Tabela 7. Nomenclatura dos compostos <b>1-6</b> . ....	79
Tabela 8. Nomenclatura dos compostos <b>7-10</b> . ....	79
Tabela 9. Nomenclatura dos compostos <b>11-13</b> . ....	80
Tabela 10. Nomenclatura dos compostos <b>14-16</b> . ....	80
Tabela 11. Ligação de hidrogênio dos compostos <b>1-6</b> [Å], °. ....	90
Tabela 12. Ligações de hidrogênio dos compostos <b>7-10</b> [Å], °. ....	96
Tabela 13. Ligação de hidrogênio das estruturas <b>11-13</b> [Å], °. ....	102
Tabela 14. Ligações de hidrogênio dos compostos <b>14-16</b> [Å], °. ....	107
Tabela 15. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas <b>1-6</b> . ....	116
Tabela 16. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas <b>7-10</b> . ....	118
Tabela 17. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas <b>11-13</b> . ....	119
Tabela 18. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas <b>14-16</b> . ....	120
Tabela 19. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar dos compostos <b>1-16</b> . ....	134

Tabela 20. Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>1-16</b> .....	135
Tabela 21. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos <b>1-16</b> a uma energia de 70 eV.....	137
Tabela 22. Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para os compostos <b>1-6</b> .....	138
Tabela 23. Comprimentos de ligação [ $\text{Å}$ ] e ângulos de ligação [ $^\circ$ ] para as estruturas <b>1-6</b> . .....	144
Tabela 24. Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para os compostos <b>7-10</b> .....	150
Tabela 25. Comprimentos de ligação [ $\text{Å}$ ] e ângulos de ligação [ $^\circ$ ] para as estruturas <b>7-10</b> . .....	154
Tabela 26. Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para os compostos <b>11-13</b> .....	156
Tabela 27. Comprimento de ligação [ $\text{Å}$ ] e ângulo de ligação [ $^\circ$ ] para estrutura <b>11-13</b> ... ..	160
Tabela 28. Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para os compostos <b>14-16</b> .....	165
Tabela 29. Comprimentos de ligação [ $\text{Å}$ ] e ângulo de ligação [ $^\circ$ ] para estrutura dos compostos <b>14-16</b> .....	168

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas de alguns heterociclos com importante aplicação farmacológica. ....	2
Figura 2. Centros reativos de carbono das $\beta$ -enamino halometil cetonas. ....	7
Figura 3. Formação do complexo ativado na reação de desidratação do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol. ....	9
Figura 4. Provável estrutura do complexo ativado na reação de desidratação de 4,5-diidroisoxazóis E2 ( <i>E1-like</i> ). ....	11
Figura 5. Estrutura do composto <b>18</b> . ....	13
Figura 6. (a) Estrutura das duas moléculas independentes do composto <b>19</b> ; (b) Projeção do empacotamento do composto <b>19</b> por interações de van der Waals ao longo do plano <i>ac</i> . ....	14
Figura 7. (a) Estrutura do composto <b>20</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>20</b> , formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>ab</i> . ...	15
Figura 8. Estrutura do composto <b>21</b> . ....	16
Figura 9. Estrutura do composto <b>23</b> . ....	17
Figura 10. Estrutura do composto <b>26</b> . ....	18
Figura 11. Estrutura do composto <b>28</b> . ....	19
Figura 12. Estrutura do composto <b>32</b> . ....	21
Figura 13. Estrutura do composto <b>34e</b> . ....	22
Figura 14. (a) Estrutura do composto <b>37</b> ; (b) Projeção da interação $\pi \cdots \pi$ entre a fenila e polifluorfenila do composto <b>37</b> . ....	23
Figura 15. Estrutura do composto <b>52</b> . ....	25
Figura 16. Estrutura do composto <b>55</b> mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular. ....	26
Figura 17. (a) Estrutura do composto <b>58</b> ; (b) Estrutura do composto <b>59</b> . ....	27

Figura 18. Estrutura do composto <b>62</b> . .....	30
Figura 19. (a) Estrutura do composto <b>63</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>63</b> formando dímeros ao longo do plano <i>ac</i> . .....	31
Figura 20. (a) Estrutura do composto <b>64</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>64</b> formando dímeros. ....	32
Figura 21. (a) Estrutura do composto <b>65</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>65</b> formando dímeros. ....	33
Figura 22. (a) Estrutura do composto <b>66</b> ; (b) Estrutura do composto <b>67</b> . ....	34
Figura 23. Estrutura do composto <b>80</b> . ....	35
Figura 24. (a) Estrutura do composto <b>82</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>82</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> . ....	36
Figura 25. Estrutura do composto <b>98</b> mostrando as ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares. ....	38
Figura 26. Estrutura do composto <b>103</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares do composto <b>103</b> formando dímero ao longo do plano <i>ab</i> . ....	39
Figura 27. (a) Estrutura do composto <b>116</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>116</b> formando dímero. ....	41
Figura 28. Estrutura do composto <b>127</b> . ....	42
Figura 29. (a) Estrutura do composto <b>130</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>130</b> ao longo do plano <i>bc</i> . ....	44
Figura 30. Estrutura do composto <b>138</b> . ....	45
Figura 31. (a) Estrutura do composto <b>140</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>140</b> envolvendo uma molécula de água ao longo do plano <i>ac</i> . ....	46
Figura 32. (a) Estrutura do composto <b>140</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares do composto <b>142</b> envolvendo uma molécula de água ao longo do plano <i>ab</i> . ....	47

Figura 33. (a) Estrutura do composto <b>146</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intramolecular (formando um pseudo-anel de seis membros) e intermolecular (formando dímero) do composto <b>146</b> . .....	48
Figura 34. (a) Estrutura do composto <b>147</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>147</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>ab</i> ... ..	50
Figura 35. (a) Estrutura do composto <b>153</b> ; (b) Estrutura do composto <b>151</b> ; (c) Estrutura do composto <b>152</b> . .....	51
Figura 36. (a) Estrutura do composto <b>160</b> mostrando ligações de hidrogênio intramoleculares estabilizando a molécula [os hidrogênios ligados aos átomos C(13), C(15) e C(16) foram removidos para melhor observação]; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>160</b> . .....	53
Figura 37. (a) Estrutura do composto <b>166</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>166</b> formando dímeros e esses ligados por moléculas de água ao longo do plano <i>ac</i> . .....	55
Figura 38. (a) Estrutura do composto <b>183</b> ; (b) Projeção do empacotamento das moléculas do composto <b>183</b> a partir das ligações de hidrogênio intermoleculares formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> . .....	56
Figura 39. (a) Estrutura do composto <b>186</b> ; (b) Estrutura do composto <b>188</b> . .....	57
Figura 40. (a) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>186</b> ao longo do plano <i>ac</i> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>188</b> ao longo do eixo- <i>a</i> . .....	58
Figura 41. (a) Estrutura do composto <b>190</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>190</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> . .....	61
Figura 42. (a) Estrutura do composto <b>192</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>192</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> . ..	62
Figura 43. (a) Estrutura do composto <b>230</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>230</b> ao longo do plano <i>ab</i> . .....	64

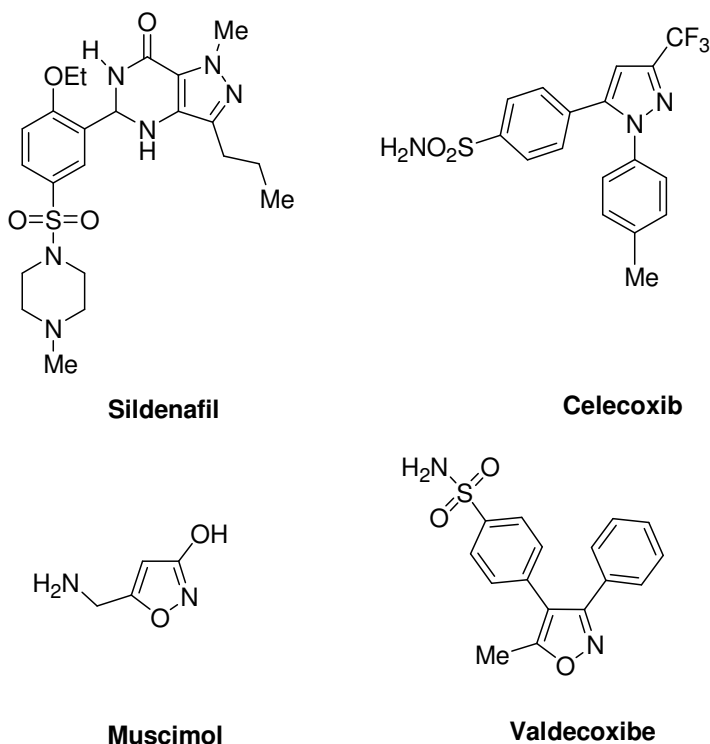
Figura 44. Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>237</b> ao longo do plano <i>ab</i> .....	66
Figura 45. Estrutura do composto <b>239</b> .....	68
Figura 46. Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>244</b> ao longo do plano <i>bc</i> .....	69
Figura 47. (a) Estrutura do composto <b>251</b> ; (b) Projeção das possíveis ligações de hidrogênio do composto <b>251</b> .....	71
Figura 48. (a) Estrutura do composto <b>256</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>256</b> ao longo do plano <i>ac</i> .....	72
Figura 49. (a) Estrutura do composto <b>265</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>265</b> formando cadeias infinitas ao longo do eixo <i>b</i> ...74	
Figura 50. (a) Estrutura do composto <b>274</b> ; (b) Projeção da ligação de hidrogênio intermolecular do composto <b>274</b> formando dímero.....	75
Figura 51. Estruturas dos policíclicos <b>275-277</b> .....	76
Figura 52. Estrutura do composto <b>276</b> .....	76
Figura 53. Estrutura e numeração das $\beta$ -aminovinil cetonas <b>1-6</b> , 1-metilcarboxilato-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>7-10</b> , 1-cianoacetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis <b>11-13</b> e 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis <b>14-16</b> .....	78
Figura 54. (a) Estrutura do composto <b>1</b> ; (b) Estrutura do composto <b>2</b> .....	85
Figura 55. (a) Estrutura do composto <b>3</b> ; (b) Estrutura do composto <b>4</b> .....	87
Figura 56. (a) Estrutura do composto <b>5</b> ; (b) Estrutura do composto <b>6</b> .....	88
Figura 57. (a) Projeção das ligações de hidrogênio intramoleculares formando pseudo-anel de seis membros e intermoleculares formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> do composto <b>1</b> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intramoleculares formando pseudo-anel de seis membros e intermoleculares formando dímeros ao longo do plano <i>ac</i> do composto <b>2</b> .....	89
Figura 58. (a) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>3</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>4</b> formando tetrâmero supramolecular ao longo do plano <i>bc</i> .....	91



Figura 59. (a) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>5</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>ab</i> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>6</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>ac</i> ; .....	92
Figura 60. (a) Estrutura do composto <b>7</b> ; (b) Estrutura do composto <b>8</b> ; (c) Estrutura do composto <b>9</b> ; (d) Estrutura do composto <b>10</b> . .....	95
Figura 61. (a) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>7</b> ao longo do plano <i>ac</i> ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>8</b> ao longo do plano <i>ac</i> ; (c) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>9</b> ao longo do plano <i>ab</i> ; (d) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>10</b> ao longo do plano <i>ac</i> . .....	97
Figura 62. Estrutura do composto <b>11</b> . .....	99
Figura 63. Estrutura do composto <b>12</b> . .....	100
Figura 64. Estrutura do composto <b>13</b> . .....	101
Figura 65. Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>11</b> formando dímeros ao longo do plano <i>bc</i> . .....	103
Figura 66. Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>12</b> formando dímeros ao longo do plano <i>ab</i> . .....	103
Figura 67. Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>13</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>ab</i> . .....	104
Figura 68. (a) Estrutura do composto <b>14</b> ; (b) Estrutura do composto <b>15</b> ; (c) Estrutura do composto <b>16</b> . .....	106
Figura 69. (a) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>14</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> . (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto <b>15</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> . .....	108
Figura 70. Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto <b>16</b> formando cadeias infinitas ao longo do plano <i>bc</i> e da interação S...S ligando essas cadeias. ....	109

## I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica [1]. A sua imensa importância está relacionada principalmente a sua aplicação farmacológica, uma vez que grande parte dos fármacos são estruturas químicas baseadas em heterociclos naturais e sintéticos. De fato, mais de 67% dos compostos heterocíclicos presentes no Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC) contêm anéis heterocíclicos em sua constituição e os heterociclos não-aromáticos são duas vezes mais abundantes do que os heteroaromáticos [2]. Além disso, um grande número de pesticidas, antibióticos (*e.g.*, penicilina e cefalosporina), alcalóides (*e.g.*, morfina e reserpina) são produtos naturais heterocíclicos de grande relevância para a saúde humana e animal. Alguns dos avanços mais significativos na área da química medicinal têm sido alcançados devido ao planejamento e testes realizados com novas estruturas heterocíclicas. Somente na última década, importantes fármacos contendo essas estruturas têm sido desenvolvidos. Por exemplo, o Sildenafil (Viagra) e o Celecoxib (Celebrex) [4], que são empregados no tratamento de disfunção erétil e como antiinflamatório, respectivamente, possuem em sua estrutura núcleos pirazólicos (**Figura 1**). Os núcleos pirazólicos também são encontrados em moléculas empregadas como antiinflamatórios, antipiréticos, analgésicos [5a,b], bactericidas, fungicidas [5c-e] e como inibidores da monoamino oxidase os quais são úteis para o tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer [5f]. Dentre os representantes isoxazólicos, a literatura menciona a importância do *Muscimol*, anticonvulsivante, isolado a partir da *Amanita Muscaria* [6], um cogumelo originário da América Central. Outro fármaco importante é o Valdecoxibe, um diaril isoxazol com atividade antiinflamatória [7] (**Figura 1**).



**Figura 1.** Estruturas químicas de alguns heterociclos com importante aplicação farmacológica.

Os compostos heterocíclicos também possuem um papel fundamental em grande parte dos processos bioquímicos uma vez que fazem parte da estrutura química de constituintes essenciais da célula, como o DNA e o RNA, os quais são compostos por bases pirimidínicas (citosina, uracila e timina) e purínicas (adenina e guanina), respectivamente. Entre outras aplicações práticas desses compostos pode-se destacar também o seu uso como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na de cosméticos, plásticos, tintas, solventes, antioxidantes, entre outros. Finalmente, a química de heterocíclicos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras possibilidades de combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e biológicas [1]. Devido a estes fatores, as pesquisas no campo da síntese e elucidação estrutural desses compostos estão evoluindo constantemente, culminando no desenvolvimento de metodologias inovadoras para sua obtenção bem como na obtenção de bibliotecas de dados estruturais para estes compostos.

Nas últimas duas décadas os pesquisadores do NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) vêm desenvolvendo estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos, utilizando como blocos precursores as  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas e  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas. As  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas são obtidas através da acilação de enol éteres ou acetais com reagentes acilantes halogenados, como anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro- e dicloroacetila [8]. As  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas, por sua vez, podem ser sintetizadas a partir da reação da  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas com aminas primárias ou secundárias [9]. Estas enonas são também importantes blocos precursores 1,3-dieletrofílicos que ao reagirem com dinucleófilos levam a obtenção regioespecífica de compostos heterocíclicos halometil-substituídos, em especial compostos azólicos [10]. Dentre esses compostos destacam-se os 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis os quais contém o grupo halometil na posição 5 do anel heterocíclico. Esses blocos precursores são utilizados também para síntese de vários fármacos [3a, 3b] e heterociclos bioativos [3c]. Esses blocos têm sido usados para preparação de diferentes e importantes bactericidas [3d], anticonvulsivos [3e], antiinflamatórios [3e] e agentes antitumorais [3f].

As  $\beta$ -alcoxi(amino)vinil possibilitam a inserção de grupamentos halometila, como  $CF_3$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$  nos anéis heterocíclicos. A presença de substituintes halometila no anel, bem como no precursor, possibilita a solução de problemas sintéticos conferindo uma reatividade diferenciada nos dois centros eletrofílicos desses compostos. Além de conferir mudanças nas propriedades físico-químicas, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade é possível observar o efeito dos grupamentos halometila no comportamento químico, espectroscópico [12] e na atividade farmacológica [13] dos compostos obtidos.

Além da atividade farmacológica de compostos heterocíclicos [14] os pesquisadores do NUQUIMHE tem descrito na literatura as características estruturais de 4,5-diidropirazóis [15], 4,5-diidroisoxazóis [16], e de  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas [17] por técnicas de difração de raios-X.

Uma importante informação que a análise estrutural de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados podem oferecer são as variações nos valores de comprimentos de ligação devido a deslocalização de carga ao longo dos átomos envolvidos com elétrons  $\pi$ , combinados com a influência dos substituintes. Estas

deslocalizações de elétrons ocorrem em fragmentos planos. Outra informação importante a partir da análise desses compostos por difração de raios-X é a orientação dos substituintes ligados ao sistema conjugado e interações intra e/ou intermoleculares como ligações de hidrogênio existentes no arranjo supra-molecular [18].

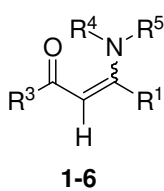
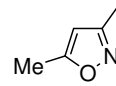
Outro dado que o uso dessas técnicas de elucidação estrutural podem fornecer é a determinação de qual o par de enantiômeros está presente na cela unitária e assim atribuir a configuração dos átomos assimétricos [19] nos compostos 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis e 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis que contenham um substituinte na posição-4 do anel pirazólico. Esses compostos possuem dois centros assimétricos possibilitando a formação de dois pares de enantiômeros.

Compostos contendo grupos amino (NH) como enaminonas ou hidroxila (OH), como os 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis e 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis, normalmente apresentam ligações de hidrogênio. Estas ligações muitas vezes irão definir o tipo de empacotamento da estrutura cristalina destes compostos. Logo, a utilização do método de difração de raios-X se torna muito importante para estabelecer o tipo de interação que estas moléculas apresentam, assim como, o seu arranjo no estado sólido. O critério mais importante e aplicável para a ligação de hidrogênio é a utilização da soma dos raios de Van der Waals do hidrogênio e o átomo aceptor ( $H\cdots A$ ) ou dos átomos doador e aceptor ( $D\cdots A$ ) envolvidos na interação. Se a distância entre os átomos mencionados estiver nesta faixa é caracterizada uma ligação de hidrogênio. Ligações de hidrogênio do tipo  $N-H\cdots O$ ,  $N-H\cdots N$ ,  $O-H\cdots N$  e  $O-H\cdots O$  são consideradas clássicas, enquanto  $C-H\cdots O$  ou  $C-H\cdots N$  são chamadas não-clássicas ou fracas [20].

Assim, considerando a importância das  $\beta$ -enaminonas, dos 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidro-isoxazóis, bem como a necessidade de uma maior compreensão de seus comportamentos físico-químicos, de reatividade, bioatividade e como continuação dos estudos estruturais desses compostos utilizando dados de difração de raios-X, esta dissertação tem os seguintes objetivos específicos:

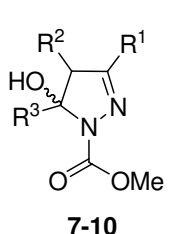
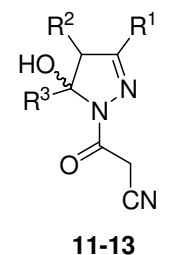
I. Estudar a estrutura molecular das  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas **1-6 (Esquema 1)**, visando a determinação da configuração dos compostos; uma avaliação da ressonância eletrônica no sistema conjugado  $O(21)-C(2)-C(3)-C(4)-N(5)$ ; e o estudo

das interações intra- e intermoleculares presentes na estrutura cristalina dos compostos.

	<b>Compostos</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>5</sup></b>
 <p><b>1-6</b></p>	<b>1</b>	Me	CCl <sub>3</sub>	H	Bn
	<b>2</b>	Me	CHCl <sub>2</sub>	H	Bn
	<b>3</b>	Me	CCl <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
	<b>4</b>	Me	CHCl <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	
	<b>5</b>	H	CCl <sub>3</sub>	H	Ph
	<b>6</b>	H	CF <sub>3</sub>	H	

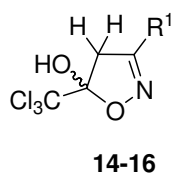
**Esquema 1**


II. Estudar a estrutura molecular dos 1-metilcarboxilato-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **7-10** e dos 1-cianoacetil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidropirazóis **11-13** (**Esquema 2**), visando a verificação da conformação do anel de 5-membros; uma avaliação da ressonância eletrônica no sistema conjugado O-C-N1-N2-C3-R<sup>1</sup>; determinação das configurações relativas do C(4) e C(5) dos pirazóis 4-substituídos; e o estudo das interações intra- e intermoleculares presentes na estrutura cristalina desses compostos.

	<b>Compostos</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>
 <p><b>7-10</b></p>	<b>7</b>	Me	H	CCl <sub>3</sub>
	<b>8</b>	H	Me	CCl <sub>3</sub>
 <p><b>11-13</b></p>	<b>9</b>	Me	H	CF <sub>3</sub>
	<b>10</b>	H	Me	CF <sub>3</sub>
	<b>11</b>	H	H	CF <sub>3</sub>
	<b>12</b>	Ph	H	CF <sub>3</sub>
	<b>13</b>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	CF <sub>3</sub>

**Esquema 2**

III. Estudar a estrutura molecular dos 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16** (**Esquema 3**), visando a verificação da conformação do anel de 5-membros; uma avaliação da ressonância eletrônica no sistema O1-N2-C3-R<sup>1</sup>; e o estudo das interações intra- e intermoleculares presentes na estrutura cristalina dos compostos.



<i>Compostos</i>	<i>R<sup>1</sup></i>
<b>14</b>	Ph
<b>15</b>	4-BrPh
<b>16</b>	

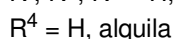
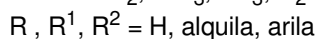
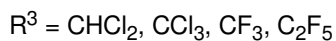
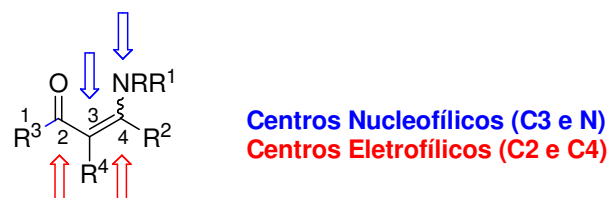
**Esquema 3**

## II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas especificamente ao estudo realizado neste trabalho. Inicialmente, serão apresentadas rotas sintéticas para obtenção dos compostos: (i)  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas; (ii) 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis; (iii) 5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis. A seguir, serão apresentados e discutidos dados de análise estrutural e molecular de (iv)  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas; (v) 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis; e (vi) 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis.

### 1. Síntese e propriedades químicas de $\beta$ -aminovinil halometil cetonas.

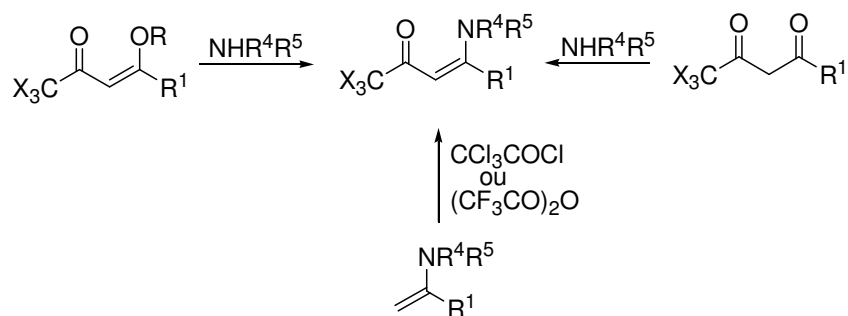
O método mais conveniente para a inserção de halogênios em compostos orgânicos é através da utilização de blocos precursores que já contenham halogênios. As  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas ou 1,1,1-trialo-4-amino-3-alquen-2-onas têm se mostrado importantes blocos precursores, devido a sua versatilidade na síntese de diferentes compostos heterocíclicos [21]. As  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas, também chamadas de  $\beta$ -enaminonas, são análogas aos compostos 1,3-dicarbonílicos e as 1,1,1-trialo-4-amino-3-alquen-2-onas. Estes compostos possuem sítios reativos de carbono bastante distintos, uma vez que o carbono carbonílico (C2) e o carbono- $\beta$  (C4), são dois centros eletrofílicos, enquanto que o carbono- $\alpha$  (C3) e o nitrogênio, são os centros nucleofílicos desta molécula (**Figura 2**).



**Figura 2.** Centros reativos de carbono das  $\beta$ -enamino halometil cetonas.



As  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas são normalmente sintetizadas a partir da reação entre aminas primárias ou secundárias e  $\beta$ -dicetonas [22] ou  $\beta$ -alcoxivinil cetonas [23], contendo o grupo halometila. Outro tipo de reação que fornece enaminonas halometiladas é a acilação de enaminas com cloreto de tricloroacetila [24] ou anidrido trifluoroacético [25] (**Esquema 4**).



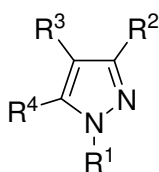
$R^1, R^4, R^5 = H, \text{alquil, aril}; X = Cl, F.$

$R = Me, Et.$

#### Esquema 4

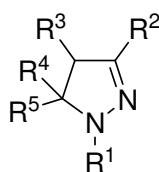
## 2. Síntese e propriedades químicas de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis.

Os pirazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros, pertencentes à classe dos azóis, os quais contêm três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio. Os 4,5-diidropirazóis são derivados não aromáticos que possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel e são conhecidos também como 2-pirazolininas ou  $\Delta^2$ -pirazolininas [26].



**Pirazol**

I



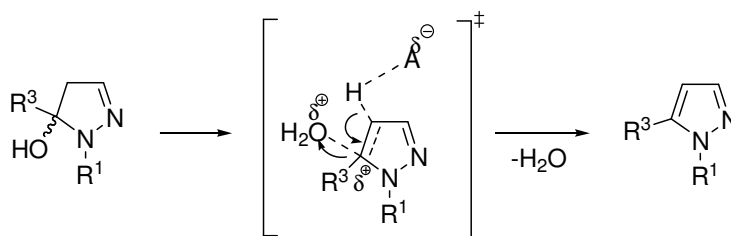
**4,5-diidro-1H-pirazol**

II

Vários métodos para a síntese de pirazóis têm sido desenvolvidos nos últimos anos, no entanto, grande parte destes leva a misturas isoméricas [1a]. Um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirazóis e seus derivados é a partir da

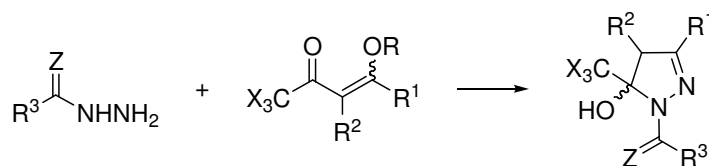
reação de ciclocondensação entre compostos 1,3-dieletrófilicos (cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, compostos 1,3-dicarbonílicos,  $\beta$ -cetoésteres) com 1,2-dinucleofílicos (hidrazinas substituídas). Esta reação de ciclocondensação pode ser classificada como tipo [3+2], a partir da reação de blocos precursores [CCC + NN].

A utilização de  $\beta$ -dicetonas substituídas por grupos fortemente retiradores de elétrons, permite o isolamento dos 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Segundo *Singh e col.* [27] a presença destes grupos nas posições 1, 3 ou 5 do anel dificulta a eliminação de água e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico, devido a uma desestabilização do complexo ativado que possui caráter catiônico. Desta forma, a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um complexo ativado similar ao de uma reação de eliminação de segunda ordem, E2 (*E1-like*) (**Figura 3**) [27].



**Figura 3.** Formação do complexo ativado na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

Neste contexto, a reação entre  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas e hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons possui um importante papel, uma vez que a mesma tem conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica [28]. A presença dos dois grupamentos retiradores de elétrons dificulta a reação de desidratação e tornam os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e, por isso, podem ser isolados (**Esquema 5**).



R = alquil;

R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> = H, alquil, aril, heteroaril;

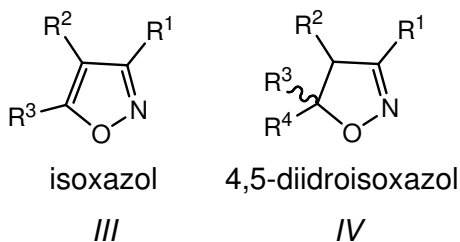
R<sup>2</sup> = H, alquil; Z = O, S, NH;

X = Cl, F;

## Esquema 5

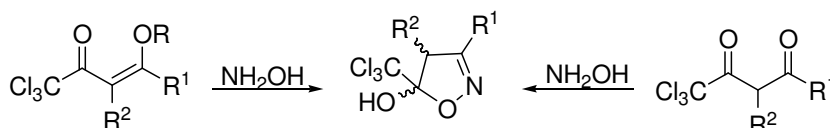
### 3. Síntese e propriedades químicas de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis.

Os isoxazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros, pertencentes à classe dos azóis, os quais contêm um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio em posições adjacentes. Os 4,5-diidroisoxazóis são derivados não aromáticos que possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel e são conhecidos também como 2-isoxazolininas ou  $\Delta^2$ -isoxazolininas [29], semelhante aos 4,5-diidropirazóis.



A síntese de isoxazóis vem sendo bem explorada pela condensação de blocos do tipo [CCC+NO] como 1,3-dicetonas ou cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e hidroxilamina ou [CNO+CC] representados por nitrilas *N*-óxido e alcenos ou alcinos [29], sendo estas reações conhecidas como [3+2]. Entretanto a utilização de materiais de partidas não simétricos (CCC ou CC) não garante o controle regioquímico da reação, os quais dependem do efeito estrutural desses precursores, da estabilidade do anel formado e/ou condições de reação [29]. A principal rota sintética para 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis é a rota [CCC+NO], a partir da

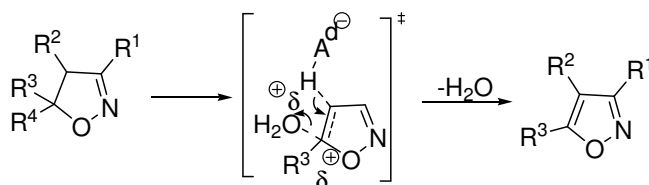
ciclocondensação de  $\beta$ -dicetonas ou  $\beta$ -alcoxivinil cetonas com hidroxilamina [30]. A utilização de  $\beta$ -dicetonas [31] ou  $\beta$ -alcoxivinil cetonas [32], ambas substituídas com o grupo triclorometil em posição  $\alpha$  a carbonila, reagindo com hidroxilamina fornecem 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroizoxazóis (**Esquema 6**).



$R^1, R^2 = H, \text{alquila, arila.}$

### Esquema 6

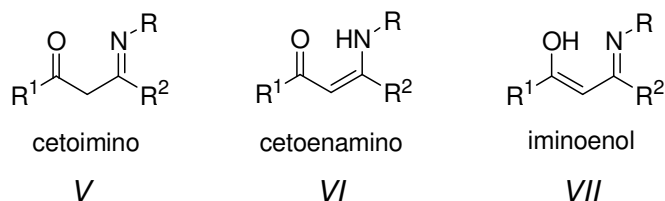
Os 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis, assim como os 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis, também são compostos que normalmente não são isolados devido a sua instabilidade sendo prontamente desidratados fornecendo o isoxazol aromático [29,33]. Entretanto quando grupos fortemente retiradores de elétrons, como grupo triclorometil, estão presentes na posição cinco do anel 2-isoxazolina estes acabam se tornando produtos estáveis e sendo isolados. A reação de desidratação dos 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis em meio ácido, semelhante à desidratação de anéis 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, ocorre como uma reação de eliminação de segunda ordem E2 (*E1-like*) onde a estabilidade do complexo ativado conta com a participação dos elétrons do átomo de oxigênio vizinho presente no anel isoxazol e o efeito doador de elétrons do grupo  $R^3$  ligado ao C(5) do isoxazol (**Figura 4**) [29,33].



**Figura 4.** Provável estrutura do complexo ativado na reação de desidratação de 4,5-diidroisoxazóis E2 (*E1-like*).

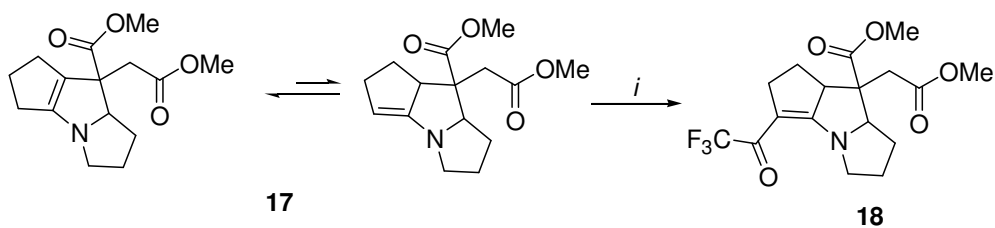
#### 4. Análise estrutural de $\beta$ -aminovinil halometil cetonas.

As  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas são compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados com um átomo de nitrogênio ligado ao carbono  $\beta$  deste sistema, o qual apresenta conjugação. Entretanto, pode existir três formas tautoméricas: (**V**) cetoimino, (**VI**) cetoenamino e (**VII**) iminoenol [34].



Estudos mostram que a maioria destes compostos existe na forma cetoenamino **VI** [35]. A estabilidade desta forma é devido a conjugação dos elétrons do átomo de nitrogênio com os elétrons das ligações  $\pi$  dos fragmentos  $\text{C}=\text{C}$  e  $\text{C}=\text{O}$ . A grande estabilidade alcançada pela forma **VI** também está associada aos tipos de substituintes localizados nas posições  $\alpha$  aos grupos  $\text{CO}$  e  $\text{CN}$  ( $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$ ). Em geral grupos retiradores de elétrons nestas posições favorecem o tautômero **VI**, enquanto que grupos doadores de elétrons favorecem a formação do tautômero **V** [35]. Substituintes alquil e aril no átomo de nitrogênio ( $\text{R}$ ) também contribuem no equilíbrio para a forma **VI** [36]. O iminoenol, forma **VII**, é observado em alguns compostos cíclicos que não representados como análogos aos compostos  $\beta$ -dicarbonílicos [37].

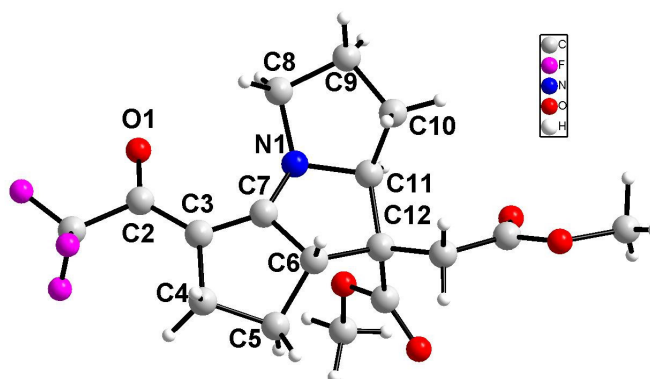
Em 1982, Harkema e col. [38] acilaram a enamina **17** (3,6 mmol) com anidrido trifluoracético (10 mL) a temperatura ambiente por 45 minutos obtendo a enamina **18** (Esquema 7).



*i*: Anidrido trifluoracético,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , t.a. (65%).

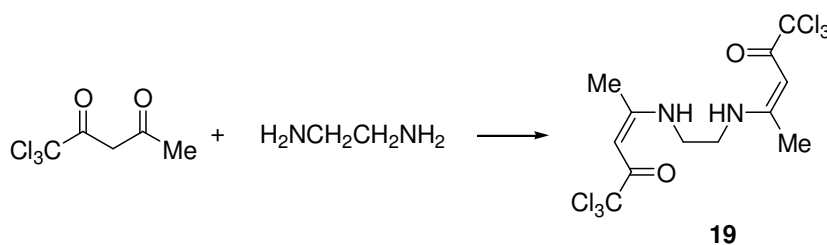
**Esquema 7**

A partir dos dados retirados do CCDC (*Cambridge Crystallographic Data Centre*) foi verificado que o sistema enaminona [O(1)=C(2)-C(3)=C(7)-N(1)] apresenta comprimentos de ligação típicos de um sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado (**Tabela 1** – pg 28) o sistema enaminona foi observado como um sistema plano com o átomo C(2) desviando 0,010 Å deste. Esta característica foi atribuída a deslocalização de carga em direção a carbonila (**Figura 5**).



**Figura 5.** Estrutura do composto **18**.

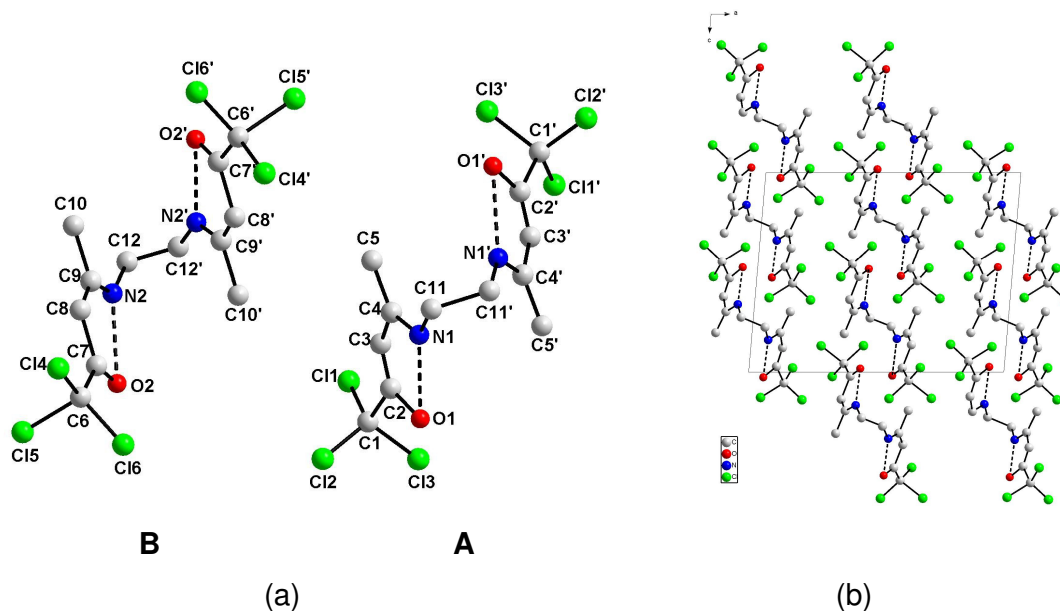
Em 1984, Olivares e col. [39] sintetizaram a enaminona **19** a partir da reação entre tricloroacetilacetona e etilenodiamino (**Esquema 8**).



**Esquema 8**

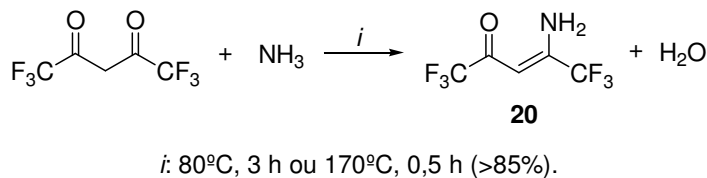
Através dos dados de difração de raios-X do composto **19** foi verificada a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica (quantidade mínima de átomos necessária para que, por reprodução, se consiga preencher toda cela unitária e formar a rede cristalina). A geometria da ligação exocíclica C(11)-C(11') e C(12)-C(12') foi comumente observada na conformação *gauche* com ângulos torsionais de 57,3 e -53,6° para N(1)-C(11)-C(11')-N(1') e N(2)-C(12)-C(12')-N(2') (**Figura 6a**). Os comprimentos de ligação do sistema enaminona estão de acordo com um sistema conjugado apresentando valores menores que ligações

simples N-C e C-C (**Tabela 1** – pg 28). Os autores relataram também que a estrutura cristalina da enaminona **19** foi estabilizada internamente por dois pares de ligações de hidrogênio N-H...O. A molécula A mostra N(1)...O(1) = 2,738 Å, N(1)-H(1) = 0,81 Å, H(1)...O(1) = 1,95 Å e N(1)-H(1)...O(1) = 165,2° e a molécula B mostra N(2)...O(2) = 2,662 Å, N(2)-H(2) = 0,95 Å, H(2)...O(2) = 1,94 Å e N(2)-H(2)...O(2) = 131,8°. Em ambos os casos o empacotamento é determinado por forças de van der Waals (**Figura 6b**) [39].



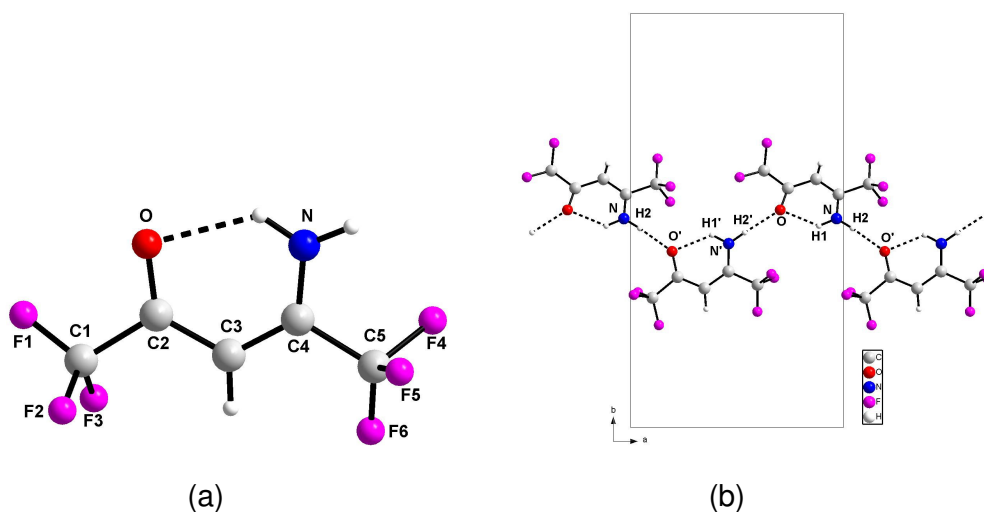
**Figura 6.** (a) Estrutura das duas moléculas independentes do composto **19**; (b) Projeção do empacotamento do composto **19** por interações de van der Waals ao longo do plano *ac*.

Em 1985, Johnson e col. [40] descreveram a síntese da enaminona **20** a partir do aquecimento (80°C por 3 h ou 170°C, por 0,5 h) do 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentano-2,4-diona e NH<sub>4</sub>HFA (sal que gera amônia) em uma ampôla sob vácuo (**Esquema 9**).



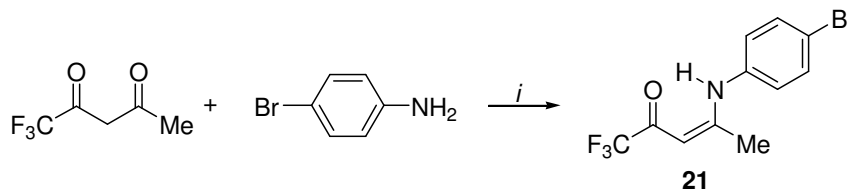
**Esquema 9**

A partir dos dados da difração de raios-X do composto **20** foi observada a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Estas possuíam geometria muito similar e eram essencialmente planas com os átomos C, H, N ou O desviando não mais que 0,08 Å do plano dos mínimos-quadrados destes átomos (**Figura 7a**). Os comprimentos de ligação estavam de acordo com um sistema conjugado (**Tabela 1** – pg 28). Cada molécula independente apresentou uma ligação de hidrogênio intramolecular com uma distância N...O de 2,7 Å. As moléculas empacotaram ao longo do plano *ab* sendo ligadas de forma alternada por ligações de hidrogênio intermoleculares N-H...O com distância N...O de 2,879 e 2,869 Å (**Figura 7b**) [40].



**Figura 7.** (a) Estrutura do composto **20**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **20**, formando cadeias infinitas ao longo do plano *ab*.

Em 1997, Sergienko e col. [41] relataram a síntese da enaminona **21** a partir da reação entre 1,1,1-trifluoracetilacetona e 4-bromoanilina (1:1) em benzeno. A reação foi realizada sob refluxo de benzeno por quatro horas (**Esquema 10**).

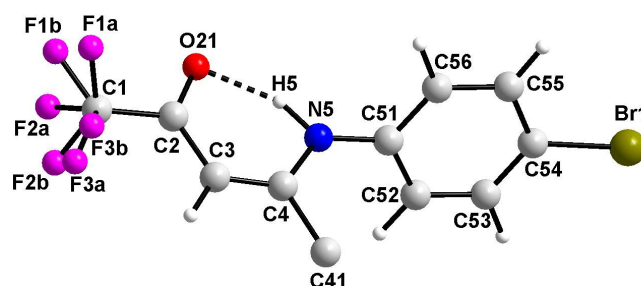


*i*: Ácido *p*-tolueno sulfônico, benzeno, refluxo, 4 h.

**Esquema 10**

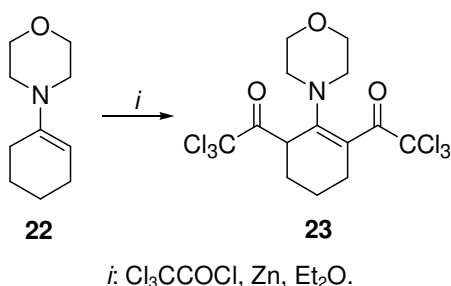


A partir da análise dos dados da difração de raios-X da enaminona **21** foi constatada a deslocalização de elétrons ao longo do fragmento enaminona a partir dos comprimentos de ligação os quais se mostraram em acordo com um sistema conjugado (**Tabela 1** – pg 28). A porção enaminona foi plana ( $\pm 0,01$  Å) e os átomos substituintes C(1), C(41) e C(51) estavam aproximadamente no mesmo plano ( $\pm 0,01-0,02$  Å) do fragmento O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5). A análise dos dados obtidos informaram que a fenila está posicionada a  $61,3^\circ$  em relação ao plano da enaminona. A estrutura revelou ainda uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo N-H...O formando um pseudo-anel heterocíclico de seis membros, com distâncias de  $2,627(9)$  Å para N(5)...O(21) e de  $1,69$  Å para H(5)...O(21) formando um ângulo de  $130^\circ$  para N(5)-H(5)...O(21) (**Figura 8**). A enaminona **21** não possuiu interações intermoleculares com contatos mais curtos que a soma dos raios de van der Waals dos átomos [41].



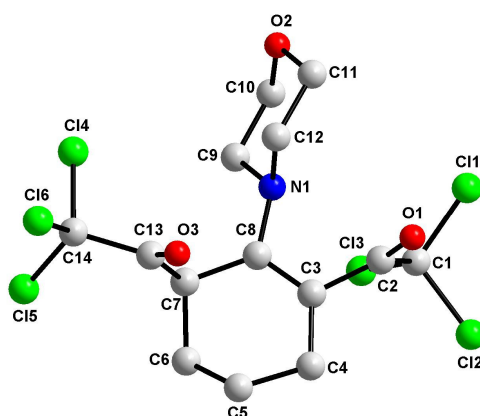
**Figura 8.** Estrutura do composto **21**.

Em 2000, Özbey e col. [42], através da reação de acilação da enamina **22** com cloreto de tricloroacetila, sintetizaram a enaminona **23**. A reação envolveu o uso de zinco metálico, e éter etílico como solvente (**Esquema 11**).



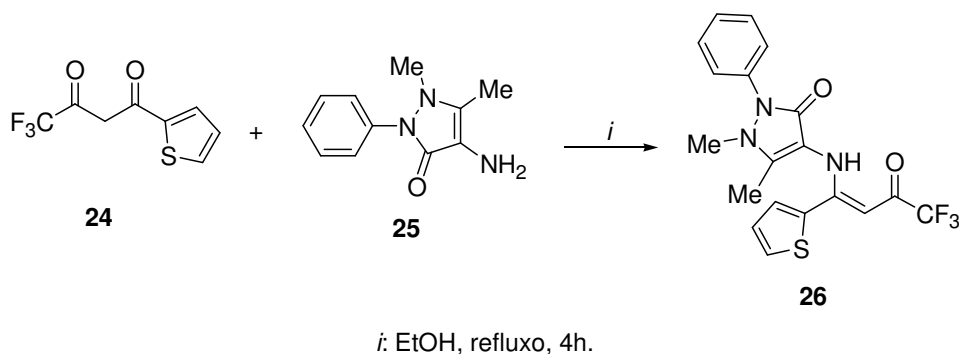
**Esquema 11**

A partir dos dados da difração de raios-X do composto **23** foi verificado que o ângulo diedro entre o plano principal [C(5)-C(4)-C(3)-C(8)-C(7)] do cicloexeno e o plano principal [C(9)/C(10)/C(11)/C(12)] da morfolina é de 66,2°. O átomo C(6) desviou 0,325 Å do plano principal [C(5)-C(4)-C(3)-C(8)-C(7)] do cicloexeno (**Figura 9**). A geometria observada para o anel morfolina mostra que o mesmo possuía a conformação de uma cadeira imperfeita, devido a distância perpendicular entre o plano principal C(9)/C(10)/C(11)/C(12) e o átomo N(1) ser diferente a deste mesmo plano com o átomo O(2). A distância perpendicular de N(1) e O(2) do plano principal definido pelos átomos C(9)/C(10)/C(11)/C(12) foi de 0,680 e -0,628 Å, respectivamente. Os grupos carbonilas apareceram posicionados *anti* com ângulos torsionais de -88,3 e 139,7° para C(1)-C(2)-C(3)-C(8) e C(8)-C(7)-C(13)-C(14), respectivamente. O 'H' ligado ao átomo C(7), o substituinte morfolina e o átomo C(2) estavam em posição equatorial enquanto que o átomo C(13) foi observado em posição axial em relação ao melhor plano do cicloexeno. O empacotamento cristalino foi governado unicamente por interações de van der Waals [42]. Os comprimentos de ligação da porção enaminona foram obtidos em acordo com as distâncias atribuídas a um sistema conjugado (**Tabela 1** – pg 28). Foi observado também que o comprimento de ligação C=O da porção enaminona é maior [C(2)-O(1) = 1,192 Å] que o comprimento da outra C=O [C(13)-O(3) = 1,155 Å], já esperado pela ressonância. A partir dos dados retirados do CCDC pode-se concluir que a ressonância foi diminuída devido a carbonila estar fora do plano da enamina apresentando um ângulo torsional de 98,36° para O(1)-C(2)-C(3)-C(8).



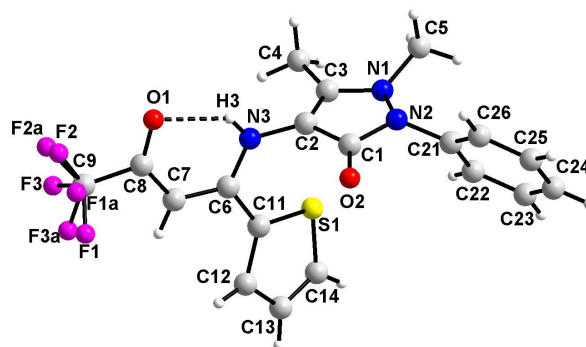
**Figura 9.** Estrutura do composto **23**.

Em 2002, Yu e col. [43] relataram a síntese da enaminona **26** a partir da reação entre a 1,3-dicetona **24** e a amino-pirazolinona **25** (1:1). A reação foi realizada em refluxo de etanol por quatro horas (**Esquema 12**).



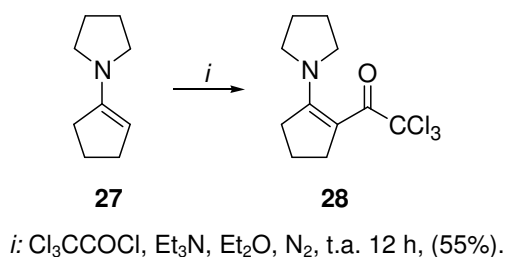
### Esquema 12

A partir dos dados da difração de raios-X do composto **26** foi constatado que o sistema enaminona é plano, com o átomo C(6) desviando por 0,010 Å do plano médio desse sistema. O ângulo diedro entre o plano da enaminona e o plano do tienil foi de 22,48° considerando o plano da enaminona e o plano do anel pirazolinona foi observado um ângulo de 84,1°. Os comprimentos de ligação do sistema enaminona estavam de acordo com os comprimentos de um sistema conjugado (**Tabela 1** – pg 28). A disposição dos átomos C(5) e C(21) do anel pirazolinona foi de 0,454 e -0,479 Å, respectivamente, mostrando que o grupo metila ligado ao N(1) e a fenila ligado ao N(2) estavam em lados opostos com um ângulo torsional de 51,2° para C(21)-N(2)-N(1)-C(5). O ângulo diedro observado entre a pirazolinona e a fenila foi de 115,26°. A molécula apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular N(3)-H(3)...O(1) [H(3)...O(1) 2,04 Å, N(3)...O(1) 2,702 Å e N(3)-H(3)...O(1) 139°] (**Figura 10**) [43].



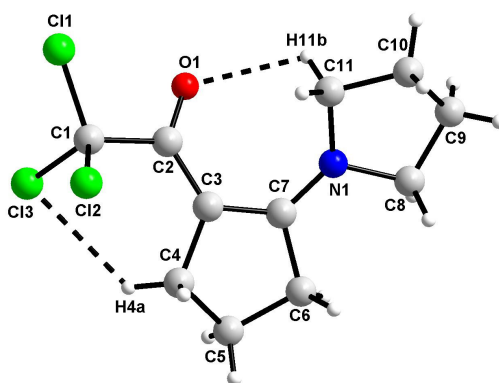
**Figura 10.** Estrutura do composto **26**.

Em 2003, Kaynak e col. [44] sintetizaram a enaminona **28** através da acilação da enamina **27** com cloreto de tricloroacetila e trietilamina (1:1:1). A reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio utilizando éter etílico como solvente a temperatura ambiente (**Esquema 13**).



### Esquema 13

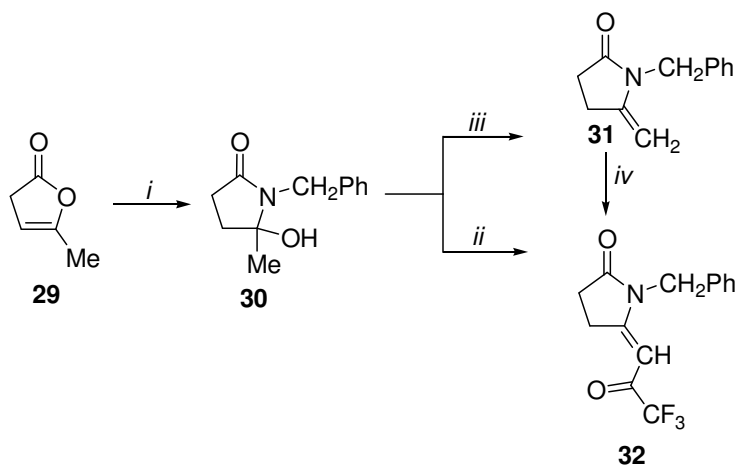
A partir dos dados da difração de raios-X da enaminona **28** foi constatado que o anel ciclopenteno tem uma conformação envelope e o átomo C(5) está deslocado do plano C(4)-C(3)-C(7)C(6) por -0,430 Å. O grupo cetona ligado ao C(3) e o anel pirrolidina conectado ao C(7) estavam levemente posicionados em direções opostas, com os ângulos torsionais de -171,5 e 177,4° para C(1)-C(2)-C(3)-C(7) e C(3)-C(7)-N(1)-C(8), respectivamente. Os comprimentos de ligação da porção enaminona mostram-se de acordo com os dados da **Tabela 1** (pg 28) demonstrando que esse sistema possui conjugação eletrônica. Kaynak e col. atribuíram a ligação de hidrogênio intramolecular C(11)-H(11b)⋯O(1) devido ao fato do sistema enaminona ser plano [H(11b)⋯O(1) 2,32 Å, C(11)⋯O(1) 2,792 Å e C(11)-H(11b)⋯O(1) 109°] (**Figura 11**) [44].



**Figura 11.** Estrutura do composto **28**.

Adicionalmente a estrutura é estabilizada por outras ligações de hidrogênio intramoleculares C(4)-H(4a)⋯Cl(3) [H(4a)⋯Cl(3) 2,73 Å, C(4)⋯Cl(3) 3,434 Å e C(4)-H(4a)⋯Cl(3) 130°] e intermoleculares C(6)-H(6b)⋯O(1) [H(6b)⋯O(1) 2,54 Å, C(6)⋯O(1) 3,502 Å e C(6)-H(6b)⋯O(1) 171° (2-x, 1-y, -1-z)] e C(8)-H(8b)⋯O(1) [H(8b)⋯O(1) 2,50 Å, C(8)⋯O(1) 3,388 Å e C(8)-H(8b)⋯O(1) 152° (1/2+x, 1/2-y, -1-z)] [44].

Em 2003, Padwa e col. e Padwa e Rashatasakhon [45] descreveram a síntese da enaminona **32**, como mostrado no **Esquema 14**. A rota sintética teve início com a reação da benzilamina (5,6 mmol) com a lactona **29** (5,1 mmol), em água, a temperatura ambiente, por uma hora, fornecendo a hidróxi-lactama **30**. Posteriormente, a lactama **30** (0,5 mmol) foi acilada com anidrido trifluoracético, utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente e na presença de piridina (4,9 mmol). Quando fora utilizado refluxo o produto **31** foi obtido enquanto que a reação a temperatura ambiente forneceu o composto **32**.



*i*: PhCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, t.a. 1 h.

*ii*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 10 min, (79%).

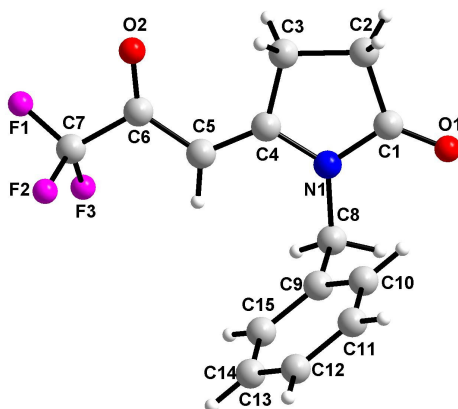
*iii*: (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo, 16h.

*iv*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 10 min, (85%).

### Esquema 14

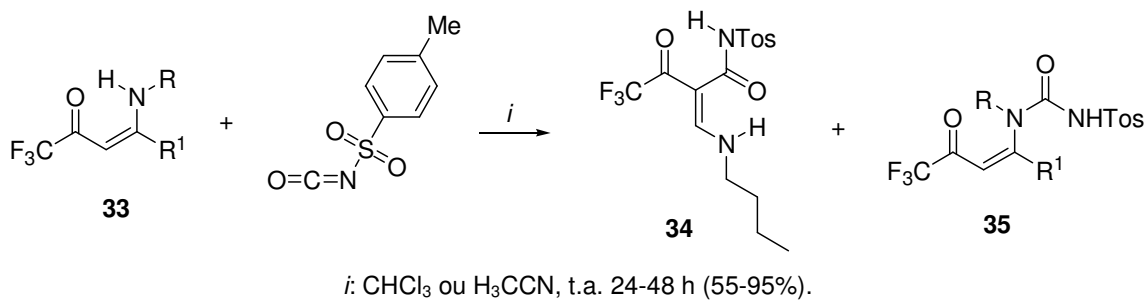
A partir dos dados do composto **32** retirados do CCDC foi constatada que duas moléculas independentes estão presentes na unidade assimétrica com parâmetros geométricos similares. O anel pirrolidinona foi quase plano com o átomo C(4) desviando 0,054 Å do plano N(1)-C(1)-C(2)-C(3) (3,07°). Pode ser observado também que o sistema enaminona estava quase no mesmo plano do anel de cinco

membros com um ângulo torsional de  $-175,32^\circ$  para N(1)-C(4)-C(5)-C(6). Os comprimentos de ligação da porção enaminona mostraram-se mais curtos caracterizando a conjugação eletrônica (**Tabela 1** – pg 28). A fenila e a pirrolidinona apresentaram um ângulo diedro de  $71,84^\circ$  (**Figura 12**).



**Figura 12.** Estrutura do composto **32**.

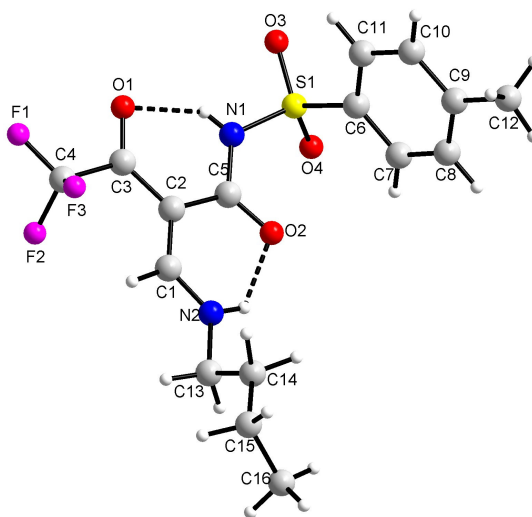
Em 2003, Lyutenko e col. [46] relataram a síntese de uma série de enaminonas, que levou a formação de uma mistura de produtos (**34 e 35**), a partir da reação entre a enaminona **33** e isocianato de toсила a temperatura ambiente (**Esquema 15**).



<b>33-35</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>
R	H	Me	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	CH <sub>2</sub> Ph	Me	Me
R <sup>1</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	Ph

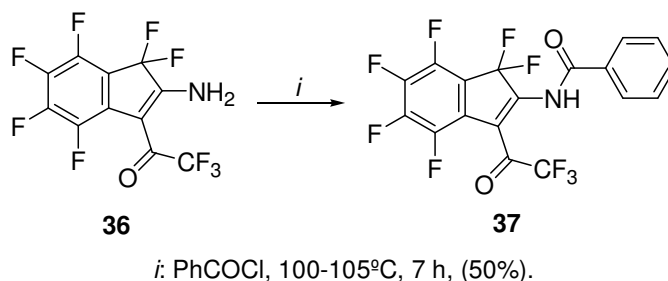
**Esquema 15**

A partir dos dados da difração de raios-X foi constatada a configuração *E* para o composto **34e**, devido as ligações de hidrogênio intramolecular N(1)-H(1)···O(1) [N(1)···O(1) 2,607(4) Å, N(1)-(H1)···O(1) 142(3)°] e N(2)-H(2)···O(2) [N(2)···O(2) 2,615(4) Å, N(2)-(H2)···O(2) 130(3)°] (**Figura 13**). A porção S(1)N(1)C(5)O(2)C(2)C(3)O(1)C(1)N(2) foi observada como uma estrutura plana com um desvio a partir do r.m.s. (raiz quadrada da média dos valores) de 0,09 Å. Os comprimentos de ligação da porção enaminona também foram mais curtos e estavam de acordo com um sistema conjugado (**Tabela 1** - pg 28), entretanto houve uma conjugação adicional do fragmento enaminona com a porção amida com distância de ligação de 1,461(4) Å para C(2)-C(5), de 1,370(4) Å para N(1)-C(5) e de 1,231(4) Å para C(5)-O(2) [46].



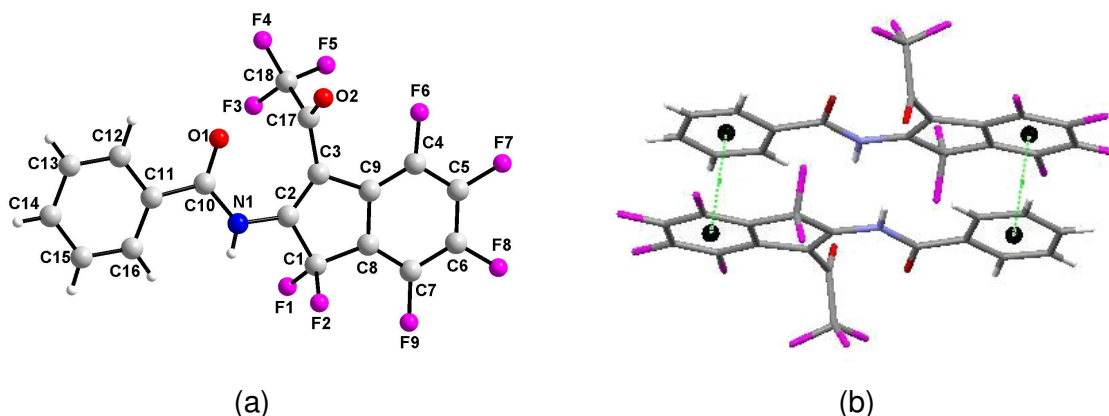
**Figura 13.** Estrutura do composto **34e**.

Em 2004, Karpov e col. [47] realizaram a *N*-acilação do composto **36** (0,18 mmol) com cloreto de benzoíla (0,21 mmol) sob aquecimento por sete horas tendo obtido uma mistura do material de partida **36** e da enaminona **37** em uma razão de 1:3 (**Esquema 16**). Depois de separar por coluna cromatográfica, em sílica gel e utilizando clorofórmio como eluente, o produto **37** foi obtido na forma pura.



### Esquema 16

Através dos dados da difração de raios-X do composto **37** foi verificado que o sistema enamina e a porção amida estão quase no mesmo plano, com um ângulo torsional de 8,2° para C(3)-C(2)-N(1)-C(10). A fenila também foi obtida neste mesmo plano com um ângulo diedro de -5,0° para N(1)-C(10)-C(11)-C(16) (**Figura 14a**). A análise por difração de raios-X da enaminona **37** demonstrou que a mesma possui seu arranjo cristalino na forma de dímeros devido ao empilhamento por interações  $\pi\cdots\pi$  (fenila $\cdots$ polifluorfenila), com distâncias entre as centróides dos anéis de 3,622 Å, a distância média entre os planos é de 3,54 Å e o ângulo de 5,1° (**Figura 14b**) [47].



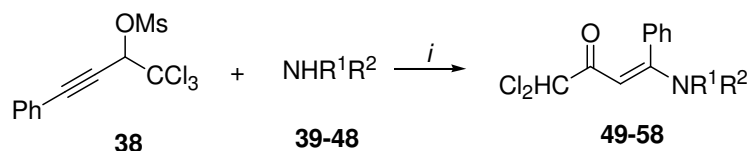
**Figura 14.** (a) Estrutura do composto **37**; (b) Projeção da interação  $\pi\cdots\pi$  entre a fenila e polifluorfenila do composto **37**.

A partir dos dados retirados do CCDC foi constatado que os comprimentos de ligação da porção enaminona não estavam totalmente de acordo com um sistema conjugado (**Tabela 1** - pg 28). Nesse sistema, a carbonila C(17)-O(2) foi observada fora do plano da enamina, uma vez que esta possuía um ângulo torsional de 95,78° para O(2)-C(17)-C(3)-C(2) apresentando um comprimento de ligação de 1,197 Å



para C(17)-O(2), valor condizente com o comprimento C=O de cetonas não conjugadas [48].

Em 2005, Si e col. [49] sintetizaram uma série de enaminonas **49-58** ao reagir o alcino **38** (5 mmol) com diferentes aminas **39-48** (5,5 mmol). A reação foi realizada em DMF a 55-60°C por dez horas utilizando trietilamina (12,5 mmol) (**Esquema 15**).

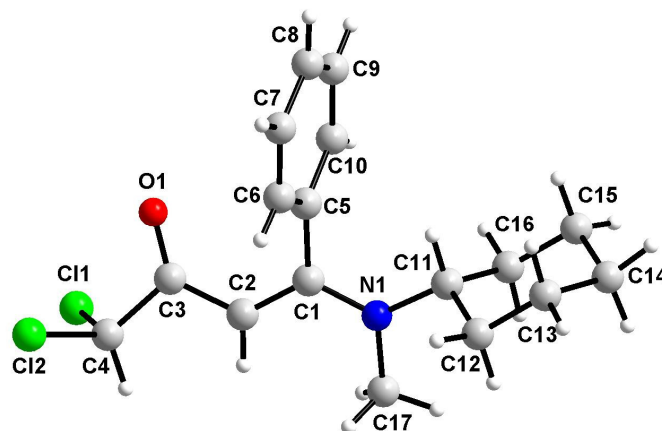


*i*: Et<sub>3</sub>N, DMF, 55-60°C, 10 h, (37-91%).

Compostos	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Compostos	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>39, 49</b>	H	Bn	<b>44, 54</b>	H	4-OMePh
<b>40, 50</b>	H	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	<b>45, 55</b>	H	2-OMePh
<b>41, 51</b>	H	CH <sub>3</sub> CHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>46, 56</b>	H	4-Me
<b>42, 52</b>	Me	cicloexil	<b>47, 57</b>	H	4-FPh
<b>43, 53</b>	H	Ph	<b>48, 58</b>	H	4-CF <sub>3</sub> OPh

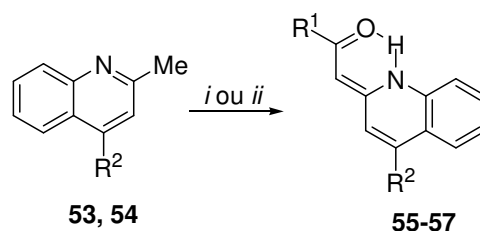
### Esquema 15

A partir dos dados da enaminona **52** retirados do CCDC foi constatado que o substituinte cicloexila tem seu plano principal definido com um ângulo torsional de 0,2° para C(12)C(13)C(15)C(16) com os átomos C(11) e C(14) desviando desse plano por 0,327 e -0,319 Å, respectivamente. A porção enaminona foi aproximadamente plana com um ângulo torsional de 6,63 e -172,54° para C(1)-C(2)-C(3)-O(1) e N(1)-C(1)-C(2)-C(3), respectivamente. Os comprimentos de ligação deste fragmento estavam de acordo com os comprimentos de ligações de um sistema conjugado (**Tabela 1** - pg 28). Também foi observado que a fenila está posicionada quase perpendicularmente ao fragmento enaminona, tendo apresentado um ângulo diedro de 77,52° para C(2)-C(1)-C(5)-C(6) (**Figura 15**).



**Figura 15.** Estrutura do composto **52**.

Em 2006, Khouzani e col. [50] reagiram 2-metilquinolinas **53** (10 mmol) com difluoroacetato de etila (12 mmol) e *n*-butillítio em hexano (12 mmol – 2,5M) obtendo a enaminona **55**. A reação foi realizada a 35°C sob atmosfera de argônio por 22 horas em éter etílico. Os mesmos pesquisadores acilaram 2-metilquinolinas **53** e **54** com anidrido trifluoroacético e piridina (1:3:5) em benzeno obtendo as enaminonas **55-57** (**Esquema 18**).



*i*: CHF<sub>2</sub>COOEt, *n*-BuLi em hexano (2,5M), Et<sub>2</sub>O, 35°C, 22 h, (65%).

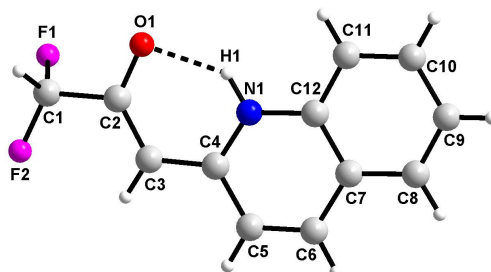
*ii*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Py, benzeno, (59-70%).

<b>Composto</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>53, 55</b>	CHF <sub>2</sub>	H
<b>54, 56</b>	CF <sub>3</sub>	Cl
<b>57</b>	CF <sub>3</sub>	H

**Esquema 18**

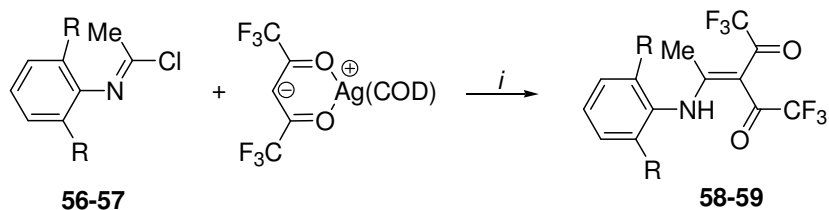
A partir dos dados retirados do CCDC do composto **55** foi observado que o sistema enaminona foi aproximadamente plano com o ângulo torsional de 0,87 e -2,04° para N(1)-C(4)-C(3)-C(2) e O(1)-C(2)-C(3)-C(4), respectivamente. Este fragmento estava no mesmo plano do anel heterocíclico com um ângulo diedro de 178,07° para C(3)-C(4)-N(1)-C(12). Os comprimentos de ligação da porção

enaminona estavam de acordo com um sistema conjugado (**Tabela 1** - pg 28). A molécula está na configuração *Z* com uma ligação de hidrogênio intramolecular formando um pseudo anel de seis membros com comprimentos de ligação de 2,616 Å para N(1)⋯O(1) (**Figura 16**).



**Figura 16.** Estrutura do composto **55** mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular.

Em 2006, Zhang e col. [51] sintetizaram as enaminonas **58-59** conforme a reação da imina **56-57** com ciclooctadienoexafluoracetilacetato de prata [Ag(COD)-(hfacac)] (1:1). A reação foi realizada em tolueno, a temperatura ambiente por duas horas (**Esquema 19**).



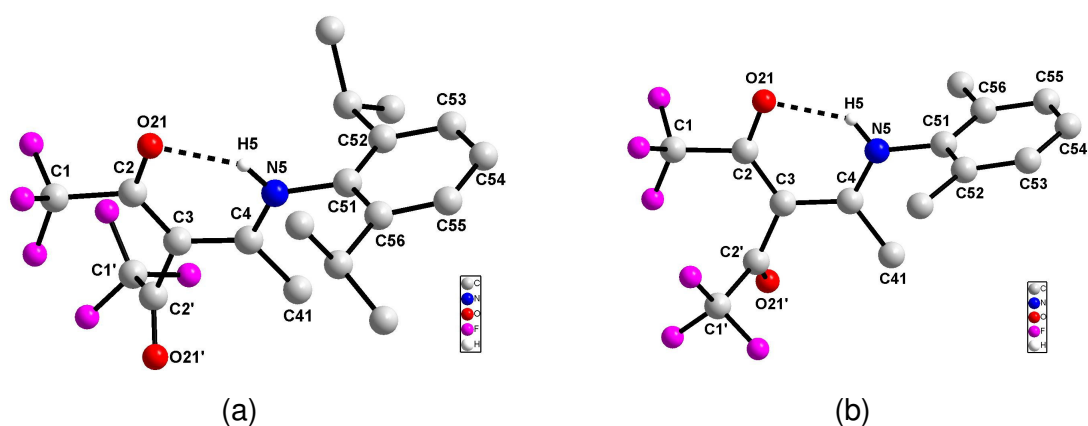
*i*: tolueno, t.a, 2 h, (79-96%).

<b>Compostos</b>	<b>R</b>
<b>56, 58</b>	<i>i</i> -Pr
<b>57, 59</b>	Me

**Esquema 19**

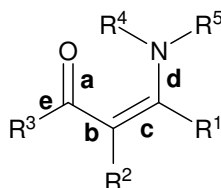
A partir dos dados da difração de raios-X das duas enaminonas sintetizadas (**58-59**) foi observado que os dois compostos possuíam a porção enaminona plana devido à ligação de hidrogênio intramolecular N-H⋯O. Essa ligação de hidrogênio induziu esta parte da molécula a adotar a forma de um “U” (**Figura 17a-b**). A fenila foi observada em posição aproximadamente perpendicular ao plano do fragmento enaminona tendo apresentado ângulos torsionais similares para C(4)-N(5)-C(51)-

C(52) de 86,9 e 81,5° nas moléculas **58** e **59**, respectivamente. Os comprimentos de ligação da porção enaminona estavam de acordo com um sistema conjugado (**Tabela 1** – pg 28). Os dados de difração de raios-X revelaram ainda que a carbonila, a qual participa da ligação de hidrogênio, tem um comprimento maior [C(2)=O(21) 1,241 e 1,237 Å, para **58** e **59**, respectivamente] que a outra carbonila que se mostrou fora do plano do sistema conjugado [C(2')=O(21') 1,201 e 1,202 Å, para **58** e **59**, respectivamente] [51]. Esse maior comprimento foi atribuído a deslocalização de cargas.



**Figura 17.** (a) Estrutura do composto **58**; (b) Estrutura do composto **59**.

Em suma, os dados provenientes da literatura demonstraram que as  $\beta$ -enaminonas tem o fragmento O=C-C=C-N plano, bem característico para uma estrutura que apresenta conjugação (**Tabela 1** – pg 28). Esta conjugação, normalmente, é acentuada quando a molécula possui em sua estrutura o grupo NH, favorecendo a ligação de hidrogênio intramolecular (N-H $\cdots$ O) formando um pseudo-anel de seis membros, considerado este anel algumas vezes aromático [52].

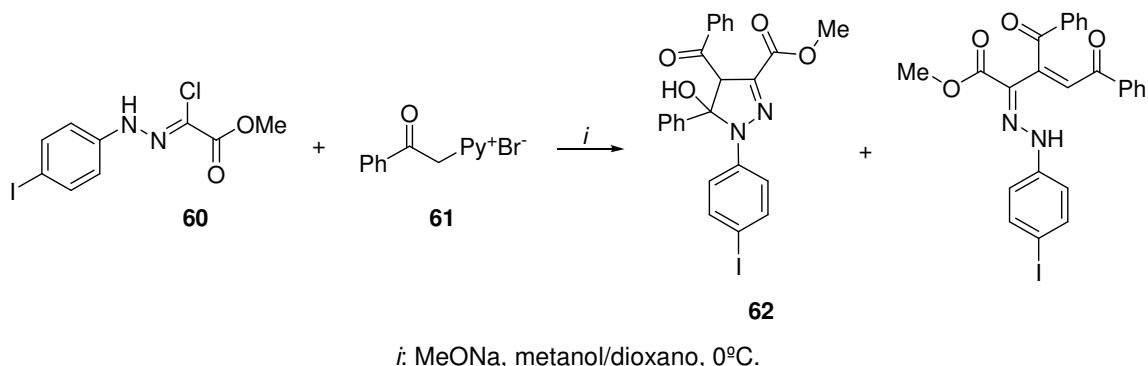
**Tabela 1.** Valores de comprimento (Å) de ligação selecionados para  $\beta$ -enaminonas.

<i>Composto</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>ref.</i>
<b>18</b>	1,231	1,419	1,371	1,329	1,522	38
<b>19</b>	1,112	1,553	1,254	1,316	1,571	39
<b>20</b>	1,232	1,393	1,358	1,303	1,524	40
<b>21</b>	1,232	1,419	1,324	1,363	1,493	41
<b>23</b>	1,195	1,497	1,324	1,428	1,566	42
<b>26</b>	1,236	1,396	1,401	1,341	1,524	43
<b>28</b>	1,228	1,412	1,399	1,323	1,575	44
<b>32</b>	1,222	1,428	1,370	1,371	1,539	45
<b>34e</b>	1,226	1,434	1,391	1,302	1,536	46
<b>37</b>	1,197	1,500	1,340	1,377	1,543	47
<b>52</b>	1,213	1,413	1,382	1,342	1,536	49
<b>55</b>	1,266	1,392	1,408	1,352	1,521	50
<b>58</b>	1,241	1,417	1,417	1,324	1,542	51
<b>59</b>	1,237	1,416	1,423	1,320	1,544	51

### 5. Análise estrutural de 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis

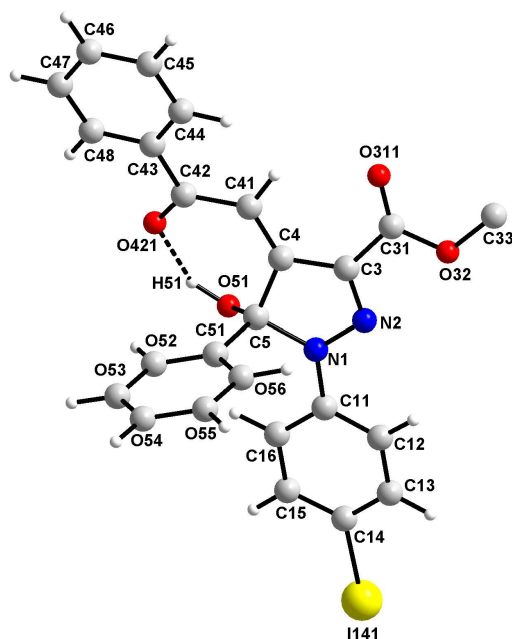
Compostos com o anel 4,5-diidropirazol têm uma ligação dupla característica entre os átomos N(2) e C(3) e uma ligação entre os átomos C(4) e C(5) [53]. Já os compostos que possuem em sua estrutura o anel pirazolínico na forma aromática apresentam uma deslocalização de elétrons  $\pi$  ao longo dos 5 átomos [N(1)-N(2)-C(3)-C(4)-C(5)], desta forma apresentam um comprimento da ligação maior para os átomos N(2)-C(3) [54]. Os comprimentos de ligação dos compostos 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis apresentados nesta revisão da literatura estão apresentados na **Tabela 4** (pg 59).

Em 1972, Andreetti e col. [55] obtiveram o 4,5-diidropirazol **62** mais o subproduto *N*-acilado a partir da reação da hidrazona **60** com a cetona **61** na presença de metóxido de sódio em metanol/dioxano a 0°C (**Esquema 20**).



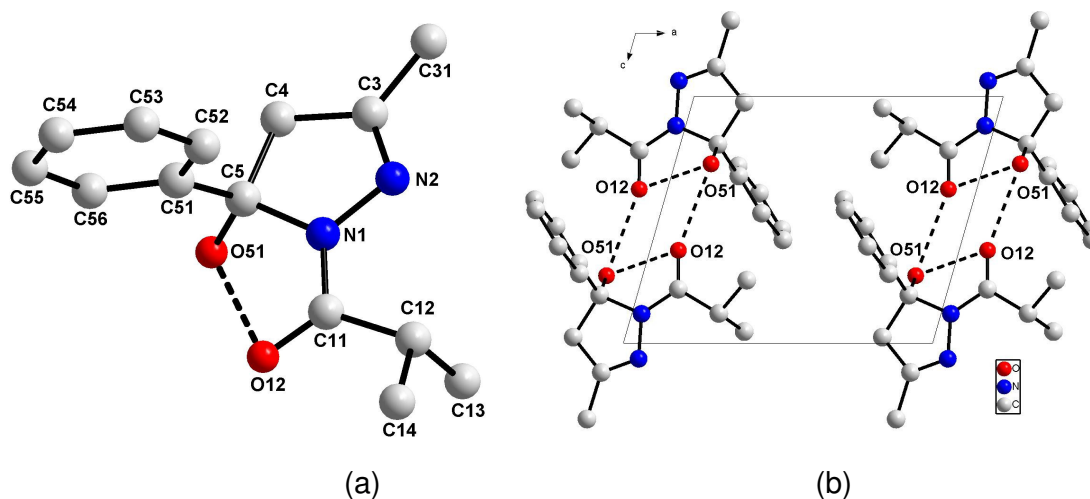
### Esquema 20

A partir dos dados da difração de raios-X do composto **62** foi verificado que o anel 4,5-diidropirazol apresentou o átomo C(5) fora do plano N(1)-N(2)-C(3)-C(4) por 0,028 Å. O átomo C(33) está situado significativamente fora do plano C(3)C(31)O(32)O(311) por 0,079 Å. Desconsiderando a fenila C(51)-C(56) e a hidroxila, ambos ligados ao C(5), todo o restante da molécula encontra-se em um plano, com o átomo C(5) desviando deste plano por 0,58 Å. O ângulo entre o plano do pirazol e o plano da carboxila foi de 8,0° e do pirazol e da fenila na posição-1 foi de 12,4°. A estrutura apresentou uma ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e a carbonila da cetona [O(51)⋯O(421) = 2,654(9) Å, O(51)-H(51)⋯O(421) = 138,5°] (**Figura 18**). Adicionalmente, a molécula mostrou interações de van der Waals entre os átomos da carboxila e o oxigênio da hidroxila apresentando uma distância média de 3,199 Å [55].



**Figura 18.** Estrutura do composto **62**.

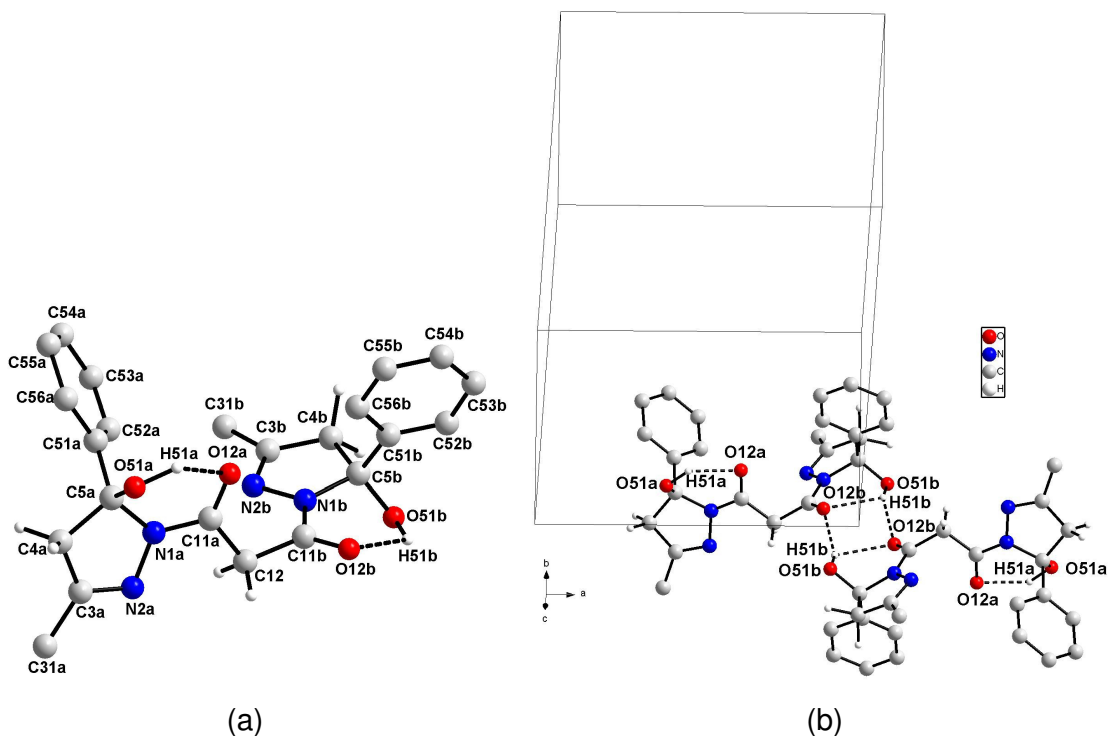
Em 1987, Khudoyarov e col. [56] sintetizaram e realizaram um estudo estrutural do 4,5-diidropirazol **63** (**Figura 19a**). A partir dos dados retirados do CCDC foi verificado que o anel 2-pirazolina é plano com o átomo C(5) desviando do plano principal do anel [N(1)-N(2)-C(3)-C(4)] ( $-3.03^\circ$ ) por  $0,051 \text{ \AA}$ . A carbonila está no mesmo plano do anel pirazólico com um ângulo diedro para N(2)-N(1)-C(11)-O(12) de  $-179,34^\circ$ , enquanto que a fenila está quase perpendicular ao anel heterocíclico com um ângulo diedro para C(4)-C(5)-C(51)-C(52) de  $-72,44^\circ$ . O composto **63** apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular [O(51)⋯O(12) =  $2,901 \text{ \AA}$ ] formando um pseudo-anel de seis membros e uma ligação de hidrogênio intermolecular [O(51)⋯O(12) =  $2,851 \text{ \AA}$  ( $-x, 1-y, 1-z$ )] formando dímeros (**Figura 19b**).



**Figura 19.** (a) Estrutura do composto **63**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **63** formando dímeros ao longo do plano *ac*.

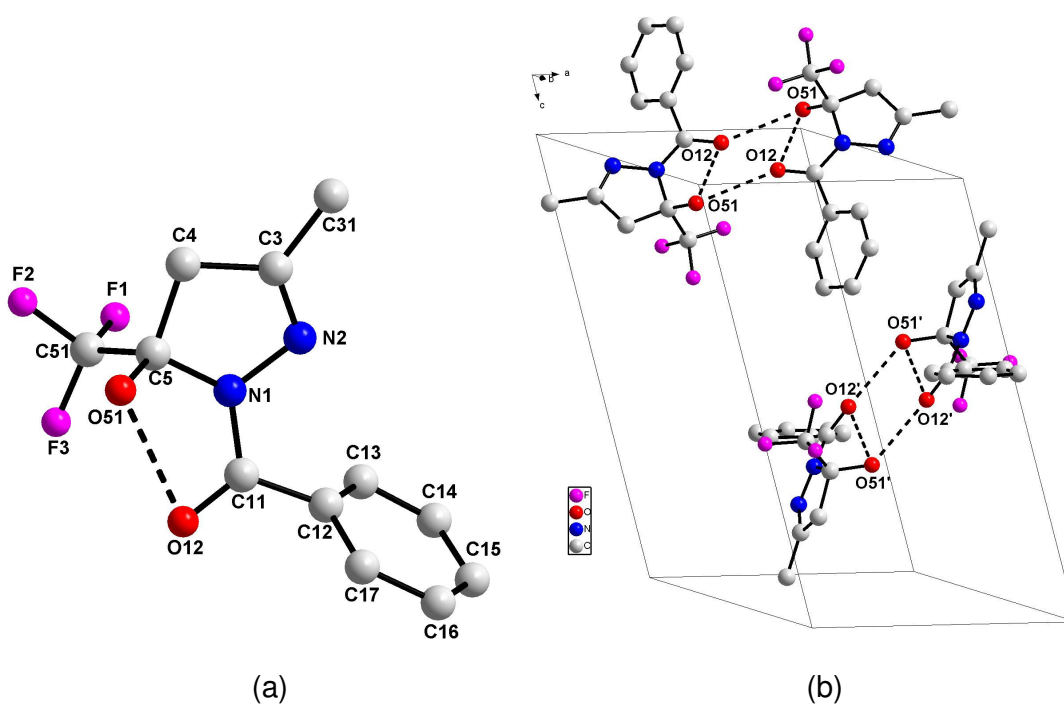
Em 1988, Umarov e col. [57] sintetizaram e realizaram um estudo das características estruturais do 4,5-diidropirazol **64** (**Figura 20a**). A partir dos dados retirados do CCDC foi verificado que os anéis heterocíclicos de cada molécula, presente na cela unitária, apresentam parâmetros estruturais diferentes. O lado A da molécula tem o anel 4,5-diidropirazol plano com o átomo C(4a) desviando do plano C(5a)-N(1a)-N(2a)-C(3a) por  $-0,028 \text{ \AA}$ . Entretanto, o lado B da molécula tem o N(1b) desviando do plano [N(2b)-C(3b)-C(4b)-C(5b)] do anel por  $-0,009 \text{ \AA}$ . O ângulo diedro entre os dois anéis pirazolínicos foi obtido em  $82,21^\circ$ . A posição da carbonila e da fenila no lado A da molécula está a  $169,98^\circ$  [N(2a)-N(1a)-C(11a)-O(12a)] e  $-100,47^\circ$  [C(4a)-C(5a)-C(51a)-C(52a)], respectivamente, do anel heterocíclico. Entretanto, os valores para o lado B apresentaram diferenças discretas com  $-0,14^\circ$  [N(2b)-N(1b)-C(11b)-O(12b)] para orientação da carbonila e  $81,91^\circ$  [C(4b)-C(5b)-C(51b)-C(52b)] para a fenila em relação ao anel de cinco membros. Estas diferenças, provavelmente, estão associadas as ligações de hidrogênio, pois o lado B apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular [O(51b)⋯O(12b) =  $3,056 \text{ \AA}$ ] e uma intermolecular [O(51b)⋯O(12b) =  $2,826 \text{ \AA}$  ( $2-x, -y, 2-z$ )] formando dímero, enquanto que o lado A possui apenas a interação intramolecular [O(51a)⋯O(12a) =  $2,803 \text{ \AA}$ ] (**Figura 20b**).





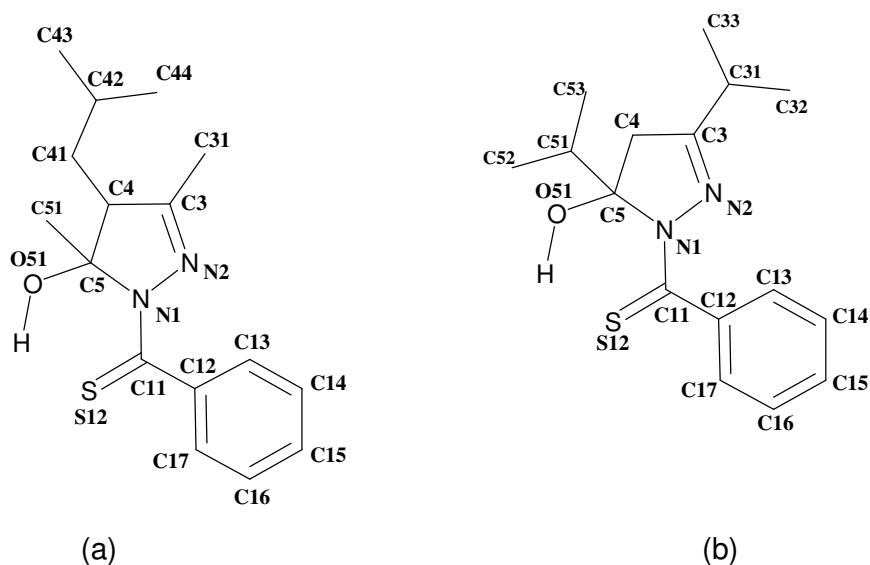
**Figura 20.** (a) Estrutura do composto **64**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **64** formando dímeros.

Em 1992, Toshev e col. [58] sintetizaram e realizaram um estudo estrutural por difração de raios-X do 4,5-diidropirazol **65** (**Figura 21a**). A partir dos dados retirados do CCDC foi constatada a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica com parâmetros estruturais similares. O anel 4,5-diidropirazol do composto **65** é plano com o átomo C(5) desviando do plano N(1)-N(2)-C(3)-C(4) ( $3,34^\circ$ ) por  $-0,058 \text{ \AA}$ . A carbonila apresentou um ângulo torsional de  $172,37^\circ$  para N(2)-N(1)-C(11)-O(12) em relação ao anel heterocíclico. Por outro lado, o ângulo entre o plano da fenila e o plano do pirazol foi de  $52,48^\circ$ . A molécula apresentou ligações de hidrogênio intra- [ $\text{O}(51)\cdots\text{O}(12) = 2,784 \text{ \AA}$ ] e intermolecular [ $\text{O}(51)\cdots\text{O}(12) = 2,822 \text{ \AA} (1-x, 1-y, -z)$ ] formando dímeros (**Figura 21b**).



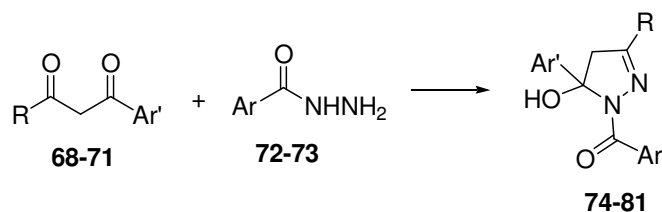
**Figura 21.** (a) Estrutura do composto **65**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **65** formando dímeros.

Em 1992, Toshev e col. [59] sintetizaram e realizaram um estudo estrutural dos 4,5-diidropirazóis **66** e **67** (**Figura 22**). A partir da análise por difração de raios-X foi verificado que o átomo C(11) possui geometria trigonal plana nas estruturas **66** e **67** com ângulos de ligação próximo a  $120^\circ$ . A análise dos comprimentos de ligação para C(11)=S(12) revelaram um caráter de dupla ligação com valores de 1,691(5) e 1,672(8) Å nos compostos **66** e **67**, respectivamente, assim como, N(2)=C(3) exibiu a mesma característica com valores de 1,284(6) e 1,261(9) Å para os mencionados compostos. Com um ângulo torsional de  $174,6$  e  $178,8^\circ$  para N(2)-N(1)-C(11)-S(12) nos 4,5-diidropirazóis **66** e **67**, respectivamente, mostrou que o grupo C=S e o anel 4,5-diidropirazol estão praticamente no mesmo plano. Outro dado observado foi o ângulo entre o plano da fenila e o plano do pirazol obtido com  $64,0$  e  $50,0^\circ$  nos compostos **66** e **67**, respectivamente [59].



**Figura 22.** (a) Estrutura do composto **66**; (b) Estrutura do composto **67**.

Em 1992, Joshi e col. [60] propuseram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis **74-81** a partir da reação de ciclocondensação de 1,3-dicetonas **68-71** e hidrazidas **72-73** (**Esquema 21**). Posteriormente, essas pirazolininas foram utilizadas como ligantes na complexação com níquel.

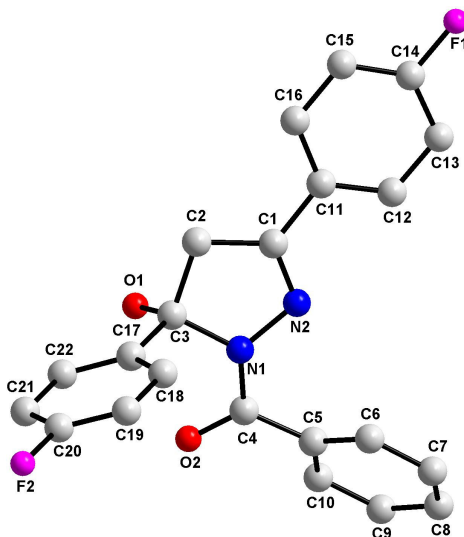


<b>Composto</b>	<b>Ar</b>	<b>R</b>	<b>Ar'</b>
<b>74</b>	Ph	Me	4-FPh
<b>75</b>	4-FPh	Me	4-FPh
<b>76</b>	Ph	Et	4-FPh
<b>77</b>	4-FPh	Et	4-FPh
<b>78</b>	Ph	Me	4-F-3-MePh
<b>79</b>	4-FPh	Me	4-F-3-MePh
<b>80</b>	Ph	4-FPh	4-FPh
<b>81</b>	4-FPh	4-FPh	4-FPh

**Esquema 21**

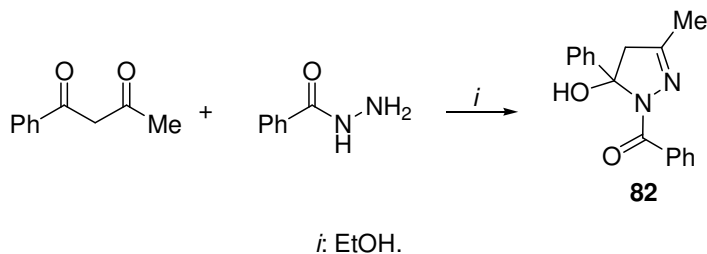
A partir dos dados da difração de raios-X da pirazolina **80** foi constatado pelo plano dos mínimos quadrados dos átomos N(1)-N(2)-C(1)-C(2)-C(3) que o anel 2-pirazolina é quase plano com C(3) desviando por  $-0,056 \text{ \AA}$  (**Figura 23**). Os comprimentos de ligação para N(1)-C(3) e N(2)-C(1) foram de  $1,492$  e  $1,285 \text{ \AA}$

referente à ligação simples e ligação dupla, respectivamente [60]. A partir dos dados retirados do CCDC foi verificado a posição das fenilas em relação ao anel de 5 membros os quais apresentaram um ângulo diedro de  $1,07^\circ$  com a fenila C(11)-C(16), de  $85,93^\circ$  com C(17)-C(22) e de  $50,70^\circ$  com C(5)-C(10).



**Figura 23.** Estrutura do composto **80**.

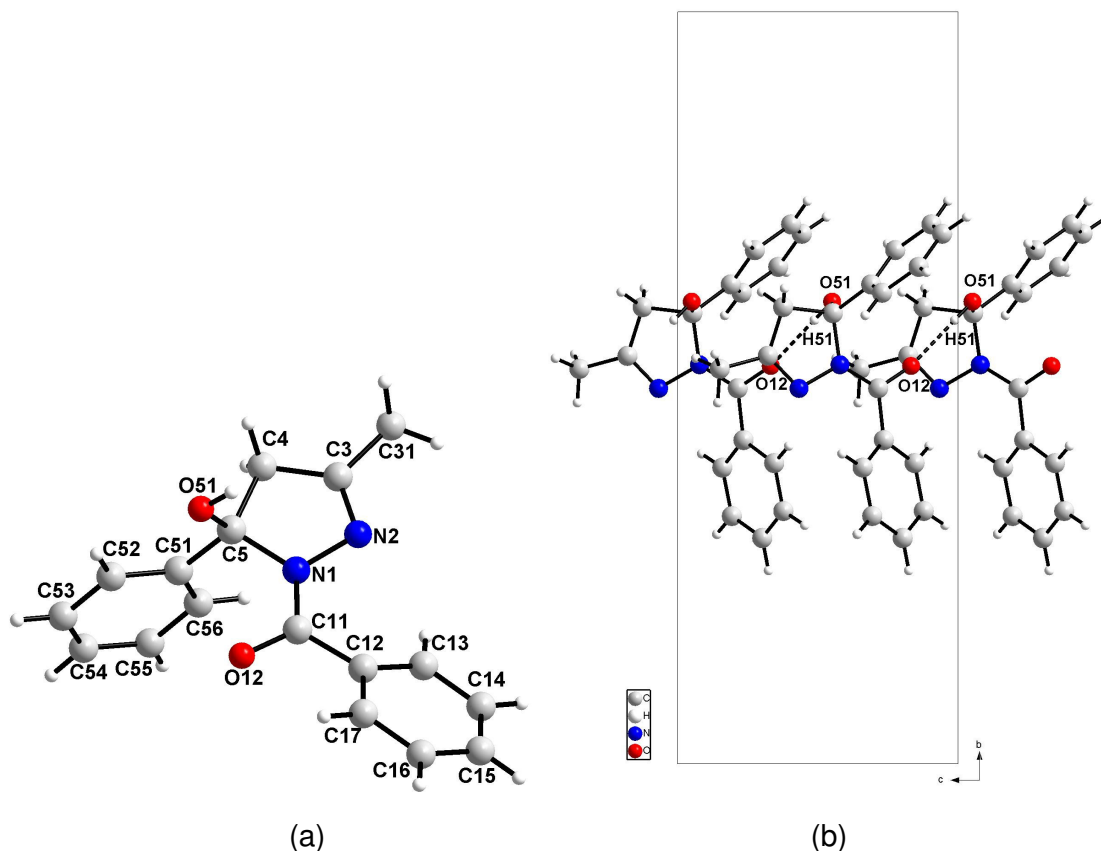
Em 1996, Kraudelt e col. [61] relataram a síntese do 4,5-diidropirazol **49** a partir da reação de ciclocondensação do 1-fenilbutano-1,3-diona com benzohidrazida em etanol (**Esquema 22**).



**Esquema 22**

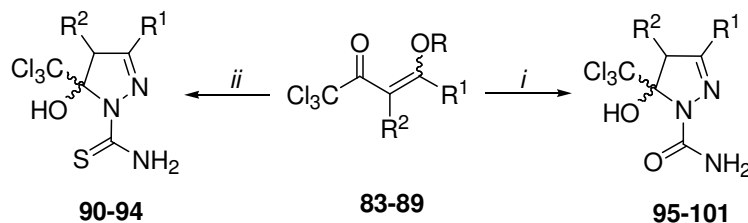
A partir dos dados da difração de raios-X do composto **82** foi constatado que a ligação C(3)=N(2) possui um caráter de ligação dupla [1,29(10) Å] enquanto que a ligação C(3)-C(4) representou uma ligação simples [1,470(10) Å]. A fenila ligada na posição-5 do anel 4,5-diidropirazol mostrou estar quase perpendicular ao heterociclo com um ângulo diedro de  $95,97^\circ$ . Outro dado relatado pelos autores foi o ângulo entre o plano do anel 4,5-diidropirazol e o plano da fenila C(12)-C(17) obtido com  $29,09^\circ$  (**Figura 24a**). A molécula apresenta uma ligação de hidrogênio intermolecular

do grupo hidroxila com a carbonila [O(51)⋯O(12) = 2,725(3) Å, H(51)⋯O(12) = 1,924(10) Å e O(51)-H(51)⋯O(12) = 175,2(1)°] formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 24b**) [61].



**Figura 24.** (a) Estrutura do composto **82**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **82** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*.

Em 1999, Bonacorso e col. [15(a)] relataram a síntese de uma série de 5-tricloro-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis a partir da reação de ciclocondensação entre as enonas **50** e semicarbazidas ou tiosemicarbazidas em metanol ou metanol/água (**Esquema 23**).



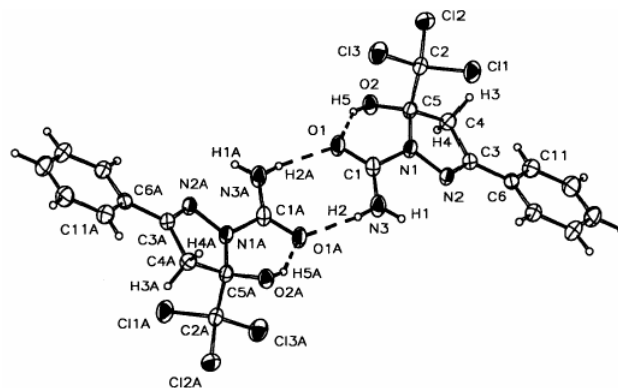
*i*:  $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2\cdot\text{HCl}$ , MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , 20-85°C, 16-20 h (64-89%).

*ii*:  $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$ , MeOH, 20-45°C, 24 h (71-91%).

<b>Composto</b>	<b>95</b>	<b>90, 96</b>	<b>97</b>	<b>91, 98</b>	<b>92, 99</b>	<b>93, 100</b>	<b>94, 101</b>
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R <sup>1</sup>	H	Me	H	Ph	4-MePh	4-BrPh	4-NO <sub>2</sub> Ph
R <sup>2</sup>	H	H	Me	H	H	H	H

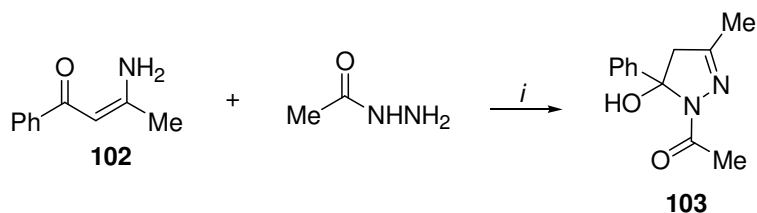
### Esquema 23

A partir da difração de raios-X foi observada a configuração (1*R*5*R*/1*S*5*S*) do composto **98**. O anel 4,5-diidropirazol mostrou-se plano com um desvio do r.m.s. de 0,0414 Å. Esse fato foi atribuído à ligação dupla entre os átomos N(2) e C(3) [N(2)=C(3) 1,280 Å]. Conseqüentemente a soma dos ângulos internos do anel N(1)N(2)C(3)C(4)C(5) foi de 539,09° desviando levemente do valor ideal de 540°. A fenila formou um ângulo diedro com o anel 4,5-diidropirazol de 13,8°. Este ângulo foi relatado como resultado de uma fraca interação  $\pi\cdots\pi$  entre a fenila e o fragmento C(3)-N(2)-N(1) do pirazol. Foi observado ainda uma ligação de hidrogênio intramolecular O(2)-H(5) $\cdots$ O(1) gerando um pseudoanel de seis membros que apresentou uma torção na conformação com um ângulo diedro de -35,27° para os átomos O(1)C(1)C(5)O(2). A estrutura cristalina também foi estabilizada por ligações de hidrogênio intermolecular do grupo amino com a carbonila formando um pseudoanel de oito membros [O(1)C(1)N(3)H(2)O(1a)C(1a)N(3a)H(2a) - (-x-1, -y+1, -z-1)] (**Figura 25**) [15(a)].



**Figura 25.** Estrutura do composto **98** mostrando as ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares.

Em 1999, Alberola e col. [62] obtiveram o 4,5-diidropirazol **103** a partir da reação de ciclocondensação da enaminona **102** com benzohidrazida utilizando ácido acético como catalisador. A reação foi realizada em refluxo de etanol por 18 horas fornecendo o 4,5-diidropirazol com 96% de rendimento (**Esquema 24**).

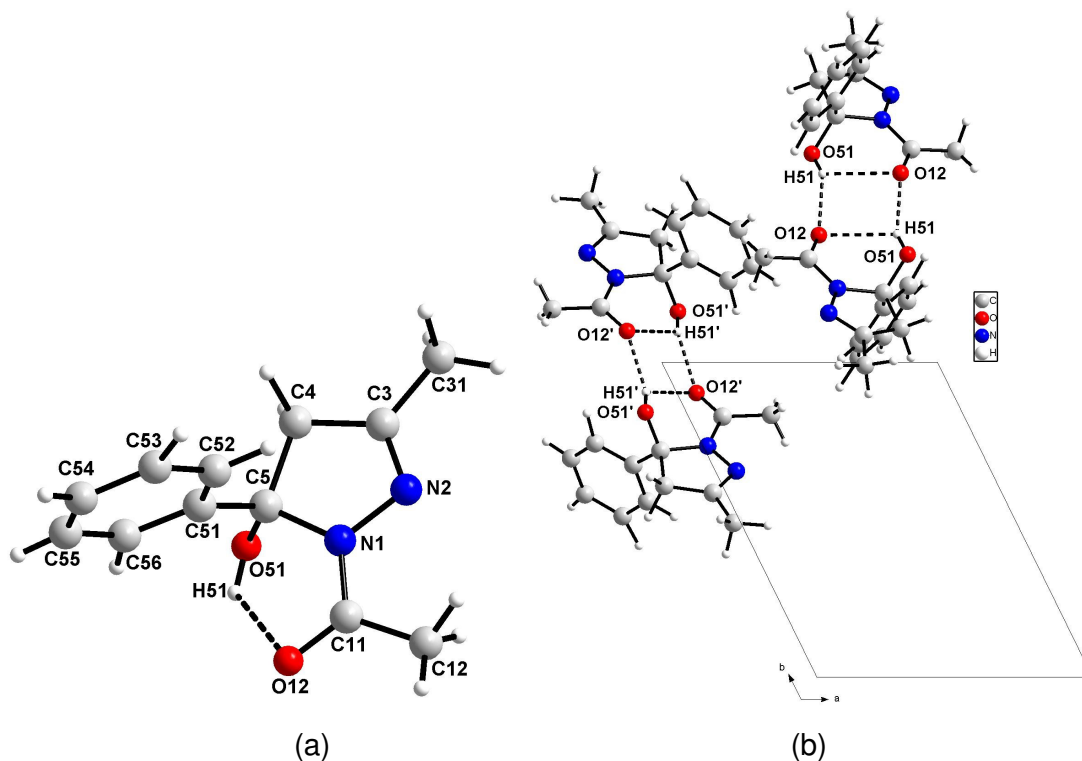


*i*: Ác. acético (quant. cat.), etanol, refluxo, 18 h (96%).

#### Esquema 24

A partir dos dados retirados do CCDC do composto **103** foi constatada a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica com parâmetros estruturas similares. O anel 4,5-diidropirazol mostrou-se plano com o átomo C(5) sendo o que mais desvia do plano principal deste anel N(1)-N(2)-C(3)-C(4) (-0,39°; 0,030 Å). A carbonila foi observada aproximadamente no mesmo plano do anel heterocíclico com um ângulo torsional para N(2)-N(1)-C(11)-O(12) de 173,66°, enquanto que a fenila apresentou-se posicionada fora do plano do anel pirazólico com um ângulo torsional C(4)-C(5)-C(51)-C(52) de 59,91° (**Figura 26a**). O composto **103** apresentou uma ligação de hidrogênio intra- e uma intermolecular envolvendo os mesmos átomos O(51)-H(51)⋯O(12). A interação intramolecular formou um

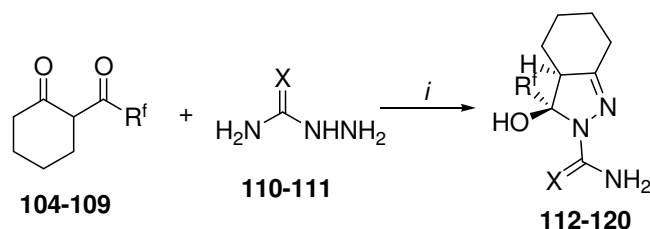
pseudo anel de seis membros [O(51)⋯O(12) = 2,994 Å]. Os autores relataram ainda que o empacotamento cristalino do composto **103** ocorre na forma de dímeros [O(51)⋯O(12) = 2,796 Å (2-x, 3-y, 2-z)] (**Figura 26b**).



**Figura 26.** Estrutura do composto **103**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares do composto **103** formando dímero ao longo do plano *ab*.

Em 1999, Pashkevich e col. [63] descreveram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis **112-120**, a qual foi obtida a partir da reação entre 1,3-dicetona **104-109** e semicarbazida **110-111**, na presença de trietilamina (1:1:1). A reação foi realizada em 2-propanol sob refluxo durante 12 horas (**Esquema 25**).





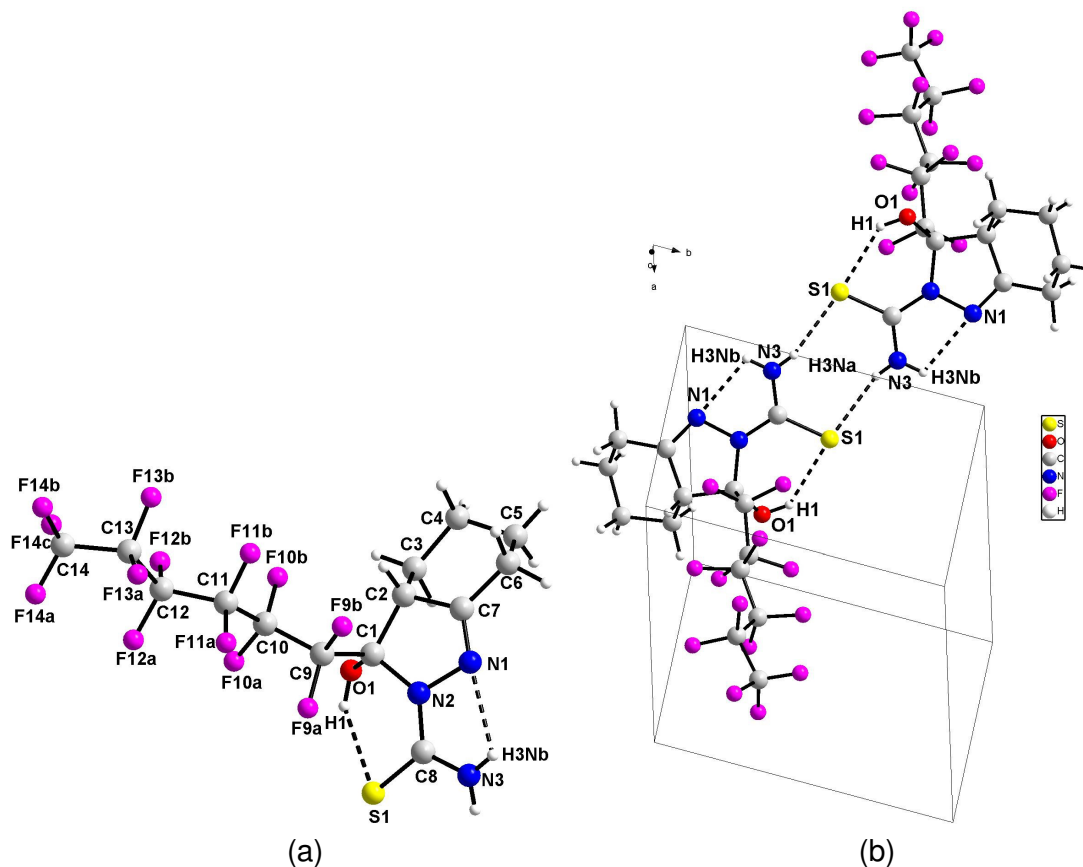
*i*: Et<sub>3</sub>N, 2-propanol, refluxo, (30-76%).

<b>Composto</b>	<b>X</b>	<b>R<sup>f</sup></b>
<b>112</b>	S	HCF <sub>2</sub>
<b>113</b>	S	CF <sub>3</sub>
<b>114</b>	S	H(CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
<b>115</b>	S	<i>n</i> -C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>
<b>116</b>	S	<i>n</i> -C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>
<b>117</b>	S	<i>n</i> -C <sub>8</sub> F <sub>17</sub>
<b>118</b>	O	CF <sub>3</sub>
<b>119</b>	O	<i>n</i> -C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>
<b>120</b>	O	<i>n</i> -C <sub>8</sub> F <sub>17</sub>

### Esquema 25

A partir dos dados da difração de raios-X do composto **116** (**Figura 27a**) foi observado o substituinte cicloexila na conformação de cadeira com os átomos C(2) e C(5) desviando 0,62 e -0,65 Å, respectivamente, do melhor plano definido como C(3)C(4)C(6)C(7). A conformação obtido para o anel 2-pirazolina foi na forma de envelope com o átomo C(1) desviando 0,08 Å do plano N(2)-N(1)C(7)-C(2). O grupo hidroxila foi observado em uma posição pseudo equatorial com um ângulo torsional de -127,9° para O(1)-C(1)-C(2)-C(7) e o grupamento perfluoroexila ocupou uma posição pseudo axial com um ângulo torsional de 108,1° para C(9)-C(1)-C(2)-C(7). Esses dois grupamentos possuem configuração *trans* com ângulos torsionais que variaram de 157,6-170,5° [63].

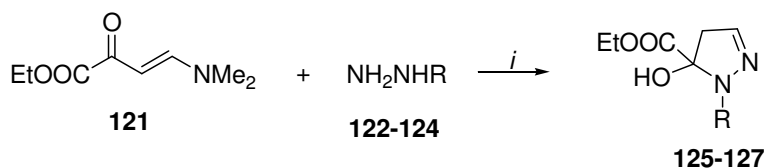
O substituinte tiocarbamoila foi obtido aproximadamente no mesmo plano do anel 2-pirazolina com um ângulo torsional de 16,9° para N(3)-C(8)-N(2)-N(1) formando ligações de hidrogênio intramoleculares fracas O(1)-H(1)⋯S(1) [H(1)⋯S(1) 2,30 Å, O(1)⋯S(1) 3,00 Å e O(1)-H(1)⋯S(1) 139° e N(3)-H(3Nb)⋯N(1) [H(3Nb)⋯N(1) 2,27 Å, N(3)⋯N(1) 2,66 Å, N(3)-H(3Nb)⋯N(1) 104(1)°]. A estrutura cristalina esta organizada na forma de dímeros devido à ligação de hidrogênio intermolecular N(3)-H(3Na)⋯S(1) com uma distância de 2,65 Å para H(3Na)⋯S(1) (-x, 1-y, -z) (**Figura 27b**) [63].



**Figura 27.** (a) Estrutura do composto **116**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **116** formando dímero.

Os dados de difração de raios-X mostraram que as configurações dos centros quirais destes pares são 4R5S e 4S5R. Dados de RMN  $^1\text{H}$  sugeriram que o outro par de enantiômeros (4R5R e 4S5S) encontra-se abaixo de 3% para os compostos **116** [63].

Em 2003, Hanzlowsky e col. [64] propuseram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis **125-127** através da reação de ciclocondensação da enaminona **121** e hidrazinas substituídas em metanol ou etanol. Para a síntese destes 4,5-diidropirazóis foi utilizado um equivalente de HCl – 37%. Posteriormente, a desidratação em meio ácido dos 4,5-diidropirazóis levou à formação dos respectivos pirazóis (**Esquema 26**).

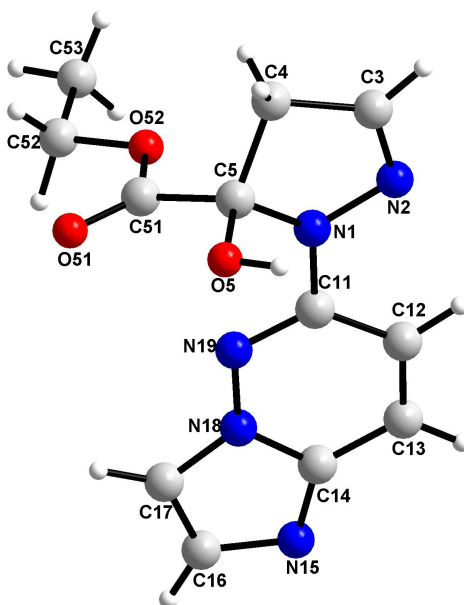


*i*: 37% HCl (aq. ~1 equiv.), EtOH, t.a. (47-95%).

<b>Composto</b>	<b>R</b>
<b>125</b>	6-cloropiridazin-3-il
<b>126</b>	6-fenilpiridazin-3-il
<b>127</b>	Imidazo[1,2- <i>b</i> ]piridazin-6-il

### Esquema 26

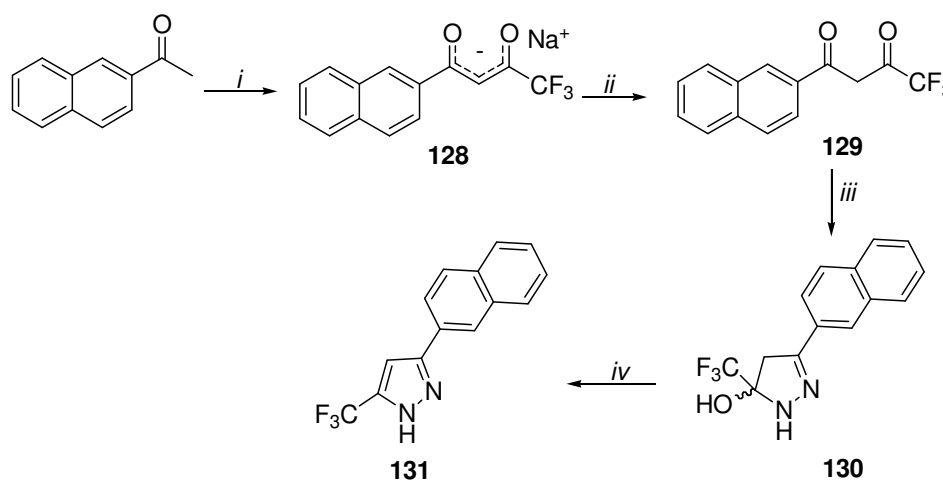
A partir dos dados retirados do CCDC do composto **127** foi constatada a conformação envelope do anel 4,5-diidropirazol com um ângulo torsional de  $-0,8^\circ$  para N(1)-N(2)-C(3)-C(4) sendo o C(5) o átomo que mais desvia deste plano por  $0,134 \text{ \AA}$ . A porção imidazolopiridazina foi plana com o C(11) desviando desse plano C(12)-C(13)-C(14)-N(15)-C(16)-C(17)-N(18)-N(19) por  $0,013 \text{ \AA}$ . O ângulo diedro observado para N(2)-N(1)-C(11)-N(19) foi de  $-179,8^\circ$  mostrando que o anel imidazolopiridazina está no mesmo plano do anel 4,5-diidropirazol (**Figura 28**).



**Figura 28.** Estrutura do composto **127**.

Em 2003, Yang e col. [65] sintetizaram o 4,5-diidropirazol **130** através das reações que iniciaram com o 2'-acetilnaftaleno, trifluoroacetato de metila e etóxido de

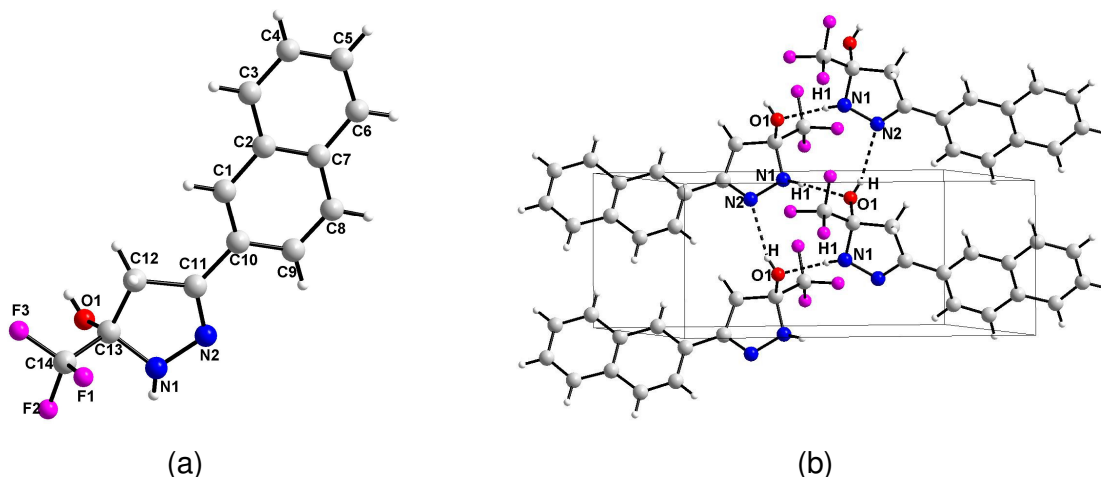
sódio (1:1:1) em tolueno, gerando o intermediário **128**, o qual foi neutralizado com ácido clorídrico fornecendo o composto dicarbonílico **129**. Ao dicarbonílico **129** foi adicionado hidrazina (1:1) em etanol (95%) formando o 4,5-diidropirazol **130** o qual na presença de hidróxido de sódio ou aquecimento a 160°C forneceu o pirazol **131** (**Esquema 27**).



*i*: CF<sub>3</sub>COOMe, EtONa, tolueno, 12h; *ii*: HCl; *iii*: N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, EtOH 95% (50%); *iv*: NaOH-MeOH (2 equiv.), 24h, (60%), ou 160°C, 30 min, (70%).

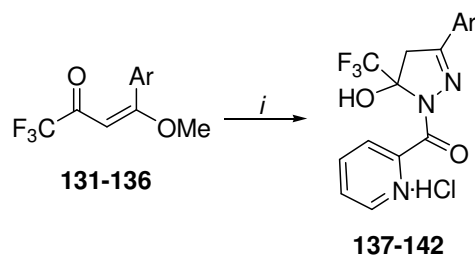
### Esquema 27

A partir dos dados de difração de raios-X do 4,5-diidropirazol **130** (**Figura 29a**) e do pirazol **131** foi observado que o composto com centro quiral não apresenta interações  $\pi \cdots \pi$  entre os anéis enquanto que o composto desidratado possui essas interações diferenciando-os no tipo de empacotamento. O composto 4,5-diidropirazol **130** exibiu ligações de hidrogênio intermoleculares como N(1)-H $\cdots$ O(1a) [N(1) $\cdots$ O(1a) 3,020 Å, -x+1, y-1/2, -z+1] e O(1)-H $\cdots$ N(2b) [O(1) $\cdots$ N(2b) 2,907 Å, x, y+1, z] (**Figura 29b**). A molécula também apresentou várias interações do tipo C-H $\cdots$  $\pi$  [65]. A partir dos dados retirados do CCDC foi verificado que o naftaleno e o anel pirazolina estão quase no mesmo plano com um ângulo torsional para N(2)-C(11)-C(10)-C(9) de 3,54°.



**Figura 29.** (a) Estrutura do composto **130**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **130** ao longo do plano *bc*.

Em 2003, Bonacorso e col. [15(b)] descreveram a síntese de uma série de cloridratos de 4,5-diidropirazóis **137-142** a partir da reação de ciclocondensação entre as enonas **131-136** e 2-piridinacarboxihidrazona (1:1). A reação foi realizada na presença de ácido clorídrico, em refluxo de etanol por 2,5 horas (**Esquema 28**). Posteriormente esses 4,5-diidropirazóis foram tratados em meio básico levando aos respectivos 4,5-diidropirazóis na forma livre.



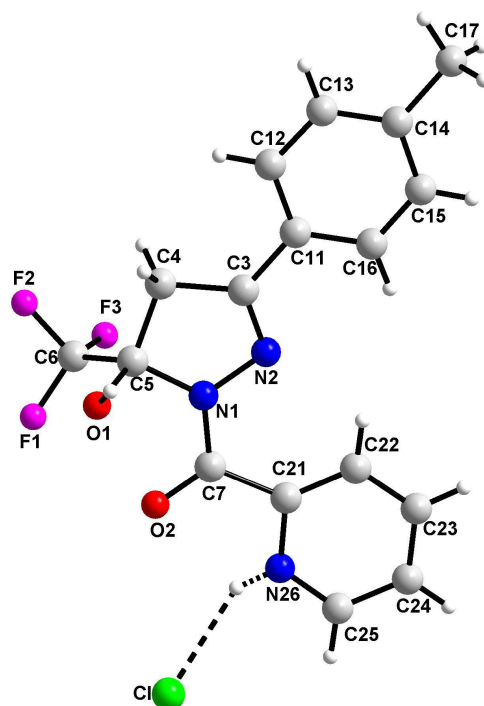
*i*: 2-piridinacarboxihidrazona, EtOH/HCl, refluxo, 2,5 h, (82-89%).

	<b>137</b>	<b>138</b>	<b>139</b>	<b>140</b>	<b>141</b>	<b>142</b>
Ar	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh

### Esquema 28

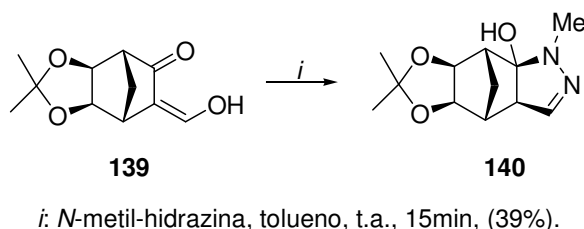
A partir dos dados retirados do CCDC do composto **138** pode ser observado que o anel 4,5-diidropirazol é plano com um ângulo diedro de 0,1° para N(1)-N(2)-C(3)-C(4) com o átomo C(5) desviando desse plano por -0,065 Å. O ângulo diedro entre a fenila C(11)-C(16) e o pirazol foi de 2,85° e da piridina C(21)-N(26) com o

pirazol foi de 3,26° indicando que os três anéis estão praticamente no mesmo plano (**Figura 30**).



**Figura 30.** Estrutura do composto **138**.

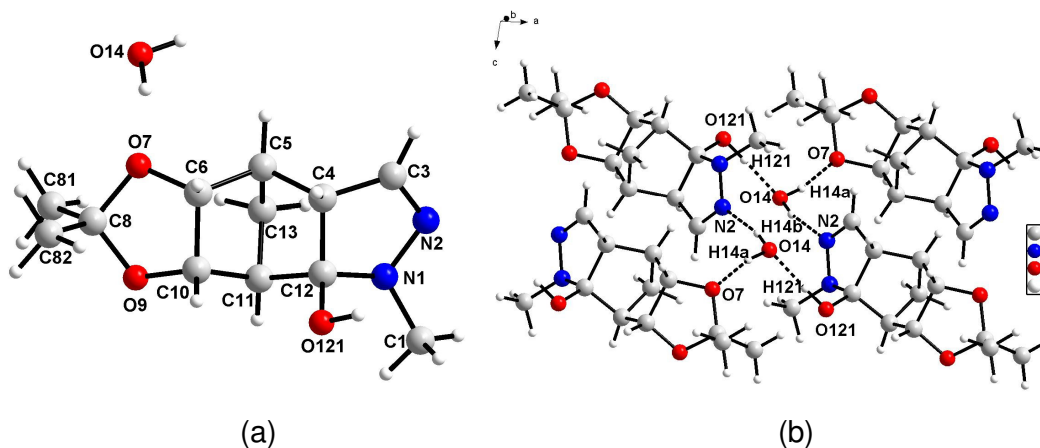
Em 2003, García e col. [66] obtiveram o 4,5-diidropirazol **140** a partir da reação de ciclocondensação da enona **139** e *N*-metil hidrazina. A síntese foi realizada em tolueno, a temperatura ambiente por 15 minutos (**Esquema 29**).



**Esquema 29**

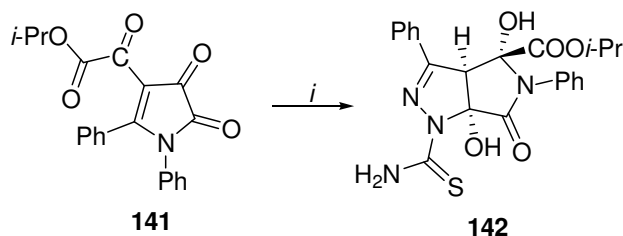
A partir dos dados retirados do CCDC do composto **140** foi constatada a presença adicional de uma molécula de água na unidade assimétrica. O anel pirazólico apresentou uma conformação envelope com o átomo N(1) desviando do melhor plano definido pelos átomos N(2)-C(3)-C(4)-C(12) (-3,7°), por 0,093 Å. O

outro anel heterocíclico dioxolano também tem conformação envelope com C(8) desviando do plano O(7)-C(6)-C(10)-O(9) por  $-0,194 \text{ \AA}$  (**Figura 31a**). O composto **140** apresentou duas ligações de hidrogênio do tipo O-H...O e uma do tipo O-H...N, tendo a molécula de água atuado como doador [O(14)...O(7) =  $2,957 \text{ \AA}$  (x, y, z) e O(14)...N(2) =  $2,865 \text{ \AA}$  (1-x, 1-y, 2-z)] e acceptor [O(121)...O(14) =  $2,713 \text{ \AA}$ ] servindo como “ponte” entre duas mléculas do composto **140** (**Figura 31b**).



**Figura 31.** (a) Estrutura do composto **140**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **140** envolvendo uma molécula de água ao longo do plano *ac*.

Em 2004, Aliev e col. [67] reagiram a pirrolona **141** e tiosemicarbazida (1:1) para obter a pirazolopirrolidinona **142** em baixo rendimento. A reação foi feita em dioxano por três dias a temperatura ambiente (**Esquema 30**).

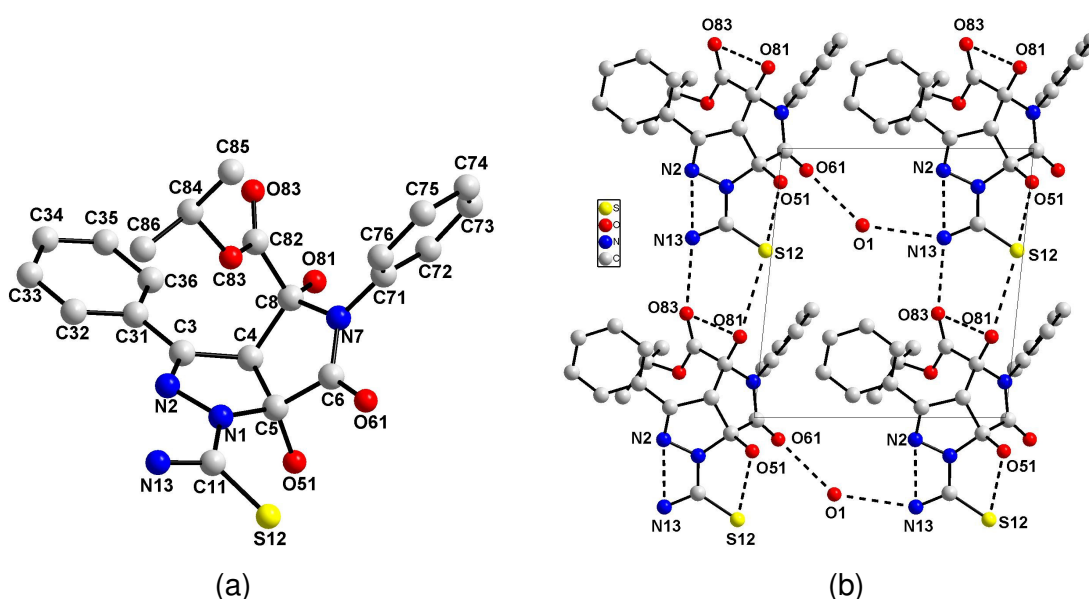


*i*: tiosemicarbazida, dioxano, t.a, 3 dias (20%).

### Esquema 30

A partir dos dados de difração de raios-X do composto **142** foi verificado à distância de  $1,284 \text{ \AA}$  para N(2)=C(3) indicando que a dupla ligação é localizada. Ambos grupos hidroxilas ocupam posição *cis*. Os dados demonstraram também que

o grupo carbamoila formou um ângulo torsional de  $164,4^\circ$  em relação ao anel 2-pirazolina. A fenila C(31)-C(36) foi observada no mesmo plano do anel 2-pirazolina, enquanto o plano do anel fenila C(71)-C(76) formou um ângulo de  $63,1^\circ$  com o anel pirrolidinona (**Figura 32a**). A estrutura cristalina foi estabilizada por sete ligações de hidrogênio (**Tabela 2**). Três interações intramoleculares [O(51)–H(51)⋯S(12), N(13)–H(13b)⋯N(2), e O(81)–H(81)⋯O(83)] e quatro intermoleculares: com duas moléculas do composto **142** [O(81)–H(81)⋯S(12) e N(13)–H(13a)⋯O(83)] e duas envolvendo uma molécula de água [O(1)–H(1b)⋯O(61) e N(13)–H(13b)⋯O(1)] (**Figura 32b**) [67].



**Figura 32.** (a) Estrutura do composto **140**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares do composto **142** envolvendo uma molécula de água ao longo do plano *ab*.

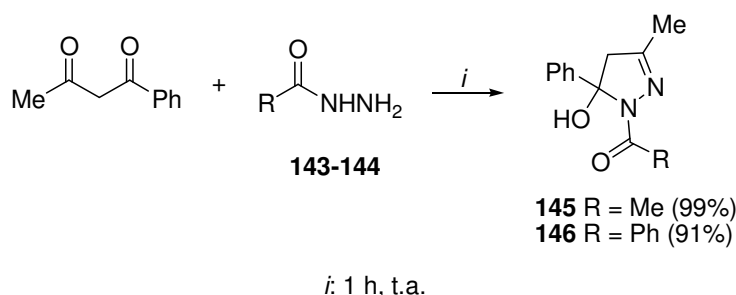
**Tabela 2.** Ligações de hidrogênio do composto **142**.

<i>D-H...A</i>	<i>d(D-H)</i>	<i>d(H...A)</i>	<i>d(D...A)</i>	$\angle DHA$
O(51)-H(51)⋯S(12)	0,86	2,39	3,113	143
O(81)-H(81)⋯O(83)	0,85	2,40	2,705	102
N(13)-H(13b)⋯N(2)	0,89	2,20	2,592	106
O(81)-H(81)⋯S(12) <sup>a</sup>	0,85	2,43	3,203	151
N(13)-H(13a)⋯O(83) <sup>b</sup>	0,87	2,09	2,946	168
O(1)-H(1b)⋯O(61) <sup>c</sup>	1,22	1,68	2,863	162
N(13)-H(13b)⋯O(1)	0,89	2,18	2,924	140

<sup>a</sup>  $x, -1+y, z$ ; <sup>b</sup>  $x, 1+y, z$ ; <sup>c</sup>  $1+x, y, z$ .

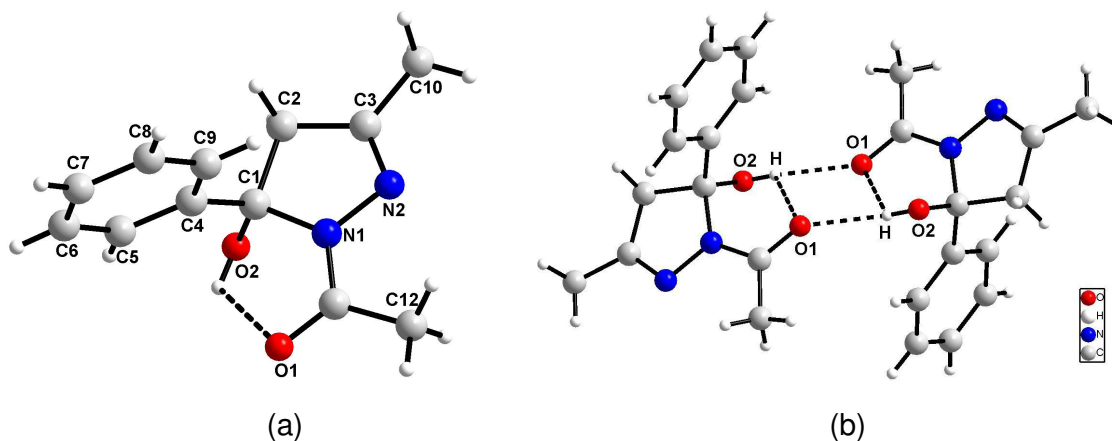


Em 2004, Wang e col. [68] descreveram a síntese de dois 4,5-diidropirazóis **145-146** a partir da reação de 1-fenilbutano-1,3-diona e hidrazidas **143-144** (1:1). A reação foi feita sem solvente por uma hora (**Esquema 31**). Posteriormente, estes 4,5-diidropirazóis foram desidratados e/ou deacilados por aquecimento em meio ácido.



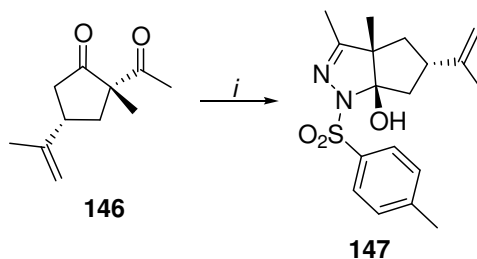
### Esquema 31

A partir dos dados do composto **146** retirados do CCDC foi verificado que o grupo carbonila fica próximo ao plano do anel pirazólico formando um ângulo diedro de  $-174,14^\circ$  para N(2)-N(1)-C(11)-O(1). A fenila formou um ângulo torsional de  $-130,13^\circ$  para N(1)-C(1)-C(4)-C(5) em relação ao anel pirazolínico (**Figura 33a**). A molécula também apresentou uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo O(2)-H(1)⋯O(1) [O(2)⋯O(1) = 3,030 Å] formando um pseudo-anel de seis membros e uma ligação intermolecular do tipo O(2)-H(1)⋯O(1) [O(2)⋯O(1) = 2,829 Å (1/2-x, 1,5-y, 2-z)] formando dímeros (**Figura 33b**).



**Figura 33.** (a) Estrutura do composto **146**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intramolecular (formando um pseudo-anel de seis membros) e intermolecular (formando dímero) do composto **146**.

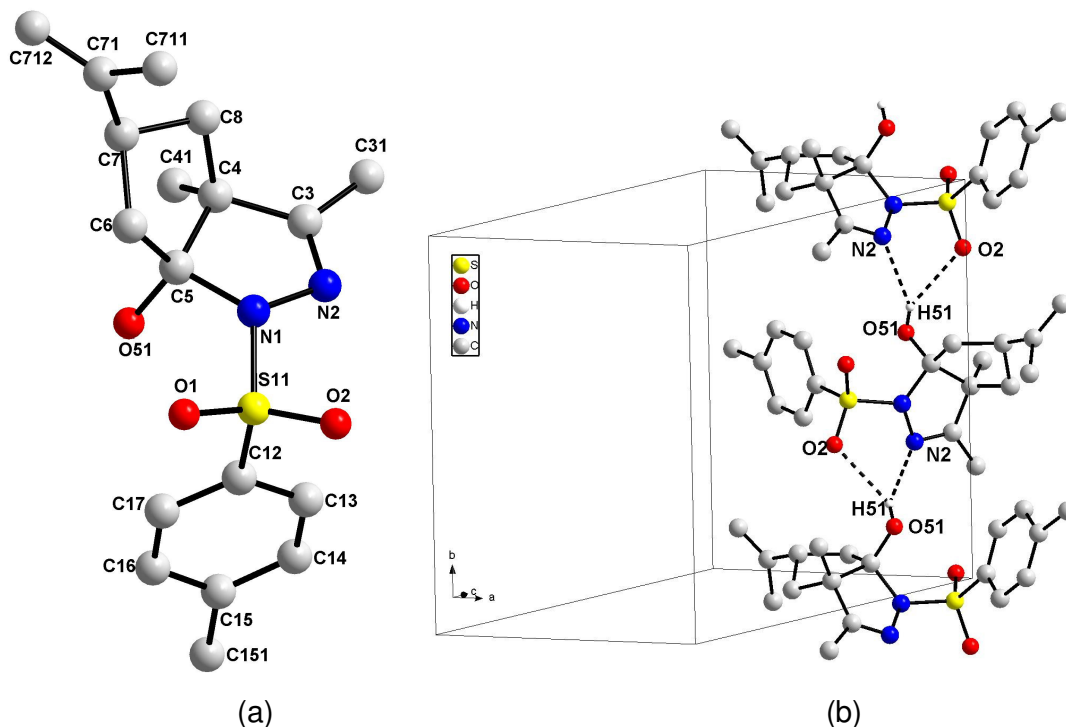
Em 2005, Srikrishna e col. [69] relataram a síntese do 4,5-diidropirazol **147** a partir da reação entre a 1,3-dicetona **146** e tosil hidrazida (1:2,5). As condições de reação foram refluxo de metanol por duas horas (**Esquema 32**).



*i*: TsNHNH<sub>2</sub>, MeOH, refluxo, 2 h (50%).

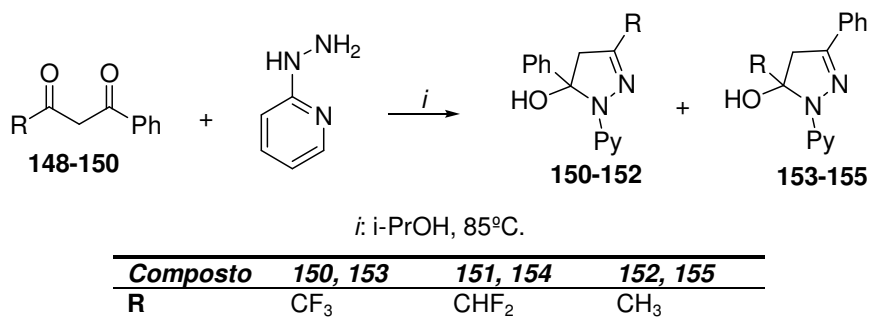
### Esquema 32

A partir dos dados do composto **147** retirados do CCDC foi observado que o anel 4,5-diidropirazol mostrou ser aproximadamente plano com um ângulo diedro de 177,7° para N(1)-N(2)-C(3)-C(4) com o átomo C(5) desviando -0,077 Å desse plano. O ciclopentano apresentou seu melhor plano C(6)-C(5)-C(4)-C(8) com um ângulo diedro de 11,1° e com o átomo C(7) desviando 0,255 Å desse plano, admitindo assim, a conformação de envelope. O ângulo diedro entre o anel 4,5-diidropirazol e a fenila foi de 85,21° (**Figura 34a**). A molécula apresentou duas ligações de hidrogênio intermoleculares O(51)-H(51)⋯O(1) [O(51)⋯O(1) = 3,024 Å (2-x, 1/2+y, 1,5-z)] e O(51)-H(51)⋯N(2) [O(51)⋯N(2) = 3,205 Å (2-x, 1/2+y, 1,5-z)] que formaram cadeias infinitas ao longo do plano *ab* (**Figura 34b**).



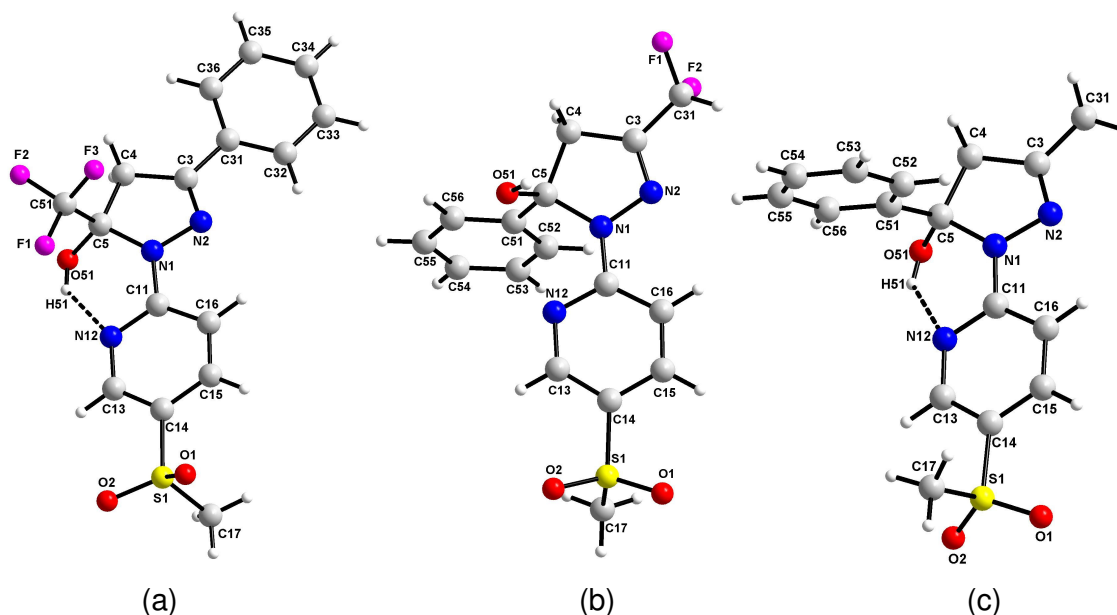
**Figura 34.** (a) Estrutura do composto **147**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **147** formando cadeias infinitas ao longo do plano *ab*.

Em 2005, Norris e col. [70] publicaram uma série de 4,5-diidropirazóis **150-155** a partir das reações de ciclocondensação das 1,3-dicetonas **148-150** com 1-(piridin-2-il)hidrazina (1:1,04) em 2-propanol a 85°C (**Esquema 33**). Posteriormente, os 4,5-diidropirazóis foram desidratados utilizando ácido sulfúrico em quantidade catalítica levando a formação dos respectivos pirazóis.



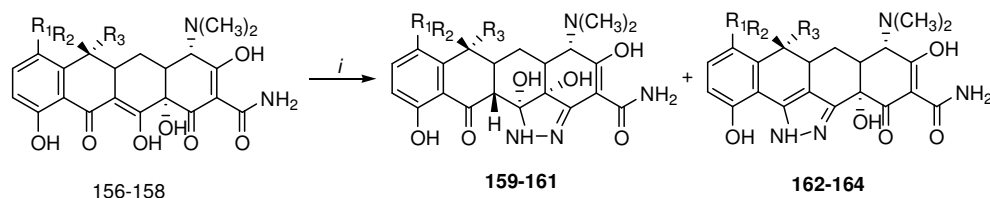
**Esquema 33**

A partir dos dados retirados do CCDC foi observado a orientação da piridina em relação ao anel do pirazol com ângulos torsionais para N(2)-N(1)-C(11)-C(16) de 21,14, -6,13, e 24,23° em **153**, **151** e **152**, respectivamente (**Figura 35**). A orientação da fenila com o anel pirazolínico mostrou ângulos torsionais para N(1)-C(5)-C(51)-C(52) de -32,23 e 39,06° para os compostos **151** e **152**, respectivamente, e 11,85° para N(2)-C(3)-C(31)-(32) para o composto **153**. Os compostos **153** e **152** apresentaram ligação de hidrogênio intramolecular do tipo O(51)-H(51)...N(12). Em **153** O(51)⋯N(12) = 2,730 Å e em **152** O(51)⋯N(12) = 2,787 Å. Entretanto o composto **151** não mostrou a ligação de hidrogênio intramolecular.



**Figura 35.** (a) Estrutura do composto **153**; (b) Estrutura do composto **151**; (c) Estrutura do composto **152**.

Em 2005, Lertvorachon e col. [71] sintetizaram derivados de hidroxipirazolininas de tetraciclinos **159-164** a partir de reações envolvendo tetraciclinos **156-158** e hidrazina (**Esquema 34**). Estes compostos apresentaram atividade antibiótica e antioxidante.



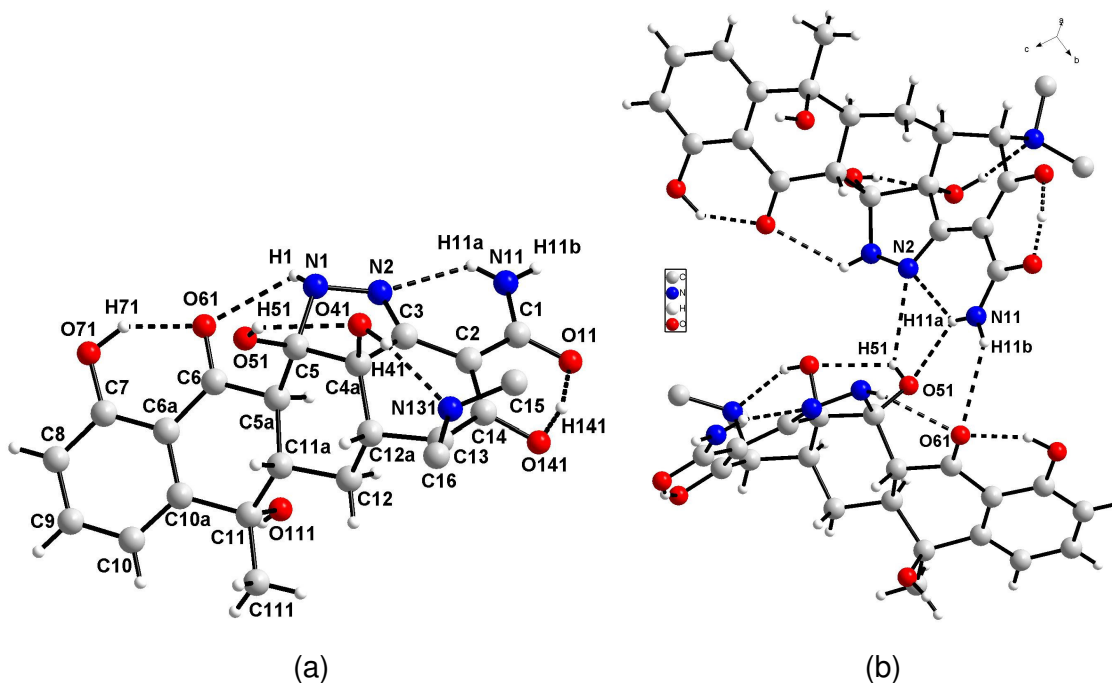
*i*:  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 equiv.),  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{N}_2$ , 16 h, t.a. (40%) (**159**, **162**)

$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2,5 equiv.), EtOH, refluxo, 3 h, (**160**, **163**, **161**, **164**).

<b>Compostos</b>	<b><math>R_1</math></b>	<b><math>R_2</math></b>	<b><math>R_3</math></b>
<b>159, 162</b>	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H
<b>160, 163</b>	H	OH	$\text{CH}_3$
<b>161, 164</b>	Cl	OH	$\text{CH}_3$

### Esquema 34

A presença do anel 2-pirazolina juntamente com a criação de dois novos centros quirais foi observada através da análise por difração de raios-X do composto **160**. A geometria do anel 2-pirazolina foi consistente com a formação da ligação dupla C(1)-N(1) (1,291 Å), a ligação simples N(1)-N(2) (1,412 Å) e a ligação simples N(12)-C(12) (1,485 Å) com o ângulo para C(1)-N(1)-N(12) e N(1)-N(12)-C(12) de  $108,0(2)^\circ$  e  $107,6(2)^\circ$ , respectivamente, sendo muito próximo ao tetraedro. O grupo hidroxila ligado ao átomo C(12) e o hidrogênio ligado ao átomo C(11a) foram observados em uma configuração *trans* (**Figura 36a**). A molécula existe na forma não ionizada e mostrou uma ligação de hidrogênio intramolecular [O(11)⋯H(141)⋯O(141)], desta forma reduzindo a polaridade e melhorando sua lipoficidade, fator este que contribui para sua alta atividade biológica [71]. A partir dos dados da molécula **160** retirados do CCDC foi verificado que a estrutura foi estabilizada por várias ligações de hidrogênio intramoleculares (**Tabela 3**) e seu empacotamento revelou três ligações de hidrogênio intermoleculares (**Figura 36b**).

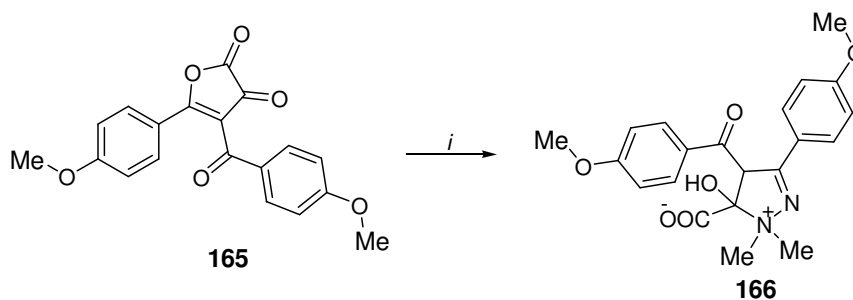


**Figura 36.** (a) Estrutura do composto **160** mostrando ligações de hidrogênio intramoleculares estabilizando a molécula [os hidrogênios ligados aos átomos C(13), C(15) e C(16) foram removidos para melhor observação]; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **160**.

**Tabela 3.** Ligações de hidrogênio do composto **160**.

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
N(11)-H(11a)...N(2)	0,810	2,224	2,835	132,60
N(1)-H(1)...O(61)	0,794	2,316	2,847	125,01
O(71)-H(71)...O(61)	0,930	1,762	2,550	140,75
O(51)-H(51)...O(41)	0,764	2,183	2,655	120,56
O(41)-H(41)...N(131)	0,868	1,958	2,751	151,31
O(141)...H(141)...O(11)	1,238	1,256	2,459	160,70
N(11)-H(11a)...O(51)	0,810	2,321	3,007	142,99
N(11)-H(11b)...O(61)	0,924	2,480	3,183	132,97
O(51)-H(51)...N(2)	0,764	2,536	3,036	124,57

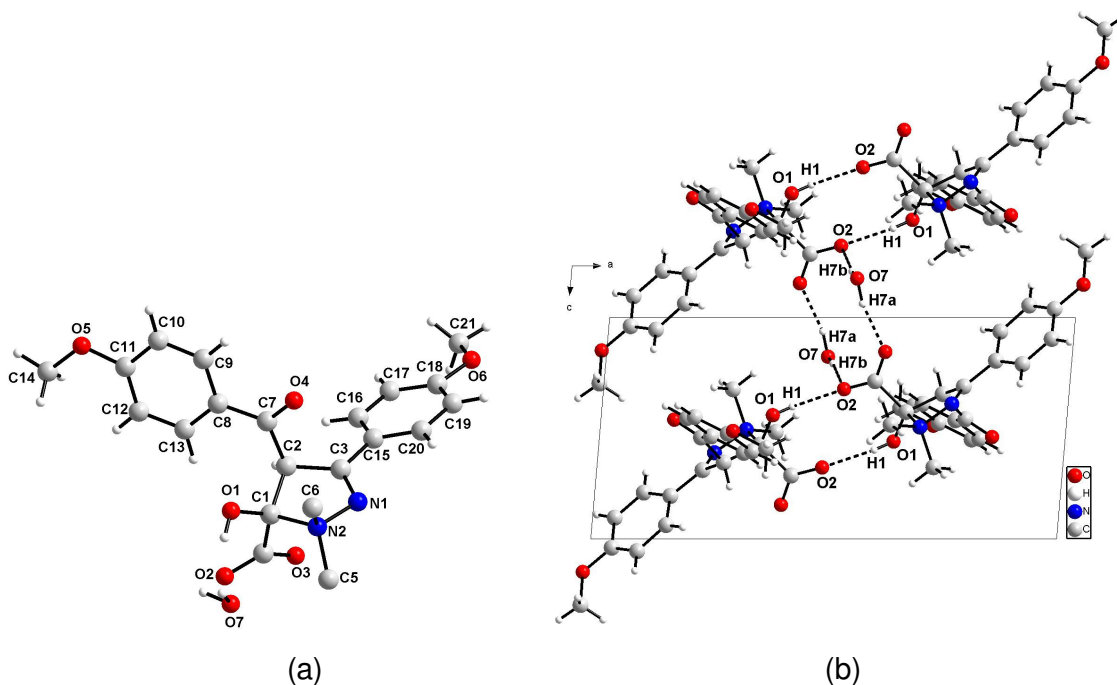
Em 2005, Demir e col. [72] sintetizaram a pirazolina **166** na forma de um sal utilizando 2,3-diidrofuran-2,3-diona **165** e *N,N*-dimetilhidrazina (1:1). A reação foi realizada em benzeno a temperatura ambiente por 24 horas (**Esquema 35**).



*i*: N(Me)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, benzeno, 24 h, t.a. (98%).

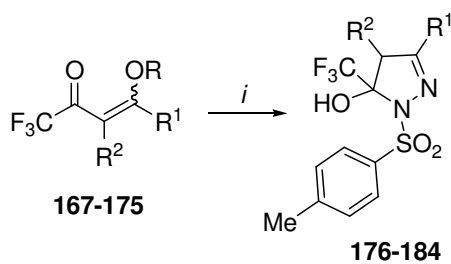
### Esquema 35

A partir dos dados de difração de raios-X do composto **166** foi observado que o benzeno ligado ao C(7) tem seu grupo metoxila [C(14) e O(5)] essencialmente no mesmo plano com um r.m.s. de 0,099 Å. Os dois anéis benzenos formaram um ângulo diedro de 82,5°. O anel 2-pirazolina apresentou conformação envelope com o C(1) desviando 0,421 Å do plano do anel tendo os outros átomos do anel no mesmo plano com r.m.s. de 0,002 Å (**Figura 37a**). A estrutura cristalina do composto **166** foi estabilizada por ligações de hidrogênio intermoleculares do tipo O-H...O entre duas moléculas formando dímeros [H(1)...O(2) = 2,21 Å, O(1)...O(2) = 2,788 Å e O(1)-H(1)...O(2) = 128° (-x+1, -y+1, -z+1)], e esses dímeros estão conectados por ligações de hidrogênio O-H...O envolvendo moléculas de água [H(7b)...O(2) = 2,01 Å, O(7)...O(2) = 2,923 Å e O(7)-H(7b)...O(2) = 169° (-x+1, -y+1, -z+1) e H(7a)...O(3) = 1,90 Å, O(7)...O(3) = 2,809 Å e O(7)-H(7a)...O(3) = 167° (x, y, z-1)] (**Figura 37b**). Em adição várias interações fracas C-H...O e C-H...π ligam as moléculas de forma tridimensional [72].



**Figura 37.** (a) Estrutura do composto **166**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **166** formando dímeros e esses ligados por moléculas de água ao longo do plano *ac*.

Em 2006, Bonacorso e col. [15(c)] relataram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis **176-184** a partir da reação de ciclocondensação das enonas **167-175** com 4-tosil-hidrazina (1:1). A reação foi realizada em tolueno sob refluxo por quatro horas (**Esquema 36**).



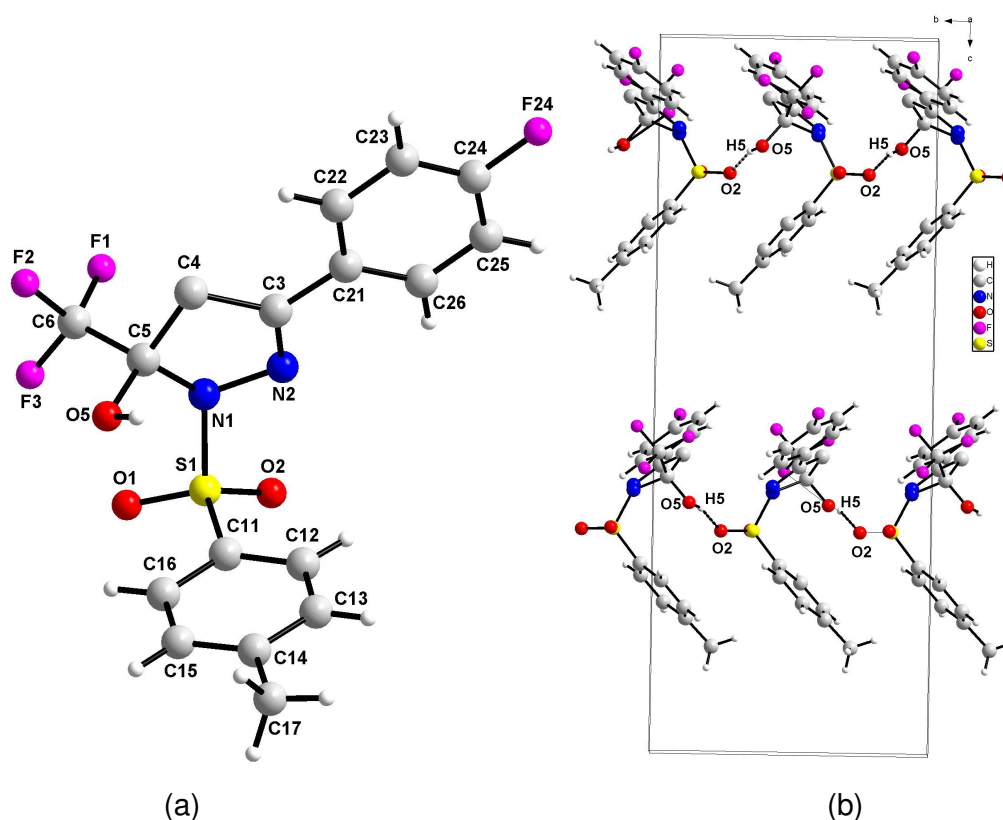
*i*: TsNHNH<sub>2</sub>, tolueno, refluxo, 4 h, (58-92%)

	<b>176</b>	<b>177</b>	<b>178</b>	<b>179</b>	<b>180</b>	<b>181</b>	<b>182</b>	<b>183</b>	<b>184</b>
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Ph	4-MePh	4-MeOPh	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	H
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph

**Esquema 36**

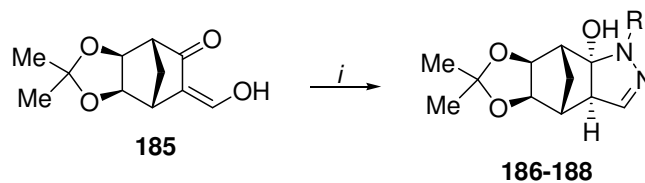


A molécula **183** apresentou as fenilas em orientação diferenciada em relação ao anel 4,5-diidropirazol. O ângulo diedro do pirazol com a fenila C(21)-C(26) foi de  $2,65^\circ$ , aproximadamente no mesmo plano, enquanto que a fenila C(11)-C(16) revelou um ângulo diedro de  $82,83^\circ$  aproximadamente perpendicular ao plano do anel 4,5-diidropirazol (**Figura 38a**). O composto formou uma ligação de hidrogênio intermolecular  $O(5)-H(5)\cdots O(2)$  [ $O(5)\cdots O(2)$  2,833 Å e  $O(5)-H(5)\cdots O(2)$   $165^\circ$  (1/2-x, 1/2-y, z)] levando a formação de uma cadeia infinita ao longo do plano *bc* (**Figura 38b**) [15(c)].



**Figura 38.** (a) Estrutura do composto **183**; (b) Projeção do empacotamento das moléculas do composto **183** a partir das ligações de hidrogênio intermoleculares formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*.

Em 2006, Fernández e col. [73] descreveram a síntese de uma série de 2-pirazolinas **186-188** a partir da enona **185** e hidrazinas substituídas (1:1.2) (**Esquema 37**). A reação foi realizada em tolueno a temperatura ambiente por três horas. Posteriormente, estas pirazolinas foram submetidas a condições de desidratação conduzindo aos respectivos pirazóis.

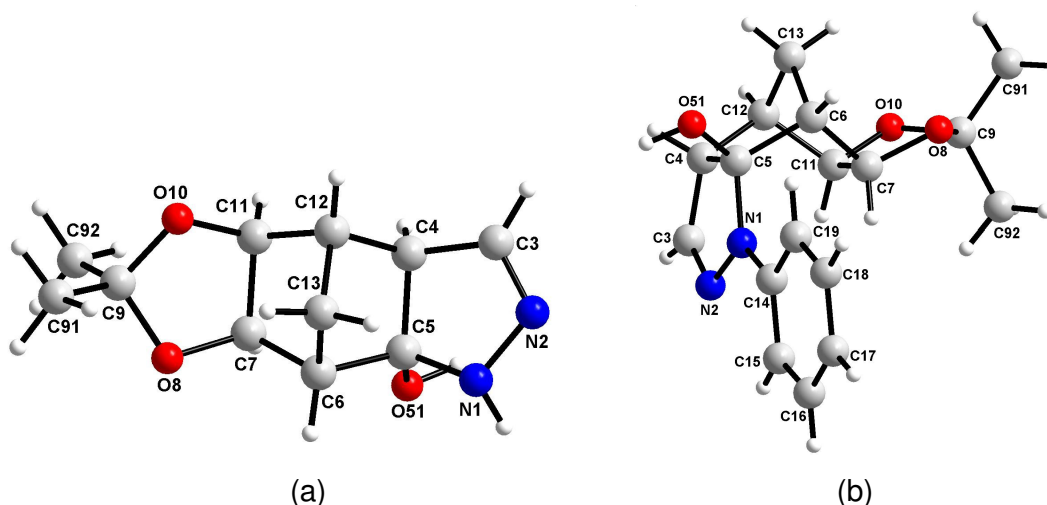


*i*:  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , ou  $\text{MeNHNH}_2$ , ou  $\text{PhNHNH}_2$ , tolueno, 3 h (48-64%).

<i>Compostos</i>	<i>R</i>
<b>186</b>	H
<b>187</b>	Me
<b>188</b>	Ph

### Esquema 37

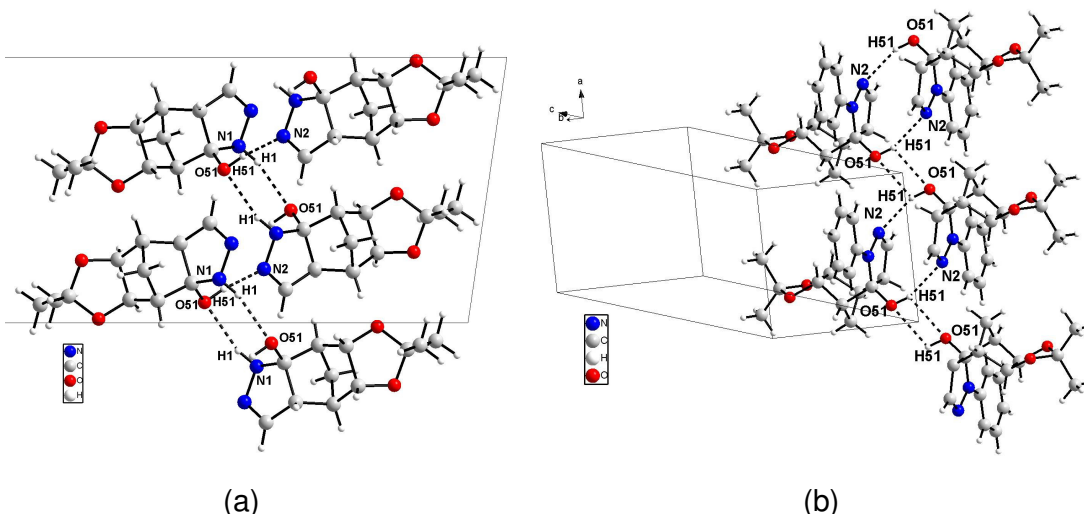
A partir dos dados retirados do CCDC foi observado a disposição dos átomos na forma de “zigue-zag” com ângulos torsionais de  $-153,47^\circ$  e  $131,04^\circ$  para C(9)-O(10)-C(11)-C(12), em **186** e **188**, respectivamente, e  $172,33^\circ$  e  $-42,39^\circ$  para C(3)-C(4)-C(12)-C(11) em **186** e **188**, respectivamente (**Figura 39**). O composto **186** apresentou o anel pirazol *syn* ao átomo C(13) sendo que no composto **188** o pirazol está *anti* ao átomo C(13).



**Figura 39.** (a) Estrutura do composto **186**; (b) Estrutura do composto **188**.

Os compostos **186** e **188** apresentaram ligações de hidrogênio intermoleculares formando cadeias infinitas ao longo de um plano. Para o 4,5-diidropirazol **186** foi observado a interação O(51)-H(51)⋯N(2) [O(51)⋯N(2) 2,753 Å (1,5-x, -1/2+y, 1,5-z)] e N(1)-H(1)⋯O(51) [N(1)⋯O(51) 3,091 Å (1,5-x, 1/2-y, 2-z)] (**Figura 40a**). Para o composto **188** foi observado a interação O(51)-H(51)⋯O(51)

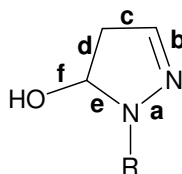
[O(51)⋯O(51) 2,792 Å (-x, -y, -z)] e O(51)-H(51)⋯N(2) [O(51)⋯N(2) 2,958 Å (1-x, -y, -z)] (**Figura 40b**).



**Figura 40.** (a) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **186** ao longo do plano *ac*; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **188** ao longo do eixo-*a*.

Em suma, a partir dos dados da literatura quando o 5-hidróxi-4,5-diidropirazol tiver em sua estrutura uma carbonila na posição-1 do anel pirazolínico, a ligação N(1)-N(2) torna-se mais longa, quando comparado com uma uma fenila nesta mesma posição indicando o comprometimento do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila. Um substituinte aril ou uma metila na posição-3 do anel pirazolínico revelaram valores de comprimento de ligação para N(2)-C(3) similares. Quando estão presentes grupos arila nesta posição parece haver uma pequena delocalização de elétrons entre a ligação  $\pi$  do anel pirazolina e o substituinte arila. Quando existir uma metila ligada na posição-3 a ligação N(2)=C(3) apresenta um comprimento de ligação que indica um possível equilíbrio da forma imina com a forma enamina (**Tabela 4**). Em alguns casos, o grupo carbonila presente na posição-1 provoca a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular com hidroxila (posição-5) formando um pseudo-anel de seis membros. Esta interação não mostrou uma alteração nos comprimentos de ligação do anel pirazolínico. Por fim, não foi observado um padrão no tipo de empacotamento dos 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis.

**Tabela 4.** Valores de comprimento de ligação Å selecionados para 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis.

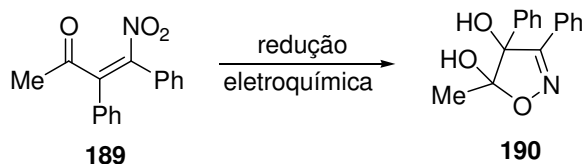


<b>Composto</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>ref.</b>
<b>62</b>	1,324	1,309	1,439	1,540	1,488	1,385	55
<b>63</b>	1,392	1,261	1,527	1,517	1,503	1,393	56
<b>64</b>	1,411	1,291	1,480	1,544	1,480	1,400	57
<b>65</b>	1,407	1,280	1,525	1,524	1,488	1,391	58
<b>80</b>	1,408	1,285	1,502	1,552	1,491	1,412	60
<b>82</b>	1,417	1,292	1,470	1,541	1,485	1,400	61
<b>103</b>	1,417	1,291	1,504	1,551	1,511	1,413	62
<b>116</b>	1,419	1,275	1,501	1,544	1,483	1,381	63
<b>127</b>	1,398	1,276	1,500	1,550	1,479	1,390	64
<b>130</b>	1,410	1,292	1,509	1,525	1,431	1,420	65
<b>138</b>	1,404	1,278	1,492	1,527	1,490	1,429	15(b)
<b>140</b>	1,398	1,277	1,491	1,561	1,482	1,398	66
<b>142</b>	1,391	1,284	1,505	1,530	1,474	1,394	67
<b>145</b>	1,396	1,277	1,489	1,536	1,496	1,395	68
<b>147</b>	1,421	1,274	1,505	1,567	1,492	1,401	69
<b>153</b>	1,387	1,284	1,499	1,522	1,465	1,392	70
<b>151</b>	1,378	1,271	1,498	1,539	1,486	1,410	70
<b>152</b>	1,391	1,278	1,478	1,528	1,482	1,403	70
<b>160</b>	1,412	1,291	1,505	1,549	1,485	1,391	71
<b>166</b>	1,447	1,279	1,502	1,538	1,586	1,358	72
<b>183</b>	1,427	1,281	1,502	1,536	1,494	1,392	15(c)
<b>186</b>	1,401	1,281	1,495	1,563	1,476	1,410	73
<b>188</b>	1,385	1,285	1,489	1,557	1,466	1,406	73

## 6. Análise estrutural de 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis

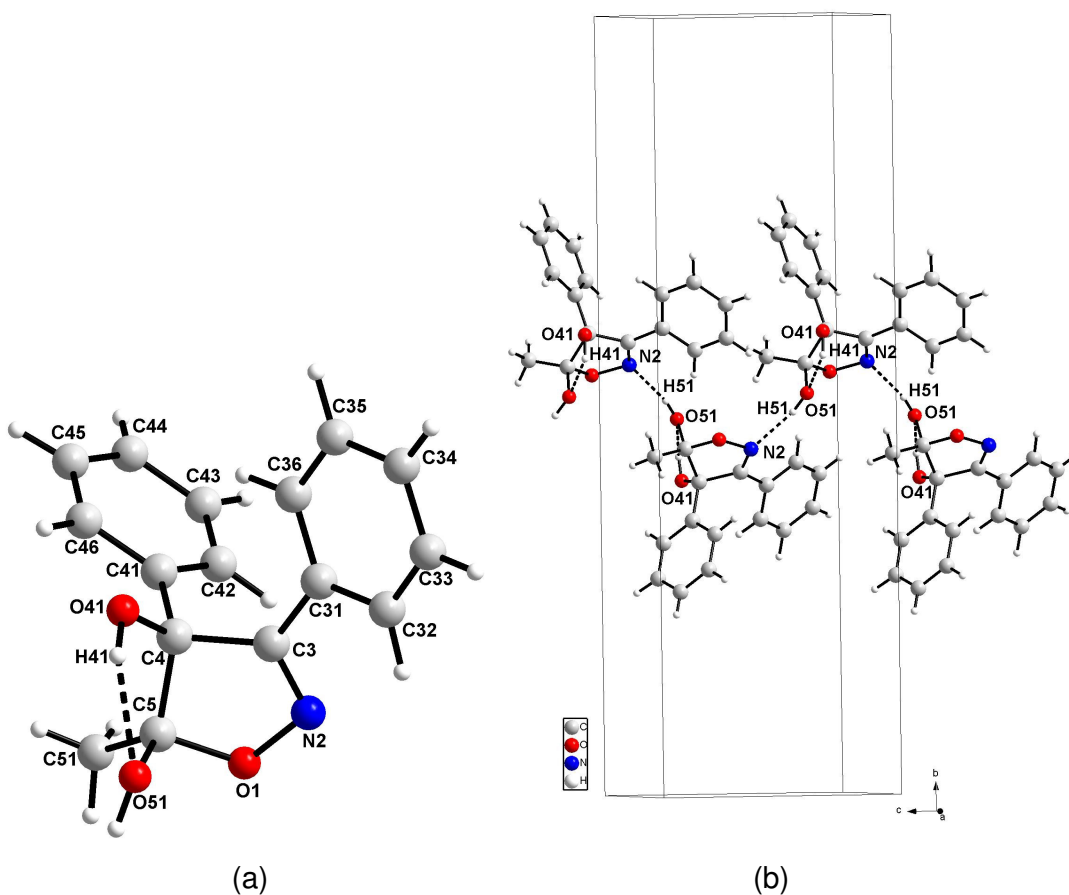
Assim como na relação feita entre o 4,5-diidropirazol e o pirazol, o 4,5-diidroisoxazol apresenta a mesma propriedade da ligação dupla localizada [74], enquanto o isoxazol na forma aromática tem um valor maior para o comprimento da ligação N(2)-C(3) [75]. Os comprimentos de ligação dos compostos 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis apresentados nesta revisão da literatura estão apresentados na **Tabela 6** (pg 77).

Em 1980, Levisales e Bellec [76] realizaram uma redução eletroquímica da enona **189** e obtiveram o 4,5-diidroisoxazol **190** utilizando uma solução hidro-ôrgânica tamponada (pH 1-7) (**Esquema 38**).



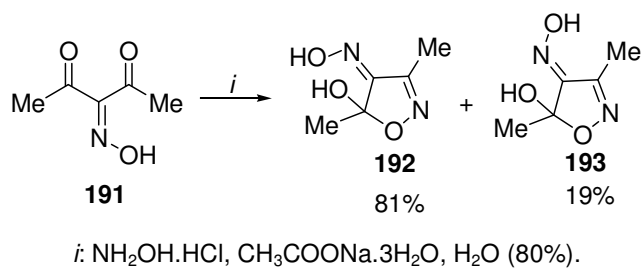
### Esquema 38

A partir da análise dos dados de difração de raios-X do composto **190** foi verificado que com os comprimentos de ligação para N(2)-O(1) de 1,434(4) Å, C(3)=N(2) de 1,284(5) Å, e C(3)-C(31) de 1,474(5) Å não se pode inferir que existiria uma conjugação significativa entre o anel heterocíclico e a fenila [C(31)-C(36)]. Com um comprimento de ligação para C(5)-O(51) de 1,454(4) Å foi constatada a hibridização  $sp^3$  do átomo C(5) confirmando este grupamento como um grupo hidroxila e não uma carbonila. As fenilas conferiram um grande impedimento estérico dificultando a planaridade do sistema e revelando um ângulo diedro com o anel 4,5-diidropirazol de  $85^\circ$  para C(41)-C(46) e  $36^\circ$  para C(31)-C(36). O ângulo diedro para C(31)-C(3)-C(4)-C(41) foi de  $83^\circ$  (**Figura 41a**). A molécula apresentou uma ligação de hidrogênio intramolecular [O(41)...O(51) = 2,573 Å e O(41)-H(41)...O(51) =  $116^\circ$ ], formando um pseudo anel de cinco membros, e uma ligação de hidrogênio intermolecular [O(51)...N(2) = 2,898 Å e O(51)-H(51)...N(2) =  $168^\circ$  (3/2-x, -y, 1/2+z)], formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 41b**) [76].



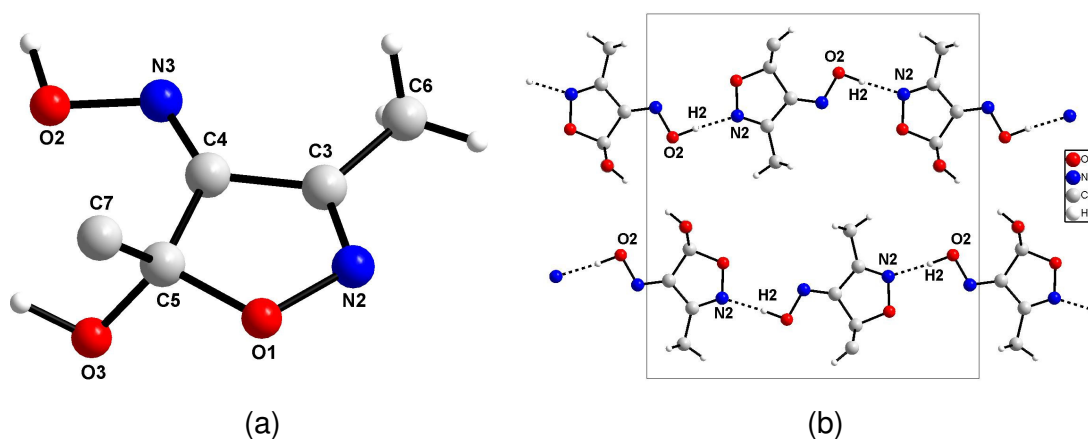
**Figura 41.** (a) Estrutura do composto **190**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **190** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*.

Em 1987, Fruttero e col. [77] relataram a síntese de 2-isoxazolininas **192-193** a partir da reação de 1,3-dicarbonílico **191**, cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio trihidratado (1:1:1). A reação foi realizada em água (10 mL) por 17 horas a 5°C (**Esquema 39**).



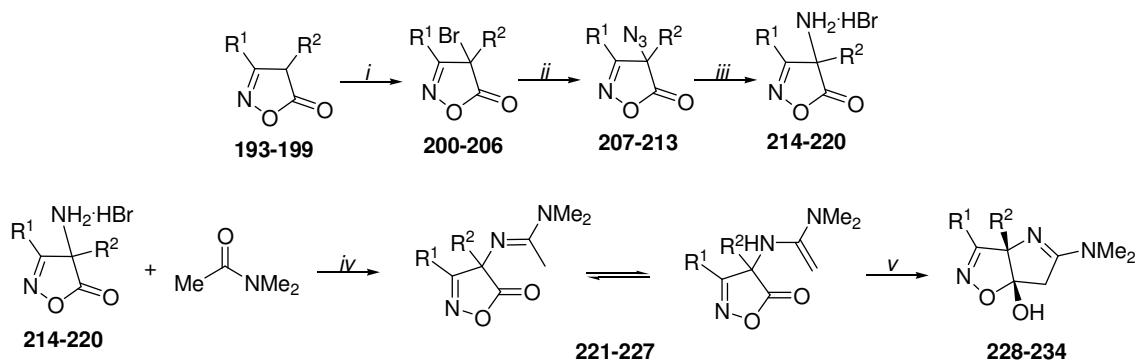
**Esquema 39**

Apenas para o composto **192** (**Figura 42a**) foi obtido um monocristal adequado para a análise de raios-X. Este cristalizou no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial *Cmca*, desta forma estão presentes dois enantiômeros na mistura racêmica. O empacotamento da estrutura cristalina do composto **192** foi atribuído a ligação de hidrogênio intermolecular entre O(2), atuando como doador, e o N(2), atuando como aceptor, causando a formação de cadeias infinitas ao longo do plano *bc* as quais foram conectadas entre si por interações de van der Waals (**Figura 42b**) [77].



**Figura 42.** (a) Estrutura do composto **192**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **192** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*.

Beccalli e col. [78] em 1991, relataram a síntese de uma série de pirroloisoxazol **228-234** através da rota sintética do **Esquema 40**. Inicialmente a isoxazolona **193-199** foi bromada na posição-4 do anel fornecendo os compostos **200-206**, posteriormente o bromo foi substituído por azida formando **207-213** que, finalmente, foi reduzido a isoxazolonas **214-220**. Em seguida os compostos **214-220** foram condensados com *N,N*-dimetilacetamida formando o intermediário **221-227** que está em equilíbrio entre a forma imina e enamina, sendo esta a forma reativa para a reação de ciclização que conduz aos produtos finais **228-234**.



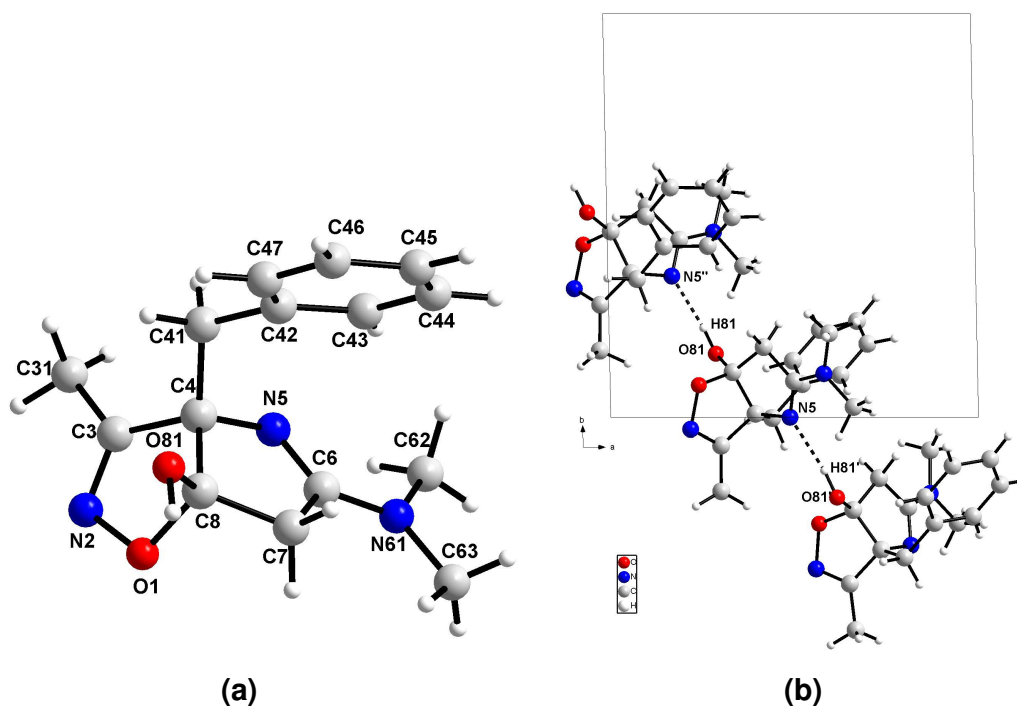
*i*: Br<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. a. 10 min. (85-96%);  
*ii*: NaN<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, THAI/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a. 4 h (para 211-213), t.a. 12 h, (75-96%);  
*iii*: HBr/AcOH, 65°C, 0,5 h, (77-95%);  
*iv*: POCl<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>, 0°C - t.a. então refluxo 1-5 h (50-93%);  
*v*: dioxano, refluxo, 12 h, (50-84%).

<b>Composto</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>228</b>	Ph	Bn
<b>229</b>	Ph	Et
<b>230</b>	Me	Bn
<b>231</b>	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
<b>232</b>	Me	Et
<b>233</b>	Pr	Bn
<b>234</b>	Me	<i>i</i> -Pr

**Esquema 40**

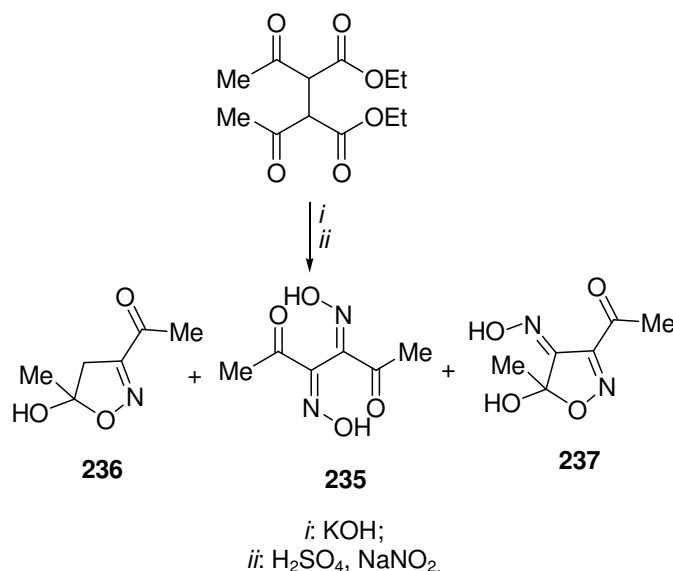
A partir dos dados retirados do CCDC foi constatada a presença de três moléculas independentes na unidade assimétrica, entretanto seus parâmetros estruturais são similares. Para o composto **230** foi descrito que o anel 4,5-diidroisoxazol apresenta uma conformação de envelope com o átomo C(8) desviando 0,134 Å do plano O(1)-N(2)-C(3)C(4) (0,65°). Foi relatado também que o anel pirrol apresenta uma conformação envelope com o mesmo átomo C(8) desviando -0,117 Å do plano C(4)-N(5)-C(6)-C(7) (0,50°) (**Figura 43a**). Os anéis heterocíclicos, isoxazol e pirrol, foram obtidos em posição aproximadamente perpendicular com um ângulo torsional de 97,20° para N(5)-C(4)-C(3)-N(2). O grupo -NMe<sub>2</sub> foi observado no mesmo plano do anel pirrol com um ângulo diedro de 1,91° para N(5)-C(5)-N(61)-C(62). O ângulo diedro de 56,80° para C(8)-C(4)-C(41)-C(42) mostra a orientação da benzila com o anel pirroloisoxazol. O composto **230** apresentou três ligações de hidrogênio intermoleculares equivalentes do tipo O-H...N formando cadeias infinitas ao longo do plano *ab*, com distância interatômica média para O(81)...N(5') de 2,849 Å (-1+x, 1+y, z e 1+x, -1+y, z) (**Figura 43b**).





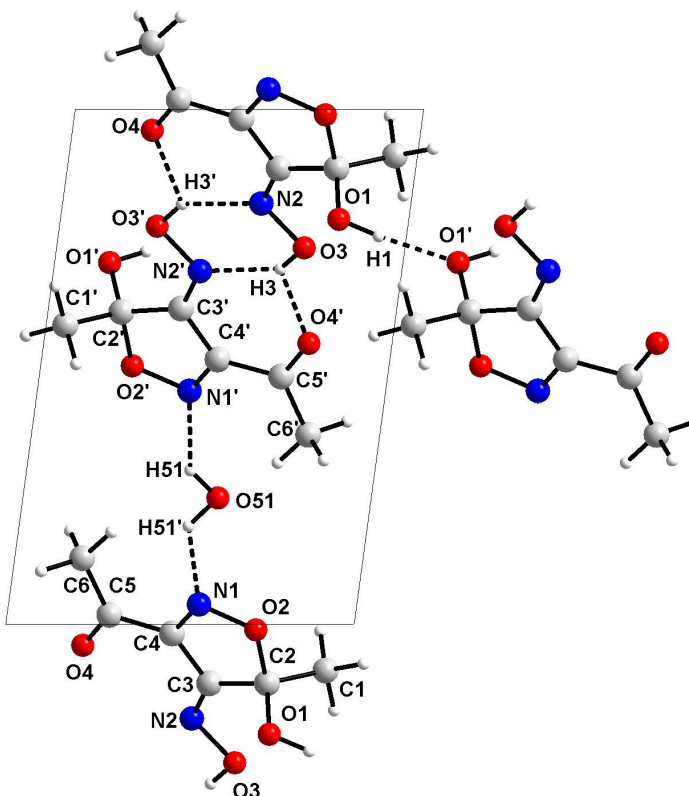
**Figura 43.** (a) Estrutura do composto **230**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **230** ao longo do plano *ab*.

Em 1992, Fruttero e col. [79] com o objetivo de sintetizar diacetilglioxima **235**, reagiram 2,3-diacetilsuccinato de etila com base, e em uma segunda etapa com ácido sulfúrico e nitrito de sódio. Entretanto a reação forneceu uma mistura dos produtos **235**, **236** e **237** (**Esquema 41**)



#### Esquema 41

A partir dos dados da difração de raios-X do isoxazol **237** foi constatada a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica e uma molécula de água. Ambas moléculas independentes mostram conformação *Z* da porção oxima, mas diferiram na orientação do grupo hidroxila ligado ao carbono C(2). O anel isoxazolina foi relatado como uma estrutura plana com um desvio máximo para C(2) e C(2') de 0,013 e 0,004 Å a partir do plano dos mínimos-quadrados. O grupo oxima foi observado aproximadamente no mesmo plano do anel isoxazolina apresentando um ângulo diedro de 1,7° para as duas moléculas. A molécula de água esteve envolvida em três ligações de hidrogênio como doador: em uma ligação bifurcada com O(1) e N(1') *via* H(51), deste modo como uma “ponte” entre duas moléculas independentes; e com N(1) *via* H(51'). A molécula de água também atuou como aceptor envolvendo O(1') e C(6'). O complexo tridimensional incluiu outras cinco ligações de hidrogênio dos grupos hidroxilas de ambas moléculas como doadores (**Figura 44**). Adicionalmente mais cinco interações do tipo C-H...O foram observadas (**Tabela 5**) [79].



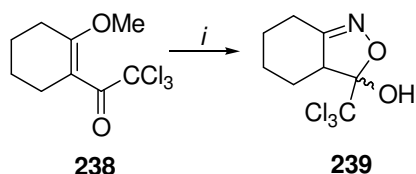
**Figura 44.** Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **237** ao longo do plano *ab*.

**Tabela 5.** Ligações de hidrogênio do composto **237**.

<i>D-H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>H...A</i>	<i>D-H...A</i>
O(1)-H(1)···O(1') <sup>a</sup>	2,789	1,845	174,1
O(3)-H(3)···O(4') <sup>b</sup>	2,842	2,164	127,4
O(3)-H(3)···N(2') <sup>b</sup>	2,901	2,059	146,9
O(5)-H(51)···O(1)	3,072	2,381	120,0
O(5)-H(51)···N(1')	2,991	2,112	136,1
O(5)-H(52)···N(1) <sup>c</sup>	2,890	2,109	136,7
O(1')-H(1')···O(5) <sup>d</sup>	2,615	1,670	176,8
O(3')-H(3')···O(4) <sup>b</sup>	2,856	2,184	126,7
O(3')-H(3')···N(2) <sup>b</sup>	2,905	2,066	146,2
C(1)-H(11)···O(3)	3,122	2,553	111,9
C(1)-H(12)···O(4) <sup>e</sup>	3,437	2,548	139,0
C(1)-H(13)···O(2) <sup>f</sup>	3,653	2,598	165,4
C(1')-H(11')···O(4') <sup>b</sup>	3,421	2,515	140,8
C(1')-H(11')···O(2') <sup>a</sup>	3,540	2,471	170,4
C(6')-H(61')···O(5)	3,494	2,466	158,6

<sup>a</sup> -x, -y, 1-z. <sup>b</sup> 1-x, 1-y, 1-z. <sup>c</sup> 1-x, -y, 2-z. <sup>d</sup> 1-x, -y, 1-z. <sup>e</sup> 1-x, 1-y, 2-z. <sup>f</sup> -x, -y, 2-z.

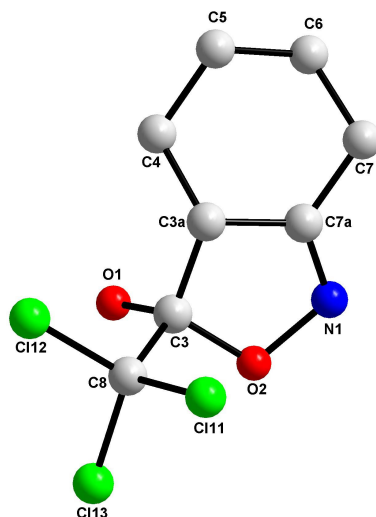
Em 1997, Martins e col. [16] publicaram um estudo estrutural do 4,5-diidroizoxazol **239**. Este composto foi sintetizado a partir da reação de ciclocondensação da enona **238** com cloridrato de hidroxilamina [80] (**Esquema 42**).



*i*: NH<sub>2</sub>OH.HCl, piridina, EtOH, refluxo.

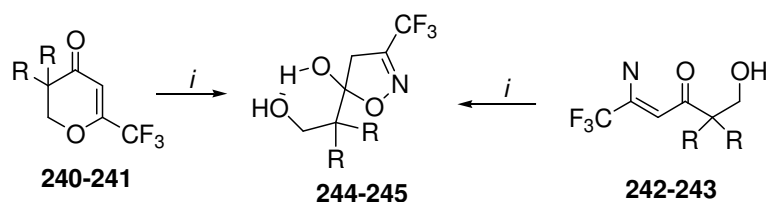
### Esquema 42

A metodologia sintética utilizada por Martins e col. apresenta uma possível formação de dois pares de enantiômeros (3S3aS/3R3aR) e (3S3aR/3R3aS). Os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C mostraram que havia apenas um par de enantiômeros. Com a análise de raios-X foi confirmado que o par de enantiômeros presente era o (3S3aS/3R3aR), e cálculos de Orbitais Moleculares AM1 corroboraram com a estrutura encontrada 3S3aS/3R3aR, sendo esta 2,63 Kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável que 3S3aR/3R3aS. Os parâmetros de comprimento de ligação, ângulo de ligação e ângulo diedro foram similares aos resultados experimentais. O anel isoxazólico do composto **239** (3S3aS/3R3aR) foi apresentado como essencialmente planar com o desvio do r.m.s. dos átomos de 0,050 Å e a soma dos ângulos internos de 538,6°. Esta planaridade foi atribuída à presença da dupla ligação C=N (1,277 Å). Também foi observado que a configuração do isômero 3S3aS/3R3aR causa menos tensão com o grupamento CCl<sub>3</sub> *cis* ao H<sub>3a</sub> e o OH *cis* a ligação C-C do cicloexano (**Figura 45**) [16].



**Figura 45.** Estrutura do composto **239**.

Em 1999, Sosnovskikh e col. [81] descreveram a síntese dos compostos **244-245** de forma regioespecífica a partir de dois substratos diferentes (**Esquema 43**). Utilizando compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (**240-241** ou **242-243** – 2,3 mmol), cloridrato de hidroxilamina (17,3 mmol) e trietilamina (5,7 mmol). A reação foi realizada em metanol a 20°C durante três dias.



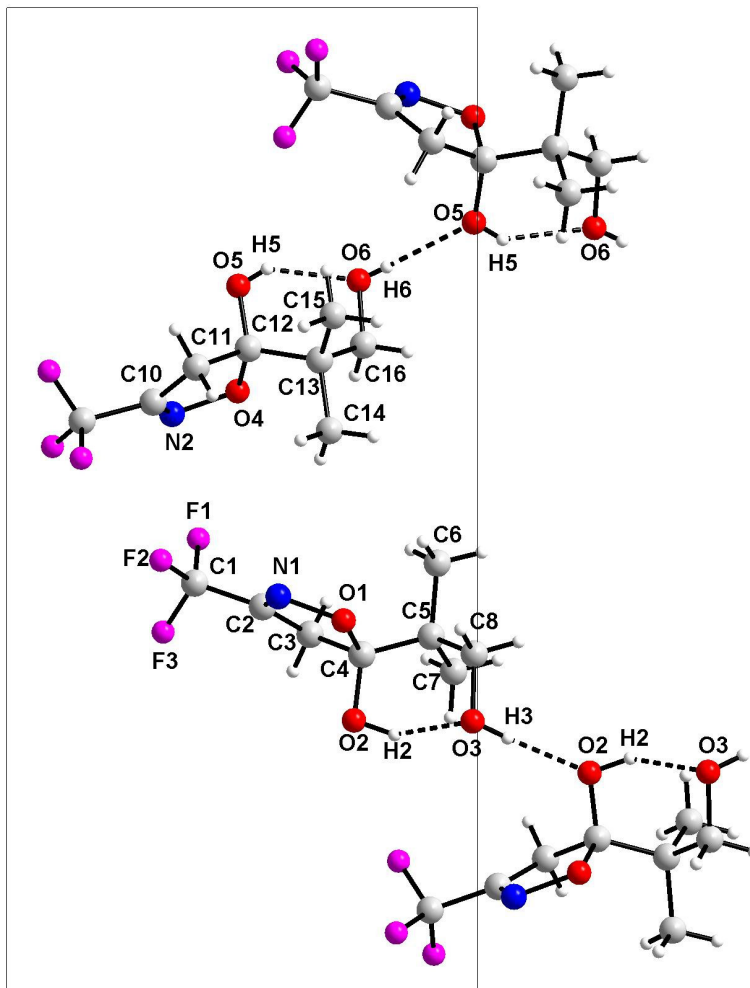
*i*:  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , MeOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 20°C, (48-77%).

<i>Produtos</i>	<i>R</i>
<b>244</b>	Me
<b>245</b>	$(\text{CH}_2)_5$

**Esquema 43**

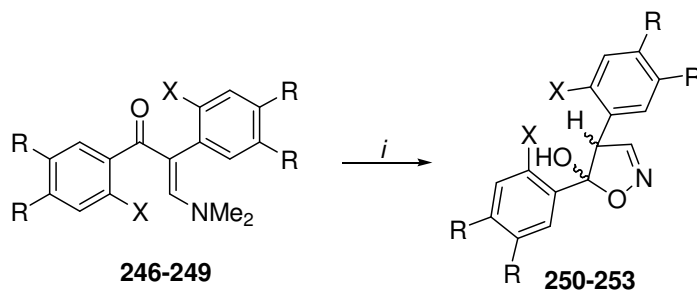
A partir dos dados da difração raios-X do composto **244** foi observado a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Estas moléculas adotaram conformação similar as quais podem ser descritas como envelope com os átomos C(4) e C(12) desviando 0,24 e 0,30 Å do plano do anel isoxazolina, respectivamente. O composto **244** apresentou uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do hemicetal e o oxigênio do grupo

hidroxila do álcool. Da mesma forma foi observada a ligação de hidrogênio intermolecular entre o hidrogênio do álcool e o oxigênio do hemicetal (**Figura 46**). A distância O...O da interação intramolecular foi de 2,619 Å e a distância O...O da interação intermolecular foi de 2,799 Å. A distância O...H variou de 1,78-2,10 Å. O ângulo observado para interação intermolecular O-H...O foi de 180° [81].



**Figura 46.** Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **244** ao longo do plano *bc*.

Em 2000, Olivera e col. [82] sintetizaram uma série de 4,5-diarilisoaxazóis **250-253** a partir da reação das enaminonas **246-249** (2,86 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (3,15 mmol) com carbonato de sódio (1,6 mmol) e ácido acético (pH 4-5). A reação foi realizada sob irradiação de ultra-som por 16 horas em água (15 mL) e metanol (30 mL) obtendo uma mistura de diastereoisômeros (**Esquema 44**).

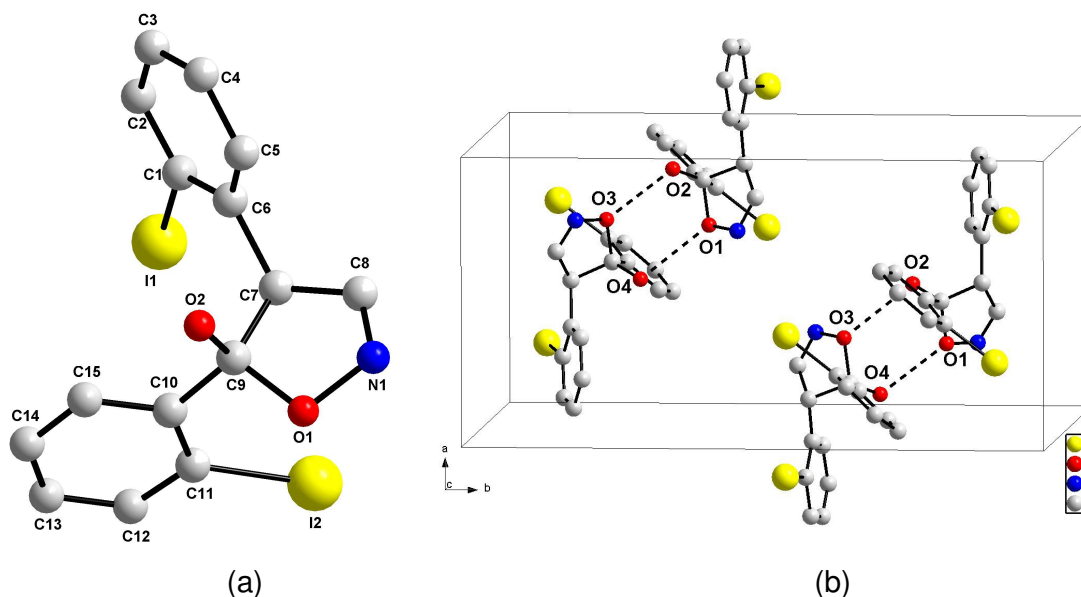


*i*: NH<sub>2</sub>OH.HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, AcOH, ultra-som, 16 h (78-84%).

<b>Produto</b>	<b>R</b>	<b>X</b>
<b>250</b>	H	Br
<b>251</b>	H	I
<b>252</b>	OMe	Br
<b>253</b>	OMe	I

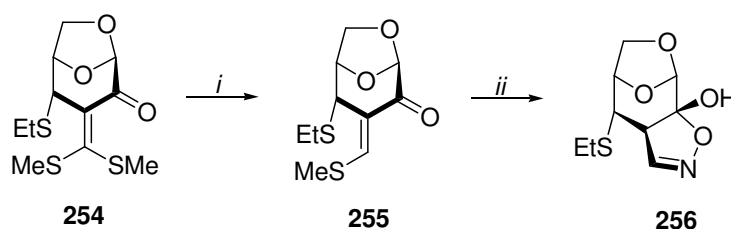
#### Esquema 44

Utilizando a técnica de difração de raios-X em monocristal, o composto **251** foi confirmado como o isômero *trans* (4*S*, 5*S*). Esse composto foi obtido no grupo espacial *P*2<sub>1</sub>/*c*, sendo este centrosimétrico, ambos enantiômeros *RR* e *SS* estão presentes na estrutura cristalina. A partir dos dados retirados do CCDC foi verificado a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica com parâmetros estruturais semelhantes. A orientação das fenilas com o anel 4,5-diidroisoxazol foram de -28,06° para C(8)-C(7)-C(6)-C(5) e -107,81° para C(7)-C(9)-C(10)-C(15) (**Figura 47**). Com distâncias para O(1)⋯O(4) de 2,878 Å (1+x, y, z) e O(2)⋯(3) de 2,905 Å (-1+x, y, z) revelaram a formação de ligações de hidrogênio no composto **251** formando dímeros [82].



**Figura 47.** (a) Estrutura do composto **251**; (b) Projeção das possíveis ligações de hidrogênio do composto **251**.

Em 2000, Andreu e col. [83] obtiveram o 4,5-diidroisoxazol **256** a partir da redução do tioacetal **254** com boro hidreto de sódio (1:5) em ácido acético obtendo o intermediário **255**. Posteriormente o composto **255** foi submetido a uma reação de ciclocondensação com hidroxilamina (1:6) em etanol para obter a isoxazolina **256** (**Esquema 45**).



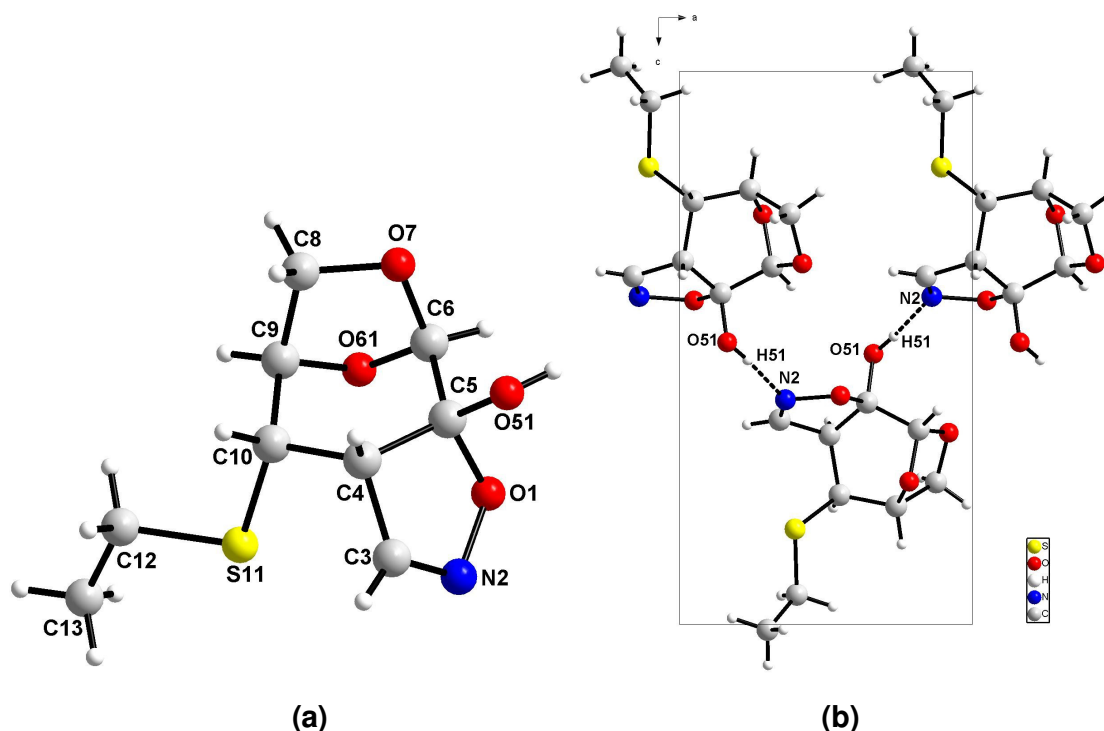
*i*: NaBH<sub>4</sub>, AcOH, t.a. 15 min, (52%); *ii*: NH<sub>2</sub>OH, EtOH, t.a. 10 min, (50%).

#### Esquema 45

A partir dos dados do composto **256** retirados do CCDC foi verificado que o anel 2-isoxazolina tem uma conformação envelope com o átomo C(5) desviando 0,161 Å do plano O(1)-N(2)-C(3)-C(4) (2,69°). O anel de seis membros tetrahidropirano apresentou uma conformação de cadeira com os átomos C(4) e O(61) desviando 0,120 e -0,435 Å do melhor plano definido como

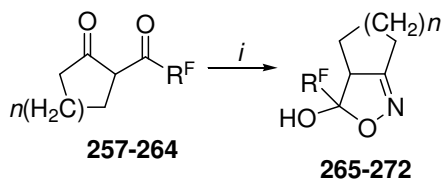


C(5)C(6)C(9)C(10) ( $-4,71^\circ$ ), respectivamente. Foi observado ainda que o anel de cinco membros dioxolano possui uma conformação envelope com o átomo O(61) desviando  $0,265 \text{ \AA}$  do plano C(6)-O(7)-C(8)-C(9) ( $0,13^\circ$ ). O composto **256** apresentou uma ligação de hidrogênio intermolecular do tipo O-H...N formando cadeias infinitas ao longo do plano *ac* (**Figura 48a**). A distância interatômica para O(51)...N(2) foi de  $2,849 \text{ \AA}$  ( $1/2+x, 1/2-y, 1-z$ ) (**Figura 48b**).



**Figura 48.** (a) Estrutura do composto **256**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **256** ao longo do plano *ac*.

Em 2002, Sevenard e col. [84] relataram a síntese de uma série de 4,5-diidropirazóis **265-272**, de forma régio- e estereosseletiva a partir da reação de ciclocondensação dos compostos 1,3-dicarbonílicos **257-264**, cloridrato de hidroxilamina e trietilamina (1:1:1). Ainda foi utilizado quantidades catalíticas de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , a reação foi realizada em 2-propanol como solvente a temperatura de refluxo por 2-15 h fornecendo os produtos em 48-89% de rendimento (**Esquema 46**).

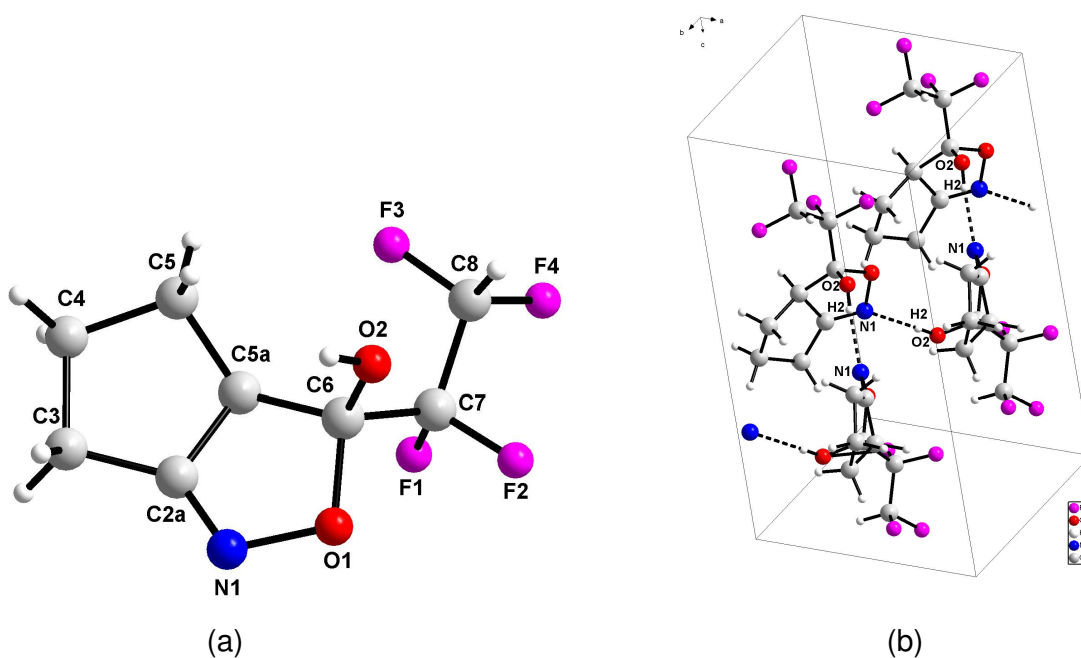


*i*:  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , 2-propanol, refluxo, 2-15 h, (48-89%).

Composto	<i>n</i>	$R^F$
265	1	$\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$
266	1	$\text{C}_4\text{F}_9$
267	2	$\text{CF}_3$
268	2	$\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$
269	2	$\text{C}_3\text{F}_7$
270	2	$(\text{CF}_2)_4\text{H}$
271	2	$\text{C}_6\text{F}_{13}$
272	1	$\text{CF}_3$

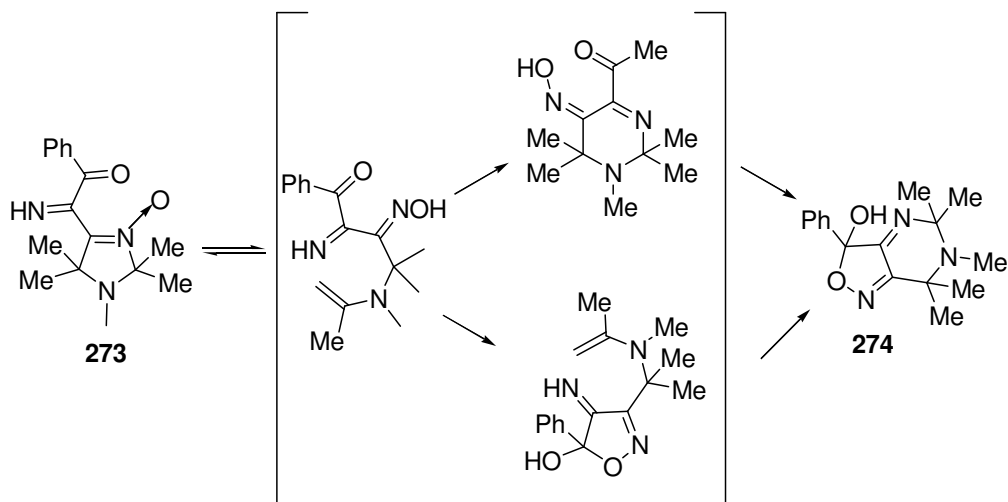
#### Esquema 46

A partir dos dados da difração de raios-X do composto **265** foi verificado que o anel isoxazólico apresentou conformação envelope com o átomo C(6) desviando 0,40 Å do plano. O ciclopentano também apresentou conformação envelope com o átomo C(5) desviando 0,589 Å do plano. Os autores relataram também que os átomos C(5) e C(6) desviam 0,80 e 0,561 Å do plano N(1)C(2a)C(3)C(5a), respectivamente. O grupo OH ligado ao C(6) está orientado *cis* em relação ao C(5) e ocupa uma posição pseudo-axial com um ângulo torsional de  $-98,9^\circ$  para C(2a)-C(5a)-C(6)-O(2) e o grupo 1,1,2,2-tetrafluoretil tem orientação pseudo-equatorial com um ângulo torsional de  $137,1^\circ$  para C(2a)-C(5a)-C(6)-C(7) (**Figura 49a**). A partir dos dados retirados do CCDC foi constatada a presença de uma ligação de hidrogênio intermolecular entre o grupo hidroxila e o átomo de nitrogênio do anel 2-isoxazolina formando cadeias infinitas ao longo do eixo-b com distância interatômica para O(2)⋯N(1) de 2,779 Å (2-x, 1/2+y, 1/2-z) (**Figura 49b**) [84].



**Figura 49.** (a) Estrutura do composto **265**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **265** formando cadeias infinitas ao longo do eixo *b*.

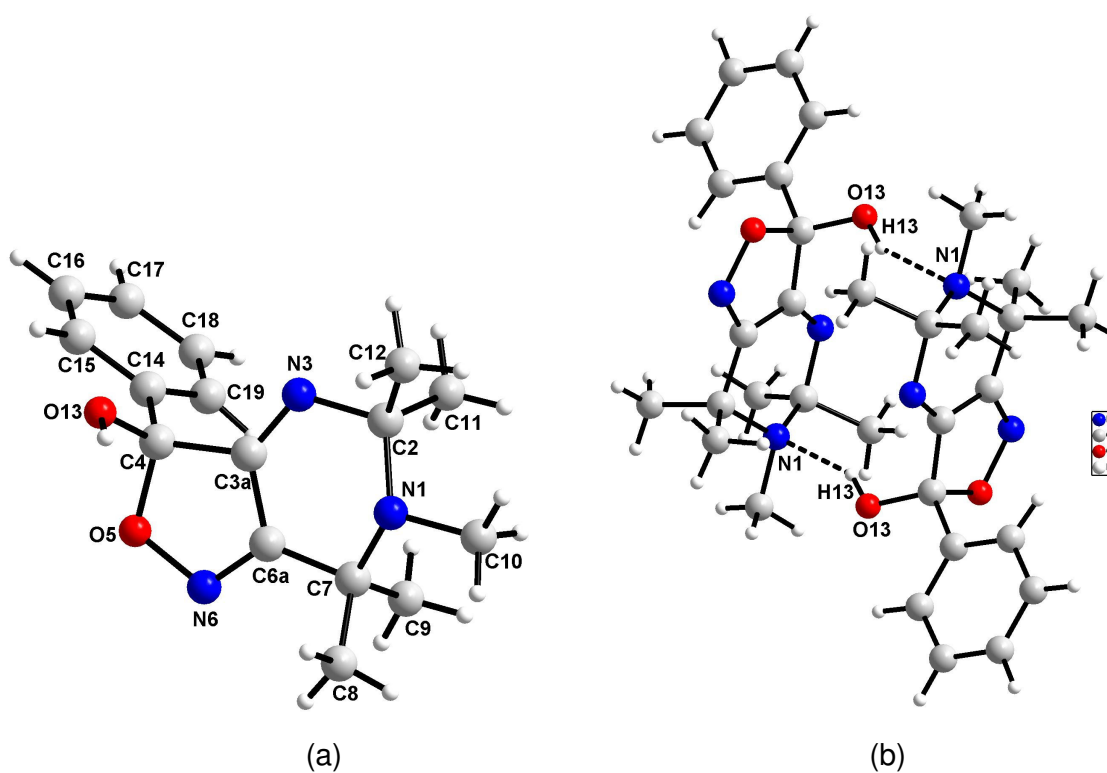
Em 2004, Roschupkina e col. [85] publicaram um estudo estrutural da isoxazolopirimidina **274** descrevendo sua síntese. Esta consistia no aquecimento da imina **273** com trietilamina (1:1) em etanol (78°C) por duas horas (**Esquema 47**).



*i*: Et<sub>3</sub>N, EtOH, refluxo, 2 h, (10%).

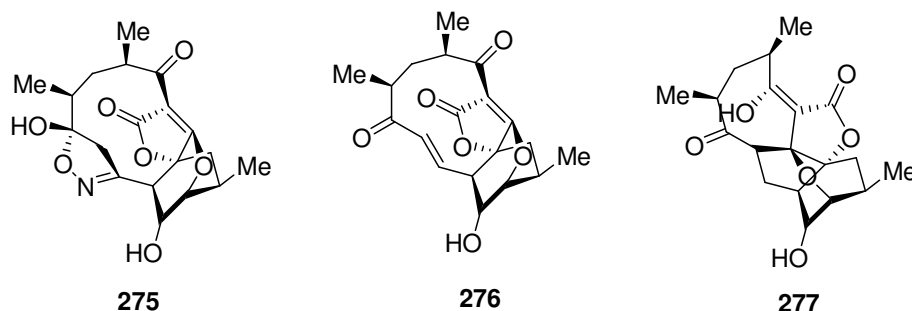
**Esquema 47**

A partir dos dados da difração de raios-X do composto **274** o anel isoxazolopirimidina foi observado como um estrutura planar com um desvio do r.m.s. de 0,021(1) Å. O grupo fenila foi observado em posição *syn-peri*-planar ao grupo hidroxila com um ângulo torsional de 14,4(2)° para C(15)–C(14)–C(4)–O(13) (**Figura 50a**). Com ligações de hidrogênio intermoleculares do tipo O–H...N a molécula **274** formou dímeros em seu empacotamento (**Figura 50b**), com distâncias para O(13)–H(13) de 0,86(3) Å, H(13)...N(1) de 2,08(3) Å, O(13)...N(1) de 2,872(2) Å e o ângulo O(13)–H(13)...N(1) de 152(2)° (1-x, 1-y, 1-z) [85].



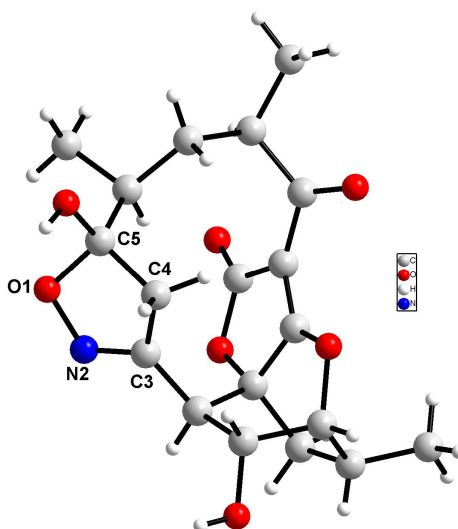
**Figura 50.** (a) Estrutura do composto **274**; (b) Projeção da ligação de hidrogênio intermolecular do composto **274** formando dímero.

Em 2004, Bister e col. [86] através da actinomicete *Verrucosispora* marinha, isolaram três novos policíclico policetídeos **275-277** (nomeados como “abyssomocins” – **Figura 51**) que são inibidores na biosíntese de *p*-aminobenzoato. O composto **276** apresentou alta atividade biológica como antibiótico provavelmente pela presença do sistema de Michael.



**Figura 51.** Estruturas dos policíclicos 275-277.

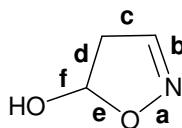
A partir dos dados retirados do CCDC foi verificado que a cela unitária foi composta por duas moléculas independentes mais uma molécula de água. O anel isoxazol apresentou uma conformação envelope com um ângulo diedro de  $1,4^\circ$  para O(1)-N(2)-C(3)C-(4) com o átomo C(5) desviando  $-0,182 \text{ \AA}$  desse plano (**Figura 52**).



**Figura 52.** Estrutura do composto 276.

Em suma, os relatos da literatura indicaram que os 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis que apresentam em sua estrutura um hidrogênio ou um grupo alquil na posição-3 do anel isoxazolícnico deixam a ligação N(2)-C(3) mais curta. Quando existir um grupo retirador de elétrons ou uma fenila na posição-3, essa mesma ligação N(2)-C(3) apresenta o seu caráter de dupla ligação diminuído indicando uma pequena deslocalização eletrônica (**Tabela 6** – pg 77). Assim como nos 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis, não foi observado um padrão no tipo de empacotamento dos 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis.

**Tabela 6.** Valores de comprimento de ligação Å selecionados para 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis listados nesta revisão da literatura.



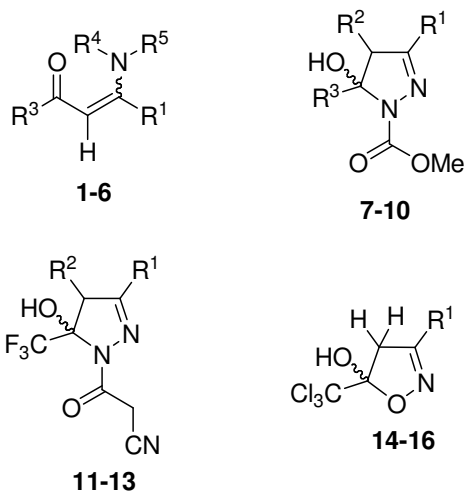
<b>Composto</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>ref.</b>
<b>190</b>	1,434	1,285	1,528	1,571	1,454	1,405	76
<b>192</b>	1,420	1,274	1,459	1,522	1,470	1,380	77
<b>230</b>	1,429	1,276	1,513	1,533	1,448	1,379	78
<b>237</b>	1,382	1,284	1,449	1,507	1,478	1,382	79
<b>239</b>	1,431	1,277	1,480	1,508	1,436	1,385	16
<b>244</b>	1,441	1,295	1,430	1,510	1,456	1,395	81
<b>251</b>	1,429	1,257	1,444	1,560	1,510	1,358	82
<b>256</b>	1,436	1,273	1,501	1,518	1,448	1,389	83
<b>265</b>	1,443	1,264	1,495	1,525	1,456	1,377	84
<b>274</b>	1,415	1,283	1,437	1,519	1,474	1,374	85
<b>276</b>	1,409	1,282	1,509	1,534	1,486	1,383	86

### III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura das  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas **1-6**, dos 1-metilcarboxilato-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **7-10**, 1-cianoacetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **11-13**, e dos 5-tricloro-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16** estudados neste trabalho. Posteriormente será mostrado os resultados e discutida as propriedades e características das estruturas cristalinas/moleculares dos compostos. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas, esquemas e figuras.

#### 1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos produtos obtidos neste trabalho é apresentada no **Figura 53**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração:  $\beta$ -aminovinil cetonas **1-6**, 1-metilcarboxilato-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **7-10**, 1-cianoacetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **11-13** e 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16**. As nomenclaturas dos compostos sintetizados segundo o *Chemical Abstracts* estão apresentadas nas **Tabelas 7-11**.



**Figura 53.** Estrutura e numeração das  $\beta$ -aminovinil cetonas **1-6**, 1-metilcarboxilato-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **7-10**, 1-cianoacetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **11-13** e 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16**.

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos 1-6.

Compostos	Estrutura	Nomenclatura
1		(Z)-4-(benzilamino)-1,1,1-tricloropent-3-en-2-ona
2		(Z)-4-(benzilamino)-1,1-dicloropent-3-en-2-ona
3		(E)-1,1,1-tricloro-4-(pirrolidin-1-il)pent-3-en-2-ona
4		(E)-1,1-dicloro-4-morfolinopent-3-en-2-ona
5		(E)-1,1,1-tricloro-4-(fenilamino)but-3-en-2-ona
6		(E)-1,1,1-trifluoro-4-(5-metilisoxazol-3-ilamino)but-3-en-2-ona

Tabela 8. Nomenclatura dos compostos 7-10.

Compostos	Estrutura	Nomenclatura
7		1-metilcarboxilato-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol
8		1-metilcarboxilato-5-triclorometil-5-hidróxi-4-metil-4,5-diidro-1H-pirazol
9		1-metilcarboxilato-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol
10		1-metilcarboxilato-5-trifluormetil-5-hidróxi-4-metil-4,5-diidro-1H-pirazol



**Tabela 9.** Nomenclatura dos compostos 11-13.

Compostos	Estrutura	Nomenclatura
11		1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
12		1-cianoacetil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
13		1-cianoacetil-3-trifluormetil-3-hidróxi-3,3a,4,5,6,7-hexaidrobenzo[3,4]pirazol

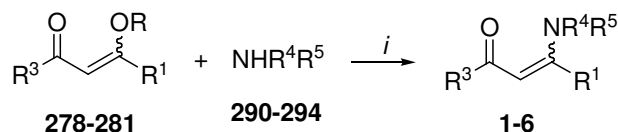
**Tabela 10.** Nomenclatura dos compostos 14-16.

Compostos	Estrutura	Nomenclatura
14		5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol
15		3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol
16		5-triclorometil-5-hidróxi-3-(tien-2-il)-4,5-diidroisoxazol

## 2. Síntese dos compostos

### 2.1. Síntese de $\beta$ -aminovinil halometil cetonas 1-6

As enonas **278-289** foram sintetizadas a partir da acilação dos enol éteres ou dos acetais com anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro(dicloro)acetila, de acordo com as metodologias previamente desenvolvidas em nosso laboratório [1d-e]. As enamionas **1-6** utilizadas nesse trabalho foram obtidas a partir de adição/substituição nucleofílica entre as enonas **278-281** e as aminas **290-294** (1:1). A reação foi feita em condições livre de solvente, a 0°C por 5 minutos [23] (**Esquema 48**). Os cristais utilizados para difração de raios-X foram obtidos por evaporação lenta de hexano a temperatura ambiente.



*i*: sem solvente, 0°C, 5 min (79-99%).

	1	2	3	4	5	6
R <sup>3</sup>	CCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>2</sub>	CCl <sub>3</sub>	CHCl <sub>2</sub>	CCl <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
R <sup>1</sup>	Me	Me	Me	Me	H	H
R	Me	Me	Me	Me	Et	Et
R <sup>4</sup>	H	H			H	H
R <sup>5</sup>	Bn	Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Ph	5-metilisoxazol-3-il

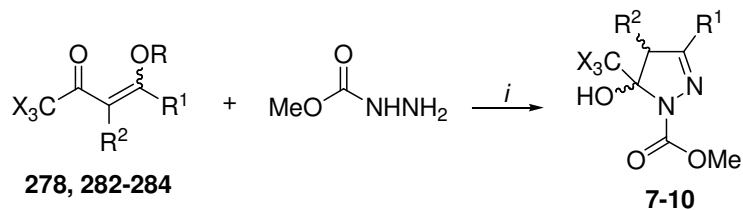
**Esquema 48**

Os rendimentos, pontos de fusão, análise elementar (**Tabela 19** – pg 134), dados de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (**Tabela 20** – pg 135) e espectrometria de massas (**Tabela 21** – pg 137) estão de acordo com os dados da literatura [23].

### 2.2. Síntese de 5-trialometil-1-carboximetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 7-10

A reação entre as 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e hidrazinas tem sido descrita por nosso grupo de pesquisa na última década. Esta reação de ciclocondensação foi realizada utilizando carboximetil-hidrazina e as enonas **278, 282-284** obtendo os 4,5-diidropirazóis **7-10**. A reação foi realizada em um forno de

microondas doméstico livre de solvente [28d] (**Esquema 49**). Estes 4,5-diidropirazóis foram obtidos na forma de cristais após recristalização em hexano seguido por evaporação lenta do mesmo a temperatura ambiente.



*i*: irradiação microondas, sem solvente, 6 min (70-98%).

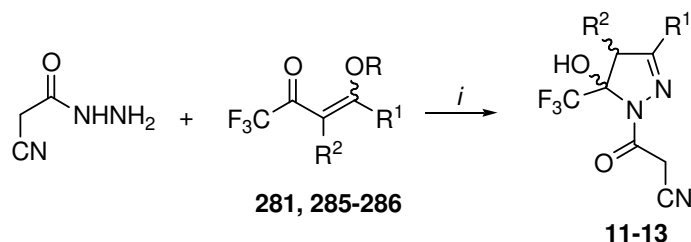
	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>X</b>	Cl	Cl	F	F
<b>R</b>	Me	Et	Me	Et
<b>R<sup>1</sup></b>	Me	H	Me	H
<b>R<sup>2</sup></b>	H	Me	H	Me

**Esquema 49**

Os rendimentos, pontos de fusão, análise elementar (**Tabela 19** – pg 134), dados de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (**Tabela 20** – pg 135) e espectrometria de massas (**Tabela 21** – pg 137) estão de acordo com os dados da literatura [28d].

### 2.3. Síntese de 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 11-13

A reação de ciclocondensação para a síntese de 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **11-13**, foi realizada a partir das β-alcoxivinil trifluormetil cetonas **281, 285-286** e cianoacetohidrazida (1:1.2). A reação foi realizada em água, a temperatura ambiente utilizando quantidade catalítica de ácido clorídrico ou em [BMIM][BF<sub>4</sub>] a 50°C de 15-30 min (**Esquema 50**) [28j,28l]. Os cristais utilizados para o experimento de difração de raios-X foram obtidos após recristalização dos compostos utilizando uma mistura cicloexano/diclorometano (1:1) seguido por evaporação lenta do solvente a temperatura ambiente.



*i*: H<sub>2</sub>O, HCl conc. (10 mol%), t.a. 3-8 h (66-90%) ou [BMIM][BF<sub>4</sub>], 50°C, 15-30 min.

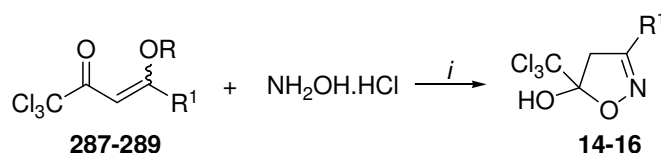
	11	12	13
<b>R</b>	Et	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Ph	
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -

### Esquema 50

Os rendimentos, pontos de fusão, análise elementar (**Tabela 19** – pg 134), dados de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (**Tabela 20** – pg 135) e espectrometria de massas (**Tabela 21** – pg 137) estão de acordo com os dados da literatura [28j,28l].

### 2.4. Síntese de 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis 14-16

A reação entre as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas e hidroxilamina também tem sido bastante estudada por nosso grupo de pesquisa. A síntese de 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16** foi realizada a partir da reação entre as enonas **287-289** e cloridrato de hidroxilamina, na presença de piridina (1:1,2:1,2). Os produtos foram obtidos após refluxo de etanol durante o período de 4-16 horas (**Esquema 51**) [32f,32n]. Estes 4,5-diidroisoxazóis foram obtidos na forma de cristais por evaporação lenta de metanol a temperatura ambiente.



*i*: Py, EtOH, refluxo, 4-16h (90-93%).

	14	15	16
<b>R</b>	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	Ph	4-BrPh	2-tiofeno

### Esquema 51

Os rendimentos, pontos de fusão, análise elementar (**Tabela 19** – pg 134), dados de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (**Tabela 20** – pg 135) e espectrometria de massas (**Tabela 21** – pg 137) estão de acordo com os dados da literatura [32f,32n].

### 3. Determinação das estruturas cristalinas dos compostos 1-16

Os compostos **1-16** obtidos na forma de cristais foram isolados e submetidos a coleta de dados de difração de raios-X utilizando um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ).

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos [87]. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos [88].

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram então refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando o programa ORTEP3 [89] e DIAMOND [90].

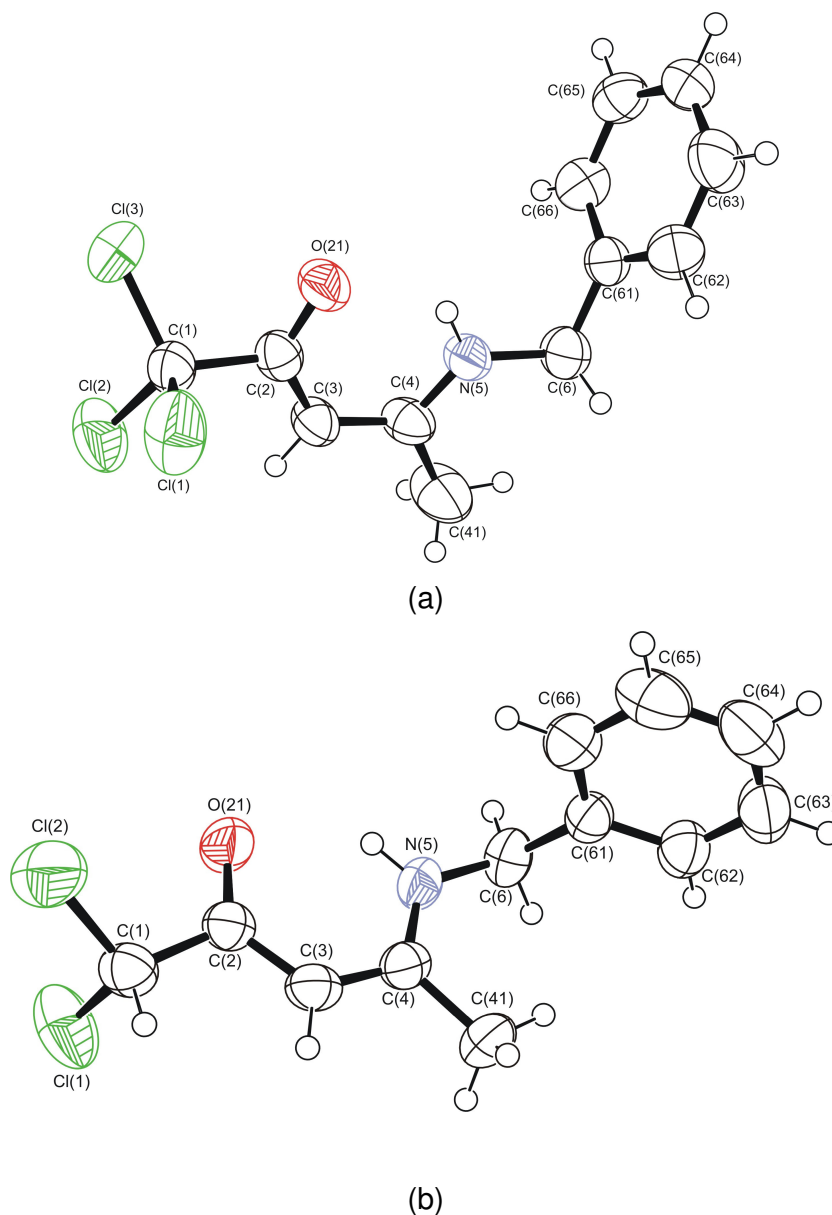
Os dados referentes às coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos equivalentes dos átomos não hidrogenóides, e os valores de comprimento e ângulo de ligação podem ser encontrados nas tabelas em anexo.

### 4. Discussão das estruturas cristalinas/moleculares

#### 4.1. Estudo molecular de $\beta$ -aminovinil halometil cetonas 1-6

As estruturas moleculares dos compostos **1-6** (**Figura 54-56**) são constituídas pelo sistema enamínona e o *N*-substituinte, além dos halogênios na posição-1 do fragmento conjugado ( $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{N}$ ). Os compostos **1** e **2** cristalizaram no sistema

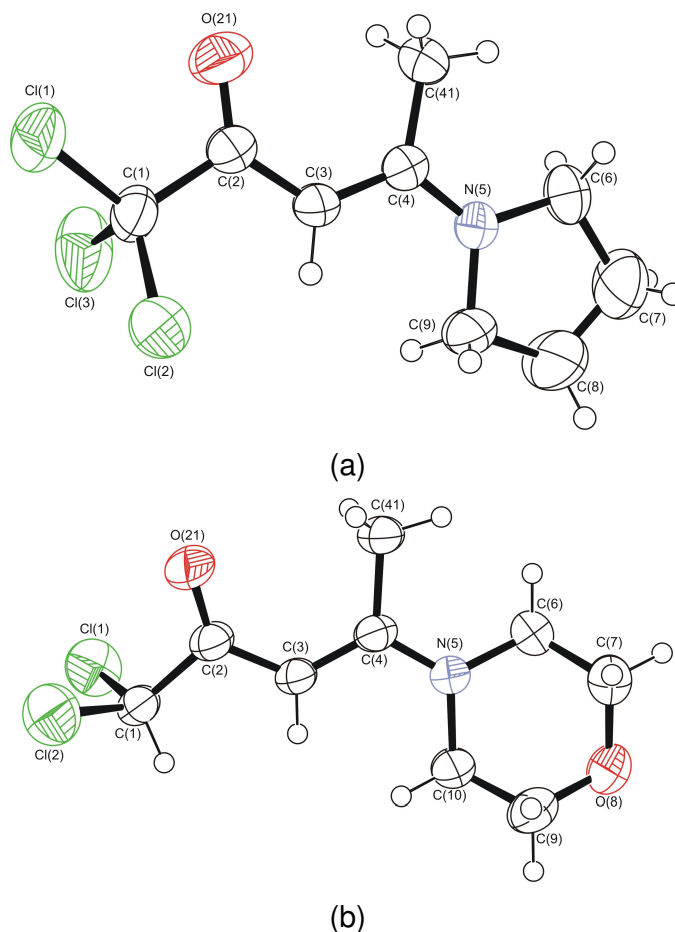
cristalino ortorrômbico e triclínico, respectivamente, enquanto, **3-6** cristalizaram no sistema cristalino monoclinico. Todas as enaminonas cristalizaram em um grupo espacial diferente apresentado na **Tabela 15** (Parte Experimental – pg 116) a qual contém também todos os dados cristalográficos e outras informações relevantes na determinação dos compostos **1-6**. Os parâmetros de posição das estruturas são dados na **Tabela 22** (em anexo – pg 138) e os valores dos comprimentos e ângulos de ligação são dados na **Tabela 23** (em anexo – pg 144).



**Figura 54.** (a) Estrutura do composto **1**; (b) Estrutura do composto **2**.

Com os valores de comprimento de ligação para C(2)=O(21) de 1,242(4), 1,242(3), 1,216(4), 1,227(3), 1,237(8) e 1,221(3) Å em **1-6**, respectivamente, C(3)=C(4) de 1,404(5), 1,385(4), 1,379(4), 1,387(4), 1,514(12) e 1,364(3) em **1-6**, respectivamente, e C(4)-N(5) de 1,309(5), 1,323(3), 1,330(4), 1,337(4), 1,206(9) e 1,322(2) em **1-6**, respectivamente, comprovam a deslocalização de elétrons  $\pi$  ao longo da porção enaminona [O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5)], sendo estes valores similares aos encontrados na literatura (**Tabela 1** – pg 28). O composto **5** parece estar na forma iminoenol baseado nos comprimentos de ligação encontrados para este sistema conjugado, entretanto, quando a estrutura foi resolvida na forma do iminoenol os valores de discordância aumentaram, indicando que a forma iminoenol não deve ser a mais adequada. O ângulo de ligação para C(3)=C(4)-N(5), tanto na forma *Z* (**1** e **2**) quanto a forma *E* (**3-6**), apresentaram valores similares como 121,7(4), 122,3(2), 121,3(3), 121,9(2), 122,8(9) e 123,58(18)° para **1-6**, respectivamente.

O fragmento enaminona [O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5)] mostrou ser plano com um desvio do r.m.s. de 0,0126, 0,0094, 0,0058, 0,0473, 0,0323 e 0,0128 Å para **1-6** respectivamente, similar aos resultados encontrados na literatura [41]. Considerando ainda a porção enaminona, o átomo que mais desvia desse plano é o C(2) com uma distância para a média do plano de -0,0188 e -0,0193 Å nas estruturas **1** e **6**, respectivamente. Na estrutura **2** o átomo que mais desviou do plano do sistema enaminona foi o C(3) apresentando 0,0138 Å de distância para a média do plano. Considerando as estruturas **3**, **4** e **5** o átomo que mais desviou do plano da enaminona foi o C(4) com distâncias de 0,0098, 0,0806 e -0,0503 Å, respectivamente. A planaridade deste sistema também pode ser confirmada pelo ângulo diedro O(21)=C(2)-C(3)=C(4) com valores de -4,8(7), -3,2(4), 0,8(6), -5,4(6), 8,3(10) e 4,1(11)° e pelo C(2)-C(3)=C(4)-N(5) de -3,4(6), 3,4(4), -179,2(3), 172,9(3), -177,2(7) e 177,6(5)° para **1-6**, respectivamente, valores similares foram encontrados na literatura [49,50]. Adicionalmente, o átomo C(1), onde estão ligados os halogênios, também foi obtido praticamente no mesmo plano da porção enaminona com um ângulo torcional para C(1)-C(2)-C(3)=C(4) de -172,1(4), 174,9(2), 179,5(3), 173,2(3), -167,7(5) e 177,9(5)° para **1-6**, respectivamente.

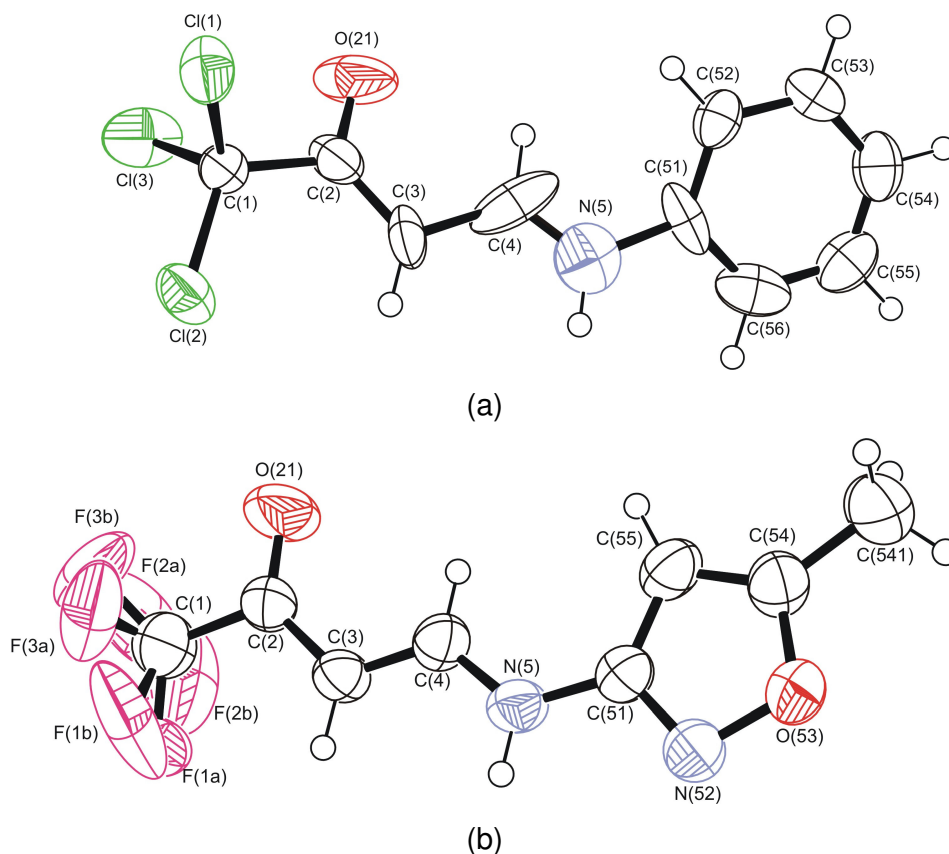


**Figura 55.** (a) Estrutura do composto **3**; (b) Estrutura do composto **4**.

O desvio do r.m.s. do substituinte cíclico das enaminonas mostrou valores de 0,0037 (fenila), 0,0021 (fenila), 0,0863 (pirrolidina), 0,0093 [C(6)C(7)C(9)C(10) melhor plano da morfolina], 0,0038 (fenila) e 0,0033 (isoxazol) Å em **1-6**, respectivamente. O ângulo interplanar dos mínimos quadrados entre a porção enaminona e o substituinte cíclico apresentou valores de 80,31(13), 80,86(8), 4,60(11), 44,42(28), 36,22(21) e 3,09(4)<sup>o</sup> para os compostos **1-6**, respectivamente. Os valores obtidos para os compostos **1** e **2** revelaram que as fenilas estão aproximadamente perpendiculares ao plano da enaminona enquanto que a pirrolidina em **3** e o isoxazol em **6** estão praticamente no mesmo plano desse fragmento. Na  $\beta$ -enaminona **3** o átomo C(8) desviou -0,1202 Å do plano C(7)-C(6)-N(5)-C(9) indicando uma conformação envelope para o anel pirrolidina. Em **4** os átomos N(5) e O(8) desviaram -0,272 e 0,324 Å, respectivamente, do plano C(6)C(7)C(9)C(10) indicando uma conformação de cadeira. Este resultado já era



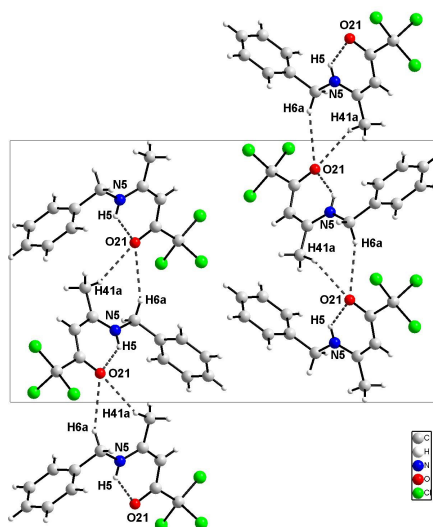
esperado, para morfolina. Na  $\beta$ -enaminona **6**, o átomo que mais desviou do plano principal C(51)-N(52)-O(53)-C(54) é o C(55) com distância de -0,0046 Å.



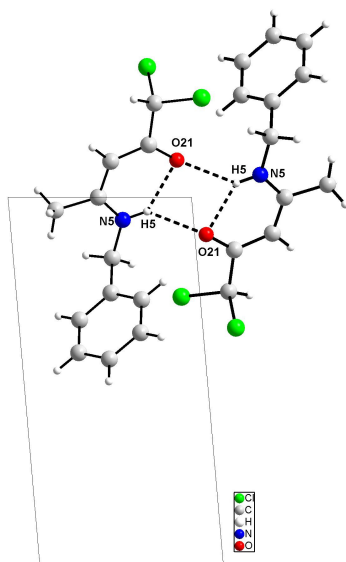
**Figura 56.** (a) Estrutura do composto **5**; (b) Estrutura do composto **6**.

Uma característica observada nas enaminonas, em geral, foi que aquelas que contêm o grupo NH apresentam uma configuração *Z* na ligação dupla C(3)=C(4) devido a ligação de hidrogênio intramolecular (N-H $\cdots$ O) dando maior estabilidade para molécula (**1** e **2**) conforme já descrito na literatura [39-41,43,46,50,51]. As que não possuem o grupo NH apresentam-se na forma *E*, pois o impedimento estérico torna-se um fator de maior importância (**3** e **4**), de acordo com os dados provenientes da literatura [41,45]. De maneira surpreendente, esta propriedade da ligação de hidrogênio intramolecular para compostos que contenham o grupo NH em sua estrutura não é uma regra, pois a mencionada ligação não foi observado para os compostos **5** e **6**. Até então não foram encontrados dados similares a estes na literatura. A presença do substituinte metila na posição-4 da porção enaminona

parece ser determinante na configuração adotada pela molécula. Desta forma, as ligações de hidrogênio intermoleculares (N-H...O) revelaram ser mais importantes que a interação intramolecular dando maior estabilidade para as moléculas **5** e **6**.



(a)



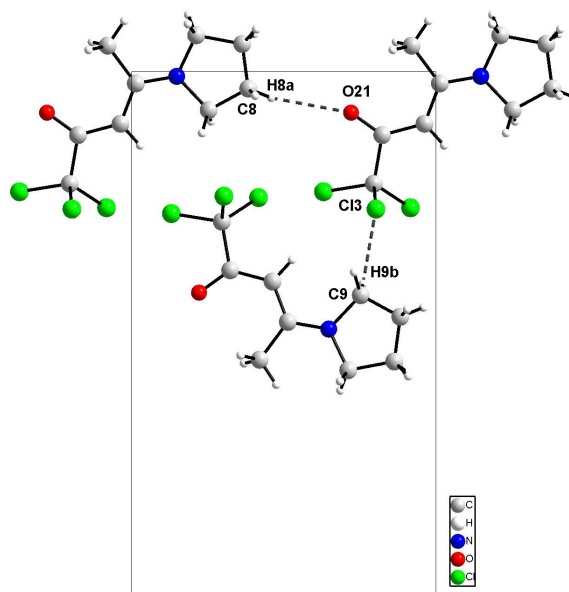
(b)

**Figura 57.** (a) Projeção das ligações de hidrogênio intramoleculares formando pseudo-anel de seis membros e intermoleculares formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* do composto **1**; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intramoleculares formando pseudo-anel de seis membros e intermoleculares formando dímeros ao longo do plano *ac* do composto **2**;

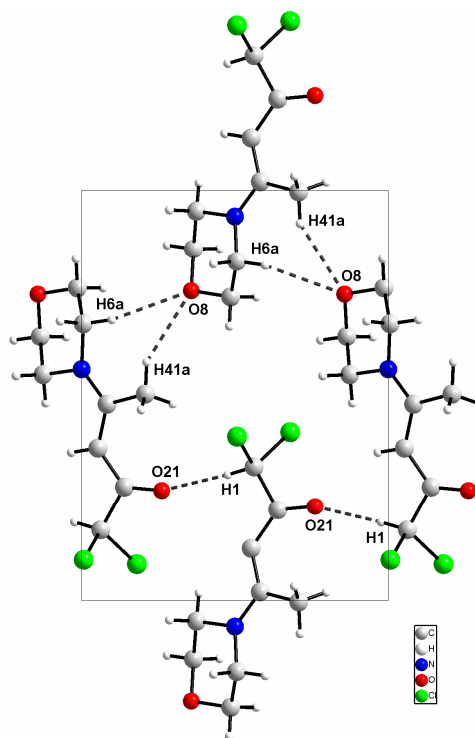
As enaminonas **1-6** apresentaram sua estrutura cristalina estabilizada por ligações de hidrogênio intra- e/ou intermoleculares (**Tabela 11** – pg 90). Os compostos **1** e **2** apresentam a ligação de hidrogênio intramolecular do tipo N(5)-H(5)···O(21) formando um pseudo-anel de seis membros [O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5)-H(5)] confirmando a configuração *Z*, (**Figura 57**) similarmente ao encontrado na literatura [39-41, 43,46,50,51]. No composto **1** a distância entre N(5)···O(21) foi de 2,658 Å já para a enaminona **2** a distância entre N(5)···O(21) foi de 2,726 Å. Estas distâncias foram menores que a soma dos raios de van der Waals dos átomos de nitrogênio e oxigênio, sendo este o critério estabelecido para constatar a existência das ligações de hidrogênio conforme descrito na literatura [20,93]. Este pseudo-anel formado em **1** e **2** é plano e apresenta um desvio do r.m.s. de 0,0237 e 0,0125 Å, respectivamente, e o átomo H(5) é o que mais desvia do plano com distância de 0,0373 Å na enaminona **1**. No composto **2** o átomo que mais desviou do plano do pseudo-anel foi o C(3) com uma distância de 0,0183 Å.

**Tabela 11.** Ligação de hidrogênio dos compostos **1-6** [Å], °.

Compostos	D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A	Operações de simetria
<b>1</b>	N(5)-H(5)···O(21)	0,860	1,976	2,658	135	
	C(41)-H(41a)···O(21)	0,960	2,487	3,274	139	1-x, 1/2+y, 1.5-z
	C(6)-H(6a)···O(21)	0,970	2,696	3,703	152	1-x, 1/2+y, 1.5-z
<b>2</b>	N(5)-H(5)···O(21)	0,860	2,061	2,726	134	
	N(5)-H(5)···O(21)	0,860	2,425	3,102	136	-x+2, -y+1, -z
<b>3</b>	C(8)-H(8a)···O(21)	0,970	2,592	3,391	140	x, y, 1+z
	C(9)-H(9b)···Cl(3)	0,970	2,936	3,790	147	-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z
<b>4</b>	C(1)-H(1)···O(21)	0,980	2,264	3,238	172	x, 1/2-y, 1/2+z
	C(41)-H(41a)···O(8)	0,960	2,504	3,349	147	x, 1.5-y, 1/2+z
	C(6)-H(6a)···O(8)	0,970	2,541	3,447	155	x, 1.5-y, 1/2+z
<b>5</b>	N(5)-H(5)···O(21)	0,880	2,047	2,922	172	x, y-1, z
<b>6</b>	N(5)-H(5)···O(21)	0,860	1,941	2,784	166	x-1, y, z

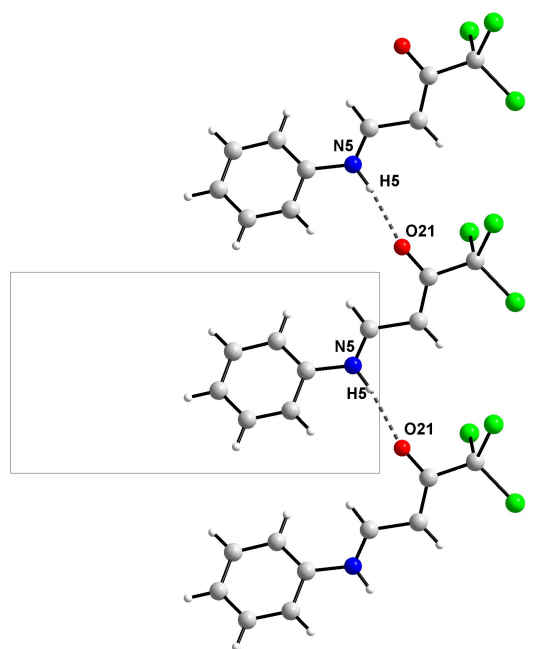


(a)

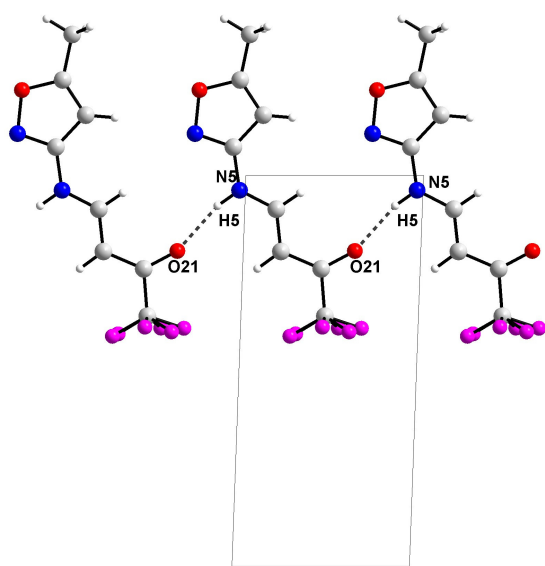


(b)

**Figura 58.** (a) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **3** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **4** formando tetrâmero supramolecular ao longo do plano *bc*;



(a)



(b)

**Figura 59.** (a) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **5** formando cadeias infinitas ao longo do plano  $ab$ ; (b) Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **6** formando cadeias infinitas ao longo do plano  $ac$ ;

As ligações de hidrogênio intermoleculares encontradas para os compostos **1-6** foram determinantes para o tipo de empacotamento cristalino (**Tabela 11** – pg 90). No composto **1** foi verificado a presença de duas ligações de hidrogênio do tipo C-H...O [C(41)...O(21) = 3,274 Å e C(6)...O(21) = 3,583 Å (1-x, 1/2+y, 1.5-z)] formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 57a**). Para a estrutura similar **2**, o empacotamento ocorreu de forma diferenciada através da interação intermolecular N(5)-H(5)...O(21) [N(5)...O(21) = 3,101 (-x+2, -y+1, -z)] formando dímeros (**Figura 57b**). Já para a enaminona **3**, foi observado dois tipos de ligações de hidrogênio C(8)-H(8a)...O(21) [C(8)...O(21) 3,391 Å (x, y, 1+z)] e C(9)-H(9b)...Cl(3) [C(9)...Cl(3) 3,790 Å (-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z)] formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 58a**). Com três ligações de hidrogênio do tipo C-H...O, a enaminona **4**, teve seu empacotamento na forma de um tetrâmero supramolecular com distâncias de 3,238 Å para C(1)...O(21), 3,349 Å para C(41)...O(8) e 3,447 Å para C(6)...O(8) (**Figura 58b**). Para os compostos **5** e **6** as ligações de hidrogênio intermoleculares ocorreram da mesma forma com N(5)-H(5)...O(21), com distâncias de 2,922 e 2,784 Å para N(5)...O(21) em **5** e **6** respectivamente, com os empacotamentos formando cadeias infinitas ao longo do plano *ab* e plano *ac*, respectivamente (**Figura 59**). Todos os comprimento e ângulos de ligação envolvidos nas ligações de hidrogênio, juntamente com as operações de simetria estão listados na **Tabela 11** (pg 90).

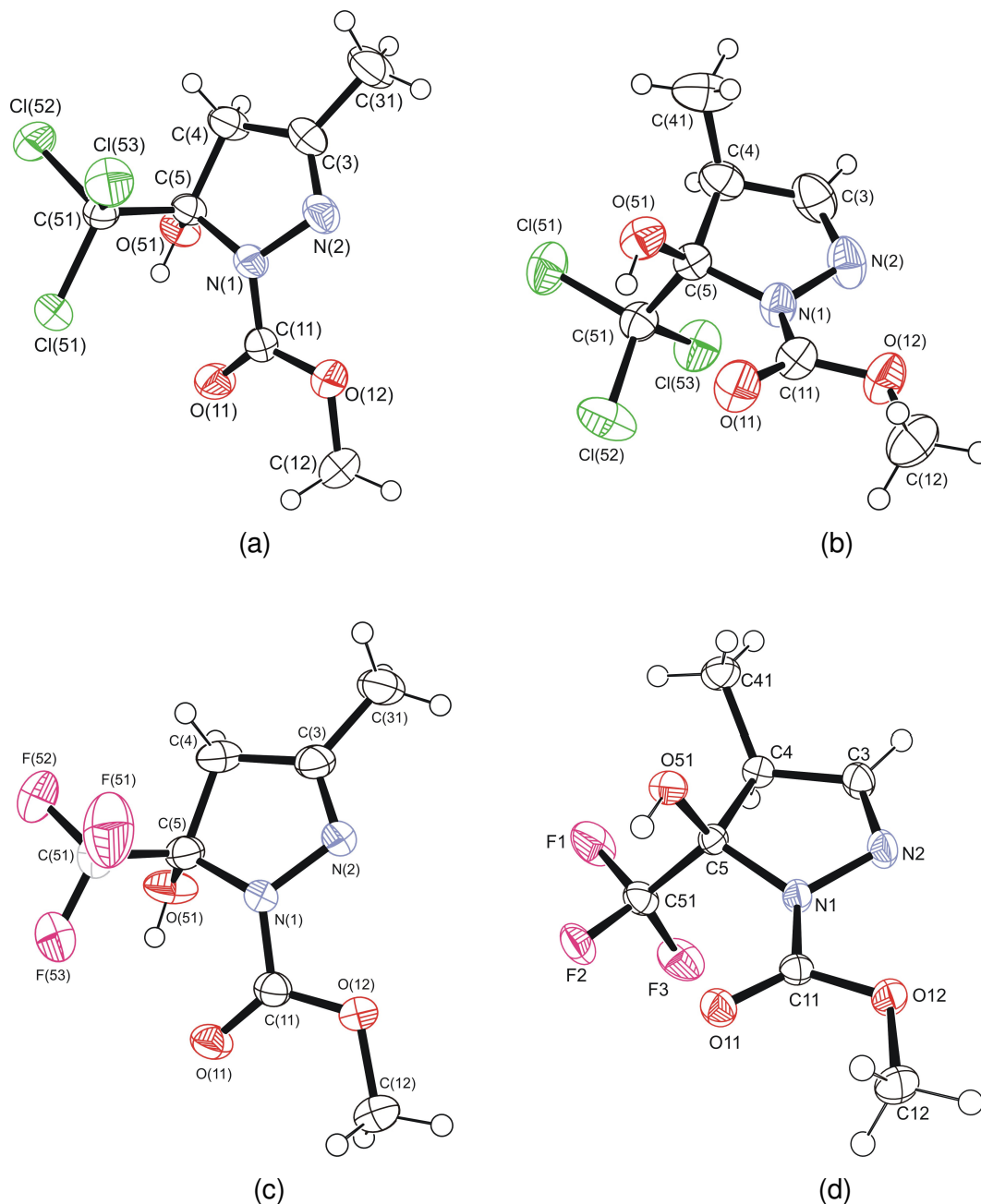
#### 4.2. Estudo molecular de 5-trialometil-1-carboximetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 7-10

Os 5-trialometil-1-metilcarboxilato-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **7-10** são diferenciados pelo grupo trialometil na posição 5 e o substituinte metila na posição 3 ou 4 do anel heterocíclico (**Figura 60**). Todos os compostos cristalizaram no sistema cristalino monoclinico, com grupo espacial  $P2_1/n$  para os composto triclorometilados (**7-8**) e  $P2_1/c$  para os compostos trifluormetilados (**9-10**). O composto **9** foi o único que cristalizou com duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes para determinação estrutural dos compostos **7-10** estão listados na **Tabela 16** (Parte Experimental – pg 118). Os parâmetros de posição das estruturas são dados na

**Tabela 24** (em anexo – pg 150) e os valores dos comprimentos e ângulos de ligação são dados na **Tabela 25** (em anexo – pg 154).

Com um substituinte metila na posição 4 do anel 4,5-diidropirazol os compostos **8** e **10** apresentam dois centros quirais na molécula, o que indicaria a possível formação de dois pares de enantiômeros *4S5S/4R5R* e *4S5R/4R5S* como produto. Entretanto a análise de espectrometria de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  revelaram a presença de apenas um par de enantiômeros. A partir da análise dos dados de difração de raios-X foi constatado que o par de enantiômeros presente na cela unitária é o *4S5R/4R5S* para os compostos **8** e **10**, onde o grupo hidroxila está em posição *cis* em relação a metila. Estes dados foram condizentes com os cálculos teóricos (AM1) [94].

Os anéis 4,5-diidropirazóis foram obtidos como estruturas essencialmente planas com o máximo de desvio do plano C(3)-N(2)-N(1)-C(5) de 0,010(1) Å para o C(4) no composto **7** e 0,043(1), 0,065(1) e 0,109(1) Å para o C(5) nos compostos **8**, **9** e **10**, respectivamente, nesses últimos o plano considerado foi N(1)-N(2)-C(3)-C(4). Adicionalmente o desvio do r.m.s. confirma a planaridade do anel pirazol com 0,0052, 0,0326, 0,0424 e 0,0805 Å para os 4,5-diidropirazóis **7**, **8**, **9** e **10**, respectivamente. A partir do r.m.s., e analisando os compostos em pares, os 4,5-diidropirazóis triclorometilados (**7-8**) mostraram ter o anel 2-pirazolina mais plano que os compostos trifluormetilados (**9-10**). Outra relação observada foi que as estruturas com metila na posição-3 do anel 4,5-diidropirazol (**7,9**) mostraram ter o anel com um menor desvio, que as estrutura com metila na posição-4 (**8,10**). Esta constatação está possivelmente relacionada a uma deslocalização de elétrons  $\pi$  da ligação dupla N(2)=C(3) em direção a metila na posição 3 do anel, revelando um equilíbrio entre a forma imina e enamina. Isto foi verificado a partir dos valores da ligação dupla N(2)=C(3) onde foi observado valores maiores para os compostos **7** e **9** (1,277(2) Å e 1,280(2) Å, respectivamente) em relação aos valores encontrados para os 4,5-diidropirazóis **8** e **10** (1,268(2) Å e 1,272(1) Å, respectivamente).



**Figura 60.** (a) Estrutura do composto **7**; (b) Estrutura do composto **8**; (c) Estrutura do composto **9**; (d) Estrutura do composto **10**.

A posição do grupo carbonila exibiu um ângulo torsional para N(2)-N(1)-C(11)-O(11) de 161,97(13), 165,90(13), -168,02(18) e 172,11(10)<sup>o</sup> em **7-10**, respectivamente. O efeito retirador de elétrons da carbonila bem como do grupo trimetila nas posições-1 e -5 do anel 4,5-diidropirazol, respectivamente, são responsáveis pelo caráter de ligação simples N(1)-N(2) [48]. Estes grupos evitam a

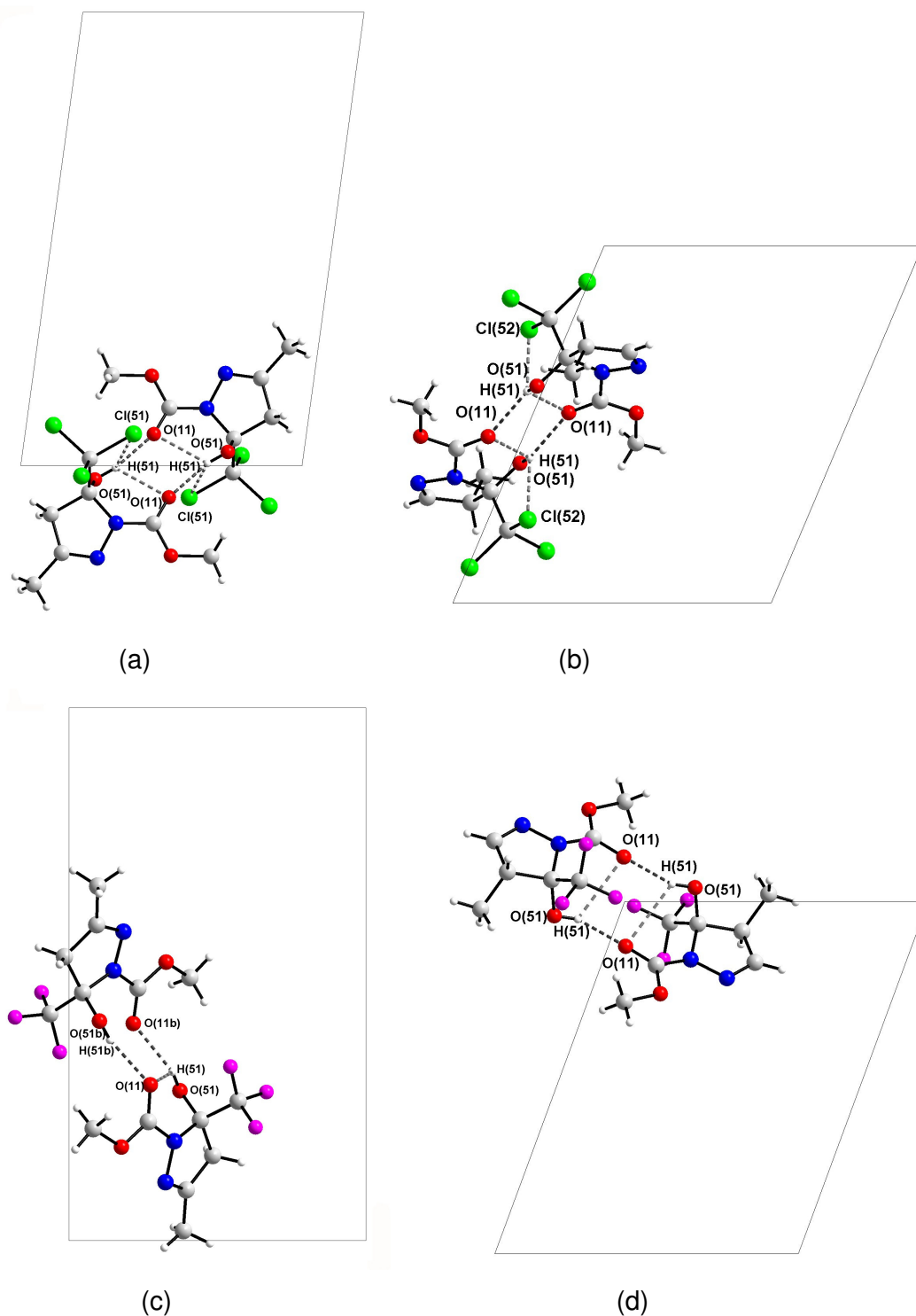


deslocalização do par de elétrons do N(1) em direção a ligação dupla N(2)=C(3). O comprimento de ligação encontrado para N(1)-N(2) foi de 1,418(1) Å, 1,410(1) Å, 1,419(2) Å e 1,406(1) Å para os compostos **7-10**, respectivamente. Estes valores foram obtidos com uma média de 0,038 Å mais longos para N(1)-N(2) em 4,5-diidropirazóis com grupo doador de elétrons na posição 1 do anel pirazólico [91].

Foi verificada também a presença da ligações de hidrogênio intramoleculares O(51)-H(51)⋯O(11) as quais estabilizam a posição do grupo metil éster nos 4,5-diidropirazóis **7-10** (**Figura 61**). Estas ligações geraram pseudo-anéis de seis membros de maneira similar aos já descrito na literatura [15(a),63,67]. A distância interatômica para O(51)⋯O(11) foi de 2,788 Å para **7**, 2,748 Å para **8**, 2,960 Å para **9** e 3,084 Å para **10** (**Tabela 12** – pg 96). Adicionalmente os compostos **7** e **8** apresentaram ligações de hidrogênio intramoleculares fracas entre a hidroxila e um átomo de cloro com distâncias de 3,123 Å para O(51)⋯Cl(1) no composto **7** e 3,087 Å para O(51)⋯Cl(3) no diidropirazol **8**.

**Tabela 12.** Ligações de hidrogênio dos compostos **7-10** [Å], °.

Composto	D-H⋯A	D⋯H	H⋯A	D⋯A	D-H⋯A	Operações de simetria
<b>7</b>	O(51)-H(51)⋯O(11)	0,820	2,045	2,794	152	-x+1, -y+2, -z+2
	O(51)-H(51)⋯O(11)	0,820	2,299	2,788	119	
	O(51)-H(51)⋯Cl(51)	0,820	2,713	3,123	113	
<b>8</b>	O(51)-H(51)⋯O(11)	0,820	2,214	2,897	141	-x, -y+1, -z+1
	O(51)-H(51)⋯O(11)	0,820	2,265	2,748	118	
	O(51)-H(51)⋯Cl(52)	0,820	2,673	3,087	113	
<b>9</b>	O(51)-H(51)⋯O(11)	0,820	2,448	2,960	121	x, y, z
	O(51)-H(51)⋯O(11B)	0,820	2,036	2,742	144	
	O(51B)-H(51B)⋯O(11)	0,820	2,006	2,784	158	
<b>10</b>	O(51)-H(51)⋯O(11)	0,820	1,994	2,776	159	-x, -y+1, -z
	O(51)-H(51)⋯O(11)	0,820	2,598	3,084	119	



**Figura 61.** (a) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **7** ao longo do plano *ac*; (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **8** ao longo do plano *ac*; (c) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **9** ao longo do plano *ab*; (d) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **10** ao longo do plano *ac*.

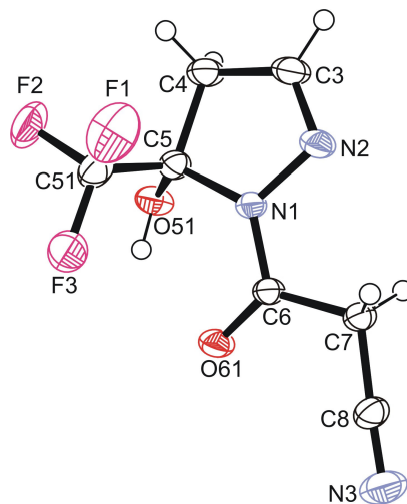
O empacotamento das estruturas cristalinas **7-10** foi estabilizado por fortes ligações de hidrogênio intermoleculares formando dímeros (**Figura 61**), similar aos encontrados resultados descritos na literatura [57,62,68]. Para todos os compostos o átomo O(51) atua como doador e o átomo O(11) atua como acceptor de próton (**Tabela 12** – pg 96). As distâncias interatômicas para O(51)⋯O(11) foram de 2,794, 2,897, 2,742 e 2,776 Å nos compostos **7-10**, respectivamente. O composto **9** tem suas interações feitas entre moléculas independentes. As distâncias entre os átomos doadores e aceptores de próton estão de acordo com o critério da somas dos raios de van der Waals estabelecido para as ligações de hidrogênio [20,93].

### 4.3. Estudo molecular de 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 11-13

Os compostos **11** e **12** cristalizaram no sistema cristalino monoclinico e grupo espacial  $P2_1/n$  enquanto o 4,5-diidropirazol **13** cristalizou no sistema triclinico e grupo espacial  $P-1$ . Considerando as três estruturas moleculares apresentadas, os compostos **11** e **13** mostraram duas moléculas independentes na unidade assimétrica. Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes na determinação dos compostos **11-13** estão listados na **Tabela 17** (Parte Experimental – pg 119). Os parâmetros de posição das estruturas são dados na **Tabela 26** (em anexo – pg 156) e os valores dos comprimentos e ângulos de ligação são dados na **Tabela 27** (em anexo – pg 160).

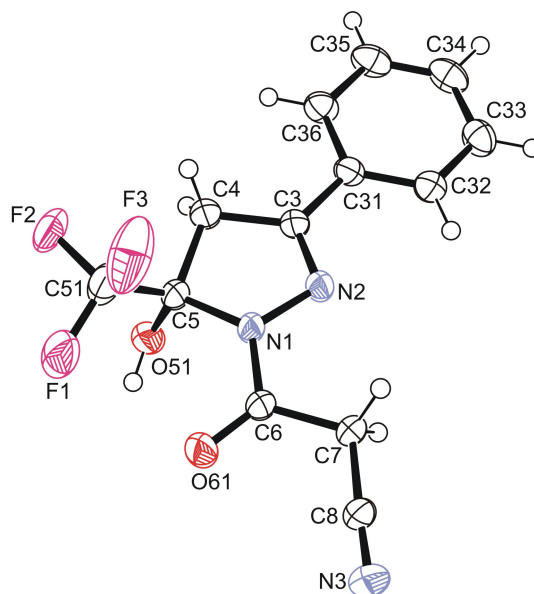
As distâncias interatômicas para C(3)–C(4) são de 1,492(2) Å, 1,501(2) Å e 1,503(6) Å para os compostos **11**, **12** e **13**, respectivamente, revelando comprimentos de ligações simples carbono-carbono. Os comprimentos de ligação encontrados para N(1)–C(5) são de 1,478(2) Å, 1,474(2) Å e 1,474(5) Å nos compostos **11**, **12** e **13**, respectivamente, similar à ligações simples carbono-nitrogênio. Por outro lado, os valores encontrados para N(2)=C(3) foram 1,269(2) Å, 1,286(2) Å e 1,266(6) Å em **11**, **12** e **13**, respectivamente, comprimentos típicos de ligações dupla C=N. Adicionalmente, o composto **12** indicou uma pequena deslocalização de elétrons entre a ligação N(2)=C(3) e a fenila apresentando um comprimento de ligação similar ao descrito na literatura (**Tabela 4** – pg 59) [60,67,15(c)]. Não obstante, o comprimento de ligação para C(6)–O(61) foi obtido com valores de 1,22(1) Å, 1,209(15) Å e 1,207(5) Å nos diidropirazóis **11**, **12** e **13**,

respectivamente, sendo estes valores condizentes com o comprimentos de ligações duplas (O=C-N) para carbonilas de amidas [48], indicando uma pequena conjugação da carbonila com o heterociclo.



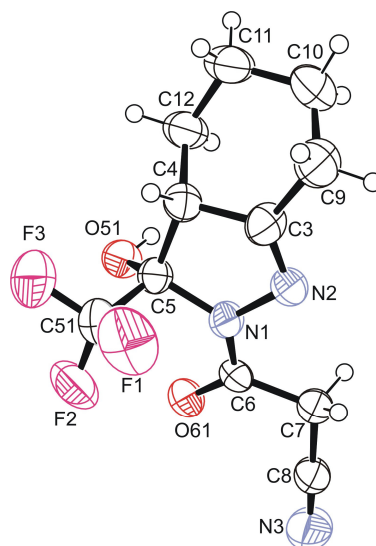
**Figura 62.** Estrutura do composto **11**.

Para os compostos **11** e **13** o anel 2-pirazolina é plano com o desvio do r.m.s. de 0,0196 Å e 0,0303 Å, respectivamente, similar ao encontrado na literatura [15(a)]. No 4,5-diidropirazol **12** o desvio do r.m.s. foi de 0,0736 Å com o átomo C(5) desviando -0,100 Å do plano N(1)-N(2)-C(3)-C(4) [1,81(15)<sup>o</sup>] indicando uma conformação mais próxima de envelope. No composto **11** o átomo C(5) desviou 0,040 Å do plano N(1)-N(2)-C(3)-C(4) [-1,52(18)<sup>o</sup>]. Já a análise dos dados provenientes do composto **13** indicaram que átomo C(4) desvia 0,051 Å do plano C(5)-N(1)-N(2)-C(3) [2,2(5)<sup>o</sup>]. O ângulo torsional para N(2)-N(1)-C(6)-O(61) foi de -171,94(12), -170,49(12) e -174,8(4)<sup>o</sup> nos 4,5-diidropirazóis **11**, **12** e **13**, respectivamente, o que demonstra que o grupamento carbonila estava aproximadamente no mesmo plano do anel pirazólico (**Figura 62-64**). Da mesma forma, os grupos ciano e carbonila foram obtidos próximos ao plano do anel heterocíclico com o ângulo diedro O(61)-C(6)-C(7)-C(8) de -4,74(17)<sup>o</sup>, -5,65(18)<sup>o</sup> e -18,1(6)<sup>o</sup> nos compostos **11**, **12** e **13**, respectivamente.



**Figura 63.** Estrutura do composto **12**.

O composto **12** apresentou o substituinte fenila na posição-3, praticamente, no mesmo plano do heterociclo com um ângulo interplanar dos mínimos quadrados de  $6,60(1)^\circ$ . Esta planaridade foi confirmada com o ângulo diedro de  $-178,88(12)^\circ$  para C(4)-C(3)-C(31)-C(32). Para o composto **13** foi verificado que o grupo hidroxila e o metileno C(12) do cicloexano estão em posição *cis* no anel, confirmando a configuração (*5S4R/5R4S*) do par de enantiômeros presentes na cela unitária (de acordo com o cálculo teórico – AM1) [94], e com um ângulo torsional de  $-14,2(5)^\circ$  para O(51)-C(5)-C(4)-C(12). Também foi constatado que o cicloexano tem seu melhor plano definido como C(9)C(10)C(12)C(4), o qual mostra um ângulo diedro de  $4,9^\circ$  com os átomos C(3) e C(11) desviando  $-0,287 \text{ \AA}$  e  $0,312 \text{ \AA}$ , respectivamente, desse plano formando uma cadeira imperfeita.



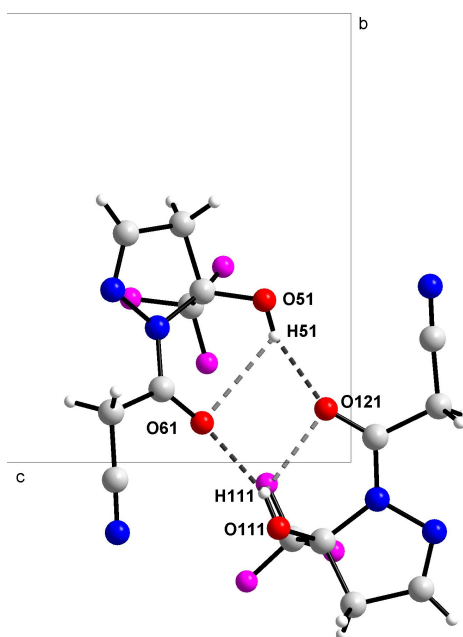
**Figura 64.** Estrutura do composto **13**.

A estrutura cristalina dos compostos **11-13** foi estabilizada por ligações de hidrogênio do tipo O-H $\cdots$ N, O-H $\cdots$ O and O-H $\cdots$ F (**Tabela 13** – pg 102). As ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo O(51)–H(51) $\cdots$ O(61) foram observadas nos compostos **11** e **13**, sendo no composto **11** a distância interatômica encontrada para O(51) $\cdots$ O(61) foi de 2,833 Å. No 4,5-diidropirazol **13** a distância O(51) $\cdots$ O(61) foi de 2,831 Å. Um dado relevante foi que somente o composto **13** apresentou a ligação de hidrogênio O(51)-H(51) $\cdots$ F(2) intramolecular com a distância interatômica para O(51) $\cdots$ F(2) de 2,813 Å. As distâncias entre os átomos doadores e aceptores de próton estão de acordo com o critério da soma dos raios de van der Waals estabelecido para as ligações de hidrogênio [20,93].

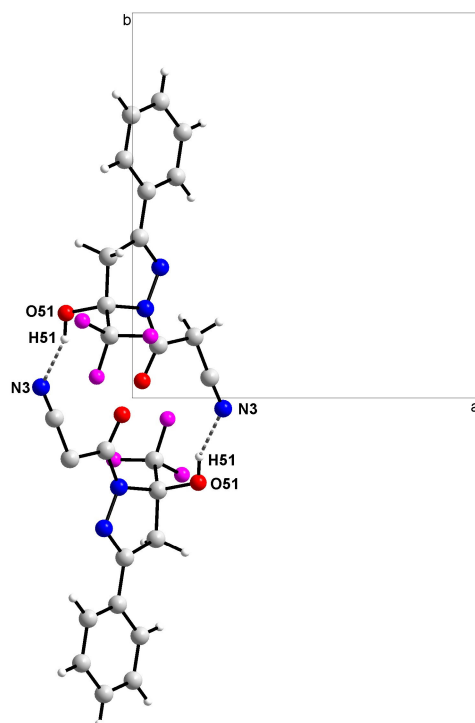
**Tabela 13.** Ligação de hidrogênio das estruturas **11-13** [Å], °.

Compostos	D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Operações de simetria
<b>11</b>	O(51)-H(51)···O(121)	0,820	2,088	2,824	149	x, y+1, z+1
	O(51)-H(51)···O(61)	0,820	2,306	2,833	122	
	O(111)-H(111)···O(61)	0,820	2,002	2,788	160	x, y-1, z-1
	O(111)-H(111)···O(121)	0,820	2,474	2,968	120	
<b>12</b>	O(51)-H(51)···N(3)	0,820	2,137	2,871	149	-x, -y, -z
<b>13</b>	O(51)-H(51)···N(6)	0,761	2,154	2,844	151	-x, -y+1, -z+1
	O(51)-H(51)···O(61)	0,761	2,459	2,831	112	
	O(51)-H(51)···F(2)	0,761	2,459	2,813	110	
	O(151)-H(151)···O(161)	0,868	2,269	2,825	122	
	O(151)-H(151)···N(3)	0,868	2,138	2,879	143	-x, -y, -z+1

A partir das ligações de hidrogênio intermoleculares os compostos **11** e **12** apresentaram seu empacotamento na forma de dímeros. Entretanto a interação entre as moléculas se dá de forma diferente, sendo que para o composto **11** a interação foi do grupo hidroxila com a carbonila, (**Figura 65**) similar ao encontrado na literatura [57,62,68], tendo uma distância para O(51)···O(121) de 2,824 Å (x, y+1, z+1). Entretanto, no 4,5-diidropirazol **12** a interação foi entre a hidroxila e o grupo ciano (**Figura 66**) com distâncias para O(51)···N(3) de 2,871 Å (-x, -y, -z). O composto **13**, a partir das ligações de hidrogênio intermoleculares O(51)-H(51)···N(6), conduziu a formação de cadeias infinitas ao longo do plano *ab* com distância para O(51)···N(6) de 2,844 Å (-x, -y+1, -z+1) (**Figura 67**). Estas diferenças nos empacotamentos podem estar associadas ao efeito do substituinte em cada molécula.

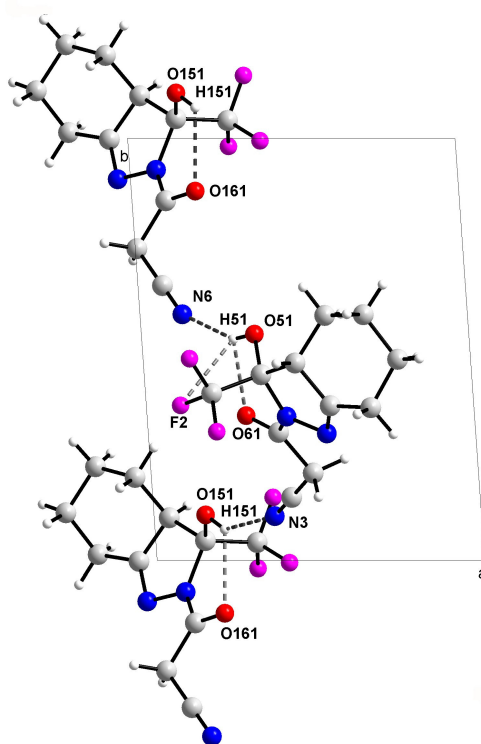


**Figura 65.** Projeção das ligações de hidrogênio do composto **11** formando dímeros ao longo do plano *bc*.



**Figura 66.** Projeção das ligações de hidrogênio do composto **12** formando dímeros ao longo do plano *ab*.





**Figura 67.** Projeção das ligações de hidrogênio do composto **13** formando cadeias infinitas ao longo do plano *ab*.

#### 4.4. Estudo molecular de 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16**

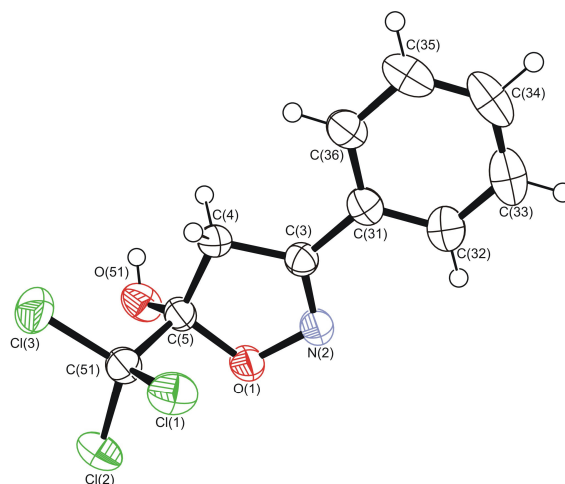
Os 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16** são constituídos de um anel 2-isoxazolina com os substituintes hidroxila e triclorometil na posição 5 e um substituinte aril na posição-3 (fenila em **14**, 4-bromofenila em **15** e tien-2-ila em **16**). Os compostos **14-16** cristalizaram no mesmo sistema cristalino monoclinico e mesmo grupo espacial *C2/c*, com apenas uma molécula independente na unidade assimétrica. Os dados cristalográficos juntamente com outras informações relevantes obtidos na determinação dos compostos **14-16** estão listados na **Tabela 18** (Parte Experimental – pg 120). Os parâmetros de posição das estruturas são dados na **Tabela 28** (em anexo – pg 165) e os valores dos comprimentos e ângulos de ligação são dados na **Tabela 29** (em anexo – pg 168).

As distâncias interatômicas observados para C(4)–C(5) foram valores típicos de ligações simples carbono-carbono os quais foram obtidas com distâncias de 1,524(3) Å, 1,531(5) Å, e 1,537(2) Å nos compostos **14-16**, respectivamente.

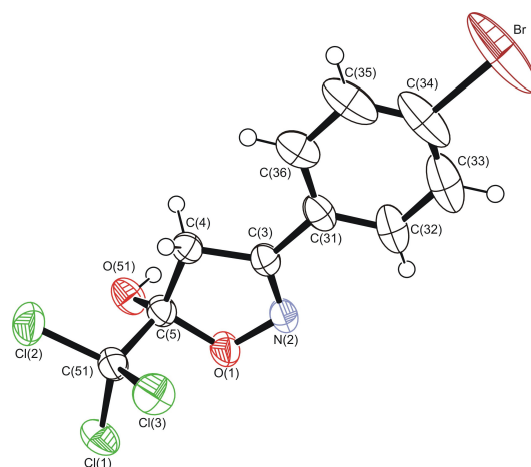
Adicionalmente, os comprimentos de ligação encontrados para O(1)–N(2) foram de 1,416(2) Å, 1,412(4) Å e 1,416(2) Å nos 4,5-diidroisoxazóis **14-16**, respectivamente, esses valores estão dentro da faixa do comprimento de ligações simples oxigênio-nitrogênio. As distâncias observadas para N(2)=C(3) revelaram valores de 1,289(3) Å, 1,277(5) Å, e 1,283(2) Å nos compostos **14-16**, respectivamente, indicando uma pequena deslocalização de elétrons entre a ligação dupla N(2)=C(3) com os substituintes arila da posição-3 destes compostos, sendo esses valores relativamente maiores que diidroisoxazóis que apresentam um hidrogênio ou grupos alquila nesta posição (**Tabela 6** – pg 77) [76].

Os ângulos de ligação encontrados para o anel 4,5-diidroisoxazol revelaram estar em bom acordo com relação aos átomos de hibridização  $sp^3$ . A média feita para o ângulo C(5)-O(1)-N(2) é de 110,1°. Entretanto, para o ângulo de ligação N(2)-C(3)-C(4) a média obtida foi de 113,2° nos 4,5-diidroisoxazóis **14-16** e a média para O1-N(2)-C(3) foi de 110,0°, esses valores são pequenos em relação aos padrão de 120° para átomos hibridizados  $sp^2$  [92].

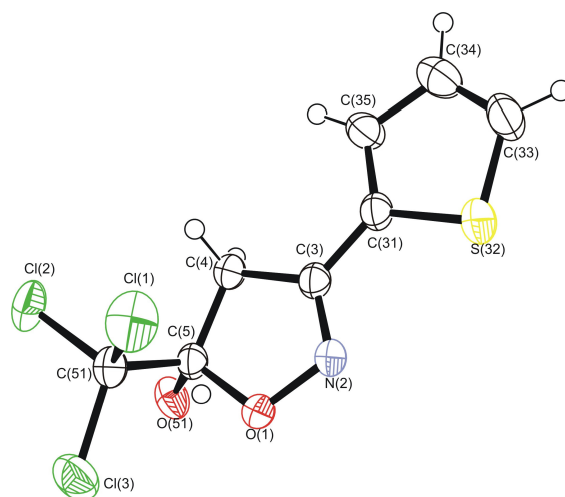
Em todas as moléculas estudadas o anel 2-isoxazolina mostrou ser essencialmente plano com o desvio máximo do plano O(1)-C(5)-C(4)-C(3) para o átomo N(2) o qual desviou -0,002 Å e 0,001 Å nos compostos **14** e **15**, respectivamente. O 4,5-diidroisoxazol **16** apresentou o átomo C(5) desviando 0,006 Å e o a partir do plano O(1)-N(2)-C(3)-C(4). Além disso, a análise do desvio do r.m.s. foi obtido com 0,0011 Å, 0,0009 Å e 0,0045 Å nos 4,5-diidroisoxazóis **14-16**, respectivamente, confirmando a planaridade do anel 4,5-diidroisoxazol (**Figura 68**), um desvio menor aos dados encontrados na literatura para compostos considerados planos [16,85]. O ângulo torsional de -0,4(3)° e 0,8(6)° para C(4)-C(3)-C(31)-C(36) em **14** e **15**, respectivamente, mostrou que as fenilas estão no mesmo plano do heterociclo de cinco membros. De maneira similar, o ângulo diedro para C(4)-C(3)-C(31)-C(35) apresentou um valor de -3,0(3)° no composto **16**, revelando que os dois anéis heterocíclicos estão próximos ao mesmo plano. Além disso, esta planaridade foi confirmada pelo ângulo interplanar dos mínimos quadrados da fenila, 4-bromofenila e tien-2-ila com o anel 4,5-diidroisoxazol de 1,11(1)°, 2,38(2)° e 3,03(1)°, em **14-16**, respectivamente. A existência da conjugação pode explicar os anéis estarem no mesmo plano.



(a)



(b)



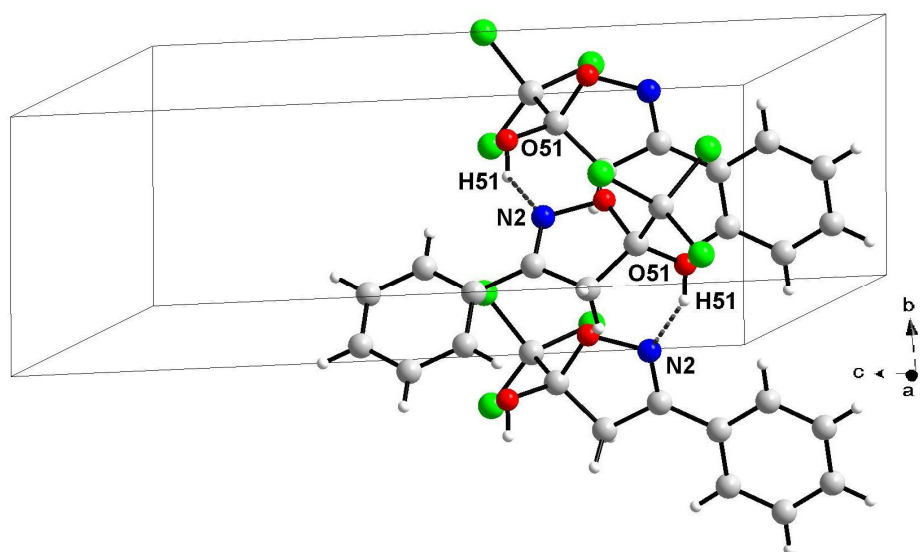
(c)

**Figura 68.** (a) Estrutura do composto **14**; (b) Estrutura do composto **15**; (c) Estrutura do composto **16**.

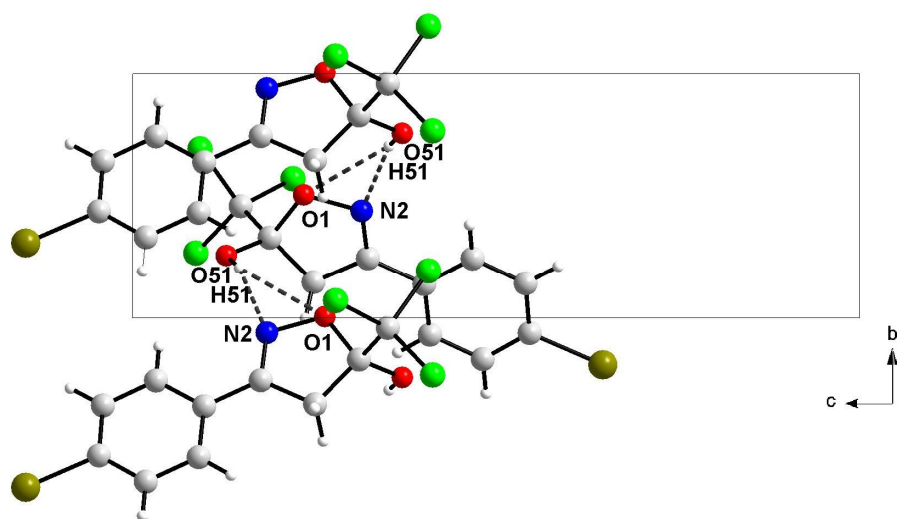
As estruturas cristalinas dos compostos **14-16** foram estabilizadas por ligações de hidrogênio intermoleculares da hidroxila com o átomo N(2) (**Tabela 14** – pg 107), similar ao encontrado na literatura [76,84], formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* (**Figura 69**). No 4,5-diidroisoxazol **14** a distância para O(51)⋯N(2) foi de 2,822 Å (-x+1/2, y-1/2, -z+1/2). No composto **15** a distância para O(51)⋯N(2) foi de 2,820 Å (-x+1/2, y-1/2, -z+3/2). O composto **15** apresentou também uma ligação de hidrogênio intermolecular adicional do tipo O(51)-H(51)⋯O(1) com a distância para O(51)⋯O(1) de 3,337 Å (-x+1/2, y-1/2, -z+3/2). Outra dado obtido a partir da análise re raios-X do composto **16** foi a distância de 2,860 Å para O(51)⋯N(2) (-x+1/2, y+1/2, -z+1/2) e as cadeias formadas estariam ligadas através de interações do tipo S⋯S entre dois grupos tien-2-ilas com distância de 3,436 Å (0,5-X, 1,5-y, 1-z) (**Figura 70**). Esta distância interatômica mostrou ser menor que a soma dos raios de van der Waals para o átomo de enxofre [93]. Da mesma forma, as distâncias entre os átomos doadores e aceptores de próton estão de acordo com o critério da somas dos raios de van der Waals estabelecido para as ligações de hidrogênio [20,93].

**Tabela 14.** Ligações de hidrogênio dos compostos **14-16** [Å], °.

Composto	D-H⋯A	D-H	H⋯A	D⋯A	D-H⋯A	Operações de simetria
<b>14</b>	O(51)-H(51)⋯N(2)	0,820	2,304	2,822	122	-x+1/2, y-1/2, -z+1/2
<b>15</b>	O(51)-H(51)⋯N(2)	0,820	2,062	2,820	154	-x+1/2, y-1/2, -z+3/2
	O(51)-H(51)⋯O(1)	0,820	2,612	3,337	148	-x+1/2, y-1/2, -z+3/2
<b>16</b>	O(51)-H(51)⋯N(2)	0,615	2,251	2,860	171	-x+1/2, y+1/2, -z+1/2

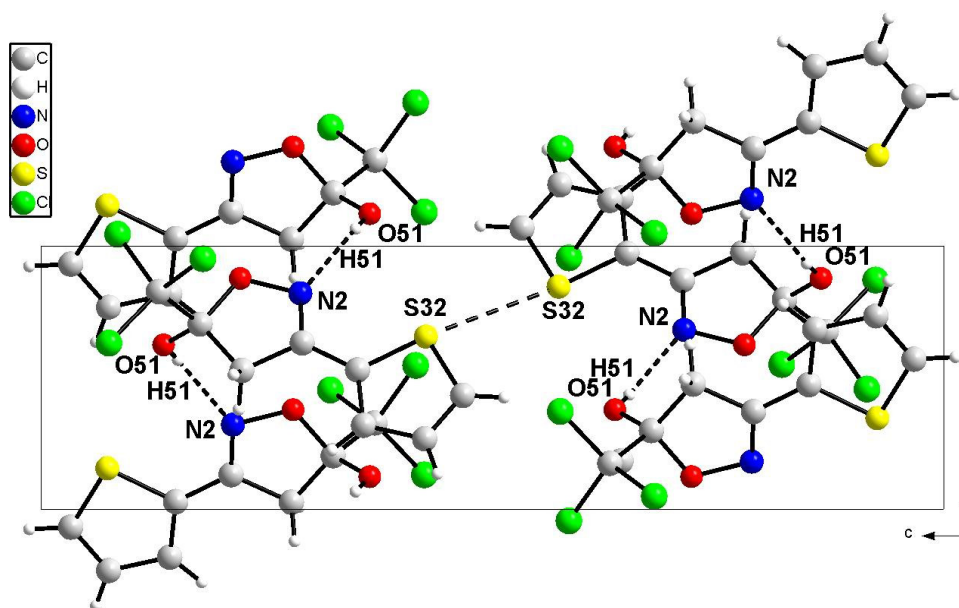


(a)



(b)

**Figura 69.** (a) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **14** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*. (b) Projeção das ligações de hidrogênio do composto **15** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc*.



**Figura 70.** Projeção das ligações de hidrogênio intermoleculares do composto **16** formando cadeias infinitas ao longo do plano *bc* e da interação S...S ligando essas cadeias.

## IV. CONCLUSÕES

Considerando os resultados apresentados neste trabalho foi possível concluir que:

- (i) As  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas **1-6** apresentam o sistema conjugado plano [O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5)] com um desvio do r.m.s. entre 0,0058 Å e 0,0473 Å. Todas enaminonas apresentam deslocalização de elétrons ao longo do fragmento enaminona com os valores de comprimento de ligação similares aos encontrados na literatura. Entretanto, o composto **5** parece estar na forma iminoenol. As  $\beta$ -enaminonas **1-6** revelaram diferentes configurações na ligação C(3)-C(4) devido a contribuição de vários fatores. As enaminonas **1** e **2** se apresentaram a configuração *Z*, já esperada, devido a ligação de hidrogênio intramolecular N-H $\cdots$ O, formando um pseudo-anel de seis membros, dando maior estabilidade a molécula. Nas  $\beta$ -enaminonas **3** e **4** foi encontrada a configuração *E*. Este fato deve estar relacionado com impossibilidade da mesma interação intramolecular como nos compostos **1** e **2** tendo o fator estérico maior relevância. Entretanto, a forma *E* encontrada nos compostos **5** e **6**, no estado sólido, foi uma surpresa, pois estes compostos, que contém o grupo NH em sua estrutura, não formaram a ligação de hidrogênio intramolecular e sim a intermolecular envolvendo os mesmos átomos indicando que a presença de um átomo de hidrogênio no C(4) das  $\beta$ -enaminonas **5** e **6** torna a forma *E* mais estável. As  $\beta$ -aminovinil halometil cetonas **1-6** têm seus empacotamentos de forma diferenciada. No composto **1** o empacotamento cristalino ocorreu na forma de cadeias infinitas ao longo de uma direção e no composto **2** ocorreu na forma de dímero, possivelmente devido a diferente orientação da fenila em relação ao grupo NH. Por não conter em sua estrutura o grupamento NH, as  $\beta$ -enaminonas **3** e **4** apresentaram seu empacotamento governado por ligações de hidrogênio intermoleculares fracas do tipo C-H $\cdots$ O. Nos compostos **5** e **6** o empacotamento ocorreu de forma semelhante, provavelmente isso se deve ao fato de as duas estruturas possuírem hidrogênio como substituinte no átomo C(4) da porção enaminona, formando cadeias infinitas ao longo de uma direção a partir das ligações de hidrogênio intermoleculares N-H $\cdots$ O.

- (ii) Os 1-metilcarboxilato-5-trialo-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **7-10** apresentaram o anel heterocíclico essencialmente plano com o desvio do r.m.s. entre 0,0052 e 0,0805 Å, no entanto, no composto **10** a conformação deste anel foi a mais próxima de envelope. A ligação dupla N(2)=C(3) apresentou uma pequena deslocalização de elétrons  $\pi$  nos pirazóis quando a metila estava ligada na posição-3 do anel pirazólnico. A presença da metila provoca um equilíbrio imino-enamina nos 4,5-diidropirazóis **7** e **9** tendo estes compostos comprimentos de ligação para N(2)=C(3) maiores que os 4,5-diidropirazóis com a metila na posição-4. Para os compostos **8** e **10** o par de enantiômeros presente na cela unitária é o *4S5R/4R5S*, revelando o grupo hidroxila em posição *cis* com a metila. Os 1-metilcarboxilato-4,5-diidropirazóis **7-10** revelaram um padrão em seu empacotamento tendo os quatro compostos se organizado na forma de dímeros a partir das ligações de hidrogênio intra- e intermoleculares O(51)-H(51)⋯O(11).
- (iii) Os 1-cianoacetil-5-trifluor-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **11** e **13** mostraram ter a ligação dupla N(2)=C(3) localizada com comprimento de ligação de 1,26 Å, entretanto, para a pirazolina **12** o valor de 1,28 Å indica uma pequena deslocalização entre os dois anéis. O anel 4,5-diidropirazol foi considerado essencialmente plano em **11** e **13**, no entanto, em **12** a conformação deste anel foi a mais próxima de envelope. Para o composto **13** foi verificado que o grupo hidroxila e o metileno C(12) do cicloexano estão em posição *cis* no anel, confirmando a configuração (*5S4R/5R4S*) do par de enantiômeros presentes na cela unitária. Os 1-cianoacetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **11-13** mostraram seu empacotamento de forma diferenciada indicando que os substituintes presentes no anel pirazólico interferem no tipo de interação. O composto **11** formou dímeros a partir da ligação de hidrogênio intermolecular com o grupo hidroxila e a carbonila [O(51)-H(51)⋯O(121)]. Da mesma forma o composto **12** formou dímeros entre a hidroxila e a nitrila [O(51)-H(51)⋯N(3)]. O 4,5-diidropirazol **13** formou cadeias infinitas ao longo de uma direção envolvendo o grupo hidroxila e nitrila.
- (iv) Os 5-tricloro-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16** apresentaram uma pequena deslocalização da ligação dupla N(2)=C(3) com o substituinte arila ligado na posição-3, similar aos dados encontrados na literatura, e revelando comprimentos de ligação maiores que quando estão presentes grupos alquila



nesta posição. O anel 4,5-diidroisoxazol é considerado essencialmente plano com o desvio do r.m.s. entre 0,0009 e 0,0045 Å, assim como o substituinte arila em todos os compostos estão praticamente no mesmo plano da isoxazolina. Os 4,5-diidroisoxazóis **14-16** revelaram um padrão em seu empacotamento através de ligações de hidrogênio intermoleculares O(51)-H(51)⋯N(2) formando cadeias infinitas ao longo de uma direção. Adicionalmente, o composto **15** revelou uma ligação de hidrogênio do tipo O(51)-H(51)⋯O(1). Finalmente, o composto **16** apresentou uma interação S⋯S entre dois grupamentos tien-2-ilas ligando as cadeias.

## V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

- (i) Verificar a possibilidade de diferentes tipos de empacotamento a partir de diferentes maneiras de recristalização.
- (ii) Realizar novos estudos estruturais de diferentes compostos heterocíclicos, como pirimidinas, piridonas, pirrolidinona, entre outros.
- (iii) Simular o empacotamento cristalino das estruturas em programas de cálculos teóricos visando observar a contribuição de cada interação intra- e intermoleculares na estabilização da molécula e do cristal.

## VI. PARTE EXPERIMENTAL

### 1. Equipamentos

#### 1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solventes, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

### 1.3. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

### 1.4. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR.

### 1.5. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **1-16** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

### 1.6. Difractometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, instalado no Departamento de Química da UFSM.

As tabelas **15-18** reúnem as informações de coletas de dados e refinamento das estruturas cristalinas dos compostos **1-6**, **7-10**, **11-13** e **14-16**, respectivamente.

**Tabela 15.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas 1-6.

<b>Composto</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Formula molecular	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> NO	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> NO
Peso molecular (g)	292.58	258.13	256.55
CCDC	649396	649394	649397
Temperatura (K)	294(2)	294(2)	293(2)
Hábito (cristal)	bloco	bloco	agulha
Cor (cristal)	incolor	incolor	incolor
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Triclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P-1	P2 <sub>1</sub> /n
Parâmetros de cela			
a (Å)	5.6888(9)	6.4461(3)	7.3509(4)
b (Å)	12.043(2)	8.5796(3)	16.5093(9)
c (Å)	19.842(4)	12.6490(4)	9.6900(5)
α (°)	90	75.899(2)	90
β (°)	90	80.963(3)	92.142(3)
γ (°)	90	71.371(3)	90
V (Å <sup>3</sup> )	1359.5(4)	640.53(4)	1175.14(11)
Z	4	2	4
Densidade (calculada) (g·cm <sup>-3</sup> )	1.429	1.338	1.450
Coeficiente linear de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0.657	0.4850	0.748
F (000)	600	268	528
Dimensão do cristal (mm)	0.22×0.20×0.14	0.44×0.35×0.15	0.29×0.15×0.06
Região de varredura angular θ (°)	1.98 to 26.45	1.67 to 28.34	3.04 to 28.35
Índices de varredura h, k, l	-4 ≤ h ≤ 7 -14 ≤ k ≤ 15 -24 ≤ l ≤ 24	-8 ≤ h ≤ 8 -11 ≤ k ≤ 11 -16 ≤ l ≤ 16	-9 ≤ h ≤ 9 -20 ≤ k ≤ 22 -12 ≤ l ≤ 12
Nº de reflexos coletados	8878	13355	13859
Nº de reflexos independentes	2786 [R(int) = 0.0361]	3186 [R(int) = 0.0395]	2889 [R(int) = 0.0666]
Dado/ restrições/ parâmetros	2786 / 0 / 154	3186 / 0 / 146	2889 / 0 / 127
Critérios de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )
Índices de discordância finais	R1 = 0.0457 wR2 = 0.1195	R1 = 0.0537 wR2 = 0.1670	R1 = 0.0606 wR2 = 0.1593
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0.0817 wR2 = 0.1513	R1 = 0.0975 wR2 = 0.2086	R1 = 0.1426 wR2 = 0.1968
Goodness of fit on (F <sup>2</sup> )	1.025	1.05	1.003
Densidade eletrônica residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.226 e -0.277	0.349 e -0.411	0.295 e -0.335

**Tabela 15.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas **1-6** (continuação).

<b>Composto</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Formula molecular	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> N O	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular (g)	238.1	264.52	220.16
CCDC	649395	680898	680895
Temperatura (K)	294(2)	153(2)	293(2)
Hábito (cristal)	bloco	Bloco	bloco
Cor (cristal)	incolor	incolor	incolor
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2(1)/c	P2(1)/n	P2(1)
Parâmetros de cela			
a (Å)	10.1840(4)	11.3649(3)	5.672
b (Å)	12.1940(6)	6.0949(2)	6.810
c (Å)	10.4334(4)	16.6562(5)	12.568
α (°)	90	90	90
β (°)	118.292(2)	100.811(2)	92.05
γ (°)	90	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	1140.88(8)	1133.26(6)	485.1
Z	4	4	2
Densidade (calculada) (g·cm <sup>-3</sup> )	1.386	1.550	1.507
Coeficiente linear de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0.544	0.779	0.146
F (000)	496	536	224
Dimensão do cristal (mm)	0.51×0.39×0.32	0.27 x 0.18 x 0.08	0.369 x 0.319 x 0.114
Região de varredura angular θ (°)	2.27 to 28.31	3.57 to 24.84	3.24 to 30.52
Índices de varredura h,k,l	-13 ≤ h ≤ 13 -16 ≤ k ≤ 16 -13 ≤ l ≤ 13	-13 ≤ h ≤ 13 -7 ≤ k ≤ 7 -19 ≤ l ≤ 19	-8 ≤ h ≤ 8 -9 ≤ k ≤ 9 -17 ≤ l ≤ 17
Nº de reflexos coletados	12566	9428	7256
Nº de reflexos independentes	2717 [R(int) = 0.0355]	1926 [R(int) = 0.0449]	2901 [R(int) = 0.0244]
Dado/ restrições/ parâmetros	2717 / 0 / 127	1926 / 0 / 136	2901 / 1 / 164
Critérios de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )
Índices de discordância finais	R1 = 0.0605 wR2 = 0.1624	R1 = 0.0809, wR2 = 0.1558	R1 = 0.0589, wR2 = 0.1620
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0.1007 wR2 = 0.1930	R1 = 0.1024, wR2 = 0.1683	R1 = 0.1082, wR2 = 0.1940
Goodness of fit on (F <sup>2</sup> )	1.043	1.042	1.032
Densidade eletrônica residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.595 e -0.473	1.267 e -0.671	0.330 e -0.187

**Tabela 16.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas 7-10.

<b>Composto</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
Formula molecular	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>
Peso molecular (g)	275.52	275.52	226.16	452.32
CCDC		680880	680882	680881
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	296(2)	150(2)
Hábito (cristal)	bloco	bloco	bloco	bloco
Cor (cristal)	incolor	incolor	incolor	incolor
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /n	P2(1)/n	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c
Parâmetros de cela				
a (Å)	10.6083(4)	9.8781(4)	10.0444(6)	10.1587(4)
b (Å)	8.9835(3)	7.1007(3)	8.0567(5)	17.3237(7)
c (Å)	12.8757(4)	15.9855(6)	12.4480(7)	11.6152(5)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	113.041(2)	97.840(2)	110.202(3)	107.484(2)
γ (°)	90	90	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	1129.16(7)	1110.77(8)	945.38(10)	1949.68(14)
Z	4	4	4	4
Densidade (calculada) (g·cm <sup>-3</sup> )	1.615	1.641	1.589	1.541
Coeficiente linear de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0.799	0.812	0.160	0.155
F (000)	556	556	464	928
Dimensão do cristal (mm)	0.62 x 0.57 x 0.47	0.58 x 0.48 x 0.32	0.29 x 0.27 x 0.19	0.65 x 0.43 x 0.14
Região de varredura angular θ (°)	2.12 to 35.02	2.29 to 36.34	3.07 to 30.50	2.18 to 30.51
Índices de varredura h,k,l	-17 ≤ h ≤ 16 -14 ≤ k ≤ 14 -20 ≤ l ≤ 20	-16 ≤ h ≤ 16 -11 ≤ k ≤ 11 -26 ≤ l ≤ 26	-13 ≤ h ≤ 14 -11 ≤ k ≤ 11 -17 ≤ l ≤ 17	-14 ≤ h ≤ 8 -24 ≤ k ≤ 24 -16 ≤ l ≤ 16
Nº de reflexos coletados	20837	21794	12674	28225
Nº de reflexos independentes	4963 [R(int) = 0.0207]	5389 [R(int) = 0.0218]	2880 [R(int) = 0.0255]	5925 [R(int) = 0.0471]
Dado/ restrições/ parâmetros	4963 / 0 / 136	5389 / 0 / 136	2880 / 0 / 136	5925 / 0 / 271
Crerios de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa/minim os quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/minimo s quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/minimo s quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/minimo s quadrados (F <sup>2</sup> )
Índices de discordância finais	R1 = 0.0407, wR2 = 0.1116	R1 = 0.0383, wR2 = 0.1099	R1 = 0.0373, wR2 = 0.0924	R1 = 0.0561, wR2 = 0.1520
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0.0614, wR2 = 0.1239	R1 = 0.0611, wR2 = 0.1291	R1 = 0.0498, wR2 = 0.0995	R1 = 0.1155, wR2 = 0.1907
Goodness of fit on (F <sup>2</sup> )	1.063	1.072	1.064	0.999
Densidade eletrônica residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.396 e -0.531	0.693 e -0.455	0.415 e -0.282	0.374 e -0.338

**Tabela 17.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas 11-13.

Composto	11	12	13
Formula molecular	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> F <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>
Peso molecular (g)	442.3	297.24	550.47
CCDC	680888	680889	660730
Temperatura (K)	294(2)	294(2)	293(2)
Hábito (cristal)	bloco	bloco	bloco
Cor (cristal)	incolor	incolor	incolor
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n	P-1
Parâmetros de cela			
a (Å)	9.6494(2)	10.5997(12)	9.5529(8)
b (Å)	9.6322(2)	11.6906(13)	11.6985(10)
c (Å)	19.5092(5)	10.9664(12)	12.1491(11)
α (°)	90	90	77.840(6)
β (°)	94.665(2)	102.386(6)	69.114(6)
γ (°)	90	90	89.392(6)
V (Å <sup>3</sup> )	1807.27(7)	1327.3(3)	1236.95(19)
Z	4	4	2
Densidade (calculada) (g·cm <sup>-3</sup> )	1.626	1.487	1.478
Coeficiente linear de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0.16	0.131	0.133
F (000)	896	608	568
Dimensão do cristal (mm)	0.53 x 0.17 x 0.11	0.54 x 0.49 x 0.26	0.77 x 0.26 x 0.16
Região de varredura angular θ (°)	2.09 to 33.17	2.58 to 33.23	1.79 to 24.89
Índices de varredura h,k,l	-14 ≤ h ≤ 14 -6 ≤ k ≤ 14 -30 ≤ l ≤ 29	-16 ≤ h ≤ 14 -17 ≤ k ≤ 15 -16 ≤ l ≤ 16	-11 ≤ h ≤ 11 -13 ≤ k ≤ 13 -14 ≤ l ≤ 14
Nº de reflexos coletados	29117	21936	19481
Nº de reflexos independentes	6772, [R(int) = 0.0338]	5075, [R(int) = 0.0358]	4231, [R(int) = 0.052]
Dado/ restrições/ parâmetros	6772 / 0 / 271	5075 / 0 / 190	4231 / 0 / 347
Crítérios de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )
Índices de discordância finais	R1 = 0.0439, wR2 = 0.1244	R1 = 0.0559, wR2 = 0.1682	R1 = 0.0907, wR2 = 0.2572
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0.0760, wR2 = 0.1525	R1 = 0.0827, wR2 = 0.1833	R1 = 0.1236, wR2 = 0.3020
Goodness of fit on (F <sup>2</sup> )	1.05	1.142	1.122
Densidade eletrônica residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.434 e -0.379	0.610 e -0.638	0.852 e -0.322



**Tabela 18.** Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas 14-16.

<b>Composto</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
Formula molecular	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrCl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S
Peso molecular (g)	280.54	359.43	289.57
CCDC	681049	681048	681050
Temperatura (K)	296(2)	294(2)	294(2)
Hábito (cristal)	agulha	bloco	bloco
Cor (cristal)	incolor	incolor	incolor
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	C2/c	C2/c	C2/c
Parâmetros de cela			
a (Å)	26.6840(12)	26.1013(6)	18.5940(13)
b (Å)	5.8202(3)	5.7469(2)	5.8449(4)
c (Å)	19.8358(9)	19.6480(5)	20.8832(13)
α (°)	90	90	90
β (°)	131.573(5)	119.708(2)	105.350(6)
γ (°)	90	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	2304.65(19)	2559.85(13)	2188.6(3)
Z	8	8	8
Densidade (calculada) (g·cm <sup>-3</sup> )	1.611	1.865	1.758
Coeficiente linear de absorção (mm <sup>-1</sup> )	0.777	3.825	1.005
F (000)	1128	1408	1176
Dimensão do cristal (mm)	0.90 x 0.12 x 0.04	0.68 x 0.12 x 0.05	0.97 x 0.23 x 0.06
Região de varredura angular θ (°)	2.75 to 28.34	1.80 to 30.56	2.02 to 30.72
Índices de varredura h,k,l	-35 ≤ h ≤ 35 -7 ≤ k ≤ 4 -26 ≤ l ≤ 26	-37 ≤ h ≤ 37 -8 ≤ k ≤ 8 -28 ≤ l ≤ 28	-26 ≤ h ≤ 26 -8 ≤ k ≤ 8 -29 ≤ l ≤ 29
Nº de reflexos coletados	15255	17986	29387
Nº de reflexos independentes	2831 [R(int) = 0.0527]	3911 [R(int) = 0.0584]	3377 [R(int) = 0.0323]
Dado/restrições/ parâmetros	2831 / 0 / 145	3911 / 0 / 154	3377 / 0 / 136
Crítérios de observação	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]	[I > 2σ(I)]
Correção de absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )	matriz completa/mínimos quadrados (F <sup>2</sup> )
Índices de discordância finais	R1 = 0.0427, wR2 = 0.0944	R1 = 0.0507, wR2 = 0.1121	R1 = 0.0374, wR2 = 0.1203
Índices de discordância final (dados totais)	R1 = 0.0822, wR2 = 0.1076	R1 = 0.1258, wR2 = 0.1538	R1 = 0.0539, wR2 = 0.1370
Goodness of fit on (F <sup>2</sup> )	1.037	1.012	1.108
Densidade eletrônica residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.373 e -0.451	1.104 e -1.325	0.645 e -0.594

### 1.7. Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (AM1).

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 7.52 (2002) do *HyperChem*. As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for  $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Os cálculos foram realizados em uma Workstation Dell Precision 670, Intel (R) Xeon (TM) CPU 2.80 GHz/2.79 GHz [94].

### 1.9. Reagentes e Solventes Utilizados.

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [95].

### 1.10. Técnicas de Síntese.

#### 1.10.1. Procedimento geral para a síntese das $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas.

As enonas **278-289** foram obtidas através da acilação de enol éteres ou acetais conforme descrito nas ref. [1d-e].

#### 1.10.2. Procedimento geral para a síntese de $\beta$ -enaminovinil cetonas 1-6.

As  $\beta$ -enaminovinil cetonas **1-6** foram sintetizadas conforme descrito na literatura por Martins e colaboradores [23].

#### 1.10.3. Procedimento geral para a síntese dos 5-trialometil-1-carboximetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 7-10.

Os 5-trialometil-1-carboximetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **7-10** foram sintetizados conforme descrito na literatura por Martins e colaboradores [28d].

**1.10.4. Procedimento geral para a síntese dos 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis 11-13.**

Os 1-cianoacetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis **11-13** foram sintetizados conforme descrito na literatura por Martins e colaboradores [28j,28l].

**1.10.5. Procedimento geral para a síntese dos 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis 14-16.**

Os 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis **14-16** foram sintetizados conforme descrito na literatura por Martins e colaboradores [32f,32n].

## VII. BIBLIOGRAFIA

- [1] (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: New York, **1984**; Vol. 6, pp 235–332. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriver, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 1-8; (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. Synth.* **2004**, *1*, 391; (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- [2] (a) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55. (b) Xu, J.; Stevenson, J. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 1177.
- [3] (a) Edafiogho, I. O.; Moore, J. A.; Alexander, M. S.; Scott, K. R. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 1155; (b) Foster, J. E.; Nicholson, J. M.; Butcher, R.; Stables, J. P.; Edafiogho, I. O.; Goodwin, A. M.; Henson, M. C.; Smith, C. A.; Scott, K. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *72*, 415; (c) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parson, A. S.; Pelly, S. C. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979; (d) Spivey, A. C.; Srikanan, R.; Diaper, T. V.; Turner, C. M.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1638; (e) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F.; *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141; (f) Wang, Y.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 646. (g) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9635. (h) Boger, D. L.; Ishizaki, T.; Wysocki, J. R. J.; Munk, S. A.; Kitos, P. A.; Suntornwat, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6461.
- [4] (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. In *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies in Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry, **2002**; Vol. 6, pp 52–98; (b) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.;

- Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347; (c) Lednicer, D.; Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley Interscience, **1988**, 2,152; (d) Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
- [5] (a) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936; (b) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (c) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27; (d) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron S.; Bauch, J.; Chen, Y.- W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975; (e) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116; (f) 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.
- [6] Eugster, C. H. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1969**, *27*, 261.
- [7] Talley, J. J.; Bronw, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Kobolt, C. M.; Mansferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775.
- [8] (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353; (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.;

- Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935; (h) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226; Effenberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766; (i) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- [9] (a) Hojo, M.; Masuda R.; Okada, E.; *Synthesis* **1986**, *12*, 1013; (b) Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1990**, *26*, 1623; (c) Linderman, R. J.; Kirolos, K. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2689; (d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta N.; Bonacorso, H. G.; *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*, 364.
- [10] (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391; (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7753.
- [11] (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491; (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 217; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293; (d) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, *10*, 1915; (f) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.
- [12] Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.
- [13] (a) Souza, F. R.; Figuera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F.; Demello, C. F. *Pharmacol. Biochem. and Beh.* **2001**, *68*, 525; (b) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *45*, 141.

- [14] Milano, J.; Oliveira, S. M.; Rossato, M. F.; Sauzem, P. D.; Machado, P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *581*, 86.
- [15] (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; de Oliveira, A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345; (b) Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159; (c) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.
- [16] Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N.; Höner, M.; Bortoluzzi, A. J.; *Spectrosc. Lett.* **1997**, *30*, 661.
- [17] Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossato, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; da Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Arkivoc.* **2007**, xiv, 281.
- [18] Shi, D. Q.; Ni, S. N.; Yang, F.; Li, X. Y.; Wang, X. S. *J. Chem. Crystallogr.* **2007**, *37*, 483.
- [19] Marthi, K.; Larsen, S.; Ács, M.; Fogassy, E. *J. Mol. Struct.* **1996**, *374*, 347.
- [20] Sobczyk, L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3513.
- [21] (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868; (b) Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Borchhardt, D. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1255.
- [22] Boltacheva, N. S.; Filyakova, V. I.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1452; (Traduzido de: *Zh. Org. Khim.* **2005**, *41*, 1483).
- [23] (a) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2007**, *18*, 1486. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1321.
- [24] Şenöz, H.; Tunoğlu, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 444.
- [25] Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; Harkema, S.; Hummel, G. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3339

- [26] Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., Eds.; Pergamon Press: London, **1996**; Vol. 3, pp 1–75.
- [27] (a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199; (b) Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
- [28] (a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23; (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345; (c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631; (d) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408; (e) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekenner, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 132; (f) Song, L.-p.; Qian-li, C.; Shi-zheng, Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 107; (g) Bonacorso, H. G.; Lewandrowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159; (h) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, *20*, 3079; (i) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868; (j) Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1361; (l) Moreira, D. N.; Longhi, K.; Frizzo, C. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. Martins, M. A. P.; *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1049.
- [29] a-Lang, S. A.; Lin, Y.-i, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; Katritzky, A.R.; Rees, C.W., Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, **1984**; Vol. 6, pp. 1-130. b-Sutharchanadevi, M.; Murugan, R., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, R.F.V., Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, **1996**; Vol. 3, pp. 221-260.
- [30] (a) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.;



- Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1347. (b) Conti, P.; Amici, M. De; Grazioso, G.; Roda, G.; Pinto, A.; Hansen, K. Bø; Nielsen, B.; Madsen, U.; Bräuner-Osborne, H.; Egebjerg, J.; Vestri, V.; Pellegrini-Giampietro, D. E.; Sibille, P.; Acher, F. C.; Micheli, C. De. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 6315.
- [31] (a) Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Leidens, V. L.; Flores, D. C.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. F. C. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1; (b) Martins, M. A. P., Flores, A.C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 731.
- [32] (a) Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis*. **1986**, *1*, 69; (b) Zeeh, B.; Theobald, H.; Ammermann, E.; Pommer, E.-H., **1979**, DOS 2 940 189; (c) Spiegler, W.; Götz N., **1983**, DOS 3212137; (d) Spiegler, W.; Götz N., **1983**, DE 3212136 A1; (e) Spiegler, W.; Götz N., **1983**, EP 91022 A1; (f) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1619; (g) Martins, M. A. P.; Martins, A. C. L. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32* (10), 614; (h) Martins, M. A. P., Sinhörin, A. P., Zimmermann, N. E. K., Zanatta, N., Bonacorso, H. G., Bastos, G. P. *Synthesis*. **2001**, *13*, 1959; (i) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; C. Pereira, C. M. P.; Sinhörin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; da Rosa, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005; (j) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*(4), 364; (l) Martins, M. A. P., Sinhörin, A. P., da Rosa, A., Flores, A. F. C., Wastowski, A. D., Pereira, C. M. P., Flores, D. C., Beck, P., Freitag, R. A., Brondani, S., Cunico, W., Bonacorso, H. G., Zanatta, N. *Synthesis*. **2002**, *16*, 2353 (m) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.; Flores, D. C. *Synthesis*. **2005**, *16*, 2744; (n) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhörin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. C. F. *Synthesis*. **2003**, *15*, 2353 (o) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhörin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249; (p) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett*. **2005**, *20*, 3079.

- [33] Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53.
- [34] Yakimovich, S. I.; Zelenin, K. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1995**, *65*, 705.
- [35] (a) Yakimovich, S. I.; Khrustalev, V. A.; Yusupov, V. G. *Zh. Org. Khim.* **1981**, *17*, 2075; (b) Sliwa, H.; Delaunay, L. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 939.
- [36] Peseke, K. *J. Prakt. Chem.* **1979**, *318*, 939.
- [37] (a) Lapachev, V. V.; Petrenko, O. P.; Mamaev, V. P.; *Usp. Khim.* **1990**, *59*, 457. (b) Litvenenko, V. G.; Vaisburg, A. F. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1992**, *5*.
- [38] Harkema, S.; van Hummel, G. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3339.
- [39] Olivares, R. C.; Rodríguez, I.; García, M. S.; Toscano, R. A.; Córdoba, M. *Monatsh. Chem.* **1984**, *115*, 485.
- [40] Johnson, D. A.; Waugh, A. B.; Hambley, T. W.; Taylor, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 371.
- [41] Sergienko, V. S.; Abramenko, V. L.; Ilyukhin, A. B. *Russ. J. Inorg. Chem.* **1997**, *42*, 847; (traduzido de *Zh. Neorg. Khim.* **1997**, *42*, 945).
- [42] Özbey, S.; Şenöz, H.; Tunoğlu, N.; *Anal Sci.* **2000**, *16*, 1005.
- [43] Yu, M.; Wang, J. L.; Miao, F. M.; *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online.* **2002**, *E58*, o1182.
- [44] Kaynak, F. B.; Özbey, S.; Şenöz, H.; Tunoğlu, N.; *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online.* **2003**, *E59*, o833.
- [45] (a) Padwa, A.; Rashatasakhon, P.; Rose, M.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5139. (b) Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 189.
- [46] Lyutenko, N. V.; Gerus, I. I.; Kacharov, A. D.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1731.
- [47] Karpov, V. M.; Platonov, V. E.; Chuikov, I. P.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Shakirov, M. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 421.
- [48] Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, **1987**, S1.
- [49] Si, Y-G.; Guo, S-P.; Wang, W-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1494.
- [50] Khouzani, H. L.; Osmailowski, B.; Gawinecki, R.; Kolehmainen, E.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *J. Iran. Chem. Soc.* **2006**, *3*, 173.
- [51] Zhang, L.; Brookhart, M.; White, P. S. *Organometallics.* **2006**, *25*, 1868.

- [52] (a) Sobczyk, L.; Grabowski, S. J.; Krygowski, T. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3513; (b) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10405.
- [53] Xu, L.; Huang, Y.; Yu, G.; Si, G.; Zhu, Q. *Struct. Chem.* **2006**, 17, 235.
- [54] Cruz, F. J.; Ortega, S. H.; Olivares, H. R. *J. Mol. Struct.* **2003**, 650, 223.
- [55] Andreetti, G. D.; Bocelli, G.; Cavalca, L.; Sgarabotto, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, 102, 355.
- [56] Khudoyarov, A. B.; Sharipov, K. T.; Yusupov, V. G.; Parpiev, N. A. *Koord. Khim. (Russ. J. Coord. Chem.)*, **1987**, 13, 1113.
- [57] Umarov, B. B.; Toshev, M. T.; Yusupov, V. G.; Aleksandrov, G. G.; Parpiev, N. A.; Dustov, K. B.; Sharopov, O. U.; Sharipov, K. T. *Koord. Khim. (Russ. J. Coord. Chem.)*, **1988**, 14, 551.
- [58] Toshev, M. T.; Dustov, K. B.; Saidov, S. O.; Umarov, B. B.; Parpiev, N. A.; Yakimovich, S. I.; Zerova, I. V. *Koord. Khim. (Russ. J. Coord. Chem.)*, **1992**, 18, 1184.
- [59] Toshev, M. T.; Yusupov, V. G.; Dustov, K. B.; Saidov, S. O.; Karimov, M. M.; Parpiev, N. A.; Aleksandrov, G. G.; *Russ. J. Inorg. Chem.* **1992**, 37, 529; (Traduzido de *Zh. Neorg. Khim.* **1992**, 37, 1052).
- [60] Joshi, K. C.; Bohra, R.; Joshi, B. S. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 598.
- [61] Kraudelt, H.; Ludwig, E.; Schilde, U.; Uhlemann, E. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1996**, 51, 95.
- [62] Alberola, A.; Calvo, L.; Ortega, A. G.; Sádaba, M. L.; Sañudo, M. C.; Granda, S. G.; Rodríguez, E. G. *Heterocycles* **1999**, 51, 2675.
- [63] Pashkevich, K. L.; Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Shishkin, O. V.; Solomovich, E. V. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, 48, 359.
- [64] Hanzlowsky, A.; Jelenčič, B.; Rečnik, S.; Svete, J.; Golobič, A.; Stanovnik, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 487.
- [65] Yang, G.; Raptis, R.G. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 659.
- [66] García, M. D.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Figueira, M. J.; Gómez, G. *Synthesis* **2003**, 2138.
- [67] Aliev, Z. G.; Maslivetz, A. N.; Ivanenko, O. I. *J. Struct. Chem.* **2004**, 45, 181.
- [68] Wang, Z.; Qin H. *Green Chem.* **2004**, 6, 90.
- [69] Srikrishna, A.; Ramasastry, S. S. V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2973.

- [70] Norris, T.; Colon-Cruz, R.; Ripin, D. H. B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1844.
- [71] Lertvorachon, J.; Kim, J.; Soldatov, D. V.; Boyd, J.; Roman, G.; Cho, S. J.; Popek, T.; Jung, Y.; Laua, P. C. K.; Konishia, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4627.
- [72] Demir, S.; Dinçer, M.; Yıldırım, I.; Kayademir, A. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2005**, *E61*, o3540.
- [73] Fernández, F.; Caamaño, O.; García, M. D.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3362.
- [74] Rochon, F. D.; Breau, L. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1999**, *C55*, 1373.
- [75] Bruno, G.; Nicoló, F.; Panzalorto, M.; Gattuso, M.; Torre, G. L. L. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2000**, *C56*, 254.
- [76] Levisales, M. P.; Bellec, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1537.
- [77] Fruttero, R.; Calvino, R.; Ferrarotti, B.; Gasco, A.; Aime, S.; Gobetto, R.; Chiari, G.; Calestani, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1987**, 523.
- [78] Beccalli, E. M.; Marchecini, A.; Pilati, T. *Synthesis* **1991**, 127.
- [79] Fruttero, R.; Calvino, R.; Ferrarotti, B.; Gasco, A.; Sabatino, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1992**, 121.
- [80] Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731.
- [81] Sosnovskikh, V. Y.; Mel'nikov, M. Y.; Pogozhikh, S. A. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 1323.
- [82] Olivera, R.; SanMartin, R.; Domínguez, E.; Solans, X.; Urtiaga, M. K.; Arriortua M. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6398.
- [83] Andreu, M. G.; Peseke, K.; Reinke, H.; Suárez, J. Q.; Michalik, M. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 389.
- [84] Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Pashkevich, K. I.; Lork, E.; Röschenhalera, G. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1960.
- [85] Roschupkina, G. I.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Reznikov, V. A. *J. Struct. Chem.* **2004**, *45*, 356.
- [86] Bister, B.; Bischoff, D.; Ströbele, M.; Riedlinger, J.; Reicke, A.; Wolter, F.; Bull, A. T.; Zähner, H.; Fiedler, H.; Süßmuth, R. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2574.

- [87] Sheldrick, G.M. SHELXS-97, *Program for Crystal Structure Solution*, University of Gottingen, Germany, **1997**.
- [88] Sheldrick, G.M. SHELXL-97, *Program for Crystal Structure Refinement*, University of Gottingen, Germany, **1997**.
- [89] ORTEP 3 – Program for ellipsoid of crystal structures - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30.
- [90] Branderburg, K., DIAMOND – *Informationssystem für Kristallstrukturen*, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.
- [91] D. Chopra, T. P. Mohan, B. Vishalakshi, T. N. G. Row, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2007**, C63, o746.
- [92] Bovio, B.; Quadrelli, P. *J. Chem. Crystallogr.* **2005**, 35, 701.
- [93] Pyykko, P.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 597.
- [94] HYPERCHEM<sup>(TM)</sup> Professional 7.52 (2002), Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA.
- [95] Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**

## **ANEXO I**

**Tabela 19.** Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar dos compostos 1-16.

<i>Comp.</i>	<i>Fórmula molecular</i> <i>PM (g/mol)</i>	<i>p.f. (°C)</i> <i>Experimental</i>	<i>Rend.</i> <i>(%)</i>	<i>Análise elementar (%)</i>		
				<i>Calculado/experimental</i>		
				<b>C</b>	<b>H</b>	<b>N</b>
<b>1</b>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> NO 292,59	87-90	99	-	-	-
<b>2</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO 258,14	74-77	88	-	-	-
<b>3</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> NO 256,56	108-110	79	42,14 41,74	4,71 4,67	5,46 5,41
<b>4</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> C <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> 238,11	96-98	81	-	-	-
<b>5</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> C <sub>13</sub> NO 264,54	102-104	95	-	-	-
<b>6</b>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 220,15	159-161	85	-	-	-
<b>7</b>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 275,51	104-103	70	30,52 30,48	3,29 3,28	10,17 10,15
<b>8</b>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 275,51	95-97	80	30,52 30,24	3,29 3,26	10,17 10,07
<b>9</b>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 226,15	101-103	95	30,52 30,64	3,29 3,29	10,17 10,17
<b>10</b>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 226,15	68-71	70	-	-	-
<b>11</b>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 221,14	116-118	90	38,02 38,22	2,73 2,84	19,00 18,78
<b>12</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 297,23	152-155	76	52,53 52,62	3,39 3,38	14,14 13,95
<b>13</b>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 275,23	99-101	66	48,00 48,16	4,39 4,38	15,27 15,34
<b>14</b>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> NCl <sub>3</sub> 280,54	156	90	42,81 42,94	2,87 2,85	4,99 4,85
<b>15</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> NCl <sub>3</sub> Br 359,43	172	90	33,42 33,05	1,96 1,92	3,90 3,69
<b>16</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> NCl <sub>3</sub> S 286,56	168-171	93	33,53 33,40	2,11 1,13	-

**Tabela 20.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 1-16.

Comp.	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{HH}}$ (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J_{\text{CF}}$ (Hz)
1 <sup>b</sup>		4,51 (s, CH <sub>2</sub> ), 7,14 (d, J = 7Hz, 1H), 7,26–7,39 (m, 5H, arom), 10,95 (s, NH)	19,8 (Me), 86,9 (C3), 47,3 (C6), 97,2 (CCl <sub>3</sub> ), 126,9 (C4), 128, 128,9, 136, 168,8 (fenila) 180,5 (C=O)
2 <sup>b</sup>		2,08 (s, CH <sub>3</sub> ), 4,52 (s, CH <sub>2</sub> ), 5,41 (s, CH), 5,85 (s, CH) 7,26–7,33 (m, 5H arom), 11,11 (s, NH)	19,4 (Me), 47,3 (C6), 89,7 (C3), 92,0 (CHCl <sub>2</sub> ), 126,9 (C4), 127,8, 128,9, 136,3, 168,2 (fenila), 184,0 (C=O)
3 <sup>b</sup>		2,02 (qui, 2CH <sub>2</sub> ), 2,59 (s, CH <sub>3</sub> ), 3,42 (t, CH <sub>2</sub> ), 3,56 (t, CH <sub>2</sub> ), 5,58 (s, CH)	18,2 (Me), 24,7 (CH <sub>2</sub> ), 25,1 (CH <sub>2</sub> ), 48,8 (CH <sub>2</sub> ), 49,0 (CH <sub>2</sub> ), 85,0 (C3), 99,7(CCl <sub>3</sub> ), 165,8 (C4), 178,6 (C=O)
4 <sup>b</sup>		2,56 (s, CH <sub>3</sub> ), 3,51 (qua, 2CH <sub>2</sub> ), 3,76 (qua, 2CH <sub>2</sub> ), 5,53 (s, CH), 5,79 (s, CH)	16,1 (Me), 46,5 (CH <sub>2</sub> ), 66,1 (CH <sub>2</sub> ), 72,4 (C4), 88,7 (C3), 165,9 (CHCl <sub>2</sub> ), 184,4 (C=O)
5 <sup>b</sup>		5,97 (d, J = 7Hz, CH), 7,11 (d, J = 7Hz, CH), 7,17–7,68 (m, 5H arom), 11,35 (s, NH)	88,0 (C3), 116,9 (CCl <sub>3</sub> ), 125,1 (2CH), 129,8 (2CH), 138,9 (CH), 148,9 (CH), 182,8 (C=O)
6 <sup>b</sup>		5,74 (d, J = 7Hz, CH), 7,74 (d, J = 7Hz, CH), 5,88 (s, 1H, CH) 11,18 (s, NH)	12,6 (Me), 93,7 (C6), 94,2 (C3), 116,4 (q, $^1J = 288$ , CF <sub>3</sub> ) 149,1 (C4), 158,8 (C5), 171,7 (C7), 181,1(q, $^2J = 34$ , C=O)
7 <sup>b</sup>		3,29 (d, 1H, J 19, H-4a) 3,57 (d, 1H, J 19, H-4b), 2,09 (s, 3H, Me), 3,89 (s, 3H, OMe).	15,5 (Me), 47,9 (C4), 53,4 (OMe), 101,9 (CCl <sub>3</sub> ), 111,1 (C5), 154,0 (C=O), 156,7 (C3),

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$ ) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

<sup>b</sup> Espectro registrado em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em acetona-d<sub>6</sub> como solvente.



**Tabela 20.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **1-16** (continuação).

<b>8<sup>b</sup></b>		7,0 (s, 1H, H-3), 3,90 (s, 3H, OMe), 3,64 (q, 1H, H-4a), 1,27 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ).	12,1 (Me), 50,4 (C4), 53,8 (OMe), 98,7 (CCl <sub>3</sub> ), 104,3 (C5), 151,7 (C=O), 155,4 (C3),
<b>9<sup>b</sup></b>		3,88 (s, 3H, OMe) 3,38 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4a) 3,13 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4b) 2,07 (t, 3H, CH <sub>3</sub> , H9)	15,1 (Me), 44,8 (C4), 53,3 (OMe), 90,6 (q, <sup>2</sup> J = 34) (C5), 122,9 (q, <sup>1</sup> J = 286, CF <sub>3</sub> ), 153,4 (C3), 153,9 (C=O),
<b>10<sup>b</sup></b>		6,87 (s, 1H, H-3), 3,92 (s, 3H, OMe), 3,44 (q, 1H, H-4a), 1,27 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ).	9,88 (Me), 47,7 (C4), 53,7 (OMe), 89,4 (q, J = 34, C5), 123,2 (q, J = 286, CF <sub>3</sub> ), 154,1 (C=O), 149,7 (C3),
<b>11<sup>b</sup></b>		3,24 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,7, H4a), 3,42 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,7, H4b), 3,85 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7a), 3,89 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7b), 5,54 (s, 1H, OH), 7,06 (s, 1H, 3-H)	26,3 (C7), 44,9 (C4), 90,1 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5), 112,9 (CN), 122,6 (q, <sup>1</sup> J = 287, CF <sub>3</sub> ), 146,8 (C-3), 163,3 (C=O)
<b>12<sup>b</sup></b>		3,60 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H4a), 3,76 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18,8, H4b), 3,93 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7a) 4,03 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19,0, H7b), 7,43-7,53 (m, 3H, H-Ar), 7,43-7,53 (m, 3H, H-Ar), 7,69-7,73 (m, 2H, H-Ar)	26,3 (C7), 43,6 (C4), 91,6 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5), 113,0 (CN), 122,7 (q, <sup>1</sup> J = 286, CF <sub>3</sub> ), 126,8, 128,9, 129,0, 131,9 (C- Ar), 155,3 (C3), 163,1 (C=O)
<b>13<sup>b</sup></b>		1,38-1,53 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) 1,53-1,77 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) 1,97-2,13 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ) 2,24-2,34 (m, 1H, CH) 2,63-2,72 (m, 1H, CH) 3,12 (dd, 1H, <sup>2</sup> J = 6, <sup>2</sup> J = 12 H3a)	23,5 (C4), 26,0 (C9), 26,2 (C5,6), 27,6 (C7), 52,8 (C3a), 92,5 (q, <sup>2</sup> J = 34, C3), 113,3 (CN), 123,6 (q, <sup>1</sup> J = 287, CF <sub>3</sub> ), 163,0 (C7a), 163,3 (C=O)

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$ ) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

<sup>b</sup> Espectro registrado em  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em acetona- $d_6$  como solvente.

**Tabela 20.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **1-16** (continuação).

<b>14<sup>c</sup></b>		3,71 (d, 1H, J = 18,6 H4a) 4,16 (d, 1H, J = 18,6 H4b)	158,0 (C3), 45,2 (C4), 112,7 (C5), 102,4 (CCl <sub>3</sub> )
<b>15<sup>c</sup></b>		3,70 (d, 1H, J = 18,5 H4a) 4,18 (d, 1H, J = 18,5 H4b)	157,2 (C3), 44,8 (C4), 112,8 (C5), 102,1 (CCl <sub>3</sub> )
<b>16<sup>b</sup></b>		3,73 (d, J = 18,5, 1H), 4,16 (d, J = 18,5, 1H), 7,15 (dd, J = 5,0, 3,7, 1H), 7,50 (dd, J = 3,7, 1,0), 7,65 (dd, J = 5,0, 1,0);	154,1 (C3), 45,9 (C4), 112,8 (C5), 102,2 (CCl <sub>3</sub> ), 131,5 (C2'), 130,1 (C3'), 128,6 (C4'), 131,3 (C5')

<sup>a</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$ ) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

<sup>b</sup> Espectro registrado em  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

<sup>c</sup> Espectro registrado em acetona- $\text{d}_6$  como solvente.

**Tabela 21.** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **1-16** a uma energia de 70 eV.

<b>Composto</b>	<b><math>MS^a</math> [m/z (%)]</b>
<b>1</b>	291 ( $M^+$ , 8), 228 (30), 174 (100), 91 (96), 65 (60);
<b>2</b>	257 ( $M^+$ , 5), 91 (100), 174 (52), 65 (17);
<b>3</b>	256 ( $M^+$ , 3), 138 (100), 192 (14), 120 (9);
<b>4</b>	237 ( $M^+$ , 6), 154 (100), 55 (33), 96 (22), 174 (12), 126 (7), 202 (5);
<b>5</b>	263 ( $M^+$ , 5), 146 (100), 77 (29), 51 (20), 117 (18), 200 (14), 91 (13);
<b>6</b>	220 ( $M^+$ , 23), 151 (100), 123 (16), 95 (29), 69 (47), 52 (21);
<b>7</b>	157 ( $M^+$ , 99), 125 (100), 83 (38);
<b>8</b>	157 ( $M^+$ , 100), 125 (77), 97 (43);
<b>9</b>	226 ( $M^+$ , 23), 195 (5), 157 (100), 126 (5), 98 (10), 81 (18);
<b>10</b>	227 ( $M^+$ , 12), 209 (27), 157 (100), 113 (24), 97 (13), 69 (47), 59 (33), 55 (20)
<b>11</b>	221 ( $M^+$ , 5), 152 (25), 85 (100), 69 (25);
<b>12</b>	297 ( $M^+$ , 10), 230 (5), 161 (100), 77 (25);

**Tabela 21.** Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **1-16** a uma energia de 70 eV (continuação).

<b>13</b>	275 (M <sup>+</sup> , 10), 206 (80), 139 (100), 81 (5), 68 (45);
<b>14</b>	279 (M <sup>+</sup> , 5), 162 (73), 144 (7), 120 (67), 103 (17), 77 (100);
<b>15</b>	359 (M <sup>+</sup> , 15), 240 (100), 222 (9), 198 (64), 183 (16), 155 (58), 102(67), 75 (55);
<b>16</b>	287 (M <sup>+</sup> , 21), 168 (84), 150 (11), 126 (100), 109 (48), 97 (70), 84 (15);
<b>16</b>	287 (M <sup>+</sup> , 21), 168 (84), 150 (11), 126 (100), 109 (48), 97 (70), 84 (15);

**Tabela 22.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **1-6**.

<b>Composto 1</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
C(1)	346(7)	6173(3)	6084(2)	53(1)
C(2)	2020(7)	6708(3)	6614(2)	49(1)
C(3)	2859(7)	7770(3)	6504(2)	54(1)
C(4)	4589(8)	8252(3)	6915(2)	56(1)
C(41)	5567(11)	9377(4)	6747(2)	93(2)
C(6)	7308(8)	8122(3)	7891(2)	66(1)
C(61)	7486(7)	7387(3)	8495(2)	51(1)
C(62)	9349(8)	6656(5)	8567(2)	72(1)
C(63)	9465(8)	5971(5)	9127(2)	78(1)
C(64)	7819(8)	6002(4)	9610(2)	62(1)
C(65)	5966(8)	6729(4)	9551(2)	61(1)
C(66)	5824(8)	7419(3)	8995(2)	60(1)
O(21)	2548(5)	6096(2)	7095(1)	62(1)
N(5)	5418(6)	7739(3)	7446(2)	53(1)
Cl(1)	2161(2)	5364(1)	5550(1)	90(1)
Cl(2)	-1204(2)	7123(1)	5583(1)	91(1)
Cl(3)	-1690(2)	5301(1)	6482(1)	93(1)

**Tabela 22.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **1-6** (continuação).

<b>Composto 2</b>				
<b>Átomo</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>U (eq)</b>
C(1)	8423(5)	8788(3)	-2566(2)	58(1)
C(2)	7915(4)	7780(3)	-1432(2)	49(1)
C(3)	5764(4)	8352(3)	-981(2)	53(1)
C(4)	4925(4)	7541(3)	-2(2)	49(1)
C(41)	2525(5)	8192(4)	351(3)	71(1)
C(6)	5392(5)	5266(3)	1655(2)	57(1)
C(61)	5157(4)	6103(3)	2609(2)	50(1)
C(62)	3324(5)	6239(4)	3345(2)	61(1)
C(63)	3118(6)	6941(4)	4238(2)	76(1)
C(64)	4759(7)	7513(4)	4410(3)	81(1)
C(65)	6583(7)	7400(5)	3692(3)	83(1)
C(66)	6797(5)	6687(4)	2791(3)	69(1)
O(21)	9377(3)	6538(2)	-1015(2)	67(1)
N(5)	6146(3)	6186(3)	616(2)	52(1)
Cl(1)	8195(2)	7726(1)	-3555(1)	102(1)
Cl(2)	11018(2)	9093(1)	-2712(1)	96(1)

**Tabela 22.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **1-6** (continuação).

<b>Composto 3</b>				
<b>Átomo</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>U (eq)</b>
C(1)	8297(5)	2137(2)	-2038(4)	55(1)
C(2)	7984(5)	1210(2)	-1765(4)	49(1)
C(3)	7850(4)	994(2)	-371(3)	45(1)
C(4)	7564(4)	225(2)	133(3)	40(1)
C(41)	7339(5)	-495(2)	-794(4)	51(1)
C(6)	7136(5)	-694(2)	2119(4)	59(1)
C(7)	7265(8)	-528(3)	3633(5)	97(2)
C(8)	7100(12)	323(4)	3831(5)	142(3)
C(9)	7582(6)	734(2)	2531(4)	63(1)
O(21)	7864(5)	783(2)	-2786(3)	81(1)
N(5)	7438(4)	89(2)	1479(3)	46(1)
Cl(1)	9158(2)	2292(1)	-3693(1)	77(1)
Cl(2)	9835(2)	2597(1)	-832(1)	91(1)
Cl(3)	6146(2)	2623(1)	-1969(2)	102(1)

**Tabela 22.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **1-6** (continuação).

<b>Composto 4</b>				
<b>Átomo</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>U (eq)</b>
C(1)	2237(4)	1726(3)	9372(3)	48(1)
C(2)	2304(4)	2782(2)	8601(3)	47(1)
C(3)	2512(3)	3728(2)	9467(3)	43(1)
C(4)	2767(3)	4792(2)	9170(3)	41(1)
C(41)	3067(4)	5038(3)	7917(4)	58(1)
C(6)	3355(4)	6739(3)	9940(4)	58(1)
C(7)	2440(5)	7610(3)	10136(4)	72(1)
C(9)	1632(6)	6435(3)	11347(5)	81(1)
C(10)	2536(5)	5508(3)	11253(4)	66(1)
O(21)	2202(4)	2696(2)	7385(3)	83(1)
O(8)	2312(4)	7458(2)	11419(3)	82(1)
N(5)	2794(3)	5639(2)	9995(3)	47(1)
Cl(1)	3910(1)	992(1)	9927(1)	77(1)
Cl(2)	728(1)	886(1)	8194(1)	82(1)

**Tabela 22.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **1-6** (continuação).

<b>Composto 5</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
Cl(1)	12438(1)	11979(3)	8065(1)	60(1)
Cl(2)	13678(1)	8498(3)	9046(1)	61(1)
Cl(3)	13096(2)	12420(3)	9809(1)	82(1)
C(1)	12595(5)	10556(10)	9010(3)	42(1)
C(3)	11057(5)	7545(12)	8992(4)	54(2)
C(2)	11329(5)	9762(12)	9069(4)	55(2)
C(4)	9720(10)	7161(12)	8884(4)	87(3)
C(51)	8015(5)	5094(14)	8625(3)	56(2)
C(53)	6034(6)	6037(12)	7998(4)	54(2)
C(56)	7595(7)	3106(13)	8872(4)	66(2)
C(54)	5642(6)	4101(13)	8252(4)	64(2)
C(52)	7219(6)	6561(11)	8175(3)	49(2)
C(55)	6413(7)	2657(13)	8683(4)	65(2)
N(5)	9282(6)	5352(13)	8836(4)	78(2)
O(21)	10612(5)	11241(10)	9143(5)	116(3)

**Tabela 22.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **1-6** (continuação).

<b>Composto 6</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
C(51)	-766(3)	3307(8)	-723(2)	52(1)
O(53)	-2793(3)	3295(6)	-2181(1)	68(1)
C(4)	1776(3)	3324(8)	865(2)	55(1)
N(5)	-331(3)	3291(7)	380(1)	57(1)
N(52)	-2954(3)	3315(7)	-1067(1)	64(1)
C(2)	4427(4)	3250(9)	2389(2)	63(1)
C(3)	2120(3)	3285(8)	1944(2)	53(1)
C(54)	-521(4)	3273(9)	-2438(2)	63(1)
O(21)	6286(3)	3350(14)	1931(2)	113(1)
C(55)	849(4)	3263(10)	-1538(2)	63(1)
C(1)	4726(5)	3278(14)	3596(2)	85(1)
C(541)	-73(6)	3152(12)	-3600(2)	94(1)
F(1A)	2800(9)	3610(18)	4110(5)	108(4)
F(2A)	6120(20)	4520(30)	3999(6)	184(8)
F(3A)	5510(30)	1596(15)	3901(8)	150(5)
F(1B)	3120(40)	2330(40)	4049(9)	162(8)
F(2B)	4610(40)	5197(18)	3877(12)	146(7)
F(3B)	6810(20)	2560(40)	3906(14)	154(9)



**Tabela 23.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas 1-6.

<b>Composto 1</b>					
<b>Comprimento de ligação</b>					
	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
C(41)-C(4)	1.502(6)	1.501	C(61)-C(6)	1.492(5)	1.500
Cl(1)-C(1)	1.771(4)	1.759	C(6)-N(5)	1.467(5)	1.440
Cl(2)-C(1)	1.753(4)	1.767	C(64)-C(63)	1.341(6)	1.395
Cl(3)-C(1)	1.752(4)	1.77	C(64)-C(65)	1.375(6)	1.395
C(2)-O(21)	1.242(4)	1.236	C(66)-C(65)	1.383(6)	1.395
C(2)-C(3)	1.382(5)	1.376	C(62)-C(63)	1.386(7)	1.395
C(2)-C(1)	1.559(5)	1.544	C(3)-C(4)	1.404(5)	1.376
C(61)-C(66)	1.372(6)	1.398	C(4)-N(5)	1.309(5)	1.378
C(61)-C(62)	1.385(6)	1.398			
<b>Ângulo de ligação</b>					
	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
O(21)-C(2)-C(3)	125.9(4)	125.90	N(5)-C(4)-C(41)	118.1(4)	116.59
O(21)-C(2)-C(1)	114.9(3)	119.70	C(3)-C(4)-C(41)	120.2(4)	123.50
C(3)-C(2)-C(1)	119.1(3)	116.90	C(2)-C(1)-Cl(3)	110.3(3)	108.68
C(66)-C(61)-C(62)	118.0(4)	119.65	C(2)-C(1)-Cl(2)	114.8(3)	108.71
C(66)-C(61)-C(6)	121.2(4)	120.34	Cl(3)-C(1)-Cl(2)	108.3(2)	108.57
C(62)-C(61)-C(6)	120.8(4)	120.34	C(2)-C(1)-Cl(1)	106.0(3)	108.67
N(5)-C(6)-C(61)	110.3(3)	109.47	Cl(3)-C(1)-Cl(1)	109.0(2)	109.46
C(63)-C(64)-C(65)	119.5(4)	119.92	Cl(2)-C(1)-Cl(1)	108.3(2)	108.43
C(61)-C(66)-C(65)	121.4(4)	120.12	C(64)-C(65)-C(66)	119.7(4)	120.09
C(61)-C(62)-C(63)	119.8(4)	120.11	C(4)-N(5)-C(6)	126.9(3)	124.30
C(2)-C(3)-C(4)	122.2(3)	123.40	C(64)-C(63)-C(62)	121.6(4)	120.10
N(5)-C(4)-C(3)	121.7(4)	123.68			

**Tabela 23.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas 1-6 (continuação).

<b>Composto 2</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
Cl(2)-C(1)	1.749(3)	C(63)-C(64)	1.365(5)
Cl(1)-C(1)	1.765(3)	C(64)-C(65)	1.361(5)
C(61)-C(62)	1.377(4)	N(5)-C(4)	1.323(3)
C(61)-C(66)	1.377(4)	C(2)-O(21)	1.242(3)
C(61)-C(6)	1.513(4)	C(2)-C(3)	1.393(4)
C(6)-N(5)	1.458(3)	C(2)-C(1)	1.530(4)
C(62)-C(63)	1.375(4)	C(3)-C(4)	1.385(4)
C(66)-C(65)	1.388(5)	C(4)-C(41)	1.503(4)
<b>Ângulo de ligação</b>			
C(62)-C(61)-C(66)	118.1(3)	O(21)-C(2)-C(3)	126.2(2)
C(66)-C(61)-C(6)	121.2(2)	O(21)-C(2)-C(1)	119.1(2)
C(62)-C(61)-C(6)	120.6(2)	C(3)-C(2)-C(1)	114.7(2)
N(5)-C(6)-C(61)	113.9(2)	C(4)-C(3)-C(2)	123.7(2)
C(63)-C(62)-C(61)	121.4(3)	N(5)-C(4)-C(3)	122.3(2)
C(61)-C(66)-C(65)	120.4(3)	N(5)-C(4)-C(41)	118.8(3)
C(64)-C(63)-C(62)	119.8(3)	C(3)-C(4)-C(41)	118.8(2)
C(65)-C(64)-C(63)	119.9(3)	C(2)-C(1)-Cl(2)	112.22(18)
C(64)-C(65)-C(66)	120.3(3)	C(2)-C(1)-Cl(1)	108.25(17)
C(4)-N(5)-C(6)	125.7(2)	Cl(2)-C(1)-Cl(1)	111.20(17)

**Tabela 23.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas 1-6 (continuação).

<b>Composto 3</b>					
<b>Comprimento de ligação</b>					
	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
Cl(2)-C(1)	1.766(4)	1.768	C(3)-C(4)	1.379(4)	1.383
Cl(1)-C(1)	1.765(4)	1.768	C(3)-C(2)	1.404(5)	1.440
Cl(3)-C(1)	1.777(4)	1.768	C(2)-C(1)	1.572(5)	1.545
O(21)-C(2)	1.216(4)	1.237	C(4)-C(41)	1.495(5)	1.499
N(5)-C(4)	1.330(4)	1.369	C(6)-C(7)	1.493(6)	1.583
N(5)-C(6)	1.455(4)	1.451	C(9)-C(8)	1.485(6)	1.563
N(5)-C(9)	1.475(4)	1.451	C(7)-C(8)	1.424(8)	1.525
<b>Ângulo de ligação</b>					
	Exp.	Calc.		Exp.	Calc.
C(4)-N(5)-C(6)	125.8(3)	124.77	C(2)-C(1)-Cl(1)	110.7(3)	108.81
C(4)-N(5)-C(9)	123.4(3)	123.33	C(2)-C(1)-Cl(2)	113.6(2)	112.95
C(6)-N(5)-C(9)	110.8(3)	112.00	Cl(1)-C(1)-Cl(2)	107.3(2)	109.43
C(4)-C(3)-C(2)	126.3(3)	123.39	C(2)-C(1)-Cl(3)	107.3(2)	108.77
O(21)-C(2)-C(3)	129.1(3)	126.26	Cl(1)-C(1)-Cl(3)	108.6(2)	108.42
O(21)-C(2)-C(1)	115.8(3)	119.67	Cl(2)-C(1)-Cl(3)	109.3(2)	108.42
C(3)-C(2)-C(1)	115.2(3)	114.07	N(5)-C(6)-C(7)	104.5(3)	107.42
N(5)-C(4)-C(3)	121.3(3)	121.31	N(5)-C(9)-C(8)	104.1(3)	107.48
N(5)-C(4)-C(41)	116.4(3)	119.37	C(8)-C(7)-C(6)	108.1(4)	106.64
C(3)-C(4)-C(41)	122.3(3)	119.32	C(7)-C(8)-C(9)	108.2(4)	106.57

**Tabela 23.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas 1-6 (continuação).

<b>Composto 4</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
Cl(1)-C(1)	1.762(3)	C(2)-O(21)	1.227(3)
Cl(2)-C(1)	1.770(3)	C(10)-N(5)	1.464(4)
C(1)-C(2)	1.537(4)	C(10)-C(9)	1.491(5)
C(4)-N(5)	1.337(4)	C(6)-N(5)	1.469(4)
C(4)-C(3)	1.387(4)	C(6)-C(7)	1.489(5)
C(4)-C(41)	1.507(4)	C(7)-O(8)	1.417(4)
C(3)-C(2)	1.418(4)	C(9)-O(8)	1.412(4)
<b>Ângulo de ligação</b>			
C(2)-C(1)-Cl(1)	108.8(2)	C(3)-C(2)-C(1)	112.2(2)
C(2)-C(1)-Cl(2)	111.1(2)	N(5)-C(10)-C(9)	110.8(3)
Cl(1)-C(1)-Cl(2)	108.68(17)	N(5)-C(6)-C(7)	111.4(3)
N(5)-C(4)-C(3)	121.9(2)	O(8)-C(7)-C(6)	112.3(3)
N(5)-C(4)-C(41)	117.0(3)	O(8)-C(9)-C(10)	111.8(3)
C(3)-C(4)-C(41)	121.1(3)	C(4)-N(5)-C(10)	122.3(2)
C(4)-C(3)-C(2)	127.3(3)	C(4)-N(5)-C(6)	124.8(2)
O(21)-C(2)-C(3)	130.0(3)	C(10)-N(5)-C(6)	111.9(2)
O(21)-C(2)-C(1)	117.8(3)	C(9)-O(8)-C(7)	109.1(3)

**Tabela 23.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas 1-6 (continuação).

<b>Composto 5</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
Cl(1)-C(1)	1.778(6)	C(51)-C(52)	1.388(9)
Cl(2)-C(1)	1.751(6)	C(51)-C(56)	1.392(11)
Cl(3)-C(1)	1.761(6)	C(51)-N(5)	1.425(8)
C(1)-C(2)	1.538(8)	C(53)-C(54)	1.356(10)
C(3)-C(2)	1.387(10)	C(53)-C(52)	1.362(8)
C(3)-C(4)	1.514(12)	C(56)-C(55)	1.349(10)
C(2)-O(21)	1.237(8)	C(54)-C(55)	1.350(10)
C(4)-N(5)	1.206(9)		
<b>Ângulo de ligação</b>			
C(2)-C(1)-Cl(2)	115.6(4)	N(5)-C(4)-C(3)	122.8(9)
C(2)-C(1)-Cl(3)	109.2(4)	C(52)-C(51)-C(56)	119.7(6)
Cl(2)-C(1)-Cl(3)	108.1(3)	C(52)-C(51)-N(5)	126.0(7)
C(2)-C(1)-Cl(1)	105.7(4)	C(56)-C(51)-N(5)	114.2(7)
Cl(2)-C(1)-Cl(1)	109.4(3)	C(54)-C(53)-C(52)	120.4(6)
Cl(3)-C(1)-Cl(1)	108.6(3)	C(55)-C(56)-C(51)	119.3(7)
C(2)-C(3)-C(4)	111.3(6)	C(55)-C(54)-C(53)	121.0(7)
O(21)-C(2)-C(3)	125.4(7)	C(53)-C(52)-C(51)	118.9(6)
O(21)-C(2)-C(1)	114.8(6)	C(56)-C(55)-C(54)	120.7(7)
C(3)-C(2)-C(1)	119.7(6)	C(4)-N(5)-C(51)	120.2(9)

**Tabela 23.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas 1-6 (continuação).

<b>Composto 6</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
C(51)-N(52)	1.299(3)	C(2)-C(1)	1.521(4)
C(51)-N(5)	1.399(2)	C(54)-C(55)	1.348(3)
C(51)-C(55)	1.399(3)	C(54)-C(541)	1.495(3)
O(53)-C(54)	1.340(3)	C(1)-F(2A)	1.249(11)
O(53)-N(52)	1.406(2)	C(1)-F(1B)	1.271(15)
C(4)-N(5)	1.322(2)	C(1)-F(3A)	1.282(12)
C(4)-C(3)	1.364(3)	C(1)-F(1A)	1.308(7)
C(2)-O(21)	1.221(3)	C(1)-F(3B)	1.327(12)
C(2)-C(3)	1.405(3)	C(1)-F(2B)	1.356(13)
<b>Ângulo de ligação</b>			
N(52)-C(51)-N(5)	117.52(18)	F(2A)-C(1)-F(1A)	102.0(9)
N(52)-C(51)-C(55)	113.50(18)	F(1B)-C(1)-F(1A)	40.6(10)
N(5)-C(51)-C(55)	128.95(18)	F(3A)-C(1)-F(1A)	107.1(9)
C(54)-O(53)-N(52)	109.70(15)	F(2A)-C(1)-F(3B)	65.6(8)
N(5)-C(4)-C(3)	123.58(18)	F(1B)-C(1)-F(3B)	109.2(14)
C(4)-N(5)-C(51)	125.52(17)	F(3A)-C(1)-F(3B)	44.5(11)
C(51)-N(52)-O(53)	103.67(16)	F(1A)-C(1)-F(3B)	132.1(9)
O(21)-C(2)-C(3)	128.3(2)	F(2A)-C(1)-F(2B)	43.8(9)
O(21)-C(2)-C(1)	113.7(2)	F(1B)-C(1)-F(2B)	109.5(14)
C(3)-C(2)-C(1)	117.7(2)	F(3A)-C(1)-F(2B)	143.3(7)
C(4)-C(3)-C(2)	119.61(18)	F(1A)-C(1)-F(2B)	69.9(10)
O(53)-C(54)-C(55)	109.17(19)	F(3B)-C(1)-F(2B)	109.2(12)
O(53)-C(54)-C(541)	115.8(2)	F(2A)-C(1)-C(2)	117.4(7)
C(55)-C(54)-C(541)	134.9(2)	F(1B)-C(1)-C(2)	112.6(6)
C(54)-C(55)-C(51)	103.95(19)	F(3A)-C(1)-C(2)	108.2(7)
F(2A)-C(1)-F(1B)	128.0(9)	F(1A)-C(1)-C(2)	115.4(4)
F(2A)-C(1)-F(3A)	105.9(8)	F(3B)-C(1)-C(2)	110.8(9)
F(1B)-C(1)-F(3A)	70.0(12)	F(2B)-C(1)-C(2)	105.5(8)

**Tabela 24.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **7-10**.

<b>Composto 7</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
Cl(53)	-54(1)	6121(1)	1001(1)	59(1)
Cl(51)	-2236(1)	7448(1)	1462(1)	59(1)
Cl(52)	-1245(1)	4568(1)	2333(1)	67(1)
N(2)	2679(1)	7006(2)	3362(1)	50(1)
C(3)	2208(2)	8271(2)	2959(1)	54(1)
N(1)	1613(1)	6237(1)	3526(1)	37(1)
C(5)	314(1)	7101(1)	3128(1)	33(1)
C(4)	777(2)	8622(2)	2818(1)	44(1)
C(41)	700(2)	9923(2)	3553(2)	69(1)
C(51)	-748(1)	6333(1)	2038(1)	39(1)
O(51)	-246(1)	7278(1)	3920(1)	42(1)
C(11)	1935(1)	5143(1)	4333(1)	37(1)
C(12)	3619(2)	3534(2)	5511(1)	57(1)
O(11)	1107(1)	4632(1)	4665(1)	50(1)
O(12)	3231(1)	4712(1)	4674(1)	49(1)

**Tabela 24.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **7-10** (continuação).

<b>Composto 8</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
Cl(51)	6143(1)	6592(1)	10702(1)	42(1)
Cl(53)	7788(1)	4289(1)	9773(1)	51(1)
Cl(52)	9030(1)	7197(1)	10891(1)	53(1)
N(1)	6337(1)	7428(2)	8734(1)	33(1)
N(2)	6828(1)	7007(2)	7962(1)	39(1)
C(5)	7442(1)	8049(2)	9404(1)	31(1)
C(4)	8693(1)	7974(2)	8928(1)	42(1)
C(3)	8117(2)	7291(2)	8071(1)	39(1)
C(31)	8961(2)	7000(3)	7377(1)	56(1)
C(51)	7579(1)	6597(2)	10152(1)	34(1)
O(51)	7294(1)	9857(1)	9696(1)	39(1)
C(11)	4999(1)	7938(2)	8723(1)	32(1)
C(12)	2788(2)	7835(3)	7997(1)	57(1)
O(11)	4579(1)	8730(2)	9301(1)	44(1)
O(12)	4223(1)	7411(2)	8012(1)	45(1)



**Tabela 24.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **7-10** (continuação).

<b>Composto 9</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
N(1)	2876(1)	4120(1)	1641(1)	21(1)
N(2)	4299(1)	4604(1)	2172(1)	28(1)
C(5)	2680(1)	3070(1)	628(1)	19(1)
C(4)	4225(1)	2506(1)	843(1)	21(1)
C(3)	5030(1)	3738(2)	1724(1)	27(1)
C(41)	4655(1)	2368(2)	-212(1)	31(1)
O(51)	2148(1)	3935(1)	-399(1)	25(1)
C(51)	1743(1)	1543(2)	590(1)	26(1)
C(11)	1810(1)	5033(1)	1802(1)	20(1)
C(12)	1203(1)	7156(2)	2838(1)	30(1)
O(11)	573(1)	4758(1)	1267(1)	27(1)
O(12)	2294(1)	6179(1)	2614(1)	28(1)
F(52)	362(1)	1833(1)	121(1)	33(1)
F(53)	1977(1)	908(1)	1630(1)	42(1)
F(51)	2040(1)	349(1)	-45(1)	48(1)

**Tabela 24.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **7-10** (continuação).

<b>Composto 10</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
N(1)	3542(2)	1871(1)	7754(2)	34(1)
N(2)	3246(2)	1100(1)	7344(2)	41(1)
C(5)	4422(2)	2271(1)	7134(2)	34(1)
C(4)	4833(2)	1601(1)	6445(2)	39(1)
C(3)	3943(2)	954(1)	6617(2)	38(1)
C(31)	3845(2)	187(1)	6012(2)	53(1)
O(51)	3730(2)	2823(1)	6307(1)	48(1)
C(51)	5691(2)	2626(1)	8041(2)	48(1)
C(11)	2663(2)	2240(1)	8256(2)	30(1)
C(12)	808(2)	2107(1)	9071(2)	42(1)
O(11)	2732(1)	2934(1)	8447(1)	36(1)
O(12)	1760(1)	1762(1)	8507(1)	38(1)
F(52)	6644(1)	2799(1)	7515(2)	73(1)
F(53)	5431(2)	3275(1)	8551(1)	68(1)
F(51)	6278(2)	2134(1)	8929(1)	77(1)

**Tabela 25.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas 7-10.

Composto	7		8	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
Cl(51)-C(51)	1.768(1)	1.759	1.769(1)	1.765
N(2)-C(3)	1.277(2)	1.318	1.268(2)	1.308
N(2)-N(1)	1.418(1)	1.367	1.410(1)	1.367
C(3)-C(4)	1.491(2)	1.518	1.490(2)	1.519
N(1)-C(11)	1.369(2)	1.420	1.373(1)	1.420
N(1)-C(5)	1.488(2)	1.525	1.487(1)	1.532
C(5)-O(51)	1.381(1)	1.403	1.375(1)	1.404
C(5)-C(4)	1.538(2)	1.569	1.557(2)	1.587
C(5)-C(51)	1.570(2)	1.568	1.574(2)	1.569
C(11)-O(11)	1.203(2)	1.242	1.208(1)	1.242
C(11)-O(12)	1.335(2)	1.371	1.327(1)	1.372
C(12)-O(12)	1.446(2)	1.433	1.450(2)	1.433
C(3)-N(2)-N(1)	107.50(1)	110.84	106.88(1)	110.69
N(2)-C(3)-C(4)	115.15(1)	113.81	117.31(1)	114.84
N(2)-N(1)-C(5)	112.64(1)	110.92	112.46(1)	110.93
N(1)-C(5)-C(4)	101.14(1)	102.96	101.75(1)	102.46
C(3)-C(4)-C(5)	103.55(1)	101.41	101.04(1)	100.40

**Tabela 25.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos de ligação [°] para as estruturas **7-10** (continuação).

Composto	9		10	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
F(51)-C(51)	1.333(3)	1.367	1.342(1)	1.370
N(2)-C(3)	1.280(2)	1.319	1.273(1)	1.309
N(2)-N(1)	1.419(2)	1.366	1.406(1)	1.366
C(3)-C(4)	1.491(3)	1.520	1.492(1)	1.520
N(1)-C(11)	1.364(2)	1.417	1.370(1)	1.416
N(1)-C(5)	1.478(2)	1.513	1.474(1)	1.516
C(5)-O(51)	1.388(2)	1.400	1.390(1)	1.402
C(5)-C(4)	1.537(3)	1.561	1.550(1)	1.578
C(5)-C(51)	1.527(3)	1.592	1.540(1)	1.594
C(11)-O(11)	1.220(2)	1.242	1.210(1)	1.242
C(11)-O(12)	1.331(2)	1.369	1.330(1)	1.369
C(12)-O(12)	1.451(2)	1.434	1.453(1)	1.434
C(3)-N(2)-N(1)	107.67(2)	110.47	106.76(9)	110.36
N(2)-C(3)-C(4)	114.72(2)	113.70	116.00(1)	114.78
N(2)-N(1)-C(5)	112.08(1)	111.16	112.04(8)	111.27
N(1)-C(5)-C(4)	101.44(1)	103.33	100.94(8)	103.16
C(3)-C(4)-C(5)	103.15(1)	101.23	100.84(9)	100.36

**Tabela 26.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **11-13**.

<b>Composto 11</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
N(1)	2604(1)	9172(1)	9713(1)	25(1)
N(2)	2583(1)	8450(1)	9083(1)	32(1)
C(5)	2696(1)	8238(1)	10315(1)	26(1)
C(4)	2905(2)	6822(1)	9976(1)	32(1)
C(3)	2727(2)	7171(2)	9229(1)	36(1)
C(51)	1316(2)	8292(2)	10649(1)	37(1)
C(6)	2831(1)	10557(1)	9734(1)	23(1)
C(7)	2859(1)	11246(1)	9038(1)	25(1)
C(8)	3001(2)	12746(2)	9104(1)	31(1)
F(3)	1077(1)	9517(1)	10930(1)	55(1)
F(2)	1297(1)	7344(1)	11151(1)	53(1)
F(1)	246(1)	8017(1)	10194(1)	62(1)
O(51)	3790(1)	8530(1)	10799(1)	32(1)
N(3)	3097(2)	13918(2)	9129(1)	50(1)
O(61)	3004(1)	11185(1)	10277(1)	32(1)
N(4)	4607(1)	2993(1)	2135(1)	23(1)
N(5)	5346(1)	3837(1)	2626(1)	27(1)
C(11)	3679(1)	3803(1)	1637(1)	25(1)
C(10)	4045(2)	5299(1)	1863(1)	32(1)
C(9)	5030(1)	5096(1)	2480(1)	29(1)
C(111)	2163(1)	3480(2)	1765(1)	32(1)
C(14)	6178(1)	-396(1)	2599(1)	24(1)
C(13)	6001(1)	1109(1)	2643(1)	25(1)
O(111)	3915(1)	3606(1)	955(1)	30(1)
O(121)	4381(1)	876(1)	1641(1)	32(1)
N(6)	6326(1)	-1572(1)	2574(1)	32(1)
F(4)	1770(1)	2206(1)	1589(1)	43(1)
F(6)	1960(1)	3644(1)	2429(1)	51(1)

**Tabela 26.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **11-13** (continuação).

F(5)	1298(1)	4350(1)	1410(1)	52(1)
C(12)	4922(1)	1624(1)	2088(1)	22(1)

<b>Composto 12</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
N(1)	383(1)	2319(1)	1999(1)	29(1)
N(2)	816(1)	3391(1)	1701(1)	28(1)
C(3)	213(1)	4156(1)	2196(1)	28(1)
C(5)	-749(1)	2402(1)	2574(1)	31(1)
C(4)	-693(1)	3666(1)	2940(2)	38(1)
C(51)	-647(2)	1623(1)	3717(2)	46(1)
C(31)	423(1)	5376(1)	2030(1)	28(1)
C(36)	-226(1)	6188(1)	2596(1)	34(1)
C(32)	1277(1)	5741(1)	1296(1)	33(1)
C(35)	-25(1)	7347(1)	2436(2)	40(1)
C(33)	1470(1)	6900(1)	1140(1)	38(1)
C(34)	817(1)	7697(1)	1711(1)	40(1)
C(6)	761(1)	1369(1)	1450(1)	28(1)
C(7)	1803(1)	1586(1)	719(1)	27(1)
C(8)	2253(1)	529(1)	256(1)	32(1)
O(51)	-1919(1)	2201(1)	1747(1)	38(1)
O(61)	293(1)	439(1)	1547(1)	42(1)
N(3)	2643(1)	-280(1)	-115(2)	49(1)
F(2)	-1447(1)	1999(1)	4420(1)	57(1)
F(1)	-1027(2)	547(1)	3420(1)	79(1)
F(3)	531(1)	1603(2)	4411(1)	88(1)

**Tabela 26.** Coordenadas atômicas (x 104) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{Å}^2 \times 103$ ) para os compostos **11-13** (continuação).

<b>Composto 13</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
F(2)	1047(3)	3670(3)	7986(3)	83(1)
C(5)	3566(4)	4398(3)	7486(3)	42(1)
N(1)	4260(4)	3405(3)	6972(3)	45(1)
O(51)	3453(3)	5360(2)	6650(3)	52(1)
F(3)	1418(4)	4777(3)	9049(3)	96(1)
C(3)	5616(6)	3662(4)	8002(4)	53(1)
F(1)	2094(4)	3047(3)	9246(3)	102(1)
O(61)	3027(3)	3428(3)	5710(3)	53(1)
C(13)	559(5)	24(4)	8044(4)	46(1)
N(2)	5451(4)	3005(3)	7345(3)	54(1)
C(4)	4630(5)	4674(4)	8111(3)	46(1)
C(21)	1684(6)	-2217(4)	8281(5)	70(1)
C(20)	2686(5)	-1126(5)	8085(5)	67(1)
C(15)	-1515(4)	-466(3)	7550(3)	42(1)
C(8)	4242(5)	1491(4)	4978(4)	54(1)
C(12)	5638(6)	5802(4)	7523(5)	61(1)
C(14)	-457(4)	-1008(3)	8204(3)	41(1)
C(6)	3980(4)	3030(4)	6089(4)	43(1)
C(51)	2021(6)	3955(4)	8440(4)	59(1)
C(7)	4950(5)	2067(4)	5609(4)	55(1)
C(19)	1792(6)	-137(4)	8527(5)	60(1)
C(11)	6820(6)	5820(5)	8109(5)	69(1)
C(9)	6850(7)	3617(5)	8490(5)	75(2)
C(22)	499(6)	-1964(4)	7712(5)	64(1)
C(10)	7771(6)	4762(6)	8012(6)	85(2)
O(161)	-1953(3)	1251(3)	5675(2)	52(1)
F(5)	-4038(3)	58(3)	7972(2)	69(1)
O(151)	-1574(3)	-1075(3)	6711(3)	54(1)
N(4)	-802(4)	747(3)	7017(3)	45(1)

**Tabela 26.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **11-13** (continuação).

F(4)	-3063(3)	191(3)	9270(3)	86(1)
C(16)	-1030(4)	1480(4)	6084(4)	42(1)
N(5)	392(4)	971(3)	7373(3)	48(1)
F(6)	-3673(3)	-1489(3)	9083(3)	83(1)
C(151)	-3089(5)	-422(4)	8466(4)	55(1)
C(17)	-46(5)	2616(4)	5587(4)	54(1)
C(18)	-748(5)	3490(4)	4955(4)	56(1)
N(3)	3686(6)	1046(5)	4491(5)	85(2)
N(6)	-1294(6)	4171(4)	4474(5)	84(1)



**Tabela 27.** Comprimento de ligação [Å] e angulo de ligação [°] para estrutura **11-13**.

<b>Composto 11</b>				
<b>Comprimento de ligação</b>				
	<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>		<i>Exp.</i>
N(1)-C(6)	1.352(2)	1.417	N(4)-C(12)	1.358(2)
N(1)-N(2)	1.41(1)	1.364	N(4)-N(5)	1.406(1)
N(1)-C(5)	1.478(2)	1.506	N(4)-C(11)	1.487(2)
N(2)-C(3)	1.27(2)	1.312	N(5)-C(9)	1.277(2)
C(5)-O(51)	1.387(1)	1.400	C(11)-O(111)	1.380(1)
C(5)-C(51)	1.530(2)	1.593	C(11)-C(111)	1.536(2)
C(5)-C(4)	1.536(2)	1.567	C(11)-C(10)	1.539(2)
C(4)-C(3)	1.492(2)	1.513	C(10)-C(9)	1.485(2)
C(51)-F(3)	1.329(2)	1.367	C(111)-F(4)	1.322(2)
C(51)-F(1)	1.333(2)	1.368	C(111)-F(6)	1.335(2)
C(51)-F(2)	1.341(2)	1.371	C(111)-F(5)	1.336(2)
C(6)-O(61)	1.22(1)	1.239	C(14)-N(6)	1.144(2)
C(6)-C(7)	1.514(2)	1.515	C(14)-C(13)	1.463(2)
C(7)-C(8)	1.456(2)	1.444	C(13)-C(12)	1.523(2)
C(8)-N(3)	1.133(2)	1.162	O(121)-C(12)	1.216(1)
<b>Ângulo de ligação</b>				
	<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>		<i>Exp.</i>
C(6)-N(1)-N(2)	120.3(1)	122.0	C(12)-N(4)-N(5)	120.2(1)
C(6)-N(1)-C(5)	125.3(1)	121.2	C(12)-N(4)-C(11)	126.3(1)
N(2)-N(1)-C(5)	112.8(1)	111.2	N(5)-N(4)-C(11)	112.8(1)
C(3)-N(2)-N(1)	106.9(1)	110.4	C(9)-N(5)-N(4)	107.3(1)
O(51)-C(5)-N(1)	114.3(1)	115.0	O(111)-C(11)-N(4)	114.8(1)
O(51)-C(5)-C(51)	110.1(1)	108.9	O(111)-C(11)-C(111)	111.2(1)
N(1)-C(5)-C(51)	108.6(1)	110.5	N(4)-C(11)-C(111)	108.6(1)
O(51)-C(5)-C(4)	110.8(1)	108.9	O(111)-C(11)-C(10)	110.6(1)
N(1)-C(5)-C(4)	101.5(9)	103.3	N(4)-C(11)-C(10)	101.1(9)
C(51)-C(5)-C(4)	111.3(1)	110.7	C(111)-C(11)-C(10)	110.0(1)
C(3)-C(4)-C(5)	102.2(1)	100.8	C(9)-C(10)-C(11)	103.0(1)

**Tabela 27.** Comprimento de ligação [Å] e angulo de ligação [°] para estrutura **11-13** (continuação).

N(2)-C(3)-C(4)	116.1(1)	114.2	N(5)-C(9)-C(10)	115.6(1)
F(3)-C(51)-F(1)	107.4(1)	105.1	F(4)-C(111)-F(6)	107.4(1)
F(3)-C(51)-F(2)	106.9(1)	105.9	F(4)-C(111)-F(5)	107.1(1)
F(1)-C(51)-F(2)	107.2(1)	105.0	F(6)-C(111)-F(5)	107.1(1)
F(3)-C(51)-C(5)	113.1(1)	114.7	F(4)-C(111)-C(11)	113.8(1)
F(1)-C(51)-C(5)	111.3(1)	113.3	F(6)-C(111)-C(11)	110.5(1)
F(2)-C(51)-C(5)	110.6(1)	112.1	F(5)-C(111)-C(11)	110.6(1)
O(61)-C(6)-N(1)	121.8(1)	118.5	N(6)-C(14)-C(13)	179.0(1)
O(61)-C(6)-C(7)	123.4(1)	124.2	C(14)-C(13)-C(12)	111.0(1)
N(1)-C(6)-C(7)	114.8(1)	117.3	O(121)-C(12)-N(4)	122.6(1)
C(8)-C(7)-C(6)	111.4(1)	111.8	O(121)-C(12)-C(13)	123.0(1)
N(3)-C(8)-C(7)	177.4(1)	179.1	N(4)-C(12)-C(13)	114.4(1)

---

**Tabela 27.** Comprimento de ligação [Å] e angulo de ligação [°] para estrutura **11-13** (continuação).

<b>Composto 12</b>					
<b>Comprimento de ligação</b>					
	<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>		<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>
N(1)-C(6)	1.365(2)	1.417	C(51)-F(1)	1.337(17)	1.368
N(1)-N(2)	1.397(2)	1.360	C(31)-C(36)	1.394(18)	1.404
N(1)-C(5)	1.474(2)	1.503	C(31)-C(32)	1.400(18)	1.403
N(2)-C(3)	1.286(2)	1.325	C(36)-C(35)	1.388(2)	1.392
C(3)-C(31)	1.461(2)	1.456	C(32)-C(33)	1.387(19)	1.394
C(3)-C(4)	1.501(2)	1.523	C(35)-C(34)	1.379(2)	1.396
C(5)-O(51)	1.391(2)	1.401	C(33)-C(34)	1.388(2)	1.394
C(5)-C(4)	1.53(2)	1.562	C(6)-O(61)	1.209(15)	1.240
C(5)-C(51)	1.534(2)	1.594	C(6)-C(7)	1.519(16)	1.515
C(51)-F(3)	1.316(2)	1.367	C(7)-C(8)	1.454(17)	1.444
C(51)-F(2)	1.337(2)	1.371	C(8)-N(3)	1.142(18)	1.162
<b>Ângulo de ligação</b>					
	<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>		<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>
C(6)-N(1)-N(2)	119.0(10)	121.7	F(3)-C(51)-C(5)	112.0(13)	113.2
C(6)-N(1)-C(5)	125.8(10)	121.1	F(2)-C(51)-C(5)	109.5(13)	112.1
N(2)-N(1)-C(5)	112.4(10)	111.6	F(1)-C(51)-C(5)	113.2(14)	114.8
C(3)-N(2)-N(1)	107.8(10)	110.6	C(36)-C(31)-C(32)	119.3(12)	119.3
N(2)-C(3)-C(31)	121.5(11)	125.6	C(36)-C(31)-C(3)	120.5(12)	119.6
N(2)-C(3)-C(4)	113.5(11)	113.0	C(32)-C(31)-C(3)	120.3(11)	121.1
C(31)-C(3)-C(4)	124.9(11)	121.3	C(35)-C(36)-C(31)	120.4(14)	120.2
O(51)-C(5)-N(1)	113.8(10)	115.1	C(33)-C(32)-C(31)	120.0(13)	120.1
O(51)-C(5)-C(4)	108.3(11)	108.3	C(34)-C(35)-C(36)	119.9(14)	120.2
N(1)-C(5)-C(4)	100.7(10)	103.3	C(32)-C(33)-C(34)	119.9(14)	120.3
O(51)-C(5)-C(51)	109.3(11)	108.7	C(35)-C(34)-C(33)	120.6(13)	119.8
N(1)-C(5)-C(51)	112.9(11)	110.5	O(61)-C(6)-N(1)	121.9(11)	118.5
C(4)-C(5)-C(51)	111.6(12)	110.8	O(61)-C(6)-C(7)	123.6(11)	124.1
C(3)-C(4)-C(5)	102.7(10)	101.3	N(1)-C(6)-C(7)	114.4(10)	117.3

**Tabela 27.** Comprimento de ligação [Å] e angulo de ligação [°] para estrutura **11-13** (continuação).

F(3)-C(51)-F(2)	108.2(15)	105.0	C(8)-C(7)-C(6)	111.9(10)	111.8
F(3)-C(51)-F(1)	108.9(16)	105.9	N(3)-C(8)-C(7)	177.6(14)	179.1
F(2)-C(51)-F(1)	104.7(13)	105.1			
<b>Composto 13</b>					
<b>Comprimento de ligação</b>					
	<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>		<i>Exp.</i>	
F(2)-C(51)	1.316(6)	1.370	C(13)-N(5)	1.274(5)	
C(5)-O(51)	1.380(5)	1.400	C(13)-C(19)	1.486(6)	
C(5)-N(1)	1.474(5)	1.506	C(13)-C(14)	1.493(6)	
C(5)-C(51)	1.527(6)	1.595	C(15)-O(151)	1.378(5)	
C(5)-C(4)	1.541(6)	1.569	C(15)-N(4)	1.488(5)	
N(1)-C(6)	1.349(5)	1.416	C(15)-C(151)	1.527(6)	
N(1)-N(2)	1.337(5)	1.365	C(15)-C(14)	1.549(5)	
F(3)-C(51)	1.340(6)	1.367	C(14)-C(22)	1.521(6)	
C(3)-N(2)	1.266(6)	1.315	C(21)-C(22)	1.520(7)	
C(3)-C(9)	1.492(7)	1.484	C(21)-C(20)	1.528(7)	
C(3)-C(4)	1.503(6)	1.528	C(20)-C(19)	1.507(7)	
F(1)-C(51)	1.304(6)	1.367	O(161)-C(16)	1.213(5)	
O(61)-C(6)	1.207(5)	1.239	F(5)-C(151)	1.316(5)	
C(8)-N(3)	1.124(6)	1.162	N(4)-C(16)	1.353(5)	
C(8)-C(7)	1.447(6)	1.444	N(4)-N(5)	1.401(4)	
C(12)-C(11)	1.538(7)	1.517	F(4)-C(151)	1.335(6)	
C(4)-C(12)	1.523(6)	1.511	C(16)-C(17)	1.515(6)	
C(6)-C(7)	1.529(6)	1.515	F(6)-C(151)	1.324(5)	
C(11)-C(10)	1.528(8)	1.516	C(17)-C(18)	1.451(6)	
C(9)-C(10)	1.496(9)	1.521	C(18)-N(6)	1.123(6)	
<b>Ângulo de ligação</b>					
	<i>Exp.</i>	<i>Calc.</i>		<i>Exp.</i>	
O(51)-C(5)-N(1)	114.7(3)	114.9	C(22)-C(14)-C(15)	117.2(4)	

**Tabela 27.** Comprimento de ligação [Å] e angulo de ligação [°] para estrutura **11-13** (continuação).

O(51)-C(5)-C(51)	110.7(3)	108.6	N(5)-C(13)-C(19)	124.3(4)
N(1)-C(5)-C(51)	108.1(3)	110.1	N(5)-C(13)-C(14)	115.7(4)
O(51)-C(5)-C(4)	111.3(3)	109.8	C(19)-C(13)-C(14)	119.5(4)
N(1)-C(5)-C(4)	101.7(3)	103.2	C(22)-C(21)-C(20)	112.6(4)
C(51)-C(5)-C(4)	109.4(3)	110.1	C(19)-C(20)-C(21)	112.3(4)
C(6)-N(1)-N(2)	121.9(3)	121.2	O(151)-C(15)-N(4)	114.1(3)
C(6)-N(1)-C(5)	124.6(3)	120.9	O(151)-C(15)-C(151)	110.3(3)
N(2)-N(1)-C(5)	112.7(3)	111.7	N(4)-C(15)-C(151)	109.3(3)
N(2)-C(3)-C(9)	125.0(4)	128.4	O(151)-C(15)-C(14)	111.7(3)
N(2)-C(3)-C(4)	115.6(4)	113.9	N(4)-C(15)-C(14)	100.8(3)
C(9)-C(3)-C(4)	118.6(4)	117.5	C(13)-C(19)-C(20)	108.9(4)
C(3)-N(2)-N(1)	107.4(3)	110.2	C(13)-C(14)-C(22)	108.6(4)
C(3)-C(4)-C(12)	107.9(4)	110.2	C(13)-C(14)-C(15)	102.5(3)
C(3)-C(4)-C(5)	101.8(3)	100.6	C(21)-C(22)-C(14)	110.1(4)
C(12)-C(4)-C(5)	116.4(3)	115.9	C(151)-C(15)-C(14)	110.4(3)
O(61)-C(6)-N(1)	122.1(4)	118.6	C(16)-N(4)-N(5)	121.2(3)
O(61)-C(6)-C(7)	122.6(4)	123.9	C(16)-N(4)-C(15)	124.0(3)
N(1)-C(6)-C(7)	115.3(4)	117.3	N(5)-N(4)-C(15)	113.2(3)
F(1)-C(51)-F(2)	107.8(4)	105.8	O(161)-C(16)-N(4)	122.7(4)
F(1)-C(51)-F(3)	106.0(4)	104.9	O(161)-C(16)-C(17)	122.3(4)
F(2)-C(51)-F(3)	106.4(4)	105.0	N(4)-C(16)-C(17)	115.0(4)
F(1)-C(51)-C(5)	112.0(4)	113.2	C(13)-N(5)-N(4)	107.3(3)
F(2)-C(51)-C(5)	113.5(4)	114.7	F(5)-C(151)-F(6)	107.1(4)
F(3)-C(51)-C(5)	110.8(4)	113.2	F(5)-C(151)-F(4)	106.8(4)
C(8)-C(7)-C(6)	109.3(4)	112.1	F(6)-C(151)-F(4)	106.9(4)
C(9)-C(10)-C(11)	113.1(5)	112.6	F(5)-C(151)-C(15)	113.6(4)
N(3)-C(8)-C(7)	179.7(6)	179.1	F(6)-C(151)-C(15)	110.9(4)
C(4)-C(12)-C(11)	109.3(4)	109.6	F(4)-C(151)-C(15)	111.3(4)
C(10)-C(11)-C(12)	112.5(4)	112.3	C(18)-C(17)-C(16)	109.5(4)
C(3)-C(9)-C(10)	109.8(5)	109.3	N(6)-C(18)-C(17)	179.4(6)

**Tabela 28.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **14-16**.

<b>Composto 14</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
Cl(1)	881(1)	10819(1)	2249(1)	54(1)
Cl(2)	2158(1)	11905(1)	3962(1)	57(1)
Cl(3)	1490(1)	7708(1)	3738(1)	62(1)
C(4)	1575(1)	6573(4)	2209(2)	36(1)
C(51)	1655(1)	9643(4)	3222(2)	40(1)
C(5)	2010(1)	8360(4)	2949(2)	36(1)
C(31)	1113(1)	6495(4)	559(2)	37(1)
C(36)	794(1)	4402(4)	374(2)	45(1)
C(3)	1493(1)	7552(4)	1445(2)	34(1)
C(32)	1060(1)	7535(5)	-120(2)	50(1)
C(35)	424(1)	3400(5)	-460(2)	58(1)
C(34)	365(1)	4454(6)	-1130(2)	64(1)
C(33)	684(2)	6517(6)	-961(2)	63(1)
O(1)	2125(1)	10107(3)	2540(1)	46(1)
N(2)	1800(1)	9482(3)	1642(1)	42(1)
O(51)	2612(1)	7633(3)	3738(1)	48(1)

**Tabela 28.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **14-16** (continuação).

<b>Composto 15</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
Br	76(1)	-1909(2)	3530(1)	136(1)
Cl(3)	1076(1)	5720(2)	7793(1)	55(1)
Cl(1)	2212(1)	6940(2)	9071(1)	58(1)
Cl(2)	1661(1)	2676(2)	9129(1)	60(1)
O(51)	2608(1)	2576(5)	8711(2)	47(1)
C(4)	1684(2)	1479(7)	7511(2)	37(1)
C(51)	1771(2)	4598(7)	8512(2)	38(1)
C(3)	1600(2)	2458(7)	6763(2)	36(1)
O(1)	2161(1)	5063(5)	7645(2)	47(1)
N(2)	1861(2)	4404(6)	6848(2)	42(1)
C(31)	1250(2)	1396(8)	5985(2)	42(1)
C(5)	2073(2)	3305(7)	8114(2)	38(1)
C(34)	560(2)	-610(13)	4537(3)	77(2)
C(32)	1196(2)	2447(10)	5322(3)	60(1)
C(36)	960(2)	-679(9)	5909(3)	54(1)
C(35)	614(2)	-1677(11)	5182(3)	73(2)
C(33)	846(3)	1427(13)	4592(3)	80(2)

**Tabela 28.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros térmicos isotrópicos dos átomos não hidrogenóides ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para os compostos **14-16** (continuação).

<b>Composto 16</b>				
<b>Átomo</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U (eq)</b>
S(32)	1920(1)	8453(1)	4265(1)	53(1)
Cl(2)	274(1)	8704(1)	754(1)	52(1)
Cl(3)	1134(1)	4550(1)	849(1)	56(1)
Cl(1)	295(1)	5483(1)	1795(1)	61(1)
O(1)	1931(1)	6232(2)	2207(1)	40(1)
N(2)	1961(1)	6796(3)	2874(1)	36(1)
C(3)	1624(1)	8698(3)	2894(1)	31(1)
C(5)	1518(1)	7976(3)	1762(1)	31(1)
C(4)	1303(1)	9738(3)	2226(1)	34(1)
C(51)	842(1)	6734(3)	1302(1)	35(1)
C(31)	1570(1)	9720(3)	3507(1)	33(1)
C(35)	1249(1)	11822(3)	3571(1)	41(1)
C(33)	1654(1)	10686(4)	4671(1)	52(1)
C(34)	1302(1)	12336(4)	4254(1)	51(1)
O(51)	1936(1)	8790(2)	1365(1)	38(1)



**Tabela 29.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulo de ligação [°] para estrutura dos compostos **14-16**.

<b>Composto 14</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
Cl(1)-C(51)	1.781(2)	C(31)-C(32)	1.394(3)
Cl(2)-C(51)	1.753(2)	C(31)-C(3)	1.460(3)
Cl(3)-C(51)	1.765(2)	C(36)-C(35)	1.373(3)
C(4)-C(3)	1.493(3)	C(3)-N(2)	1.289(3)
C(4)-C(5)	1.524(3)	C(32)-C(33)	1.386(4)
C(51)-C(5)	1.556(3)	C(35)-C(34)	1.374(4)
C(5)-O(51)	1.368(3)	C(34)-C(33)	1.378(4)
C(5)-O(1)	1.457(3)	O(1)-N(2)	1.416(2)
C(31)-C(36)	1.389(3)		
<b>Ângulo de ligação</b>			
C(3)-C(4)-C(5)	102.85(2)	C(36)-C(31)-C(32)	118.3(2)
C(5)-C(51)-Cl(2)	110.37(2)	C(36)-C(31)-C(3)	120.1(2)
C(5)-C(51)-Cl(3)	109.83(2)	C(32)-C(31)-C(3)	121.6(2)
Cl(2)-C(51)-Cl(3)	109.88(1)	C(35)-C(36)-C(31)	121.0(3)
C(5)-C(51)-Cl(1)	110.10(2)	N(2)-C(3)-C(31)	121.7(2)
Cl(2)-C(51)-Cl(1)	108.15(1)	N(2)-C(3)-C(4)	112.9(2)
Cl(3)-C(51)-Cl(1)	108.46(1)	C(31)-C(3)-C(4)	125.4(2)
O(51)-C(5)-O(1)	109.32(2)	C(33)-C(32)-C(31)	120.4(3)
O(51)-C(5)-C(4)	117.11(2)	C(36)-C(35)-C(34)	120.4(3)
O(1)-C(5)-C(4)	104.28(2)	C(35)-C(34)-C(33)	119.8(3)
O(51)-C(5)-C(51)	105.96(2)	C(34)-C(33)-C(32)	120.2(3)
O(1)-C(5)-C(51)	105.14(2)	N(2)-O(1)-C(5)	110.02(1)
C(4)-C(5)-C(51)	114.37(2)	C(3)-N(2)-O(1)	109.90(2)

**Tabela 29.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulo de ligação [°] para estrutura dos compostos **14-16** (continuação).

<b>Composto 15</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
Br-C(34)	1.895(5)	C(3)-C(31)	1.470(5)
Cl(3)-C(51)	1.778(4)	O(1)-N(2)	1.412(4)
Cl(1)-C(51)	1.758(4)	O(1)-C(5)	1.460(5)
Cl(2)-C(51)	1.764(4)	C(31)-C(32)	1.378(6)
O(51)-C(5)	1.370(5)	C(31)-C(36)	1.381(7)
C(4)-C(3)	1.485(5)	C(34)-C(35)	1.350(9)
C(4)-C(5)	1.531(5)	C(34)-C(33)	1.363(9)
C(51)-C(5)	1.549(6)	C(32)-C(33)	1.392(7)
C(3)-N(2)	1.277(5)	C(36)-C(35)	1.380(6)
<b>Ângulo de ligação</b>			
C(3)-C(4)-C(5)	102.8(3)	C(36)-C(31)-C(3)	119.8(4)
C(5)-C(51)-Cl(1)	110.0(3)	O(51)-C(5)-O(1)	109.9(3)
C(5)-C(51)-Cl(2)	110.1(3)	O(51)-C(5)-C(4)	117.2(3)
Cl(1)-C(51)-Cl(2)	109.3(2)	O(1)-C(5)-C(4)	103.7(3)
C(5)-C(51)-Cl(3)	110.3(3)	O(51)-C(5)-C(51)	105.8(3)
Cl(1)-C(51)-Cl(3)	108.3(2)	O(1)-C(5)-C(51)	105.4(3)
Cl(2)-C(51)-Cl(3)	108.9(2)	C(4)-C(5)-C(51)	114.2(3)
N(2)-C(3)-C(31)	121.0(4)	C(35)-C(34)-C(33)	121.1(5)
N(2)-C(3)-C(4)	113.3(3)	C(35)-C(34)-Br	120.4(5)
C(31)-C(3)-C(4)	125.6(4)	C(33)-C(34)-Br	118.4(5)
N(2)-O(1)-C(5)	109.9(3)	C(31)-C(32)-C(33)	119.8(6)
C(3)-N(2)-O(1)	110.2(3)	C(35)-C(36)-C(31)	120.9(5)
C(32)-C(31)-C(36)	118.8(4)	C(34)-C(35)-C(36)	119.5(6)
C(32)-C(31)-C(3)	121.4(4)	C(34)-C(33)-C(32)	119.8(6)

**Tabela 29.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulo de ligação [°] para estrutura dos compostos **14-16**.

<b>Composto 16</b>			
<b>Comprimento de ligação</b>			
S(32)-C(33)	1.699(2)	C(3)-C(31)	1.440(2)
S(32)-C(31)	1.713(2)	C(3)-C(4)	1.494(2)
Cl(2)-C(51)	1.764(2)	C(5)-O(51)	1.365(2)
Cl(3)-C(51)	1.757(2)	C(5)-C(4)	1.537(2)
Cl(1)-C(51)	1.785(2)	C(5)-C(51)	1.546(2)
O(1)-N(2)	1.416(2)	C(31)-C(35)	1.388(2)
O(1)-C(5)	1.455(2)	C(35)-C(34)	1.434(3)
N(2)-C(3)	1.283(2)	C(33)-C(34)	1.347(3)
<b>Ângulo de ligação</b>			
C(33)-S(32)-C(31)	92.23(1)	C(5)-C(51)-Cl(3)	111.07(1)
N(2)-O(1)-C(5)	110.01(1)	C(5)-C(51)-Cl(2)	110.21(1)
C(3)-N(2)-O(1)	109.97(1)	Cl(3)-C(51)-Cl(2)	110.04(1)
N(2)-C(3)-C(31)	122.62(1)	C(5)-C(51)-Cl(1)	109.11(1)
N(2)-C(3)-C(4)	113.54(1)	Cl(3)-C(51)-Cl(1)	108.49(9)
C(31)-C(3)-C(4)	123.84(1)	Cl(2)-C(51)-Cl(1)	107.83(1)
O(51)-C(5)-O(1)	110.12(1)	C(35)-C(31)-C(3)	125.88(2)
O(51)-C(5)-C(4)	115.77(1)	C(35)-C(31)-S(32)	111.20(1)
O(1)-C(5)-C(4)	104.35(1)	C(3)-C(31)-S(32)	122.91(1)
O(51)-C(5)-C(51)	106.59(1)	C(31)-C(35)-C(34)	111.28(2)
O(1)-C(5)-C(51)	105.83(1)	C(34)-C(33)-S(32)	112.53(2)
C(4)-C(5)-C(51)	113.75(1)	C(33)-C(34)-C(35)	112.75(2)
C(3)-C(4)-C(5)	102.11(1)		