

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

**SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS E
FLUORFENILPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS EM
ULTRASSOM E SÍNTESE E APLICAÇÃO DE
[2]ROTAXANOS**

TESE

Mara Regina Bonini Marzari

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

**SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS E
FLUORFENILPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS EM
ULTRASSOM E SÍNTESE E APLICAÇÃO DE
[2]ROTAXANOS**

Mara Regina Bonini Marzari

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bonini Marzari, Mara Regina
SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS E
FLUORFENILPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS EM ULTRASSOM E
SÍNTESE E APLICAÇÃO DE [2]ROTAXANOS / Mara Regina
Bonini Marzari.-2014.
353 p.; 30cm

Orientador: Marcos A. P. Martins
Coorientadores: Helio G. Bonacorso , Clarissa P.
Frizzo
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2014

1. pirazolo[1,5-a]pirimidinas 2. 2,4-
difluorofenilpirazóis 3. pentafluorofenilpirazóis 4.
[2]rotaxanos 5. MOFs I. P. Martins , Marcos A. II. G.
Bonacorso , Helio III. P. Frizzo , Clarissa IV. Título.

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS E FLUORFENILPIRAZÓIS
TRIFLUORMETILADOS EM ULTRASSOM E SÍNTESE E APLICAÇÃO DE
[2]ROTAXANOS**

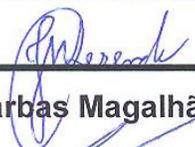
elaborada por
Mara Regina Bonini Marzari

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutora em Ciências

Comissão Examinadora:



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



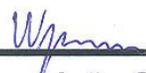
Prof. Dr. Jarbas Magalhães Resende - UFMG



Prof. Dr. Leonardo Fantinel - UNIFRA



Prof. Dr. Marco Aurelio Mostardeiro - UFSM



Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho - UFPel

Santa Maria, RS, Brasil

2014

*Dedico esta tese à toda a minha família,
em especial aos meus pais **Armando e Leda** que sempre
aconselharam-me sobre a importância de estudar.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Marcos A. P. Martins pela orientação e ensinamentos durante os oito anos que fiz parte do NUQUIMHE e por disponibilizar o laboratório para a realização deste e de tantos outros trabalhos.

Aos professores Helio G. Bonacorso e Clarissa P. Frizzo pela co-orientação.

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Clarissa P. Frizzo, Wilson J. Cunico Filho, Lilian Buriol e José Berná Cánovas pela avaliação durante o exame de qualificação.

À Clarissa P. Frizzo por me acolher no laboratório e por todo o ensinamento durante os anos de iniciação científica, mestrado e doutorado e pela ajuda na realização deste trabalho.

Ao Professor José Berná Cánovas pelos ensinamentos e orientação durante o Doutorado Sandwich realizado na Universidad de Murcia (UM) em Murcia.

Ao Professor Mateo Alajarín Cerón pela co-orientação durante o Doutorado Sandwich realizado na UM em Murcia.

Aos alunos de Iniciação Científica Marciléia Zanatta, Andrei L. Belladonna, Taiana S. München e Raiara Araújo pela ajuda prestada.

Aos colegas e amigos de laboratório pela agradável convivência.

Aos colegas dos outros laboratórios.

Aos demais Professores e Funcionários da UM pela atenção dedicada durante o Doutorado Sandwich.

Aos funcionários do RMN da Espanha pela ajuda.

Aos funcionários da Espanha responsáveis pela cromatografia e pela difratometria de Raios-X pelas análises cedidas.

Ao Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), CNPEM – Campinas por disponibilizar o equipamento de RMN 500 MHz para o registro de alguns espectros.

À Marisa, pelos serviços de comutação.

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

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani.

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

“Eu acredito demais na sorte. E tenho constatado que, quanto mais duro eu trabalho, mais sorte eu tenho.”

- Thomas Jefferson -

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

**SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS E
FLUORFENILPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS EM ULTRASSOM E
SÍNTESE E APLICAÇÃO DE [2]ROTAXANOS**

AUTORA: Mara Regina Bonini Marzari

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 14 de fevereiro de 2014

Este trabalho apresenta a síntese de três séries de heterociclos trifluorometilados, utilizando irradiação de ultrassom (pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, 2,4-difluorofenilpirazóis e pentafluorofenilpirazóis). As reações foram realizadas entre enonas trifluorometiladas ($[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{R})(\text{OMe})]$, onde $\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}, i\text{-Bu}, \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-I-C}_6\text{H}_4, \text{tien-2-il}, \text{bifen-2-il}$ e *naftil*) e três dinucleófilos diferentes 3-amino-5-metilpirazol, cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina e pentafluorofenilhidrazina. As pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas trifluorometiladas foram obtidas em 5 minutos de reação com rendimentos de 61-98 %. A série de 2,4-difluorofenilpirazóis foi obtida, acidificando-se o meio de reação com APTS em 15 minutos de reação, e obtendo-se bons rendimentos (54-85 %) no processo. No caso dos pentafluorofenilpirazóis, foram necessárias duas etapas de reação: a primeira a síntese de 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis, e seguida de posterior reação de desidratação utilizando APTS em 15 minutos de reação, obtendo-se produtos com rendimentos de 54-81 %. Após a síntese desses compostos, os mesmos foram

identificados por técnicas de RMN de ^1H e ^{13}C e de ^{19}F , em alguns casos, espectrometria de massas e difratometria de raios-X. Em alguns casos, através de RMN, foi possível observar interações espaciais do tipo homo/heteronuclear envolvendo átomos de flúor, úteis na confirmação do isômero obtido.

Em outra etapa deste trabalho foi desenvolvida a síntese de quatro moléculas mecanicamente entrelaçadas. Foram sintetizados dois [2]rotaxanos com grupamento éster no macrociclo, utilizando dois filamentos lineares (derivados da fumaramida de succinamida). Após a síntese desses [2]rotaxanos, foi realizada a reação de hidrólise dos grupamentos ésteres do macrociclo em grupamento ácidos. Essas macromoléculas foram sintetizadas visando à formação dos *MOFs* (Redes de metais orgânicas). A síntese desse composto foi realizada utilizando cobre (II) e o [2]rotaxano derivado da fumaramida. Esse produto foi identificado através de difratometria de Raios-X.

Palavras-chaves: pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, 2,4-difluorofenilpirazóis, pentafluorofenilpirazóis, ultrassom, interações espaciais, [2]rotaxanos, *MOFs*

ABSTRACT

Doctor Tesis
Post-Graduate Program in Chemistry
Federal University of Santa Maria

**SYNTHESIS OF PYRAZOLO[1,5-*a*]PYRIMIDINES AND
FLUOROPHENYLPYRAZOLES TRIFLUOROMETHYLATED IN
ULTRASOUND AND SYNTHESIS AND APLICATION OF
[2]ROTAXANES**

AUTHOR: Mara Regina Bonini Marzari
ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 14th, February 2014

This work presents the synthesis of three series of trifluoromethylated heterocycles by using ultrasound irradiation, nomely pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, 2,4-difluorophenylpyrazoles and pentafluorophenylpyrazoles. The reactions were performed between trifluoromethylated enones ($[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{R})(\text{OMe})]$, where R = Me, Bu, *i*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-IC₆H₄, thien-2-yl, naphthyl and biphenyl) with three different nucleophiles, nomely (3)(5)-amine-(5)(3)-methylpyrazole, 2,4-difluorophenylhydrazine hydrochloride and pentafluorophenylhydrazine. The trifluoromethylated pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines were obtained within 5 minutes, giving yields of 61-98 %. The series of 2,4-difluorophenylpyrazoles was obtained in good yields (54-85 %) within 15 minutes by acidifying the reaction medium with PTSA. In the case of the pentafluorophenylpyrazoles, two steps were needed: Firtly the respective 4,5-dihydropentafluorophenylpyrazoles were synthesised and then subsequently submitted to dehydration reactions using PTSA for 15 minutes, giving yields of 54-81

%. The synthesized compounds were identified by ^1H and ^{13}C , and by ^{19}F NMR spectroscopy in the some case, mass spectrometry and X-ray diffraction. In some cases homo/heteronuclear spatial interactions involving fluorine atoms have been useful for confirming the identity of the obtained isomer.

Another part of this tesis was the synthesis of four mechanically interlocked molecules. Two [2]rotaxanes carrying an ester group in the macrocycle unity were synthesized by using two threads (fumaramide and succinamide derivatives). Once synthesized these [2]rotaxanes were submmited to hydrolysis reactions to give [2]rotaxanes with acid carboxilic group. These macromolecules were synthesized aiming at the formation of *MOFs* (metal organic frameworks). The synthesis of this compound was carried out by using copper (II) and [2]rotaxane derivative fumaramide. This product was identified by X-ray diffractometry.

Key Words: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, 2,4-difluorophenylpyrazoles, pentafluorophenylpyrazoles, ultrasound, spatial interactions, [2]rotaxanes, *MOFs*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas e pirazóis que possuem atividade biológica.	1
Figura 2 - Exemplos de moléculas mecanicamente entrelaçadas.....	3
Figura 3 - Estruturas propostas de [2]rotaxanos.	6
Figura 4 - Representação dos centros reativos de enonas.	9
Figura 6 - Representação dos isômeros 1,5 (I), 1,7 (II).....	12
Figura 7 - Representação do anel pirazólico.....	14
Figura 8 - Representação dos isômeros 1,5 (I), 1,3 (II) além do 4,5-di- hidropentafluorofenilpirazol (III).....	15
Figura 9 - Representação dos dois tipos de aparelhos de ultrassom utilizados em síntese: (I) ultrassom de banho e (II) ultrassom de sonda.....	17
Figura 10 - Representação esquemática do processo de cavitação.	18
Figura 11 - Exemplos de heterociclos nitrogenados obtidos por síntese com emprego de ultrassom.....	19
Figura 12 - Estruturas que apresentam interações espaciais, presentes na literatura	22
Figura 16 - Representação dos métodos de síntese de [2]rotaxanos	27
Figura 17 - Representação dos movimentos sub-moleculares presentes nos [2]rotaxanos.....	27
Figura 18 - Modelos de filamentos lineares e macrociclo pertencentes a [2]rotaxanos abordados nesta revisão da literatura	28
Figura 20 - Divisão de apresentação e da discussão dos resultados.....	34
Figura 21 - Numeração de reagentes e produtos deste trabalho.	35
Figura 22 - Atribuição de letras à pirimidina e números ao anel pirazol.	36
Figura 23 - Numeração de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas.....	37
Figura 24 - Numeração do pirazol.	39
Figura 25 - Nomenclatura do pirazol 5a	39
Figura 26 - Representação da ordem de discussão dos resultados.....	46
Figura 27 - Modelos para estudo de interações através do espaço homo/heteronucleares em fluorofenilpirazóis.....	50

Figura 30 - Estruturas de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas, com os deslocamentos de ^{13}C . Em (I) está representada a estrutura descrita na literatura e em (II) a estrutura sintetizada nesta tese (Dados obtidos em CDCl_3 como solvente).....	58
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H do composto 3d (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 200MHz, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência).....	59
Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3d (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência).....	60
Figura 33 - Espectro de ^{19}F do composto 3d (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400MHz, utilizando CDCl_3 como solvente e fluorobenzeno como referência).	61
Figura 34 - Fragmentação de massas para o composto 3d	66
Figura 35 - ORTEP do composto 3k	69
Figura 36 - Estruturas de fenilpirazóis, com os deslocamentos de ^{13}C medidos em CDCl_3 . Em (I) e (III) estão representadas as estruturas descritas na literatura e em (II) a estrutura sintetizada nesta tese.	70
Figura 37 - Expansão do espectro de RMN de ^1H para o composto 5d , evidenciando a multiplicidade dos hidrogênios aromáticos pertencentes ao anel benzênico dissustituído (Espectro registrado a 298 K em um aparelho VARIAN 500, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS referência).....	71
Figura 38 - Expansão do espectro de ^{13}C do composto 5d . (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS referência interna)	72
Figura 39 - Desdobramento dos sinais de ressonância do C4, C3 e CF_3 para o composto 5d , devido à presença do grupo CF_3 . (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS referência)	72
Figura 40 - Desdobramentos dos sinais dos carbonos aromáticos, devido à presença dos átomos de flúor para o composto 5d . (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)...	73

Figura 41 - Expansão do espectro de COSY ^1H - ^1H para o composto 5d na região de 6,75 – 7,55 ppm. (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência).....	74
Figura 42 - Expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C para o composto 5d na região de 6,75 – 7,55 ppm para ^1H e 100-165 ppm para ^{13}C . (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)	75
Figura 43 - Fragmentação de massas para o composto 5d	81
Figura 44 - ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 3-trifluorometil-5-(4-iodofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 5i	84
Figura 45 - Desdobramentos dos hidrogênios diasterotópicos (H4a e H4b), para o composto 8j . Espectro registrado em CDCl_3 , utilizando equipamento Varian 500. O deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS como referência. As constantes de acoplamento (<i>J</i>) são dadas em Hz.....	85
Figura 46 - Expansão do H4 diasterotópicos H4a e H4b para os compostos 8d,e,f,h,k . (Espectros registrados a 298 K em um aparelho Varian 500MHz, utilizando CDCl_3 e TMS como referencia interna)	86
Figura 47 - Espectro de ^{13}C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8d (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência).....	87
Figura 48 - Fragmentação de massa para o composto 8a	91
Figura 49 - Espectro de ^{13}C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-5-pirazol 9d (Espectro registrado a 298 K em um aparelho DPX 400, utilizando CDCl_3 e TMS como referência).....	94
Figura 50 - ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 3-fenil-5-trifluorometil-1-(pentafluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 9d	101
Figura 51 - Moléculas utilizadas no estudo de interações através do espaço.....	105
Figura 52 - Espectro de ^1H para a mistura de isômeros 5a (1,3) e 6a (1,5) Espectro registrado a 298 K em um aparelho Varian 500, utilizando CDCl_3 e TMS como referência)	106
Figura 53 - Espectro de HOESY ^1H - ^{19}F para a mistura de isômeros 5a (1,3) e 6a (1,5) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker AVANCE 200, utilizando CDCl_3 como solvente)	107

Figura 54 - Estrutura do composto 1-(2,4-difluorofenil)-4-iodo-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol (exemplo comparativo do acoplamento através do espaço ^1H - ^{19}F).	108
Figura 55 - Expansão do espectro de ^1H para o composto 1-(2,4-difluorofenil)-4-iodo-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol (Espectro registrado a 25°C em um aparelho Bruker DPX 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência	108
Figura 56 - Expansão do espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 5-fenil-3-trifluorometil-1-(2,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (5d) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker AVANCE 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)	109
Figura 57 - Expansão do espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1-(2,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (5e) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker AVANCE 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência).	110
Figura 58 - Expansão do espectro de ^{13}C para a mistura de isômeros 5a (1,3) e 6a (1,5) na região de 10,7-13,5 ppm. (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)	111
Figura 59 - Ampliação dos espectros de ^{13}C para os compostos 5c-i , evidenciando o acoplamento através do espaço ^{13}C - ^{19}F	112
Figura 60 - Espectro de ^{19}F para a mistura de isômeros 5a (1,3) e 6a (1,5) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker Avance 200MHz, utilizando CDCl_3 como solvente).....	115
Figura 61 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 8a , evidenciando o desdobramento do grupo CF_3 . (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker Avance 200, utilizando CDCl_3 como solvente)	116
Figura 62 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 9a , evidenciando o desdobramento do grupo CF_3 . (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker Avance 200, utilizando CDCl_3 como solvente)	117
Figura 63 - Numeração dos reagentes utilizados na síntese de [2]rotaxanos.....	119
Figura 64 - Numeração dos [2]rotaxanos sintetizados.	120
Figura 65 - Nomenclatura das partes que compõem o Rotaxano 21	122
Figura 66 - Exemplo das sub-unidades do [2]rotaxano 21	125

Figura 67 - Comparação dos espectros de hidrogênio do filamento linear 12 (a) e [2]Rotaxano 21 (b) (Espectros registrados a 298 K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)	132
Figura 68 - Comparação dos espectros de hidrogênio do filamento linear 14 (a) [2]Rotaxano 22 (b) (Espectros registrados a 298 K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)	133
Figura 69 - Espectro do [2]rotaxano 22 , evidenciando a expansão dos H_E e $H_{E'}$ (Espectros registrados a 298 K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)	135
Figura 70 - Expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do [2]rotaxano 21 . (Espectros registrados a 25°C em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência).....	136
Figura 71 - Espectro do [2]rotaxano 23 , evidenciando a expansão dos H_E e $H_{E'}$ (Espectro registrado a 333K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando DMSO como solvente e TMS como referência)	137
Figura 72 - Representação das interações de hidrogênio NH...O entre filamento linear e macrociclo presentes no <i>MOF</i>	142
Figura 73 - Representação da unidade mínima do <i>MOF</i> sintetizado	143
Figura 74 - Representação do vértice do <i>MOF</i>	144
Figura 75 - Representação da periodicidade do <i>MOF</i>	145
Figura 76 - Interações existentes entre as camadas do <i>MOF</i> geradas a partir dos macrociclos.	146
Figura 77 - Representação CH...O do <i>MOF</i>	146
Figura 78 - Interação CH... π , presente no <i>MOF</i>	147
Figura 79 - Interação do tipo O-H...O, presente no <i>MOF</i>	147
Figura 80 - Interações dos tipos CH...O e CH...H, envolvendo a molécula de DMF, presente no <i>MOF</i>	148
Figura 81 - Interações dos tipos CH...O e CH...H bifurcada.....	148
Figura 82 - Termograma (TGA) do <i>MOF</i>	149
Figura 83 - Espectro de ^1H do composto 2,5-dimetilpirazolo-7-trifluorometil[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3a) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	178
Figura 84 - Espectro de ^{13}C do composto 2,5-dimetilpirazolo-7-trifluorometil[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3a) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	179

Figura 85 - Espectro de ^1H do composto 5-butil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3b) em CDCl_3 , a 200 MHz.	180
Figura 86 - Espectro de ^{13}C do composto 5-butil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3b) em CDCl_3 , a 100 MHz.	181
Figura 87 - Espectro de ^1H do composto 5-(2,2-dimetiletil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3c) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	182
Figura 88 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(2,2-dimetiletil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3c) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	183
Figura 89 - Espectro de ^1H do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3d) em CDCl_3 , a 200 MHz.	184
Figura 90 - Espectro de ^{13}C do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3d) em CDCl_3	185
Figura 91 - Espectro de ^{19}F do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3d) em CDCl_3 , a 376 MHz.	186
Figura 92 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-metilfenil)- 2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3e) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	187
Figura 93 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-metilfenil)- 2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3e) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	188
Figura 94 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3f) em CDCl_3 , a 200 MHz.	189
Figura 95 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3f) em CDCl_3 , a 100 MHz.	190
Figura 96 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3g) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	191
Figura 97 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3g) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	192
Figura 98 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-bromofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3h) em CDCl_3 , a 200 MHz.	193
Figura 99 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-bromofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3h) em CDCl_3 , a 100 MHz.	194
Figura 100 - Espectro de ^1H do composto 2-metil-5-(naft-2-il)-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3k) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	195

Figura 101 - Espectro de ^{13}C do composto 2-metil-5-(naft-2-il)-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3k) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	196
Figura 102 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-bifen-2-il)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3l) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	197
Figura 103 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-bifen-2-il)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3l) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	198
Figura 104 - Espectro de Massas do composto 2,5-dimetilpirazolo-7-trifluorometil[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3a).....	199
Figura 105 - Espectro de Massas do composto 5-butil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3b)	199
Figura 106 - Espectro de Massas do composto 5-(2,2-dimetiletil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3c).....	200
Figura 107 - Espectro de Massas do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3d)	200
Figura 108 - Espectro de Massas do composto 5-(4-metilfenil)- 2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3e).....	201
Figura 109 - Espectro de Massas do composto 5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3f)	201
Figura 110 - Espectro de Massas do composto 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3g).....	202
Figura 111 - Espectro de Massas do composto 5-(4-bromofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3h)	202
Figura 112 - Espectro de Massas do composto 2-metil-5-(naft-2-il)-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3k).....	203
Figura 113 - Espectro de Massas do composto 5-(4-bifen-2-il)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (3l).....	203
Figura 114 - Espectro de ^1H da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5a) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (6a) em CDCl_3 , a 500 MHz.	206
Figura 115 - Espectro de ^{13}C da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5a) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (6a) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	207

Figura 116 - Espectro de ^{19}F da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5a) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (6a) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	208
Figura 117 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5a) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (6a) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	209
Figura 118 - Espectro de ^1H da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(2,2-dimetiletil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5c) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	210
Figura 119 - Espectro de ^{13}C da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(2,2-dimetiletil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5c) em CDCl_3 , a 100MHz.....	211
Figura 120 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5d) em CDCl_3 , a 500 MHz.....	212
Figura 121 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5d) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	213
Figura 122 - Espectro de COSY ^1H - ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5d) em CDCl_3 , a 400 MHz.....	214
Figura 123 - Espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5d) em CDCl_3 , a 400 MHz.....	215
Figura 124 - Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5d) em CDCl_3 , a 500 MHz.....	216
Figura 125 - Espectro de ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5d) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	217
Figura 126 - Espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5d) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	218
Figura 127 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5e) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	219
Figura 128 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5e) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	220
Figura 129 - Espectro de ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5e) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	221
Figura 130 - Espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5e) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	222

Figura 131 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5f) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	223
Figura 132 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5f) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	224
Figura 133 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5g) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	225
Figura 134 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5g) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	226
Figura 136 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5h) em CDCl_3 , a 400 MHz.....	228
Figura 137 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-bromofenil)-3-trifluorometil-1-(2,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (5h) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	229
Figura 138 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5i) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	230
Figura 139 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5i) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	231
Figura 140. Espectro de ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5i) em CDCl_3 , a 376 MHz.....	232
Figura 141 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(tien-2-il)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5j) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	233
Figura 142 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(tien-2-il)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5j) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	234
Figura 143 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(naft-2-il)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5k) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	235
Figura 144 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(naft-2-il)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5k) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	236
Figura 145 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5a).....	237
Figura 146 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (6a).....	237
Figura 147 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(2,2-dimetiletil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5c).....	238

Figura 148 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol I (5d)	238
Figura 149 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5e)	239
Figura 150 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5f)	239
Figura 151 - Espectro de Massas do composto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5g)	240
Figura 152 - Espectro de Massas do composto 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5h)	240
Figura 153 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5i)	241
Figura 154 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(tien-2-il)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5j)	241
Figura 155 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(naft-2-il)-3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (5k)	242
Figura 156 - Espectro de ¹ H do 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8a) em CDCl ₃ , a 500 MHz.	245
Figura 157 - Espectro de ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8a) em CDCl ₃ , a 100 MHz	246
Figura 158 - Espectro de ¹⁹ F do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8a) em CDCl ₃ , a 188 MHz	247
Figura 159 - Espectro de ¹⁹ F{ ¹ H} do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8a) em CDCl ₃ , a 188 MHz	248
Figura 160 - Espectro de ¹ H do composto 5-hidróxi-3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8d) em CDCl ₃ , a 500 MHz	249
Figura 161 - Espectro de ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8d) em CDCl ₃ , a 100 MHz	250
Figura 162 - Espectro de ¹ H do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8e) em CDCl ₃ , a 500 MHz	251
Figura 163 - Espectro de ¹³ C do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8e) em CDCl ₃ , a 100 MHz	252

Figura 164 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8f) em CDCl_3 a 500 MHz....	253
Figura 165 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8f) em CDCl_3 a 100 MHz....	254
Figura 166 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8g) em CDCl_3 a 500 MHz...	255
Figura 167 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8g) em CDCl_3 a 100 MHz...	256
Figura 168 - Espectro de ^1H do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8j) em CDCl_3 , a 500 MHz.....	257
Figura 169 - Espectro de ^{13}C do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8j) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	258
Figura 170 - Espectro de ^1H do composto 5-hidróxi-3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (9k) em CDCl_3 , a 500 MHz.....	259
Figura 171 - Espectro de ^{13}C do composto 5-hidróxi-3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (9k) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	260
Figura 172 - Espectro de ^1H do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9a) em CDCl_3 , a 500 MHz.....	261
Figura 173 - Espectro de ^{13}C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9a) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	262
Figura 174 - Espectro de ^{19}F do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9a) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	263
Figura 175 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9a) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	264
Figura 176 - Espectro de ^1H do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9d) em CDCl_3 , a 500 MHz.	265
Figura 177 - Espectro de ^{13}C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9d) em CDCl_3 , a 100 MHz.	266
Figura 178 - Espectro de ^{19}F do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9d) em CDCl_3 , a 188 MHz.	267
Figura 179 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9d) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	268

Figura 180 - Espectro de ^1H do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9e) em CDCl_3 , a 500 MHz.....	269
Figura 181 - Espectro de ^{13}C do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9e) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	270
Figura 182 - Espectro de ^{19}F do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9e) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	271
Figura 183 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9e) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	272
Figura 184 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-fluorofenil)-1-(pentafluorofenil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9f) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	273
Figura 185 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-fluorofenil)-1-(pentafluorofenil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9f) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	274
Figura 186 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-bromofenil)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9g) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	275
Figura 187 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-bromofenil)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9g) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	276
Figura 188 - Espectro de ^1H do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9j) em CDCl_3 , a 500 MHz.....	277
Figura 189 - Espectro de ^{13}C do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9j) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	278
Figura 190 - Espectro de ^{19}F do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9j) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	279
Figura 191 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9j) em CDCl_3 , a 188 MHz.....	280
Figura 192 - Espectro de ^1H do composto 3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol I (9k) em CDCl_3 , a 200 MHz.....	281
Figura 193 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9k) em CDCl_3 , a 100 MHz.....	282
Figura 194 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8a).....	283
Figura 195 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8d).....	283

Figura 196 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8e).....	284
Figura 197 - Espectro de Massas do composto 3-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8f).....	284
Figura 198 - Espectro de Massas do composto 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8h).....	285
Figura 199 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8j).....	285
Figura 200 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol (8k).....	286
Figura 201 - Espectro de Massas do composto 3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9a).....	286
Figura 202 - Espectro de Massas do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9d).....	287
Figura 203 - Espectro de Massas do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9e).....	287
Figura 204 - Espectro de Massas do composto 3-(4-fluorofenil)-1-(pentafluorofenil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9e).....	288
Figura 205 - Espectro de Massas do composto 3-(4-bromofenil)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9h).....	288
Figura 206 - Espectro de Massas do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9j).....	289
Figura 207 - Espectro de Massas do composto 3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol (9k).....	289
Figura 208 - Espectro de ¹ H do composto <i>N,N,N',N'</i> -tetrabenzilfumaramida (13) em CDCl ₃ , a 300 MHz.	292
Figura 209 - Espectro de ¹ H do composto <i>N,N,N',N'</i> -tetrabenzilsuccinamida (15) em CDCl ₃ , a 200 MHz.	293
Figura 210 - Espectro de ¹ H do composto Benzeno-1,3,5-tricarboxilato de trimetila (17) em CDCl ₃ , a 400 MHz.	294
Figura 211 - Espectro de ¹ H do composto Ácido 5-(metilbutoxicarbonil) isoftálico (18) em DMSO, a 300 MHz.	295

Figura 212 - Espectro de ^1H do composto 3,5-Diclorocarbonil benzoato de metila (20) em CDCl_3 , a 200 MHz.	296
Figura 213 - Espectro de ^1H do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (21) em CDCl_3 , a 400 MHz.	297
Figura 214 - Espectro de ^{13}C do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (21) em CDCl_3 , a 100 MHz.	298
Figura 215 - Espectro de COSY ^1H - ^1H do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila)] (21) em CDCl_3 , a 400 MHz.	299
Figura 216 - Expansão do espectro de COSY ^1H - ^1H do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila)] (21) em CDCl_3 , a 400 MHz.	300
Figura 217 - Espectro de HMQC ^1H - ^1H do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila)] (21) em CDCl_3 , a 400 MHz.	301
Figura 218 - Expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila)] (21) em CDCl_3 , a 400 MHz.	302
Figura 219 - Espectro de ^1H do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila)] (22) em CDCl_3 , a 400 MHz.	303
Figura 220 - Espectro de ^{13}C do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila)] (22) em CDCl_3 , a 100 MHz.	304
Figura 221 - Espectro de COSY ^1H - ^1H do composto [2]-[<i>N,N,N',N'</i> - tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-	

3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (22) em CDCl ₃ , a 400 MHz.	305
Figura 222 - Expansão do espectro de COSY ¹ H- ¹ H do composto [2]-[N,N,N',N'-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (22) em CDCl ₃ , a 400 MHz.	306
Figura 223 - Espectro de HMQC ¹ H- ¹³ C do composto [2]-[N,N,N',N'-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (22) em CDCl ₃ , a 400 MHz.	307
Figura 224 - Expansão do espectro de HMQC ¹ H- ¹³ C do composto [2]-[N,N,N',N'-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (22) em CDCl ₃ , a 400 MHz.	308
Figura 225 - Espectro de ¹ H do composto [2]-[N,N,N',N'- tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (23) em DMSO, a 400 MHz.	309
Figura 226 - Espectro de ¹³ C do composto [2]-[N,N,N',N'- tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (23) em DMSO, a 100 MHz.	310
Figura 227 - Espectro de ¹ H do composto [2]-[N,N,N',N'- tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (24) em DMSO, a 400 MHz.	311
Figura 228 - Espectro de ¹³ C do composto [2]-[N,N,N',N'- tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (24) em DMSO, a 100 MHz.	312
Figura 229 - Espectro de Massas do composto [2]-[N,N,N',N'-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (21) ..	313
Figura 230 - Espectro de Massas do composto [2]-[N,N,N',N'-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (22) ..	313

- Figura 231 - Espectro de Massas do composto [2]-[*N,N,N,N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**23**). ...314
- Figura 232 - Espectro de Massas do composto [2]-[*N,N,N,N'*-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**24**). ...314
- Figura 233 - Cristais obtidos a partir da síntese do *MOF 25*.316

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Substituintes presentes na porção fumaramida.	29
Tabela 2 - Substituintes presentes na porção succinamida.	30
Tabela 3 - Fragmentos representativos de macrociclos presentes em [2]rotaxanos com filamentos lineares derivados da fumaramida e succinamida.....	30
Tabela 4 - Atribuição de letras aos substituintes.	36
Tabela 5 - Nomenclatura das pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 3	37
Tabela 6 - Nomenclatura dos 2,4-difluorofenilpirazóis 5 e 6	40
Tabela 7 - Nomenclatura dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis 8	42
Tabela 8 - Nomenclatura dos pentafluorofenilpirazóis 9	43
Tabela 9 - Otimização para obtenção de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 3a	47
Tabela 10 - Rendimentos das pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 3	48
Tabela 11 - Estudo comparativo de metodologias para a síntese de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas.	49
Tabela 12 - Otimização das condições reacionais de 2,4-difluorofenilpir.	53
Tabela 13 - Rendimentos dos compostos 5 e 6	54
Tabela 14 - Rendimentos dos produtos 8 e 9	56
Tabela 15 - Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C para os compostos 3a-h,k,l e ¹⁹ F para o composto 3d	62
Tabela 16 - Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 3	67
Tabela 17 - Constantes físicas dos compostos 3a-h,k,l	67
Tabela 18 - Deslocamentos químicos de ¹⁹ F para os compostos 5a/6a , 5d , 5e , 5g , 5g	76
Tabela 19 - Dados de RMN de ¹ H, ¹³ C para os 2,4-difluorofenilpirazóis 5a,d-k e 6a . ..	77
Tabela 20 - Principais fragmentos iônicos observados para os 2,4-difluorofenilpirazóis 5a,d-k e 6a	82
Tabela 21 - Massa e fórmula molecular, pontos de fusão e análise elementar dos pirazóis 5a,d-k e 6a	83
Tabela 22 - Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos compostos 8a,d,e,f,g,j,k	88

Tabela 23 - Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 8a,d,e,f,h,j,k	92
Tabela 24 - Massa e fórmula molecular dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis 8a,d,e,f,h,j,k	92
Tabela 25 - Deslocamentos químicos de ^{19}F para os compostos 9a, 9d, 9e, 9j	95
Tabela 26 - Dados de RMN ^1H , ^{13}C para os compostos 9a,d,e,f,h,j,k	96
Tabela 27 - Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 9a,d,e,f,h,j,k	99
Tabela 28 - Massa e fórmula molecular, ponto de fusão e análise elementar dos pirazóis 9a,d,e,f,h,j,k	100
Tabela 29 - Construção da superfície de Hirshfeld levando em consideração as interações $^{13}\text{C}_{\text{ipso/orto}}-^{19}\text{F}$	113
Tabela 30 - Desdobramento do grupo CF_3 nos compostos 9d, 9e, 9j presentes nos espectros de ^{19}F	118
Tabela 31 - Nomenclatura dos compostos 10-20	120
Tabela 32 - Nomenclatura dos [2]rotaxanos 21-24	123
Tabela 33 - Tabela de dados de RMN de ^1H para os compostos 12 e 14	128
Tabela 34 - Dados de RMN para os compostos 16, 17 e 19	129
Tabela 35. Dados de deslocamentos químicos para os produtos 21-24	138
Tabela 36 - Dados físicos e rendimentos para os compostos 21-24	140
Tabela 37 - Dados de raios-X para o composto 3d	204
Tabela 38 - Dados de raios-X dos compostos 5e, 5g e 5i	243
Tabela 39 - Dados de raios-X dos compostos 9d	290
Tabela 40 - Dados de raios-X do <i>MOF 25</i>	316

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APTS	Ácido <i>p</i> -Toluenossulfônico
COSY	COrrelation SpectroscopY (Espectroscopia de Correlação)
DAST	Diethylaminosulfur trifluoride (Dietilamino trifluoreto de enxofre)
DCM	Diclorometano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Desoxirribonucleic acid (Ácido desoxirribonucleico)
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carboximida)
EM/CG	Espectrometria de Massas acoplada à Cromatografia a gás
Eq.	Equação
Equiv.	Equivalente
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation (Correlação Quântica Múltipla Heteronuclear)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence (Coerência Heteronuclear de Múltiplas Ligações)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy (Coerência Heteronuclear de Simples Quantum)
HPLC/MS	High Performance Liquid Chromatograph (Cromatografia a líquido de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa)
MO	Micro-Ondas
<i>MOF</i>	Metal Organic Framework (Rede metal-orgânicas)
<i>MORFs</i>	Metal Organic Rotaxanes Frameworks (Rede metal-orgânica de rotaxanos)
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program (Programa de Plotagem das Elipsóides Térmicas - Oak Ridge)
PF	Ponto de Fusão
rdw	Raio de Van der Waals
Rend.	Rendimento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ribonucleic Acid (ácido ribonucleico)
TMS	Tetrametilsilano

LISTA DE SÍMBOLOS

)))	ultrassom
δ	deslocamento químico
d	duplete
dt	duplo tripleto
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplete duplo
dddd	duplo duplo duplete duplo
g	grama
J	constante de acoplamento
q	quarteto
qui	quinteto
s	simpleto
sl	simpleto largo
sex	sexteto
t	tripleto

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I. PIRAZOLO[1,5-<i>a</i>]PIRIMIDINAS.....	177
ANEXO II. 2,4-DIFLUOROFENILPIRAZÓIS.....	205
ANEXO III. 4,5-DI-IDROPENTAFLUOROFENILPIRAZÓIS E	
PENTAFLUOROFENILPIRAZÓIS.....	244
ANEXO IV. [2]ROTAXANOS.....	291
ANEXO V. MOF.....	315

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	viii
ABSTRACT	x
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS.....	xxviii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xxx
LISTA DE SÍMBOLOS	xxxii
LISTA DE ANEXOS	xxxii
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
II. REVISÃO DA LITERATURA	8
1. SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i>]PIRIMIDINAS E PIRAZÓIS TRIFLUOROMETILADOS... 9	
1.1. Síntese de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas trifluorometiladas	10
1.2. Síntese de pirazóis trifluorometilados.....	13
1.2.1 Síntese de 2,4-difluorofenipirazóis trifluorometilados	15
1.2.2 Síntese de pentafluorofenipirazóis trifluorometilados	16
2. UTILIZAÇÃO DE IRRADIAÇÃO DE ULTRASSOM EM SÍNTESE ORGÂNICA	17
2.1 Utilização de irradiação de ultrassom na síntese de heterociclos.....	18
3. INTERAÇÕES ATRAVÉS DO ESPAÇO - RMN.....	20
4. SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD	22
1. MOLÉCULAS MECANICAMENTE ENTRELAÇADAS.....	25
1.1 Síntese de [2]rotaxanos	25
1.1.2. Aplicação de rotaxanos na síntese de <i>MOFs- MORFs</i>	31
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	34
CAPÍTULO PRIMEIRO.....	35
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS	35
1.1 Nomenclatura de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas trifluorometiladas	36
1.2 Nomenclatura de pirazóis trifluorometilados	39
2. SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i>]PIRIMIDINAS, 2,4-DIFLUOROFENILPIRAZÓIS E PENTAFLUOROFENILPIRAZÓIS.....	45
2.1. Síntese de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas	46

2.2. Síntese de fluorofenilpirazóis trifluorometilados	50
2.2.1. Síntese de 2,4-Difluorofenilpirazóis	51
2.2.2. Síntese de pentafluorofenilpirazóis.....	54
3. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PIRAZOLO[1,5-<i>a</i>]PIRIMIDINAS E FLUOROFENILPIRAZÓIS	57
3.1 Identificação de pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidinas 3	57
3.2. Identificação dos 2,4-difluorofenilpirazóis 5 e 6	69
3.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H, ¹³ C e ¹⁹ F.....	69
3.2.2. Espectrometria de Massas	81
3.2.3. Constantes Físicas	83
3.2.4. Difratomia de Raios-X	84
3.3. Identificação de 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis	84
3.3.1. RMN de ¹ H e ¹³ C dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis.....	84
3.3.2. Espectrometria de massas dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis	91
3.3.3. Constantes Físicas	92
3.4. Identificação de pentafluorofenilpirazóis	93
3.4.1. RMN de ¹ H e ¹³ C dos pentafluorofenilpirazóis.....	93
3.4.2. Espectrometria de massas dos pentafluorofenilpirazóis.....	99
3.4.3. Constantes Físicas	99
3.4.4. Difratomia de Raios-X	100
4. MECANISMOS PROPOSTOS	101
4.1 Mecanismo para a formação das pirazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidinas 3	101
4.2. Mecanismo para a formação dos pirazóis 5 e 6	102
4.3. Mecanismo para a formação dos pirazóis 8 e 9	104
5.1. Grupo 1 – Difluorofenilpirazóis	105
5.2. Grupo 2 – 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol	115
5.3. Grupo 3 – pentafluorofenilpirazóis	116
CAPÍTULO SEGUNDO	119
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS	119
2. SÍNTESE DE [2]ROTAXANOS	124
2.1. Preparação do filamento linear	125
2.1.1. Síntese de <i>N,N,N,N</i> -tetrabenzilfumaramida	126
2.1.2. Síntese de <i>N,N,N,N</i> -tetrabenzilsuccinamida e mecanismo.....	126

2.2. Preparação do cloreto derivado do ácido isoftálico	128
2.2.1. Síntese do 3,5-bis(clorocarbonil)benzoato de metila.....	128
2.3. Síntese dos [2]rotaxanos 21-24.....	129
2.3.1. Síntese dos [2]rotaxanos 21 e 22.....	129
2.3.2. Síntese dos [2]rotaxanos 23 e 24.....	130
3. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS [2]ROTAXANOS.....	131
3.1. Ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.....	131
3.2. Espectrometria de massas e pontos de fusão.....	140
4. APLICAÇÃO DE [2]ROTAXANO NA SÍNTESE DE MOF (METAL ORGANIC FRAMEWORK)	141
4.1. Síntese do MOF	141
4.2. Estrutura Molecular do MOF	142
4.3. Estrutura Supramolecular do MOF	145
4.4. Análise Termogravimétrica do MOF	149
IV. CONCLUSÕES	150
V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	152
VI. PARTE EXPERIMENTAL	153
1. EQUIPAMENTOS.....	153
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	153
1.2. Difratomia de Raios-X.....	155
1.3. Ponto de Fusão.....	155
1.4. Cromatografia a Gás-HP-CG/MS	155
1.5. Análise Elementar	156
1.6. Equipamento de Ultrassom	156
1.7. Equipamento de Micro-ondas	156
2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	156
3. TÉCNICAS DE SÍNTESE	156
3.1 Síntese das enonas 1	156
3.2 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3 em banho de óleo.....	157
3.3 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3 em micro-ondas.....	157

3.4 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3 em ultrassom	157
3.5. Procedimento geral para síntese dos difluorofenilpirazóis 5 e 6.....	158
3.6. Procedimento geral para síntese dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol .	158
3.7. Procedimento geral para síntese dos pentafluorofenilpirazóis 9	158
1. EQUIPAMENTOS.....	159
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	159
1.2. Difractometria de Raios-X.....	159
1.3. Ponto de Fusão.....	160
1.4. Espectrômetro de Massas	160
1.5. Estufa programável.....	160
2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	160
3. TÉCNICAS DE SÍNTESE	160
3.1. Procedimento geral para síntese do filamento linear 12	160
3.2. Procedimento geral para síntese do filamento linear 14	161
3.3. Procedimento geral para síntese do triéster 16.....	161
3.4. Procedimento geral para síntese do diácido 17	161
3.5. Procedimento geral para síntese do cloreto de ácido 19	162
3.6. Procedimento geral para síntese dos [2]rotaxanos 21 e 22	162
3.7. Procedimento geral para síntese dos [2]rotaxanos 23 e 24	162
3.8. Procedimento geral para síntese do <i>MOF</i> 25.....	163
VII. REFERÊNCIAS	164
ANEXOS	176

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos desempenham um papel fundamental para o desenvolvimento e manutenção da vida. Essas estruturas estão presentes desde o código genético (DNA e RNA), até em diversos segmentos da sociedade, como o desenvolvimento de fármacos, agroquímicos e materiais [Katritzky e Rees, 1984]. Dentre os heterociclos nitrogenados podemos destacar as pirazolo[1,5-a]pirimidinas e os pirazóis. Ambas as classes de heterociclos têm demonstrado, nos últimos anos, grande potencial biológico, sendo associadas a diversos produtos da indústria farmacêutica e agroquímica. Na figura 1 estão representadas estruturas de compostos que possuem algum tipo de atividade biológica e que contêm o núcleo pirazolo[1,5-a]pirimidina ou pirazol em suas estruturas [Weitzel et al., 2000, p. 1254; George, 2001, p. 1623; Pal, 2012, p. 98; Eicher e Hauptmann, 1995].

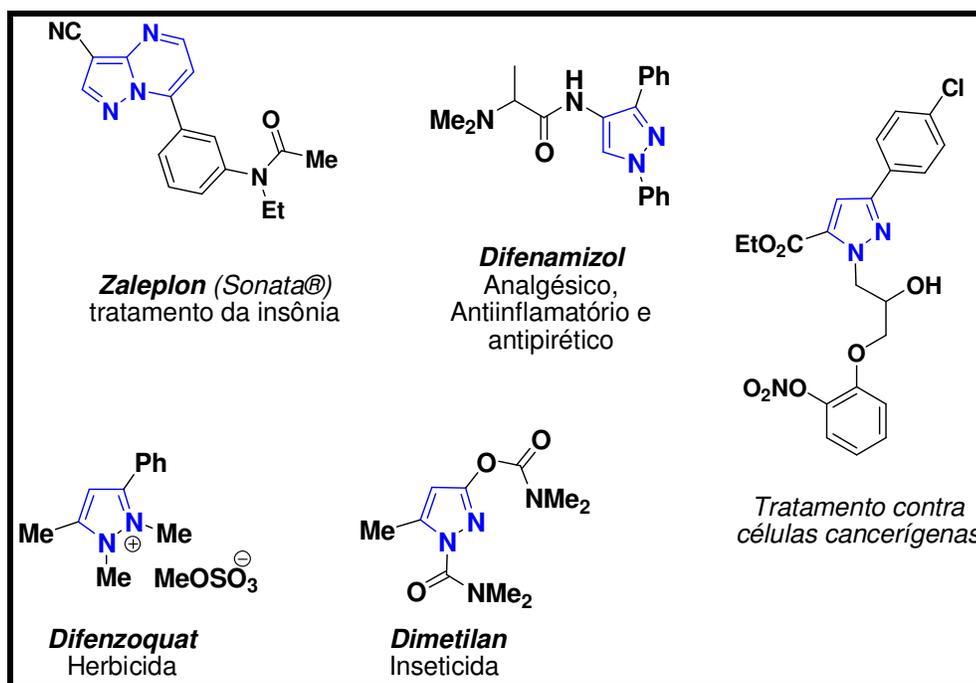


Figura 1 - Estruturas de pirazolo[1,5-a]pirimidinas e pirazóis que possuem atividade biológica [Weitzel et al., 2000, p. 1254; George, 2001, p. 1623; Pal, 2012, p. 98; Eicher e Hauptmann, 1995]

A inserção de átomos de flúor em moléculas orgânicas apresenta propriedades interessantes, tanto do ponto de vista da indústria como da química sintética.

Conforme relatos da literatura, a substituição de um átomo de hidrogênio por um átomo de flúor altera propriedades significativas de um composto como a acidez e a basicidade, além da lipofilicidade, propriedade fundamental para o controle da absorção, transporte e interação fármaco-receptor [Dobier Jr., 2009; McAtee et al., 1998, p. 2161]. Já na indústria química, compostos fluorados são utilizados na composição de polímeros, surfactantes e retardantes de chama [Sloop, 2013, p. 1]. Do ponto de vista da química sintética, a adição de átomos de flúor em moléculas orgânicas desempenha papel fundamental na identificação estrutural, principalmente quando há a formação de isômeros de posição [Lyga et al., 1993, p. 323], o que é bastante recorrente em reações de ciclocondensação [Fustero et al., 2011, p. 6984]. Essa identificação é possível, uma vez que, moléculas que apresentam principalmente átomos de mesmo spin, como carbono, flúor e hidrogênio, podem apresentar informações magnéticas sobre as suas vizinhanças transmitidas através de ligações, ou *através do espaço*, facilitando a identificação e/ou confirmando a estrutura formada [Dobier Jr., 2009].

Ultimamente, a busca pelo melhor desenvolvimento de novos heterociclos fluorados e a busca por metodologias mais eficazes tem atraído o interesse dos químicos orgânicos sintéticos. Essas novas metodologias destacam-se por utilizarem fontes de energia alternativas como, por exemplo, o emprego de micro-ondas, ultrassom e a ativação mecânica (*grinding*) [Martins et al., 2009, p. 4140].

A utilização de irradiação de ultrassom como fonte de energia, ou *sonoquímica*, se utiliza de um processo chamado *cavitação* que é a criação, crescimento e implosão de pequenas bolhas que são formadas quando uma onda de pressão acústica propaga-se através de um líquido. A implosão destas bolhas gera pontos de calor no interior do líquido, os chamados *hot spot* (pontos de calor) [Mason, 1997, p. 443; Martines, 2000, p. 251]. Esses pontos de calor são a fonte de energia para as sínteses orgânicas e, têm apresentado vantagens como menores tempos de reação e melhores rendimentos, quando comparados com o método de aquecimento convencional (banho de óleo) [Cella e Stefani, 2009, p. 2619]. A irradiação de ultrassom já tem sido empregada em reações de ciclocondensação para a formação de heterociclos, tendo sido verificado o favorecimento para a obtenção dos produtos através da redução do tempo de reação, mantendo rendimentos iguais ou superiores

do que quando o utilizado método de aquecimento convencional [Machado et al., 2011, p. 293].

Deste modo, investigar a obtenção de novos heterociclos como pirazolo[1,5-a]pirimidinas e pirazóis que contenham átomos de flúor em sua estrutura (os quais podem apresentar diferentes e promissoras atividades biológicas), utilizando fontes de energia mais eficientes como ultrassom, é de grande interesse, tanto do ponto de vista sintético quanto do ponto de vista da sociedade.

Uma nova área da química orgânica sintética que vem sendo explorada nos últimos anos é a síntese e aplicação de moléculas mecanicamente entrelaçadas. Essa classe de substância é caracterizada por ser constituída moléculas que possuem dois ou mais componentes submoleculares interligados através de ligações mecânicas [Raymoand e Stoddart, 1999, p. 1643]. Essas macromoléculas normalmente apresentam movimentos intramoleculares de um componente em relação ao outro [Kay et al., 2007, p. 72].

Na literatura, tem sido descrita a utilização dessas macromoléculas em máquinas moleculares [Kay et al., 2007, p. 72], em processos de transferência de elétrons, em sensores e em sistemas com dimensões nanométricas [Balzani et al., 2000, p. 1924; Lehr et al., 2013, p. 15898; Juluri et al., 2009, p. 291].

Como exemplo de moléculas mecanicamente entrelaçadas podemos citar os [2]catenanos, [2]rotaxanos, [2]suitanos, anéis de borromeu, anéis de solomons, pretzelanos, entre outros. A figura 2 ilustra a estrutura de alguns destes compostos [Sauvage e Dietrich-Buchecker, 1999].

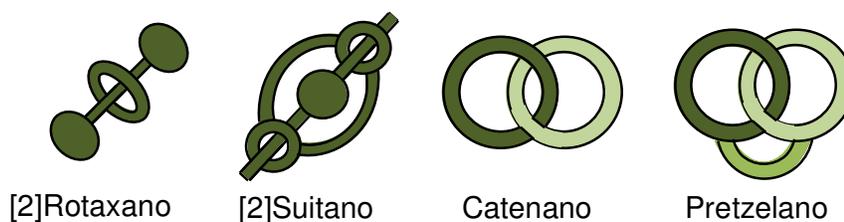


Figura 2 - Exemplos de moléculas mecanicamente entrelaçadas [Sauvage e Dietrich-Buchecker, 1999]

Há basicamente três métodos para a síntese dos [2]rotaxanos: *capping*, *clipping* e *slipping* embora, outros métodos já tenham sido descritos [Fioravanti, 2012, p. 199; Nepogodiev, 1998, p. 1959].

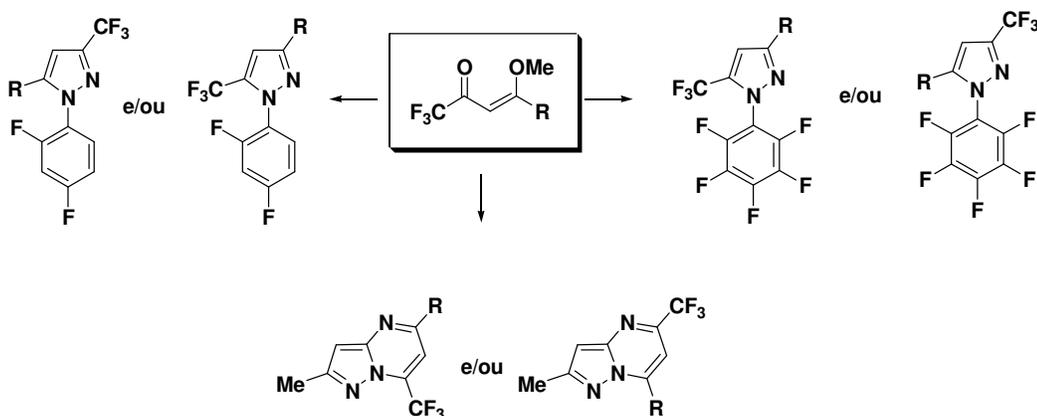
O termo rotaxano que deriva do latim: *rota* (roda) e *axis* (eixo) é composto por um filamento linear com grupos volumosos nas extremidades (o que impede a dissociação da molécula) e um ou mais macrociclos ao redor deste eixo, associado através de ligações de natureza não-covalente [Fioravanti, 2012, p. 199].

Outro grande desafio dos químicos sintéticos nas indústrias e centros de pesquisa é o desenvolvimento de compostos orgânicos ou inorgânicos com melhores propriedades, sejam químicas, físicas, ou mecânicas, que desempenhem uma função específica. Essa área, conhecida como *química de materiais* estuda a síntese, estrutura e aplicações de novos compostos [Zarbin, 2007, p. 1469]. Dentre os materiais estudados e desenvolvidos maos recentemente, destacamos os *MOFs* (***Metal Organic Framework***), que são definidos por serem compostos cristalinos híbridos, que apresentam metais conectados por moléculas orgânicas (ligantes), formando um sistema altamente organizado. Essa unidade metal-ligante se repete formando uma estrutura polimérica infinita. Esses materiais têm se destacado há alguns anos como uma importante interface entre a ciência de materiais e a química sintética [Papaefstathiou e MacGillivray, 2003, p. 169] e estão desempenhando diversas funções, como a liberação controlada de fármacos, catálise, armazenamento e separação de gases, e sensores [Czaja et. al., 2009, p. 1284; Li e Xu, 2013, p. 1656; Achmann, 2009, p. 1574]. A utilização de [2]rotaxanos como ligantes orgânicos para a síntese de *MOFs* levaram à criação de uma nova sub-classe orgânica – os *MORFs* (***Metal Organic Rotaxanes Frameworks***) [Loeb, 2005, p. 1511]. A vantagem desta construção seria a inserção de máquinas moleculares (presença de movimentos sub-moleculares) em uma estrutura altamente organizada e repetitiva [Loeb, 2007, p. 226].

Portanto, considerando todo o contexto citado anteriormente, este trabalho possui dois objetivos principais: (i) a utilização de irradiação de ultrassom para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e fluorofenilpirazóis, ambos trifluorometilados, e (ii) o desenvolvimento e aplicação da síntese planejada de novas moléculas mecanicamente entrelaçadas – [2]rotaxanos.

Ao primeiro objetivo geral devem ser relacionados os seguintes objetivos específicos:

- (i) Investigar a utilização de irradiação de ultrassom na reação de ciclocondensação entre enonas e 3-amino-5-metilpirazol, a fim de se obterem pirazolo[1,5-a]pirimidinas com uma nova metodologia de síntese (**Esquema 1**).
- (ii) Determinar condições para a reação de ciclocondensação entre enonas e duas hidrazinas fluoradas (cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina e pentafluorofenilhidrazina), a fim de obter fluorofenilpirazóis regioseletivos (**Esquema 1**).



R=alquil, aril

Esquema 1

- (iii) Utilizar algumas das estruturas sintetizadas como modelos para estudos de interações através do espaço homo/heteronucleares ^1H - ^{19}F / ^{13}C - ^{19}F / ^{19}F - ^{19}F , através de RMN e superfície de Hirshfeld;

No segundo objetivo geral devem ser relacionados os seguintes objetivos específicos:

- (i) Sintetizar novos [2]rotaxanos com a estrutura mostrada na figura 3. O macrociclo será construído a partir de quatro blocos: dois derivados do ácido isoftálico que apresenta o grupo éster na posição 4' (necessários para posterior reação de hidrólise) e dois de 4-xilenodiamina. O filamento linear será constituído da *N,N,N,N*-tetrafenilfumaramida ou *N,N,N,N*-tetrabenzilsuccinamida;

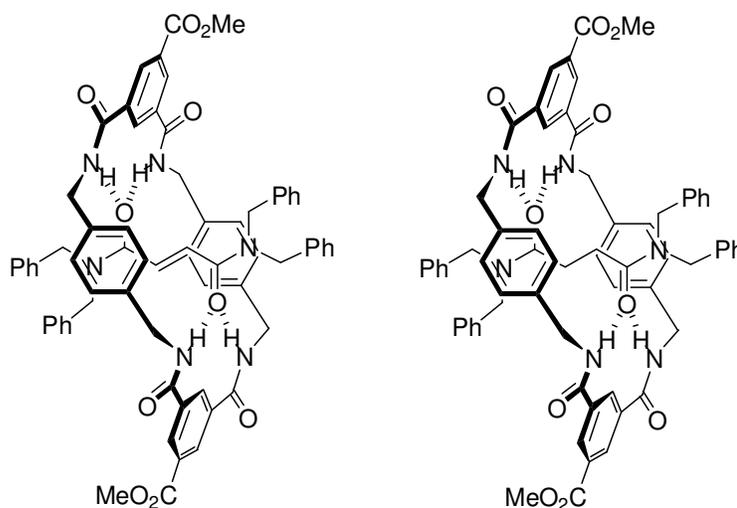
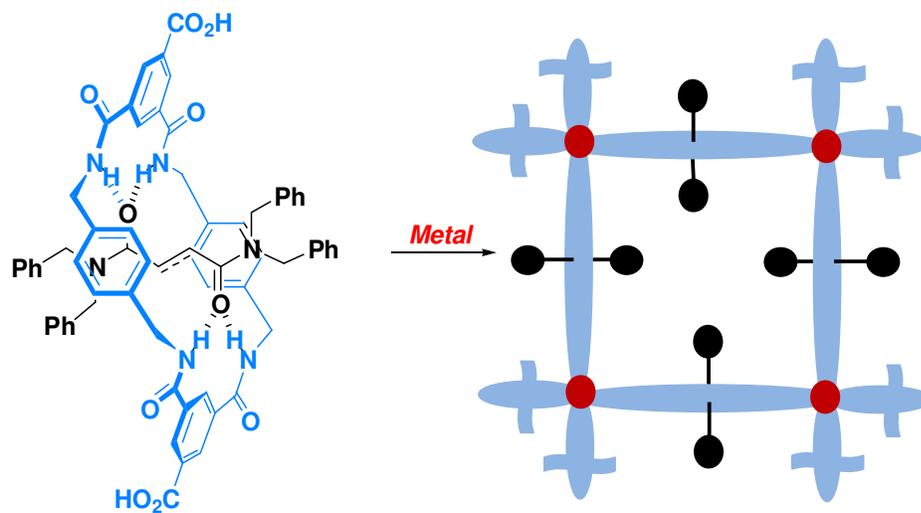


Figura 3 - Estruturas propostas de [2]rotaxanos

- (ii) Realizar reações de hidrólise dos [2]rotaxanos que apresentam ésteres nas extremidades do macrociclo, com a finalidade de aplicar na síntese de redes metal-orgânicas MOF (**Metal Organic Framework**) (**Esquema 2**).



Esquema 2

II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura visa explicitar os trabalhos mais pertinentes aos estudos desenvolvidos nesta tese. Esta seção está subdividida em duas partes: *Capítulo Primeiro*, em que serão abordados os seguintes tópicos: (i) síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, 2,4-difluorofenilpirazóis e pentafluorofenilpirazóis trifluorometilados; (ii) heterociclos em ultrassom; (iii) interações através do espaço ^1H - ^{19}F , ^{13}C - ^{19}F e ^{19}F - ^{19}F ; (vi) superfície de Hirshfeld.

Capítulo Segundo serão abordados os seguintes ítems: (i) moléculas mecanicamente entrelaçadas; (ii) Síntese de [2]rotaxanos; (iii) Aplicação de rotaxanos na síntese dos MOFs.

CAPÍTULO PRIMEIRO

1. SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS E PIRAZÓIS TRIFLUOROMETILADOS

As β -alcoxivinilcetonas (enonas) apresentam um grande potencial sintético devido às propriedades químicas análogas aos sistemas 1,3-dicarbonílicos. As enonas são compostos orgânicos úteis na síntese de grande diversidade de heterociclos, por possuírem sítios com reatividade bastante diferenciados, quando comparados aos compostos 1,3-dicarbonílico e β -enaminodicetonas [Druzhinin, 2007, p. 7753; Nenajdenko e Balenkova, 2011, p. 246]. As enonas possuem sítios eletrofílicos, o carbono carbonílico (C2) e o carbono- β (C4), além de centro nucleofílico, o carbono- α (C3). Esses centros reativos podem ser visualizados na figura 4.

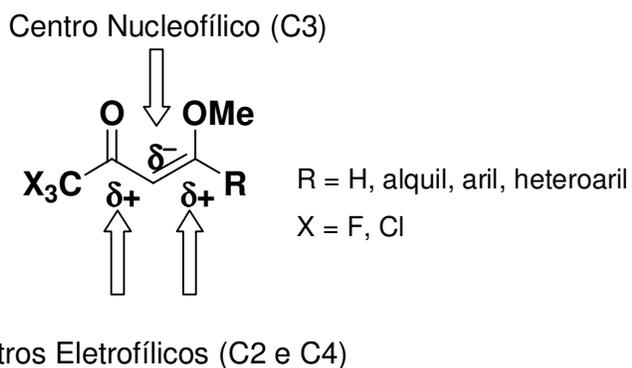


Figura 4 - Representação dos centros reativos de enonas

A síntese de enonas é bastante conhecida e tem sido extensamente estudada pelo nosso grupo de pesquisa há quase três décadas. Para a construção desse tipo de bloco precursor, normalmente são realizadas reações de acilação de enol éteres e/ou acetais com, cloretos e/ou anidridos halogenados [Colla et al. 1991, p. 483; Siqueira et al., 1994, p. 298; Martins et al., 1999, p. 4309; Machado et al., 2007, p. 281; Flores et al., 2002, p. 8701; Bonacorso et al., 2003, p. 29; Martins et al., 2006, 187; Bonacorso et al., 1999, p. 177; Bonacorso et al., 2007, p. 4835]. A construção desses blocos precursores é de fundamental importância, uma vez que, esses atuam como compostos 1,3-dieletrofílicos, fornecendo três átomos de carbono em

reações de ciclocondensação, com dinucleófilos do tipo 1,2, 1,3 e ainda, 1,4 [Druzhinin et al., 2007, p. 7753; Nenajdenko e Balenkova, 2011, p. 246; Martins et al., 2004, p. 391].

As sínteses da maioria desses compostos estão relatadas em alguns artigos de revisão da literatura. Um dos artigos de revisão foi publicado em 2004, por nosso grupo de pesquisa, onde *Martins e col.* [Martins et al., 2004, p. 391] abordam a síntese de enonas triclorometiladas e sua aplicação na síntese de isoxazóis e derivados.

Em 2007, Druzhinin *e col.* [Druzhinin et al., 2007, p. 7753] também publicaram um trabalho de revisão mostrando a síntese de enonas trifluorometiladas, entre outras enonas tri-halometiladas, bem como as suas aplicações na síntese de diversos heterociclos de três, quatro, cinco e seis membros. O artigo de revisão mais recente que enfatiza esse assunto foi publicado em 2011 por *Nenajdenko e Balenkova* [Nenajdenko e Balenkova, 2011, p. 246], sendo mencionada nesse trabalho a preparação de compostos α,β -insaturados trifluorometilados e a aplicação desses como blocos precursores na síntese de heterociclos, sendo apresentados diversos exemplos nessa revisão. Nosso grupo de pesquisa – NUQUIMHE - há quase três décadas desenvolve estudos de síntese de novos heterociclos e precursores a partir de enonas, incluindo-se estudos de melhoria da rota sintética dos mesmos [Flores et al., 2002, p. 1585; Zanatta et al., 2002, p. 2409; Bonacorso, et al., 2006, p. 229; Martins et al., 2006, p. 364; Martins et al., 2007, p. 1486; Martins et al., 2009, p. 93; Martins et al., 2007, p 100].

Dentro do contexto da utilização de enonas trifluorometiladas na síntese de diferentes heterociclos, bem como se levando em consideração o objetivo deste trabalho, a seguir serão abordados trabalhos referentes à síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e pirazóis trifluorometilados, a partir de reações de ciclocondensação, dando-se ênfase na utilização de enonas trifluorometiladas como bloco precursor.

1.1. Síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas trifluorometiladas

As pirazolopirimidinas são uma classe de heterociclos caracterizada por apresentar um anel pirazólico fundido, através de uma ligação, com o anel pirimidina [Singh,

2011, p. 131]. Na figura 5 está representado o núcleo pirazolo[1,5-*a*]pirimidina. Essa subclasse é conectada através da ligação 1,5-*a*.

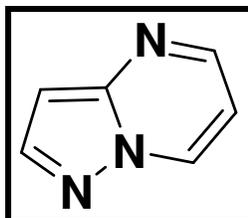


Figura 5 - Representação do núcleo pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

A síntese de substâncias dessa classe de heterociclos tem sido amplamente discutida na literatura, entretanto a via sintética convencional de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas contendo o grupo CF_3 envolve reações de ciclocondensação entre 3-aminopirazóis e dieletrófilos do tipo 1,3-dicarbonílicos [Bachmann et al., 2013; Yokokawa et al., 2013, p. 451; Goryaeva et al., 2013, p. 15; Liu et al., 2012, p. 1515; Pierce et al., 2011, p. 4601; Yoshida et al., 2010, p. 8501; Emelina et al., 2009, p. 861; Petrov et al., 2008, p. 263; Wu et al., 2008, p. 357; Yakaiah et al., 2007, p. 3445; Sanz et al., 2007, p. 513; Zhou et al., 2007, 399; Rao et al., 2006, p. 51; Yachevskii et al., 2006, p. 142; Dalinger et al., 2005, p. 236; Compton et al., 2004, p. 5872; Ho, 2005, p. 223; Filyakova et al., 2012, p. 332; Selleri et al., 2001, p. 2661; Emelina et al., 2001, p. 852], sulfonas [Krasovskiy et al., 2002, p. 133] e, em poucos casos, a reação foi realizada a partir de enonas trifluorometiladas [Emelina et al., 2009, p. 861; Martins et al., 2006, p. 358; Emelina et al., 2009, p. 417] Além disso, a inserção do grupo trifluorometila pode ocorrer de duas maneiras, sendo que o grupo trifluorometila está presente no eletrófilo da reação ou no aminopirazol.

A síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas pode formar dois regioisômeros, como mostrado na figura 6. Formam-se o regioisômero 1,5, o qual o substituinte CF_3 está ligado à posição 5 do anel pirimidina, e o regioisômero 1,7, no qual o substituinte CF_3 está ligado à posição 7 do heterociclo [Sanz et al., 2007, p. 513].

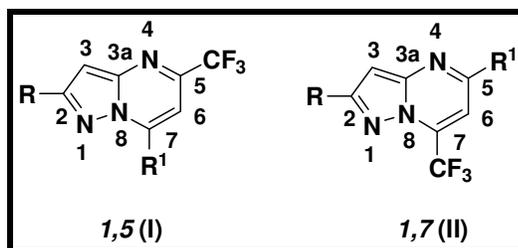
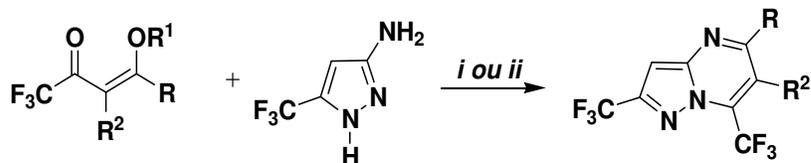


Figura 6 - Representação dos isômeros 1,5 (I), 1,7 (II)

Na literatura existem poucos trabalhos relatando a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir de enonas trifluorometiladas. O primeiro deles foi publicado em 2006 por Martins e *col.* [Martins et al., 2006, p. 358]. Nesse trabalho, foram utilizados enonas tri-halometiladas (CF_3 e CCl_3) e aminopirazol trifluorometilado. Os autores realizaram um estudo comparativo entre a síntese obtida pelo método convencional e pelo método de micro-ondas, tendo-se concluído que, no método de micro-ondas há uma drástica redução do tempo de reação de 24 horas para 6 minutos, tendo sido os produtos obtidos com bons rendimentos e de maneira altamente regioseletiva (somente isômero 1,7) (**Esquema 3**).



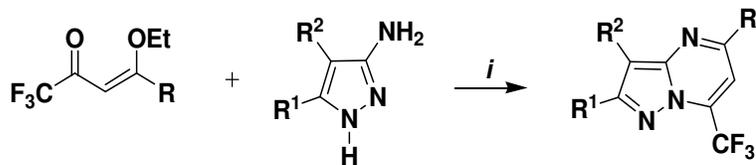
i = MO, tolueno, 6 min (79-95%)

ii = MeCN, 67 °C, 24 h (59-72%)

R=H, alquil, aril; R¹=alquil; R²= H, alquil

Esquema 3

Em 2009, Emelina e *col.* publicaram dois trabalhos envolvendo a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, a partir de enonas e aminopirazóis. No primeiro trabalho [Emelina et al., 2009, p. 417] foi estudada a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, a partir de enonas e diferentes aminopirazóis. Os autores relatam a metodologia como sendo simples (duas horas de reação), além da regioseletiva, formando o isômero 1,7 (**Esquema 4**).

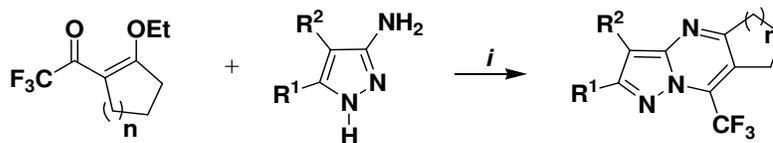


i: MeCN ou CHCl₃, 1h ta e 1h refluxo

R= alquil, aril, alcóxi; R¹= H, alquil, aril, alcóxi; R²= H, aril, CN, Br

Esquema 4

Similarmente, em um segundo trabalho [Emelina et al., 2009, p. 861] publicado pelos mesmos autores, foi relatado o estudo para a obtenção de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, a partir de enonas trifluorometiladas cíclicas e diferentes aminopirazóis, também utilizando-se acetonitrila ou clorofórmio como solvente. Os autores relataram que a variação dos aminopirazóis não alterou o regioisômero formado, havendo exclusivamente a formação do isômero 1,7 (**Esquema 5**).



i: MeCN ou CHCl₃, 1h ta e 1h refluxo

R¹= H, alquil, aril; R²= H, aril, CN; n = 1,2

Esquema 5

1.2. Síntese de pirazóis trifluorometilados

Pirazóis são uma classe de heterociclos de cinco membros, caracterizadas por apresentarem dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel (Figura 7) [Eicher e Hauptmann, 1995, p. 6984].

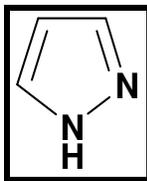


Figura 7 - Representação do anel pirazólico

A obtenção de pirazóis na maioria dos casos é realizada através de reações de ciclocondensação e também está relatado na literatura reações envolvendo cicloadição [Eicher e Hauptmann, 1995; Fustero et al., 2011, p. 6984]. Geralmente as reações de ciclocondensação envolvem compostos 1,3-dieletrófilos como 1,3-dicarbonílicos, β -enaminonas e cetonas α , β -insaturadas [Eicher e Hauptmann, 1995; Fustero et al., 2011, p. 6984] e 1,2-dinucleófilos como hidrazinas. Entretanto, quando os pirazóis são sintetizados a partir de precursores não simétricos (hidrazinas substituídas e 1,3-dieletrófilos não simétricos), o resultado pode ser a mistura de regioisômeros [Khabeb et al., 2001, p. 3039].

Além disso, a presença de grupos fortemente retiradores de elétrons nas posições 1 (provenientes de hidrazinas) e 5 (proveniente de compostos 1,3-dieletrófilos) do heterociclo permitem a formação e o isolamento do intermediário 4,5-didropentafluorofenilpirazol, o qual dificulta a eliminação de água que resultaria na aromatização do anel pirazólico. Isso ocorre devido à desestabilização do complexo ativado, o qual possui carga parcial positiva similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, (E1-like) [Singh, 1999, p. 199]. Na figura 8, estão representados os possíveis isômeros e o intermediário 4,5-didropentafluorofenilpirazol, obtidos a partir de 1,3-dieletrófilos trifluorometilados e hidrazinas. A nomenclatura de isômero 1,5 e 1,3 está relacionada ao posicionamento do grupo CF_3 no anel pirazólico.

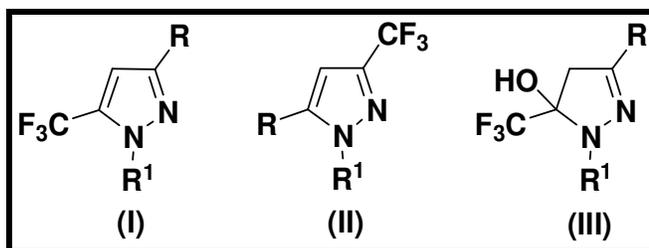
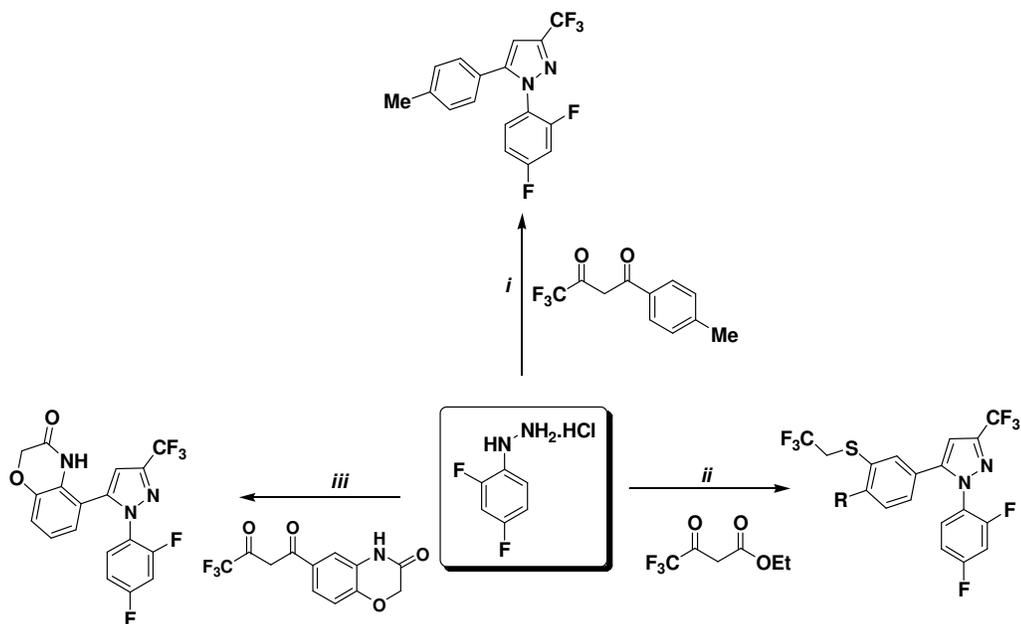


Figura 8 - Representação dos isômeros 1,5 (I), 1,3 (II) além do 4,5-diidro pentafluorofenilpirazol (III)

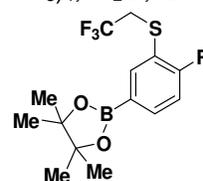
A seguir será abordada a literatura relacionada à síntese de pirazóis trifluorometilados, que envolve reações de ciclocondensação, dando-se ênfase à utilização de enonas como precursores.

1.2.1 Síntese de 2,4-difluorofenilpirazóis trifluorometilados

A síntese de 2,4-Difluorofenilpirazóis trifluorometilados com o grupo trifluorometil na posição 3, a partir de enonas não foi descrita na literatura até o momento. Entretanto, essa classe de compostos já foi descrita a partir de outros precursores como compostos 1,3-dicarbonílicos [Shrikhande et al., 2001; Shigeru et al., 2008; Fukumoto et al, 2007]. Em geral, os produtos são obtidos utilizando-se solventes práticos como meio de reação, na presença de ácido acético ou trifluoroacético. Essas rotas sintéticas estão descritas no **Esquema 6**.



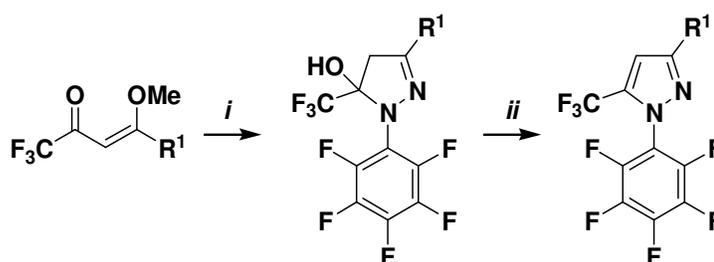
Referência	Condição
[Shrikhande et al., 2001]	<i>i</i> : AcOH, 36 h, refluxo
[Shigeru et al., 2008]	<i>ii</i> : 1.1. EtOH, 0 °C; 6 h, refluxo; 1.2. O=PBr ₃ , 10 min, 180 °C; 1.3. carbonato dissódico, C: Pd(PPh ₃) ₄ , H ₂ O, S: Dioxano, 10 min, 170 °C; R = Me, CN
[Fukumoto et al., 2007]	<i>iii</i> : 1.1. Et ₃ N, S: Me ₂ CHOH, 15 min, ta; 1.2. F ₃ CCO ₂ H, 15 min, ta; 1.3. 16 h, 60 °C



Esquema 6.

1.2.2 Síntese de pentafluorofenilpirazóis trifluorometilados

Essa classe de pirazóis foi relatada na literatura a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos [Threadgill et al., 1993, p. 21; Claire et al., 1991, p. 283], sendo que em somente dois trabalhos apresentam a obtenção de pentafluorofenilpirazóis trifluorometilados a partir de enonas. Mesmo nestes casos, a reação foi realizada em duas etapas. Primeiramente a obtenção do intermediário 4,5-diidropentafluorofenilpirazol e posteriormente a reação de desidratação, formando-se o produto aromático. Vale ressaltar que essa rota sintética leva à obtenção apenas do isômero 1,5 (**Esquema 7**) [Bonacorso et al., 2009, p. 1392; Bonacorso et al., 2010, p. 3759].



Condição		R ¹	Referência
<i>i</i>	<i>ii</i>		
NH ₂ NHC ₆ F ₅ , EtOH, 80 °C, 4h	SOCl ₂ , Py, C ₆ H ₆ , 0–25 °C, 1h,	CH ₂ CH(OMe) ₂	[Bonacorso et al., 2009, p. 1392]
NH ₂ NHC ₆ F ₅ , EtOH, 80 °C, 20h	DAST, DCM, 0–25 °C, 24h.	Me, Ph	[Bonacorso et al., 2010, p. 3759]

Esquema 7

2. UTILIZAÇÃO DE IRRADIAÇÃO DE ULTRASSOM EM SÍNTESE ORGÂNICA

Ondas ultrassônicas são ondas de natureza mecânica compreendidas na faixa de 20-100 KHz [Mason e Lorimer, 2002]. A utilização de irradiação de ultrassom em reações químicas é denominada *sonoquímica* [Suslick, 1990, p. 1439].

Existem dois tipos de aparelhos de ultrassom disponíveis para a síntese em laboratório: o ultrassom de *banho* e o ultrassom de *sonda* (Figura 9). No ultrassom de banho, o balão da reação é submerso em um recipiente com água, que está sendo irradiada, ou seja, nesse tipo de equipamento, a energia emitida é transferida para o líquido e do líquido para a reação. Já no ultrassom de sonda, a irradiação é feita diretamente no interior da solução. Nesta tese as reações foram realizadas utilizando o ultrassom de *sonda* [Mason, 1997, p. 443; Cella e Stefani, 2009, p. 2619].

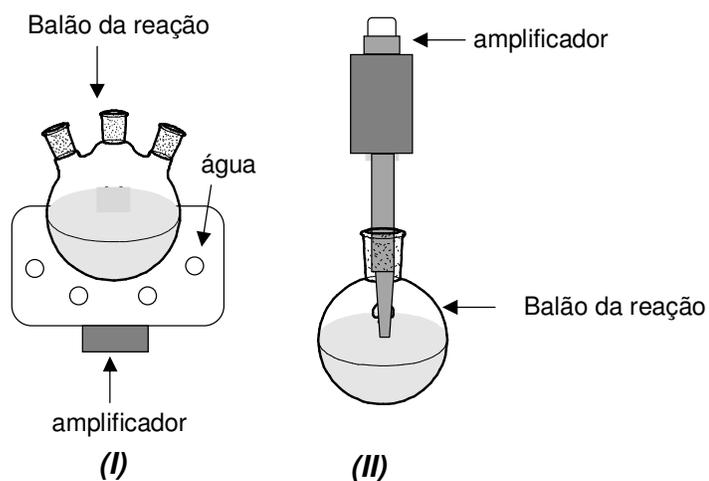


Figura 9 - Representação dos dois tipos de aparelhos de ultrassom utilizados em síntese: **(I)** ultrassom de banho e **(II)** ultrassom de sonda (figura adaptada das referências [Mason, 1997, p. 443; Cella e Stefani, 2009, p. 2619])

Relatos na literatura demonstram que a utilização da técnica de ultrassom em reações orgânicas apresenta vantagens como menores tempos de reação e melhores rendimentos, quando comparada ao método de aquecimento convencional (banho de óleo). Essas vantagens são atribuídas a um processo chamado *cavitação*. A cavitação envolve o aparecimento, crescimento e implosão de pequenas bolhas (cavidades) de vapores e gases no interior no líquido, devido à passagem da onda

sonora. Esse processo está esquematicamente representado na figura 10 [Mason, 1997, p. 443; Martines et al., 2000, p. 251].

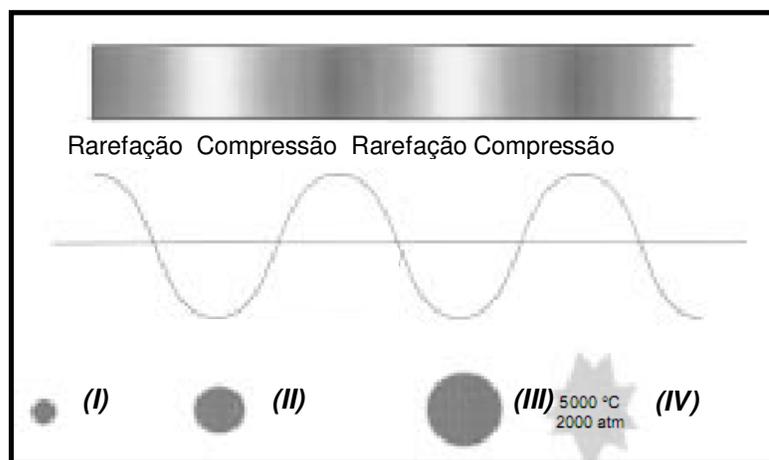


Figura 10 - Representação esquemática do processo de cavitação. Em (I), ocorre a formação das bolhas, em (II) o crescimento da mesma, em (III) a bolha atinge certa instabilidade e, por último, em (IV) ocorre a implosão da bolha liberando energia para o meio. (Adaptada da referência [Mason, 1997, p. 443])

A implosão dessas pequenas bolhas libera energia, originando-se pontos de calor (altas temperaturas), denominados *hot spot*. A energia liberada após o rompimento dessas bolhas é transmitida para a solução, favorecendo a reação química. Estima-se que a temperatura no interior da bolha seja na faixa 4900-5200 K e que a pressão seja de 1700 atm [Lindley e Mason, 1987, p. 275; Martines et al., 2000, p. 251].

2.1 Utilização de irradiação de ultrassom na síntese de heterociclos

A técnica de irradiação de ultrassom tem sido amplamente empregada na obtenção de diversos heterociclos. Em 2009, *Cella e col.* [Cella e Stefani, 2009, p. 2619] publicaram um artigo de revisão no qual aborda a síntese de diversos tipos de heterociclos de 3, 4, 5, 6 e 7 membros, utilizando ultrassom como fonte de energia. Esse trabalho reflete a grande versatilidade dessa técnica e também as vantagens associadas a ela, como diminuição do tempo de reação, aumento de rendimento e seletividade na formação de produtos. Na figura 11 estão representados alguns

heterociclos nitrogenados sintetizados a partir de ultrassom, evidenciando-se assim a variabilidade desse método.

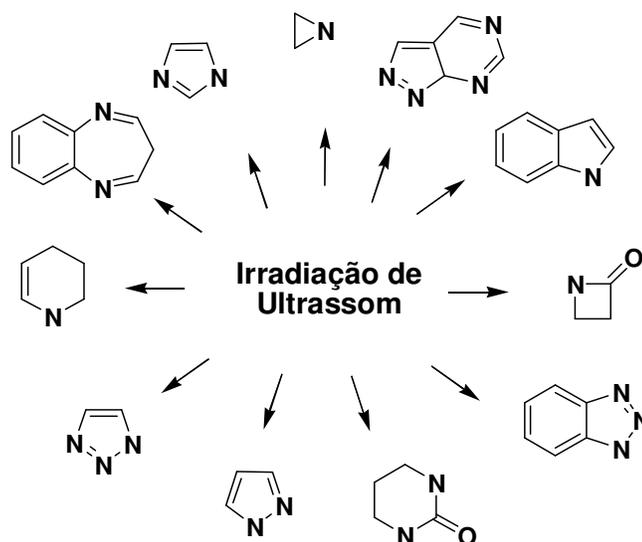
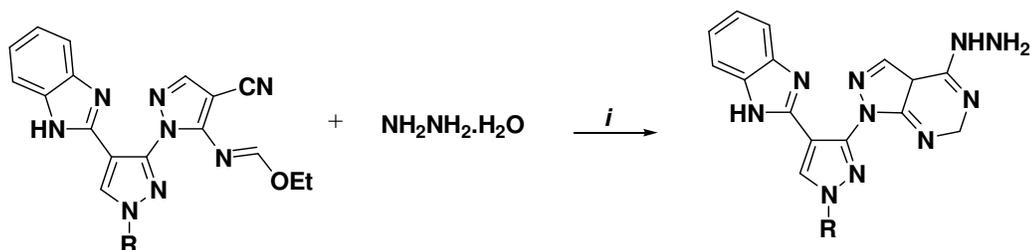


Figura 11 - Exemplos de heterociclos nitrogenados obtidos por síntese com emprego de ultrassom [Cella e Stefani, 2009, p. 2619; Ahmeda et al., 2013, p. 194]

Apesar da grande utilização do uso de irradiação de ultrassom em síntese de heterociclos, até o momento, não há relatos na literatura abordando a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e pirazóis trifluorometilados a partir de enonas em ultrassom, sendo este um dos objetivos desta tese.

Entretanto em 2013, Ahmed *e col.* estudaram a formação de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas e outros heterociclos em ultrassom e pelo método convencional. Os autores relataram que a utilização do ultrassom aumentou a velocidade da reação, bem como os rendimentos dos produtos, quando comparado com o método convencional (**Esquema 8**) [Ahmeda et al., 2013, p. 1945].

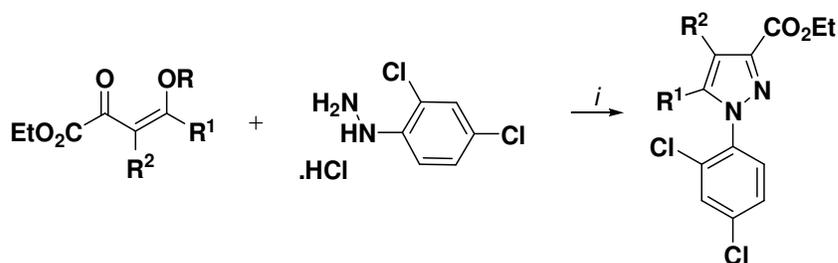


i:))) , DMSO, 60-65 °C

R= Me, Ph

Esquema 8

Em 2011, *Martins e col.* estudaram a reação entre enonas e 2,4-diclorofenilhidrazina em ultrassom [Machado et al., 2011, p. 293]. Os autores verificaram o favorecimento para a obtenção dos produtos através da redução do tempo de reação, obtendo-se rendimentos iguais ou superiores aos obtidos pelo método de aquecimento convencional (**Esquema 9**).



i:))) , EtOH, 10–12min, (71–92%)

R= H, Me; R¹= alquil, aril; R²=H, alquil

Esquema 9

3. INTERAÇÕES ATRAVÉS DO ESPAÇO - RMN

Como mencionado anteriormente, um dos maiores problemas associados à síntese de pirazóis (a partir de hidrazinas substituídas e/ou compostos 1,3-dieletrofilicos não-simétricos), além da obtenção dos produtos como uma mistura de regioisômeros [Fustero et al., 2011, p. 6984], é a identificação de cada isômero formado. Na literatura são relatados diferentes métodos para a obtenção identificação de isômeros de posição, podendo-se destacar a espectrometria de massas [Frizzo et al., 2009, p. 1153] e a espectroscopia de ressonância magnética multinuclear [Bonacorso et al., 2005, p. 631; Emelina et al., 2001, p. 852]. Entretanto, a RMN é a técnica mais utilizada, uma vez que as informações são transmitidas através dos spins nucleares dos átomos envolvidos na interação [Silverstein et al., 2005]. Neste contexto, a RMN é considerada uma ferramenta de fundamental importância para a identificação de regioisômeros, uma vez que moléculas que apresentam principalmente átomos de flúor, carbono, e hidrogênio podem apresentar informações transmitidas sobre os seus estados de spins também *através do espaço* [Lyga et al., 1993, p. 323; Rae et al., 1993, p. 836]. Segundo *Sapunov e col.* [Sapunov et al., 2003, p. 363], esse processo é resultado da

interação entre o par de elétrons do átomo de flúor e o orbital σ^* do outro átomo envolvido na interação. Levando-se em consideração, é possível esperar que o aumento da distância entre os dois núcleos envolvidos na interação diminua a sobreposição entre os orbitais atômicos e, conseqüentemente a magnitude do acoplamento. A interação entre os dois núcleos, *através do espaço* ocorre devido à proximidade desses núcleos e a distância relatada entre eles deve ser menor que 4 Å [Silverstein et al., 2005].

Este tipo de interação é fortemente dependente do solvente utilizado para a realização do experimento. Segundo relatos da literatura, a interação entre os núcleos como ^{13}C - ^{19}F é inversamente proporcional à polaridade do solvente. Em solventes mais polares, como DMSO, essa interação é muito pequena ou praticamente inexistente, enquanto que em solventes mais apolares como o clorofórmio, a interação é intensificada. Isto está relacionado à capacidade do solvente em estabelecer ligações de hidrogênio intermoleculares em concorrência com ligações de hidrogênio intramoleculares [Rae et al., 1993, p. 836].

Sabe-se também que estudos de RMN a temperaturas variáveis podem ser utilizados para a verificação do acoplamento espacial entre os átomos. A variação de temperatura influencia a livre rotação de alguns grupos, como, por exemplo, do grupo CF_3 . Quando os experimentos são feitos em temperaturas mais baixas (em torno de -40°C) a rotação do grupo CF_3 será mais lenta, sendo possível uma maior verificação do acoplamento espacial [Kareev et al., 2005, p. 11497].

Experimentos unidimensionais como ^1H , ^{13}C , ^{19}F e de RMN de diferença, além de bidimensionais homo e heteronuclear como NOESY e HOESY são úteis para se observarem interações espaciais do tipo ^{19}F - ^{19}F , ^1H - ^{19}F e ^{13}C - ^{19}F [Lyga et al., 1993, p. 323; Battiste et. al., 2006, p. 1].

Na literatura existem vários trabalhos envolvendo este tipo de interação (^1H - ^{19}F , ^{13}C - ^{19}F e ^{19}F - ^{19}F) [Lyga et al., 1993, p. 323; Rae et al., 1993, p. 836], entretanto, em apenas um trabalho desse tipo, foi abordado em estudos de fluorofenilpirazóis [Lyga et al., 1993, p. 323]. Nesse trabalho foram avaliados interações em moléculas representadas na figura 12.

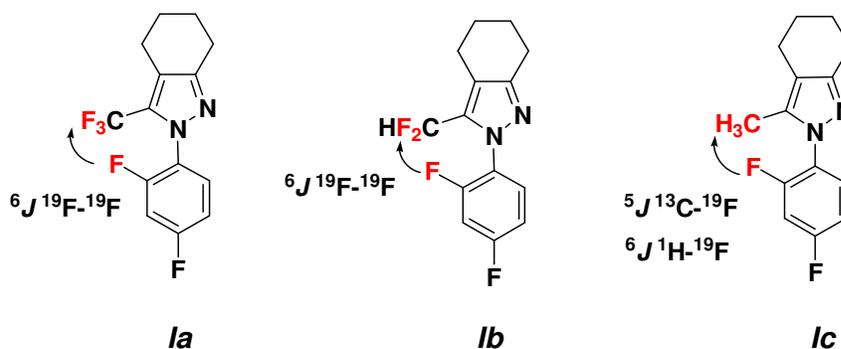


Figura 12 - Estruturas que apresentam interações espaciais, presentes na literatura [Lyga et al., 1993, p. 323]

Foi observado que a *estrutura la* apresentou interações através do espaço do tipo $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$ entre os átomos de flúor do grupo CF_3 e o átomo de flúor da posição *orto* da fenila, tendo sido esse efeito visualizado no espectro de ^{19}F , no qual, o sinal referente ao CF_3 apareceu como um duplete com constante de 4,4 Hz. No caso da *estrutura lb*, o sinal referente ao CF_2 apareceu como um simpleto largo, entretanto o sinal do flúor ligado na posição *orto* apresentou-se como um tripleto duplo, devido ao acoplamento com o átomo de flúor na posição *para* do anel aromático e às interações espaciais com o grupo CF_2 , cuja constante de acoplamento tem valor de 3,3 Hz. Nesta mesma estrutura, o flúor ligado na posição *orto* acoplou com o átomo de carbono com constante de 3,3 Hz e com o átomo de hidrogênio com magnitude de 0,5 Hz. E, por último, no caso da *estrutura lc*, os acoplamentos do tipo $^1\text{H}-^{19}\text{F}$ e $^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ foram observados com constantes de 1,8 e 3,8 Hz, respectivamente.

4. SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

A superfície de Hirshfeld é uma ferramenta utilizada na análise de interações intermoleculares em um sistema cristalino. Ela define o espaço ocupado por uma molécula dentro de um cristal levando em consideração o a partição da densidade de elétrons em fragmentos [Spackman e Byrom, 1997, p. 215]. Hirshfeld leva em consideração cada átomo em função do peso dos átomos na molécula, de acordo com a equação 1 [Hirshfeld, 1977, p. 129; Spackman e Jayatilaka, 2009, p. 19]

$$w_a(r) = \frac{\rho_a^{at}(r)}{\sum_i \rho_i^{at}(r)} \quad \text{Eq. 1}$$

Na Eq. 1, $\rho_a^{at}(r)$ individual é a média esférica da densidade eletrônica de todos os átomos. Assim, a densidade de elétrons de um fragmento atômico é determinada como [Spackman e Jayatilaka, 2009, p. 19]:

$$\rho_a(r) = w_a(r)\rho^{mol}(r) \quad \text{Eq. 2}$$

onde, $\rho^{mol}(r)$ é a densidade de elétrons molecular. Na equação 2, a função peso para cada átomo a , $w_a(r)$ é definida como uma função tridimensional, delimitado por valores de 1, que são distâncias próximas do núcleo, e 0, que as distâncias mais distantes do núcleo. Similarmente à ideia de Hirshfeld, a função peso é definida pela densidade da molécula no cristal, seguinte a equação 3 [Spackman e Jayatilaka, 2009, p. 19],

$$w_A(r) = \frac{\sum_i \rho_A^{at}(r)}{\sum_i \rho_i^{at}(r)} = \frac{\rho_{pró-molécula}}{\rho_{pró-cristal}} \quad \text{Eq. 3}$$

Onde o numerador da equação 3 é uma soma das médias de densidade eletrônica dos átomos da molécula de interesse (pró-molécula) e o denominador é uma soma similar sobre ao do cristal (pró- cristal). Como para o particionamento original, $w_a(r)$ é uma função em que $0 < w_a(r) < 1$. Spackman e Jayatilaka [Spackman e Jayatilaka, 2009, p. 19] investigaram todos os possíveis valores para a densidade da molécula no cristal e concluíram que quando essa função é igual a 0,5, a molécula é completamente circundada por uma superfície, denominada *superfície de Hirshfeld* que ocupa um volume no interior do cristal permitindo-nos averiguar a sua vizinhança, além das interações intermoleculares presentes entre elas.

A superfície Hirshfeld de uma molécula é definida através de pontos em que a contribuição para a densidade de elétrons a partir da molécula de interesse é similar à parcela das outras moléculas. Qualquer ponto da superfície é definido por duas distâncias:

de: distância de um ponto até o núcleo mais próximo externo a superfície;

di: distância do núcleo mais próximo interno a superfície.

O d_{norm} é a distância de contato, levando-se em conta o d_e e d_i e normalizado com raio de Van der Walls, devido à diferença no tamanho do raio de cada átomo, indicando regiões de contato entre as moléculas

$$d_{norm} = \frac{(d_i - r_i^{vdW})}{r_i^{vdW}} + \frac{(d_e - r_e^{vdW})}{r_e^{vdW}} \quad \text{Eq. 4}$$

Em geral é usada uma escala de cores para definir a intensidade do contato. Pontos em vermelho indicam contatos menores que a soma dos raios de Van der Walls, em branco próximo ao raio de Van der Walls e em azul contatos maiores que a soma do raio de Van der Walls (Figura 13).

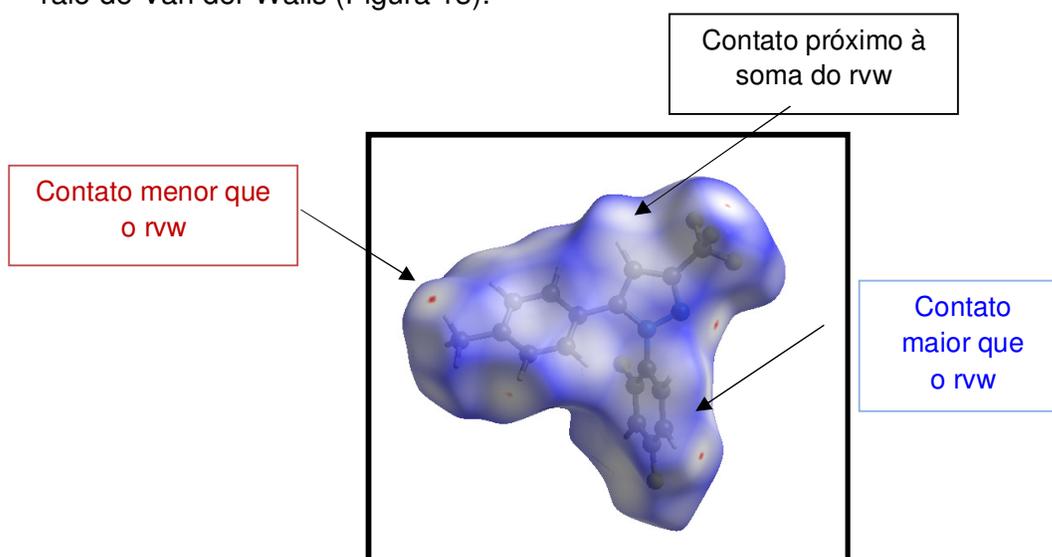


Figura 13 - Superfície de Hirshfeld para o composto 1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-5-(4-tolil)-1H-pirazol

Para isto, é usado os dados obtidos a partir da difratometria de raios-X no programa *Cristal Explorer*® [Wolff et al., 2012]. Nesta tese, esta ferramenta será utilizada para observar interações através do espaço *intramoleculares* envolvendo o átomo de flúor.

CAPÍTULO SEGUNDO

1. MOLÉCULAS MECANICAMENTE ENTRELAÇADAS

Moléculas mecanicamente entrelaçadas são estruturas conectadas não unicamente através de ligações covalentes clássicas, mas também através de interações não-covalentes [Fioravanti, 2012, p. 199]. Essa definição pode ser entendida como *ligação mecânica*. Esse tipo de interação existe entre duas moléculas ou mais partes, sendo criada uma nova molécula, com propriedades estruturais e funcionais que diferem significativamente de seus precursores individuais. Na figura 14 estão representados exemplos de classes de algumas dessas moléculas mais comumente citadas na literatura.

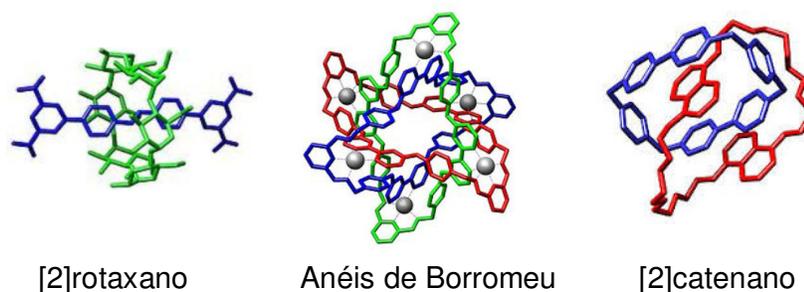


Figura 14 - Representações de moléculas mecanicamente entrelaçadas [Reportadas por: Stanier et al., 2001, p. 493; Chichak et al., 2004, p. 1308; Ashton et al., 1991, p. 634; Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/seguido_de_rotaxanes_ou_catenanes_ou_Borromean_rings - Acesso em: 27 jan. 2014]

1.1 Síntese de [2]rotaxanos

Os primeiros relatos da síntese dessa nova classe de compostos foram descritos por Wasserman no início da década de 60 [Wasserman, 1960, p. 4433], através do método estatístico. Assim, em 1960, foi descrito o primeiro catenano (dois anéis entrelaçados). Entretanto, o primeiro [2]rotaxano só foi descrito em 1967 por Harrison e Harrison [Harrison e Harrison, 1967, p. 5723], que foi então denominado como complexo de um filamento linear e um macrociclo. Somente traços do produto desejado foi obtido, então o processo foi realizado por setenta vezes, até ser obtido o produto com 6% de rendimento. Os autores nomearam o produto como *hooplane* (Figura 15).

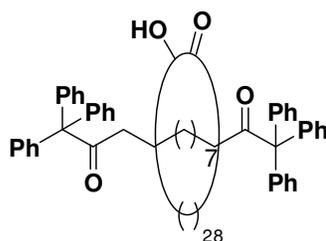


Figura 15 - Primeiro [2]rotaxano (hooplane) sintetizado

O termo rotaxano, deriva do latim *rota* (roda) e *axis* (eixo), e é composto por um filamento linear com grupos volumosos nas extremidades (o que impede a dissociação da molécula) e um ou mais macrociclos ao redor desse eixo, estando as sub-unidades associadas através de ligações de natureza não-covalente [Hubin e Busch, 200, p. 5].

Basicamente existem três tipos de métodos descritos na literatura para a síntese de [2]rotaxanos. São eles: *clipping*, *capping* e *slipping* [Fioravanti, 2012, p. 199; Nepogodiev, 1998, p. 1959].

O método *capping* envolve dois processos: o *threading*, que é a inserção do filamento linear sem os grupos volumosos dentro do macrociclo (formando-se um pseudorotaxano), e posterior *stoppering*, conhecido por aglutinar grupos volumosos nas extremidades do filamento linear. Por outro lado, a metodologia *clipping* envolve a formação do macrociclo ao redor do filamento linear, o qual já contém os grupos volumosos nas duas extremidades. Por último o método *slipping*, é descrito como o processo de síntese, no qual o filamento linear é inserido dentro do macrociclo já formado (Figura 16).

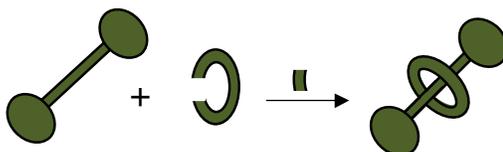
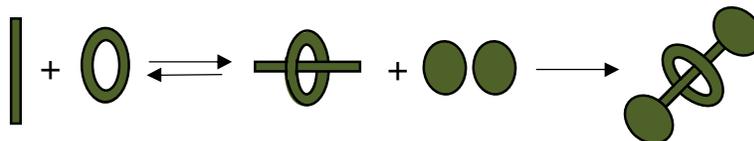
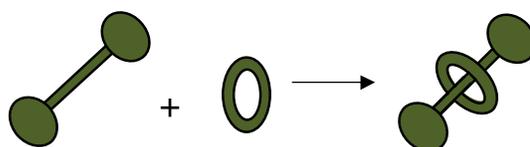
Método *Clipping* (a)Método *Capping* (b)Método *Slipping* (c)

Figura 16 - Representação dos métodos de síntese de [2]rotaxanos. (Adaptado das referências [Fioravanti, 2012, p. 199; Nepogodiev, 1998, p. 1959])

Os [2]rotaxanos apresentam dois tipos de movimentos intramoleculares, o de translação, no qual o macrociclo se desloca longitudinalmente através do eixo (filamento linear), e o de rotação, no qual o macrociclo gira ao redor deste eixo. Na figura 17 estão representados os dois movimentos presentes nos [2]rotaxanos [Fioravanti, 2012, p. 199].

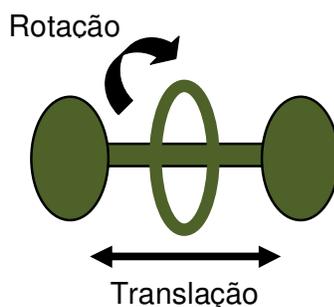


Figura 17 - Representação dos movimentos sub-moleculares presentes nos [2]rotaxanos

Uma característica comum a todos os [2]rotaxanos é o sítio onde ocorre a interação de natureza não-covalente. Esse sítio é chamado de *estação*, sendo ele importante para a formação do macrociclo, bem como esse sítio estará participando das

interações não-covalentes após a formação da molécula mecanicamente entrelaçada. Em geral são utilizados modelos de filamentos lineares com diferentes sítios de interações, proporcionando grande diversidade, no que se refere às interações presentes em moléculas mecanicamente entrelaçadas. Na literatura são descritas interações dos tipos aniônicas e catiônicas, π - π , transferências de cargas, interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio, além da inserção de metais [Hubin e Busch, 200, p. 5].

As ligações de hidrogênio têm sido extensamente exploradas para a síntese de moléculas mecanicamente entrelaçadas. Normalmente os subcomponentes mais utilizados são compostos por filamentos lineares derivados de diamidas, os quais oferecem um modelo baseado na habilidade da amida de atuar como receptora de ligações de hidrogênio. No caso dos macrociclos a tetralactama, em particular, oferece quatro sítios em potencial para atuarem como doadores de interações de hidrogênio [Gaviña e Tatay, 2010, p. 24].

Com base no trabalho desenvolvido nesta tese, esta parte da revisão irá enfatizar referências, que abordam mais especificamente [2]rotaxanos derivados dos modelos da fumaramida e da succinamida, além do macrociclo tetralactama (Figura 18).

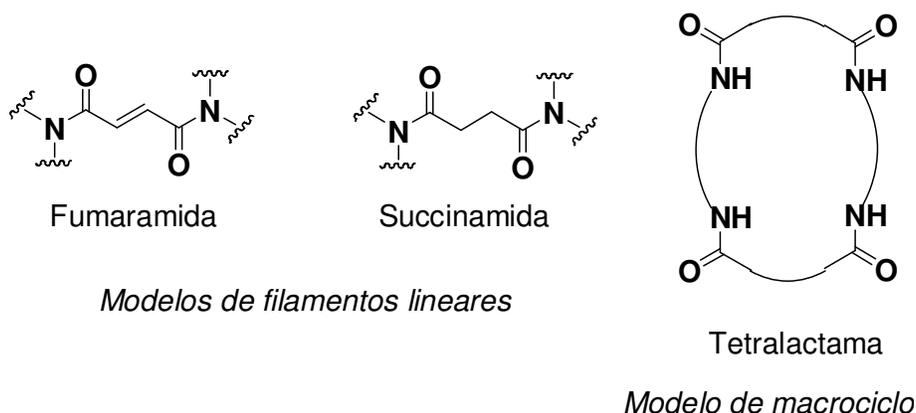


Figura 18 - Modelos de filamentos lineares e macrociclo pertencentes a [2]rotaxanos abordados nesta revisão da literatura

Os modelos de fumaramida e succinamida têm sido largamente utilizados na síntese de [2]rotaxanos. Nas Tabelas 1 e 2 estão sendo apresentados os substituintes presentes em diversos filamentos lineares de [2]rotaxanos descritos na literatura.

Tabela 1 - Substituintes presentes na porção fumaramida.

The structure shows a fumaramide core: a central trans-alkene with a carbonyl group (C=O) on each carbon. The left nitrogen is substituted with R¹ and R², and the right nitrogen is substituted with R³ and R⁴.

<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	<i>R</i> ³	<i>R</i> ⁴	[Ref]
CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ piridin-2il)	H	H	CH ₂ CH(Ph) ₂	_a,b
CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ piridin-2il)	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ piridin-2il)	_a
CH ₂ piridin-2il	CH ₂ piridin-2il	H	CH ₂ CH(Ph) ₂	_c
CH ₂ piridin-2il	CH ₂ piridin-2il	CH ₂ piridin-2il	CH ₂ piridin-2il	_c
CH ₂ CH(Ph) ₂	H	H	CH ₂ CH(Ph) ₂	_d
CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph ₂	_d,e
Me	CH ₂ CHPh	Me	CH ₂ CHPh ₂	_e,f
H	CH ₂ CHPh	H	CH ₂ CHPh ₂	_e,f
4-XC ₆ H ₄ (X = NO ₂ , Cl, H, <i>t</i> -Bu, OMe)	H	H	4-XC ₆ H ₄ (X = NO ₂ , Cl, H, <i>t</i> -Bu, OMe)	_g
	H	H	CH ₂ CHPh ₂	_h,i

The structure shows a C₆₀ fullerene cage with a nitrogen atom attached to one of the carbons. The nitrogen is substituted with a long alkyl chain (represented by a zigzag line) and another group (represented by a wavy line). The number '1' is placed below the structure.

^aMarlin et al., 2006, p. 1385; ^bCabrera et al., 2007, p. 4218; ^cMarlin et al., 2006, p. 1385; ^dGatti et al., 2001, p. 5983; ^eGatti et al., 2003, p. 10; ^fAltoe et al., 2009, p. 104; ^gKirchner et al., 2010, p. 484; ^hMateo-Alonso et al., 2006, p. 1173; ⁱMateo-Alonso et al., 2006, p. 2003

Tabela 2 - Substituintes presentes na porção succinamida.

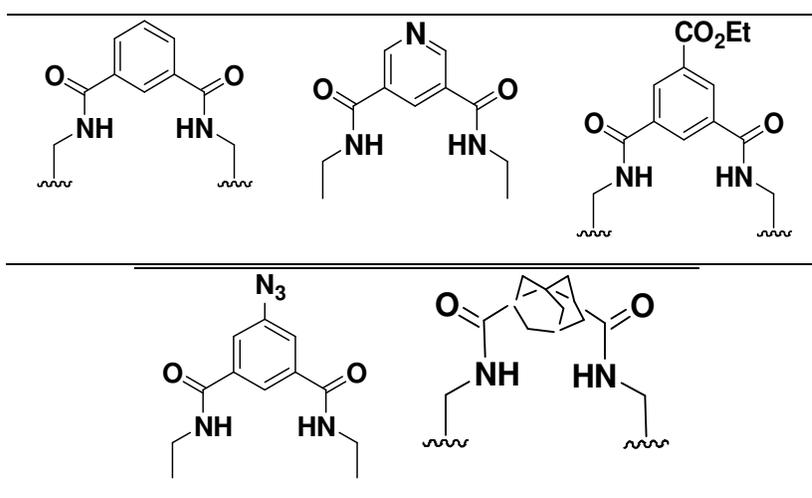
$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{R}^3 \\ \parallel \qquad \qquad | \\ \text{R}^1\text{-N} \qquad \text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{R}^4 \\ | \qquad \qquad \parallel \\ \text{R}^2 \qquad \qquad \text{O} \end{array}$$

R^1	R^2	R^3	R^4	[Ref]
Bn	Bn	Bn	Bn	^{a-d}
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})_2$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})_2$	^c
$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{Ph}$	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{Ph}$	^d
Ciclohexilmetila	Ciclohexilmetila	Ciclohexilmetila	Ciclohexilmetila	^{a,e}
Butil	Butil	Butil	Butil	^f
<i>iso</i> -Bu	<i>iso</i> -Bu	<i>iso</i> -Bu	<i>iso</i> -Bu	^f
Propil	Propil	Propil	Propil	^f
CH_2Cy	Bn	CH_2Cy	Bn	^f

^aBerna et al., 2012, p. 5677; ^bRijs et al., 2010, p. 3896; ^cAltieri et al., 2003, p. 8644; ^dRijs et al., 2010, p.12556; ^eBodis, et al., 2011, p. 134504; ^fRodrigues, 2013, 163f.

E na Tabela 3, os fragmentos dos macrociclos utilizados com os filamentos lineares derivados da fumaramida e succinamida, citados acima.

Tabela 3 - Fragmentos representativos de macrociclos presentes em [2]rotaxanos com filamentos lineares derivados da fumaramida e succinamida.



Na literatura é relatado apenas um trabalho, na qual é descrita a presença de um grupo éster nas extremidades do macrociclo [Berna et al., 2012, p. 5677]. A inserção desse grupo é necessária, uma vez que esse dará origem ao ponto de conectividade necessário para a formação da *MOF* (*objetivo desta tese*). A seguir serão relatados alguns trabalhos em que rotaxanos foram utilizados para a síntese de *MOFs*.

1.1.2. Aplicação de rotaxanos na síntese de *MOFs*- *MORFs*

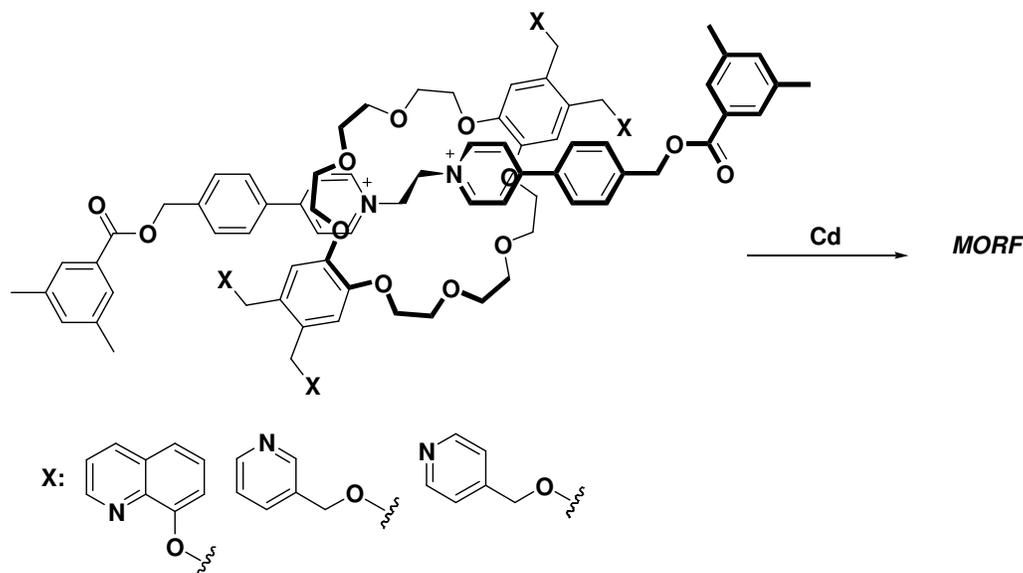
O desenvolvimento de novos materiais ou materiais inteligentes tem desafiado os cientistas nos últimos anos. A busca pelo desenvolvimento de materiais com propriedades físicas e químicas específicas é um dos grandes interesses da comunidade científica. Neste âmbito, tem sido explorada a inserção de moléculas mecanicamente entrelaçadas, especialmente rotaxanos e catenanos para a formação de *MOFs* [Loeb, 2007, p. 226].

A incorporação de moléculas mecanicamente entrelaçadas oferece uma grande vantagem em relação a outros tipos de moléculas, devido à presença de movimentos sub-moleculares (*rotação* e *translação*) e à possibilidade de se controlarem esses movimentos em uma estrutura altamente organizada, podendo-se assim, de alguma forma, desenvolver ou potencializar as propriedades de um novo material. Entretanto, um dos maiores desafios para a utilização de rotaxanos como ligantes orgânicos em *MOFs* é a cristalização do produto final da reação [Loeb, 2005, p. 1511; Loeb, 2007, p. 226].

Em 2007, *Loeb* [Loeb, 2007, p. 226] publicou um extenso trabalho de revisão, no qual é abordada e discutida a utilização de rotaxanos com macrociclos derivados de éteres de coroa na utilização de máquinas moleculares, bem como a inserção dessas moléculas mecanicamente entrelaçadas como ligantes orgânicos na síntese de *MOFs*.

Em geral, nos métodos descritos na literatura, o ponto de conectividade para com o metal está presente no filamento linear do [2]rotaxano [Hoffart e Loeb, 2005, p. 901]. Entretanto, em somente um dos casos, a conexão ocorreu entre o macrociclo e o metal [Mercer et al., 2011, p. 896]. Nesse trabalho, os autores abordam a coordenação de rotaxanos, derivados de éter de coroa e íons de cádmio (**Esquema**

10). Os pontos de conectividade são os átomos de N e O presentes no macrociclo e os íons de Cd(II).



Esquema 10

Os autores relatam que houve a formação do *MOF* somente nos casos em que os átomos de N e O estão distantes por três ou quatro ordens de ligação. No caso do nitrogênio na posição 5 não houve a formação do produto desejado. Isso provavelmente ocorre devido à grande distância entre os centros de coordenação (N e O). A reação foi realizada com quantidades equimolares dos [2]rotaxanos e $[\text{Cd}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{BF}_4)_2$ em MeCN e agitadas durante uma noite a temperatura ambiente. Cristais foram obtidos a partir de difusão lenta de isopropil éter. Os cristais amarelos formados foram identificados através de raios-X. Foi possível se observar a formação da *MOF*, na qual o macrociclo do [2]rotaxano está conectada com átomos de cádmio com números de coordenação 7 e distâncias Cd-Cd de até 17 Å. Na figura 19, está representada a estrutura da *MOF* formado.

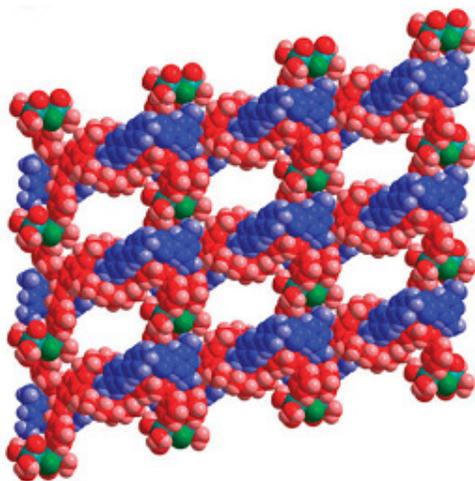


Figura 19 - Representação da *MOF* formado [Mercer et al., 2011, p. 896]

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A apresentação e a discussão dos resultados desta tese estão divididas em dois capítulos (Figura 20): **Capítulo Primeiro** – Síntese utilizando irradiação de ultrassom e identificação de duas classes de heterociclos (pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e fluorofenilpirazóis); observação de interações através do espaço de alguns compostos sintetizados e; **Capítulo Segundo** – Síntese, identificação e aplicação de [2]rotaxanos na obtenção de *MOFs*.

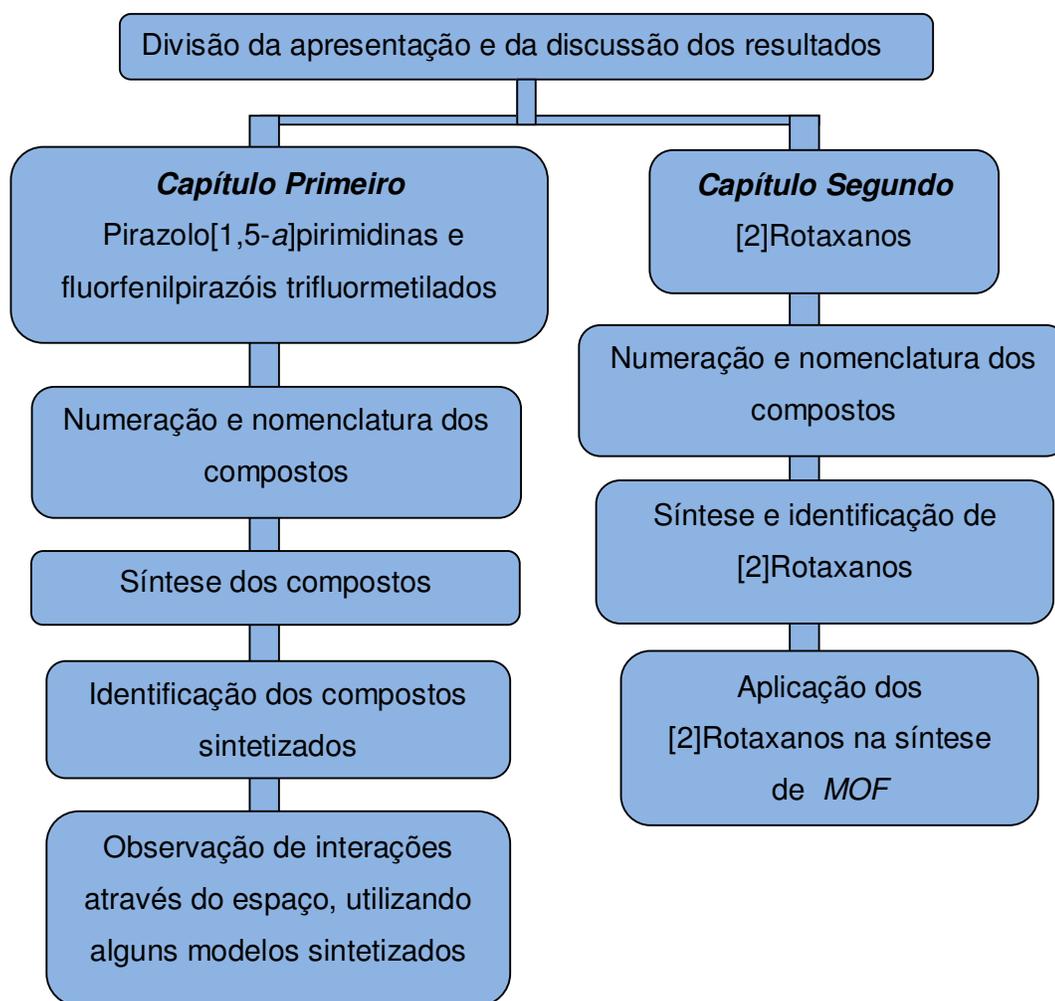


Figura 20 - Divisão de apresentação e da discussão dos resultados

CAPÍTULO PRIMEIRO

1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS

A numeração dos reagentes e dos produtos sintetizados na primeira parte deste trabalho está apresentada na figura 21. Foi estabelecida a seguinte numeração: enonas **1**, aminopirazol **2**, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3**, cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina **4**, 2,4-difluorofenilpirazóis **5** e **6**, pentafluorofenilhidrazina **7**, 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis **8** e pentafluorofenilpirazóis **9**. Os diferentes substituintes presentes nos heterociclos foram diferenciados por letras, conforme a Tabela 4.

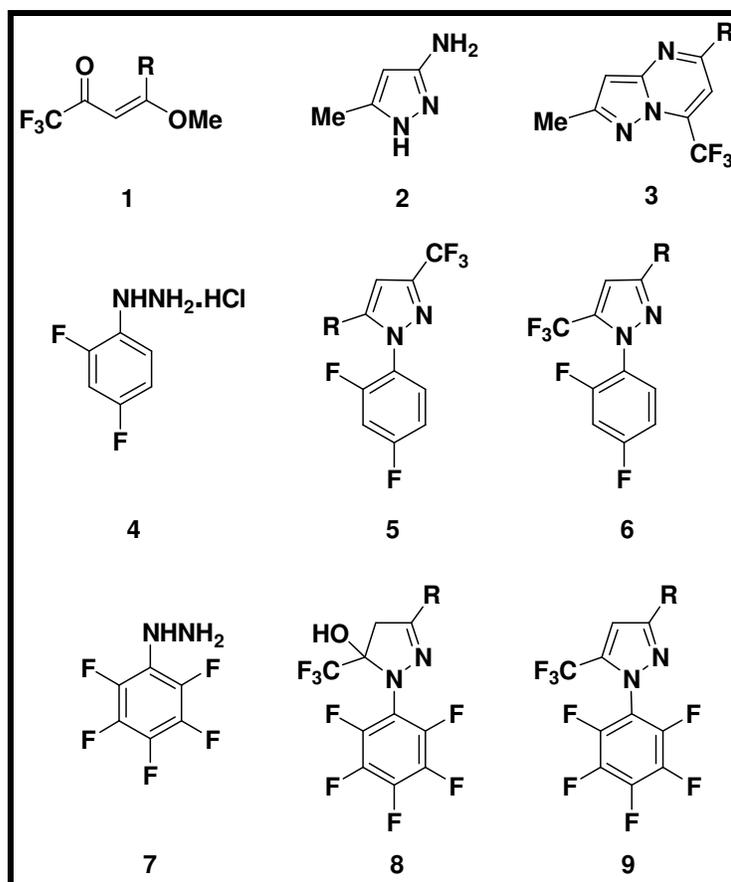


Figura 21 - Numeração de reagentes e produtos deste trabalho

Tabela 4 - Atribuição de letras aos substituintes.

<i>Substituente R</i>	<i>Letra</i>	<i>Substituente R</i>	<i>Letra</i>	<i>Substituente R</i>	<i>Letra</i>
Me	a	4-MeC ₆ H ₄	e	4-IC ₆ H ₄	i
Bu	b	4-FC ₆ H ₄	f	Tien-2-il	j
<i>i</i> -Bu	c	4-ClC ₆ H ₄	g	Naft-2-il	k
Ph	d	4-BrC ₆ H ₄	h	Bifenil	l

1.1 Nomenclatura de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas trifluorometiladas

A nomenclatura desses heterociclos fundidos segue a regra de Hantzsch-Widman [Eicher e Hauptmann, 1995], já ilustrada anteriormente em trabalhos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa [Scapin, 2006, 166f; Frizzo, 2010, 261f]. Para anéis fundidos com dois ou mais heterociclos, no caso as pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, algumas regras devem ser seguidas. Primeiramente, deve-se estabelecer o anel principal, sendo este definido a partir dos critérios de prioridades estabelecidos abaixo:

- (i) O anel que possui nitrogênio como componente. No caso, tanto o pirazol quanto a pirimidina apresentam dois átomos de nitrogênio.
- (ii) O anel que possui o maior número de átomos. No caso, este foi o critério de desempate, uma vez que, o pirazol têm cinco átomos e a pirimidina seis. Então, fica estabelecido que anel pirimidina é o heterociclo principal e o pirazol é o substituinte.

Posteriormente, para se identificar como os dois heterociclos estão fundidos, é necessário separar os dois anéis no ponto de intersecção. O anel principal recebe letras, enquanto que o anel substituinte recebe números (Figura 22).

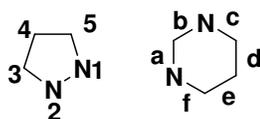


Figura 22 - Atribuição de letras à pirimidina e números ao anel pirazol

Como os dois anéis estão unidos pela ligação 1,5 do anel pirazólico e pela letra a da pirimidina, o nome é determinado pelo anel substituinte, seguido pela intersecção e por último o anel principal. Logo, a nomenclatura é pirazolo[1,5-*a*]pirimidina. O heterociclo fundido é numerado, colocando-se no quadrante superior direito o maior número de heteroátomos, de modo que estes recebam o menor número possível (Figura 23).

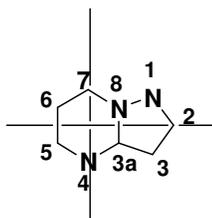


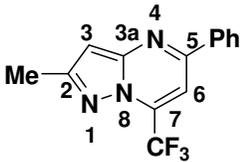
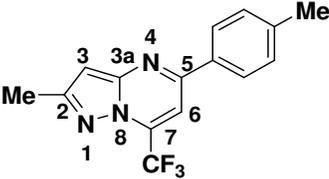
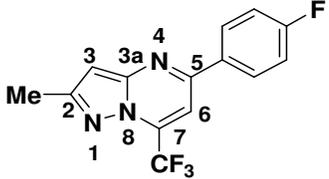
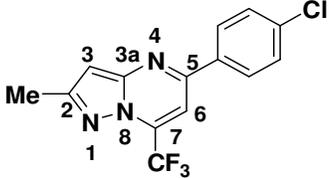
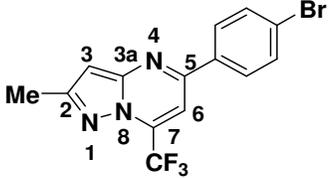
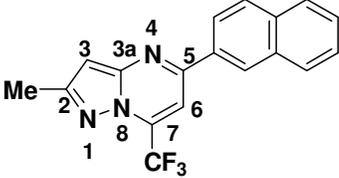
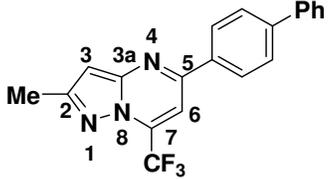
Figura 23 - Numeração de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas

Os substituintes são agregados antes do nome pirazolo[1,5-*a*]pirimidina em ordem alfabética. A nomenclatura dos compostos da série **3** estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5 - Nomenclatura das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3** (*continua*).

<i>Composto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Nomenclatura</i>
3a		2,5-dimetilpirazolo-7-trifluorometil [1,5- <i>a</i>]pirimidina
3b		5-butil-2-metil-7-trifluorometil pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
3c		5-(2,2-dimetiletil)-2-metil- 7-trifluorometil pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina

Tabela 5 - Nomenclatura das pirazolo[1,5-a]pirimidinas **3** (*Conclusão*).

3d ^{a,c}		5-fenil-2-metil-7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina
3e ^{b,c}		5-(4-metilfenil)-2-metil- 7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina
3f		5-(4-fluorofenil)-2-metil- 7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina
3g		5-(4-clorofenil)-2-metil- 7-trifluorometil pirazolo[1,5- a]pirimidina
3h ^c		5-(4-bromofenil)-2-metil- 7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina
3k		2-metil-5-(naft-2-il)-7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina
3l		5-(4-bifen-2-il)-2-metil-7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina

^aCompostos descritos na literatura:

^aFilyakova et al., 2002, p. 332

^bFrizzo et al., 2008, p. 212

^cFrizzo et al., 2010, p. 1259

1.2 Nomenclatura de pirazóis trifluorometilados

A nomenclatura dos pirazóis **5**, **6**, **8** e **9** sintetizados nesta tese segue a regra de Hantzsch-Widman [Eicher e Hauptmann, 1995], a qual indica que deve-se:

(i) Numerar o heterociclo, de modo que os átomos de nitrogênio recebam os menores números e a seguir, numeram-se os átomos de carbono no sentido anti-horário

(ii) Começar a numerar o heterociclo pelo nitrogênio sp^3 , ou seja, o átomo que contém o substituinte provindo da hidrazina (pentafluorofenil e/ou difluorofenil (Figura 24));

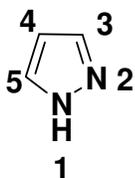
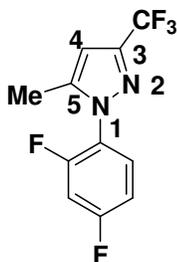


Figura 24 - Numeração do pirazol

Posteriormente, após a numeração, atribui-se o nome a cada substituinte e forma-se o nome em sequência alfabética, seguido pela palavra pirazol. Essas regras estão sendo representadas na figura 25, pelo composto **5a**.

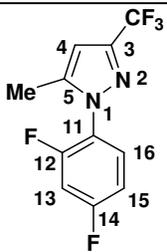
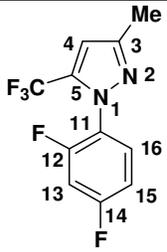
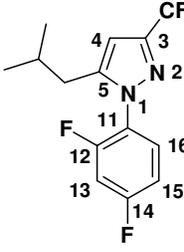
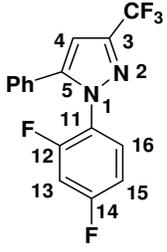
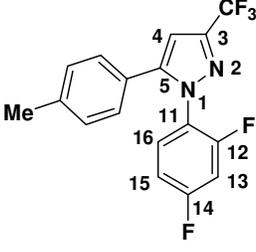


1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol

Figura 25 - Nomenclatura do pirazol **5a**

A nomenclatura dos compostos das séries **5**, **6**, **8**, **9** e **10** está descrita nas Tabelas 6, 7 e 8.

Tabela 6 - Nomenclatura dos 2,4-difluorofenilpirazóis **5** e **6** (*continua*).

<i>Composto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Nomenclatura</i>
5a		1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil -1 <i>H</i> -pirazol
6a		1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil -1 <i>H</i> -pirazol
5c		1-(2,4-difluorofenil)-5-(2,2-dimetiletil)- 3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
5d		1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil -1 <i>H</i> -pirazol
5e^a		1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)- 3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol

^aComposto descrito na literatura [Shrikhande et al., 2001].

Tabela 6 - Nomenclatura dos 2,4-difluorofenilpirazóis **5** e **6** (Conclusão).

5f		1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)- 3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
5g		5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)- 3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
5h		5-(4-bromofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil- 1 <i>H</i> -pirazol
5i		1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)- 3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
5j		1-(2,4-difluorofenil)-5-(tien-2-il)- 3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
5k		1-(2,4-difluorofenil)-5-(naft-2-il)- 3-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 7 - Nomenclatura dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis **8** (*continua*).

<i>Composto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Nomenclatura</i>
8a^a		5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol
8d^a		5-hidróxi-3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol
8e		5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol
8f^a		3-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol

^aCompostos descritos na literatura [Martins et al., 2013, p. 1043; Bonacorso et al., 2010, p. 3759].

Tabela 7 - Nomenclatura dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis **8** (*Conclusão*).

8h^a		3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol
8j		5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol
8k		5-hidróxi-3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol

^aCompostos descritos na literatura [Martins et al., 2013, p. 1043].

Tabela 8 - Nomenclatura dos pentafluorofenilpirazóis **9** (*continua*).

<i>Composto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Nomenclatura</i>
9a^a		3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol

^aComposto descrito na literatura [Bonacorso et al., 2009, p. 1392; Bonacorso et al., 2010, p. 3759].

Tabela 8 - Nomenclatura dos pentafluorofenilpirazóis **9** (*Continuação*).

9d^a		3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil- 1 <i>H</i> -pirazol
9e		1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil- 1 <i>H</i> -pirazol
9f		3-(4-fluorofenil)-1-(pentafluorofenil)- 5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
9g		3-(4-bromofenil)-1-pentafluorofenil- 5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol

^aComposto descritos na literatura [Bonacorso et al., 2009, p. 1392; Bonacorso et al., 2010, p. 3759].

Tabela 8 - Nomenclatura dos pentafluorofenilpirazóis **9** (*Conclusão*).

9j		1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)- 5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
9k		3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil- 5-trifluorometil--1 <i>H</i> -pirazol

2. SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS, 2,4-DIFLUOROFENILPIRAZÓIS E PENTAFLUOROFENILPIRAZÓIS

O propósito desta parte do trabalho foi verificar a influência da irradiação de ultrassom em reações de ciclocondensação entre enonas trifluorometiladas e duas classes de dinucleófilos diferentes (aminopirazol e hidrazinas) para a obtenção de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e fluorofenilpirazóis trifluorometilados, respectivamente. Além disso, os pirazóis fluorados foram planejados para servirem de modelos estruturais, a fim de serem observadas interações através do espaço homo/heteronucleares, através de Ressonância Magnética Nuclear e Difractometria de Raios-X.

Os experimentos foram organizados em três grupos separadamente: no item 2.1 serão discutidas as pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, no 2.2 os 2,4-difluorofenilpirazóis e no item 2.3 serão discutidos os pentafluorofenilpirazóis, como apresentado na figura 26.

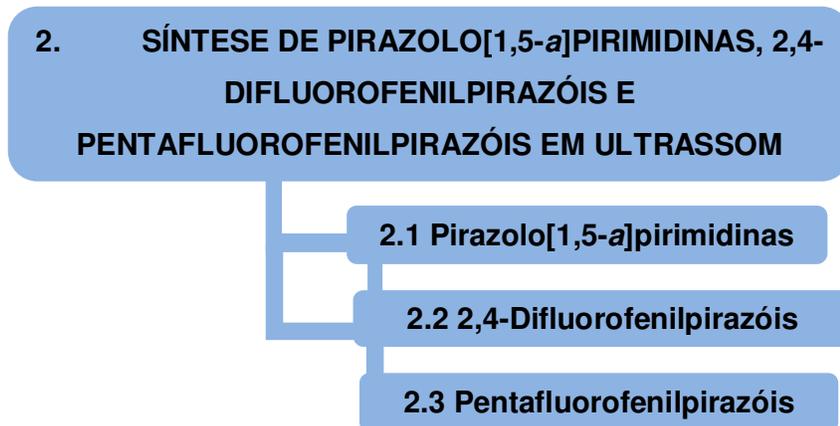
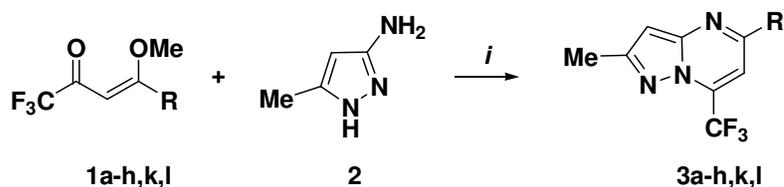


Figura 26 - Representação da ordem de discussão dos resultados

2.1. Síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas

As pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3** foram o primeiro grupo a ser estudado durante a realização deste trabalho. Para isso, inicialmente foi utilizado como modelo de reação a enona **1a** e 3-amino-5-metilpirazol **2** a 75 °C e irradiação de ultrassom, a fim de obter pirazolo[1,5-*a*]pirimidina **3a** (Tabela 9). A partir de resultados prévios já obtidos em nosso laboratório [Martins et al., 2009, p. 205], no primeiro teste realizado, utilizou-se AcOH como solvente, promovendo-se a irradiação de ultrassom durante 5 minutos. Nessa condição houve a formação do produto, porém em baixo rendimento (44 %).

A seguir, foi aumentado o tempo de reação para 10 minutos e foi observada a formação do produto **3a** com 62 % de rendimento. Considerando-se esse rendimento não satisfatório, foi decidido utilizar EtOH como solvente, uma vez que o EtOH fornece rendimentos satisfatórios em reações de ciclocondensação em ultrassom, além de ser um solvente ambientalmente seguro [Machado et al., 2011, 293]. Foram testados dois tempos de reação, 5 e 10 minutos. Em 10 minutos, obteve-se o produto com rendimento de 56% e, quando a reação foi realizada em 5 minutos, houve a formação do produto desejado com 82% de rendimento. Portanto, a condição da reação foi determinada utilizando etanol como solvente em um tempo de 5 minutos de reação.

Tabela 10 - Rendimentos das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3**.

i = γ), EtOH, 5 min, 75 °C

<i>Entrada</i>	<i>R</i>	<i>Produto</i>	<i>Rendimento (%)^a</i>
1	Me	3a	82
2	Bu	3b	61
3	<i>i</i> -Bu	3c	77
4	Ph	3d	82
5	4-Me-C ₆ H ₄	3e	98
7	4-F-C ₆ H ₄	3f	96
8	4-Cl-C ₆ H ₄	3g	79
9	4-Br-C ₆ H ₄	3h	76
10	Naft-2-il	3k	89
11	Bifen-4-il	3l	92

^aRendimento do produto isolado.

Posteriormente, para se evidenciar as vantagens do método de ultrassom desenvolvido, foram escolhidas cinco enonas com substituintes R = Me, *i*-Bu, Ph, 4-F-C₆H₄, Naft-2-il e realizado um estudo comparativo de metodologias (ultrassom, micro-ondas e banho de óleo).

A técnica de micro-ondas foi escolhida para efeitos de comparação, pois sabe-se que a irradiação de micro-ondas em reações orgânicas é baseada na capacidade das moléculas absorverem energia e transmitir na forma de calor para o interior da solução reacional [Martins et al., 2009, p. 4140], fornecendo redução de tempos de reação, propiciando melhora no rendimento dos produtos, bem como economia de energia.

Nas reações realizadas para a obtenção de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas podemos observar que para as enonas contendo alquil como substituinte no C-β, os rendimentos obtidos nas três metodologias (ultrassom, micro-ondas e banho de

óleo) foi praticamente o mesmo, entretanto, para enonas contendo substituintes aril, o rendimento em método convencional (banho de óleo) foi bastante reduzido, isto pode ser inferido devido ao fato de que essas enonas são menos reativas do que enonas contendo alquil substituintes, necessitando assim, de maior energia para fornecer rendimentos satisfatórios.

As reações entre enonas **1a,c,d,f,k** (1 mmol) com 3-amino-5-metilpirazol **2** (1,2 mmol) foram realizadas conforme Tabela 11. A partir desses resultados, pode-se observar que não houve um aumento significativo no rendimento dos produtos obtidos e que o efeito de micro-ondas para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas é tão eficiente quanto o do ultrassom, e ambos são melhores do que o aquecimento térmico convencional (banho de óleo).

Tabela 11 - Estudo comparativo de metodologias para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

<i>Entrada</i>	<i>R</i>	<i>Produto</i>	<i>Ultrassom</i> ^a	<i>Banho de Óleo</i> ^b	<i>Micro-ondas</i> ^c
			<i>Rend. (%)</i> ^d	<i>Rend. (%)</i> ^d	<i>Rend. (%)</i> ^d
1	Me	3a	82	87	87
2	<i>i</i> -Bu	3c	77	83	84
3	Ph	3d	82	52	80
4	4-F-C ₆ H ₄	3f	96	51	81
5	Naft-2-il	3k	89	73	93

^aUltrassom, EtOH, 5 min, 75°C.

^bBanho de Óleo EtOH, 2 h, 75°C.

^cMO, EtOH, 5 min, 75°C.

^dRendimento do produto isolado.

É importante mencionar que os compostos **3d**, **3e** e **3h** foram descritos na literatura. O composto **3d** foi obtido a partir de β-enolato, utilizando-se refluxo de ácido acético como solvente por 1 dia fornecendo o produto com 72 % de rendimento [Filyakova et al., 2002, p. 332]. Já os compostos **3e** e **3h** foram sintetizados a partir de enonas e aminopirazol. O composto **3e** foi sintetizado utilizando refluxo de ácido acético por 16 horas, o qual forneceu 79 % de rendimento [Frizzo et al., 2008, p. 212]. No caso do composto **3h**, [Frizzo et al., 2010, p. 1259] a metodologia descrita foi em líquido iônico ([BMIM][BF₄]) a uma temperatura de 100 °C durante 2 h fornecendo o produto

com 86 % de rendimento. Isto evidencia a drástica redução do tempo de reação, quando utilizado ultrassom, além do fornecimento de bons rendimentos.

O trabalho referente a esta parte da tese está publicado, conforme referência [Buriol et al., 2013, p. 1139].

2.2. Síntese de fluorofenilpirazóis trifluorometilados

Em continuidade aos estudos realizados em ultrassom e devido à importância da inserção de átomos de flúor como ferramenta chave para a elucidação estrutural, neste trabalho, foram desenvolvidas duas séries de compostos fluorados: A primeira série envolve a síntese de 2,4-difluorofenilpirazóis e a segunda série a síntese de pentafluorofenilpirazóis.

É importante ressaltar que o modelo de síntese para a obtenção de pirazóis com substituinte 2,4-difluorofenil ligado ao N1 foi direcionada para a obtenção do regioisômero 1,3 (*Esses compostos foram planejados para avaliar a interação através do espaço $^1\text{H}/^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$*). No caso dos pentafluorofenilpirazóis a síntese foi direcionada para a obtenção do regioisômero 1,5 (*neste caso, essas moléculas servem como modelos para observar a interação através do espaço $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$*). Na figura 27 estão esquematizadas as possíveis interações através do espaço $^1\text{H}/^{13}\text{C}-^{19}\text{F}$ e $^{19}\text{F}-^{19}\text{F}$ presentes em fluorofenilpirazóis.

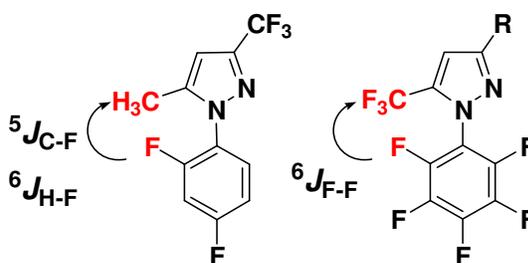


Figura 27 - Modelos para estudo de interações através do espaço homo/heteronucleares em fluorofenilpirazóis

2.2.1. Síntese de 2,4-Difluorofenilpirazóis

A fim de dar continuidade aos estudos realizados em ultrassom, partiu-se para a síntese de 2,4-difluorofenilpirazóis. Para isso, foi utilizado como modelo a reação entre a enona **1a** e cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina **4** sob irradiação de ultrassom a 75 °C de temperatura (Tabela 12). A primeira reação realizada foi utilizando etanol como solvente sem a adição de qualquer catalisador (ácido ou base) e o tempo de reação foi variado entre 10 a 20 minutos (Tabela 12, 1-4). Foi observada a formação de uma mistura de regioisômeros *1,3* e *1,5* na proporção de 2:1 do isômero *1,3* em relação ao *1,5*. Após a realização das reações, foi observado que o aumento no tempo de 10 para 15 minutos proporcionou um aumento na formação do produto desejado, entretanto, a proporção dos isômeros permaneceu as mesmas (Tabela 12, 1-3). No entanto, quando a reação foi realizada em um tempo de 20 minutos, o rendimento do produto foi menor, mantendo-se ainda a proporção de isômeros (Tabela 12, 4). Após esses resultados, o tempo de reação foi estipulado em 15 min.

Como o objetivo do trabalho é a obtenção do pirazol *1,3* de modo regioseletivo, foram realizadas reações variando-se os catalisadores (ácidos ou bases), bem como as respectivas quantidades utilizadas no meio de reação. No primeiro teste foi adicionado 1 Equiv. de piridina (Tabela 12, 5) constatando-se que a adição de base favoreceu a formação do isômero *1,5*. No segundo teste, foi adicionado 1 Equiv. de APTS (Tabela 12, 6), o qual foi escolhido por ser empregado em reações de ciclocondensação [Moreira et al., 2008, p. 1049; Prola et al., 2012, p. 1663], tendo sido observado o favorecimento da formação do isômero *1,3*. Assim, diferentes quantidades de APTS foram utilizadas no meio de reação (1 a 3 Equiv.). Foi possível se observar que a variação de 1 para 2 Equiv. de ácido favoreceu ainda mais a formação do isômero *1,3*, passando da proporção de 3:1 para 4:1 do isômero *1,3* em relação ao *1,5* (Tabela 12, 7). Então, a quantidade de APTS foi aumentada para 3 Equiv., entretanto a proporção formada foi de 3:1 do isômero *1,3* em relação ao *1,5* (Tabela 12, 8).

Na tentativa de melhorar a proporção do isômero formado, foram utilizadas três gotas de HCl concentrado, entretanto a proporção dos isômeros formados foi a

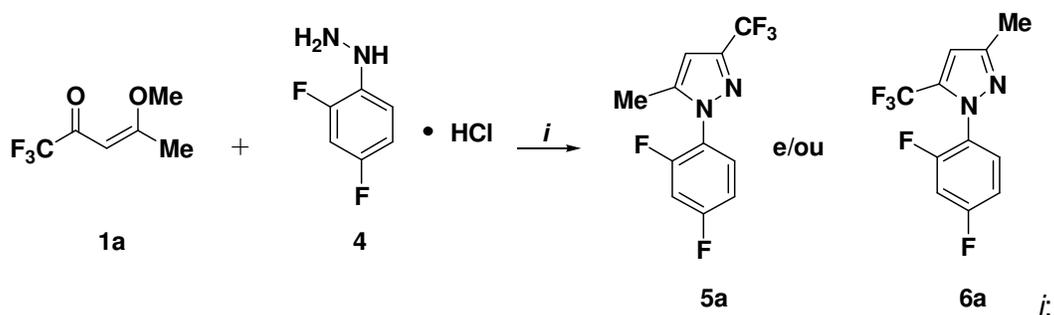
mesma do que quando utilizado o APTS (1 e 3 Equiv.) e, além disso, o rendimento da reação (mistura dos isômeros) foi de 52 % (Tabela 12, 9).

Após esses resultados, foram realizados dois experimentos utilizando acetonitrila como meio de reação. Este solvente foi escolhido por possuir o ponto de ebulição próximo ao do etanol. Com a adição de 2 Equiv. de APTS houve a formação da mistura de produto com 43 % (Tabela 12, 10), no entanto, quando a reação foi realizada sem a presença de APTS, não houve a formação do produto. (Tabela 12, 11).

Após esses estudos, foi verificado que os melhores rendimentos e a maior proporção do isômero *1,3*, para esse processo, foram obtidos quando a reação foi realizada em etanol na presença de 2 Equiv. de APTS (Tabela 12, 7). A reação entre a enona **1a** e cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina **4** foi realizada também em método de aquecimento convencional. A reação foi realizada em etanol como solvente em 3 horas a uma temperatura de 75°C. O produto foi obtido com 61 % de rendimento e uma proporção de isômeros de 5:2 (*1,3:1,5*).

Após verificada a melhor condição reacional para a obtenção do *1,3* pirazol **5a**, foi realizada a síntese de uma série de novos compostos contendo *isobutil*, *fenil*, *aril* substituídos e *heteroaril* como substituintes, utilizando-se as condições de reação já estabelecidas. Após os experimentos, foi possível observar que a variação das enonas permitiu a obtenção apenas do isômero *1,3*, diferentemente de quando foi utilizada a enona com R = Me ligado no C- β (**1a**). Isto pode ser explicado pela diferença de eletrofilicidade da C=O e do C- β , variando-se o substituinte [Martins et al., 2007, p. 1195]. Partindo do princípio que é sempre o grupo NH₂ da hidrazina que ataca os diferentes centros eletrofílicos da enona, devemos considerar que no caso da enona **1c** (R = *isoBu*) a aproximação do nucleófilo (NH₂) em direção ao C- β é dificultado, havendo então o ataque preferencial do NH₂ à carbonila, formando o produto *1,3* com 54 % de rendimento. Já para enonas com substituintes arilas, a eletrofilicidade do C- β diminui, devido ao aumento da densidade de elétrons em virtude da deslocalização eletrônica do substituinte arila/heteroaril, ligado ao C- β da enona em direção ao C- β , havendo exclusivamente a formação do regioisômero *1,3* (**5a,c-k**) em bons rendimentos (59-83%), (Tabela 13), explicitando assim, a eficiência do método reacional.

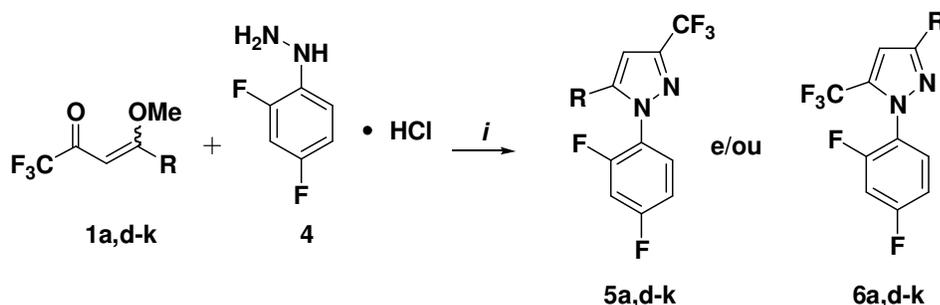
Tabela 12 - Otimização das condições reacionais de 2,4-difluorofenilpirazóis.



Solvente,))) , 75°C, 15-20 min

Entrada	Solvente	Ácido ou Base	Tempo (min)	Razão Molar ^a (1,3 : 1,5)	Rend. (%) ^b
1	EtOH	-	10	67:33	41
2	EtOH	-	12	67:33	52
3	EtOH	-	15	67:33	68
4	EtOH	-	20	67:33	49
5	EtOH	Py	15	9:91	66
6	EtOH	APTS (1 Equiv.)	15	75:25	80
7	EtOH	APTS (2 Equiv.)	15	80:20	85
8	EtOH	APTS (3 Equiv.)	15	75:25	91
9	EtOH	HCl	15	75:25	52
10	MeCN	APTS (2 Equiv.)	15	75:25	43
11	MeCN	-	15	Não foi observada a formação do produto	

^aDeterminada por ¹H RMN a partir da integração da área do hidrogênio H4.^bRendimento do produto isolado.

Tabela 13 - Rendimentos dos compostos **5** e **6**.

i: APTS (2 Equiv.), EtOH,), 15min

Entrada	Compostos 1 , 5 ou 6	R	Razão Molar 5:6	Rend. (%) ^b
1	a	Me	80:20 ^a	85 (68:17)
2	c	<i>i</i> -Bu	100:0	54
3	d	Ph	100:0	83
4	e	4-MeC ₆ H ₄	100:0	74
5	f	4-FC ₆ H ₄	100:0	59
6	g	4-ClC ₆ H ₄	100:0	71
7	h	4-BrC ₆ H ₄	100:0	83
8	i	4-IC ₆ H ₄	100:0	71
9	j	Tien-2-il	100:0	79
10	k	Naft-2-il	100:0	82

^aDeterminada por ¹H NMR a partir da integração da área do hidrogênio H4.

^bRendimento do produto isolado.

Dos compostos sintetizados e descritos nesta seção, somente o composto **5e** está descrito na literatura. A síntese do mesmo foi realizada utilizando 1,3-dicarbonílico e cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina sob refluxo em ácido acético durante 36 h, sendo o produto foi obtido com 36 % [Shrikhande et al., 2001].

2.2.2. Síntese de pentafluorofenilpirazóis

Seguindo o propósito do trabalho de tese, de se sintetizarem pentafluorofenilpirazóis em ultrassom (*estes compostos serão utilizados como modelos para avaliar as interações através do espaço ¹⁹F-¹⁹F*), foi então estudada a reação entre a pentafluorofenilhidrazina **7** e enonas trifluorometiladas **1**. Foi utilizada como modelo de

reação a enona **1d** (essa enona foi a escolhida, uma vez que, quando foi utilizada a 2,4-difluorofenilhidrazina a mesma não forneceu mistura de produtos) e a pentafluorofenilhidrazina **7** em etanol como solvente.

Realizando a reação na mesma condição determinada para a obtenção de 2,4-difluorofenilpirazol, ou seja, 1 mmol da enona **1d**, 1,2 mmol da pentafluorofenilhidrazina **7** e a adição de 2 mmol de APTS em 10 mL de EtOH e irradiada por ultrassom durante 15 minutos. Houve a formação de uma mistura de produtos (isômero 1,3; 1,5; NH e 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis). Então, as condições de ácidos adicionadas foram variadas de 2, 1 e 0,25 Equiv. de APTS. Em todas as condições foram obtidas as mistura dos produtos representados na figura 28.

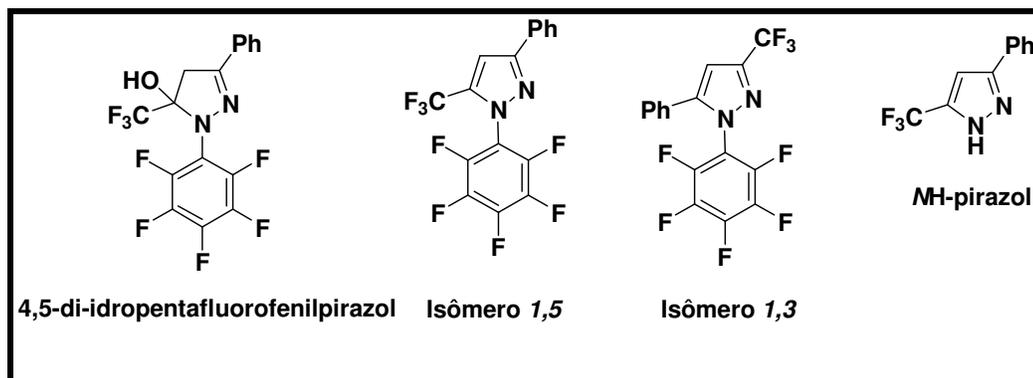
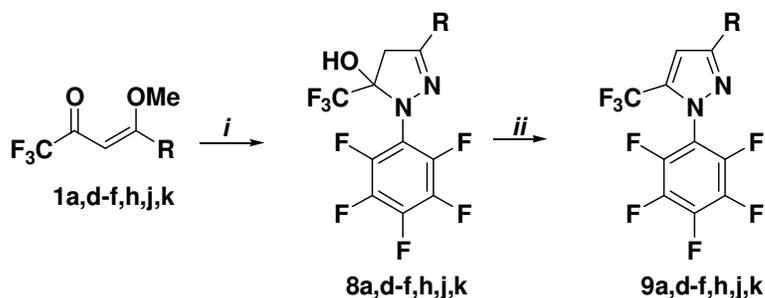


Figura 28 - Possíveis produtos da reação de ciclocondensação entre enona **1d** e pentafluorofenilhidrazina **7**

Na tentativa de evitar a formação dos subprodutos, foi realizado o experimento sem a presença de ácido, havendo somente a formação do 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol **8d** com rendimento de 98 %. A partir do resultado de formação do 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol **8d** sem a presença de ácido e sabendo-se que é estabelecido na literatura, que a desidratação de 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol leva à formação do isômero 1,5 (molécula alvo deste estudo) [Bonacorso et al., 2009, p. 1392; Bonacorso et al., 2010, p. 3759], a síntese de pentafluorofenilpirazóis **9**, foi realizada em duas etapas. A primeira etapa visa a formação do 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol **8** através da reação entre a enona **1** e pentafluorofenilhidrazina **7** em etanol e sem a presença de ácido. Após, segue-se a

segunda etapa de síntese, ou seja, a reação de desidratação com um equivalente de APTS. O escopo da reação foi aumentado para enonas contendo alquil, aril e heteroaril como substituintes conforme mostrado na Tabela 14.

Tabela 14 - Rendimentos dos produtos **8** e **9**.



i: $\text{NH}_2\text{NHC}_6\text{F}_5$, EtOH, Δ), 15min

ii: EtOH, APTS, Δ), 15min

Comp. 1 , 8 , 9	<i>R</i>	<i>(i)</i>		<i>(ii)</i>	
		Rend. (%) ^a 8		Rend. (%) ^a 9	
a	Me	63		55	
d	Ph	98		74	
e	4-Me-C ₆ H ₄	83		81	
f	4-F-C ₆ H ₄	97		54	
h	4-Br-C ₆ H ₄	86		73	
j	Tien-2-il	79		71	
k	Naft-2-il	91		63	

^aRendimento do produto isolado.

Os compostos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis **8a,d,f,h** já foram descritos previamente na literatura. Em 2010 [Bonacorso et al., 2010, p. 3759], nosso grupo de pesquisa estudou a síntese dos compostos **8a** e **8d** a partir de enonas e pentafluorofenilhidrazina, utilizando etanol como solvente e 20h de refluxo. Em sequência, os compostos **8a,d,f,h**, foram descritos a partir da reação entre enonas e pentafluorofenilhidrazina, utilizando-se micro-ondas como método de aquecimento

da reação, havendo sido constatada a diminuição do tempo de reação para apenas 6 minutos [Martins et al., 2013, p. 1043].

A obtenção dos pirazóis **9a** e **9d** por método de aquecimento convencional também foi descrita na literatura. A síntese do pirazol **9a** e **9d** foi descrita em duas etapas de reação, havendo primeiramente a formação do intermediário 4,5-diidropentafluorofenilpirazol em etanol como solvente e a posterior desidratação, utilizando DAST como agente de desidratação [Bonacorso et al., 2010, p. 3759].

3. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS E FLUOROFENILPIRAZÓIS

A identificação e caracterização dos compostos obtidos nesta tese foram realizadas através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e em alguns casos de ^{19}F , espectroscopia de massas, difratometria de raios-X, sendo a pureza dos compostos atestada através da análise elementar e pontos de fusão. A seguir serão identificados cada grupo de compostos, utilizando-se um exemplo de cada série e fazendo comparações com a literatura de compostos semelhantes ou iguais em alguns casos.

3.1 Identificação de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas 3

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{19}F

Como mencionado na revisão da literatura, a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas pode formar dois regioisômeros (*1,5* e *1,7*), entretanto o processo de síntese investigado nesta tese foi altamente regioseletivo, havendo a formação apenas do isômero *1,7*. A atribuição deste foi realizada através de comparação com dados de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C presentes na literatura para um composto semelhante. A figura 29 demonstra as diferenças de deslocamentos químicos de ^{13}C para os dois regioisômeros [Emelina et al., 2001, p. 852]. É perceptível as diferenças de deslocamentos químicos de 13 ppm para o C5 e de 14 ppm para o C7. A inserção do grupo CF_3 faz com que o carbono ligado diretamente a este grupo apresente uma maior blindagem em relação ao carbono que apresenta o grupo CH_3 ,

e, além disso, estes átomos apresentam uma característica bastante importante que é o desdobramento do sinal na forma de um quarteto devido ao acoplamento com os três átomos de flúor.

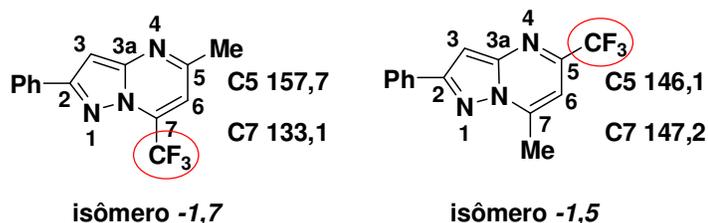


Figura 29 - Estrutura de isômeros 1,5 e 1,7, com os deslocamentos químicos de ^{13}C (Dados obtidos em CDCl_3 como solvente) [Emelina et al., 2001, p. 852]

A comparação entre os dados de RMN de ^{13}C da literatura e dos compostos obtidos nesta tese, sugere que o regioisômero formado é o -1,7. Na figura 30 está representada a comparação entre a estrutura descrita na literatura (I) e a estrutura sintetizada neste trabalho (II), com os respectivos deslocamentos químicos de ^{13}C .

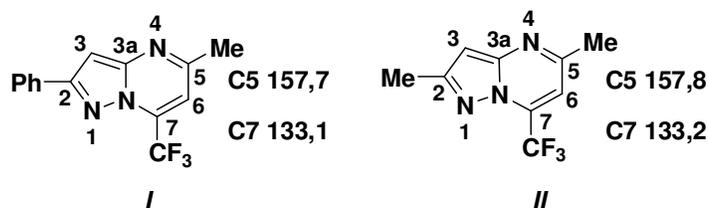


Figura 30 - Estruturas de pirazolo[1,5-a]pirimidinas, com os deslocamentos de ^{13}C . Em (I) está representada a estrutura descrita na literatura e em (II) a estrutura sintetizada nesta tese (Dados obtidos em CDCl_3 como solvente) [Emelina et al., 2001, p. 852]

Com o objetivo de demonstrar os sinais das pirazolo[1,5-a]pirimidinas, foi selecionado o composto **3d** como modelo representativo desta série de compostos (Figura 31). Através do espectro de ^1H , foi possível observar que os hidrogênios do grupo metila apresentam deslocamento químico de 2,58 ppm. Em 6,63 ppm, observou-se um simpleto referente ao H3 (pertencente à porção pirazol), enquanto que o H6 (pertencente à porção pirimidina) apresenta deslocamento químico em torno de 7,48-7,51 ppm. O restante da série de compostos apresentaram deslocamentos de hidrogênio para o H6 na faixa de 6,92 a 7,65 ppm e para o H3 de

6,50 a 6,67 ppm. Os hidrogênios da metila possuem deslocamento na faixa de 2,41 a 2,60 ppm.

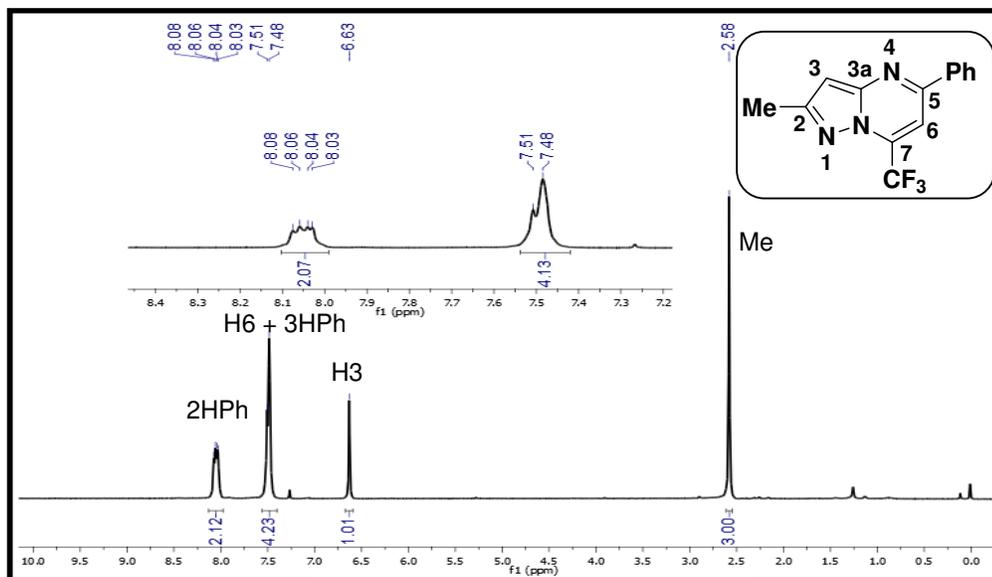


Figura 31 - Espectro de RMN de ¹H do composto **3d** (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 200MHz, utilizando CDCl₃ como solvente e TMS como referência)

No espectro de ¹³C (Figura 32) foi observado o sinal dos carbonos da metila em 14,7 ppm. Os sinais referentes aos C3 e C6 em 97 e 102 ppm, respectivamente. Após os carbonos do substituinte fenila na faixa de 127,1 a 136,3 ppm. O sinal de C3a é observado em 150,3 ppm, seguido de C2 e de C5 em 154,9 e 156,9 ppm, respectivamente. Além disso, o grupo CF₃ faz com que os carbonos C6, C7 e o CF₃ desdobrem na forma de um quarteto com constantes de 4, 37 e 277 Hz, respectivamente. Este perfil é bastante peculiar para este grupo de substâncias.

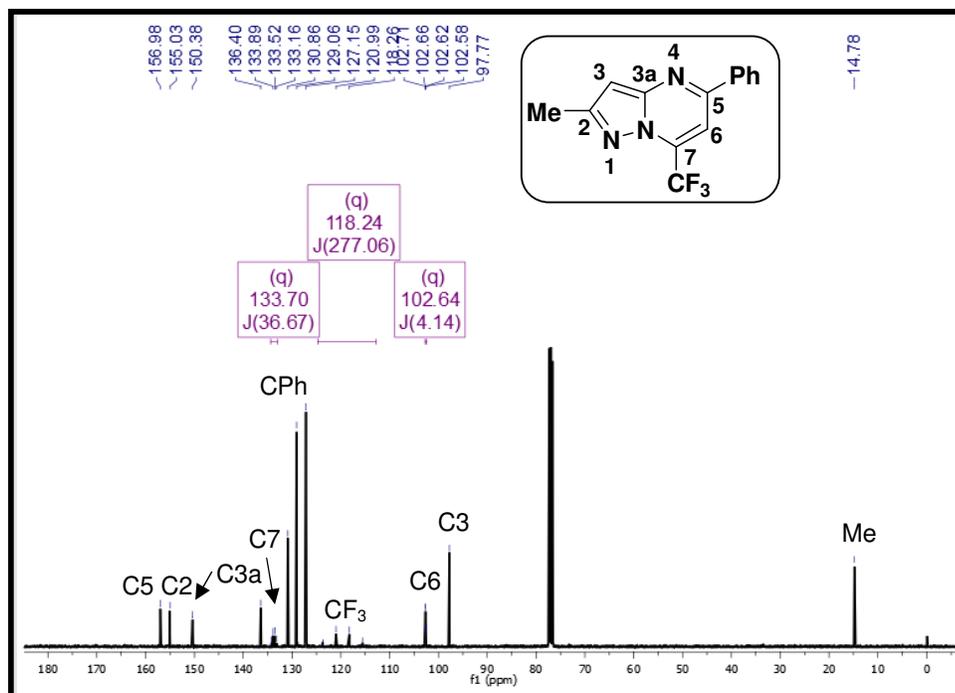


Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3d** (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Em geral, para o restante da série de compostos, os dados de ^{13}C seguem a tendência exemplificada pelo composto **3d**. O C3 ressona na faixa de 97,4 a 97,9 ppm. O C2 apresenta deslocamentos entre 153,7 e 156,4 ppm e ainda o C5 ressona na faixa de 157,0 a 161,5 ppm. E o C3a entre em ressonância de 150,0 a 150,4 ppm. Além disso, os sinais de carbono referentes ao C6 ressona na faixa de 102,2 à 105,9, os sinais relativos ao C7 de 132,7 à 134,4 e os sinais referentes ao CF_3 entram em ressonância de 119,4 a 119,7 dedobram como quartetos, com constantes de 4, 37 e 277 Hz, respectivamente.

Ainda, como exemplo ilustrativo, foi realizado o experimento de ^{19}F para o composto **3d** (Figura 33). Foi possível observar que o grupo CF_3 entra em ressonância em -68,97 ppm. Segundo a literatura, através desta técnica não é possível elucidar o isômero formado, uma vez que, os deslocamentos químicos de ^{19}F de ambos os regioisômeros são bastante semelhantes. O isômero *1,7* apresenta δCF_3 de -65,64 e, muito similarmente, o isômero *1,5* δCF_3 de -65,02 [Emelina et al., 2001, p. 852].

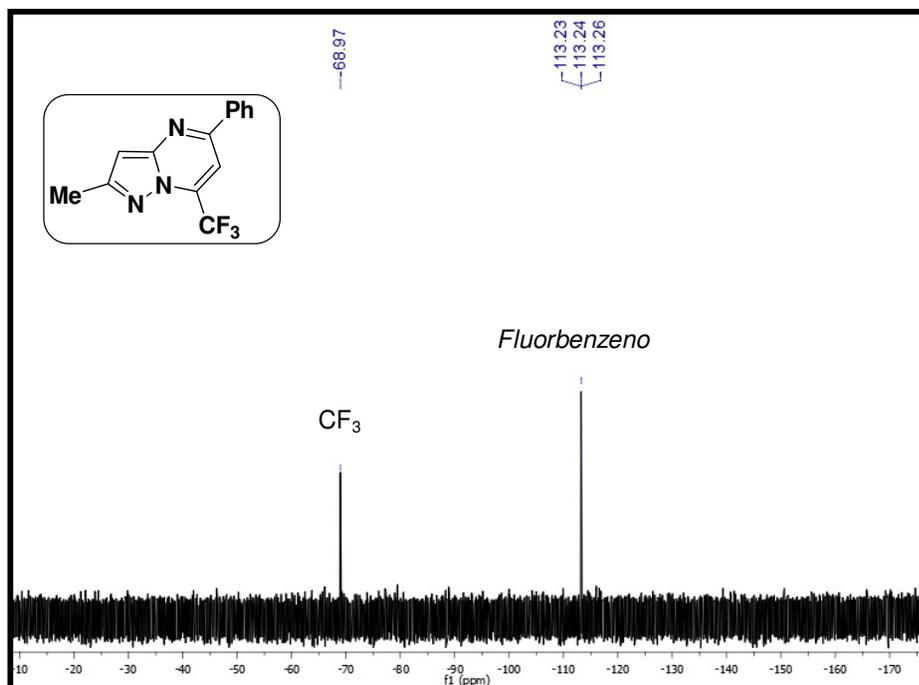


Figura 33 - Espectro de ^{19}F do composto **3d** (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400MHz, utilizando CDCl_3 como solvente e fluorbenzeno como referência)

Todos os deslocamentos químicos de RMN de ^1H , ^{13}C das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3a-h**, **k**, **l** e de ^{19}F do composto **3d** estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **3a-h,k,l** e ^{19}F para o composto **3d** (continua).

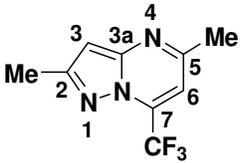
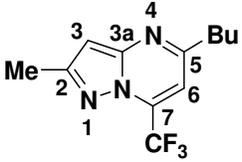
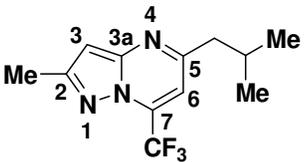
Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}(\text{Hz})^a$		RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}(\text{Hz})^a$			
3a		Me	2,55 (s, 3H)	Me	14,7 (s)	C7	133,2 (q, $^2J = 37$)
		Me	2,64 (s, 3H)	Me	24,8 (s)	C3a	150,1 (s)
		H3	6,50 (s, 1H)	C3	96,6 (s)	C2	156,5 (s)
		H6	6,96 (s, 1H)	C6	105,9 (q, $^3J = 4$)	C5	157,8 (s)
				CF ₃	119,5 (q, $^1J = 274$)		
3b		Me	0,97 (t, 3H)	Me	13,9 (s)	C6	105,3 (q, $^3J = 4$)
		CH ₂	1,44 (sext, 2H)	CH ₂	14,7 (s)	CF ₃	119,5 (q, $^1J = 274$)
		CH ₂	1,79 (qui, 2H)	CH ₂	22,5 (s)	C7	133,2 (q, $^2J = 37$)
		Me	2,56 (s, 3H)	CH ₂	30,9 (s)	C3a	150,2 (s)
		CH ₂	2,87 (t, 2H)	Me	38,3 (s)	C2	156,5 (s)
		H3	6,53 (s, 1H)	C3	96,7 (s)	C5	161,8 (s)
		H6	6,96 (s, 1H)				
3c		2Me	0,98 (d, 6H)	Me	14,7 (s)	CF ₃	119,6 (q, $^1J = 273$)
		CH	2,19 (sext, 1H)	2Me	22,4 (s)	C7	133,1 (q, $^2J = 36$)
		Me	2,55 (s, 3H)	CH	28,8 (s)	C3a	150,1 (s)
		CH ₂	2,72 (d, 2H)	Me	47,5 (s)	C2	156,4 (s)
		H3	6,52 (s, 1H)	C3	96,7 (s)	C5	160,9 (s)
		H6	6,92 (s, 1H)	C6	105,8 (q, $^3J = 4$)		

Tabela 15 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **3a-h,k,l** e ^{19}F para o composto **3d** (Continuação).

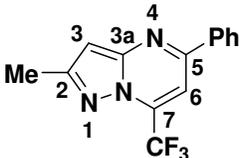
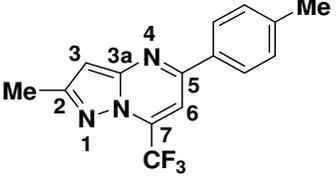
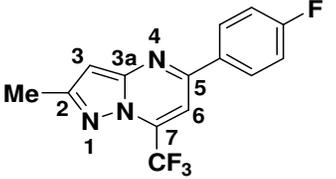
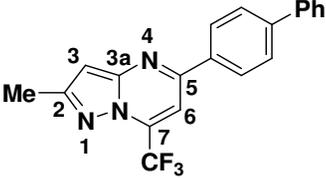
3d^b		Me	2,58 (s, 3H)	Me	14,7 (s)	C7	133,5 (q, $^2J = 37$)
		H3	6,63 (s, 1H)	C3	97,7 (s)	C3a	150,3 (s)
		H6	7,48-7,51 (m, 1H)	C6	102,6 (q, $^3J = 4$)	C2	154,9 (s)
		HPH	7,48-7,51 (m, 3H)	CF ₃	119,5 (q, $^1J = 274$)	C5	156,9 (s)
			8,03-8,08 (m, 2H)	CPh	127,1; 129,0;		
	CF ₃	-68,97		130,8; 136,3			
3e		Me	2,41 (s, 3H)	Me	14,7 (s)	C7	133,4 (q, $^2J = 37$)
		Me	2,57 (s, 3H)	Me	21,3 (s)	C3a	150,3 (s)
		H3	6,60 (s, 1H)	C3	97,4 (s)	C2	154,9 (s)
		H6	7,46 (s, 1H)	C6	102,4 (q, $^3J = 4$)	C5	156,7 (s)
		HPH	7,29 (d, 3J_8 , 2H)	CF ₃	119,6 (q, $^1J = 274$)		
	7,94 (d, 3J_8 , 2H)	CPh	127,0; 129,7;				
			133,5; 141,3 (s)				
3f		Me	2,59 (s, 3H)	Me	14,8 (s)	CF ₃	119,6 (q, $^1J = 274$)
		H3	6,63 (s, 1H)	C3	97,8 (s)	C7	133,4 (q, $^2J = 36$)
		H6	7,47 (s, 1H)	C6	102,3 (q, $^3J = 4$)	C3a	150,3 (s)
		HPH	7,19-7,23 (m, 2H)	CPh	116,2 (d, $^2J = 21$)	C2	153,9
			8,10 (dd, 3J_8 ; 3J_5 , 2H)		129,3 (d, $^3J = 8$)	C5	157,1
			132,6 (d, $^4J = 3$)				
			164,6 (d, $^1J = 251$)				

Tabela 15 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **3a-h,k,l** e ^{19}F para o composto **3d** (Continuação).

3g		Me	2,59 (s, 3H)	Me	14,8 (s)	C7	134,4 (q, $^2J = 36$)
		H3	6,64 (s, 1H)	C3	97,9 (s)	C3a	150,2 (s)
		H6	7,47-7,51 (m, 1H)	C6	102,2 (q, $^3J = 4$)	C2	153,6 (s)
		HPh	7,47-7,51 (m, 2H)	CF ₃	119,5 (q, $^1J = 273$)	C5	157,2 (s)
			8,03 (d, 3J_8 , 2H)	CPh	128,4; 129,3; 134,7; 137,2 (s)		
3h		Me	2,60 (s, 3H)	Me	14,8 (s)	C7	133,8 (q, $^2J = 37$)
		H3	6,66 (s, 1H)	C3	97,9 (s)	C3a	150,3 (s)
		H6	7,49 (s, 1H)	C6	102,2 (q, $^3J = 4$)	C2	153,7 (s)
		HPh	7,67 (d, 3J_8 , 2H)	CF ₃	119,5 (q, $^1J = 274$)	C5	157,2 (s)
			7,98 (d, 3J_8 , 2H)	CPh	125,7; 128,6; 132,3; 135,2 (s)		
3k		Me	2,59 (s, 3H)	Me	14,8 (s)	C7	133,6 (q, $^2J = 37$)
		H3	6,65 (s, 1H)	C3	97,7 (s)	C3a	150,4 (s)
		H6	7,55 (s, 1H)	C6	102,5 (q, $^3J = 4$)	C2	154,5 (s)
		HNaftil	7,52-7,61 (m, 2H)	CF ₃	119,6 (q, $^1J = 274$)	C5	157,0 (s)
			7,87-8,00 (m, 3H)	CNaftil	123,8; 126,8; 127,5; 127,7; 127,8; 128,9; 129,0; 133,2; 133,7; 134,5 (s)		
			8,22-8,27 (m, 1H)				
			8,51-8,52 (m, 1H)				

Tabela 15 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos **3a-h,k,l** e ^{19}F para o composto **3d** (Conclusão).

3l		^1H RMN		^{13}C RMN		^{19}F RMN	
		Chemical Shift (ppm)	Multiplicity (s, m, d)	Chemical Shift (ppm)	Multiplicity (s, m, d)	Chemical Shift (ppm)	Multiplicity (s, m, d)
	Me	2,60 (s, 3H)	Me	14,8 (s)	C7	133,6 (q, $^2J = 37$)	
	H3	6,67 (s, 1H)	C3	97,8 (s)	C3a	150,4 (s)	
	H6	7,57 (s, 1H)	C6	102,7 (q, $^3J = 4$)	C2	154,8 (s)	
	HPh	7,40-7,53 (m, 3H)	CF ₃	119,7 (q, $^1J = 274$)	C5	157,0 (s)	
		7,65-7,69 (m, 2H)	CPh	127,1; 127,6;			
		7,76 (d, 3J_8 , 2H)		127,7; 128,0			
		8,18 (d, 3J_8 , 2H)		128,9; 135,1;			
				139,9; 143,6 (s)			

^aEspectros registrados em equipamento Bruker DPX operando a 200 ou 400 MHz para ^1H e a 100 ou 50 MHz para ^{13}C . O deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS como referência interna. As constantes de acoplamento (J) são dadas em Hz. Espectros obtidos em CDCl_3 a 298K. ^bRMN de ^{19}F (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e fluorobenzeno como referência).

3.1.2. Espectrometria de Massas

As pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3** foram identificadas por espectrometria de massas. Os espectros de massas para os compostos **3a,d,e-h,k,l** foram caracterizados por apresentar o íon molecular M^+ como sendo o íon mais abundante (100%). Já para os compostos **3b** e **3c**, o fragmento mais estável é a perda de massa 42, referente à perda do grupo propil e isobutil, respectivamente. Para os compostos **3g** e **3h** o espectro de massas apresentou o íon $M+2$, devido à presença dos isótopos ^{35}Cl (100 % de abundância) e ^{37}Cl (32,5 % de abundância) para o composto **3g** e ^{79}Br (100 % de abundância) e ^{81}Br (98 % de abundância) para o composto **3h**.

Na figura 34, está descrita a fragmentação padrão para a maioria dos compostos, utilizando o composto **3d** como modelo. Podemos destacar que os íons mais característicos são :

- (i) o íon molecular como sendo o mais estável;
- (ii) 19 u referente à fragmentação de um átomo de flúor;
- (iii) 53 u referente à fragmentação de dois átomos de flúor e a metila.

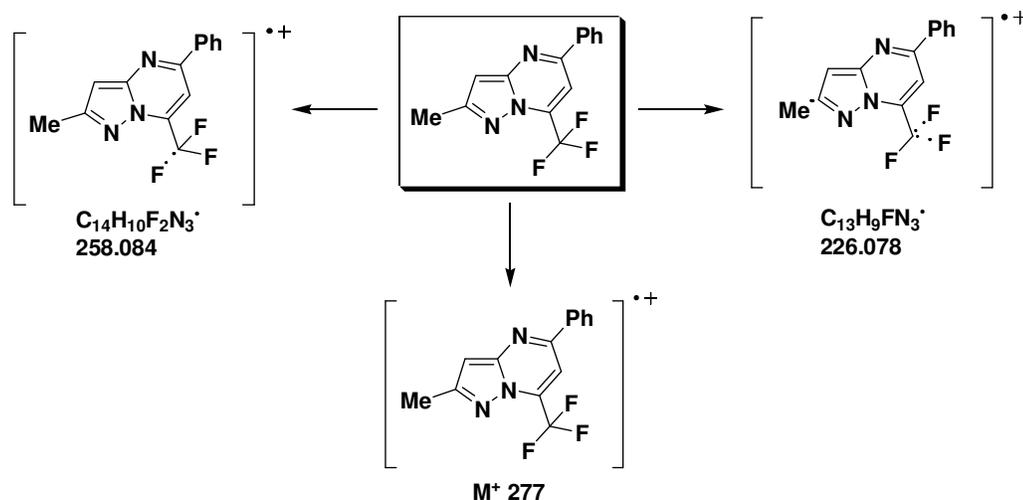


Figura 34 - Fragmentação de massas para o composto **3d**

Na Tabela 16, estão representados os fragmentos e as porcentagens relativas para cada composto.

Tabela 16 - Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **3**.

<i>Composto</i>	<i>EM/CG [m/z (%), Íon molecular – fragmento perdido]^a</i>
3a	215 (100, M ⁺), 200 (14, M ⁺ -Me), 146 (17, M ⁺ -CF ₃)
3b	257 (18, M ⁺), 228 (31, M ⁺ -Et), 215 (100, M ⁺ -Pr)
3c	257 (19, M ⁺), 242 (42, M ⁺ -Me), 215 (100, M ⁺ - <i>iso</i> -Pr)
3d	277 (100, M ⁺), 256 (35, M ⁺ -F), 224 (15, M ⁺ -2F-Me)
3e	291 (100, M ⁺), 276 (11, M ⁺ -Me), 256 (13, M ⁺ -F-Me)
3f	295 (100, M ⁺), 274 (13, M ⁺ -F)
3g	313 (32, M+2), 311 (100, M ⁺), 290 (5, M+-F)
3h	357 (98, M+2), 355 (100, M ⁺), 336 (5, M ⁺ -F), 302 (3, M ⁺ -2F-Me)
3k	327 (100, M ⁺), 306 (6, M+-F)
3l	353 (100, M ⁺), 332 (M+-F)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890.

3.1.3. Constantes Físicas

Para uma completa caracterização das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas foram determinadas as constantes físicas como massas e fórmulas moleculares, pontos de fusão e análise elementar. Estas propriedades estão listadas na Tabela 17.

Tabela 17 - Constantes físicas dos compostos **3a-h,k,l** (*continua*).

<i>Comp.</i>	<i>Fórmula e Massa Molecular (g/mol)</i>	<i>PF (°C)</i>	<i>Análise Elementar (%)</i>		
			<i>Calculado/Experimental</i>		
			<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
3a	C ₉ H ₈ F ₃ N ₃ (215,17)	48-50	50,24/50,10	3,75/3,59	19,53/19,34
3b	C ₁₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ (257,25)	- ^a	56,03/55,54	5,49/5,47	16,33/15,86

Tabela 17 - Constantes físicas dos compostos **3a-h,k,l** (*Conclusão*).

3c	C ₁₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ (257,25)	43-46	56,03/56,35	5,49/5,57	16,33/15,79
3d	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₃ (277,24)	123-124	60,65/60,64	3,64/3,53	15,16/15,43
3e	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₃ (291,27)	142-145	61,85/61,92	4,15/3,92	14,43/14,15
3f	C ₁₄ H ₉ F ₄ N ₃ (295,23)	141-144	56,95/56,77	3,07/2,98	14,23/14,26
3g	C ₁₄ H ₉ ClF ₃ N ₃ (311,68)	164-166	53,95/54,05	2,91/2,79	13,48/12,91
3h	C ₁₄ H ₉ BrF ₃ N ₃ (356,14)	171-173	47,21/46,81	2,55/2,12	11,80/10,91
3k	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ (327,30)	152-154	66,05/66,55	3,70/3,65	12,84/12,10
3l	C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₃ (353,34)	192-195	67,98/66,34	3,99/3,89	11,89/11,74

^aComposto obtido na forma de óleo.

3.1.4 Difractometria de Raios-X

Os compostos **3k** (R = naftil) foi cristalizado através da evaporação lenta de uma mistura de solventes 1:1 de EtOH/CH₂Cl₂ e difratados utilizando Raios-X. A regioquímica das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3** foi confirmada como sendo o isômero 1,7. Na figura 35 está representado o ORTEP.

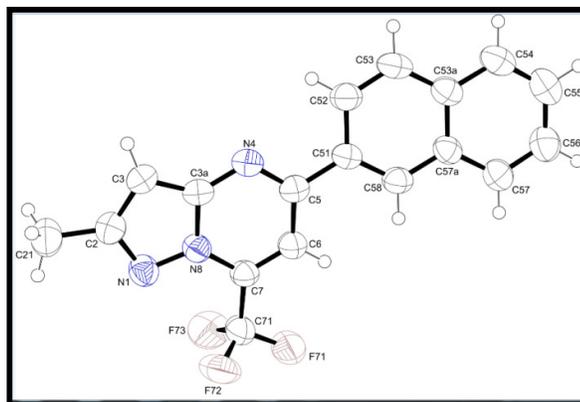


Figura 35 - ORTEP do composto **3k** [CCDC 914143]

3.2. Identificação dos 2,4-difluorofenilpirazóis **5** e **6**

Para realizar a identificação dos produtos formados foram realizados experimentos de espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , COSY ^1H - ^1H e HMQC ^1H - ^{13}C , bem como espectrometria de massas, análise elementar e difratometria de raios-X.

3.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{19}F

Dados de ^1H e ^{13}C

A determinação do produto formado, utilizando RMN, foi realizada inicialmente através da comparação de dados de deslocamentos químicos de ^{13}C do composto **5d** com relatos da literatura [Dvorak et al., 2005, p. 4188; Buriol et al., 2010, p. 1037]. Através da figura 36, é possível observar que há grande semelhança entre os dados de ^{13}C , sugerindo que o isômero *1,3* é o obtido.

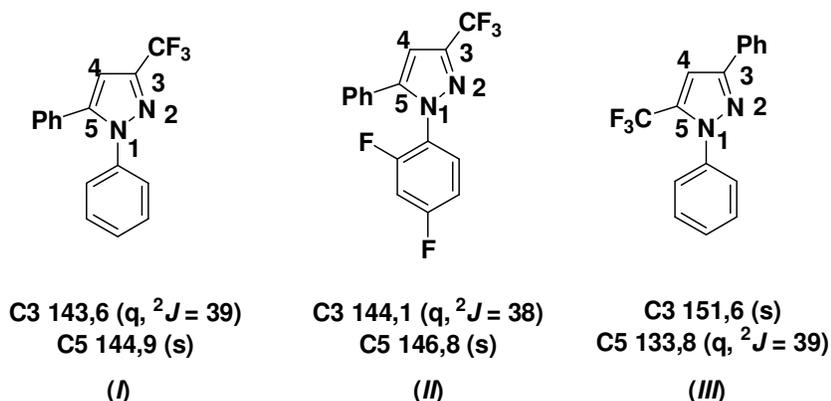


Figura 36 - Estruturas de fenilpirazóis, com os deslocamentos de ^{13}C medidos em CDCl_3 . Em (I) e (III) estão representadas as estruturas descritas na literatura e em (II) a estrutura sintetizada nesta tese [Dvorak et al., 2005, p. 4188; Buriol et al., 2010, p. 1037]

A partir dessas observações foi possível identificar que o isômero formado é o isômero-1,3. Logo, a partir disso, os sinais de deslocamentos químicos para ^1H e ^{13}C foram atribuídos para o restante da série.

Para se elucidarem as principais características dos espectros de RMN, foi escolhido o composto **5d** como modelo ilustrativo. Na figura 37 está apresentado o espectro de ^1H e pode-se observar como principal característica o deslocamento químico do H4 em 6,78 ppm. Além disso, os hidrogênios aromáticos presentes no anel 2,4-difluorofenila apresentam multiplicidades distintas, devido ao acoplamento com os dois átomos de flúor e com os hidrogênios vizinhos. O H16 aparece como um duplete triplo, o triplo devido ao acoplamento com os dois átomos de flúor a quatro ligações com constante de 9 Hz e de um duplete devido ao acoplamento com átomo de hidrogênio H15 a três ligações com constante de 6Hz. O H15 desdobra como duplo duplo duplete duplo (dddd), o primeiro duplete devido ao acoplamento com o átomo de hidrogênio H16 a três ligações com constante de 9Hz, o segundo duplete devido ao acoplamento com átomo de flúor 14 a três ligações com constante de 8 Hz, o terceiro duplete devido ao acoplamento com o hidrogênio H13 a quatro ligações com constante de 3 Hz e, por último o desdobramento com o átomo de flúor 12 a cinco ligações com constante de 1,5 Hz. Já o H13 aparece como um duplo duplete duplo (ddd). Os dois primeiros desdobramentos devidos ao acoplamento com os dois átomos de flúor com constantes de 8 e 9 Hz; e, o terceiro desdobramento devido ao acoplamento com o H15 a quatro ligações com constante

de 3 Hz. Para o restante da série, o H4 apresentou deslocamentos na faixa de 6,47 a 6,83 e os hidrogênios pertencentes ao anel difluorofenila na faixa de 6,78 a 7,88 ppm.

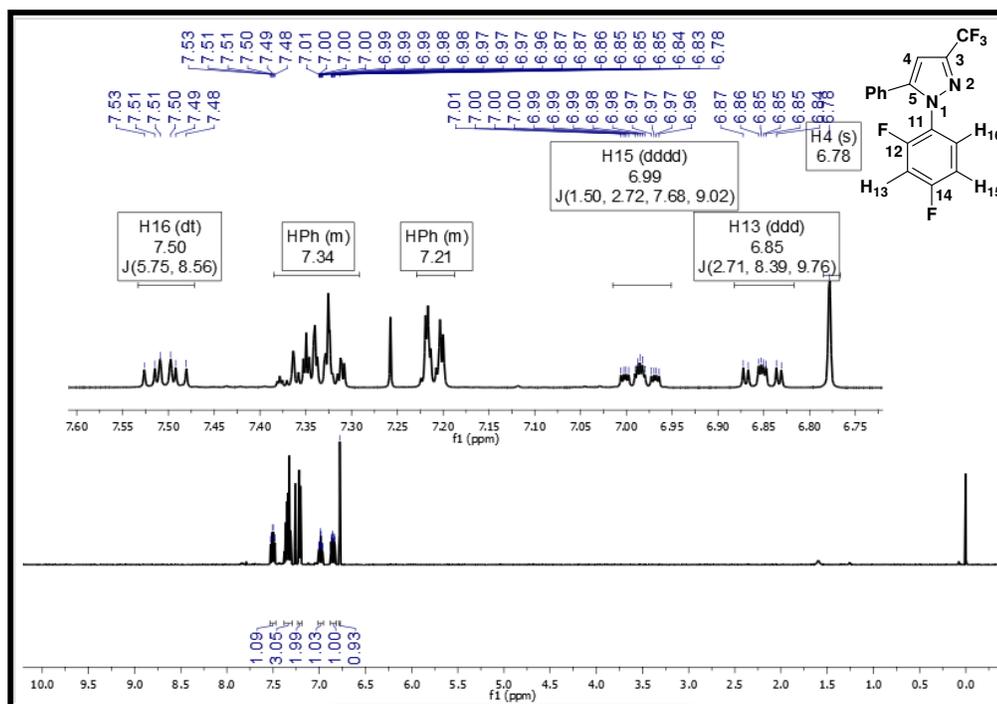


Figura 37 - Expansão do espectro de RMN de ^1H para o composto **5d**, evidenciando a multiplicidade dos hidrogênios aromáticos pertencentes ao anel benzênico dissustituído (Espectro registrado a 298 K em um aparelho VARIAN 500, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS referência)

O espectro de ^{13}C para o composto **5d** (Figura 38), apresenta sinais característicos para os compostos pirazólicos sintetizados. O deslocamento químico do C3 aparece em 144,1 ppm, enquanto que o C5 ressona em 146,8 ppm.

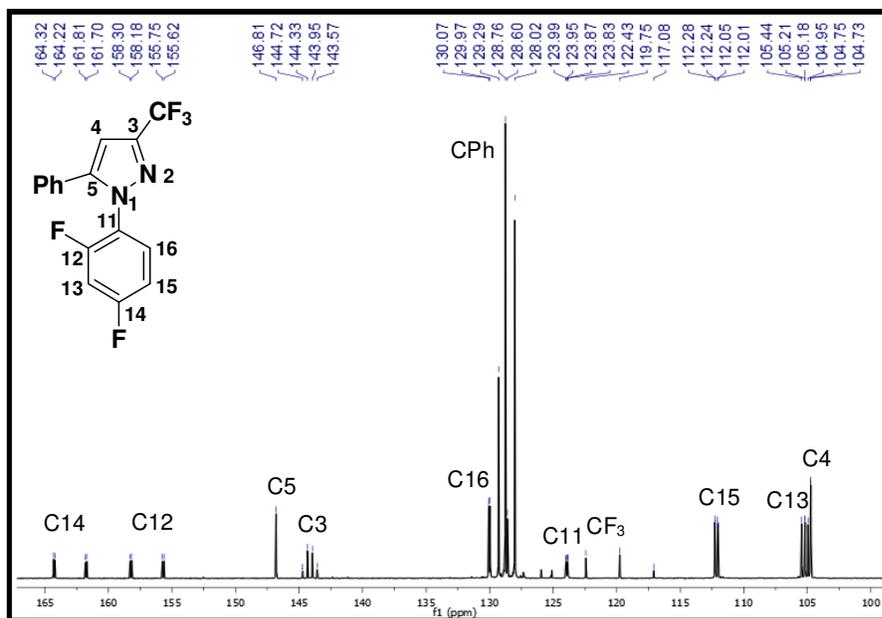


Figura 38 - Expansão do espectro de ^{13}C do composto **5d** (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS referência)

Além disso, o espectro de ^{13}C mostra característica bastante particular para compostos que apresentam flúor como substituintes. Os sinais de C4, C5 e o grupo CF_3 apresentaram desdobramentos na forma de quartetos com constante em torno de 2, 38 e 269 Hz, respectivamente, devido à presença dos três átomos de flúor. Na figura 39 está representada, para o composto **5d**, a multiplicidade de sinais dos carbonos C4, C3 e CF_3 .

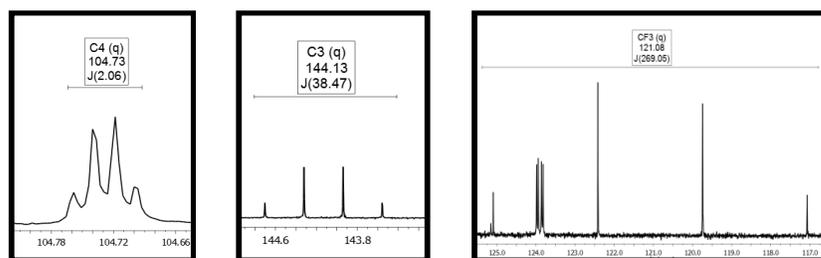


Figura 39 - Desdobramento dos sinais de ressonância do C4, C3 e CF_3 para o composto **5d**, devido à presença do grupo CF_3 (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS referência)

Os carbonos pertencentes ao anel 2,4-difluorofenila se apresentam todos como duplete de dubletos, devido à presença dos átomos de flúor.

Os sinais dos carbonos do anel aromático que contém os dois átomos de flúor também apresentaram sinais característicos típicos para toda a série. Todos os átomos de carbono apresentaram desdobramento na forma de duplo duplete (dd) devido à presença dos dois átomos de flúor, como demonstrado na figura 40 pelo composto **5d**. Para a atribuição de cada sinal, foi levado em consideração os valores das constantes ^{13}C - ^{19}F já tabeladas na literatura [Silverstein et al., 2005].

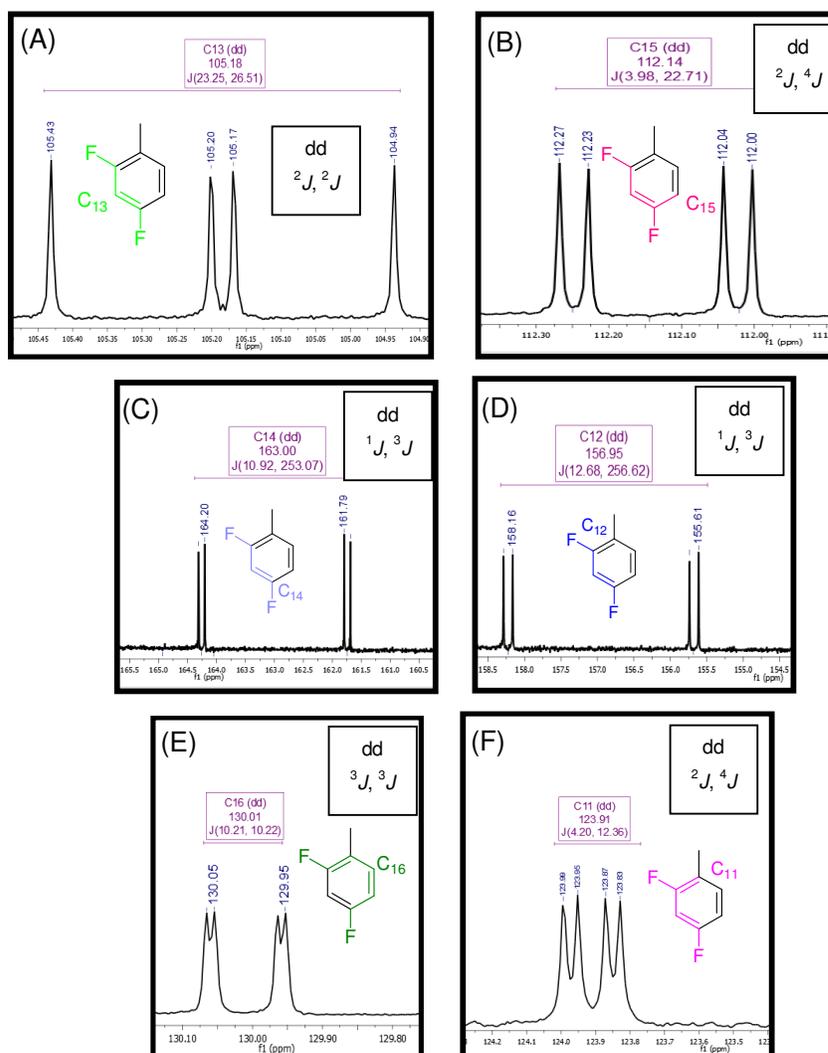


Figura 40 - Desdobramentos dos sinais dos carbonos aromáticos, devido à presença dos átomos de flúor para o composto **5d** (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Para confirmar a atribuição dos hidrogênios pertencentes ao anel benzênico que apresenta os dois átomos de flúor, foram realizados experimentos bidimensionais COSY ^1H - ^1H e HMQC ^1H - ^{13}C , para o composto **5d** (Figuras 41 e 42). Na figura 41 está representado o espectro de COSY ^1H - ^1H para o composto **5d** e é possível se observarem duas correlações importantes: duas correlações envolvendo o hidrogênio em torno de 7 ppm. Através dessas correlações foi possível observar que o H13 (6,84 ppm) apresenta apenas uma correlação com o H15 (6,98 ppm). Já o H15 apresenta duas correlações, com o H13 (6,84 ppm) e com o H16 (7,49 ppm), e o H16 assim como o H13 apresenta apenas uma correlação com o H15.

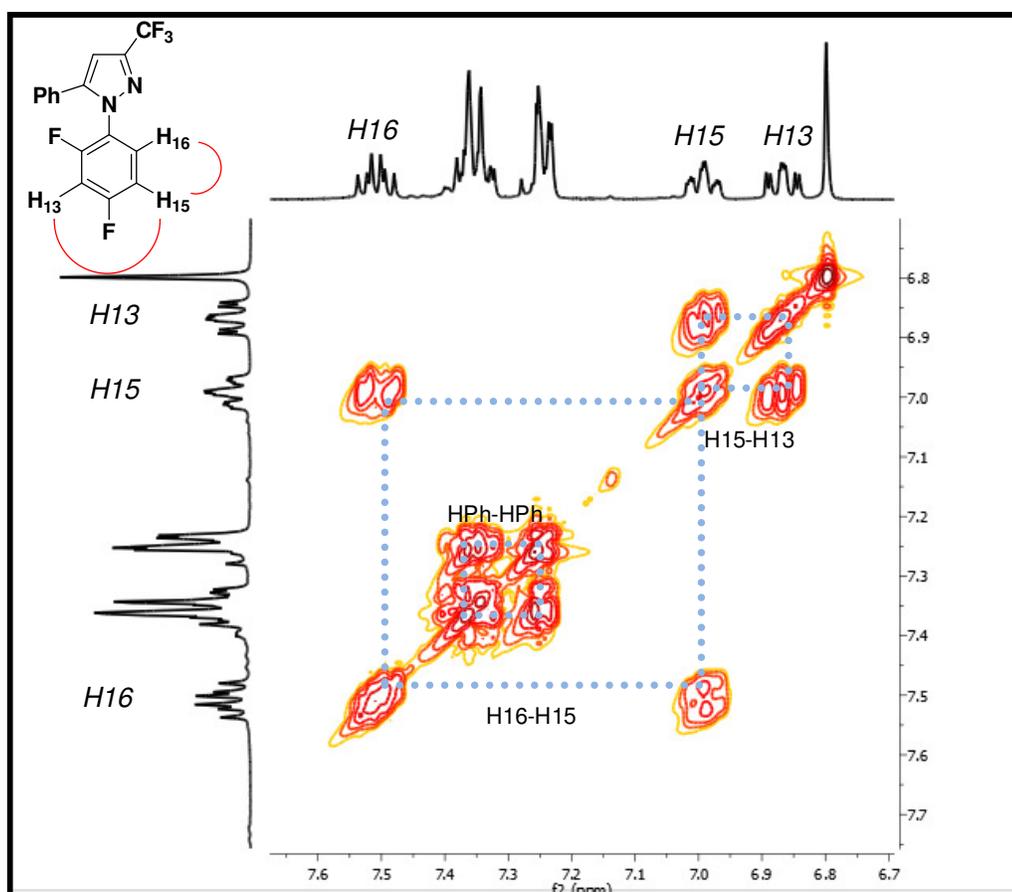


Figura 41 - Expansão do espectro de COSY ^1H - ^1H para o composto **5d** na região de 6,75 – 7,55 ppm (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Na figura 42 está apresentado o espectro de HMQC ^1H - ^{13}C . Através das correlações existentes foi possível confirmar os sinais dos carbonos aromáticos C13 em 105,2

ppm, C15 em 112,1 ppm e C16 em 130,0 ppm. Além disso, foi possível atribuir o deslocamento químico do C4 em 104,7 ppm.

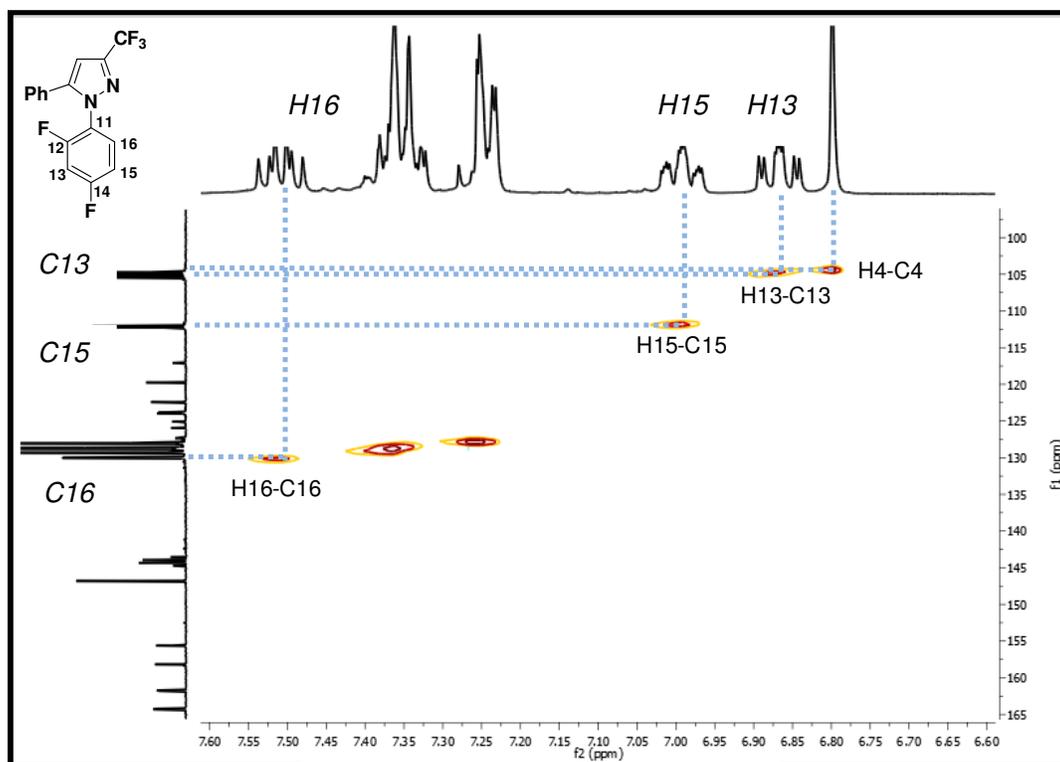


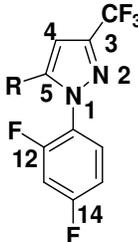
Figura 42 - Expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C para o composto **5d** na região de 6,75 – 7,55 ppm para ^1H e 100-165 ppm para ^{13}C (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Em geral, os carbonos do anel pirazólico apresentaram deslocamentos químicos para o C3 na faixa de 134,5 a 144,3 ppm, o C4 de 104,1 a 105,0, enquanto que o C5 de 140,8 a 146,8.

Dados de RMN de ^{19}F

Para os compostos **5a/6a**, **5d**, **5e**, **5g**, **5g** foram realizados experimentos de ressonância magnética nuclear de ^{19}F . Na **Tabela 18** estão apresentados os deslocamentos químicos do grupo CF_3 e dos átomos de flúor 12 e 14. A partir dos dados de deslocamentos químicos obtidos foi possível confirmar que o isômero formado é o *1,3* (que possuem o CF_3 ligado na posição 3 do anel pirazólico), uma vez que esses deslocamentos químicos estão de acordo com a literatura, a qual relata que o isômero *1,3* apresenta ressonância do CF_3 em -61,4 ppm, enquanto que o isômero *1,5* apresenta deslocamento químico de -58,0 ppm [Bonacorso et al., 2005, p. 631]. Além disso, é possível observar que ao átomo de flúor 12 está mais blindado que o átomo de flúor 14 e isto é possível inferir que é devido à proximidade do átomo de nitrogênio N1.

Tabela 18 - Deslocamentos químicos de ^{19}F para os compostos **5a/6a**, **5d**, **5e**, **5g**, **5g**.



<i>R</i>	CF_3	<i>F12</i>	<i>F14</i>
Me ^a	-62,9	m, -(116,9-116,8)	m, - (106,6-105,9)
Ph	-62,9	m, -(116,2-116,0)	m, - (106,7-105,5)
4MeC ₆ H ₄	-62,9	m, -(116,1-115,9)	m, - (106,9-106,7)
4ClC ₆ H ₄	-62,5	m, -(115,6-115,5)	m, - (105,8-105,7)
4BrC ₆ H ₄	-62,5	m, -(115,6-115,5)	m, - (105,7-105,6)

^a δCF_3 isômero *1,5* = -60,02 (d, ⁶J 4Hz)

Os dados de deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C e constantes de acoplamento ^{13}C - ^{19}F para a série de 2,4-difluorofenilpirazóis **5** e **6a** estão descritos na Tabela 19.

Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C para os 2,4-difluorofenilpirazóis **5a,d-k** e **6a**^{a,b} (continua).

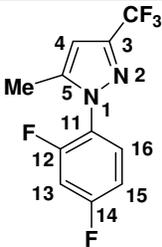
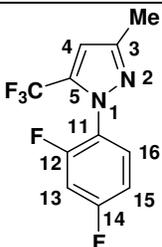
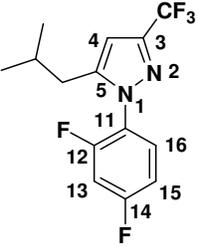
Comp.	Estrutura	RMN ^1H $\delta J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C $\delta J_{\text{C-F}}$ (Hz) ^f				
5a		^c Me	2,22 (dd, ⁴ J = 0,73; ⁶ J = 1,47)	Me	10,9 (d, ⁵ J = 3)	C16	130,1 (dd, ³ J = 10)
		H4	6,45 (s)	C4	104,1 (q, ³ J = 2)	C3	134,5 (q, ² J = 39)
		H13	6,96-7,04 (m, 1H)	C13	104,7 (dd, ² J = 23; ⁴ J = 5)	C5	142,8 (s)
		H15	6,96-7,04 (m, 1H)	C15	111,5 (dd, ² J = 22; ⁴ J = 4)	C12	157,1 (dd, ¹ J = 253; ³ J = 12)
		H16	7,38-7,48 (m, 1H)	CF ₃	119,5 (q, ¹ J = 268)	C14	163,0 (dd, ¹ J = 251; ³ J = 10)
				C11	122,9 (dd, ² J = 6; ⁴ J = 4)		
6a		^c Me	2,35 (s, 3H)	Me	13,2 (s)	C16	130,4 (dd, ³ J = 10)
		H4	6,60 (s)	C4	108,1 (q, ³ J = 2)	C5	143,6 (q, ² J = 38)
		H13	6,96-7,04 (m, 1H)	C13	105,2 (dd, ² J = 23; ⁴ J = 5)	C3	149,8 (s)
		H15	6,96-7,04 (m, 1H)	C15	112,2 (dd, ² J = 22; ⁴ J = 4)	C12	157,0 (dd, ¹ J = 254; ³ J = 12)
		H16	7,38-7,48 (m, 1H)	CF ₃	121,1 (q, ¹ J = 268)	C14	163,0 (dd, ¹ J = 251; ³ J = 13)
				C11	123,2 (dd, ² J = 7; ⁴ J = 4)		
5c		^d 2Me	0,87 (d, ³ J = 6, 6H)	2Me	22,1 (s)	C11	123,2 (dd, ² J = 12; ⁴ J = 4)
		CH	1,79-1,93 (m, 1H)	CH	28,1 (s)	C16	130,4 (dd, ³ J = 10; ³ J = 10)
		CH ₂	2,39 (d, ³ J = 7, 2H)	CH ₂	34,5 (d, ⁵ J = 1,7)	C5	146,7 (s)
		H4	6,47 (s)	C4	103,6 (q, ³ J = 4)	C3	143,7 (q, ² J = 38)
		H13	6,96 – 7,07 (m, 1H)	C13	105,1 (dd, ² J = 23; ² J = 23)	C12	157,4 (dd, ¹ J = 255; ³ J = 12)
		H15	6,98 – 7,07 (m, 1H)	C15	112,1 (dd, ² J = 22; ⁴ J = 4)	C14	163,2 (dd, ¹ J = 253; ³ J = 11)
		H16	7,43 (dt, ³ J = 8; ⁴ J = 5, 1H)	CF ₃	121,3 (q, ¹ J = 268)		

Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C para os 2,4-difluorofenilpirazóis **5a,d-k** e **6a** (Continuação).

5d		$^{\text{c}}\text{H4}$	6,78 (s)	C4	104,7 (q, $^3J = 2$)	C16	130,0 (dd, $^3J = 10$)
		H13	6,85 (ddd, $^3J = 9$; $^3J = 8$; $^4J = 2$, 1H)	C13	105,2 (dd, $^2J = 26$; $^2J = 23$)	C3	144,1 (q, $^2J = 38$)
		H15	6,99 (dddd, $^3J = 9$; $^3J = 7$; $^4J = 2$, $^5J = 1$, 1H)	C15	112,1 (dd, $^2J = 22$; $^4J = 3$)	C5	146,8 (s)
		H16	7,50 (dt, $^3J = 8$; $^4J = 5$, 1H)	CF ₃	121,1 (q, $^1J = 269$)	C12	157,0 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 12$)
		HPh	7,20-7,22 (m, 2H)	C11	123,9 (dd, $^2J = 12$; $^4J = 4$)	C14	163,0 (dd, $^1J = 253$; $^3J = 10$)
			7,31-7,38 (m, 2H)	CPh	128,6 (d, $^5J = 1$, C _{ipso}); 128,7 (sl, C _{orto}); 129,9; 130,1 (s)		
5e		$^{\text{e}}\text{Me}$	2,26 (s, 3H)	Me	21,1 (s)	C16	130,0 (dd, $^3J = 10$)
		H4	6,73 (s, H4)	C4	104,4 (q, $^3J = 2$)	C3	144,1 (q, $^2J = 39$)
		H13	6,78 (ddd, $^3J = 9$; $^3J = 8$; $^4J = 2$, 1H)	C13	105,1 (dd, $^2J = 27$; $^2J = 22$)	C5	146,9 (s)
		H15	6,90 (dddd, $^3J = 9$; $^3J = 7$; $^4J = 2$, $^5J = 1$, 1H)	C15	112,0 (dd, $^2J = 23$; $^4J = 4$)	C12	157,1 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 12$)
		H16	7,42 (dt, $^3J = 8$; $^4J = 5$, 1H)	CF ₃	121,1 (q, $^1J = 269$)	C14	163,0 (dd, $^1J = 253$; $^3J = 10$)
		H Ph	6,98-7,08 (m, 4H)	C11	124,1 (dd, $^2J = 12$; $^4J = 4$)		
				CPh	125,7(d, $^5J = 0,49$, C _{ipso}); 128,0; 129,4, 139,4 (s)		
5f		$^{\text{d}}\text{H4}$	6,77 (s, H4)	C4	104,7 (q, $^3J = 2$)	CAr	124,8 (dd, $^4J = 3$; $^5J = 1$, C _{ipso})
		H13	6,88 (ddd, $^3J = 9$; $^3J = 8$; $^4J = 2$, 1H)	C13	105,1 (dd, $^2J = 26$; $^2J = 23$)	CAr	163,2(d, $^1J = 250$)
		H15	6,99-7,06 (m, 1H)	C15	112,1 (dd, $^2J = 22$; $^4J = 4$)	C16	129,9 (dd, $^3J = 10$)
		H16	7,52 (dt, $^3J = 8$; $^4J = 5$, 1H)	CF ₃	121,0 (q, $^1J = 268$)	C5	145,9 (s)
		HPh	6,99-7,06 (m, 2H)	C11	123,8 (dd, $^2J = 12$; $^4J = 4$)	C3	144,2 (q, $^2J = 38$)
		HPh	7,22 (dd, $^3J = 9$; $^4J = 5$, 2H, Ar)	CAr	115,8 (d, $^2J = 22$)	C12	163,1 (dd, $^1J = 253$; $^3J = 10$)
				CAr	129,9 (dd, $^3J = 8$; $^6J = 0,59$)	C14	156,9 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 12$)

Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C para os 2,4-difluorofenilpirazóis **5a,d-k** e **6a** (Continuação).

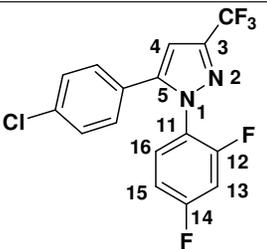
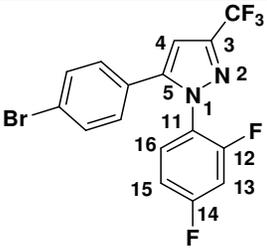
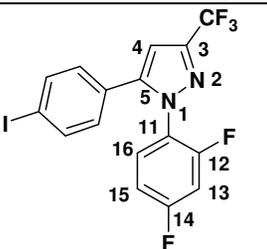
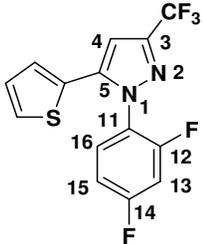
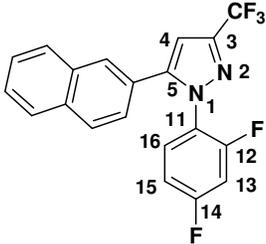
5g		$^1\text{H4}$	6,81 (s, H4)	C4	104,9 (q, $^3J = 2$)	C16	129,9 (dd, $^3J = 10$)
		H13	6,86 (ddd, $^3J = 9$; $^3J = 8$; $^4J = 2$, 1H)	C13	105,3 (dd, $^2J = 26$; $^2J = 23$)	C5	145,6 (s)
		H15	7,00 (dddd, $^3J = 8$; $^3J = 7$; $^4J = 2$, $^5J = 1$, 1H)	C15	112,3 (dd, $^2J = 22$; $^4J = 4$)	C3	144,2 (q, $^2J = 38$)
		H16	7,56 (dt, $^3J = 8$; $^4J = 5$, 1H)	CF ₃	120,9 (q, $^1J = 268$)	C12	163,1 (dd, $^1J = 253$; $^3J = 10$)
		HPh	7,15 (d, $^3J = 8$, 2H)	C11	123,6 (dd, $^2J = 12$; $^4J = 4$)	C14	156,8 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 12$)
		HPh	7,31 (d, $^3J = 8$, 2H)	CPh	127,0 (d, $^5J = 1$, C _{ipso}); 129,1; 129,2 (sl, C _{orto}); 135,6		
5h		$^1\text{H4}$	6,79 (s)	C4	104,9 (q, $^3J = 2$)	C16	129,8 (dd, $^3J = 10$)
		H13	6,89 (ddd, $^3J = 9$; $^3J = 8$; $^4J = 2$, 1H)	C13	105,3 (dd, $^2J = 26$; $^2J = 23$)	C3	144,2 (q, $^2J = 38$)
		H15	7,00-7,05 (m, 1H)	C15	112,3 (dd, $^2J = 22$; $^4J = 3$)	C5	145,6 (s)
		H16	7,48- 7,56 (m, 1H)	CF ₃	120,9 (q, $^1J = 268$)	C12	156,8 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 13$)
		HPh	7,10 (d, $^3J = 8$, 2H)	C11	123,6 (dd, $^2J = 12$; $^4J = 4$)	C14	163,1 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 10$)
		HPh	7,48- 7,56 (m, 2H)	CPh	123,8; 127,6 (d, $^5J = 1$, C _{ipso}); 129,5(d, $^6J = 0,59$); 132,1;		
5i		$^1\text{H4}$	6,78 (s, H4)	C4	104,8 (q, $^3J = 2$)	C16	129,9 (dd, $^3J = 10$; $^3J = 10$)
		H13	6,83-7,06 (m, 1H)	C13	105,3 (dd, $^2J = 26$; $^2J = 23$)	C3	144,3 (q, $^2J = 38$)
		H15	6,83-7,06 (m, 1H)	C15	112,3 (dd, $^2J = 22$; $^4J = 4$)	C5	145,7 (s)
		H16	7,51 (dt, $^3J = 8$; $^4J = 5$, 1H)	CF ₃	121,0 (q, $^1J = 268$)	C12	156,8 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 12$)
		HPh	6,83-7,06 (m, 1H)	C11	123,6 (dd, $^2J = 12$; $^4J = 4$)	C14	163,1 (dd, $^1J = 254$; $^3J = 10$)
		HPh	7,68 (d, $^3J = 8$, 2H)	CPh	95,6; 128,1 (d, $^5J = 0,98$, C _{ipso}); 129,8 (sl, C _{orto}); 138,0 (s)		

Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H , ^{13}C para os 2,4-difluorofenilpirazóis **5a,d-k** e **6a** (Conclusão).

5j		$^{\text{c}}\text{H4}$	6,85 (s, H4)	C4	104,4 (q, $^3J = 2$)	C16	130,7 (dd, $^3J = 10$)
		H13	6,91-7,09 (m, 1H)	C13	105,2 (dd, $^2J = 27$; $^2J = 22$)	C3	144,2 (q, $^2J = 38$)
		H15	6,91-7,09 (m, 1H)	C15	112,1 (dd, $^2J = 22$; $^4J = 3$)	C5	140,8 (s)
		H16	7, 52 (dt, $^3J = 8$; $^4J = 5$, 1H)	CF ₃	120,9 (q, $^1J = 269$)	C12	158,1 (dd, $^1J = 257$; $^3J = 12$)
		H3'	7,33 (dd, $^3J = 5$; $^4J = 1$, 1H)	C11	123,5 (dd, $^3J = 12$; $^4J = 4$)	C14	163,7 (dd, $^1J = 253$; $^3J = 10$)
		H4'	6,91-7,09 (m, 1H)	Ctienil	125,0; 127,6; 127,6; 129,1		
		H5'	6,91-7,09 (m, 1H)				
5k		$^{\text{c}}\text{H4}$	6,90 (s, H4)	C4	105,0 (q, $^3J = 2$)	C16	130,1 (dd, $^3J = 10$)
		H13	6,82-6,90 (m, 1H)	C13	105,3 (dd, $^2J = 27$; $^2J = 23$)	C3	144,3 (q, $^2J = 38$)
		H15	6,98-7,02 (m, 1H)	C15	112,1 (dd, $^2J = 22$; $^4J = 4$)	C5	146,9 (s)
		H16	7,51-7,59 (m, 1H)	CF ₃	121,2 (q, $^1J = 268$)	C12	157,1 (dd, $^1J = 256$; $^3J = 12$)
		HNaftil	7,27-7,29 (m, 1H)	C11	124,1 (dd, $^3J = 12$; $^4J = 4$)	C14	163,1 (dd, $^1J = 253$; $^3J = 10$)
		HNaftil	7,51-7,59 (m, 2H)	CNaftil	126,8; 127,2; 127,7; 127,8;		
		HNaftil	7,75-7,85 (m, 4H)		128,2; 128,6; 132,9; 133,2 (s)		

^aO deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS como referência. As constantes de acoplamento (J) são dadas em Hz. ^bEspectros obtidos em CDCl_3 . ^cEspectros registrados em equipamento Varian 500; ^dEspectros registrados em equipamento Bruker DPX 200; ^eEspectros registrados em equipamento Bruker AVANCE 200; ^fEspectros registrados em equipamento Bruker DPX 400.

3.2.2. Espectrometria de Massas

Os compostos obtidos foram identificados por espectrometria de massas. Os dados foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso acoplado a um espectrômetro de Massas. Em geral, os espectros de massas foram caracterizados pela presença do íon molecular M^+ e por uma fragmentação representada na figura 43 pelo composto **5d**.

Com base nesta, podemos observar que os íons mais característicos são:

- (i) O íon molecular como sendo sempre o fragmento mais estável (M^+)
- (ii) 19u referente à perda de um átomo de flúor ($F\cdot$);
- (iii) 69u referente a perda do grupamento trifluorometil ($CF_3\cdot$)

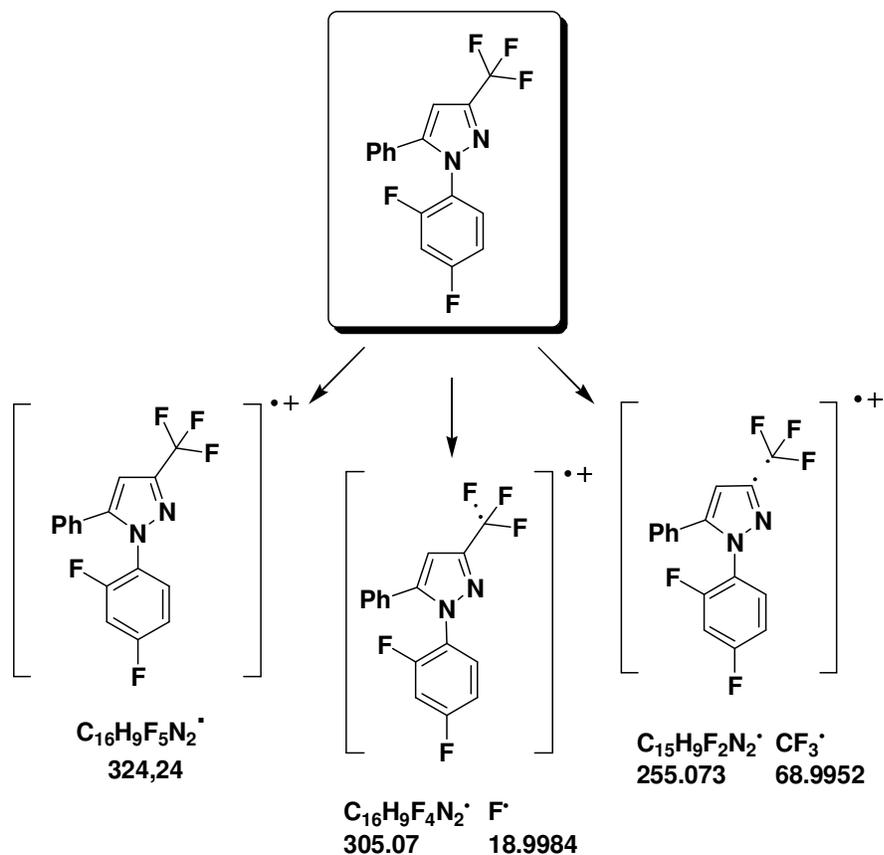


Figura 43 - Fragmentação de massas para o composto **5d**

Entretanto, para o composto **5c** a fragmentação foi diferente, apresentando o íon molecular M^+ , a perda de um átomo de flúor e o pico base caracterizado pela perda do fragmento *isopropil*. Na Tabela 20 estão descritos os fragmentos encontrados para os 2,4-difluorofenilpirazóis **5a,d-k** e **6a**.

Tabela 20 - Principais fragmentos iônicos observados para os 2,4-difluorofenilpirazóis **5a,d-k** e **6a**.

<i>Composto</i>	<i>EM/CG [m/z (%), Íon molecular – fragmento perdido]</i>
5a	262 (100, M^+), 243 (76, $M^+ - F$), 223 (22, $M^+ - 2F$), 193 (31, $M^+ - CF_3$), 152 (33, $M^+ - C_6H_3F_2$)
6a	262 (100, M^+), 243 (29, $M^+ - F$), 223 (7, $M^+ - 2F$), 193 (15, $M^+ - CF_3$), 152 (32 $M^+ - C_6H_3F_2$)
5c	304 (41, M^+), 285 (14, $M^+ - F$), 262 (100, $M^+ - iPr$)
5d	324 (100, M^+), 304 (22, $M^+ - F$), 255 (37, $M^+ - CF_3$)
5e	338 (100, M^+), 318 (10, $M^+ - F$), 269 (16, $M^+ - CF_3$)
5f	342 (100, M^+), 323 (12, $M^+ - F$), 273 (35, $M^+ - CF_3$)
5g	360 (38, $M+2$), 358 (100, M^+), 339 (22, $M^+ - F$), 289 (41, $M^+ - CF_3$)
5h	403 (98, $M+2$), 401 (100, M^+), 382 (27, $M^+ - F$), 333 (37, $M^+ - CF_3$)
5i	449 (100, M^+), 431 (25, $M^+ - F$), 380 (40, $M^+ - CF_3$)
5j	330 (100, $M+$), 311 (22, $M^+ - F$), 261 (15, $M^+ - CF_3$)
5k	374 (100, M^+), 355 (50, $M^+ - F$), 305 (37, $M^+ - CF_3$)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890.

3.2.3. Constantes Físicas

As constantes físicas dos compostos **5a,d-k** e **6a** estão listadas na **Tabela 21**.

Tabela 21 - Massa e fórmula molecular, pontos de fusão e análise elementar dos pirazóis **5a,d-k** e **6a**.

Comp.	Fórmula e Massa Molecular (g/mol)	PF (°C)	Análise Elementar (%)		
			Calculado/Experimental		
			C	H	N
5a	C ₁₁ H ₇ F ₅ N ₂ (262,17)	- ^a	50,39/50,10	2,69/2,67	10,68/10,52
6a	C ₁₁ H ₇ F ₅ N ₂ (262,17)	- ^a	50,39/50,10	2,69/2,67	10,68/10,52
5c	C ₁₄ H ₁₃ F ₅ N ₂ (304,25)	Óleo	55,27/55,22	4,31/4,18	9,21/8,88
5d	C ₁₆ H ₉ F ₅ N ₂ (324,24)	85-88	59,27/59,24	2,80/2,72	8,64/8,59
5e	C ₁₇ H ₁₁ F ₅ N ₂ (338,27)	78-82	60,36/60,10	3,28/3,09	8,28/8,16
5f	C ₁₆ H ₈ F ₆ N ₂ (342,23)	Óleo	56,15 /55,95	2,36/2,13	8,19/8,16
5g	C ₁₆ H ₈ ClF ₅ N ₂ (358,69)	91-94	53,58/53,67	2,25/1,88	7,81/7,60
5h	C ₁₆ H ₈ BrF ₅ N ₂ (403,14)	100-103	47,67/47,59	2,00/1,87	6,95/6,43
5i	C ₁₆ H ₈ F ₅ IN ₂ (450,14)	105-107	42,69/43,20	1,79/1,83	6,22/5,87
5j	C ₁₄ H ₇ F ₅ N ₂ S (330,27)	79-81	50,91/50,75	2,14/2,00	8,48/8,45
5k	C ₂₀ H ₁₁ F ₅ N ₂ (374,30)	64-67	64,18/64,18	2,96/2,49	7,48/6,59

^aMistura de regioisômeros na forma de óleo.

3.2.4. Difractometria de Raios-X

A regioquímica dos pirazóis **5** pode ser confirmada também, com base no experimento de difração de raios-X, uma vez que foi possível a cristalização do composto com $R = 4IC_6H_4$. O ORTEP do composto **5i** está apresentado na figura 44. A partir disto, foi possível inferir que o isômero obtido na reação é o -1,3.

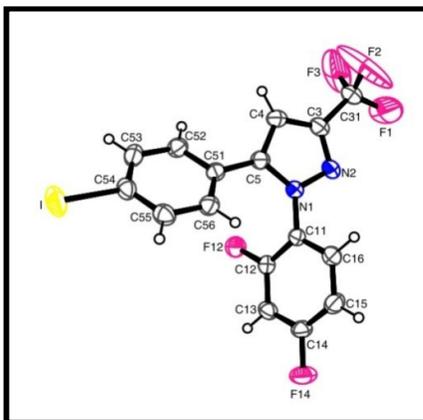


Figura 44 - ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 3-trifluorometil-5-(4-iodofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol **5i** [CCDC 926501]

3.3. Identificação de 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis

A identificação dos produtos obtidos foi realizada através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectrometria de Massas, análise elementar e pontos de fusão.

3.3.1. RMN de 1H e ^{13}C dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis

✓ Após experimentos de RMN de 1H e de ^{13}C foi possível observar algumas características que serão descritas a seguir. Os 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis apresentam sinais bastante peculiares para os hidrogênios H4a e H4b na faixa de 3,50 - 4,00 ppm, visualizadas através de RMN de 1H . A multiplicidade de cada hidrogênio é um pouco diferenciada. O H4a (cis ao grupo CF_3) apresenta-se na

forma de quarteto duplo, com desdobramento referente ao acoplamento geminal com o hidrogênio H4b com uma constante de acoplamento de aproximadamente 18 Hz, e o padrão de quarteto devido ao acoplamento com os três átomos de flúor, distantes quatro ligações com constante de 1,5 Hz. Já o H4b se apresenta como um duplete, devido ao acoplamento geminal com o hidrogênio H4a com uma constante de acoplamento média de 18 Hz. Essas peculiaridades podem ser atribuídas à presença do centro quiral (C5), originando um sistema de spins do tipo ABX₃, para o hidrogênio H4a e AB para o hidrogênio H4b. Para a visualização destes acoplamentos, o *fid* do espectro foi reprocessado utilizando curva Lorentziana/Gaussiana utilizando valores de LB = 10 e GB = 0,5. As características destes compostos podem ser observadas na figura 45, para o composto **8j**.

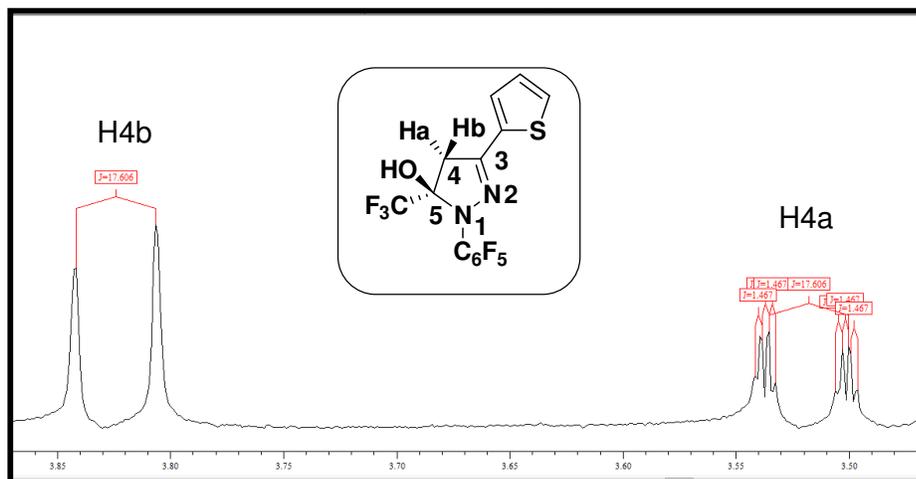


Figura 45 - Desdobramentos dos hidrogênios diastereotópicos (H4a e H4b), para o composto **8j** (Espectro registrado em CDCl₃, utilizando equipamento Varian 500. O deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS como referência. As constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz)

Essa característica pode ser observada em todos os compostos **8,e,f,h,j,k** da série, como demonstrado na figura 46.

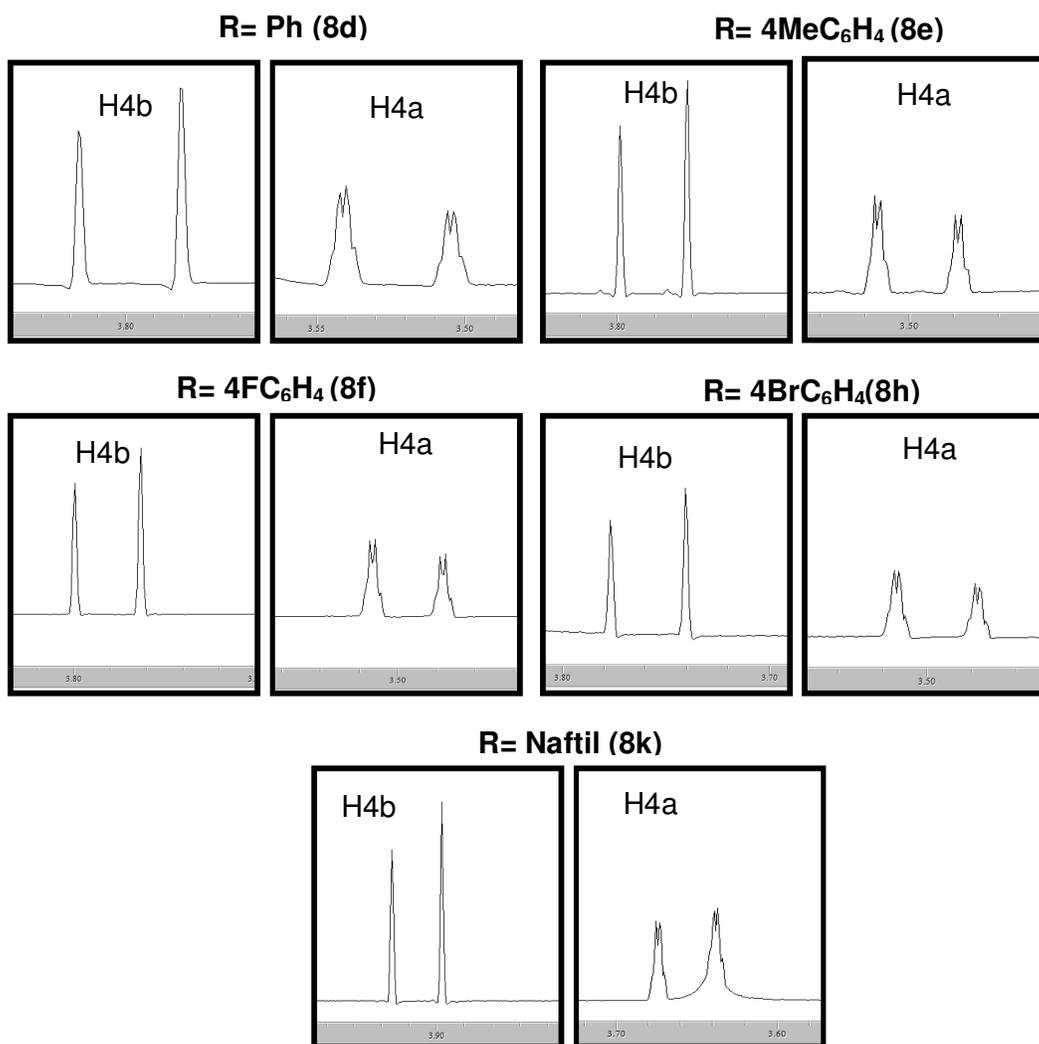
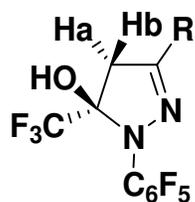


Figura 46 - Expansão do H4 diasterotópicos H4a e H4b para os compostos **8d,e,f,h,k** (Espectros registrados a 298 K em um aparelho Varian 500MHz, utilizando CDCl₃ e TMS como referência)

Já o comportamento dos hidrogênios H4a e H4b para o composto **8a** é um pouco diferenciado. A metila se apresentou como um tripleto alargado, devido ao acoplamento vicinal com os dois hidrogênios diasterotópicos (H4a e H4b).

Os espectros de ^{13}C também apresentaram sinais característicos para esses compostos. Como exemplo ilustrativo da série, o espectro de ^{13}C do composto **8d** está apresentado na figura 47. É possível se observarem características importantes para os espectros desses compostos. A presença do CH_2 em 43,2 ppm, o deslocamento químico do C3 em 149,8 ppm, enquanto que o C5 aparece em 93,6 ppm. Além disso, o espectro de ^{13}C mostra característica bastante particular para compostos que apresentam flúor como substituintes. Os carbonos C5 e o grupo CF_3 apresentaram o desdobramento na forma de um quarteto com constante em torno de 38 e 269 Hz, respectivamente, devido à presença dos três átomos de flúor. Os sinais referentes ao anel pentafluorofenila são bastantes peculiares devido ao acomplamento com os cinco átomos de flúor. Todos os sinais de ^{13}C aparecem como multipletos (m).

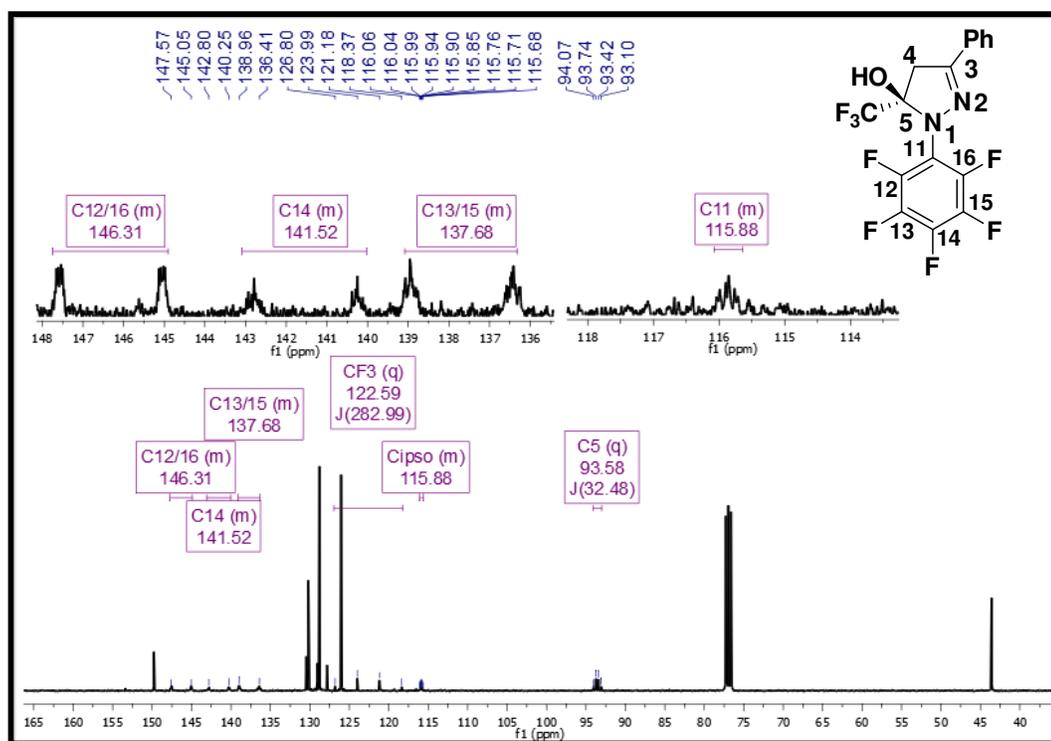


Figura 47 - Espectro de ^{13}C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol **8d** (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Na Tabela 22, estão demonstrados os dados de RMN de hidrogênio e carbono para os compostos **8a,d,e,f,h**.

Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a,d,e,f,g,j,k**^{a,b,c,d} (continua).

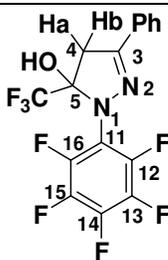
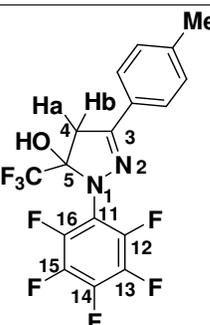
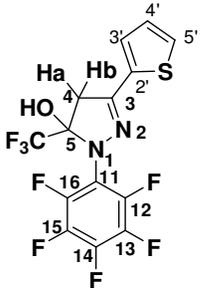
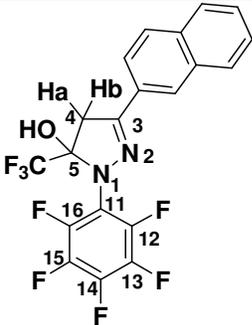
Comp	Estrutura		RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)		RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)		
8a		⁶ Me	2,07 (t, $^4J = 0,9$, 3H)	Me	15,2 (s)	C11	115,9-116,3 (m)
		H4a	3,03 (d, $^2J = 18$, 1H)	C3	150,9 (s)	C13/15	136,6-139,3 (m)
		H4b	3,41 (qd, $^2J = 18$; $^4J = 1,47$, 1H)	C4	47,2 (s)	C14	140,3-143,1 (m)
		OH	3,65 (sl, 1H)	C5	93,4 (q, $^2J = 32$)	C12/16	145,2-147,9 (m)
				CF ₃	122,9 (q, $^1J = 282$)		
8d		H4a	3,53 (qd, $^2J = 18$; $^4J = 1,47$, 1H)	C3	149,8 (s)	C11	115,5-116,0 (m)
		H4b	3,80 (d, $^2J = 18$, 1H)	C4	43,6 (s)	C13/15	136,2-139,1 (m)
		OH	3,58 (sl, 1H)	C5	93,6 (q, $^2J = 32$)	C14	139,9-142,9 (m)
		Ph	7,41-7,42 (m, 3H)	CF ₃	122,6 (q, $^1J = 283$)	C12/16	144,9-147,7 (m)
			7,62-7,64 (m, 2H)	Ph	126,1; 127,8; 128,8; 130,2;		
8e		Me	2,38 (s, 3H)	Me	21,2 (s)	C11	115,9-116,2 (m)
		H4a	3,50 (qd, $^2J = 18$; $^4J = 1,47$, 1H)	C3	149,9 (s)	C13/15	136,3-139,1 (m)
		H4b	3,78 (d, $^2J = 18$, 1H)	C4	43,6 (s)	C14	140,1-142,9 (m)
		OH	3,41 (sl, 1H)	C5	93,5 (q, $^2J = 32$)	C12/16	144,7-147,7 (m)
		Ph	7,21 (d, $^3J = 8$, 2H)	CF ₃	122,7 (q, $^1J = 283$)		
	7,52 (d, $^3J = 8$, 2H)	Ph	126,0; 127,7; 129,5; 140,6				

Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a,d,e,f,g,j,k**^{a,b,c,d} (Continuação).

8f 	H4a	3,49 (qd, $^2J = 18$; $^4J = 1,47$, 1H)	C3	148,8 (s)	C11	115,4-115,8 (m)	
	H4b	3,76 (d, $^2J = 18$, 1H)	C4	43,6 (s)	C13/15	136,3-139,1 (m)	
	OH	3,36 (sl, 1H)	C5	93,6 (q, $^2J_{32}$)	C14	140,2-143,0 (m)	
	Ph	7,10 (dd, $^3J = 9$; $^3J = 8$, 2H)	CF ₃	122,5 (q, $^1J_{283}$)	C12/16	144,9-147,6 (m)	
		7,62 (dd, $^3J = 9$; $^4J = 5$, 2H)	C31	126,7 (d, 4J_3)			
				C32/36	128,0 (d, 2J_8)		
				C33/35	115,9 (d, $^2J_{22}$)		
				C34	163,8 (d, $^1J_{251}$)		
	8g 	H4a	3,50 (qd, $^2J = 18$; $^4J = 1,47$, 1H)	C3	148,9 (s)	C11	115,3-115,8 (m)
		H4b	3,75 (d, $^2J = 18$, 1H)	C4	43,2 (s)	C13/15	136,2-139,1 (m)
OH		3,74 (sl, 1H)	C5	93,6 (q, $^2J_{32}$)	C14	140,3-143,1 (m)	
Ph		7,49 (d, $^3J = 8$, 2H)	CF ₃	122,5 (q, $^1J_{285}$)	C12/16	144,9-147,5 (m)	
		7,54 (d, $^3J = 8$, 2H)	Ph	124,5; 127,4; 129,3; 132,0			

Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a,d,e,f,g,j,k**^{a,b,c,d} (Conclusão).

8j 	H4a	3,52 (qd, $^2J=18$; $^4J=1,47$, 1H)	C3	145,6 (s)	C5'	127,5 (s)
	H4b	3,82 (d, $^2J=18$, 1H)	C4	44,3 (s)	C11	115,5-115,9 (m)
	OH	3,45 (sl, 1H)	C5	93,5 (q, $^2J=32$)	C13/15	136,2-139,1 (m)
	H3'	7,40 (dd, $^3J=5$; $^4J=4$, 1H)	CF ₃	122,5 (q, $^1J=283$)	C14	140,0-142,9 (m)
	H4'	7,08 (dd, $^3J=5$; $^4J=4$, 1H)	C2'	133,8 (s)	C12/16	144,9-147,7 (m)
	H5'	7,21 (dd, $^3J=4$; $^4J=3$, 1H)	C3'	128,4 (s)		
				C4'	127,8 (s)	
8k 	H4a	3,66 (qd, $^2J=18$; $^4J=1,47$, 1H)	C3	149,8 (s)	C11	115,7-116,0 (m)
	H4b	3,91 (d, $^2J=18$, 1H)	C4	43,7 (s)	C13/15	136,3-139,1 (m)
	OH	3,64 (sl, 1H)	C5	93,7 (q, $^2J=32$)	C14	140,2-143,1 (m)
	HNaftil	7,51-7,53 (m, 2H)	CF ₃	122,6 (q, $^1J=283$)	C12/16	145,0-147,7 (m)
		7,83-7,88 (m, 5H)	CNaftil	126,2; 126,8; 127,2; 127,8; 128,0; 128,3; 128,7; 132,9; 134,0		

^aO deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS como referência. As constantes de acoplamento (J) são dadas em Hz. ^bEspectros obtidos em CDCl_3 . ^cEspectros registrados em equipamento VARIAN 500; ^dEspectros registrados em equipamento Bruker DPX 400; ^eFoi realizado RMN ^{19}F : δ CF₃ (-80,4, t, $^6J=5$), F13/15 (-142,7_-142,8, m), F14 (-153,5_-153,4, m), F12/16 (-162,6_-153,5, m) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker Avance 200 MHz, utilizando CDCl_3 como solvente e referência CFCl_3).

3.3.2. Espectrometria de massas dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis

Os compostos **8a,d,e,f,h,j,k** também foram caracterizados por espectrometria de massas. Estes dados foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso acoplado a um espectrômetro de Massas.

A principal característica para os compostos **8a,d,e,f,h,j,k** foi a presença do íon molecular M^+ e por fragmentações representadas na figura 48.

Com base nesta, podemos observar que as os íons mais característicos são:

- (i) O íon molecular (M^+);
- (ii) 18u referente à perda de uma molécula de água (H_2O);
- (iii) 69u referente a perda dos três átomos de flúor (CF_3).

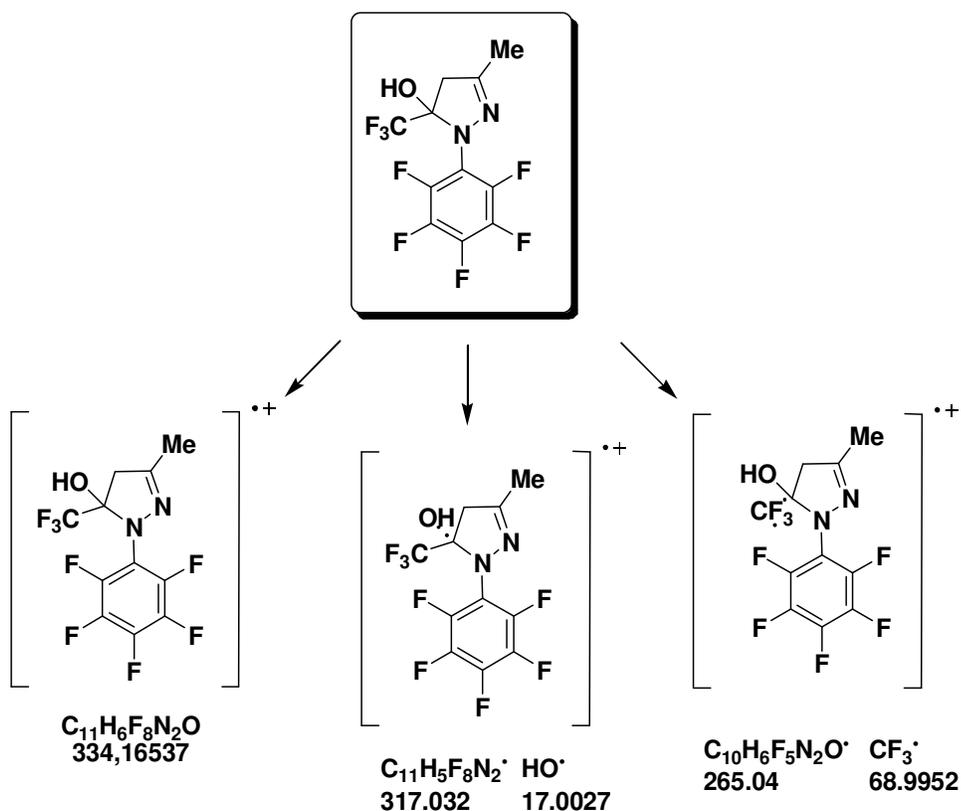


Figura 48 - Fragmentação de massa para o composto **8a**

Na Tabela 23, estão representados os principais fragmentos observados para os compostos da série **8**.

Tabela 23 - Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **8a,d,e,f,h,j,k**.

<i>Composto</i>	<i>EM/CG [m/z (%), Íon molecular – fragmento perdido]</i>
8a	334 (37, M ⁺), 317 (7, M ⁺ -OH), 265 (100, M ⁺ -CF ₃)
8d	396 (100, M ⁺), 377 (15, M ⁺ -OH), 327 (41, M ⁺ -CF ₃)
8e	410 (75, M ⁺), 392 (100, M ⁺ -OH), 341 (84, M ⁺ -CF ₃)
8f	414 (76, M ⁺), 396 (66, M ⁺ -OH), 345 (100, M ⁺ -CF ₃)
8h	477 (63, M+2), 475 (M ⁺ , 66), 457 (70, M ⁺ -OH), 404 (82, M ⁺ -CF ₃)
8j	402 (100, M ⁺), 384 (25, M ⁺ -OH), 333 (93, M ⁺ -CF ₃)
8k	446 (100, M+), 428 (73, M ⁺ -OH), 377 (67, M ⁺ -CF ₃)

3.3.3. Constantes Físicas

As constantes físicas, massa e fórmula molecular, pontos de fusão e análise elementar para os compostos **8a,d,e,f,h,j,k** estão descritas na Tabela 24.

Tabela 24 - Massa e fórmula molecular dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis **8a,d,e,f,h,j,k** (*continua*).

<i>Comp.</i>	<i>Fórmula e Massa Molecular (g/mol)</i>	<i>PF (°C)</i>	<i>Análise Elementar (%)</i>		
			<i>Calculado/Experimental</i>		
			<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
8a	C ₁₁ H ₆ F ₈ N ₂ O (334,16)	125-128	39,54/39,58	1,81/1,38	8,38/8,37
8d	C ₁₆ H ₈ F ₈ N ₂ O (396,23)	105-106	48,50/48,05	2,04/1,49	7,07/6,43
8e	C ₁₇ H ₁₀ F ₈ N ₂ O (410,26)	136-138	49,77/49,74	2,46/2,49	6,83/6,64
8f	C ₁₆ H ₇ F ₉ N ₂ O (414,22)	148-150	46,39/46,31	1,70/1,53	6,76/6,67

Tabela 24 - Massa e fórmula molecular dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazóis **8a**, **d**, **e**, **f**, **h**, **j**, **k** (*Conclusão*).

8h	C ₁₆ H ₇ BrF ₈ N ₂ O (475,13)	118-120	40,45/40,39	1,48/1,41	5,90/5,94
8j	C ₁₄ H ₆ F ₈ N ₂ OS (402,26)	111-113	41,80/42,57	1,50/1,85	6,96/6,50
8k	C ₂₀ H ₁₀ F ₈ N ₂ O (446,29)	48-50	53,82/53,81	2,26/2,00	6,28/5,97

3.4. Identificação de pentafluorofenilpirazóis

3.4.1. RMN de ¹H e ¹³C dos pentafluorofenilpirazóis

Para os pirazóis **9a**, **d**, **e**, **f**, **h**, **j**, **k**, os espectros são bastante característicos, devido à presença do sinal do hidrogênio vinílico H4 na faixa de 6,69 a 7,33 ppm.

Os espectros de carbono apresentaram sinais característicos para os pentafluorofenilpirazóis. O C3 aparece ao redor de 154,3 ppm, enquanto que os C4, C5 e CF₃ desdobram na forma de quartetos, devido à presença do três átomos de flúor. Já os carbonos pertencentes ao anel pentafluorofenila aparecem todos como multipletos, devido à presença dos cinco átomos de flúor na fenila. Esses acoplamentos estão demonstrados na figura 49.

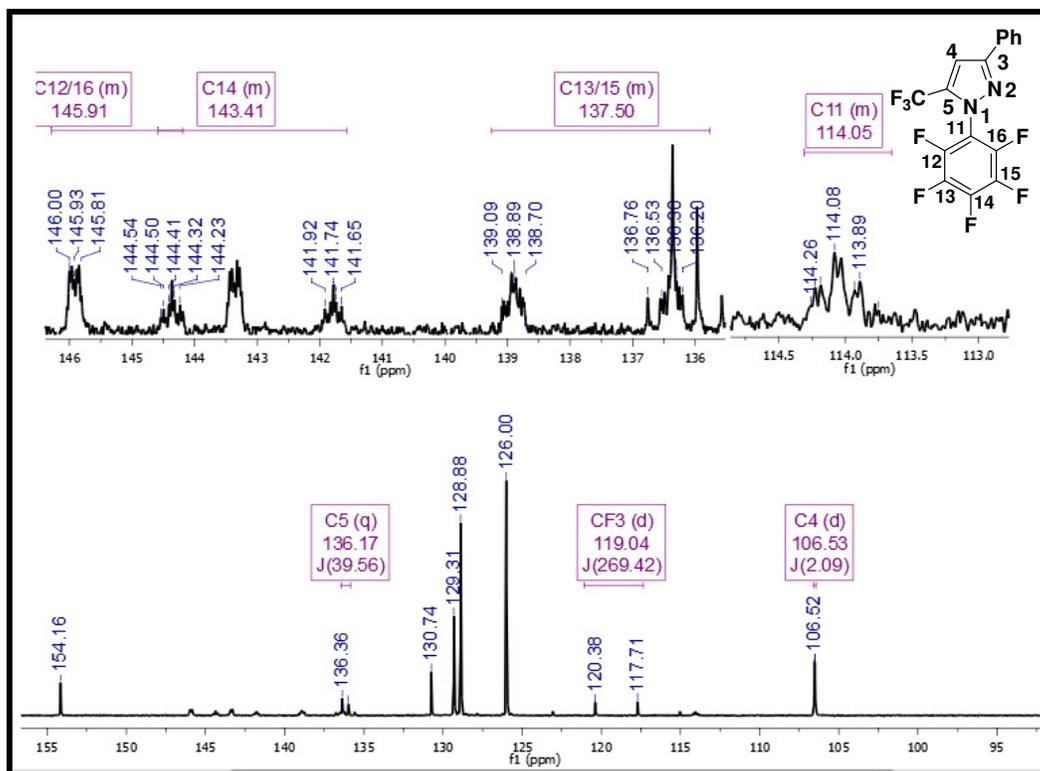
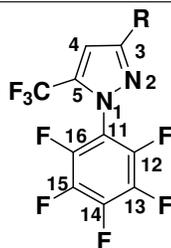


Figura 49 - Espectro de ^{13}C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-5-pirazol **9d** (Espectro registrado a 298 K em um aparelho DPX 400, utilizando CDCl_3 e TMS como referência)

Dados de RMN de ^{19}F

Para os compostos **9a**, **9d**, **9e**, **9j** foram realizados experimentos de ressonância magnética nuclear de ^{19}F . Na Tabela 25 estão apresentados os deslocamentos químicos do grupo CF_3 e dos átomos de flúor 12-16.

A partir dos dados de deslocamentos químicos obtidos foi possível observar que o sinal de ^{19}F referente ao CF_3 aparece em torno de -61 ppm.

Tabela 25 - Deslocamentos químicos de ^{19}F para os compostos **9a**, **9d**, **9e**, **9j**.

<i>R</i>	<i>CF</i> ₃	<i>F</i> _{13/15}	<i>F</i> ₁₄	<i>F</i> _{12/16}
Me	-61,3 (t, ⁶ <i>J</i> 3,1)	m, -(144,9-145,1)	m, - (149,6-149,8)	m, - (160,6-161,2)
Ph	-61,4 (t, ⁶ <i>J</i> 3,5)	m, -(144,7-144,8)	m, - (149,2-149,5)	m, - (160,7-160,9)
4MeC ₆ H ₄	-61,4 (t, ⁶ <i>J</i> 3,6)	m, -(144,6-144,8)	m, - (149,4-149,6)	m, - (160,7-160,5)
Tien-2-il	-61,5 (t, ⁶ <i>J</i> 3,6)	m, -(144,4-144,6)	m, - (149,0-149,2)	m, - (160,6-160,9)

Na Tabela 26, estão demonstrados os sinais de hidrogênio e carbono para os compostos **9a,d,e,f,h,j,k**.

Tabela 26 - Dados de RMN ^1H , ^{13}C para os compostos **9a,d,e,f,h,j,k**^{a,b} (continua).

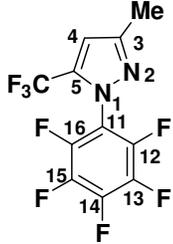
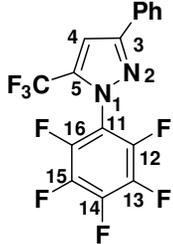
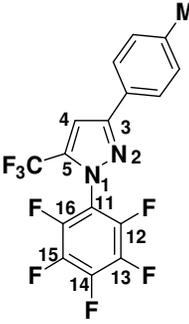
Comp	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)		RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz) ^d			
9a		$^{\circ}\text{Me}$	2,37 (s, 3H)	Me	13,4 (s)	C11	113,8-114,2 (m)
		H4	6,69 (s, 1H)	C3	151,7 (s)	C13/15	136,0-139,0 (m)
				C4	109,2 (q, $^3J = 2$)	C14	141,5-144,2 (m)
				C5	135,5 (q, $^2J = 39$)	C12/16	143,4-146,0 (m)
				CF ₃	119,1 (q, $^1J = 269$)		
9d		$^{\circ}\text{H4}$	7,19 (s, 1H)	C3	154,2(s)	C11	113,9-114,3 (m)
		Ph	7,41-7,47 (m, 3H)	C4	106,5 (q, $^3J = 2$)	C13/15	136,0-139,1 (m)
			7,81-7,83 (m, 2H)	C5	136,2 (q, $^2J = 39$)	C14	141,6-144,5 (m)
				CF ₃	119,0 (q, $^1J = 269$)	C12/16	143,3-145,9 (m)
				Ph	126,0; 128,9; 129,3; 130,7 (s)		
9e		$^{\circ}\text{Me}$	2,39 (s, 3H)	Me	21,1 (s)	C11	113,9-114,3 (m)
		H4	7,15 (s, 1H)	C3	154,2 (s)	C13/15	136,4-139,2 (m)
		Ph	7,25 (d, $^3J = 8,1\text{H}$)	C4	106,3 (q, $^3J = 2$)	C14	141,5-144,4 (m)
			7,70 (d, $^3J = 8,1\text{H}$)	C5	136,0 (q, $^2J = 39$)	C12/16	143,3-146,0 (m)
				CF ₃	119,1 (q, $^1J = 269$)		
		Ph	125,9; 128,0; 129,5; 139,3 (s)				

Tabela 26 - Dados de RMN ^1H , ^{13}C para os compostos **9a,d,e,f,h,j,k**^{a,b} (Continuação).

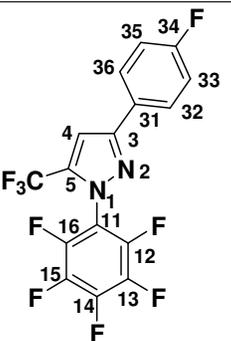
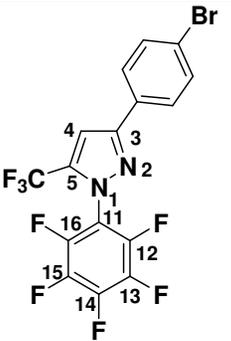
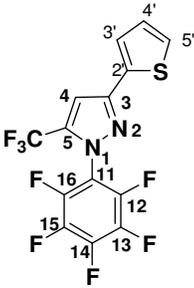
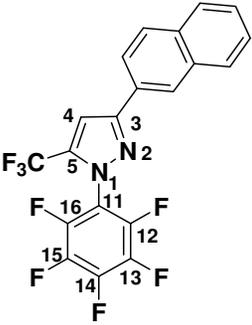
9f		^1H 4	7,07 – 7,17 (m)	C3	153,4 (s)	C11	114,1-114,3 (m)		
		Ph	7,07 – 7,17 (m, 2H)	C4	106,5 (q, $^3J = 2$)	C13/15	136,3-139,4 (m)		
			7,81 (dd, 3J_9 ; 4J_5 , 2H)	C5	136,5 (q, $^2J = 39$)	C14	141,9-144,8 (m)		
				CF ₃	119,2 (q, $^1J = 269$)	C12/16	143,5-146,2 (m)		
				C31	127,2 (d, $^4J = 3$)				
				C32/36	128,0 (d, $^2J = 8$)				
				C33/35	116,1 (d, $^2J = 21$)				
				C34	163,6 (d, $^1J = 249$)				
		9g		^1H 4	7,17 (s)	C3	153,1 (s)	C11	113,9 (td, $^2J = 15$; $^3J = 4$)
				Ph	7,58 (d, 3J_8 , 1H)	C4	106,4 (q, $^3J = 2$)	C13/15	135,8-138,9 (m)
	7,70 (d, 3J_8 , 1H)			C5	136,4 (q, $^2J = 40$)	C14	141,7-144,6 (m)		
				CF ₃	118,9 (q, $^1J = 269$)	C12/16	143,4-145,9 (m)		
				Ph	123,5; 127,5; 129,7; 132,1 (s)				

Tabela 26 - Dados de RMN ^1H , ^{13}C para os compostos **9a,d,e,f,h,j,k**^{a,b} (Conclusão).

9j		^c H4	7,08 (s, 1H)	C3	149,6 (s)	C4'	126,7 (s)
		H3'	7,44 (dd, ³ J3; ⁴ J1, 1H)	C4	106,5 (q, ³ J = 2)	C5'	127,8 (s)
		H5'	7,36 (dd, ³ J5; ⁴ J1, 1H)	C5	136,3 (q, ² J = 39)	C11	113,7-114,1 (m)
		H4'	7,10 (dd, ³ J5; ⁴ J3, 1H)	CF ₃	119 (q, ¹ J = 269)	C13/15	136,1-139,1 (m)
				C2'	133,5 (s)	C14	141,9-144,6 (m)
		C3'	125,9 (s)	C12/16	143,4-146,1 (m)		
9k		^d H4	7,33 (s, 1H)	C3	154,4 (s)	C11	114,1-114,5 (m)
		Ph	7,50-7,54 (m, 2H)	C4	106,9 (q, ³ J = 2)	C13/15	136,5-139,3 (m)
			7,84-7,93 (m, 4H)	C5	136,5 (q, ² J = 39)	C14	141,9-144,7 (m)
			8,28 (s, 1H)	CF ₃	119,3 (q, ¹ J = 269)	C12/16	143,6-146,3 (m)
				CAr	123,7; 125,6; 126,8; 126,9; 128,0; 128,3; 128,5; 128,9; 133,5;		
					133,9 (s)		

^aO deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS como referência. As constantes de acoplamento (J) são dadas em Hz. ^bEspectros obtidos em CDCl_3 . ^cEspectros registrados em equipamento Varian 500; ^dEspectros registrados em equipamento Bruker DPX 200; ^eEspectros registrados em equipamento Bruker DPX 400.

3.4.2. Espectrometria de massas dos pentafluorofenilpirazóis

Os pirazóis **9a,d,e,f,h,j,k** foram identificados por espectrometria de massas. A fragmentação característica foi a presença do íon molecular, sendo o fragmento mais estável, e havendo a perda de 18u, referente a um átomo de flúor e de 69 u, referente à perda do grupo CF₃.

Na Tabela 27, estão descritos os principais fragmentos para os compostos da série **10**.

Tabela 27 - Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **9a,d,e,f,h,j,k**.

<i>Composto</i>	<i>EM/CG [m/z (%), Íon molecular – fragmento perdido]</i>
9a	316 (100, M+), 297 (21, M ⁺ -F), 247 (26, M ⁺ -CF ₃)
9d	378 (100, M+), 359 (16, M ⁺ -F), 309 (54, M ⁺ -CF ₃)
9e	392 (100, M+), 373 (16, M ⁺ -F), 323 (36, M ⁺ -CF ₃)
9f	396 (100, M+), 377 (11, M ⁺ -F), 327 (47, M ⁺ -CF ₃)
9h	458 (98, M+2), 456 (M ⁺ , 100), 436 (4, M ⁺ -F), 387 (32, M ⁺ -CF ₃)
9j	384 (100, M ⁺), 365 (12, M ⁺ -F), 315 (29, M ⁺ -CF ₃)
9k	428 (100, M+), 409 (20, M ⁺ -F), 359 (15, M ⁺ -CF ₃)

3.4.3. Constantes Físicas

As constantes físicas, massa e fórmula molecular, ponto de fusão e análise elementar, para os compostos **9a,d,e,f,h,j,k** estão descritas na Tabela 28.

Tabela 28 - Massa e fórmula molecular, ponto de fusão e análise elementar dos pirazóis **9a,d,e,f,h,j,k**.

<i>Comp</i>	<i>Fórmula e Massa Molecular (g/mol)</i>	<i>PF (°C)</i>	<i>Análise Elementar (%)</i>		
			<i>Calculado/Experimental</i>		
			<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
9a	C ₁₁ H ₄ F ₈ N ₂ (316,15)	Óleo	41,79/41,51	1,28/1,43	8.86/9,04
9d	C ₁₆ H ₆ F ₈ N ₂ (378,21)	80-83	50,81/50,85	1,60/1,52	7,41/7,13
9e	C ₁₇ H ₈ F ₈ N ₂ (392,24)	57-60	52,05 /52,29	2,06/1,92	7,14/6,96
9f	C ₁₆ H ₅ F ₉ N ₂ (396,20)	85-87	48,50/48,40	1,27/1,20	7.07/7,09
9h	C ₁₆ H ₅ BrF ₈ N ₂ (457,115)	46-48	42,04/41,94	1,10/1,17	6.13/7,25
9j	C ₁₄ H ₄ F ₈ N ₂ S (384,24)	106-108	43,76/43,96	1,05/1,06	7,29/7,16
9k	C ₂₀ H ₈ F ₈ N ₂ (428,27)	80-83	56,09/56,09	1,88/1,81	6,54/6,21

3.4.4. Difractometria de Raios-X

A regioquímica dos pirazóis **9** pode ser confirmada também, com base no experimento de difratometria de raios-X, uma vez que foi possível a cristalização do composto com R = Ph. O ORTEP do composto **9d** está apresentado na figura 50. A partir disto, foi possível confirmar que o isômero obtido na reação é o *1,5*.

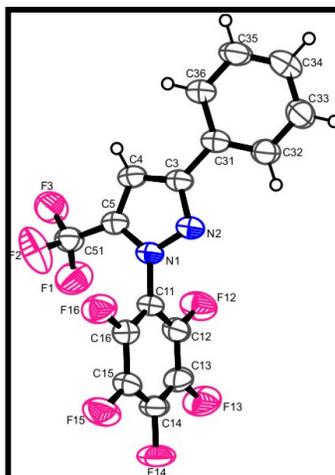


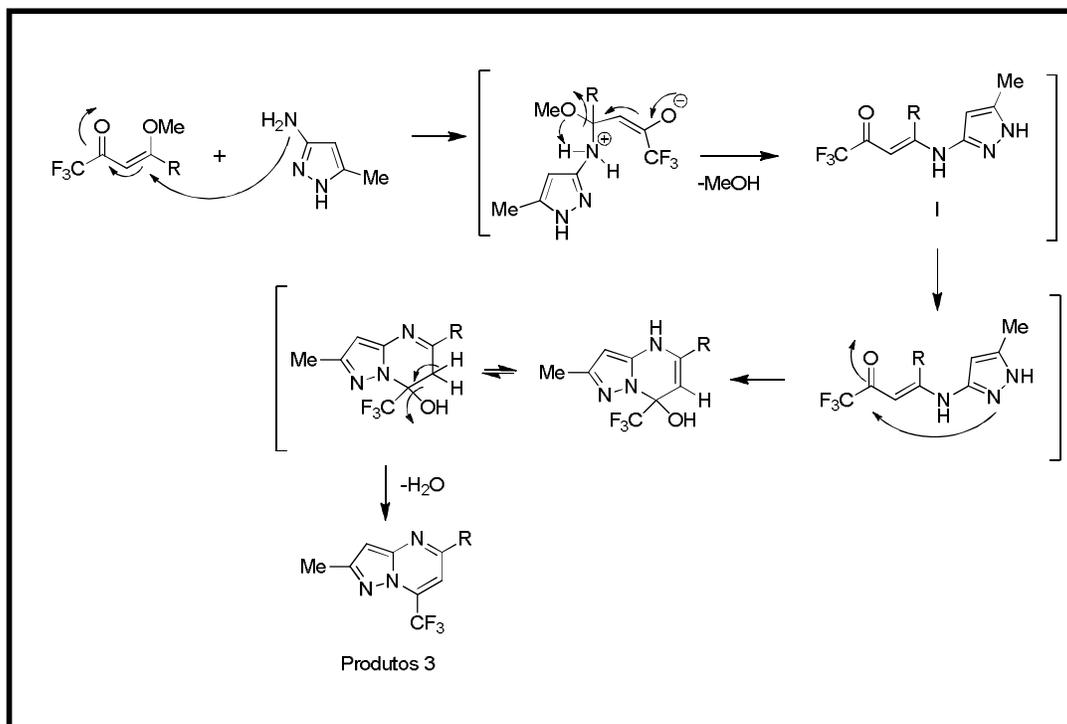
Figura 50 - ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 3-fenil-5-trifluorometil-1-(pentafluorofenil)-1*H*-pirazol **9d** [CCDC 926514]

4. MECANISMOS PROPOSTOS

Os mecanismos expostos nesta tese têm como base os produtos formados em cada reação e também relatos de mecanismos propostos na literatura. As propostas mecanísticas existentes na literatura são baseadas na teoria e não na identificação de intermediários de reação.

4.1 Mecanismo para a formação das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3**

No **Esquema 11**, está ilustrado o mecanismo para a formação das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **3**. Esse mecanismo está baseado na proposta descrita na literatura [Martins et al., 2009, p. 205]. Segundo esse relato, para a formação do isômero 1,7, o grupo NH₂ do aminopirazol ataca o centro eletrofílico β da enona e, após a deslocalização de carga e eliminação de uma molécula de metanol, forma-se a espécie **1**. Posteriormente o nitrogênio *sp*² do anel aminopirazol ataca a carbonila da enamionona e, após a deslocalização de carga e eliminação de uma molécula de água, forma-se a pirazolo[1,5-*a*]pirimidina **3**.

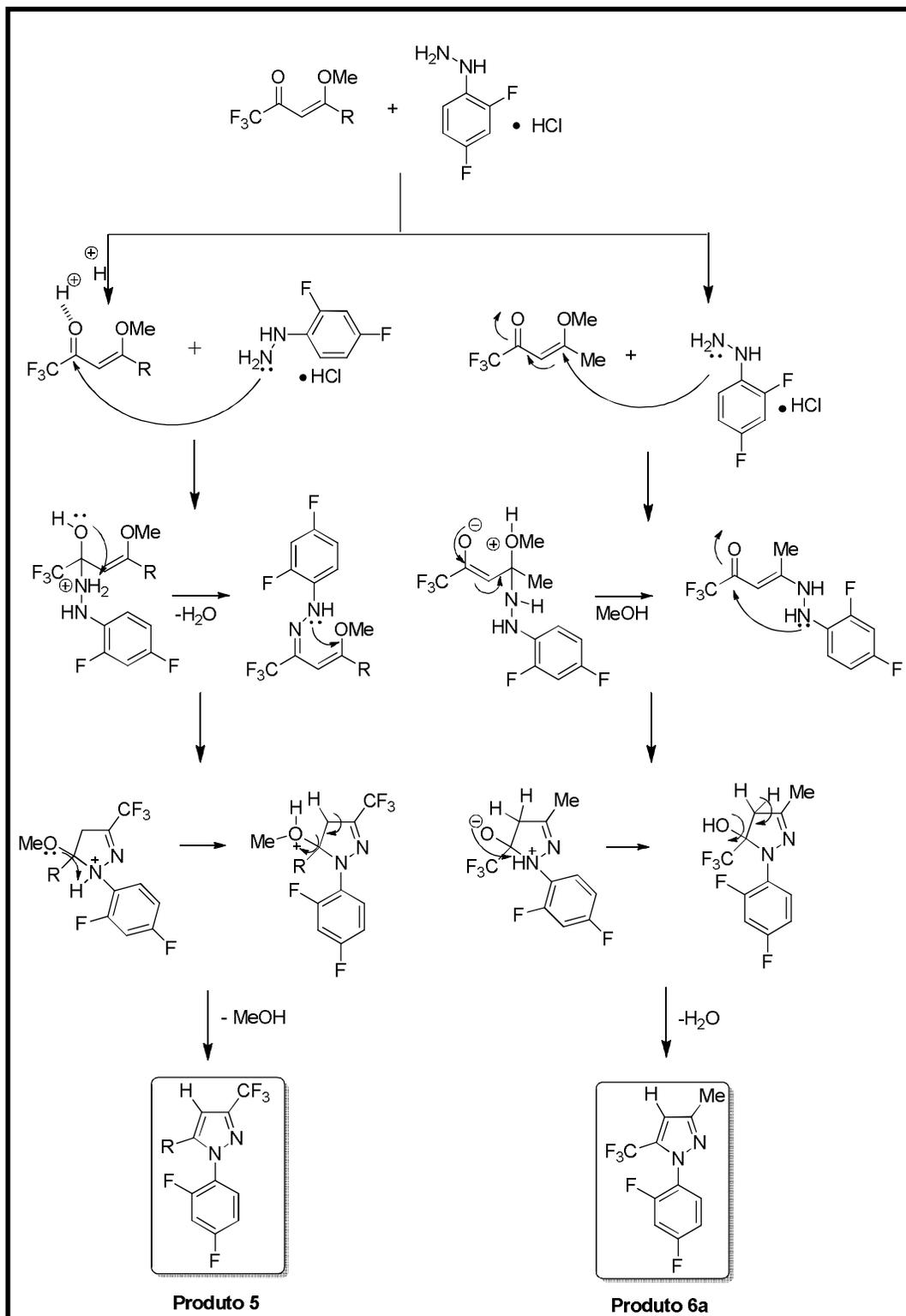


Esquema 11

4.2. Mecanismo para a formação dos pirazóis 5 e 6

No **Esquema 12**, está apresentada uma proposta mecanística para a formação dos compostos **5**, sintetizados na primeira parte desta tese. Essa proposta está baseada em relatos da literatura, as quais sugerem que, para formar o isômero *1,3*, o NH₂ ataca a carbonila, deslocalizando o par de elétrons em direção ao oxigênio, eliminando uma molécula de água e levando à formação da hidrazona. Em seguida o *NH* da porção hidrazina ataca o carbono-β, havendo deslocalização de elétrons e eliminando uma molécula de metanol levando à formação do produto (**Esquema 12**) [Pavlik et al., 2003, p. 1087].

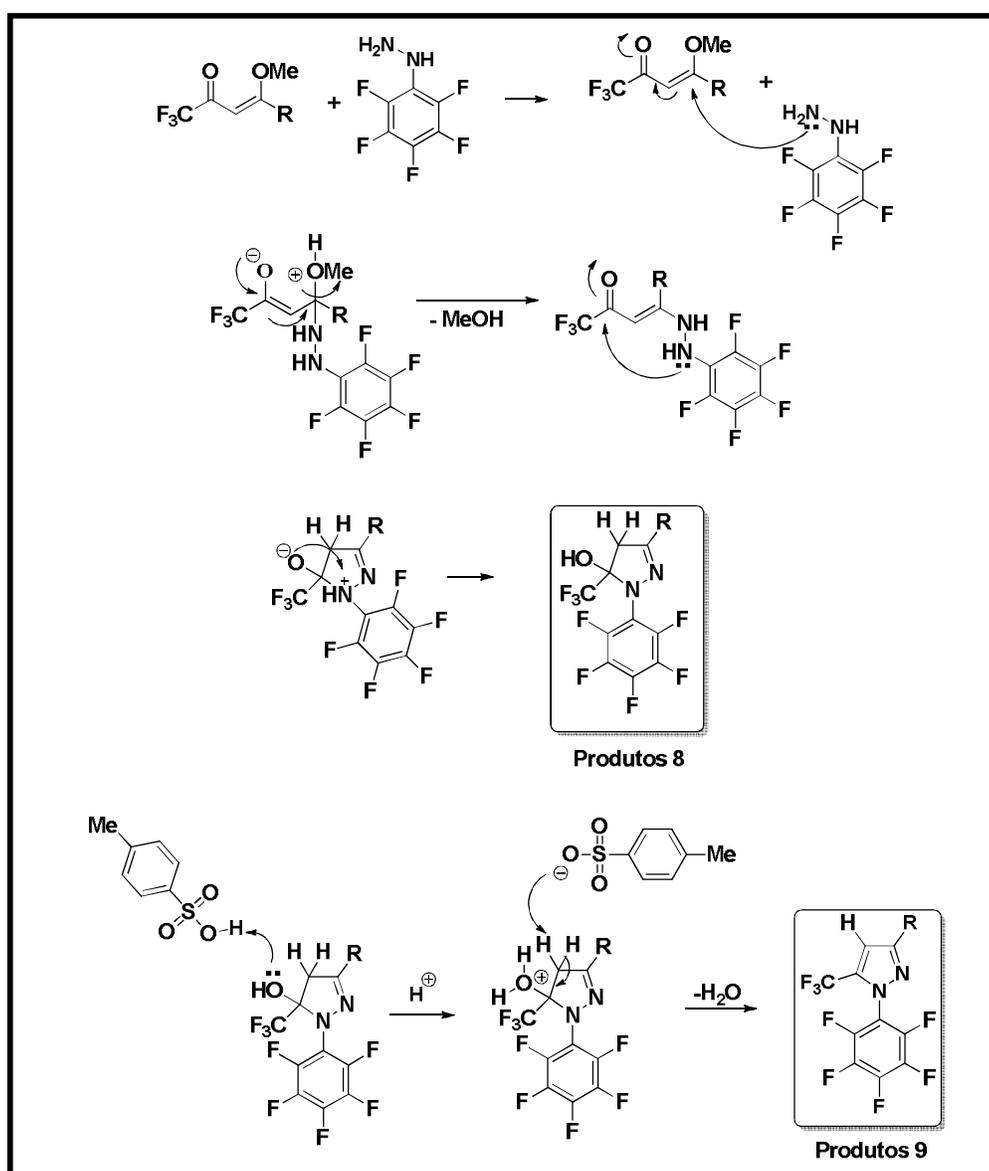
Entretanto para a formação dos produtos **6a**, o ataque inicial é do NH₂ ao carbono-β, havendo deslocalização de elétrons e formação da enaminona. Posteriormente, o *NH* da hidrazina ataca a carbonila, havendo deslocalização de elétrons e posterior eliminação de uma molécula de água (**Esquema 12**) [Pavlik et al., 2003, p. 1087].



Esquema 12

4.3. Mecanismo para a formação dos pirazóis 8 e 9

O mecanismo que leva à formação dos produtos **8** e **9** é semelhante ao da obtenção do produto **6a**, sendo a proposta descrita no **Esquema 13**. Entretanto, no caso do substituinte pentafluorofenil ligado no N1, o intermediário 4,5-diidropentafluorofenilpirazol **8** é isolado. Para a obtenção dos produtos **9**, foi necessária uma etapa posterior de desidratação, utilizando APTS. Esse mecanismo já é bem descrito na literatura, havendo a protonação do grupo OH e após uma β -eliminação do tipo E1-like, tem-se a formação dos produtos **9**.



Esquema 13

5. INTERAÇÕES ATRAVÉS DO ESPAÇO HOMO/HETERONUCLEARES – RMN

Como mencionado anteriormente, um dos objetivos desta tese é a verificação de interações através do espaço homo/heteronucleares em alguns dos compostos sintetizados. Essas interações são transmitidas *através do espaço* entre átomos de ^1H - ^{19}F , ^{13}C - ^{19}F e ^{19}F - ^{19}F . Interações do tipo ^1H - ^{19}F e ^{13}C - ^{19}F já foram descritas em pirazóis contendo o anel 2,4-difluorofenila [Lyga et al., 1993, p. 323].

Para uma melhor apresentação destes resultados, os compostos estudados foram divididos em três grupos. No *grupo 1*, estão os difluorofenilpirazóis, no *grupo 2* as pentafluorofenilpirazolininas e no *grupo 3*, pentafluorofenilpirazóis, como representado na figura 51.

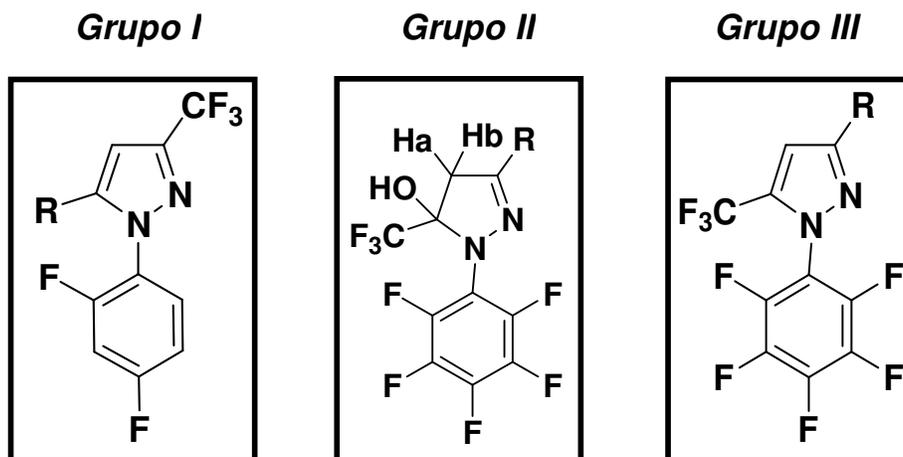


Figura 51 - Moléculas utilizadas no estudo de interações através do espaço

5.1. Grupo 1 – Difluorofenilpirazóis

Neste grupo foram estudadas nove moléculas (**5a/6a**, **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g**, **5h**, **5i**). Nos compostos **5a/6a**, **5c-i**, foram observadas interações heteronucleares do tipo ^1H - ^{19}F e ^{13}C - ^{19}F e homonucleares ^{19}F - ^{19}F . A seguir, serão demonstradas as interações na seguinte ordem ^1H - ^{19}F , ^{13}C - ^{19}F e por último ^{19}F - ^{19}F .

Interações através do espaço ^1H - ^{19}F

Os compostos **5a** e **6a** foram obtidos como uma mistura de regioisômeros de posição (1,3 e 1,5), na proporção de 80:20 (Tabela 12, 7). No espectro de RMN ^1H

desta mistura de isômeros, foi possível observar que os sinais referentes às metilas dos dois isômeros apresentam diferentes perfis. O sinal referente ao isômero 1,5 se apresenta como simpleto e o referente ao isômero 1,3 como duplo duplete (dd) com constantes de 1,47 e 0,73 Hz (figura 52).

A multiplicidade do sinal em 2,22 ppm pode ser atribuída a dois fatores:

(i) a presença de um duplete com constante de 0,73 Hz devido ao acoplamento escalar entre os hidrogênios da metila e o hidrogênio H4 e,

(ii) duplete com constante de 1,47 Hz, devido ao acoplamento escalar através do espaço entre os hidrogênios da metila com o átomo de flúor do anel aromático.

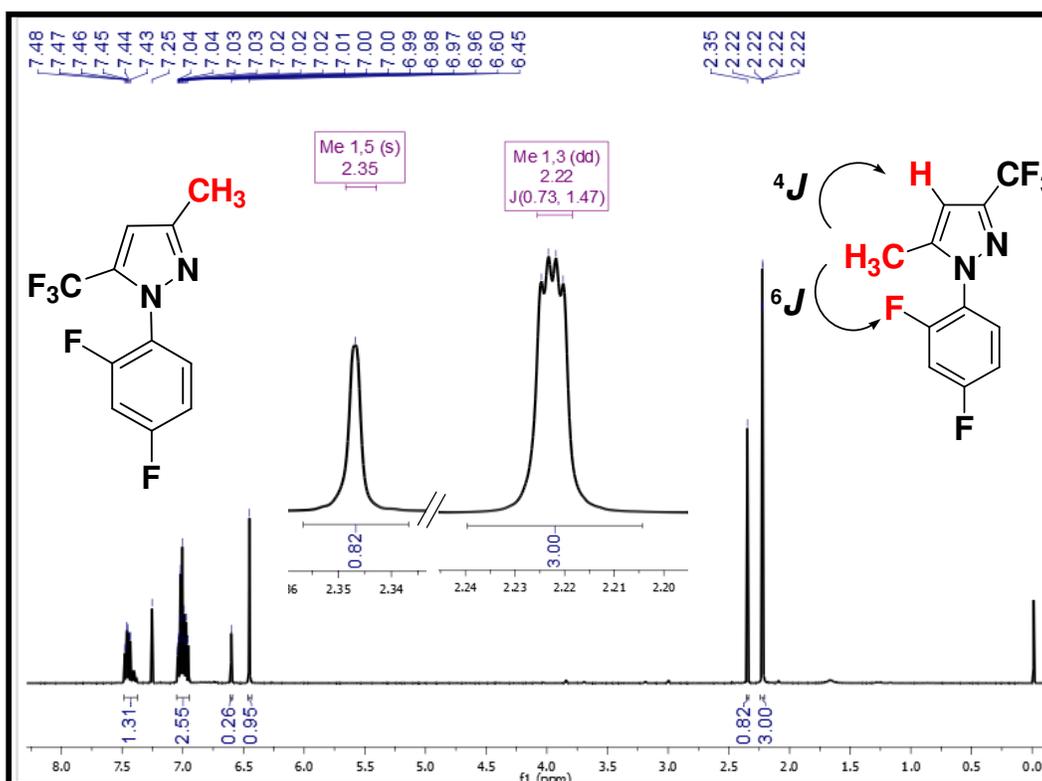


Figura 52 - Espectro de ^1H para a mistura de isômeros **5a** (1,3) e **6a** (1,5) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Varian 500, utilizando CDCl_3 e TMS como referência)

Por fim, para constatar as informações descritas acima, foi realizado o experimento HOESY ^1H - ^{19}F . Esse experimento se baseia no Efeito Nuclear Overhauser entre dois núcleos, nesse caso entre ^1H - ^{19}F [Yu e Levy, 1984, p. 6533]. Na figura 53 é

apresentado o espectro relacionado a esse experimento, podendo-se verificar que há uma correlação entre os hidrogênios da metila do isômero 1,3 e o átomo de flúor 12 do anel aromático, indicando a existência da interação através do espaço entre estes dois grupos. A interação análoga é ausente no isômero 1,5.

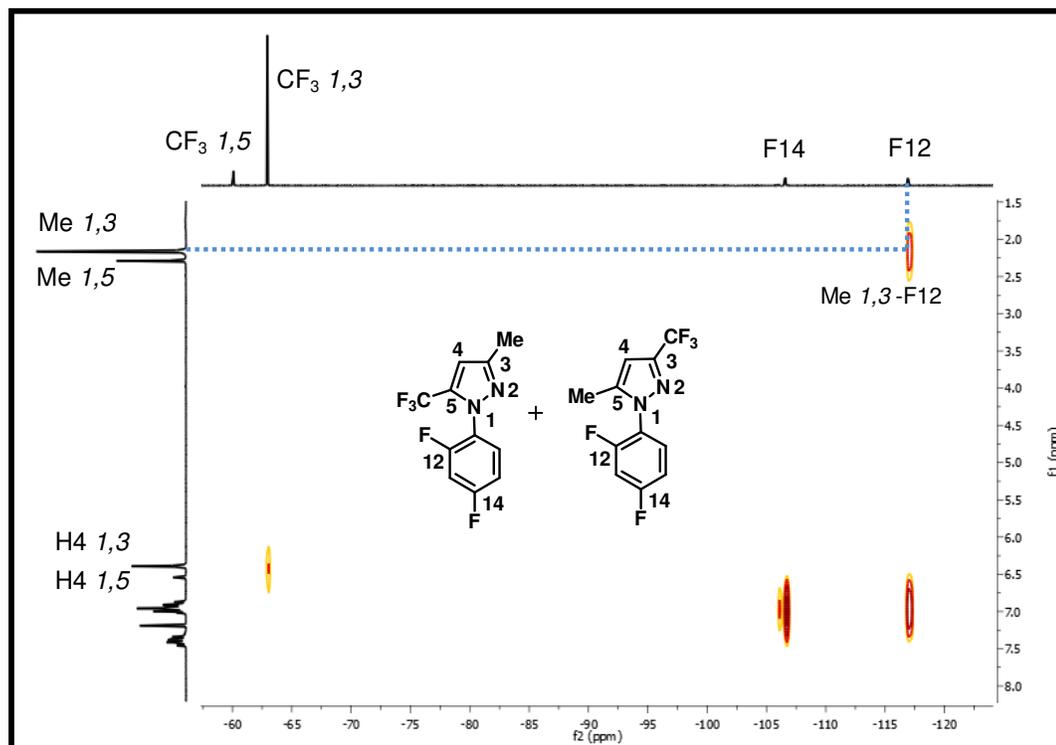


Figura 53 - Espectro de HOESY ^1H - ^{19}F para a mistura de isômeros **5a** (1,3) e **6a** (1,5) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker AVANCE 200, utilizando CDCl_3 como solvente)

Para efeitos de comparação, foi realizado experimento de RMN de ^1H da molécula representada na figura 54. Este composto foi sintetizado em nosso laboratório a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos e cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina, e faz parte de uma série de compostos que está sendo obtida para o estudo de interações intermoleculares envolvendo átomos de halogênios.

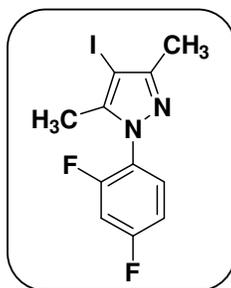


Figura 54 - Estrutura do composto 1-(2,4-difluorofenil)-4-iodo-3,5-dimetil-1*H*-pirazol (exemplo comparativo do acoplamento através do espaço ^1H - ^{19}F)

Na figura 55 está representada a expansão do espectro de ^1H na região de 2,16 a 2,36 ppm para o composto 1-(2,4-difluorofenil)-4-iodo-3,5-dimetil-1*H*-pirazol. A partir desse espectro, foi possível observar que as duas metilas apresentam desdobramentos e deslocamentos químicos diferentes. O sinal dos hidrogênios da metila ligada no carbono 3 aparece como um simpleto, enquanto que, os sinal dos hidrogênios da metila ligada ao carbono 5 aparece como um duplete com constante de 1,63 Hz. Essa observação ajuda a evidenciar que, no caso do composto **5a** (estudado nesta tese), o acoplamento existente é através do espaço (^1H - ^{19}F).

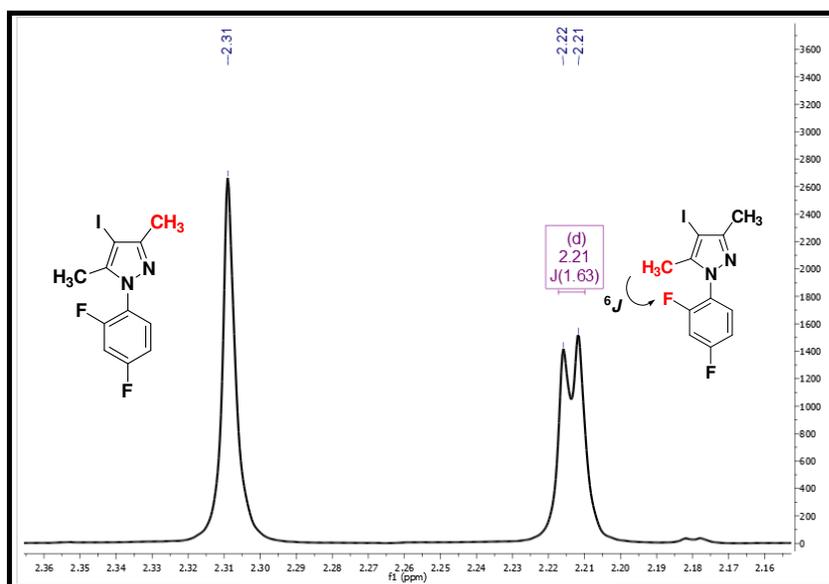


Figura 55 - Expansão do espectro de ^1H para o composto 1-(2,4-difluorofenil)-4-iodo-3,5-dimetil-1*H*-pirazol (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Para os compostos **5d** e **5e**, a interação através do espaço heteronuclear ^1H - ^{19}F foi verificada através do experimento HOESY ^1H - ^{19}F . Para ambas as moléculas foi possível se observar uma correlação do átomo de flúor F12 com os hidrogênios aromáticos da fenila. Nas figuras 56 e 57 estão demonstradas essas interações para cada composto.

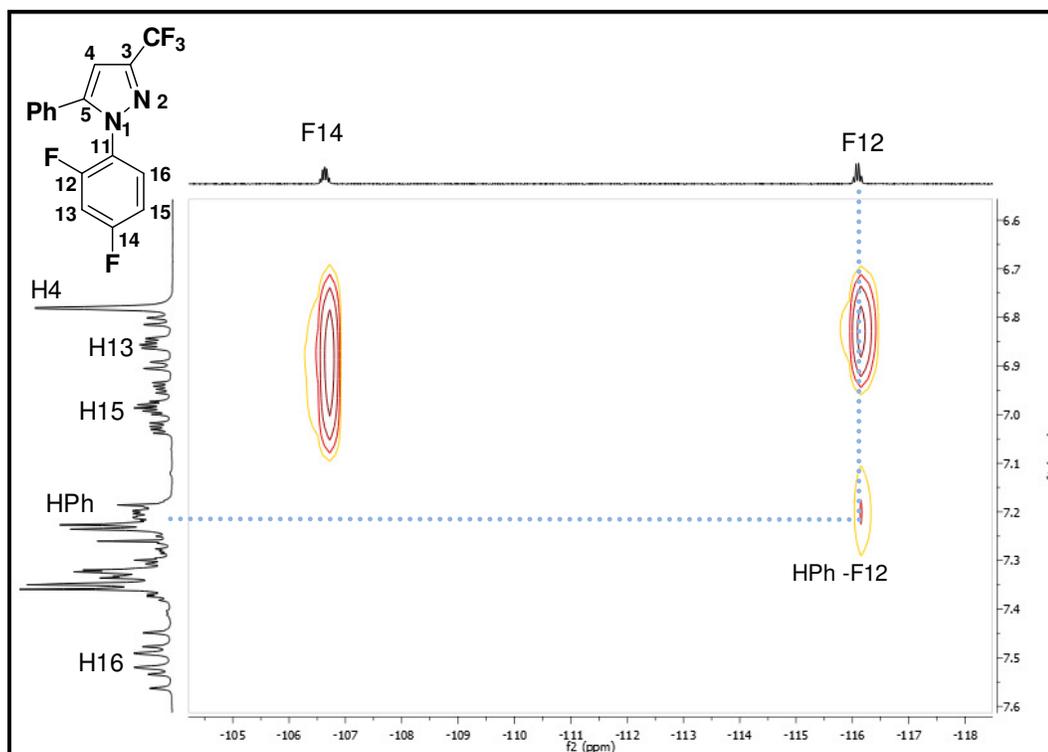


Figura 56 - Expansão do espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 5-fenil-3-trifluorometil-1-(2,4-difluorofenil)-1*H*-pirazol (**5d**) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker AVANCE 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

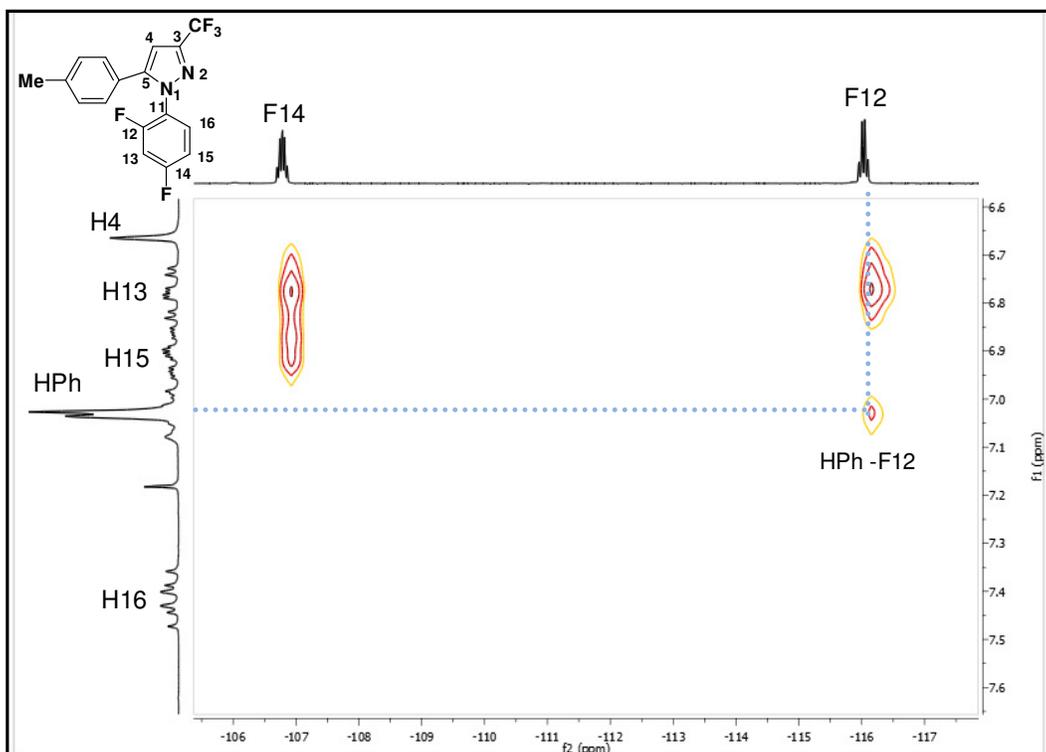


Figura 57 - Expansão do espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (**5e**) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker AVANCE 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Interações através do espaço ^{13}C - ^{19}F

O espectro de ^{13}C para a mistura de compostos **5a** e **6a** também apresenta a interação através do espaço heteronuclear, neste caso, ^{13}C - ^{19}F . Através de RMN de ^{13}C foi possível observar que o sinal do carbono da metila ligada no carbono 5 (10,99 ppm) aparece como um duplete com constante de 3,48 Hz (isômero 1,3), enquanto que a metila ligada ao carbono 3 (13,21 ppm) aparece como um simpleto (isômero 1,5). Isto se deve à proximidade espacial entre o átomo de flúor 12 presente no anel aromático e o carbono da metila ligado ao C5. Na figura 58 está representada a expansão do espectro de ^{13}C mostrando essa diferença.

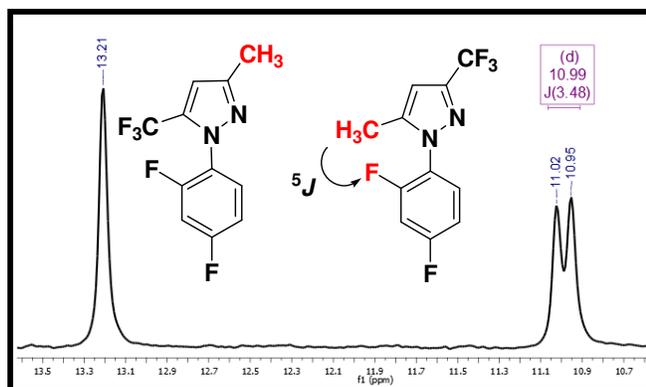


Figura 58 - Expansão do espectro de ^{13}C para a mistura de isômeros **5a** (1,3) e **6a** (1,5) na região de 10,7-13,5 ppm (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker DPX 200, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Nos espectros de ^{13}C dos demais compostos **5c-i**, foi observada a interação através do espaço heteronuclear ^{13}C - ^{19}F entre o átomo flúor ligado na posição dois do anel aromático e o átomo de carbono ligado na posição 5 do anel pirazólico distante a cinco ligações em todos os casos e, em algumas situações, distantes seis ligações. Esses acoplamentos podem ser observados na figura 59.

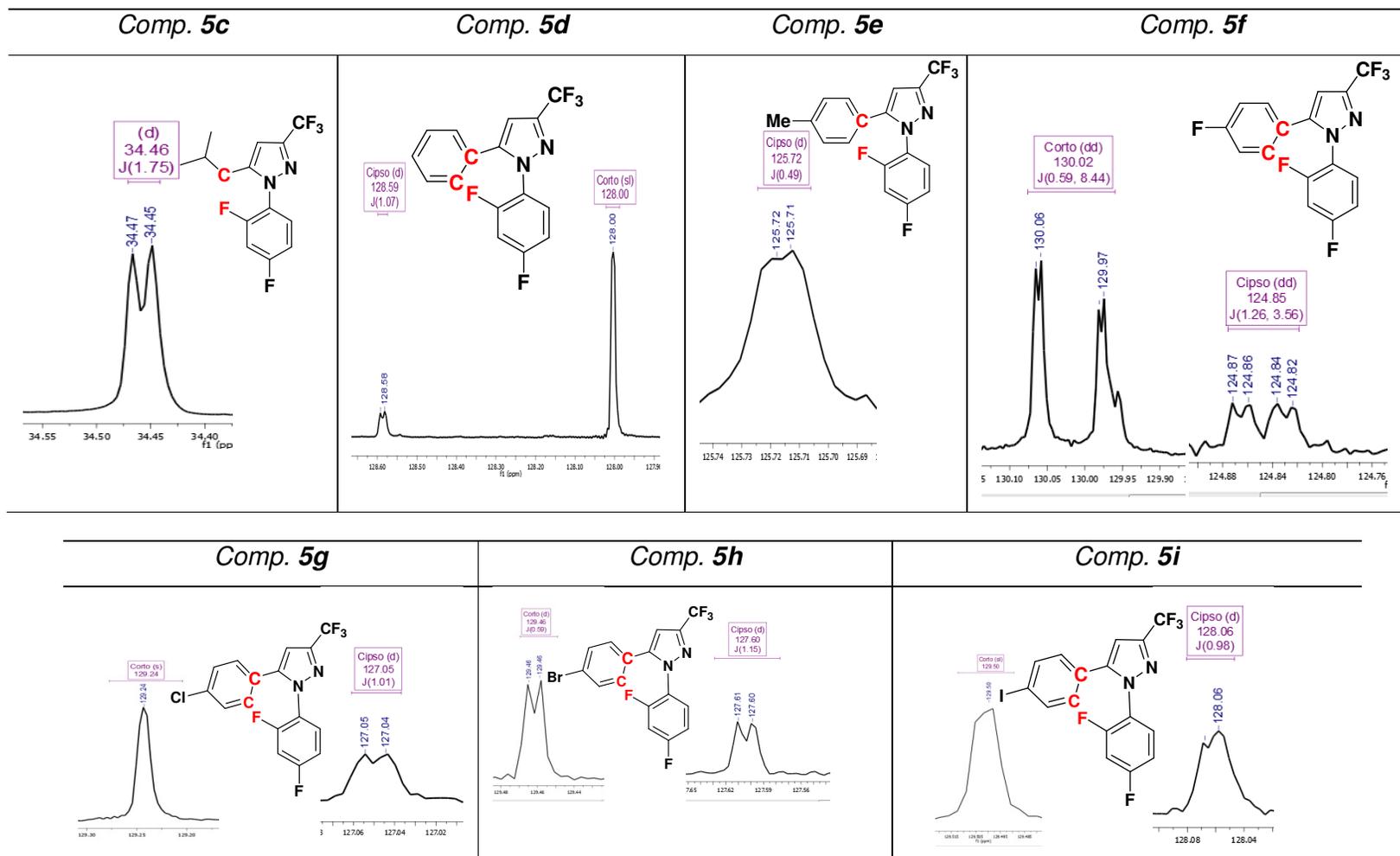


Figura 59 - Ampliação dos espectros de ^{13}C para os compostos **5c-i**, evidenciando o acoplamento através do espaço ^{13}C - ^{19}F

Os compostos **5e**, **5g** e **5i** foram cristalizados através da evaporação lenta de uma mistura de solventes 1:1 de EtOH/CH₂Cl₂ e difratados através de Raios-X. Após a obtenção dos dados de Raios-X (arquivo .cif) foram construídas as superfícies de Hirshfeld para cada um dos compostos, utilizando o programa *Crystal Explorer 3.1*® [Wolff et al., 2012]. Foram selecionados os átomos de carbono *ipso/orto* pertencentes ao anel aromático ligado na posição 5 e o átomo de flúor ligado à posição 2 do anel 2,4-difluorofenila. Através da superfície de Hirshfeld gerada, foi possível observar a interação entre o Carbono *ipso* e o átomo de flúor para o composto **5e**. E, no caso dos compostos **5g** e **5i**, foi possível observar interações entre o *Cipso* e *orto*. Correlacionando o RMN de ¹³C e a superfície de Hirshfeld, foi possível observar que, no caso do composto **5e**, o ¹³C_{*ipso*} apresenta um leve desdobramento na forma de duplete, devido à presença do átomo de flúor e o ¹³C_{*orto*} aparece como um simpleto. A mesma observação pode ser feita na superfície de Hirshfeld, havendo contato somente entre o ¹³C_{*ipso*} e o flúor.

Para os compostos **5g** e **5i**, o espectro de ¹³C apresentou os dois acoplamentos (¹³C_{*ipso*}/¹³C_{*orto*} - ¹⁹F), o mesmo acontece com as superfície de Hirshfeld, havendo contatos entre o ¹³C_{*ipso*} e ¹³C_{*orto*} e o átomo de flúor. As superfícies de Hirshfeld dos compostos **5e**, **5g**, **5i** estão na Tabela 29.

Tabela 29 - Construção da superfície de Hirshfeld levando em consideração as interações ¹³C_{*ipso/orto*}-¹⁹F (*continua*).

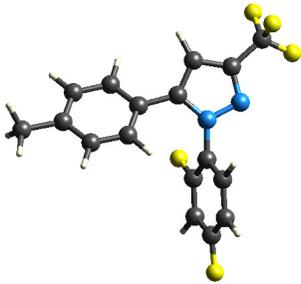
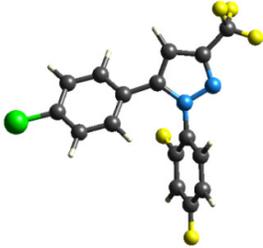
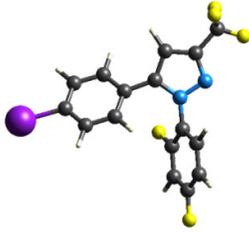
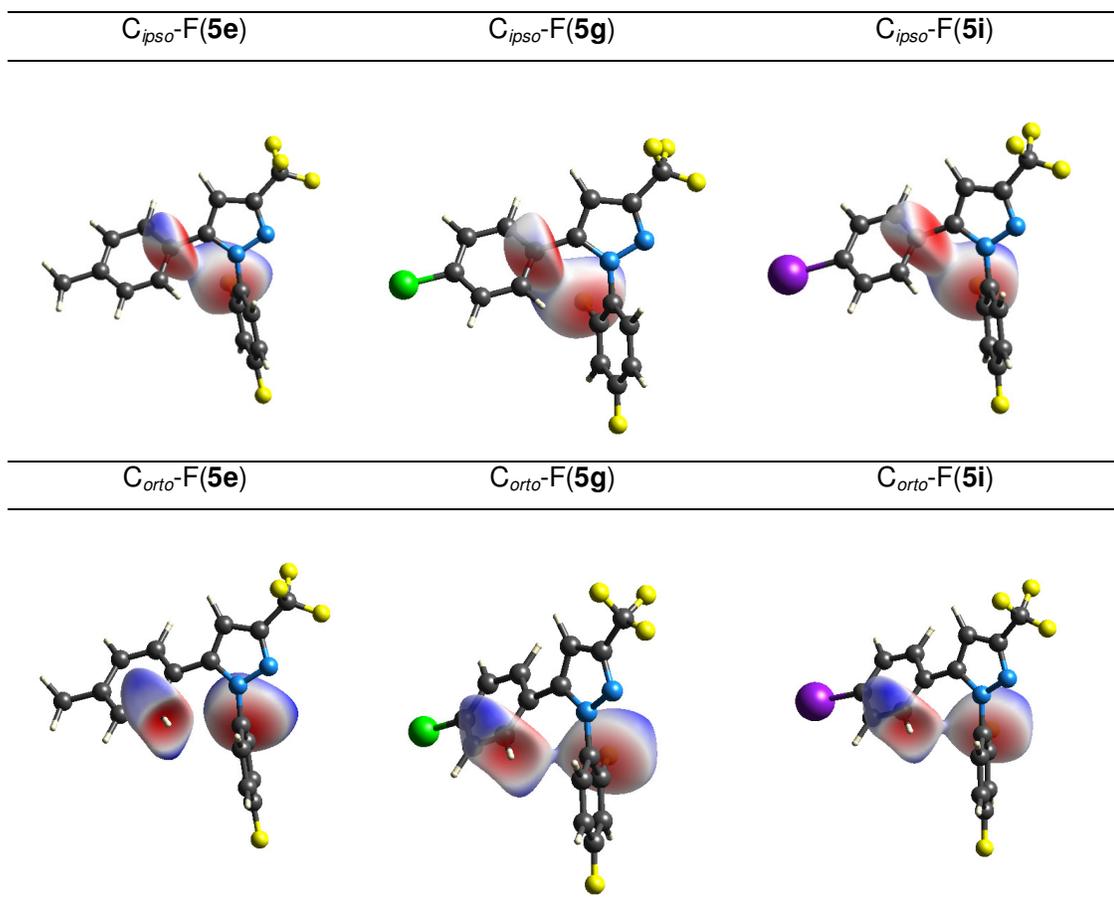
<i>Compostos</i>		
5e	5g	5i
		

Tabela 29 - Construção da superfície de Hirshfeld levando em consideração as interações $^{13}\text{C}_{\text{ipso/orto}}-^{19}\text{F}$ (*Conclusão*).



Interações através do espaço $^{19}\text{F}\text{-}^{19}\text{F}$

Ainda, para a mistura de isômeros (**5a/6a**) foi possível observar a existência de interações homonucleares através do espaço $^{19}\text{F}\text{-}^{19}\text{F}$ em apenas um dos isômeros. Isto foi possível através da realização de experimentos de ^{19}F . Na figura 60, está representado o espectro de ^{19}F para esta mistura de isômeros. É possível observar que o grupo CF_3 pertencente ao isômero *1,5* aparece como um duplete com constante de 4,14 Hz (Ver **ANEXO 2**), devido ao acoplamento através do espaço com o átomo de flúor 12 do anel aromático. Além disso, o CF_3 ligado à posição 3 do anel pirazólico aparece como um simpleto, evidenciando assim a inviabilidade da interação espacial.

Para indicar que o acoplamento observado é realmente entre os dois átomos de flúor e não entre o átomo de flúor e o hidrogênio, foi realizado o experimento de flúor desacoplado de hidrogênio ($^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$) e o mesmo comportamento foi observado, o grupo CF_3 pertencente ao isômero 1,5 aparece como um duplete. A comparação dos espectros de ^{19}F e $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ está desmonstrada na figura 60.

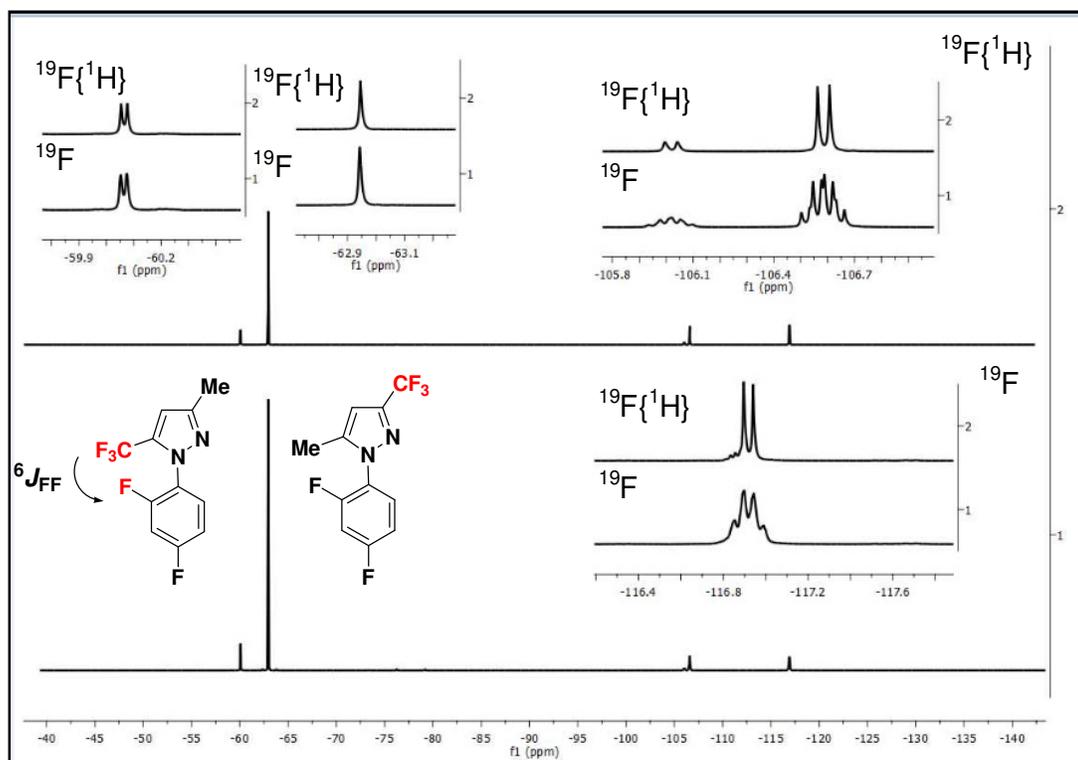


Figura 60 - Espectro de ^{19}F para a mistura de isômeros **5a** (1,3) e **6a** (1,5) (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker Avance 200, utilizando CDCl_3 como solvente)

5.2. Grupo 2 – 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol

Deste grupo, apenas uma molécula foi estudada, o 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol **8a**. Neste caso, foi observada a interação do grupo CF_3 com os dois átomos de flúor presentes nas posições 2/2' do anel fenila. O grupo CF_3 aparece como um tripleto com constante de 5,36 Hz. Isto poderia evidenciar que a livre rotação da ligação N1-C11 faz com que o grupo CF_3 sofra perturbação magnética de ambos os átomos de flúor da posição *orto*.

Esse comportamento pôde ser detectado através do experimento de ^{19}F e de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, o qual indicaria que o acoplamento observado no grupo CF_3 é realmente com os átomos de flúor e não com o hidrogênio H4. Esse acoplamento está representado na figura 61.

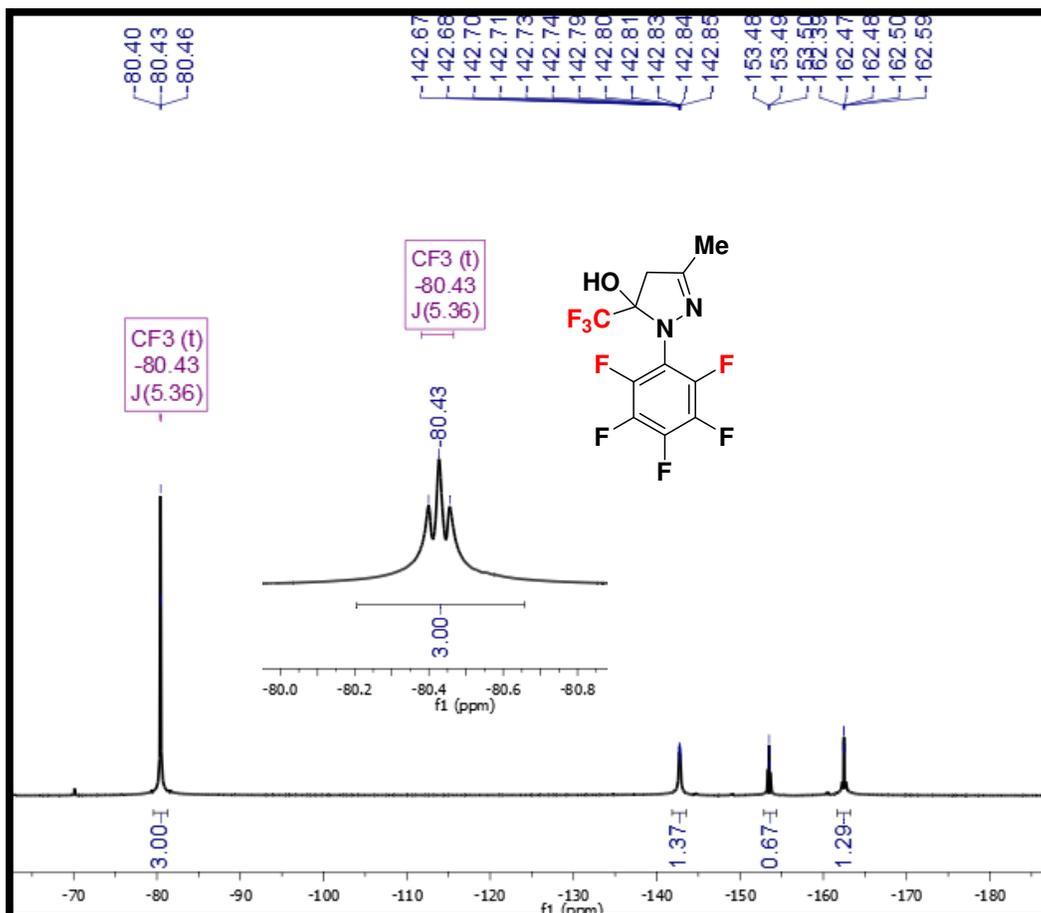


Figura 61 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto **8a**, evidenciando o desdobramento do grupo CF_3 (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker Avance 200, utilizando CDCl_3 como solvente)

5.3. Grupo 3 – pentafluorofenilpirazóis

Neste grupo foram estudados os compostos **9a**, **9d**, **9e**, **9j**. Em todos os casos, o comportamento observado para o grupo CF_3 foi o mesmo que no caso do 4,5-diidropentafluorofenilpirazol **8a**. O sinal referente ao grupo CF_3 aparece como um tripleto com constante de 3,19 Hz. Isto também pode sugerir que a livre rotação da

ligação N1-C11 faz com que o grupo CF_3 sofra perturbação magnética de ambos os átomos de flúor da posição *orto*.

Na figura 62, está demonstrado o espectro para o composto **9a**, evidenciando o CF_3 , e, na Tabela 30, a demonstração do CF_3 para os demais compostos (**9d**, **9e**, **9j**).

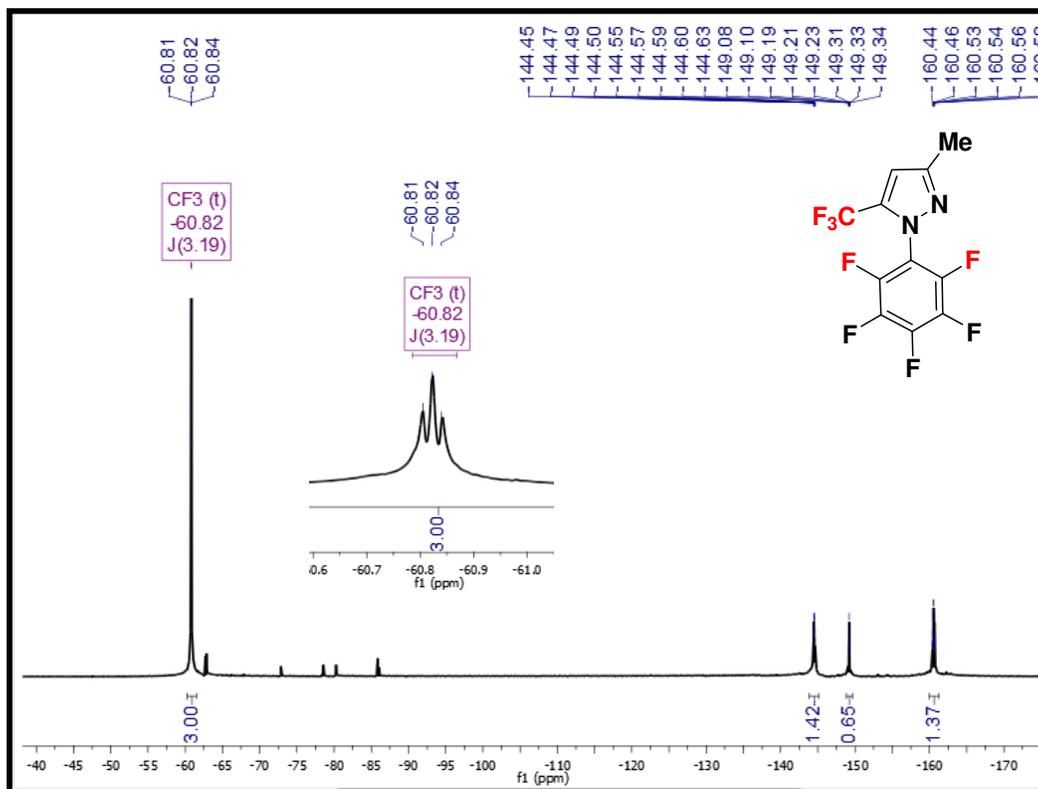
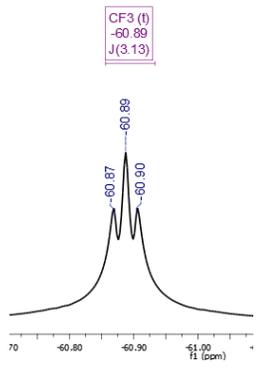
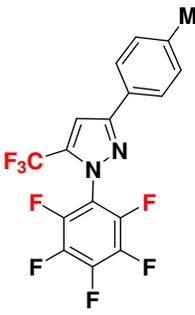
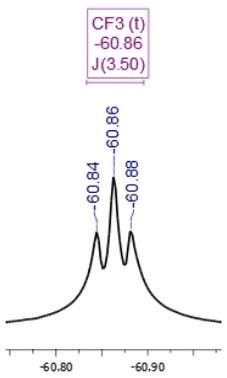
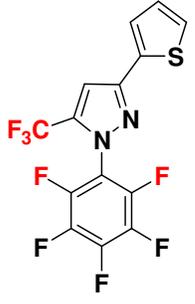
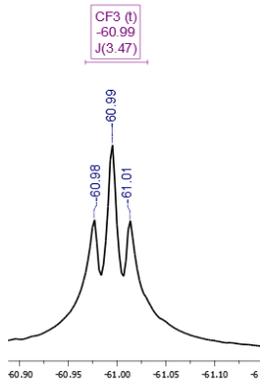


Figura 62 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto **9a**, evidenciando o desdobramento do grupo CF_3 (Espectro registrado a 298 K em um aparelho Bruker Avance 200, utilizando CDCl_3 como solvente)

Tabela 30 - Desdobramento do grupo CF_3 nos compostos **9d**, **9e**, **9j**, presentes nos espectros de ^{19}F .

<i>Estrutura</i>	<i>Desdobramento do CF_3</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Desdobramento do CF_3</i>
			
			

CAPÍTULO SEGUNDO

Neste capítulo será apresentada e discutida a síntese e aplicação de [2]rotaxanos. Essa parte da tese foi realizada durante o doutorado sandwich na Universidad de Murcia (Espanha). Inicialmente será apresentada a numeração e nomenclatura dos reagentes e compostos sintetizados neste trabalho. A seguir será mostrada a síntese, identificação e aplicação dos mesmos na síntese de *MOF*.

1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS

A numeração dos reagentes e dos compostos sintetizados na segunda parte desta tese está apresentada nas figuras 63 e 64. A nomenclatura foi estabelecida de acordo com a IUPAC e está demonstrada nas Tabelas 31 e 32.

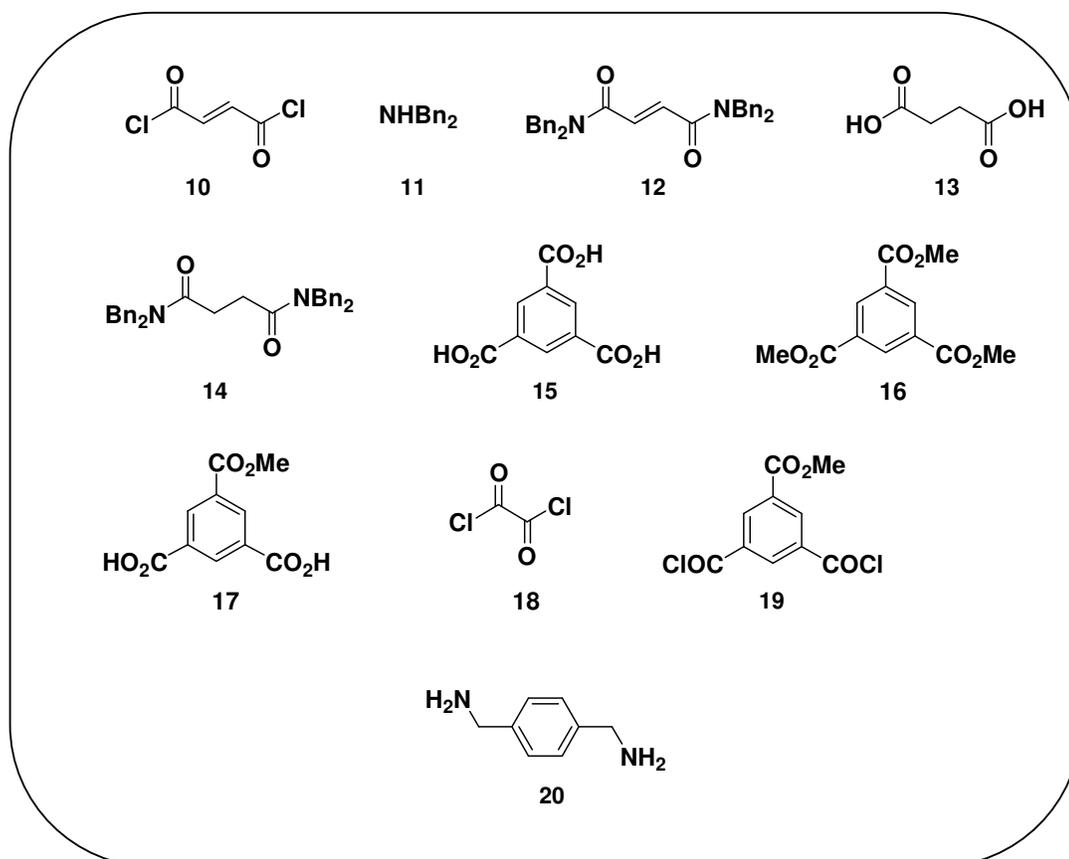


Figura 63 - Numeração dos reagentes utilizados na síntese de [2]rotaxanos

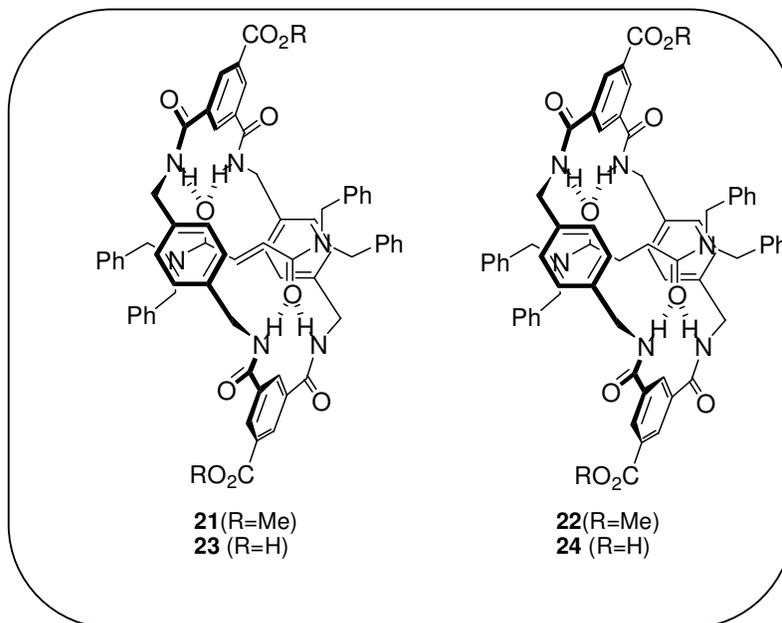
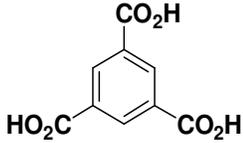
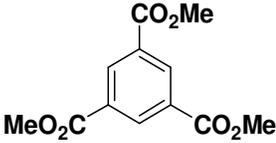
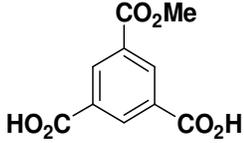
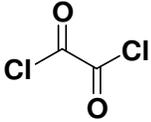
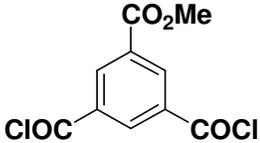
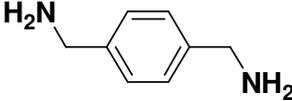


Figura 64 - Numeração dos [2]rotaxanos sintetizados

Tabela 31 - Nomenclatura dos compostos 10-20 (continua).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
10		Cloreto fumárico
11		<i>N,N'</i> -dibenzilamina
12		<i>N,N,N',N'</i> -tetra(benzil)fumaramida
13		Ácido butanodióico
14		<i>N,N,N',N'</i> -tetra(benzil)succinamida

Tabela 31 - Nomenclatura dos compostos 10-20 (*Conclusão*).

15		Ácido trimésico ou Ácido benzeno-1,3,5-tricarboxílico
16		Benzeno-1,3,5-tricarboxilato de trimetila
17		Ácido 5-(metoxycarbonil) isoftálico
18		Cloreto de oxalila
19		3,5-Diclorocarbonil benzoato de metila ou 1-Benzoato de metila 3,5-dicloreto de benzoíla
20		4-(aminometil)-fenilmetanamina

A nomenclatura de moléculas mecanicamente interligadas ([2]rotaxanos) segue a regra descrita por *Yerin e col.* [Vohlídal et al., 2012, p. 2135] e é definida por (i) número de componentes sub-moleculares entre colchetes; (ii) nomenclatura do filamento linear, entre colchetes, seguido pela palavra *rotaxa* e, (iii) nomenclatura do macrociclo, também entre colchetes (Figura 65).

[N] + [nome do filamento linear] -rotaxa-[nome do macrociclo]

Abaixo, está exemplificada a nomenclatura do composto **21**.

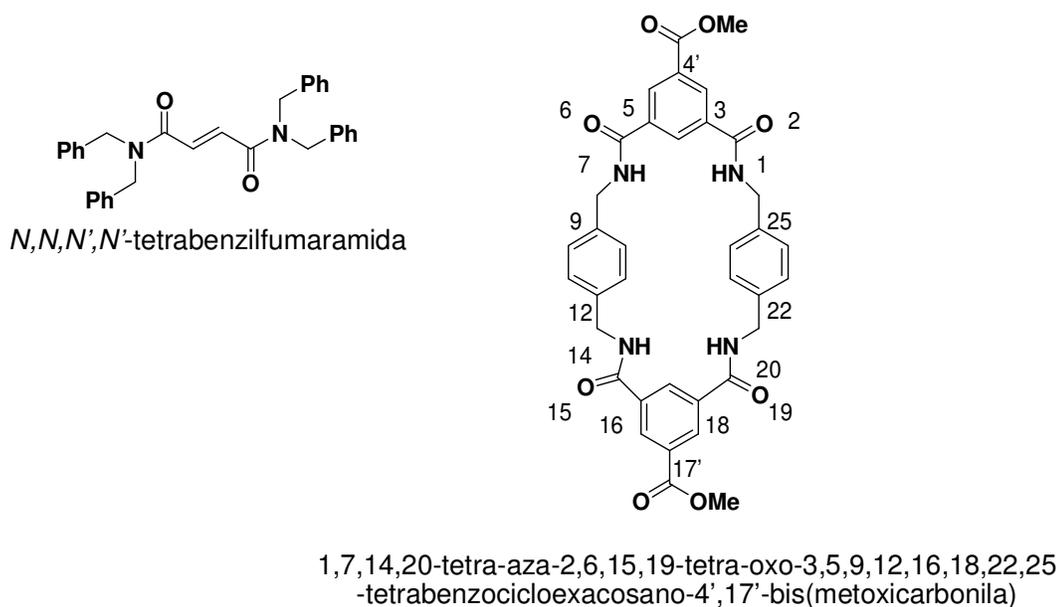
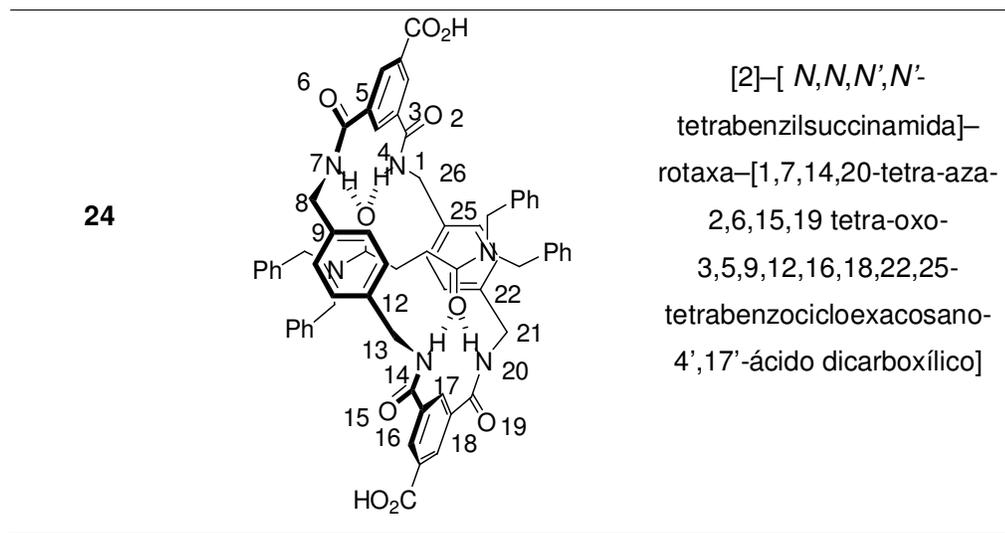


Figura 65 - Nomenclatura das partes que compõem o Rotaxano **21**

Portanto, seguindo-se a regra, a nomenclatura do composto **21** é: [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)]. Na Tabela 33, está demonstrada a nomenclatura dos [2]rotaxanos sintetizados nesta tese.

Tabela 32 - Nomenclatura dos [2]rotaxanos **21-24** (*continua*).

<i>Composto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Nomenclatura</i>
21		<p>[2]-[<i>N,N,N',N'</i>- tetrabenzilfumaramida]- rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza- 2,6,15,19 tetra-oxo- 3,5,9,12,16,18,22,25- tetrabenzocicloexacosano- 4',17'-bis(metoxicarbonila)]</p>
22		<p>[2]-[<i>N,N,N',N'</i>- tetrabenzilsuccinamida]- rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza- 2,6,15,19 tetra-oxo- 3,5,9,12,16,18,22,25- tetrabenzocicloexacosano- 4',17'- bis(metoxicarbonila)]</p>
23		<p>[2]-[<i>N,N,N',N'</i>- tetrabenzilfumaramida]- rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza- 2,6,15,19 tetra-oxo- 3,5,9,12,16,18,22,25- tetrabenzocicloexacosano- 4',17'-ácido dicarboxílico]</p>

Tabela 32 - Nomenclatura dos [2]rotaxanos **21-24** (*Conclusão*).

2. SÍNTESE DE [2]ROTAXANOS

Este trabalho foi direcionado para se obterem modelos de [2]rotaxanos com algumas características estruturais específicas, tais como:

(i) O uso de grupos benzila nas extremidades do filamento linear de um modelo de butanodiamida do tipo $[(\text{Bn})_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{Bn})_2]$ e ainda, fumaramida do tipo $[(\text{Bn})_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{Bn})_2]$ e,

(ii) Variações na estrutura dos anéis aromáticos presente no macrociclo (no grupo isoftaloila), tais como grupos ésteres e ácidos carboxílicos. Essas variações estruturais foram planejadas e direcionadas para a aplicação dessas moléculas na construção de *MOFs* (***Metal Organic Framework***). Trabalhos presentes na literatura utilizam rotaxanos para a construção de *MOFs*, entretanto, na sua maioria, os grupamentos ligantes, responsáveis pela geração dos compostos, estão presentes no filamento linear [Hoffart e Loeb, 2005, p. 901], e somente em um dos casos, o ligante esteve presente no macrociclo [Mercer et al., 2011, p. 896]. Baseado-se nesse fato, as motivações para a realização dessas variações estruturais foram:

(i) Introduzir grupos benzilas nas extremidades do filamento linear, uma vez que compostos aromáticos facilitarão a obtenção de cristais;

(ii) Introduzir pontos de conectividade no macrociclo. O emprego de grupos ésteres permite a introdução de novos grupos funcionais nas posições extremas do

macrociclo, em particular de ácidos carboxílicos. Com a introdução desses grupos funcionais, os novos [2]rotaxanos podem ser incorporados na construção de redes metalo-orgânicos, úteis na química de materiais.

Para um melhor entendimento, na figura 66 estão apresentadas as sub-unidades constituintes do [2]rotaxano **21** e as suas identificações utilizando letras.

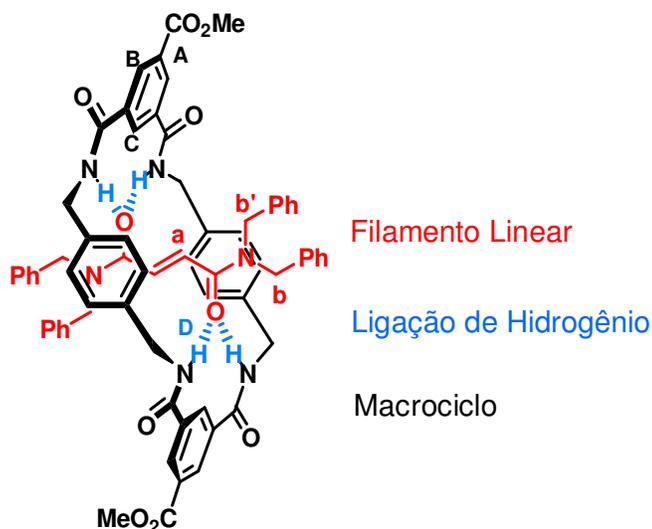


Figura 66. Exemplo das sub-unidades do [2]rotaxano **21**

Como mencionado anteriormente, o [2]Rotaxano é constituído por duas sub-unidades: (i) o filamento linear e (ii) o macrociclo. Para isso, antes de se realizarem as sínteses dos novos compostos mecanicamente interligados foi necessária a preparação de filamentos lineares, os quais foram então utilizados como moldes para a formação do macrociclo ao redor, dando-se origem ao composto mecanicamente interligado. Assim, foi realizada a síntese de *N,N,N',N'*-tetra(benzil)fumaramida **12** e *N,N,N',N'*-tetra(benzil)succinamida **14**, como apresentado no item 2.1. Foi ainda necessária a preparação do cloreto derivado do ácido isoftálico, que apresenta a função éster na posição 4, conforme demonstrado no item 2.2.

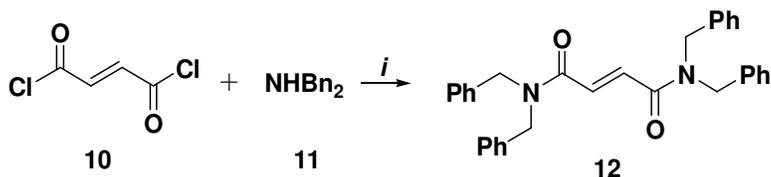
2.1. Preparação do filamento linear

Para a preparação dos [2]rotaxanos **21-24**, inicialmente foi realizada a síntese dos filamentos lineares *N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida **12** e *N,N,N',N'*-

tetrabenzilsuccinamida **14**, como apresentado nos itens 2.1.1 e 2.1.2, respectivamente.

2.1.1. Síntese de *N,N,N,N*-tetrabenzilfumaramida

A síntese do filamento linear **12** foi realizada em uma etapa de reação, utilizado-se o cloreto fumárico **10** e dibenzilamina **11**, trietilamina e clorofórmio como solvente. O composto foi obtido através de uma reação de substituição na carbonila com duas unidades de *N,N'*-dibenzilamina. O composto desejado foi obtido com 67 % de rendimento (**Esquema 14**). As proporções dos reagentes utilizados para as sínteses estão presentes na parte experimental da tese.



i: Et_3N , CHCl_3 , 16h, ta (67 %)

Esquema 14

2.1.2. Síntese de *N,N,N,N*-tetrabenzilsuccinamida e mecanismo

A síntese do filamento linear **14** foi realizada em uma etapa de reação, utilizado-se o ácido succínico **13** e dibenzilamina **11**, na presença de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carboxi-diimida (EDCI) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP). O composto **14** foi obtido com 76 % de rendimento (**Esquema 15**). A utilização em conjunto do EDCI/DMAP atuam como agente ativante do ácido carboxílico, tornando o grupo OH bom grupo abandonador, conforme demonstrado através do mecanismo apresentado no **Esquema 16**. As proporções dos reagentes utilizados para as sínteses estão presentes na parte experimental da tese.

Tabela 33 - Tabela de dados de RMN de ^1H para os compostos **12** e **14**.

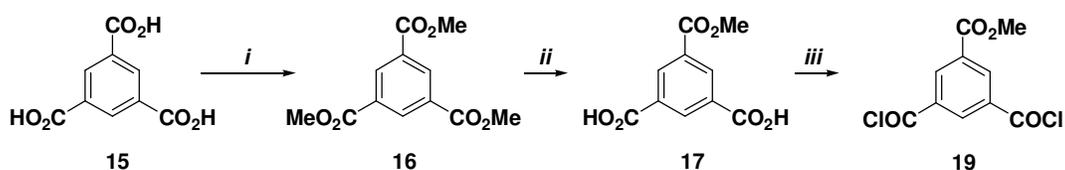
Comp.	RMN ^1H	Rend. (%)
12 ^a	4,55 (s, 4H, $\text{CH}_2_{\text{antiC=O}}$), 4,61 (s, 4H, $\text{CH}_2_{\text{synC=O}}$), 7,10-7,32 (m, 20H, HAr), 7,54 (s, 2H, CH)	67
14 ^b	2,87 (s, 4 H, CH_2), 4,56 (s, 4H, $\text{CH}_2_{\text{antiC=O}}$), 4,64 (s, 4H, $\text{CH}_2_{\text{synC=O}}$), 7,19-7,36 (20H Ar)	76

^aEspectro registrado em equipamento Bruker DPX 300 MHz. ^bEspectro registrado em equipamento Bruker DPX 200. ^{a,b}Espectros obtidos em CDCl_3 a 298K. O deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como referência.

2.2. Preparação do cloreto derivado do ácido isoftálico

2.2.1. Síntese do 3,5-bis(clorocarbonil)benzoato de metila

A síntese do cloreto derivado do ácido isoftálico foi obtida em três etapas de reação, conforme mostrado no **Esquema 17**: (i) a reação de esterificação do ácido trimésico em meio ácido; (ii) a reação de hidrólise em meio básico de duas porções ésteres; e, por último, (iii) a reação para a síntese do cloreto ácido, utilizando cloreto de oxalila, como agente doador de cloreto. Estas etapas de reação estão descritas no **Esquema 17**. Os compostos **16**, **17** e **19** foram obtidos com 85, 71 e 43 % de rendimento, respectivamente. As proporções dos reagentes utilizados para as sínteses estão presentes na parte experimental da tese.



i: MeOH, H_2SO_4 , 65 °C, 24h (85 %)

ii: MeOH, NaOH, 85 °C, 12h (71 %)

iii: **18**: $(\text{COCl})_2$, DMF, DCM, 40 °C, 16h (43 %)

Esquema 17

Os compostos **16**, **17** e **19** apresentaram sinais característicos de RMN de ^1H conforme descrito na literatura [Marchand et al., 1993, p. 8761; Rossmann et al., 2008,

p. 1120]. Na Tabela 34 estão descritos os deslocamentos químicos de hidrogênio e o rendimento da reação para os compostos **16**, **17** e **19**.

Tabela 34 - Dados de RMN para os compostos **16**, **17** e **19**.

<i>Comp.</i>	<i>RMN ¹H</i>	<i>Rend. (%)</i>
16^a	3,96 (s, 9H, OCH ₃), 8,81 (s, 3H, Ar)	85
17^b	3,88 (s, 3H, OCH ₃), 8,55-8,59 (m, 3H, Ar), 13.54 (br, s, 2OH)	71
19^c	4,02 (s, 3H, OCH ₃), 8,92-8,96 (m, 3H, Ar)	43

^aEspectro registrado em CDCl₃, utilizando equipamento Bruker DPX 400 MHz. ^bEspectro registrado em DMSO, utilizando equipamento Bruker DPX 300 MHz. ^cEspectro registrado em CDCl₃, utilizando equipamento Bruker DPX 400 MHz. ^{a,b,c}O deslocamento químico é dado em ppm, utilizando TMS (tetrametilsilano) como referência interna.

2.3. Síntese dos [2]rotaxanos 21-24

Todos os [2]rotaxanos planejados neste trabalho são inéditos e visam a aplicação na síntese de *MOFs*. O processo de síntese para a formação dos [2]rotaxanos utilizado neste trabalho, é chamado de método *clipping*, no qual a reação ocorre com a formação do macrociclo ao redor do filamento linear (molde).

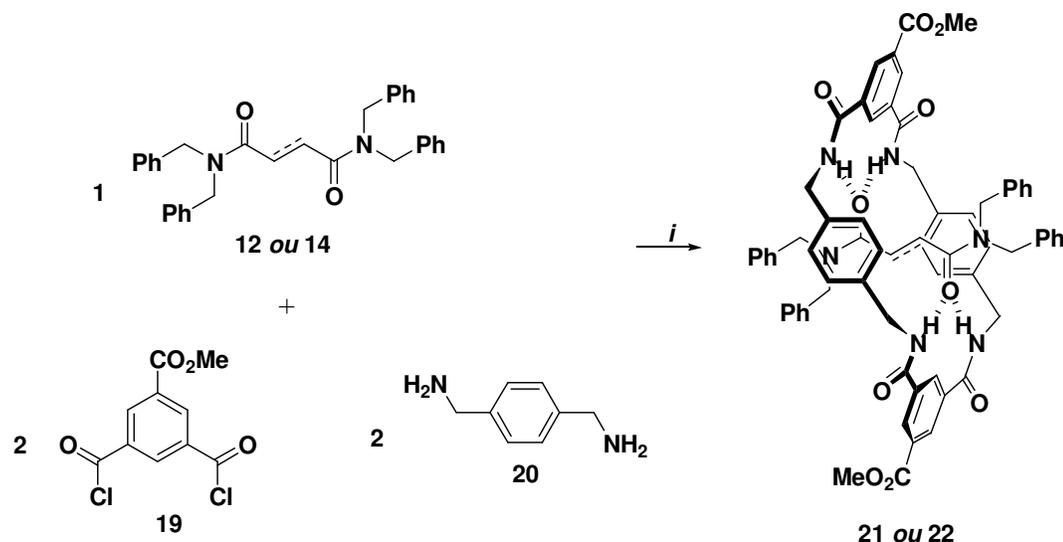
2.3.1. Síntese dos [2]rotaxanos 21 e 22

A reação para a síntese do [2]rotaxanos é multicomponente, onde estão presentes duas unidades dos compostos **19**, de duas unidades de 4-xilenodiamina **20** e de uma unidade do filamento linear (**12** ou **14**). Para a obtenção dos [2]rotaxanos **21** e **22** foi adicionada simultaneamente e lentamente as soluções do compostos **19** em CHCl₃ e de outra de 4-xilenodiamina **20** também em CHCl₃ sobre uma solução composta do filamento linear derivado da fumaramida **12** ou da succinamida **14** e trietilamina em CHCl₃ (**Esquema 18**). Os [2]rotaxanos **21** e **22** foram obtidos com rendimentos de 17 e 9%, respectivamente.

Essa diferença de rendimentos pode ser entendida, levando em consideração a presença de simples ou dupla ligação no filamento linear. Nota-se que o rendimento é maior utilizando o molde derivado da fumaramida (presença de dupla) em comparação ao derivado da succinamida (presença de simples ligação).

Provavelmente a maior rigidez da configuração da dupla ligação no filamento linear da fumaramida favorece a pré-organização do sistema durante o *clipping* do macrociclo ao redor do filamento linear, levando então a um aumento do rendimento da reação [Berna et al., 2010, p. 10741].

As proporções de reagentes utilizados e mais detalhes da metodologia sintética estão descritos na parte experimental desta tese.



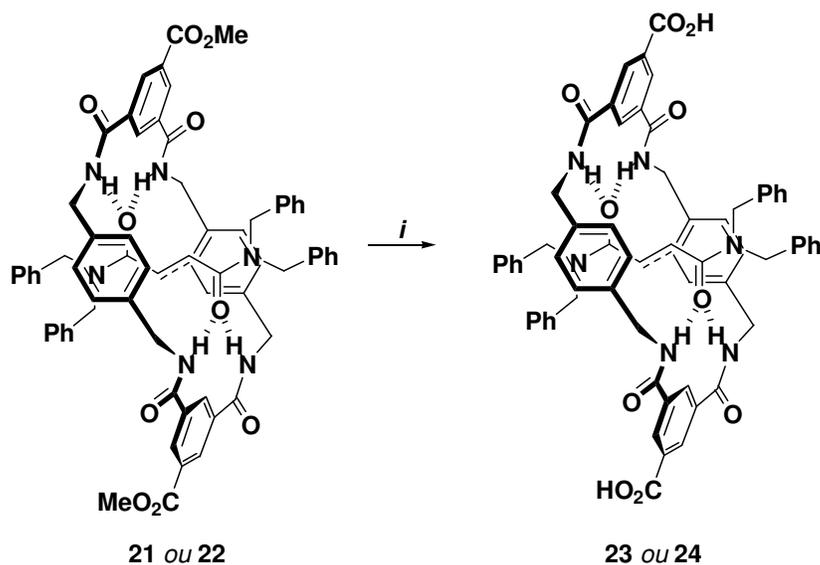
$i = \text{Et}_3\text{N}$, CHCl_3 atm de N_2 , 16 h, 25°C (**21**, 17 %; **22**, 9 %)

Esquema 18

2.3.2. Síntese dos [2]rotaxanos **23** e **24**

Como mencionado anteriormente, o objetivo específico para a síntese dessas macromoléculas é o emprego de [2]rotaxanos em redes de metalo-orgânicas (MOFs). Assim, para a obtenção de [2]rotaxanos com grupos ácidos, foi realizada a reação de hidrólise dos grupos ésteres que estão presentes no macrociclo dos [2]rotaxanos **21** e **22**.

A reação de hidrólise ocorreu na presença de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 1M e EtOH, conforme apresentado no **Esquema 19**. Os [2]rotaxanos **23** e **24** foram obtidos com 65 e 35 % de rendimento, respectivamente. As proporções dos reagentes utilizados para as sínteses e detalhes experimentais estão presentes na parte experimental desta tese.



i: NaOH_{aq.} 1M, EtOH, 65 °C, 16h (**23**, 35 %; **24**, 65 %)

Esquema 19

3. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS [2]ROTAXANOS

3.1. Ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C

Para analisar a natureza interligada do filamento linear com o macrociclo, foi realizado um estudo comparativo por RMN de ^1H do filamento linear e dos [2]rotaxanos **21** e **22**. Além disso, para completa elucidação das estruturas sintetizadas foram realizados experimentos de ^{13}C e de correlação do tipo COSY ^1H - ^1H e HMQC ^1H - ^{13}C .

Na figura 67 é apresentada a comparação entre os espectros de RMN de ^1H do filamento linear **12** (a) e do [2]Rotaxano **21** (b) e na figura 68, a comparação entre os espectros de RMN de ^1H do filamento linear **14** (a) e do [2]rotaxano **22** (b). O estudo comparativo dos espectros de RMN ^1H evidencia as principais mudanças de deslocamento químico em relação ao filamento linear e, ainda, os sinais referentes ao macrociclo.

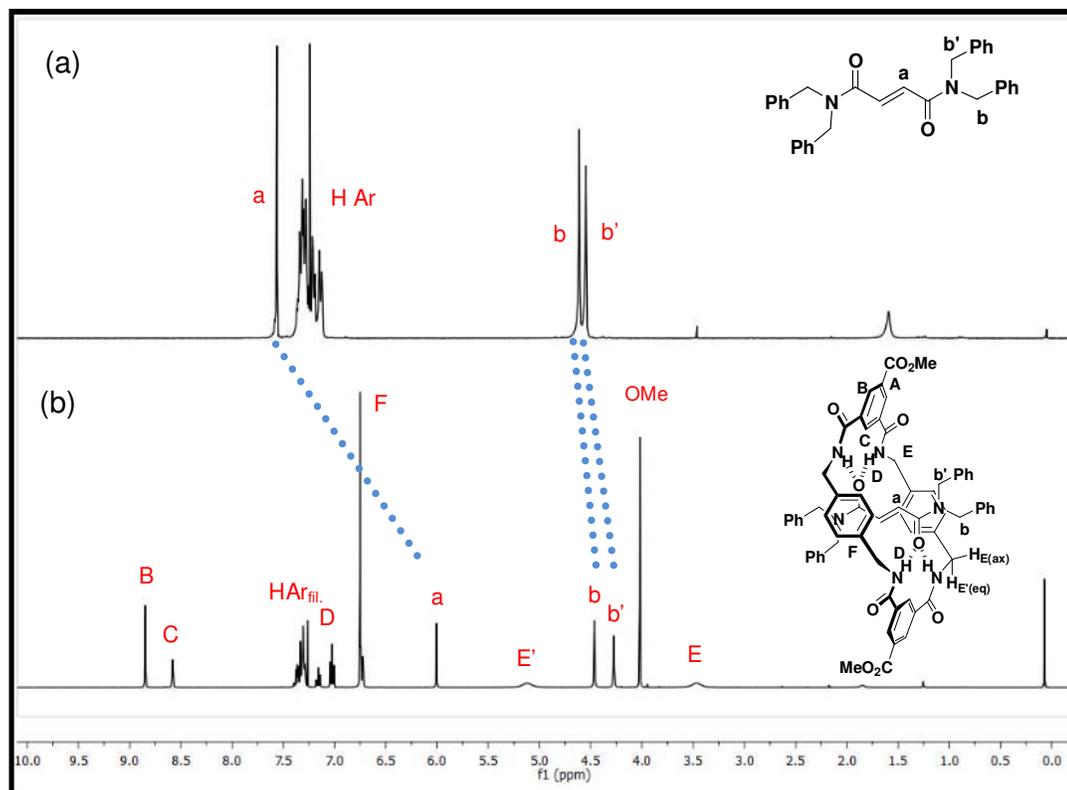


Figura 67 - Comparação dos espectros de hidrogênio do filamento linear **12** (a) e [2]rotaxano **21** (b) (Espectros registrados a 298 K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl₃ como solvente e TMS como referência)

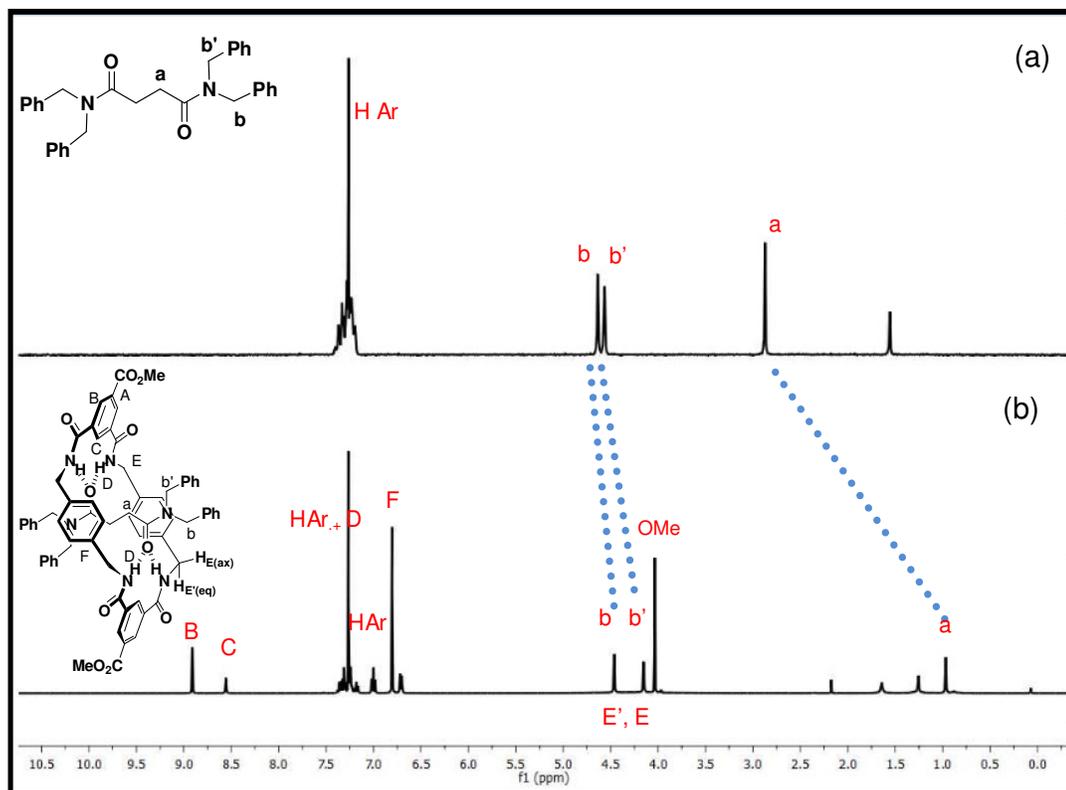


Figura 68 - Comparação dos espectros de hidrogênio do filamento linear **14** (a) [2]Rotaxano **22** (b) (Espectros registrados a 298 K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl₃ como solvente e TMS como referência)

Através da comparação dos espectros de RMN de hidrogênio entre os filamentos lineares **12** e **14** e os [2]rotaxano **21** e **22** (figuras 67 e 68) foi possível observar mudanças significativas de deslocamentos químicos do filamento linear sem a presença do macrociclo invólucro e com o macrociclo ([2]rotaxano), como descritas abaixo:

(i) Deslocamento dos hidrogênios vinílicos \underline{a} do filamento linear são blindados de 7,54 para 5,94 ppm para o [2]rotaxano **21** e dos hidrogênios metilênicos \underline{a} passam de 2,87 para 0,97 ppm para o [2]Rotaxano **22**. Esse efeito de blindagem pode ser atribuído ao cone de blindagem exercido pelos anéis aromáticos das fenilas do macrociclo sobre os *Ha*.

(ii) Deslocamento dos hidrogênios metilênicos b e b' dos filamentos lineares para menores valores de δ , de 4,55 a 4,21 ppm para os $H_{b'}$ e ainda, de 4,61 a 4,40 ppm para os H_b no caso do [2]Rotaxano **21**, e, ainda, de 4,56 a 4,15 ppm para os $H_{b'}$ e de 4,64 a 4,46 ppm para os H_b , no caso do [2]Rotaxano **22**. Este efeito é atribuído também ao cone de blindagem exercido pelos anéis aromáticos das fenilas do macrociclo sobre os H_b e $H_{b'}$.

(iii) Aparecimento dos sinais B , C , D , E e F , referentes ao hidrogênios do macrociclo;

(iv) Os [2]rotaxanos apresentam uma característica bastante peculiar. O macrociclo pode adotar a co-conformação de cadeira em relação ao filamento linear. Essa co-conformação seria a geometria ótima para a formação da ligação de hidrogênio bifurcada entre o macrociclo e o filamento linear [Simpkins et al., 2013, p. 5010]. Como mencionado anteriormente, o macrociclo e o filamento linear estão em movimentos de rotação de um componente em relação ao outro. Esse movimento de rotação faz com que aconteça um processo de dinâmica cadeira-cadeira. Esse processo pode ser visualizado a partir do espectro de RMN ^1H enfatizando os sinais dos hidrogênios metilênicos H_E e $H_{E'}$. A temperatura e a facilidade com que este macrociclo pode girar ao redor do filamento linear afetam o perfil dos sinais desses hidrogênios.

Os sinais referentes a esses hidrogênios aparecem como simpletos alargados, em 3,40 ppm (E) e 5,05 ppm (E') no caso do [2]Rotaxano **21**. Entretanto, para o [2]rotaxano **22**, os sinais referentes a esses hidrogênios aparecem como multipletos alargados (3,60-4,80 ppm), o que sugere, à que temperatura de 298 K, os dois sinais coalescem, originando a média de deslocamento químico de 4,45 ppm para esses dois hidrogênios. O espectro do [2]rotaxano **22**, com as integrais e a expansão dos sinais H_E e $H_{E'}$, está apresentado na figura 69. Provavelmente, o [2]rotaxano **22**, derivado da succinamida (ligação simples) e portanto, sistema menos rígido, favorece a velocidade de giro do macrociclo ao redor do filamento linear aumentando a dinâmica molecular, e assim não é possível distinguir, por RMN ^1H , o H_E e $H_{E'}$. No espectro de RMN ^1H é possível observar a média dos deslocamentos

químicos destes hidrogênios. Caso similar a este está publicado na literatura [Berna et al., 2012, p. 5677].

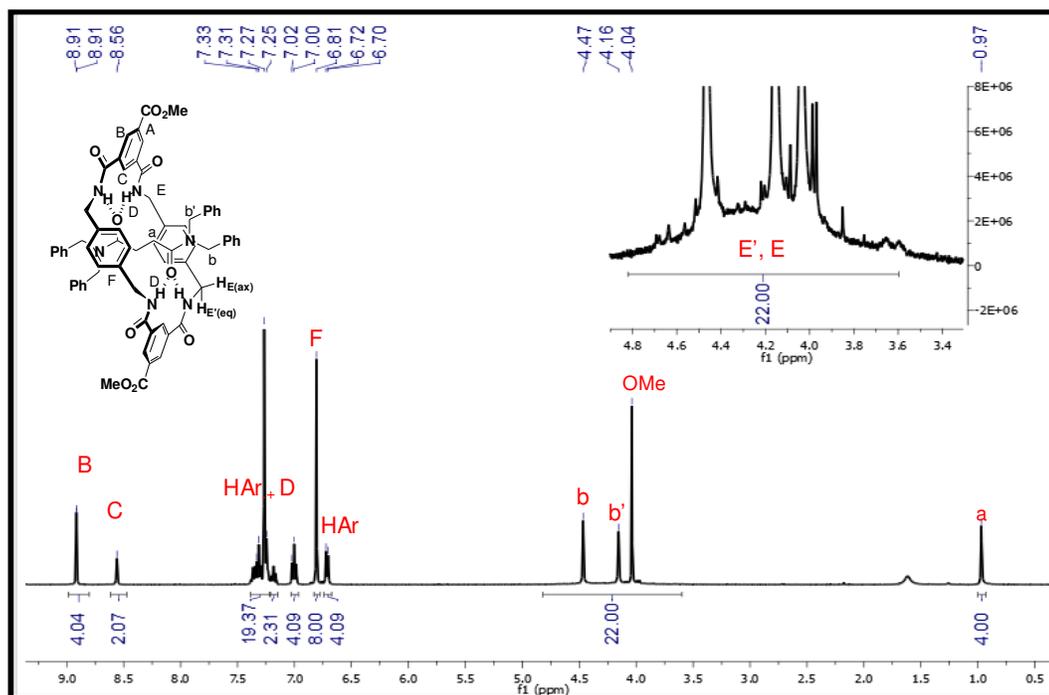


Figura 69 - Espectro do [2]rotaxano **22**, evidenciando a expansão dos H_E e $H_{E'}$ (Espectros registrados a 298 K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

Para se determinarem os carbonos dos [2]rotaxanos **21** e **22**, foram realizados experimentos bidimensionais HMQC ^1H - ^{13}C . Na figura 70 está representada a expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C para o composto **21**. Através deste espectro foi possível observar que o carbono ligado aos hidrogênios E'/E apresenta deslocamento químico em torno de 43/44 ppm e que os carbonos b/b' do filamento linear aparecem em torno de 52-53 ppm.

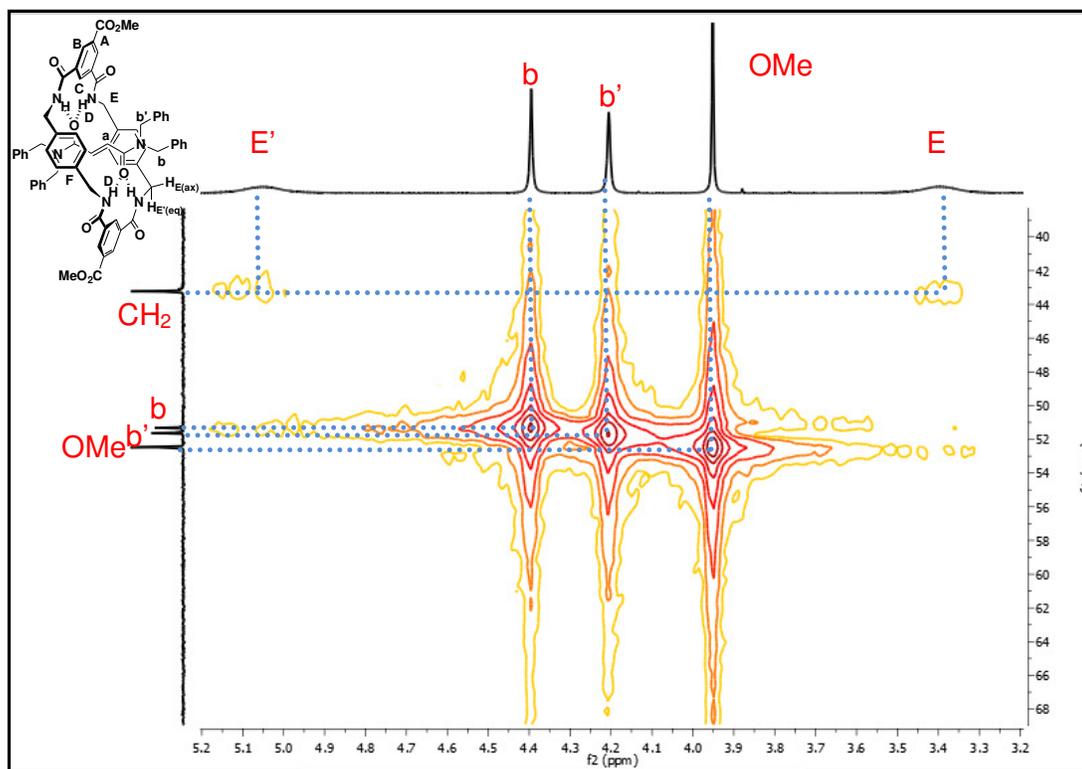


Figura 70 - Expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do [2]rotaxano **21**. (Espectros registrados a 298 K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referência)

No caso dos [2]rotaxanos **23** e **24**, os sinais referentes aos hidrogênios e carbonos são bastante similares aos [2]rotaxanos **21** e **22**, entretanto uma diferença significativa deve ser levada em consideração: os sinais dos hidrogênios *E* e *E'*, apresentam-se como um duplete (devido ao acoplamento com o *NH*) e coalescidos, ou seja, o sinal que é observado no espectro corresponde à média de deslocamentos químicos do *E/E'* (figura 71).

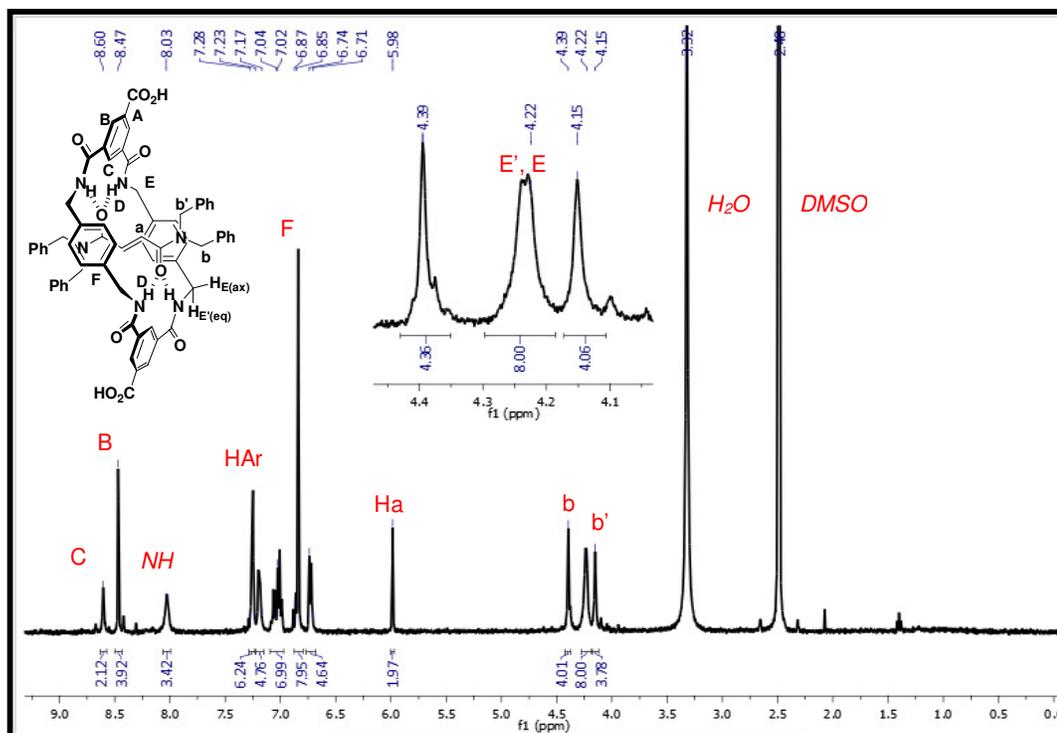


Figura 71 - Espectro do [2]rotaxano **23**, evidenciando a expansão dos H_E e $H_{E'}$ (Espectro registrado a 333K em um aparelho BRUKER Avance 400, utilizando DMSO como solvente e TMS como referência)

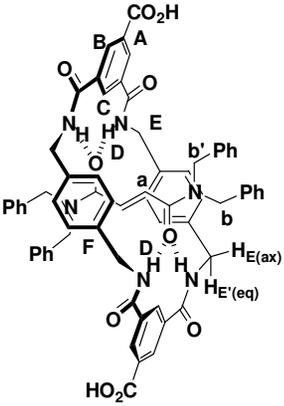
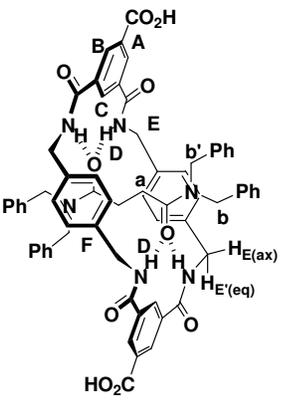
Os deslocamentos químicos de ^{13}C para os [2]rotaxanos são condizentes com a estrutura proposta. As carbonilas referentes aos filamentos lineares e ao macrociclos aparecem na faixa de 165,1 a 174,5 ppm. Além disso, os carbonos a da porção succinamida, entra em ressonância em 28,9 ppm, e no caso da fumaramida na faixa de 127,7-130,7ppm.

Na Tabela 35 estão descritos os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C dos [2]rotaxanos **21-24**.

Tabela 35 - Dados de deslocamentos químicos para os produtos **21-24** (*continua*).

Comp.	Estrutura	RMN^1H (δ)				$RMN^{13}C$ (δ)			
21^a		OMe	3,95 (s, 6H)	a	5,94 (s, 2H)	OMe	53,4 (s)	b	49,5 (s)
		B	8,78 (d, 4H)	b'	4,21 (s, 4H)	A	129,4;	b'	50,6 (s)
		C	8,51 (t, 2H)	b	4,40 (s, 4H)	B	134,7	Ph	126,4; 129,9; 132,7; 133,9;
		D	7,22-7,27 (m)	Ph	6,67 (d, 4H)	C	126,6 (s)	Ph	134,9; 136,3; 138,6
		E' _{ax}	4,90-5,23 (m, 4H)		6,95 (t, 4H)	E/E'	43,2 (s)	C=O éster	165,1 (s)
		E _{eq}	3,26-3,55 (m, 4H)		7,16 (tt, 2H)	F	129,7 (s)	C=O _{fil}	166,7 (s)
		F	6,67 (s, 8H)		7,09-7,27 (m, 10H)	a	130,7 (s)	C=O _{mac}	166,8 (s)
22^a		OMe	4,03 (s, 6H)	b'	4,15 (s, 4H)	OMe	53,4	b	51,1 (s)
		B	8,91 (d, 4H)	b	4,46 (s, 4H)	A	129,5	b'	52,3 (s)
		C	8,56 (t, 2H)	Ph	6,71 (d, 4H)	B	134,1	Ph	126,3; 129,2; 130,2; 132,7
		D	7,23-7,78 (m, 4H)		7,00 (t, 4H)	C	126,7	Ph	134,7; 135,3; 137,2
		E _{eq} /E _{ax}	4,03-4,46 (m, 8H)		7,18 (tt, 2H)	E/E'	44,0	C=O éster	165,1 (s)
		F	6,80 (s, 8H)		7,23-7,78 (m, 10H)	F	129,9	C=O _{mac}	166,7 (s)
		a	0,97 (s, 4H)			a	28,9	C=O _{fil}	174,5 (s)

Tabela 35 - Dados de deslocamentos químicos para os produtos **21-24** (*Conclusão*)

23^b		B	8,47 (d, 4H)	b'	4,15 (s, 4H)	A	130,7	b	49,5 (s)
		C	8,60 (s, 2H)	b	4,39 (s, 4H)	B	133,5	b'	50,6 (s)
		D	8,03 (s, 4H)	Ph	6,72 (d, 4H)	C	129,3 (s)	Ph	125,7; 126,8; 127,1; 127,8
		E _{eq} /E _{ax}	4,23 (m, 8H)		6,99-7,08 (m, 7H)	E/E'	42,3 (s)	Ph	127,9; 134,7; 135,8; 136,9
		F	6,84 (s, 8H)		7,17-7,28 (m, 10H)	F	128,6 (s)	C=O _{ác}	165,8 (s)
		a	5,98 (s, 2H)			a	127,7 (s)	C=O _{fil}	163,4 (s)
							C=O _{mac}	164,9 (s)	
24^b		B	8,51 (d, ⁴ J 1, 4H)	b'	4,05 (s, 4H)	A	129,9	b	51,1 (s)
		C	8,57 (t, ⁴ J 1, 2H)	b	4,34 (s, 4H)	B	132,5	b'	52,3 (s)
		D	8,10 (t, ³ J 5, 4H)	Ph	6,72 (d, 4H)	C	128,4 (s)	Ph	128,5; 128,6; 129,1; 129,9
		E _{eq} /E _{ax}	4,25 (d, (t, ³ J 5, 8H)		7,03-7,15 (m, 12H)	E/E'	44,3 (s)	Ph	130,0; 135,6; 137,0; 139,0
		F	6,89 (s, 8H)		7,24-7,26 (m, 6H)	F	129,5 (s)	C=O _{ácido}	167,6 (s)
		a	1,18 (s, 4H)			a	28,9	C=O _{fil}	173,8 (s)
							C=O _{mac}	165,5 (s)	

s espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro BRUKER Avance-400 (400,13 MHz para ¹H e 100,62 MHz para ¹³C). ^aEspectros registrados em CDCl₃ como solvente a 298K de temperatura para os compostos **21** e **22**; ^bEspectros registrados em DMSO como solvente a 333K de temperatura para os compostos **23** e **24**.

3.2. Espectrometria de massas e pontos de fusão

Os [2]rotaxanos sintetizados neste trabalho foram analisados por espectrometria de massas. As análises foram realizadas em um HPLC/MS TOF 6220 inserção direta em modo eletrospray positivo para o composto **21** e **22** negativo para os compostos **23** e **24**.

Os pontos de fusão foram medidos para os quatro compostos. Os compostos **21** e **22** fundiram em uma temperatura entre 320 e 324 °C, enquanto que os [2]rotaxanos **23** e **24**, não fundiram até a temperatura de 325 °C (máxima temperatura mensurável no aparelho utilizado).

Na Tabela 36 estão descritas as constantes físicas e os rendimentos para todos os compostos.

Tabela 36 - Dados físicos e rendimentos para os compostos **21-24**.

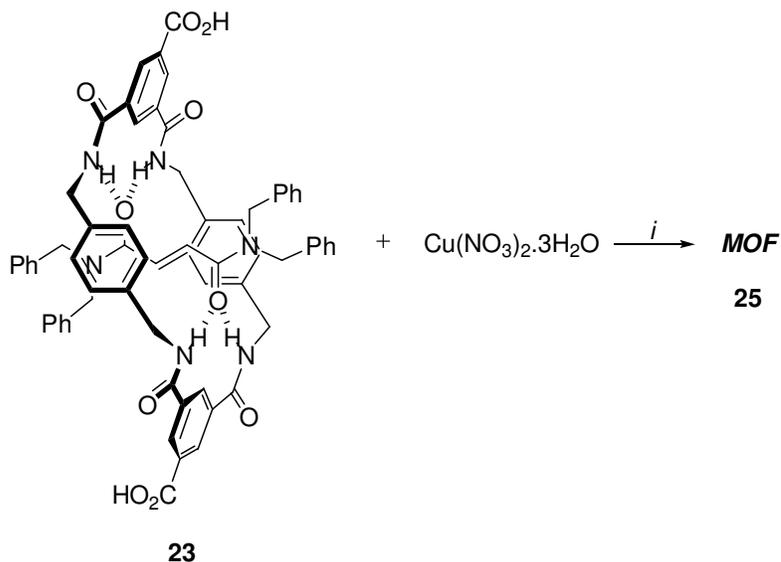
Comp.	Fórmula Molecular	Massa Molecular Exata		PF (°C)	Rend. (%)
		Calculada	Experimental		
21 ^{a,b}	C ₆₈ H ₆₂ N ₆ O ₁₀	1122,4527	1123,4576/1145,4419	320-323	17
22 ^b	C ₆₈ H ₆₄ N ₆ O ₁₀	1124,4683	1147,4586	322-324	9
23 ^c	C ₆₆ H ₅₈ N ₆ O ₁₀	1094,4214	1093,4142	>325	65
24 ^c	C ₆₆ H ₆₀ N ₆ O ₁₀	1096,4370	1095,4298	>325	35

^a[M+H]⁺; ^b[M+Na]⁺; ^c[M-H]⁺

4. APLICAÇÃO DE [2]ROTAXANO NA SÍNTESE DE *MOF* (METAL ORGANIC FRAMEWORK)

4.1. Síntese do *MOF*

Como mencionado anteriormente, a síntese dos [2]rotaxanos contendo grupos carboxílicos na extremidade do macrociclo têm por finalidade a síntese de *MOFs*. Para tal experimento foi utilizado o [2]Rotaxano derivado da fumaramida **23** e o metal cobre. Esse metal foi escolhido devido a testes preliminares realizados zinco não surtiram resultados positivos. A reação para a formação das redes metálicas foi realizada em um *vial* de vidro com a adição do [2]rotaxano **23** e nitrato de cobre (II) trihidratado em uma solução de EtOH, DMF e H₂O (*mais detalhes na parte experimental*). Essa reação foi realizada com o auxílio de uma estufa com temperatura programável (**Esquema 20**).



i: DMF, EtOH, H₂O, HNO₃, 9 %

Esquema 20

Depois de completado o tempo de reação, foi possível observar a formação de cristais azuis no fundo do *vial*, como mostrado na foto no *Anexo 5*. Estes cristais

foram submetidos à difratometria de Raios-X. E através desta análise foi possível observar que houve a formação do *MOF*.

4.2. Estrutura Molecular do *MOF*

Como mencionado na revisão da literatura a associação dos [2]rotaxanos pode acontecer devido à diferentes tipos de interações, entretanto nesta tese foram sintetizados [2]rotaxanos assistidos por ligações de hidrogênio N...H...O entre o macrociclo e o filamento linear. As figuras 72-81 foram geradas com o auxílio do programa Mercury® [Macrae et al., 2006, p. 453] e com dados obtidos a partir de Raios-X.

A natureza desta interação pode ser observada na estrutura formada do *MOF*, onde existem duas interações N...H...O bifurcadas entre os quatro hidrogênios \underline{D} (*NH*) do macrociclo e as duas carbonilas (C=O) presentes no filamento linear, com valores de 2,976 à 3,170. A representação dessas interações está mostrada na figura 72. Para isto, em vermelho está representada os átomos de oxigênio, em azul os nitrogênios, em cinza os carbonos e em branco os átomos de hidrogênios.

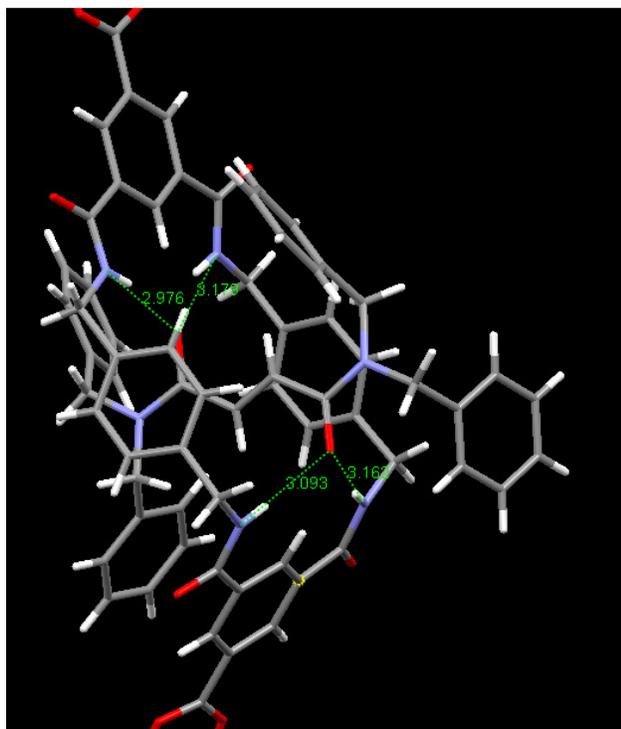


Figura 72 - Representação das interações de hidrogênio NH...O entre filamento linear e macrociclo presentes no *MOF*

Através da análise de Raios-X foi observado que o produto da reação formou uma estrutura cristalina infinita, onde quatro moléculas de [2]rotaxano **23** estão formando as arestas do *MOF* e os átomos de cobre estão nos vértices, além disso, houve a co-cristalização de uma molécula de DMF. A representação de uma sub-unidade da estrutura formada está representada na figura 73.

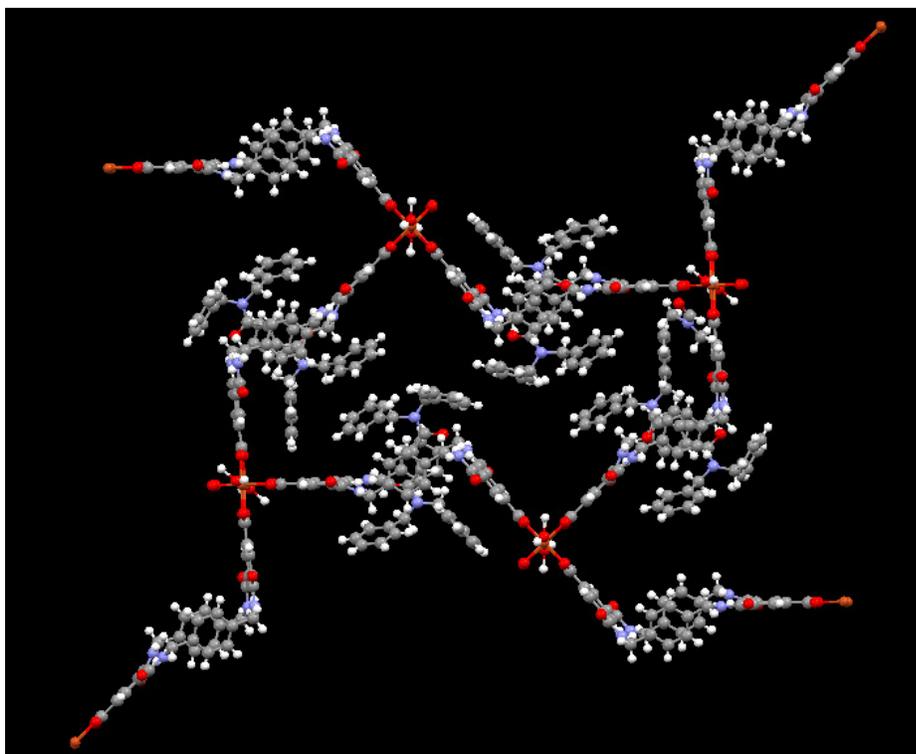


Figura 73 - Representação da unidade mínima do *MOF* sintetizado

Através da análise de difratometria de raios-X foi possível observar que houve a formação de uma rede cristalina infinita onde se observa que um átomo de cobre está coordenado a cinco átomos de oxigênio e a outro átomo de cobre, além do que, cada átomo de oxigênio do macrociclo está coordenado a um átomo de cobre. Determinando o tamanho de cada uma das seis ligações que rodeiam o átomo de cobre, é possível observar que existem quatro ligações ao redor do cobre em torno de 1,9 Å e outras duas mais longas com distâncias de 2,1 e 2,6 Å. Isso pode sugerir uma geometria octaédrica para cada átomo de cobre. Na figura 74 está representado o vértice do *MOF*.

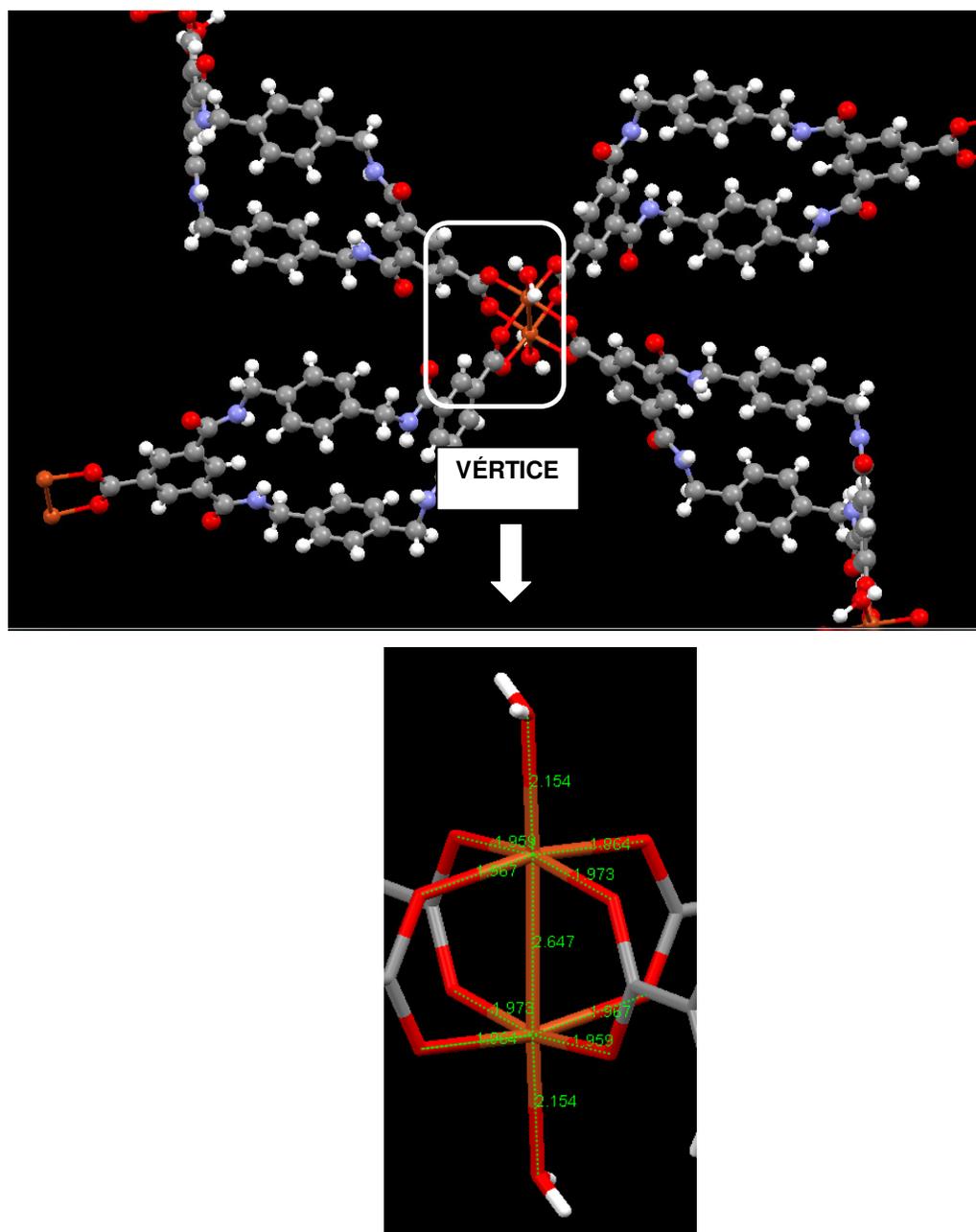


Figura 74 - Representação do vértice do *MOF*

Uma informação deve ser levada consideração, no *CIF* original deste composto, obtido por raios-X, os hidrogênios da molécula de água coordenada ao átomo de cobre não estão presentes. Esses átomos foram adicionados para uma melhor compreensão do tipo de vértice formado, além da natureza de interações que serão discutidas posteriormente.

Ainda é possível observar que a rede cristalina do *MOF* segue uma periodicidade do tipo 2 [Furukawa et al., 2008, p. 11650], ou seja, a estrutura *molecular* do *MOF*, cresce em duas direções. Na figura 75 estão apresentadas as diferentes partes que compõem a molécula. Em azul estão os macrociclos conectados com os átomos de cobre. Em vermelho estão os filamentos lineares, e, em verde, estão as moléculas de DMF.

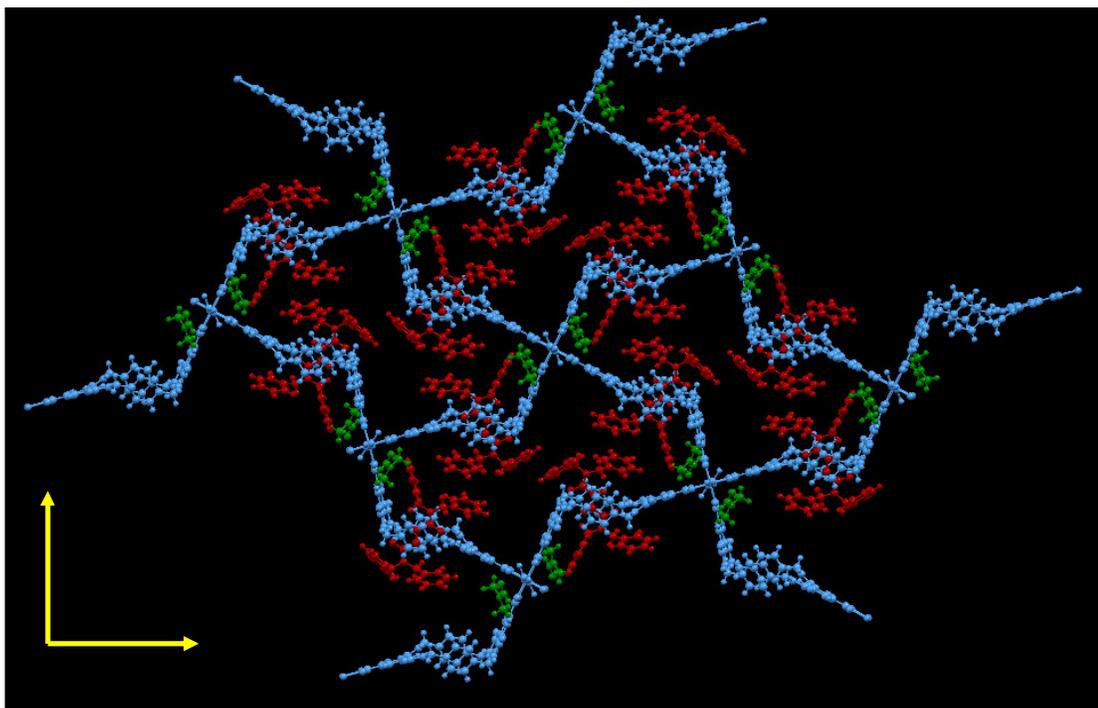


Figura 75 - Representação da periodicidade do *MOF*

4.3. Estrutura Supramolecular do *MOF*

Gerando os contatos do *MOF*, é possível se identificarem diversos tipos de interações supramoleculares entre as camadas do *MOF*. Para um melhor entendimento da apresentação dessas interações, as mesmas foram numeradas de 1 a 6 (Figura 76) e a seguir será mostrada cada interação em particular (Figuras 77-81).

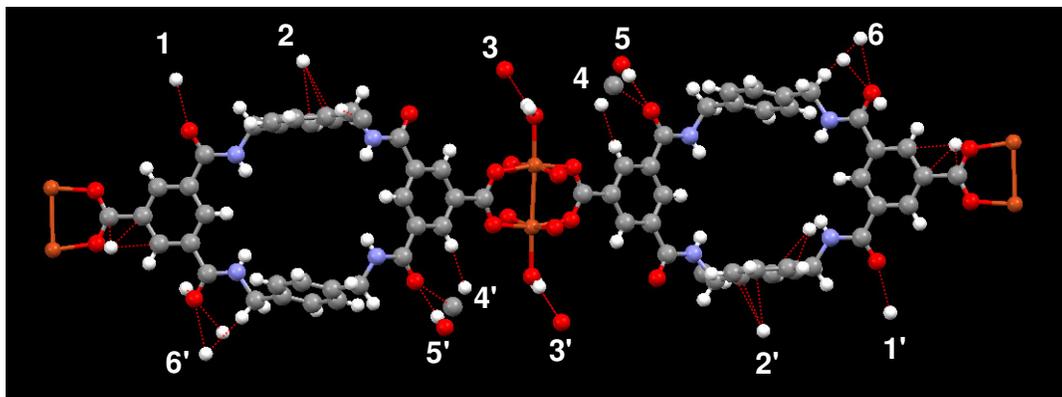


Figura 76 - Interações existentes entre as camadas do *MOF* geradas a partir dos macrociclos

As interações 1/1' são interações do tipo $\text{CH}\dots\text{O}$, onde o átomo de oxigênio do macrociclo interage com o átomo de hidrogênio (CH_2) do filamento linear de outra camada, com uma distância de 2,447 Å. Esta interação está representada na figura 77.

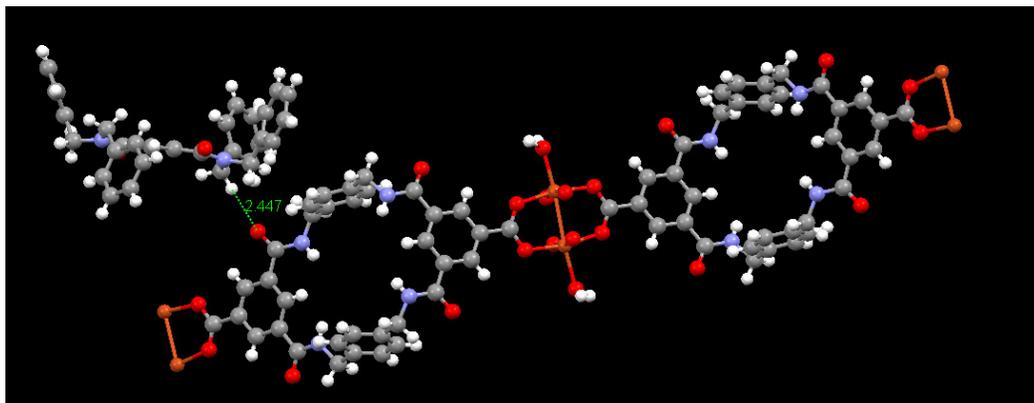


Figura 77 - Representação $\text{CH}\dots\text{O}$ do *MOF*

As interações 2/2' são interações do tipo $\text{CH}\dots\pi$, onde a centróide do sistema π do macrociclo interage com o CH do filamento linear da camada superior distante 2,256 Å. Esta interação está representada na figura 78.

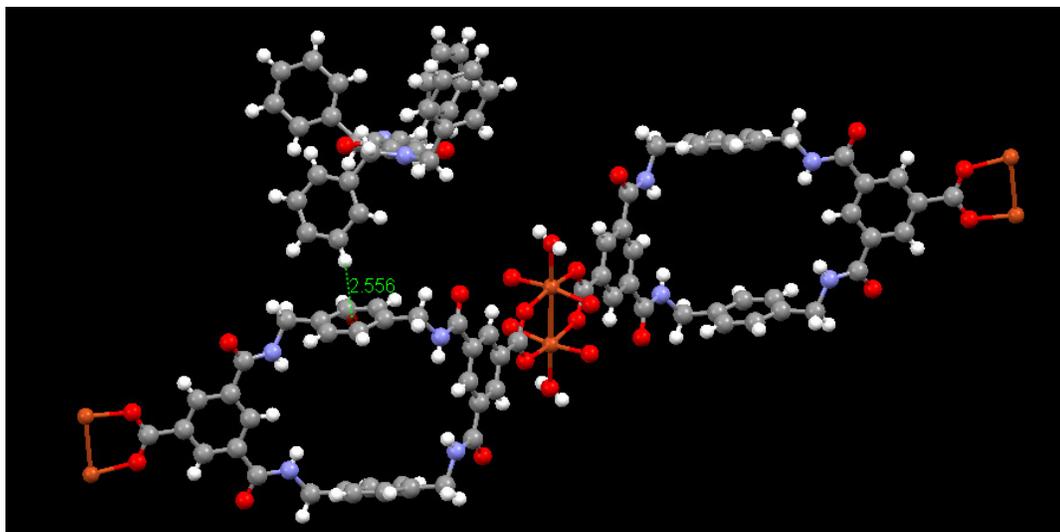


Figura 78 - Interação CH... π , presente no MOF

A interação 3/3' e 5/5' é a interação do tipo O-H...O, onde o OH coordenado ao átomo de cobre interage com o O do macrociclo a uma distância de 2,756 Å, como demonstrado na figura 79.

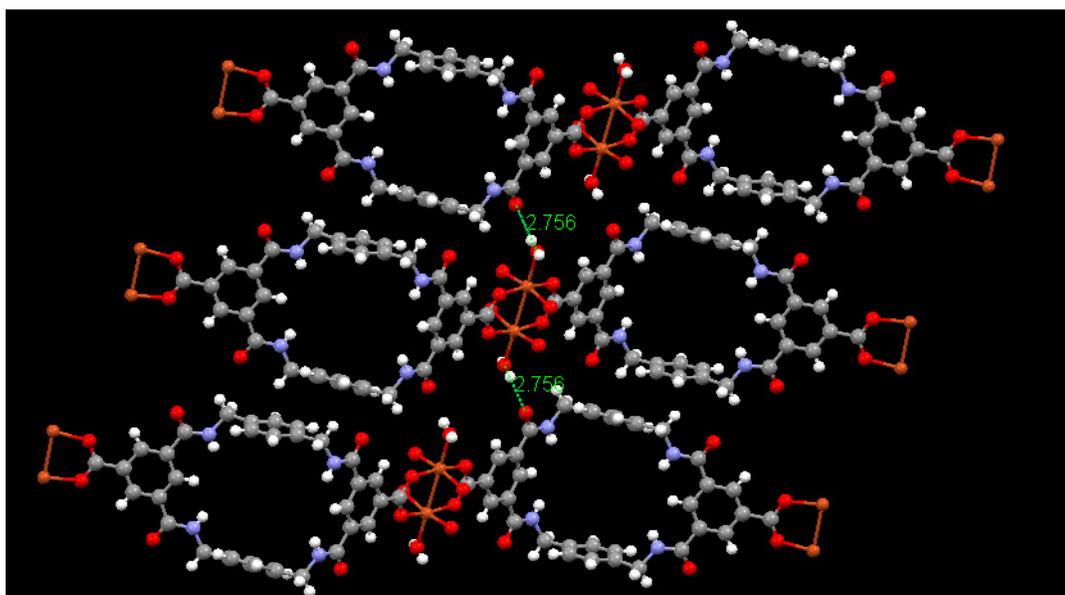


Figura 79 - Interação do tipo O-H...O, presente no MOF

As interações 4/4' envolve as moléculas de DMF. Essas interações envolvem o CH₃ da molécula de solvente. A interação CH...O, envolve o CH₃ do DMF interagindo com o oxigênio do macrociclo a uma distância de 3,197 Å. Além disso, há uma

interação do tipo CH...H, entre o CH₃ do DMF e o CH do anel aromático pertencente ao macrociclo, com uma distância de 2,261 Å. Ambas as interações podem ser visualizadas na figura 80.

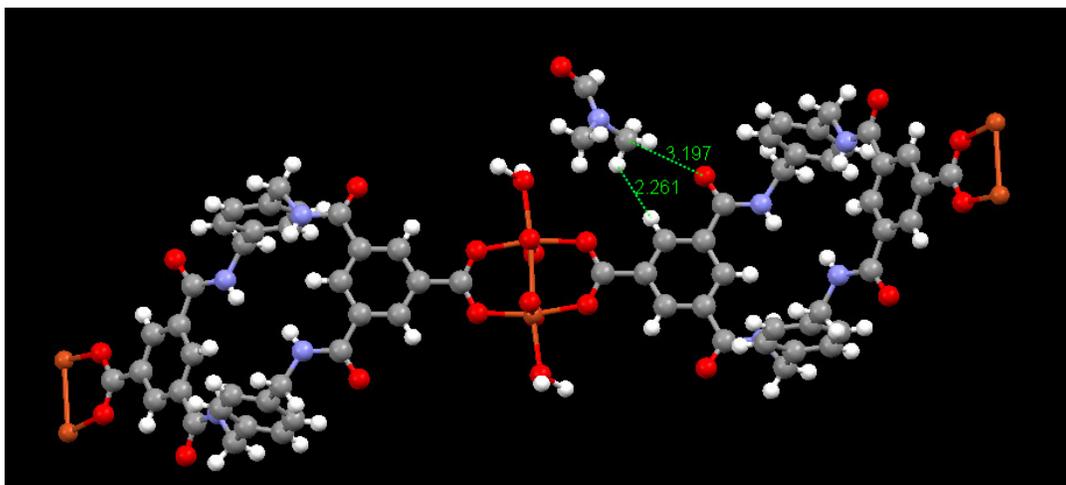


Figura 80 - Interações dos tipos CH...O e CH...H, envolvendo a molécula de DMF, presente no *MOF*

As interações 6/6' são interações bifurcadas CH...O e CH...H entre o CH do filamento linear de uma camada e os átomos de oxigênio e hidrogênio do macrociclo. A distância da interação CH...H é de 2,194 Å e 2,697 Å para a interação do tipo CH...O. (Figura 81).

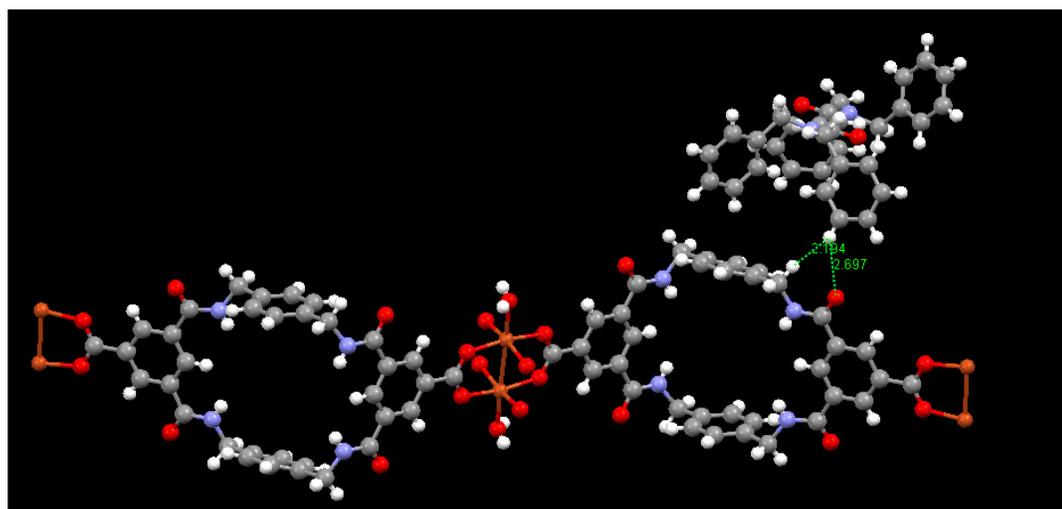


Figura 81 - Interações dos tipos CH...O e CH...H bifurcada

4.4. Análise Termogravimétrica do *MOF*

Foi realizada a análise termogravimétrica (TGA) do *MOF*, para determinar sua estabilidade térmica. O resultado demonstra que o mesmo apresenta estabilidade até uma temperatura em torno de 300°C. O termograma que mostra este comportamento está ilustrado na figura 82.

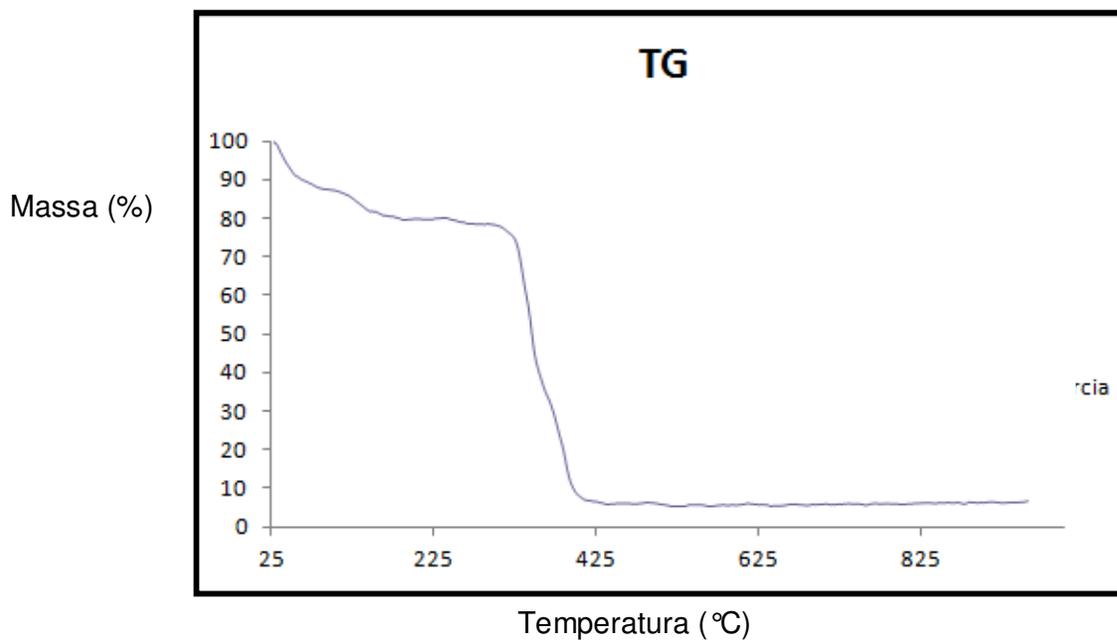


Figura 82 - Termograma (TGA) do *MOF*

IV. CONCLUSÕES

CAPÍTULO PRIMEIRO

- Foi possível realizar a reação de ciclocondensação entre enonas e aminopirazol (**2**) em ultrassom e obter novas pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas com bons rendimentos e em curto tempo de reação.
- A obtenção do 3-trifluorometil-2,4-difluorofenilpirazóis foi possível realizando a reação entre as enonas e cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina **4** acidificando o meio de reação. O favorecimento do isômero 1,3 em condição ácida sugere que, nestas condições, há uma protonação da carbonila, favorecendo que haja o ataque nucleofílico do NH₂ ao carbono carbonílico. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 59 e 83 %. Entretanto, quando foi utilizado a enona **1a**, a reação resultou em uma mistura de isômeros de posição.
- Quando foi utilizada a pentafluorofenilhidrazina **7** e enonas **1** foram necessárias duas etapas de reação para a síntese do pentafluorofenilpirazol (1,5). Inicialmente a formação do intermediário 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol e posteriormente reação de desidratação utilizando meio ácido.
- As reações de ciclocondensação entre enonas e a 2,4-difluorofenilhidrazina e a pentafluorofenilhidrazina em etanol como solvente levou à formação de diferentes produtos. No caso da 2,4-difluorofenilhidrazina o regioisômero 1,3 foi favorecido em relação ao 1,5. No caso da pentafluorofenilhidrazina houve a formação do intermediário 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol. A diferença entre os efeitos de retirar elétrons entre a pentafluorofenil e difluorofenilhidrazina favoreceu a formação do intermediário pirazolínico. Esta formação é explicada na literatura pela estabilidade devido à presença de grupos retiradores de elétrons como CF₃, CCl₃ e CHCl₂ no C5 e bons grupos de saída ligados ao N1 do anel pirazólico [Bonacorso et al., 2003, p. 159];

- Interações do tipo ^1H - ^{19}F foram observadas nos compostos **5a**, através de espectro de ^1H e no caso dos compostos **5d** e **5e**, através de experimento bidimensional HOESY ^1H - ^{19}F .
- Interações do tipo ^{13}C - ^{19}F foram observadas na maioria dos compostos da série **5**. Em grande parte dos compostos com substituintes aromáticos foi possível observar interações do tipo $^{13}\text{C}_{\text{orto}}$ - ^{19}F e $^{13}\text{C}_{\text{ipso}}$ - ^{19}F . Essas interações foram observadas nos espectros de ^{13}C , e no caso dos compostos **5e**, **5h** e **5i**, confirmadas através da superfície de Hirshfeld.
- Interações ^{19}F - ^{19}F , foram observados em alguns compostos da série **9** e **10**. Essas interações foram observadas através de experimentos de ^{19}F e confirmadas através de experimentos de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$.

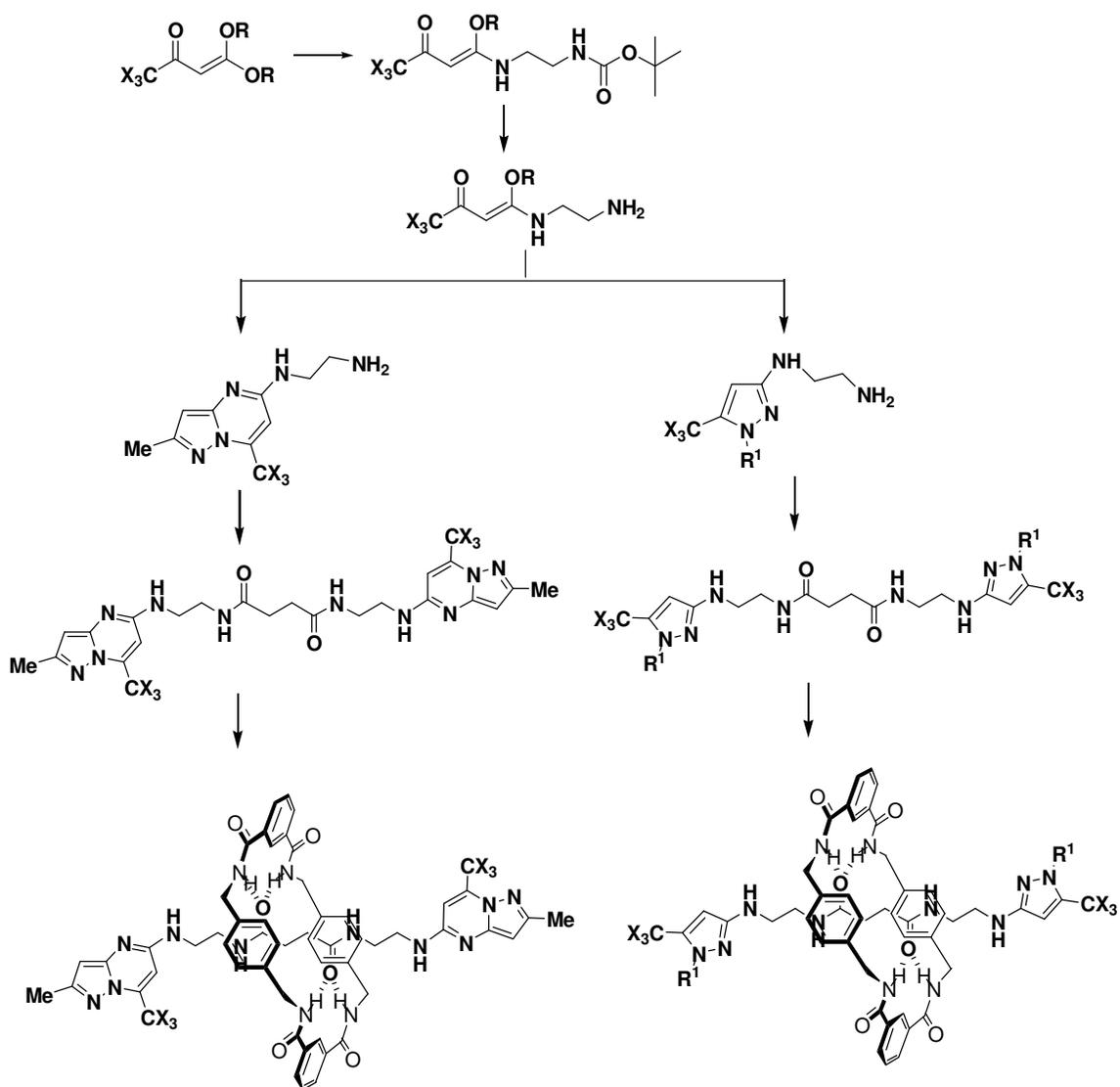
CAPÍTULO SEGUNDO

- Foram sintetizados quatro novos modelos de moléculas mecanicamente entrelaçadas. Duas com grupos ésteres na extremidade do macrociclo e duas com grupos ácidos carboxílicos. Os compostos foram caracterizados principalmente por espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas.
- Foi possível realizar a aplicação do [2]rotaxano **23**, derivado da fumaramida, formando o *MOF* **25**. A síntese reticular foi realizada utilizando cobre (II) em uma estufa com temperatura controlável. O produto foi identificado por difratometria de raios-X e pode-se observar que o metal está nos vértices, enquanto que o macrociclo é o ligante orgânico, formando uma rede cristalina infinita com periodicidade do tipo 2.

V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

A partir dos resultados expostos nesta tese, sugere-se que o trabalho siga em direção da:

✓ Aliar a experiência de nosso grupo de pesquisa em heterociclos na síntese de [2]rotaxanos com filamentos lineares que contenham heterociclos estudados nesta tese em sua estrutura (**Esquema 21**);



Esquema 21

VI. PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO PRIMEIRO

1. EQUIPAMENTOS

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C ou espectrômetro VARIAN Inova 500 MHz, que opera a 500,32 MHz para ^1H e 125,67 para o ^{13}C . Os espectros de RMN de ^{19}F e $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ foram registrados em um espectrômetro BRUKER Avance-200, que opera a 188 MHz para ^{19}F ou espectrômetro BRUKER DPX-400 que opera a 376 MHz. As amostras de ^1H , ^{13}C e ^{19}F foram preparadas em tubos de 5 mm contendo aproximadamente 20 mg para amostras de ^1H e ^{19}F ou 50 mg para ^{13}C da amostra em 0,5 mL de solvente deuterado (CDCl_3) com temperatura na faixa de 298-303 K.

As condições usadas no espectrômetro Bruker DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso de 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição de até 4,2 s para ^1H e 3 s para ^{13}C ; janela espectral 4002,6 Hz para ^1H e 11070,4 Hz para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital de Hz/ponto igual a 0,061074 para ^1H e 0,168920 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

As condições usadas no espectrômetro Bruker DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso de 8 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 8002,6 Hz para ^1H e 22134,2 Hz para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital de Hz/ponto igual a 0,122109 para ^1H e 0,337741 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

As condições usadas no espectrômetro VARIAN Inova 500 MHz foram: SF 500,32 MHz para ^1H e 125,67 para o ^{13}C ; lock interno pelo ^2D do solvente;; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 8012,8 Hz para ^1H e

27647,4 Hz para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital de Hz/ponto igual a 0,122265 para ^1H e 0,421865 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

O espectro de ^{19}F do composto **3d** pode foi realizado em um espectrômetro Bruker DPX-400 operando a 376 MHz para ^{19}F . As condições usadas no experimento foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso de 8 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 8002,6 Hz para ^1H e 22134,2 Hz para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital de Hz/ponto igual a 0,122109 para ^1H e 0,337741 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os espectros de RMN de ^{19}F e $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ foram registrados em um espectrômetro BRUKER Avance-200, que opera a 188 MHz para ^{19}F . As condições usadas no espectrômetro BRUKER Avance-200 foram: SF 188,31 MHz para ^{19}F ; lock interno pelo ^2D do solvente; tempo de aquisição em torno de 3 s; janela espectral 56497,2 Hz para ^{19}F ; número de pontos 131072 com resolução digital de Hz/ponto igual a 0,431039 para ^{19}F . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm. Os dados de ^{19}F e $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ foram obtidos em tubos de 5 mm de diâmetro na temperatura de 298 K, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e utilizando triclorofluorometano (CFCl_3) como referência interna.

Os números de varreduras utilizado em todos os espectrômetros variaram de 8 a 247 para ^1H , de 8 a 19875 para ^{13}C , uma varredura para o HMQC ^1H - ^{13}C e duas varreduras para o COSY ^1H - ^1H . Os espectros de ^{19}F foram registrados com 16 varreduras, a 376 MHz. Todos os espectros foram registrados em tubos de 5 mm de diâmetro, na temperatura de 298 K em clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente. Os dados de ^1H , ^{13}C , COSY ^1H - ^1H , HMQC ^1H - ^{13}C foram obtidos e utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os dados de ^{19}F obtidos foram obtidos utilizando flúorbenzeno como referência interna em relação ao CFCl_3 .

Os números de varreduras utilizado no espectrômetro variaram de 43 a 90 para ^{19}F , de 32 a 78 para $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ e de 16 a 32 para HOESY ^1H - ^{19}F .

Os dados de ^1H e HSQC ^1H - ^{13}C foram obtidos em tubos de 5 mm de diâmetro na temperatura de 298 K, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e utilizando tetrametilsilano

(TMS) como referência interna. Os números de varreduras utilizado no espectrômetro variaram de 1 a 16 para ^1H e 8 varreduras para o HSQC ^1H - ^{13}C .

1.2. Difractometria de Raios-X

As análises de difração de Raios-X dos compostos **3k**, **5e**, **5h**, **5i** e **10d** foram realizada com monocristais 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 ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97 [Sheldrick, 1997]. 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. 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* para Windows [Farrugia, 1997, p. 565].

1.3. Ponto de Fusão

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

1.4. Cromatografia a Gás-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo a gás HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30 m x 0,32 mm, 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250 °C; Seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; Temperatura inicial do forno de 70 °C/min e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

1.5. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 C, H, N, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

1.6. Equipamento de Ultrassom

As reações foram realizadas em um equipamento Sonics Vibra-cell de 500 W equipado com controle de temperatura integrado. Foi utilizado um sonda de titânio de 6 mm (tapered). A frequência de operação do equipamento foi de 20 KHz e a amplitude de 20 %.

1.7. Equipamento de Micro-ondas

Os experimentos foram realizados em um aparelho de Micro-ondas Discover CEM para síntese equipado com uma tampa padrão (comercialmente fornecida pela CEM Discover), usando o modo de operação com e sem resfriamento simultâneo. As condições de reação foram plotadas na versão 3.5.9 Sinergi software aplicando a potência máxima de 200 W e um nível de pressão interna máxima de 250 psi.

2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório desenvolvidos conforme literatura [Perrin et al., 1980].

3. TÉCNICAS DE SÍNTESE

3.1 Síntese das enonas 1

Enonas **1a-h,j,k,l** foram obtidas a partir da acilação de enol éteres e acetais com anidrido trifluoroacético, de acordo com metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa [Colla et al. 1991, p. 483; Siqueira et al., 1994, p. 298; Martins et al., 1999, p. 4309; Machado et al., 2007, p. 281; Flores et al., 2002, p. 8701; Bonacorso et al., 2003, p. 29; Martins et al., 2006, 187; Bonacorso et al., 1999, p. 177; Bonacorso et al., 2007, p. 4835].

3.2 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3 em banho de óleo

A mistura da enona **1a,c,d,f,k** (1 mmol), 3-amino-5-metilpirazol **2** (1,2 mmol), em etanol (10 mL) foi adicionada a um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo. Posteriormente essa mistura foi aquecida a uma temperatura de 75 °C durante 2 horas. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, clorofórmio foi adicionado (5 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (3 X 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório, levando a obtenção dos pirazóis **3a,c,d,f,k**.

3.3 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3 em micro-ondas

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionada a enona **1a,c,d,f,k** (1 mmol), juntamente com 3-amino-5-metilpirazol **2** (1,2 mmol), em etanol (5 mL). A solução foi submetida à irradiação de micro-ondas a temperatura de 75 °C por 5 minutos. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, clorofórmio foi adicionado (5 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (3 X 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório, levando a obtenção dos pirazóis **3a,c,d,f,k** de forma pura.

3.4 Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3 em ultrassom

A mistura de enona **1a-h,k,l** (1 mmol), 3-amino-5-metilpirazol **2** (1,2 mmol), em etanol (10 mL) foi adicionada a um béquer de 25 mL. Posteriormente essa mistura foi levada ao ultrassom de sonda, com uma temperatura programada de 75 °C, e irradiada durante 5 minutos. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, clorofórmio foi adicionado (5 mL) e a

mistura resultante foi lavada com água destilada (3 X 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório, levando a obtenção dos pirazóis **3** de forma pura.

3.5. Procedimento geral para síntese dos difluorofenilpirazóis 5 e 6

A mistura de enona **1a,c,d-h,j,k** (1 mmol), cloridrato de 2,4-difluorofenilhidrazina **4** (1,2 mmol), ácido 4-toluenossulfônico (2 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada a um béquer de 25 mL. Posteriormente essa mistura foi levada ao ultrassom de sonda, a uma temperatura programada de 75°C e irradiada durante 15 minutos. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, clorofórmio foi adicionado (5 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (3 X 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando à obtenção dos pirazóis **5** e **6** puros.

3.6. Procedimento geral para síntese dos 4,5-di-idropentafluorofenilpirazol 8

A mistura de enona **1a,d-f,h,j,k** (1 mmol), pentafluorofenilhidrazina **7** (1,2 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada a um béquer de 25 mL. Posteriormente essa mistura foi levada ao ultrassom de sonda, com uma temperatura programada de 75°C e irradiada durante 15 minutos. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, clorofórmio foi adicionado (5 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (3 X 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se CHCl_3 P.A. como eluente, levando à obtenção dos pirazóis **8**.

3.7. Procedimento geral para síntese dos pentafluorofenilpirazóis 9

A mistura do produto **8a,d-f,h,j,k** (1 mmol), ácido 4-toluenossulfônico (1 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada a um béquer de 25 mL. Posteriormente essa mistura foi levada ao ultrassom de sonda, a uma temperatura programada de 75°C e

irradiada durante 15 minutos. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, clorofórmio foi adicionado (5 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (3 X 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se CHCl_3 P.A. como eluente, levando à obtenção dos pirazóis **9**.

CAPÍTULO SEGUNDO

1. EQUIPAMENTOS

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , dos compostos sintetizados na segunda parte desta tese, foram registrados em um Espectrômetro BRUKER Advance-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER Avance-300, que opera a 300,13 MHz para ^1H e 75,47 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER Avance-400, que opera a 400,91 MHz para ^1H e 100,82 MHz para ^{13}C . Os dados de ^1H e ^{13}C foram obtidos em tubos de 5 mm de diâmetro, contendo aproximadamente 10 mg para amostras de ^1H ou 20 mg para ^{13}C da amostra em 0,5 mL de solvente deuterado K, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) e utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna, na faixa de temperatura de 298-333 K. Os números de varreduras utilizado em todos os espectrômetros variaram de 13 a 247 para ^1H , de 1541 a 70615 para ^{13}C e de 1 a 254 para espectros 2D.

1.2. Difractometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X do *MOF 25* foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker SMART APEX CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97 [Sheldrick, 1997].

1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Reichert com microscópio de platina.

1.4. Espectrômetro de Massas

As análises de massa exata dos compostos **21-24** foram efetuadas em um espectrômetro de massas HP HPLC/MS TOF 6220 com inserção direta em modo electrosprey positivo ou negativo.

1.5. Estufa programável

A síntese do *MOF 25* foi realizada em uma estufa programável da marca Memmert, modelo UFP 400 com faixa de aquecimento e resfriamento de 20-250 °C. As condições de reação foram plotadas na versão 10.0.4 do programa Celsius.

2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese foram de qualidade técnica, P.A. ou HPLC.

3. TÉCNICAS DE SÍNTESE

3.1. Procedimento geral para síntese do filamento linear 12

A amina (13,16 mmol) foi adicionada em 200 mL de CHCl_3 e mantida sob agitação. Em seguida, foi adicionada a Et_3N (15,79 mmol) e todo o sistema é resfriado a 0 °C com banho de gelo. A parte, foi preparada uma solução do cloreto de fumaróila (6,58 mmol) em 50 mL de CHCl_3 . Finalmente foi adicionada esta solução à mistura anteriormente preparada e foi posta sob agitação por 16 horas em atmosfera de N_2 . Após completado o tempo de reação, a solução resultante foi levada ao evaporador rotatório e concentrada até a metade do volume inicial. Esta solução foi lavada com NaOH 1 M (2 x 75mL), HCl 10 % (2 x 70mL) e NaCl_{sat} . (1 x 100mL), seca com

MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica, utilizando-se CHCl₃ como eluente.

3.2. Procedimento geral para síntese do filamento linear 14

Em um balão de duas bocas foi adicionada a amina (6,6 mmol) em diclorometano anidro (200 mL) sob atmosfera de N₂. Em seguida, foi adicionado ácido succínico (3 mmol) e DMAP (1,8 mmol). A mistura foi agitada durante 35-40 minutos e, em seguida, foi adicionado o EDCI (6,6 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este tempo, a metade do diclorometano foi removido e a solução resultante foi lavada com HCl 1N (2 x 80mL), NaHCO_{3sat} (2 x 80mL) e NaCl_{sat}. (2 x 80mL), seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido com o auxílio do evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se mistura de CHCl₃: Me₂CO (99:1) como eluente.

3.3. Procedimento geral para síntese do triéster 16

Em um balão de 1 litro foi adicionado o respectivo triácido (119 mmol), MeOH (440 mL) e H₂SO₄ (6,2 mL). A mistura foi submetida a refluxo a 65 °C durante 24 h. Depois de completo o tempo de reação, o solvente foi removido com o auxílio do evaporador rotatório. Em seguida, o resíduo foi dissolvido em CHCl₃ (100 mL) e a fase orgânica lavada com NaCl_{sat}. (2 x 80 mL), NaHCO₃ (2 x 80 mL), seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido com o auxílio do evaporador rotatório.

3.4. Procedimento geral para síntese do diácido 17

O triéster **16** (34 mmol) foi dissolvido em MeOH (280 mL) e depois foi adicionado NaOH (74,8 mmol). A mistura foi aquecida a 85 °C durante 12h. Foi então adicionada H₂O destilada (100 mL) e a mistura foi acidificada a pH~1 com HCl 2,5%. Essa solução foi levada ao evaporador rotatório para remover o metanol. O produto bruto foi extraído com Et₂O (80 mL), seco com MgSO₄ e o solvente removido com o auxílio do evaporador rotatório. O sólido resultante foi lavado com CHCl₃.

3.5. Procedimento geral para síntese do cloreto de ácido 19

Em um balão de duas bocas foi adicionado o diácido **17** (3 mmol) e 20 mL de diclorometano, essa solução foi posta sob agitação e atmosfera de N₂. Em seguida, foi adicionado o cloreto de oxalila (6,6 mmol.) e 1 gota de DMF. A mistura foi mantida a refluxo durante 16 h. Depois o solvente foi removido com o auxílio do evaporador rotatório. Em seguida, foi aquecido hexano anidro e adicionado ao balão do produto. Após, foi filtrado a vácuo para um erlenmeyer e posto em atmosfera de N₂ e levado a geladeira para resfriar até a formação dos cristais (em torno de 24 h). Após, foi filtrada novamente sob vácuo e os cristais lavados com hexano a frio, a fim de obter o produto.

3.6. Procedimento geral para síntese dos [2]rotaxanos 21 e 22

Em um balão de três bocas de 1 litro, foi adicionado o filamento linear **12** ou **14** (1,58 mmol), Et₃N (12 mmol) e 400 mL CHCl₃ cromasolv. Essa mistura foi mantida sob atmosfera de N₂ e agitação. A seguir, foram preparadas duas soluções: a primeira contendo a diamina (12,64 mmol), Et₃N (12 mmol) em 20 mL CHCl₃ cromasolv; e a segunda contendo do cloreto ácido (12,64 mmol) em 20 mL de CHCl₃ cromasolv. Estas duas soluções são adicionados simultaneamente durante 4 horas ao balão que contém o filamento linear. Essa mistura foi agitada durante 16 h sob atmosfera de N₂. Em seguida, o material resultante foi filtrado através de celite e o volume do solvente foi concentrado até a metade do volume inicial. Em seguida, o produto bruto foi lavado com H₂O destilada (2 x 150 mL), NaOH 1 M (2 x 150 mL), HCl 1M (2 x 150 mL) e NaCl_{sat.} (1 x 100 mL), seco com MgSO₄, filtrado e o solvente removido com o auxílio do evaporador rotatório. O sólido foi lavado com Et₂O e a parte insolúvel em Et₂O foi purificada por coluna cromatográfica utilizando como eluente 9:1 (CHCl₃: Me₂CO).

3.7. Procedimento geral para síntese dos [2]rotaxanos 23 e 24

A uma solução de [2]rotaxano **21** ou **22** (0,04 mmol) em EtOH (1,5 mL) foi adicionado NaOH (0,16 mmol) em solução de 1M de H₂O destilada. A mistura foi agitada durante 16 horas a uma temperatura de 65 °C. Após o tempo total da

reação, o etanol foi removido e foi adicionada uma solução aquosa de HCl 2,5 % até pH~1. O sólido foi lavado com H₂O, CHCl₃ e pentano e seco com auxílio da bomba de vácuo.

3.8. Procedimento geral para síntese do *MOF 25*

O recipiente vial foi lavado com água destilada e seco na estufa. A seguir foi preparada uma solução de: [2]rotaxanos **23** (20mg; 0,0178mmol), Cu(NO₃)₂·3H₂O (7,7 mg; 0,037 mmol), 2 mL DMF, 2 mL EtOH, 1,37 mL de H₂O e 3 gotas de HNO₃. Houve a formação de precipitado, então a mistura foi filtrada com ajuda de um filtro acoplado a uma seringa. A seguir a solução foi levada a uma estufa programável com a seguinte configuração: 4 horas para elevar a temperatura de 30 a 65 °C, 48 horas mantendo a 65 °C e 34 horas para resfriar de 65 a 30 °C. Após, este tempo houve a formação de cristais azuis. O produto foi levado à análise de difratometria de Raios-X.

VII. REFERÊNCIAS

Achmann, S., Hagen, G., Kita, J., Malkowsky, I. M., Kiener, C., Moos, R., *Science*, **2009**, *9*, 1574.

Ahmeda, N. S.; Saleha, T. S.; El-Mossalama, E-S. H. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 194.

Altieri, A.; Gatti, F. G.; Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Martel, D.; Paolucci, F.; Slawin, A. M. Z., Wong, J. K. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8644.

Altoe, P.; Haraszkiwicz, N.; Gatti, F. G.; Wiering, P. G.; Frochot, C.; Brouwer, A. M.; Balkowski, G.; Shaw, D.; Woutersen, S.; Buma, W. J.; Zerbetto, F.; Orlandi, G.; Leigh, D. A.; Garavelli, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 104.

Ashton, P. R.; Brown, C. L.; Chrystal, E. J. T.; Goodnow, T.; Kaifer, A. E.; Parry, K. P.; Philp, D.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Chem. Commun.* **1991**, *9*, 634.

Bachmann, S.; Bailey, D.; Brice, J.; Cedilote, M.; Dong, Z.; Hildbrand, S.; Miller, D.; Spurr, P.; Srivastava, A.; Wichmann, J.; Woltering, T.; Yang, J.; Zhang, P. **2013**, U.S. Pat. 0085278.

Balzani, V.; Credi, A.; Mattersteig, G.; Matthews, O. A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Venturi, M.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1924.

Battiste, J.; Newmark, R. A. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, *48*, 1.

Berna, J.; Alajarín, M.; Martínez-Espín, J. S.; Buriol, L.; Martins, M. A. P.; Orenes, R-A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5677.

Berna, J., Alajarín, M., Orenes, R-A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10741.

Bodis, P.; Yeremenko, S.; Berná, J.; Buma, W. J.; Leigh, D. A.; Woutersen, S. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*, 134504.

Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Fabio M. Luz, Martins, M. A. P., Zanatta, N., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759.

Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.

Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.

Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.

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.

Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Da Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631.

Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.

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.

Buriol L., Frizzo, C. P., Marzari, M. R. B., Moreira, D. N., Prola, L. D. T., Zanatta, N., Bonacorso, H. G., Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 1037.

Buriol, L.; München, T. S.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 1139.

Cabrera, D. G.; Koivisto, B. D.; Leigh, D. A. *Chem. Commun.* **2007**, 4218.

Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2619.

Chichak, K. S.; Cantrill, S. J.; Pease, A. R.; Chiu, S-H.; Cave, G. W. V.; Atwood, J. L.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *304*, 1308.

Claire, P. P. K.; Coe, P. I.; Jones, C. J.; McCleverty, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *51*, 283.

Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.

Compton, D. R.; Sheng, S.; Carlson, K. E.; Rebacz, N. A.; Lee, I. Y.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5872.

Crystal Explorer (Version 3.1), Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; McKinnon, J. J.; Turner, M. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. University of Western Australia, **2012**.

Czaja, A. U.; Trukhan, N.; Muller, U. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1284.

Dalinger, I. L.; Vatsadse, I. A.; Shevelev, S. A.; Ivachtchenko, A. V. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 236.

Dobier Jr., William R. **Guide to fluorine NMR for organic chemists**. United States of American, Wiley, 2009, 256 p.

Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

Dvorak, C. A.; Rudolph, D. A.; Ma, S.; Carruthers, N. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4188.

Eicher, T.; Hauptmann, S. **The Chemistry of Heterocycles**. New York: Verlag Stuttgart, 1995, 570 p.

Emelina, E. E.; Petrov, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 417.

Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Firsov, A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 852.

Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Selivanov, S. I.; Nelyubina, Y. V.; Yu., Antipin, M. Y. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 861.

Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

Filyakova, V. I.; Kuznetsova, O. A.; Ulomskii, E. N.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Kodess, M. I.; Rusinov, V. L.; Pashkevich, K. I. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2012**, *51*, 332.

Fioravanti, G. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 199.

Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585.

FRIZZO, C. P. **Estrutura molecular e supramolecular de pirazolo[1,5a]pirimidinas**. 2010. 261f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2010.

Frizzo, C. P.; Campos, P. T.; Marzari, M. R. B.; Machado, P.; Martins, M. A. P. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2008**, *64*, 212.

Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Claramunt, R. M.; García, M. A.; Sanz, D.; Alkorta, I.; Elguero, J. J. *Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1259.

Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Guarda, E. A.; Fiss G. F.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1153.

Fukumoto, S.; Matsunaga, N.; Ohra, T.; Ohyabu, N.; Hasui, T.; Motoyaji, T.; Siedem, C. S.; Tang, T. P.; Demeese, L. A.; Gauthier, C. F., **2007**, WO 077961.

Furukawa, H.; Kim, J.; Ockwig, N. W.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11650.

Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A. C.; Villanova, S.; Murguía, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3523.

Fustero, S.; Sanchez-Rosell, M.; Barrio, P.; Simon-Fuentes, A.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.

Gatti, F. G.; Leigh, D. A.; Nepogodiev, S. A.; Slawin, A. M. Z.; Teat, S. J.; Wong, J. K. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5983.

Gatti, F. G.; Leon, S.; Wong, J. K. Y.; Bottari, G.; Altieri, A.; Morales, M. A. F.; Teat, S. J.; Frochot, C.; Leigh, D. A.; Brouwer, A. M.; Zerbetto, F. *PNAS* **2003**, *100*, 10.

Gaviña, P.; Tatay, S. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 24.

George, C. F. P. *The Lancet* **2001**, *357*, 1623.

Goryaeva, M. V.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *147*, 15.

Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723.

Hirshfeld, F. L. *Theor. Chim. Acta*, **1977**, *44*, 129.

Ho, Y. W. *Dyes Pigments* **2005**, *64*, 223.

Hoffart, D. J.; Loeb, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 901.

Hubin, T. J.; Busch, D. H. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *52*, 5.

Juluri, B. K.; Kumar, A. S.; Liu, Y.; Ye, T.; Yang, Y.-W.; Flood, A. H.; Fang, L.; Stoddart, J. F.; Weiss P. S.; Huang, T. J. *ACS Nano* **2009**, *3*, 291.

Kareev, I. E.; Quiñones, G. S.; Kuvychko, I. V.; Khavrel, P. A.; Ioffe, I. N.; Goldt, I. V.; Lebedkin, S. F.; Seppelt, K.; Strauss, S. H.; Boltalina, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11497.

Katritzky, A. R.; Rees, C. W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**. New York: Pergamon Press, 1984, vol.1.

Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72.

Khabeab, A. G.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.

Kirchner, B.; Spickermann, C.; Reckien, W.; Schalley, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 484.

Krasovskiy, A. L.; Hartulyari, A. S.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **2002**, 133.

Lehr, J.; Lang, T.; Blackburn, O. A.; Barendt, T. A.; Faulkner, S.; Davis, J. J.; Beer, P. D. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15898.

Li, S-L.; Xu, Q. *Energy Environ. Sci.* **2013**, *6*, 1656.

Lindley, J.; Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 275.

Liu, J.; Cai, Z-Q.; Wang, Y.; Jiang, M-J.; Xu, L-F. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2012**, *68*, o1515.

Loeb, S. J. *Chem. Commun.* **2005**, 1511.

Loeb, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 226.

Lyga, J. W.; Henrie II, R. N.; Creekmore, R. W.; Patera, R. M. *Mag. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 323.

Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 293.

Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Siqueira, R. M.; Silva, Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N., Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.

Marchand, A. P.; Zhao, D.; Ngooi, T-K.; Vidyasagar, V.; Watson, W. H.; Kash, R. P.; *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8761.

Marlin, D. S.; Cabrera, D. G.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1385.

Martines, M. A. U.; Davolos, M. R.; Jafelicci, Jr, M. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 251.

Martins, M. A. P.; Bastos, G. E.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.

Martins, M. A. P.; Beck, P. H.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, M.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsh. Chem.* **2013**, 1043.

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. *Let. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358.

Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4140.

Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.

Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *266*, 100.

Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*, 364.

Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Fiss, G. F.; Frizzo, C. P.; Emmerich, D. J.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G., *ARKIVOC* **2006**, *xiii*, 187.

Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1195.

Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.

Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C. P.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 205.

Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443.

Mason, T. J.; Lorimer, J. P. **Applied Sonochemistry: The Uses of Power Ultrasound in Chemistry and Processing**. Weinheim: Wiley, 2002, 311 p.

Mateo-Alonso, A.; Prato, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2003.

Mateo-Alonso, A.; Rahman, G. M. A.; Ehli, C.; Guldi, D. M.; Fioravanti, G.; Marcaccio, M.; Paolucci, F.; Prato, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 1173.

McAtee, J. J.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2161.

Mercer, D. J.; V. Vukotic, N.; Loeb, S. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 896.

Mercury® (Versão 3.1) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; Van de Streek, J. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453.

Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1049.

Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246.

Nepogodiev, S. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959.

Os dados cristalográficos da estrutura relatada nesta tese estão depositados no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC 914143).
www.cam.ac.uk/datarequest/cif

Os dados cristalográficos da estrutura relatada nesta tese estão depositados no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC 926501).
www.cam.ac.uk/datarequest/cif

Os dados cristalográficos da estrutura relatada nesta tese estão depositados no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC 926514).
www.cam.ac.uk/datarequest/cif

Pal, D., Saha, S., Singh, S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 98.

Papaefstathiou, G. S.; MacGillivray, L. R.; *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *246*, 169.

Pavlik J. W.; Na Ayudhya, T.I.; Tantayanon, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 1087.

Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. **Purification of Laboratory Chemicals**. 2. ed., New York: Pergamon Press, 1980, 568 p.

Petrov, A. A.; Emelina, E. E.; Selivanov, S. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 263.

Pierce, L. T.; Cahill, M. M.; McCarthy, F. O. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4601.

Prola, L. D. T.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Caleffi, G. S.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 1663.

Rae, I. D.; Weigold, J. A.; Contreras, R. H.; Biekofsky, R. R. *Mag. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 836.

Rao, V. V. V. N. S. R.; Lingaiah, B. P. V.; Reddy, G. V.; Ezikiel, G.; Yadla, R.; Rao, P. S. *ARKIVOC* **2006**, *xii*, 51.

Raymoand, F. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643.

Rijs, A. M.; Compagnon, I.; Silva, A.; Hannam, J. S.; Leigh, D. A.; Kayc, E. R.; Dugourd, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 12556.

Rijs, A. M.; Sndig, N.; Blom, M. N.; Oomens, J.; Hannam, J. S.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F.; Buma, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3896.

RODRIGUES, L.V. **[2]-[N,N,N,N-tetra-alkylsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza- 2,6,15,19- tetra-oxo- 3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano]: Síntese e Estrutura**. 2013, 163f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2013.

Roosma, J.; Mes, T.; Leclère, P.; Palmans, A. R. A.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1120.

Sanz, D.; Claramunt, R. M.; Saini, A.; Kumar, V.; Aggarwal, R.; Singh, S. P.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 513.

Sapunov, V. N.; Schmid, R.; Kirchner, K.; Nagashima, H. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *239*, 363.

Sauvage, J. P.; Dietrich-Buchecker, C. **Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots**. Weinheim: Wiley, 1999, 302 p.

SCAPIN, E. **Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas: Síntese e bromação**. 2006, 166f. (Mestrado em Química Orgânica) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.

Selleri, S.; Bruni, F.; Costagli, C.; Costanzo, A.; Guerrini, G.; Ciciani, G.; Costa, B.; Martini, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2661.

SHELX-97, Sheldrick, G. M. Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.

Shigeru, M.; Hideo, O.; Tsuneaki, I. **2008**, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 260706. Shrikhande, A. A.; Doshi, M. M.; Mody, S. B. **2001**, U.S. Pat. 0047023.

Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. ed. United States of America: John Wiley & Sons, 2005, 550 p.

Simpkins, N. S.; Weske, D. F.; Male, L.; Coles, S. J.; Pitak, M. B. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5010.

Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199.

Singh, S.; Sharma, P. K.; Dudhe, R.; Kumar, N. *Pharma Sci. Mon.* **2011**, *2*, 131. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova* **1994**, *17*, 298.

Sloop, J. C. *Rep. Org. Chem.* **2013**, *3*, 1.

Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, *11*, 19.

Spackman, M. A.; Byrom, P. G. *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, *267*, 215.

Stanier, C. I. A.; O'Connell, M. J.; Clegg, W.; Anderson, H. L. *Chem. Commun.* **2001**, 493.

Suslick, K. S. *Science* **1990**, *247*, 1439.

Threadgill, M. D.; Heer, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.

Vohlídal, J.; Wilks, E. S.; Yerin, A.; Fradet, A.; Hellwich, K-H.; Hodge, P.; Kahovec, J.; Mormann, W.; Stepto, R. F. T. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2041.

Wasserman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433.

Weitzel, K. W.; Wickman, J. M.; Augustin, S. G.; Strom, J. G. *Clinical Therapeutics* **2000**, *22*, 1254.

Wu, Y-C.; Li, H-J.; Liu, L.; Wang, D.; Yang, H-Z.; Chen, Y-J. *J. Fluoresc.* **2008**, *18*, 357.

Yachevskii, D. S.; Chizhov, D. L.; Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 142.

Yakaiah, T.; Lingaiah, B. P. V.; Narsaiah, B.; Shireesha, B.; Ashok, B. K.; Gururaj, S.; Parthasarathy, T.; Sridhar, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3445.

Yokokawa, F.; Wang, G.; Chan, W. L.; Ang, S. H.; Wong, J.; Ma, I.; Rao, S. P. S.; Manjunatha, U.; Lakshminarayana, S. B.; Herve, M.; Kounde, C.; Tan, B. H.; Thayalan, P.; Ng, S. H.; Nanjundappa, M.; Ravindran, S.; Gee P.; Tan, M.; Wei, L.; Goh, A.; Chen, P-Y.; Lee, K. S.; Zhong, C.; Wagner, T.; Dix, I.; Chatterjee, A. K.; Pethe, K.; Kuhen, K.; Glynne, R.; Smith, P.; Bifani, P.; Jiricek, J. *Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 451.

Yoshida, M.; Mori, A.; Atsuhiro, I.; Oka, M.; Makino, H.; Yamaguchi, M.; Fujita, H.; Kawamoto, T.; Goto, M.; Kimura, H.; Baba, A.; Yasuma, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8501.

Yu, C.; Levy, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6533.

Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, *16*, 2409.

Zarbin, A. J. G. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1469.

Zhou H. B.; Sheng S.; Compton D. R.; Kim Y.; Joachimiak A.; Sharma S.; Carlson K. E.; Katzenellenbogen B. S.; Nettles K. W.; Greene G. L.; Katzenellenbogen J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 399.

ANEXOS

ANEXO I
PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS

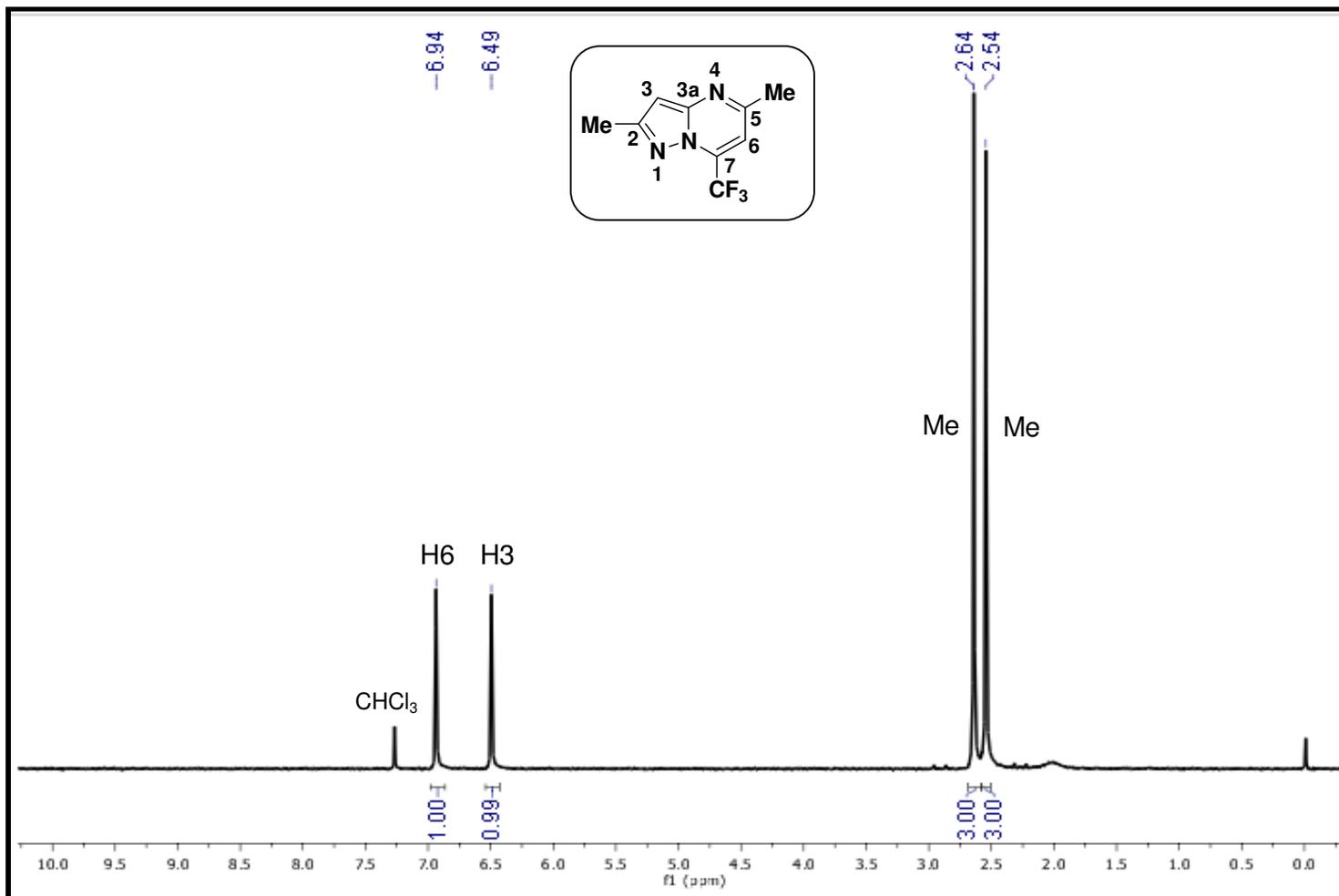


Figura 83 - Espectro de ^1H do composto 2,5-dimetilpirazolo-7-trifluorometil[1,5-a]pirimidina (**3a**) em CDCl_3 , a 200 MHz

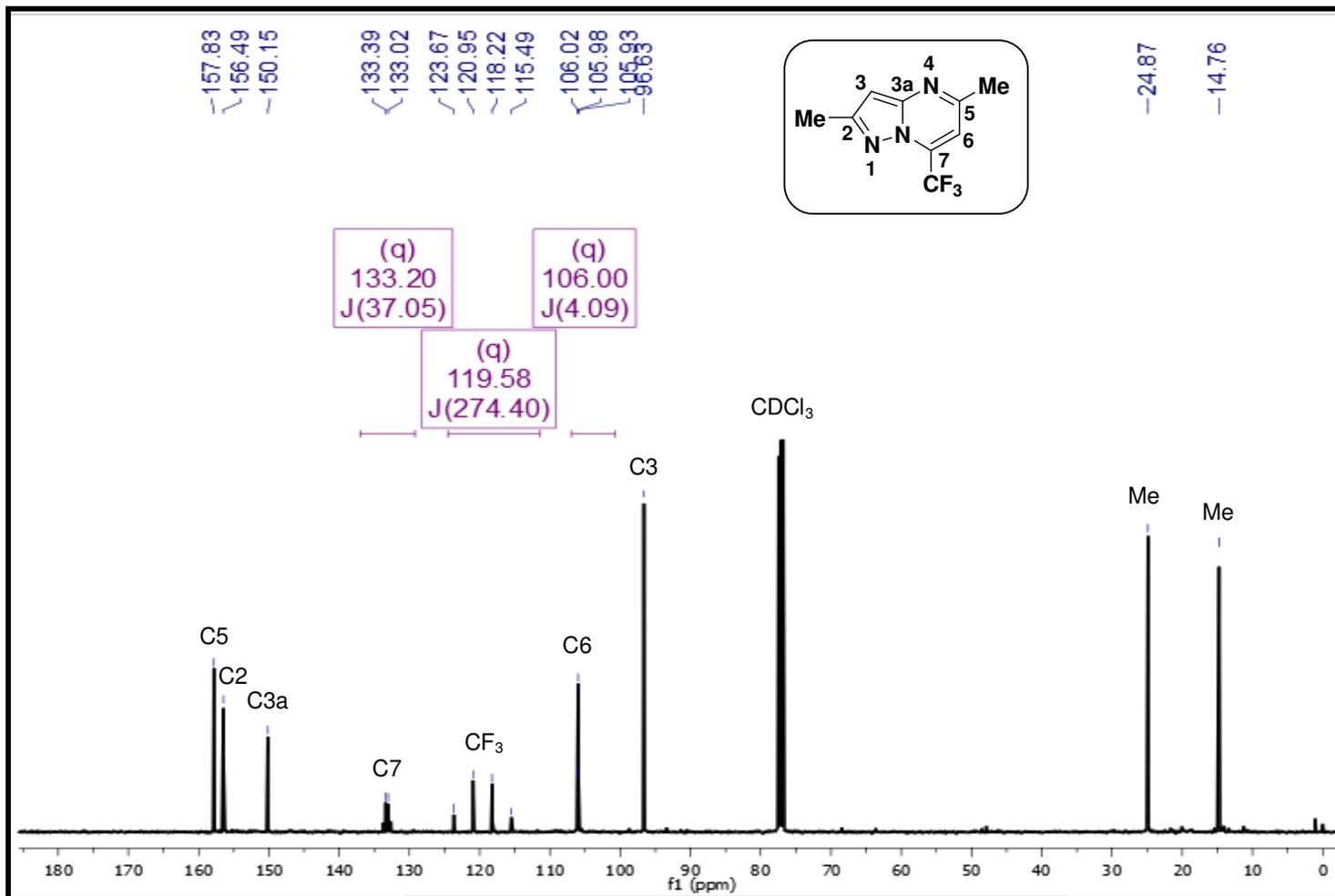


Figura 84 - Espectro de ^{13}C do composto 2,5-dimetilpirazolo-7-trifluorometil[1,5-*a*]pirimidina (**3a**) em CDCl_3 , a 100 MHz

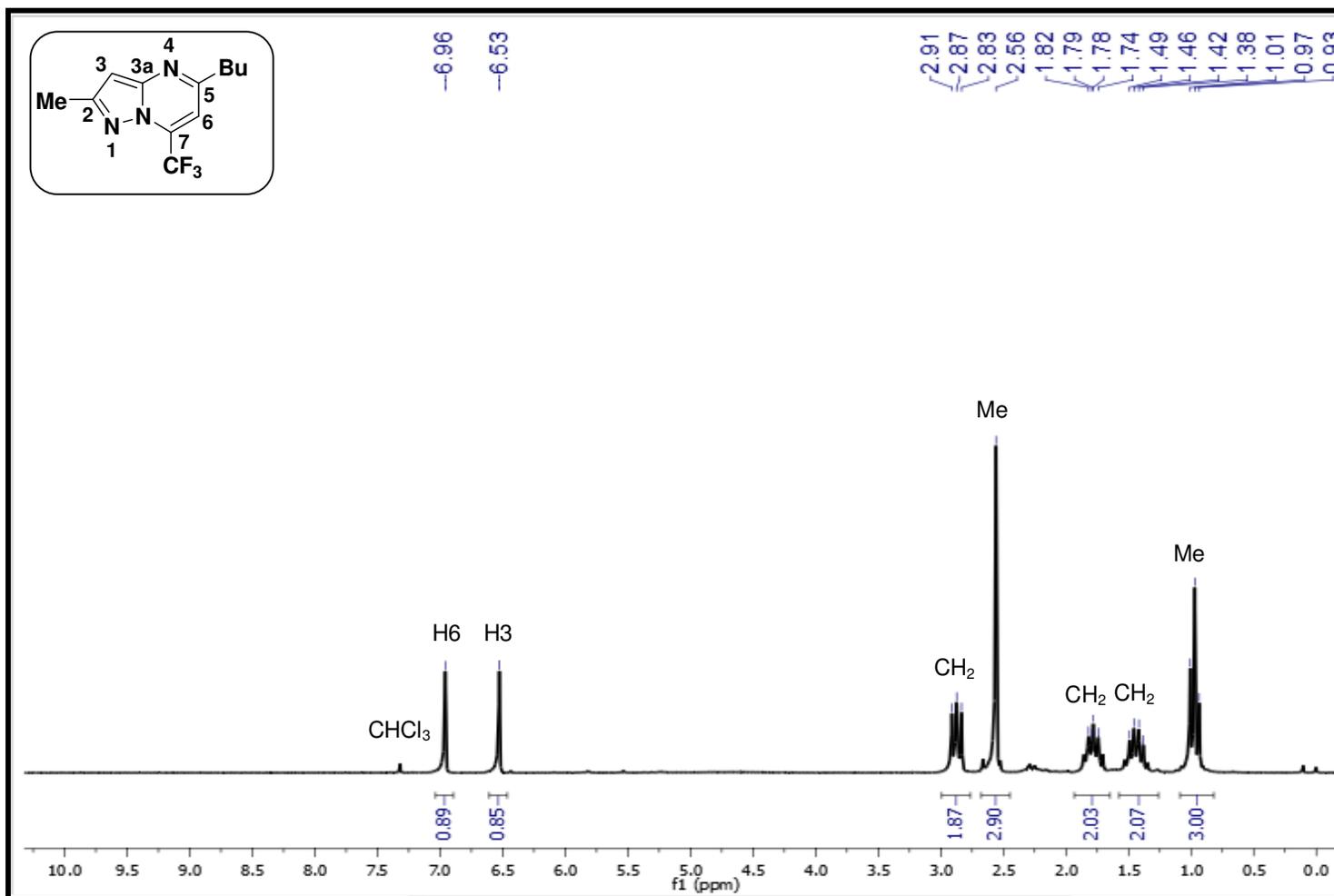


Figura 85 - Espectro de ^1H do composto 5-butil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3b**) em CDCl_3 , a 200 MHz

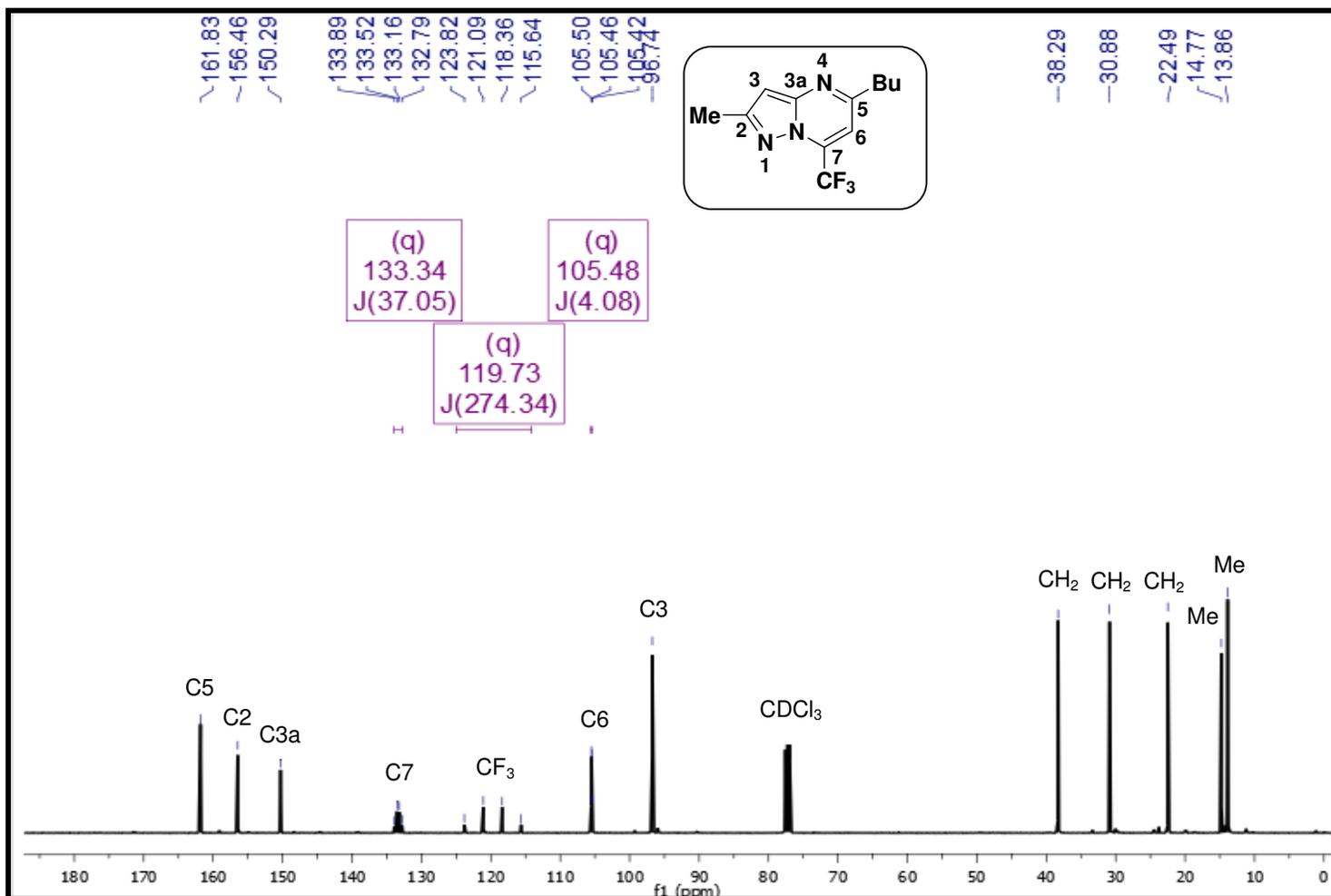


Figura 86 - Espectro de ¹³C do composto 5-butil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3b**) em CDCl₃, a 100 MHz

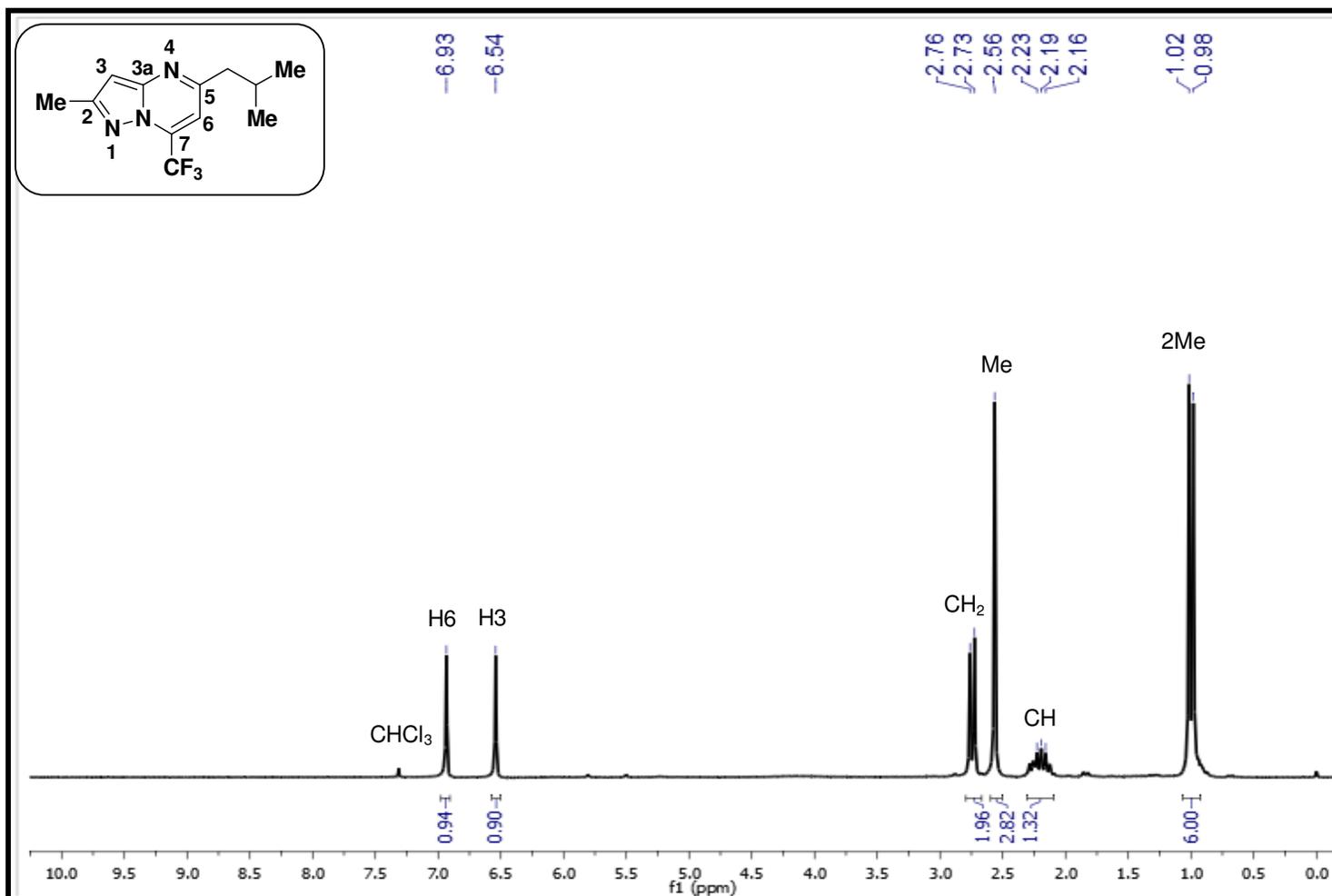


Figura 87 - Espectro de ¹H do composto 5-(2,2-dimetiletil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3c**) em CDCl₃, a 200 MHz

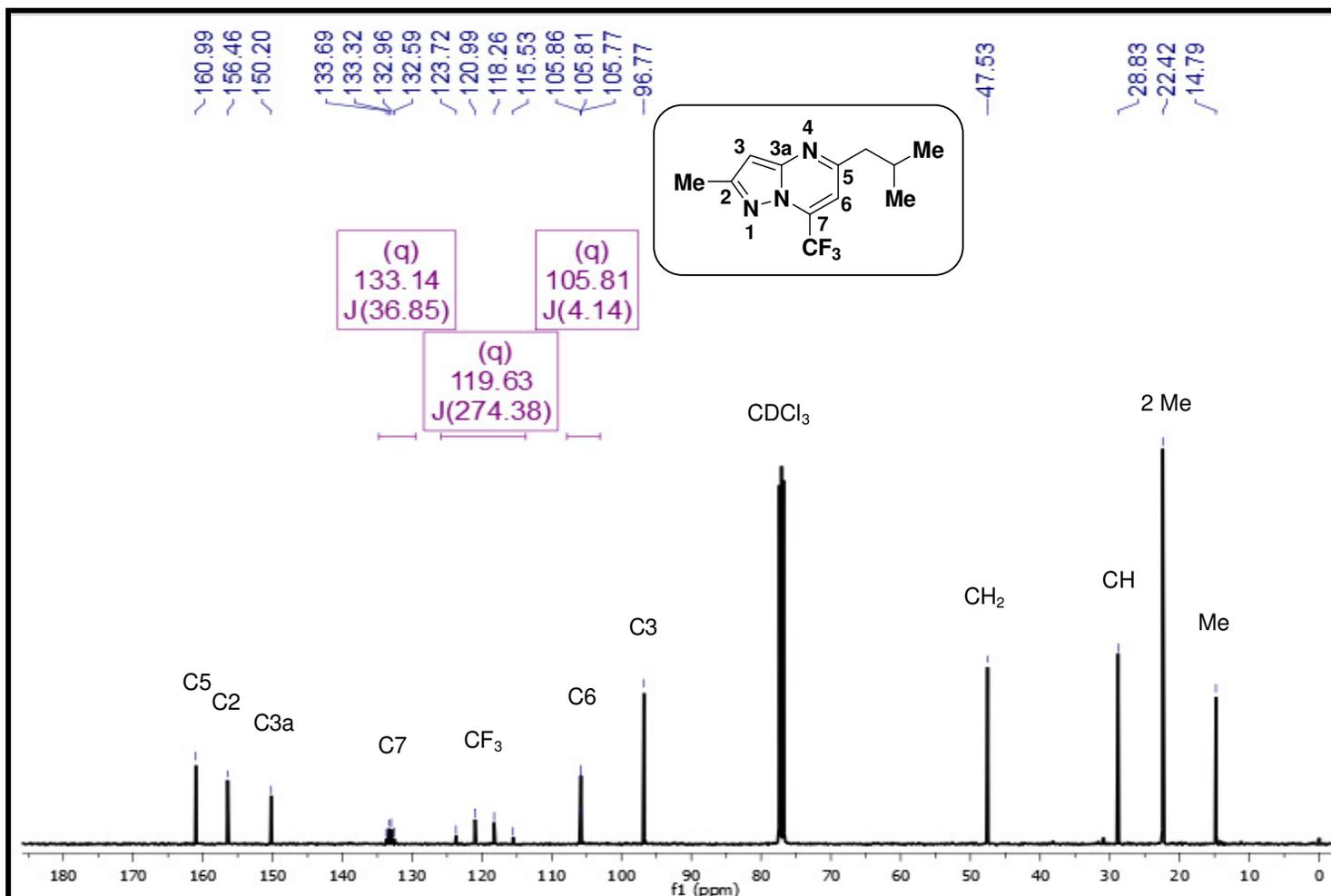


Figura 88 - Espectro de ¹³C do composto 5-(2,2-dimeteil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3c**) em CDCl₃, a 100 MHz

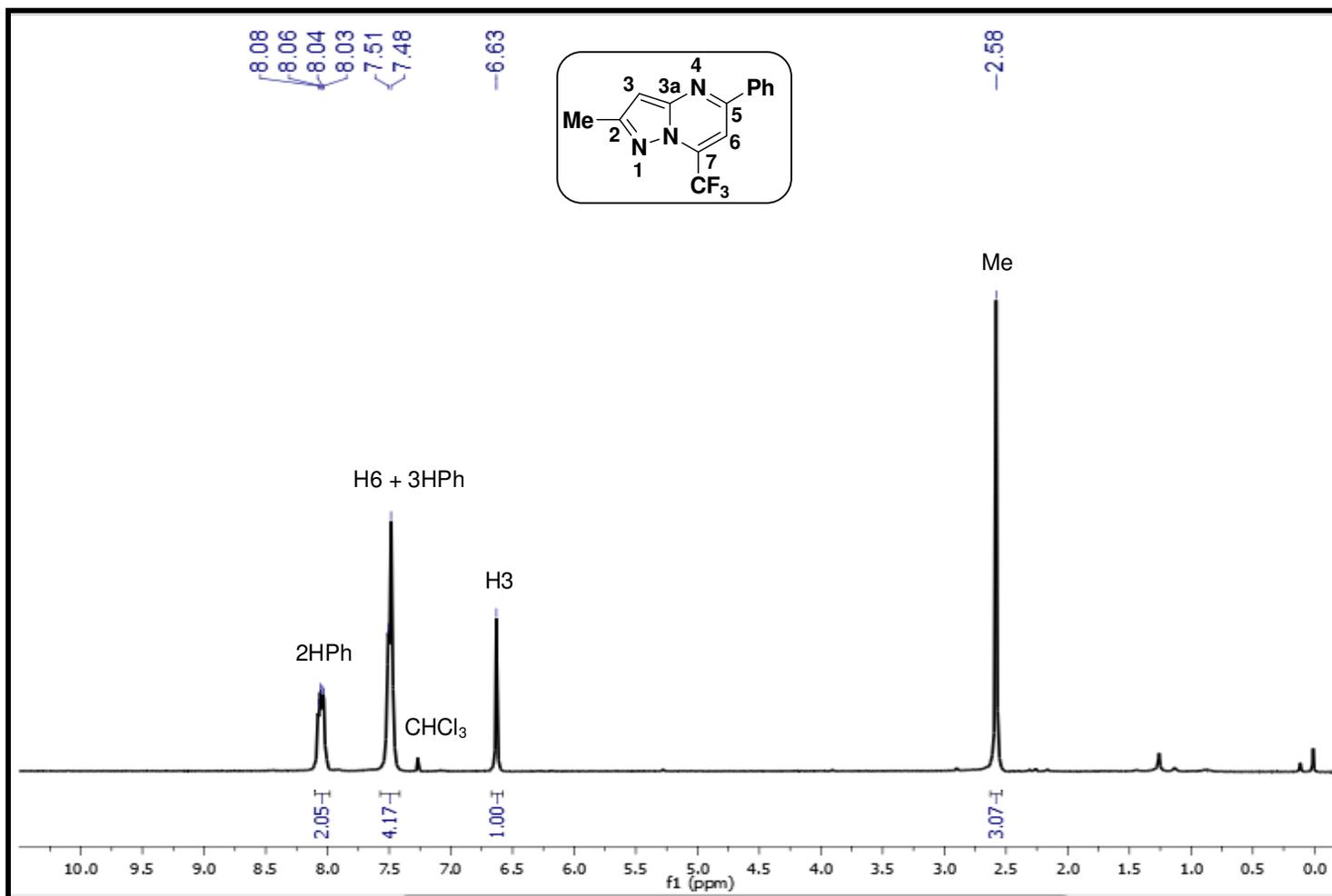


Figura 89 - Espectro de ^1H do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3d**) em CDCl_3 , a 200 MHz

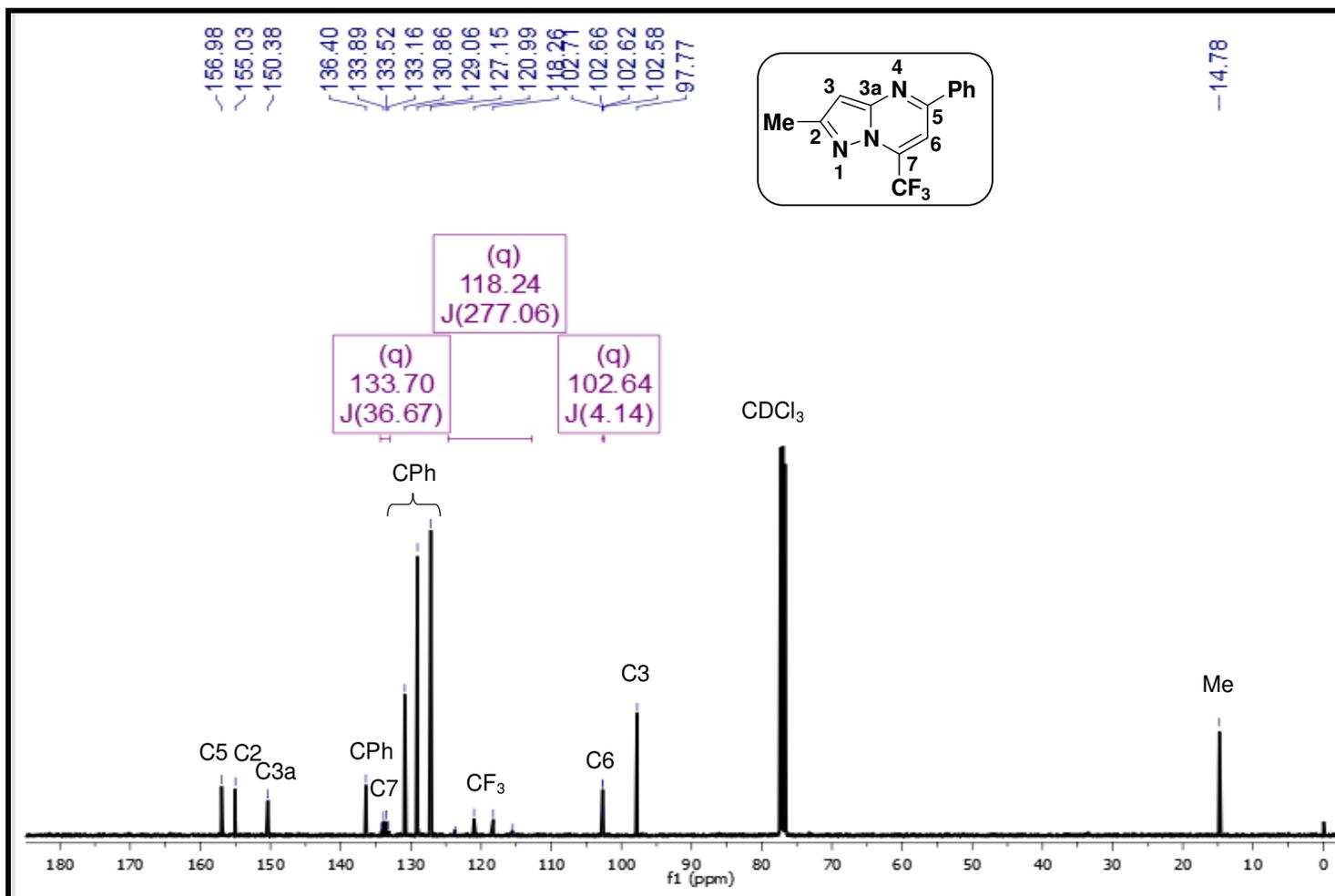


Figura 90 - Espectro de ¹³C do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3d**) em CDCl₃, a 100 MHz

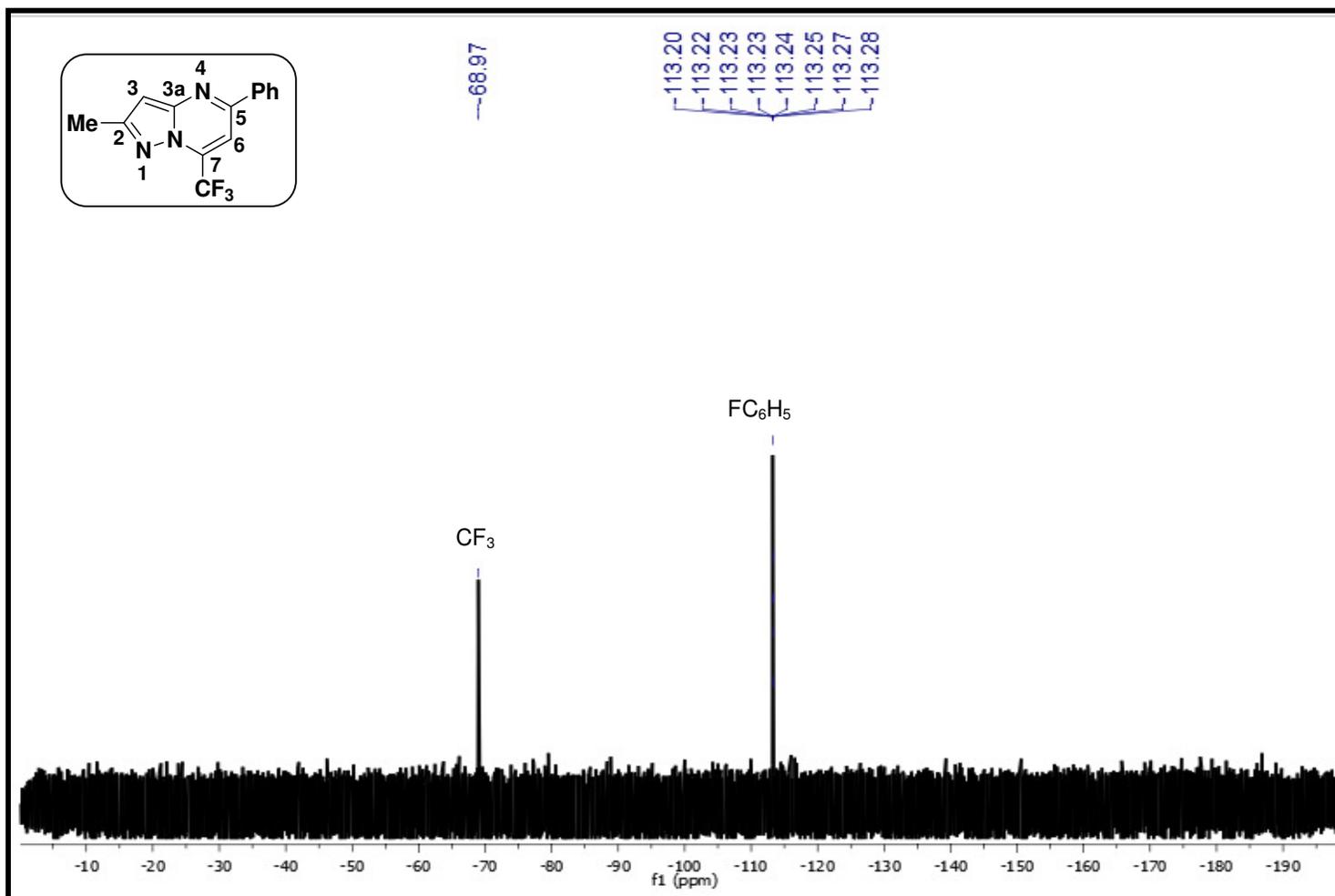


Figura 91 - Espectro de ^{19}F do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina (**3d**) em CDCl_3 , a 376 MHz

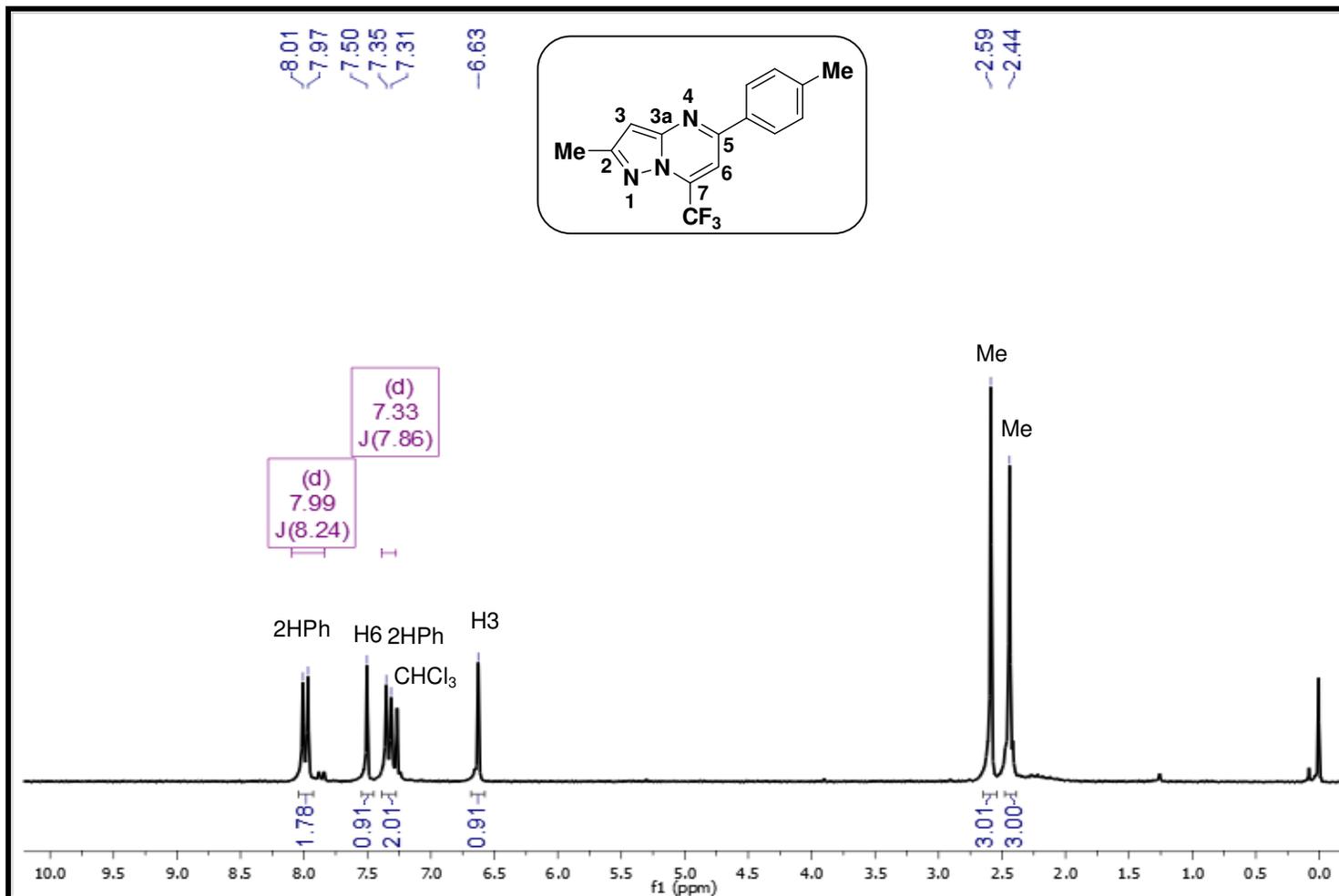


Figura 92 - Espectro de ¹H do composto 5-(4-metilfenil)- 2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3e**) em CDCl₃, a 200 MHz

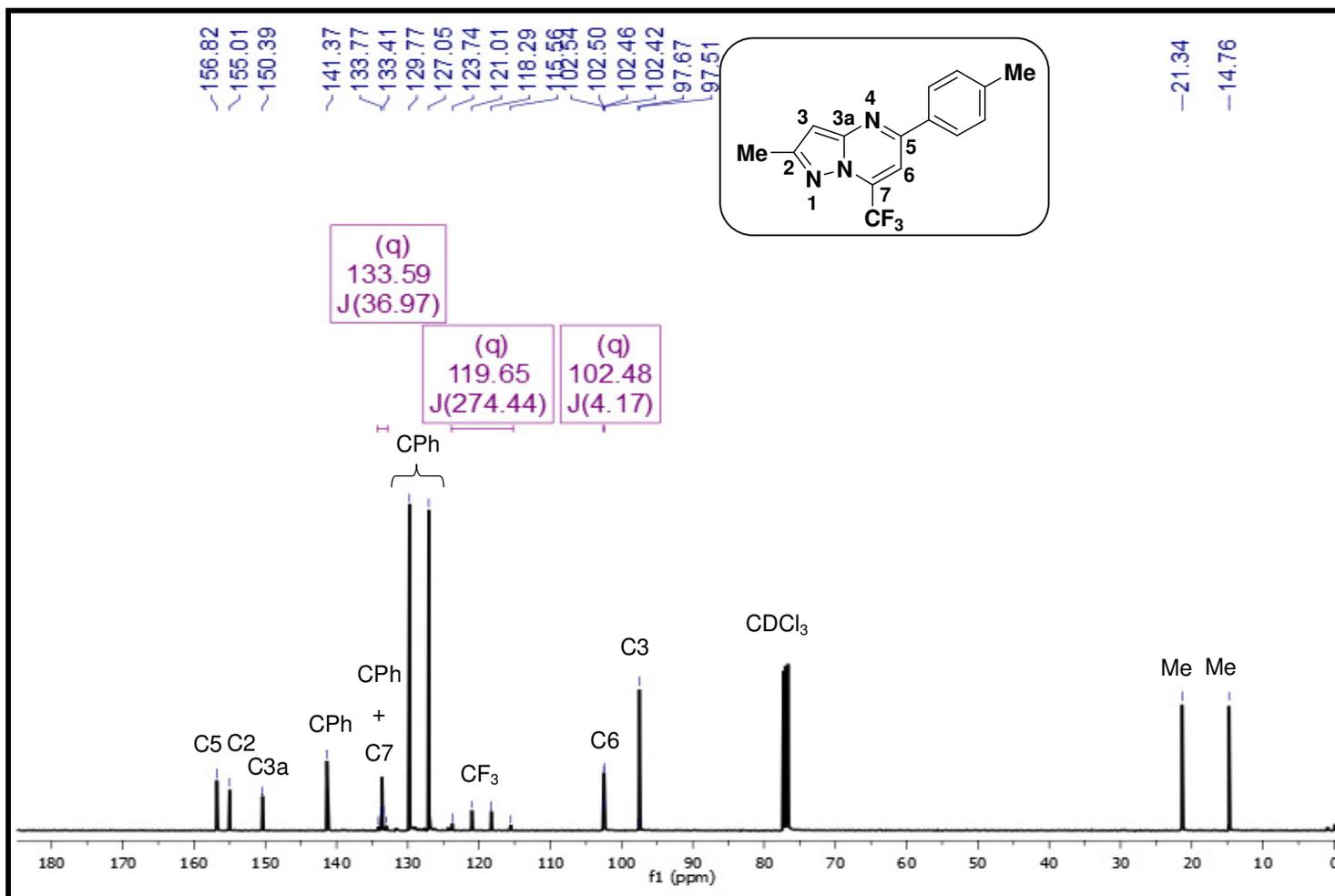


Figura 93 - Espectro de ¹³C do composto 5-(4-metilfenil)- 2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3e**) em CDCl₃, a 100 MHz

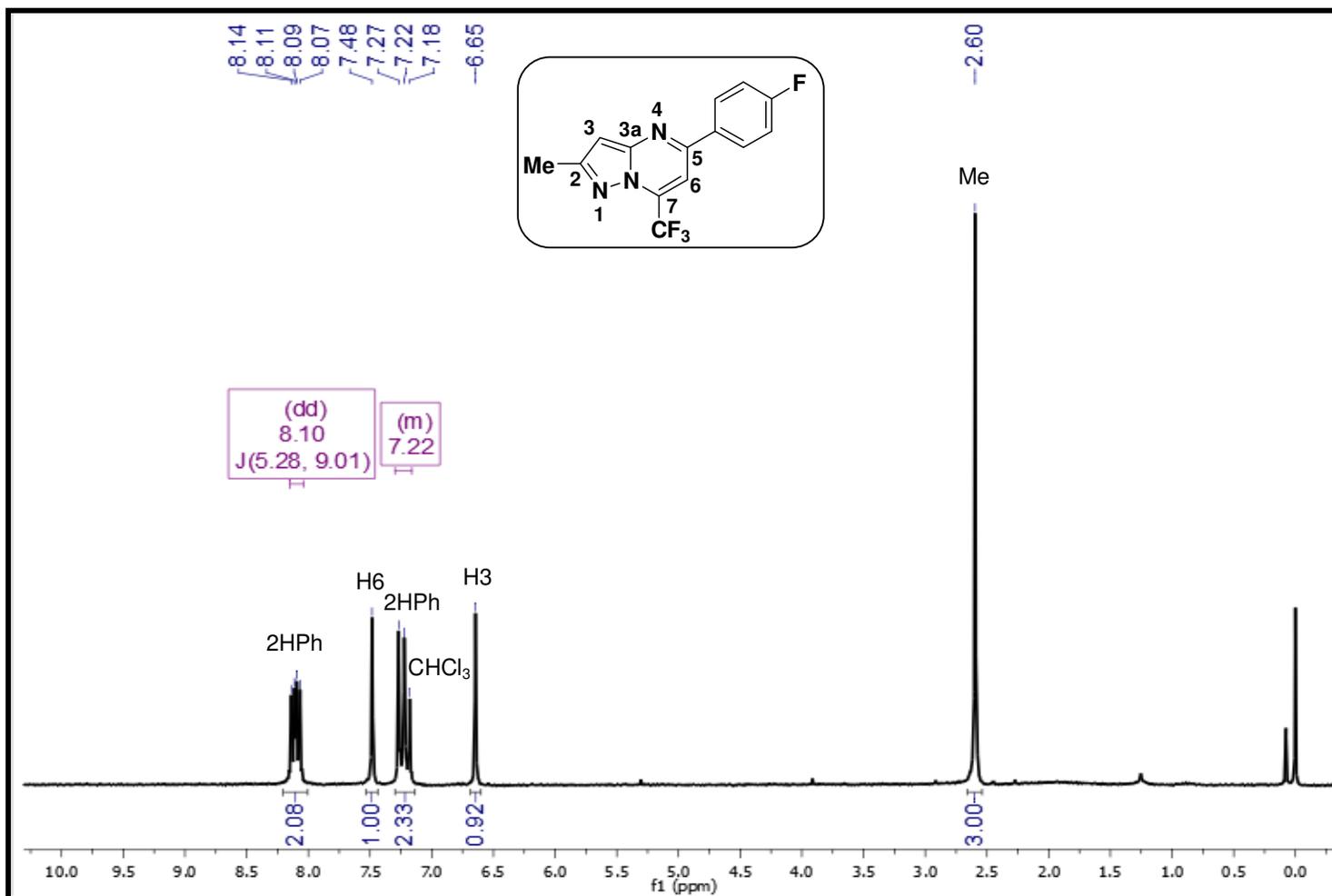


Figura 94 - Espectro de ¹H do composto 5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3f**) em CDCl₃, a 200 MHz

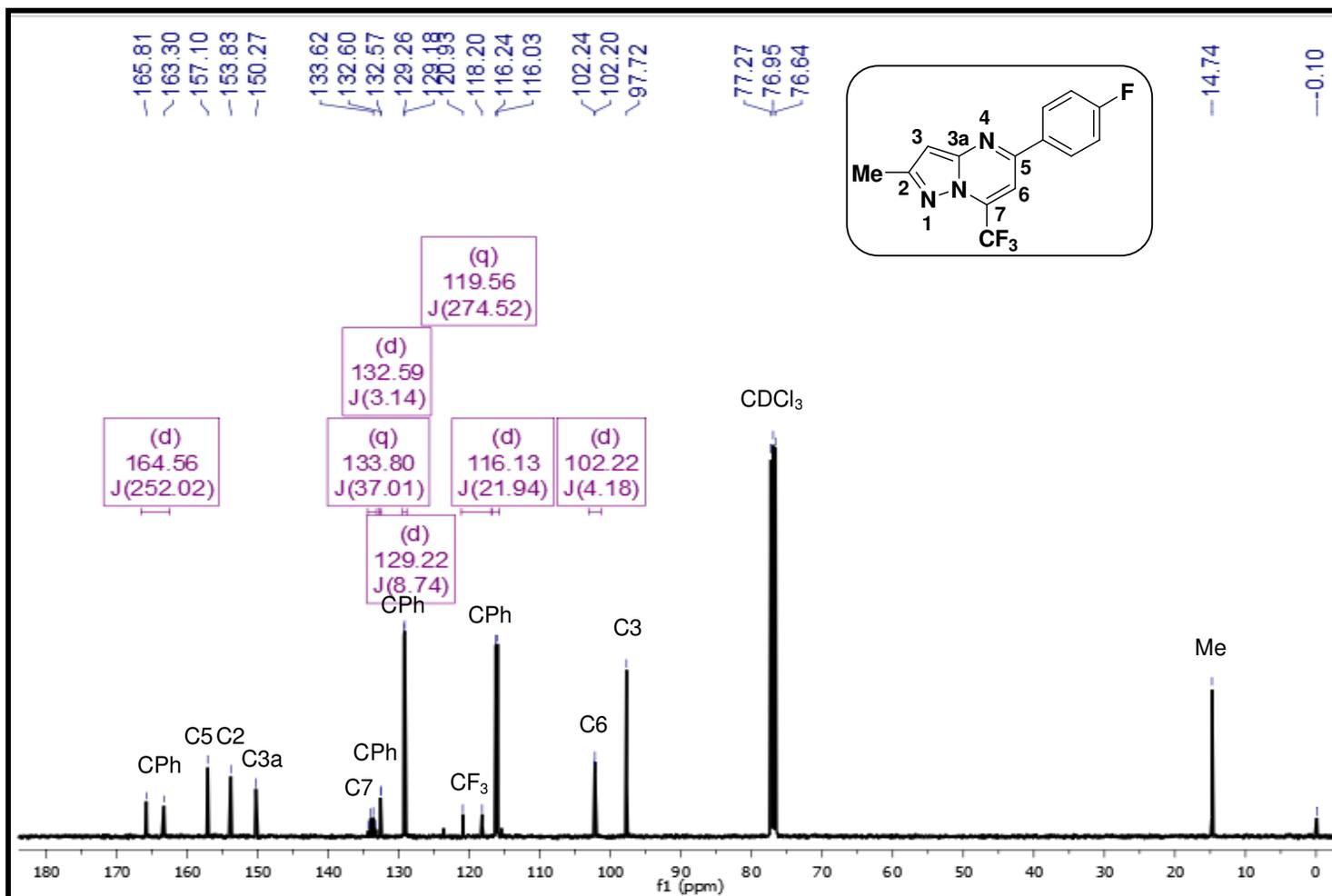


Figura 95 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3f**) em CDCl_3 , a 100 MHz

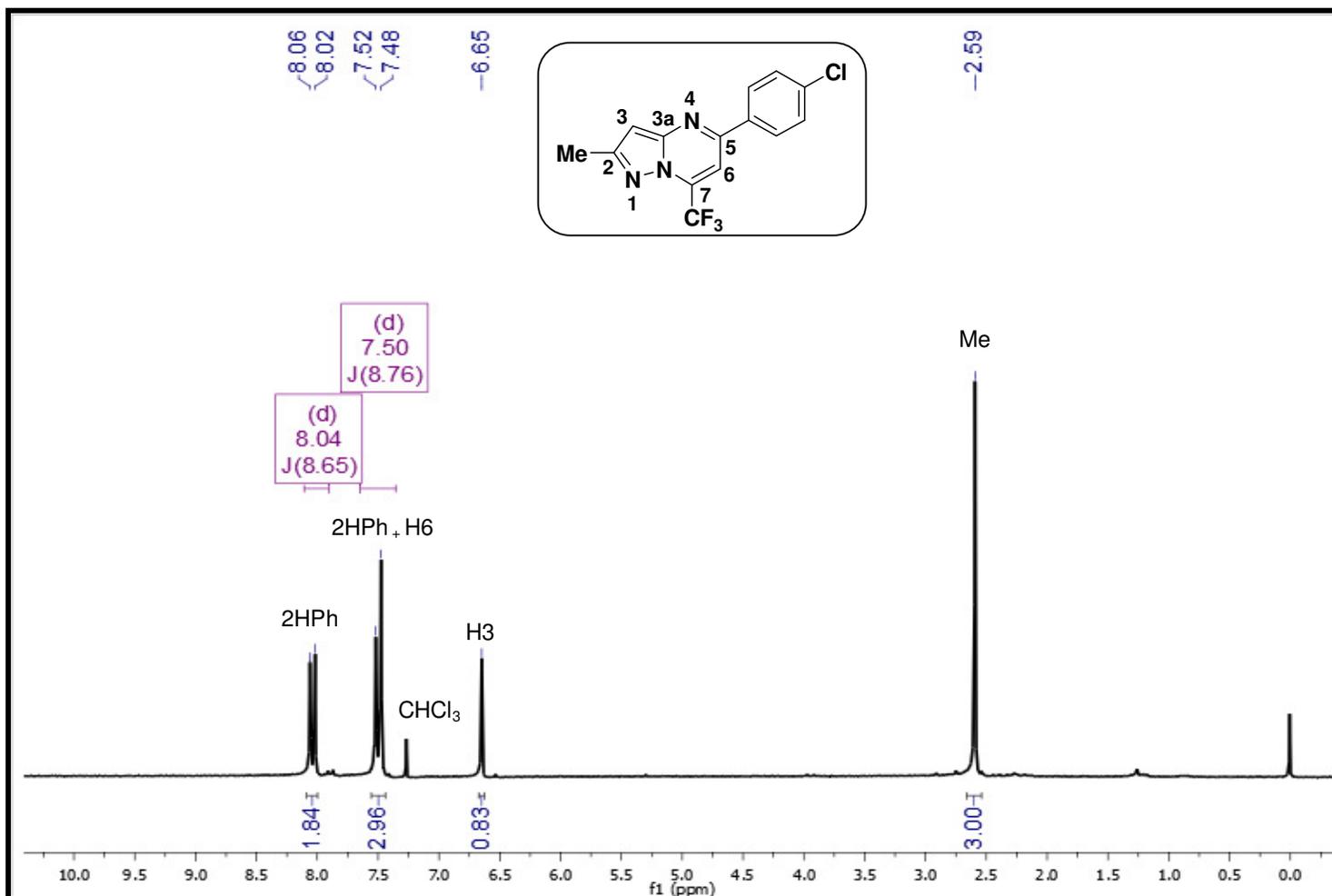


Figura 96 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina (**3g**) em CDCl_3 , a 200 MHz

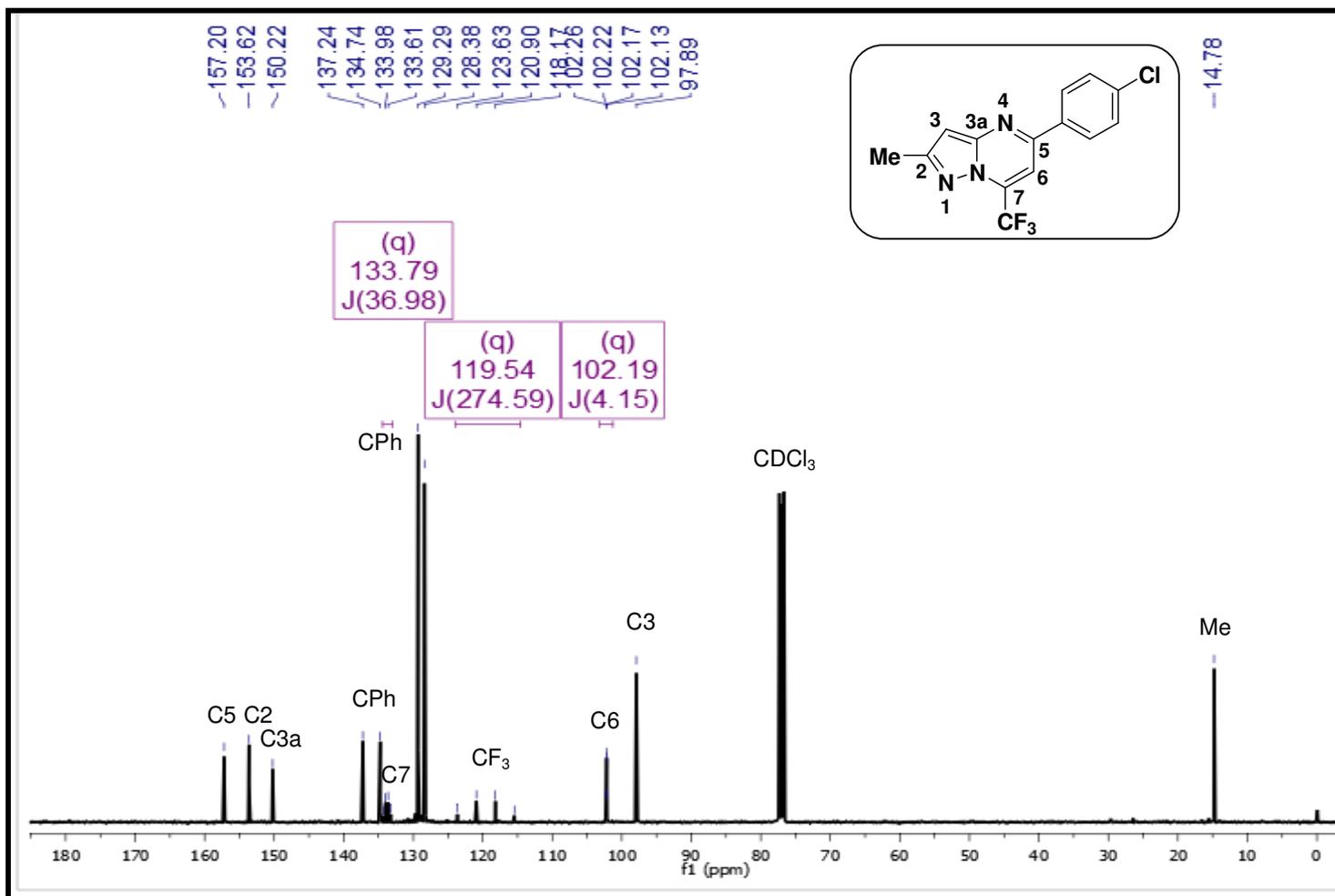


Figura 97 - Espectro de ¹³C do composto 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina (**3g**) em CDCl₃, a 100 MHz

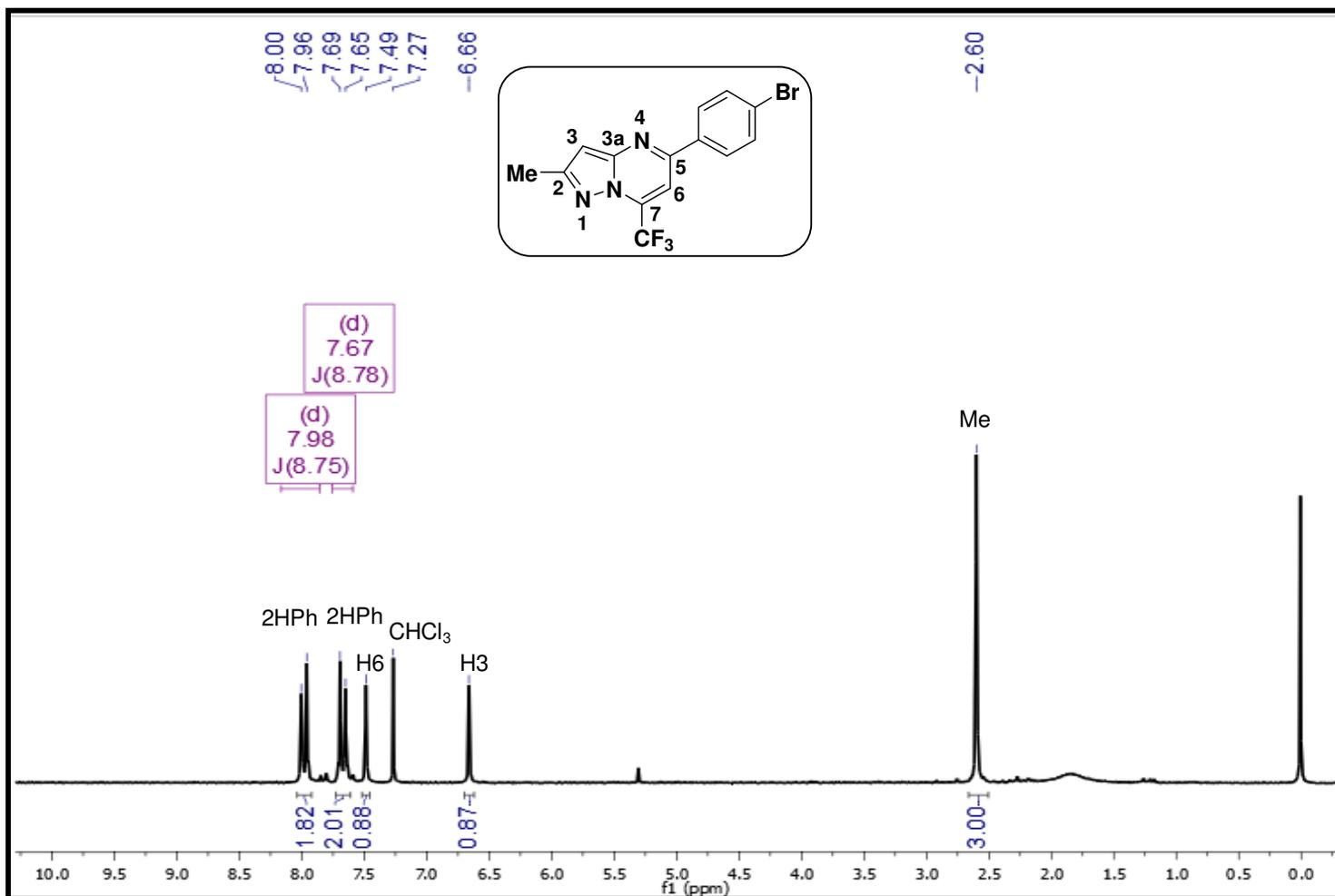


Figura 98 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-bromofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3h**) em CDCl_3 , a 200 MHz

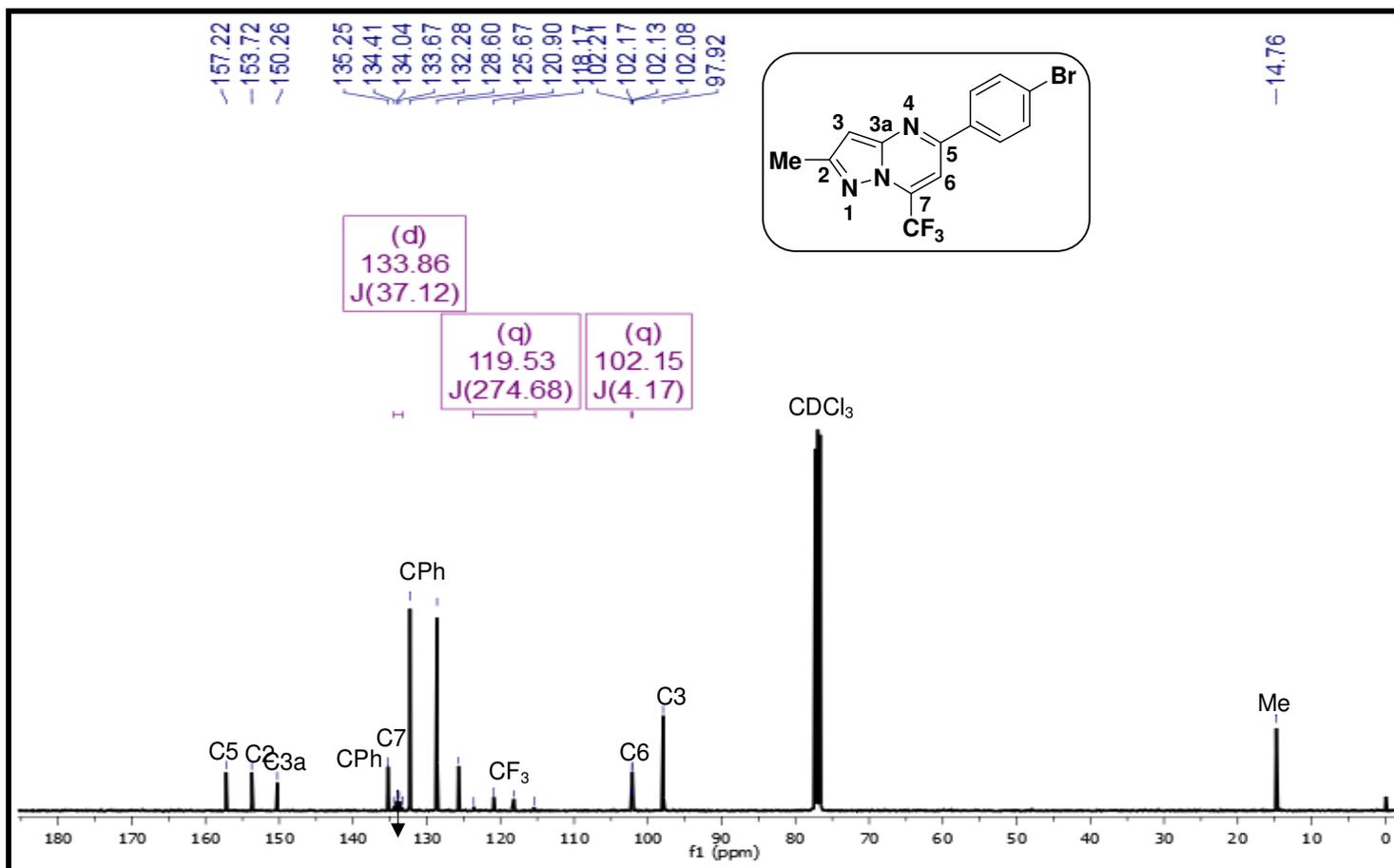


Figura 99 - Espectro de ¹³C do composto 5-(4-bromofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3h**) em CDCl₃, a 100 MHz

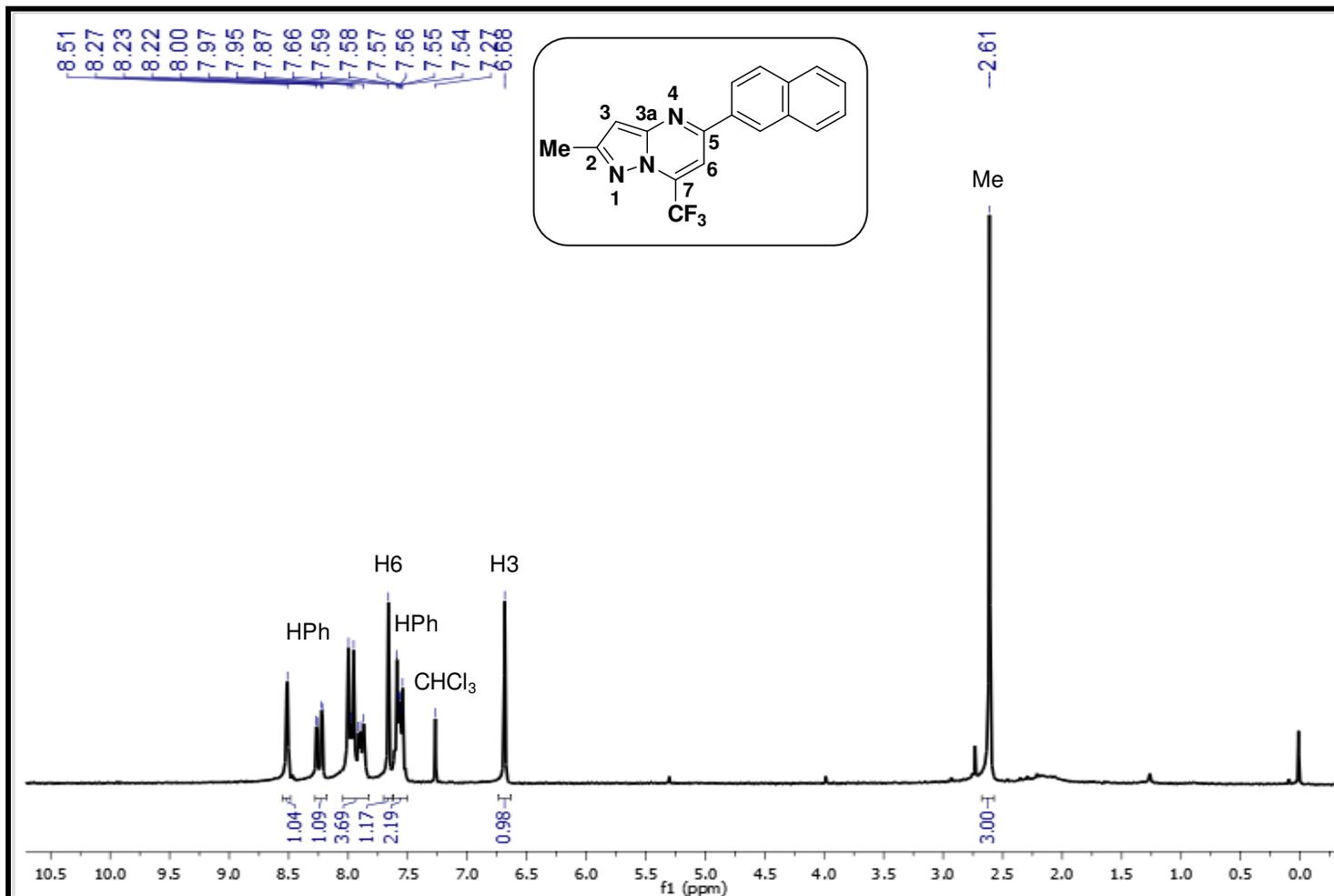


Figura 100 - Espectro de ^1H do composto 2-metil-5-(naft-2-il)-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3k**) em CDCl_3 , a 200 MHz

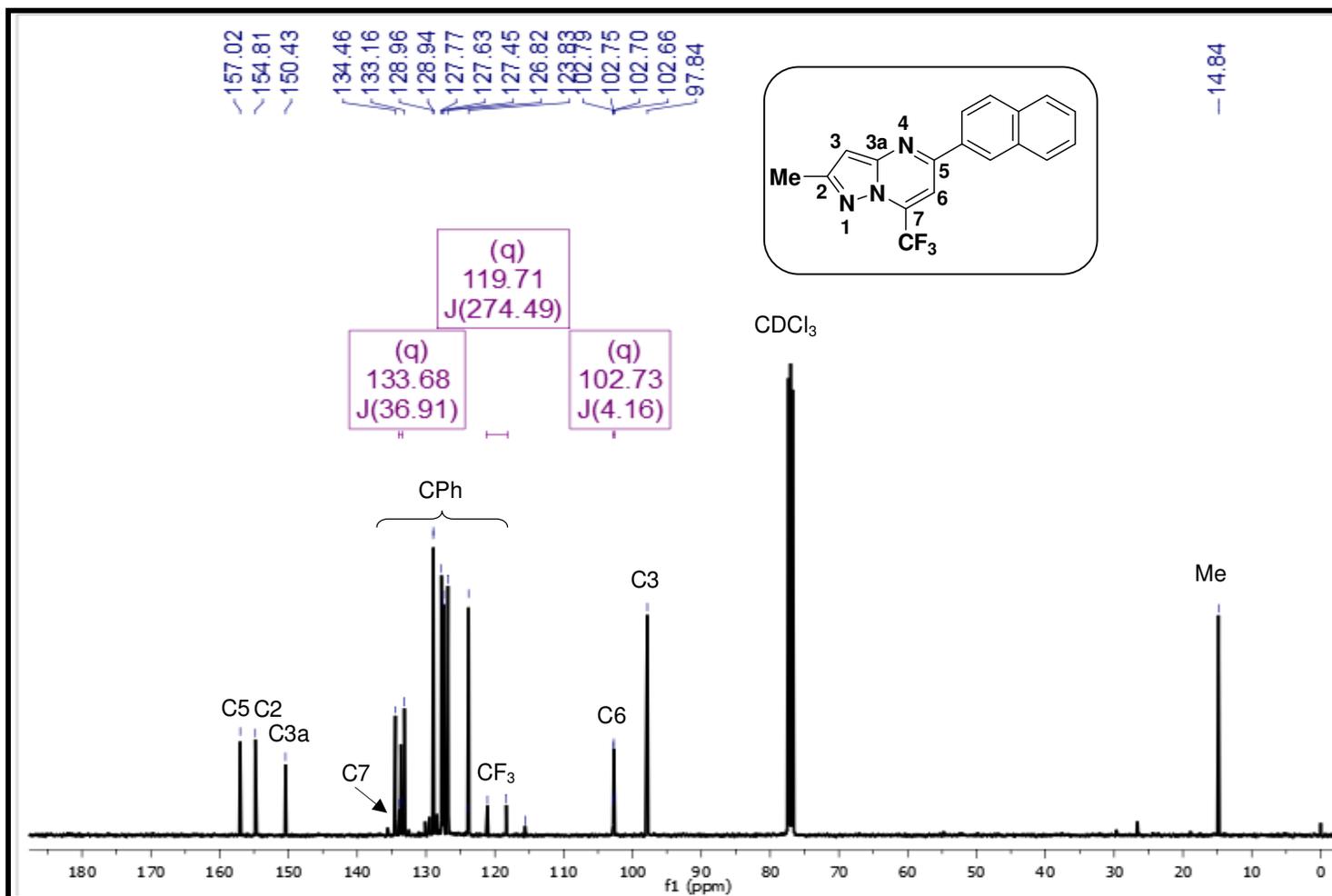


Figura 101 - Espectro de ¹³C do composto 2-metil-5-(naft-2-il)-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3k**) em CDCl₃, a 100 MHz

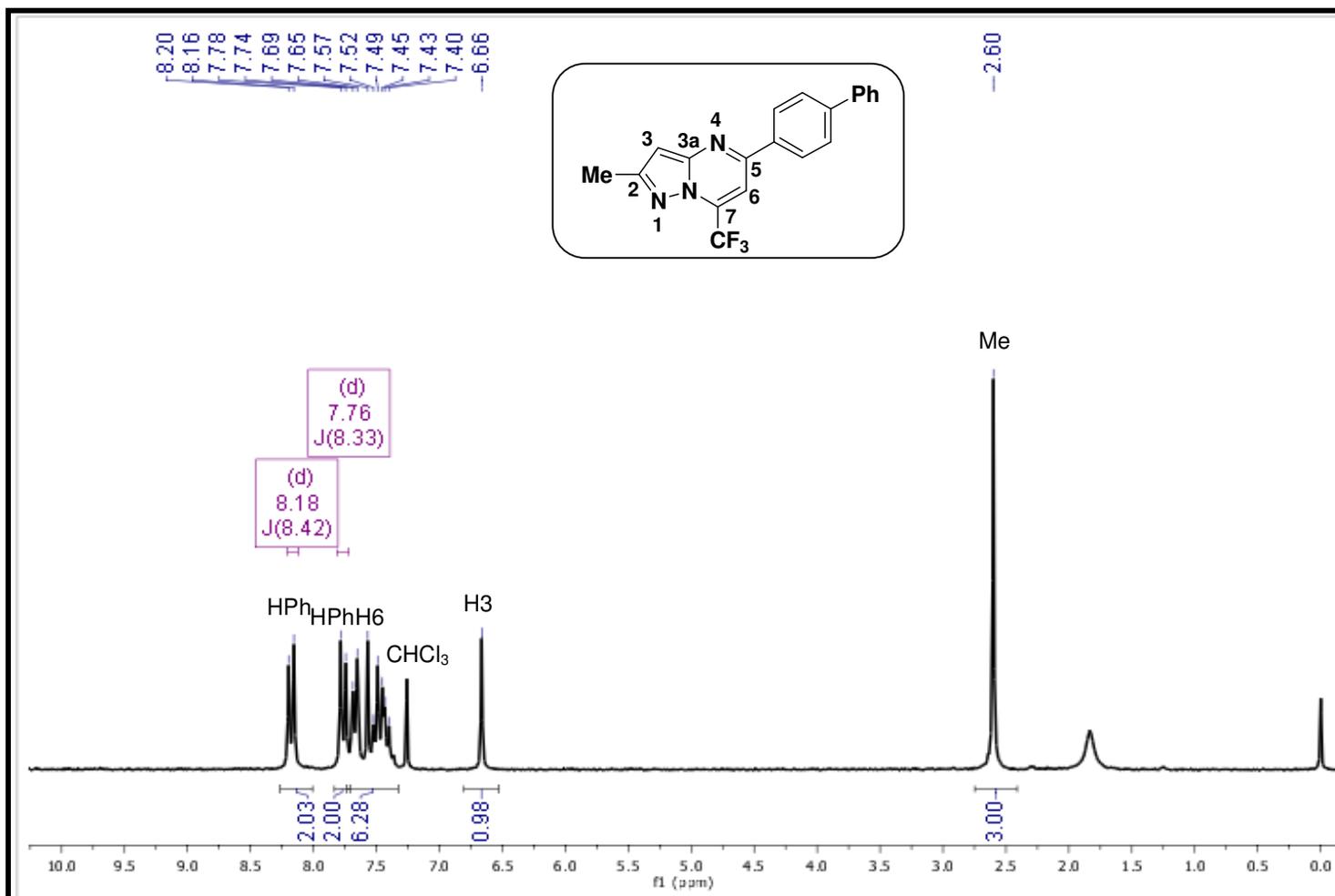


Figura 102 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-bifen-2-il)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**31**) em CDCl_3 , a 200 MHz

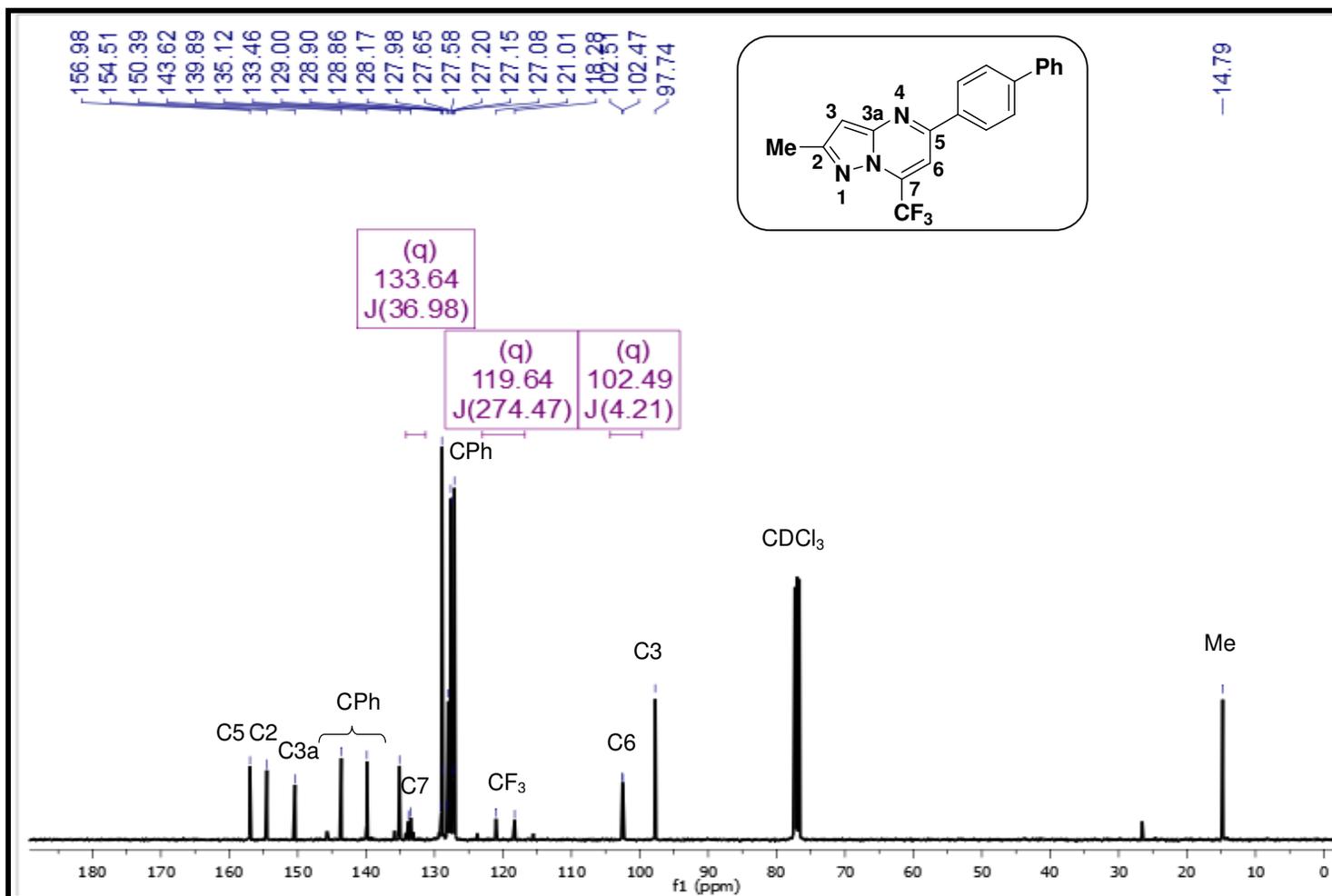


Figura 103 - Espectro de ¹³C do composto 5-(4-bifen-2-il)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3I**) em CDCl₃, a 100 MHz

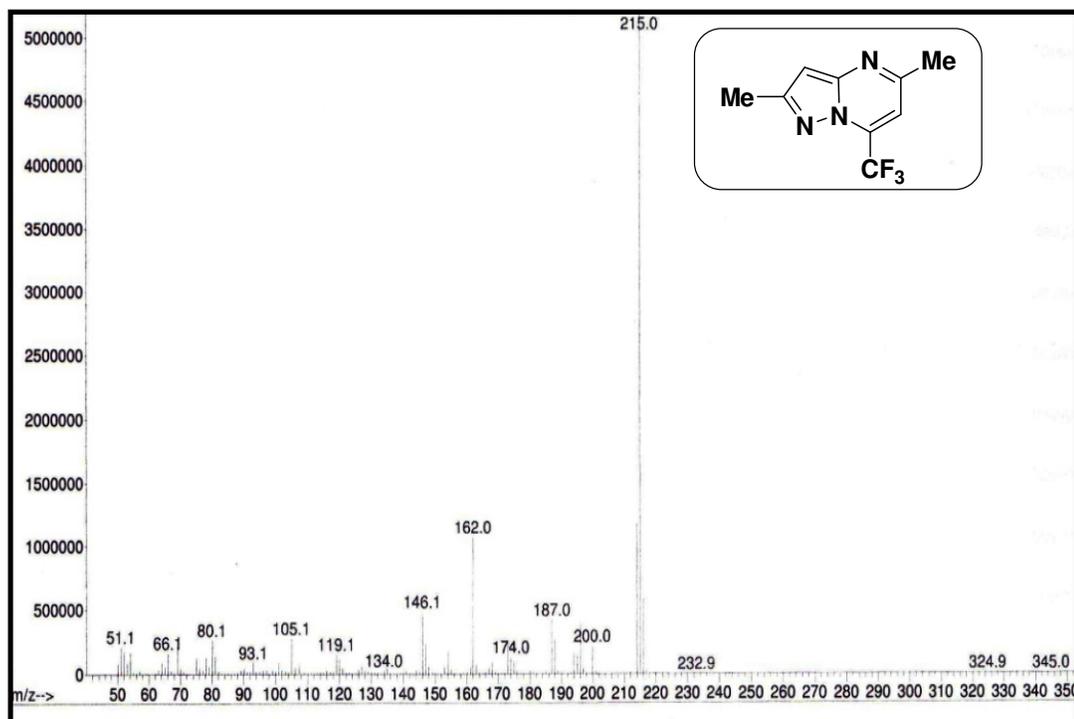


Figura 104 - Espectro de Massas do composto 2,5-dimetilpirazolo-7-trifluorometil[1,5-a]pirimidina (**3a**)

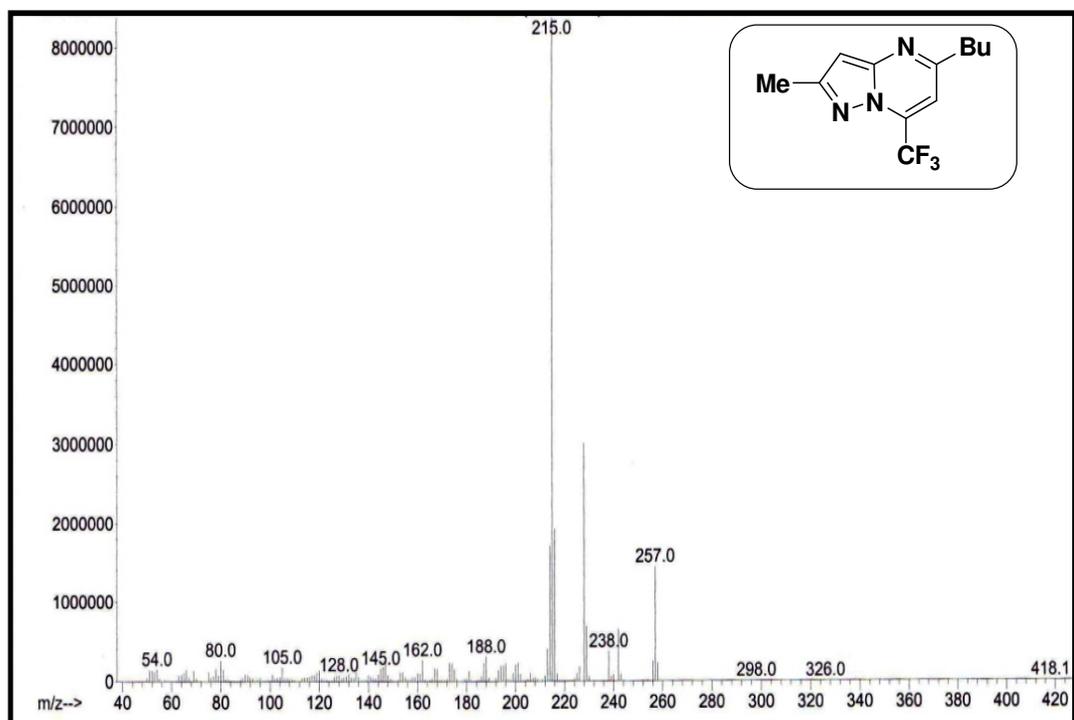


Figura 105 - Espectro de Massas do composto 5-butil-2-metil-7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina (**3b**)

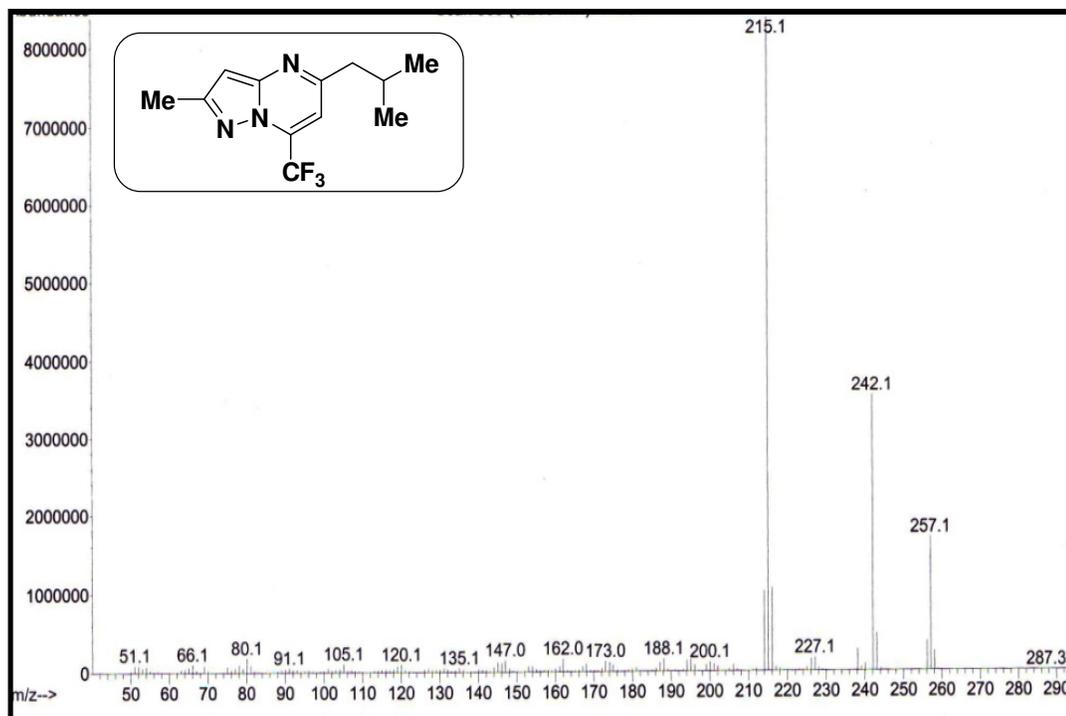


Figura 106 - Espectro de Massas do composto 5-(2,2-dimetiletil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3c**)

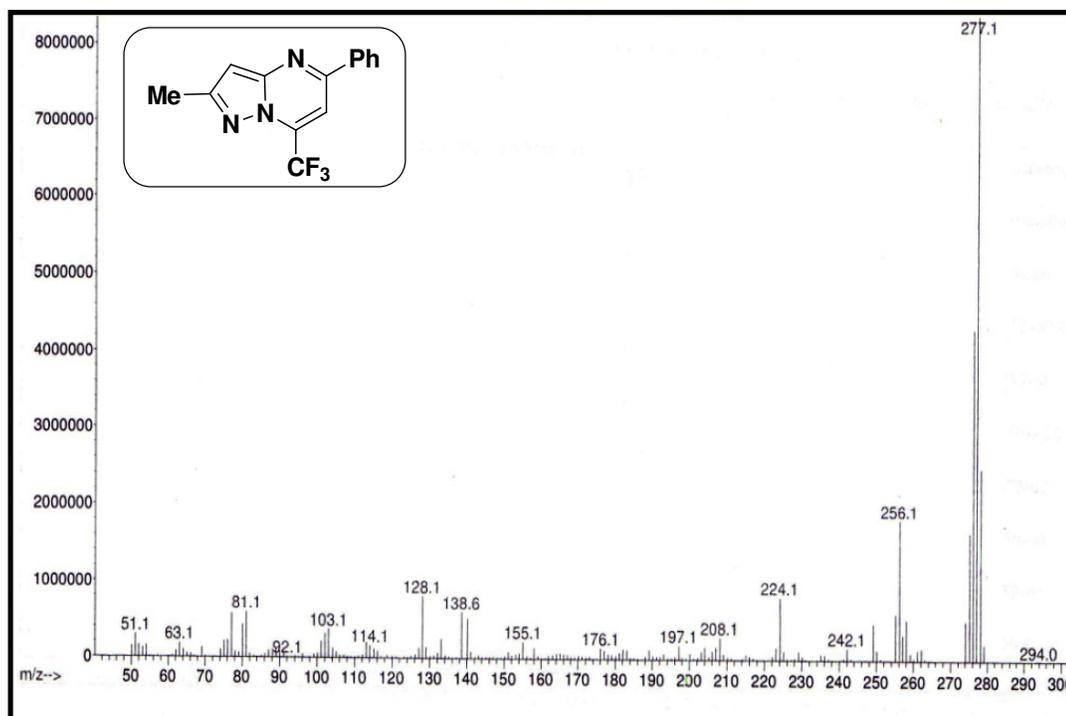


Figura 107 - Espectro de Massas do composto 5-fenil-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3d**)

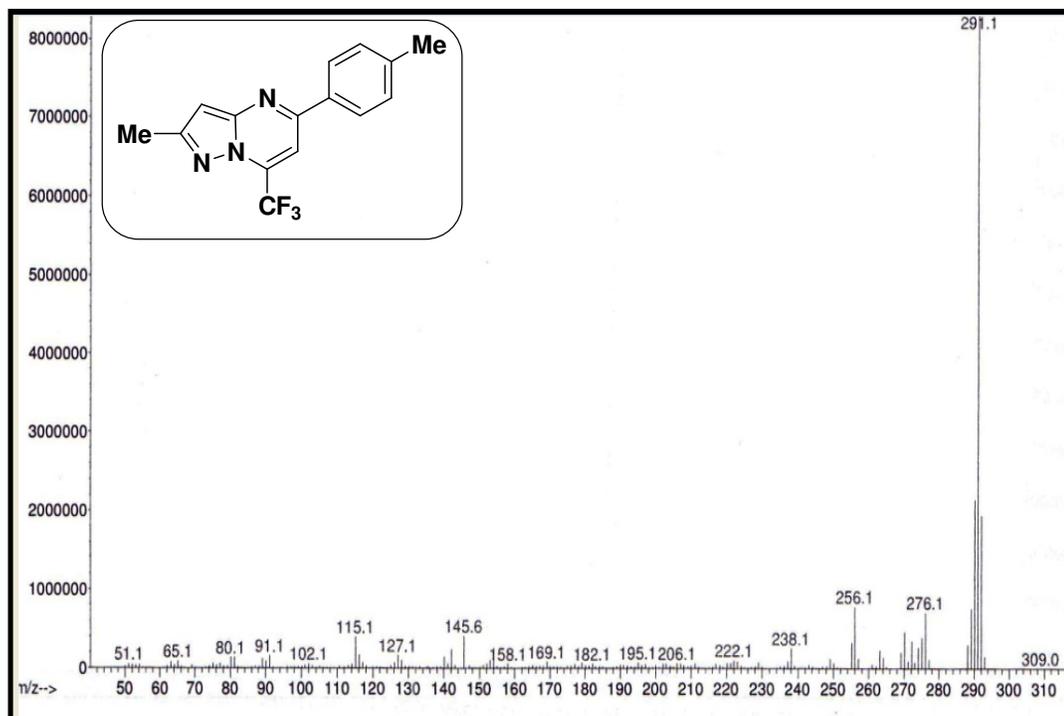


Figura 108 - Espectro de Massas do composto 5-(4-metilfenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3e**)

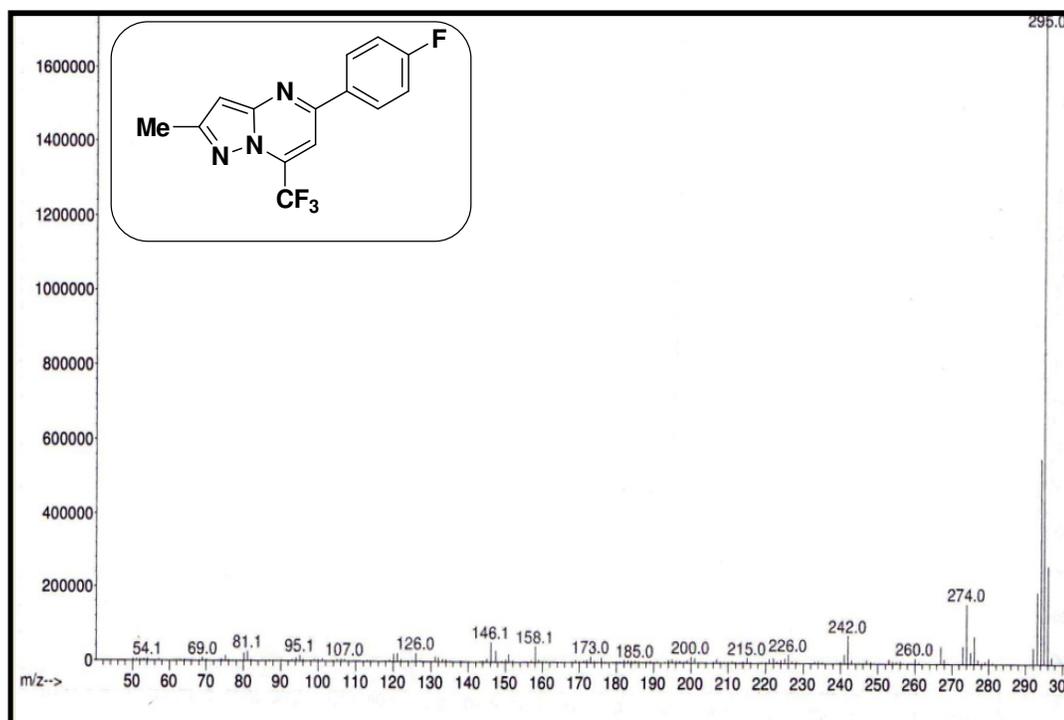


Figura 109 - Espectro de Massas do composto 5-(4-fluorofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3f**)

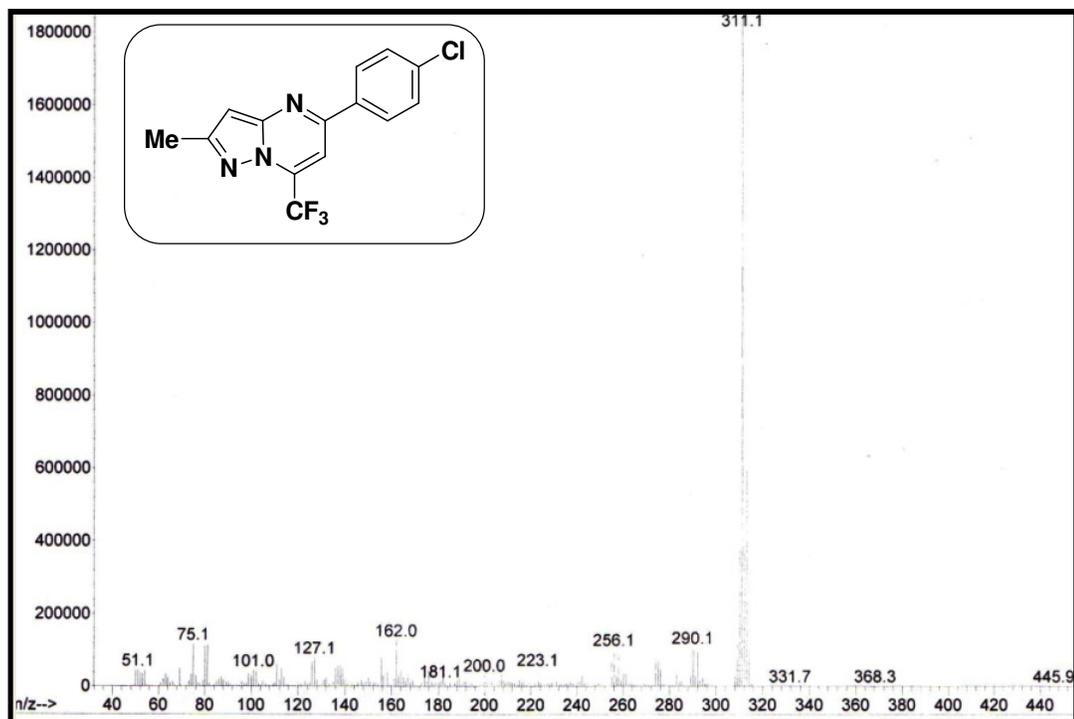


Figura 110 - Espectro de Massas do composto 5-(4-clorofenil)-2-metil-7-trifluorometil pirazolo[1,5-a]pirimidina (**3g**)

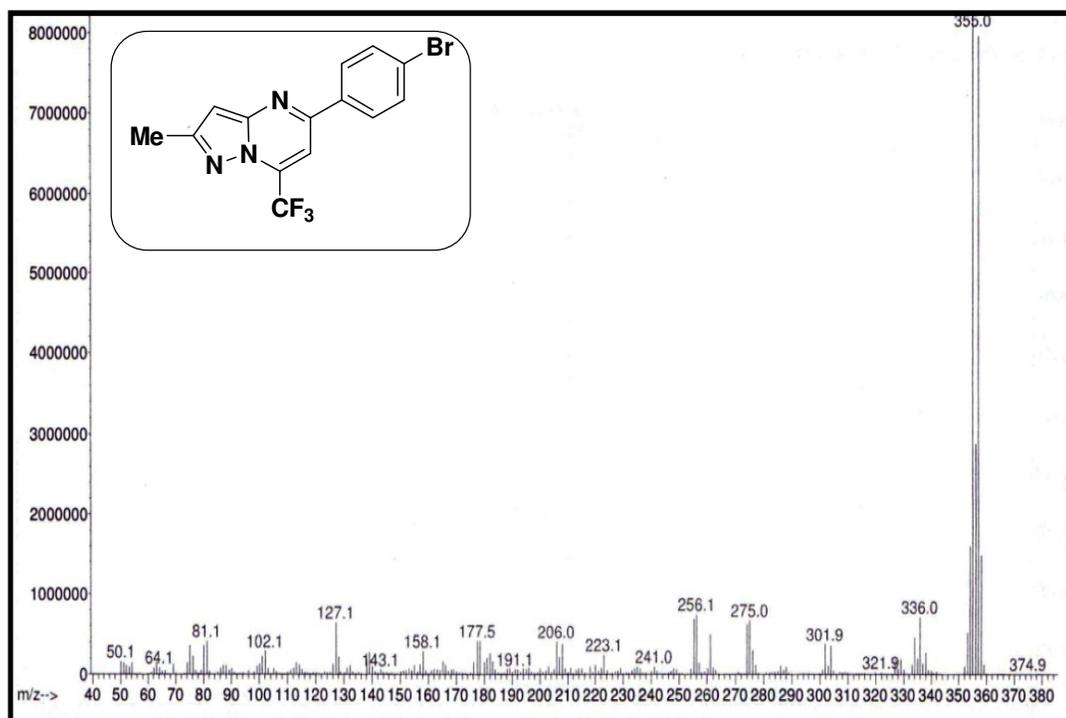


Figura 111 - Espectro de Massas do composto 5-(4-bromofenil)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3h**)

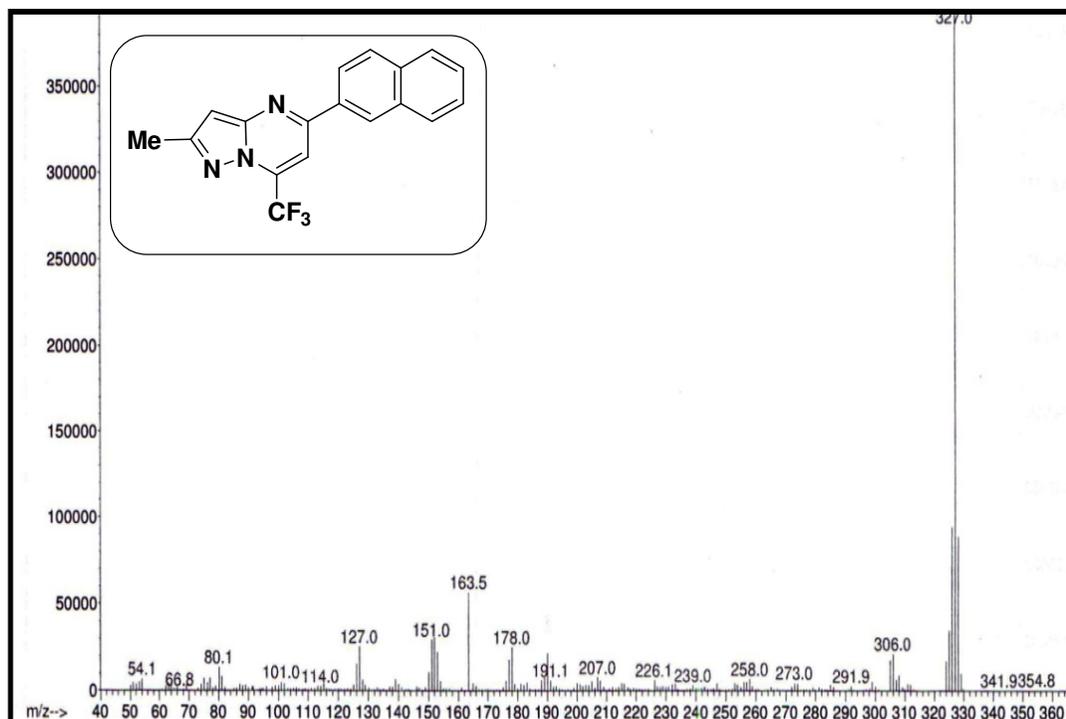


Figura 112 - Espectro de Massas do composto 2-metil-5-(naft-2-il)-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3k**)

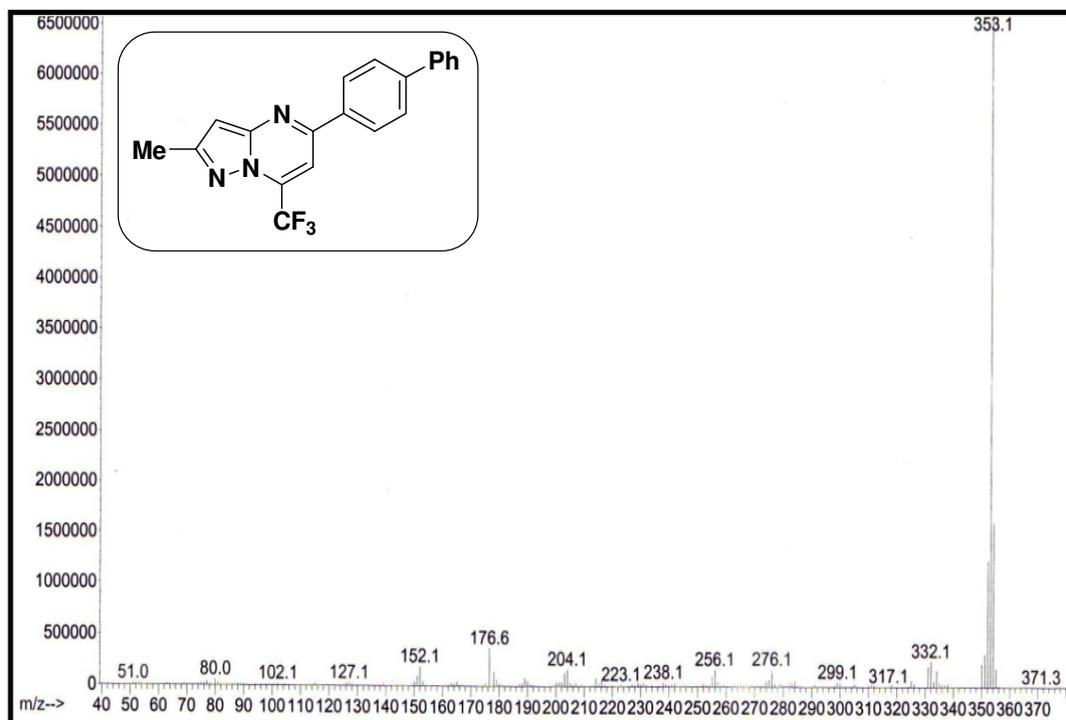


Figura 113 - Espectro de Massas do composto 5-(4-bifen-2-il)-2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**3l**)

Tabela 37 - Dados de raios-X para o composto **3d**.

<i>Composto</i>	3d
N ^o CCDC	914143
Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃
Massa molecular	327,31
Temperatura (K)	296 (2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n
Parâmetros da cela	
a (Å)	7,8462 (5)
b (Å)	11,2089 (9)
c (Å)	16,8641 (12)
α (°)	90
β (°)	92,389 (5)
γ (°)	90
V (Å ³)	1481,86 (18)
Z	4
Densidade (calculada) (g.cm ⁻³)	1,467
Coefficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	0,115
F(000)	672
Dimensão do cristal (mm)	0,42 x 0,08 x 0,08
Região de varredura angular (°)	2,18–30,08
Índices de varreduras h, k, l	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -23 ≤ l ≤ 23
N ^o de reflexos coletados	23,457/4299 [R(int)=0,0735]
Dados/Restrições/Parâmetros	4299/0/217
Correção de absorção	Gaussiana
Método de refinamento	Matriz completa/mínimos quadrados
Índices de discordâncias finais	R ₁ = 0,1910, wR ₂ = 0,1521
Índices de discordâncias finais (Dados Totais)	R ₁ = 0,0535, wR ₂ = 0,1099
Godness-of-fit on F ²	0,954

ANEXO II
2,4-DIFLUOROFENILPIRAZÓIS

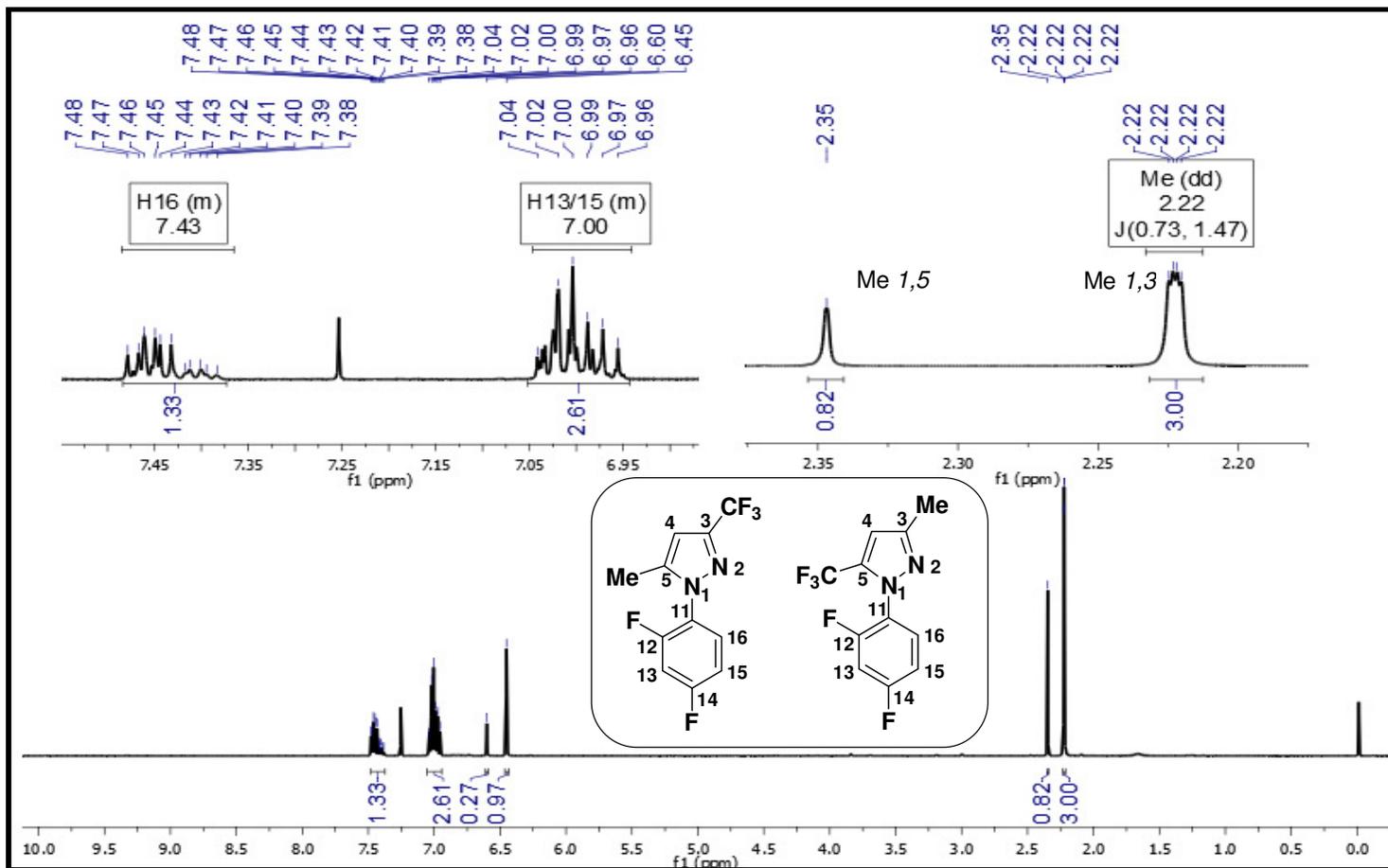


Figura 114 - Espectro de ^1H da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5a**) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**6a**) em CDCl_3 , a 500 MHz

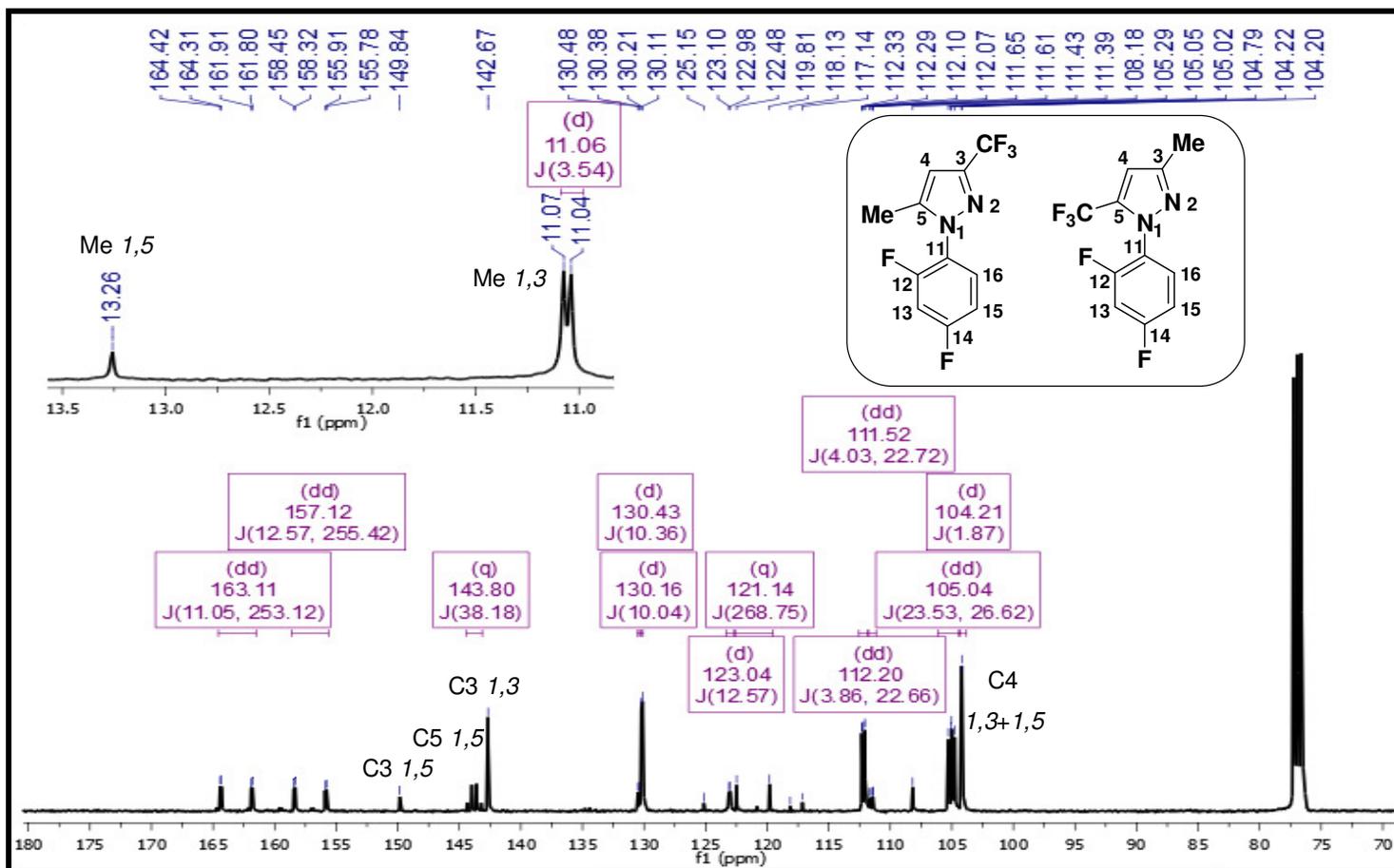


Figura 115 - Espectro de ^{13}C da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5a**) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**6a**) em CDCl_3 , a 100 MHz

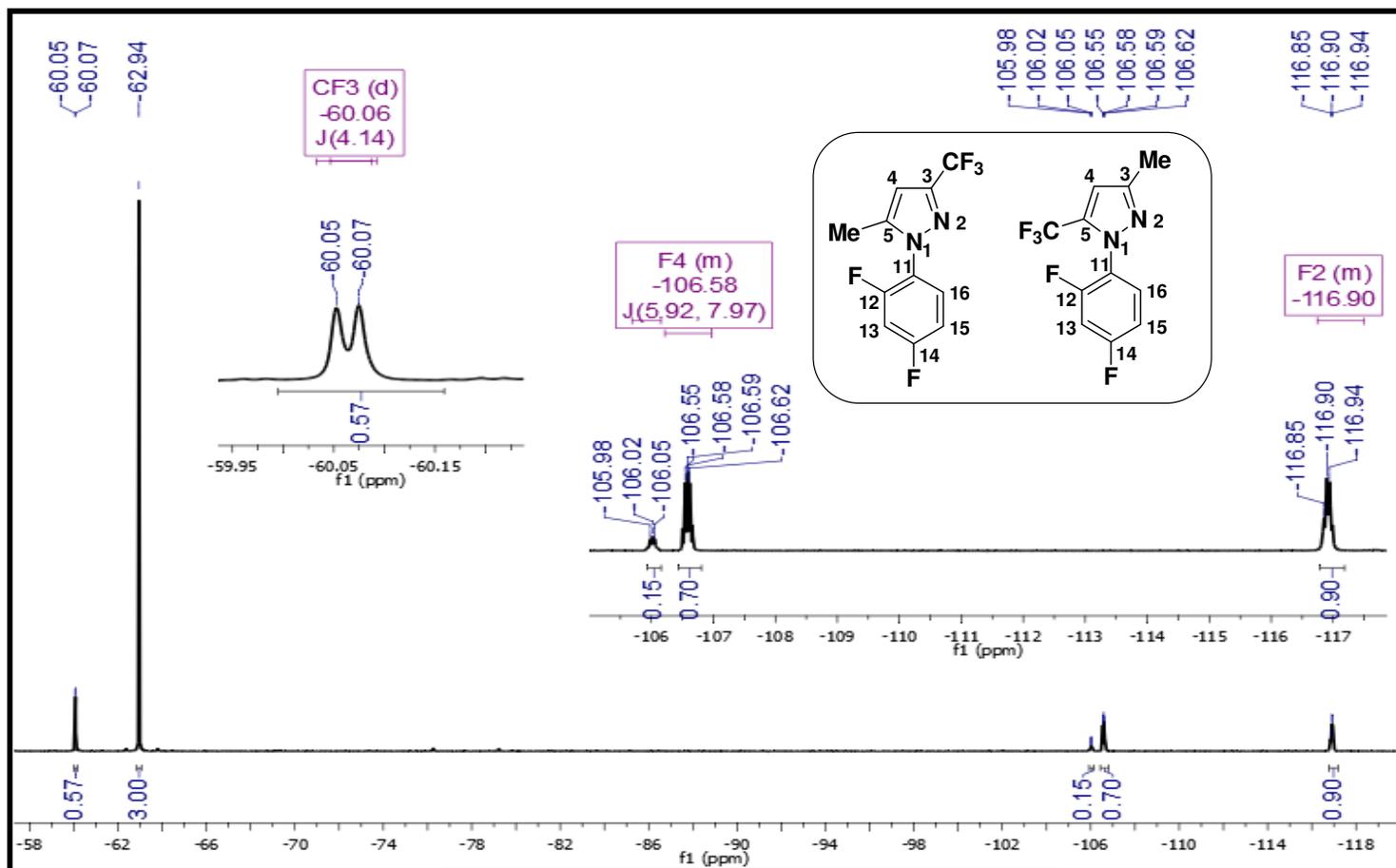


Figura 116 - Espectro de ^{19}F da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5a**) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**6a**) em CDCl_3 , a 188 MHz

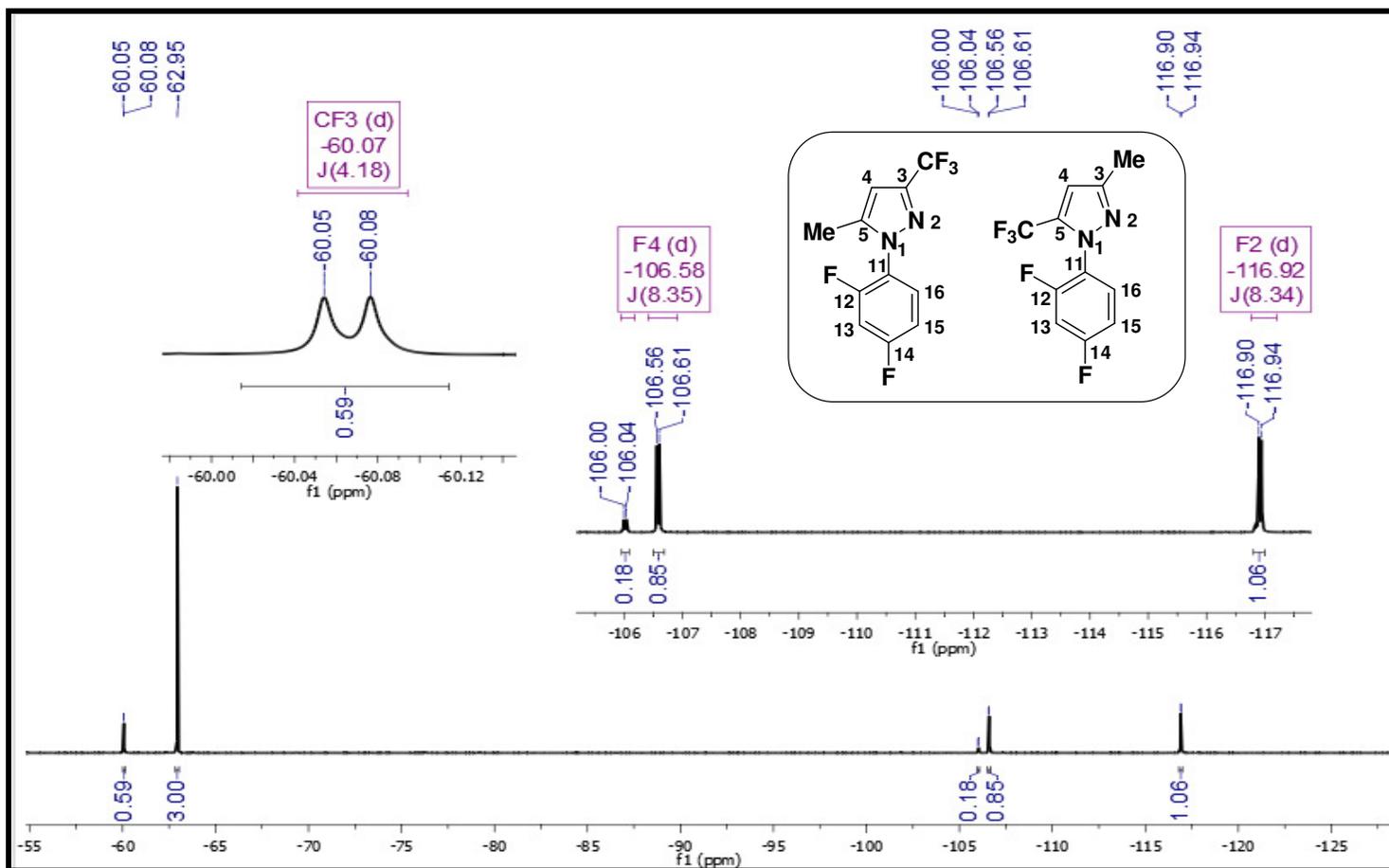


Figura 117 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ da mistura de 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5a**) e 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**6a**) em CDCl_3 , a 188 MHz

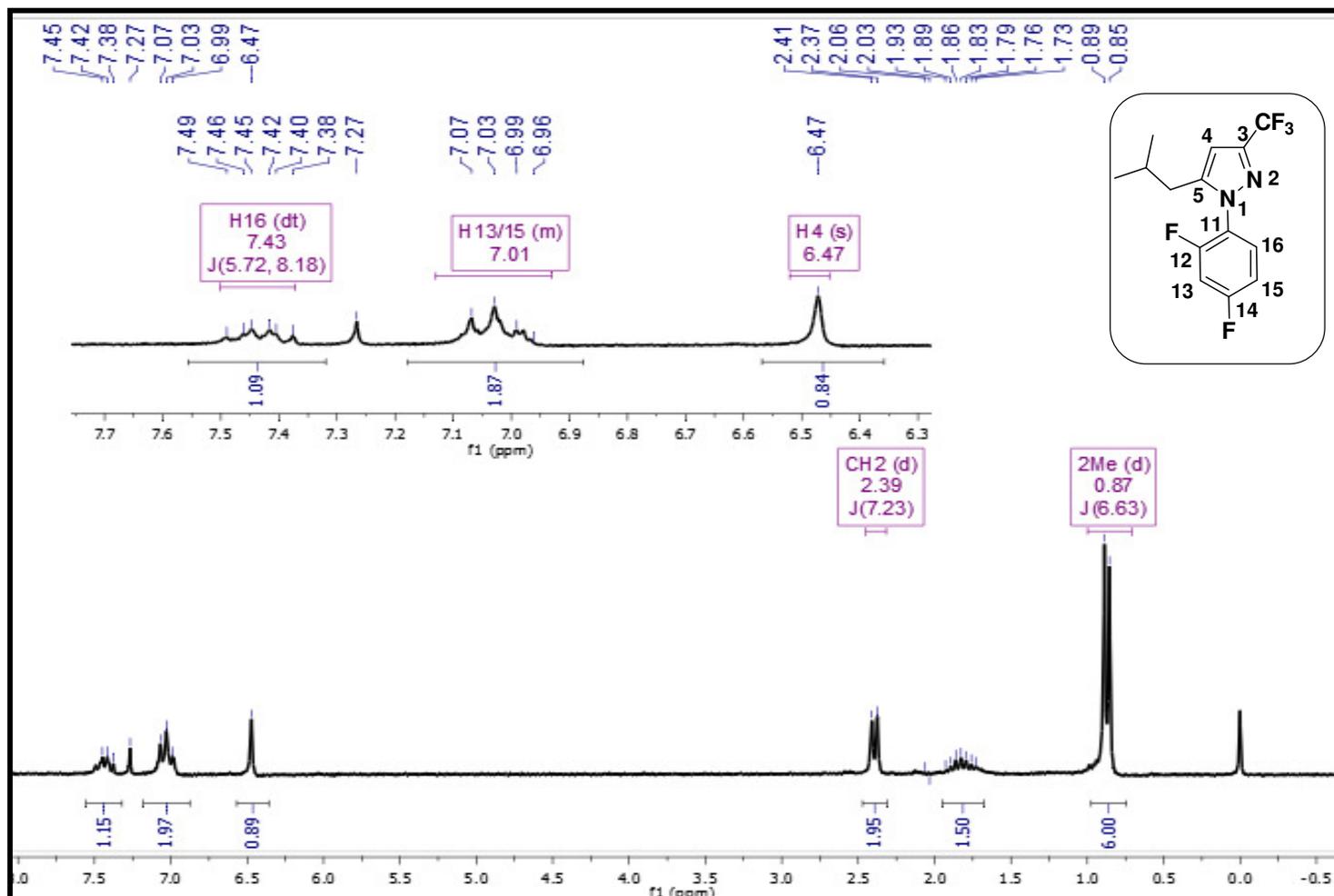


Figura 118 - Espectro de ^1H de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(2,2-dimetetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5c**) em CDCl_3 , a 200 MHz

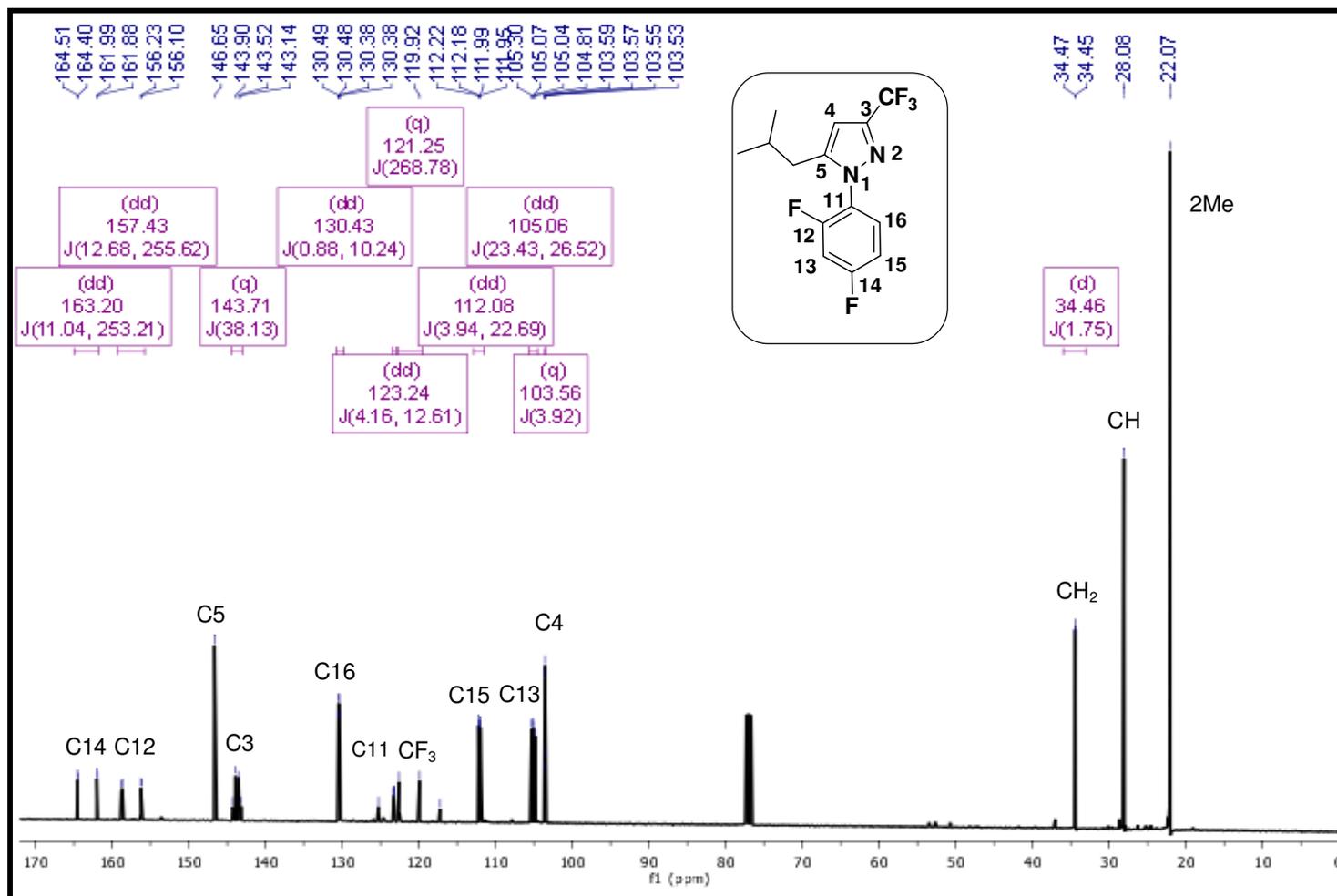


Figura 119 - Espectro de ^{13}C de 1-(2,4-difluorofenil)-5-(2,2-dimetiletil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5c**) em CDCl_3 , a 100MHz

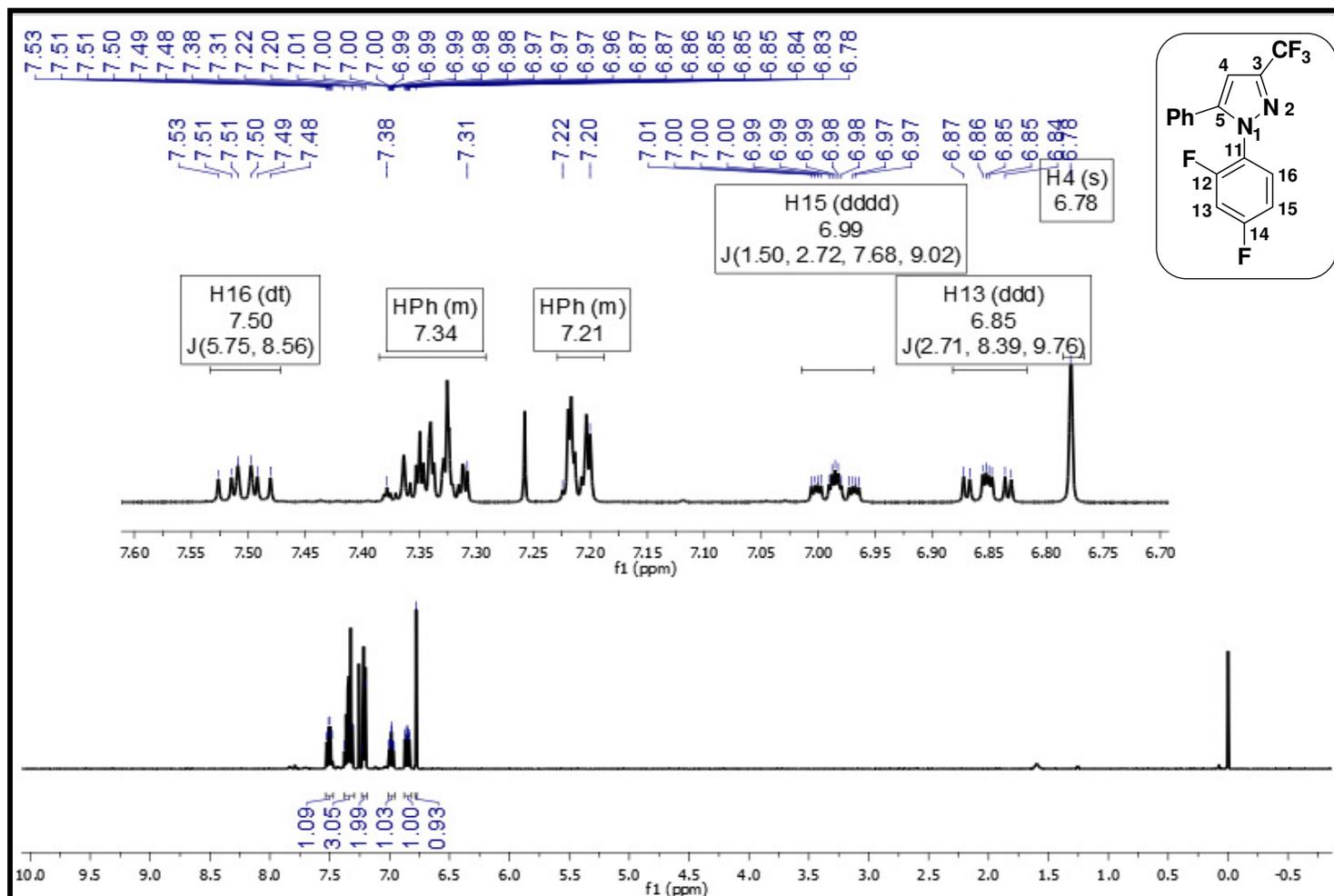


Figura 120 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5d**) em CDCl_3 , a 500 MHz

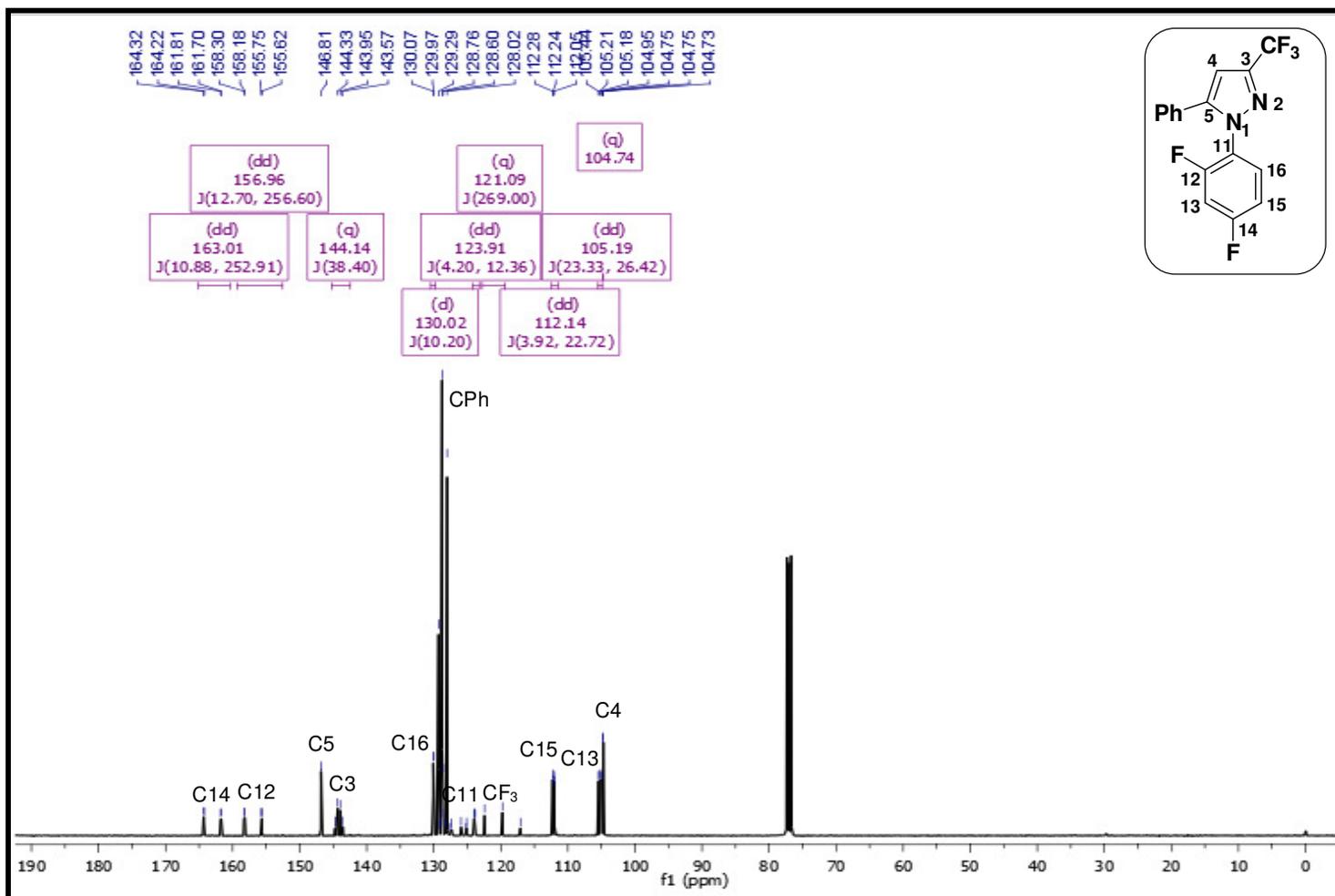


Figura 121 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5d**) em CDCl_3 , a 100 MHz

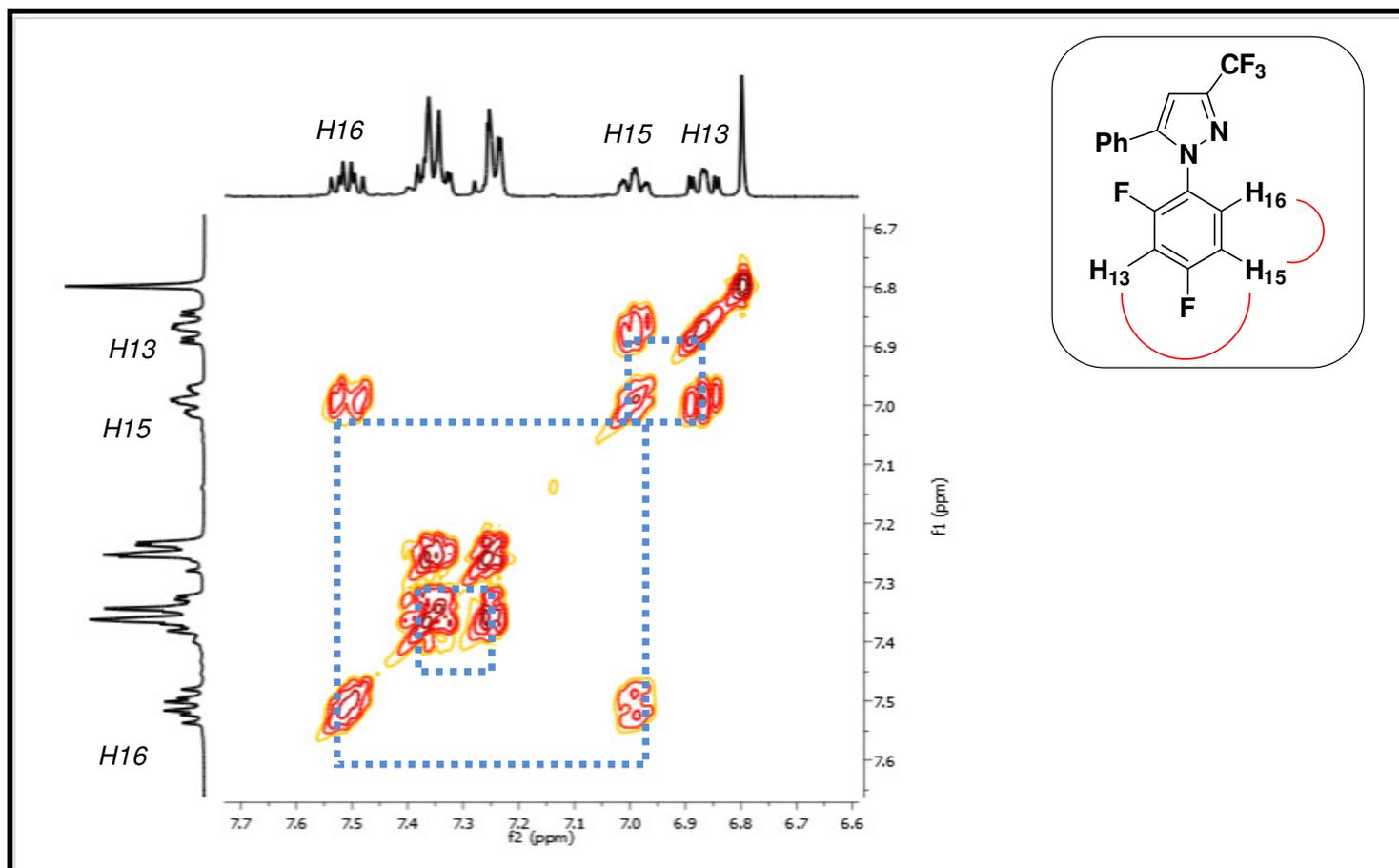


Figura 122 - Espectro de COSY ^1H - ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (**5d**) em CDCl_3 , a 400 MHz

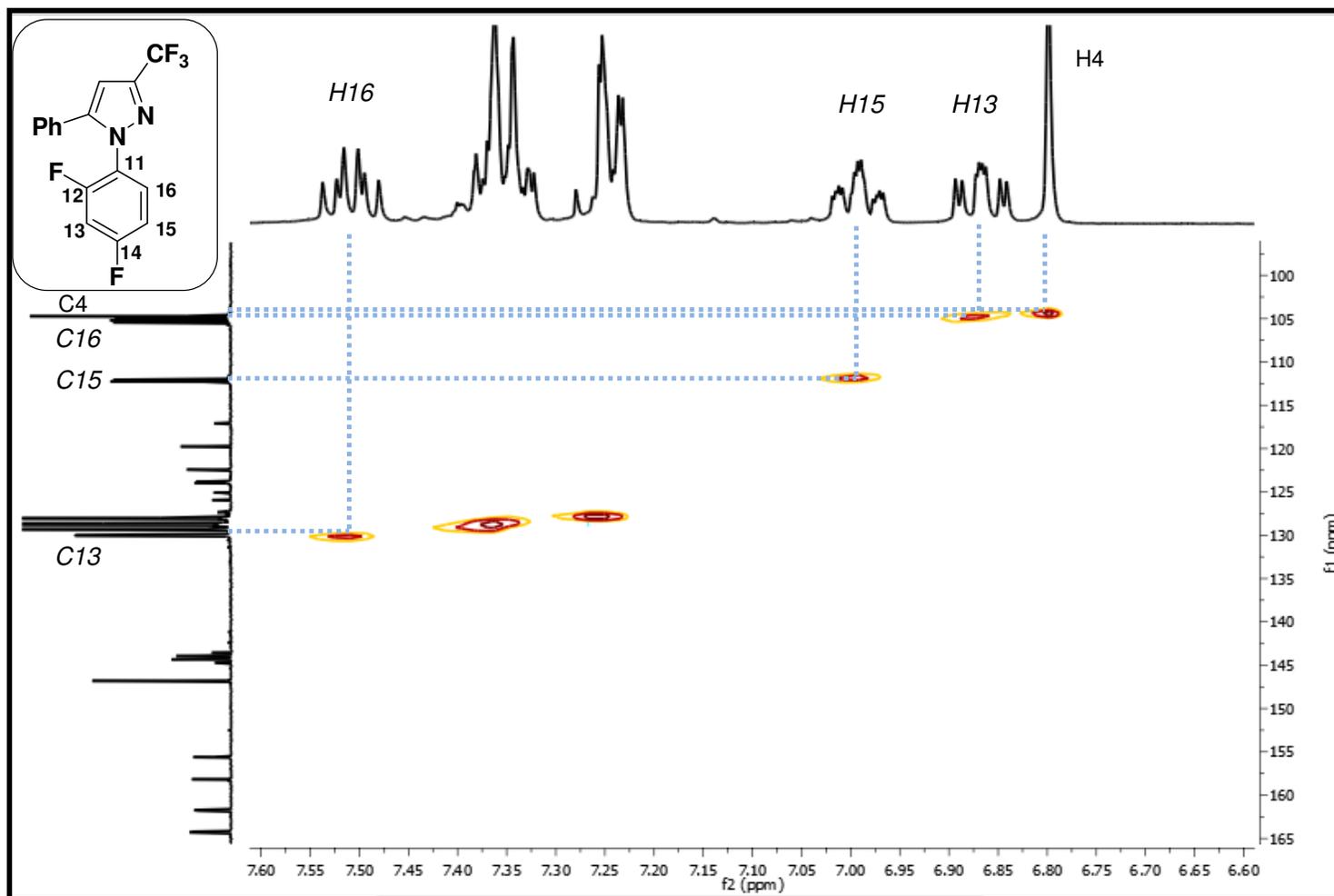


Figura 123 - Espectro de HMQC ¹H-¹³C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5d**) em CDCl₃, a 400 MHz

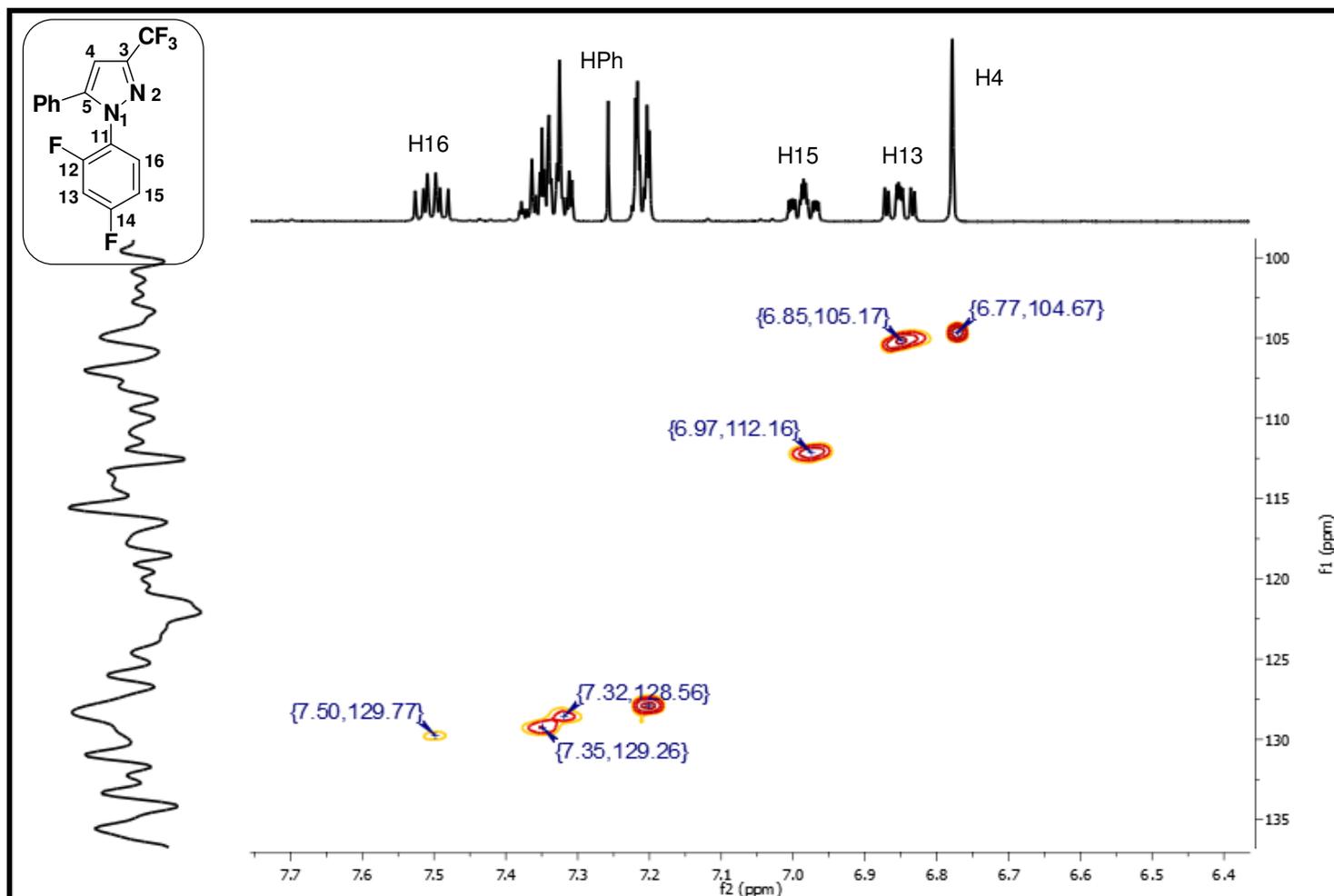


Figura 124 - Espectro de HSQC ¹H-¹³C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5d**) em CDCl₃, a 500 MHz

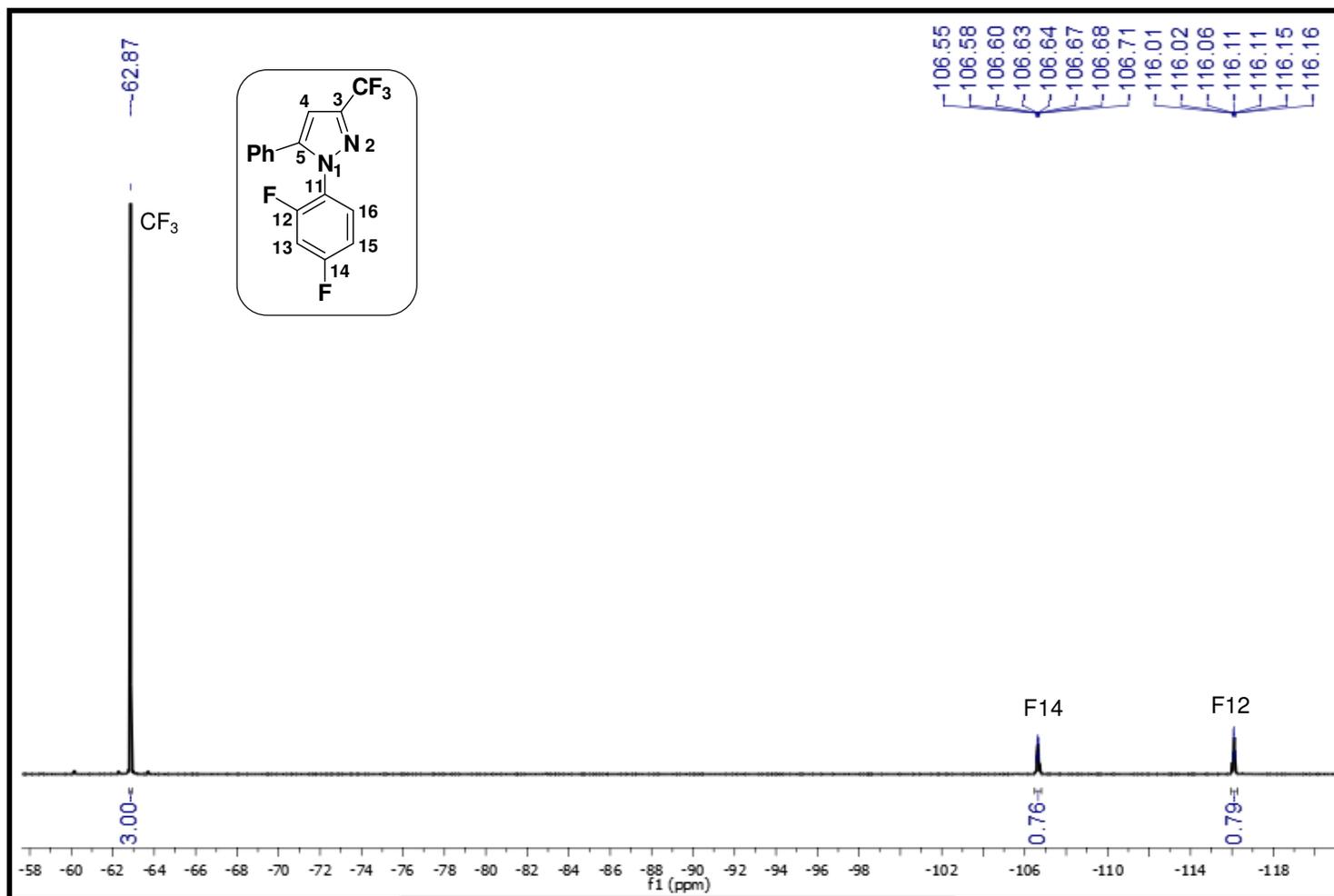


Figura 125 - Espectro de ¹⁹F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5d**) em CDCl₃, a 188 MHz

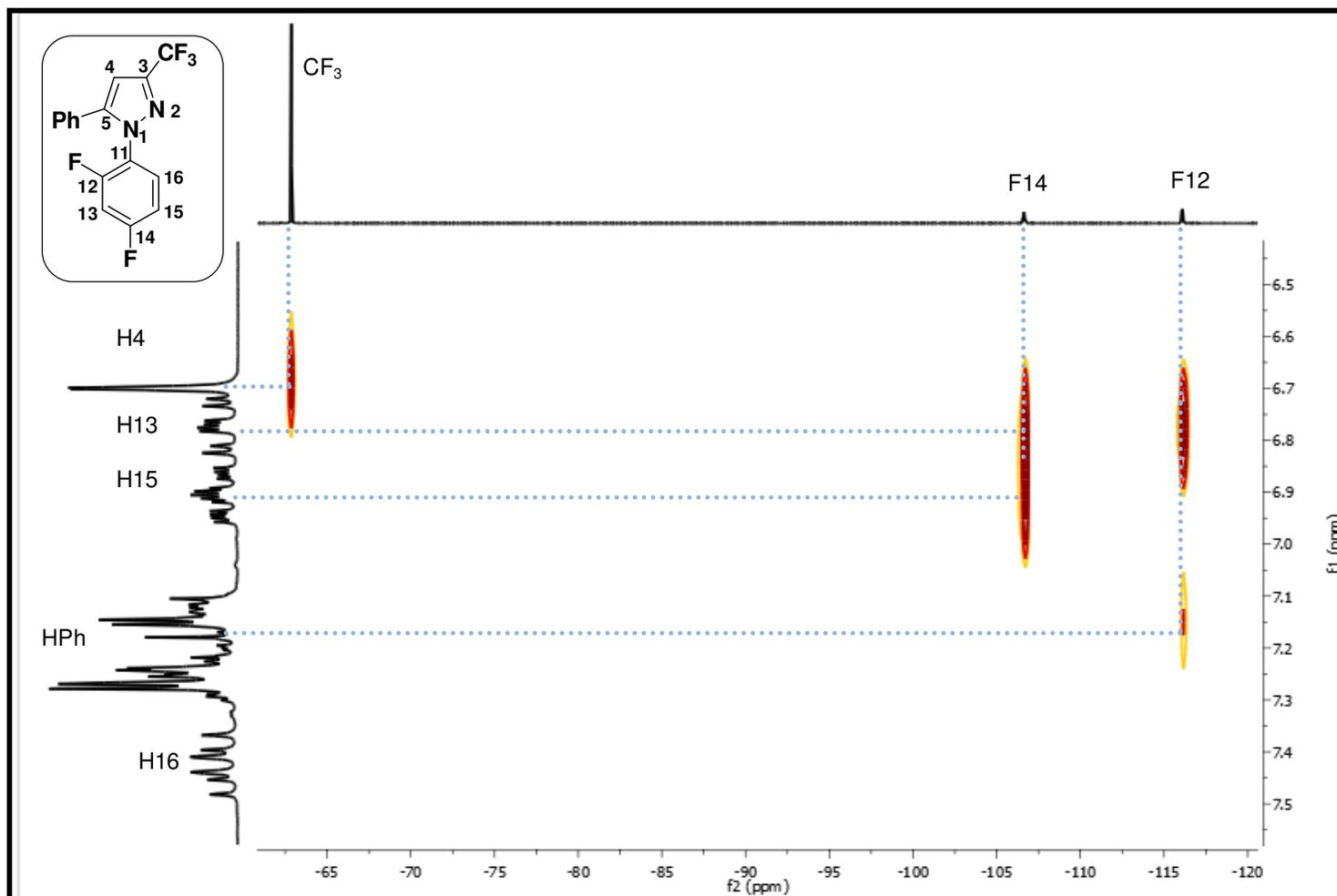


Figura 126 - Espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (**5d**) em CDCl_3 , a 200 MHz

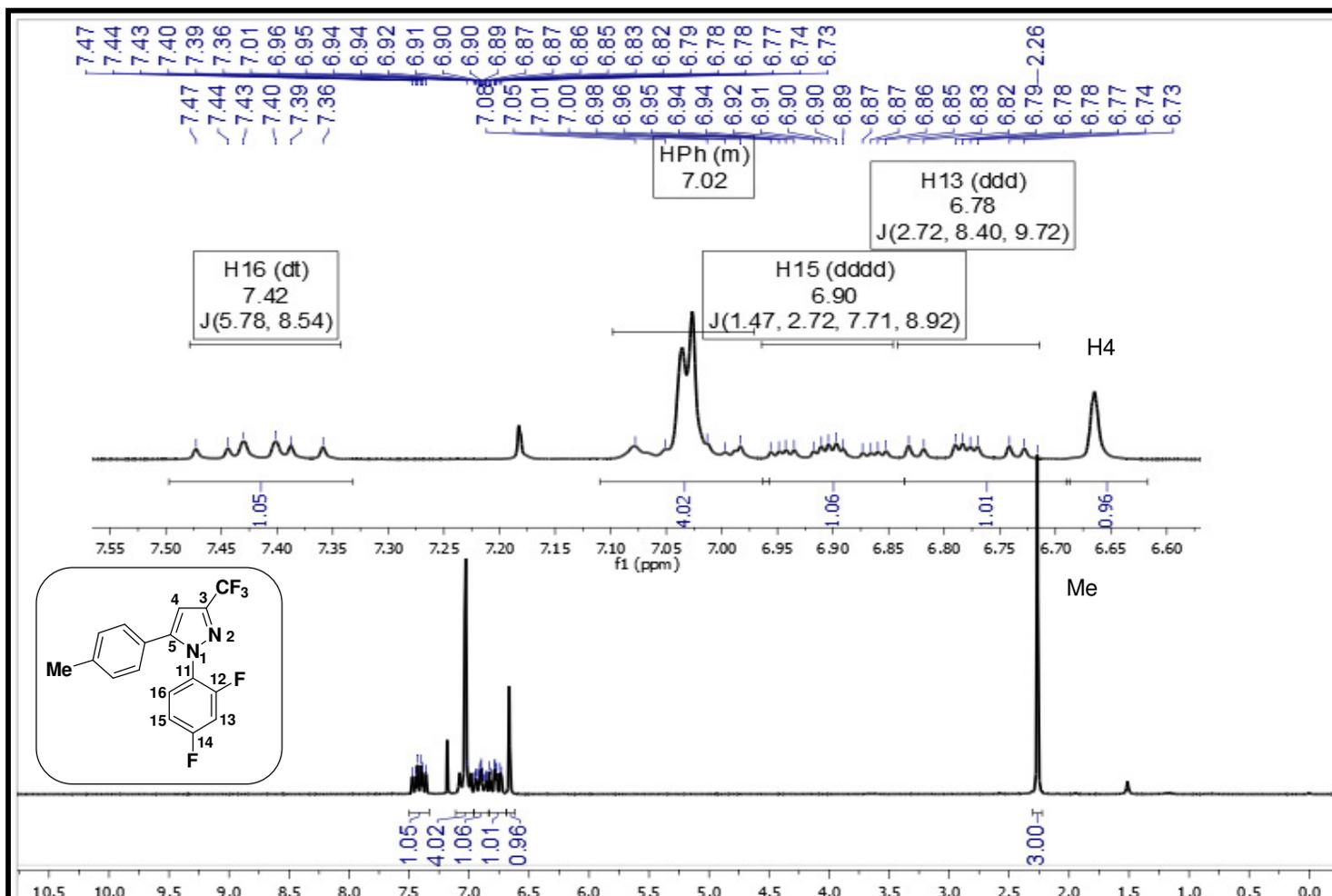


Figura 127 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5e**) em CDCl_3 , a 200 MHz

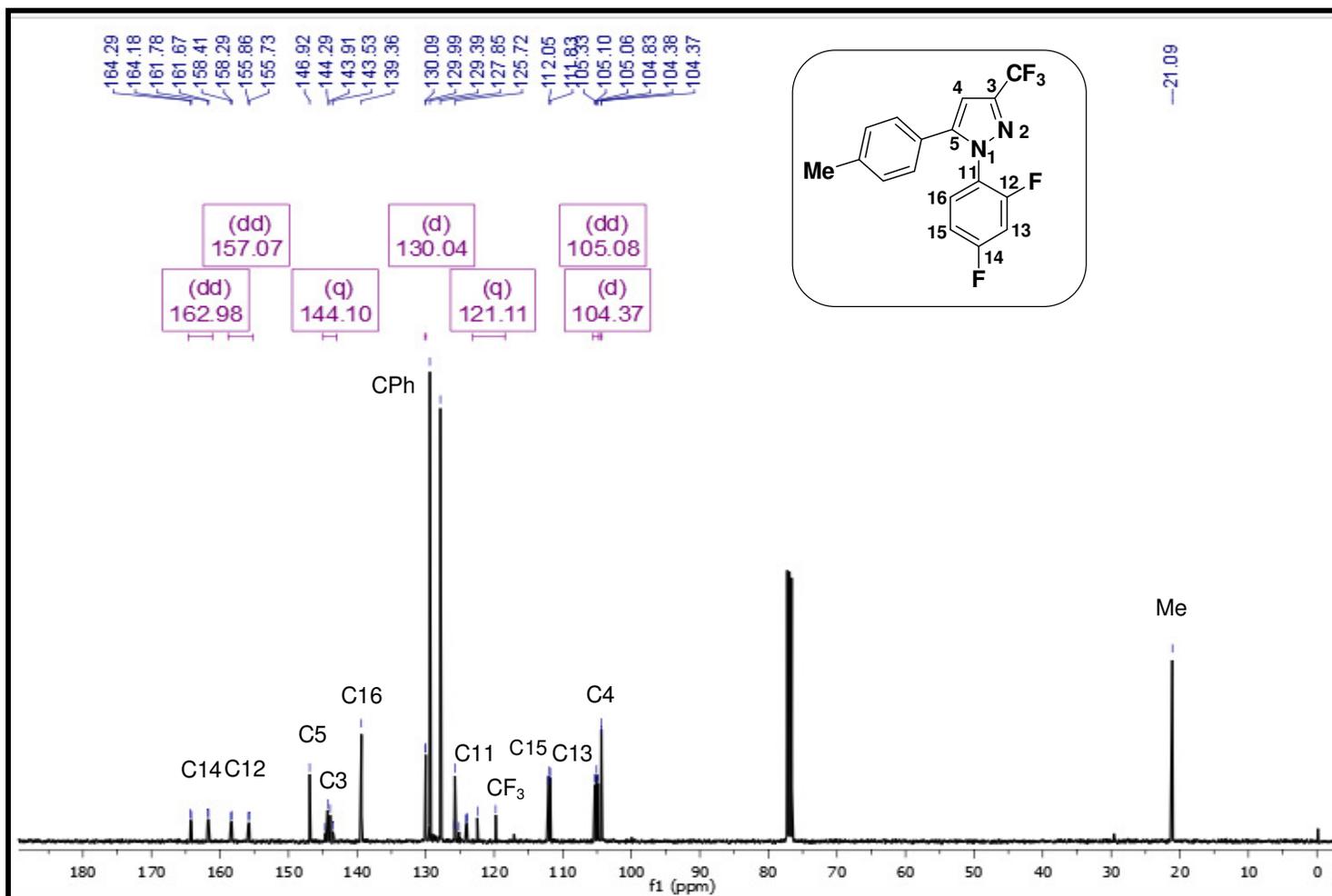


Figura 128 - Espectro de ¹³C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5e**) em CDCl₃, a 100 MHz

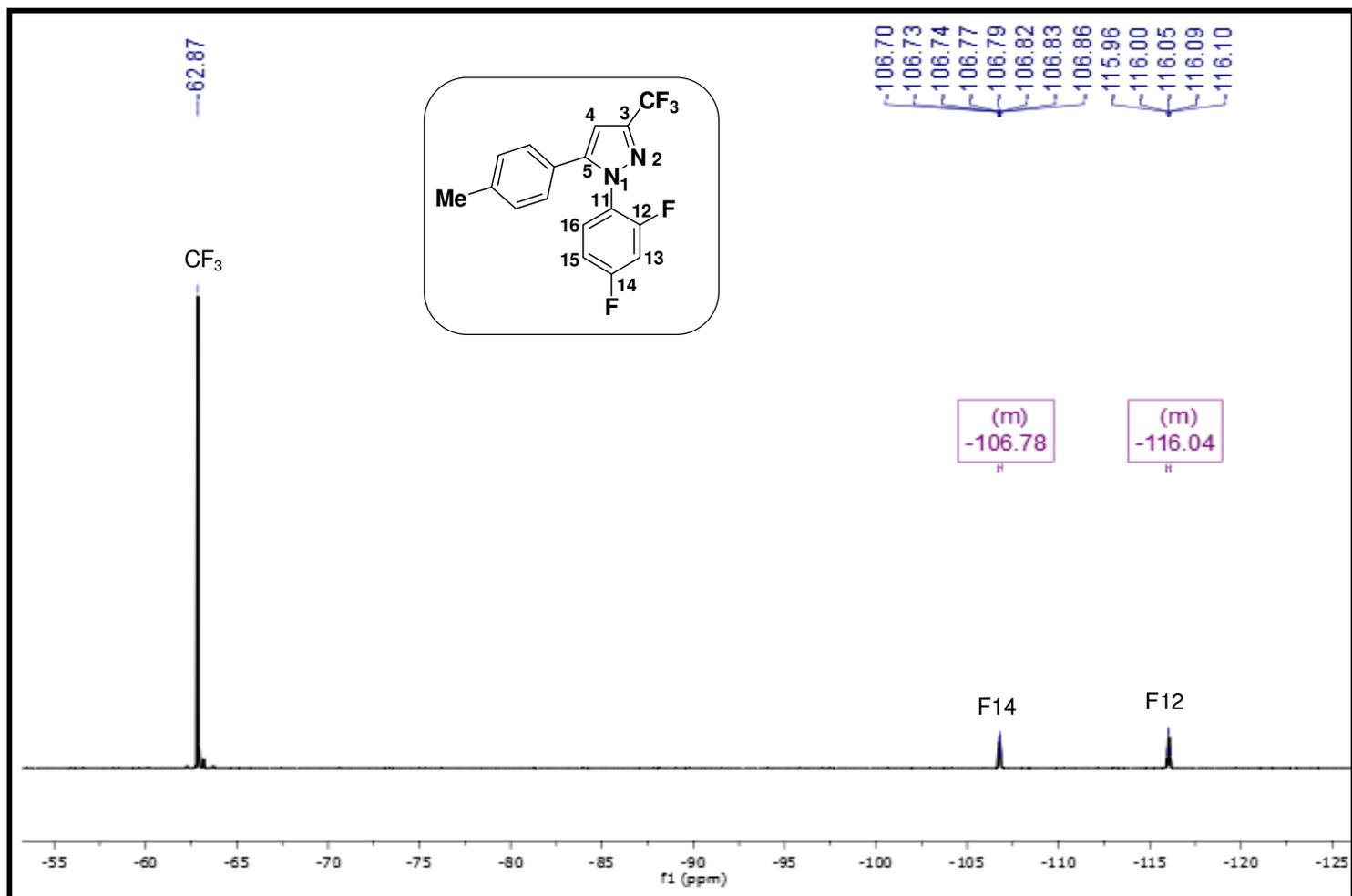


Figura 129 - Espectro de ¹⁹F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5e**) em CDCl₃, a 188 MHz

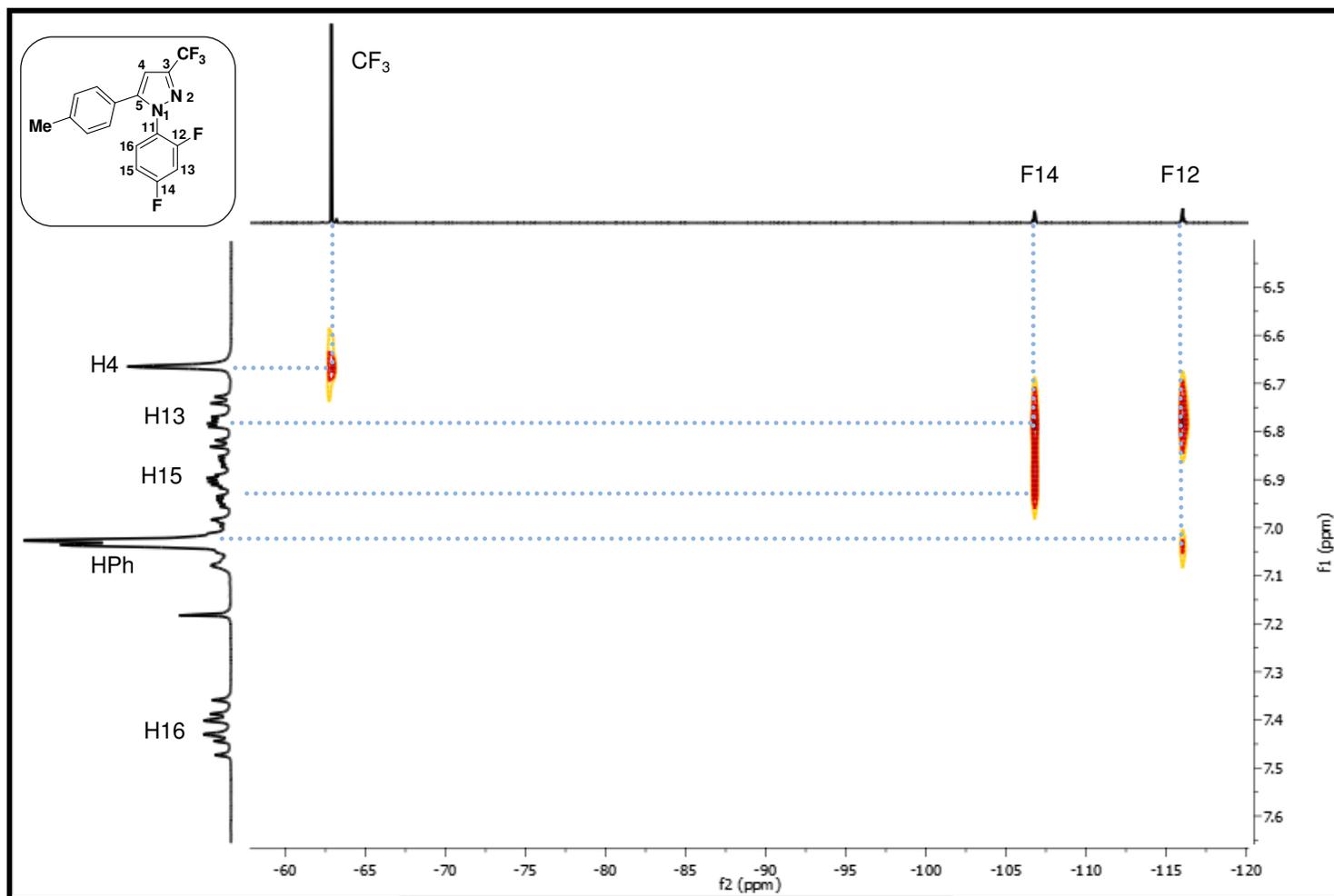


Figura 130 - Espectro de HOESY ^1H - ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (**5e**) em CDCl_3 , a 200 MHz

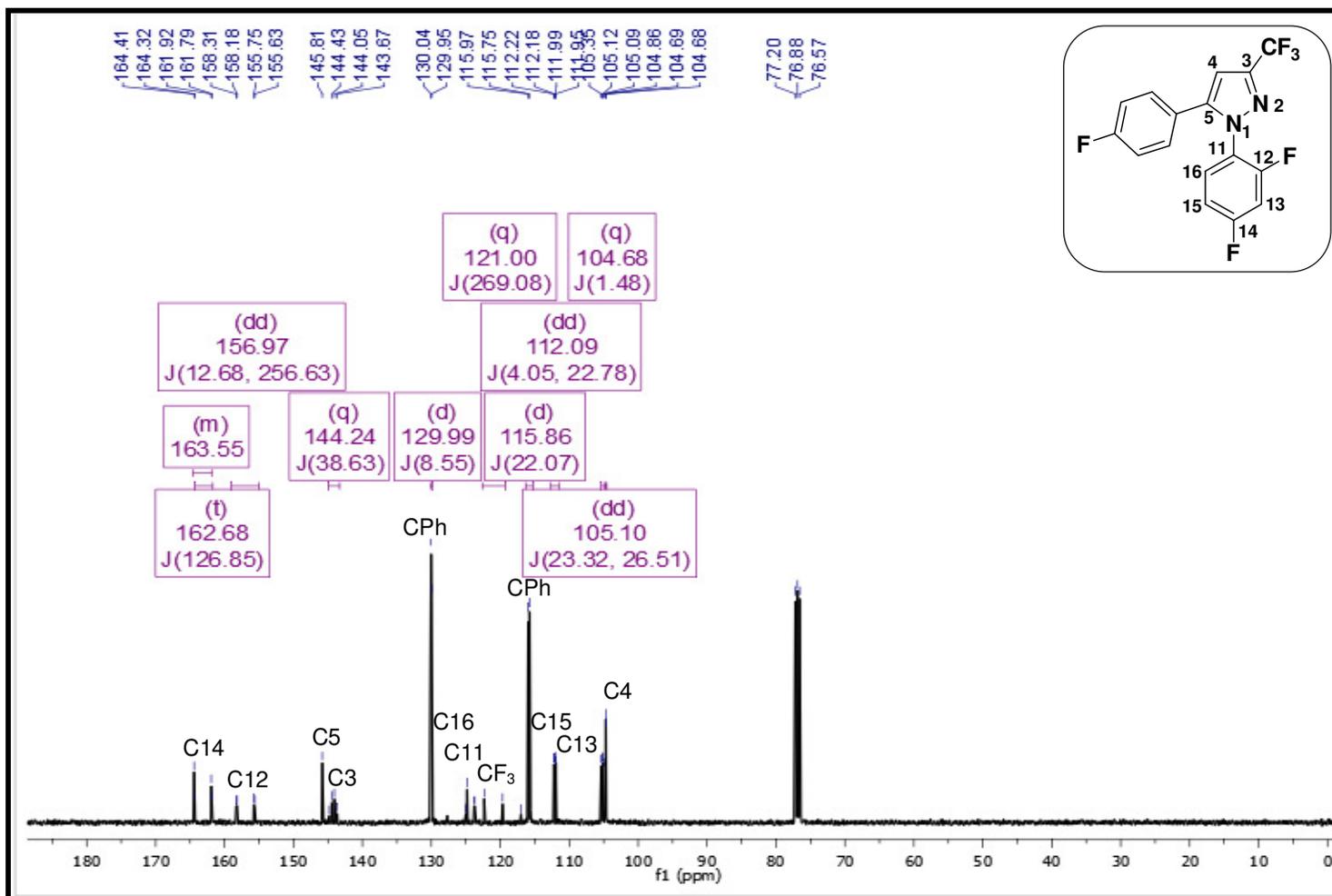


Figura 132 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5f**) em CDCl_3 , a 100 MHz

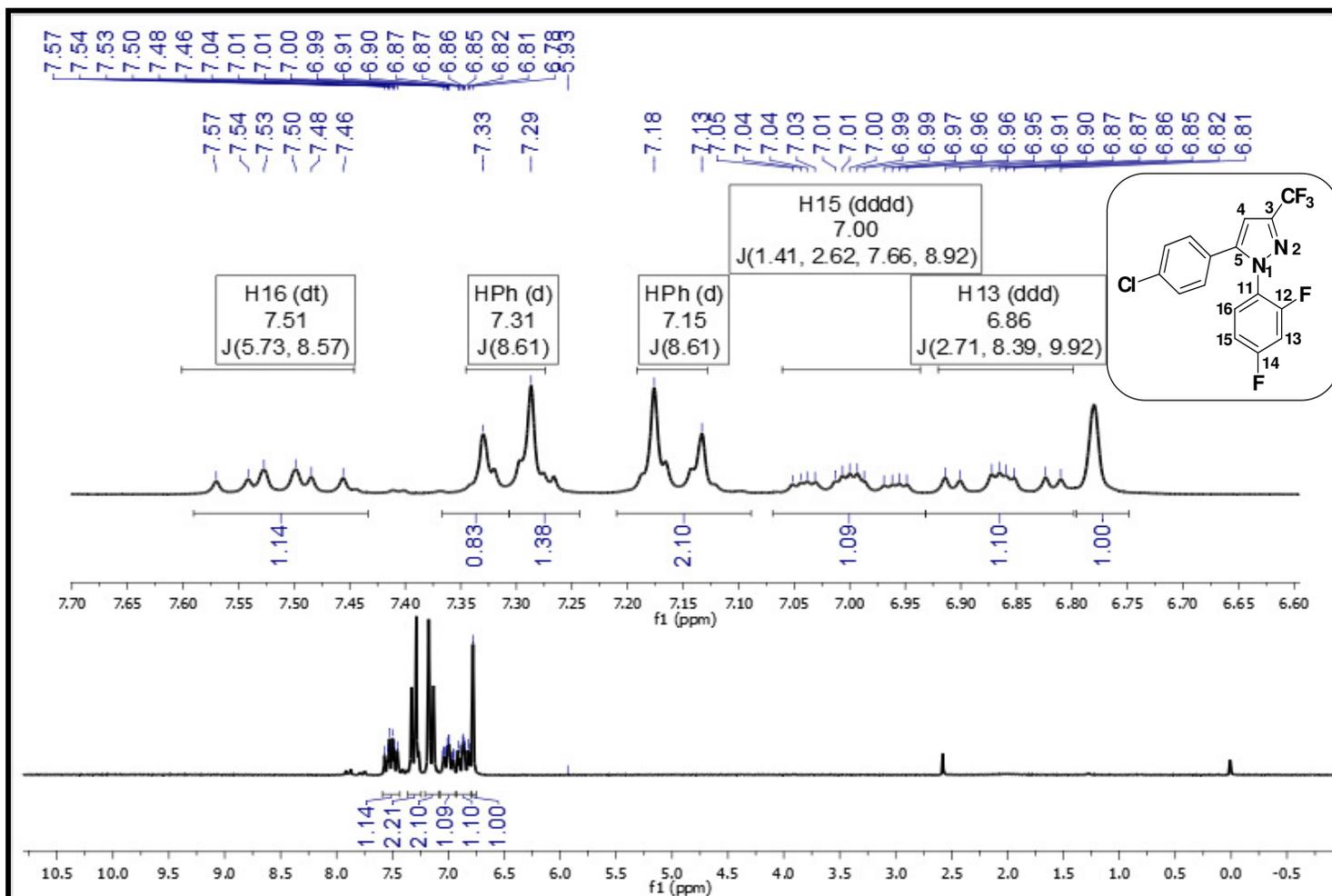


Figura 133 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5g**) em CDCl_3 , a 200 MHz

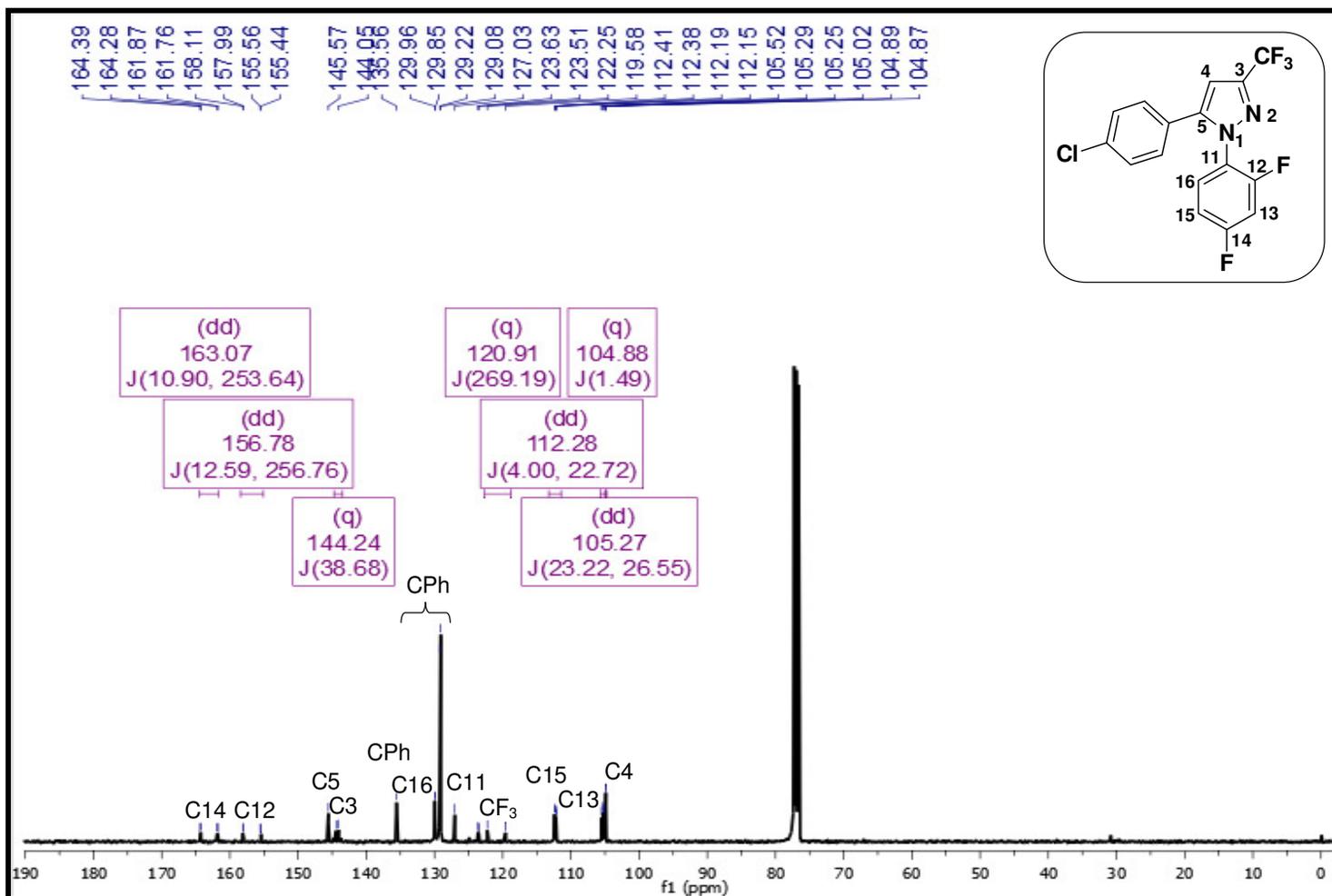


Figura 134 - Espectro de ^{13}C do composto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5g**) em CDCl_3 , a 100 MHz

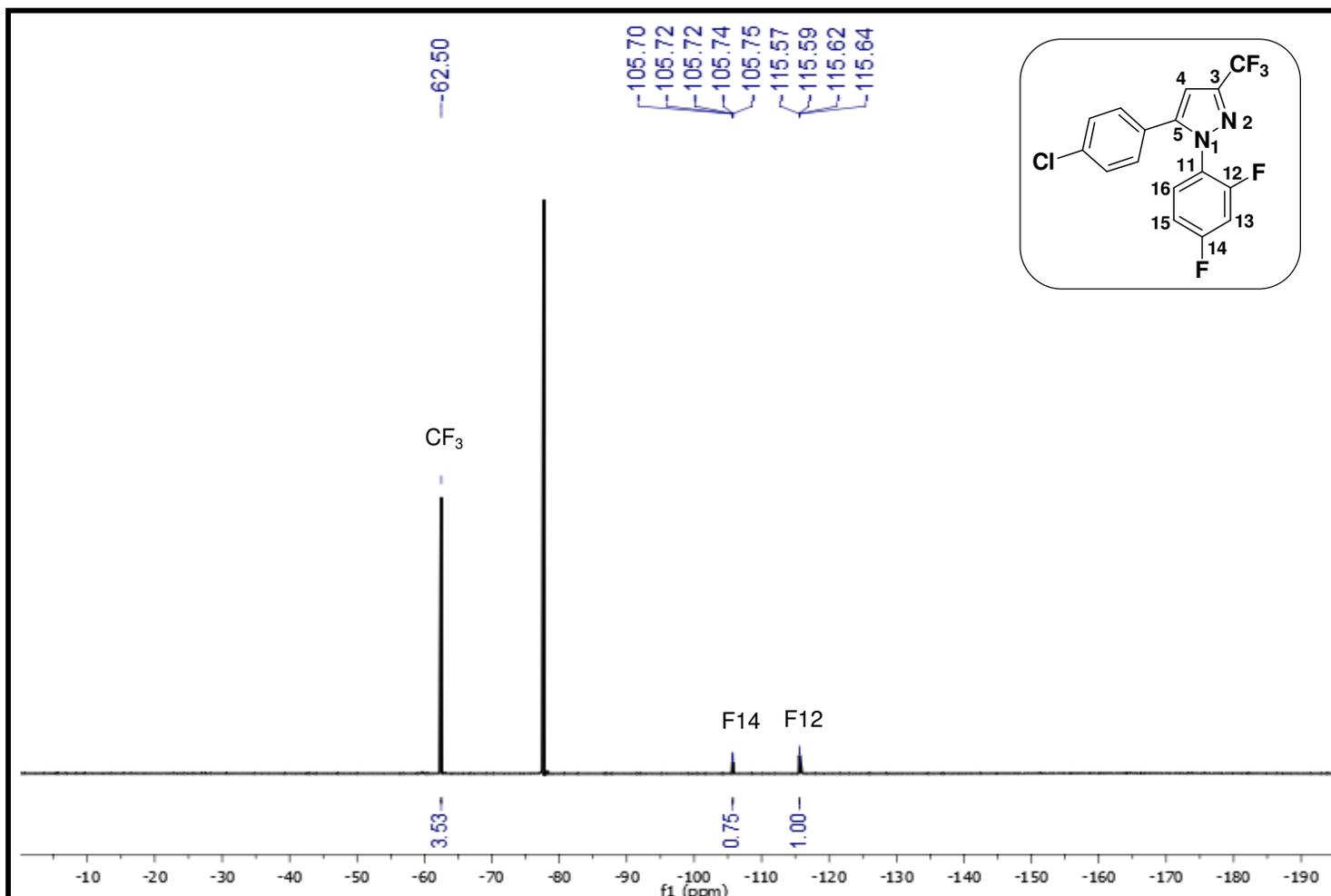


Figura 135 - Espectro de ^{19}F do composto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5g**) em CDCl_3 , a 376 MHz

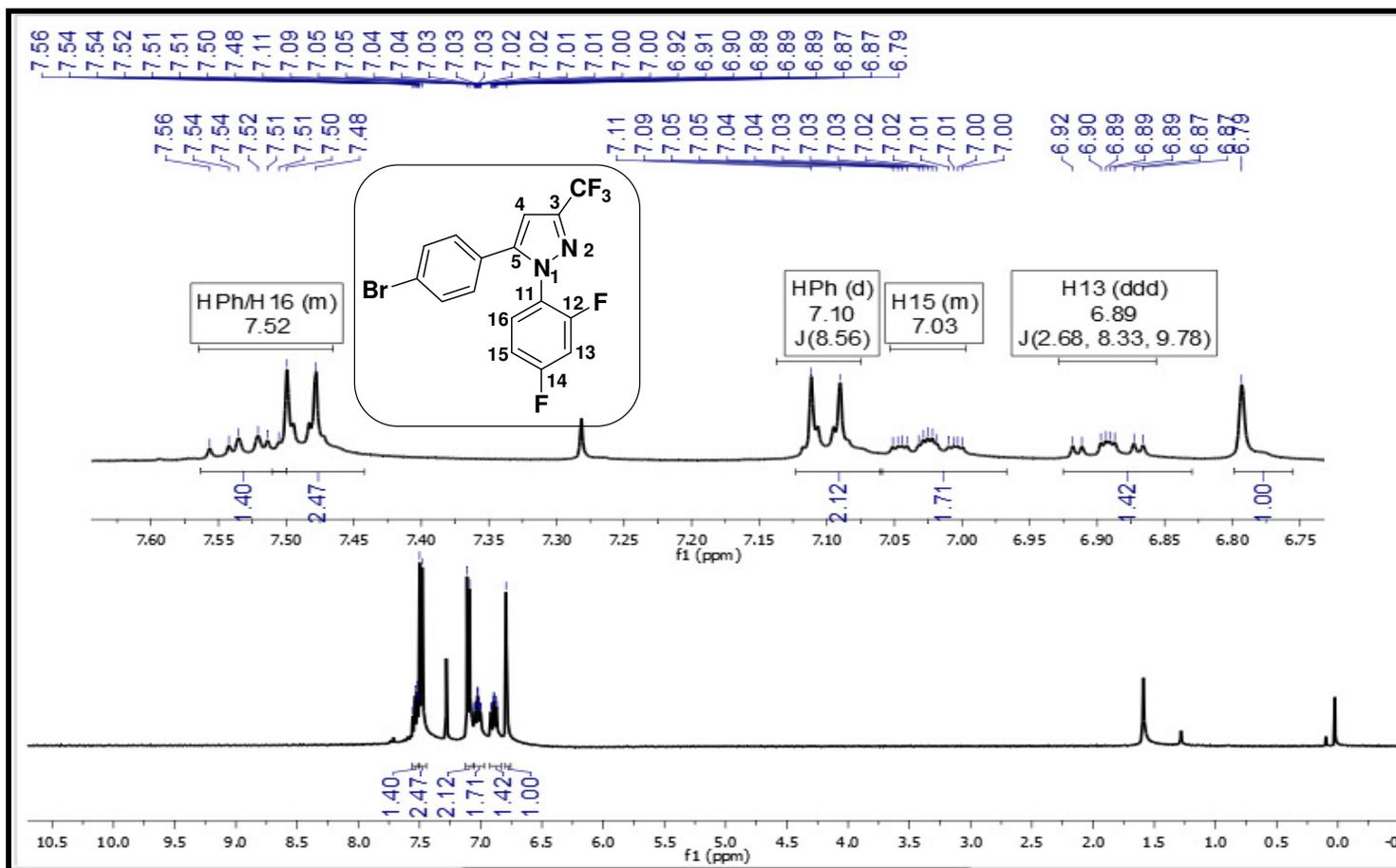


Figura 136 - Espectro de ^1H do composto 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5h**) em CDCl_3 , a 400 MHz

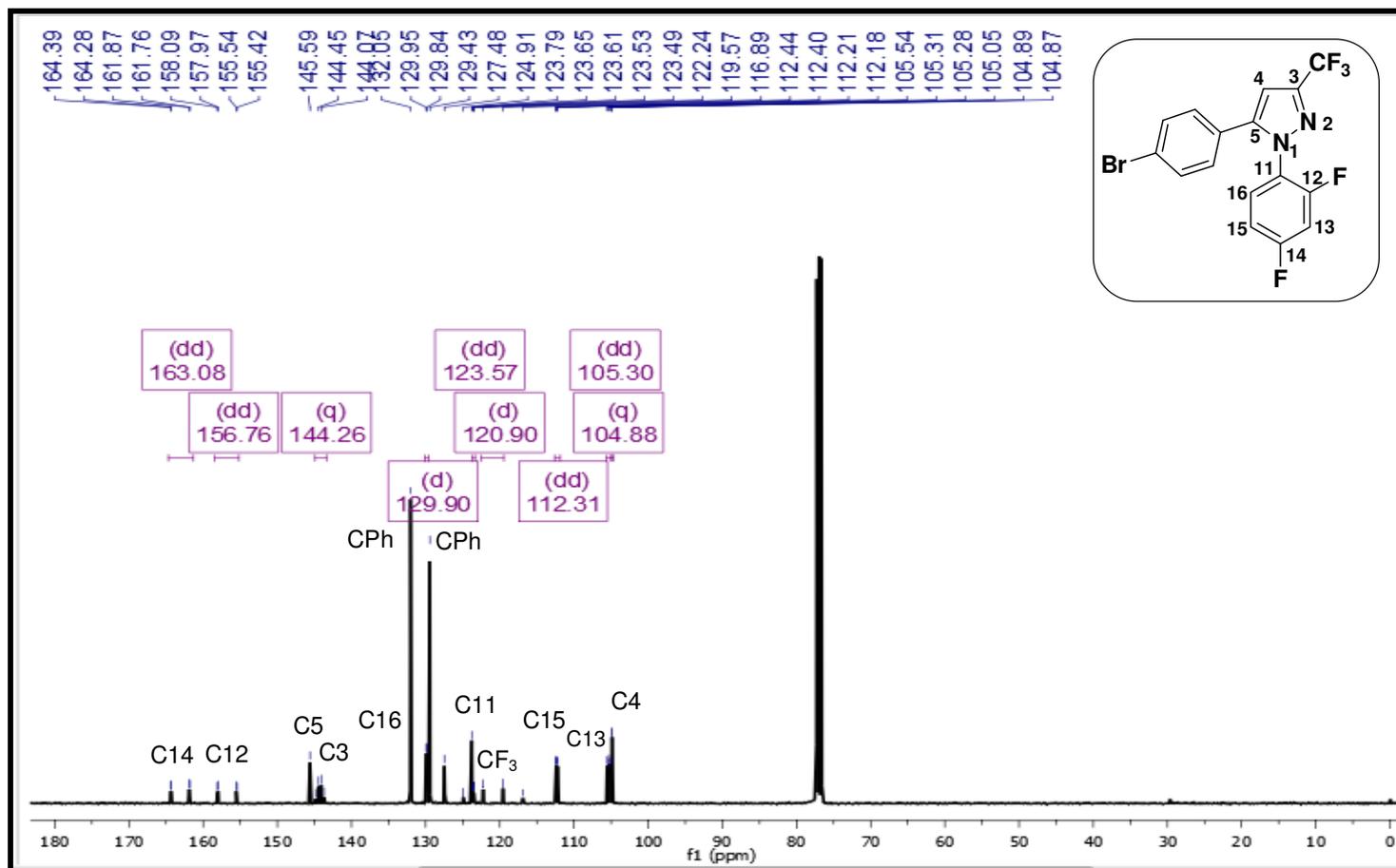


Figura 137 - Espectro de ¹³C do composto 5-(4-bromofenil)-3-trifluorometil-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol (**5h**) em CDCl₃, a 100 MHz

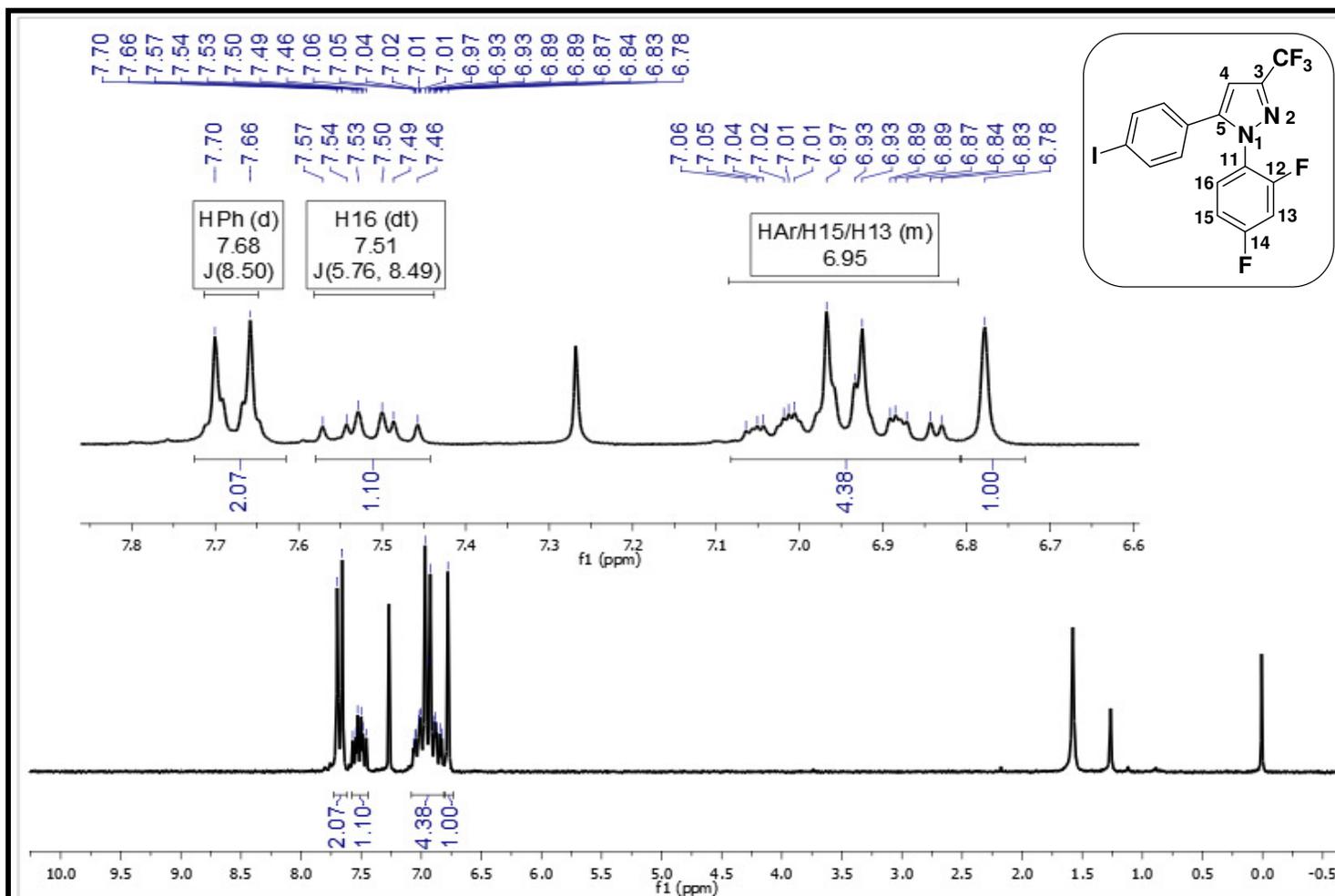


Figura 138 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (**5i**) em CDCl_3 , a 200 MHz

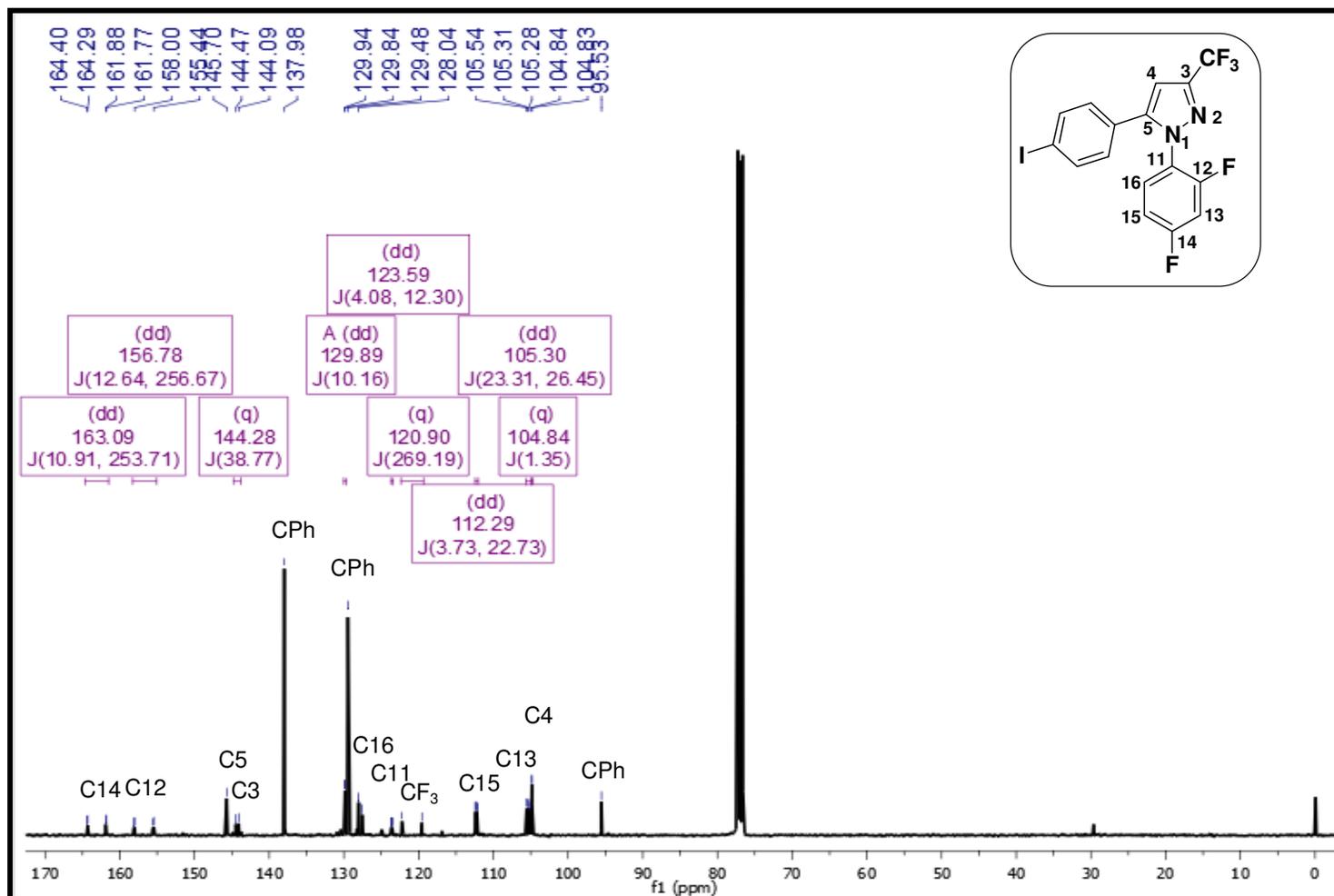


Figura 139 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5i**) em CDCl_3 , a 100 MHz

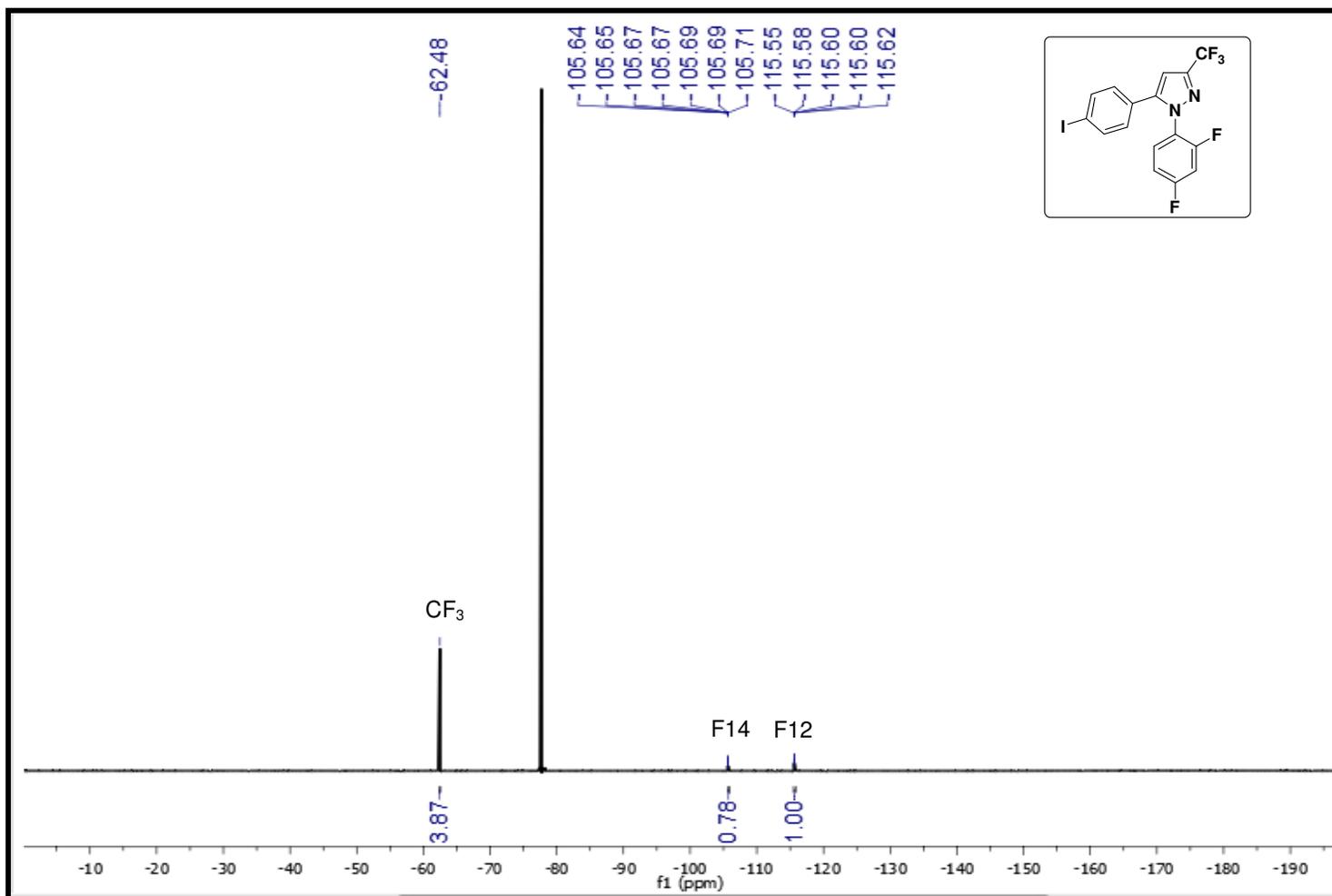


Figura 140 - Espectro de ^{19}F do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5i**) em CDCl_3 , a 376 MHz

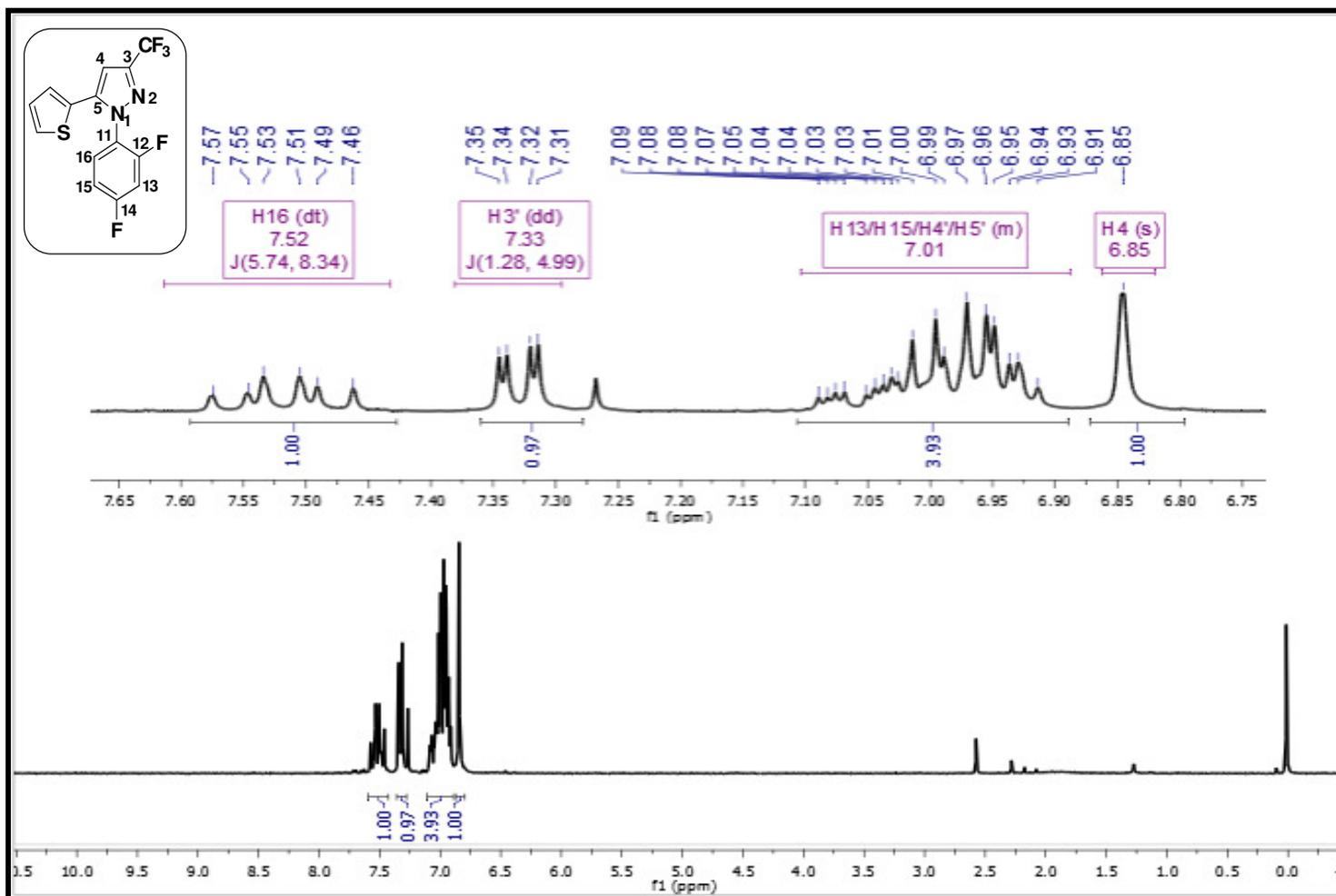


Figura 141 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(tien-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5j**) em CDCl_3 , a 200 MHz

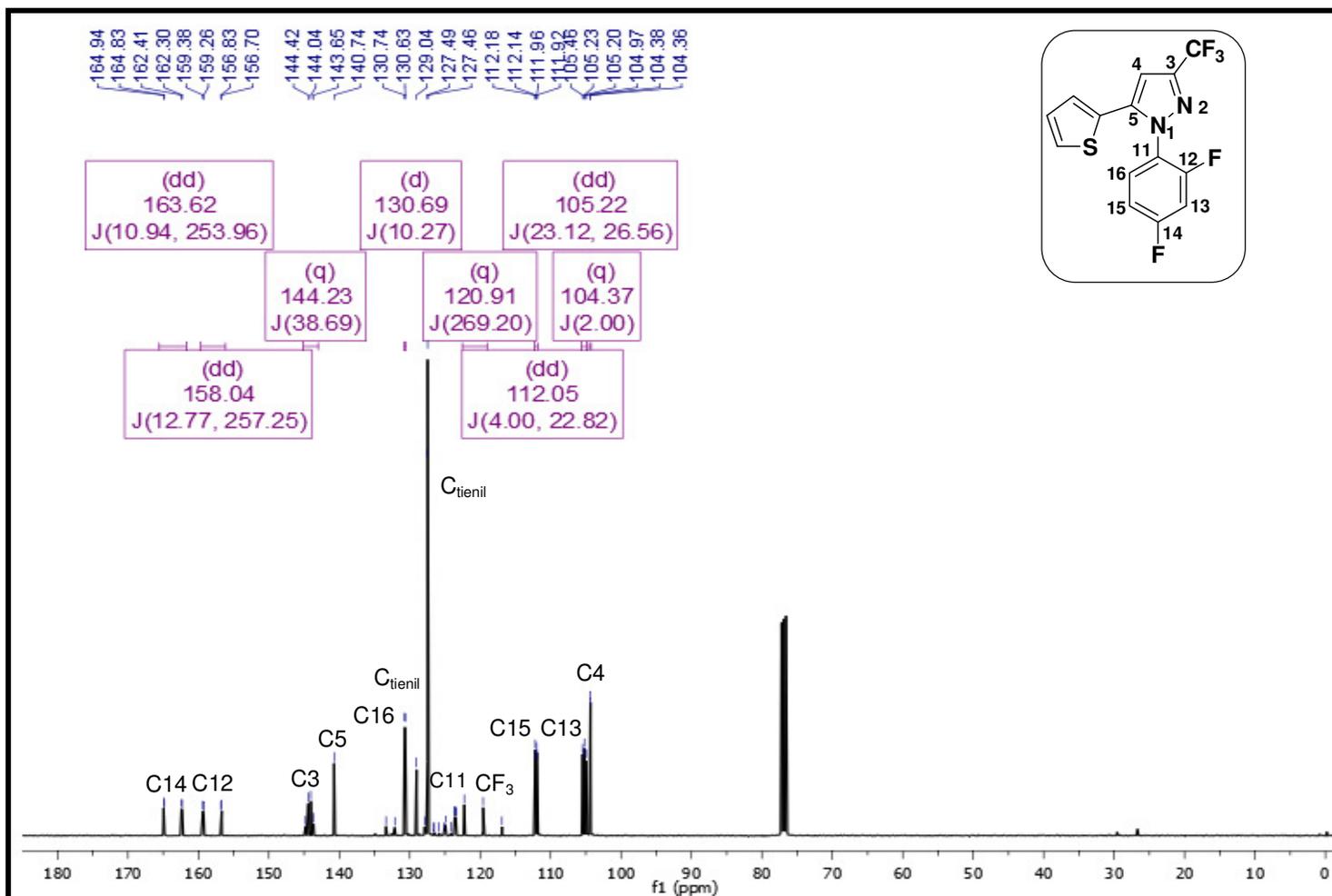


Figura 142 - Espectro de ^{13}C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(tien-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5j**) em CDCl_3 , a 100 MHz

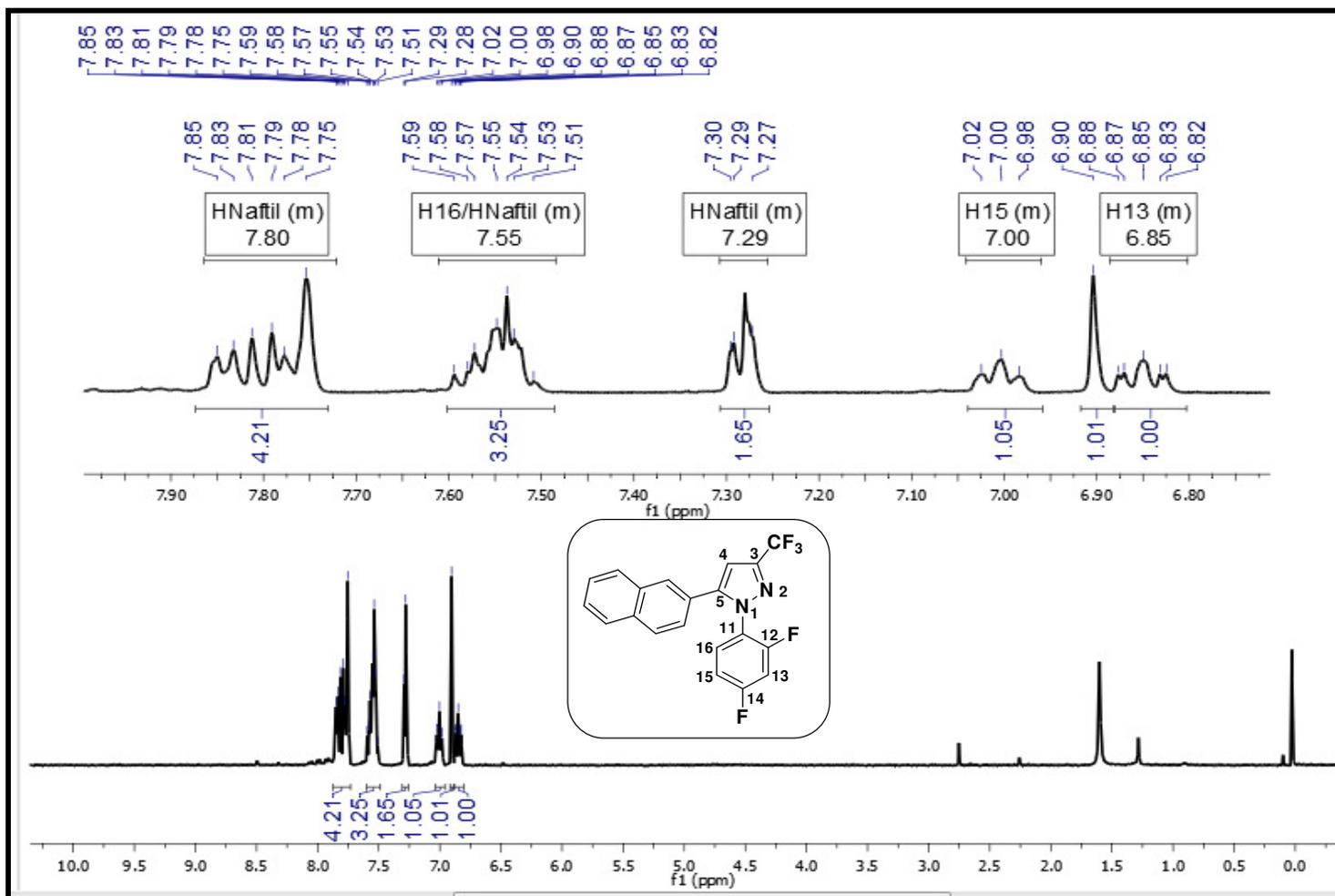


Figura 143 - Espectro de ^1H do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(naft-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5k**) em CDCl_3 , a 200 MHz

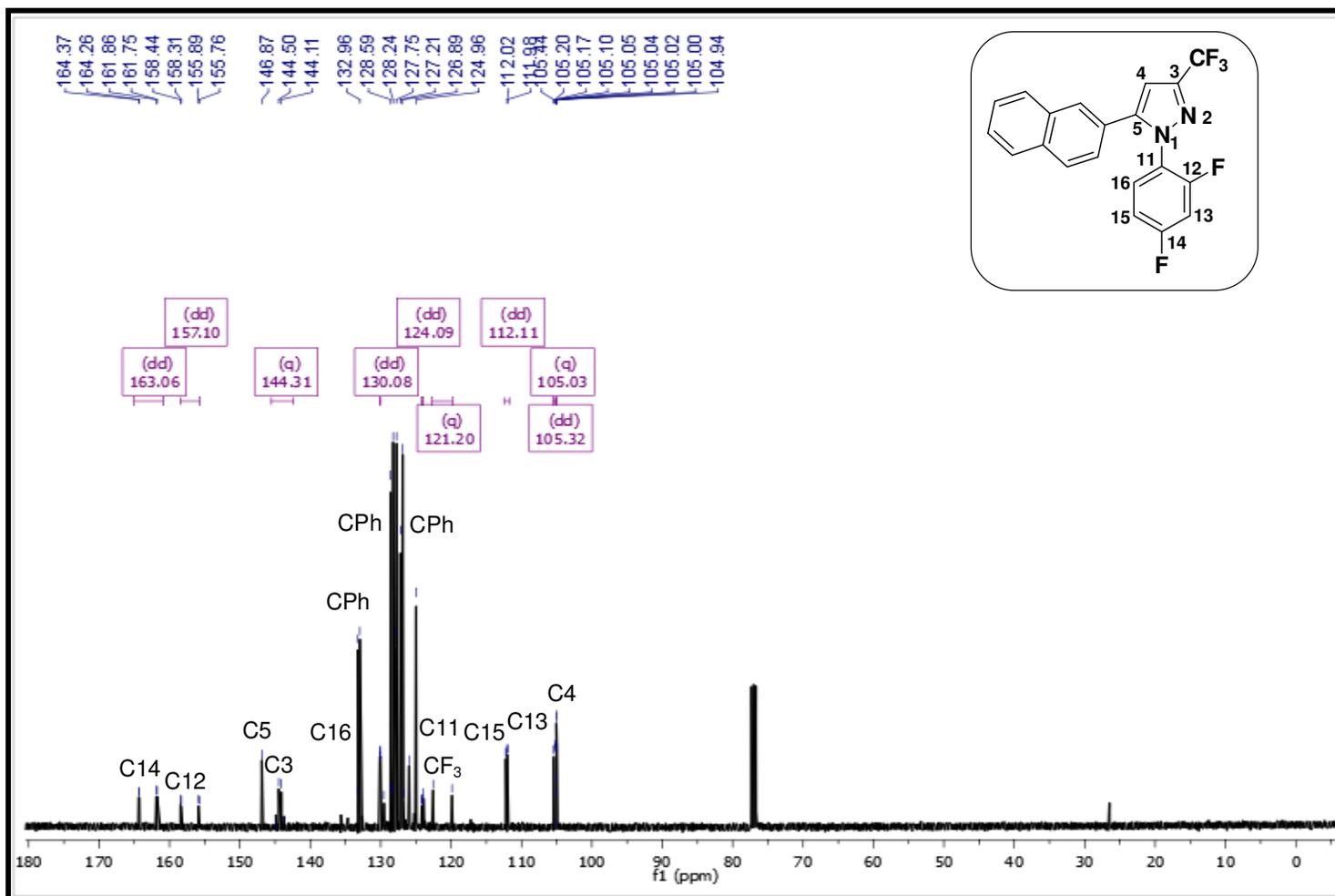


Figura 144 - Espectro de ¹³C do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(naft-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5k**) em CDCl₃, a 100 MHz

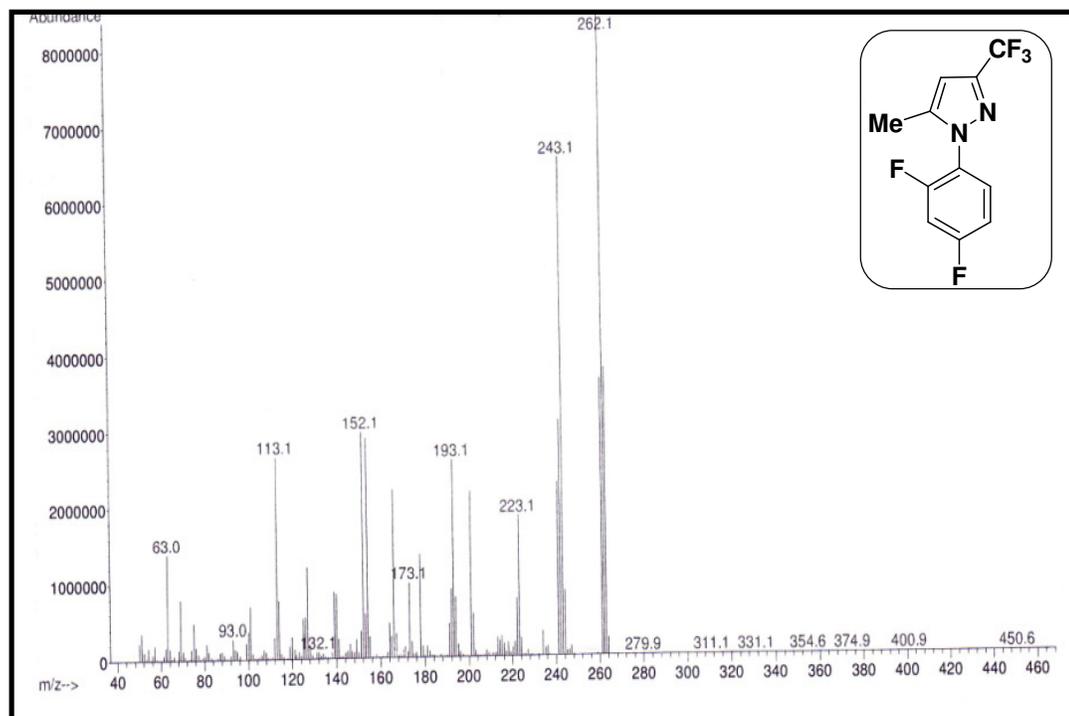


Figura 145 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5a**)

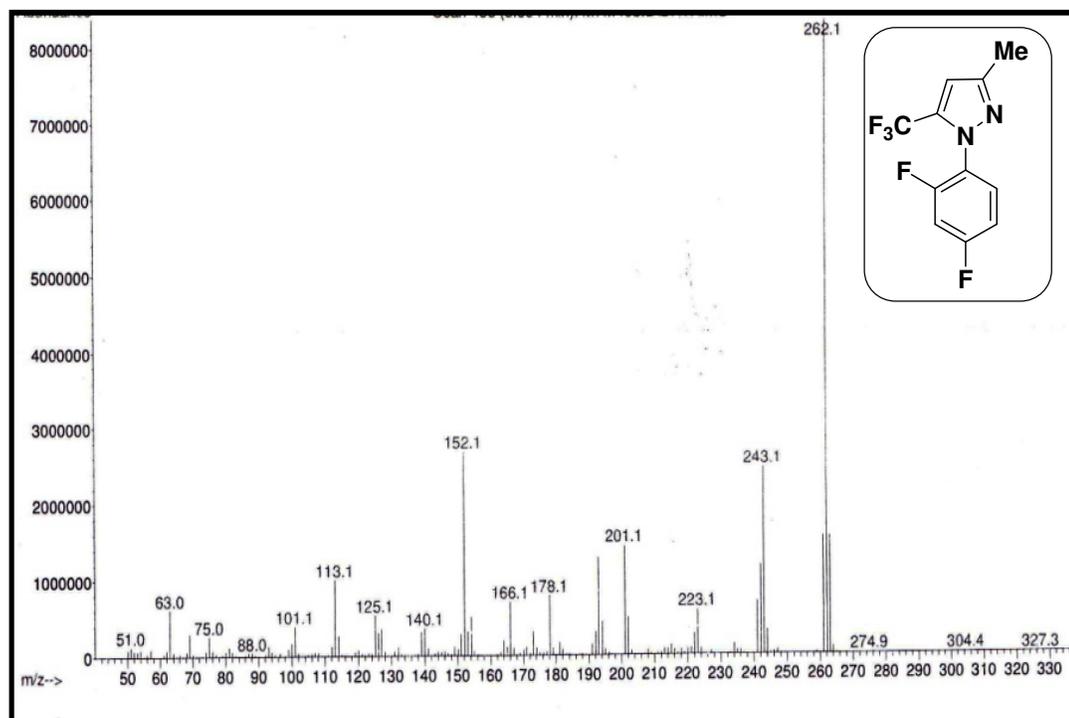


Figura 146 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**6a**)

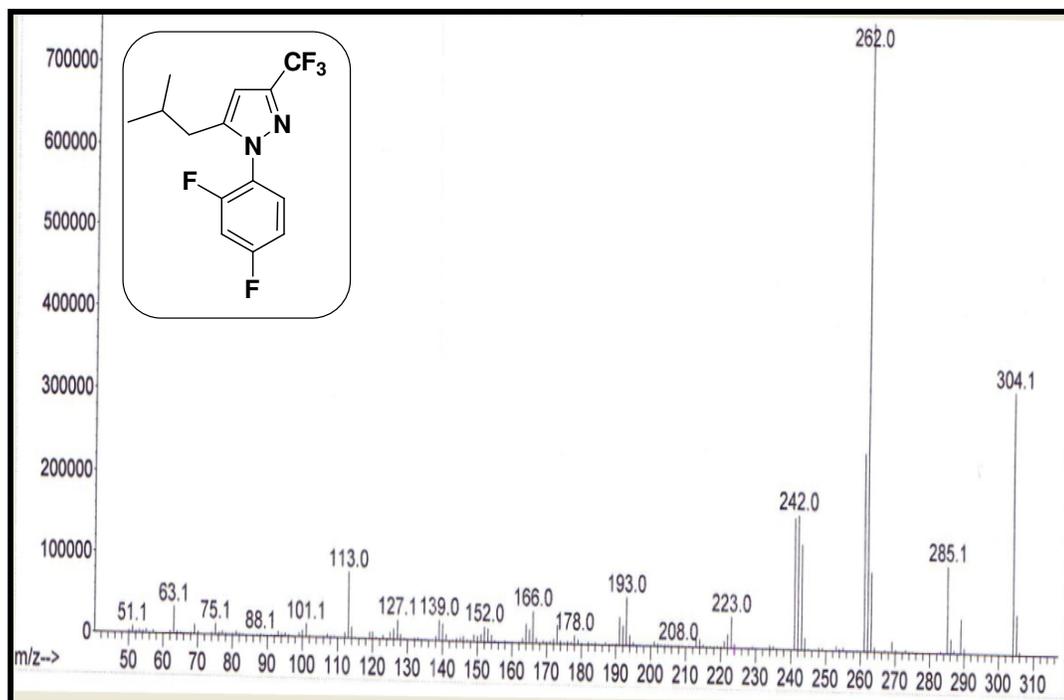


Figura 147 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(2,2-dimetiletil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol (**5c**)

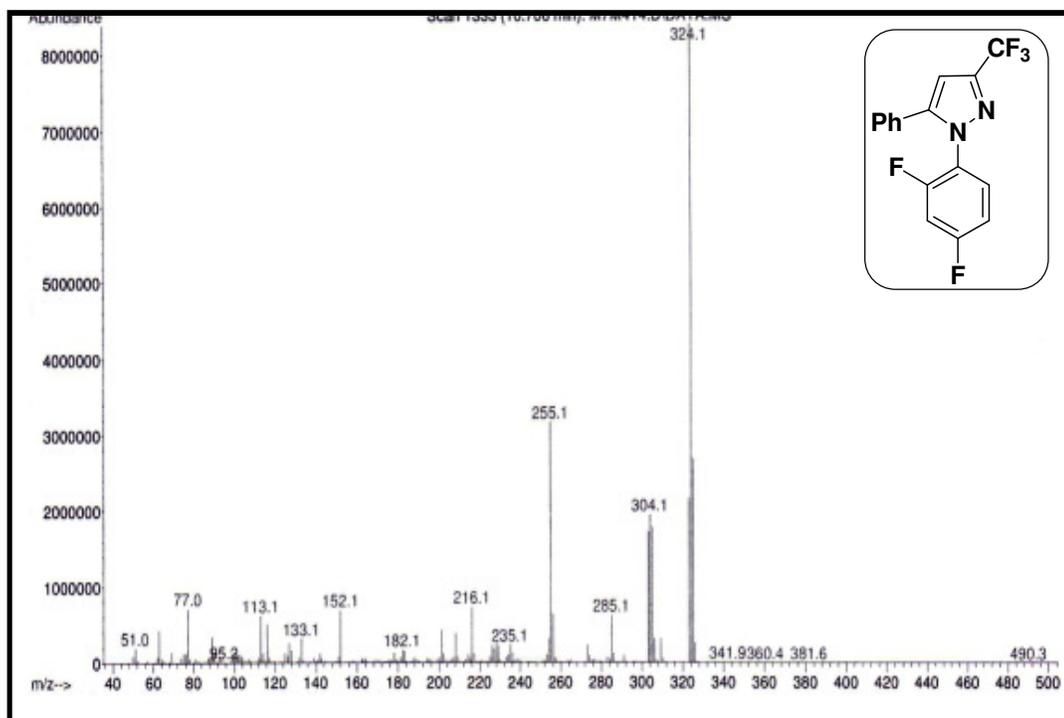


Figura 148 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-fenil-3-trifluorometil-1*H*-pirazol I (**5d**)

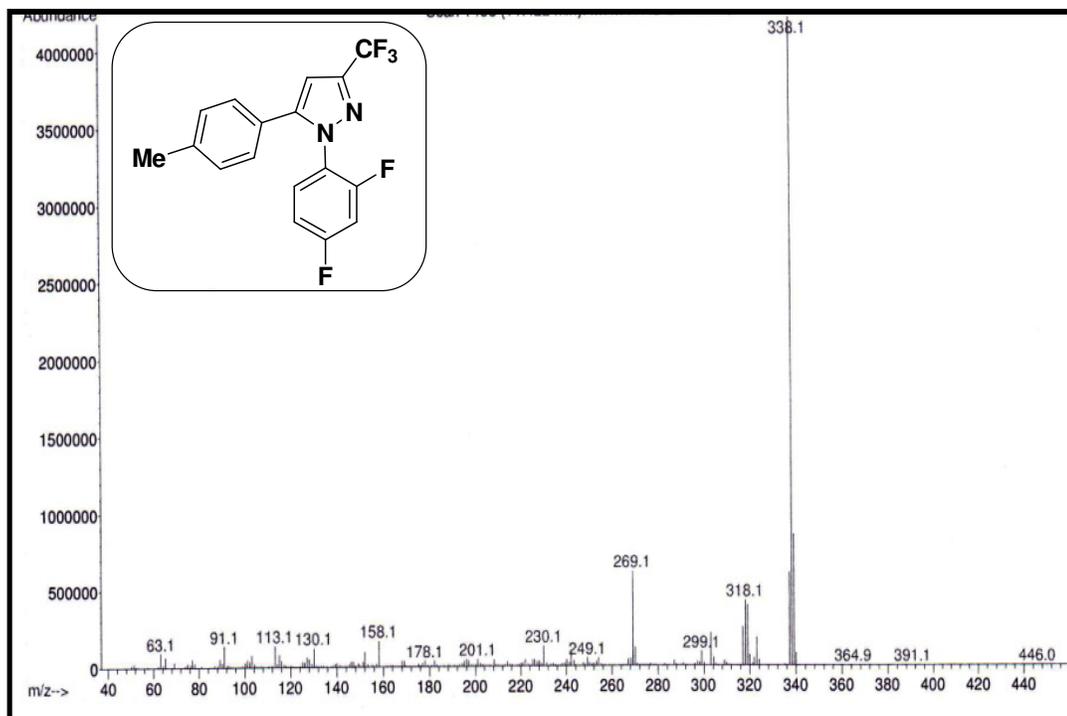


Figura 149 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-tolil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5e**)

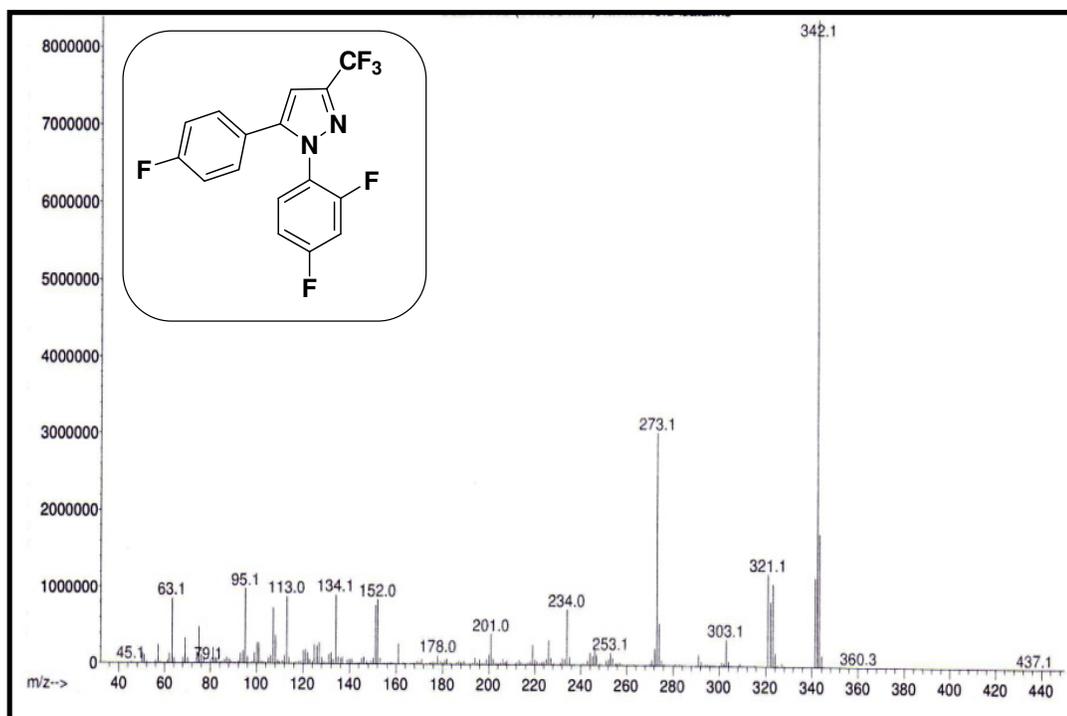


Figura 150 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5f**)

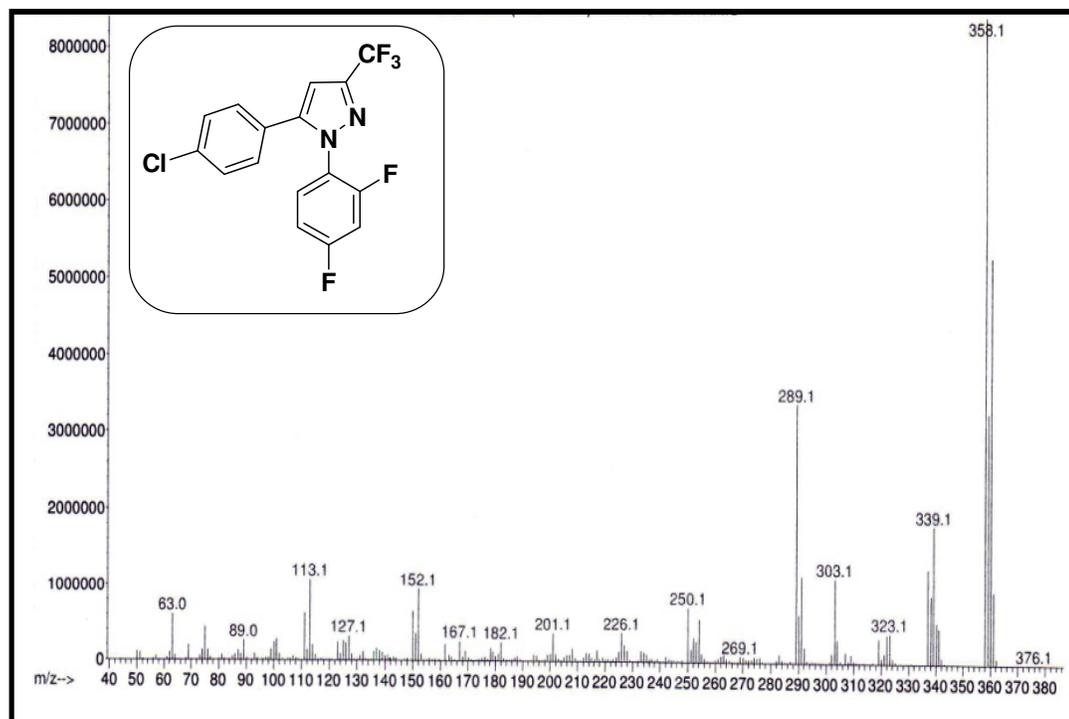


Figura 151 - Espectro de Massas do composto 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5g**)

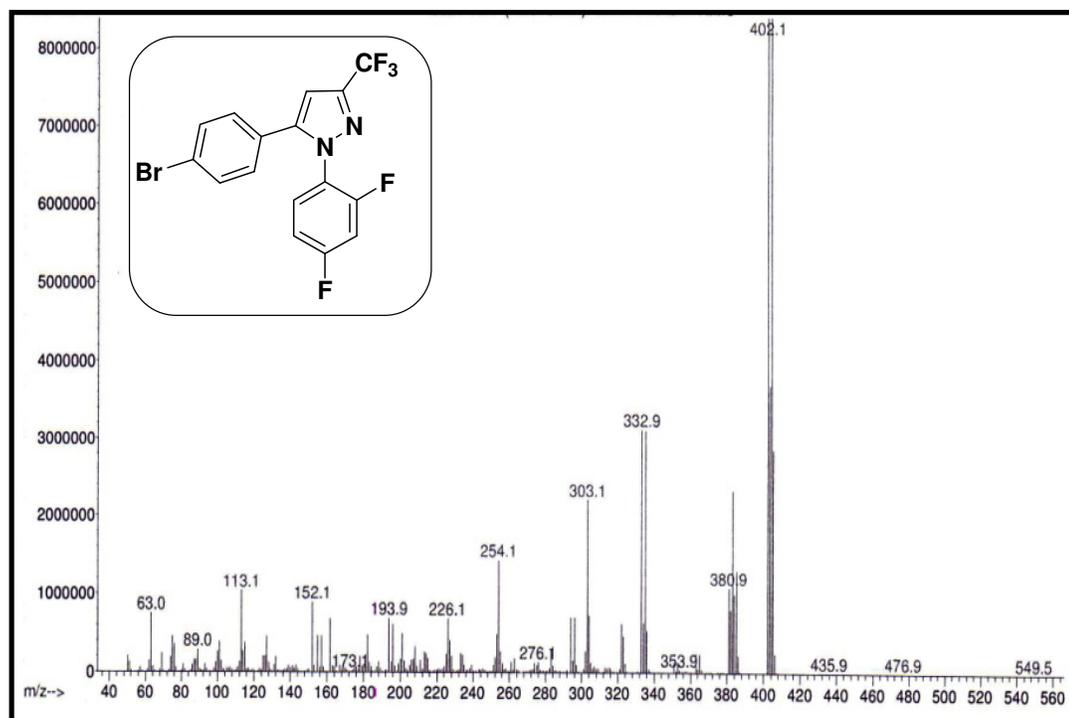


Figura 152 - Espectro de Massas do composto 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-difluorofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5h**)

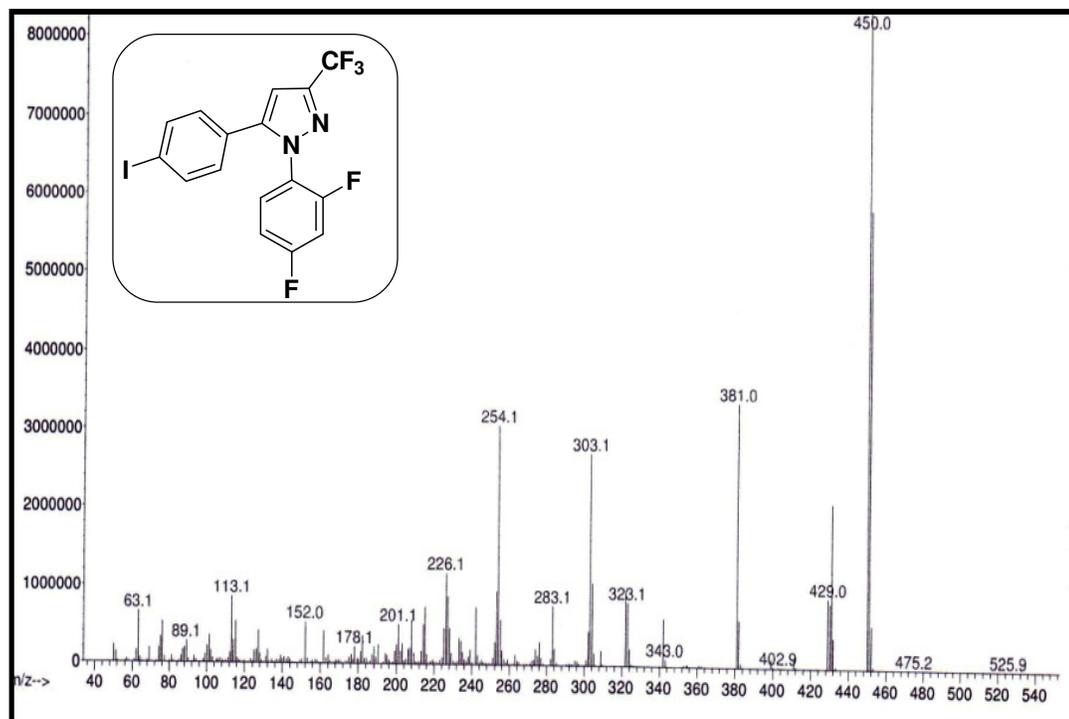


Figura 153 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(4-iodofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5i**)

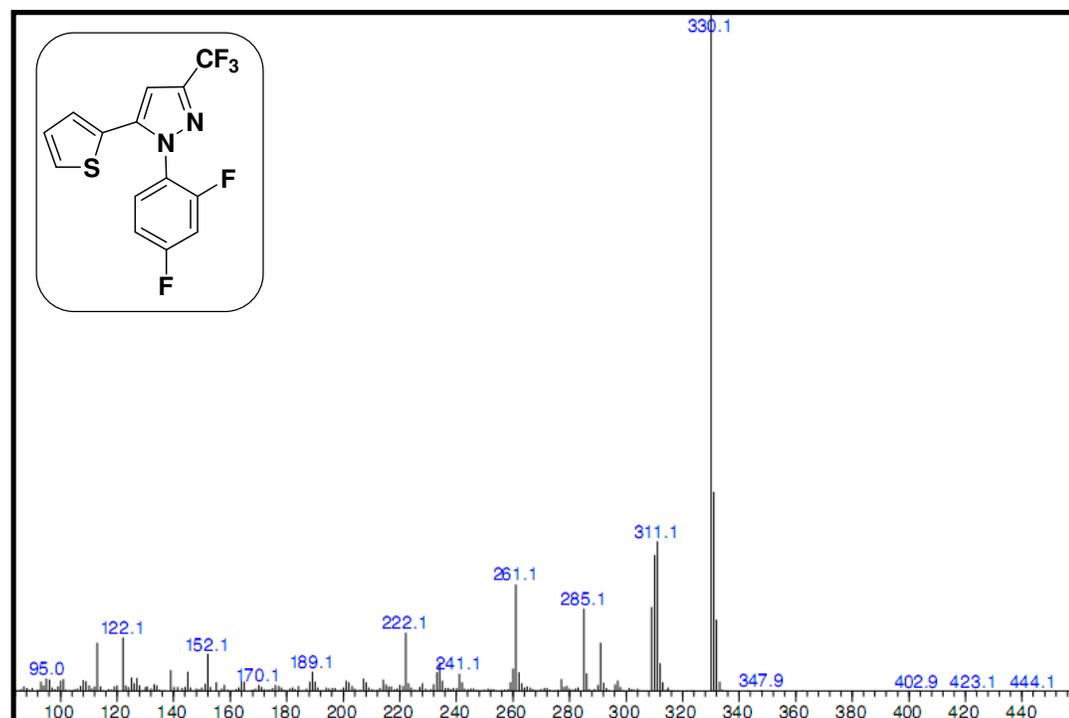


Figura 154 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(tien-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5j**)

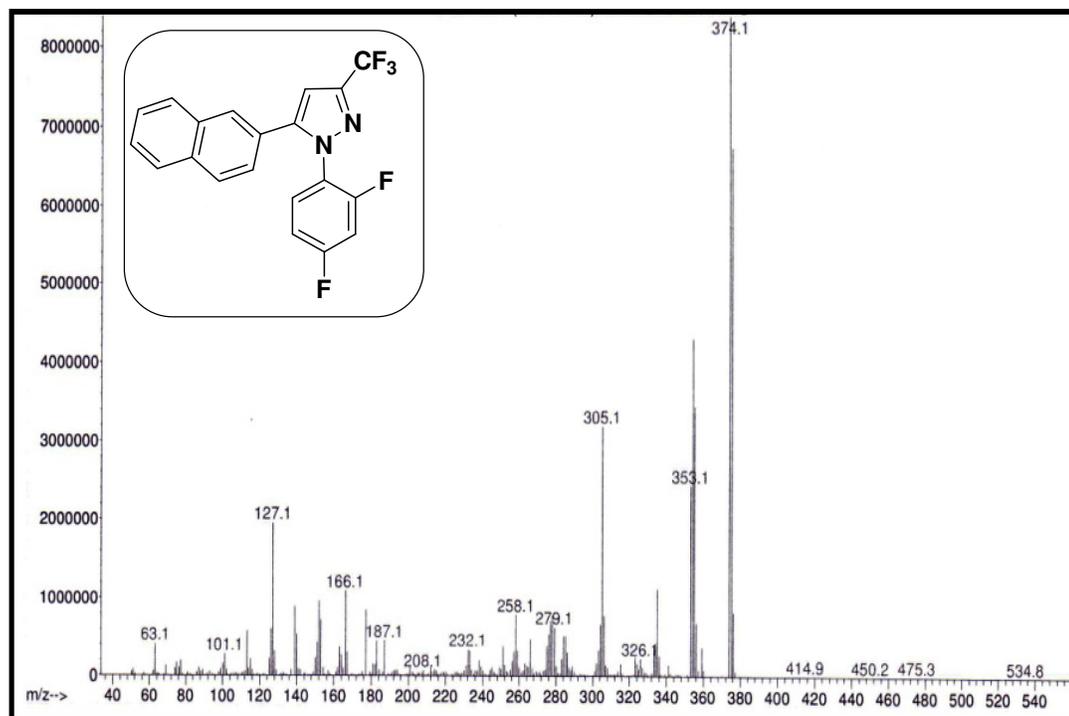


Figura 155 - Espectro de Massas do composto 1-(2,4-difluorofenil)-5-(naft-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol (**5k**)

Tabela 38 - Dados de raios-X dos compostos **5e**, **5g** e **5i**.

<i>Composto</i>	5e	5g	5i
N°CCDC	-	-	926501
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₁ F ₅ N ₂	C ₁₆ H ₈ ClF ₅ N	C ₁₆ H ₈ IF ₅ N ₂
Massa molecular	338,27	358,69	450,14
Temperatura (K)	296(2)	296(2)	296(2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073	0,71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c	C2/c	C2/c
Parâmetros da cela			
a (Å)	20,9063(9)	22,5754(11)	22,7863(16)
b (Å)	9,7869(4)	8,8013(4)	8,7998(6)
c (Å)	18,1973(7)	16,6349(9)	17,0192(11)
α (°)	90	90	90
β (°)	123,871(2)	112,979(4)	111,818(3)
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	3091,44	3042,96	3168,16
Z	8	8	8
Coefficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	0,129	0,306	2,075
F(000)	1376	1440	1728
Dimensão do cristal (mm)	0,72 x 0,4 x 0,34	0,39 x 0,31 x 0,28	0,56 x 0,28 x 0,14
Índices de varreduras h, k, l	-26 ≤ h ≤ 26, -12 ≤ k ≤ 12, -23 ≤ l ≤ 23	-29 ≤ h ≤ 29, -11 ≤ k ≤ 11, -21 ≤ l ≤ 21	-29 ≤ h ≤ 29, -11 ≤ k ≤ 11, -22 ≤ l ≤ 22
N° de reflexos coletados	22354	39343	22133
Correção de absorção	Gaussiana	Gaussiana	Gaussiana
Método de refinamento	Matriz completa/ mínimos quadrados	Matriz completa/ mínimos quadrados	Matriz completa/ mínimos quadrados
Godness-of-fit on F ²	1,046	1,101	1,045

ANEXO III
4,5-DI-IDROPENTAFLUOROFENILPIRAZOL E
PENTAFLUOROFENILPIRAZÓIS

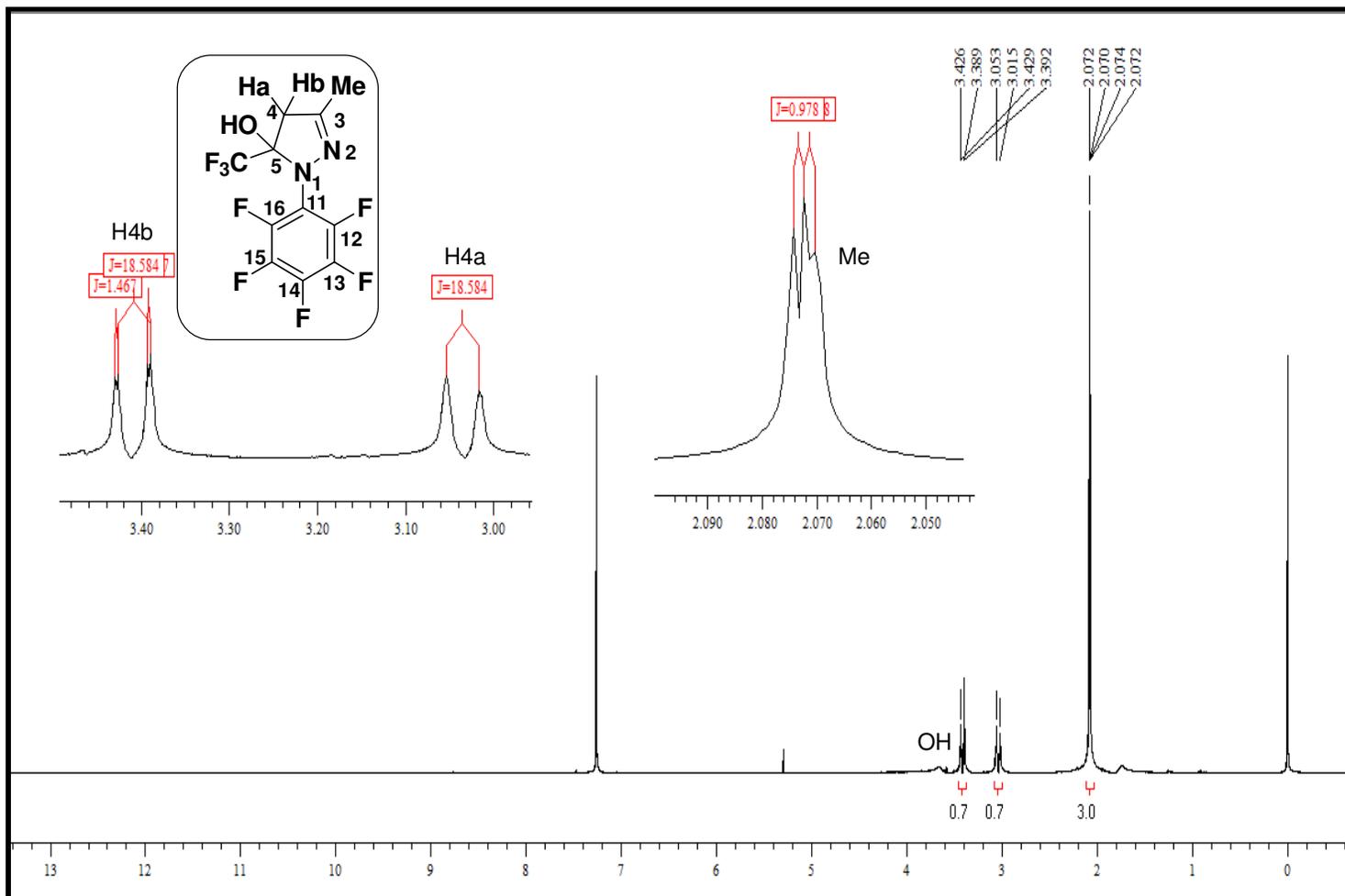


Figura 156 - Espectro de ^1H do 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-1H-pirazol (**8a**) em CDCl_3 , a 500 MHz

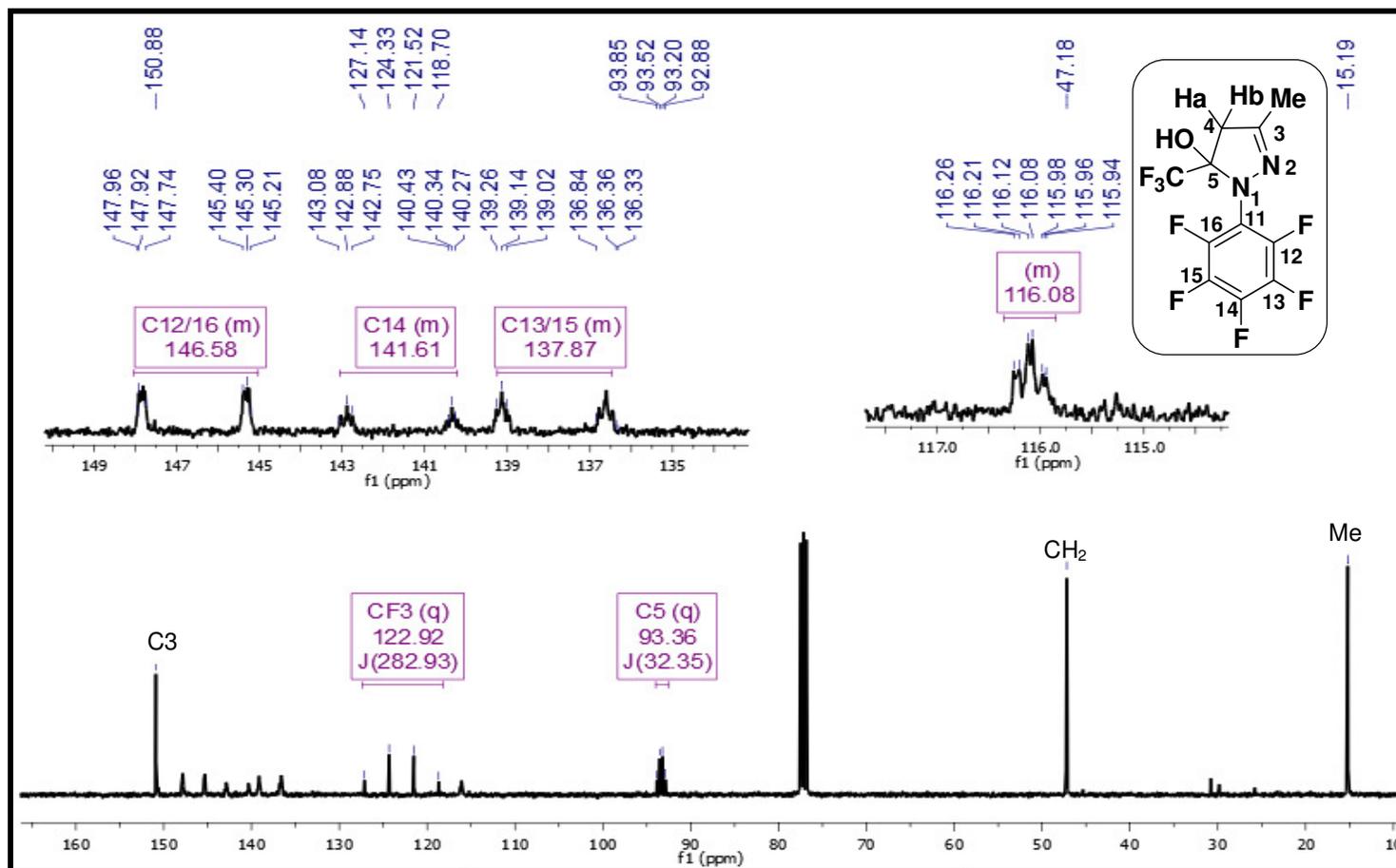


Figura 157 - Espectro de ^{13}C do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8a**) em CDCl_3 , a 100 MHz

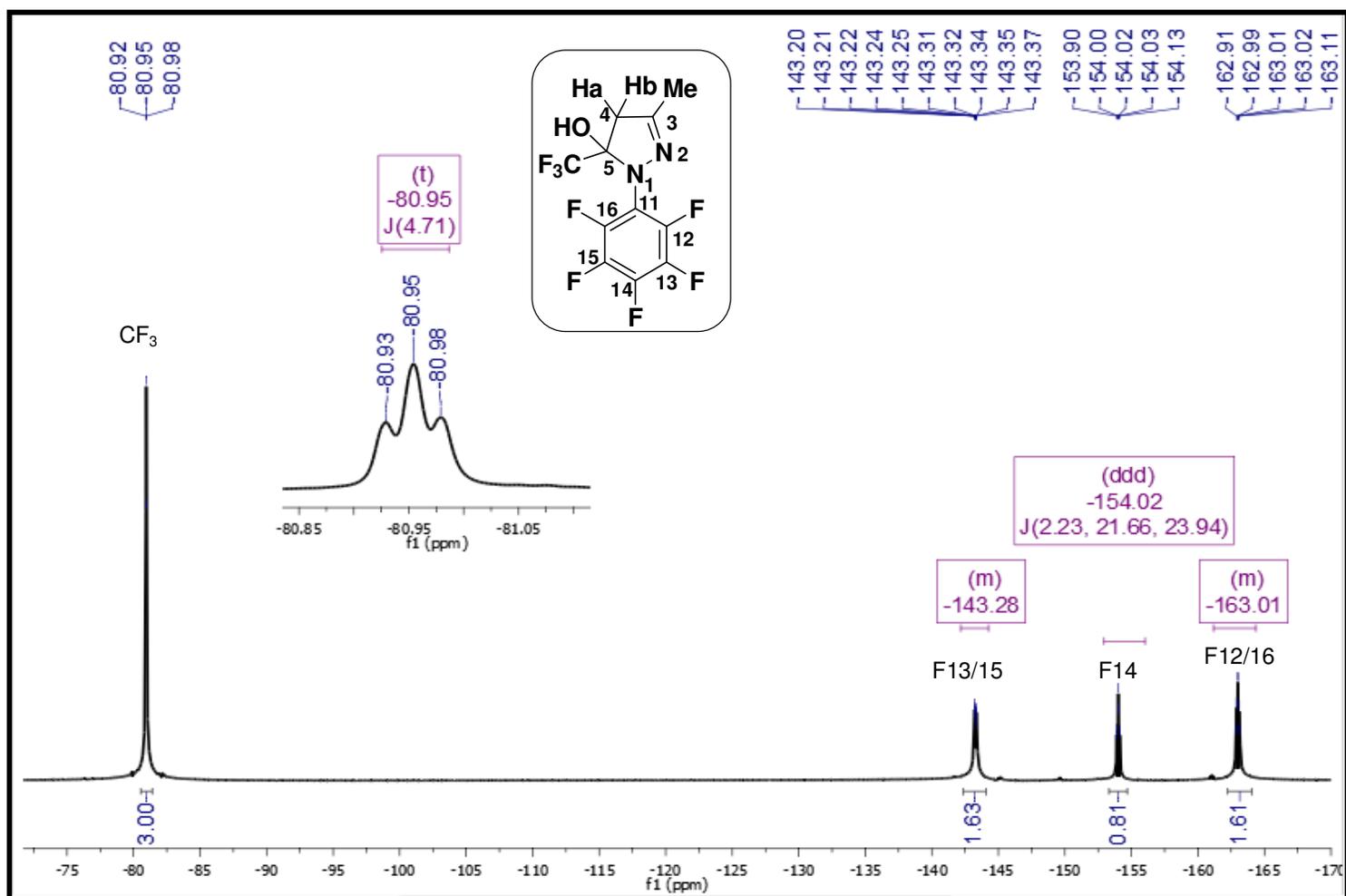


Figura 158 - Espectro de ^{19}F do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8a**) em CDCl_3 , a 188 MHz

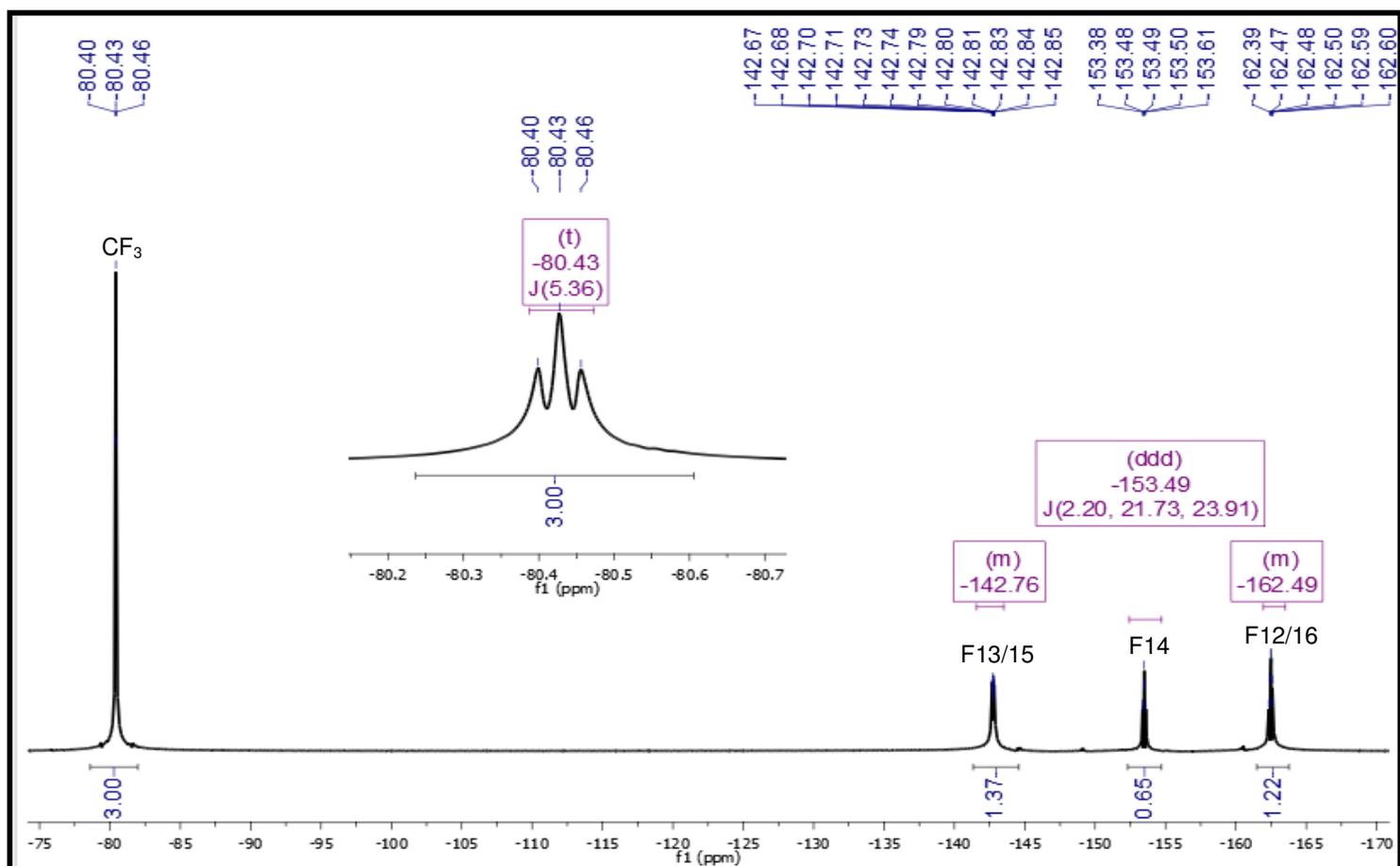


Figura 159 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol (**8a**) em CDCl_3 , a 188 MHz

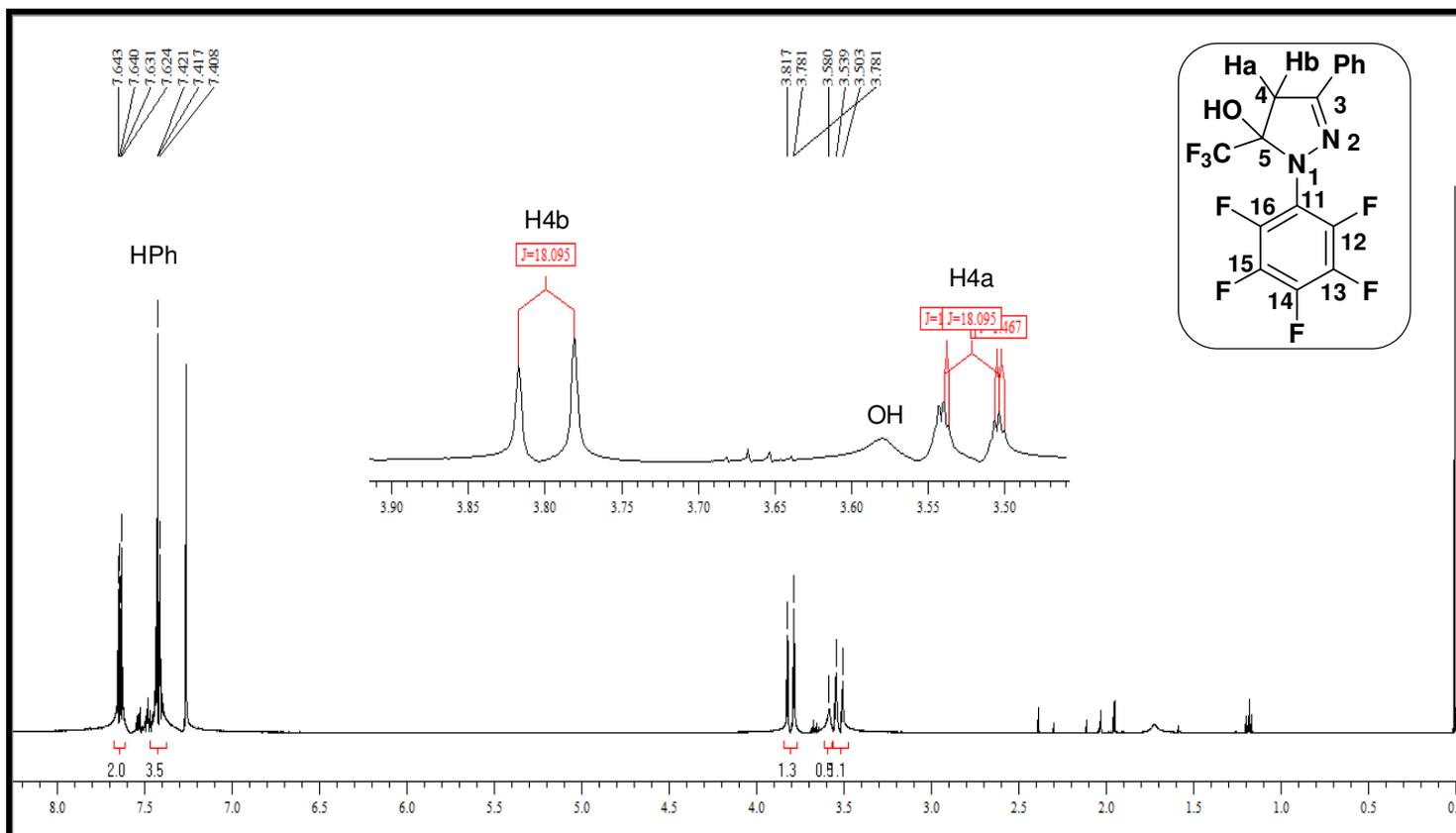


Figura 160 - Espectro de ^1H do composto 5-hidróxi-3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol (**8d**) em CDCl_3 , a 500 MHz

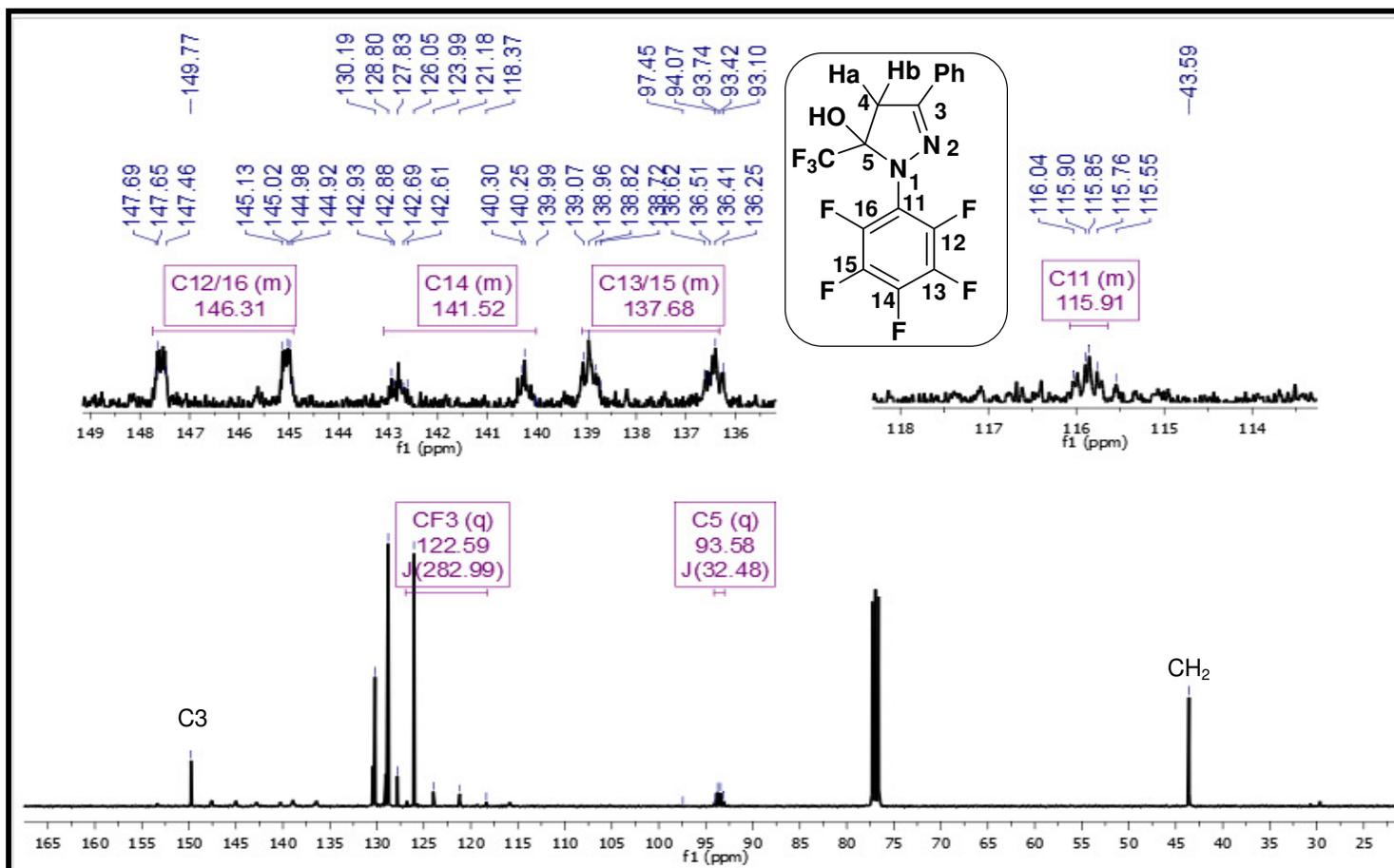


Figura 161 - Espectro de ^{13}C do composto 5-hidroxi-3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8d**) em CDCl_3 , a 100 MHz

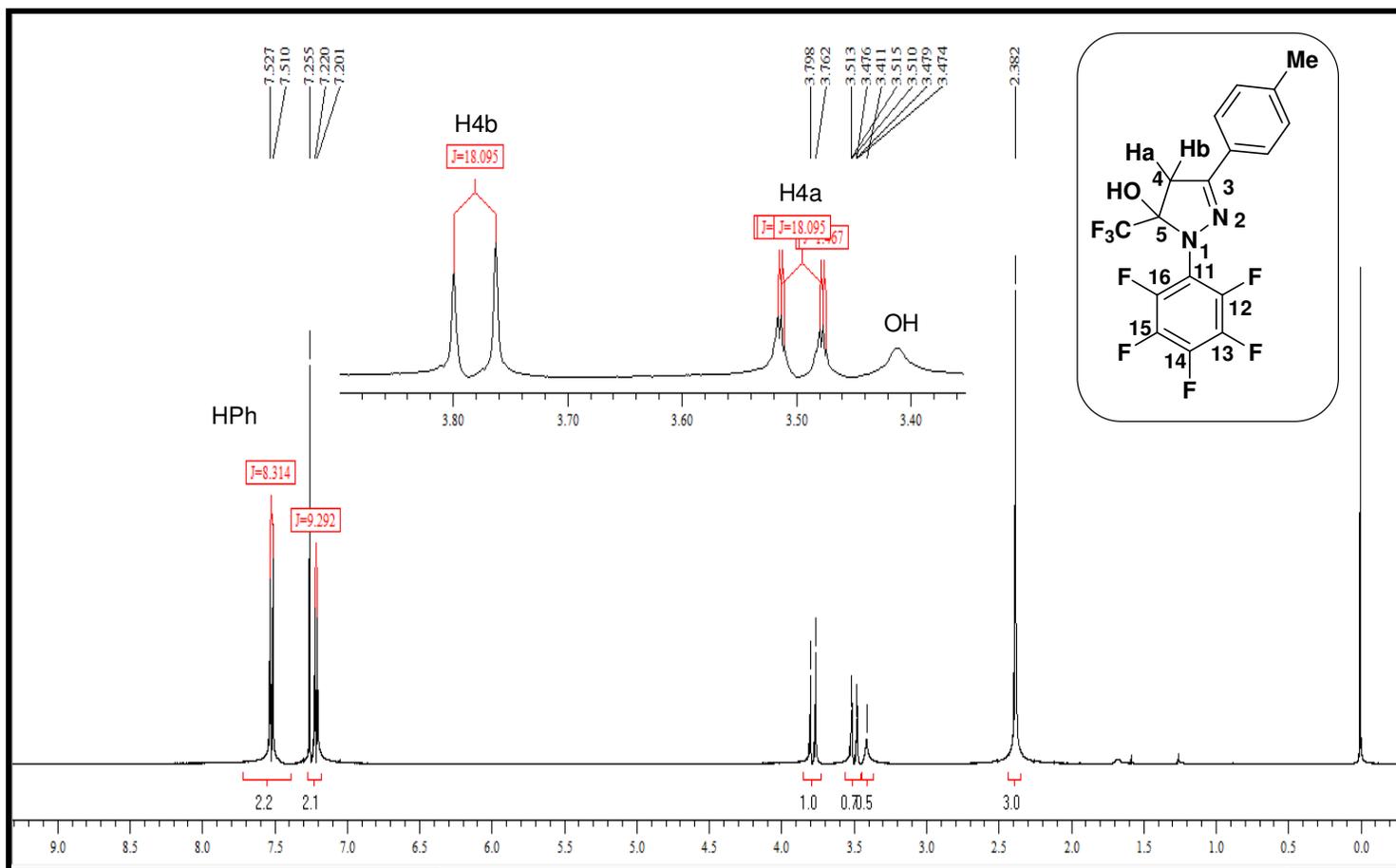


Figura 162 - Espectro de ^1H do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol (**8e**) em CDCl_3 , a 500 MHz

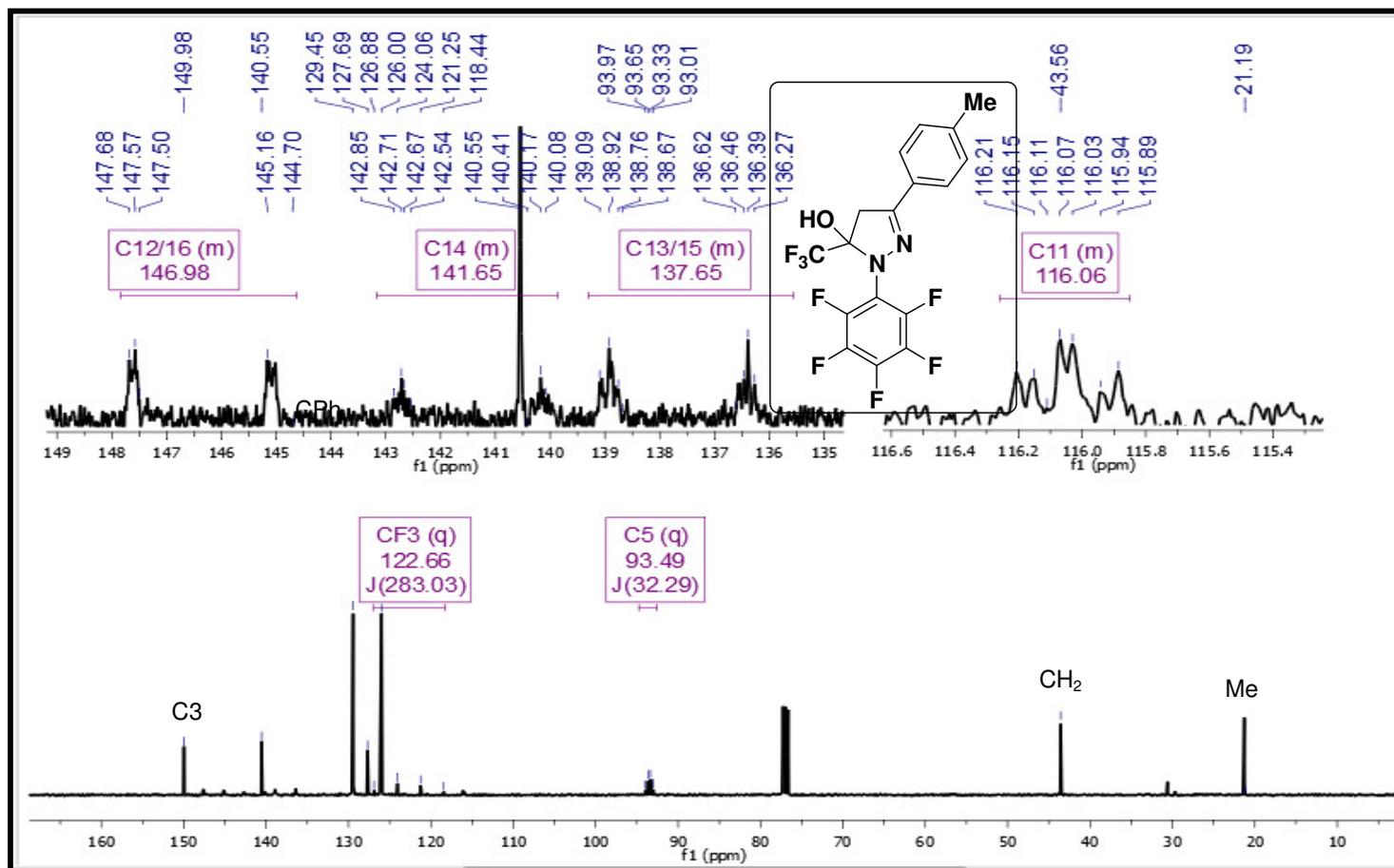


Figura 163 - Espectro de ¹³C do composto 5-hidroxi-1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (8e) em CDCl₃, a 100 MHz

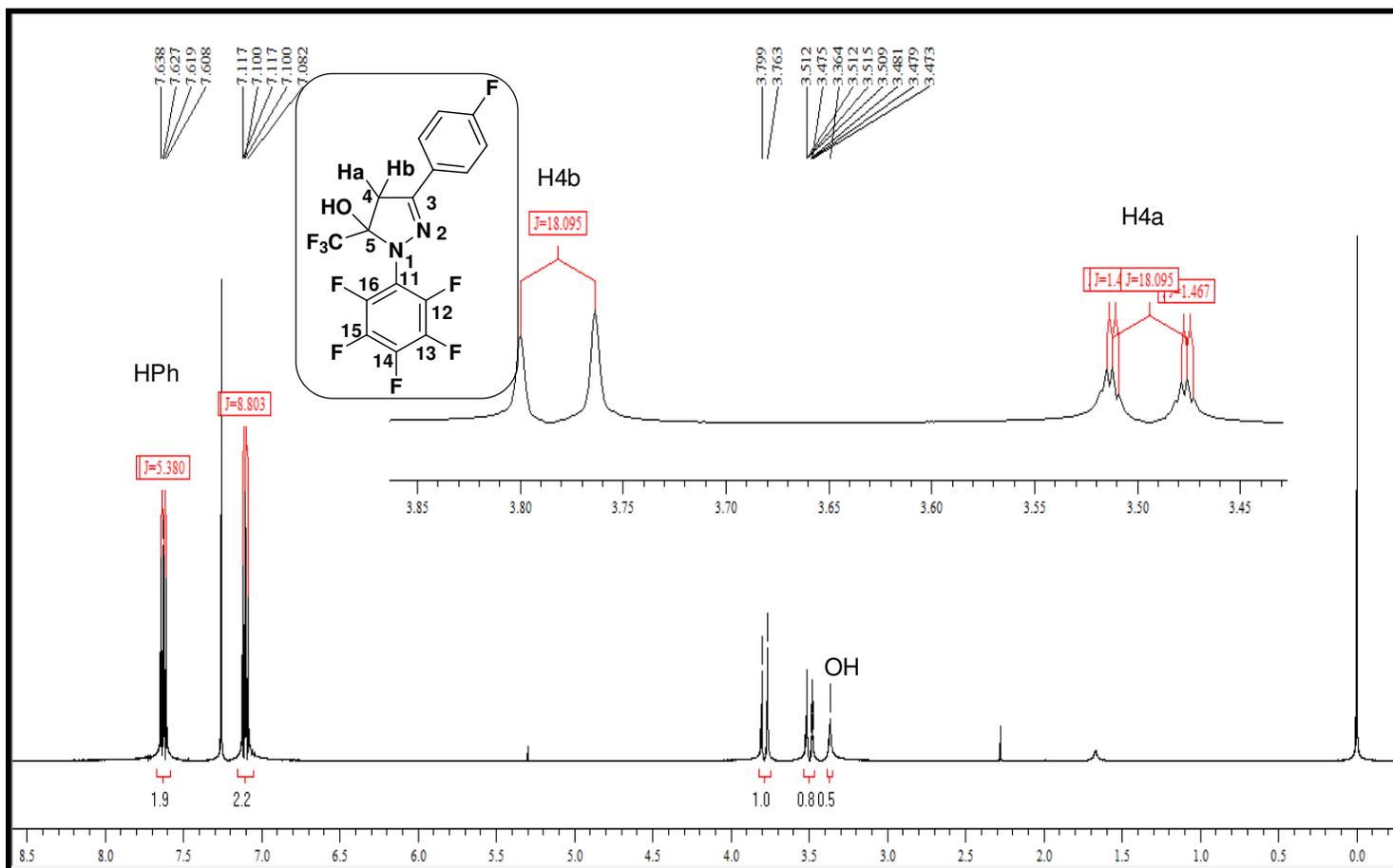


Figura 164 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-fluorofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol (**8f**) em CDCl_3 , a 500 MHz

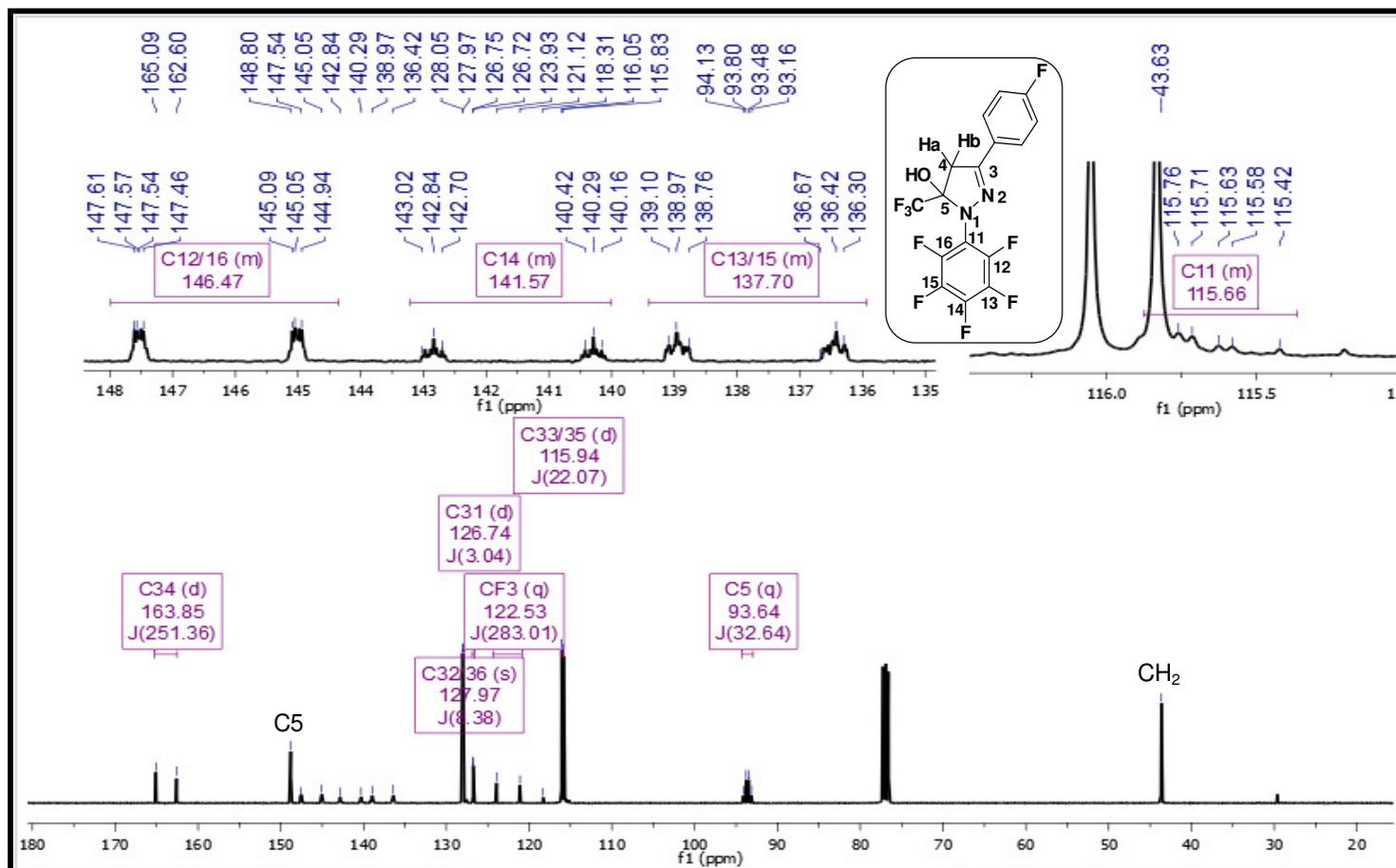


Figura 165 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol (**8f**) em CDCl_3 , a 100 MHz

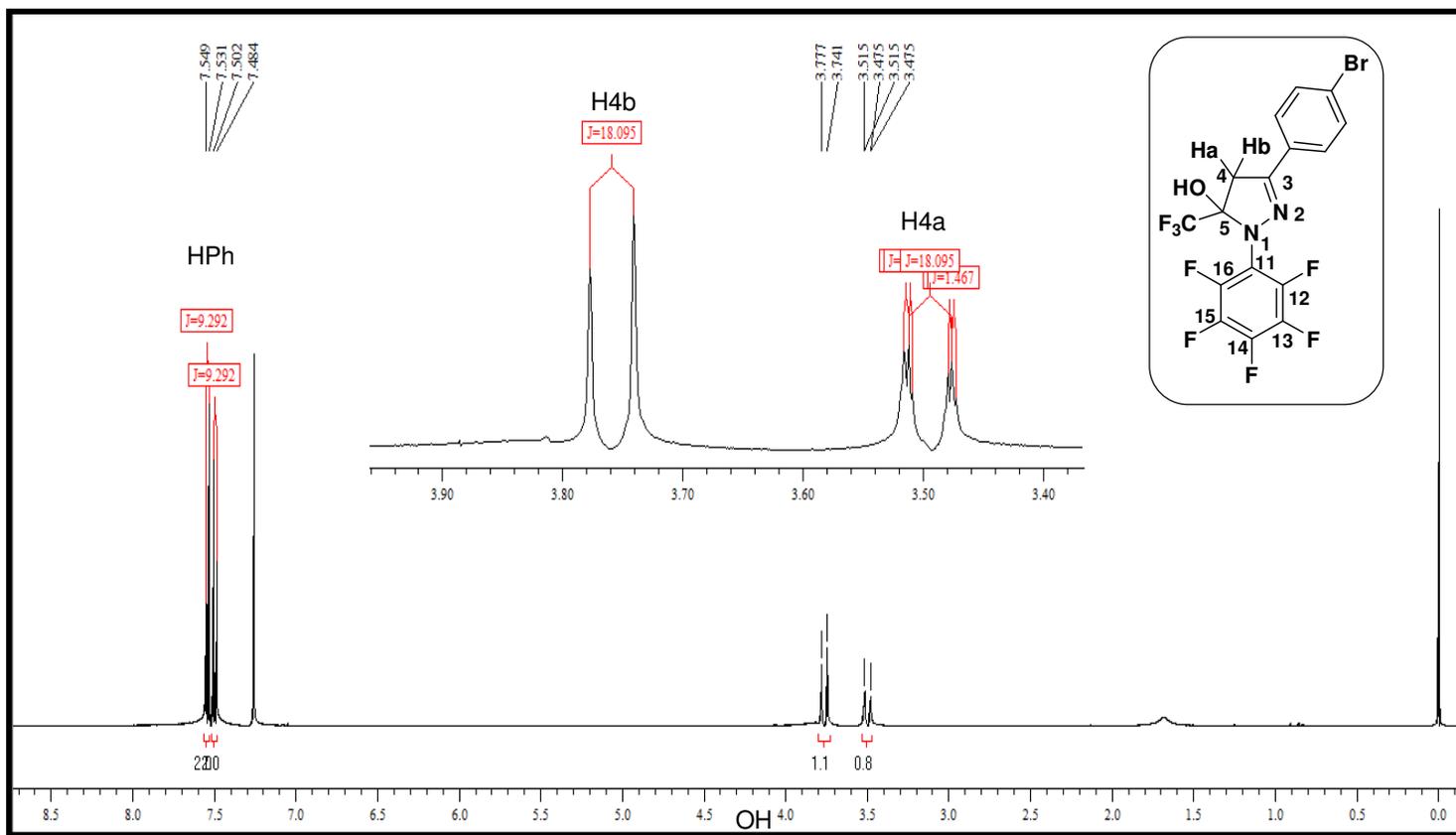


Figura 166 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8g**) em CDCl_3 , a 500 MHz

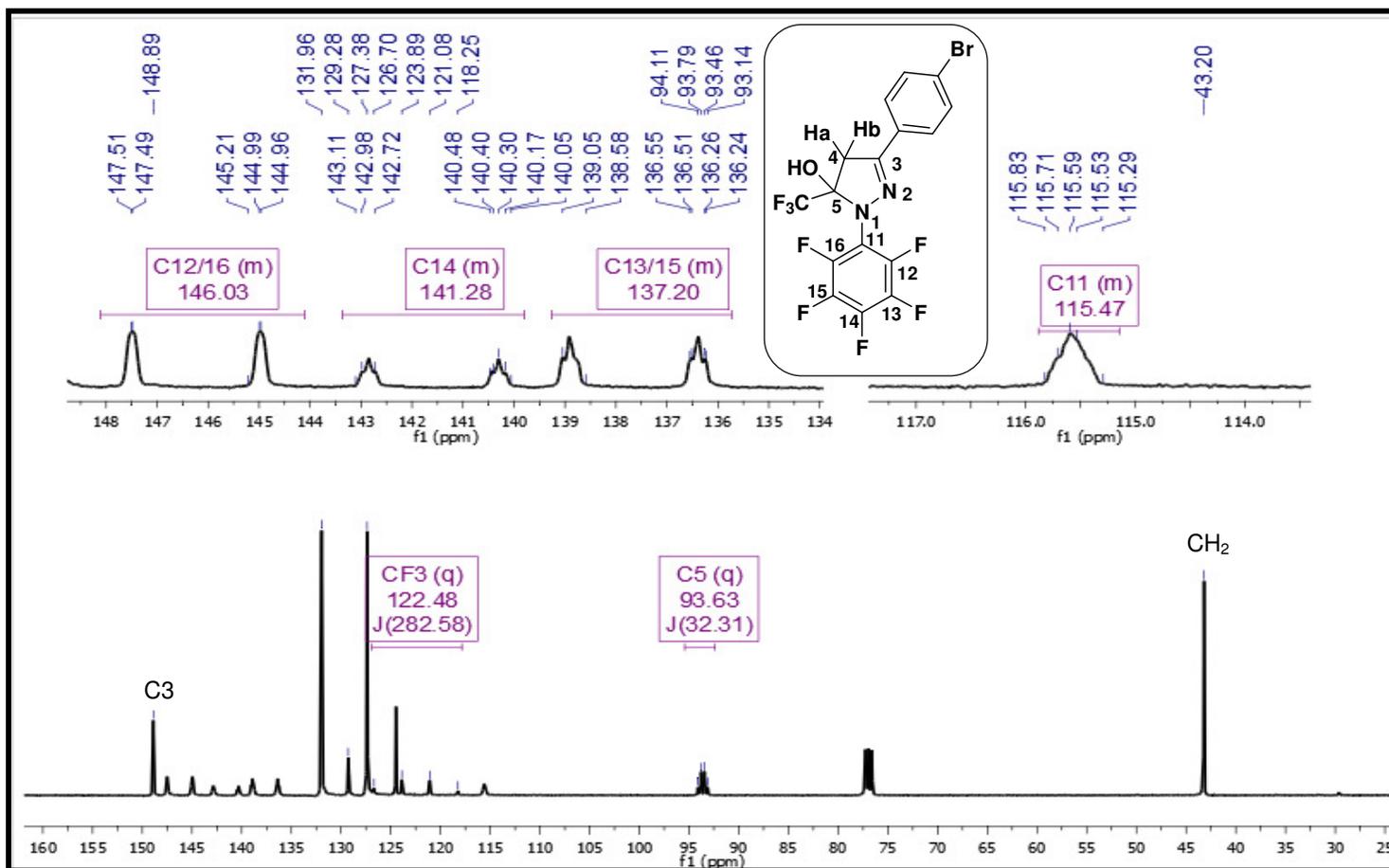


Figura 167 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8g**) em CDCl_3 , a 100 MHz

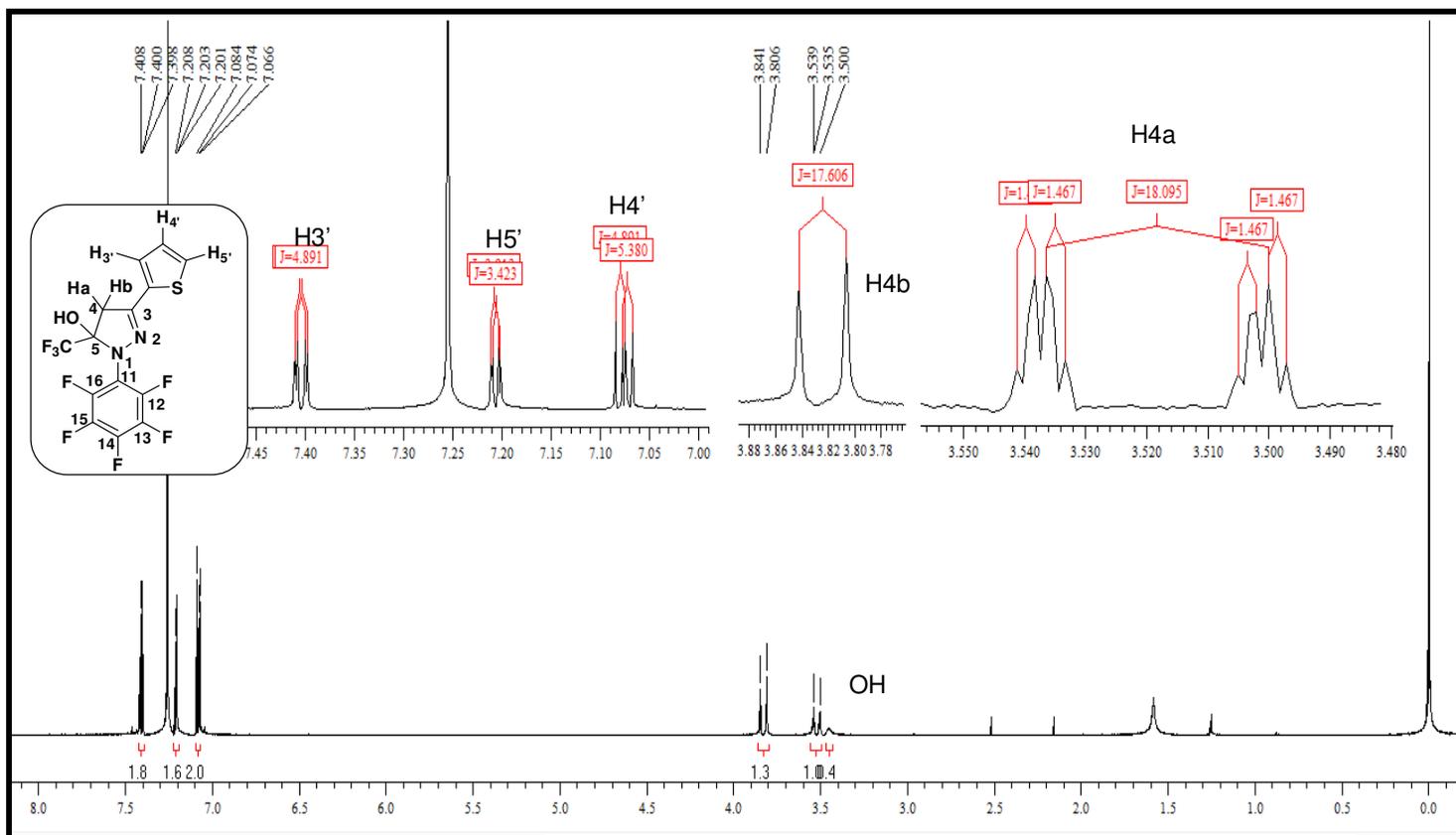


Figura 168 - Espectro de ^1H do composto 5-hidr3xi-1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol (**8j**) em CDCl_3 , a 500 MHz

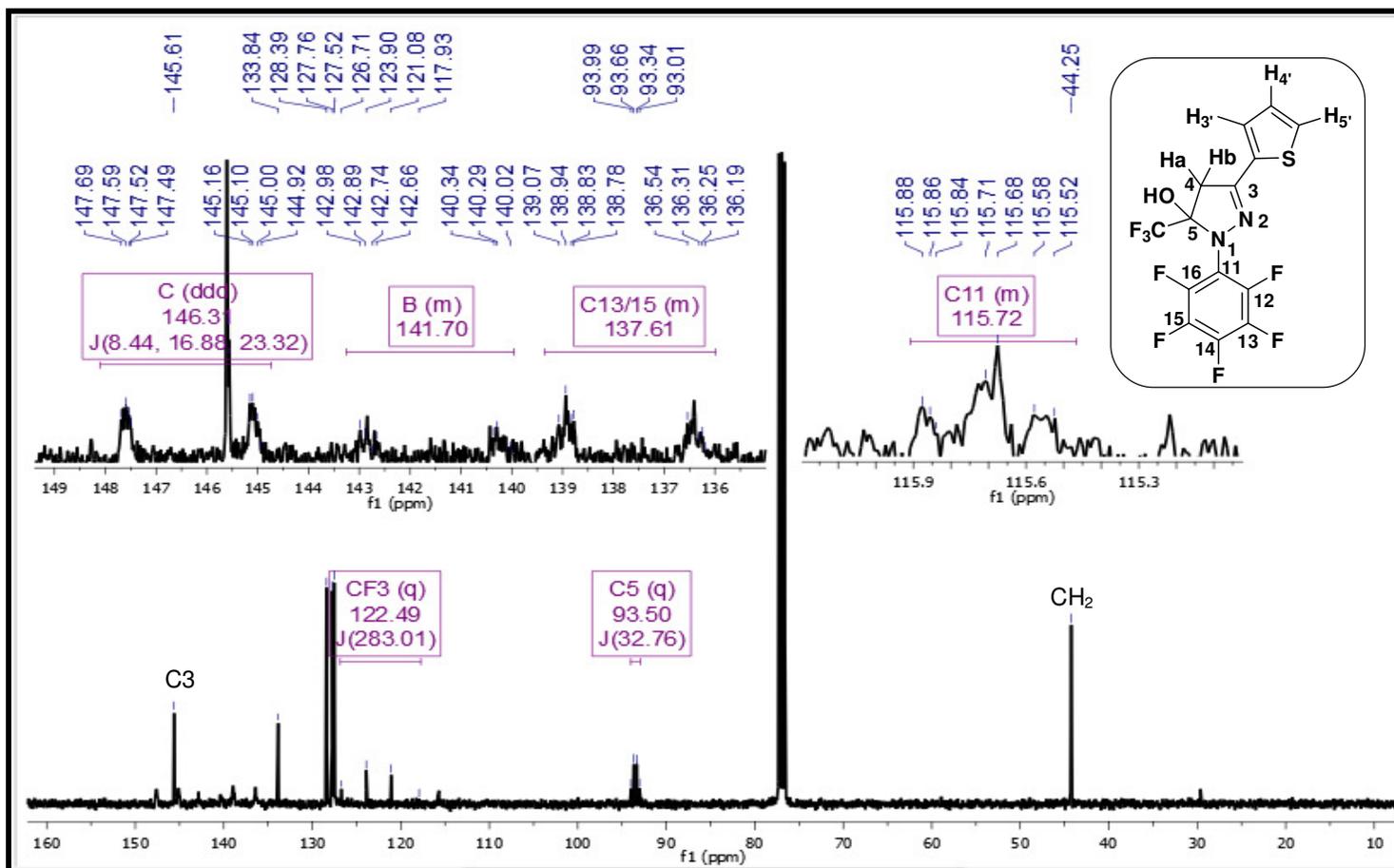


Figura 169 - Espectro de ^{13}C do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8j**) em CDCl_3 , a 100 MHz

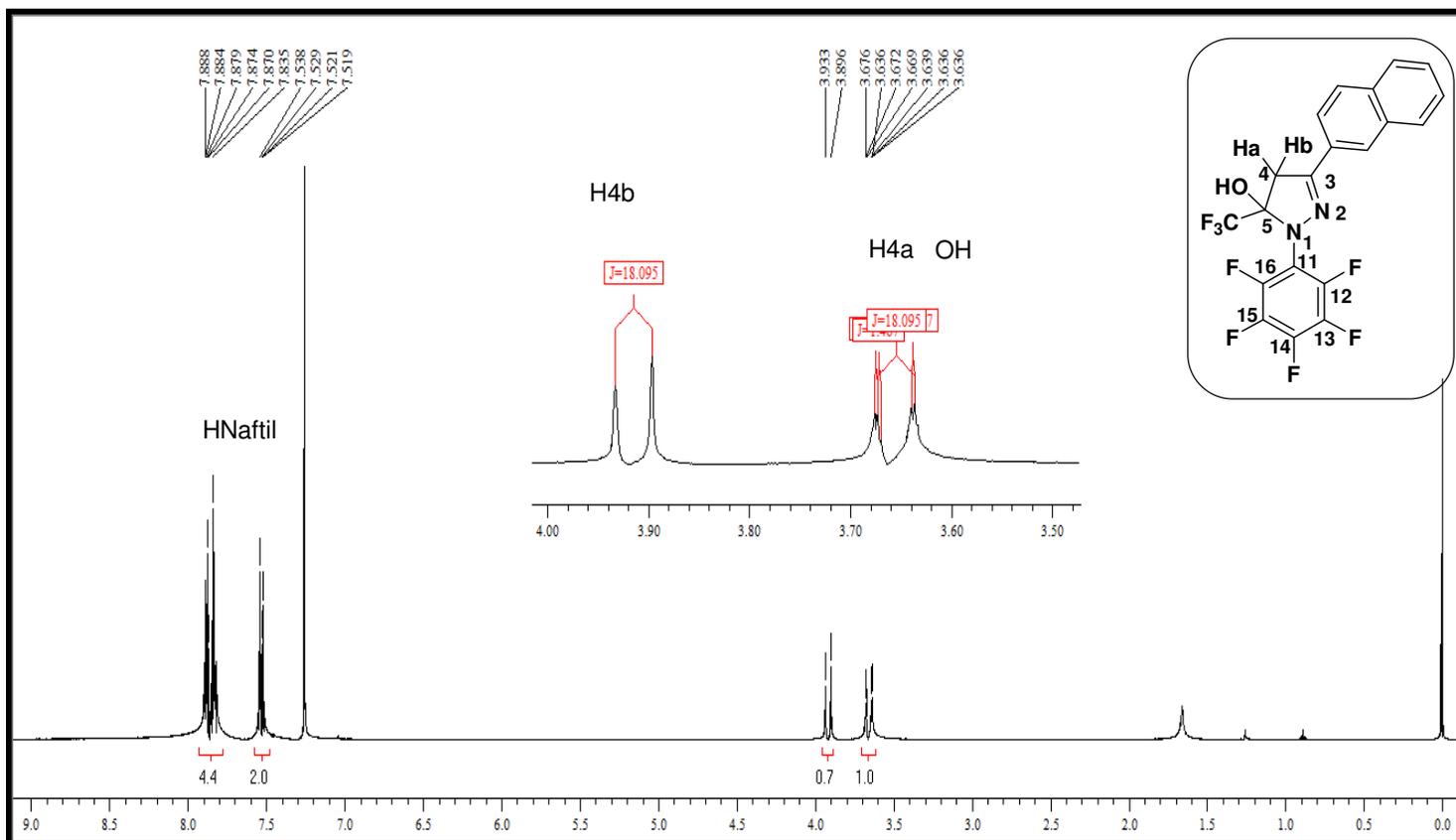


Figura 170 - Espectro de ^1H do composto 5-hidroxi-3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**9k**) em CDCl_3 , a 500 MHz

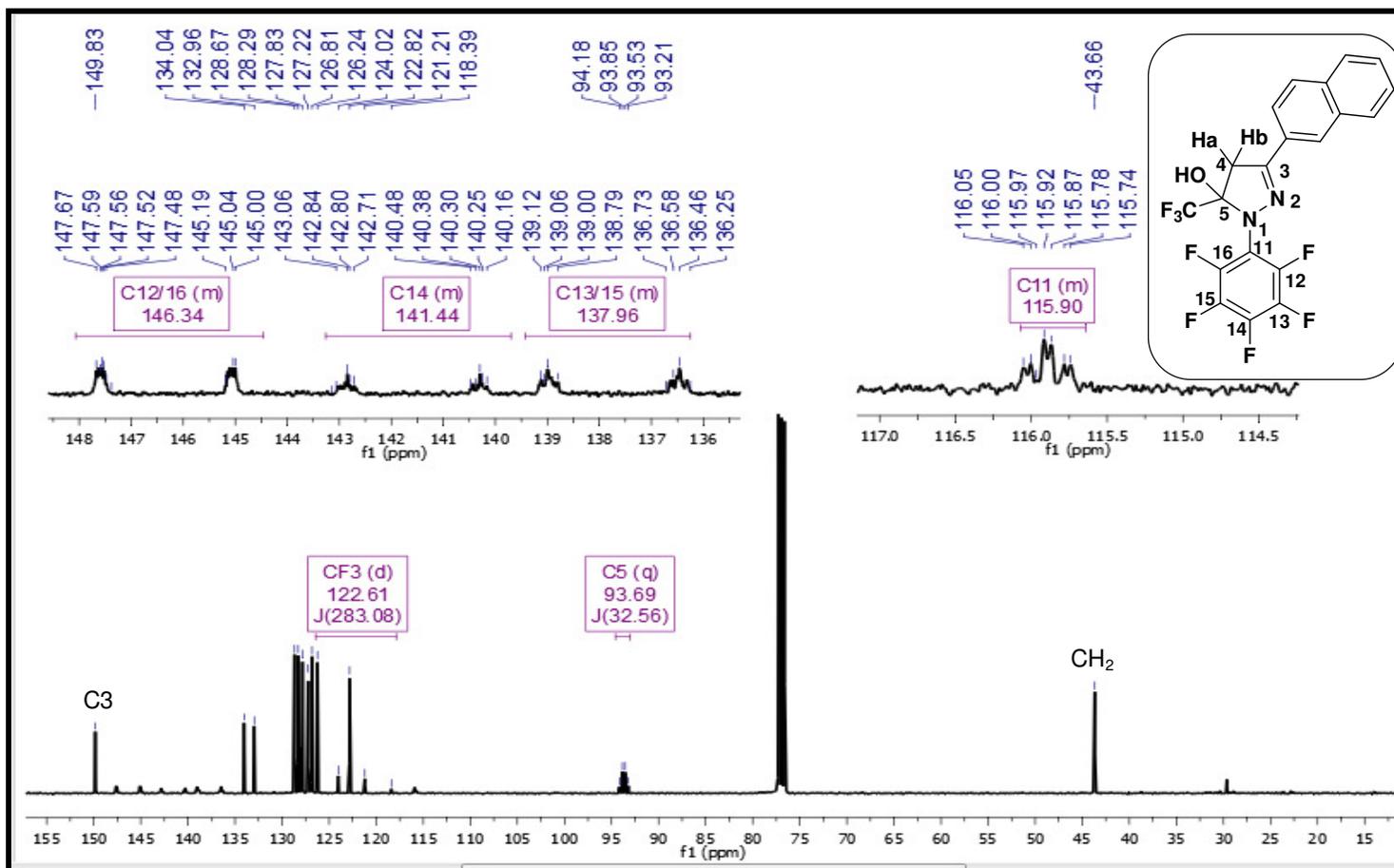


Figura 171 - Espectro de ¹³C do composto 5-hidróxi-3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**9k**) em CDCl₃, a 100 MHz

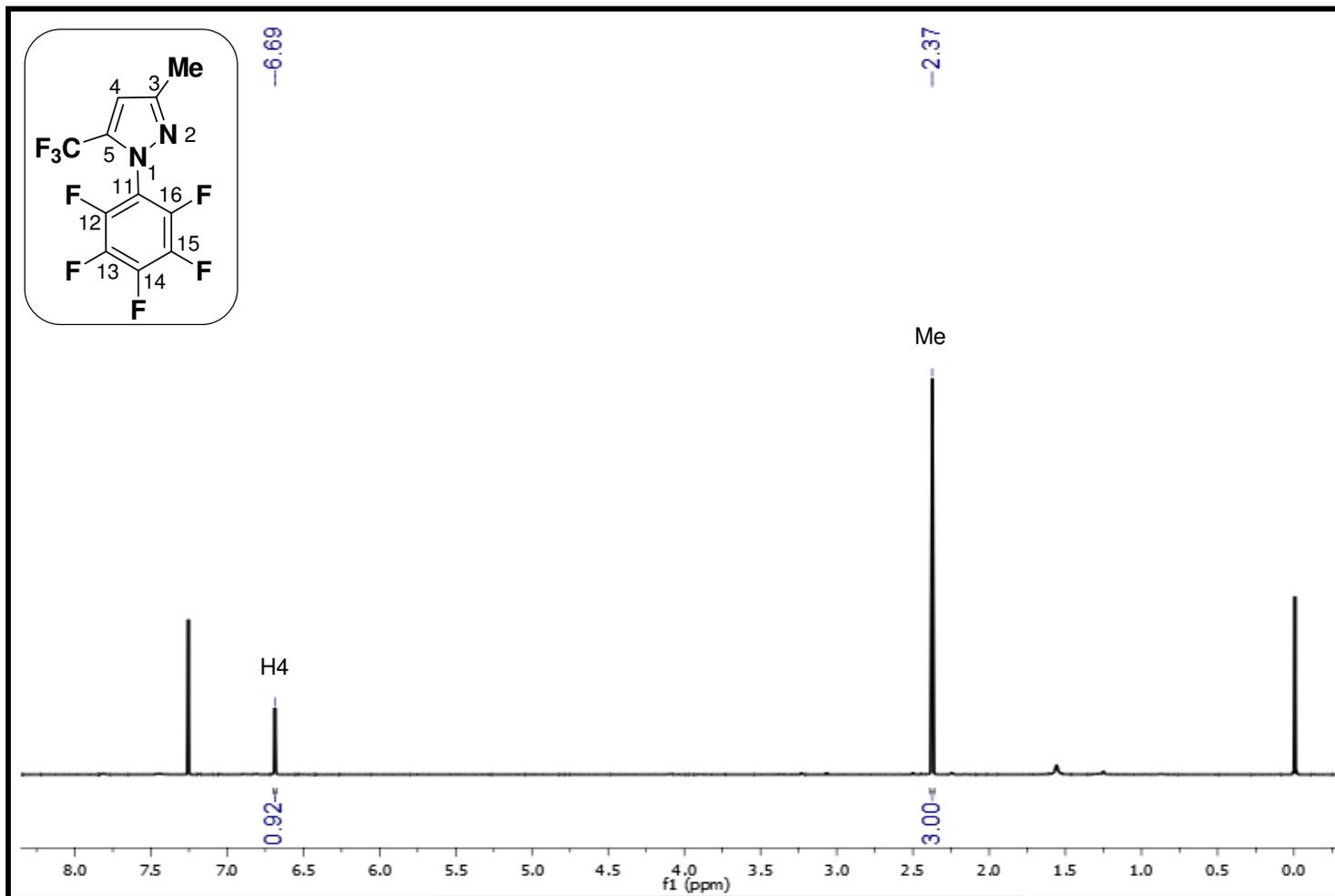


Figura 172 - Espectro de ^1H do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9a**) em CDCl_3 , a 500 MHz

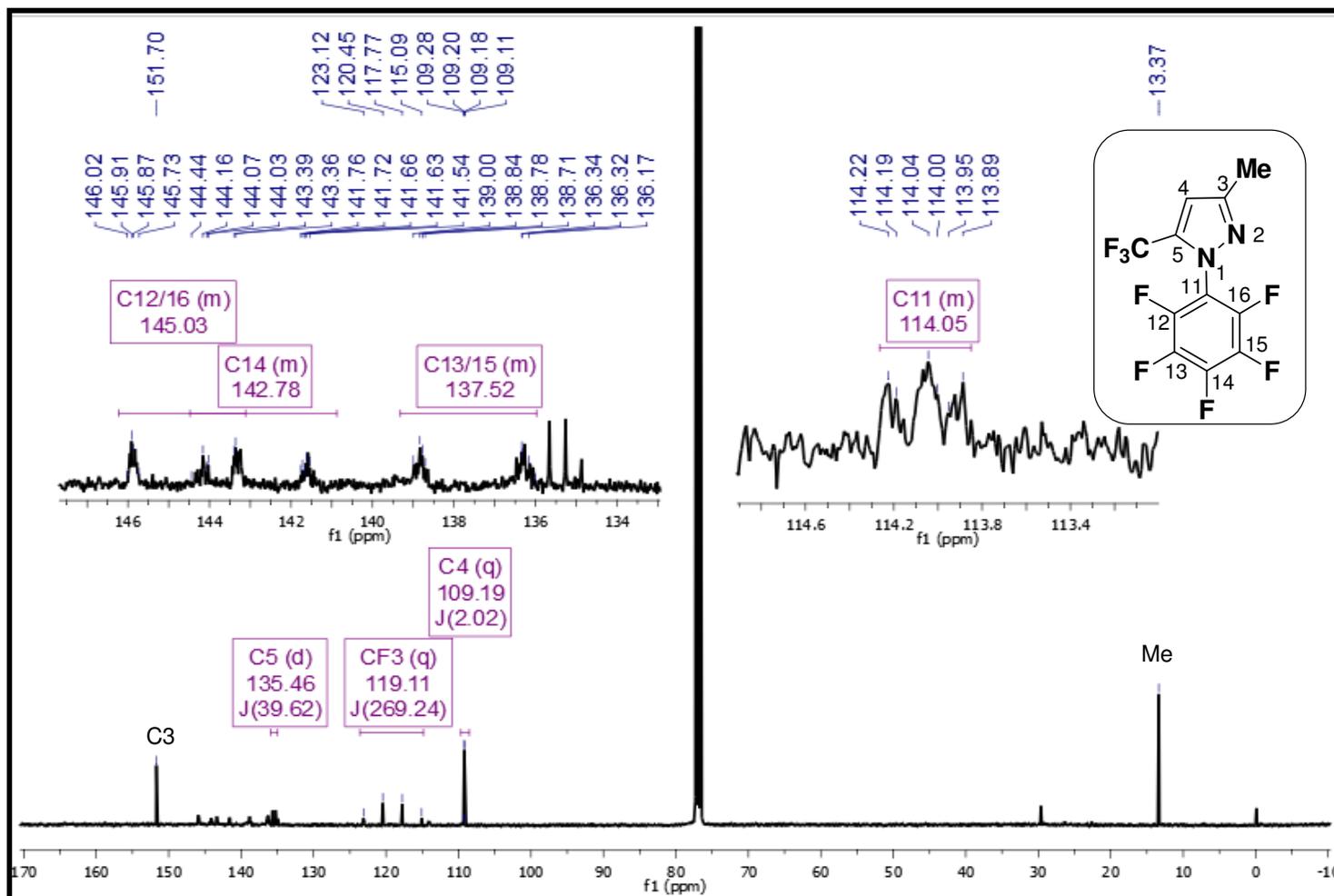


Figura 173 - Espectro de ¹³C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (9a) em CDCl₃, a 100 MHz

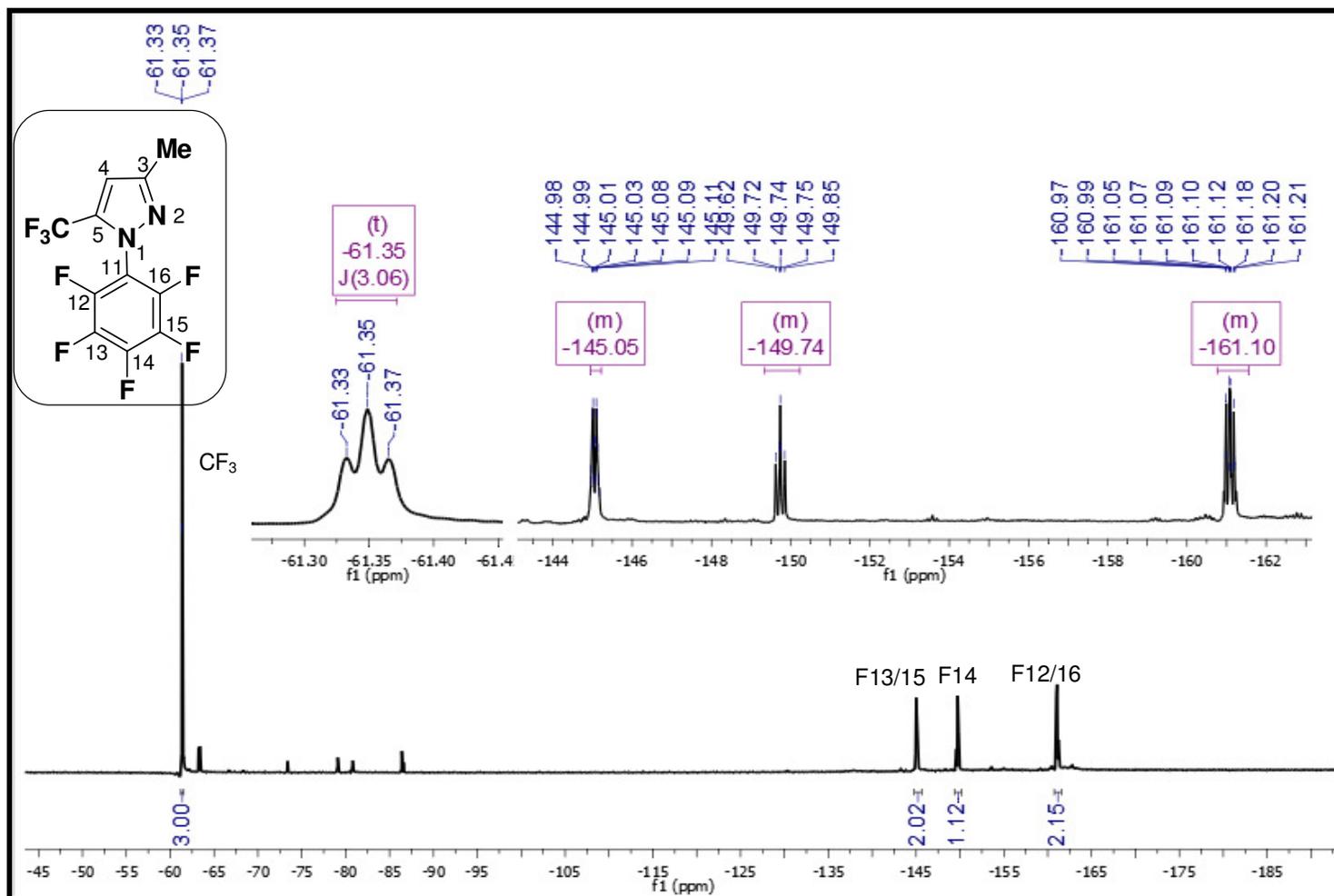


Figura 174 - Espectro de ^{19}F do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9a**) em CDCl_3 , a 188 MHz

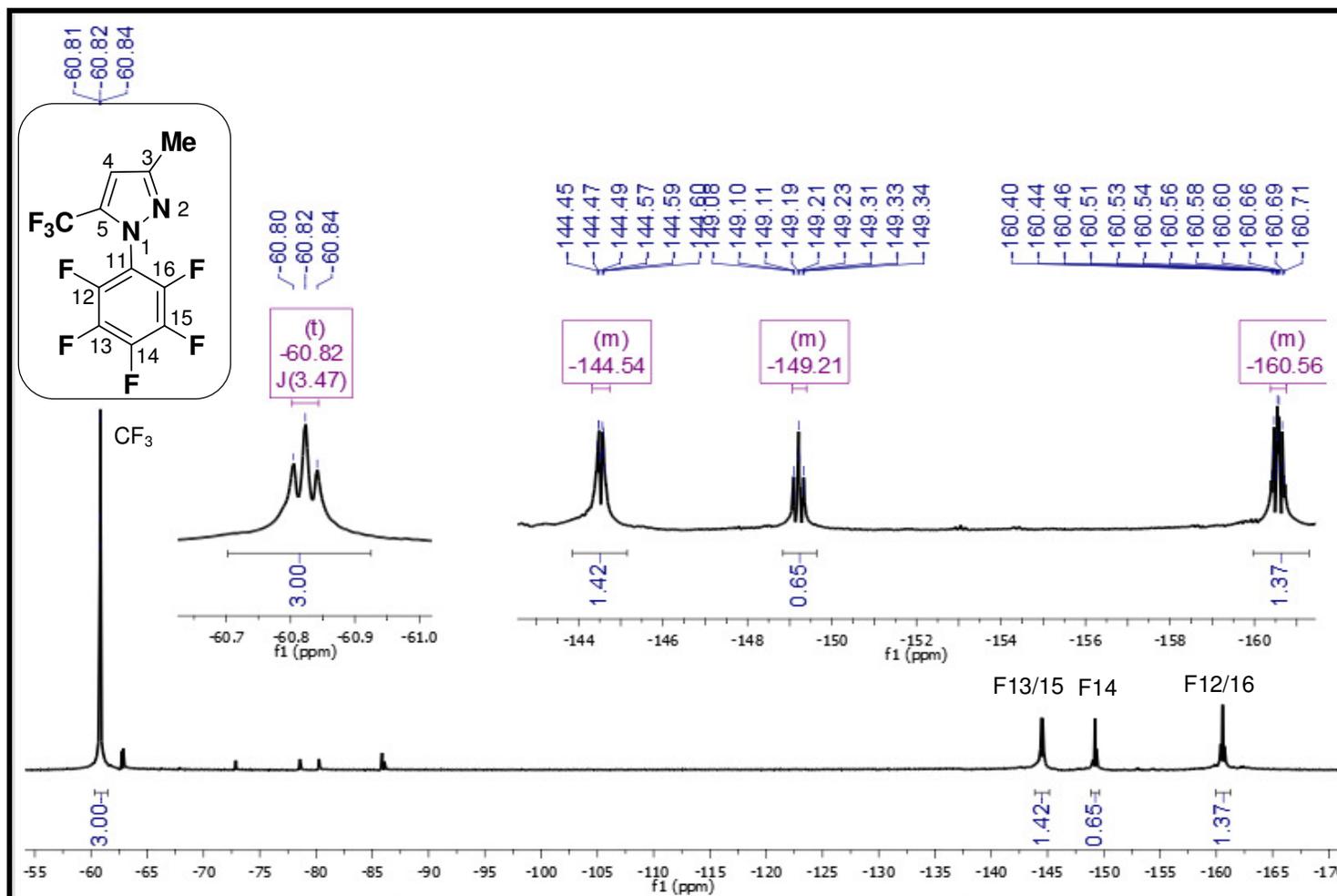


Figura 175 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9a**) em CDCl_3 , a 188 MHz

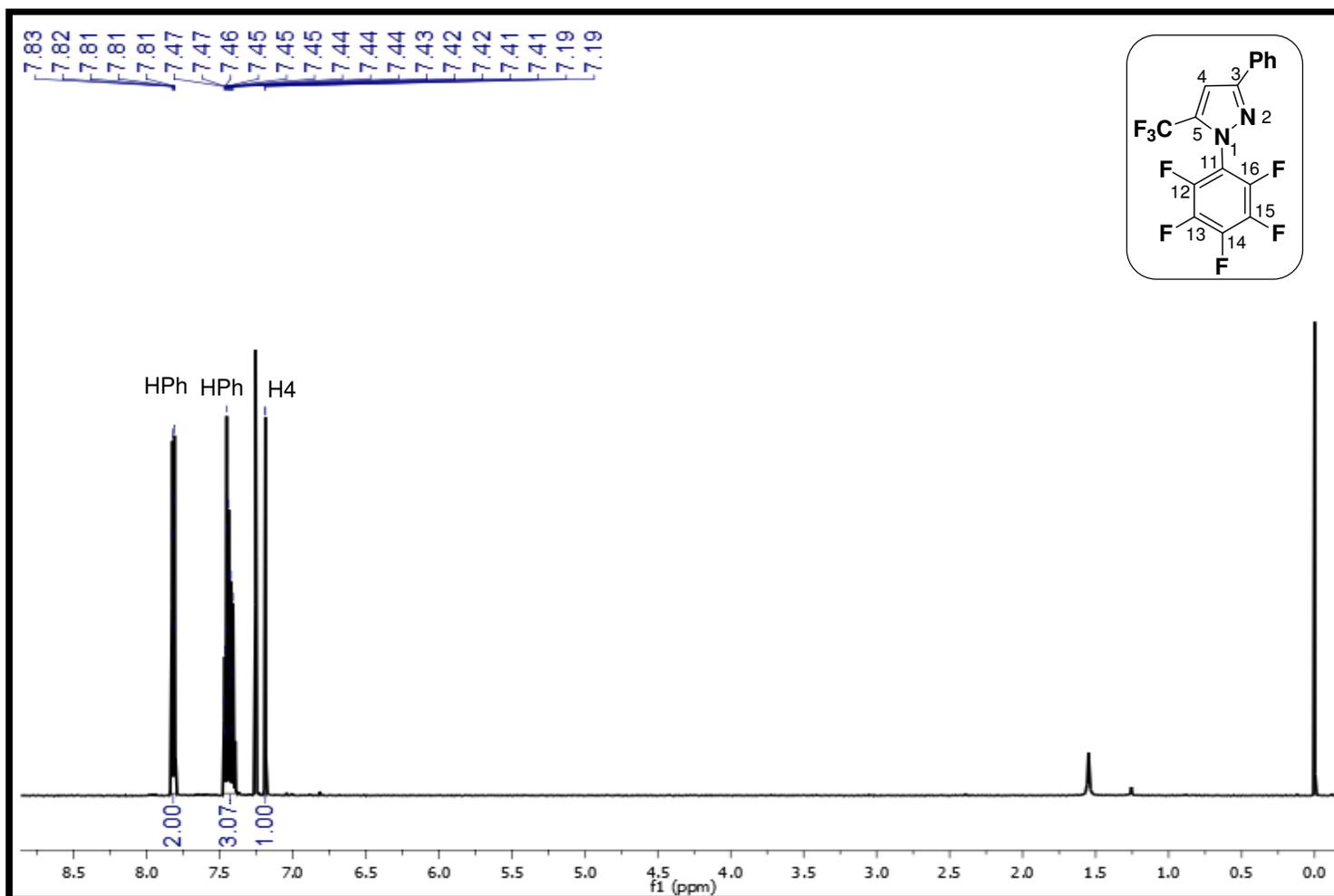


Figura 176 - Espectro de ^1H do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9d**) em CDCl_3 , a 500 MHz

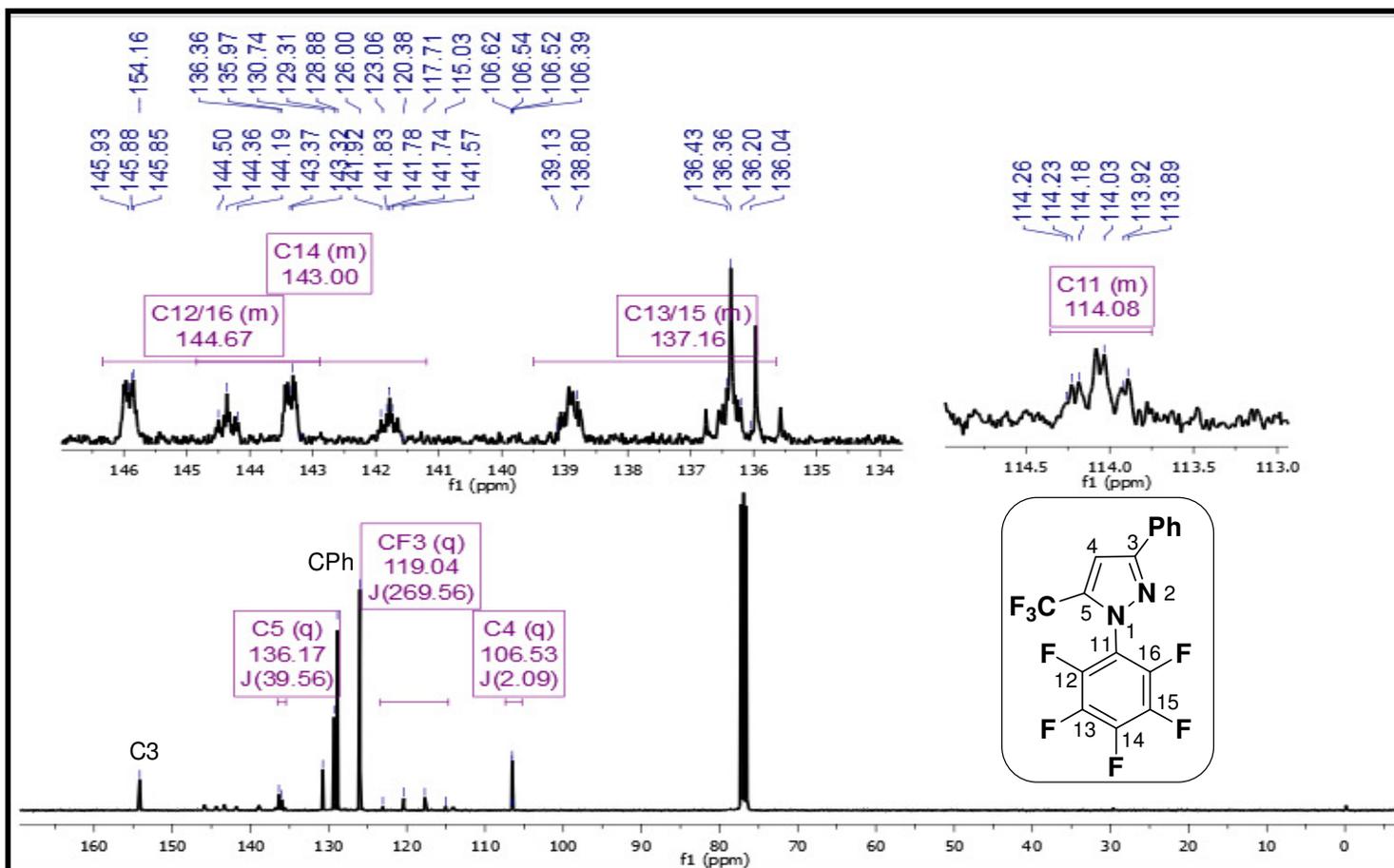


Figura 177 - Espectro de ^{13}C do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9d**) em CDCl_3 , a 100 MHz

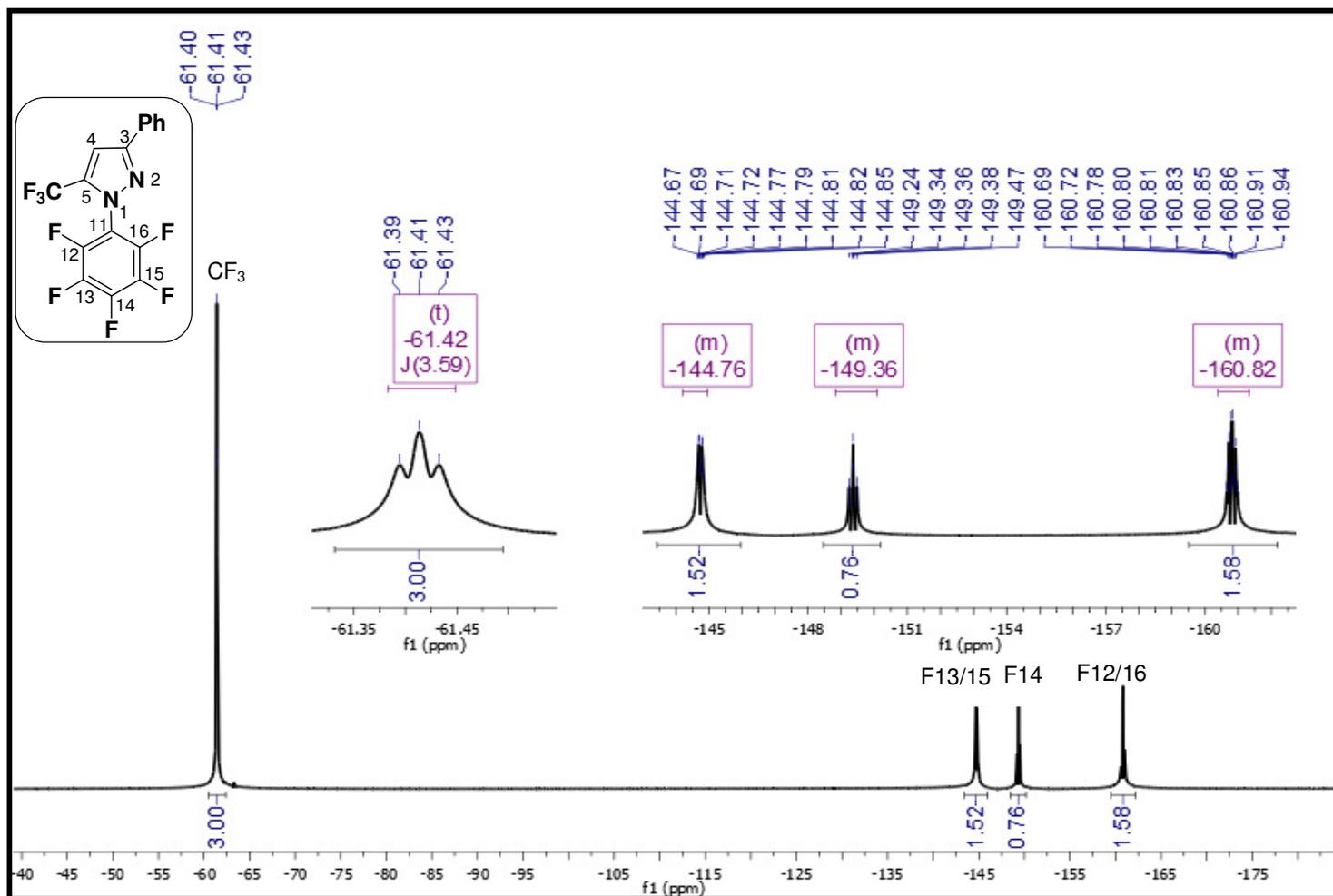


Figura 178 - Espectro de ¹⁹F do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9d**) em CDCl₃, a 188 MHz

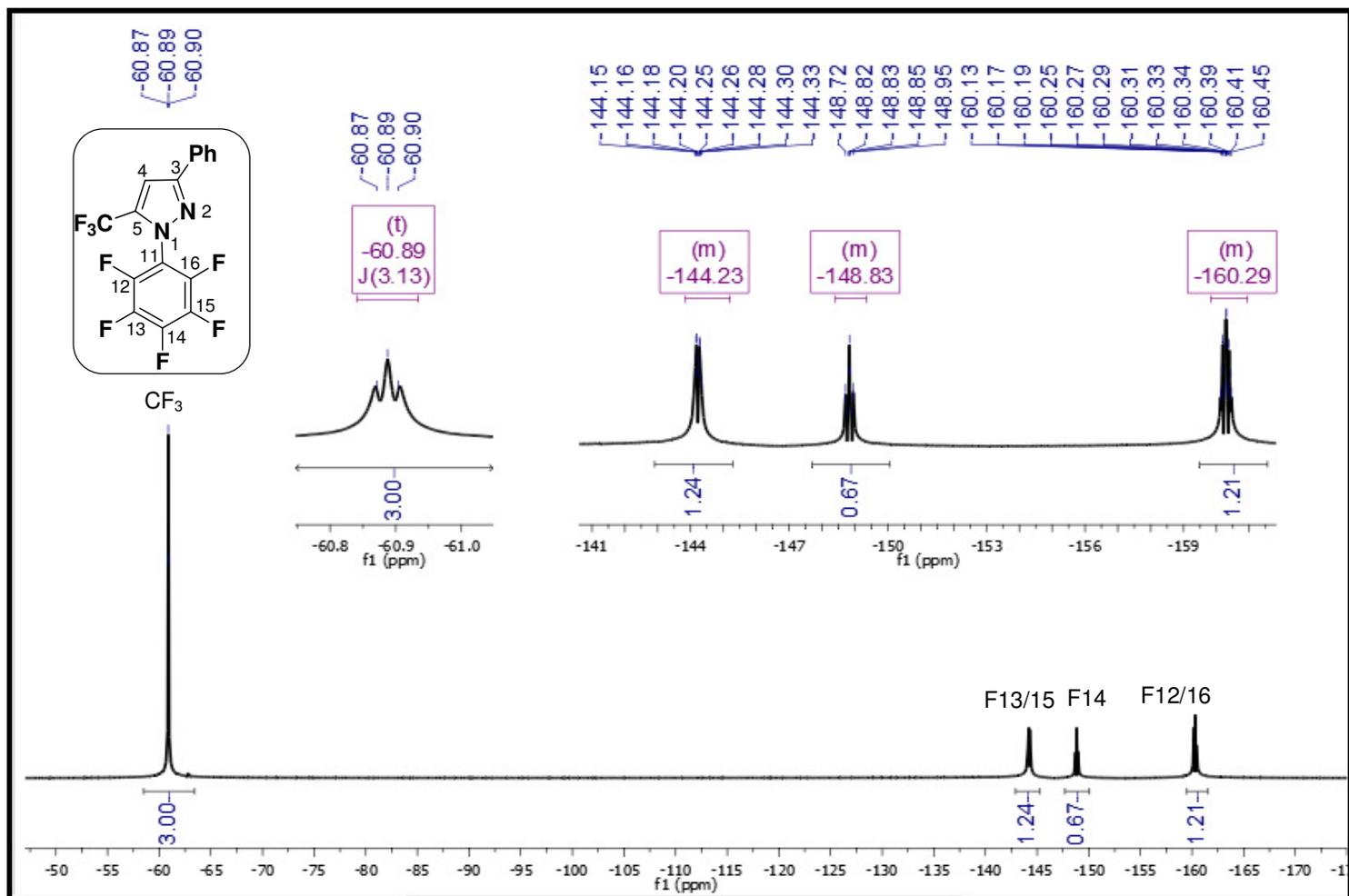


Figura 179 - Espectro de ¹⁹F{¹H} do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9d**) em CDCl₃, a 188 MHz

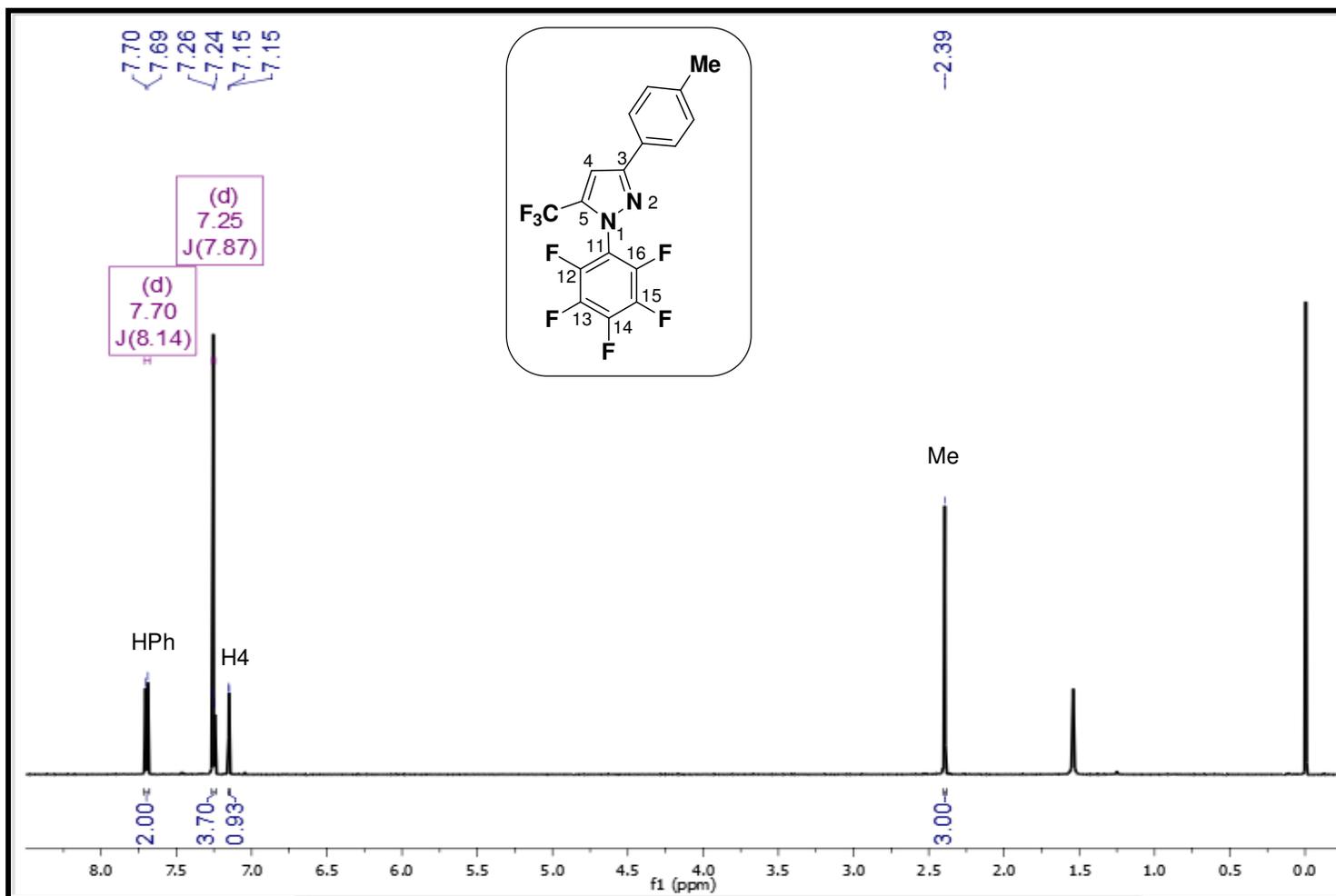


Figura 180 - Espectro de ^1H do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**9e**) em CDCl_3 , a 500 MHz

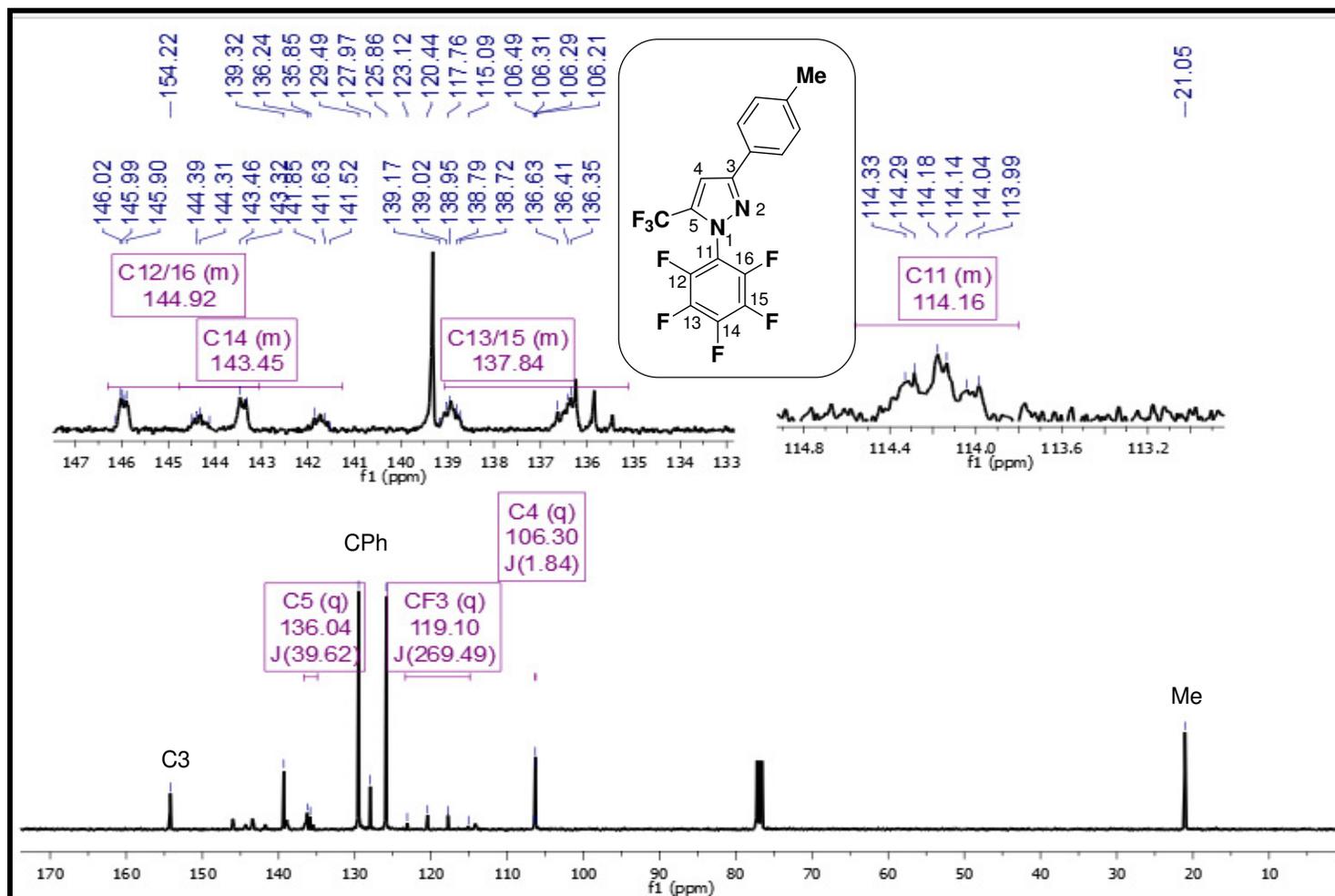


Figura 181 - Espectro de ¹³C do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9e**) em CDCl₃, a 100 MHz

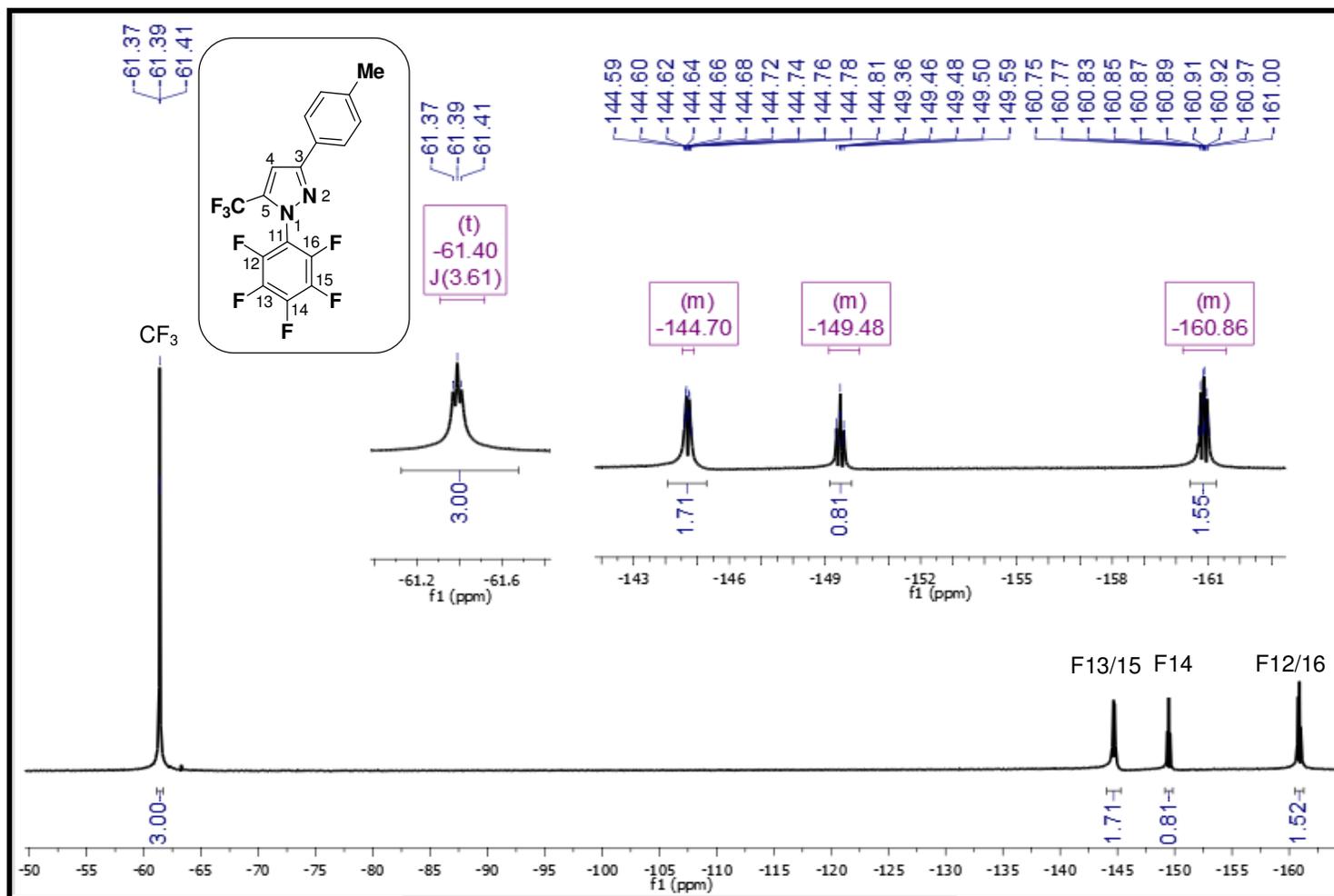


Figura 182 - Espectro de ^{19}F do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9e**) em CDCl_3 , a 188 MHz

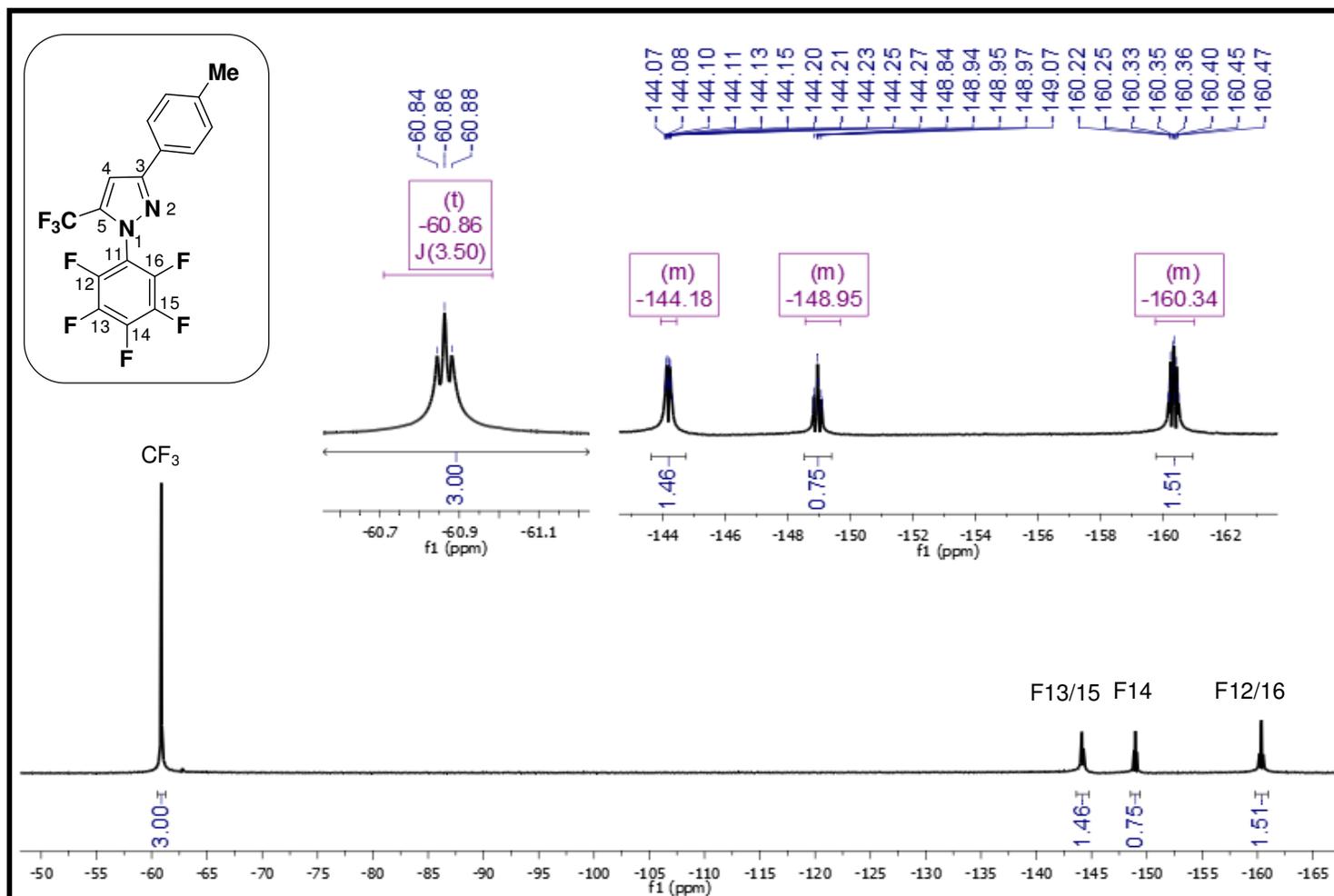


Figura 183 - Espectro de ¹⁹F{¹H} do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9e**) em CDCl₃, a 188 MHz

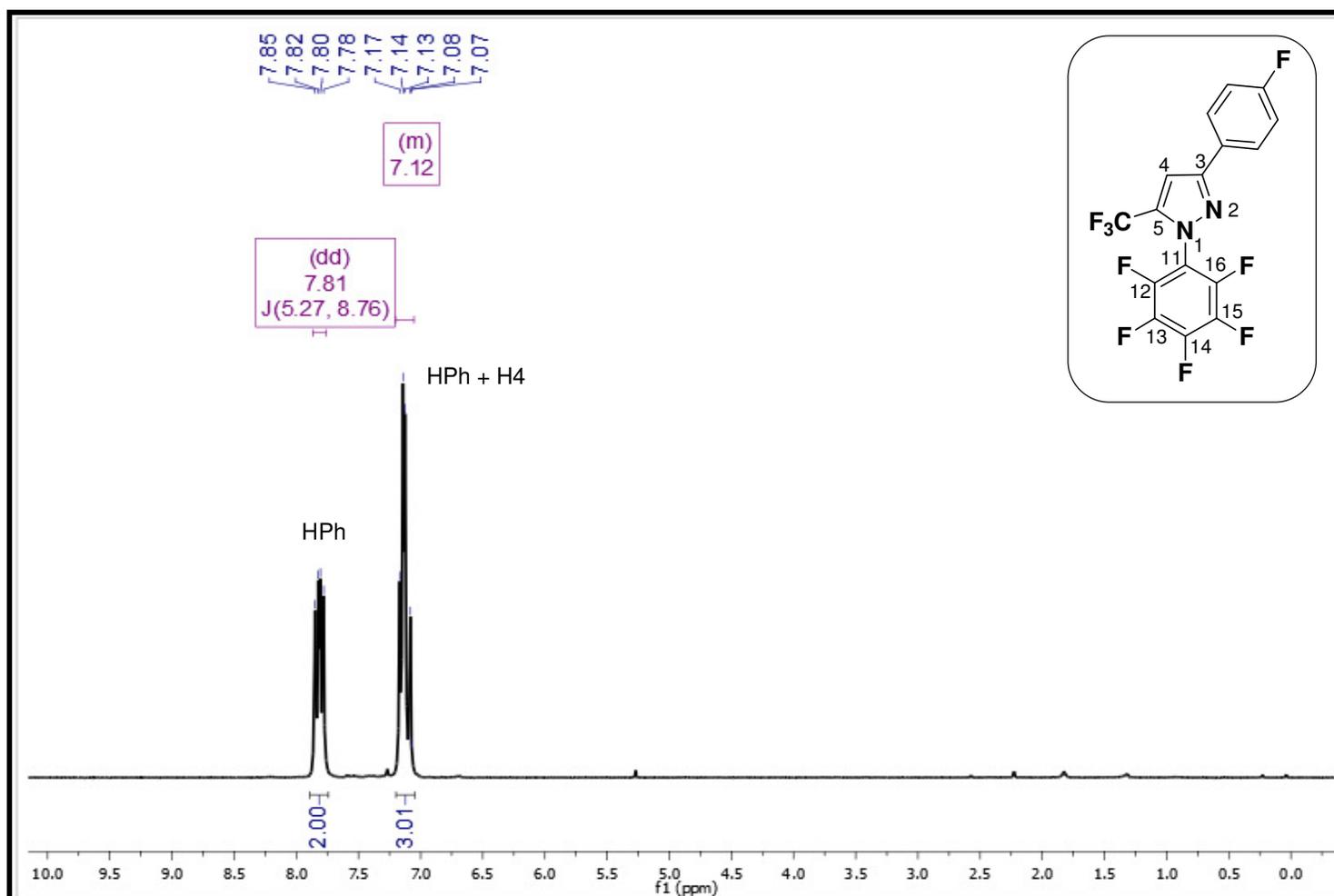


Figura 184 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-fluorofenil)-1-(pentafluorofenil)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**9f**) em CDCl_3 , a 200 MHz

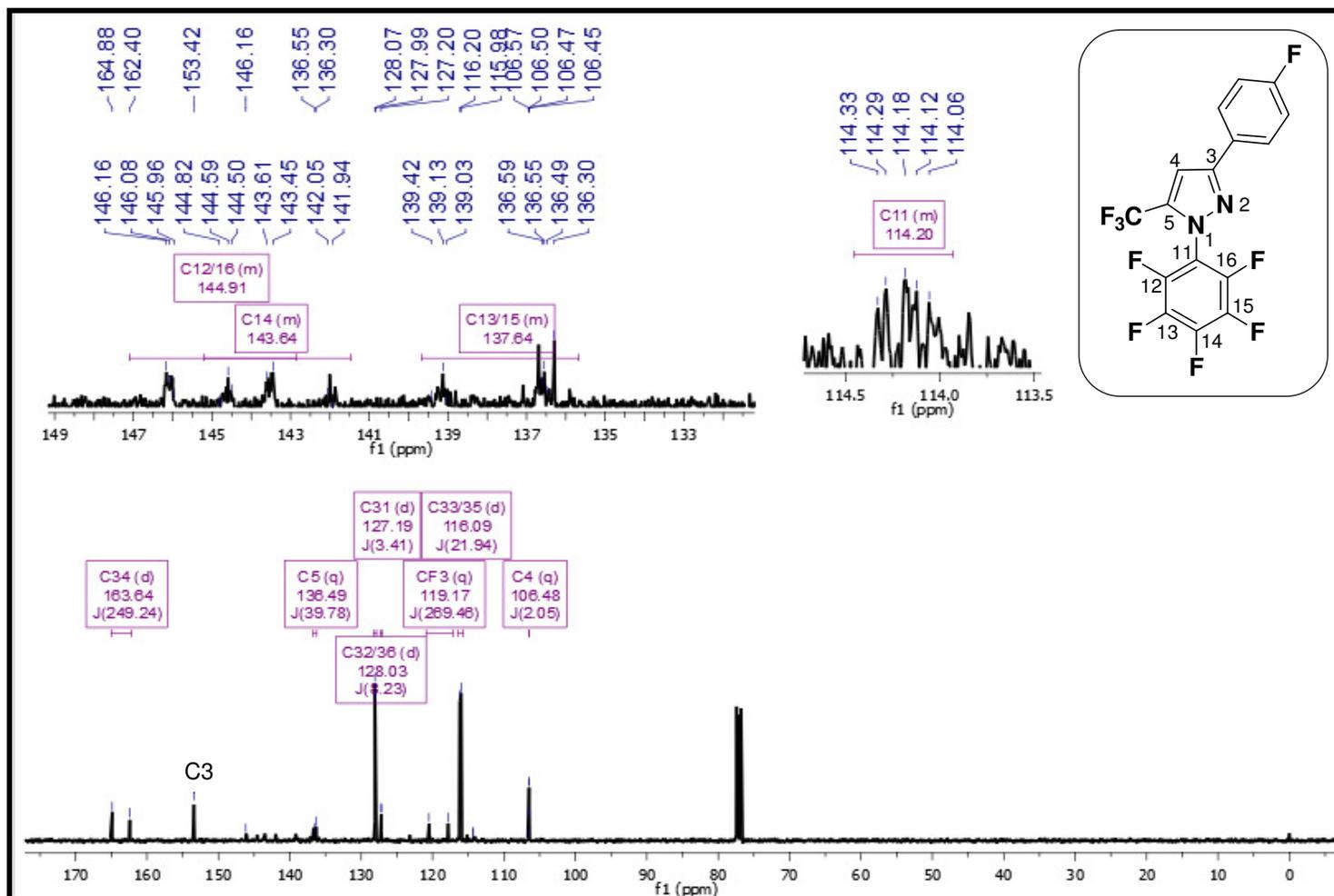


Figura 185 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-fluorofenil)-1-(pentafluorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9f**) em CDCl_3 , a 100 MHz

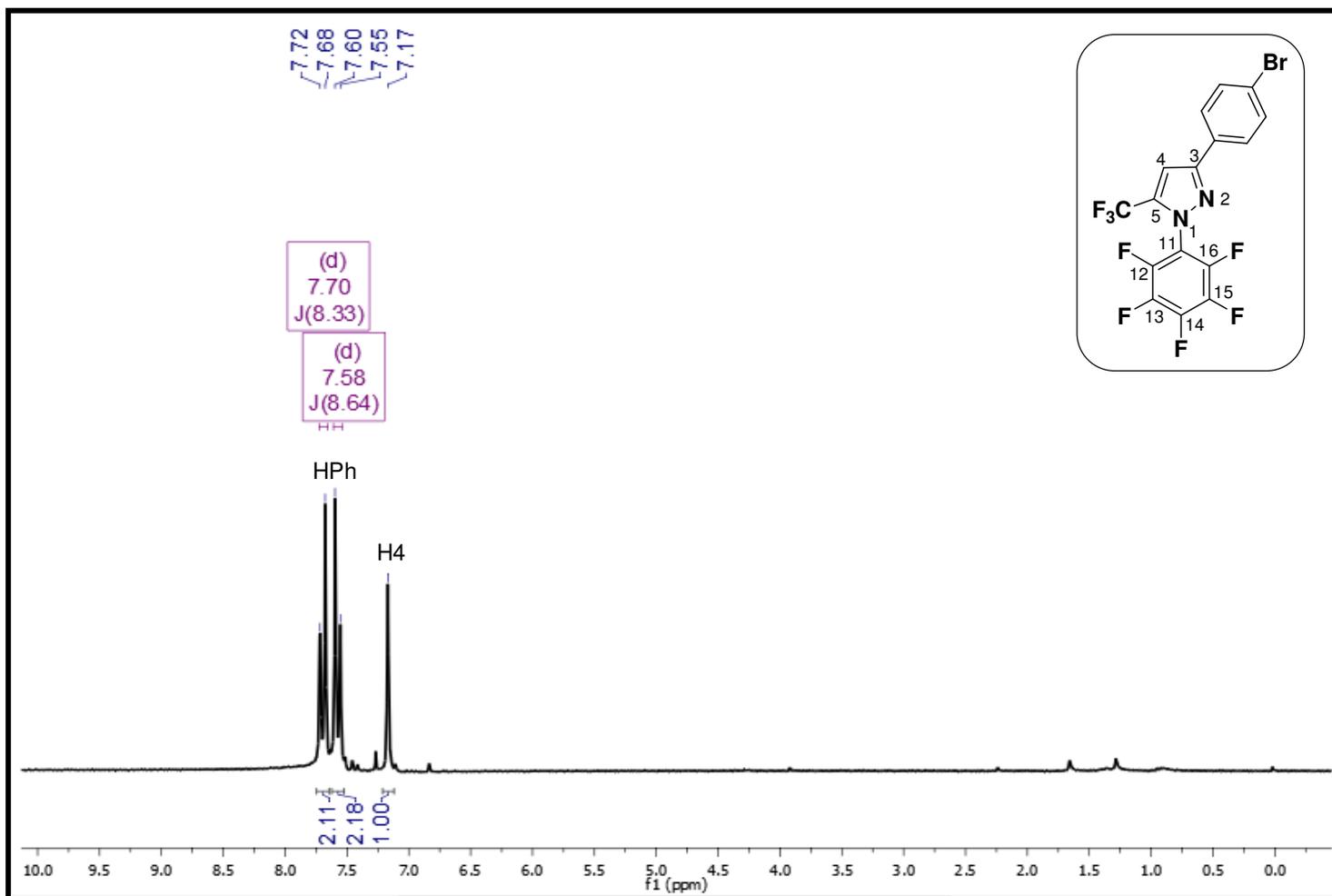


Figura 186 - Espectro de ^1H do composto 3-(4-bromofenil)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9g**) em CDCl_3 , a 200 MHz

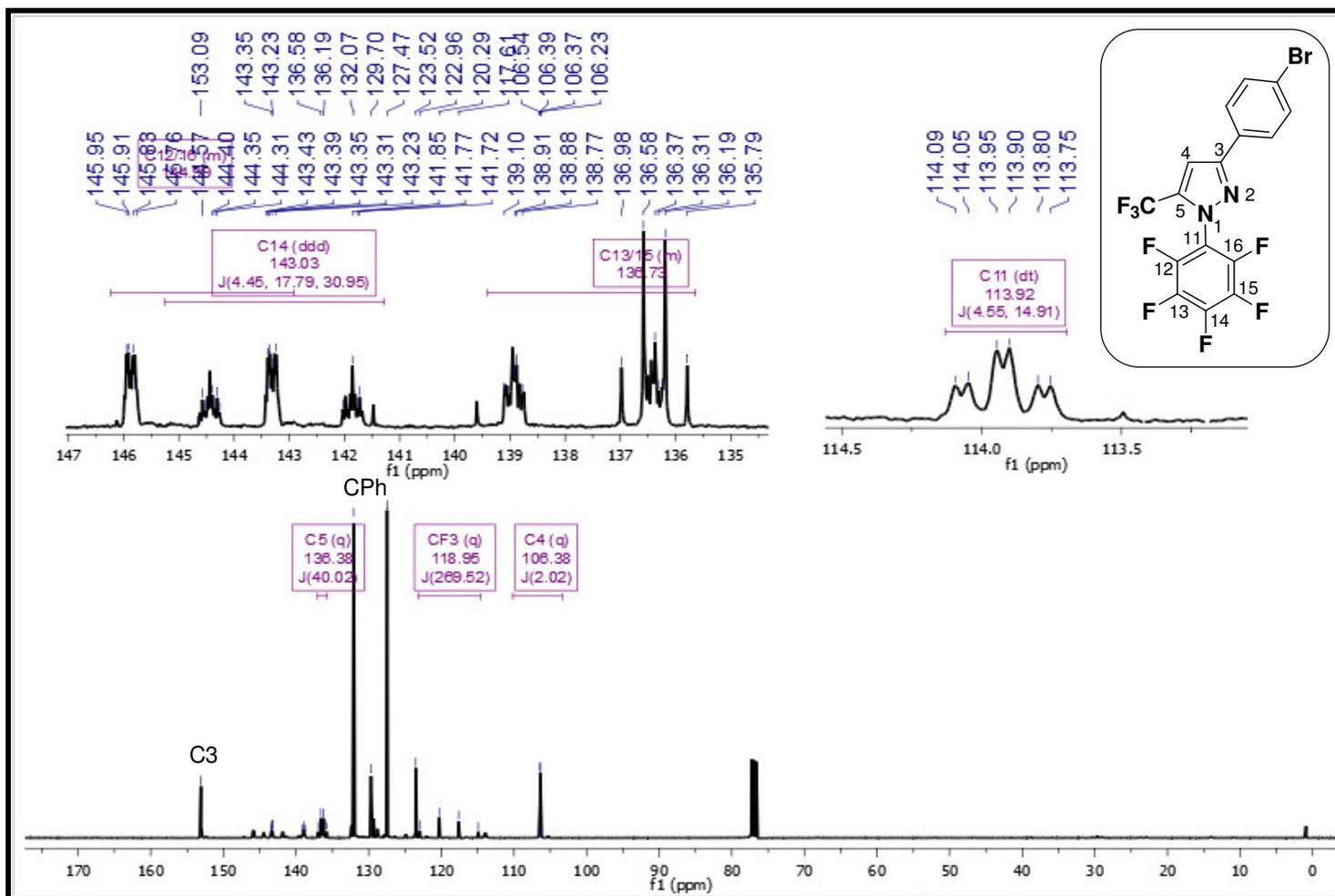


Figura 187 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(4-bromofenil)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9g**) em CDCl_3 , a 100 MHz

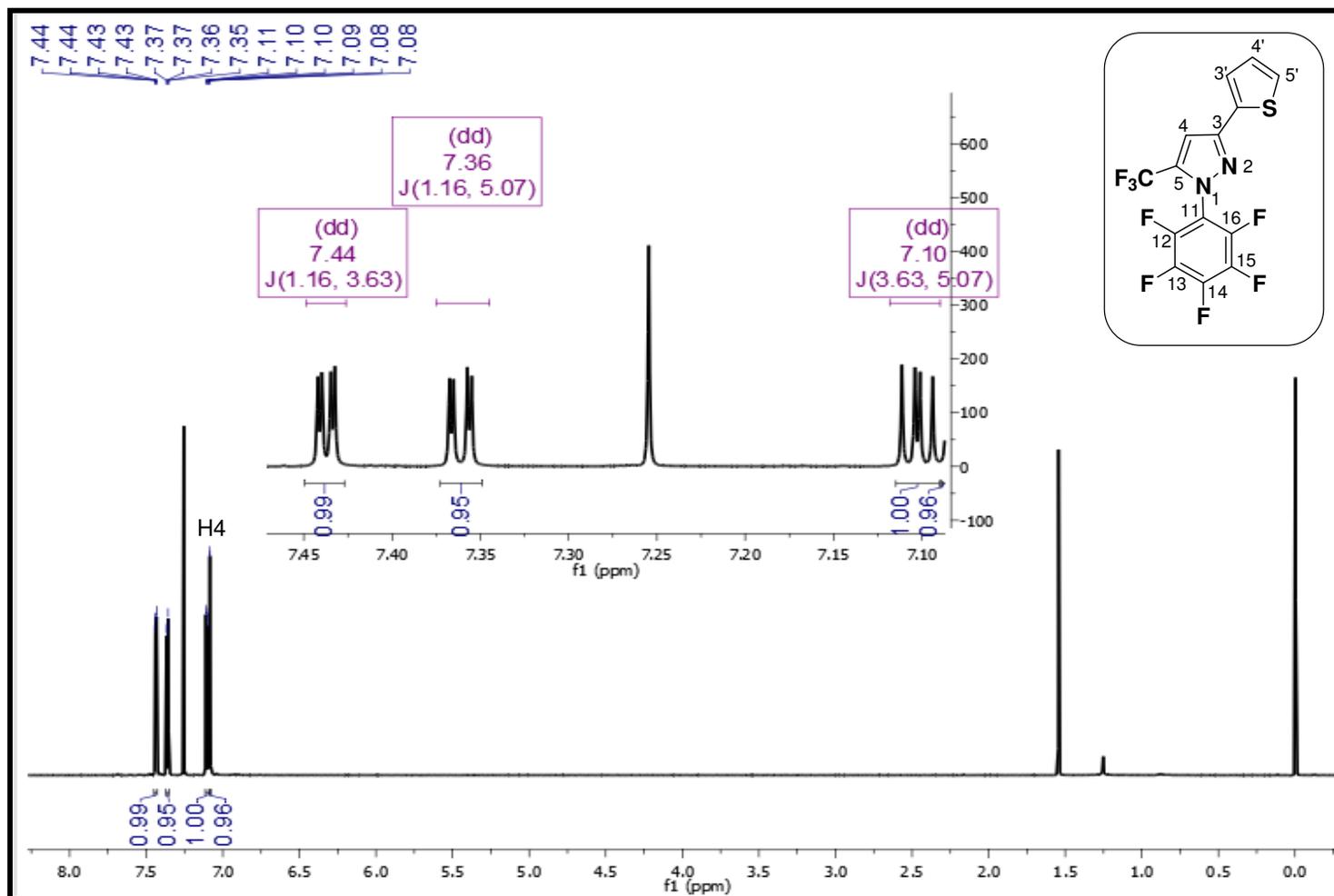


Figura 188 - Espectro de ^1H do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9j**) em CDCl_3 , a 500 MHz

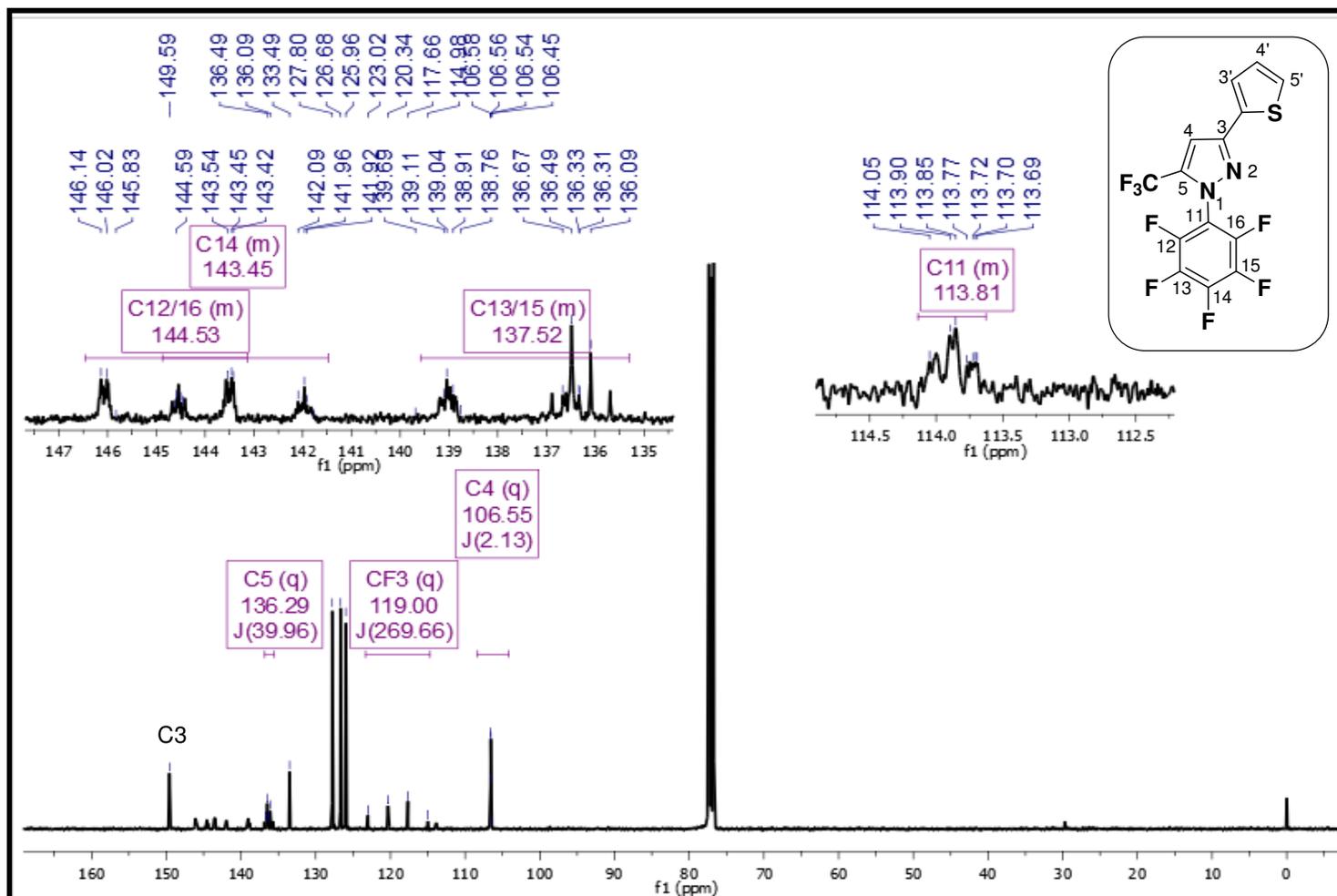


Figura 189 - Espectro de ^{13}C do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9j**) em CDCl_3 , a 100 MHz

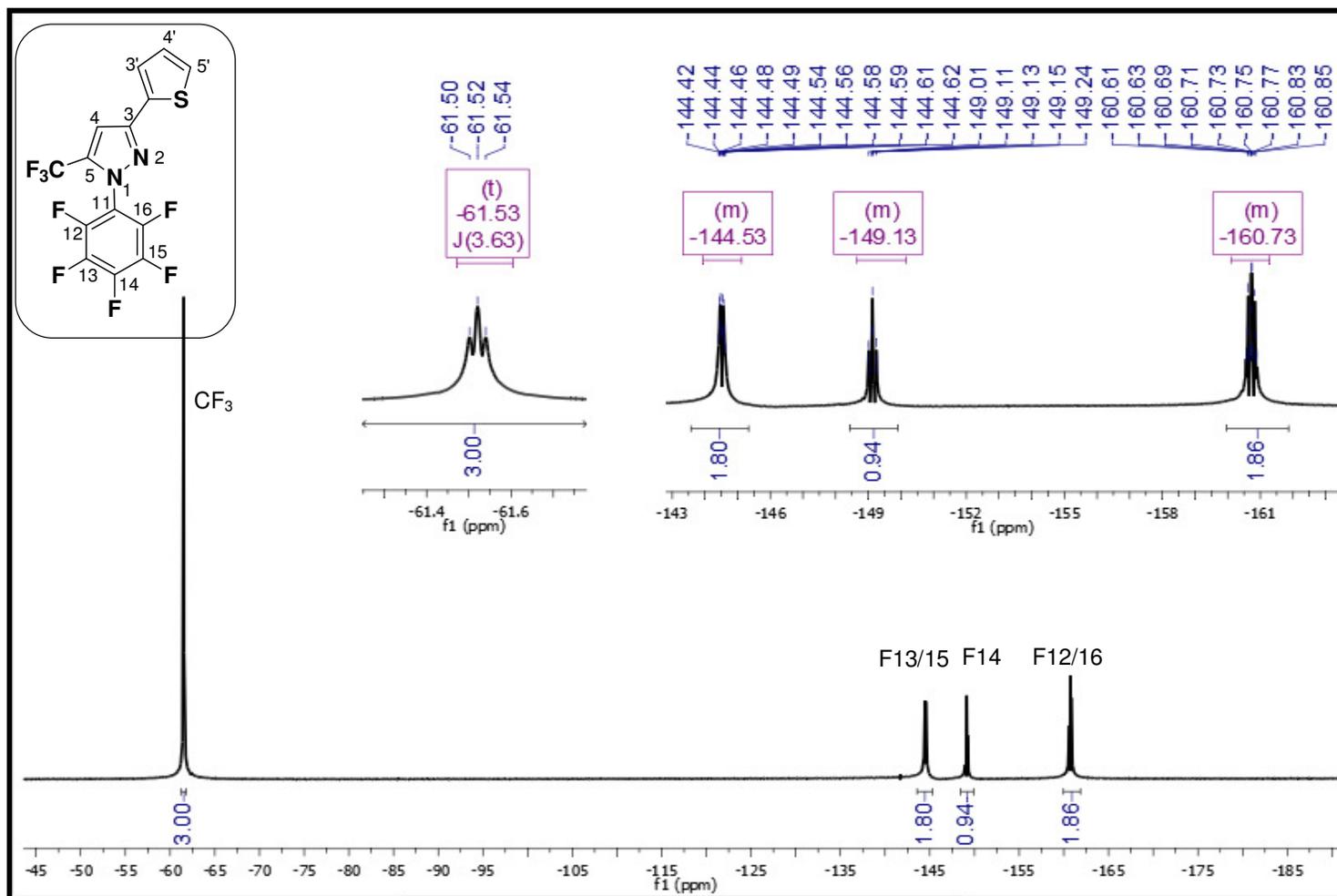


Figura 190 - Espectro de ¹⁹F do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1H-pirazol (9j) em CDCl₃, a 188 MHz

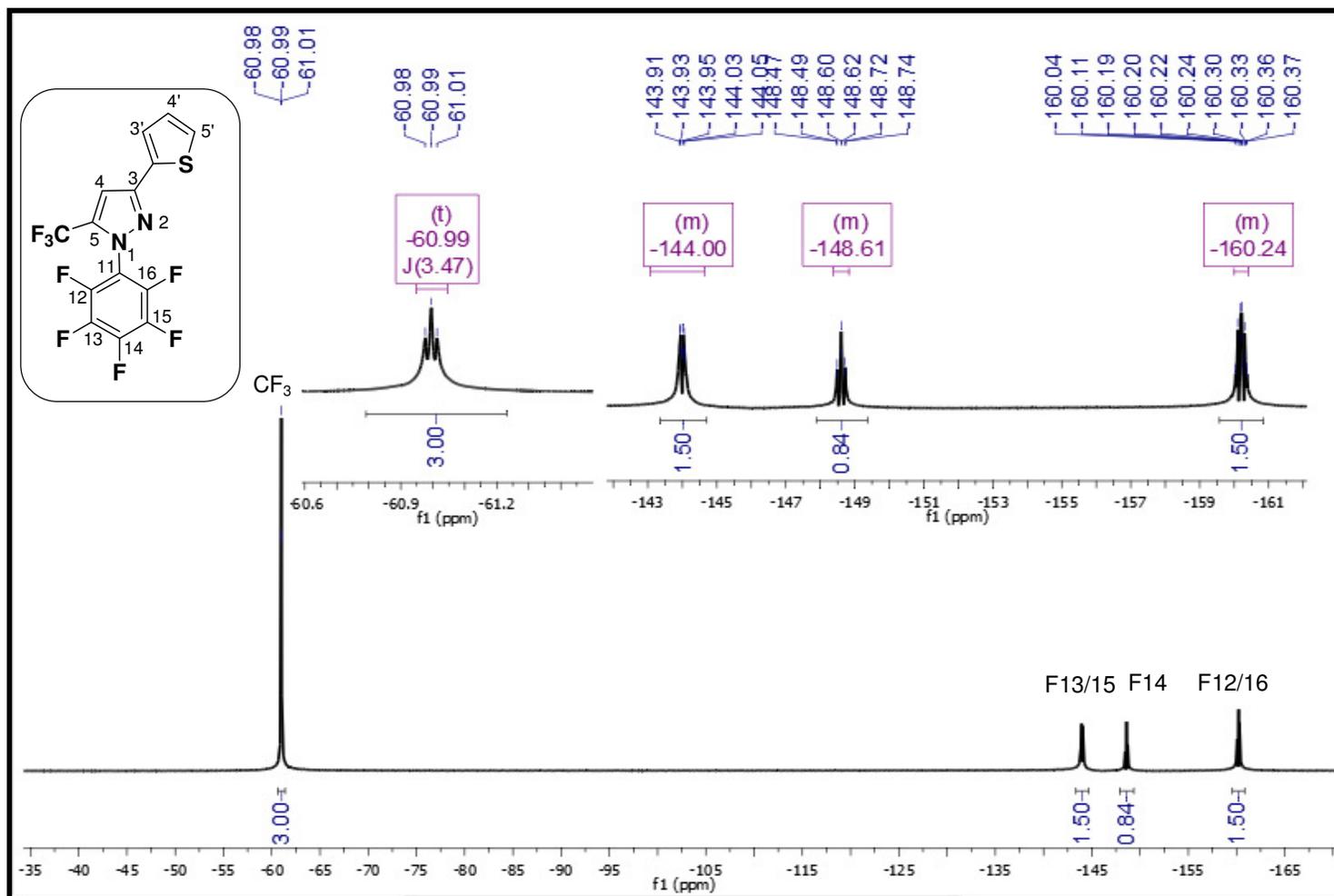


Figura 191 - Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9j**) em CDCl_3 , a 188 MHz

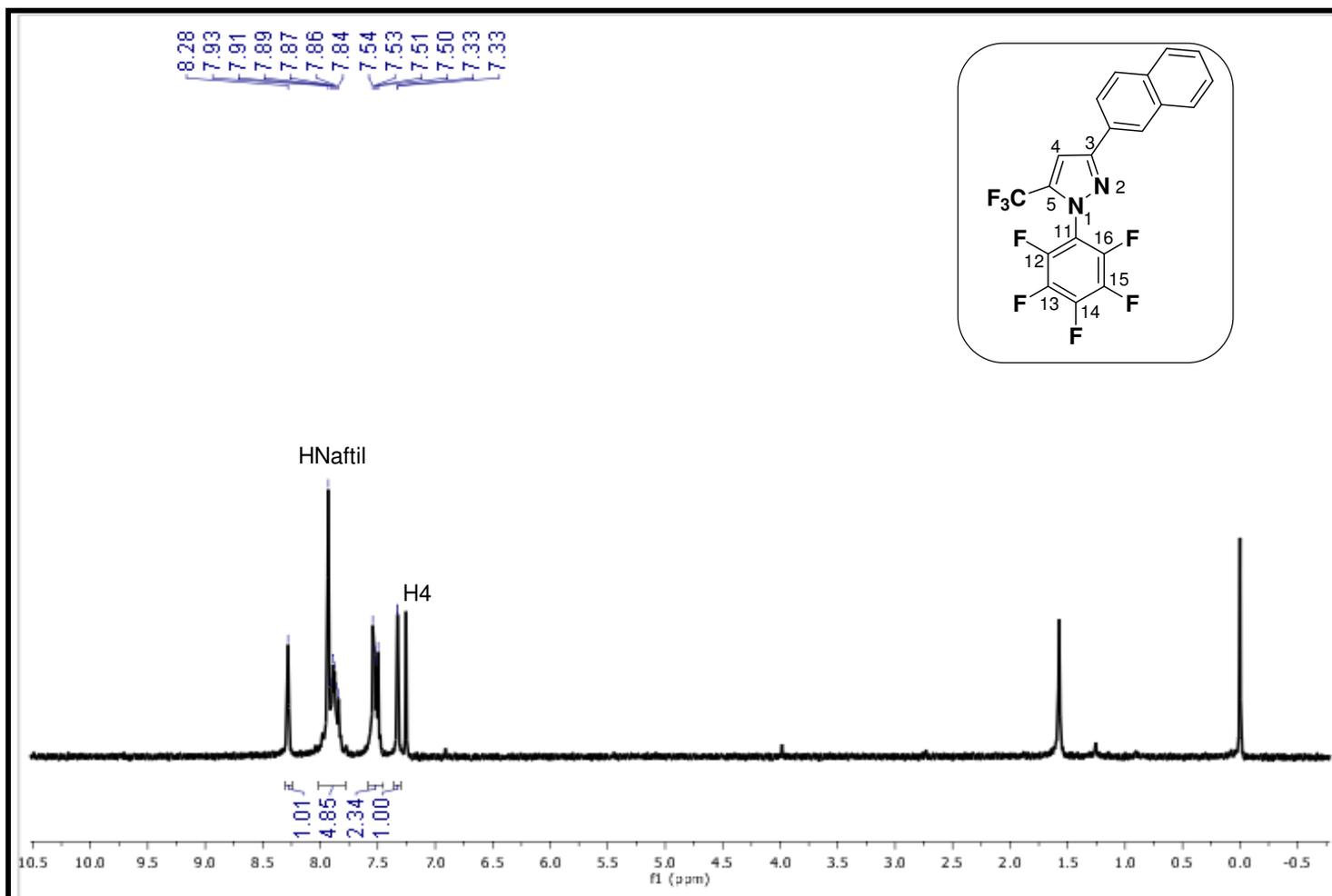


Figura 192 - Espectro de ^1H do composto 3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol I (**9k**) em CDCl_3 , a 200 MHz

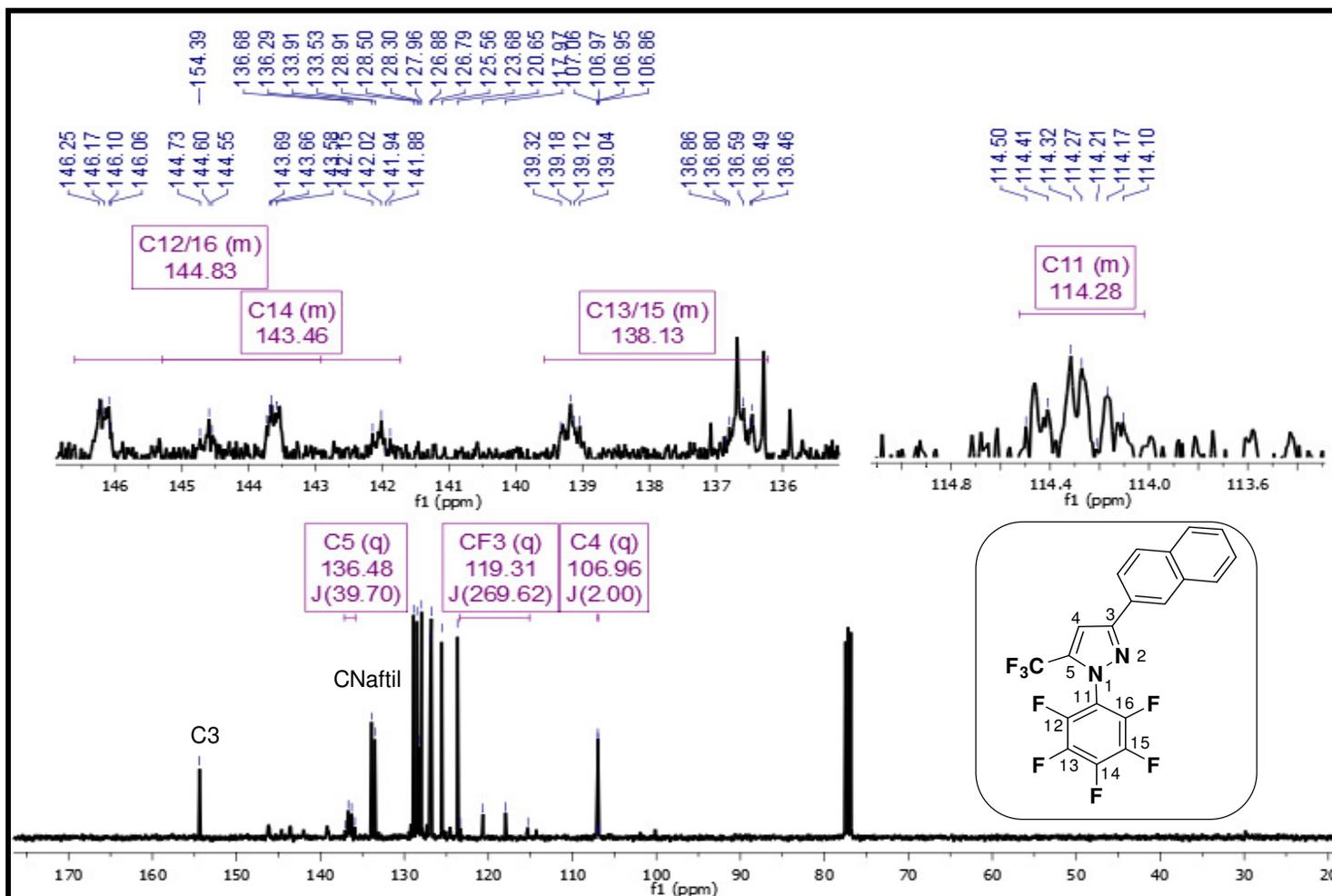


Figura 193 - Espectro de ^{13}C do composto 3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9k**) em CDCl_3 , a 100 MHz

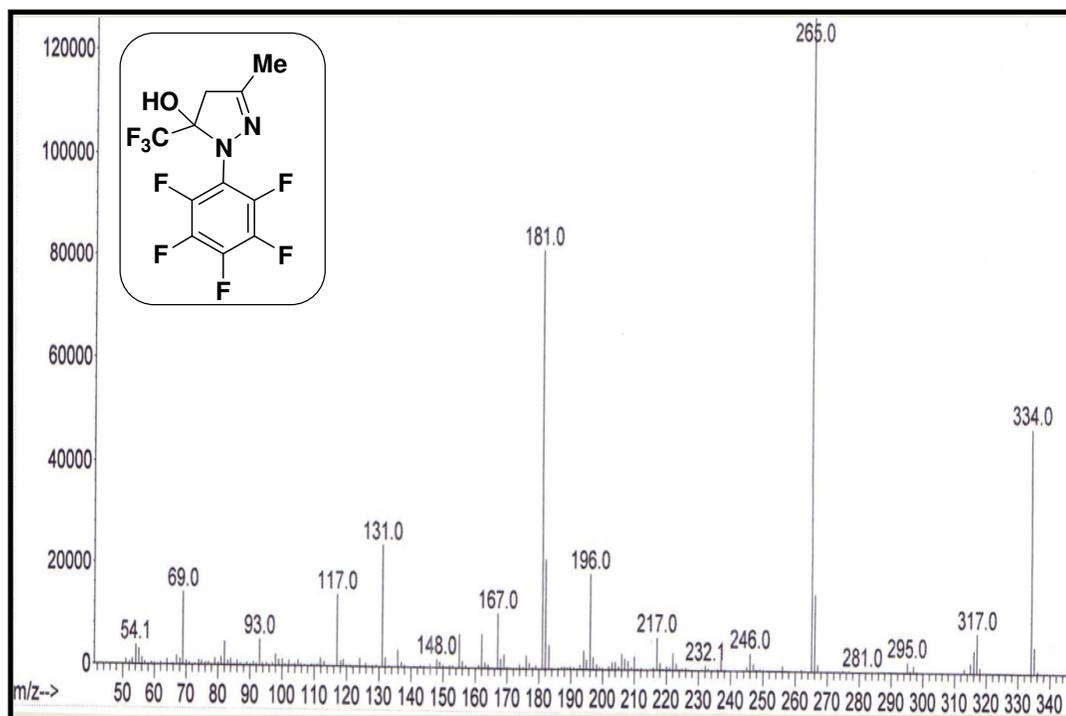


Figura 194 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8a**)

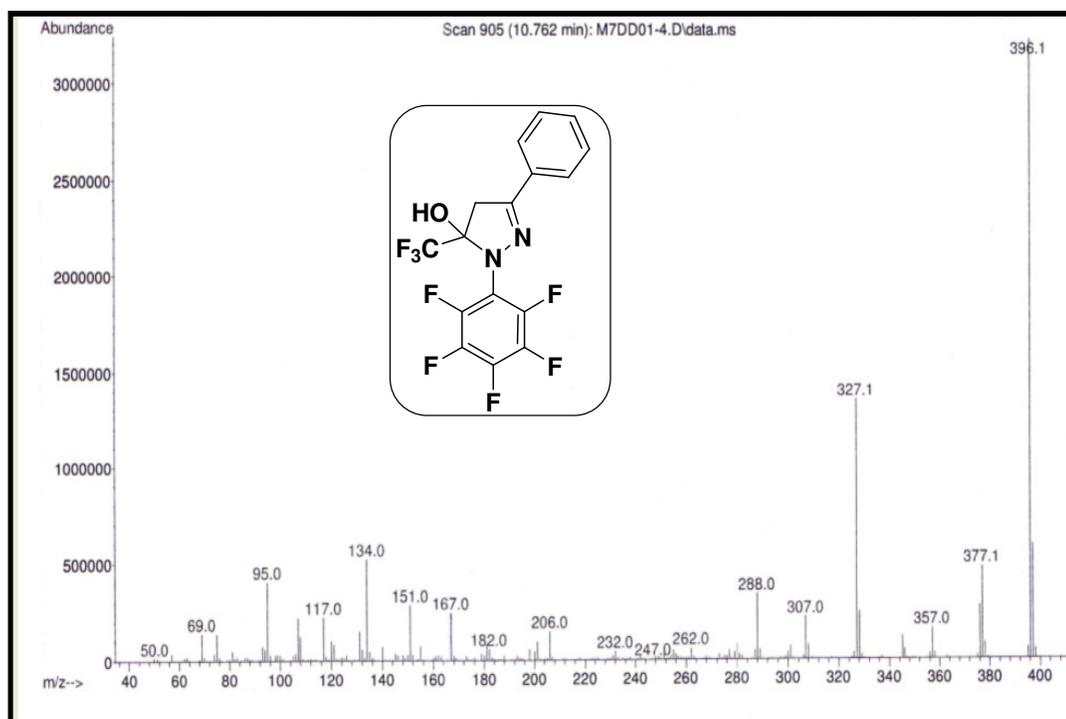


Figura 195 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8d**)

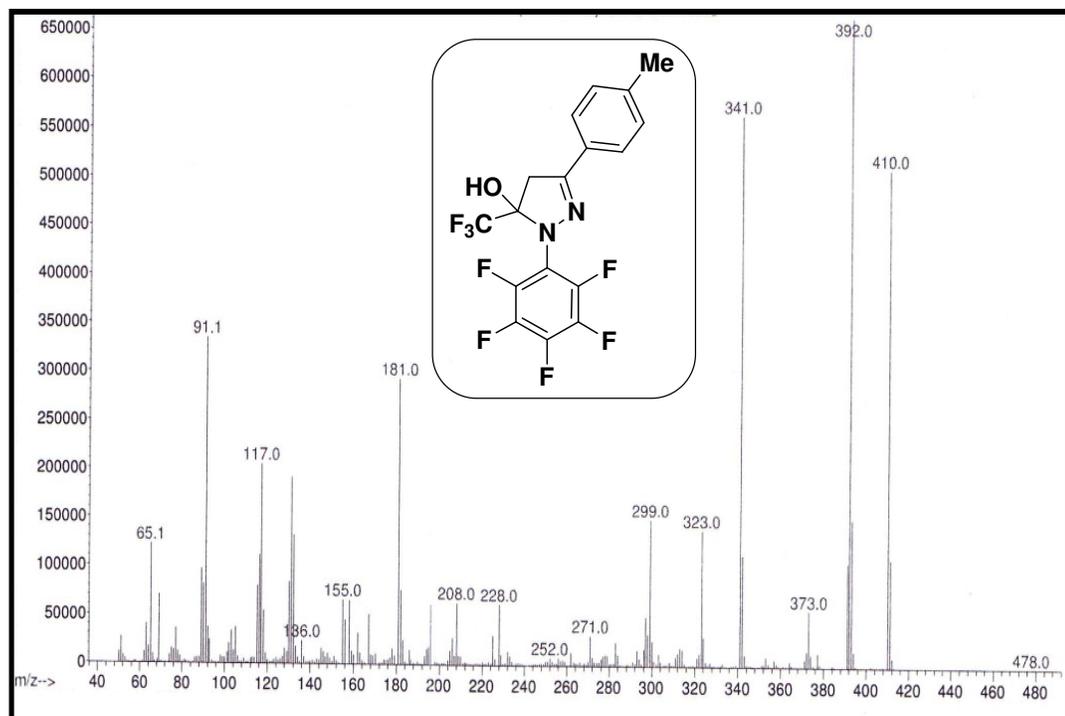


Figura 196 - Espectro de Massas do composto 5-hidr3xi-1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8e**)

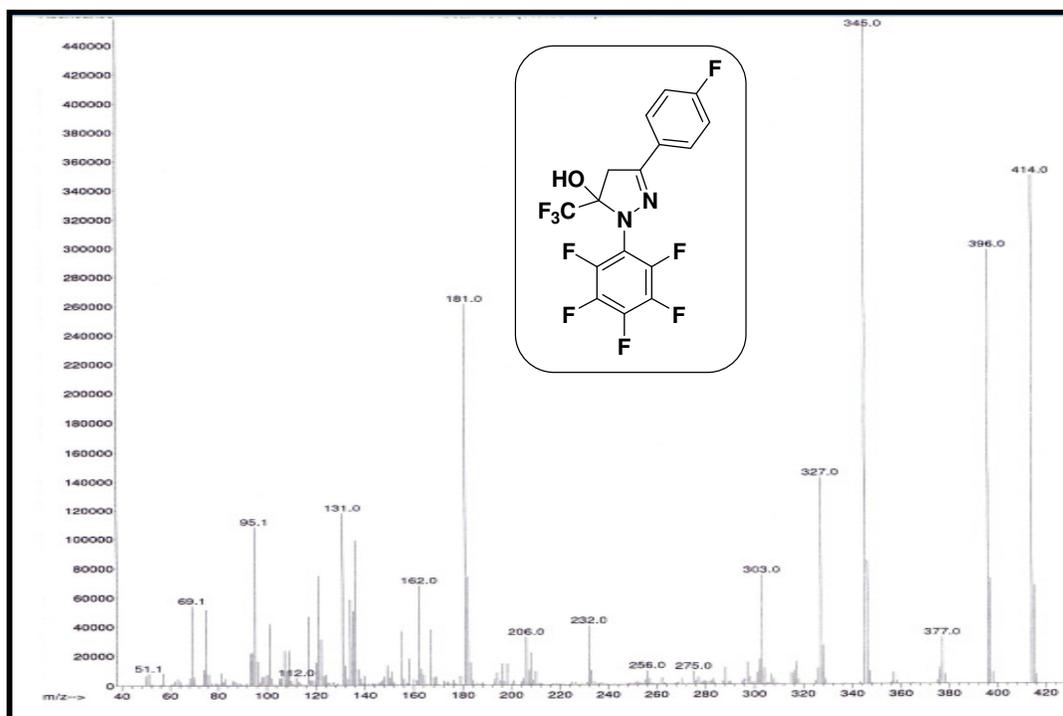


Figura 197 - Espectro de Massas do composto 3-(4-fluorofenil)-5-hidr3xi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8f**)

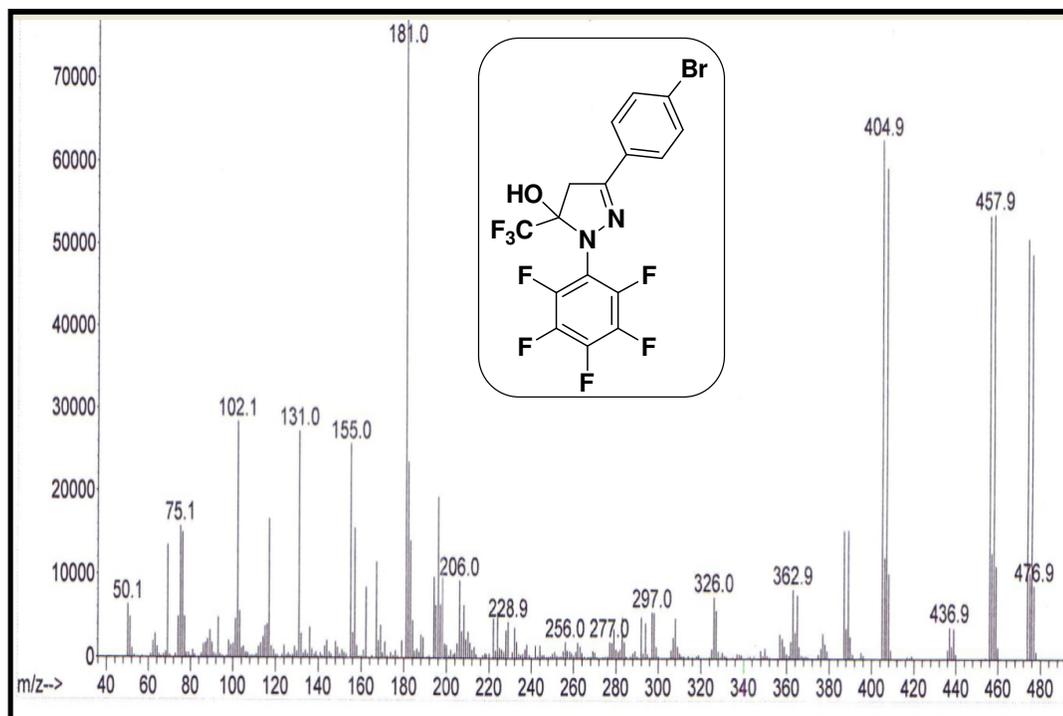


Figura 198 - Espectro de Massas do composto 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8h**)

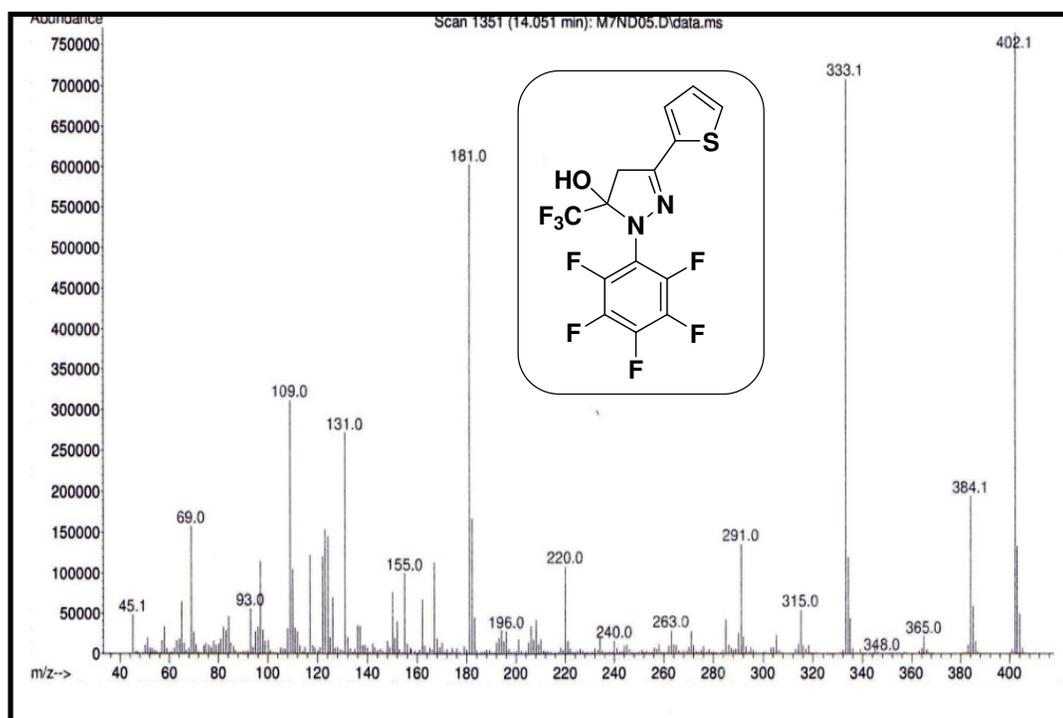


Figura 199 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8j**)

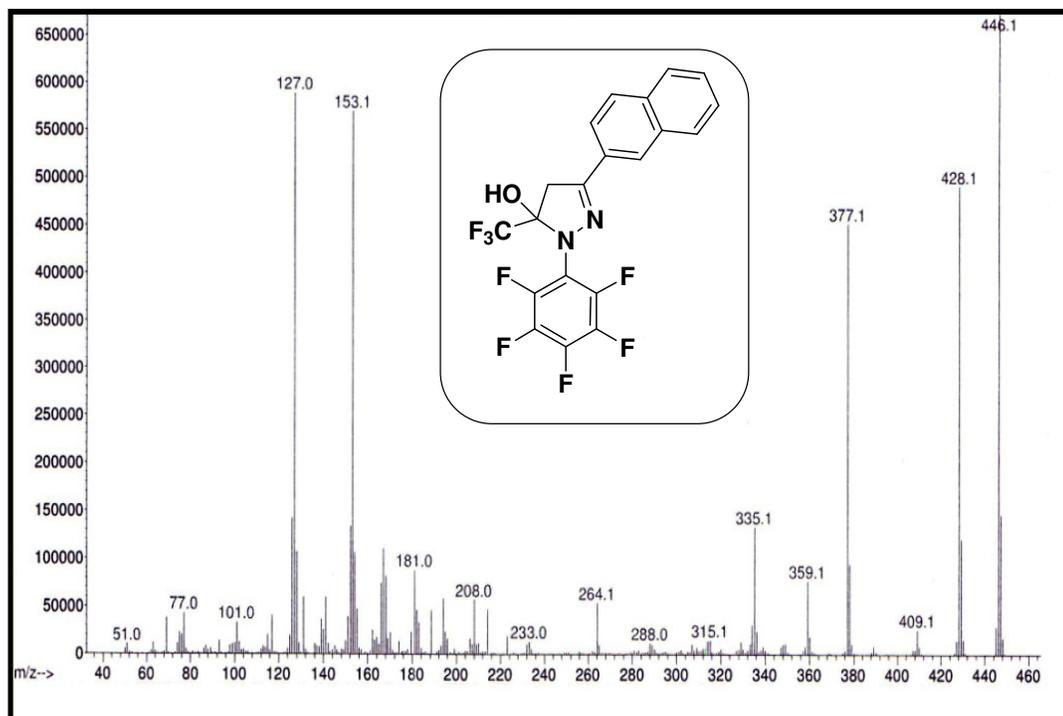


Figura 200 - Espectro de Massas do composto 5-hidróxi-3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-4,5-di-idro-1H-pirazol (**8k**)

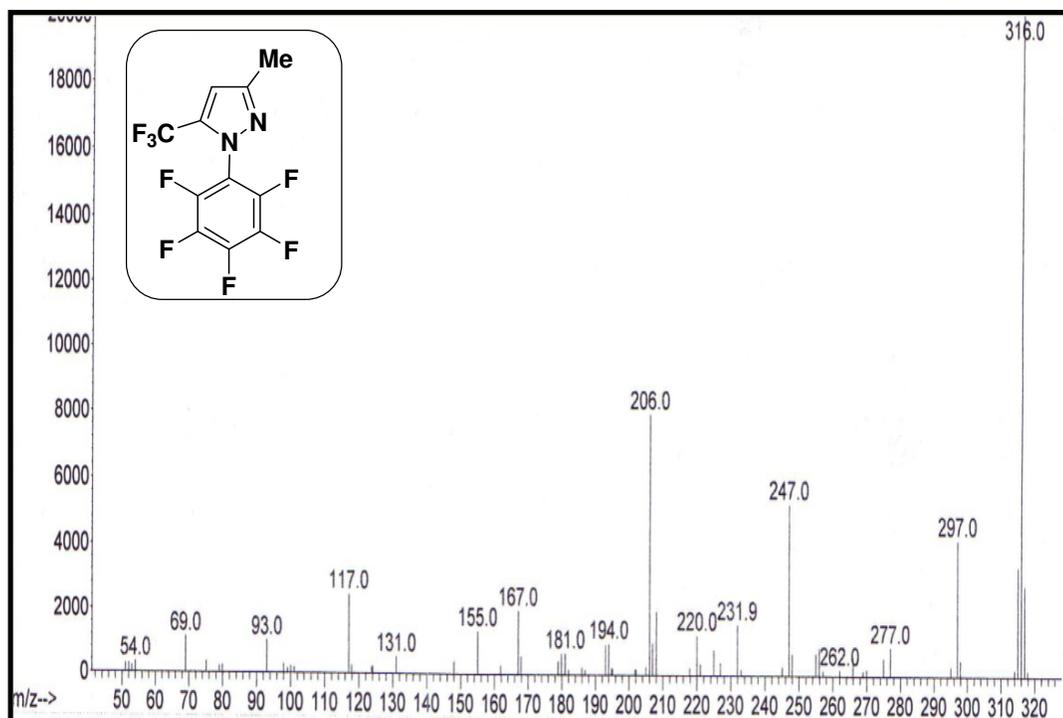


Figura 201 - Espectro de Massas do composto 3-metil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9a**)

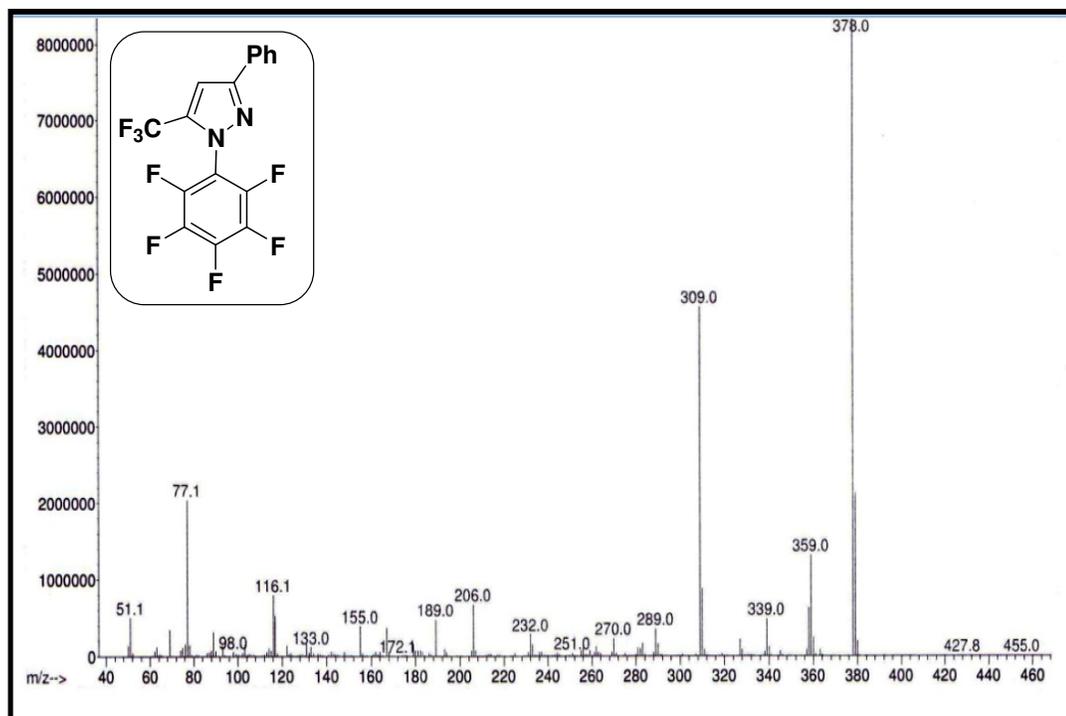


Figura 202 - Espectro de Massas do composto 3-fenil-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9d**)

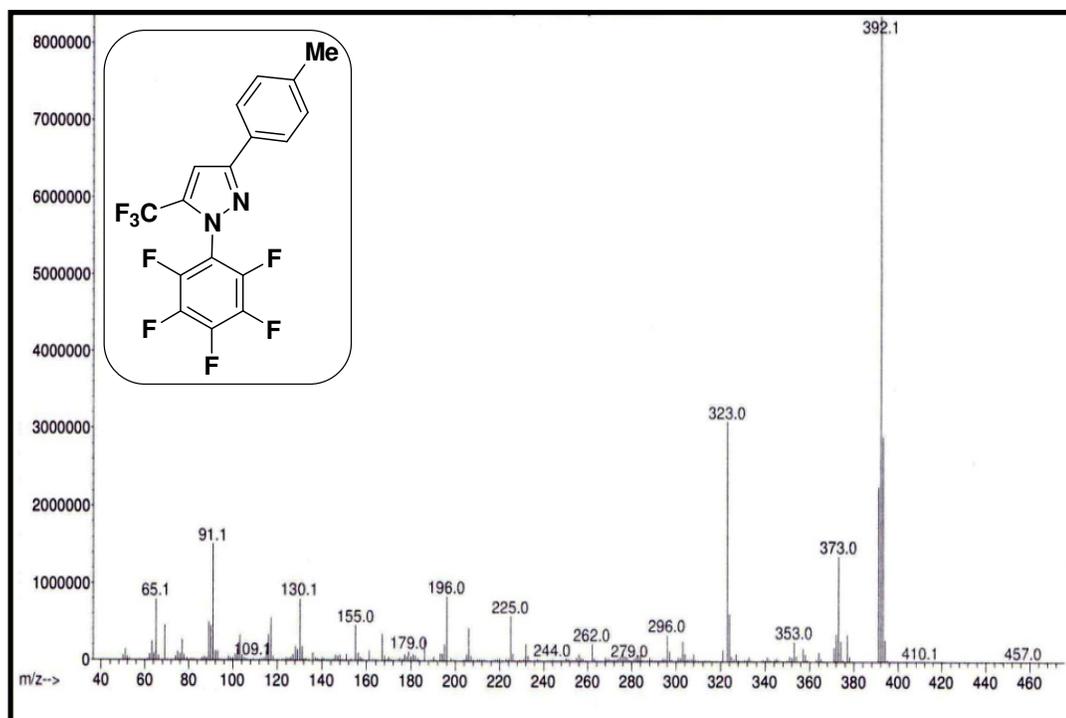


Figura 203 - Espectro de Massas do composto 1-pentafluorofenil-3-(4-tolil)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9e**)

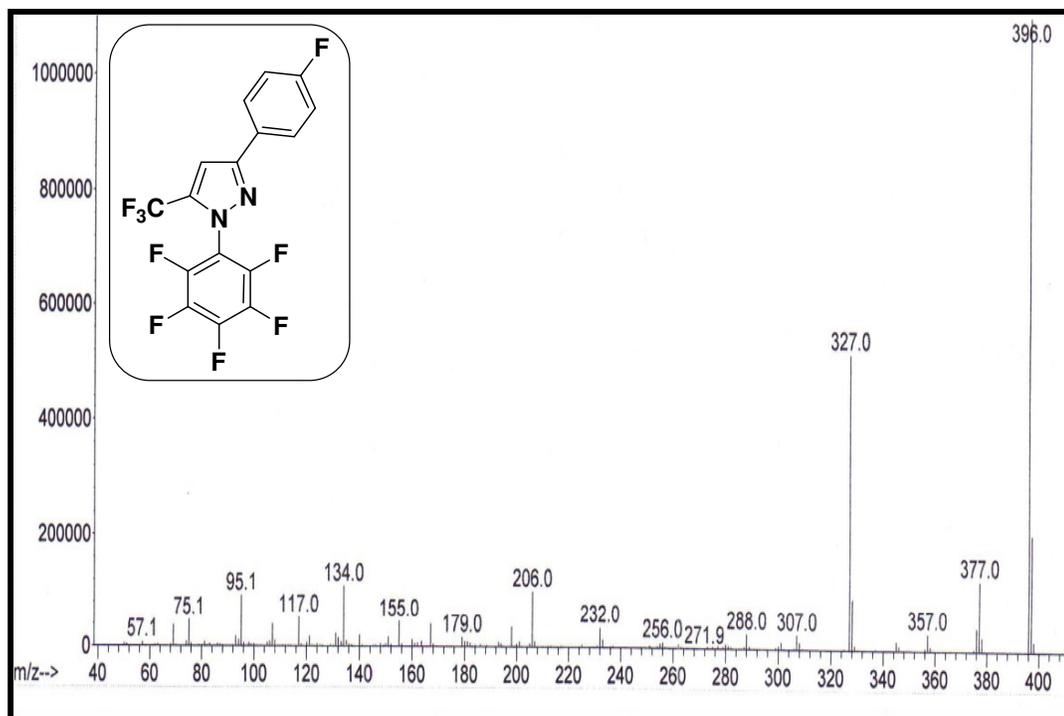


Figura 204 - Espectro de Massas do composto 3-(4-fluorofenil)-1-(pentafluorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9e**)

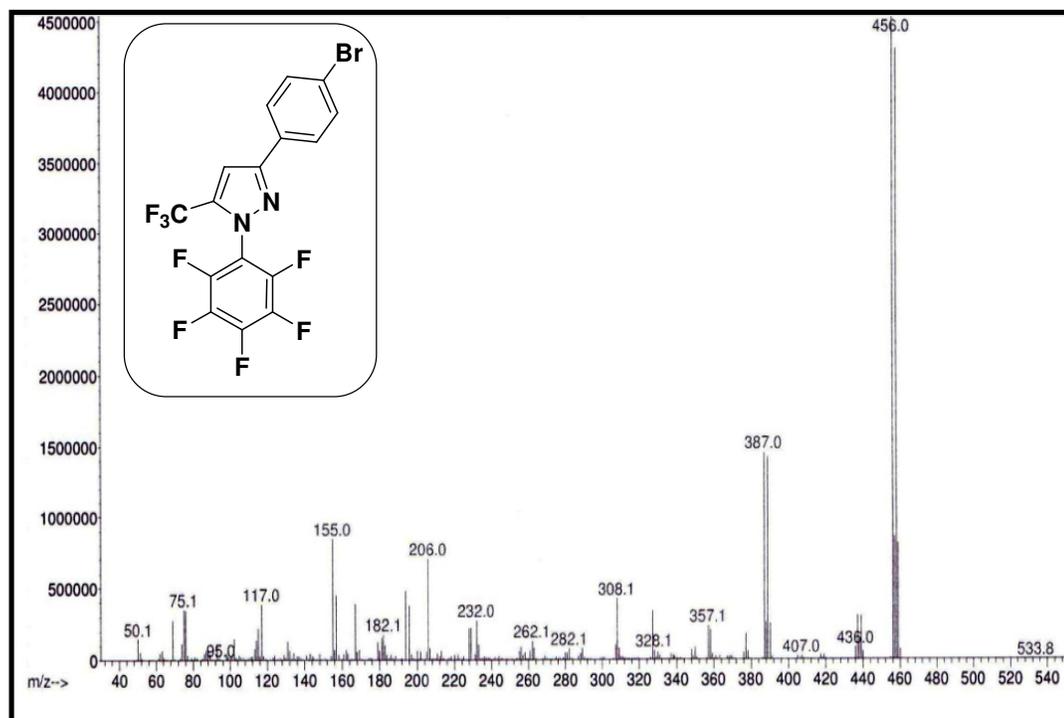


Figura 205 - Espectro de Massas do composto 3-(4-bromofenil)-1-(pentafluorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol (**9h**)

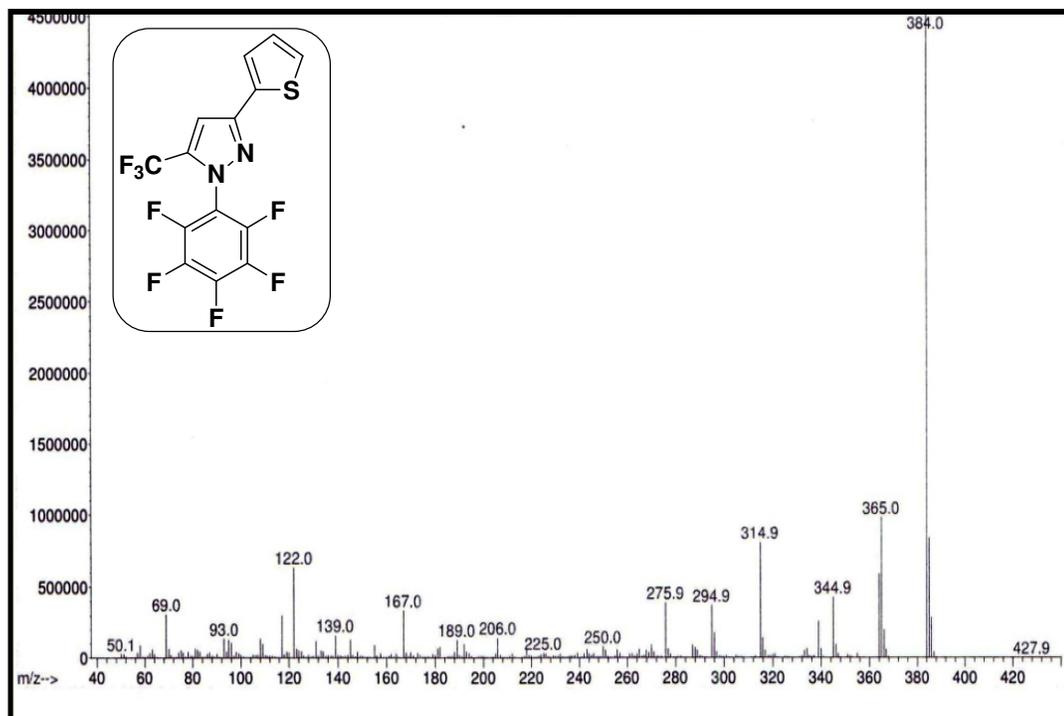


Figura 206 - Espectro de Massas do composto 1-pentafluorofenil-3-(tien-2-il)-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**9j**)

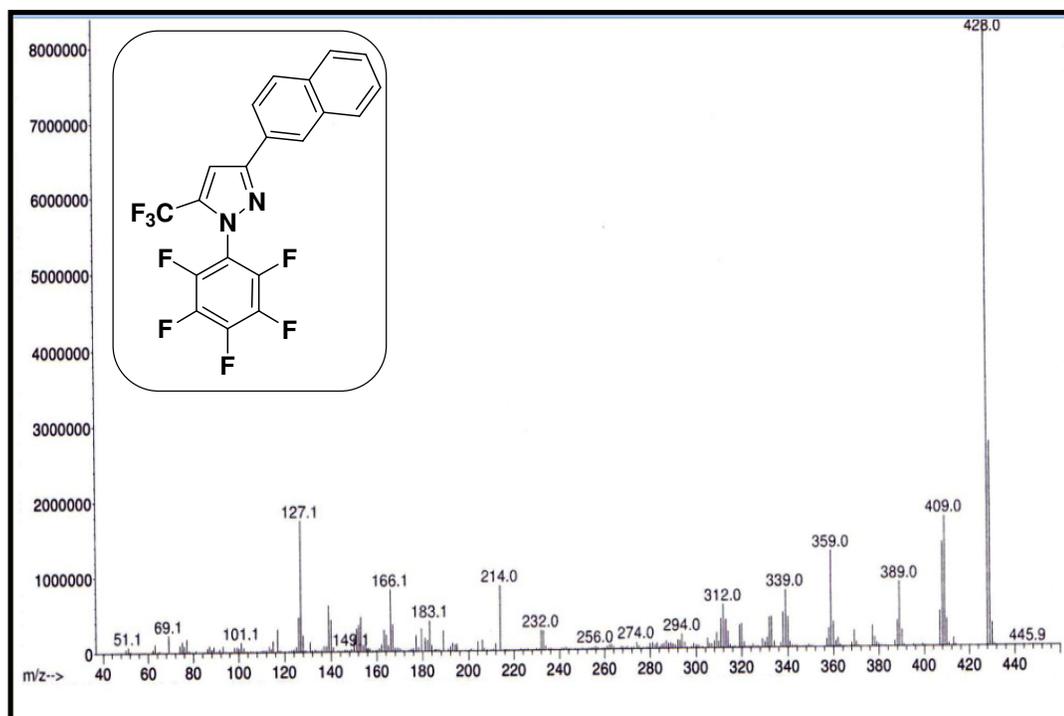


Figura 207 - Espectro de Massas do composto 3-(naft-2-il)-1-pentafluorofenil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**9k**)

Tabela 39 - Dados de raios-X dos compostos **9d**.

<i>Composto</i>	9d
N°CCDC	926514
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₆ F ₈ N ₂
Massa molecular	378,21
Temperatura (K)	293 (2)
Comprimento de onda (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Parâmetros da cela	
a (Å)	24,3815 (14)
b (Å)	6,0421 (3)
c (Å)	21,4804 (13)
α (°)	90
β (°)	109,638 (5)
γ (°)	90
V (Å ³)	2980,3 (3)
Z	8
Densidade (calculada) (g.cm ⁻³)	1,686
Coeficiente linear de absorção (mm ⁻¹)	0,172
F(000)	1504
Dimensão do cristal (mm)	1,00 x 0,70 x 0,29
Região de varredura angular (°)	3,10 a 27,37
Índices de varreduras	--31<=h<=31
h, k, l	7<=k<=7 -27<=l<=27
N° de reflexos coletados	35987/3340 [R(int) = 0,0263]
Dados/Restrições/Parâmetros	3340 / 0 / 236
Correção de absorção	Gaussiana
Método de refinamento	Matriz completa/ mínimos quadrados
Índices de discordâncias finais	R1 = 0,0495, wR2 = 0,1350
Índices de discordâncias (Dados Totais)	R1 = 0,0752, wR2 = 0,1659
Godness-of-fit on F ²	1,012

ANEXO IV - [2]ROTAXANOS

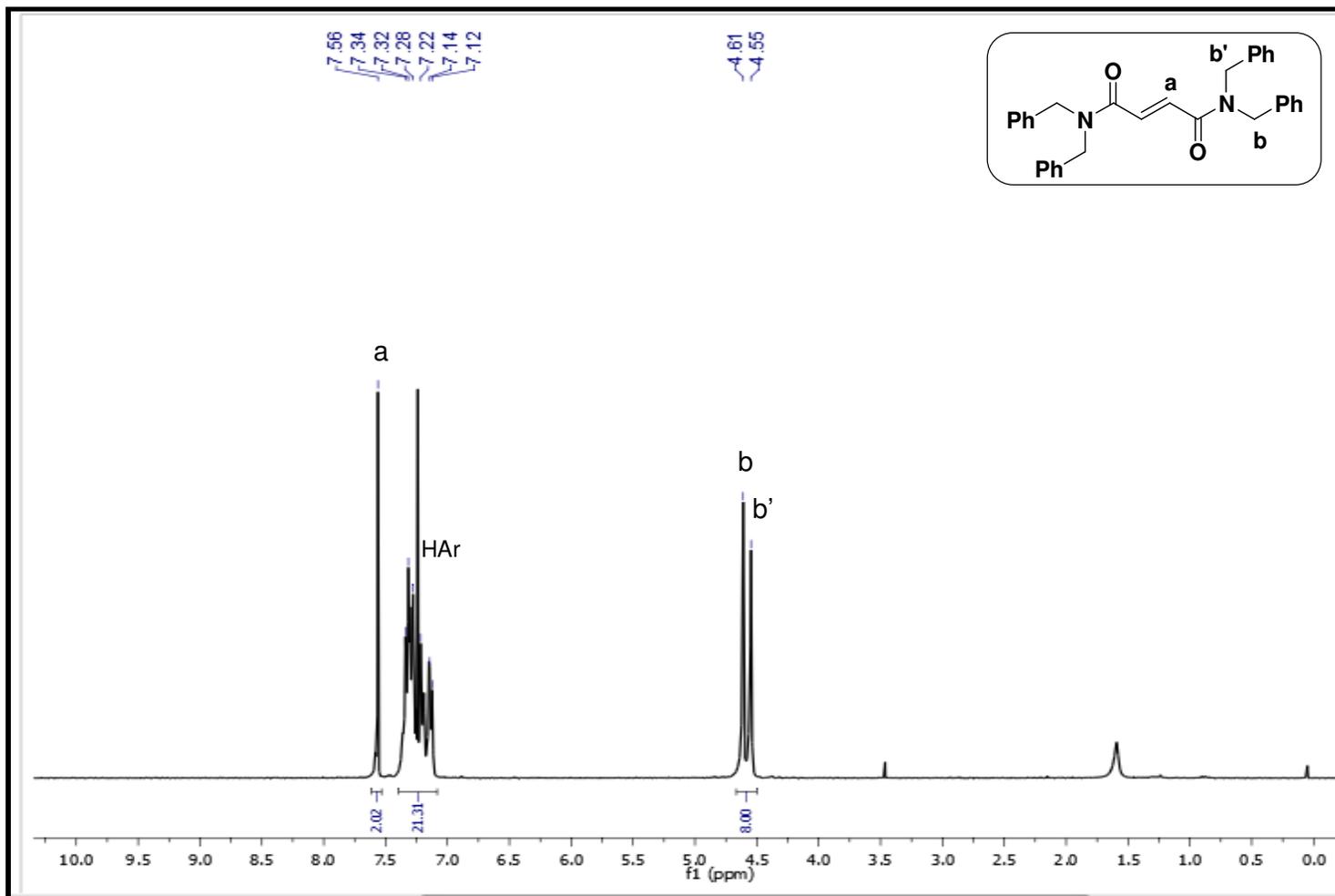


Figura 208 - Espectro de ^1H do composto *N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida (13) em CDCl_3 , a 300 MHz

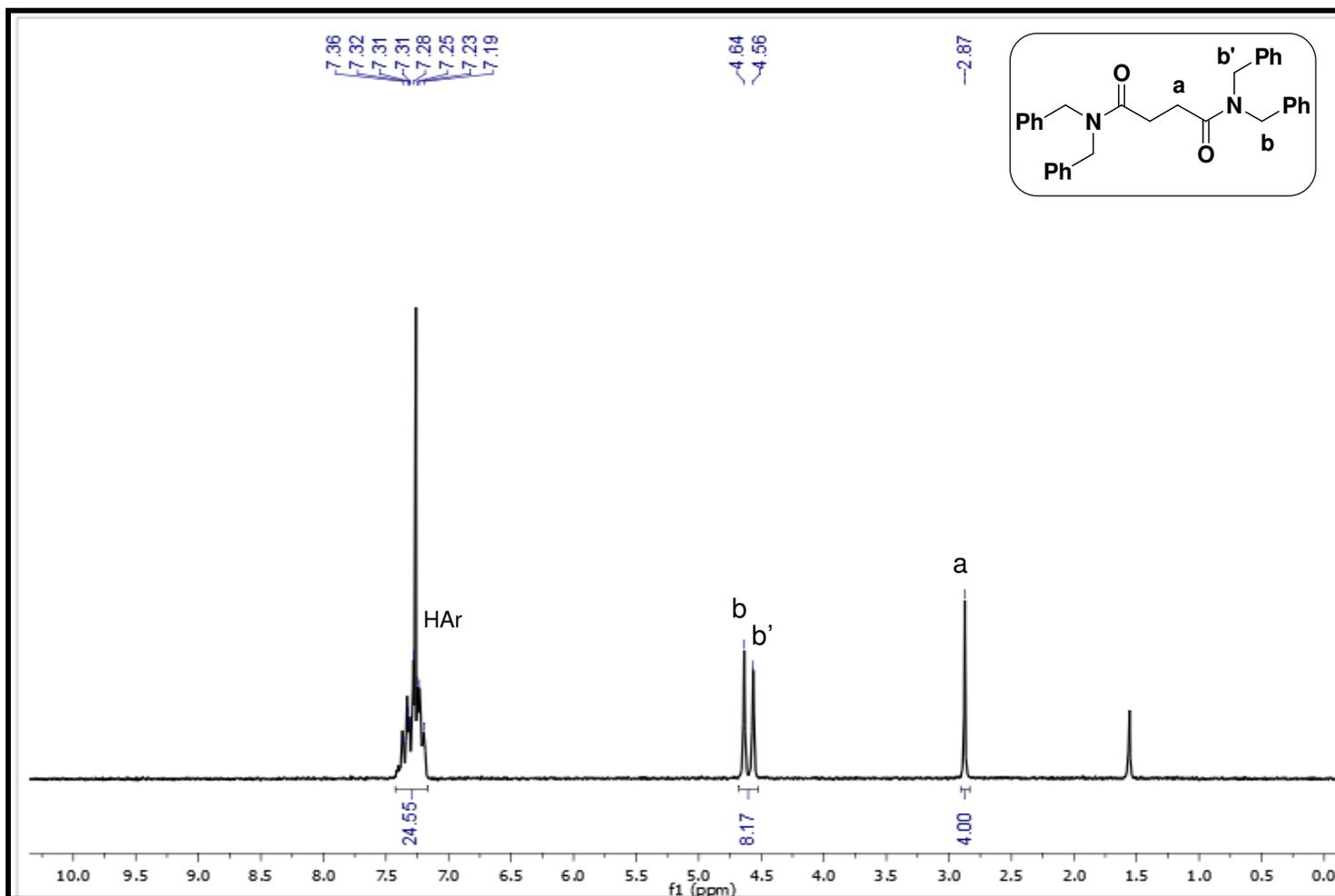


Figura 209 - Espectro de ^1H do composto *N,N,N',N'*-tetrabenzilsuccinamida (15) em CDCl_3 , a 200 MHz

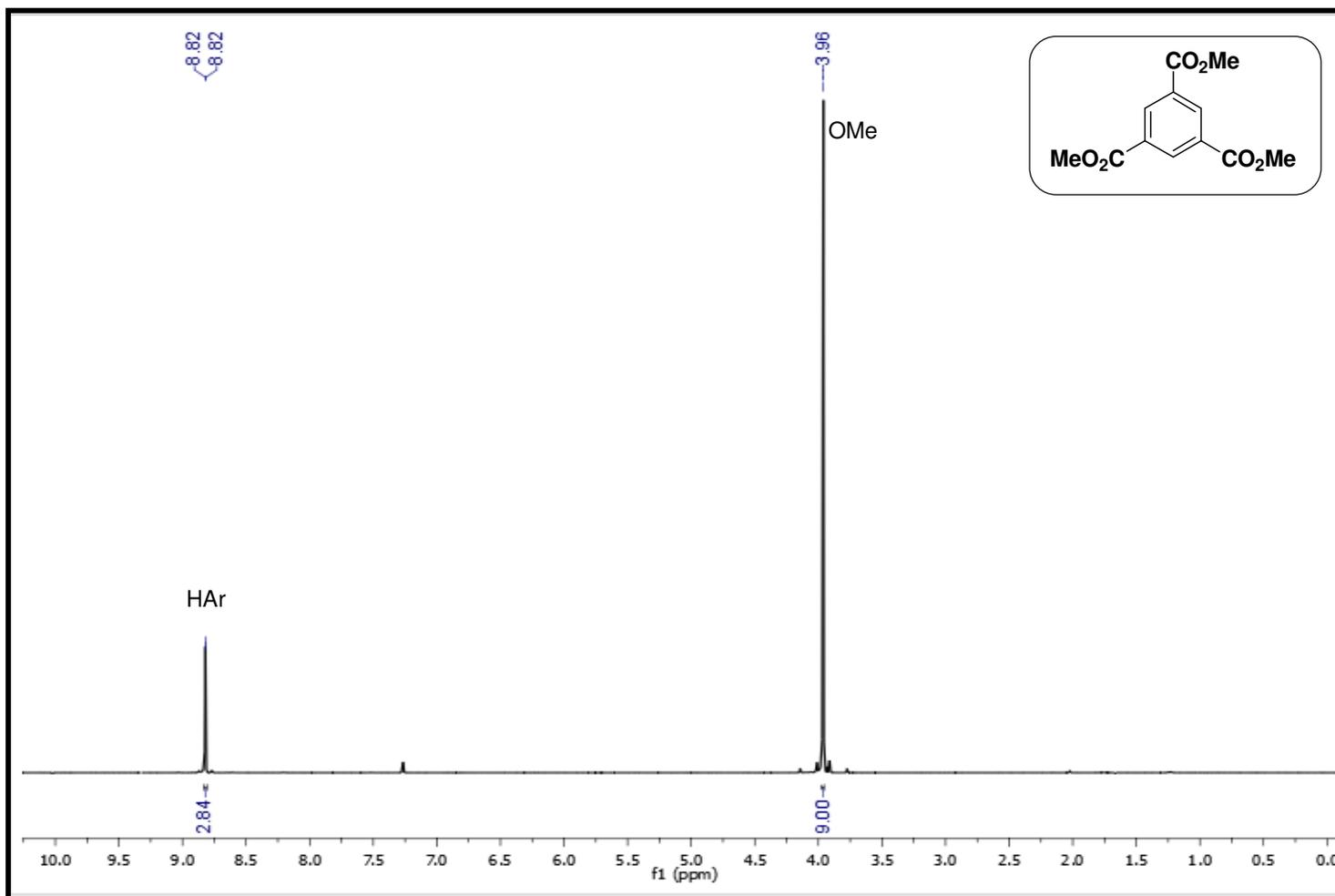


Figura 210 - Espectro de ^1H do composto Benzeno-1,3,5-tricarboxilato de trimetila (17) em CDCl_3 , a 400 MHz

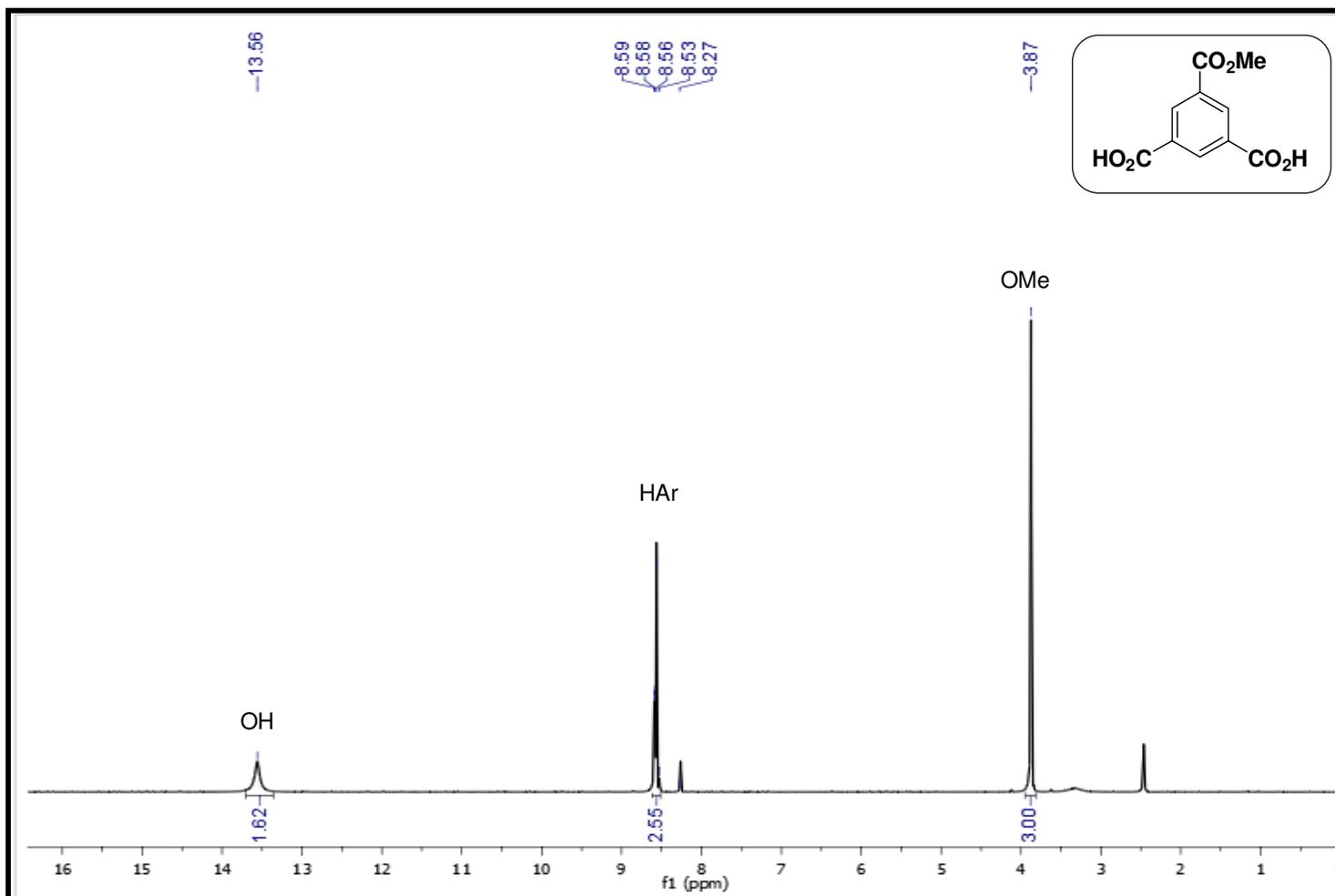


Figura 211 - Espectro de ^1H do composto Ácido 5-(metilbutoxicarbonil) isoftálico (**18**) em DMSO, a 300 MHz

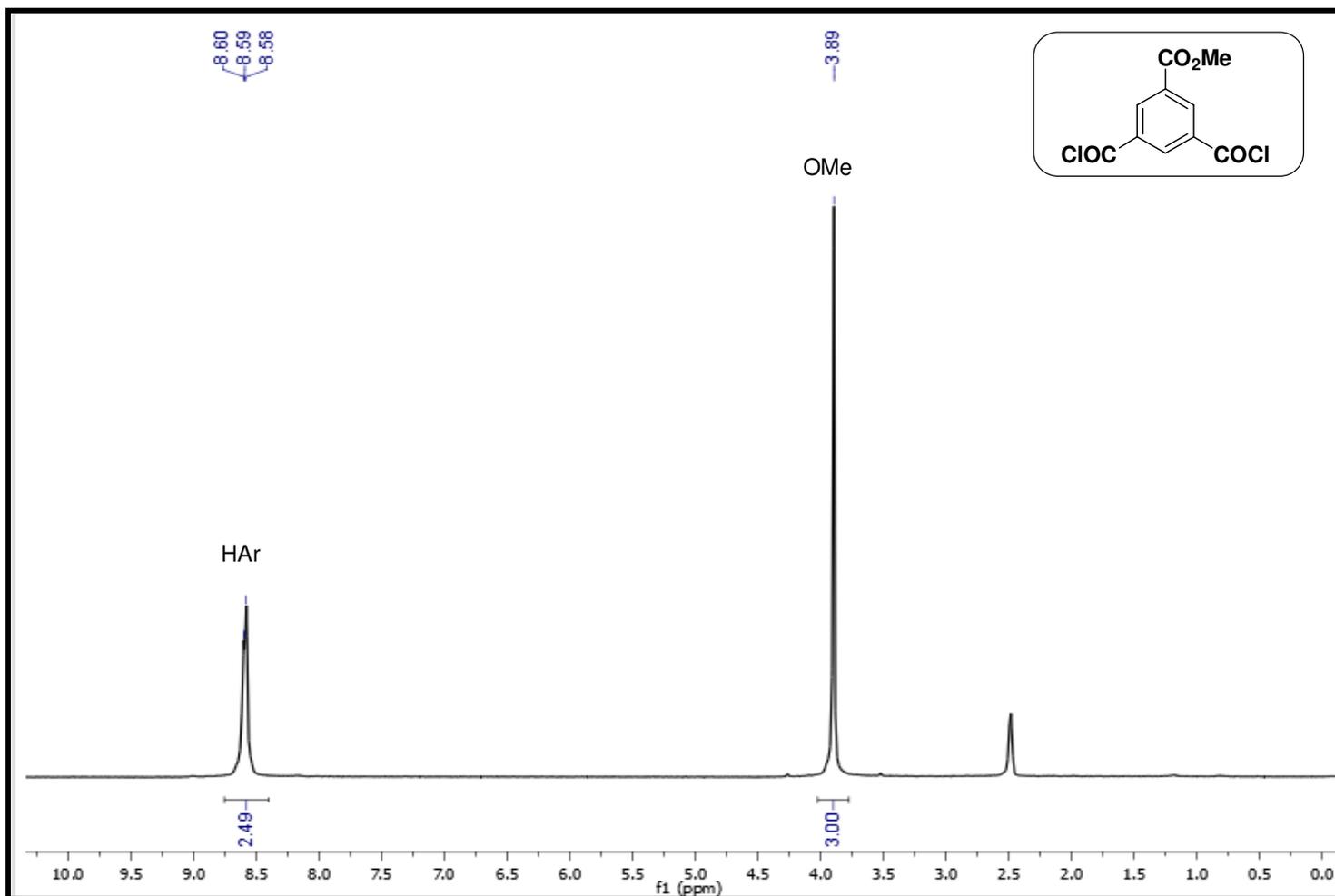


Figura 212 - Espectro de ^1H do composto 3,5-Diclorocarbonil benzoato de metila (**20**) em CDCl_3 , a 200 MHz

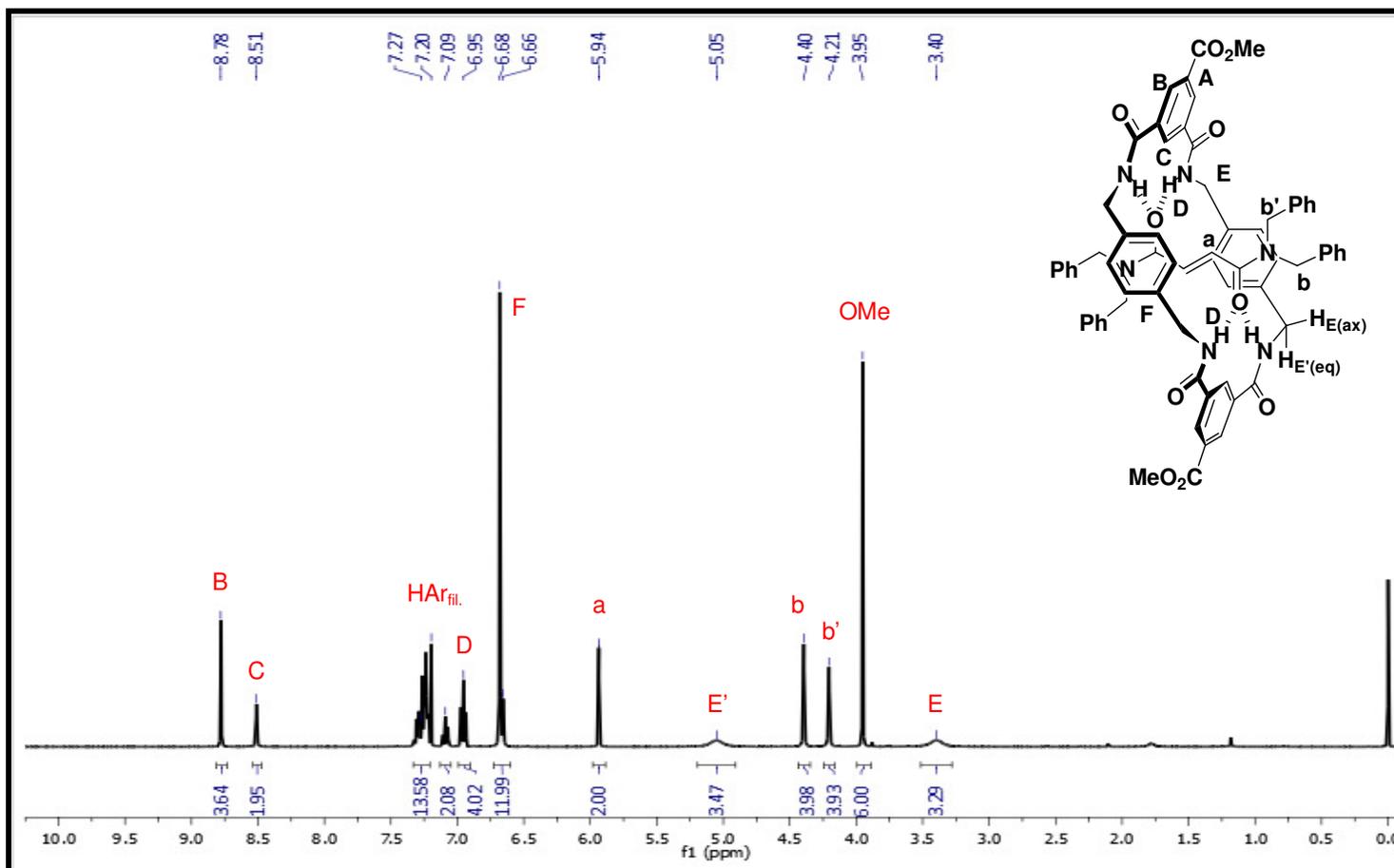


Figura 213 - Espectro de ^1H do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila) (**21**) em CDCl_3 , a 400 MHz

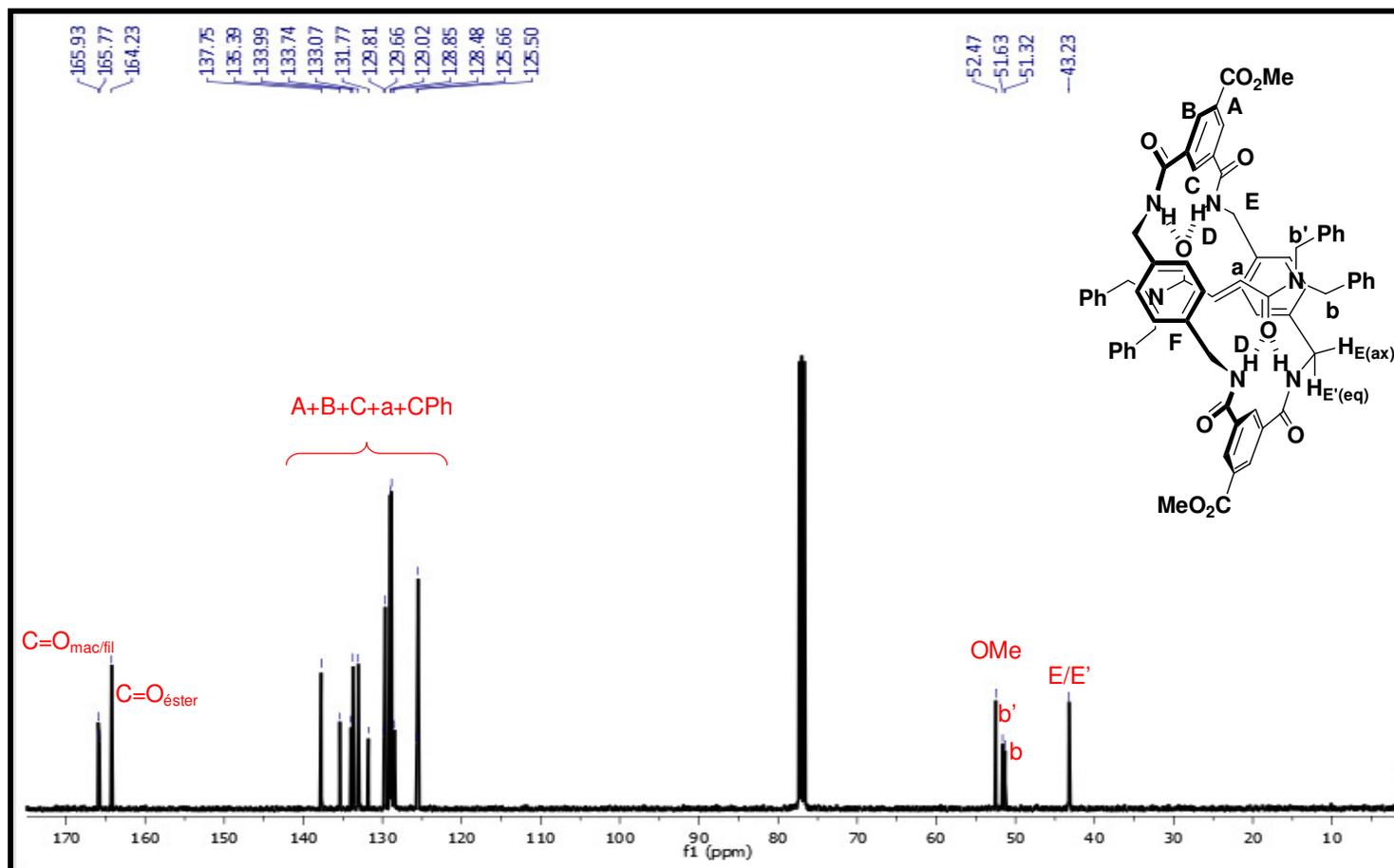


Figura 214 - Espectro de ^{13}C do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila) (**21**) em CDCl_3 , a 100 MHz

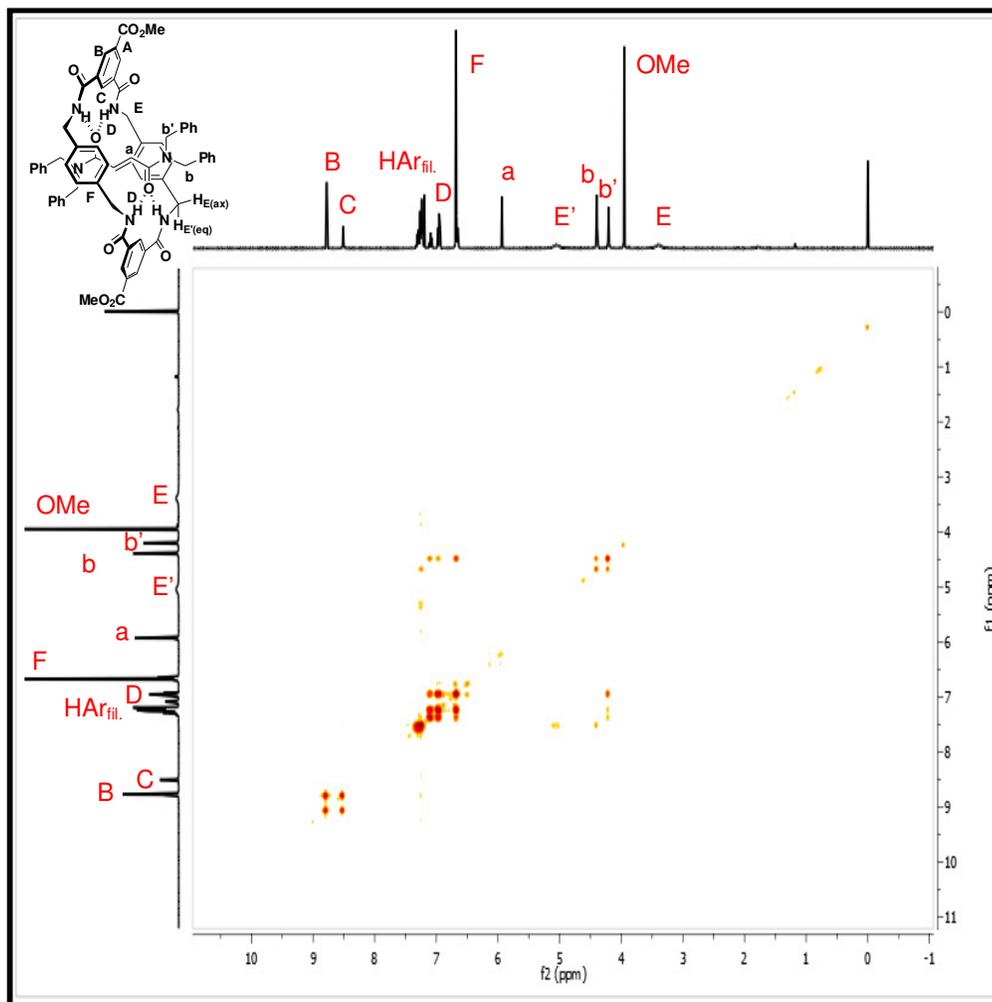


Figura 215 - Espectro de COSY ^1H - ^1H do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (**21**) em CDCl_3 , a 400 MHz

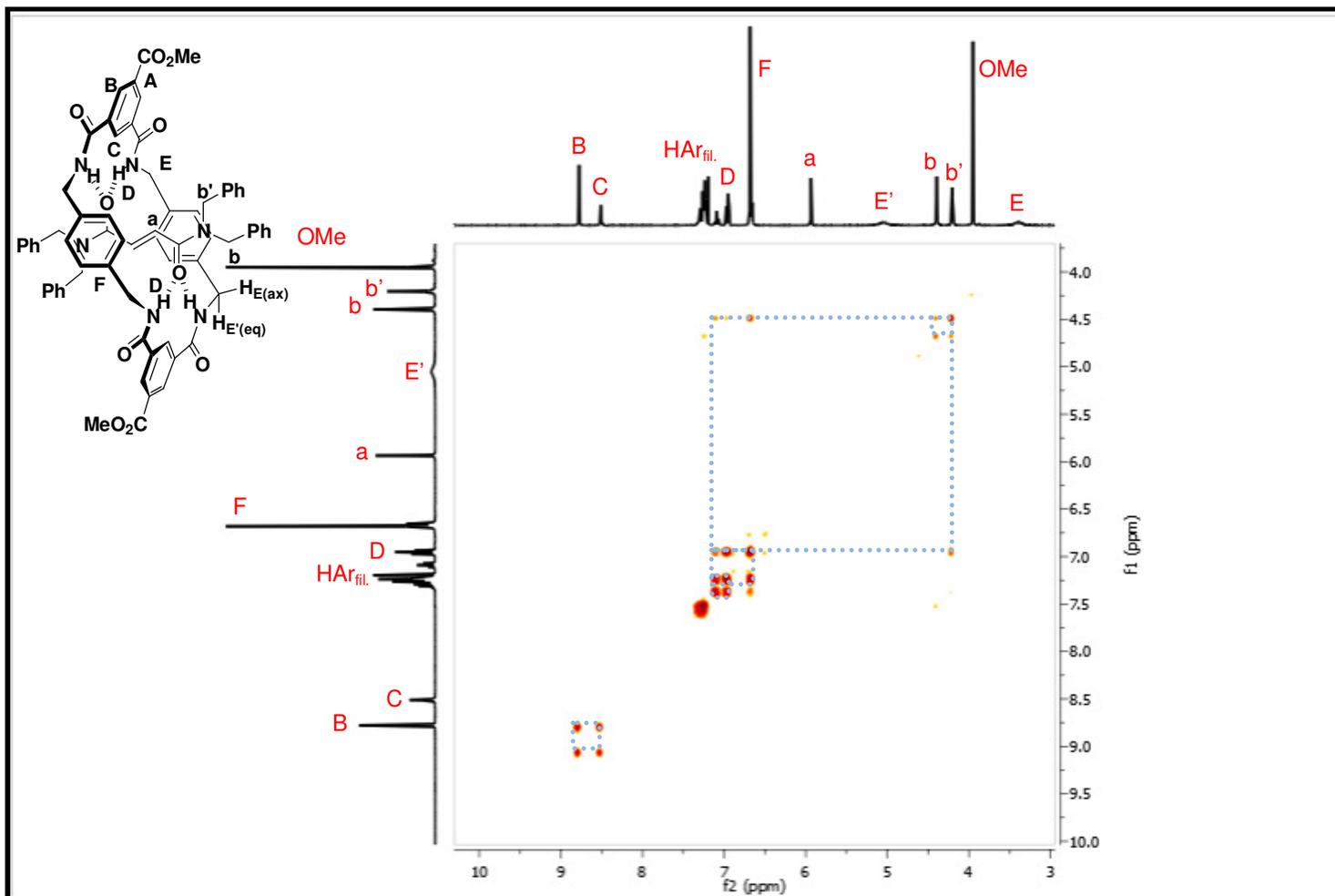


Figura 216 - Expansão do espectro de COSY ^1H - ^1H do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-*a*-2,6,15,19-tetra-*o*-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (**21**) em CDCl_3 , a 400 MHz

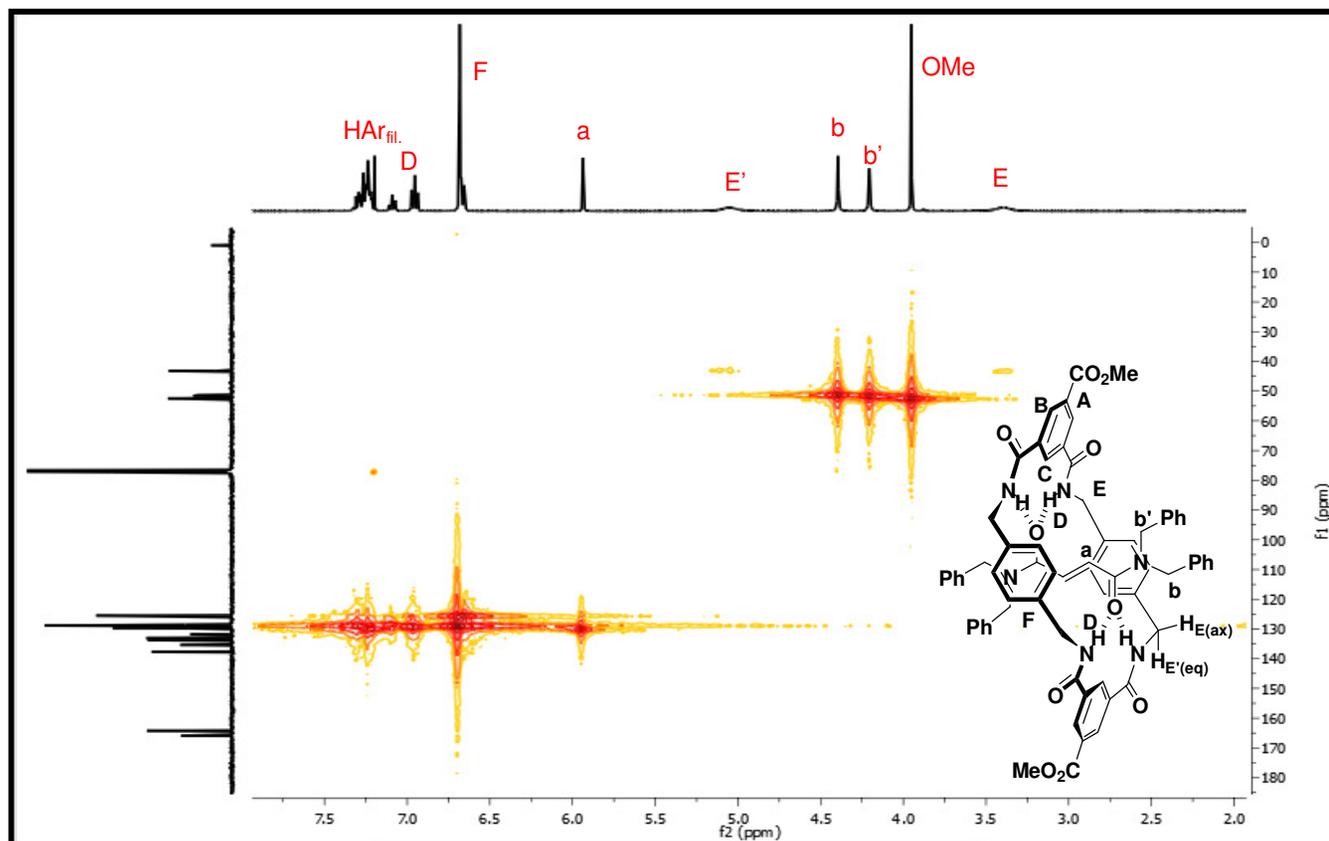


Figura 217 - Espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19-tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila) (**21**) em CDCl_3 , a 400 MHz

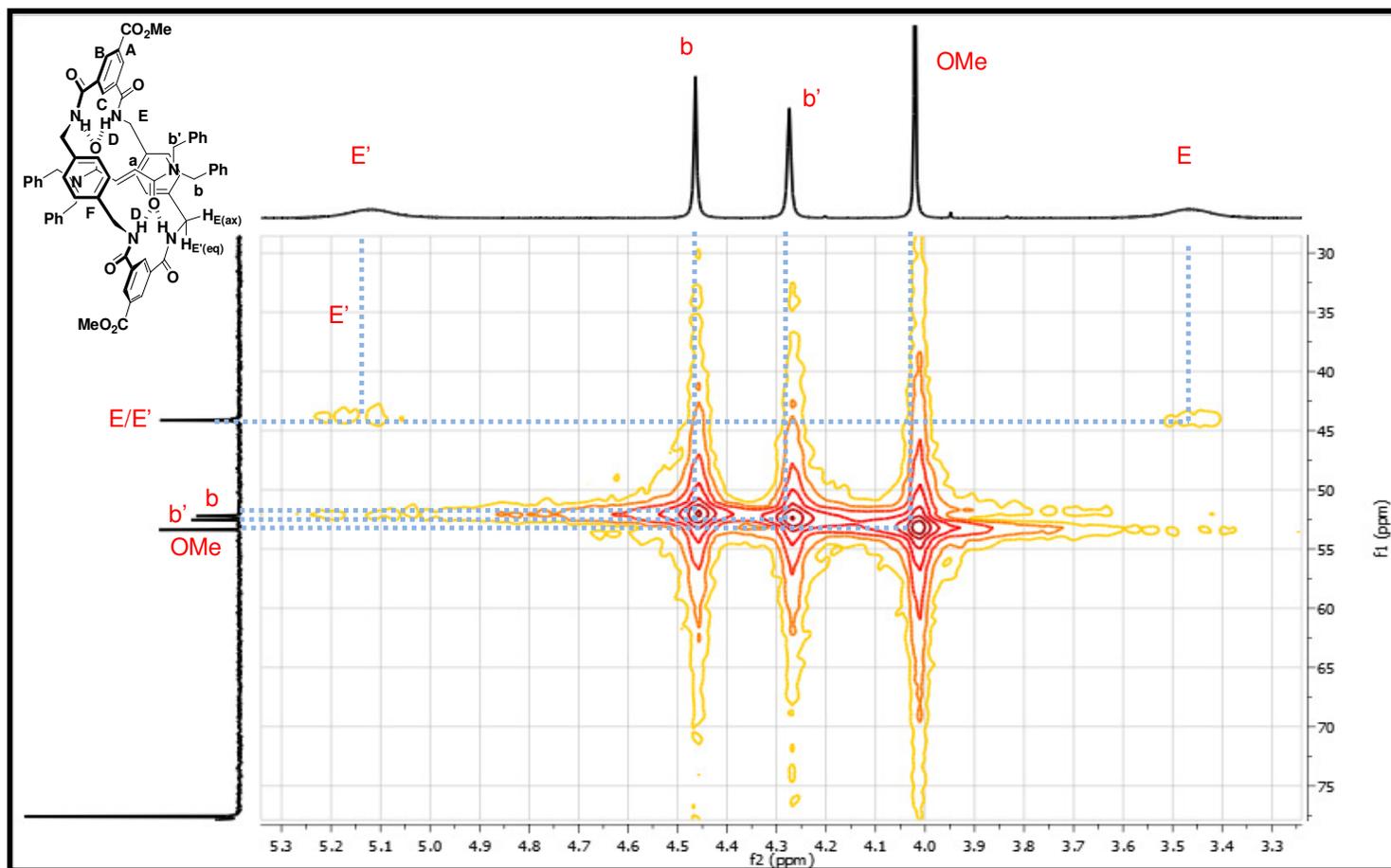


Figura 218 - Expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-*aza*-2,6,15,19-tetra-*oxo*-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzociclohexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (**21**) em CDCl_3 , a 400 MHz

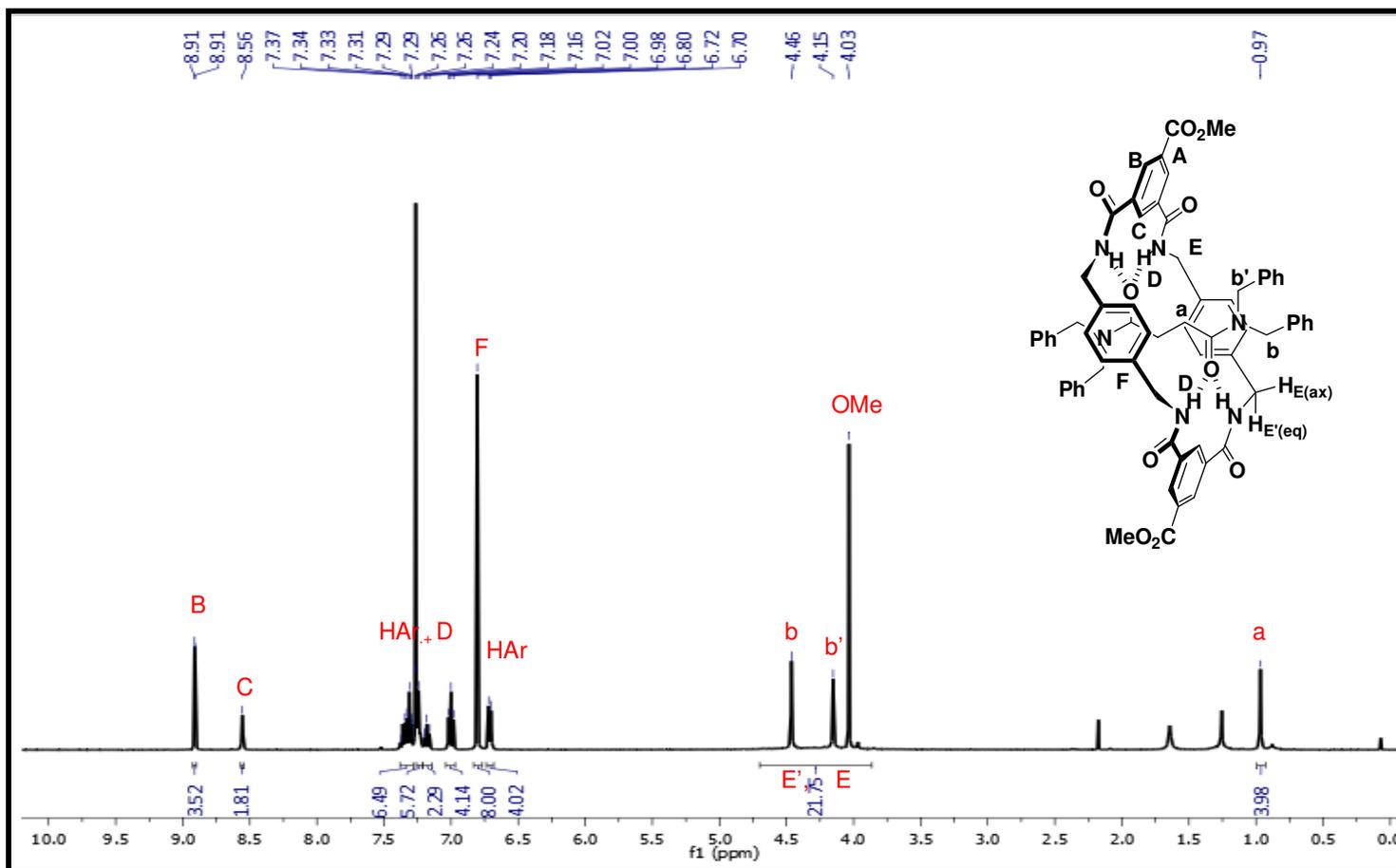


Figura 219 - Espectro de ^1H do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzociclohexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (**22**) em CDCl_3 , a 400 MHz

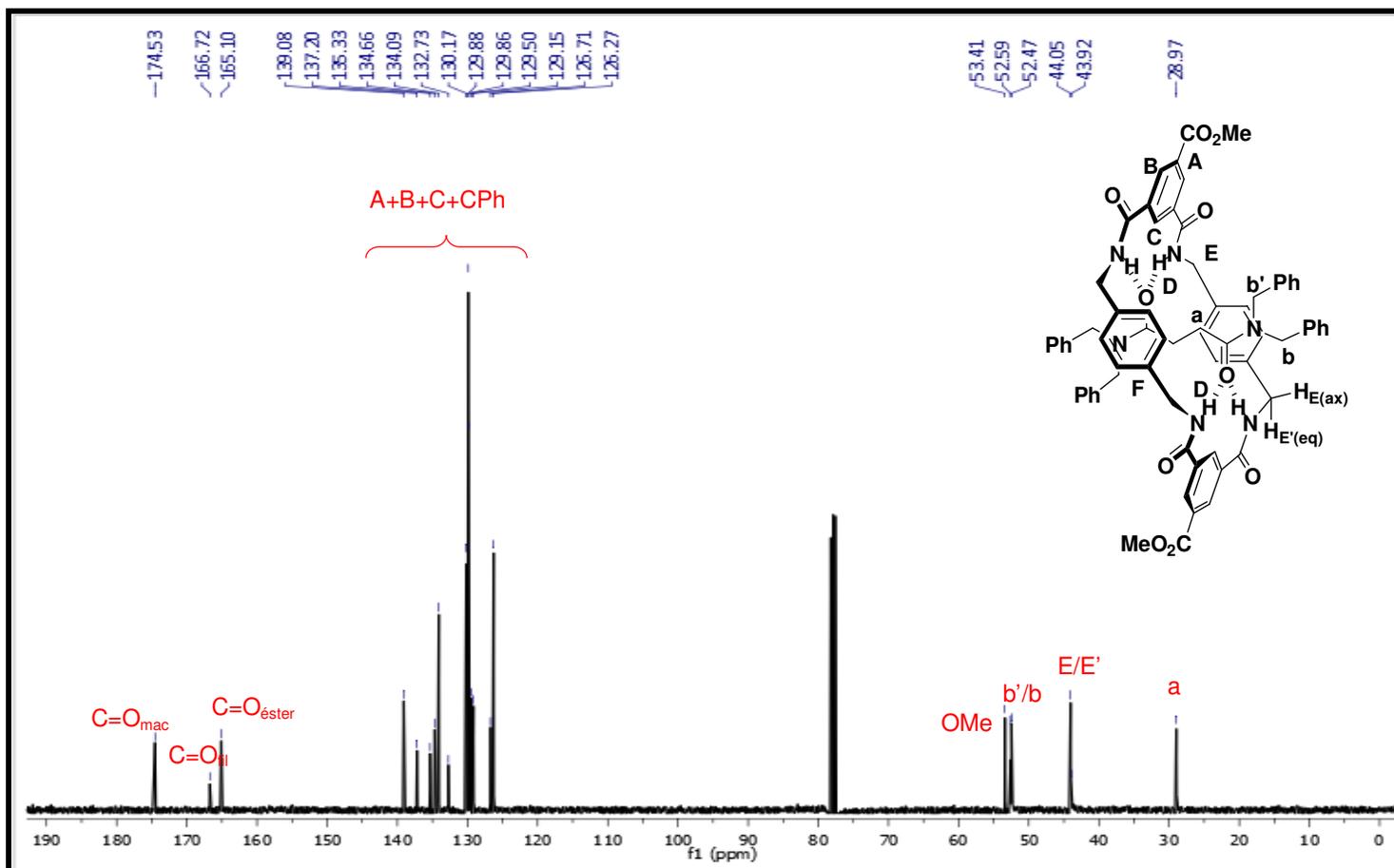


Figura 220 - Espectro de ¹³C do composto [2]-[N,N,N',N'-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzociclohexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila) (**22**) em CDCl₃, a 100 MHz

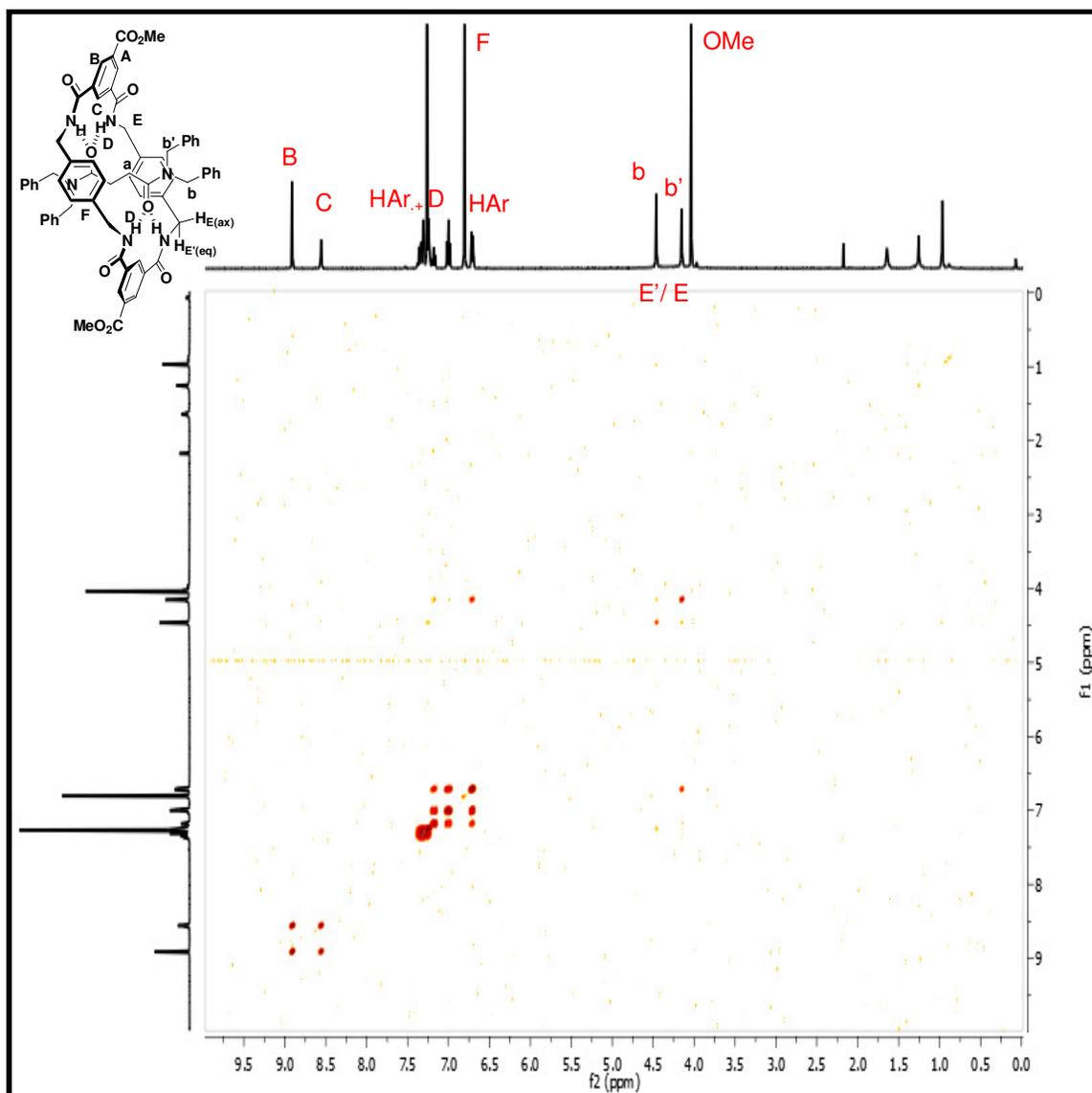


Figura 221 - Espectro de COSY ^1H - ^1H do composto [2]-[N,N,N',N' -tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (**22**) em CDCl_3 , a 400 MHz

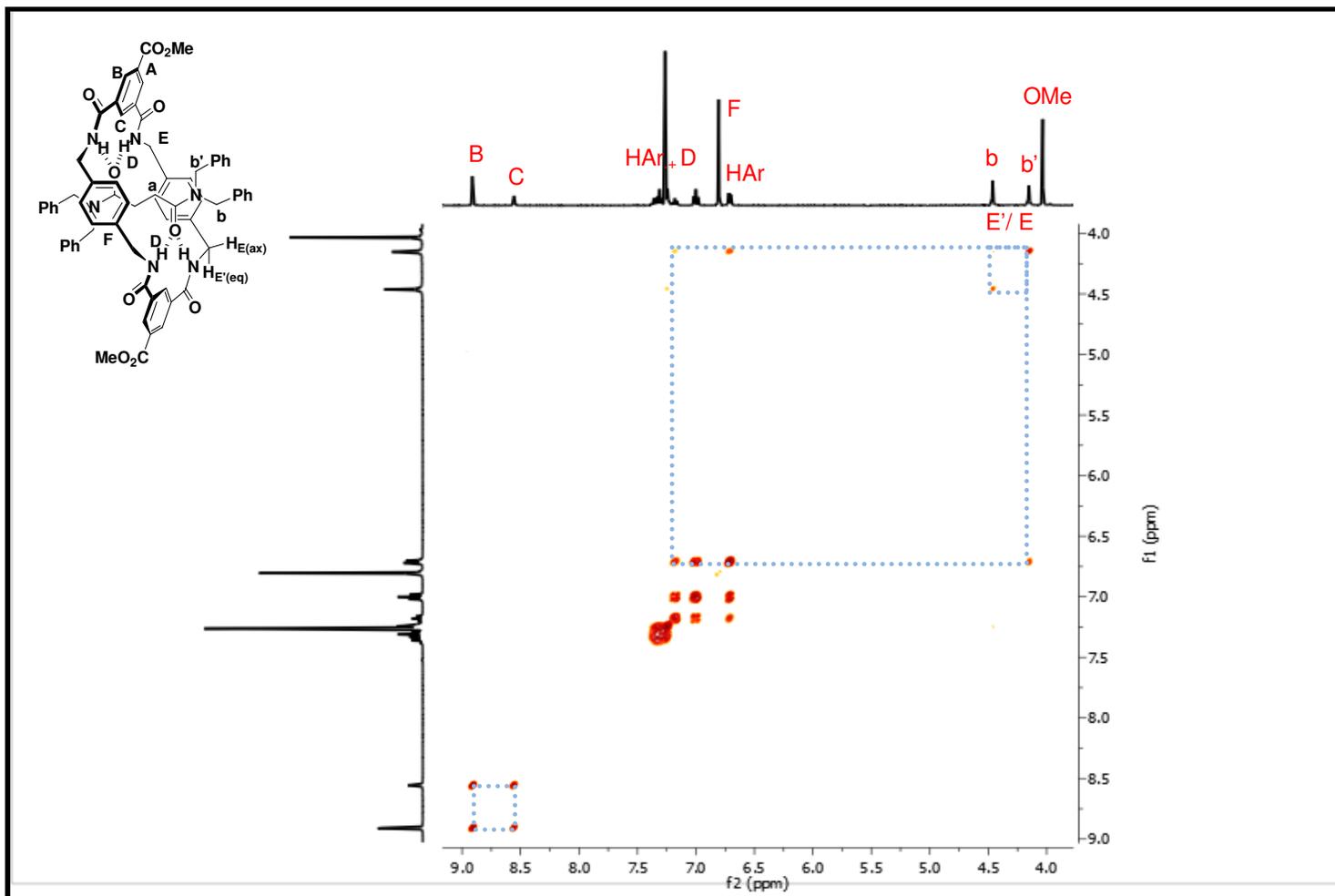


Figura 222 - Expansão do espectro de COSY ^1H - ^1H do composto [2]-[*N,N,N',N'*- tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-*aza*-2,6,15,19 tetra-*oxo*-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila)] (**22**) em CDCl_3 , a 400 MHz

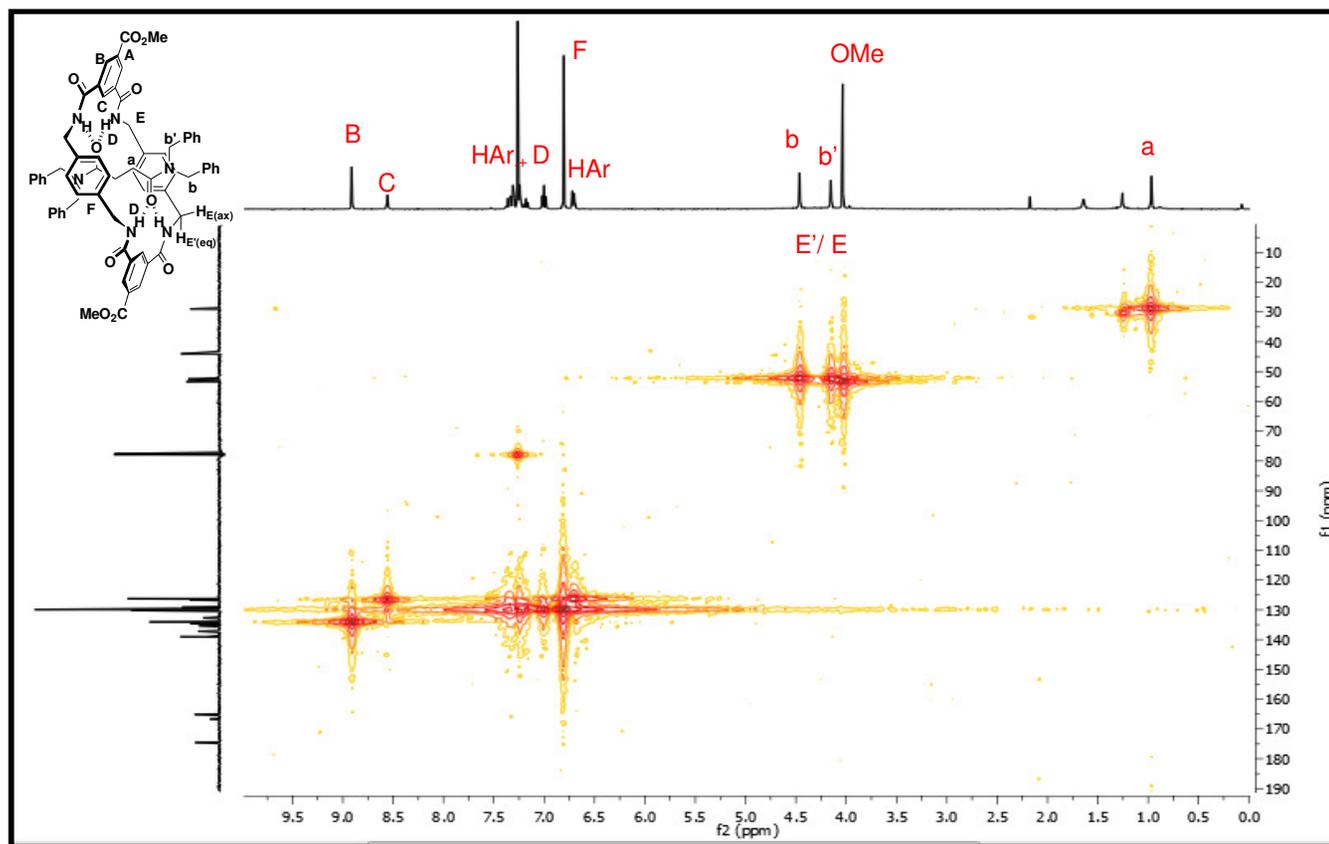


Figura 223 - Espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzociclohexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (**22**) em CDCl_3 , a 400 MHz

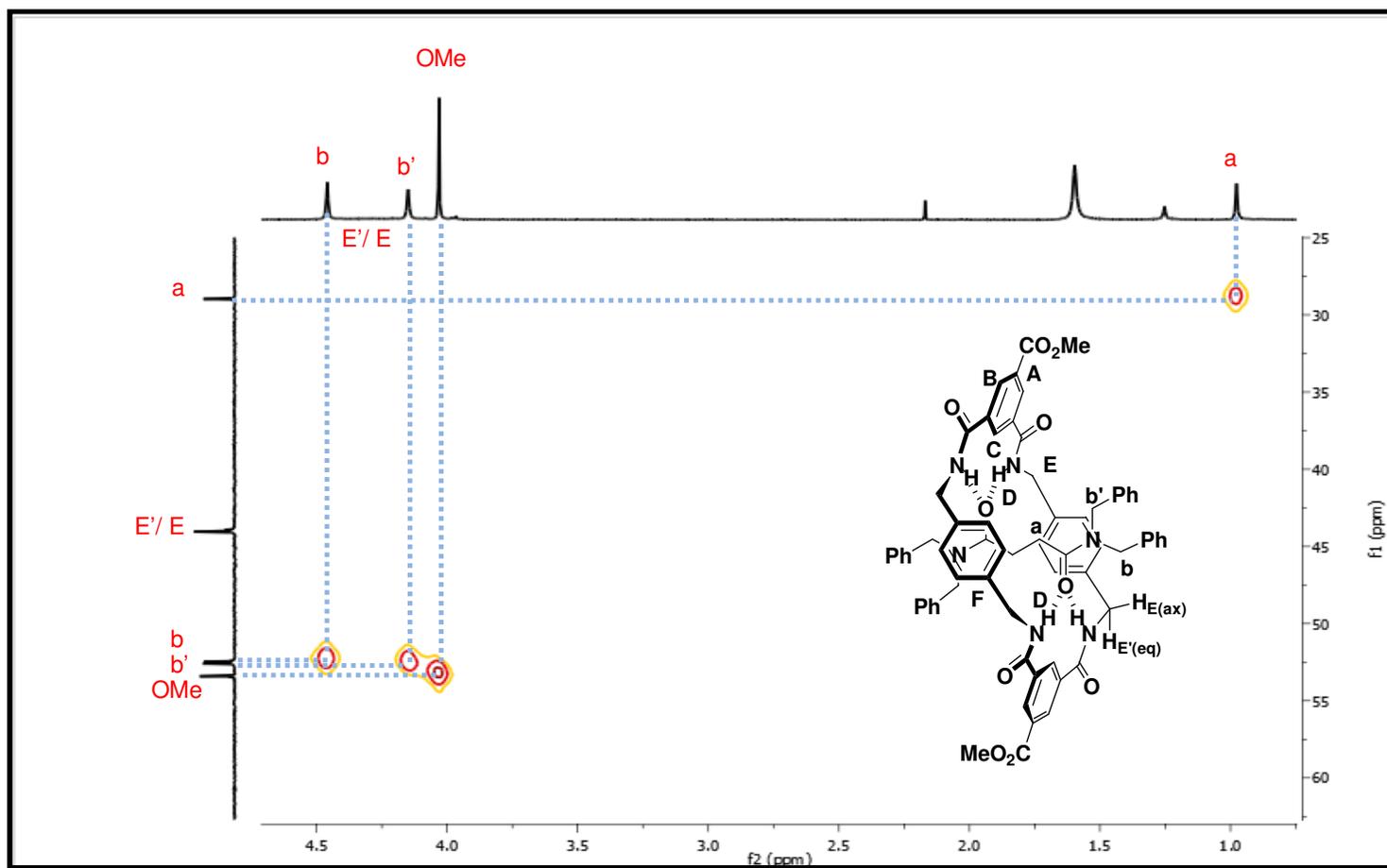


Figura 224 - Expansão do espectro de HMQC ^1H - ^{13}C do composto [2]-[N,N,N',N' -tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-bis(metoxicarbonila)] (**22**) em CDCl_3 , a 400 MHz

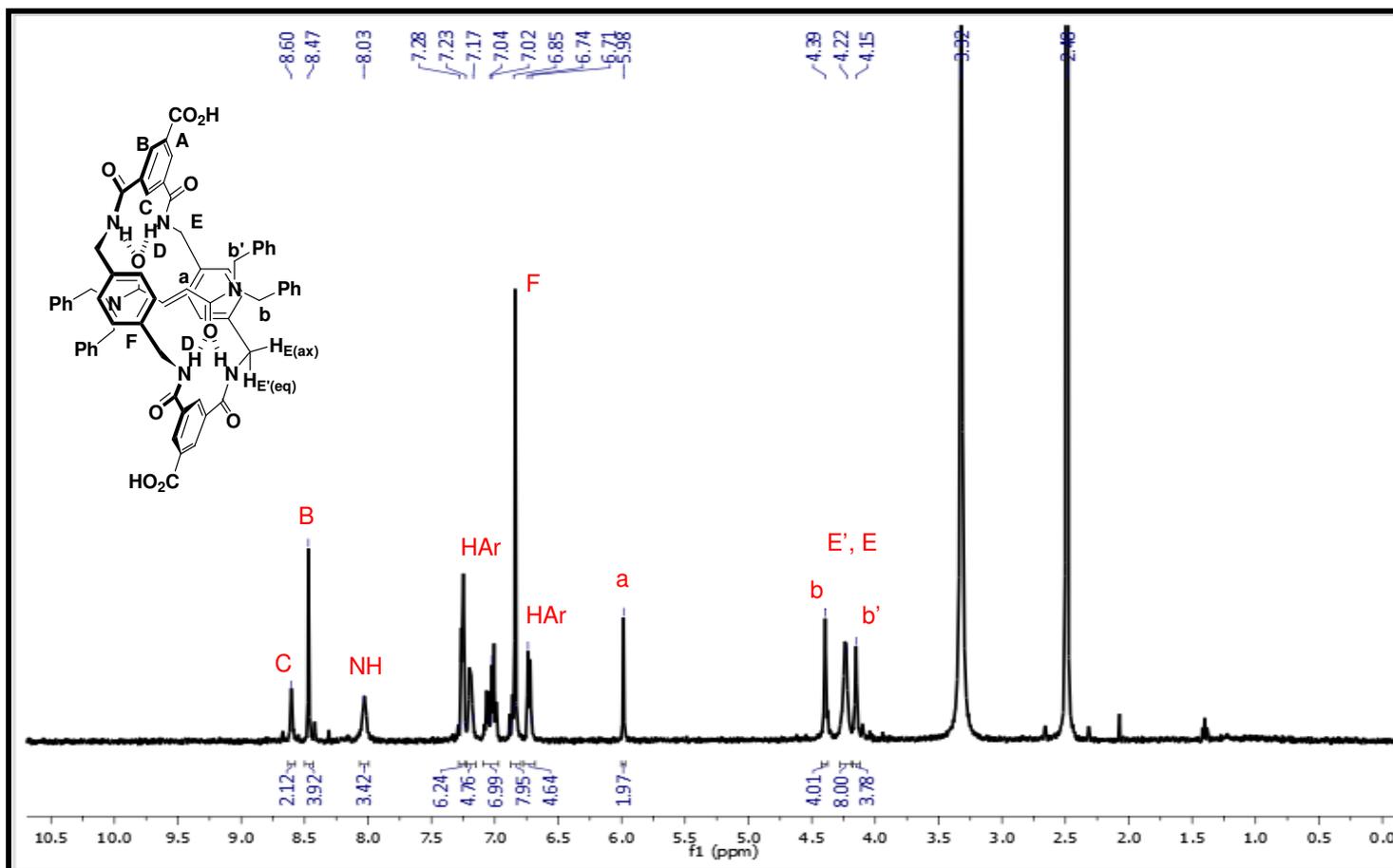


Figura 225 - Espectro de ^1H do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**23**) em DMSO, a 400 MHz

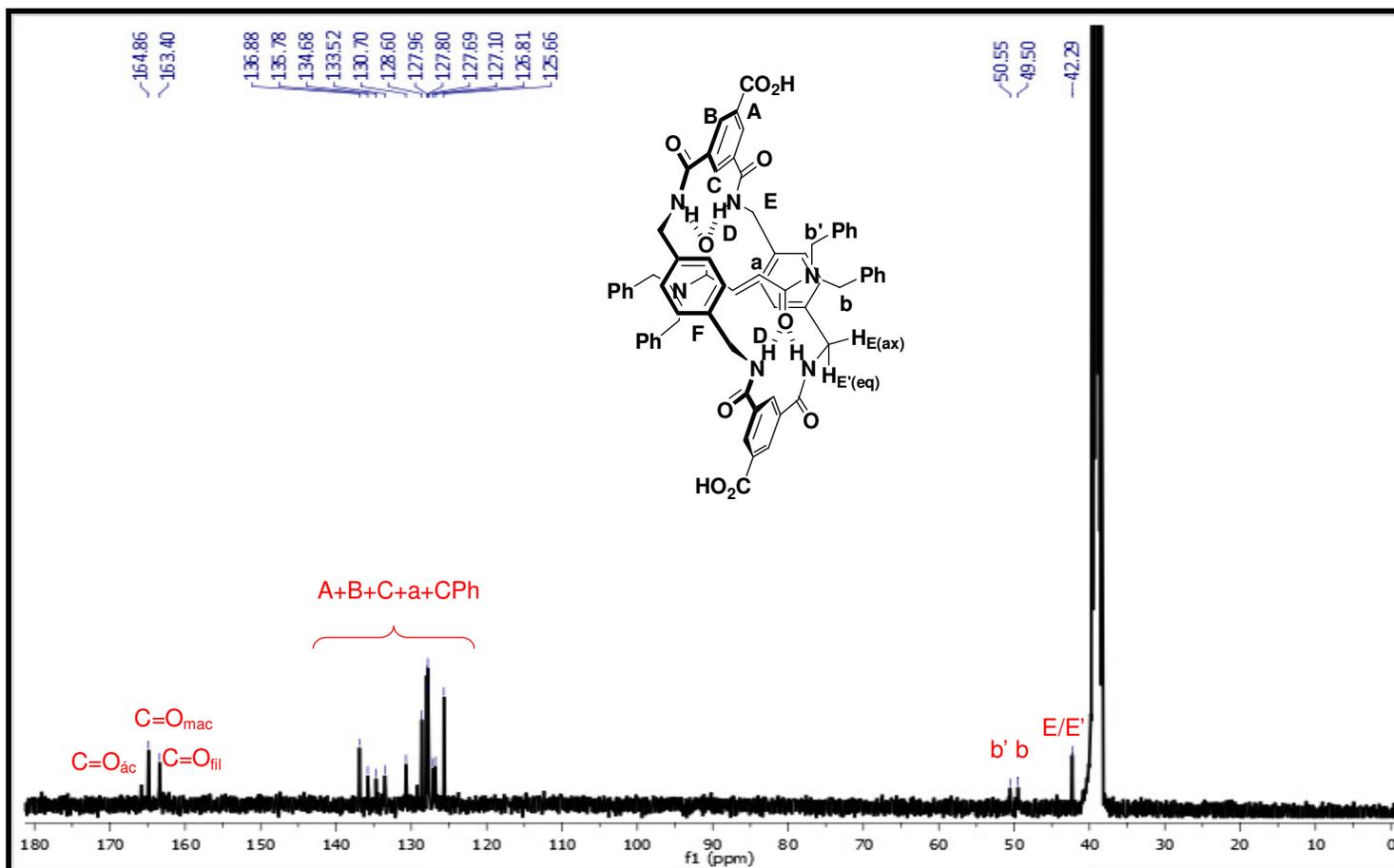


Figura 226 - Espectro de ^{13}C do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**23**) em DMSO, a 100 MHz

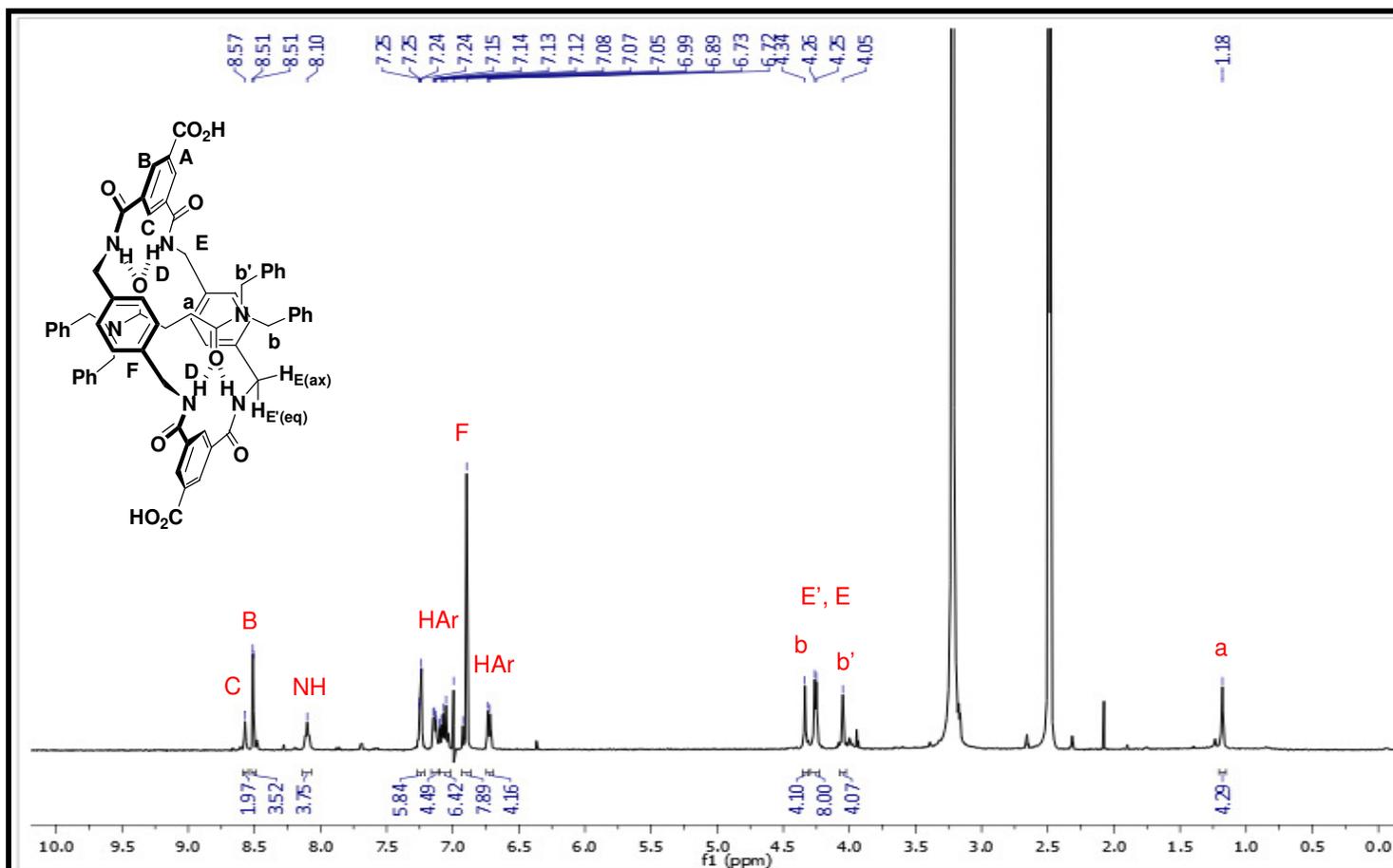


Figura 227 - Espectro de ^1H do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**24**) em DMSO, a 400 MHz

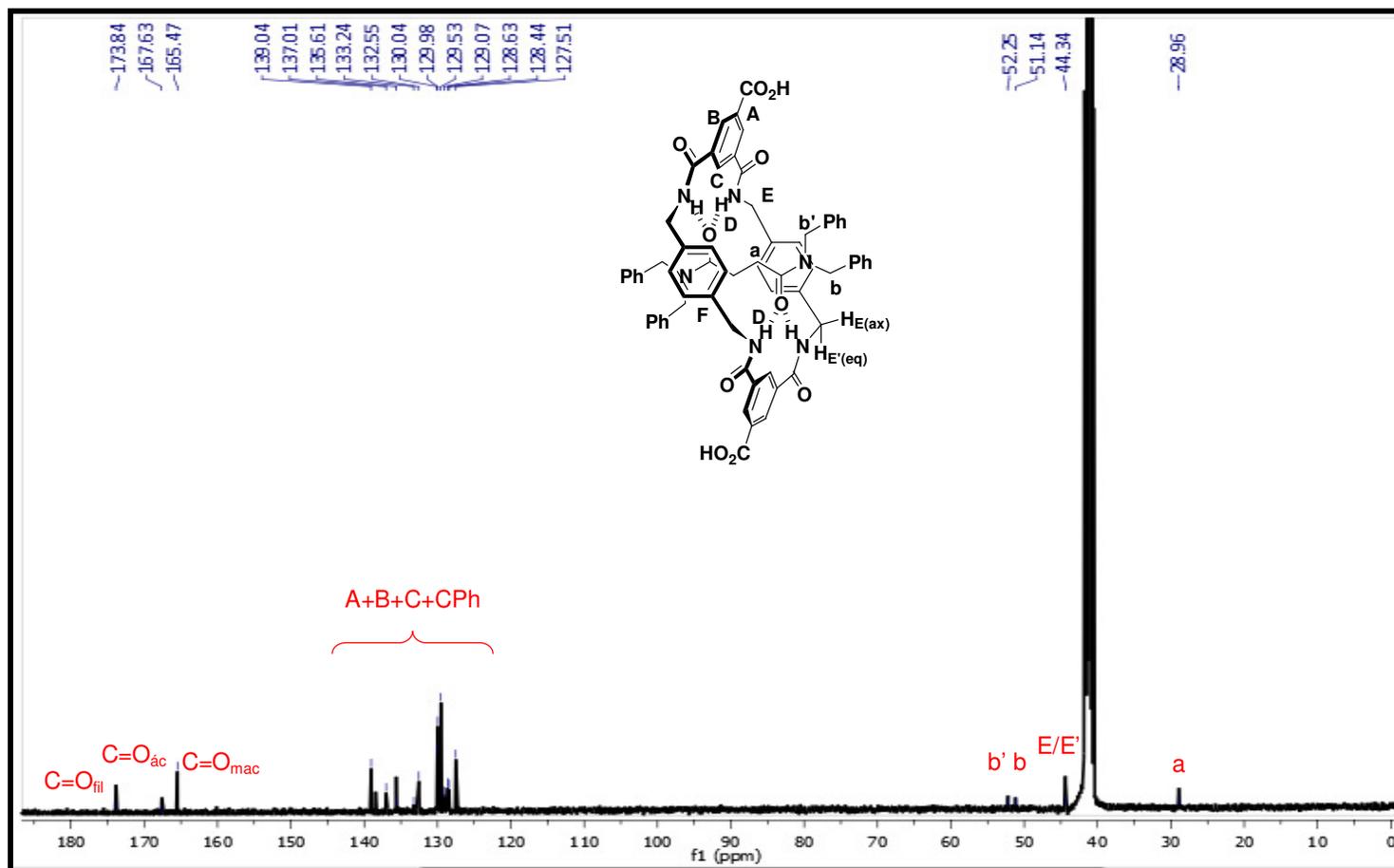


Figura 228 - Espectro de ^{13}C do composto [2]-[*N,N,N',N'*-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**24**) em DMSO, a 100 MHz

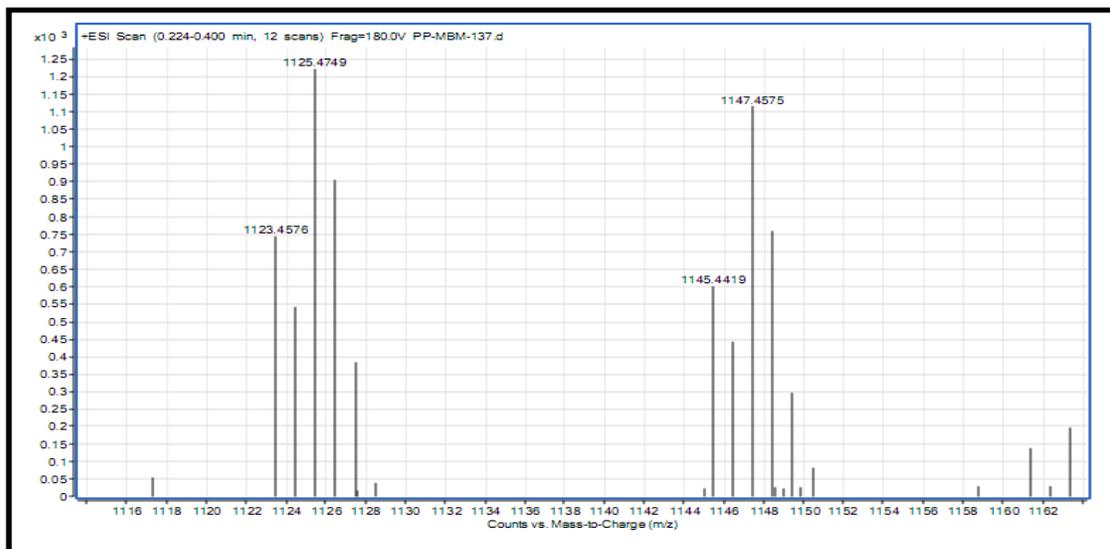


Figura 229 - Espectro de Massas do composto [2]-[*N,N,N,N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (21)

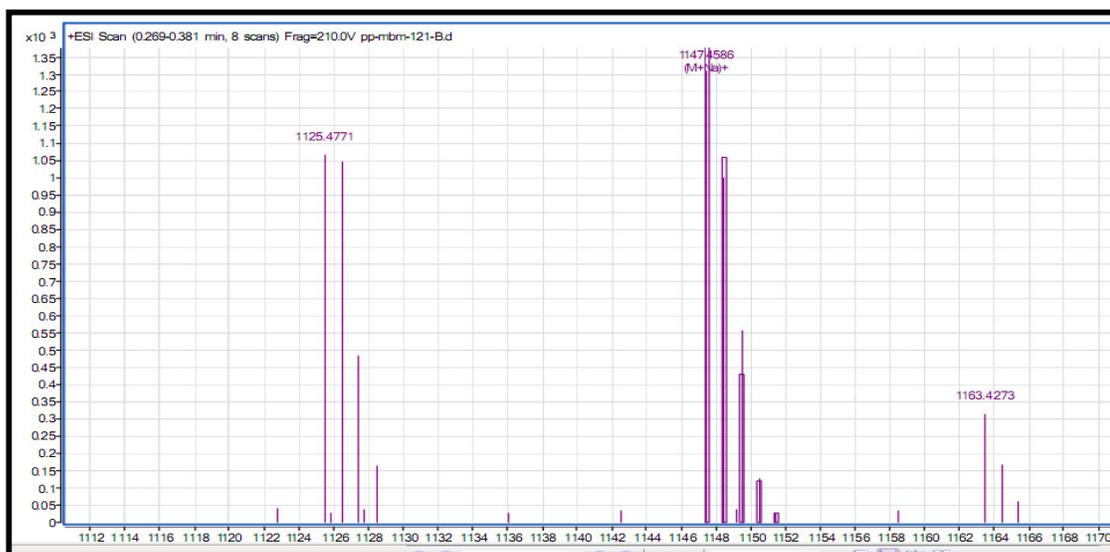


Figura 230 - Espectro de Massas do composto [2]-[*N,N,N,N'*-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'- bis(metoxicarbonila) (22).

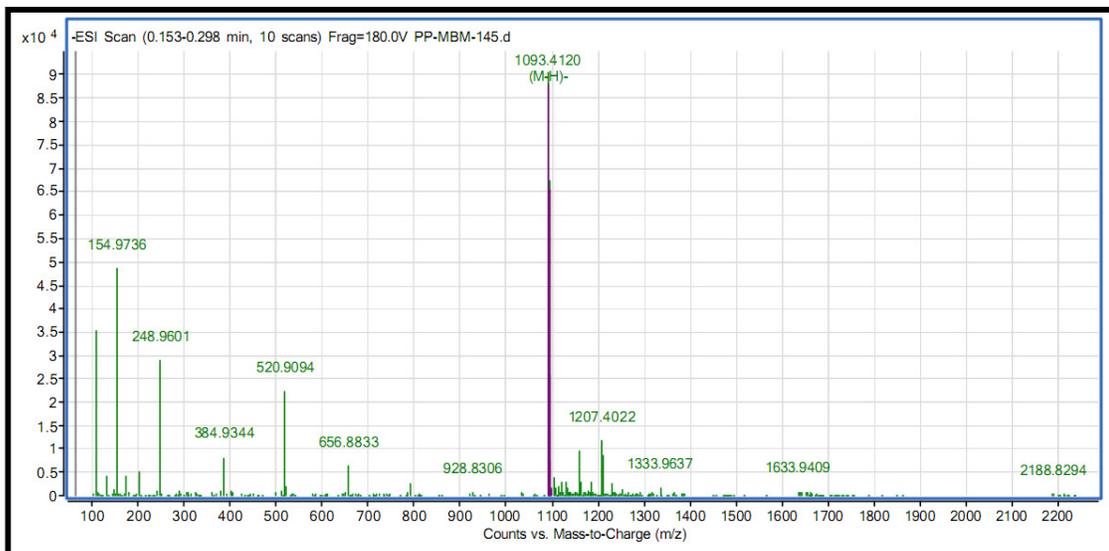


Figura 231 - Espectro de Massas do composto [2]-[*N,N,N,N'*-tetrabenzilfumaramida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**23**).

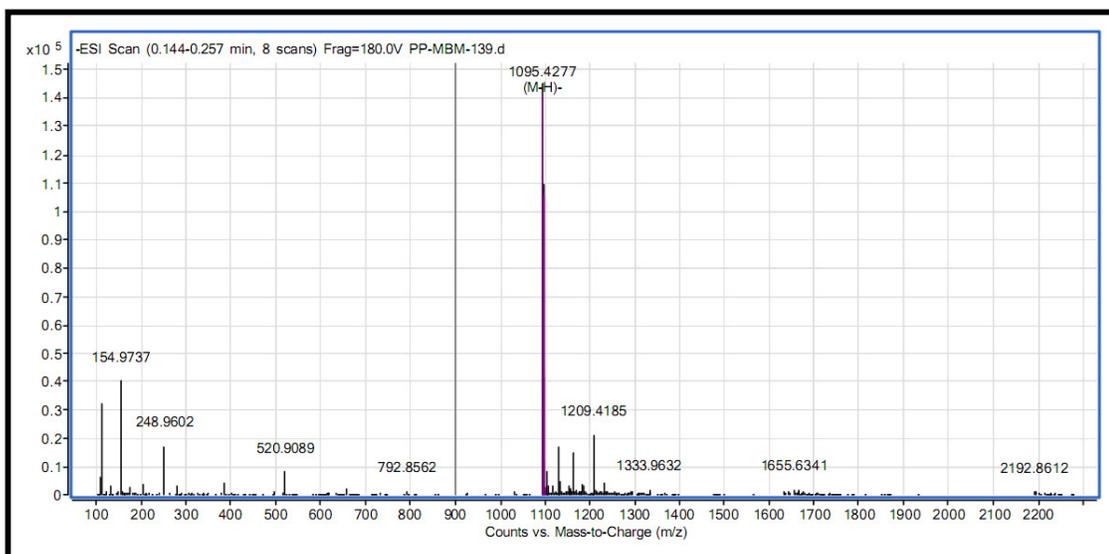
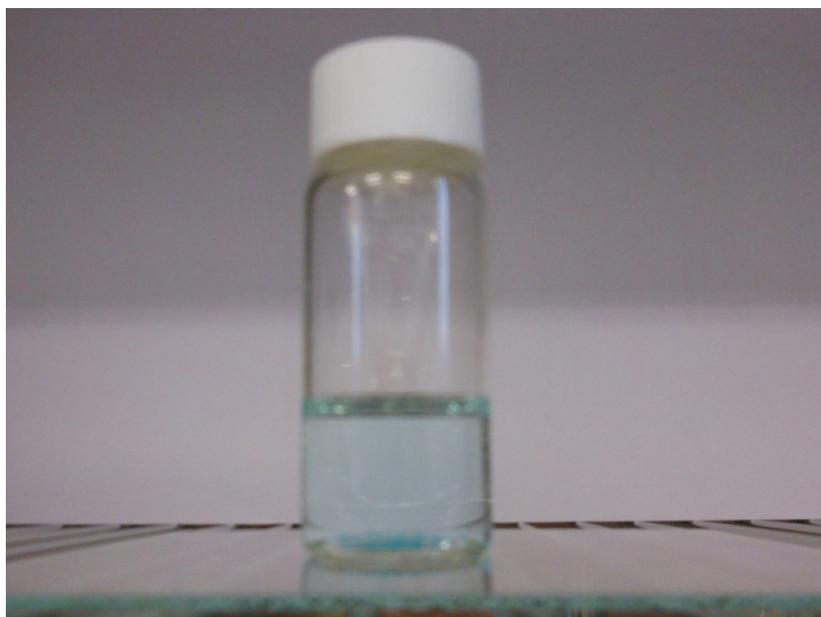


Figura 232 - Espectro de Massas do composto [2]-[*N,N,N,N'*-tetrabenzilsuccinamida]-rotaxa-[1,7,14,20-tetra-aza-2,6,15,19 tetra-oxo-3,5,9,12,16,18,22,25-tetrabenzocicloexacosano-4',17'-ácido dicarboxílico] (**24**).

ANEXO V - MOF

Tabela 40 - Dados de raios-X do *MOF 25*.

<i>Composto</i>	25
Fórmula molecular	$C_{69}H_{63}CuN_7O_{12}$
Massa molecular	1245,82
Temperatura (K)	283-303
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n
Parâmetros da cela	
a (Å)	10.801(2)
b (Å)	34.193(7)
c (Å)	18.067(4)
α (°)	90
β (°)	104.586(4)
γ (°)	90
V (Å ³)	6457.43
Z	0

Figura 233 - Cristais obtidos a partir da síntese do *MOF 25*