



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

SÍNTESE DE BIS-1*H*-PIRAZÓIS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDOS

TESE DE DOUTORADO

CLEBER ANDRÉ CECHINEL

Santa Maria-RS, Brasil

2008

SÍNTESE DE BIS-1*H*-PIRAZÓIS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDOS

ELABORADA POR

CLEBER ANDRÉ CECHINEL

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do Grau de Doutor em Química ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria - RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,

APROVA a Tese de Doutorado

SÍNTESE DE BIS-1H-PIRAZÓIS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDOS

ELABORADA POR:

CLEBER ANDRÉ CECHINEL

como requisito parcial para a obtenção do Grau de **DOUTOR** em **QUÍMICA**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins - UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta -UFSM

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dornelles Rodrigues –UNIFRA

Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho -UNISC

Santa Maria-RS, Outubro de 2008.

“É mais fácil perceber o erro do que encontrar a verdade,
pois o primeiro reside na superfície e é facilmente visto,
enquanto a última reside na profundidade,
onde poucos estão dispostos a procurar por ela”

Johann Wolfgang von Goethe

“Just one smile on your face
Was all it took to change my fortune
Just one word from your mouth
Was all I needed to be certain”

“Á minha família - essência da
completa afetividade. Mesmo longe,
sempre contei com vocês ”

“Ao professor Dr. Helio Gauze Bonacorso
agradecimento especial pela oportunidade
e pela orientação nestes quatro
anos de trabalho”

AGRADECIMENTOS

- ◆ Prof. Dr. Marcos A. P. Martins, Prof. Dr. Nilo Zanatta, Prof. Dr. Oscar Endrigo Dornelles Rodrigues, Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho pela colaboração e participação no processo de qualificação e defesa.
- ◆ Marli Redin, Alexandre Pereira Wentz, Letícia Barros da Silva e pela ajuda inicial nos trabalhos laboratoriais.
- ◆ Everton Deloski Deon, Matheus Antonello, Carolina Zanchett Guerra, Jussara Navarini, Michelle Stach Correa, Everton Pittaluga, Fabio Mullazani da Luz e Ronan Carlo Sehnem pela ajuda prestada como estagiários (IC).
- ◆ Gisele Rocha Paim, Tatiana Moraes Soldati e Jussara Navarini pela amizade, muitas conversas e aconselhamentos afetivos.
- ◆ Liliane Medianeira Fávero Porte, minha grande “colega” que ajudou muito na fase final, sem contar as inúmeras jantas.
- ◆ Adriana Ferla, Fernando José Righi e Everton Pittaluga, amigos, confidentes e “personas gratas” para sempre.
- ◆ Paulo Beck, Michelle Budke Costa, Alexandre Pereira Wentz e Renata Pivetta Vessozi, amigos de laboratório e de festas memoráveis.
- ◆ Ronan Carlo Sehnem, grande amigo, parceria certa para festas, longas conversas construtivas e discussões que nunca levaram a lugar algum.
- ◆ Guilherme Bortolotto e Rosália Andrighetto, novos colegas e companhia constante nos cafés.

- ◆ Gabriela Fehn Fiss, Deise Moreira Borchhardt, Caroline Casalha Schineider, Fernanda Rosa, Pablo Machado, Marcelo Rossato, Lucas Pizzuti, Luciana Marquetti, Helena Coelho, Elizandra Scapin, Luciana Piovesan, Simone Amaral, Daiane Balconi, Magale Rambo, Pamela Vargas, João Inácio Pereira - colegas de outros laboratórios - pela boa convivência neste tempo, material e reagentes emprestados.
- ◆ Davi Back pela análise cristalográfica e Patrick Teixeira pela ajuda na discussão dos dados.
- ◆ Maria Angélica Lima, Caroline Casalha Schineider, Pablo Machado e Deise Moreira Borchhardt pelo esforço quando do desenvolvimento de espectros de ^1H e ^{13}C {H}.
- ◆ CAPES e FATEC pelo auxílio financeiro na forma de bolsa de estudo.
- ◆ Coordenação do Curso de Pós-graduação em Química e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez pela solicitude.

RESUMO

SÍNTESE DE BIS-1*H*-PIRAZÓIS TRIALOMETIL SUBSTITUÍDOS

Autor Msc.: Cleber André Cechinel

Orientador Dr. : Helio Gauze Bonacorso

A presente tese descreve a utilização de β -alcoxivinil trialometil cetonas (**1,2**) [CX₃C(O)CHCRR¹, onde X: Cl, F; R: H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-CIPh, 4-BrPh, 4-NO₂Ph, 4,4'-Bifenil, 1-Naftil, 2-Furil, 2-Tienil; R¹: OMe, OEt] na síntese regioseletiva de Oxalil-1,1'-Bis-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**6,8**), Succinil-1,1'-Bis-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**10,14**), Succinil-1-(5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol-1'-(5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol (**13**) e Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16**), obtidos a partir de reações de ciclocondensação entre 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1,2**) e di-hidrazida oxálica, di-hidrazida succínica e carbohidrazida, respectivamente. Para a síntese destes compostos foi utilizado etanol como solvente, a temperatura de 50-80 °C, em tempo reacional de 2-16 horas, com rendimento de 51-91%.

As Bis-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolininas (**6,8,10,14,16**) foram submetidas a condições de desidratação, utilizando metodologia que emprega cloreto de tionila, piridina e benzeno como meio reacional, à temperatura de 0-80 °C, conduzindo a obtenção dos compostos aromatizados Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trialometil-1*H*-pirazóis (**7,9**) e Succinil-1,1'-Bis-5-trialometil-1*H*-pirazóis (**11,15**), com rendimentos de 53-78%. Também, foram obtidos Carbonil-1,1'-Bis-5-trialometil-1*H*-pirazóis (**3,5**) a partir da síntese direta, ou seja, em passo reacional único, entre as vinil cetonas trialometiladas (**1,2**) e cloridrato de 1,3-diaminoguanidina, em etanol/água, em tempo reacional de 4-5 horas, com rendimentos de 62-86%.

Finalmente, foram sintetizados por metodologia quimiosseletiva os produtos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12**) e 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18**), em condições reacionais mais brandas e que utilizaram etanol como solvente, em tempo reacional de 4 horas, com rendimentos de 44-86%, respectivamente. As reações de ciclocondensação dos compostos (**12,18**) empregaram vinil cetonas trifluormetiladas (**1**) com di-hidrazida succínica ou carbohidrazida e em relação molar de 1:1. Os compostos foram caracterizados por experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C {H}, Difração de Raios-X e sua pureza determinada via Análise Elementar.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, OUTUBRO - 2008

ABSTRACT

SYNTHESIS OF TRIHALOMETHYL SUBSTITUTED BIS-1*H*-PYRAZOLES

Author Msc.: Cleber André Cechinel

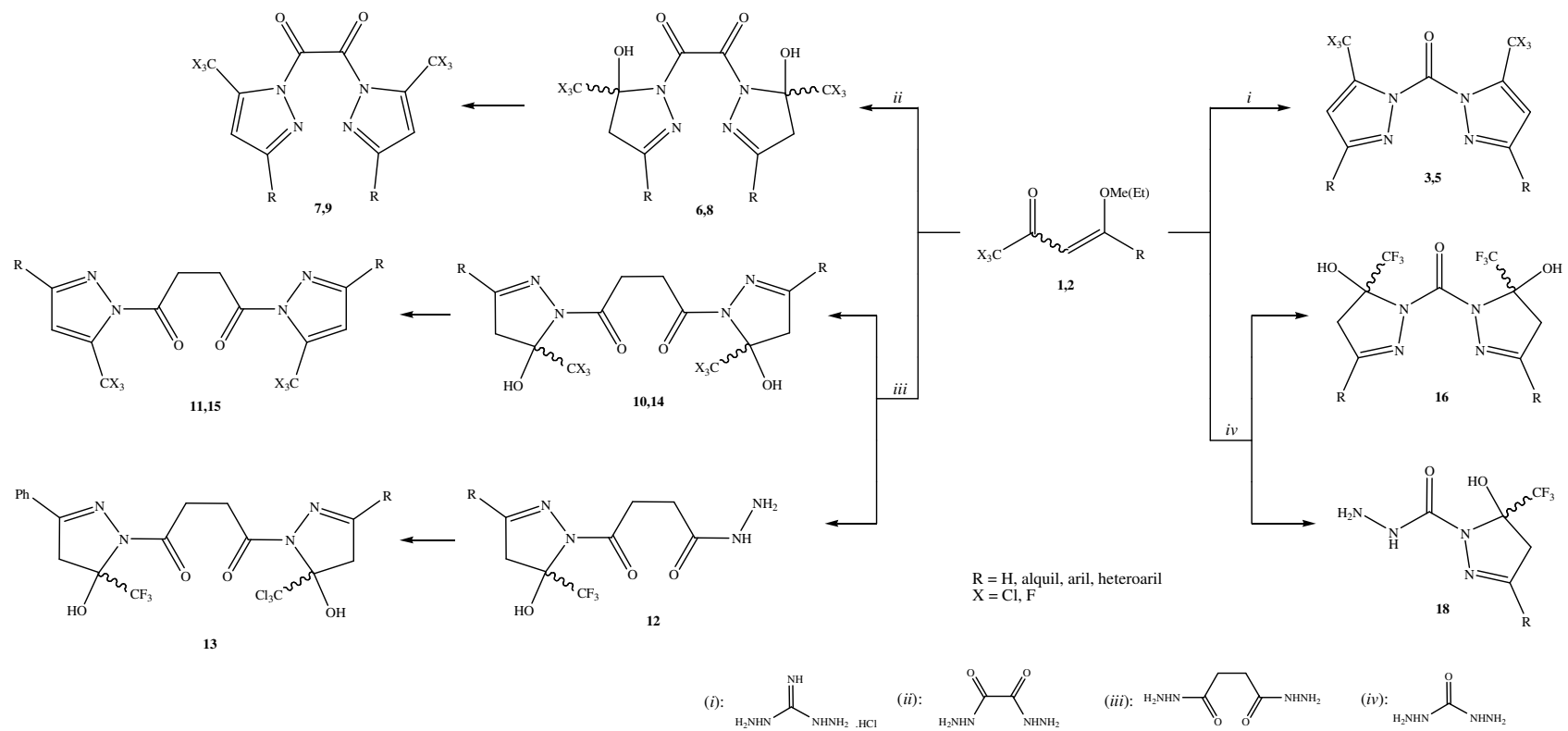
Advisor Dr.: Helio Gauze Bonacorso

The present research describes the use of β -alkoxyvinyl trihalomethyl ketones (**1,2**) [$CX_3C(O)CHCRR^1$, where X: Cl, F; R: H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-CIPh, 4-BrPh, 4-NO₂Ph, 4,4'-Biphenyl, 1-Naphtyl, 2-Furyl, 2-Thienyl; R¹: OMe, OEt] in the regioselective synthesis of Oxalyl-1,1'-Bis-5-trihalomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (**6,8**), Succinyl-1,1'-Bis-5-trihalomethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (**10,14**), Succinyl-1-(5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*)-pyrazole-1'-(5-trichloromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*)-pyrazole (**13**) e Carbonyl-1,1'-Bis-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole (**16**), obtained from the cyclocondensation reaction of 1,1,1-trihalo-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**1,2**) and dihydrazide oxallyc, dihydrazide succinic and carbohydrazide, respectively. For the synthesis of these compounds, ethanol was used as solvent, at temperature of 50-80 °C, in reaction time of 2-16 hours, with yields of 51-91%.

The Bis-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolines (**6,8,10,14,16**) were submitted the dehydration reactions carried out in thionyl chloride, pyridine, benzene, at temperature of 0-80 °C, giving the aromatic compounds Oxalyl-1,1'-Bis-3-aryl-5-trihalomethyl-1*H*-pyrazoles (**7,9**) and Succinil-1,1'-Bis-5-trihalomethyl-1*H*-pyrazoles (**11,15**), with yields of 53-78%. Also, were obtained a series of Carbonyl-1,1'-Bis-5-trihalomethyl-1*H*-pyrazoles (**3,5**), in direct synthesis, thus, in one pot method, from the vinyl trihalomethyl ketones (**1,2**) and 1,3-diaminoguanidine hydrochloride, carried out in ethanol/water, reaction time of 4-5 hours, with yields of 62-86%.

Finally, 5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1-succinylhydrazino-1*H*-pyrazole (**12**) and 5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbohydrazide (**18**), were chemoselectively synthesized, in mild conditions reactions and using ethanol as solvent, in reaction time of 4 hours, with yields of 44-86%, respectively. The cyclocondensation reaction of the compounds (**12,18**) using vinyl trihalomethyl ketones (**1**) with di-hydrazide succinic or carbohydrazide, and in molar ratio of 1:1. The compounds were characterized by spectral and analytical experiments of ^1H 's and ^{13}C 's NMR, X-Ray Diffraction, and the purity were demonstrated by elemental analyzes.

GRAPHICAL ABSTRACT



ÍNDICE

| | |
|--|-------|
| RESUMO | x |
| ABSTRACT | xii |
| GRAPHICAL ABSTRACT | xiv |
| LISTA DE FIGURAS | xxii |
| LISTA DE TABELAS | xxxii |
| LISTA DE ABREVIATURA E SÍMBOLOS | xxxv |
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 1 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 10 |
| 2.1 Síntese de 4-alkil[aril(heteroaril)]-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas..... | 11 |
| 2.2 Heterociclos Derivados de β -alcoxivinil trialometil cetonas..... | 15 |
| 2.3 Síntese de 5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis-trialometil substituídos e Metodologias de Desidratação Intramolecular..... | 20 |
| 2.4 Síntese de Hidrazino-1 <i>H</i> -pirazóis e Bis-1 <i>H</i> -pirazóis..... | 30 |
| 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS | 37 |
| 3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos | 39 |

| | | |
|---------|--|----|
| 3.2 | Síntese de Acetais | 51 |
| 3.3 | Síntese de 4-aryl(heteroaryl)-4-metóxi(etóxi)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas ^{16,23-26} (1,2)..... | 51 |
| 3.4 | Aspectos Experimentais Gerais para Síntese de Bis-Pirazóis..... | 52 |
| 3.5 | Reações com o Dinucleófilo Cloridrato de 1,3-Diaminoguanidina..... | 55 |
| 3.5.1 | Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (3)..... | 55 |
| 3.5.1.1 | Purificação dos Compostos (3c-f, i-m)..... | 58 |
| 3.5.1.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (3c-f, i-m)..... | 59 |
| 3.5.1.3 | Difração de Raios-X do Composto (4c)..... | 63 |
| 3.5.2 | Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-aryl(heteroaryl)- 1 <i>H</i> -pirazol (5)..... | 66 |
| 3.5.2.1 | Purificação dos Compostos (5c-d, g-i, m)..... | 68 |
| 3.5.2.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (5c-d, g-i, m)..... | 69 |
| 3.5.3 | Mecanismo Propostos para Obtenção dos Bis-Pirazóis (3 e 5)..... | 72 |
| 3.6 | Reações com o Dinucleófilo Di-hidrazida Oxálica..... | 75 |
| 3.6.1 | Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (6)..... | 75 |
| 3.6.1.1 | Purificação dos Compostos (6a-c, f, g, i, j, l)..... | 76 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 3.6.1.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (6a-c, f, g, i, j, l)..... | 78 |
| 3.6.2 | Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (7)..... | 81 |
| 3.6.2.1 | Purificação dos Compostos (7c, i)..... | 82 |
| 3.6.2.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (7c, i)..... | 83 |
| 3.6.3 | Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl(alquil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (8)..... | 85 |
| 3.6.3.1 | Purificação dos Compostos (8a-c, f-h)..... | 86 |
| 3.6.3.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (8a-c, f-h)..... | 87 |
| 3.6.3.3 | Difração de Raios-X do Composto (8c)..... | 91 |
| 3.6.4 | Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9)..... | 95 |
| 3.6.4.1 | Purificação dos Compostos (9)..... | 95 |
| 3.6.4.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (9c, g, h)..... | 96 |
| 3.6.5 | Mecanismo Geral Proposto para Obtenção dos Bis-Pirazóis (6, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18)..... | 99 |
| 3.6.6 | Mecanismo Geral Proposto para Obtenção dos Bis-Pirazóis (7, 9, 11, 15)..... | 101 |
| 3.7 | Reações com o Dinucleófilo Di-hidrazida Succínica..... | 103 |
| 3.7.1 | Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (10)..... | 103 |
| 3.7.1.1 | Purificação dos Compostos (10a-c, e-g, k, l)..... | 104 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 3.7.1.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (10a-c, e-g, k, l)..... | 105 |
| 3.7.2 | Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (11)..... | 109 |
| 3.7.2.1 | Purificação dos Compostos (11)..... | 110 |
| 3.7.2.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (11c, f)..... | 110 |
| 3.7.3 | Síntese Quimiosseletiva dos Compostos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilnirazino-1 <i>H</i> -pirazol (12)..... | 113 |
| 3.7.3.1 | Purificação dos Compostos (12c, e, i)..... | 114 |
| 3.7.3.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (12c, e, i)..... | 115 |
| 3.7.4 | Síntese de Compostos Succinil-1-(3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol-1'-(3-aryl(alquil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol (13)..... | 119 |
| 3.7.4.1 | Purificação dos Compostos (13b, c)..... | 120 |
| 3.7.4.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (13b, c)..... | 121 |
| 3.7.5 | Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (14)..... | 124 |
| 3.7.5.1 | Purificação dos Compostos (14b, c, f, g, i, l, m)..... | 125 |
| 3.7.5.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (14b, c, f, g, i, l, m)..... | 126 |
| 3.7.6 | Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol (15)..... | 130 |
| 3.7.6.1 | Purificação dos Compostos (15c, f, i)..... | 130 |
| 3.7.6.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (15c, f, i)..... | 131 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 3.8 | Reações com o Dinucleófilo Carbohidrazida..... | 134 |
| 3.8.1 | Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (16)..... | 134 |
| 3.8.1.1 | Purificação dos Compostos (16a, c, h, j)..... | 136 |
| 3.8.1.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (16a, c, h, j)..... | 136 |
| 3.8.2 | Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (3)..... | 139 |
| 3.8.2.1 | Purificação do Composto (17)..... | 141 |
| 3.8.2.2 | Identificação Espectroscópica do Composto (17c)..... | 141 |
| 3.8.3 | Síntese Quimiosseletiva dos Compostos 3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida (18)..... | 142 |
| 3.8.3.1 | Purificação dos Compostos (18b, c, e, g, l, m)..... | 143 |
| 3.8.3.2 | Identificação Espectroscópica dos Compostos (18b, c, e, g, l, m)..... | 144 |
| 4. | MATERIAL E MÉTODOS | 149 |
| 4.1 | Reagentes e Solventes Utilizados | 150 |
| 4.1.1 | Reagentes..... | 150 |
| 4.1.2 | Solventes | 151 |
| 4.2 | Aparelhos Utilizados | 151 |
| 4.2.1 | Espectroscopia de RMN | 151 |
| 4.2.2 | Ponto de Fusão | 152 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 4.2.3 | Análise Elementar..... | 152 |
| 4.2.4. | Difração de Raios-X..... | 152 |
| 4.3 | Procedimentos Experimentais Sintéticos..... | 153 |
| 4.3.1 | Síntese de Acetais. Procedimento Geral..... | 153 |
| 4.3.2 | Síntese de 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alquen-2-ona (1,2)..... | 153 |
| 4.3.3 | Síntese de Bis-1 <i>H</i> -Pirazóis (3,5)..... | 154 |
| 4.3.4 | Síntese de Bis-4,5-diidro-5-hidróxi-1 <i>H</i> -Pirazóis (6, 8, 10, 14)..... | 154 |
| 4.3.5 | Síntese de Bis-4,5-diidro-5-hidróxi-1 <i>H</i> -Pirazóis (13)..... | 155 |
| 4.3.6 | Síntese de Bis-4,5-diidro-5-hidróxi-1 <i>H</i> -Pirazóis (16)..... | 155 |
| 4.3.7 | Síntese de Hidrazino-4,5-diidro-5-hidróxi-1 <i>H</i> -Pirazóis (12, 18)..... | 155 |
| 4.3.8 | Síntese de Bis-1 <i>H</i> -Pirazóis (7, 9, 11, 15, 17)..... | 156 |
| 5. | CONCLUSÃO | 157 |
| 5.1 | Sugestões para a continuidade do trabalho..... | 160 |
| 6. | BIBLIOGRAFIA | 161 |
| 7. | ANEXO I | 170 |
| 8. | ANEXO II | 226 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 8.1 | Dados de Difração de Raios-X para o Composto (4c) | 227 |
| 8.2 | Dados de Difração de Raios-X para o Composto (8c) | 241 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 01 | Heterociclos Nitrogenados..... | 02 |
| Figura 02 | Aza Heterociclos..... | 03 |
| Figura 03 | Hidrazino e Bis-Pirazóis..... | 04 |
| Figura 04 | Hipoglicêmicos (antidiabéticos orais)..... | 05 |
| Figura 05 | Bis-pirazóis isoméricos..... | 06 |
| Figura 06 | Centros reativos de carbono das β -alcoxivinil haloalquil cetonas..... | 15 |
| Figura 07 | Complexo ativado e Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol para o correspondente pirazol..... | 20 |
| Figura 08 | 5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pirazóis | 21 |
| Figura 09 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (3c), em DMSO- d_6 | 60 |
| Figura 10 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (3c), em DMSO- d_6 | 61 |
| Figura 11 | ORTEP do intermediário N'-(1-fenilbutilideneoamino-4,4,4,-trifluor-3-oxo)-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamidina (4c)..... | 64 |

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 11a | Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (4c) na cela unitária..... | 65 |
| Figura 12 | Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (5c), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 69 |
| Figura 13 | Espectro de RMN ¹³ C{H} a 100,61 MHz de Carbonil-1,1'-5-triclorometil-Bis-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (5c), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 70 |
| Figura 14 | Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol (6a), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 78 |
| Figura 15 | Espectro de RMN ¹³ C{H} a 100,61 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol (6a), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 79 |
| Figura 16 | Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (7c), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 84 |
| Figura 17 | Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (7c), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 84 |
| Figura 18 | Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (8c), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 88 |
| Figura 19 | Espectro de RMN ¹³ C{H} a 100,61 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (8c), em DMSO- <i>d</i> ₆ | 89 |
| Figura 20 | ORTEP de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (8c)..... | 92 |
| Figura 20a | Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (8c) na cela unitária com projeção da interação O2-C3 e O2-C31..... | 93 |
| Figura 20b | Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (8c) na cela unitária com projeção interplanar dos anéis fenílicos C31-C36 e C31a-C36a..... | 94 |

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 21 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9c), em DMSO- d_6 | 97 |
| Figura 22 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9c), em DMSO- d_6 | 97 |
| Figura 23 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (10c), em DMSO- d_6 | 106 |
| Figura 24 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (10c), em DMSO- d_6 | 106 |
| Figura 25 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (11c), em CDCl_3-d_1 | 111 |
| Figura 26 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (11c), em CDCl_3-d_1 | 111 |
| Figura 27 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Di-hidrazida Succinica, em DMSO- d_6 | 116 |
| Figura 28 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1 <i>H</i> -pirazol (12c), em DMSO- d_6 | 117 |
| Figura 29 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1 <i>H</i> -pirazol (12c), em DMSO- d_6 | 117 |
| Figura 30 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol (13c), em DMSO- d_6 | 122 |
| Figura 31 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol (13c), em DMSO- d_6 | 122 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Figura 32 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (14c), em DMSO- d_6 | 127 |
| Figura 33 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (14c), em CDCl $_3$ - d_1 | 127 |
| Figura 34 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (15c), em DMSO- d_6 | 132 |
| Figura 35 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (15c), em DMSO- d_6 | 132 |
| Figura 36 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (16c), em DMSO- d_6 | 137 |
| Figura 37 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (16c), em DMSO- d_6 | 138 |
| Figura 38 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (17c), em DMSO..... | 142 |
| Figura 39 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida (18m), em DMSO- d_6 | 145 |
| Figura 40 | Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida (18m), em DMSO- d_6 | 146 |
| Figura 41 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3d), em DMSO- d_6 | 171 |
| Figura 42 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3e), em DMSO- d_6 | 172 |

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 43 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3f), em DMSO- d_6 | 173 |
| Figura 44 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3i), em DMSO- d_6 | 174 |
| Figura 45 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3j), em DMSO- d_6 | 175 |
| Figura 46 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3k), em DMSO- d_6 | 176 |
| Figura 47 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3l), em DMSO- d_6 | 177 |
| Figura 48 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3m), em DMSO- d_6 | 178 |
| Figura 49 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (5d), em DMSO- d_6 | 179 |
| Figura 50 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (5d), em DMSO- d_6 | 180 |
| Figura 51 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (5h), em DMSO- d_6 | 181 |
| Figura 52 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (5i), em DMSO- d_6 | 182 |
| Figura 53 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (5m), em DMSO- d_6 | 183 |
| Figura 54 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6a), em DMSO- d_6 | 184 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Figura 55 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6c) , em DMSO- d_6 | 185 |
| Figura 56 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6f) , em DMSO- d_6 | 186 |
| Figura 57 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6g) , em DMSO- d_6 | 187 |
| Figura 58 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6i) , em DMSO- d_6 | 188 |
| Figura 59 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6j) , em DMSO- d_6 | 189 |
| Figura 60 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6l) , em DMSO- d_6 | 190 |
| Figura 61 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (7i) , em DMSO- d_6 | 191 |
| Figura 62 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8a) , em DMSO- d_6 | 192 |
| Figura 63 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8b) , em DMSO- d_6 | 193 |
| Figura 64 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8f) , em DMSO- d_6 | 194 |
| Figura 65 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8g) , em DMSO- d_6 | 195 |
| Figura 66 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8h) , em DMSO- d_6 | 196 |

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 67 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (9g), em DMSO- d_6 | 197 |
| Figura 68 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (9h), em DMSO- d_6 | 198 |
| Figura 69 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10^a), em DMSO- d_6 | 199 |
| Figura 70 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10b), em DMSO- d_6 | 200 |
| Figura 71 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10e), em DMSO- d_6 | 201 |
| Figura 72 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10f), em DMSO- d_6 | 202 |
| Figura 73 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10g), em DMSO- d_6 | 203 |
| Figura 74 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10k), em DMSO- d_6 | 204 |
| Figura 75 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10l), em DMSO- d_6 | 205 |
| Figura 76 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (11f), em DMSO- d_6 | 206 |
| Figura 77 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (12e), em DMSO- d_6 | 207 |
| Figura 78 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (12i), em DMSO- d_6 | 208 |

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 79 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (13b), em DMSO- d_6 | 209 |
| Figura 80 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (14b), em DMSO- d_6 | 210 |
| Figura 81 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (14f), em DMSO- d_6 | 211 |
| Figura 82 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (14g), em DMSO- d_6 | 212 |
| Figura 83 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (14i), em DMSO- d_6 | 213 |
| Figura 84 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (14l), em DMSO- d_6 | 214 |
| Figura 85 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (14m), em DMSO- d_6 | 215 |
| Figura 86 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (15i), em DMSO- d_6 | 216 |
| Figura 87 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (15f), em DMSO- d_6 | 217 |
| Figura 88 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (16^a), em DMSO- d_6 | 218 |
| Figura 89 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (16h), em DMSO- d_6 | 219 |
| Figura 90 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (16j), em DMSO- d_6 | 220 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Figura 91 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (18b), em $\text{DMSO-}d_6$ | 221 |
| Figura 92 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (18c), em $\text{DMSO-}d_6$ | 222 |
| Figura 93 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (18e), em $\text{DMSO-}d_6$ | 223 |
| Figura 94 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (18g), em $\text{DMSO-}d_6$ | 224 |
| Figura 95 | Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (18i), em $\text{DMSO-}d_6$ | 225 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 01 | Numeração e Nomenclatura dos compostos (1-18)..... | 41 |
| Tabela 02 | Otimização da síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (3c)..... | 56 |
| Tabela 03 | Propriedades Físicas dos compostos (3c-f, i-m) | 58 |
| Tabela 04 | Propriedades Físicas dos Compostos (3c-d)..... | 59 |
| Tabela 05 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos (3c-f, i-m)..... | 61 |
| Tabela 06 | Otimização da síntese de Carbonil-1,1'-Bis-5-clorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (5c)..... | 67 |
| Tabela 07 | Propriedades Físicas dos compostos (5c-d, g-i, m)..... | 68 |
| Tabela 08 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos (5c-d, g-i, m)..... | 70 |
| Tabela 09 | Otimização da síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (6c)..... | 76 |
| Tabela 10 | Propriedades Físicas dos compostos (6a-c, f, g, i, j, l)..... | 77 |
| Tabela 11 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos (6a-c, f, g, i, j, l).. | 79 |
| Tabela 12 | Propriedades Físicas dos compostos (7c, i)..... | 83 |
| Tabela 13 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C { ^1H } dos compostos (7c, i)..... | 85 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Tabela 14 | Propriedades Físicas dos compostos (8a-c, f-h)..... | 87 |
| Tabela 15 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (8a-c, f-h)..... | 89 |
| Tabela 16 | Propriedades Físicas dos compostos (9c, g, h)..... | 96 |
| Tabela 17 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (9c, g, h)..... | 98 |
| Tabela 18 | Otimização da síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (10c)..... | 104 |
| Tabela 19 | Propriedades Físicas dos compostos (10a-c, e-g, k, l)..... | 105 |
| Tabela 20 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (10a-c, e-g, k, l).. | 107 |
| Tabela 21 | Propriedades Físicas dos compostos (11c, f)..... | 110 |
| Tabela 22 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (11c, f)..... | 112 |
| Tabela 23 | Otimização da síntese 5-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilnidrazino-1 <i>H</i> -pirazol (12c)..... | 114 |
| Tabela 24 | Propriedades Físicas dos compostos (12c, e, i)..... | 115 |
| Tabela 25 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (12c, e, i)..... | 118 |
| Tabela 26 | Otimização da síntese Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol (13c)..... | 120 |
| Tabela 27 | Propriedades Físicas dos compostos (13b, c)..... | 121 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Tabela 28 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (13b, c)..... | 123 |
| Tabela 29 | Propriedades Físicas dos compostos (14b, c, f, g, i, l, m)..... | 126 |
| Tabela 30 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (14b, c, f, g, i, l, m)..... | 128 |
| Tabela 31 | Propriedades Físicas dos compostos (15c, f, i)..... | 131 |
| Tabela 32 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (15c, f, i)..... | 133 |
| Tabela 33 | Otimização da síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol (16c)..... | 135 |
| Tabela 34 | Propriedades Físicas dos compostos (16a, c, h, j)..... | 136 |
| Tabela 35 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (16a, c, h, j)..... | 138 |
| Tabela 36 | Propriedades Físicas dos compostos (17c)..... | 141 |
| Tabela 37 | Propriedades Físicas dos compostos (18b, c, e, g, l, m)..... | 144 |
| Tabela 38 | Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (18b, c, e, g, l, m)..... | 146 |
| Tabela 39 | Dados do Cristal do composto (4c) | 227 |
| Tabela 40 | Coordenadas atômicas (x 104) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos (Å ² X 103) dos átomos não hidrogenados do composto (4c)..... | 228 |
| Tabela 41 | Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para (4c)..... | 230 |

| | | |
|------------------|---|-----|
| Tabela 42 | Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (4c) | 236 |
| Tabela 43 | Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 104) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (4c) | 238 |
| Tabela 44 | Ângulos de torção [$^\circ$] para (4c) | 239 |
| Tabela 45 | Dados do Cristal do composto (8c) | 242 |
| Tabela 46 | Coordenadas atômicas (x 104) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados do composto (8c) | 243 |
| Tabela 47 | Comprimento de ligação [Å] e ângulos [$^\circ$] para (8c) | 244 |
| Tabela 48 | Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (8c) | 247 |
| Tabela 49 | Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 104) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (8c) | 248 |
| Tabela 50 | Ângulos de torção [$^\circ$] para (8c) | 249 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|-------------------------|---|
| AcOH | Ácido Acético |
| AM1 | Austin Model 1 |
| CCD | Cromatografia em Camada Delgada |
| CDCl_3-d_1 | Clorofórmio Deuterado |
| CG/MS | Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas |
| CI | Ionização Química |
| $\text{DMSO}-d_6$ | Dimetilsulfóxido Deuterado |
| EI | Impacto de Elétrons |
| Equiv. | Equivalente |
| E1 | Eliminação de primeira ordem |
| Hz | Hertz |
| J | Constante de acoplamento |
| LSD | Ácido lisérgico |
| MM | Massa Molecular |
| OMS | Organização Mundial e Saúde |
| p.e. | Ponto de Ebulição |
| p.f. | Ponto de Fusão |
| ppm | Partes por milhão |
| RMN ^1H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| RMN ^{13}C {H} | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 |
| RMS | Root Mean Square |
| t.a. | Temperatura Ambiente |
| TMS | Tetrametilsilano |
| δ | Deslocamento Químico |

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos constituem uma classe de compostos de grande importância para a vida, pois mais da metade de todos os compostos conhecidos são heterociclos, com destaque para fármacos, produtos agroquímicos, vitaminas, princípios ativos em plantas, enfim, são parte integrante de muitos módulos constituintes de materiais de aplicabilidade diversificada. Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente os compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas definidas.¹⁻² Nos compostos com diferentes atividades biológicas como o ácido lisérgico (LSD), a vitamina B₁ (Tiamina), o medicamento Viagra® e o adoçante Sacarina® pode-se verificar a presença de anéis heterocíclicos, mais especificamente aza-heterociclos (Figura 01).

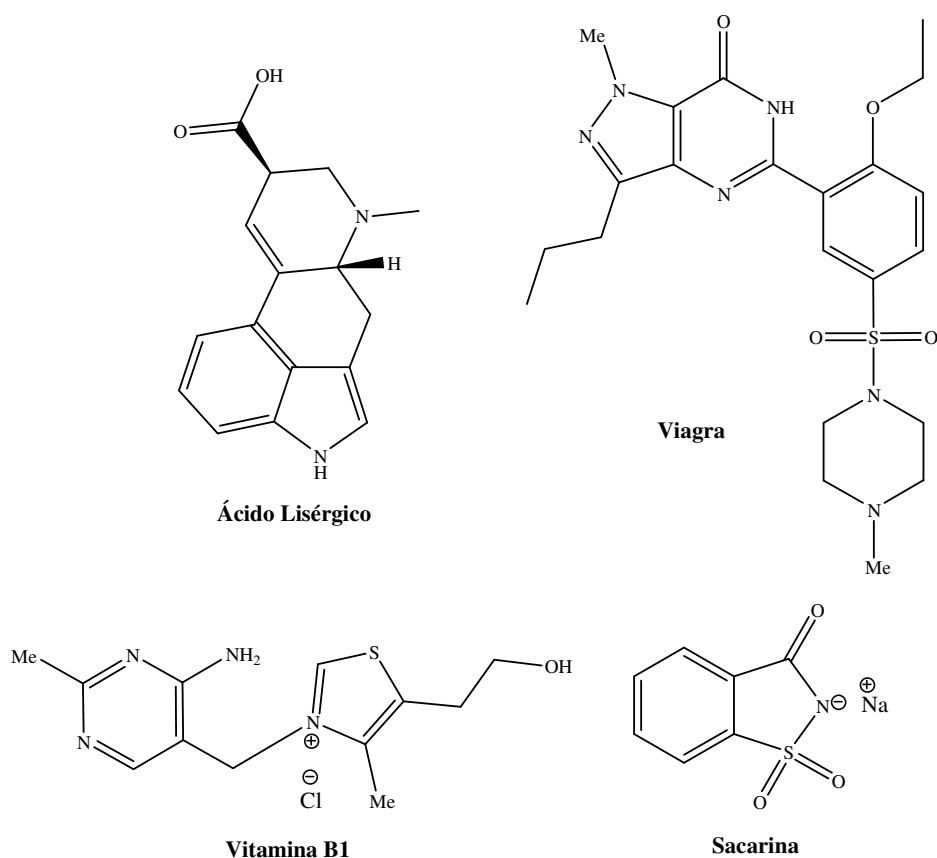


Figura 01 – Heterociclos Nitrogenados

De maneira geral, a eficácia do uso desses compostos em muitos campos da química aplicada e em estudos teóricos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural. Isto tem levado a uma série ilimitada de novas estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, com grande espectro de reatividade e estabilidade.² Dados revelam que aproximadamente 70% de todos os medicamentos comercializados no mundo e produtos que ainda estão em fase de testes clínicos e pré-clínicos para serem lançados no mercado, possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos. Neste contexto, anéis pirazolínicos merecem uma atenção especial, uma vez que possuem aplicações em várias ramificações da indústria e em especial na Química Medicinal. Como agentes bioativos, os pirazóis são empregados como antiinflamatórios, antipiréticos, analgésicos, bactericidas, fungicidas e no tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer.³

Os pirazóis são compostos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Estes compostos, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas.⁴ Observa-se muitos derivados, entre eles destaca-se a classe dos Bis-pirazóis e Hidrazino-pirazóis. Os Bis-pirazóis possuem em sua estrutura molecular dois pirazóis ligados através de grupos alquílicos, derivados carbonílicos ou diretamente entre si (Z). Já os Hidrazino-pirazóis possuem ligado ao anel pirazólico o grupo hidrazino (Figura 02).

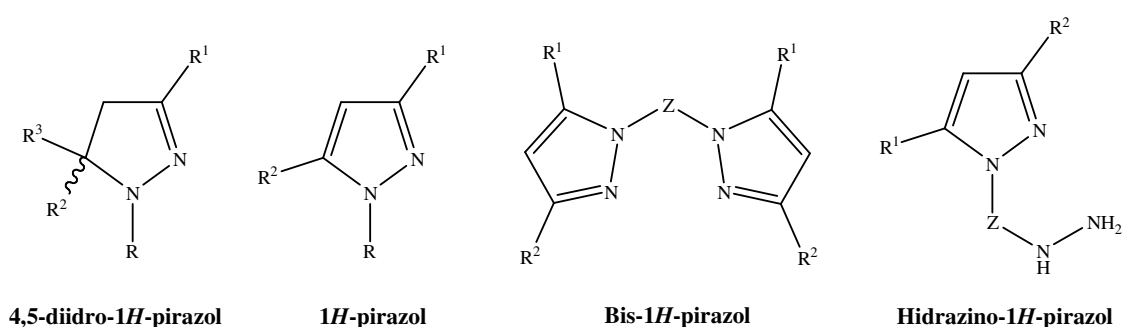


Figura 02 – Aza-heterociclos

Muitos Bis-pirazóis e Hidrazino-pirazóis são conhecidos por apresentarem atividades diversificadas, como por exemplo: agentes contra tumor pulmonar (**I**)⁵,

herbicidas (**II** e **III**)⁶, colorantes e descolorantes capilares (**IV** e **V**)^{7,8}, ligantes metálicos (**VI**)⁹ e também como anti-protozoários (**VII**)¹⁰ (Figura 03).

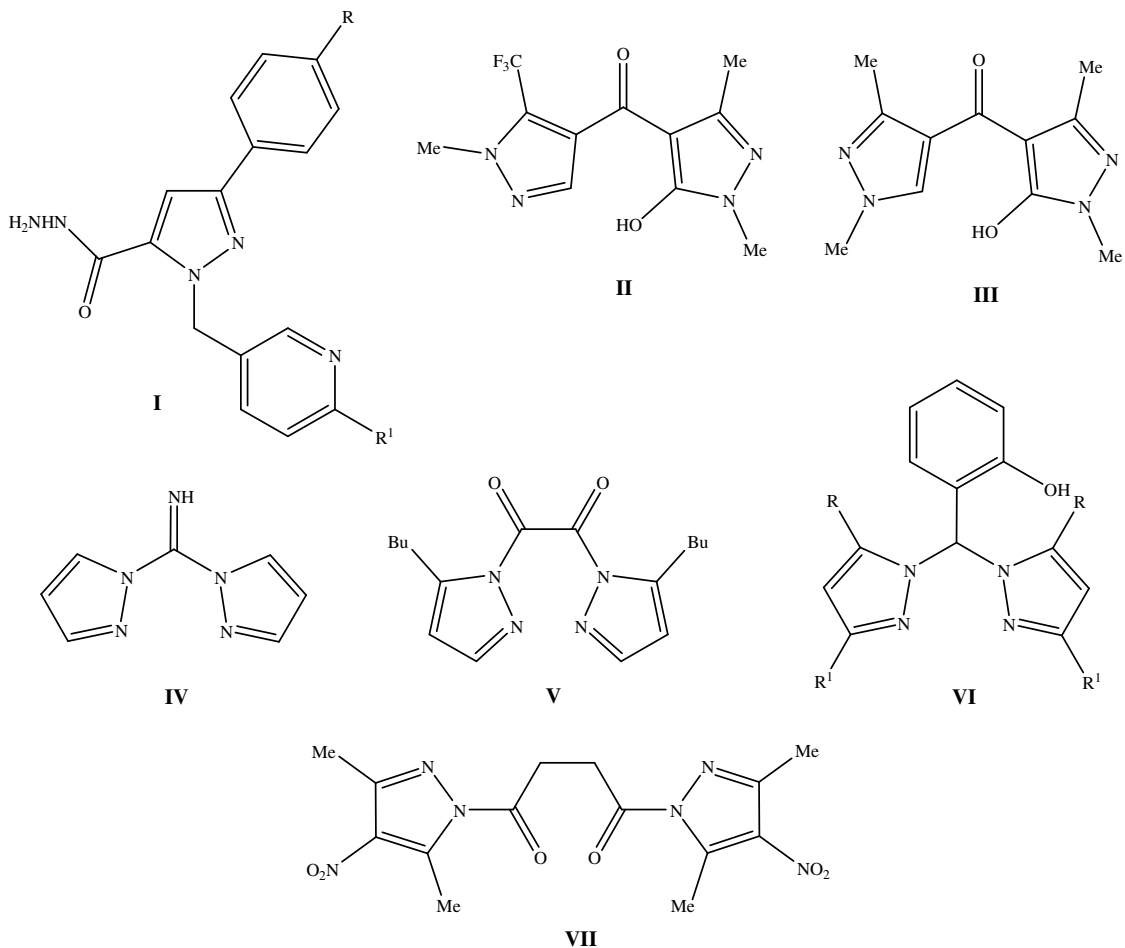


Figura 03 – Hidrazino e Bis-pirazóis

Todavia, entre as inúmeras aplicações de Bis-pirazóis e Hidrazino-pirazóis, é especialmente notável a sua utilização como agentes hipoglicêmicos (**VIII-XII**)¹¹⁻¹³ (Figura 04). Uma estimativa da OMS (Organização Mundial de Saúde) predica a incidência de 9% de casos de *diabetes mellitus* na população mundial em 2025. Hoje, esta taxa equivale a 7,4% da população¹⁴. Neste contexto, haverá também um aumento equivalente nos casos de hipoglicemia, pois esta ocorre como uma complicação no tratamento da *diabetes mellitus* com insulina ou medicamentos orais¹⁵.

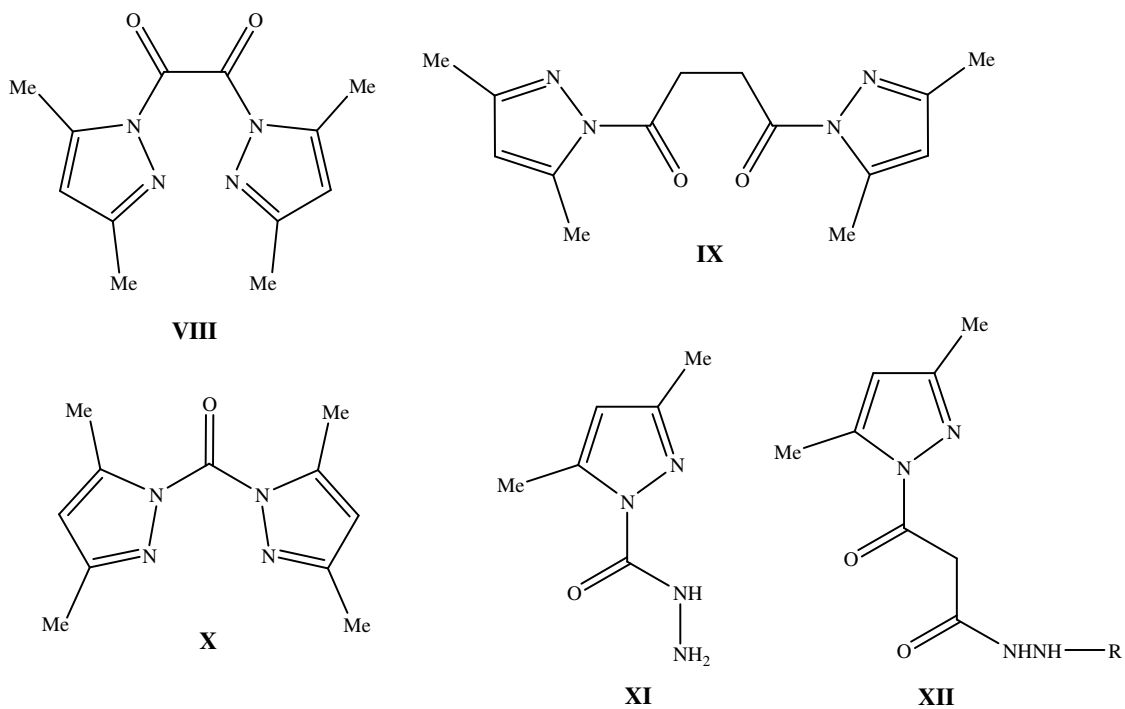


Figura 04 – Hipoglicêmicos (antidiabéticos orais)

Bis-pirazóis são poucos descritos na literatura e comumente sintetizados a partir de reações de substituição entre fosgênio e derivados com pirazóis previamente sintetizados. Entretanto, esta metodologia é aplicável a pirazóis simétricos, pois pirazóis com diferentes substituintes nas posições 3 e 5 apresentam duas formas tautoméricas em solução, e em reações de substituição produzem Bis-pirazóis isoméricos (Figura 5).

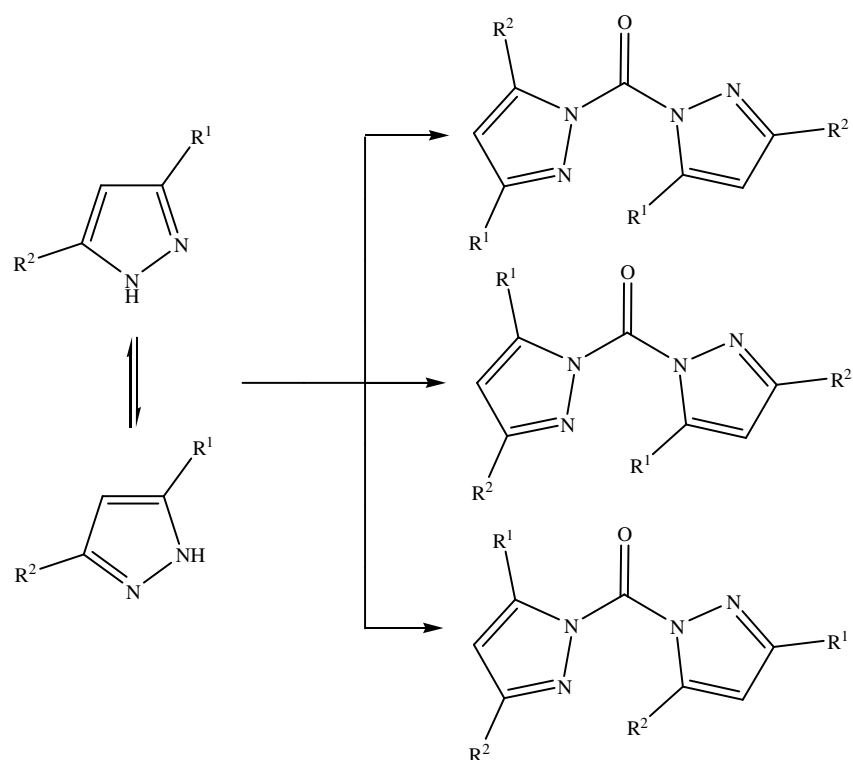


Figura 05 – Bis-pirazóis isoméricos

Existem muitos métodos para a síntese de compostos heterocíclicos, geralmente estes métodos são complementares podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. A maioria dos métodos clássicos para síntese desses compostos são reações de condensação⁴. Neste contexto, os pesquisadores do NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos) vêm desenvolvendo estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos, utilizando como blocos precursores as β -alcoxivinil halometil cetonas. Estes precursores são obtidos através da acilação de enol éteres ou acetais com reagentes acilantes halogenados, como anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro- e dicloroacetila¹⁶. Este importante bloco precursor 1,3-dieletrofílico reage com dinucleófilos levando a obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos.

A presença de substituintes halometila no anel, bem como no precursor, possibilita a solução de problemas sintéticos além de conferir mudanças nas propriedades físico-químicas destes compostos, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes, no comportamento químico,

espectroscópico¹⁷ e na atividade farmacológica¹⁸ dos compostos obtidos. No caso da síntese dos pirazóis, a principal rota, conhecida por [3+2], onde 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e 2 a outro bloco contendo dois átomos de nitrogênio. Assim, esta rota de síntese pode ser especificada como [CCC+NN], onde o bloco CCC é proveniente de um composto β-dicarbonílico ou análogo e o bloco NN é a hidrazina ou hidrazida.

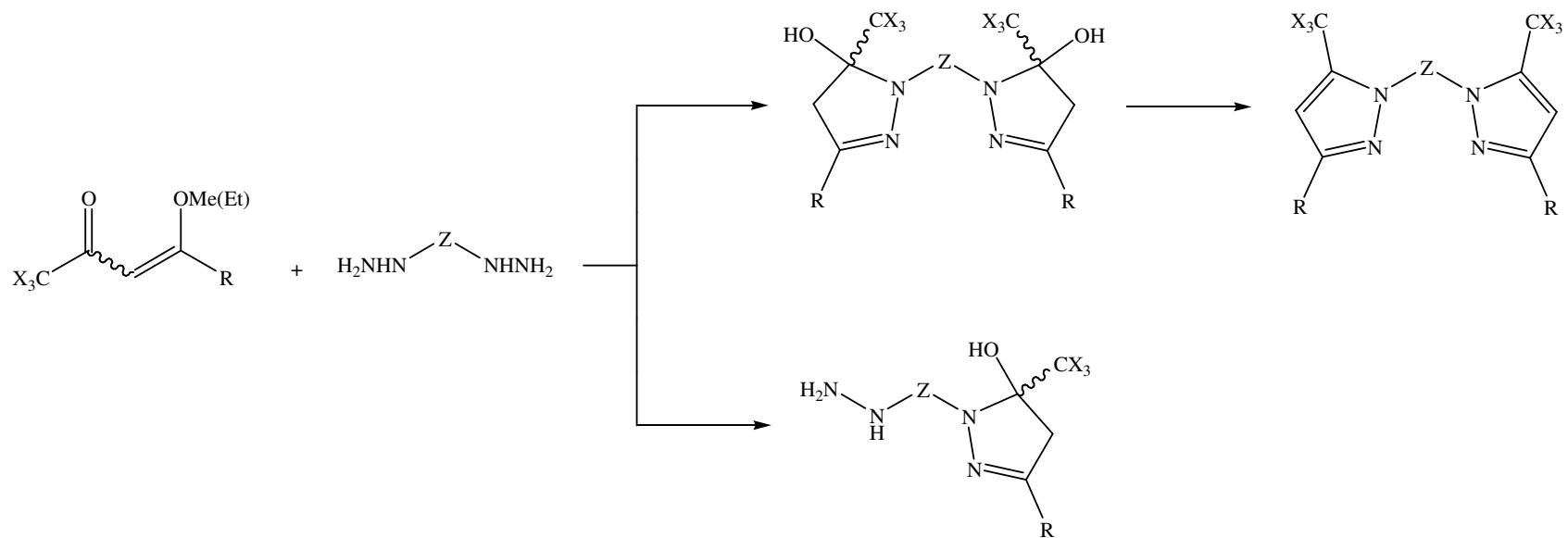
As β-alcoxivinil halometil cetonas (um análogo de compostos β-dicarbonílicos) têm sido utilizadas como bloco CCC na síntese regioespecífica de uma gama de heterociclos, em especial na síntese de azóis, entre estes os pirazóis^{16d,19, 20a,20b,20d} e seus análogos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis^{16d,19c-d,19j,19n-q,20h}. Os 4,5-diidropirazóis têm sido obtidos quando o anel pirazolínico é substituído por um grupamento retirador de elétrons tanto no nitrogênio-1 (N1) quanto no carbono-5 (C5), os quais impedem a desidratação e conseqüente aromatização do anel^{19r}. Através destes estudos foi possível observar que o grupo halometil confere uma regioquímica bem definida no fechamento do anel, enquanto que seu análogo 1,3-dicarbonílico leva a formação de mistura de isômeros^{4,21}. Estes grupos halometil (CF₃, CCl₃, CHCl₂) podem ser mantidos no anel ou transformados em outros como no caso do grupo CCl₃²⁰.

Assim, considerando a importância no desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos, e o interesse de nosso grupo de pesquisa em avaliar a reatividade de β-alcoxivinil halometil cetonas com di-hidrazidas (Esquema 01), os objetivos desta tese podem ser resumidos como:

- (i) Estudar o potencial sintético das 1,1,1-trialometil-4-alcóxi-alquen-2-onas visando a síntese de Bis-5-trialometil-3-aryl(heteroaryl)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, a partir de reações de ciclocondensação dos seguintes bis di-nucleófilos: cloridrato de 1,3-diaminoguanidina, di-hidrazida oxálica, di-hidrazida succínica e carbohidrazida. Em um segundo momento, realizar reações de desidratação dos compostos heterocíclicos hidroxilados, para a obtenção de Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trialometil-1*H*-pirazóis.

Finalmente, avaliar a reatividade das enonas trialometiladas na síntese quimiosseletiva dos compostos 1-hidrazino-5-trialometil-3-aryl(heteroaryl)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis frente aos bis dinucleófilos, citados nas reações de ciclocondensação acima (Esquema 1).

Esquema 01:



| | | | | |
|----------|-----------------------------|--|--|--|
| Z | | | | |
| R | H, alquil, aril, heteroaril | | | |
| X | Cl, F | | | |

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura aborda de maneira específica referências relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE relacionados à síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-4-alkuil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres e também heterociclos derivados das mesmas. Posteriormente, será descrito métodos para a síntese de 5-trialometil pirazóis. Na seqüência serão mostradas as sínteses de Bis-1*H*-pirazóis e Hidrazino-1*H*-pirazóis.

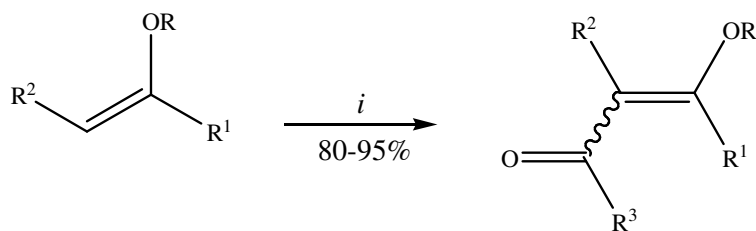
2.1 Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-4-alkuil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas

Desde a década de 70, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger *et al.*²² e a seguir por Hojo *et al.*²³

A partir da década de 90, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regioseletivas.

Assim, foram obtidas 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila. As reações de enoléteres com o cloreto de tricloroacetila ou de dicloroacetila, foram realizadas usando diclorometano como solvente; e nas reações de enoléteres com anidrido trifluoracético foi usado éter etílico como solvente¹⁶ (Esquema 02).

Esquema 02:

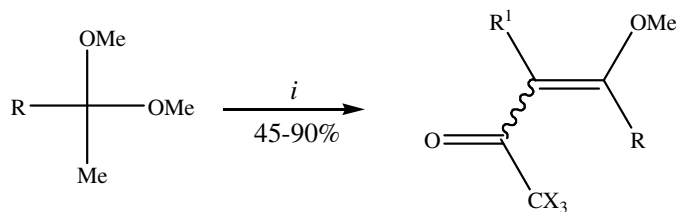


$i = R^3COZ$, Piridina, $CHCl_3$ anidro $-10-25^\circ C$, 16 h

| R ³ | Z | R | R ² | R ¹ |
|----------------|------------|----|----------------|----------------|
| $CHCl_2$ | Cl | Et | H | H |
| CCl_3 | Cl | Me | H | Me |
| CF_3 | CF_3CO_2 | Et | Me | H |
| | | | $-(CH_2)_2-$ | H |
| | | | $-(CH_2)_3-$ | H |
| | | | $-(CH_2)_2-$ | Me |

A metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*²³ foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas, propiofenonas *p*-substituídas e alquilcetonas^{16,24} com rendimentos de moderados a bons (Esquema 03).

Esquema 03:

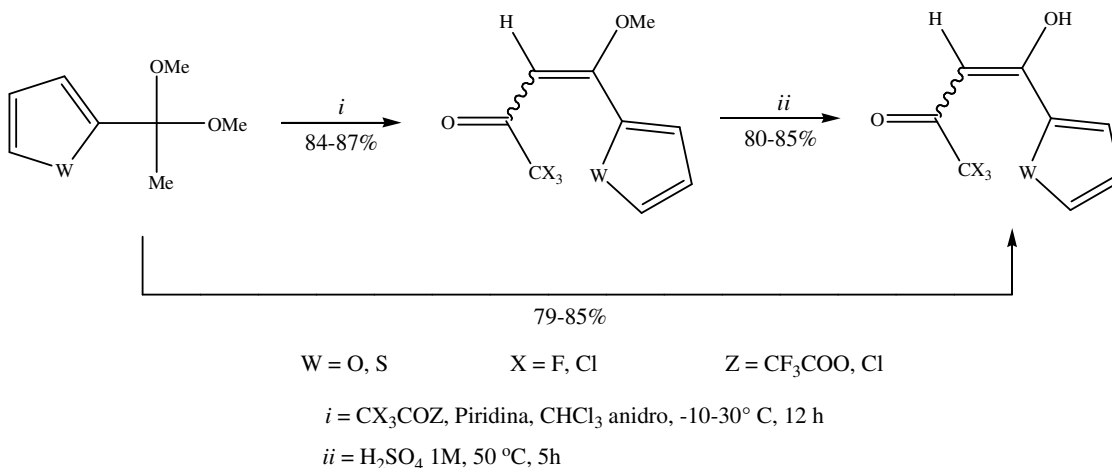


$i = CX_3COZ$, Piridina, $CHCl_3$ anidro, $0-70^\circ C$, 5-24 h

| X | Z | R | R ¹ |
|----|------------|----------------------|----------------|
| Cl | Cl | Et | H |
| F | CF_3CO_2 | Pr | H |
| | | <i>i</i> -Pr | H |
| | | <i>i</i> -Bu | H |
| | | <i>t</i> -Bu | H |
| | | $-(CH_2)_2OMe$ | H |
| | | Ph | H, Me |
| | | 4-MePh | H, Me |
| | | 4-MeOPh | H, Me |
| | | 4-FPh | H, Me |
| | | 4-ClPh | H, Me |
| | | 4-BrPh | H, Me |
| | | 4-NO ₂ Ph | H, Me |

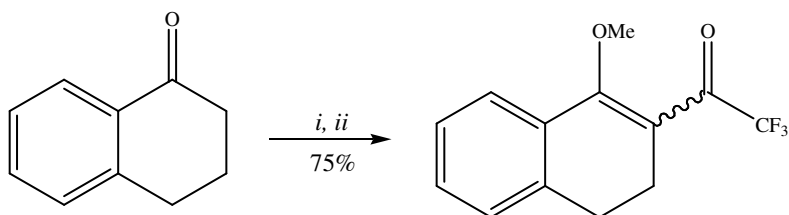
Em 2002 foram realizadas acilações regioseletivas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 04) para obtenção de 4-heteroaril-4-metóxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas, derivadas do tiofeno e furano^{16e}.

Esquema 04:



Bonacorso *et al.*²⁵ em 2005, obtiveram o 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno, através da acilação da α -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 05). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas^{26a} (Esquema 06) e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno (Esquema 07), com anidrido trifluoracético^{26b} cloreto de tricloroacetila^{26c}. Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas consultar também as revisões publicadas por Martins *et al.*^{24a} e por Balenkova *et al.*^{24b}.

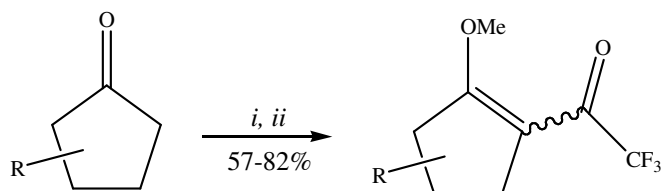
Esquema 05:



i = (OMe)₃CH, MeOH anidro, TsOH, 60 °C, 24 h

ii = (CF₃CO)₂O, Piridina, CHCl₃ anidro, 0-50° C, 48 h

Esquema 06:

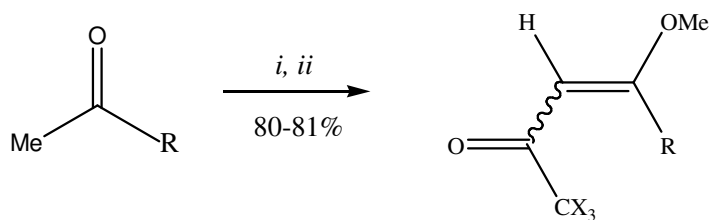


i = (OMe)₃CH, MeOH anidro, TsOH, 60 °C, 24 h

ii = (CF₃CO)₂O, Piridina, CHCl₃ anidro, 0-50° C, 16 h

| | | | | | | | | |
|----------|---|---|------|------|-----------------|---|---|---|
| R | H | H | 6-Me | 4-Me | 4- <i>t</i> -Bu | H | H | H |
| n | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 | 8 |

Esquema 07:



i = (OMe)₃CH, MeOH anidro, TsOH, 60 °C, 24 h

ii = (CF₃CO)₂O, Piridina, CHCl₃ anidro, 0-45° C, 48 h

R = 1-Naftil, 4,4-Bifenil

X = F, Cl; Z = CF₃COO, Cl

2.2 Heterociclos Derivados de Vinil Cetonas Trialometiladas

A introdução de grupamentos halogenados em moléculas orgânicas contribui para mudanças significativas nas suas propriedades físicas e químicas¹⁶ e, por isso, a síntese destes compostos tem recebido considerável atenção nos últimos anos¹⁶. O método mais conveniente para a inserção de halogênios em compostos orgânicos é através da utilização de blocos precursores que já contenham halogênios. As β -alcoxivinil trialometil cetonas ou 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas têm se mostrado importantes blocos precursores versáteis para a síntese de diferentes compostos heterocíclicos¹⁶. As enonas são compostos análogos aos compostos 1,3-dicarbonílicos e possuem sítios reativos de carbono bastante distintos, uma vez que o carbono carbonílico (C2) e o carbono- α (C4) são os dois centros eletrofílicos, e o carbono- β (C3) é o centro nucleofílico desta molécula (Figura 06).

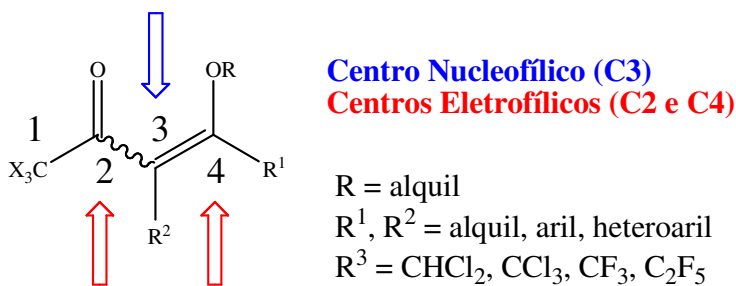
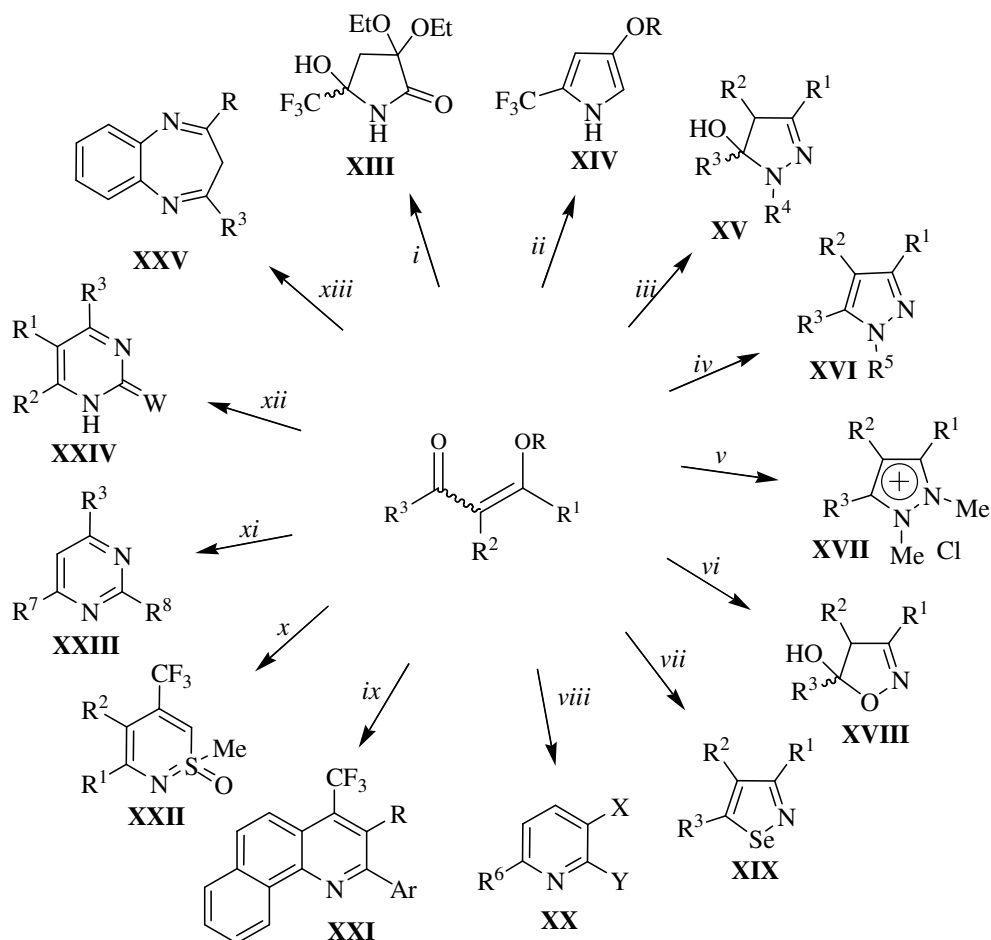


Figura 06 – Centros reativos de carbono das β -alcoxivinil haloalquil cetonas

Os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético de importantes blocos precursores, as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, as quais têm sido empregadas, de maneira sistemática, na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos, o que demonstra a sua versatilidade. A reação entre a dietóxi enona e cianeto de sódio leva a formação da pirrolidinona^{27a} (**XIII**), ao passo que a reação entre derivados azidometil da enona e trimetilfosfina levaram a formação de pirróis^{27b} (**XIV**). As reações das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com hidrazinas substituídas por grupamentos retiradores de elétrons levam ao isolamento de 4,5-diidropirazóis^{16d,19a,19d,19e,19r,19t} (**XV**) com o grupo -CX₃ ligado diretamente ao anel, enquanto que hidrazinas substituídas por grupamentos doadores de elétrons levam a

formação de pirazóis desidratados^{16d,19c,19d,19s,20a,20b,20d} (XVI). A reação das enonas e cloridrato de N,N-dimetilidrazina levou a formação de uma série de sais de pirazolíneo^{19h} (XVII). A reação entre cloridrato de hidroxilamina e 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas também foi descrita, e a mesma originou séries de diidroisoxazóis^{16a,16b,19j,20c,20g,,28} (XVIII). Além de 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis, outros anéis heterocíclicos, como isoselenazóis^{29a} (XIX), piridinas^{29b} (XX), quinolinas e acridinas^{29c,29d,29f} (XXI), tiazina^{29e} (XXII), pirimidinas^{30q-t} (XXIII) e (tio)pirimidinonas^{30p,32d} (XXIV), tiazopirimidinonas³¹, benzodiazepinos^{32a} (XXV), também têm sido obtidos a partir da reação entre dinucleófilos e 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas. O Esquema 08 mostra alguns exemplos de heterociclos sintetizados ao longo dos anos pelo NUQUIMHE.

Esquema 08:



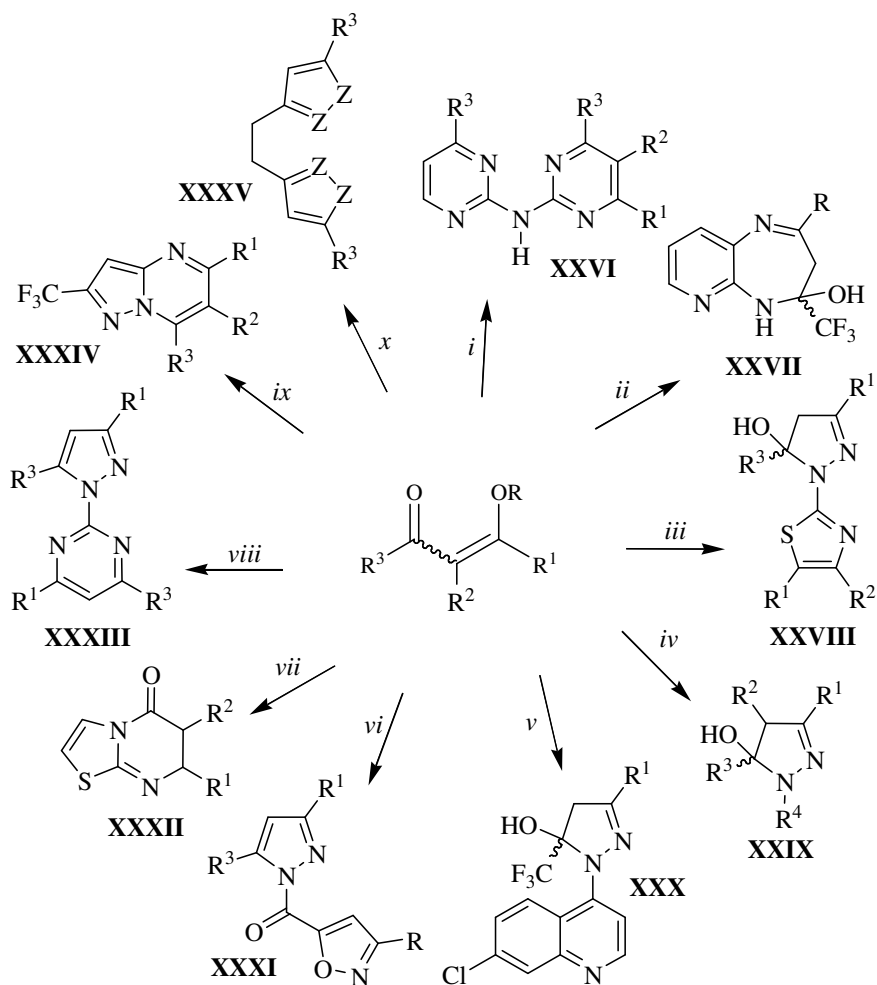
- | | | | |
|---------------------------------------|--|----------------------------|------------------------|
| <i>i</i> : Ref. 27a | <i>v</i> : Ref. 19h | <i>ix</i> : Ref. 29c-d,f | <i>xiii</i> : Ref. 32a |
| <i>ii</i> : Ref. 27b | <i>vi</i> : Ref. 16a-b, 19j, 20c,g, 28 | <i>x</i> : Ref. 29e | |
| <i>iii</i> : Ref. 16d,19a,d,e,r,t | <i>vii</i> : Ref. 29a | <i>xi</i> : Ref. 30q,r,s,t | |
| <i>iv</i> : Ref. 16d,19c,d,s, 20a,b,d | <i>viii</i> : Ref. 29b | <i>xii</i> : Ref. 30p, 32d | |

| R | |
|---------------------------------|---|
| R | H, Me, Et |
| R ¹ , R ⁷ | H, alquil, CH ₂ N ₃ , aril, heteroaril |
| R ² | H, alquil |
| R ¹ , R ² | -(CH ₂) ₂ -, -(CH ₂) ₃ - |
| R ³ | CF ₃ , CCl ₃ , CHCl ₂ , CO ₂ Et |
| R ⁴ | CHO, CO ₂ Me, CONH ₂ , CSNH ₂ , Ph, Me-4-PhSO ₂ |
| R ⁵ | H, Me, Ph |
| R ⁶ | Cl, CCl ₃ , CF ₃ |
| R ⁸ | SMe, Me, aril, NH ₂ , |

| | |
|---|--------------------------------|
| X | CO ₂ Me, CN |
| Y | OH, NHNHCOR (R = alquil, aril) |
| W | W = O, S, SO ₂ |
| Z | Z = C, N |

Ainda neste contexto, utilizando as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas é possível a obtenção regioselectiva de Bis-heterociclos, ou seja, heterociclos conjugados ou geminados (Esquema 09). Como exemplo de alguns Bis-heterociclos sintetizados pelo NUQUIMHE, pode-se citar: di-pirimidil aminas³³ (XXVI), piridil diazepinos^{32b} (XXVII), pirazolil tiazol^{19f,19n} (XXVIII), 4,5-diidropirazóis^{19c,19d,19f,19o,19q} (XXIX), quinolil pirazol^{26b}(XXX), pirazolil isoxazol^{28f} (XXXI), tiazolo pirimidinonas³¹ (XXXII), pirazolil pirimidinas^{34a,34b,30m} (XXXIII e XXXIV) e bis-pirazolil etano³⁶ (XXXV).

Esquema 09:



- | | | | | | |
|-------------|--------------------|--------------|------------|------------|----------|
| <i>i:</i> | Ref. 33 | <i>v:</i> | Ref. 26b | <i>ix:</i> | Ref. 30m |
| <i>ii:</i> | Ref. 32b | <i>vi:</i> | Ref. 28f | <i>x:</i> | Ref. 36 |
| <i>iii:</i> | Ref. 19f,n | <i>vii:</i> | Ref. 31 | | |
| <i>iv:</i> | Ref. 19c,d,f,o,q,s | <i>viii:</i> | Ref. 34a,b | | |

| R | | Z | N, O |
|----------------|---|---|------|
| R | H, Me, Et | | |
| R ¹ | H, alquil, CH ₂ N ₃ , aril, heteroaril | | |
| R ² | H, alquil | | |
| R ³ | CF ₃ , CCl ₃ , CHCl ₂ , CO ₂ Et | | |
| R ⁴ | 2-furoil, 2-tenoil, 2-isonicotinoil | | |

2.3. Síntese de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis-trialometil substituídos e Metodologias de Desidratação Intramolecular

A síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis geralmente envolve uma reação de ciclocondensação de um composto 1,3-dieletrofílico com uma hidrazina. No caso da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus análogos com hidrazinas para a obtenção de pirazóis, há a formação inicial de 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Estes compostos, de forma geral, perdem uma molécula de água levando diretamente ao pirazol. Entretanto, na presença de substituintes fortemente retiradores de elétrons ligado ao N-1 ou C-5 do anel pirazolínico, foi possível o isolamento dos 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis²¹. Segundo Singh e col.³⁷ a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, E2 *E1-like* (Figura 07). Sendo assim, a presença de grupamentos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação da hidroxila na forma de H₂O e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico^{19m}.

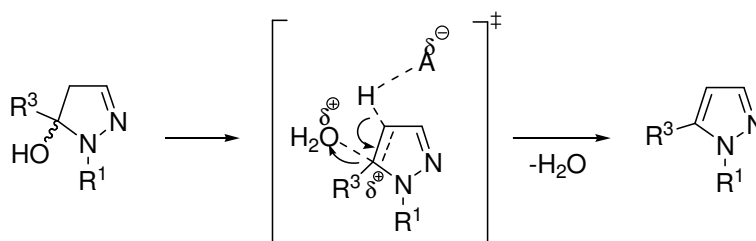


Figura 07 - Complexo ativado e intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol para o correspondente pirazol

Desta forma, o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos (ou análogos) contendo substituintes trialometiladas e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioseletiva. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados (Figura 08).

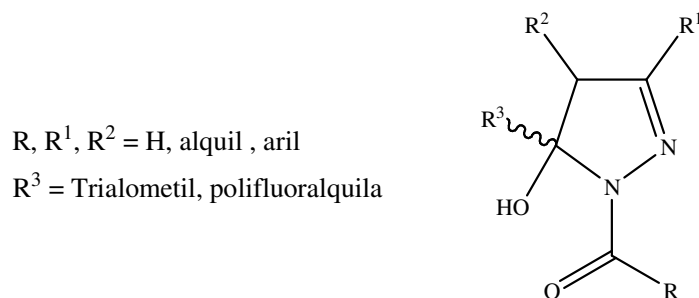
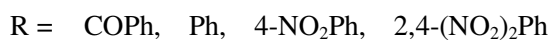
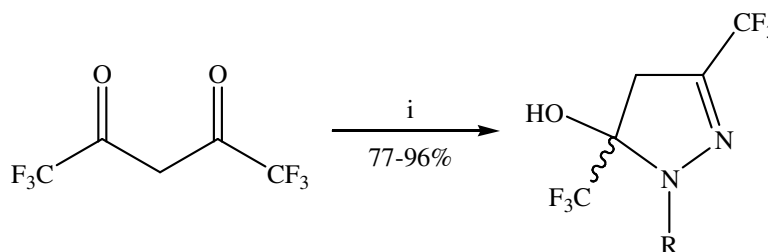


Figura 08 - 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis

Neste trabalho são de maior relevância os métodos sintéticos envolvendo hidrazinas (bloco NN) e compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC). Estes são os métodos mais estudados do ponto de vista da aplicação sintética e do ponto de vista mecanístico⁴.

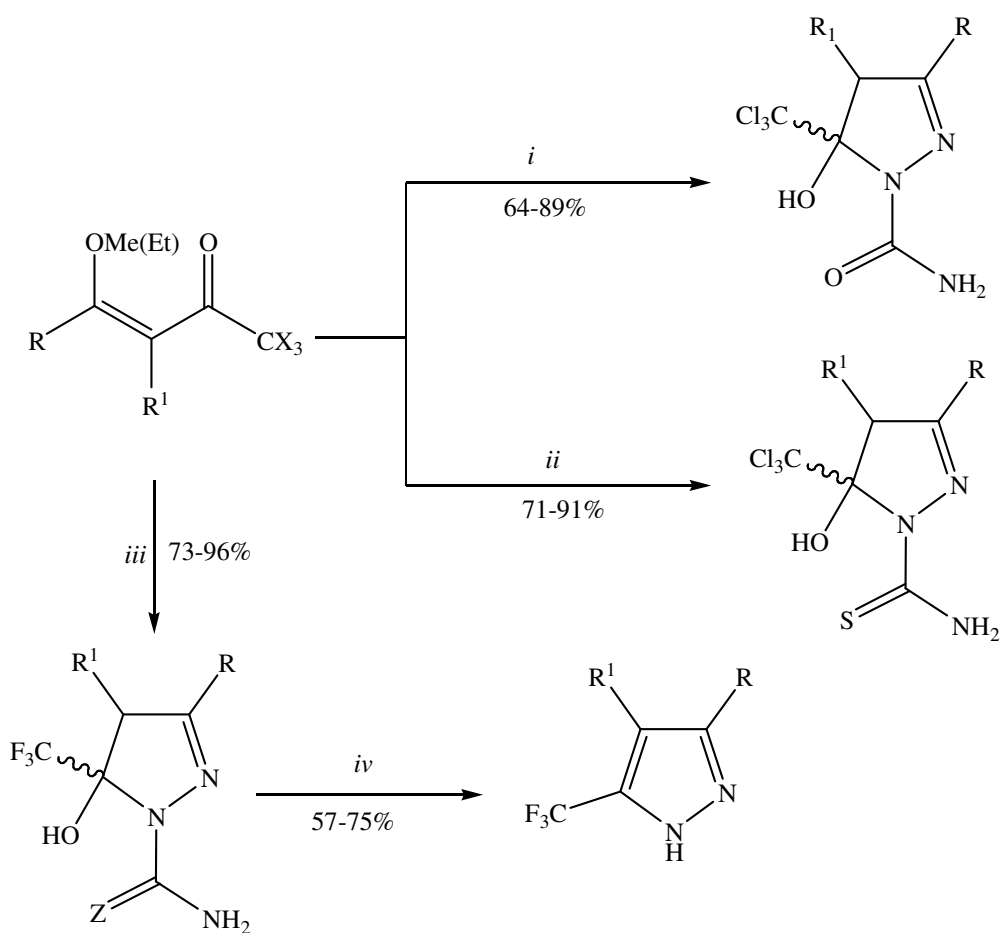
Em 1993, Threadgil e col.,³⁸ estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (Esquema 10).

Esquema 10:



Em 1999, Bonacorso e col.^{19c-d} sintetizaram regioseletivamente séries de 3-aril(alquil)-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir das reações de duas séries de 1,1,1-tricloro(flúor)-4-alcóxi-4-aril(alquil)-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 11). Observou-se que 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono-5 e também a carboxamida ou tiocarboxamida ligados ao nitrogênio-1

do respectivo anel. A tentativa de obtenção de 5-trifluormetil-1-tiocarboxamida-1*H*-pirazol pela eliminação de água utilizando ácido sulfúrico não obteve sucesso, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol com o grupo tiocarboxamida, isolando o pirazol sem o grupo tiocarboxamida. Também, em 2008, Martins *et al.*, sintetizaram uma série de 3-aryl(alquil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis utilizando piridina e irradiação de microondas. Esta nova série de compostos trifluormetilados apresentou propriedades analgésicas e anti-inflamatórias^{19t}.



Esquema 11:

i, iii = $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2$, HCl, MeOH/H₂O, 20-85 °C, 16-20 h ou

Piridina, MeOH/H₂O, MW, 100W, 70 °C, 2,2 mb, 4 min.

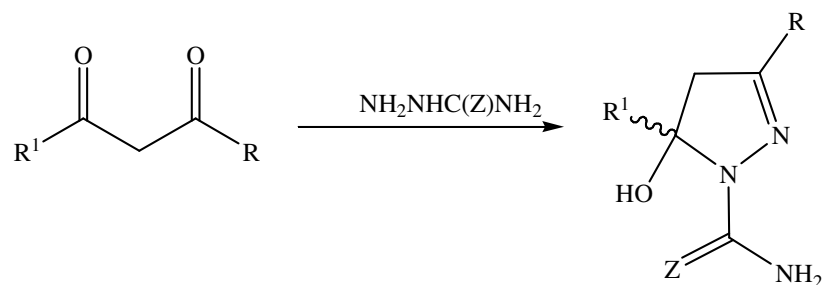
ii = $\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$, MeOH, 20-45 °C, 24 h.

iv = P_2O_5 , CHCl_3 , 65 °C, 24 h; $\text{R}^1 = \text{H, Me}$; $\text{Z} = \text{O, S}$

R = H, Me, Ph, 4-MePh, 4-BrPh, 4-NO₂Ph, *i*-bu, bu, *t*-bu, *i*-prop;

Em 2000, Pashkevich e col.³⁵ também sintetizaram séries de 4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamida(tiocarboxiamida)pirazóis a partir da reação de compostos polifluoralquil-1,3-dicarbonílicos com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 12).

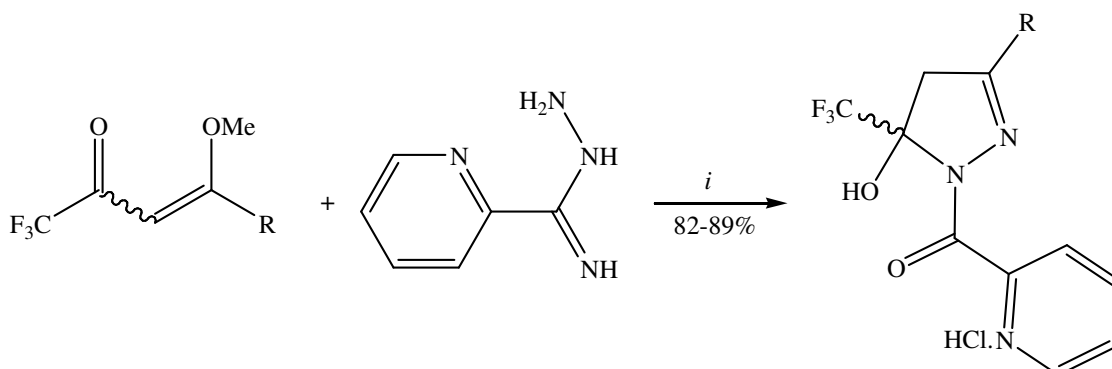
Esquema 12:



| Z | R ¹ | R | Z | R ¹ | R |
|---|----------------------------------|-------------------------------|---|----------------------------------|--------------|
| O | CHF ₂ | CF ₃ | O | C ₃ F ₇ | Ph |
| O | CF ₃ | Me | O | C ₄ F ₉ | Me |
| O | CF ₃ | 4-BrPh | S | CF ₃ | Me |
| O | CHF ₂ CF ₃ | Et | S | CF ₃ | 4-BrPh |
| O | CHF ₂ CF ₃ | <i>t</i> -Bu | S | CF ₃ | 2-Tienil |
| O | CHF ₂ CF ₃ | CF ₃ | S | CHF ₂ CF ₃ | Et |
| O | CHF ₂ CF ₃ | C ₂ H ₅ | S | CHF ₂ CF ₃ | <i>t</i> -Bu |
| O | CF ₂ CF ₃ | Ph | S | CHF ₂ CF ₃ | Ph |
| O | C ₃ F ₇ | Me | S | C ₃ F ₇ | Me |

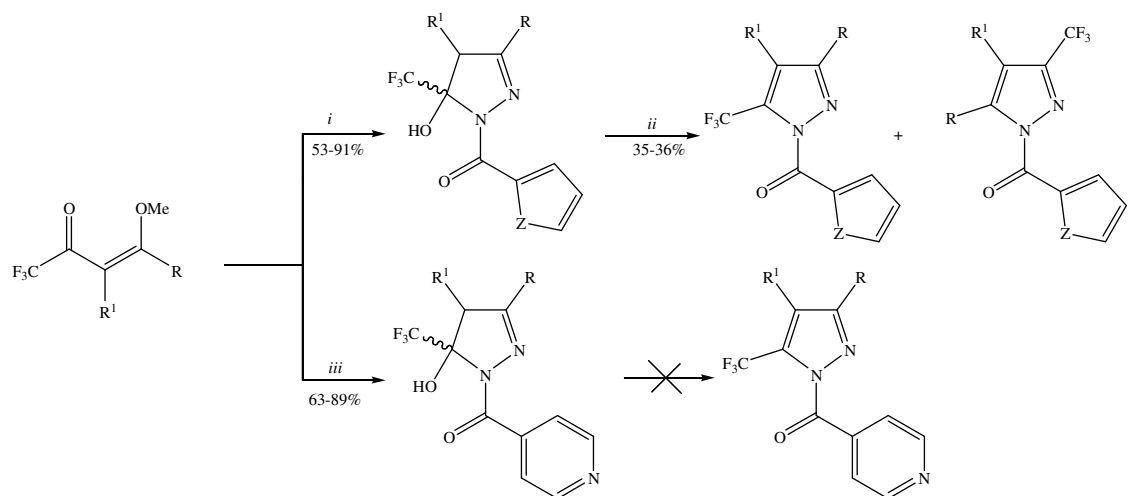
Em 2003, Bonacorso e col.¹⁹¹ sintetizaram uma série de cloretos de 3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-piconoilpirazóis em passo reacional único e com bons rendimentos (82-89%), a partir da reação entre 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-onas e 2-piridinocarboxiamidrazona, utilizando uma solução de etanol e ácido clorídrico como solvente (Esquema 13).

Esquema 13:



Em 2005 e 2008, Bonacorso e col.^{19f,19o,19q}, propuseram a síntese de séries de 1-(2-tenoil)-, 1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)-3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas com tenoilhidrazina, furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente. As três séries de compostos foram obtidas utilizando relação molar de 1:1 entre as hidrazinas e enonas, metanol como solvente e levando a obtenção dos produtos de maneira regioseletiva, em passo reacional único com rendimentos de moderados a bons. As 2-pirazolinas foram submetidas a condições de desidratação para obtenção do pirazol utilizando clorofórmio e pentóxido de fósforo a 65 °C por 24 horas. A reação de eliminação não ocorreu para o isonicotinoil-pirazol, entretanto a desidratação de tenoil- e furoilpirazóis levou a uma mistura de dois isômeros (1:1). A série de compostos derivada da isonicotinoilhidrazina foi submetida a ensaios biológicos contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, e alguns derivados apresentaram ótima atividade antibacteriana *in vitro*^{19s} (Esquema 14).

Esquema 14:



| | | | | | | | | | | |
|----------------|---|----|----|------|-------|-----|--------|------|--------------------|------|
| R | H | Me | Ph | 4- | 4- | 4- | 4-ClPh | 4- | 4- | 4- |
| | | | | MePh | MeOPh | FPh | | BrPh | NO ₂ Ph | MePh |
| R ¹ | H | H | H | H | H | H | H | H | H | Me |

i = NH₂NHCOC₄H₃Z, MeOH, t.a., 48 h; ou 60-65 °C, 16 h.

ii = P₂O₅, CHCl₃, 65 °C, 24 h.

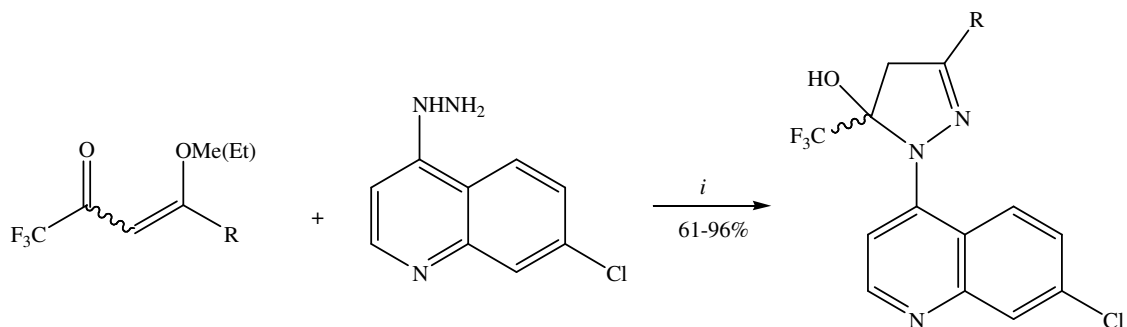
iii = NH₂NHCOC₅H₄N, MeOH, t.a.; ou 60-65 °C, 16 h.

R = H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-NO₂Ph

R¹ = H, Me; Z = O, S

Bonacorso e col.^{26b}, também em 2005, publicaram a reação entre 4-hidrazino-7-cloroquinolina e uma série de enonas trifluormetiladas, levando a formação de uma série de pirazóis trifluormetilados, os quais possuem alta atividade antimalarial³⁹. A reação foi realizada em refluxo de metanol e os produtos foram obtidos com bons rendimentos (61-96%) (Esquema 15).

Esquema 15:

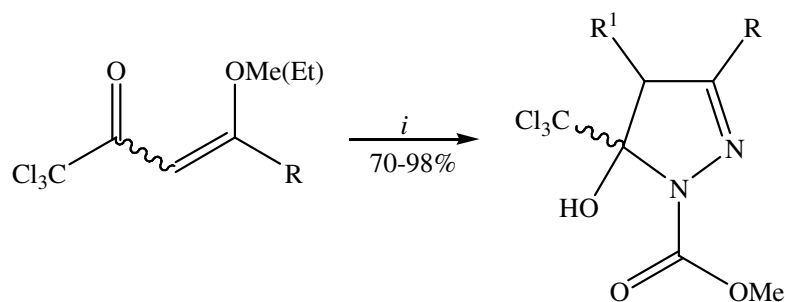


i = 4-hidrazina-7-cloroquinolina, MeOH, 68°C, 15–30 min (61-96%).

R = Me, Ph, 4-MePh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-OMePh, 4-NO₂Ph,
4,4'-bifenil, 1-naftil, 2-tienil, 2-furil

Em 2006, Martins e col.^{19p} sintetizaram uma série de 5-triclorometil-5-hidrôxi-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis, utilizando energia proveniente da irradiação de microondas, como mostrado no Esquema 16. A reação entre as 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-buten-2-onas e carboximetilhidrazina foi realizada em um forno de microondas doméstico sem a necessidade do uso de solvente. O uso desta metodologia proporcionou um menor tempo de reação e maior rendimento dos produtos, quando comparados com o método convencional que necessita de 24 horas para que a reação esteja completa.

Esquema 16:

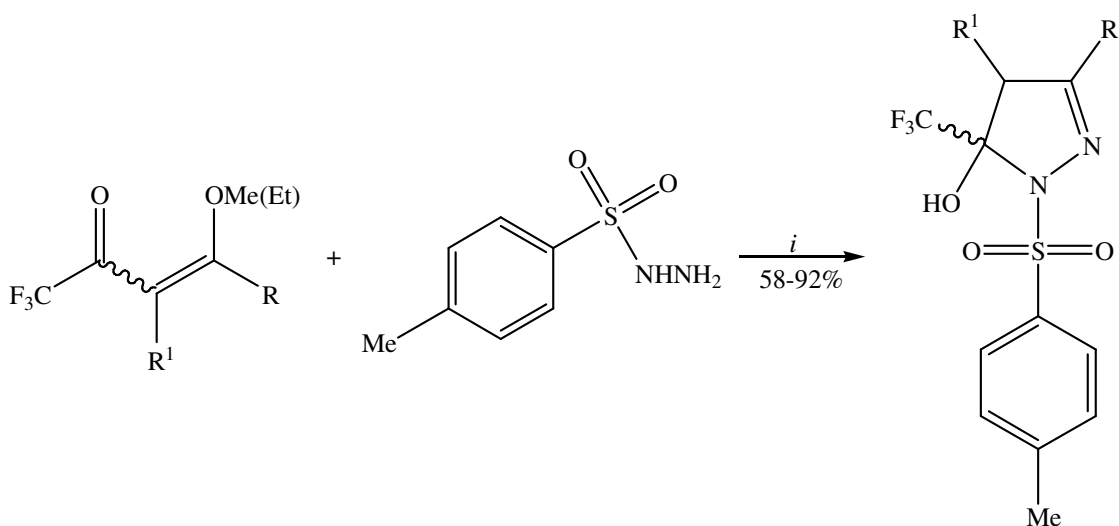


i = NH₂NHCO₂Me, 45 W, 50-55°C, 6 min.

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|----|----|----|--------------|------------------|----|--------------|--------------|----|----|----------------------|
| R | H | Me | Et | Pr | <i>i</i> -Pr | <i>ciclo</i> -Pr | Bu | <i>i</i> -Bu | <i>t</i> -Bu | H | Ph | 4-NO ₂ Ph |
| R ¹ | H | H | H | H | H | H | H | H | H | Me | H | H |

Em 2006, Bonacorso e col.^{19q} sintetizaram uma série de 3-alkil(aril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da ciclocondensação das 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com 4-tosilhidrazina, em tolueno como solvente. Os compostos sintetizados tiveram suas atividades avaliadas *in vitro* contra fungos e bactérias, os quais evidenciaram alta atividade frente a bactérias gram-positivas. O composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol apresentou uma atividade promissora nos ensaios realizados, onde mostrou-se importante por conferir alta sensibilidade das bactérias ao compostos em estudo. Sendo, que a quantidade mínima para inibir o crescimento de *Staphilococcus aureus* foi de 0,78 µg/ml (Esquema 17).

Esquema 17:

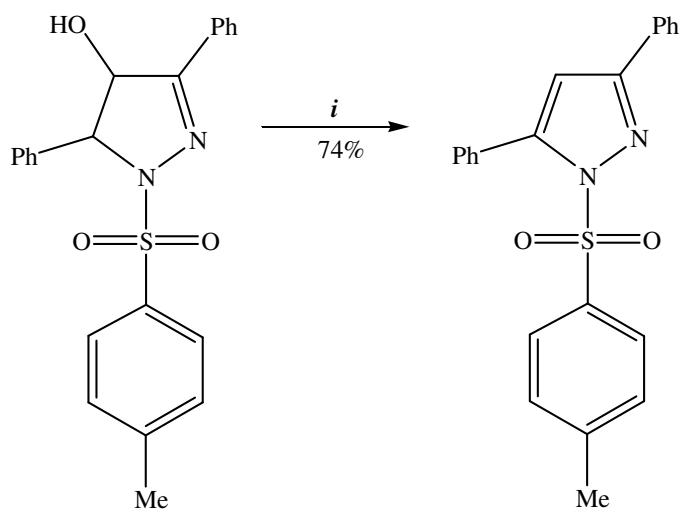


i = Tolueno, refluxo, 4 h.

| | | | | | | | | | |
|----------------|---|----|----|--------|---------|--------|--------|-------|----|
| R | H | Me | Ph | 4-MePh | 4-OMePh | 4-BrPh | 4-ClPh | 4-FPh | H |
| R ¹ | H | H | H | H | H | H | H | H | Ph |

Padwa⁴⁰, em 1965, realizou a desidratação intramolecular da 4-hidroxipirazolina com cloreto de tionila, piridina, benzeno como solvente, sob refluxo por uma hora resultando em 1-*p*-toluenosulfonil-3,5-difenilpirazol, com excelente rendimento (Esquema 18).

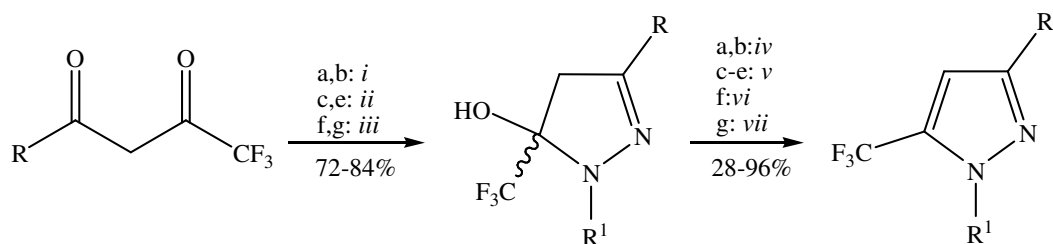
Esquema 18:



i = Piridina, benzeno, SOCl₂, 1h, 80°C.

Em 1999, Singh e col.³⁷ sintetizaram uma série de 5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-pirazóis utilizando hidrazinas substituídas, com posterior desidratação em meios ácidos, originando dessa forma pirazóis (Esquema 19).

Esquema 19:



i = NH₂NH₂, EtOH, 2h;

ii = NH₂NH₂, Et₂O, 3,5 h, t.a.;

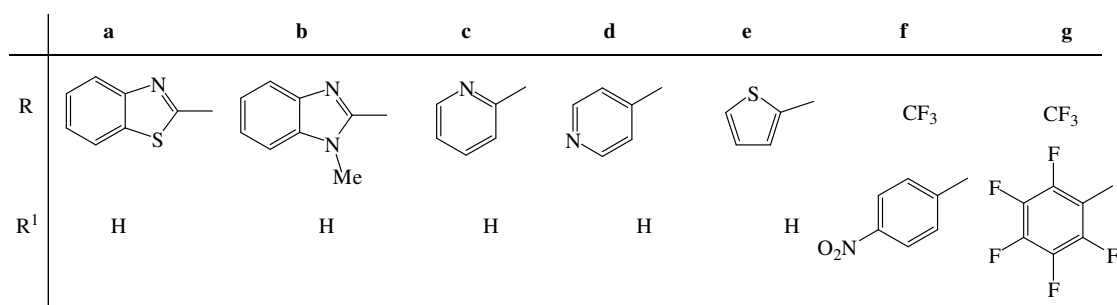
iii = R¹NHNH₂, EtOH, refluxo, 5h

iv = AcOH, EtOH, refluxo, 5h

v = H₂SO₄ conc., EtOH, refluxo, 30 min.

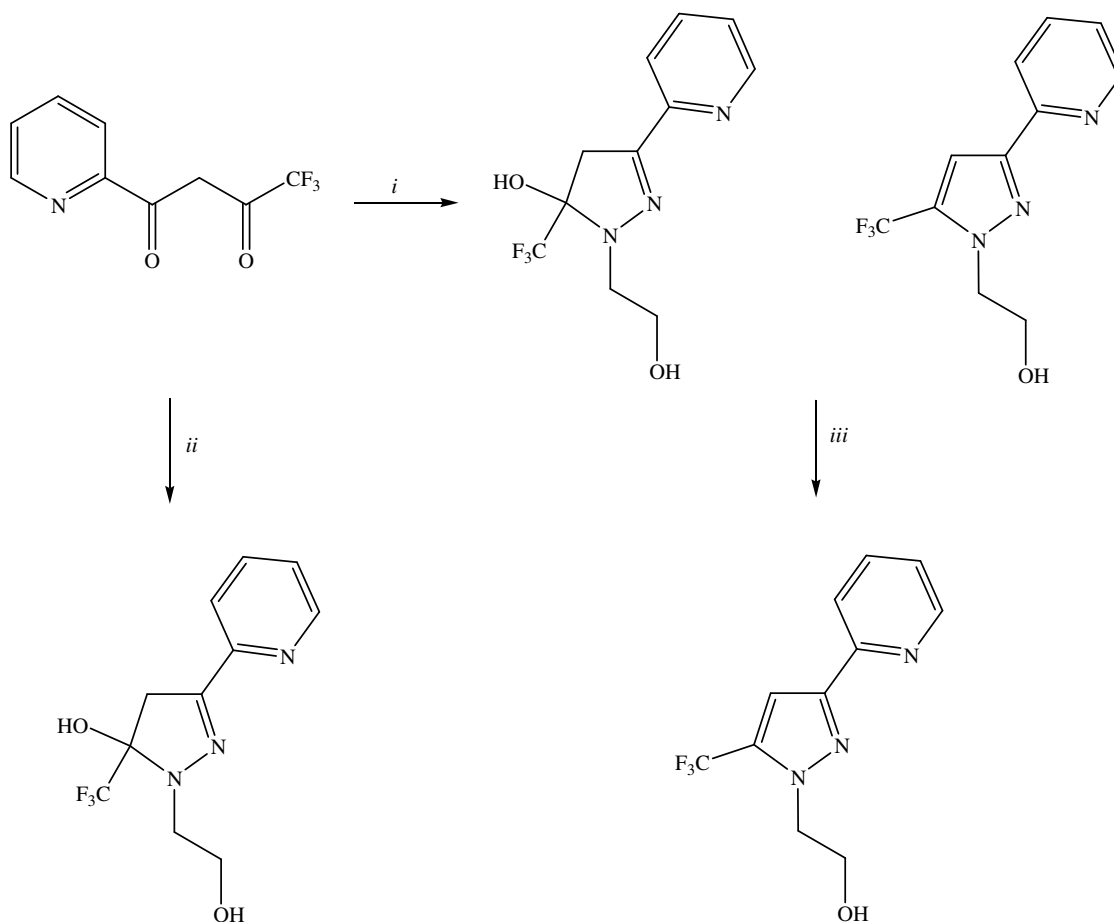
vi = HCl_{aq}, EtOH, refluxo, 3 dias

vii = Ac₂O, AcOH, refluxo, 16 h.



Em 2007, Montoya e col.⁴¹ testaram hidrazina monossubstituída com uma β-dicetona não simétrica, com o objetivo de avaliar ou não a formação de pirazóis isoméricos, dependendo do sítio de ataque nucleofílico inicial. A partir deste teste ocorreu a síntese de dois compostos: 2-(2-hidroxi-etil)-3-piridin-2-il-5-trifluorometil-4,5-diidropirazol e 2-(3-piridin-2-il-5-trifluorometil-pirazol-1-il)etanol, na proporção de 2:8. Mas outros testes confirmaram que o composto hidroxilado pode ser obtido de forma pura utilizando outras condições reacionais (Esquema 20).

Esquema 20:



i = $\text{NH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 25 °C, 15 h

ii = $\text{NH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 0 °C, 7 h

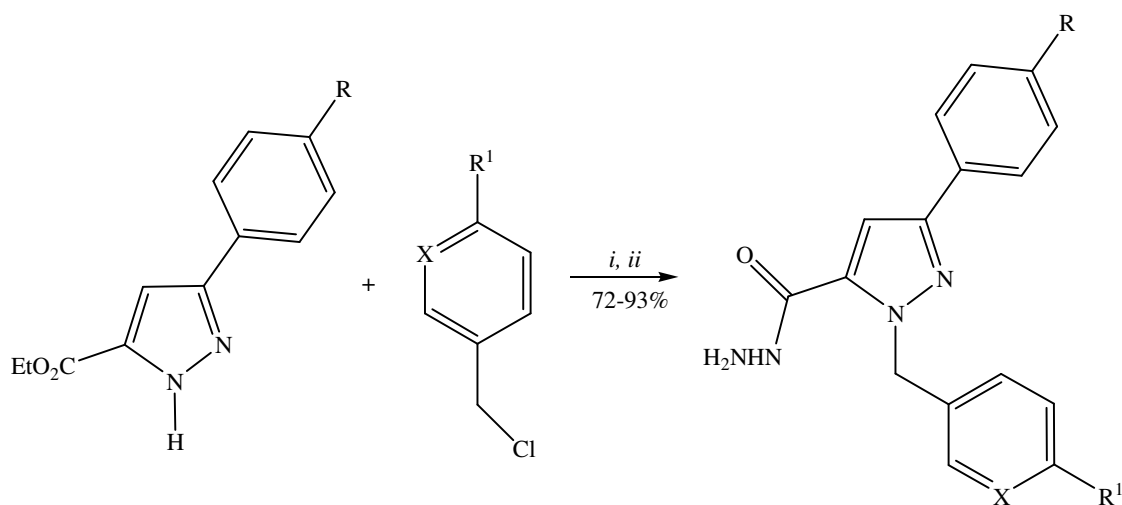
iii = Cromatografia com sílica-gel

2.4. Síntese de Hidrazino-1H-pirazóis e Bis-1H-pirazóis

Na literatura existem poucos trabalhos acerca de Hidrazino-1H-pirazóis e Bis-1H-pirazóis, mais especificamente, compostos com o grupo trialometil são praticamente inéditos. Nesta revisão de literatura será abordado trabalhos relacionados diretamente as estruturas citadas e que apresentem em sua estrutura molecular ligantes carbonil derivados (Z).

Em 2007, Xia e col.⁵ sintetizaram uma série de 1-metil(aril)-3-aril-1*H*-pirazol-5-carbohidrazida a partir de reações de substituições entre pirazóis previamente sintetizados e aril derivados com substituinte clorado, em meio básico e acetonitrila como solvente. A próxima fase, consistiu na condensação entre hidrazina hidratada com o éster ligado na posição anelar 5 do pirazol (Esquema 21).

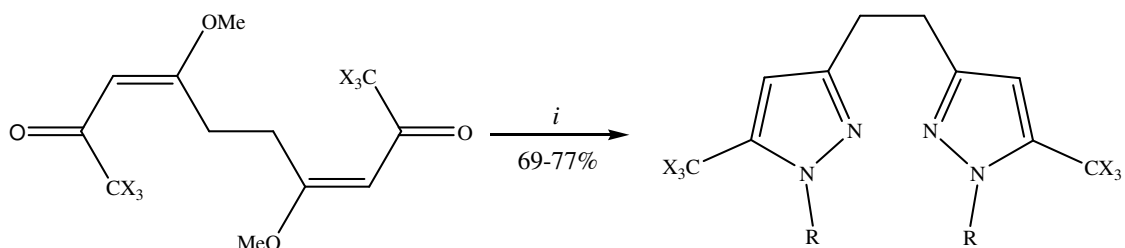
Esquema 21:



i = K₂CO₃, MeCN, refluxo
ii = NH₂NH₂ · H₂O, MeOH, refluxo, 4h.

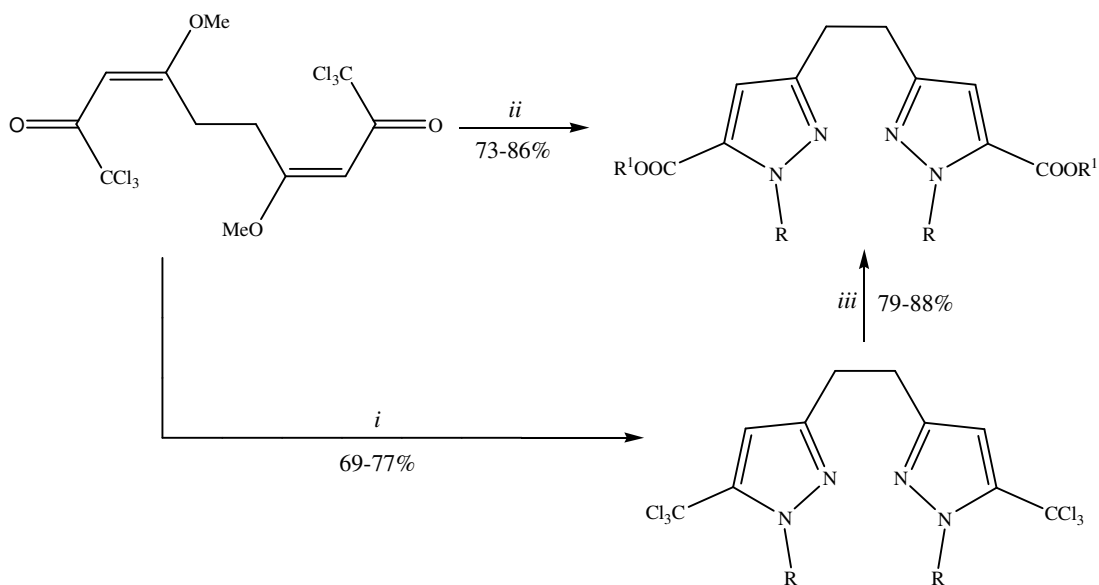
R = H, Cl, OMe; R¹ = H, *t*-Bu, C; X = C, N

Martins e col.³⁶, em 2005 reportam a síntese de uma série de 1,2-Bispirazolil etano a partir de reações de ciclocondensação entre 1,1,1,10,10,10-hexahalo-4,7-dimetoxideca-3,7-dien-2,9-diona e hidrazina ou fenil hidrazina, em clorofórmio, a temperatura de 0 °C, tempo reacional de 4 horas, na proporção molar de 1:2, respectivamente (Esquema 22).

Esquema 22:

$i = NH_2NH_2R, CHCl_3, 0\text{ }^\circ C, 4\text{ horas.}$

Nesta mesma publicação, ainda é descrita uma série de 5-alcoxicarbonil pirazóis, sintetizados diretamente a partir de ciclocondensação entre 1,1,1,10,10,10-hexacloro-4,7-dimetoxideca-3,7-dien-2,9-diona e hidrazina e fenil hidrazina, em meio que emprega metanol e piridina, em refluxo, por 24 horas. Nestas condições reacionais é observada a hidrólise do grupo triclorometil. Outro método para a síntese de 5-carboxipirazóis, é o tratamento de 5-triclorometilpirazóis com piridina e o corresponde álcool (Esquema 23).

Esquema 23:

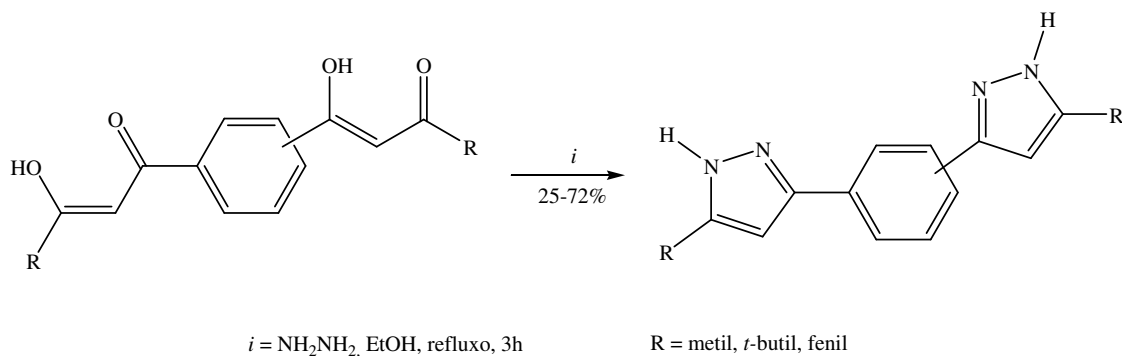
$i = NH_2NH_2R, CHCl_3, 0\text{ }^\circ C, 4\text{ horas.}$

$ii = NH_2NH_2R, \text{piridina}, R^1OH, \text{refluxo}, 24\text{ horas.}$

$iii = \text{Piridina}, R^1OH, \text{reflux}, 4\text{ horas.}$

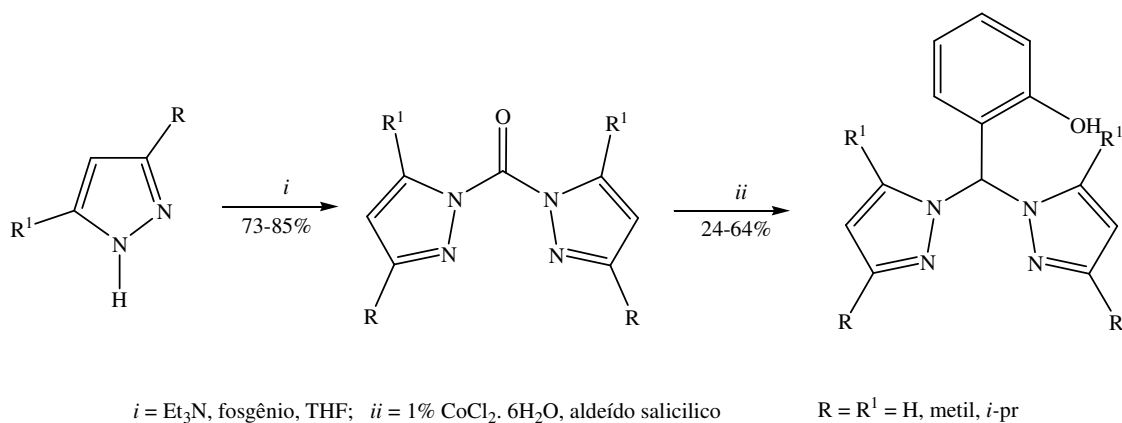
Hayter et al.^{9c}, em 2006, descrevem a síntese de Bis-3-alkil(aril)-pirazolil benzeno a partir de reações de ciclocondensação entre hidrazina e Bis-(β-dicetonas), em etanol, refluxo por 3 horas, proporção molar de 1:2, respectivamente (Esquema 24).

Esquema 24:



Em 1997, Carrano et al.^{9a-b} descrevem a síntese completa de ligantes metálicos 2-hidroxifenil-bis-pirazolil metano. Estes, isolados a partir de reações de substituição entre 1*H*-pirazóis assimétricos e foscênio, em piridina, THF anidro como solvente e tempo reacional de 5 horas. Esta sendo a primeira etapa, e posterior reação de acoplamento, via cloreto de cobalto, isolando o ligante desejado (Esquema 25).

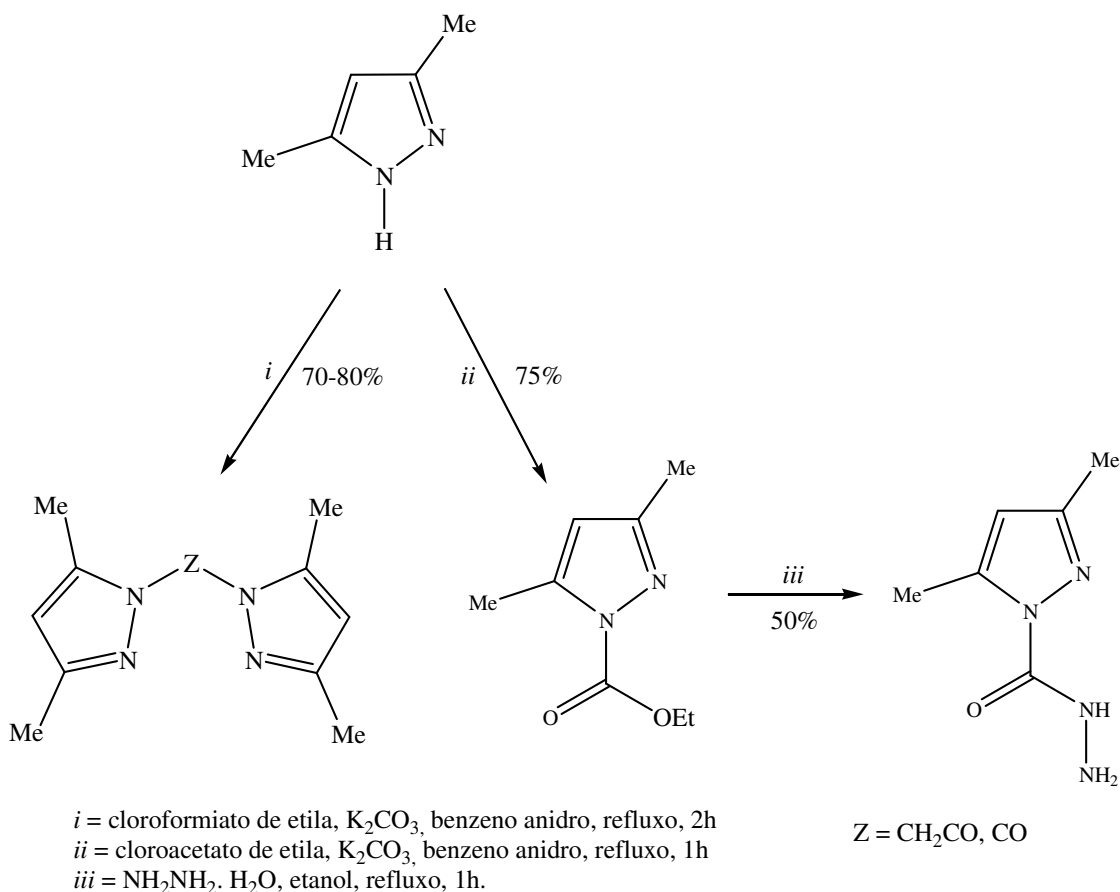
Esquema 25:



Soliman e Darwish¹² reportam a síntese de Hidrazino-1*H*-pirazóis e Bis-1*H*-pirazóis, a partir de 3,5-dimetilpirazol, que apresentaram pronunciada atividade

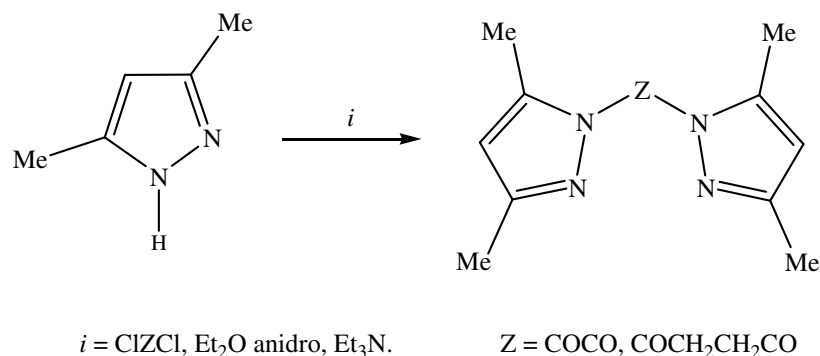
antidiabética. Inicialmente, é descrita a síntese de Bis-3,5-dimetilpirazóis, a partir de reações de substituição entre cloroformiato de etila e 3,5-dimetilpirazol, na proporção molar de 1:2, respectivamente, utilizando carbonato de potássio, benzeno anidro, refluxo e tempo reacional de 1h. Na seqüência, é apresentada a síntese de 3,5-dimetilpirazol-1-carbohidrazida a partir de reação de substituição entre 3,5-dimetilpirazol e cloroacetato de etila, isolando assim o éster intermediário. Este produto foi obtido devido a adição lenta dos reagentes à baixa temperatura (0 °C) e excesso de cloroacetato de etila. Na seqüência, nova substituição com hidrazina hidratada, em etanol, refluxo e tempo reacional de 1h, isolando assim o composto desejado (Esquema 26).

Esquema 26:



Em 1972, Lotti e Vezzosi¹¹ descrevem a síntese de novos Bis-3,5-alquil(aril)pirazóis a partir de reações de substituição entre 3,5- alquil(aril)pirazóis e cloretos derivados, usando éter etílico anidro como solvente e piridina. Os compostos

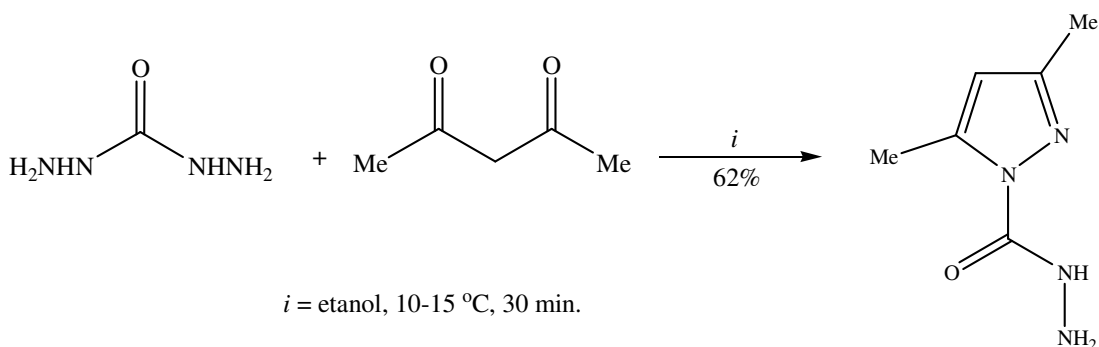
sintetizados apresentaram atividade hipoglicêmica, comparadas a da Tolbutamida® (Esquema 27).



Esquema 27:

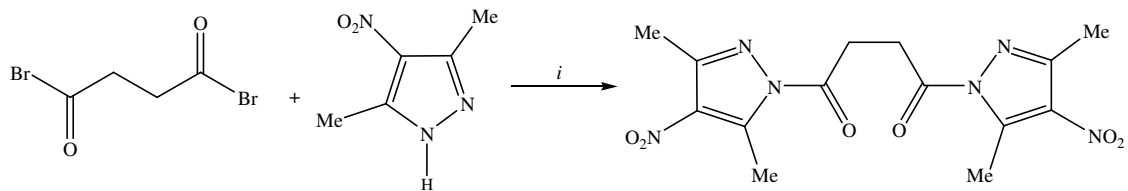
Wright e col.¹³ descrevem a síntese de 3,5-dimetilpirazol-1-carbohidrazida, a partir de reações de ciclocondensação entre carbohidrazida e 2,4-pentanodiona, em etanol, a temperatura de 10-15 °C, tempo reacional de 30 minutos e proporção molar de 1:2, respectivamente. O composto apresenta atividade antidiabética (Esquema 28).

Esquema 28:



Em 1961, Wright¹⁰ apresenta a síntese de 1,1'-succinil-Bis-nitropirazol, sintetizado a partir de reação de substituição entre 3,5-dimetil-4-nitropirazol e dibrometo succínico, em acetona anidra, a temperatura de 20 °C, e proporção molar de 2:1, respectivamente. Este Bis-nitropirazol apresentou atividade anti-protozoária (Esquema 29).

Esquema 29:



i = acetona anidra, 20 °C.

_____ **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais.

A identificação dos compostos foi feita por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13, Difração de Raios-X e suas purezas comprovadas por Análise Elementar.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de uma série de 4-alquil[aril(heteroaril)]-4-metóxi(etóxi)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**1** e **2**) a partir da reação de acilação de acetais e enoléteres, conforme metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*^{22,23} e sistematizada por Martins *et al.*^{16,23-26}.

Na seqüência, apresenta-se a síntese das Bis-pirazolinas trialometiladas (**6**, **8**, **10**, **14** e **16**) obtidas a partir de reação de ciclocondensação entre as enonas (**1** e **2**) e os nucleófilos di-hidrazida oxálica, di-hidrazida succínica e carbohidrazida, respectivamente.

Numa etapa subsequente, serão apresentados os resultados da reação de desidratação intramolecular das Bis-Pirazolinas (**6**, **8**, **10**, **14** e **16**) para obtenção dos Bis-Pirazóis Trialometilados (**7**, **9**, **11** e **15**).

Ainda, é descrita a síntese direta de Bis-Pirazóis Trialometilados (**3** e **5**), obtidos a partir de reação de ciclocondensação entre as vinil cetonas trialometiladas (**1** e **2**) com o nucleófilo cloridrato de 1,3-diaminoguanidina.

Também, será apresentada a síntese quimiosseletiva dos compostos trifluormetilados (**12** e **18**) e posterior reação de ciclocondensação com enonas triclometiladas para obtenção de Bis-Pirazolinas triflúor e triclorometiladas (**13**).

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo normas estabelecidas pela IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), representadas no Esquema 30 e Tabela 01 .

Esquema 30:

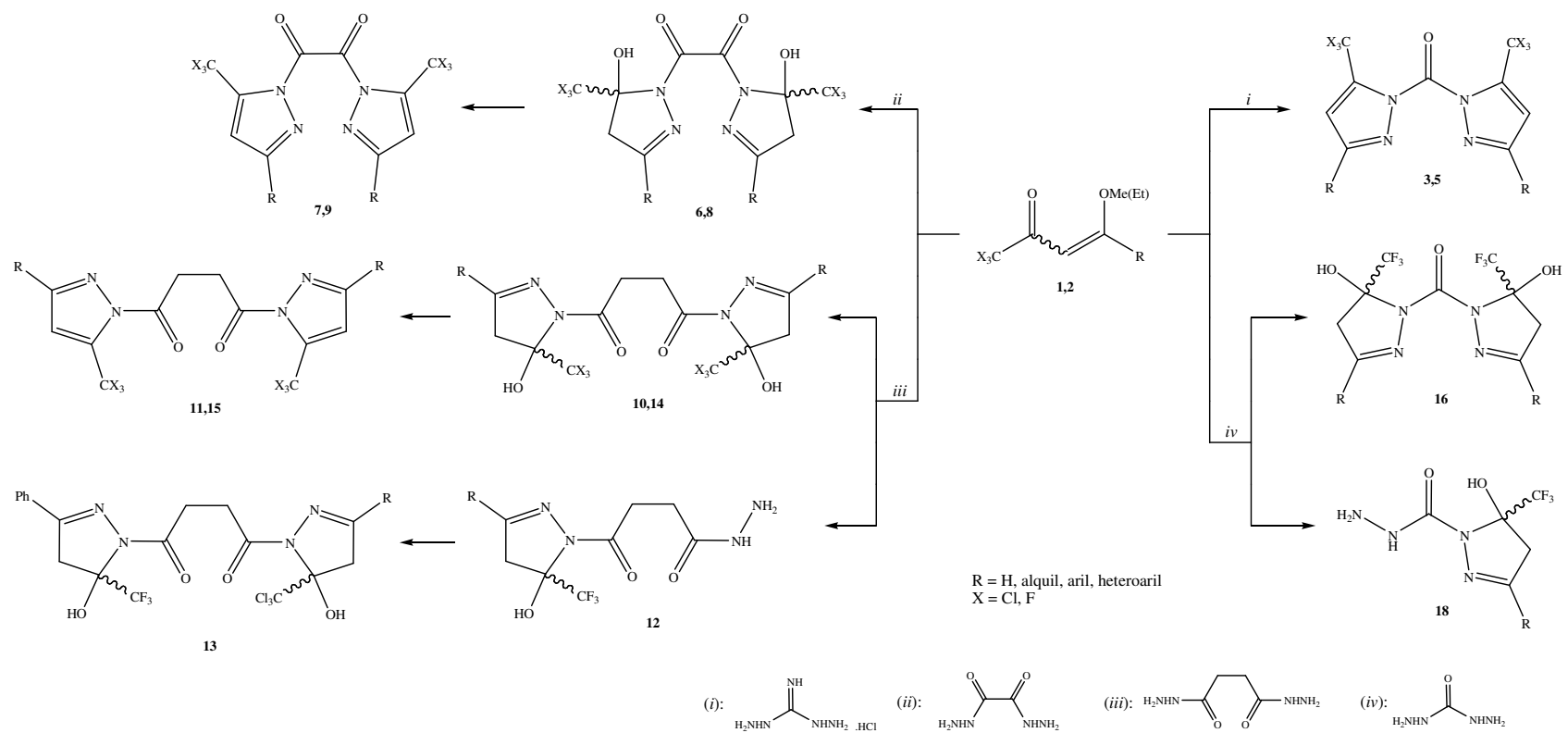


Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos (1-18)

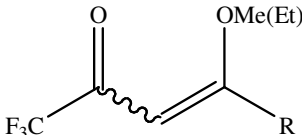
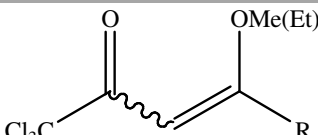
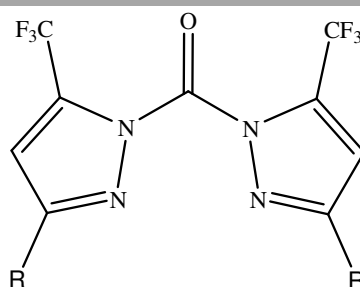
| Composto | Nomenclatura |
|---|---|
|  | |
| 1a | (<i>E</i>)-4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona |
| 1b | 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona |
| 1c | 4-fenil-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1d | 1,1,1-trifluor-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1e | 1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona |
| 1f | 1,1,1-trifluor-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1g | 4-(4-clorofenil)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1h | 4-(4-bromofenil)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1i | 1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona |
| 1j | 4-(4,4'-bifenil)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1k | 1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(1-naftil)-3-buten-2-ona |
| 1l | 1,1,1-trifluor-4-(2-furil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 1m | 1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-ona |
|  | |
| 2a | (<i>E</i>)-1,1,1-tricloro-4-etóxi-3-buten-2-ona |
| 2b | 1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona |

Tabela 01 - Continuação

| Composto | Nomenclatura |
|-----------|---|
| 2c | 1,1,1-tricloro-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 2d | 1,1,1-tricloro-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 2e | 1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona |
| 2f | 1,1,1-tricloro-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 2g | 1,1,1-tricloro-3-4-(4-clorofenil)-4-metóxi-buten-2-ona |
| 2j | 1,1,1-tricloro-4-(4,4'-bifenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 2k | 1,1,1-tricloro-4-(1-naftil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 2l | 1,1,1-tricloro-4-(2-furil)-4-metóxi-3-buten-2-ona |
| 2m | 4-metóxi-1,1,1-tricloro-4-(2-tienil)- 3-buten-2-ona |



| | |
|-----------|---|
| 3c | Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 3d | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 3e | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 3f | Carbonil-1,1'-Bis-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 3i | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 3j | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(4-Bifenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 3k | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(1-Naftil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 3l | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(2-Furil)- 1 <i>H</i> -pirazol |
| 3m | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(2-Tienil)- 1 <i>H</i> -pirazol |

Tabela 01 - Continuação

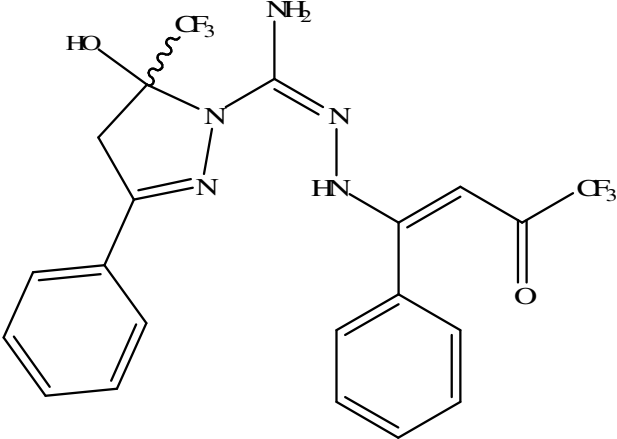
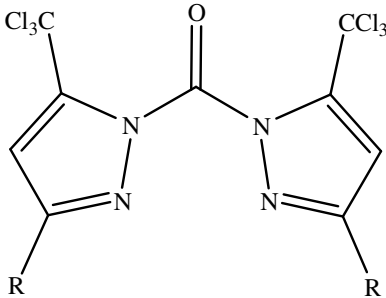
| Composto | Nomenclatura |
|--|--|
|  | <p>4c N'-(1-fenilbutilidenoamino-4,4,4-trifluor-3-oxo)-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxamida</p> |
|  | <p>5c Carbonil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1H-pirazol 5d Carbonil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol 5g Carbonil-1,1'-Bis-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-1H-pirazol 5h Carbonil-1,1'-Bis-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-1H-pirazol 5i Carbonil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol 5m Carbonil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(2-Tienil)-1H-pirazol</p> |

Tabela 01 - Continuação

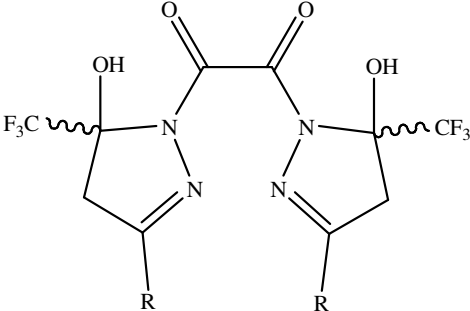
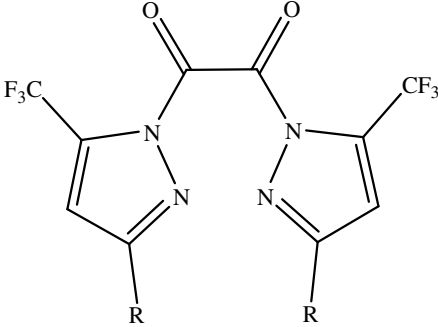
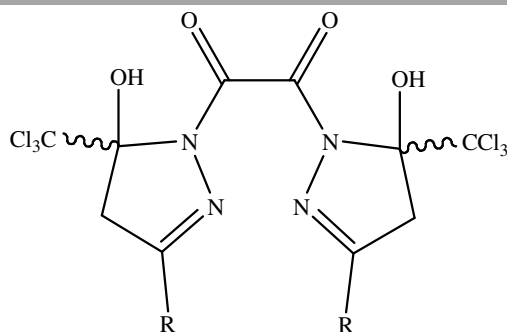
| Composto | Nomenclatura |
|--|---|
|  | |
| 6a | Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 6b | Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 6c | Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 6f | Oxalil-1,1'-Bis-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 6g | Oxalil-1,1'-Bis-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 6i | Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 6j | Oxalil-1,1'-Bis-3-(4,4'-bifenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 6l | Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
|  | |

Tabela 01 - Continuação

| Composto | Nomenclatura |
|-----------|--|
| 7c | Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 7i | Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol |



| | |
|-----------|---|
| 8a | Oxalil-1,1'-Bis-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 8b | Oxalil-1,1'-Bis-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 8c | Oxalil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 8f | Oxalil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 8g | Oxalil-1,1'-Bis-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 8h | Oxalil-1,1'-Bis-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |

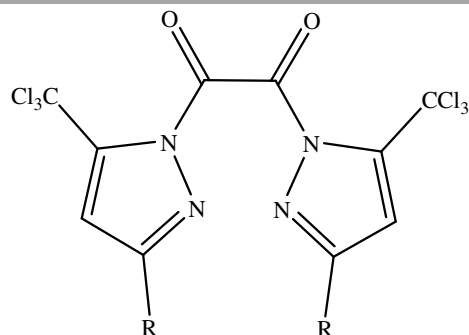


Tabela 01 - Continuação

| Composto | Nomenclatura |
|------------|--|
| 9c | Oxalil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 9g | Oxalil-1,1'-Bis-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 9h | Oxalil-1,1'-Bis-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-1 <i>H</i> -pirazol |
| | |
| 10a | Succinil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 10b | Succinil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 10c | Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 10e | Succinil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 10f | Succinil-1,1'-Bis-3-(4-flúorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 10g | Succinil-1,1'-Bis-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 10k | Succinil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(1-naftil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 10l | Succinil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol |

Tabela 01 - Continuação

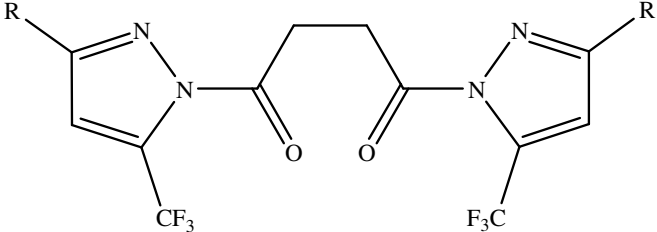
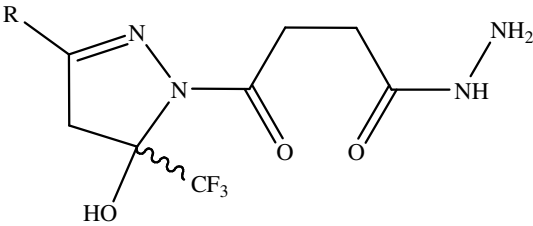
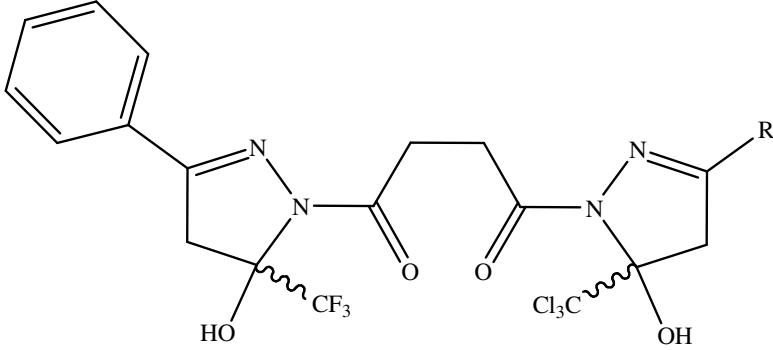
| Composto | Nomenclatura |
|--|--|
|  | |
| 11c | Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 11f | Succinil-1,1'-Bis-3-(4-flúorfenil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol |
|  | |
| 12c | 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1 <i>H</i> -pirazol |
| 12e | 3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1 <i>H</i> -pirazol |
| 12i | 5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(4-nitrofenil)-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1 <i>H</i> -pirazol |
|  | |

Tabela 01 - Continuação

| Composto | Nomenclatura |
|------------|---|
| 13b | Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol-1'-(5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i>)-pirazol |
| 13c | Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i>)-pirazol |
| | |
| 14b | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 14c | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 14f | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(4-flúorfenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 14g | Succinil-1,1'-Bis-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 14i | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 14l | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(2-furil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 14m | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol |

Tabela 01 - Continuação

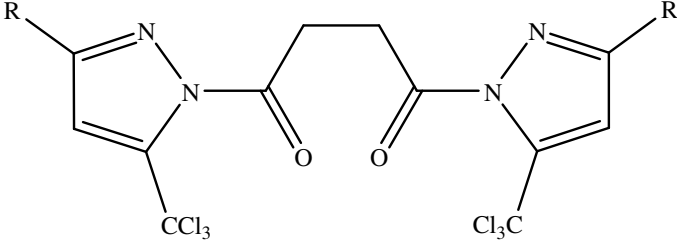
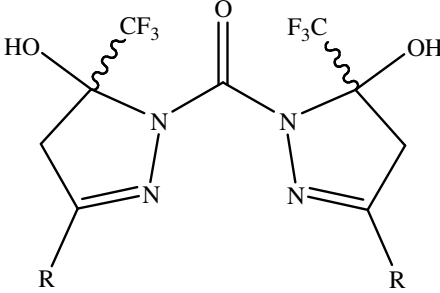
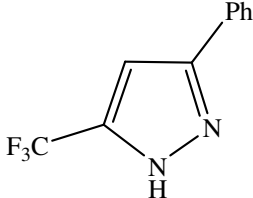
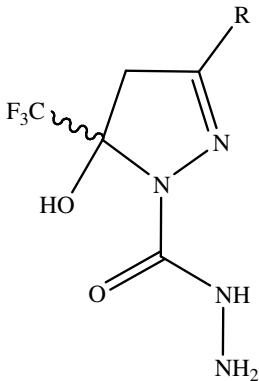
| Composto | Nomenclatura |
|---|--|
|  <p>The structure shows a central succinyl chain (a four-membered ring with two carbonyl groups) connected to two 1H-pyrazole rings. Each pyrazole ring has a trichloromethyl group (CCl₃) at the 5-position and an R group at the 3-position.</p> | |
| 15c | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol |
| 15f | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
| 15i | Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol |
|  <p>The structure shows a central carbonyl group (C=O) connected to two 1H-pyrazole rings. Each pyrazole ring has a trifluoromethyl group (CF₃) and a hydroxyl group (OH) at the 5-position and an R group at the 3-position.</p> | |
| 16a | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 16c | Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 16h | Carbonil-1,1'-Bis-3-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol |
| 16j | Carbonil-1,1'-Bis-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(4,4'-bifenil)-1 <i>H</i> -pirazol |

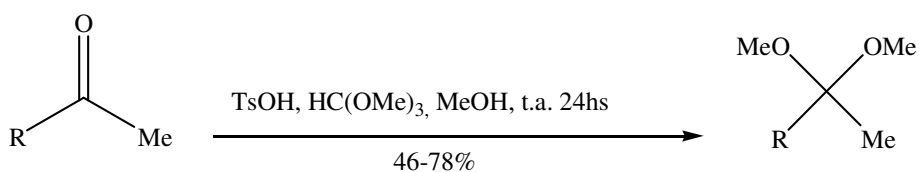
Tabela 01 - Continuação

| Composto | Nomenclatura |
|--|---|
|  | |
| 17c | 3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol |
|  | |
| 18b | 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida |
| 18c | 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida |
| 18e | 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida |
| 18g | 5-trifluormetil-3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida |
| 18l | 5-trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida |
| 18m | 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbohidrazida |

3.2. Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 31) foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins *et al.*^{16a-c}, Bonacorso *et al.*^{16d,26a,26b} e Flores *et al.*^{16e}, a partir de cetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido p-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente de (25°C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos estão de acordo com dados da literatura.

Esquema 31:



R = Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh,
4-NO₂Ph, 4,4'-Bifenil, 1-Naftil, 2-Furil, 2-Tienil

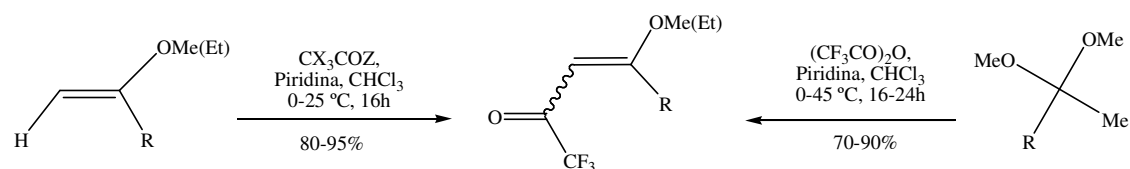
3.3. Síntese de 4-aryl(heteroaryl)-4-metóxi(etóxi)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas^{16a-d,23-26} (1,2)

A síntese dos compostos (1a-m) e (2a-m), está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIMHE.

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila a uma mistura de acetal ou enoléter, piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura permaneceu durante 16 horas, a 45° C para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados conforme técnica mostrada no tópico anterior; 16 horas à temperatura ambiente para os enoléteres adquiridos comercialmente. Os produtos foram purificados por meio de destilação à

pressão reduzida (**1a-h**, **1l-m**, **2a-b**, **2l-m**) ou cristalização em metanol (**1i-k**, **2c-k**). A literatura cita rendimentos, na faixa de 80 a 94%, nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos (70-90%) (Esquema 32).

Esquema 32:



| | |
|-------------|-----------------------------|
| 1a-n | |
| 2a-n | |
| X | F Cl |
| Z | CF ₃ COO Cl |

| | | | | | | | |
|------------|----------|----------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|
| 1-2 | a | b | c | d | e | f | g |
| R | H | Me | Ph | 4-MePh | 4-OMePh | 4-FPh | 4-ClPh |
| 1-2 | h | i | j | k | l | m | |
| R | 4-BrPh | 4-NO ₂ Ph | 4,4'-Bifenil | 1-Naftil | 2-Furil | 2-Tienil | |

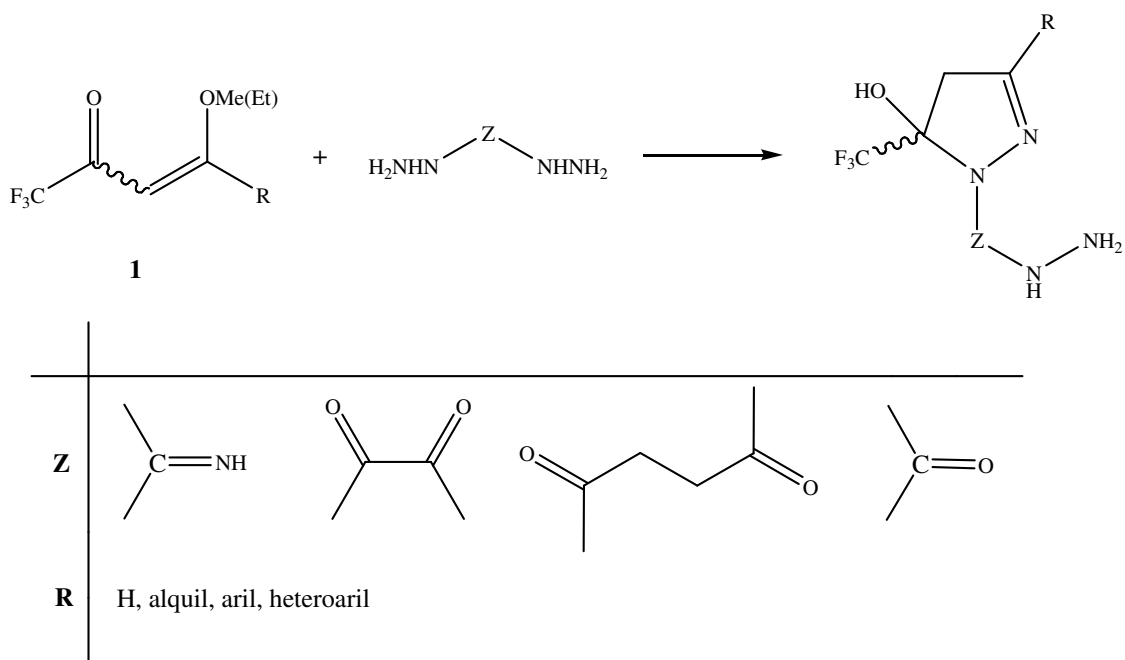
3.4. Aspectos Experimentais Gerais para Síntese de Bis-Pirazóis

Com o objetivo de melhor compreensão do capítulo Discussão dos Resultados, será apresentado abaixo itens acerca da metodologia experimental.

- (a) As condições constantes nas Tabelas 02, 06, 09, 18 e 33 foram determinadas por meio de Cromatografia de Camada Delgada (CCD), e quantidades equimolares de 2:1 entre os compostos (**1**) e (**2**) e os respectivos nucleófilos.
- (b) O objetivo desta tese é a síntese de Bis-pirazóis, entretanto, foi feita a tentativa de obtenção de produtos quimiosseletivos. As tentativas foram realizadas utilizando os precursores (**1**) e todos os nucleófilos

(cloridrato de 1,3-diaminoguanidina, di-hidrazina oxálica, di-hidrazina succínica e carbohidrazida), em quantidades equimolares de 1:1, respectivamente (Esquema 33). Com a metodologia utilizada, foi possível isolar somente os produtos quimiosseletivos (**12** e **18**), derivados dos nucleófilos di-hidrazina succínica e carbohidrazida, respectivamente.

Esquema 33:

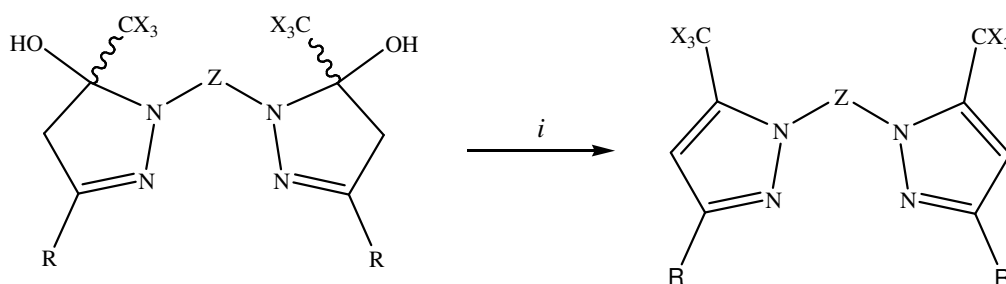


- (c) Os compostos foram elucidados estruturalmente por Espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C {H} e Difração de Raios-X, sendo ainda caracterizados através de Ponto de Fusão. Entretanto, não foi possível a análise por Espectrometria de Massas, pois os compostos citados neste trabalho, ao serem analisados por este método (EI e CI), apresentaram degradação estrutural. Também, devido ao plano de simetria existente nos Bis-1*H*-pirazóis (**3,5-11,14-16**), os espectros de ^1H e ^{13}C apresentam uma equivalência de sinais, ou seja, observa-se deste modo, a leitura espectral de somente um anel pirazólico. A atribuição de sinais para os

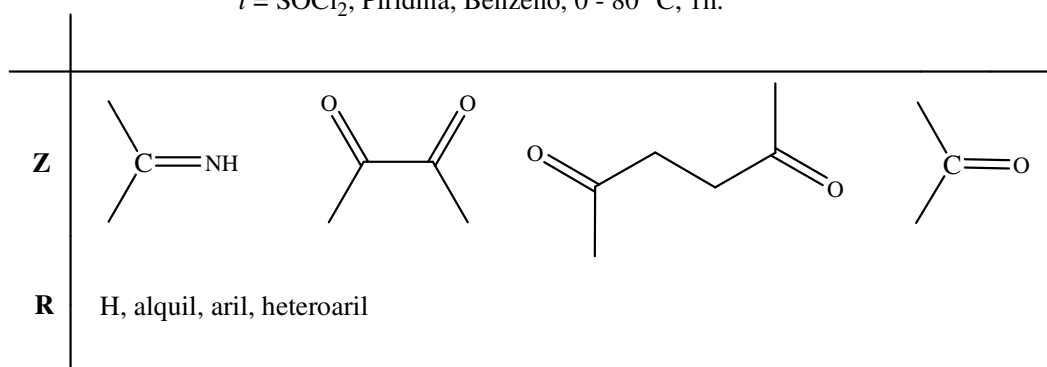
compostos (**3-18**), foram baseados em dados contidos na literatura^{19c-d, 19f, 19l, 19o-q, 26b} para compostos similares.

- (d) As reações de desidratação das Bis-pirazolinas (**6, 8, 10, 14 e 16**) foram desenvolvidas conforme metodologia descrita por Padwa⁴⁰ (Esquema 34). Foram testadas outras metodologias que empregam ácido sulfúrico e ácido acético, as quais não foram eficientes para o isolamento dos Bis-Pirazóis desejados. Na maioria dos casos, foi observado a clivagem da ligação CO – N, formando assim o pirazol sem substituinte na posição anelar 1 (**17**).

Esquema 34:



i = SOCl₂, Piridina, Benzeno, 0 - 80 °C, 1h.

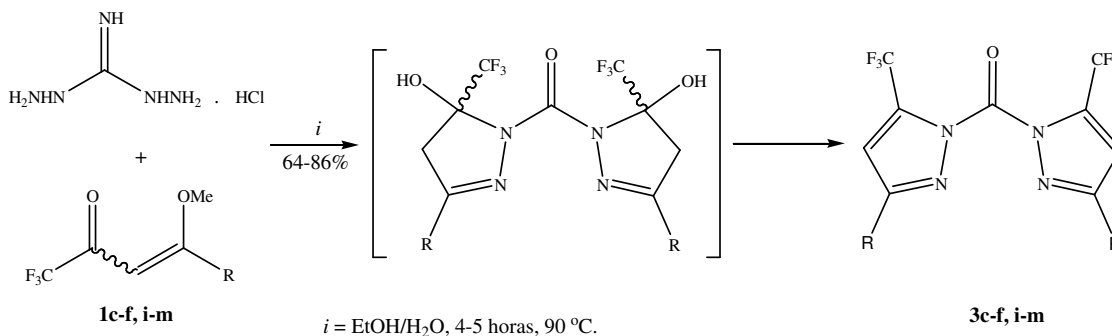


3.5. Reações com o Dinucleófilo Cloridrato de 1,3-Diaminoguanidina

3.5.1. Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (3)

O Esquema 35 apresenta as reações de ciclocondensação entre as 3-aryl(heteroaryl)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-onas (**1c-f**, **i-m**) com cloridrato de 1,3-diaminoguanidina, formando diretamente as Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**3c-f**, **i-m**), não isolando desta maneira as pirazolininas correspondentes.

Esquema 35:



| | | | | | | |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------------------|-----------|
| 1,3 | c | d | e | f | i | j |
| R | Ph | 4-MePh | 4-OMePh | 4-FPh | 4-NO ₂ Ph | 4-Bifenil |
| 1,3 | k | l | m | | | |
| R | 1-Naftil | 2-Furil | 2-Tienil | | | |

Utilizando como precursor sintético as 3-aryl(heteroaryl)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-onas (**1c-f**, **i-m**), foi possível isolar diretamente, em passo reacional único, os Bis-pirazóis (**3c-f**, **i-m**) de maneira regiosseletiva, com o grupo CF₃ na posição 5 do anel pirazolínico.

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto (**1c**) e 1,3-diaminoguanidina cloridrato, levando desta forma a formação de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**3c**) (Esquema 35). Com o objetivo de otimização de

rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais (Tabela 02). A reação número 5, a qual foi executada em etanol/água como solventes, à temperatura de 90 °C, durante 4 horas, demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final obtido com ótima pureza.

Tabela 02 - Otimização da síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**3c**)

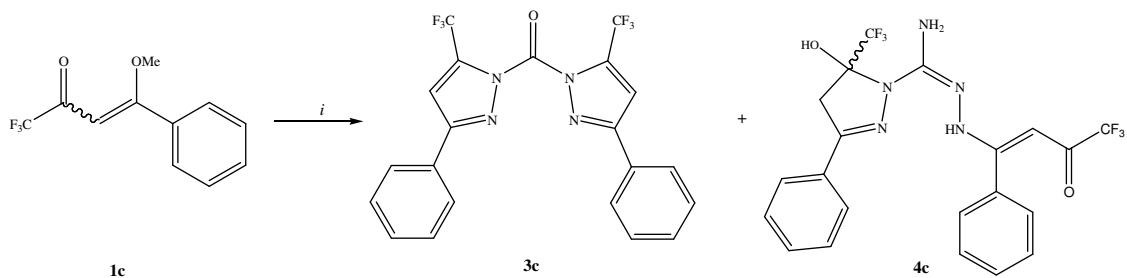
| Reação N° | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | EtOH/H ₂ O | 25 | 4 | a |
| 2 | EtOH/H ₂ O | 25 | 24 | a |
| 3 | EtOH/H ₂ O | 50 | 4 | b |
| 4 | EtOH/H ₂ O | 90 | 3 | c |
| 5 | EtOH/H₂O | 90 | 4 | 75 |
| 6 | EtOH/H ₂ O | 90 | 6 | 75 |

[a] material de partida quase todo recuperado. [b] mistura de material de partida, produto e subprodutos. [c] Mistura de material de partida, produto e intermediário acíclico.

As primeiras condições testadas foram realizadas utilizando a mistura etanol/água (20:1) como solvente, à temperatura ambiente. A escolha de etanol como solvente segue metodologia desenvolvida pelo grupo para síntese de pirazóis. Também, foi adicionado água com o objetivo de hidrólise do grupo imino, conforme trabalho publicado por Bonacorso *et al.*¹⁹¹. Após o término dos tempos reacionais de 4 e 24 horas, o material de partida foi quase todo recuperado. Mesmo aumentando a temperatura para 50 °C, não houve formação suficiente do produto para permitir seu completo isolamento do meio reacional. Após 4 horas de reação a temperatura de 90 °C, isolou-se um sólido amarelo claro, que foi identificado por RMN ¹H como sendo o Bis-pirazol (**3c**) esperado. Após a otimização, a mesma condição reacional foi utilizada de forma eficiente para a síntese dos Bis-Pirazóis (**3d-f, i-m**), com bons rendimentos (Tabela 03)

Entretanto, a condição reacional número 4 forneceu três produtos diferentes. Foi isolado o material de partida, o Bis-Pirazol (**3c**) e também o composto acíclico (**4c**). Este, di-substituído e com apenas um dos lados hidrazino do di-nucleófilo ciclizado (Esquema 36).

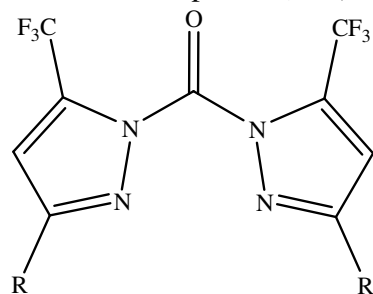
Esquema 36:



i = 1,3-diaminoguanidina . HCl, EtOH/H₂O, 3 horas, 90 °C.

Observa-se ainda a deslocalização do par de elétrons do grupo imino em direção ao nitrogênio, formando assim a função amina. Com o isolamento deste intermediário e elucidação estrutural por Difração de Raios-X (Figura 11), é possível sugerir um possível mecanismo de formação dos Bis-pirazóis (**3,5**).

Tabela 03 – Propriedades Físicas dos compostos (3c-f, i-m)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) |
|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|--|
| 3c | Ph | 75 | 211-212 | C ₂₁ H ₁₂ F ₆ N ₄ O (450,09) |
| 3d | 4-MePh | 80 | 241-243 | C ₂₃ H ₁₆ F ₆ N ₄ O (478,12) |
| 3e | 4-OMePh | 81 | 242-244 | C ₂₃ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₃ (510,11) |
| 3f | 4-FPh | 79 | 179-181 | C ₂₁ H ₁₀ F ₈ N ₄ O (486,07) |
| 3i | 4-NO ₂ Ph | 62 | 258-260 | C ₂₁ H ₁₀ F ₆ N ₄ O ₅ (540,06) |
| 3j | 4,4'-Bifenil | 83 | 170-172 | C ₃₃ H ₂₀ F ₆ N ₄ O (602,15) |
| 3k | Naftil | 74 | 186-188 | C ₂₉ H ₁₆ F ₆ N ₄ O (550,12) |
| 3l | 2-Furil | 67 | 259-261 | C ₁₇ H ₈ F ₆ N ₄ O ₃ (430,05) |
| 3m | 2-Tienil | 86 | 237-239 | C ₁₇ H ₈ F ₆ N ₄ OS ₂ (462,00) |

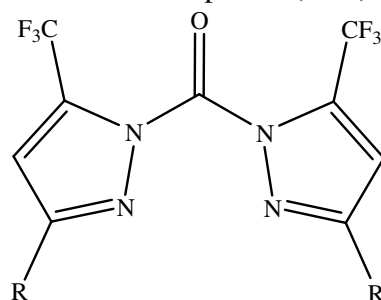
[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.5.1.1. Purificação dos Compostos (3c-f, i-m)

Os compostos (**3c-f, i-m**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em éter di-isopropílico, obtendo-se sólidos brancos e amarelos. A pureza dos compostos (**3c-f, i-m**) não foi

comprovada por Análise Elementar devido a combustão incompleta das amostras analisadas. De acordo com dados experimentais, os compostos (**3c-d**) não apresentam em sua estrutura átomos de nitrogênio, conforme dados da Tabela 04. Entretanto, com a análise espectroscópica, evidencia-se claramente a síntese dos compostos preteridos, pois, em comparação com dados dispostos na literatura observa-se grande semelhança espectroscópica entre os compostos sintetizados e os já descritos.

Tabela 04 – Propriedades Físicas dos compostos (**3c-d**).



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|-----------|--------|---------------------|---------------------|---|---------------------------------|--------------|---------------|
| | | | | | C | H | N |
| 3c | Ph | 75 | 211-212 | C ₂₁ H ₁₂ F ₆ N ₄ O (450,09) | 56,01 42,28 | 2,69 2,79 | 12,44 1,08 |
| 3d | 4-MePh | 80 | 241-243 | C ₂₃ H ₁₆ F ₆ N ₄ O (478,12) | 57,74 45,63 | 3,37 2,84 | 11,71 0,63 |

3.5.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**3c-f, i-m**)

A identificação dos compostos (**3c-f, i-m**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 05, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**3c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto (**3c**) mostrou um multiplete em 7,75-7-79 ppm referente a quatro hidrogênios das fenilas, outro multiplete na região de 7,38-7,42 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas e um singlete em 5,94 ppm referente aos hidrogênios H-4 (Figura 09).

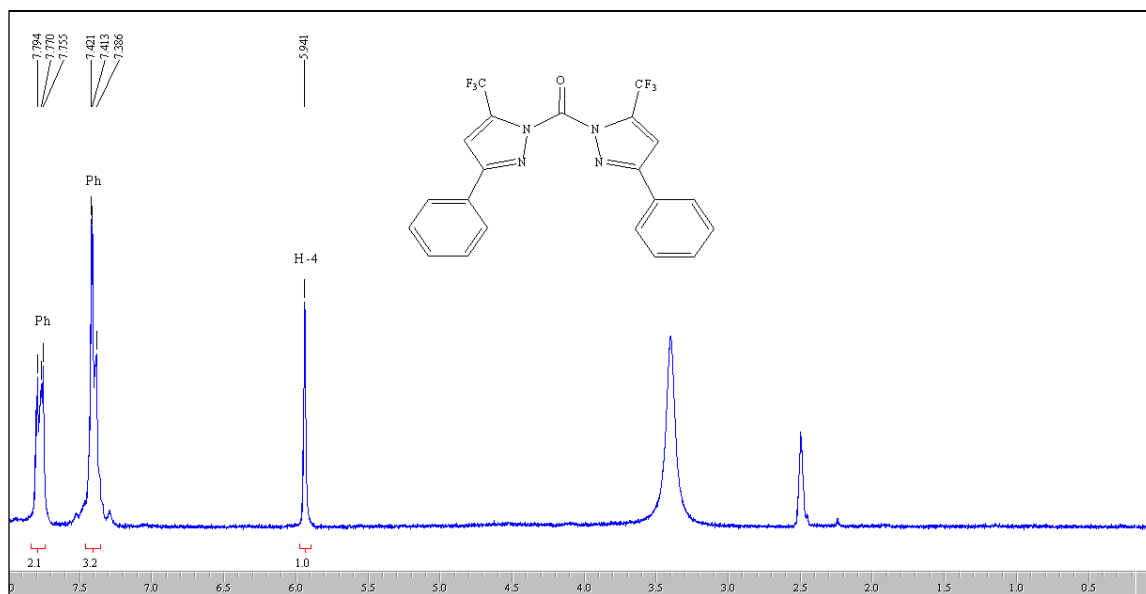


Figura 09: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**3c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**3c**) mostra um sinal em 186,1 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico, um sinal em 169,3 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF_3 . O carbono C-3 apresenta sinal em 141,7 ppm. Já o grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 291$ Hz em 118,1 ppm, e o C-4 aparece em 87,3 ppm. Os seis carbonos da fenila apresentam sinais em 130,2; 128,7; 128,1 e 126,6 ppm (Figura 10).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**3c-f**, **i-m**) estão descritos na Tabela 05. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

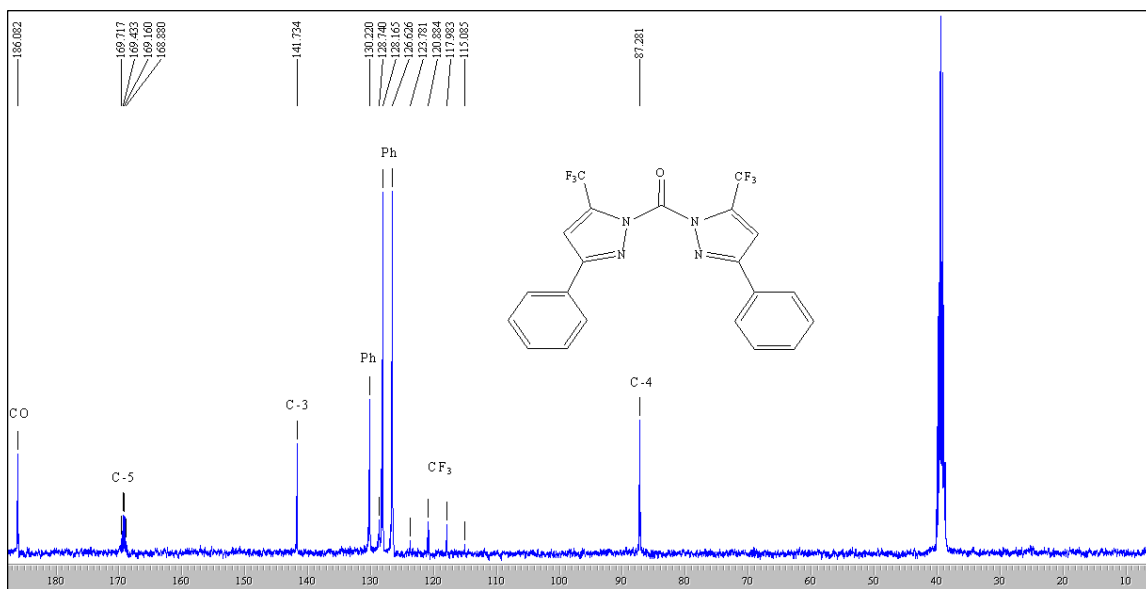


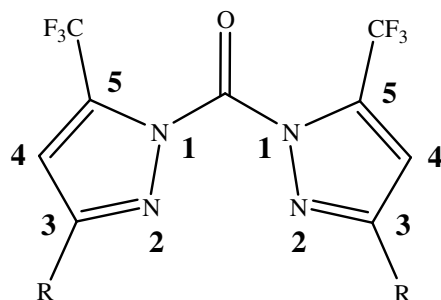
Figura 10: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**3c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Tabela 05 – Dados de RMN^a de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**3c-f, i-m**)

| Composto | R | RMN ^1H | RMN ^{13}C |
|-----------|----|--|--|
| | | σ (ppm) | σ (ppm) J_{CF} (Hz) |
| 3c | Ph | 7,75-7,79 (m, 4H, Ar); 7,38-7,42 (m, 6H, Ar); 5,94 (s, 2H, H-4). | 186,1 (C=O); 169,3 (q, $^2J=28$, C-5); 141,7 (C-3); 130,2; 128,1; 126,8; 126,6 (4C, Ar); 118,2 (q, $^1J=291$, CF ₃); 87,3 (C-4). |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e TMS como referência interna.

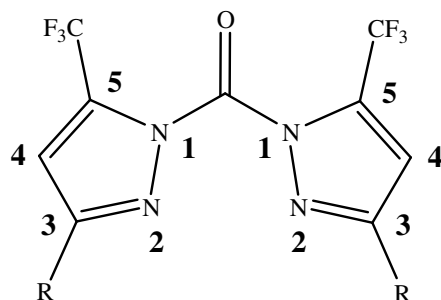
Tabela 05 – Continuação



| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|----------|----------------------|---|---|
| | | σ (ppm) | σ (ppm) J_{CF} (Hz) |
| 3d | 4-MePh | 7,67-7,71 (d, 4H, Ar); 7,18-7,21 (d, 4H, Ar); 5,91 (s, 2H, H-4); 2,32 (s, 3H, Me). | 185,6 (C=O); 169,3 (q, ² J=28, C-5); 152,9 (C-3); 128,7; 128,5; 126,7; 126,5 (4C, Ar); 122,1 (q, ¹ J=291, CF ₃); 86,8 (C-4); 20,7 (Me). |
| 3e | 4-OMePh | 7,75-7,79 (d, 4H, Ar); 6,91-6,95 (d, 4H, Ar); 5,9 (s, 2H, H-4); 3,78 (s, 3H, OMe). | 173,4 (C=O); 168,5 (q, ² J=28, C-5); 160,9 (C-3); 134,1; 128,5; 128,3; 113,2 (4C, Ar); 119,3 (q, ¹ J=291, CF ₃); 86,5 (C-4); 55,1 (OMe). |
| 3f | 4-FPh | 7,84-7,87 (t, 4H, Ar); 7,17- 7,22 (t, 4H, Ar); 5,91 (s, 2H, H-4). | 184,5 (C=O); 169,3 (q, ² J=28, C-5); 138,1 (C-3); 129,1; 129; 114,9; 114,7 (4C, Ar); 118,1 (q, ¹ J=291, CF ₃); 86,9 (C-4). |
| 3i | 4-NO ₂ Ph | 8,22-8,25 (d, 4H, Ar); 7,98-8,00 (d, 4H, Ar); 5,93 (s, 2H, H-4). | 183,1 (C=O); 170,2 (q, ² J=28, C-5); 148,1 (C-3); 147,3; 127,8; 123,5; 123,3 (4C, Ar); 118,3 (q, ¹ J=292, CF ₃); 87,7 (C-4). |
| 3j | 4,4'-BiPh | 8,02 (s, 4H, Ar); 7,71-7,76 (m, 8H, Ar); 7,40-7,48 (d, 6H, Ar); 6,41 (s, 2H, H-4). | 187,3 (C=O); 170,5 (q, ² J=31, C-5); 143,2 (C-3); 138,9; 137,7; 137,4; 128,8; 127,9; 127,7; 126,6; 126,5 (8C, Ar); 119,2 (q, ¹ J=287, CF ₃); 89,2 (C-4). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 05 – Continuação



| Composto | R | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|----------|----------|----------------------------|--|--|----------------------|
| | | σ (ppm) | | σ (ppm) | J _{CF} (Hz) |
| 3k | 2-Naftil | 7,98-8,07 (m, 4H, Ar); | 177,5 (C=O); | 176,5 (q, | |
| | | 7,70-7,75 (m, 2H, Ar); | 7,43-7,60 (m, 8H, Ar); | 132,8 (C-3); | |
| | | 6,37 (s, 2H, H-4). | 129,8; 129,6; 128,2; | 127,5; 126,8; 126,1; 126; | |
| | | | 125,1; 123,7 (10C, Ar); | 115,7 (q, ¹ J=293, CF ₃); | 94,4 (C-4). |
| 3l | 2-Furil | 7,69 (s, 2H, Furil); | 175,8 (C=O); | 169,4 (q, | |
| | | 6,90-6,91 (d, 2H, Furil); | 6,53-6,54 (m, 2H, Furil); | 155,3 (C-3); | |
| | | 5,85 (s, 2H, H-4). | 144; 143,8; 111,7; 111,6 | (4C, Furil); 118,9 (q, | |
| | | | ¹ J=291, CF ₃); | 86,8 (C-4). | |
| 3m | 2-Tienil | 7,62-7,64 (d, 2H, Tienil); | 178,9 (C=O); | 168,9 (q, | |
| | | 7,56-7,57 (d, 2H, Tienil); | 7,08-7,09 (d, 2H, Tienil); | 149 (C-3); | |
| | | 5,89 (s, 2H, H-4). | 129,7; 127,8; 126,9; 126,7 | (4C, Tienil); 118,7 (q, | |
| | | | ¹ J=291, CF ₃); | 86,7 (C-4). | |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.5.1.3. Difração de Raios-X do Composto (4c)

O composto N'-(4,4,4-trifluor-3-oxo-1-fenilbutilideneoamino)-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidina (**4c**) foi isolado em pequenas quantidades e na forma de cristal. Devido a este fato, foi possível somente a análise por Difração de Raios-X e não ocorreu a identificação por Espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C {H}, conforme Figura 11. Entretanto, esta estrutura possibilitou a sugestão de mecanismo para a formação dos Bis-Pirazóis (**3** e **5**).

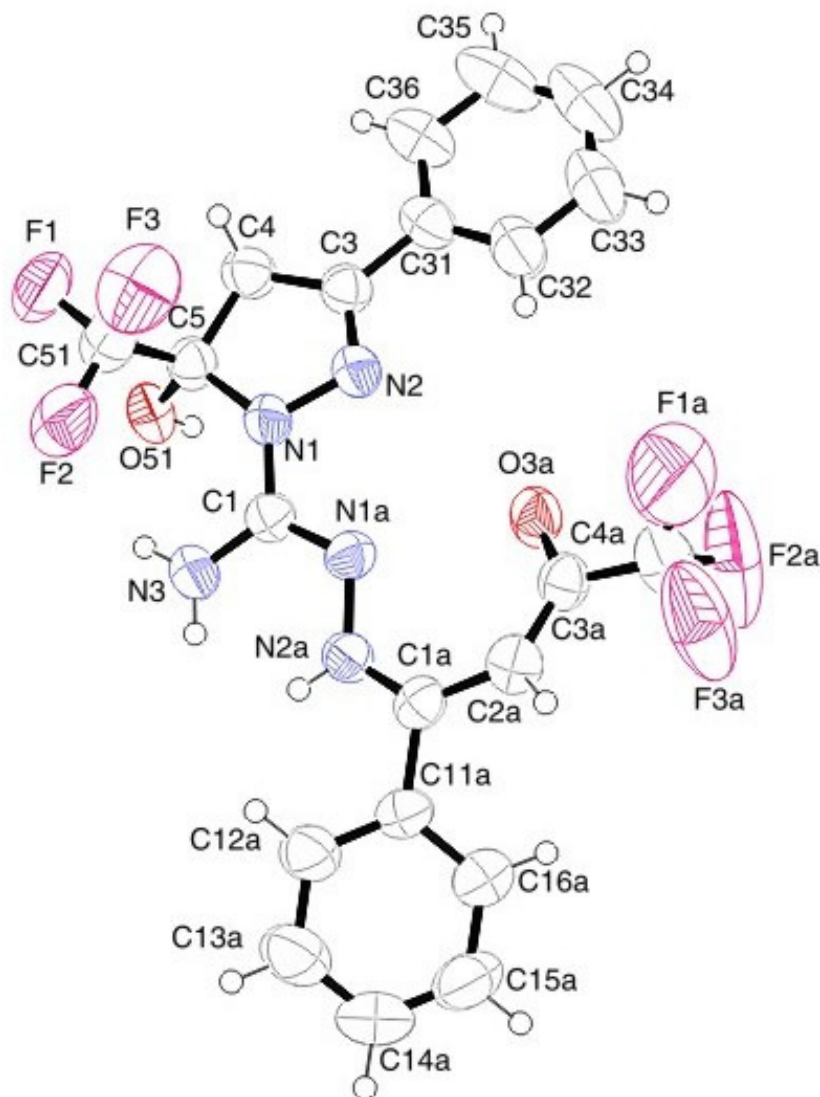


Figura 11: ORTEP do intermediário *N'*-(1-fenilbutilideneoamino-4,4,4,-trifluor-3-oxo)-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidina (**4c**)

A partir dos dados cristalográficos obtidos fica evidenciado que o anel pirazolínico é plano, pois possui desvio RMS (raiz quadrática média) de 0,0118 Å. Observa-se ainda, ângulo entre os planos (pirazol/fenila) igual a 3,19° (19), indicando que estão próximos. Esta afirmação é confirmada pelo ângulo diedro dos átomos N2-C3-C31-C32 que é igual a 7°. Os comprimentos de ligação indicam a existência de ressonância eletrônica entre os átomos N3-C1-N1a-N2a-C1a-C2a-C3a-C4a-O3a. Ainda, é possível

constatar que a estrutura cristalina é estabilizada por ligação de hidrogênio inter/intramolecular (Figura 11a).

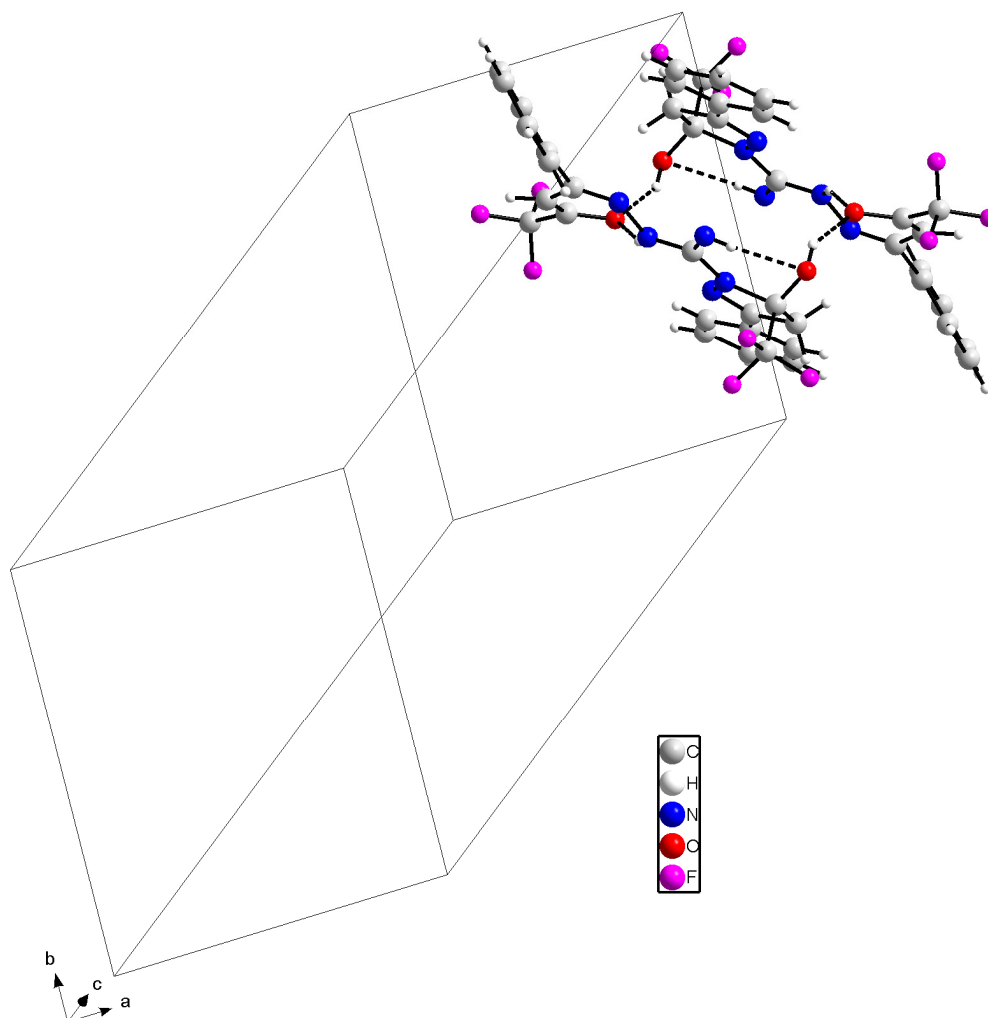
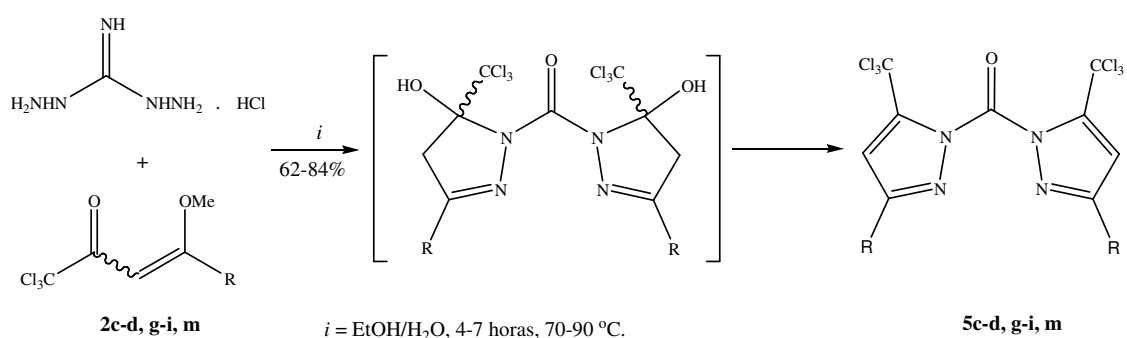


Figura 11a: Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (4c) na cela unitária

3.5.2. Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-triclorometil-1H-pirazol (5)

O Esquema 37 apresenta as reações de ciclocondensação entre as 3-aryl(heteroaryl)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-buten-2-onas (**2c-d, g-i, m**) com 1,3-diaminoguanidina cloridrato, formando diretamente as Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-triclorometil-1H-pirazol (**5c-d, g-i, m**), não isolando desta maneira as pirazolinas correspondentes.

Esquema 37:



| 2,5 | c | d | g | h | i | m |
|-----|----|--------|--------|--------|----------------------|----------|
| R | Ph | 4-MePh | 4-ClPh | 4-BrPh | 4-NO ₂ Ph | 2-Tienil |

Utilizando como precursor sintético as 1,1,1-tricloro-3-aryl(heteroaryl)-4-metoxi-3-buten-2-onas (**2c-d, g-i, m**), foi possível isolar diretamente, em passo reacional único, os Bis-pirazóis (**5c-d, g-i, m**) de maneira regioseletiva, com o grupo CCl₃ na posição 5 do anel pirazólico.

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto 1,1,1-tricloro-3-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona (**2c**) e cloridrato de 1,3-diaminoguanidina, levando desta forma a formação de Carbonil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1H-pirazol (**5c**) (Esquema 37). Com o objetivo de otimização de rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais (Tabela 06). A reação número 6, a qual foi executada em etanol/água como solventes, à temperatura de 90 °C, durante 4 horas, demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final obtido com ótima pureza.

Tabela 06 - Otimização da síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-clorometil-1*H*-pirazol (**5c**)

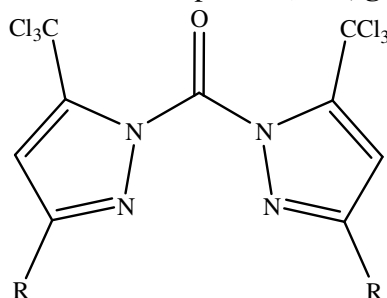
| Reação N° | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | EtOH/H ₂ O | 25 | 4 | a |
| 2 | EtOH/H ₂ O | 25 | 24 | a |
| 3 | EtOH/H ₂ O | 50 | 4 | b |
| 4 | EtOH/H ₂ O | 50 | 12 | b |
| 5 | EtOH/H ₂ O | 50 | 24 | 37 |
| 6 | EtOH/H₂O | 90 | 4 | 80 |
| 7 | EtOH/H ₂ O | 90 | 8 | 80 |

[a] material de partida quase todo recuperado. [b] mistura complexa de material de partida, produto e subprodutos.

Entretanto, para o precursor sintético vinil cetona (**2m**) foi necessário um tempo reacional maior, ou seja 8 horas e temperatura de 70 °C, pois utilizando a condição número 6, obtinha-se um sólido de coloração escura. Este sólido isolado, não foi identificado por RMN ¹H, pois apresentava uma mistura complexa de sinais espectroscópicos.

Após a otimização, a mesma condição reacional (reação número 6) foi utilizada de forma eficiente para a síntese dos demais Bis-Pirazóis (**5c-d, g-i**) com bons rendimentos (Tabela 07).

Tabela 07 – Propriedades Físicas dos compostos (5c-d, g-i, m)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) |
|----------|----------------------|------------------|------------------|--|
| c | Ph | 80 | 150-152 | C ₂₁ H ₁₂ Cl ₆ N ₄ O (545,91) |
| d | 4-MePh | 62 | 204-206 | C ₂₃ H ₁₆ Cl ₆ N ₄ O (573,95) |
| g | 4-ClPh | 76 | 168-169 | C ₂₁ H ₁₀ Cl ₈ N ₄ O (613,84) |
| h | 4-BrPh | 64 | 142-144 | C ₂₁ H ₁₀ Br ₂ Cl ₆ N ₄ O (701,74) |
| i | 4-NO ₂ Ph | 73 | 191-193 | C ₂₁ H ₁₀ Cl ₆ N ₆ O ₅ (635,88) |
| m | 2-Tienil | 68 | 183-185 | C ₁₇ H ₈ Cl ₆ N ₄ OS ₂ (557,83) |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.5.2.1. Purificação dos Compostos (5c-d, g-i, m)

Os compostos (5c-d, g-i, m) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em éter di-isopropílico, obtendo-se sólidos brancos e amarelos. A pureza dos compostos (5c-d, g-i, m) não foi comprovada por Análise Elementar devido ao mesmo problema que ocorreu com os compostos (3c-g, i-m).

3.5.2.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (5c-d, g-i, m)

A identificação dos compostos (**5c-d, g-i, m**) foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C {H}. Os espectros foram registrados em $\text{DMSO-}d_6$, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 08, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**5c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ^1H do composto (**5c**) mostrou um multipletto em 7,49-7,52 ppm referente a dois hidrogênios das fenilas, outro multipletto na região de 7,42-7,48 ppm referente a oito hidrogênios das fenilas e um singletto em 6,21 ppm referente aos hidrogênios H-4 (Figura 12).

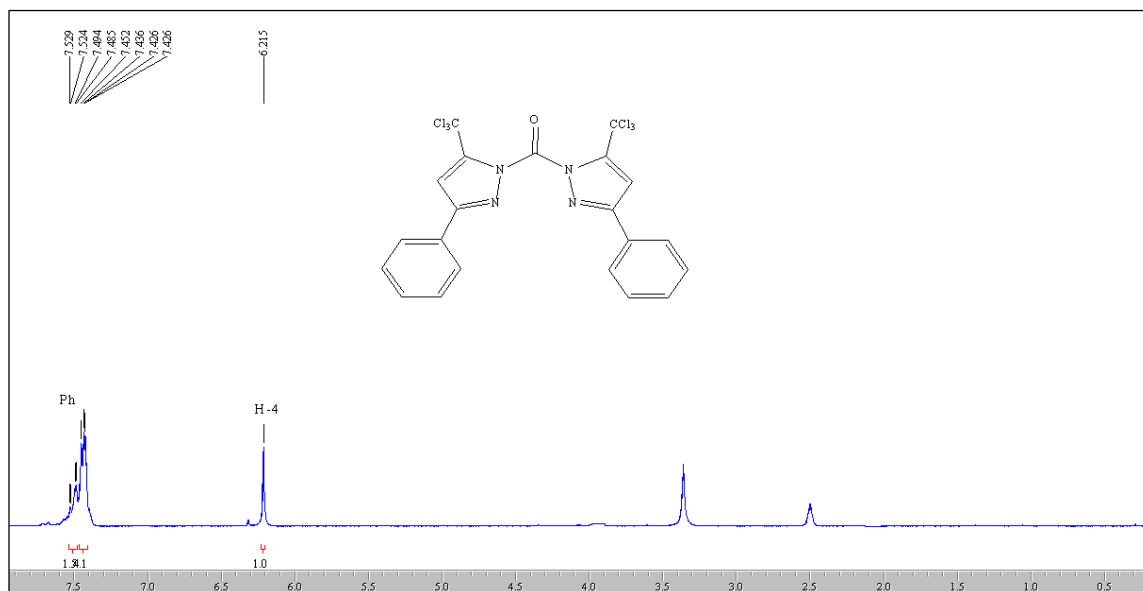


Figura 12: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-1*H*-pirazol Cetona (**5c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C { ^1H } para o composto (**5c**) mostra um sinal em 185,6 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico, um sinal em 175,2 ppm referente ao C-3. O carbono C-5 apresenta sinal em 141,8 ppm. Já o grupo CCl_3 aparece como um singletto em 100,4 ppm, e o C-4 apresenta sinal em 83,4 ppm. Os seis carbonos das fenilas apresentam sinais em 130,1; 128,6; 128,1 e 126,4 ppm (Figura 13).

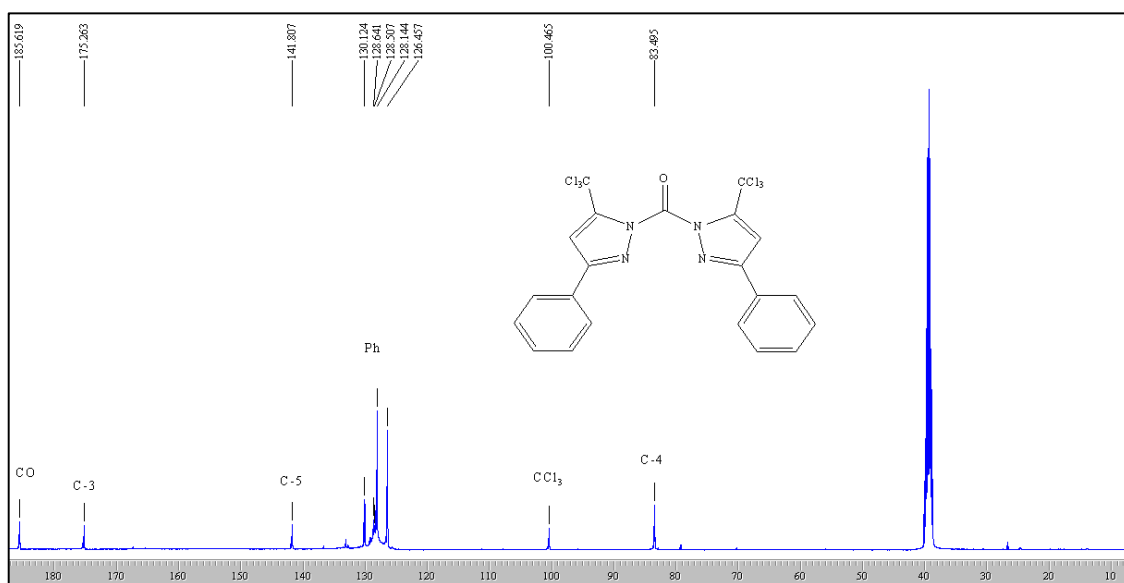
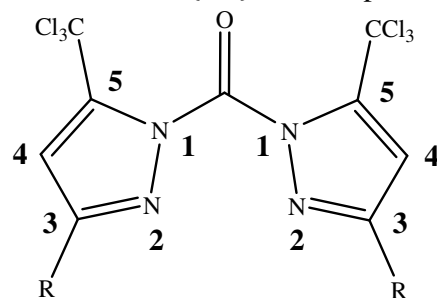


Figura 13: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-1*H*-pirazol (**5c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**5c-d, g-i, m**) estão descritos na Tabela 08. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

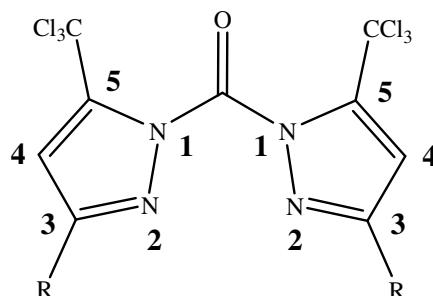
Tabela 08 – Dados de RMN^a de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**5c-d, g-i, m**)



| Composto | R | RMN ^1H σ (ppm) | RMN ^{13}C σ (ppm) |
|-----------|----|--|--|
| 5c | Ph | 7,49-7,52 (m, 2H, Ar); 7,42-7,48 (m, 8H, Ar); 6,21 (s, 2H, H-4). | 185,6 (C=O); 175,2 (C-3); 141,8 (C-5); 130,1; 128,6; 128,1; 126,4 (4C, Ar); 100,4 (CCl_3); 83,4 (C-4). |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 08 – Continuação



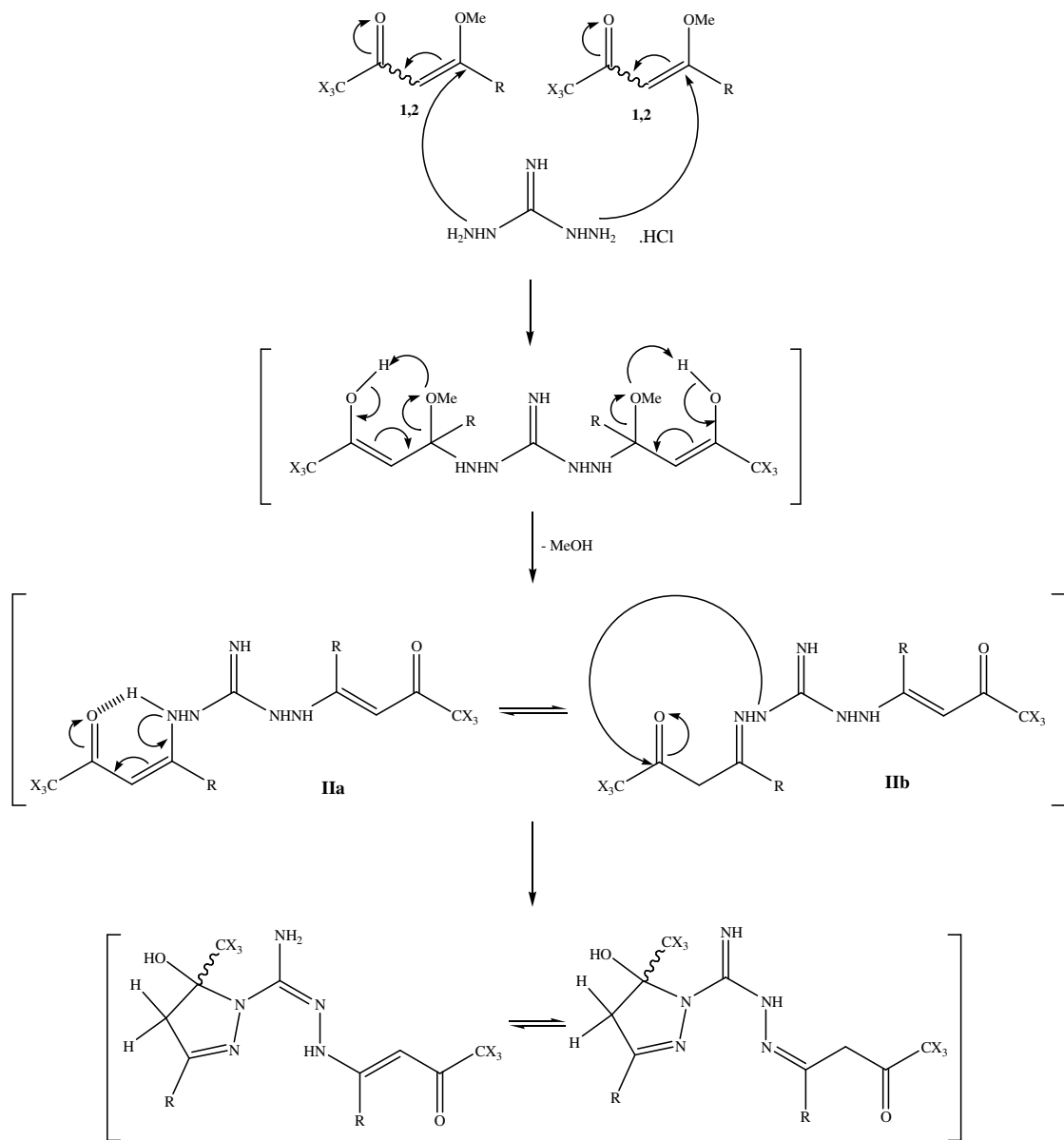
| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|-----------|----------------------|---|---|
| | | σ (ppm) | σ (ppm) |
| 5d | 4-MePh | 7,66-7,70 (d, 4H, Ar); 7,19-7,23 (d, 4H, Ar); 6,36 (s, 2H, H-4), 2,33 (6H, Me). | 185,8 (C=O); 174,6 (C-3); 139,6 (C-5); 129,1; 128,4; 128,2; 126,5 (4C, Ar); 100,8 (CCl ₃); 82,9 (C-4); 20,9 (Me). |
| 5g | 4-ClPh | 7,75-7,79 (d, 4H, Ar); 7,40-7,48 (d, 4H, Ar); 6,98 (s, 2H, H-4). | 184,1 (C=O); 175,3 (C-3); 140,9 (C-5); 131,6; 131; 128,5; 123,5 (4C, Ar); 100,3 (CCl ₃); 83,2 (C-4). |
| 5h | 4-BrPh | 7,69-7,74 (d, 4H, Ar); 7,58-7,62 (d, 4H, Ar); 6,29 (s, 2H, H-4). | 184,6 (C=O); 177,9 (C-3); 138,4 (C-5); 130,7; 130,4; 129,1; 128,9 (4C, Ar); 94,6 (CCl ₃); 89,5 (C-4). |
| 5i | 4-NO ₂ Ph | 8,28-8,32 (d, 4H, Ar); 7,67-7,72 (d, 4H, Ar); 6,32 (s, 2H, H-4). | 178,7 (C=O); 174,9 (C-3); 148,2 (C-5); 140,5; 129,8; 123,8; 123,2 (4C, Ar); 97 (CCl ₃); 91,8 (C-4). |
| 5m | 2-Tienil | 7,61-7,62 (d, 2H, Tienil); 7,50-7,51 (d, 2H, Tienil); 7,08-7,09 (d, 2H, Tienil) 6,29 (s, 2H, H-4). | 179 (C=O); 174,7 (C-3); 149,6 (C-5); 129,4; 128,7; 127,8; 126,3 (4C, Tienil); 100,4 (CCl ₃); 82,9 (C-4). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

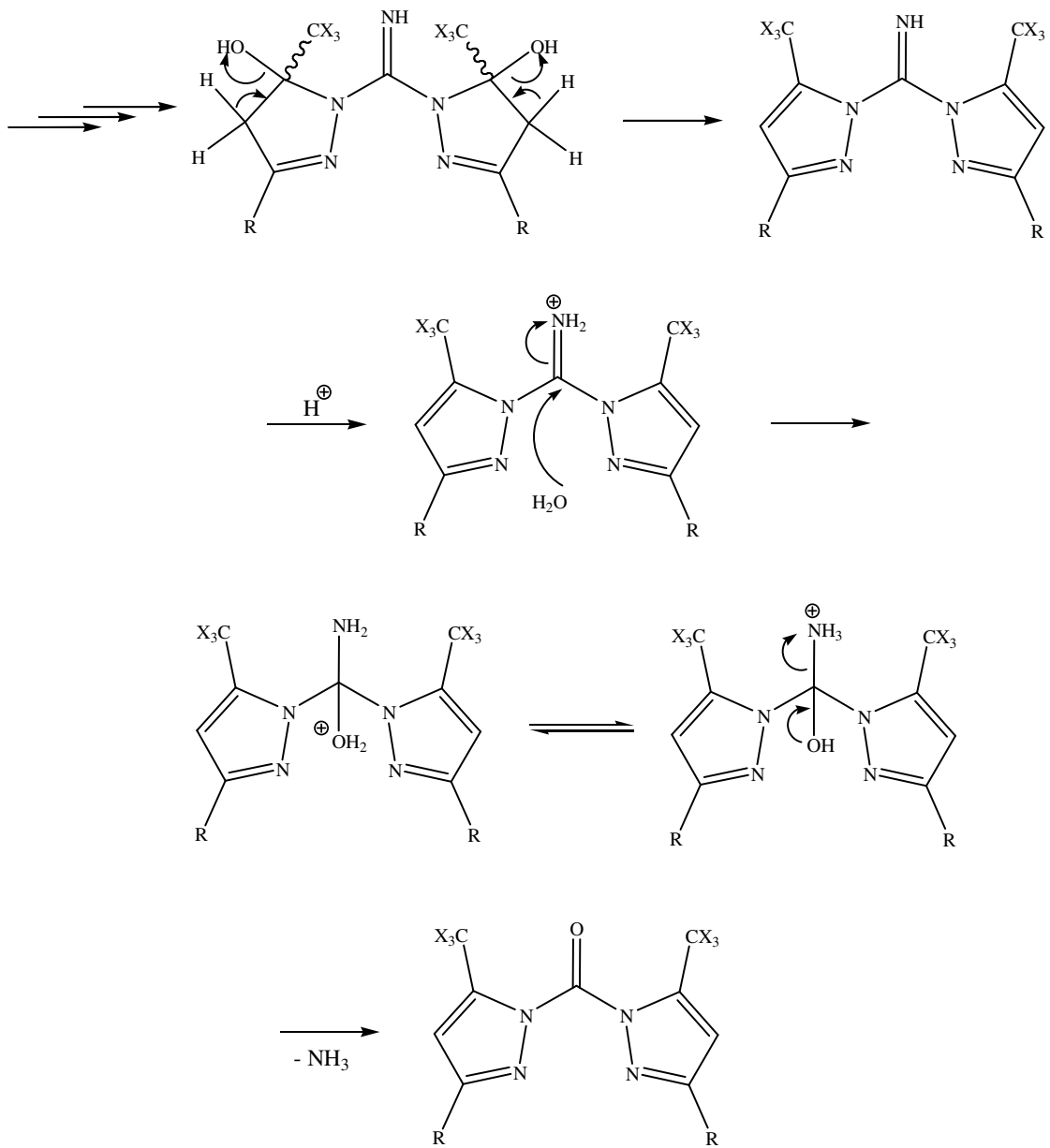
3.5.3. Mecanismo Propostos para Obtenção dos Bis-Pirazóis (3) e (5)

Considerando que o composto 1,1,1-trialo-3-aryl(heteroaryl)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1** e **2**) possui dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciadas, sendo que o carbono olefínico C-4 é o centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico, e que, por sua vez as hidrazinas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados e mostram alta reatividade na presença de carbonos eletrofílicos, pode-se propor o seguinte mecanismo para a síntese de Bis-Pirazóis regioseletivos. O primeiro passo consiste no ataque nucleofílico do nitrogênio do 1,2-dinucleófilo ao carbono olefínico (C-4) do composto eletrofílico, formando o primeiro intermediário. Ocorre então a saída do grupamento OMe. O próximo passo consiste na formação do intermediário **IIa** que está em equilíbrio com a estrutura **IIb**. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazina, ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros, ou seja, a pirazolina intermediária. Na seqüência, os mesmo passos reacionais propiciando a ciclização intramolecular da outra parte acíclica da molécula, formando assim, a Bis-Pirazolina intermediária. Subsequentemente, hidrólise da imina, com geração *in situ* da carbonila. A reação pode parar nesta etapa ou pode ocorrer a desidratação espontânea do azol formado (Esquema 38).

Esquema 38:



Esquema 38:

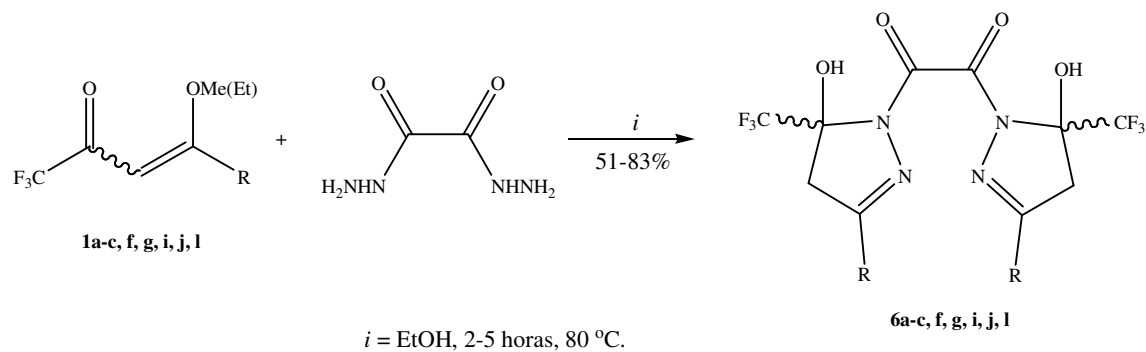


3.6. Reações com o Dinucleófilo Di-hidrazida Oxálica

3.6.1. Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6**)

Neste tópico será relatada a síntese de uma nova série de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6a-c, f, g, i, j, l**) a partir da reação de ciclização entre as 3-aryl(heteroaryl)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas (**1a-c, f, g, i, j, l**) e Di-hidrazida Oxálica (Esquema 39).

Esquema 39:



| | | | | | |
|------------|---------------------------|---------------------|----------------|--------------|---------------|
| 1,6 | a | b | c | f | g |
| R | H | Me | Ph | 4-FPh | 4-ClPh |
| | | | | | |
| 1,6 | i | j | l | | |
| R | 4-NO₂Ph | 4,4'-Bifenil | 2-Furil | | |

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o precursor (**1c**), levando deste modo à formação de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6c**) (Esquema 39). Com o objetivo de otimização dos rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais mostradas na Tabela 09.

Tabela 09 - Otimização da síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6c**)

| Reação N° | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | MeOH | 25 | 4 | a |
| 2 | MeOH | 25 | 24 | a |
| 3 | MeOH | 65 | 4 | a |
| 4 | EtOH | 78 | 1 | b |
| 5 | EtOH | 78 | 2 | 36 |
| 6 | EtOH | 78 | 4 | 54 |
| 7 | EtOH | 78 | 8 | 54 |

[a] material de partida quase todo recuperado. [b] mistura de material de partida, produto e subprodutos.

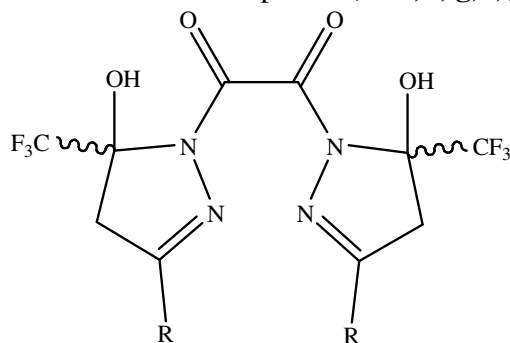
Nas primeiras condições testadas, utilizando metanol como solvente, não foi possível obter o composto. Quando foi utilizado etanol como solvente, a temperatura ambiente, também não observou-se a formação do produto. Entretanto, quando elevou-se a temperatura a 78 °C, observa-se já na primeira hora de reação formação de produto. Após mais uma hora de tempo reacional, ou seja, duas horas, foi obtido o composto, porém com baixo rendimento. Aumentou-se o tempo reacional para 4 horas, levando a obtenção do composto desejado com rendimento satisfatório. Esta condição reacional foi utilizada para a obtenção dos demais compostos através da reação com as outras vinil cetonas (**1**). Devido ao baixo rendimento obtido, também foi testada condição já utilizada para a síntese dos Bis-pirazóis (**3** e **5**), entretanto, observou-se escurecimento do meio reacional (2-3 horas), e rendimento diminuto (39%). Outra possibilidade estudada foi a troca de solvente, contudo, para tetrahidrofurano, clorofórmio e éter etílico, o precursor sintético nucleofílico apresentou baixa solubilidade.

3.6.1.1. Purificação dos Compostos (**6a-c, f, g, i, j, l**)

Os compostos (**6a-c, f, g, i, j, l**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente,

obtendo-se sólidos brancos com alta pureza. A pureza dos compostos (**6a-c, f, g, i, j, l**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 10 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 10 – Propriedades Físicas dos compostos (**6a-c, f, g, i, j, l**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|--|---------------------------------|--------------|----------------|
| | | | | | C | H | N |
| 6a | H | 72 | 172-174 | C ₁₀ H ₈ F ₆ N ₄ O ₄ (362,04) | 33,16 33,48 | 2,23 2,11 | 15,47 15,83 |
| 6b | Me | 77 | 212-213 | C ₁₂ H ₁₂ F ₆ N ₄ O ₄ (390,08) | 36,93 36,82 | 3,10 2,93 | 14,36 14,48 |
| 6c | Ph | 54 | 224-225 | C ₂₂ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₄ (514,11) | 51,37 51,51 | 3,14 2,99 | 10,89 10,82 |
| 6f | 4-FPh | 51 | 204-205 | C ₂₂ H ₁₄ F ₈ N ₄ O ₄ (550,09) | 48,01 48,15 | 2,56 2,33 | 10,18 10,07 |
| 6g | 4-ClPh | 64 | 223-225 | C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ F ₆ N ₄ O ₄ (582,03) | 45,30 45,01 | 2,42 2,21 | 9,61 9,85 |
| 6i | 4-NO ₂ Ph | 83 | 307-308 | C ₂₂ H ₁₄ F ₆ N ₆ O ₈ (604,08) | 43,72 43,49 | 2,33 2,57 | 13,91 14,04 |
| 6j | 4,4'- Bifenil | 63 | 200-202 | C ₃₄ H ₂₄ F ₆ N ₄ O ₄ (666,17) | 61,26 61,57 | 3,63 3,61 | 8,41 8,63 |
| 6l | 2-Furil | 58 | 118-120 | C ₁₈ H ₁₂ F ₆ N ₄ O ₆ (494,07) | 43,74 43,78 | 2,45 2,31 | 11,33 11,63 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.6.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (6a-c, f, g, i, j, l)

A identificação dos compostos (6a-c, f, g, i, j, l) foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO- d_6 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 11, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (6a), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ^1H do composto (6a) mostrou singlete em 8,24 ppm referentes aos hidrogênios das hidroxilas ligadas ao C-5. Ainda, apresenta dois dubletos em 3,41-3,50 e 3,04-3,14 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos ligados ao C-4 do anel pirazólico, os quais apresentam constante de acoplamento $^2J_{\text{H-4a-H-4b}} = 20,01$ Hz. Também, singlete em 1,93 ppm referente aos grupos metil ligados ao C-3 (Figura 14).

O espectro de RMN ^{13}C { ^1H } para o composto (6a) mostra um sinal em 160,5 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico. O carbono C-3 apresenta sinal em 155,4 ppm. O grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz em 122,5 ppm Um sinal em 90,3 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 34$ Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF_3 , e o C-4 aparece em 47,5 ppm. Ainda, em 15,2 ppm, sinal referente ao grupo metil (Figura 15).

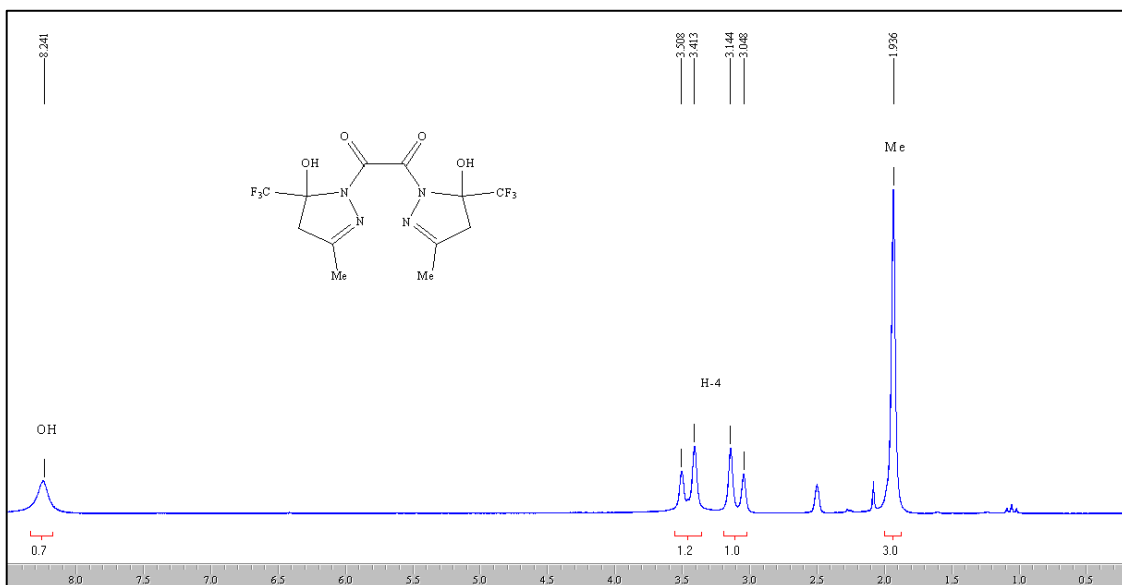


Figura 14: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-metil-1H-pirazol (6a), em DMSO- d_6

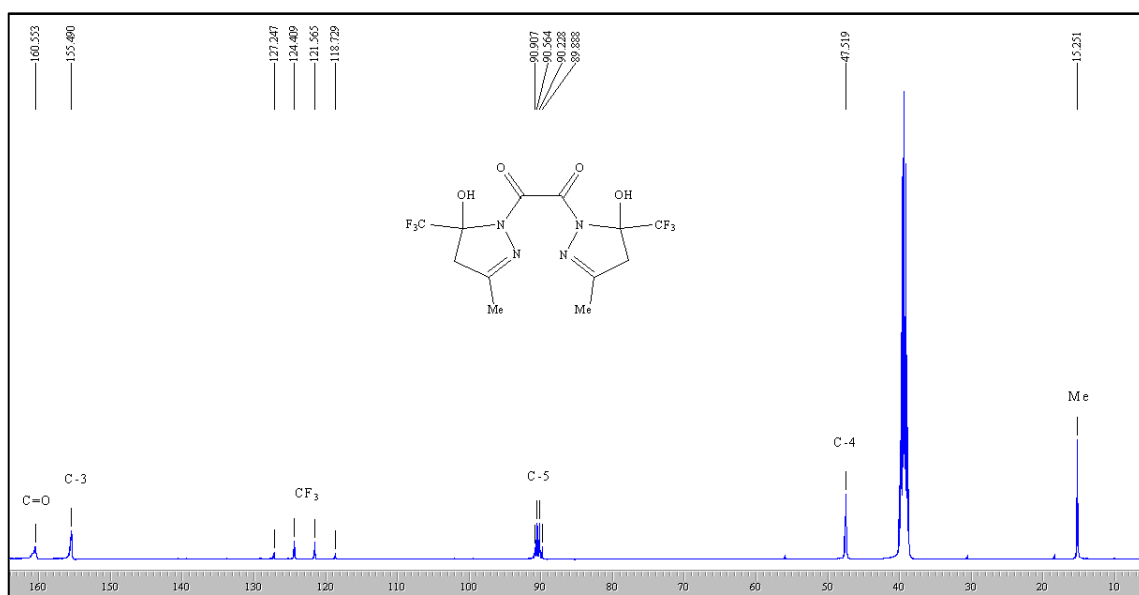
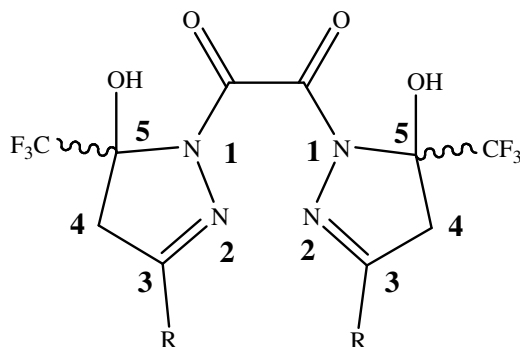


Figura 15: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-3-metil-1H-pirazol (**6a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**6a-c**, **f**, **g**, **i**, **j**, **l**) estão descritos na Tabela 11. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

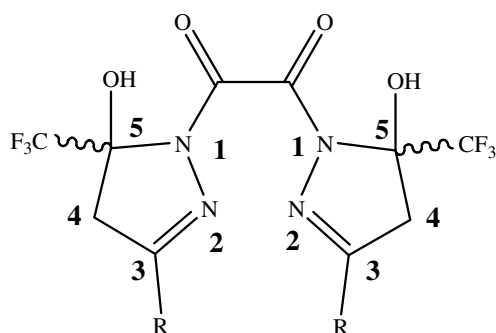
Tabela 11 – Dados de RMN^a de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**6a-c**, **f**, **g**, **i**, **j**, **l**)



| Composto | R | RMN ^1H | | RMN ^{13}C | |
|-----------|---|--|---|---------------------|----------------------|
| | | σ (ppm), J (Hz) | | σ (ppm) | J_{CF} (Hz) |
| 6a | H | 8,36 (s, 2H, OH); 7,28 (s, 2H, H-3); 3,41-3,47 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 3,12-3,18 (d, 2H, H-4, $J = 19$). | 159,7 (C=O); 147,1 (C-3); 122,7 (q, $^1J=285$, CF_3); 89,0 (q, $^2J=34$, C-5); 45,7(C-4). | | |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e TMS como referência interna.

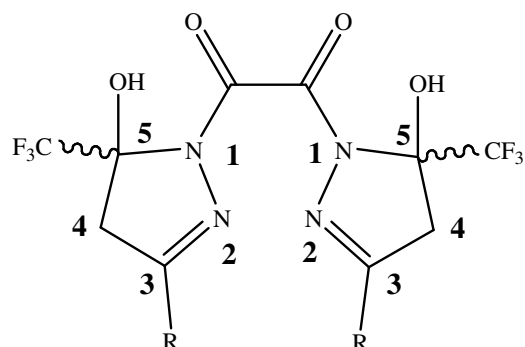
Tabela 11 – Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos (**6a-c, f, g, i, j, l**)



| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|-----------|----------------------|---|---|
| | | σ (ppm), J (Hz) | σ (ppm) J _{CF} (Hz) |
| 6b | Me | 8,24 (s, 2H, OH); 3,41-3,50 (d, 2H, H-4, J = 20); 3,04-3,14 (d, 2H, H-4, J = 20); 1,93 (s, 6H, Me). | 160,5 (C=O); 155,4 (C-3); 122,5 (q, ¹ J=285, CF ₃); 90,3 (q, ² J=34, C-5); 47,5 (C-4); 15,2 (Me). |
| 6c | Ph | 8,71 (s, 2H, OH); 7,72-7,77 (m, 4H, Ar); 7,45-7,56 (d, 6H, Ar); 4,01-4,06 (d, 2H, H-4, J = 19); 3,65-3,70 (d, 2H, H-4, J = 19). | 161,4 (C=O); 154,1 (C-3); 131,5; 130,0; 129,1; 127,0 (4C, Ar); 120,6 (q, ¹ J=286, CF ₃); 91,7 (q, ² J=35, C-5); 44,7 (C-4). |
| 6f | 4-FPh | 8,63 (s, 2H, OH); 7,69-7,76 (d, 4H, Ar); 7,28-7,37 (m, 6H, Ar); 3,98-4,08 (d, 2H, H-4, J = 19); 3,57-3,67 (d, 2H, H-4, J = 19). | 161,0 (C=O); 152,9 (C-3); 129,0; 127,9; 116,2; 115,8 (4C, Ar); 122,7 (q, ¹ J=286, CF ₃); 90,9 (q, ² J=35, C-5); 44,2 (C-4). |
| 6g | 4-ClPh | 8,66 (s, 2H, OH); 7,66-7,76 (m, 2H, Ar); 7,53-7,55 (m, 6H, Ar); 4,00-4,06 (d, 2H, H-4, J = 19); 3,60-3,64 (d, 2H, H-4, J = 19). | 167,3 (C=O); 152,6 (C-3); 135,5; 128,7; 128,6; 128,4 (4C, Ar); 122,5 (q, ¹ J=283, CF ₃); 91,2 (q, ² J=35, C-5); 44,0 (C-4). |
| 6i | 4-NO ₂ Ph | 8,79 (s, 2H, OH); 8,29-8,35 (m, 4H, Ar); 7,89-7,97 (m, 4H, Ar); 4,12-4,18 (d, 2H, H-4, J = 19); 3,69-3,74 (d, 2H, H-4, J = 19). | 152,2 (C=O); 148,4 (C-3); 135,3; 127,7; 123,7; 123,6 (4C, Ar); 122,1 (q, ¹ J=286, CF ₃); 91,6 (q, ² J=35, C-5); 43,8 (C-4). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 11 – Continuação



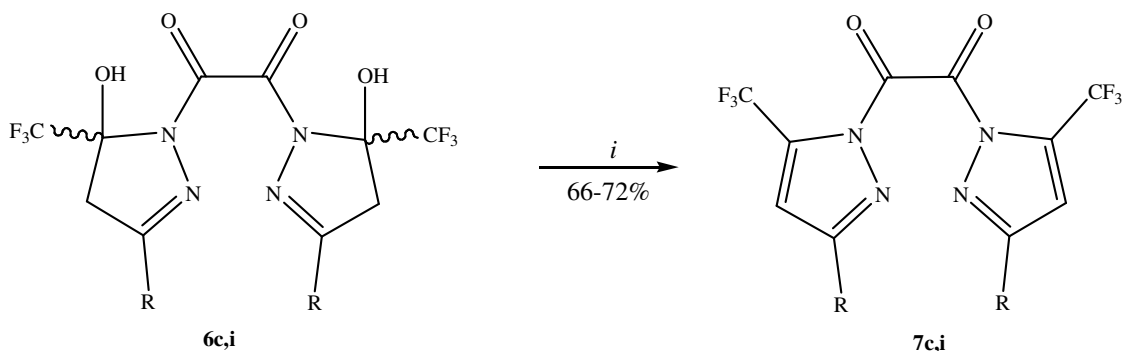
| Composto | R | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|-----------|-----------|-----------------------------|--------|--|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J _{CF} (Hz) |
| 6j | 4,4'-BiPh | 8,67 (s, 2H, OH); 7,770- | | 152,9 (C=O); 142,2 (C-3); | |
| | | 7,78 (m, 12H, Ar); 7,38- | | 138,7; 128,6; 128,5; 128,4; | |
| | | 7,50 (m, 6H, Ar); 4,03- | | 129,9; 129,7; 126,6; 126,3 | |
| | | 4,13 (d, 2H, H-4, J = 18); | | (8C, Ar); 120,1 (q, ¹ J=287, | |
| | | 3,63-3,73 (d, 2H, H-4, J = | | CF ₃); 91,1 (q, ² J=35, C-5); | |
| | | 18). | | 44,0 (C-4). | |
| 6l | 2-Furil | 8,63 (s, 2H, OH); 7,90 (s, | | 160,5 (C=O); 146,1 (C-3); | |
| | | 2H, Ar); 6,98-7,01 (m, 2H, | | 145,0; 144,9; 114,7; 112,3 | |
| | | Ar); 6,67-6,68 (m, 2H, | | (4C, Ar); 122,2 (q, ¹ J=287, | |
| | | Ar); 3,84-3,94 (d, 2H, H-4, | | CF ₃); 90,6 (q, ² J=35, C-5); | |
| | | J = 18); 3,45-3,56 (d, 2H, | | 43,9 (C-4). | |
| | | H-4, J = 18). | | | |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.6.2. Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluorometil-1H-pirazol (7)

O Esquema 40 apresenta a síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluorometil-1H-pirazol (**7c,i**), a partir de reação de eliminação intramolecular das Bis-Pirazolinas intermediárias (**6c, i**).

Esquema 40:



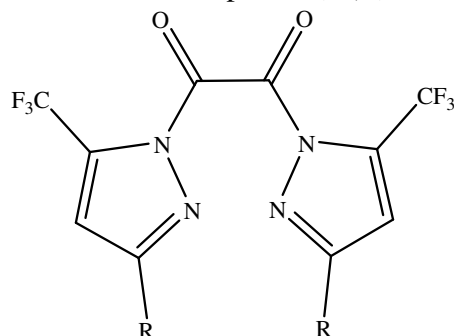
i = SOCl₂, Piridina, Benzeno, 0-80 °C, 1h.

| | | |
|------------|----------|----------------------|
| 6,7 | c | i |
| R | Ph | 4-NO ₂ Ph |

3.6.2.1. Purificação dos Compostos (7c, i)

Os compostos (**7c, i**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos e amarelos com alta pureza. A pureza dos compostos (**7c, i**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 12 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 12 – Propriedades Físicas dos compostos (**7c**, **i**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|-----------|----------------------|---------------------|---------------------|--|---------------------------------|------|-------|
| | | | | | C | H | N |
| 7c | Ph | 72 | 163-164 | C ₂₂ H ₁₂ F ₆ N ₄ O ₂ (478,09) | 55,24 | 2,53 | 11,71 |
| | | | | | 54,93 | 2,73 | 11,29 |
| 7i | 4-NO ₂ Ph | 66 | 203-204 | C ₂₂ H ₁₀ F ₆ N ₆ O ₆ (568,06) | 46,49 | 1,77 | 14,79 |
| | | | | | 46,74 | 1,63 | 14,82 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.6.2.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**7c**, **i**)

A identificação dos compostos (**7c**, **i**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 13, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**7c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto (**7c**) mostrou singlete em 8,27 ppm referente aos hidrogênios H-4, multiplete em 7,81-7,83 ppm referente a quatro hidrogênios das fenilas, dubleto na região de 7,48-7,49 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas (Figura 16).

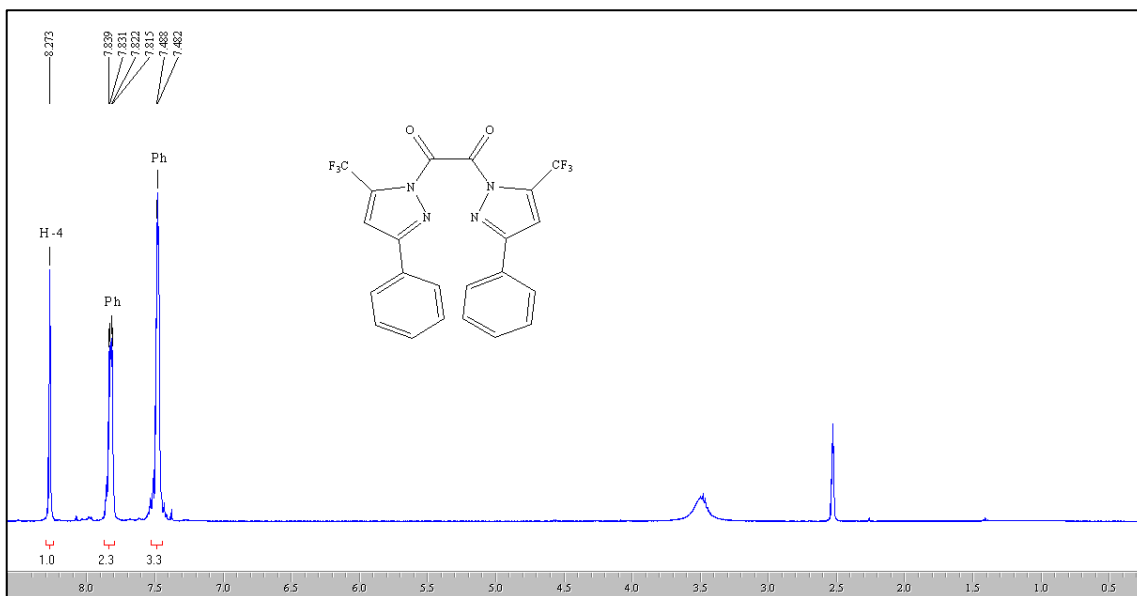


Figura 16: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol (**7c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

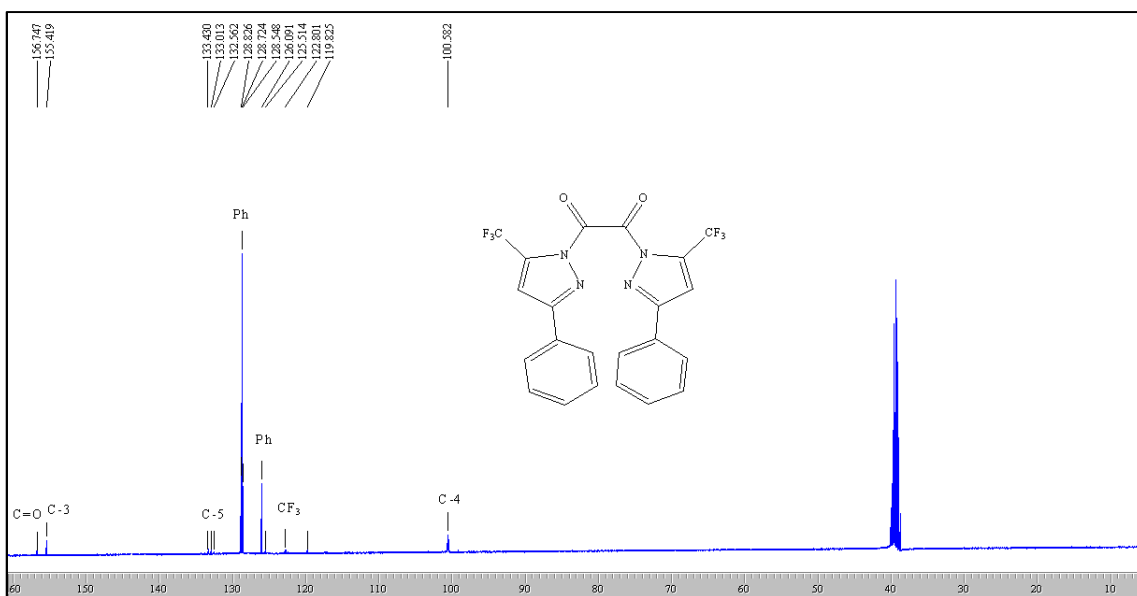


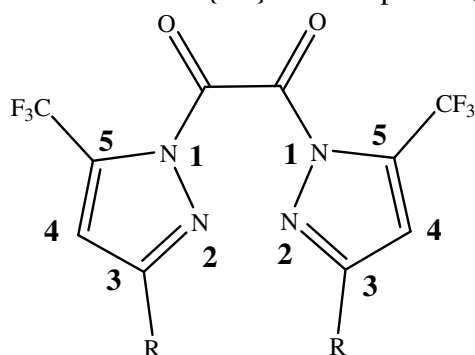
Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol (**7c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C { ^1H } para o composto (**7c**) mostra um sinal em 156,7 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico. O carbono C-3 apresenta sinal em 155,4 ppm, um sinal em 133,2 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}}$

=38 Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF₃. Já, o grupo CF₃ aparece como um quarteto com $^1J_{C-F} = 294$ Hz em 122,8 ppm, e o C-4 aparece em 100,5 ppm. Os seis carbonos da fenila apresentam sinais em 128,9; 128,7; 128,5 e 126,0 ppm (Figura 17).

Os dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos (**7c**, **i**) estão descritos na Tabela 13. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

Tabela 13 – Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos (**7c**, **i**)



| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|-----------|----------------------|--|---|
| | | σ (ppm) | σ (ppm) J_{CF} (Hz) |
| 7c | Ph | 8,27 (s, 2H, H-4); 7,81-7,83 (m, 4H, Ar); 7,48-7,49 (d, 6H, Ar). | 156,7 (C=O); 155,4 (C-3); 133,2 (q, $^2J=38$, C-5); 128,9; 128,7; 128,5; 126,0 (4C, Ar); 122,8 (q, $^1J=294$, CF ₃); 100,5 (C-4). |
| 7i | 4-NO ₂ Ph | 8,07 (s, 2H, H-4); 7,89-7,92 (m, 4H, Ar); 7,28-7,37 (d, 4H, Ar). | 160,8 (C=O); 147,0 (C-3); 142,1 (q, $^2J=38$, C-5); 133,9; 128,1; 126,4; 124,3 (4C, Ar); 121,5 (q, $^1J=285$, CF ₃); 103,0 (C-4). |

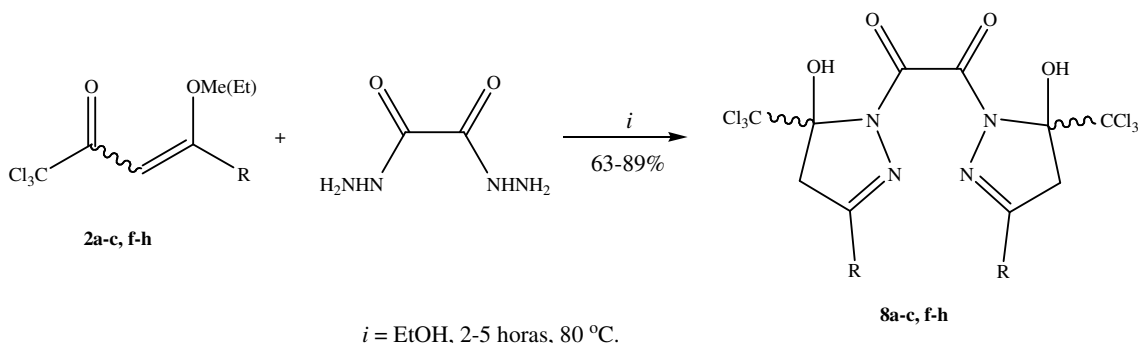
^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.6.3. Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl(alquil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**8**)

As reações de ciclocondensação para a síntese de uma nova série de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl(alquil)-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**8a-c**, **f-h**) a partir da

reação de ciclização entre as 1,1,1-tricloro-3-aryl(alquil)-4-metóxi-3-alquen-2-onas (**2a-c**, **f-h**) e Di-hidrazida Oxálica estão representadas no Esquema 41.

Esquema 41:



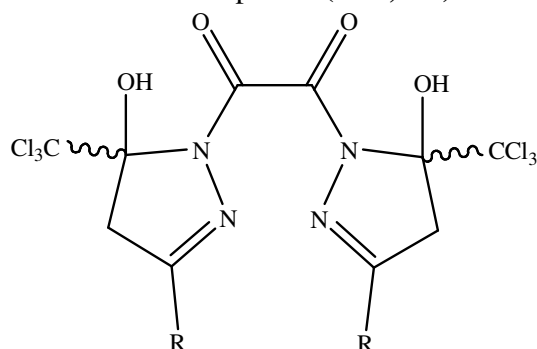
| | | | | | | |
|------------|----------|-----------|-----------|--------------|---------------|---------------|
| 2,8 | a | b | c | f | g | h |
| R | H | Me | Ph | 4-FPh | 4-ClPh | 4-BrPh |

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto (**2c**), levando a formação de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**8c**). Com o objetivo de otimização dos rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais. Condições estas, iguais as utilizadas para os compostos (**6**), descritos na Tabela 09. A condição que mostrou-se mais apropriada para a síntese dos compostos (**8**), utilizou etanol como solvente e tempo reacional de quatro horas. Após a otimização, esta condição reacional foi utilizada de forma eficiente para a síntese das Bis-Pirazolinas (**8a-c, f-h**) com rendimentos de 63-89%.

3.6.3.1. Purificação dos Compostos (8a-c, f-h)

Os compostos (**8a-c, f-h**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos e amarelos com alta pureza. A pureza dos compostos (**8a-c, f-h**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 14 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 14 – Propriedades Físicas dos compostos (8a-c, f-h)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|-----------|--------|---------------------|---------------------|---|---------------------------------|--------------|----------------|
| | | | | | C | H | N |
| 8a | H | 89 | 197-198 | C ₁₀ H ₈ Cl ₆ N ₄ O ₄ (457,87) | 26,06 26,51 | 1,75 1,72 | 12,16 11,58 |
| 8b | Me | 63 | 190-191 | C ₁₂ H ₁₂ Cl ₆ N ₄ O ₄ (485,90) | 29,48 29,33 | 2,47 2,49 | 11,46 11,32 |
| 8c | Ph | 69 | 210-212 | C ₂₂ H ₁₆ Cl ₆ N ₄ O ₄ (609,93) | 43,10 43,25 | 2,63 2,39 | 9,14 9,07 |
| 8f | 4-FPh | 72 | 178-180 | C ₂₂ H ₁₄ Cl ₆ F ₂ N ₄ O ₄ (645,91) | 40,71 40,29 | 2,17 2,01 | 8,63 8,42 |
| 8g | 4-ClPh | 77 | 255-256 | C ₂₂ H ₁₄ Cl ₈ N ₄ O ₄ (677,85) | 38,74 38,85 | 2,07 2,04 | 8,22 8,01 |
| 8h | 4-BrPh | 80 | 262-263 | C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ Cl ₆ N ₄ O ₄ (765,75) | 34,28 34,14 | 1,83 1,71 | 7,27 7,31 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.6.3.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (8a-c, f-h)

A identificação dos compostos (**8a-c, f-h**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 15, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**8c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto (**8c**) mostrou dois singletos em 8,69 e 8,64 ppm referentes aos hidrogênios das hidroxilas ligadas ao C-5. Um multipletto em 7,77-7,85 ppm referente a quatro hidrogênios das fenilas, e outro

multipletto na região de 7,33-7,66 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas. Ainda, apresenta sete dubletos em 4,11-4,13; 4,06-4,08; 4,02-4,04; 3,92-3,97; 3,82-3,88; 3,73-3,77 e 3,63-3,67 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constante de acoplamento $^2J_{\text{H-4a-H-4b}} = 19,3$ Hz (Figura 18).

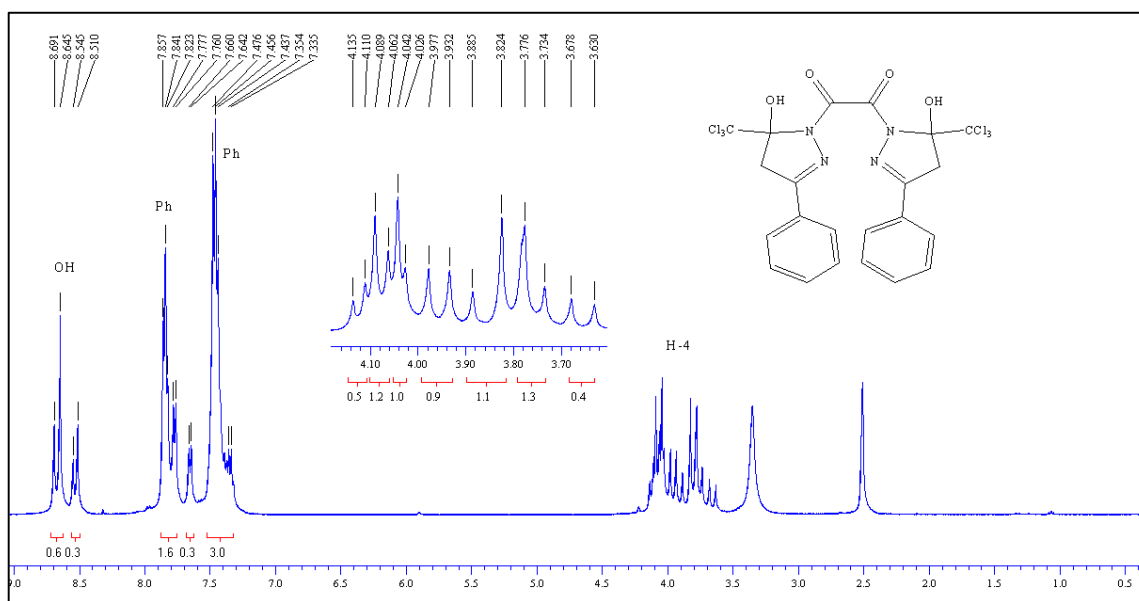


Figura 18: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**8c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**8c**) mostra sinais em 162,1; 161,4 e 161,1 ppm referentes ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico, sinais em 154,3; 154,2 e 154,1 ppm referentes ao C-3. Os seis carbonos da fenila apresentam sinais em 130,9; 130,8; 129,7; 129,5; 129,3; 129,2; 128,6; 128,5; 126,8; 126,7; 126,6 e 126,4 ppm. O grupo CCl_3 aparece como singletos em 102,8; 102,7 e 102,6 ppm, o carbono C-5 apresenta sinais em 102,1; 102,0 e 101,9 ppm. Já, o C-4 apresenta sinais em 47,0; 46,9; 46,8 e 46,6 ppm. (Figura 19).

A série de Bis-pirazolinás cloradas (**8**) apresentam uma multiplicidade de sinais, ou seja, o grupamento CCl_3 confere as moléculas sintetizadas um aspecto não simétrico, assim os sinais referentes aos carbonos e hidrogênios aparecem duplicados ou triplicados.

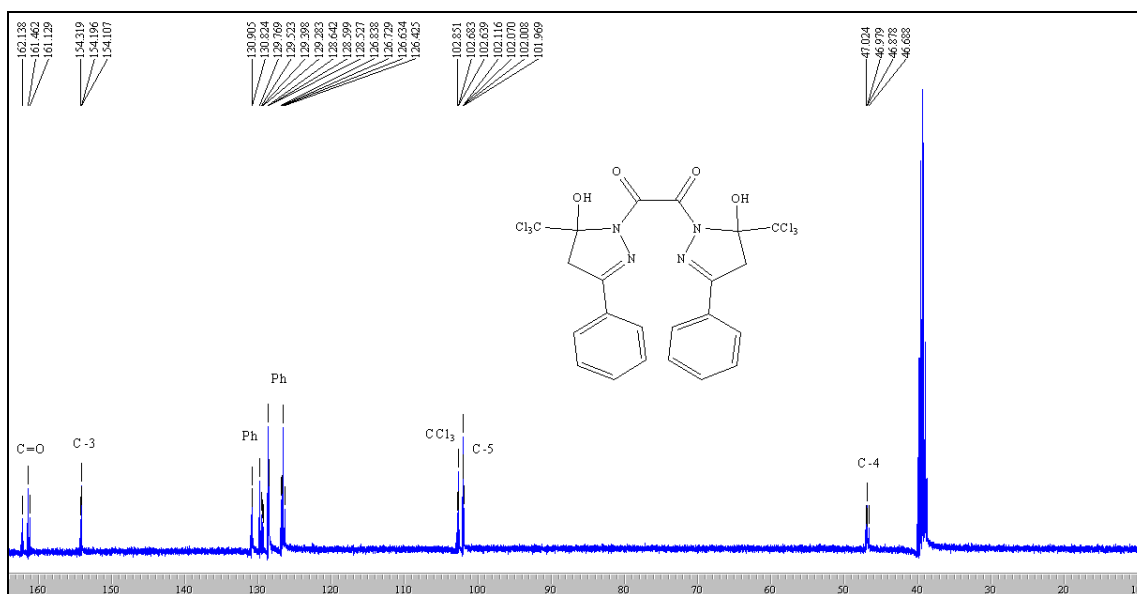
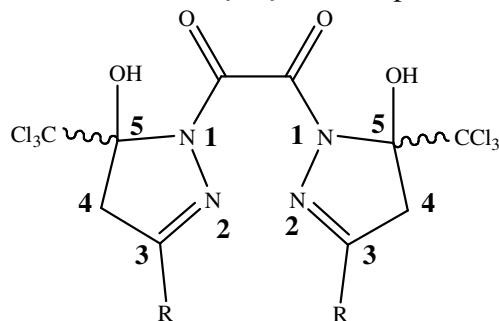


Figura 19: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**8c**), em DMSO- d_6 .

Os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**8a-c**, **f-h**) estão descritos na Tabela 15. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

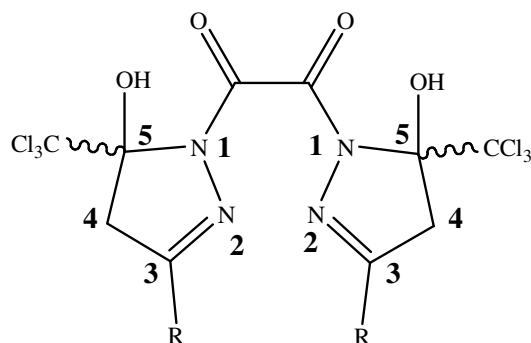
Tabela 15 – Dados de RMN^a de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**8a-c**, **f-h**)



| Composto | R | RMN ^1H | RMN ^{13}C |
|-----------|---|---|---|
| | | σ (ppm) J (Hz) | σ (ppm) |
| 8a | H | 8,21 (s, 2H, H-3); 7,99-8,01 (d, 2H, OH); 3,53-3,54; 3,48-3,50; 3,34-3,38; 3,26-3,33 (4d, 4H, H-4, J = 19). | 161,8; 161,2; 160,9 (C=O); 156,9; 156,5; 156,0; 155,5 (C-3) 103,0; 102,9; 102,7 (CCl ₃); 101,2; 101,1; 101,0 (C-5); 50,3; 50,2 (C-4). |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, DMSO- d_6 como solvente e TMS como referência interna.

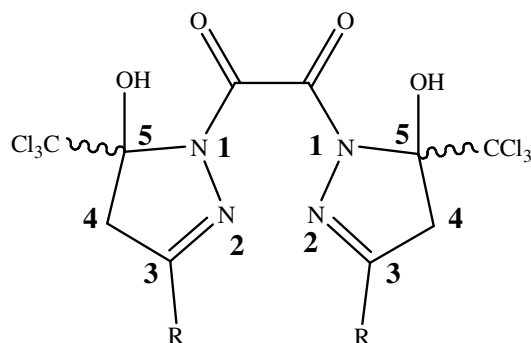
Tabela 15 – Continuação



| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|-----------|-------|---|--|
| | | σ (ppm) <i>J</i> (Hz) | σ (ppm) |
| 8b | Me | 8,03 (s, 2H, OH); 3,49-3,58; 3,42-3,45; 3,38-3,42; 3,34-3,38; 3,23-3,28 (5d, 5H, H-4, <i>J</i> = 19); 1,92-1,96 (m, 6H, Me). | 157,2; 156,7 (C=O); 152,1 (C-3) 102,8; 102,6 (CCl ₃); 101,1; 101,0 (C-5); 50,2 (C-4), 18,3 (Me). |
| 8c | Ph | 8,69 (s, 1H, OH); 8,64 (s, 1H, OH); 7,77-7,85 (m, 4H, Ar); 7,33-7,66 (d, 6H, Ar); 4,11-4,13; 4,06-4,08; 4,02-4,04; 3,92-3,97; 3,82-3,88; 3,73-3,77; 3,63-3,67 (7d, 7H, H-4, <i>J</i> = 19). | 162,1; 161,4; 161,1 (C=O); 154,3; 154,2; 154,1 (C-3); 130,9; 130,8; 129,7; 129,5; 129,3; 129,2; 128,6; 128,5; 126,8; 126,7; 126,6; 126,4 (4C, Ar); 102,8; 102,7; 102,6 (CCl ₃); 102,1; 102,0; 101,9 (C-5); 47,0; 46,9; 46,8; 46,6 (C-4). |
| 8f | 4-FPh | 8,56-8,72 (d, 2H, OH); 7,83-7,90 (d, 4H, Ar); 7,25-7,32 (m, 4H, Ar); 4,33-4,37; 4,24-4,30; 4,13-4,24; 4,05-4,13; 4,03-4,05; 3,79-3,83; 3,68-3,73 (7d, 7H, H-4, <i>J</i> = 18). | 162,4; 162,3; 162,1; 161,4; 161,1 (C=O); 153,6; 153,5; 153,4; 153,3 (C-3); 129,4; 129,3; 129,2; 129,1; 129,0; 128,9; 127,4; 127,3; 126,4; 115,8; 115,7; 115,6; (4C, Ar); 102,9; 102,8; 102,6 (CCl ₃); 102,3; 102,2; 102,1 (C-5); 47,0; 46,9; 46,7 (C-4). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 15 – Continuação



| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|----------|--------|------------------------------------|--|
| | | σ (ppm) <i>J</i> (Hz) | σ (ppm) |
| 8h | 4-BrPh | 8,59-8,71 (d, 2H, OH); | 162,2; 162,0; 161,4; 161,1 |
| | | 7,73-7,79 (m, 4H, Ar); | (C=O); 154,1; 153,8; 153,7; |
| 8g | 4-ClPh | 7,65-7,69 (m, 4H, Ar); | 153,6 (C-3); 131,8; 131,7; |
| | | 4,12-4,15; 4,02-4,05; 3,93- | 129,1; 128,9; 128,8; 128,4; |
| | | 3,95; 3,74-3,81; 3,67-3,71; | 128,2; 124,6; 124,5 (4C, |
| | | 3,61-3,67 (5d, 5H, H-4, <i>J</i> = | Ar); 102,9; 102,8 (CCl ₃); |
| | | 19). | 102,4; 102,3 (C-5); 46,9; |
| | | | 46,7; 46,6 (C-4). |
| | | 8,70 (s, 2H, OH); 7,80- | 162,1; 161,9; 161,3; 161,0 |
| | | 7,87 (m, 4H, Ar); 7,50- | (C=O); 153,8; 153,4; 153,3; |
| | | 7,55 (m, 4H, Ar); 4,12- | 153,3 (C-3); 135,7; 135,6; |
| | | 4,14; 4,10-4,11; 4,07-4,10; | 135,5; 128,7; 128,6; 128,5; |
| | | 4,06-4,07; 4,00-4,05; 3,90- | 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; |
| | | 3,95; 3,78-3,82; 3,74-3,78; | 128,1 (4C, Ar); 102,8; |
| | | 3,66-3,71 (10d, 10H, H-4, | 102,7; 102,5; 102,3 (CCl ₃); |
| | | <i>J</i> = 19). | 102,3; 102,2; 102,1 (C-5); |
| | | | 46,9; 46,7; 46,5 (C-4). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.6.3.3. Difração de Raios-X do Composto (8c)

Além da caracterização das Bis-pirazolinas (**8**) por RMN ¹H e ¹³C {H}, realizou-se também um estudo de Difração de Raios-X para a molécula (**8c**). A determinação estrutural via difração de Raios-X é experimental e realizada com moléculas no estado sólido (monocristal), o que permite observar a influência de interações intra e intermoleculares.

O ORTEP relativo ao composto Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**8c**), é mostrado na Figura 20, enquanto que os dados de comprimento de ligação, ângulos de ligação e coordenadas atômicas estão no Anexo II desta Tese.

O estudo abordando um refinamento maior dos dados mostrou que no estado sólido existe há possibilidade de ligações de hidrogênio intramoleculares envolvendo o hidrogênio hidroxílico de uma molécula com o oxigênio carbonílico do grupo oxalil. Os dados ainda revelam, que o composto (**8c**) é formado por 4 unidades cíclicas: duas referentes aos anéis diidro-pirazólicos e dois anéis fenílicos.

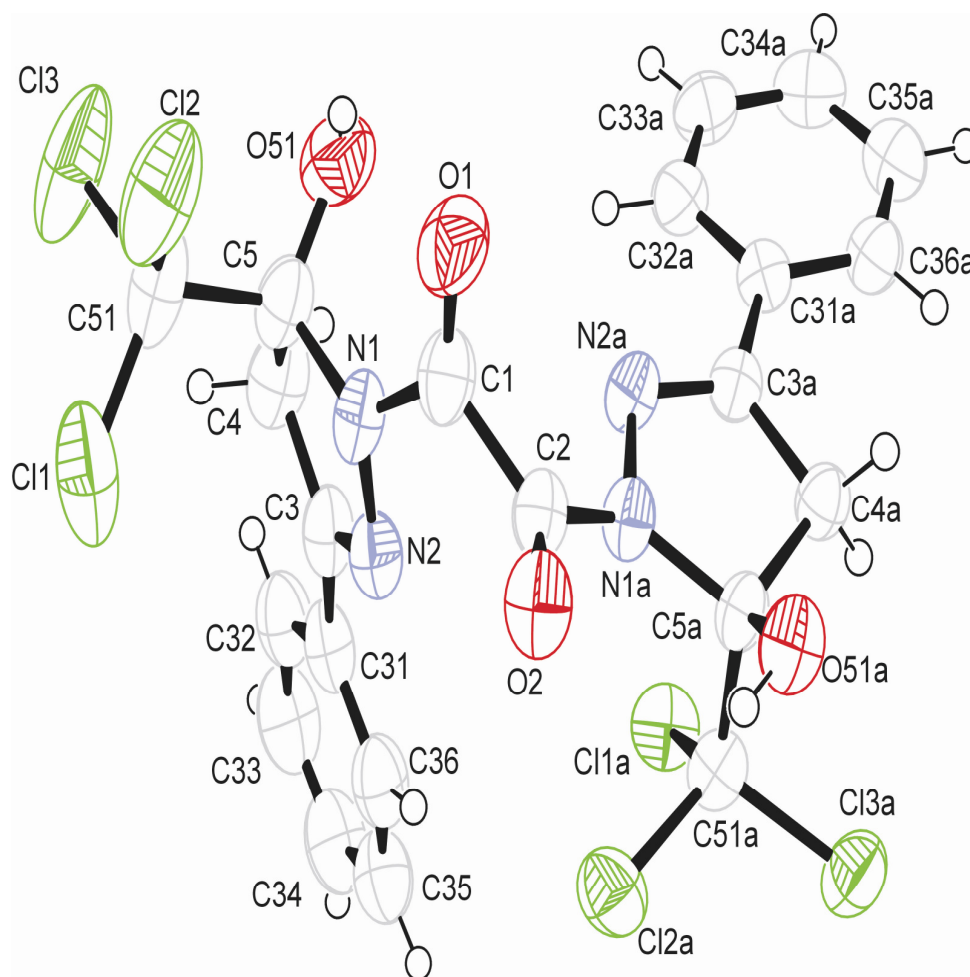


Figura 20: ORTEP de Oxalil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**8c**)

O ângulo diedro entre os átomos O1-C1-C2-O2 corresponde a 76°. A estrutura cristalina é estabilizada por ligações de hidrogênio intramoleculares entre os átomos O1-

O51 e O2-O51a. Também, pode-se observar interações intermoleculares do tipo O..... π entre o oxigênio carbonílico O2 com o fragmento N2-C3 (3,183 Å) do anel pirazolínico e também com elétrons π do anel fenílico (3,105 Å) (Figura 20a).

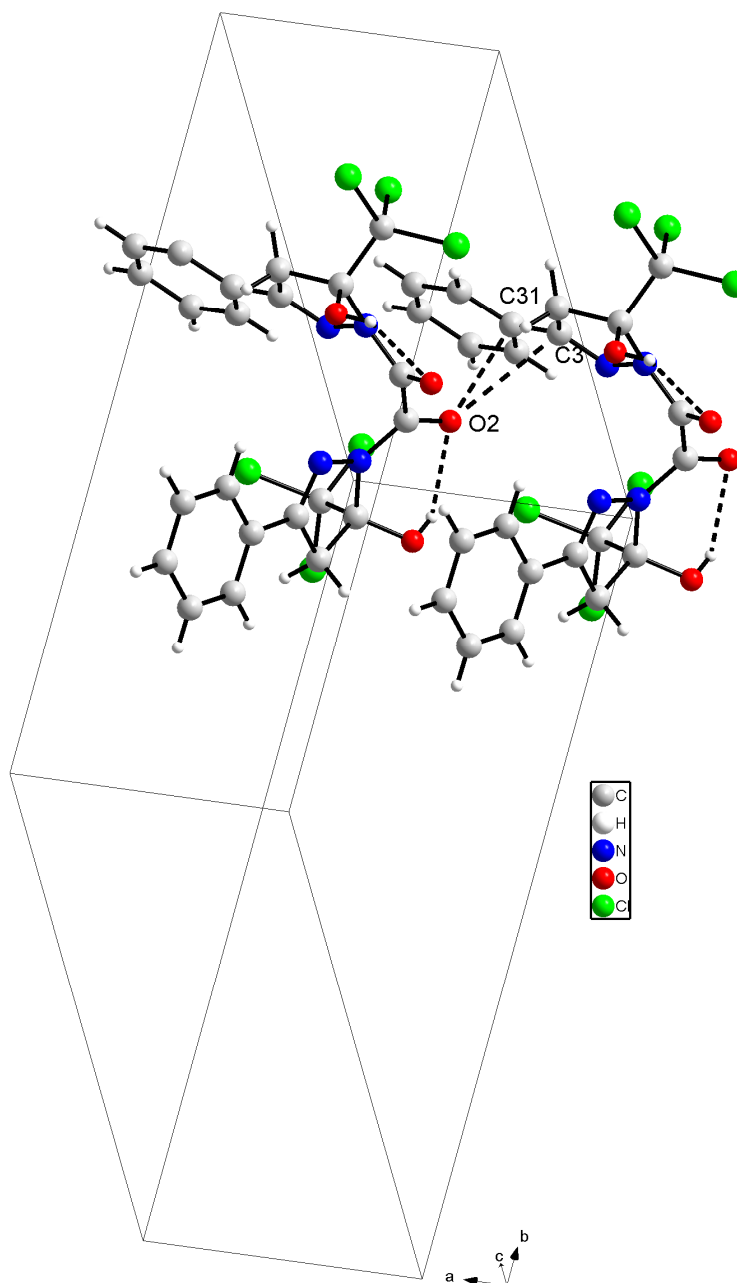


Figura 20a: Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (**8c**) na cela unitária com projeção da interação O2-C3 e O2-C31.

Outro dado que comprova a assimetria da molécula estudada é o valor obtido do ângulo entre os planos (anéis fenílicos) C31-C36 e C31a-C36a, que corresponde a 88,46° (Figura 20b).

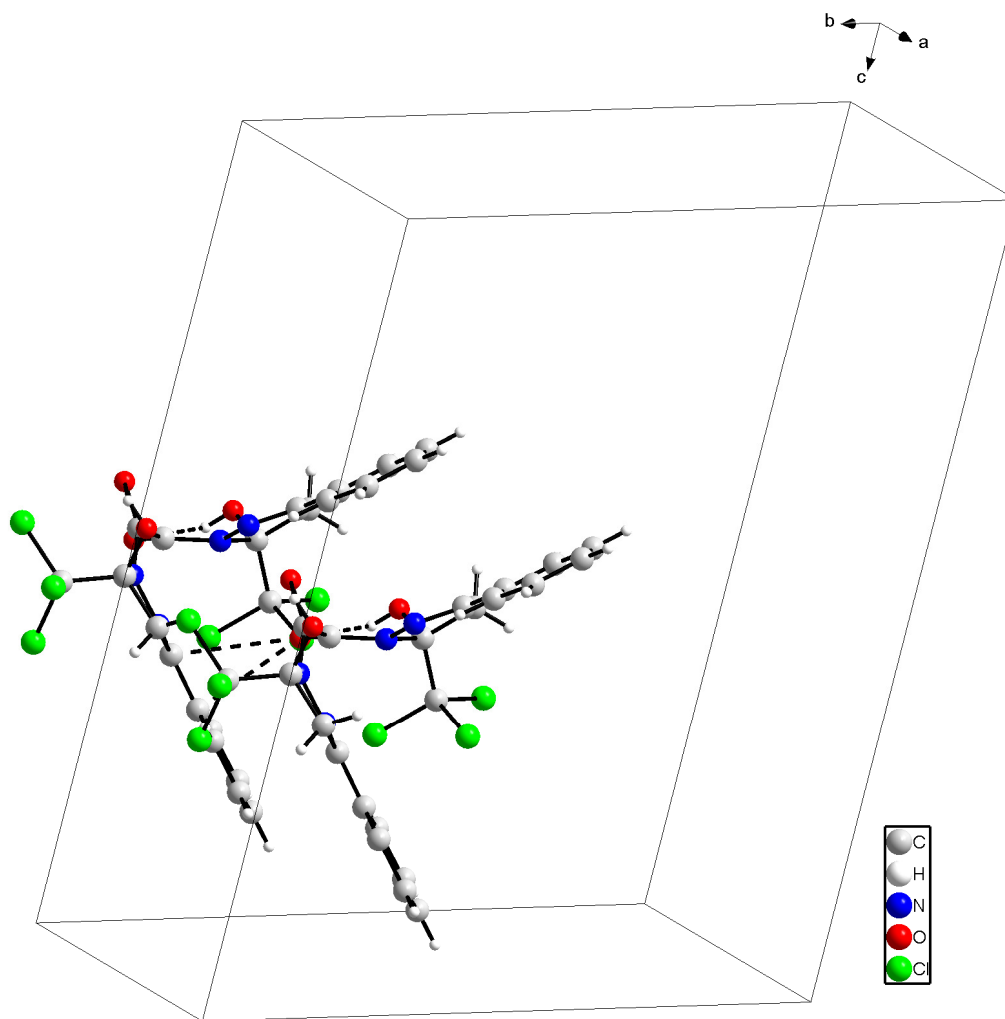
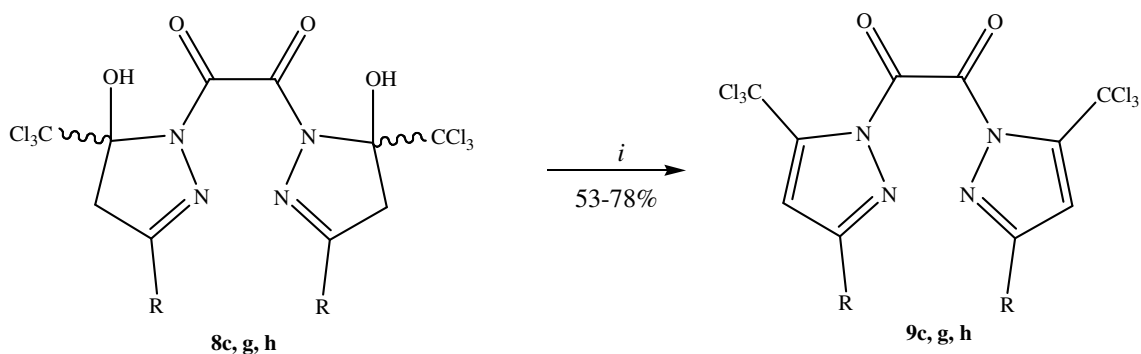


Figura 20b: Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (8c) na cela unitária com projeção interplanar dos anéis fenílicos C31-C36 e C31a-C36a.

3.6.4. Síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-triclorometil-1H-pirazol (9)

O Esquema 42 apresenta a síntese de Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-triclorometil-1H-pirazol (9), a partir de reação de desidratação intramolecular das Bis-Pirazolinas intermediárias (8).

Esquema 42:

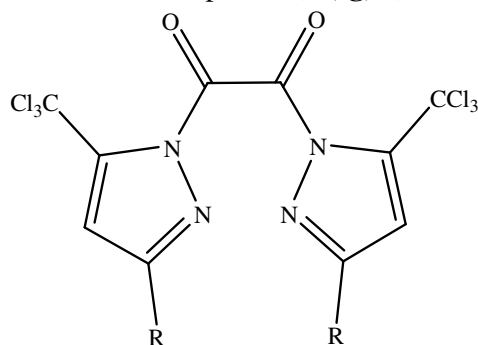


| | | | |
|------------|----------|----------|----------|
| 8,9 | c | g | h |
| R | Ph | 4-ClPh | 4-BrPh |

3.6.4.1. Purificação dos Compostos (9)

Os compostos (9) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos e amarelos com alta pureza. A pureza dos compostos (9) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 16 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 16 – Propriedades Físicas dos compostos (**9c**, **g**, **h**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|-----------|--------|---------------------|---------------------|---|---------------------------------|--------------|--------------|
| | | | | | C | H | N |
| 9c | Ph | 54 | 195-196 | C ₂₂ H ₁₂ Cl ₆ N ₄ O ₂ (573,91) | 45,79 45,71 | 2,10 2,36 | 9,71 9,90 |
| 9g | 4-ClPh | 78 | 227-229 | C ₂₂ H ₁₀ Cl ₈ N ₄ O ₂ (641,83) | 40,95 41,16 | 1,56 1,48 | 8,67 8,53 |
| 9h | 4-BrPh | 53 | 197-198 | C ₂₂ H ₁₀ Br ₂ Cl ₆ N ₄ O ₂ (729,73) | 35,96 36,16 | 1,37 1,54 | 7,62 7,38 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.6.4.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**9c**, **g**, **h**)

A identificação dos compostos (**9c**, **g**, **h**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 17, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**9c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto (**9c**) mostrou singlete em 8,05 ppm referentes aos hidrogênios H-4, multiplete em 7,84-7,85 ppm referentes a quatro hidrogênios das fenilas, e outro multiplete na região de 7,37-7,45 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas (Figura 21).

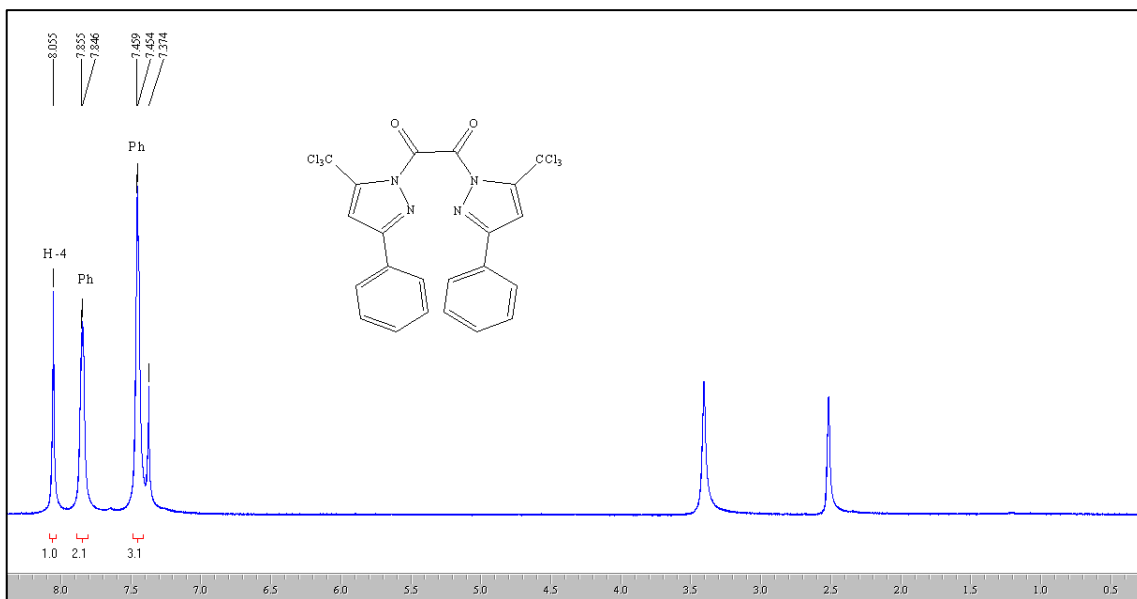


Figura 21: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1H-pirazol (**9c**), em DMSO-*d*₆.

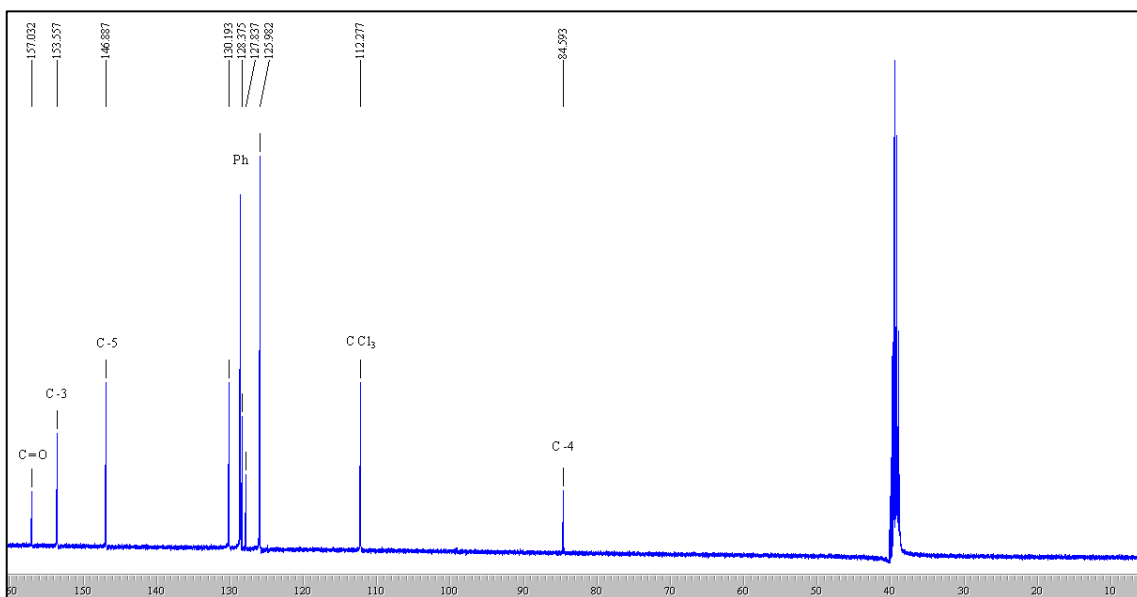


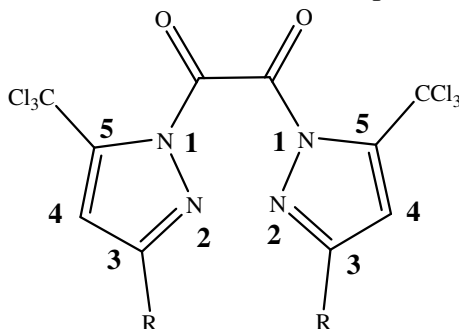
Figura 22: Espectro de RMN ¹³C{¹H} a 100,61 MHz de Oxalil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1H-pirazol (**9c**), em DMSO-*d*₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H} para o composto (**9c**) mostra um sinal em 157,0 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico, um sinal em 153,3 ppm referente ao C-3. Os seis carbonos da fenila apresentam sinais em 130,1; 128,6; 127,8 e 125,9 ppm. O grupo CCl₃ aparece como um singlete em 112,2 ppm e o

carbono C-5 apresenta sinal em 146,8 ppm. Já o C-4 apresenta sinal em 84,5 ppm. (Figura 22).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**9c**, **g**, **h**) estão descritos na Tabela 17. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

Tabela 17 – Dados de RMN^a de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**9c**, **g**, **h**)



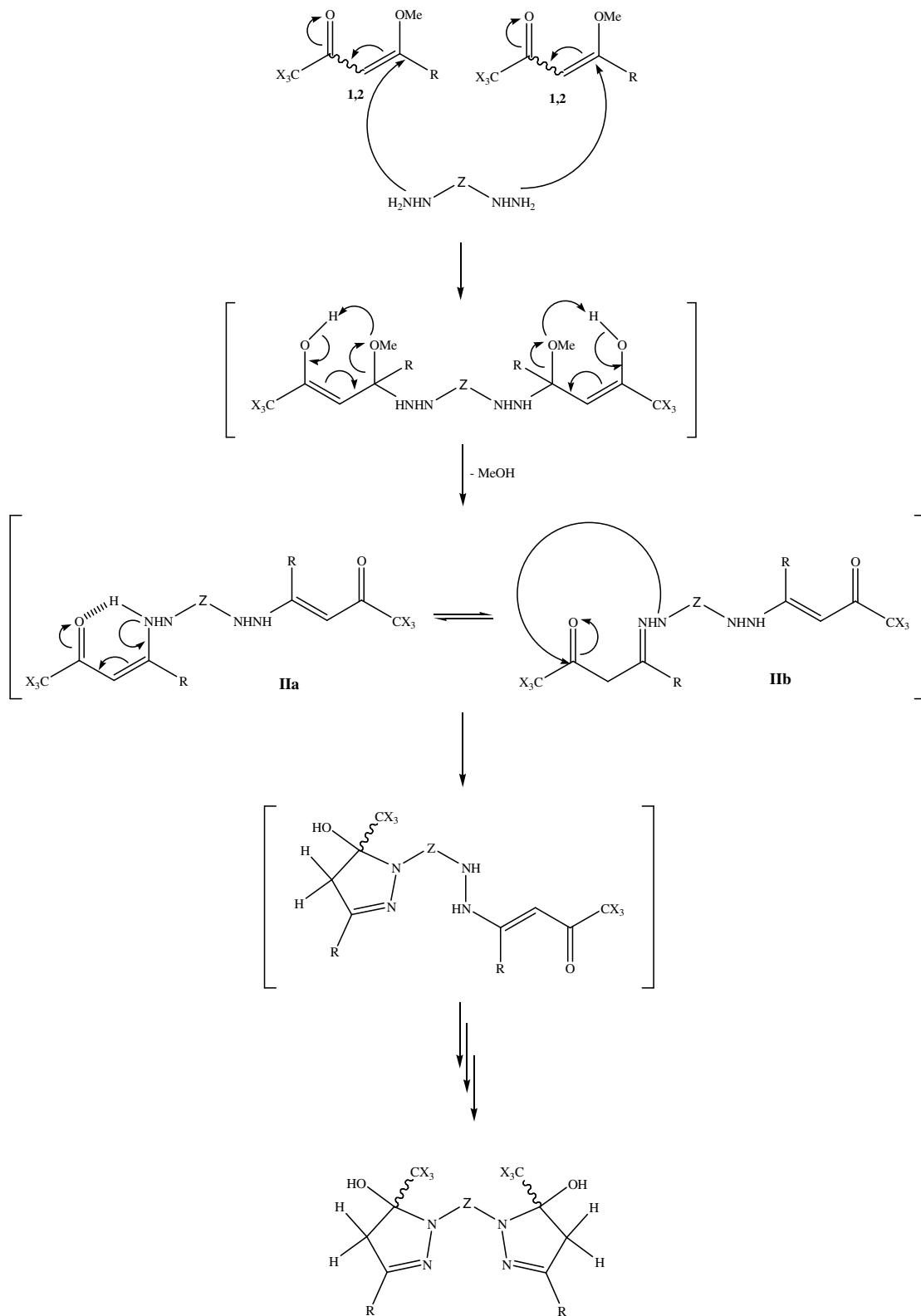
| Composto | R | RMN ^1H | RMN ^{13}C |
|-----------|--------|--|--|
| | | σ (ppm) | σ (ppm) |
| 9c | Ph | 8,05 (s, 2H, H-4); 7,84-7,85 (m, 4H, Ar); 7,37-7,45 (m, 4H, Ar). | 157,0 (C=O); 153,5 (C-3); 146,8 (C-5); 130,1; 128,6; 127,8; 125,9 (4C, Ar); 112,2 (CCl ₃); 84,5 (C-4). |
| 9g | 4-ClPh | 8,07 (s, 2H, H-4); 7,75-7,77 (d, 4H, Ar); 7,63-7,65 (d, 4H, Ar). | 156,9 (C=O); 152,8 (C-3); 147,0 (C5); 131,8; 128,0; 127,6; 124,0 (4C, Ar); 112,5 (CCl ₃); 84,5 (C-4). |
| 9h | 4-BrPh | 8,09 (s, 2H, H-4); 7,84-7,87 (d, 4H, Ar); 7,51-7,53 (d, 4H, Ar). | 156,9 (C=O); 152,8 (C-3); 147,0 (C5); 131,8; 128,0; 127,6; 124,0 (4C, Ar); 112,5 (CCl ₃); 84,5 (C-4). |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.6.5. Mecanismo Geral Proposto para Obtenção dos Bis-Pirazóis (6, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18)

Considerando que os compostos 1,1,1-trialo-3-aryl(heteroaryl)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**1** e **2**) possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciadas, sendo que o carbono olefínico C-4 é o centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico, e que, por sua vez as hidrazinas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados e mostram alta reatividade na presença de carbonos eletrofílicos pode-se propor o seguinte mecanismo para a síntese de Bis-Pirazóis regiosseletivos (Esquema 43). O primeiro passo consiste no ataque nucleofílico do nitrogênio do 1,2-dinucleófilo ao carbono olefínico (C-4) do composto eletrofílico, formando o intermediário **I** e ocorre então a saída do grupamento OMe. O próximo passo consiste na formação do intermediário **IIa** que está em equilíbrio com a estrutura **IIb**. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazina, ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros, ou seja, a pirazolina intermediária. Na seqüência, ocorrem os mesmo passos reacionais, propiciando a ciclização intramolecular da outra parte acíclica da molécula, formando assim, a Bis-Pirazolina intermediária, depois ocorre a desidratação do azol formado. Nos Esquemas 47 e 48, X = Cl, F; R = H, alquil, aril, heteroaryl e Z = oxalil, succinil, carbonil.

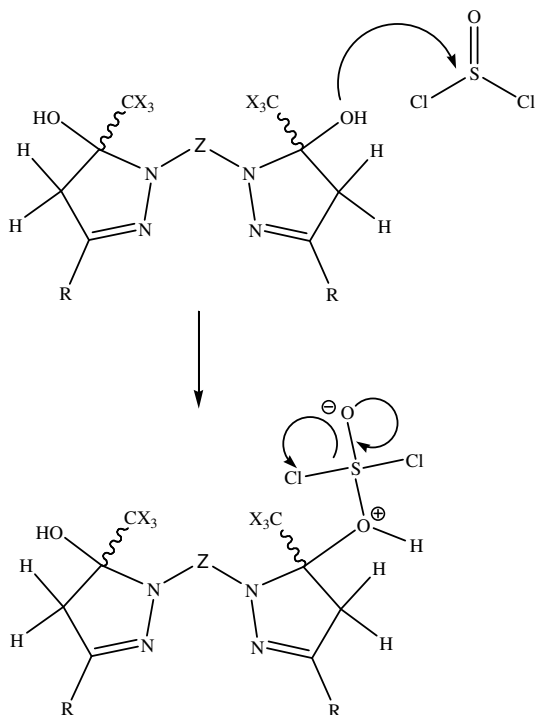
Esquema 43:



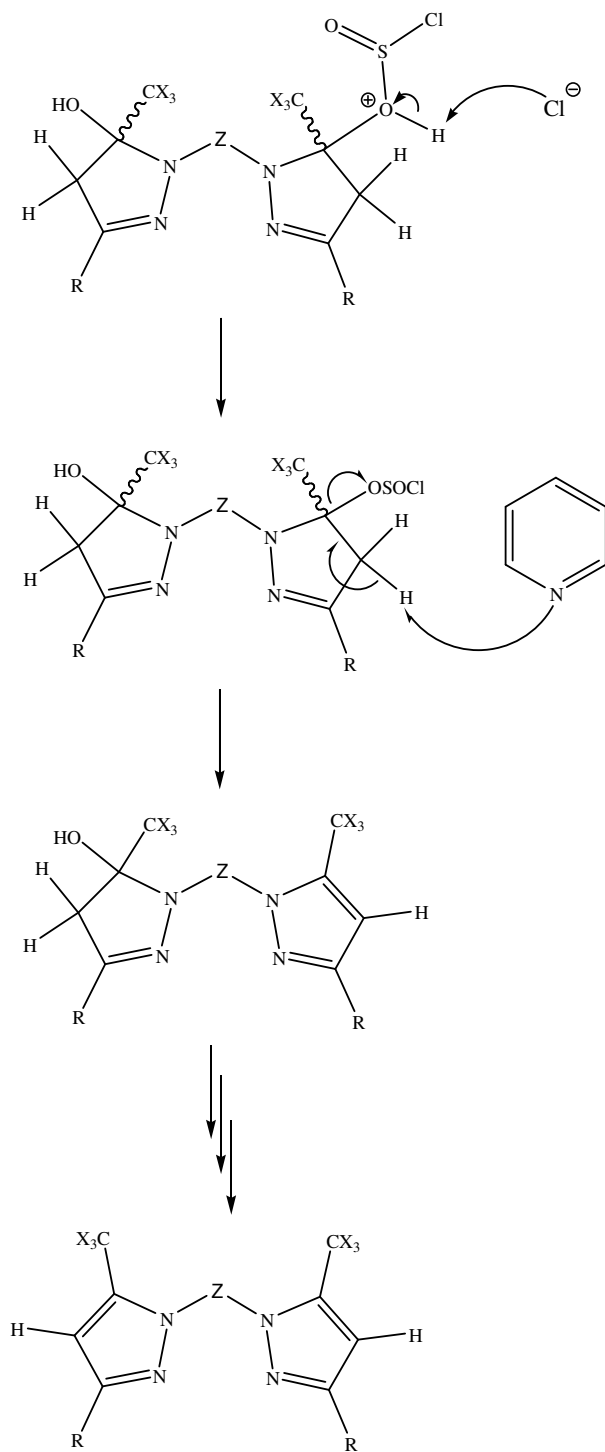
3.6.6. Mecanismo Geral Proposto para Obtenção dos Bis-Pirazóis (7, 9, 11, 15)

A reação de eliminação de H₂O com a adição de cloreto de tionila e piridina procede conforme técnica descrita por Padwa⁴⁰ é facilitada devido a formação de um bom grupo abandonador (⁺OHSOCl). Inicialmente, observa-se o ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio hidroxílico, ligado ao C-5 do anel pirazolínico ao átomo de enxofre do cloreto de tionila. Na seqüência ocorre a abstração do hidrogênio hidroxílico por um ânion cloreto, liberando assim HCl. Na etapa final, o nitrogênio piridínico abstrai um hidrogênio (H-4) do anel pirazolínico e então ocorre a saída da molécula do grupo abandonador (⁺OHSOCl). Subsequentemente ocorre o mesmo procedimento a outra pirazolina da molécula, isolando desta forma o Bis-Pirazol desejado (Esquema 44).

Esquema 44:



Esquema 44:

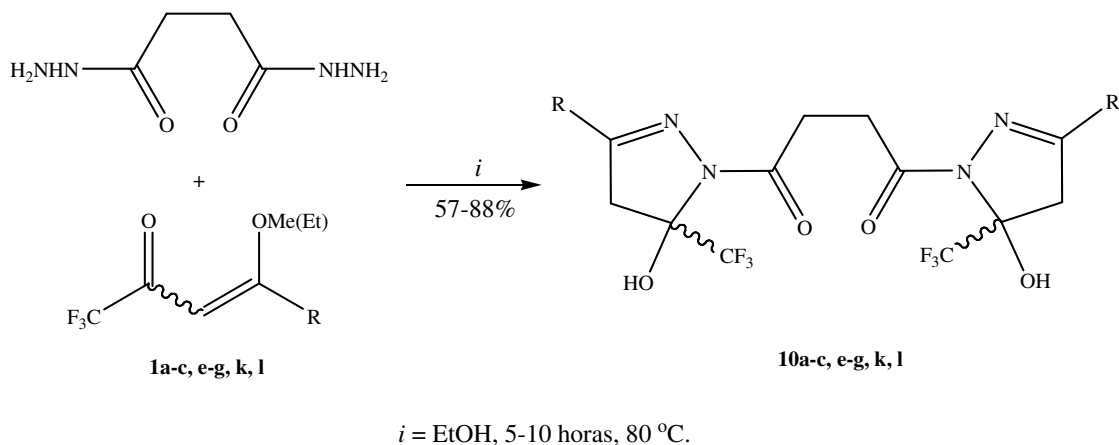


3.7. Reações com o Dinucleófilo Di-hidrazida Succínica

3.7.1. Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**10**)

Utilizando como precursor sintético as enonas (**1a-c, e-g, k, l**), foi possível isolar as Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**10a-c, e-g, k, l**), sendo obtido assim as 2-pirazolinas, estáveis a temperatura ambiente, com o grupo CF₃ na posição 5 do anel pirazolínico (Esquema 45).

Esquema 45:



| | | | | | |
|-------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|--------------|
| 1,10 | a | b | c | e | f |
| R | H | Me | Ph | 4-OMePh | 4-FPh |
| 1,10 | g | k | l | | |
| R | 4-ClPh | 2-Naftil | 2-Furil | | |

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto **1c** e di-hidrazina succínica, levando deste modo a formação de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**10c**) (Esquema 45). Na tentativa de melhorar o rendimento e a pureza do composto, variou-se o tempo reacional e a temperatura, permanecendo com o mesmo solvente, etanol, devido a dificuldade de

solubilização do material de partida em metanol (Tabela 18) . A reação número 6, a qual foi realizada em etanol, na proporção molar de 2:1 (vinil cetona trifluormetilada/di-hidrazida succínica), a temperatura de refluxo, durante 6 horas, demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final com ótima pureza.

Tabela 18 - Otimização da síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**10c**)

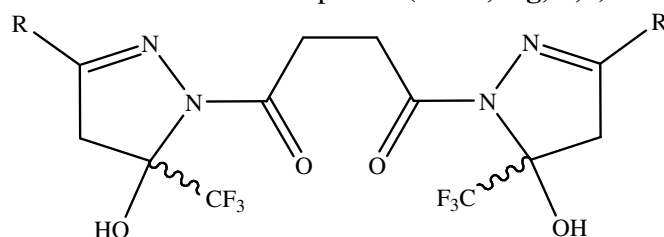
| Reação N° | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | MeOH | 25 | 4 | a |
| 2 | EtOH | 25 | 24 | a |
| 3 | EtOH | 78 | 3 | b |
| 4 | EtOH | 78 | 4 | b |
| 5 | EtOH | 78 | 5 | 47 |
| 6 | EtOH | 78 | 6 | 79 |
| 7 | EtOH | 78 | 8 | 79 |

[a] material de partida quase todo recuperado. [b] mistura de material de partida, produto e subprodutos

3.7.1.1. Purificação dos Compostos (**10a-c, e-g, k, l**)

Os compostos (**10a-c, e-g, k, l**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos com alta pureza. A pureza dos compostos (**10a-c, e-g, k, l**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 19 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 19 – Propriedades Físicas dos compostos (10a-c, e-g, k, l)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|----------|---------|---------------------|---------------------|--|---------------------------------|--------------|----------------|
| | | | | | C | H | N |
| a | H | 46 | 160-161 | C ₁₂ H ₁₂ F ₆ N ₄ O ₄ (390,08) | 36,93 37,05 | 3,10 3,01 | 14,36 14,62 |
| b | Me | 57 | 141-142 | C ₁₄ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₄ (418,11) | 40,20 40,16 | 3,86 3,92 | 13,39 13,55 |
| c | Ph | 79 | 265-266 | C ₂₄ H ₂₀ F ₆ N ₄ O ₄ (542,14) | 53,14 53,63 | 3,72 3,01 | 10,33 10,11 |
| e | 4-OMePh | 78 | 219-221 | C ₂₆ H ₂₄ F ₆ N ₄ O ₆ (602,16) | 51,83 51,84 | 4,02 3,91 | 9,30 9,58 |
| f | 4-FPh | 74 | 219-220 | C ₂₄ H ₁₈ F ₈ N ₄ O ₄ (578,12) | 49,84 49,59 | 3,14 3,25 | 9,69 9,89 |
| g | 4-ClPh | 63 | 189-191 | C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ F ₆ N ₄ O ₄ (610,06) | 47,15 47,21 | 2,97 3,01 | 9,16 9,11 |
| k | Naftil | 84 | 224-226 | C ₃₂ H ₂₄ F ₆ N ₄ O ₄ (642,17) | 59,82 59,26 | 3,76 3,91 | 8,72 8,98 |
| l | 2-Furil | 88 | 213-214 | C ₂₀ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₆ (522,10) | 45,99 45,39 | 3,09 3,44 | 10,73 10,78 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.7.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (10a-c, e-g, k, l)

A identificação dos compostos (10a-c, e-g, k, l) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 20, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (10c), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto (10c) mostrou dubleto em 8,00-8,02 ppm referentes aos hidrogênios das hidroxilas

ligadas ao C-5. Apresenta multipletos em 7,79-7,81 ppm referente a quatro hidrogênios das fenilas, singletos na região de 7,49 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas. Ainda, apresenta dois dubletos em 3,87-3,92 e 3,53-3,58 ppm referente aos hidrogênios ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constante de acoplamento $^2J_{H-4a-H-4b} = 19$ Hz. Também, sinais referentes as metilenas succínicas em 3,03 ppm (Figura 23).

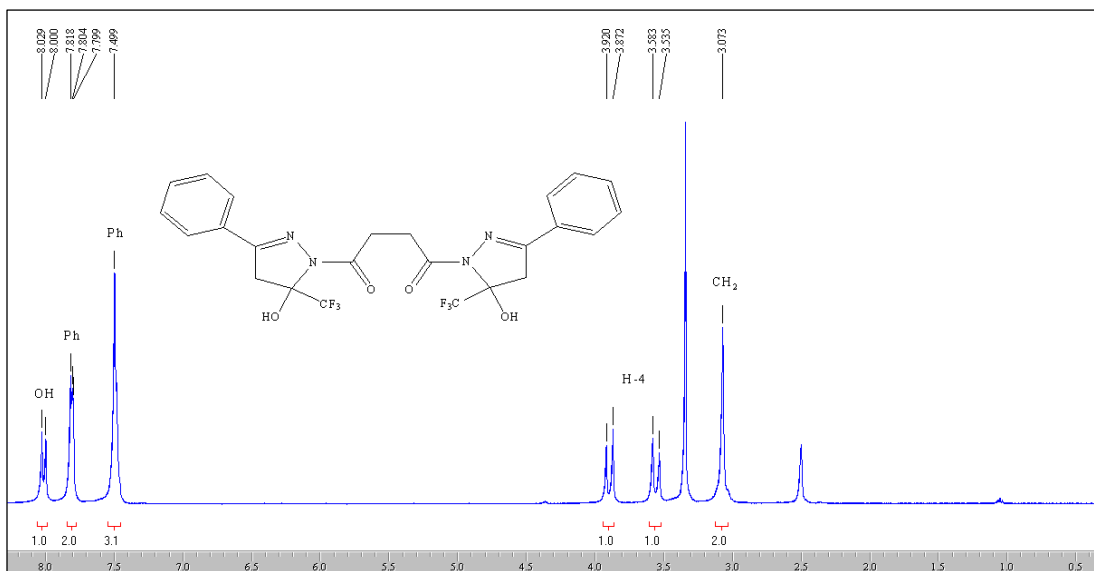


Figura 23: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**10c**), em $\text{DMSO-}d_6$

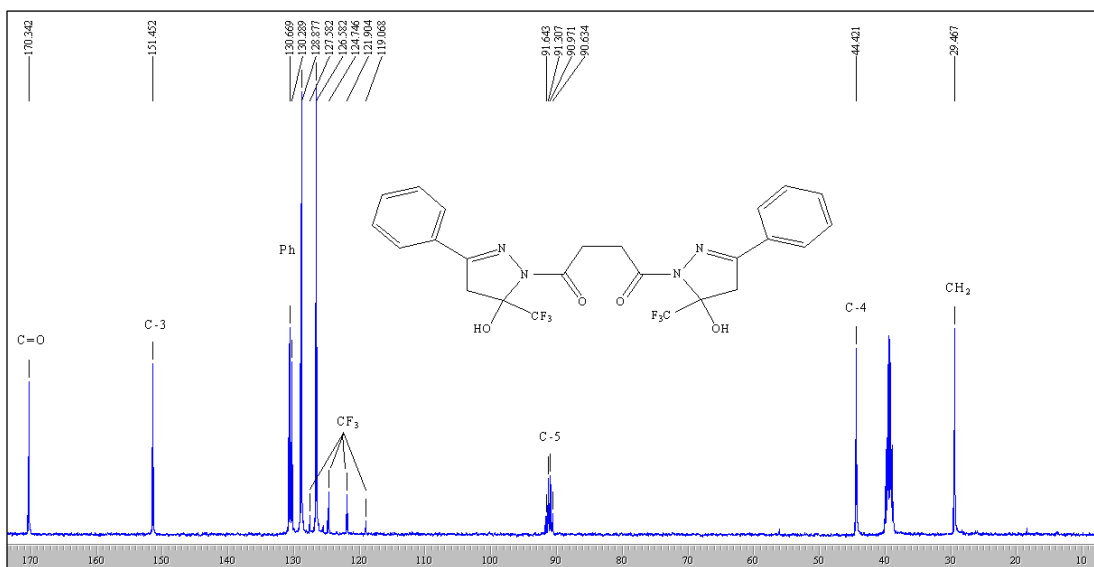
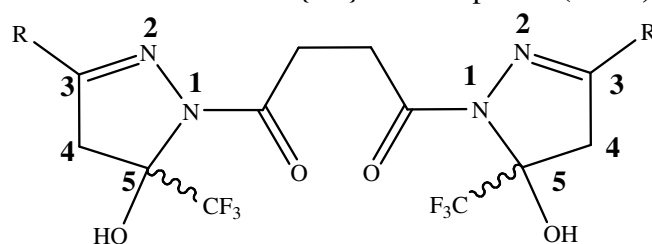


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**10c**), em $\text{DMSO-}d_6$

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**10c**) mostra um sinal em 170,3 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico. O carbono C-3 apresenta sinal em 151,4 ppm. Os carbonos das fenilas exibem sinal em 130,8; 130,6; 128,8 e 126,5 ppm. O grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz em 122,6 ppm. Um sinal em 91,1 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF_3 , e o C-4 aparece em 44,4 ppm. A metilena pertencente ao grupo succínico exibe sinal em 29,4 ppm (Figura 24).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**10a-c**, **e-g**, **k**, **l**) estão descritos na Tabela 20. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

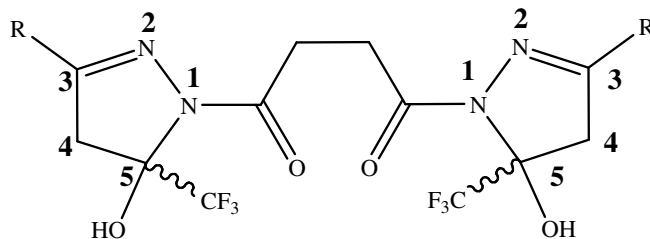
Tabela 20 – Dados de RMN^a de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**10a-c**, **e-g**, **k**, **l**)



| Composto | R | RMN ^1H | | RMN ^{13}C | |
|------------|----|---|----------|---|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J_{CF} (Hz) |
| 10a | H | 7,76 (s, 2H, OH); 7,21 (s, 2H, H-3); 3,36-3,46 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 3,04-3,14 (d, 2H, H-4, $J = 19$), 2,88 (s, 4H, CH_2). | | 170,3 (C=O); 144,9 (C-3); 122,8 (q, $^1J = 285$, CF_3); 88,9 (q, $^2J = 34$, C-5); 46,0 (C-4); 29,3 (CH_2). | |
| 10b | Me | 7,62-7,65 (d, 2H, OH); 3,37-3,41 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 3,02-3,07 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 2,84 (s, 4H, CH_2); 2,00 (s, 6H, Me). | | 169,9 (C=O); 153,6 (C-3); 123,3 (q, $^1J = 285$, CF_3); 90,3 (q, $^2J = 33$, C-5); 47,8 (C-4); 29,3 (CH_2), 15,1 (Me). | |
| 10c | Ph | 8,00-8,02 (d, 2H, OH); 7,79-7,81 (m, 4H, Ar); 7,49 (s, 6H, Ar); 3,87-3,92 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 3,53-3,58 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 3,07 (s, 4H, CH_2). | | 170,3 (C=O); 151,4 (C-3); 130,6; 130,8; 128,8; 126,5 (4C, Ar); 122,6 (q, $^2J = 33$, C-5); 91,1 (q, $^1J = 285$, CF_3); 44,4 (C-4); 29,4 (CH_2). | |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e TMS como referência interna.

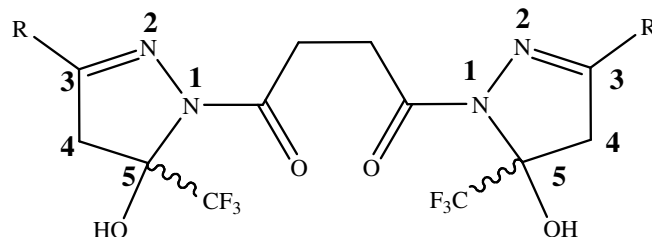
Tabela 20 – Continuação



| Composto | R | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|------------|----------|----------------------------|---|---|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J _{CF} (Hz) |
| 10e | 4-OMePh | 7,90-7,92 | (d, 2H, OH); | 170,1 | (C=O); 151,1 (C-3); |
| | | 7,73-7,75 | (d, 4H, Ar); | 161,1; 131,8; 122,7; 114,2 | |
| | | 7,03-7,04 | (d, 4H, Ar); 3,82 | (4C, Ar); 122,8 (q, ² J=33, | |
| | | (s, 6H, OMe); 3,81-3,86 | C-5); 90,8 (q, ¹ J=285, CF ₃); | | |
| 10f | 4-FPh | (d, 2H, H-4, J =19); 3,49- | | 55,3 (OMe); 44,5 (C-4); | |
| | | 3,54 | (d, 2H, H-4, J =19); | 29,3 (CH ₂). | |
| | | 3,19 | (s, 4H, CH ₂). | | |
| | | 7,26 | (s, 2H, OH); 7,68- | 170,0 (C=O); 150,3 (C-3); | |
| 10g | 4-ClPh | 7,75 | (m, 4H, Ar); 7,09- | 164,4; 161,9; 128,7; 128,6; | |
| | | 7,17 | (t, 4H, Ar); 3,62-3,71 | 127,2; 115,7; 115,4 (4C, | |
| | | (d, 2H, H-4, J =18); 3,46- | Ar); 123,0 (q, ² J=33, C-5); | | |
| | | 3,55 | (d, 2H, H-4, J =18); | 91,0 (q, ¹ J=285, CF ₃); 42,2 | |
| 10k | 1-Naftil | 3,23 | (s, 4H, CH ₂). | (C-4); 29,2 (CH ₂). | |
| | | 8,01-8,03 | (d, 2H, OH); | 170,1 (C=O); 150,4 (C-3); | |
| | | 7,81-7,83 | (m, 4H, Ar); | 135,1; 129,1; 128,8; 127,3 | |
| | | 7,54-7,56 | (d, 4H, Ar); | (4C, Ar); 121,8 (q, ² J=33, | |
| 10e | 4-OMePh | 3,87-3,92 | (d, 2H, H-4, J =19); | C-5); 90,6 (q, ¹ J=285, CF ₃); | |
| | | 3,53-3,58 | (d, 2H, H-4, J =19); | 44,2 (C-4); 29,3 (CH ₂). | |
| | | 3,07 | (s, 4H, CH ₂). | | |
| | | 9,14-9,18 | (d, 2H, OH); | 170,1 (C=O); 151,1 (C-3); | |
| 10k | 1-Naftil | 8,01-8,12 | (m, 6H, Ar); | 133,4; 130,9; 129,5 128,9; | |
| | | 7,87-7,91 | (m, 2H, Ar); | 128,5; 127,4; 126,2; 125,7; | |
| | | 7,56-7,66 | (m, 6H, Ar); | 124,8; 124,5 (10C, Ar); | |
| | | 4,09-4,19 | (d, 2H, H-4, J =19); | 122,7 (q, ¹ J=286, CF ₃); 89,9 | |
| 10k | 1-Naftil | 3,71-3,81 | d, 2H, H-4, J =19); | (q, ² J=34, C-5); 46,6 (C-4); | |
| | | 3,23 | (s, 4H, CH ₂). | 29,5 (CH ₂). | |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 20 – Continuação



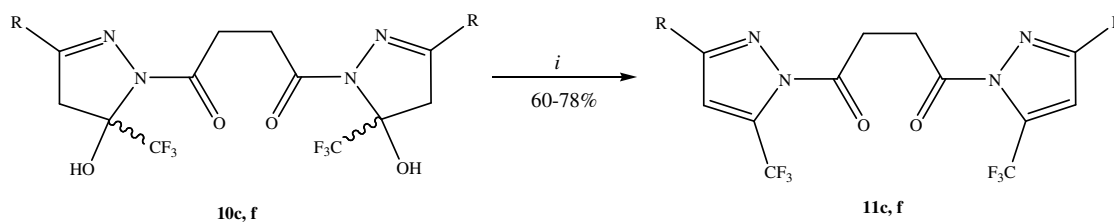
| Composto | R | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|----------|---------|--------------------|----------------|--|--------------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J _{CF} (Hz) |
| 10I | 2-Furil | 8,07-8,10 | (d, 2H, OH); | 170,0 | (C=O); |
| | | 7,7,91-7,92 | (d, 2H, Ar); | 145,2; | 142,8; |
| | | 7,07-7,08 | (d, 2H, Ar); | 112,1(10C, Ar); | 122,6 (q, |
| | | 3,75-3,85 | (d, 2H, H-4, J | ¹ J=286, CF ₃); | 90,1 (q, |
| | | 4, J =19); | 3,37-3,49 | (d, 2H, H-4, J =19); | 29,3 (CH ₂). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.7.2. Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-1H-pirazol (11)

O Esquema 46 apresenta a síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaril)-5-trifluormetil-1H-pirazol (**11c, f**), a partir de reação de desidratação intramolecular das Bis-Pirazolinas intermediárias (**10c, f**).

Esquema 46:



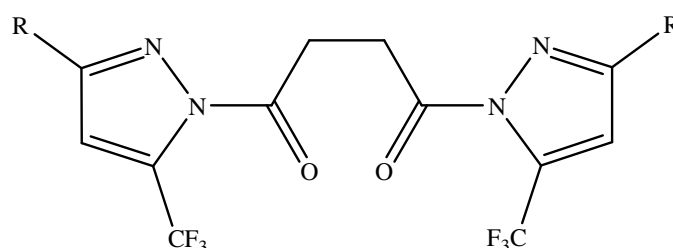
i = SOCl₂, Piridina, Benzeno, 0-80 °C, 1h.

| 10,11 | c | f |
|-------|----|-------|
| R | Ph | 4-FPh |

3.7.2.1. Purificação dos Compostos (11)

Os compostos (**11c**, **f**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos e amarelos com alta pureza. A pureza dos compostos (**11**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 21 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 21 – Propriedades Físicas dos compostos (**11c**, **f**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar | | |
|------------|-------|---------------------|---------------------|--|-------------------|------|-------|
| | | | | | Calc./Exp. | C | H |
| 11c | Ph | 78 | 180-181 | C ₂₄ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₂ (506,12) | 56,92 | 3,18 | 11,06 |
| | | | | | 56,98 | 3,34 | 10,92 |
| 11f | 4-FPh | 60 | 189-190 | C ₂₄ H ₁₄ F ₈ N ₄ O ₂ (542,10) | 53,15 | 2,60 | 10,33 |
| | | | | | 53,34 | 2,86 | 10,03 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.7.2.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (11c, f)

A identificação dos compostos (**11c**, **f**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em CDCl₃-d₁, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 22, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**11c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**11c**) mostrou singlete em 7,21 ppm referentes aos hidrogênios H-4, multipletos em 7,80-7,88 ppm referentes a quatro hidrogênios das fenilas, outro

multipeto na região de 7,45-7,47 ppm referente a seis hidrogênios da fenila. Ainda, singlete em 3,79 ppm referente as metilenas do grupo succinil (Figura 25).

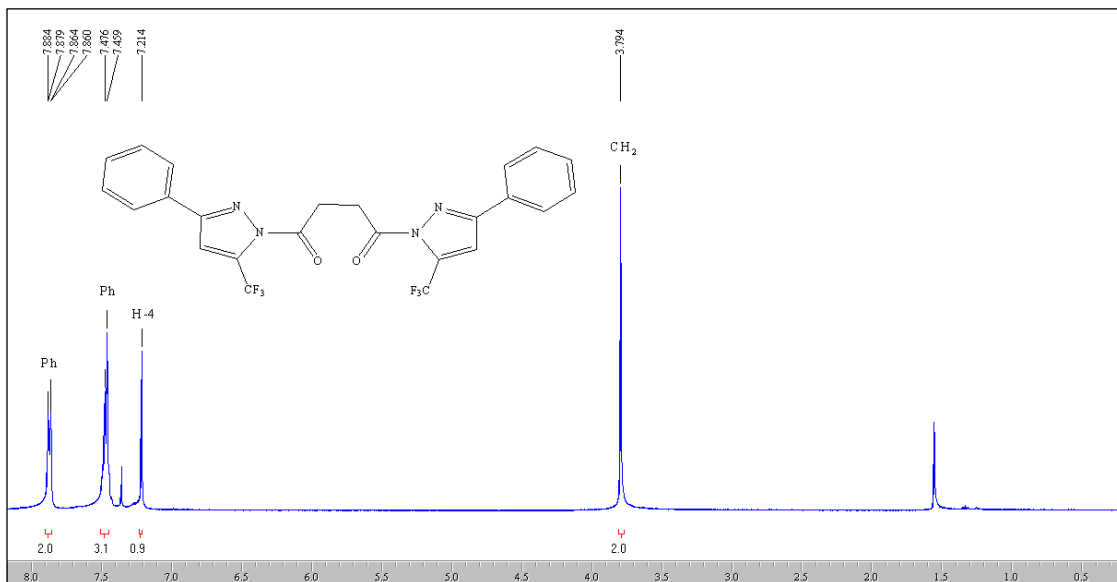


Figura 25: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**11c**), em CDCl_3-d_1

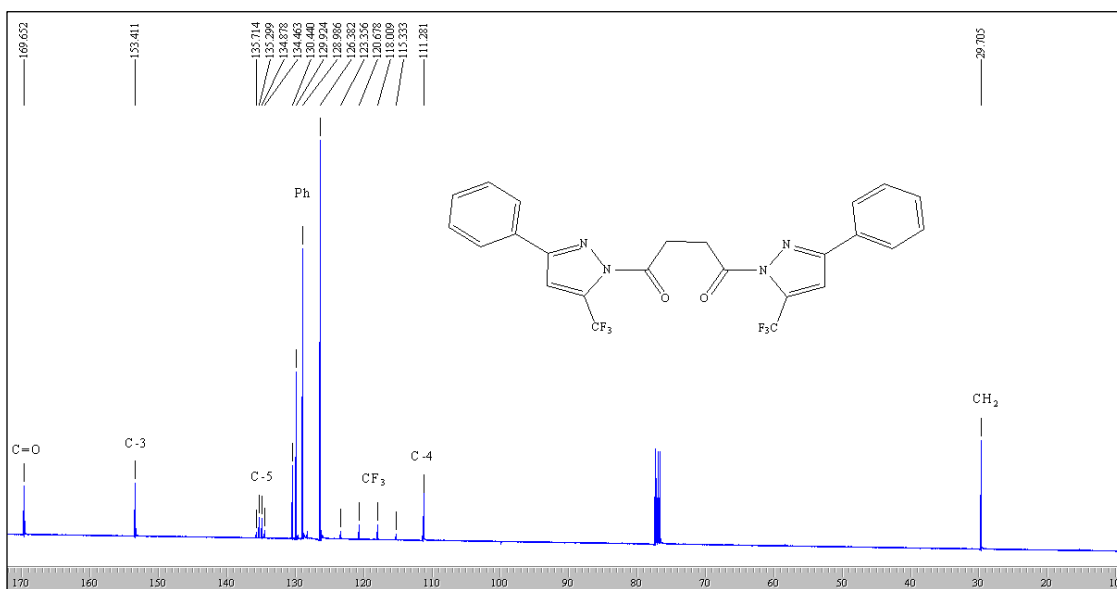
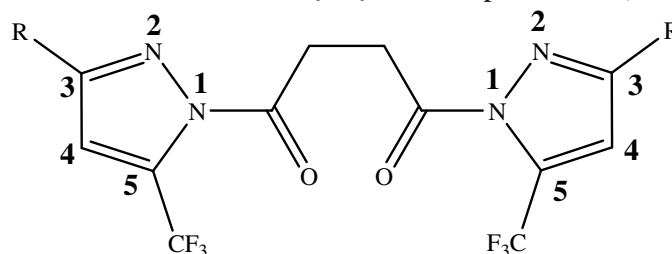


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**11c**), em CDCl_3-d_1

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**11c**) mostra um sinal em 169,6 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico, o carbono C-3 apresenta sinal em 153,4 ppm. Um sinal em 135,0 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 41$ Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF_3 . Os seis carbonos das fenilas apresentam sinais em 130,4; 129,9; 128,9 e 126,3 ppm. Já, o grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 269$ Hz em 119,3 ppm, e o C-4 aparece em 111,2 ppm. Ainda, sinal em 29,7 ppm referente ao CH_2 pertencente ao grupo succinil (Figura 26).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**11c**, **f**) estão descritos na Tabela 22. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

Tabela 22 – Dados de RMN^a de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**11c**, **f**)



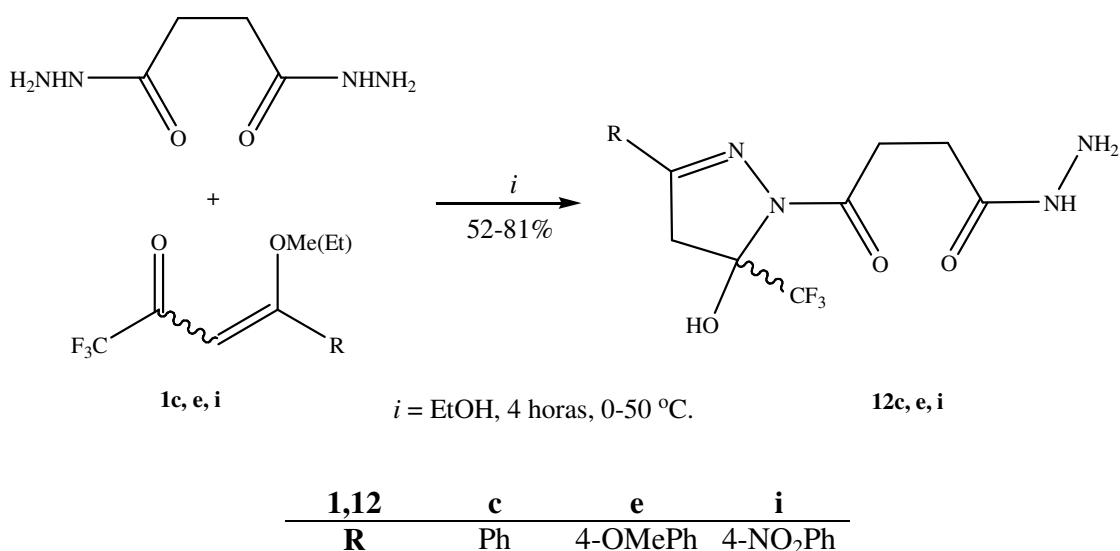
| Composto | R | RMN ^1H | RMN ^{13}C |
|------------|-------|--|--|
| | | σ (ppm) | σ (ppm) J_{CF} (Hz) |
| 11c | Ph | 7,86-7,88 (m, 4H, Ar); 7,45-7,47 (m, 6H, Ar); 7,21 (s, 2H, H-4), 3,79 (s, 4H, CH_2). | 169,6 (C=O); 153,4 (C-3); 135,0 (q, $^2J=41$, C-5); 130,4; 129,9; 128,9; 126,3 (4C, Ar); 119,3 (q, $^1J=269$, CF_3); 111,2 (C-4); 29,7 (CH_2). |
| 11f | 4-FPh | 8,06-8,11 (m, 4H, Ar); 7,95 (s, 2H, H-4), 7,33- 7,42 (m, 4H, Ar); 3,73 (s, 4H, CH_2). | 170,1 (C=O); 151,8 (C-3); 133,3 (q, $^2J=41$, C-5); 128,7; 128,6; 128,3; 116,2 (4C, Ar); 119,1 (q, $^1J=268$, CF_3); 116,0 (C-4); 29,3 (CH_2). |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ou CDCl_3-d_1 como solvente e TMS como referência interna.

3.7.3. Síntese Quimiosseletiva dos Compostos 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12**)

Considerando que a síntese de Bis-Pirazóis é de grande interesse do ponto de vista farmacológico, optou-se também como objetivo deste trabalho, empregar as vinil cetonas trifluormetiladas (**1**) na obtenção de intermediários quimiosseletivos para posterior reações de ciclocondensação com enonas triclorometiladas (**2**) (Esquema 47). Este intermediário (**12**) é importante do ponto de vista sintético, pois possibilitará a síntese de moléculas que contenham em sua estrutura, o grupo CF₃ e também o grupo CCl₃.

Esquema 47:



As condições reacionais foram testadas inicialmente para a enona (**1c**), levando deste modo a síntese de 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12c**) (Esquema 47). Com o objetivo de otimização de rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais mostradas na Tabela 23.

Tabela 23 - Otimização da síntese 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12c**)

| Reação N° | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | EtOH | 0 - 25 | 4 | a |
| 2 | EtOH | 0 - 25 | 24 | a |
| 3 | EtOH | 0 - 50 | 2 | b |
| 4 | EtOH | 0- 50 | 3 | 81 |
| 5 | EtOH | 0- 50 | 4 | 81 |

[a] material de partida quase todo recuperado. [b] mistura de material de partida, produto e subprodutos

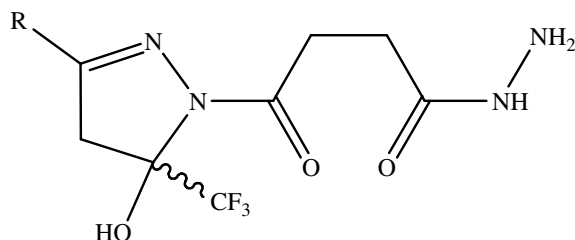
As primeiras condições testadas foram realizadas utilizando etanol como solvente, adição lenta da enona (**1c**) ao nucleófilo e posterior tempo reacional em temperatura ambiente. Após o tempo reacional de 4-24 horas, a temperatura ambiente, o material de partida foi recuperado. Assim optou-se por aumentar a temperatura para 50 °C. Após 3 horas de reação a 50 °C, isolou-se um sólido branco, que foi identificado por RMN ¹H como sendo o produto (**12c**) esperado.

Após a otimização, a mesma condição reacional foi utilizada de forma eficiente para a síntese dos produtos (**12c, e, i**), com rendimentos variando de 52-81%.

3.7.3.1. Purificação dos Compostos (**12c, e, i**)

Os compostos (**12c, e, i**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos com alta pureza. A pureza dos compostos (**12c, e, i**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 24 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 24 – Propriedades Físicas dos compostos (**12c**, **e**, **i**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar | | |
|------------|----------------------|---------------------|---------------------|--|-------------------|------|-------|
| | | | | | Calc./Exp. | C | H |
| 12c | Ph | 81 | 240-241 | C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃ (344,11) | 48,84 | 4,39 | 16,27 |
| | | | | | 48,51 | 4,01 | 16,34 |
| 12e | 4-OMePh | 77 | 194-195 | C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ (374,12) | 48,13 | 4,58 | 14,97 |
| | | | | | 48,29 | 4,51 | 14,73 |
| 12i | 4-NO ₂ Ph | 52 | 239-240 | C ₁₄ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅ (389,09) | 43,19 | 3,62 | 17,99 |
| | | | | | 43,24 | 3,61 | 18,03 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.7.3.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**12c**, **e**, **i**)

A identificação dos compostos (**12c**, **e**, **i**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 25, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**12c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.

Inicialmente, para melhor elucidação dos compostos sintetizados (**12**) é apresentado o espectro de RMN ¹H do precursor di-hidrazida succínica. O espectro de RMN ¹H do composto di-hidrazida succínica mostrou um singleto em 8,95 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, um singleto em 4,20 ppm referente a dois hidrogênios ligados ao outro nitrogênio e em 2,24 ppm singleto referente a dois hidrogênios da metileno pertencente ao grupo succinil (Figura 27).

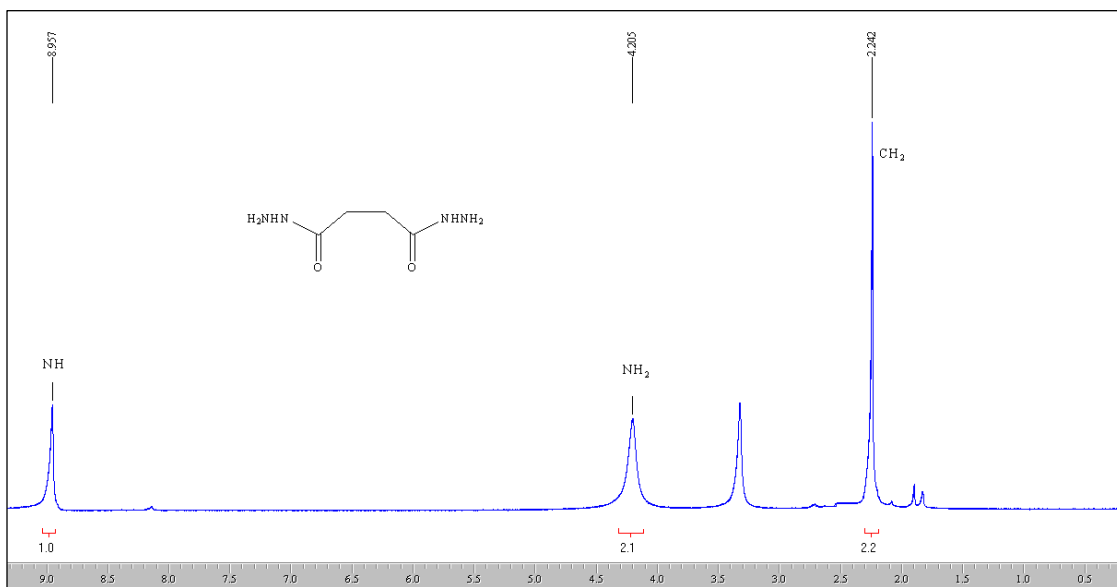


Figura 27: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de Di-hidrazida Succinica, em DMSO-*d*₆

O espectro de RMN ¹H do composto 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12c**) mostrou um singlete em 8,97 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Apresenta singlete em 8,02 ppm referente ao hidrogênio vinílico H-4, um multiplete em 7,79-7,82 ppm referente a dois hidrogênios da fenila, outro multiplete na região de 7,48-7,50 ppm referente a três hidrogênios da fenila. Singlete alargado em 4,15 ppm, referente ao NH₂. Ainda, apresenta dois dubletos em 3,85-3,95 e 3,50-3,60 ppm referente aos hidrogênios metilênico ligado ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constante de acoplamento $^2J_{\text{H-4a-H-4b}} = 19$ Hz e dois singletos em 3,07 e 2,24 ppm referente as metilenas pertencente ao grupo succinil (Figura 28).

O espectro de RMN ¹³C {¹H} para o composto (**12c**) mostra dois sinais em 170,7 e 170,1 ppm referentes aos carbonos carbonílicos pertencentes ao grupo succinil. O carbono C-3 apresenta sinal em 151,1 ppm. Os carbonos da fenila exibem sinal em 128,2; 127,8; 122,6 e 114,2 ppm. O grupo CF₃ aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 289$ Hz em 122,7 ppm. Um sinal em 90,8 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 34$ Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF₃, e o C-4 aparece em 44,4 ppm. As metilenas pertencentes ao grupo succínico exibem sinal em 29,3 e 28,9 ppm (Figura 29).

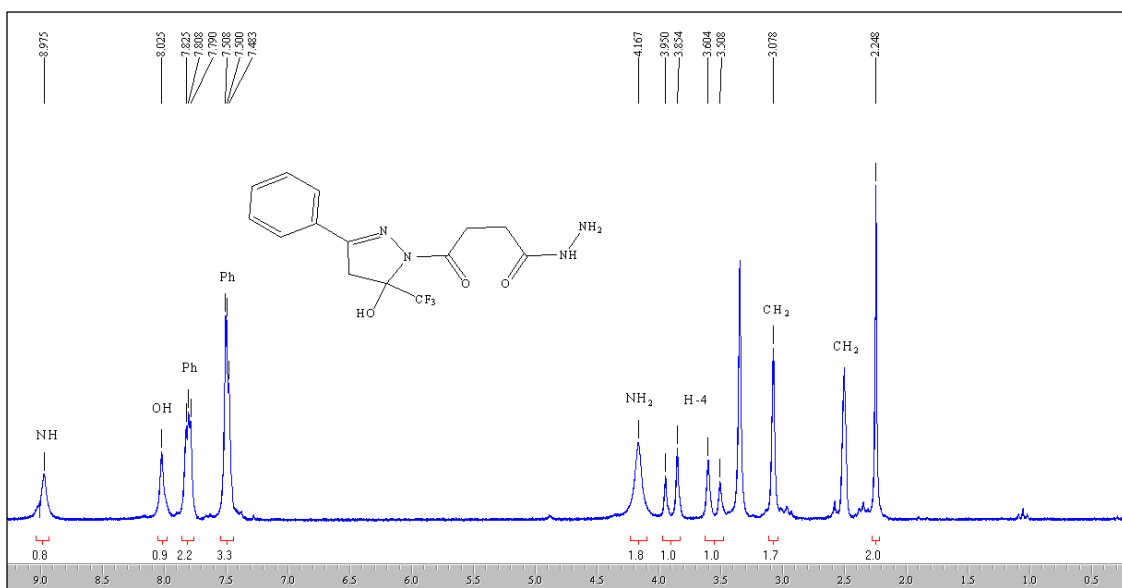


Figura 28: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12c**), em $\text{DMSO-}d_6$

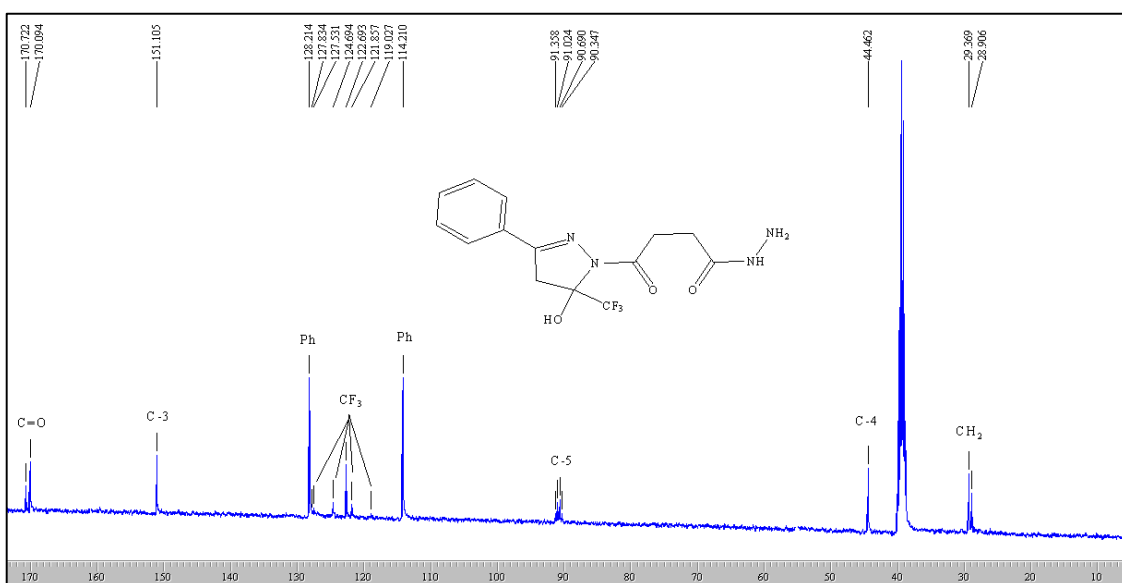
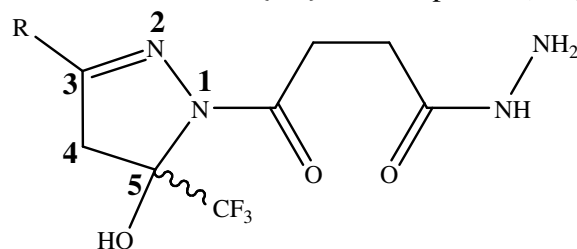


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12c**), em $\text{DMSO-}d_6$

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**12c**, **e**, **i**) estão descritos na Tabela 25. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

Tabela 25 – Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos (12c, e, i)



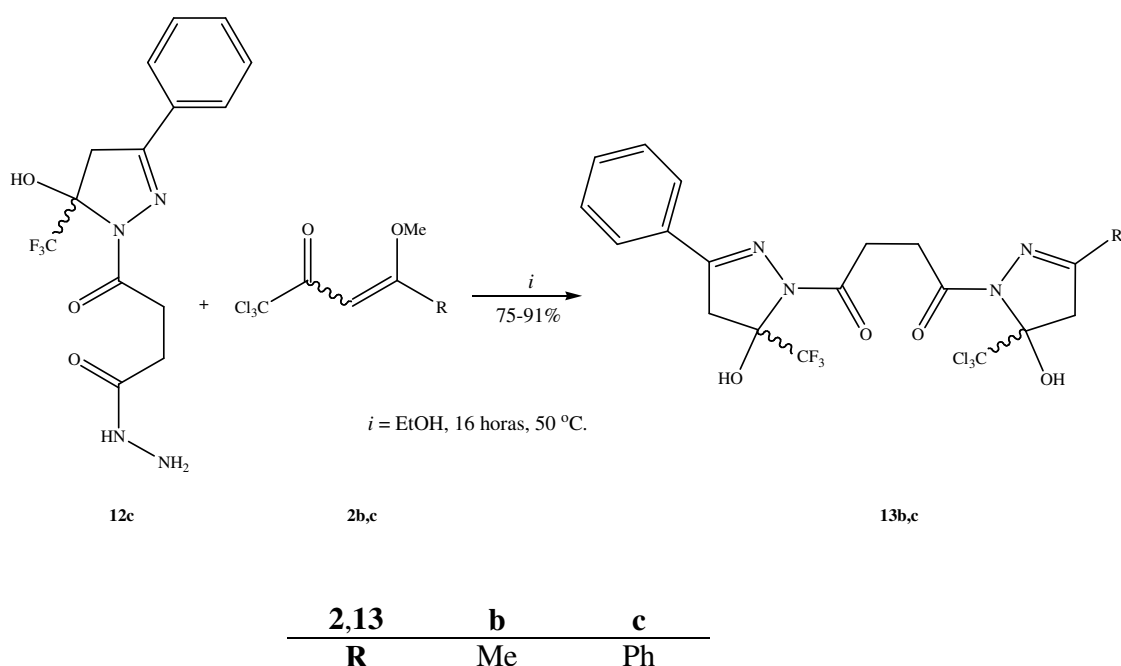
| Composto | R | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|----------|----------------------|--|--------|---|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J _{CF} (Hz) |
| 12a | Ph | 8,97 (s, 1H, NH); 8,01 (s, OH); 7,79-7,82 (m, 2H, Ar), 7,48-7,50 (m, 3H, Ar); 4,15 (s, 2H, NH ₂); 3,85-3,95 (d, 1H, H-4, J=19); 3,50-3,60 (d, 1H, H-4, J=19), 3,07 (s, 2H, CH ₂); 2,24 (s, 2H, CH ₂). | | 170,7 (C=O); 170,1 (C=O); 153,4 (C-3); 128,2; 127,8; 122,6 e 114,2 (4C, Ar); 122,7 (q, ¹ J=289, CF ₃); 90,8 (q, ² J=34, C-5); 44,4 (C-4); 29,3 (CH ₂); 28,9 (CH ₂). | |
| 12e | 4-OMePh | 8,97 (s, 1H, NH); 7,94 (s, OH); 7,72-7,76 (d, 2H, Ar), 7,00-7,05 (d, 2H, Ar); 4,15 (s, 2H, NH ₂); 3,81-3,90 (d, 1H, H-4, J=19); 3,46-3,56 (d, 1H, H-4, J=19), 3,81 (s, 3H, OMe); 3,04 (s, 2H, CH ₂); 2,24 (s, 2H, CH ₂). | | 174,7 (C=O); 170,0 (C=O); 150,9 (C-3); 161,0; 130,1; 122,5; 114,9 (4C, Ar); 125,7 (q, ¹ J=284, CF ₃); 90,7 (q, ² J=32, C-5); 55,1 (1C, OMe); 44,2 (C-4); 29,3 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 26,0 (CH ₂). | |
| 12i | 4-NO ₂ Ph | 8,96 (s, 1H, NH); 8,30-8,33 (d, 2H, Ar), 8,05-8,07 (m, 2H, Ar); 4,15 (s, 2H, NH ₂); 3,97-4,02 (d, 1H, H-4, J=19); 3,61-3,65 (d, 1H, H-4, J=19), 3,12 (s, 2H, CH ₂); 2,24 (s, 2H, CH ₂). | | 170,7 (C=O); 170,2 (C=O); 149,8 (C-3); 148,1; 136,2; 127,9; 127,3 (4C, Ar); 122,4 (q, ¹ J=289, CF ₃); 91,5 (q, ² J=34, C-5); 44,1 (C-4); 29,3 (CH ₂); 28,9 (CH ₂). | |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, CDCl₃-d₁ como solvente e TMS como referência interna.

3.7.4. Síntese de Compostos Succinil-1-(3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H)-pirazol-1'-(3-aryl(alquil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H)-pirazol (13)

Após síntese quimiosseletiva e elucidação estrutural dos compostos 1-Succinil-1-hidrazino-3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**12c**, **e**, **i**) observou-se a possibilidade da utilização dos mesmos para a síntese de Bis-pirazóis trifluor e triclorometilados simultaneamente, conforme Esquema 48.

Esquema 48:



As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o precursor (**12c**), e a enona (**2c**) levando deste modo à formação de Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H)-pirazol (**13c**) (Esquema 48). Com o objetivo de otimização dos rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais mostradas na Tabela 26.

Tabela 26 - Otimização da síntese Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol (**13c**)

| Reação N° | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | EtOH | 78 | 1 | a |
| 2 | EtOH | 78 | 2 | a |
| 3 | EtOH | 78 | 4 | a |
| 4 | EtOH | 50 | 2 | a |
| 5 | EtOH | 50 | 4 | 30 |
| 6 | EtOH | 50 | 16 | 75 |
| 7 | EtOH | 50 | 24 | 75 |

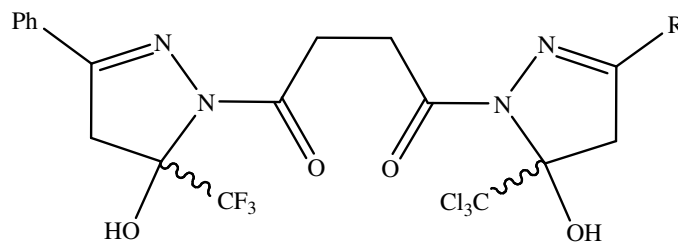
[a] produto não identificado. [b] mistura de material de partida, produto e subprodutos.

Nas primeiras condições testadas, utilizando etanol como solvente, não foi possível obter o composto. Pois, com dados obtidos a partir de experimento de RMN ¹H, observou-se uma mistura de compostos que não foi possível a identificação. Optou-se em reduzir a temperatura para 50 °C (1 hora). Nesta condição reacional, isolou-se grande parte do material de partida. Aumentando o tempo reacional para 4 horas, foi obtido o composto, porém com baixo rendimento. Aumentou-se o tempo reacional para 16 horas, levando a obtenção do composto desejado com rendimento satisfatório. Esta condição reacional foi utilizada para a obtenção dos demais compostos através da reação com a vinil cetona (**2b**).

3.7.4.1. Purificação dos Compostos (**13b, c**)

Os compostos (**13b,c**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos com alta pureza. A pureza dos compostos (**13b, c**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 27 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 27 – Propriedades Físicas dos compostos (**13b**, **c**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar | | |
|------------|----|---------------------|---------------------|--|-------------------|------|-------|
| | | | | | Calc./Exp. C | H | N |
| 13b | Me | 91 | 205-206 | C ₁₉ H ₁₈ Cl ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (528,03) | 43,08 | 3,42 | 10,58 |
| | | | | | 43,41 | 3,85 | 10,75 |
| 13c | Ph | 75 | 214-215 | C ₂₄ H ₂₀ Cl ₃ F ₃ N ₄ O ₄ (590,05) | 48,71 | 3,41 | 9,47 |
| | | | | | 49,11 | 3,74 | 9,42 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.7.4.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**13b**, **c**)

A identificação dos compostos (**13b**, **c**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 28, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**13c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.

O espectro de RMN ¹H do composto Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol-1'-(3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol (**13c**) mostra dubleto em 7,97-7,99 e singlete em 7,92 ppm referente ao hidrogênios das hidroxilas ligada ao C-5 e C-5'. Apresenta também multiplete em 7,79-7,83 ppm referente a quatro hidrogênios das fenilas, multiplete na região de 7,48-7,49 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas. Ainda, apresenta quatro dubletos em 3,69-4,00; 3,91-3,95; 3,80-3,81 e 3,53-3,58 ppm referente aos hidrogênios metilênico ligados ao C-4 e C-4' dos anéis pirazolínicos, os quais apresentam constante de acoplamento ²J_{H-4a-H-4b} = 19 Hz. Apresenta ainda, dois singletos em 3,11 e 3,07 ppm referente as metilenas pertencentes ao grupo succinil (Figura 30).

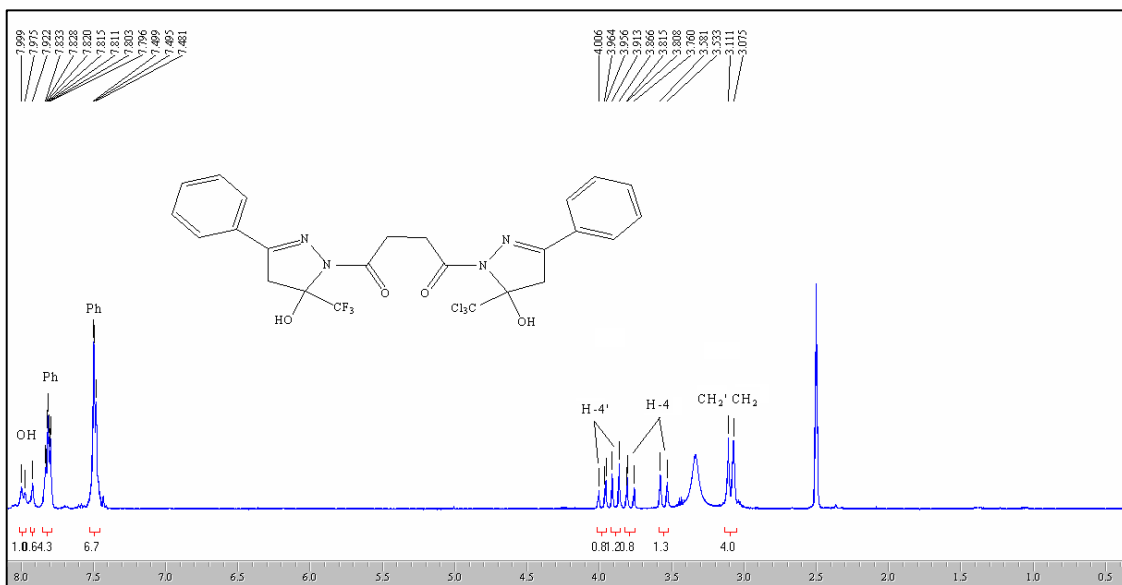


Figura 30: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol (**13c**), em $\text{DMSO}-d_6$.

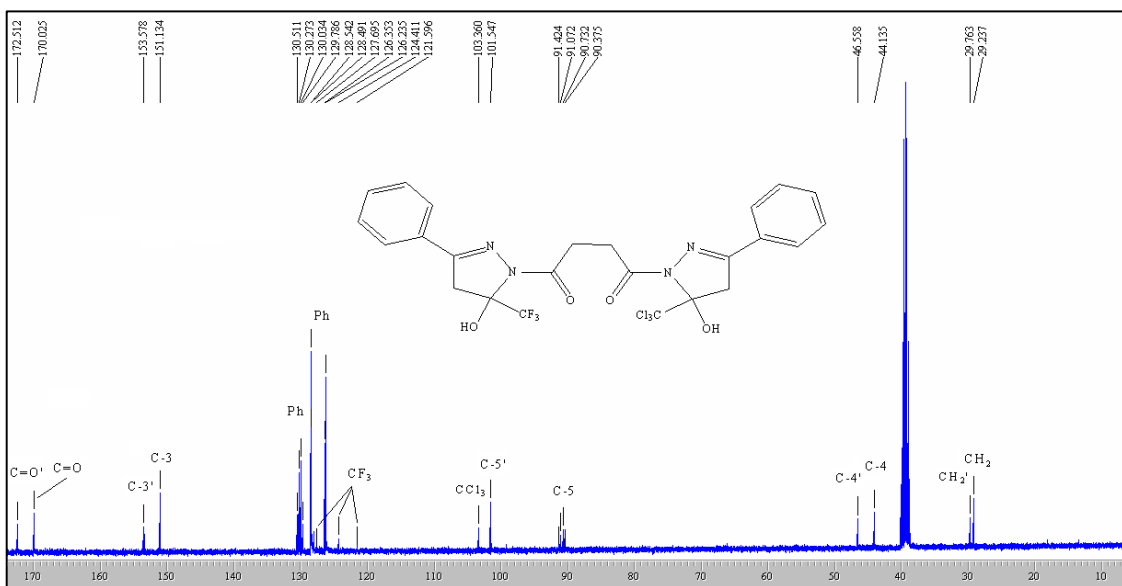


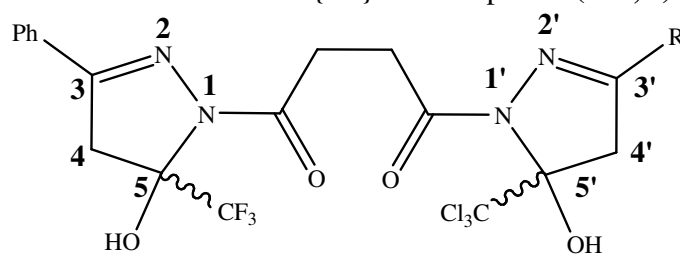
Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1-(3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol-1'-(5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol (**13c**), em $\text{DMSO}-d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**13c**) mostra dois sinais em 172,5 e 170,0 ppm referentes aos carbonos carbonílicos pertencentes ao grupo succinil. O

carbono C-3 e C-3' apresentam sinais em 153,5 e 151,1 ppm. Os carbonos da fenila exibem sinal em 130,5; 130,2; 130,0; 129,7; 128,5; 128,4; 126,3 e 126,2 ppm. O grupo CF₃ aparece como um quarteto com $^1J_{C-F} = 280$ Hz em 125,6 ppm. Um sinal em 90,9 ppm em forma de quarteto com $^2J_{C-F} = 34$ Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF₃. O grupo CCl₃ apresenta sinal em 103,3 ppm e o C-5' ligado a ele apresenta sinal em 101,4 ppm. O C-4 e c-4' dos dois anéis pirazolínicos aparecem em 46,5 e 44,1 ppm. As metilenas pertencentes ao grupo succínico exibem sinal em 29,7 e 29,2 ppm (Figura 31).

Os dados de RMN 1H e ^{13}C { 1H } dos compostos (**13b**, **c**) estão descritos na Tabela 28. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

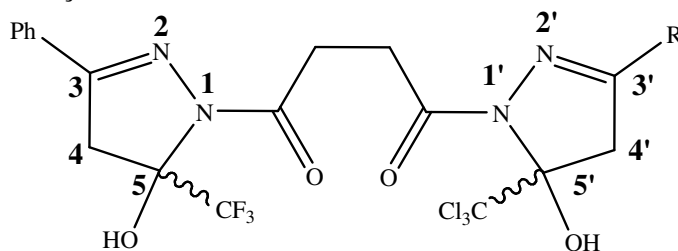
Tabela 28 – Dados de RMN^a de 1H e ^{13}C { 1H } dos compostos (**13b**, **c**)



| Composto | R | RMN 1H | | RMN ^{13}C | |
|------------|----|---|----------|---|---------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J_{CF} (Hz) |
| 13b | Me | 8,05 (s, 1H, OH ^o); 7,72 (s, 1H, OH); 7,79-7,82 (m, 2H, Ar); 7,48-7,50 (m, 3H, Ar); 3,86-3,91 (d, 1H, H-4', $J = 19$); 3,53-3,58 (d, 1H, H-4', $J = 19$); 3,47-3,52 (d, 1H, H-4, $J = 19$); 3,31-3,36 (d, 1H, H-4, $J = 19$); 3,07 (s, 2H, CH ₂); 2,87 (s, 2H, CH ₂). | | 173,3 (C=O'); 170,2 (C=O); 151,3 (C-3'); 146,0 (C-3); 128,8; 128,6; 126,4; 126,3 (4C, Ar); 103,4 (CCl ₃); 101,6 (C-5'); 122,5 (q, $^1J=290$, CF ₃); 91,1 (q, $^2J=34$, C-5); 46,6 (C-4'); 44,2 (C-4); 29,4 (Me); 28,7 (CH ₂ '); 28,1 (CH ₂). | |

^aEspectros de RMN 1H à 200,13 MHz e ^{13}C { 1H } 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 28 – Continuação



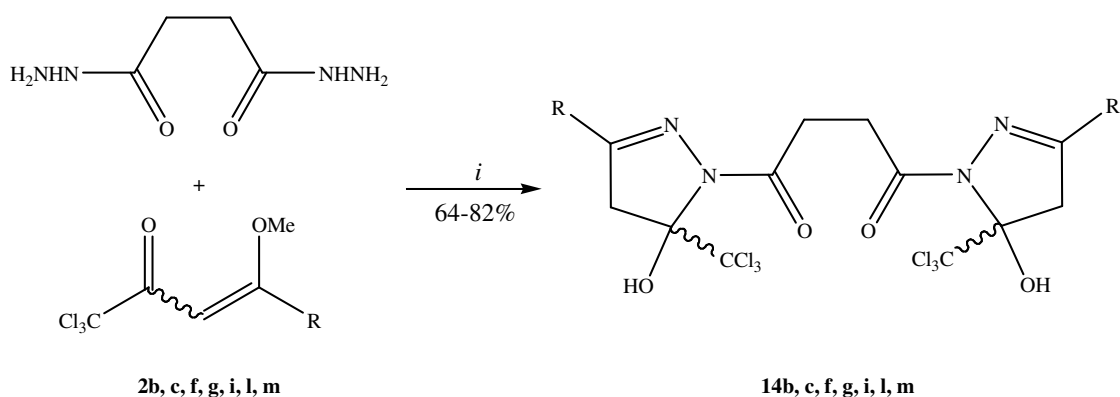
| Composto | R | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|----------|----|--------------------|----------------------------|---|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J _{CF} (Hz) |
| 13c | Ph | 7,97-7,99 | (s, 1H, OH') | 172,5 | (C=O') |
| | | 7,92 | (s, 1H, OH); 7,79- | 153,5 | (C-3') |
| | | 7,83 | (m, 4H, Ar); 7,48- | 130,5; 130,2; 130,0; 129,7; | |
| | | 7,49 | (m, 6H, Ar); 3,69- | 128,5; 128,4; 126,3; 126,2 | |
| | | 4,00 | (d, 1H, H-4', J =19); | (8C, Ar); 103,3 (CCl ₃); | |
| | | 3,91-3,95 | (d, 1H, H-4', J =19); | 101,4 (C-5'); 125,6 (q, | |
| | | 3,80-3,81 | (d, 1H, H-4', J =19); | ¹ J=285, CF ₃); 90,9 (q, | |
| | | 3,53-3,58 | (d, 1H, H-4', J =19); | ² J=34, C-5); 46,5 (C-4') | |
| | | 3,11 | (s, 1H, H-4, J =19); | 44,1 (C-4); 29,7 (CH ₂ ') | |
| | | 3,07 | (s, 2H, CH ₂); | 29,2 (CH ₂). | |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.7.5. Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol (14)

O Esquema 49 apresenta as reações de ciclocondensação entre as 1,1,1-tricloro-3-aryl(heteroaryl)-4-metóxi-3-buten-2-onas (**2b, c, f, g, i, l, m**) com Di-hidrazida succínica para a obtenção de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**14b, c, f, g, i, l, m**).

Esquema 49:



$i = \text{EtOH, 5-10 horas, } 80\text{ }^\circ\text{C.}$

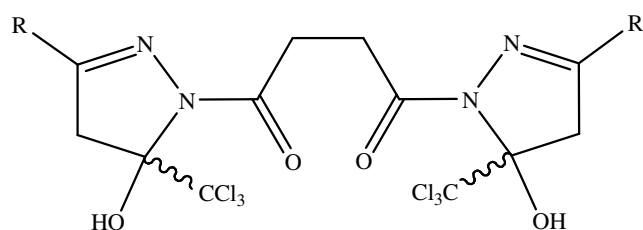
| | | | | |
|-------------|----------------------|----------|----------|----------|
| 2,14 | b | c | f | g |
| R | Me | Ph | 4-FPh | 4-ClPh |
| | | | | |
| 2,14 | i | l | m | |
| R | 4-NO ₂ Ph | 2-Furil | 2-Tienil | |

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto (**2c**), levando a formação de Succinil-1,1'-Bis-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**14c**). Com o objetivo de otimização dos rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais. Condições estas, iguais as utilizadas para os compostos (**10**), descritos na Tabela 18. A condição que mostrou-se mais apropriada para a síntese dos compostos (**14**), utilizou etanol como solvente e tempo reacional de quatro horas. Após a otimização, esta condição reacional foi utilizada de forma eficiente para a síntese das Bis-Pirazolinas (**14b, c, f, g, i, l, m**) com rendimentos de 64-82%.

3.7.5.1. Purificação dos Compostos (14b, c, f, g, i, l, m)

Os compostos (**14b, c, f, g, i, l, m**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos e amarelos com alta pureza. A pureza dos compostos (**14b, c, f, g, i, l, m**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 29 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 29 – Propriedades Físicas dos compostos (**14b, c, f, g, i, l, m**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|------------|----------------------|---------------------|---------------------|--|---------------------------------|------|-------|
| | | | | | C | H | N |
| 14b | Me | 64 | 170-171 | C ₁₄ H ₁₆ Cl ₆ N ₄ O ₄ (513,93) | 32,52 | 3,12 | 10,84 |
| | | | | | 32,92 | 3,48 | 11,14 |
| 14c | Ph | 73 | 214-216 | C ₂₄ H ₂₀ Cl ₆ N ₄ O ₄ (637,96) | 44,96 | 3,14 | 8,74 |
| | | | | | 44,63 | 2,89 | 8,94 |
| 14f | 4-FPh | 64 | 188-190 | C ₂₄ H ₁₈ Cl ₆ F ₂ N ₄ O ₄ (673,94) | 42,57 | 2,68 | 8,27 |
| | | | | | 42,98 | 2,41 | 7,82 |
| 14g | 4-ClPh | 82 | 244-246 | C ₂₄ H ₁₈ Cl ₈ N ₄ O ₄ (705,88) | 40,60 | 2,56 | 7,89 |
| | | | | | 40,53 | 2,83 | 7,94 |
| 14i | 4-NO ₂ Ph | 66 | 245-247 | C ₂₄ H ₁₈ Cl ₆ N ₄ O ₈ (727,93) | 39,42 | 2,48 | 11,49 |
| | | | | | 39,54 | 2,94 | 11,45 |
| 14l | 2-Furil | 80 | 223-225 | C ₂₀ H ₁₆ Cl ₆ N ₄ O ₆ (617,92) | 38,68 | 2,60 | 9,02 |
| | | | | | 38,51 | 3,01 | 8,73 |
| 14m | 2-Tienil | 78 | 208-210 | C ₂₀ H ₁₆ Cl ₆ N ₄ O ₄ S ₂ (649,87) | 36,77 | 2,47 | 8,58 |
| | | | | | 36,70 | 2,88 | 8,42 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.7.5.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**14b, c, f, g, i, l, m**)

A identificação dos compostos (**14b, c, f, g, i, l, m**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆ ou CDCl₃-*d*₁, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 30, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**14c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto (**14c**) mostrou singlete em 7,92 ppm referentes aos hidrogênios das hidroxilas ligadas aos C-5. Multiplete em 7,81-7,83 ppm referente a quatro

hidrogênios das fenilas, e outro multipeto na região de 7,48-7,50 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas. Ainda, apresenta dois dubletos em 3,95-4,00 e 3,76-3,80 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos ligado ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constante de acoplamento $^2J_{H-4a-H-4b} = 18$ Hz. Apresenta ainda, singlete em 3,11 ppm referentes as metilenas dos grupos succinil (Figura 32).

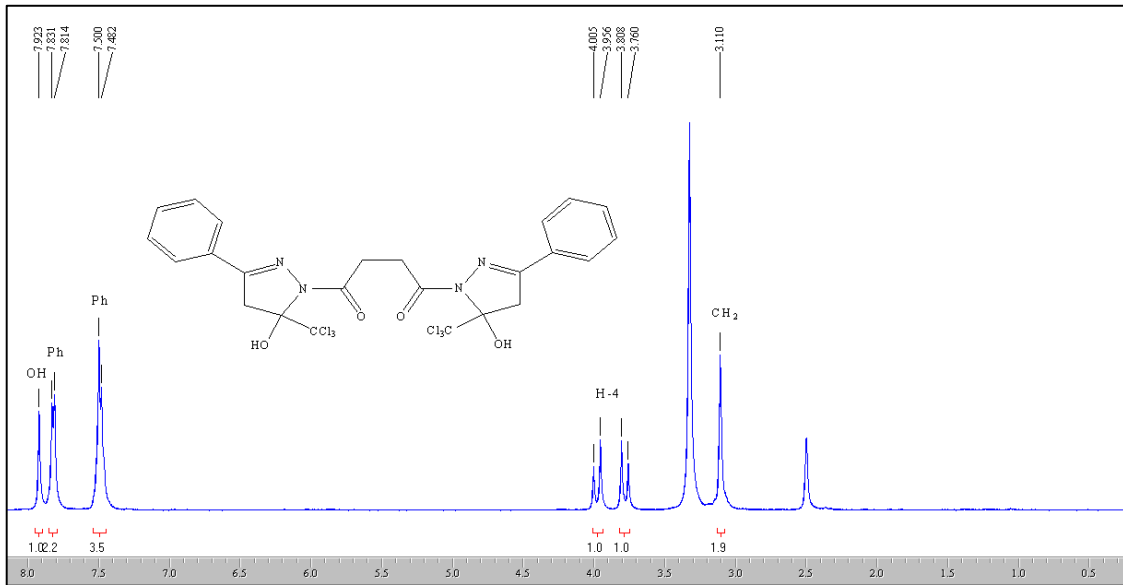


Figura 32: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**14c**), em $\text{DMSO}-d_6$.

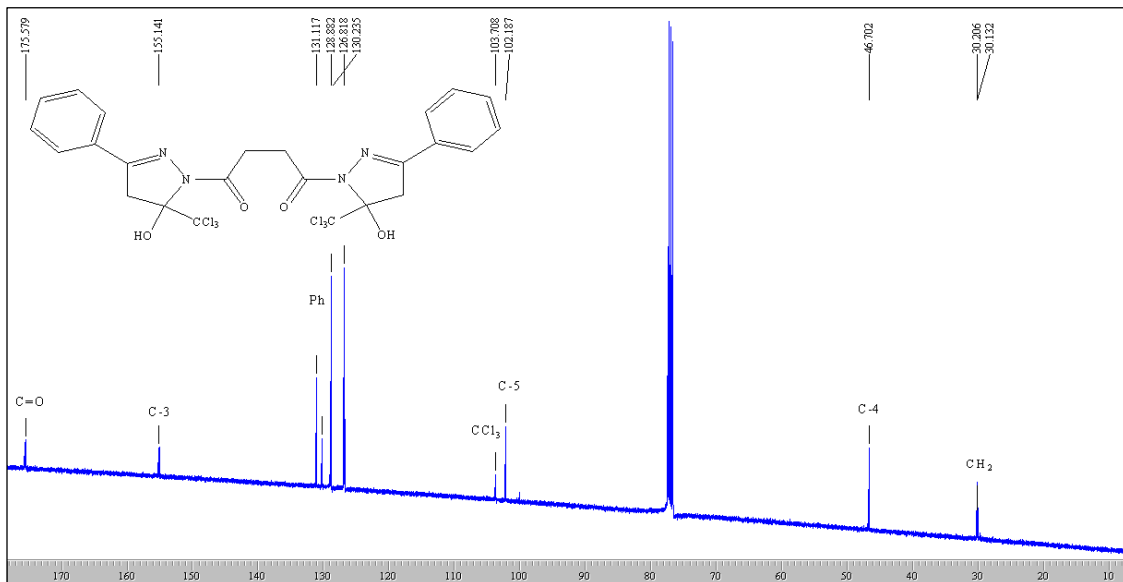
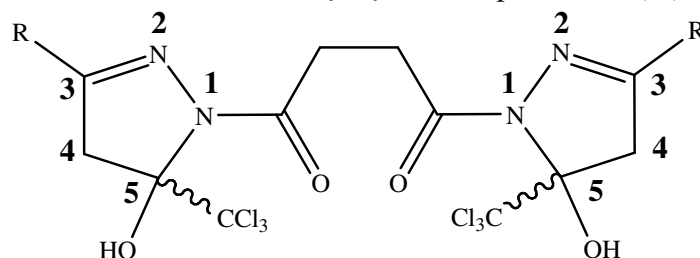


Figura 33: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**14c**), em CDCl_3-d_1 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**14c**) mostra sinal em 175,5 ppm referente ao carbono carbonílico pertencente ao grupo succinil. O carbono C-3 apresenta sinal em 155,1 ppm. Os carbonos das fenilas exibem sinais em 131,1; 130,2; 128,8 e 126,8 ppm. O grupo CCl_3 aparece em 103,7 ppm. Um sinal em 102,1 ppm referente ao C-5 que está ligado ao grupo CCl_3 , e o C-4 aparece em 46,7 ppm. As metilenas pertencentes aos grupos succínicos exibem sinal em 30,1 ppm (Figura 33).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**14b, c, f, g, i, l, m**) estão descritos na Tabela 30. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

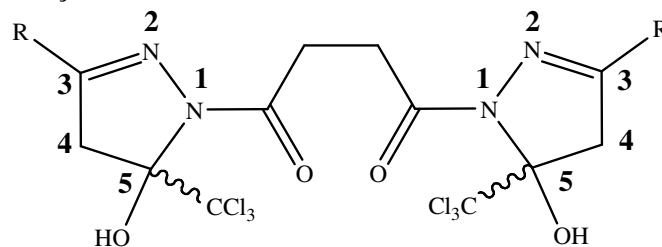
Tabela 30 – Dados de RMN^a de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**14b, c, f, g, i, l, m**)



| Composto | R | RMN ^1H | RMN ^{13}C |
|------------|-------|--|---|
| | | σ (ppm) J (Hz) | σ (ppm) |
| 14b | Me | 7,72 (s, 2H, OH); 3,45-3,55 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 3,27-3,37 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 2,87 (s, 4H, CH_2); 2,02 (s, 6H, CH_3). | 173,9 (C=O); 156,4 (C-3); 103,4 (CCl_3); 100,9 (C-5); 49,7 (C-4); 27,3 (CH_2); 26,2 (CH_3). |
| 14c | Ph | 7,92 (s, 2H, OH); 7,81-7,83 (m, 4H, Ar); 7,48-7,50 (m, 6H, Ar); 3,95-4,00 (d, 2H, H-4, $J = 18$); 3,76-3,80 (d, 2H, H-4, $J = 18$); 3,11 (s, 4H, CH_2). | 175,5 (C=O); 155,1 (C-3); 131,1; 130,2; 128,8; 126,8 (4C, Ar); 103,7 (CCl_3); 102,1 (C-5); 46,7 (C-4); 30,1 (CH_2). |
| 14f | 4-FPh | 7,41-7,44 (d, 2H, OH); 7,71-7,78 (m, 4H, Ar); 7,09-7,17 (m, 4H, Ar); 3,88-3,97 (d, 2H, H-4, $J = 18$); 3,67-3,74 (d, 2H, H-4, $J = 18$); 3,26 (s, 4H, CH_2). | 172,3 (C=O); 152,6 (C-3); 162,2; 128,9; 126,5; 115,7 (4C, Ar); 103,3 (CCl_3); 101,7 (C-5); 46,7 (C-4); 29,6 (CH_2). |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 30 – Continuação



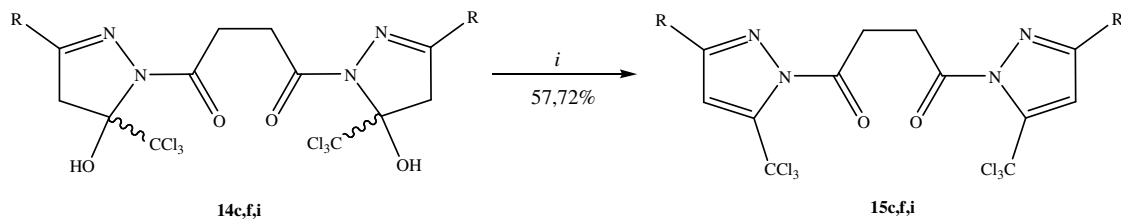
| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|------------|----------------------|--|---|
| | | σ (ppm) J (Hz) | σ (ppm) |
| 14g | 4-ClPh | 7,45 (d, 2H, OH); 7,65-7,70 (d, 4H, Ar); 7,39-7,45 (d, 4H, Ar); 3,87-3,96 (d, 2H, H-4, J =18); 3,58-3,67 (d, 2H, H-4, J =18); 3,25 (s, 4H, CH ₂). | 173,1 (C=O); 159,7 (C-3); 132,3; 128,6; 128,5; 126,5 (4C, Ar); 86,7 (CCl ₃); 78,87 (C-5); 46,5 (C-4); 28,6 (CH ₂). |
| 14i | 4-NO ₂ Ph | 8,10 (s, 2H, OH); 8,28-8,33 (d, 4H, Ar); 8,06-8,10 (d, 4H, Ar); 4,04-4,14 (d, 2H, H-4, J =18); 3,78-3,87 (d, 2H, H-4, J =18); 3,14 (s, 4H, CH ₂). | 171,9 (C=O); 151,6 (C-3); 148,2; 135,9; 127,7; 123,9 (4C, Ar); 103,1 (CCl ₃); 102,2 (C-5); 46,6 (C-4); 29,9 (CH ₂). |
| 14l | 2-Furil | 7,46 (s, 2H, OH); 7,57-7,58 (m, 2H, Ar); 6,85-6,87 (d, 2H, Ar); 6,53-6,55 (m, 2H, Ar); 3,85-3,94 (d, 2H, H-4, J =18); 3,54-3,64 (d, 2H, H-4, J =18); 3,22 (s, 4H, CH ₂). | 172,1 (C=O); 146,0 (C-3); 144,9; 115,0; 115,4; 124,5 (4C, Ar); 104,7 (CCl ₃); 101,4 (C-5); 47,1 (C-4); 30,2 (CH ₂). |
| 14m | 2-Tienil | 6,79-7,81 (m, 2H, Ar); 7,45-7,50 (m, 4H, Ar); 7,50 (s, 2H, OH); 3,95-4,00 (d, 2H, H-4, J =19); 3,75-3,79 (d, 2H, H-4, J =19); 3,11 (s, 4H, CH ₂). | 171,8 (C=O); 159,6 (C-3); 149,4; 127,5; 112,2 (4C, Ar); 103,2 (CCl ₃); 101,1 (C-5); 46,4 (C-4); 29,8 (CH ₂). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.7.6. Síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl-5-triclorometil-1*H*-pirazol (15)

O Esquema 50 apresenta a síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl-5-triclorometil-1*H*-pirazol (**15c, f, i**), a partir de reação de desidratação intramolecular das Bis-Pirazolinas triclorometiladas intermediárias (**14**).

Esquema 50:



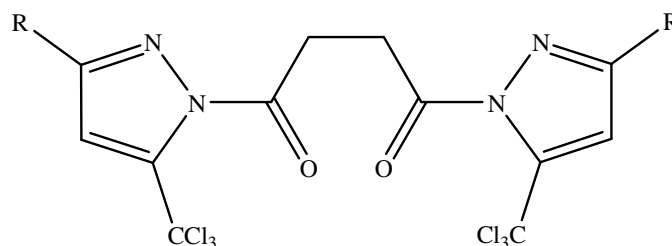
i = SOCl₂, Piridina, Benzeno, 0-80 °C, 1h.

| | | | |
|----------------|----------|----------|----------------------|
| 14 e 15 | c | f | i |
| R | Ph | 4-FPh | 4-NO ₂ Ph |

3.7.6.1. Purificação dos Compostos (15c, f, i)

Os compostos (**15c, f, i**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos e amarelos com alta pureza. A pureza dos compostos (**15**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 31 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 31 – Propriedades Físicas dos compostos (**15c, f, i**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|------------|----------------------|---------------------|---------------------|--|---------------------------------|--------------|----------------|
| | | | | | C | H | N |
| 15c | Ph | 57 | 190-191 | C ₂₄ H ₁₆ Cl ₆ N ₄ O ₂ (601,94) | 47,64 47,96 | 2,67 2,38 | 9,26 9,46 |
| 15f | 4-FPh | 63 | 189-190 | C ₂₄ H ₁₄ Cl ₆ F ₂ N ₄ O ₂ (637,92) | 44,96 44,99 | 2,20 2,04 | 8,74 8,51 |
| 15i | 4-NO ₂ Ph | 72 | 131-133 | C ₂₄ H ₁₄ Cl ₆ N ₆ O ₆ (691,91) | 41,47 41,17 | 2,03 2,16 | 12,09 11,83 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.7.6.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**15c, f, i**)

A identificação dos compostos (**15c, f, i**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 32, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**15c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto (**15c**) mostrou singlete em 7,85 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos H-4, um multipeto em 8,04-8,07 ppm referente a quatro hidrogênios das fenilas e multipeto na região de 7,50-7,53 ppm referente a seis hidrogênios da fenila. Apresenta ainda singlete em 3,76 ppm referentes as metilenas pertencentes aos grupos succinil (Figura 34).

O espectro de RMN ¹³C {¹H} para o composto (**15c**) mostra um sinal em 173,3 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico, um sinal em 154,4 ppm referente ao C-3. O grupo CCl₃ aparece como um singlete em 104,9 ppm e o carbono C-5 apresenta sinal em 144,1 ppm. Os seis carbonos da fenila apresentam sinais em 182,8; 128,6; 128,5 e 125,1 ppm. Já o C-4 apresenta sinal em 100,3 ppm. (Figura 35).

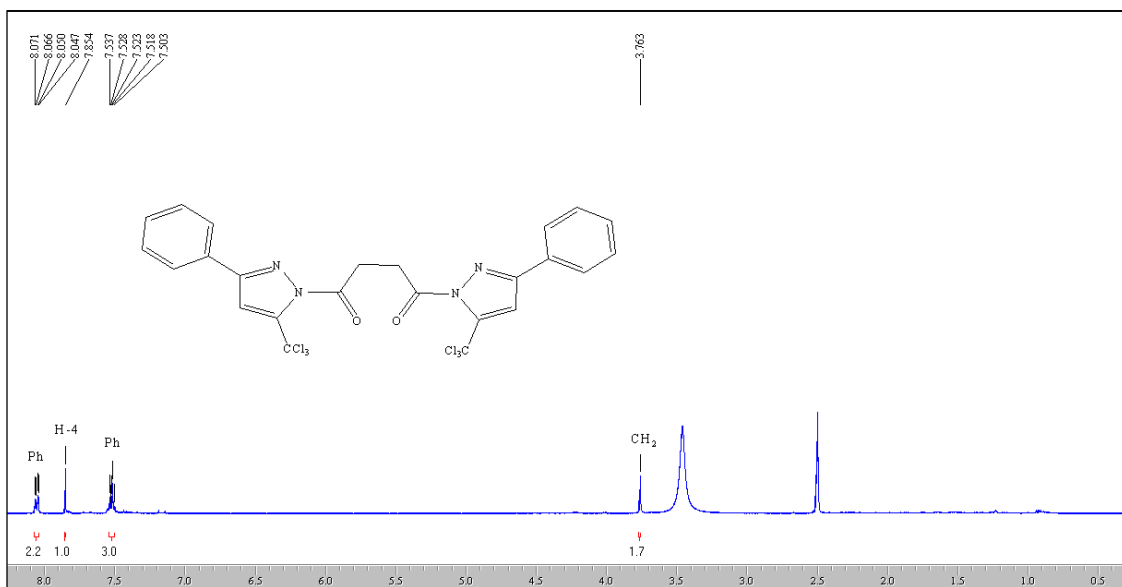


Figura 34: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Succinil-1,1'-Bis-3-5-triclorometil-fenil-1*H*-pirazol (**15c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

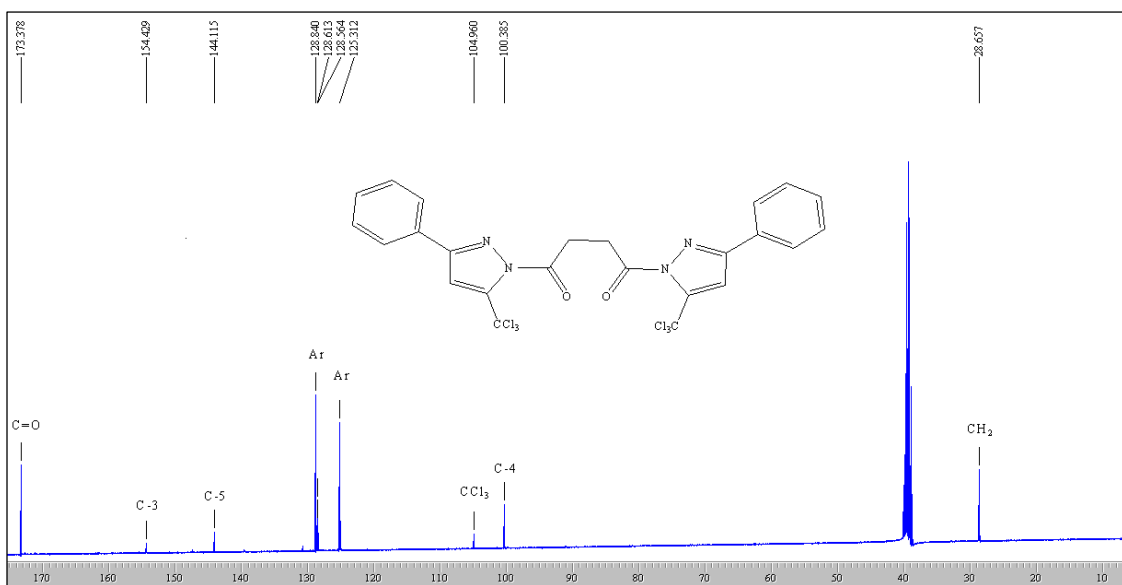
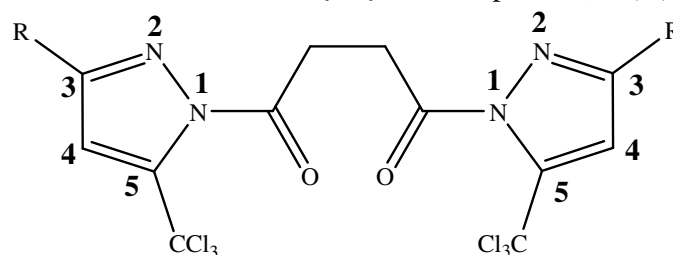


Figura 35: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Succinil-1,1'-Bis-5-triclorometil-3-fenil-1*H*-pirazol (**15c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**15c**, **f**, **i**) estão descrito na Tabela 32. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

Tabela 32 – Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos (**15c**, **f**, **i**)



| Composto | R | RMN ¹ H σ (ppm) | RMN ¹³ C σ (ppm) |
|------------|----------------------|--|--|
| 15c | Ph | 8,04-8,07 (m, 4H, Ar); 7,85 (s, 2H, H-4); 7,50- 7,53 (m, 5H, Ar); 3,76 (s, 4H, CH ₂). | 173,3 (C=O); 154,1 (C-3); 144,1 (C-5); 128,8; 128,6; 116,4; 116,2 (4C, Ar); 101,3 (CCl ₃); 89,9 (C-4); 38,2 (CH ₂). |
| 15f | 4-FPh | 7,87 (s, 2H, H-4); 7,34- 7,39 (m, 8H, Ar); 3,74 (s, 4H, CH ₂). | 162,1 (C=O); 155,1 (C-3); 145,0 (C-5); 127,7; 127,6; 128,5; 125,1 (4C, Ar); 104,9 (CCl ₃); 100,3 (C-4); 28,6 (CH ₂). |
| 15i | 4-NO ₂ Ph | 8,04 (s, 2H, H-4); 8,35- 8,36 (d, 4H, Ar); 7,36 (s, 4H, Ar); 3,81 (s, 4H, CH ₂). | 169,7 (C=O); 153,6 (C-3); 136,5 (C-5); 135,4; 128,3; 127,0; 126,3 (4C, Ar); 103,1 (CCl ₃); 86,1 (C-4); 30,8 (CH ₂). |

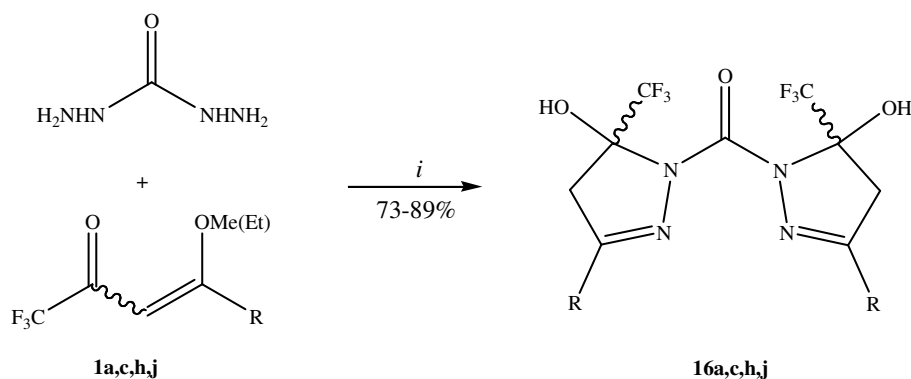
^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.8. Reações com o Dinucleófilo Carbohidrazida

3.8.1. Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (16)

O Esquema 51 apresenta as reações de ciclocondensação entre as 1,1,1-trifluór-3-aryl-4-metóxi-3-buten-2-onas (**1a, c, h, j**) com carbohidrazida, formando as Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16a, c, h, j**), estáveis a temperatura ambiente, com o grupo CF₃ na posição 5 do anel pirazolínico (Esquema 55).

Esquema 51:



i = EtOH, 5-16horas, 50 °C.

| 1,16 | a | c | h | j |
|-------------|----------|----------|----------|-----------|
| R | H | Ph | 4-ClPh | 4-Bifenil |

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto (**1c**) e carbohidrazida, levando desta forma a formação de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16c**) (Esquema 51). Com o objetivo de otimização de rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais (Tabela 33), inclusive, utilizando éter etílico como solvente, conforme procedimento experimental descrito nas literaturas 12 e 13. A reação número 5, a qual foi executada em etanol como solvente, à temperatura de 50 °C, durante 16 horas,

demonstrou ser a melhor condição, apresentando o melhor rendimento e o produto final obtido com ótima pureza.

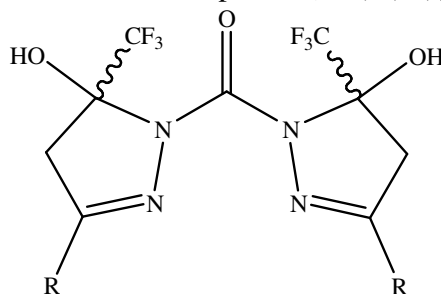
Tabela 33 - Otimização da síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16c**)

| Reação N° | Solvente | Temperatura (°C) | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------------|
| 1 | Éter etílico | 25 | 4 | a |
| 2 | EtOH | 25 | 24 | a |
| 3 | Éter etílico | 40 | 24 | b |
| 4 | EtOH | 50 | 4 | b |
| 5 | EtOH | 50 | 16 | 78 |

[a] material de partida quase todo recuperado. [b] mistura complexa de material de partida, produto e subprodutos.

As primeiras condições testadas foram realizadas utilizando éter etílico como solvente, à temperatura ambiente e 40 °C. Após o término dos tempos reacionais de 4 e 24 horas, o material de partida foi quase todo recuperado. Optou-se em trocar o solvente, elevando-se assim a temperatura a 50 °C. Após 4 horas de reação, isolou-se um sólido amarelo claro, que foi identificado por RMN ¹H como sendo o produto e sobra de material de partida. Elevou-se o tempo reacional para 16 horas e observa-se então a síntese do produto esperado (**16c**). Após a otimização, a mesma condição reacional foi utilizada de forma eficiente para a síntese dos Bis-Pirazóis (**16a, c, h, j**), com bons rendimentos (Tabela 34)

Tabela 34 – Propriedades Físicas dos compostos (16a, c, h, j)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar | | |
|----------|--------------|---------------------|---------------------|--|-------------------|------|-------|
| | | | | | Calc./Exp. | C | H |
| 16a | H | 89 | 98-99 | C ₉ H ₈ F ₆ N ₄ O ₃ (334,05) | 32,35 | 2,41 | 16,77 |
| | | | | | 32,10 | 2,85 | 15,52 |
| 16c | Ph | 78 | 217-218 | C ₂₁ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₃ (486,11) | 51,86 | 3,32 | 11,52 |
| | | | | | 51,82 | 3,61 | 11,72 |
| 16h | 4-BrPh | 86 | 171-172 | C ₂₁ H ₁₄ Br ₂ F ₆ N ₄ O ₃ (641,93) | 39,16 | 2,19 | 8,70 |
| | | | | | 39,36 | 2,51 | 9,08 |
| 16j | 4,4'-Bifenil | 73 | 222-223 | C ₃₃ H ₂₄ F ₆ N ₄ O ₃ (638,18) | 62,07 | 3,79 | 8,77 |
| | | | | | 62,00 | 4,03 | 8,84 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.8.1.1. Purificação dos Compostos (16a, c, h, j)

Os compostos (16a, c, h, j) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se sólidos brancos com alta pureza. A pureza dos compostos (16a, c, h, j) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 34 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

3.8.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (16a, c, h, j)

A identificação dos compostos (16a, c, h, j) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 35, foram

baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**16c**), e em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ^1H do composto (**16c**) mostra dois singletos em 8,03 e 7,94 ppm referentes aos hidrogênios das hidroxilas ligadas aos C-5. Apresenta também multipletos em 7,72-7,75 ppm referente a quatro hidrogênios das fenilas, multipletos na região de 7,43-7,71 ppm referente a seis hidrogênios das fenilas. Ainda, apresenta dois dubletos em 3,84-3,90 e 3,52-3,57 ppm referentes aos hidrogênios metilênico ligado ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constante de acoplamento $^2J_{\text{H-4a-H-4b}} = 18 \text{ Hz}$. (Figura 36).

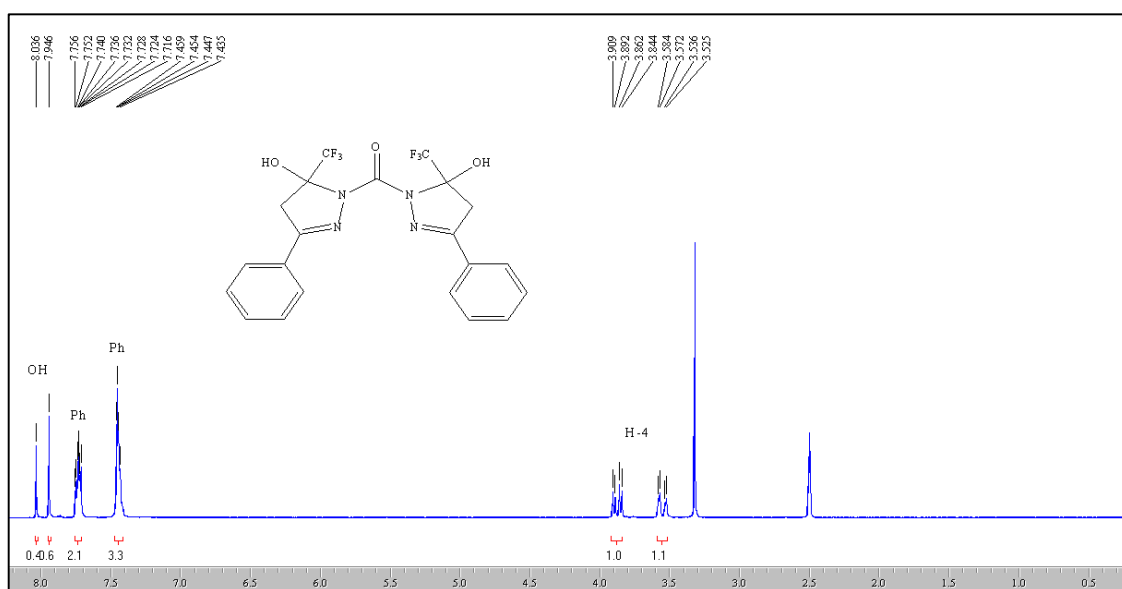


Figura 36: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**16c**) mostra um sinal em 151,6 ppm referente ao carbono carbonílico que está ligado ao anel pirazólico. O carbono C-3 apresenta sinal em 149,9 ppm. Os carbonos das fenilas exibem sinal em 130,6; 130,2; 128,7 e 126,3 ppm. O grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 284 \text{ Hz}$ em 123,5 ppm. Um sinal em 92,2 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 33 \text{ Hz}$, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF_3 , e o C-4 aparece em 43,8 ppm. (Figura 37).

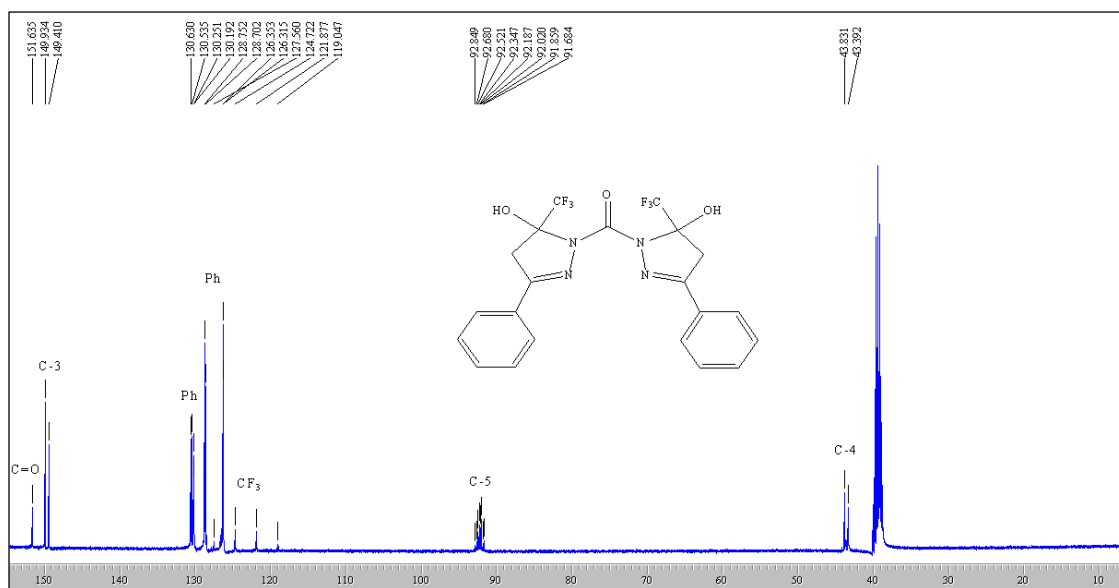


Figura 37: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de Carbonil-1,1'-Bis-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

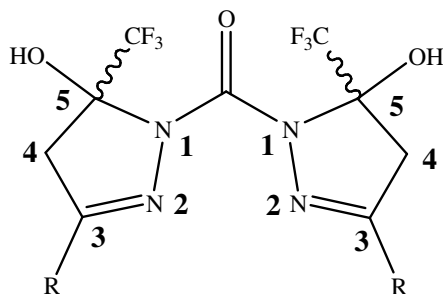
Os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**16a, c, h, j**) estão descritos na Tabela 35. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

Tabela 35 – Dados de RMN^a de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**16a, c, h, j**)

| Composto | R | RMN ^1H | | RMN ^{13}C | |
|------------|---|--|----------|--|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J_{CF} (Hz) |
| 16a | H | 7,48 (s, 2H, OH); 7,10 (s, 2H, H-3); 3,32-3,37 (d, 2H, H-4, $J = 19$); 3,01-3,06 (d, 2H, H-4, $J = 19$). | | 154,5 (C=O); 142,8 (C-3); 120,2 (q, $^1J = 285$, CF_3); 89,1 (q, $^2J = 33$, C-5); 45,4 (C-4). | |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 35 – Continuação



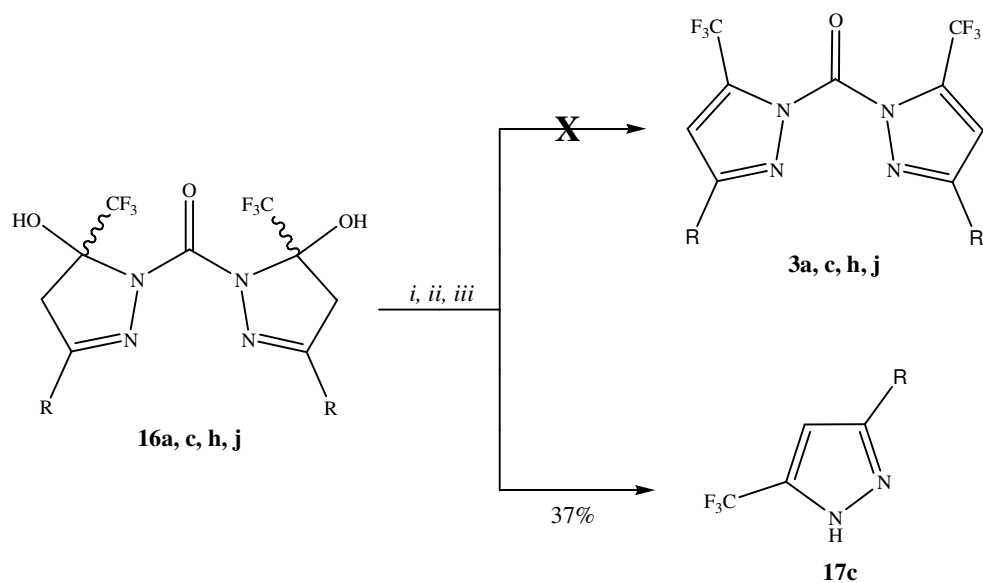
| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|------------|-----------|---|---|
| | | σ (ppm) <i>J</i> (Hz) | σ (ppm) <i>J</i> _{CF} (Hz) |
| 16c | Ph | 8,03 (s, 1H, OH); 7,94 (s, 1H, OH); 7,71-7,75 (m, 4H, Ar); 7,43-7,45 (d, 6H, Ar); 3,84-3,90 (d, 2H, H-4, <i>J</i> = 18); 3,52-3,58 (d, 2H, H-4, <i>J</i> = 18). | 151,6 (C=O); 149,9 (C-3); 130,6; 130,2; 128,7; 126,3 (4C, Ar); 123,5 (q, ¹ <i>J</i> =282, CF ₃); 92,2 (q, ² <i>J</i> =33, C-5); 43,8 (C-4). |
| 16h | 4-BrPh | 7,98 (s, 2H, OH); 7,62-7,66 (m, 8H, Ar); 3,86-3,91 (d, 2H, H-4, <i>J</i> = 18); 3,50-3,55 (d, 2H, H-4, <i>J</i> = 18). | 151,2 (C=O); 148,6 (C-3); 131,8; 131,2; 129,8; 129,7 (4C, Ar); 123,2 (q, ¹ <i>J</i> =286, CF ₃); 92,3 (q, ² <i>J</i> =35, C-5); 43,6 (C-4). |
| 16j | 4,4'-BiPh | 7,98 (s, 2H, OH); 7,71-7,84 (m, 14H, Ar); 7,38-7,49 (m, 6H, Ar); 3,92-3,96 (d, 2H, H-4, <i>J</i> = 18); 3,57-3,62 (d, 2H, H-4, <i>J</i> = 18). | 151,6 (C=O); 149,5 (C-3); 141,6; 141,5; 138,9; 129,5; 129,4; 128,7; 126,8; 126,7 (8C, Ar); 123,1 (q, ¹ <i>J</i> =285, CF ₃); 92,2 (q, ² <i>J</i> =35, C-5); 43,7 (C-4). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

3.8.2. Síntese de Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluorometil-1H-pirazol (3)

O Esquema 52 apresenta a síntese de Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**3a**, **c**, **h**, **j**), a partir de reação de eliminação intramolecular das Bis-Pirazolinas intermediárias (**16a**, **c**, **h**, **j**).

Esquema 52:



i = SOCl₂, Piridina, Benzeno, 0-80 °C, 1h

ii = Ácido acético, 120 °C, 4h

iii = Ácido sulfúrico, 90 °C, 2h.

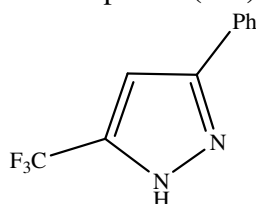
| 3, 16,17 | a | c | h | j |
|-----------------|----------|----------|----------|-----------|
| R | H | Ph | 4-ClPh | 4-Bifenil |

Primeiramente, para a obtenção dos compostos Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**3a, c, h, j**), testou-se a metodologia que emprega SOCl₂ na reação de desidratação intramolecular. As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto (**16c**), mas não foi possível o isolamento do composto, devido à formação de uma mistura de compostos de difícil identificação, e em outros, houve a perda do grupamento carbonil. Então, optou-se em buscar na literatura outros métodos para a síntese dos compostos desejados (**3**). Dentre os testes para se conseguir a desidratação, metodologia utilizando ácido sulfúrico concentrado ou ácido acético/etanol não foram eficientes para a desidratação das Bis-Pirazolinias (**16**). De maneira geral, foi observada a saída do grupo carbonil, obtendo assim o pirazol não substituído (**17c**). O composto 3-fenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**17c**) já foi descrito em nosso grupo de pesquisa, constando na referência 19c.

3.8.2.1. Purificação do Composto (17)

O composto (**17c**) foi isolado do meio reacional (ver parte experimental) como sólido estável, e foi recristalizado em etanol como solvente, obtendo-se sólido branco com alta pureza. A Tabela 36 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar do composto.

Tabela 36 – Propriedades Físicas dos compostos (**17c**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. [c] | | |
|------------|----|---------------------|---------------------|--|-------------------------------------|------|-------|
| | | | | | C | H | N |
| 17c | Ph | 37 | 120-121 | C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ (212,06) | 56,61 | 3,33 | 13,20 |
| | | | | | 56,66 | 3,34 | 13,11 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos. [c] Referência 19c.

3.8.2.2. Identificação Espectroscópica do Composto (17c)

A identificação do composto (**17c**) foi realizada por RMN ¹H. O espectro foi registrado em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para o composto foi baseada em dados contidos na literatura para compostos similares. O espectro de RMN ¹H do composto 3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol (**17c**) mostrou um singlete em 14,1 ppm referente ao NH do pirazol, um multiplete em 7,84 ppm referente a dois hidrogênios da fenila, outro multiplete na região de 7,47 ppm referente a três hidrogênios da fenila. Ainda, apresenta singlete em 7,22 ppm referente ao hidrogênio vinílico H-4 (Figura 38).

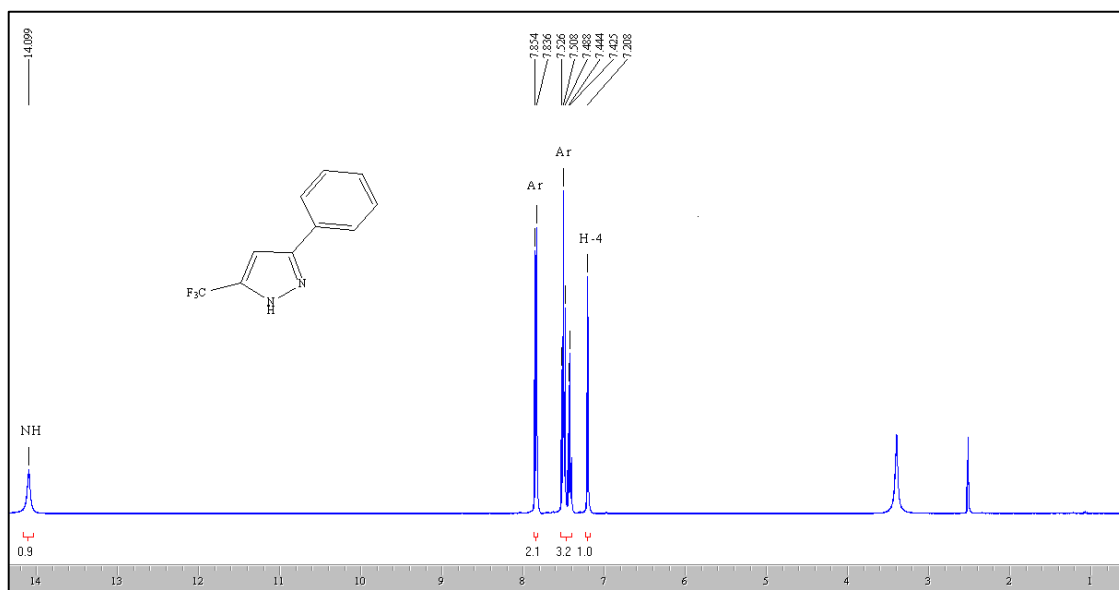
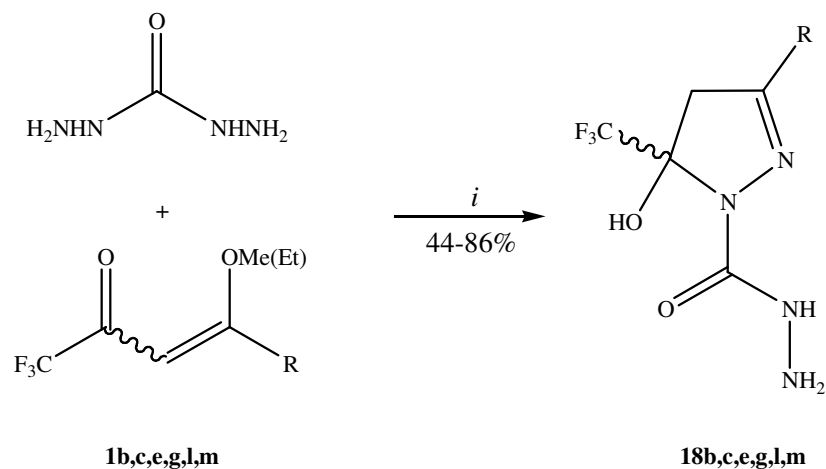


Figura 38: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**17c**), em $\text{DMSO-}d_6$

3.8.3. Síntese de Compostos Quimiosseletivos 3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18**)

Utilizando como precursor sintético as enonas (**1b, c, e, g, l, m**), foi possível isolar os compostos quimiosseletivos 3-aryl(heteroaryl)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18b, c, e, g, l, m**), sendo obtido assim as 2-pirazolininas, estáveis a temperatura ambiente, com o grupo CF_3 na posição 5 do anel pirazolínico (Esquema 53). Este intermediário (**18**) é importante do ponto de vista sintético, pois possibilitará a síntese de moléculas que contenham em sua estrutura, o grupo CF_3 e também o grupo CCl_3 .

Esquema 53:



i = EtOH, 4 horas, 0-50 °C.

| | | | |
|-------------|----------|----------|----------|
| 1,18 | b | c | e |
| R | Me | Ph | 4-OMePh |
| 1,18 | g | l | m |
| R | 4-ClPh | 2-Furil | 2-Tienil |

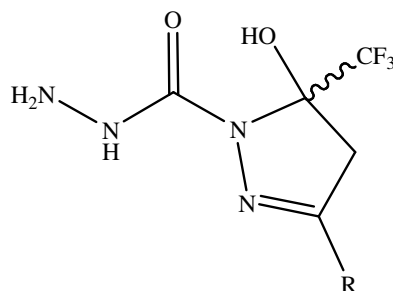
As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto (**1c**), levando a formação de 3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18c**). Com o objetivo de otimização dos rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais. Condições estas, iguais as utilizadas para os compostos (**12**), descritos na Tabela 23. A condição que mostrou-se mais apropriada para a síntese dos compostos (**8**), utilizou etanol como solvente e tempo reacional de quatro horas. Após a otimização, esta condição reacional foi utilizada de forma eficiente para a síntese dos compostos (**18b, c, e, g, l, m**) com rendimentos de 44-86%.

3.8.3.1. Purificação dos Compostos (**18b, c, e, g, l, m**)

Os compostos (**18b, c, e, g, l, m**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados em etanol como solvente,

obtendo-se sólidos brancos com alta pureza. A pureza dos compostos (**18b, c, e, g, l, m**) foi comprovada por análise elementar. A Tabela 37 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 37 – Propriedades Físicas dos compostos (**18b, c, e, g, l, m**)



| Composto | R | Rend. (%) [a] | P.F. (°C) [b] | Fórmula Molecular (g/mol) | Análise Elementar Calc./Exp. | | |
|------------|----------|---------------------|---------------------|--|---------------------------------|------|-------|
| | | | | | C | H | N |
| 18b | Me | 49 | 161-162 | C ₆ H ₉ F ₃ N ₄ O ₂ (226,07) | 31,86 | 4,01 | 24,77 |
| | | | | | 32,16 | 3,98 | 24,51 |
| 18c | Ph | 86 | 234-235 | C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ (288,08) | 45,84 | 3,85 | 19,44 |
| | | | | | 45,66 | 3,96 | 19,22 |
| 18e | 4-OMePh | 52 | 147-148 | C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₃ (318,09) | 45,29 | 4,12 | 17,60 |
| | | | | | 45,85 | 4,17 | 17,29 |
| 18g | 4-ClPh | 76 | 205-206 | C ₁₁ H ₁₀ ClF ₃ N ₄ O ₂ (322,04) | 40,95 | 3,12 | 17,36 |
| | | | | | 41,01 | 3,57 | 17,81 |
| 18l | 2-Furil | 44 | 216-217 | C ₉ H ₉ F ₃ N ₄ O ₃ (278,06) | 38,86 | 3,26 | 20,14 |
| | | | | | 38,84 | 3,60 | 20,11 |
| 18m | 2-Tienil | 80 | 230-231 | C ₉ H ₉ F ₃ N ₄ O ₂ S (294,04) | 36,74 | 3,08 | 19,04 |
| | | | | | 36,70 | 3,38 | 18,89 |

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.8.3.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (**18b, c, e, g, l, m**)

A identificação dos compostos (**18b, c, e, g, l, m**) foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {H}. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. A atribuição de sinais para os compostos, citados na Tabela 38, foram baseados a partir da interpretação dos dados do composto (**18m**), e em dados contidos na literatura para compostos similares.

O espectro de RMN ^1H do composto 3-(2-tienil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18m**) mostra um singlete em 8,02 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Apresenta multipletos em 7,72-7,73 ppm referente a hidroxila ligada ao C-5 e um hidrogênio do tiofeno, dois multipletos na região de 7,49-7,50 e 7,13-7,16 ppm referentes a dois hidrogênios do tiofeno. Singlete alargado em 4,18 ppm, referente ao NH_2 . Ainda, apresenta dois dubletos em 3,77-3,82 e 3,46-3,51 ppm referente aos hidrogênios metilênico ligado ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constante de acoplamento $^2J_{\text{H-4a-H-4b}} = 18 \text{ Hz}$ (Figura 39).

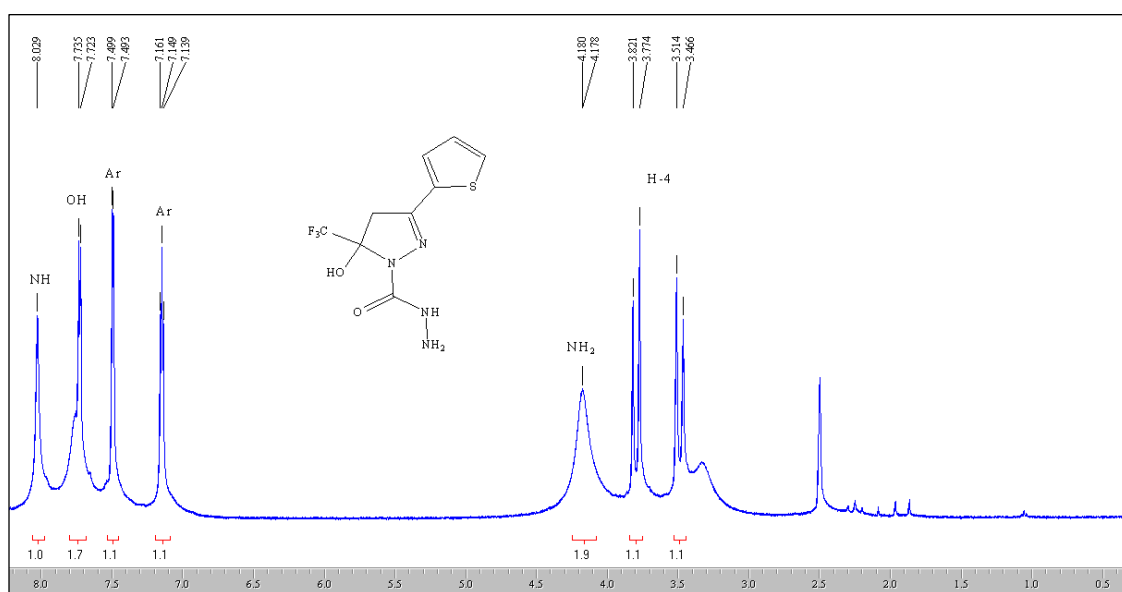


Figura 39: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-3-(2-tienil)-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18m**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto (**18m**) mostra sinal em 154,3 ppm referente ao carbono carbonílico. O carbono C-3 apresenta sinal em 145,4 ppm. Os carbonos do tiofeno exibem sinal em 133,1; 129,7; 129,2 e 127,5 ppm. O grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 285 \text{ Hz}$ em 123,5 ppm. Um sinal em 90,9 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 33 \text{ Hz}$, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF_3 , e o C-4 aparece em 44,6 ppm (Figura 40).

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**18b**, **c**, **e**, **g**, **l**, **m**) estão descritos na Tabela 38. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta Tese.

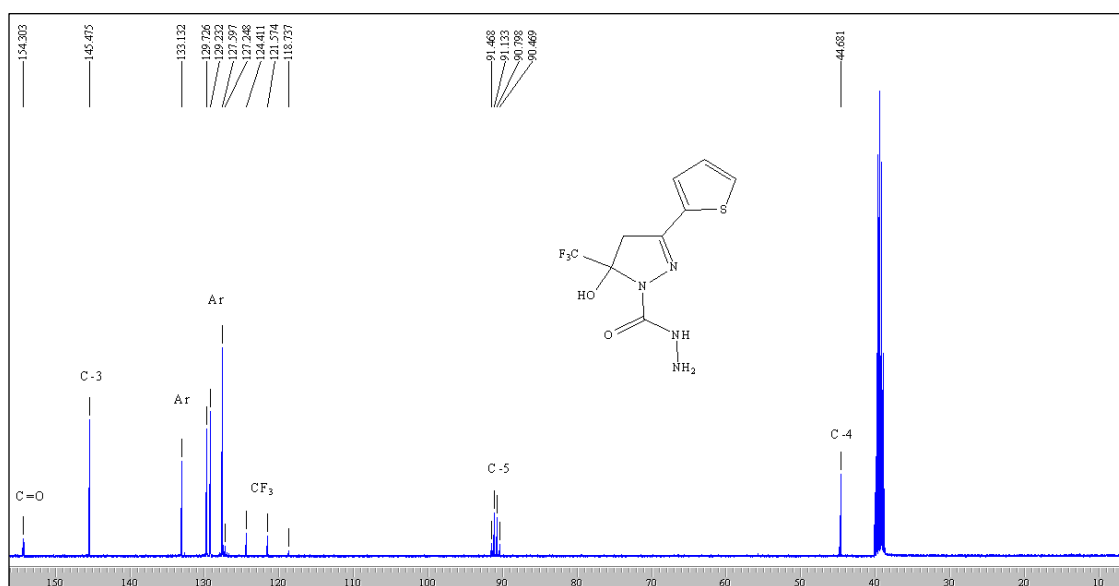
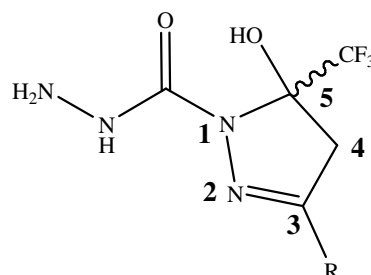


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-3-(2-tienil)-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18m**), em $\text{DMSO-}d_6$

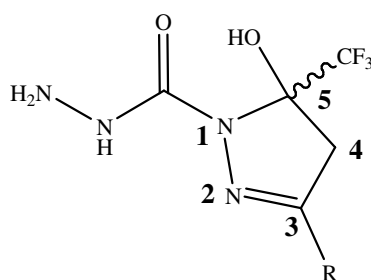
Tabela 38 – Dados de RMN^a de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (**18b, c, e, g, l, m**)



| Composto | R | RMN ^1H | | RMN ^{13}C | |
|------------|----|---|----------|---|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J_{CF} (Hz) |
| 18b | Me | 7,90 (s, 1H, NH); 7,41 (s, OH); 4,11 (s, 2H, NH ₂); 3,29-3,39 (d, 1H, H-4, $J=19$); 2,93-3,03 (d, 1H, H-4, $J=19$), 1,96 (s, 3H, CH ₃). | | 155,1 (C=O); 151,7 (C-3); 123,2 (q, $^1J=285$, CF ₃); 90,5 (q, $^2J=33$, C-5); 47,6 (C-4); 15,0 (Me). | |

^aEspectros de RMN ^1H à 200,13 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ 100,61 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ como solvente e TMS como referência interna.

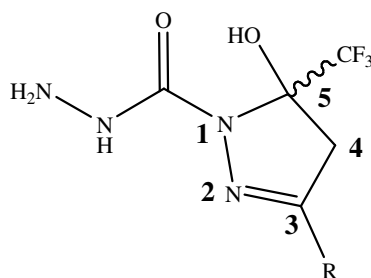
Tabela 38 – Continuação



| Composto | R | RMN ¹ H | | RMN ¹³ C | |
|----------|---------|--|--------|---|----------------------|
| | | σ (ppm) | J (Hz) | σ (ppm) | J _{CF} (Hz) |
| 18c | Ph | 8,41 (s, 1H, NH); 7,71 (s, OH); 7,84-7,89 (m, 2H, Ar), 7,43-7,46 (m, 3H, Ar); 4,18 (s, 2H, NH ₂); 3,74-3,83 (d, 1H, H-4, J=18); 3,41-3,51 (d, 1H, H-4, J=18). | | 154,6 (C=O); 149,2 (C-3); 130,4; 130,0; 128,5; 126,6 (4C, Ar); 125,5 (q, ¹ J=285, CF ₃); 91,1 (q, ² J=33, C-5); 44,1 (C-4). | |
| 18e | 4-OMePh | 9,38 (s, 1H, NH); 8,33 (s, OH); 7,79-7,81 (d, 2H, Ar), 6,98-7,01 (m, 2H, Ar); 4,16 (s, 2H, NH ₂); 3,81 (s, 3H, OMe); 3,71-3,81 (d, 1H, H-4, J=19); 3,41-3,46 (d, 1H, H-4, J=19). | | 160,8 (C=O); 154,8 (C-3); 149,1; 128,3; 127,4; 122,9 (4C, Ar); 123,1 (q, ¹ J=284, CF ₃); 90,9 (q, ² J=33, C-5); 55,2 (OMe); 44,3 (C-4). | |
| 18g | 4-ClPh | 9,55 (s, 1H, NH); 8,46 (s, OH); 7,89-7,91 (d, 2H, Ar), 7,50-7,53 (d, 2H, Ar); 4,18 (s, 2H, NH ₂); 3,76-3,80 (d, 1H, H-4, J=18); 3,43-3,48 (d, 1H, H-4, J=18). | | 154,5 (C=O); 148,2 (C-3); 134,6; 129,3; 128,5; 128,3 (4C, Ar); 123,4 (q, ¹ J=284, CF ₃); 91,3 (q, ² J=33, C-5); 44,0 (C-4). | |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 38 – Continuação



| Composto | R | RMN ¹ H | RMN ¹³ C |
|------------|----------|---|---|
| | | σ (ppm) J (Hz) | σ (ppm) J _{CF} (Hz) |
| 18l | 2-Furil | 8,03 (s, 1H, NH); 7,78 (s, OH); 7,88-7,89 (d, 1H, Ar); 7,02-7,03 (d, 1H, Ar); 6,66-6,67 (m, 1H, Ar); 4,38 (s, 2H, NH ₂); 3,68-3,73 (d, 1H, H-4, J=19); 3,36-3,41 (d, 1H, H-4, J=19). | 151,5 (C=O); 148,8 (C-3); 145,4; 145,3; 113,4; 112,1 (4C, Ar); 118,1 (q, ¹ J=285, CF ₃); 90,6 (q, ² J=33, C-5); 44,0 (C-4). |
| 18m | 2-Tienil | 8,02 (s, 1H, NH); 7,72-7,73 (s, OH); 7,72-7,73 (m, 1H, Ar); 7,49-7,50 (m, 1H, Ar); 7,13-7,16 (m, 1H, Ar); 4,18 (s, 2H, NH ₂); 3,77-3,82 (d, 1H, H-4, J=18); 3,46-3,51 (d, 1H, H-4, J=18). | 154,3 (C=O); 145,4 (C-3); 133,1; 129,7; 129,2; 127,5 (4C, Ar); 123,5 (q, ¹ J=285, CF ₃); 90,9 (q, ² J=33, C-5); 44,6 (C-4). |

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {H} 100,61 MHz, DMSO-*d*₆ como solvente e TMS como referência interna.

MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório⁴². Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

4.1.1 Reagentes

- 1-metoxipropeno (Sigma-Aldrich)
- 1,1,1-trialometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alquen-2-ona (**1,2**)
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Ácido clorídrico 37% P.A. (Biotect)
- Ácido 4-toluenosulfônico dihidratado (Sigma-Aldrich)
- Ácido sulfúrico P.A. (Synth)
- Anidrido trifluoracético (Vetec)
- Carbohidrazida (Sigma-Aldrich)
- Cetonas Substituídas
- Cloreto de tionila (Synth)
- Cloreto de tricloroacetila (Merck)
- Cloridrato de 1,3-Diaminoguanidina (Sigma-Aldrich)
- Di-hidrazida Oxálica (Sigma-Aldrich)
- Di-hidrazida Succinica (Sigma-Aldrich)
- Etil vinil éter (Sigma-Aldrich)
- Hidróxido de Sódio P.A. (Synth)
- Piridina (Merck)
- Trimetil ortoformiato (Sigma-Aldrich)

4.1.2 Solventes

- Álcool Etilico (Vetec)
- Álcool Metílico (Vetec)
- Benzeno (Vetec)
- Clorofórmio (Vetec)
- Éter Etilico (Synth)
- Éter Isopropílico (Synth)

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para ^1H e 50,32MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para (^1H) e 19,5 μs para (^{13}C), tempo de aquisição 3,9s para (^1H) e 2,8s para (^{13}C); janela espectral 2400Hz para (^1H) e 11500Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (^1H) e 0,17994 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência

interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para ^1H e 100,61MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para (^1H) e 13,7 μs para (^{13}C); tempo de aquisição 6,5s para (^1H) e 7,6s para (^{13}C); janela espectral 2400Hz para (^1H) e 11500Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 32 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (^1H) e 0,371260 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFER REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0.

4.2.3 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

4.2.4 Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)⁴³ instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.⁴⁴ 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 restantes foram localizados

através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁵⁰ As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.⁴⁵

4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Síntese de acetais

À uma solução da cetona respectiva (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24h à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rota- evaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

4.3.2 Síntese das 1,1,1-trialometil-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alken-2-ona (1,2)

Método A: A partir de Enoléteres

A uma solução do enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 ml), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15 mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido e os produtos (**1a**, **1b**, **2a**, **2b**) purificados através de destilação sob pressão reduzida.

Método B: A partir de Acetais

À uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido

trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila(60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45° C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido e os produtos (**1c-h**, **1l-m**, **2l-m**) purificados através de destilação sob pressão reduzida ou por recristalização em metanol (**1i-k**, **2c-k**).

4.3.3 Síntese de Bis-1*H*-Pirazóis (3,5)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-trialometil-4-alkil(aril/heteroaril)-4-metóxi(etóxi)-3-alken-2-ona (**1,2**) (10 mmol) e cloridrato de 1,3-diaminoguanidina (5 mmol), em etanol (20 mL) e de água (1 mL). A mistura reacional foi então aquecida a temperatura de 90 °C por 4-8 h. Os produtos (**3c-f**, **i-m**) e (**5c-d**, **g-i**, **m**) foram rotaevaporados, apresentaram-se como sólidos e foram recristalizados em éter di-isopropílico (20 mL). Após, os produtos foram filtrados sob vácuo e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.4 Síntese de Bis-4,5-diidro-5-hidróxi-1*H*-Pirazóis (6, 8, 10, 14)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-trialometil-4-alkil(aril/heteroaril)-4-metóxi(etóxi)-3-alken-2-ona (**1,2**) (10 mmol) e hidrazidas correspondentes (5 mmol) em etanol (20 mL) e água (1 mL). A mistura reacional foi então aquecida a temperatura de 80 °C por 2-10 horas. O solvente foi concentrado e o balão levado à geladeira para cristalização (1-2 dias). Após, os produtos (**6a-c**, **f**, **g**, **i**, **j**, **l**), (**8a-c**, **f-h**), (**10a-c**, **e-g**, **k**, **l**) e (**14b**, **c**, **f**, **g**, **i**, **l**, **m**) foram filtrados sob vácuo e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.5 Síntese de Bis-4,5-diidro-5-hidróxi-1H-Pirazóis (13)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-triclorometil-4-alkil(aril)-4-metóxi(etóxi)-3-alken-2-ona (**2**) (5 mmol) e 1-Succinil-1-hidrazino-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (**12c**) (5 mmol) em etanol (20 mL). A mistura reacional foi então aquecida a temperatura de 50 °C por 16 h. O solvente foi concentrado e o balão levado a geladeira para cristalização (1-2 dias). Após, os produtos (**13b, c**) foram filtrados sob vácuo e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.6 Síntese de Bis-4,5-diidro-5-hidróxi-1H-Pirazóis (16)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-trifluormetil-4-alkil(aril)-4-metóxi(etóxi)-3-alken-2-ona (**1**) (10 mmol) e carbohidrazida (5 mmol) em etanol (20 mL). A mistura reacional foi então aquecida a temperatura de 50 °C por 5-16 h. O solvente foi concentrado e o balão levado a geladeira para cristalização (1-2 dias). Após, os produtos (**16a, c, h, j**) foram filtrados sob vácuo e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.7 Síntese de Hidrazino-4,5-diidro-5-hidróxi-1H-Pirazóis (12, 18)

À uma solução 1,1,1-trifluormetil-4-alkil(aril/heteroaril)-4-metóxi-3-alken-2-ona (**1**) e etanol (15 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado uma solução da hidrazina correspondente e etanol (15 mL). A mistura foi agitada durante 4 horas, a 50 °C. O solvente foi concentrado e o balão levado a geladeira para cristalização (1-2 dias). Após, os produtos (**12c, e, i**) e (**18b, c, e, g, l, m**) foram filtrados sob vácuo e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

4.3.8 Síntese de Bis-1*H*-Pirazóis (7, 9, 11, 15, 17)

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, funil de adição e agitação magnética, adicionou-se o composto **(6c, i)**, **(8c, g, h)**, **(10c, f)**, **(14c, f, i)** e **(16c)** a ser desidratado (2.6 mmol) em piridina (33.8 mmol) e benzeno (50 mL) resfriada em banho de gelo (5 – 10 °C), foi adicionado uma solução de cloreto de tionila (16.8 mmol) em benzeno (25 mL), após a adição, retira-se o banho de gelo e a solução resultante é elevada lentamente a temperatura ambiente e, então é refluxada por 1h, seguida de extração com benzeno (2 x 50 mL). Posteriormente a fase orgânica é seca com sulfato de sódio, o solvente é evaporado e os compostos **(7c, i)**, **(9c, g, h)**, **(11c, f)**, **(15c, f, i)** e **(17c)** foram recristalizados em etanol. Após os produtos foram filtrados sob vácuo e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação de solvente residual.

CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que a metodologia desenvolvida nesta tese tem-se mostrado eficiente na síntese de Bis-1*H*-pirazóis e Hidrazino pirazóis trimetil substituídos.

Mais especificamente pode-se concluir que:

- Quanto ao comportamento químico das 1,3-dieléctrofilos vinil cetonas trialometiladas (**1,2**), conclui-se que estas reagem com os bis dinucleófilos (di-hidrazida oxálica, di-hidrazida succinica e carbohidrazida) na proporção molar de 2:1, para a síntese regioespecífica de inéditos Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6,8**), Succinil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**10,14**) e Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16**).
- As Bis-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolininas (**6,8,10,14**) foram submetidas a condições de desidratação, via cloreto de tionila e piridina, levando a obtenção dos compostos aromatizados Oxalil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trialometil-1*H*-pirazol (**7,9**) e Succinil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trialometil-1*H*-pirazol (**11,15**). Entretanto, na tentativa de desidratação intramolecular dos compostos Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**16**) obteve-se o pirazol aromatizado, porém, observou-se a clivagem da ligação carbonílica.
- Também, foram obtidos Carbonil-1,1'-Bis-3-aryl(heteroaryl)-5-trialometil-1*H*-pirazol (**3,5**) a partir de síntese direta, ou seja, em passo reacional único entre os 1,3-dieléctrofilos vinil cetonas trialometiladas (**1,2**) e

cloridrato de 1,3-diaminoguanidina. Nesta síntese foi observada a hidrólise da imina, com geração *in situ* da carbonila.

- Alterando a relação molar para 1:1 entre vinil cetonas trifluorometiladas (**1**) e di-hidrazida succinica/carbohidrazida foi possível a síntese dos produtos quimiosseletivos 5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12**) e 3-aryl(heteroaryl)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbohidrazida (**18**).
- O derivado pirazólico 5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1-succinilhidrazino-1*H*-pirazol (**12**) reagiu de maneira regioespecífica com 1,1,1-tricloro-3-metil(fenil)-4-metóxi-3-buten-2-onas (**2**) obtendo-se assim os compostos Succinil-1-(3-aryl-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*)-pirazol-1'-[3-aryl(alquil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*]-pirazol (**13**). Estes compostos apresentam em sua estrutura molecular os grupamentos CF₃ e CCl₃ simultaneamente.

5.1 Sugestões para a continuidade do trabalho

- Desenvolver metodologias, baseadas na literatura, para reações de complexação metálica, uma vez que compostos com estruturas químicas semelhantes aos sintetizados nesta tese são muito utilizados como ligantes neste tipo de síntese e desta forma, enriquecer a diversidade de compostos da química de coordenação.
- Completar a série dos produtos quimiosseletivos com o grupamento CCl_3 , bem como realizar as mesmas reações com os demais bis di-nucleófilos, ampliando, desta forma, o número de compostos inéditos.
- Um estudo sistemático da atividade biológica dos compostos sintetizados, uma vez que substâncias semelhantes têm sido utilizadas principalmente como agentes hipoglicêmicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105; (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737.; (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B.J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1034.
2. (a) Lednecer, D. and Mitcher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-3. (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
3. (a) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116; (b) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113. (c) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936; (d) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (e) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27.
4. Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984** e 2nd ed. **1995**.
5. Xia, Y.; Dong, Z.; Zhao, B.; Ge, X.; Meng, N.; Shin, D.; Miao, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6893.
6. Angermann, A.; Franke, H.; Geisler, J.; Johann, G.; Rees, R. *Schering AG.*, **1991**, Patent JP3066684, DE3925502, BR9003618, US4008200.
7. Hoeffkes, H.; Fuhr, D.; Gross, W.; Knuebel, G.; Oberkobush, D.; Reichert, A. *Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien*, **2007**, Patent DE20060524.
8. Hoeffkes, H.; Fuhr, D.; Gross, W.; Knuebel, G.; Oberkobush, D. *Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien*, **2007**, Patent DE20060420.
9. (a) Higgs, T. C.; Carrano, C. J. *Inorg. Chem.*, **1997**, *36*, 291. (b) Pettinari, C.; Pettinari, R. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 663. (c) Hayter, M. J.; Bray, D. J.; Clegg, J. K.; Lindoy, L. F. *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 707.

10. Wright, D. E. *May & Baker Ltd.*, **1961**, Patent DE1151804, US2979512, GB931776.
11. Lotti, B.; Vezzosi, O. *Farmaco* **1972**, *24*, 313.
12. Soliman, R.; Darwish, A. S. *J. Med. Chem* **1983**, *26*, 1659.
13. Wright, J. B.; Dulin, W. E.; Markillie, J. H.. *Med. Chem* **1964**, *7*, 102.
14. www.who.int, acessado em 10.04.2008.
15. Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger – Princípios de Bioquímica*, Sarvier, São Paulo, 4 ed., **2004**.
16. (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. Heterocycl. 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.
17. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P. ; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.
18. (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.

19. (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159; (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491; (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23; (d) 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; (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457; (f) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505; (g) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585; (h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669; (i) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261; (j) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353; (l) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646; (m) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669; (n) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 132; (o) 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; (p) 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; (q) 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; (r) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066; (s) Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Iglesia, A. I.; Oliveria, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Int. J. Microbiol.*

- Agents*. **2008**, 32, 139. (t) Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant`anna, G. S.; Faber, H. B.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1237.
20. (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. Heterocycl. 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. (g) Rosa, F. A.; Machado, P.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synllet.* **2008**, 11, 1673. (h) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015.
21. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R; Rozas, I.; Elguero J.; *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1109
22. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766. (b) Effenberger, F; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3270.
23. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
24. (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391; (b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753.
25. Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1384.
26. (a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores. A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1396. (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.;

- Flores, A. F. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 1055. (c) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835;
27. (a) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29; (b) Zanatta, N.; Scheneider, J. M. F. M.; Scheneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. B.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 6996.
28. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731; (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223; (d) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis*, **2001**, *13*, 1959; (e) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R. L.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7005; (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 425; (g) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249.
29. (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220; (b) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765; (c) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384; (d) Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037; (e) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (f) Machado, P.; Rosa, F. A.; Silva, R. M. S.; Burrow, R. A. Martins, M. A. P. *Acta. Cryst.* **2008**, *E64*, o154.
30. (a) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735; (b) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509; (c) Zanatta, N.;

Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451; (d) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213; (e) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855; (f) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, *6*, 894; (g) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29; (h) Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8991; (i) Bonacorso, H. B.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L., Martins, M. A. P., Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055; (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, 809; (k) Bonacorso, H. G., Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A., Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 229; (l) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573; (m) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N., Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358; (n) Flores, D. C.; Fiss, G.F.; Wbatuba, L.S.; Martins, M.A.P.; Burrow, R.A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, *14*, 2349; (o) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine. Chem.* **2006**, *127*, 1066. (p) Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Flores, D. C.; Coelho, H. S.; Marchi, T. M.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 335. (q) Zanatta, N.; Fantinel, L.; Lourega, R. V.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis.* **2008**, *3*, 358. (r) Zanatta, N.; Madruga, C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221. (s) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 483. (t) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 495.

31. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
32. (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9155; (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835; (c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2005**, *126*, 3225. (d) Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.
33. Zanatta N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 943.
34. (a) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, *8*, 1079. (b) Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Marzari, M. R. B.; Machado, P.; Martins, M. A. P. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, o212.
35. Pashkevich, K.I.; Khomutov, O.G.; Sevenard, D.V.; *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1144.
36. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Siqueira, G. M.; Leidens, V. L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 275.
37. (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.
38. Threadgill, M.D.; Herr, A.K.; Jones, B.G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
39. Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., Zanatta, N.; de Souza, M. V. N.; Freitas, I. O.; Soares R. P. P; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649.
40. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.
41. Montoya, V.; Pons, J.; García-Antón, J.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Ros, J. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1007.
42. Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
43. Bruker (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06^a) e SADABS (Versão 2.10). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

44. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
45. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

ANEXOS I

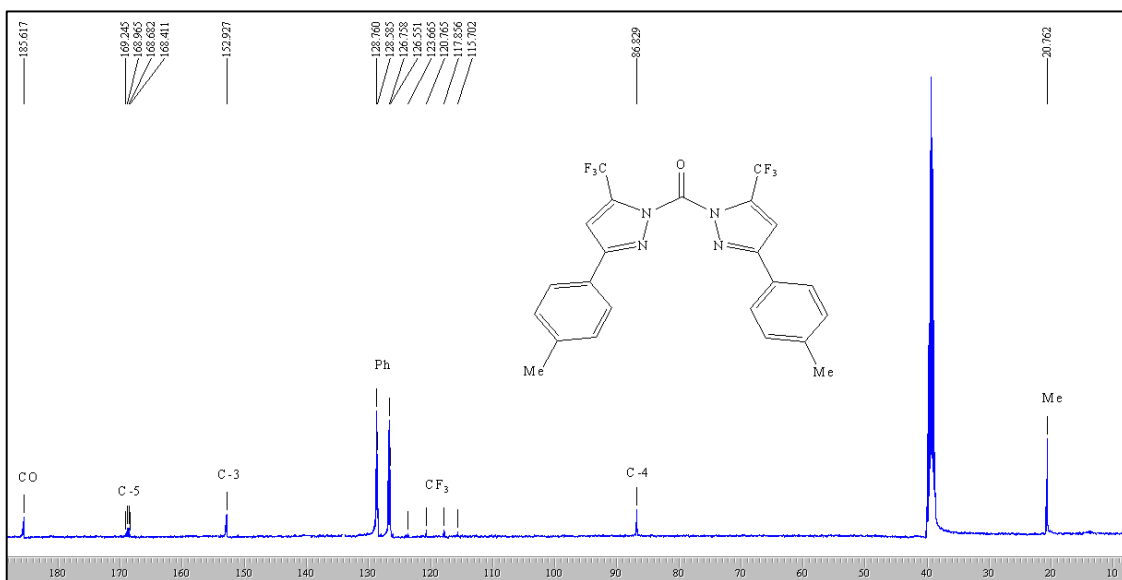
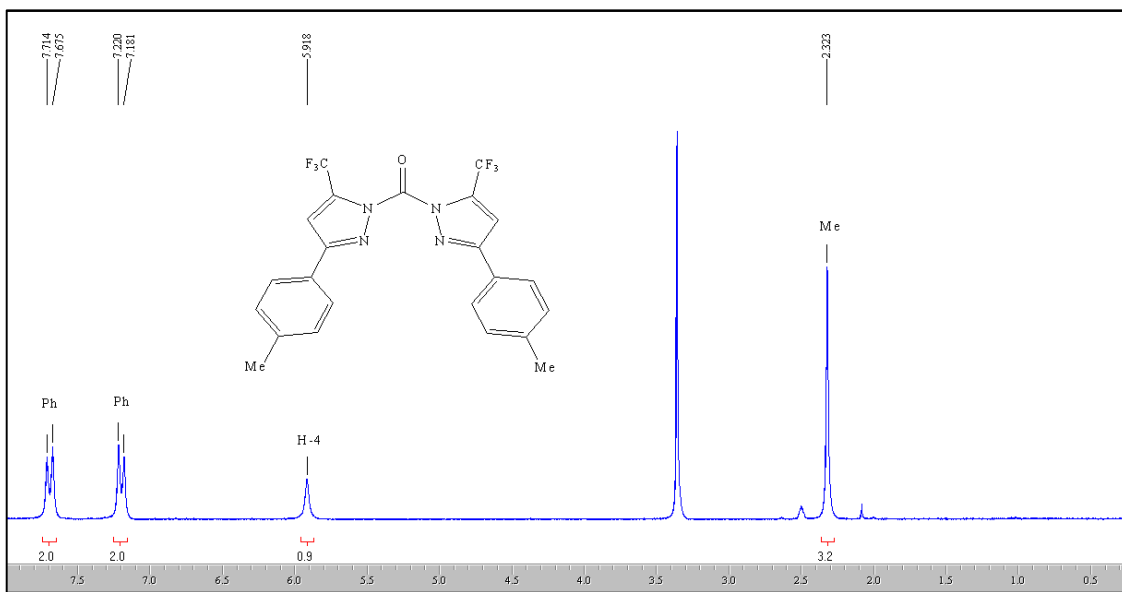


Figura 41: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**3d**), em DMSO-*d*₆.

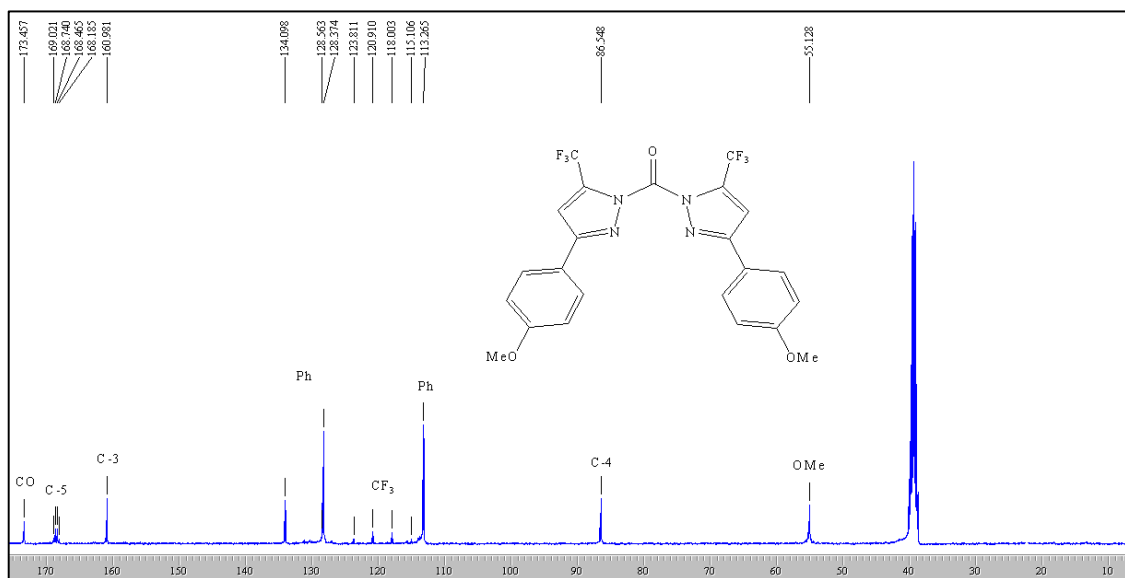
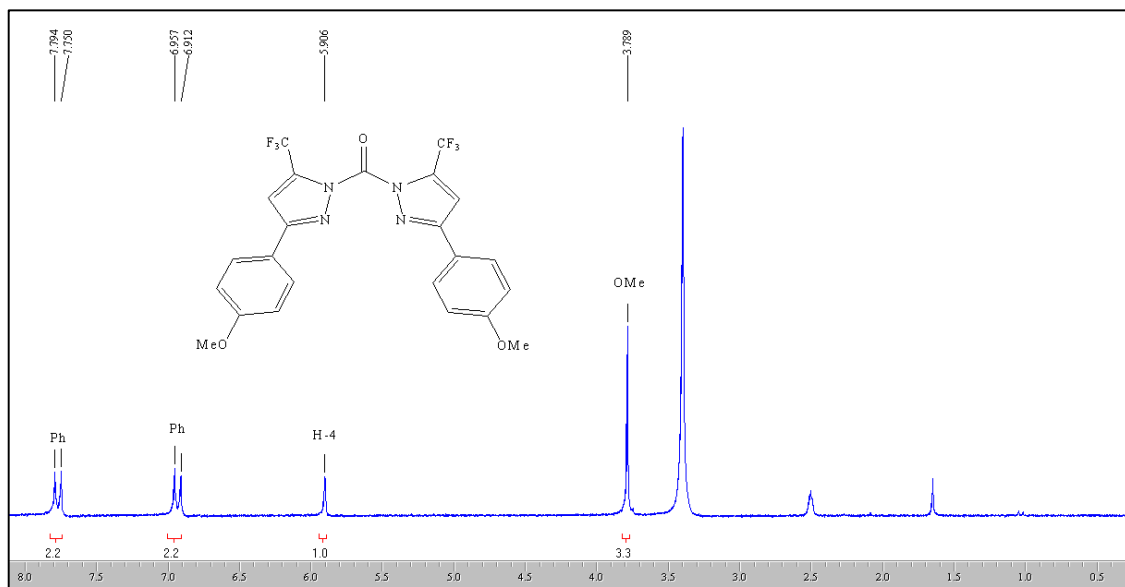


Figura 42: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3e), em $\text{DMSO-}d_6$.

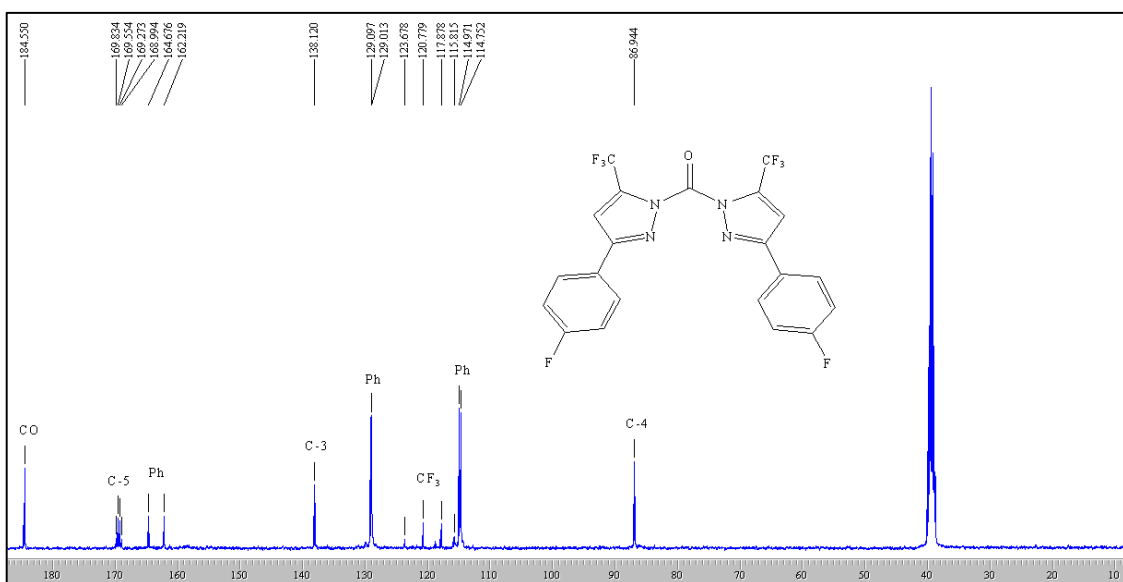
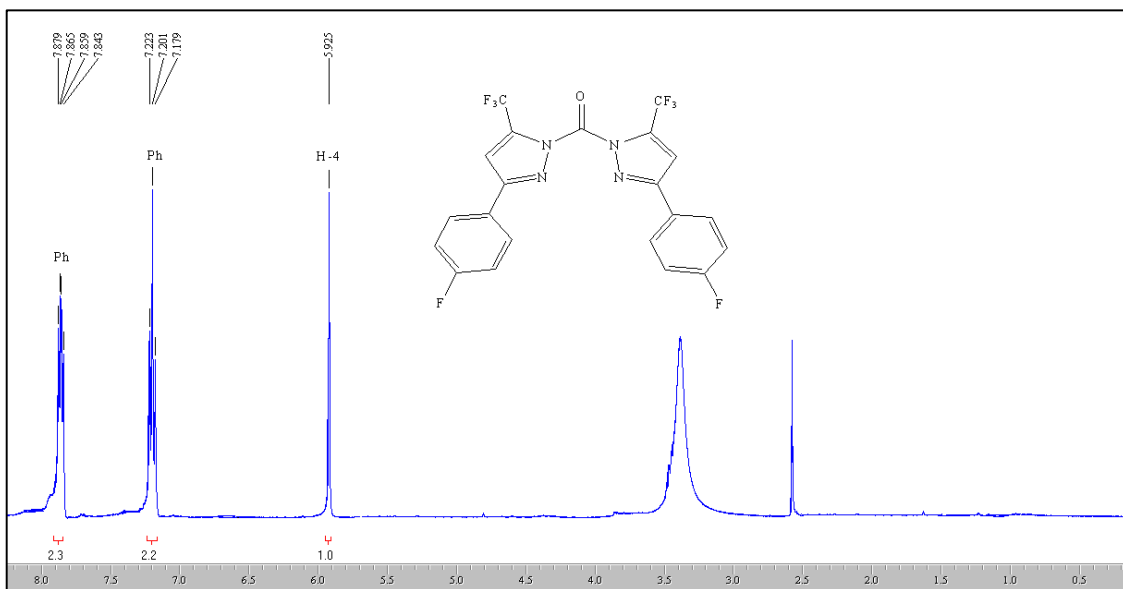


Figura 43: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3f), em $\text{DMSO-}d_6$.

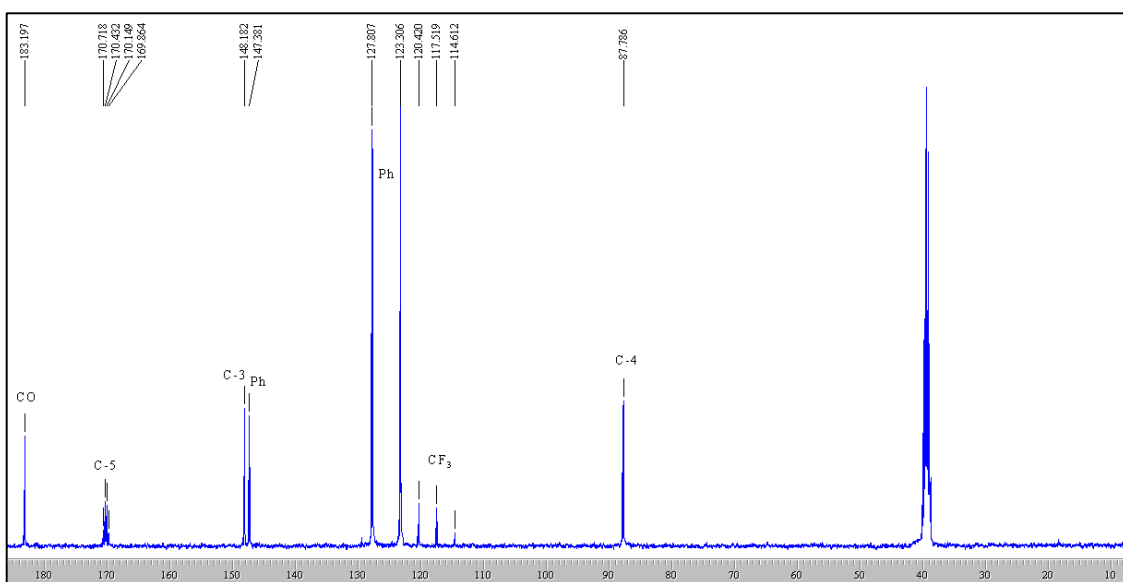
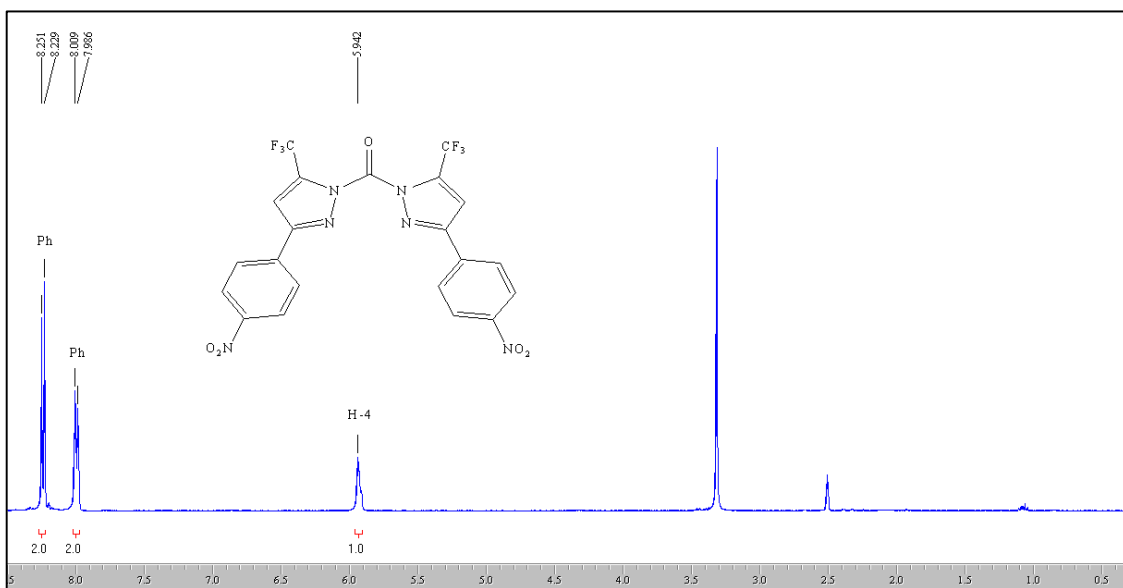


Figura 44: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (3i), em DMSO-*d*₆.

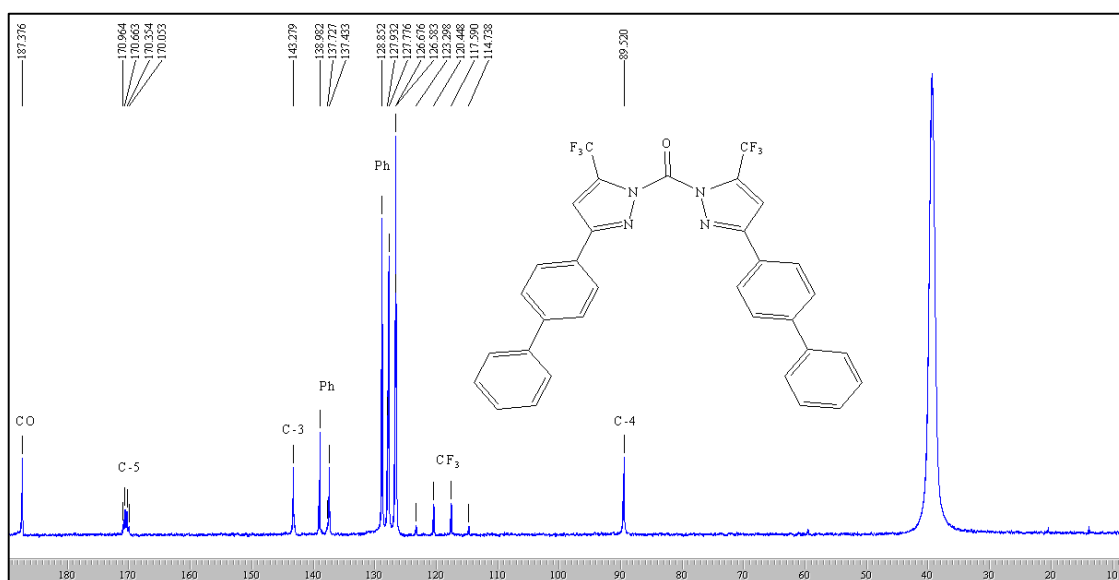
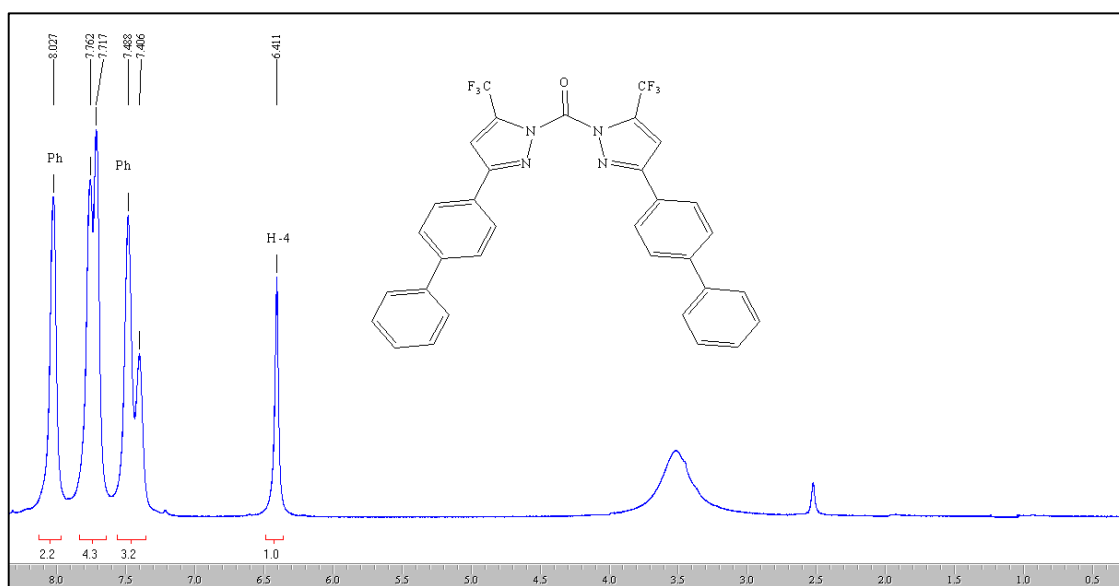


Figura 45: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (3j), em $\text{DMSO}-d_6$.

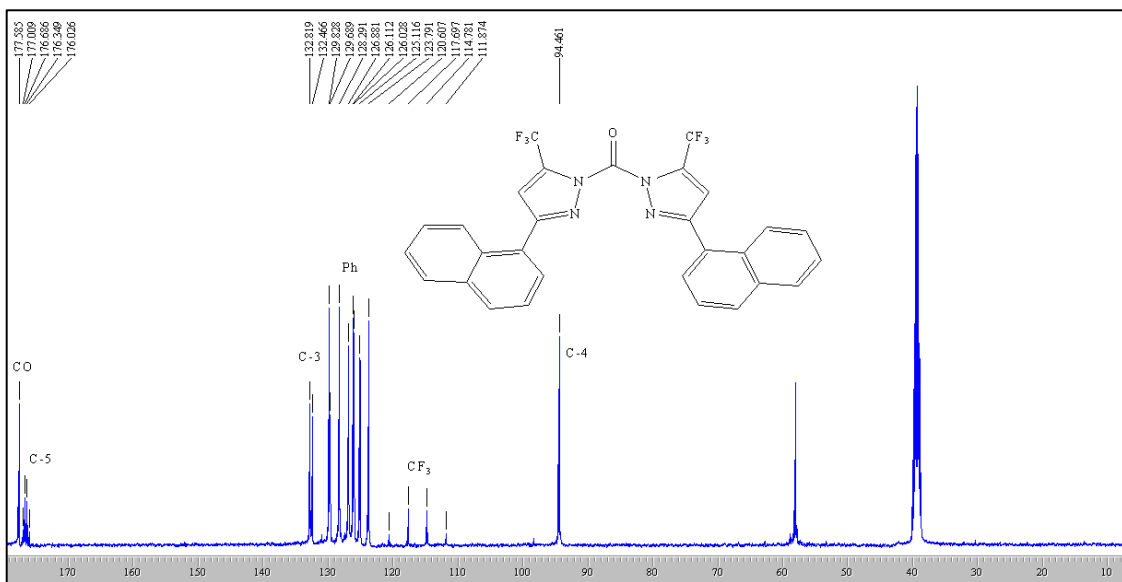
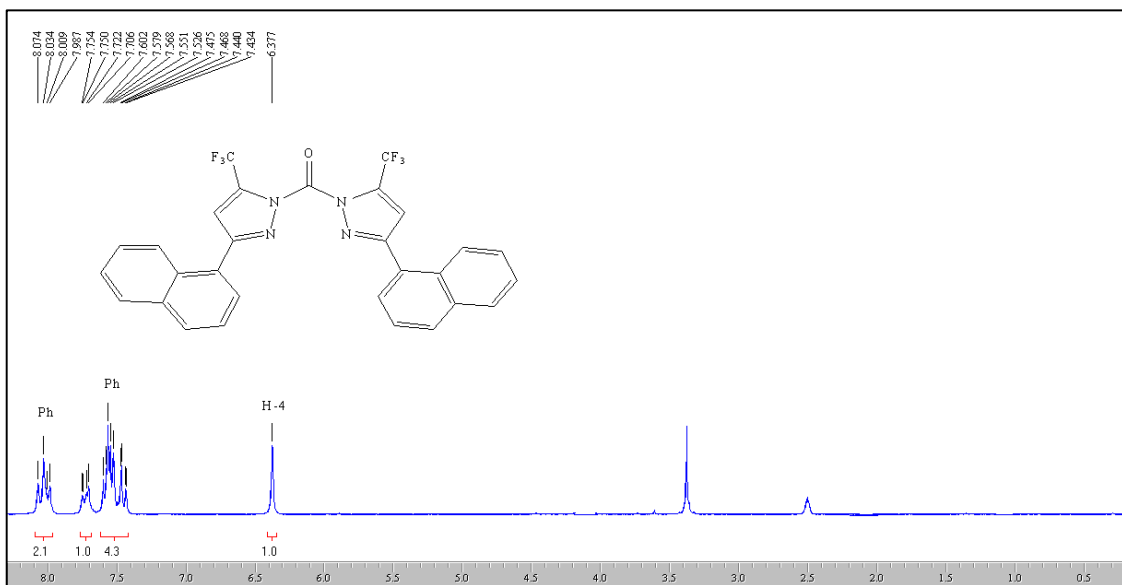


Figura 46: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**3k**), em DMSO-*d*₆.

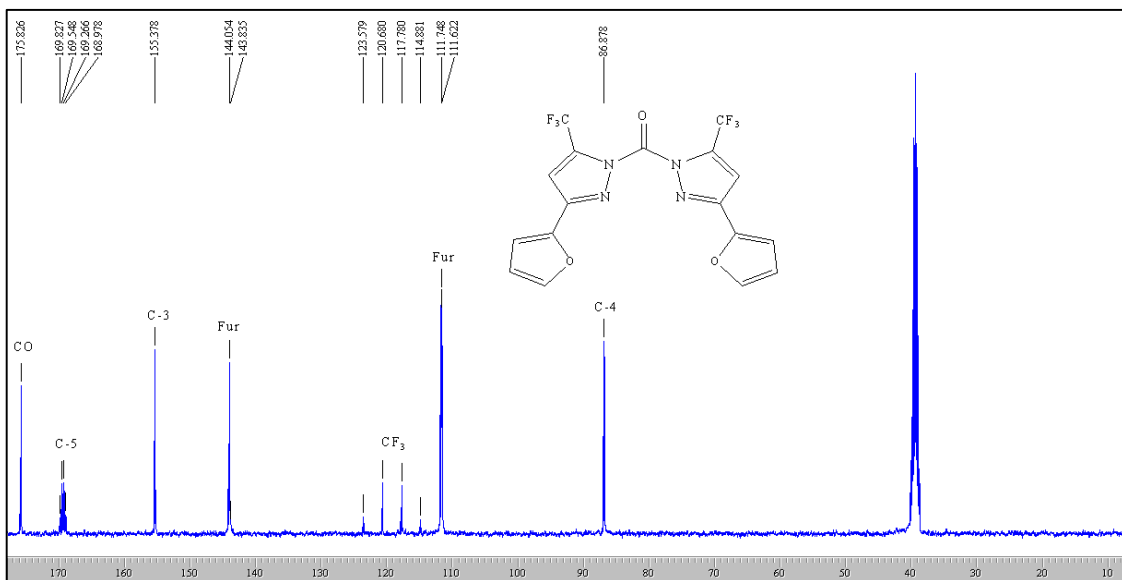
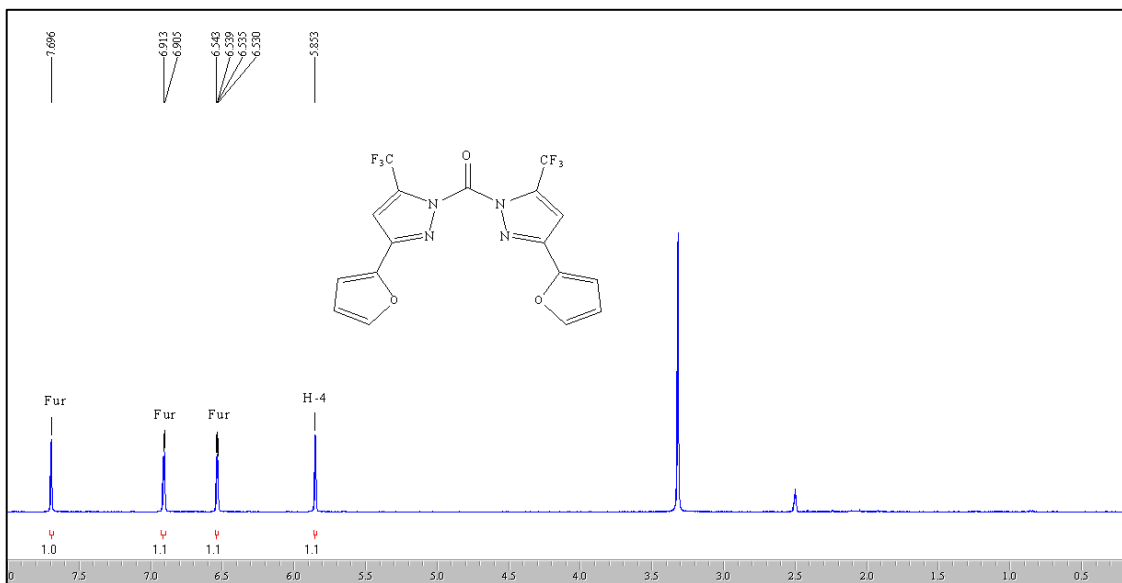


Figura 47: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (3), em DMSO-*d*₆.

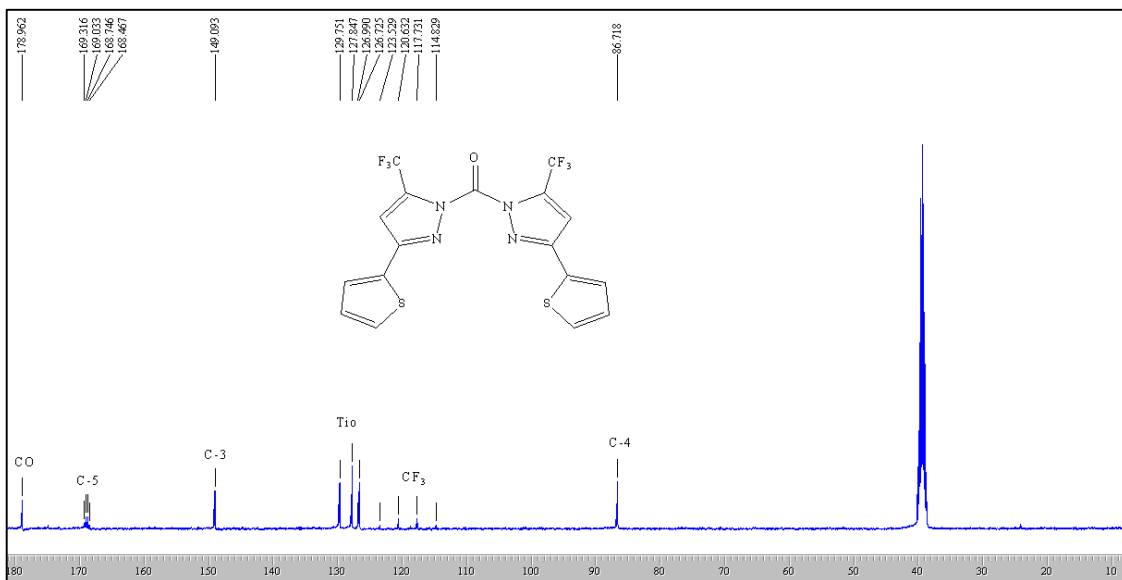
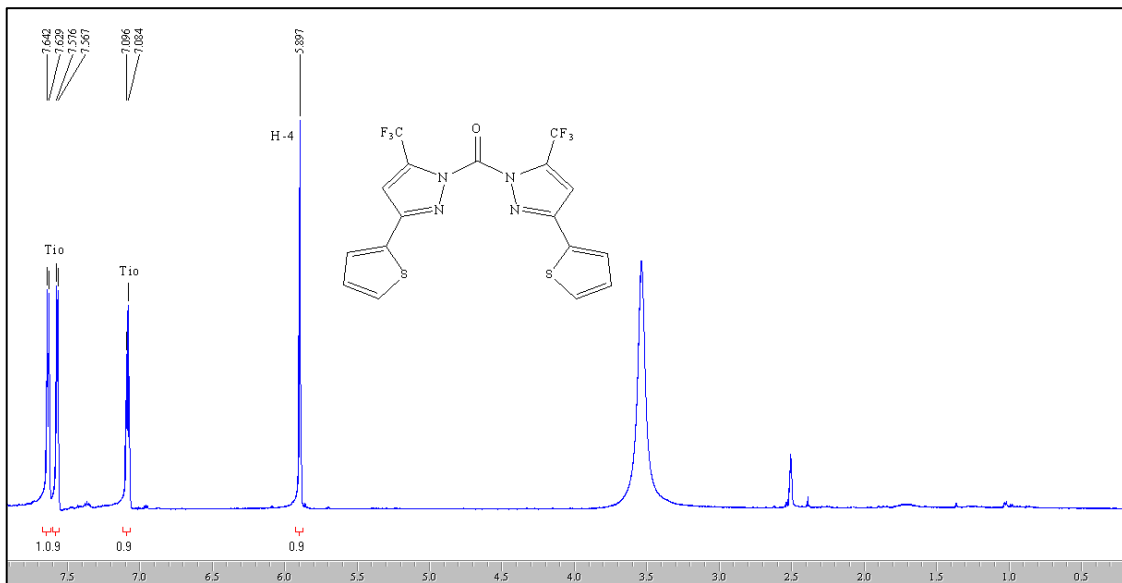


Figura 48: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**3m**), em $\text{DMSO}-d_6$.

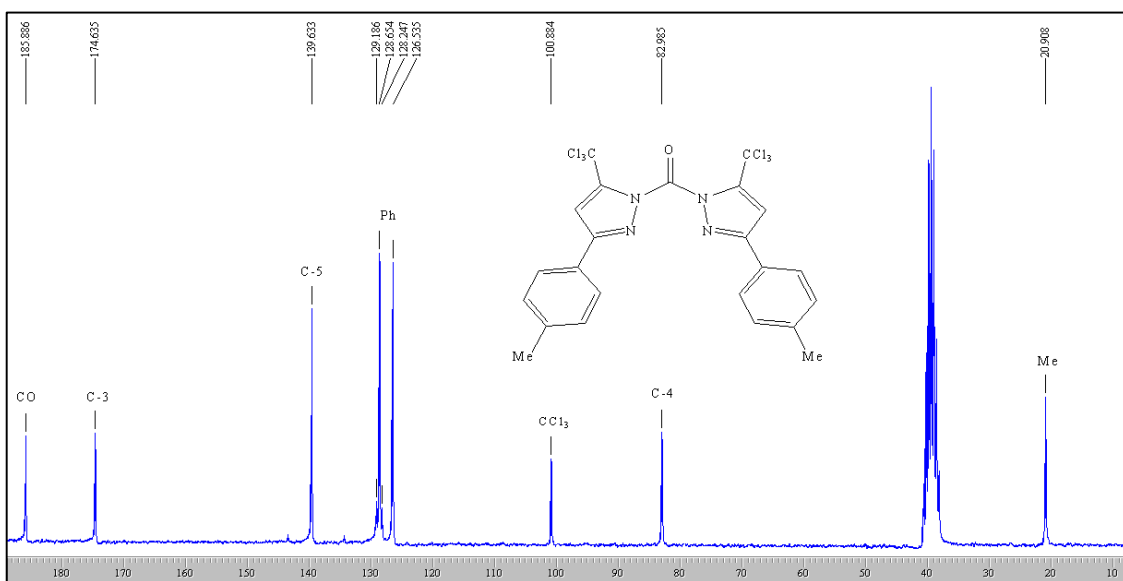
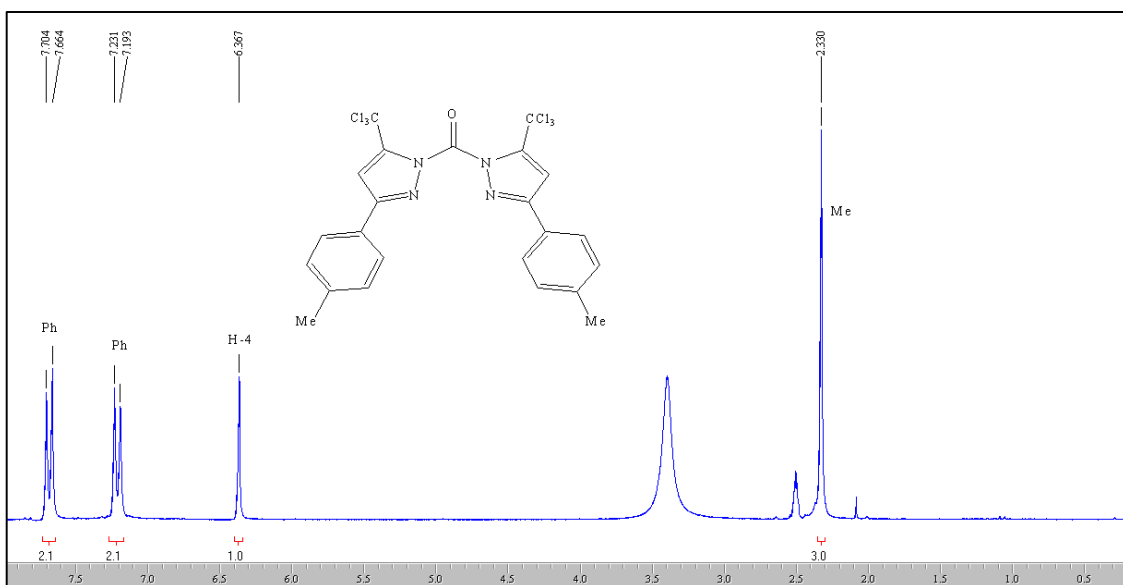


Figura 49: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (5d), em DMSO- d_6 .

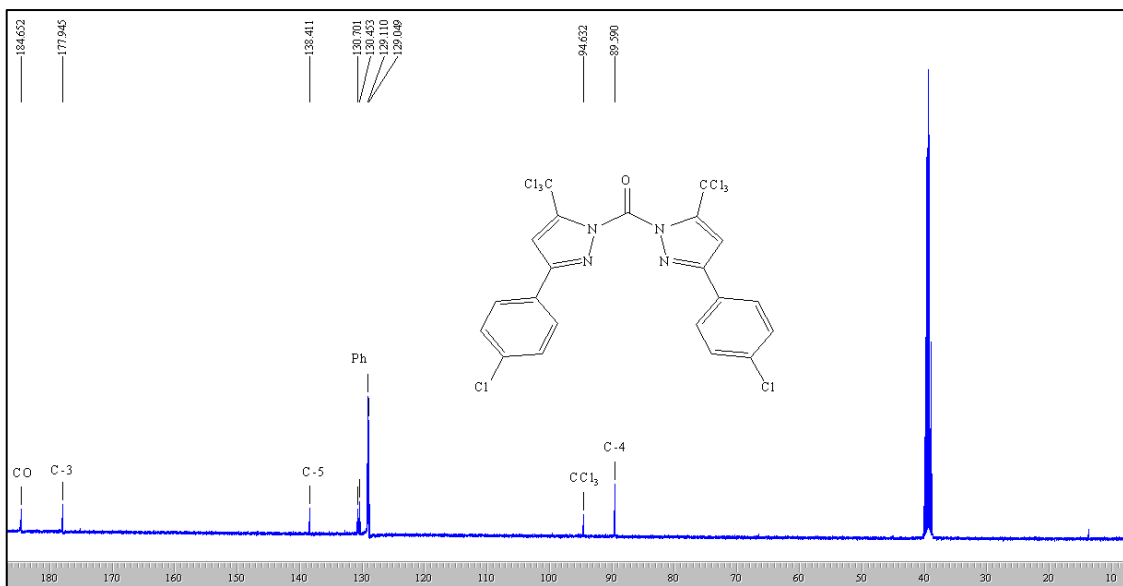
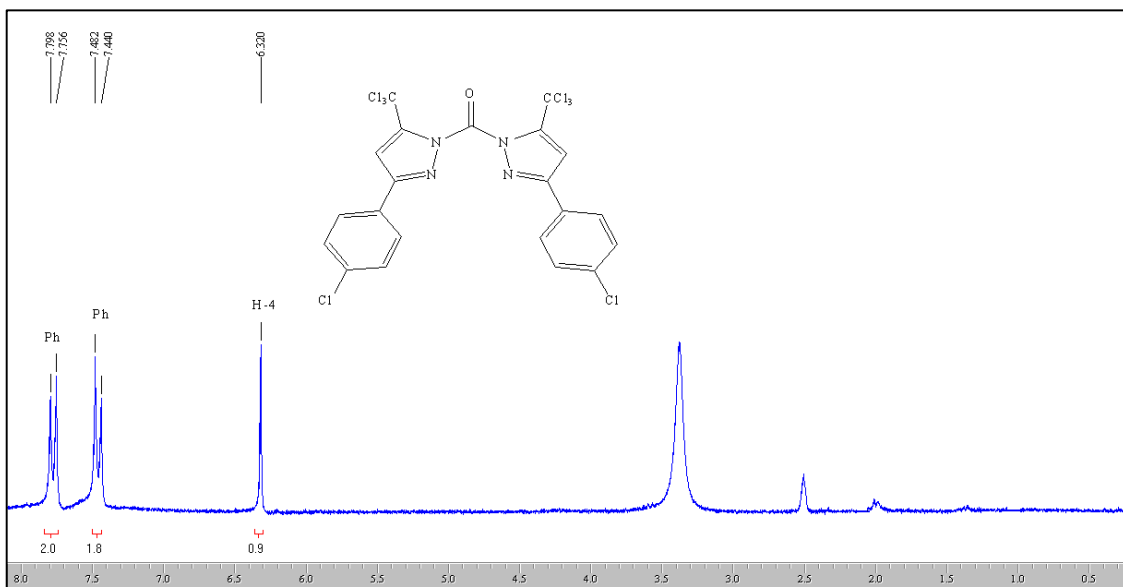


Figura 50: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**5d**), em $\text{DMSO}-d_6$.

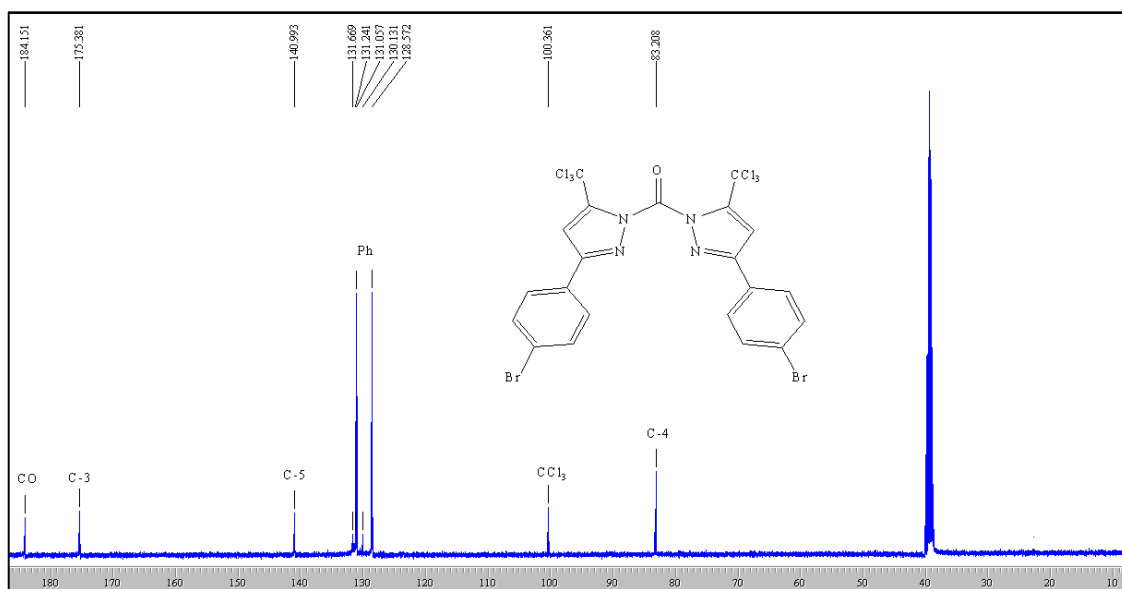
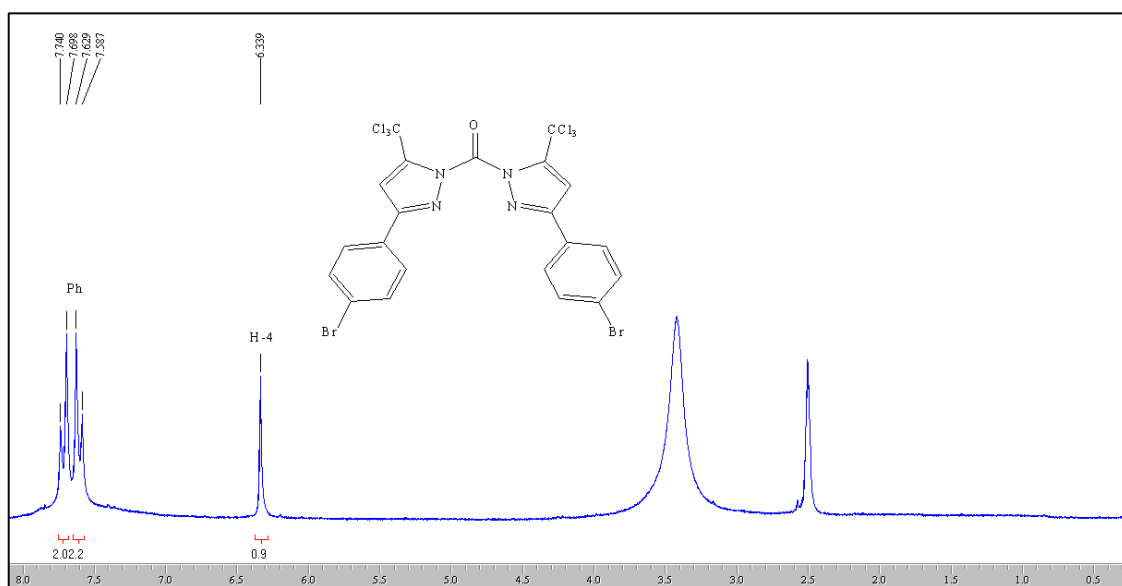


Figura 51: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (5h), em DMSO- d_6 .

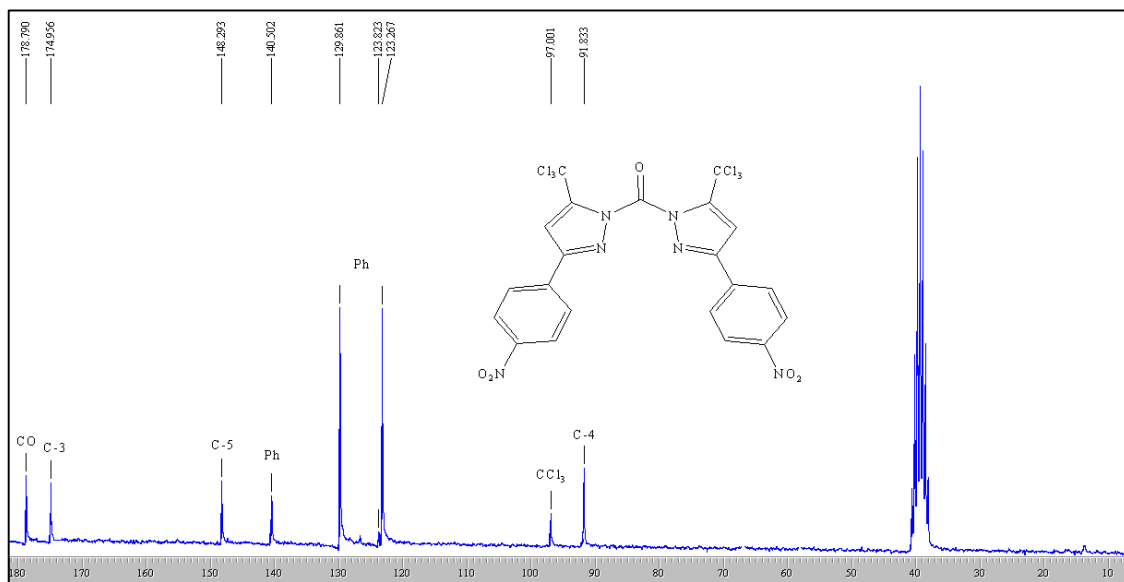
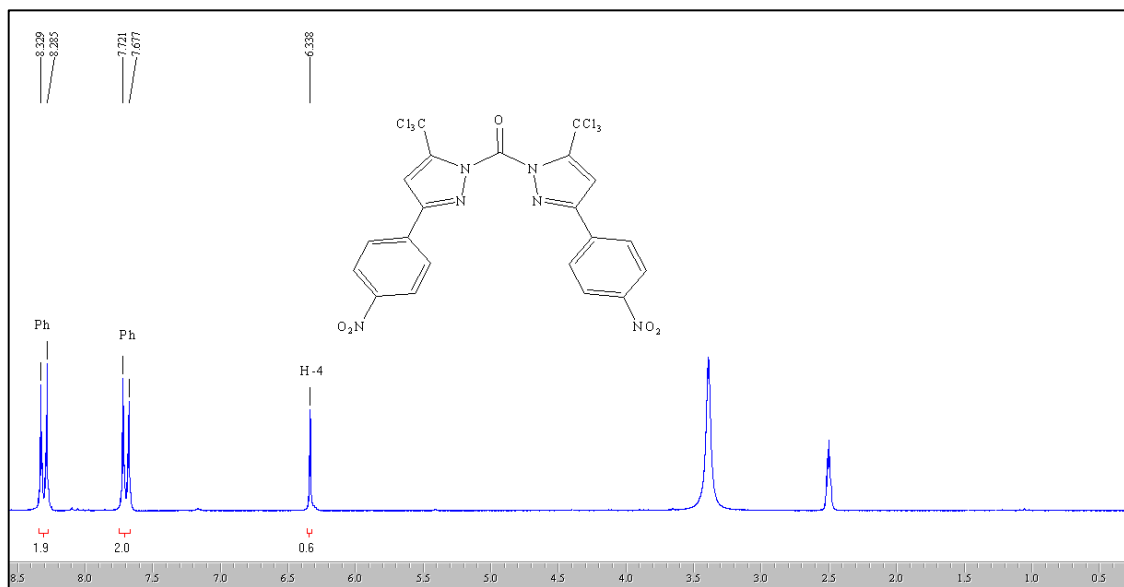


Figura 52: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (5i), em DMSO-*d*₆.

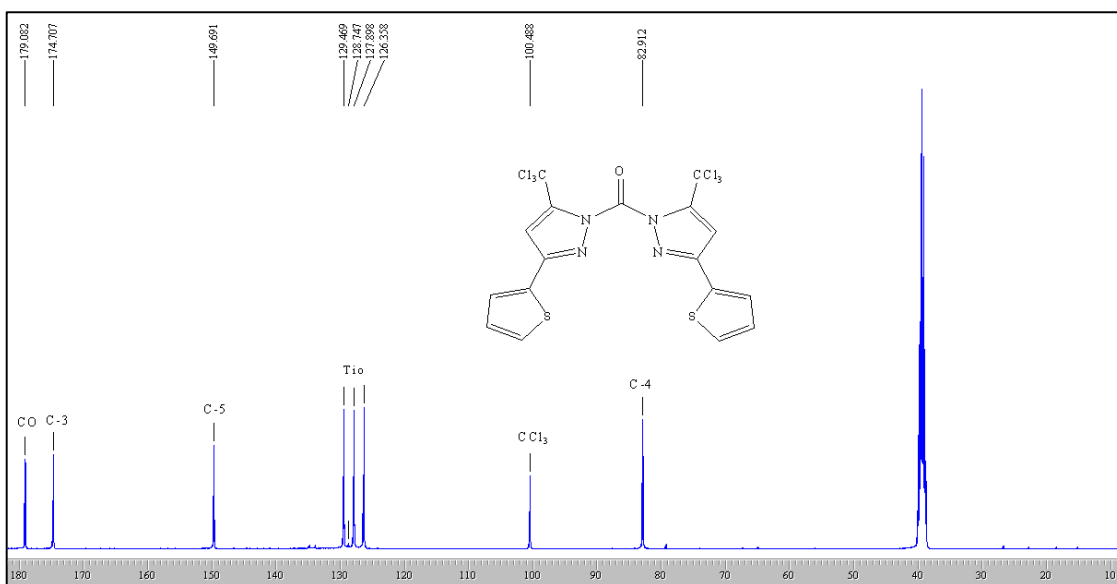
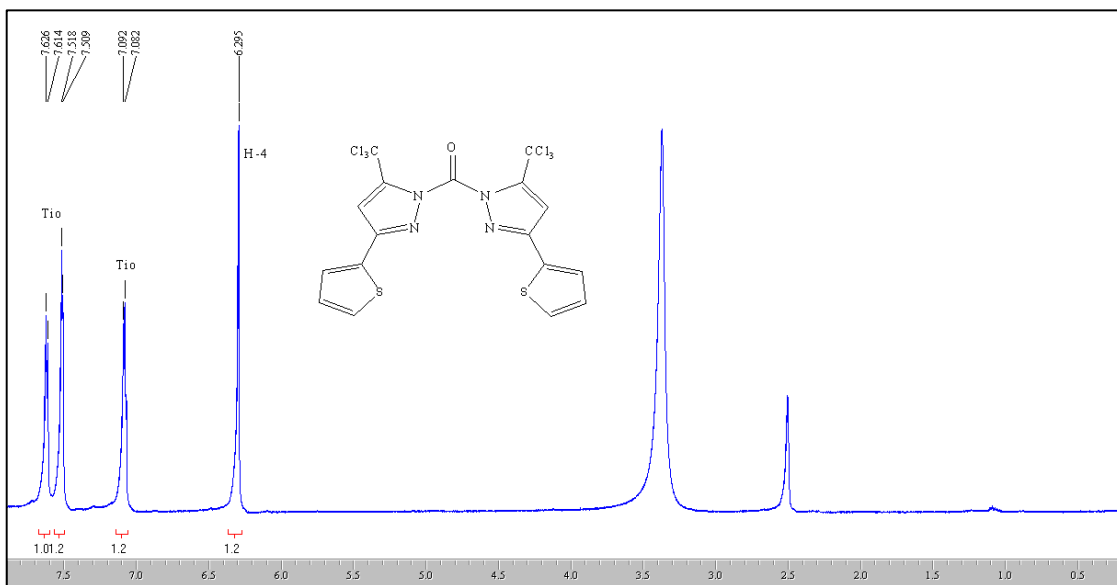


Figura 53: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto **(5m)**, em $\text{DMSO-}d_6$.

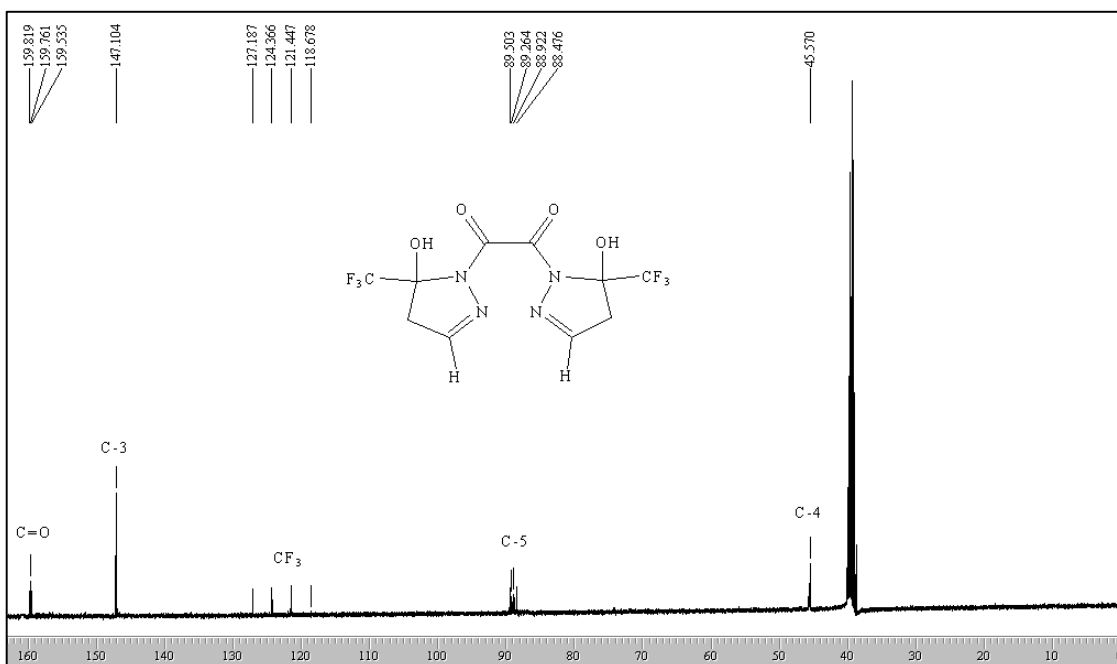
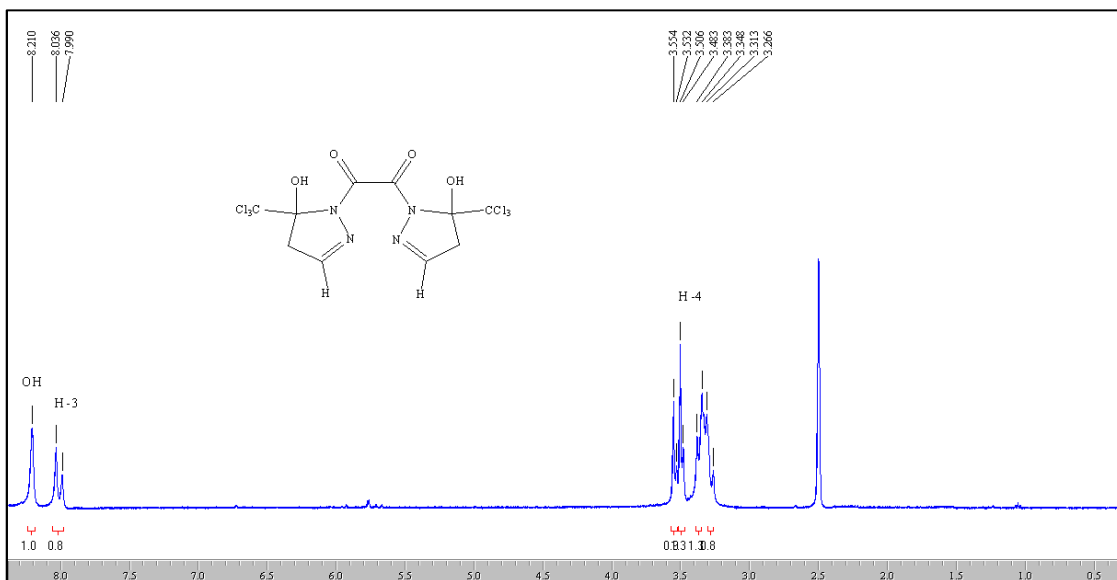


Figura 54: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (6a), em DMSO-*d*₆.

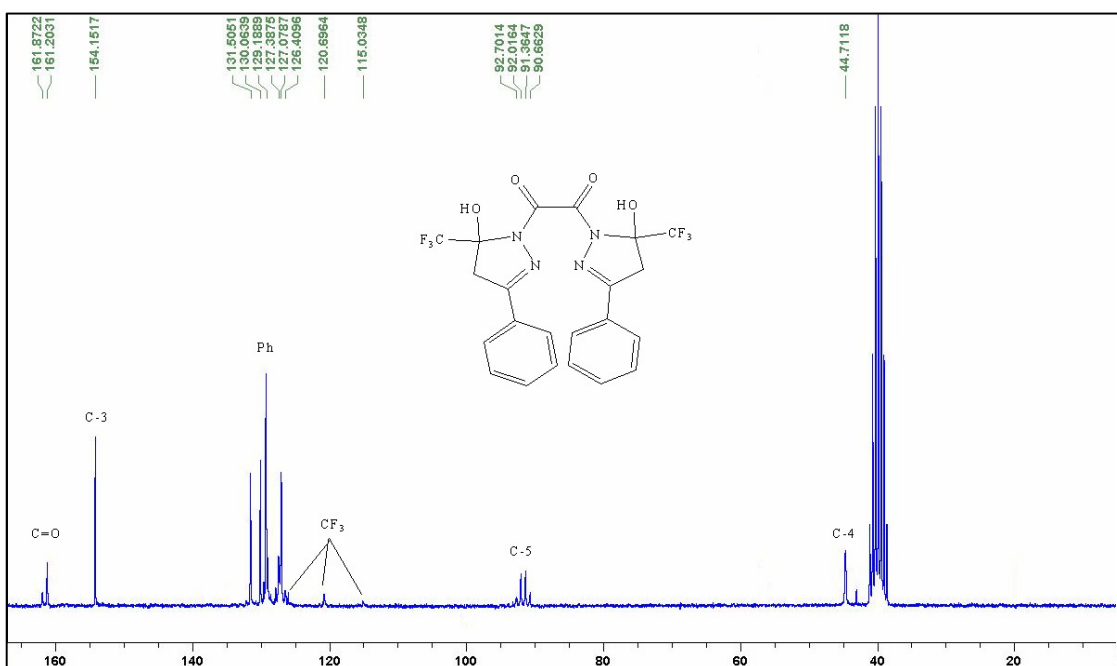
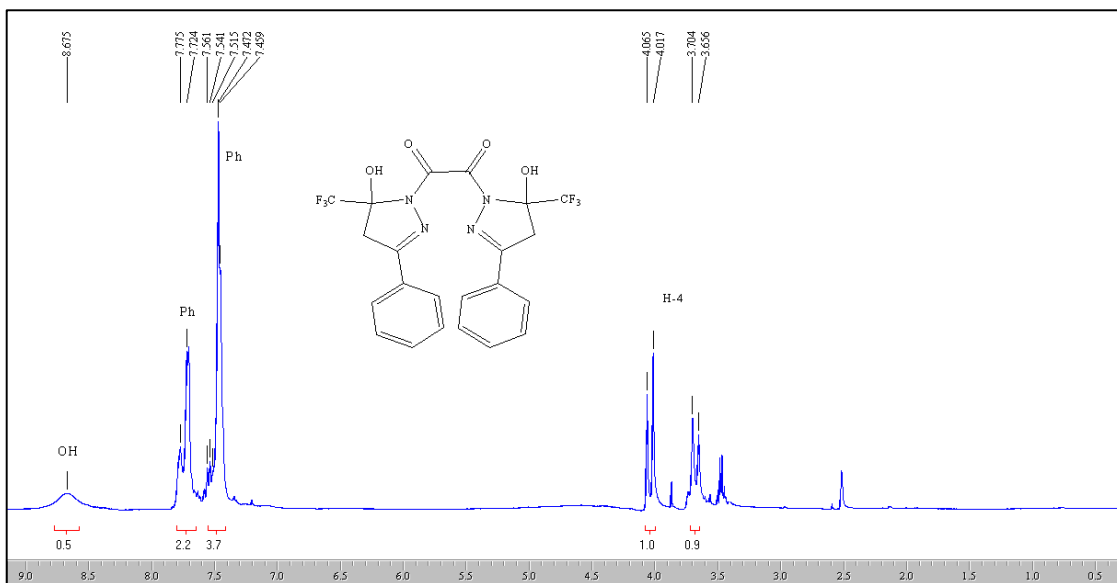


Figura 55: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**6c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

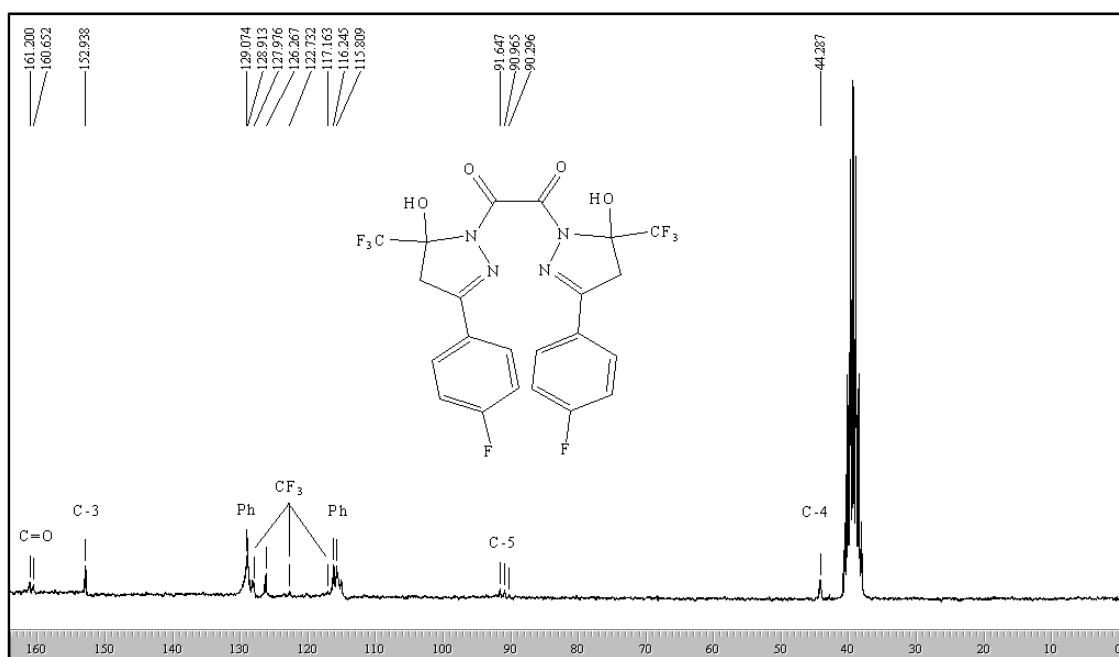
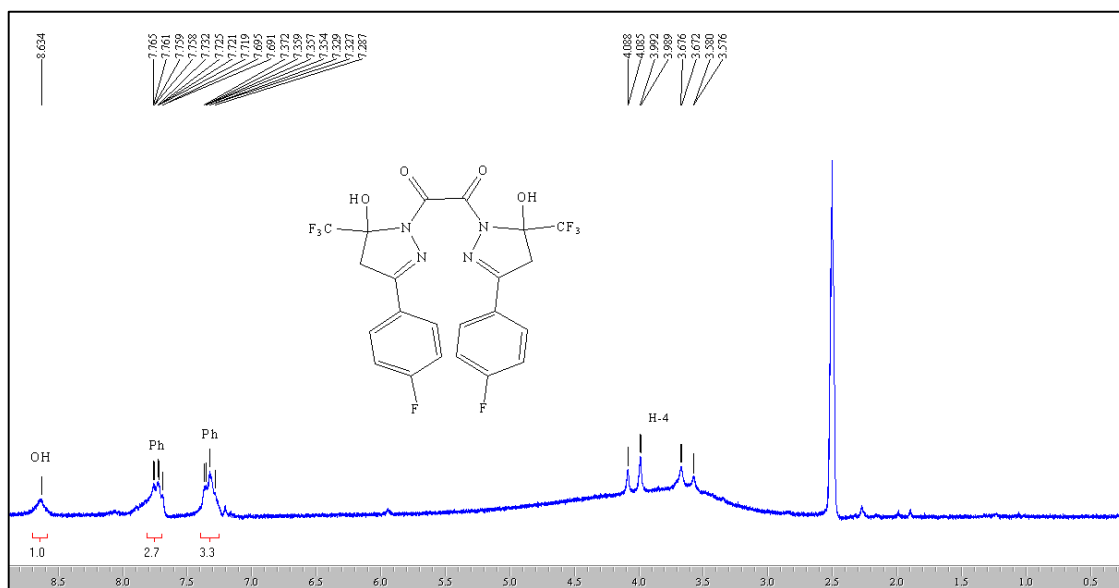


Figura 56: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6f), em $\text{DMSO}-d_6$.

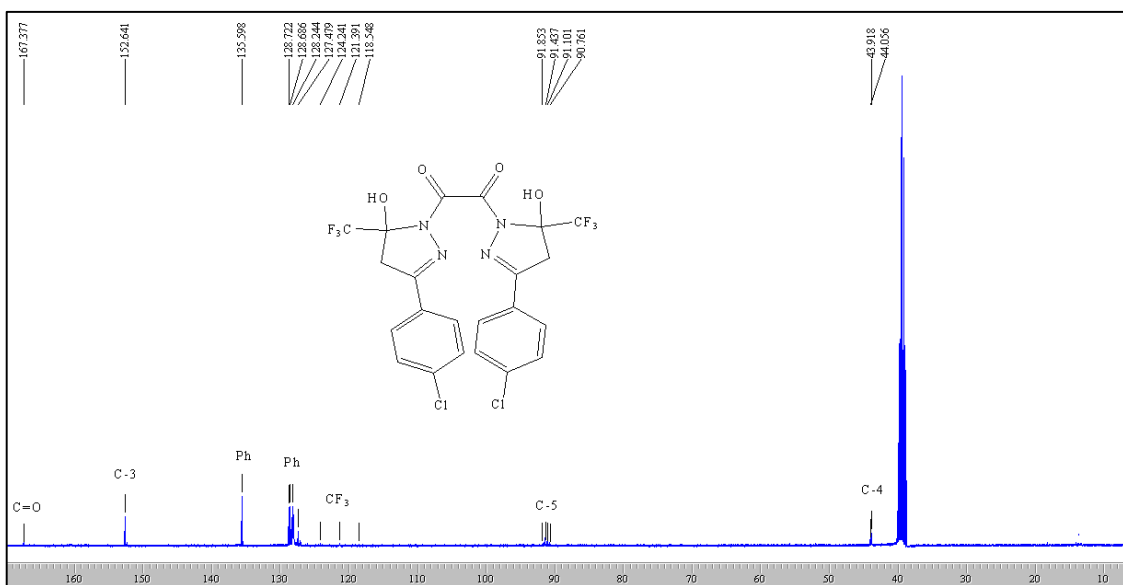
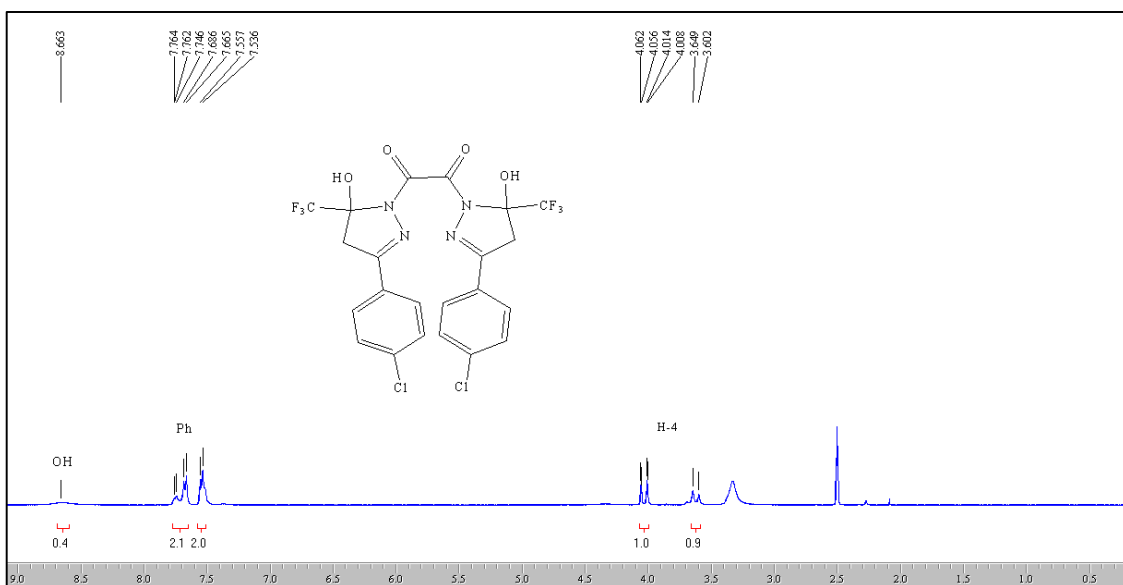


Figura 57: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6g), em $\text{DMSO}-d_6$.

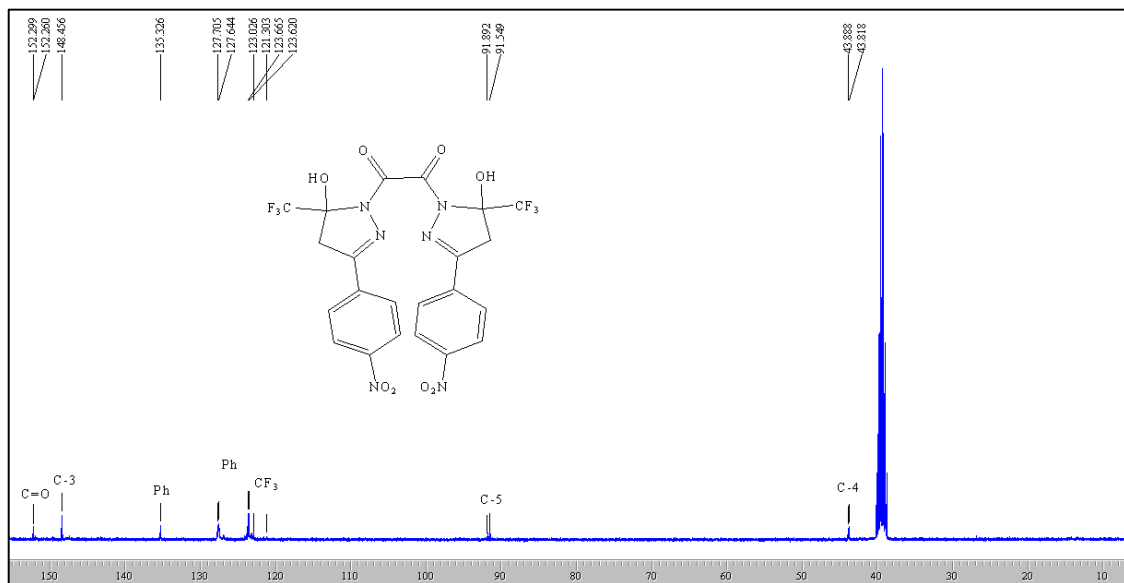
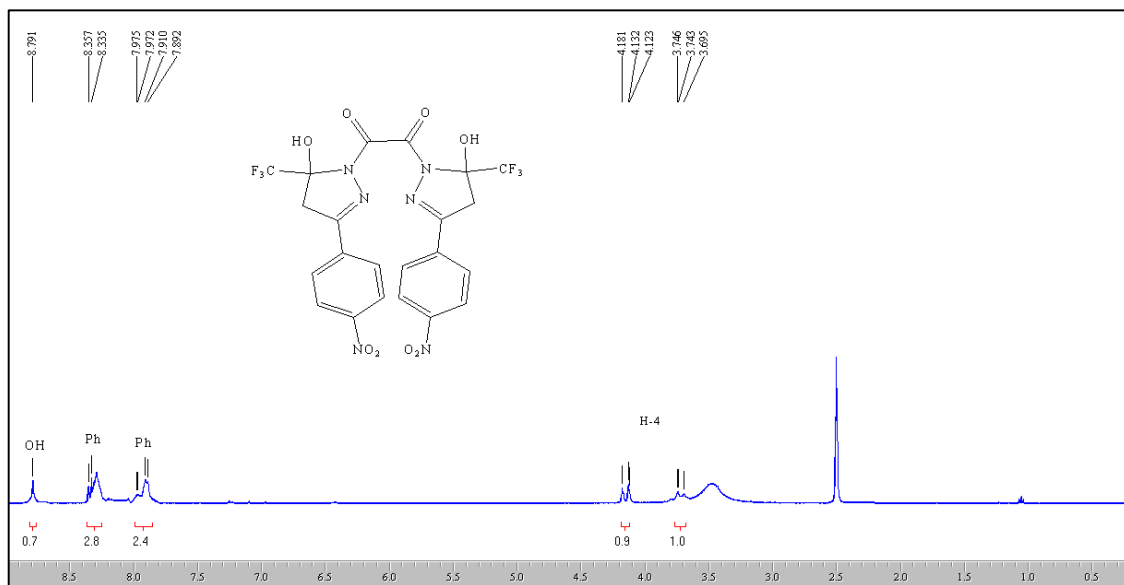


Figura 58: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6i), em $\text{DMSO-}d_6$.

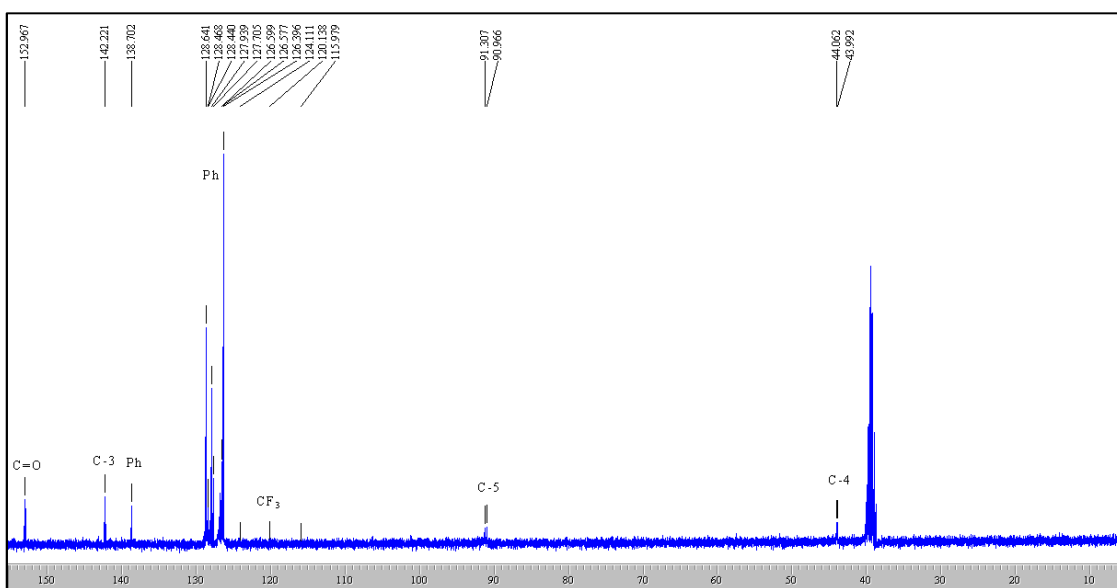
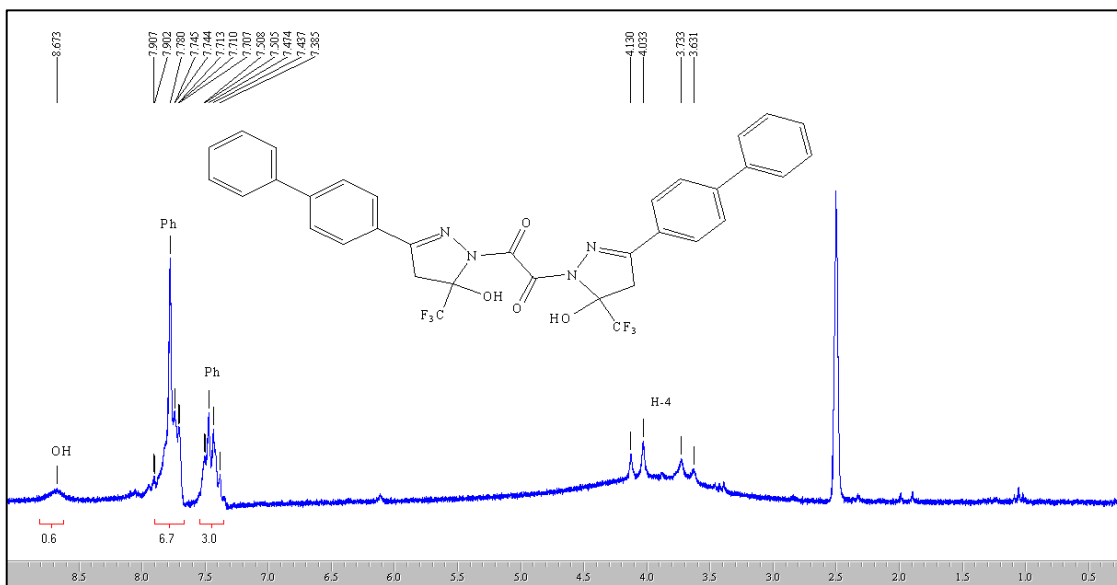


Figura 59: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (6j), em $\text{DMSO-}d_6$.

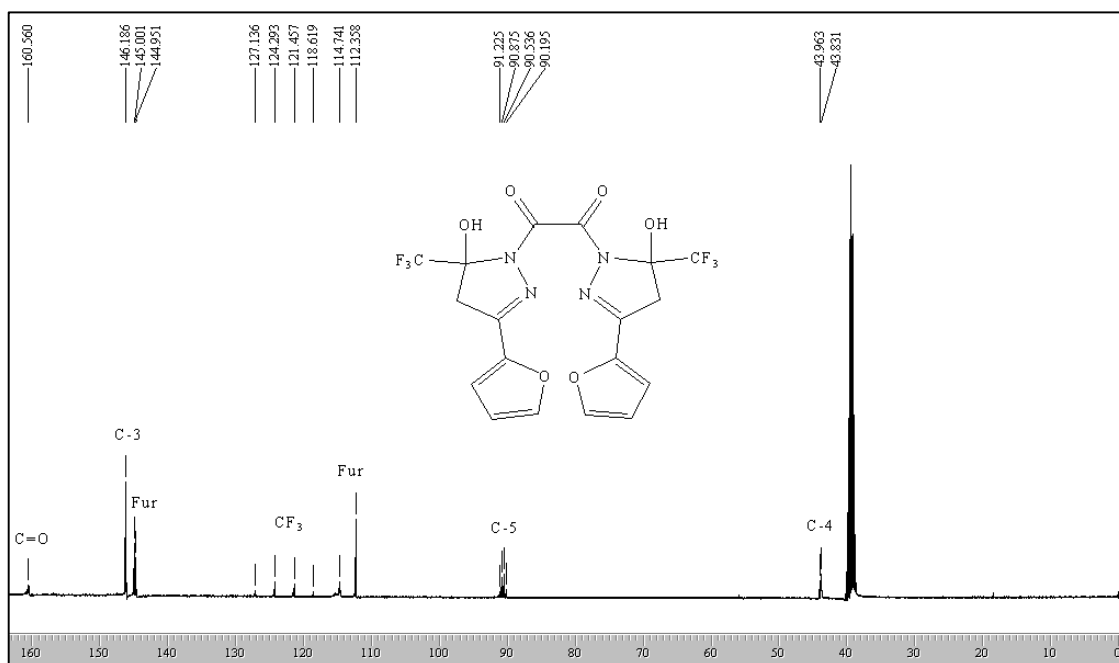
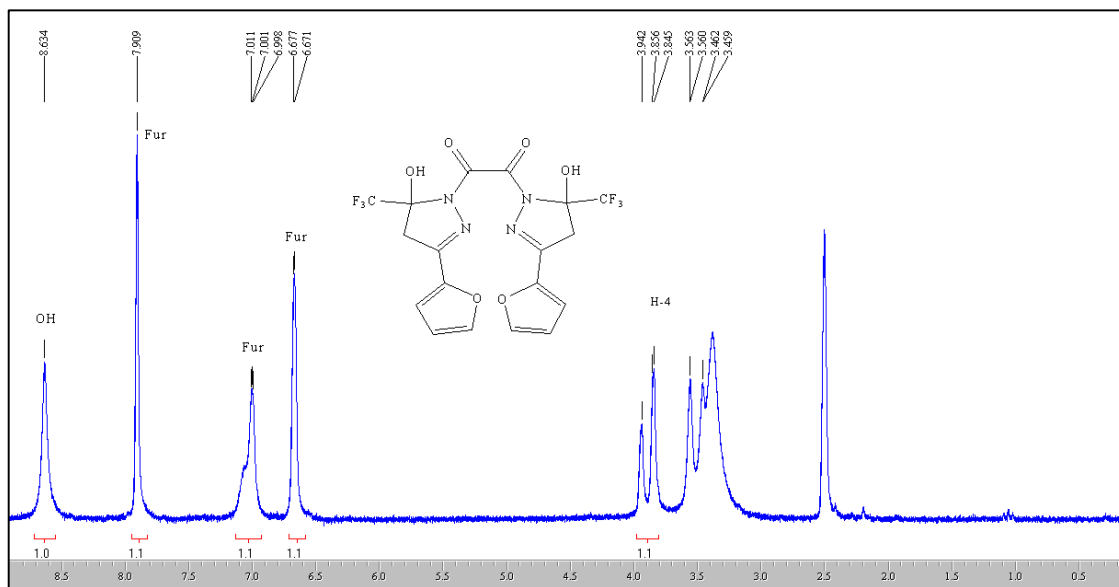


Figura 60: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto **(6)**, em $\text{DMSO-}d_6$.

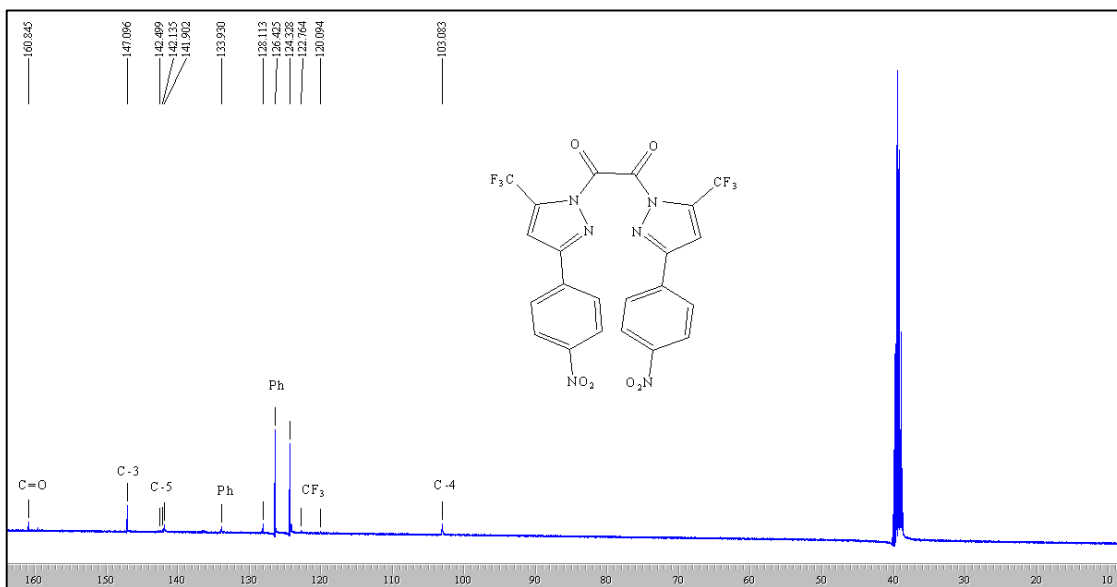
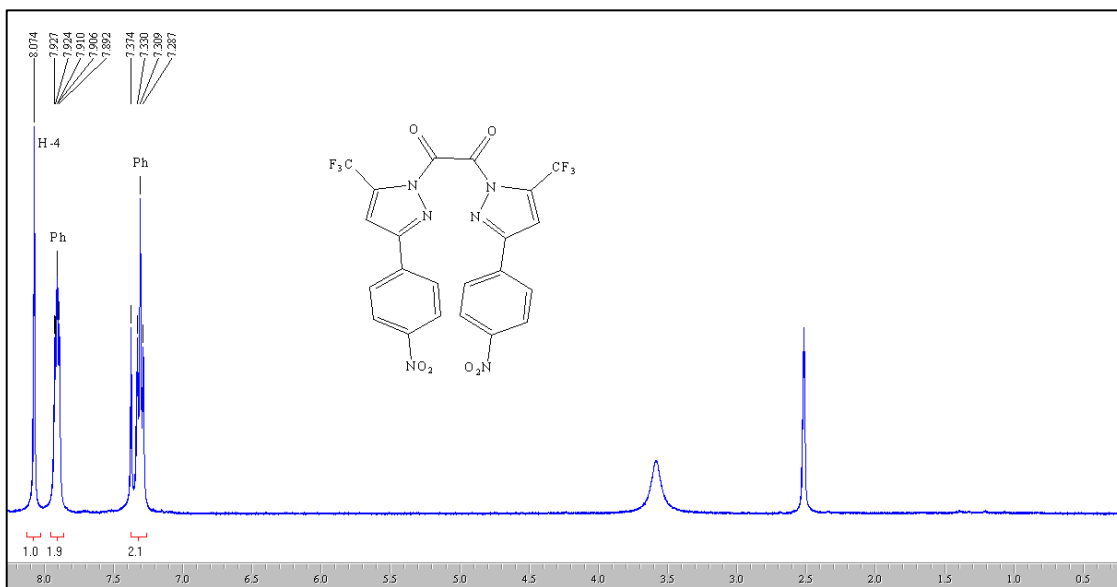


Figura 61: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (7i), em $\text{DMSO-}d_6$.

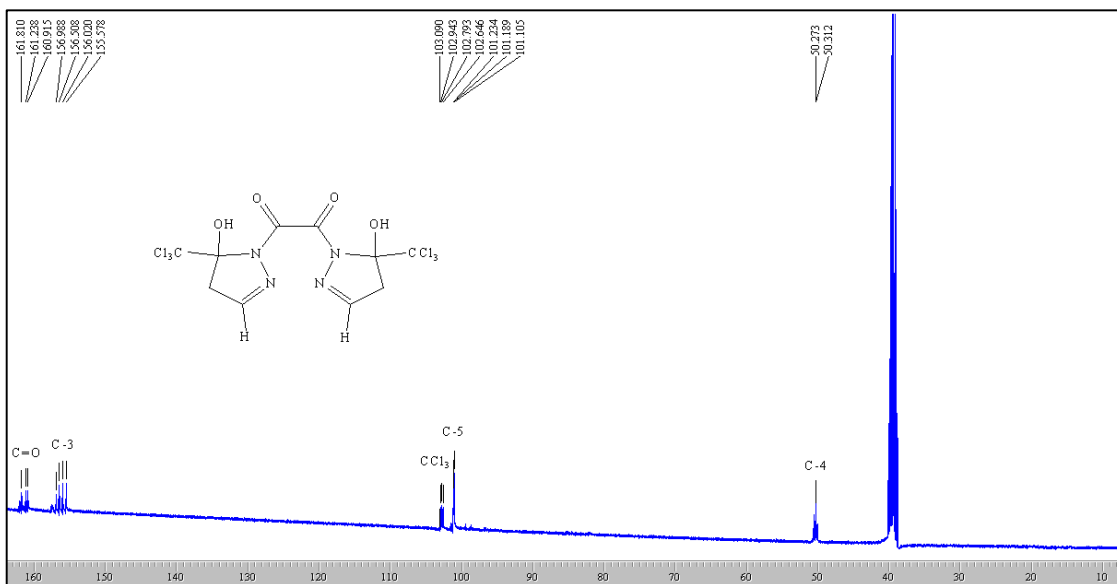
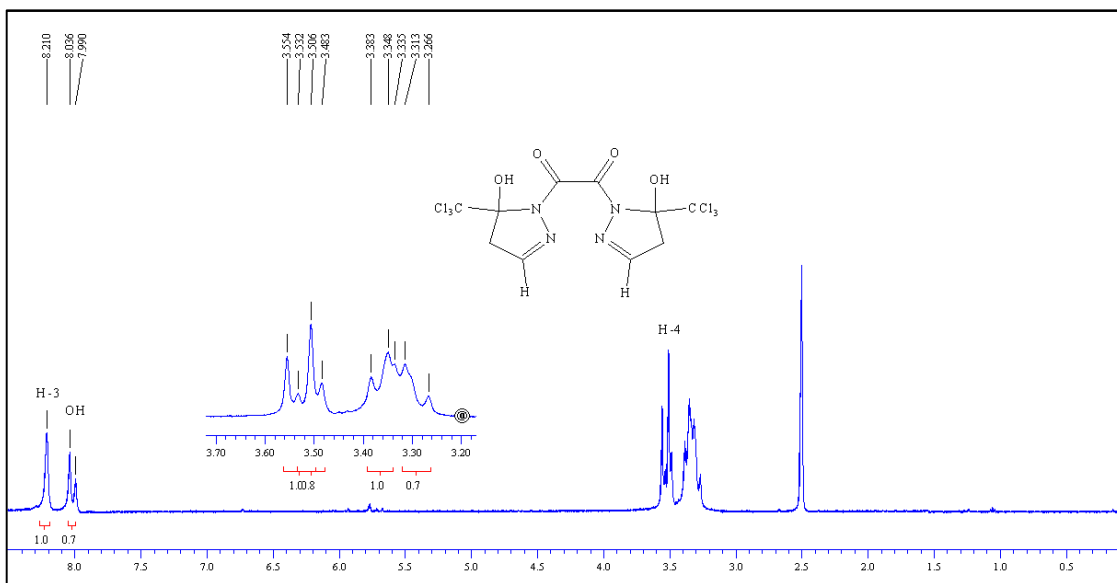


Figura 62: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8a), em $\text{DMSO-}d_6$.

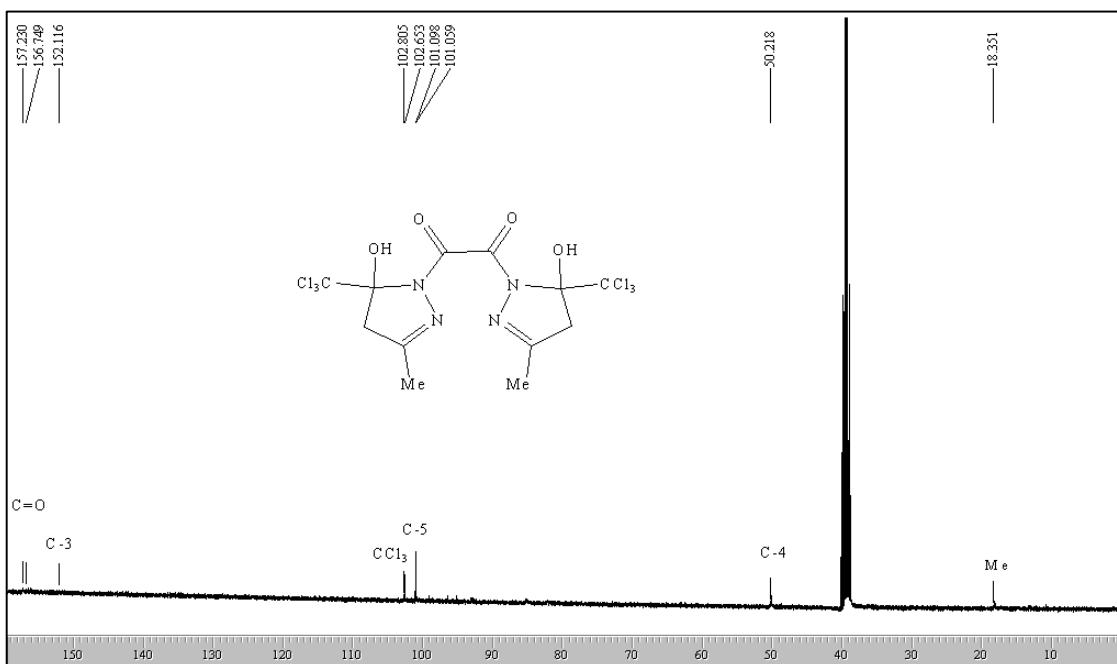
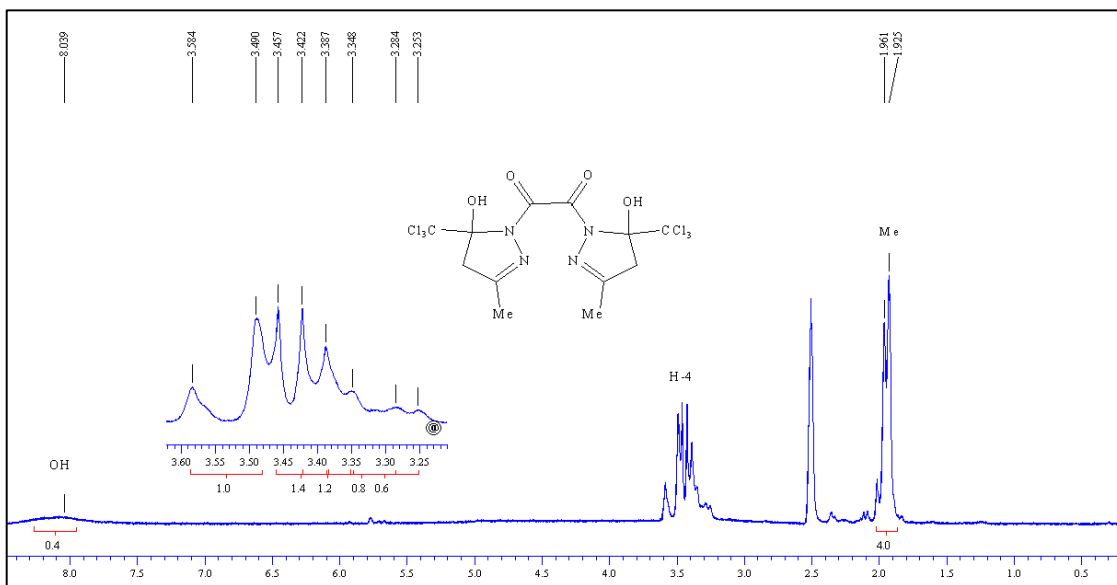


Figura 63: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**8b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

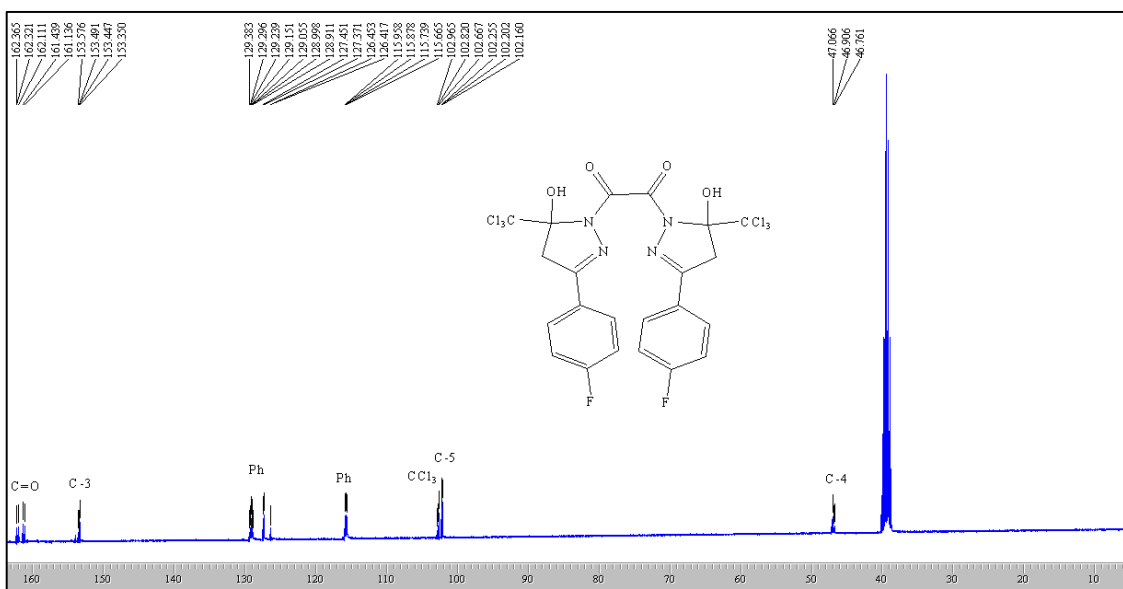
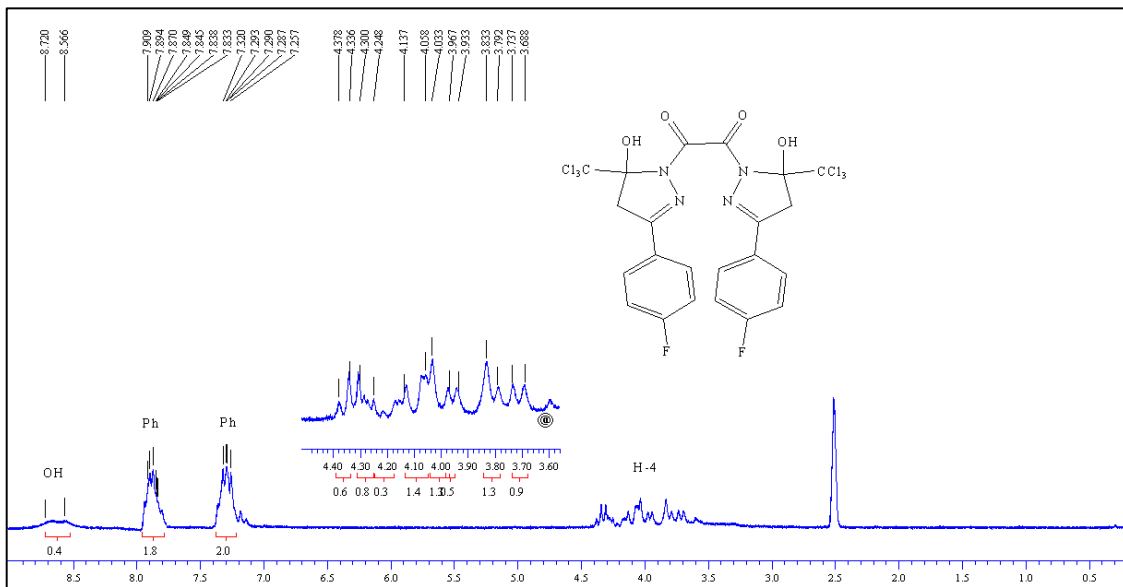


Figura 64: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (8f), em DMSO-d₆.

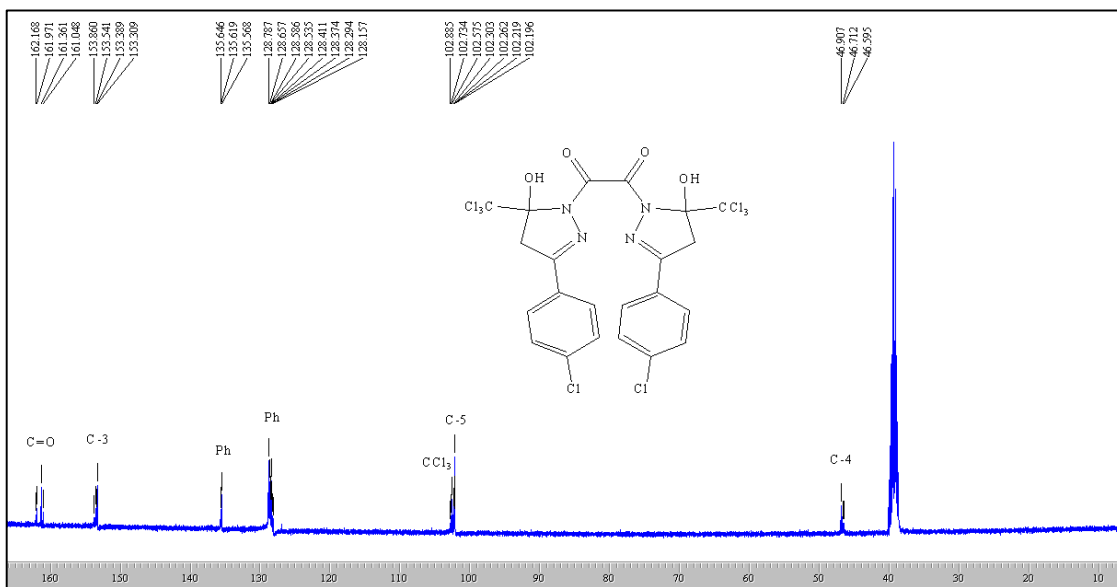
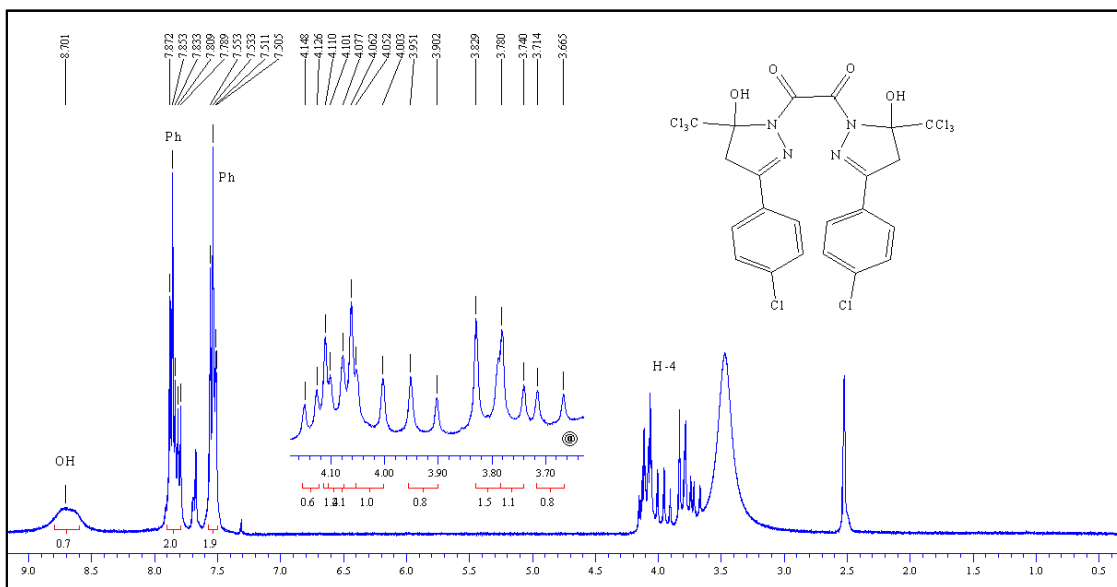


Figura 65: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8g), em $\text{DMSO-}d_6$.

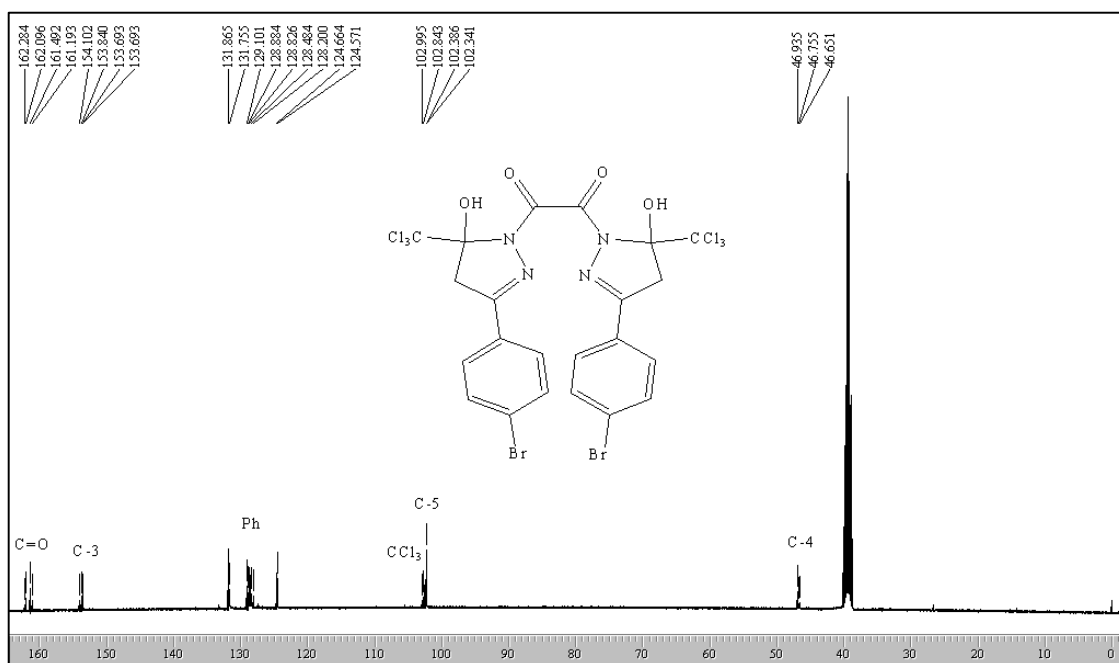
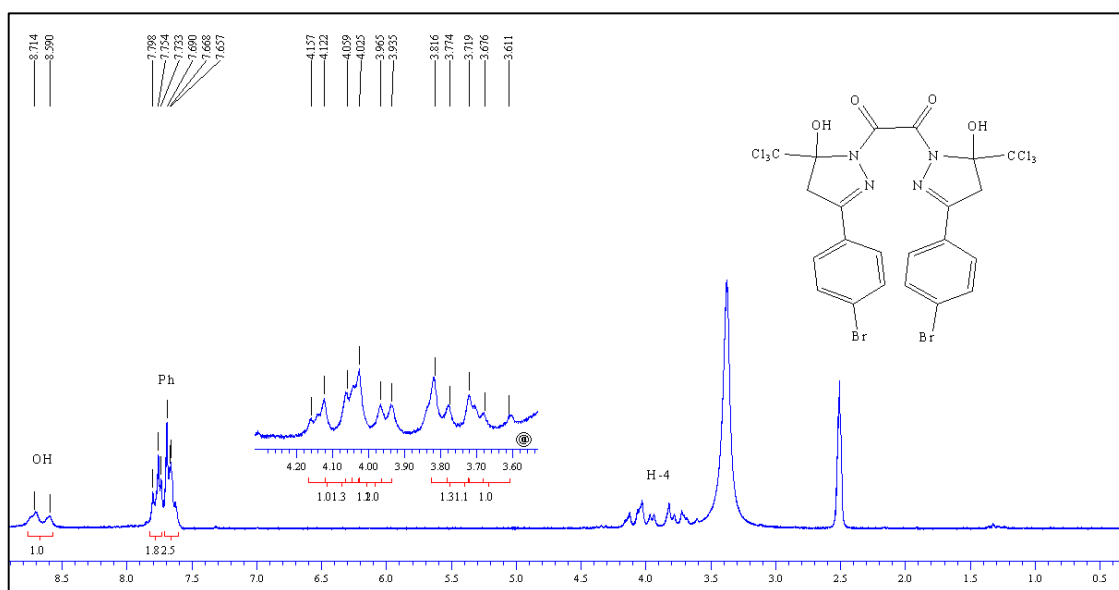


Figura 66: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (8h), em $\text{DMSO-}d_6$.

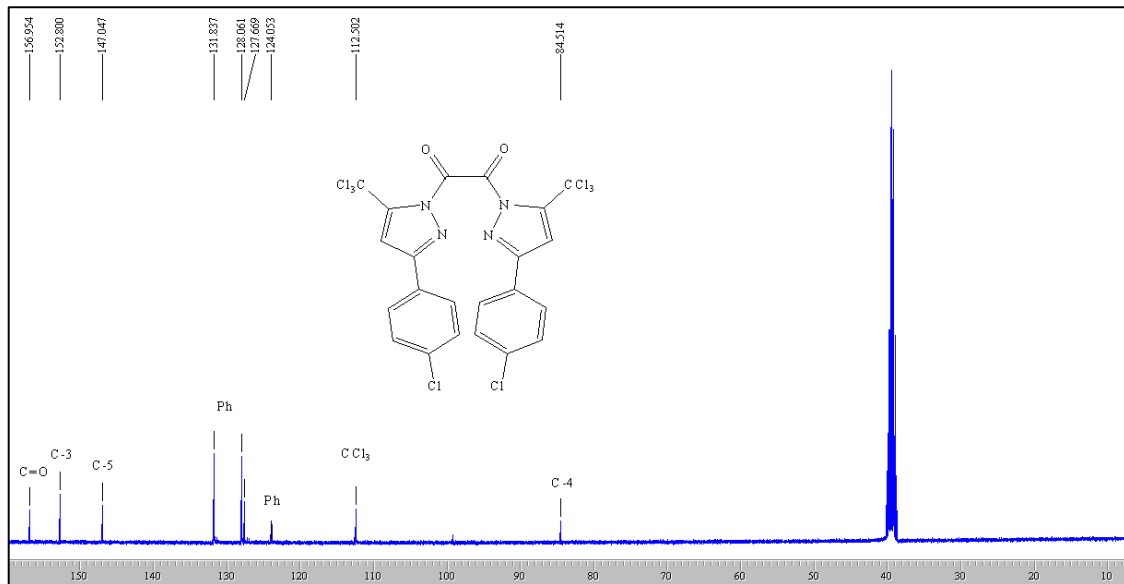
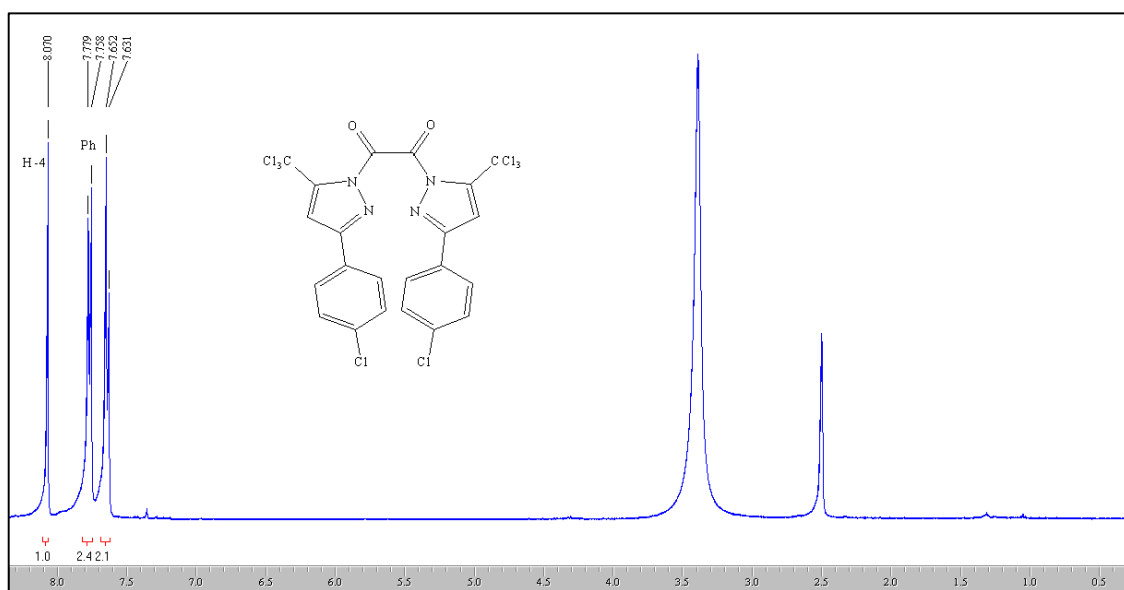


Figura 67: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**9g**), em DMSO- d_6 .

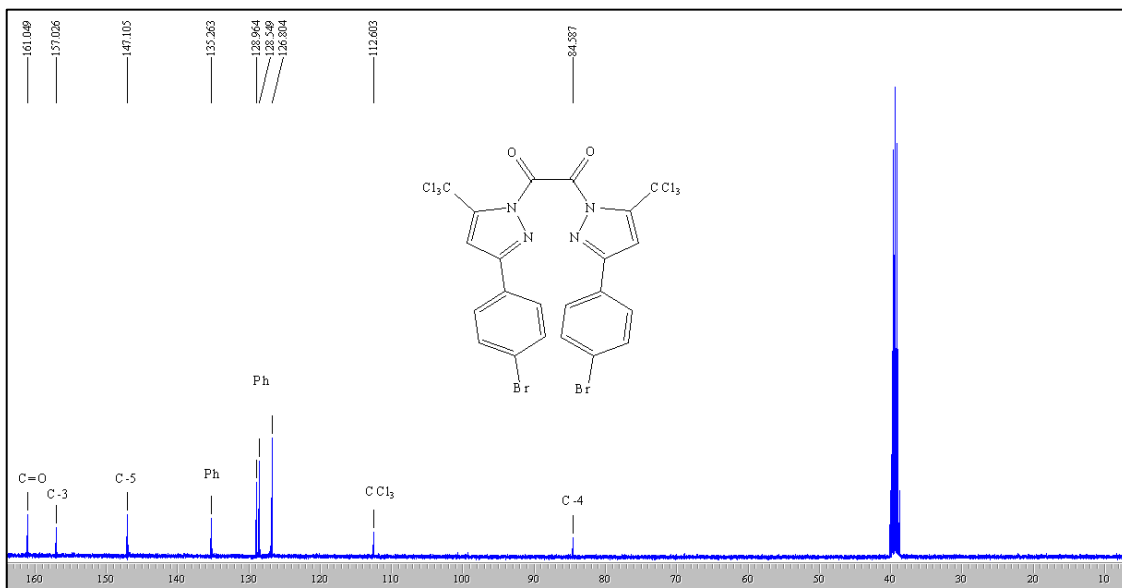
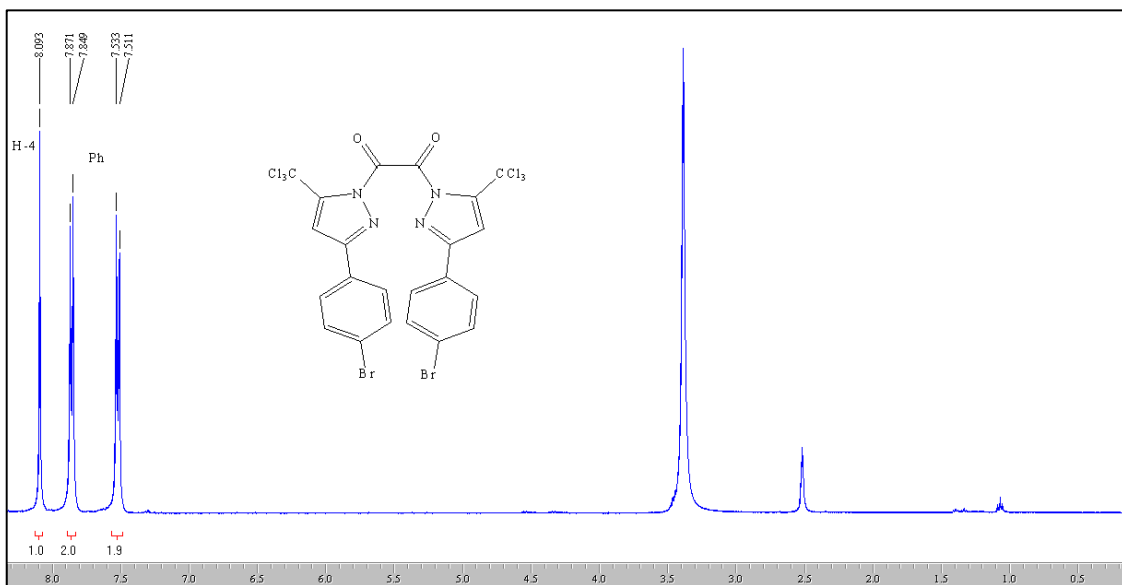


Figura 68: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (9h), em $\text{DMSO-}d_6$.

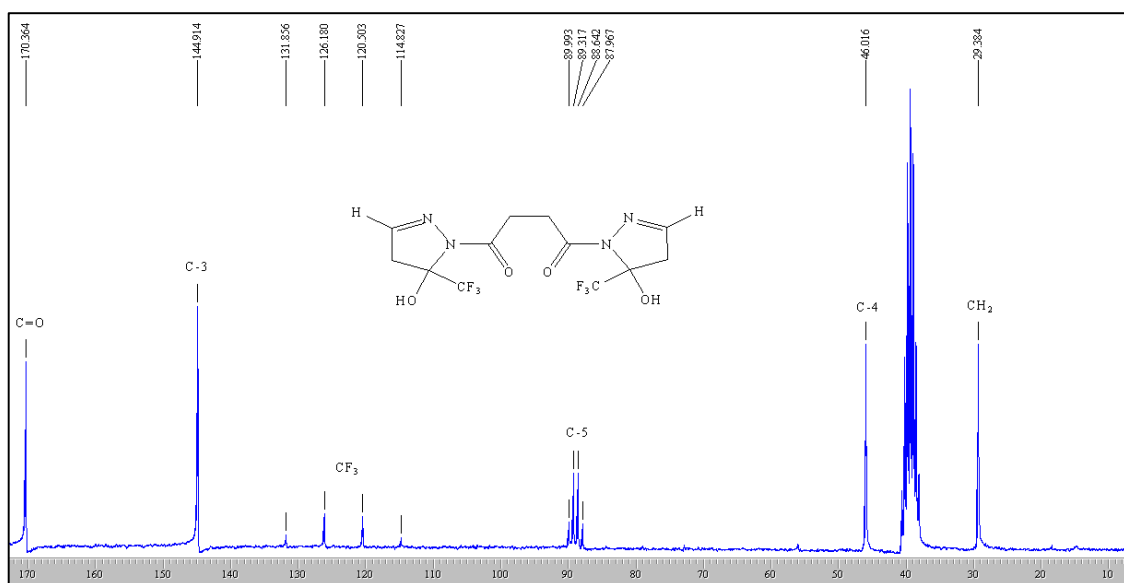
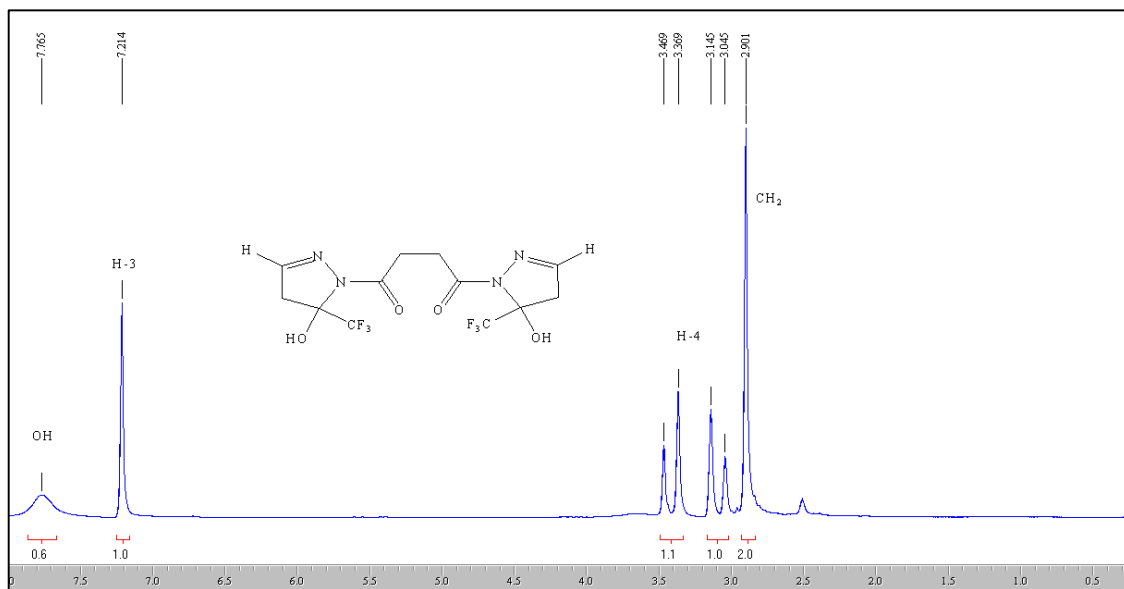


Figura 69: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (10a), em $\text{DMSO-}d_6$.

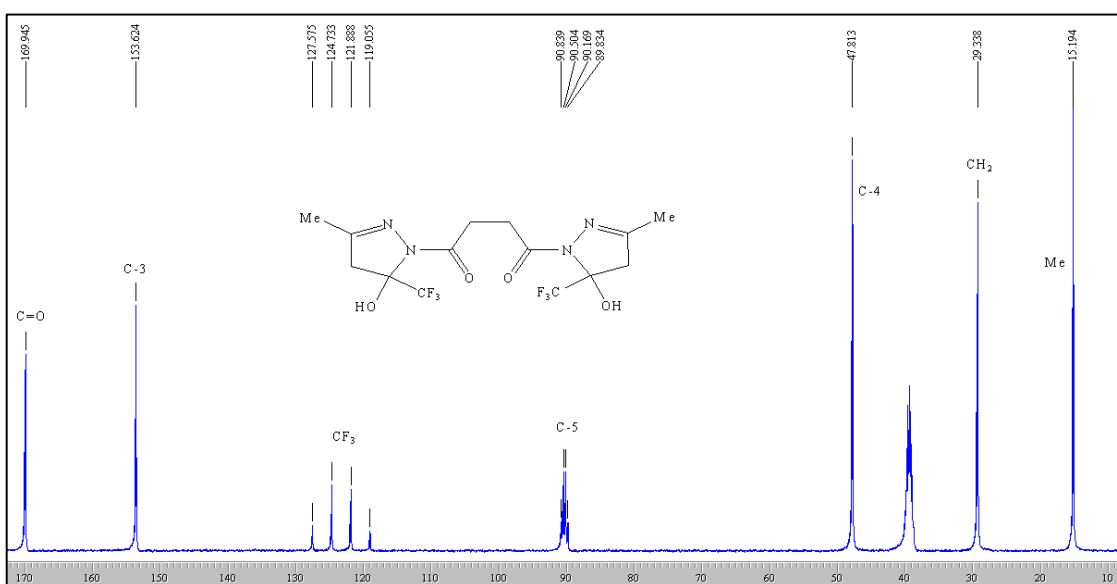
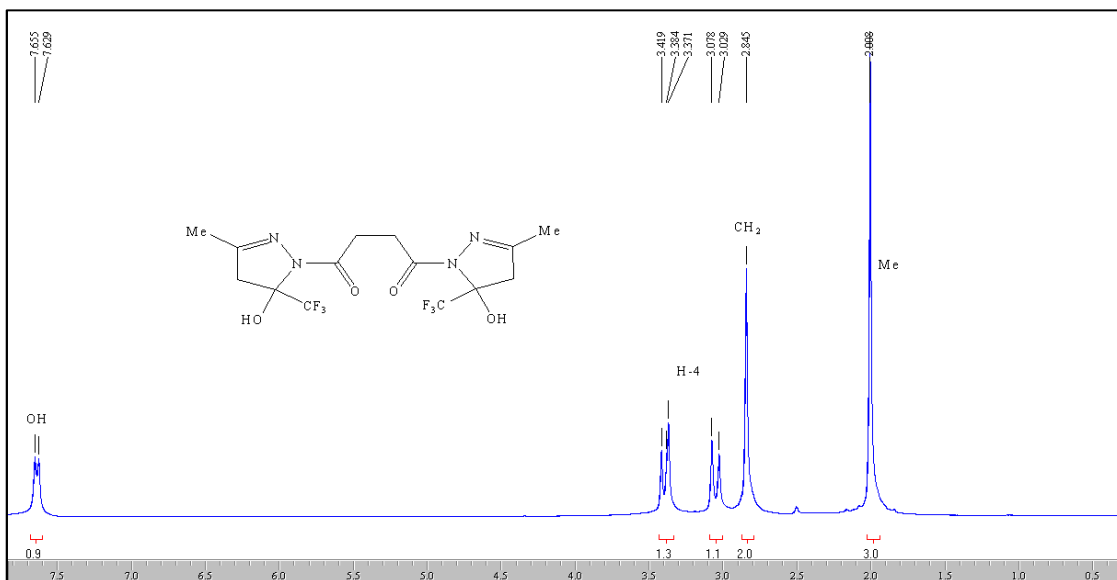


Figura 70: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**10b**), em $\text{DMSO}-d_6$.

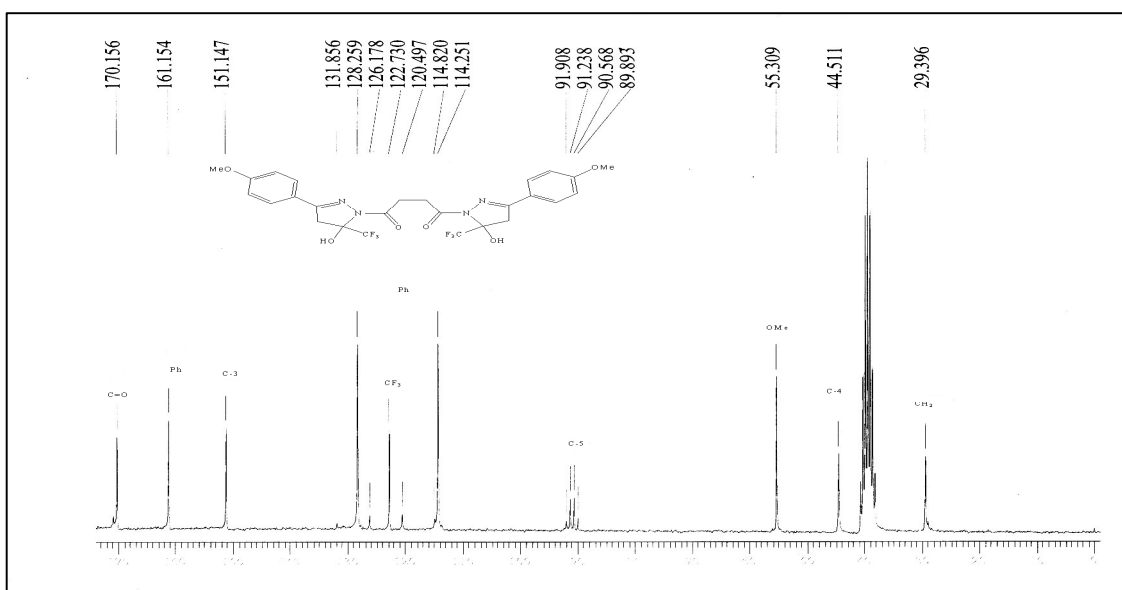
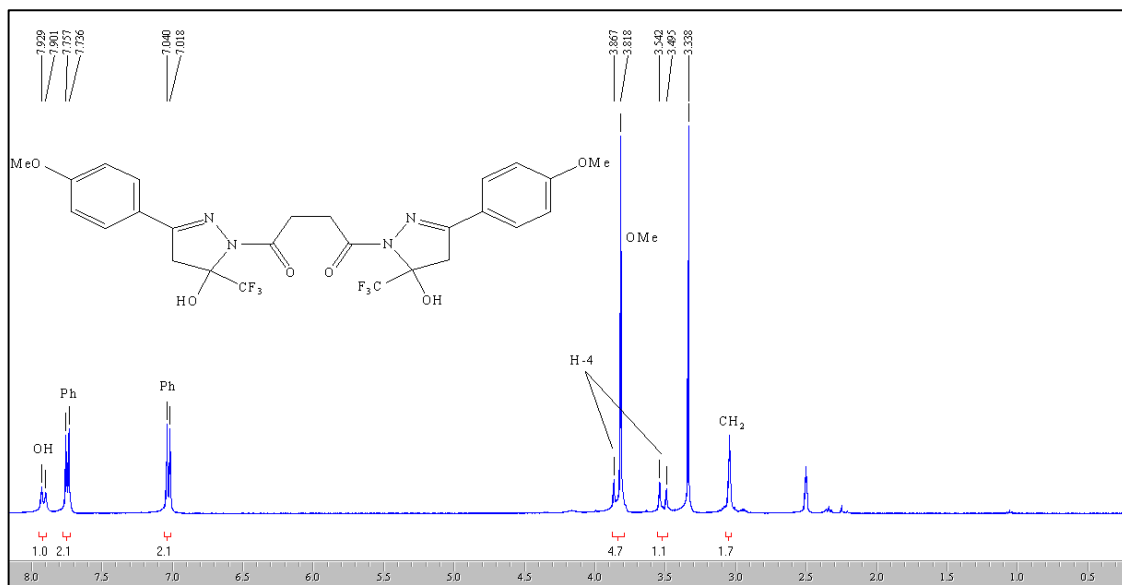


Figura 71: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**10e**), em DMSO- d_6 .

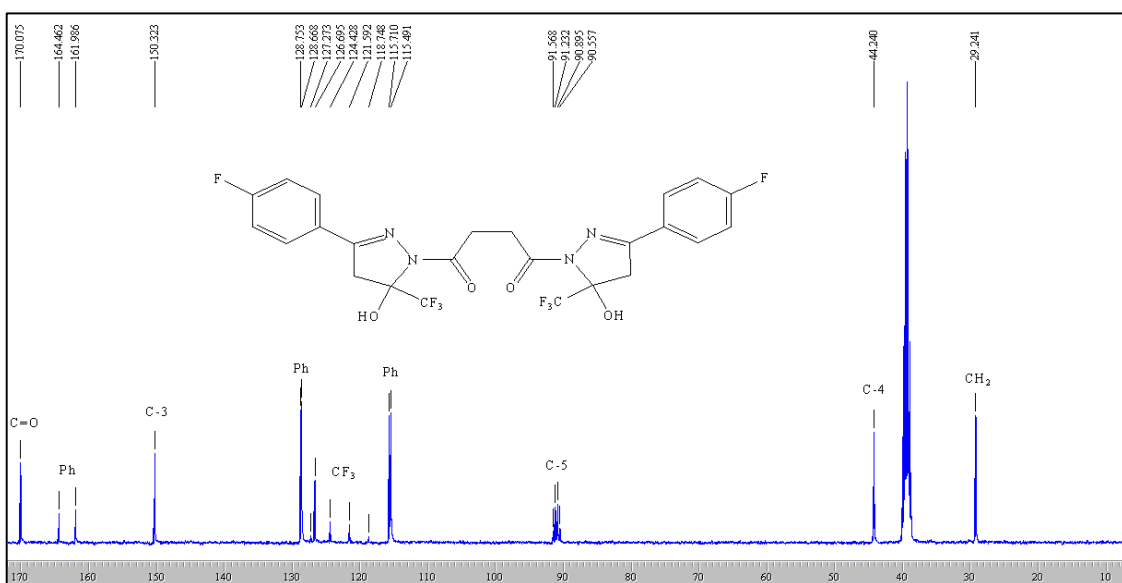
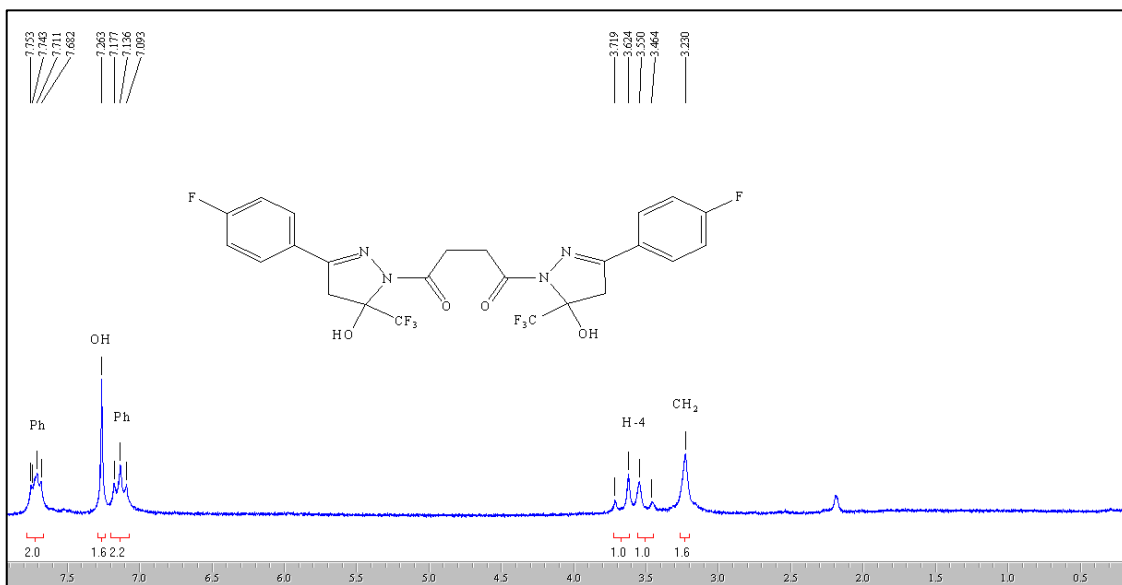


Figura 72: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto **(10f)**, em $\text{DMSO-}d_6$.

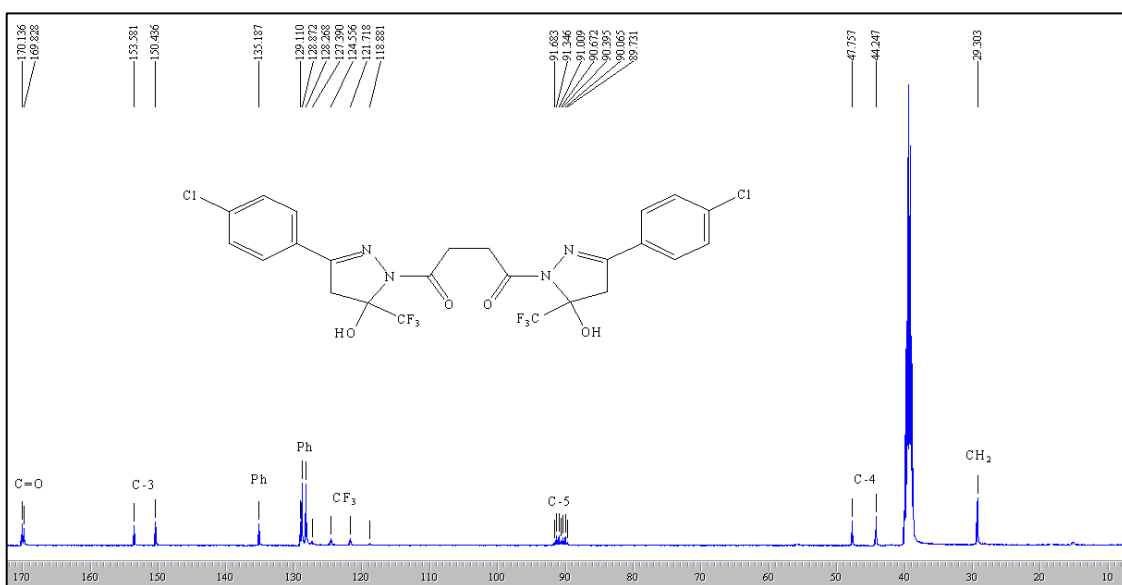
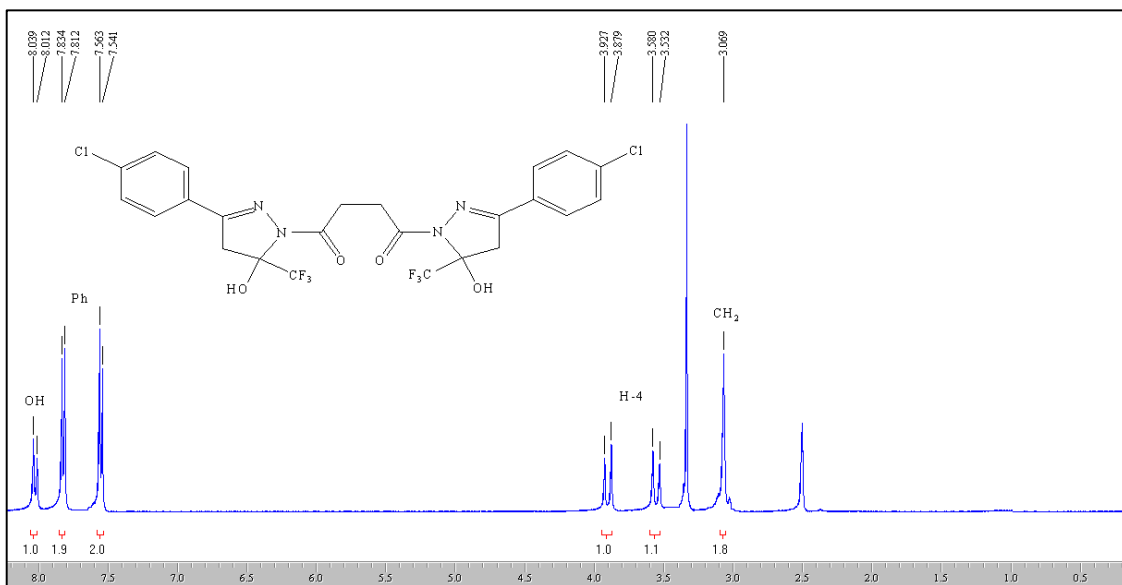


Figura 73: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (10g), em DMSO-*d*₆.

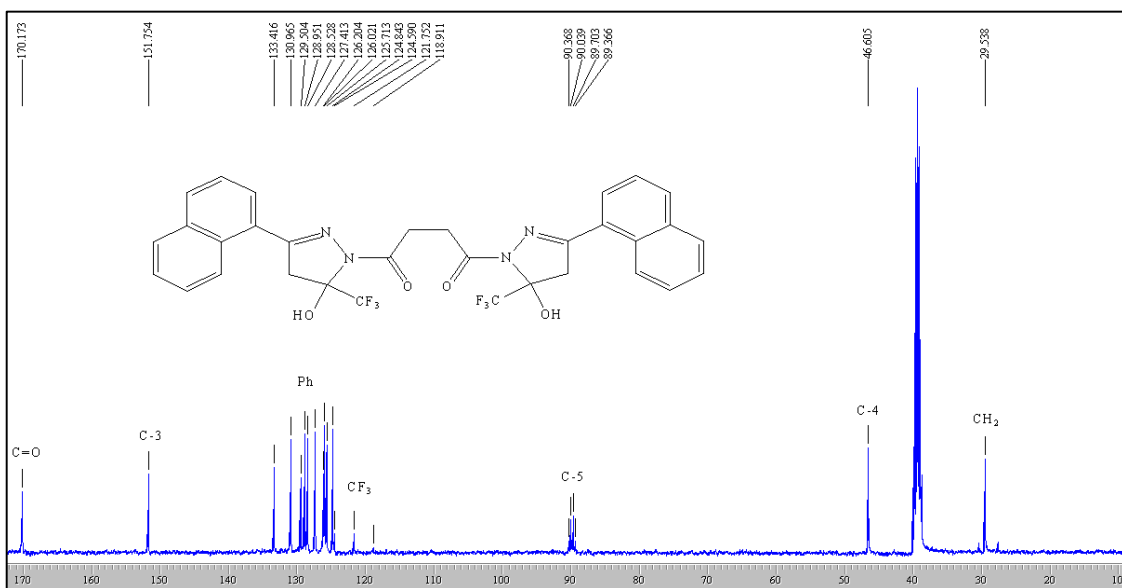
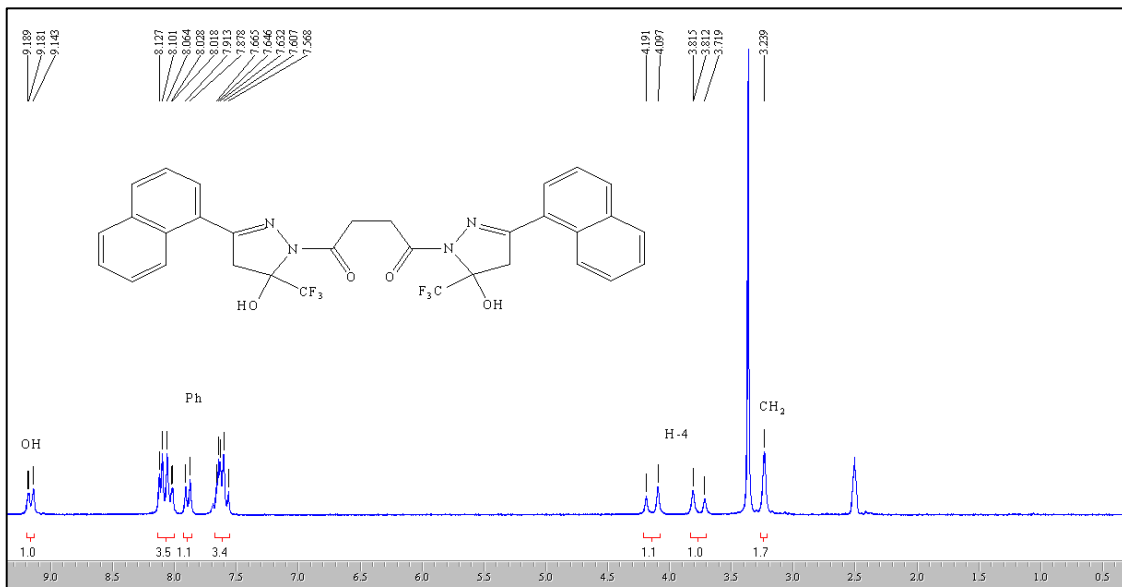


Figura 74: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (10k), em DMSO-*d*₆.

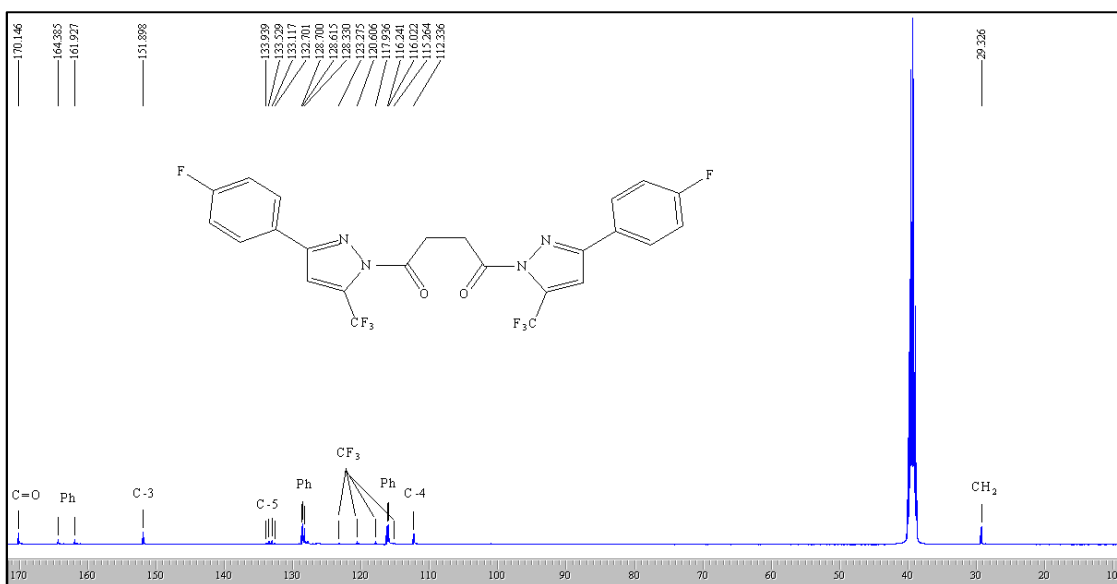
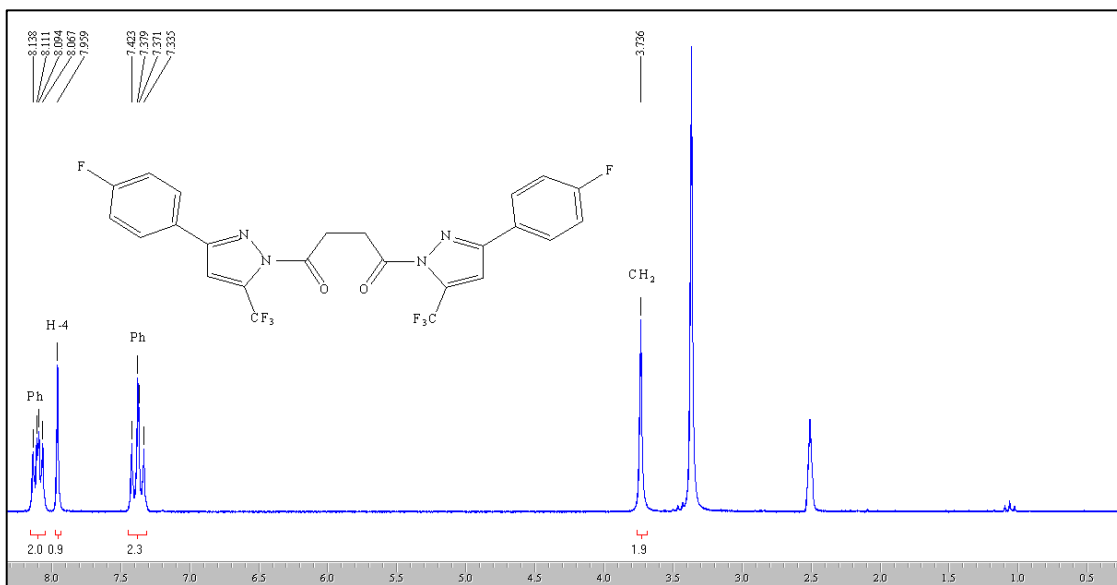


Figura 76: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (11f), em DMSO-*d*₆.

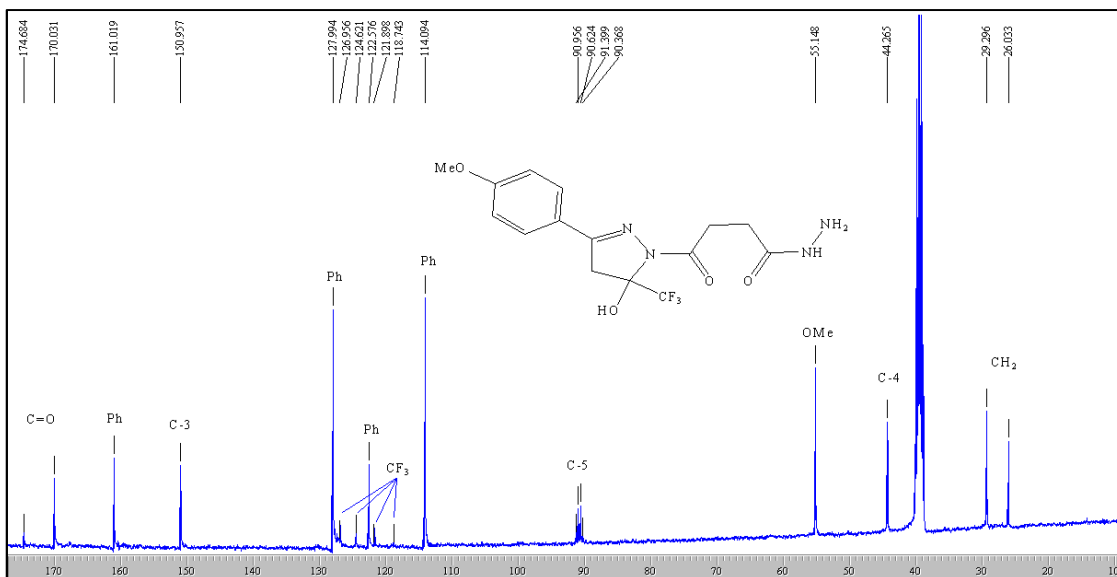
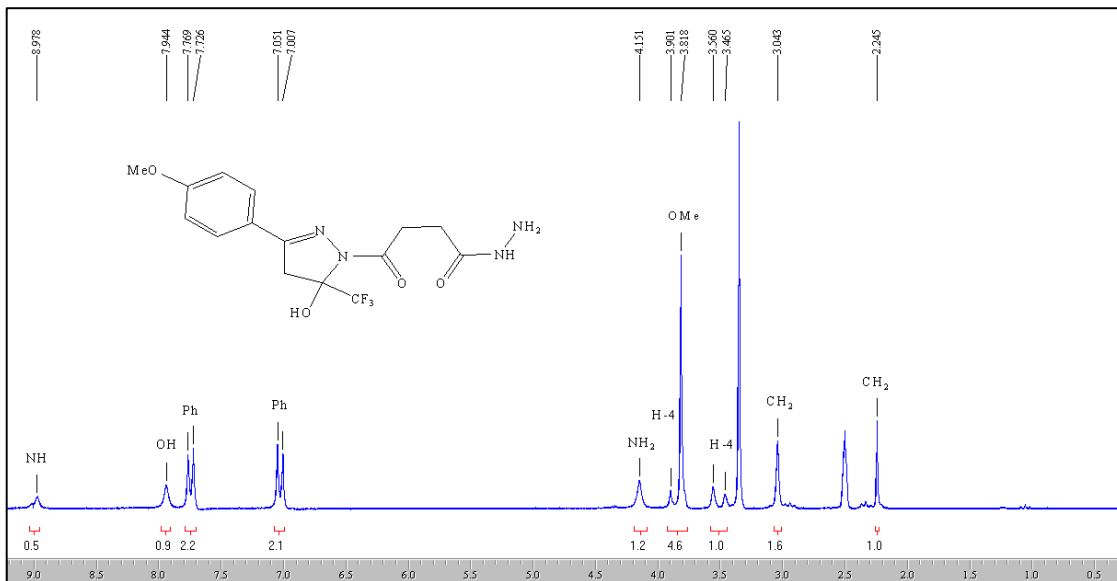


Figura 77: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (12e), em $\text{DMSO-}d_6$.

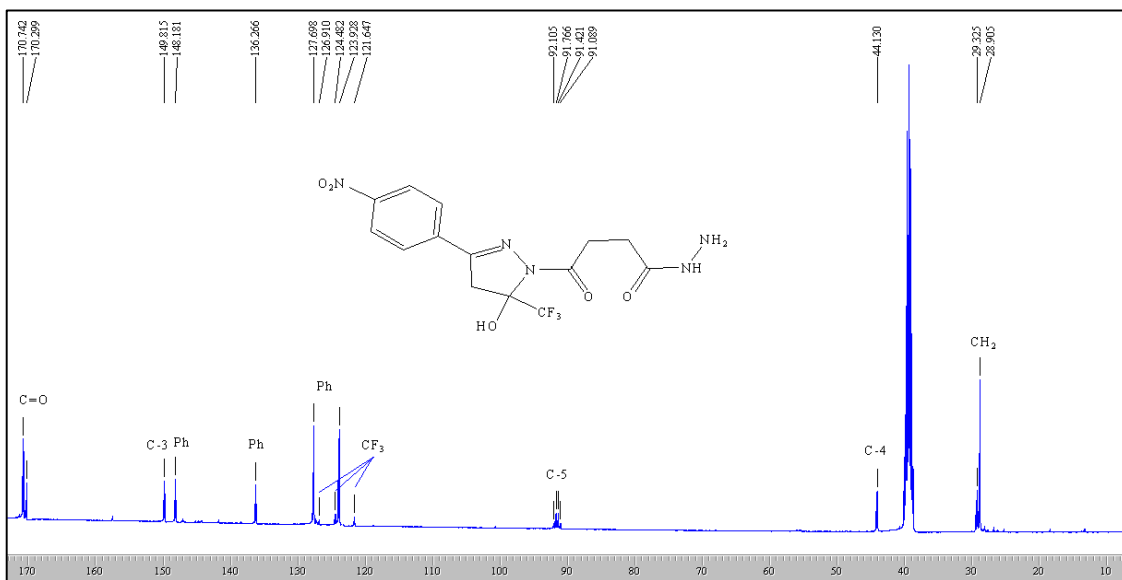
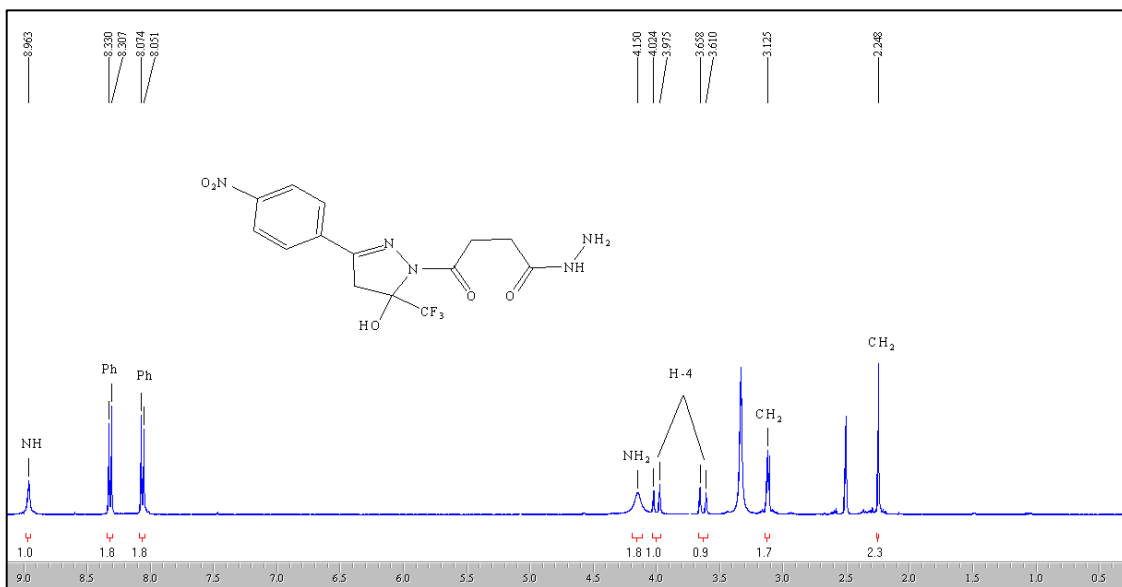


Figura 78: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (12i), em $\text{DMSO-}d_6$.

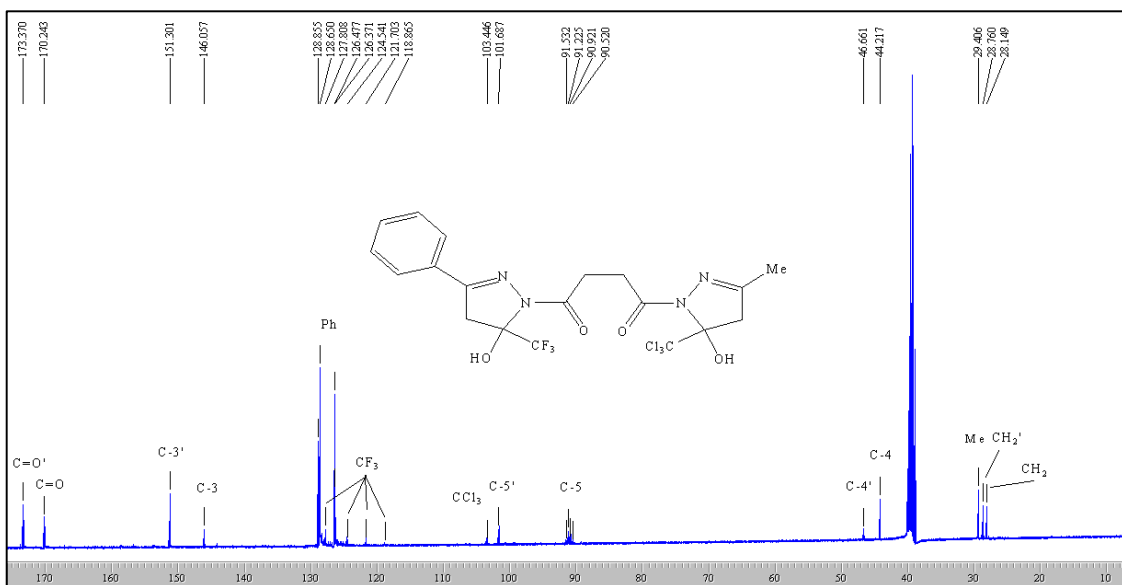
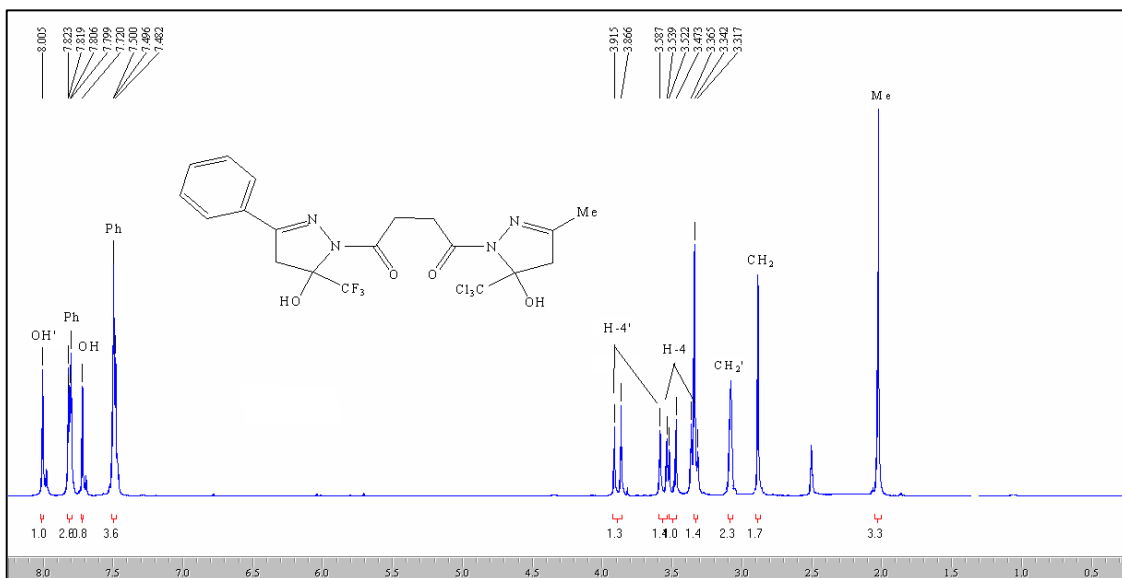


Figura 79: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (13b), em DMSO-*d*₆.

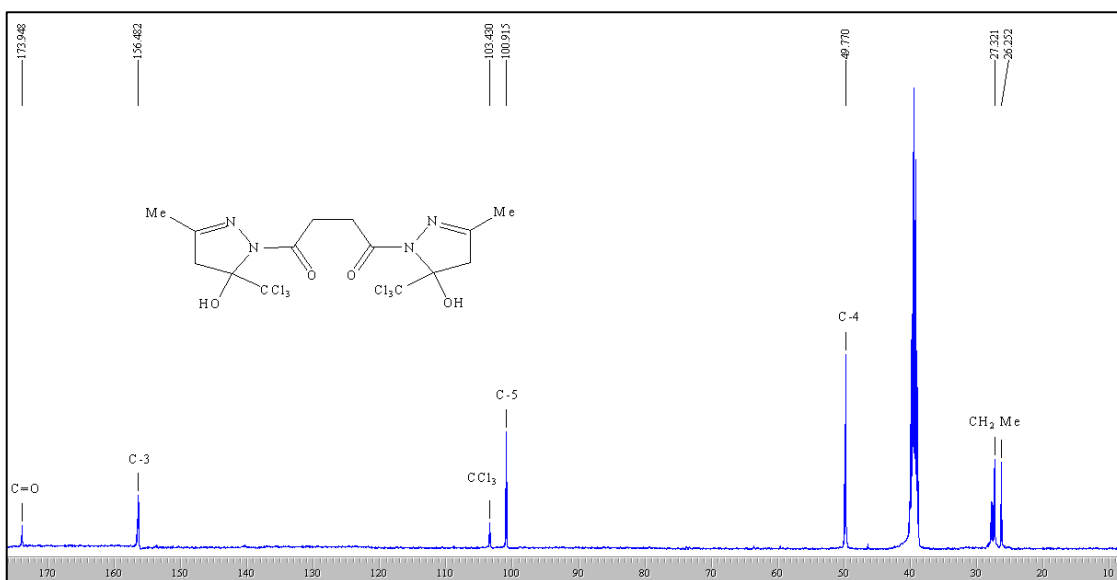
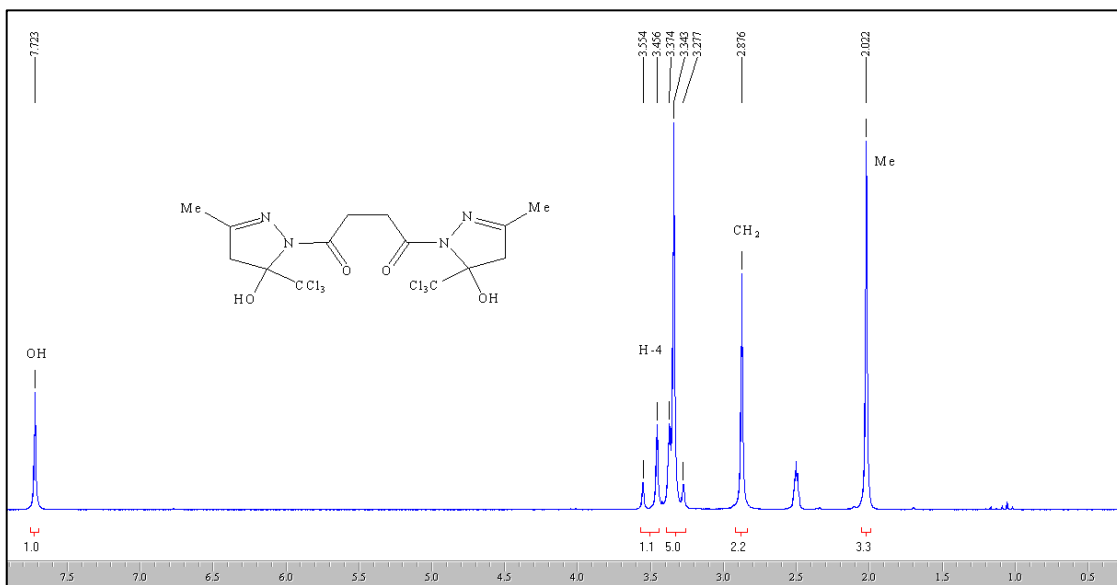


Figura 80: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto **(14b)**, em $\text{DMSO-}d_6$.

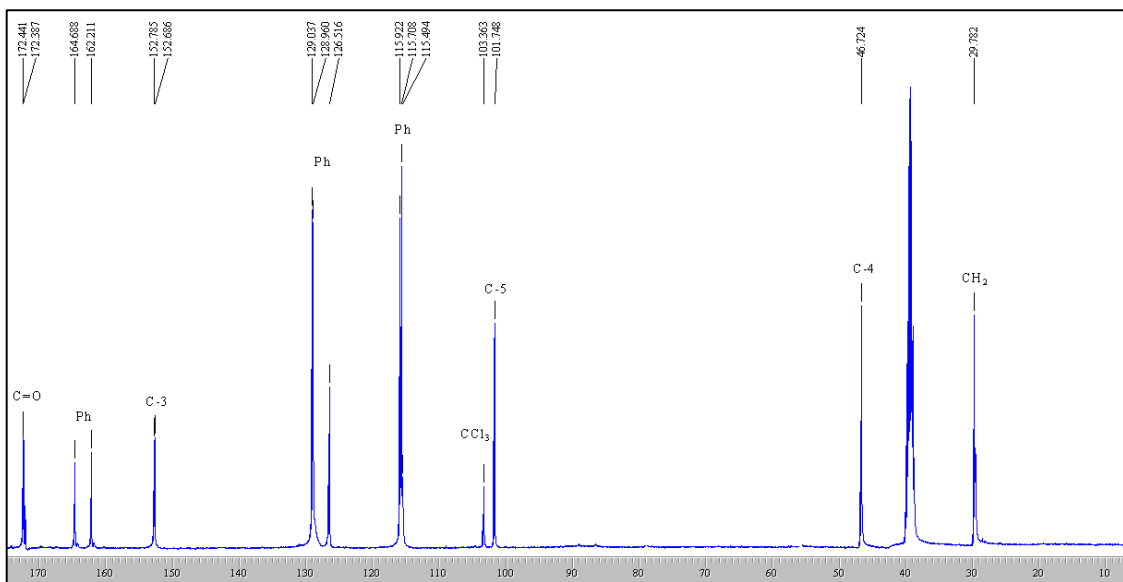
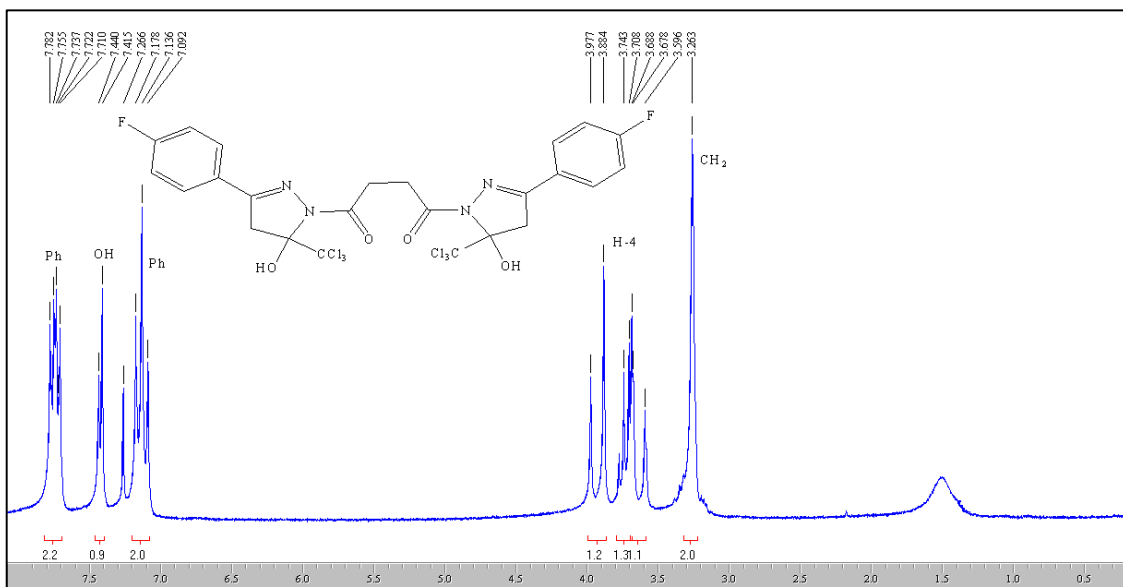


Figura 81: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**14f**), em DMSO-*d*₆.

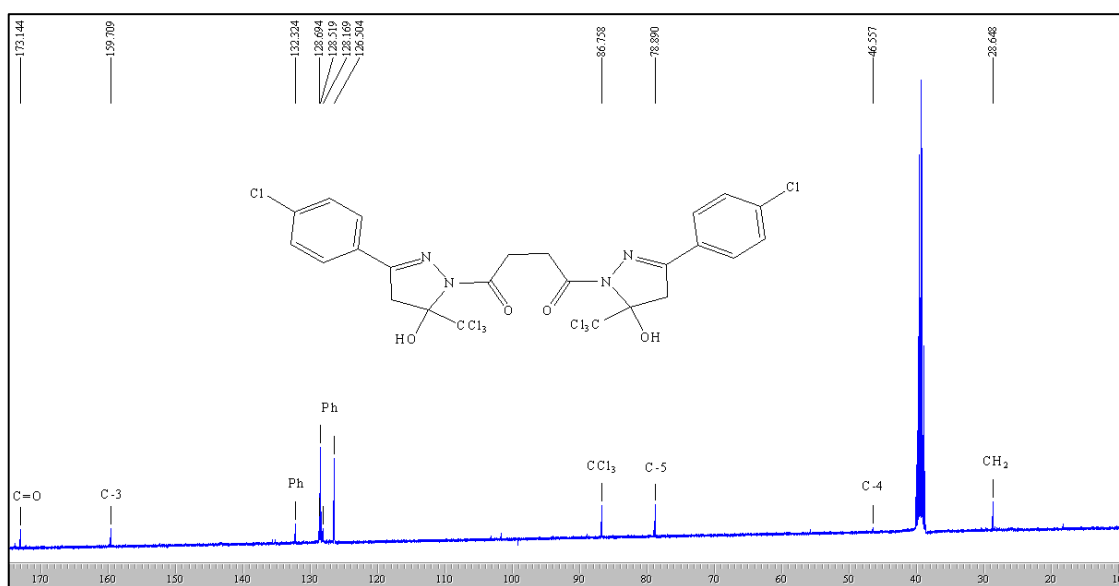
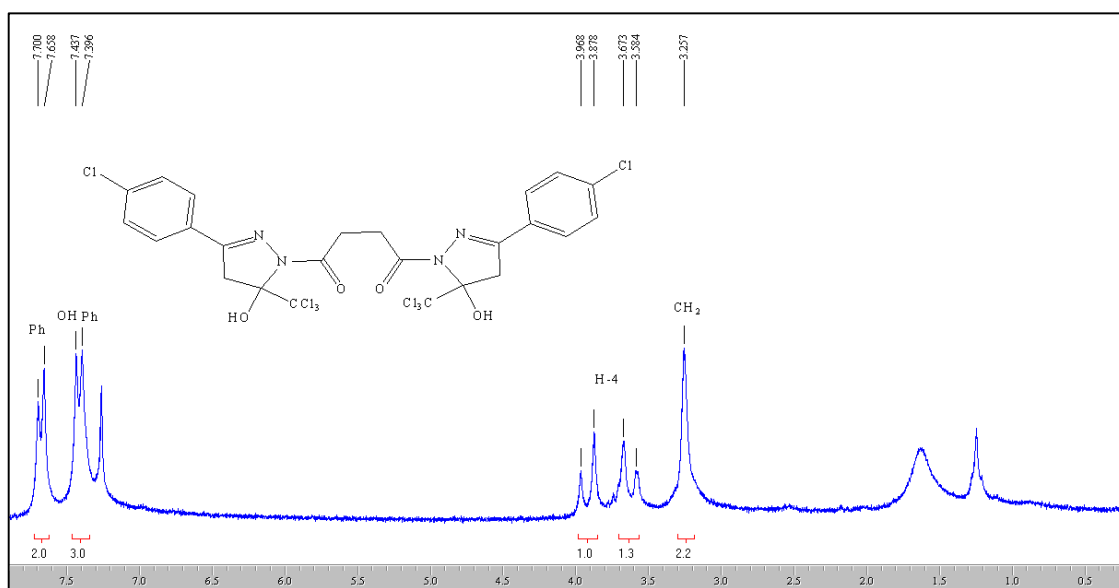


Figura 82: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**14g**), em $\text{DMSO-}d_6$.

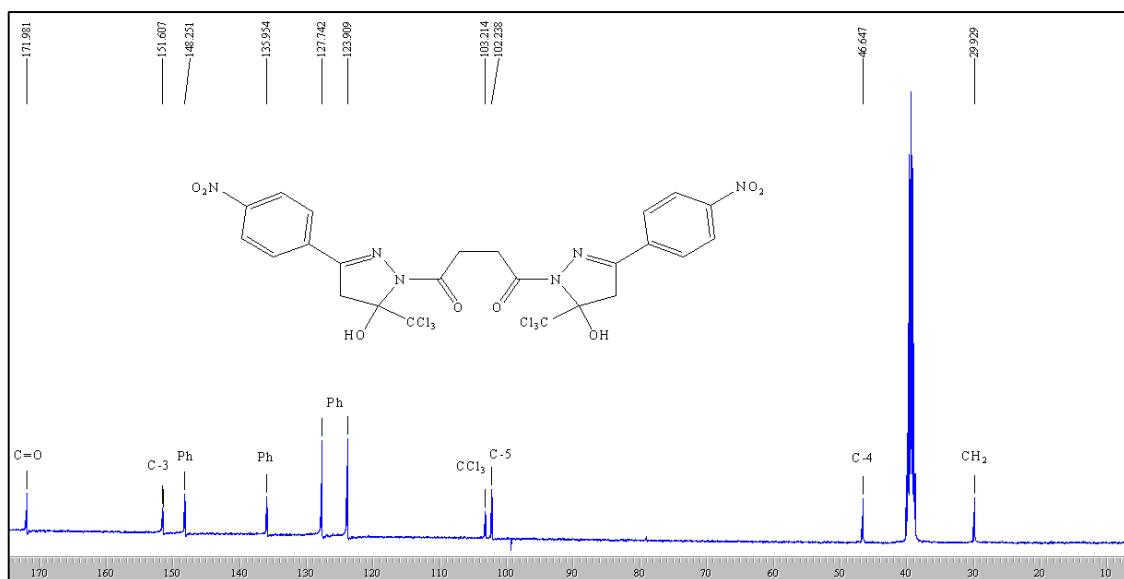
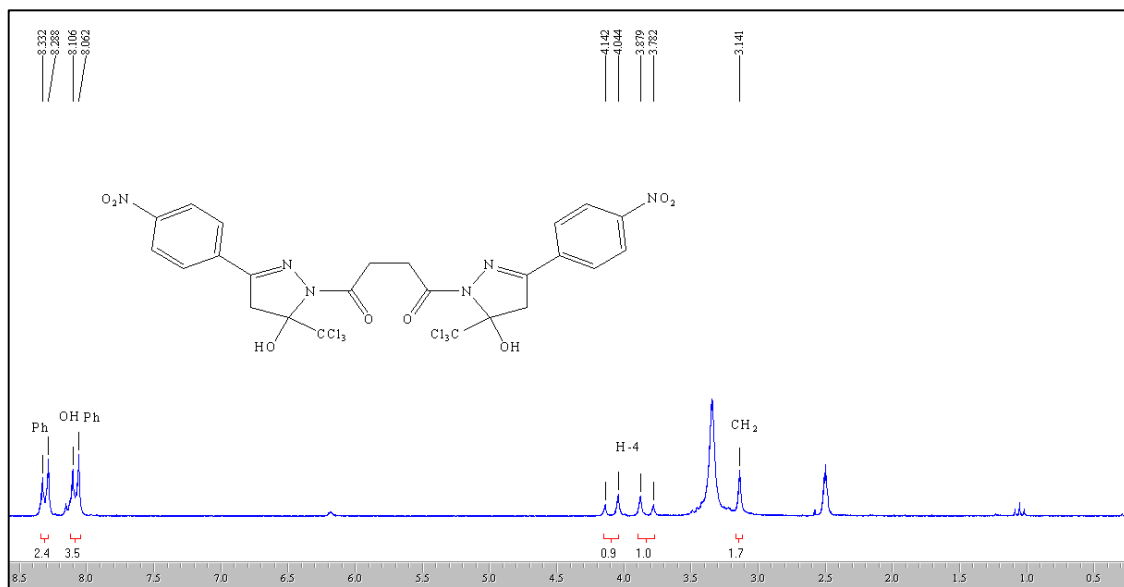


Figura 83: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (14i), em $\text{DMSO}-d_6$.

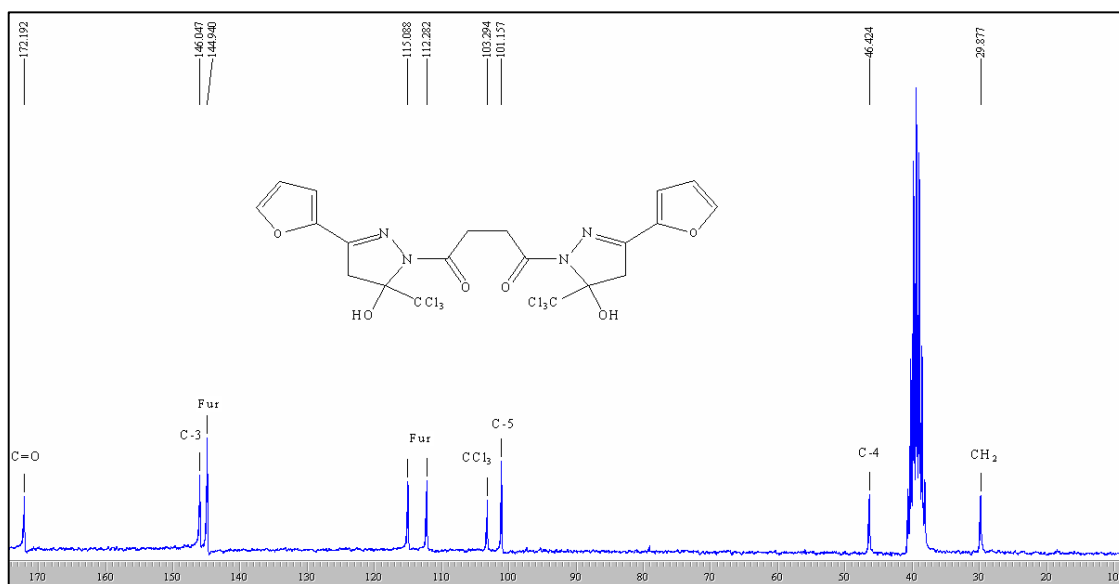
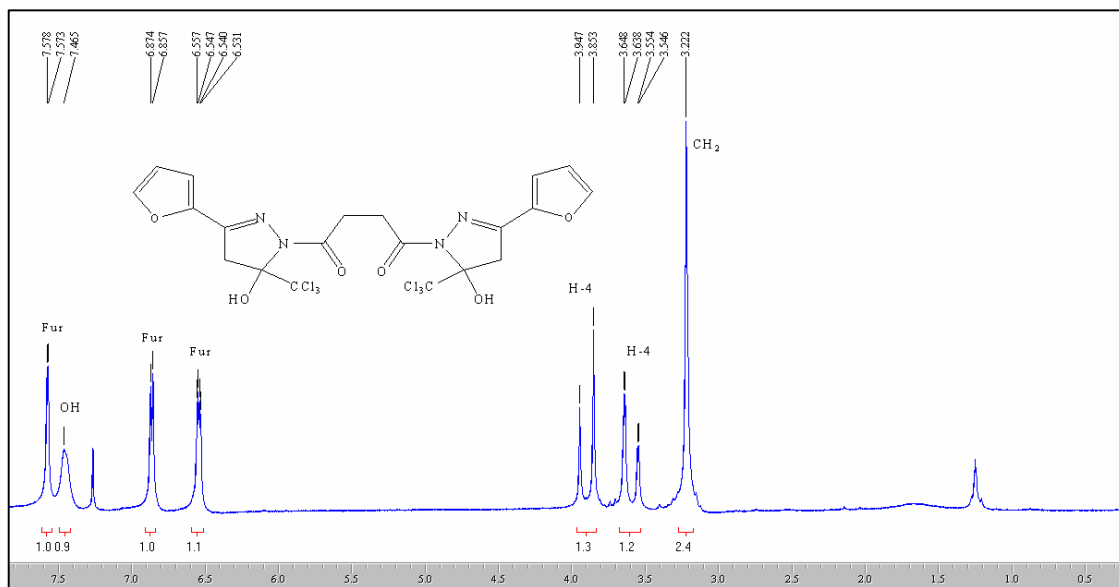


Figura 84: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto **(14I)**, em DMSO-*d*₆.

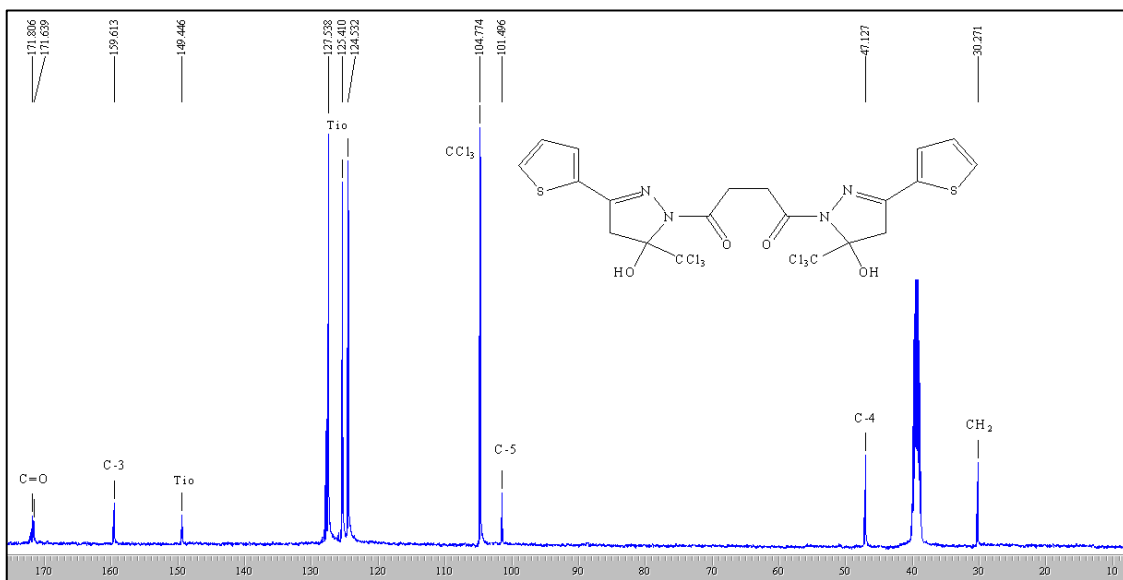
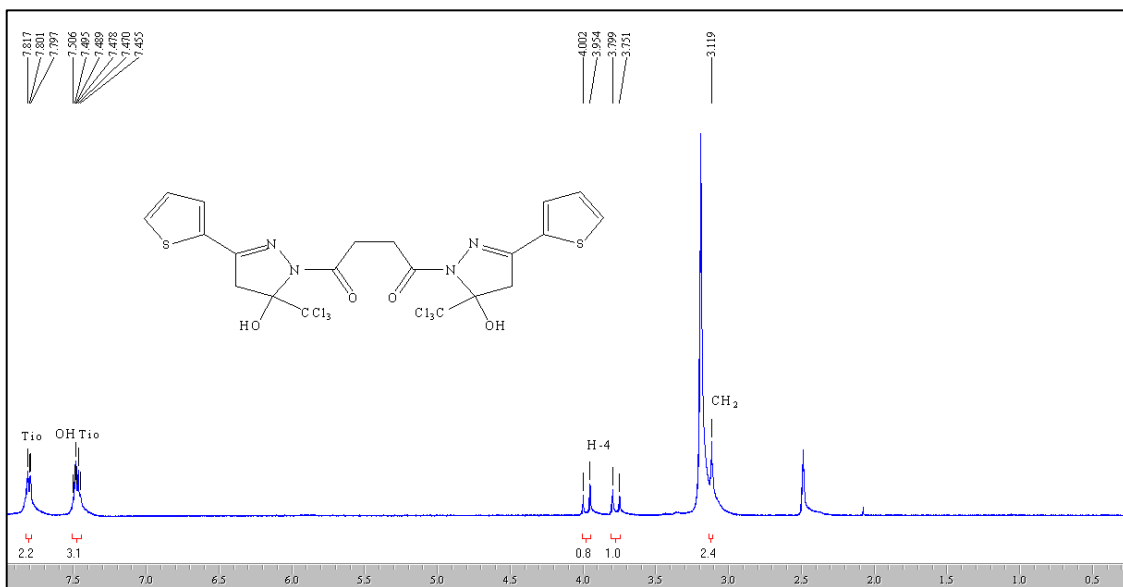


Figura 85: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**14m**), em DMSO-*d*₆.

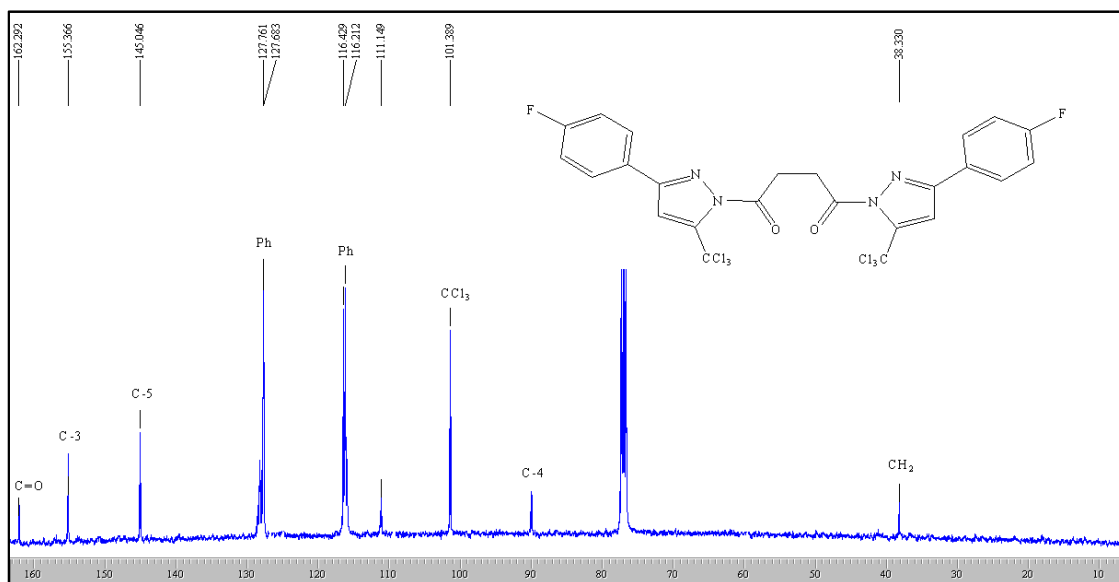
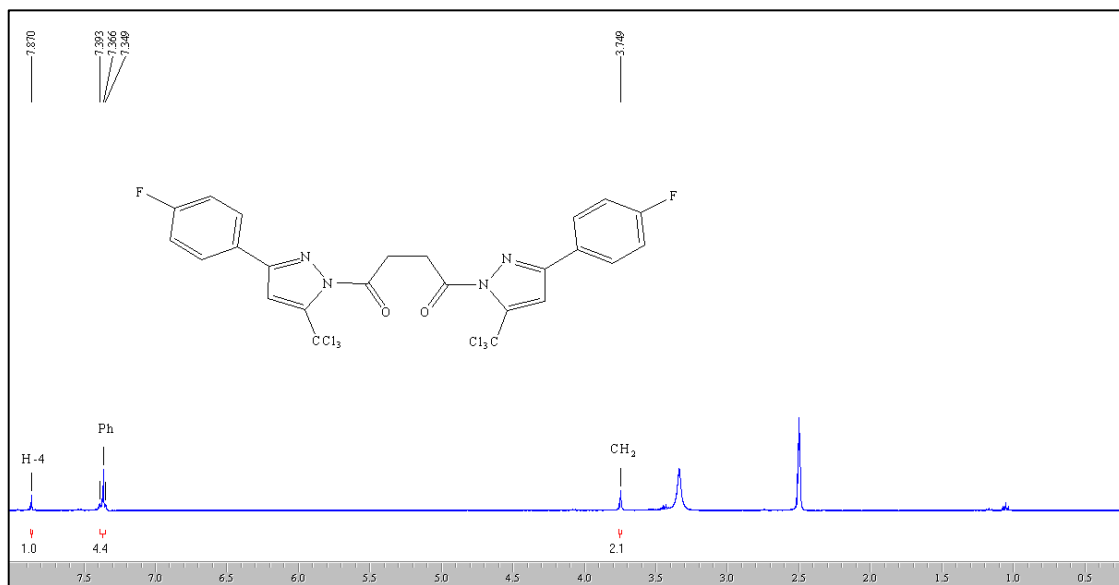


Figura 86: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**15f**), em $\text{DMSO}-d_6$.

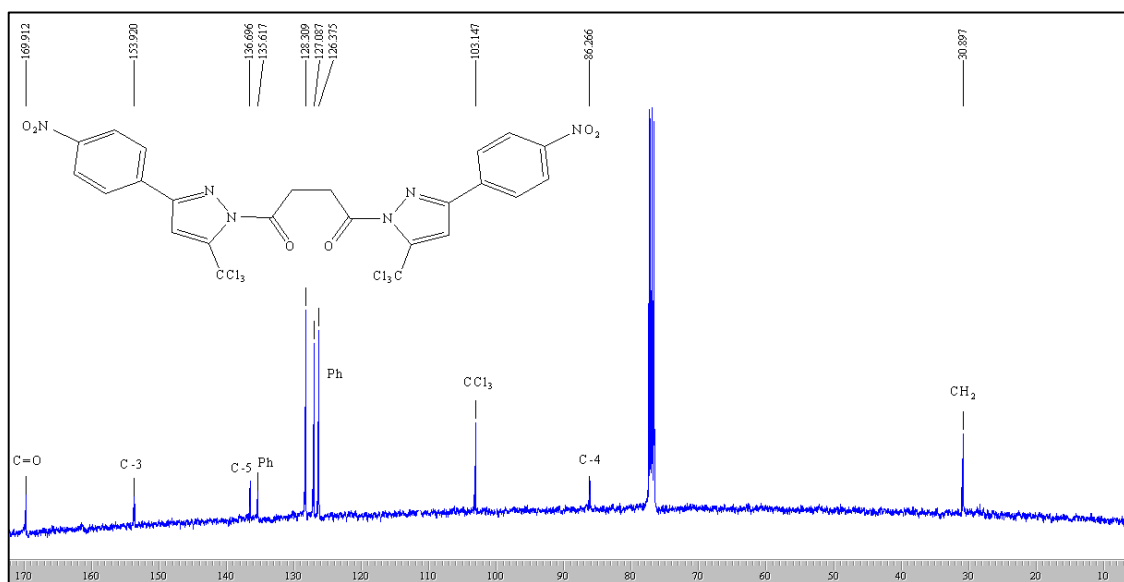
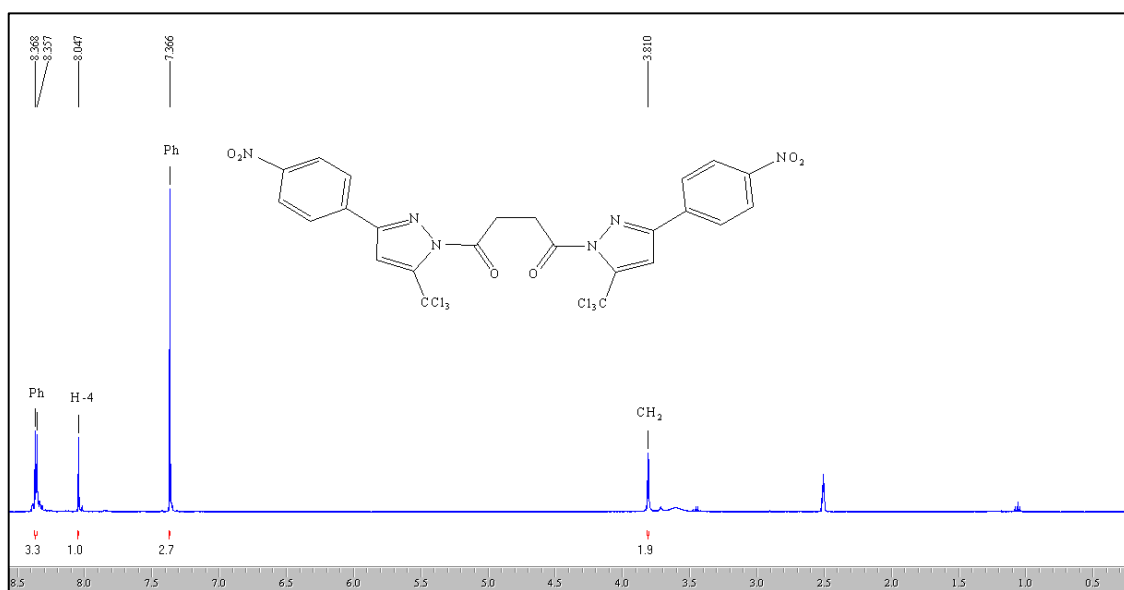


Figura 87: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (15i), em $\text{DMSO}-d_6$.

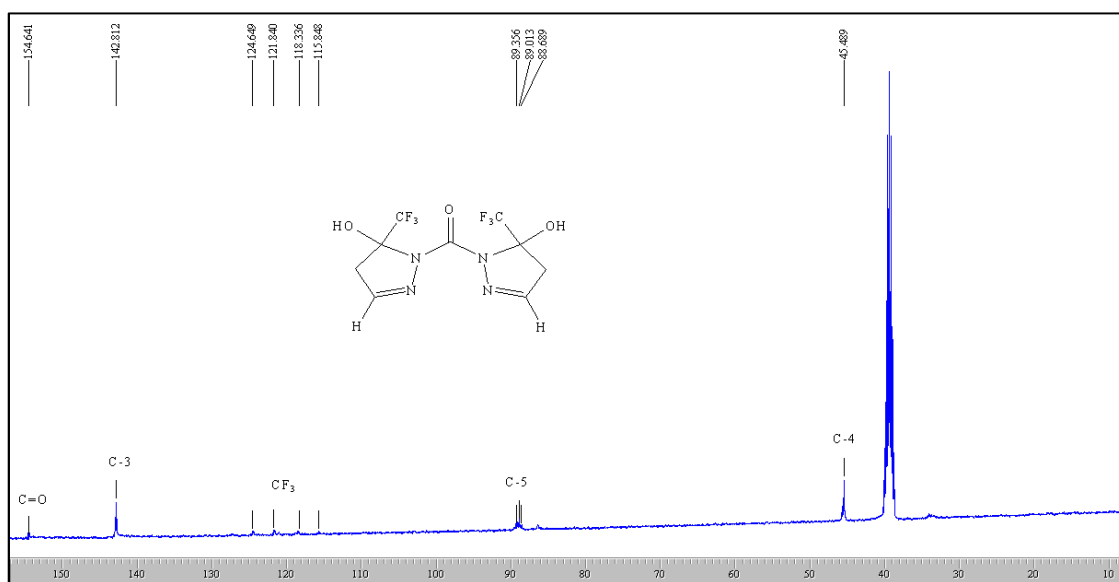
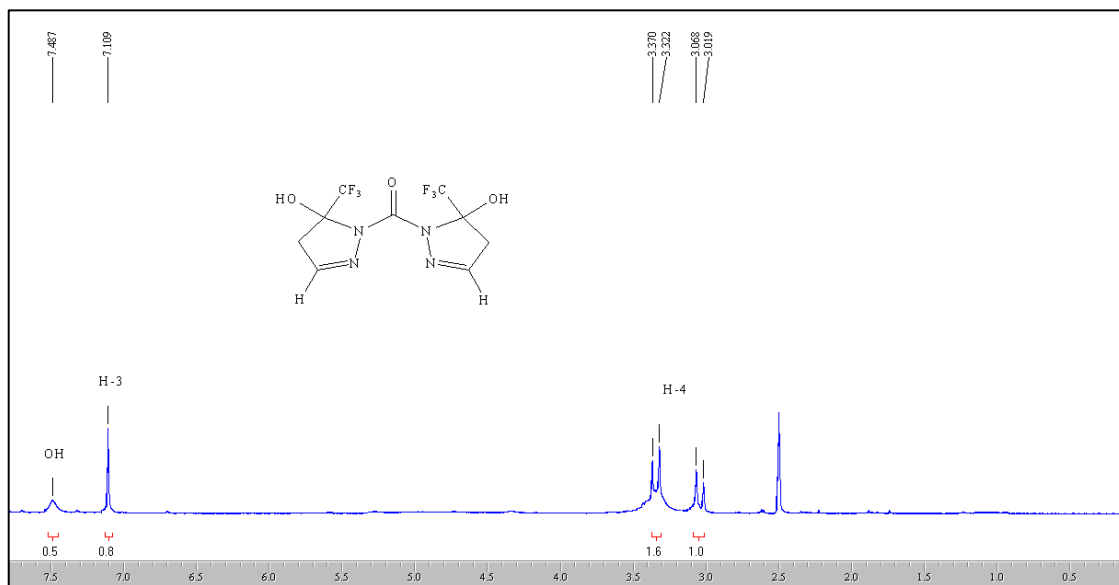


Figura 88: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**16a**), em DMSO-*d*₆.

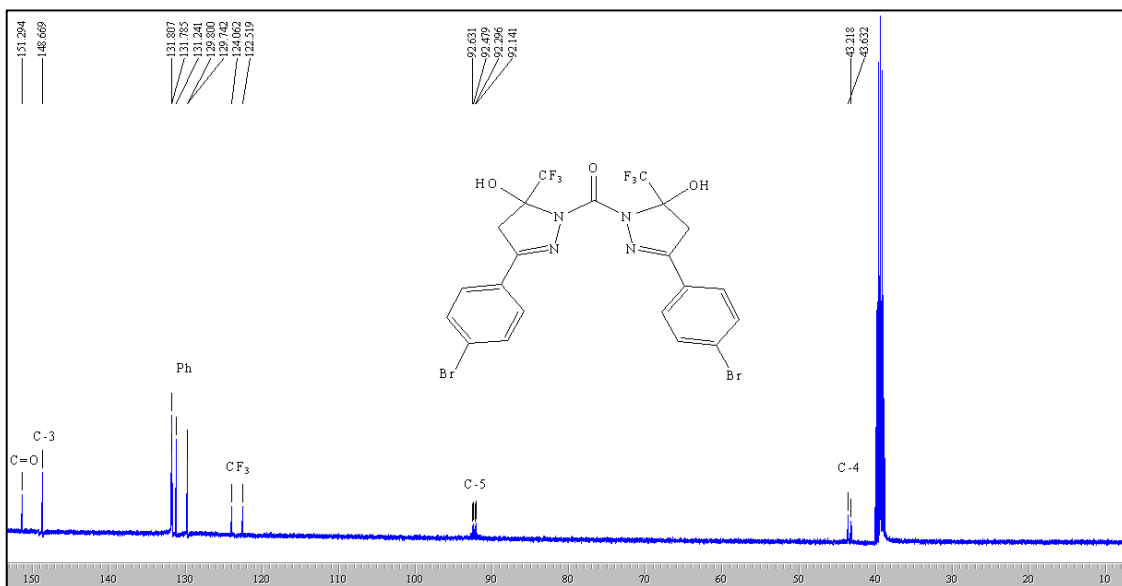
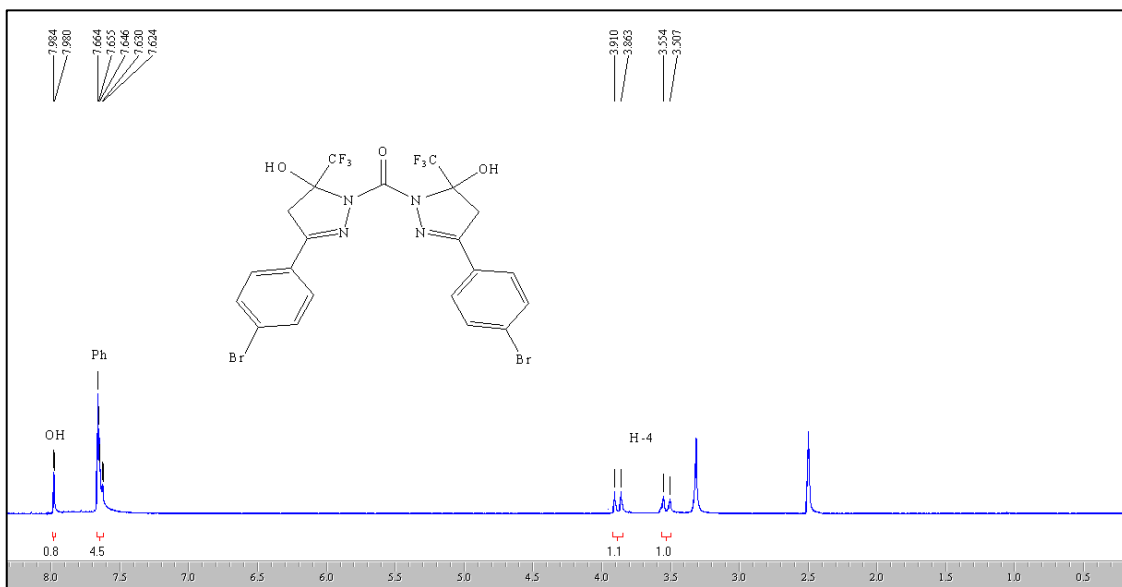


Figura 89: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**16h**), em DMSO-*d*₆.

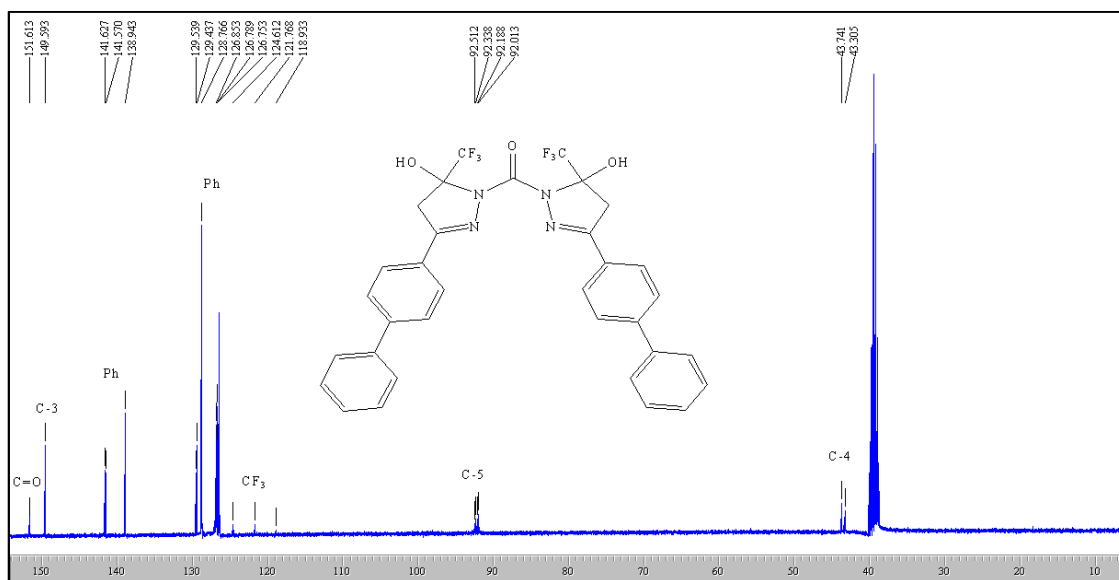
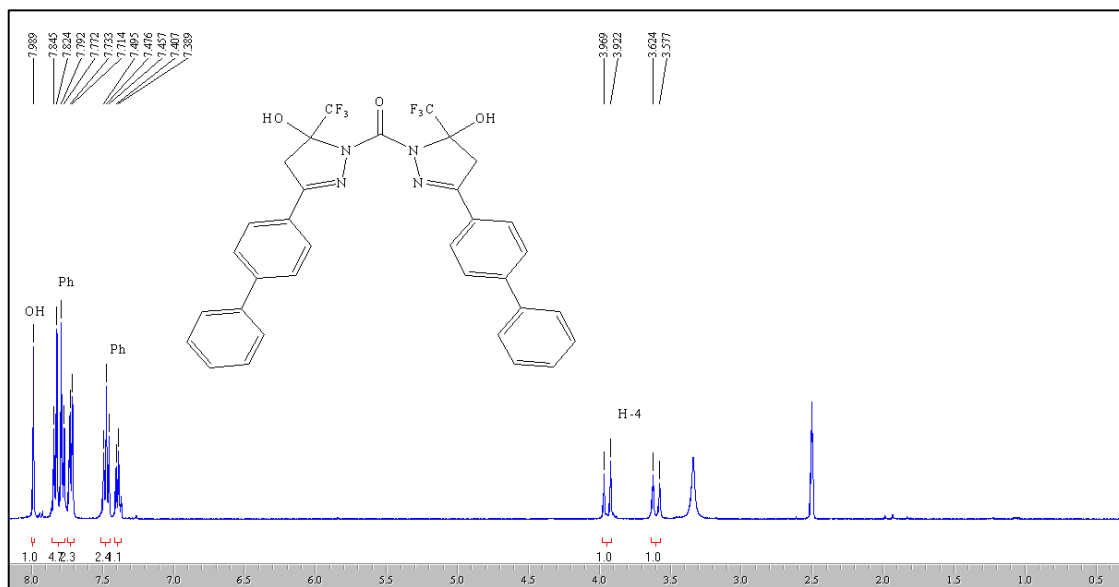


Figura 90: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**16j**), em DMSO-*d*₆.

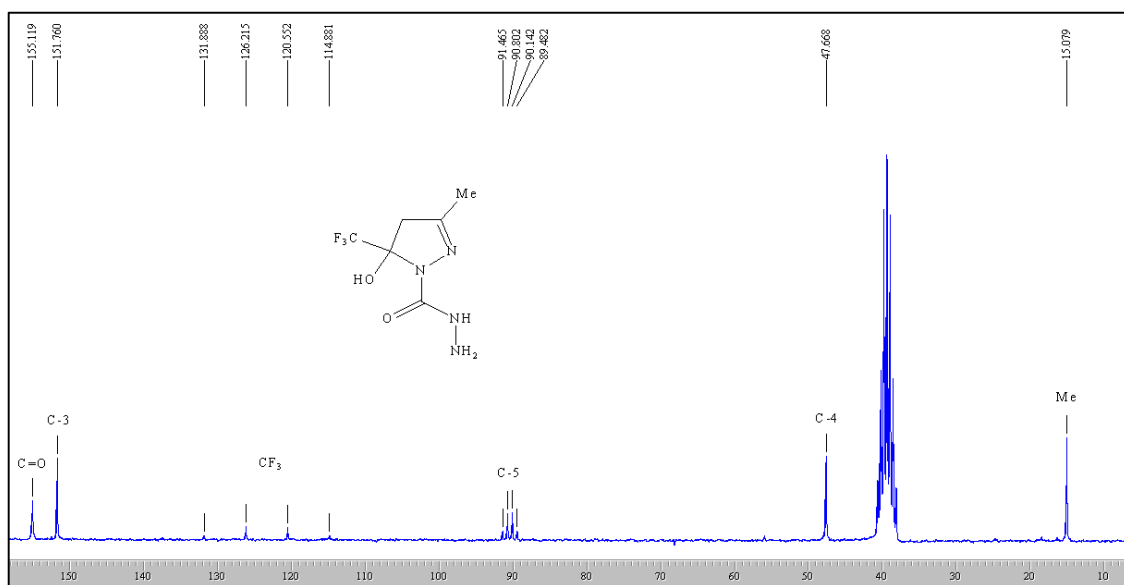
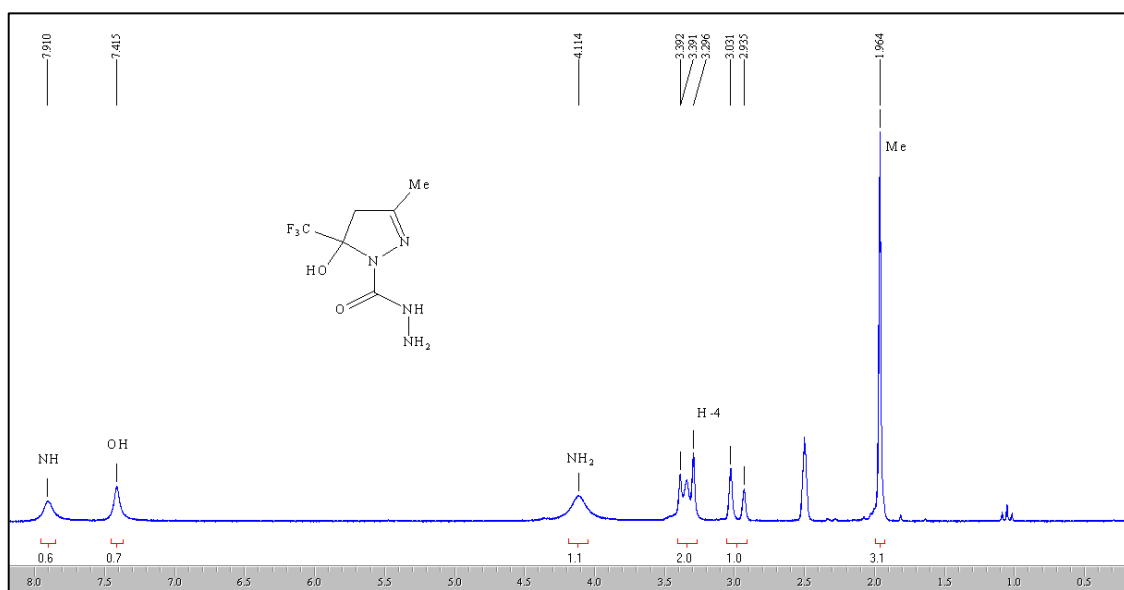


Figura 91: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (18b), em $\text{DMSO-}d_6$.

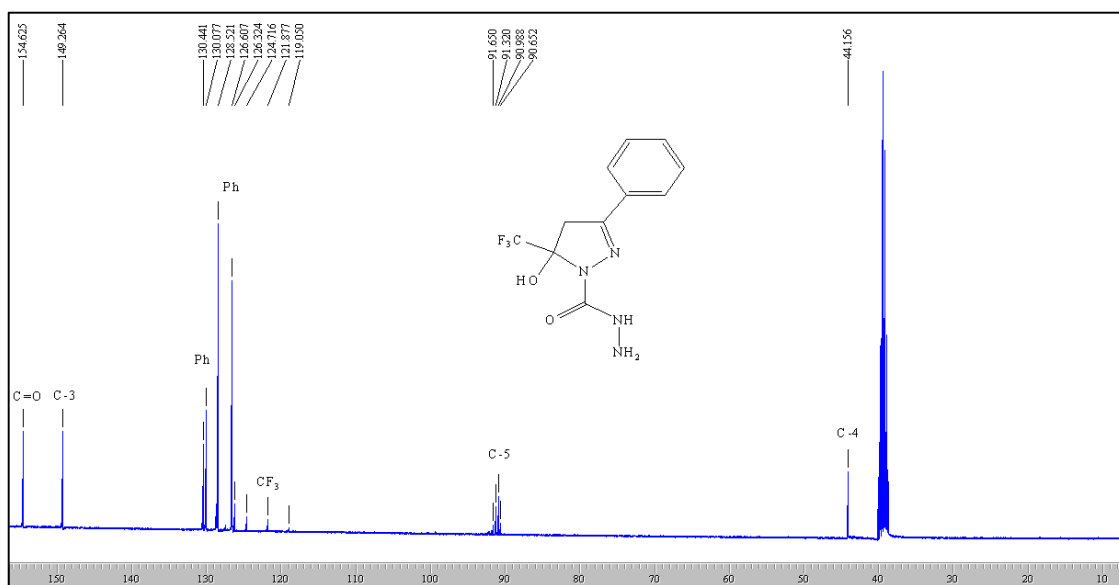
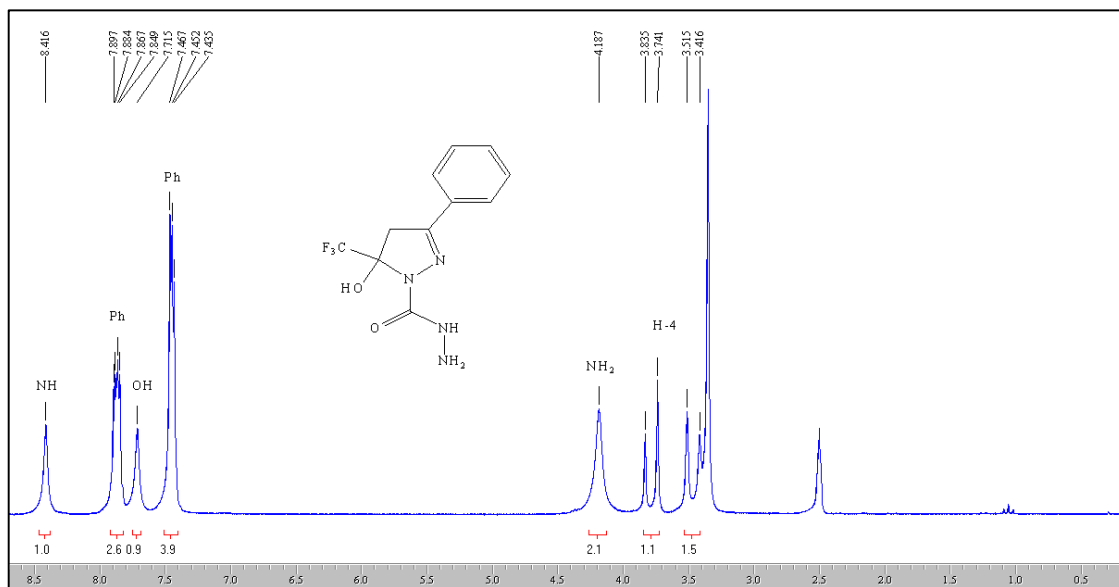


Figura 92: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**18c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

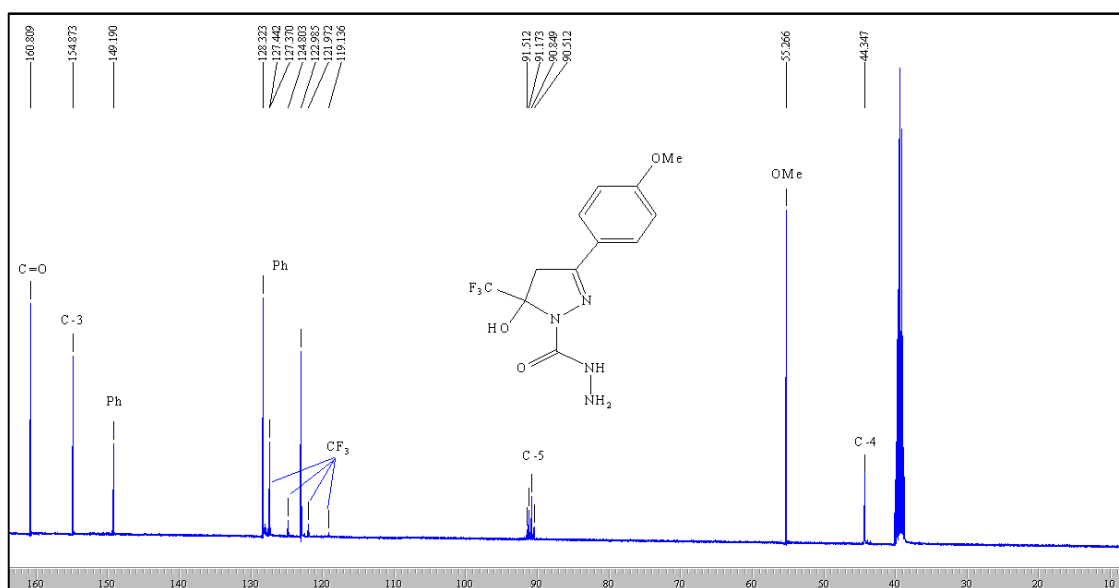
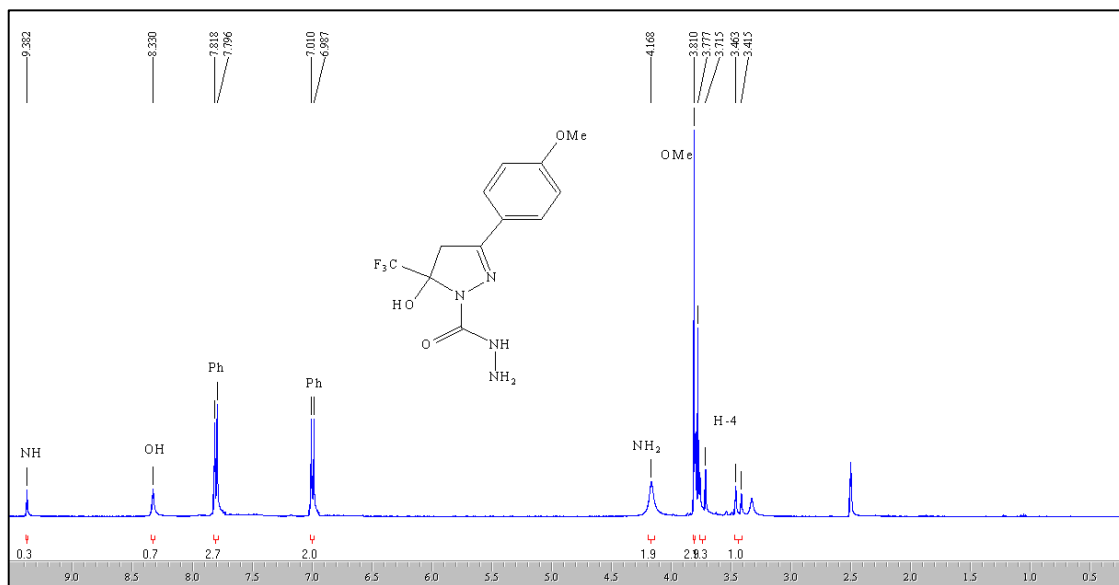


Figura 93: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ a 100,61 MHz do composto (**18e**), em $\text{DMSO-}d_6$.

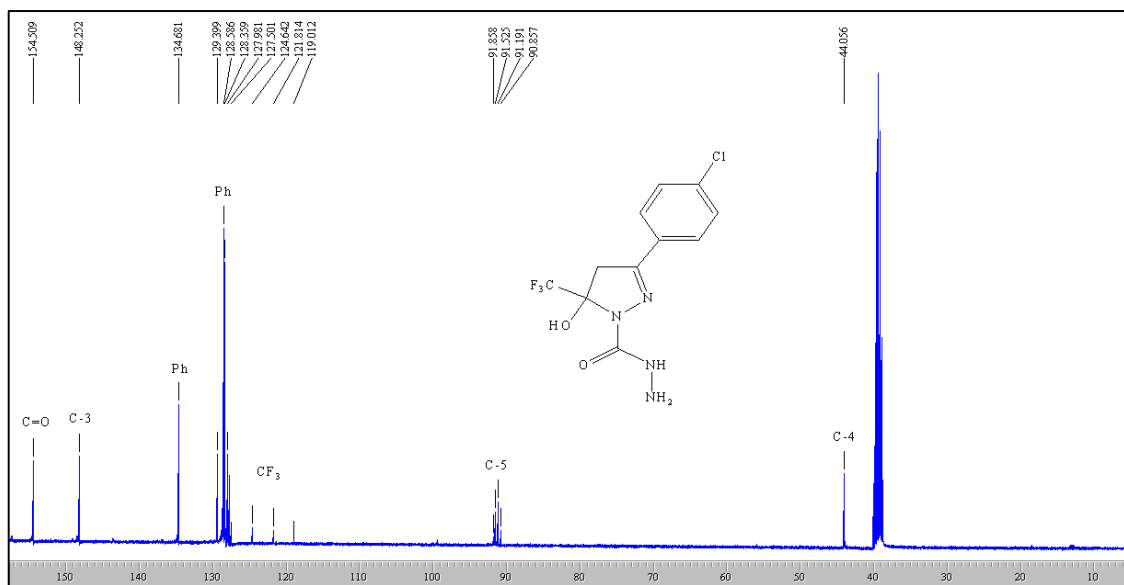
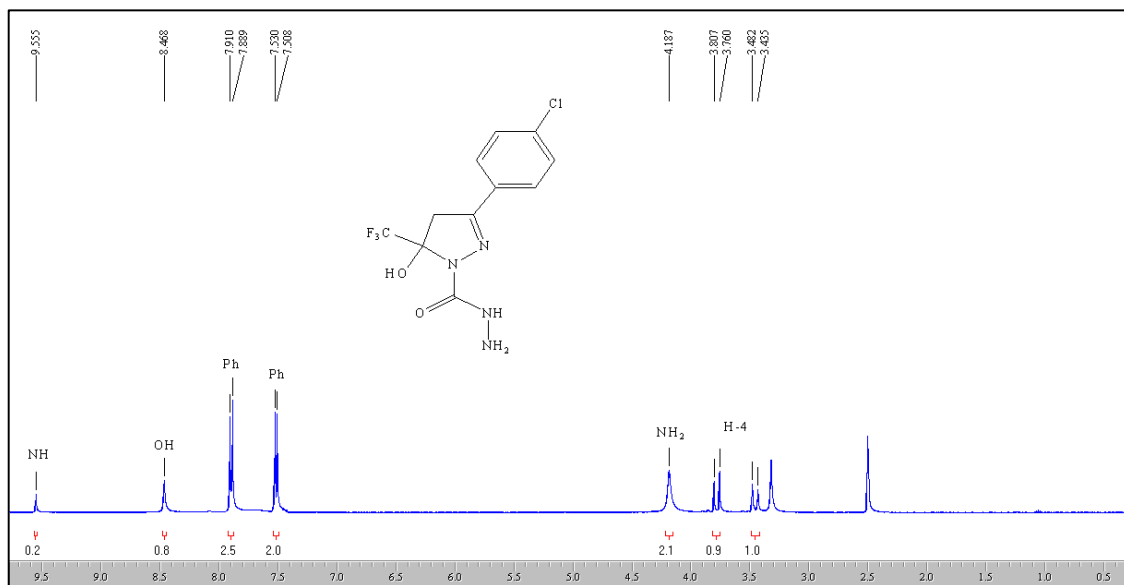


Figura 94: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (**18g**), em DMSO-*d*₆.

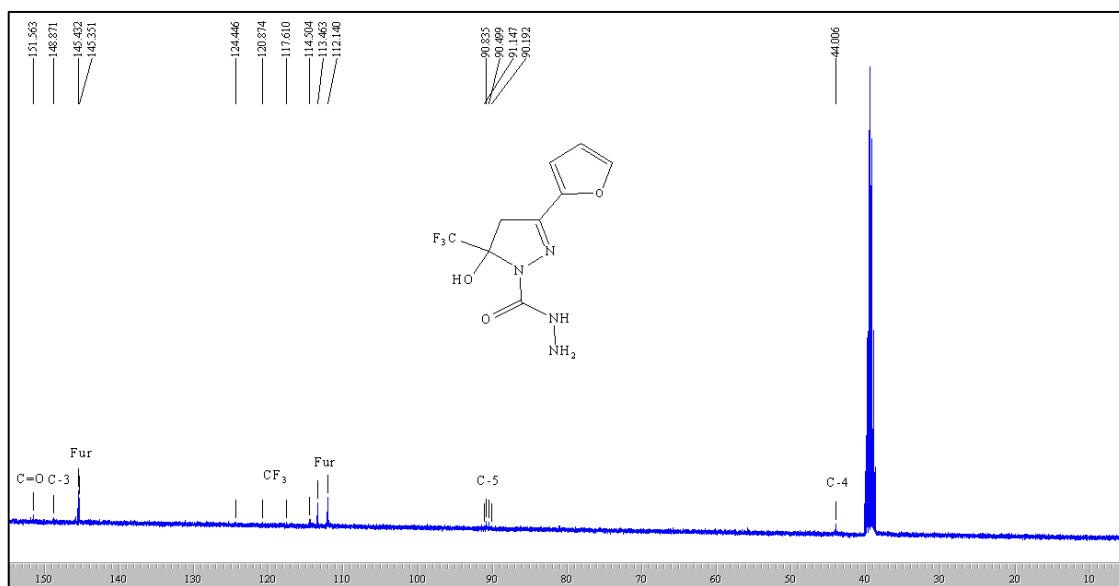
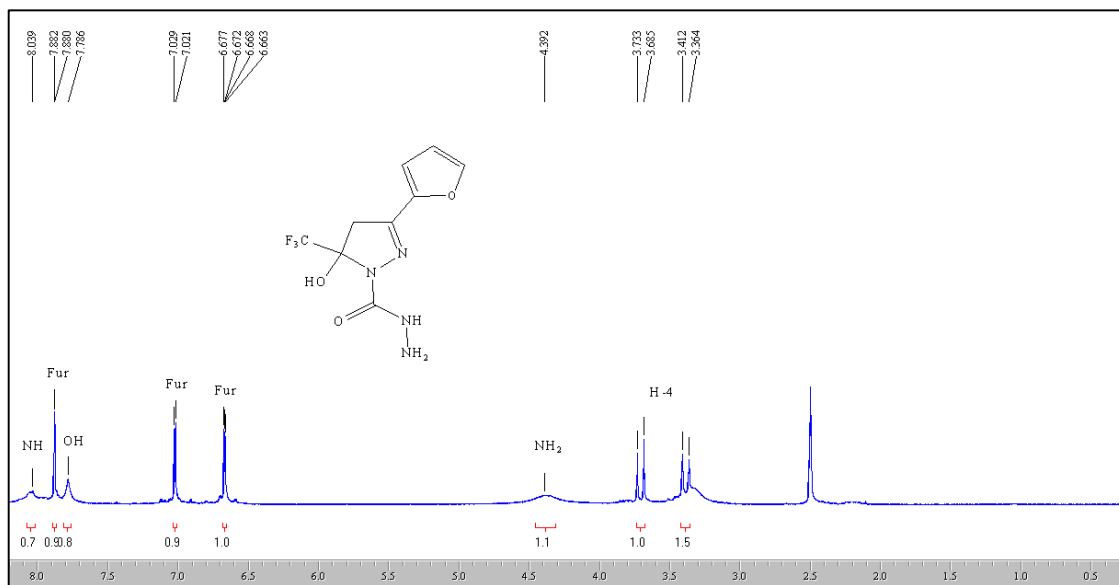


Figura 95: Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e ¹³C{H} a 100,61 MHz do composto (18l), em DMSO-*d*₆.

ANEXOS II

8.1 Dados de Difração de Raios-X para o Composto (4c)

Tabela 39 – Dados do Cristal do composto (4c)

| | |
|---------------------------------|--|
| Identification code | p-1 |
| Empirical formula | C ₄₂ H ₃₄ F ₁₂ N ₁₀ O ₄ |
| Formula weight | 970.79 |
| Temperature | 293(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system, space group | Triclinic, P-1 |
| Unit cell dimensions | a = 9.9388(3) Å alpha = 75.840(2) deg. b = 10.9983(3) Å beta = 80.603(2) deg. c = 21.6373(7) Å gamma = 82.227(2) deg. |
| Volume | 2251.28(12) Å ³ |
| Z, Calculated density | 2, 1.432 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 0.129 mm ⁻¹ |
| F(000) | 992 |
| Crystal size | 0.270 x 0.170 x 0.05 mm |
| Theta range for data collection | 2.42 to 28.37 deg. |
| Limiting indices | -13<=h<=13, -14<=k<=14, -28<=l<=28 |
| Reflections collected / unique | 45157 / 11179 [R(int) = 0.0409] |
| Completeness to theta = 28.37 | 99.1 % |
| Absorption correction | Gaussian |
| Max. and min. transmission | 0.735701 and 0.721212 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 11179 / 0 / 598 |

Goodness-of-fit on F^2 0.980

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] $R1 = 0.0575$, $wR2 = 0.1744$

R indices (all data) $R1 = 0.1291$, $wR2 = 0.2037$

Extinction coefficient none

Largest diff. peak and hole 0.501 and -0.410 e. \AA^{-3}

Tabela 40 - Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogênados do composto (**4c**). $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço de U_{ij} ortogonalizado.

| | x | y | z | $U(\text{eq})$ |
|--------|----------|---------|----------|----------------|
| N(2A') | 6185(2) | 5675(2) | 10538(1) | 52(1) |
| N(1A') | 7158(2) | 4951(2) | 10209(1) | 50(1) |
| C(1') | 7829(2) | 4015(2) | 10593(1) | 49(1) |
| C(1A') | 5440(2) | 6592(2) | 10217(1) | 50(1) |
| C(5') | 9724(2) | 2184(2) | 10625(1) | 50(1) |
| C(51') | 8896(3) | 1033(2) | 10798(1) | 59(1) |
| C(3') | 10388(3) | 3043(2) | 9511(1) | 52(1) |
| C(4') | 10869(3) | 2075(2) | 10064(1) | 57(1) |
| C(11') | 4413(2) | 7236(2) | 10643(1) | 59(1) |
| C(31') | 11104(3) | 3257(2) | 8846(1) | 59(1) |
| C(4A') | 6330(3) | 7594(3) | 8369(1) | 72(1) |
| C(36') | 10544(3) | 4148(3) | 8362(1) | 74(1) |
| C(32') | 12352(3) | 2587(3) | 8710(2) | 77(1) |
| C(16') | 3698(3) | 6569(3) | 11196(2) | 83(1) |
| C(12') | 4191(3) | 8533(3) | 10506(2) | 83(1) |
| C(33') | 13034(4) | 2823(4) | 8079(2) | 101(1) |
| C(34') | 12450(5) | 3717(4) | 7601(2) | 108(1) |
| C(35') | 11218(4) | 4372(3) | 7735(2) | 97(1) |
| C(15') | 2824(4) | 7178(4) | 11615(2) | 108(1) |
| C(14') | 2651(4) | 8476(5) | 11475(2) | 111(1) |
| C(13') | 3315(4) | 9156(4) | 10925(2) | 107(1) |
| F(3') | 9691(2) | -24(1) | 10983(1) | 77(1) |
| F(2') | 7867(2) | 1087(1) | 11270(1) | 80(1) |
| F(1') | 8370(2) | 925(2) | 10287(1) | 87(1) |
| F(3A') | 7188(2) | 8437(2) | 8092(1) | 119(1) |

| | | | | |
|--------|----------|----------|----------|--------|
| F(1A') | 5102(2) | 8193(2) | 8283(1) | 130(1) |
| F(2A') | 6537(3) | 6776(2) | 8002(1) | 154(1) |
| N(1') | 8862(2) | 3305(2) | 10316(1) | 52(1) |
| N(3') | 7480(2) | 3751(2) | 11225(1) | 59(1) |
| N(1A) | 7730(2) | 10348(2) | 4995(1) | 51(1) |
| N(2A) | 8264(2) | 10678(2) | 5479(1) | 52(1) |
| C(1) | 7064(2) | 11310(2) | 4621(1) | 50(1) |
| C(1A) | 8972(2) | 9844(2) | 5849(1) | 51(1) |
| C(3) | 5481(3) | 9754(2) | 3813(1) | 54(1) |
| C(5) | 5618(2) | 11956(2) | 3694(1) | 54(1) |
| C(2A) | 9282(2) | 8499(2) | 5878(1) | 58(1) |
| C(11A) | 9562(2) | 10353(2) | 6318(1) | 54(1) |
| C(4) | 4886(3) | 11022(2) | 3473(1) | 61(1) |
| C(3A) | 8554(3) | 7709(2) | 5709(1) | 55(1) |
| C(31) | 5119(3) | 8532(2) | 3763(1) | 61(1) |
| C(16A) | 9660(3) | 9640(3) | 6936(1) | 69(1) |
| C(51) | 6566(3) | 12670(3) | 3136(2) | 75(1) |
| C(32) | 5742(3) | 7422(3) | 4119(1) | 76(1) |
| C(4A) | 9058(3) | 6338(3) | 5823(2) | 82(1) |
| C(36) | 4146(3) | 8454(3) | 3389(2) | 81(1) |
| C(12A) | 9982(3) | 11555(3) | 6152(1) | 75(1) |
| C(13A) | 10473(3) | 12028(3) | 6591(2) | 92(1) |
| C(14A) | 10545(4) | 11316(4) | 7208(2) | 91(1) |
| C(33) | 5370(4) | 6272(3) | 4089(2) | 95(1) |
| C(15A) | 10154(3) | 10138(3) | 7376(2) | 88(1) |
| C(35) | 3788(4) | 7289(4) | 3370(2) | 109(1) |
| C(34) | 4410(4) | 6210(4) | 3717(2) | 110(1) |
| F(1) | 5855(2) | 13446(2) | 2704(1) | 97(1) |
| F(2) | 7331(2) | 13378(2) | 3324(1) | 107(1) |
| F(3) | 7387(2) | 11906(2) | 2826(1) | 122(1) |
| N(1) | 6458(2) | 11069(2) | 4151(1) | 57(1) |
| N(2) | 6330(2) | 9800(2) | 4187(1) | 58(1) |
| N(3) | 7049(2) | 12484(2) | 4685(1) | 63(1) |
| N(2') | 9291(2) | 3730(2) | 9657(1) | 56(1) |
| O(51') | 10103(2) | 2285(1) | 11193(1) | 55(1) |
| O(51) | 4816(2) | 12864(1) | 3963(1) | 62(1) |
| F(3A) | 10218(2) | 6006(2) | 6045(2) | 173(1) |
| F(2A) | 8238(3) | 5629(2) | 6205(2) | 185(2) |
| F(1A) | 9224(6) | 5927(3) | 5321(2) | 254(3) |
| C(2A') | 5474(2) | 7064(2) | 9527(1) | 55(1) |
| C(3A') | 6537(3) | 6993(2) | 9052(1) | 53(1) |
| O(3A') | 7782(2) | 6472(2) | 9104(1) | 60(1) |
| O(3A) | 7421(2) | 7983(2) | 5454(1) | 66(1) |

Tabela 41 - Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para **(4c)**

| | |
|---------------|----------|
| N(2A')-C(1A') | 1.293(3) |
| N(2A')-N(1A') | 1.386(3) |
| N(2A')-H(2A') | 0.8600 |
| N(1A')-C(1') | 1.332(3) |
| C(1')-N(3') | 1.323(3) |
| C(1')-N(1') | 1.354(3) |
| C(1A')-C(2A') | 1.452(3) |
| C(1A')-C(11') | 1.486(3) |
| C(5')-O(51') | 1.376(3) |
| C(5')-N(1') | 1.483(3) |
| C(5')-C(4') | 1.538(3) |
| C(5')-C(51') | 1.540(3) |
| C(51')-F(3') | 1.328(3) |
| C(51')-F(2') | 1.329(3) |
| C(51')-F(1') | 1.334(3) |
| C(3')-N(2') | 1.281(3) |
| C(3')-C(31') | 1.475(3) |
| C(3')-C(4') | 1.490(3) |
| C(4')-H(3'1) | 0.9700 |
| C(4')-H(3'2) | 0.9700 |
| C(11')-C(12') | 1.379(4) |
| C(11')-C(16') | 1.382(4) |
| C(31')-C(32') | 1.381(4) |
| C(31')-C(36') | 1.382(4) |
| C(4A')-F(3A') | 1.312(3) |
| C(4A')-F(2A') | 1.315(3) |
| C(4A')-F(1A') | 1.325(3) |
| C(4A')-C(3A') | 1.499(4) |
| C(36')-C(35') | 1.389(4) |
| C(36')-H(26') | 0.9300 |
| C(32')-C(33') | 1.401(4) |
| C(32')-H(22') | 0.9300 |
| C(16')-C(15') | 1.382(4) |
| C(16')-H(16') | 0.9300 |
| C(12')-C(13') | 1.390(5) |
| C(12')-H(12') | 0.9300 |
| C(33')-C(34') | 1.385(5) |
| C(33')-H(23') | 0.9300 |
| C(34')-C(35') | 1.361(5) |
| C(34')-H(24') | 0.9300 |
| C(35')-H(25') | 0.9300 |
| C(15')-C(14') | 1.378(5) |
| C(15')-H(15') | 0.9300 |

| | |
|---------------|----------|
| C(14')-C(13') | 1.362(5) |
| C(14')-H(14') | 0.9300 |
| C(13')-H(13') | 0.9300 |
| N(1')-N(2') | 1.401(3) |
| N(3')-H(3'3) | 0.8600 |
| N(3')-H(3'4) | 0.8600 |
| N(1A)-C(1) | 1.335(3) |
| N(1A)-N(2A) | 1.388(3) |
| N(2A)-C(1A) | 1.276(3) |
| N(2A)-H(2A) | 0.8600 |
| C(1)-N(3) | 1.330(3) |
| C(1)-N(1) | 1.357(3) |
| C(1A)-C(2A) | 1.459(3) |
| C(1A)-C(11A) | 1.498(3) |
| C(3)-N(2) | 1.275(3) |
| C(3)-C(31) | 1.470(3) |
| C(3)-C(4) | 1.501(3) |
| C(5)-O(51) | 1.375(3) |
| C(5)-N(1) | 1.485(3) |
| C(5)-C(51) | 1.525(4) |
| C(5)-C(4) | 1.540(3) |
| C(2A)-C(3A) | 1.350(3) |
| C(2A)-H(2A1) | 0.9300 |
| C(11A)-C(12A) | 1.386(4) |
| C(11A)-C(16A) | 1.386(3) |
| C(4)-H(3A) | 0.9700 |
| C(4)-H(3B) | 0.9700 |
| C(3A)-O(3A) | 1.302(3) |
| C(3A)-C(4A) | 1.496(4) |
| C(31)-C(36) | 1.382(4) |
| C(31)-C(32) | 1.399(4) |
| C(16A)-C(15A) | 1.389(4) |
| C(16A)-H(16A) | 0.9300 |
| C(51)-F(3) | 1.316(4) |
| C(51)-F(1) | 1.328(3) |
| C(51)-F(2) | 1.328(3) |
| C(32)-C(33) | 1.384(4) |
| C(32)-H(22) | 0.9300 |
| C(4A)-F(1A) | 1.254(4) |
| C(4A)-F(2A) | 1.262(4) |
| C(4A)-F(3A) | 1.295(4) |
| C(36)-C(35) | 1.386(4) |
| C(36)-H(26) | 0.9300 |
| C(12A)-C(13A) | 1.368(4) |
| C(12A)-H(12A) | 0.9300 |
| C(13A)-C(14A) | 1.380(4) |

| | |
|----------------------|------------|
| C(13A)-H(13A) | 0.9300 |
| C(14A)-C(15A) | 1.349(4) |
| C(14A)-H(14A) | 0.9300 |
| C(33)-C(34) | 1.362(5) |
| C(33)-H(23) | 0.9300 |
| C(15A)-H(15A) | 0.9300 |
| C(35)-C(34) | 1.368(5) |
| C(35)-H(25) | 0.9300 |
| C(34)-H(24) | 0.9300 |
| N(1)-N(2) | 1.400(2) |
| N(3)-H(3C) | 0.8600 |
| N(3)-H(3D) | 0.8600 |
| O(51')-H(41') | 0.8200 |
| O(51)-H(41) | 0.8200 |
| C(2A')-C(3A') | 1.357(3) |
| C(2A')-H(2A2) | 0.9300 |
| C(3A')-O(3A') | 1.301(3) |
| | |
| C(1A')-N(2A')-N(1A') | 119.2(2) |
| C(1A')-N(2A')-H(2A') | 120.4 |
| N(1A')-N(2A')-H(2A') | 120.4 |
| C(1')-N(1A')-N(2A') | 113.48(19) |
| N(3')-C(1')-N(1A') | 121.7(2) |
| N(3')-C(1')-N(1') | 120.4(2) |
| N(1A')-C(1')-N(1') | 117.9(2) |
| N(2A')-C(1A')-C(2A') | 130.1(2) |
| N(2A')-C(1A')-C(11') | 112.3(2) |
| C(2A')-C(1A')-C(11') | 117.6(2) |
| O(51')-C(5')-N(1') | 113.61(18) |
| O(51')-C(5')-C(4') | 117.65(19) |
| N(1')-C(5')-C(4') | 100.31(17) |
| O(51')-C(5')-C(51') | 105.90(18) |
| N(1')-C(5')-C(51') | 108.88(19) |
| C(4')-C(5')-C(51') | 110.32(19) |
| F(3')-C(51')-F(2') | 107.1(2) |
| F(3')-C(51')-F(1') | 107.2(2) |
| F(2')-C(51')-F(1') | 107.7(2) |
| F(3')-C(51')-C(5') | 110.9(2) |
| F(2')-C(51')-C(5') | 113.2(2) |
| F(1')-C(51')-C(5') | 110.4(2) |
| N(2')-C(3')-C(31') | 120.9(2) |
| N(2')-C(3')-C(4') | 114.4(2) |
| C(31')-C(3')-C(4') | 124.6(2) |
| C(3')-C(4')-C(5') | 103.76(19) |
| C(3')-C(4')-H(3'1) | 111.0 |
| C(5')-C(4')-H(3'1) | 111.0 |

| | |
|----------------------|------------|
| C(3')-C(4')-H(3'2) | 111.0 |
| C(5')-C(4')-H(3'2) | 111.0 |
| H(3'1)-C(4')-H(3'2) | 109.0 |
| C(12')-C(11')-C(16') | 118.1(3) |
| C(12')-C(11')-C(1A') | 120.3(2) |
| C(16')-C(11')-C(1A') | 121.6(2) |
| C(32')-C(31')-C(36') | 119.9(3) |
| C(32')-C(31')-C(3') | 120.0(3) |
| C(36')-C(31')-C(3') | 120.1(2) |
| F(3A')-C(4A')-F(2A') | 104.8(3) |
| F(3A')-C(4A')-F(1A') | 104.7(2) |
| F(2A')-C(4A')-F(1A') | 105.4(3) |
| F(3A')-C(4A')-C(3A') | 112.6(2) |
| F(2A')-C(4A')-C(3A') | 112.5(2) |
| F(1A')-C(4A')-C(3A') | 115.9(3) |
| C(31')-C(36')-C(35') | 120.7(3) |
| C(31')-C(36')-H(26') | 119.6 |
| C(35')-C(36')-H(26') | 119.6 |
| C(31')-C(32')-C(33') | 119.3(3) |
| C(31')-C(32')-H(22') | 120.4 |
| C(33')-C(32')-H(22') | 120.4 |
| C(11')-C(16')-C(15') | 121.3(3) |
| C(11')-C(16')-H(16') | 119.3 |
| C(15')-C(16')-H(16') | 119.3 |
| C(11')-C(12')-C(13') | 121.1(3) |
| C(11')-C(12')-H(12') | 119.5 |
| C(13')-C(12')-H(12') | 119.5 |
| C(34')-C(33')-C(32') | 119.8(4) |
| C(34')-C(33')-H(23') | 120.1 |
| C(32')-C(33')-H(23') | 120.1 |
| C(35')-C(34')-C(33') | 120.8(3) |
| C(35')-C(34')-H(24') | 119.6 |
| C(33')-C(34')-H(24') | 119.6 |
| C(34')-C(35')-C(36') | 119.5(4) |
| C(34')-C(35')-H(25') | 120.3 |
| C(36')-C(35')-H(25') | 120.3 |
| C(14')-C(15')-C(16') | 119.3(4) |
| C(14')-C(15')-H(15') | 120.3 |
| C(16')-C(15')-H(15') | 120.3 |
| C(13')-C(14')-C(15') | 120.5(3) |
| C(13')-C(14')-H(14') | 119.7 |
| C(15')-C(14')-H(14') | 119.7 |
| C(14')-C(13')-C(12') | 119.6(4) |
| C(14')-C(13')-H(13') | 120.2 |
| C(12')-C(13')-H(13') | 120.2 |
| C(1')-N(1')-N(2') | 117.30(19) |

| | |
|----------------------|------------|
| C(1')-N(1')-C(5') | 128.93(19) |
| N(2')-N(1')-C(5') | 113.46(18) |
| C(1')-N(3')-H(3'3) | 120.0 |
| C(1')-N(3')-H(3'4) | 120.0 |
| H(3'3)-N(3')-H(3'4) | 120.0 |
| C(1)-N(1A)-N(2A) | 114.12(18) |
| C(1A)-N(2A)-N(1A) | 119.54(19) |
| C(1A)-N(2A)-H(2A) | 120.2 |
| N(1A)-N(2A)-H(2A) | 120.2 |
| N(3)-C(1)-N(1A) | 120.9(2) |
| N(3)-C(1)-N(1) | 120.7(2) |
| N(1A)-C(1)-N(1) | 118.3(2) |
| N(2A)-C(1A)-C(2A) | 129.7(2) |
| N(2A)-C(1A)-C(11A) | 113.7(2) |
| C(2A)-C(1A)-C(11A) | 116.7(2) |
| N(2)-C(3)-C(31) | 120.3(2) |
| N(2)-C(3)-C(4) | 114.1(2) |
| C(31)-C(3)-C(4) | 125.6(2) |
| O(51)-C(5)-N(1) | 112.8(2) |
| O(51)-C(5)-C(51) | 105.6(2) |
| N(1)-C(5)-C(51) | 109.1(2) |
| O(51)-C(5)-C(4) | 117.7(2) |
| N(1)-C(5)-C(4) | 100.45(17) |
| C(51)-C(5)-C(4) | 111.0(2) |
| C(3A)-C(2A)-C(1A) | 129.1(2) |
| C(3A)-C(2A)-H(2A1) | 115.4 |
| C(1A)-C(2A)-H(2A1) | 115.4 |
| C(12A)-C(11A)-C(16A) | 118.4(2) |
| C(12A)-C(11A)-C(1A) | 121.1(2) |
| C(16A)-C(11A)-C(1A) | 120.5(2) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 103.8(2) |
| C(3)-C(4)-H(3A) | 111.0 |
| C(5)-C(4)-H(3A) | 111.0 |
| C(3)-C(4)-H(3B) | 111.0 |
| C(5)-C(4)-H(3B) | 111.0 |
| H(3A)-C(4)-H(3B) | 109.0 |
| O(3A)-C(3A)-C(2A) | 127.9(2) |
| O(3A)-C(3A)-C(4A) | 113.4(2) |
| C(2A)-C(3A)-C(4A) | 118.7(3) |
| C(36)-C(31)-C(32) | 119.2(3) |
| C(36)-C(31)-C(3) | 121.6(3) |
| C(32)-C(31)-C(3) | 119.2(3) |
| C(11A)-C(16A)-C(15A) | 120.2(3) |
| C(11A)-C(16A)-H(16A) | 119.9 |
| C(15A)-C(16A)-H(16A) | 119.9 |
| F(3)-C(51)-F(1) | 106.2(3) |

| | |
|----------------------|------------|
| F(3)-C(51)-F(2) | 108.2(3) |
| F(1)-C(51)-F(2) | 106.3(2) |
| F(3)-C(51)-C(5) | 112.1(3) |
| F(1)-C(51)-C(5) | 111.1(2) |
| F(2)-C(51)-C(5) | 112.6(2) |
| C(33)-C(32)-C(31) | 119.3(3) |
| C(33)-C(32)-H(22) | 120.3 |
| C(31)-C(32)-H(22) | 120.3 |
| F(1A)-C(4A)-F(2A) | 103.3(4) |
| F(1A)-C(4A)-F(3A) | 104.0(4) |
| F(2A)-C(4A)-F(3A) | 104.7(3) |
| F(1A)-C(4A)-C(3A) | 112.7(3) |
| F(2A)-C(4A)-C(3A) | 114.0(3) |
| F(3A)-C(4A)-C(3A) | 116.8(3) |
| C(31)-C(36)-C(35) | 120.3(3) |
| C(31)-C(36)-H(26) | 119.9 |
| C(35)-C(36)-H(26) | 119.9 |
| C(13A)-C(12A)-C(11A) | 120.6(3) |
| C(13A)-C(12A)-H(12A) | 119.7 |
| C(11A)-C(12A)-H(12A) | 119.7 |
| C(12A)-C(13A)-C(14A) | 120.3(3) |
| C(12A)-C(13A)-H(13A) | 119.8 |
| C(14A)-C(13A)-H(13A) | 119.8 |
| C(15A)-C(14A)-C(13A) | 119.8(3) |
| C(15A)-C(14A)-H(14A) | 120.1 |
| C(13A)-C(14A)-H(14A) | 120.1 |
| C(34)-C(33)-C(32) | 120.8(4) |
| C(34)-C(33)-H(23) | 119.6 |
| C(32)-C(33)-H(23) | 119.6 |
| C(14A)-C(15A)-C(16A) | 120.6(3) |
| C(14A)-C(15A)-H(15A) | 119.7 |
| C(16A)-C(15A)-H(15A) | 119.7 |
| C(34)-C(35)-C(36) | 120.0(4) |
| C(34)-C(35)-H(25) | 120.0 |
| C(36)-C(35)-H(25) | 120.0 |
| C(33)-C(34)-C(35) | 120.4(3) |
| C(33)-C(34)-H(24) | 119.8 |
| C(35)-C(34)-H(24) | 119.8 |
| C(1)-N(1)-N(2) | 116.24(18) |
| C(1)-N(1)-C(5) | 128.59(19) |
| N(2)-N(1)-C(5) | 113.42(18) |
| C(3)-N(2)-N(1) | 108.14(19) |
| C(1)-N(3)-H(3C) | 120.0 |
| C(1)-N(3)-H(3D) | 120.0 |
| H(3C)-N(3)-H(3D) | 120.0 |
| C(3')-N(2')-N(1') | 107.53(19) |

| | |
|----------------------|----------|
| C(5')-O(51')-H(41') | 109.5 |
| C(5)-O(51)-H(41) | 109.5 |
| C(3A')-C(2A')-C(1A') | 128.9(2) |
| C(3A')-C(2A')-H(2A2) | 115.5 |
| C(1A')-C(2A')-H(2A2) | 115.5 |
| O(3A')-C(3A')-C(2A') | 128.4(2) |
| O(3A')-C(3A')-C(4A') | 112.5(2) |
| C(2A')-C(3A')-C(4A') | 119.0(2) |

Tabela 42 - Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (**4c**). Os parâmetros U_{ij} correspondem a expressão: $-2 \sum [h^2 a^* 2U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| N(2A') | 55(1) | 51(1) | 50(1) | -14(1) | -2(1) | -7(1) |
| N(1A') | 50(1) | 45(1) | 53(1) | -13(1) | -5(1) | -1(1) |
| C(1') | 51(1) | 44(1) | 52(1) | -12(1) | -5(1) | -8(1) |
| C(1A') | 46(1) | 43(1) | 64(2) | -12(1) | -9(1) | -9(1) |
| C(5') | 54(1) | 45(1) | 49(1) | -8(1) | -14(1) | -2(1) |
| C(51') | 60(2) | 52(1) | 69(2) | -12(1) | -18(1) | -5(1) |
| C(3') | 58(2) | 53(1) | 49(1) | -14(1) | -8(1) | -10(1) |
| C(4') | 57(2) | 56(1) | 58(2) | -15(1) | -9(1) | -2(1) |
| C(11') | 47(1) | 60(2) | 72(2) | -22(1) | -9(1) | -1(1) |
| C(31') | 62(2) | 63(2) | 56(2) | -22(1) | 4(1) | -24(1) |
| C(4A') | 66(2) | 84(2) | 63(2) | -6(2) | -13(2) | -12(2) |
| C(36') | 86(2) | 79(2) | 55(2) | -7(1) | -1(2) | -26(2) |
| C(32') | 68(2) | 94(2) | 74(2) | -37(2) | 7(2) | -17(2) |
| C(16') | 73(2) | 84(2) | 92(2) | -31(2) | 12(2) | -14(2) |
| C(12') | 88(2) | 69(2) | 91(2) | -27(2) | -15(2) | 13(2) |
| C(33') | 86(2) | 128(3) | 97(3) | -53(2) | 31(2) | -37(2) |
| C(34') | 128(3) | 137(3) | 67(2) | -35(2) | 31(2) | -67(3) |
| C(35') | 125(3) | 104(3) | 57(2) | -7(2) | 5(2) | -42(2) |
| C(15') | 83(2) | 141(4) | 106(3) | -58(3) | 19(2) | -19(2) |
| C(14') | 81(3) | 148(4) | 115(3) | -72(3) | -12(2) | 27(3) |
| C(13') | 113(3) | 92(2) | 119(3) | -49(2) | -30(3) | 43(2) |
| F(3') | 78(1) | 48(1) | 99(1) | -4(1) | -20(1) | -1(1) |
| F(2') | 66(1) | 66(1) | 102(1) | -13(1) | 7(1) | -20(1) |
| F(1') | 97(1) | 79(1) | 102(1) | -27(1) | -45(1) | -16(1) |

| | | | | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| F(3A') | 113(2) | 139(2) | 88(1) | 35(1) | -21(1) | -53(1) |
| F(1A') | 77(1) | 196(2) | 85(1) | 25(1) | -28(1) | 10(1) |
| F(2A') | 262(3) | 133(2) | 85(1) | -42(1) | -64(2) | -3(2) |
| N(3') | 69(1) | 59(1) | 43(1) | -10(1) | 0(1) | 0(1) |
| N(1A) | 52(1) | 53(1) | 48(1) | -9(1) | -12(1) | -7(1) |
| N(2A) | 56(1) | 51(1) | 51(1) | -14(1) | -6(1) | -10(1) |
| C(1A) | 45(1) | 58(1) | 45(1) | -5(1) | 0(1) | -10(1) |
| C(3) | 57(2) | 53(1) | 53(1) | -14(1) | -5(1) | -6(1) |
| C(5) | 51(1) | 51(1) | 59(2) | -7(1) | -12(1) | -6(1) |
| C(2A) | 44(1) | 62(2) | 64(2) | -10(1) | -4(1) | -6(1) |
| C(11A) | 48(1) | 68(2) | 46(1) | -13(1) | -6(1) | -9(1) |
| C(4) | 63(2) | 60(2) | 66(2) | -17(1) | -17(1) | -5(1) |
| C(3A) | 52(2) | 54(1) | 56(2) | -5(1) | -4(1) | -9(1) |
| C(31) | 63(2) | 60(2) | 65(2) | -26(1) | 1(1) | -12(1) |
| C(16A) | 71(2) | 76(2) | 59(2) | -13(1) | -11(1) | -4(1) |
| C(51) | 66(2) | 84(2) | 69(2) | 2(2) | -16(2) | -15(2) |
| C(32) | 89(2) | 59(2) | 81(2) | -22(1) | 2(2) | -16(2) |
| C(4A) | 70(2) | 64(2) | 112(3) | -21(2) | -10(2) | -7(2) |
| C(36) | 73(2) | 83(2) | 102(2) | -46(2) | -9(2) | -15(2) |
| C(12A) | 87(2) | 80(2) | 62(2) | -13(1) | -10(2) | -33(2) |
| C(13A) | 99(2) | 95(2) | 96(3) | -28(2) | -19(2) | -37(2) |
| C(14A) | 96(2) | 112(3) | 82(2) | -40(2) | -29(2) | -15(2) |
| C(33) | 110(3) | 60(2) | 115(3) | -28(2) | 12(2) | -20(2) |
| C(15A) | 106(3) | 99(2) | 60(2) | -19(2) | -29(2) | 7(2) |
| C(35) | 84(2) | 121(3) | 151(4) | -83(3) | -4(2) | -32(2) |
| C(34) | 107(3) | 81(2) | 152(4) | -62(3) | 24(3) | -36(2) |
| F(1) | 108(1) | 101(1) | 74(1) | 19(1) | -28(1) | -31(1) |
| F(2) | 100(1) | 132(2) | 84(1) | 19(1) | -18(1) | -68(1) |
| F(3) | 94(2) | 149(2) | 103(2) | -20(1) | 26(1) | -2(1) |
| N(1) | 67(1) | 43(1) | 63(1) | -8(1) | -22(1) | -4(1) |
| N(2) | 69(1) | 44(1) | 63(1) | -13(1) | -16(1) | -3(1) |
| N(3) | 76(2) | 47(1) | 70(1) | -12(1) | -20(1) | -9(1) |
| O(51') | 58(1) | 63(1) | 46(1) | -6(1) | -12(1) | -14(1) |
| O(51) | 59(1) | 45(1) | 81(1) | -11(1) | -8(1) | -10(1) |
| F(3A) | 98(2) | 69(1) | 356(4) | -26(2) | -88(2) | 8(1) |
| F(2A) | 108(2) | 66(1) | 334(4) | 38(2) | -12(2) | -22(1) |
| F(1A) | 475(7) | 108(2) | 172(3) | -76(2) | -76(4) | 112(3) |
| C(2A') | 46(1) | 56(1) | 61(2) | -9(1) | -13(1) | -5(1) |
| C(3A') | 51(2) | 48(1) | 62(2) | -6(1) | -17(1) | -12(1) |
| O(3A') | 53(1) | 60(1) | 61(1) | -3(1) | -7(1) | -9(1) |
| O(3A) | 64(1) | 56(1) | 77(1) | -2(1) | -17(1) | -19(1) |

Tabela 43 - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **(4c)**.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| H(2A') | 6079 | 5517 | 10952 | 63 |
| H(3'1) | 11736 | 2254 | 10155 | 68 |
| H(3'2) | 10975 | 1240 | 9978 | 68 |
| H(26') | 9708 | 4603 | 8456 | 89 |
| H(22') | 12736 | 1986 | 9034 | 92 |
| H(16') | 3807 | 5693 | 11287 | 100 |
| H(12') | 4633 | 8999 | 10127 | 100 |
| H(23') | 13877 | 2381 | 7982 | 122 |
| H(24') | 12906 | 3871 | 7183 | 130 |
| H(25') | 10829 | 4966 | 7410 | 116 |
| H(15') | 2358 | 6717 | 11988 | 129 |
| H(14') | 2076 | 8892 | 11759 | 133 |
| H(13') | 3183 | 10032 | 10829 | 129 |
| H(3'3) | 6805 | 4188 | 11397 | 70 |
| H(3'4) | 7929 | 3141 | 11463 | 70 |
| H(2A) | 8118 | 11439 | 5529 | 63 |
| H(2A1) | 10096 | 8133 | 6034 | 69 |
| H(3A) | 3903 | 11137 | 3598 | 74 |
| H(3B) | 5072 | 11124 | 3010 | 74 |
| H(16A) | 9396 | 8827 | 7056 | 83 |
| H(22) | 6400 | 7457 | 4373 | 91 |
| H(26) | 3730 | 9186 | 3148 | 98 |
| H(12A) | 9929 | 12045 | 5739 | 89 |
| H(13A) | 10761 | 12833 | 6473 | 111 |
| H(14A) | 10862 | 11648 | 7507 | 109 |
| H(23) | 5781 | 5532 | 4325 | 114 |
| H(15A) | 10215 | 9656 | 7790 | 106 |
| H(25) | 3126 | 7241 | 3121 | 131 |
| H(24) | 4176 | 5430 | 3700 | 131 |
| H(3C) | 7474 | 12631 | 4971 | 76 |
| H(3D) | 6616 | 13095 | 4440 | 76 |
| H(41') | 10548 | 2892 | 11125 | 83 |
| H(41) | 4284 | 12526 | 4268 | 93 |
| H(2A2) | 4655 | 7473 | 9392 | 66 |

Tabela 44 - Ângulos de torção [°] para (4c)

| | |
|-----------------------------|-------------|
| C(1A')-N(2A')-N(1A')-C(1') | -178.07(19) |
| N(2A')-N(1A')-C(1')-N(3') | 6.4(3) |
| N(2A')-N(1A')-C(1')-N(1') | -175.77(18) |
| N(1A')-N(2A')-C(1A')-C(2A') | -3.0(3) |
| N(1A')-N(2A')-C(1A')-C(11') | 177.62(18) |
| O(51')-C(5')-C(51')-F(3') | -67.2(3) |
| N(1')-C(5')-C(51')-F(3') | 170.31(19) |
| C(4')-C(5')-C(51')-F(3') | 61.1(3) |
| O(51')-C(5')-C(51')-F(2') | 53.3(3) |
| N(1')-C(5')-C(51')-F(2') | -69.2(3) |
| C(4')-C(5')-C(51')-F(2') | -178.38(19) |
| O(51')-C(5')-C(51')-F(1') | 174.13(19) |
| N(1')-C(5')-C(51')-F(1') | 51.6(3) |
| C(4')-C(5')-C(51')-F(1') | -57.5(3) |
| N(2')-C(3')-C(4')-C(5') | 5.6(3) |
| C(31')-C(3')-C(4')-C(5') | -176.3(2) |
| O(51')-C(5')-C(4')-C(3') | -130.3(2) |
| N(1')-C(5')-C(4')-C(3') | -6.6(2) |
| C(51')-C(5')-C(4')-C(3') | 108.1(2) |
| N(2A')-C(1A')-C(11')-C(12') | 136.8(3) |
| C(2A')-C(1A')-C(11')-C(12') | -42.7(3) |
| N(2A')-C(1A')-C(11')-C(16') | -40.6(3) |
| C(2A')-C(1A')-C(11')-C(16') | 139.9(3) |
| N(2')-C(3')-C(31')-C(32') | 173.9(2) |
| C(4')-C(3')-C(31')-C(32') | -4.1(4) |
| N(2')-C(3')-C(31')-C(36') | -4.5(3) |
| C(4')-C(3')-C(31')-C(36') | 177.5(2) |
| C(32')-C(31')-C(36')-C(35') | 0.6(4) |
| C(3')-C(31')-C(36')-C(35') | 179.0(2) |
| C(36')-C(31')-C(32')-C(33') | -0.1(4) |
| C(3')-C(31')-C(32')-C(33') | -178.5(2) |
| C(12')-C(11')-C(16')-C(15') | -2.5(5) |
| C(1A')-C(11')-C(16')-C(15') | 174.9(3) |
| C(16')-C(11')-C(12')-C(13') | 2.6(5) |
| C(1A')-C(11')-C(12')-C(13') | -174.9(3) |
| C(31')-C(32')-C(33')-C(34') | -0.2(5) |
| C(32')-C(33')-C(34')-C(35') | 0.0(5) |
| C(33')-C(34')-C(35')-C(36') | 0.6(5) |
| C(31')-C(36')-C(35')-C(34') | -0.9(5) |
| C(11')-C(16')-C(15')-C(14') | 0.8(5) |
| C(16')-C(15')-C(14')-C(13') | 1.0(6) |
| C(15')-C(14')-C(13')-C(12') | -1.0(6) |
| C(11')-C(12')-C(13')-C(14') | -0.8(6) |

| | |
|-----------------------------|-------------|
| N(3')-C(1')-N(1')-N(2') | -172.13(19) |
| N(1A')-C(1')-N(1')-N(2') | 10.0(3) |
| N(3')-C(1')-N(1')-C(5') | 0.9(3) |
| N(1A')-C(1')-N(1')-C(5') | -176.97(19) |
| O(51')-C(5')-N(1')-C(1') | -40.4(3) |
| C(4')-C(5')-N(1')-C(1') | -166.8(2) |
| C(51')-C(5')-N(1')-C(1') | 77.4(3) |
| O(51')-C(5')-N(1')-N(2') | 132.89(19) |
| C(4')-C(5')-N(1')-N(2') | 6.4(2) |
| C(51')-C(5')-N(1')-N(2') | -109.4(2) |
| C(1)-N(1A)-N(2A)-C(1A) | -177.0(2) |
| N(2A)-N(1A)-C(1)-N(3) | 5.9(3) |
| N(2A)-N(1A)-C(1)-N(1) | -177.35(19) |
| N(1A)-N(2A)-C(1A)-C(2A) | -3.8(3) |
| N(1A)-N(2A)-C(1A)-C(11A) | 175.99(18) |
| N(2A)-C(1A)-C(2A)-C(3A) | -27.1(4) |
| C(11A)-C(1A)-C(2A)-C(3A) | 153.1(3) |
| N(2A)-C(1A)-C(11A)-C(12A) | -34.4(3) |
| C(2A)-C(1A)-C(11A)-C(12A) | 145.5(2) |
| N(2A)-C(1A)-C(11A)-C(16A) | 143.7(2) |
| C(2A)-C(1A)-C(11A)-C(16A) | -36.5(3) |
| N(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 2.6(3) |
| C(31)-C(3)-C(4)-C(5) | -179.9(2) |
| O(51)-C(5)-C(4)-C(3) | -125.6(2) |
| N(1)-C(5)-C(4)-C(3) | -2.8(2) |
| C(51)-C(5)-C(4)-C(3) | 112.5(2) |
| C(1A)-C(2A)-C(3A)-O(3A) | 3.2(4) |
| C(1A)-C(2A)-C(3A)-C(4A) | -176.3(3) |
| N(2)-C(3)-C(31)-C(36) | 176.4(3) |
| C(4)-C(3)-C(31)-C(36) | -0.9(4) |
| N(2)-C(3)-C(31)-C(32) | -1.5(4) |
| C(4)-C(3)-C(31)-C(32) | -178.8(2) |
| C(12A)-C(11A)-C(16A)-C(15A) | 0.9(4) |
| C(1A)-C(11A)-C(16A)-C(15A) | -177.2(3) |
| O(51)-C(5)-C(51)-F(3) | -179.1(2) |
| N(1)-C(5)-C(51)-F(3) | 59.3(3) |
| C(4)-C(5)-C(51)-F(3) | -50.5(3) |
| O(51)-C(5)-C(51)-F(1) | -60.5(3) |
| N(1)-C(5)-C(51)-F(1) | 178.0(2) |
| C(4)-C(5)-C(51)-F(1) | 68.1(3) |
| O(51)-C(5)-C(51)-F(2) | 58.6(3) |
| N(1)-C(5)-C(51)-F(2) | -63.0(3) |
| C(4)-C(5)-C(51)-F(2) | -172.8(2) |
| C(36)-C(31)-C(32)-C(33) | -0.1(4) |
| C(3)-C(31)-C(32)-C(33) | 177.9(3) |
| O(3A)-C(3A)-C(4A)-F(1A) | 56.2(4) |

| | |
|-----------------------------|-------------|
| C(2A)-C(3A)-C(4A)-F(1A) | -124.2(4) |
| O(3A)-C(3A)-C(4A)-F(2A) | -61.1(4) |
| C(2A)-C(3A)-C(4A)-F(2A) | 118.4(4) |
| O(3A)-C(3A)-C(4A)-F(3A) | 176.5(3) |
| C(2A)-C(3A)-C(4A)-F(3A) | -3.9(5) |
| C(32)-C(31)-C(36)-C(35) | 0.4(4) |
| C(3)-C(31)-C(36)-C(35) | -177.6(3) |
| C(16A)-C(11A)-C(12A)-C(13A) | -0.4(4) |
| C(1A)-C(11A)-C(12A)-C(13A) | 177.6(3) |
| C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(14A) | -0.6(5) |
| C(12A)-C(13A)-C(14A)-C(15A) | 1.3(6) |
| C(31)-C(32)-C(33)-C(34) | 0.1(5) |
| C(13A)-C(14A)-C(15A)-C(16A) | -0.9(5) |
| C(11A)-C(16A)-C(15A)-C(14A) | -0.2(5) |
| C(31)-C(36)-C(35)-C(34) | -0.7(5) |
| C(32)-C(33)-C(34)-C(35) | -0.5(6) |
| C(36)-C(35)-C(34)-C(33) | 0.7(6) |
| N(3)-C(1)-N(1)-N(2) | -169.9(2) |
| N(1A)-C(1)-N(1)-N(2) | 13.4(3) |
| N(3)-C(1)-N(1)-C(5) | -6.0(4) |
| N(1A)-C(1)-N(1)-C(5) | 177.2(2) |
| O(51)-C(5)-N(1)-C(1) | -35.5(3) |
| C(51)-C(5)-N(1)-C(1) | 81.6(3) |
| C(4)-C(5)-N(1)-C(1) | -161.6(2) |
| O(51)-C(5)-N(1)-N(2) | 128.7(2) |
| C(51)-C(5)-N(1)-N(2) | -114.2(2) |
| C(4)-C(5)-N(1)-N(2) | 2.6(2) |
| C(31)-C(3)-N(2)-N(1) | -178.6(2) |
| C(4)-C(3)-N(2)-N(1) | -1.0(3) |
| C(1)-N(1)-N(2)-C(3) | 165.2(2) |
| C(5)-N(1)-N(2)-C(3) | -1.1(3) |
| C(31')-C(3')-N(2')-N(1') | -179.77(19) |
| C(4')-C(3')-N(2')-N(1') | -1.6(3) |
| C(1')-N(1')-N(2')-C(3') | 170.72(19) |
| C(5')-N(1')-N(2')-C(3') | -3.4(2) |
| N(2A')-C(1A')-C(2A')-C(3A') | -25.6(4) |
| C(11')-C(1A')-C(2A')-C(3A') | 153.8(2) |
| C(1A')-C(2A')-C(3A')-O(3A') | 0.5(4) |
| C(1A')-C(2A')-C(3A')-C(4A') | -178.1(2) |
| F(3A')-C(4A')-C(3A')-O(3A') | -56.6(3) |
| F(2A')-C(4A')-C(3A')-O(3A') | 61.6(3) |
| F(1A')-C(4A')-C(3A')-O(3A') | -177.1(2) |
| F(3A')-C(4A')-C(3A')-C(2A') | 122.2(3) |
| F(2A')-C(4A')-C(3A')-C(2A') | -119.6(3) |
| F(1A')-C(4A')-C(3A')-C(2A') | 1.7(4) |

8.2 Dados de Difração de Raios-X para o Composto (8c)

Tabela 45 - Dados do Cristal do composto (8c)

| | |
|---------------------------------|---|
| Identification code | p21n |
| Empirical formula | C ₂₂ H ₁₆ Cl ₆ N ₄ O ₄ |
| Formula weight | 613.09 |
| Temperature | 293(2) K |
| Wavelength | 0.71073 Å |
| Crystal system, space group | Monoclinic, P21/n |
| Unit cell dimensions | a = 6.3742(4) Å alpha = 90 deg. b = 19.3813(9) Å beta = 90.966(3) deg. c = 20.7336(10) Å gamma = 90 deg. |
| Volume | 2561.1(2) Å ³ |
| Z, Calculated density | 4, 1.590 Mg/m ³ |
| Absorption coefficient | 0.709 mm ⁻¹ |
| F(000) | 1240 |
| Crystal size | 0.57 x 0.12 x 0.08 mm |
| Theta range for data collection | 1.96 to 25.92 deg. |
| Limiting indices | -7<=h<=7, -23<=k<=22, -25<=l<=24 |
| Reflections collected / unique | 27492 / 4845 [R(int) = 0.0591] |
| Completeness to theta = 25.92 | 97.1 % |
| Absorption correction | Gaussiane |
| Max. and min. transmission | 0.9455 and 0.6880 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |

Data / restraints / parameters 4845 / 0 / 325

Goodness-of-fit on F² 0.978

Final R indices [I > 2σ(I)] R1 = 0.0519, wR2 = 0.1389

R indices (all data) R1 = 0.1079, wR2 = 0.1887

Largest diff. peak and hole 0.290 and -0.504 e.Å⁻³

Tabela 46 - Coordenadas atômicas (x 104) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos (Å² X 103) dos átomos não hidrogenados do composto (**8c**). U(eq) é definido como um terço do traço de Uij ortogonalizado

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|----------|---------|-------|
| Cl(1A) | 2526(2) | 8972(1) | 1853(1) | 56(1) |
| Cl(2A) | -1613(2) | 8737(1) | 2332(1) | 61(1) |
| Cl(3A) | -580(2) | 10052(1) | 1773(1) | 61(1) |
| C(3A) | 1807(6) | 8581(2) | 315(2) | 40(1) |
| C(2) | -1778(6) | 7616(2) | 1097(2) | 44(1) |
| C(31A) | 3587(6) | 8621(2) | -120(2) | 41(1) |
| C(1) | -980(7) | 6917(2) | 857(2) | 50(1) |
| C(36A) | 3981(6) | 9215(2) | -473(2) | 47(1) |
| C(32A) | 4920(6) | 8057(2) | -180(2) | 49(1) |
| C(31) | 4232(6) | 7014(2) | 2480(2) | 51(1) |
| C(4A) | 459(6) | 9191(2) | 497(2) | 42(1) |
| C(5A) | -899(6) | 8891(2) | 1037(2) | 39(1) |
| C(51A) | -170(6) | 9146(2) | 1724(2) | 46(1) |
| C(32) | 6234(7) | 6760(3) | 2628(2) | 65(1) |
| C(35A) | 5689(7) | 9244(2) | -875(2) | 56(1) |
| C(5) | 1771(7) | 6012(2) | 1092(2) | 56(1) |
| C(36) | 3478(7) | 7556(2) | 2848(2) | 60(1) |
| C(33A) | 6657(7) | 8099(2) | -570(2) | 55(1) |
| C(4) | 3699(7) | 6163(2) | 1502(2) | 63(1) |
| C(3) | 2998(6) | 6730(2) | 1940(2) | 50(1) |
| C(51) | 733(8) | 5315(2) | 1274(3) | 74(2) |
| C(35) | 4691(8) | 7834(3) | 3339(2) | 70(1) |
| C(33) | 7408(8) | 7039(3) | 3131(3) | 78(2) |
| C(34) | 6651(9) | 7567(3) | 3480(3) | 78(2) |
| C(34A) | 7028(7) | 8683(3) | -921(2) | 60(1) |
| Cl(1) | 129(2) | 5300(1) | 2100(1) | 98(1) |

| | | | | |
|--------|----------|---------|---------|--------|
| Cl(2) | -1585(2) | 5156(1) | 818(1) | 98(1) |
| Cl(3) | 2540(3) | 4640(1) | 1110(1) | 122(1) |
| O(51A) | -3002(4) | 9046(1) | 935(1) | 51(1) |
| O(51) | 2242(5) | 6025(2) | 445(2) | 74(1) |
| O(2) | -3507(4) | 7687(2) | 1324(1) | 56(1) |
| O(1) | -1617(6) | 6686(2) | 349(2) | 69(1) |
| N(2A) | 1256(5) | 8011(2) | 574(2) | 41(1) |
| N(1A) | -440(5) | 8148(2) | 977(2) | 40(1) |
| N(1) | 358(5) | 6591(2) | 1270(2) | 49(1) |
| N(2) | 1167(5) | 6974(2) | 1799(2) | 48(1) |

Tabela 47 - Comprimento de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para **(8c)**

| | |
|---------------|----------|
| Cl(1A)-C(51A) | 1.767(4) |
| Cl(2A)-C(51A) | 1.761(4) |
| Cl(3A)-C(51A) | 1.779(4) |
| C(3A)-N(2A) | 1.280(4) |
| C(3A)-C(31A) | 1.463(5) |
| C(3A)-C(4A) | 1.513(5) |
| C(2)-O(2) | 1.213(5) |
| C(2)-N(1A) | 1.364(5) |
| C(2)-C(1) | 1.534(6) |
| C(31A)-C(32A) | 1.391(5) |
| C(31A)-C(36A) | 1.389(5) |
| C(1)-O(1) | 1.209(5) |
| C(1)-N(1) | 1.355(5) |
| C(36A)-C(35A) | 1.384(6) |
| C(36A)-H(36A) | 0.9300 |
| C(32A)-C(33A) | 1.384(6) |
| C(32A)-H(32A) | 0.9300 |
| C(31)-C(36) | 1.389(6) |
| C(31)-C(32) | 1.397(6) |
| C(31)-C(3) | 1.464(6) |
| C(4A)-C(5A) | 1.540(5) |
| C(4A)-H(4A1) | 0.9700 |
| C(4A)-H(4A2) | 0.9700 |
| C(5A)-O(51A) | 1.387(4) |
| C(5A)-N(1A) | 1.474(5) |
| C(5A)-C(51A) | 1.571(6) |
| C(32)-C(33) | 1.384(7) |
| C(32)-H(32) | 0.9300 |
| C(35A)-C(34A) | 1.388(6) |

| | |
|----------------------|----------|
| C(35A)-H(35A) | 0.9300 |
| C(5)-O(51) | 1.380(5) |
| C(5)-N(1) | 1.489(5) |
| C(5)-C(4) | 1.511(6) |
| C(5)-C(51) | 1.554(6) |
| C(36)-C(35) | 1.377(7) |
| C(36)-H(36) | 0.9300 |
| C(33A)-C(34A) | 1.366(6) |
| C(33A)-H(33A) | 0.9300 |
| C(4)-C(3) | 1.498(6) |
| C(4)-H(4A) | 0.9700 |
| C(4)-H(4B) | 0.9700 |
| C(3)-N(2) | 1.288(5) |
| C(51)-Cl(1) | 1.761(6) |
| C(51)-Cl(2) | 1.768(6) |
| C(51)-Cl(3) | 1.779(5) |
| C(35)-C(34) | 1.379(7) |
| C(35)-H(35) | 0.9300 |
| C(33)-C(34) | 1.346(8) |
| C(33)-H(33) | 0.9300 |
| C(34)-H(34) | 0.9300 |
| C(34A)-H(34A) | 0.9300 |
| O(51A)-H(51A) | 0.8200 |
| O(51)-H(51) | 0.8200 |
| N(2A)-N(1A) | 1.404(4) |
| N(1)-N(2) | 1.416(5) |
| N(2A)-C(3A)-C(31A) | 121.7(3) |
| N(2A)-C(3A)-C(4A) | 114.1(3) |
| C(31A)-C(3A)-C(4A) | 124.2(3) |
| O(2)-C(2)-N(1A) | 124.0(4) |
| O(2)-C(2)-C(1) | 122.3(4) |
| N(1A)-C(2)-C(1) | 113.4(3) |
| C(32A)-C(31A)-C(36A) | 119.2(4) |
| C(32A)-C(31A)-C(3A) | 119.7(4) |
| C(36A)-C(31A)-C(3A) | 121.1(4) |
| O(1)-C(1)-N(1) | 125.2(4) |
| O(1)-C(1)-C(2) | 120.2(4) |
| N(1)-C(1)-C(2) | 114.6(4) |
| C(35A)-C(36A)-C(31A) | 120.1(4) |
| C(35A)-C(36A)-H(36A) | 119.9 |
| C(31A)-C(36A)-H(36A) | 119.9 |
| C(33A)-C(32A)-C(31A) | 120.2(4) |
| C(33A)-C(32A)-H(32A) | 119.9 |
| C(31A)-C(32A)-H(32A) | 119.9 |
| C(36)-C(31)-C(32) | 118.0(4) |
| C(36)-C(31)-C(3) | 121.2(4) |

| | |
|----------------------|----------|
| C(32)-C(31)-C(3) | 120.8(4) |
| C(3A)-C(4A)-C(5A) | 102.4(3) |
| C(3A)-C(4A)-H(4A1) | 111.3 |
| C(5A)-C(4A)-H(4A1) | 111.3 |
| C(3A)-C(4A)-H(4A2) | 111.3 |
| C(5A)-C(4A)-H(4A2) | 111.3 |
| H(4A1)-C(4A)-H(4A2) | 109.2 |
| O(51A)-C(5A)-N(1A) | 113.1(3) |
| O(51A)-C(5A)-C(4A) | 111.2(3) |
| N(1A)-C(5A)-C(4A) | 101.1(3) |
| O(51A)-C(5A)-C(51A) | 109.9(3) |
| N(1A)-C(5A)-C(51A) | 109.1(3) |
| C(4A)-C(5A)-C(51A) | 112.3(3) |
| C(5A)-C(51A)-Cl(2A) | 110.9(3) |
| C(5A)-C(51A)-Cl(1A) | 110.4(3) |
| Cl(2A)-C(51A)-Cl(1A) | 109.0(2) |
| C(5A)-C(51A)-Cl(3A) | 108.7(3) |
| Cl(2A)-C(51A)-Cl(3A) | 109.0(2) |
| Cl(1A)-C(51A)-Cl(3A) | 108.8(2) |
| C(33)-C(32)-C(31) | 120.5(5) |
| C(33)-C(32)-H(32) | 119.7 |
| C(31)-C(32)-H(32) | 119.7 |
| C(36A)-C(35A)-C(34A) | 120.0(4) |
| C(36A)-C(35A)-H(35A) | 120.0 |
| C(34A)-C(35A)-H(35A) | 120.0 |
| O(51)-C(5)-N(1) | 111.7(4) |
| O(51)-C(5)-C(4) | 110.8(4) |
| N(1)-C(5)-C(4) | 101.8(3) |
| O(51)-C(5)-C(51) | 110.6(4) |
| N(1)-C(5)-C(51) | 109.5(3) |
| C(4)-C(5)-C(51) | 112.2(4) |
| C(35)-C(36)-C(31) | 120.4(5) |
| C(35)-C(36)-H(36) | 119.8 |
| C(31)-C(36)-H(36) | 119.8 |
| C(34A)-C(33A)-C(32A) | 120.4(4) |
| C(34A)-C(33A)-H(33A) | 119.8 |
| C(32A)-C(33A)-H(33A) | 119.8 |
| C(3)-C(4)-C(5) | 103.6(3) |
| C(3)-C(4)-H(4A) | 111.0 |
| C(5)-C(4)-H(4A) | 111.0 |
| C(3)-C(4)-H(4B) | 111.0 |
| C(5)-C(4)-H(4B) | 111.0 |
| H(4A)-C(4)-H(4B) | 109.0 |
| N(2)-C(3)-C(31) | 120.5(4) |
| N(2)-C(3)-C(4) | 114.2(4) |
| C(31)-C(3)-C(4) | 125.3(4) |

| | |
|----------------------|----------|
| C(5)-C(51)-Cl(1) | 110.6(4) |
| C(5)-C(51)-Cl(2) | 112.1(4) |
| Cl(1)-C(51)-Cl(2) | 108.8(3) |
| C(5)-C(51)-Cl(3) | 108.2(3) |
| Cl(1)-C(51)-Cl(3) | 109.1(3) |
| Cl(2)-C(51)-Cl(3) | 107.9(3) |
| C(36)-C(35)-C(34) | 120.4(5) |
| C(36)-C(35)-H(35) | 119.8 |
| C(34)-C(35)-H(35) | 119.8 |
| C(34)-C(33)-C(32) | 120.5(5) |
| C(34)-C(33)-H(33) | 119.8 |
| C(32)-C(33)-H(33) | 119.8 |
| C(33)-C(34)-C(35) | 120.2(6) |
| C(33)-C(34)-H(34) | 119.9 |
| C(35)-C(34)-H(34) | 119.9 |
| C(33A)-C(34A)-C(35A) | 120.1(4) |
| C(33A)-C(34A)-H(34A) | 120.0 |
| C(35A)-C(34A)-H(34A) | 120.0 |
| C(5A)-O(51A)-H(51A) | 109.5 |
| C(5)-O(51)-H(51) | 109.5 |
| C(3A)-N(2A)-N(1A) | 107.8(3) |
| C(2)-N(1A)-N(2A) | 117.0(3) |
| C(2)-N(1A)-C(5A) | 126.7(3) |
| N(2A)-N(1A)-C(5A) | 113.1(3) |
| C(1)-N(1)-N(2) | 117.6(3) |
| C(1)-N(1)-C(5) | 124.9(4) |
| N(2)-N(1)-C(5) | 111.9(3) |
| C(3)-N(2)-N(1) | 107.5(3) |

Tabela 48 - Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (**8c**). Os parâmetros U_{ij} correspondem a expressão: $-2 \sum_{i,j} h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}$]

| | U11 | U22 | U33 | U23 | U13 | U12 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Cl(1A) | 37(1) | 70(1) | 61(1) | -2(1) | -8(1) | 0(1) |
| Cl(2A) | 58(1) | 68(1) | 58(1) | 6(1) | 13(1) | -6(1) |
| Cl(3A) | 66(1) | 45(1) | 71(1) | -7(1) | 6(1) | 2(1) |
| C(3A) | 37(2) | 37(2) | 43(2) | 0(2) | -7(2) | -1(2) |
| C(2) | 39(2) | 39(2) | 53(3) | 6(2) | -7(2) | -2(2) |

| | | | | | | |
|--------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| C(31A) | 35(2) | 42(2) | 43(2) | 1(2) | -2(2) | -5(2) |
| C(1) | 44(2) | 41(2) | 66(3) | 6(2) | -3(2) | -8(2) |
| C(36A) | 44(2) | 44(2) | 54(3) | -1(2) | 3(2) | -2(2) |
| C(32A) | 47(2) | 49(3) | 50(3) | 0(2) | 0(2) | 1(2) |
| C(31) | 39(2) | 55(3) | 61(3) | 22(2) | 0(2) | 0(2) |
| C(4A) | 40(2) | 38(2) | 49(2) | 1(2) | 4(2) | -1(2) |
| C(5A) | 34(2) | 33(2) | 51(2) | 1(2) | -2(2) | 1(2) |
| C(51A) | 39(2) | 44(3) | 55(3) | -2(2) | 2(2) | -2(2) |
| C(32) | 52(3) | 66(3) | 78(3) | 22(3) | 5(2) | 6(2) |
| C(35A) | 52(3) | 60(3) | 56(3) | 2(2) | 3(2) | -16(2) |
| C(5) | 49(3) | 40(3) | 79(3) | 2(2) | 15(2) | 0(2) |
| C(36) | 49(3) | 61(3) | 69(3) | 19(2) | 0(2) | 6(2) |
| C(33A) | 46(3) | 60(3) | 59(3) | -9(2) | 4(2) | 4(2) |
| C(4) | 43(3) | 54(3) | 92(4) | 5(2) | 11(2) | 5(2) |
| C(3) | 34(2) | 45(3) | 70(3) | 17(2) | 8(2) | 5(2) |
| C(51) | 55(3) | 38(3) | 128(5) | 11(3) | 11(3) | 2(2) |
| C(35) | 75(4) | 67(3) | 68(3) | 15(3) | -7(3) | -1(3) |
| C(33) | 50(3) | 91(4) | 93(4) | 30(3) | -14(3) | 0(3) |
| C(34) | 68(4) | 84(4) | 82(4) | 23(3) | -15(3) | -12(3) |
| C(34A) | 43(3) | 78(4) | 61(3) | -9(3) | 9(2) | -11(2) |
| Cl(1) | 81(1) | 81(1) | 134(1) | 55(1) | 23(1) | 5(1) |
| Cl(2) | 71(1) | 55(1) | 165(2) | -6(1) | -1(1) | -16(1) |
| Cl(3) | 83(1) | 45(1) | 240(2) | 2(1) | 30(1) | 15(1) |
| O(51A) | 30(2) | 53(2) | 68(2) | 4(1) | -4(1) | 5(1) |
| O(51) | 75(2) | 63(2) | 83(2) | -12(2) | 21(2) | -4(2) |
| O(2) | 34(2) | 55(2) | 77(2) | 11(2) | 2(1) | -5(1) |
| O(1) | 83(3) | 49(2) | 74(2) | -8(2) | -22(2) | -8(2) |
| N(2A) | 32(2) | 36(2) | 56(2) | -1(2) | 2(1) | 1(1) |
| N(1A) | 31(2) | 36(2) | 53(2) | 6(2) | 2(1) | -2(1) |
| N(1) | 43(2) | 34(2) | 68(2) | 8(2) | 3(2) | 0(2) |
| N(2) | 44(2) | 46(2) | 54(2) | 12(2) | 2(2) | 2(2) |

Tabela 49 - Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 104) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos (Å² X 103) para (8c)

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|------|------|------|-------|
| H(36A) | 3095 | 9594 | -438 | 57 |
| H(32A) | 4644 | 7652 | 42 | 58 |

| | | | | |
|--------|-------|------|-------|-----|
| H(4A1) | -400 | 9346 | 135 | 51 |
| H(4A2) | 1310 | 9573 | 654 | 51 |
| H(32) | 6782 | 6400 | 2387 | 78 |
| H(35A) | 5939 | 9640 | -1115 | 67 |
| H(36) | 2145 | 7732 | 2763 | 72 |
| H(33A) | 7576 | 7728 | -594 | 66 |
| H(4A) | 4131 | 5760 | 1747 | 75 |
| H(4B) | 4854 | 6314 | 1238 | 75 |
| H(35) | 4187 | 8203 | 3576 | 84 |
| H(33) | 8730 | 6861 | 3230 | 94 |
| H(34) | 7453 | 7752 | 3816 | 94 |
| H(34A) | 8180 | 8703 | -1189 | 73 |
| H(51A) | -3695 | 8876 | 1225 | 76 |
| H(51) | 1178 | 5945 | 230 | 110 |

Tabela 50 - Ângulos de torção [°] para (8c)

| | |
|-----------------------------|-----------|
| N(2A)-C(3A)-C(31A)-C(32A) | -10.1(6) |
| C(4A)-C(3A)-C(31A)-C(32A) | 170.2(4) |
| N(2A)-C(3A)-C(31A)-C(36A) | 170.3(4) |
| C(4A)-C(3A)-C(31A)-C(36A) | -9.5(6) |
| O(2)-C(2)-C(1)-O(1) | 75.6(6) |
| N(1A)-C(2)-C(1)-O(1) | -99.1(5) |
| O(2)-C(2)-C(1)-N(1) | -101.4(5) |
| N(1A)-C(2)-C(1)-N(1) | 84.0(4) |
| C(32A)-C(31A)-C(36A)-C(35A) | -0.4(6) |
| C(3A)-C(31A)-C(36A)-C(35A) | 179.3(4) |
| C(36A)-C(31A)-C(32A)-C(33A) | 2.2(6) |
| C(3A)-C(31A)-C(32A)-C(33A) | -177.4(4) |
| N(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A) | 9.2(4) |
| C(31A)-C(3A)-C(4A)-C(5A) | -171.0(3) |
| C(3A)-C(4A)-C(5A)-O(51A) | -131.7(3) |
| C(3A)-C(4A)-C(5A)-N(1A) | -11.4(4) |
| C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(51A) | 104.8(3) |
| O(51A)-C(5A)-C(51A)-Cl(2A) | 60.6(4) |
| N(1A)-C(5A)-C(51A)-Cl(2A) | -63.8(3) |
| C(4A)-C(5A)-C(51A)-Cl(2A) | -175.1(2) |
| O(51A)-C(5A)-C(51A)-Cl(1A) | -178.4(2) |
| N(1A)-C(5A)-C(51A)-Cl(1A) | 57.1(3) |
| C(4A)-C(5A)-C(51A)-Cl(1A) | -54.1(4) |
| O(51A)-C(5A)-C(51A)-Cl(3A) | -59.1(3) |
| N(1A)-C(5A)-C(51A)-Cl(3A) | 176.4(2) |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| C(4A)-C(5A)-C(51A)-Cl(3A) | 65.2(4) |
| C(36)-C(31)-C(32)-C(33) | 0.6(6) |
| C(3)-C(31)-C(32)-C(33) | 178.7(4) |
| C(31A)-C(36A)-C(35A)-C(34A) | -0.9(6) |
| C(32)-C(31)-C(36)-C(35) | 0.6(6) |
| C(3)-C(31)-C(36)-C(35) | -177.5(4) |
| C(31A)-C(32A)-C(33A)-C(34A) | -2.8(6) |
| O(51)-C(5)-C(4)-C(3) | 128.4(4) |
| N(1)-C(5)-C(4)-C(3) | 9.6(4) |
| C(51)-C(5)-C(4)-C(3) | -107.4(4) |
| C(36)-C(31)-C(3)-N(2) | -0.8(6) |
| C(32)-C(31)-C(3)-N(2) | -178.9(4) |
| C(36)-C(31)-C(3)-C(4) | 177.9(4) |
| C(32)-C(31)-C(3)-C(4) | -0.2(6) |
| C(5)-C(4)-C(3)-N(2) | -8.0(5) |
| C(5)-C(4)-C(3)-C(31) | 173.2(4) |
| O(51)-C(5)-C(51)-Cl(1) | -179.9(3) |
| N(1)-C(5)-C(51)-Cl(1) | -56.4(5) |
| C(4)-C(5)-C(51)-Cl(1) | 55.8(4) |
| O(51)-C(5)-C(51)-Cl(2) | -58.3(5) |
| N(1)-C(5)-C(51)-Cl(2) | 65.2(5) |
| C(4)-C(5)-C(51)-Cl(2) | 177.4(3) |
| O(51)-C(5)-C(51)-Cl(3) | 60.6(5) |
| N(1)-C(5)-C(51)-Cl(3) | -175.9(3) |
| C(4)-C(5)-C(51)-Cl(3) | -63.6(5) |
| C(31)-C(36)-C(35)-C(34) | -1.5(7) |
| C(31)-C(32)-C(33)-C(34) | -1.0(8) |
| C(32)-C(33)-C(34)-C(35) | 0.1(8) |
| C(36)-C(35)-C(34)-C(33) | 1.1(8) |
| C(32A)-C(33A)-C(34A)-C(35A) | 1.5(7) |
| C(36A)-C(35A)-C(34A)-C(33A) | 0.3(7) |
| C(31A)-C(3A)-N(2A)-N(1A) | 178.0(3) |
| C(4A)-C(3A)-N(2A)-N(1A) | -2.2(4) |
| O(2)-C(2)-N(1A)-N(2A) | -164.7(4) |
| C(1)-C(2)-N(1A)-N(2A) | 9.8(5) |
| O(2)-C(2)-N(1A)-C(5A) | -6.5(6) |
| C(1)-C(2)-N(1A)-C(5A) | 168.0(3) |
| C(3A)-N(2A)-N(1A)-C(2) | 154.7(3) |
| C(3A)-N(2A)-N(1A)-C(5A) | -6.4(4) |
| O(51A)-C(5A)-N(1A)-C(2) | -28.5(5) |
| C(4A)-C(5A)-N(1A)-C(2) | -147.4(4) |
| C(51A)-C(5A)-N(1A)-C(2) | 94.1(4) |
| O(51A)-C(5A)-N(1A)-N(2A) | 130.5(3) |
| C(4A)-C(5A)-N(1A)-N(2A) | 11.5(4) |
| C(51A)-C(5A)-N(1A)-N(2A) | -107.0(3) |
| O(1)-C(1)-N(1)-N(2) | 171.5(4) |

| | |
|----------------------|-----------|
| C(2)-C(1)-N(1)-N(2) | -11.7(5) |
| O(1)-C(1)-N(1)-C(5) | 20.1(7) |
| C(2)-C(1)-N(1)-C(5) | -163.1(4) |
| O(51)-C(5)-N(1)-C(1) | 25.3(6) |
| C(4)-C(5)-N(1)-C(1) | 143.5(4) |
| C(51)-C(5)-N(1)-C(1) | -97.6(5) |
| O(51)-C(5)-N(1)-N(2) | -127.5(4) |
| C(4)-C(5)-N(1)-N(2) | -9.2(4) |
| C(51)-C(5)-N(1)-N(2) | 109.6(4) |
| C(31)-C(3)-N(2)-N(1) | -178.9(3) |
| C(4)-C(3)-N(2)-N(1) | 2.3(5) |
| C(1)-N(1)-N(2)-C(3) | -150.2(4) |
| C(5)-N(1)-N(2)-C(3) | 4.7(4) |
