

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

Andrizia de Freitas Junges

**SÍNTESE DE 4,5-BIS(TRIFLUORMETIL)-1H-PIRAZÓIS**  
**ATRAVÉS DE REAÇÕES ELETROFÍLICAS E NUCLEOFÍLICAS**  
**EMPREGANDO NIS E MFSDA**

Santa Maria, RS

2019

**Andrizia de Freitas Junges**

**SÍNTESE DE 4,5-BIS(TRIFLUORMETIL)-1H-PIRAZÓIS ATRAVÉS DE  
REAÇÕES ELETROFÍLICAS E NUCLEOFÍLICAS EMPREGANDO NIS E  
MFSDA**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS

2019

Junges, Andrizia de Freitas  
SÍNTESE DE 4,5-BIS(TRIFLUORMETIL)-1H-PIRAZÓIS ATRAVÉS  
DE REAÇÕES ELETROPÍLICAS E NUCLEOFÍLICAS EMPREGANDO NIS E  
MFSDA / Andrizia de Freitas Junges.- 2019.  
93 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso  
Coorientador: Nilo Zanatta  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2019

1. Pirazóis 2. Reações de iodação 3. NIS 4. Reações de  
Trifluormetilação 5. MFSDA I. Gauze Bonacorso, Helio II.  
Zanatta, Nilo III. Título.

**Andrizia de Freitas Junges**

**SÍNTESE DE 4,5-(BIS)TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZÓIS ATRAVÉS DE  
REAÇÕES ELETROFÍLICAS E NUCLEOFÍLICAS EMPREGANDO NIS E  
MFSDA**

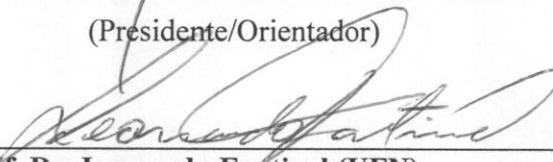
Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Orgânica**.

**Aprovado em 27 de fevereiro de 2019.**



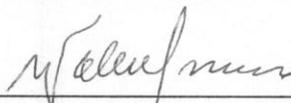
---

**Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso (UFSM)**  
(Presidente/Orientador)



---

**Prof. Dr. Leonardo Fantinel (UFN)**



---

**Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho (UNISC)**

Santa Maria, RS

2019

*“Quanto mais pesado o fardo, mais próxima da terra está a nossa vida, e mais ela é real e verdadeira. Por outro lado, a ausência total de fardo faz com que o ser humano se torne mais leve do que o ar, com que ele voe, se distancie da terra, do ser terrestre, faz com que ele se torne semi-real, que seus movimentos sejam tão livres quanto insignificantes. Então, o que escolher? O peso ou a leveza?”*

A Insustentável Leveza do Ser, Milan Kundera.

## AGRADECIMENTO

Aos meus pais Soila e Luiz, e minha irmã Andriela por todo amor e apoio.

Ao Prof. Helio pela orientação desde a iniciação científica, fica minha gratidão ao voto de confiança e todo conhecimento transmitido.

Ao Everton Pittaluga que além de contribuir com seu apoio e amizade contribuiu intelectualmente para que esse trabalho fosse realizado.

Ao Carlos Frantz, pelo apoio e companheirismo nessa jornada.

Aos antigos e atuais colegas de laboratório Gean, Francieli, Alex, Yuri, Felipe, Tainara, Willian, Hernane, Melissa, Sara, Steffany e Inaiá pelas ideias e momentos compartilhados durante esse tempo.

Aos demais colegas do grupo NUQUIMHE.

Aos Professores Nilo Zanatta pela co-orientação, discussões sobre RMN e toda a colaboração na qualificação.

A Professora Rosália Andrighetto pelo minucioso trabalho realizado na etapa de qualificação.

Aos Professores Wolmar Severo, Leonardo Fantinel e Ricardo Schumacher pelo tempo e disponibilidade de compor minha banca avaliadora.

Aos docentes de Programa de Pós Graduação em Química, pelos ensinamentos transmitidos.

Aos funcionários da secretaria, Ademir e Valéria, pelo trabalho e pela paciência.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC, pelo auxílio financeiro.

A todos que de certa forma contribuíram de alguma maneira para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**SÍNTESE DE 4,5-BIS(TRIFLUORMETIL)-1H-PIRAZÓIS ATRAVÉS DE REAÇÕES ELETROFÍLICAS E NUCLEOFÍLICAS EMPREGANDO NIS E MFSDA**

AUTOR: Andrizia de Freitas Junges

ORIENTADOR: Helio Gauze Bonacorso

Esta dissertação descreve o desenvolvimento de uma metodologia eficiente na funcionalização da posição 4 de sistemas 3-alkuil(aril)-1-aril-5-trifluormetil-1H-pirazóis através da halogenação e posterior reação com reagente trifluormetilante MFSDA, sendo possível, deste modo, a obtenção de uma série de seis exemplos inéditos de 4-iodo-5-trifluormetil-1H-pirazóis além de sete compostos inéditos da série de 4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazóis.

Inicialmente foram sintetizados oito exemplos de 1-aril-3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-1H-pirazóis onde aril= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> e alkuil= Me, *c*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, a partir de reação de ciclocondensação [3+2] entre 4-alkuil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-onas e arilhidrazinas com rendimentos de 91-94%. A seguir os materiais de partida sintetizados foram submetidos a iodação eletrofílica catalisada por CF<sub>3</sub>COOH utilizando o reagente *N*-iodosuccinimida (NIS) resultando em uma série de 4-iodo-5-trifluormetil-1H-pirazóis com rendimentos de 75-87%.

Subsequentemente foi realizada a otimização da metodologia de inserção de trifluormetila na posição 4 da série de 4-iodo-5-trifluormetil-1H-pirazóis através de substituição nucleofílica utilizando o reagente MFSDA. Para tanto, foram testados diferentes sais de cobre e uso de aditivos, além do estudo da reação em atmosfera de argônio. Com a otimização da metodologia foi possível a síntese de uma série inédita de 4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazóis com rendimentos de até 79%.

**Palavras-chave:** Pirazóis, Reação de iodação, NIS, Reação de trifluormetilação, MFSDA, Bis(trifluormetil).

## ABSTRACT

**SYNTHESIS OF 4,5-BIS(TRIFLUOROMETHYL)-1H-PYRAZOLES  
THROUGH ELECTROPHYLIC AND NUCLEOFYLIC REACTIONS  
EMPLOYING NIS AND MFSDA**

AUTHOR: Andrizia de Freitas Junges

ADVISER: Helio Gauze Bonacorso

This dissertation describes the development of an efficient methodology for the functionalization of position 4 of 3-alkyl(aryl)-1-aryl-5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles systems by halogenation and subsequent reaction with trifluoromethylating reagent MFSDA, thus obtaining a series of six unpublished examples of 4-iodo-5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles in addition to seven unpublished compounds of the 4,5-bis(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazoles series.

Initially eight examples of 1-aryl-3-alkyl (aryl) -5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles where aryl = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> and alkyl = Me, *c*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu from the cyclocondensation reaction [3 + 2] between 4-alkyl (aryl) -4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones and arylhydrazines in yields of 91-94%. The synthesized starting materials were then subjected to CF<sub>3</sub>COOH -catalyzed electrophilic iodination using the N-iodosuccinimide (NIS) reagent resulting in a series of 4-iodo-5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles in yields of 75-87%.

Subsequently the optimization of the methodology of insertion of trifluoromethyl at the 4-position of the series of 4-iodo-5-trifluoromethyl-1*H*-pyrazoles through nucleophilic substitution using the MFSDA reagent was performed.

For this, different copper salts and additives were tested, besides the study of the reaction in argon atmosphere. By optimizing the methodology it was possible to synthesize an unpublished series of 4,5-bis(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazoles in yields of up to 79%.

**Keywords:** Pyrazoles, Iodination reaction, NIS, Trifluoromethylation reaction, MFSDA, Bis(trifluoromethyl).

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Exemplos de fármacos que contêm 1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol em sua estrutura química. ....	16
<b>Figura 2.</b> Exemplos de fármacos que contêm átomos de flúor e/ou grupos trifluormetila em sua estrutura química aprovados pela FDA em 2017.....	17
<b>Figura 3.</b> Medicamentos comercializados que apresentam o grupo trifluormetila ligado diretamente ao anél (hetero)aromático. ....	18
<b>Figura 4.</b> Agroquímicos fluorados disponíveis no mercado.....	18
<b>Figura 5.</b> Pesquisa feita no Web of Science mostrando o número de publicações científicas usando a palavra “ <i>fluorination</i> ” entre os anos de 2008 e 2017.....	19
<b>Figura 6.</b> Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos .....	25
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 600 MHz de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>4ca</b> ), em CDCl <sub>3</sub> . ....	37
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 150 MHz, de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>4ca</b> ) em CDCl <sub>3</sub> . ....	37
<b>Figura 9.</b> Expansão espectral da região do C-5 do espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 150 MHz de <b>4ca</b> , em CDCl <sub>3</sub> . ....	38
<b>Figura 10.</b> Expansão espectral da região do CF <sub>3</sub> do espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 150 MHz de <b>4ca</b> , em CDCl <sub>3</sub> . ....	38
<b>Figura 11.</b> Espectro de massas (GC-EI) de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -1-pirazol ( <b>4ca</b> ). ....	40
<b>Figura 12.</b> Principais fragmentações do composto 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>4ca</b> ). ....	40
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400,13 MHz de 1-Fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5aa</b> ), em CDCl <sub>3</sub> . ....	45

- Figura 14.** Expansão espectral da região do deslocamento do CH<sub>3</sub> no espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400,13 MHz de **5aa**. ..... 45
- Figura 15.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 1-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-pirazol (**5aa**), em CDCl<sub>3</sub>..... 46
- Figura 16.** Expansão espectral da região do deslocamento do C3 no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 5aa. .... 46
- Figura 17.** Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de *J* maiores no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 5aa. .... 47
- Figura 18.** Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de *J* menores no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de **5aa**. ..... 47
- Figura 19.** Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de *J* maiores no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 1-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-pirazol **5aa**. ..... 47
- Figura 20.** Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de *J* menores no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de **5aa**. ..... 48
- Figura 21.** Expansão espectral da região do deslocamento dos grupos CF<sub>3</sub> ligados aos C4 e C5 no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de **5aa**. ..... 48
- Figura 22.** Expansão espectral da região do deslocamento do grupo CF<sub>3</sub> ligados ao C4 no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de **5aa**. .... 48
- Figura 23.** Expansão espectral da região do deslocamento do grupo CF<sub>3</sub> ligado ao C5 no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de **5aa**. .... 49
- Figura 24.** Expansão espectral da região do deslocamento CH<sub>3</sub> no espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de **5aa**. ..... 49
- Figura 25.** Espectro de RMN <sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} a 376,3 MHz e expansão de 1-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-pirazol (**5aa**), em CDCl<sub>3</sub>..... 50

<b>Figura 26.</b> Espectro de massas (GC-Cl) de 1-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5aa</b> ). .....	52
<b>Figura 27.</b> Principais fragmentações do composto <b>5aa</b> . .....	52

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b>	Propriedades Físicas dos compostos <b>4aa-ec</b> .....	36
<b>Tabela 2.</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } dos compostos <b>4aa-ec</b> .....	39
<b>Tabela 3.</b>	Otimização das condições reacionais com MFSDA.....	42
<b>Tabela 4.</b>	Propriedades Físicas dos compostos <b>5aa-ec</b> .....	44
<b>Tabela 5.</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } dos compostos <b>5aa-ec</b> .....	51

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

ATCC = *American Type Culture Collection*

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

$\text{CDCl}_3$  = Clorofórmio Deuterado

CG/EM = Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas

DMF = Dimetilformamida

$\text{DMSO-}d_6$  = Dimetilsulfóxido Deuterado

EI = Impacto de Elétrons

Equiv.= Equivalente

FDA = *Food and Drug Administration*

HRMS = *High-resolution Mass Spectrometry* (Espectometria de Massa de Alta Resolução)

Hz = Hertz

$J$  = Constante de acoplamento

MFSDA = *Methyl 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate* (Acetato de 2,2-difluór-2-fluorsulfonilmetila)

NIS = *N*-iodosuccinimida

NUQUIMHE= Núcleo de Química de Heterociclos

p.f. = Ponto de Fusão

$\text{RMN } ^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 Espectro Desacoplado de Hidrogênio

$\text{RMN } ^1\text{H}$  = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a.= Temperatura Ambiente

TMS = Tetrametilsilano

$\delta$  = Deslocamento Químico em ppm

**SUMÁRIO**

LISTA DE FIGURAS .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
SUMÁRIO.....	xiv
1.INTRODUÇÃO.....	16
2.OBJETIVOS.....	22
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	24
3.1 Inserção de grupos trifluormetila em pirazóis .....	24
3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas ( <b>1</b> ). 25	
3.3 Síntese de 4-Halo-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis.....	26
3.4 Reações de Trifluormetilação em Haletos Orgânicos com MSFDA .....	27
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	31
4.1 Síntese de 4-Alquil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas ( <b>1a-f</b> ) .....	31
4.2 Reações de Iodação de 1-Aril-3-alquil(aril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis (3aa-ec) Utilizando NIS: Síntese e Purificação de 1-Aril-3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo- 1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>4aa-ec</b> ).....	32
4.2.1. Mecanismo Proposto para a Síntese de 1-Aril-3-alquil(aril)-5-trifluormetil-4- iodo-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>4aa-ec</b> ) .....	40
4.3. Síntese e Purificação de 1-Aril-3-alquil(aril)-4,5-bis(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>5aa-ec</b> ).....	41
4.3.1 Mecanismo Proposto para a Trifluormetilação e Síntese de 1-Aril-3-alquil(aril)- 4,5-bis(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>5aa-ec</b> ) .....	52

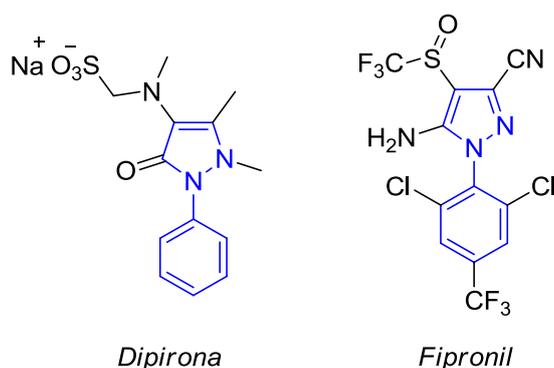
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	54
PARTE EXPERIMENTAL .....	55
6. MATERIAIS E MÉTODOS .....	55
6.1 EQUIPAMENTOS .....	55
6.1.1 Ressonância magnética nuclear .....	55
6.1.2 Cromatografia em fase gasosa .....	55
6.1.3 Espectrometria de massas .....	56
6.1.4 Análise de massa de alta resolução .....	56
6.1.5 Ponto de Fusão .....	56
6.1.6 Análise Elementar .....	56
6.2 REAGENTES E SOLVENTES .....	56
6.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	57
6.3.1 Síntese de 4-Alquil(aril)-4-metóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas ( <b>1a-f</b> ) .....	57
6.3.2 Síntese de Aril hidrazinas ( <b>2b-c</b> ) .....	58
6.3.3 Síntese de 1-Aril-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>3aa-ec</b> ) .....	58
6.3.4 Síntese de 1-Aril-3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>4aa-ec</b> ) ..	59
6.3.5 Síntese de 1-Aril-3-alkil(aril)-4,5-bis(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>5aa-ec</b> ) ....	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65
ANEXOS .....	69

## 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem o maior segmento da Química Orgânica e possuem ampla importância industrial e biológica contribuindo imensamente para o progresso da sociedade. Assim sendo, a maioria dos fármacos e agroquímicos com atividade biológica, além de insumos industriais são heterociclos.<sup>1</sup>

Dentre os medicamentos já comercializados é frequente a presença de estruturas heterocíclicas, dessa forma estas estruturas também são usualmente utilizadas como bioisómeros para uma gama de grupos funcionais em novos candidatos a fármacos, ou seja, na modificação de substituintes ou grupos com propriedades físico-químicas que produzem atividades biológicas similares ao composto de referência.<sup>2</sup>

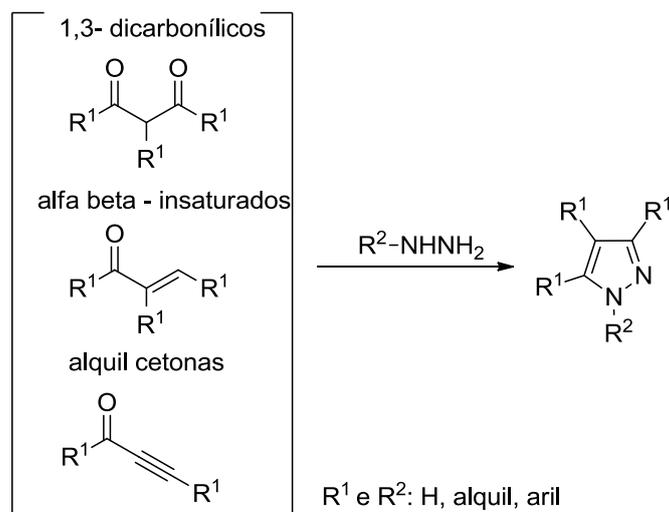
Neste âmbito, os pirazóis merecem destaque, pois estes apresentam diversas aplicações industriais e um grande espectro de atividades biológicas, sendo principalmente utilizados na Química Medicinal. Dentre os diversos pirazóis substituídos e utilizados como agentes bioativos, os 1-fenilpirazóis são o esqueleto de medicamentos comuns vendidos mundialmente sem prescrição médica, como o antipirético e analgésico Dipirona®. Por outro lado, o inseticida e acaricida Fipronil® tem sido utilizado no tratamento e controle de infestações de pragas em animais domésticos (Figura 1).<sup>3</sup>



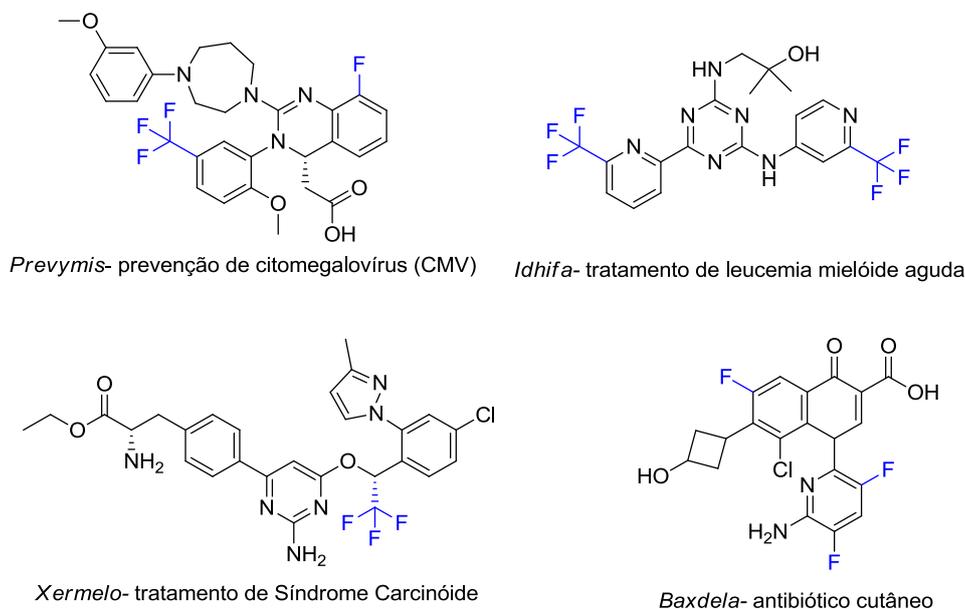
**Figura 1.** Exemplos de fármacos que contêm 1-fenil-1H-pirazol em sua estrutura química.

Os pirazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Convencionalmente, pirazóis têm sido obtidos através de reações de ciclocondensação do tipo CCC + NN [3+2] entre β-dicetonas e derivados com hidrazinas (Esquema 1).<sup>4</sup>

## Esquema 1



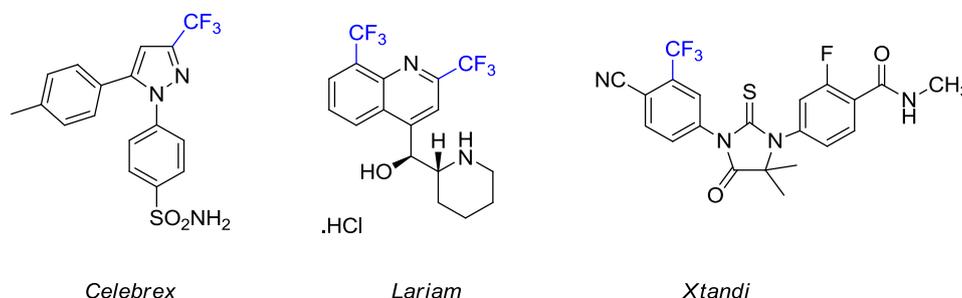
Além disso, novos candidatos a fármacos com a presença de um ou mais átomos de flúor têm se tornado uma tendência crescente. Atualmente, cerca de 20 a 25 % das drogas aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) e cerca de 40% de novos compostos que estão na fase clínica III, são organofluorados.<sup>5</sup> Dos 46 novos fármacos aprovados para comercialização pela FDA em 2017, 20% deles possuíam um átomo de flúor ligado a anéis aromáticos ou grupos di- ou trifluormetílicos em sua estrutura (Figura 2).<sup>6</sup>



**Figura 2.** Exemplos de fármacos que contêm átomos de flúor e/ou grupos trifluormetila em sua estrutura química aprovados pela FDA em 2017.

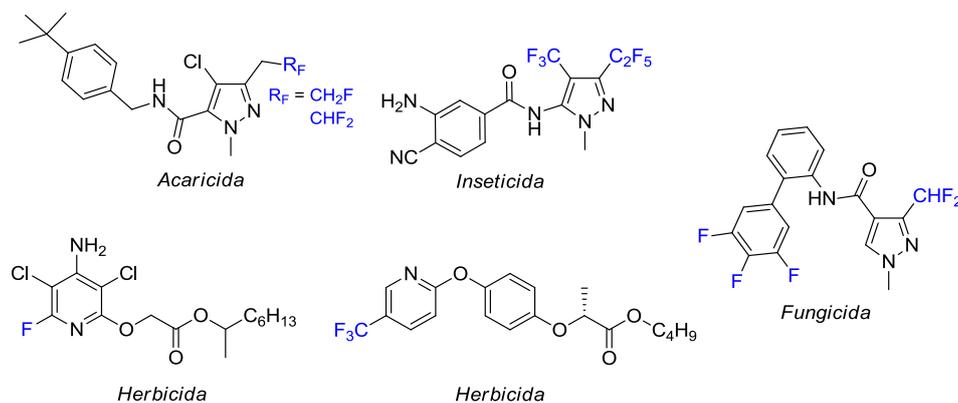
Ainda, muitos medicamentos já comercializados contêm um ou mais grupos trifluormetila ligados a anéis aromáticos e/ou heteroaromáticos, como exemplos o anti-

inflamatório Celebrex<sup>®</sup>, o antimalárico Lariam<sup>®</sup> e o Xtandi<sup>®</sup> - medicamento utilizado no tratamento de câncer de próstata que em 2015 gerou U\$ 2,2 bilhões em vendas (Figura 3).<sup>7</sup>



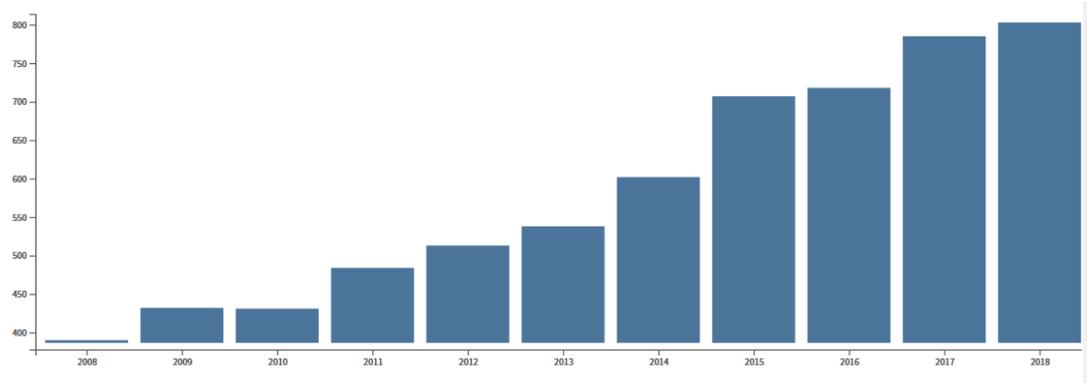
**Figura 3.** Medicamentos comercializados que apresentam o grupo trifluorometila ligado diretamente ao anél (hetero)aromático.

Na área de agroquímicos também é grande a representatividade das moléculas fluoradas, uma pesquisa sobre os agroquímicos halogenados e comercializados entre os anos de 1940 e 2003 revelou que produtos fluorados somam mais que 28% do total. Sendo que, mais de 27% de todos os agroquímicos organofluorados disponíveis no mercado hoje em dia são inseticidas ou acaricidas, como os exemplos mostrados na Figura 4.



**Figura 4.** Agroquímicos fluorados disponíveis no mercado.

O grande interesse por novas substâncias fluoradas em buscas de melhores atividades biológicas tem impulsionado o número de novas publicações científicas no meio acadêmico; tendência essa observada na Figura 5.<sup>8</sup>



**Figura 5.** Pesquisa feita no Web of Science mostrando o número de publicações científicas usando a palavra “fluorination” entre os anos de 2008 e 2018.

O fator determinante para o grande destaque dos organofluorados na Química Medicinal é, principalmente, devido a suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A substituição de um átomo de hidrogênio por flúor, o elemento químico mais eletronegativo, causa diversas alterações nas moléculas, que além de mudanças eletrônicas e estéricas, pode também modificar outras propriedades físicas, químicas e biológicas, além da alta estabilidade em ciclos metabólicos atribuída às moléculas devido à força da ligação C-F.<sup>9,10</sup>

A inserção de átomos de flúor pode afetar o valor de  $pK_a$  de uma substância e aumentar as interações eletrostáticas com um determinado receptor (proteínas, ácidos nucleicos, etc), além disso, a presença do grupo trifluormetila confere à molécula uma maior estabilidade contra transformações metabólicas devido à alta energia de ligação C-F (485,7 kJ/mol). O átomo de flúor também contribui para o aumento da lipofilicidade, melhorando assim suas absorções em membranas celulares. Deste modo, os análogos fluorados podem percorrer os meios biológicos com maior facilidade e maior tempo de vida.<sup>5,11</sup>

Avanços na química de flúor têm apresentado aos químicos uma ampla variedade de reagentes para a introdução seletiva de átomos de flúor ou grupos fluoralquila em localizações específicas nas suas moléculas alvo. Essa significativa expansão no uso de reagentes fluorantes tem atraído a atenção de químicos orgânicos no desenvolvimento de substâncias de interesses agrícola, medicinal e na ciência dos materiais.<sup>9,10</sup>

Assim sendo, a síntese de compostos trifluormetilados, ou seja, a introdução de um ou mais grupos trifluormetila pode ser realizada por duas vias principais: (i) através de blocos precursores já contendo o grupamento trifluormetila, ou (ii) pela utilização de

reagentes trifluormetilantes para a obtenção de novas ligações C-F em compostos pré-sintetizados.<sup>5d,12</sup>

A utilização dos métodos convencionais, através de blocos precursores, nem sempre pode ser aplicável à preparação de compostos organofluorados devido as características singulares do flúor.<sup>5</sup> Dentre as desvantagens desta abordagem está a limitação do escopo reacional e a falta de controle na regioseletividade na maioria dos casos.<sup>7</sup>

Visando à obtenção de heterociclos estrategicamente trifluormetil substituídos, pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), desde a década de 1980, vem utilizando blocos precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos (4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas) obtidos através da acilação de enol éteres,<sup>13d</sup> ou acetais<sup>13g</sup> com o reagente acilante anidrido trifluoracético.<sup>13</sup> As 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas têm conduzido, na maioria das vezes, à síntese regioseletiva de vários compostos heterocíclicos,<sup>14</sup> nos quais destacam-se os pirazóis 5(3)-trifluormetil substituídos.<sup>15</sup>

Porém, na literatura já existem métodos alternativos nos quais há o emprego de reagentes trifluormetilantes em sistemas de anéis carbocíclicos aromáticos e heteroaromáticos. A classificação destes reagentes pode ser realizada através de sua natureza eletrônica: radicalares, eletrofílicos ou nucleofílicos.<sup>5d</sup> A introdução de grupos trifluormetila pode ser realizada através de substituições nucleofílicas utilizando reagentes de silício e/ou acoplamentos com metais de transição ao final da sequência sintética, sem depender de blocos precursores trifluormetilados que podem limitar uma segunda reação de fluoração em um sítio específico da molécula. Assim, o emprego de estruturas que contenham sítios ativos à trifluormetilação, como haletos acrílicos e heteroarílicos, têm se tornado uma importante alternativa para rotas sintéticas na química de fluoração.<sup>7</sup>

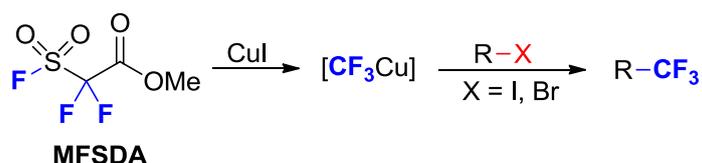
O uso de compostos trifluormetilados derivados de silício com fórmula geral  $\text{CF}_3\text{SiR}_3$  (R = alquila) é frequente, principalmente na síntese de compostos orgânicos e organometálicos. Para uma grande variedade de reações de trifluormetilação, o reagente mais utilizado é o  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , conhecido como reagente de Ruppert. Este reagente foi utilizado inicialmente para a trifluormetilação induzida por fluoreto em compostos carbonílicos. Desde que se mostrou capaz de realizar a transferência de um grupo trifluormetila a partir do  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  ao grupo principal e centros metálicos, o reagente de

Ruppert passou a ser muito utilizado na síntese de compostos aromáticos trifluormetilados ou de complexos metálicos para esta finalidade. Desta forma o reagente de Ruppert e seus análogos tornaram-se os fornecedores de  $\text{CF}_3$  mais comuns para a trifluormetilação de haletos acrílicos, porém com alto dispêndio por utilizarem silício além de exigir modificações estruturais de complexação com metais nobres.<sup>16</sup>

Por outro lado, a vasta maioria das reações de trifluormetilação de haletos arílicos ou heteroarílicos é realizada pelo acoplamento com espécies trifluormetil-cobre. Foi somente em 2006 que surgiram os primeiros exemplos de formação de ligações C- $\text{CF}_3$  com centros metálicos de paládio e níquel. Os métodos para a trifluormetilação promovida por cobre atualmente estão divididos de acordo com a natureza da fonte de  $\text{CF}_3$  em: (i) o reagente de Ruppert  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$ , seu análogo  $\text{CF}_3\text{SiEt}_2$  e (ii) seus complexos de cobre; (iii) metanos polifluorados ( $\text{CF}_3\text{I}$ ,  $\text{CF}_3\text{Br}$ ,  $\text{CF}_3\text{Br}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{H}$ , etc); (iv) espécies de  $\text{CF}_3\text{Cu}$  geradas de derivados trifluormetilados de  $\text{Hg(II)}$ ,  $\text{Zn(II)}$  e  $\text{Cd(II)}$  via metátese; e (v) derivados de ácidos trifluoracéticos e fluorsulfonil-difluoracéticos.<sup>16-18</sup>

Dentre os reagentes trifluormetilantes nucleofílicos que utilizam sais de cobre como catalisador, o acetato de 2,2-difluór-2-fluorsulfonilmetila (MFSDA) é um reagente líquido que tem permitido a síntese de uma ampla variedade de compostos contendo o grupo  $\text{CF}_3$  partindo de haletos de arila, heteroarila, vinila, benzila e alquila em condições reacionais brandas (Esquema 2).<sup>17,19</sup>

## Esquema 2



Porém, uma revisão mais aprofundada da literatura mostra que 1-fenil-1*H*-pirazóis contendo um átomo de flúor ligado na posição 4 são raros<sup>20</sup> e compostos estruturalmente simples como 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis ainda não foram publicados, ou seja, ainda não foram desenvolvidas estratégias sintéticas para a sua preparação, isolamento e caracterização.

## 2.OBJETIVOS

Assim, considerando a importância de estruturas pirazólicas e as mudanças em suas propriedades físico-químicas e biológicas, causadas pela introdução de átomos de flúor em sua estrutura, além do interesse do NUQUIMHE no desenvolvimento e aplicação de novas metodologias para a inserção regioseletiva de grupos trifluormetila na posição 4 de anéis pirazólicos em novas séries de 1*H*-pirazóis, este trabalho tem por objetivos:

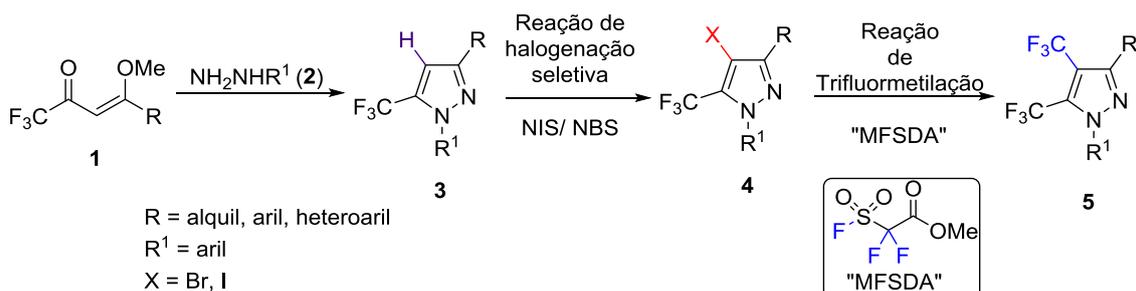
### Objetivo geral

Estudar o comportamento químico de 1-aryl-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis em reações de trifluormetilação regioseletivas direcionadas à posição 4 destes azóis utilizando o reagente trifluormetilante nucleofílico denominado MFSDA.

Para alcançar o objetivo geral desta dissertação, optou-se por uma metodologia de 04 passos reacionais que compreenderá (Esquema 3):

- 1) Síntese de precursores não comerciais de 1*H*-pirazóis denominadas 4-alcóxi-4-alkil(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1**) já descritas na literatura;
- 2) Síntese de 3-alkil(aryl)-1-aryl-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**3**) também já descritos na literatura;
- 3) Síntese de 1-aryl-4-(bromo/iodo)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**4**) a partir dos pirazóis **3** em reações de halogenação;
- 4) Síntese de 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-pirazóis (**5**) a partir dos halopirazóis **4** em reações de trifluormetilação.

### Esquema 3

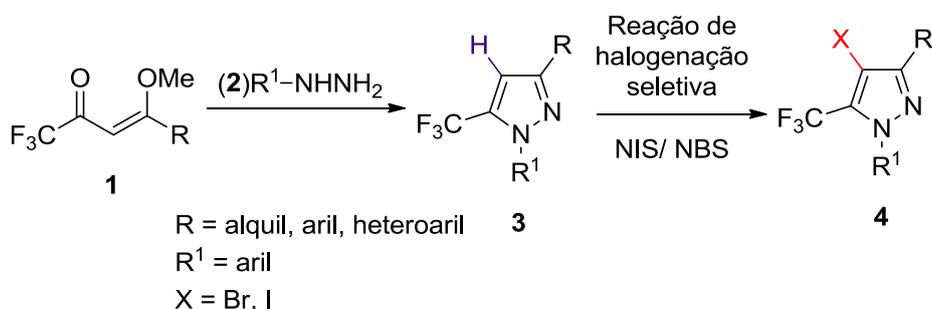


### Objetivos específicos

Serão considerados como objetivos específicos os passos reacionais que envolvem sínteses de séries ainda não descritas na literatura, ou seja, os compostos da séries **4** e **5**. Assim, tem-se os seguintes objetivos específicos:

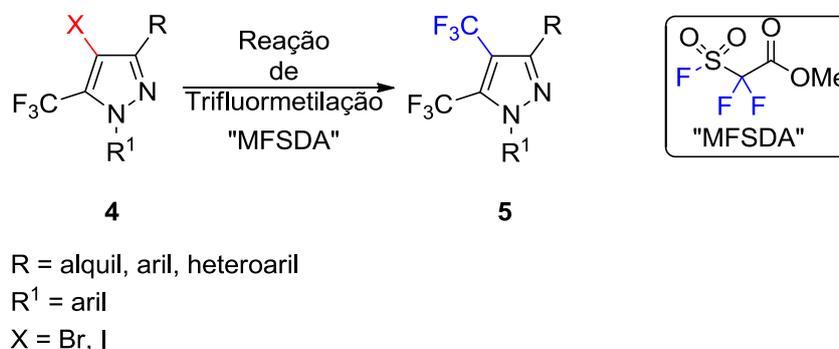
- I. Obter compostos de estrutura 1-aryl-4-(bromo/iodo)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**4**) a partir de reações de halogenação de 3-alkyl(aryl)-1-aryl-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**3**), previamente obtidos através da reação de condensação entre as 4-alcóxi-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1**) e hidrazinas(**2**) (Esquema 4).

### Esquema 4



- II. Desenvolver uma metodologia para inserir grupos CF<sub>3</sub> em compostos 4-halo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**4**) utilizando o reagente trifluormetilante MFSDA visando a obtenção de 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-pirazóis (**5**) inéditos, (Esquema 5).

### Esquema 5



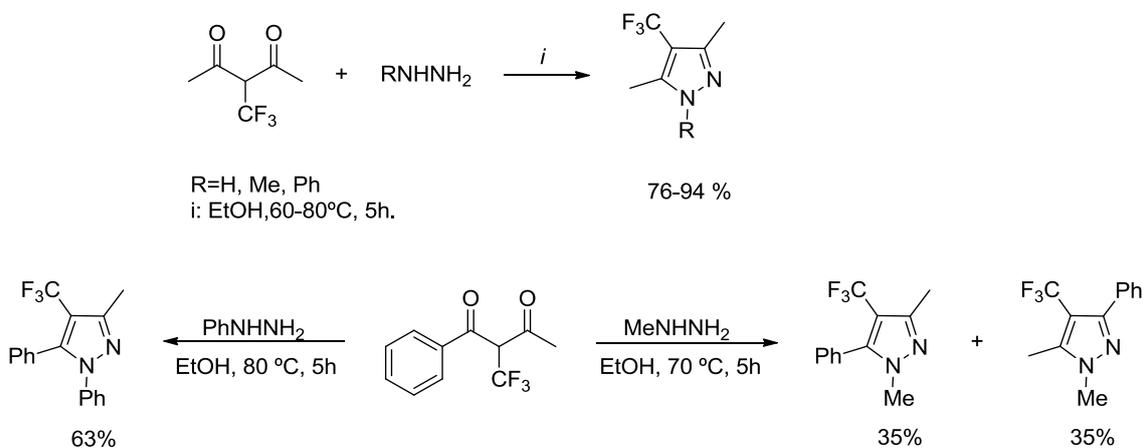
### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla os conceitos e estudos significativos existentes sobre a temática de estudo proposta. Dessa forma, inicialmente, serão relatados trabalhos relativos a inserção de grupamentos triflurmetila em sistemas pirazolínicos, posteriormente trabalhos do grupo NUQUIMHE, relativos à síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluoro-3-alquen-2-onas (**1**), a partir da acilação de acetais e enoléteres com anidrido trifluoracético, assim como a síntese de 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis a partir dos compostos **1**. Subsequentemente serão descritas metodologias empregadas para a halogenação de pirazóis. Finalmente, será abordado o reagente trifluormetilante MFSDA utilizado neste trabalho e suas mais recentes aplicações relacionadas ao presente estudo, em uma breve revisão da literatura.

#### 3.1 Inserção de grupos trifluormetila em pirazóis

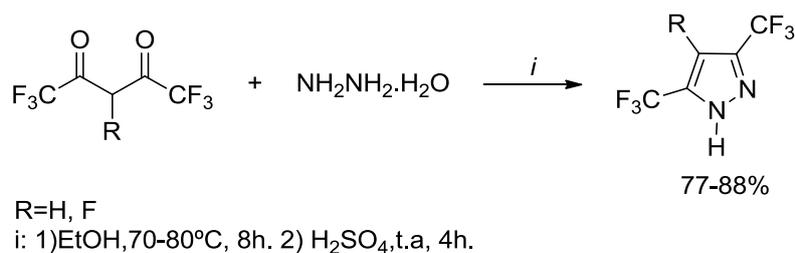
A literatura relata que diversos esforços vêm sendo realizados no sentido de se obter pirazóis poli-funcionalizados trifluormetilsustituídos. Neste enfoque, Ohtsuka e colaboradores apresentaram uma metodologia que visava a inserção do grupo trifluormetil a partir da utilização de precursores dicarbonílicos trifluormetilados. Foi observado no entanto a ausência de regioseletividade, sendo apenas possível isolar pirazóis utilizando substituintes simétricos ou utilizando hidrazinas com impedimento estérico (Esquema 6).<sup>20</sup>

**Esquema 6**



A utilização de precursores trifluormetilados também foi a rota utilizada por Maspero e colaboradores no objetivo de sintetizar pirazóis bis-trifluormetilados. Na metodologia utilizada foi realizada ciclização de 1,5- bistrifluormetil dicarbonílicos com hidrazinas, obtendo-se deste modo, 3,5- bis(trifluormetil)- 1*H*-pirazóis (Esquema 7).<sup>21</sup>

### Esquema 7

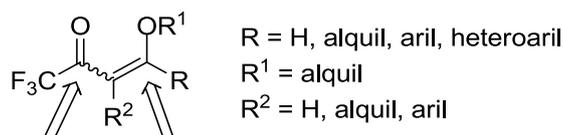


Porém não há publicações descrevendo a síntese regioseletiva de sistemas 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-pirazóis.

### 3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (1)

Desde a década de 1970, inúmeros trabalhos vêm sendo publicados referentes à síntese de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**1**). A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos para a síntese desse sistema foi publicada inicialmente por Effenberger e col.<sup>22</sup> e, a seguir, por Hojo e col.<sup>23</sup>

Os compostos **1** são considerados análogos de compostos 1,3-dicarbonílicos, e apresentam como principal vantagem uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono-β (Figura 6). O que favorece a regioseletividade em reações de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos.

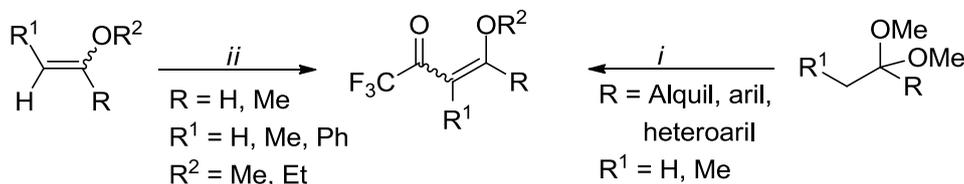


**Figura 6.** Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos.

Há mais de 30 anos o NUQUIMHE tem empregado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais via acilantes trifluormetilados, sintetizando uma gama de variantes estruturais para os compostos **1** com altos rendimentos

(Esquema 8)<sup>12</sup> e explorando o potencial sintético destes blocos precursores na síntese de inúmeros compostos heterocíclicos.<sup>13p,14,15,24</sup>

### Esquema 8



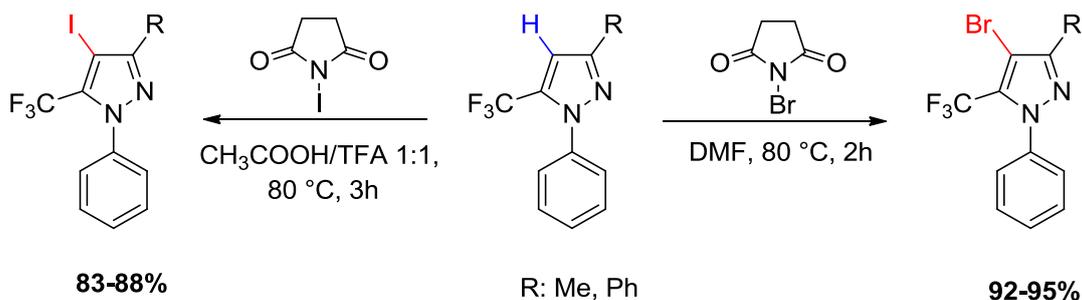
(i) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (2 equiv.), piridina (2 equiv.), CHCl<sub>3</sub>, 0 - 45 °C, 16h.

(ii) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (1 equiv.), piridina (1 equiv.), CHCl<sub>3</sub>, 0 - 25 °C, 24h.

### 3.3 Síntese de 4-Halo-5-trifluormetil-1H-pirazóis

Um aspecto importante a ser destacado é a obtenção de 4-halo-5-trifluormetil-1H-pirazóis, empregados como precursores para reações utilizando reagente trifluormetilante nucleofílico. Recentemente o NUQUIMHE realizou diversos estudos com halogenação, gerando uma publicação em 2016 onde é relatada uma metodologia altamente eficiente para bromação e iodação eletrofílica da posição 4 em 5-trifluormetil-1H-pirazóis, levando a rendimentos elevados de até 95% (Esquema 9).<sup>25</sup>

### Esquema 9



Uma vez que a posição 4 destes heterocíclis compreende o sítio de maior densidade eletrônica, é esperado que reações de substituição eletrofílica heteroaromática sejam facilmente realizadas. No entanto, a literatura também demonstra que a presença de grupos desativantes, tais como trifluormetila e carbonilas, em posições adjacentes reduz consideravelmente a reatividade destes núcleos, sendo necessário o emprego de condições reacionais mais drásticas como observado para a síntese de pirazóis 5-trifluormetil substituídos.<sup>26,27</sup>

### 3.4 Reações de Trifluormetilação em Haletos Orgânicos com MSFDA

Há três classes de reagentes trifluormetilantes descritos na literatura para este propósito e estão classificados em: reagentes radicalares, eletrofílicos e nucleofílicos. Baseados nestes reagentes, diversos protocolos têm sido desenvolvidos para a trifluormetilação de centros de carbono  $sp^3$  e  $sp^2$ .<sup>28</sup>

Existem métodos tradicionais para a trifluormetilação de compostos aromáticos como a reação de Swarts e o tratamento de derivados de ácido benzóico com  $SF_4$ . Porém, estes métodos normalmente requerem condições rigorosas e que limitam a tolerância do grupo funcional. As trifluormetilações eletrofílica e radicalar de compostos aromáticos também têm sido estudadas, porém estes métodos servem somente para alguns casos e ainda geram misturas de regioisômeros.<sup>29</sup>

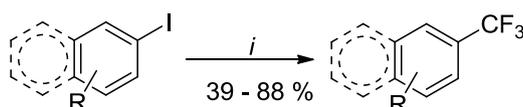
Já no campo das reações de trifluormetilação nucleofílica, recentes descobertas têm demonstrado o potencial do acoplamento cruzado utilizando metais de transição com haletos aromáticos para resolver o problema de limitação no escopo e a formação de múltiplos produtos trifluormetilados. No entanto, métodos baseados na utilização do Paládio, como em reações clássicas de acoplamento utilizando este metal ainda apresentam limitações como toxicidade ambiental e alto custo.<sup>29</sup>

Uma abordagem alternativa e considerada promissora para esse tipo de reação é a trifluormetilação utilizando a espécie  $[CuCF_3]$ . Esses intermediários reacionais são normalmente gerados *in situ* a partir do cobre metálico ou de sais de cobre e reagentes trifluormetilantes.<sup>28,30</sup> A habilidade de conduzir as reações de trifluormetilação mediadas por cobre sob condições comuns de bancada e com reagentes previamente disponíveis torna este método particularmente de interesse acadêmico. Estudos recentes demonstram o uso de fontes nucleofílicas de  $CF_3^-$ , como os trifluormetilsilanos, sais de trifluoracetatos e o acetato de 2,2-difluor-2-fluorsulfonilmetila (MSFDA), para os acoplamentos mediados por cobre com iodetos arílicos ou brometos arílicos ativados.<sup>29</sup>

Os primeiros passos na área dos reagentes trifluormetilantes derivados de ácidos foram dados em 1981 quando Kondo e colaboradores<sup>17</sup> descreveram a trifluormetilação descarboxilativa de haletos arílicos promovida por cobre utilizando trifluoracetato de sódio, uma fonte muito barata de  $CF_3$ . Embora a reação ocorresse sob condições rígidas e requeresse um excesso de  $CF_3COONa$ , bons rendimentos foram obtidos. Muitas publicações se seguiram reportando este tipo de reação, assim como estudos

mecanísticos, para uma gama de haletos aromáticos e heteroaromáticos. Mostrou-se que os produtos trifluormetilados não sofreram descarboxilação pelo acoplamento com o metal, mas sim, foi produzido o fluorfórmio a partir do  $\text{CF}_3\text{COONa}$  quando aquecido com metilpirrolidina aquosa, sendo que o  $\text{CuI}$  aumentou a taxa de descarboxilação (Esquema 10).

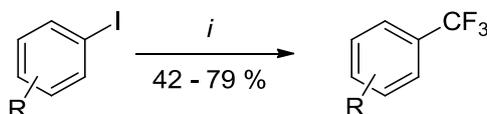
### Esquema 10



$i = \text{CF}_3\text{COONa}$ , *N*-metilpirrolidina, 140 - 160 °C, 4 h  
 $R = m\text{-CH}_3, p\text{-NO}_2, p\text{-Cl}, p\text{-OMe}$ , naftil

Uma desvantagem das trifluormetilações descarboxilativas em larga escala com trifluoroacetatos de metais alcalinos é devido a sua higroscopicidade e solubilidade limitada nos solventes adequados para a reação. Além de que, para melhores conversões e rendimentos, um grande excesso de trifluoroacetato deve ser usado. Para resolver este problema, Langlois e colaboradores<sup>18</sup> recentemente desenvolveram um processo similar utilizando trifluoroacetato de metila. No entanto, o método de Langlois ainda emprega altas temperaturas, utiliza um grande excesso de agente trifluormetilante e 2,5 equivalente de  $\text{CsF}$  para a etapa de descarboxilação (Esquema 11).

### Esquema 11

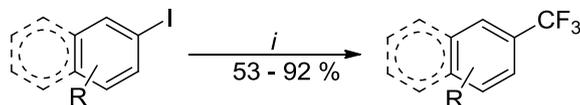


$i = \text{CF}_3\text{COOMe}$ ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{CuI}$ , DMF, 180 °C, 8 h  
 $R = \text{H}, p\text{-CH}_3, p\text{-NO}_2, p\text{-Cl}, p\text{-OMe}$

Em 1989, Chen e Wu<sup>19</sup> descobriram que o fluorsulfonil-difluoroacetato de metila ( $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ , MFSDA) rapidamente descarboxila eliminando  $\text{CO}_2$  e  $\text{SO}_2$  na presença de  $\text{CuI}$  e DMF para produzir a espécie  $\text{CuCF}_3$  que pode ser utilizada na trifluormetilação de compostos aromáticos. Apesar dos autores afirmarem que o uso de quantidades catalíticas de cobre já seria o suficiente para a formação da espécie trifluormetilante, diversas publicações posteriores mostraram que uma quantidade

estequiométrica seria mais adequada para que ocorra a reação de acoplamento e consequente reação de trifluormetilação (Esquema 12).

### Esquema 12

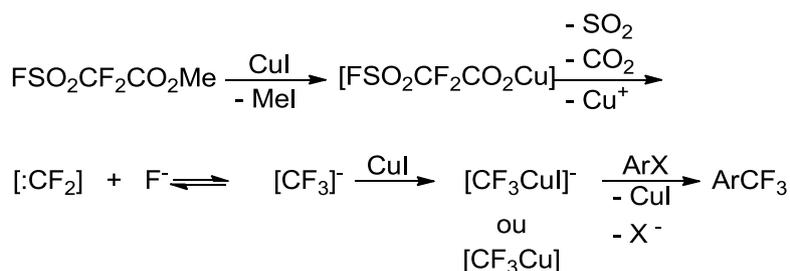


$i = \text{MFSDA, CuI, DMF, } 60 - 80 \text{ }^\circ\text{C, } 2,5 - 6 \text{ h}$   
 $R = \text{H, } p\text{-NO}_2, p\text{-Cl, naftil}$

O reagente fluorante MFSDA, é um dos reagentes mais convenientes para o uso em laboratório. Variedades de haletos arílicos, vinílicos, benzílicos e alílicos reagem com MFSDA na presença de iodeto de cobre para formar o composto trifluormetilado correspondente. Em geral, as reações são conduzidas em DMF como solvente e a presença de iodeto de cobre é essencial para a reação, uma vez que a formação do complexo nucleofílico de  $[\text{CuCF}_3]$  é o passo determinante da trifluormetilação. Além disso, estudos mostraram que a reatividade dos haletos orgânicos frente ao MFSDA segue a ordem  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ , apesar dos derivados de bromo se mostrarem também bastante eficientes.<sup>19</sup>

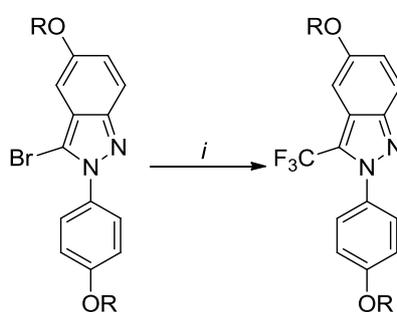
Inicialmente, o sal de cobre  $[\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Cu}]$ , formado pelo acoplamento entre o MFSDA e CuI, rapidamente descarboxila formando o difluorcarbeno  $[:\text{CF}_2]$  e o íon fluoreto nos quais estão em equilíbrio com o ânion trifluormetil  $[\text{CF}_3^-]$ . O  $[\text{CF}_3^-]$  na presença de CuI rapidamente forma o  $[\text{CF}_3\text{CuI}]^-$ , mudando o equilíbrio. Então, o ataque nucleofílico do  $[\text{CF}_3\text{CuI}]^-$  ao haleto leva ao produto trifluormetilado (Esquema 13).<sup>19</sup> Além disso, o complexo  $[\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Cu}]$  pode ser estabilizado com a adição de hexametilfosforamida (HMPA) que solvata cátions, seletivamente, e acelera reações de substituição nucleofílica ao gerar ânions mais livres.<sup>31</sup>

### Esquema 13



Em 2005, Angelis e colaboradores<sup>32</sup> sintetizaram uma série de compostos não esteroidais contendo um núcleo pirazólico com diferentes grupos na posição 5 do anel. Dentre os diversos compostos, aqueles que possuíam substituintes polares e/ou polarizáveis, como um halogênio ou o grupo CF<sub>3</sub>, apresentaram maior afinidade com os receptores do hormônio estrogênio. Para a régio-inserção do grupo CF<sub>3</sub>, os autores partiram de compostos pirazolil 5-bromo substituídos e utilizaram o reagente MFSDA para a reação de trifluometilação (Esquema 14).

#### Esquema 14



R = H, Me

*i* = MFSDA, CuI, DMF, 80 °C, 2 h

## 4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados provenientes deste trabalho. Inicialmente será relatada a síntese de uma série 4-alkuil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**1**), que servem como blocos precursores dieletrófilos na síntese de 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-1*H*-1-arilpirazóis (**3**) em uma reação de ciclocondensação com hidrazinas(**2**), de acordo com metodologias descritas na literatura.<sup>33</sup>

A seguir, partindo dos compostos **3** serão descritas as reações de iodação com *N*-iodosuccinimida (NIS) para a síntese dos compostos 1-aril-3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-pirazóis (**4**). Por fim, serão relatadas as reações de trifluormetilação com MFSDA a partir dos compostos **4** para a síntese dos 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-pirazóis (**5**).

A elucidação estrutural dos compostos foi feita por Espectroscopia de Massas (CG-EM), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, <sup>19</sup>F e as purezas dos compostos inéditos comprovadas por Análise Elementar CHN ou Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

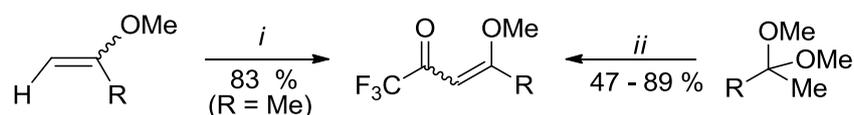
Atualmente, existe uma grande variedade de reagentes fluorantes disponíveis comercialmente e com aplicações em diferentes substratos.<sup>10</sup> Desta forma a natureza do reagente trifluormetilante foi determinada a partir do substrato utilizado, os compostos 4-iodo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis. Assim, para a reação de trifluormetilação dos materiais de partida e a obtenção dos 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-pirazóis seria necessário um reagente trifluormetilante nucleofílico. Em geral, esta categoria de reagentes utiliza sais de cobre como catalisadores, para a realização de uma reação de transmetalção e posterior trifluormetilação no sítio específico (carbono halogenado). Dentre os reagentes trifluormetilantes nucleofílicos mais utilizados, selecionou-se o MFSDA utilizando como parâmetros para escolha: fácil acesso e manuseio, estabilidade, regioselectividade e economia.

### 4.1 Síntese de 4-Alquil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (1a-f)

A síntese dos compostos 4-alkuil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**1a-f**) está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do NUQUIMHE,<sup>13</sup> grupo que se destaca no desenvolvimento de rotas sintéticas deste blocos precursores que são a base para a síntese regioselectiva de diversos sistemas heterocíclicos

trifluorsubstituídos, e se procede através da reação de acilação entre o anidrido trifluoroacético e enoléter para a síntese de **1a**, ou de acetal para a síntese dos compostos **1b-f**, em piridina anidra e clorofórmio anidro, em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura permaneceu durante 16 horas, à temperatura ambiente, para o enoléter adquirido comercialmente; 16 horas, a 45°C, para os acetais derivados das cetonas. Lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e, a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido no rota-evaporador. Os produtos foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida. Acerca dos rendimentos, este trabalho, levou a rendimentos de 47%-89%, condizentes com os encontrados na literatura. (Esquema 15).

### Esquema 15



**1a-f**

*i* = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0 - 25 °C, 16 h.

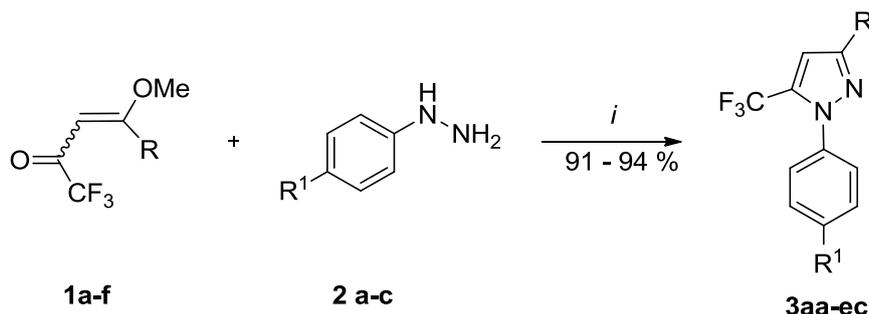
*ii* = (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (2 equiv), piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0 - 45 °C, 3-16h.

<b>1</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>
R	Me	Pr <sup>c</sup>	Pr <sup>i</sup>	Bu <sup>n</sup>	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

## 4.2 Reações de Iodação de 1-Aril-3-alkil(aril)-5-trifluormetil-1H-pirazóis (3aa-ec) Utilizando NIS: Síntese e Purificação de 1-Aril-3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazóis (4aa-ec)

A partir de reações de ciclocondensação entre os compostos 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1a-f**) e aril hidrazinas (**2 a-c**) realizou-se a síntese dos compostos 1-aryl-3-alkil(aril)-5-trifluormetil-1H-pirazóis (**3aa-ec**), como já descritos na literatura (Esquema 16).<sup>33</sup> As aril hidrazinas utilizadas neste trabalho foram obtidas comercialmente (**2a**) ou através de metodologia descrita na literatura, através da redução de sal de diazônio, resultando na síntese de 4-flúor-fenilhidrazina (**2b**) e 4-cloro-fenilhidrazina (**2c**).<sup>34</sup>

## Esquema 16



*i* = EtOH anidro, refluxo, 16 h.

1	a	b	c	d	e	f	2	a	b	c																											
R	Me	Pr <sup>c</sup>	Pr <sup>i</sup>	Bu <sup>n</sup>	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	R <sup>1</sup>	H	F	Cl																											
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="border-bottom: 1px solid black;">3(RR<sup>1</sup>)</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">aa</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">ba</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">ca</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">da</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">ea</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">fa</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">eb</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">ec</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>R</td> <td>Me</td> <td>Pr<sup>c</sup></td> <td>Pr<sup>i</sup></td> <td>Bu<sup>n</sup></td> <td>Ph</td> <td>4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></td> <td>Ph</td> <td>Ph</td> </tr> <tr> <td>R<sup>1</sup></td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>F</td> <td>Cl</td> </tr> </tbody> </table>											3(RR <sup>1</sup> )	aa	ba	ca	da	ea	fa	eb	ec	R	Me	Pr <sup>c</sup>	Pr <sup>i</sup>	Bu <sup>n</sup>	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph	R <sup>1</sup>	H	H	H	H	H	H	F	Cl
3(RR <sup>1</sup> )	aa	ba	ca	da	ea	fa	eb	ec																													
R	Me	Pr <sup>c</sup>	Pr <sup>i</sup>	Bu <sup>n</sup>	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph																													
R <sup>1</sup>	H	H	H	H	H	H	F	Cl																													

Apesar de haver relatos na literatura que demonstram a reatividade de compostos bromados frente a reações de trifluormetilação utilizando MFSDA, testes prévios utilizando 1-fenil-3-metil-5-trifluormetil-4-bromo-1*H*-pirazol, obtido através de bromação utilizando NBS empregando metodologia descrita na literatura,<sup>25</sup> tal teste indicou que o composto bromado apresentou conversão inferior a 10 %, enquanto o composto 1-fenil-3-metil-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-pirazol (**4aa**), sob mesma condição reacional, apresentou conversão superior a 98%. A discrepância de conversão pode ser justificada ao avaliar o mecanismo proposto para a trifluormetilação, apresentado na seção 4.3.1 deste trabalho, pois se trata de uma substituição nucleofílica favorecendo a conversão do composto contendo Iodo por se tratar de um melhor grupo abandonador quando comparado ao brometo.

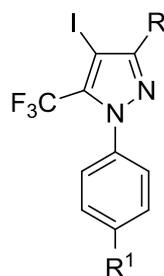
Assim, além dos dois pirazóis iodados publicados anteriormente (**4aa,ba**), a mesma metodologia foi testada para outros substituintes, tanto provenientes da variação das alquil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluoro-3-alcuen-2-onas (**1a-f**) utilizadas como das aril hidrazinas. Quando testada a reação de iodação para o composto 1-fenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazol **3fa**, foi observado a formação de um único composto monoiodado, fornecendo assim, o produto **4fa** com rendimento de 82%. Os efeitos indutivo (-I) e de ressonância (+R) produzidos pelo átomo de flúor no substituinte 4-fluorfenila presente no material de partida **3fa** não alteraram a



Os compostos **4aa-ec** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da evaporação do solvente e foram recristalizados em éter dietílico ou isolados por coluna cromatográfica. A Tabela 1 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e os dados de pureza desses compostos.

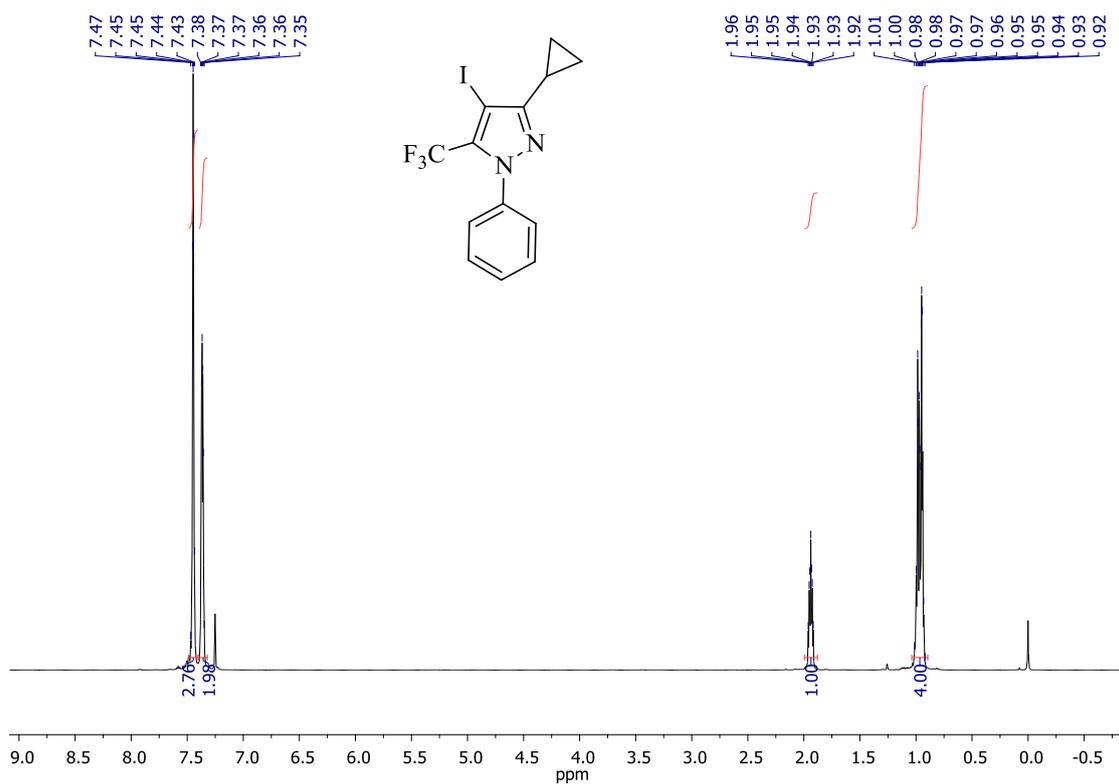
A identificação dos compostos **4aa-ec** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas e comparações com dados da literatura.<sup>35</sup> Os espectros de RMN foram registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 3-ciclopropil-1-fenil-4-iodo-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**4ba**) (Figura 7) mostra: dois multipletos, entre 7,45 ppm e 7,44 ppm e outro entre 7,37 ppm e 7,36 ppm referentes aos cinco hidrogênios aromáticos. Em 1,94 ppm um multipletto referente ao CH do ciclopropil e um multipelto de 0,97 pm referente aos dois  $\text{CH}_2$  também do ciclopropil.

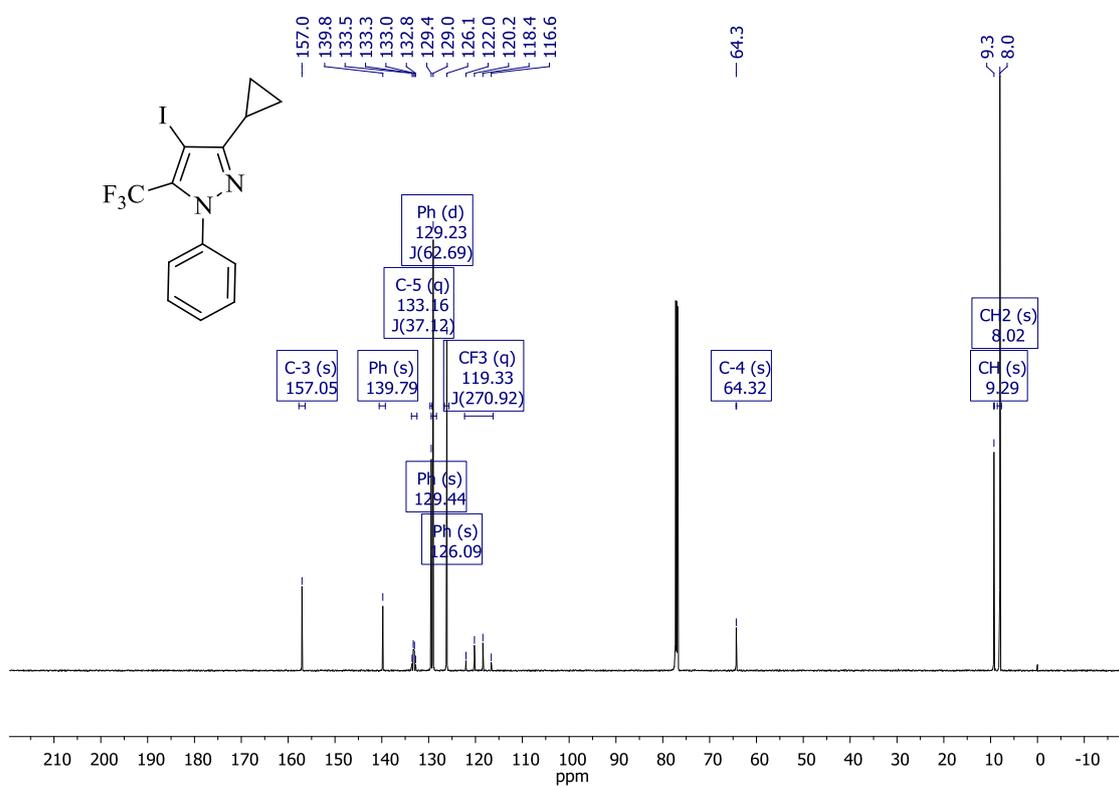
**Tabela 1.** Propriedades Físicas dos compostos **4aa-ec**.**4aa-ec**

Nº	R	R <sup>1</sup>	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar			HRMS Calc./Exp. [M+H]
						Calc./Exp.			
						C	H	N	
<b>4aa</b>	Me	H	81	51 – 53	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> IN <sub>2</sub> (352,10)	-	-	-	352,9763 352,9734
<b>4ba</b>	<i>c</i> -Pr	H	86	89 – 90	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> IN <sub>2</sub> (378,13)	41,29 41,23	2,67 2,51	7,41 7,40	-
<b>4ca</b>	<i>i</i> -Pr	H	87	81 – 82	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> IN <sub>2</sub> (380,15)				381,0076 381,0135
<b>4da</b>	<i>n</i> -Bu	H	75	69 – 70	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> IN <sub>2</sub> (394,17)				395,0232 395,0257
<b>4ea</b>	Ph	H	85	80 – 81	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> IN <sub>2</sub> (413,98)	46,40 46,36	2,43 2,48	6,76 6,85	-
<b>4fa</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	80	144 – 146	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> F <sub>4</sub> IN <sub>2</sub> (432,15)				432,9825 432,9848
<b>4eb</b>	Ph	F	82	91 – 92	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> F <sub>4</sub> IN <sub>2</sub> (432,15)				432,9825 432,9893
<b>4ec</b>	Ph	Cl	79	144 – 145	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> ClF <sub>3</sub> IN <sub>2</sub> (448,61)				448,9529 448,9599

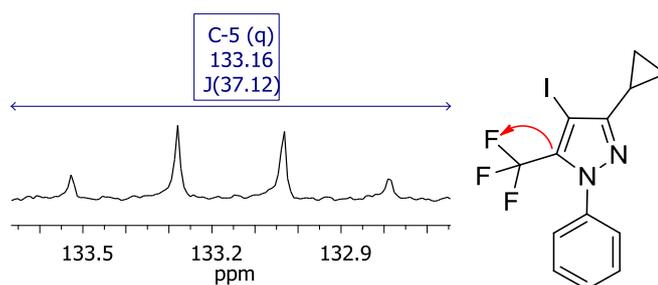
O espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} para o **4ba** (Figuras 8,9 e 10), apresenta um sinal em 157,0 ppm referente ao C-3. Os sinais em 139,8; 129,4; 129,0; 126,1 são referentes aos seis carbonos aromáticos da fenila. Em 133,2 aparece o quarteto com <sup>2</sup>J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 37 Hz referente ao acoplamento do C-5 com o grupo CF<sub>3</sub>. O grupo CF<sub>3</sub> se mostra como um quarteto em 119,3 ppm, com <sup>1</sup>J<sub>C-CF<sub>3</sub></sub> = 271 Hz. Observa-se o C-4 como um sinal em 64,3 ppm. O substituinte ciclopropil aparece como um sinal singlete em 9,3 ppm referente ao CH e outro singlete em 8,0 referente aos dois carbonos CH<sub>2</sub>.



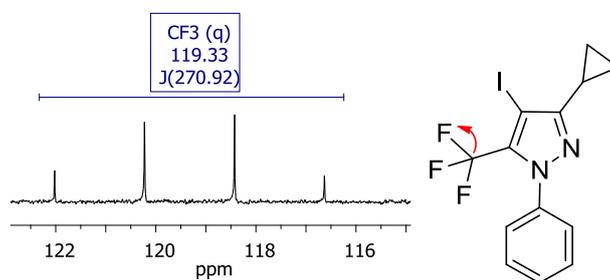
**Figura 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluorometil-4-iodo-1H-pirazol (4ba), em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz, de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluorometil-4-iodo-1H-pirazol (4ba) em  $\text{CDCl}_3$ .

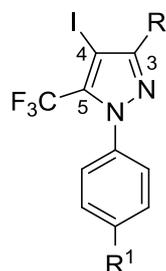


**Figura 9.** Expansão espectral da região do C-5 do espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de **4ba**, em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 10.** Expansão espectral da região do  $\text{CF}_3$  do espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de **4ba**, em  $\text{CDCl}_3$ .

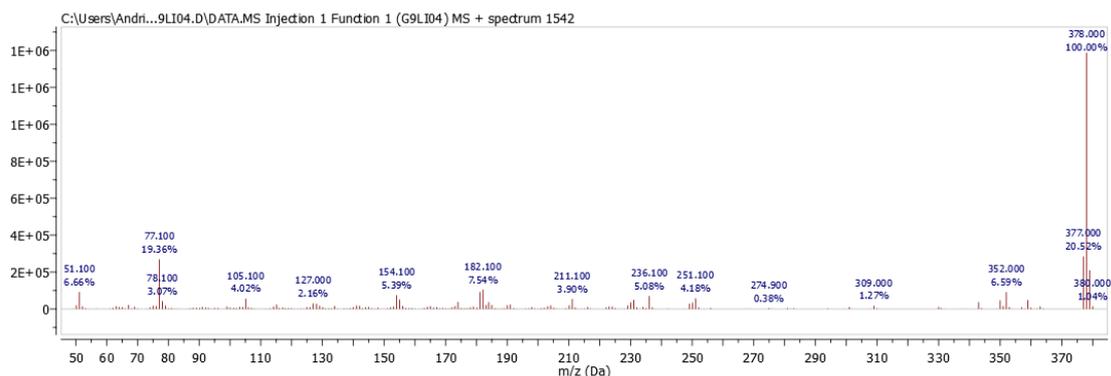
Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , dos compostos **4aa-ec**, estão descritos na **Tabela 2**. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 6 (Materiais e Métodos).

**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } do compostos **4aa-ec**<sup>a, b, c, d, e</sup>.**4aa-ec**

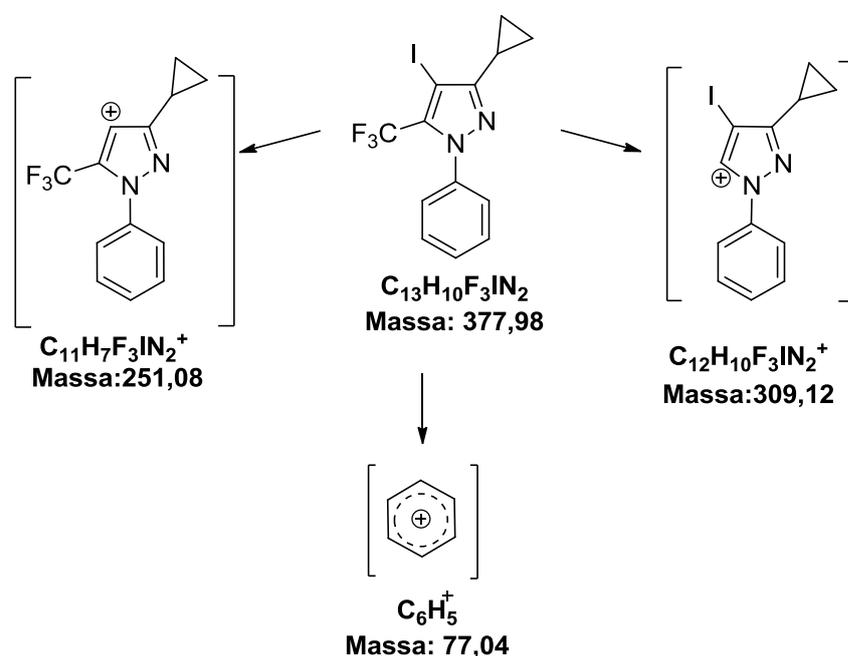
N <sup>o</sup>	R	R <sup>1</sup>	RMN $^{13}\text{C}$			
			$\delta$ (ppm) C3	$\delta$ (ppm) C4	$\delta$ (ppm) C5	$\delta$ (ppm) CF <sub>3</sub>
<b>4aa</b>	Me	H	s, 152,7	q, 64,0, <sup>3</sup> J = 2,1	q, 133,5 <sup>2</sup> J = 37	q, 119,3 J = 270
<b>4ba</b>	<i>c</i> -Pr	H	s, 157,0	q, 64,3, <sup>3</sup> J = 2,1	q, 133,2 <sup>2</sup> J = 37	q, 119,3 J = 271
<b>4ca</b>	<i>i</i> -Pr	H	s, 160,2	s, 62,8	q, 133,0 <sup>2</sup> J = 37	q, 119,5 J = 272
<b>4da</b>	<i>n</i> -Bu	H	s, 156,2	s, 63,5	q, 133,3 <sup>2</sup> J = 37	q, 119,5 J = 271
<b>4ea</b>	Ph	H	s, 153,4	q, 59,1, <sup>3</sup> J = 2,1	d, 138,6 <sup>2</sup> J = 37	q, 115,6 J = 270
<b>4fa</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	s, 153,6	q, 61,4 <sup>3</sup> J = 2,1	q, 134,5 <sup>2</sup> J = 37	q, 119,2 J = 272
<b>4eb</b>	Ph	F	s, 154,6	s, 61,6	q, 134,6 <sup>2</sup> J = 37	q, 120,6 J = 272
<b>4ec</b>	Ph	Cl	s, 154,8	q, 61,9 <sup>3</sup> J = 2,6	q, 134,5 <sup>2</sup> J = 37	q, 119,2 J = 272

<sup>a</sup>Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 150 MHz, <sup>b</sup>Multiplicidade: s = singlete, q = quarteto; <sup>c</sup>Deslocamento químico em ppm; <sup>d</sup>Constante de acoplamento em relação aos dois átomos de flúor: <sup>e</sup>J = Hz; <sup>f</sup>Ordem dos dados na tabela: multiplicidade/deslocamento químico/constante de acoplamento.

O espectro de massas do composto **4ba** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Como característica deste composto, a Figura 11 amostra íon molecular como pico base de  $m/z$  378. A seguir, o pico de  $m/z$  352 referente à perda do átomo de iodo. Observa-se também, o pico de  $m/z$  309 resultante da quebra e perda do trifluormetil. O espectro ainda mostra o pico de  $m/z$  77 referente ao fragmento fenila. Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 12.



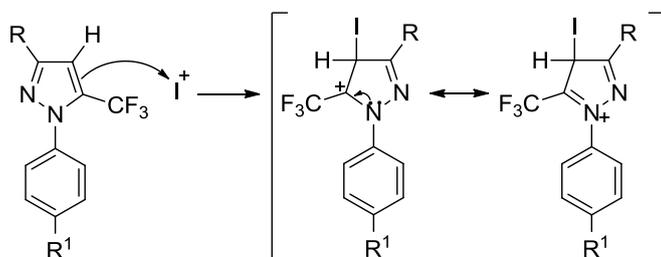
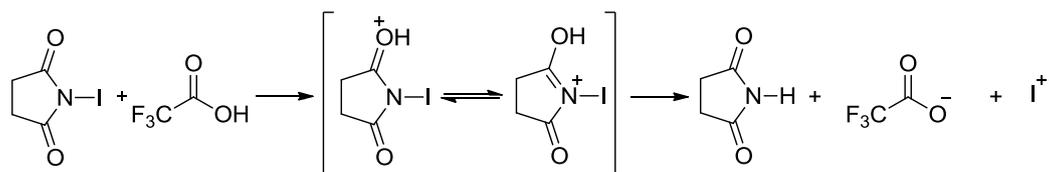
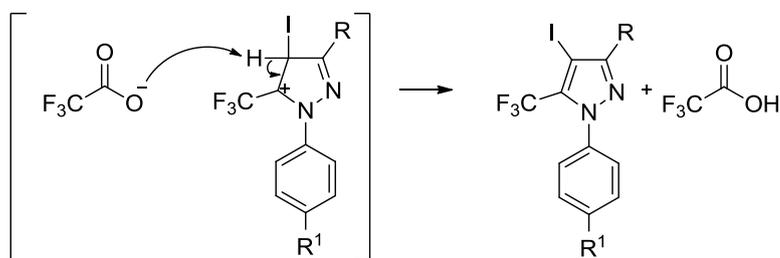
**Figura 11.** Espectro de massas (GC-EI) de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-1-pirazol (4ba).



**Figura 12.** Principais fragmentações do composto 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-1-pirazol (4ba).

#### 4.2.1. Mecanismo Proposto para a Síntese de 1-Aril-3-alkil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-pirazóis (4aa-ec)

O mecanismo (Esquema 18) está proposto, com base em dados da literatura,<sup>36</sup> e sugere inicialmente, a formação *in situ* de uma espécie ativada de trifluoracetato de iodo que pode agir como um eletrófilo muito reativo. A seguir, há o ataque do anel pirazólico a esta espécie eletrofílica de iodo e finalmente a abstração do próton pela base trifluoracetato formada, reestabelecendo a aromaticidade do sistema.

**Esquema 18****3aa-ec****4aa-ec**

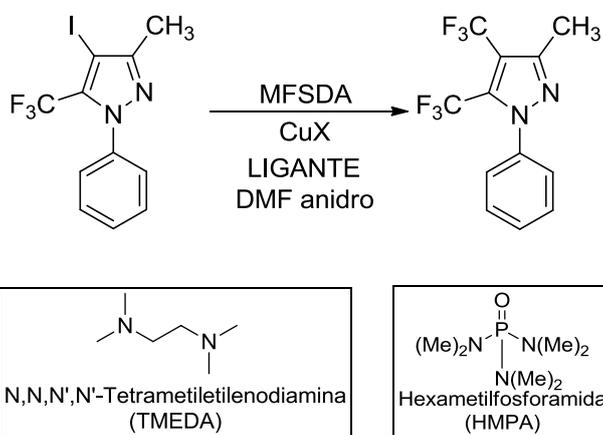
### 4.3. Síntese e Purificação de 1-Aril-3-alkil(aril)-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazóis (5aa-ec)

A literatura vem demonstrando a grande importância da síntese de novos heterociclos contendo dois ou mais grupos  $\text{CF}_3$  no mesmo composto devido as significantes mudanças reacionais, estruturais e biológicas causadas pelo substituinte trifluormetílico. Assim, se propôs construir sistemas heterocíclicos bis-trifluormetilados a partir de compostos pirazolínicos há muito tempo já estudados pelo NUQUIMHE.

Baseado em metodologias já descritas em literatura,<sup>6</sup> iniciou-se a otimização da metodologia de trifluormetilação utilizando MFSDA em 1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1H-pirazóis (**4aa**), como mostra a Tabela 3. Em geral, as reações são conduzidas em DMF anidro utilizando um sal de cobre para a formação do complexo  $[\text{CuCF}_3]$  responsável pela trifluormetilação. Este complexo pode ser estabilizado por ligantes de cobre ou outros aditivos, além de que a utilização de HMPA que solvata

cátions, seletivamente, e acelera reações de substituição nucleofílica ao gerar ânions mais livres.

**Tabela 3.** Otimização das condições reacionais com MFSDA.<sup>a, b, c, d, e, f, g.</sup>



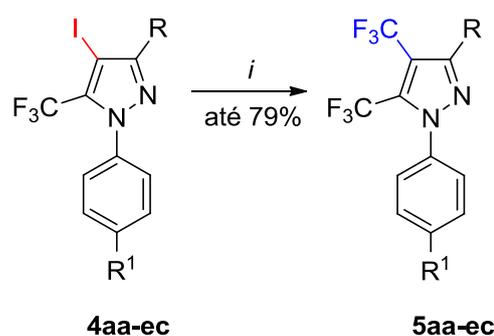
Entrada	MFSDA	CuX	Atmosfera modificada	LIGANTE/ ADITIVO	TEMPERATURA (°C)	CONVERSÃO (%)	
						4 h	24 h
1	4 eq	CuI <sup>a</sup>	-	-	80	0	0
2	4 eq	CuI <sup>a</sup>	-	HMPA <sup>b</sup>	80	15	56
3	4 eq	CuI <sup>a</sup>	-	HMPA <sup>b</sup>	100	18	32
4	5 eq	CuI <sup>a</sup>	-	HMPA <sup>b</sup>	80	16	45
5	4 eq	CuI <sup>a</sup>	-	TMEDA <sup>c</sup>	80	0	0
6	4 eq	CuBr <sup>d</sup>	-	-	80	25	42
7	4 eq	CuI <sup>a</sup>	Argônio	HMPA <sup>b</sup>	80	58	90

<sup>a</sup>CuI, PM = 192 g/mol; 1 equiv = 96,0 mg; <sup>b</sup>HMPA, PM = 179 g/mol, 4 equiv = 358 mg, d = 1,03g/mL, V = 0,369 mL; <sup>c</sup>TMEDA, PM = 116 g/mol, 4 equiv = 252 mg, d = 0,77 g/mL, V = 0,19 mL; <sup>d</sup>CuBr, PM = 143 g/mol; 1 equiv = 96 mg.

Iniciou-se os testes de otimização utilizando o iodeto de cobre por ser o sal de cobre mais comumente utilizado neste tipo de reação de trifluorometilação (Entradas 1-5). Ao realizar a reação somente com o CuI não foi observada nenhuma conversão do produto (Entrada 1). Adicionando-se HMPA como aditivo obteve-se 56 % de conversão do produto após 24 h (Entrada 2). Variando-se a temperatura (Entrada 3) ou a proporção de MFSDA (Entrada 4), obteve-se o produto em conversões de 32 e 45 %,

respectivamente, após 24 h. A seguir, utilizando o CuBr foi possível obter uma conversão do produto de 42% (Entrada 6). Partindo da condição reacional com melhor resultado (Entrada 2) foi realizado teste utilizando atmosfera de Argônio obtendo-se 90% de conversão em 24h (Entrada 7). Assim, as reações de trifluormetilação dos compostos **4aa-ec** com MFSDA foram conduzidas em DMF anidro como solvente, sal de CuI para a formação e HMPA para como co-solvente, em agitação a 80°C, em atmosfera de argônio por 24h, levando à síntese dos novos compostos 3-alkil(aryl)-4,5-bis(trifluorometil)-1*H*-1-arylpirazóis (**5aa-ec**) (Esquema 19). A utilização da metodologia aplicada não foi efetiva na síntese do composto **5da**, a reação foi acompanhada por CCD e CG-EM, deste modo foi possível verificar que há formação de subprodutos da decomposição do composto **4da** sem haver a formação do produto de interesse.

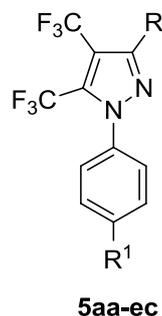
### Esquema 19



*i* = MFSDA, CuI, HMPA, DMF anidra, 80 °C, Ar<sup>0</sup>, 24 h

4,5(RR <sup>1</sup> )	aa	ba	ca	da	ea	fa	eb	ec
R	Me	Pr <sup>c</sup>	Pr <sup>i</sup>	Bu <sup>n</sup>	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	Ph
R <sup>1</sup>	H	H	H	H	H	H	F	Cl

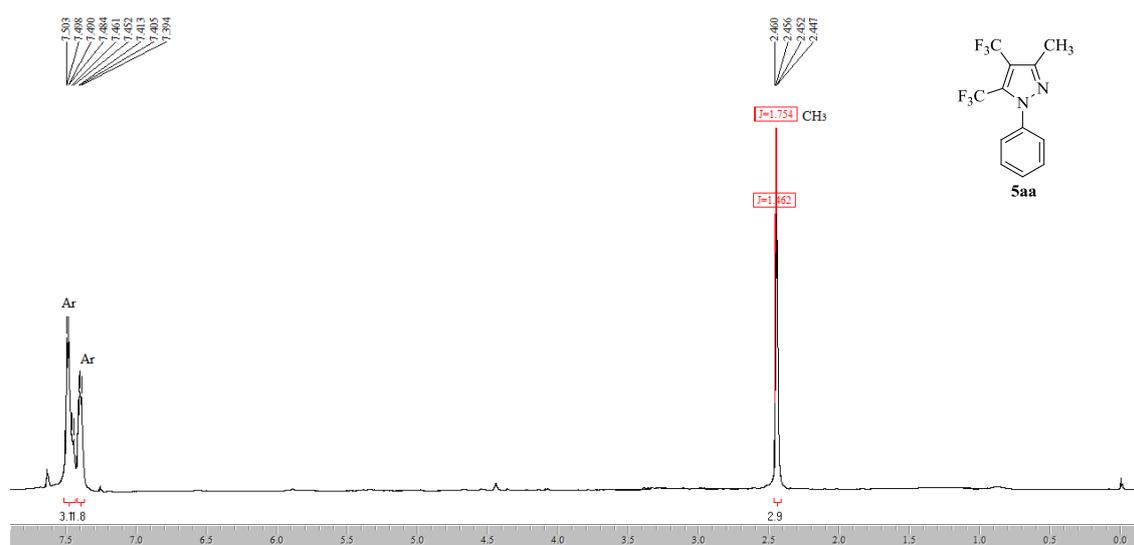
Os compostos **5aa-ec** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da evaporação do solvente, e recristalizados em hexano. A Tabela 4 mostra os dados de rendimentos, pontos de fusão, análise elementar CNH ou HRMS para os compostos **5aa-ec**.

**Tabela 4.** Propriedades Físicas dos compostos **5aa-ec**.

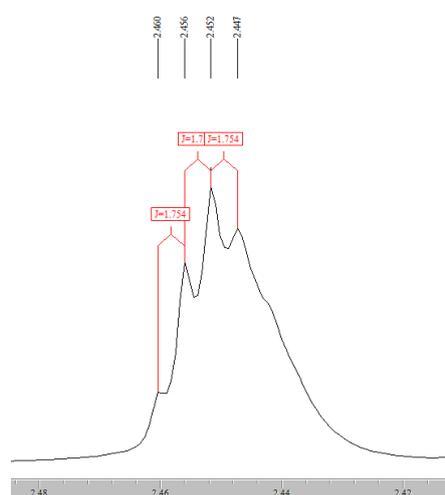
Nº	R	R <sup>1</sup>	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS Calc./Exp [M+H]
<b>5aa</b>	Me	H	71	58 – 60	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (294,20)	295,0664/ 295,0659
<b>5ba</b>	<i>c</i> -Pr	H	75	88 – 89	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (320,23)	321,0826/ 321,0879
<b>5ca</b>	<i>i</i> -Pr	H	58	79 – 80	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (322,25)	323,0983/ 323,1003
<b>5ea</b>	Ph	H	75	102 – 103	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (356,26)	357,0826/ 357,0808
<b>5fa</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	79	91 – 92	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> F <sub>7</sub> N <sub>2</sub> (374,26)	375,0732/ 375,0791
<b>5eb</b>	Ph	F	77	88 – 89	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> F <sub>7</sub> N <sub>2</sub> (374,26)	375,0732/ 375,0788
<b>5ec</b>	Ph	Cl	71	107 – 108	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> ClF <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (390,71)	391,0437/ 391,0430

A identificação dos compostos **5aa-ec** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, <sup>19</sup>F e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl<sub>3</sub> utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 1-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-pirazol (**5aa**) (Figuras 13 e 14) mostra: dois multipletos em 7,50 – 7,48 e 7,41 – 7,39 ppm referente aos cinco hidrogênios aromáticos. A metila aparece como um quarteto com <sup>4</sup>J = 1,7 Hz em 2,45 ppm devido ao acoplamento com o grupo CF<sub>3</sub> ligado ao C-4.

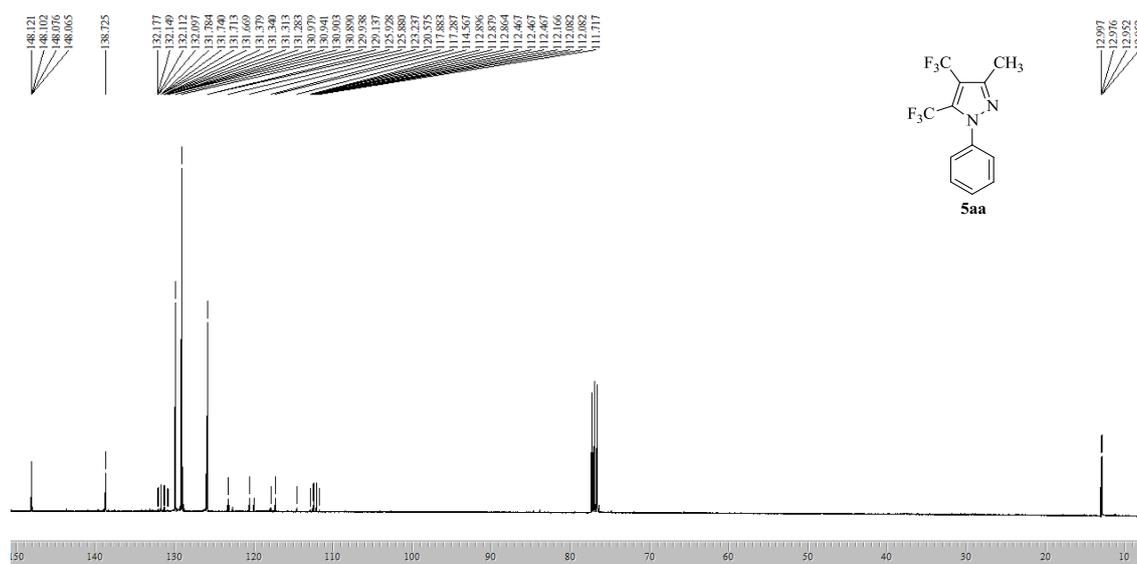


**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 1-Fenil-4,5-bis(trifluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol (**5aa**), em  $\text{CDCl}_3$ .

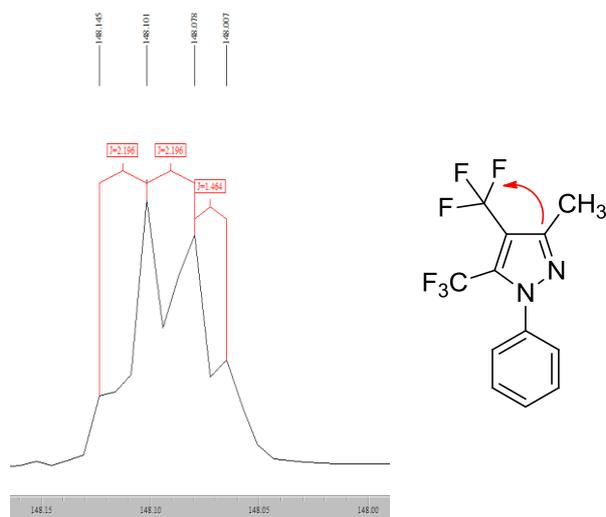


**Figura 14.** Expansão espectral da região do deslocamento do  $\text{CH}_3$  no espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de **5aa**.

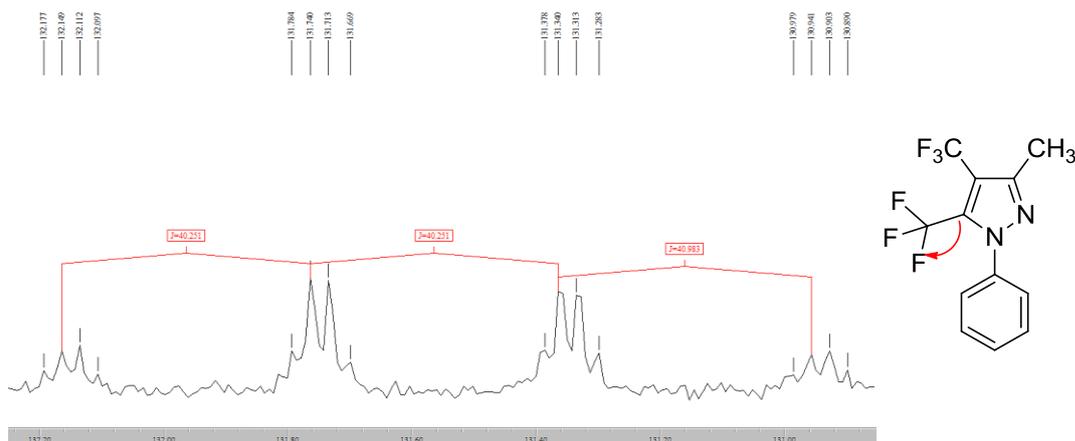
O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para o composto **5aa** (Figuras 15-24) mostra: um quarteto de constante de acoplamento  $^3J_{\text{C-F}} = 2,2$  Hz em 148,1 ppm referente ao C3. Em 131,5 aparece o quarteto de quartetos com  $^2J_{\text{C-F}} = 40$  e  $^3J_{\text{C-F}} = 5,1$  Hz referente ao acoplamento do C5 com os grupos  $\text{CF}_3$  ligados ao C5 e ao C4, respectivamente. O carbono C-4 mostra um quarteto de quartetos em 118,3 ppm com  $^2J_{\text{C-F}} = 38$  e  $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$  Hz, devido ao acoplamento com o  $\text{CF}_3$  ligado ao C4 e ao C5, respectivamente. Os grupos  $\text{CF}_3$  ligados aos C-4 e C-5 apresentam quartetos de  $J_{\text{C-F}} = 268$  e  $J_{\text{C-F}} = 271$  Hz em 122,2 e 112,3 ppm, respectivamente. Os sinais em 138,7; 130,1; 129,2 e 125,9 ppm são referentes aos demais carbonos aromáticos. Ainda em 12,9 ppm, verifica-se o quarteto de  $^4J_{\text{C-F}} = 2$  Hz referente ao  $\text{CH}_3$ .



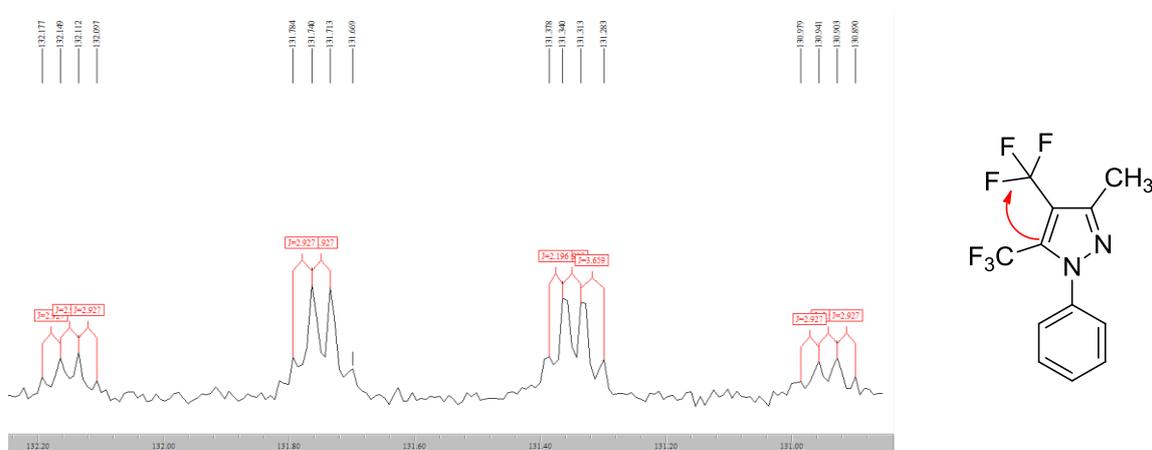
**Figura 15.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1H-pirazol (**5aa**), em  $\text{CDCl}_3$ .



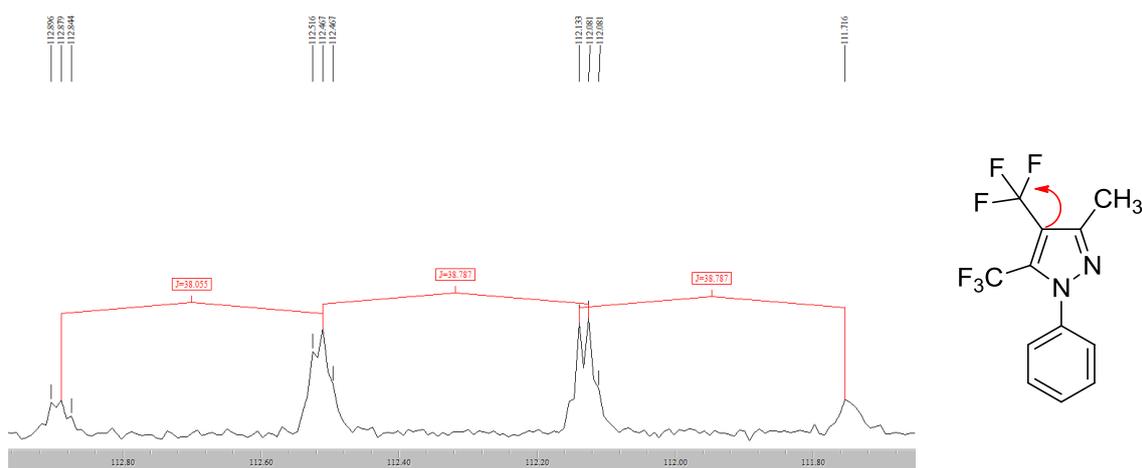
**Figura 16.** Expansão espectral da região do deslocamento do C3 no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5aa**.



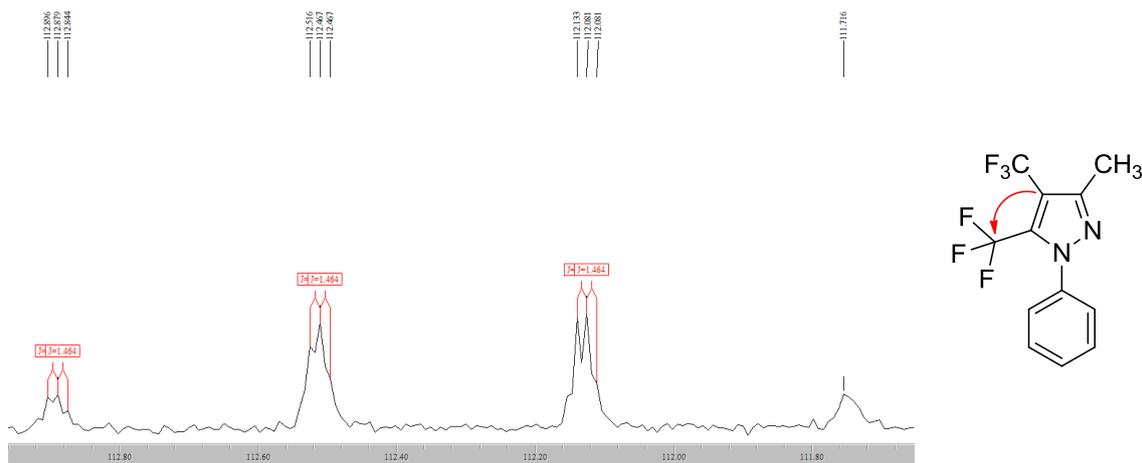
**Figura 17.** Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de  $J$  maiores no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5aa**.



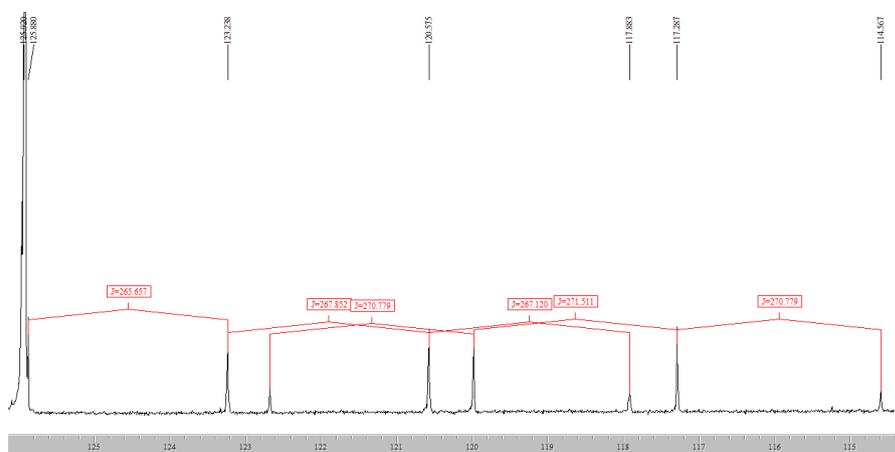
**Figura 18.** Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de  $J$  menores no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5aa**.



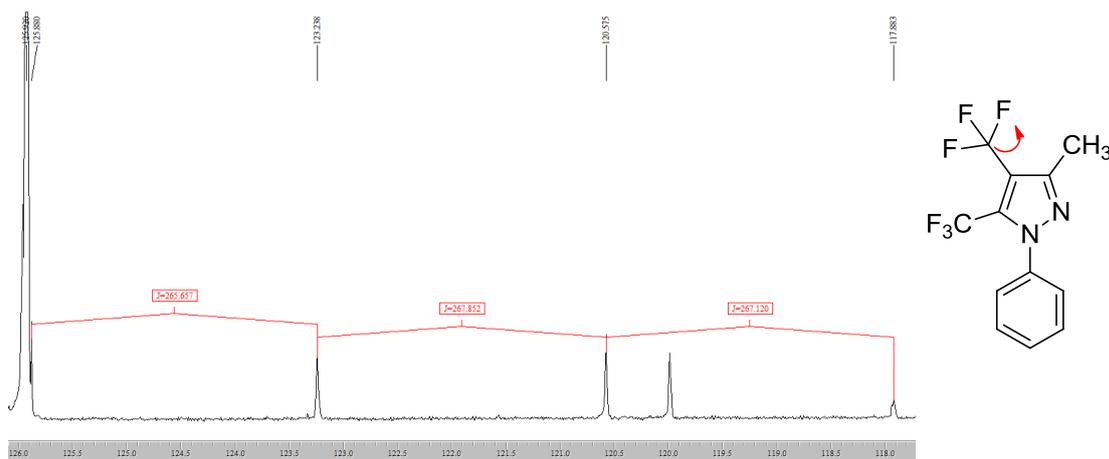
**Figura 19.** Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de  $J$  maiores no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-3-metil-1H-pirazol **5aa**.



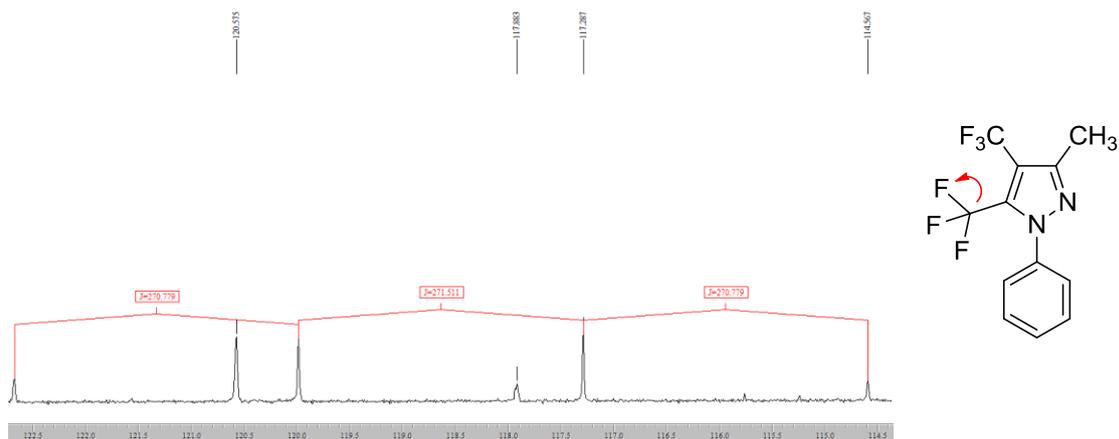
**Figura 20.** Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de  $J$  menores no espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5a**.



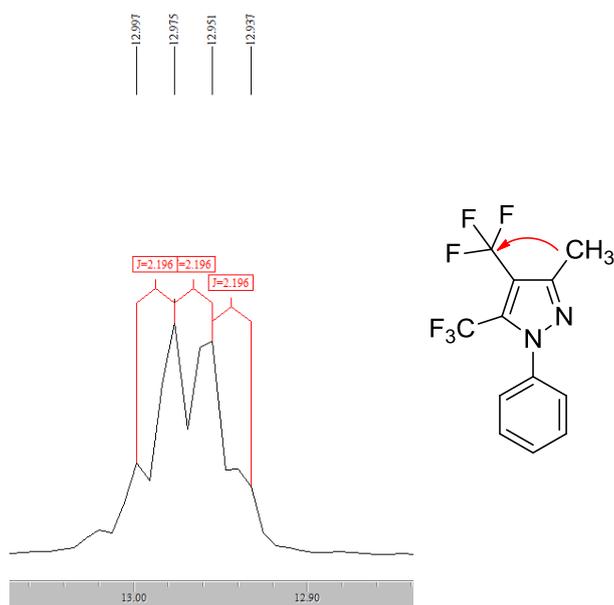
**Figura 21.** Expansão espectral da região do deslocamento dos grupos  $\text{CF}_3$  ligados aos C4 e C5 no espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5aa**.



**Figura 22.** Expansão espectral da região do deslocamento do grupo  $\text{CF}_3$  ligados ao C4 no espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5aa**.

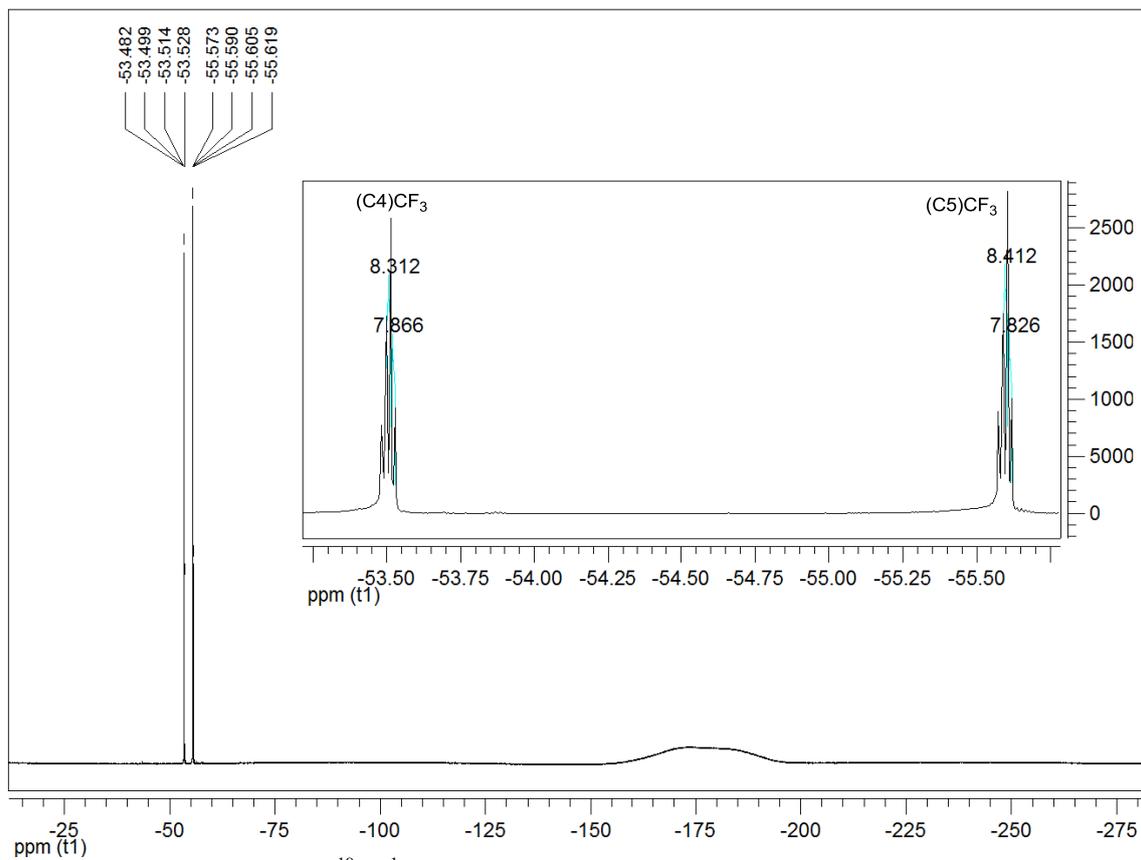


**Figura 23.** Expansão espectral da região do deslocamento do grupo  $\text{CF}_3$  ligado ao C5 no espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5aa**.



**Figura 24.** Expansão espectral da região do deslocamento  $\text{CH}_3$  no espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de **5aa**.

No espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  do composto **5aa** é possível observar o quarteto com  $J = 8,3$  Hz em  $-53,5$  ppm referente ao  $\text{CF}_3$  ligado ao C4 e o quarteto com  $J = 8,4$  Hz em  $-55,6$  ppm referente ao  $\text{CF}_3$  ligado ao C5 (Figura 25).



**Figura 25.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz e expansão de 1-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-3-metil-1H-pirazol (**5aa**), em  $\text{CDCl}_3$ .

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **5aa-ec** estão descritos na Tabela 5. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 6 (Materiais e Métodos).

**Tabela 5.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos **5aa-ec**.<sup>a, b, c, d, f, g.</sup>

Nº	R	R <sup>1</sup>	RMN $^{13}\text{C}$					RMN $^{19}\text{F}$	
			$\delta$ (ppm) C3	$\delta$ (ppm) C4	$\delta$ (ppm) C5	$\delta$ (ppm) (C4)CF <sub>3</sub>	$\delta$ (ppm) (C5)CF <sub>3</sub>	$\delta$ (ppm) (C4)CF <sub>3</sub>	$\delta$ (ppm) (C5)CF <sub>3</sub>
<b>5aa</b>	Me	H	q, 148,1 <sup>3</sup> J = 2,2	qq, 118,3 <sup>2</sup> J = 38 <sup>3</sup> J = ,4	qq, 131,5 <sup>2</sup> J = 40 <sup>3</sup> J = 3,5	q, 122,2 J = 268	q, 112,3 J = 271	q, -53,5 J = 8,3	q, -55,6 J = 8,4
<b>5ba</b>	<i>c</i> -Pr	H	s, 153,3	s, 112,5	s 131,5	q, 122,1 J = 268	q, 118,6 J = 271	q, -54,5 J = 8,4	q, -55,8 J = 8,4
<b>5ca</b>	<i>i</i> -Pr	H	s, 150,6	q, 111,9 <sup>2</sup> J = 38	qd 131,3 <sup>2</sup> J = 40 <sup>3</sup> J = 2,9	q, 121,4 J = 269	q, 118,6 J = 272	q, -54,4 J = 8,5	q, -55,6 J = 8,6
<b>5ea</b>	Ph	H	q, 151,5 <sup>3</sup> J = 2,2	qq, 111,9 <sup>2</sup> J = 38 <sup>3</sup> J = 1,4	qq, 132,1 <sup>2</sup> J = 40 <sup>3</sup> J = 3,1	q, 121,4 J = 268	q, 118,7 J = 271	q, -53,5 J = 8,1	q, -55,6 J = 8,3
<b>5fa</b>	4-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	s, 151,6	q, 111,9 <sup>2</sup> J = 38	q, 132,2 <sup>2</sup> J = 40	q, 121,5 J = 269	q, 118,6 J = 272	q, -53,6 J = 8,1	q, -55,6 J = 8,3
<b>5eb</b>	Ph	F	s, 151,7	q, 112,1 <sup>2</sup> J = 38	q, 132,3 <sup>2</sup> J = 40	q, 121,4 J = 269	q, 118,6 J = 272	q, -53,6 J = 8,5	q, -55,7 J = 8,2
<b>5ec</b>	Ph	Cl	s, 151,9	q, 112,3 <sup>2</sup> J = 39	q, 132,2 <sup>2</sup> J = 41	q, 121,4 J = 269	q, 118,6 J = 272	q, -53,6 J = 9	q, -55,8 J = 8

<sup>a</sup>Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz, <sup>b</sup>Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz, <sup>c</sup>Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ; <sup>d</sup>Multiplicidade: s = singleto, q = quarteto; <sup>e</sup>Deslocamento químico em ppm; <sup>f</sup>Constante de acoplamento em relação aos dois átomos de flúor: <sup>n</sup>J = Hz; <sup>g</sup>Ordem dos dados na tabela: multiplicidade/deslocamento químico/constante de acoplamento.

O espectro de massas do composto **5aa** apresenta uma série de fragmentos ionizados. Como característica destes compostos a Figura 26 amostra íon molecular  $[\text{M} + \text{H}]$  como pico base de  $m/z$  295. A seguir, o pico de  $m/z$  275 referente à perda de um átomo de flúor e também, o pico de  $m/z$  253 resultante da perda característica de HCN do anel pirazolínico e do substituinte metila. Ainda, observa-se o pico de  $m/z$  225 referente à perda de um grupo  $\text{CF}_3$ . Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 27.

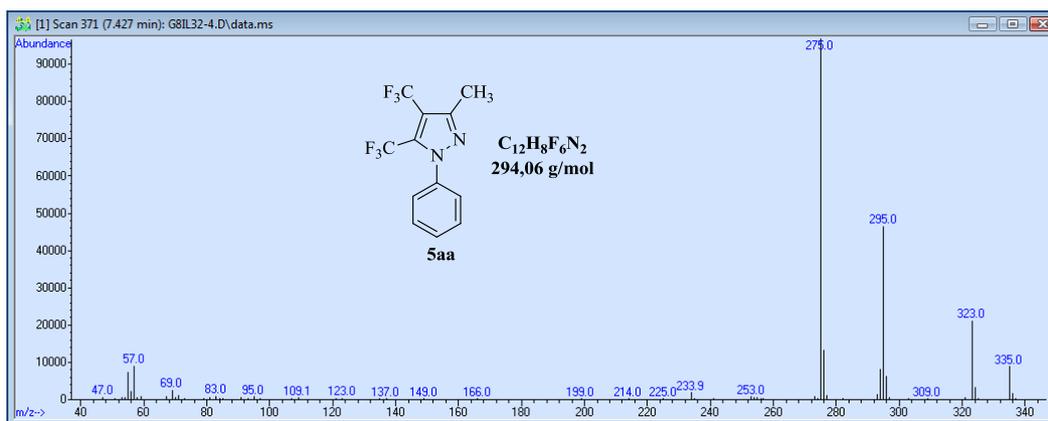


Figura 26. Espectro de massas (GC-MS) de 1-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol (**5aa**).

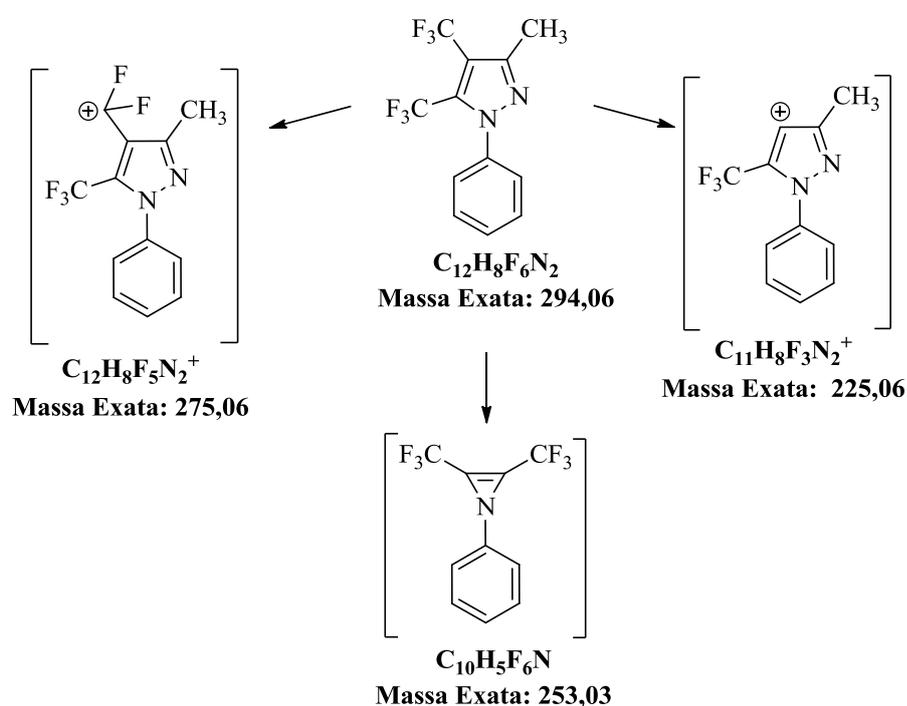


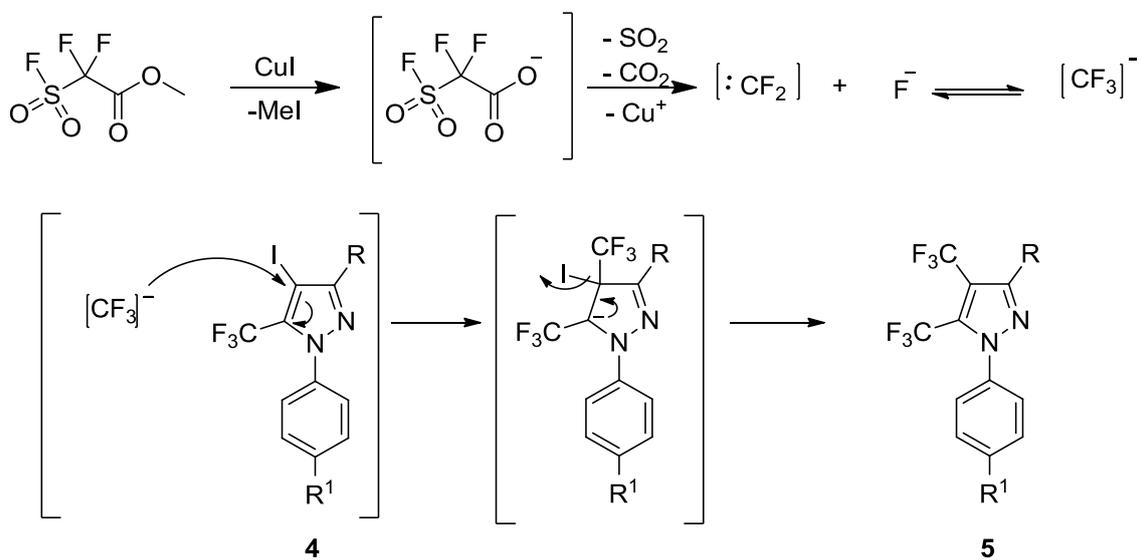
Figura 27. Principais fragmentações do composto **5aa**.

#### 4.3.1 Mecanismo Proposto para a Trifluorometilação e Síntese de 1-Aril-3-alkuil(aril)-4,5-bis(trifluorometil)-1*H*-pirazóis (**5aa-ec**)

O mecanismo para a síntese dos compostos **5aa-ec** a partir dos haletos orgânicos **5aa-ec** está baseado em dados da literatura.<sup>7</sup> A partir da espécie nucleofílica [CF<sub>3</sub>]<sup>-</sup> gerada *in situ*, a substituição do haleto da posição 4 do anel pirazolínico ocorre através de uma reação de substituição nucleofílica aromática. Após o ataque nucleofílico há

uma deslocalização da carga negativa, eliminação do grupo abandonador e a consequente reestabilização da aromaticidade do sistema (Esquema 20).

### Esquema 20



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

I. A síntese de 1-aryl-4-iodo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**4**) foi possível através de reações de halogenação eletrofílica, utilizando N-iodosuccinimida (NIS). Devido a presença do grupamento CF<sub>3</sub>, de elevada eletronegatividade nos pirazóis precursores, se fez necessário a adoção de condições reacionais mais drásticas do que as descritas na literatura para pirazóis alquil ou aril substituídos desprovidos de efeitos eletrônicos -I/-R. Desta forma isolou-se uma série de oito exemplares da série **4** em rendimentos de até 87 %.

II. As reações de iodação na posição 4 da série de pirazóis (**3**), utilizando NIS, apresentaram limitações sintéticas. Os compostos 3-aryl(heteroaryl)pirazóis, onde 3-aryl = 4-fenil-substituídos por grupos com efeitos +I ou +R e 3-heteroaryl = furan-2-il e 2-tienil, reagiram de forma não regioseletiva, conduzindo à misturas de produtos mono- e di-iodados em ambos anéis.

III. A avaliação da reatividade dos compostos 1-aryl-4-bromo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis frente a reações de trifluometilação, utilizando MFSDA, mostrou que os pirazóis 4-bromo substituídos possuem uma reatividade consideravelmente baixa em comparação com os compostos 1-aryl-4-iodo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**4**).

IV. A inserção de um grupo CF<sub>3</sub> em sistemas 1-aryl-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis a partir dos pirazóis 4-iodo substituídos (**4**), empregando reações de trifluormetilação nucleofílicas na presença de MFSDA (reagente fluorante), permitiu a obtenção de uma série inédita de sete exemplares de 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-pirazóis (**5**) com rendimentos de até 79%.

## PARTE EXPERIMENTAL

### 6. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 6.1 EQUIPAMENTOS

##### 6.1.1 Ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , foram registrados em um espectrômetro BRUKER AVANCE III DPX-600 (600 MHz para  $^1\text{H}$  e 150 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e BRUKER DPX-400 (400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), realizados no Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas – NAPO, prédio 15 e Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18 ambos do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos a partir de amostras acondicionadas em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) ou ao pico residual não deuterado do solvente empregado para a realização das análises ( $\text{CHCl}_3 = ^1\text{H}$  7,26 ppm,  $^{13}\text{C}$  77,0 ppm). Todos os resultados são descritos da seguinte forma: Deslocamento químico ( $\delta$ ) (multiplicidade, constante de acoplamento, integração). Multiplicidade são descritas como: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, dd = duplete de dupletos, dt = duplete de tripletos, tt = tripletode tripletos, ddd = duplete de duplete de dupletos, m = multiplete, b = banda alargada. Todas as constantes de acoplamento (J) são descritas em Hertz (Hz).

##### 6.1.2 Cromatografia em fase gasosa

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo Agilent Technologie 6890 Network CG, Autosampler 7682 Series, Injetor 7683 Series, Detector 5975 B inert XL EI/CI MSD e Bomba de vácuo Pfeiffer, realizadas no Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas – NAPO, prédio 15 do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325°C - coluna capilar (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 por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C.

### **6.1.3 Espectrometria de massas**

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos utilizando o detector 5975 B inert XL EI/CI MSD, utilizando impacto de elétrons (EI) de 70 eV no espectrômetro de massas. Localizado no prédio 15A (NAPO) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

### **6.1.4 Análise de massa de alta resolução**

As análises por espectrometria de massas de alta resolução foram efetuadas em um Espectrômetro Agilent- Micro TOF Bruker Daltonic do Instituto de Química, Central Analítica, USP, São Paulo, SP, Brasil e da PUC-RS, Porto Alegre, RS, Brasil.

### **6.1.5 Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Micro Química Equipamentos Ltda. Localizado na sala 2114, prédio 18 do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

### **6.1.6 Análise Elementar**

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo e Analisador Elementar CHN PerkinElmer 2400 Series II, na UNISC, Santa Cruz do Sul.

## **6.2 REAGENTES E SOLVENTES**

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório. O DMF foi purificado de acordo com procedimentos descritos na literatura e armazenados em peneira molecular ativada de 4Å.

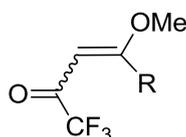
A cromatografia em camada delgada foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF254 de 0,25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais, utilizou-se como método de revelação luz ultravioleta.

Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e acetato de etila e hexano como eluentes.

### 6.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

As enonas **1** foram sintetizadas de acordo com procedimentos experimentais descritos na literatura.<sup>12</sup>

#### 6.3.1 Síntese de 4-Alquil(aril)-4-metóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1a-f**)



<b>1</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>
R	Me	Pr <sup>c</sup>	Pr <sup>i</sup>	Bu <sup>n</sup>	Ph	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Em um balão reacional de 100 mL, previamente flambado, munido de barra de agitação magnética e tubo secante, contendo clorofórmio anidro (20 mL), foi adicionado, sob banho de gelo, anidrido trifluoracético (30 mmol – 4,15 mL). Após, sob agitação, gotejou-se lentamente uma solução de 2-metoxiprop-1-eno (30 mmol – 2,16 g – 2,87 mL) para a síntese de **1a** e piridina (30 mmol – 2,4 mL) em clorofórmio anidro (30 mL). O sistema permaneceu em agitação a 0 °C por 4 horas para evitar superaquecimento. Após, a temperatura foi elevada a 25 °C e o sistema foi agitado durante 24 horas. A mistura reacional foi lavada com solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup> (3 × 15 mL) e com água destilada (1 × 15 mL). Os resíduos aquosos da fase orgânica foram adsorvidos em carbonato de sódio anidro, o qual foi filtrado. Após o solvente ser removido em rota evaporador, o produto foi purificado através de destilação sob pressão reduzida.

Para a síntese de **1b-f** em um balão de 100 mL, previamente flambado, munido de barra de agitação magnética, tubo secante e funil de adição de líquidos, contendo 20 mL de clorofórmio anidro, foi adicionado, sob banho de gelo, anidrido trifluoracético (60 mmol; 8,3 mL). Após, iniciou-se a agitação magnética e gotejou-se lentamente uma

solução de (1,1-dimetoxietil)benzeno (30 mmol) para a síntese de **1b**, (1,1-dimetoxietil)ciclopropano (30 mmol) para síntese de **1c**, 2,2-dimetoxihexano (30 mmol) para síntese de **1d** ou (1,1-dimetoxietil)-4-flúorbenzeno (30 mmol) para a síntese de **1e** e piridina (60 mmol – 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL). O sistema permaneceu em agitação a 0 °C por 4 horas para evitar superaquecimento. Decorrido o tempo estipulado, a temperatura foi elevada a 25 °C e o sistema foi agitado durante 16 horas. A mistura reacional foi lavada com solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup> (3 x 15 mL) e com água destilada (1 x 15 mL). Os resíduos aquosos da fase orgânica foram adsorvidos em carbonato de sódio anidro, o qual foi filtrado. Após o solvente ser removido em rotaevaporador, os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

### 6.3.2 Síntese de Aril hidrazinas (2b-c)

As aril hidrazinas (**2b-c**) foram sintetizadas conforme descrito na literatura.<sup>33</sup> Em um balão de 25 mL adicionou-se 6 mmol da anilina correspondente e 8 mL de ácido clorídrico. Após 5 minutos de agitação a mistura reacional foi colocada em banho de gelo e sobre ela adicionou-se lentamente um solução de 6,5 mmol de NaNO<sub>2</sub> em 4 mL de água destilada. Passados 10 min, adicionou-se lentamente ao meio reacional uma solução de SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (30 mmol) em 2 mL de HCl. O meio reacional permaneceu em agitação sob temperatura de 0 °C por 30 min, após foi realizada filtração e o filtrado foi lavado com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Ao sólido remanescente adicionou-se 20 mL de uma solução aquosa de NaOH 2 mol.L<sup>-1</sup> e extraiu-se com AcEt (2 x 20 mL) O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto seco sob vácuo, sendo utilizado logo após a síntese, já que não é estável na forma livre. A (4-Flúorfenil)hidrazina foi obtida com 53 % de rendimento e a (4-Clorofenil)hidrazina com 50% de rendimento.

### 6.3.3 Síntese de 1-Aril-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis (3aa-ec)

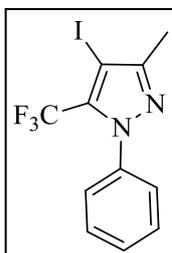
Os pirazóis **3aa-ec** foram sintetizados de acordo com procedimento experimental descrito na literatura.<sup>32</sup> Uma solução da aril hidrazina correspondente (**2a-c**) (5,5 mmol - 0,600 g) em etanol (20 mL) foi adicionada gota-a-gota através de uma pipeta ao longo de 5 minutos em um balão de 100 mL, munido de barra de agitação magnética, contendo uma solução da 1,1,1-trifluor-4-metóxi-alquen-2-ona correspondente (**1a-f**) (5 mmol) em etanol (50 mL) mantida a 0 °C sob influência de agitação magnética. O

sistema foi subseqüentemente removido do banho de gelo e deixado retornar a temperatura ambiente ao longo de 1 h. Um condensador de refluxo foi conectado ao sistema, o qual foi aquecido a 78 °C, permanecendo sob agitação a esta temperatura por 24 h. Posteriormente o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida e os compostos **3aa-ec** purificados por cromatografia em coluna com fase estacionária de sílica gel 60 e empregando solução de 5% de acetato de etila em hexano, como eluente (fase móvel).

#### 6.3.4 Síntese de 1-Aril-3-alkil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazóis (**4aa-ec**)

Uma solução de NIS (6 mmol, 1,3499 g) em CF<sub>3</sub>COOH (5 mL) foi adicionada gota a gota sob banho de gelo, em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma barra de agitação magnética e uma solução do pirazol (**3aa-ec**, 5 mmol) em ácido acético (5 mL), sob a influência de agitação magnética. A mistura foi agitada a 75°C durante 3 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reacional em bruto foi diluída com éter dietílico (50 mL) e foi adicionado bissulfito de sódio aquoso saturado (15 mL). A mistura bifásica foi arrefecida a 0 ° C e o meio ácido foi neutralizado com hidróxido de sódio aquoso 5 mol.L<sup>-1</sup>. As fases foram separadas e a fração aquosa foi lavada com éter dietílico (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e o eluente recolhido foi concentrado num evaporador rotativo sob pressão reduzida. Os produtos **4aa-ec** foram purificados com recristalização em éter dietílico (o sólido formado é desprezado, pois foi identificado como sendo S<sub>8</sub> como subproduto) ou por coluna cromatográfica (sílica-gel 230-400 mesh) utilizando hexano como eluente para remover o subproduto S<sub>8</sub> e a seguir utilizando 2% de acetato de etila em hexano como eluente para remover o produto **3** da coluna.

**1-Fenil-5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1H-pirazol (4aa):** sólido amarelo, rendimento 81 %, p.f. 51 – 53 °C.

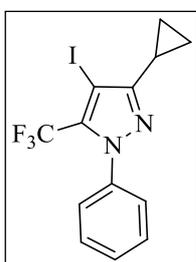


RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 – 7,43 (m, 3H, Ph); 7,40 – 7,37 (m, 2H, Ph); 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152,7 (C3); 139,7 (Ph); 133,5 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 37$ , C5); 129,4 (Ph); 129,0 (2C, Ph); 126,0 (2C, Ph); 119,3 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 270$ ,  $\text{CF}_3$ ); 64,0 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 2,1$ , C4); 14,0 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS Calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{IN}_2$ : 352,9763. Experimental: 352,9734.

**3-Ciclopopil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol (4ba):** sólido amarelo, rendimento 86 %, p.f. 89 – 90 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,47-7,43 (m, 3H, Ph), 7,38-7,35 (m, 2H, Ph), 1,96-1,92 (m, 1H, CH), 1,01- 0,92 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

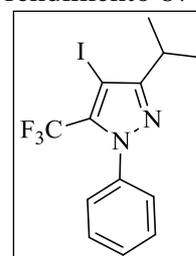
RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157,0 (C3), 139,8 (Ph), 133,2 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 37$ , C5), 129,4 (Ph), 129,0 (2C, Ph), 126,1 (2C, Ph), 119,3 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ), 64,3(C4), 9,2 (CH) 8,0 (2C,  $\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ -55,6 ( $\text{CF}_3$ ).

AE. Calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IN}_2$  (378,13): C, 41,29; H, 2,67; N, 7,41.

Experimental: C, 41,23; H, 2,51; N, 7,40.

**1-Fenil-4-iodo-3-isopropil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (4ca):** sólido amarelo, rendimento 87%, p.f. 81-82 °C.



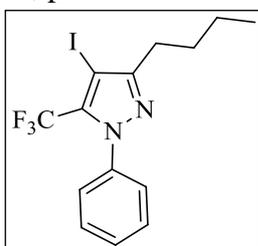
RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48- 7,26 (m, 5H, Ph), 3,10 (hept,  $J = 7$ , CH), 1,33 (d,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_3$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,2 (C3), 139,9 (Ph), 133,0(q,  $^2J_{\text{CF}} = 37$ , C5), 129,4 (Ph), 129,0 (2C, Ph), 126,1 (2C, Ph), 119,5 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ), 62,8 (C4), 28,2 (CH), 21,6( $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -55,4 ( $\text{CF}_3$ ).

HRMS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{IN}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] Calculado 381,0076 / Experimental: 381,0135.

**3-Butil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol(4da):** sólido amarelo, rendimento 75 %, p.f. 69 – 70 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,49 -7,39 (m, 5H, Ph) 2,73-2,64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,74- 1,64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,47-1,39 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,96 (t,  $J = 7,4$ ; 3H,  $\text{CH}_3$ ).

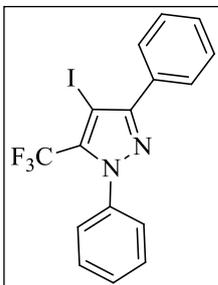
RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156,2 (C3), 139,9 (Ph), 133,3(q,  $^2J_{\text{CF}} = 37$ , C5), 129,5 (Ph), 129,0 (2C, Ph), 126,1 (2C, Ph), 119,5 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ), 63,5 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 2,3$ , C4), 30,8

( $\text{CH}_2$ ), 28,0 ( $\text{CH}_2$ ), 22,5( $\text{CH}_2$ ), 13,8( $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ -55,6 ( $\text{CF}_3$ ).

HRMS:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] Calculado 395,0232. Experimental: 395,0257.

**1,3-Difenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol (4ea):** sólido amarelo, rendimento 85 %, p.f. 80 – 81 °C.



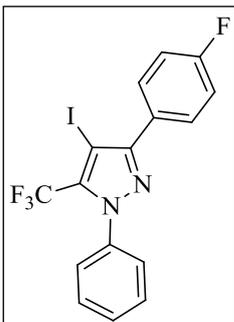
RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 – 7,79 (m, 2H, Ph), 7,48 – 7,44 (m, 8H, Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153,4 (C3), 138,9 (Ph), 138,6 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 37$ , C5), 130,5 (Ph), 129,7 (2C, Ph), 129,2 (2C, Ph), 128,0 (2C, Ph), 127,4 (Ph), 127,3 (Ph), 120,0 (2C, Ph), 115,6 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 270$ ,  $\text{CF}_3$ ), 59,1 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 2,1$ , C4).

AE. Calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IN}_2$  (413,98): C, 46,40; H, 2,43; N, 6,76.

Experimental: C, 46,36; H, 2,48; N, 6,85.

**1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol (4fa):** sólido amarelo, rendimento 80 %, p.f. 144 – 146 °C.



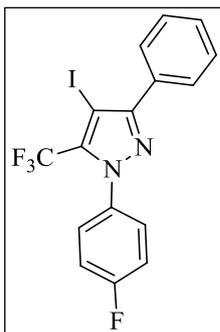
RMN  $^1\text{H}$  (400,13MHz ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81- 7,77 (m, 2H, Ar), 7,52- 7,45(m, 5H, Ph), 7,18 – 7,13(m, 2H, Ar).

RMN  $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 249$ , Ar), 153,6 (C3), 139,6 (Ph), 134,5 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 37$ , C5), 130,9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8$ , Ar), 129,8(Ph), 129,1 (2C,Ph), 127,6 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3$ ,Ar), 126,1 (2C, Ph), 119,2 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ), 115,4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 22$ , Ar), 61,4 (C4).

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -55,5 ( $\text{CF}_3$ ), -112,2 (F).

HRMS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{IN}_2$  [M+ H] Calculado 432,9825 / Experimental: 432,9848.

**3-Fenil-1-(4-fluorfenil)-4-iodo-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (4eb):** sólido amarelo, rendimento 82 %, p.f. 91-92 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,79- 7,78 (m, 2H, Ar), 7,56- 7,43(m, 5H, Ph), 7,21 – 7,17 (m, 2H, Ar).

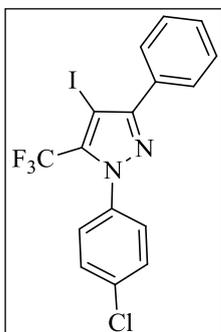
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,1 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 250$ , Ar), 154,6 (C3); 134,6 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 37$ , C5); 131,4 (Ar); 130,6 (Ph), 129,1 (Ph), 129,0 (2C, Ph), 128,4 (2C, Ph), 128,2 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 9$ , Ar), 119,3 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 116,2 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 23$ , Ar); 61,6 (C4).

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -55,5 ( $\text{CF}_3$ ), -110,4 (F).

HRMS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{IN}_2$  [M+ H] Calculado 432,9825/ Experimental:

432,9893.

**1-(4-Clorofenil)-3-fenil-4-iodo-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (4ec):** sólido amarelo, rendimento 79%, p.f. 144-145 °C.



RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80- 7,78 (m, 2H, Ar), 7,49-7,41(m, 7H, Ph e Ar).

RMN  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,8 (C3), 138,1 (Ar), 135,8 (Ar), 134,5 (q,  $^2J = 37$ , C5), 131,3(Ph), 129,4 (2C, Ph), 129,1 (Ph), 129,0(2C, Ar), 128,4 (2C, Ph, 127,4 (2C, Ar), 119,2 (q,  $J = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ), 61,9 (q,  $^3J=2$ , C4).

RMN  $^{19}\text{F}$  (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -55.4( $\text{CF}_3$ ).

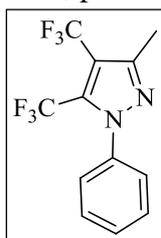
HRMS:  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{IN}_2$ [M+H] calculado 448,9529/ Experimental: 448,9599.

### 6.3.5 Síntese de 1-Aril-3-alkuil(aril)-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazóis (5aa-ec)

A um tubo de ensaio previamente seco em estufa e equipado com barra de agitação magnética foi adicionado CuI (1 mmol - 0,190g). Após, o tubo foi selado com septo de borracha, evacuado e recarregado com argônio (operação realizada 3 vezes através do septo de borracha e cânula de inox). A seguir, foi adicionado uma solução DMF anidra (4 mL) contendo o pirazol iodado correspondente (1 mmol, **4aa-ec**) e HMPA (4 mmol, 0,716 g). Após, foi adicionado o MFSDA puro (4 mmol, 0,5 mL) gota-a-gota sob agitação manual. Completada a adição, a mistura reacional ficou sob agitação magnética a 80°C por 24h. A seguir, resfriou-se a mistura reacional à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) seguido de uma extração com éter dietílico (2 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 15 mL), com solução salina (10 mL) e seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro.

Os produtos **5aa-ec** foram purificados com recristalização em hexano.

**1-Fenil-4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1H-pirazol (5aa):** sólido branco, rendimento 71%, p.f. 58 – 60 °C.



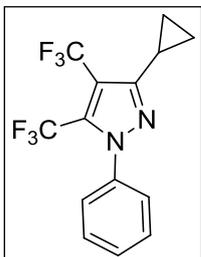
RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 – 7,48 (m, 3H, Ph), 7,41 - 7,39 (m, 2H, Ph), 2,45 (q,  $^4J = 1,7,3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148,1 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 2$ , C3); 138,7 (Ph); 131,5 (qq,  $^2J_{\text{CF}} = 40$ ,  $^3J_{\text{CF}} = 3$ , C5); 130,1 (Ph); 129,2 (2C, Ph); 125,9 (t,  $^4J = 3,6$ , 2C, Ph); 118,3 (qq,  $^2J_{\text{CF}} = 38$ ,  $^3J_{\text{CF}} = 1,4$ , C4); 122,2 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 268$ ,  $\text{CF}_3$ (C4)); 112,3 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ (C5)); 12,9 (q,  $^4J_{\text{CF}} = 2$ ,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{19}\text{F}$  (376,3 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -53,5 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 8,3$ , (C4) $\text{CF}_3$ ); -55,6 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 8,4$ , (C5) $\text{CF}_3$ ).

HRMS:  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_2$  [M+H] calculado 295,0664/ Experimental: 295,0659.

**3-Ciclopropil-1-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (5ba):** sólido branco, rendimento 75%, p.f. 88-89 °C.



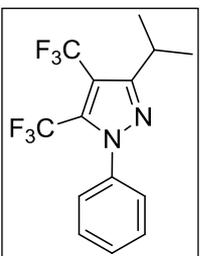
RMN <sup>1</sup>H (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51-7,45 (m, 3H, Ph), 7,40-7,37 (m, 2H, Ph), 2,11-2,07 (m, 1H, CH), 1,01- 0,97 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,3 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=1,4; C3); 138,9; (Ph); 131,5 (C5); 129,9 (2C, Ph); 129,2 (Ph); 126,0 (2C, Ph); 122,1 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 268, CF<sub>3</sub>(C4)); 118,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 271, CF<sub>3</sub>(C5)); 112,5 (C4); 7,9 (2C, CH<sub>2</sub>); 7,6 (q, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub>=2, CH)

RMN <sup>19</sup>F (376,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -54,5 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 8,4 (C4)CF<sub>3</sub>); -55,8 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 8,4 (C5)CF<sub>3</sub>).

HRMS: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub> [M+ H] calculado 321,0826/ Experimental: 321,0879

**1-Fenil-3-isopropil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (5ca):** sólido amarelo, rendimento: 58%, p.f. 79 - 80°C.

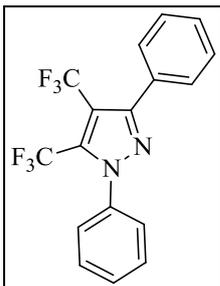


RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51-7,41 (5H, Ph); 3,32-3,25 (1H, CH), 1,35-1,33 (6H, 2CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157,2 (C3); 139,1 (1C,Ph); 131,3 (qd, J = 40,1; 2,9; C5), 129,9 (1C, Ph); 129,9 (1C, Ph); 129,2 (2C, Ph); 126,1 (2C, Ph); 122,1 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 268, CF<sub>3</sub>(C4); 118,8 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 271, CF<sub>3</sub>(C5); 111,2 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38, C4); 27,1 (CH); 22,2 (2C, 2CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>19</sup>F (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -54,4(q, J = 8,5; CF<sub>3</sub>(C4); -55,6 (q, J = 8,6; CF<sub>3</sub>(C5). HRMS C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub> [M+ H] calculado: 323,0983. Experimental: 323,1003.

**1,3-Difenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (5ea):** sólido amarelo, rendimento 75 %, p.f. 102 – 103 °C.



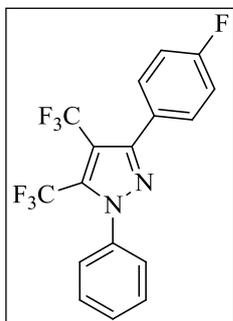
RMN <sup>1</sup>H (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 – 7,47 (m, 10H, Ph).

RMN <sup>13</sup>C (100.61 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,5 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 2, C3); 138,9 (Ph); 132,1 (qq, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 40, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3, C5); 130,7 (Ph); 130,1 (Ph); 129,3 (Ph); 129,2 (2C, Ph); 129,1 (2C, Ph); 128,3 (2C, Ph); 126,0 (2C, Ph); 121,4 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 268, CF<sub>3</sub>(C4)); 118,7 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 271, CF<sub>3</sub>(C5); 111,9 (qq, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 14, C4);

RMN <sup>19</sup>F (376,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -53,5 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 8,1, (C4)CF<sub>3</sub>); -55,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 8,3, (C5)CF<sub>3</sub>).

HRMS: C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub> [M+H] calculado: 357,0826/ Experimental: 357,0808.

**1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (5fa):** sólido branco, rendimento 79%, p.f. 91-92 °C



RMN <sup>1</sup>H (400.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63-7,50 (m, 7H, Ph, Ar), 7,20-7,14 (m, 2H, Ar).

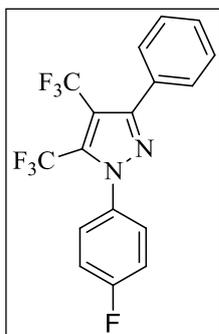
RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,5 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 249, Ar); 150,6 (C3); 138,8 (Ph); 132,20 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 40, C5); 131,1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8, 2C, Ar); 130,2 (1C, Ph); 129,3 (2C, Ph); 126,8(d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3,Ar), 126,0 (2C, Ph); 121,4 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 269, CF<sub>3</sub>(C4)); 118,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 272, CF<sub>3</sub>(C5)); 115,5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 22, 2C, Ar); 111,9 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38, C4).

RMN <sup>19</sup>F (376,3 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -53,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 8,1, (C4)CF<sub>3</sub>); -

55,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 8,1, (C5)CF<sub>3</sub>), -111,8 (F, Ar)

HRMS: C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub> [M+ H] calculado 375,0732 Experimental: 375,0791.

**1-(4-Fluorfenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (5eb):** sólido branco, rendimento 77%, p.f. 88-89 °C



RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59-7,58 (m, 2H, Ph), 7,50-7,47(m, 2H, Ar), 7,46-7,45 (m, 3H, Ph), 7,23-7,20 (m, 2H, Ar).

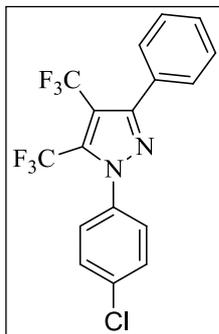
RMN <sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,3 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251, Ar), 151,7(C3), 134,9(d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3, Ar), 132,3(q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 40, C5), 130,5(Ph), 129,4(C, Ph), 129,1(2C, Ph), 128,4 (2C, Ph), 128,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 9, 2C, Ar), 121,4 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 268, CF<sub>3</sub>(C4), 118,65 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 271, CF<sub>3</sub>(C5), 116,40 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 23, 2C, Ar), 112,1 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38, C4).

<sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -53,56(q, J = 8,5; (C4)CF<sub>3</sub>), -55,66 (q,

J = 8,2 (C5)CF<sub>3</sub>), -109,70 (Ar)

HRMS: C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub> [M+ H] calculado 375,0732/ Experimental: 375,0788.

**1-(4-Clorofenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (5ec):** sólido branco, rendimento: 71% , p.f..107-108 °C.



<sup>1</sup>H RMN (400,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59-7,58 (2H, Ph); 7,51-7,48 (2H, Ar); 7,46 - 7,42 (2H, Ar; 3H, Ph).

<sup>13</sup>C RMN (151) MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,9 (C3); 137,3 (1C, Ar); 136,4 (1C, Ar); 132,2 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 41, C5); 130,5 (1C, Ph); 129,6 (2C, Ar); 129,5 (1C, Ph); 129,1 (2C, Ar); 128,4 (2C, Ph); 127,3 (2C, Ar); 121,4 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 269, CF<sub>3</sub>(C4)), 118,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 272, CF<sub>3</sub>(C5), 112,3(q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 39, C4).

<sup>19</sup>F RMN (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -53,6 (q, J = 9Hz, CF<sub>3</sub>(C4); -55,5 (q, J = 8 Hz, CF<sub>3</sub>(C5).

HRMS C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>2</sub> [M+ H] calculado: 391,0437. Experimental:391,0430

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.
2. Gomtsyan, A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 7.
3. (a) Levy, M.; Zylber-Katz, E.; Rosenkranz, B. *Clin. Pharmacokinet.* **1995**, *28*, 216; (b) Lorenzetti, B. B.; Ferreira, S. H. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *114*, 375; (c) Stevens, M. M.; Helliwell, S.; Warren, G. N. *Field Crops Res.* **1998**, *57*, 195.
4. (a) Fustero, S.; Fuentes, A. S.-; Cervera, J. F. S.- *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 253; (b) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Willey-VCH: Weinheim, **2008**.
5. (a) Ritter, S. K. *C & EN* **2012**, *90* (9), 10. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (c) Gouverneur, V.; Müller, K. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 1<sup>st</sup> ed.; World Scientific Publishing Company, London, **2012** (d) Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847
6. Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2018**, *17*, 81.
7. Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W., Le, V. D., Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161.
8. Pesquisa feita com a ferramenta *Web of Science*, em 13/02/2019.
9. Dinoiu, V. *Rev. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 219.
10. (a) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (b) Kirk, K. L. *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 305.
11. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
12. Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246.
13. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quim. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Quim. Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (e) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Martins, M. A. P.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, *6*, 789. (g) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H.

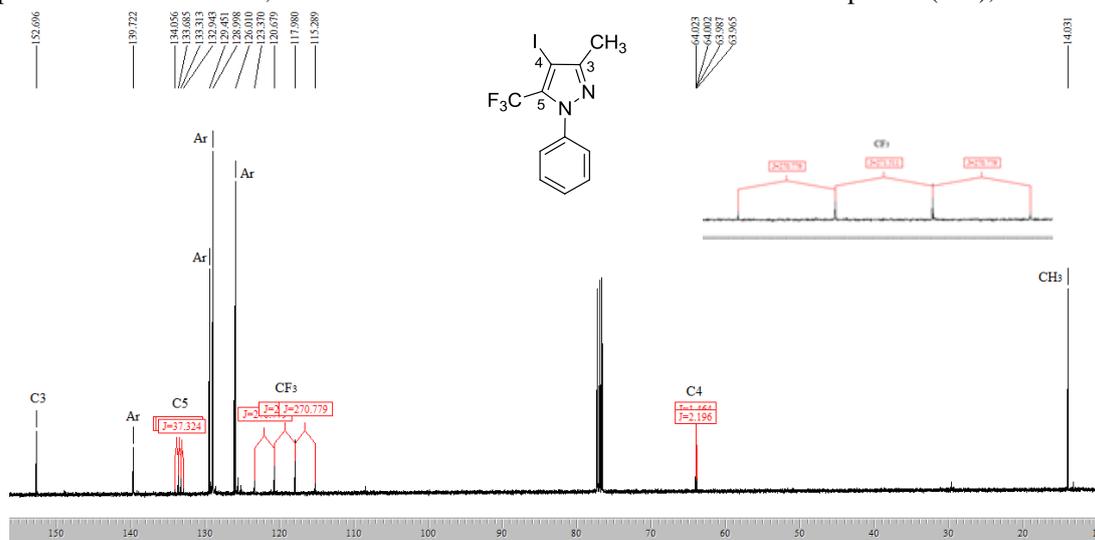
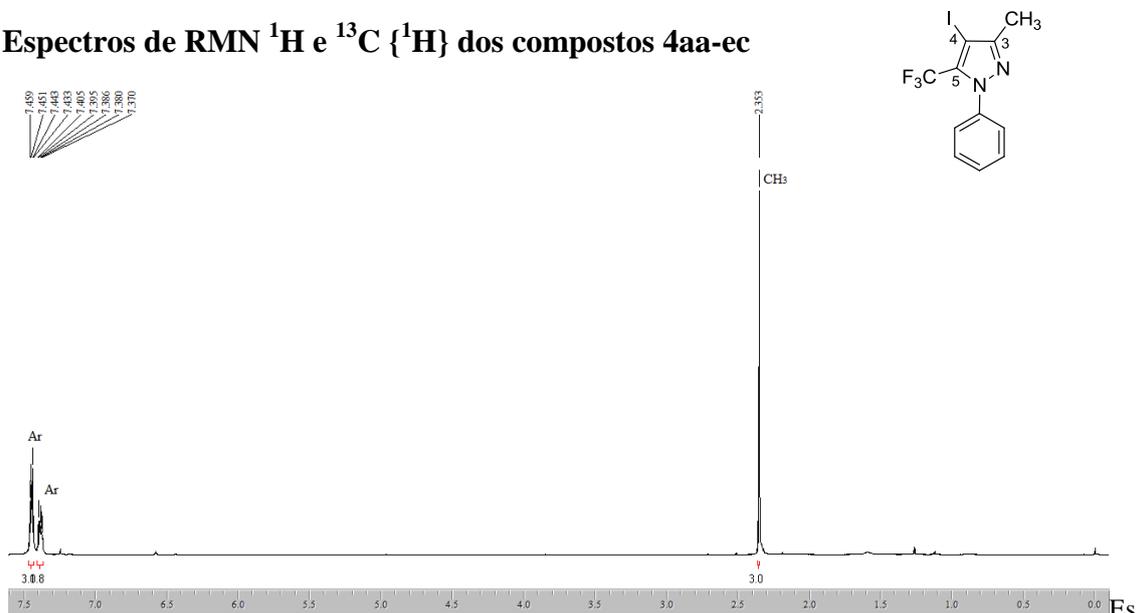
- G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
- (h) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (i) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 1055. (j) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (k) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (l) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055. (m) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2004**, *1*, 391. (n) Martins, M. A. P.; Guarda, E.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *266*, 100. (o) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 391. (p) Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44.
14. (a) Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; de Souza, M. V. N.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649. (b) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, 1485. (c) Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392. (d) Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 303. (e) Bonacorso, H. G.; Pittaluga, E. P.; Alves, S. H.; Schaffer, L. F.; Cavinatto, S.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2012**, *viii*, 62.
15. (a) Bonacorso, H. G.; Correa, M. S.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5488; (b) Bonacorso, H. G.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Junges, A. F.; Meyer, A. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *151*, 38.
16. Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.

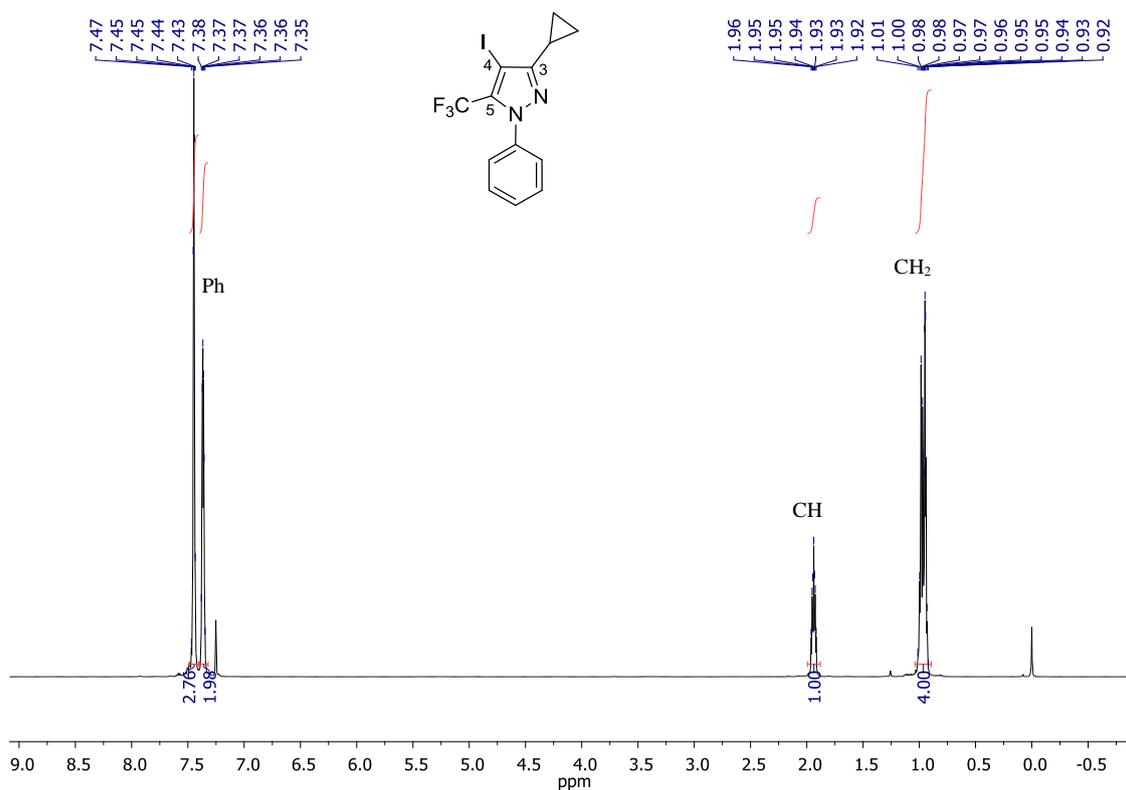
17. Matsui, K.; Tobita, E.; Ando, M.; Kondo, K. *Chem. Lett.* **1981**, 1719.
18. Langlois, B. R.; Roques, N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318.
19. Chen, Q.-Y.; Wu, S.-W. *J. Chem. Soc. Commun.* **1989**, 705.
20. Ohtsuka, Y.; Uruguchi, D.; Yamamoto, K.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2636.
21. Maspero, A.; Giovenzana, G. B.; Monticelli, D.; Tagliapietra, S.; Palmisano, G.; Penoni, A. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *139*, 53.
22. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.
23. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. (c) Kamiori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kosbuschi, T. *Synthesis* **1986**, *4*, 340. (d) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016.
24. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Oliveira, L. M.; Whietan, C. W.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3333.
25. Wiethan, C.; Rosa, W. C.; Bonacorso, H. G.; Stradiotto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (7), 2352.
26. Jeon, S. L.; Choi, J. H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1191;
27. Wiethan, C.; Franceschini, S. Z.; Bonacorso, H. G.; Stradiotto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (7), 8721.
28. Knauber, T.; Arian, F.; Rösenthaller, G., V.; Gooßen, L. *J. Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689.
29. Xu, J.; Luo, D.-F.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Gong, T.-J.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300.
30. Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
31. (a) Qing, F.-L.; Fan, J.; Sun, H.-B.; Yue, X.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3053. (b) Dykstra, R. R. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, 2001.
32. Angelis, M.; Stossi, F.; Carlson, K. A.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1132.

33. (a) Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21. (b) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 483.
34. Zhao, S.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Xi, S.; Zou, B. ; Bao, G. ; Wang, L. ; Wang, J. ; Zeng, T. ; Gong, P. ; Zhai, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 37.
35. Schlosser, M.; Volle, J.- N.; Leroux, F.; Schenk, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2913.
36. Castanet, A.- S.; Colobert, F.; Broutin, P.- E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047.

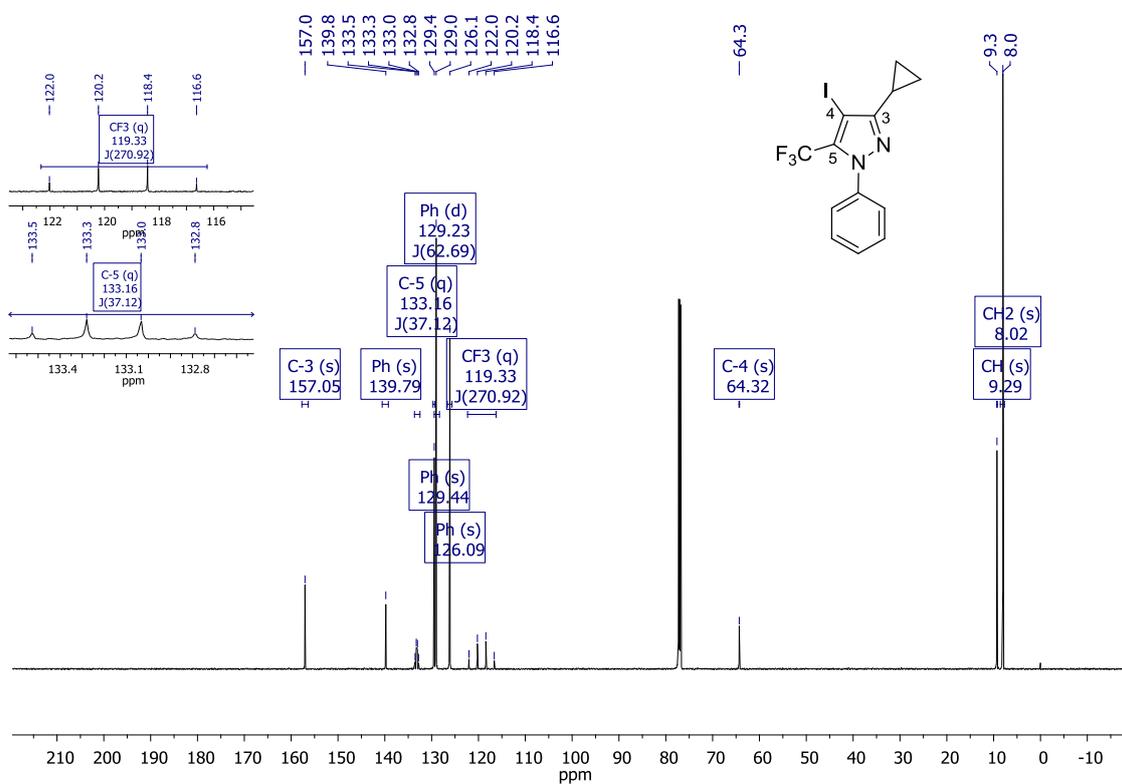
## ANEXOS

## I) ESPECTROS DE RMN DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS:

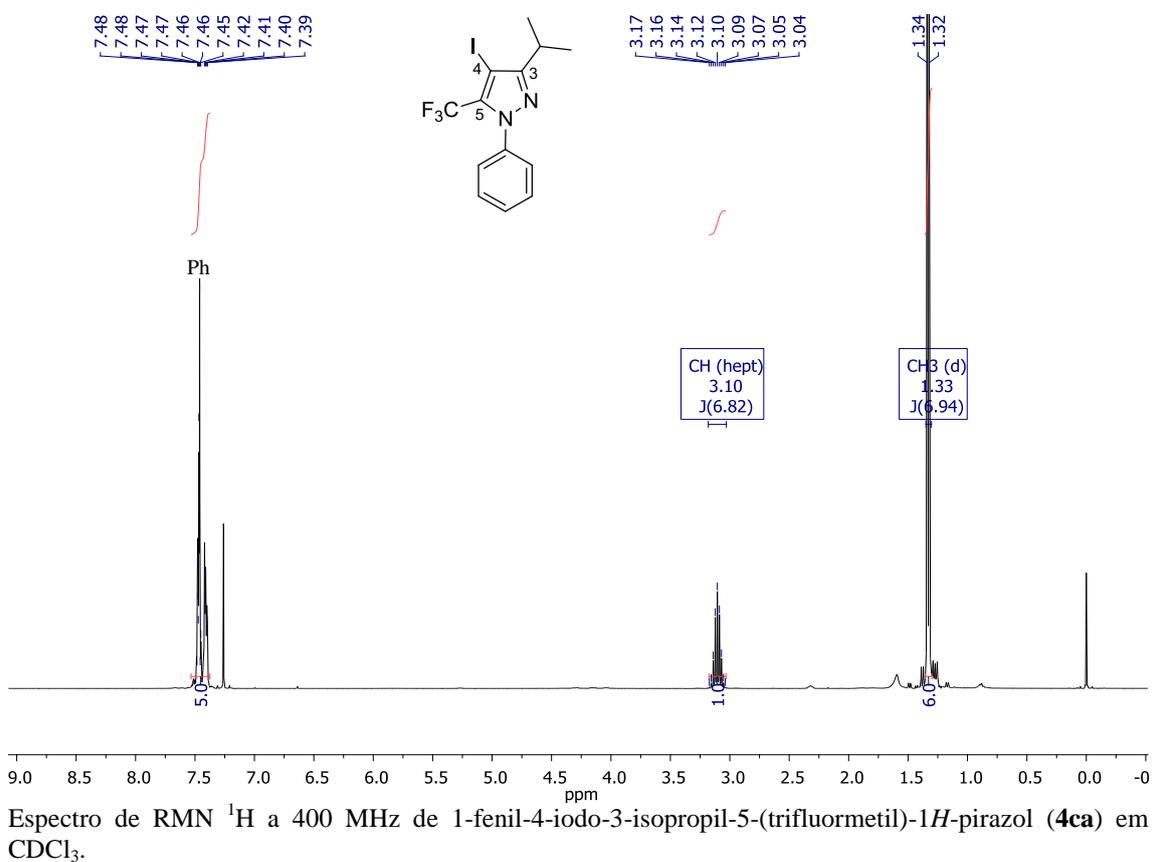
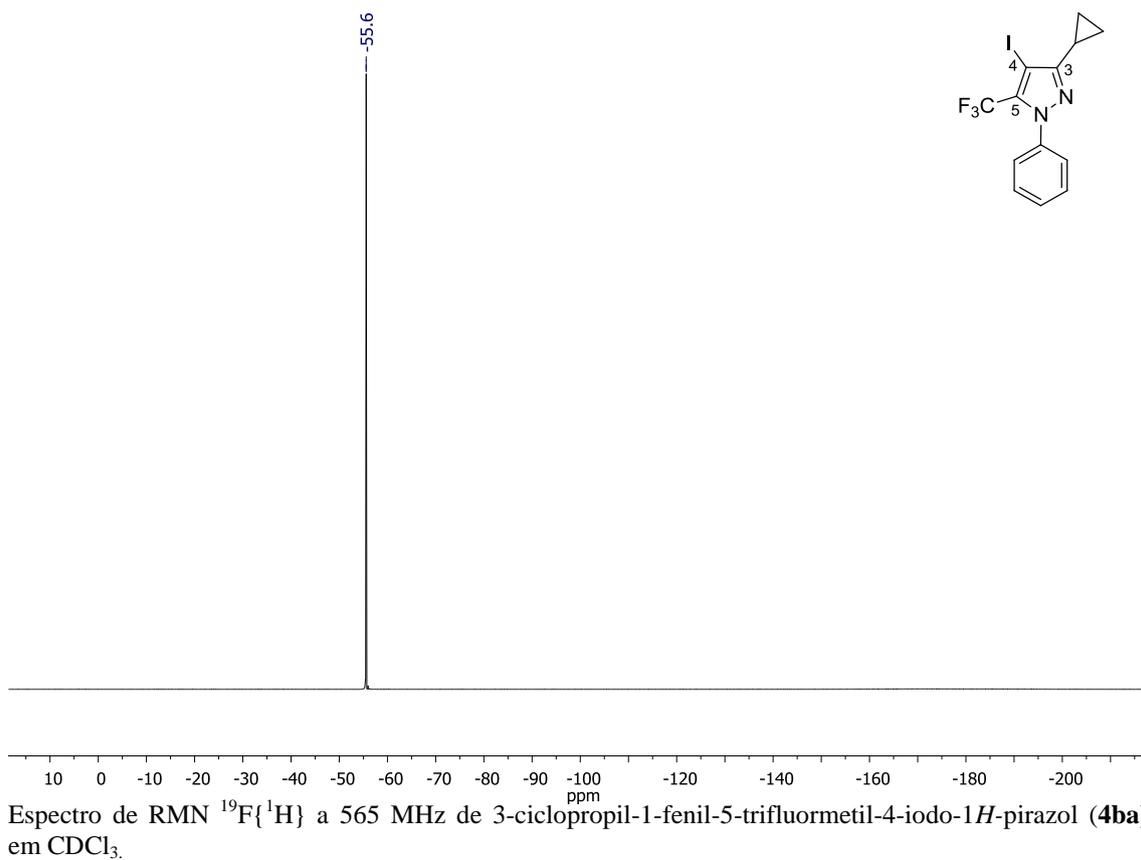
Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos compostos 4aa-ec

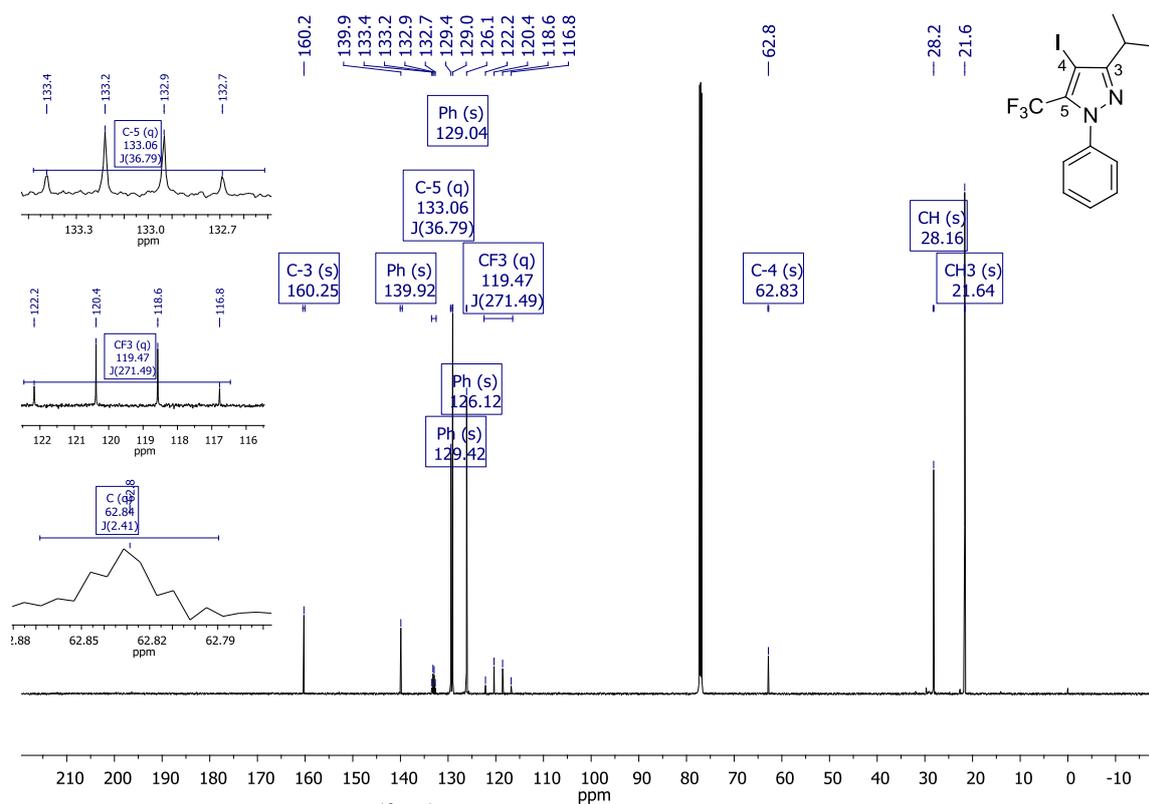


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluorometil-4-iodo-1*H*-pirazol (**4ba**) em  $\text{CDCl}_3$ .

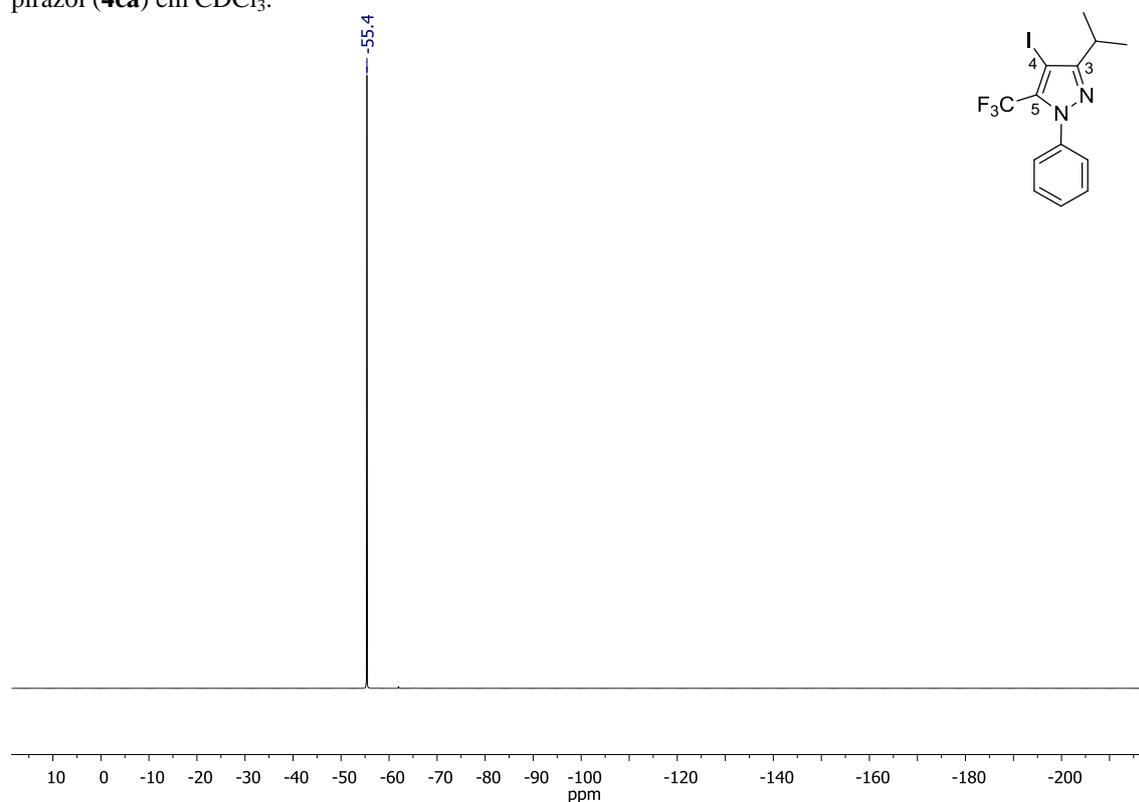


Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 151 MHz de 3-ciclopropil-1-fenil-5-trifluorometil-4-iodo-1*H*-pirazol (**4ba**) em  $\text{CDCl}_3$ .

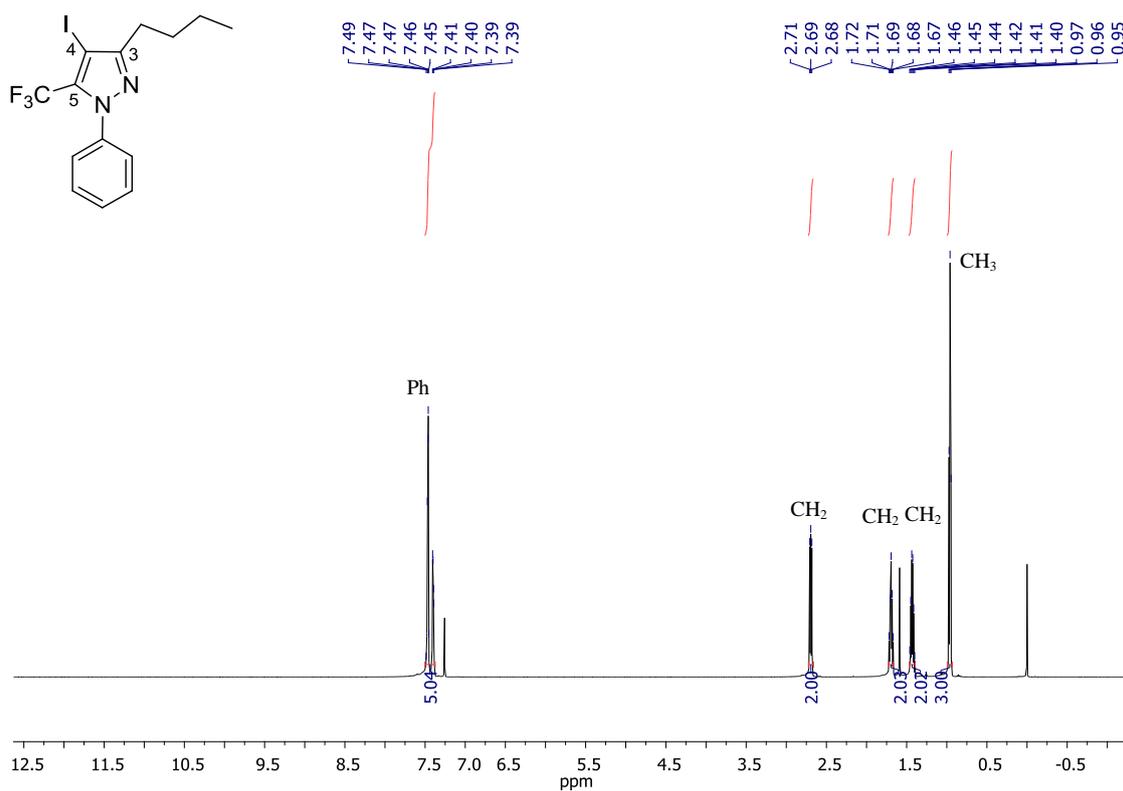




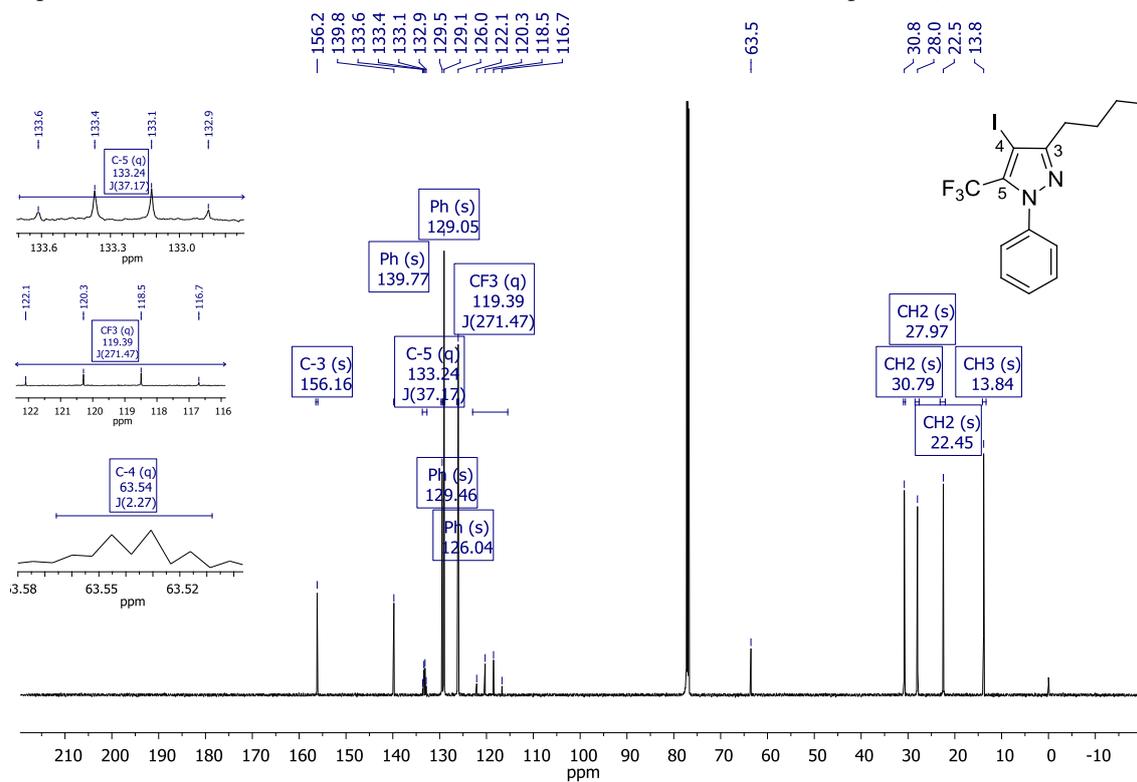
Espectro e expansões de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} a 150 MHz de 1-fenil-4-iodo-3-isopropil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (**4ca**) em CDCl<sub>3</sub>.



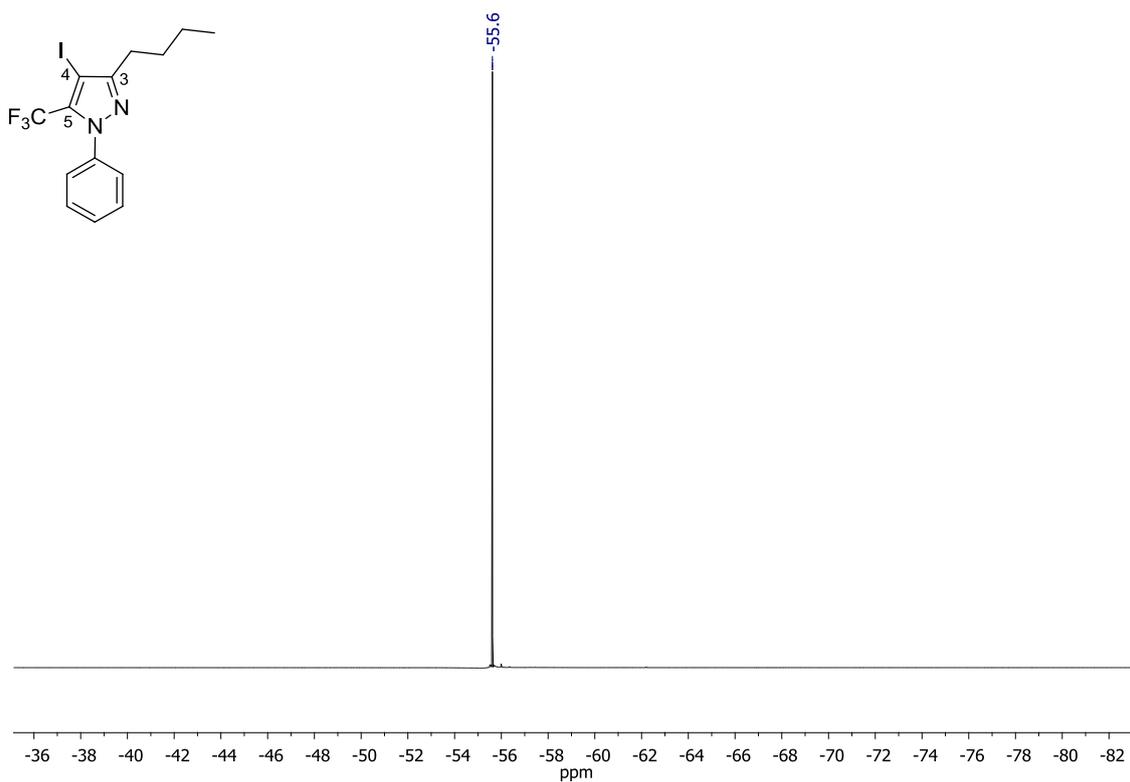
Espectro de RMN <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} a 565 MHz de 1-fenil-4-iodo-3-isopropil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (**4ca**) em CDCl<sub>3</sub>.



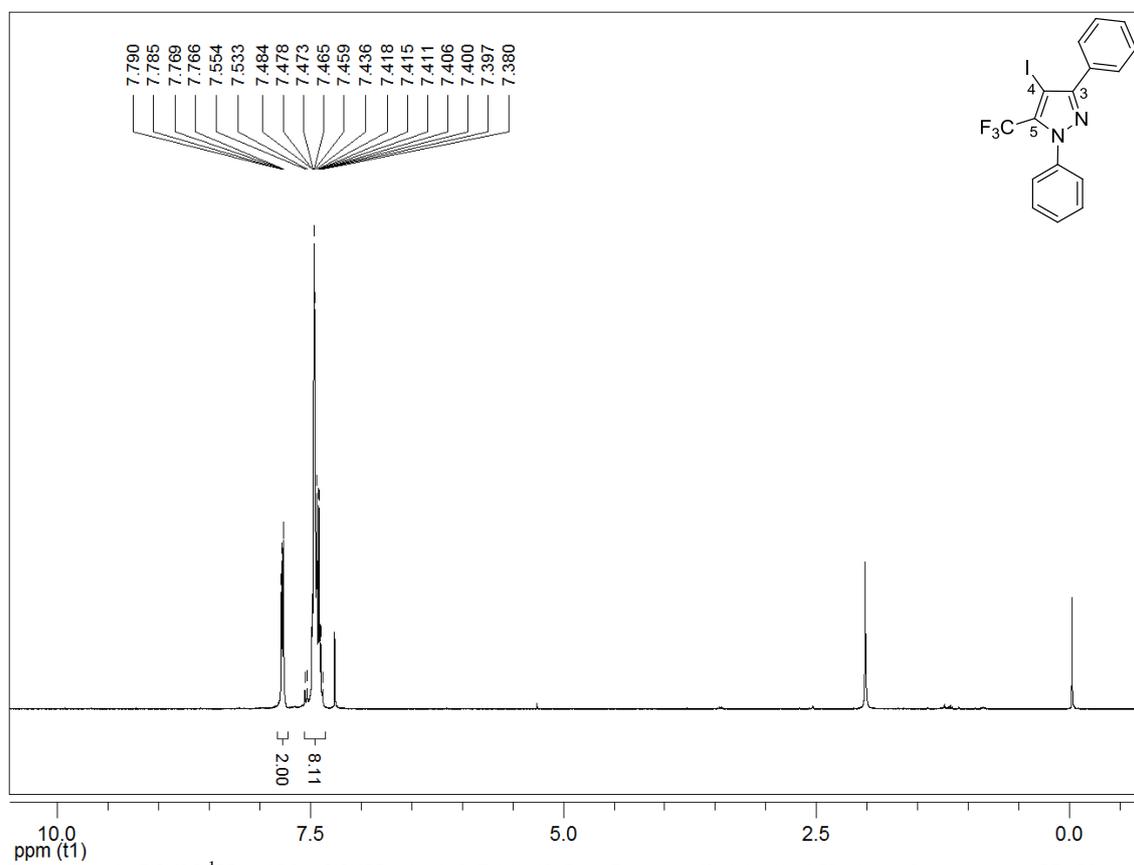
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 3-butil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol (**4da**) em  $\text{CDCl}_3$ .



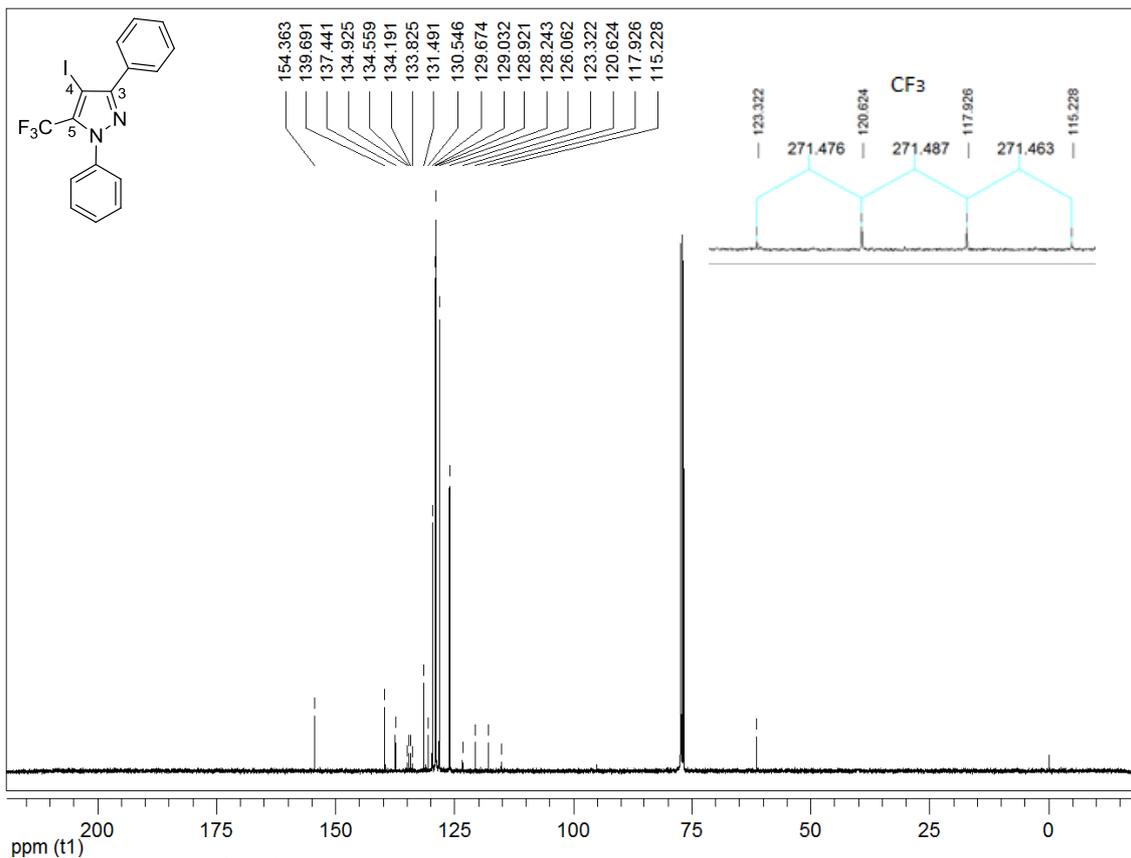
Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 151 MHz de de 3-butil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol (**4da**) em  $\text{CDCl}_3$ .



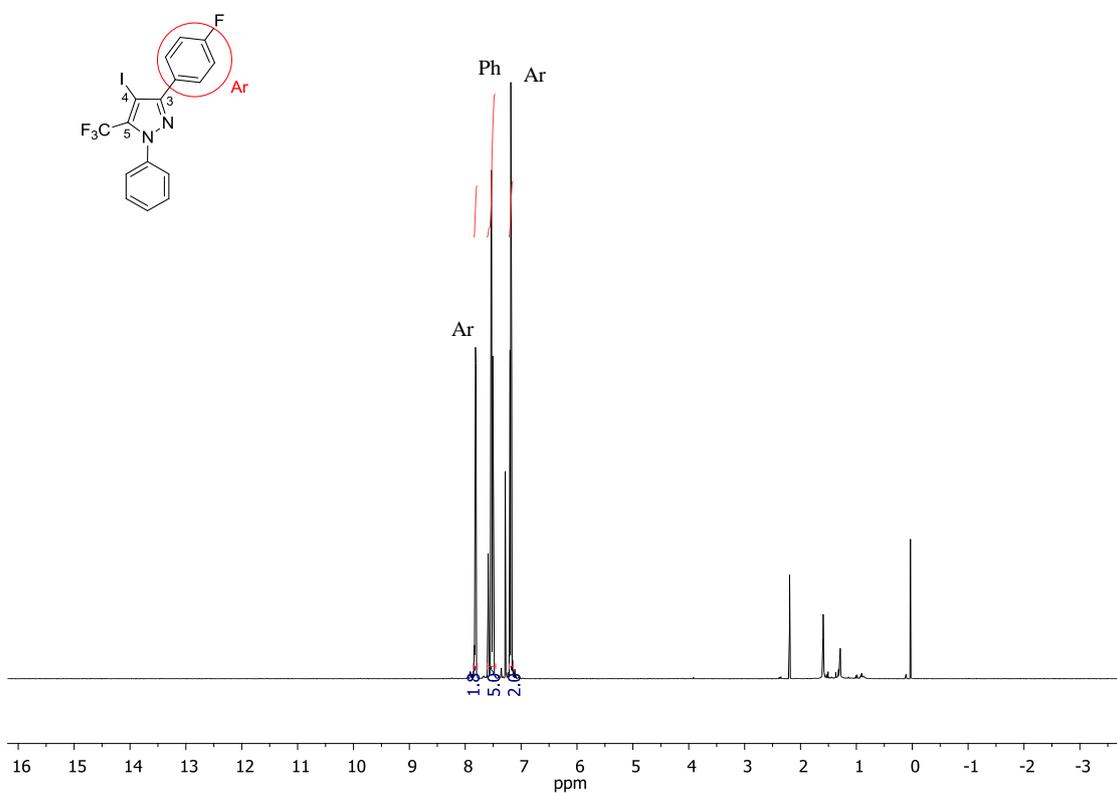
Espectro de RMN  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  a 565 MHz de 3-butil-1-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-pirazol (**4da**) em  $\text{CDCl}_3$ .



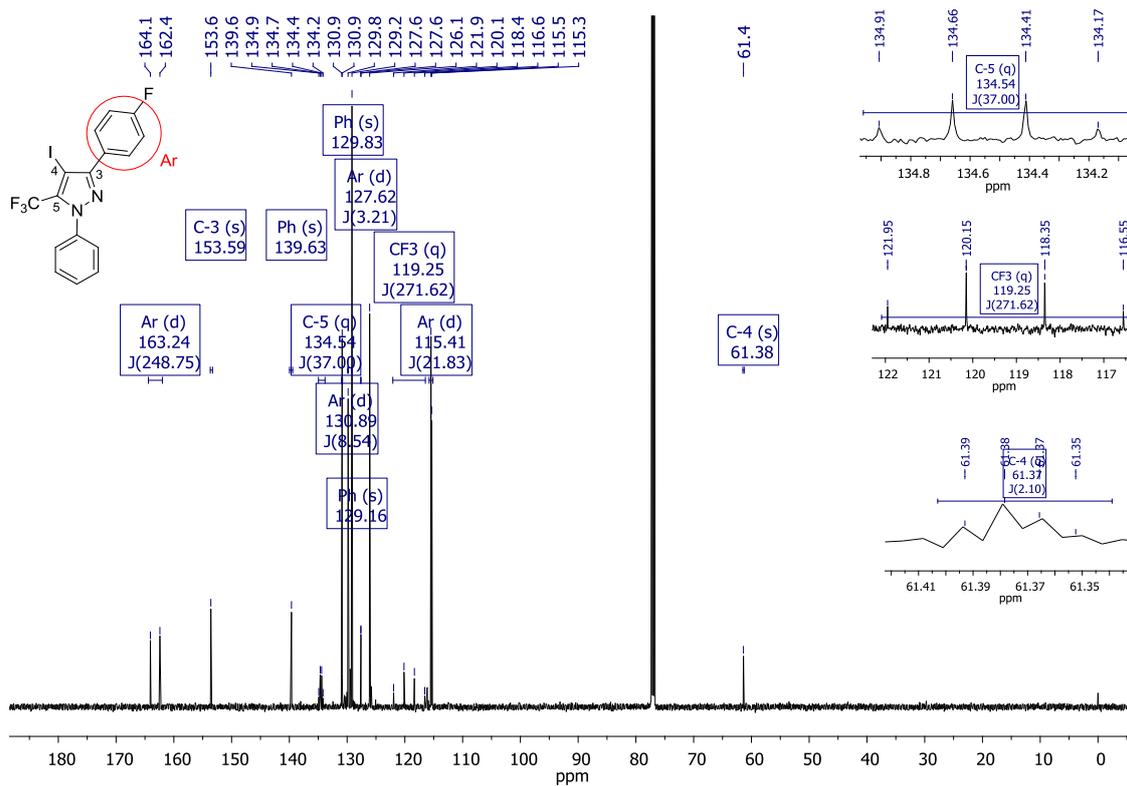
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 1,3-Bifenil-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-pirazol (**4ea**), em  $\text{CDCl}_3$ .



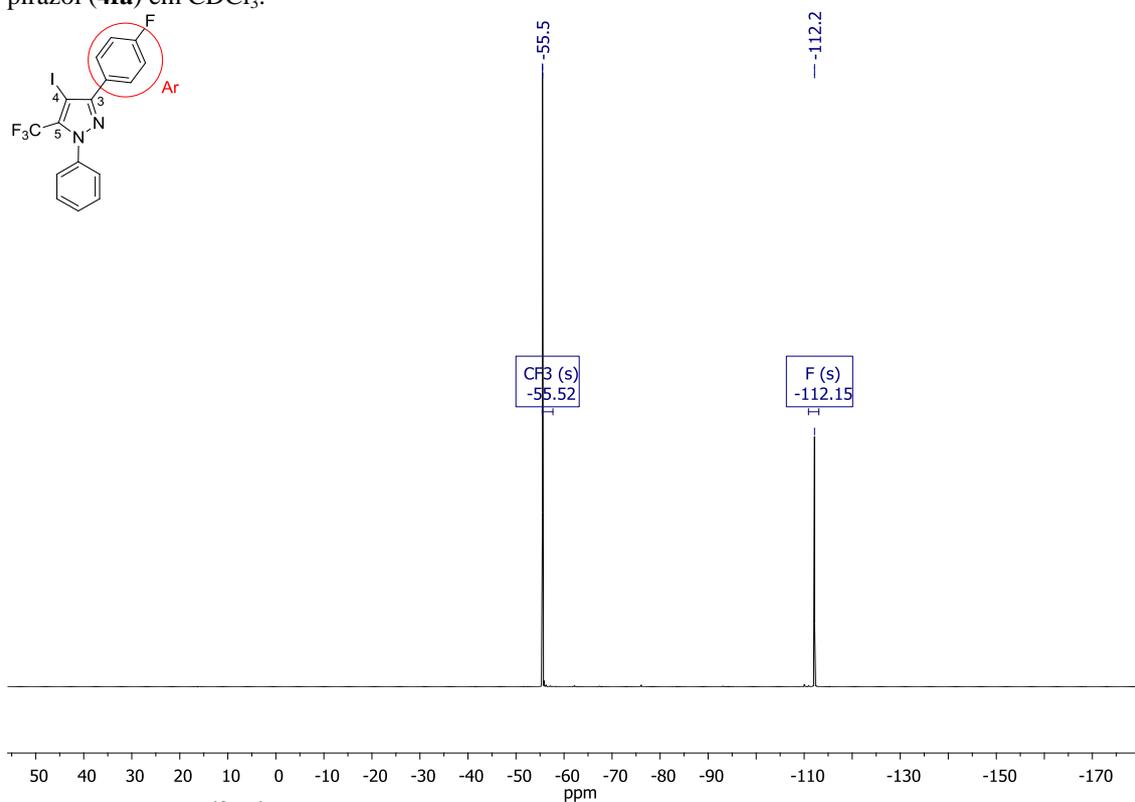
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz e expansão de 1,3-Bifenil-5-trifluorometil-4-iodo-1H-pirazol (**4ea**) em  $\text{CDCl}_3$ .



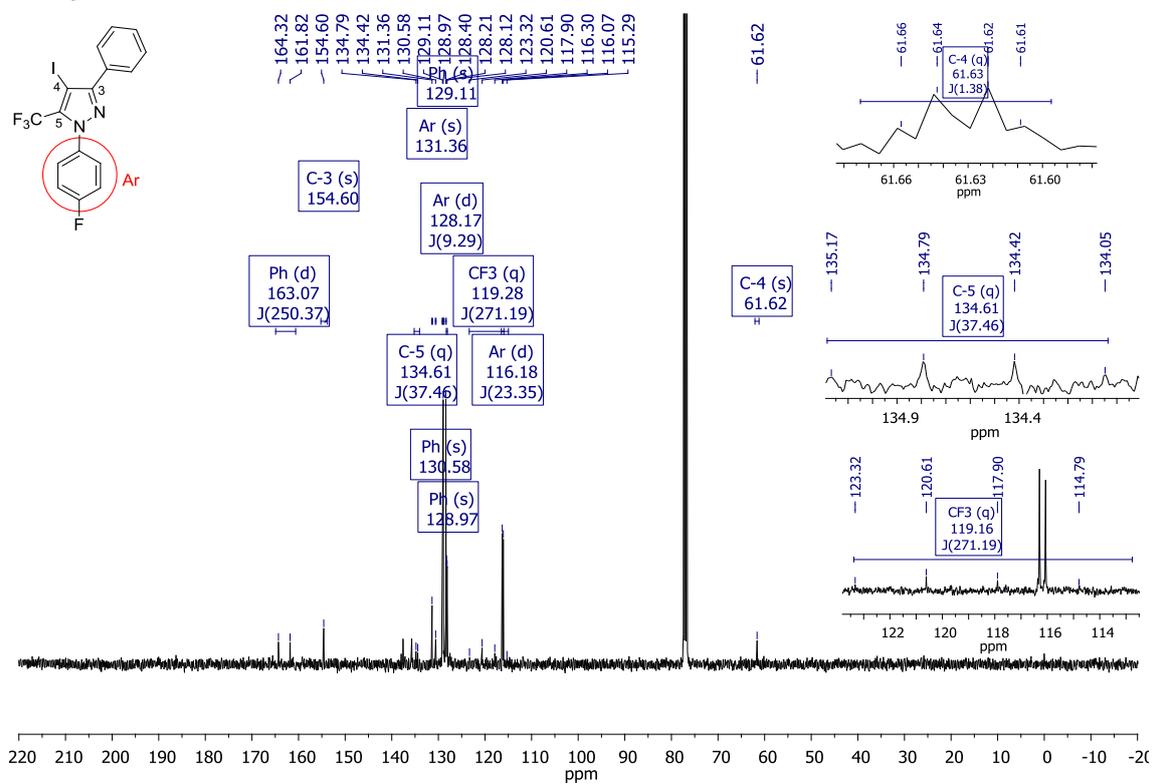
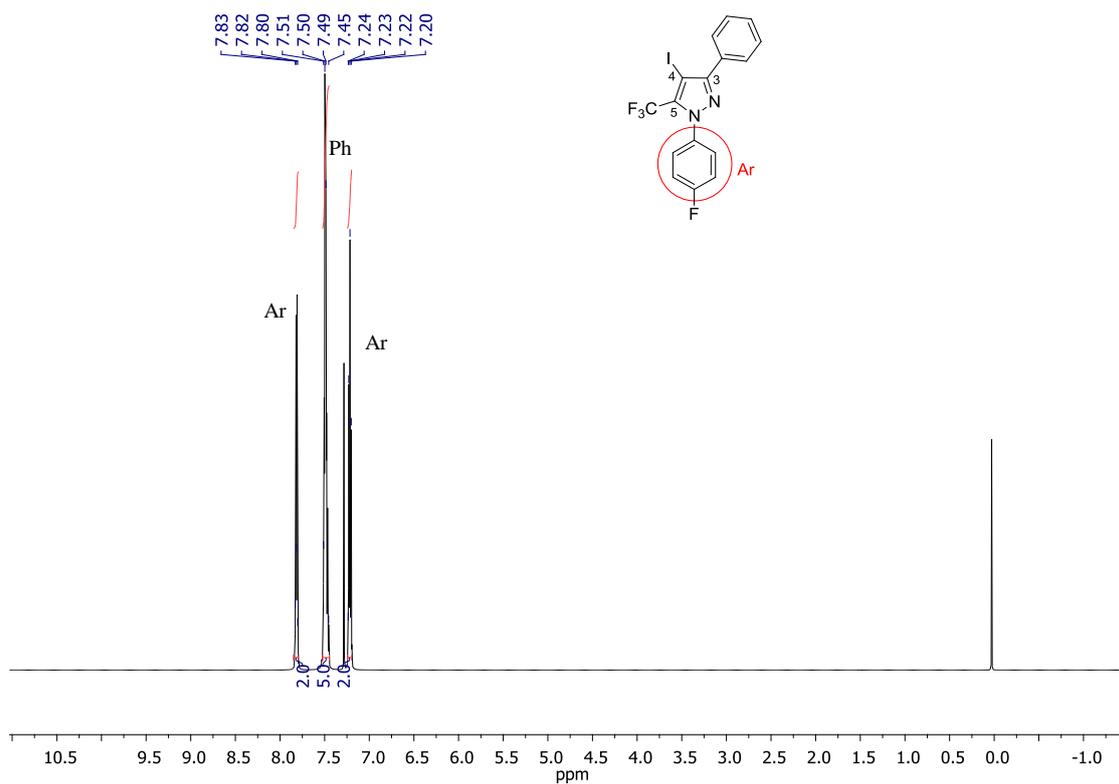
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz de 1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-4-iodo-1H-pirazol (**4fa**) em  $\text{CDCl}_3$ .

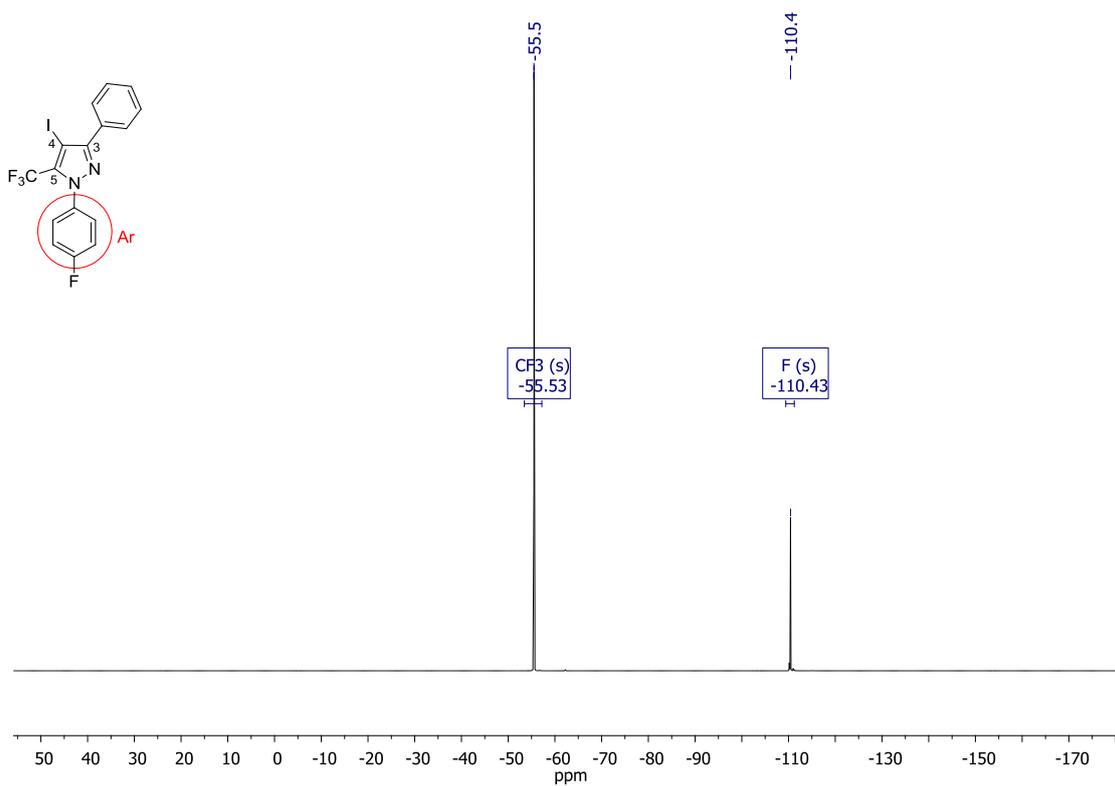


Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de 1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol (**4fa**) em  $\text{CDCl}_3$ .

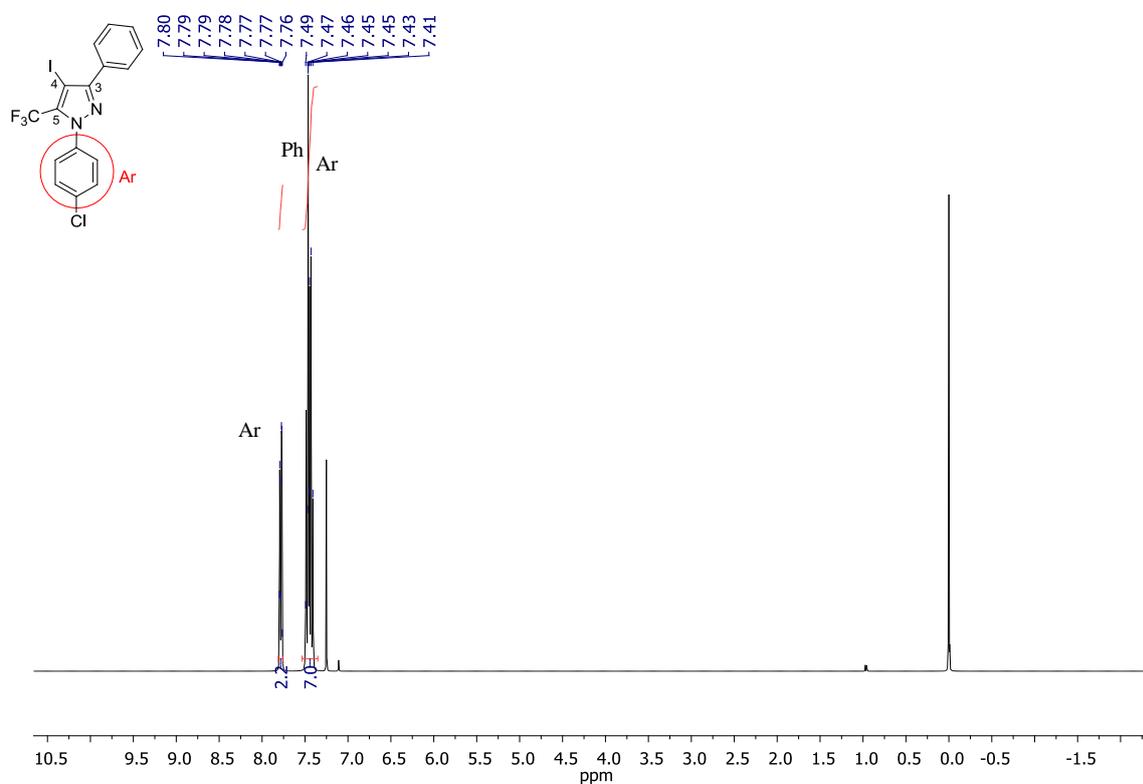


Espectro de RMN  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  a 565 MHz de 1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4-iodo-1H-pirazol (**4fa**) em  $\text{CDCl}_3$ .

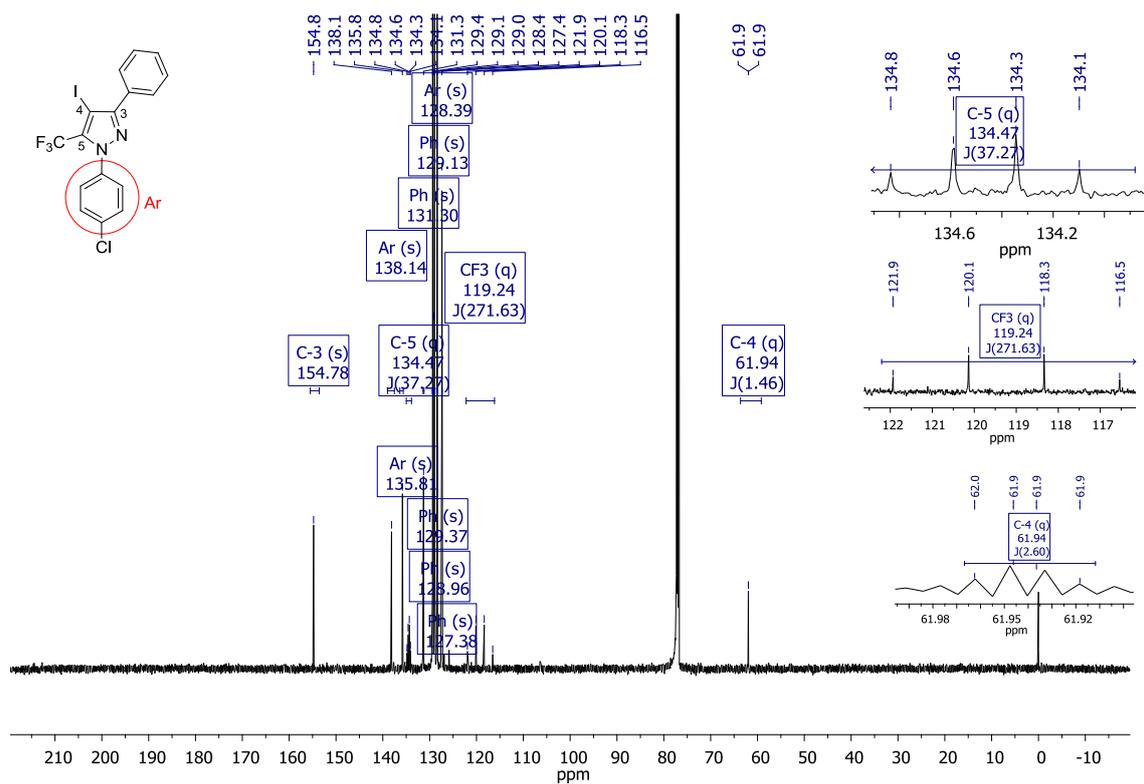




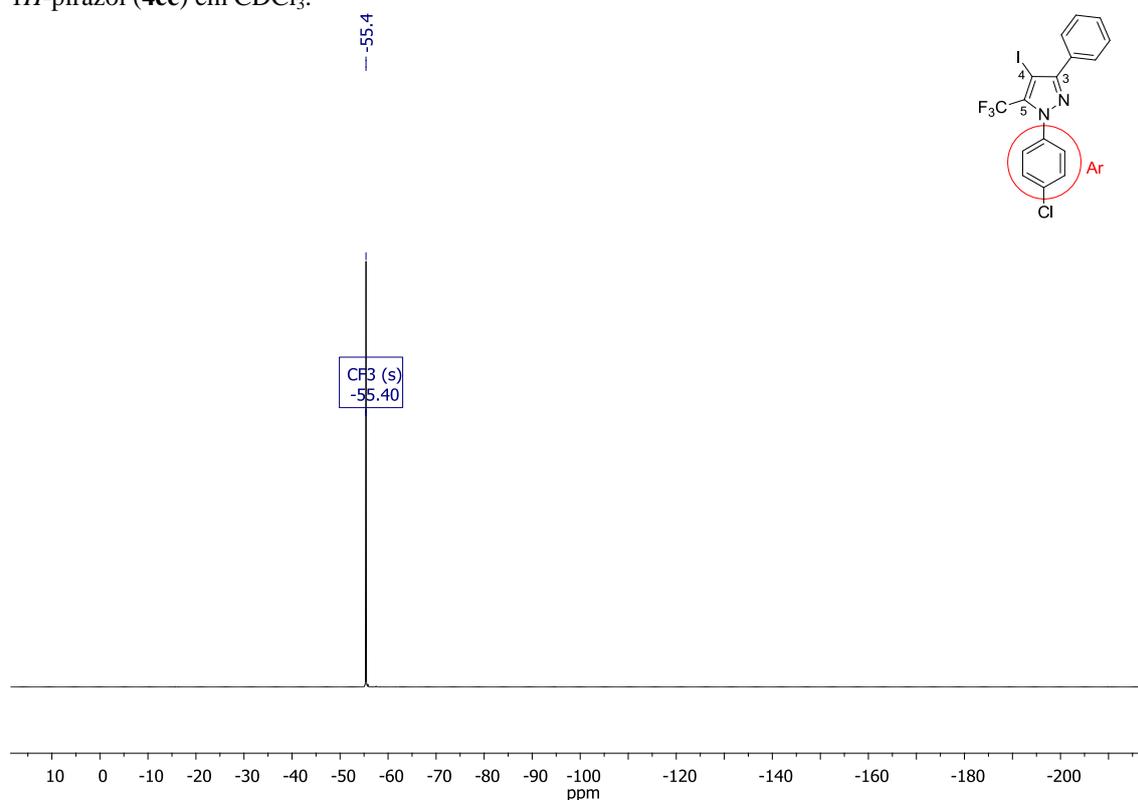
Espectro de RMN  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  a 565 MHz de 3-fenil-1-(4-fluorfenil)-4-iodo-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (**4eb**) em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 3-fenil-1-(4-clorofenil)-4-iodo-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (**4ec**) em  $\text{CDCl}_3$ .

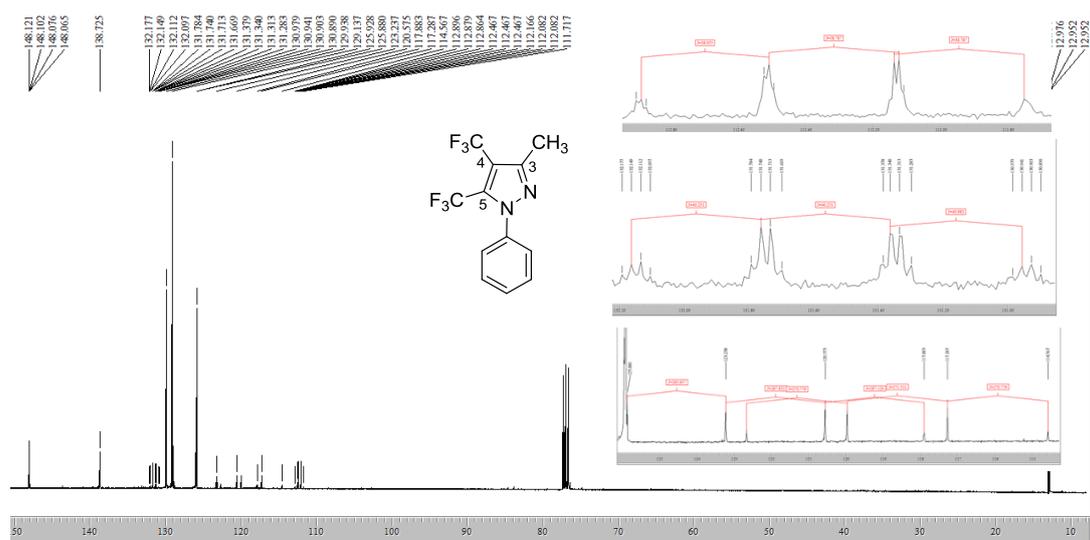
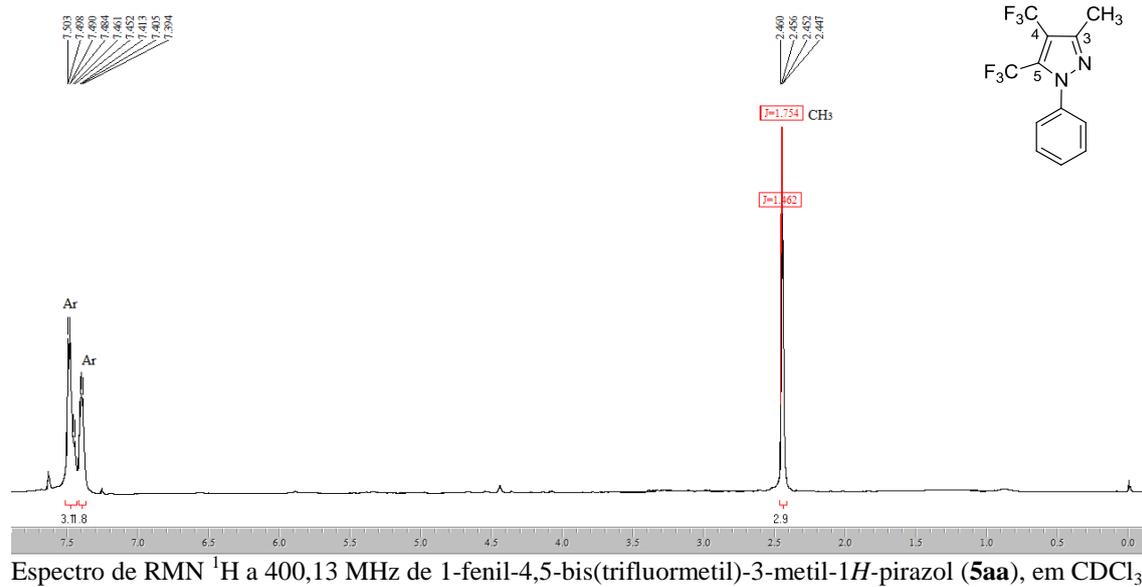


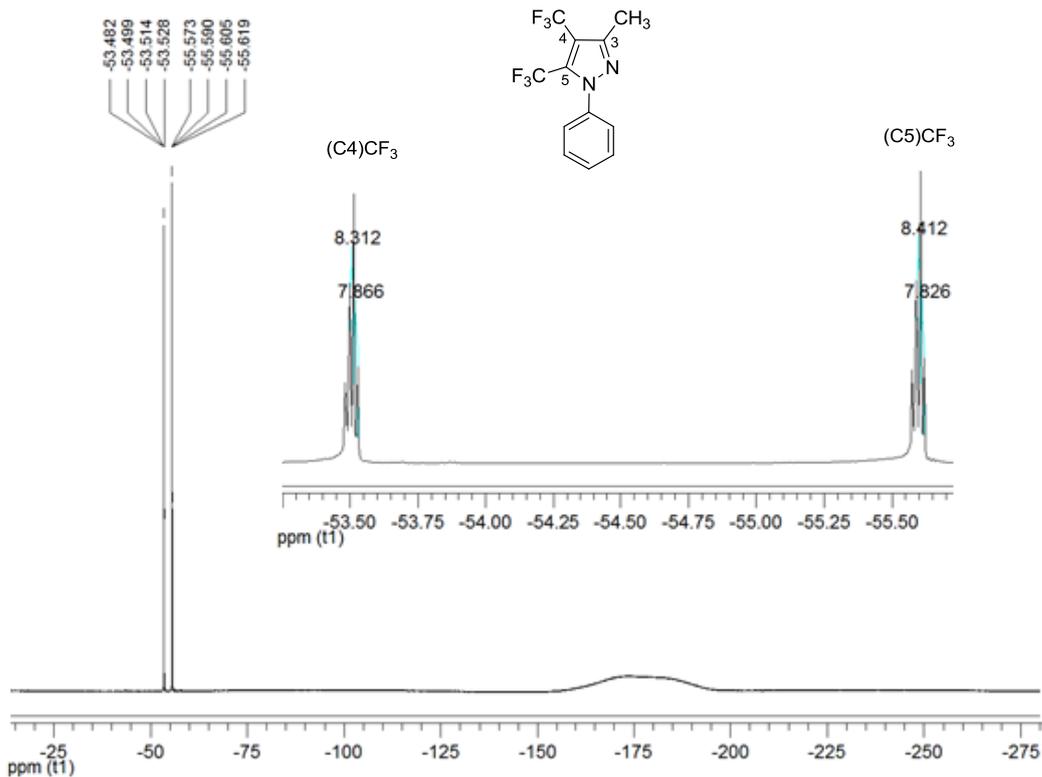
Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de 3-fenil-1-(4-clorofenil)-4-iodo-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (**4ec**) em  $\text{CDCl}_3$ .



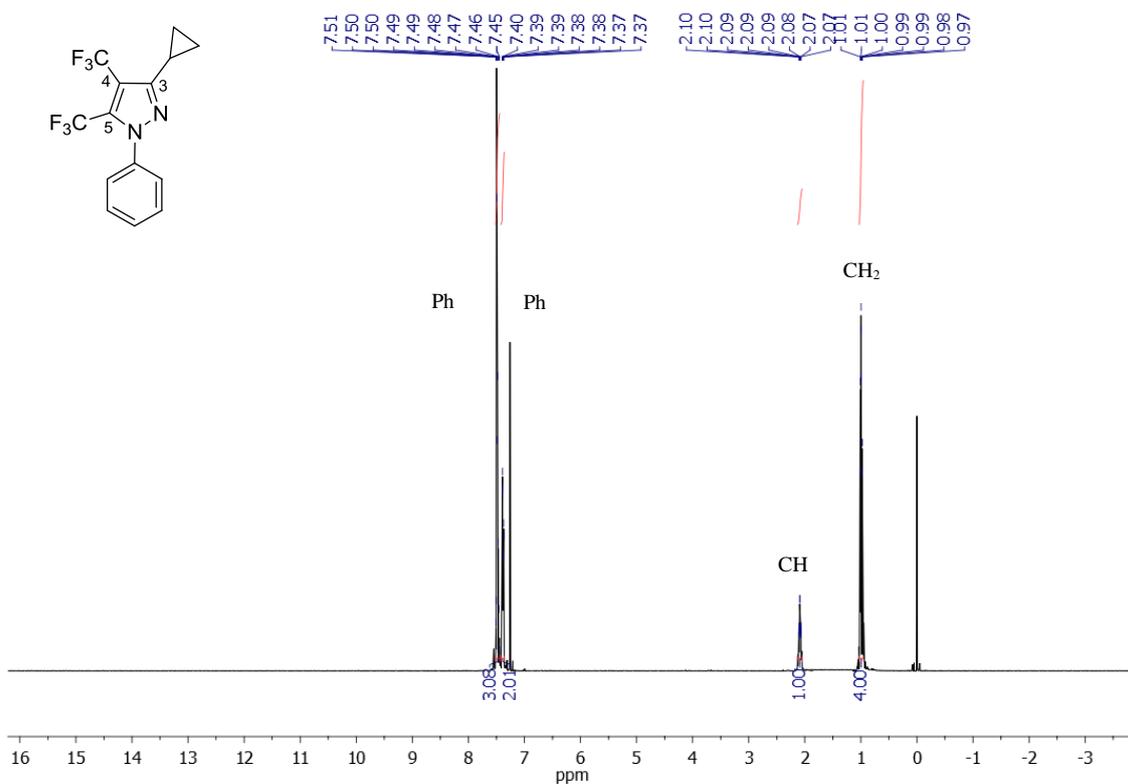
Espectro de RMN  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  a 565 MHz de 3-fenil-1-(4-clorofenil)-4-iodo-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (**4ec**) em  $\text{CDCl}_3$ .

### Espectros de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ e $^{19}\text{F}$ dos compostos 5aa-ec

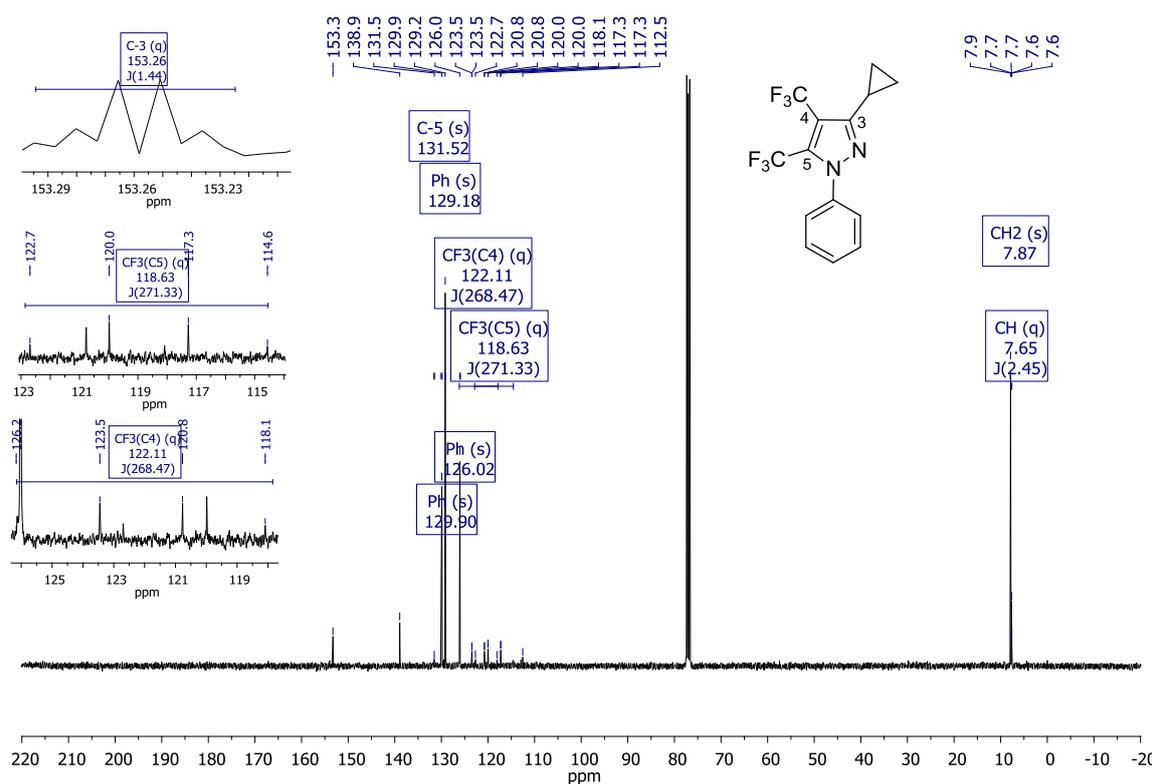




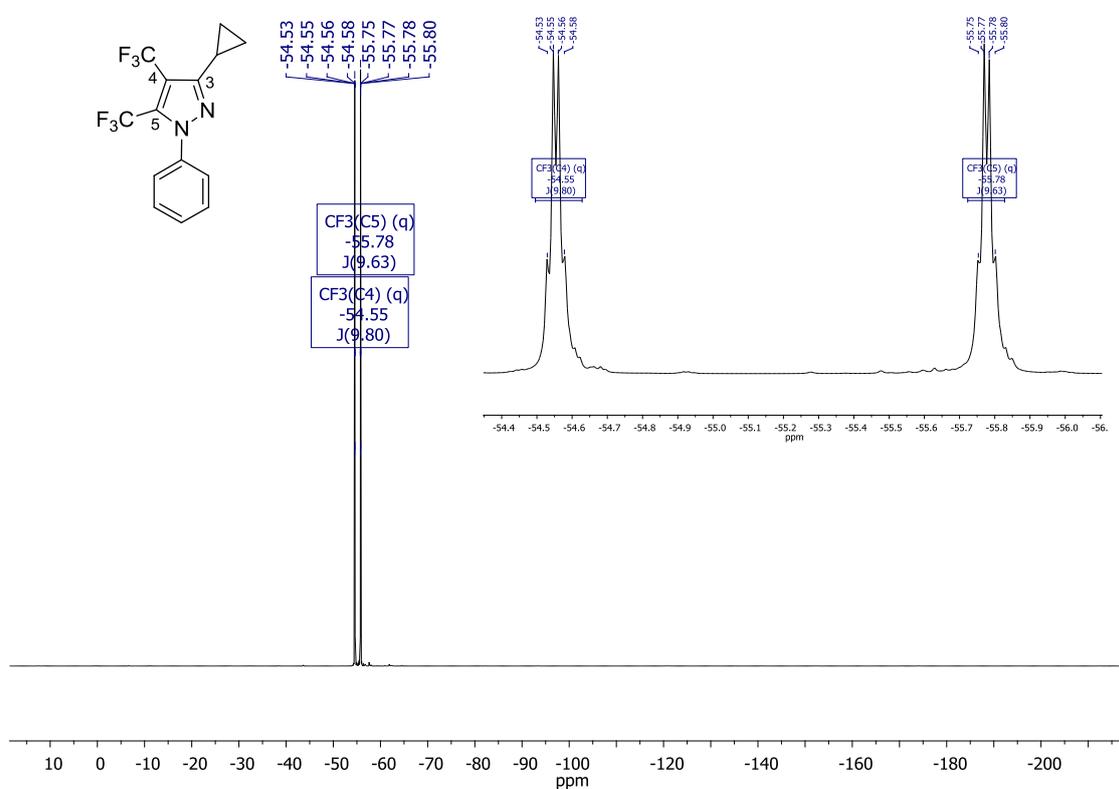
Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz e expansão de 1-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-3-metil-1H-pirazol (**5aa**) em  $\text{CDCl}_3$ .



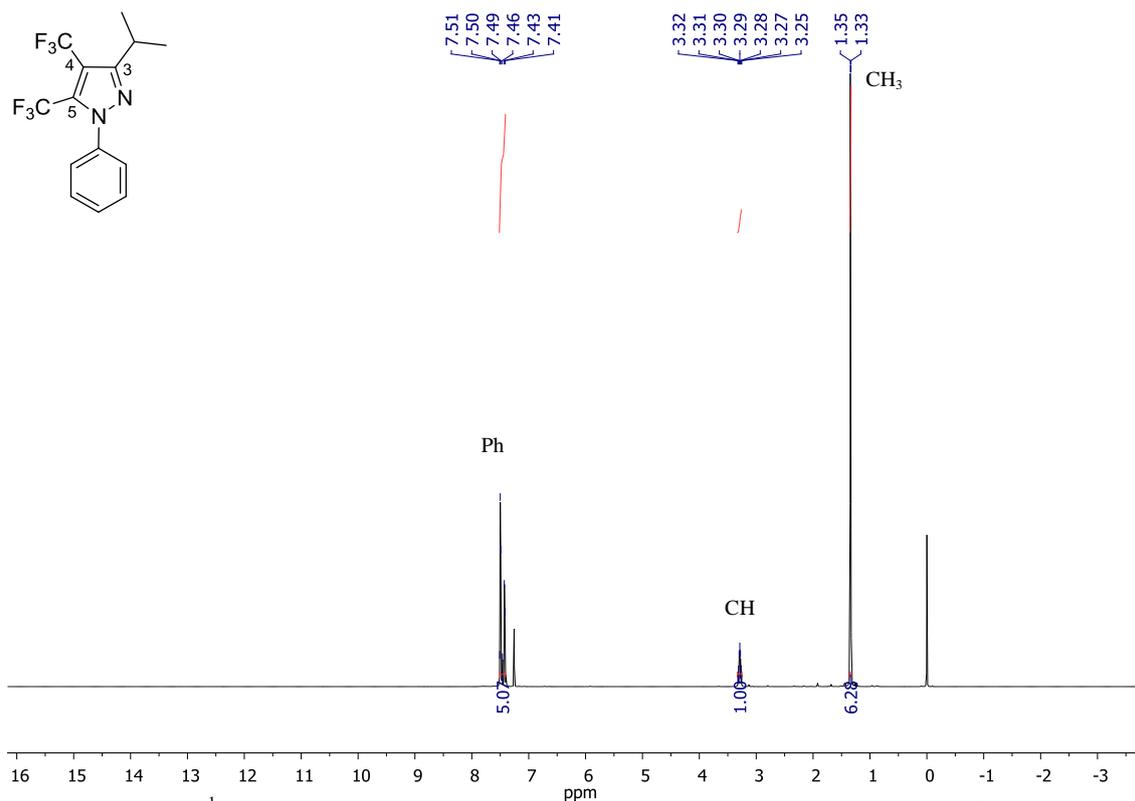
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 3-ciclopropil-1-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5ba**) em  $\text{CDCl}_3$ .



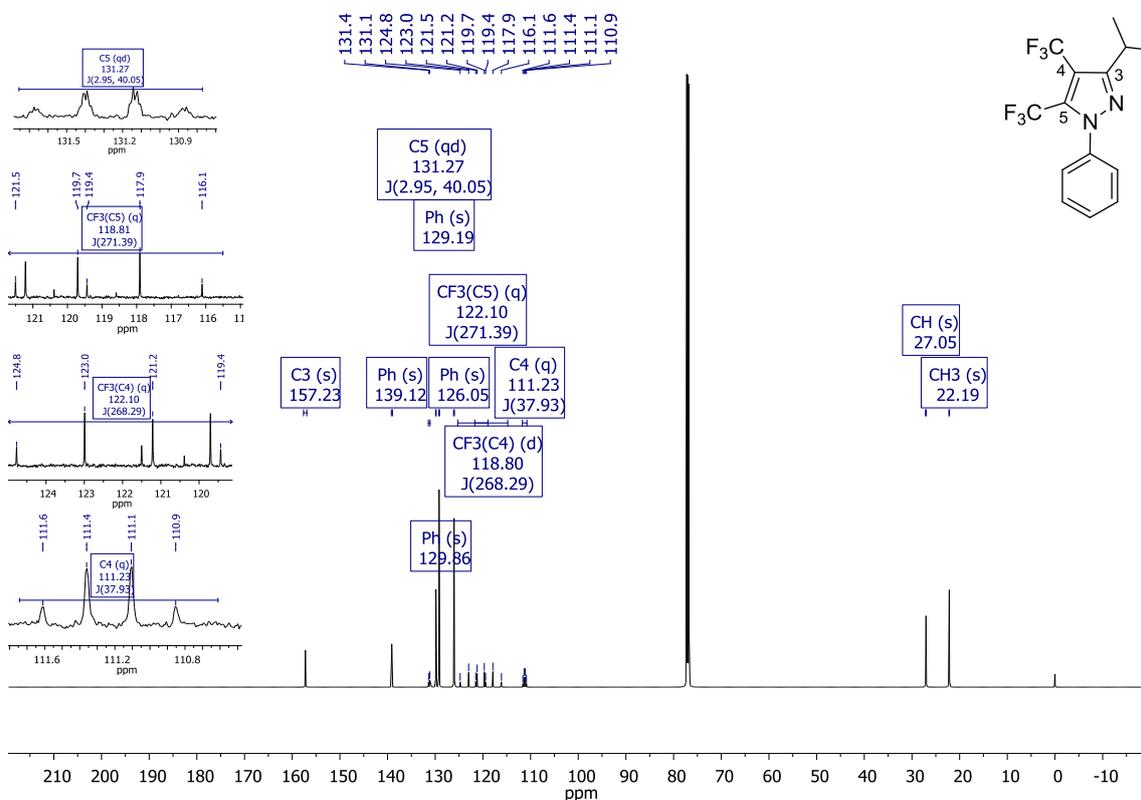
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 de 3-ciclopropil-1-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol(**5ba**) em  $\text{CDCl}_3$ .



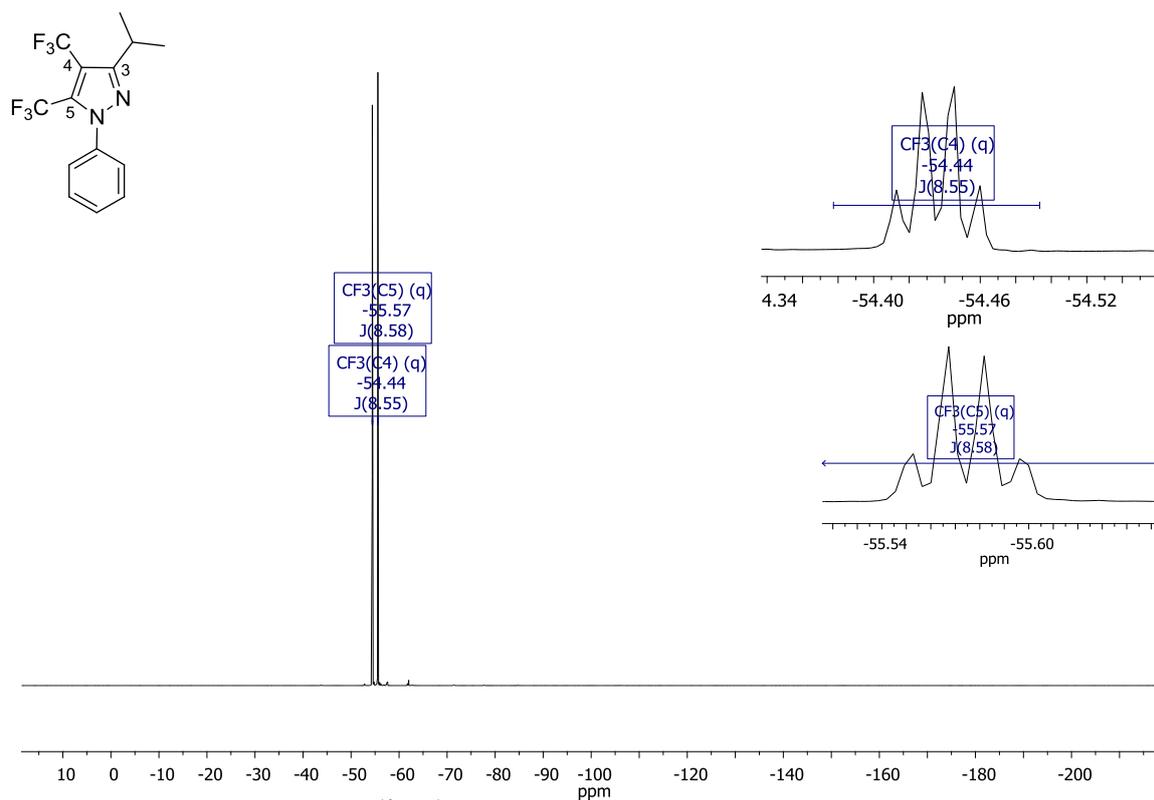
Espectro e expansões de RMN  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz de 3-ciclopropil-1-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol(**5ba**) em  $\text{CDCl}_3$ .



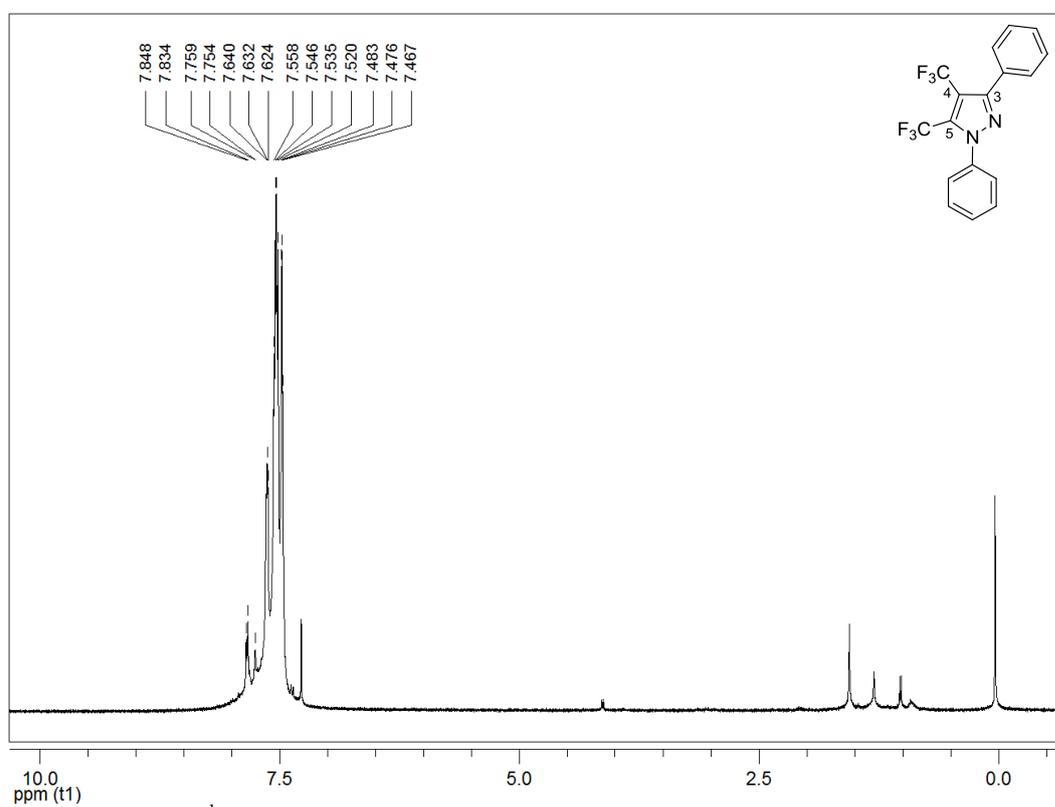
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 1-fenil-3-isopropil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5ca**) em  $\text{CDCl}_3$ .



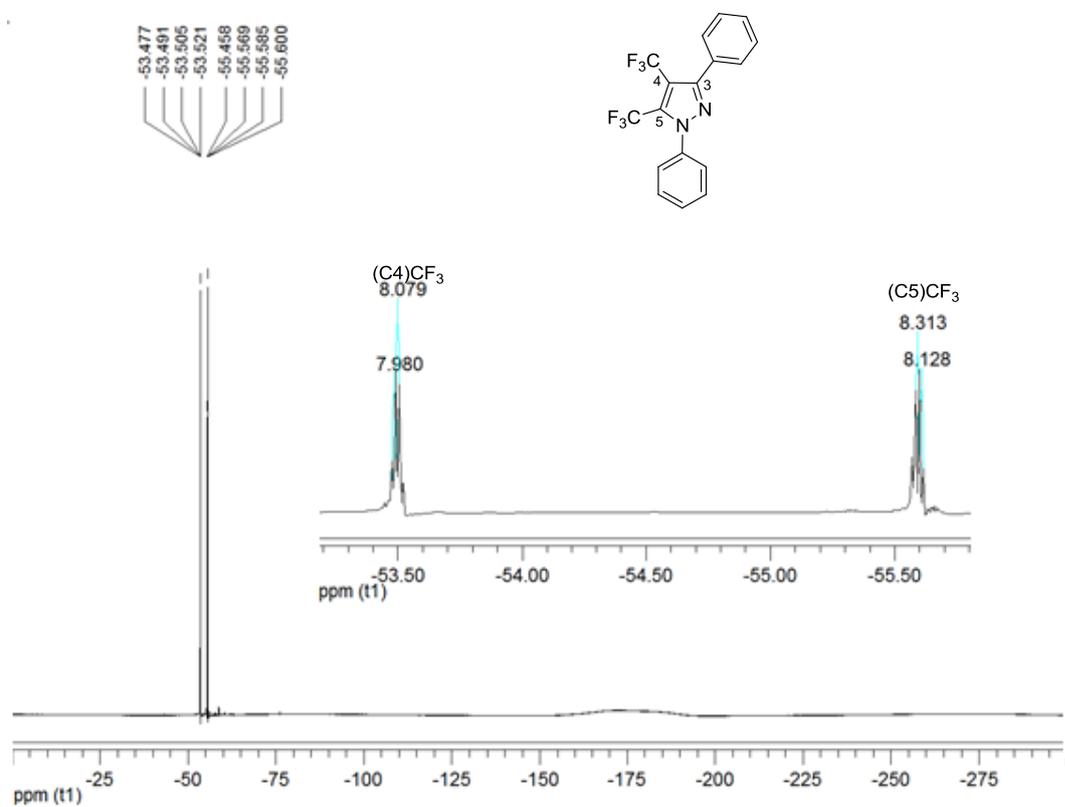
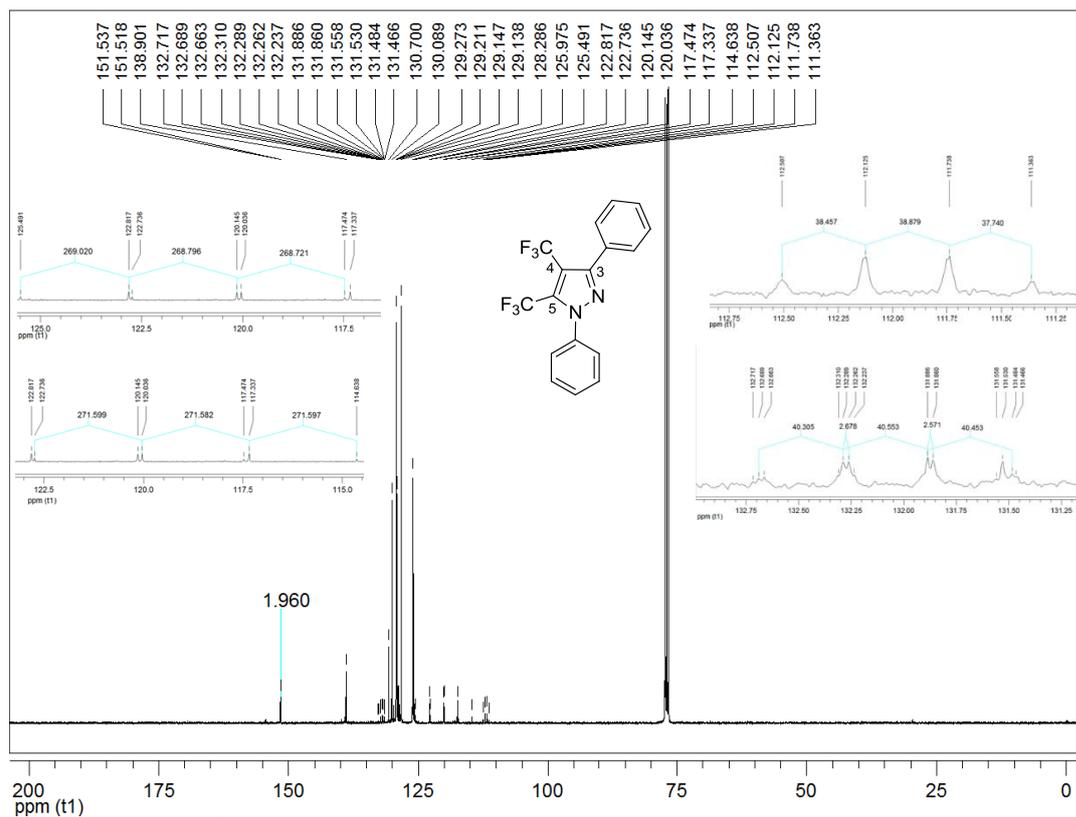
Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de 1-fenil-3-isopropil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5ca**) em  $\text{CDCl}_3$ .

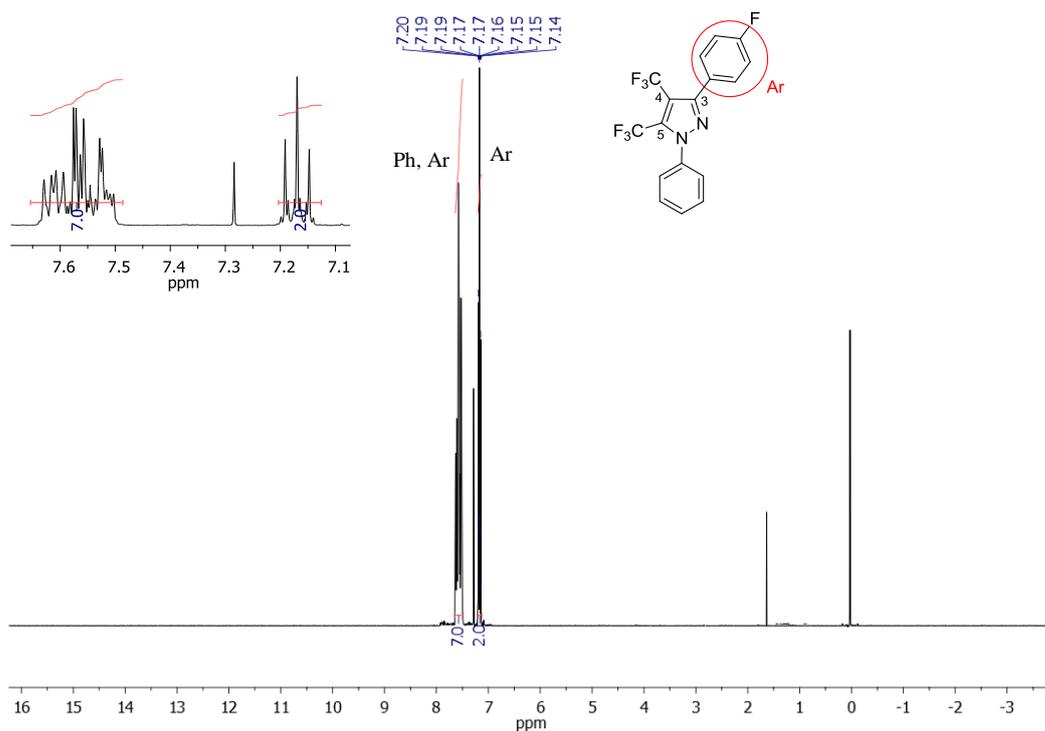


Espectro e expansões de RMN  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz de 1-fenil-3-isopropil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5ca**) em  $\text{CDCl}_3$ .

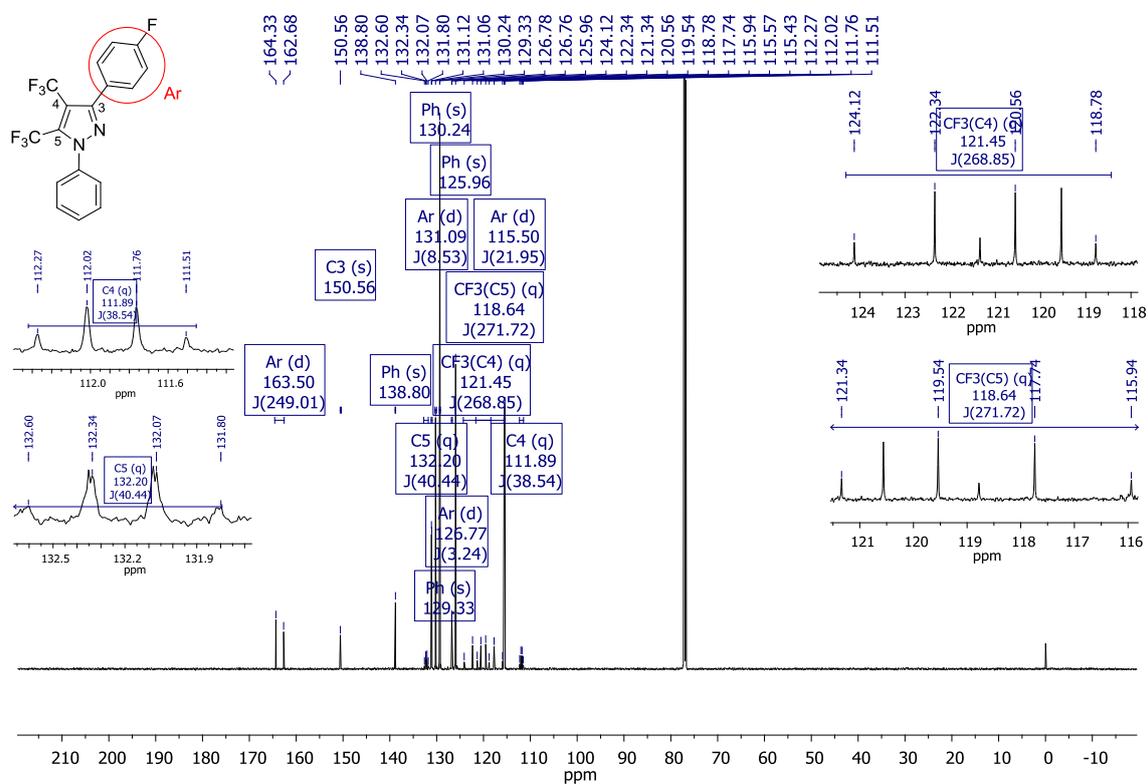


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 1,3-Bifenil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5ea**) em  $\text{CDCl}_3$ .

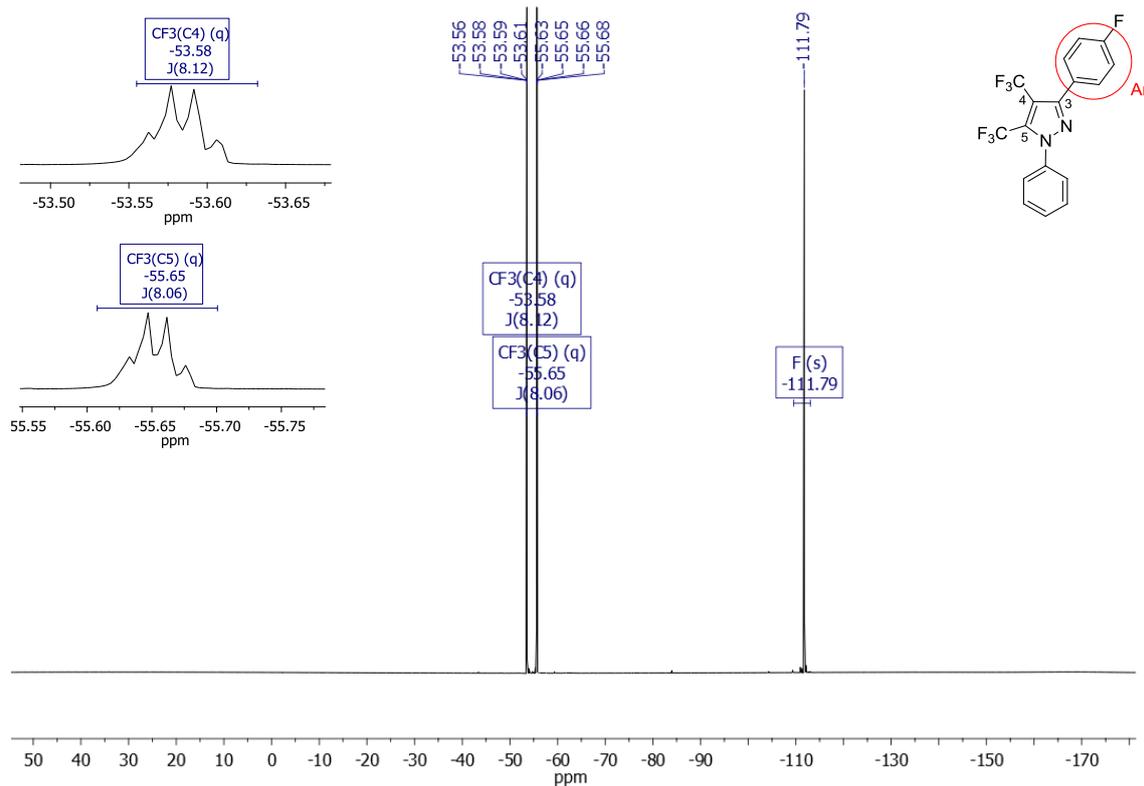




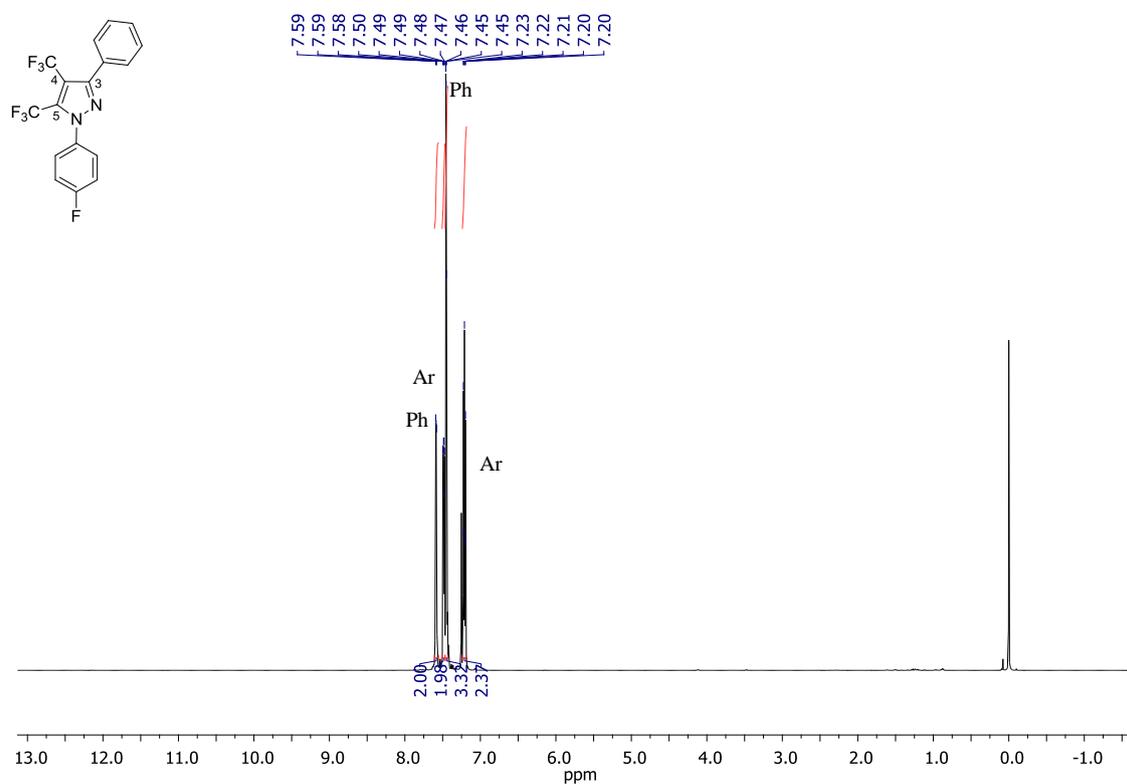
Espectro e expansão de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5fa**) em  $\text{CDCl}_3$



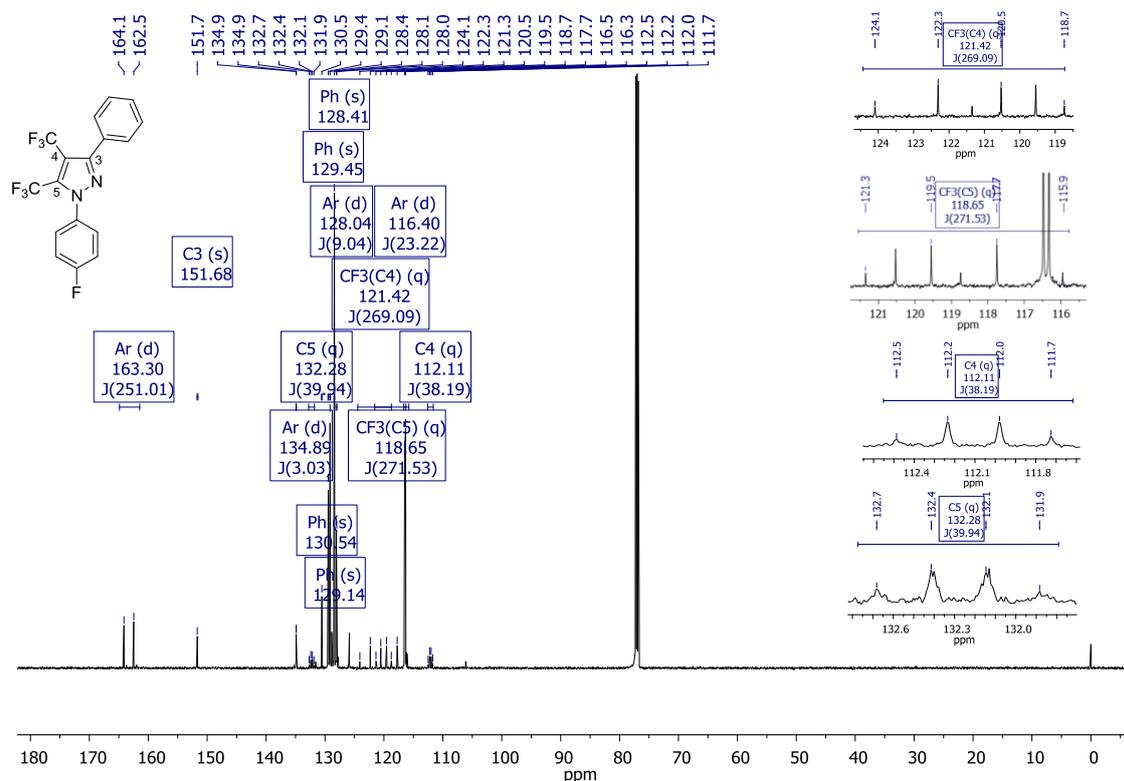
Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de 1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5fa**) em  $\text{CDCl}_3$ .



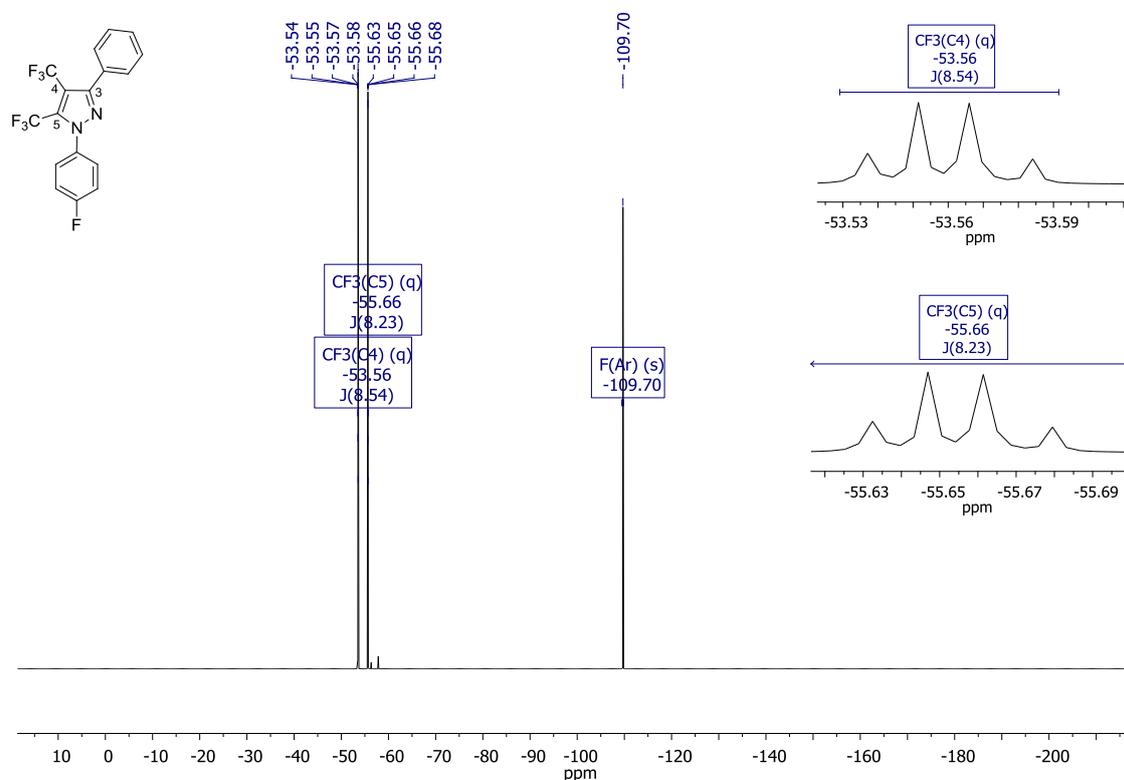
Espectro e expansões de RMN  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz de 1-Fenil-3-(4-fluorfenil)-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (**5fa**) em  $\text{CDCl}_3$ .



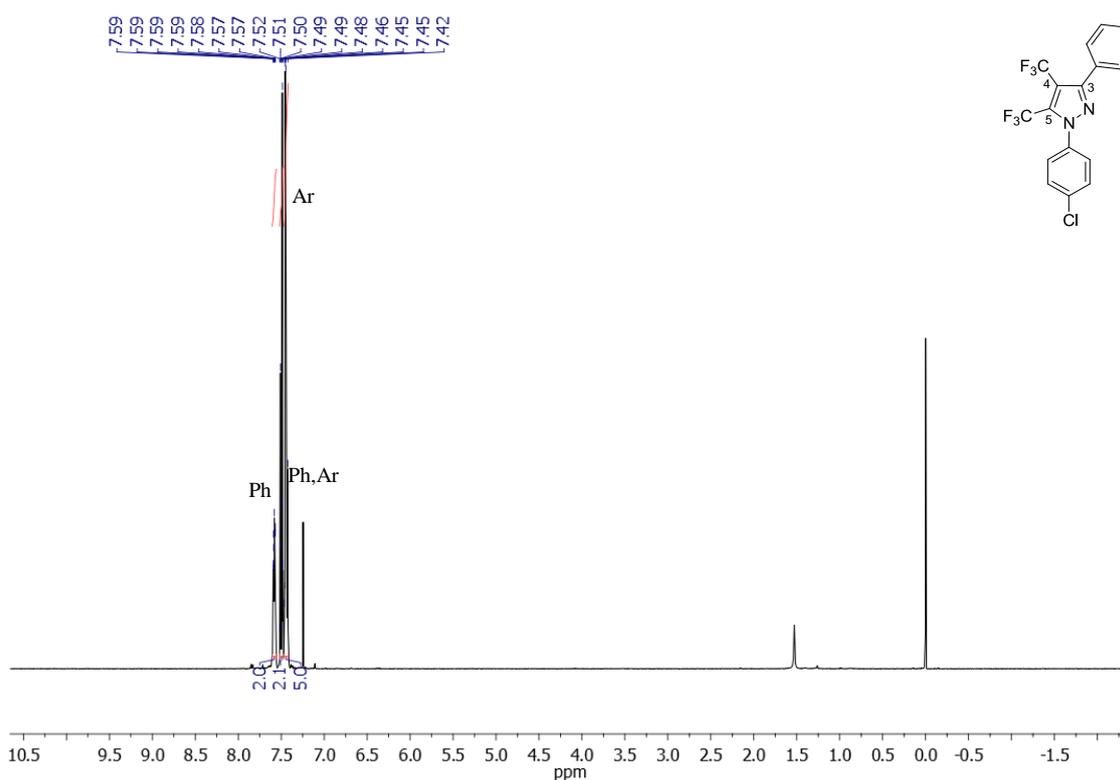
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 600 MHz de 1-(4-Fluorfenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (**5eb**) em  $\text{CDCl}_3$ .



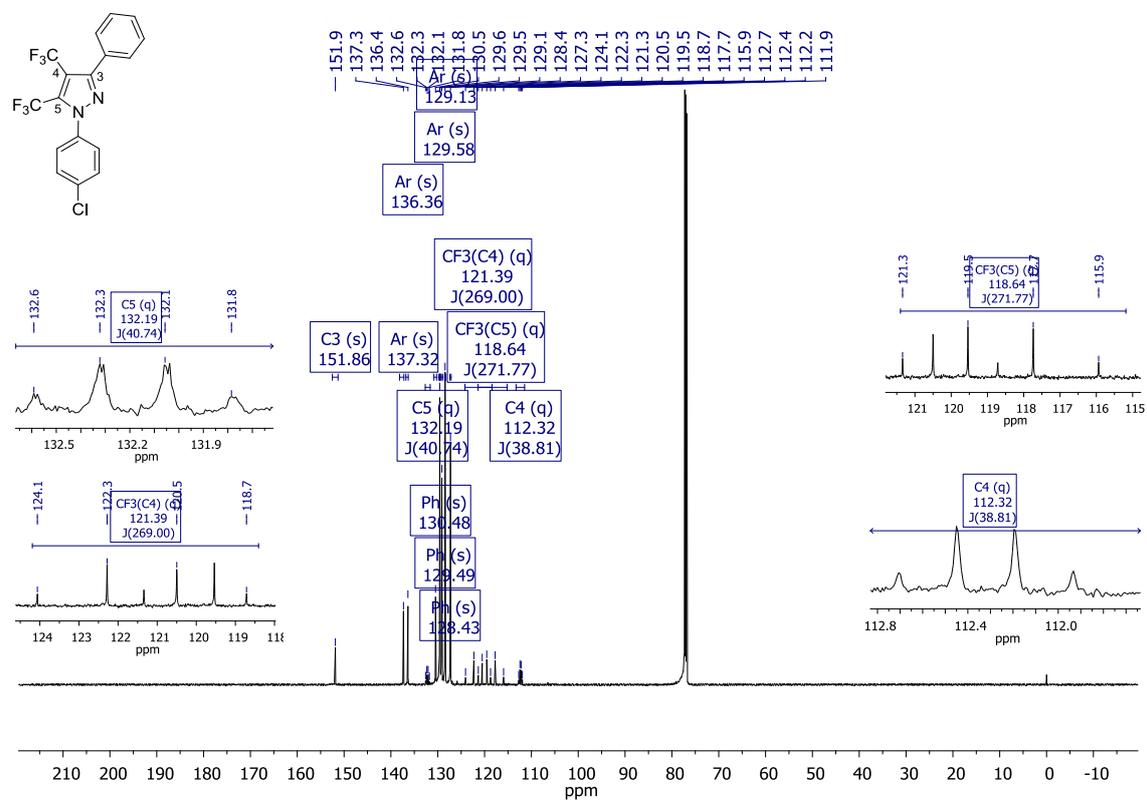
Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de 1-(4-Fluorfenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (**5eb**) em  $\text{CDCl}_3$ .



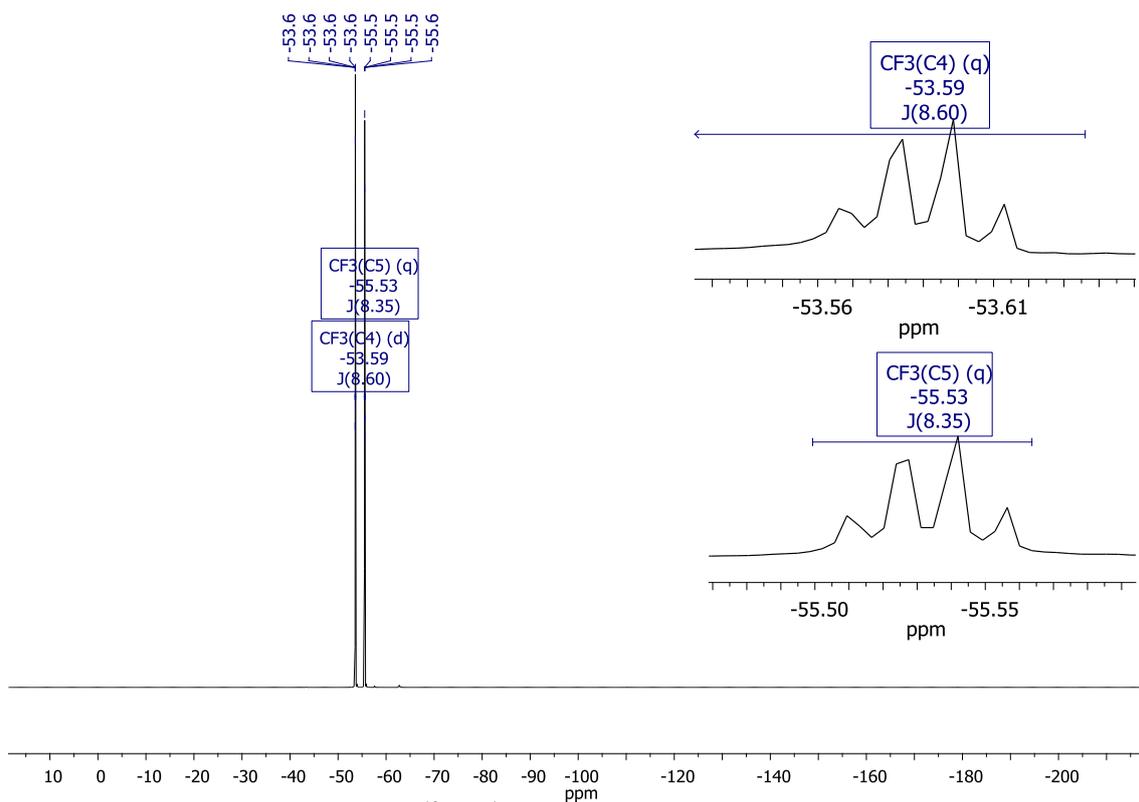
Espectro e expansões de RMN  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz de 1-(4-Fluorfenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (**5eb**) em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400,13 MHz de 1-(4-Clorofenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5c**) em  $\text{CDCl}_3$ .



Espectro e expansões de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de 1-(4-Clorofenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-1H-pirazol (**5c**) em  $\text{CDCl}_3$ .

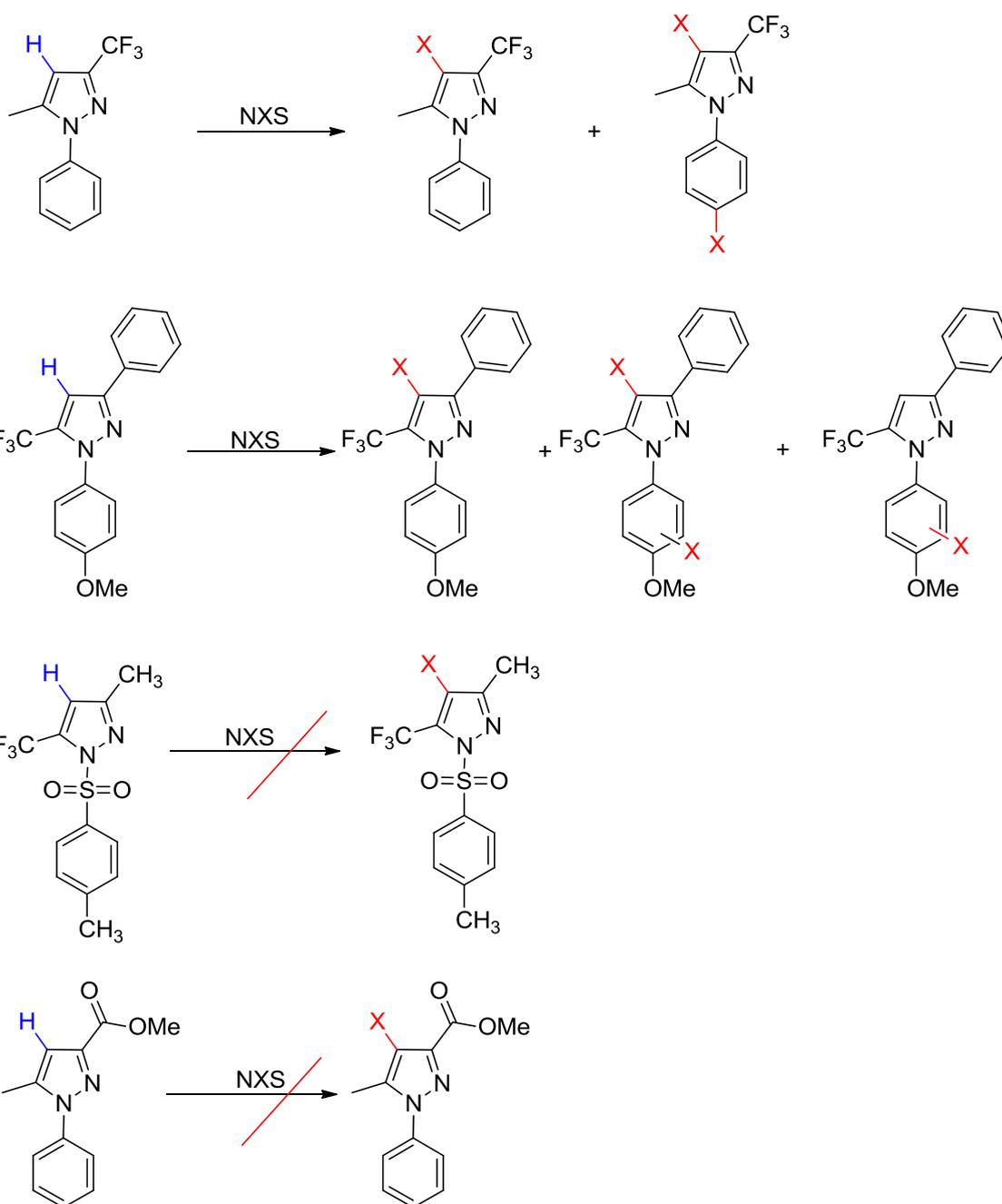


Espectro e expansões de RMN  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  a 376,3 MHz de de 1-(4-Clorofenil)-3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1H-pirazol (**5ec**) em  $\text{CDCl}_3$ .

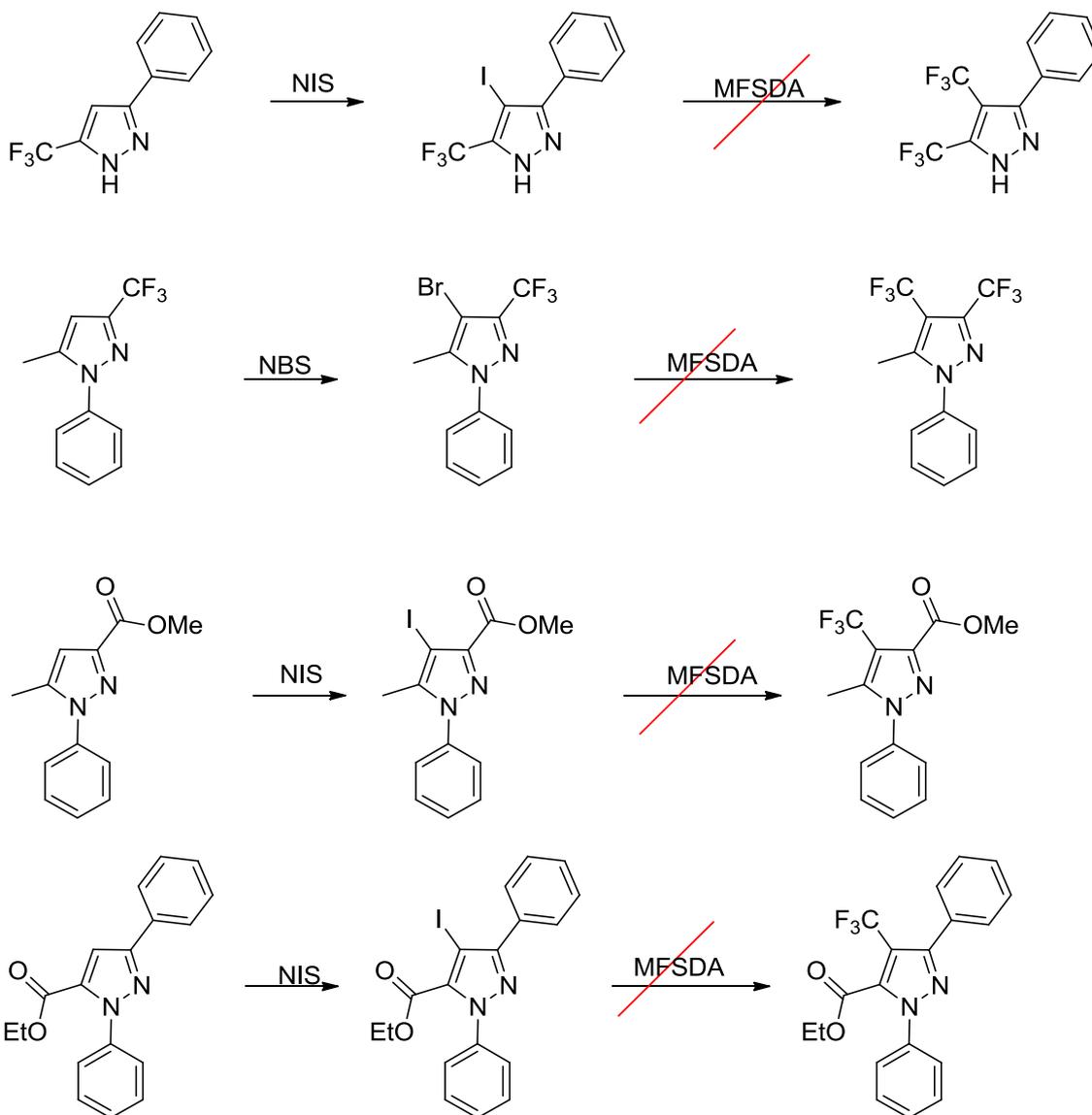
## II) OUTRAS REAÇÕES EXPLORADAS NA REALIZAÇÃO DESTE TRABALHO

Nesta seção serão demonstradas outras reação que foram realizadas durante a execução do trabalho apresentado que não geraram os resultados de interesse.

- Abaixo esquema com reações de halogenação que não apresentaram regioseletividade:



- Abaixo esquema com reações em que a etapa de halogenação ocorreu, porém não foi possível realizar a trifluormetilação subsequente.



### III) TESTES DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

Devido ao potencial de atividade biológica dos compostos sintetizados, foram realizados testes analisando a atividade antimicobacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria causadora da tuberculose. Testes prévios determinaram o MIC (concentração inibitória mínima) em amostras da série de produtos **4** e **5**. O resultado obtido demonstrou que os produtos sintetizados, mesmo em altas concentrações (>40 µg/mL) não causaram inibição de Mtb.