



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

**ESTRUTURA MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DE  
PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS**

---

**Tese de Doutorado**

**Clarissa Piccinin Frizzo**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**ESTRUTURA MOLECULAR E SUPRAMOLECULAR DE  
PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS  
por**

**Clarissa Piccinin Frizzo**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado 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  
**Doutor em Química.**

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2010**

*Ao Professor Marcos*

## **Agradecimentos**

Ao meus Pais pelo amor, educação e apoio incondicional.

Aos meus irmãos pelo exemplo de profissionalismo, seriedade e competência.

Ao Prof. Marcos A. P. Martins pela orientação incansável, pela confiança, pelas discussões infundáveis, pelos conselhos e pelo bom humor.

A Prof. Rosa Maria Claramunt pela orientação durante o Doutorado Sandwich na Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) em Madrid.

As demais professoras e funcionários do Departamento de Química Orgânica da UNED pela atenção dedicada durante o Doutorado Sandwich.

Ao professor Nilo Zanatta pela Co-orientação.

Ao professor Robert Burrow pela participação no Exame de Qualificação.

Ao Professor Davi F. Back pela disponibilidade e atenção dedicada durante a execução do trabalho.

Ao Professor Hélio G. Bonacorso e a Prof. Solange B. Fagan pela participação no Exame de Qualificação.

A todos os colegas do Laboratório.

Aos colegas dos outros laboratórios, especialmente a Mara, Lilian e a Dayse estiveram sempre dispostas a ajudar.

A coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química, representada pelo funcionários Ademir Sartori e Valéria Valquez.

A equipe técnica do RMN e do NAPO.

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

**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

**Estrutura Molecular e Supramolecular de  
Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas**

elaborada por  
**Clarissa Piccinin Frizzo**

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

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

---

Prof. Dr. Solange Binotto Fagan - UNIFRA

---

Prof. Dr. Dimitrios Samios – UFRGS

---

Prof. Dr. Davi Fernando Back – UFSM

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – UFSM

Santa Maria, 07 Maio de 2010.

## RESUMO

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

### **Estrutura Molecular e Supramolecular de Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas**

AUTOR: Clarissa Piccinin Frizzo

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 07 maio de 2010.

Este trabalho apresenta o estudo da estrutura molecular e supramolecular de uma série de 14 pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir de dados de comprimentos e ângulos de ligação, ângulos diedros, ângulos entre planos, distâncias interatômica de interações intermoleculares. Os dados apresentados foram obtidos por difratometria de raios-X e cálculos teóricos de orbitais moleculares. Os dados do ângulo diedro N1-N8-C3a-N4, ângulo entre os planos do pirazol e da pirimidina, e a média da raiz quadrada dos átomos do anel pirazol[1,5-*a*]pirimidina demonstraram que os anéis pirazol e pirimidina formadores do anel fundido estão no mesmo plano. Os comprimentos de ligação entre os átomos do núcleo heterocíclico demonstraram que os elétrons- $\pi$  estão deslocalizados caracterizando um sistema em ressonância e que a distribuição eletrônica se assemelha a do naftaleno, com os elétrons distribuídos pela periferia do sistema heterocíclico. Os comprimentos de ligação obtidos por cálculos teóricos (**Austin Method 1**, **Parametrized Method 3**, **Recife Method 1** e *ab initio*) apresentaram boa correlação com dados experimentais tanto para o núcleo pirazolo[1,5-*a*]pirimidina quanto para os substituintes. Ainda foram realizados estudos da organização supramolecular das pirazolo[1,5-*a*]pirimidina. As principais interações intermoleculares observadas nas pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas foram do tipo halogênio...base de Lewis (Cl...N, F...F, Cl...Cl, Cl...Br), halogênio... $\pi$  (F... $\pi$ , Cl... $\pi$  e Br... $\pi$ ) e interações do tipo  $\pi$ - $\pi$  (entre anéis

pirazol, pirimidina e arila). Os átomos envolvidos na interação foram persistentes com a variação do substituinte no C5 do anel. Entretanto as interações foram modificadas pela mudança de substituintes no C3 do anel, constituindo um exemplo notável do efeito do substituinte no empacotamento cristalino. A presença de funções halogenadas nas posições C7(CCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>), C3 (Br) e em posições remotas de substituintes em C5 (4-Br-Ph) mostraram a competição entre átomos de cloro e de bromo na organização supramolecular destes compostos. Estas observações estão de acordo com a recente teoria sobre a existência de uma superfície com potencial positivo na ligação C-halogênio (*σ-hole*) e constituem um dos poucos exemplos experimentais para esta teoria. Por fim, foi determinada a aromaticidade de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas usando o índice geométrico HOMA (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) a partir dos dados de comprimentos de ligações obtidos por difratometria de raios-X e obtidos por cálculos teóricos (AM1, PM3, RM1 e *ab initio*). Neste trabalho também foram propostos novos parâmetros para a adequação do cálculo de aromaticidade para heterociclos. Os resultados mostraram valores de HOMA maiores que 0,900, que são condizentes com as características de aromaticidade descritas para estes compostos.

**Palavras-chave:** pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, raios-X, estrutura molecular, agregação supramolecular, aromaticidade, cálculos de orbitais moleculares.



## ABSTRACT

Doctoral Thesis  
Graduate Program in Chemistry  
Federal University of Santa Maria

### Molecular and Supramolecular Structure of Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines

AUTHOR: Clarissa Piccinin Frizzo

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, May 7<sup>th</sup>, 2010.

This work describes the molecular and supramolecular structure of fourteen pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines from bond lengths, torsion angles, angles between planes and interatomic distances. The data discussed were originated from x-ray and theoretical calculations. Torsion angle N1-N8-C3a-N4, angles between planes of pyrazole and pyrimidine rings and the pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine RMS value showed that the fused rings are plane. The heterocyclic ring bond lengths demonstrated that the  $\pi$ -electrons are delocalized by resonance and the peripheral electronic distribution of this  $\pi$ -electrons is similar to the naphthalene. The bond length obtained from theoretical calculations (AM1, PM3, RM1 e *ab initio*) have a correlation with experimental for pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine ring bonds and for bonds of their substituents. The supramolecular assembly of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine reveals that interactions type halogen...Lewis base (Cl...N, F...F, Cl...Cl, Cl...Br), halogen... $\pi$  (F... $\pi$ , Cl... $\pi$  e Br... $\pi$ ) and  $\pi$ - $\pi$  interactions (pyrazole, pyrimidine and aryl) were the main interactions observed by self-assembly of the pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. The atoms in supramolecular synthons were invariable with modifications of substituent at C5. However, was sensitive to variations of substituents at C3. This composes a notable example of substituent effect in the *synthon* robustness. The halogenated functions at C7(CCl<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>), C3 (Br) and in remote positions at C5 (4-Br-Ph) present the competition between chlorine and bromine atoms in the formation of supramolecular synthons. These observations are in accordance

with recent  $\sigma$ -hole theory and are some of few experimental example of theory. Finally, the aromaticity of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines was determined by geometric index HOMA (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) from theoretical (AM1, PM3, RM1 e *ab initio*) and x-ray bond length. In this work, was also proposing new parameters to heterocyclic HOMA calculations. The results show HOMA values higher than 0.900 that is in accordance with aromaticity properties of these systems.

**Keywords:** pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, X-ray, molecular structure, self-assembly, aromaticity, HOMA, MO calculations.

*“Sejamos nós mesmos as mudanças que desejamos ver no mundo”  
(M. Gandhi)*

*“A paz só pode ser alcançada pelo entendimento”  
(Albert Einstein)*

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>xi</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>xviii</b>
<b>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	<b>1</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>7</b>
1. ESTRUTURA MOLECULAR DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIMIDINAS.....	9
1.1. Dados de Difractometria de Raios-X.....	10
2. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIMIDINAS....	14
2.1. Interações Intermoleculares em Compostos Orgânicos.....	16
2.1.1. Interações Iônicas.....	17
2.1.2. Interações do Tipo Dipolo-Dipolo.....	17
2.1.3. Interações do Tipo Dipolo Permanente - Dipolo Induzido.....	19
2.1.4. Interações de Dispersão.....	19
2.2. Interações Intermoleculares Específicas de Grupos Funcionais.....	20
2.2.1. Ligações de Hidrogênio.....	20
2.2.2. Interações de Ligações de Halogênio-Halogênio.....	26
2.2.3. Interações Halogênio- $\pi$ .....	30
2.2.4. Interações $\pi$ - $\pi$ .....	34
2.2.5. Interações CH- $\pi$ .....	36
2.3. Interações Intermoleculares em Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	38
2.4. <i>Synthons</i> Supramoleculares.....	42
3. AROMATICIDADE DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIMIDINAS.....	56
3.1. HOMA ( <i>harmonic oscillator model aromaticity</i> ).....	58
3.2. HOMA em Heterociclos.....	60
3.3. Reparametrização do HOMA.....	67
<b>APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>70</b>
1. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	74
1.1. Numeração e Nomenclatura dos compostos.....	74
1.2. Síntese dos Compostos.....	77
1.3. Dados Físicos e Químicos dos Compostos.....	77
1.4. Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{15}\text{N}$ em Solução e no Estado Sólido.....	78

2.	ESTRUTURA MOLECULAR DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIMIDINAS.....	84
2.1.	Geometria Molecular.....	87
2.2.	Estrutura Eletrônica.....	107
2.3.	Comparação entre Dados Geométricos Calculados e Experimentais.....	96
3.	ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIMIDINAS....	102
3.1.	Interações Intermoleculares de Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	103
3.1.1.	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>1</b> e <b>2</b> .....	103
3.1.2.	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina <b>3</b> .....	104
3.1.3.	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>4</b> e <b>5</b> .....	106
3.1.4.	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>6</b> e <b>7</b> .....	108
3.1.5.	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina <b>9</b> .....	111
3.1.6.	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>10-12</b> .....	112
3.1.7.	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>13</b> e <b>14</b> .....	115
3.2.	Interações Intermoleculares de Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas Envolvendo Sistemas- $\pi$ .....	116
3.3.	Identificação de <i>Synthons</i> em Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	128
4.	AROMATICIDADE DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIMIDINAS.....	136
4.1.	Reparametrização do HOMA.....	136
4.2.	HOMA das Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	147
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>153</b>
	<b>SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	<b>156</b>
	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>159</b>
1.	FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	160
1.1.	Ressonância Magnética Nuclear.....	160
1.1.1.	RMN no Estado Sólido.....	161
1.2.	Difratometria de Raios-X.....	164
1.2.1.	Princípios da Difratometria de Raios-X.....	165
1.2.2.	Refinamento da Estrutura.....	165
1.3.	Cálculos Teóricos.....	166
1.3.1.	Métodos <i>ab initio</i> .....	166
1.3.2.	Aproximação Born Oppenheimer.....	167
1.3.3.	Aproximação de Hartree-Fock.....	167
1.4.	Métodos Semi-Empíricos.....	170

2. PARTE EXPERIMENTAL.....	172
2.1. Equipamentos .....	172
2.2. Detalhes Computacionais.....	174
2.3. Reagentes e Solventes.....	174
2.4. Obtenção dos Monocristais.....	174
2.5. Técnicas de Síntese.....	174
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>175</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMP	<i>Adenosine MonoPhosphate</i> (Adenosina monofosfato)
3-Bpo	2,5-bis(3-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole
4-Bpo	2,5-bis(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazole
Bph	<i>N,N'</i> -bis(4-picolinoyl)hydrazine
CSD	<i>Cambridge Structure Database</i>
CCSD(T)/aug-cc-pVQZ*	Coupled-Cluster Theory with single and double substitutions/ (conjunto de bases)
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional da Densidade)
DP	Deslocamento Paralelo
DNA	<i>DeoxyriboNucleic Acid</i> (Ácido desoxirribonucléico)
COX	<i>Ciclooxigenase</i>
CP/MAS	Cross Polarization/Magic Angle Spinning (Polarização Cruzada/ Giro ao Redor do Ângulo Mágico)
GIAO	<i>Gauge-Including Atomic Orbitals</i>
HMG-CoA	<i>3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-CoA reductase</i> (3-Hidróxi-3-metilglutaril-CoA redutase)
KDR	<i>Kinase insert Domain-containing Receptor</i> (introdução ao domínio que contém o receptor)
Hartrees	Unidade atômica de energia.
$\sigma$ - Hole	Nome dado ao potencial eletrostático positivo formado ao longo de uma ligação $\sigma$ , observado na superfície de alguns átomos.
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence</i>
HOMA	<i>Harmonic Oscillator Model Aromaticity</i> (Modelo de oscilação harmônica para aromaticidade)
HOMA <sub>Ts</sub>	Símbolo para os valores de HOMA calculados a partir de uma reparametrização do Modelo proposta neste Tese.
HOMA <sub>Ky</sub>	Símbolo para os valores de HOMA calculados a partir da parametrização do Modelo proposta por Krygowisky (criador do modelo atual).

HOMA <sub>Lit</sub>	Valores de HOMA encontrados na literatura (parametrização proposta por Krygowsky)
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (orbital molecular de mais alta energia ocupado)
IUPAC	International Union Pure and Applied Chemistry (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
LP	<i>Lone Pair</i> (par de elétrons não ligante)
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (orbital molecular de mais baixa energia não ocupado)
MP	Møller–Plesset
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
RHF	<i>Restricted Hartree-Fock</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMS	Root Mean Square (média das raízes quadradas)
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (ácido ribonucléico)
R <sub>opt</sub>	Comprimento da ligação ótima
S	Sanduíche

*Synthon Supramolecular* fragmentos moleculares, contendo uma aproximação razoável da organização de todo o cristal.

*Host-guest* Termo inglês usado para descrever complexos que são compostos por duas ou mais moléculas ou íons que são mantidos juntos em uma relação estrutural única por forças não-covalentes. A Química do Host-guest passa a ideia de reconhecimento molecular e interações não covalentes. (Em português poderia se traduzido como a Química do Anfitrião-Convidado)



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas dos Grupos 1 – 6.....	11
<b>Tabela 2.</b>	Comprimentos de ligação (Å) das Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas dos Grupos 1 – 6.....	12
<b>Tabela 3.</b>	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas dos Grupos 7 – 11.....	12
<b>Tabela 4.</b>	Comprimentos de ligação (Å) das Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas dos Grupos 7 – 11.....	13
<b>Tabela 5.</b>	Classificação das ligações de hidrogênio.....	25
<b>Tabela 6.</b>	Distância intermonômeros dos dímeros do benzeno.....	36
<b>Tabela 7.</b>	Dados geométricos das interações intermoleculares de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas descritas na literatura.....	38
<b>Tabela 8.</b>	Dados geométricos das interações $\pi$ - $\pi$ de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas descritas na literatura.....	41
<b>Tabela 9.</b>	Distâncias e energia das interações intermoleculares dos <i>synthons</i> descritos na literatura.....	55
<b>Tabela 10.</b>	Parâmetros utilizadas no cálculo do HOMA.....	61
<b>Tabela 11.</b>	HOMA (número de compostos) de tautômeros de triazóis.....	63
<b>Tabela 12.</b>	1,3,4-Tiadiazóis estudados por Mrozek e <i>col.</i> .....	64
<b>Tabela 13.</b>	Parâmetros de HOMA para moléculas contendo a ligação B-N.....	67
<b>Tabela 14.</b>	Comprimentos de ligação (Å) utilizados como referência para cálculo de índices de aromaticidade.....	69
<b>Tabela 15.</b>	Nomenclatura, conforme IUPAC, dos compostos <b>1-15</b> .....	75
<b>Tabela 16.</b>	Constantes físicas e dados de espectrometria de massas dos compostos <b>1-15</b> .....	78
<b>Tabela 17.</b>	Dados <sup>a</sup> de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>1-15</b> .....	80
<b>Tabela 18.</b>	Dados <sup>a</sup> de RMN <sup>13</sup> C and <sup>15</sup> N dos compostos <b>1-15</b> .....	81
<b>Tabela 19.</b>	Dados de RMN <sup>13</sup> C e <sup>15</sup> N CP/MAS dos compostos <b>1, 2, 6-8, 15</b> .....	83
<b>Tabela 20.</b>	Grupos espaciais e sistemas cristalinos dos compostos <b>1-14</b> .....	84
<b>Tabela 21.</b>	RMS dos átomos (Å) e ângulo interplanar ( <sup>o</sup> ) dos compostos <b>1-14</b> .....	85
<b>Tabela 22.</b>	Ângulo diedro N1-N8-C3a-N4 ( <sup>o</sup> ) dos compostos <b>1-14</b> .....	86
<b>Tabela 23.</b>	Ângulo diedro entre substituinte arila e anel pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina dos compostos <b>6,7,8</b> e <b>10-14</b> .....	87

<b>Tabela 24.</b>	Comprimentos de ligações (Å) selecionados para os compostos 1-14.....	89
<b>Tabela 25.</b>	Dados geométricos das interações intramoleculares dos compostos 1-5 e 14.....	92
<b>Tabela 26.</b>	ORTEP [115] dos compostos 1-14.....	93
<b>Tabela 27.</b>	Dados de regressão linear para os compostos 1-14.....	96
<b>Tabela 28.</b>	Valores de RMS para sobreposição de estruturas obtidas por AM1 e por raios-X para os compostos 1-14.....	101
<b>Tabela 29.</b>	Parâmetros geométricos da interação N4...Cl1 para os compostos 1 e 2.....	103
<b>Tabela 30.</b>	Parâmetros geométricos das interações intermoleculares do composto 3.....	106
<b>Tabela 31.</b>	Parâmetros geométricos das interações intermoleculares Cl1...Br31 (4) e Cl2...Br31 (5).....	107
<b>Tabela 32.</b>	Parâmetros geométricos da interação F1...F3 para os compostos 6 e 7.....	110
<b>Tabela 33.</b>	Parâmetros geométricos da interação C-H...N para os compostos 10-12.....	113
<b>Tabela 34.</b>	Parâmetros geométricos da interação $\pi$ - $\pi$ para os compostos 1, 2 e 5.....	117
<b>Tabela 35.</b>	Parâmetros geométricos da interação $\pi$ - $\pi$ para os compostos 6, 7 e 9.....	120
<b>Tabela 36.</b>	Parâmetros geométricos da interação $\pi$ - $\pi$ para os compostos 10-14.....	122
<b>Tabela 37.</b>	Parâmetros geométricos da interação LP (lone pair)- $\pi$ e CH- $\pi$ para os compostos 3,4,6,9.....	127
<b>Tabela 38.</b>	Parâmetros propostos nesta tese para o cálculo de HOMA (HOMA <sub>TS</sub> )...	137
<b>Tabela 39.</b>	Diferenças entre comprimentos de ligações duplas e simples usadas no cálculo de HOMA.....	139
<b>Tabela 40.</b>	Constante empírica ( $\alpha$ ) usada no cálculo do HOMA.....	140
<b>Tabela 41.</b>	R <sub>opt</sub> usados no cálculo do HOMA e comprimentos de ligação de compostos aromáticos.....	141
<b>Tabela 42.</b>	HOMA médio de compostos heterocíclicos de 5 e 6 membros.....	144

<b>Tabela 43.</b>	HOMA <sub>TS</sub> , HOMA <sub>Ky</sub> , HOMA <sub>Lit</sub> para heterociclos de seis membros.....	145
<b>Tabela 44.</b>	HOMA <sub>TS</sub> , HOMA <sub>Ky</sub> e HOMA <sub>Lit</sub> para heterociclos de cinco membros.....	146
<b>Tabela 45.</b>	Valores de HOMA das pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>1-14</b> .....	148
<b>Tabela 46.</b>	Valores de HOMA <sub>TS</sub> das pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>1-14</b> a partir de dados de comprimentos de ligação experimentais (Raios-X) e teóricos.....	150
<b>Tabela 47.</b>	Valores de HOMA <sub>TS</sub> dos anéis pirazol e pirimidinas das pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>1-14</b> .....	152

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas com atividade farmacológica.....	3
<b>Figura 2.</b>	Estudo da estrutura molecular de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	5
<b>Figura 3.</b>	Estudo supramolecular de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	5
<b>Figura 4.</b>	Descrição das interações intermoleculares de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	6
<b>Figura 5.</b>	Caracterização dos synthons supramoleculares de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas.....	6
<b>Figura 6.</b>	Estrutura Geral das Pirazolopirimidinas estudadas nesta Tese.....	10
<b>Figura 7.</b>	Interação dipolo-dipolo.....	18
<b>Figura 8.</b>	Interação de uma molécula polar com uma molécula apolar.....	19
<b>Figura 9.</b>	Representação esquemática do gráfico da energia potencial de uma ligação de hidrogênio.....	22
<b>Figura 10.</b>	Direcionalidade da interação em grupos de diferentes polaridades.....	25
<b>Figura 11.</b>	Natureza das ligações de hidrogênio.....	26
<b>Figura 12.</b>	Geometria das interações <i>halogen bond</i> .....	27
<b>Figura 13.</b>	Potencial eletrostático na superfície molecular (em Hartrees) para CF <sub>4</sub> , CF <sub>3</sub> Cl, CF <sub>3</sub> Br e CF <sub>3</sub> I, mostrando o <i>σ-hole</i> da ligação C-X para F, Cl, Br e I.....	29
<b>Figura 14.</b>	Representação da interação LP - $\pi$ .....	30
<b>Figura 15.</b>	Interação F(LP)- $\pi$ no estado sólido da estrutura de N-(4-amina-5,8- difluor-2-fenil-pirido[3,4- <i>d</i> ]pirimidin-6-il).....	32
<b>Figura 16.</b>	Interação Cl(lp)- $\pi$ no estado sólido da estrutura de 4,4'-dicloro- 2,2'-imino ácido dibenzóico.....	33
<b>Figura 17.</b>	Interação Br(lp)- $\pi$ no estado sólido da estrutura de 2-fluor - 2- metil-2-fenil etilideno) 4-bromobenzoil.....	34
<b>Figura 18.</b>	Configurações dos dímeros do benzeno.....	35
<b>Figura 19.</b>	Orientação do grupo CH e sistema $\pi$ .....	37
<b>Figura 20.</b>	Interação eletrostática entre CH e sistema $\pi$ .....	37

<b>Figura 21.</b>	(a) Cadeias formadas por interações $\pi$ - $\pi$ entre dímeros (Grupo 2). (b) Formação de dímeros por ligações de hidrogênio NH...N (Grupo 5).....	42
<b>Figura 22.</b>	<i>Synthons</i> supramoleculares formado entre ácidos carboxílicos e piridinas.....	45
<b>Figura 23.</b>	Variações da ligação de hidrogênio entre ácidos carboxílicos e piridina (Figura adaptada da referência [71]).....	46
<b>Figura 24.</b>	Fatores competitivos e de afinidade de sistemas ácido-piridina e amino-fenol (Figura adaptada da referência [71]).....	46
<b>Figura 25.</b>	<i>Synthons</i> supramoleculares formados as funções CO <sub>2</sub> H, OH, amina aromática estão presentes na mesma estrutura cristalina (Figura adaptada da referência [72]).....	47
<b>Figura 26.</b>	Estrutura dos ácidos e amins co-cristalizados (Figura adaptada da referência [73]).....	48
<b>Figura 27.</b>	<i>Synthons</i> supramoleculares identificados na co-cristalização das estruturas da <b>Figura 26</b> (Figura adaptada da referência [73]).....	48
<b>Figura 28.</b>	Estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [74]).....	49
<b>Figura 29.</b>	<i>Synthons</i> supramoleculares identificados na co-cristalização das estruturas mostradas na <b>Figura 28</b> (Figura adaptada da referência [74]).....	49
<b>Figura 30.</b>	Estrutura dos compostos cristalizados (Figura adaptada da referência [75]).....	50
<b>Figura 31.</b>	<i>Synthon</i> supramoleculares identificados e estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [76]).....	51
<b>Figura 32.</b>	Similaridade entre o <i>synthon</i> Br...NO <sub>2</sub> (I) e o <i>synthon</i> Br...C(O) (II) (Figura adaptada da referência [77]).....	52
<b>Figura 33.</b>	Três tipos de interações para Br...NO <sub>2</sub> (Figura adaptada da referência [77]).....	52
<b>Figura 34.</b>	Iodeto de N-metil-3,5-dibromopiridínio (visão inferior através do eixo-b).....	53
<b>Figura 35.</b>	Estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [79]).....	54

<b>Figura 36.</b>	<i>Synthon</i> supramoleculares identificados e estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [79]).....	54
<b>Figura 37.</b>	HOMA de heterociclos de cinco membros com diferentes heteroátomos estudados por Mrozek e <i>col.</i> [101].....	62
<b>Figura 38.</b>	HOMA de heterociclos de cinco membros com número crescente de átomos de nitrogênio [101].....	63
<b>Figura 39.</b>	Variação do HOMA com natureza do substituinte.....	65
<b>Figura 40.</b>	Variação do HOMA de acordo com a eletronegatividade dos heteroátomos [103].....	65
<b>Figura 41.</b>	Heterociclos fundidos [103].....	66
<b>Figura 42.</b>	Benzimidazóis estudados com heteroátomos de diferentes eletronegatividade [99].....	66
<b>Figura 43.</b>	Estrutura das pirazolopirimidinas estudadas nesta Tese.....	71
<b>Figura 44.</b>	Plano esquemático dos resultados apresentados nesta Tese.....	73
<b>Figura 45.</b>	Numeração dos átomos das pirazolo[1,5-a] pirimidinas de acordo com nomenclatura segundo a IUPAC.....	75
<b>Figura 46.</b>	Estruturas de ressonância do naftaleno.....	88
<b>Figura 47.</b>	Correlação dados de comprimentos de ligação (Å), entre os átomos dos anéis, dos compostos <b>1-14</b> obtidos por <i>ab initio</i> e por raios-X.....	97
<b>Figura 48.</b>	Comprimentos de ligação (Å) experimental (Raios-X) e calculado ( <b>a</b> : AM1, <b>b</b> : <i>ab initio</i> ) para o pirazol e pirimidina do composto <b>14</b> .....	98
<b>Figura 49.</b>	Comprimentos de ligação (Å) experimental (Raios-X) e calculado (AM1) para os compostos <b>2</b> e <b>14</b> .....	100
<b>Figura 50.</b>	Empacotamento dos compostos <b>1</b> e <b>2</b> .....	104
<b>Figura 51.</b>	Empacotamento cristalino do composto <b>3</b> .....	106
<b>Figura 52.</b>	Empacotamento dos compostos <b>4</b> e <b>5</b> .....	108
<b>Figura 53.</b>	Empacotamento dos compostos <b>6</b> e <b>7</b> .....	111
<b>Figura 54.</b>	Empacotamento dos compostos <b>10-12</b> .....	114
<b>Figura 55.</b>	Empacotamento do composto <b>13</b> .....	116
<b>Figura 56.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>1</b> evidenciando a configuração S.....	118
<b>Figura 57.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>2</b> evidenciando a configuração S.....	118
<b>Figura 58.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>5</b> evidenciando a configuração DP.....	119

<b>Figura 59.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>6</b> evidenciando a configuração DP.....	120
<b>Figura 60.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>7</b> evidenciando a configuração DP.....	121
<b>Figura 61.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>9</b> evidenciando a configuração DP.....	121
<b>Figura 62.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>10-12</b> evidenciando a configuração S..	123
<b>Figura 63.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>13</b> evidenciando a configuração S.....	124
<b>Figura 64.</b>	Interações $\pi$ - $\pi$ do composto <b>14</b> evidenciando a configuração DP.....	125
<b>Figura 65.</b>	Interação Cl( $\sigma$ -hole)- $\pi$ do composto <b>3</b> .....	127
<b>Figura 66.</b>	Interação Br- $\pi$ (pirazol) do composto <b>4</b> .....	127
<b>Figura 67.</b>	(a) Cadeia zig-zag C(6) formada pela interação C-N...Cl-C para o composto <b>1</b> . (b) Cadeias zig-zag C(6) unidas por interações $\pi$ - $\pi$ . (c) Representação esquemática do <b>synthon I</b> .....	129
<b>Figura 68.</b>	Cadeia linear formada pela interação C-Cl...Cl-C para composto <b>3</b> e formação do <b>synthon II</b> .....	130
<b>Figura 69.</b>	(a) Cadeia linear C(7) formada pela interação C-Br...Cl-C para composto <b>5</b> . (b) Representação esquemática do <b>synthon III</b> .....	131
<b>Figura 70.</b>	(a) Cadeia linear C(3) formada pela interação C-F...F-C para composto <b>6</b> . (b) Cadeia linear C(3) formada pela interação C-F...F-C para composto <b>7</b> . (c) Representação esquemática do <b>synthon IV</b> .....	132
<b>Figura 71.</b>	<b>Synthon V</b> identificado nos compostos <b>10-12</b> .....	133
<b>Figura 72.</b>	Arranjo cristalino do composto <b>13</b> .....	134
<b>Figura 73.</b>	(a) Cadeia linear formada pela interação C-S...N-C para composto <b>14</b> . (b) Representação esquemática do <b>synthon VI</b> .....	135
<b>Figura 74.</b>	Gráfico da correlação entre HOMA <sub>Ky</sub> e HOMA <sub>Ts</sub> para heterociclos de cinco e seis membros. (Dados de comprimentos de ligação obtidos no CSD, valores de HOMA na <b>Tabela 42</b> ).....	142
<b>Figura 75.</b>	Comparação entre HOMA <sub>Ts</sub> e HOMA <sub>Ky</sub> para pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas estudadas nesta tese.....	148
<b>Figura 76.</b>	HOMA determinados a partir de dados experimentais e teóricos pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas <b>1-14</b> .....	151
<b>Figura 77.</b>	Representação do giro ao redor do ângulo mágico ( $\theta$ ).....	163

---

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**



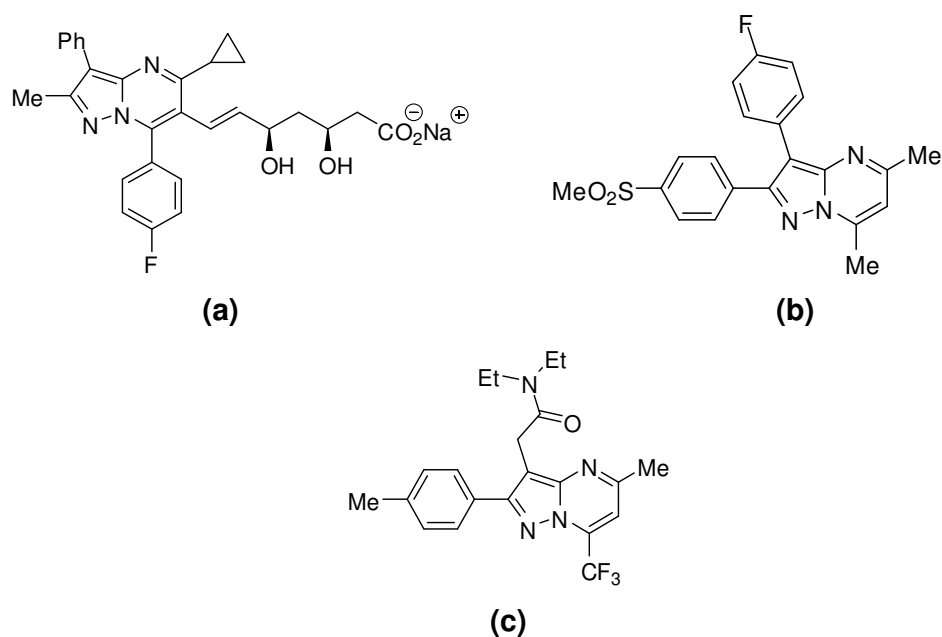
## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Interações intermoleculares têm sido importante tema de pesquisa tanto do ponto de vista teórico quanto experimental [1-4]. Isto devido ao papel fundamental das interações intermoleculares na determinação da estrutura tridimensional de um grande número de moléculas importantes como proteínas, DNA e complexo enzima:substrato [4]. Ligações de hidrogênio, o tipo mais comum e mais importante de interação intermolecular, tem sido extensivamente estudado durante os últimos anos [2]. Recentemente, interações intermoleculares mais específicas, como interações ligação de halogênio, interações halogênio com sistemas  $\pi$  e interações aromáticas  $\pi$ - $\pi$  estão sob investigação intensa [3,4]. Estas interações têm sido estudadas sempre em comparação as ligações de hidrogênio, e a sua importância em processos de reconhecimento molecular, na engenharia de cristais, separação de enantiômeros e arquitetura supramolecular tem ganhado destaque [1-4]. As interações intermoleculares fracas, principalmente interações ligação de halogênio exercem papel central no controle do reconhecimento molecular e em processo de auto-agregação supramolecular. Alguns pesquisadores têm explorado a competição entre a “ligação de hidrogênio e ligação de halogênio” na auto-agregação supramolecular, e o mais importante, desenvolvido estratégias com base nos *synthons* que contém ambas as interações [5]. O estudo das interações intermoleculares é a base destas estratégias, que também incluem o conhecimento das propriedades geométricas moleculares que podem estar influenciando o comportamento de uma interação. Ao mesmo tempo em que o conhecimento da estrutura molecular e da auto-agregação fornecem ferramentas para a elucidação dos processos de reconhecimento, também fornecem informações de distribuição eletrônica. Isto permitirá a determinação da aromaticidade, por exemplo, de um composto heterocíclico aromático.

Compostos heterocíclicos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica. A sua imensa importância não se resume ao interesse farmacológico, mas também a sua função no desenvolvimento da sociedade, uma vez que possui aplicação em inúmeras áreas. Muitos destes heterociclos possuem funções halogenadas. O Celecoxib [6] e o Fipronil [7], por exemplo,

possuem em sua estrutura um grupo trifluormetila, e são empregados no tratamento da dor crônica, e como inseticida (carrapaticida), respectivamente.

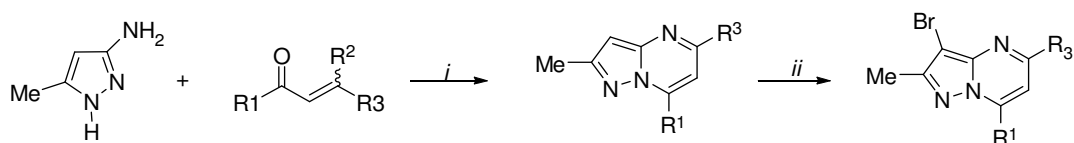
Entre as classes de heterociclos, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas ocupam posição de destaque por estarem presentes em agentes farmacêuticos com ampla faixa de atividades. Compostos desta classe têm apresentado atividades antitripanossômica [8], antiesquistossômica [9], atividade como inibidor da HMG-CoA redutase [10] (**Figura 1(a)**), inibidor seletivo da COX-2 [11] (**Figura 1(b)**), da AMP fosfodiesterase [12], KDR quinase [13], ligante seletivo dos receptores periféricos de benzodiazepinos [14] (**Figura 1(c)**) e ainda como agente ansiolítico [15]. Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas também são análogas de bases nitrogenadas púricas e como tais tem propriedades como antimetabólitos em reações bioquímicas.



**Figura 1.** Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas com atividade farmacológica.

Os pesquisadores do NUQUIMHE da UFSM (Núcleo de Química de Heterociclos) vêm desenvolvendo estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos trihalometilados, utilizando como blocos precursores as cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas trihalometiladas, nominadas 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas. Estes precursores são obtidos através da acilação de enol

éteres ou acetais com reagentes acilantes trihalogenados ou dialogenados, como anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro- e dicloroacetila [16]. Este importante bloco precursor 1,3-dieletrofílico reage com dinucleófilos levando a obtenção de compostos heterocíclicos trihalometil-substituídos. Particularmente, a reação de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas ou de 1-aril-4-amino-3alquen-2-onas com 3(5)-aminopirazol fornece pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**Esquema 1**) que após sofrerem a reação de bromação pelo uso de NBS (*N*-bromo succinimida) originam os derivados bromados 3-bromo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**Esquema 1**) compostos objetos de estudo nesta Tese.



*i*: Ac. Acético, refluxo, 16 h, 75-80%.

*ii*: NBS, THF, refluxo, 20h, 78-89%.

$R^1 = CCl_3, CF_3, \text{ arilas, heteroarilas}$

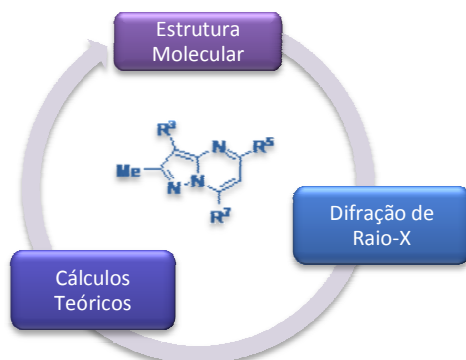
$R^2 = OMe, NMe_2$

$R^3 = H, Me, Pr$

## Esquema 1

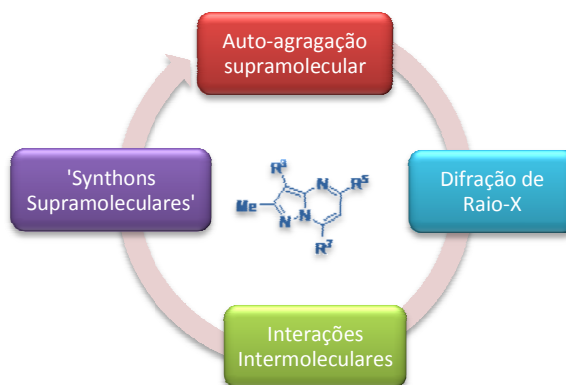
Assim, considerando: (*i*) uso de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas trihalometiladas como agentes terapêuticos; (*ii*) a importância da elucidação dos processos de reconhecimento molecular pelos quais atuam estes compostos; (*iii*) as características estruturais e eletrônica especiais de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas para servirem de modelo em estudos moleculares e supramoleculares; e (*iv*) o acesso a uma grande variedade de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas devido às metodologias desenvolvidas pelos pesquisadores do NUQUINHE; os objetivos desta Tese podem ser resumidos em:

- 1.1. Descrever e interpretar a estrutura molecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, através de dados de difração de raios-X e cálculos teóricos (**Figura 2**).



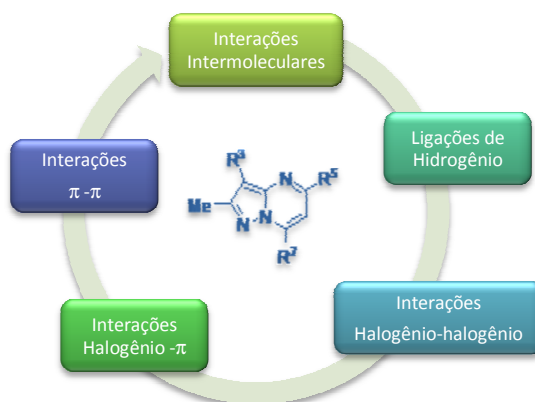
**Figura 2.** Estudo da estrutura molecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

- 1.2. Descrever e interpretar auto-agregação supramolecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas através do estudo das interações intermoleculares utilizando dados de difração de raios-X (**Figura 3**).



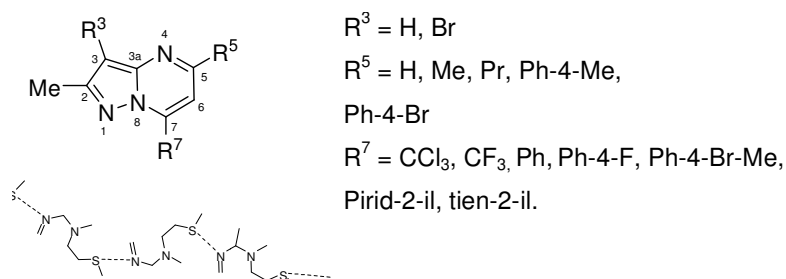
**Figura 3.** Estudo supramolecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

- 1.3. Mostrar a importância de interações intermoleculares fracas envolvendo átomos de halogênios no direcionamento do arranjo cristalino de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**Figura 4**).



**Figura 4.** Descrição das interações intermoleculares de pirazolo [1,5-*a*]pirimidinas.

- 1.4. Identificar e caracterizar *synthons* supramoleculares em pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**Figura 5**).



**Figura 5.** Caracterização dos *synthons* supramoleculares de pirazolo [1,5-*a*]pirimidinas.

- 1.5. Determinar o índice de aromaticidade de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas utilizando o modelo HOMA.
- 1.6. Introduzir uma nova reparametrização para a determinação da aromaticidade de heterociclos utilizando o modelo HOMA.

---

## REVISÃO DA LITERATURA

## REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas mais especificamente com os estudos realizados neste trabalho. Assim, a revisão está dividida em três sub-capítulos que abordarão (1) estrutura molecular; (2) estrutura supramolecular e (3) determinação da aromaticidade de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

Primeiramente, será abordada a estrutura molecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir de dados experimentais de difração de raios-X.

Posteriormente, serão abordados os conceitos que definem a estrutura supramolecular de compostos orgânicos (tipo de interações). A seguir, serão mostradas as interações específicas de grupos funcionais como ligações de hidrogênios, heteroátomo-heteroátomo, interações  $\pi$ - $\pi$ . A seguir serão relatadas as interações intermoleculares e a agregação supramolecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, pela introdução do conceito de *synthons* supramoleculares, sua aplicação, e os principais exemplos descritos na literatura.

Finalmente, será abordada a determinação da aromaticidade de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas através do índice geométrico de aromaticidade HOMA. Esta revisão incluirá uma discussão sobre a criação e a definição de parâmetros do modelo, bem como sua aplicação para determinação de aromaticidade em heterociclos.

As metodologias e rotas de síntese, os métodos de identificação (espectrometria de RMN e espectrometria de massas) e os dados físicos dos compostos não serão abordados na revisão da literatura. Isto porque estas metodologias não serão utilizadas para a obtenção de informações sobre a estrutura molecular, supramolecular ou da aromaticidade das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

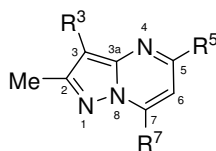
## 1. ESTRUTURA MOLECULAR DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS

A estrutura molecular de um composto é caracterizada tanto por sua geometria molecular quanto por sua estrutura eletrônica. A geometria molecular refere-se ao arranjo espacial dos átomos em uma molécula e as ligações químicas que mantêm os átomos juntos. A estrutura eletrônica descreve a densidade eletrônica dos orbitais que compõe as moléculas. Dependendo do estado físico em que o composto químico se encontra, diferentes métodos experimentais podem ser empregados visando a elucidação da estrutura molecular. Os métodos mais comumente empregados são: difratometria de raios-X, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e de heteronúcleos, espectrometria de massa e espectroscopia de infravermelho. A difratometria de raios-X oferece uma possibilidade de determinar os parâmetros moleculares geométricos para compostos na forma cristalina. Para determinação estrutural de amostras em solução, ressonância magnética nuclear e espectroscopia na região do infravermelho, são as mais importantes. Estudos teóricos empíricos e quânticos sobre estrutura molecular têm aumentado consideravelmente e a concordância destes com o dado experimental tem sido verificada. Isto também tem estimulado o aprimoramento dos métodos teóricos e conseqüente desenvolvimento e uso de técnicas computacionais. Usualmente, é considerado o sistema isolado no estado gasoso, e os resultados teóricos são comparados com os dados experimentais obtidos no estado condensado. A concordância entre os dados teóricos e experimentais depende da magnitude dos efeitos estruturais presentes devido ao ambiente de empacotamento no estado sólido. Caso estes efeitos não sejam significativos a estrutura molecular na fase gasosa e sólida pode ser suficientemente próxima, e comparação com dados cristalográficos se torna uma boa indicação da qualidade dos resultados teóricos. Neste sub-capítulo serão apresentados dados da literatura de comprimentos de ligação obtidos por difração de raios-X de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. Dados de deslocamento químicos obtidos por RMN não serão abordados, pois não fornecem informações relevantes sobre a estrutura molecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.



## 1.1. Difractometria de Raios-X

O estudo da estrutura molecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas utilizando dados de difração de raios-X está limitado à pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas substituídas nas posições 2,3,5,6 e 7, sendo que entre estes substituintes não se verificam grupos trialometilas. A abordagem científica destes trabalhos inclui uma descrição dos dados de comprimentos e alguns ângulos de ligação e identificação de interações intermoleculares, sem uma racionalização, interpretação e correlação dos dados para estudo estrutural completo e aprofundado. Assim, Quiroga e col. publicaram de 2000 a 2007 [19-33] uma série de artigos relatando dados sobre a estrutura cristalina de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas substituídas nas posições C2,C3,C5,C6 e C7 (**Figura 6**). Os compostos estudados foram agrupados em 11 grupos (Grupo 1 –11) e suas estruturas, comprimentos de ligação e referências estão descritas nas **Tabelas 1-4**.



**Figura 6.** Estrutura Geral das Pirazolopirimidinas estudadas nesta Tese.

Considerando às limitações nos dados cristalográficos apresentados nestes trabalhos, foi possível somente coletar apenas dados de comprimentos de ligação. Os compostos foram agrupados de acordo com os substituintes e foi possível expressar os comprimentos de ligação das ligações envolvidas no núcleo básico pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, como média aritmética. Na **Tabela 2** estão mostradas as médias de comprimento de ligação das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas dos Grupos 1-6. Observa-se que mesmo com a variação do substituinte (entre os grupos) os valores médios de comprimento de ligação do núcleo pirazolopirimidina se assemelham muito entre os compostos estudados.

Outros autores [34-38] também publicaram artigos contendo dados cristalográficos de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. No entanto, os dados estão limitados a pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas substituídas nas posições 3,5,6 e 7, e sem substituintes trialometilas. A abordagem científica também está limitada a

descrição dos dados de comprimentos de ligação e identificação de interações intermoleculares. Na **Tabela 3** estão ilustradas as pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (Grupos 7 – 11) estudadas por outros autores.

**Tabela 1.** Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas dos Grupos 1 – 6.

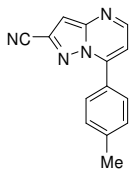
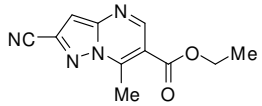
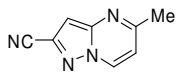
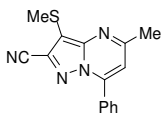
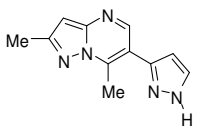
Grupo	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas
Grupo 1 <sup>[19-22]</sup>	
Grupo 2 <sup>[23,24]</sup>	
Grupo 3 <sup>[25-27]</sup>	
Grupo 4 <sup>[28,29]</sup>	
Grupo 5 <sup>[30-32]</sup>	
Grupo 6 <sup>[33]</sup>	

**Tabela 2.** Comprimentos de ligação (Å) das Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas dos Grupos 1 – 6.

Ligação	Grupo 1	Grupo 2 <sup>c</sup>	Grupo 3 <sup>d</sup>	Grupo 4 <sup>e</sup>	Grupo 5 <sup>f</sup>	Grupos 6
N1-C2	1,344 <sup>a</sup>	1,342	1,349	1,350	1,345	1,355(6)
C2-C3	1,401(19) <sup>b</sup>	1,401	1,395	1,405	1,401	1,394(6)
C3-C3a	1,377(2) <sup>b</sup>	1,376	1,379	1,382	1,388	1,374(6)
C3a-N4	1,358 <sup>a</sup>	1,359	1,354	1,359	1,354	1,344(6)
N4-C5	1,310(2) <sup>a</sup>	1,318	1,322	1,330	1,332	1,320(5)
C5-C6	1,434(19) <sup>b</sup>	1,440	1,424	1,414	1,395	1,432(6)
C6-C7	1,376(2) <sup>b</sup>	1,377	1,380	1,360	1,390	1,378(6)
C7-N8	1,358(5) <sup>a</sup>	1,358	1,380	1,353	1,371	1,358(5)
N1-N8	1,357 <sup>a</sup>	1,362	1,361	1,356	1,368	1,365(5)
C3a-N8	1,395 <sup>a</sup>	1,394	1,393	1,398	1,387	1,401(5)

<sup>a</sup>Média dos quatro compostos (R = Ph-4-NO<sub>2</sub>, Ph, Me). <sup>b</sup>Comprimento de ligação do composto com R = Ph-4-Me. <sup>c</sup>Média dos cinco compostos (R = Me R<sup>5</sup> = H, Ph, Ph-4-Cl, Ph-4-OMe, R = Ph R<sup>5</sup> = Ph-4-Cl). <sup>d</sup>Média dos cinco compostos (R = Me, *tert*-Bu, Ph, Ph-4-Cl, Ph-4-Me). <sup>e</sup>Média de quatro compostos (R = Me, Cl, Br, OMe). <sup>f</sup>Média de dois compostos (R = Me, *tert*-Bu).

**Tabela 3.** Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas dos Grupos 7 – 11.

Composto	Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas
Grupo 7 <sup>[34]</sup>	
Grupo 8 <sup>[35]</sup>	
Grupo 9 <sup>[36]</sup>	
Grupo 10 <sup>[37]</sup>	
Grupo 11 <sup>[38]</sup>	

As pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas dos Grupos 7 – 11 também apresentam semelhanças estruturais entre si, como o substituinte nitrila na posição-3 do anel. Os comprimentos de ligação entre os átomos do núcleo pirazolo[1,5-*a*]pirimidina destes compostos estão descritas na **Tabela 4**. Assim como para os compostos descritos por Quiroga e col. observa-se que os comprimentos de ligação se assemelham entre os diferentes compostos, com exceção do composto do Grupo 11, que apresentou maiores diferenças nos comprimentos de ligação em relação aos outros compostos. Em relação aos compostos estudados por Quiroga e col.[19-33], algumas ligações apresentaram comprimentos similares e outras apresentaram grande variação.

**Tabela 4.** Comprimentos de ligação (Å) das Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas dos Grupos 7 – 11.

Ligação	Grupo 7	Grupo 8	Grupo 9	Grupo 10	Grupo 11
N1-C2	1,323 (3)	1,322 (2)	1,322(2)	-	1,346(3)
C2-C3	1,400 (3)	1,399 (2)	1,400(2)	-	1,378(3)
C3-C3a	1,385 (3)	1,386 (2)	1,390(2)	-	1,382(3)
C3a-N4	1,341 (3)	1,344 (2)	1,347(2)	-	1,356(2)
N4-C5	1,314 (3)	1,313 (19)	1,321(2)	-	1,298(3)
C5-C6	1,396 (3)	1,421 (2)	1,417(2)	-	1,432(3)
C6-C7	-	1,375 (2)	1,491(2)	-	1,380(3)
C7-N8	1,372 (3)	1,363 (18)	1,355(2)	1,367 (3)	1,366(2)
N1-N8	1,371 (2)	1,368 (17)	1,370(19)	1,376 (3)	1,356(2)
C3a-N8	1,385 (3)	1,382 (18)	1,378(19)	1,381 (3)	1,394(3)

Para concluir esta revisão da literatura, é valioso lembrar que há um artigo que descreve os dados cristalográficos de apenas um composto trifluormetilado: 5-fenil-7-trifluormetil-2-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina [39]. A estrutura deste composto será discutida na seção de resultados e discussão como parte desta tese.

## 2. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS

Um dos principais objetivos da Química Supramolecular é a criação de receptores sintéticos que possuem alta afinidade e seletividade para interagirem com o ligante. A criação destes receptores é baseada nos receptores naturais como enzimas e anticorpos que mostram uma complexação forte e seletiva com o ligante através de múltiplas interações fracas não covalentes entre os grupos funcionais do ligante e receptor [1]. A Química Supramolecular é um ramo interdisciplinar da ciência estrutural que busca entender o papel das várias interações não covalentes que mantém as moléculas unidas no estado cristalino. Isto possibilita a construção de materiais no estado sólido com as propriedades desejadas para um determinado material [1]. A maneira mais adequada de obter informações sobre estas interações é através da cristalografia. No entanto, os principais problemas no desenvolvimento desta ciência são: (a) multiplicidade das orientações possíveis de uma molécula no estado cristalino; (b) a falta de precisão na estimativa das energias envolvidas nas interações; (c) indefinição das contribuições cinéticas e termodinâmicas para o crescimento do cristal [37]. Excluindo todos estes problemas, prever o arranjo supramolecular mesmo de moléculas pequenas com modesta complexidade estrutural é um desafio bastante complexo. Um dos métodos pelos quais se pode obter algum controle sobre o arranjo das moléculas no espaço é através da incorporação de um pequeno número de grupos funcionais que podem interagir intermolecularmente de maneira não covalente e, portanto limitar os arranjos possíveis para a molécula no estado sólido. Neste contexto, surge o conceito de *Synthon* Supramolecular, unidades estruturais definidas que expressam idealmente as características centrais ou a parte mais importante da estrutura do cristal e que encapsula a essência deste em termos de reconhecimento molecular [40]. Assim, o *synthon* consiste de fragmentos moleculares e a associação supramolecular entre eles, e estas associações não precisam ser apenas ligações de hidrogênio e outras interações direcionais. Uma suposição, de fato crítica é que um *synthon* supramolecular é uma aproximação razoável do cristal inteiro apesar da simplificação inerente a sua definição [40].

Quando alguém afirma que um cristal é uma entidade supramolecular, está admitindo, conseqüentemente, que não é possível prever ou antecipar

diretamente a estrutura de um cristal a partir da molécula constituinte isolada. Se os fatores cinéticos são suficientemente dominantes, alguns *synthons* podem ocorrer invariavelmente quando a molécula contém algumas funcionalidades específicas, qualquer que seja a natureza de outras funcionalidades presentes. Esta é precisamente a situação que o pesquisador busca, para então poder identificar uma série de moléculas as quais (alguns *synthons* totalmente conservados) irão resultar em uma série de cristais relacionados. No entanto, esta é uma situação ideal, e uma série de problemas geralmente aparece, quando não há correspondência entre estrutura molecular e a estrutura cristalina. Isto ocorre por várias razões: (i) o número de *synthons* supramoleculares possíveis e competitivos podem rapidamente tornar-se muito grande com um pequeno aumento na funcionalidade molecular porque todas as interações intermoleculares são fracas; (ii) interferências estruturais de moléculas com funcionalidades moleculares afastadas podem ser variáveis e imprevisíveis; (iii) os centros de hidrocarbonetos das moléculas orgânicas, os quais geralmente são desprezadas como grupo funcional na química molecular, são uma funcionalidade supramolecular que irá interferir regularmente com as interações supostas a partir da presença dos grupos funcionais mais polares. Este problema é talvez o mais difícil de controlar. O *synthon* supramolecular incorpora aspectos químicos e geométricos da estrutura supramolecular. Em princípio, uma dada estrutura contém um grande número de *synthons* supramoleculares. No entanto, nos mais úteis e significantes, o máximo de informações estruturais é incorporado dentro da unidade de menor tamanho.

Neste sub-capítulo será abordado o conceito de *synthon* supramolecular, seu uso e principais exemplos observados na literatura.

## 2.1. Interações Intermoleculares em Compostos Orgânicos

As interações intermoleculares e seu entendimento ganham expressão máxima em sistemas biológicos. Moléculas como DNA, RNA e outras proteínas são mantidas em suas estruturas tridimensionais através de interações intra- e intermoleculares. Uma vez que a estrutura tridimensional molecular é responsável pela atividade biológica específica destas moléculas, percebe-se então a importância do entendimento de tais interações. Um fato interessante e que até hoje não é bem compreendido, é porque ou como estas moléculas adquirem esta estrutura tridimensional. Outro fato interessante a ser mencionado é que todos os processos orgânicos vitais estão relacionados com o reconhecimento molecular específico intra- e intermolecular. Estes processos podem ser definidos como sendo interações fracas, usualmente reversíveis e altamente seletivas entre duas moléculas (intermolecular) ou dentro da macromolécula biológica (intramolecular). Estas interações incluem ligação de hidrogênio, coordenação metálica, forças hidrofóbicas, forças de van der Waals, interações halogênio- $\pi$ , interações  $\pi$ - $\pi$  e efeitos eletrostáticos. Neste momento é importante ressaltar que a estrutura supramolecular envolve o estudo da organização molecular, o fenômeno de desdobramento, reconhecimento molecular, química do *host-guest* (anfitrião-convidado), arquiteturas moleculares mecanicamente entrelaçadas e química dinâmica covalente [1].

Dentro deste contexto, é necessário deixar claro que, nesta tese, o estudo da estrutura supramolecular será restrito a organização molecular das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. Assim, esta revisão da literatura tem por objetivo fornecer uma descrição qualitativa dos principais tipos de interações intermoleculares que atuam nos sistemas químicos orgânicos e mostrar como o entendimento destas interações pode auxiliar na racionalização de propriedades destas moléculas. A natureza das interações intermoleculares é importante para a descrição e identificação do tipo de interação na qual uma molécula está envolvida em uma estrutura supramolecular. Assim, serão descritas os principais tipos de interações intermoleculares quanto a sua natureza.

### 2.1.1. Interações iônicas

A interações iônicas são interações eletrostáticas fortes que ocorrem entre cátions e ânions, que são grupos funcionais com cargas positivas e negativas, respectivamente. Geralmente os compostos onde este tipo de interação é predominante são ditos serem compostos iônicos [41]. Como exemplo podemos citar os compostos:  $[\text{Na}]^+\text{Cl}^-$ ;  $[\text{CH}_3\text{CO}_2]^- \text{Na}^+$ ;  $[\text{CH}_3\text{NH}_3]^+\text{Cl}^-$ .

As interações deste tipo (carga-carga) podem ser atrativas ou repulsivas. A força eletrostática associada com este tipo de interação é descrita matematicamente pela Lei de Coulomb), pela Eq.(1).

$$F = \frac{K q_1 q_2}{\epsilon r^2} \quad (1)$$

Na Eq.1,  $q_1$  e  $q_2$  são as cargas das partículas (cátions ou ânions) que estão interagindo;  $K = \frac{1}{4\pi}$ ,  $r$  é a distância que separa estas cargas; e  $\epsilon$  é a constante dielétrica do meio. A energia eletrostática envolvida neste tipo de interação é dada pela Eq. (2). Logo, a contribuição eletrostática para a energia intermolecular varia com o inverso da distância de separação intermolecular,  $1/r$  [41].

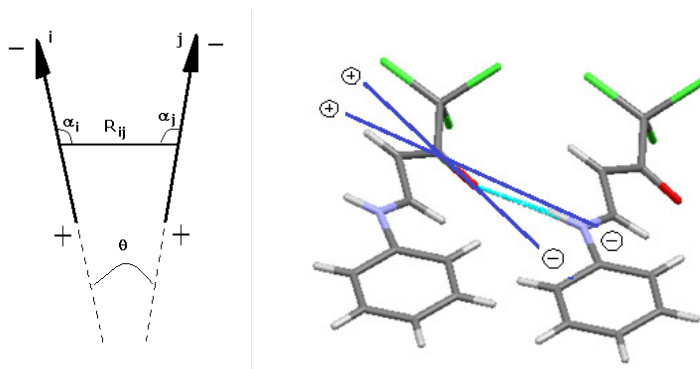
$$E_{eletr} = \frac{K q_1 q_2}{\epsilon r} \quad (2)$$

### 2.1.2. Interações do tipo dipolo-dipolo

Em moléculas constituídas de átomos diferentes, os elétrons não são compartilhados de maneira equivalente. Por exemplo, a tendência de um átomo em atrair elétrons para si, em um ambiente molecular, é caracterizada por sua eletronegatividade. Em uma molécula constituída de átomos com diferentes eletronegatividades, ocorre então uma polarização das ligações que refletirá na maneira como a molécula irá interagir. Esta polarização leva a formação de dipolos. Da mesma forma que os lados opostos de um magneto



(imã) se atraem, os lados opostos de um dipolo se atraem, dando origem às interações dipolo-dipolo. A interação dipolo-dipolo depende da orientação espacial dos dipolos interagentes, isto é, o momento de dipolo elétrico é uma grandeza vetorial (**Figura 7**). Todas as moléculas polares exibem dipolos elétricos que são ditos serem permanentes. A magnitude do dipolo molecular nos fornece uma medida da polaridade da molécula, logo, moléculas mais polares apresentam maiores dipolos elétricos. A energia de interação dipolo-dipolo é dada pela Eq. (3) [41].



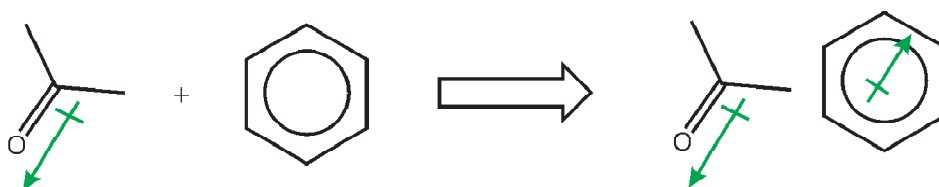
**Figura 7.** Interação dipolo-dipolo.

$$E_{dipolo} = 14,39418 \epsilon \sum \mu_i \mu_j \left[ \frac{\cos\theta - 3\cos\alpha_i \alpha_j}{R_{ij}^3} \right] \quad (3)$$

A energia de interação dipolo-dipolo depende então da orientação entre os dois dipolos ( $\mu_i \mu_j$ ) (dados pelos ângulos  $\theta$ ,  $\alpha_i$  e  $\alpha_j$ ) e varia com o inverso da terceira potência da separação intermolecular,  $1/R_{ij}^3$  [41]. Uma vez que dipolos são propriedades vetoriais, a estrutura tridimensional da molécula é crucial para a determinação da distribuição de cargas na molécula e, por conseguinte, do momento de dipolo resultante. Como exemplo, algumas moléculas podem ter ligações polares e, entretanto, não exibirem momento de dipolo elétrico resultante [41].

### 2.1.3. Interações dipolo permanente–dipolo induzido

Uma molécula com um dipolo permanente pode induzir um dipolo em uma segunda molécula que esteja localizada próxima no espaço (**Figura 8**). A força desta interação irá depender do momento de dipolo da primeira molécula e da polarizabilidade da segunda molécula. A polarizabilidade de uma molécula é uma grandeza física que indica com que facilidade a densidade eletrônica da molécula pode ser polarizada, isto é, formando uma distribuição não simétrica de densidade eletrônica (cargas) e, por conseguinte, ocorrendo a formação de dipolos instantâneos na molécula. Estes dipolos instantâneos podem então se alinhar de várias maneiras com o dipolo permanente da primeira molécula, originando a interação dipolo permanente-dipolo induzido. Este tipo de interação usualmente varia com o inverso da quarta potência da separação intermolecular,  $1/r^4$ , e ocorre entre moléculas polares e apolares [41].



**Figura 8.** Interação de uma molécula polar com uma molécula apolar (Figura adaptada da referência [41]).

### 2.1.4. Interações de dispersão

Quando compostos apolares interagem, o contato de uma molécula com a outra faz com que apareça uma força atrativa muito fraca que pode ser vista como uma interação dipolo induzido-dipolo induzido. Isto é, as polarizabilidades das duas moléculas em contato é que irão determinar a força de tal interação. Uma molécula perturba a densidade eletrônica da outra, fazendo aparecer dipolos momentâneos que se orientam e originam esta interação fraca. Esta interação também é conhecida como força de dispersão de London e trata-se de uma interação muito fraca, que varia com o inverso da sexta potência da separação intermolecular,  $1/r^6$ . Este tipo de força está presente em todo tipo de

sistema molecular, mas torna-se aparente somente quando as outras interações intermoleculares não estão presentes. Apesar de ser uma interação fraca, possui um efeito cumulativo e varia proporcionalmente com o número de contatos moleculares presentes na molécula [41].

## 2.2. Interações Intermoleculares Específicas de Grupos Funcionais

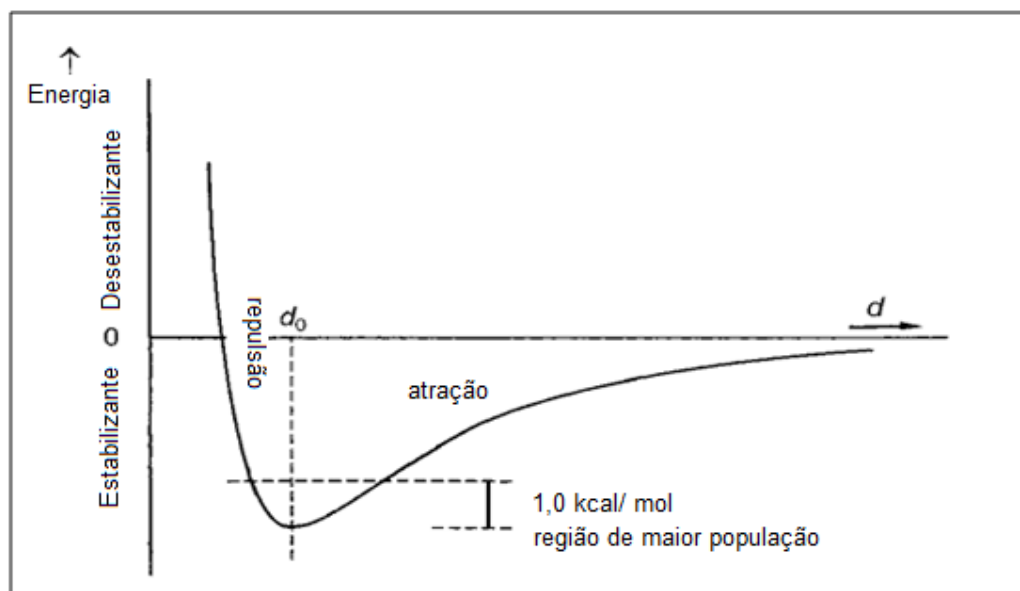
As interações intermoleculares podem ainda ser caracterizadas pelos grupos funcionais, ou átomos envolvidos na interação, as de importância nesta tese são: ligações de hidrogênio, ligações de halogênio, interações LP (*Lone Pair*) -  $\pi$  e interações  $\pi$ - $\pi$ . A caracterização destas interações será feita a seguir.

### 2.2.1. Ligações de hidrogênio

Hoje já é bem estabelecido que muitas ligações de hidrogênio podem ser tão fortes que podem assemelhar-se à ligações covalentes em muitas de suas propriedades, e sabemos que outras ligações de hidrogênio são tão fracas que dificilmente podem ser diferenciadas das interações de van der Waals. De fato, o fenômeno está em uma região de transição contínua entre interação covalente, iônica e van der Waals. Assim, a natureza eletrostática da ligação de hidrogênio é verdadeira em alguns casos e em outros não. A distância H...A não é em todas as ligações de hidrogênio mais curta que a soma do raio de van der Waals. Para um grupo X-H ser capaz de formar ligações de hidrogênio, X não precisa necessariamente ser um átomo altamente eletronegativo, é somente necessário que X-H seja pelo menos levemente polar (isto incluiria grupos como CH) [2].

Uma interação X-H...A é chamada ligação de hidrogênio se ela constitui uma ligação local e se X-H atua como doador de próton para A. A implicação química desta definição é que a ligação de hidrogênio pode, pelo menos a princípio, ser entendida como uma reação de transferência de próton de X para A. Isto exclui, por exemplo, contatos de van der Waals puros, interações de origem desconhecida e pontes de hidrogênio (H-B-H). Além da definição química, há definições baseadas em propriedades que são observadas em técnicas particulares. Por exemplo, ligações de hidrogênio têm sido definidas com base na geometria da interação na estrutura cristalina (distâncias

interatômicas, ângulos 'suficientemente lineares'), certos efeitos em infravermelho e propriedades de distribuição de densidade de elétrons [2]. Embora sejam necessárias estas definições baseadas em técnicas, não se pode estar restrito a elas, assim, mencionar que para a identificação da ligação de hidrogênio basta que a distância  $H\cdots A$  seja menor que a soma dos raios de van der Waals é extremamente restritivo e não deve ser aplicado. Se os limites de distância forem usados, interações  $X-H\cdots A$  com distância  $X\cdots A$  acima de 3,0 Å ou mesmo 3,2 Å devem ser considerada potencialmente ligações de hidrogênio [2]. Um valor de limite angular também pode ser estabelecido, como  $>90^\circ$  ou  $>110^\circ$ . Em relação ainda a definição e termos utilizados para tratar de ligações de hidrogênio, há uma confusão em relação aos termos *atrativo* e *repulsivo*. Alguns autores usam estes termos para caracterizar forças e outros para caracterizar energias. No último caso, uma 'interação atrativa' é considerada como sinônimo para 'interação ligante', isto é, requer a absorção de energia para ser rompida. Energias positivas e negativas são indicativos dos termos 'estabilizante' e 'desestabilizante'. A **Figura 9** mostra que a interação estabilizante ( $E < 0$ ) é associada a força a repulsiva se ela é mais curta que a distância no equilíbrio. O comprimento de ligação diferindo de  $d_0$  implica o direcionamento da força em direção a uma geometria de baixa energia, isto é por atração, se  $d > d_0$  e repulsão, se  $d < d_0$ . A interação pode ser ao mesmo tempo estabilizante e repulsiva [2a].



**Figura 9.** Representação esquemática do gráfico da energia potencial de uma ligação de hidrogênio (Figura adaptada da referência [2a]).

A natureza das interações que constituem as ligações de hidrogênio varia e o modo mais comum de partição estabelece que a energia total da ligação de hidrogênio é dividida entre contribuição eletrostática, polarização, transferência de carga, dispersão e repulsão. A principal diferença entre estes fatores está na contribuição angular. Dependendo da combinação química particular de doador-aceitador e os detalhes da geometria do contato, todos os termos contribuem com diferentes pesos. A força eletrostática é a força que menos diminui com o aumento da distância, assim, independente da combinação química de doador-aceitador, as ligações de hidrogênio são determinadas por interações eletrostáticas, mesmo a longa distância. Além disso, e se a transferência de carga exerce papel importante na geometria da interação, a força eletrostática estará sempre direcionando as interações por ligações de hidrogênio. O termo que contém a energia de dispersão, descrito por interações do tipo van der Waals também está sempre presente e no caso de interações mais fracas, estas interações podem contribuir tanto quanto as interações eletrostáticas [2].

A energia de ligações de hidrogênio no estado sólido não pode ser medida diretamente e isto abre questões principalmente em estudos estruturais. Cálculos de orbitais moleculares produzem dados de energia das ligações de hidrogênio em grande quantidade, usando cálculos *ab initio* ou semi-empíricos. Os

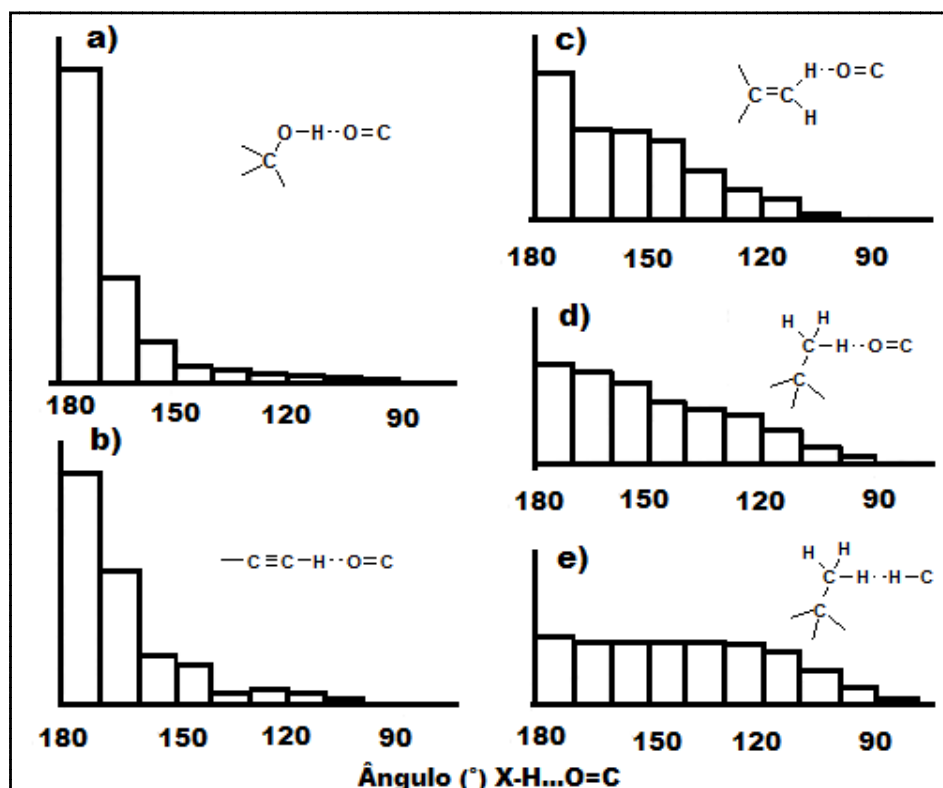
resultados fornecidos por estes estudos estimam com boa precisão a energia de ligações de hidrogênio que variam de  $-0.2$  a  $-40 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Os valores de energia são geralmente dados para dímeros em uma geometria ótima não perturbada pelo ambiente circundante, mas no estado sólido, as ligações de hidrogênio nunca estão nas condições ótimas de geometria e são sempre influenciadas pelo ambiente. Além disso, ligações de hidrogênio normalmente não ocorrem como entidades isoladas, mas formam redes e nestas redes, a energia das ligações pode não ser aditiva. Nestes casos, Steiner e col. [2a] sugerem que não é adequado dividir a rede em ligações individuais e calcular a energia de cada uma. Outra maneira de avaliar a ligação de hidrogênio é em relação a reações incipientes de transferência de próton. Isto significa que a ligação parcial  $X-H\cdots A$  é estabelecida e a ligação  $X-H$  é concomitantemente enfraquecida. Em algumas ligações de hidrogênio, a posição do próton não é estável, mas a transferência de próton ocorre em altas velocidades. Em outros casos, esta velocidade pode ser pequena ou praticamente nula [2].

A idéia de que a ligação de hidrogênio envolve uma reação incipiente de transferência de próton tem como consequência ou pode explicar a direcionalidade (requisito angular) da ligação de hidrogênio. Esta visão ainda traz a tona o posicionamento do átomo de hidrogênio. Normalmente, o centro de gravidade do núcleo e da eletrosfera coincidem, e este centro comum é chamado 'localização do átomo'. Para átomos de hidrogênio, este não é o caso, em uma ligação com um átomo mais eletronegativo, a posição média do único elétron do átomo de hidrogênio, é deslocado em direção ao átomo mais eletronegativo e os centros de gravidade não coincidem mais, e surge o problema conceitual da posição do hidrogênio. Técnicas de difração de raios-X (densidade de carga) e difração de nêutrons (localiza o núcleo) são complementares, embora a difração de nêutrons resulte em maior precisão [2].

Como já mencionado, a ligação de hidrogênio é constituída por vários termos que compõem sua energia e geometria e estes termos podem gradualmente serem alterados e mudarem a ligação de hidrogênio para outro tipo de interação. A transição mais comum é a que ocorre para interações de van der Waals 'puras'. A redução do termo eletrostático ocorre sem alteração do termo de van der Waals, assim, estas componentes passam a ter um peso relativo maior e as características angulares gradualmente mudam de direcional para isotrópica. A

direcionalidade da ligação de hidrogênio ou interação de van der Waals depende da direção do doador e aceitador, ou seja, a principal diferença entre estas duas interações está na linearidade da interação. A melhor maneira de analisar a preferência pela linearidade nestas interações é através da correlação entre a distância e o ângulo da interação. Utilizando um grande número de compostos que apresentavam estas interações, Steiner e Desiraju [2b] contruíram gráficos de correlação e estabeleceram que o grau de direcionalidade da interação depende da polaridade do doador de hidrogênio. O grau de direcionalidade decresce paralelamente ao decréscimo da polaridade do doador, assim:  $\text{OH} > \text{Csp-Csp}, \text{Csp}^2\text{-Csp}^2 > \text{Csp}^3\text{-Csp}^3$ . Para ligações de hidrogênio fortes, a direcionalidade do aceitador corresponde a geometria do produto covalente obtido em uma reação de transferência de próton hipotética, já a direcionalidade de uma ligação de hidrogênio fraca ou moderada é bastante maleável em relação ao aceitador, mas geralmente ela é dada pela geometria do par de elétrons não ligantes do aceitador. Na **Figura 10** são mostrados os gráficos de correlação entre a distância e o ângulo da interação obtido por Steiner and Desiraju [2b].

As ligações de hidrogênio são interações de caráter eletrostático, mas este caráter pode variar. Considerando o estudo da organização supramolecular, tem sido sugerido que qualquer interação D-H...A com dependência energia/distância de  $r^4$  é considerada ligação de hidrogênio [2e]. No entanto, esta definição encontra-se na fronteira com as interações de van der Waals, cuja dependência é de  $r^6$  [2e]. Desde que a polaridade de X ou A na interação X-H...A, pode ser reduzida a zero, a transição de ligação de hidrogênio para van der Waals é contínua. No outro extremo da escala de energia, há uma transição contínua para a ligação covalente [2]. Isto demonstra que a transição da ligação de hidrogênio de muito forte para forte, de forte para fraca e de fraca para interação de van der Waals é uma transição contínua e muitas interações encontram-se na fronteira entre os tipos de interação [2]. Embora existam muitas classificações sugeridas na literatura, baseadas em diferentes critérios, nesta tese, para fins didáticos as ligações de hidrogênio podem ser classificadas em muito fortes, fortes e fracas, como mostrado e exemplificado na **Tabela 5**.



**Figura 10.** Direcionalidade da interação em grupos de diferentes polaridades. O grau de direcionalidade decresce gradualmente de (a) para (d); e a interação (d) é isotrópica dentro da faixa angular (Figura adaptada da referência [2b]).

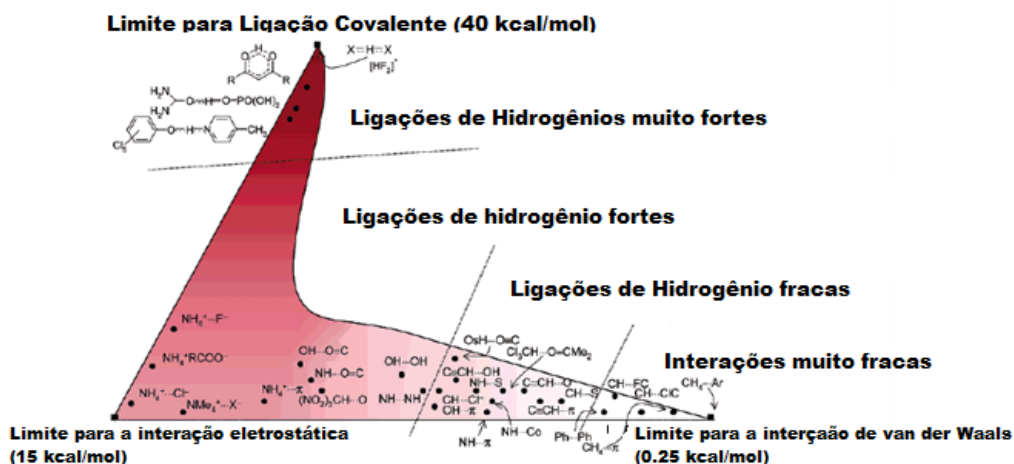
**Tabela 5.** Classificação das ligações de hidrogênio [2].

Propriedade	Muito Forte	Forte	Fraca/van der Waals
X...A [Å]	2,2-2,5	2,5-3,2	>3,2
Ângulo da interação [°]	170-180	130-150	90-130
Energia da interação [kcal·mol <sup>-1</sup> ]	15-40	4-15	<4
Exemplos	O-H...O <sup>a</sup> [O-H...O] <sup>-</sup> [O-H...O] <sup>+</sup> [F-H...F] <sup>-</sup>	O-H...O <sup>b</sup> N-H...O O-H...O F-H...O	C-H...X X-H...C X = O,N,S,Cl,F O-H...π, N-H...π C-H...C, C-H...π

<sup>a</sup>Homodímero do ácido fosfônico e seus derivados [2d]. <sup>b</sup>Compostos dicarbonílicos [2d].



Uma maneira mais ilustrativa e que mostra a transição contínua das ligações de hidrogênio que possuem um forte caráter covalente até aquelas com forte caráter de interações de van der Waals, considerando os termos energéticos e alguns exemplos são mostrados na **Figura 11**.

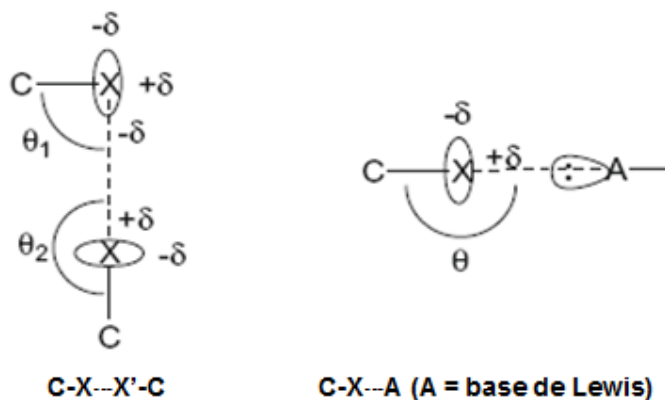


**Figura 11.** Natureza das ligações de hidrogênio (Figura adaptada da referência [2e]).

### 2.2.2. Interações de ligações de halogênio-halogênio

Este tipo de interação intermolecular é conhecido pelo termo em inglês: *halogen bond* interaction e descreve a interação direcional entre átomos de halogênios covalentemente ligados (X) e bases de Lewis (A). O átomo de halogênio geralmente está ligado a um carbono ou outro halogênio. O próprio átomo de halogênio pode atuar como base de Lewis em interações halogênio-halogênio. Restringindo estas interações somente a átomos de halogênios que estão ligados a carbonos, pode-se separá-las em dois grupos (i) C-X...X'-C (X, X' = Halogênio); (ii) C-X...A (A = base de Lewis). Nas interações X...X' e X...A, as distâncias são significativamente mais curtas que a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos. Além disso, para interações X...X', há uma geometria preferencial, mostrada na **Figura 12**. A interação C-X...A é fortemente caracterizada pela linearidade. Apesar de algumas controvérsias anteriores, hoje

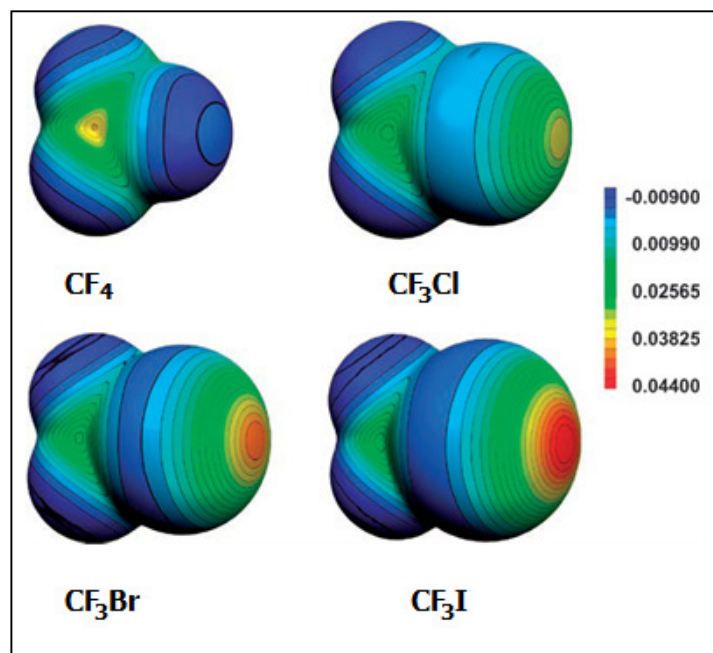
vários pesquisadores têm evidenciado que estas interações são controladas essencialmente por fatores eletrostáticos, mesmo se algumas forças de dispersão e transferência de carga possam estar presentes [42]. Cálculos teóricos e dados de difração de raios-X têm mostrado que a densidade de elétrons em torno do átomo de halogênio não é esférica, mas anisotropicamente distribuída, com a concentração de carga na área equatorial e deficiência de carga ao longo do eixo da ligação C-X. A força considerável de algumas interações de halogênios faz com que esta interação prevaleça sobre ligações de hidrogênio em processos de reconhecimento. Além disso, moléculas contendo átomos de N formam interações mais fortes que aquelas que apresentam átomos de oxigênio ou enxofre. Para um maior detalhamento a respeito das interações (i) C-X...X'-C (ii) C-X...A (A = base de Lewis) pode-se consultar a vasta literatura nesta área, representadas nesta tese pelas referências [3,4], [43] e [44].



**Figura 12.** Geometria das interações *halogen Bond* (Figura adaptada da referência [4b]).

A geometria da interação C-X...X'-C oferece dois tipos de papéis para os átomos de halogênio: (i) doador de elétrons (dos pares de elétrons não ligados do átomo de halogênio); (ii) aceitador de elétrons (existência de uma baixa densidade de carga gerada em ligações C-X decorrente da existência de um fenômeno chamado *σ-hole*). A geometria da interação *via σ-hole* é favorecida devido a posição da base de Lewis localizada ortogonalmente a ligação C-X e alinhada em um arranjo linear com o *σ-hole* de outro átomo de halogênio. O

conceito de  $\sigma$ -hole foi introduzido considerando dados de Brinck e col. [45] mostrando que os átomos de halogênios em algumas moléculas R-X têm regiões de potencial eletrostático positivo na sua superfície externa, na extensão da ligação R-X. O restante da superfície do átomo de halogênio tem potencial eletrostático negativo. Clark e col. [46] interpretaram estas observações considerando que quando a metade de um orbital  $p$  preenchido de um halogênio participa de uma ligação covalente, gera como resultado uma deficiência de elétrons no lobo externo não envolvido na ligação do orbital  $p$ . Se a deficiência de elétrons é suficiente para gerar um potencial eletrostático positivo, isto proporcionará a possibilidade de uma atração eletrostática com um sítio negativo. Esta interação foi denominada  $\sigma$ -hole bonding. Esta explicação também leva em conta a direcionalidade da interação de ligação de halogênio, que é essencialmente linear ao longo do eixo da ligação R-X (lobo do orbital  $p$  que contém a deficiência de elétrons está na mesma direção da ligação, R-X só que do lado oposto), **Figura 12**. O  $\sigma$ -hole tende a ser mais positivo quanto mais polarizável for o átomo de halogênio, isto é,  $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ . Assim,  $\sigma$ -holes são incomuns, mas não desconhecidos em ligações R-F. A força das interações de ligação de halogênio depende, em geral, da magnitude do potencial positivo associado ao  $\sigma$ -hole. Assim, átomos dos grupos V (N, P, As, Sb) e VI (O, S, Se, Te) que têm três e dois orbitais  $p$  parcialmente preenchidos, respectivamente, podem ter três e dois  $\sigma$ -holes na sua superfície, do lado oposto da ligação covalente. Se estes  $\sigma$ -holes forem suficientemente positivos, eles podem interagir com partes negativas de outras moléculas. Neste ponto é importante ressaltar que, assim como a ligação R-F dificilmente apresenta  $\sigma$ -hole, ligações R-N e R-O também raramente apresentam. A possibilidade da existência do  $\sigma$ -hole depende da polarizabilidade dos átomos, enquanto Me-S-OMe, tem  $\sigma$ -hole no eixo das duas ligações, somente a segunda é positiva, refletindo o maior efeito retirador de elétrons do grupo metóxido. Na **Figura 13** está ilustrado o potencial eletrostático na superfície molecular (in Hartrees) para  $\text{CF}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3\text{Br}$  e  $\text{CF}_3\text{I}$ , mostrando o da ligação C-X para F, Cl, Br e I.



**Figura 13.** Potencial eletrostático na superfície molecular (em Hartrees) para  $\text{CF}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3\text{Br}$  e  $\text{CF}_3\text{I}$ , mostrando o  $\sigma$ -hole da ligação C-X para F, Cl, Br e I (Figura adaptada da referência [46]).

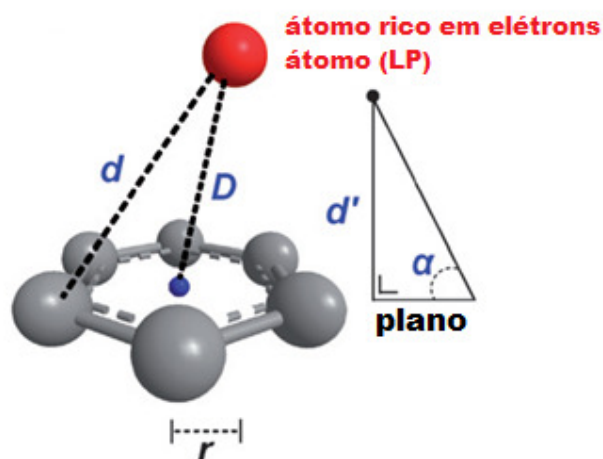
O conceito de  $\sigma$ -hole bonding permite também explicar interações do tipo C-S...S e C-S...N, pois o enxofre apresenta  $\sigma$ -hole, e pode apresentar uma superfície eletrostática suficientemente positiva que interage com partes negativas de outras moléculas, representadas em muitos casos por outro átomo de S ou por nitrogênio [47]. A interação N...S é bastante rara, sendo identificada apenas uma vez, em um trabalho de busca no CSD realizado por Munshi e Row [48]. Estes autores realizaram a classificação 15 tipos de interações resultantes de um total de 114 interações intermoleculares verificadas nas famílias de compostos: cumarinas e tiocumarinas, 2-tiouracilas, monoidrato de citosina e ácido salicílico. A interação N...S foi verificada no arranjo de 2-tiouracila [48]. Para um maior detalhamento a respeito do conceito  $\sigma$ -hole pode-se consultar a literatura nesta área, representada nesta tese pelas referências [49] e [50].

O  $\sigma$ -hole porém não ocorre em átomo de flúor. Interações F...F não têm recebido muita atenção, como as interações X...X' (X = Cl, Br, and I). Devido a combinação da forte eletronegatividade com a polarizabilidade limitada, o flúor

é freqüentemente considerado não participante de interações ligações de halogênio. A distribuição da densidade de elétrons em torno do flúor é aproximadamente esférica e, conseqüentemente, ele atua geralmente como um bom aceitador em ligações de hidrogênio. No entanto, vários estudos recentes têm mostrado que o átomo de flúor poderia estar envolvido em interações  $X \cdots X'$  se ele estiver ligado a grupos fortemente retiradores (NCF and  $N_2F^+$ ) [51]. Além disso, contatos intermoleculares entre átomos de flúor estão presentes em estruturas cristalinas [52].

### 2.2.3. Interações halogênio- $\pi$

Recentemente, um novo tipo de interação supramolecular chamada ânion -  $\pi$  ou mais geralmente do inglês *lone pair* (LP) -  $\pi$  foi reconhecida como tal pela comunidade científica [53]. Estas interações são de grande interesse na estabilização de macromoléculas biológicas [53]. Uma interação intermolecular entre um átomo rico em elétrons e qualquer átomo do anel aromático ou heteroaromático de seis membros foi observada em uma distância próxima de 4 Å. Além disso, o átomo rico em elétrons deve estar distante do centróide do anel, por no máximo 4 Å. O atendimento a estes dois critérios resulta em uma interação com distância máxima de 3,82 Å ( $d'$ ) (**Figura 14**).

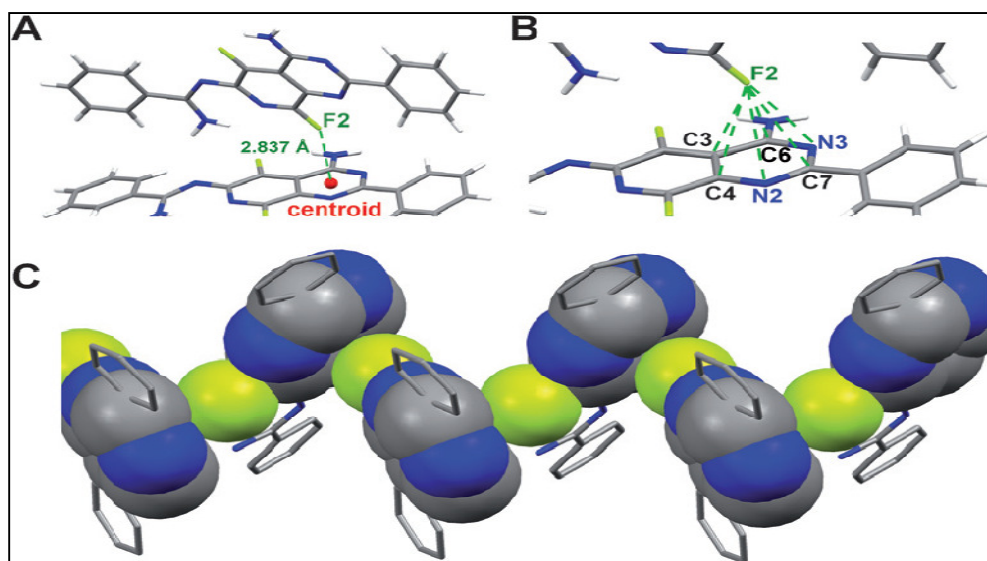


**Figura 14.** Representação da interação LP -  $\pi$  (Figura adaptada da referência [53]).

Os átomos com pares de elétrons livres que podem participar desta interação pertencem principalmente aos seguintes grupos funcionais: Z-X, Z-O-R', Z=O, ZN, Z=N-R', Z-N-R'R'' com (Z = C, N, S, P, por exemplo) [53]. Como já mencionado anteriormente, uma interação LP -  $\pi$  é considerada significativa se a distância que separa o átomo rico em elétrons de outro átomo do anel de seis membros é menor que a soma do raio de van der Waals. Como resultado, a interação LP -  $\pi$  pode ser considerada fraca se a distância que separa o átomo rico em elétrons de outro átomo do anel de seis membros é maior que a soma do raio de van der Waals. Por outro lado, será considerada forte, se a distância que separa o átomo rico em elétrons de outro átomo do anel de seis membros for inferior a soma do raio de van der Waals. No caso de halogênios doadores (LP), uma forte interação é caracterizada por um ângulo (halogênio-centróide-ângulo do plano) na faixa de 75-90° [53]. Considerando este valor de ângulo verificado para a interação, pode-se deduzir que ocorre uma interação eletrostática entre o par de elétrons não ligantes do átomo rico em elétrons e a deficiência de elétrons do anel aromático (gerada por momentos de quadupolo - forças de dispersão). No entanto, é importante lembrar que a ligação R-halogênio pode apresentar o  *$\sigma$ -hole* e se o potencial eletrostático deste for suficientemente positivo ele pode interagir com anéis aromáticos através da formação de complexos- $\pi$  similarmente ao que ocorre na interação CH- $\pi$ . Nestes casos, a direcionalidade da ligação da interação de halogênios será caracterizada por um ângulo (halogênio-centróide-ângulo do plano) de aproximadamente 180° e a interação será chamada  *$\sigma$ -hole -  $\pi$* .

Nesta revisão da literatura, será abordada somente a interação envolvendo R-X (onde X = halogênio). Em 2008, Gamez e Reedijk [53] prepararam um trabalho sobre estas interações utilizando dados refinados de busca no CSD. Dentro dos critérios considerados, eles encontraram 5.716 estruturas com a interação F- $\pi$  (benzeno, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazinas, tetrazina). A distância média de F-centróide variou de 3,012-3,242 Å, dependendo do anel examinado. Gamez e Reedijk [53] observaram que devido ao anel pirimidina ter um maior caráter deficiente em elétrons que outros heterociclos como o benzeno e a piridina, a interação deste anel com F é mais forte. Um exemplo específico desta interação está representado de

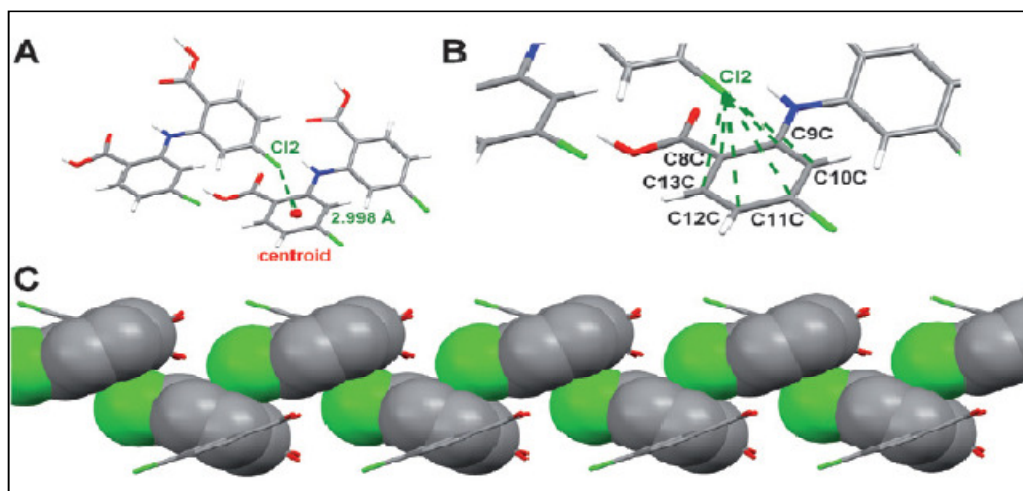
maneira esquemática na **Figura 15**. Nesta estrutura no seu estado sólido, uma forte interação pode ser notada entre o par de elétrons não ligante do substituinte fluoreto com um anel amino piridina com uma distância F-centróide bastante curta de 2,837 Å. Todas as quatro distâncias F-C estão abaixo da soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos. Neste exemplo, o ângulo da interação está na faixa de 75- 90°, mostrando que a interação é do tipo LP- $\pi$ .



**Figura 15.** Interação F(LP)- $\pi$  no estado sólido da estrutura de N-(4-amina-5,8-difluor 2-fenil-pirido[3,4-d]pirimidin-6-il) [54]. (A) Distância F2/centróide: 2,837 Å; (B) Distância F2/anel: 3,108 Å (F2/C3), 3,122 Å (F2/ C4), 3,176 Å (F2/N2), 3,142 Å (F2/C7), 3,199 Å (F2/N3) e 3,158 Å (F2/C6); (C) formação de uma cadeia supramolecular unidimensional através da interação F(LP)- $\pi$  (Figura adaptada da referência [53]).

Para o contato Cl- $\pi$ , os autores verificaram 3,078 estruturas no CSD. A distância média do átomo de cloro ao centróide variou de 3,218-3,450 Å, estando dentro ou até mesmo abaixo da soma do raio de van der Waals, o que corresponde a ocorrência de interações moderadas. A mesma tendência geral observada no caso do flúor também é verificada na interação envolvendo Cl, a força da interação Cl- $\pi$  aumenta com o aumento da deficiência eletrônica do

anel  $\pi$ . No caso da pirimidina, por exemplo, na qual a acidez é aumentada em relação ao benzeno, há um aumento na força da interação. Um exemplo representativo desta interação é mostrado para o composto bis 4,4'-dicloro-2,2'-imino ácido dibenzóico é mostrado na **Figura 16**.

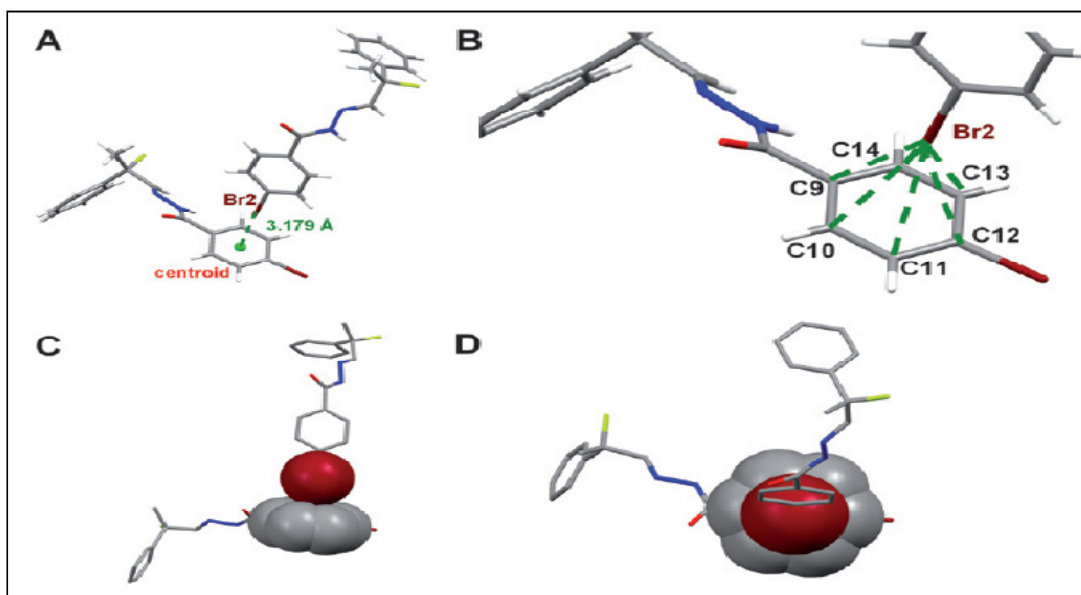


**Figura 16.** Interação Cl(lp)- $\pi$  no estado sólido da estrutura de 4,4'-dicloro-2,2'-imino ácido dibenzóico [55]. (A) Distância Cl2/centroid: 2,998 Å; (B) 3,155 Å (Cl2/C8C), 3,168 Å (Cl2/C9C), 3,324 Å (Cl2/C10C), 3,470 Å (Cl2/C11C), 3,428 Å (Cl2/C12C) e 3,274 Å (Cl2/C13C). (C) formação de uma cadeia supramolecular unidimensional através da interação Cl(LP)- $\pi$  (Figura adaptada da referência [53]).

Para o contato Br- $\pi$ , os autores verificaram 343 estruturas no CSD. A distância média do átomo de bromo ao centróide variou de 3,338-3,519 Å, estando dentro ou até mesmo abaixo da soma do raio de van der Waals, o que corresponde a ocorrência de interações moderadas. A maioria das interações foi verificada ocorrer com anéis de benzeno e piridina e a interação com os dois anéis apresentou a mesma distância. Um exemplo destacado desta interação é mostrado para o composto (2-Flúor-2-metil-2-fenil etilideno) 4-bromobenzoil hidrazona na **Figura 17**, revelando uma forte interação do átomo de bromo com o benzeno. Todas as distâncias Br...C estão abaixo de 3,55 Å, e a distância bromo-centróide de 3,179 Å é bastante curta. Neste exemplo, o



ângulo da interação é aproximadamente 180°, mostrando que a interação é do tipo  $\sigma$ -hole- $\pi$ .

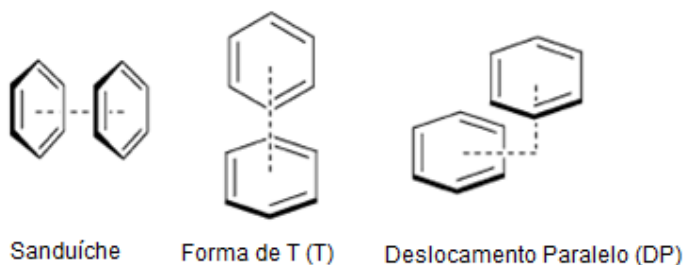


**Figura 17.** Interação Br(Ip)- $\pi$  no estado sólido da estrutura de 2-fluor – 2-metil-2-fenil etilideno) 4-bromobenzoil [56]. (A) Distância Br2/centroid: 3,179 Å; (B) 3,442 Å (C12/C8C), 3,437 Å (Br2/C9), 3,481Å (Br2/C10), 3,490 Å (Br2/C11), 3,498 Å (Br2/C12) e 3,477 Å (Br2/C13). (C) e (D) formação de uma cadeia supramolecular unidimensional através da interação Br- $\pi$  (Figura adaptada da referência [53]).

#### 2.2.4. Interações $\pi$ - $\pi$

Interações entre grupos aromáticos (interação  $\pi$ - $\pi$ ) estão entre as interações intermoleculares mais importantes, mas menos compreendidas, pois a natureza destas interações não é totalmente conhecida. As dificuldades aparecem devido a interação ser bastante fraca, pois os anéis aromáticos não tem um momento de dipolo permanente e a maior parte da força vem de interações por dispersão (van der Waals) [57,58]. Através de muitos estudos realizados principalmente utilizando benzeno, pode-se concluir que os orbitais  $\pi$  não funcionam como na sobreposição convencional que ocorre na ligação

covalente. Parece que a interação atrativa não ocorre entre os dois sistemas  $\pi$ , mas sim por atração entre sistema  $\pi$  e a estrutura  $\sigma$  [57,58]. Alguns destes estudos tem revelado algumas propriedades sobre a geometria da interação. Estas geometrias são mostradas na **Figura 18**.



**Figura 18.** Configurações dos dímeros do benzeno (Figura adaptada da referência [57c]).

A configuração em sanduíche (S) é caracterizada pelos anéis posicionados de frente um para o outro. A forma T tem um benzeno apontado para o centro de outro benzeno que está localizado em plano perpendicular. Na configuração de deslocamento paralelo (DP), os anéis estão posicionados como na configuração sanduíche, com um deslocamento paralelo de um dos anéis. A configuração sanduíche tem a maior sobreposição, parecendo ser a mais favorável para maximizar as interações de dispersão, mas ela é raramente observada em sistemas com anéis fenila, enquanto a configuração paralela ou perpendicular é mais freqüente em arranjos cristalinos de sistemas aromáticos [57,58]. A distância intermonômeros foi determinada por alguns autores para cada uma das configurações (**Tabela 6**).

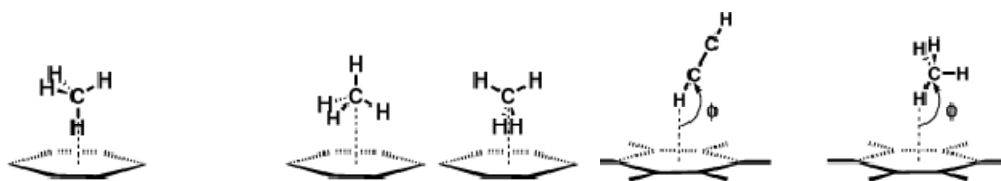
**Tabela 6.** Distância intermonômeros dos dímeros do benzeno.

Configuração do Dímero	Cálculo:Método <sup>a</sup> 1	Cálculo:Método <sup>a</sup> 2	Cálculo: Método <sup>a</sup> 3
S	3,72	3,89	3,90
T	4,89	5,04	5,00
DP <sup>b</sup> vertical	3,37	3,55	3,60
horizontal	1,57	-	1,60

<sup>a</sup>Nível de teoria usado no cálculo: CCSD(T)/aug-cc-pVQZ\* [57b] Método 1: DF-LMP2, Método 2: DF-SCS-LMP2 [57b]. Método 3:CCSD(T)/aug-cc-pVQZ\* [57c]. <sup>b</sup>Distância experimental medida para dímeros de benzeno = 4,96 Å [57d].

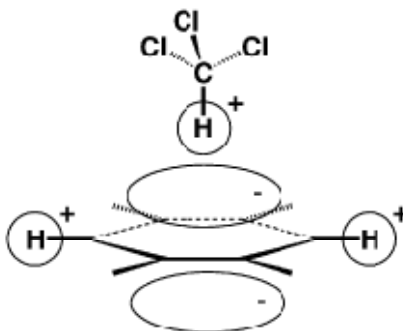
### 2.2.5. Interações CH- $\pi$

A atração fraca entre ligações C-H e um sistema  $\pi$  é chamada interação CH- $\pi$ . Durante a última década muitos estudos teóricos [59] e experimentais [60] que suportam a existência desta têm sido publicados. A interação CH- $\pi$  tem atraído considerável interesse devido a sua importância para o controle do empacotamento cristalino [61], estrutura de moléculas biológicas [62], e processos de reconhecimento molecular [63]. Apesar do grande interesse das interações CH- $\pi$ , a natureza e a origem física desta atração não são claras, desde que a avaliação precisa da energia envolvida na interação é difícilmente quantificada. A interação CH- $\pi$  tem sido tratada como uma ligação de hidrogênio fraca, no entanto assim como nas interações  $\pi$ - $\pi$ , a interação por dispersão é a principal força de atração e a contribuição eletrostática é muito pequena. A direcionalidade desta interação também é muito fraca, contrastando com as ligações de hidrogênio convencionais (**Figura 19**). Análise estatística da estrutura do cristal também mostra que a interação CH- $\pi$  prefere apontar na direção do anel aromático, não sendo perpendiculares ao plano  $\pi$ . De acordo com cálculos de mecânica quântica, a energia associada a esta interação é de aproximadamente 1,5-2,5 kcal·mol<sup>-1</sup> [64]. A mudança na energia devido a inclinação de ligação C-H em 30° é pequena ficando em torno de 0,05 kcal·mol<sup>-1</sup> (**Figura 19**).



**Figura 19.** Orientação do grupo CH e sistema  $\pi$  (Figura adaptada da referência [64b]).

A magnitude da direcionalidade da interação depende da acidez do hidrogênio do grupo C-H, pois se há alguma direcionalidade, ela está relacionada com as forças eletrostáticas. Estudos sistemáticos com o benzeno sobre o efeito do substituinte na interação CH- $\pi$  mostram que a interação por dispersão é sempre a maior fonte de atração mesmo se o substituinte ligado ao átomo de carbono da interação é retirador de elétrons e aumenta a contribuição eletrostática da interação (**Figura 20**) [64].



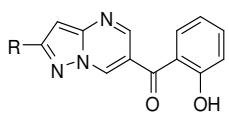
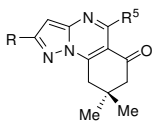
**Figura 20.** Interação eletrostática entre CH e sistema  $\pi$  (Figura adaptada da referência [64b]).

A partir de um trabalho criterioso realizado por Weiss e col. [65] foi possível estabelecer que a distância entre o átomo de C do grupo CH e o centróide do sistema  $\pi$  para derivados do benzeno estaria na faixa de 4,0-4,5 Å, e o ângulo entre C-H-centróide seria de 135-156°.

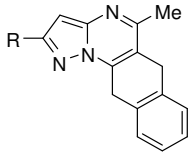
### 2.3. Interações Intermoleculares em Pirazolo[1,5-a]pirimidinas

As principais interações intermoleculares observadas na auto-agregação supramolecular de pirazolo[1,5-a]pirimidinas descritas na literatura são interações fracas do tipo CH...N ou CH...O e interações envolvendo sistema  $\pi$ -aromático, como interações CH... $\pi$  e  $\pi$ - $\pi$ . Estas interações intermoleculares invariavelmente resultaram em auto-arranjos supramoleculares caracterizados por cadeias lineares, em *zig-zag* ou dímeros. Os dados de interações intermoleculares das pirazolo[1,5-a]pirimidinas dos Grupos 1-5 são descritos nas Tabelas 7-8.

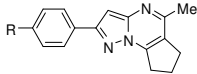
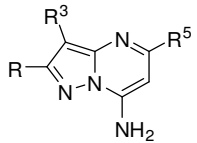
**Tabela 7.** Dados geométricos das interações intermoleculares de pirazolo[1,5a]pirimidinas descritas na literatura.

Grupo 1 <sup>[19-22]</sup>	Interação	Agregação	Distâncias D...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)	Operação de simetria	
	R = Me	C(3)H(3)...N(4)	Dímero	3,528 (2)	162	-1-x, -y, 1-z
		C(15)H(15)...N(1)	Cadeias C(7)	3,337 (2)	172	3/2 -x, -1/2+y, 3/2 -z
R = 4-NO <sub>2</sub> -Ph		C(5)H(5)...O(62)	Cadeias C(7)	3,301 (4)	135	x -1, y, z
		C(66)H(66)...O(67)	Cadeias C(5)	3,332 (4)	150	1-x, y +1/2, -z+1/2
		C(63)H(63)...N(1)	C <sub>2</sub> <sup>2</sup> (12)	3,519 (5)	168	
R = Ph		C(63)H(63)...N(1)	Cadeias C(7)	3,512 (2)	174	-x+1/2, y+1/2, -z +1/2
Grupo 2 <sup>[23,24]</sup>	Interação	Agregação	Distância D...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)	Operação de simetria	
	R = Me, R <sup>5</sup> = Ph	C(6)H(6)...N(5)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (6)	3,340 (17)	148	1-x, 1-y, 1-z
	R = 4-Cl-Ph, R <sup>5</sup> = Me	C(23)H(23)...O(24)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (8)	3,385 (2)	173	-x+1, -y+1 -z+2
	R = 4-OMe-Ph, R <sup>5</sup> = Me	C(53)H(53)...O(6)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (16)	3,358 (2)	158	-x+1, -y+1 -z+2

**Tabela 7.** Dados geométricos das interações intermoleculares de pirazolo[1,5a]pirimidinas descritas na literatura (continuação).

Grupo 3 <sup>[25-27]</sup>	Interação	Agregação	Distâncias		Operação de simetria	
			D...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)		
	R = Ph	C(6)H(6)...Pirimid.	Cadeia em espiral	3,644 (2)	150	1/2+x, 1/2-y, 1 - z
	R = 4-Me-Ph	C(3)H(3)...N(4)	$R_2^2(22)$	3,543 (2)	168	3/2-x, 1/2+y, 2-z
	R = 4-Me-Ph	C(74)H(74)...O(62)	$R_2^2(22)$	3,422 (2)	154	1-x,-y, 1-z
		C(22)H(22)... N(4)	$R_2^2(22)$	3,513 (2)	174	-1/2+x,-1/2-y, -1/2+z
		C(76)H(76)...O(67)	Cadeia C(7)	3,444 (2)	155	x, 1+y, z
R = Me		C(3)H(3)...N(4)	$R_2^2(8)$	3,495 (3)	175	1 -x, -y, 2-z
		C(7)H(7)...Fenil	-	3,789 (3)	141	1-x, 1-y, 1-z

**Tabela 7.** Dados geométricos das interações intermoleculares de pirazolo[1,5a]pirimidinas descritas na literatura (*cont.*).

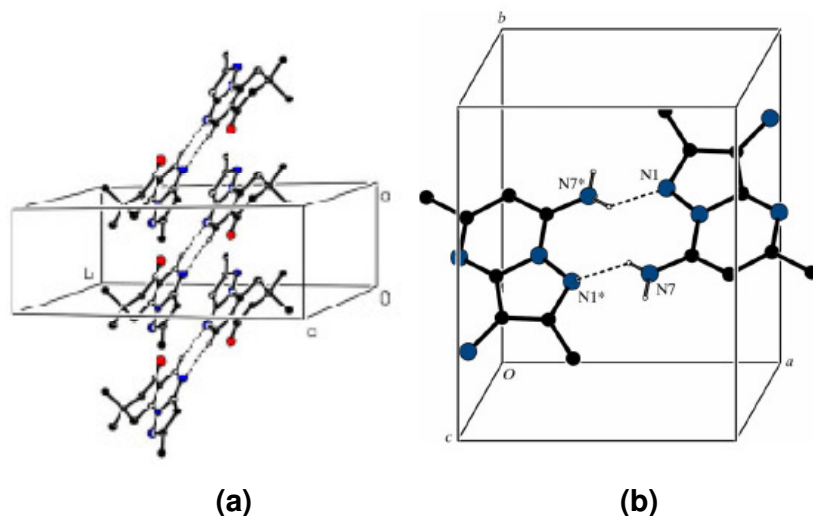
Grupo 4 <sup>[28,29]</sup>	Interação	Agregação	Distâncias D...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)	Operação de simetria
					
R = Me, Cl, Br	C(6)H(6)...Pirazol	Cadeia	3,902 (3)	163	x, -1+y, z
R = OMe	C(22)H(22)...N(4)	Cadeia C(7)	3,436 (2)	156	1-x, -1/2+y, 1/2-z
Grupo 5 <sup>[30-32]</sup>	Interação	Agregação	Distâncias D...A (Å)	Ângulo D-H...A (°)	Operação de simetria
					
R = Me; R <sup>3</sup> = H; R <sup>5</sup> = Me	N(7)H(7)...N(1)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)	2,971 (2)	144	-x+2, y, -z
	N(27)H(27)...N(11)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)	3,021 (3)	150	-x, -y+1, -z+2
R = Me; R <sup>3</sup> = H; R <sup>5</sup> = <i>tert</i> -Bu	N(17)H(17)...N(21)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)	3,017 (3)	155	-x+1, -y+1, -z+1
	N(7)H(7)...N(1)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)	3,205 (2)	147	-x+1, -y+1, -z+1
R = Me; R <sup>3</sup> = NH <sub>2</sub> ; R <sup>5</sup> = Me	N(7)H(7)...N(4)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)	2,903 (18)	168	-y+1/2, X-1/2, -z+1/4
R = <i>tert</i> -Bu; R <sup>3</sup> = H; R <sup>5</sup> = Me	N(7)H(7)...N(1)	R <sub>2</sub> <sup>2</sup> (10)	3,120(19)	149	y, x, -z+1

**Tabela 8.** Dados geométricos das interações  $\pi$ - $\pi$  de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas descritas na literatura.

Grupo/Composto	Interação	Espaço Interplanar (Å)	Separação centróide (Å)	Operação de Simetria
Grupo 2 /R=Me, R <sup>5</sup> = Ph	Pirimidina	3,293 (2)	3,557(2)	-x, -1 - y, -z
Grupo 4 /R = Me, Cl, Br	Pirimidina	3,504(2)	3,799(2)	1-x, 2 - y, -z
Grupo 3 /R=4-Cl-Ph, R <sup>5</sup> = Me		3,47	3,544(2)	1+x, y, z
		3,47	3,589(2)	
Grupo 3 /R=4-Cl-Ph, R <sup>5</sup> = Me	Pirimidina	3,47	3,546(2)	1+x, y, z
	Fenil	3,47	3,503(2)	
Grupo 3 /R=Ph, R <sup>5</sup> = Me		3,46	3,630(2)	1+x, y, z
Grupo 3 /R = 4-Me-Ph, R <sup>5</sup> = Me	Fenil-Fenil	3,434(2)	3,635(2)	1-x, 1-y, 1-z
Grupo 2 /R=4-Cl-Ph, R <sup>5</sup> = Ph		3,619(2)	3,765(2)	3-x, -y, 2-z
Grupo 3 /R = <i>tert</i> -Bu		3,395(2)	3,374(2)	-x,-y,-z
Grupo 4 /R = OMe		3,504(2)	3,577(2)	1-x, 2-y, -z

A **Figura 21** ilustra exemplos das interações intermoleculares que governam a auto-agregação supramolecular de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. Na **Figura 21 (a)** é mostrada a formação das cadeias por interações  $\pi$ - $\pi$  entre o dímero  $R_2^2(6)$  para o composto do grupo 2 com R = Me. Na **Figura 21 (b)** é mostrada a formação de dímeros por ligações de hidrogênio NH...N nos compostos do grupo 5.





**Figura 21. (a)** Cadeias formadas por interações  $\pi$ - $\pi$  entre dímeros (Grupo 2). **(b)** Formação de dímeros por ligações de hidrogênio NH...N (Grupo 5). Átomos de H foram removidos para melhor visualização (Figura adaptada das referências **(a)** [23] e **(b)** [30]).

## 2.4. Synthons Supramoleculares

A questão central da agregação supramolecular é: dada a estrutura molecular de uma substância orgânica, qual seria sua estrutura cristalina? Existem pelo menos dois problemas para responder esta questão:

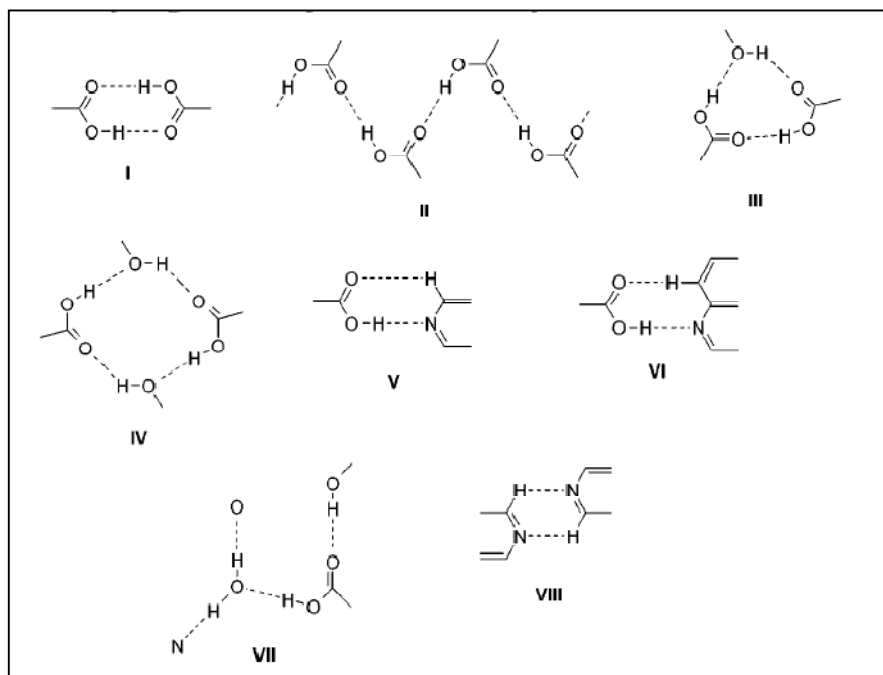
- (i) o primeiro problema está relacionado à natureza complementar do fenômeno de reconhecimento. Esta complementariedade é característica tanto química quanto geométrica e é representada por um grupo funcional ou método modular para a predição da estrutura orgânica cristalina. Um ácido carboxílico, por exemplo, forma dímeros, catâmeros, solvatos ou hidratos dependendo do grupo funcional presente na molécula;
- (ii) o segundo problema está relacionado às pequenas alterações no cristal causadas pelas pequenas alterações estruturais na molécula. Estes desvios são originados pela natureza anisotrópica e variável das interações envolvendo heteroátomos. Em cristais de hidrocarbonetos, as interações intermoleculares são exclusivamente do tipo van der Waals, e a estrutura cristalina pode ser prevista computacionalmente. Na maioria das estruturas orgânicas, as quais possuem heteroátomos as interações são um mosaico complexo de forças

variáveis, direcionalidades e características dependentes das distâncias envolvidas [5].

Assim, através da análise profunda das interações intermoleculares é possível examinar as informações de reconhecimento, mais especificamente, o arranjo e a frequência de ocorrência de *synthons* supramoleculares, que são elementos estruturais chaves para relacionar a estrutura molecular com a estrutura cristalina. Um *synthon* supramolecular consiste de fragmentos moleculares, contendo uma aproximação razoável da organização de todo o cristal, apesar da sua simplificação que é inerente a sua definição. Está baseado na estratégia semelhante a retrosíntese, pois é uma simplificação da estrutura cristalina para uma pequena unidade. Este raciocínio conduz a idéia de que a molécula é constituída de varias funcionalidades ou grupos funcionais e durante a cristalização estes grupos se unem através de interações fracas para gerar *synthons* supramoleculares. A união de *synthons* supramoleculares particulares define a estrutura cristalina. Se os fatores cinéticos são suficientemente predominantes, alguns *synthons* podem invariavelmente ocorrer, e esta seria a situação ideal para a identificação de uma série de moléculas relacionadas, as quais através da conservação dos *synthons* originarão uma série de cristais relacionados. Esta situação, no entanto dificilmente acontece, pois o número de *synthons* possíveis e sua competição podem tornar-se rapidamente muito grandes por uma pequena mudança na funcionalidade. Além disso, a interferência de funcionalidades improváveis ou indiretas que pode ser altamente variáveis e imprevisíveis. Ainda a existência de núcleos de hidrocarbonetos de uma molécula, geralmente não considerado um grupo funcional na química orgânica é uma funcionalidade notável na química supramolecular e irá interferir regularmente com outras interações de resíduos supostamente mais polares. Em princípio, uma dada estrutura contém um grande número de *synthons* supramoleculares. No entanto, nos mais úteis e significantes, o máximo de informações estruturais é incorporada dentro da unidade de menor tamanho. Uma gama muito ampla de substâncias diferentes pode ter estrutura cristalina igual ou similar e desta maneira *synthons* supramoleculares podem ser usados na estratégia de desenho de cristais.

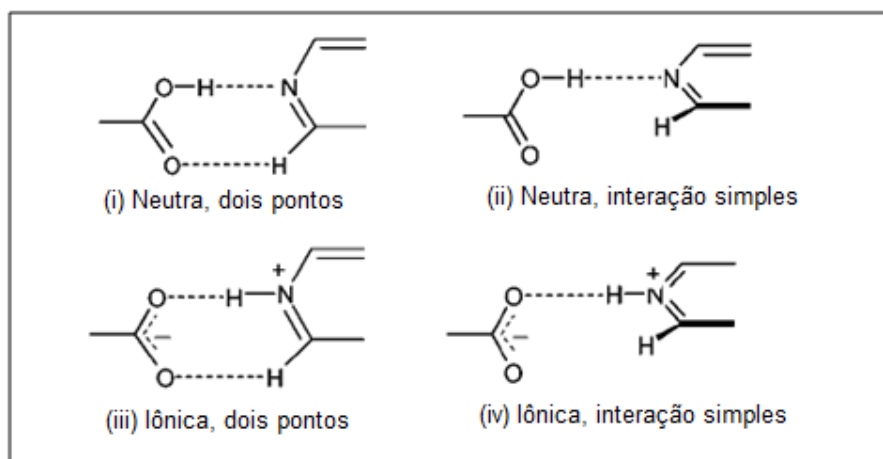
Os *synthons* supramoleculares podem existir em duas categorias distintas: *Homosynthons* e *Heterosynthons*. *Homosynthons* são aqueles constituídos por grupos funcionais complementarmente idênticos, também conhecidos como centros de auto-associação (dímeros, cadeias, etc.), por exemplo; dímeros de ácidos carboxílicos, dímeros de amidas, pirazóis e oximas [66-68]. *Heterosynthons* são constituídos por grupos funcionais diferentes, mas complementares como ácido-nitrogênio aromático, ácido-amida, hidroxila-nitrogênio aromático. Muito têm sido escrito e dito sobre a identificação destes *synthons*, mas aqui serão citadas apenas algumas dos mais importantes e de maneira resumida.

*Synthons* definidos por ligações de hidrogênios bem conhecidas e definidas como as do tipo O-H...O, N-H...O and N-H...N são frequentemente usadas para construir arquiteturas cristalinas devido a sua força e direcionalidade [69]. Ligações de hidrogênio fracas do tipo C-H...O, C-H...N, C-H...X (X = F, Cl, Br, I) tem emergido como uma estratégia complementar [69]. A carboxila de ácidos carboxílicos é uma das funções químicas mais encontrada como formadora de *synthons* supramoleculares; são bem conhecidos por formar dímeros centro-simétricos como núcleo de reconhecimento dominante **I**, no entanto, catâmeros formados por ligações de hidrogênio **II** e centros de agregação com ligações duplas e simples **III** e outros incorporando uma ou duas moléculas de álcool são também conhecidos (**Figura 22**). Uma pesquisa recente [70] com ácidos carboxílicos em *synthons* supramoleculares mostrou que o reconhecimento entre ácido carboxílicos e piridina é favorecida pela formação da ligação N-H...O em relação a ligação O-H...O, presente no dímero **I** e catâmero **II**. A participação de ligações de hidrogênio fracas C-H...O entre a piridina e o ácido resulta na formação do heterodímero **V**, representando um exemplo de mistura de *synthon* com ligações de hidrogênio fortes-fracas. O-H...N e C-H...O tem sido sistematicamente exploradas pela engenharia de cristais e sabe-se que estas interações são possíveis dependendo da acidez do grupo ácido e da basicidade do núcleo piridinil. A partir disto foi observado o *synthon* **VI**, usando cocrystalis de ácidos carboxílicos e fenazinas. O *synthon* **VII** é formado quando alguns ácidos cristalizam como dihidratos. O *synthon* **VIII** também é um dímero observado com fenazinas.



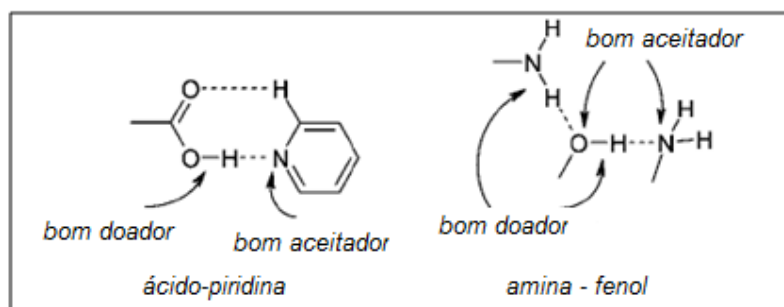
**Figura 22.** *Synthons* supramoleculares formado entre ácidos carboxílicos e piridinas (Figura adaptada da referência [70]).

Outros *synthons* têm sido identificados durante a cocristalização de ácidos hidroxibenzóico e aminopiridinas. Foram observadas quatro variantes do *heterosynthon* ácido-piridina na estrutura cristalina: (i) neutra em dois pontos; (ii) neutra simples; (iii) iônica em dois pontos; (iv) iônica simples (**Figura 23**) [71].



**Figura 23.** Variações da ligação de hidrogênio entre ácidos carboxílicos e piridina (Figura adaptada da referência [71]).

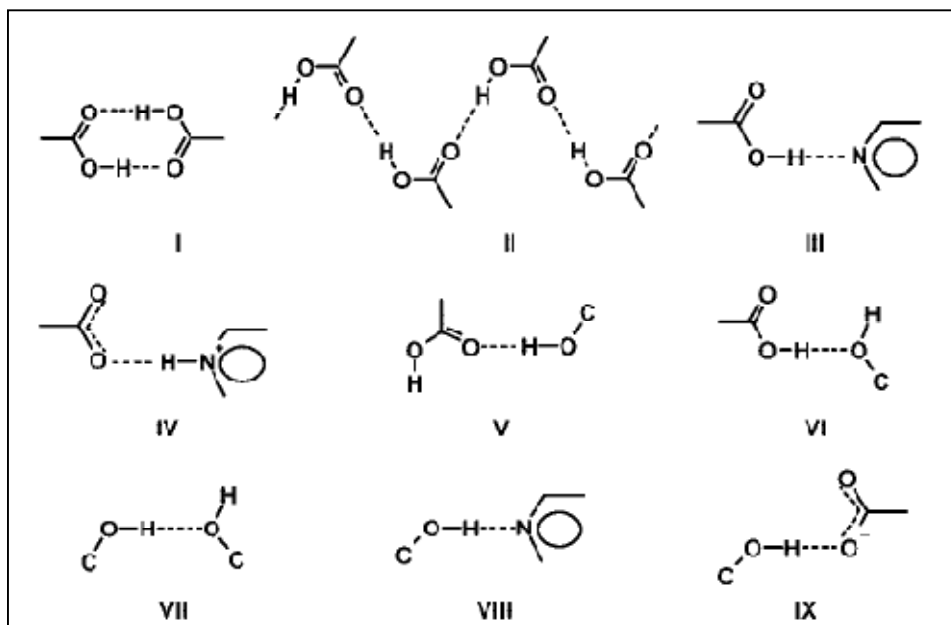
Neste caso surge ainda o fator de competição entre as funções carboxila e hidroxila pela amina (piridina). O reconhecimento forte e específico da função carboxila com piridina (*ácido-piridina synthon*) e grupo amina com hidroxila (*amina-fenol synthon*) são bem estudados, mesmo assim podem ocorrer casos de competição e/ou cooperação destas interações. (**Figura 24**) [71].



**Figura 24.** Fatores competitivos e de afinidade de sistemas ácido-piridina e amino-fenol (Figura adaptada da referência [71]).

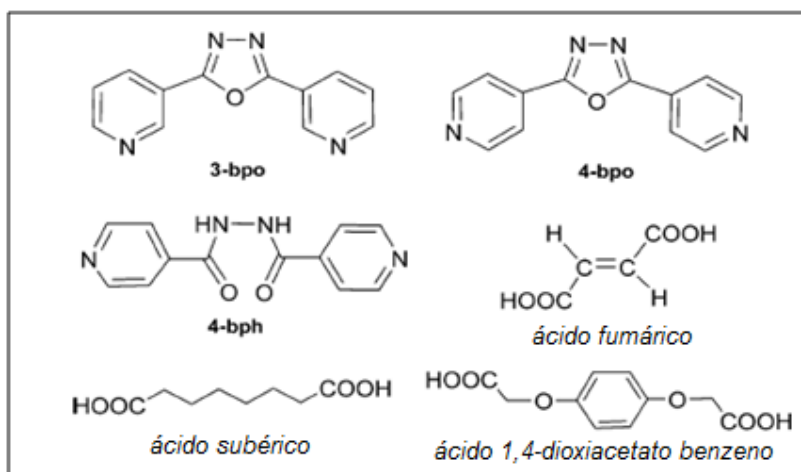
O estudo de *heterosynthons* em um ambiente competitivo pode fornecer contribuições valiosas no campo da engenharia de cristais, de cocrystalis, desde que a natureza modular de cocrystalis fazem deles sistemas ideais para o estudo da competição entre diferentes *heterosynthons*. Em outro caso, estudou-se a formação de *synthons* supramoleculares na presença de

carboxilas, hidroxilas, e grupos funcionais N aromáticos. Os *synthons* observados são mostrados na **Figura 25** [72].

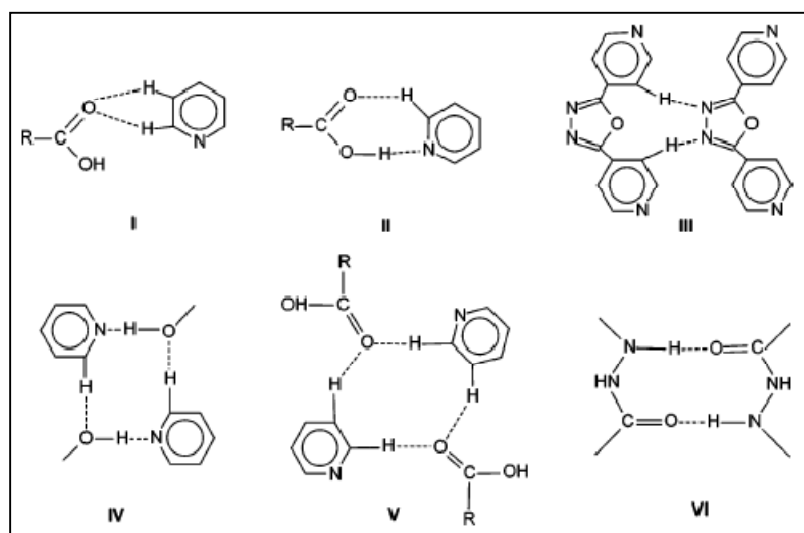


**Figura 25.** Synthons supramoleculares formados as funções  $\text{CO}_2\text{H}$ , OH, amina aromática estão presentes na mesma estrutura cristalina (Figura adaptada da referência [72]).

Outros trabalhos ainda foram feitos com o objetivo de entender e validar as interações entre ácidos e piridinas na química supramolecular (**Figura 26**). No exemplo da **Figura 27**, a competição é abordada em relação a amina (piridina/oxadiazol e piridina/amina). Os ácidos e aminas descritos foram cocristalizados e os *synthons* identificados são mostrados na **Figura 27** [73]. Este estudo demonstrou que cocristais de *3-bpo*, *4-bpo* e *4-bph*, com os ácidos carboxílicos flexíveis, apresentam ligação de hidrogênio como interações intermoleculares, formando *heterosynthons* do tipo **II** em quase todos os casos de cocristalização, embora *synthons* raros como **I**, **IV** e **VI** ou novos *synthons* como o **III** podem ser formados.

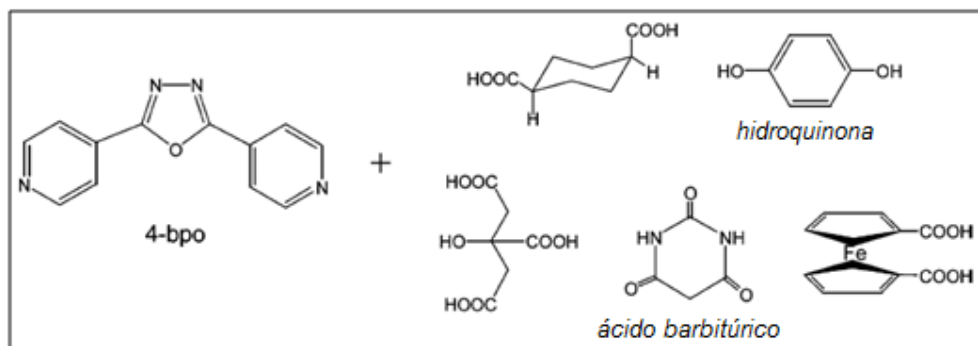


**Figura 26.** Estrutura dos ácidos e aminas co-cristalizados (Figura adaptada da referência [73]).

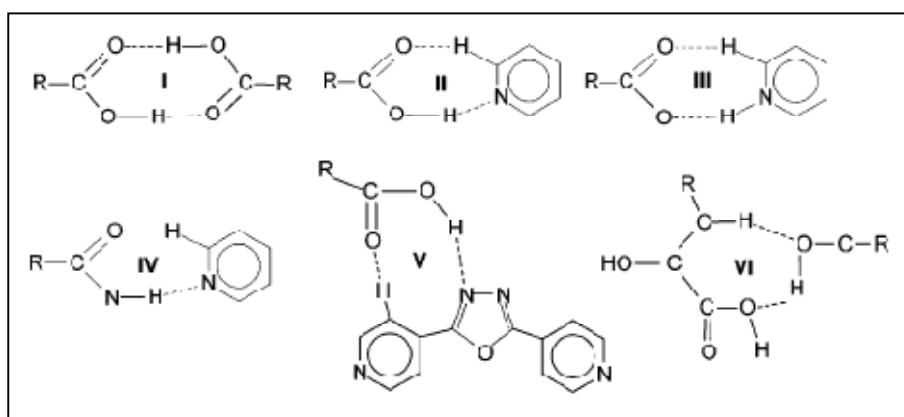


**Figura 27.** Synthons supramoleculares identificados na co-cristalização das estruturas da **Figura 26** (Figura adaptada da referência [73]).

Em outro trabalho, ácidos carboxílicos pouco usuais como os descritos na **Figura 28** foram cocristalizados com 4-bpo, e os *synthons* verificados (descritos na **Figura 29**) não diferiram muito daqueles já descritos aqui e de interesse nesta tese. Este trabalho, juntamente com o anterior contribui principalmente para o estabelecimento de *synthons* previsíveis pelo uso de 4-bpo, que é um dos principais objetivos da Química Supramolecular. O 4-bpo exibiu reprodutibilidade favorável em diferentes arranjos de variados componentes moleculares [74].



**Figura 28.** Estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [74]).

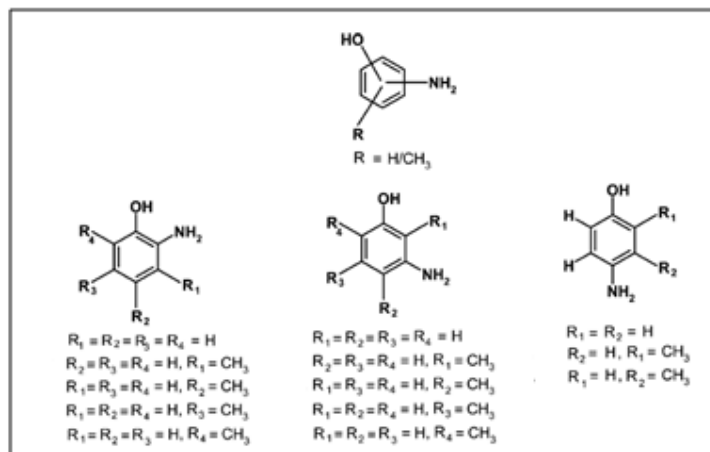


**Figura 29.** Synthons supramoleculares identificados na co-cristalização das estruturas mostradas na **Figura 28** (Figura adaptada da referência [74]).

Em outro trabalho, envolvendo o estudo de *synthons* amina-fenol, uma série de aminofenóis com variações nos substituintes foi cristalizada com o objetivo de avaliar o efeito do substituinte sobre a formação dos *synthons* supramoleculares [75]. Os aminofenóis estudados são descritos na **Figura 30** [75]. Neste trabalho, as conclusões mais importantes dentro do contexto deste projeto foram de que a mudança no grupo conector entre OH e NH<sub>2</sub> causa significantes mudanças no perfil do *synthon*, especialmente quando o conector muda de alifático para aromático. Considerando o efeito do substituinte na formação de *synthons* é importante citar que a mudança de substituinte de Me para Et, considerada muito simples do ponto de vista da química molecular, tem um profundo impacto na química supramolecular. Por outro lado, a

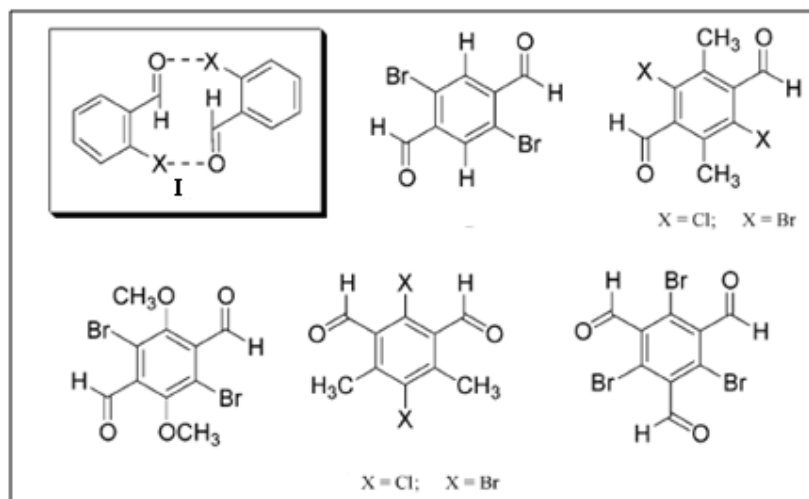


substituição de um grupo fenil por um naftil não causa alterações no tipo de *synthon* observado. A resposta para o fato de uma substituição alterar o *synthon* e a outra não, não existe e pode parecer mais complexa do que aparenta, demonstrando que a transição molecular-supramolecular representa uma mudança para sistemas de maior complexidade e o conceito e o estudo da formação de *synthons* supramoleculares é uma das maneiras pelas quais tal complexidade pode, deve e precisa ser abordada.



**Figura 30.** Estrutura dos compostos cristalizados (Figura adaptada da referência [75]).

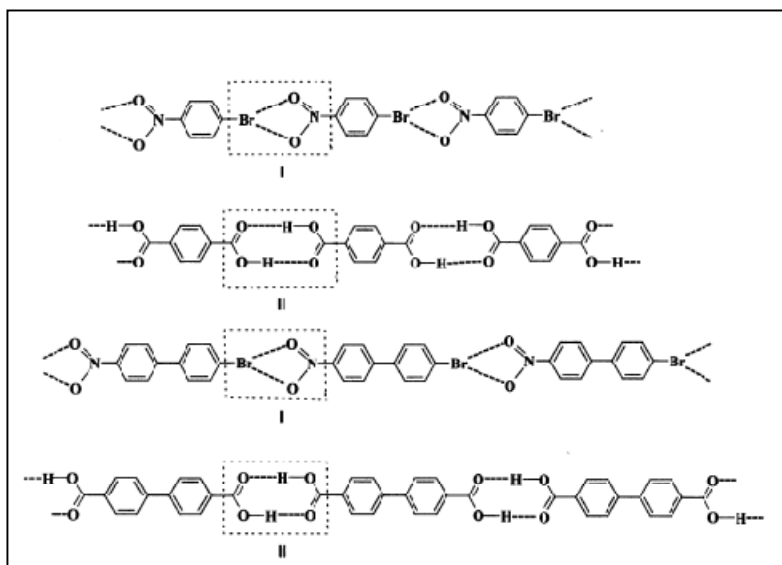
Outras interações fracas envolvendo átomos de halogênios, como: oxigênio-halogênio, nitrogênio...halogênio, halogênio...halogênio, halogênio-haleto e C-H...halogênio são conhecidas por apresentar efeitos específicos sobre o empacotamento cristalino e serão abordadas aqui. Uma das poucas interações do tipo O-halogênio descritas envolve Br e oxigênio de carbonila. E um dos poucos exemplos das interações que originam este *synthon* foi verificado em uma série de carboxialdeídos aromáticos, que estão representados na **Figura 31** [76].



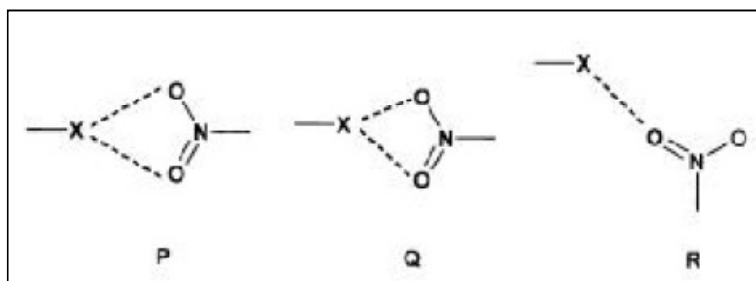
**Figura 31.** *Synthon* supramoleculares identificados e estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [76]).

O objetivo foi avaliar a persistência do *synthon* I (**Figura 31**) com a variação do substituinte. Observou-se que o *synthon* é robusto para a mudança de H para Me, e que a presença de um grupo metóxido muda completamente o empacotamento cristalino do aldeído, mas o empacotamento continua sendo mediado exclusivamente pelo *synthon* C=O...Br [76]. Entre compostos que contém átomos de bromo e grupos nitro, o *synthon* Br...NO<sub>2</sub> já foi identificado (I). Este *synthon* unidimensional apresenta alguma similaridade com o dímero carboxila comentado anteriormente (II). Os *synthons* I e II podem atuar como conectores de moléculas bifuncionais para formar padrões unidimensionais (**Figura 32**) [77].

As interações X...O<sub>2</sub>N podem ser de três tipos: (P) contato bifurcado onde as distâncias são iguais ( $d_1=d_2$ ); (Q) um contato menos simétrico, no qual uma das distâncias é maior ( $d_1>d_2$ ) e finalmente um contato onde (R) somente um dos dois átomos de oxigênio do grupo nitro faz contato com o átomo X. Estes três tipos de contato são mostrados na **Figura 33** [77].

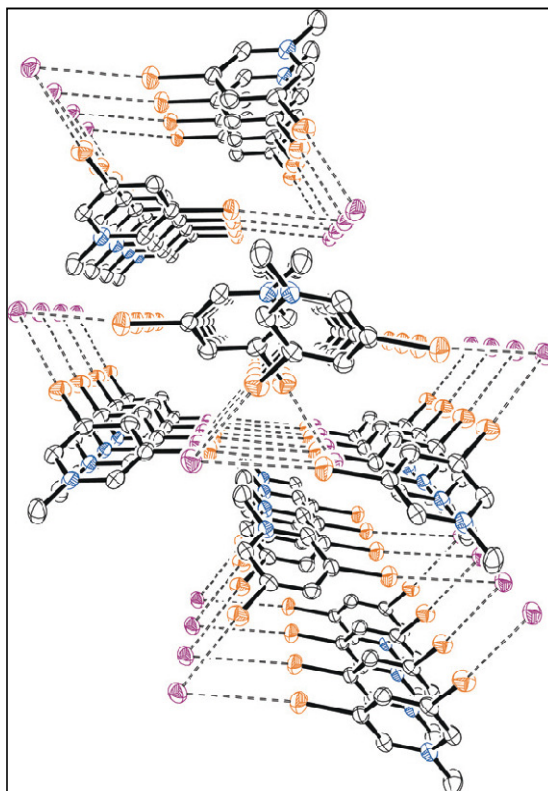


**Figura 32.** Similaridade entre o *synthon* Br...NO<sub>2</sub> (I) e o *synthon* Br...C(O) (II) (Figura adaptada da referência [77]).



**Figura 33.** Três tipos de interações para Br...NO<sub>2</sub> (Figura adaptada da referência [77]).

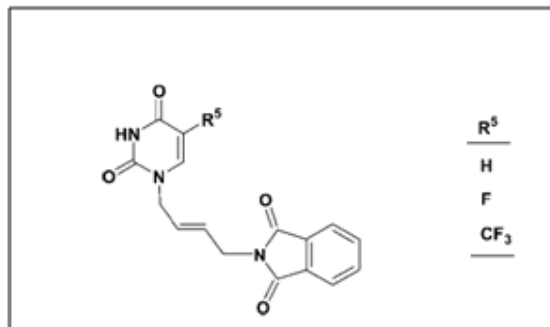
Há muitos estudos das interações intermoleculares halogênio-halogênio, no entanto a caracterização destas interações como *synthon* supramolecular é raramente relatada. Em um estudo, derivados bromocarbonos, que atuam como forte receptores de elétrons, foram estudados utilizando iodeto de *N*-metil-3,5-dibromopiridínio, no qual se verificou que os átomos de bromo estão ligados ao átomo de iodo no cristal e tanto o iodo quanto a piridina atuam como módulos bidentados. Arranjos em forma de cadeia infinita são formados, na qual o doador de elétron e o aceitador se alternam (**Figura 34**) [78].



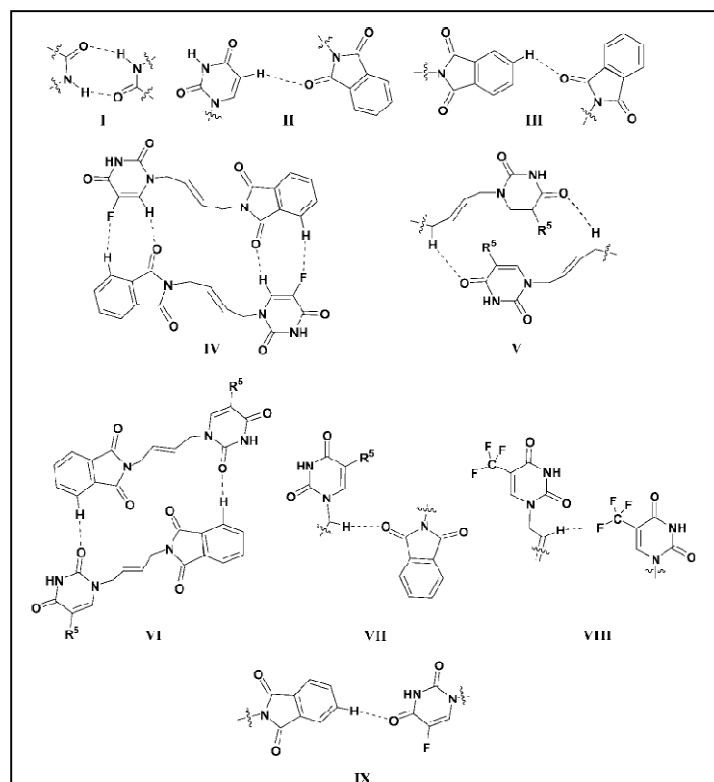
**Figura 34.** Iodeto de N-metil-3,5-dibromopiridínio (visão inferior através do eixo-b). Hidrogênios foram removidos. Carbono: preto; nitrogênio: azul; bromo: laranja; iodo: púrpura (Figura adaptada da referência [78]).

O sucesso da construção de estruturas supramoleculares tem sido acompanhado por interações intermoleculares fracas, entre elas ligações de hidrogênio como C-H...X (X = F, Cl, Br). Cada estrutura cristalina é um balanço delicado entre as interações intermoleculares envolvidas e mesmo uma pequena mudança na estrutura molecular pode levar a uma mudança imprevisível na estrutura supramolecular. Assim, é importante estudar a estrutura cristalina de compostos com pequenas diferenças na estrutura molecular e com funcionalidades muito similares para entender como estas pequenas diferenças pode influenciar o arranjo supramolecular. É particularmente importante estudar moléculas que não contém flexibilidade, porque a flexibilidade pode causar muitas diferenças na conformação molecular. Em um estudo exemplificativo [79], a estrutura supramolecular de três (*E*)-*N*-ftalimidas protegidas com 4-amino-2-butenil-5-substituída pirimidinas

derivadas do uracil ( $R^5 = H$ ), 5-fluorouracil ( $R^5 = F$ ) e 5-(trifluorometil) uracil ( $R^5 = CF_3$ ) mostradas na **Figura 35** foram estudadas para entender como uma pequena variação estrutural pode influenciar a agregação supramolecular. Os *synthons* identificados são representados na **Figura 36**.



**Figura 35.** Estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [79]).



**Figura 36.** *Synthon* supramoleculares identificados e estrutura dos compostos co-cristalizados (Figura adaptada da referência [79]).

Considerando todas as interações abordadas nos *synthons* supramoleculares exemplificados nesta revisão, é importante ressaltar que o conhecimento da distância das interações intermoleculares e da energia envolvida nas interações é fundamental para a explicação da preferência, persistência e robustez da formação do *synthon*. Isto inclui o efeito do substituinte e principalmente a presença de grupos funcionais competitivos. Na **Tabela 9**, estão descritos dados de distâncias de interações e de energia das interações intermoleculares verificadas nos *synthons* descritos nesta revisão da literatura.

**Tabela 9.** Distâncias e energia das interações intermoleculares dos *synthons* descritos na literatura.

Tipo de Interação	Distância da interação (Å) <sup>a</sup>	Energia da Interação (kcal·mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
O-H...O	2,50-3,00	5-15
N-H...N	2,90-3,25	5-15
N(py) ...O	2,50-2,85	- <sup>c</sup>
N(am)...O	2,70-3,10	- <sup>c</sup>
C-H...O	3,00-4,00	0.5-1
C-H...N	3,15-3,65	>5
O-H...N	2,40-2,80	5-15
N-H...O	2,50-3,00	5-15
C(N)=O...Br	3,00-3,50	- <sup>d</sup>
Br...Br	3,50-3,90	- <sup>d</sup>
Cl...X (X = Cl, Br, I)	3,30-3,70	- <sup>d</sup>
C-H...F	2,60-3,40	0,7- 2

<sup>a</sup> Distância interatômica entre doador e aceitador observada nos *synthons* supramoleculares descritos nesta revisão. <sup>b</sup>Energias de interações intermoleculares determinadas para os *synthons* supramoleculares. <sup>c</sup> Referência da literatura para as interações que não apresentaram dados de energia. <sup>d</sup>Energia de interações não encontradas na literatura.

Embora existam muitos *synthons* descritos na literatura, não há um trabalho sistemático mostrando de maneira clara e didática como se deve proceder para a identificação e caracterização de um *synthon*, como poderia ser

esperado em analogia a retrosíntese. Este fato dificulta a caracterização de um *synthon*, pois questões como: para caracterizar um *synthon*, é necessário demonstrar sua robustez? É necessário determinar a energia das interações que definem o *synthon*? Ficam muitas vezes sem resposta. Neste contexto, recentemente, Ganguly e Desiraju [81] introduziram uma maneira de quantificar *synthons* a partir das distâncias de contatos do tipo van der Waals e polares baseado no cálculo do tamanho atômico dos átomos da interação, a partir do princípio que os mesmos átomos apresentam diferentes tamanhos atômicos em diferentes ambientes. Os autores aplicaram este método para estrutura do fluorbenzeno, piridina-N-óxido e complexo molecular 1:1 de piridina:ácido fluorídrico. Este método apresenta algumas limitações e não tem sido aplicado em outros compostos.

### 3. AROMATICIDADE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS

A aromaticidade de sistemas de elétrons- $\pi$  de heterociclos é assunto de grande interesse. O reflexo disto está nos artigos de revisão publicados tratando deste assunto [82-86]. Medidas quantitativas de aromaticidade permitem o estudo de como as mudanças estruturais nos sistemas de elétrons- $\pi$  pode afetar a aromaticidade de maneira local e geral. A visão clássica de que a estabilidade aromática era devido à deslocalização de elétrons- $\pi$  foi ultrapassada e, atualmente, a aromaticidade é entendida como um fenômeno multidimensional. Assim, um sistema químico que no seu estado fundamental é cíclico, possui elétrons- $\pi$  totalmente conjugados e segue a regra de Hückel, deverá ainda seguir quatro critérios principais, para ser aromático.

Critério Termodinâmico: se refere a estabilidade termodinâmica aumentada em relação a sistemas análogos de cadeia aberta. Esta diferença de energia, também é conhecida como energia de ressonância ou energia de estabilização aromática.

Critério Geométrico: se refere aos comprimentos de ligação, que tendem a ser intermediários entre ligações duplas e simples típicas. Esta propriedade é resultado de um efeito cooperativo entre orbitais  $\sigma$  e  $\pi$ . Os descritores quantitativos deste efeito são chamados 'índices geométricos de

aromaticidade'. Como no caso critério energético eles são definidos usando a diferença em geometria entre um sistema de deslocalização completa e comparável com a estrutura não aromática de Kekulé com ligações duplas localizadas.

Critério magnético: um campo magnético externo perpendicular ao plano molecular induz uma corrente diatrópica (deslocalização cíclica de elétrons). Esta corrente dá origem a um campo secundário, que é diretamente anti-paralelo em relação ao campo externo. A suscetibilidade magnética, a anisotropia e os deslocamentos químicos de hidrogênio são usados atualmente como critérios magnéticos.

Critério de Reatividade: Compostos aromáticos geralmente sofrem reações de Substituição Eletrofílica Aromática mais facilmente que adição. Mas este critério está relacionado com a diferença de energia entre o estado fundamental e estado de transição em direção a um intermediário. Uma boa correlação entre a dureza do sistema que sofre a Substituição Eletrofílica Aromática e a energia de ressonância têm sido verificada.

Os índices geométricos de medida de aromaticidade são os descritores quantitativos de aromaticidade mais antigos. É importante lembrar que a distribuição da densidade eletrônica na molécula, determina as forças atuantes nos núcleos, que por sua vez define a geometria da molécula. Por outro lado, os índices de aromaticidade baseados na geometria possuem várias desvantagens. O índice de aromaticidade mais antigo foi criado por Julg ( $A_j$ ) [87] que é baseado na variação do comprimento de ligação e pode ser usado somente para sistemas carbocíclicos. Analogamente Bird [88] introduziu outros índices designados  $I_5$  ou  $I_6$  onde o comprimento de ligação é substituído pela ordem de ligação de Gordy [89], permitindo o uso deste índice para uma variedade de heterociclos de 5- e 6-membros. A desvantagem deste sistema é a mesma que verificada por Julg ( $A_j$ ), se um sistema possui ordens de ligação equivalentes a aromaticidade será 100%. O problema da caracterização semi-quantitativa precisa e eficiente da aromaticidade e principalmente da heteroaromaticidade de sistemas  $\pi$ -aromáticos permanece sem solução. A maioria dos métodos de estimativa da aromaticidade, tanto qualitativa quanto quantitativa é limitada a anéis formados por carbono e sua adaptação a heteroanéis tem levado a resultados confusos. O índice geométrico mais



comum de determinação de aromaticidade e que será aplicado para os heterociclos estudados nesta tese, é designado HOMA (*do inglês: Harmonic Oscillator Model Aromaticity*).

### 3.1. HOMA: *Harmonic Oscillator Model Aromaticity*

O índice HOMA foi apresentado a primeira vez por Krygowski em 1972 [90,91] como um aperfeiçoamento na predição da estabilidade aromática em relação ao índice criado por Jugl e François [87]. A predição da estabilidade aromática foi melhorada pela criação do HOMA, pois através dele se introduziu o uso de um valor ótimo ( $R_{opt}$ ) para o comprimento de ligação ao invés da média de comprimento de ligação. Este modelo caracteriza a energia da estabilização por ressonância de um sistema de deslocalização de elétrons  $\pi$  em relação ao benzeno. O HOMA é definido como a soma normalizada das derivatizações quadradas dos comprimentos de ligações experimentais ou calculadas ( $R_i$ ) e o comprimento da ligação ótima ( $R_{opt}$ ), que corresponde ao comprimento de ligação de um sistema de elétrons  $\pi$  completamente deslocalizados. Assim, o valor de HOMA é dado pela Eq. 4, onde  $n$  é o número de ligações do sistema em análise,  $\alpha$  é a constante empírica, que será descrita a seguir e  $R_{opt}$  é o comprimento ótimo de ligação dado pela Eq. 5.

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum (R_{opt} - R_i)^2 \quad (4)$$

$$R_{opt} = \frac{R_s + wR_d}{1 + w} \quad (5)$$

Na Eq. 5,  $R_s$  e  $R_d$  são os comprimentos de ligação para ligações simples e duplas 'puras', respectivamente, por exemplo, para ligações C-C, etano e eteno foram os compostos tomados como referência;  $w$  é a razão da constante de força ( $k$ ) para o modo de estiramento de ligações simples e duplas 'puras' dado na Eq. 6.

$$w = \frac{k(C=C)}{k(C-C)} \quad (6)$$

Para várias ligações (CC, CN, CO) esta razão foi considerada aproximadamente a mesma, para efeito de cálculo, com um valor de 2. Para moléculas poliatômicas, as constantes de força não são quantidades precisamente definidas, e se aceita que, em relação às constantes de força,  $k_d = 2k_s$ , assim a equação que determina o comprimento da ligação ótima ( $R_{opt}$ ) pode ser simplificada através da Eq. 7.

$$R_{opt} = \frac{R_s + 2R_d}{3} \quad (7)$$

O significado físico desta simplificação é que a energia de extensão da ligação dupla pura ( $R_d$ ) para o valor de  $R_{opt}$  é igual a energia de compressão de uma ligação simples pura ( $R_s$ ) para o valor de  $R_{opt}$ . Para a aplicação desta equação é necessário selecionar comprimentos de ligações simples e duplas para determinação do  $R_{opt}$ .

Na Eq. 4, a constante empírica  $\alpha$ , depende da magnitude da faixa entre  $R_s$  e  $R_d$  e é estimada para cada tipo de ligação para as quais o  $R_{opt}$  é calculado. Considerando HOMA = 0 para um sistema com os comprimentos de ligação ( $R_i$ ) iguais a referência utilizada para os comprimentos de ligações simples e duplas para o cálculo do  $R_{opt}$ . (ou seja,  $R_i = R_d$  e  $R_i = R_s$ ). A partir desta condição, isolando a constante empírica  $\alpha$  a partir da Eq. 4, resulta a Eq. 8.

$$\alpha = 2 ([R_s - R_{opt}]^2 + [R_d - R_{opt}]^2)^{-1} \quad (8)$$

Quase ao mesmo tempo em que o HOMA era criado, Hess e Schaad [92] fundamentaram, baseados em uma vasta coleta de informações e nas idéias de Dewar e Breslow [93], que a referência para cálculos da energia de ressonância deveria ser um sistema que possuísse a estrutura de elétrons  $\pi$  similar àquelas de polienos acíclicos. Krygowski introduz estas referências para o modelo HOMA [93, 94]. Assim, para a ligação C-C, as ligações simples e

duplas são obtidas a partir da medida do comprimento de ligação do 1,3-butadieno em fase gasosa a partir da difração de elétrons (**Tabela 10**).

O termo da direita da equação do HOMA (Eq. 4) pode ser chamado de termo de desaromatização desde que ele descreve o grau de desaromatização do sistema devido as diferenças de comprimento de ligação a partir de um valor ótimo. Este termo, no entanto pode ser dividido em dois outros termos, pela Eq. 9 [95]:

$$\frac{\alpha}{n} \sum [R_{\text{opt}} - R_i]^2 = 1 - \left[ \alpha (R_{\text{opt}} - R_{\text{médio}}) + \frac{\alpha}{n} \sum (R_{\text{médio}} - R_i)^2 \right] \quad (9)$$

$$\text{HOMA} = 1 - (\text{EN} + \text{GEO}) \quad (10)$$

Na Eq. 9,  $R_{\text{médio}}$  é o comprimento de ligação médio de todas as ligações envolvidas no sistema em análise. O primeiro termo a direita da Eq. 9 depende do valor médio do comprimento de ligação no sistema em estudo e assim pode estar relacionado as contribuições energéticas para o termo de desaromatização (EN). O segundo termo a direita da Eq. 9 representa a desaromatização devido a alternância dos comprimentos de ligação, sendo considerada, portanto o termo geométrico da desaromatização (GEO). Sabe-se que o encurtamento de uma ligação está associado a um aumento de energia da ligação, no modelo HOMA, sabe-se que o  $R_{\text{opt}}$  é o comprimento da ligação quando  $\text{EN} = 0$ , e quando  $R_{\text{médio}} > R_{\text{opt}}$ ,  $\text{EN} > 0$  e quando  $R_{\text{médio}} < R_{\text{opt}}$ ,  $\text{EN} < 0$ . Assim, um anel com  $R_{\text{médio}} < R_{\text{opt}}$  há um aumento de energia, em termo de critério energético de aromaticidade isto representa forte caráter aromático, desde que ele deve ter alta energia de ressonância. A reformulação do HOMA em dois termos, torna-se importante então para anéis nos quais  $R_{\text{médio}} < R_{\text{opt}}$ , pois o termo EN torna-se negativo e o HOMA aumenta. Assim, a equação do HOMA poderia ser descrita pela Eq. 10.

### 3.2. HOMA em Heterociclos

O modelo HOMA foi criado inicialmente para determinação de aromaticidade de sistemas carbocíclicos, ou seja, sistema aromáticos

formados apenas por átomos de carbono. A seguir, buscou-se a aplicação do modelo também para sistemas com heteroátomos [96]. Assim, fórmula do HOMA para sistemas heteroaromáticos passou a ser escrita atualmente pela Eq. 11.

$$\text{HOMA} = 1 - \frac{1}{n} [\alpha_{\text{CC}} \sum [(\text{R}(\text{CC})_{\text{opt}} - R_i)^2 + \alpha_{\text{CX}} \sum [(\text{R}(\text{CX})_{\text{opt}} - R_i)^2 + \alpha_{\text{CY}} \sum [(\text{R}(\text{CY})_{\text{opt}} - R_i)^2 + \alpha_{\text{XY}} \sum [(\text{R}(\text{XY})_{\text{opt}} - R_{(i)})^2] \quad (11)$$

Os comprimentos de ligação, valores de  $R_{\text{opt}}$  e  $\alpha$  são descritos na **Tabela 10**. Estes são os parâmetros usados para a determinação do índice de aromaticidade usando HOMA, tanto para carbociclos, heterociclos e fragmentos moleculares que apresentam deslocamento de elétrons- $\pi$ .

**Tabela 10.** Parâmetros utilizadas no cálculo do HOMA [94a].

Tipo de ligação	$R_s$ (Å)	$R_d$ (Å)	$R_{\text{opt}}$ (Å)	$\alpha$
C-C <sup>a</sup>	1,467	1,349	1,388	257,7
C-C <sup>b</sup>	1,524	1,334	1,397	98,89
C-N <sup>c</sup>	1,465	1,269	1,334	93,52
C-O <sup>d</sup>	1,367	1,217	1,265	157,38
C-P <sup>e</sup>	1,814	1,640	1,698	118,91
C-S <sup>f</sup>	1,807	1,611	1,677	94,09
N-N <sup>g</sup>	1,420	1,254	1,309	130,33
N-O <sup>h</sup>	1,415	1,164	1,248	57,21

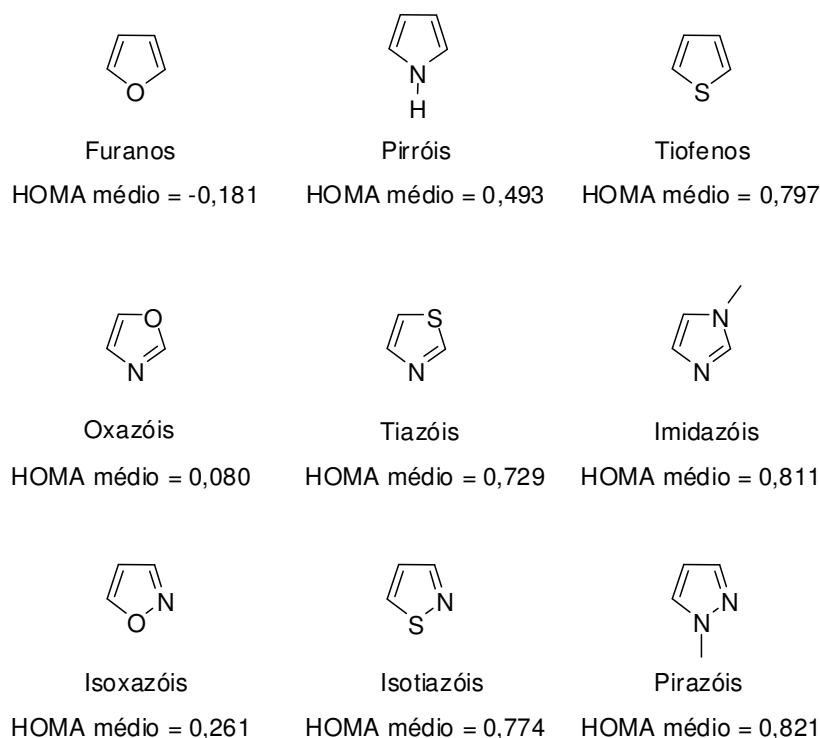
<sup>a</sup>1,3-Butadieno [97]. <sup>b</sup> Ref. [94b]. <sup>c</sup>CH<sub>2</sub>N-Me e HN=CH<sub>2</sub> respectivamente, Ref. [94b] pp170 e 185. <sup>d</sup>HCO<sub>2</sub>H, monômero Ref. [94b] pp162. <sup>e</sup>H<sub>2</sub>C=P-Me Ref. [94b] pp 215. <sup>f</sup>S(Me)<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>C=S, respectivamente, Ref. [94b] pp 220 e 218. <sup>g</sup>(Me)<sub>2</sub>C=N-N(Me)<sub>2</sub> respectivamente Ref. [94b] pp 177 e 185. <sup>h</sup> Me-O-N=O Ref. [94b] pp196.

Embora seja amplamente aplicado para determinação do índice de aromaticidade de carbociclos, o uso do HOMA apresenta restrições para aplicação para cálculos de índices de aromaticidade e heterociclos. Krygowski e col. [98-100] fizeram modificações no modelo e nos parâmetros utilizados, no entanto, os resultados foram confuso e equação não foi aplicada com sucesso por Krygowski.

Foram encontrados trabalhos nos quais os autores fizeram uso da Eq. 4 ou 11 para o cálculo de HOMA de alguns heterociclos, principalmente de cinco membros. Estes se resumem a trabalhos publicados por Mrozek e col. [101-104], para diferentes tipos de heterociclos. Assim, considerou-se importante descrever aqui algumas conclusões verificadas por estes pesquisadores. Em

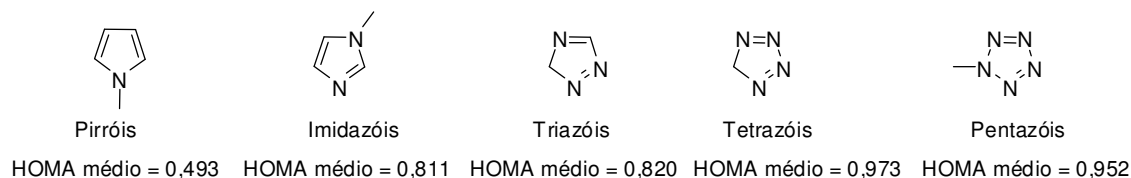
todos os trabalhos foi utilizada uma planilha do Excel específica para anéis contendo heteroátomos criada pelos próprios autores e os comprimentos de ligação ótima foram baseados nas referências estabelecidas por Krygowski [94].

Em 2000, Mrozek e *col.* [101] iniciaram a publicação de uma série de artigos, na qual apresentaram a determinação do índice de aromaticidade usando HOMA. Para este primeiro trabalho, os autores usaram dados coletados no CSD (*Cambridge Structural Database*), para estruturas heterocíclicas de 5 membros com N, O e S. O cálculo do HOMA foi feito para diferentes tipos de estruturas: furanos, pirróis, e tiofenos (contendo 1 heteroátomo) e oxazóis, tiazóis, imidazóis, izoxasóis, isotiazóis, pirazóis (contendo 2 heteroátomos). Eles observaram que em geral, a aromaticidade diminui com o aumento da eletronegatividade do heterátomo (**Figura 37**).



**Figura 37.** HOMA de heterociclos de cinco membros com diferentes heteroátomos estudados por Mrozek e *col.* [101].

Os autores também determinaram como a aromaticidade muda com o aumento do número de nitrogênio, para isso foi determinado o HOMA de pirróis, imidazóis, triazóis, tetrazóis e pentazóis. Foi verificado que o aumento do número de átomos de nitrogênio aumenta a aromaticidade (**Figura 38**). Neste trabalho ainda, os autores estavam particularmente interessados na aromaticidade de triazóis e como o número de substituintes neste sistema aromático de cinco membros altera sua aromaticidade (**Tabela 11**). Eles concluíram que a aromaticidade destes compostos é mantida para um máximo de três substituintes no anel e um número maior de substituintes leva a diminuição da aromaticidade.



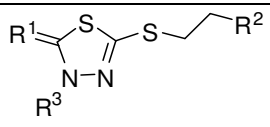
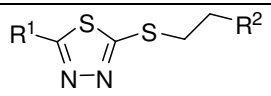
**Figura 38.** HOMA de heterociclos de cinco membros com número crescente de átomos de nitrogênio [101].

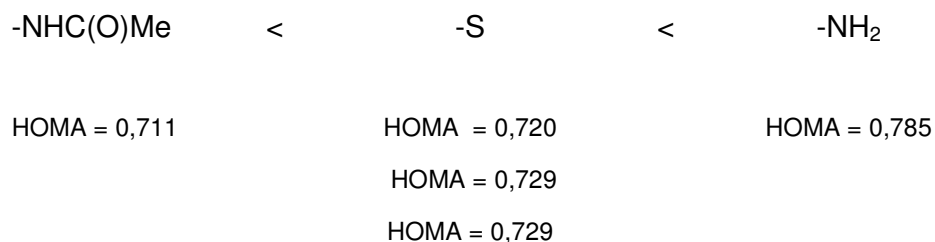
**Tabela 11.** HOMA (número de compostos) de tautômeros de triazóis.

Tautômeros	A	B	C	D
Triazóis com 1 substituinte não-hidrogenado	 0,917 (11)	 0,830 (24)	 0,818 (18)	
Triazóis com 2 substituinte não-hidrogenado	 0,891 (54)	 0,850 (76)	 0,785 (8)	
Triazóis com 3 substituinte não-hidrogenado	 0,855 (42)	 0,711 (4)	 0,792 (19)	 0,766 (6)

Ainda em 2000, Mrozek e *col.* [102] publicaram o segundo trabalho aplicando o HOMA para em compostos 1,3,4-tiadiazóis (**Tabela 12**). Neste trabalho, os autores utilizaram dados de difração de raios-X de compostos sintetizados por eles. Em contraste com o trabalho anterior, eles verificaram que o índice HOMA para 1,3,4-tiadiazóis foi menor. Os autores acreditam que está diminuição é causada pelo átomo de enxofre endocíclico que dificultava a deslocalização completa da densidade de elétrons pelo anel. Em todos os compostos, está ligação N3-N4 permanece uma ligação simples. Neste trabalho ainda, os autores verificaram mudanças na aromaticidade do anel com a presença de substituintes. Uma diminuição significativa da aromaticidade foi observada no composto que possuía um substituinte acridina no N3. Os autores sugeriram que este substituinte causa deformação do anel tiadiazol. No entanto, eles verificaram também que o valor de HOMA depende da natureza do substituinte no C2 na ordem: acridine<enxofre<amina. Esta ordem está de acordo com as propriedades eletrônica particulares de cada substituinte (**Figura 39**).

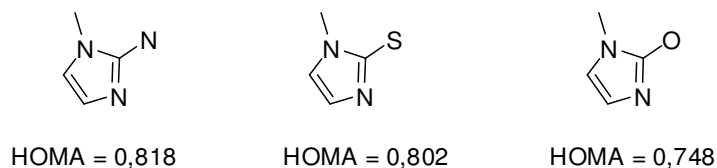
**Tabela 12.** 1,3,4-Tiadiazóis estudados por Mrozek e *col.* [102].

						
<b>A</b>				<b>B</b>		
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>1</b>	S	H	H	<b>5</b>	NH <sub>2</sub>	NEt <sub>2</sub>
<b>2</b>	S	NHEt <sub>2</sub>	H	<b>6</b>	CH <sub>3</sub> C(O)NH	NEt <sub>2</sub>
<b>3</b>	S	NH[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	H			
<b>4</b>	S	NEt <sub>2</sub>	Acridina			



**Figura 39.** Variação do HOMA com natureza do substituinte.

Em 2003, no trabalho seguinte, Mrozek e *col.* [103] demonstraram a aplicação do índice HOMA para determinação da aromaticidade de compostos 1,2-imidazóis e seus derivados bicíclicos do tipo 5+n, n =5,6,7. Mais uma vez, os dados geométricos foram coletados no CSD. Para compostos 2-X-substituídos-1,3-imidazóis, com X = N,O,S observou-se uma diminuição do caráter aromático do 1,3-imidazol de acordo com o substituinte na ordem: N>S> O (**Figura 40**).



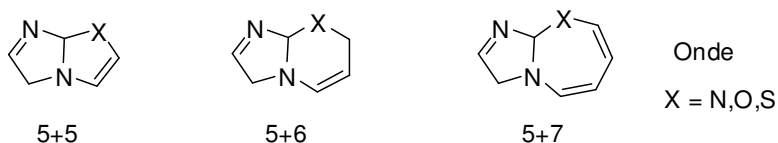
**Figura 40.** Variação do HOMA de acordo com a eletronegatividade dos heteroátomos [103].

Estes heteroátomos podem estar ligados ao C2 por uma ligação simples ou dupla. Aqueles compostos que possuem uma ligação dupla entre C2-X, apresentaram decréscimo da aromaticidade. Por outro lado quando a ligação C2-X é simples, a aromaticidade aumenta com o aumento da eletronegatividade de X. Os autores sugerem que o decréscimo da aromaticidade deve estar associado com o encurtamento das ligações endocíclicas C-N do imidazol. Também foi verificado que a aromaticidade de 1,3-imidazóis não depende do número de substituintes (**Figura 40**).

Para os compostos 1,3-imidazóis bicíclicos, foi observado que nem o tamanho e nem o tipo de substituinte tem influencia na aromaticidade. Ainda foi

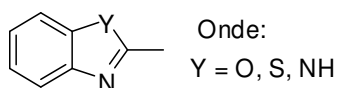


verificado que para bicíclios, a aromaticidade aumenta quando uma carga positiva é localizada no heteroátomo endocíclico, que possui influencia no efeito de equalização do comprimento de ligação (**Figura 41**).



**Figura 41.** Heterociclos fundidos [103].

Por fim, em 2007, Mrozek e *col.* [104] publicaram o ultimo trabalho da série iniciada em 2000. Neste trabalho, os autores determinaram a aromaticidade de benzoazoles como: benzimidazóis, benzoxazóis, benzotiazóis descritos no **Figura 42**. Mais uma vez, os dados geométricos utilizados nos cálculos foram coletados no CSD.



**Figura 42.** Benzimidazóis estudados com heteroátomos de diferentes eletronegatividade [99].

Os resultados do cálculo do índice HOMA confirmam conclusões anteriores obtidas pelos autores. Em relação ao tipo de anel (simples ou fundido) a aromaticidade aumenta na seguinte ordem de eletronegatividade dos heteroátomos:  $O < S < N$ . No entanto a aromaticidade no anel biciclo é sempre maior que no anel simples. Os autores estabeleceram uma correlação entre o HOMA e a eletronegatividade do heteroátomo em questão (Y) e os resultados encontrados sugerem que existe uma dependência entre os fatores aromaticidade e eletronegatividade, no entanto esta relação não é linear.

Outro trabalho importante publicado por Krygowski [105] com o objetivo de discutir as analogias e diferenças no caráter aromático de derivados de borazina em comparação com sistemas benzenóides apropriados. No entanto foi necessário estender o modelo para sistemas com deslocalização de

elétrons  $\pi$  que possuíam a ligação N-B. A aplicação do modelo inicia pela definição da ligação ótima e da constante empírica  $\alpha$ . Para definir estes parâmetros, o comprimento para as ligações simples e duplas NB foram obtidas a partir das molécula  $H_3B-NH_3$  [106] e  $(iPr)_2N=B=C(SiMe)_2$  [107]. Na maioria das ligações,  $w$  era aproximado para um valor = 2, devido a empiricamente esta quantidade para a maioria das ligações ser muito próxima a estes valores. No caso da ligação N-B a situação é diferente. As ligações N-B são fortemente polares e a mesma regra usada para nos casos de ligações covalentes típicas não é adequado. Assim,  $w$  para a ligação N-B foi determinada por cálculos teóricos usando métodos *ab initio* (HF/6-311G\*\* e B3LYP/6-311G\*\*) e a razão de constante de força encontrada foi de 4,2 e este valor foi aceito para determinação dos parâmetros para cálculos do HOMA. A partir disso foi possível definir também os outros parâmetros de HOMA para moléculas contendo ligações BN, que estão descritos na **Tabela 13**.

**Tabela 13.** Parâmetros de HOMA para moléculas contendo a ligação B-N.

Ligação	$R_s$	$R_d$	$R_{opt}$	$w$	$\alpha$
B-N	1,564	1,363	1,402	4,2	72,03

Em muitos casos derivados borazinas são muito semelhantes aos análogos da família benzenóide, assim, foram feitas comparações entre sistemas de seis membros e os valores de HOMA para borazinas são sempre menores que análogos derivados do benzeno.

### 3.3. Reparametrização do HOMA

Os resultados de valor de HOMA encontrados por Mrozek e *col.* [101-104] para diferentes heterociclos são um indicativo de que os parâmetros estabelecidos com base nos conceitos de energia de ressonância, embora sejam adequados para carbociclos, não são adequados para a determinação do índice de aromaticidade em sistemas heterociclos, demonstrando a necessidade de uma reinterpretação do HOMA para sistemas heterociclos e a introdução de novos parâmetros. No entanto, a reinterpretação de um modelo deve ser criteriosa e prover um resultado verdadeiro de valor de aromaticidade.

Dentro do contexto de uma reparametrização de um modelo, buscou-se trabalhos que abordassem os problemas de uma nova parametrização de índices de aromaticidade. Foi encontrado apenas um trabalho, publicado em 2000 [108] por Prezdo e Kotolevskii. Neste trabalho, os autores revisaram alguns índices de aromaticidade, dando ênfase para os índices simples como índices de aromaticidade estrutural, do inglês (*structural aromaticity indices* – SAI). Os autores analisaram e discutiram dois índices de aromaticidade: (i) proposto por Pozharskii [109] e (ii) Bird [88]. Eles observaram que embora os dois índices tenham sido construídos usando o mesmo conjunto de dados experimentais, eles apresentam discrepâncias notáveis. Por exemplo, a aromaticidade relativa do furano foi de 12% em relação ao benzeno pelo índice de Pozharskii [109] e de 43% pelo índice de Bird [88]. Os autores apontaram que as fontes de discrepâncias estão no: (i) uso inconsistente de valores de comprimento de ligação; (ii) diferenças nas estruturas tomadas como referência; e (iii) uso de ferramentas estatísticas diferentes (por exemplo: média aritmética, e média da raiz quadrada).

Assim, os autores sugeriram uma solução para estas discrepâncias, através do uso de novos comprimentos de ligação, considerando que atualmente o comprimento de ligações comuns e ligações múltiplas são disponíveis com grande exatidão a partir de técnicas experimentais. Foram incluídos dados de comprimento de ligação obtidos a partir de espectroscopia de micro-ondas e difração de raios-X. A partir dos resultados, os autores concluíram que as maiores diferenças estavam nas ligações C-O e N-N, provavelmente devido a erros na medida do comprimento destas ligações nas moléculas de hidroxilamina e hidrazina, respectivamente. Para a ligação C-C, a diferença observada foi principalmente devido a superestimação do comprimento de ligação C-C (1,55 Å), que foi modificada para 1,538 Å. Os autores verificaram que com esta reparametrização, novas tendências de aromaticidade na estrutura química de heterociclos de cinco membros tornaram-se mais distintas. A generalidade dos efeitos na estrutura molecular na aromaticidade foi analisada pela comparação com o HOMA e foi verificada uma boa correlação entre os dados. Na **Tabela 14**, estão descritos os comprimentos de ligação simples e duplas usadas usados nos cálculos de

HOMA usadas no método Bird e as introduzidas como referência por Prezdo e Kotolevskii [108].

**Tabela 14.** Comprimentos de ligação (Å) utilizados como referência para cálculo de índices de aromaticidade.

Bond	R <sub>s</sub>			R <sub>d</sub>		
	HOMA <sup>a</sup>	Bird <sup>b</sup>	Prezdo Kotolevskii <sup>c</sup>	HOMA <sup>a</sup>	Bird <sup>b</sup>	Prezdo Kotolevskii <sup>c</sup>
C-C	1,467	1,584	1,538	1,349	1,354	1,338
C-N	1,465	1,470	1,472	1,269	1,273	1,285
C-O	1,367	1,420	1,425	1,217	1,222	1,212
C-S	1,807	1,821	1,827	1,611	1,610	1,599
N-N	1,420	1,480	1,450	1,254	1,244	1,251
N-O	1,415	1,426	1,463	1,164	1,201	1,210

<sup>a</sup>Referências [110] e [111]. <sup>b</sup> Referências [88] e [89]. <sup>c</sup> Referência [108].

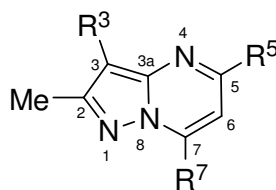
Assim como na reparametrização proposta por Prezdo e Kotolevskii para os índices de aromaticidade de Pozharskii [109] e Bird [88], no caso do cálculo do HOMA, o erro poderia estar nos comprimentos de ligação simples e dupla para o cálculo do comprimento da ligação ótima. Além disso, a aplicação do HOMA depende de dados geométricos determinados experimentalmente e não teóricos (fase gasosa). Ainda, cada ligação usa no cálculo de HOMA possui um fator de peso  $\alpha$ , que depende da constante de força de alongamento/encurtamento das ligações, assim, particularmente, o valor  $\alpha$  (C-C) é duas vezes maior que o  $\alpha$  (N-N) e aproximadamente três vezes o  $\alpha$  (C-N). Estes pesos implicam que a desaromatização do ciclo devido à localização das ligações (N-N) e (C-N) é menos pronunciada que aquela causada pela localização da ligação C-C.

---

## **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Todos os compostos estudados nesta tese, inéditos ou não, foram sintetizadas e identificados por pesquisadores do NUQUIMHE. Os compostos **1-5** e **10-14**, têm sua síntese e identificação publicadas por pesquisadores de nosso laboratório[17]. A síntese e identificação dos compostos **8** e **9** foi publicada por Filyakova e col. [39]. A síntese e identificação dos compostos **6**, **7** e **15** ainda não estão descritas na literatura. Embora, o composto **7** seja disponível comercialmente, dados espectroscópicos do composto não são conhecidos. Estes compostos foram sintetizados em nossos laboratórios e fazem parte de uma série de compostos que está sendo sintetizada em busca de uma metodologia sintética mais rápida, com melhores rendimentos e menos agressiva ambientalmente. Esta metodologia envolve o uso de líquidos iônicos como meio reacional e têm demonstrado resultados promissores que são parcialmente apresentados nesta tese e que serão publicados como parte de um trabalho de melhoramento de metodologia de síntese. A estrutura das pirazolo[1,5-a]pirimidinas, estudadas nesta tese, é dada na **Figura 43**.



	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>		R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>
<b>1</b>	H	H	CCl <sub>3</sub>	<b>9</b>	Br	Ph	CF <sub>3</sub>
<b>2</b>	H	Me	CCl <sub>3</sub>	<b>10</b>	H	H	Ph
<b>3</b>	H	Pr	CCl <sub>3</sub>	<b>11</b>	H	H	Ph-4-F
<b>4</b>	Br	H	CCl <sub>3</sub>	<b>12</b>	H	H	Ph-4-Br
<b>5</b>	Br	Me	CCl <sub>3</sub>	<b>13</b>	H	H	2-Py
<b>6</b>	H	Ph-4-Me	CF <sub>3</sub>	<b>14</b>	Br	H	2-tienil
<b>7</b>	H	Ph-4-Br	CF <sub>3</sub>	<b>15</b>	H	Me	CO <sub>2</sub> Et
<b>8</b>	H	Ph	CF <sub>3</sub>				

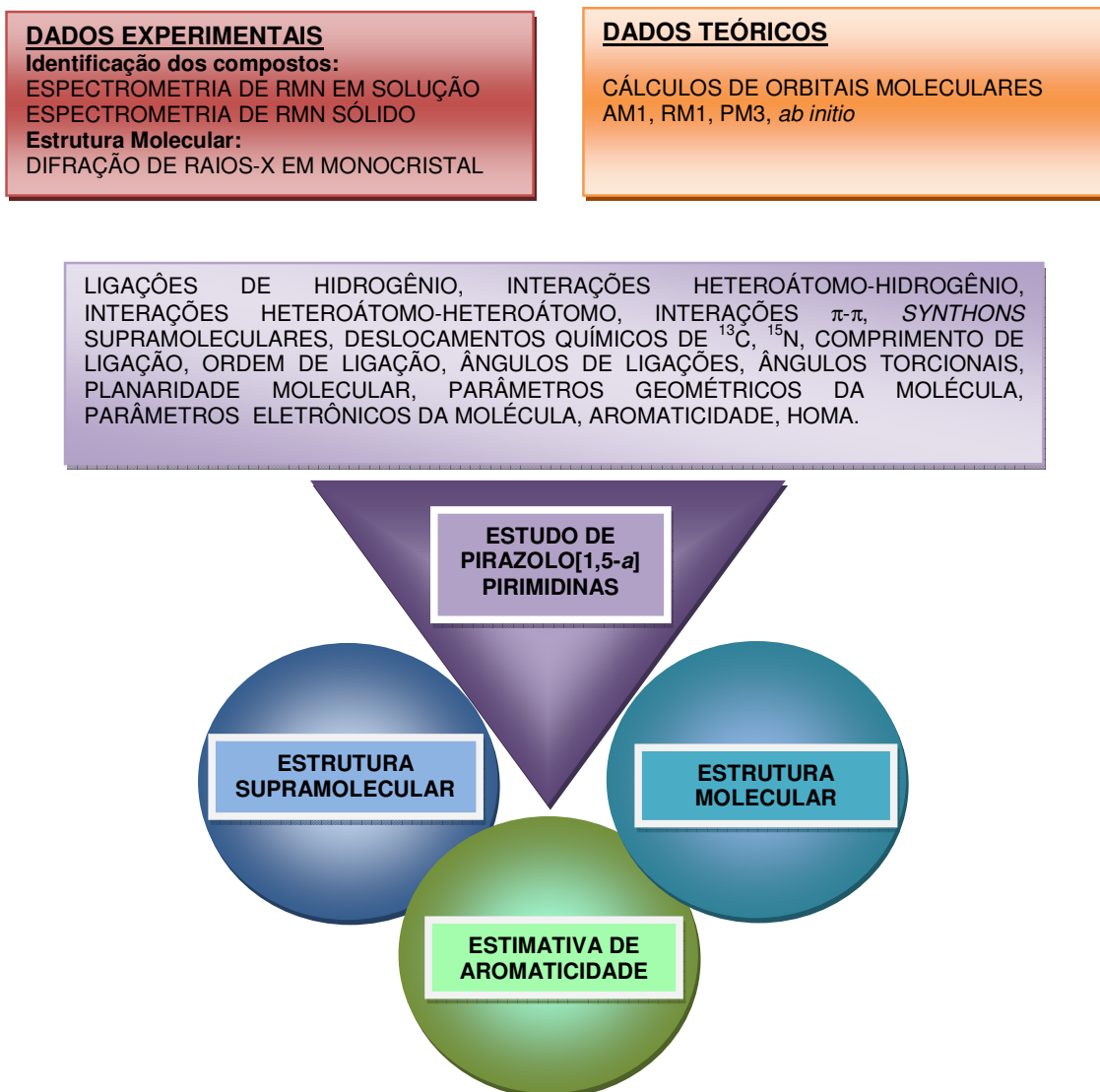
**Figura 43.** Estrutura das pirazolopirimidinas estudadas nesta Tese.

Os dados de identificação dos compostos **6,7** e **15** são descritos pela primeira vez nesta tese. No entanto, para fins de assegurar a identificação correta de todos os compostos (existência de apenas um regioisômero) foram realizadas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e RMN de  $^{15}\text{N}$  de alguns compostos (**1,2,6,7,8** e **15**) em solução. Para eliminar a possibilidade da existências de polimorfos, foram realizadas análises de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  no estado sólido para os mesmos compostos (**1,2,6,7,8,15**).

A seguir, os compostos **1-15** foram solubilizados em solvente adequado que foi evaporado lentamente a temperatura e pressão ambiente para a formação dos cristais. Os compostos **1-8** e **10-14** formaram cristais que puderam ser analisados por difratometria de raios-X com sucesso, com exceção do composto **8** que apresentou desordem no grupo arila (ligado ao C-5). O composto **15** não formou cristais na condições testadas. Para mais detalhes ver parte experimental. O composto **9** não foi cristalizado, pois os dados de difratometria de raios-X foram obtidos na literatura [39]. A partir dos dados geométricos fornecidos por difratometria de raios-X de monocristais dos compostos **1-14**, foram obtidos os resultados descritos nesta tese.

Assim, a discussão inicial deste capítulo incluirá a síntese e identificação dos compostos, abordando a nomenclatura, os dados físicos e químicos e os dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  em solução e no estado sólido. A seguir serão discutidos os resultados que descrevem a estrutura molecular das pirazolo[1,5-a]pirimidinas **1-14**. Inicialmente serão discutidos dados que descrevem a geometria molecular dos compostos como: comprimentos de ligação, ângulos de torção, planaridade dos anel, valores de RMS entre anéis, ângulos entre os planos dos anéis. Na sequência, utilizando os mesmos dados será discutida a estrutura eletrônica dos compostos **1-14**. Por fim estes dados serão correlacionados com dados determinados teoricamente por cálculos de orbitais moleculares, como comprimentos de ligação para avaliar a possibilidade de predição da estrutura molecular de compostos similares. Posteriormente serão discutidos os dados geométricos de difratometria de raios-X que fornecem informações sobre a estrutura supramolecular, como as interações intermoleculares envolvidas no empacotamento cristalino dos compostos. Finalmente, usando dados de comprimentos de ligação determinados por difratometria de raios-X e determinados por cálculos teóricos de orbitais

moleculares, serão discutidos os resultados da determinação do índice de aromaticidade de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas usando o índice geométrico HOMA. A organização dos resultados desta tese está representada de maneira esquemática pela Figura 44.



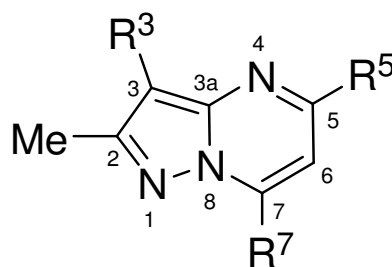
**Figura 44.** Plano esquemático dos resultados apresentados nesta Tese.



## 1. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS

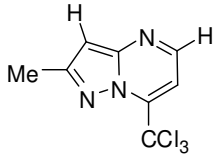
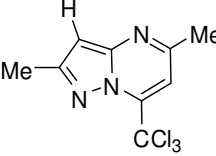
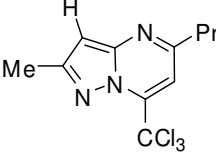
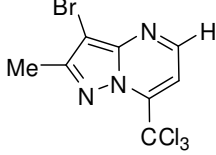
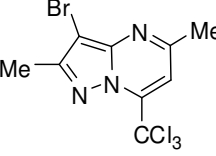
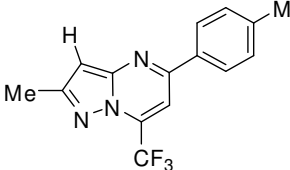
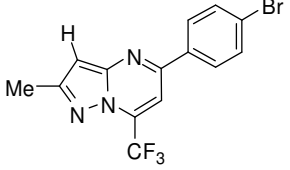
### 1. 1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

Na numeração dos compostos sintetizados foram utilizados critérios baseados em sequência de números conforme às variações em  $R^3$ ,  $R^5$  e  $R^7$  (**Figura 45**). A nomenclatura das pirazolo[1,5-a]Pirimidinas, segundo a IUPAC, está apresentada na **Tabela 15**. A nomenclatura foi atribuída conforme regras desenvolvidas por Hantzch-Widman [112].

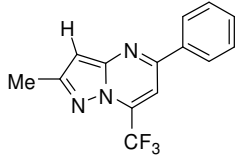
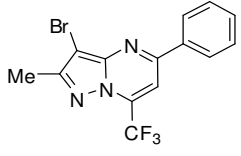
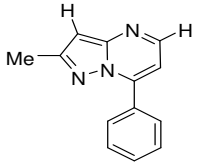
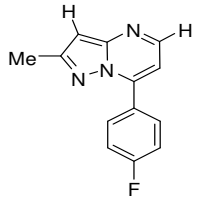
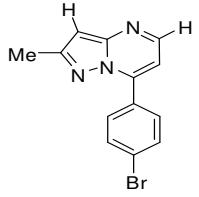
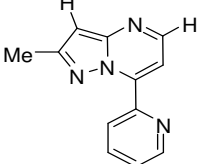
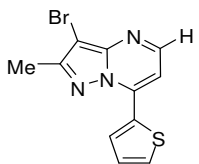
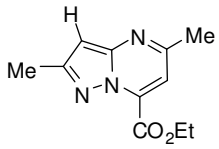


**Figura 45.** Numeração dos átomos das pirazolo[1,5-a] pirimidinas de acordo com nomenclatura segundo a IUPAC.

**Tabela 15.** Nomenclatura, conforme IUPAC, dos compostos **1-15**.

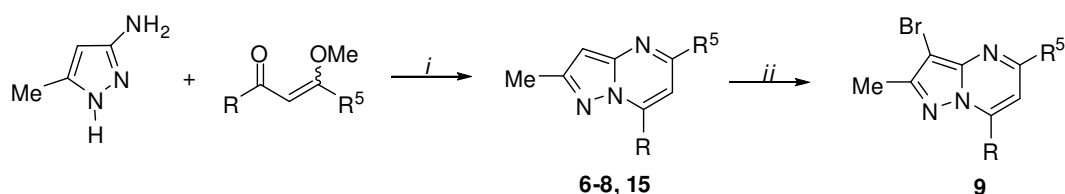
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1		7-triclorometil-2-metilpirazolo [1,5-a]pirimidina
2		7-triclorometil-2,5-dimetilpirazolo [1,5-a]pirimidina
3		7-triclorometil-2-metil-5-propilpirazolo [1,5-a]pirimidina
4		3-bromo-7-triclorometil-2-metilpirazolo [1,5-a]pirimidina
5		3-bromo-7-triclorometil-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina
6		7-trifluormetil-2-metil-5-(4-tolil)-pirazolo [1,5-a]pirimidina
7		5-(4-bromofenil)-7-trifluormetil-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina

**Tabela 15.** Nomenclatura, conforme IUPAC, dos compostos **1-15** (*cont.*).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
8		5-fenil-7-trifluormetil-2-metilpirazolo [1,5- <i>a</i> ]pirimidina
9		3-Bromo-5-fenil-7-trifluormetil- 2-metilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina
10		7-fenil-2-metilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina
11		7-(4-fluorfenil)-2-metilpirazolo [1,5- <i>a</i> ]pirimidina
12		7-(4-bromofenil)-2-metilpirazolo [1,5- <i>a</i> ]pirimidina
13		2-metil-7-(pirimidin-2-il)pirazolo [1,5- <i>a</i> ]pirimidina
14		3-bromo-2-metil-7-(tien-2-il)pirazolo [1,5- <i>a</i> ]pirimidina
15		2,5-dimetilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidina- 7-carboxilato de etila

## 1.2. Síntese dos Compostos

Os compostos **1-5** e **10-14** foram sintetizados de acordo com metodologia descrita na literatura [18]. Os compostos **6-9** e **15** foram sintetizados a partir da reação de ciclocondensação de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com 3(5)-aminopirazol usando líquido iônico como meio reacional. Os reagentes e o líquido iônico foram adicionados em quantidades equivalentes, formando uma mistura homogênea que foi aquecida a 100 °C por 2 h, fornecendo os compostos esperados com bons rendimentos (**Esquema 5**).



*i*: [BMIM][BF<sub>4</sub>], 100 °C, 2 h, 79-91%

*ii*: NBS, THF, refluxo, 20h, 79-85%

	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>15</b>
R	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et
R <sup>5</sup>	Ph-4-Me	Ph-4-Br	Ph	Ph	Me

### Esquema 5

Os dados de otimização das condições reacionais serão publicados em conjunto com a série de compostos, cuja síntese está em andamento. Os detalhes sobre o procedimento sintético para os compostos **6-9** e **15** são dados na Parte Experimental desta Tese.

## 1.3. Dados Físicos e Químicos dos Compostos 1-15.

A maioria dos compostos pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas estudados nesta tese são conhecidos e os dados espectroscópico e físico-químicos destes compostos já estão publicados, exceto os dados dos compostos **6**, **7** e **15**. Assim, são fornecidos nesta tese, os dados físicos e químicos de todos os

compostos. A **Tabela 16** contém dados de identificação como fórmula molecular, massa molecular, ponto de fusão, dados de espectrometria de massas dos compostos **1-15**.

**Tabela 16.** Constantes físicas e dados de espectrometria de massas dos compostos **1-15**.

Comp.	Formula Molecular	P.F. (°C)	Massa Molec. (g/mol)	Dados de Espectrometria de Massas [ <i>m/z</i> (%)]	Ref.
1	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	94-96	250,52	249 (M <sup>+</sup> , 46), 214 (100)	[18]
2	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	118-120	264,54	263 (M <sup>+</sup> , 68), 228 (100)	[18]
3	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	59-61	292,60	291 (M <sup>+</sup> , 47), 263 (100)	[18]
4	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	144-146	329,41	329 (M <sup>+</sup> +2, 50), 294 (100)	[18]
5	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	136-138	343,44	343 (M <sup>+</sup> +2, 56), 308 (100)	[18]
6	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	142-145	291,27	291 (M <sup>+</sup> , 34), 147 (100)	[este trabalho]
7	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	171-173	356,14	355 (M <sup>+</sup> )	[este trabalho]
8	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	123-124	277,24	277(M <sup>+</sup> )	[39]
9	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Br F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	178-180	356,14	356 (M <sup>+</sup> )	[39]
10	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	124-125	209,25	209 (M <sup>+</sup> , 100), 140 (7)	[18]
11	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>3</sub>	158-160	227,24	227 (M <sup>+</sup> , 100), 158 (9)	[18]
12	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub>	148-150	288,15	288 (MH <sup>+</sup> , 100), 208 (27)	[18]
13	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	136-138	210,24	210 (M <sup>+</sup> , 100), 182 (16)	[18]
14	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> S	125-128	294,17	293 (M <sup>+</sup> , 100), 214 (17)	[18]
15	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	74-76	219,24	219 (M <sup>+</sup> , 100), 276 (16)	[este trabalho]

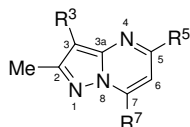
#### 1.4. Dados de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N em Solução e no Estado Sólido

Foram adquiridos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>15</sup>N dos compostos **1,2,6-8** e **15** em solução e no estado sólido e RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N e experimentos 2D, como HMQC (*Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) dos mesmos compostos em solução. Nas **Tabelas 17-19** estão descritos os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de todos os compostos incluindo os já conhecidos e os inéditos. Os dados de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C em solução para os compostos **6**, **7** e **15** apresentaram

deslocamentos químicos semelhantes aos das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas triclorometil- e aril-substituídas com o sinal do hidrogênio vinílico H3 na forma de um singleto com deslocamento químico de 6,74 (**6**), 6,80 (**7**) e 6,62 (**15**) ppm; o sinal referente ao hidrogênio vinílico H6 como um singleto com deslocamento químico de 7,96 (**6**), 8,04 (**7**) e 7,20 (**15**) ppm. Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  em solução dos compostos **6**, **7** e **15** apresentaram deslocamentos químicos semelhantes com aqueles das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas já descritas. Os compostos **1,2,6-8** e **15** foram submetidos a análise de RMN  $^{15}\text{N}$  em solução e foi possível identificar e diferenciar os nitrogênios do sistema pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, com os nitrogênios N1 e N4 (Nitrogênios- $\text{sp}^2$ ) com deslocamentos químicos na faixa de -99,8 a -105,4 ppm para N1 [113] e -90,7 a -103,4 ppm para N4 [113] e o N8 apresentou deslocamento característico de Nitrogênio- $\text{sp}^3$  [113], com deslocamentos químicos na faixa de -171,2 a -172,9 ppm. Os deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  no estado sólido para os compostos **1,2,6-8** e **15** foram similares aos mesmos compostos em solução e conseqüentemente similares aos dados dos outros compostos. Os deslocamentos químicos de  $^{15}\text{N}$  no estado sólido para o N1 apresentaram valores que variaram de -92,5 a -103,3 ppm, gerando sinais mais desblindados quando comparados com os deslocamentos dos mesmos compostos em solução, com diferenças que variaram de 1,7-9,5 ppm, com a maior variação observada para o N1 do composto **15** (10,5 ppm). Quanto ao deslocamento químico do N4, a faixa de deslocamento químico no estado sólido foi de -92,2 a -103,3 ppm, no entanto, estes nem sempre estiveram em campos mais baixos que em solução. Os valores de deslocamento químico de  $^{15}\text{N}$  para o N8 para os compostos **1,2,6-8** e **15** variaram de -166,2 a -173,3 ppm e foram muito similares aos deslocamentos em solução variando de 0,4-3,9 ppm e apresentando-se sempre mais desblindado no estado sólido que em solução. Os deslocamentos de  $^{13}\text{C}$  no estado sólido de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas se assemelharam muito aos deslocamentos em solução, com as maiores diferenças para os C3 do composto **7** (5,3 ppm), e C5, C6 e C7 do composto **15** com diferenças de 7,2, 3,8 e 3,2 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos substituintes em C7 e C5 do anel também apresentaram valores de deslocamentos químicos muito próximos aos valores em solução, no entanto, como era esperado, os carbonos arílicos do substituinte em C5 apresentaram o mesmo deslocamento químico e os grupos

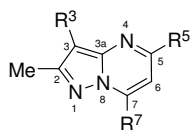
halometilados ligados em C7 apresentaram sinais mais alargados. Estes resultados demonstram que estes compostos podem ser caracterizados com boa qualidade no estado sólido. Além disso, através desta análise foi possível excluir a possibilidade da existência de polimorfos destes compostos. Não há dados de  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  no estado sólido de compostos similares para fins de comparação.

**Tabela 17.** Dados<sup>a</sup> de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos 1-15.



Núcleo	1 <sup>b</sup> [18]	2 <sup>b</sup> [18]	3 <sup>b</sup> [18]	4 <sup>b</sup> [18]	5 <sup>b</sup> [18]	6 <sup>c</sup>	7 <sup>c</sup>	8 <sup>c</sup>
Me-2	2,58 (s)	2,58 (s)	2,56 (s)	2,62 (s)	2,57(s)	2,47 (s)	2,48 (s)	2,47 (s)
H-3	6,71 (s)	6,54 (s)	6,56 (s)	-	-	6,74 (s)	6,80 (s)	6,78 (s)
H-6	7,43 (d)	7,27 (s)	7,28 (s)	7,50 (s)	7,34 (s)	7,96 (s)	8,04 (s)	8,00 (s)
R-5	8,55 (d), <sup>3</sup> J <sub>5,6</sub> =4,4	2,68 (s, CH <sub>3</sub> )	2,88 (t, 2H, H8), 1,85 (sext, 2H, H9), 1,04 (t, 3H, H10)	8,65 (d), <sup>3</sup> J <sub>5,6</sub> =4,4	2,74 (s, CH <sub>3</sub> )	2,37 (CH <sub>3</sub> ); 7,34 (m, 2H, H3',H5'); 8,22 (m, H3',H5'); 8,16 (m, 2H, H2', H6')	7,74 (m, 2H, H3',H5'); 8,22 (m, 2H, H2', H6')	7,56 (m, 3H, H3', H4', H5'); 8,26 (m, 2H, H2', H6')

<sup>a</sup> O deslocamento químico é dado em ppm, usando TMS (tetrametilsilano) como referência, as constantes de acoplamento ( $J$ ) são dadas em Hz em equipamento Bruker DRX-400. Para mais detalhes ver Parte Experimental. <sup>b</sup> Espectros obtidos em  $\text{CDCl}_3$ . <sup>c</sup> Espectros obtidos em  $\text{DMSO-d}_6$ .

**Tabela 17.** Dados<sup>a</sup> de <sup>1</sup>H RMN dos compostos **1-15** (*cont.*).

Núcleo	<b>9</b> <sup>b[39]</sup>	<b>10</b> <sup>b[18]</sup>	<b>11</b> <sup>b[18]</sup>	<b>12</b> <sup>b[18]</sup>	<b>13</b> <sup>b[18]</sup>	<b>14</b> <sup>b[18]</sup>	<b>15</b> <sup>c</sup>
Me-2	2,57 (s)	2,51 (s)	2,52 (s)	2,51 (s)	2,58 (s)	2,57 (s)	2,40 (s)
H-3	-	6,54 (s)	6,56 (s)	6,55 (s)	6,62 (s)	-	6,49 (s)
H-6	7,57 (s)	6,77(s)	6,77(s)	6,76 (s)	7,08 (s)	7,16 (d, 1H, J = 5,0)	7,20 (s)
R-5	7,53 (m, H3', H4', H5') 8,14 (m, H2', H6')	8,42 (d), <sup>3</sup> J <sub>5,6</sub> =4,4	8,43 (d), <sup>3</sup> J <sub>5,6</sub> =4,2	8,42 (d), <sup>3</sup> J <sub>5,6</sub> =4,2	8,55 (d), <sup>3</sup> J <sub>5,6</sub> =4,4	8,47 (d), <sup>3</sup> J <sub>5,6</sub> =4,6	2,53 (s, CH <sub>3</sub> )
R-7	---	7,53 (t, H3', H4', H5), 8,03 (d, 2H, H2', H6')	7,23 (t, H3', H4', H5), 8,10 (d, 2H, H2', H6')	7,67 (t, H3', H4', H5), 7,94 (d, 2H, H2', H6')	9,09, 8,80, 7,95, 7,47 (m, 4H)	8,32 (d, J= 3,8), 7,72 (d, J= 5,0), 7,24 (t, J= 3,8)	1,35(t, CH <sub>3</sub> ); 4,44(q, CH <sub>2</sub> O)

<sup>a</sup>O deslocamento químico é dado em ppm, usando TMS (tetrametilsilano) como referência, as constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz em equipamento Bruker DRX-400. Para mais detalhes ver Parte Experimental. <sup>b</sup>Espectros obtidos em CDCl<sub>3</sub>. <sup>c</sup>Espectros obtidos em DMSO-d<sub>6</sub>.

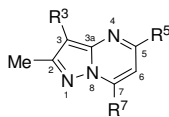
**Tabela 18.** Dados<sup>a</sup> de RMN <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N dos compostos **1-15**.

Núcleo	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b> <sup>b</sup>	<b>4</b> <sup>b</sup>	<b>5</b> <sup>b</sup>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
N1 <sup>c</sup>	-99,8	-101,6	-	-	-	-105,4	-105,0	-105,1
C2	154,4	154,1	154,9	148,6	153,3	155,9	156,1	156,0
C3	97,1	95,9	96,2	87,3	85,9	97,1	97,5	97,3
C3a	150,4	150,2	150,5	147,1	146,9	149,5	149,4	149,5
N4 <sup>c</sup>	-90,7	-96,2	-	-	-	-103,4	-101,4	-101,7
C5	149,0	158,7	161,2	153,6	159,1	154,6	153,5	154,6
C6	104,7	105,5	104,2	104,9	106,0	103,4 <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> = 4	103,5 <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> = 4	103,6 <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> = 4
C7	141,1	140,7	141,9	142,7	142,2	132,4 <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> = 36	132,4 <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> = 36	132,4 <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> = 38
N8 <sup>c</sup>	-171,2	-172,9	-	-	-	-172,7	-171,9	-172,4
Me-2	14,5 <sup>1</sup> J= 126 <sup>d</sup>	14,5 <sup>1</sup> J=127 <sup>d</sup>	14,9	13,5	13,5	14,3 <sup>1</sup> J= 130 <sup>d</sup>	14,3 <sup>1</sup> J= 128 <sup>d</sup>	14,3 <sup>1</sup> J= 125 <sup>d</sup>
R-5	---	24,5 <sup>1</sup> J=130 <sup>d</sup>	40,3 22,1 13,7	-	25,2	133,0 (C1') 127,3 (C2') 129,6 (C3') 141,1 (C4') 20,9 (CH <sub>3</sub> )	134,9(C1') 129,3(C2') 131,9(C3') 124,9(C4')	135,7 (C1') 127,4 (C2') 129,0 (C3') 131,0 (C4')
R-7	88,7 <sup>d</sup>	89,1	89,1	88,3	89,6	119, 6 <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 275,0	119,5 <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 274	119,6 <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> = 274

<sup>a</sup>O deslocamento químico é dado em ppm, usando CHCl<sub>3</sub> como referência para <sup>13</sup>C e nitrometano para <sup>15</sup>N, as constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz em equipamento Bruker DRX-400. Para mais detalhes ver Parte Experimental. <sup>b</sup>Espectros obtidos em DMSO-d<sub>6</sub>. <sup>c</sup>Observado no espectro bidimensional (2D-HMBC) dos núcleos <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N. <sup>d</sup>Observado no espectro bidimensional (2D-HMBC) dos núcleos <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.



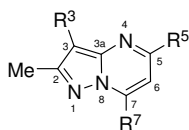
**Tabela 18.** Dados<sup>a</sup> de RMN <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N dos compostos 1-15 (*cont.*).



Núcleo	9	10	11	12	13	14	15 <sup>d</sup>
N1 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-104,0
C2	146,7	154,8	155,0	155,0	154,9	153,1	154,6
C3	87,3	96,2	96,3	96,5	96,2	84,9	95,2
C3a	155,4	150,5	150,5	150,6	150,8	148,5	149,3
N4 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-96,3
C5	155,9	148,4	148,3	148,4	149,6	146,5	158,3
C6	103,57 (q, <sup>3</sup> J <sub>C,F</sub> = 4 Hz)	106,4	106,1	106,2	106,9	103,7	108,5
C7	134,3 (q, <sup>2</sup> J <sub>C,F</sub> = 37 Hz)	146,0	145,0	144,8	148,3	139,9	134,9
N8 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-169,5
Me-2	13,5	14,7	14,7	14,7	14,6	13,4	14,3 <sup>1</sup> J = 129,0 <sup>d</sup>
R-5	127,4 (s, <i>o</i> -C); 129,2 (s, <i>m</i> -C); 131,4 (s, <i>p</i> -C); 134,3 (q, 135,9 (s, <i>C-ípsso</i> )						24,1 <sup>1</sup> J = 125,8 <sup>d</sup>
R-7	119,4 (q, <sup>1</sup> J <sub>C,F</sub> = 274 Hz)	128,5 129,1 130,8 131,1	164,1 (d, <i>J</i> 252,3), 131,5 (d, <i>J</i> 8,5), 127,2 (d, <i>J</i> 3,5), 115,7 (d, <i>J</i> 21,8	132,0 125,4 130,0 130,7	143,3 125,0 125,9 136,5	132,7 130,6 131,9 127,6	160,1(CO) 62,6 (CH <sub>2</sub> ) 13,8 (CH <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> O deslocamento químico é dado em ppm, usando CHCl<sub>3</sub> como referência para <sup>13</sup>C e nitrometano para <sup>15</sup>N, as constantes de acoplamento (*J*) são dadas em Hz em equipamento Bruker DRX-400. Para mais detalhes ver Parte Experimental. <sup>b</sup> Espectros obtidos em DMSO-d<sub>6</sub>.

<sup>c</sup> Observado no espectro bidimensional (2D-HMBC) dos núcleos <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N. <sup>d</sup> Observado no espectro bidimensional (2D-HMBC) dos núcleos <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

**Tabela 19.** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  CP/MAS dos compostos **1**, **2**, **6-8**, **15**.

Núcleo	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>15</b>
N1	-92,5	-99,5	-100,3	-103,3	-99,7	-94,5
C2	153,0	153,4	155,4	156,3	157,2	153,9
C3	95,7	93,6	99,2	97,8	92,2	93,7
C3a	149,1	148,2	150,1	149,2	148,2	151,1
N4	-92,5	-99,5	-100,3	-103,3	-99,7	-94,5
C5	145,4	156,2	152,5	153,6(br)	152,0	157,6
C6	104,4	104,9	99,2	101,0(br)	102,3	112,3
C7	141,2	139,0	131,8	133,6	131,7	131,7
N8	-168,3	-173,3	-171,7	-170,3	-171,0	-166,2
Me-2	17,4	14,8	12,9	14,0/13,0	13,2	14,7
R-5	---	26,4	131,8 (C1') 127,5/124,9 (C2') 131,8/128,7 (C3') 141,7 (C4')	133,6 (C1', C3') 128,5 (C2', C4')	136,2 (C1') 128,6 (C2', C3', C4')	24,6
R-7	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	20,8 (CH <sub>3</sub> ) 120 (vbr)	120,4 (br)	119,9 (br)	161,8 (CO) 63,8 (CH <sub>2</sub> ) 14,0 (CH <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> O deslocamento químico ( $\delta$ ) é dado em ppm, usando glicina como referência para  $^{13}\text{C}$  e cloreto de amônio para  $^{15}\text{N}$  em equipamento *Bruker WB-400*. Para mais detalhes ver Parte Experimental. <sup>b</sup> Não observado.

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  em solução e RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  no estado sólido (Tabelas **17-19**) dos compostos **1**, **2**, **6**, **7**, **8**, **15** foram descritos em uma publicação em conjunto com grupo de pesquisa espanhol [114]. Nesta publicação, estes dados foram correlacionados com dados de deslocamento químicos teóricos obtidos pela otimização da geometria das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas por cálculos *ab initio* (B3LYP/6-311++G(d,p)) apresentando uma boa correlação. Para mais detalhes ver parte experimental.

## 2. ESTRUTURA MOLECULAR

### 2.1. Geometria Molecular

Os compostos **1-14** cristalizaram em dois sistemas cristalinos e em nove grupos espaciais. O composto **15** não cristalizou nas condições de cristalização testadas (ver parte experimental). Os compostos **1,7,13** foram classificados dentro do sistema cristalino ortorrômbico e os compostos **2-5,8-12,14** foram classificados dentro do sistema cristalino monoclinico e apenas o composto **6** apresentou sistema cristalino triclinico (**Tabela 20**).

**Tabela 20.** Grupos espaciais e sistemas cristalinos dos compostos **1-14**.

<b>Composto</b>	Grupo Espacial	Sistema Cristalino	<b>Composto</b>	Grupo Espacial	Sistema Cristalino
<b>1</b>	$Pca2_1$	Ortorrômbico	<b>8</b>	$C2/c$	Monoclinico
<b>2</b>	$P2_1/c$	Monoclinico	<b>9</b>	$P2_1/c$	Monoclinico
<b>3</b>	$P2_1/c$	Monoclinico	<b>10</b>	$P2(1)/n$	Monoclinico
<b>4</b>	$P2_1$	Monoclinico	<b>11</b>	$P2_1/n$	Monoclinico
<b>5</b>	$P2_1/m$	Monoclinico	<b>12</b>	$P2_1$	Monoclinico
<b>6</b>	$P\bar{1}$	Triclinico	<b>13</b>	$P2_12_12_1$	Ortorrômbico
<b>7</b>	$P2_12_12_1$	Ortorrômbico	<b>14</b>	$P2_1/c$	Monoclinico

Os comprimentos de ligação apresentados pelos compostos **1-14** estão dentro da faixa de comprimento de ligação encontrados para sistemas aromáticos pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas [19-33]. Os comprimentos de ligações neste sistema fornecem informações principalmente sobre a estrutura eletrônica destes compostos, por isso serão discutidas em detalhes no item 'Estrutura Eletrônica'. Outros dados de difratometria de raios-X podem fornecer informações sobre a geometria molecular destes compostos. Uma questão importante nestes sistemas é a deslocalização de elétrons  $\pi$  através do anel, sendo importante verificar se este sistema aromático é adequadamente plano. De fato, o anel

fundido pirazolo[1,5-a]pirimidinas nos compostos **1-4** é plano, com valores de RMS dos átomos de 0,0018-0,0284 Å. Este plano também é confirmado pelo valor de RMS dos átomos de cada anel individualmente (pirazólico e pirimidínico), descrito na **Tabela 21**. O ângulo entre os planos dos anéis (pirazol e pirimidina) definidos pelo método dos mínimos quadrados variou de 0,17-3,57° nos compostos **1-4**, 0,11-0,84° para os compostos **6-9** e 0,54-1,90° para os compostos **10-14**. Na **Tabela 21** ainda estão descritos ângulos entre os planos do anel pirazolo[1,5-a]pirimidina e anel arila (definidos pelo método dos mínimos quadrados) para os compostos **6-14**. Para os compostos **6-9**, os dois anéis estão aproximadamente no mesmo plano. Para os compostos **10-12**, o ângulo entre os referidos mostrou que estes anéis não estão exatamente no mesmo plano, apresentando um leve desvio ( $\approx 50^\circ$ ). No caso dos compostos **13** e **14**, os anéis estão aproximadamente no mesmo plano.

**Tabela 21.** RMS do átomos (Å) e ângulo interplanar ( $^\circ$ ) para os compostos **1-14**.

Composto	Pirazolo Pirimidina (RMS)	Pirazol (RMS)	Pirimidina (RMS)	Ângulo entre planos dos anéis condensados	Ângulo entre plano do anel e substituintes arila
<b>1</b>	0,0284	0,0025	0,0131	3,57 (13)	-
<b>2</b>	0,0018	0,0009	0,0009	0,17 (3)	-
<b>3</b>	0,0020	0,0011	0,0017	0,17 (14)	-
<b>4</b>	0,0128	0,0041	0,0115	1,48 (3)	-
<b>5</b>	0,000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
<b>6</b>	0,0085	0,0041	0,0046	0,84 (12)	14,09 ( 9 )
<b>7</b>	0,0052	0,0015	0,0062	0,20 (37)	11,52 (25)
<b>8</b>	0,0012	0,0002	0,0012	0,11(0)	- <sup>a</sup>
<b>9</b>	0,0142	0,0014	0,0051	1,85 (11)	29,30(8)
<b>10</b>	0,0136	0,0012	0,0078	1,83 (10)	47,77(4)
<b>11</b>	0,0133	0,0031	0,0055	1,90 (12)	47,07(5)
<b>12</b>	0,0088	0,0023	0,0036	1,24 (23)	49,65(9)
<b>13</b>	0,0053	0,0039	0,0045	0,55 (13)	20,41(9)
<b>14</b>	0,0069	0,0023	0,0060	0,54 (18)	1,58 (15)

<sup>a</sup> Não determinado devido a desordem no grupo arila ligado em C5.

O ângulo diedro entre os átomos N1-N8-C3a-N4 também fornece informações relacionadas aos planos dos anéis pirazólico e pirimidínico. Este ângulo para os compostos **1-14** variaram de 177,4-179,9° mostrando que os anéis pirazólico e pirimidínico estão no mesmo plano (**Tabela 22**). No caso dos compostos **6-14** existe também o ângulo diedro entre os anéis condensados pirazolo[1,5-*a*]pirimidina e o anel do substituinte arila, ligado em C5 ou C7. A partir dos dados de raios-X mostrados na **Tabela 23**, observa-se que os referidos anéis estão aproximadamente no mesmo plano. Para os compostos **10** e **12** foram observados ângulos maiores, próximos a 50°. Os parâmetros geométricos descritos para os compostos **1-14** são similares aos parâmetros geométricos de compostos similares descritos na literatura [19-33].

**Tabela 22.** Ângulo diedro N1-N8 – C3a-N4 (°) dos compostos **1-14**.

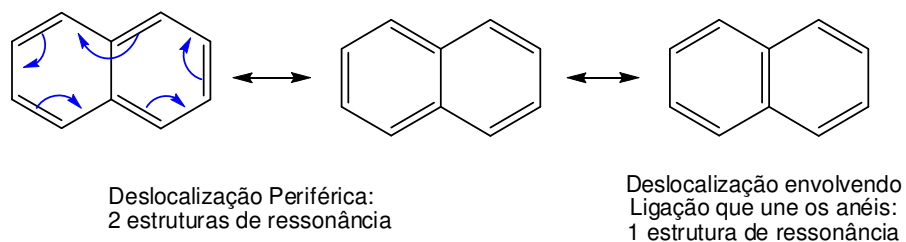
<b>Composto</b>	<b>Ângulo Diedro (°)</b>	<b>Composto</b>	<b>Ângulo Diedro (°)</b>
<b>1</b>	178,2(17)	<b>8</b>	179,8(5)
<b>2</b>	-179,8(3)	<b>9</b>	178,70(16)
<b>3</b>	-179,9(19)	<b>10</b>	-178,8(17)
<b>4</b>	177,4(13)	<b>11</b>	-178,2(2)
<b>5</b>	-179,5(11)	<b>12</b>	178,9(4)
<b>6</b>	178,9 (14)	<b>13</b>	179,7(3)
<b>7</b>	-179,4(5)	<b>14</b>	179,7(3)

**Tabela 23.** Ângulo diedro entre substituinte arila e anel pirazolo[1,5-a]pirimidina dos compostos **6- 14**.

<b>Composto</b>	<b>Angulo Diedro (°)</b> Ligação C – C	<b>Composto</b>	<b>Angulo Diedro (°)</b> Ligação C – C
<b>6</b>	-14,50(3) N4-C5-C51-C56	<b>11</b>	-43,60(3) C6-C7-C71-C72
<b>7</b>	11,18(8) C6-C5-C51-C52	<b>12</b>	47,33(6) C6-C7-C71-C72
<b>8</b>	-0,3(7) C6-C5-C51-C52	<b>13</b>	-19,55(3) C6-C7-C71-N72
<b>9</b>	-28,3(3) C6-C5-C51-C52	<b>14</b>	-0,38(6) N8-C7-C71-S72
<b>10</b>	-44,90(3) C6-C7-C71-C72		

## 2.2. Estrutura Eletrônica

O comprimento das ligações do sistema aromático pirazolopirimidina dos compostos **1-14** revelam propriedades sobre a estrutura eletrônica geral destes sistemas. Os 14 compostos (**1-14**), cuja estrutura molecular e eletrônica pôde ser determinada por difratometria de raios-X, apresentaram dados geométricos similares, sendo possível o tratamento destes dados a partir de suas médias. O comprimento médio das ligações C3a-N4 (1,346 Å), C7-N8 (1,362 Å), C2-N1 (1,343 Å), C3a-N8 (1,400 Å) C(2)-C(3) (1,389 Å) e C(3)-C(3a) (1,375 Å) diferem por menos que 0,067 Å este pequena diferença somada ao fato do N1 ser plano, sugere que este sistema heterocíclico exibe um grau de deslocalização eletrônica similar ao do naftaleno, envolvendo um sistema periférico de 10 elétrons- $\pi$  com apenas uma modesta participação da ligação (C3a-N8) que une os anéis [19-33] (**Figura 46**).



**Figura 46.** Estruturas de ressonância do naftaleno.

Assim, foi observado que a ligação C3a-N8 ou C4-C8a que une os anéis tem pouca participação na deslocalização de elétrons- $\pi$ , nas pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e naftaleno respectivamente. A razão para isso pode estar associada a hibridização dos átomos da ligação que une os anéis. A hibridização de um átomo em uma molécula depende do ângulo das ligações com átomos adjacentes. Para sistemas com deslocalização de elétrons- $\pi$ , são principalmente  $sp^2$ , mas qualquer modificação significativa no ângulo das ligações pode mudar a hibridização do átomo. Assim, o baixo caráter de hibridização  $sp^2$  contribui fortemente para a redução da participação da ligação C3a-N8 na deslocalização dos 10 elétrons- $\pi$  e conseqüentemente causa um decréscimo na aromaticidade do sistema aromático pirazolopirimidina. Assim, também é esperado que o comprimento da ligação C3a-N8 seja mais longo que as outras ligações C-N destes compostos. Os dados discutidos aqui estão ilustrados na **Tabela 24**.

**Tabela 24.** Comprimentos de ligações (Å) selecionados para os compostos **1-14**.

Ligação	1	2	3	4	5	6	7
N(8)-N(1)	1,351(3)	1,360(4)	1,359(2)	1,358(4)	1,359(5)	1,3609(19)	1,355(6)
N(1)-C(2)	1,343(4)	1,353(5)	1,350(3)	1,347(4)	1,341(6)	1,347(2)	1,333(8)
C(2)-C(3)	1,386(5)	1,376(6)	1,385(4)	1,385(5)	1,394(7)	1,385(3)	1,395(8)
C(3)-C(3a)	1,372(5)	1,363(5)	1,378(3)	1,371(5)	1,379(6)	1,375(2)	1,376(8)
C(3a)-N(4)	1,341(5)	1,352(5)	1,357(3)	1,353(5)	1,355(6)	1,351(2)	1,346(7)
N(4)-C(5)	1,320(7)	1,306(5)	1,311(3)	1,313(5)	1,315(6)	1,316(2)	1,314(7)
C(5)-C(6)	1,393(6)	1,420(5)	1,424(3)	1,409(6)	1,424(6)	1,435(2)	1,423(8)
C(6)-C(7)	1,349(6)	1,358(5)	1,353(3)	1,354(5)	1,359(6)	1,351(2)	1,340(8)
C(7)-N(8)	1,367(4)	1,370(5)	1,376(2)	1,370(4)	1,376(5)	1,357(2)	1,361(7)
N(8)-C(3a)	1,409(4)	1,400(5)	1,396(3)	1,394(4)	1,396(5)	1,400(2)	1,400(8)

**Tabela 24.** Comprimentos de ligações (Å) selecionados para os compostos **1-14** (cont.).

Ligação	8	9	10	11	12	13	14	Média <sup>a</sup>
N(8)-N(1)	1,352(4)	1,352(4)	1,365(2)	1,359(3)	1,367(5)	1,365(2)	1,365(4)	1,352
N(1)-C(2)	1,340(5)	1,343(5)	1,349(3)	1,351(4)	1,347(6)	1,352(3)	1,336(5)	1,343
C(2)-C(3)	1,386(5)	1,389(5)	1,384(3)	1,384(4)	1,383(7)	1,382(3)	1,408(6)	1,389
C(3)-C(3a)	1,368(5)	1,376(5)	1,378(3)	1,381(4)	1,389(7)	1,372(3)	1,376(6)	1,375
C(3a)-N(4)	1,351(4)	1,347(4)	1,355(3)	1,357(4)	1,348(6)	1,348(3)	1,347(5)	1,346
N(4)-C(5)	1,317(4)	1,317(4)	1,310(3)	1,314(4)	1,306(6)	1,313(3)	1,305(6)	1,318
C(5)-C(6)	1,424(5)	1,437(4)	1,408(3)	1,409(4)	1,397(7)	1,393(3)	1,402(6)	1,437
C(6)-C(7)	1,348(5)	1,341(5)	1,367(3)	1,365(4)	1,367(6)	1,353(3)	1,388(5)	1,340
C(7)-N(8)	1,361(4)	1,361(4)	1,368(2)	1,374(3)	1,354(6)	1,369(3)	1,366(5)	1,362
N(8)-C(3a)	1,396(4)	1,389(4)	1,401(2)	1,402(3)	1,412(6)	1,403(3)	1,389(5)	1,389

<sup>a</sup>Comprimento de ligação médio considerando os compostos **1-14**.

Ainda considerando a estrutura eletrônica destes compostos, devido a variedade de compostos apresentados nesta tese, bem como os diferentes padrões de substituintes destes compostos foi possível estabelecer um estudo sistemático, ou mesmo observações pontuais sobre efeito do substituinte sobre a estrutura eletrônica de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. Apesar dos números de posições substituídas é possível agrupar os compostos de acordo com o substituinte em C7 e fazer comparações dentro destes grupos em relação as outras substituições. Assim, os compostos **1-5** que são possuem o grupo CCl<sub>3</sub>



em C7 formam um grupo, os compostos **6,7,8** e **9** que possuem o grupo  $\text{CF}_3$  em C7 formam outro grupo, e os composto **10-14** que possuem grupo arila ou hetroarila em C7 formam outro grupo.

Entre os compostos com  $\text{CCl}_3$  em C7, em C5 têm-se H, Me e Pr e observa-se que o comprimento das ligações do anel pirimidina C3a-N4, C5-C6, C6-C7, C7-C7a são mais longas e a ligação C3a-N4 é mais curta nos compostos alquil substituídos (**2,3**). Por outro lado, os compostos **4** e **5**, análogos bromados dos compostos **1** e **2**, apresentaram variações nos comprimentos de ligação principalmente no anel pirazólico. Os compostos **2** e **5** apresentaram diferenças de até 0,02 Å para as ligações N1-C2, C2-C3, C3-C3a, sendo C2-N1 mais longa no composto não bromado (**2**), C2-C3 e C3-C3a mais longas no composto bromado (**5**). Os compostos **1** e **4** apresentaram variação apenas para a ligação C3a-N4, que apresentou-se 0,018 Å mais longa no composto bromado (**4**). Entre os compostos bromados foi observado ainda que a diferença de comprimento entre as ligações simples C3a-N4 e dupla C2-N1 mais pronunciada que a diferença considerando o valor médio do comprimento da ligação dos 14 compostos. Considerando o segundo grupo de compostos, possuem o grupo  $\text{CF}_3$  em C7, os substituintes em C5 são grupos arilas como: Ph-4-Me (**6**), Ph-4-Br (**7**), Ph (**8**) e Ph com  $\text{R}^3 = \text{Br}$  (**9**), os dados de comprimentos de ligação não apresentaram diferenças significativas, sendo todos os compostos eletronicamente similares entre si, não sendo, portanto observado efeito de substituinte. Quando compostos com  $\text{CCl}_3$  são comparados com os compostos com  $\text{CF}_3$  em C7, observa-se apenas uma pequena diferença de comprimento entre as ligações C6-C7 e C7-C7a que são ligações próximas a posição C7. A maior diferença é de 0,019 Å para a ligação C6-C7 entre os compostos **5** e **7** e para a ligação C7-C7a nos compostos **3** e **6**, sendo as duas ligações mais longas nos compostos com  $\text{CCl}_3$  em C7.

Assim como os compostos com  $\text{CF}_3$  em C7, os compostos substituídos com arilas em C7 apresentaram comprimentos de ligação muito semelhantes entre si, não sendo possível identificar nenhum efeito de substituinte, com exceção do composto **14**, que apresentou comprimentos de ligação mais longos para a ligação C2-C3 e C6-C7 e mais curto para N1-C2. Estas alterações podem estar relacionadas ao efeito eletrônico de deslocalização de elétrons em direção ao anel pirazolo[1,5-a]pirimidina do grupo tien-2-il. Em

resumo, através da interpretação dos dados como médias ou pontualmente não foi possível observar nenhum efeito de substituinte evidente nos compostos estudados, embora substituintes ligados em C7 tenham efeitos eletrônicos opostos, como grupos  $\text{CCl}_3$  e  $\text{CF}_3$  e grupos arila. O mesmo pode ser observado em relação a substituintes em C5 que poderiam apresentar efeitos mesoméricos de intensidade pronunciadamente diferente (hiperconjugação (Me)/ mesomérico (Ph)). Isto pode ser uma indicação de que a análise pontual de comprimentos de ligação não seja um bom método para a avaliação do efeito do substituinte na estrutura eletrônica destes sistemas aromáticos. O estabelecimento de uma relação direta dos resultados encontrados nesta tese com resultados descritos na literatura é bastante complexo, considerando que não são descritos na literatura trabalhos sistemáticos sobre o efeito dos substituintes na estrutura eletrônica de pirazolo[1,5-a]pirimidinas. Além disso, uma comparação simples dos dados geométricos dos compostos **1-14** com pirazolo[1,5-a]pirimidinas substituídas em C7 com grupos cicloalquil, amino e fenila descritas na literatura, demonstra que não há diferenças na estrutura eletrônica molecular desta classe de compostos com a variação do substituinte ligado em C7 [19-38].

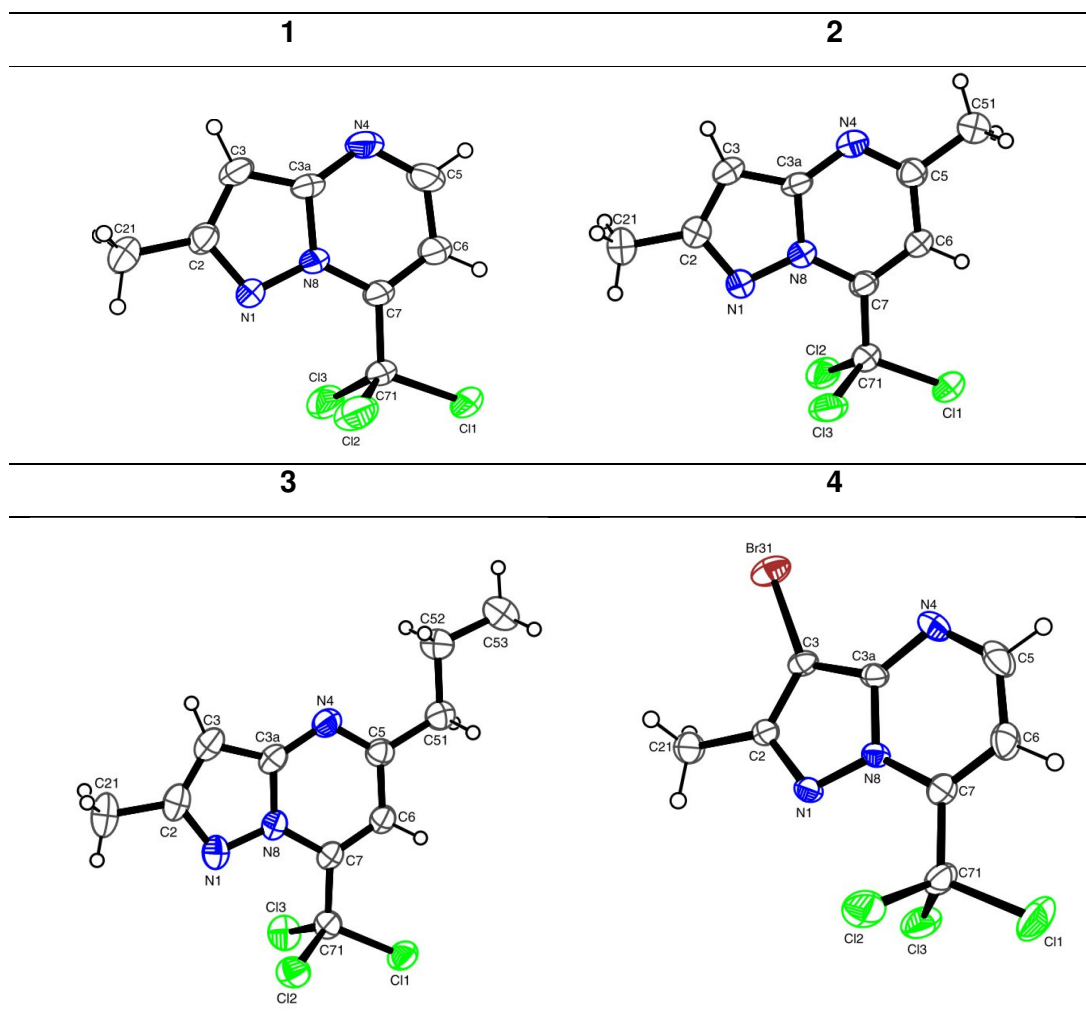
A estrutura molecular, considerando a estrutura eletrônica e a geometria molecular de compostos orgânicos pode ainda ser caracterizada pelas interações intramoleculares que estes compostos apresentam. Entre os compostos estudados nesta tese, apenas os compostos **1-5** e composto **14** apresentaram interações intramoleculares. Os compostos **1-5** são pirazolo[1,5-a]pirimidinas triclorometil-substituídas e apresentaram as mesmas interações intramoleculares, entre os átomos de Cl do grupo triclorometila e o átomo de N(1) do anel pirazolínico. Os dados geométricos destas interações são descritos na **Tabela 25**. A partir dos dados, observa-se que as distâncias interatômicas são mais curtas que a soma do raio de van der Waals em todos os casos e que o ângulo C-Cl...N variou de 67,1-67,4° demonstrando que esta interação não ocorre via  $\sigma$ -hole, e o halogênio é o doador de elétrons para a parte da outra molécula com baixa densidade de elétrons. Em termos geométricos, esta interação seria semelhante a uma interação  $\text{LP}(\text{Cl})\cdots\pi$ , verificada entre compostos com a ligação R-X e compostos aromáticos [3, 4, 42, 43, 47, 49, 50].

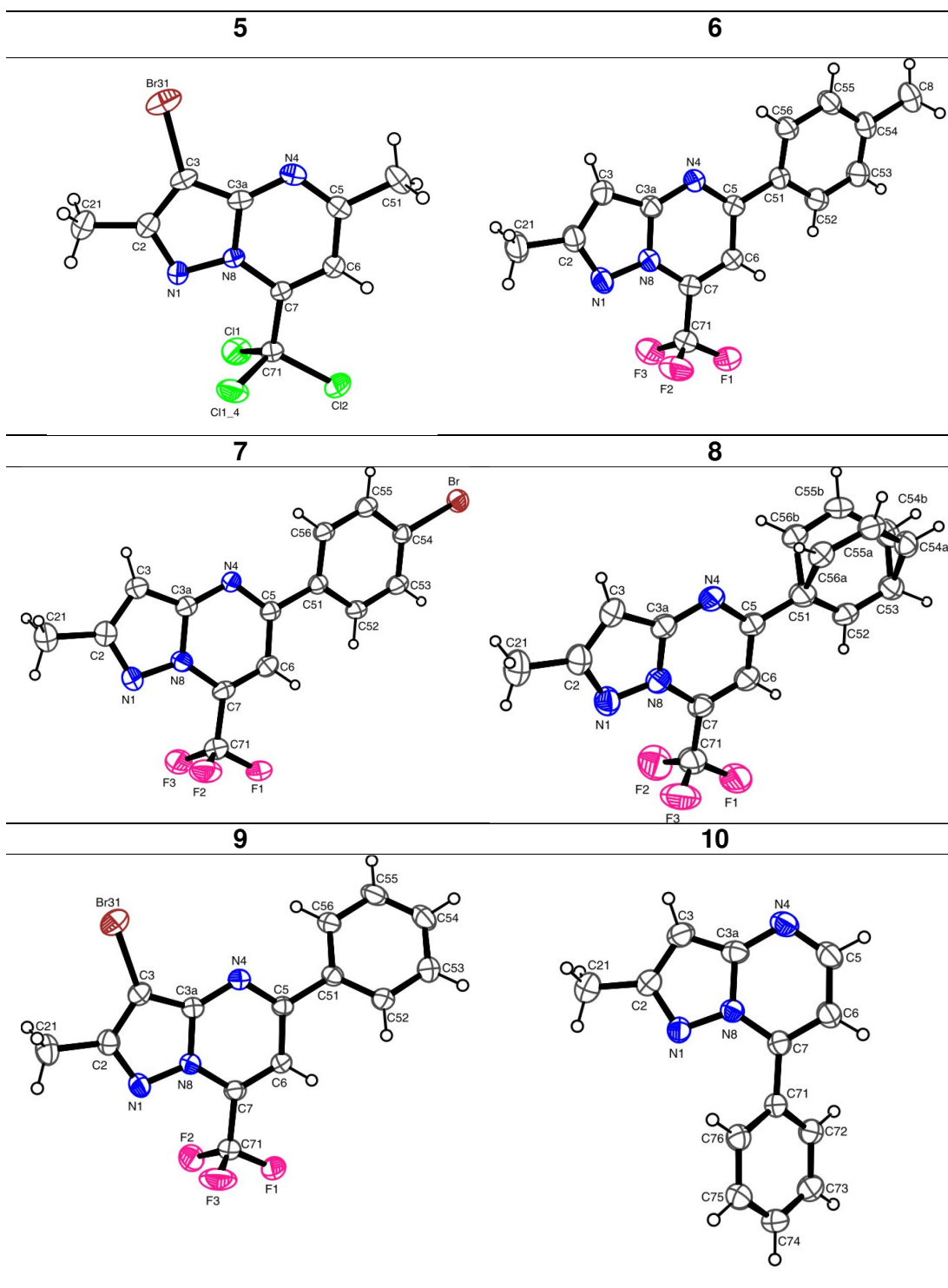
Outra interação intramolecular foi identificada no composto **14** e envolve um átomo de nitrogênio e um átomo de enxofre (S72...N1), esta interação é extremamente rara e só foi relatada uma vez na literatura em compostos 2-tiouracila em uma interação intermolecular [48]. Os dados geométricos da interação são dados na **Tabela 25**. Observa-se que distância interatômica da interação é menor que a soma do raio de van der Waals para os átomos envolvidos (3,35 Å). O ângulo de 169, 9° encontrado para a C-S(72)...N(1) mostra que esta interação ocorre via  $\sigma$ -hole do átomo de enxofre (aceitador de elétrons), ou seja, a ligação C-S(73)-S(72) apresenta um  $\sigma$ -hole com potencial eletrostático suficientemente positivo, capaz de interagir eletrostaticamente com um sítio rico em elétrons como o átomo de nitrogênio da mesma molécula. Estes resultados mostram a importância do grupo triclorometil na determinação da estrutura molecular geométrica e eletrônica de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

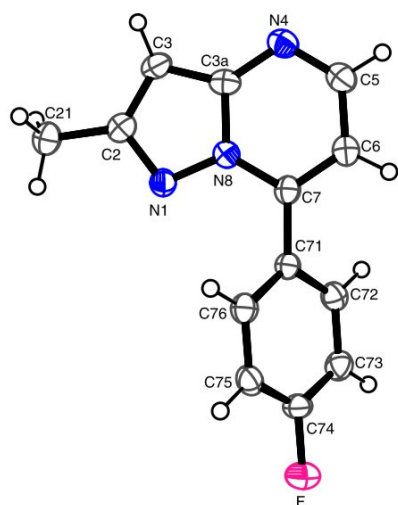
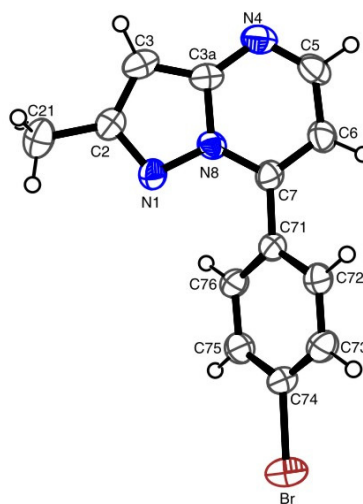
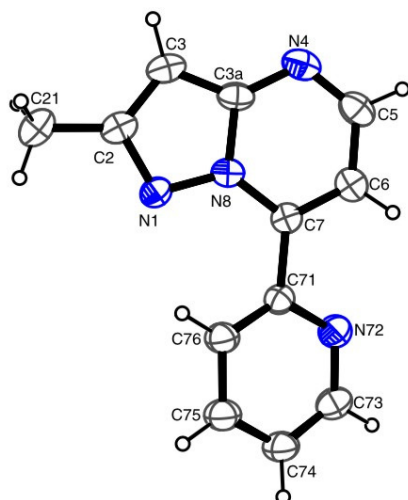
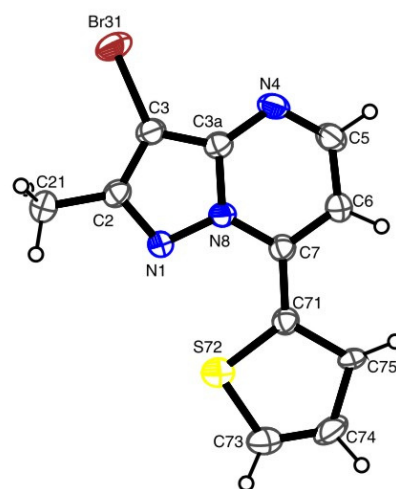
**Tabela 25.** Dados geométricos das interações intramoleculares dos compostos **1-5** e **14**.

Composto	Interação	Distância D...A	Ângulo C-D...A (°)
<b>1</b>	Cl2...N1	3,097(6)	67,1(2)
	C(3...N1	3,093(6)	67,3(2)
<b>2</b>	Cl2...N1	3,108(4)	67,38(15)
	Cl(3)...N1	3,116(4)	67,16(15)
<b>3</b>	Cl2...N1	3,015(2)	69,19(8)
	Cl3...N1	3,157(2)	65,33(8)
<b>4</b>	Cl2...N1	3,106(7)	66,8(2)
	Cl3...N1	3,084(7)	67,4(2)
<b>5</b>	Cl1...N1	3,116(3)	67,43(15)
<b>14</b>	S72...N1	2,804 (3)	169,9

Os dados cristalográficos estão depositados no banco de dados *Cambridge Chystallographic Database Center* (CCDC). Os números de depósito e os parâmetros cristalográficos podem ser consultados nos Anexos. ORTEPs [115] dos compostos **1-14** estão ilustrados na **Tabela 26**.

**Tabela 26.** ORTEP [115] dos compostos 1-14.

**Tabela 26.** ORTEP [115] dos compostos **1-14** (*cont.*).

**Tabela 26.** ORTEP [115] dos compostos **1-14** (*cont.*).**11****12****13****14**

### 2.3. Comparação entre Dados Geométricos Calculados e Experimentais

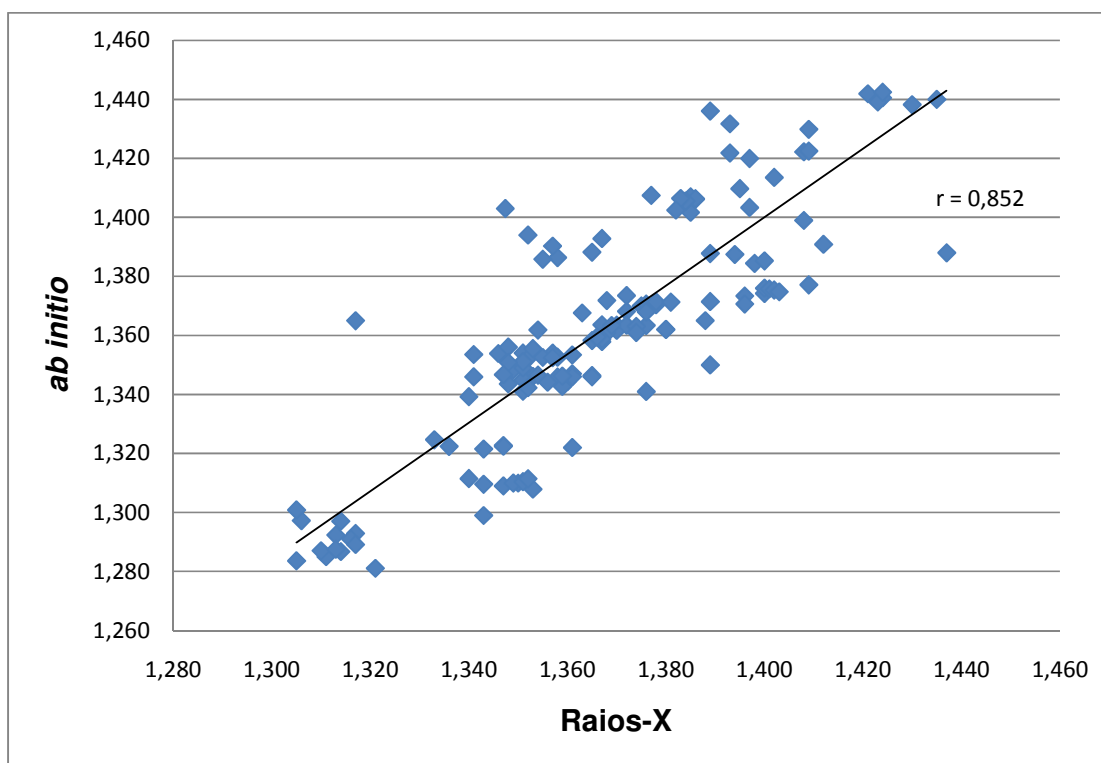
Dados teóricos de comprimentos de ligação dos compostos **1-14** foram obtidos por cálculos de orbitais moleculares utilizando diferentes métodos, entre eles: AM1, PM3, RM1 e *ab initio*. O objetivo da obtenção destes dados foi determinar qual destes métodos apresenta melhor correlação com dados experimentais (difração de raios-X).

Os valores de comprimento de ligação calculados nos quatro métodos citados acima foram correlacionados com os comprimentos de ligação observados experimentalmente a partir de dados de raios-X. Os dados das equações da reta resultante para cada método, considerando os 14 compostos, estão descritos na **Tabela 27**.

**Tabela 27.** Dados de regressão linear para os compostos **1-14**.

	a	b	r <sup>2</sup>	r
AM1	1,292	0,371	0,764	0,874
PM3	0,906	0,152	0,684	0,827
RM1	0,926	0,126	0,514	0,717
<i>ab initio</i>	1,160	0,224	0,726	0,852

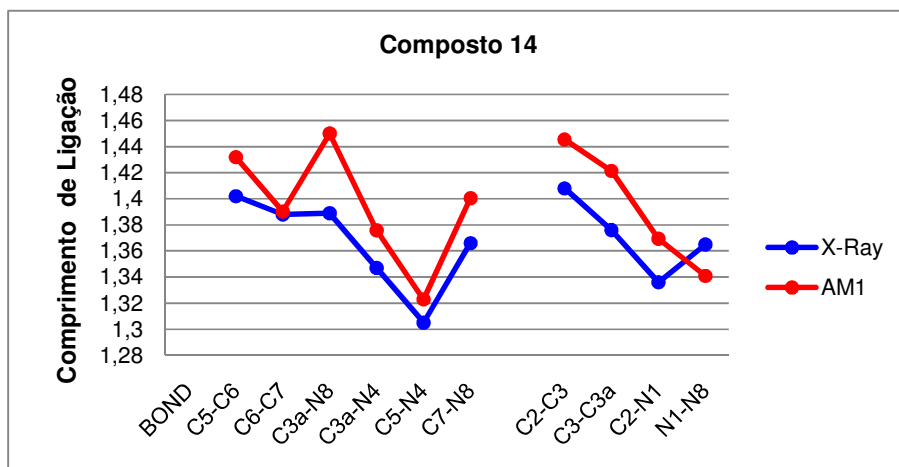
Os dados obtidos a partir de cálculos AM1 e *ab initio*, usando as bases 6-31G\*\* para compostos não-bromados e 3-21G para compostos bromados apresentaram correlação com os dados experimentais ( $r = 0,874$  e  $0,852$  respectivamente), no entanto a inclinação da reta ( $a = 1,292$  e  $1,160$  respectivamente) mostrou que os comprimento de ligação calculados resultaram em comprimentos de ligação mais longos que os determinados por difratometria de raios-X. A correlação dos dados teóricos de *ab initio* e dados experimentais está ilustrada na **Figura 47**.



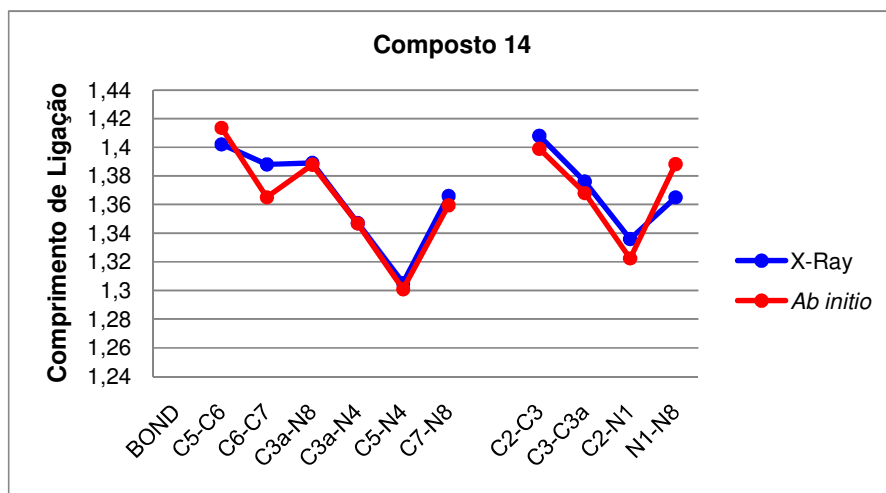
**Figura 47.** Correlação dados de comprimentos de ligação (Å), entre os átomos dos anéis, dos compostos **1-14** obtidos por *ab initio* e por raios-X.

A partir dos cálculos de AM1 e *ab initio* foi possível também analisar que parte da estrutura molecular cristalina das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas apresenta maiores diferenças em comprimentos de ligação quando comparada com a estrutura molecular determinada teoricamente por cálculos teóricos de orbitais moleculares. Observou-se que independentemente do cálculo utilizado (AM1 ou *ab initio*) as maiores diferenças foram observadas nas ligações que formam o anel pirazolínico. Para exemplificar como as conclusões acima foram obtidas, foi selecionado o composto **14**. Na **Figura 48** estão ilustrados os gráficos das diferenças dos comprimentos de ligação entre os dois anéis fundidos: pirazol e pirimidina, para o composto **14** mostrando que independente do cálculo utilizado, as maiores diferenças de comprimento de ligação aparecem nas ligações do pirazol.





(a)

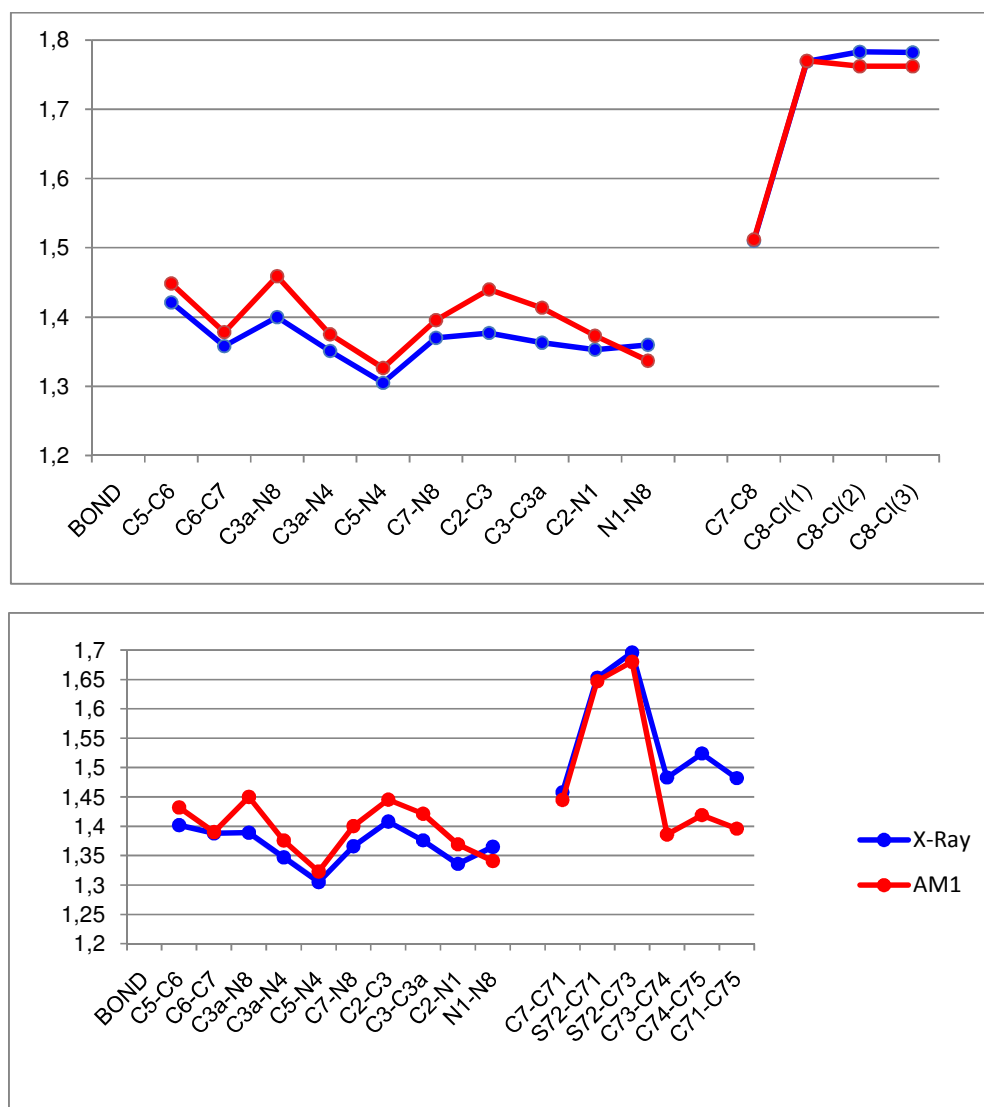


(b)

**Figura 48.** Comprimentos de ligação (Å) experimental (Raios-X) e calculado (**a:** AM1, **b:** *ab initio*) para o pirazol e pirimidina do composto **14**.

Por outro lado, quando foram comparadas diferenças entre dados teóricos e experimentais considerando variações no anel pirazolo[1,5-*a*]pirimidina e nos substituintes, observou-se que quando foi utilizado cálculos AM1, as maiores diferenças foram observadas nas ligações do anel pirazolo[1,5-*a*]pirimidina, com exceção dos compostos **11**, **13** e **14** que apresentaram maiores discrepância entre os dados nas ligações formadoras do substituintes. Quando se comparou dados experimentais com dados obtidos a partir de cálculos *ab initio*, as maiores diferenças foram encontradas nas

ligações pertencentes aos substituintes e os dados referentes a parte do anel pirazolo[1,5-*a*]pirimidina se assemelham mais. As diferenças nos comprimentos de ligação quando comparados anel fundido pirazolo[1,5-*a*]pirimidina verificadas para os compostos **2** e **14** são mostradas na forma de gráficos na **Figura 49**, respectivamente. Em cada figura o comprimento da ligação do referido composto foi dividido em dois grupos: (i) a esquerda no gráfico são os comprimentos de do sistema aromático pirazolopirimidina e (ii) a direita no gráfico são os comprimentos de ligações dos substituintes do sistema aromático. As maiores diferenças são observadas nos comprimentos de ligação do sistema aromático do composto **2**, em particular nas ligações C3-C2, C3a-C3 e C3a-N8. Os comprimentos de ligação dos substituintes são muitos similares no AM1 e raios-X. Por outro lado, no caso do composto **14**, as diferenças mais notáveis foram observadas no comprimento de ligação dos substituintes, em particular na ligação C73-C74, C74-C75 e C75-C71 do anel tien-2-il. O principal objetivo de ilustrar a correlação entre os comprimentos de ligação determinados por cálculos AM1 e obtidas experimentalmente é demonstrar em que parte da molécula reside as diferenças mais acentuadas nos comprimentos de ligação, que poderia influenciar no resultado da correlação entre dados experimentais e calculados.



**Figura 49.** Comprimentos de ligação (Å) experimental (Raios-X) e calculado (AM1) para os compostos **2** e **14**.

Além da correlação linear simples também foram relacionadas as diferenças estruturais entre as moléculas determinadas experimentalmente e teoricamente usando o procedimento de sobreposição de estruturas que gera um valor de RMS. A geração do RMS de sobreposição é uma ferramenta do pacote *Hyperchem*. A estrutura da molécula de conformação de mínima energia, obtida por cálculos de AM1, foi sobreposta a estrutura da molécula obtida por raios-X. Foi demonstrada uma forte similaridade entre as estruturas, com RMS que variaram de 0,03-0,06 Å, com exceção do composto **9** que apresentou um RMS extremamente pequeno ( $1,1 \times 10^{-6}$  Å) e o composto **8** que apresentou RMS

relativamente alto (2,86 Å) devido a desordem no grupo fenila ligado em C5 (**Tabela 28**). Estes resultados indicam que as interações intermoleculares destes compostos não afetam as suas propriedades moleculares na conformação de energia mínima. É valioso notar, ainda, que no caso dos compostos **13** e **14**, a estrutura molecular na conformação de mínima energia poderia ser encontrada com os substituintes piridin-2-il e tien-2-il em duas posições: (i) N72 e/ou S72 está *cis* ao N1 e (ii) N72 e/ou S72 *trans* ao N1. No caso do composto **13**, a energia para ambas as posições foi determinada e os cálculos confirmaram que o composto no qual N72 está *trans* ao N1 é a mais estável por uma diferença de 0,8 kcal·mol<sup>-1</sup> em relação a *cis*. Apesar da pequena diferença de estabilidade, a estrutura no qual N72 está *trans* ao N1 foi observada na estrutura cristalina deste composto. No caso do composto **14**, a energia para ambas as posições foi determinada e os cálculos confirmaram que o composto no qual S72 está *cis* ao N1 é a mais estável por uma diferença de 2 kcal·mol<sup>-1</sup> em relação a *trans*. Esta estabilidade confirma a existência da interação intramolecular entre os átomos de N···S e que esta interação confere estabilidade a molécula. Na **Tabela 28** estão descritos os valores de RMS para sobreposição de estruturas para os compostos **1-14**.

**Tabela 28.** Valores de RMS para sobreposição de estruturas obtidas por AM1 e por raios-X para os compostos **1-14**.

<b>Composto</b>	RMS da sobreposição (Å)	<b>Composto</b>	RMS da sobreposição (Å)
<b>1</b>	0,04	<b>8</b>	2,86 <sup>a</sup>
<b>2</b>	0,05	<b>9</b>	1,1×10 <sup>-6</sup>
<b>3</b>	0,05	<b>10</b>	0,04
<b>4</b>	0,05	<b>11</b>	0,11
<b>5</b>	0,04	<b>12</b>	0,04
<b>6</b>	0,05	<b>13</b>	0,05
<b>7</b>	0,06	<b>14</b>	0,03

<sup>a</sup> RMS alto devido a desordem no grupo fenila ligado em C5.

### 3. ESTRUTURA SUPRAMOLECULAR DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS

Um dos objetivos desta Tese é descrever as interações intermoleculares presentes nos compostos estudados e identificar aquelas que são mais importantes na caracterização da estrutura supramolecular dos compostos. Os compostos estudados nesta Tese apresentam grupos funcionais que permitem sugerir ou esperar algumas interações. Todos os compostos são heterociclos aromáticos, e por serem polissubstituídos e não apresentarem hidrogênios com acidez relativamente alta, não é esperado que apresentem ligações de hidrogênio, se espera, no entanto, que apresentem interações de empilhamento do tipo  $\pi$ - $\pi$ . A presença de grupos halogenados como triclorometila e trifluormetila na maior parte das moléculas possibilita o aparecimento de interações intermoleculares do tipo halogênio-halogênio ou halogênio-base de Lewis devido a presença de nitrogênios nas moléculas. A presença de grupos halogenados e grupos aromáticos possibilitam também a interação intermolecular entre estes grupos, como as interações conhecidas como LP- $\pi$ . Com exceção das ligações de hidrogênio muito fortes e/ou fortes/moderadas, todas as interações citadas aqui e na revisão da literatura desta Tese foram observadas nos compostos estudados. Foi observado um certo padrão de repetibilidade nas interações de alguns compostos. Também foi notado a mudança de interações predominantes e governantes do empacotamento de alguns compostos devido troca de substituintes. Assim, neste capítulo serão descritas as interações intermoleculares identificadas nos compostos estudados. Para uma comparação mais didática, a discussão será feita para as moléculas agrupadas de acordo com o substituintes em C7 da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina. Para o composto **8** não foi possível o estudo das interações intermoleculares devido a desordem observada no grupo fenila em C-5.

### 3.1. Interações Intermoleculares das Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas 1-7 e 9-14.

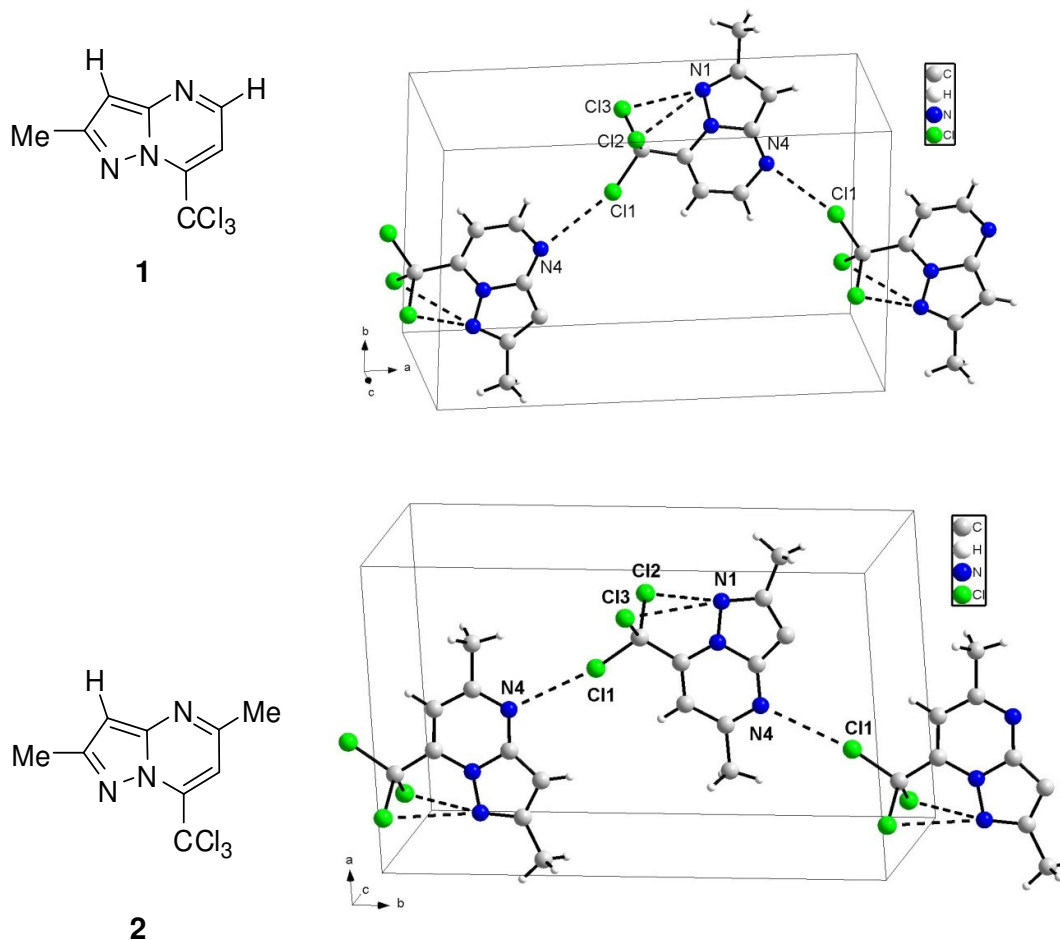
#### 3.1.1. Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas 1,2

Os compostos **1** e **2** possuem um grupo CCl<sub>3</sub> em C7, e se diferenciam estruturalmente apenas por um grupo metila ligado em C5. Estes compostos apresentaram a mesma interação intermolecular governando as forças de empacotamento cristalino, formada pelo átomos N4...Cl1. A distância interatômica dos átomos envolvidos na interação se assemelham nos dois compostos, bem como os ângulos das interações. A interação N4...Cl1 é uma interação dos tipo C-X...A ( $\sigma$ -hole do Cl1 com a base de Lewis N4), ou seja, uma interação conhecida como *halogen bond* e a distância interatômica esperada para esta interação deve ser menor que a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos (3,3 Å), e o ângulo C-X...A (N4...Cl1-C1) desta interação é esperado ser de 180°. Na **Tabela 29**, são mostradas as distâncias interatômicas e os ângulos observados para a interação N4...Cl1, bem como a distância máxima (soma do raio de van der Waals). Na **Figura 50** está mostrado o empacotamento dos compostos **1** e **2** formando uma cadeia em *zig-zag* infinita ao longo do plano *ab* através da interação intermolecular N4...Cl1. Não há interações importantes entre as cadeias adjacentes.

**Tabela 29.** Parâmetros geométricos da interação N4...Cl1 para os compostos **1** e **2**.

Propriedade	Compostos	
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>
Distância da interação N4...Cl1	3,115(3) Å	3,174(3) Å
Soma do raio de van der Waals	3,3 Å	3,3 Å
Ângulo da Interação C5-N4...Cl1	92,3°	124,3°
Ângulo da Interação N4...Cl1-C1	161,6°	170,6°

<sup>a</sup>Operação de simetria: 1 x+1/2,-y+1,z. <sup>b</sup>Operação de simetria: -x+1,y-1/2,-z+1/2.



**Figura 50.** Empacotamento dos compostos **1** e **2**.

### 3.1.2. Pirazolo[1,5-a]pirimidina **3**

O composto **3** que se diferencia estruturalmente dos compostos **1** e **2** pela presença de um grupo propila em C5, é um bom exemplo de como um substituinte pode alterar de modo significativo a natureza e/ou o tipo de interação intermolecular que governa o empacotamento cristalino de compostos eletronicamente muito semelhantes. A presença de um grupo propila em C5 fez com que a interação N4...Cl1 não fosse possível, e uma interação Cl1...Cl2 passasse a governar o arranjo cristalino desta molécula, em conjunto com uma ligação de hidrogênio fraca C3-H3...N4. Considerando que o grupo propila não está envolvido em nenhuma interação intermolecular, a

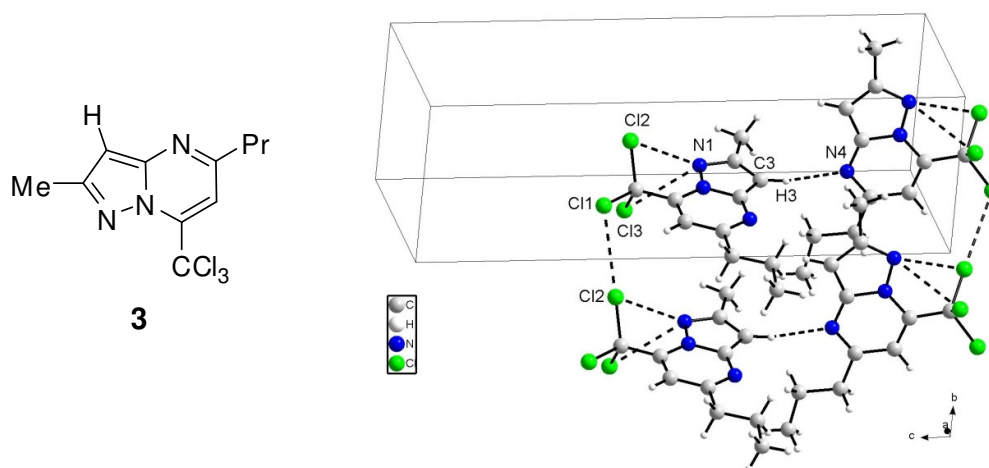
mudança no empacotamento causada pelo grupamento, provavelmente, está mais relacionada ao seu efeito estérico do que eletrônico. Na **Tabela 30**, são mostradas as distâncias interatômicas e os ângulos observados para as interações Cl1...Cl2 e C3-H3...N4, bem como a distância esperada para a interação (soma do raio de van der Waals). Os resultados mostram que a interação de ligação de halogênio tem uma geometria característica de interação C-X...X-C envolvendo  $\sigma$ -hole do halogênio atuando como aceitador de elétrons. No caso específico da interação Cl1...Cl2, o átomo de Cl2 está interagindo *via*  $\sigma$ -hole, e o Cl1 é o doador de elétrons. Assim, a interação Cl1...Cl2 é eletrostática do tipo  $\sigma$ -hole do Cl2 com a base de Lewis Cl1. E a ligação de hidrogênio está na caracterizada como uma interação entre ligação de hidrogênio e interações de van der Waals, uma vez que a distância entre doador e aceitador é maior que a soma dos raios de van der Waals e que o ângulo D-H...A se afasta um pouco da linearidade ( $150^\circ$ ). Na **Figura 51** está mostrado o empacotamento do composto **3**, no qual a interação Cl1...Cl2 forma uma cadeia linear ao longo do eixo b e estas cadeias são unidas por ligações C3-H3...N4 longo do eixo c. Estas interações ilustram as diferenças em relação ao empacotamento dos compostos **1** e **2**.



**Tabela 30.** Parâmetros geométricos das interações intermoleculares do composto **3**.

Propriedade	<b>3<sup>a</sup></b>
Distância da interação Cl1...Cl2 <sup>a</sup>	3,3406(8) Å
Soma do raio de van der Waals	3,5 Å
Ângulo da Interação C1-Cl1...Cl2	106,2°
Ângulo da Interação Cl1...Cl2-C2	178,9°
Distância da interação C3-H3...N4 <sup>b</sup>	3,563(3) Å
Soma do raio de van der Waals	3,25 Å
Ângulo da Interação C3-H3...N4	150,7°
Ângulo da Interação H3...N4-C4	127,4°

<sup>a</sup>Operação de simetria: 1 x,y-1,z. <sup>b</sup>Operação de simetria: 2 -x+1,y+1/2,-z+1/2.



**Figura 51.** Empacotamento cristalino do composto **3**.

### 3.1.3. Pirazolo[1,5-a]pirimidinas 4,5

Os compostos **4** e **5** se diferenciam dos compostos **1** e **2**, respectivamente, presença de um bromo em C3, e esta modificação estrutural leva a um empacotamento cristalino, ainda governado por interações intermoleculares envolvendo halogênios, mas diferentemente dos compostos **1** e **2**, esta interação envolve o átomo de bromo adicionado na molécula, caracterizando um interação intermolecular entre halogênios Cl1...Br31 (**4**) e

Cl2...Br31 (5). As interações mencionadas sejam do tipo C-X...X', ou seja, uma interação conhecida como *halogen bond* e a distância interatômica esperada para esta interação deve ser menor a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos que é de 3,6 Å. As ligações de halogênios são caracterizadas pela interação eletrostática do tipo  $\sigma$ -hole de um dos halogênios com o outro halogênio atuando como base de Lewis. Embora as interações Cl1...Br31 (4) e Cl2...Br31 (5) sejam ligações de halogênio, mostram os halogênios atuando de forma diferente em cada composto. No composto 4, o Cl1 atua com seu  $\sigma$ -hole e o Br31 atua como base de Lewis, conforme pode ser comprovado pelos ângulos de interação da **Tabela 31**. No composto 5, o Cl2 atua como base de Lewis e o Br31 atua com seu  $\sigma$ -hole, conforme pode ser comprovado pelos ângulos de interação da **Tabela 31**.

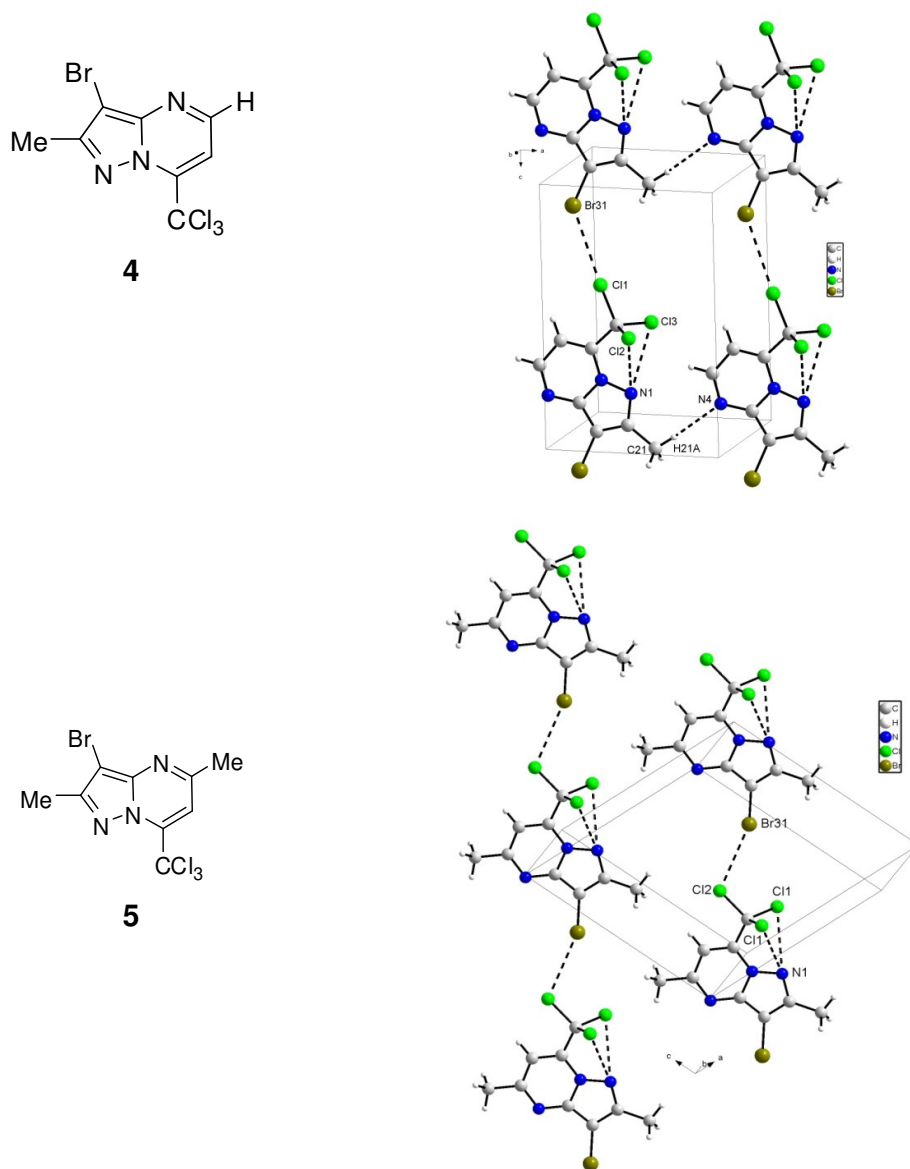
O composto 4 ainda apresenta uma interação fraca que está na fronteira entre ligação de hidrogênio e van der Waals entre os átomos C2-H21...N4 com um a distância interatômica C2...N4 de 3,517(5) Å, um pouco mais longa que a soma dos raio de Van der Waals, e um ângulo de 176,1° (2 x+1,y,z), que ainda a mantém com alta linearidade.

Na **Tabela 31**, são mostradas as distâncias interatômicas e os ângulos observados para as interações Cl1...Br31 (4) e Cl2...Br31 (5) bem como a distância máxima (soma do raio de van der Waals). Na **Figura 52** está mostrado o empacotamento dos compostos 4 e 5 formando uma cadeia cadeia linear C(7) ao longo do plano ac através das interações intermoleculares Cl1...Br31 (4) e Cl2...Br31 (5). Não há interações entre as cadeias adjacentes.

**Tabela 31.** Parâmetros geométricos das interações intermoleculares Cl1...Br31 (4) e Cl2...Br31 (5).

Propriedade	Composto	
	4 <sup>a</sup>	5 <sup>b</sup>
Distância da interação Cl1...Br31	3,4778(11) Å	3,540(14) Å
Soma do raio de van der Waals	3,6 Å	3,6 Å
Ângulo da interação C3-Br31...Cl1	136,9°	160,7°
Ângulo da interação Br31...Cl1-C1	176,5°	113,3°

<sup>a</sup>Operação de simetria: 1 x,y,z-1. <sup>b</sup>Operação de simetria: 1 x+1,y,z+1.



**Figura 52.** Empacotamento dos compostos **4** e **5**.

### 3.1.4. Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **6,7**

Os compostos **6,7** possuem um grupo  $\text{CF}_3$  em C7 e a diferença estrutural entre estes dois compostos também está em C5, na qual o composto **6** possui um grupo Ph-4-Me e o composto **7**, um grupo Ph-4-Br. Apesar desta diferença, estes compostos apresentaram empacotamento governado por interações intermoleculares similares. A principal interação intermolecular observada nestes compostos envolve os átomos de halogênio do grupo  $\text{CF}_3$ .

Esta interação é uma interação do tipo *halogen bond* formada entre os átomos F1...F3. As ligações de halogênios são caracterizadas pela interação eletrostática do tipo  $\sigma$ -hole. Embora este tipo de interação seja mais raro com átomos de flúor, Politzer e col. [51] tem mostrado que há a possibilidade desta interação quando o átomo de flúor está ligado a grupo fortemente eletronegativo (nesta tese: F-CF<sub>2</sub>). Como relatado para interações anteriores, a distância interatômica esperada para esta interação deve ser menor a soma do raio de van der Waals dos átomos envolvidos que é de 2,94 Å, e os ângulos C-F3...F1 desta interação é esperado ser de 90° e F3...F1-C de 180°, demonstrando a existência do  $\sigma$ -hole.

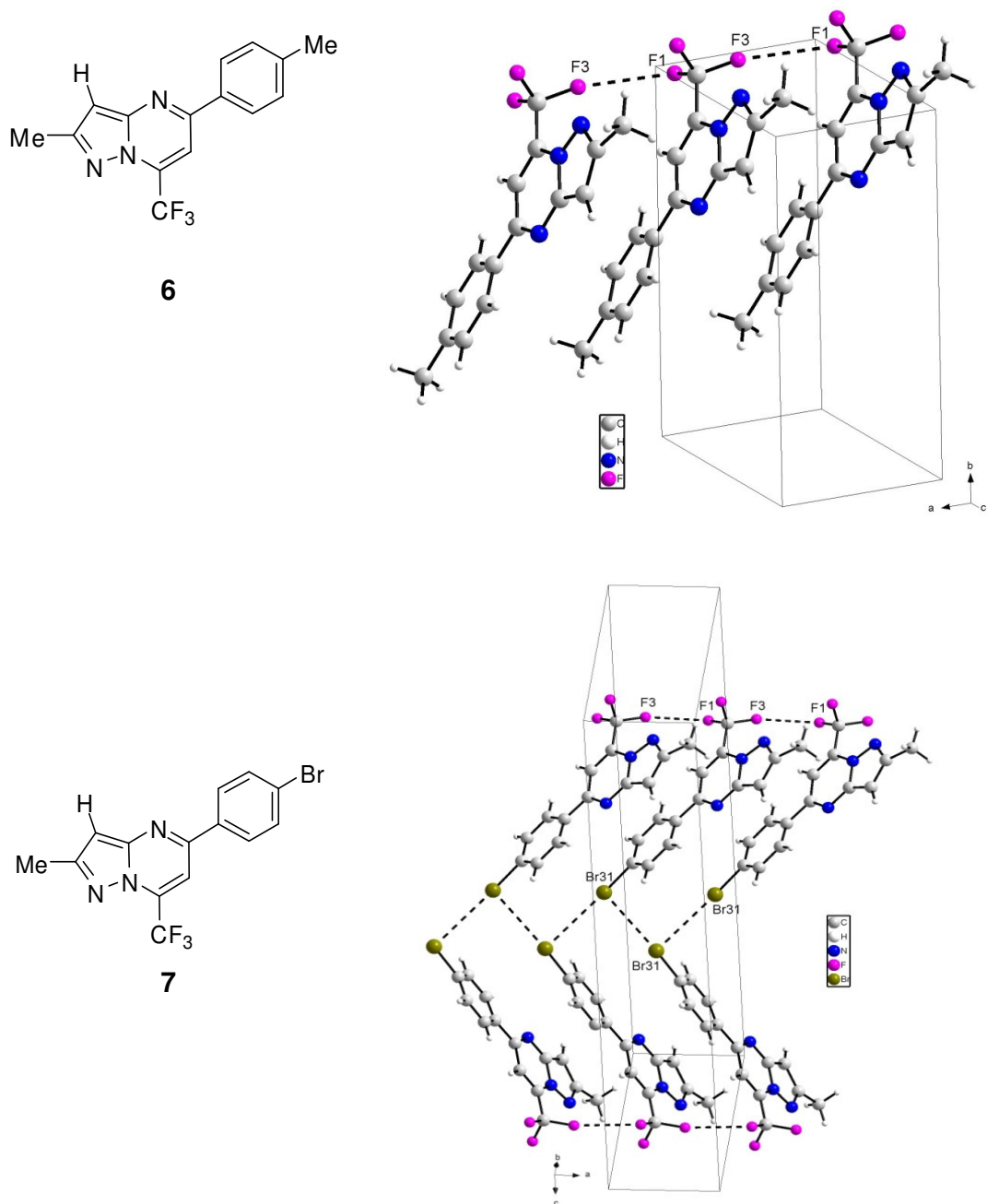
Na **Tabela 32**, são mostradas as distâncias interatômicas e os ângulos observados para a interação F1...F3 bem como a distância esperada para a interação (soma do raio de van der Waals). Na **Figura 53** está mostrado o empacotamento dos compostos **6** e **7** formando uma cadeia infinita ao longo do plano *ab* através da interação intermolecular F1...F3. Esta figura ilustra a semelhança no empacotamento dos dois compostos.

Adicionalmente, o composto **7** apresenta ainda uma interação Br31...Br31 que não altera seu empacotamento em relação ao composto **6**, o qual não apresenta esta interação. A interação intermolecular Br31...Br31 é uma interação do tipo *halogen bond* caracterizada pela interação eletrostática do tipo  $\sigma$ -hole de um dos bromos com o outro bromo atuando como base de Lewis. A distância interatômica da interação Br31...Br31 no composto **7** é de 3,659(9) Å (operação de simetria:  $x+1/2, -y+3/2, -z+2$ ), valor que é menor que a soma do raio de van der Waals (3,7 Å). A interação Br31...Br31 no composto **7** tem uma particularidade importante: o bromo participa de duas interações caracterizando uma interação bifurcada, pela qual se observa a capacidade dos halogênios de atuarem como aceitadores através do  $\sigma$ -hole e doadores através da densidade de elétrons na camada externa. A bifurcação permite a observação dos dois tipos de geometria para esta interação: observando o mesmo átomo de bromo, verifica-se que a interação na qual bromo é aceitador, ou seja, interage através do  $\sigma$ -hole, o ângulo da interação com a ligação C-Br é de 180°, e quando este mesmo bromo atua como doador, o ângulo com a ligação C-Br é de aproximadamente 90° (**Tabela 32**).

**Tabela 32.** Parâmetros geométricos da interação F1...F3 para os compostos **6** e **7**.

Propriedade	Composto	
	6 <sup>a</sup>	7 <sup>b</sup>
Distância da Interação F1...F3	2,929(2) Å	2.899(6) Å
Soma do raio de van der Waals	2,94 Å	2,94 Å
Ângulo da Interação C1-F3...F1	112,8°	105,8°
Ângulo da Interação C1-F3...F1	167,5°	168,5°
Distância da Interação Br31...Br31	-	3,658 Å
Ângulo da Interação C1-Br31...Br31	-	172,4°
Ângulo da Interação Br31...Br31-C1	-	102,6°

<sup>a</sup>Operação de simetria: 1+x, y, z. <sup>b</sup>Operação de simetria: 2 x+1,y,z.



**Figura 53.** Empacotamento dos compostos **6** e **7**.

### 3.1.5. Pirazolo[1,5-a]pirimidina **9**

O composto **9**, apesar de sua semelhança estrutural com os compostos **6** e **7**, não apresenta interações F1...F3 e tem o empacotamento governado principalmente por interações envolvendo o sistema  $\pi$ -aromático. Esta

interações são F- $\pi$  e interações  $\pi$ - $\pi$  que serão discutidas com mais detalhes em sessão posterior (3.2). A única interação intermolecular apresentada por este composto que não envolve sistema aromático é uma interação Br...Br, com uma distância interatômica Br31...Br31 de 3,659 Å e ângulo C-Br...Br de 158,3° (operação de simetria: 2-x, 1-y, -z). Apesar da distância interatômica entre os átomos de bromo ser menor que soma do raio de van der Waals (3,7 Å), o ângulo da interação é característico de uma interação que ocorre como consequência da simetria do cristal [44a].

### 3.1.6. Pirazolo[1,5-a]pirimidinas 10,11,12

Os compostos **10-14** possuem um grupo arila ou heteroarila em C7 e apresentam interações fracas do tipo C-H...N. Estas interações são consideradas ligações de hidrogênio quando apresentam linearidade (ângulo C-H...N = 180°), mesmo que não passem por uma reação de transferência de próton incipiente, ou a distância C...N seja superior a soma do raio de van der Waals. Assim, os compostos **10**, **11** e **12** apresentam ligações de hidrogênio fracas governando o empacotamento cristalino, pois os ângulos observados para a interação foram muitos semelhantes entre os três compostos e com valores bem próximos a 180°, como pode ser visualizado na **Tabela 33**. As distâncias interatômicas das interações são um pouco superiores a soma do raio de van der Waals, considerando a distância entre átomo doador C6 e átomo aceitador N4, mas se aproximam muito entre os compostos, caracterizando o empacotamento cristalino similar entre os compostos estruturalmente semelhantes. Na **Tabela 33**, são mostradas as distâncias interatômicas e os ângulos observados para a interação C6-H6...N4 bem como a distância máxima (soma do raio de van der Waals) e o ângulo esperado para a interação. Na **Figura 54** está mostrado o empacotamento dos compostos **10-12** formando uma cadeia infinita ao longo do plano *bc* através da interação intermolecular C6-H6...N4.

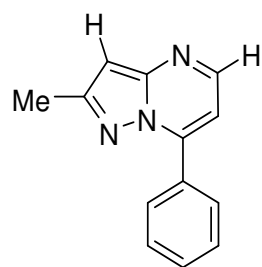
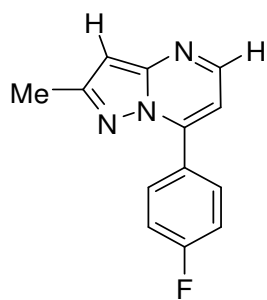
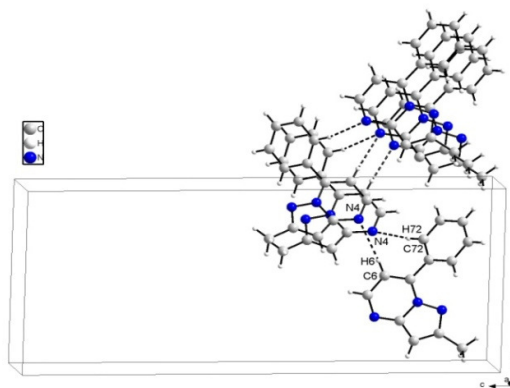
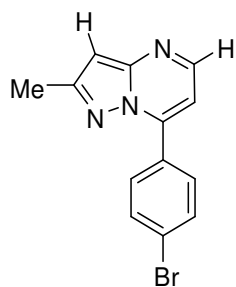
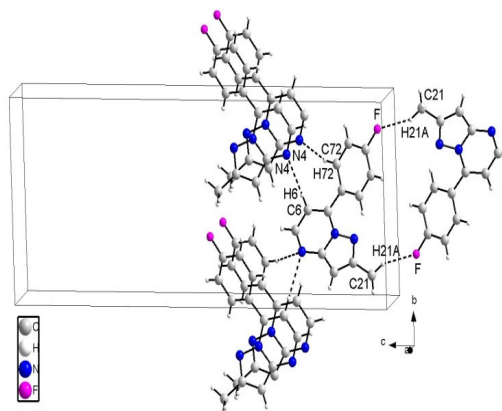
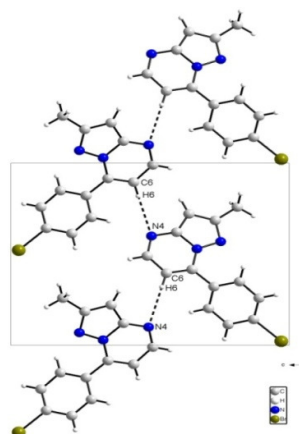
**Tabela 33.** Parâmetros geométricos da interação C-H...N para os compostos **10-12**.

Propriedade	Composto		
	10[Å] <sup>a</sup>	11[Å] <sup>b</sup>	12[Å] <sup>c</sup>
Distância da interação C6...N4	3,508(3)	3,467(4)	3,497(7)
Soma do raio de van der Waals	3,25	3,25	3,25
Ângulo da interação C6-H6...N4	176,2	177,10	173,1
Ângulo da interação H6...N4-C5	122,4	127,40	133,4

<sup>a</sup>Operação de simetria:  $x+5/2, y+1, 2, -z+1/2$ . <sup>b</sup> Operação de simetria:  $x+3/2, y+1/2, -z+1/2$ .  
<sup>c</sup>Operação de simetria:  $-x+1, y-1/2, -z+1$ .

O empacotamento cristalino do composto **11** ainda apresenta uma ligação de hidrogênio do tipo C-H...F. Embora esta interação seja aparentemente fraca ela parece importante no direcionamento do empacotamento cristalino deste composto, já que em um sentido ele é governado por interações  $\pi$ - $\pi$ , as ligações de hidrogênio C6-H6...N4 e C21-H21...F3 definem a direção do crescimento do cristal em um plano diferente daquele das interações  $\pi$ - $\pi$ . A ligação de hidrogênio C21-H21...F3 é uma interação muito mais fraca que a ligação C6-H6...N4, com uma distância entre doador e aceitador de 3,261(3) Å, um pouco acima da soma do raio de van de Waals (3,17 Å) podendo ser caracterizada como uma interação de van der Waals.

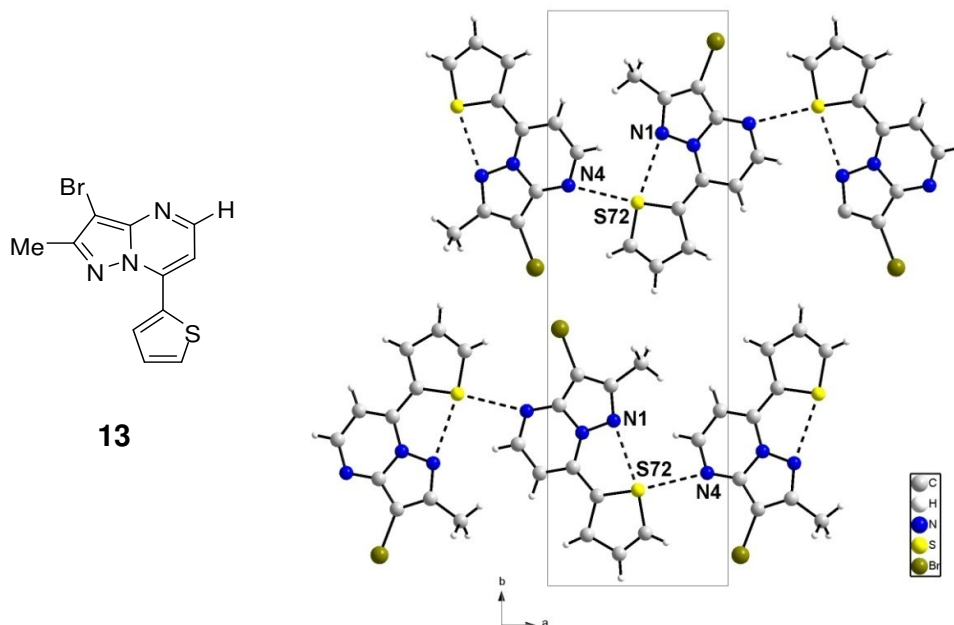


**10****11****12****Figura 54.** Empacotamento dos compostos 10-12.

### 3.1.7. Pirazolo[1,5-a]pirimidinas **13,14**

Os compostos **13** e **14** possuem grupos heteroarilas em C7: 2-piridinila (**13**) 2-tienila (**14**). Isto fez com que o empacotamento destes compostos se diferenciasse entre eles e também dos compostos **10-12**. O empacotamento cristalino do composto **13** é governado predominantemente por interações  $\pi$ - $\pi$  (este composto será discutido no próximo item). Por outro lado, o empacotamento do composto **14** é governado por interações intermoleculares raras do tipo S72...N4.

Como discutido na revisão da literatura, esta interação pode ser explicada pela existência do  $\sigma$ -hole na ligação C-S, que torna possível a interação da superfície potencial positiva do enxofre com partes negativas de outras moléculas bases de Lewis, como átomos de nitrogênio. Em relação a existência do  $\sigma$ -hole é importante notar ainda que o enxofre está interagindo através de dois  $\sigma$ -hole, um em uma interação intramolecular e outro na interação intermolecular, criando uma bifurcação na qual o mesmo átomo atua duplamente como aceitador. A distância interatômica observada para a interação N4...S72 no composto **13** é de 3,238 Å ( $-1+x, \frac{1}{2}-y, -\frac{1}{2}+z$ ) e os ângulos para esta interação são 86,1° de para C5-N4...S72 e de 168,1° para N4...S72-C73, na qual o enxofre atua como aceitador através do seu  $\sigma$ -hole. Na **Figura 55** está mostrado o empacotamento dos compostos **13** formando uma cadeia infinita ao longo do plano *ab* através da interação intermolecular N4...S72.



**Figura 55.** Empacotamento do composto **14**.

### 3.2. Interações Intermoleculares de Pirazolo[1,5-a]pirimidinas Envolvendo Sistemas- $\pi$

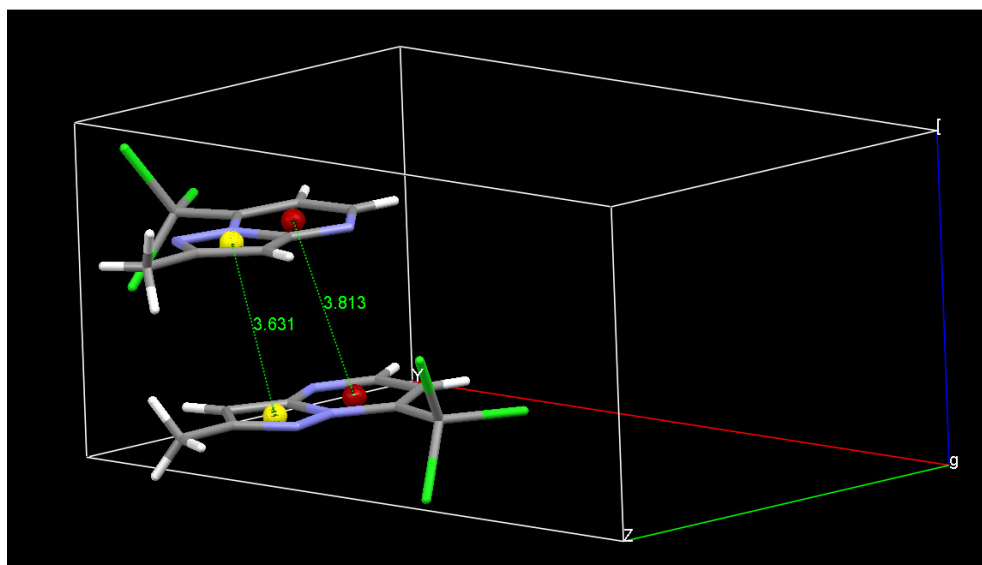
Além das interações intermoleculares envolvendo *halogen bonds* e/ou ligações de hidrogênio, a auto-organização molecular de pirazolo[1,5-a]pirimidinas estudadas nesta tese, estão presentes interações  $\pi$ - $\pi$ . Devido ao sistema fundido (bicíclico), as interações  $\pi$ - $\pi$  podem ocorrer entre pirazóis, entre pirimidinas ou entre pirazol e pirimidina. Nos casos dos compostos **6,7,9-13**, as interações ainda podem envolver grupos arila e heteroarila entre si, ou com os heterociclos. Por similaridade a resultados experimentais e/ou teóricos verificados nos estudos de dímeros de benzenos formados por interações  $\pi$ - $\pi$ , nos quais se estabeleceu diferentes configurações e medidas de distâncias para estes dímeros, para os compostos estudados nesta tese procurou-se classificar os dímeros de acordo com as configurações verificadas para dímeros do benzeno. Com exceção dos compostos **3** e **4**, todos os outros compostos apresentaram interações  $\pi$ - $\pi$  e puderam ser classificados de acordo com a configuração do dímero. Os compostos **1,2** apresentaram interações  $\pi$ - $\pi$

dos anéis pirazóis entre si e anéis pirimidinas também entre si. Em comparação com os valores de distâncias entre os centróides determinados por cálculos teóricos para esta configuração nos dímeros de benzeno, as distâncias entre as centróides verificadas para os compostos **1,2** são valores bastante próximos. O composto **5** apresentaram uma interação  $\pi$ - $\pi$  entre pirazol e pirimidina, e interação pirimidina-pirimidina com uma configuração PD. As interações  $\pi$ - $\pi$ , entre pirimidinas, tanto no composto **2** quanto no composto **5** apresentaram distâncias semelhantes aos dados encontrados na literatura para compostos similares (3,6-3,8 Å) [19-33]. A interação pirazol-pirazol não foi verificada em compostos similares descritos na literatura, mas, com exceção do composto **5**, os valores de distância de centróide para estas interações pode ser aceitável se comparado com as outras interações  $\pi$ - $\pi$  verificadas nestes compostos. Na **Figura 56-58** estão mostradas as interações  $\pi$ - $\pi$  presentes no arranjo cristalino dos compostos **1, 2 e 5** e na **Tabela 34**, são mostrados os parâmetros geométricos das interações  $\pi$ - $\pi$  para os compostos **1, 2 e 5**.

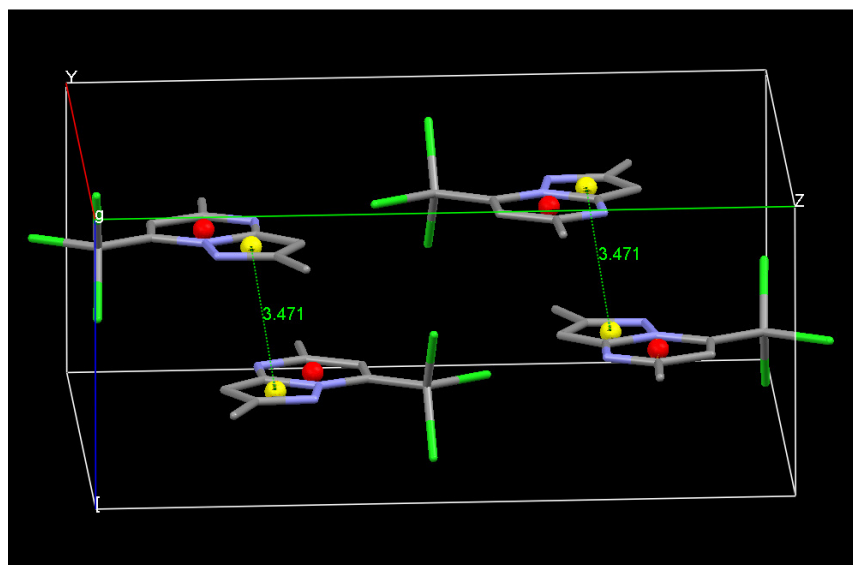
**Tabela 34.** Parâmetros geométricos<sup>a</sup> da interação  $\pi$ - $\pi$  para os compostos **1, 2 e 5**.

Composto	Pirimidina-Pirimidina <sup>b</sup>		Pirazol-Pirazol <sup>c</sup>	
	Configuração	Distância (Å)	Configuração	Distância (Å)
<b>1</b> <sup>d</sup>	S	3,813	S	3,631
<b>2</b> <sup>e</sup>			S	3,471
<b>5</b> <sup>f</sup>	DP	3,702	DP	4,164

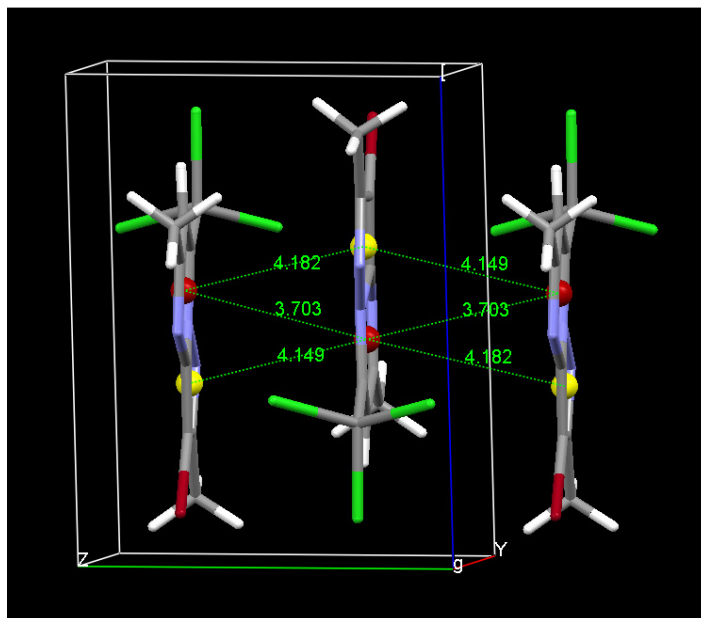
<sup>a</sup>Operações de simetria: **(1)** <sup>b</sup>(x, y, z), <sup>c</sup>(1.5-x, y, -1/2+z). **(2)** <sup>b</sup>(x, y, z), <sup>c</sup>(x, 0.5-y, 0.5+z). **(5)** <sup>b</sup>(x, y, z), <sup>c</sup>(-x, 1/2+y, 2-z). <sup>d</sup>Distância verificadas em compostos similares [19-33]: 3,6-3,8 Å. <sup>e</sup>Não verificada em compostos similares [19-33]. <sup>f</sup>Distância Interplanar entre anéis condensados: 3,468 Å.



**Figura 56.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **1** evidenciando a configuração S.



**Figura 57.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **2** evidenciando a configuração S.



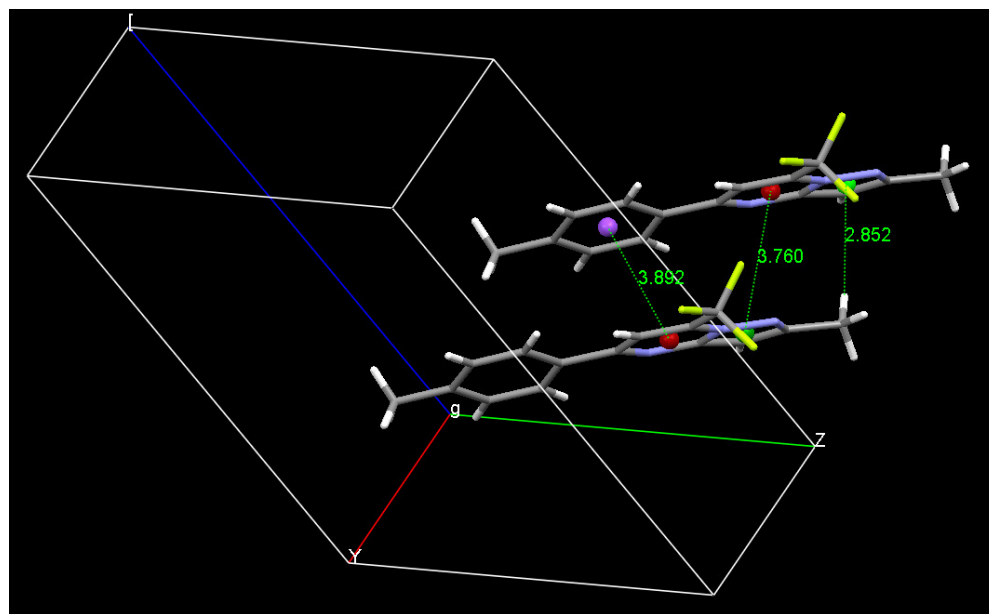
**Figura 58.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **5** evidenciando a configuração DP.

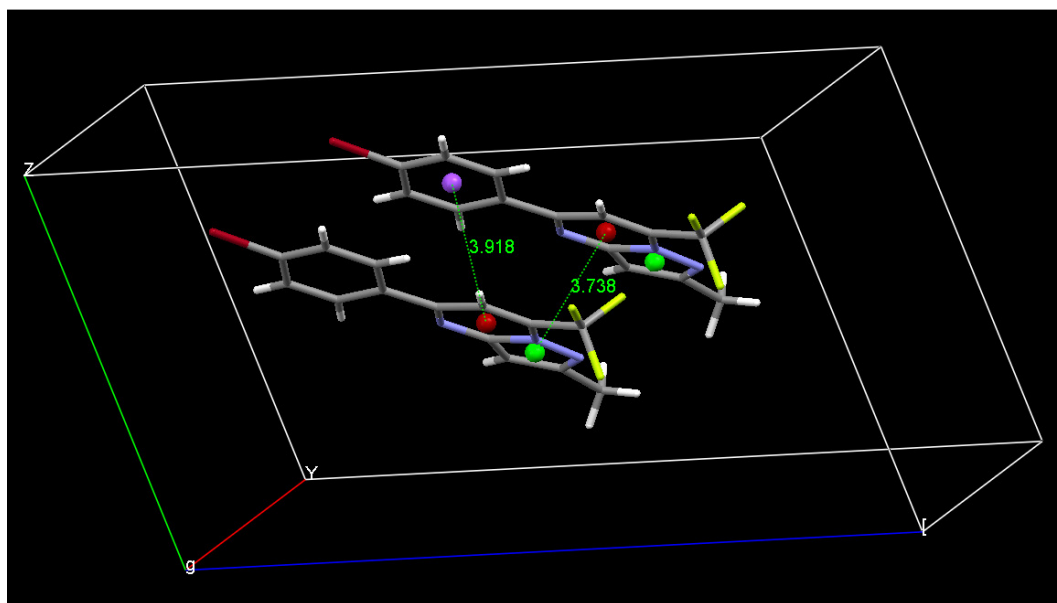
Os compostos **6**, **7** e **9** apresentaram interações  $\pi$ - $\pi$  dos anéis pirazóis com anéis pirimidinas e anéis pirimidinas interagindo *via*  $\pi$ - $\pi$  também com grupos fenilas. Estas interações apresentaram configuração dos dímeros do tipo *parallel displacement* (PD) nestes compostos. As distâncias entre as centróides verificadas para a interação pirazol-pirimidina nos compostos **6**, **7** e **9** são valores semelhantes entre si e a valores encontrados na literatura para pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas semelhantes, que variaram de 3,4-3,7 Å [19-33]. As distâncias entre os centróides verificadas para a interação pirimidina-fenil nos mesmos compostos são valores semelhantes entre si, mas são valores maiores que aqueles encontrados na literatura para pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas semelhantes, que variaram de 3,4-3,6 Å [19-33]. O composto **9** ainda apresenta interações F- $\pi$  com geometria do tipo LP- $\pi$  com os anéis pirazólico e pirimidina, com distâncias F-centróide de 3,400 Å e 3,082 Å, respectivamente ( $x$ ,  $\frac{1}{2}$ - $y$ ,  $-1/2+z$ ). Na **Figura 59-61** estão mostradas as interações  $\pi$ - $\pi$  e F- $\pi$  presentes no arranjo cristalino dos compostos **6**, **7** e **9** e na **Tabela 35**, são mostrados os parâmetros geométricos das interações  $\pi$ - $\pi$  para os mesmos compostos.

**Tabela 35.** Parâmetros geométricos da interação  $\pi$ - $\pi$  para os compostos **6**, **7** e **9**.

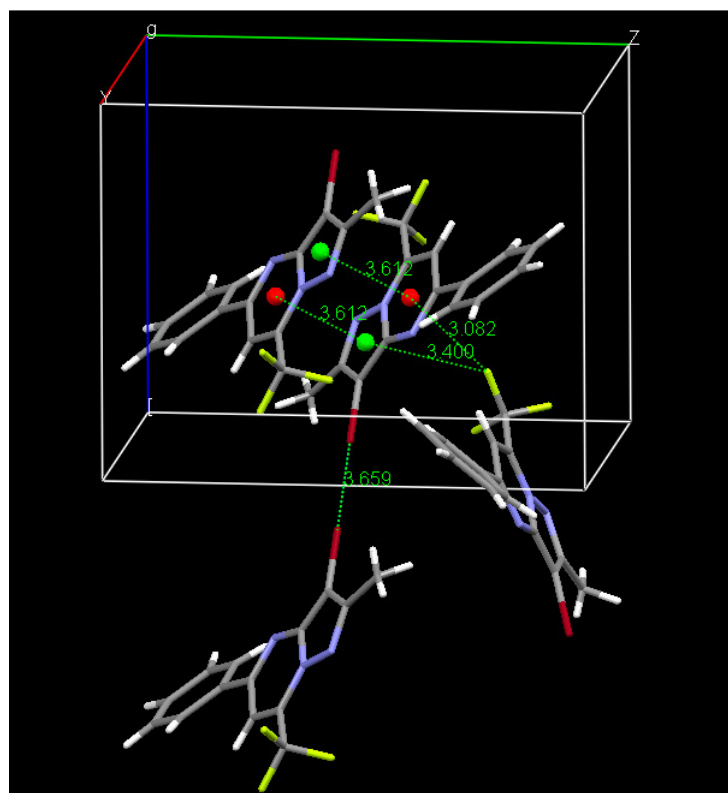
Composto	Pirazol-Pirimidina <sup>a</sup>		Pirimidina-Fenila <sup>b</sup>	
	Configuração	Distância (Å)	Configuração	Distância (Å)
<b>6</b> <sup>c</sup>	DP	3,703	DP	3,892
<b>7</b> <sup>c</sup>	DP	3,738	DP	3,918
<b>9</b> <sup>c</sup>	DP	3,612	-	-

<sup>a</sup>Não verificada em compostos similares [19-33]. <sup>b</sup>Distância verificadas em compostos similares 3,5-3,6 Å [19-33]. <sup>c</sup>Operações de simetria: **(6)** <sup>a,b</sup> 1+x, y, z. **(7)** <sup>a</sup>(x, y, z), <sup>b</sup>(1+x, y, z). **(9)** 2-x, 1-y, 1-z. Distâncias interplanares entre anéis fundidos: **(6)** 3.531 Å **(7)** 3.556 Å **(9)** 3.487 Å.

**Figura 59.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **6** evidenciando a configuração DP.



**Figura 61.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **7** evidenciando a configuração DP.



**Figura 62.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **9** evidenciando a configuração DP.



As interações  $\pi$ - $\pi$  dos compostos **10-14** apresentaram configuração S. Os compostos **10-12** apresentaram exatamente as mesmas interações com distâncias entre as centróides muito semelhantes entre os compostos. Estes compostos apresentaram interações  $\pi$ - $\pi$  entre os anéis de pirimidina das duas moléculas, entre anéis de pirazol das duas moléculas, entre anel pirazol de uma pirimidina de outra molécula e interações entre os anéis fenílicos de duas moléculas, que não foram verificadas nos compostos **6, 7 e 9**. A configuração S e estas interações dão um arranjo cristalino característico a estas moléculas. As distâncias entre as centróides encontradas nestes compostos foram levemente superiores aos valores verificados na literatura para compostos similares que variaram de 3,3 – 3,8 Å para a interação pirimidina-pirimidina, de 3,4 - 3,6 Å para pirimidina-fenil e fenil-fenil e de 3,4 – 3,7 Å [19-33]. Na **Tabela 36** estão descritos os parâmetros geométricos da interação  $\pi$ - $\pi$  para os compostos **10-12** e a **Figura 62** ilustra esta similaridade entre os compostos devido às interações  $\pi$ - $\pi$ .

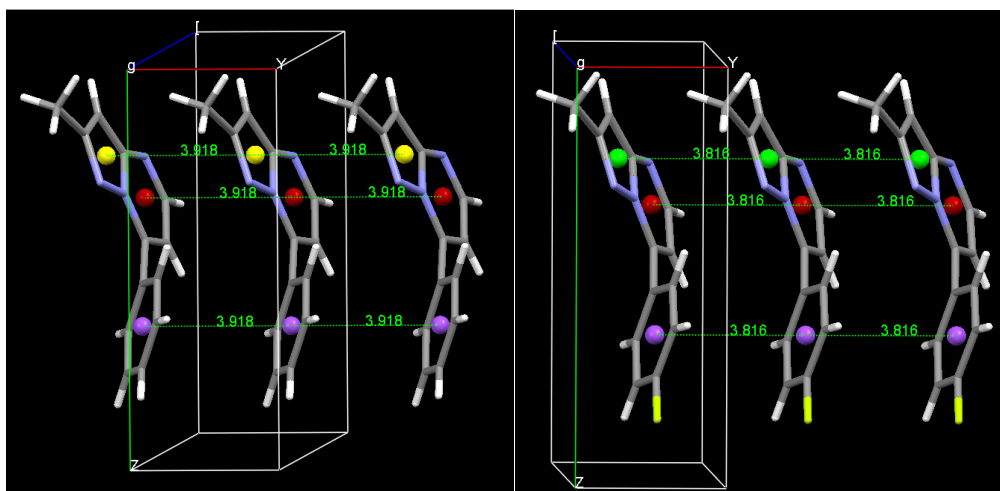
**Tabela 36.** Parâmetros geométricos<sup>a</sup> da interação<sup>b</sup>  $\pi$ - $\pi$  para os compostos **10-14**.

	Pirimidina		Pirazol		Pirazol		Fenil	
	Conf.	Dist. (Å)	Conf.	Dist. (Å)	Conf.	Dist. (Å)	Conf.	Dist. (Å)
<b>10</b>	S	3,918	S	3,918	S	3,563	S	3,918
<b>11</b>	S	3,816	S	3,816	S	3,496	S	3,816
<b>12</b>	S	3,913	S	3,913	S	3,536	S	3,913
<b>13</b>	S	4,077	S	4,077	S	3,436	S	4,077
<b>14</b>	S	3,780			DP	3,814	-	

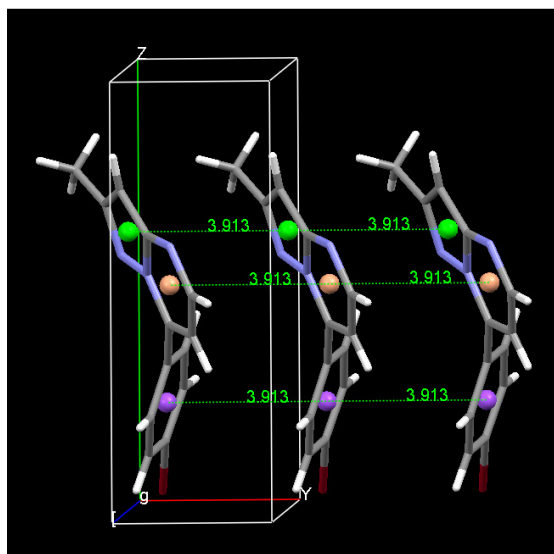
<sup>a</sup>Distâncias interplanares entre anéis fundidos: (**10**) 3,531 Å (**11**) 3,459 Å (**12**) 3,514 Å (**13**) 3,369 Å.

<sup>b</sup>Operações de simetria: (**10**) (x, y, z), (1+x, y, z). (**11**) (x, y, z), (1+x, y, z). (**12**) (x, y, z), (1+x, y, z). (**13**) (x, y, z), (1+x, y, z). (**14**) (x, y, z), (x, 0.5-y, -0.5+z).

<sup>c</sup>Distância verificadas em compostos similares [19-33]: 3,6-3,8 Å. <sup>d</sup>Não verificada em compostos similares [19-33]. <sup>e</sup>Não verificada em compostos similares [19-33]. <sup>f</sup>Distância verificadas em compostos similares [19-33]: 3,6-3,7 Å.



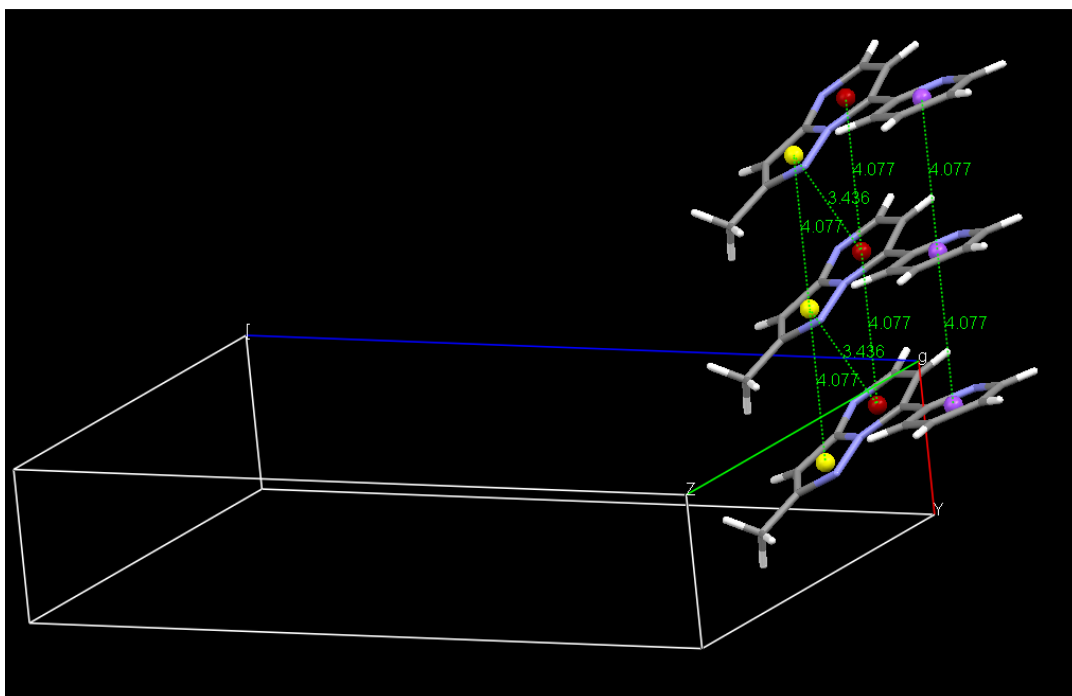
(11)



(12)

**Figura 62.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto 10-12 evidenciando a configuração S.

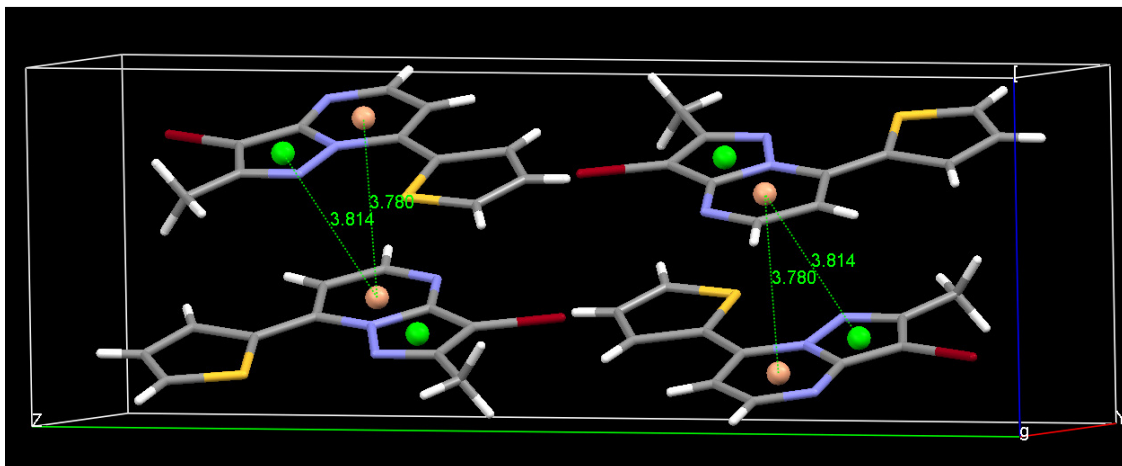
O composto **13** apesar de apresentar as mesmas interações que os compostos **10-12** (inclusive com distâncias entre os centróides semelhantes), não apresenta o arranjo característicos dos compostos **10-12**. O fator determinante neste arranjo parece ser um ângulo de torção C6-C7-C71-N72. Enquanto o ângulo torsional C6-C7-C71-C72 nos compostos **10-12** é aproximadamente 50°, no composto **13**, devido a piridinila ligada em C7, o ângulo torsional C6-C7-C71-N72 é de 20°. Os parâmetros geométricos da interação  $\pi$ - $\pi$  para os compostos **10-12** estão descritos Na **Tabela 36** e na **Figura 63** estão ilustradas as interações  $\pi$ - $\pi$  observadas neste composto.



**Figura 63.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **13** evidenciando a configuração S.

O composto **14** apresenta uma interação  $\pi$ - $\pi$  entre os anéis pirimidinas com configuração S uma interação  $\pi$ - $\pi$  entre pirazol e pirimidina com configuração PD. O fator determinante neste arranjo parece estar relacionado a presença do grupo tien-2-il em C7, o que o diferencia bastante dos outros compostos, mesmo do composto **13** que possui uma piridinila em C7. Assim, estes compostos constituem um bom exemplo do efeito do substituinte sobre o número, tipo e natureza das interações intermoleculares no estado

sólido, neste caso, um sólido cristalino. Na **Tabela 36** e na **Figura 64** estão ilustradas as interações  $\pi$ - $\pi$  observadas neste composto. Os valores encontrados estão de acordo com aqueles verificados na literatura para compostos similares [19-33].



**Figura 64.** Interações  $\pi$ - $\pi$  do composto **14** evidenciando a configuração DP.

Alguns compostos que não apresentaram interações  $\pi$ - $\pi$ , como os compostos **3** e **4**, e outras que mesmo apresentando interações  $\pi$ - $\pi$ , como o **6** e o **9**, também apresentaram interações conhecidas como LP- $\pi$  (**4,9**), Cl( $\sigma$ -hole)··· $\pi$  (**3**), e/ou interações CH- $\pi$  (**3,4,9**).

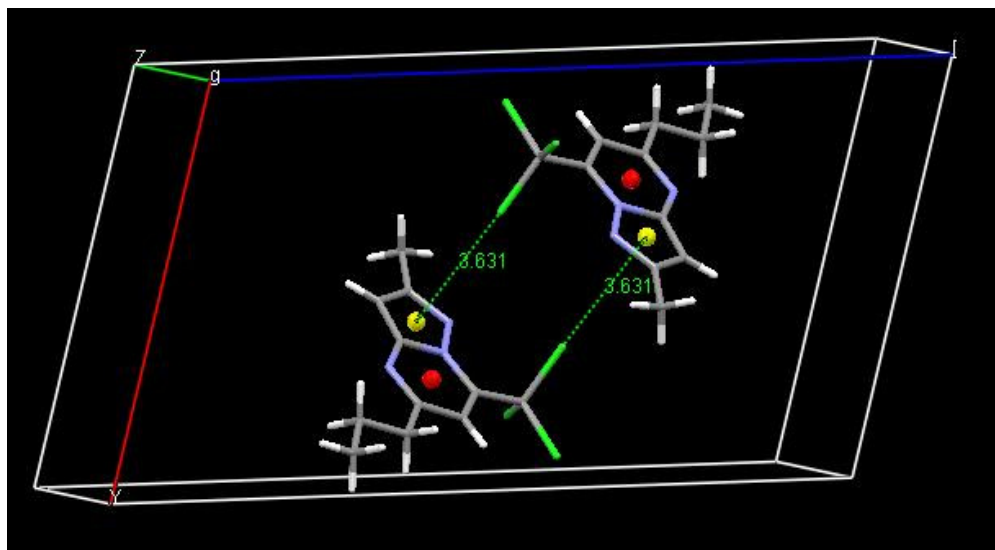
O composto **3** apresenta uma interação Cl( $\sigma$ -hole)- $\pi$  (pirazol), com distância Cl-centróide de 3,631 Å (**Figura 65**). Devido a esta distância ser superior a distância média encontrada para esta interação (3,2-3,4 Å), provavelmente esta interação tem um peso muito pequeno sobre a auto-organização molecular do composto **3**. Esta mesma conclusão se aplica no caso da interação Br- $\pi$  (pirazol) do composto **4**, mas não a interação Br- $\pi$  (pirimidina) do mesmo composto, pois a distância Br-centróide da pirimidina encontra-se dentro da faixa de valores médio encontrados para esta interação (3,4-3,5 Å) (**Figura 66**) [53]. Outra interação do tipo LP- $\pi$  foi observada no composto **9**, desta vez envolvendo o átomo de flúor e as distâncias entre F-centróide dentro da faixa esperada. A faixa de valores médio encontrados para esta interação é de 3,0-3,2 Å e a distância observada para esta interação no

composto **9** são de 3,612 Å para a interação F- $\pi$  (pirazol) e de 3,082 Å para a interação F- $\pi$  (pirimidina). Finalmente uma interação do tipo CH- $\pi$  é observada entre o grupo metila em C3 e os anéis pirazol e pirimidina na auto-organização molecular do composto **6**. A interação CH- $\pi$  (pirazol) é relativamente curta, com a distância C-cetróide do pirazol de 2,852 Å, mais que 1Å mais curta que a distância média verificada para esta interação (4,0-4,5 Å). Já a interação CH- $\pi$  (pirimidina) apresenta uma distância C-cetróide da pirimidina bem próxima a distância média descrita para está interação [57,58]. As distâncias das interações LP- $\pi$  e CH- $\pi$  para os compostos **3,4,6,9** estão descritas na **Tabela 37**. A interação Cl( $\sigma$ -hole)- $\pi$  observada no composto **3** está ilustrada na **Figura 65**. As interações, Cl( $\sigma$ -hole)- $\pi$ , LP- $\pi$  e CH- $\pi$  estão ilustradas nas figuras onde também estão ilustradas as interações  $\pi$ - $\pi$  para os respectivos compostos.

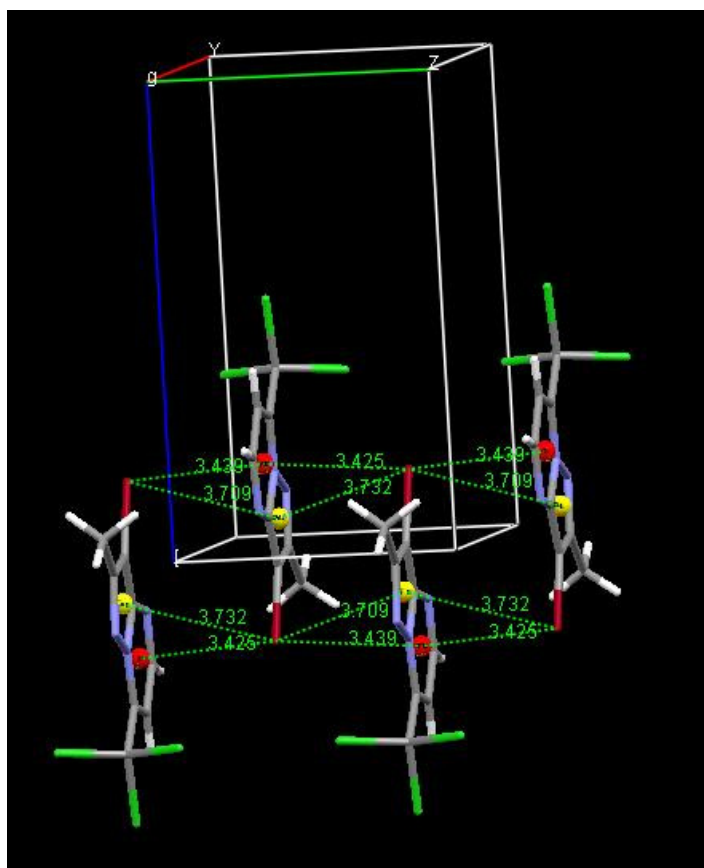
**Tabela 37.** Parâmetros geométricos<sup>a</sup> da interação LP- $\pi$  e CH- $\pi$  para os compostos **3,4,6,9**.

	<b>3</b>		<b>4</b>		<b>6</b>		<b>9</b>	
	Dist.(Å)	Ang.(°)	Dist.(Å)	Ang.(°)	Dist.(Å)	Ang.(°)	Dist.(Å)	Ang.(°)
Cl-Pirazol <sup>b</sup>	3,631	95						
Br-Pirazol <sup>c</sup>			3,732/ 3,709	90,1				
Br-Pirimidina <sup>d</sup>			3,425/ 3,439	75,7				
CH-Pirazol <sup>e</sup>					2,852	77,6		
CH-Pirimidina <sup>f</sup>					3,892	97,5		
F-Pirazol <sup>g</sup>							3,612	80,6
F-Pirimidina <sup>h</sup>							3,082	98,8

<sup>a</sup>Operações de simetria: <sup>b</sup>(1-x, -y, 1-z), <sup>c</sup>(x, y, z), <sup>d</sup>(-x, 1/2+y, 2-z), <sup>e</sup>1+x,y,z . <sup>f</sup>X,1/2-y. <sup>g</sup>-1/2+z.



**Figura 65.** Interação Cl( $\sigma$ -hole)- $\pi$  do composto 3.

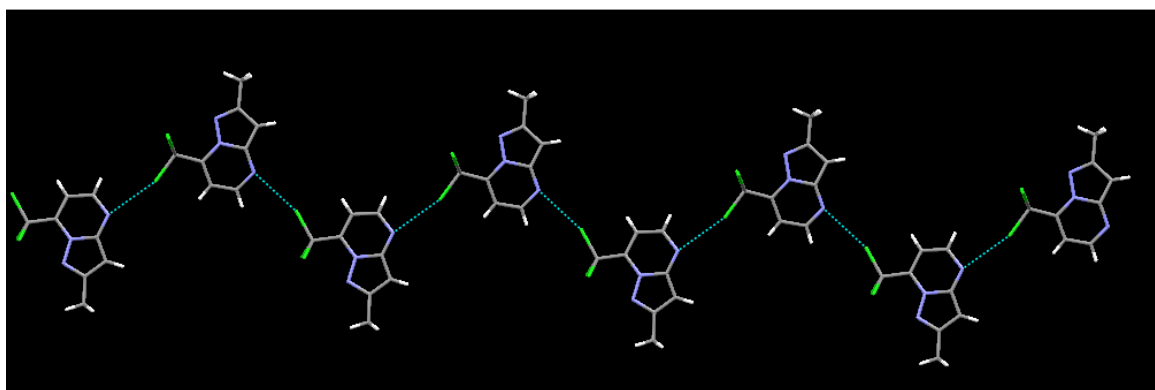


**Figura 66.** Interação Br- $\pi$  (pirazol) do composto 4.

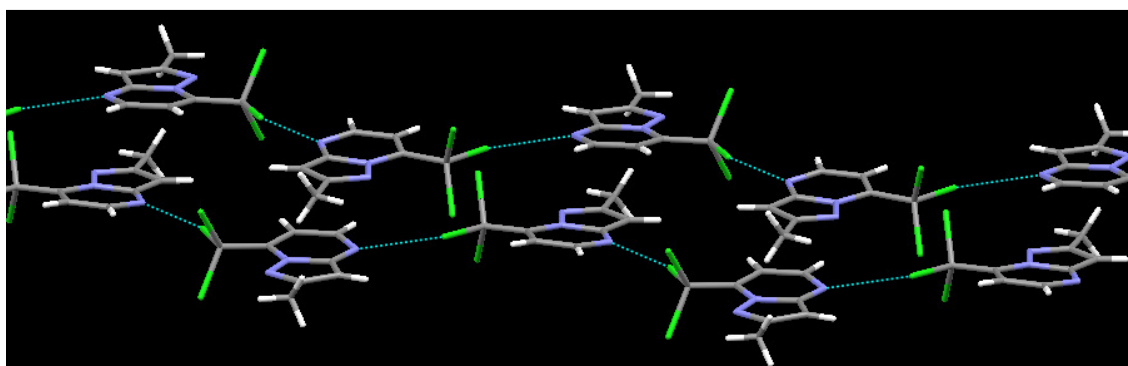
### 3.3. Identificação de *Synthons* em Pirazolo[1,5-a]pirimidinas 1-7 e 9-14.

A partir da descrição detalhada das interações intermoleculares e do arranjo cristalino das pirazolopirimidinas, foi possível identificar alguns *synthons*, que serão descritos a seguir.

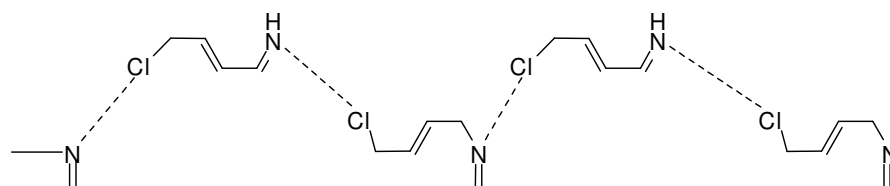
O ***synthon I*** foi identificado nos compostos **1** e **2**, sendo caracterizado por uma cadeia em zig-zag infinita C(6) formada pela interação C-N...Cl-C. Nos dois compostos, estas cadeias se uniram por interações  $\pi$ - $\pi$ . Este *synthon* apresentou relativa robustez, pois foi observado em dois compostos, com uma diferença estrutural residindo na presença de um grupo metila. A Figura **67** mostra a formação do ***synthon I***, tipo linear no composto **1**. O composto **2** não foi ilustrado pois apresenta o mesmo desenho que o composto **1**.



(a)



(b)

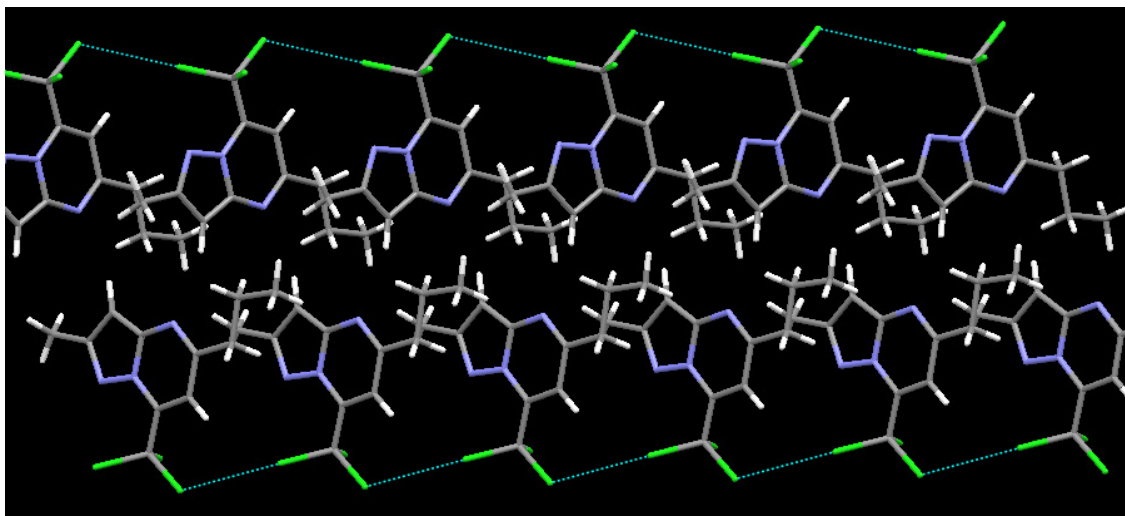


(c)

**Figura 67.** (a) Cadeia zig-zag (formada pela interação C-N...Cl-C para composto 1. (b) Cadeias zig-zag unidas por interações  $\pi$ - $\pi$ . (c) Representação esquemática do **synthon I**.



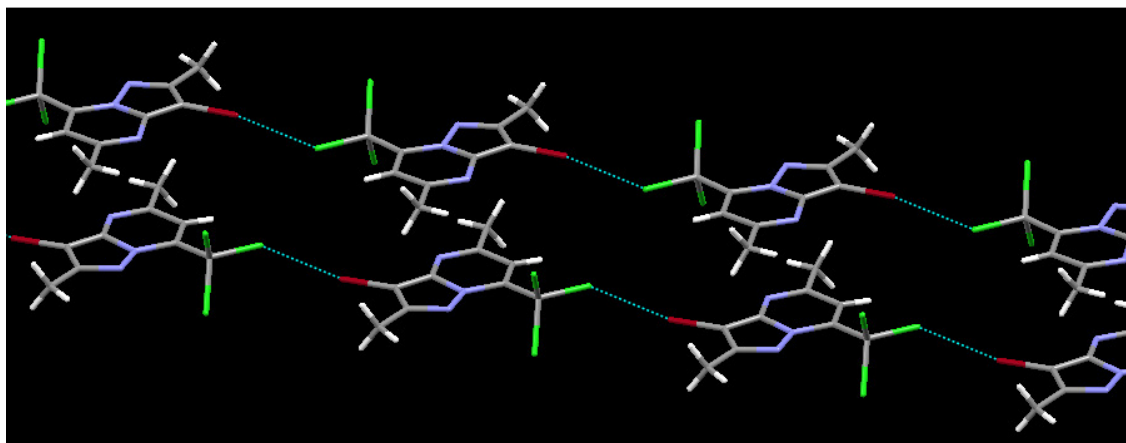
O composto **3** apresentou o **synthon II** caracterizado por uma cadeia linear infinita C(3) formada pela interação C-Cl...Cl-C. Este *synthon* não foi robusto, considerando que apareceu somente no composto **3**. Entretanto, apesar da sua baixa robustez, ele foi relatado devido a sua importância dentro do recente conceito do  $\sigma$ -hole nos átomos de halogênios. A Figura **68** mostra a formação do **synthon II** linear no composto **3**.



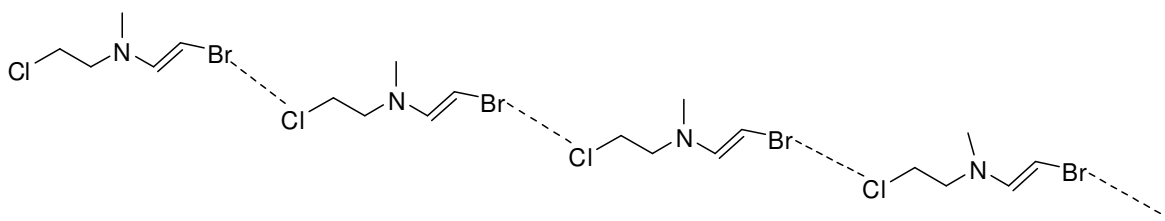
**Figura 68.** Cadeia linear formada pela interação C-Cl...Cl-C para composto **3** e formação do **synthon II**.

O **synthon III** foi identificado nos compostos **4** e **5**, sendo caracterizado por uma cadeia linear infinita formada pela interação C-Br...Cl-C. Nos dois compostos, estas cadeias se uniram por interações  $\pi$ - $\pi$ . Este *synthon* apresentou relativa robustez, pois foi observado em dois compostos, com uma diferença estrutural residindo na presença de um grupo metila.

A **Figura 69** mostra a formação do **synthon III** linear no composto **5** bem como a interação  $\pi$ - $\pi$  entre as cadeias. O composto **4** não foi ilustrado pois apresenta o mesmo desenho que o composto **5**.



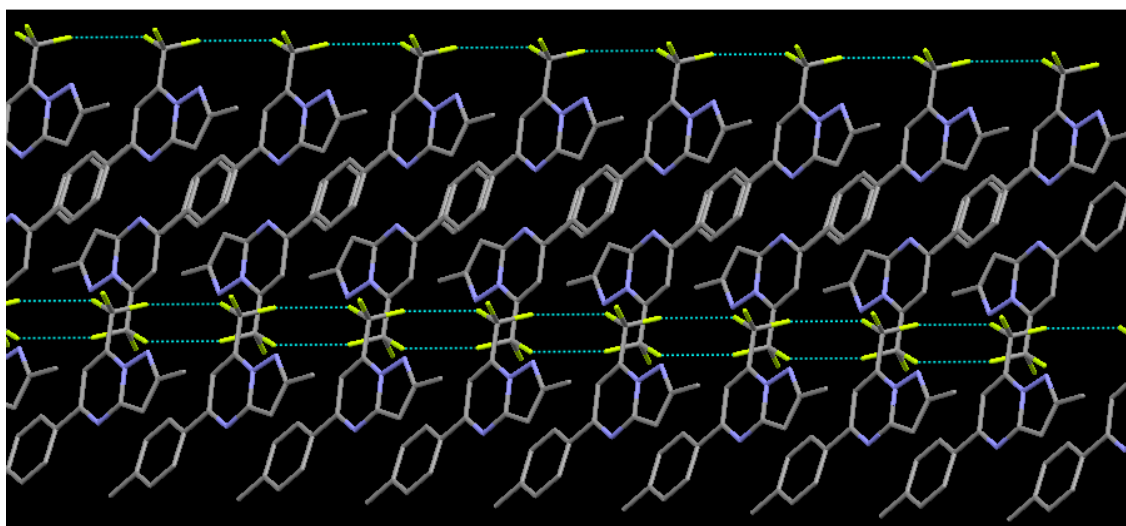
(a)



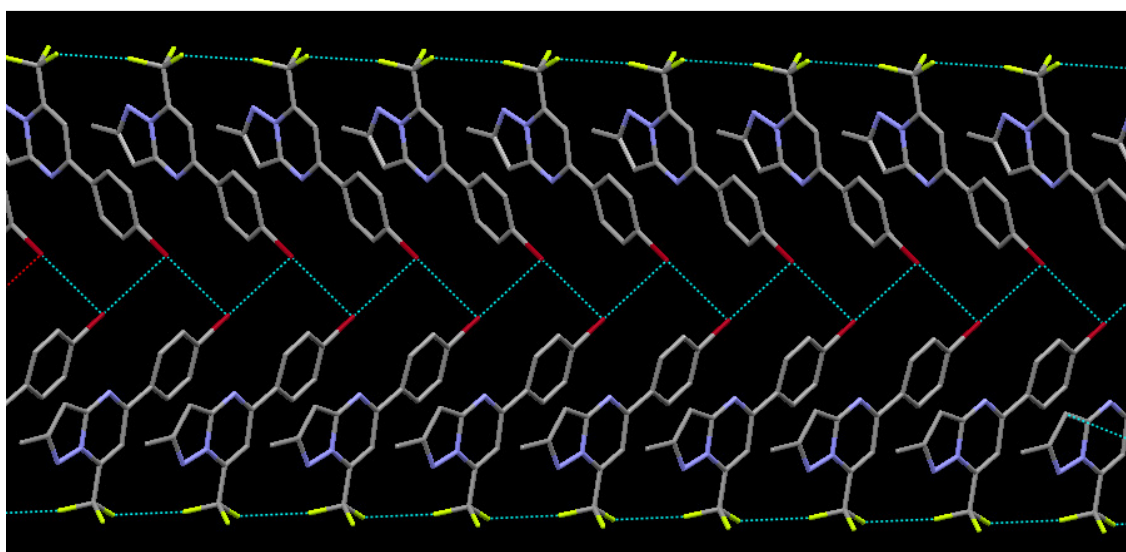
(b)

**Figura 69.** (a) Cadeia linear formada pela interação C-Br...Cl-C para composto **5**.  
 (b) Representação esquemática do **synthon III**.

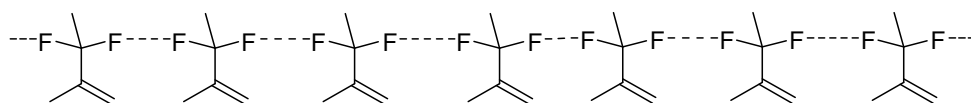
O **synthon IV** foi identificado nos compostos **6** e **7**, sendo caracterizado por uma cadeia linear infinita formada pela interação C-F...F-C. Nos dois compostos, estas cadeias interagem com cadeias adjacentes por interações  $\pi$ - $\pi$ . Este **synthon** apresentou relativa robustez, pois foi observado em dois compostos, com uma diferença estrutural em C5. Este **synthon** ilustra como a substituição em uma posição remota, como posição-4 do anel fenila ligado em C5 pode alterar o arranjo cristalino de uma molécula. Quando o um grupo metila (**6**) foi substituído por um bromo (**7**), o **synthon III** persistiu, mas o bromo passou a fazer uma interação que não existia no composto **6**. A **Figura 70** mostra a formação do **synthon IV** linear nos compostos **6** e **7**.



(a)



(b)

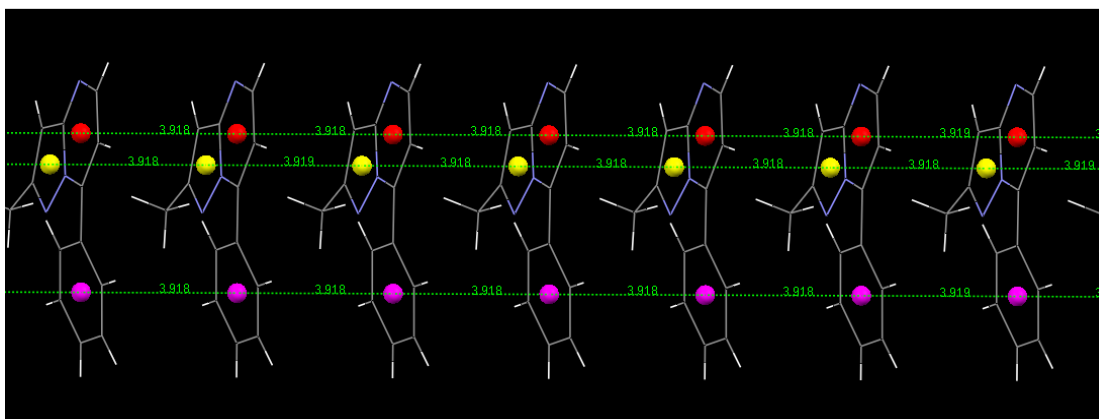


(c)

**Figura 70.** (a) Cadeia linear formada pela interação C-F...F-C para composto **6**.  
 (b) Cadeia linear formada pela interação C-F...F-C para composto **7**.  
 (c) Representação esquemática do **synthon IV**. Os hidrogênios foram removidos para melhor visualização.

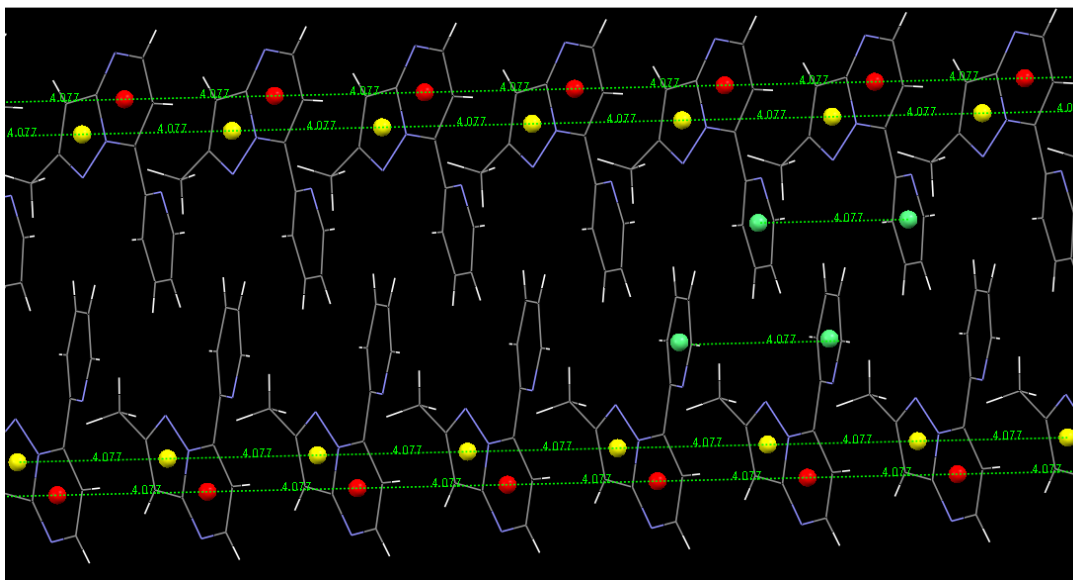
O **synthon V** foi identificado nos compostos **10-12**, sendo caracterizado por uma cadeia linear formada por interações  $\pi$ - $\pi$  entre os anéis aromáticos. Este *synthon* apresentou relativa robustez, pois foi observado em três compostos, com uma diferença estrutural residindo na substituição na posição-4 do anel fenila ligado na posição-7 da pirazolopirimidina. Este tipo de *synthon* nunca foi descrito na literatura, mas é bastante claro que estas interações podem comandar um empacotamento cristalino e assim serem caracterizadas como um *synthon* supramolecular.

A **Figura 71** mostram a formação do **synthon V** linear nos composto e **10**. Os compostos **11** e **12** não são ilustrados, pois apresentam exatamente o mesmo arranjo cristalino que o composto **10**.



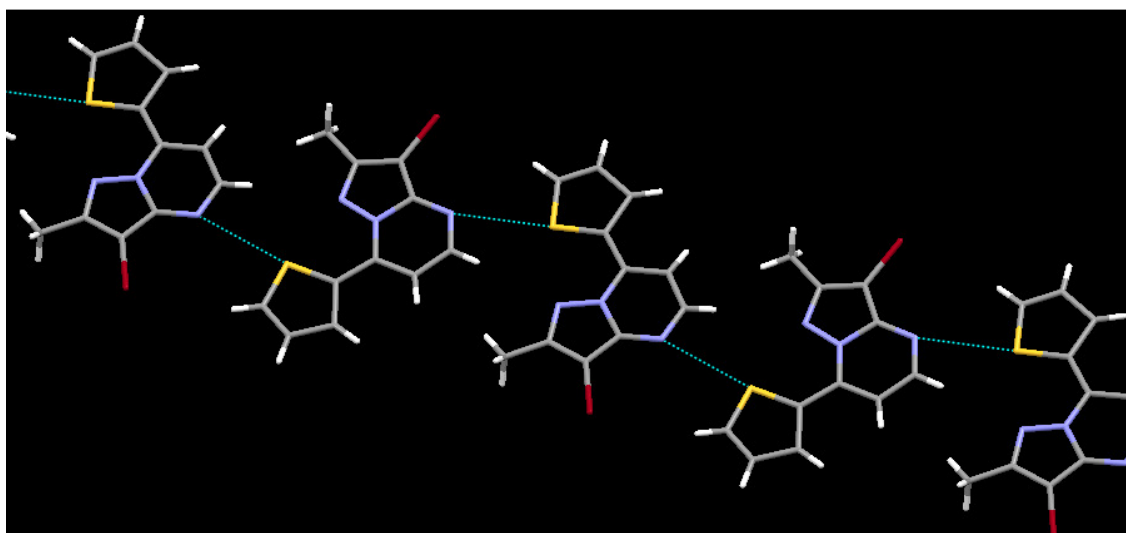
**Figura 71.** **Synthon V** identificado nos compostos **10-12**.

O composto **13** também apresentou empacotamento cristalino totalmente governado por interações  $\pi$ - $\pi$ , no entanto, seu empacotamento mostrou-se diferente daquele dos compostos **10-12**, não sendo caracterizado como um *synthon*, devido a falta de robustez (**Figura 72**).

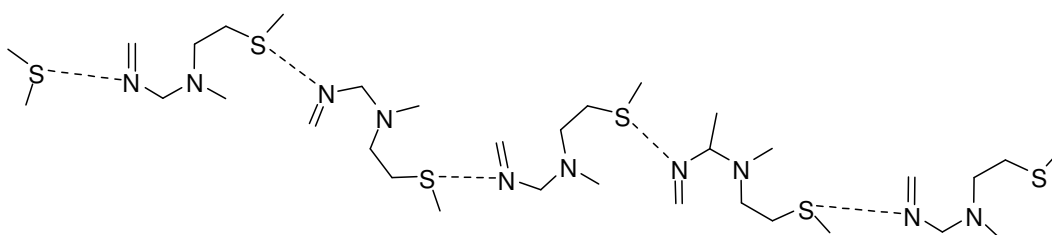


**Figura 72.** Arranjo cristalino do composto **13**.

O **synthon VI** foi identificado no composto **14**, sendo caracterizado por uma cadeia linear infinita formada pela interação C-C...S-C. Estas cadeias interagem com cadeias adjacentes por interações  $\pi$ - $\pi$ . Não foi possível avaliar a robustez deste **synthon**, pois nenhum outro composto apresentava enxofre na estrutura. Neste caso é importante observar que apesar da presença de um átomo de bromo na posição-3, ele não está envolvido em nenhuma interação, diferente do que ocorreu nos compostos **4,5,7**, nos quais este átomo estava presente. A Figura **73** mostra a formação do **synthon VI** linear no composto **14**.



(a)



(b)

**Figura 73. (a)** Cadeia linear formada pela interação C-S...N-C para composto **14**.  
**(b)** Representação esquemática do **synthon VI**.

A partir dos *synthons* encontrados, foi possível observar que os átomos de halogênio estão envolvidos na maioria dos *synthons* identificados, sendo de importância fundamental no planejamento de novos cristais ou no reconhecimento molecular de heterociclos halogenados. Além disso, pode-se observar a influência dos átomos de bromo e, em alguns casos, a sua predominância em interações em relação ao cloro e ao flúor, nas moléculas nas quais está presente. Este fato em conjunto com as propriedades geométricas, principalmente angulares caracteriza a existência da interação dos halogênios através do potencial eletrostático positivo devido ao  $\sigma$ -hole. Além disso, todos os *synthons* identificados nos compostos estudados nesta tese são inéditos e poderão acrescentar novos fatos a predição do arranjo cristalino de compostos orgânicos.

## 4. AROMATICIDADE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS

A determinação do índice HOMA, metodologia desenvolvida por Krygowski e col. [90] para a estimativa da aromaticidade de compostos carbocíclicos e heterocíclicos a partir de dados de comprimentos de ligação, tem sido tema de várias publicações nas últimas duas décadas [82-86]. Como se trata de um modelo onde são utilizados comprimentos de ligação, com o avanço e facilidades na obtenção de dados geométricos de novas moléculas, obviamente este modelo necessitaria de constante aperfeiçoamento com o objetivo de absorver estes novos dados. Com isto deveria ser esperado uma melhoria nas estimativas de aromaticidade de compostos orgânicos, em especial, de heterociclos. Entretanto, em uma revisão completa da literatura, pode ser observado que os artigos que tratam de determinações de HOMA para heterociclos são poucos e restritos a alguns compostos ou tratam de HOMA médio de dezenas ou centenas de compostos. Em todos os casos, os autores que trabalham com HOMA médio utilizam dados de comprimentos de ligação disponíveis em bancos de dados, sem discutir adequadamente os critérios e/ou substituintes dos compostos escolhidos.

### 4.1. Reparametrização do HOMA

Considerando que entre os objetivos desta tese estão (i) estimar a aromaticidade de Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas utilizando o HOMA e que (ii) existem problemas para determinação do índice de aromaticidade de heterociclos, neste capítulo será proposta uma reinterpretação do HOMA. Esta reinterpretação está baseada principalmente em valores diferentes de comprimentos de ligação tomados como referência para a aplicação do HOMA. O principal problema para determinação da aromaticidade das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas está localizado no comprimento de algumas ligações como N1-N8 e C3a-N8 destes compostos que, aparentemente são as ligações responsáveis pela diminuição da aromaticidade destes heterociclos. Os cálculos de HOMA indicaram que estas ligações teriam pouco caráter de dupla ligação e esta constatação poderia dar a idéia errada de que o composto tem uma baixa aromaticidade. Para resolver este problema, foi iniciado uma avaliação dos

conceitos e parâmetros usados na construção do modelo de HOMA. Rapidamente foi identificado que o comprimento de ligações simples e duplas tomadas como referência para o cálculo das ligações ótimas era um dos fatores mais importantes na obtenção de valores confiáveis de HOMA. Como demonstrado na descrição do modelo, os comprimentos de ligação simples e dupla são usados no cálculo da ligação ótima e do cálculo da constante empírica  $\alpha$ . Assim, se não for selecionada uma referência adequada para estas ligações o modelo poderá fornecer também resultados não adequados.

Nesta tese, propõem-se o uso de comprimentos de ligações simples e duplas “puras” como consideradas no modelo inicial proposto por Krygowski e col. [90], no entanto, utilizando principalmente como referência dados experimentais obtidos por difratometria de raios-X e baseados em comprimentos de ligação médios determinados a partir de buscas no CSD e compilados em um trabalho publicado em 1987 por Allen e col. [116]. Os comprimentos de ligação simples e dupla, os compostos elegidos como os contendo ligações simples e duplas “puras”, os  $R_{opt}$  e a constante empírica  $\alpha$  obtidos a partir destes dados são descritos na **Tabela 38**.

**Tabela 38.** Parâmetros propostos nesta tese para o cálculo de HOMA ( $HOMA_{TS}$ ).

Tipo de ligação	$R_s$ Å	$R_d$ Å	$R_{opt}$ Å	$\alpha$
C-C <sup>a</sup>	1,530	1,316	1,387	77,1
C-N <sup>b</sup>	1,474	1,271	1,339	87,4
C-O <sup>c</sup>	1,426	1,210	1,282	77,2
C-S <sup>d</sup>	1,819	1,599	1,680	83,2
N-N <sup>e</sup>	1,454	1,240	1,311	78,6
N-O <sup>f</sup>	1,463	1,218	1,300	60,0
N-S <sup>g</sup>	1,765	1,541	1,616	71,7

<sup>a</sup>Csp3-Csp3, Csp2-Csp2 [116]. <sup>b</sup>C-Nsp3 (média de pirrolidina e piperidina) [116], e iminas [116]. <sup>c</sup>Csp3-O-Csp3 e (C)<sub>2</sub>C=O [116]. <sup>d</sup>C-S-C, H2C=S [116]. <sup>e</sup>Nsp3-Nsp3, C-N=N-C [116]. <sup>f</sup>Nsp3-O, NO<sub>2</sub> [116] <sup>g</sup>Nsp3-S, N=S [116].

A diferença dos comprimentos de ligação propostos nesta tese e aqueles usados na parametrização de Krygowski está no tipo de ligação. A parametrização de Krygowski está baseado em comprimentos de ligação de compostos de cadeia aberta com duplas ligações conjugadas, tanto para ligação simples quanto dupla (CC, CP, CO, NN, NO) (**Tabela 10**). A única



exceção é a ligação CN, ligação simples e dupla são de compostos diferentes (metilamina e imina, respectivamente). Os comprimentos de ligação provenientes de sistemas conjugados fazem com que a diferença do comprimento de ligação simples e dupla seja menor (devido conjugação) e leva a valores de  $\alpha$  (constante empírica que dá idéia do alongamento/encurtamento da ligação) consideravelmente diferentes para as diferentes ligações, por exemplo:  $\alpha_{CC} = 257,7$  e  $\alpha_{CN} = 98,89$ . Isto pode levar a resultados incoerentes e errôneos, pois além da diferença do comprimento de ligação simples e dupla ser menor, não correlacionando com as constantes de força das ligações 'puras'. Para a reparametrização proposta nesta Tese, procurou-se comprimentos de ligação que melhor representassem ligações simples e duplas "puras" e que permitissem diferenças entre ligações simples e duplas aproximadamente constantes. Assim, para a ligação C-C simples considerou-se o comprimento médio de 5777 compostos com ligação C-C com carbonos de hibridização  $sp^3$  e para a ligação dupla foi considerado o comprimento médio de 127 compostos, com os dois carbonos com hibridização  $sp^2$ ; para a ligação simples C-N considerou-se o comprimento médio de ligação de 306 compostos, incluindo pirrolidinas e piperidinas e para a ligação dupla foi considerada o comprimento médio da ligação (C=N) em 6 iminas [117]; para a ligação simples C-O foi considerado o comprimento de ligação médio de 236 compostos contendo ligação  $Csp^3-O-Csp^3$  e, para a ligação dupla, foi considerado o comprimento médio de 474 compostos com a ligação C=O com substituintes também carbonilados; para as ligações simples C-S seguiu-se os mesmos critérios que C-O, com comprimentos médios de 242 compostos e para ligações duplas foi considerado o comprimento de ligação de um composto com a ligação C=S com substituintes carbonilados [116]; para ligação simples NN considerou-se comprimento de ligação médio de 44 compostos com a ligação N-N com nitrogênios hibridizados em  $sp^3$ , para ligação N=N, com 27 compostos com os nitrogênios da ligação N=N hibridizados  $sp^2$ ; a ligação simples N-O foi determinada pelo comprimento médio da ligação de 22 compostos com a ligação de  $Nsp^3$  com um oxigênio, para a ligação duplo N=O, o comprimento médio foi determinado por 1733 compostos que continham o grupo C-NO<sub>2</sub>; para a ligação simples N-S o comprimento de ligação simples foi baseado em 1 composto contendo a

ligação Nsp<sup>3</sup>-S [116] e para a ligação dupla foi considerado o comprimento médio de 37 compostos que continham a ligação N=S (**Tabela 38**). Os valores de  $R_{opt}$  e  $\alpha$  determinados diretamente a partir dos comprimentos de ligação encontrados através comprimentos de ligação mencionados anteriormente apresentaram valores significativamente diferentes em relação aqueles usados atualmente por Krygowski e col. [94]. Na **Tabela 39** estão descritos os comprimentos de ligação ótima e diferenças entre ligações duplas e simples de acordo com os comprimentos de ligação usados atualmente no cálculo do HOMA e as propostas nesta Tese. Observa-se que os valores das ligações ótimas são muito semelhantes, variando de 1-5 unidades na última casa após a vírgula para as ligações CC, CN, CS e NN e variando de 2-5 unidades na terceira casa após a vírgula para ligações CO e NO. As diferenças entre ligações duplas e simples foram diferentes nas duas parametrizações para o modelo (HOMA). Enquanto na parametrização de Krygowski estas diferenças variaram de 0,0787 - 0,1673, a partir dos comprimentos de ligação propostos nesta Tese, estas diferenças foram constantes, permanecendo na faixa de 0,14. Estas diferenças para as duas parametrizações estão descritas na **Tabela 39**.

**Tabela 39.** Diferenças entre comprimentos de ligações duplas e simples usadas no cálculo de HOMA.

	Ligação	C-C	C-N	C-O	C-S	N-N	N-O	N-S
	(Å)							
Ky <sup>a</sup>	$R_d - R_s$	0,0787	0,1307	0,1000	0,1307	0,1107	0,1673	-
Ts <sup>b</sup>	$R_d - R_s$	0,1427	0,1367	1,1440	0,1387	0,1427	0,1633	0,1493

<sup>a</sup>Comprimentos de ligação usadas na parametrização proposta por Krygowski (Ky). <sup>b</sup> Comprimentos de ligação propostos nesta Tese (Ts).

As diferenças  $R_d - R_s$  mostradas na **Tabela 40** têm um forte impacto nos valores de  $\alpha$ , pois considerando estes comprimentos de ligação, obtiveram-se valores de  $\alpha$  que variaram de 60 (N-O) e 87,4 (C-N) e assim como as diferenças de entre ligação duplas e simples foram aproximadamente constantes. Na **Tabela 40** estão descritas as constantes empíricas ( $\alpha$ ) de

acordo com os comprimentos de ligação usados na parametrização de Krygowski no cálculo do HOMA e as propostas nesta Tese.

**Tabela 40.** Constante empírica ( $\alpha$ )<sup>a</sup> usada no cálculo do HOMA.

Tipo de ligação	$\alpha_{Ky}$	$\alpha_{Ts}$
C-C	257,70	77,1
C-N	93,52	87,4
C-O	157,38	77,2
C-S	94,09	83,2
N-N	130,33	78,6
N-O	57,21	60,0
N-S	-	71,7
Média (DP)	131,7 (70,7)	76,5 (8,8)

<sup>a</sup>Ky: Proposto por Krygowski; Ts: Proposto nesta tese.

Outro ponto importante desta reparametrização é a comparação do comprimento da ligação ótima com o comprimento de ligação encontrado em um sistema aromático (**Tabela 41**). Assim, por exemplo, o comprimento de ligação ótima CC é muito semelhante ao comprimento de ligação verificada no benzeno (1,388 Å) ou no fenila (1,384 Å), o comprimento de ligação CN em sistemas heterocíclicos com nitrogênios completamente hibridizados em  $sp^2$ , similar ao dos anéis piridina, pirazina e pirimidina (comprimento médio destes três compostos: 1,336 Å). Para as ligações CO, CS, NN e NO as ligações verificadas nos compostos heterocíclicos foram mais longas que o comprimento da ligação ótima. O comprimento da ligação C-O em furanos tem um valor médio de 1,376 Å (0,094 Å mais longa que a ótima), a ligação CS em heterociclos nos quais o enxofre está ligado a carbonos hibridizados em  $sp^2$  é de 1,727 Å (0,047 Å mais longa que a ótima), a ligação NN em pirazóis tem um comprimento médio de 1,343 Å, (0,032 Å mais longa que a ótima) e a ligação N-O em heterociclos como furazan e furoxan é em média de 1,383 Å (0,083 Å mais longa que a ótima). As ligações ótimas citadas nestas comparações são determinadas a partir dos comprimentos de ligação propostos nesta Tese (Ts), e estes são um pouco mais longos que os usados por Krygowski (Ky) como  $R_{opt}$ . Isto indica que os dados propostos nesta tese são mais adequados, uma vez que as mesmas ligações em sistemas heterocíclicos aromáticos com os

átomos na mesma hibridização (existência de ressonância) têm comprimentos de ligação mais longos que a ligação ótima (**Tabela 41**).

**Tabela 41.**  $R_{opt}$  usados no cálculo do HOMA e comprimentos de ligação de compostos aromáticos.

	C-C	C-N	C-O	C-S	N-N	N-O	N-S
$R_{opt}$ (Ky) <sup>a</sup>	1,388	1,334	1,265	1,677	1,309	1,248	-
$R_{opt}$ (Ts) <sup>b</sup>	1,387	1,339	1,282	1,680	1,311	1,300	1,616
Sistemas em ressonância	1,384 <sup>c</sup>	1,336 <sup>d</sup>	1,376 <sup>e</sup>	1,727 <sup>f</sup>	1,343 <sup>g</sup>	1,383 <sup>h</sup>	-

<sup>a</sup>  $R_{opt}$  usado na parametrização de Krygowski [94]. <sup>b</sup>  $R_{opt}$  proposto nesta Tese. <sup>c</sup> Fenila (média 3.264 compostos). <sup>d</sup> Piridinas, pirazinas, pirimidinas (média de 417 compostos). <sup>e</sup> Média entre furanos e difeniléteres (257 compostos). <sup>f</sup> Heterociclos com a ligação  $Csp^2-S-Csp^2$  (média de 209 compostos). <sup>g</sup> Pirazóis (média de 20 compostos). <sup>h</sup> Furoxano e Furazana (média de 26 compostos).

Os novos comprimentos de ligação propostos para a determinação do HOMA foram sugeridos com o objetivo de tornar este índice de aromaticidade mais adequado para heterociclos. Assim, os critérios para a escolha do melhor comprimento de ligação foram: (i) comprimentos de ligação determinados experimentalmente por difração de raios-X; (ii) ligações duplas e simples “puras” e não-conjugadas; (iii) comprimentos de ligação ótima semelhantes as mesmas ligações em sistemas aromáticos com átomos com mesma hibridização.

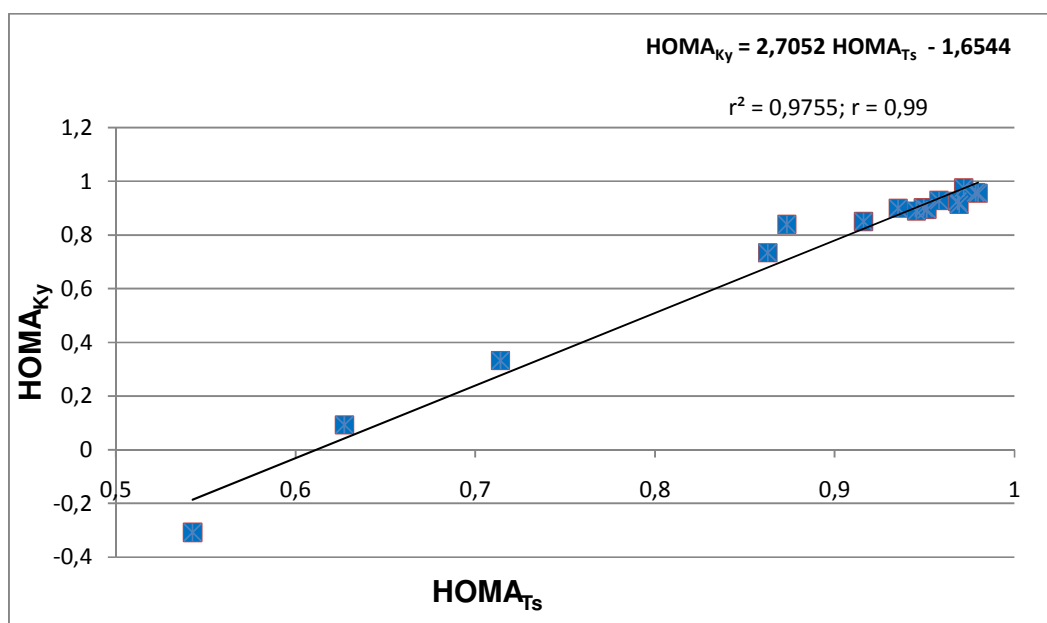
Com base nestes critérios, acredita-se ter chegado a uma boa reinterpretção do HOMA, no entanto os resultados destes melhoramentos só poderão ser vistos após a aplicação para uma série de heterociclos de cinco e seis membros e diversas combinações de heteroátomos. Estes resultados serão descritos no próximo tópico deste capítulo.

Com o objetivo de demonstrar que a reparametrização do HOMA proposta nesta Tese é adequada a determinação do índice de aromaticidade de heterociclos, os parâmetros propostos para o cálculo foram aplicados para uma série de heterociclos aromáticos de cinco e seis membros que apresentam ligações C-C, C-N, C-O, C-S, N-N, N-O e N-S. Os valores de HOMA com parâmetros desta tese ( $HOMA_{Ts}$ ) de cada série é um valor médio determinado

a partir de uma série de aproximadamente 10 compostos selecionados a partir do CSD.

Os valores de HOMA (**Tabela 42**) de todos os compostos foram determinados pela Eq. 11 utilizando os parâmetros Krygowski e col. [94] ( $HOMA_{Ky}$ ), e os parâmetros desta tese ( $HOMA_{Ts}$ ), em uma planilha do programa Office Excel (ver Anexos).

A partir dos valores de HOMA obtidos com os parâmetros propostos nesta Tese, observa-se que os heterociclos de seis membros apresentam índice de aromaticidade maior que heterociclos de cinco membros. Outra verificação importante está relacionada ao heteroátomo, os heterociclos que possuem nitrogênio apresentaram índices de aromaticidade maiores, seguidos dos heterociclos com enxofre e, com menores valores de  $HOMA_{Ts}$  foram os heterociclos contendo átomos de oxigênio. Estas tendências também foram observadas nos valores de  $HOMA_{Ky}$  encontrados usando os parâmetros sugeridos por Krygowsky. Isto é demonstrado de maneira mais ilustrativa pela boa correlação linear ( $r = 0,99$ ) entre os dados de  $HOMA_{Ky}$  vs.  $HOMA_{Ts}$  (**Figura 74**).



**Figura 74.** Gráfico da correlação entre  $HOMA_{Ky}$  e  $HOMA_{Ts}$  para heterociclos de cinco e seis membros. (Dados de comprimentos de ligação obtidos no CSD, valores de HOMA na **Tabela 42**).

É importante lembrar que ele é um índice relativo e que seu valor máximo = 1 corresponde a um composto semelhante ao benzeno, ou seja, totalmente aromático. Assim, foi estabelecido que: (i) compostos com valores de HOMA > 0,5 são considerados aromáticos; compostos com valores no intervalo de  $0,0 < \text{HOMA} < 0,5$  são considerados não-aromáticos; compostos com HOMA < 0 são considerados anti-aromáticos [90].

Com base nestes conceitos e classificações, os valores de HOMA<sub>TS</sub>, determinados a partir dos parâmetros propostos nesta tese, para todos os heterociclos aromáticos são dados coerentes com o conceito de aromaticidade que classifica estes heterociclos como aromáticos (**Tabela 42**). A mesma constatação não foi observada para os valores de HOMA<sub>KY</sub>, calculados a partir dos parâmetros propostos por Krygowsky, demonstrando que heterociclos que contém o átomo de oxigênio seriam não-aromáticos e no caso do furano, até anti-aromático. Dados como estes, já tinham sido observados nos trabalhos de Mrozek e *col.* [101-104], no entanto, nunca foi discutido o que estes resultados significavam, pois demonstram claramente a inadequação dos parâmetros propostos por Krygowsky para determinação de índice de aromaticidade HOMA para heterociclos. Isto porque se forem utilizados outros critérios de aromaticidade, furanos, isoxazóis e oxazóis são compostos que apresentam características de compostos aromáticos.

**Tabela 42.** HOMA médio de compostos heterocíclicos de 5 e 6 membros.

COMPOSTO	HOMA <sub>Ts</sub> Médio	HOMA <sub>Ky</sub> Médio
Benzeno	0,999	0,999
Pirimidinas	0,980	0,956
2-Piridinas	0,978	0,958
Triazinas	0,972	0,976
3-Piridinas	0,969	0,914
Pirazinas	0,968	0,925
Piridazinas	0,951	0,895
Triazóis	0,958	0,929
Pirróis	0,949	0,902
Pirazóis	0,945	0,889
Imidazóis	0,935	0,900
Isotiazóis	0,926	-
Pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidinas	0,916	0,850
Tiofenos	0,863	0,734
Tiazóis	0,873	0,840
Furanos	0,543	-0,308
Isoxazóis	0,714	0,333
Oxazóis	0,627	0,093

A comparação dos valores de HOMA para alguns heterociclos obtidos usando os parâmetros propostos nesta tese (HOMA<sub>Ts</sub>) e os parâmetros propostos por Krygowski (HOMA<sub>Ky</sub>) com dados previamente descritos na literatura revelam questões importantes. No caso dos heterociclos de seis membros, valores de HOMA relatados na literatura [96] são muito semelhantes entre si, não sendo possível observar variação na aromaticidade com a variação do número e posição de nitrogênios do heterociclo (**Tabela 43**). Estes valores de HOMA também levam a uma superestimativa do índice de aromaticidade, pois são pelo menos 0,2 unidades maiores que HOMA determinados nesta tese (HOMA<sub>Ts</sub>). Os valores obtidos a partir da reparametrização proposta nesta tese variam entre si, com a variação no número e posição dos nitrogênios, com a pirimidina apresentando o maior valor médio de HOMA. Particularmente, 1,3,5-triazinas apresentaram o maior valor médio de HOMA. Estes heterociclos também tiveram maior índice de

aromaticidade (HOMA = 1,000) em outro trabalho [99]. No entanto, pirimidinas também apresentaram alto valor de HOMA neste caso (HOMA = 0,999).

**Tabela 43.** HOMA<sub>TS</sub>, HOMA<sub>Ky</sub>, HOMA<sub>Lit</sub> para heterociclos de seis membros<sup>a</sup>.

Composto	HOMA <sub>TS</sub>	HOMA <sub>Ky</sub> <sup>b</sup>	HOMA <sub>Lit</sub> <sup>c</sup>
Piridina	0,978	0,958	0,995
Pirimidina	0,980	0,956	0,998
Pirazina	0,970	0,925	0,980
1,3,5-triazina	0,972	0,976	0,992

<sup>a</sup> Valor médio de HOMA. <sup>b</sup> Calculado por nós usando parâmetros determinados por Krygowsky.

<sup>c</sup> Dados da Literatura calculado usando parâmetros determinados por Krygowsky [96]

No caso dos heterociclos de cinco membros, a comparação entre os valores de HOMA<sub>TS</sub> encontrados nesta tese e aqueles descritos na literatura é mais adequada que no caso anterior, pois os autores informaram o HOMA médio e o número de compostos considerados nesta média. Apesar dos valores médios de HOMA já descritos na literatura serem baseados em um número significativamente maior de compostos, os valores de HOMA foram sempre inferiores ao HOMA<sub>TS</sub> e HOMA<sub>Ky</sub>. Provavelmente isto ocorreu porque não houve critérios na seleção dos compostos coletados no CSD, e heterociclos com diferentes substituintes e até interações intermoleculares foram incluídos no cálculo do HOMA médio, mesmo apresentando comprimentos de ligação significativamente diferentes. Para determinar o HOMA<sub>TS</sub> médio nesta tese foram incluídos 8-10 compostos selecionados criteriosamente considerando a similaridade entre os comprimentos de ligação e o tipo de interações intermoleculares, e a média e desvio padrão destes valores (Dados detalhados nos anexos desta Tese). A partir dos resultados de HOMA obtidos (**Tabela 44**) observa-se que os valores de HOMA encontrados são mais adequados, ou seja, refletem de maneira mais coerente a realidade de HOMA de algumas classes de compostos. Isto é bastante visível no caso de heterociclos oxigenados como furanos, oxazóis e isoxazóis que seriam considerados não-aromáticos e anti-aromáticos.



**Tabela 44.** HOMA<sub>Ts</sub>, HOMA<sub>Ky</sub> e HOMA<sub>Lit</sub> para heterociclos de cinco membros<sup>a</sup>.

Composto	HOMA <sub>Ts</sub>	HOMA <sub>Ky</sub>	No. Compostos	HOMA <sub>Lit</sub> <sup>b</sup>	No. Compostos
Triazóis	0,958	0,929	13	0,729	300
Pirróis	0,949	0,902	12	0,493	274
Pirazóis	0,945	0,889	15	0,821	432
Imidazóis	0,935	0,900	9	0,811	597
Isotiazóis	0,926	-	11	0,774	11
Tiofenos	0,863	0,734	13	0,797	379
Tiazóis	0,873	0,840	12	0,729	158
Furanos	0,543	-0,308	8	-0,181	457
Isoxazóis	0,714	0,333	11	0,261	80
Oxazóis	0,627	0,093	9	0,080	48

<sup>a</sup> Valor médio de HOMA. <sup>b</sup> Calculado usando parâmetros determinados por Krygowsky [94a].

Estes valores baixos de HOMA não refletem a aromaticidade dos compostos, já que é bem estabelecido que furanos, oxazóis e isoxazóis cumprem os demais requisitos de aromaticidade. Entre estes critérios podem ser citados:

(i) critério magnético [86, 118], que pode ser observado pela desblindagem dos hidrogênios ligados aos carbonos vinílicos do heterociclo em relação a mesma ligação em sistema aberto. O enol éter (*Z*)-1-etoxipropeno, por exemplo, apresenta um deslocamento químico de aproximadamente 5,82 e 4,27 ppm para os hidrogênios vinílicos, enquanto os mesmos hidrogênios no furano apresentam deslocamentos químicos de 6,30 e 7,40 ppm;

(ii) outro critério de aromaticidade extremamente importante é o critério de reatividade, segundo o qual, compostos aromáticos sofrem reações de substituição eletrofílica aromática [86]. É importante ressaltar que o furano também pode sofrer outros tipos de reação química de acordo com as condições reacionais e substituição, devido a apresentar um caráter aromático não muito alto (HOMA<sub>Ts</sub> = 0,543).

A análise destes critérios de aromaticidade para os heterociclos oxazóis e isoxazóis leva a observações semelhantes às relatadas para o furano, assim, considera-se que os exemplos ilustrados para o caso do furano são

conclusivos e podem ser estendidos para outros heterociclos aromáticos discutidos para esta reparametrização.

#### 4.2. HOMA das Pirazolo[1,5-a]pirimidinas 1-14.

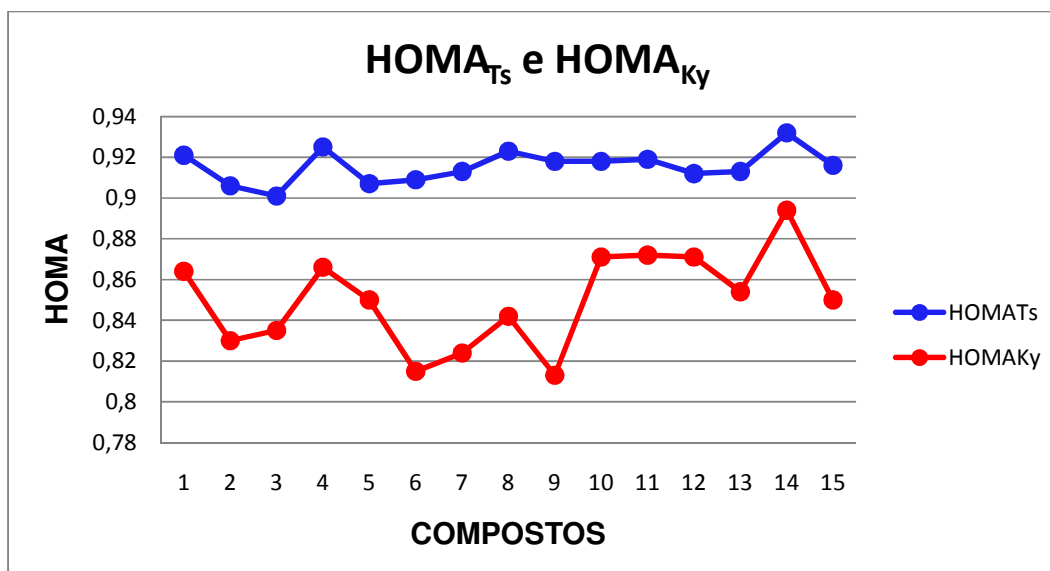
Em continuação, será discutida a aplicação da reparametrização do HOMA proposta nesta tese no cálculo de HOMA das pirazolo[1,5-a]pirimidinas **1-14**. A aplicação da reparametrização constitui um dos principais objetivos desta tese, pois o que levou a proposta de uma nova reparametrização para o cálculo do HOMA foi exatamente a estimativa da aromaticidade de pirazolo[1,5-a]pirimidinas utilizando este índice geométrico. Assim, a partir de dados experimentais (obtidos por difratometria de raios-X) de comprimentos de ligação foi determinado o HOMA dos compostos **1-14**, utilizando os dados de parametrização propostos nesta tese ( $HOMA_{Ts}$ ) e aqueles propostos por Krygowski ( $HOMA_{Ky}$ ). No caso específico das pirazolo[1,5-a]pirimidinas **1-7,9-14**, Eq. 11 pode ser escrita como a Eq. 12.

$$HOMA = 1 - \frac{1}{n} [\alpha_{CC} \sum [(R(CC)_{opt} - R_i)^2] + \alpha_{CN} \sum [(R(CN)_{opt} - R_i)^2] + \alpha_{NN} \sum [(R(NN)_{opt} - R_i)^2] \quad (12)$$

A partir da **Tabela 45**, é possível observar que em média, o  $HOMA_{Ts}$  é 0,5 unidades maiores que o  $HOMA_{Ky}$ . Além disso, como ilustrado na **Figura 75**, é possível observar que os valores  $HOMA_{Ts}$  se mantiveram aproximadamente constantes, com a variação dos substituintes na posição-7. Por outro lado, os valores de  $HOMA_{Ky}$  permitem a observação de uma pequena diferença entre a aromaticidade das pirazolo[1,5-a]pirimidinas com  $CF_3$  em C7, apresentando uma menor aromaticidade em relação as outras pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

**Tabela 45.** Valores de HOMA das pirazolo[1,5-a]pirimidinas **1-14**.

Composto	HOMA <sub>Ts</sub>	HOMA <sub>Ky</sub>
1	0,921	0,864
2	0,906	0,830
3	0,901	0,835
4	0,925	0,866
5	0,907	0,850
6	0,909	0,815
7	0,913	0,824
8	0,923	0,842
9	0,918	0,813
10	0,918	0,871
11	0,919	0,872
12	0,912	0,871
13	0,913	0,854
14	0,932	0,894
<b>Média</b>	0,916	0,850

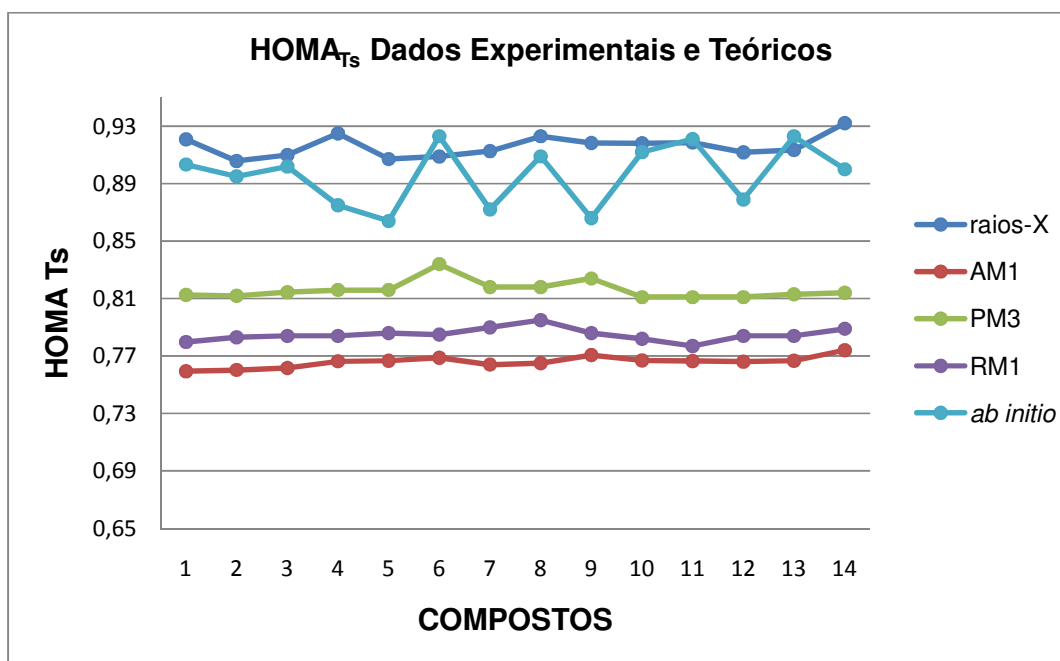
**Figura 75.** Comparação entre HOMA<sub>Ts</sub> e HOMA<sub>Ky</sub> para pirazolo[1,5-a]pirimidinas estudadas nesta tese.

Os comprimentos de ligação entre os átomos do anel pirazolopirimidínico dos compostos **1-14** também foram obtidos a partir de cálculos teóricos de orbitais moleculares AM1, PM3, RM1 e *ab initio*. Assim, com o objetivo de comparar com os valores de HOMA obtidos a partir dos dados experimentais de Raios-X, os dados obtidos teoricamente também foram utilizados para a determinação do HOMA. Considerando os dados de comprimentos de ligações obtidos teoricamente, os resultados mais próximos ao experimental foram os obtidos por *ab initio* (*Basis set*: 6-31G\*\*, e 3-21G para os compostos bromados). Ainda considerando dados de *ab initio*, os compostos bromados apresentaram maiores diferenças de comprimentos de ligação entre dados teóricos e experimentais, pois a base de dados disponível para o cálculo (3-21G para bromados) não reproduziu adequadamente o dado experimental. Os dados que apresentaram menores semelhanças com o experimental foram os determinados por AM1. O valor de HOMA para cada composto está descrito na **Tabela 46**. A relação entre os dados estão ilustrados no gráfico da **Figura 76**.

**Tabela 46.** Valores de  $HOMA_{Ts}$  das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **1-14** a partir de dados de comprimentos de ligação experimentais (Raios-X) e teóricos.

Composto	X-ray	AM1	PM3	RM1	<i>ab initio</i>
<b>1</b>	0,921	0,759	0,813	0,780	0,903
<b>2</b>	0,906	0,760	0,812	0,783	0,895
<b>3</b>	0,910	0,762	0,815	0,784	0,902
<b>4</b>	0,925	0,766	0,816	0,784	0,875
<b>5</b>	0,907	0,767	0,816	0,786	0,864
<b>6</b>	0,909	0,769	0,834	0,785	0,923
<b>7</b>	0,913	0,764	0,818	0,790	0,872
<b>8</b>	0,923	0,765	0,818	0,795	0,909
<b>9</b>	0,918	0,771	0,824	0,786	0,744
<b>10</b>	0,918	0,767	0,811	0,782	0,912
<b>11</b>	0,919	0,767	0,811	0,777	0,921
<b>12</b>	0,912	0,766	0,811	0,784	0,879
<b>13</b>	0,914	0,767	0,813	0,784	0,923
<b>14</b>	0,932	0,774	0,814	0,789	0,900

Os dados mostrados na **Tabela 46** podem ser representados na forma de gráfico, no qual é claramente visível que os dados teóricos obtidos por cálculos *ab initio*, dos compostos que contém átomos de bromo (**4,5,7,9,12 e 14**) apresentaram valores de HOMA, de maneira geral menores que o experimental. Estes desvios podem ser explicado pelo uso do conjunto de bases diferente usada no calculo *ab initio* para estes compostos. Assim mesmo, os valores de HOMA calculados a partir destes dados foram mais próximos ao experimental que os obtidos por AM1, PM3, e RM1.



**Figura 76.** HOMA determinados a partir de dados experimentais e teóricos pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **1-14**.

A partir dos dados experimentais ainda foi possível calcular o HOMA dos anéis heterocíclicos que formam a pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas: o pirazol e a pirimidina. Os valores encontrados são mostrados na **Tabela 47**. Foi observado que, de maneira geral, quando um grupo retirador de elétrons ( $\text{CCl}_3$  ou  $\text{CF}_3$ ) está ligado em C7, o HOMA de pirimidinas foi inferior ao do pirazol (**1-9**). Por outro lado, um grupo arila ou hetroarila está ligado em C7, o HOMA da pirimidina torna-se maior ao do pirazol. Assim, pode-se afirmar que, quando a aromaticidade dos anéis é considerada separadamente é possível observar efeitos eletrônicos de substituintes.

**Tabela 47.** Valores de HOMA<sub>TS</sub> dos anéis pirazol e pirimidinas das pirazolo [1,5-*a*]pirimidinas **1-14**.

COMPOSTO	HOMA <sub>TS</sub> Pirimidina	HOMA <sub>TS</sub> Pirazol
<b>1</b>	0,892	0,885
<b>2</b>	0,886	0,883
<b>3</b>	0,883	0,903
<b>4</b>	0,894	0,905
<b>5</b>	0,877	0,902
<b>6</b>	0,884	0,892
<b>7</b>	0,882	0,901
<b>8</b>	0,859	0,911
<b>9</b>	0,888	0,927
<b>10</b>	0,904	0,883
<b>11</b>	0,897	0,890
<b>12</b>	0,895	0,856
<b>13</b>	0,900	0,875
<b>14</b>	0,932	0,902

---

**CONCLUSÕES**



## CONCLUSÕES

### 1. Quanto a Estrutura Molecular, foi demonstrado que:

- A estrutura molecular geométrica e eletrônica de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas são muito semelhantes entre si e similares a do naftaleno, com distribuição eletrônica periférica.
- Os anéis fundidos estão praticamente no mesmo plano e no plano da maioria dos substituintes arila.
- Apenas os compostos **1-5** e **14** apresentaram interações intramoleculares. Estas interações foram do tipo Cl...N e S...N. Estas interações são particularmente importantes, pois ocorrem via  $\sigma$ -hole e são raramente estudadas na literatura.
- Cálculos teóricos *ab initio* podem prever com boa aproximação as propriedades geométricas e eletrônicas relacionadas a estrutura molecular das pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

### 2. Quanto a Estrutura Supramolecular foi demonstrado que:

- A maioria dos compostos apresentou interações intermoleculares envolvendo átomos de halogênios e/ ou heteroátomos e quando estes estavam ausentes na estrutura, as interações  $\pi$ - $\pi$ , foram as únicas interações presentes.
- Alguns compostos apresentaram ligações de hidrogênio fracas ou interações de van der Waals.
- A maioria dos compostos apresentou interações  $\pi$ - $\pi$ , com exceção dos compostos **3** e **4** que apresentaram interações entre o átomo de halogênio e o sistema- $\pi$ .
- As interações  $\pi$ - $\pi$ , envolveram todos os anéis aromáticos dos compostos, mas apresentaram variações nas interações, dependendo do composto.

- As interações entre halogênios com sistemas- $\pi$ , foram de dois tipos, definidos pela geometria da interação: halogênio como doador de elétrons na interação: LP- $\pi$  ou o halogênio atuando como aceitador de elétrons na interação:  $\sigma$ -hole- $\pi$ .
- Em muitos exemplos de interações C-X-X'-C (X = halogênio) foi possível observar o duplo papel dos halogênios nas interações intermoleculares: como doador e aceitador.
- Foi identificada uma interação rara do tipo F...F, com a possível participação do  $\sigma$ -hole de um dos átomos de Flúor.
- Os 13 compostos estudados apresentaram variações no arranjo supramolecular de acordo com o substituinte, mesmo assim foi possível identificar alguns *synthons* relativamente robustos, como nos compostos **1 e 2, 4 e 5, 6 e 7 e 10-12**.
- Os *synthons* foram definidos por interações envolvendo halogênios ou por interações  $\pi$ - $\pi$ , e foram lineares.

### **3. Quanto a Aromaticidade foi demonstrado que:**

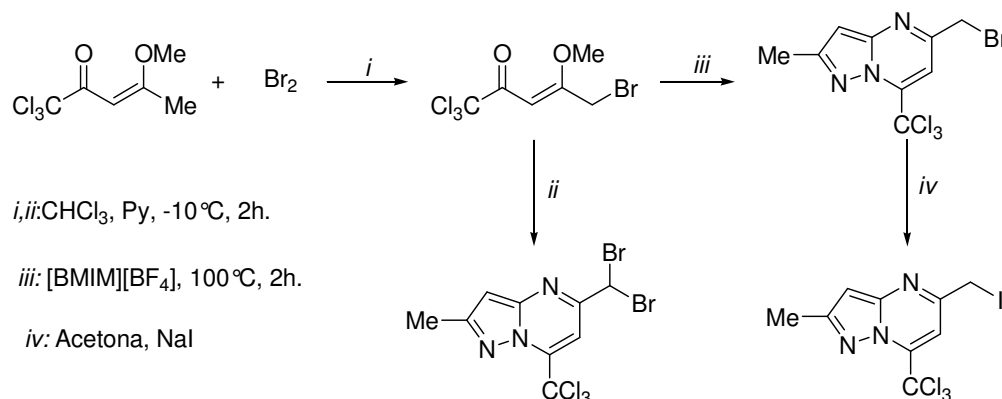
- Uma nova reparametrização foi apresentada, adequando o cálculo do HOMA para determinação do índice de aromaticidade de heterociclos.
- Os dados obtidos a partir da reparametrização proposta nesta tese se correlacionam com dados de parametrização usadas por Krygowski e col. no modelo HOMA.
- As pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas são sistemas aromáticos, apresentando valores de HOMA > 0,900.

---

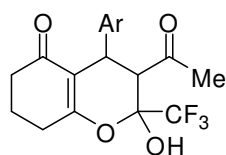
## **SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO**

## SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO:

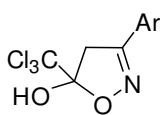
1. Introduzir funções bromo alquila na posição C5, para o estudo inédito da competição entre interações  $C_{sp^3}-Cl \cdots Cl-C_{sp^3}$ ,  $C_{sp^3}-Br \cdots Br-C_{sp^3}$  e  $C_{sp^3}-Cl \cdots Br-C_{sp^3}$ , em sistemas alifáticos.



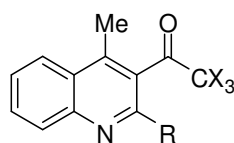
2. Determinar a auto-agregação supramolecular de outros compostos heterocíclicos trialometilados que possuem funções oxigenadas para determinar a robustez e prevalência de *synthons* supramoleculares halogenados ou identificação de novos *synthons* supramoleculares. A sugestão é estudar compostos sintetizados e cristalizado por pesquisadores do NUQUIMHE e quando necessário usar dados fornecidos por bancos de dados como o CSD para fins de comparação. Estes heterociclos podem ser exemplificados por tetraidrocromenonas, 2-isoxazolininas, quinolininas e pirazóis.



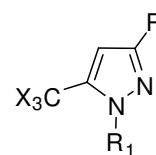
Tetraidrocromenonas



2-Isioxazolininas

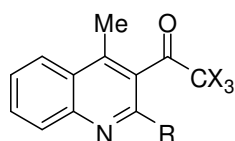


Quinolininas

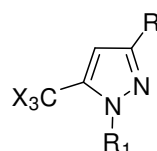


Pirazóis

3. Estudar o efeito do substituinte sobre a aromaticidade de compostos heterocíclicos usando o HOMA. Usar dados de compostos heterocíclicos sintetizados pelos pesquisadores e dados obtidos de bancos de dados como CSD. Os compostos heterocíclicos serão preferencialmente aromáticos e com diferentes substituintes. As quinolinas e pirazóis podem ser usados como exemplo.



Quinolinas



Pirazóis

4. Utilizar os novos parâmetros estabelecidos para o cálculo de HOMA, na investigação de ressonância em sistemas conjugados como: enonas, enamionas e heterociclos não-aromáticos.

---

**METODOLOGIA**

## **METODOLOGIA**

Considerando que o tema desta tese está situado na interface entre a química (orgânica, físico-química), física e ciências de materiais, podendo ser consultada por leitores destas áreas, neste capítulo será feita uma breve abordagem dos princípios das técnicas de análises e da obtenção de dados utilizadas neste trabalho.

### **1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

#### **1.1. Ressonância magnética nuclear**

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN), como todas as formas de espectroscopia, é a interação da radiação eletromagnética com a matéria. Entretanto, RMN diferencia-se da espectroscopia óptica em vários aspectos fundamentais, tais como: primeiro, a separação entre os níveis de energia é um resultado da interação do momento magnético de um núcleo atômico com um campo magnético aplicado; segundo, a interação é com a componente magnética da radiação eletromagnética em vez da componente elétrica. O efeito de RMN ocorre para núcleos que possuem momentos magnéticos e angulares. Na espectroscopia de RMN é possível controlar a radiação eletromagnética (faixa de radiofrequência - RF) e descrever a interação desta radiação com os spins nucleares do sistema. Quase todos os elementos químicos têm ao menos um isótopo com um núcleo atômico que possui momento magnético e quando este é colocado em um campo magnético externo, e a ele for aplicada uma excitação com frequência igual a sua frequência de precessão, tal núcleo é retirado de seu estado de equilíbrio. Após a retirada do campo de RF, este núcleo tende a voltar ao seu estado fundamental de equilíbrio através dos processos de relaxação spin-rede ( $T_1$ ) e relaxação spin-spin ( $T_2$ ) [119].

### 1.1.1. RMN no Estado Sólido:

Em primeiro lugar é necessário considerar como e porque as amostras sólidas diferem das amostras para RMN em solução, principalmente na forma dos sinais do espectro. No estado sólido, o deslocamento magnético que experimenta um spin nuclear em uma molécula varia com a orientação da mesma em relação ao campo magnético externo aplicado (anisotropia do deslocamento químico), assim, a forma da linha no espectro é resultado de uma distribuição estatística de todas as orientações possíveis dos cristais, originando um sinal muito largo. Por outro lado, em solução, o rápido movimento molecular faz com que a dependência da orientação seja um valor isotrópico médio, fornecendo espectros de alta resolução. Outra fonte de alargamento do sinal é a existência, em estado sólido, de interações anisotrópicas dipolo-dipolo, tanto homo como heteronuclear. Ainda, para núcleos com  $\text{spin} > 1/2$ , as interações quadrupolares são a principal fonte de alargamento do sinal. No entanto, especialmente, a anisotropia do deslocamento químico e as interações quadrupolares proporcionam dados sobre a estrutura eletrônica e de ligação e os acoplamentos dipolares são um acesso direto as distâncias internucleares. É importante fazer a distinção entre núcleos com spin nuclear  $1/2$  (tais como:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ) para os quais as interações anisotrópicas mais importantes são o deslocamento químico e interações dipolo-dipolo e núcleos com spin nuclear  $> 1/2$  que por terem uma distribuição de carga não esférica, seus espectros vão estar dominados pela interação do momento quadrupolar com o gradiente de campo elétrico da molécula [119-121].

Anisotropia do Deslocamento Químico [119-121]: Quando um campo magnético externo é aplicado a um átomo, não somente o spin nuclear é perturbado, mas os elétrons da circunvizinhança também, assim, o campo magnético experimentado pelo núcleo é alterado, e a frequência de ressonância também. A anisotropia do deslocamento químico resulta do fato de os átomos nas moléculas raramente possuem uma distribuição esfericamente simétrica dos elétrons. Ao contrário, a densidade de elétrons toma forma de elepsóides, geralmente em ligações químicas ou em orbitais  $p$  não ligantes. O quanto a densidade de elétrons interfere na frequência de ressonância depende da orientação da nuvem eletrônica em relação ao campo magnético externo. Assim, e um espectro de RMN de um monocristal é

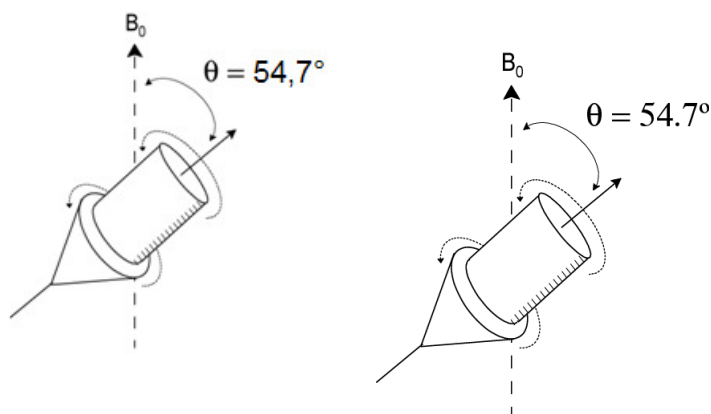


registrado, o deslocamento químico do sinal observado varia segundo o giro do cristal em relação ao campo magnético. Portanto, no caso de uma amostra policristalina, todas as orientações estão presentes e o espectro contém a sobreposição das linhas de todos os monocristais: a zona de frequência assim obtida é denominada Anisotropia do Deslocamento Químico.

Interação Dipolar [119-121]: A interação dipolar resulta da interação de um spin nuclear com o campo magnético gerado por outro spin nuclear e vice-versa. Em outras palavras, se trata de um acoplamento direto, ou através do espaço, entre os momentos magnéticos de dois núcleos. Sua magnitude depende da constante giromagnética, da distância internuclear e a orientação em relação ao campo magnético exterior. Em uma amostra em pó, cada spin está acoplado com o resto dos spins, por isso o alargamento do sinal no espectro é bastante considerável e para núcleos com spin =  $\frac{1}{2}$  esta interação é a principal causa do alargamento dos sinais. Apesar destes problemas, a obtenção de espectros de RMN de alta resolução de núcleos de spin  $\frac{1}{2}$  de baixa abundância natural de amostras no estado sólido é possível pela combinação de três técnicas: giro da amostra ao redor do ângulo mágico (*Magic Angle Spinning* - MAS), polarização cruzada (*cross polarization* - CP) e desacoplamento de prótons de alta potência (*high power decoupling* -  $^1\text{H}$ ).

Giro ao redor do Ângulo Mágico (*Magic Angle Spinning* - MAS) [119-121]: Em 1959, I. J. Lowe divulgou uma experiência de RMN utilizando amostras de Teflon e  $\text{CaF}_2$  sob rotações rápidas. Através deste experimento Lowe conseguiu observar as linhas de RMN das amostras sólidas rodando a uma certa velocidade angular  $\omega_s$ . Ele observou que as linhas de RMN apresentavam bandas laterais “aguçadas ou finas como ele dizia”, separadas pela mesma frequência de rotação  $\omega_s$ . Estas bandas laterais provêm da modulação temporal causada pela rotação em torno de um ângulo na componente dipolar magnética. Este experimento foi proposto com a intenção de eliminar as interações anisotrópicas ao seu valor isotrópico. Analisando as interações tanto dipolar magnética quanto a interação de deslocamento químico anisotrópico dependem do fator  $(3\cos^2\theta - 1)$ . Para cada uma delas,  $\theta$  representa o ângulo entre o campo magnético externo e o eixo z do sistema de eixos principais do tensor que representa cada uma destas interações. Tomando-se como exemplo uma

amostra onde ocorre a interação dipolar magnética hetero- ou homonuclear. O campo dipolar magnético local produzido pelo núcleo 1 no sítio do núcleo 2 ao longo da direção z, é diretamente proporcional ao termo  $(3\cos^2\theta-1)$ , o qual descreve a anisotropia da interação dipolar magnética. Se esse termo fosse nulo, os campos locais dipolares se anulariam. Igualando-se a zero, encontra-se que  $\theta = 54,74^\circ$ , onde tal ângulo é conhecido como ângulo mágico. Sabe-se que na prática, todos os ângulos  $\theta$  podem ocorrer um sólido policristalino e, conseqüentemente, largas linhas de ressonância surgirão. Deve-se então, de algum modo, levar todos estes ângulos em média para a condição de ângulo mágico. Isto pode ser conseguido girando a amostra em torno de um eixo que está inclinado de um ângulo  $\theta = 54,74^\circ$  com relação ao campo magnético externo (**Figura 43**). Da mesma forma pode ser desenvolvido um raciocínio para as interações de deslocamento químico anisotrópico. A freqüência de rotação deve ser no mínimo comparável às larguras de linha obtidas com a amostra estática. Para que anule a dependência geométrica  $(3\cos^2\theta - 1)$  das interações magnéticas, estreitando a linha de RMN [119-121]. E para o caso da interação quadrupolar elétrica, os alargamentos das linhas satélites são geralmente muito intensas (dezenas de kHz) tornando quase que impossível girar a amostra em freqüências tão altas.



**Figura 77.** Representação do giro ao redor do ângulo mágico ( $\theta$ ). O ângulo mágico está entre o campo magnético externo e o eixo de qualquer amostra que está sob rotação.

Polarização Cruzada (*cross polarization* – CP) [119-121]: Muitos núcleos de spin  $\frac{1}{2}$  que são interessantes para os químicos se caracterizam por sua baixa abundância natural, baixa constante giromagnética e tempos de relaxação muito grandes, que fazem a sensibilidade do experimento de RMN seja muito baixa. A técnica de polarização cruzada consiste em aumentar a sensibilidade do experimento, transferindo a polarização de núcleos abundantes com constantes giromagnéticas altas ( $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) a núcleos isotopicamente escassos como o  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  e  $^{29}\text{Si}$ . A transferência de magnetização requer que o núcleo pouco sensível esteja acoplado dipolarmente com os núcleos de próton. O processo de polarização cruzada ocorre através da tendência da magnetização de fluir do núcleo altamente polarizado para o núcleo de baixa polarização quando os dois são colocados em contato. Quando os dois sistemas de spins apresentarem as mesmas frequências angulares, obtidas através do ajuste da intensidade do campo aplicado no sistema de coordenadas girantes, a transferência de polarização é permitida. O sistema girante de coordenadas é um sistema que gira com a frequência de ressonância de cada núcleo em particular em torno do campo magnético. A técnica de polarização cruzada (CP) pode ser aplicada simultaneamente a aplicação da técnica de giro ao redor do ângulo mágico (MAS), permitindo a obtenção de espectros de RMN no estado de alta resolução (CP/MAS).

## 1.2. Difratometria de raios-x

Dados de difratometria de raios-X fornecem informações sobre a estrutura molecular e supramolecular de compostos orgânicos. As informações estruturais obtidas a partir de difratometria de raios-X de interesse nesta tese são: comprimentos e ângulos de ligação, ângulos diedros, ângulos entre planos, distâncias interatômicas e ângulos de interações intramoleculares e intermoleculares. A seguir será feita uma simples abordagem sobre o princípio da técnica de difratometria de raios-X e sobre o refinamento dos dados obtidos.

### 1.2.1. Princípio da Difractometria de Raios-X

A análise estrutural cristalográfica é baseada no fenômeno de difração causado pela interação dos raios-X com a matéria. A partir da onda resultante da difração de raios-X por uma distribuição de cargas, pode-se determinar a forma da função densidade de elétrons dessa distribuição, assim como pode-se determinar a forma de um objeto macroscópico iluminado com luz visível, pois em ambas situações o fenômeno é o mesmo, isto é, espalhamento de ondas eletromagnéticas pela matéria. Esta propriedade dos raios-X pode ser usada como método para determinação da estrutura cristalina, pois o comprimento de onda da irradiação é tão pequeno quanto a separação entre os átomos, assim, produz reflexões dos mesmos e cria imagens de pequenas estruturas, como átomos ou moléculas [122].

### 1.2.2. Refinamento da Estrutura

Após interação dos raios-X com o cristal, o modelo da estrutura é obtido, a seguir, os parâmetros atômicos devem ser ajustados, através de cálculos de mínimos quadrados, para então ajustar as coordenadas posicionais de deslocamento atômico. Analisam-se as distâncias e os ângulos interatômicos. A densidade de elétrons remanescentes deve indicar a presença de novos átomos através dos cálculos de diferença de Fourier, possibilitando verificar se a estrutura está completa. Através dos cálculos de parâmetros descritivos geometria, analisa-se a estrutura, obtendo-se a base para a interpretação das propriedades apresentadas pelo composto. Análise do erro referente ao modelo construído é feito durante o processo de validação, sendo um dos passos mais importantes no trabalho cristalográfico, uma vez que o experimento de difração é por ele acompanhado. Como nas demais técnicas de análise, o erro pode ser de dois tipos: sistemático ou randômico. Por fim, índices estatísticos são usados para avaliar a diferença entre o conjunto de dados teóricos gerados para o modelo construído e o conjunto de dados experimentais, medido a partir do cristal. Para um valor confiável, o índice residual (R) deve ser 0,02 e 0,06 após o refinamento. Além dos testes estatísticos, a validação de uma estrutura cristalográfica deve verificar ainda a coerência química do modelo construído [122].

### 1.3. Cálculos teóricos

Os cálculos teóricos de orbitais moleculares realizados nesta tese são cálculos de mecânica quântica (*ab initio* e semi-empírico). Estes cálculos foram utilizados para a obtenção da conformação de energia mínima das moléculas estudadas. Da configuração de energia mínima foram obtidas informações da estrutura eletrônica molecular como comprimentos e ângulos de ligação para correlação com dados experimentais.

Desde a introdução da teoria quântica no começo do século XX e a compreensão de que as partículas atômicas podem se comportar tanto como ondas quanto como partículas, a aplicação da mecânica quântica à teoria da estrutura atômica molecular tem sido extremamente satisfatória. Entretanto as equações que descrevem estruturas moleculares continuam sendo muito complexas para resolvê-las com precisão, exceto as dos sistemas com poucas partículas. Como resultado, várias aproximações têm sido empregadas para estender estes métodos a moléculas com muitos elétrons. Embora cálculos aproximados sejam feitos com os mais potentes computadores, estão longe de fornecer o cálculo exato. Cálculos de mecânica quântica são complexos porque conceitos macroscópicos usuais nem sempre são aplicáveis. A equação de Schrödinger para um átomo fornece uma função de onda, cujo quadrado corresponde à probabilidade de encontrar um elétron em um lugar específico. Como consequência, os orbitais eletrônicos não têm fronteiras claramente definidas: a probabilidade de encontrar um elétron diminui gradualmente com a distância. A seguir será feita uma breve abordagem do método *ab initio*, suas aproximações, limitações e aplicações. Logo após serão descritos os métodos semi-empíricos (AM1, PM3 e RM1) usado nesta tese para obtenção de dados teóricos.

#### 1.3.1. Métodos *ab initio* [123]

As metodologias *ab initio* procuram resolver o problema químico-quântico dentro de formalismos derivados diretamente dos postulados de mecânica quântica. As soluções são obtidas sem qualquer referência a dados experimentais, salvo algumas constantes fundamentais da física. Os cálculos *ab initio* envolvem a equação de Schrödinger. Tendo em vista que soluções analíticas exatas desta equação não

existem para os sistemas moleculares de um modo geral, aplicam-se determinadas restrições matemáticas, na maioria das vezes altamente justificadas, ao procedimento de solução do problema. Como exemplo, pode-se citar a aproximação de Born-Oppenheimer, que permite separar a função de onda do movimento nuclear. O emprego desta aproximação torna factíveis os cálculos, os quais produzem resultados excelentes para a maioria das aplicações. No entanto, deve-se entender que esta aproximação só é válida porque os núcleos são extremamente massivos em comparação com elétrons. Os métodos *ab initio* disponíveis são capazes de produzir resultados de qualidade relativamente alta, do ponto de vista de aplicações químicas. Contudo, as dificuldades computacionais impõem sérias limitações ao uso generalizado de cálculos *ab initio*. Aplicações bem-sucedidas de métodos *ab initio* cobram uma escolha cuidadosa do conjunto de funções de base, da metodologia para tratamento da correlação eletrônica, e de outras opções específicas. Dentro do âmbito das metodologias *ab initio*, os maiores sistemas presentemente tratáveis por cálculos *ab initio* com computadores convencionais limitam-se a algumas dezenas de átomos.

Aproximação Born Oppenheimer: a aproximação Born-Oppenheimer considera que os elétrons se movimentam muito mais rapidamente que os núcleos atômicos, e pode-se considerar que seus movimentos são independentes dos movimentos dos núcleos. Esta é uma boa aproximação, mesmo no caso do núcleo ser um próton. Ela significa que é possível tratar os núcleos como objetos parados e considerar apenas os efeitos do movimento de um elétron sobre os outros elétrons [123].

Aproximação de Hartree-Fock: a segunda aproximação importante é o método do campo autoconsistente de Hartree-Fock. A energia de um dado elétron depende dos campos elétricos produzidos pelo núcleo atômico e por todos os outros elétrons. Se as funções de onda para todos os elétrons, exceto um, são conhecidas, então é possível calcular a função de onda do elétron restante. Se nenhuma das funções de onda é conhecida, o problema pode ser resolvido colocando-se os elétrons numa posição supostamente correta e deslocando sucessivamente cada um deles até encontrar a melhor configuração. A aproximação de campo autoconsistente de Hartree-Fock procede de uma forma parecida. Primeiro considera-se a média dos efeitos de todos os elétrons exceto um. Determina-se o movimento deste elétron e seu efeito no campo elétrico médio criado pelo resto de elétrons, o resultado deste cálculo é considerado

naquela média. Repete-se o procedimento para cada um dos elétrons restantes até se obter uma solução autoconsistente. Esta aproximação requer uma estimativa inicial para as funções de onda, obtida pela aproximação de Hückel. Se os elétrons de um sistema estão emparelhados, então os elétrons estão restritos a se movimentarem em pares. Este método é chamado de Hartree-Fock Restrito (RHF) e é o melhor para tais sistemas. Se existirem elétrons desemparelhados, deve-se utilizar o Hartree-Fock não restrito (UHF). Como os elétrons considerados oscilam ou se movimentam com suas cargas nos respectivos orbitais, esses orbitais são descritos usualmente por um conjunto de funções base considerado como um bloco. Blocos simples farão um cálculo rápido, mas menos exato, enquanto outros mais sofisticados farão que o cálculo seja mais demorado e supostamente mais exato. Esses blocos referem-se a conjuntos de bases que têm sido desenvolvidos com ampla variedade. Como é possível decidir qual conjunto de bases será o melhor para um problema determinado? O princípio variacional é um teorema muito útil nestas circunstâncias, ao impor que o valor da energia calculada a partir de uma função de onda aproximada nunca será inferior que o da energia verdadeira. Os conjuntos de bases são aproximações à verdadeira função de onda e, portanto as energias derivadas deles serão sempre muito altas [123].

Conjunto de Bases: Dois tipos de funções de base têm sido amplamente utilizados. Orbitais atômicos do tipo Slater (STO), embora forneçam representações razoáveis de orbitais atômicos, são de difícil trato matemático. Por outro lado, as funções atômicas do tipo Gaussiano vêm substituindo amplamente os orbitais de Slater. Compensando o fato de uma única função gaussiana não fornecer uma boa representação de um orbital atômico, este tipo de função é fácil de manusear porque o produto de duas gaussianas é outra gaussiana: combinações de gaussianas podem ser usadas para fazer boas aproximações a orbitais atômicos. Alguns conjuntos de base gaussianas simples imitam orbitais atômicos tipo Slater. Por exemplo: STO-3G é um conjunto de base que usa três funções gaussianas para formar cada orbital do tipo Slater. Este é um modelo um pouco mais simples que o STO-4G que usa quatro gaussianas e assim é provável fornecer energias ligeiramente maiores para qualquer sistema. Conjunto de bases para valências divididas são geralmente designadas como a-bcG, onde cada letra corresponde ao número de funções gaussianas usadas em cada parte do modelo: a para descrever o orbital da(s) camada(s) interna(s), b e c compreendem os

dois orbitais tipo Slater (STO), necessários para descrever o orbital atômico de valência. Quanto maior esse número, mais preciso é o conjunto de base, embora maior seja o tempo requerido para completar o cálculo. 3-21G é o conjunto de base pequeno freqüentemente usado. O conjunto 6-31G produz melhores respostas, se o tempo computacional ainda é aceitável. Estes conjuntos de bases não levam em conta a polarização de orbitais, cuja representação pode ser adicionada às bases e é usualmente designada por asteriscos. Assim 6-31G\* significam o uso de funções de polarização para os átomos que não hidrogênio e 6-31G\*\* para todos os átomos. Cálculos envolvendo ânions podem requerer o uso adicional de funções difusas (conjunto de bases ligeiramente modificadas que levam em conta o efeito dos elétrons livres nos ânions), que são indicadas pelo sinal +. Desta forma, 6-31+G\* inclui tanto funções de polarização quanto funções difusas [123].

Correlação Eletrônica: O método Hartree-Fock permite cálculos relativamente fáceis, mas ignora o princípio de Pauli. Em outras palavras, os elétrons não se movimentam em campos elétricos médios, mas seus movimentos são correlacionados de alguma maneira. A aproximação usual a este problema é aplicar correções ao método Hartree-Fock para incluir o princípio de Pauli. Há duas maneiras de se introduzir estas correções: *i*) considerando os estados eletrônicos excitados, ou *ii*) aprimorando a teoria de perturbação no método Hartree-Fock. O procedimento de Moller e Plesset (MP) é freqüentemente utilizado e o nível da teoria de perturbação é indicado por um número. Assim uma correção MP2 significa incrementar a precisão de um cálculo Hartree-Fock. Em princípio, uma solução exata para a equação de Schrödinger pode ser encontrada usando um conjunto de bases infinitas e flexíveis, seguido de uma correção completa para os efeitos da correlação eletrônica. Nenhum destes procedimentos é possível na prática. O método de Hartree-Fock fornece a descrição da estrutura eletrônica de uma molécula, o que é utilizado para determinar a sua energia. Esta energia é geralmente muito alta (devido às interações dos elétrons internos) e negativa, uma vez que ela pode se referir à diferença de energia entre a molécula e partículas isoladas. A energia é geralmente expressa em Hartree, que é uma unidade conveniente para este tipo de cálculo. Um Hartree corresponde a 2.626 kJ/mol. O método de Hartree-Fock com correções permite determinar a energia total de um aglomerado de átomos em muito menos tempo do que o método direto de campo de força. É possível, pois, utilizar a energia obtida por um cálculo orbital



molecular para minimizar moléculas, procurar conformações e executar simulações de dinâmica molecular [123].

### 1.3.2. Métodos Semi-Empíricos [124]

Os métodos ditos semi-empíricos pretendem encontrar soluções aproximadas para a equação de Schrödinger empregando parâmetros empíricos e restrições matemáticas mais drásticas do que aquelas utilizadas em métodos *ab initio*. Estas restrições por vezes não são muito bem fundamentadas teoricamente, mas são compensadas pelos parâmetros ajustáveis que aparecem no formalismo semi-empírico específico. Estes parâmetros são variados até que se reproduzam da melhor maneira possível os valores experimentais de propriedades selecionadas. Portanto, tais métodos são denominados semi-empíricos porque parte da sua estrutura (esqueleto formal) tem algum grau de fundamentação na teoria *ab initio* e outra parte é empiricamente determinada. Na parametrização poderia descartar os dados experimentais de referência, empregando em vez disso o resultado de cálculos *ab initio* de alto nível e ainda assim chamar a metodologia produzida de semi-empírica, pois a otimização de parâmetros numéricos e a escolha de funções-tentativa não deixam de ser empirismos.

Os métodos semi-empíricos, em virtude das simplificações e da substituição de termos difíceis de calcular por outros mais fáceis, são computacionalmente muito mais baratos do que os métodos *ab initio*. Com efeito, hoje os métodos semi-empíricos podem ser utilizados em sistemas com centenas e milhares de átomos. Além disso, cálculos com átomos pesados não são muito mais custosos do que cálculos com átomos leves, ao contrário do que geralmente ocorre nos métodos *ab initio*. As deficiências encontradas nos métodos semi-empíricos têm sua origem nas aproximações incorporadas em seu formalismo, assim como nas limitações inerentes aos problemas da otimização dos parâmetros. Também têm ocorrido a incorporação de erros em métodos semi-empíricos por meio do uso de informações experimentais incorretas. Como regra geral, os métodos semi-empíricos tendem a apresentar alguns erros poucos sistemáticos, ao passo que os erros dos métodos *ab initio* tendem a ser sistemáticos e previsíveis. Por conseguinte, os erros em cálculos *ab initio* podem ser facilmente controlados e corrigidos, enquanto os expressivos erros aleatórios de métodos semi-empíricos são inerentes a cada parametrização em particular e não

podem ser corrigidos. Assim, a geração de resultados de mais alto nível por meio de métodos semi-empíricos exige o desenvolvimento de novas metodologias.

AM1 (Austin Model 1): Método semi-empírico de cálculo de mecânica quântica para determinação da estrutura molecular. Seus princípios são baseados na integral conhecida como *Neglected of Differential Diatomic Overlap* (NNDO) [125].

PM3 (Parametrized Model 1): Método semi-empírico de cálculo de mecânica quântica para determinação da estrutura molecular. Seus princípios são baseados na integral conhecida como *Neglected of Differential Diatomic Overlap* (NNDO). A diferença entre AM1 e PM3 está no número de gaussianas usadas: PM3 usa duas funções gaussianas para expressar a função de repulsão dos núcleos e o AM1 usa uma a duas funções por átomo. Assim, valores numéricos por núcleos são diferentes nos dois modelos. Além disso, há algumas diferenças quanto aos dados empíricos usados na parametrização do modelo [125].

RM1 (Recife Model 1): este modelo é uma reparametrização do AM1. As propriedades usadas na reparametrização foram: calor de formação, momento de dipolo, potencial de ionização e variáveis geométricas como comprimentos e ângulos de ligação. O RM1 possui a mesma construção analítica e o mesmo número de parâmetros para cada átomo como no AM1 e, portanto, pode ser facilmente implementado em um software que já tem o AM1 [125].

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1. Equipamentos

#### 2.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear em Solução

Os espectros de  $^1\text{H}$  (400.13 MHz),  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz) e  $^{15}\text{N}$  (40.56 MHz) dos compostos **6**, **7** e **15** em solução foram obtidos na *Universidad Nacional de Educación a Distancia* (UNED) na Espanha e foram registrados em um equipamento *Bruker DRX-400*, em tubos de 5-mm equipado com probe de detecção inversa H-X com gradiente de temperatura a 300 K. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são dados em DMSO- $d_6$  2,49 para  $^1\text{H}$  e 39,5 para  $^{13}\text{C}$ , e nitrometano (0,00) for  $^{15}\text{N}$  NMR. As constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) apresentam uma exatidão de  $\pm 0.2$  Hz para  $^1\text{H}$  e  $\pm 0.6$  Hz para  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$ . Espectros de correlação bidimensionais heteronuclear ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HMQC, ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) HMBC e ( $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ) HMBC foram adquiridos e processados usando sequências de pulso padrão.

#### 2.1.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear no Estado Sólido

Os espectros de  $^{13}\text{C}$  (100.73 MHz) e  $^{15}\text{N}$  (40.60 MHz) CPMAS-NMR no estado sólido dos compostos **1**, **2**, **6**, **7**, **8** e **15** foram obtidos na *Universidad Nacional de Educación a Distancia* (UNED) na Espanha e foram registrados em um equipamento *Bruker WB-400* a 300 K com uma sonda DVT com 4-mm de extensão. As amostras foram cuidadosamente compactadas em rotores de  $\text{ZrO}_2$ . Os espectros de  $^{13}\text{C}$  foram referenciados usando a glicina e os deslocamentos químicos foram recalculados para o  $\text{Me}_4\text{Si}$  [para o carbono carbonílico  $\delta(\text{glycina}) = 176.1$  ppm] e  $^{15}\text{N}$  spectra para  $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$  e então convertido para escala do nitrometano usando a relação:  $\delta^{15}\text{N}(\text{MeNO}_2) = \delta^{15}\text{N}(\text{NH}_4\text{Cl}) - 338.1$  ppm. Parâmetros típicos de aquisição para  $^{13}\text{C}$  CPMAS: largura espectral, 40 kHz; recycle delay, 5-60 s; tempo de aquisição 30 ms; tempo de contato, 2-4 ms; e velocidade do spin, 12 kHz. Com o objetivo de distinguir átomos de carbono ligados a prótons e não-ligados, experimentos de NQS (Non-Quaternary Suppression) por CP (cross-polarization) foram registrados; antes da aquisição, o desacoplador é desligado por um tempo muito curto de 25  $\mu\text{s}$ . Parâmetros de uma aquisição típica de  $^{15}\text{N}$  CPMAS: largura espectral, 40 kHz;

recycle delay, 5-60 s; tempo de aquisição, 35 ms; tempo de contato, 7 ms; e velocidade de spin, 6 kHz.

### 2.1.3. Difratometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **1-7** e **10-14** foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) [126] instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97 [127]. 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 [127]. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows* [115].

### 2.1.4. Ponto de Fusão

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

### 2.1.5. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso 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  $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250 °C; Seringa de 10  $\mu\text{L}$ , com injeção de 1  $\mu\text{L}$ ; Temperatura inicial do forno de 70 °C/min e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

## 2.2. Detalhes Computacionais

Os cálculos *ab initio* e semi-empíricos apresentados nesta tese foram realizados no pacote *Hyperchem* [128].

Os cálculos do índice geométrico HOMA foram feitos em planilha do Excel criada para esta Tese.

## 2.3. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório [129].

## 2.4. Obtenção do Monocristal

Os monocristais dos compostos **1-14** foram obtidos por evaporação lenta do solvente a temperatura ambiente. Um volume de 5 mL da mistura de solventes etanol e DMSO foi usada para a solubilização dos compostos na proporção 60:40, respectivamente.

## 2.5. Técnica de Síntese

Procedimento geral para síntese das pirazolo[1,5-a]pirimidinas 6-9 e 15: uma mistura do 3-amino-pirazol (0,097g, 1 mmol), respectiva 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-ona (1 mmol) e líquido iônico ([BMIM][BF<sub>4</sub>] – 0,225g, 1 mmol), foi aquecida até 100 °C e agitada por 2h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com CHCl<sub>3</sub> e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos foram obtidos na forma pura, sem necessidade de purificação posterior.

Rendimento para **Composto 6**: 79%. **Composto 7**: 86%. **Composto 15**: 91%

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *11*, 1304. (b) Ariga, K. *Science and Technology of Advanced Materials* **2008**, *9*, 014109. (c) Lehn, J. M. *Science*, **1993**, *5115*, 1762. (d) Lehn, J.M. *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, 1995.
2. (a) Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4876. (b) Steiner, T.; Desiraju, G. R. *Chem. Commun.* **1998**, 891. (c) Mariam, y. H.; Musin, R. N. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, *112*, 134. (d) Grabowski S. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 18. (e) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565. (e) Nangia, A. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 93. (f) Sobczyk, L.; Grabowski S. J.; Krygowski, T. M. *Chem Rev.* **2005**, *105*, 3513.
3. (a) Metrangolo, P.; Neukirch, H.; Pilati, T.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386. (b) A. De Santis, A. Forni, R. Liantonio, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, *Chem Eur. J.* **2003**, *9*, 3974. (c) Metrangolo, P. T. Pilati, G. Resnati, *CrystEngComm.* **2006**, *8*, 946. (d) Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114.
4. (a) Voth, A. R.; Khuu, P.; Oishi, K.; Ho, P. S. *Nature Chemistry* **2009**, *1*, 74. (b) Fourmigué, M. *Curr. Opp. Solid State Mat. Sci.* **2009**, *13*, 36. (c) Lu, Y.; Shi, T.; Wang, Y.; Yang, H.; Yan, X.; Luo, X.; Jiang, H.; Zhu W. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2854. (d) Rybalova, T. V.; Bagryanskaya, I. Yu. *J. Struct. Chem.* **2009**, *50*, 741.
5. Sarma, J.A.R.P.; Desiraju, G.R. *Cryst. Growth Des.* **2002**, *2*, 93. (b) Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8342.
6. (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. In *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies in Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry, **2002**; Vol. 6, pp 52–98; (b) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347; (c) Lednicer, D.; Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drug*

- Synthesis*, Willey Interscience, **1988**, 2,152; (d) Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, 11, 1529.
7. Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, 11, 1529.
  8. Novinson, T.; Bhooshan, B.; Okabe, T.; Revankar, G. R.; Wilson, H.R.; Robins, R.K.; Senga, K; *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 512.
  9. Senga, K.; Novinson, T.; Wilson, H.R.; Robins, R.K.; *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 610.
  10. Suzuki, M.; Iwasaki, H.; Fujikawa, Y.; Sakashita, M.; Kitahara, M.; Sakoda, R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1285.
  11. Almansa, C.; Merlos, M.; Rafanell, J.G.; Arriba, A. F.; Cavalcanti, F.L.; Gomez, L.A.; Miralles, A.; Forn, J.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 350.
  12. Fraley, M. E.; Hoffman, W. F.; Rubino, R. S.; Hungate, R. W.; Tebben, A. J.; Rutledge, R. Z.; McFall, R. C.; Huckle, W. R.; Kendall, R. L.; Coll, K. E.; Thomas, K. A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2767.
  13. Novinson, T.; Hanson, R.; Dimmitt, M. K.; Simmon, L. N.; Robins, R.K.; O'Brien, D. E.; *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 645.
  14. Selleri, S.; Bruni, F.; Costagli, C.; Costanzo, A.; Guerrini, G.; Ciciani, G.; Costa, B.; Martini, C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2661.
  15. Kirkpatrick, W. E.; Okabe, T.; Hillyard, I. W.; Robins, R. K.; Novinson, T.; Dren, A. T.; *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 386.
  16. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353; (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935. (h) Martins, M. A.P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; da Costa, A. C.; Zanatta, N.;



- Bonacorso, H. G. *J. Molec. Catal. A: Chem.* **2007**, *266*, 100. (i) 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.
17. (a) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D.J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358. (b) Dalinger, I.L.; Vatsade, I.A.; Shevelev, S.A.; Ivanchtchenko, A.; *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 236.
18. Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C. P.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 205.
19. Quiroga, J.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Mejía, D.; Noguerras, M.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low, J. N. *Acta Cryst. C* **2000**, *C56*, 1455.
20. Cannon, D.; Quesada, A.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Mejía, D.; Cobo, J.; Noguerras, M.; Sánchez, A.; Low, J. N. *Acta Cryst. E* **2001**, *E57*, o182.
21. Quesada, A.; Cannon, D.; Quiroga, J.; Mejía, D.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Cobo, J.; Noguerras, M.; Sánchez, A.; Low, J. N. *Acta Cryst. E* **2001**, *E57*, o187.
22. Portilla, J.; de la Torre, J.M.; Cobo, J.; Low, J. N. Glidewell, C. *Acta Cryst. E* **2006** E62, o3195.
23. Low, J. N.; Cobo, J.; Mera, J.; Quiroga, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst. Sect. C* **2004**, *C60*, o265.
24. Cruz, S.; Quiroga, J.; de la Torre, J. M.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst. C* **2006**, *C62*, o364.
25. Low, J. N.; Cobo, J.; Quiroga, J.; Portilla, J.; Glidewell, C. *Acta Cryst. C Struct. Commun.* **2004**, *C60*, o604.
26. Portilla, J.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Noguerras, M.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta C* **2005**, *C61*, o398.
27. Portilla, J.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst. C* **2007**, *C63*, o458.
28. Portilla, J.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst. C* **2005**, *C61*, o452.
29. Elgemeie, G. H.; Ali, H. A.; Jones P. G. *Acta Cryst. E* **2002**, *E58*, o1247.
30. Portilla, J.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst. C* **2006**, *C62*, o186.

31. Portilla, J.; Quiroga, J.; de la Torre, J. M.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst. C: Cryst. Struct. Commun.* **2006**, *C62*, o521.
32. Portilla, J.; Quiroga, J.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C. *Acta Cryst. Sect. C* **2007**, *C63*, o26.
33. Quiroga, J.; Portilla, J.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Noguerras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6352.
34. Wen, L.-R.; Wang, S.-W.; Zhang, H.-Z. X. X.-L.; Li, M.; Liu, J.-H. *Acta Cryst. E* **2004**, *E60*, o1294.
35. Wen, L.-R.; Wang, S.-W.; Li, M.; Guo, W.-S. *Acta Cryst. E* **2005**, *E61*, o1459.
36. Li, M.; Wang, S.; Wen, L.; Zhang, X.; Ke, Z. *J. Chem. Crystallog.* **2005**, *35*, 667.
37. Ren, X.-L.; Wu, C.; Li, H.-B.; Yang, H.-Z. *Acta Cryst. E* **2005** *E61*, o2506.
38. Chimichi, S.; Cosimelli, B.; Bruni, F.; Selleri, S.; Costanzo, A.; Guerrini, G.; Valle, G. *Perkin Trans. 2* **1994**, 1657.
39. 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.* **2002**, *51*, 332.
40. Desiraju, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2311.
41. Rocha, W. R. Cadernos Temáticos Química Nova na Escola, N° 4, **2001**.
42. (a) Ramasubbu, N.; Parthasarathy, R.; Murray-Rust, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308. (b) Walsh, R. B.; Padgett, C. W.; Metrangolo, P.; Resnati, G.; Hanks, T. W.; Pennington, W. T. *Cryst. Growth Des.* **2001**, *2*, 165. (c) Forni, A.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 291. (d) Metrangolo, P.; Resnati, G. *Chem Eur. J.* **2001**, *7*, 2511.
43. (a) Auffinger, P.; Hays, F.; Westhof, E.; Ho, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 16789. (b) Legon, A. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2686. (c) Lommerse, J. P. M.; Stone, A. J.; Taylor, R.; Allen, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3108.
44. (a) Pedireddi, V. R.; Reddy, D. S.; Goud, B. S.; Craig, D. C.; Rae, D.; Desiraju, G. R. *Perkin Trans 2*, **1994**, 2353. (b) Rissanen, K. *CrystChemComm* **2008**, *10*, 1107.
45. Brinck, T., Murray, J. S.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem. Quantum Biol. Symp.* **1992**, *19*, 57.

46. Clark, T. Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291.
47. Politzer, P.; Murray, J. S.; Concha, M.C. *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 659.
48. P. Munshi, T.N.G. Row, *Cryst. Eng. Comm.* **2005**, *7*, 608.
49. (a) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2009**, *15*, 723. (b) Mohajeri, A.; Pakiari, A.H.; Bagheri, N. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *467*, 393. (c) Murray, J. S.; Concha, M.C.; Lane, P.; Hobza, P. Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 699.
50. (a) Politzer, P.; Murray, J. S.; Lane, P. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 3046. (b) Murray, J. S.; Lane, P.; Clark, T.; Politzer, P.; *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1033. (c) Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M.C.; Ma, Y.; Murray, J. S. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 311. (d) Clark, T.; Hennemann, Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291. (e) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 2286.
51. (a) Politzer, P.; Murray, J. S.; Concha, M. C. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 643. (b) Alkorta, I.; Solimannejad, M.; Provasi, P.; Elguero, J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 7154.
52. (a) Desiraju, G. R.; Parthasarathy, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8725. (b) Chopra, D.; Nagarajan, K.; Guru Row, T. N.; *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1035.
53. Mooibroek, T. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1501.
54. Cartwright, M. W.; Sandford, G.; Bousbaa, J.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Christopher, J. A.; Miller, D. D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7027.
55. de Armas, H. N.; Hernandez, R. P.; Rodriguez, J. D.; Toscano, R. A. *Acta Crystallogr. C* **1996**, *52*, 166.
56. Brandes, S.; Niess, B.; Bella, M.; Prieto, A.; Overgaard, J.; Jorgensen, K. A. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 6039.
57. (a) Park, Y. C.; Lee, J. S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 5091. (b) Hill, J. G.; Platts, J. A.; Werner, H. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4072. (c) Sinnokrot, M.O.; Sherrill, C.D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656.
58. (a) Rubeš, M.; Bludský, O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2611. (b) Šponer, J.; Riley, K.E.; Hozba, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2595. (c) Arnstein, S. a.; Sherrill, D. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2646. (d) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.

59. (a) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3746. (b) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4423. (c) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Fujii, A. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10163.
60. (a) Fujii, A.; Morita, S.; Miyazaki, M.; Ebata, T.; Mikami, N. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 2652. (b) Morita, S.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10583. (c) Shibasaki, K.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4397. (d) Shibasaki, K.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 753.
61. (a) Matsumoto, A.; Tanaka, T.; Tsubouchi, T.; Tashiro, K.; Saragai S.; Nakamoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8891. (b) Nagahama, S.; Inoue, K.; Sada, K.; Miyata, M.; Matsumoto, A. *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 247. (c) Saigo, K.; Kobayashi, Y. *Chem. Res.* **2007**, *7*, 47. (d) Clark, T. E.; Makha, M.; Sobolev, A. N.; Dalgarno, S. J.; Atwood, J. L.; Raston, C. L. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 2059.
62. (a) Muktha, B.; Srinivas, O.; Amresh, M. R.; Row, T. N. G.; Jayaraman, N. Sekar, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2005. (b) Tatko, C. D.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2028. (c) Spiwok, V.; Lipovova, P.; Skalova, T.; Buchtelova, E.; Hasek, J.; Kralova, B. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2275.
63. (a) Frontera, A.; Garau, C.; Quinonero, D.; Ballester, P.; Costa, A.; Deya, P. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1135. (b) Sozzani, P.; Comotti, A.; Bracco, S.; Simonutti, R. *Chem. Commun.* **2004**, 768. (c) Toth, G.; Kover, K. E.; Murphy, R. F.; Lovas, S. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 9287. (d) Yamamoto, Y.; Yamamoto, A.; Furuta, S.; Horie, M.; Kodama, M.; Sato, W.; Akiba, K. Y.; Tsuzuki, S.; Uchimaru, T.; Hashizume, D.; Iwasaki, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14540. (e) Lakshminarayanan, P. S.; Kumar, D. K. Ghosh, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9600.
64. (a) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Honda, K.; Tsuboyamad, S.; Suezawa, H. *CrystEngComm*, **2009**, *11*, 1757. (b) Tsuzuki, S. Fujii, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2584.
65. Brandl, M.; Weiss, M. S.; Jabs, A.; Sühnel, J.; Hilgenfeld, R. *J. Mol. Biol.* **2001**, *307*, 357.
66. (a) Duchamp, D. J.; Marsh, R. E. *Acta Crystallogr.* **1969**, *B25*, 5. (b) Cate, A. T. T.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*

- 2004**, 126, 3801. (c) Bruno, G.; Randaccio, L. *Acta Crystallogr.* **1980**, B36, 1711. (d) Bailey, M.; Brown, C. J. *Acta Crystallogr.* **1967**, 22, 387. (e) Ermer, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3747.
67. (a) Leiserowitz, L.; Hagler, A. T. *Proc. Royal Soc. London Series A* **1983**, 388, 133. (b) Weinstein, S.; Leiserowitz, L.; Gil-Av, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2768. (c) Huang, C. -M.; Leiserowitz, L.; Schmidt, G. M. J. *Perkin Trans. 2* **1973**, 503. (d) Leiserowitz, L.; Tuval, M. *Acta Crystallogr. B* **1978**, B34, 1230. (e) McMahan, J. A.; Bis, J. A.; Vishweshwar, P.; Shattock, T. R.; McLaughlin, O. L.; Zaworotko, M. J. *Zeit. Kristallogr.* **2005**, 220, 340.
68. Infantes, L.; Motherwell, W. D. S. *Struc. Chem.* **2004**, 15, 173.
69. Lehn, J.-M. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.
70. Sarma, B.; Nath, N. K.; Bhogala, B. R.; Nangia A. *Cryst. Growth Des.*, **2009**, 9, 1546.
71. Shattock, T. R.; Arora, K. K.; Vishweshwar, P.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 4533.
72. (a) Du, M.; Zhang, Z.-H.; Zhao, X.-J.; Cai, H. *Cryst. Growth Des.* **2006**, 6, 114. (b) Du, M.; Zhang, Z.-H.; Zhao, X.-J. *Cryst. Growth Des.* **2006**, 6, 390.
73. Dey, A.; Kirchner, M. T.; Vangala, V. R.; Desiraju, G. R.; Mondal, R.; Howard, J. A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10545.
74. Moorthy, J. N.; Venkatakrisnan, P.; Mal, P.; Dixit, S.; Venugopalan, P. *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3, 581.
75. Thallapally, P. K.; Basavoju, S.; Desiraju, G. R.; Bagieu-Beucher, M.; Masse, R.; Nicoud, J.-F. *Current Science*, **2003**, 85, 995.
76. Awwadi, F. F.; Willett, R. D.; Peterson, K. A.; Twamley, B. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 2319.
77. Logothetis, T. A.; Meyer, F.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G. *New J. Chem.* **2004**, 28, 760.
78. Chopra, D.; Cameron, T. S.; Ferrara, J. D.; Guru Row, T. N. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 10465.
79. Cetina, M.; Nagl, A.; Kristafor, V.; Benci, K.; Mintas, M. *Cryst. Growth Des.* **2008**, 8, 2975.
80. Dance, I. G. in *Perspectives in Supramolecular Chemistry: The Crystal as a Supramolecular Entity*, ed. G. R. Desiraju, Wiley, Chichester, 1996, vol. 2.
81. Ganguly, P.; Desiraju, G. R. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 868.

82. Krygowski, T. M.; Steüpien B. T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3482.
83. (a) Elguero, J.; Claramunt, R. M.; Summers, A. J. H. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, New York, 1978, Vol. 22, p. 183; (b) Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Escolástico, C.; Fernández-Castaño, C.; Foces-Foces, C.; Llamas-Saiz, A. L.; Santa María, M. D. *Targets in Heterocyclic Systems*, Italian Society of Chemistry, Roma, **1997**, Vol. 1, p. 1-56.
84. Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385.
85. Raczynska, E. D.; Kosinska W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3561.
86. Cyranski, M. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3773.
87. (a) Julg, A.; Francoise, P. *Theor. Chim. Acta* **1967**, *7*, 249. (b) Jug, K.; Koester, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6772.
88. (a) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13111. (b) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409. (c) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 89. (d) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4725. (e) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5697. (f) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1675. (g) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7857. (h) Bird, C. W. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8441. (i) Bird, C. W. *Heterocycles* **1994**, *37*, 249.
89. Gordy, W. *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 305.
90. Kruszewski, J.; Krygowski, T. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3839.
91. Kruszewski, J.; Krygowski, T. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 94.
92. (a) Hess, Jr., B. A.; Schaad, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 305. (b) Hess, Jr., B. A.; Schaad, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2413. (c) Hess, Jr., B. A.; Schaad, L. J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3418.
93. Dewar, M. J. S; de Llano, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 789.
94. Krygowski, T. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 70. (b) Vilkov, L.V. Determination of the Geometrical Structure of Free Molecules; Mir. Publishers: Moscow, Russian, 1983, p. 170, 185, 162, 215, 220, 218, 177.
95. Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1713.
96. Gdaniec, M.; Turowska-Tyrk, I.; Krygowski, T. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 613.
97. Kveseth, K.; Seip, R.; Kohl, D. A. *Acta Chem. Scand., Ser. A* **1980**, *34*, 31.
98. Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10255.
99. Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 542.
100. Krygowski, T. M.; Anulewicz, R.; Cyranski, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12295.

101. Mrozek, A.; Wojciechowska, J.-K.; Amiel, P.; Barbe, J. *J. Mol. Struct.* **2000**, *524*, 151.
102. Mrozek, A.; Wojciechowska, J.-K.; Amiel, P.; Barbe, J. *J. Mol. Struct.* **2000**, *524*, 159.
103. Mrozek, A.; Wojciechowska, J.-K.; Amiel, P.; Kieć-Kononowicz, K. *J. Mol. Struct.* **2003**, *397*, 403.
104. Wojciechowska, J.-K.; Mrozek, A.; Czyłkowski, R.; Tekiner-Gulbas, B.; Aki-Şener, E.; Yağın, I. *J. Mol. Struct.* **2007**, *839*, 125.
105. Madura, I.D.; Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14913.
106. Boese, R.; Niederprum, N.; Bläser, D. *Molecules in natural sciences and medicines: An encomium for Linus Puling*, Ed. Maksic, Z. B.; Eckert- Maksic, M.; Hoorwood, E.; New York 1991, Cap. 5.
107. Boese, R.; Paetzold, P.; Tapper, A. *Chem Ber.* **1987**, *120*, 1069.
108. Prezdo, O. V.; Kotolevski, S. I. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5715
109. Pozharskii, A. F. *Kimia Geterotsilkl Soedin* **1985**, 867 in Russian.
110. Krygowski, T. M. *Wiad. Chem.* **1994**, *48*, 719.
111. Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10255.
112. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1995, pp 6-13.
113. (a) Emelina, E. E.; Petrov, A. A.; Firsov, A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 899. (b) Sanz, D.; Claramunt, R. M.; Saini, A.; Kumar, V.; Aggarwal, R.; Singh, S. P. Alkorta, I.; Elguero, J. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 513.
114. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P. Marzari, M. R. B.; Campos, P. T.; Claramunt, R. M.; García, M. Á.; Sanz, D.; Alkorta, I. Elguero J. *J. Hetrocycl. Chem.* **2010**, *in press*.
115. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
116. Allen, F.H.; Kennard, O.; Watson, D.G. Brammer, L.; Orpen, G.; Taylor, R. *Perkin Trans 2* **1987**, S1.
117. Barten, J.A.; Lork, E.; Rösenthaller, G-V. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1039.
118. Chen, Z.; Wannere, C.S.; Corminboueuf, C.; Puchta, R.; Schleyer, P. R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842.
119. Laws, D. D.; Bitter, H.-M. L.; Jerschow, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3096.

120. Potrzebowski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1367.
121. (a) Conte, P.; Spaccini, R.; Picolo, A. *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* **2004**, *44*, 215. (b) Brow, S. P.; Emsley, L. *Solid-State NMR Handbook of Spectroscopy*, Vo-Dinh and Gauglitz (ed), Wiley (2003).
122. (a) De Araújo, A. S. Dissertação de Mestrado, USP, São Carlos, 2002. (b) Napolitano, H. C. A.S. Dissertação de Mestrado, USP, São Carlos, 2006. (<http://www.teses.usp.br>).
123. Camargo, A. J. Tese de Doutorado, USP, São Carlos, 2001. (<http://www.teses.usp.br>).
- 124.117. Rodriguez, R. M. Tese de Doutorado, PUC-Rio, rio de Janeiro, 2007. ([http://www2.dbd.pucRio.br/pergamum/tesesabertas/0321142\\_07\\_pretextual.pdf](http://www2.dbd.pucRio.br/pergamum/tesesabertas/0321142_07_pretextual.pdf)).
- 125.118. Laschuk, E. F. Tese de Doutorado, UFRGS, Porto Alegre, 2005. (<http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/7140>).
126. Bruker (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06<sup>a</sup>) e SADABS (Versão 2.10). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
127. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
128. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.
129. HYPERCHEM<sup>(TM)</sup> Professional 7.52 (2002), Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA.



---

**ANEXOS**

Espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  em Solução e  
 $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  no Estado Sólido dos Compostos **1,2,6-8**  
e **15**

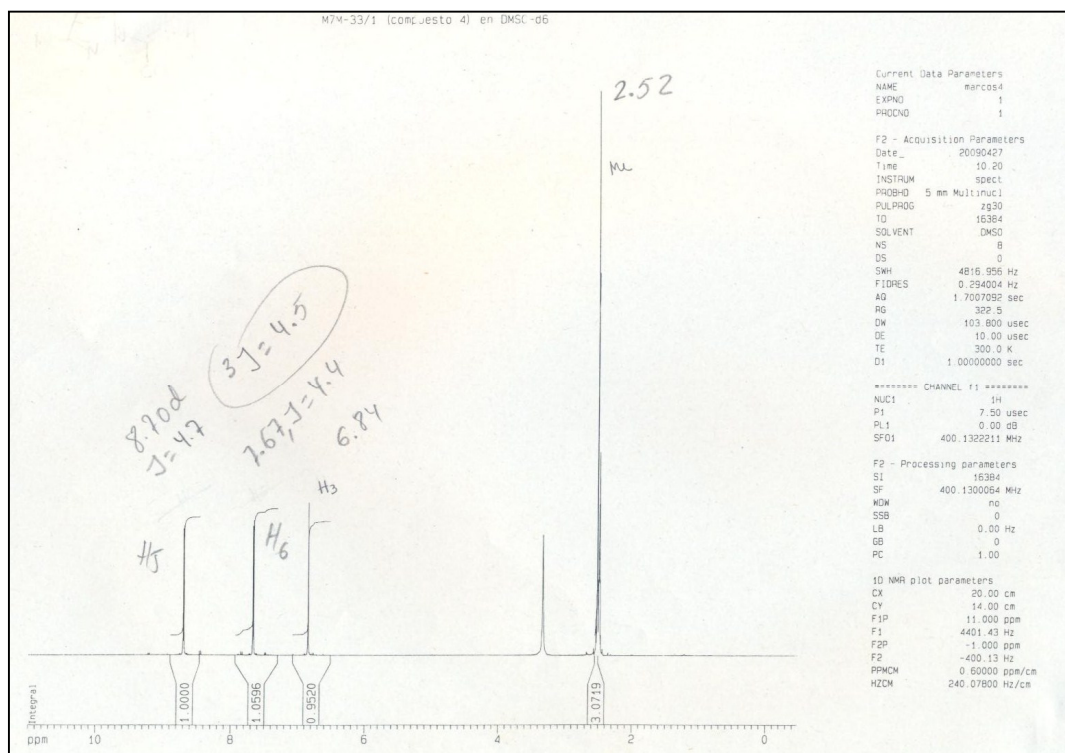


Figura A1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1 em DMSO- $d_6$ .

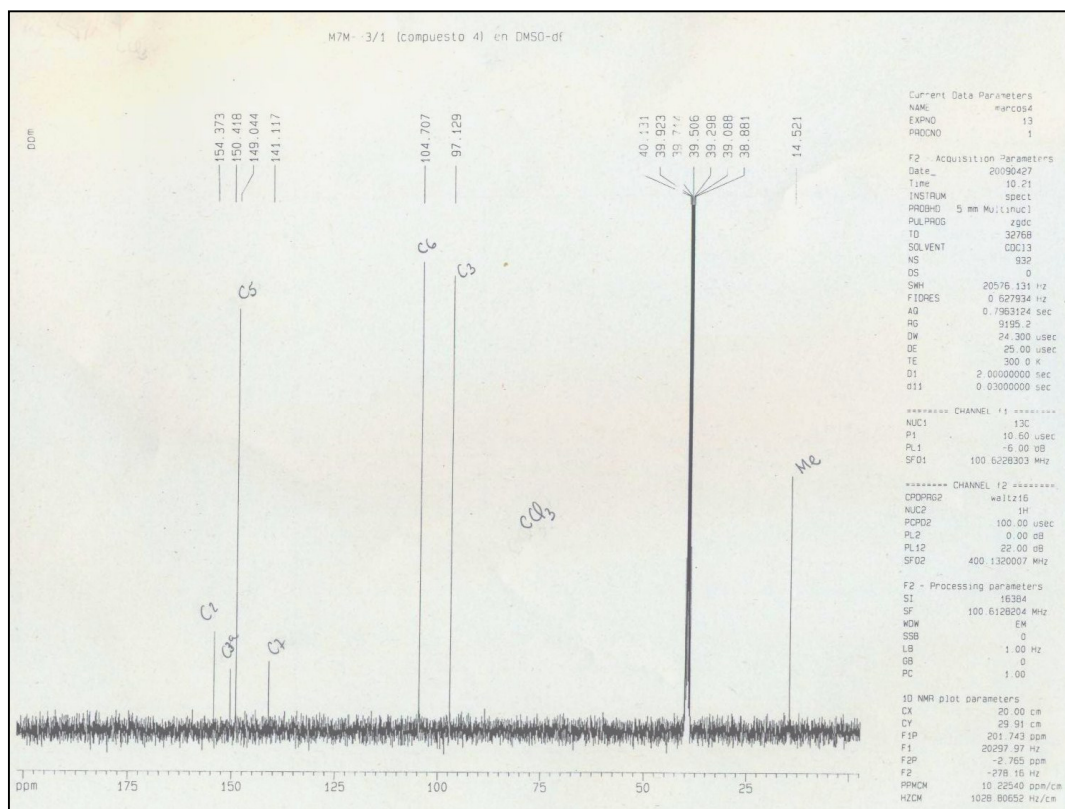
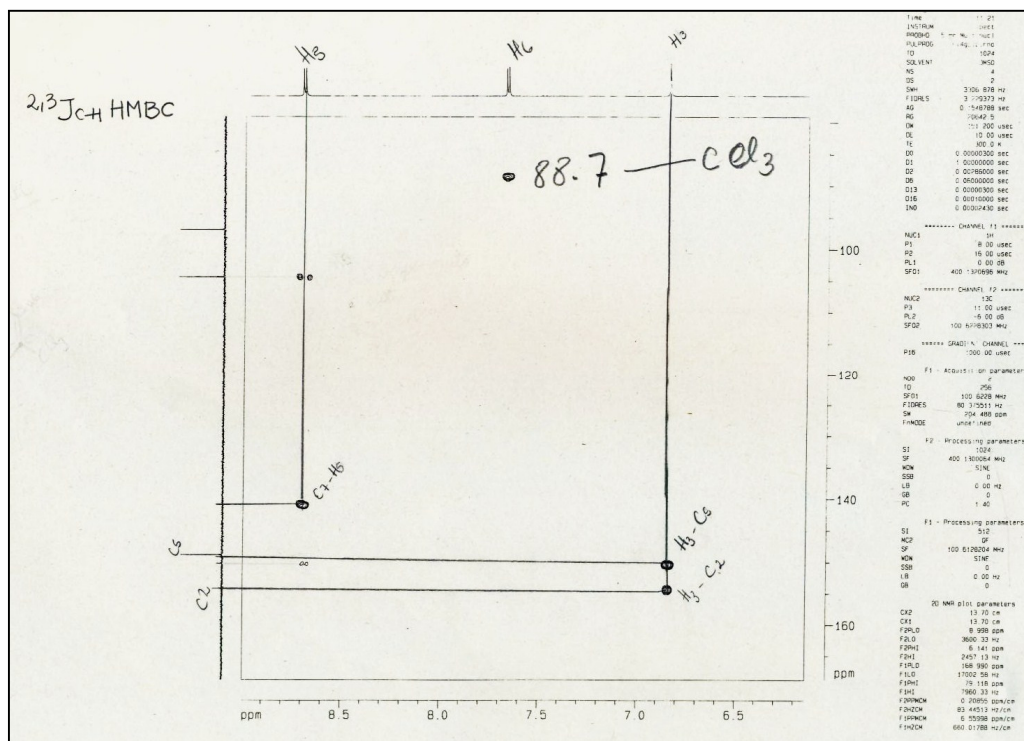


Figura A2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1 em DMSO- $d_6$ .



Figura

A3. Espectro de RMN de HMBC ( $^{13}\text{C-H}$ ) do composto 1 em  $\text{DMSO-d}_6$ .

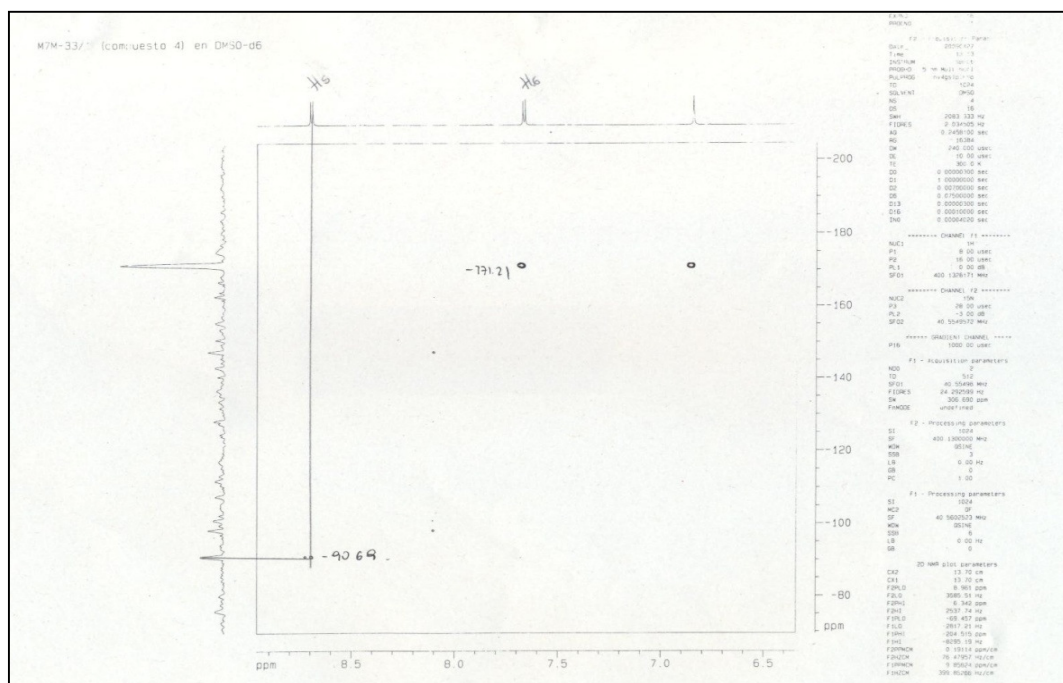


Figura A4. Espectro de RMN de HMQC ( $\text{H-N}^{15}$ ) do composto 1 em  $\text{DMSO-d}_6$ .

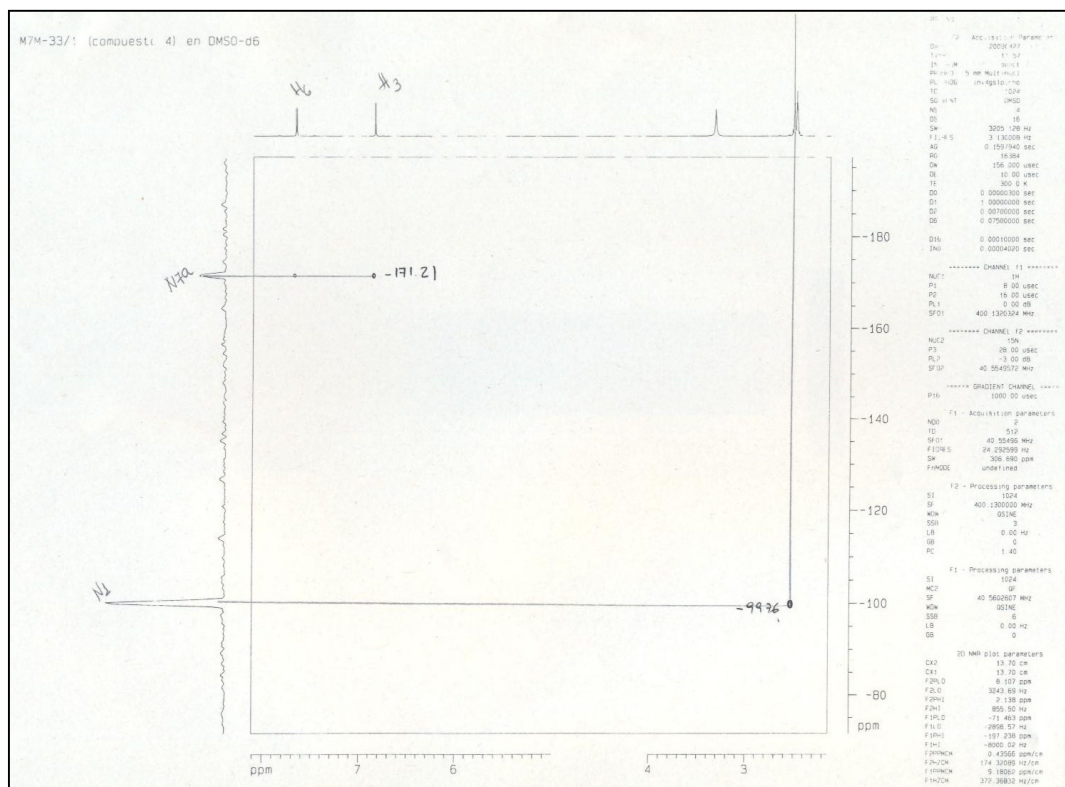


Figura A5. Espectro de RMN de HMQC (H-N<sup>15</sup>) do composto 1 em DMSO-d<sub>6</sub>.

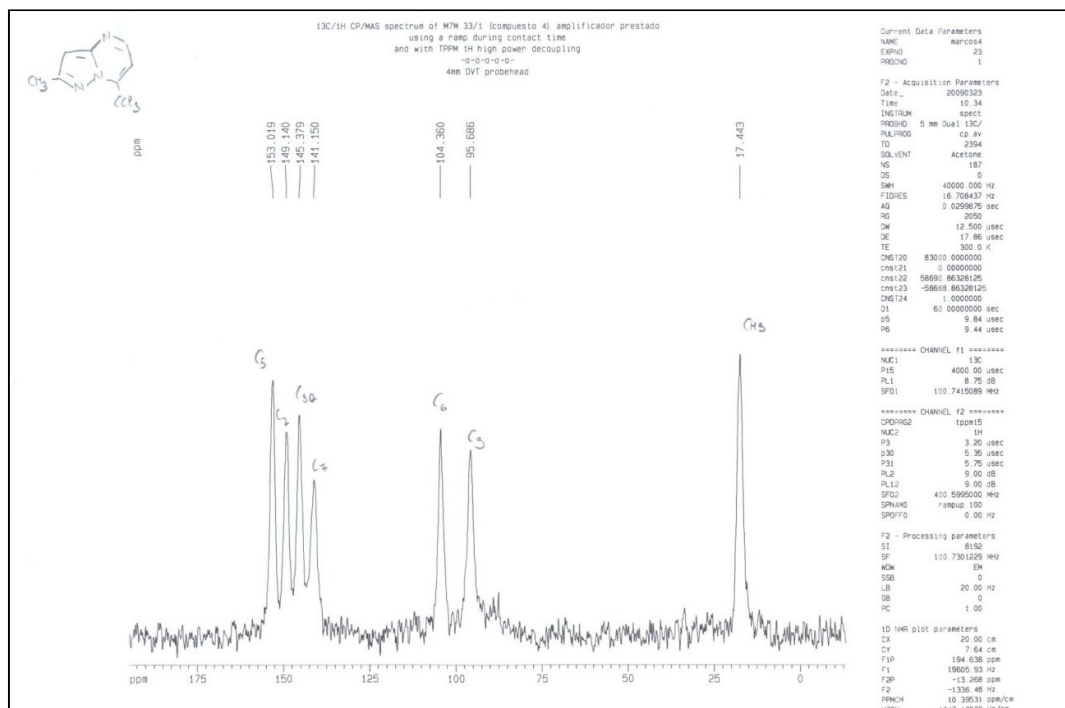


Figura A6. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 1 no estado sólido.

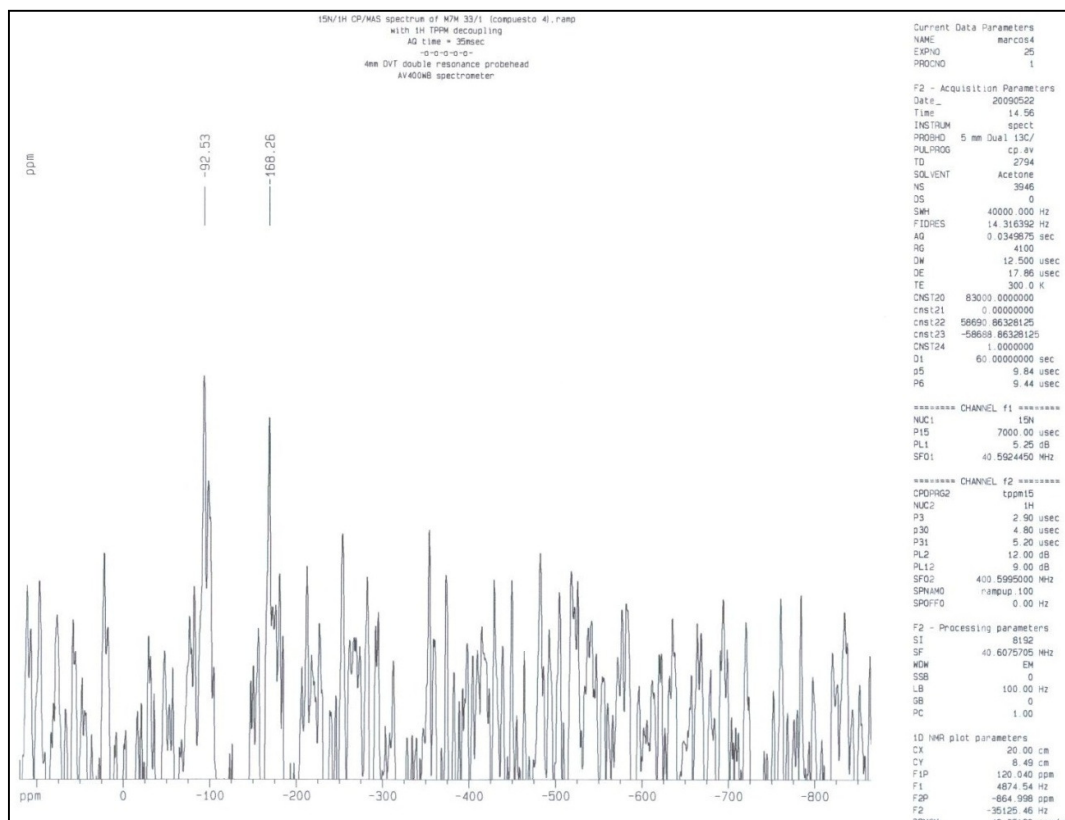


Figura A7. Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  do composto 1 no estado sólido.

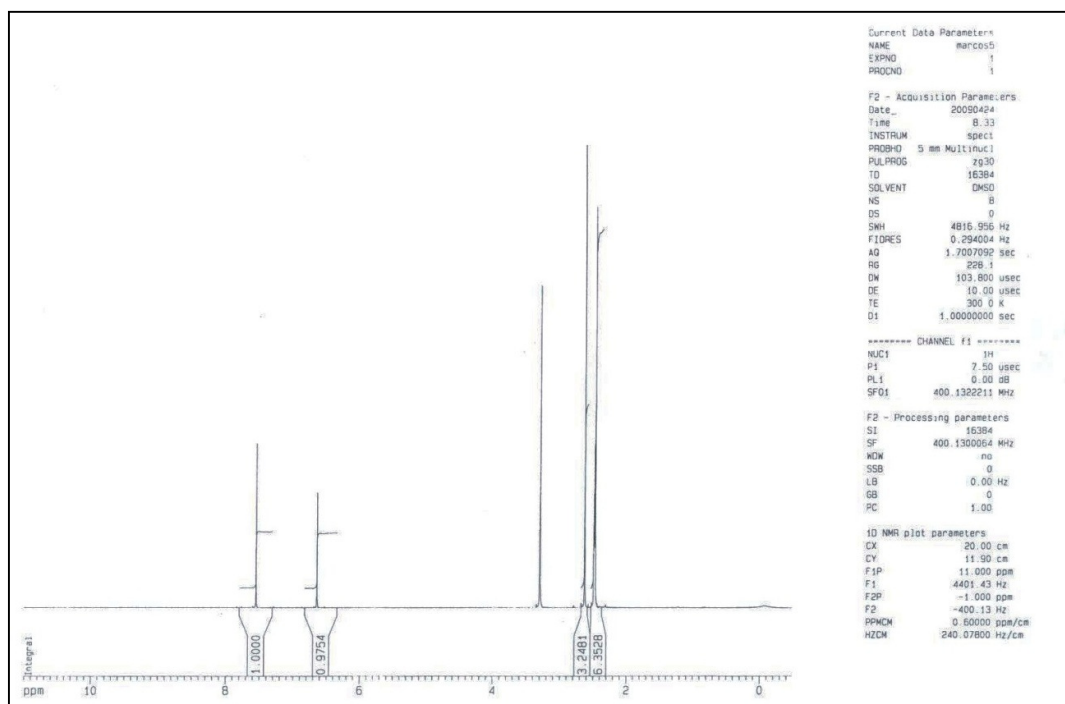


Figura A8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2 em  $\text{DMSO-d}_6$ .



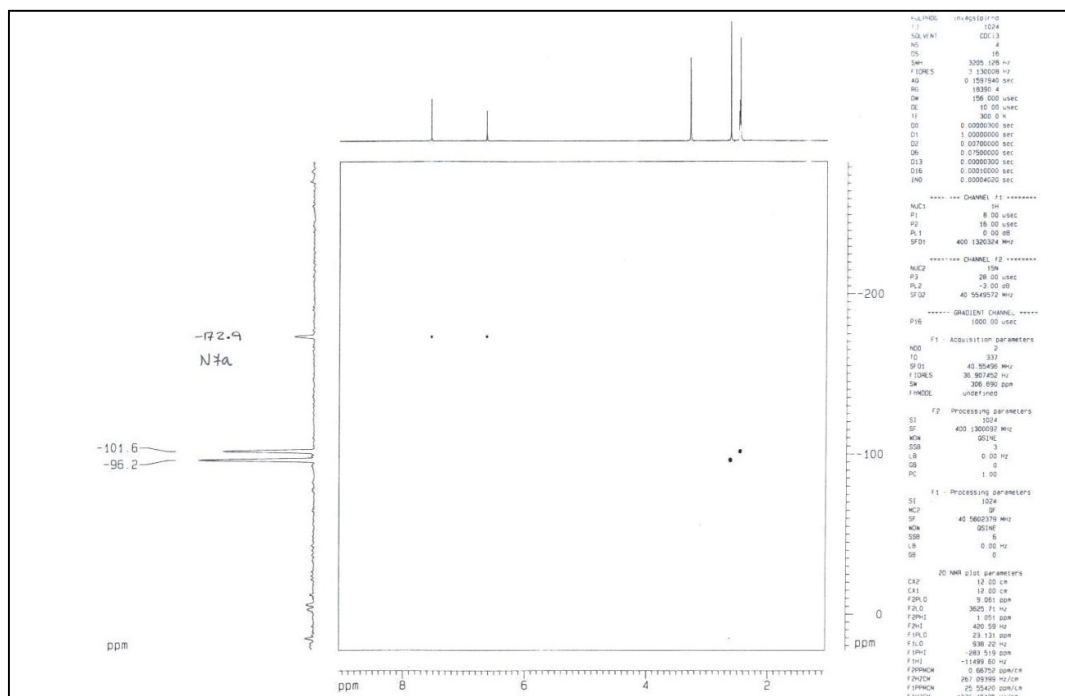


Figura A11. Espectro de RMN de HMQC ( $H^{-15}N$ ) do composto 2 em DMSO- $d_6$ .

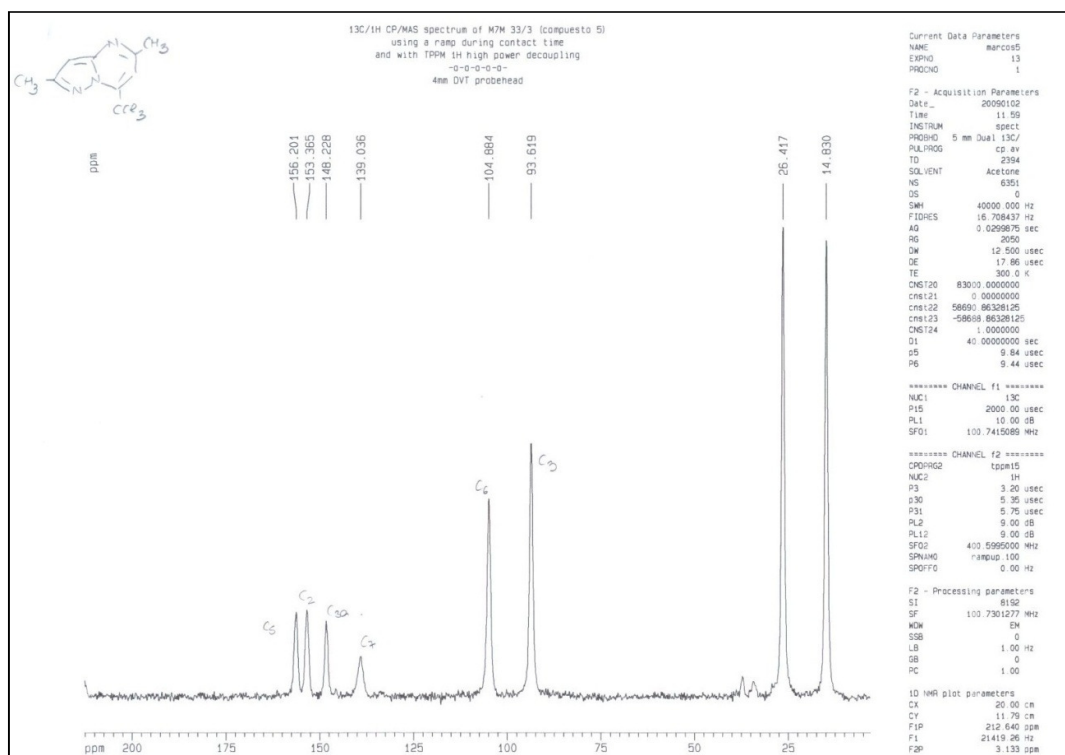


Figura A12. Espectro de RMN de  $^{13}C$  do composto 2 no estado sólido.



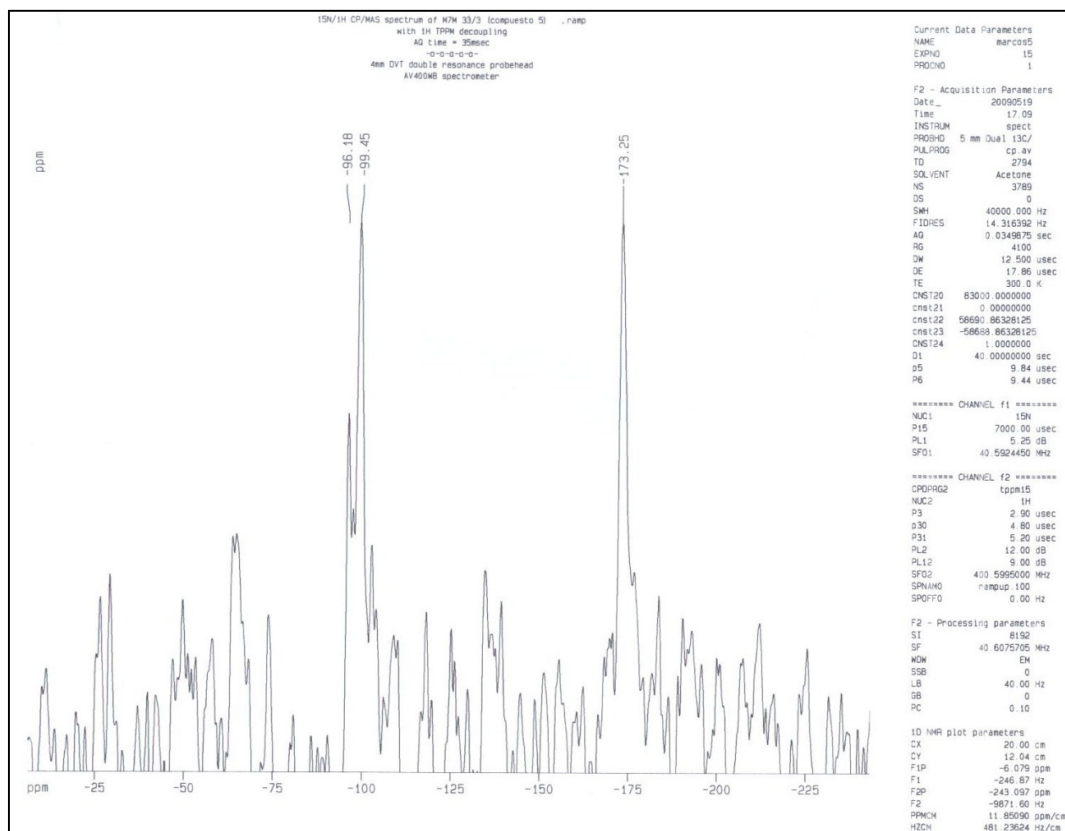


Figura A13. Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  do composto **2** no estado sólido.

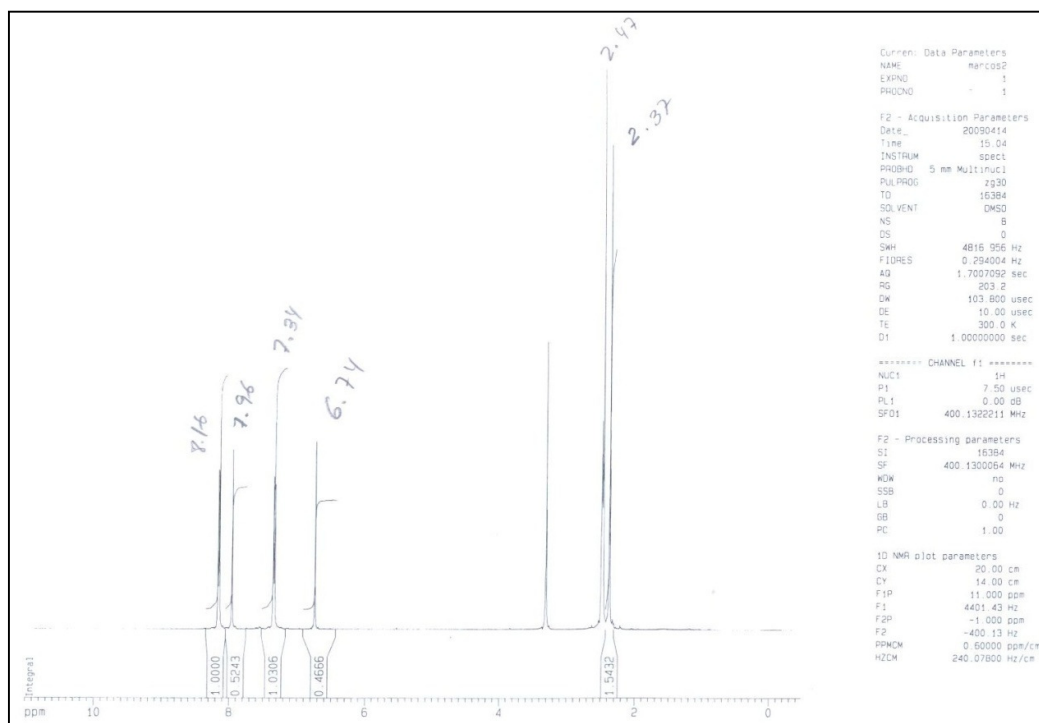


Figura A14. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

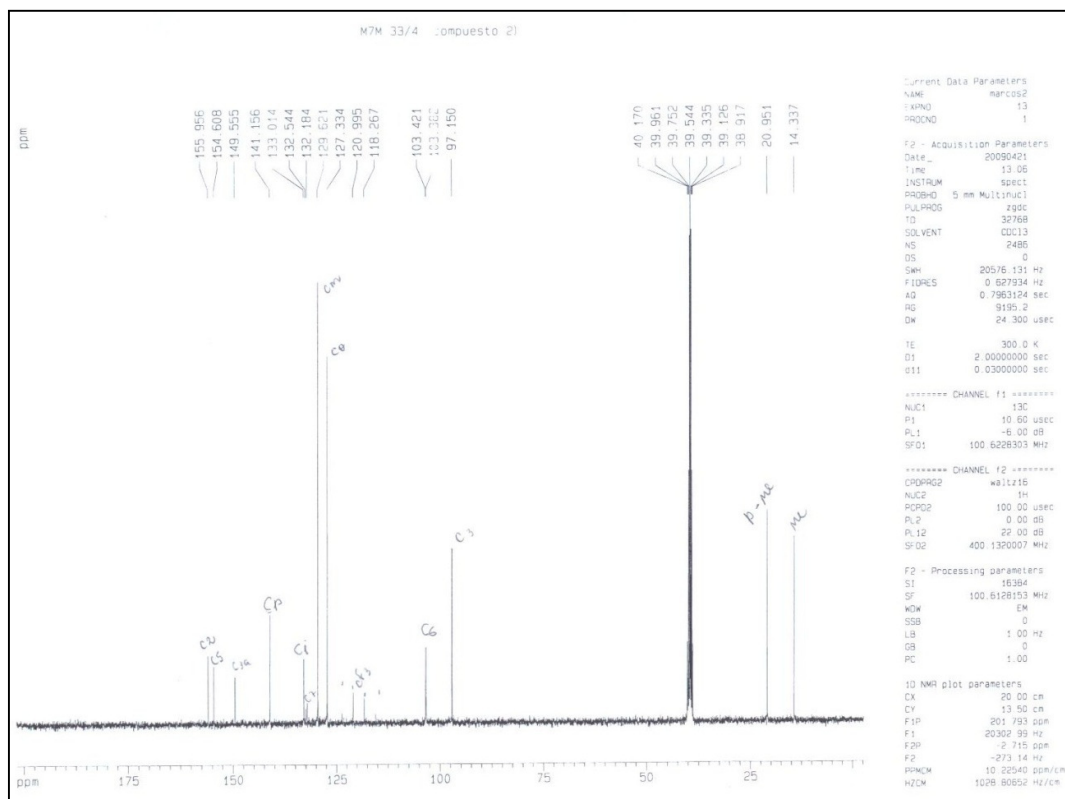


Figura A15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

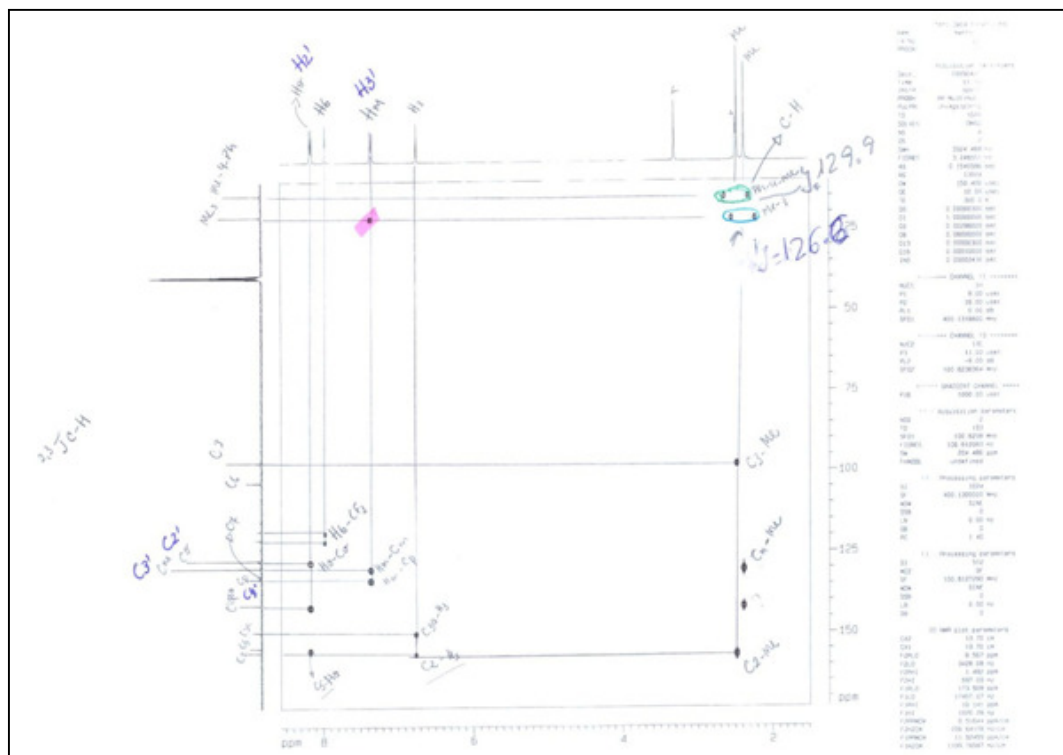


Figura A16. Espectro de RMN de HMBC ( $^{13}\text{C}$ -H) do composto **6** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

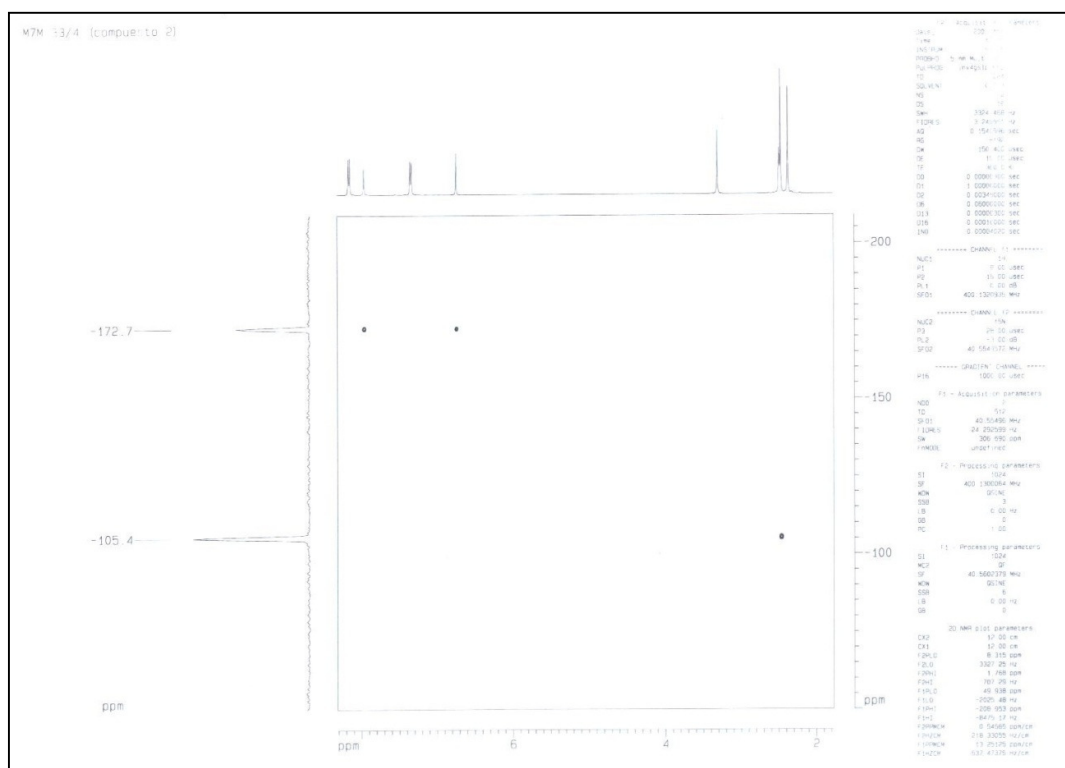


Figura A17. Espectro de RMN de HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ) do composto 6 em DMSO- $d_6$ .

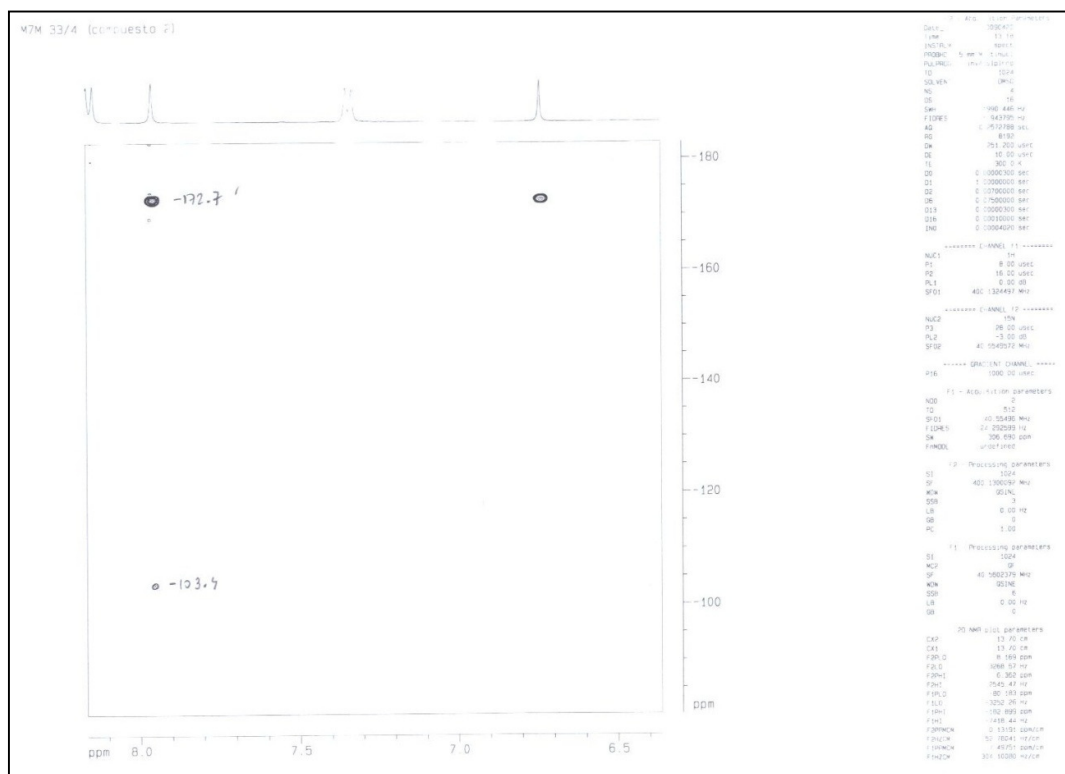


Figura A18. Espectro de RMN de HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ) do composto 6 em DMSO- $d_6$ .

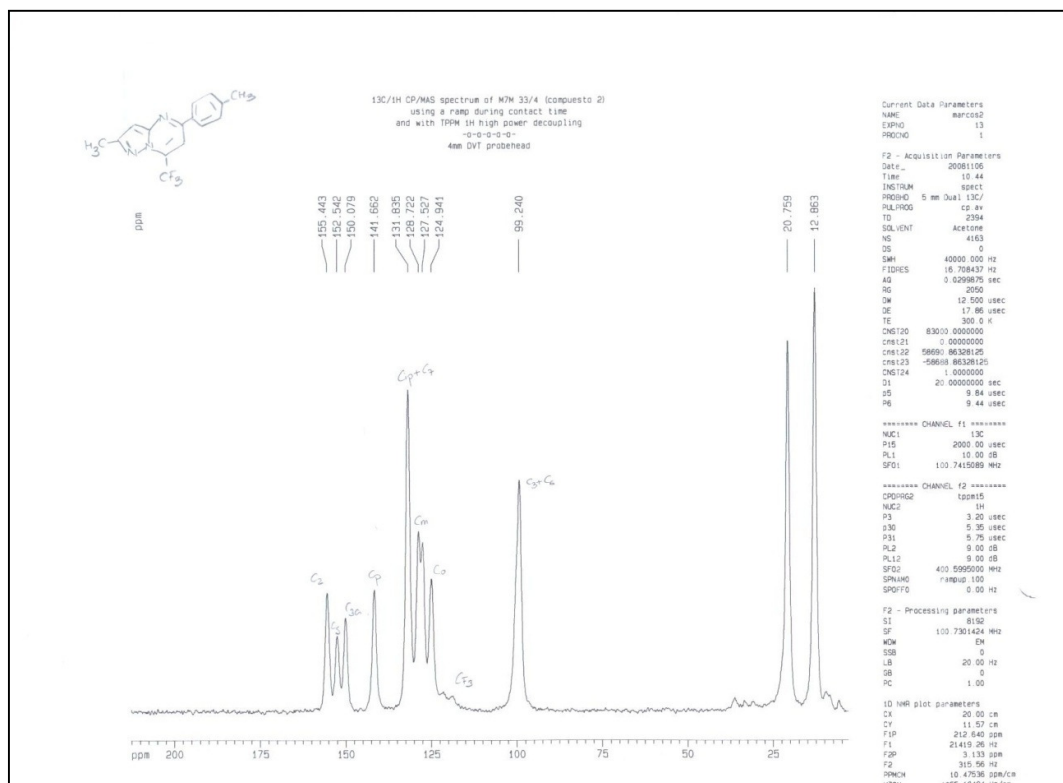


Figura A19. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** no estado sólido.

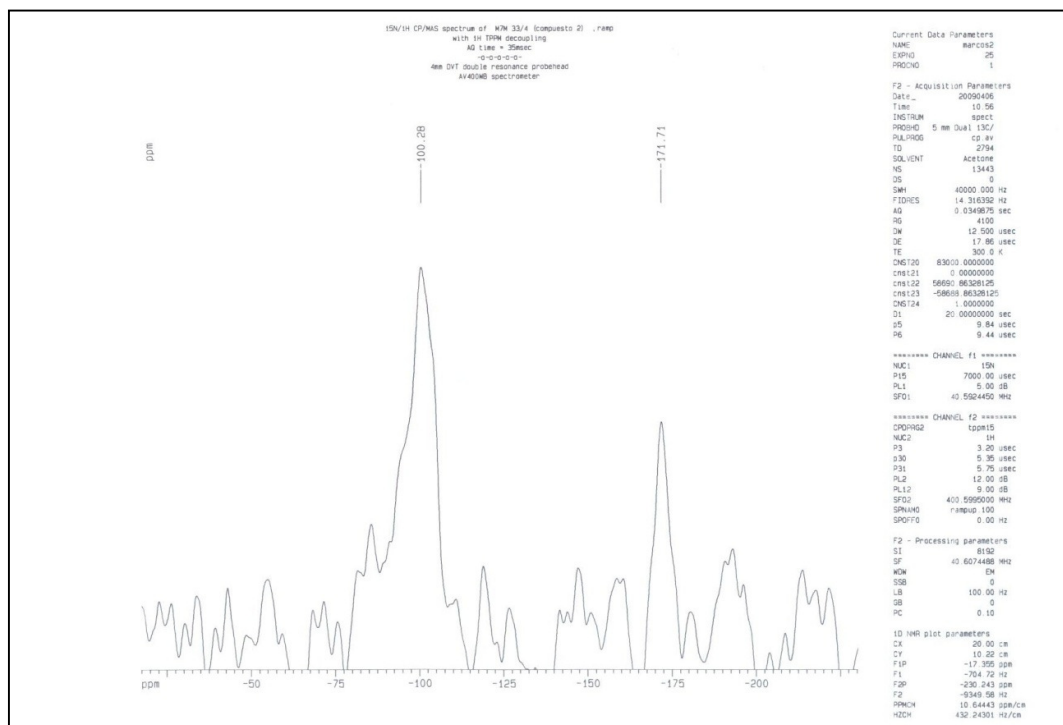


Figura A20. Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  do composto **6** no estado sólido.

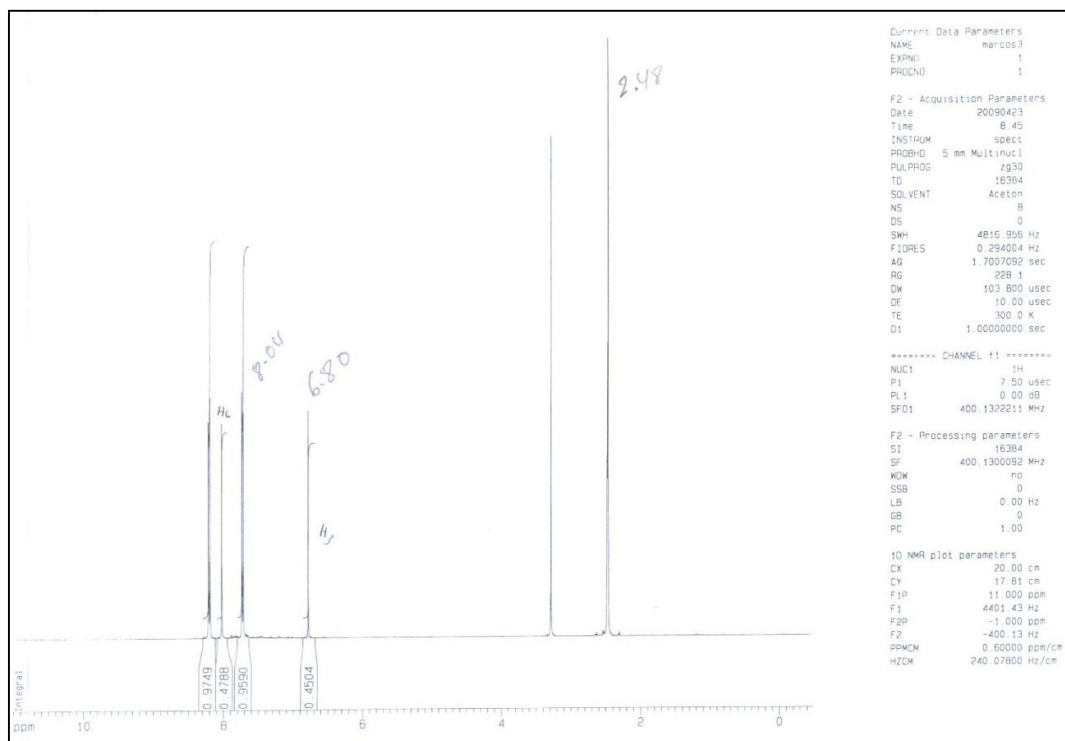


Figura A21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7 em DMSO- $d_6$ .

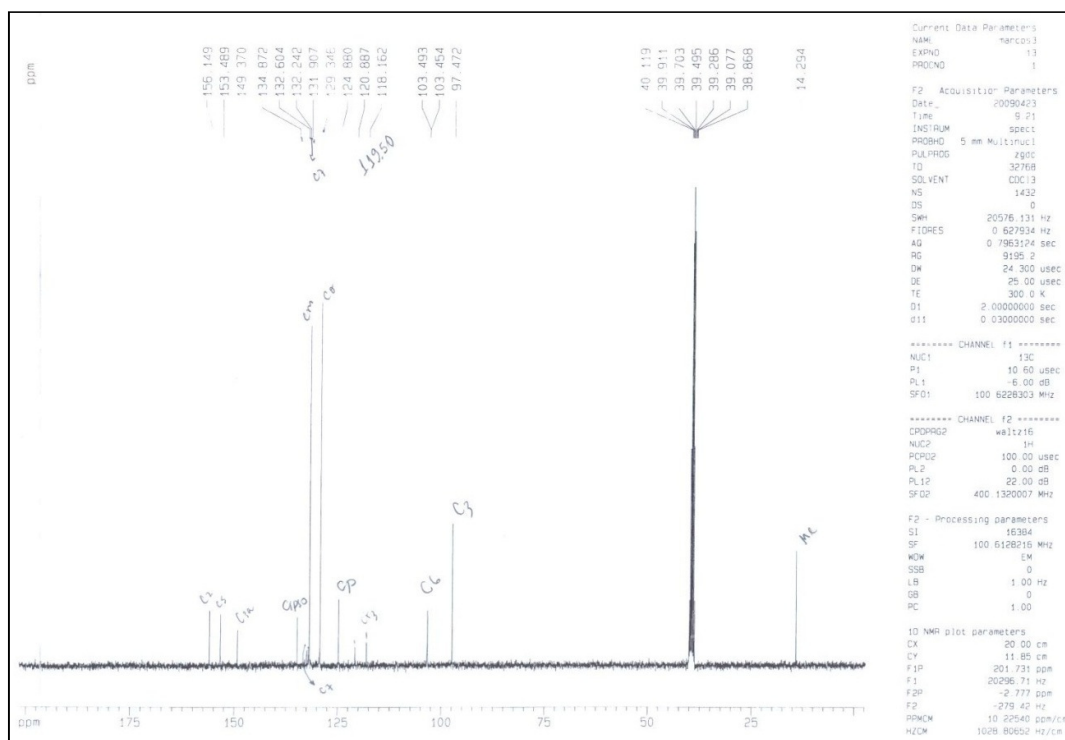


Figura A22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7 em DMSO- $d_6$ .

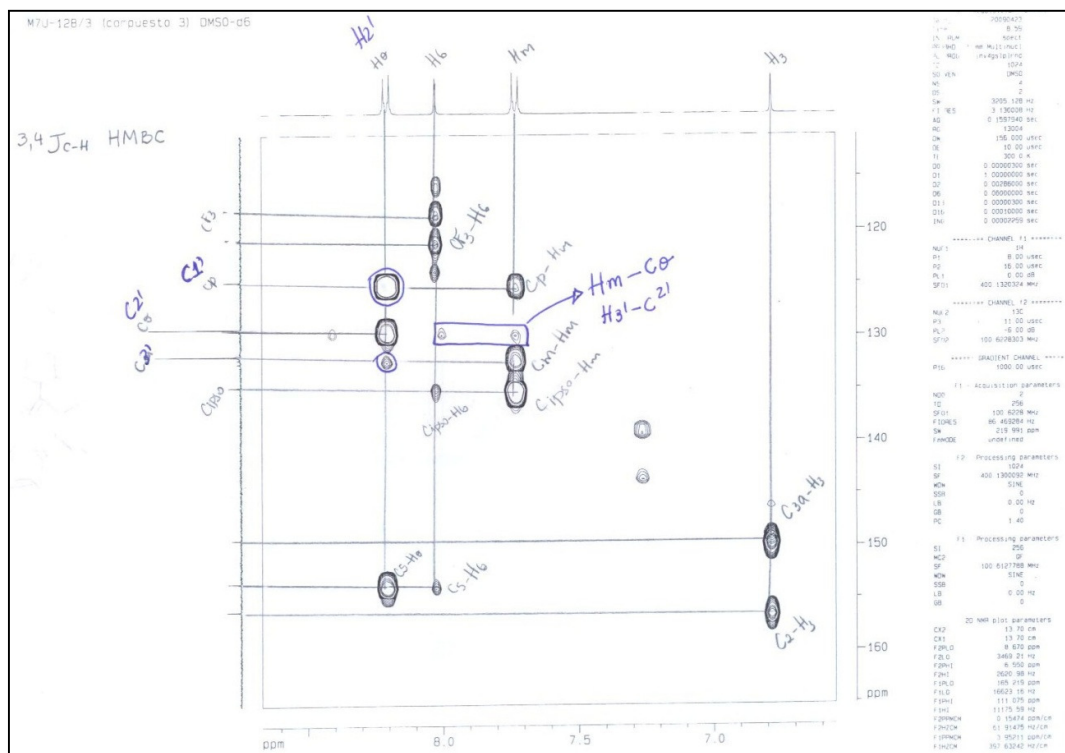


Figura A23. Espectro de RMN de HMBC ( $^{13}\text{C}$ -H) do composto 7 em DMSO- $d_6$ .

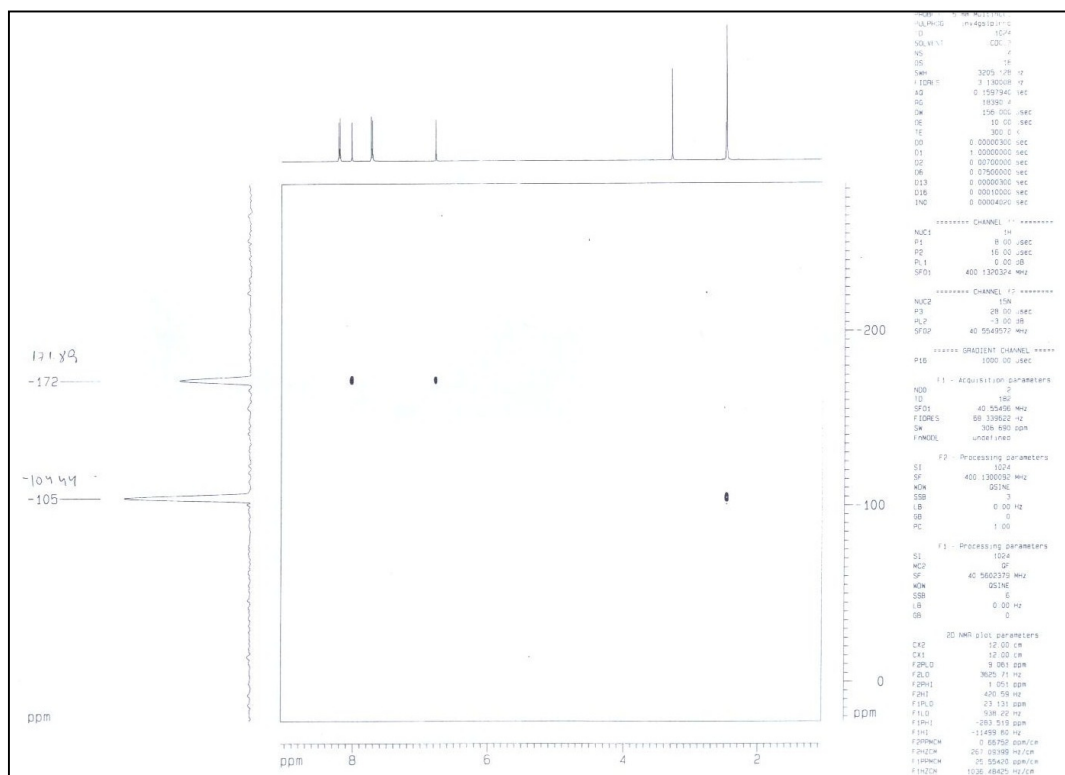


Figura A24. Espectro de RMN de HMQC (H- $^{15}\text{N}$ ) do composto 7 em DMSO- $d_6$ .

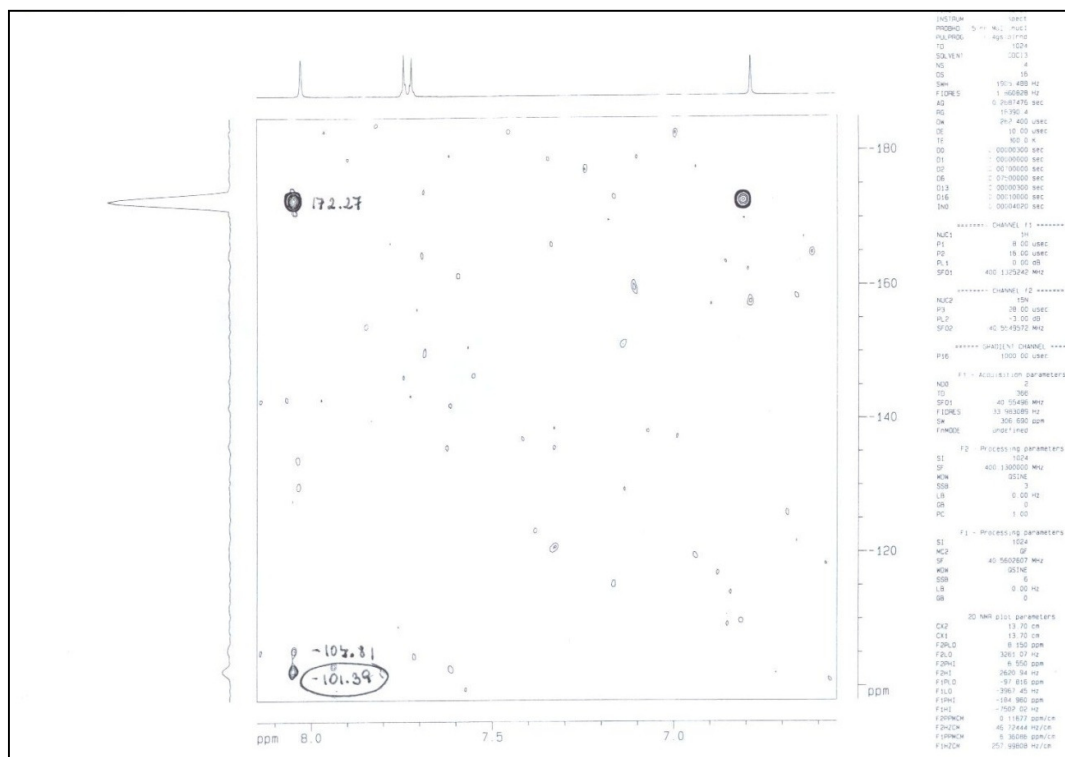


Figura A25. Espectro de RMN de HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ ) do composto 7 em  $\text{DMSO-d}_6$ .

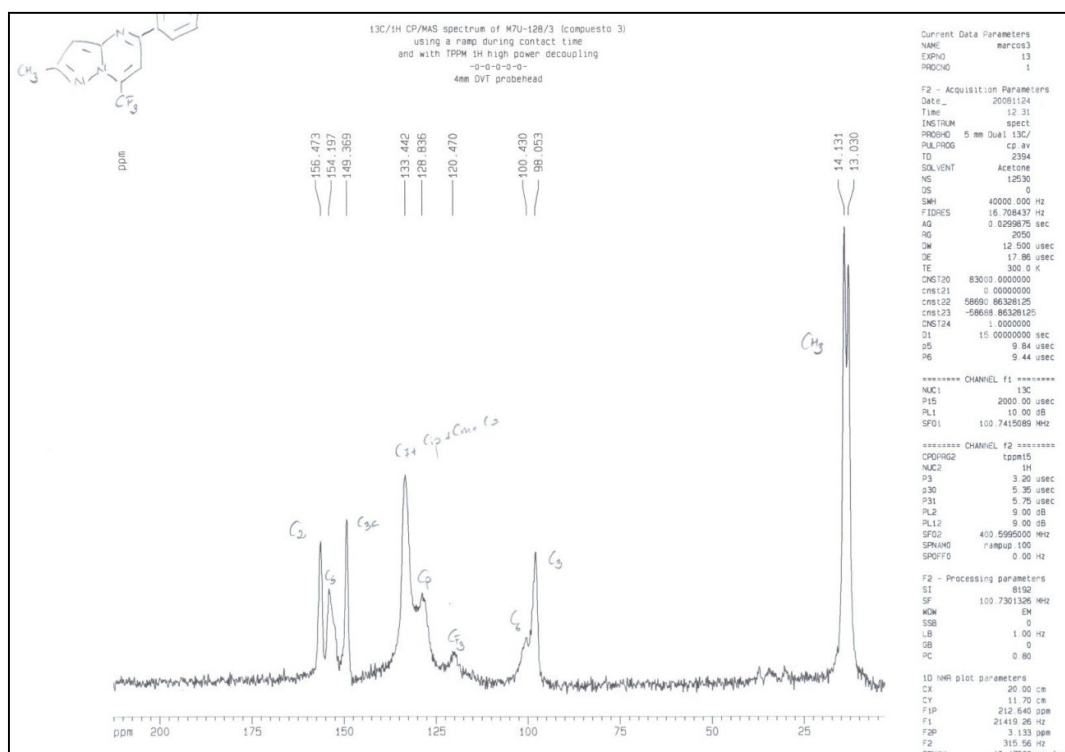


Figura A26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7 no estado sólido.

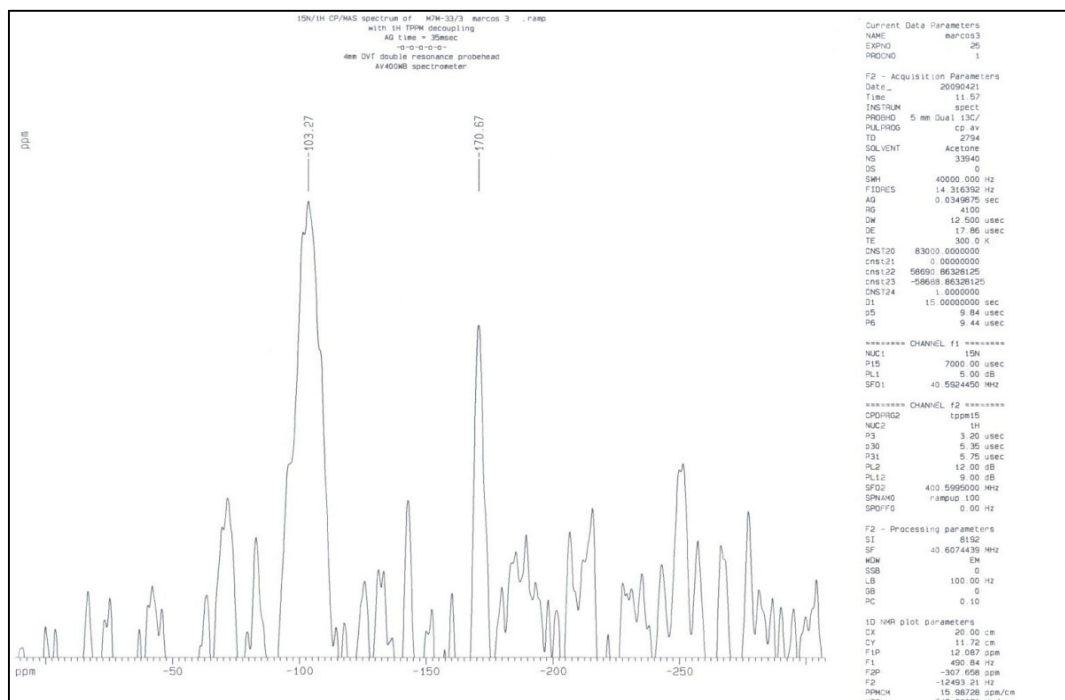


Figura A27. Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  do composto **7** no estado sólido.

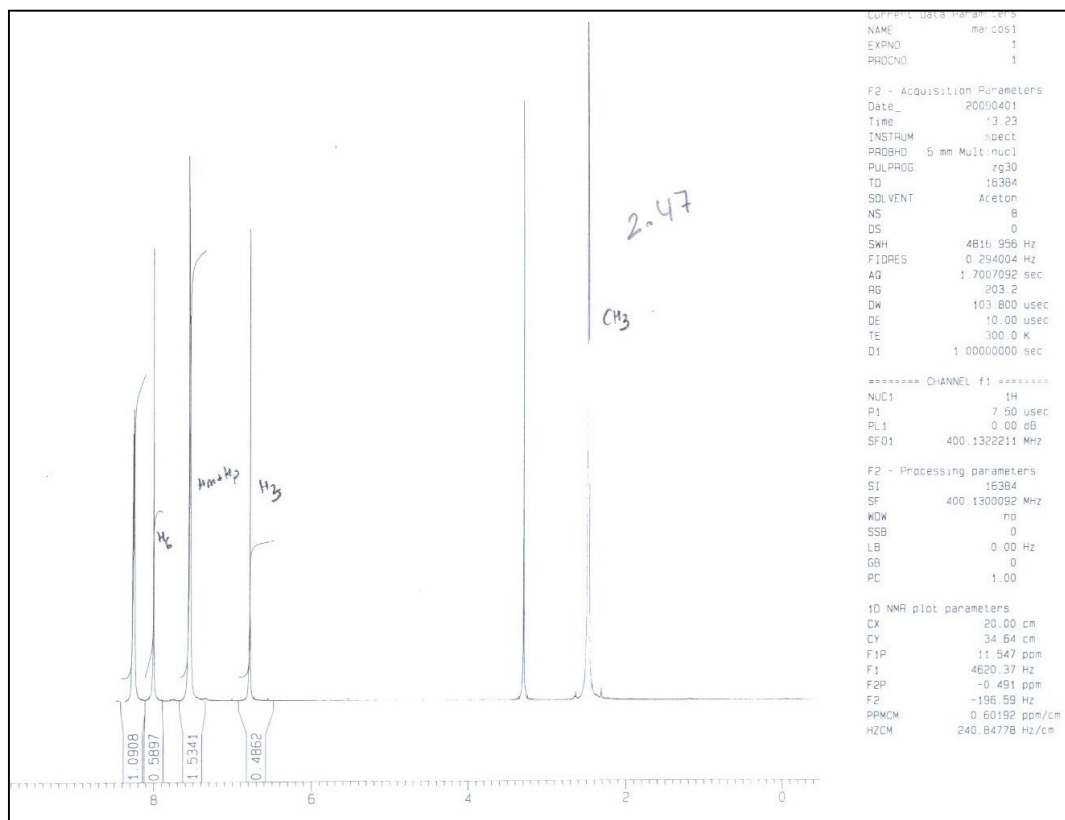


Figura A28. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



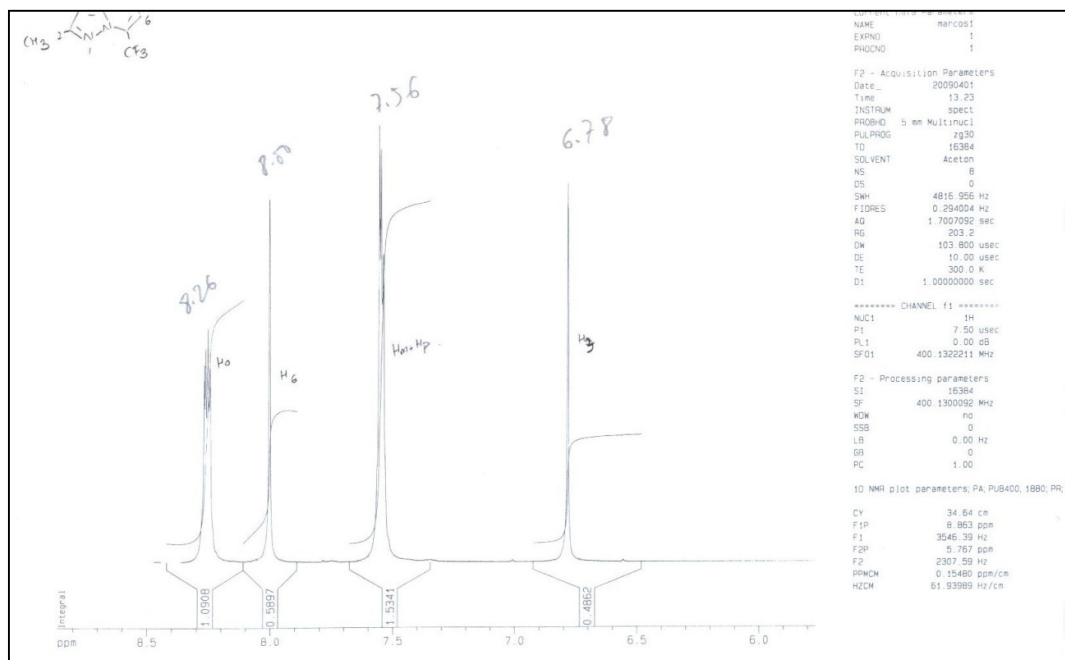


Figura A29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 8 em  $\text{DMSO-d}_6$ .

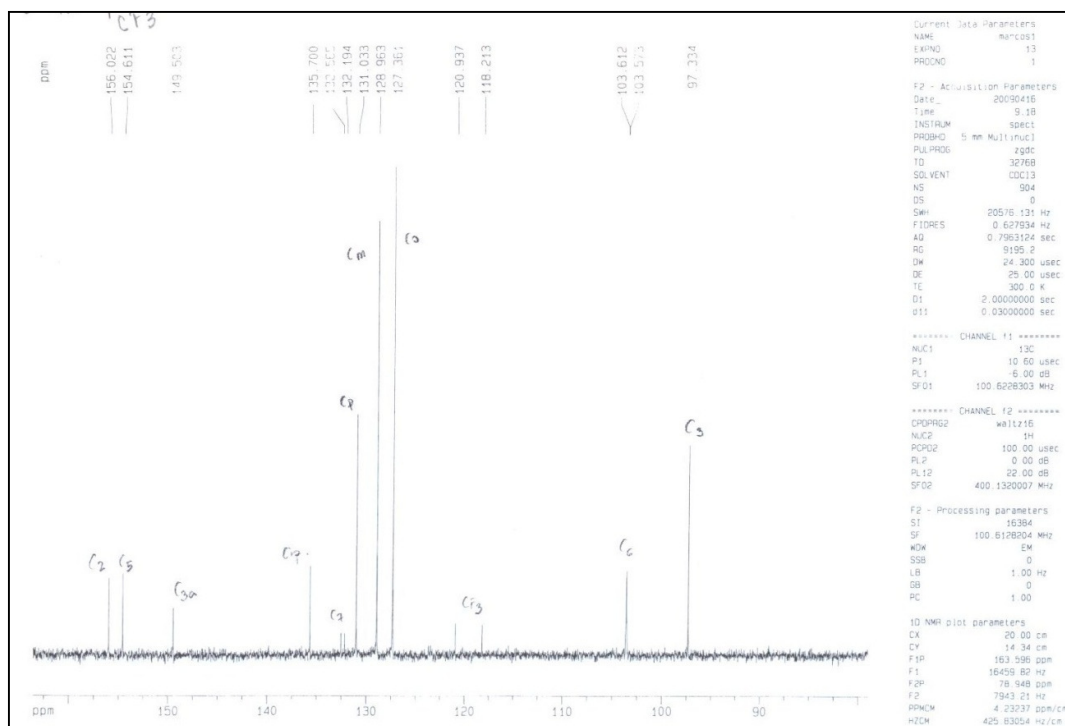


Figura A30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 8 em  $\text{DMSO-d}_6$ .

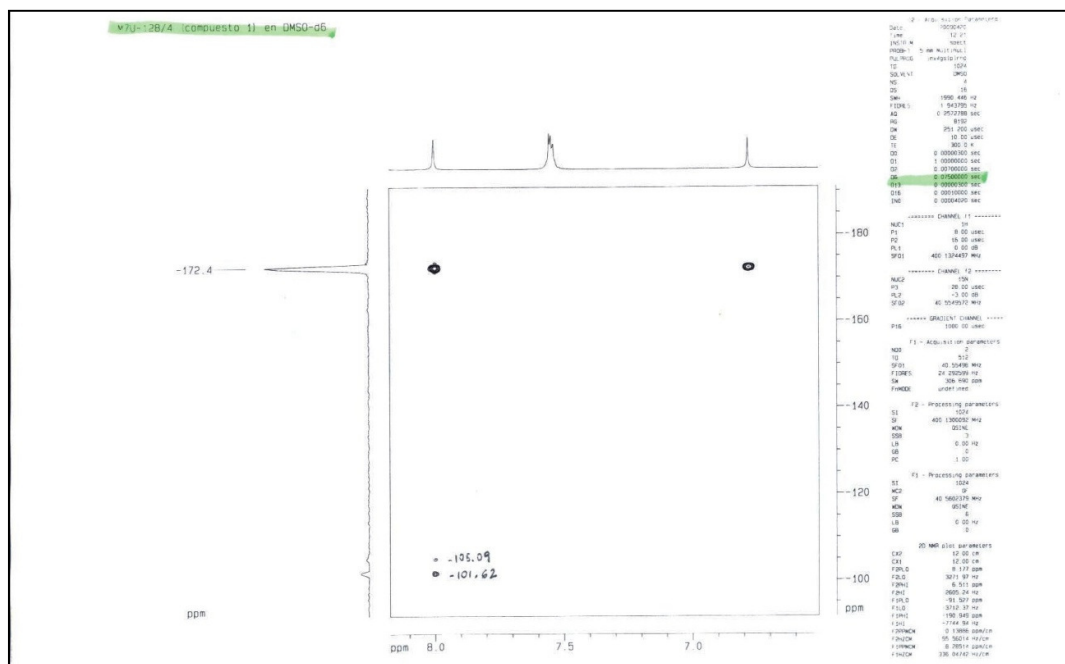


Figura A31. Espectro de HMQC ( $H-^{15}N$ ) do composto 8 em DMSO- $d_6$ .

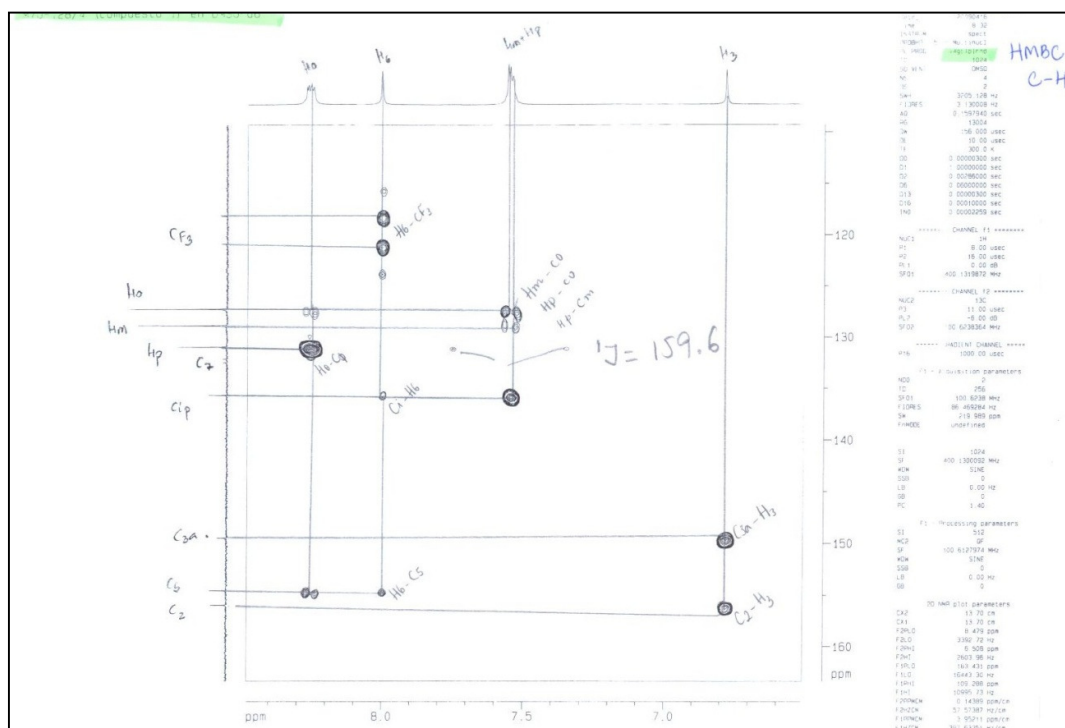


Figura A32. Espectro de RMN de HMBC ( $^{13}C-H$ ) do composto 8 em DMSO- $d_6$ .

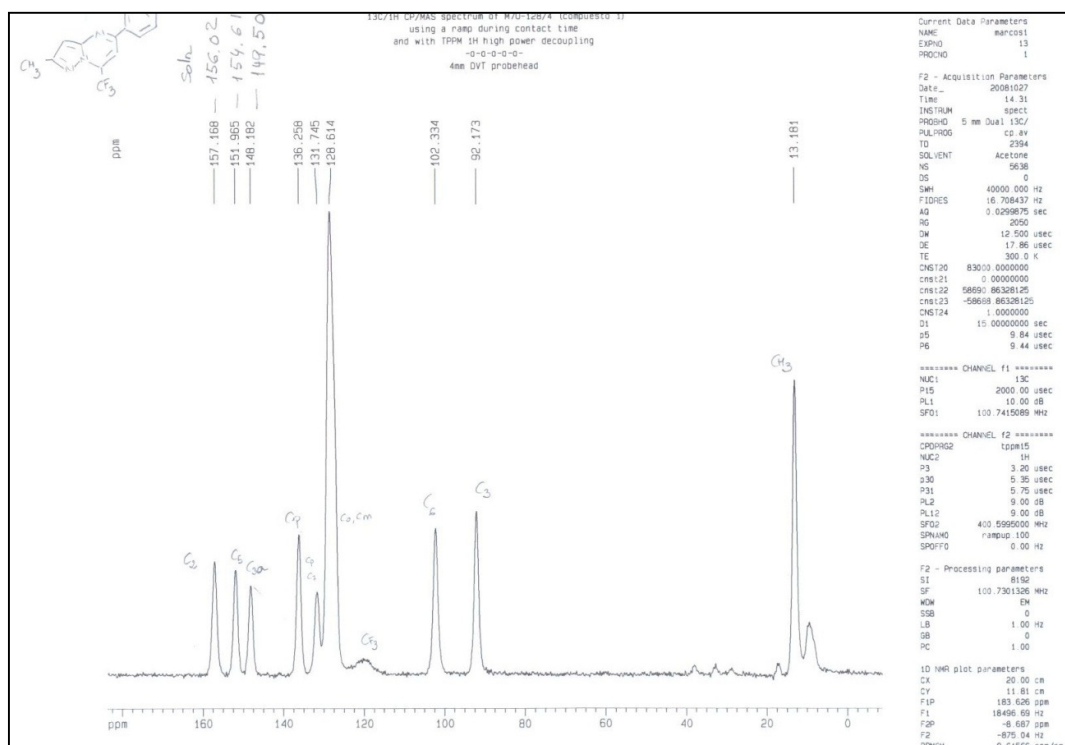


Figura A33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** no estado sólido.

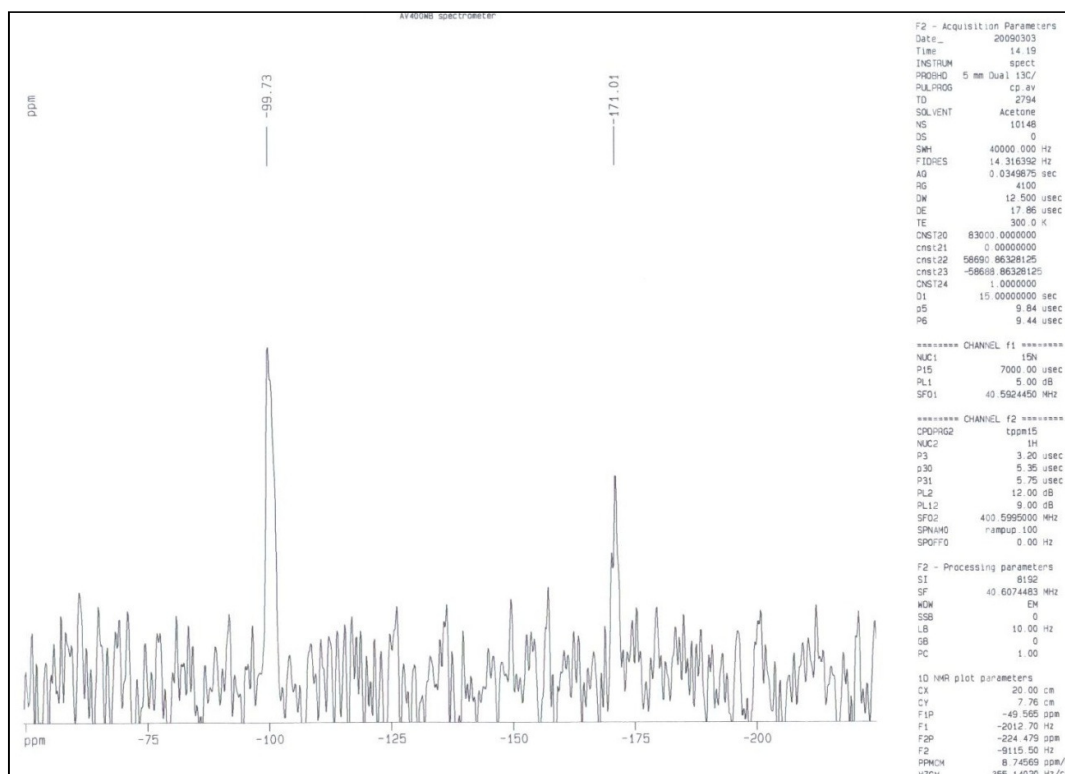


Figura A34. Espectro de RMN de HMQC (H- $^{15}\text{N}$ ) do composto **8** no estado sólido.

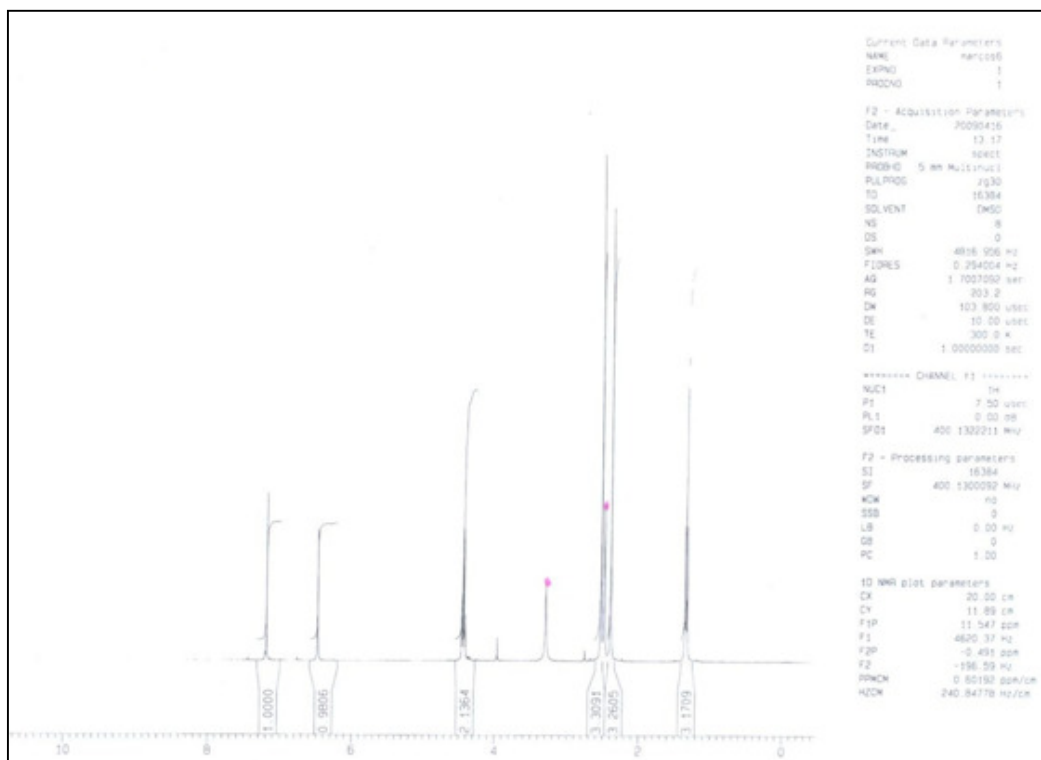


Figura A35. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

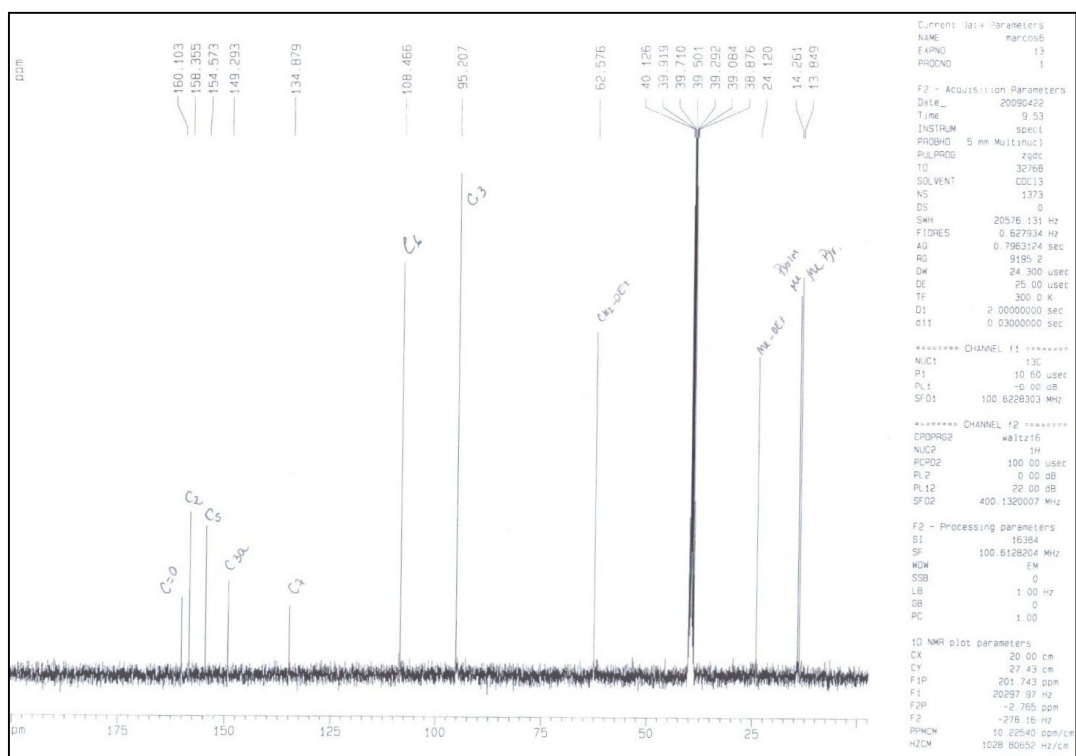


Figura A36. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15** em  $\text{DMSO}$ .

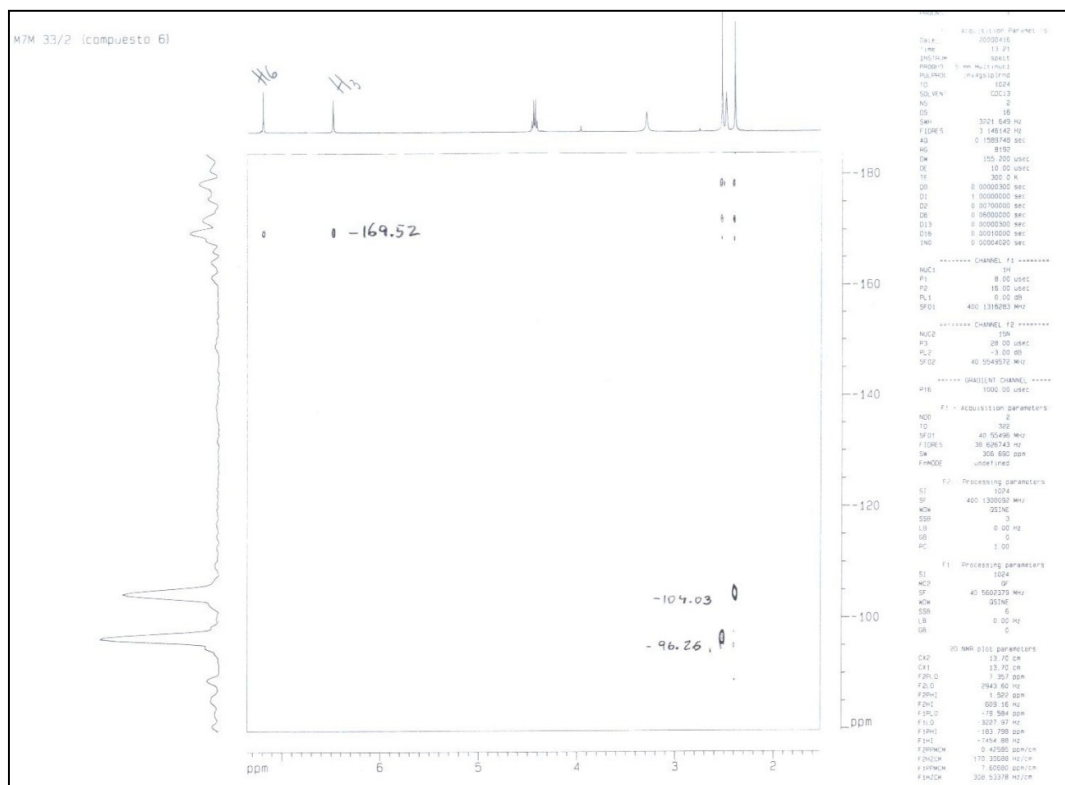
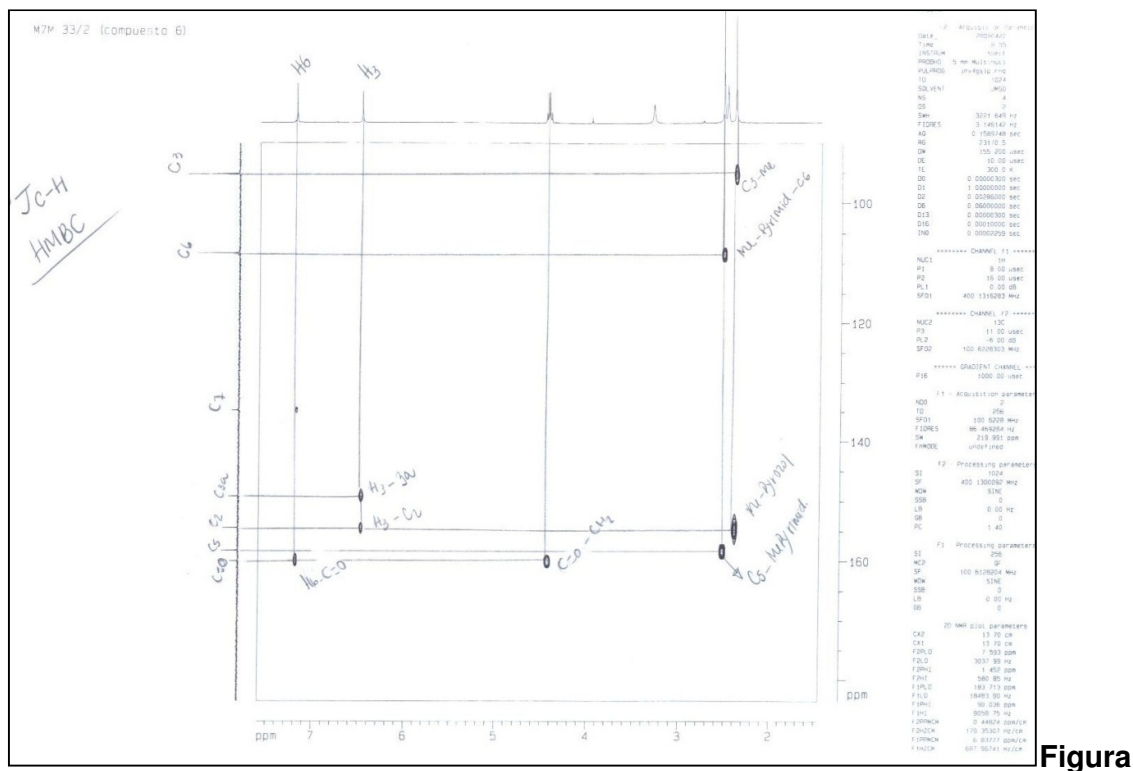


Figura A37. Espectro de HMQC (H-<sup>15</sup>N) do composto 15 em DMSO-d<sub>6</sub>.



A37. Espectro de RMN de HMBC (<sup>13</sup>C-H) do composto 15 em DMSO-d<sub>6</sub>.

Figura

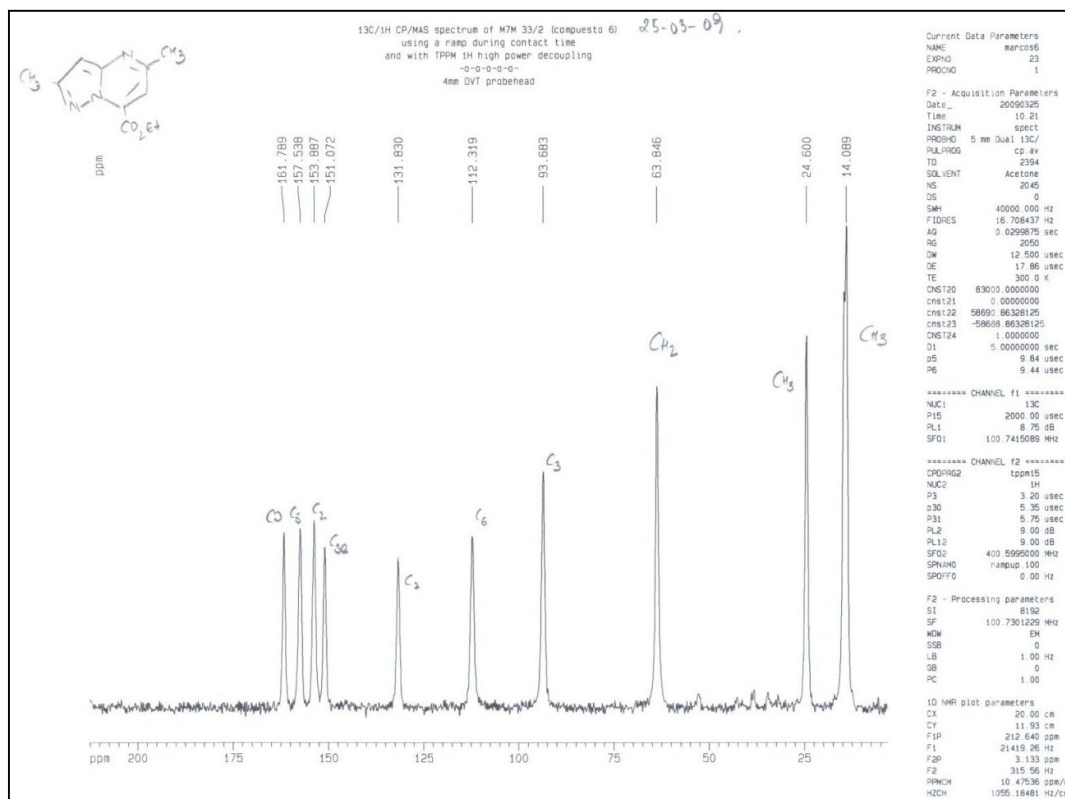


Figura A38. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **15** no estado sólido.

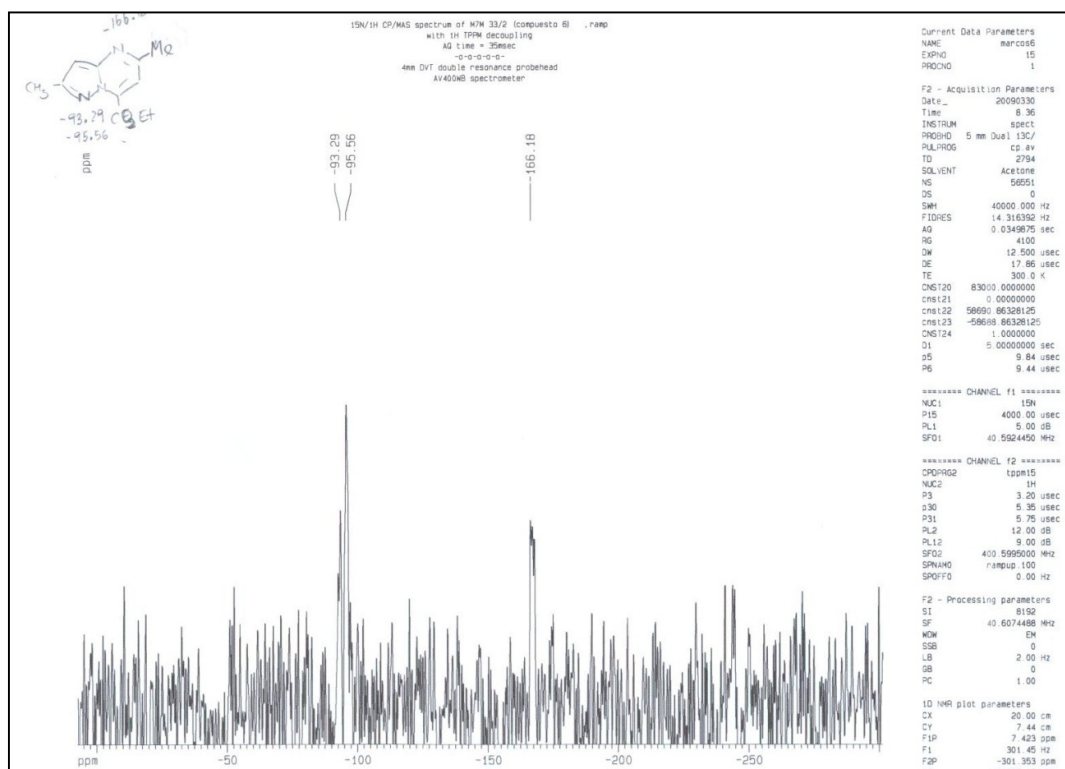


Figura A39. Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  do composto **15** no estado sólido.

## Espectros Massas dos Compostos **6-8 e 15**

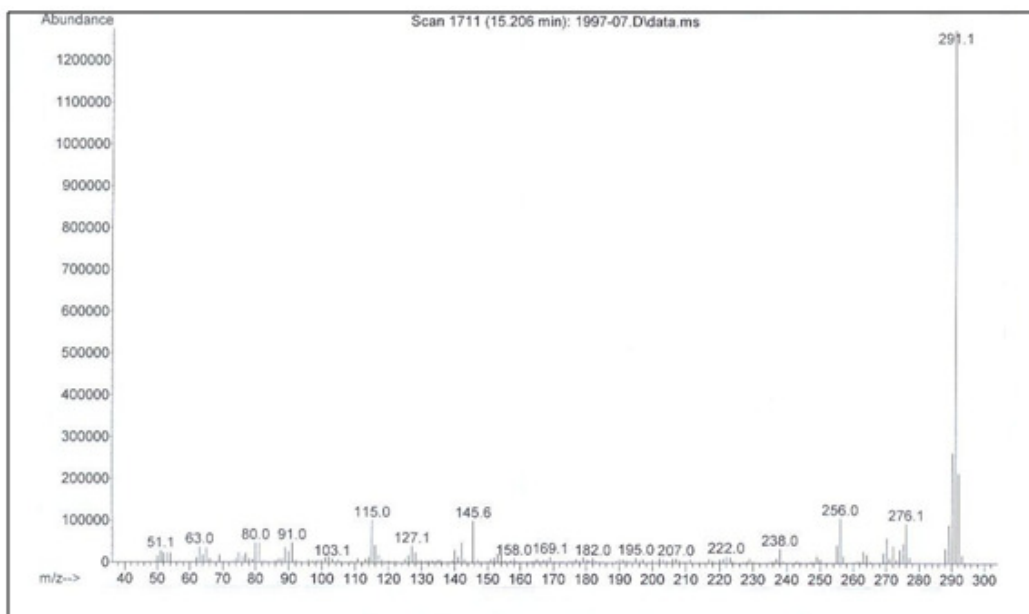


Figura A40. Espectro de massas do composto 6.

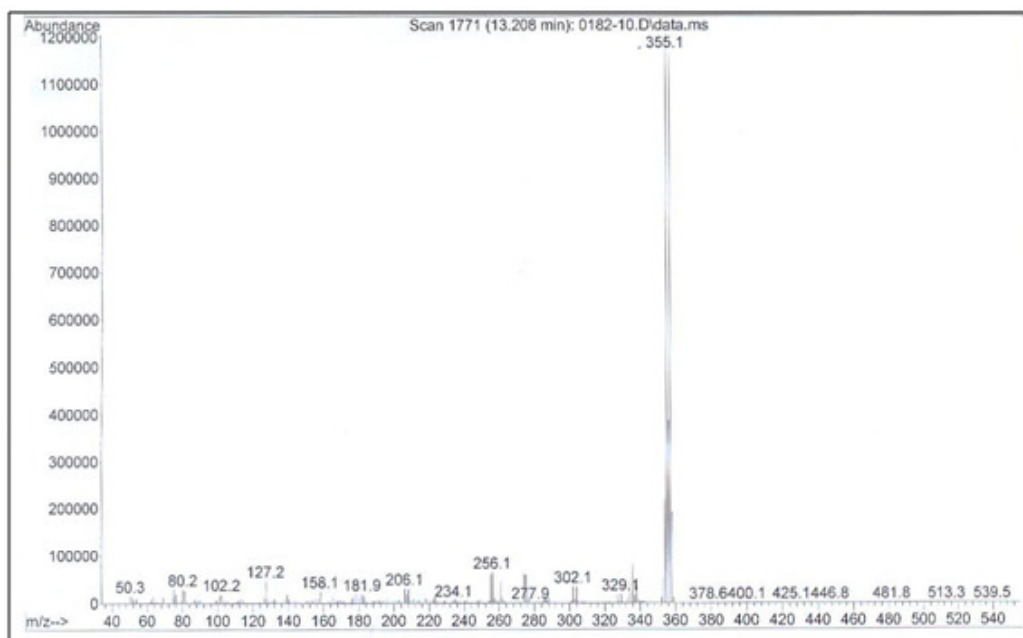


Figura A41. Espectro de massas do composto 7.



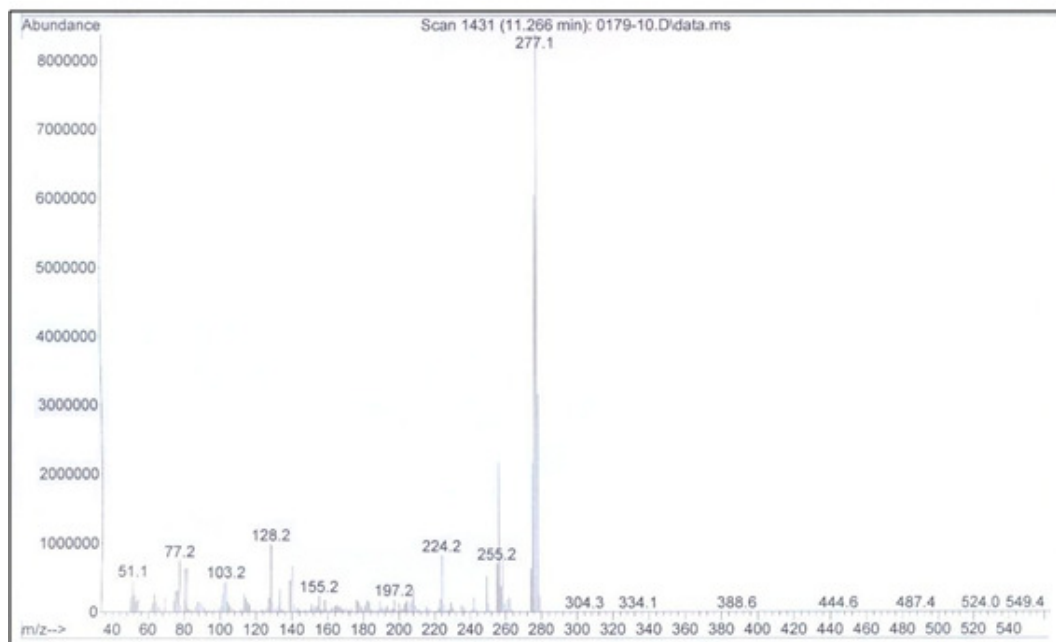


Figura A42. Espectro de massas do composto 8.

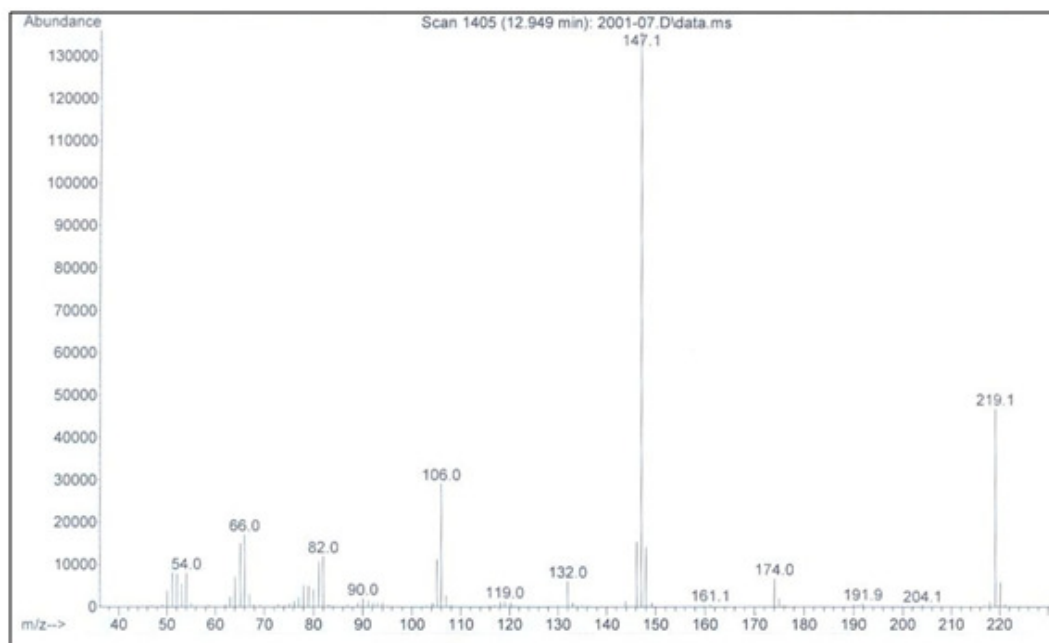


Figura A43. Espectro de massas do composto 15.

Dados de Difractometria de Raios-X dos  
Compostos **1-14**

**Tabela A1.** Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento dos compostos 1-14.

Composto	1	2	3
Fórmula Molecular	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
Massa Molar (g/mol)	250.51	264.53	292.59
CCDC	734995	627873	734997
Temperatura (K)	296(2)	293(2)	293(2)
Comprimento de Onda (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Sistema cristalino	Orthorhombic	Monoclinic	Monoclinic
Grupo Espacial	Pca2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c
Parâmetros da Célula Unitária			
a (Å)	15.307(2)	10.3016(7)	11.2451(8)
b (Å)	9.4510(14)	16.0564(11)	5.8697(4)
c (Å)	6.9446(10)	6.8555(6)	20.9201(16)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	93.098(5)	104.896(5)
γ (°)	90	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1004.7(3)	1132.29(15)	1334.43(17)
Z; Densidade Calculada (g.cm <sup>-3</sup> )	4; 1.656	4; 1.552	4; 1.456
Coefficiente de Absorção Linear (mm <sup>-1</sup> )	0.871	0.778	0.667
F (000)	504	536	600
Tamanho do Cristal (mm)	0.35 x 0.25 x 0.13	0.28 x 0.04 x 0.02	0.880 x 0.328 x 0.158
Região de varredura Angular θ (°)	2.15 to 28.33	3.96 to 28.8	1.87 to 28.40
Região de varredura dos Índices	-20 ≤ h ≤ 20 -12 ≤ k ≤ 11 -5 ≤ l ≤ 9	-13 ≤ h ≤ 13 -21 ≤ k ≤ 21 -9 ≤ l ≤ 8	-14 ≤ h ≤ 14 -7 ≤ k ≤ 7 -27 ≤ l ≤ 27
T <sub>max</sub> /T <sub>min</sub>	0.8951 / 0.7502		0.92276 / 0.79327
Número de Reflexos Coletados	9557	12894	13171
Número de Reflexões Independentes	2091 [R(int) = 0.0396]	2780, [R(int) = 0.0662]	3314 [R(int) = 0.0292]
Dados/restrições/parâmetros	2091 / 1 / 127	2780 / 0 / 136	3314 / 0 / 154
Correção da Absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados
Índices R finais [I>2σ(I)]	R1 = 0.0459, wR2 = 0.1196	R1 = 0.0754, wR2 = 0.1971	R1 = 0.0361, wR2 = 0.1069
Índice r (todos os dados)*	R1 = 0.0682, wR2 = 0.1342	R1 = 0.1290, wR2 = 0.2179	R1 = 0.0576, wR2 = 0.1361
Goodness of fit on F <sup>2</sup>	1.052	0.857	1.100
Densidade Eletrônica Residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.466 and -0.291	1.281 and -0.402	0.512 and -0.460

$$*R1 = \frac{|F_o - F_c|}{F_o}; wR2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (WF_o^2)]^2$$

**Tabela A1.** Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento dos compostos 1-14 (cont.)

Composto	4	5	6
Fórmula Molecular	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> Br Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Br Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
Massa Molar (g/mol)	329.41	343.44	291.28
CCDC	734996	751834	-
Temperatura (K)	293(2)	293(2)	293(2)
Comprimento de Onda (Å)	0.71073	0.71073	0,71073
Sistema cristalino	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /m	P $\bar{1}$
Parâmetros da Célula Unitária			
a (Å)	7.4329(2)	9.6363(3)	4,8715 (2)
b (Å)	6.7756(2)	6.9353(2)	11,2655 (5)
c (Å)	11.1667(3)	9.8541(3)	13,5584(6)
$\alpha$ (°)	90	90	110, 225(3)
$\beta$ (°)	90.2760(10)	111.240(2)	96,808(3)
$\gamma$ (°)	90	90	99,835(3)
Volume (Å <sup>3</sup> )	562.37(3)	613.82(3)	675,13(5)
Z; Densidade Calculada (g.cm <sup>-3</sup> )	2; 1.945	2; 1.858	2; 1,433
Coeficiente de Absorção Linear (mm <sup>-1</sup> )	4.334	3.975	0,12
F (000)	320	336	300
Tamanho do Cristal (mm)	0.340 x 0.337 x 0.162	0.858 x 0.295 x 0.166	0.98 x 0.21 x 0.20
Região de varredura Angular $\theta$ (°)	2.74 to 28.40	2.22 to 28.26	3.0-24.6
Região de varredura dos Índices	-9 $\leq$ h $\leq$ 8 -9 $\leq$ k $\leq$ 8 -14 $\leq$ l $\leq$ 14	-12 $\leq$ h $\leq$ 12 -9 $\leq$ k $\leq$ 9 -12 $\leq$ l $\leq$ 13	-6 $\leq$ h $\leq$ 6 -15 $\leq$ k $\leq$ 15 -18 $\leq$ l $\leq$ 18
T <sub>max</sub> /T <sub>min</sub>	0.60028 / 0.31791	0.59927 / 0.26415	0.977/0.874
Número de Reflexos Coletados	5503	6092	16787
Número de Reflexões Independentes	2653 [R(int) = 0.0197]	1640 [R(int) = 0.0227]	
Dados/restrições/parâmetros	2653 / 1 / 136	1640 / 0 / 94	
Correção da Absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados
Índices R finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0362, wR2 = 0.0954	R1 = 0.0413, wR2 = 0.1307	R1 = 0.040, wR2 = 0.227
Índice r (todos os dados)*	R1 = 0.0483, wR2 = 0.1008	R1 = 0.0525, wR2 = 0.1396	R1 = wR2 =
Goodness of fit on F <sup>2</sup>	1.063	1.063	1.05
Densidade Eletrônica Residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.461 and -0.809	0.529 d -0.816	

$$*R1 = \frac{|F_o - F_c|}{F_o}; wR_2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (WF_o^2)]^2$$

**Tabela A1.** Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento dos compostos 1-14 (cont.)

Composto	7	8	10
Fórmula Molecular	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Br F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>
Massa Molar (g/mol)	356.15	277.25	209.25
CCDC	<b>734998</b>	-	<b>734999</b>
Temperatura (K)	293(2)	293(2)	296(2)
Comprimento de Onda (Å)	0.71073	0.71073 A	0.71073
Sistema Cristalino	Orthorhombic	Monoclinic,	Monoclinic
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	C2/c	P2(1)/n
Parâmetros da Célula Unitária			
a (Å)	4.7574(7)	6.9555(4)	3.9185(3)
b (Å)	11.0476(17)	31.265(2)	10.5324(10)
c (Å)	26.177(5)	11.8893(7)	25.539(2)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	90	90.642(3)
γ (°)	90	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1375.8(4)	2585.5(3)	1053.97(16)
Z; Densidade Calculada (g.cm <sup>-3</sup> )	4; 1.719	8, 1.425	4; 1.319
Coeficiente de Absorção Linear (mm <sup>-1</sup> )	3.018	0.118	0.082
F (000)	704	1136	440
Tamanho do Cristal (mm)	0.758 x 0.088 x 0.05	0.722 x 0.157 x 0.116	0.67 x 0.16 x 0.09
Região de varredura Angular θ (°)	2.00 to 27.36	2.15 to 25.63	2.09 to 27.15
Região de varredura dos Índices	-6 ≤ h ≤ 6 -14 ≤ k ≤ 14 -33 ≤ l ≤ 33	8 ≤ h ≤ 8 -38 ≤ k ≤ 37 -13 ≤ l ≤ 14	-5 ≤ h ≤ 5 -12 ≤ k ≤ 13 -32 ≤ l ≤ 32
T <sub>max</sub> /T <sub>min</sub>	0.9330 / 0.5595	0.98972 / 0.95462	0.9927 / 0.9473
Número de Reflexos Coletados	13211	10622	9242
Dados/restrições/parâmetros	3093 / 0 / 190	2425 / 1 / 203	2310 / 0 / 146
Correção da Absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.0991	R1 = 0.0529, wR2 = 0.1272	R1 = 0.0515, wR2 = 0.1373
Índice r (todos os dados)*	R1 = 0.0905, wR2 = 0.1262	R1 = 0.1301, wR2 = 0.1642	R1 = 0.0931, wR2 = 0.1630
Goodness of fit on F <sup>2</sup>	1.008	0.953	1.034
Densidade Eletrônica Residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.280 e -0.391	0.177 e -0.182	0.281 e -0.186

$$*R1 = \frac{|F_0 - F_c|}{F_0}; wR2 = [w(F_0^2 - F_c^2)^2 / (WF_0^2)]^2$$

**Tabela A1.** Dados de coleta de intensidade de difração e do refinamento dos compostos **1-14** (*cont.*).

Composto	11	12	13	14
Fórmula Molecular	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F N <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> Br N <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> S
Massa Molar (g/mol)	227.24	288.15	210.24	297.20
CCDC	<b>735000</b>	<b>735001</b>	<b>735002</b>	<b>627874</b>
Temperatura (K)	296(2)	293(2)	296(2)	293(2)
Comprimento de Onda (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Sistema cristalino	Monoclinic	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /c
Parâmetros da Célula Unitária				
a (Å)	3.8161(2)	3.91340(10)	4.0774(3)	6.8567(2)
b (Å)	10.6532(5)	10.8096(2)	12.7591(6)	21.7026(7)
c (Å)	25.8317(12)	13.8568(3)	19.5223(9)	7.5460(2)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	90.724(3)	96.9070(10)	90	92.835(2)
γ (°)	90	90	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	1050.07(9)	581.92(2)	1015.63(10)	1121.53(6)
Z; Densidade Calculada (g.cm <sup>-3</sup> )	4; 1.437	2; 1.645	4; 1.375	4; 1.742
Coefficiente de Absorção Linear (mm <sup>-1</sup> )	0.101	3.511	0.088	3.824
F (000)	472	288	440	584
Tamanho do Cristal (mm)	0.22 x 0.12 x 0.09	0.608 x 0.094 x 0.074	0.67 x 0.20 x 0.08	0.32 x 0.08 x 0.05
Região de varredura Angular θ (°)	1.58 to 26.72	2.96 to 29.57	3.51 to 29.53	3.52 to 28.51
Região de varredura dos Índices	-4 ≤ h ≤ 2 -12 ≤ k ≤ 13 -32 ≤ l ≤ 32	-5 ≤ h ≤ 5 -14 ≤ k ≤ 14 -18 ≤ l ≤ 18	-2 ≤ h ≤ 5 -17 ≤ k ≤ 17 -27 ≤ l ≤ 27	-9 ≤ h ≤ 9 -27 ≤ k ≤ 28 -10 ≤ l ≤ 10
T <sub>max</sub> /T <sub>min</sub>	0.9909 / 0.9780	0.86209 / 0.48773	0.9930 / 0.9436	-
Número de Reflexos Coletados	8925	6214	11517	11685
Número de Reflexões Independentes		3182 [R(int) = 0.0296]	2819 [R(int) = 0.0565]	2788, [R(int) = 0.0304]
Dados/restrições/parâmetros	2199 / 0 / 155	3182 / 1 / 155	2819 / 0 / 146	2788 / 0 / 145
Correção da Absorção	Gaussian	Gaussian	Gaussian	Gaussian
Método de refinamento	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados	Matriz completa dos mínimos quadrados
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0553, wR2 = 0.1472	R1 = 0.0465, wR2 = 0.1056	R1 = 0.0492, wR2 = 0.1217	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1553
Índice r (todos os dados)*	R1 = 0.1022, wR2 = 0.1941	R1 = 0.0759, wR2 = 0.1173	R1 = 0.1078, wR2 = 0.1458	R1 = 0.0736, wR2 = 0.1667
Goodness of fit on F <sup>2</sup>	1.038	1.042	0.953	1.037
Densidade Eletrônica Residual (eÅ <sup>-3</sup> )	0.394 e- 0.356	0.373 e- 0.298	0.149 e- 0.168	0.854 e- 0.760

$$*R1 = \frac{|F_o - F_c|}{F_o}; wR2 = [w(F_o^2 - F_c^2)/(WF_o^2)]^2$$

**Tabela A2.** Ângulos de ligações selecionados para os compostos **1-14**.

Ângulo	1	2	3	4	5
N(7a)-N(1)-C(2)	104,0(2)	103,3(3)	103,4(19)	104,7(2)	104,3(3)
N(1)-C(2)-C(3)	113,1(3)	112,6(4)	112,8(2)	111,2(3)	111,8(4)
C(2)-C(3)-C(3a)	105,6(3)	106,7(4)	106,2(2)	107,4(3)	106,8(4)
C(3)-C(3a)-N(4)	132,9(3)	132,3(3)	133,1(2)	132,0(3)	132,3(4)
C(3a)-N(4)-C(5)	115,7(3)	117,3(3)	117,5(19)	115,2(3)	116,7(4)
N(4)-C(5)-C(6)	125,0(5)	122,4(4)	122,3(2)	124,6(4)	122,5(4)
C(5)-C(6)-C(7)	119,9(4)	121,0(4)	120,8(18)	119,7(3)	120,7(4)
C(6)-C(7)-N(7a)	116,4(3)	116,5(3)	116,7(18)	117,0(3)	117,0(4)
C(7)-N(7a)-N(1)	126,8(2)	127,5(3)	126,6(18)	127,6(3)	127,5(3)
N(7a)-C(3a)-C(3)	105,5(3)	105,3(3)	105,0(2)	104,8(3)	104,5(4)
N(7a)-C(3a)-N(4)	121,5(3)	122,3(3)	121,9(18)	123,1(3)	123,2(4)
N(1)-N(7a)-C(3a)	111,7(2)	112,0(3)	112,7(16)	112,0(2)	112,6(3)
C(7)-N(7a)-C(3a)	121,4(3)	-	120,8(17)	120,4(3)	119,9(3)

**Tabela A2.** Ângulos de ligações selecionados para os compostos **1-14** (*cont.*).

Ângulo	6	7	8	9	10
N(7a)-N(1)-C(2)	103,32(14)	103,7(5)	103,8(3)	104,4(3)	103,5(16)
N(1)-C(2)-C(3)	113,1 (16)	113,1(5)	112,6(4)	111,1(3)	113,0(19)
C(2)-C(3)-C(3a)	106,1 (16)	105,7(6)	106,1(4)	107,4(3)	106,1(19)
C(3)-C(3a)-N(4)	133,6 (16)	132,8(6)	133,1(4)	-	132,8(2)
C(3a)-N(4)-C(5)	118,71(14)	117,5(5)	118,1(3)	118,1(3)	115,8(19)
N(4)-C(5)-C(6)	121,3 (15)	122,2(5)	121,4(4)	121,3(3)	124,6(2)
C(5)-C(6)-C(7)	119,8 (16)	119,7(6)	120,7(4)	119,8(3)	120,0(2)
C(6)-C(7)-N(7a)	118,4 (16)	118,7(5)	117,5(3)	118,6(3)	115,8(19)
C(7)-N(7a)-N(1)	127,0 (15)	127,9(5)	127,1(3)	-	126,1(16)
N(7a)-C(3a)-C(3)	105,2 (15)	104,9(5)	105,3(3)	104,1(3)	105,3(18)
N(7a)-C(3a)-N(4)	121,2 (15)	122,3(5)	121,7(3)	122,2(3)	121,9(19)
N(1)-N(7a)-C(3a)	112,4 (14)	112,6(5)	112,2(3)	113,0(3)	112,1(16)
C(7)-N(7a)-C(3a)	120,6 (14)	119,5(5)	120,7(3)	120,0(3)	121,7(17)

**Tabela A2.** Ângulos de ligações selecionados para os compostos **1-14** (*cont.*).

<b>Ângulo</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>Média</b>
N(7a)-N(1)-C(2)	103,7(2)	104,0(4)	104,6(18)	105,2(3)	104,0
N(1)-C(2)-C(3)	112,7(3)	113,0(4)	111,8(2)	110,6(3)	112,3
C(2)-C(3)-C(3a)	106,2(2)	106,2(4)	107,0(2)	107,2(3)	106,5
C(3)-C(3a)-N(4)	132,8(3)	133,8(4)	132,5(2)	133,2(4)	132,9
C(3a)-N(4)-C(5)	115,8(3)	116,1(4)	115,8(2)	116,0(3)	116,8
N(4)-C(5)-C(6)	124,4(3)	125,0(5)	124,1(2)	125,0(4)	123,2
C(5)-C(6)-C(7)	120,4(3)	119,8(5)	121,1(2)	119,4(4)	120,2
C(6)-C(7)-N(7a)	115,7(3)	116,0(4)	115,6(19)	115,2(3)	116,8
C(7)-N(7a)-N(1)	126,0(2)	126,3(4)	127,4(17)	125,4(3)	127,0
N(7a)-C(3a)-C(3)	105,1(2)	105,0(4)	105,5(2)	104,7(3)	105,0
N(7a)-C(3a)-N(4)	122,1(2)	121,2(4)	122,0(2)	122,1(4)	122,1
N(1)-N(7a)-C(3a)	112,3(2)	111,7(4)	111,2(17)	112,3(3)	112,2
C(7)-N(7a)-C(3a)	121,6(2)	121,9(3)	121,3(2)	122,3(3)	120,9



Dados de Cálculos Teóricos dos Compostos  
**1-14**

**Tabela A4.** Dados de comprimentos de ligação dos compostos 1.

<b>Composto 1</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,393	1,440	1,432	1,432	1,428
C6-C7	1,349	1,381	1,372	1,348	1,360
C3a-N7a	1,409	1,461	1,428	1,377	1,437
C3a-N4	1,341	1,377	1,386	1,354	1,384
C5-N4	1,321	1,318	1,321	1,281	1,322
C7-N7a	1,367	1,396	1,408	1,364	1,389
C2-C3	1,386	1,440	1,417	1,406	1,416
C3-C3a	1,372	1,413	1,402	1,368	1,385
C2-N1	1,343	1,373	1,374	1,310	1,375
N1-N7a	1,351	1,336	1,357	1,341	1,397
C7-C71	1,511	1,512	1,489	1,527	1,463
C71-Cl	1,766	1,762	1,761	1,773	1,787
C71-Cl	1,775	1,762	1,761	1,773	1,787
C71-Cl	1,760	1,769	1,766	1,780	1,808

**Tabela A5.** Dados de comprimentos de ligação dos compostos **2**.

<b>Composto 2</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,421	1,448	1,438	1,442	1,430
C6-C7	1,358	1,378	1,371	1,346	1,359
C3a-N7a	1,400	1,459	1,427	1,374	1,435
C3a-N4	1,351	1,375	1,385	1,354	1,382
C5-N4	1,305	1,327	1,329	1,284	1,329
C7-N7a	1,370	1,396	1,407	1,364	1,388
C2-C3	1,377	1,440	1,417	1,407	1,415
C3-C3a	1,363	1,413	1,402	1,368	1,386
C2-N1	1,353	1,373	1,374	1,308	1,375
N1-N7a	1,360	1,337	1,359	1,344	1,398
C7-C71	1,510	1,512	1,489	1,527	1,463
C71-Cl	1,769	1,770	1,761	1,773	1,787
C71-Cl	1,783	1,762	1,761	1,773	1,787
C71-Cl	1,782	1,762	1,767	1,780	1,809

**Tabela A6.** Dados de comprimentos de ligação do composto **3**.

<b>Composto 3</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,424	1,448	1,438	1,441	1,430
C6-C7	1,353	1,379	1,371	1,346	1,360
C3a-N7a	1,396	1,459	1,426	1,373	1,435
C3a-N4	1,357	1,375	1,384	1,353	1,382
C5-N4	1,311	1,326	1,329	1,285	1,328
C7-N7a	1,376	1,396	1,407	1,363	1,388
C2-C3	1,385	1,439	1,416	1,405	1,415
C3-C3a	1,378	1,414	1,403	1,370	1,386
C2-N1	1,350	1,374	1,375	1,310	1,376
N1-N7a	1,359	1,336	1,357	1,343	1,397
C7-C71	1,506	1,512	1,489	1,527	1,463
C71-CI	1,772	1,762	1,761	1,773	1,787
C71-CI	1,776	1,762	1,761	1,733	1,787
C71-CI	1,776	1,770	1,767	1,781	1,809
C5-C51	1,507	1,503	1,500	1,507	1,463
C51-C52	1,502	1,517	1,523	1,536	1,787
C52-C53	1,518	1,507	1,512	1,527	1,787

**Tabela A7.** Dados comprimentos de ligação dos compostos **4**.

<b>Composto 4</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,409	1,439	1,438	1,430	1,427
C6-C7	1,354	1,381	1,371	1,347	1,361
C3a-N7a	1,394	1,455	1,426	1,387	1,434
C3a-N4	1,352	1,376	1,384	1,352	1,382
C5-N4	1,313	1,319	1,329	1,292	1,323
C7-N7a	1,370	1,397	1,407	1,362	1,388
C2-C3	1,385	1,447	1,416	1,402	1,410
C3-C3a	1,372	1,419	1,403	1,363	1,381
C2-N1	1,347	1,370	1,375	1,323	1,374
N1-N7a	1,358	1,338	1,357	1,386	1,401
C7-C71	1,505	1,512	1,489	1,527	1,464
C71-Cl	1,766	1,770	1,773	1,773	1,786
C71-Cl	1,793	1,762	1,773	1,773	1,786
C71-Cl	1,774	1,762	1,780	1,780	1,806

**Tabela A8.** Dados de comprimentos de ligação do composto **5**.

<b>Composto 5</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,430	1,448	1,438	1,438	1,430
C6-C7	1,356	1,379	1,371	1,344	1,360
C3a-N7a	1,398	1,453	1,427	1,384	1,433
C3a-N4	1,358	1,374	1,383	1,353	1,379
C5-N4	1,317	1,328	1,329	1,293	1,331
C7-N7a	1,380	1,396	1,407	1,362	1,388
C2-C3	1,397	1,447	1,410	1,403	1,410
C3-C3a	1,374	1,420	1,396	1,363	1,382
C2-N1	1,343	1,369	1,374	1,322	1,374
N1-N7a	1,357	1,339	1,362	1,390	1,402
C7-C71	1,511	1,512	1,490	1,499	1,464
C71-Cl	1,772	1,762	1,761	1,840	1,786
C71-Cl	1,798	1,762	1,761	1,840	1,786
C71-Cl	1,742	1,769	1,766	1,847	1,807

**Tabela A9.** Dados teóricos de comprimentos de ligação dos compostos**6.**

<b>Composto 6</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,435	1,449	1,370	1,440	1,431
C6-C7	1,351	1,380	1,374	1,345	1,356
C3a-N7a	1,400	1,463	1,380	1,376	1,439
C3a-N4	1,351	1,369	1,334	1,349	1,377
C5-N4	1,316	1,335	1,400	1,291	1,335
C7-N7a	1,357	1,382	1,356	1,354	1,379
C2-C3	1,385	1,438	1,400	1,407	1,413
C3-C3a	1,375	1,415	1,440	1,370	1,380
C2-N1	1,347	1,373	1,430	1,309	1,374
N1-N7a	1,361	1,336	1,356	1,347	1,399
C7-C71	1,496	1,543	1,535	1,522	1,527
C71-F	1,326	1,374	1,346	1,323	1,321
C71-F	1,328	1,374	1,353	1,323	1,329
C71-F	1,330	1,364	1,353	1,304	1,328
C5-C51	1,475	1,476	1,472	1,489	1,457
C51-C52	1,391	1,402	1,400	1,389	1,387
C52-C53	1,379	1,392	1,389	1,386	1,378
C53-C54	1,382	1,398	1,395	1,385	1,383
C54-C55	1,386	1,400	1,395	1,394	1,384
C55-C56	1,380	1,391	1,387	1,377	1,379
C56-C51	1,387	1,406	1,400	1,357	1,389
C54-Me	1,502	1,480	1,484	1,509	1,503

**Tabela A9.** Dados de comprimentos de ligação do composto 7.

<b>Composto 7</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,423	1,450	1,439	1,439	1,420
C6-C7	1,340	1,376	1,369	1,339	1,357
C3a-N7a	1,400	1,461	1,429	1,385	1,438
C3a-N4	1,346	1,373	1,382	1,354	1,381
C5-N4	1,314	1,331	1,331	1,297	1,330
C7-N7a	1,361	1,387	1,402	1,346	1,381
C2-C3	1,395	1,439	1,416	1,410	1,415
C3-C3a	1,376	1,415	1,404	1,371	1,386
C2-N1	1,333	1,375	1,376	1,325	1,374
N1-N7a	1,355	1,335	1,354	1,386	1,398
C7-C71	1,501	1,541	1,535	1,492	1,357
C71-F	1,339	1,369	1,347	1,343	1,328
C71-F	1,339	1,369	1,350	1,342	1,320
C71-F	1,327	1,373	1,352	1,350	1,324
C5-C51	1,487	1,474	1,474	1,481	1,457
C51-C52	1,390	1,400	1,399	1,390	1,385
C52-C53	1,377	1,394	1,392	1,379	1,382
C53-C54	1,369	1,397	1,380	1,378	1,373
C54-C55	1,369	1,399	1,381	1,375	1,372
C55-C56	1,371	1,392	1,391	1,382	1,383
C56-C51	1,379	1,401	1,400	1,388	1,384
C54-Br	1,905	1,871	1,867	1,922	1,398



**Tabela A10.** Dados de comprimentos de ligação dos compostos **8**.

<b>Composto 8</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,424	1,450	1,440	1,442	1,431
C6-C7	1,348	1,376	1,369	1,344	1,359
C3a-N7a	1,396	1,460	1,429	1,371	1,434
C3a-N4	1,351	1,373	1,382	1,351	1,377
C5-N4	1,317	1,331	1,331	1,289	1,335
C7-N7a	1,361	1,387	1,402	1,353	1,379
C2-C3	1,386	1,439	1,416	1,406	1,414
C3-C3a	1,368	1,415	1,404	1,372	1,387
C2-N1	1,340	1,375	1,376	1,312	1,374
N1-N7a	1,352	1,335	1,355	1,342	1,399
C7-C71	1,317	1,527	1,540	1,535	1,512
C71-F	1,317	1,329	1,369	1,350	1,314
C71-F	1,334	1,329	1,390	1,350	1,314
C71-F	-	1,301	1,373	1,353	1,322
C5-C51	-	1,485	1,474	1,473	1,488
C51-C52	-	1,388	1,402	1,398	1,391
C52-C53	-	1,378	1,393	1,389	1,385
C53-C54	-	1,382	1,397	1,392	1,384
C54-C55	-	1,380	1,394	1,391	1,384
C55-C56	-	1,381	1,395	1,381	1,387
C56-C51	-	1,388	1,401	1,397	1,381

**Tabela A11.** Dados de comprimentos de ligação do composto **9**.

<b>Composto 9</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,437	1,448	1,439	1,436	1,430
C6-C7	1,341	1,380	1,370	1,341	1,359
C3a-N7a	1,389	1,457	1,430	1,388	1,438
C3a-N4	1,347	1,367	1,378	1,346	1,374
C5-N4	1,317	1,367	1,379	1,299	1,337
C7-N7a	1,361	1,384	1,399	1,350	1,378
C2-C3	1,389	1,445	1,408	1,403	1,408
C3-C3a	1,376	1,421	1,397	1,365	1,382
C2-N1	1,343	1,370	1,375	1,322	1,373
N1-N7a	1,352	1,338	1,359	1,394	1,404
C7-C71	1,496	1,543	1,535	1,503	1,528
C71-F	1,314	1,364	1,345	1,352	1,321
C71-F	1,323	1,374	1,353	1,352	1,328
C71-F	1,328	1,374	1,353	1,331	1,328
C5-C51	1,475	1,475	1,472	1,481	1,457
C51-C52	1,386	1,406	1,399	1,390	1,388
C52-C53	1,370	1,393	1,391	1,383	1,378
C53-C54	1,368	1,393	1,390	1,383	1,382
C54-C55	1,372	1,394	1,392	1,385	1,380
C55-C56	1,383	1,393	1,388	1,380	1,381
C56-C51	1,376	1,403	1,401	1,392	1,388
C3-Br	1,864	1,822	1,836	1,886	

**Tabela A12.** Dados de comprimentos de ligação do composto **10**.

<b>Composto 10</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,408	1,435	1,431	1,422	1,420
C6-C7	1,367	1,386	1,373	1,358	1,360
C3a-N7a	1,401	1,459	1,428	1,376	1,435
C3a-N4	1,355	1,378	1,388	1,353	1,385
C5-N4	1,310	1,320	1,321	1,287	1,325
C7-N7a	1,368	1,396	1,407	1,361	1,388
C2-C3	1,384	1,439	1,417	1,405	1,414
C3-C3a	1,378	1,413	1,401	1,371	1,386
C2-N1	1,349	1,372	1,372	1,310	1,373
N1-N7a	1,365	1,338	1,361	1,346	1,402
C7-C71	1,481	1,469	1,468	1,485	1,445
C71-C72	1,387	1,403	1,401	1,390	1,385
C72-C73	1,379	1,397	1,388	1,384	1,379
C73-C74	1,378	1,395	1,392	1,384	1,382
C74-C75	1,379	1,394	1,390	1,386	1,380
C75-C76	1,381	1,394	1,390	1,382	1,382
C76-C71	1,399	1,400	1,400	1,391	1,383

**Tabela A13.** Dados de comprimentos de ligação do composto **11**.

<b>Composto 11</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,409	1,436	1,431	1,422	1,421
C6-C7	1,365	1,386	1,373	1,358	1,650
C3a-N7a	1,402	1,460	1,428	1,375	1,435
C3a-N4	1,357	1,378	1,388	1,353	1,385
C5-N4	1,314	1,320	1,321	1,287	1,325
C7-N7a	1,374	1,396	1,407	1,361	1,388
C2-C3	1,384	1,440	1,417	1,406	1,414
C3-C3a	1,381	1,413	1,401	1,371	1,386
C2-N1	1,351	1,372	1,373	1,310	1,373
N1-N7a	1,359	1,338	1,361	1,346	1,402
C7-C71	1,471	1,468	1,469	1,483	1,449
C71-C72	1,398	1,403	1,397	1,390	1,385
C72-C73	1,381	1,389	1,389	1,384	1,377
C73-C74	1,370	1,408	1,400	1,376	1,391
C74-C75	1,377	1,407	1,401	1,379	1,390
C75-C76	1,371	1,391	1,388	1,381	1,379
C76-C71	1,399	1,400	1,398	1,393	1,384
C74-F	1,359	1,353	1,342	1,327	1,310

**Tabela A10.** Dados de comprimentos de ligação do composto **12**.

<b>Composto 12</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,397	1,436	1,431	1,420	1,421
C6-C7	1,367	1,385	1,373	1,359	1,365
C3a-N7a	1,412	1,460	1,428	1,391	1,435
C3a-N4	1,348	1,378	1,388	1,356	1,385
C5-N4	1,306	1,320	1,321	1,297	1,325
C7-N7a	1,354	1,396	1,407	1,362	1,388
C2-C3	1,383	1,440	1,417	1,406	1,414
C3-C3a	1,389	1,413	1,401	1,371	1,386
C2-N1	1,347	1,373	1,373	1,322	1,373
N1-N7a	1,367	1,338	1,361	1,393	1,402
C7-C71	1,482	1,469	1,469	1,480	1,450
C71-C72	1,394	1,402	1,401	1,390	1,386
C72-C73	1,363	1,392	1,391	1,381	1,381
C73-C74	1,383	1,398	1,380	1,376	1,373
C74-C75	1,376	1,397	1,381	1,376	1,372
C75-C76	1,373	1,394	1,390	1,381	1,383
C76-C71	1,396	1,400	1,403	1,389	1,385
C74-Br	1,889	1,872	1,867	1,923	1,933

**Tabela A15.** Dados de comprimentos de ligação do composto **13**.

<b>Composto 13</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,393	1,437	1,432	1,422	1,421
C6-C7	1,353	1,383	1,372	1,356	1,365
C3a-N7a	1,403	1,459	1,427	1,375	1,435
C3a-N4	1,348	1,378	1,388	1,351	1,385
C5-N4	1,313	1,320	1,322	1,288	1,325
C7-N7a	1,369	1,395	1,407	1,363	1,388
C2-C3	1,382	1,439	1,416	1,402	1,414
C3-C3a	1,372	1,413	1,403	1,374	1,386
C2-N1	1,352	1,373	1,374	1,311	1,373
N1-N7a	1,365	1,337	1,360	1,346	1,402
C7-C71	1,496	1,483	1,475	1,493	1,485
C71-N72	1,328	1,360	1,360	1,325	1,366
N72-C73	1,338	1,342	1,349	1,317	1,348
C73-C74	1,353	1,409	1,397	1,385	1,393
C74-C75	1,354	1,392	1,400	1,381	1,377
C75-C76	1,396	1,398	1,393	1,384	1,386
C76-C71	1,328	1,410	1,398	1,388	1,386

**Tabela A16.** Dados de comprimentos de ligação do composto **14**.

<b>Composto 14</b>					
Ligação	Raio-X	AM1	PM3	<i>ab initio</i>	RM1
C5-C6	1,402	1,432	1,426	1,414	1,417
C6-C7	1,388	1,390	1,380	1,365	1,372
C3a-N7a	1,389	1,450	1,429	1,388	1,431
C3a-N4	1,347	1,376	1,385	1,347	1,380
C5-N4	1,305	1,323	1,323	1,301	1,329
C7-N7a	1,366	1,401	1,409	1,359	1,393
C2-C3	1,408	1,445	1,409	1,399	1,406
C3-C3a	1,376	1,421	1,395	1,368	1,384
C2-N1	1,336	1,369	1,373	1,322	1,373
N1-N7a	1,365	1,341	1,365	1,388	1,408
C7-C71	1,458	1,445	1,454	1,457	1,429
C71-S72	1,653	1,647	1,382	1,349	1,371
S72-C73	1,696	1,680	1,425	1,432	1,413
C73-C74	1,483	1,386	1,369	1,339	1,362
C74-C75	1,524	1,419	1,713	1,778	1,647
C75-C71	1,482	1,396	1,742	1,808	1,672

**Tabela A15.** Dados de comprimentos de ligação de compostos heterocíclicos de cinco e seis membros obtidos por difratometria de raios-X, retirados do banco de dados CSD.

<b>2- PIRIDINAS</b>	<b>N1-C2</b>	<b>C2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-C6</b>	<b>C6-N1</b>
CISPEA	1,348	1,376	1,379	1,372	1,399	1,342
FEPBOS	1,334	1,365	1,359	1,377	1,389	1,332
LOLSUA	1,340	1,393	1,390	1,393	1,380	1,338
ZZZHKQ01	1,343	1,393	1,384	1,375	1,378	1,342
ICOSUP	1,347	1,394	1,377	1,376	1,370	1,376
MOZNAQ	1,391	1,389	1,390	1,390	1,389	1,390
SIRRAM	1,367	1,353	1,250	1,391	1,423	1,368
YIMWUN	1,323	1,369	1,404	1,370	1,378	1,330
ZZZHKQ02	1,337	1,378	1,368	1,377	1,390	1,332
<b>MÉDIA</b>	<b>1,348</b>	<b>1,379</b>	<b>1,367</b>	<b>1,380</b>	<b>1,388</b>	<b>1,350</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,020</b>	<b>0,015</b>	<b>0,046</b>	<b>0,009</b>	<b>0,016</b>	<b>0,022</b>

<b>3-PIRIDINAS</b>	<b>N1-C2</b>	<b>C2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-C6</b>	<b>C6-N1</b>
CISPIE	1,344	1,389	1,383	1,381	1,379	1,339
DICJEE	1,350	1,386	1,403	1,401	1,381	1,349
IVOFEE	1,328	1,377	1,328	1,317	1,364	1,366
NONMIM	1,325	1,382	1,384	1,368	1,358	1,328
QOYKUK	1,331	1,369	1,361	1,369	1,386	1,323
XELKOO	1,323	1,392	1,384	1,368	1,361	1,329
YUYWUK	1,334	1,358	1,376	1,373	1,387	1,334
ZZZKAO01	1,342	1,397	1,393	1,387	1,389	1,339
DICGUR	1,333	1,386	1,376	1,366	1,362	1,334
FEPBUY	1,321	1,381	1,370	1,366	1,386	1,333
HEYPOQ	1,332	1,373	1,390	1,373	1,360	1,346
MOZNEU	1,315	1,382	1,357	1,374	1,369	1,31
POSMUF	1,336	1,386	1,344	1,403	1,356	1,333
YIMXAU	1,39	1,39	1,391	1,39	1,39	1,39
<b>MÉDIA</b>	<b>1,336</b>	<b>1,382</b>	<b>1,374</b>	<b>1,374</b>	<b>1,373</b>	<b>1,340</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,018</b>	<b>0,010</b>	<b>0,021</b>	<b>0,021</b>	<b>0,013</b>	<b>0,019</b>



<b>PIRIDAZINA</b>	<b>N1-N2</b>	<b>N2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-C6</b>	<b>C6-N1</b>
DIHXIB	1,356	1,321	1,415	1,37	1,398	1,335
HINHER	1,346	1,325	1,400	1,385	1,410	1,323
LETFAR	1,346	1,313	1,417	1,368	1,391	1,346
REWLAH	1,343	1,335	1,409	1,385	1,403	1,330
GERNEW	1,341	1,349	1,374	1,358	1,392	1,367
HEVCUH	1,363	1,314	1,402	1,352	1,403	1,350
HEVDAO	1,364	1,328	1,414	1,349	1,407	1,313
IZAWOV	1,364	1,335	1,393	1,364	1,393	1,309
LOBVUU	1,349	1,315	1,405	1,364	1,405	1,316
NUNDOP	1,358	1,322	1,393	1,376	1,423	1,338
OCODAL	1,352	1,303	1,424	1,426	1,480	1,361
RUYLOM	1,353	1,330	1,407	1,374	1,401	1,323
<b>MÉDIA</b>	<b>1,353</b>	<b>1,323</b>	<b>1,406</b>	<b>1,374</b>	<b>1,411</b>	<b>1,342</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,008</b>	<b>0,012</b>	<b>0,016</b>	<b>0,022</b>	<b>0,024</b>	<b>0,033</b>

<b>PIRAZINA</b>	<b>N1-C2</b>	<b>C2-C3</b>	<b>C3-N4</b>	<b>N4-C5</b>	<b>C5-C6</b>	<b>C6-N1</b>
ETIDEQ	1,326	1,389	1,323	1,331	1,380	1,323
HERMOH	1,348	1,386	1,339	1,314	1,389	1,318
IFESUH	1,336	1,382	1,345	1,331	1,394	1,326
IFETES	1,338	1,388	1,342	1,336	1,404	1,335
NURWOM	1,350	1,394	1,315	1,332	1,403	1,314
PEZQAN	1,351	1,387	1,341	1,338	1,394	1,342
SAXFED	1,334	1,389	1,328	1,338	1,376	1,336
SIMHIG	1,336	1,396	1,339	1,341	1,408	1,334
TAPDUJ	1,343	1,327	1,393	1,325	1,340	1,378
ULOLAI	1,336	1,347	1,365	1,336	1,347	1,365
WAFNOH	1,334	1,392	1,326	1,334	1,392	1,326
WIKDUP	1,331	1,38	1,347	1,33	1,38	1,35
<b>MÉDIA</b>	<b>1,339</b>	<b>1,380</b>	<b>1,342</b>	<b>1,332</b>	<b>1,384</b>	<b>1,337</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,008</b>	<b>0,021</b>	<b>0,021</b>	<b>0,007</b>	<b>0,021</b>	<b>0,019</b>

<b>PIRIMIDINA</b>	<b>N1-C2</b>	<b>C2-N3</b>	<b>N3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-C6</b>	<b>C6-N1</b>
ADETOT	1,354	1,347	1,344	1,382	1,384	1,340
AWUBID	1,327	1,325	1,336	1,381	1,363	1,349
BAFYOW	1,336	1,334	1,342	1,390	1,381	1,332
BOSCIW	1,345	1,338	1,343	1,391	1,387	1,336
CAJLUU	1,304	1,352	1,359	1,378	1,402	1,344
CAJMIJ	1,298	1,353	1,394	1,331	1,362	1,348
COLHOA	1,331	1,330	1,348	1,368	1,383	1,351
COVXIU	1,336	1,325	1,353	1,386	1,353	1,325
DAGBOD	1,341	1,337	1,348	1,390	1,387	1,344
DAYWAC	1,346	1,349	1,338	1,377	1,372	1,338

DIWWUC	1,351	1,343	1,344	1,387	1,378	1,339
<b>MÉDIA</b>	<b>1,334</b>	<b>1,339</b>	<b>1,350</b>	<b>1,378</b>	<b>1,377</b>	<b>1,341</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,018</b>	<b>0,010</b>	<b>0,016</b>	<b>0,017</b>	<b>0,014</b>	<b>0,008</b>
<b>TRIAZINA</b>	<b>N1-C2</b>	<b>C2-N3</b>	<b>N3-C4</b>	<b>C4-N5</b>	<b>N5-C6</b>	<b>C6-N1</b>
JAXSOR	1,335	1,322	1,333	1,329	1,334	1,326
JOYCOP	1,320	1,324	1,332	1,314	1,353	1,345
LOGHUL	1,359	1,349	1,342	1,361	1,343	1,342
NUCDIY	1,331	1,336	1,384	1,317	1,304	1,336
QAMWIK	1,334	1,338	1,362	1,319	1,330	1,337
RIHDIW	1,340	1,380	1,360	1,325	1,328	1,360
TEYPES	1,334	1,324	1,322	1,322	1,324	1,334
TRIZIN03	1,319	1,319	1,319	1,319	1,319	1,319
TRIZIN02	1,317	1,317	1,317	1,317	1,317	1,317
<b>MÉDIA</b>	<b>1,330</b>	<b>1,332</b>	<b>1,339</b>	<b>1,324</b>	<b>1,327</b>	<b>1,333</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,013</b>	<b>0,020</b>	<b>0,023</b>	<b>0,014</b>	<b>0,014</b>	<b>0,014</b>

<b>TRIAZÓIS</b>	<b>N1-N2</b>	<b>N2-N3</b>	<b>N3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-N1</b>
AZGUAN01	1,359	1,303	1,361	1,383	1,350
BEGRUA	1,349	1,307	1,362	1,377	1,345
BEGSEL	1,352	1,304	1,354	1,360	1,349
BZTRAZ	1,335	1,315	1,362	1,398	1,358
BZTRAZ	1,342	1,310	1,372	1,384	1,349
CACGUI	1,337	1,313	1,369	1,383	1,354
INIQAX	1,336	1,301	1,379	1,386	1,361
JORWOC	1,347	1,309	1,368	1,387	1,342
JUGVOW	1,345	1,325	1,390	1,388	1,382
LENYIN	1,339	1,305	1,364	1,385	1,342
LENYOT	1,339	1,300	1,371	1,387	1,351
LENYUZ	1,339	1,300	1,357	1,390	1,349
LIPTOU	1,343	1,314	1,355	1,368	1,332
<b>MÉDIA</b>	<b>1,343</b>	<b>1,308</b>	<b>1,366</b>	<b>1,383</b>	<b>1,351</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,007</b>	<b>0,007</b>	<b>0,010</b>	<b>0,010</b>	<b>0,012</b>

<b>PIRRÓIS</b>	<b>N1-C2</b>	<b>C2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-N1</b>
RUVQII	1,365	1,357	1,423	1,357	1,365
AHINOI	1,347	1,393	1,416	1,387	1,377
BANYAR	1,349	1,387	1,388	1,393	1,370
BECCUH	1,346	1,403	1,429	1,387	1,389
BECDAO 01	1,354	1,390	1,409	1,403	1,380
BECFAQ	1,345	1,409	1,432	1,384	1,387
BECFEU	1,353	1,386	1,399	1,398	1,381
BECDAO	1,374	1,399	1,413	1,385	1,351
BIXNOL10	1,339	1,389	1,408	1,384	1,386

CAXDUB	1,344	1,395	1,382	1,427	1,395
EXCDPK	1,359	1,391	1,405	1,390	1,369
IBOSIC	1,349	1,383	1,400	1,395	1,383
<b>MÉDIA</b>	<b>1,352</b>	<b>1,390</b>	<b>1,409</b>	<b>1,391</b>	<b>1,378</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,009</b>	<b>0,012</b>	<b>0,015</b>	<b>0,015</b>	<b>0,012</b>

<b>PIRAZÓIS</b>	<b>N1-N2</b>	<b>N2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-N1</b>
1	1,336	1,323	1,366	1,367	1,329
2	1,352	1,336	1,375	1,362	1,335
3	1,359	1,345	1,338	1,418	1,299
4	1,338	1,323	1,391	1,370	1,339
5	1,352	1,328	1,389	1,371	1,336
KL1	1,358	1,314	1,385	1,372	1,364
K L2	1,358	1,340	1,385	1,374	1,356
KL 3	1,370	1,326	1,405	1,349	1,363
FAR 1	1,373	1,308	1,422	1,392	1,334
FAR 2	1,35	1,352	1,352	1,404	1,342
GFF 1	1,358	1,329	1,395	1,382	1,366
GFF 2	1,356	1,348	1,378	1,372	1,350
GFF2	1,353	1,334	1,403	1,374	1,345
MRBM 1	1,3571	1,3187	1,377	1,3697	1,363
MRBM 2	1,351	1,331	1,407	1,365	1,371
<b>MÉDIA</b>	<b>1,355</b>	<b>1,330</b>	<b>1,385</b>	<b>1,376</b>	<b>1,346</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,009</b>	<b>0,012</b>	<b>0,021</b>	<b>0,017</b>	<b>0,018</b>

<b>IMIDAZÓIS</b>	<b>N1-C2</b>	<b>C2-N3</b>	<b>N3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-N1</b>
BATVEX	1,343	1,319	1,385	1,366	1,377
BEHBOG	1,341	1,309	1,399	1,356	1,386
CIJYIE	1,345	1,328	1,347	1,361	1,368
DESTAW	1,344	1,347	1,344	1,405	1,340
FETTII	1,329	1,332	1,374	1,364	1,378
TEMDEU	1,332	1,351	1,372	1,378	1,352
LEBKUZ	1,333	1,341	1,385	1,371	1,378
WOBNAD	1,341	1,331	1,388	1,384	1,374
ZUHMIY	1,343	1,323	1,391	1,364	1,388
<b>MÉDIA</b>	<b>1,339</b>	<b>1,332</b>	<b>1,374</b>	<b>1,373</b>	<b>1,369</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,006</b>	<b>0,013</b>	<b>0,019</b>	<b>0,015</b>	<b>0,016</b>

<b>TIOFENO</b>	<b>S1-C1</b>	<b>C2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-S1</b>
ABEKIC	1,720	1,376	1,450	1,375	1,730
DALDOK	1,722	1,384	1,457	1,350	1,737
EMIHIR	1,745	1,388	1,436	1,388	1,720
KODXEH	1,726	1,382	1,454	1,347	1,740
MULCAX	1,734	1,372	1,426	1,376	1,707
OJUWUL	1,734	1,384	1,435	1,369	1,717
PEHYEH	1,734	1,377	1,412	1,345	1,711
PUYMOL	1,711	1,362	1,443	1,348	1,706
QAPWEK	1,733	1,381	1,426	1,358	1,711
QAVTAJ	1,727	1,382	1,421	1,370	1,727
QEXRER	1,736	1,385	1,435	1,361	1,729
QEYVAS	1,725	1,373	1,437	1,376	1,717
QOWQIC	1,722	1,353	1,434	1,369	1,708
<b>MÉDIA</b>	<b>1,728</b>	<b>1,377</b>	<b>1,436</b>	<b>1,364</b>	<b>1,720</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,008</b>	<b>0,012</b>	<b>0,010</b>	<b>0,011</b>	<b>0,008</b>

<b>TIAZOL</b>	<b>S1-C2</b>	<b>C2-N3</b>	<b>N3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-S1</b>
MUQLOZ	1,719	1,272	1,401	1,374	1,709
NAJMUH	1,72	1,304	1,375	1,369	1,732
QABFAB	1,725	1,306	1,377	1,351	1,700
QIBNIZ	1,729	1,305	1,374	1,350	1,699
QIBNOF	1,733	1,313	1,381	1,367	1,703
QIXTAT	1,720	1,309	1,373	1,375	1,724
QUNMAN01	1,725	1,296	1,387	1,357	1,707
XAPDOI	1,725	1,295	1,378	1,384	1,669
TAXSUH	1,730	1,302	1,376	1,373	1,707
RIMWUF	1,720	1,300	1,388	1,364	1,707
WAPJON	1,724	1,309	1,370	1,346	1,703
TOPCEH	1,728	1,319	1,390	1,378	1,690
<b>MÉDIA</b>	<b>1,725</b>	<b>1,303</b>	<b>1,381</b>	<b>1,366</b>	<b>1,704</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,005</b>	<b>0,012</b>	<b>0,009</b>	<b>0,012</b>	<b>0,016</b>

<b>FURANOS</b>	<b>O1-C2</b>	<b>C2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-O1</b>
BUSQIP	1,302	1,541	1,303	1,234	1,412
FURANE10	1,369	1,322	1,425	1,322	1,369
BUSQOV	1,357	1,334	1,365	1,304	1,355
GAGBEV	1,434	1,408	1,475	1,472	1,428
JIMKOG	1,370	1,367	1,425	1,359	1,397
OCIFAH	1,394	1,351	1,444	1,324	1,395
SERWIW	1,372	1,370	1,400	1,351	1,365
REZSIY	1,381	1,331	1,424	1,359	1,387
<b>MÉDIA</b>	<b>1,372</b>	<b>1,378</b>	<b>1,408</b>	<b>1,341</b>	<b>1,389</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,037</b>	<b>0,071</b>	<b>0,053</b>	<b>0,067</b>	<b>0,025</b>

<b>ISOXAZÓIS</b>	<b>O1-N2</b>	<b>N2-C3</b>	<b>C3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-O1</b>
XOFSIU	1,415	1,298	1,408	1,335	1,344
VIFQIL	1,414	1,291	1,422	1,359	1,350
PAMQAW	1,409	1,289	1,413	1,360	1,352
DIOXAZ10	1,419	1,282	1,415	1,348	1,321
VIFQIL01	1,395	1,296	1,411	1,353	1,344
BIVTAB	1,435	1,233	1,385	1,304	1,373
PAHKAL	1,424	1,304	1,426	1,365	1,357
UCEFOX	1,413	1,291	1,425	1,356	1,361
Enaminona 1	1,407	1,312	1,411	1,336	1,339
Enaminona 2	1,406	1,299	1,399	1,348	1,340
Enaminona 3	1,402	1,301	1,411	1,341	1,347
<b>MÉDIA</b>	<b>1,413</b>	<b>1,291</b>	<b>1,411</b>	<b>1,346</b>	<b>1,348</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,011</b>	<b>0,021</b>	<b>0,012</b>	<b>0,017</b>	<b>0,014</b>

<b>OXAZÓIS</b>	<b>O1-C2</b>	<b>C2-N3</b>	<b>N3-C4</b>	<b>C4-C5</b>	<b>C5-O1</b>
MPHOXZ	1,361	1,317	1,393	1,363	1,380
NOLRUC	1,360	1,285	1,400	1,334	1,386
OCUNOQ	1,350	1,292	1,378	1,347	1,390
PEPQIK	1,353	1,295	1,386	1,393	1,353
QOJQAH	1,362	1,297	1,420	1,341	1,406
SEMGEX	1,300	1,347	1,385	1,355	1,399
VEQTUG	1,359	1,294	1,417	1,353	1,417
VONSUN	1,355	1,295	1,389	1,355	1,381
ZUZCUS	1,358	1,286	1,389	1,310	1,372
<b>MÉDIA</b>	<b>1,351</b>	<b>1,301</b>	<b>1,395</b>	<b>1,350</b>	<b>1,387</b>
<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>0,019</b>	<b>0,020</b>	<b>0,014</b>	<b>0,022</b>	<b>0,019</b>

**Planilha A1.** Planilha Excel para cálculo do HOMA de pirazolo  
[1,5-a]pirimidinas.

HOMA INDEX CALCULATIONS							Thesis Parametrization (Feb, 2010)	
HETEROCYCLIC $\pi$ -SYSTEMS								
			$\pi$ -Bond 100%	$\pi$ -Bond 50%	$\pi$ -Bond 0%		$\pi$ -Bond 0-100%	
BOND	No.Bonds	R(s)	R(d)	R(opt)	R(s0)	A(X-Y)	Range	
C-C	4	1,530	1,316	1,3873	1,4587	78,609	0,1427	
C-N	5	1,474	1,271	1,3387	1,4063	87,360	0,1353	
C-O	0	1,426	1,210	1,2820	1,3540	77,160	0,1440	
N-N	1	1,454	1,240	1,3113	1,3827	78,609	0,1427	
N-O	0	1,463	1,218	1,2997	1,3813	59,975	0,1633	
C-S	0	1,819	1,599	1,6723	1,7457	74,380	0,1467	
N	10				Mean	79,224	0,1423	
					StdDev	4,865	0,0042	

	R(i)	R(opt)	$\Sigma[R_{(CC)opt} - R_i]^2$	R(s0)	Range	R(i)- R(opt)	$\pi$ -Bond %
1(C2-C3)	1,406	1,3873	0,00303	1,4587	0,1427	0,055	11,4
2(C3-C3a)	1,372	1,3873	0,00191	1,4587	0,1427	-0,044	80,7
3(C5-C6)	1,442	1,3873	0,00036	1,4587	0,1427	0,019	36,7
4(C6-C7)	1,344	1,3873	0,00024	1,4587	0,1427	-0,015	60,9
				$\alpha(CC)$			
R(av)	1,3930	$\alpha(CC)$	0,00554	0,43582			

	R(i)	R(opt)	$\Sigma[R_{(CN)opt} - R_i]^2$	R(s0)	Range	R(i)- R(opt)	$\pi$ -Bond %
1(C2-N1)	1,312	1,3387	0,00074	1,4063	0,1353	-0,027	70,1
2(C3a-N7a)	1,371	1,3387	0,00102	1,4063	0,1353	0,032	26,4
3(C3a-N4)	1,351	1,3387	0,00016	1,4063	0,1353	0,012	40,8
4(C5-N4)	1,289	1,3387	0,00245	1,4063	0,1353	-0,049	86,6
5(C7-N7a)	1,353	1,3387	0,00022	1,4063	0,1353	0,015	39,1
				$\alpha(CN)$			
R(av)	1,335	$\alpha(CN)$	0,00458	0,40019			

	R(i)	R(opt)	$\Sigma[R_{(NN)opt} - R_i]^2$	R(s0)	Range	R(i)- R(opt)	$\pi$ -Bond %
1(N1-N7a)	1,342	1,3113	0,00096	1,3827	0,1427	0,031	28,3
				$\alpha(NN)$			
R(av)	1,3423	$\alpha(NN)$	0,00096	0,07528			

		Thesis HOMA Index =	0,9089				
		Krygowski HOMA Index =	0,8007				

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)