

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

**ESTUDO DE REAÇÕES DE FLÚOR-INSERÇÃO EM
1H-PIRAZÓIS UTILIZANDO OS REAGENTES
FLUORANTES SELECTFLUOR, DAST E MFSDA**

TESE DE DOUTORADO

Everton Pedebos Pittaluga

Santa Maria, RS, Brasil

2015

ESTUDO DE REAÇÕES DE FLÚOR-INSERÇÃO EM 1H-
PIRAZÓIS UTILIZANDO OS REAGENTES FLUORANTES
SELECTFLUOR, DAST E MFSDA

ELABORADA POR

EVERTON PEDEBOS PITTALUGA

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS, Brasil

2015

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

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada, APROVA a Tese de
Doutorado**

**ESTUDO DE REAÇÕES DE FLÚOR-INSERÇÃO EM 1H-PIRAZÓIS UTILIZANDO
OS REAGENTES FLUORANTES SELECTFLUOR, DAST E MFSDA**

ELABORADA POR:

EVERTON PEDEBOS PITTALUGA

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso - Orientador - UFSM

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo - UFRGS

Prof.^a Dr. Nilo Zanatta - UFSM

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues - UFSM

Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho - UNISC

Santa Maria-RS, 2015.

“Os benefícios de Deus não consistem somente nas coisas materiais; é preciso igualmente agradecer-lhe as boas ideias, as inspirações felizes que nos são sugeridas. Enquanto o orgulhoso acha nelas um mérito, o incrédulo as atribui ao acaso, aquele que tem fé rende graças a Deus e aos bons Espíritos”

Evangelho Segundo o Espiritismo, cap. XXVIII, pág. 336

Aos meus pais pelo constante apoio, dedicação e pelos esforços não medidos para que eu pudesse realizar meus sonhos. A vocês, por todo o amor, muito obrigado.

*Ao Prof. Helio Bonacorso, pela
orientação e pelas oportunidades
oferecidas, meu sincero
agradecimento.*

AGRADECIMENTOS

- ❖ Aos que também fazem parte dessa tese:
- ❖ Especialmente à Liliane Porte pela co-orientação, apoio e discussões que tornaram possível a finalização deste trabalho;
- ❖ À Andrizia Junges pela dedicação no processo experimental durante a execução desse projeto;
- ❖ À Francieli Libero pelo compartilhamento de capela, de ideias, de momentos agradáveis e discussões mais profundas;
- ❖ Aos colegas Susiane Cavinatto, Melissa Budke, Tainara Calheiro, Gean Dal Forno, Felipe Stefanello, Wilian Carvalho, Carson Wiethan, Pablo Nogara, Letícia Barros, Alex Ketzer, Hernane Tolentino, João Paulo Menezes e Iuri Robert pelos momentos de descontração e discussões científicas;
- ❖ Aos colegas dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.
- ❖ Ao Lab. RMN da UFSM, pelo desenvolvimento de espectros de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$.
- ❖ CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.
- ❖ Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química pelo seu bom trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS	xx
RESUMO	xxi
ABSTRACT	xxiii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	2
1.1. Fluorações Eletrofílicas	6
1.2. Fluorações Nucleofílicas	8
1.3. Reações de Trifluormetilação	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. Reagente de Vilsmeier-Haack: Ciclização e formilação na síntese de 3-aril-4-formil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (4)	17
2.2. Reação de Redução e Síntese de 3-Aril-4-hidroximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (5)	19
2.3. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-onas (20)	19
2.4. Mono-flúor Inserção em Heterociclos Utilizando Selectfluor	20
2.5. Regio-flúor Inserção de Grupos Mono e Difluormetila com DAST	23
2.6. Reações de Trifluormetilação em Haletos Orgânicos com MSFDA	26
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	30
3.1. Reagentes de Fluoração	32
3.2. Numeração e Nomenclatura	33
3.3. Síntese e Purificação de 3-Aril-4-formil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (6a-c), 4-Formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (7) e 4-Formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -pirazol (8)	36
3.4. Síntese e Purificação de 3-Aril-4-hidroximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (9a-c), 4-Hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (10) e 4-Hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -pirazol (11)	40
3.5. Reações de Fluoração em 3-Aril-4-formil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (6a-c) com Selectfluor	45

3.6.	Reações de Fluoração em 3-Aril-4-hidroximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (9-11) com Selectfluor: Síntese de 3-Aril-4-flúor-1 <i>H</i> -pirazóis (12, 16-17)	46
3.6.1.	Mecanismos Propostos para a Síntese de 3-Aril-4-flúor-1 <i>H</i> -pirazóis (12, 16-17)	57
3.7.	Reações de Fluoração em 3-Aril-4-formil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (6a-c) com DAST: Síntese e Purificação de 3-Aril-4-difluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (18a-c)	59
3.7.1.	Mecanismo Proposto para a Síntese de 3-Aril-4-formil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (18a-c)	66
3.8.	Reações de Fluoração em 3-Aril-4-hidroximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (9a-c) com DAST: Síntese e Purificação de 3-Aril-4-fluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (19a-c)	67
3.8.1.	Mecanismo Proposto para a Síntese de 3-Aril-4-fluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (19a-c)	73
3.9.	Reações de Trifluormetilação com MFSDA	73
3.10.	Síntese de 4-Alquil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (20a-b)	74
3.11	Reações de Iodação de 3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (21a-b) Utilizando NIS: Síntese e Purificação de 3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (22a-b)	74
3.11.1.	Mecanismo Proposto para a Síntese de 3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (23a-b)	80
3.12.	Síntese e Purificação de 3-Alquil(aril)-4,5-bis(trifluormetil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (23a-b)	81
3.11.3.	Mecanismo Proposto para a Trifluormetilação e Síntese de 3-Alquil(aril)-4,5-(bis)trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (23a-b)	90
4.	MATERIAL E MÉTODOS	92
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados	93
4.1.1.	Reagentes	93
4.1.2.	Solventes	94
4.2.	Aparelhos Utilizados	94
4.2.1.	Espectroscopia de RMN	94
4.2.2.	Ponto de Fusão	95
4.2.3.	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)	95

4.2.4.	Análise Elementar	96
4.2.5.	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS)	96
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos	96
4.3.1	Síntese de Fenilidrazonas (3-5)	96
4.3.1.1.	Síntese de aril(<i>t</i> -butil)fenilidrazonas (3-4)	96
4.3.1.2.	Síntese de semicarbazonas (5)	96
4.3.2.	Síntese de 3-aril-4-formil-1 <i>H</i> -pirazóis (6-8)	96
4.3.3.	Síntese de 3-aril-4-hidroximetil-1 <i>H</i> -pirazóis (9-11)	97
4.3.4.	Reações gerais com Selectfluor: Síntese de 3-Aril-4-flúor-1 <i>H</i> -pirazóis (12a-c , 16-17) e 3-Aril-4-formil-1 <i>H</i> -pirazóis (4b)	99
4.3.5.	Síntese de 3-Aril-4-metoximetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (13a-c)	101
4.3.6.	Síntese de 4-Clorometil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (14)	103
4.3.7.	Síntese de 4-Aminometil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15a)	103
4.3.8.	Síntese de 4-Azidometil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15b)	104
4.3.9.	Síntese de 4-(<i>N</i> -Metil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15c) e 4-(<i>N,N</i> -Dietil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15d)	105
4.3.10.	Síntese de 4-(Tiopropil)metil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15e)	106
4.3.11.	Reações gerais com DAST: Síntese de 3-Aril-4-difluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (18^a-c) e 3-Aril-4-fluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (19a-c)	106
4.3.12.	Síntese de 3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (22a-b) ...	109
4.3.13.	Síntese de 3-Alquil(aril)-4,5-(bis)trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (23a-b)	110
5.	CONCLUSÃO	112
5.1.	Sugestões de Continuidade do Trabalho	115
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
7.	ANEXO I – Espectros de RMN ¹H, ¹³C, ¹⁹F	122
8.	ANEXO II – Artigos científicos publicados	183
9.	ANEXO III – Rotas sintéticas gerais propostas para a fluoração de heterociclos	196
10.	ANEXO IV – Relatório sobre Doutorado Sanduíche	200

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Medicamentos que possuem o fragmento fenilpirazol como esqueleto estrutural	3
Figura 2	7 dos 35 fármacos aprovados em 2011 que possuem átomos de flúor em sua estrutura	4
Figura 3	Medicamentos já comercializados que possuem grupos trifluormetila ligados a anéis (hetero)aromáticos	4
Figura 4	Agroquímicos fluorados disponíveis no mercado	5
Figura 5	Pesquisa feita no <i>Web of Science</i> mostrando o número de publicações científicas usando a palavra “ <i>fluorination</i> ” entre os anos de 2005 e 2015.....	5
Figura 6	Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos	20
Figura 7	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (7), em CDCl_3	38
Figura 8	Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz de 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (7), em CDCl_3	39
Figura 9a	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (9b), em $\text{DMSO-}d_6$	42
Figura 9b	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (9b), em $\text{DMSO-}d_6$	42
Figura 10	Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (9b), em $\text{DMSO-}d_6$	43
Figura 11a	Espectro de massas (GC-CI) de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (9b)	44
Figura 11b	Principais fragmentações do composto 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (9b)	45
Figura 12a	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b), em CDCl_3	53
Figura 12b	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b), em CDCl_3	53

Figura 13a	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b) em CDCl_3	54
Figura 13b	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b), em CDCl_3	54
Figura 14	Constantes de acoplamento apresentadas pelo composto 12b e figura representativa do composto formado pela outra possibilidade de fluoração no anel pirazolínico (A)	55
Figura 15	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b), em CDCl_3	55
Figura 16a	Espectro de massas (GC-EI) de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b)	57
Figura 16b	Principais fragmentações do composto 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b)	57
Figura 17a	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	61
Figura 17b	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	62
Figura 18a	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	63
Figura 18b	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	63
Figura 19	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	64
Figura 20a	Espectro de massas (GC-EI) de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b)	65
Figura 20b	Principais fragmentações do composto 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b)	66
Figura 21a	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	69

Figura 21b	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	69
Figura 22a	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	70
Figura 22b	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	70
Figura 23	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	71
Figura 24a	Espectro de massas (GC-CI) de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b)	72
Figura 24b	Principais fragmentações do composto 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b)	72
Figura 25:	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (22a), em CDCl_3	77
Figura 26a	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (22a) em CDCl_3	78
Figura 26b	Expansão espectral da região do C-4 do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 22a , em CDCl_3	78
Figura 26c	Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (22a), em CDCl_3	79
Figura 27a	Espectro de massas (GC-EI) de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (22a)	80
Figura 27b	Principais fragmentações do composto 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (22a)	80
Figura 28a	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23a), em CDCl_3	84
Figura 28b	Expansão espectral da região do deslocamento do CH_3 no espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 23a	84
Figura 29a	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23a), em CDCl_3	85

Figura 29b	Expansão espectral da região do deslocamento do C3 no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	85
Figura 29c	Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de <i>J</i> maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	86
Figura 29d	Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de <i>J</i> menores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	86
Figura 29e	Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de <i>J</i> maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	86
Figura 29f	Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de <i>J</i> menores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	87
Figura 29g	Expansão espectral da região do deslocamento dos grupos CF_3 ligados aos C4 e C5 no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	87
Figura 29h	Expansão espectral da região do deslocamento do grupo CF_3 ligado ao C4 no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	87
Figura 29i	Expansão espectral da região do deslocamento do grupo CF_3 ligado ao C5 no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	88
Figura 29j	Expansão espectral da região do deslocamento CH_3 no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	88
Figura 30	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23b), em CDCl_3	89
Figura 31a	Espectro de massas (GC-CI) de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (24a)	90
Figura 31b	Principais fragmentações de 23a	90
Figura 32	Espectros de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (7), em CDCl_3	123
Figura 33	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (9b), em $\text{DMSO-}d_6$...	124

Figura 34	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (9c), em DMSO- <i>d</i> 6	125
Figura 35	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (10), em DMSO- <i>d</i> 6	126
Figura 36	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -pirazol (11), em DMSO- <i>d</i> 6	127
Figura 37	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (12a), em CDCl ₃	128
Figura 38	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (12a), em CDCl ₃	129
Figura 39	Espectro de RMN ¹⁹ F a 376,3 MHz e expansão de 4-flúor-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (12a), em CDCl ₃	130
Figura 40	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b), em CDCl ₃	131
Figura 41	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b), em CDCl ₃	132
Figura 42	Espectro de RMN ¹⁹ F { ¹ H} a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12b), em CDCl ₃	133
Figura 43	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12c), em CDCl ₃	134
Figura 44	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12c), em CDCl ₃	135
Figura 45	Espectro de RMN ¹⁹ F { ¹ H} a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (12c), em CDCl ₃	136
Figura 46	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-metoximetil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (13^a), em CDCl ₃	137
Figura 47	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-metoximetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (13b), em DMSO- <i>d</i> 6	138
Figura 48	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-metoximetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (13c), em DMSO- <i>d</i> 6	139

Figura 49	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-clorometil-3(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (14), em DMSO- <i>d</i> ₆	140
Figura 50	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-aminometil-3(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15a), em DMSO- <i>d</i> ₆	141
Figura 51	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-azidometil-3(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15b), em CDCl ₃	142
Figura 52	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(<i>N</i> -metil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15c), em DMSO- <i>d</i> ₆	143
Figura 53	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(<i>N,N</i> -dietil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15d), em DMSO- <i>d</i> ₆	144
Figura 54	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(tiopropil)metil-3(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (15e), em CDCl ₃ ..	145
Figura 55	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (16), em CDCl ₃	146
Figura 56	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (16), em CDCl ₃	147
Figura 57	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol (16), em CDCl ₃	148
Figura 58	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -pirazol (17), em DMSO- <i>d</i> ₆	149
Figura 59	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -pirazol (17), em DMSO- <i>d</i> ₆	150
Figura 60	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -pirazol (17), em DMSO- <i>d</i> ₆	151
Figura 61	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-difluormetil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (18a), em CDCl ₃	152
Figura 62	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-difluormetil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (18a), em CDCl ₃	153
Figura 63	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-difluormetil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (18a), em CDCl ₃	154

Figura 64	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	155
Figura 65	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	156
Figura 66	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3	157
Figura 67	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-difluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18c), em CDCl_3	158
Figura 68	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-difluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18c), em CDCl_3	159
Figura 69	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-difluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (18c), em CDCl_3	160
Figura 70	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-fluormetil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (19a), em CDCl_3	161
Figura 71	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-fluormetil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (19a), em CDCl_3	162
Figura 72	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4-fluormetil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol (19a), em CDCl_3	163
Figura 73	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	164
Figura 74	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	165
Figura 75	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19b), em CDCl_3	166
Figura 76	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19c), em CDCl_3	167
Figura 77	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 e expansão de 4-fluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19c), em CDCl_3	168
Figura 78	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (19c), em CDCl_3	169
Figura 79	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (22a), em CDCl_3	170

Figura 80	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (22a) em CDCl_3	171
Figura 81	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazóis (22b), em CDCl_3	172
Figura 82	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 3-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (22b) em CDCl_3	173
Figura 83	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23a), em CDCl_3	174
Figura 84	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23a), em CDCl_3	174
Figura 85	Espectro do C4 mostrando os valores de <i>J</i> maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	175
Figura 86	Espectro do C5 mostrando os valores de <i>J</i> maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	175
Figura 87	Espectro dos grupos CF_3 ligados aos C4 e C5 mostrando os valores de <i>J</i> no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23a	176
Figura 88	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23a), em CDCl_3	177
Figura 89	Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23b), em CDCl_3	178
Figura 90	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 de 3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23b), em CDCl_3	179
Figura 91	Espectro do C4 mostrando os valores de <i>J</i> maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23b	180
Figura 92	Espectro do C5 mostrando os valores de <i>J</i> maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23b	180
Figura 93	Espectro do grupo CF_3 ligado ao C4 mostrando os valores de <i>J</i> no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23b	181
Figura 94	Espectro do grupo CF_3 ligado ao C5 mostrando os valores de <i>J</i> no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 23b	181
Figura 95	Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol (23b), em CDCl_3	182

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Reagentes fluorantes disponíveis comercialmente	32
Tabela 2	Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados	33
Tabela 3	Propriedades físicas do composto 7	37
Tabela 4	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 7	39
Tabela 5	Propriedades Físicas dos compostos 9-11	41
Tabela 6	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 9-11	43
Tabela 7	Condições reacionais de teste	46
Tabela 8	Otimização das condições reacionais	47
Tabela 9	Resultados das reações dos compostos 9-11 , 13-16 e 19b com Selectfluor	51
Tabela 10	Propriedades Físicas dos compostos 12a-c , 16-17	52
Tabela 11	Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos 12 , 16-17	56
Tabela 12	Propriedades Físicas dos compostos 18a-c	60
Tabela 13	Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos 18a-c	64
Tabela 14	Propriedades Físicas dos compostos 19a-c	68
Tabela 15	Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos 19a-c	71
Tabela 16	Condições reacionais testadas na halogenação de 21a com NXS	75
Tabela 17	Propriedades Físicas dos compostos 22a-c	76
Tabela 18	Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 22a-b	79
Tabela 19	Otimização das condições reacionais com MFSDA	82
Tabela 20	Propriedades Físicas dos compostos 23a-c	83
Tabela 21	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 23a-b	89

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATCC	American Type Culture Collection
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
DAST	Dietilamino Trifluoreto de Enxofre
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
EI	Impacto de Elétrons
Equiv.	Equivalente
F-TEDA	Bis-(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MFSDA	Acetato de 2,2-diflúor-2-fluorsulfonilmetila
p.f.	Ponto de Fusão
RMN ¹³ C {H}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 Espectro Desacoplado de Hidrogênio
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
Selectfluor	bis-(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
t.a.	Temperatura Ambiente
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico

RESUMO

ESTUDO DE REAÇÕES DE FLÚOR-INSERÇÃO EM 1*H*-PIRAZÓIS UTILIZANDO OS REAGENTES FLUORANTES SELECTFLUOR, DAST E MFSDA

Esta tese descreve os estudos realizados utilizando reagentes fluorantes com abordagens distintas: o Selectfluor como uma fonte eletrofílica de átomos de flúor; o DAST para as reações de fluoração nucleofílica e o MFSDA como um reagente trifluormetilante nucleofílico. As reações de fluoração foram realizadas em 1*H*-pirazóis que possuem diferentes substituintes nas posições C3 e C5 com o objetivo de explorar a inserção de átomos de flúor ou grupos fluorados na posição 4 desses substratos.

Inicialmente, projetamos materiais de partida adequados para as reações de fluoração com Selectfluor e DAST. Assim, foram sintetizados os compostos 3-*aril*-4-formil-1*H*-pirazóis em dois passos reacionais a partir de cetonas e hidrazinas seguido por uma consequente reação de formilação de Vilsmeier-Haack, reagindo as respectivas hidrazonas com POCl₃ em DMF. A seguir, uma nova série de 3-*aril*-4-hidroximetil-1*H*-pirazóis foi sintetizada a partir dos compostos 3-*aril*-4-formil-1*H*-pirazóis utilizando NaBH₄ como agente redutor de carbonilas.

Subsequentemente, realizamos reações de fluoração eletrofílica promovida por Selectfluor, sem utilizar catálise metálica, de pirazóis possuindo grupos metilênicos (-CH₂-X) – no qual X = OH, Ome, F, N₃ e NHMe – na posição 4, fornecendo os produtos 4-flúor-pirazóis através de uma clivagem da ligação C-C entre o grupo metilênico e o pirazol, em rendimentos moderados. Por outro lado, sob as mesmas condições reacionais, quando X = Net₂ ou SPr, foram obtidos os produtos de oxidação 4-formil-pirazóis.

Em continuação, foi realizado um estudo sintético de duas séries novas de 1*H*-pirazóis 1,3,5-substituídos fluorados na posição 4. Assim, sintetizou-se uma série de 3-*aril*-4-(di)fluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis a partir de reações de deoxofluoração de 3-*aril*-4-formil(hidroximetil)-1*H*-pirazóis em diclorometano como solvente a temperatura ambiente, empregando DAST como agente fluorante em rendimentos de 41 – 73 %.

Finalmente, a partir de 5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis obtidos previamente pela reação de ciclocondensação entre 4-alcóxi-4-*alquil*(*aril*)-1,1,1-trifluor-3-*alquen*-2-onas [onde *alquil/aril* = CH₃, C₆H₅], foi realizada a iodação utilizando NIS e CF₃COOH

na posição 4 desses azóis. Em um passo reacional subsequente, foi aplicado o reagente trifluormetilante MFSDA para promover a inserção de um grupo trifluormetila e obter exemplos 4,5-(bis)-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, MARÇO – 2015.**

ABSTRACT

STUDY OF FLUORO-INSERTIONS IN 1*H*-PYRAZOLES PROMOTED BY THE FLUORINATING REAGENTS SELECTFLUOR, DAST AND MFSDA

This thesis describes the studies carried out using fluorinating reagents with different approaches: Selectfluor as an electrophilic fluorine source; DAST for nucleophilic fluorinations and MFSDA as a nucleophilic trifluoromethylating reagent. Fluorination reactions were carried out in 1*H*-pyrazoles possessing different substituents in the C3 and C5 positions with the goal of explore the insertion of fluorine atoms and/or fluoroalkyl groups in the C4 position of these substrates.

Initially, we design suitable starting materials for the fluorination reactions with Selectfluor and DAST. Thus, 3-aryl-4-formyl-1*H*-1-pyrazoles compounds were synthesized in two steps reactions from ketones and hydrazines followed by a subsequent Vilsmeier-Haack reaction and reacting the respective hydrazones with POCl₃/DMF. Next, a new series of 3-aryl-4-hydroxymethyl-1*H*-1-pyrazoles was synthesized from 3-aryl-4-formyl-1*H*-1-pyrazoles compounds utilizing NaBH₄ as carbonyl reducing agent.

Subsequently, we carried out metal-free electrophilic fluorination, promoted by Selectfluor, of pyrazoles with methylene groups (-CH₂-X) — in which X = OH, Ome, F, N₃, and NHMe at the C-4 position furnishing the 4-fluoro-pyrazole products from unexpected C-C bond cleavage, at moderate to good yields. Otherwise, under the same reaction conditions, when X = NEt₂ or SPr the oxidation product 4-formyl-pyrazole was obtained.

In continuation, a synthetic study of two new series of 4-fluorinated 1,3,5-substituted 1*H*-pyrazoles are described. Thus, an efficient synthesis of new series of 3-aryl-4-(di)fluoromethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles, where [aryl = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-OCH₃C₆H₄] is described, from deoxofluorination reactions of 4-(formyl)- and 4-(hydroxymethyl)-1*H*-1-phenylpyrazoles in dichloromethane as solvent at room temperature, employing diethylaminosulfur trifluoride (DAST) as fluorinating agent in 41 to 73 % yield.

Finally, from 5-trifluoromethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles previously obtained from the cyclocondensation reaction of 4-alkoxy-4-alkyl(aryl)-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones [in which alkyl/aryl = CH₃, C₆H₅], we performed the iodination using NIS and CF₃OOH at the C4 position of these azoles. In a subsequent step, we applied the

trifluoromethylating reagent MFSDA to promote the trifluoromethyl insertion to obtain examples of 4,5-(bis)-trifluoromethyl-1*H*-1phenylpyrazoles.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
DOCTORAL THESIS IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, MARCH – 2015.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos formam a maior divisão da Química Orgânica e têm imensa importância biológica, industrial e, de fato, no desenvolvimento da sociedade humana. A maioria dos fármacos e agroquímicos biologicamente ativos são heterociclos, assim como incontáveis aditivos e modificadores utilizados em diversas indústrias.¹

Estruturas heterocíclicas são comuns na vasta maioria de medicamentos já comercializados e isto é reflexo do papel central que os heterociclos desenvolvem no *design* de fármacos modernos. Dessa forma, vêm sendo utilizados rotineiramente como bioisósteros para uma variedade de grupos funcionais em candidatos a novos fármacos, ou seja, na modificação de substituintes ou grupos com propriedades físico-químicas que produzem atividades biológicas similares ao composto de referência.²

Neste contexto, anéis pirazolínicos merecem atenção especial, uma vez que possuem aplicações em várias ramificações da indústria e em especial 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[®] e o inseticida e acaricida Fipronil[®] utilizado no tratamento e controle de infestações de pragas em animais domésticos (Figura 1).³

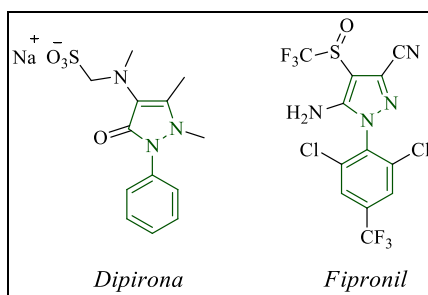


Figura 1. Medicamentos que possuem o fragmento fenilpirazol como esqueleto estrutural

Os pirazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Há muitos procedimentos para a síntese de pirazóis e geralmente estes métodos são complementares podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. Convencionalmente, pirazóis têm sido obtidos através de reações de ciclocondensação do tipo CCC + NN [3+2] entre β -dicetonas e derivados com hidrazinas^{4a} ou ainda a partir de reações de formilação entre hidrazonas e o reagente de Vilsmeier-Haack.^{4b}

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Além disso, novos candidatos a fármacos com a presença de um ou mais átomos de flúor têm se tornado uma tendência crescente e atualmente, cerca de 20 a 25 % de todos os fármacos contêm pelo menos um átomo de flúor. Em 2011, dos 35 novos fármacos aprovados para comercialização, sete deles possuíam um átomo de flúor ligado a anéis aromáticos ou grupos flúor- ou difluormetílicos em sua estrutura (Figura 2).⁵

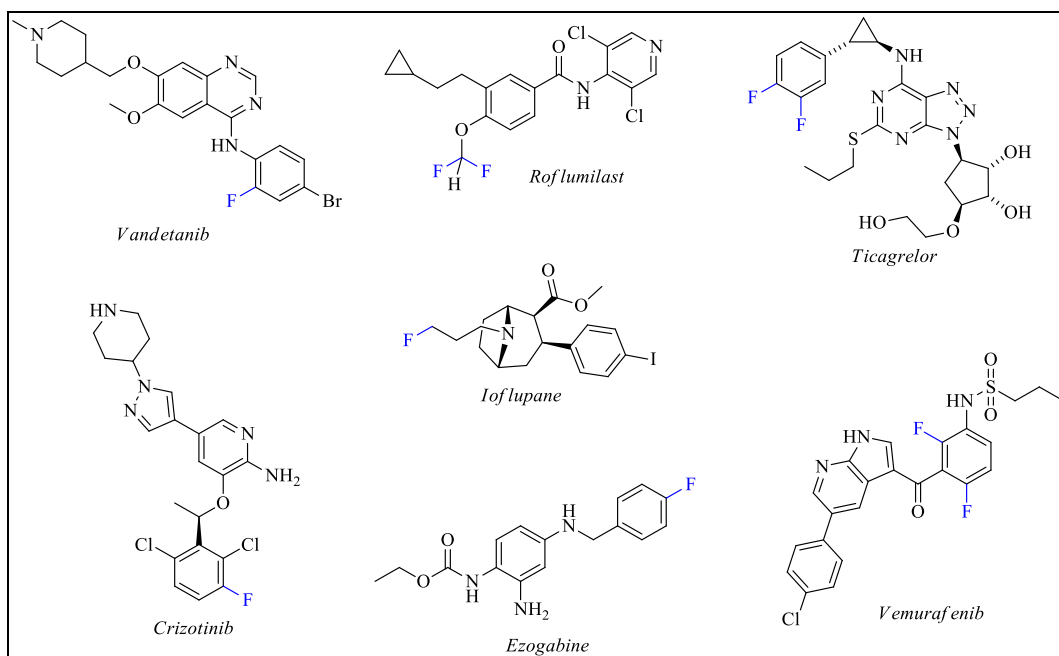


Figura 2. 7 dos 35 fármacos aprovados em 2011 que possuem átomos de flúor em sua estrutura

Ainda, muitos medicamentos já comercializados, como o anti-inflamatório Celebrex[®], o antimalárico Lariam[®] e o antiemético Emend[®] contêm um ou mais grupos trifluormetílicos ligados a anéis aromáticos e/ou heteroaromáticos (Figura 3).⁶

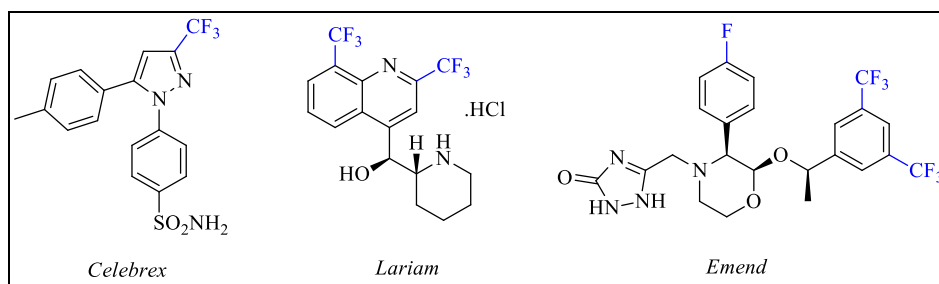


Figura 3. Medicamentos já comercializados que possuem grupos trifluormetila ligados a anéis (hetero)aromáticos

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. Aliás, 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.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

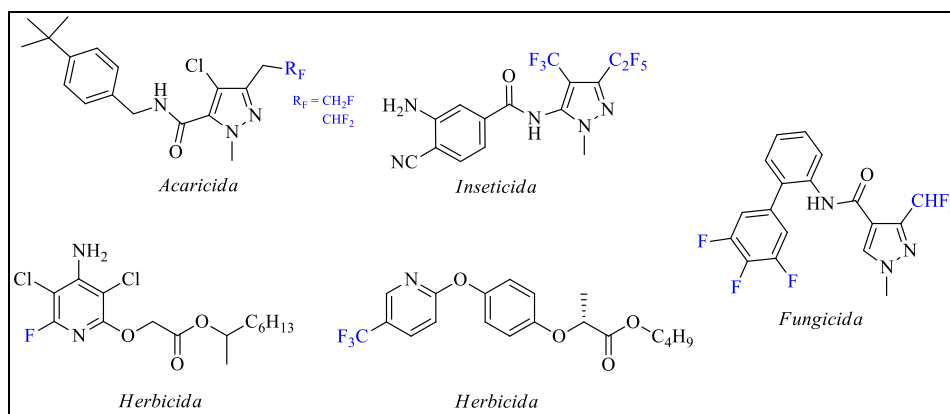


Figura 4. Agroquímicos fluorados disponíveis no mercado

Este grande interesse das indústrias farmacêutica e agroquímica por novas substâncias fluoradas que apresentem melhores atividades biológicas tem impulsionado o número de novas publicações científicas no meio acadêmico; tendência essa observada claramente na Figura 5.⁷



Figura 5. Pesquisa feita no *Web of Science* mostrando o número de publicações científicas usando a palavra “fluorination” entre os anos de 2005 e 2015.

O motivo pelo qual os compostos fluorados vêm ganhando destaque ao longo dos anos é a natureza especial que o átomo flúor implica em uma variedade de alterações nas características estruturais e reatividade dos compostos, incluindo alterações eletrônicas e estéricas, mudanças nas propriedades físicas e reatividades seletivas, além do aumento em forças de ligações C-F e consequente maior estabilidade em ciclos metabólicos.^{8,10}

A substituição de um átomo de hidrogênio por flúor, o elemento químico mais eletronegativo, também altera eletrônica e estericamente as propriedades das moléculas,

incluindo mudanças nas propriedades físicas, químicas e biológicas, além da alta estabilidade atribuída às moléculas devido à força da ligação C-F.

A inclusão de átomos de flúor em moléculas afeta a acidez e basicidade de grupos funcionais próximos a ele diminuindo seu valor de pK_a . Além disso, a alta energia de ligação C-F (485,7 kJ/mol) confere relativa estabilidade contra transformações metabólicas, pelo aumento das estabilidades química e térmica da molécula. Também, em compostos perfluorados e aromáticos fluorados, o átomo de flúor contribui para o aumento da lipofilicidade. Assim, os análogos fluorados podem percorrer os meios biológicos com maior tempo de vida.⁵

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.^{8,10}

Dessa forma, atualmente os compostos parcialmente fluorados são preparados de duas maneiras distintas: (i) pela inserção de um grupo já contendo ligações C-F na molécula, ou seja, através dos chamados blocos precursores fluorados, ou (ii) pela criação de novas ligações C-F, através de reagentes fluorantes, em compostos pré-sintetizados. Assim, os procedimentos que utilizam reagentes de fluoração estão convenientemente divididos na literatura entre os métodos de incorporação eletrofílica de flúor e outros em que se procedem pelo ataque nucleofílico.^{12a}

1.1. Fluorações Eletrofílicas

A transferência de um íon F^+ a um centro rico em elétrons é o processo fundamental na fluoração eletrofílica, apesar de uma espécie F^+ ser incapaz de existir independentemente. Então, atualmente novas metodologias estão sendo empregadas para o *design* de equivalentes do íon F^+ visando implementar este processo.^{12a}

A fluoração eletrofílica é um dos métodos diretos para a introdução seletiva de flúor em compostos orgânicos. O flúor elementar, F_2 , sozinho é um dos mais potentes reagentes para este tipo de reação. Contudo, compostos fluoróxidos como CF_3OF , $FClO_3$ e CF_3COOF , dos quais se originam íons F^+ , são os reagentes mais utilizados para a introdução de flúor em uma ampla variedade de compostos orgânicos, apesar de serem

altamente agressivos, instáveis e necessitam de equipamentos especiais de segurança e no seu manuseio.^{8,12a}

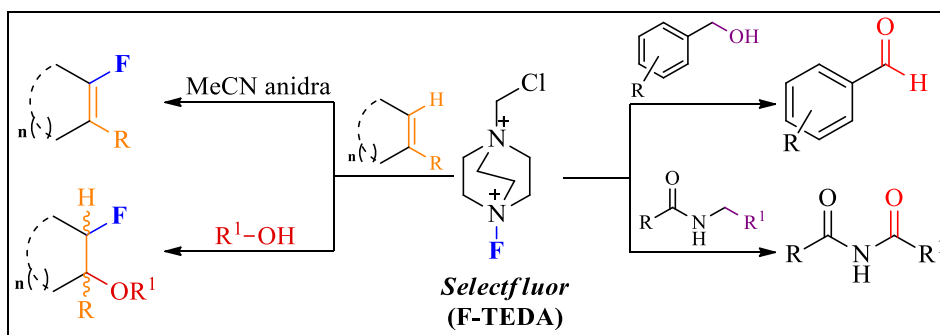
Estes compostos fluoróxidos, assim como os percloril fluorados e fluoretos de xenônio são considerados bastante perigosos, fortes oxidantes, pouco seletivos e por isso têm perdido lugar para outros eletrófilos mais modernos. Reagentes que apresentem ligações nitrogênio-, carbono- ou enxofre-flúor, em geral são menos reativos, porém particularmente mais úteis para uma ampla faixa de nucleófilos orgânicos.⁸

Mais recentemente, muita atenção tem sido direcionada a compostos contendo ligações nitrogênio-flúor. A menor eletronegatividade e maior força de ligação do nitrogênio-flúor são fatores que diminuem a eletrofilicidade desses reagentes e os conferem mais estabilidade, seletividade, conveniência e maior segurança durante sua manipulação laboratorial.⁸

Dentre os reagentes contendo ligações nitrogênio-flúor, os sais de *N*-fluorpiridina são particularmente úteis como agentes fluorantes eletrofilicos, frente a compostos orgânicos, em termos de facilidade no manuseio e variabilidade no poder e seletividade de fluoração. Especificamente, o triflato de *N*-fluorpiridina é largamente aplicado como agente fluorante estável e de alta seletividade em fluorações de dienos conjugados, silil enol éteres e fenóis.^{8,10}

Ainda no campo da pesquisa de reagentes fluorantes com ligação nitrogênio-flúor, destaca-se o F-TEDA, bis-(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ou Selectfluor por ser um reagente de fácil manejo; sólido branco cristalino, não-volátil, estável ao ar e não-higroscópico utilizado para fluoração eletrofilica em passo reacional único, sob condições brandas e com excelente regioseletividade. Por ser um dicátion, o Selectfluor é solúvel somente em alguns solventes polares como a acetonitrila, a *N,N*-dimetilformamida (DMF) e a água. Dentre as diversas utilidades sintéticas desempenhadas pelo Selectfluor destaca-se sua aplicabilidade na síntese de fluoretos vinílicos e na fluoração de sistemas aromáticos. Assim, dependendo do meio reacional utilizado, como acetonitrila anidra ou uma mistura desta com água ou álcool, pode ocorrer ainda uma dupla substituição (inserção de flúor, hidroxila e alcóxidos) em carbonos vicinais^{8,13} ou a oxidação de grupos funcionais⁹ (Esquema 1).

Esquema 1:



1.2. Fluorações Nucleofílicas

Um dos métodos mais populares empregados para a introdução de átomos de flúor em um sítio molecular específico tem sido a substituição nucleofílica.¹⁴ O íon fluoreto é bastante solvatado em solventes próticos e forma fortes pares iônicos na maioria dos solventes apróticos. Por isso, o fluoreto é um nucleófilo fraco em solventes próticos, enquanto que em solventes apróticos o pareamento iônico deve ser superado para que se obtenha vantagens da potente nucleofilicidade deste íon.^{12a}

O método mais comum de fluoração nucleofílica utiliza o ácido fluorídrico (HF) como reagente, porém sua natureza altamente reativa e corrosiva limita sua utilização em reações seletivas e controladas. Contudo, a alta reatividade do HF pode ser atenuada através da sua associação com algumas aminas que facilitam o manuseio destes reagentes. Dentre os derivados de HF e aminas, destaca-se um reagente já comercialmente disponível, o poli(fluoreto de hidrogênio) e piridina, ou reagente de Olah, no qual a molécula de HF é solvatada por moléculas de piridina e como consequência tem sua nucleofilicidade reduzida. Assim, o reagente de Olah deve ser aplicado em substratos ativados para que a reação de fluoração ocorra.^{12a}

Por outro lado, uma das abordagens para aumentar a nucleofilicidade do íon fluoreto é utilizar cátions estericamente impedidos pareados com o íon fluoreto para reduzir o pareamento iônico pela deslocalização da carga positiva. O reagente fluorante mais popular neste tipo de reação é o fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF), utilizado principalmente em fluoração de compostos aromáticos eletronicamente deficientes.

Outra alternativa é parear a base dura de Lewis “F⁻” com um ácido mole de Lewis, como diversos reagentes fluorantes vêm demonstrando. Este é o caso de reagentes que utilizam metais de transição e outros que possuem ligações enxofre-flúor como o

trifluoreto de bis(2-metoxietil)enxofre, o Deoxofluor e o dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST).^{12a}

A reação de fluoração nucleofílica em compostos aromáticos tipicamente exige substituintes atratores de elétrons ligados ao anel, como halogênios ou o grupo nitro. Para este tipo de reação, o reagente mais utilizado para a troca de um halogênio por um átomo de flúor é o *spray* seco de KF. Porém, este reagente fluorante requer um solvente de alto ponto de ebulição, como o sulfolano, e um catalisador de transferência de fases para melhorar a solubilidade do íon fluoreto. Além de que, é necessária a utilização de uma temperatura alta e prolongada. Por outro lado, a fluoração nucleofílica em compostos aromáticos pode ser feita utilizando TBAF à temperatura ambiente em DMSO, acetonitrila ou THF, o que demonstra sua grande vantagem em relação aos reagentes clássicos.¹⁴

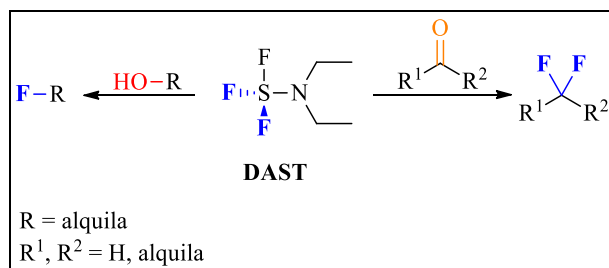
Dentre os reagentes que possuem ligações enxofre-flúor, o Deoxofluor é versátil, seguro e de fácil manejo para a fluoração nucleofílica de álcoois, amino-álcoois, aldeídos, cetonas e sulfóxidos, sob condições brandas levando aos produtos fluorados correspondentes com alta eficiência e seletividade. Porém, este reagente fluorante possui um custo alto de comercialização, além de que sua produção em um grau de pureza satisfatório está descontinuada na principal fornecedora de reagentes do Brasil.

Também comercialmente disponível, o DAST é um reagente fluorante muito popular para a fluoração nucleofílica devido à facilidade de manuseio e versatilidade, sendo comumente empregado em fluorações seletivas de álcoois, carboidratos, cetonas, sulfetos, epóxidos, tioéteres e cianoidrinas. Além disso, algumas reações de ciclização intramolecular têm sido relatadas quando da utilização de DAST.^{8,16}

Especificamente, as reações de fluoração de álcoois primários, secundários e terciários com DAST têm levado à substituição do grupo hidroxila por átomo de flúor em altos rendimentos; mesmo quando conduzidas a baixas temperaturas.

Na presença de sistemas carbonílicos, o DAST tem sido conveniente na substituição do oxigênio carbonílico de aldeídos e cetonas por dois átomos de flúor geminais. Desde que nenhum outro ácido seja adicionado, além do HF formado no meio reacional, este reagente é particularmente útil para aldeídos e cetonas sensíveis a condições ácidas ou que contenham outro grupo funcional instável à presença de ácidos. Geralmente, essas reações de fluoração empregando DAST são conduzidas em solventes inertes ao reagente fluorante, como diclorometano e benzeno e, também, procedidas a baixas temperaturas (Esquema 2).¹⁷

Esquema 2:



1.3. Reações de Trifluormetilação

O grupo trifluormetila (CF₃) é um fragmento estrutural muito importante em diversas classes de moléculas orgânicas bioativas incluindo séries de fármacos e agroquímicos, além de seu uso industrial em secantes e polímeros. O benefício da introdução de um grupo CF₃ em novos candidatos a medicamentos está bem documentado e é sensato prever que mais fármacos trifluormetilados serão desenvolvidos no futuro.^{5-6,18} A presença do grupo trifluormetila em moléculas orgânicas tem um efeito profundo nas suas propriedades físicas e químicas. Tais compostos frequentemente se comportam de maneira única por causa de seus efeitos especiais de indução e ressonância causadas pelo átomo de flúor. A durabilidade do grupo trifluormetila no metabolismo provoca aumento na estabilidade metabólica, maior seletividade na ligação com o receptor, maior lipofilicidade e biodisponibilidade das moléculas fluoradas do que de seus análogos não-fluorados.^{18b-c}

Atualmente, os métodos disponíveis para a introdução de grupos trifluormetila (CF₃) em moléculas orgânicas engloba a utilização de blocos precursores trifluormetilados ou reagentes trifluormetilantes.^{5d, 19}

Os métodos sintéticos convencionais que utilizam blocos precursores trifluormetilados nem sempre são aplicáveis à preparação de compostos organofluorados devido às características únicas do flúor.⁵ As desvantagens em relação a esta abordagem se pronunciam na limitação do escopo reacional e na regioseletividade da qual não se tem controle na maioria dos casos.⁶

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-trifluor-3-alquen-

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

2-onas) obtidos através da acilação de enol éteres,^{20d} ou acetais^{20g} com o reagente acilante anidrido trifluoracético.²⁰ As 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas têm conduzido, na maioria das vezes, à síntese regioseletiva de vários compostos heterocíclicos,²¹ nos quais destacam-se os pirazóis 5(3)-trifluormetil substituídos.²²

Entretanto, encontram-se na literatura métodos alternativos de trifluormetilação que utilizam reagentes trifluormetilantes em sistemas de anéis carbocíclicos aromáticos e heteroaromáticos. Dependendo da natureza eletrônica destes reagentes, podem ser classificados em radicalares, eletrofílicos ou nucleofílicos.^{5d} Através das substituições nucleofílicas utilizando reagentes de silício e/ou acoplamentos com metais de transição é possível incorporar grupos trifluormetila no estágio final da sequência sintética, ao invés de depender de blocos precursores trifluormetilados que podem limitar uma segunda reação de fluoração em um sítio específico da molécula. Por isso, a utilização de estruturas com sítios ativos à trifluormetilação, como haletos arílicos e heteroarílicos, têm se tornado um importante tipo de rota sintética na química de fluoração.⁶

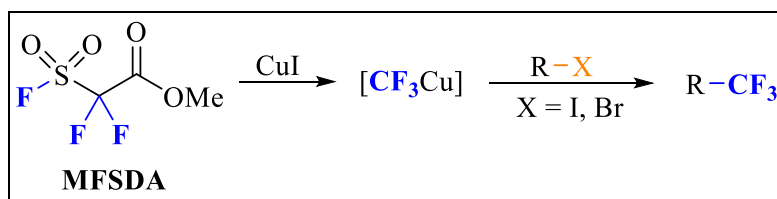
Compostos trifluormetilados derivados de silício com fórmula geral CF_3SiR_3 (R = alquila) se tornaram muito populares particularmente em síntese de compostos orgânicos e organometálicos. O reagente mais utilizado para uma grande variedade de reações de trifluormetilação é o CF_3SiMe_3 , o qual é conhecido como reagente de Ruppert. Este reagente foi utilizado inicialmente para a trifluormetilação induzida por fluoreto em compostos carbonílicos. Desde a demonstração da transferência de um grupo trifluormetila a partir do CF_3SiMe_3 ao grupo principal e centros metálicos, o reagente de Ruppert tem sido usado largamente na síntese de compostos aromáticos trifluormetilados ou de complexos metálicos para esta finalidade. O reagente de Ruppert e seus análogos são atualmente as fontes mais populares de CF_3 para a trifluormetilação de haletos arílicos, porém se tornam reagentes de alto custo ao passo que utilizam silício e necessitam de modificações estruturais de complexação com metais nobres.²³

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- 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 CF_3 em: (i) o reagente de Ruppert CF_3SiMe_3 , seu análogo CF_3SiEt_2 e (ii) seus complexos de cobre; (iii) metanos polifluorados (CF_3I , CF_3Br , CF_3Br_2 , CF_3H , etc); (iv) espécies de

CF_3Cu geradas de derivados trifluormetilados de Hg(II) , Zn(II) e Cd(II) via metátese; e (v) derivados de ácidos trifluoracéticos e fluorsulfonil-difluoracéticos.²³⁻²⁵

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 CF_3 partindo de haletos de arila, heteroarila, vinila, benzila e alquila em condições reacionais brandas (Esquema 3).^{23,26}

Esquema 3:



Todavia, uma revisão da literatura tem mostrado que *1H*-1-fenilpirazóis contendo um átomo de flúor ligado na posição 4 do anel pirazolínico ou mesmo grupos mono- ou difluometila ligados ao C-4 do anel pirazolínico são raros e compostos estruturalmente simples como 4,5-bis(trifluormetil)-*1H*-1-fenilpirazóis ainda não foram publicados, ou seja, ainda não foram desenvolvidas estratégias sintéticas para a sua preparação, isolamento e caracterização.

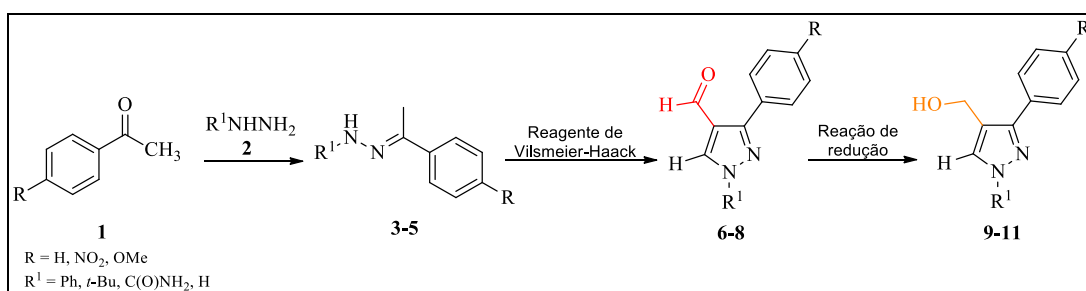
Assim, considerando a importância de estruturas pirazolínicas e as mudanças em suas propriedades físico-químicas causadas pela introdução de átomos de flúor em sua estrutura, além do interesse do NUQUIMHE no desenvolvimento e aplicação de novas metodologias para a inserção regioseletiva de átomos de flúor e/ou grupos mono-, di- e trifluormetila nas posições 4 e 5 de anéis pirazolínicos em novas séries de *1H*-1-fenilpirazóis, esta tese tem por objetivos:

Objetivo geral:

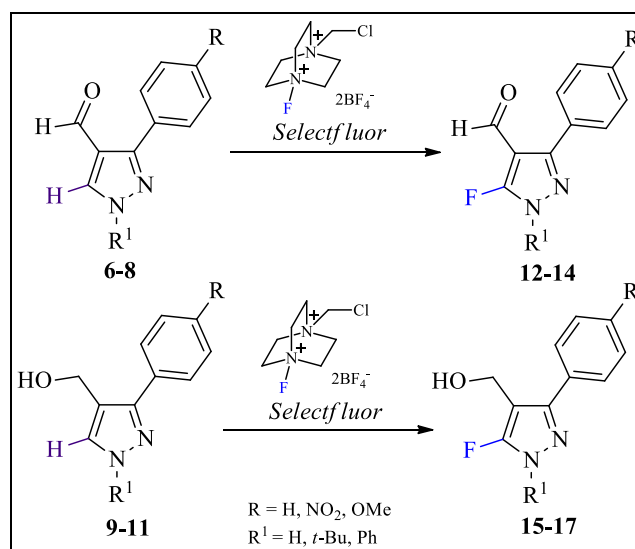
Estudar o comportamento químico de *1H*-pirazóis em reações de fluoração regioseletivas através da introdução/substituição de átomos de flúor ou grupos fluorados nas posições 4 e 5 destes azóis utilizando reagentes fluorantes do tipo eletrofílico (Selectfluor), nucleofílico (DAST) e trifluormetilante nucleofílico (MFSDA).

Objetivos específicos:

- I. A partir de reações de Vilsmeier-Haack e diferentes hidrazonas (**3-5**), previamente obtidas pela reação de condensação entre acetofenonas (**1**) e hidrazinas (**2**), sintetizar séries de 4-formil-1*H*-pirazóis (**6-8**) e 4-hidroximetil-1*H*-pirazóis (**9-11**) com grupos funcionais de efeitos eletrônicos distintos ligados à posição 4 do anel pirazolínico para posteriores reações de fluoracção.

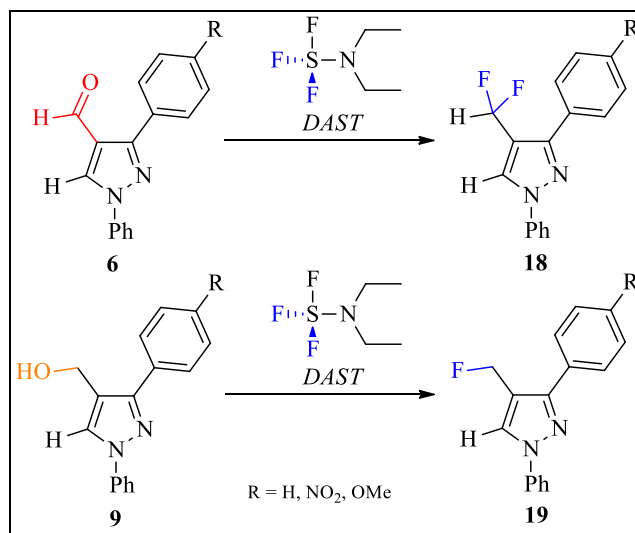
Esquema 4:

- II. Inserir um átomo de flúor no C5 dos compostos 4-formil-1*H*-pirazóis (**6-8**) e 4-hidroximetil-1*H*-pirazóis (**9-11**) através de substituição eletrofílica com o reagente fluorante Selectfluor para a síntese dos compostos 5-flúor-4-formil-1*H*-pirazóis (**12-14**) e 5-flúor-4-hidroximetil-1*H*-pirazóis (**15-17**), respectivamente (Esquema 5).

Esquema 5:

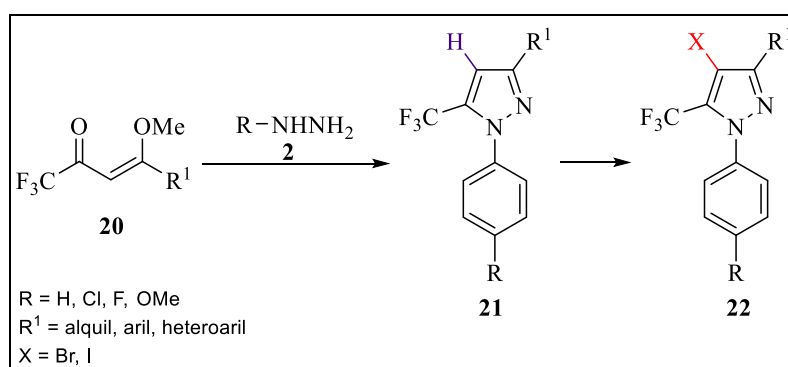
- III. Substituir os grupos 4-formil e 4-hidroximetil dos compostos **6** e **9** utilizando o reagente DAST para a obtenção de 4-difluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**18**) e 4-monofluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**19**), respectivamente (Esquema 6).

Esquema 6:



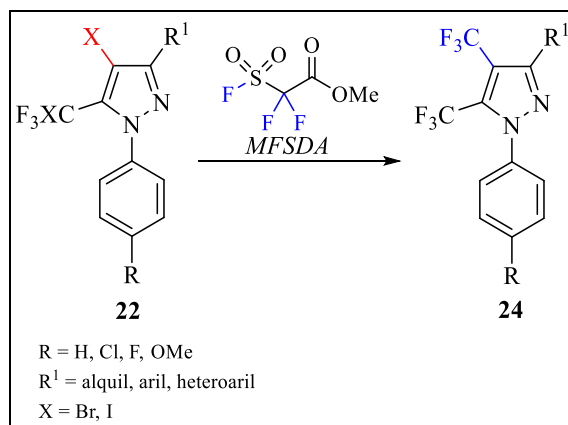
- IV. Obter os compostos 4-halo-5-trifluormetil-1*H*-fenilpirazóis (**22**) a partir de reações de halogenação em 5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**21**) previamente obtidos através da reação de condensação entre as 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**20**) e hidrazinas (**2**) (Esquema 7).

Esquema 7



- V. Inserir grupos CF₃ em compostos 4-halo-5-trifluormetil-1*H*-fenilpirazóis (**22**) utilizando o reagente trifluormetilante MFSDA para a obtenção dos compostos 4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-fenilpirazóis (**23**) (Esquema 8).

Esquema 8:



- VI. Estender as metodologias desenvolvidas com os reagentes fluorantes em sistemas pirazolínicos para outros sistemas heterocíclicos.

REVISÃO DA LITERATURA

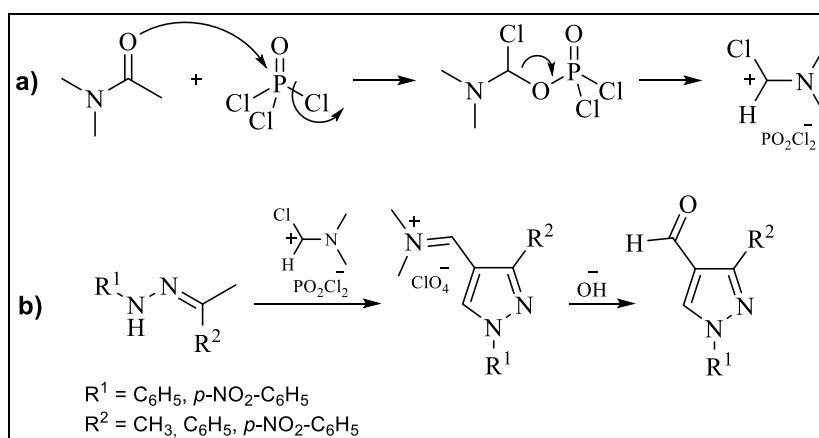
2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla os tópicos relacionados aos estudos realizados neste trabalho. Dessa forma, inicialmente, serão descritas as metodologias para a síntese dos materiais de partida 4-formil- (**6-8**) e 4-hidroximetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**9-11**). A seguir, serão relatados trabalhos do grupo NUQUIMHE, relativos à síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-onas (**20**), a partir da acilação de acetais e enoléteres com anidrido trifluoroacético, assim como a síntese de 5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis a partir dos compostos **20**. Finalmente, serão abordados tópicos relacionados aos reagentes fluorantes Selectfluor, DAST e MFSDA utilizados neste trabalho e suas mais recentes aplicações relacionadas ao presente estudo, em uma breve revisão da literatura.

2.1. Reagente de Vilsmeier-Haack: Ciclização e Formilação na Síntese de 3-Aril-4-formil-1*H*-1-fenilpirazóis (**4**)

Em 1969, Kira e colaboradores^{27a} em continuidade aos seus estudos das potencialidades do reagente de Vilsmeier-Haack na síntese de heterociclos, desenvolveram uma nova rota sintética para a formação de pirazóis a partir de hidrazonas. Utilizando dois equivalentes do reagente de Vilsmeier-Haack, gerado a partir da reação entre DMF e POCl₃ (Esquema 9a), primeiramente ocorreria a ciclização do pirazol e a seguir a formilação do heterociclo na posição 4 do anel (Esquema 9b).

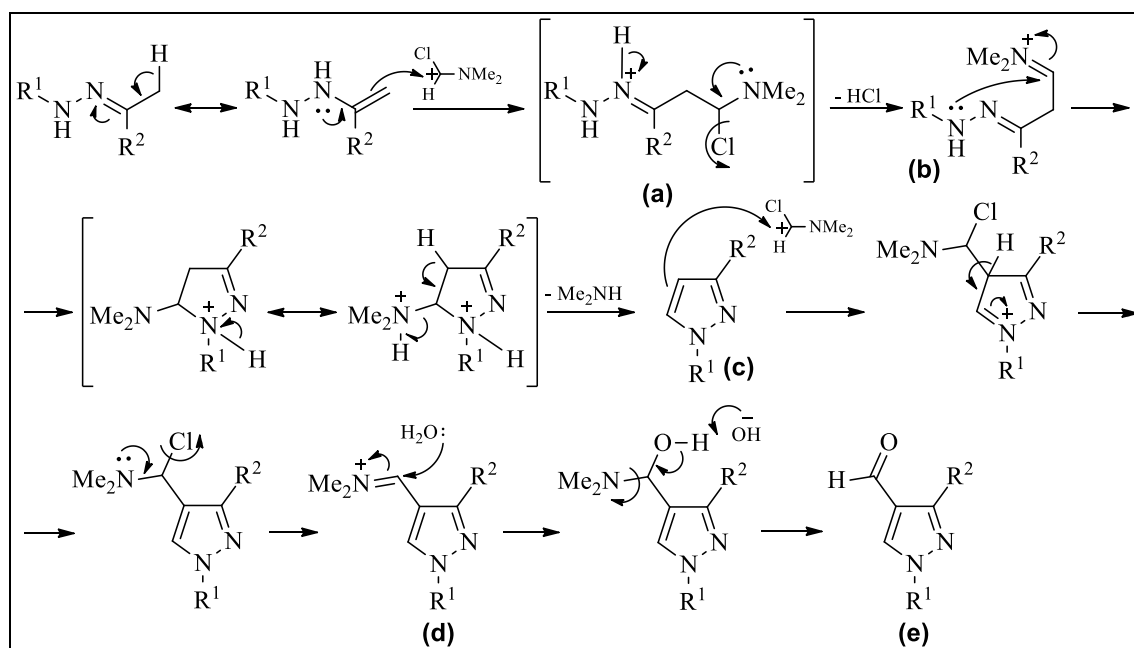
Esquema 9:



O mecanismo envolvido na reação de formação do pirazol inicia-se pelo ataque eletrofílico do reagente de Vilsmeier-Haack à hidrazona levando à formação do

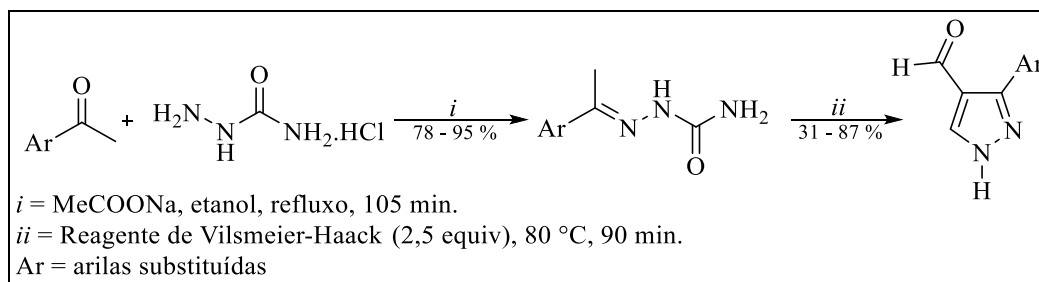
intermediário (a) no qual, conseqüentemente, perde uma molécula de HCl fornecendo o intermediário (b). O ataque nucleofílico do grupo NH inicia a ciclização e o intermediário pirazólico resultante perde Me₂NH originando o derivado mais estável (c). O pirazol (c) reage com outra molécula do reagente de Vilsmeier-Haack e em um processo de substituição eletrofilica origina o sal de imínio (d), no qual é hidrolisado ao formil-pirazol correspondente (e) (Esquema 10).^{27b}

Esquema 10:



Em 2005, Lebedev e colaboradores^{27c} publicaram a síntese de 4-formil-1*H*-pirazóis utilizando o reagente de Vilsmeier-Haack e semicarbazonas, obtidas a partir da reação entre aril cetonas e semicarbazida (Esquema 11). O mecanismo de formação dos 4-formil-1*H*-pirazóis segue o Esquema 10, com o adicional da perda das moléculas de CO₂ e NH₃, além de Me₂NH, na etapa de formação do pirazol (c).

Esquema 11:

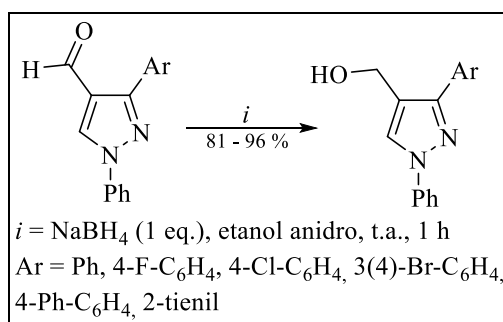


2.2. Reação de Redução e Síntese de 3-Aril-4-hidroximetil-1*H*-1-fenilpirazóis

(5)

Em 2002, Bratenko e colaboradores^{28a} reportaram a síntese de uma série de 3-aryl-4-hidroximetil-1*H*-1-fenilpirazóis utilizando boroidreto de sódio (NaBH₄) como reagente redutor do grupo formila ligado ao C-4 do anel pirazólico (Esquema 12). Esta é uma metodologia tradicional de redução de aldeídos e também vem sendo utilizada pelo nosso grupo de pesquisa.^{28b}

Esquema 12:



2.3. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (20)

Desde a década de 1970, inúmeros trabalhos vêm sendo publicados referentes à síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**20**). A reação de 19égio19ter19s e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos para a síntese desse sistema foi publicada inicialmente por Effenberger e col.²⁹ e, a seguir, por Hojo e col.³⁰

A principal vantagem da utilização dos compostos **20**, consideradas análogas aos compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono-β (Figura 6). Desta forma, as reações de ciclocondensação são conduzidas regioseletivamente com diferentes dinucleófilos.

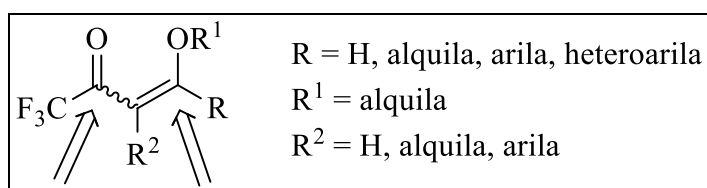
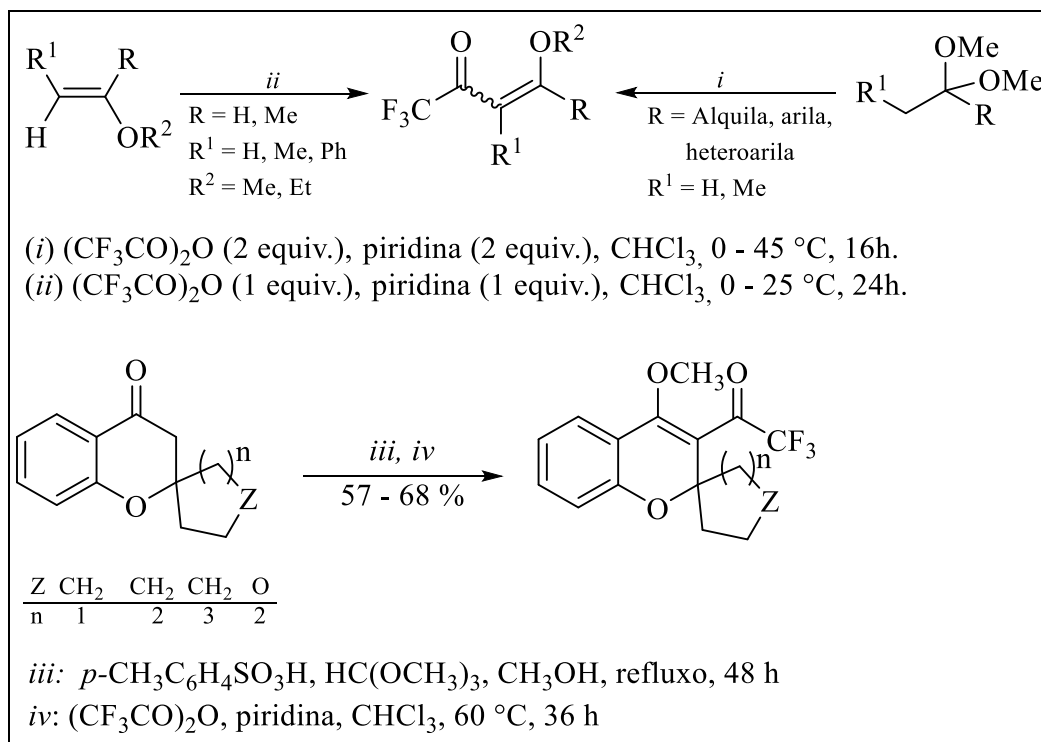


Figura 6. Estrutura genérica de 1,3-dielectrófilos trifluormetil substituídos

A partir da década de 1980, o NUQUIMHE tem aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais via acilantes trifluorometilados, sintetizando variantes estruturais para os compostos **10** com altos rendimentos (Esquema 13)²⁰ e explorando o potencial sintético destes blocos precursores na síntese de inúmeros compostos heterocíclicos.^{16,20p,21-22,37}

Esquema 13:



2.4. Mono-flúor Inserção em Heterociclos Utilizando Selectfluor

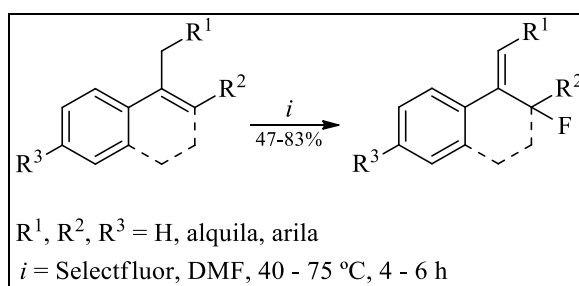
A funcionalização flúor-seletiva de compostos orgânicos sob condições brandas seguindo um processo reacional eletrofílico é uma das abordagens estratégicas mais importantes na síntese orgânica de derivados heterocíclicos flúor-substituídos. Os reagentes químicos que permitem esse tipo de funcionalização são conhecidos como “reagentes fluorantes eletrofílicos”. Além do flúor molecular, também estão incluídos três principais grupos de reagentes; fluoretos de xenônio, fluoróxidos e N-F compostos. Compostos orgânicos que possuem uma ligação reativa N-F são aplicados como reagentes brandos para a introdução seletiva de um átomo de flúor em compostos orgânicos há menos de 25 anos, quando foi isolado o primeiro sal *N*-fluorpiridínico.⁹

Desde seu descobrimento, há vinte anos, o Selectfluor rapidamente se tornou um dos reagentes para a fluoração eletrofílica mais utilizado para compostos orgânicos.

Dentre suas diversas aplicações destacam-se a síntese de fluoretos aril-álílicos, fluorações de sistemas pirazolínicos e, ainda, halogenação de ligações C-C insaturadas e oxidação de grupos funcionais, como hidroximetila.

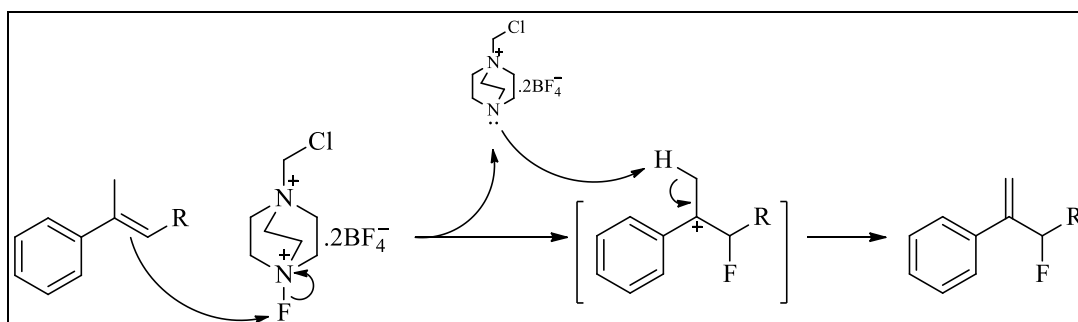
Em 2009, Luo e colaboradores³¹ publicaram a síntese de fluoretos aril-álílicos pela fluoração direta de alcenos utilizando Selectfluor. A reação foi conduzida em DMF como solvente, em uma proporção de 1,05:1 do agente fluorante em relação ao material de partida e em temperaturas que variaram entre 40 e 75 °C (Esquema 14).

Esquema 14:



Para esta síntese, os autores propuseram um mecanismo reacional onde o intermediário fluorcarbocatiônico foi gerado pela adição eletrofílica do Selectfluor ao alceno, no qual sofreu a perda de um próton produzindo o fluoreto de aril-álila (Esquema 15).

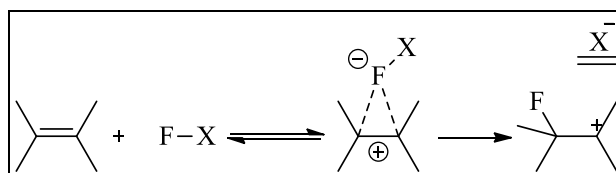
Esquema 15:



Em 2009, Serguchev e colaboradores³² publicaram um estudo mais aprofundado acerca do mecanismo envolvido na reação entre olefinas e o Selectfluor. Os autores afirmam que o mecanismo deste tipo de reação é dirigido exclusivamente pela transferência de carga na estrutura de transição. Inicialmente ocorre a formação de um complexo de transferência de carga altamente deslocalizado, com posterior migração ou adição radicalar do flúor à ligação dupla, em uma transferência eletrônica em esfera

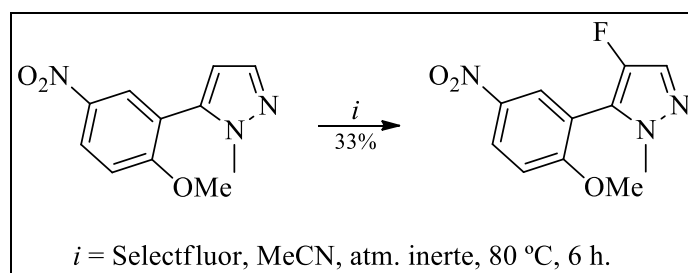
interna (*inner-sphere electron transfer*, IS-ET), ou seja a formação de uma espécie positiva de flúor (Esquema 16).

Esquema 16:



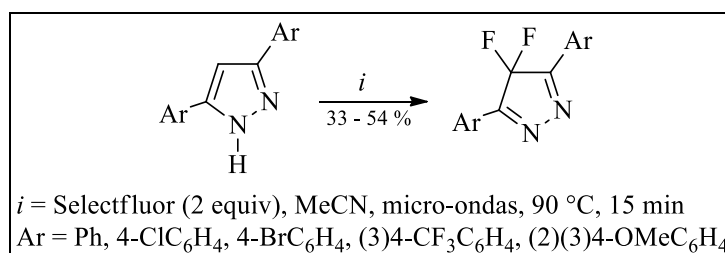
Em 2010, Teegarden e colaboradores³³ descreveram rotas sintéticas para produção de um novo fármaco com atividades biológicas no tratamento da insônia. Em um dos passos reacionais desta rota, os autores promoveram a fluoração na posição 4 de um anel pirazólico utilizando Selectfluor, em acetonitrila como solvente, atmosfera inerte e aquecimento a 80 °C (Esquema 17).

Esquema 17:

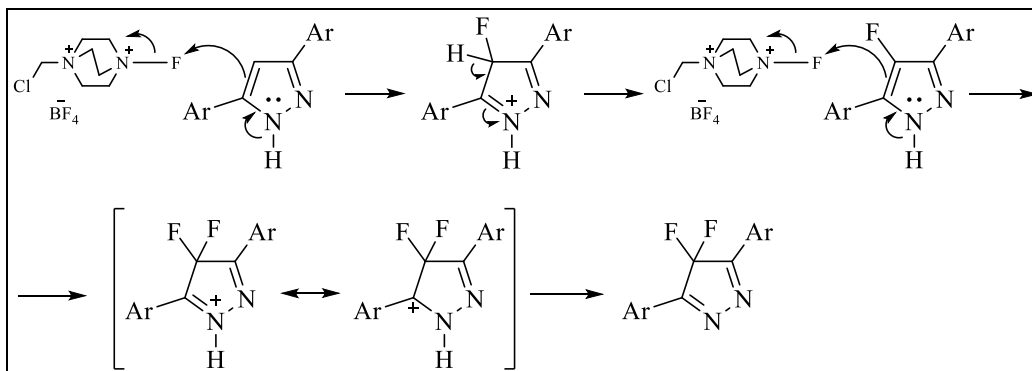


Em 2015, Breen e colaboradores³⁴ demonstraram a fluoração de 3,5-diarilpirazóis utilizando Selectfluor em acetonitrila fornecendo 4,4-difluor-1*H*-pirazóis em adição à derivados 4-fluorpirazóis (Esquema 18). Segundo os autores, a fluoração ocorre seletivamente na posição 4 seguindo dois processos de substituição eletrofílica aromática consecutivos (Esquema 19).

Esquema 18:

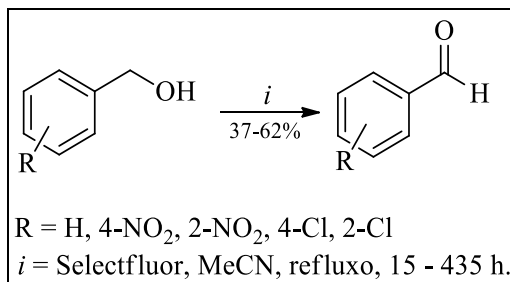


Esquema 19:



Em 2005, Stavber e colaboradores³⁵ publicaram um estudo sobre reações de oxidação de álcoois benzílicos utilizando Selectfluor. As reações foram conduzidas em acetonitrila, para álcoois benzílicos que possuíam um grupo desativante ligado ao anel. Estes álcoois apresentaram uma reatividade lenta e foram considerados de importância sintética limitada. Ainda assim, um razoável escopo foi alcançado com os respectivos aldeídos produtos da oxidação (Esquema 20).

Esquema 20:



2.5. Regio-flúor Inserção de Grupos Mono e Difluormetila com DAST

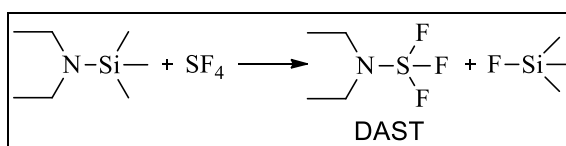
Devido à alta eletronegatividade, o átomo de flúor pode ser utilizado para mimetizar ou substituir o oxigênio. Os grupos CF₂H e CF₂ são isopolares aos grupos C-OH e C=O, respectivamente e pela semelhança dos seus comprimentos de ligação, C-F 1,39 Å e C-O 1,43 Å estes grupos são considerados isósteros.^{8,10} Ainda, o grupo CF₂H além de comportar-se como um doador de hidrogênio através das ligações de hidrogênio é similar na alta lipofilicidade quando comparado ao grupo trifluormetila (CF₃), no qual é muito útil em aplicações onde é necessário um doador de hidrogênio mais lipofílico do que a hidroxila.⁸

Assim, atualmente há uma crescente procura por métodos seguros, seletivos e eficientes para a produção de fluoretos a partir de álcoois, e difluoretos geminais a partir de grupos funcionais carbonilados. Estas transformações são comumente denominadas como reações de deoxofluoração.³⁶

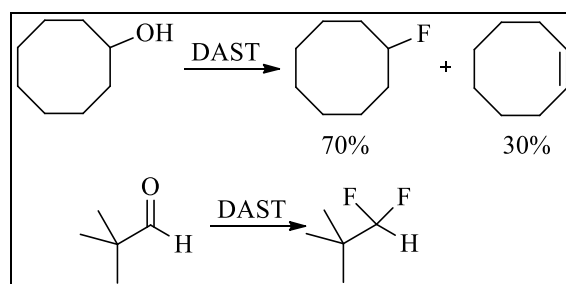
O DAST é um dos reagentes mais utilizados na fluoração nucleofílica, devido ao seu fácil manuseio, maior seletividade e por resultar em menor ocorrência de reações indesejáveis de eliminação e/ou rearranjos. Este reagente está disponível comercialmente como um líquido e que pode ser usado à temperatura ambiente, sendo instável somente acima de 70 °C. As reações com DAST são realizadas em solventes apróticos ou de baixa nucleofilicidade como diclorometano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, hexano e benzeno.¹⁰

Em 1975, Middleton¹⁷ descreveu a síntese e as primeiras aplicações do reagente fluorante DAST. Este trifluoreto foi preparado pela reação entre dialquilaminotrimetilsilano e SF₄ (Esquema 21) e aplicado em compostos carbonílicos e álcoois simples, demonstrando a versatilidade deste reagente na obtenção de compostos fluorados e, em alguns casos, levando também à formação de produtos desidratados (Esquema 22).

Esquema 21:



Esquema 22:

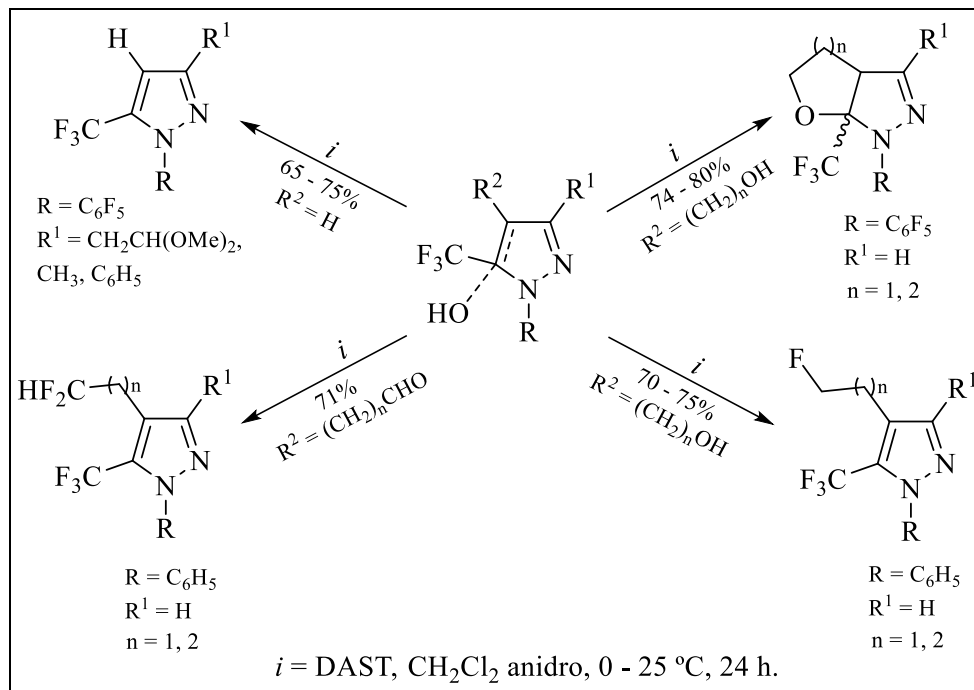


Em nosso grupo de pesquisa NUQUIMHE, o DAST vem sendo utilizado como um versátil reagente para a mono- e difluoração, desidratação e ciclização intramolecular em sistemas pirazolínicos e ainda fluoração quimiosseletiva em cromenonas.

Em 2010, Bonacorso e colaboradores¹⁶ publicaram um estudo aplicando o DAST em reações de desidratação, ciclização intramolecular e mono- e difluoração a partir de 4-hidroxiálquil- e 4-acetaldeído-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis. As reações foram

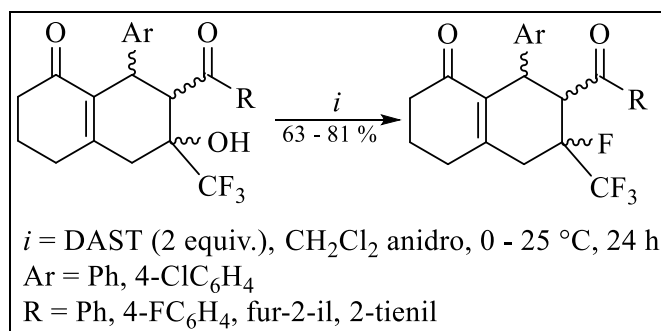
conduzidas em diclorometano anidro, sob agitação a temperatura ambiente por 24 h originando exemplos de 5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis, 4-fluoralquil e 4-difluoretil substituídos (Esquema 23).

Esquema 23:



A metodologia utilizada por Bonacorso e colaboradores para as reações com pirazolinas foi estendida à outro sistema heterocíclico visando à fluoração quimiosseletiva de 2-hidroxi-3,4,7-tetrahydro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas, em 2011.³⁷ Apesar de possuírem três centros reativos (2 carbonilas e um grupo hidroxila) à fluorações com DAST, foram obtidas exclusivamente as 2-flúor-2*H*-cromenonas em rendimentos entre 63 e 81 % (Esquema 24).

Esquema 24:



2.6. 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 .^{18c}

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.³⁸

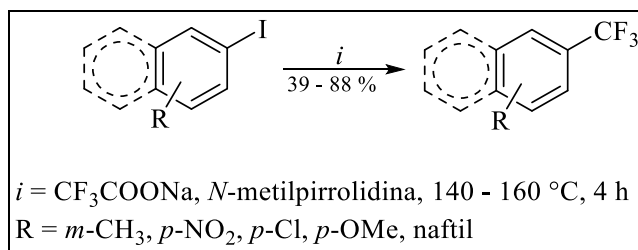
Já no campo das reações de trifluormetilação nucleofílica, recentes descobertas têm demonstrado o potencial do acoplamento cruzado utilizando metais de transição com haletos aromáticos para resolver os problemas de limitação no escopo e a formação de múltiplos produtos trifluormetilados. No entanto, métodos baseados na utilização do Paládio, como em reações clássicas de acoplamento utilizando este metal ainda apresentam limitações como toxicidade ambiental e alto custo.³⁸

Uma abordagem alternativa e considerada promissora para este tipo de reação é a trifluormetilação utilizando a espécie $[CuCF_3]$. Estes intermediários reacionais são normalmente gerados *in situ* a partir do cobre metálico ou de sais de cobre e reagentes trifluormetilantes.^{18c,39} 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.³⁸

Os primeiros passos na área dos reagentes trifluormetilantes derivados de ácidos foram dados em 1981 quando Kondo e colaboradores²⁴ 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

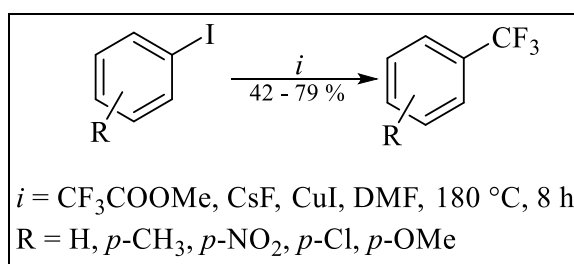
os produtos trifluorometilados não sofreram descarboxilação pelo acoplamento com o metal, mas sim, foi produzido o fluorfórmio a partir do CF_3COONa quando aquecido com metilpirrolidina aquosa, sendo que o CuI aumentou a taxa de descarboxilação (Esquema 25).

Esquema 25:



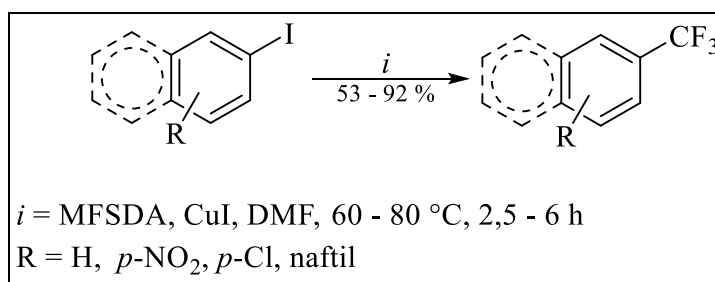
Uma desvantagem das trifluorometilações descarboxilativas em larga escala com trifluoracetatos de metais alcalinos é devido a sua higroscopicidade e solubilidade limitada nos solventes adequados para a reação. Além de que, para melhores conversões e rendimentos, um grande excesso de trifluoracetato deve ser usado. Para resolver este problema, Langlois e colaboradores²⁵ recentemente desenvolveram um processo similar utilizando trifluoracetato de metila. No entanto, o método de Langlois ainda emprega altas temperaturas, utiliza um grande excesso de agente trifluorometilante e 2,5 equivalente de CsF para a etapa de descarboxilação (Esquema 26).

Esquema 26:



Em 1989, Chen e Wu²⁶ descobriram que o fluorsulfonil-difluoracetato de metila ($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$, MFSDA) rapidamente descarboxila eliminando CO_2 e SO_2 na presença de CuI e DMF para produzir a espécie CuCF_3 que pode ser utilizada na trifluorometilação de compostos aromáticos. Apesar dos autores afirmarem que o uso de quantidades catalíticas de cobre já seria o suficiente para a formação da espécie trifluorometilante, diversas publicações posteriores mostraram que uma quantidade estequiométrica seria mais adequada para que ocorra a reação de acoplamento e consequente reação de trifluorometilação (Esquema 27).

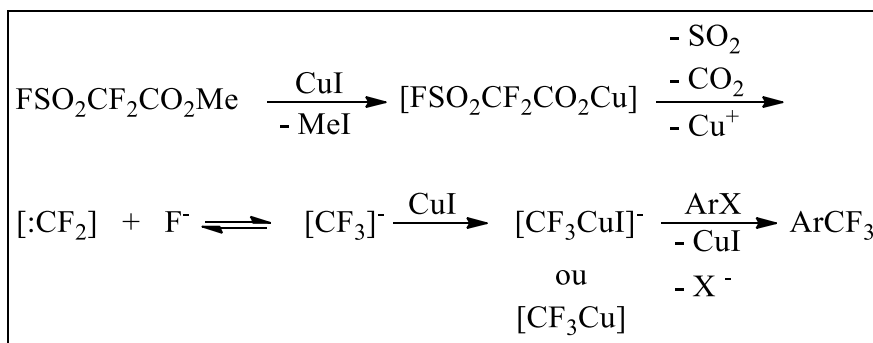
Esquema 27:



O reagente fluorante acetato de 2,2-difluór-2-fluorsulfonilmetila, MFSDA, é um dos reagentes mais convenientes para o uso em laboratório. Variedades de haletos alílicos, 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.²⁶

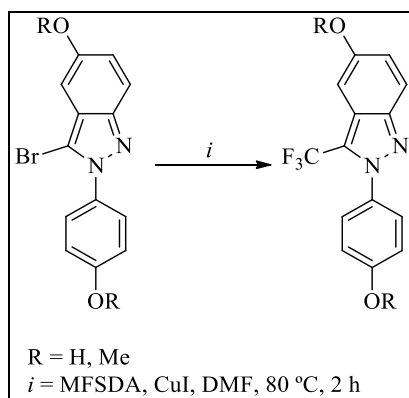
Inicialmente, o sal de cobre $[\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Cu}]$, formado pelo acoplamento entre o MFSDA e CuI, rapidamente descarboxila formando o difluorcarbeno $[:\text{CF}_2]$ e o íon fluoreto nos quais estão em equilíbrio com o ânion trifluormetil $[\text{CF}_3^-]$. O $[\text{CF}_3^-]$ 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 28).²⁶ 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 $\text{S}_\text{N}2$ ao gerar ânions mais livres.⁴¹

Esquema 28:



Em 2005, Angelis e colaboradores⁴² sintetizaram uma série de compostos não esteroidais contendo um núcleo pirazolínico 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 CF₃, apresentaram maior afinidade com os receptores do hormônio estrogênio. Para a régio-inserção do grupo CF₃, os autores partiram de compostos pirazolil 5-bromo substituídos e utilizaram o reagente MFSDA para a reação de trifluometilação (Esquema 29).

Esquema 29:



APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, inicialmente serão apresentados os reagentes de fluoração selecionados para a realização deste trabalho. A seguir, serão denotadas a numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados, assim como as rotas sintéticas propostas incluindo a otimização das condições reacionais, a purificação e os mecanismos propostos para a formação dos produtos.

A elucidação estrutural dos compostos foi feita por Espectroscopia de Massas (GC-MS), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, ^{19}F e as purezas dos compostos inéditos comprovadas por Análise Elementar CHN ou Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

No primeiro tópico deste capítulo, será descrito a rota sintética para a obtenção dos materiais de partida 4-formil-1*H*-pirazóis (**6-8**) e 4-hidroximetil-1*H*-pirazóis (**9-11**) a partir de reações de Vilsmeier-Haack e diferentes hidrazonas (**3-5**), previamente obtidas pela reação de condensação entre aril cetonas (**1a-c**) e hidrazinas (**2a-c**).

A seguir, serão descritas as reações dos compostos **6-8** e **9-11** utilizando o reagente de fluoração eletrofílica Selectfluor com o objetivo de promover a inserção de um átomo de flúor na posição 5 do anel pirazolínico para a obtenção dos compostos fluorados 5-flúor-4-formil-1*H*-pirazóis e 5-flúor-4-hidroximetil-1*H*-pirazóis e os resultados obtidos com estas reações.

Posteriormente, os compostos **6** e **9** serão utilizados como substratos em reações de fluoração nucleofílica com DAST para a substituição dos grupos formil, hidroximetil e obtenção dos compostos 4-difluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**18**) e 4-fluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**19**).

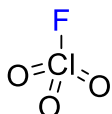

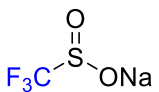
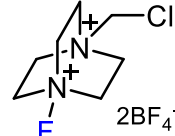
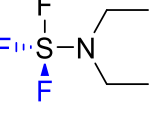
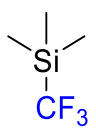
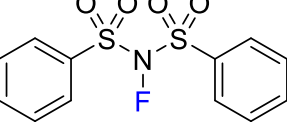
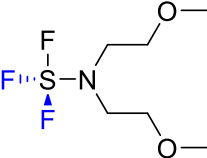
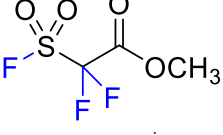
Em um tópico seguinte, será relatada a síntese de uma série 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-triflúor-3-alken-2-onas (**20**), a partir da reação de acilação de 31égio31ter e acetal com anidrido trifluoracético, conforme metodologia descrita por Martins e col.^{20a-b}

Finalmente, será descrita a síntese dos compostos 4,5-bistrifluormetil-1*H*-1-fenipirazóis (**23**), a partir da halogenação e posterior trifluormetilação com MFSDA dos compostos 5-trifluormetil-1*H*-1-fenipirazóis (**22**), previamente obtidos pela reação entre a fenilhidrazina e 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-triflúor-3-alken-2-onas (**20**).

3.1. Reagentes de Fluoração

Atualmente, existe uma grande variedade de reagentes fluorantes disponíveis comercialmente e com aplicações em diferentes substratos.^{12a} A Tabela 1 faz uma comparação entre os agentes fluorantes mais populares destacando os reagentes selecionados para este trabalho, no qual levou-se em consideração os seguintes requisitos: fácil acesso e manuseio; estabilidade; regioselectividade; economia atômica e financeira; preferencialmente a não-utilização de catalisadores metálicos.

Tabela 1. Reagentes fluorantes disponíveis comercialmente

Eletrófilicos	Nucleofílicos	Trifluormetilantes (nucleofílicos)
F_2 <i>Flúor elementar</i>	HF <i>Ácido fluorídrico</i>	CF_3I <i>Iodeto de trifluormetila</i> PM: 196 g/mol ^b Preço: R\$ 9,98 /mmol
 <i>Fluoreto perclórico</i>	 $\cdot (HF)_x$ <i>Reagente de Olah^d</i> PM: 20 g/mol ^b Preço: R\$ 0,26 /mmol	 <i>Reagente de Langlois^g</i> PM: 156 g/mol ^b Preço: R\$ 7,12 /mmol
 <i>Selectfluor^a</i> PM: 354 g/mol ^b Preço: R\$ 17,00 /mmol	 <i>DAST^e</i> PM: 161 g/mol ^b Preço: R\$ 13,51 /mmol	 <i>Reagente de Ruppert^h</i> PM: 142 g/mol ^b Preço: R\$ 16,58 /mmol
 <i>NFSI^c</i> PM: 315 g/mol ^b Preço: R\$ 27,60 /mmol	 <i>Deoxofluor^f</i> PM: 221 g/mol ^b Preço: R\$ 6,07 /mmol (solução)	 <i>MFSDAⁱ</i> PM: 192 g/mol ^b Preço: R\$ 5,04 /mmol

^aBis-(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano; ^bPreços disponíveis na empresa Sigma-Aldrich Brasil em 21/05/2015; ^cN-Fluorbenzenosulfonamida; ^dHidrofluoreto de piridina; ^eDietilamino trifluoreto de enxofre; ^fBis(2-metoxietil)amino trifluoreto de enxofre; ^gTrifluormetanosulfonato de sódio; ^h(Trifluormetil)trimetilsilano; ⁱAcetato de 2,2-difluor-2-fluorsulfonilmetila

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Dentre os reagentes fluorantes eletrofílicos, selecionou-se o Selectfluor por encaixar-se no maior número de requisitos estabelecidos: por ser um sal, apresenta facilidade no manuseio, estabilidade química e regioseletividade nas fluorações, além de ser o mais econômico atômica e financeiramente.

Para os reagentes de fluoração nucleofílica, destaca-se o DAST. Além da experiência adquirida pelo grupo NUQUIMHE na utilização deste reagente o DAST apresenta fácil acesso no Brasil e fácil manuseio e estabilidade química. Em relação ao valor financeiro e eficiência, o DAST apresenta desvantagem em relação ao Deoxofluor, porém o Deoxofluor se encontra acessível no Brasil somente em forma de solução de concentração 50 % em THF e não está disponível para importação na sua forma pura.

A natureza do reagente trifluormetilante foi determinada a partir do substrato utilizado, os compostos 4-iodo-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis. 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 transmetalização e posterior trifluormetilação no sítio específico (carbono halogenado). Dentre os reagentes trifluormetilantes nucleofílicos mais utilizados, selecionou-se o MFSDA que, apesar de atômica ser pouco econômico, seu valor financeiro é o menor do mercado.

3.2. Numeração e Nomenclatura

A numeração dos compostos sintetizados adotada neste trabalho está conforme à Tabela 2, e as nomenclaturas segundo a IUPAC estão descritas a seguir de forma genérica para as principais séries. A nomenclatura específica de cada composto inédito consta juntamente com os procedimentos experimentais sintéticos.

Tabela 2. Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados

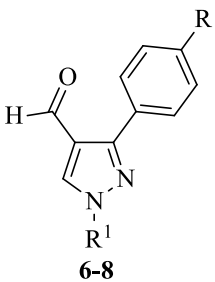
Estrutura/Número	Nomenclatura
	6a: 4-formil-1 <i>H</i> -1,3-difenilpirazol
	6b: 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
	6c: 4-formil-3-(4-metóxi)fenil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
	7: 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -1-(<i>t</i> -butil)pirazol
	8: 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 2. Continuação

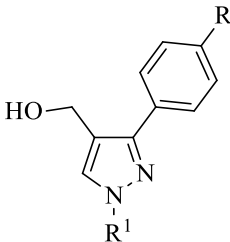
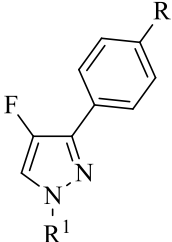
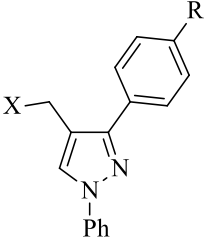
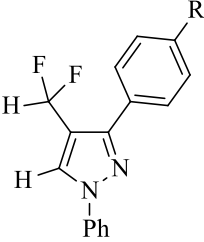
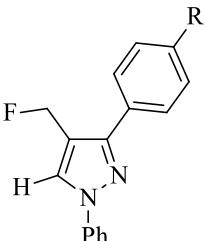
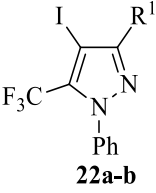
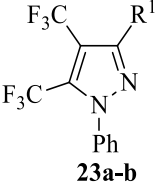
 <p>9-11</p>	<p>9a: 4-hidroximetil-1<i>H</i>-1,3-difenilpirazol 9b: 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 9c: 4-hidroximetil-3-(4-metóxi)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 10: 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-1-(<i>t</i>-butil)pirazol 11: 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol</p>
 <p>12a-c, 16-17</p>	<p>12a: 4-flúor-1<i>H</i>-1,3-difenilpirazol 12b: 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 12c: 4-flúor-3-(4-metóxi)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 16: 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-1-(<i>t</i>-butil)pirazol 17: 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol</p>
 <p>13a-c, 14, 15a-e</p>	<p>13a: 4-metoximetil-1<i>H</i>-1,3-difenilpirazol 13b: 4-metoximetil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 13c: 4-metoximetil-3-(4-metóxi)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 14: 4-clorometil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol 15^a: 4-aminometil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol 15^b: 4-azidometil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol 15^c: 4-(<i>N</i>-metil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol 15^d: 4-(<i>N,N</i>-dietil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol 15^e: 4-(tiopropil)metil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-pirazol</p>
 <p>18a-c</p>	<p>18a: 4-difluormetil-1<i>H</i>-1,3-difenilpirazol 18b: 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 18c: 4-difluormetil-3-(4-metóxi)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol</p>
 <p>19a-c</p>	<p>18a: 4-fluormetil-1<i>H</i>-1,3-difenilpirazol 18b: 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 18c: 4-fluormetil-3-(4-metóxi)fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol</p>

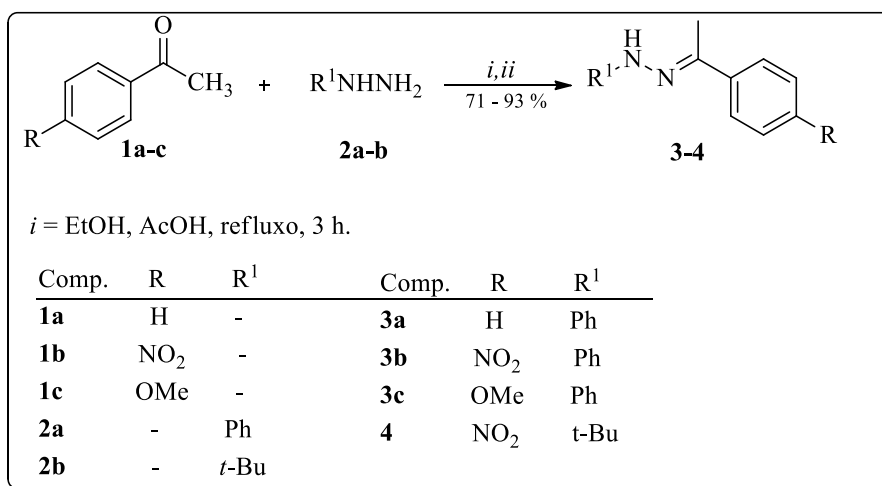
Tabela 2. Continuação

 <p>22a-b</p>	<p>22a: 5-trifluometil-3-metil-4-iodo-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 22b: 3-fenil-5-trifluometil-4-iodo-1<i>H</i>-1-fenilpirazol</p>
 <p>23a-b</p>	<p>23a: 4,5-(bis)trifluometil-3-metil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol 23b: 4,5-(bis)trifluometil-3-fenil-1<i>H</i>-1-fenilpirazol</p>

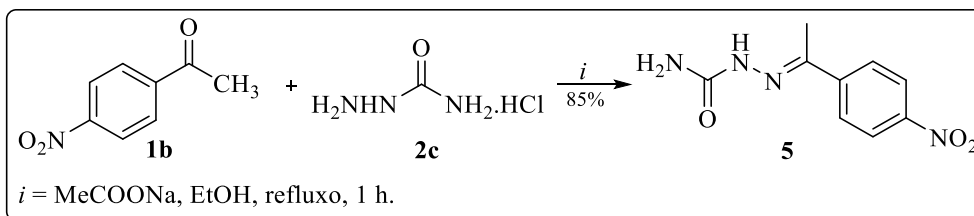
3.3. Síntese e Purificação de 3-Aril-4-formil-1*H*-1-fenilpirazóis (6a-c), 4-Formil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-(*t*-butil)pirazol (7) e 4-Formil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-pirazol (8)

Inicialmente, realizou-se a síntese dos diferentes precursores aril hidrazonas (**3a-c**, **4**), a partir da reação de condensação entre acetofenonas (**1a-c**) e a hidrazinas (**2a-b**) ou 4-nitroacetofenona (**2b**) e o cloridrato de semicarbazida **2c** para a síntese do composto **5**, de acordo com procedimentos já descritos na literatura.^{27c,43} Para os compostos **3a-c** e **4**, as reações foram conduzidas em etanol como solvente e em meio ácido, sob refluxo e agitação por 3 h originando produtos sólidos, de coloração vermelha ou amarela e em rendimentos entre 71 – 93 % (Esquema 30). Já a síntese do composto **5** foi conduzida em refluxo de etanol, primeiramente neutralizando o cloridrato de semicarbazida com acetato de sódio e a seguir adicionando-se a 4-nitroacetofenona (**1b**) (Esquema 31).

Esquema 30:



Esquema 31:

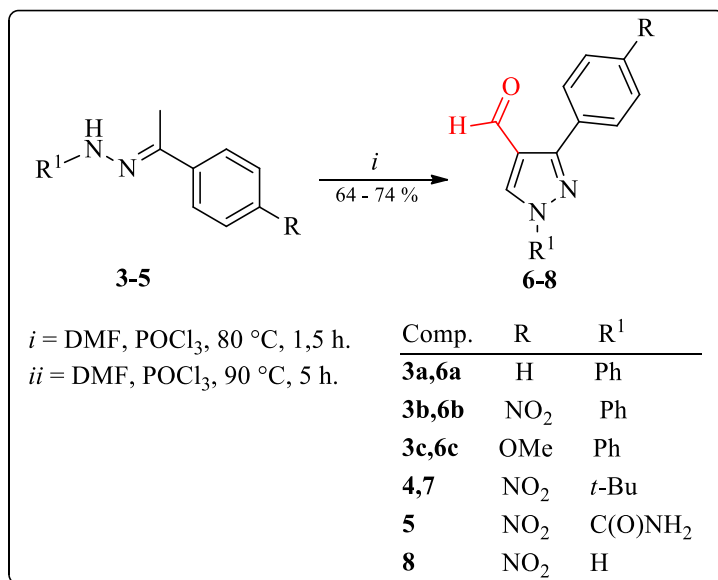


Em uma etapa subsequente, os compostos **6-8** foram sintetizados através da reação entre os precursores **3-5** e o reagente de Vilsmeier-Haack gerado *in situ* através da adição de POCl₃ em DMF, assim como já descrito na literatura.^{27a,43} A mistura reacional permaneceu sob agitação, a 80 °C por 1 h para a hidrazona **5** e a 90 °C por 5 h para as

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

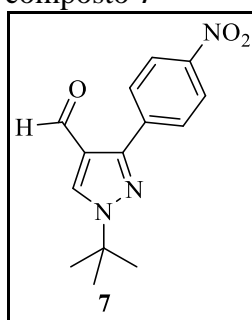
hidrazonas **3** e **4**. O excesso de POCl_3 foi neutralizado com solução saturada K_2CO_3 e os produtos foram extraídos do meio reacional com diclorometano. O solvente foi evaporado e os produtos foram obtidos como sólidos laranja ou amarelados em rendimentos que variaram entre 64 – 74 % (Esquema 32).

Esquema 32:



Os aldeídos **6** e **8** foram identificados pela comparação com dados de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H } e com pontos de fusão já descritos na literatura.^{27a,43} Por outro lado, na Tabela 3 são mostrados o rendimento e as propriedades físicas para o aldeído inédito **7**.

Tabela 3. Propriedades físicas do composto **7**



Nº	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
7	72	160 – 161	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (273,29)	61,53 61,78	5,53 5,48	15,38 15,17

A identificação dos compostos **7** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C { ^1H } registrados em CDCl_3 , a temperatura de 298 K e utilizando TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^1H do composto 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-(*t*-butil)pirazol (**7**) (Figura 7) mostra: um singlete característico de um hidrogênio de aldeído em 9,99 ppm; um singlete em 8,19 ppm referente ao hidrogênio vinílico ligado ao C-5 do pirazol; dois dubletos de constantes de acoplamento $J = 9,0$ em 8,30 e 8,12 ppm referentes aos quatro hidrogênios do substituinte aromático. Finalmente, um singlete em 1,70 ppm referente aos nove hidrogênio do substituinte *t*-butila.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto **7** (Figura 7), apresenta o sinal característico de carbonila de um grupo aldeído em 183,7 ppm; um sinal em 149,7 ppm referente ao C-3 do anel pirazolínico. Os sinais em 147,9; 138,6; 129,5 e 123,6 ppm são referentes aos 6 carbonos do grupo Ar. Em 133,2 ppm, um sinal referente ao C-5 do pirazol. O carbono C-4, mostra um sinal em 121,0 ppm. O carbono quaternário aparece em 60,4 ppm e os nove hidrogênio do grupo *t*-butila em 29,5 ppm.

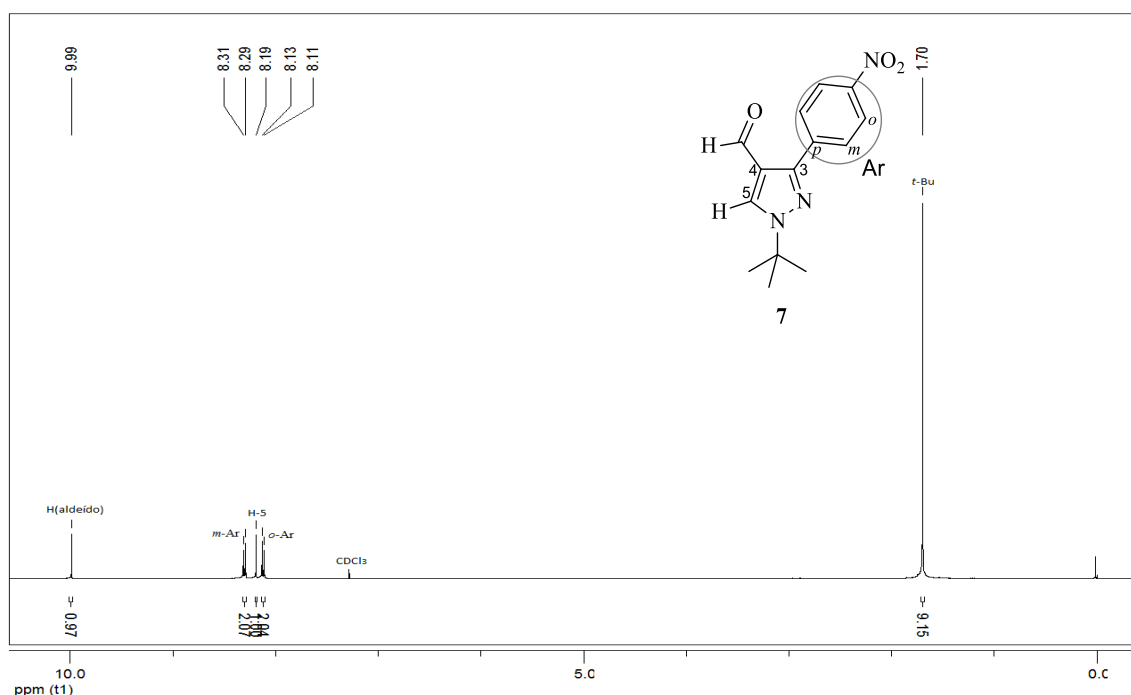


Figura 7. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-(*t*-butil)pirazol (**7**), em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

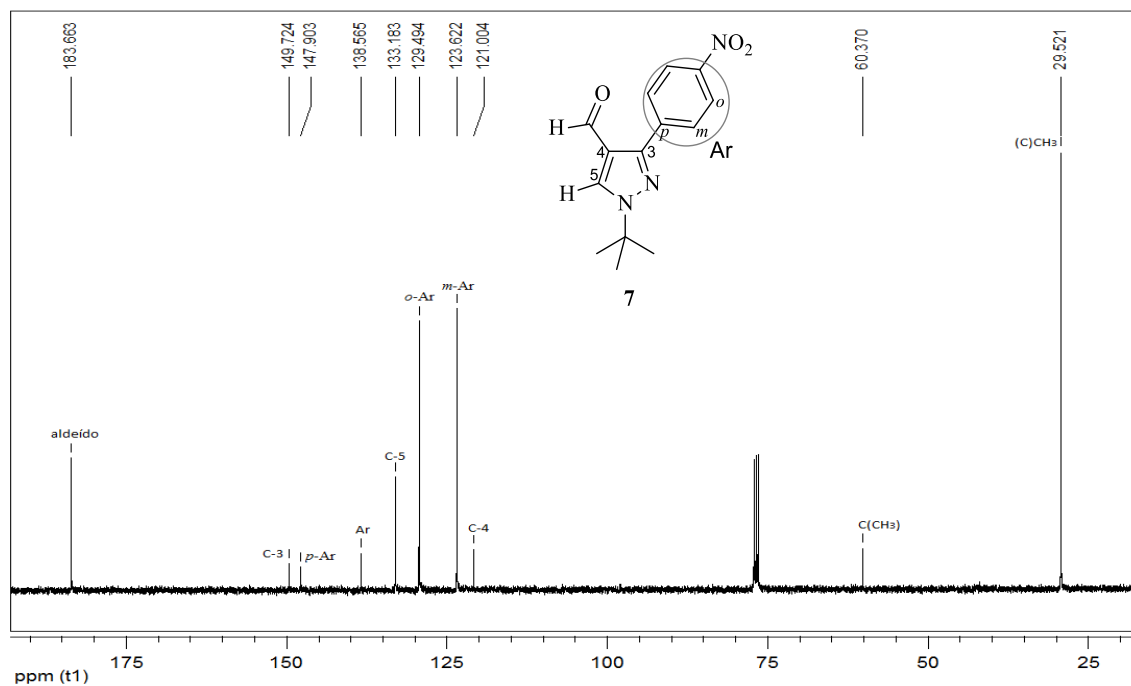
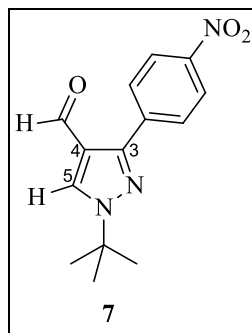


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-(*t*-butil)pirazol (**7**), em CDCl_3 .

A Tabela 4 mostra os valores de deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C obtidos para o anel pirazólico do composto **7**. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 4 (Materiais e Métodos) e os espectros do composto **7** no Anexo I desta tese.

Tabela 4. Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **7**.

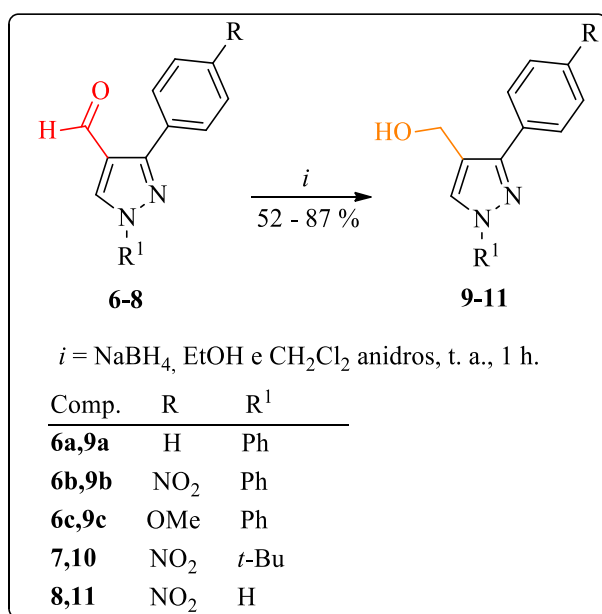


Nº	RMN ^1H		RMN ^{13}C		
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
	C5	aldeído	C3	C4	C5
7	8,19	9,99	149,7	121,0	133,2

3.4. Síntese e Purificação de 3-Aril-4-hidroxi-1H-1-fenilpirazóis (**9^{a-c}**), 4-Hidroxi-1H-1-(*t*-butil)pirazol (**10**) e 4-Hidroxi-1H-1-(4-nitro)fenilpirazol (**11**)

Com o objetivo de inserir um grupo de efeito eletrônico oposto ao grupo formila, projetou-se a redução da carbonila ligada ao C-4 dos compostos **6-8**. Assim, baseado em metodologias já descritas na literatura e utilizadas pelo nosso grupo de pesquisa,^{28a-b} promoveu-se a redução da carbonila com o agente redutor NaBH₄ obtendo-se os análogos hidroxilados 3-aryl-4-hidroxi-1H-1-fenilpirazóis (**9a-c**), 4-hidroxi-1H-1-(*t*-butil)pirazol (**10**) e 4-hidroxi-1H-1-(4-nitro)fenilpirazol (**11**). As reações foram conduzidas em uma mistura de etanol e diclorometano anidros (para melhor solubilização) a temperatura ambiente por 1 h (Esquema 33).

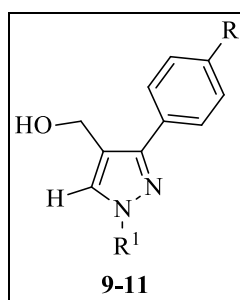
Esquema 33:



Os compostos **9-11** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da extração com água e diclorometano, evaporação do solvente e lavagem com éter dietílico. A Tabela 5 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e as análises de pureza desses compostos.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 5. Propriedades Físicas dos compostos **9-11**.



Nº	R	R ¹	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.			HRMS Calc./Exp.
						C	H	N	
9a ^[a]	H	Ph	52	73 – 75	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O (251,11)	-	-	-	251,1179 251,1151
9b	NO ₂	Ph	87	143 – 144	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ (295,10)	65,08 64,78	4,44 4,48	14,23 14,17	-
9c	Ome	Ph	60	125 – 127	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (280,12)	72,84 72,79	5,75 5,51	9,99 10,01	-
10	NO ₂	<i>t</i> -Bu	58	[b]	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ (275,13)	61,08 60,81	6,22 6,65	15,26 14,75	-
11	NO ₂	H	63	179 – 181	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ (219,06)	54,79 54,69	4,14 4,17	19,17 19,05	-

[a] Resultados comparados com dados da literatura. [b] Composto em forma de óleo

A identificação dos compostos **9-11** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H}, Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) e dados comparados com a literatura.^{28a} Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*₆, a temperatura de 298 K e utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ¹H do composto 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**9b**) (Figura 9a e 9b) mostra: um singlete em 8,58 ppm referente ao hidrogênio vinílico ligado ao C-5 do pirazol; dubletos de constantes de acoplamento *J* = 8,3, *J* = 8,5 e *J* = 8,0 em 8,32, 8,20 (Ar) e 7,93 (Ph) ppm referentes a seis hidrogênios aromáticos. Também, dois tripletos de constantes de acoplamento *J* = 8,0 e *J* = 7,3 em 7,54 e 7,36 ppm referente a três hidrogênios aromáticos do substituinte fenila; um tripleto de *J* = 4,9 em 5,36 ppm referente a hidroxila e um singlete em 4,64 ppm referente ao grupo metilênico da posição 4 do anel pirazólico.

O espectro de RMN ¹³C {¹H} para o composto **9b** (Figura 10), apresenta um sinal em 148,5 ppm, referente ao C-3 do anel pirazólico. Os sinais em 147,1; 139,7; 128,4 e 124,2 ppm são referentes aos 6 carbonos do grupo Ar e os sinais em 139,9; 130,0; 127,0 e 118,8 ppm são referentes aos carbonos do grupo fenila. Em 129,8 ppm, um sinal

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

referente ao C-5 do pirazol. O carbono C-4, mostra um sinal em 123,4 ppm. O grupo CH₂OH mostra o sinal do carbono em 54,4 ppm.

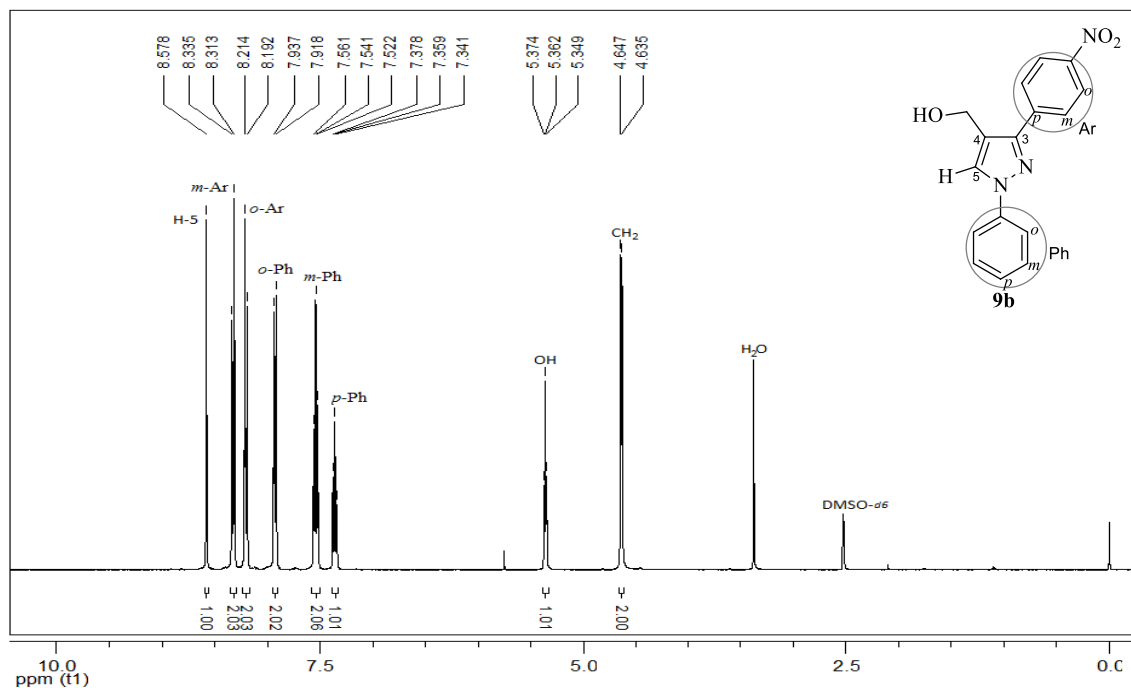


Figura 9a. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**9b**), em DMSO-*d*₆.

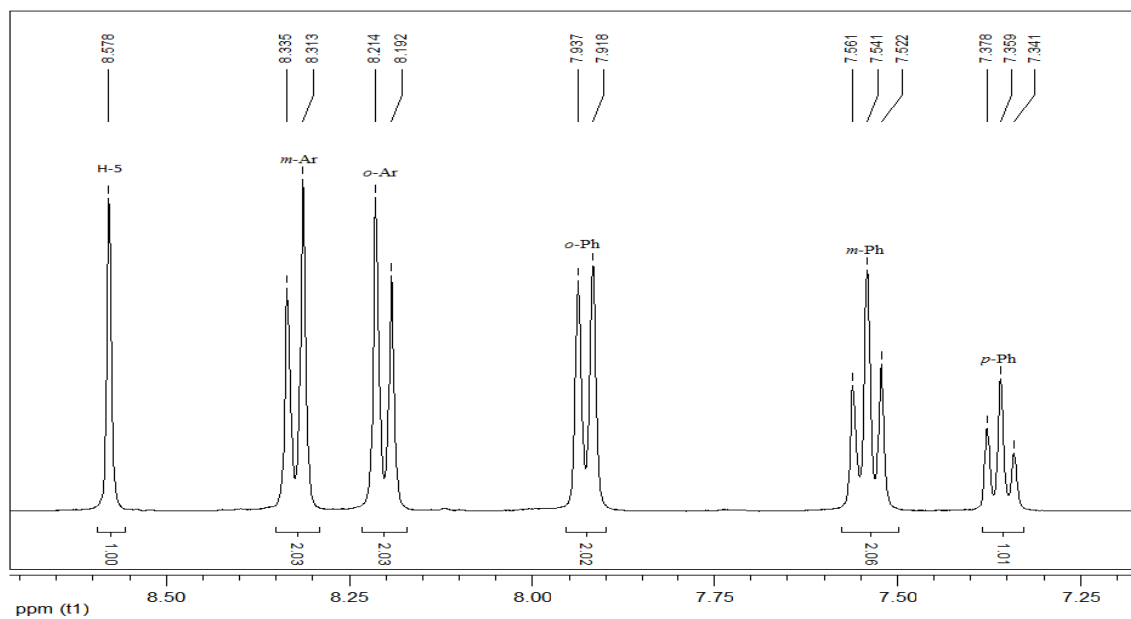


Figura 9b. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**9b**), em DMSO-*d*₆.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

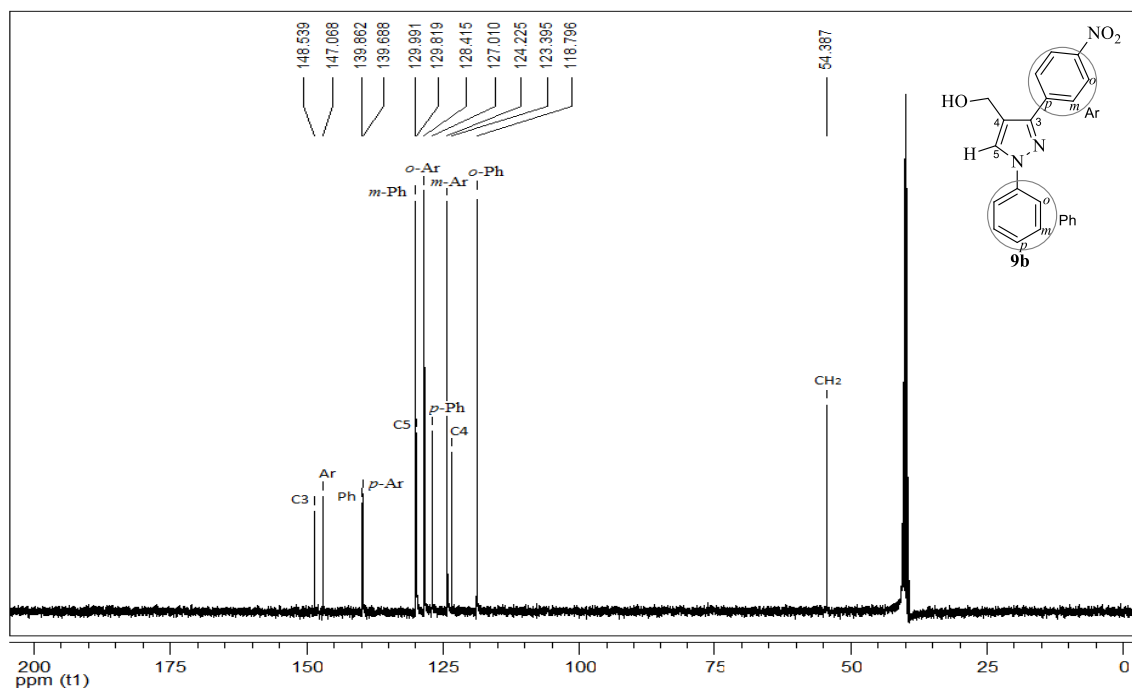
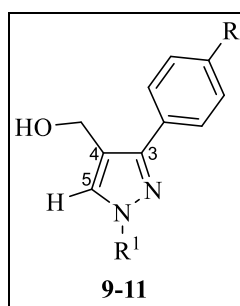


Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-hidroxi-metil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**9b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

A Tabela 6 mostra os valores de deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C obtidos para o anel pirazolínico dos compostos das séries **9-11**. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 4 (Materiais e Métodos) e os espectros de todos os produtos no Anexo I desta tese.

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **9-11**.^{a,b}



Nº	R	R ¹	RMN ^1H		RMN ^{13}C		
			δ (ppm) C5	δ (ppm) OH	δ (ppm) C3	δ (ppm) C4	δ (ppm) C5
9a	H	Ph	8,50	5,18	151,8	122,5	129,0
9b	NO_2	Ph	8,58	5,36	148,5	123,4	129,8
9c	Ome	Ph	8,45	5,18	150,7	121,9	128,9
10	NO_2	<i>t</i> -Bu	7,92	5,16	146,6	124,3	128,0
11	NO_2	H	7,82	5,13	146,8	124,2	128,1

^aEspectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, ^bEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, em $\text{DMSO-}d_6$

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na espectrometria de massas, o pico do íon molecular de álcoois primários e secundários é usualmente pouco intenso e de difícil observação. Técnicas especiais, como a ionização química, devem ser utilizadas na determinação do peso molecular destes compostos. Ocorre frequentemente a quebra da ligação C-C vizinha do átomo de oxigênio. Assim, os álcoois primários mostram um pico intenso devido a perda do grupo $^+\text{CH}_2\text{-OH}$. Ocasionalmente, a ligação C-H próxima do átomo de oxigênio quebra-se, e este caminho de fragmentação leva a picos M-1.

O espectro de massas do composto **9b** foi obtido utilizando o processo de Ionização Química, modo positivo (Chemical Ionization – CI^+). Como característica deste composto, a Figura 11a mostra o pico de m/z 294 característico de álcoois que apresentam o íon molecular menos um hidrogênio $[\text{M} - 1]$. A seguir, o pico de m/z 277 devido à perda da hidroxila e o pico de m/z 146 resultante da perda característica de HCN do anel pirazolínico e do substituinte 4- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$. O espectro de massas ainda mostra o pico base de m/z 77 referente ao fragmento fenila ligado ao N-1 do anel pirazolínico. Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 11b.

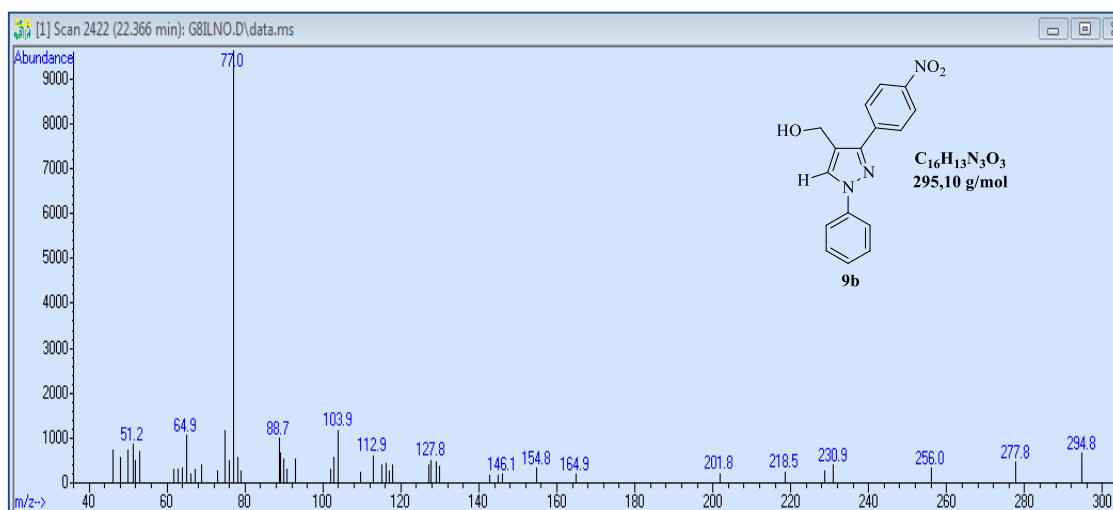


Figura 11a. Espectro de massas (GC-CI) de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**9b**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

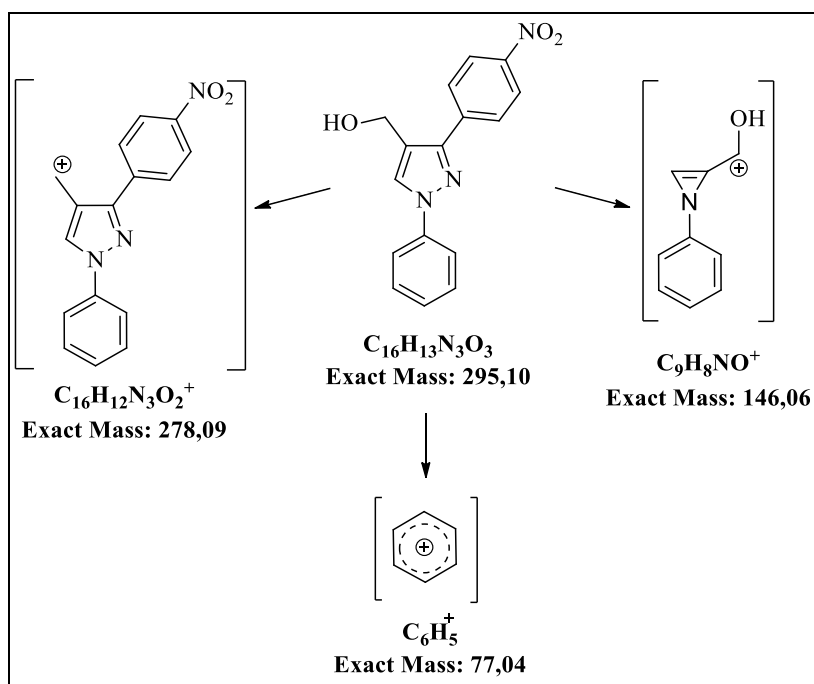


Figura 11b. Principais fragmentações do composto 4-hidroxi-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**9b**).

3.5. Reações de Fluoração em 3-Aril-4-formil-1H-1-fenilpirazóis (**6a-c**) com Selectfluor

Os compostos 3-aryl-4-formil-1H-1-fenilpirazóis (**6a-c**) apresentam o carbono 5 não-substituído que seria suscetível à substituição direta por um átomo de flúor com o reagente fluorante Selectfluor. Assim, propôs-se a fluoração desta posição do anel pirazolínico tomando como base o composto **6a** pois apresenta como substituintes duas fenilas não-substituídas nas posições N-1 e C-3 do anel pirazolínico, o que diminuiria a possibilidade de reação do reagente fluorante sobre estes substituintes.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e conduzidas em acetonitrila anidra como solvente, utilizando diferentes proporções de Selectfluor em relação ao material de partida, em temperaturas que variaram entre 25 e 75 °C, por tempos reacionais de 12 a 72 h (Esquema 34) conforme a Tabela 7.

Esquema 34:

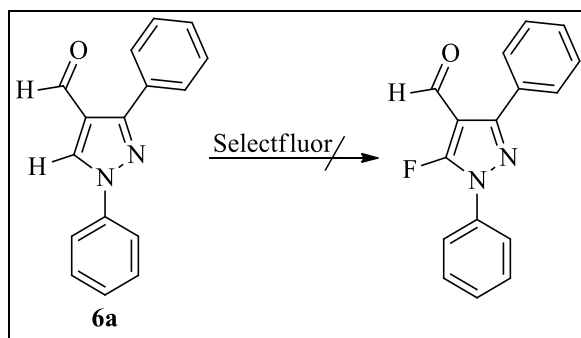


Tabela 7. Condições reacionais de teste

Entrada	Proporção Molar ^a	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento
1	1:2,2	82	12	- ^b
2	1:2,2	82	2	- ^b
3	1:2,2	25	12	- ^b

^a 6a:Selectfluor; ^b recuperação do material de partida 6a

Apesar da gama de condições reacionais testadas foram recuperados o material de partida **6a**. Sendo o Selectfluor um reagente fluorante eletrofílico, o sistema **6a** se mostra não-reativo frente a este reagente, uma vez que o sítio pretendido para a reação, o carbono 5 do anel pirazolínico faz parte de um sistema aromático fortemente desativado pelo substituinte CHO na posição 4 do anel, seja por efeitos de ressonância e/ou indutivo exercidos por este grupo.

3.6. Reações de Fluoração em 3-Aril-4-hidroximetil-1H-1-fenilpirazóis (9-11) com Selectfluor: Síntese de 3-Aril-4-flúor-1H-pirazóis (12, 16-17)

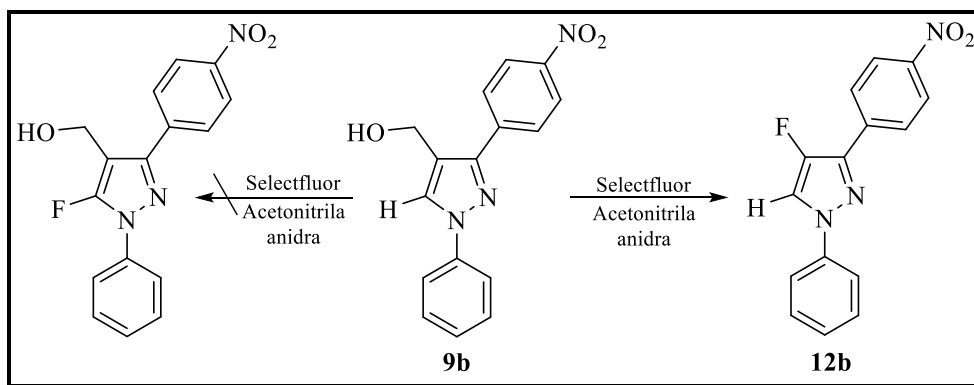
Dando continuidade aos estudos de reações de fluoração eletrofílica com Selectfluor, sintetizou-se os compostos 3-aryl-4-hidroximetil-1H-pirazóis (**9-11**) caracterizando uma maior disponibilidade eletrônica do anel pirazolínico devido à presença do grupo hidroximetil na posição 4, o que poderia facilitar a 46égio-inserção de um átomo de flúor no C-5 do anel na síntese dos compostos 3-aryl-5-flúor-4-hidroximetil-1H-pirazóis.

Surpreendentemente, os resultados obtidos nas reações de fluoração do composto **9b** e Selectfluor não levaram ao produto esperado 3-aryl-5-flúor-4-hidroximetil-1H-1-fenilpirazol. Ao invés disso, foi obtido o novo composto 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), como ilustrado no Esquema 35. Dentro desta área, Rajawinslin e colaboradores⁴⁴ descreveram a clivagem de uma ligação C-C em reações de fluoração

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

com Selectfluor de isoxazolininas fundidas à ciclohexenos, porém este trabalho reporta pela primeira vez a clivagem de uma ligação C-C, a eliminação de um grupo metilênico e a consequente fluoração do mesmo carbono (que anteriormente possuía o grupo metilênico), com posterior restauração da aromaticidade do heterociclo.

Esquema 35:



A partir deste novo resultado, procedeu-se com a otimização das condições reacionais como mostra a Tabela 8. Inicialmente, o pirazol **9b** foi tratado com 2,2 equivalentes de Selectfluor em acetonitrila anidra, sob refluxo por 12 h e o produto **12b** foi obtido com um rendimento de 51 % (Tabela 8, entrada 1). De fato, a reação de fluoração se procedeu até mesmo em um período reacional mais curto formando o produto em 57 % de rendimento (Tabela 8, entrada 2). Porém, quando a reação foi conduzida a temperatura ambiente não foi observada nenhuma reação, uma vez que apenas os materiais de partida foram recuperados (Tabela 8, entrada 3). A seguir, a proporção molar de Selectfluor foi reduzida à 1,1 equivalentes em relação ao substrato **9b** e o produto **12b** foi obtido em um maior rendimento de 65 % (Tabela 8, entrada 4). Por outro lado, ao aumentar o tempo reacional para 12 h, aparentemente o produto sofre decomposição, uma vez que foi observada uma queda no rendimento para 54 % (Tabela 8, entrada 5).

Tabela 8. Otimização das condições reacionais

Entrada	Proporção Molar ^a	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento
1	1:2,2	82	12	51
2	1:2,2	82	2	57
3	1:2,2	25	12	- ^b
4	1:1,1	82	2	65
5	1:1,1	82	12	54

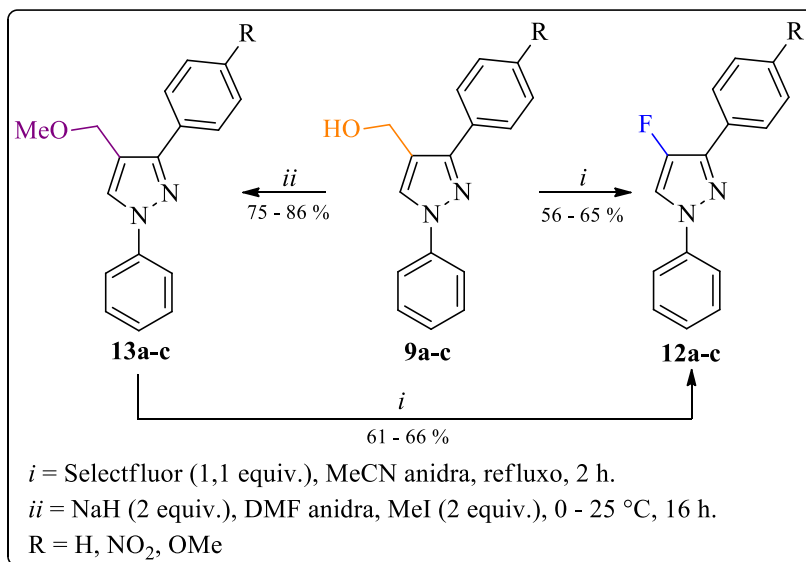
^a **9b**:Selectfluor; ^b recuperação do material de partida **9b**

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Depois de estabelecida a melhor metodologia para as reações de fluoração no sistema pirazolínico 4-hidroximetil substituídos, estendeu-se o estudo destas fluorações sobre os outros compostos da série **9**, possuindo arilas com diferentes efeitos eletrônicos como substituintes na posição 3 do anel pirazolínico: uma fenila não-substituída (**9^a**), uma fenila substituída por um grupo retirador (**9b**) e uma fenila substituída por um grupo doador de elétrons (**9b**). Em geral, todos os compostos da série **9** reagiram ao se utilizar a metodologia otimizada de 1,1 equivalentes de Selectfluor, em acetonitrila anidra, sob refluxo por 2 h obtendo-se os compostos 3-aryl-4-flúor-1*H*-1-fenilpirazóis (**12a-c**) em rendimentos entre 56 e 63 % (Esquema 34).

Dando continuidade aos estudos sobre os efeitos dos substituintes arilas sobre o anel pirazolínico nas reações de fluoração, foram sintetizados os compostos 3-aryl-4-metoximetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**13a-c**) através de reações de alquilação dos compostos **9a-c** utilizando hidreto de sódio (NaH) e iodeto de metila (MeI) em DMF (Esquema 36). Os compostos **13a-c** foram obtidos em rendimentos de 61-66 % e submetidos às condições padrão de fluoração com Selectfluor. Pode-se observar que os anéis arila não tem efeito significativo sobre a reatividade dos pirazóis ou sobre os rendimentos dos produtos fluorados obtidos, além de estabelecer que o grupo metoximetil também é adequado às reações de fluoração com Selectfluor.

Esquema 36:

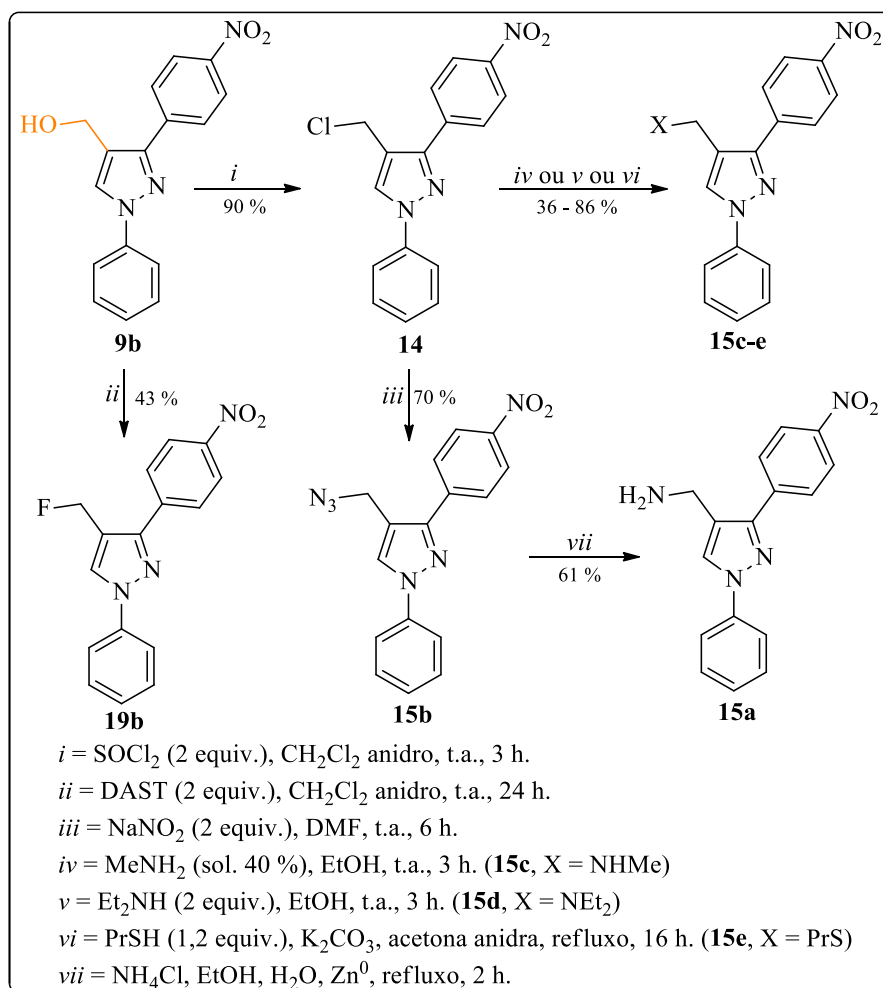


A seguir, mantendo o substituinte 4-nitrofenila na posição 3 do pirazol, a atenção foi direcionada às reações de fluoração utilizando um escopo maior de grupos metilênicos ligados ao C-4. Assim, foram realizadas diferentes reações de derivatização a partir do

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

composto **9b** para a síntese de 3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazóis 4-clorometil (**14**), 4-azidometil (**15a**), 4-(*N*-metil)metanoamina (**15b**), 4-(*N,N*-dietilamina)metil (**15c**), 4-aminometil (**15d**) e 4-(tiopropil)metil (**15e**) substituídos (Esquema 37). Ainda, foi utilizado como substrato o composto 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**19b**) obtido em reação com DAST a partir do composto **9b** (as reações de fluoração dos compostos da série **9** com DAST estão descritas no Capítulo 3.8).

Esquema 37:



Finalmente, visando estender o escopo reacional, foi investigado o efeito do substituinte em N1. Assim, os compostos 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-(*t*-butil)pirazol (**10**) e 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-pirazol (**11**) foram submetidos às condições reacionais padrão de fluoração.

Os resultados das reações com Selectfluor dos compostos **9-11**, **13-16** e **19b** estão resumidos na Tabela 9. Os compostos **9** e **13** (Entradas 1-3 e 5-6) reagiram de acordo com

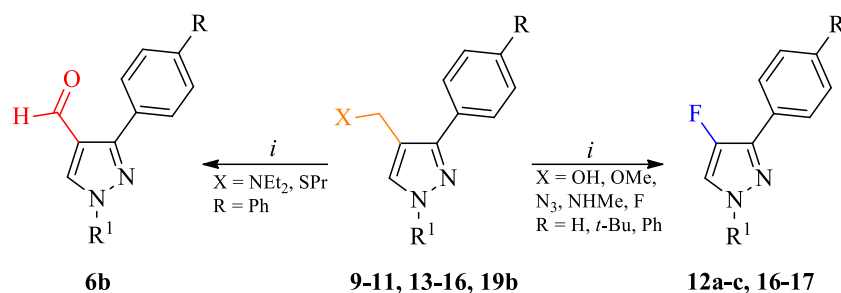
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

a metodologia padrão para gerar os produtos fluorados **12a-c**, em rendimentos que variaram entre 56 e 66 %. Os compostos **10** e **11** (Entradas 4 e 5) também foram susceptíveis às reações com Selectfluor, comprovando que os grupos em N1 não afetam a reatividade do pirazol e causam apenas um decréscimo nos rendimentos verificado ao obter-se os produtos 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1*H*-(*t*-butil)-pirazol (**16**) e 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1*H*-pirazol (**17**) em rendimentos de 53 e 47 %, respectivamente. Diferentes grupos funcionais ligados ao C-4, incluindo 4-azidometil (**15^a**), 4-(*N*-metil)metanoamina (**15b**) e 4-fluormetil (**19b**) foram todos compatíveis com o processo de fluoração no qual levou ao produto fluorado **12b** em rendimentos de 26 – 63 % (Entradas 11, 12 e 15). No entanto, quando o grupo metilênico 4-clorometil (**14**) foi utilizado não observou-se nenhuma reação, uma vez que apenas o material de partida foi recuperado (Entrada 9). De outra forma, quando a reação se procedeu utilizando o grupo 4-aminometil (**15a**) foi obtido uma mistura complexa de produtos não-identificados (Entrada 10). Por outro lado, quando os grupos 4-(*N,N*-dietilamina)metil (**15d**) e 4-(tiopropil)metil (**15e**), com cadeias alquílicas maiores foram usados, obteve-se exclusivamente o produto de oxidação **6b** proveniente de uma reação de oxidação promovida pelo Selectfluor, em rendimentos de 81 e 26 %, respectivamente (Entradas 13 e 14).

O reagente fluorante Selectfluor é também conhecido pelo seu grande poder de oxidação de diferentes grupos funcionais.^{9,35,45} Juntamente com a umidade atmosférica ou até mesmo traços de água presente no reagente comercial pode-se provocar a oxidação de grupos propensos a este tipo de reação.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 9. Resultados das reações dos compostos **9-11**, **13-16** e **19b** com Selectfluor



i = Selectfluor (1,1 equiv.), MeCN anidra, refluxo 2 h.

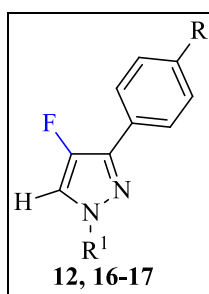
Entrada	Substrato	R	R ¹	X (substrato)	Produto	Rendimento (%)
1	9a	H	Ph	OH	12a	63
2	9b	NO ₂	Ph	OH	12b	65
3	9c	Ome	Ph	OH	12c	56
4	10	NO ₂	<i>t</i> -Bu	OH	16	53
5	11	NO ₂	H	OH	17	47
6	13a	H	Ph	Ome	12a	61
7	13b	NO ₂	Ph	Ome	12b	66
8	13c	Ome	Ph	Ome	12c	65
9	14	NO ₂	Ph	Cl	^a	-
10	15a	NO ₂	Ph	NH ₂	^b	-
11	15b	NO ₂	Ph	N ₃	12b	38
12	15c	NO ₂	Ph	NHMe	12b	26
13	15d	NO ₂	Ph	NEt ₂	6b	81
14	15e	NO ₂	Ph	SPr	6b	26
15	19b	NO ₂	Ph	F	12b	63

^aRecuperação do material de partida; ^bMistura complexa de compostos não-identificados

Os compostos **6b**, **12**, **16** e **17** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da extração com água e clorofórmio e evaporação do solvente. A purificação dos produtos **12**, **16** e **17** foi feita por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de solventes hexano:acetato de etila de 95:5 para os compostos **12** e **16**, e 60:40 para o composto **17**. A Tabela 10 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e as análises de pureza desses compostos.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10. Propriedades Físicas dos compostos **12a-c**, **16-17**.



Nº	R	R ¹	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.			HRMS Calc./Exp.
						C	H	N	
12a	H	Ph	63	- ^a	C ₁₅ H ₁₂ FN ₂ (239,09)	-	-	-	239,0979 239,0977
12b	NO ₂	Ph	65	135 – 137	C ₁₅ H ₁₀ FN ₃ O ₂ (283,07)	63,60 63,60	3,56 3,29	14,83 14,83	-
12c	Ome	Ph	56	92 – 93	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ O (268,10)	71,63 71,81	4,88 4,88	10,44 10,51	-
16	NO ₂	<i>t</i> -Bu	35	107 – 108	C ₁₃ H ₁₄ FN ₃ O ₂ (263,27)	59,31 59,47	5,36 5,26	15,96 16,29	-
17	NO ₂	H	34	185 – 187	C ₉ H ₆ FN ₃ O ₂ (207,04)	52,18 52,45	2,92 2,96	20,28 20,29	-

^aComposto em forma de óleo

A identificação espectroscópica dos compostos **12**, **16** e **17** foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H} e ¹⁹F, além de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas para o composto **12b**. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃ utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ¹H do composto 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**12b**) (Figuras 12a e 12b) mostra: dois dubletos de constante de acoplamento $J = 9,0$ e $8,8$ Hz em 8,28 e 8,10 ppm, respectivamente referentes aos quatro hidrogênios aromáticos do anel 4-nitrofenil; um dubleto de constante de acoplamento $J = 4,4$ Hz em 7,90 ppm referente ao hidrogênio vinílico ligado ao C-5 do pirazol; um dubleto de constante de acoplamento $J = 7,8$ Hz em 7,69 ppm, dois tripletos, de constantes de acoplamento $J = 8,3$ e $7,3$ Hz em 7,48 e em 7,34 ppm, respectivamente, referentes aos cinco hidrogênios do anel fenila ligado ao N1 do pirazol.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

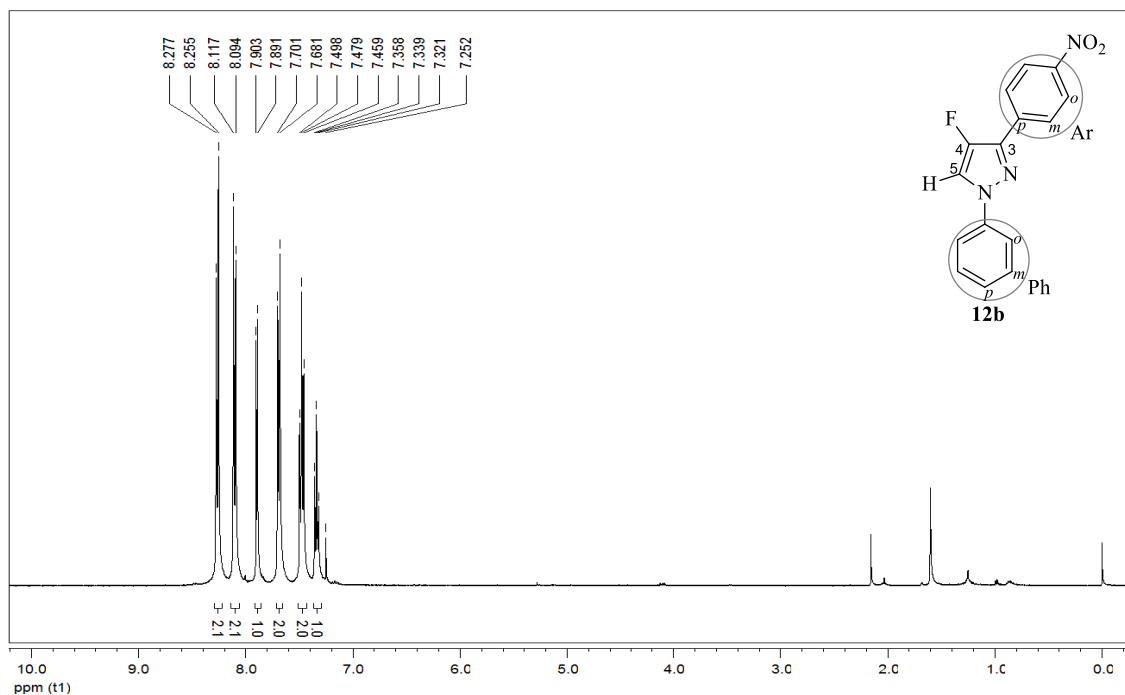


Figura 12a. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 4-fluor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl₃.

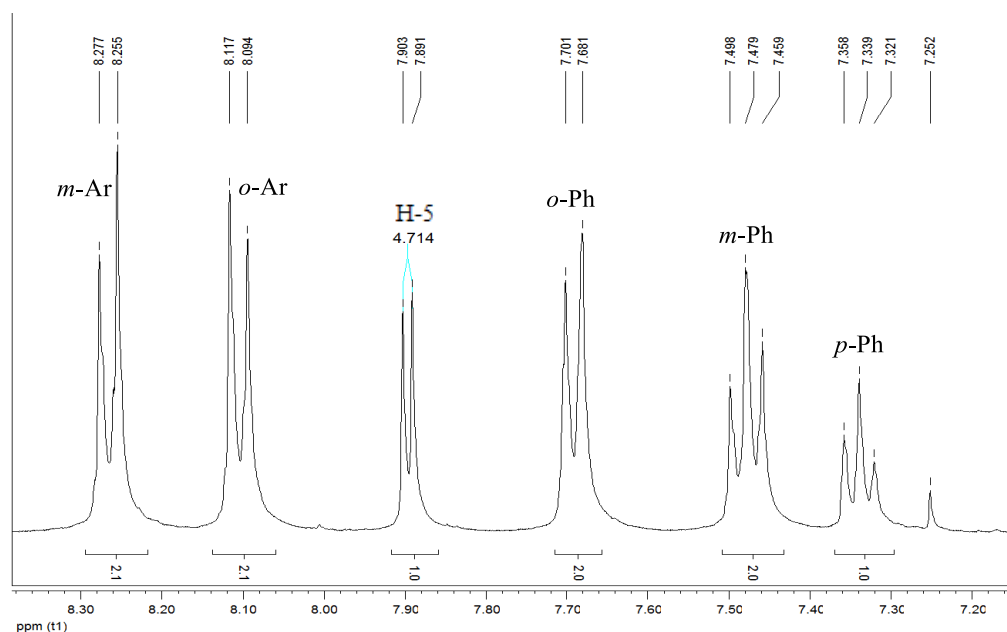


Figura 12b. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz de 4-fluor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl₃.

O espectro de RMN ¹³C {¹H} para o composto **12b** (Figuras 13a e 13b), apresenta um dubleto de constante de acoplamento $^1J_{C-F} = 254$ Hz em 150,6 referente ao C-4. Em 137,0 ppm observa-se um dubleto de constante de acoplamento $^3J_{C-F} = 3,8$ Hz referente a um carbono quaternário e em 126,5 outro dubleto de $^4J = 4,4$ Hz referente a dois carbonos do anel 4-nitrofenil; os outros carbonos do anel 4-nitrofenil aparecem em 147,2 e 124,0. Os carbonos referente à fenila aparecem em 139,6; 129,5; 127,2; e 118,7 ppm. O C-3

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

aparece como um duplete de constante de acoplamento $^2J_{C-F} = 6,1$ Hz em 136,5 ppm. Em 114,8 aparece o duplete com $^2J_{C-F} = 29,5$ Hz referente ao acoplamento do C-5 com o flúor.

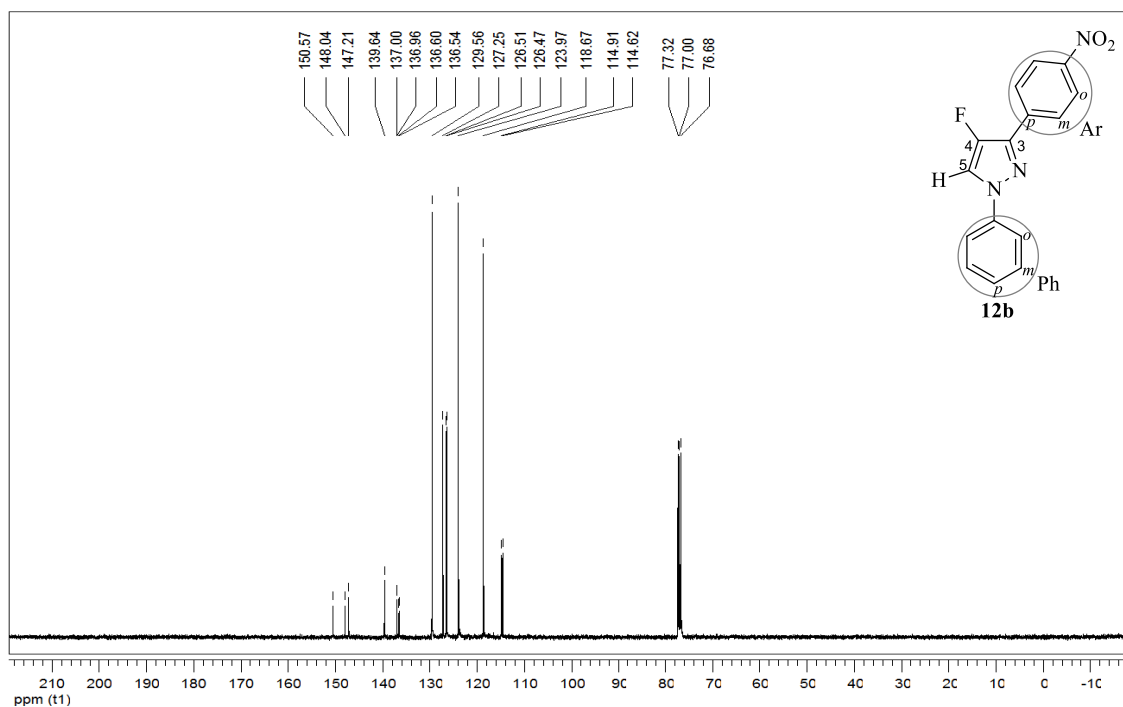


Figura 13a. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl_3 .

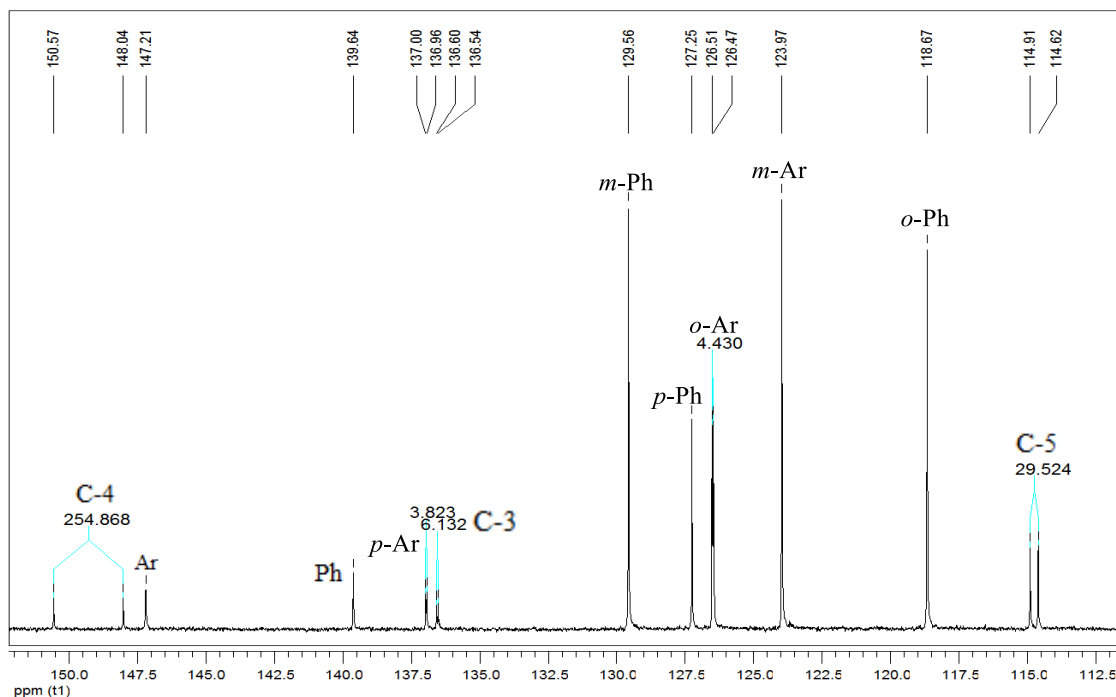


Figura 13b. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ é possível perceber a grande desblindagem causada pela eletronegatividade do átomo de flúor sobre o C-4, ao qual está ligado. Também foi possível constatar que o átomo de flúor está ligado no C-4 anel pirazolínico pelo padrão das constantes de acoplamento referentes à distância de cada um dos carbonos em relação ao átomo de flúor. Ao contrário, se a substituição tivesse ocorrido na posição 5, o espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ mostraria um número menor de acoplamentos pela distância do átomo de flúor, como ilustrado na Figura 14.

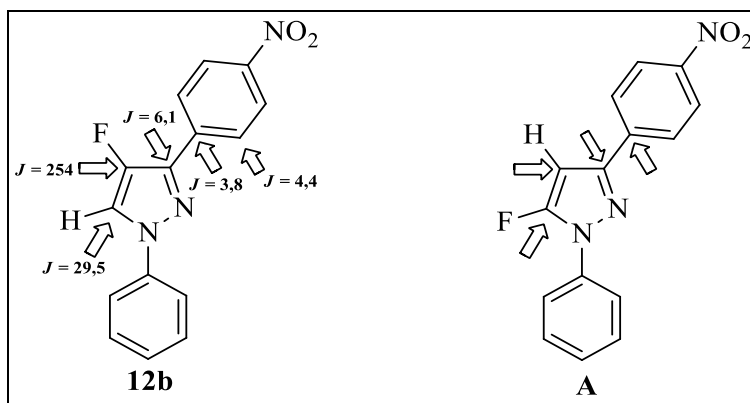


Figura 14. Constantes de acoplamento apresentadas pelo composto **12b** e figura representativa do composto formado pela outra possibilidade de floração no anel pirazolínico (A)

No espectro de RMN ^{19}F do composto **12b** é possível observar o dubleto com $J = 4,2$ em $-169,9$ ppm referente ao C-4 ligado diretamente ao átomo de flúor (Figura 15).

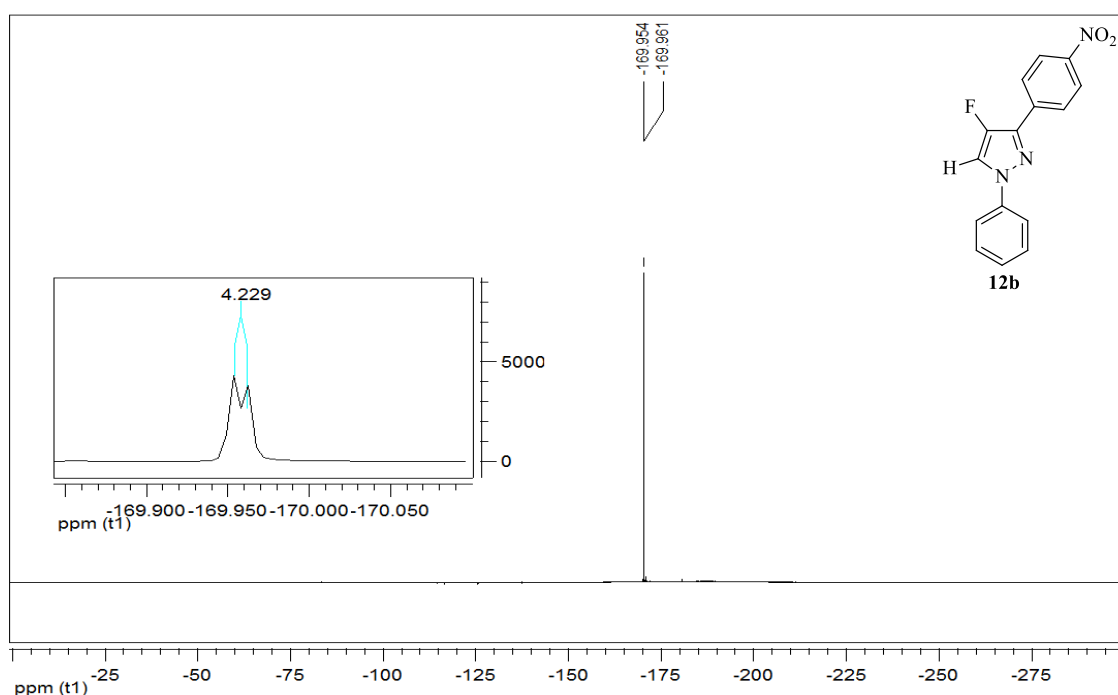
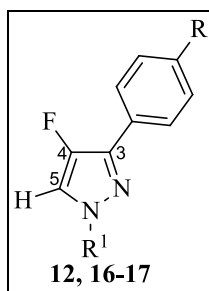


Figura 15. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A Tabela 11 mostra os valores de deslocamentos químicos de ^1H , ^{13}C e ^{19}F obtidos para o anel pirazolínico dos compostos das séries **9-11**. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 4 (Materiais e Métodos) e os espectros de todos os produtos no Anexo I desta tese.

Tabela 11. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos **12, 16-17**.^{a-g}



Nº	R	R ¹	RMN ^1H		RMN ^{13}C		RMN ^{19}F
			δ (ppm) C5	δ (ppm) C3	δ (ppm) C4	δ (ppm) C5	δ (ppm) C4
12a	H	Ph	d, 7,89 ² J = 4,7	d, 138,9 ² J = 6,5	d, 150,3 J = 253	d, 114,1 ² J = 29,8	d, -172,6 J = 3,1)
12b	NO ₂	Ph	d, 7,89 ² J = 4,7	d, 136,5 ² J = 6,1	d, 150,6 J = 254	d, 114,8 ² J = 29,5	d, -169,9 J = 4,2
12c	Ome	Ph	d, 7,81 ² J = 4,8	d, 138,9 ² J = 6,8	d, 148,6 J = 252	d, 113,9 ² J = 31,2	d, -172,8 J = 3,4
16	NO ₂	<i>t</i> -Bu	d, 7,50 ² J = 4,7	d, 133,5 ² J = 5,8	d, 147,6 J = 252	d, 114,0 ² J = 29,0	s, -172,7
17	NO ₂	H	- ^d	d, 134,1 ² J = 6,9	d, 148,1 J = 248	d, 117,6 ² J = 28,9	s, -174,3

^aEspectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, ^bEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, ^cEspectro de RMN de ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz, em CDCl₃; ^dMultiplicidade: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto; ^eDeslocamento químico em ppm; ^fConstante de acoplamento em relação aos dois átomos de flúor: ^oJ = Hz; ^gOrdem dos dados na tabela: multiplicidade/deslocamento químico/constante de acoplamento.

O espectro de massas do composto **12b** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Como característica deste composto, o a Figura 16a mostra íon molecular como pico base de m/z 283. A seguir, o pico de m/z 236 referente à perda do grupo NO₂. A seguir, o pico de m/z 134 resultante da perda característica de HCN do anel pirazolínico e do substituinte 4-NO₂-C₆H₄. O espectro de massas ainda mostra o pico de m/z 77 referente ao fragmento do substituinte fenila ligado ao N-1 do anel pirazolínico. Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 16b.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

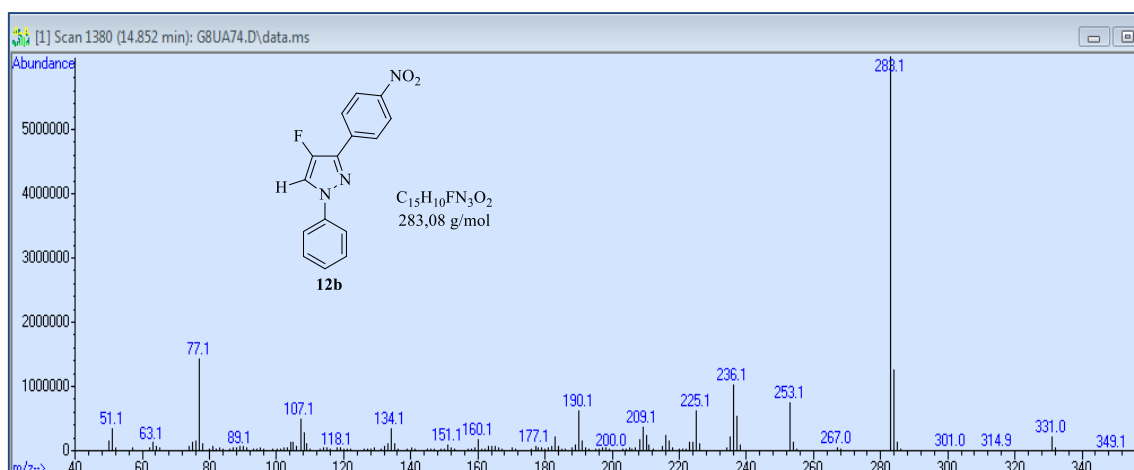


Figura 16a. Espectro de massas (GC-EI) de 4-fluor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**).

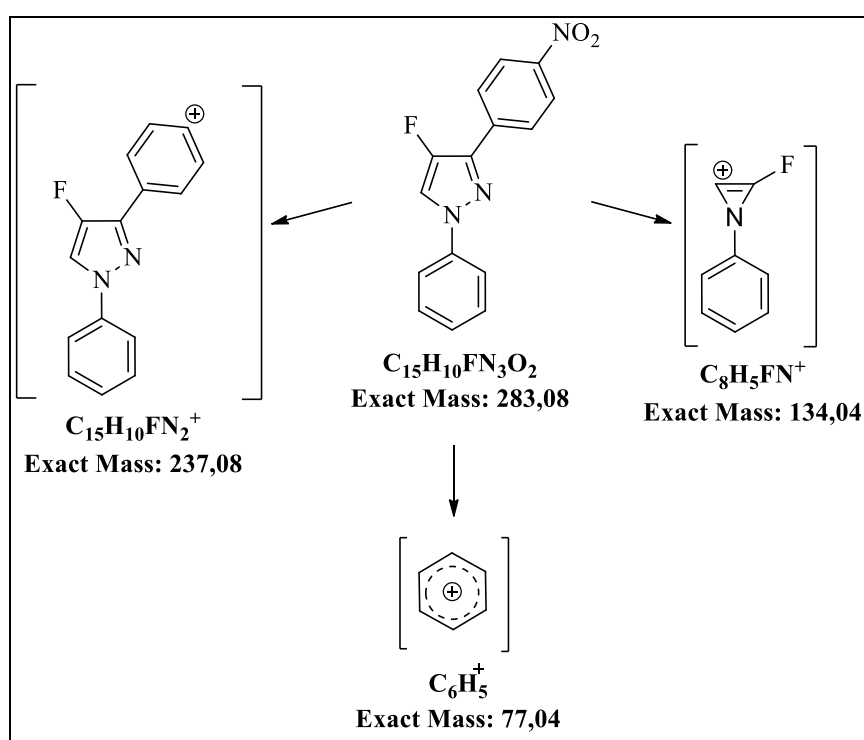


Figura 16b. Principais fragmentações do composto 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**)

3.6.1. Mecanismos Propostos para a Síntese de 3-Aril-4-flúor-1H-1-fenilpirazol (**12**, **16-17**)

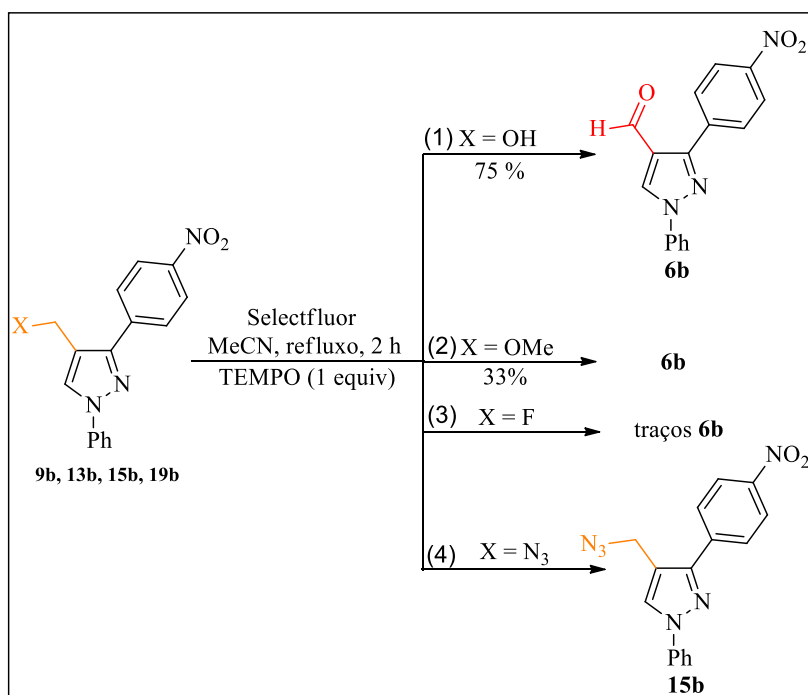
O mecanismo para as fluorações com reagentes fluorante do tipo N-F tem sido objeto de debate desde sua descoberta.^{13,32,46} Dessa forma, duas rotas são consideradas para a transferência de um átomo de flúor a um composto aromático: um mecanismo de substituição eletrofílica aromática (S_EAr) ou um mecanismo de transferência de um elétron envolvendo um radical catiônico (mecanismo SET).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Inicialmente, esperava-se a fluoração do C-5 pela disponibilidade de substituição nesta posição. Porém, sabe-se que o pirazol é um composto aromático de cinco membros π -excessivo, ou seja, tem a posição 4 do anel como preferência para as reações eletrofílicas.⁴⁷ Esta afirmação poderia explicar a substituição pelo átomo de flúor no C-4 através de um mecanismo de S_EAr de acordo com o trabalho que Breen e colaboradores³⁴ demonstraram (Esquema 18), apesar de que neste trabalho os substratos **9-10**, **13-15** e **19b** possuem uma fenila como substituinte na posição N1.

Assim, com o objetivo de esclarecer o possível mecanismo de fluoração, foi executado um experimento controle aplicando o trapeador de radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinoxil (TEMPO) sob as mesmas condições reacionais com Selectfluor e os compostos **9b**, **13b**, **15b**, e **19b** os quais forneceram o produto fluorado **12b**. Os resultados foram analisados através de espectro de RMN 1H e estão demonstrados no Esquema 36. As Equações 1 e 2 apresentaram como resultado o produto de oxidação **6b** em rendimentos de 75 e 33 % para os materiais de partida **9b** e **13b**, respectivamente. A Equação 3 mostra que somente traços do produto de oxidação **6b** foi obtido na reação com o substrato **15b**, enquanto que para o composto **19b** não foi observada nenhuma reação (Equação 4). Assim, o experimento controle sugere que as reações com Selectfluor provavelmente ocorram via radicalar.

Esquema 36:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os mecanismos detalhados de fluoração e oxidação nas reações com Selectfluor se mantêm incertos. A única afirmação que se pode ser feita é que a obtenção dos compostos **12** se dá pelo mecanismo de transferência de elétrons, uma vez que ao utilizar-se o trapeador de radical TEMPO no experimento controle este reagente inibiu o caminho radicalar e como resultados foram obtidos apenas os produtos de oxidação ou a recuperação dos materiais de partida.

Embora alguns estudos relatem a oxidação de álcoois a aldeídos utilizando Selectfluor,⁴⁵ os estudos realizados neste trabalho não definem um caminho mecanístico para esta informação. Assim, neste trabalho não ficou estabelecido um mecanismo padrão nem para a fluoração e nem para a oxidação dos diferentes grupos metilênicos em sistemas pirazolínicos. Acredita-se que mais estudos na área utilizando outros heterociclos seriam necessários para um melhor esclarecimento sobre o mecanismo.

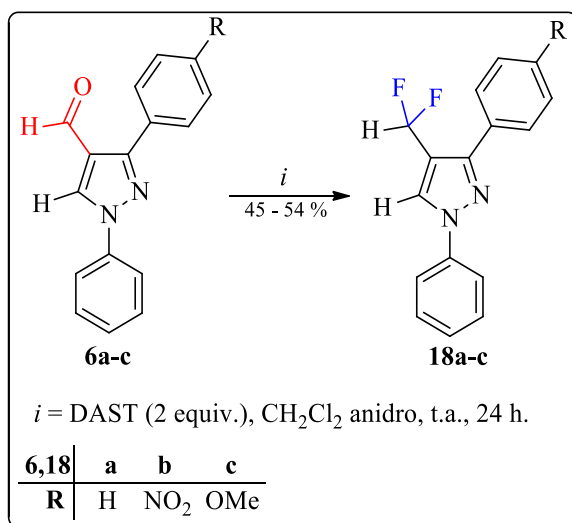
3.7. Reações de Fluoração em 3-Aril-4-formil-1*H*-1-fenilpirazóis (6a-c) com DAST: Síntese e Purificação de 3-Aril-4-difluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (18a-c)

De acordo com trabalhos já descritos na literatura e com nosso conhecimento prévio no emprego de DAST,^{16,21c,37} propôs-se neste trabalho promover a fluoração da porção carbonílica do sistema pirazolínico **6** contendo apenas este sítio reativo frente ao reagente fluorante nucleofílico.

Assim, o Esquema 39 apresenta a reação de fluoração com DAST em diclorometano anidro, a temperatura ambiente, por 24 horas, empregando uma razão molar de 1:2 (excesso de DAST), para promover a fluoração do substituinte formila presente na posição 4 do anel pirazolínico, conduzindo aos produtos difluorados 3-aril-4-difluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**18a-c**).

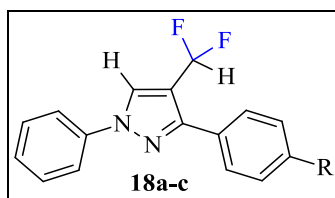
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Esquema 39:



Os compostos **18b-c** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da evaporação do solvente e foram recristalizados em éter dietílico. Porém, o composto **18a** foi purificado por meio de cromatografia de coluna em uma mistura de solventes hexano:acetato de etila (95:5). A Tabela 12 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão, análise elementar ou Massa de Alta Resolução desses compostos.

Tabela 12. Propriedades Físicas dos compostos **18a-c**.



Nº	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar			HRMS Calc./Exp.
					Calc./Exp.			
					C	H	N	
18a	H	45	97 – 98	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₂ (270,10)	71,10 70,84	4,48 4,52	10,36 10,11	-
18b	NO ₂	67	108 – 109	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₃ O ₂ (316,28)	-	-	-	316,2816/ 316,2811
18c	Ome	54	111 – 112	C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₂ O (300,11)	67,99 67,70	4,70 4,74	9,33 9,11	-

A identificação dos compostos **18a-c** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃ utilizando TMS como referência interna.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^1H do composto 4-difluormetil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-1-fenilpirazol (**18b**) (Figuras 17a e 17b) mostra: um dubleto de constante de acoplamento $J = 8,5$ Hz em 8,35 ppm referente a dois hidrogênios aromáticos do anel 4-nitrofenil; um singlete em 8,27 ppm referente ao hidrogênio vinílico ligado ao C-5 do pirazol; um dubleto de constante de acoplamento $J = 8,5$ Hz em 8,02 ppm referente a dois hidrogênios aromáticos do anel 4-nitrofenil; um dubleto de constante de acoplamento $J = 8,0$ Hz em 7,79 ppm, dois tripletos, um em 7,54 ppm e outro em 7,42 ppm, referentes aos cinco hidrogênios do anel fenila ligado ao N1 do pirazol; um tripleto de constantes de acoplamento $J = 55$ Hz em 6,88 ppm referente ao átomo hidrogênio do grupo CHF_2 .

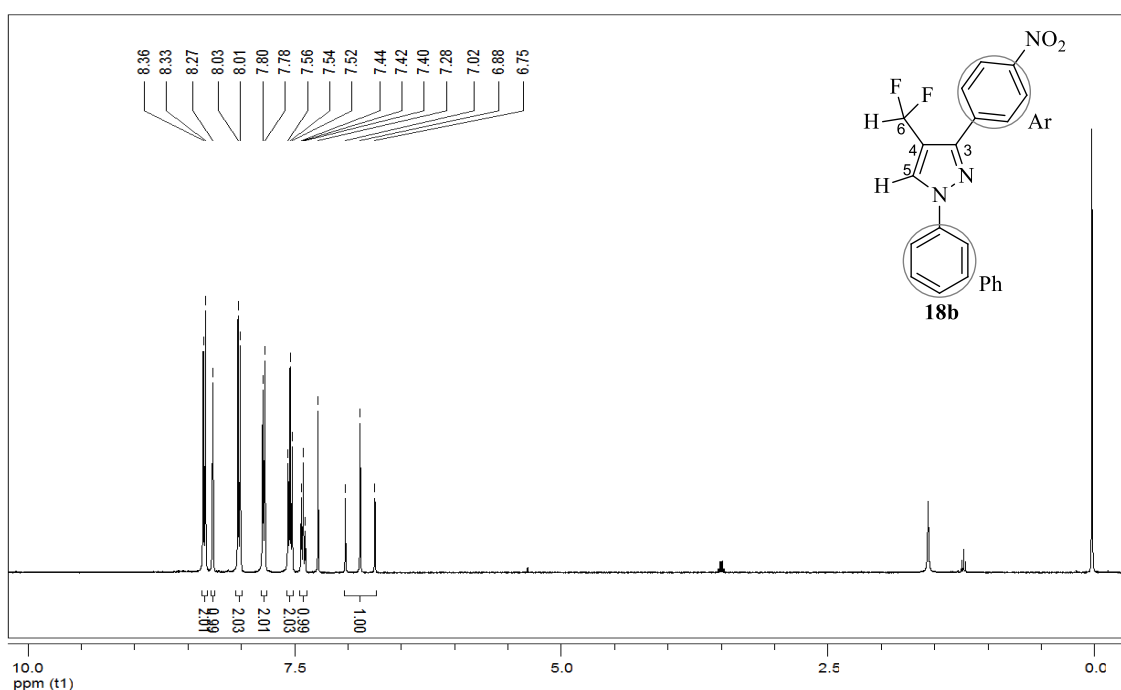


Figura 17a. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**18b**), em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

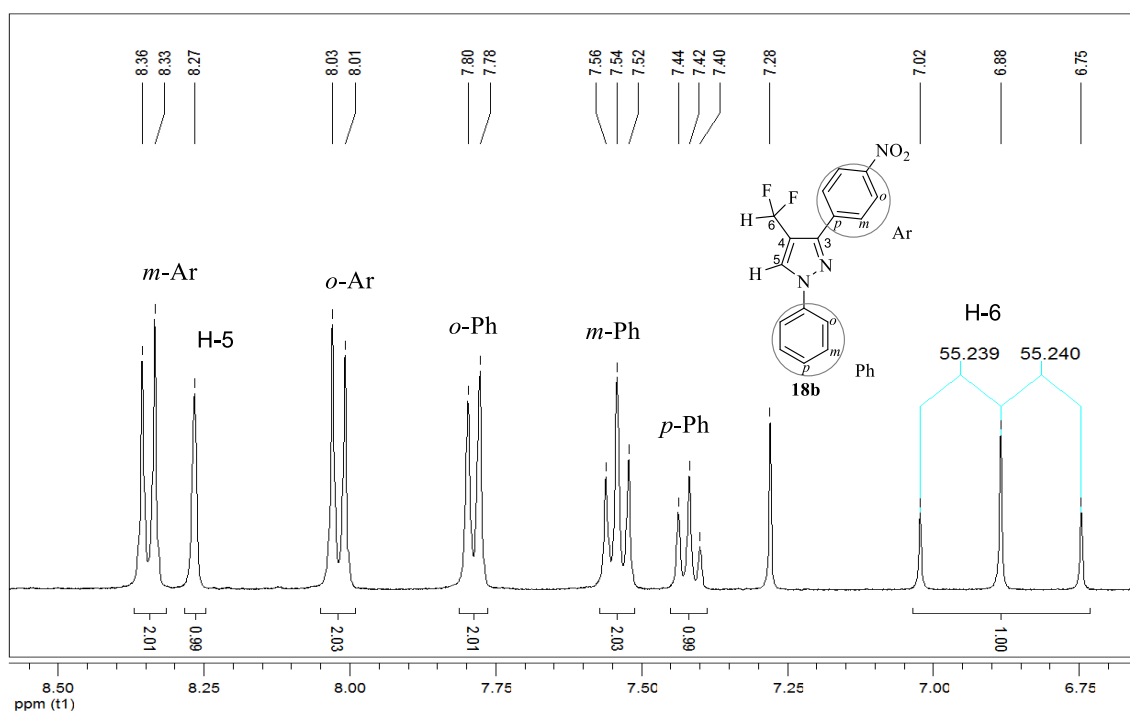


Figura 17b. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18b**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 4-difluormetil-3-(4-nitrofenil)-1H-1-fenilpirazol (**18b**) (Figuras 18a e 18b), apresenta tripleto com $^3J_{\text{C-F}} = 4,1$ Hz em 148,5 ppm, referente ao acoplamento do C-3 com o grupo CHF_2 . Os sinais em 147,8; 138,1; 127,8 e 124,0 ppm são referentes aos seis carbonos aromáticos do grupo nitrofenil. Os carbonos do grupo fenila aparecem em 139,1; 129,7; 128,6 e 119,5 ppm. Em 128,3 ppm aparece o tripleto com $^3J_{\text{C-F}} = 6,3$ Hz referente ao acoplamento do C-5 com o grupo CHF_2 . Os demais carbonos aromáticos exibem sinais em 127,8; 123,9 e 119,5 ppm. O carbono C-4, que está ligado ao grupo CHF_2 , mostra um sinal em forma de tripleto em 116,7 ppm com $^2J_{\text{C-CHF}_2} = 26,3$ Hz. O carbono do CHF_2 , mostra outro tripleto em 110,7 ppm, com $^1J_{\text{C-F}} = 234$ Hz.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

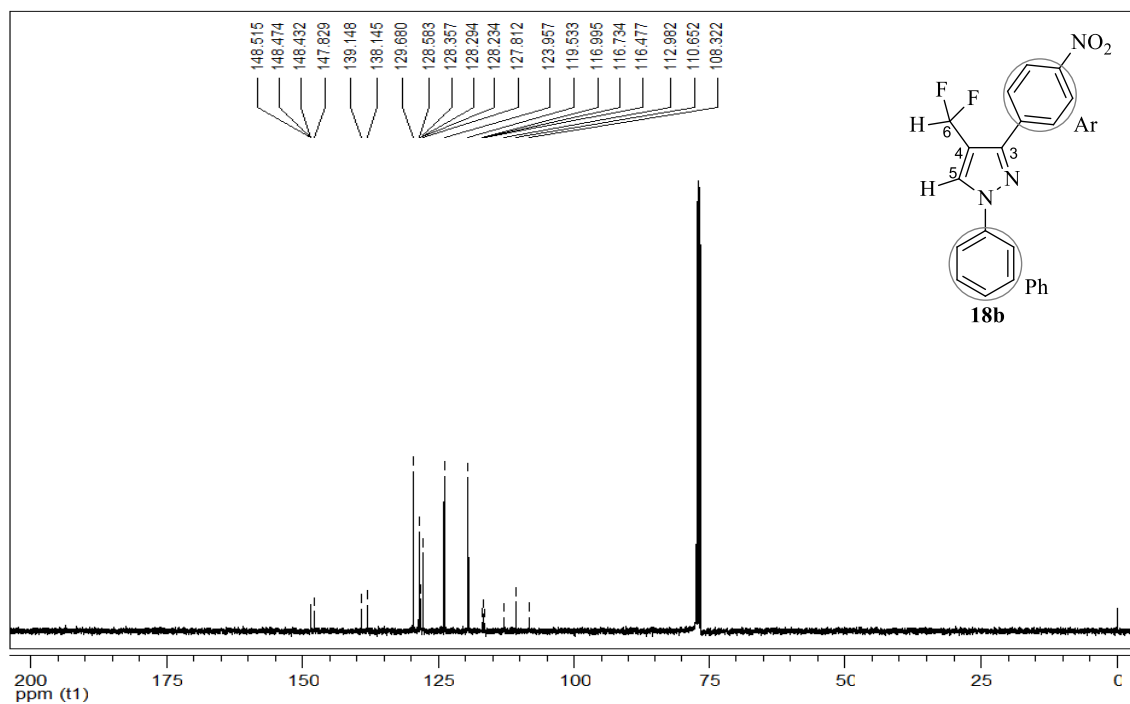


Figura 18a. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18b**), em CDCl_3 .

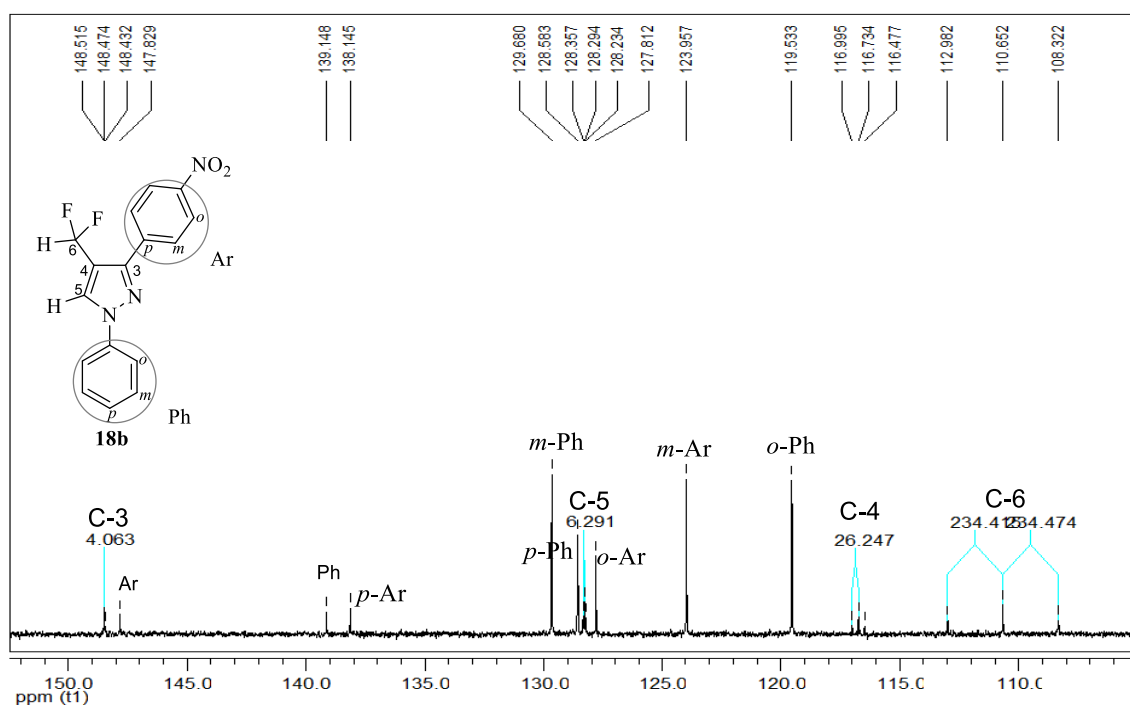


Figura 18b. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18b**), em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^{19}F do composto **18b** é possível observar o dubleto com $J = 55,1$ em $-106,2$ ppm referente ao C-6 ligado diretamente aos átomos de flúor (Figura 19).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

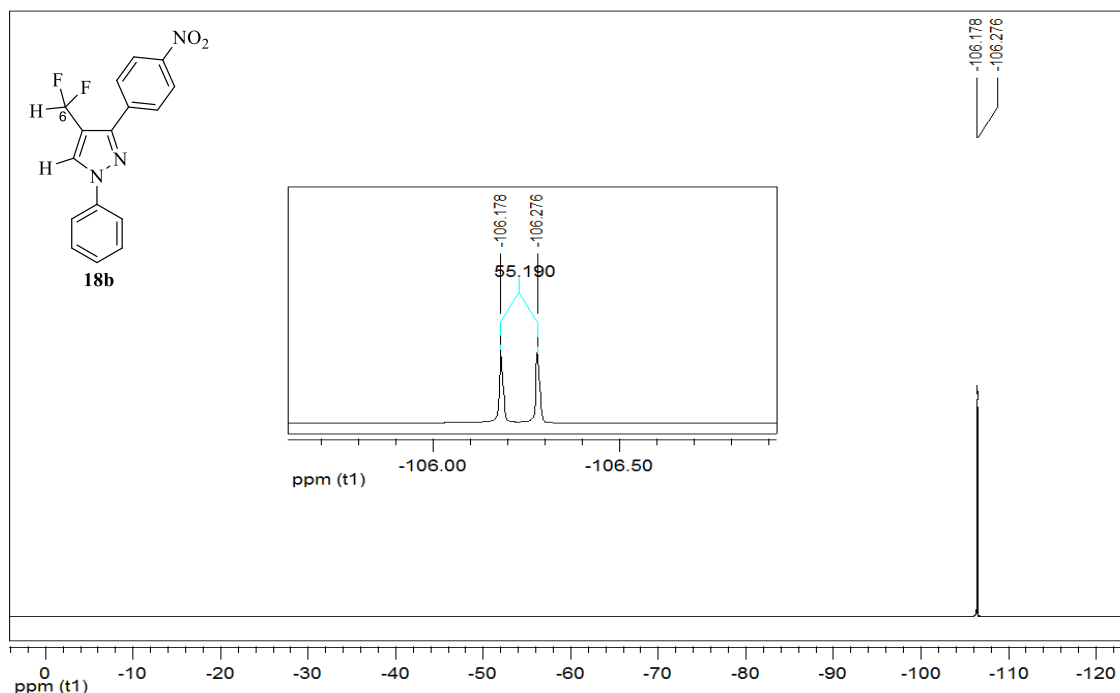
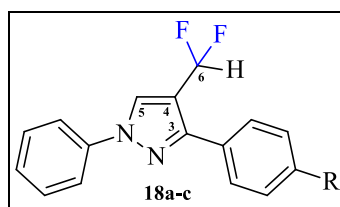


Figura 19. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (18b), em CDCl_3 .

A Tabela 13 mostra os valores de deslocamentos químicos de ^1H , ^{13}C e ^{19}F obtidos para o anel pirazolínico dos compostos das séries **18a-c**. Através da comparação dos dados é possível observar que o H-5 não acopla com o grupo CHF_2 no RMN ^1H , porém os carbonos C3 (com exceção do composto **18c**), C4 e C5 mostram acoplamentos com o grupo fluorado C6. Ainda, no RMN ^{19}F os compostos **18b** e **18c** mostraram o dubleto esperado para o acoplamento com o grupo CHF_2 e somente o composto **18a** mostrou um segundo acoplamento do qual não se pode atribuir o grupo responsável por este desdobramento. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 4 (Materiais e Métodos) e os espectros de todos os produtos no Anexo I desta tese.

Tabela 13. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos **18a-c**.^{a-g}



Nº	R	RMN ^1H		RMN ^{13}C				RMN ^{19}F
		δ (ppm) C5	δ (ppm) C6	δ (ppm) C3	δ (ppm) C4	δ (ppm) C5	δ (ppm) C6	δ (ppm) C6
18a	H	s, 8,15	t, 6,78, $J = 55,4$	t, 151,2, $^3J = 5,1$	t, 116,7, $^2J = 26,2$	t, 128,3, $^3J = 6,3$	t, 110,6, $J = 234,5$	dd, -105,9, $J = 55,2, 3,4$

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13. Continuação

18b	NO ₂	s, 8,27	t, 6,88, <i>J</i> = 55,2	t, 148,5, ³ <i>J</i> = 4,1	t, 116,7, ² <i>J</i> = 26,2	t, 128,3, ³ <i>J</i> = 6,3	t, 110,6, <i>J</i> = 234,5	d, -106,2, <i>J</i> = 55,2
18c	Ome	s, 8,20	t, 6,84, <i>J</i> = 55,5	s, 150,9	t, 115,8, ² <i>J</i> = 25,3	t, 127,3, ³ <i>J</i> = 4,5	t, 111,3, <i>J</i> = 233,5	d, -106,0, <i>J</i> = 55,1

^aEspectro de RMN de ¹H a 400,13 MHz, ^bEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 100,61 MHz, ^cEspectro de RMN de ¹⁹F {¹H} a 376,3 MHz, em CDCl₃; ^dMultiplicidade: s = singlete, d = dubleto, t = tripleto; ^eDeslocamento químico em ppm; ^fConstante de acoplamento em relação aos dois átomos de flúor: ^g*J* = Hz; ^hOrdem dos dados na tabela: multiplicidade/deslocamento químico/constante de acoplamento.

O espectro de massas do composto **18b** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Como característica deste composto, a Figura 20a mostra o pico de *m/z* 315 referente ao íon molecular. A seguir, o pico de *m/z* 218 referente à perda dos grupos –CHF₂ e NO₂. Observa-se também, o pico de *m/z* 166 resultante da perda característica de HCN do anel pirazolínico e do substituinte 4-NO₂-C₆H₄. O espectro de massas ainda mostra o pico de *m/z* 104 referente ao fragmento da hidrazona. Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 20b.

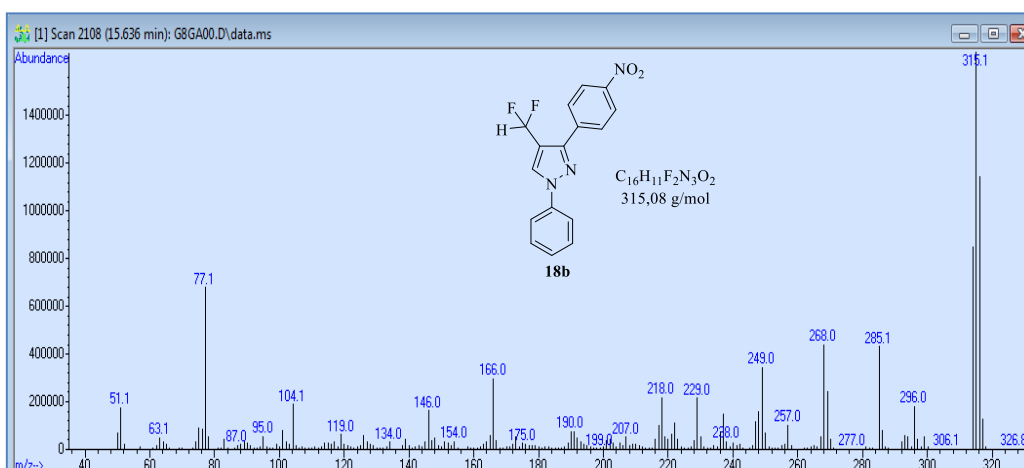


Figura 20a. Espectro de massas (GC-EI) de 4-difluormetil-3-(4-nitrofenil)-1H-1-fenilpirazol (**18b**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

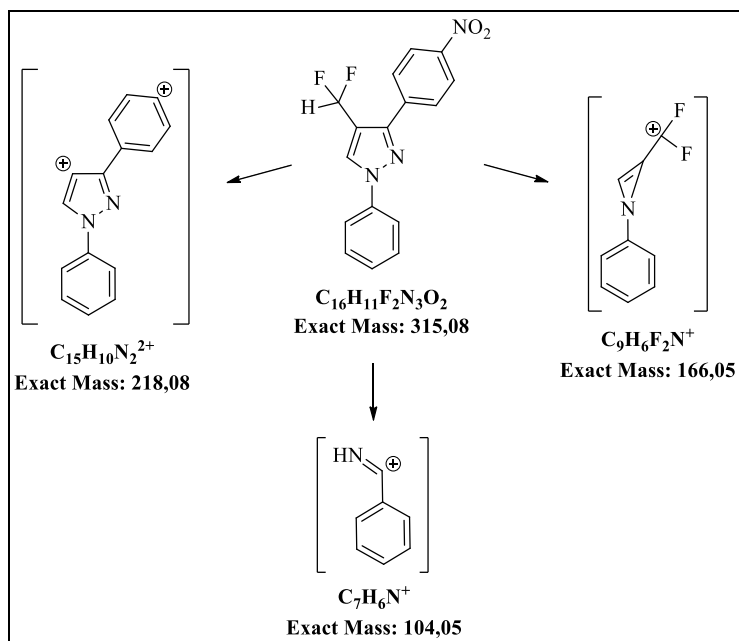
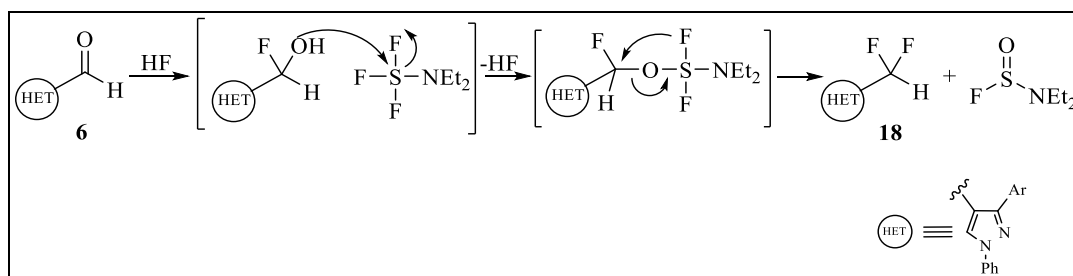


Figura 20b. Principais fragmentações do composto 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18b**).

3.7.1. Mecanismo Proposto para a Síntese de 3-Aril-4-formil-1H-1-fenilpirazóis (**18a-c**)

De acordo com a literatura,⁴⁸ sugere-se que o passo inicial seja a adição de HF, formado a partir do DAST e traços de água, à carbonila do composto **6**. O α -flúor álcool resultante desta adição reage com o DAST ocorrendo a formação de uma espécie intermediária, que através de um rearranjo intramolecular leva aos compostos difluorados **18a-c** (Esquema 40).

Esquema 40:

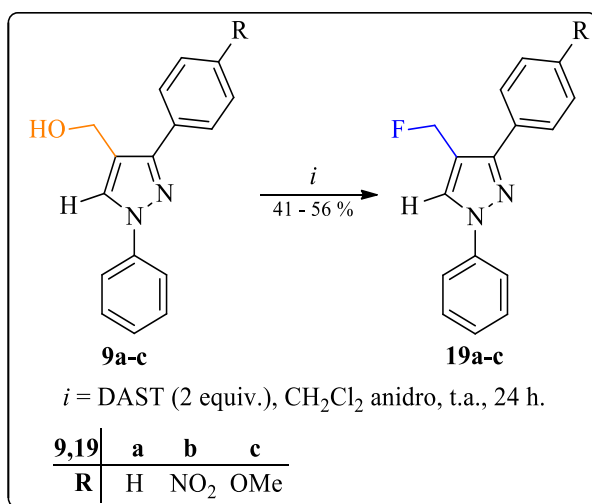


3.8. Reações de Fluoração em 3-Aril-4-hidroxi-metil-1*H*-1-fenilpirazóis (**9a-c**) com DAST: Síntese e Purificação de 3-Aril-4-fluor-metil-1*H*-1-fenilpirazóis (**19a-c**)

A partir dos compostos 3-aryl-4-hidroxi-metil-1*H*-1-fenilpirazóis (**9a-c**) propôs-se promover a fluoração da hidroxila do sistema pirazolínico **9** contendo apenas este sítio reativo frente ao reagente fluorante DAST.

Assim, o Esquema 41 apresenta a reação de fluoração com DAST em diclorometano, a temperatura ambiente, por 24 horas, empregando uma razão molar de 1:2 (excesso de DAST), para promover a fluoração do grupo hidroximetil na posição 4 do anel pirazolínico, conduzindo aos produtos fluorados 3-aryl-4-fluor-metil-1*H*-1-fenilpirazóis (**19a-c**) (Esquema 41).

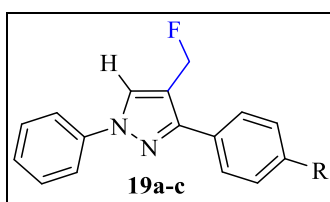
Esquema 41:



Os compostos **19a-c** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da evaporação do solvente e foram purificados através de coluna cromatográfica utilizando uma mistura dos solventes hexano:acetato de etila em proporção de 95:5. A Tabela 14 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e os dados de pureza desses compostos.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 14. Propriedades Físicas dos compostos **19a-c**.



Nº	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS Calc./Exp.
19a	H	41	71 – 72	C ₁₆ H ₁₃ FN ₂ 253,11	253,1141/ 253,1140
19b	NO ₂	43	143 – 144	C ₁₆ H ₁₂ FN ₃ O ₂ 298,09	298,0986/ 298,0951
19c	Ome	56	150 – 151	C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O 283,13	283,1241/ 283,1221

A identificação dos compostos **19a-c** foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}, ¹⁹F e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃ utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ¹H do composto 4-fluormetil-3-(4-nitrofenil)-1*H*-1-fenilpirazol (**19b**) (Figuras 21a e 21b) mostra: um dubleto de constante de acoplamento $J = 3,2$ Hz em 8,13 ppm referente ao hidrogênio vinílico ligado ao C-5 do pirazol; dois dubletos de constante de acoplamento $J = 8,5$ Hz em 8,32 e 8,04 ppm, respectivamente referentes aos quatro hidrogênios aromáticos do anel 4-nitrofenil; um dubleto de constante de acoplamento $J = 8,0$ Hz em 7,76 ppm, dois tripletos, de constantes de acoplamento $J = 7,5$ e 7,0 Hz em 7,51 e em 7,37 ppm, respectivamente, referentes aos cinco hidrogênios do anel fenila ligado ao N1 do pirazol; um dubleto de constante de acoplamento $J = 49$ Hz em 5,46 ppm referente ao acoplamento dos átomos de hidrogênio com o átomo de flúor do grupo CH₂F.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

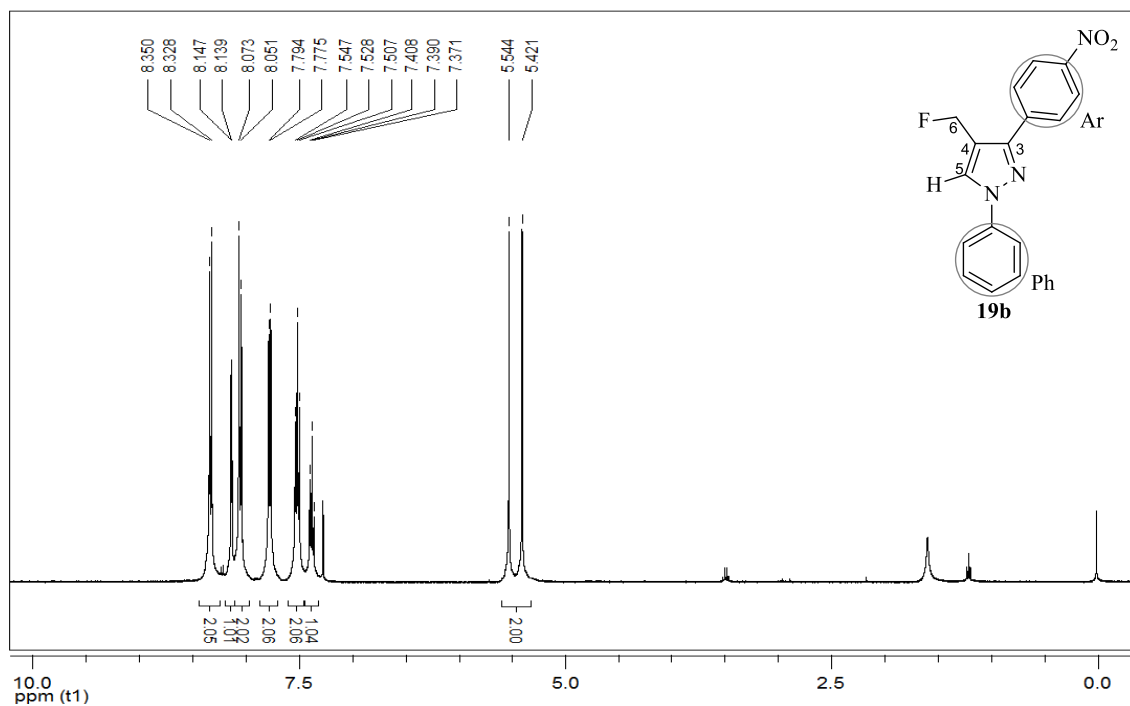


Figura 21a. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19b**), em CDCl_3 .

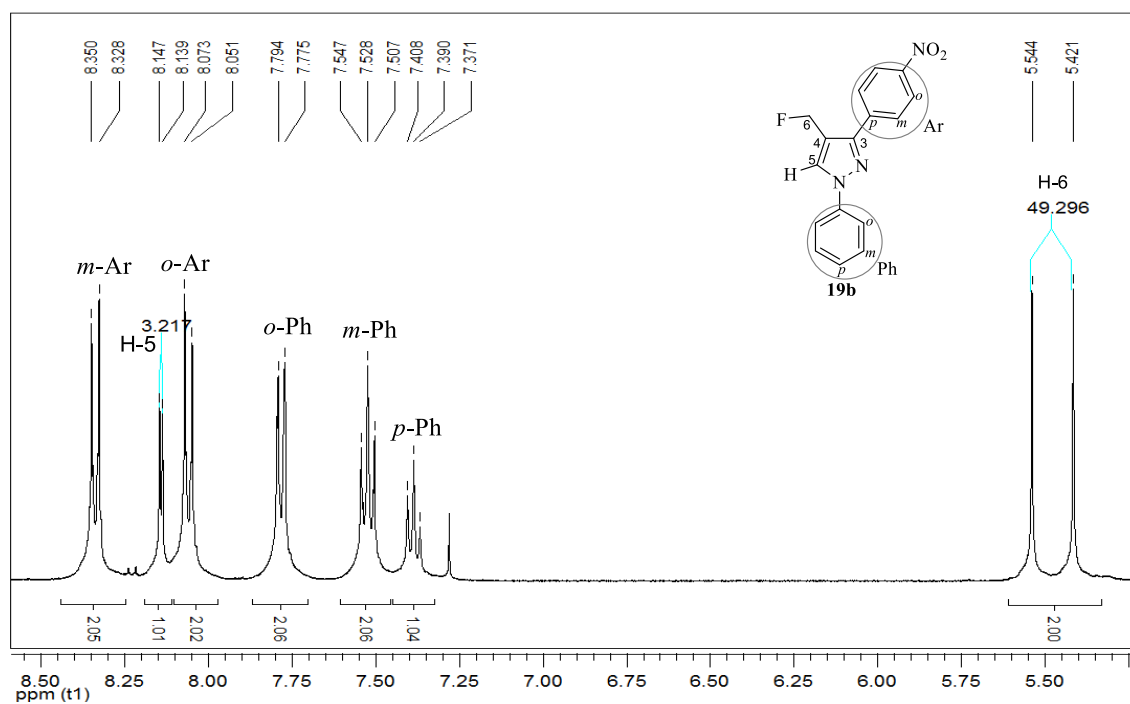


Figura 21b. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitrofenil)-1H-1-fenilpirazol (**19b**), em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto **19b** (Figuras 22a e 22b), apresenta um singlete em 150,4 ppm referente ao C-3. Os sinais em 147,6; 138,7; 124,0 e um duplete de $^5J = 2,5$ Hz em 128,4 ppm são referentes aos seis carbonos aromáticos do

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

substituinte 4-nitrofenil. Já os sinais em 139,4; 129,6; 127,5 e 119,4 ppm são referentes aos seis carbonos aromáticos do substituinte fenila. Em 130,5 aparece o dubleto com $^3J_{C-F} = 5,1$ Hz referente ao acoplamento do C-5 com o grupo CH_2F . O carbono C-4, que está ligado ao grupo CH_2F , mostra um sinal em forma de dubleto em 116,7 ppm com $^2J_{C-CH_2F} = 21,3$ Hz. O carbono do CH_2F , mostra outro dubleto em 74,9 ppm, com $J_{C-F} = 163$ Hz.

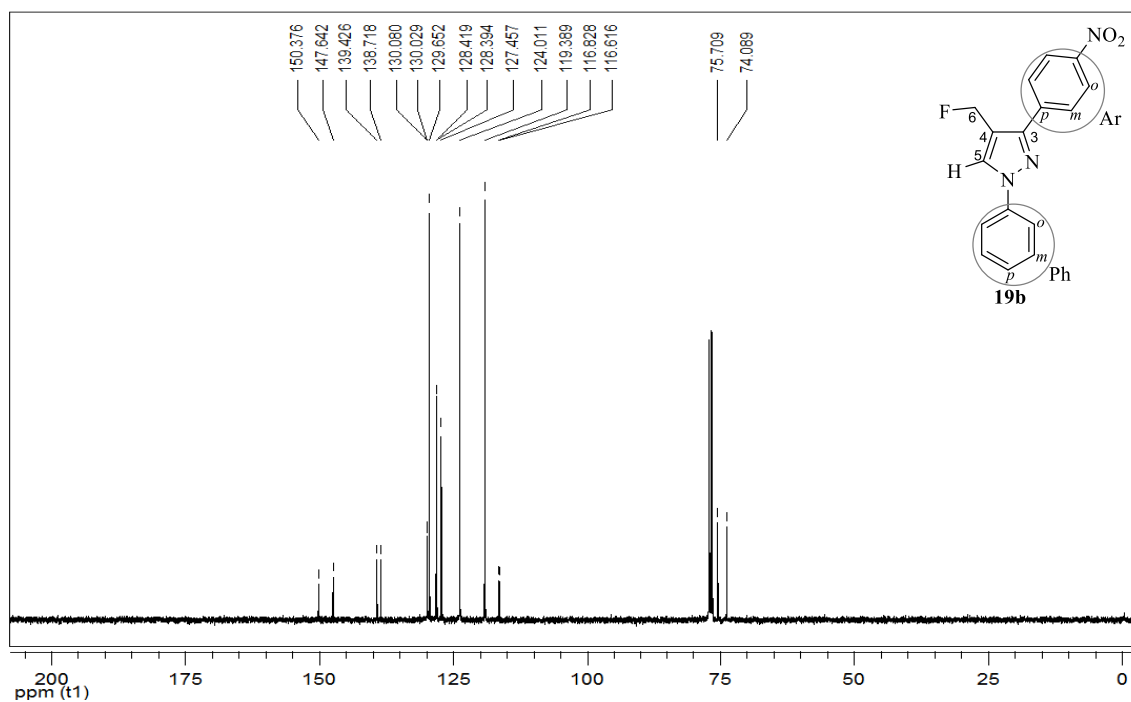


Figura 22a. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1H\}$ a 100,61 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19b**), em $CDCl_3$.

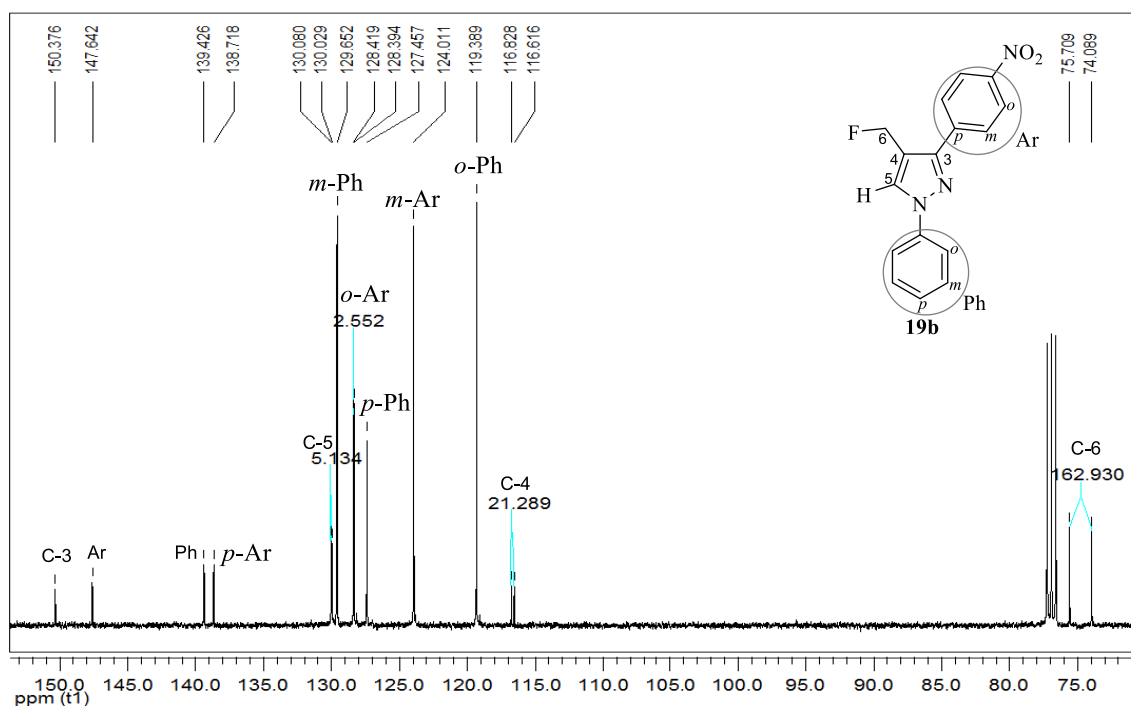


Figura 22b. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1H\}$ a 100,61 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19b**), em $CDCl_3$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No espectro de RMN ^{19}F do composto **19b** é possível observar o tripleto com $J = 49,4$ em $-194,3$ ppm referente ao C-6 ligado diretamente ao átomo de flúor (Figura 23).

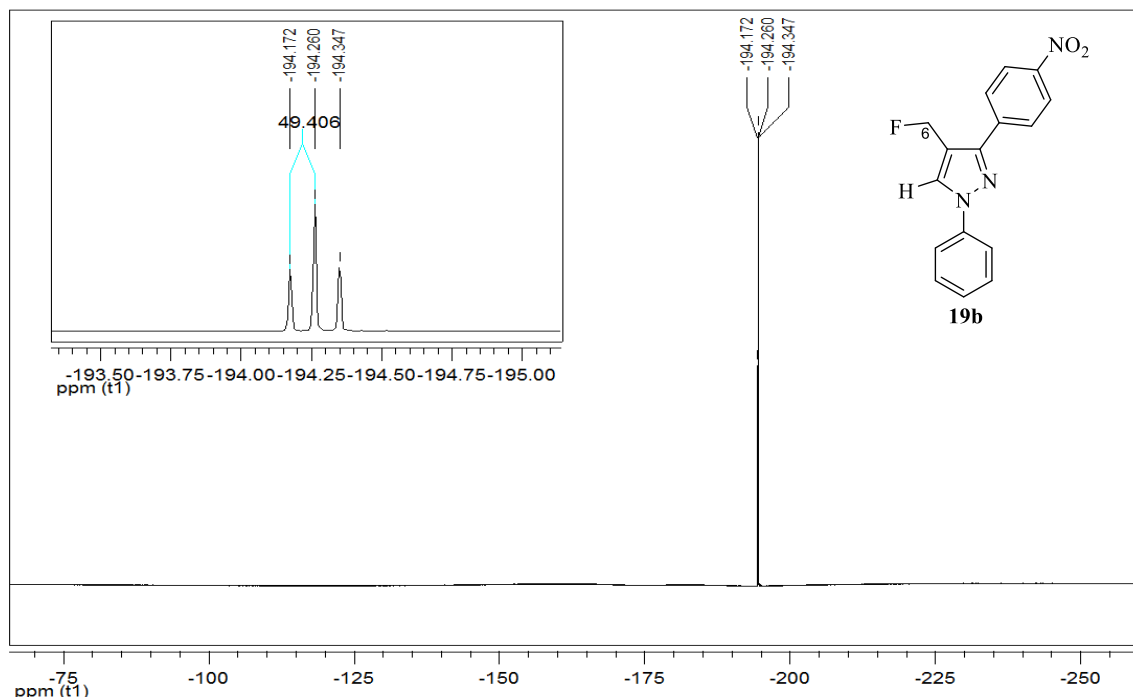
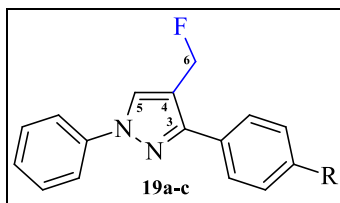


Figura 23. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19b**), em CDCl_3 .

A Tabela 15 mostra os valores de deslocamentos químicos de ^1H , ^{13}C e ^{19}F obtidos para o anel pirazólico dos compostos das séries **19a-c**. Com exceção do C3 do composto **19b**, os H-5, assim como os C3, C4 e C5 de todos os compostos foram influenciados pelo grupo CH_2F e mostraram desdobramentos como dubletos nos RMN de ^1H e ^{13}C . Já o C6 no RMN ^{19}F mostra tripletos para os compostos **19b** e **19c** e um triplo dubleto para o composto **19a**. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 4 (Materiais e Métodos) e os espectros de todos os produtos no Anexo I desta tese.

Tabela 15. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos **19a-c**.^{a-g}



Nº	R	RMN ^1H		RMN ^{13}C				RMN ^{19}F
		δ (ppm) C5	δ (ppm) C6	δ (ppm) C3	δ (ppm) C4	δ (ppm) C5	δ (ppm) C6	δ (ppm) C6
19a	H	d, 8,11, $^3J = 3,1$	d, 5,46, $J = 49,5$	d, 152,8, $^3J = 1,9$	d, 116,1, $^2J = 20,9$	d, 129,4, $^3J = 4,8$	d, 75,6, $J = 162,3$	td, -193,6, $J = 49,5, 3,7$
19b	NO_2	d, 8,13, $^3J = 3,2$	d, 5,46, $J = 49,4$	s, 150,4	d, 116,7, $^2J = 21,3$	d, 130,5, $^3J = 5,1$	d, 74,9, $J = 162,9$	t, -194,3, $J = 49,4$

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 15. Continuação

19c	OMe	d, 8,07, ³ J = 3,2	d, 5,41, J = 49,6	d, 152,8, ³ J = 1,9	d, 115,7, ² J = 20,9	d, 129,4, ³ J = 4,6	d, 75,9, J = 161,6	t, -193,0, J = 49,4
------------	-----	----------------------------------	----------------------	-----------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------	------------------------

^aEspectro de RMN de ¹H a 400,13 MHz, ^bEspectro de RMN de ¹³C {¹H} a 100,61 MHz, ^cEspectro de RMN de ¹⁹F {¹H} a 376,3 MHz, em CDCl₃; ^dMultiplicidade: s = singlete, d = dubleto, t = tripleto; ^eDeslocamento químico em ppm; ^fConstante de acoplamento em relação aos dois átomos de flúor: ^aJ = Hz; ^bOrdem dos dados na tabela: multiplicidade/deslocamento químico/constante de acoplamento.

O espectro de massas do composto **19b** foi obtido utilizando o processo de Ionização Química, modo positivo (Chemical Ionization – CI⁺). Como característica deste composto a Figura 24a mostra íon molecular como pico base de *m/z* 298. A seguir, o pico de *m/z* 279 referente à perda do átomo de flúor e outro pico de *m/z* 250 referente à perda do grupo NO₂. Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 24b.

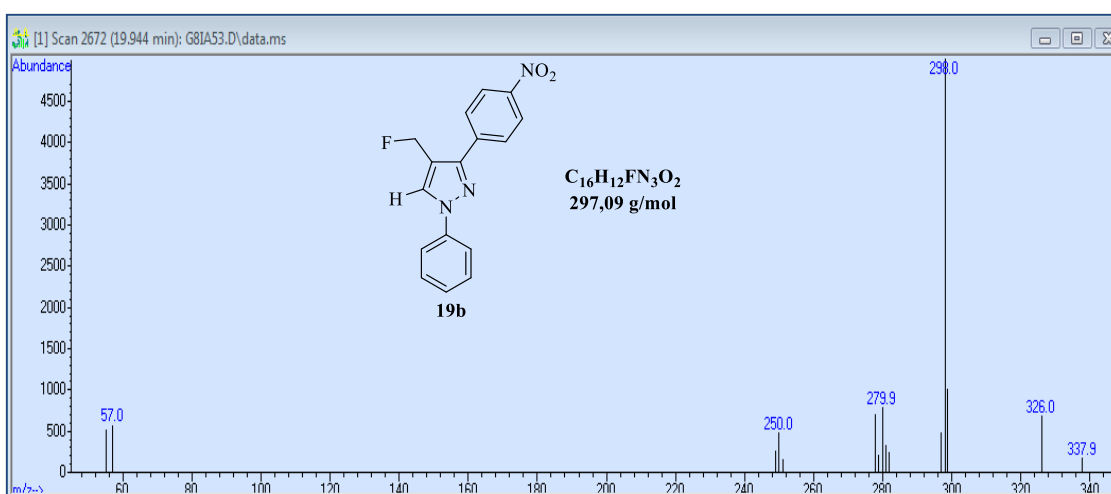


Figura 24a. Espectro de massas (GC-CI) de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**19b**).

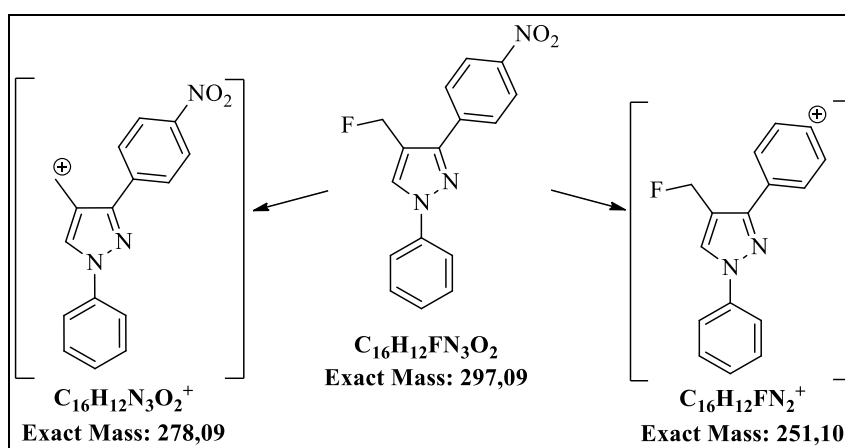
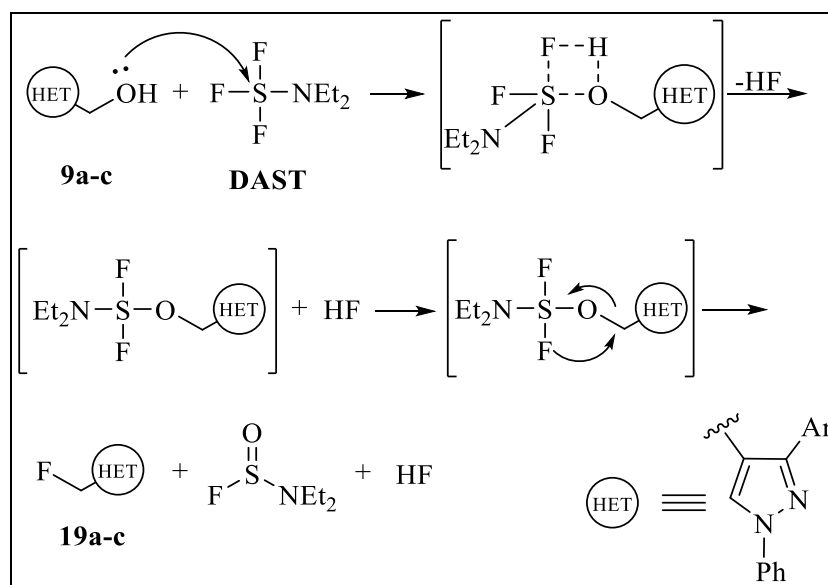


Figura 24b. Principais fragmentações do composto 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**19b**).

3.8.1. Mecanismo Proposto para a Síntese de 3-Aril-4-fluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (19a-c)

O mecanismo (Esquema 42) está proposto, em parte, com base em dados da literatura,⁴⁸ e sugere inicialmente, a formação de uma espécie ativada e de HF, onde a espécie ativada reage, através de uma transferência intramolecular, com o íon fluoreto, em um mecanismo SN₂, levando ao produto monofluorado.

Esquema 42:



3.9. Reações de Trifluormetilação com MFSDA

Neste capítulo, inicialmente será relatada a síntese de uma série 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (20), a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais com anidrido trifluoroacético, que servem como blocos precursores dieletrófilos na síntese de 3-alkil(aril)-5-trifluorometil-1*H*-1-fenilpirazóis (21) em uma reação de ciclocondensação com fenilidrazina (2a), de acordo com metodologias descritas na literatura.⁴⁹

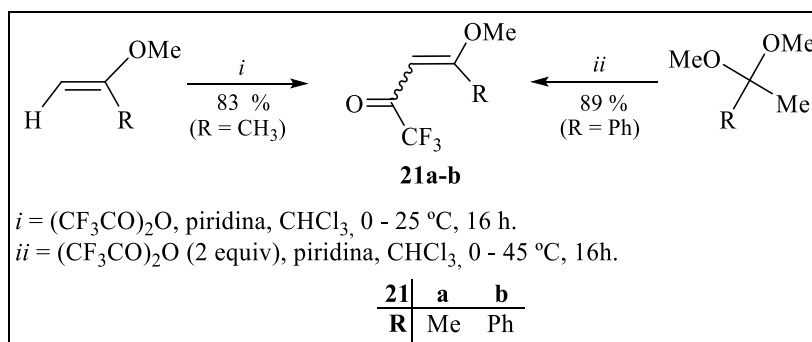
A seguir, partindo dos compostos 21 serão descritas as reações de iodação com *N*-iodosuccinimida (NIS) para a síntese dos compostos 3-alkil(aril)-5-trifluorometil-4-iodo-1*H*-1-fenilpirazóis (22). Finalmente, serão relatadas as reações de trifluormetilação com

MFSDA a partir dos compostos **22** para a síntese dos 4,5-(bis)trifluormetil-1*H*-fenilpirazóis (**23**).

3.10. Síntese de 4-Alquil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**20a-b**)

A síntese dos compostos 4-alquil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**20a-b**) está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do NUQUIMHE²⁰ e se procede através da reação de acilação entre o anidrido trifluoracético e enoléter para a síntese de **20a**, ou de acetal para a síntese do composto **20b**, 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, e 16 horas, a 45 °C, para o acetal derivados da acetofenona, sintetizados conforme técnica mostrada no tópico anterior. 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, a literatura os apresenta na faixa de 80 – 94 %. Este trabalho, por sua vez, levou a rendimentos similares aos descritos (83 – 89 %) (Esquema 43).

Esquema 43:



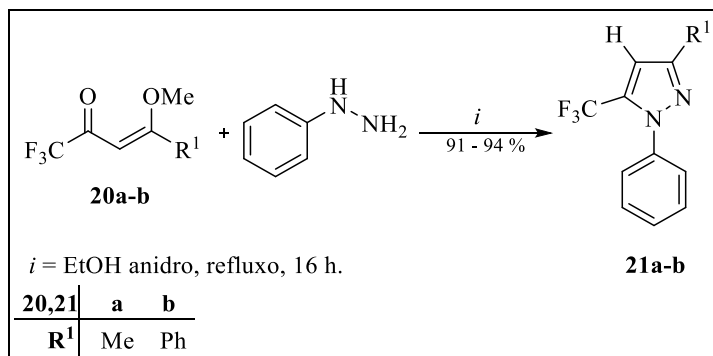
3.11. Reações de Iodação de 3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**21a-b**) Utilizando NIS: Síntese e Purificação de 3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-1-fenilpirazóis (**22a-b**)

A partir de reações de ciclocondensação entre os compostos 4-alquil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**21a-b**) e a fenilidrazina (**2a**) realizou-se a síntese

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

dos compostos 3-alkil(aril)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**22a-b**), como já descrito na literatura (Esquema 44).⁴⁹

Esquema 44:



Para a otimização das reações de halogenação, o composto **21a** foi submetido a diferentes metodologias que utilizam *N*-halosuccinimidas: *N*-iodosuccinimida (NIS) e *N*-bromosuccinimida (NBS) como agente halogenante, de acordo com a literatura e a seguir descritas na Tabela 16.⁵⁰

Tabela 16. Condições reacionais testadas na halogenação de **21a** com NXS

Entrada	NBS (eq.)	Solvente	Catalisador	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	1,2	EtOH	-	25	[a]
2	2,0	EtOH	-	75	[b]
3	2,0	AcOH	-	25	[a]
4	1,2	AcOH	-	75	[b]
	NIS (eq.)				
5	1,2	EtOH	-	25	[a]
6	2,0	EtOH	-	75	[a]
7	1,2	AcOH	-	25	[a]
8	1,2	AcOH	-	75	[a]
9	1,2	AcOH	CF₃CO₂H	75	65
10	1,2	AcOH	CF ₃ CO ₂ H	25	[a]

[a] Recuperação do material de partida; [b] Mistura de produtos bromados e dibromados

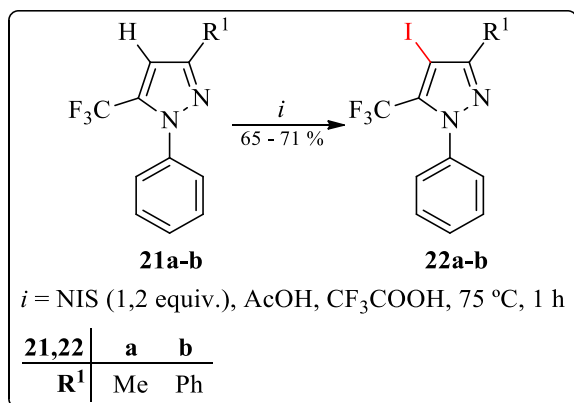
As reações de halogenação utilizando NBS conduziram à recuperação dos matérias de partida (Entradas 1 e 3) ou à mistura de produtos bromados e dibromados tanto no anel pirazolínico quanto no substituinte fenila ligado ao N1 (Estradas 2 e 4). Ao modificar o reagente halogenante para NIS, em diferentes solventes e temperaturas recuperou-se apenas os materiais de partida (Estradas 5-8). Porém, ao adicionar o ácido trifluoracético como catalisador, em ácido acético como solvente a 75 °C, foi possível

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

obter o produto iodado em 65 % de rendimento (Entrada 9). Ao diminuir a temperatura à ambiente nenhuma reação foi observada (Entrada 10).

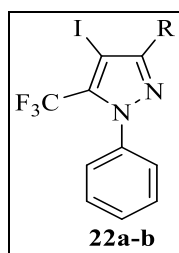
Assim, as reações de iodação dos compostos **21a-b** com NIS foram conduzidas em AcOH como solvente, utilizando CF₃COOH como catalisador, em agitação a 75 °C por 1 h levando à síntese dos compostos 3-alkil(aril)-5-trifluorometil-4-iodo-1*H*-1-fenilpirazóis (**22a-b**) (Esquema 45).

Esquema 45:



Os compostos **22a-b** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da evaporação do solvente e foram recristalizados em éter dietílico. A Tabela 17 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e os dados de pureza desses compostos.

Tabela 17. Propriedades Físicas dos compostos **22a-c**.



Nº	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar			HRMS Calc./Exp.
					Calc./Exp.	C	H	
22a	Me	65	51 – 53	C ₁₁ H ₈ F ₃ IN ₂ (352,10)	-	-	-	351,9684/ 351,9661
22b	Ph	71	80 – 81	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ IN ₂ (413,98)	46,40 46,36	2,43 2,48	6,76 6,85	-

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A identificação dos compostos **22a-b** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas e comparações com dados da literatura.⁵¹ Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ^1H do composto 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**22a**) (Figura 25) mostra: dois multipletos, entre 7,46 e 7,43 e outro entre 7,40 e 7,37 ppm referentes aos cinco hidrogênios aromáticos. O grupo CH_3 mostra um singlete em 2,35 ppm.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o **22a** (Figuras 26a, 26b e 26c), apresenta um sinal em 152,7 ppm referente ao C-3. Os sinais em 139,7; 129,4; 129,0; 126,0 são referentes aos seis carbonos aromáticos da fenila. Em 133,5 aparece o quarteto com $^2J_{\text{C-CF}_3} = 37$ Hz referente ao acoplamento do C-5 com o grupo CF_3 . O grupo CF_3 se mostra como um quarteto em 119,3 ppm, com $^1J_{\text{C-CF}_3} = 270$ Hz. Observa-se o C-4 como um quarteto em 64,0 ppm com $^3J_{\text{C-CF}_3} = 2,1$ Hz. O substituinte CH_3 aparece como um sinal singlete em 14 ppm.

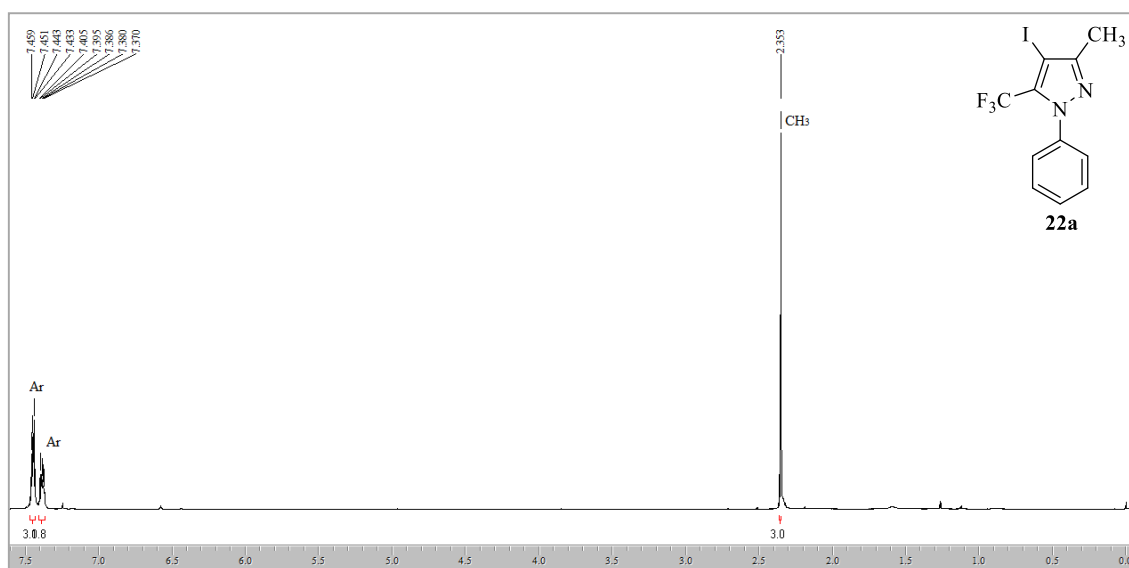


Figura 25. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1*H*-1-fenilpirazóis (**22a**), em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

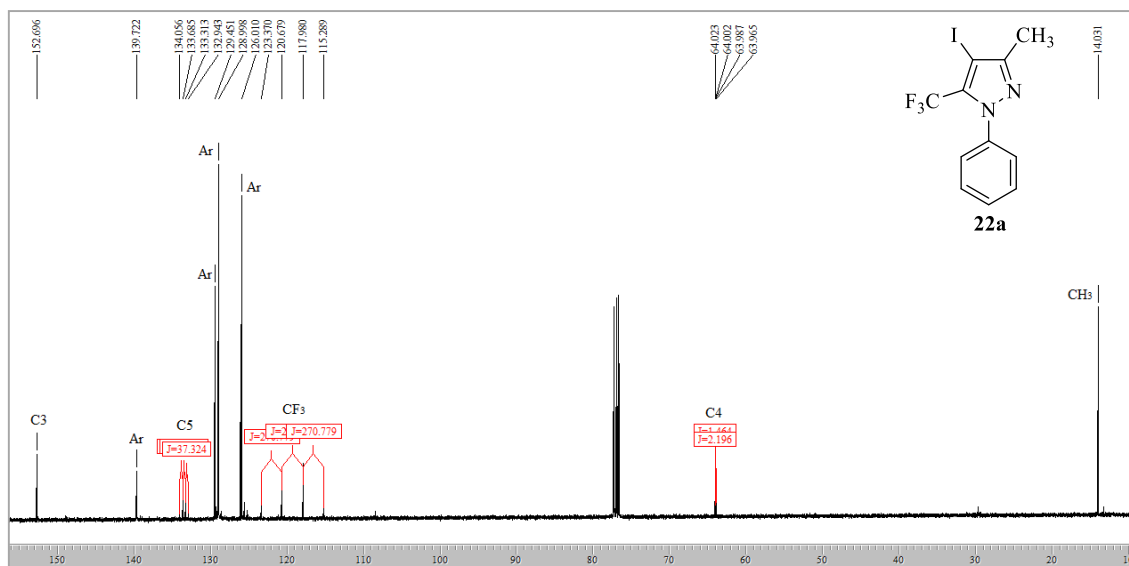


Figura 26a. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**22a**) em CDCl_3 .

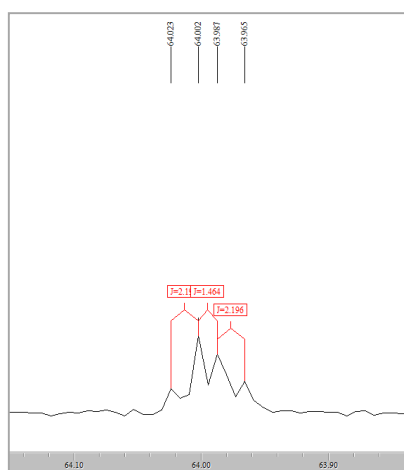


Figura 26b. Expansão espectral da região do C-4 do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **22a**, em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

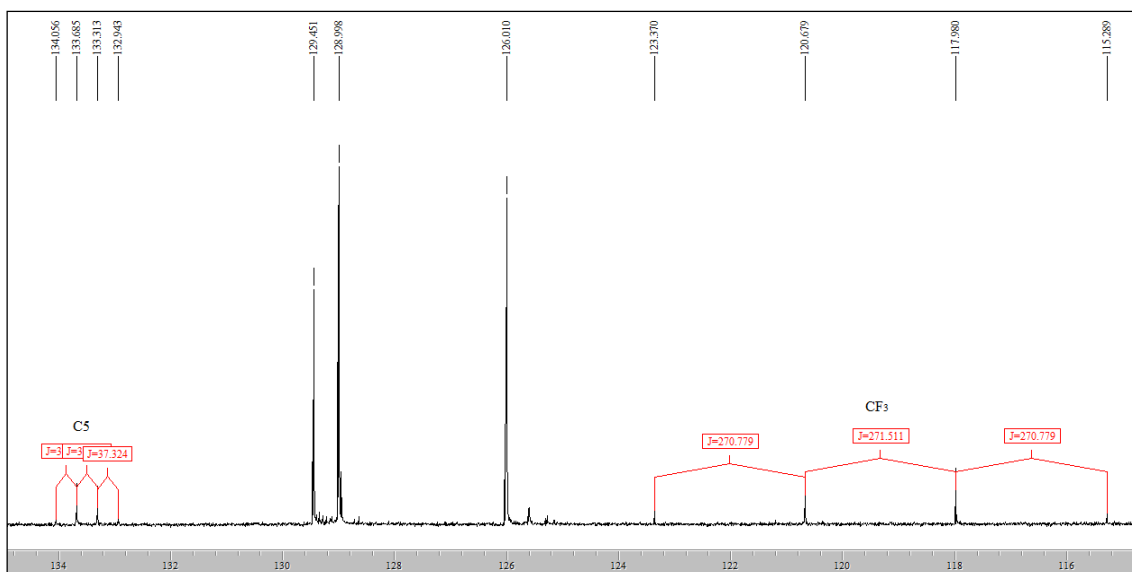
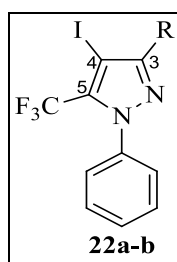


Figura 26c. Expansão espectral da região dos aromáticos do espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**22a**), em CDCl_3 .

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, dos compostos **22a-b**, estão descritos na Tabela 18. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 4 (Materiais e Métodos) e os espectros de todos os produtos no Anexo I desta tese.

Tabela 18. Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **22a-b**.^{a-f}



Nº	R	RMN ^1H		RMN ^{13}C		
		δ (ppm) CH ₃	δ (ppm) C3	δ (ppm) C4	δ (ppm) C5	δ (ppm) CF ₃
22a	Me	s, 2,35	s, 152,7	q, 64,0, ³ J = 2,1	q, 133,5, ² J = 37	q, 119,3, J = 270
22b	Ph	-	s, 153,4	q, 59,1, ³ J = 2,1	d, 138,6, ² J = 37	q, 115,6, J = 270

^aEspectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, ^bEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, ^cMultiplicidade: s = singlete, q = quarteto; ^dDeslocamento químico em ppm; ^eConstante de acoplamento em relação aos dois átomos de flúor: ⁿJ = Hz; ^fOrdem dos dados na tabela: multiplicidade/deslocamento químico/constante de acoplamento.

O espectro de massas do composto **22a** apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Como característica deste composto, a Figura 27a amostra íon molecular como pico base de m/z 352. A seguir, o pico de m/z 224 referente à perda do átomo de iodo. Observa-se também, o pico de m/z 184 resultante da perda característica de HCN do anel pirazólico e dos substituintes iodo e metila. O

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

espectro ainda mostra o pico de m/z 77 referente ao fragmento fenila. Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 27b.

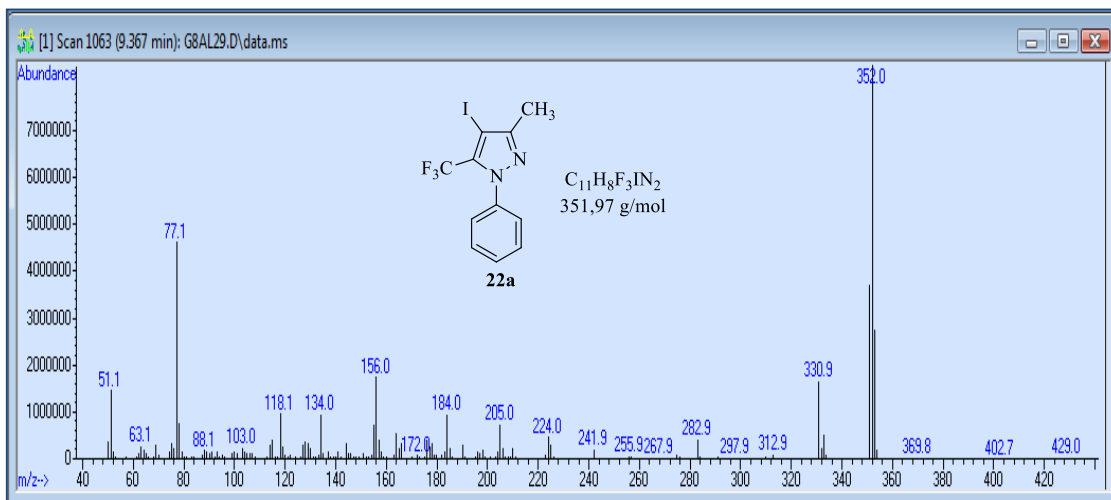


Figura 27a. Espectro de massas (GC-EI) de 5-trifluorometil-4-iodo-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**22a**).

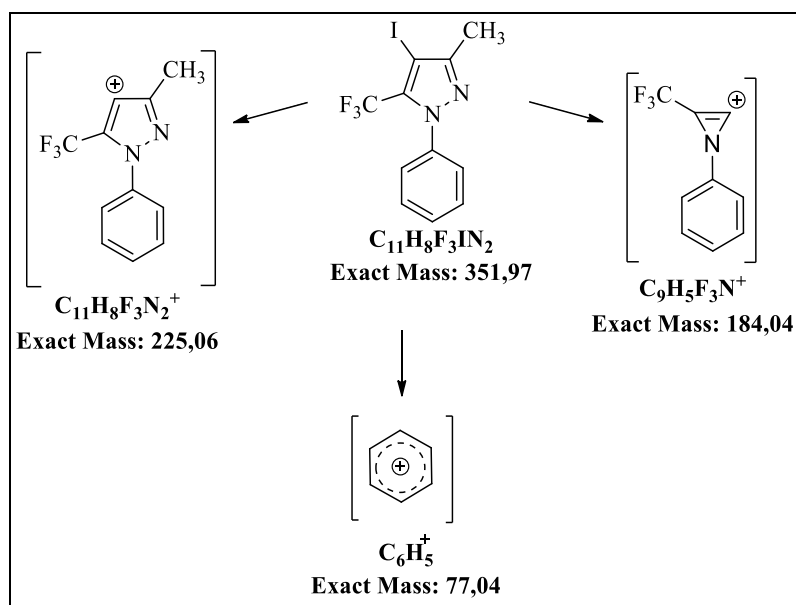
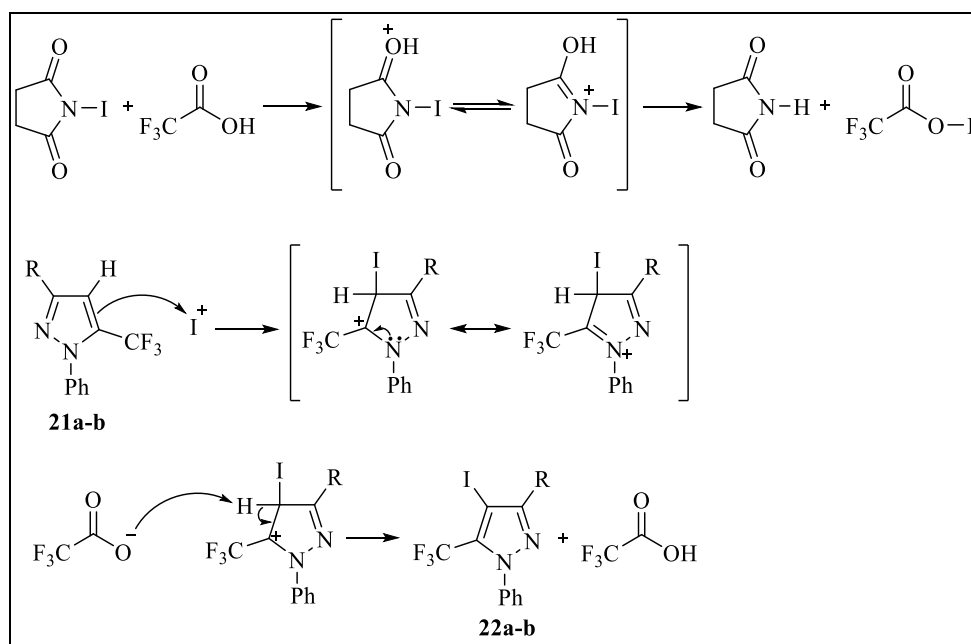


Figura 27b. Principais fragmentações do composto 5-trifluorometil-4-iodo-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**22a**)

3.11.1. Mecanismo Proposto para a Síntese de 3-Alquil(aril)-5-trifluorometil-4-iodo-1*H*-1-fenilpirazóis (**23a-b**)

O mecanismo (Esquema 46) está proposto, em parte, com base em dados da literatura,⁵² 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 pirazolínico a esta espécie eletrofílica de iodo e finalmente a abstração do próton pela base trifluoracetato formada, reestabelecendo a aromaticidade do sistema.

Esquema 46:



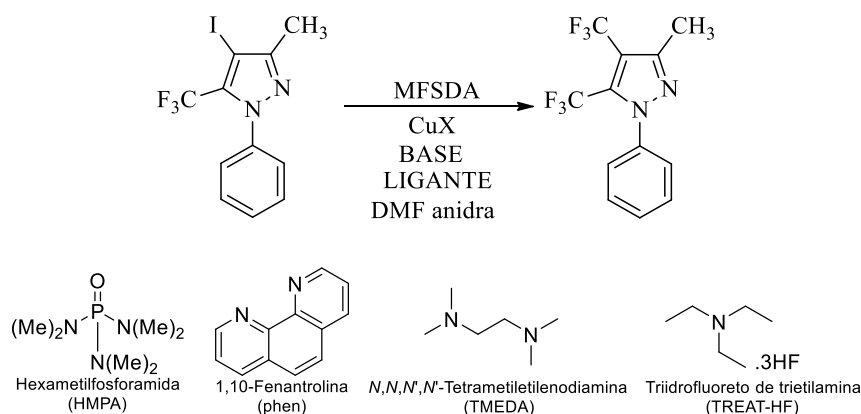
3.12. Síntese e Purificação de 3-Alquil(aril)-4,5-bis(trifluormetil)-1H-1-fenilpirazóis (**23a-b**)

A literatura vem demonstrando a grande importância da síntese de novos heterociclos contendo dois ou mais grupos CF_3 no mesmo composto devido às significativas mudanças reacionais, estruturais e biológicas causadas pelo substituinte trifluorometílico. Assim, se propôs construir sistemas heterocíclicos bis-trifluorometilados a partir de compostos pirazolínicos há muito tempo já estudados pelo NUQUIMHE.

Baseado em metodologias já descritas em literatura,⁶ iniciou-se a otimização da metodologia de trifluorometilação utilizando MFSDA em 5-trifluorometil-4-iodo-3-metil-1H-1-fenilpirazóis (**22a**), como mostra a Tabela 19. Em geral, as reações são conduzidas em DMF anidra utilizando um sal de cobre para a formação do complexo $[\text{CuCF}_3]$ responsável pela trifluorometilação. Este complexo pode ser estabilizado por ligantes de cobre ou outros aditivos, além de que a utilização de HMPA poderia aumentar a nucleofilicidade deste complexo e ainda a associação de bases impediria a formação de subprodutos.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 19. Otimização das condições reacionais com MFSDA.



Entrada	MFSDA	CuX	BASE	LIGANTE/ ADITIVO	TEMPERATURA (°C)	CONVERSÃO (%)	
						4 h	24 h
1	4 eq	CuI ^a	-	-	80	0	0
2	4 eq	CuI ^a	-	HMPA ^b	80	15	56
3	4 eq	CuI ^a	K ₂ CO ₃ ^c	-	80	0	0
4	4 eq	CuI ^a	<i>t</i> -BuOK ^d	-	80	0	0
5	4 eq	CuI ^a	-	HMPA	100	18	32
6	5 eq	CuI ^a	-	HMPA	80	16	45
7	4 eq	CuI ^a	-	TMEDA ^e	80	0	0
8	4 eq	CuI ^a	-	phen ^f	80	0	0
9	4 eq	CuI ^a	-	TREAT.HF ^g	80	0	0
10	4 eq	CuBr ^h	-	-	80	25	42
11	4 eq	CuBr ^h	-	HMPA	80	0	0
12	4 eq	CuOAc ⁱ	-	-	80	20	36
13	4 eq	CuCN ^j	-	-	80	0	17

^aCuI, PM = 192 g/mol; 1 equiv = 47,5 mg; ^bHMPA, PM = 179 g/mol, 16 equiv = 716 mg, d = 1,03, V = 0,695 mL; ^cK₂CO₃, PM = 138 g/mol; 1 equiv = 34,5 mg; ^dTerbutóxido de potássio, PM = 112 g/mol, 2equiv = 56 mg; ^eTMEDA, PM = 116 g/mol, 4 equiv = 116 mg, d = 0,77 g/mL, V = 0,15 mL; ^f1,10-fenantrolina, PM = 180 g/mol, 4 equiv = 180 mg; ^gTriidrofluoreto de trietilamina, PM = 161 g/mol, 4 equiv = 161 mg, d = 0,989 g/mL, V = 0,16 mL; ^hCuBr, PM = 143 g/mol; ⁱCuOAc, PM = 122 g/mol; 1 equiv = 30,5 mg; ^jCuCN, PM = 89 g/mol; 1 equiv = 22,3 mg; 1 equiv = 35,7 mg.

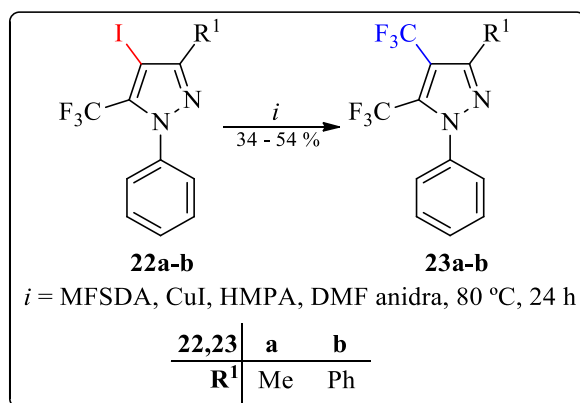
Iniciou-se os testes de otimização utilizando o iodeto de cobre por ser o sal de cobre mais comumente utilizado neste tipo de reação de trifluormetilação (Entradas 1-9). Ao realizar a reação somente com o CuI não foi observada nenhuma conversão do produto (Entrada 1). Adicionando-se HMPA como aditivo obteve-se 56 % de conversão do produto após 24 h (Entrada 2). Utilizando-se diferentes bases como K₂CO₃ (Entrada 3) ou *t*-BuOK (Entrada 4) nenhuma reação foi observada. Variando-se a temperatura (Entrada 5) ou a proporção de MFSDA (Entrada 6), obteve-se o produto em conversões de 32 e 45 %, respectivamente, após 24 h. A seguir, utilizando diferentes ligantes de cobre ou aditivo não se obteve conversão ao produto (Entradas 7 – 9). Usando o CuBr foi possível obter uma conversão do produto de 42 %, porém ao associá-lo com HMPA a

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

reação não se procedeu (Entradas 10 e 11). Outros sais de cobre como CuOAc e CuCN levaram à conversões mais baixas do produto (Entradas 12 e 13).

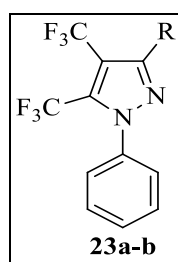
Assim, as reações de trifluormetilação dos compostos **22a-b** com MFSDA foram conduzidas em DMF anidra como solvente, sal de CuI para a formação e HMPA para a estabilização do complexo [CuCF₃], em agitação a 80 °C por 24 h levando à síntese dos novos compostos 3-alkil(aril)-4,5-bis(trifluormetil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**23a-b**) (Esquema 47).

Esquema 47:



Os compostos **23a-b** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos através da evaporação do solvente e recristalizados em uma mistura de solventes, éter dietílico e hexano. A Tabela 20 mostra os dados de rendimentos, pontos de fusão e pureza dos compostos **23a-b**.

Tabela 20. Propriedades Físicas dos compostos **23a-c**.



Nº	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS Calc./Exp.
23a	Me	34	58 – 60	C ₁₂ H ₈ F ₆ N ₂ (294,20)	294,0592/ 294,0580
23b	Ph	56	102 – 103	C ₁₇ H ₁₀ F ₆ N ₂ (356,26)	356,0748/ 356,0729

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A identificação dos compostos **23a-b** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 utilizando TMS como referência interna.

O espectro de RMN ^1H do composto 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**23a**) (Figuras 28a e 28b) 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 $^4J = 1,7$ Hz em 2,45 ppm devido ao acoplamento com o grupo CF_3 ligado ao C-4.

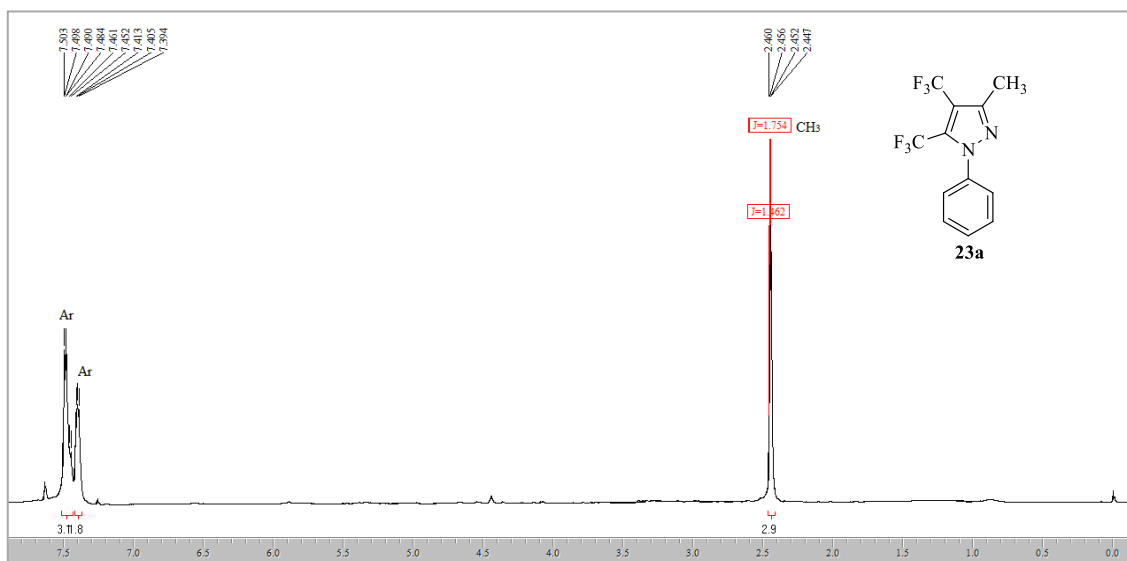


Figura 28a. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**23a**), em CDCl_3 .

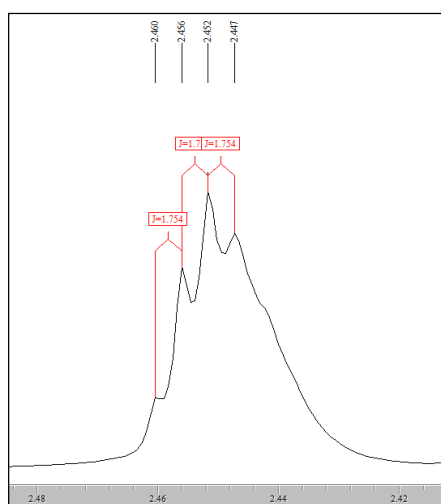


Figura 28b. Expansão espectral da região do deslocamento do CH_3 no espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de **23a**.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto **23a** (Figuras 29a-j) mostra: um quarteto de constante de acoplamento $^3J_{\text{C-CF}_3} = 2,2$ Hz em 148,1 ppm referente ao C3. Em 131,5 aparece o quarteto de quartetos com $^2J_{\text{C-CF}_3} = 40$ $^3J_{\text{C-CF}_3} = 5,1$ Hz referente ao

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

acoplamento do C5 com os grupos CF₃ ligado ao C5 e ao C4, respectivamente. O carbono C-4 mostra um quarteto de quartetos em 118,3 ppm com $^2J_{C-CF_3} = 38$ e $^3J_{C-CF_3} = 1,4$ Hz, devido ao acoplamento com o CF₃ ligado ao C4 e ao C5, respectivamente. Os grupos CF₃ ligados aos C-4 e C-5 apresentam quartetos de $J_{C-CF_3} = 268$ e $J_{C-CF_3} = 271$ 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 $^2J_{C-CF_3} = 2$ Hz referente ao CH₃.

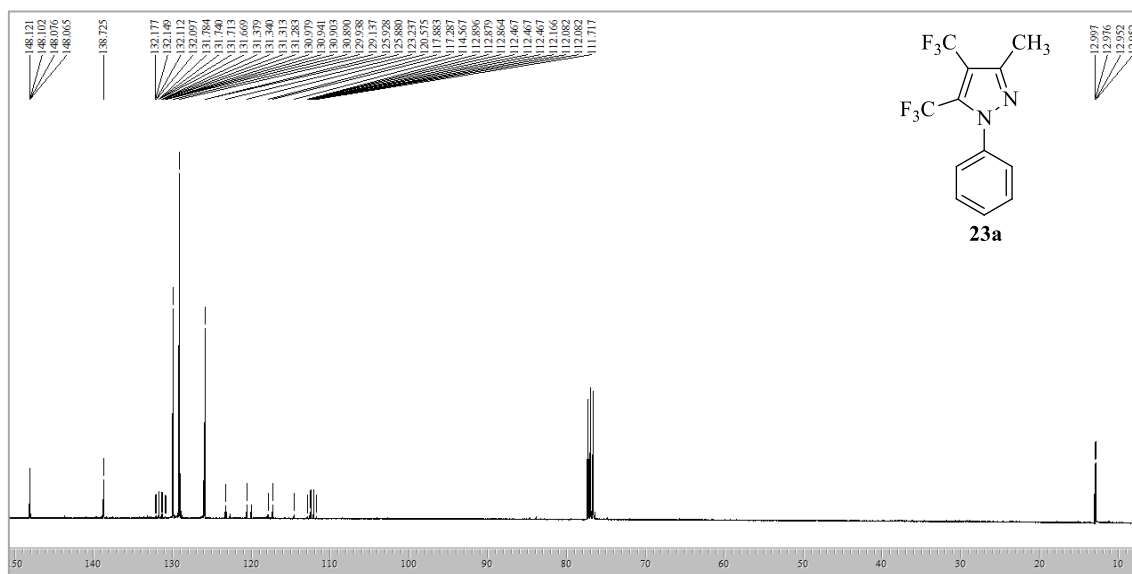


Figura 29a. Espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 4,5-bis(trifluorometil)-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**23a**), em CDCl₃.

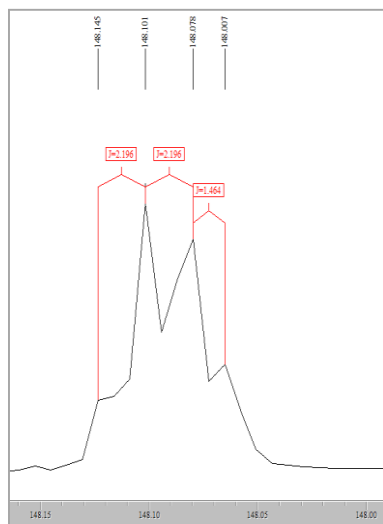


Figura 29b. Expansão espectral da região do deslocamento do C3 no espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de **23a**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

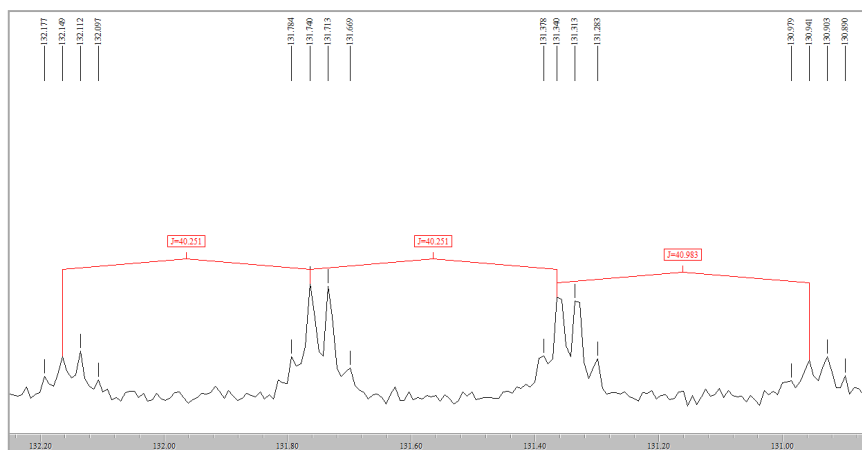


Figura 29c. Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de J maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

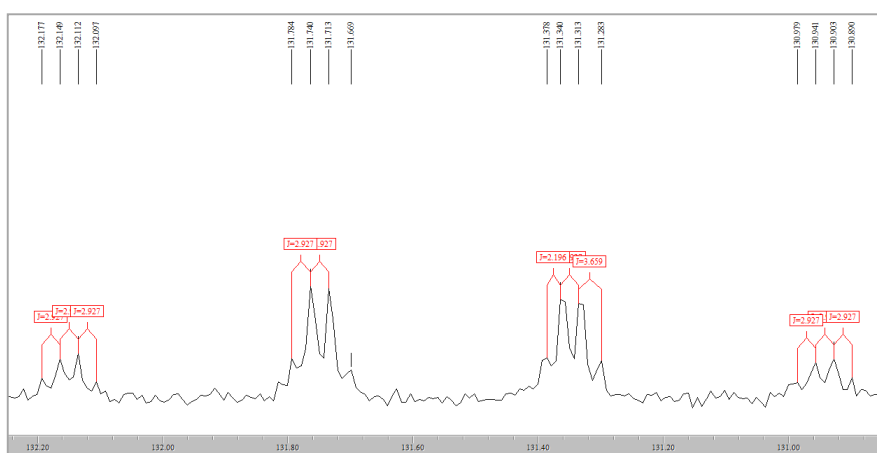


Figura 29d. Expansão espectral da região do deslocamento do C5 mostrando os valores de J menores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

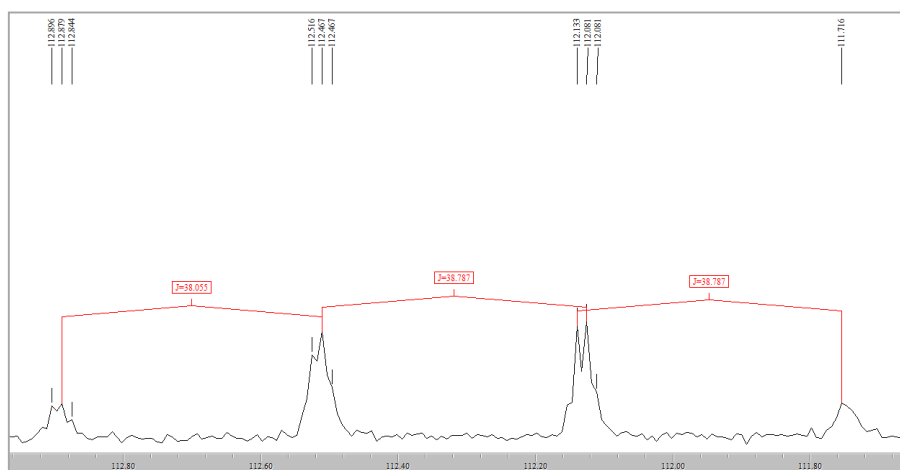


Figura 29e. Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de J maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol **23a**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

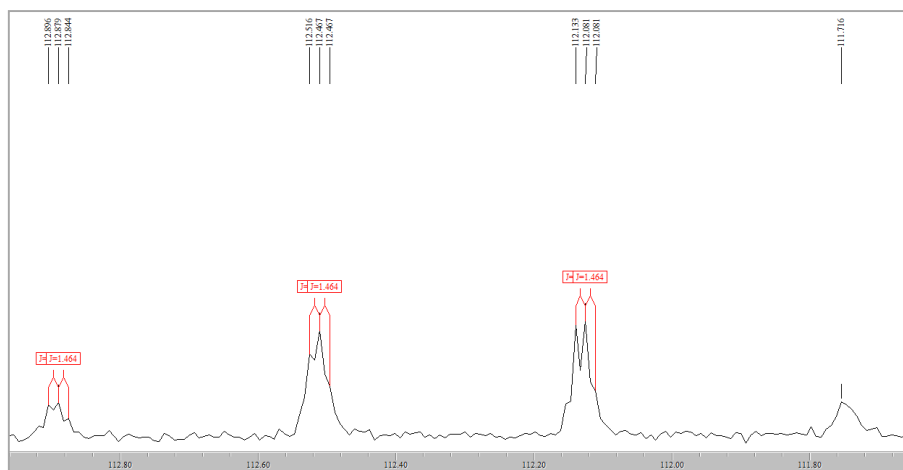


Figura 29f. Expansão espectral da região do deslocamento do C4 mostrando os valores de J menores no espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

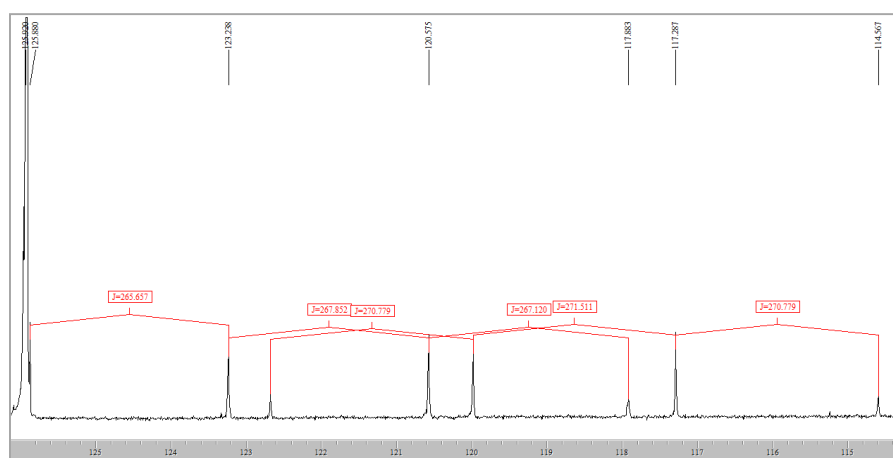


Figura 29g. Expansão espectral da região do deslocamento dos grupos CF_3 ligados aos C4 e C5 no espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

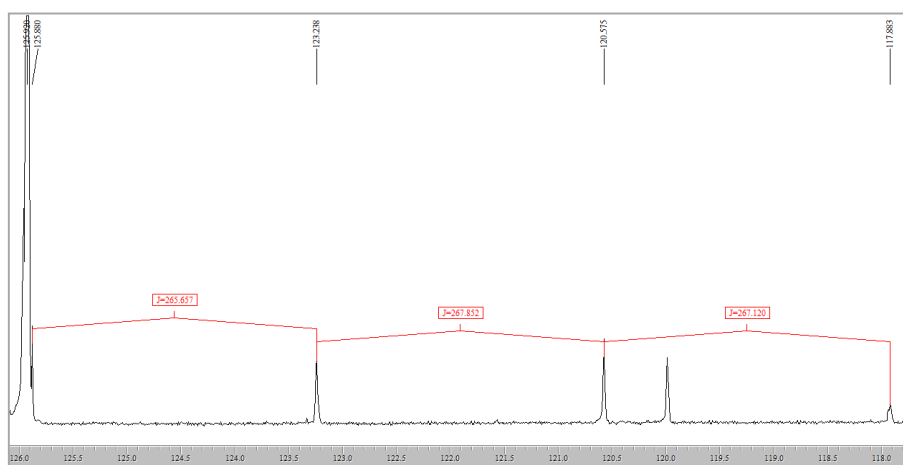


Figura 29h. Expansão espectral da região do deslocamento do grupo CF_3 ligados ao C4 no espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

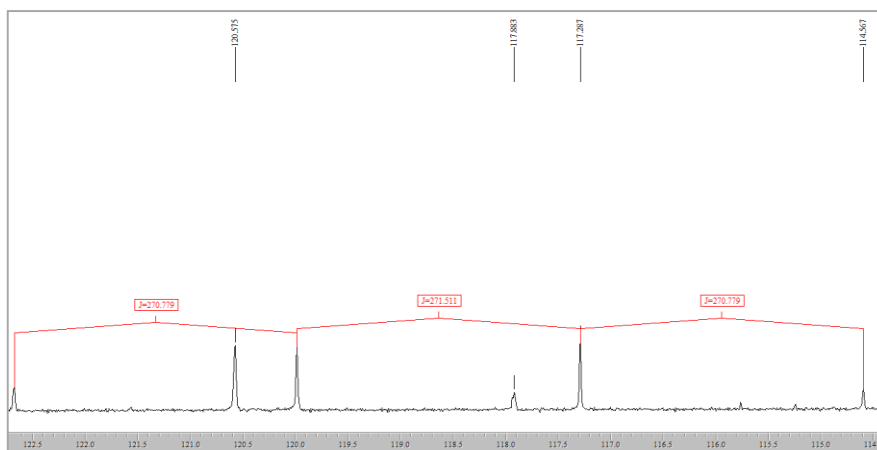


Figura 29i. Expansão espectral da região do deslocamento do grupo CF₃ ligado ao C5 no espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de **23a**.

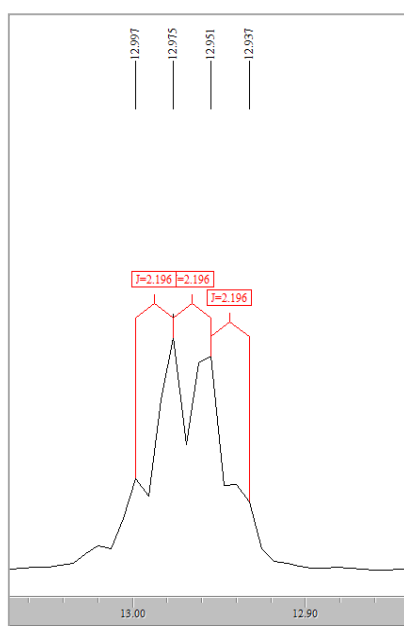


Figura 29j. Expansão espectral da região do deslocamento CH₃ no espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de **23a**.

No espectro de RMN ¹⁹F do composto **23a** é possível observar o quarteto com $J = 8,3$ Hz em $-53,5$ ppm referente ao CF₃ ligado ao C4 e o quarteto com $J = 8,4$ Hz em $-55,6$ ppm referente ao CF₃ ligado ao C5 (Figura 30).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

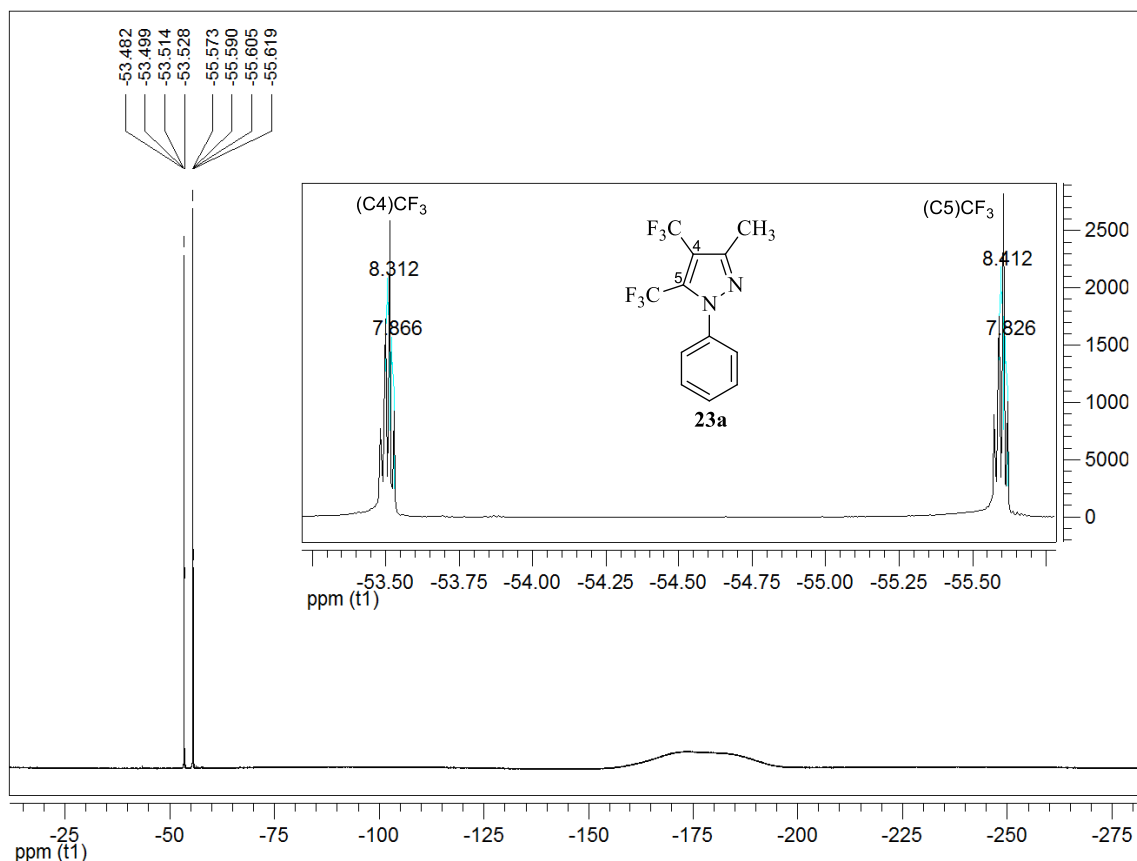
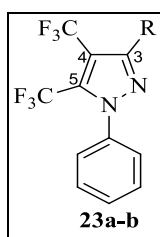


Figura 30. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**23a**), em CDCl_3 .

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **23a-b** estão descritos na Tabela 21. Os dados completos de RMN encontram-se no Capítulo 4 (Materiais e Métodos) e os espectros de todos os produtos no Anexo I desta tese.

Tabela 21. Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **23a-b**.^{a-g}



Nº	R	RMN ^1H			RMN ^{13}C			RMN ^{19}F	
		δ (ppm) CH ₃	δ (ppm) C3	δ (ppm) C4	δ (ppm) C5	δ (ppm) (C4)CF ₃	δ (ppm) (C5)CF ₃	δ (ppm) (C4)CF ₃	δ (ppm) (C5)CF ₃
23a	Me	q, 2,45 ⁴ J = 1,7	q, 148,1 ³ J = 2,2	qq, 118,3 ² J = 38 ³ J = 1,4	qq, 131,5 ² J = 40 ³ 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
23b	Ph	-	q, 151,5 ³ J = 2,2	qq, 111,9 ² J = 38 ³ J = 1,4	qq, 132,1 ² J = 40 ³ 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

^aEspectro de RMN de ^1H a 400,13 MHz, ^bEspectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz, ^cEspectro de RMN de ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz, em CDCl_3 ;

^dMultiplicidade: s = singlete, q = quarteto; ^eDeslocamento químico em ppm; ^fConstante de acoplamento em relação aos dois átomos de flúor: ⁿJ = Hz; ^gOrdem dos dados na tabela: multiplicidade/deslocamento químico/constante de acoplamento.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de massas do composto **23a** apresenta uma série de fragmentos ionizados. Como característica destes compostos a Figura 31a amostra íon molecular [M + 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 146 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 CF_3 . Os principais fragmentos estão ilustrados na Figura 31b.

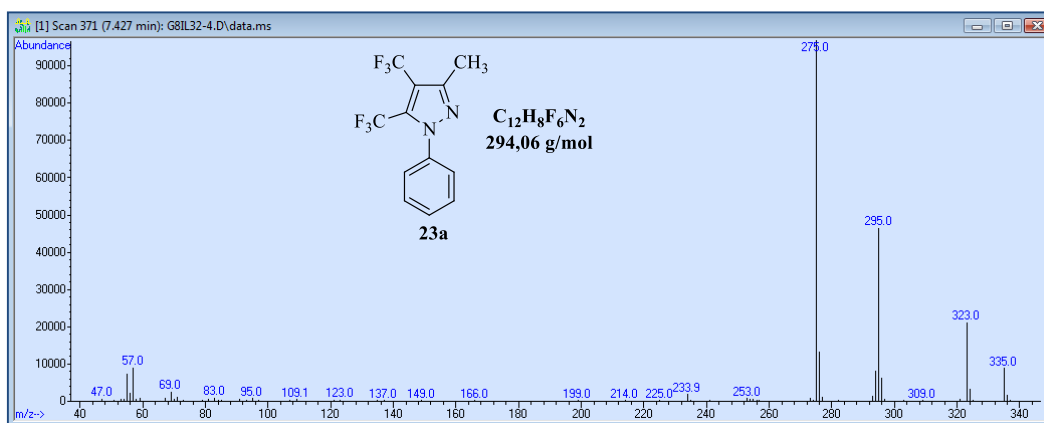


Figura 31a. Espectro de massas (GC-Cl) de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**23a**).

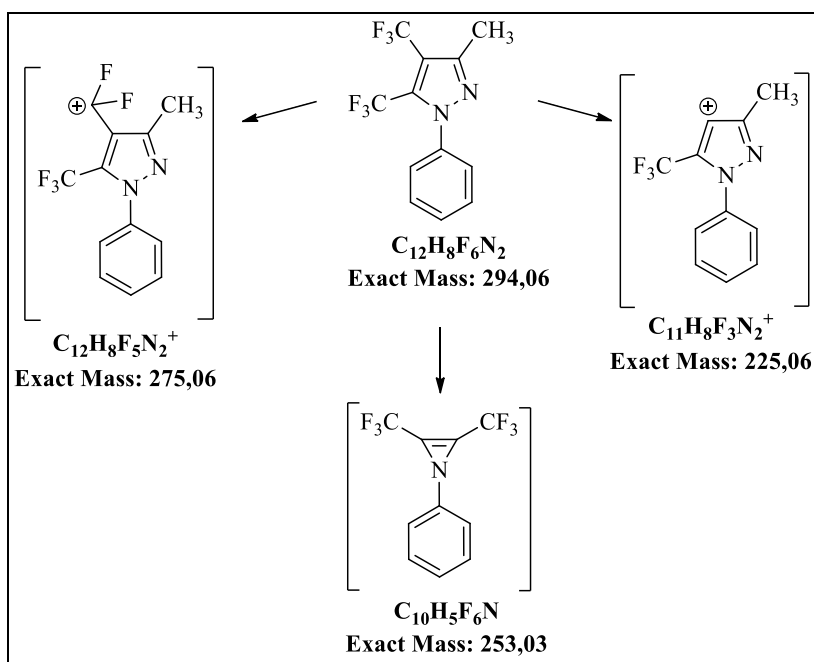


Figura 31b. Principais fragmentações do **23a**.

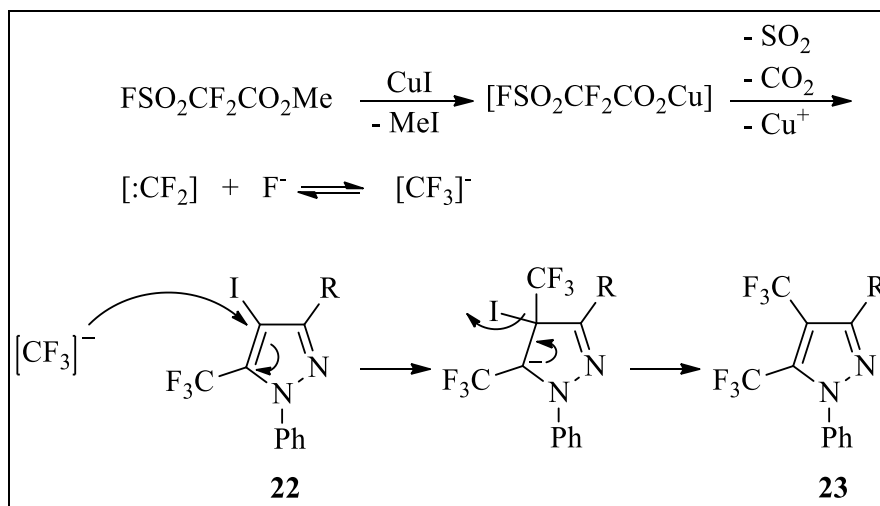
3.12.1. Mecanismo Proposto para a Trifluormetilação e Síntese de 3-Alquil(aril)-4,5-(bis)trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazóis (**23a-b**)

O mecanismo para a síntese dos compostos **23a-b** a partir dos haletos orgânicos **22a-b** está baseado em dados da literatura.⁶ A partir da espécie nucleofílica $[CF_3]^-$ gerada

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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 48).

Esquema 48:



MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes empregados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório.⁵⁴ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

4.1.1 Reagentes

- 4-Alquil(aril)-1,1,1-triflúor-4-metóxi-3-alquen-2-ona;
- Acetal sintetizado e purificado, conforme técnicas descritas;
- Acetato de 2,2-diflúor-2-fluorsulfonilmetila (MFSDA)
- Acetofenonas em geral;
- Ácido acético glacial;
- Ácido trifluoracético;
- Ácido 4-toluenossulfônico hidratado;
- Anidrido trifluoracético;
- Azida de sódio;
- Boroidreto de sódio;
- Tert-Butilidrazina;
- Carbonato de potássio anidro;
- Carbonato de sódio anidro;
- Cloreto de amônio;
- Cloreto de fosforila;
- Cloreto de tionila;
- Cloridrato de semicarbazida
- Dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST);
- Bis-(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (Selectfluor);
- Fenilidrazina;
- Hidrazonas em geral;
- Hidróxido de potássio;
- Hidróxido de sódio;

- *N*-Iodosuccinimida;
- Metilamina (40%);
- *N,N*-Dimetilamina
- 1-Metoxipropeno;
- Ortoformiato de trimetila;
- Ortoacetato de trietila;
- Propanotiol;
- Sulfato de sódio anidro;
- Zinco

4.1.2 Solventes

- Acetona P.A.;
- Acetonitrila;
- Água destilada;
- Álcool etílico destilado sob magnésio e iodo;
- Álcool etílico absoluto P.A.;
- Álcool metílico destilado sob magnésio e iodo;
- Acetato de etila;
- Clorofórmio destilado sob P₂O₅;
- Clorofórmio deuterado;
- Diclorometano deslitado sob P₂O₅;
- Dimetilformamida
- Éter etílico;
- Dimetilsulfóxido deuterado;
- Hexano;
- Piridina destilada sob hidróxido de potássio;
- Tetrametilsilano.

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, ^{19}F e HSQC foram registrados em um espectrômetro BRUKER DPX-400 e/ou BRUKER AVANCE III DPX-600, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18 e Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas – NAPO, prédio 15 ambos do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil; foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 298 K, em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna sendo que para ^{19}F com referência interna de monofluorbenzeno ($\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$) ou tricloromonofluormetano (CFCl_3) como referência externa ($\delta = 0,0$ ppm).

As condições usadas no espectrômetro foram: SF 400,13 MHz para ^1H ; 100,61 MHz para ^{13}C ; 376,46 MHz para ^{19}F ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para (^1H) e 13,7 μs para (^{13}C); tempo de aquisição 6,5 s para (^1H) e 7,6 s para (^{13}C); janela espectral 2400 Hz para (^1H) e 11500 Hz para (^{13}C); número de varreduras de 8 a 64 para (^1H) e 2000 a 20000 para (^{13}C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para (^1H) e 0,371260 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

4.2.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Micro Química Equipamentos Ltda.

4.2.3. Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a gás HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325 °C (30 m x 0.32 mm, 0,25 μm); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250 °C; seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C, realizadas no prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

4.2.4. Análise elementar

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

4.2.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS)

As análises por espectrometria de massas de alta resolução foram efetuadas em um Espectrômetro Agilent-QTOF 6530, realizadas no Laboratório de Análises de Resíduos de Pesticidas (LARP) da Universidade Federal de Santa Maria e Micro TOF Bruker Daltonic do Instituto de Química, Central Analítica, USP, São Paulo, SP, Brasil.

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese de Fenilidrazonas (3-5)

4.3.1.1. Síntese de Aril(*t*-butil)fenilidrazonas (3-4): Sobre uma solução da acetofenona (**1a-c**) (10 mmol) em etanol (20 mL) adicionou-se a hidrazina (**2a-b**) e 10 gotas de ácido acético glacial. A mistura reacional permaneceu em agitação sob refluxo por 4 h. Então, o solvente foi evaporado e material restante foi utilizado para a próxima etapa sem necessidade de purificação.

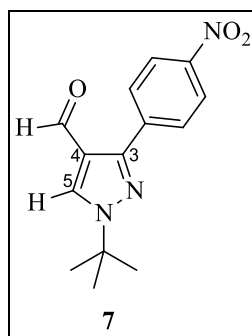
4.3.1.2. Síntese de Semicarbazonas (5): A uma solução de semicarbazida (**2c**) (10 mmol) em etanol (20 mL) adicionou-se o acetato de sódio anidro (10 mmol) e a mistura permaneceu em agitação sob refluxo por 45 min, sendo filtrada ainda quente. A seguir, ainda sob refluxo foi adicionada a acetofenona (**1b**) e mistura refluxada por mais 1 h. Após atingir a temperatura ambiente, o precipitado formado foi filtrado, lavado com um pouco de etanol gelado e isolado sem purificação.

Os compostos **3-5** tiveram suas propriedades físicas e análises estruturais comparadas com os dados da literatura.^{27c,43}

4.3.2. Síntese de 3-Aril-4-formil-1*H*-pirazóis (6-8): 30 mmol de POCl₃ foi adicionado gota-a-gota a 0 °C a 5 mL de DMF anidra. A mistura permaneceu sob agitação por 20 min, a 0 °C, e a seguir foi adicionada a hidrazona (**3-5**) (10 mmol) em 5 mL de

DMF anidra. A mistura reacional foi aquecida a 90 °C e agitada por 3 h, resfriada e tratada com uma solução de K₂CO₃ 30 % até que a efervescência cessasse. Então, a mistura reacional foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) e as porções orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. Os compostos **6-8** foram recristalizados em éter etílico.

Os compostos **6** e **8** tiveram suas propriedades físicas e análises estruturais comparadas com os dados da literatura.^{27a,43}



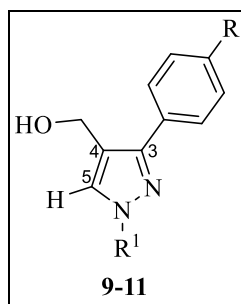
4-Formil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-(*t*-butil)pirazol (7): sólido amarelo, rendimento 72 %, p.f. 160 – 161 °C.

RMN ¹H (400,13 MHz, CDCl₃): δ 9,99 (s, 1H, aldeído); 8,19 (s, 1H, H-5); 8,30 (d, 2H, *J* = 9,0, Ar); 8,12 (d, 2H, *J* = 9,0, Ar); 1,70 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C (100,61 MHz, CDCl₃): δ 183,7 (carbonila); 149,7 (C3); 147,9; 138,6; 129,5; 123,6 (6C, Ar); 133,2 (C5); 121,0 (C4); 60,4 (C_{quaternário}, *t*-Bu); 29,5 (3C, *t*-Bu).

Análise Elementar calculada para C₁₄H₁₅N₃O₃ (273,29): C, 61,53; H, 5,53; N, 15,38. Experimental: C, 61,78; H, 5,48; N, 15,17.

4.3.3. Síntese de 3-Aril-4-hidroxi-metil-1H-pirazóis (9-11): Os compostos **6-8** (1 mmol) foram solubilizados em uma mistura de EtOH e CH₂Cl₂ anidros e adicionou-se pequenas porções de NaBH₄ (1,2 mmol) sobre a solução. Após a adição, a mistura reacional permaneceu agitando à temperatura ambiente por 1 h. A seguir, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de H₂O/ CH₂Cl₂ (1:1), agitado por 1 h e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. Os compostos **9-11** foram recristalizados em éter etílico.



4-Hidroximetil-1H-1,3-difenilpirazol (9a): sólido branco, rendimento 52%, p.f. 73 – 75 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (s, 1H, H-5); 7,90 (d, 4H, Ar); 7,53 – 7,46 (m, 4H, Ph); 7,39 (t, $J = 8,0$, 1H, Ar); 7,31 (t, $J = 8,0$, 1H, Ph); 5,18 (s, 1H, OH), 4,59 (s, 2H, CH₂).

^{13}C RMN (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 150,8 (C3); 140,0 (Ar); 133,5 (Ph); 130,0 (2C, Ph); 129,1 (2C, Ar); 129,0 (C5); 128,3 (2C, Ar); 127,8 (Ar); 126,5 (Ph); 122,5 (C4); 118,5 (2C, Ph); 54,6 (CH₂).

HRMS Calcd. para C₁₆H₁₄N₂O: 251,1179. Experimental: 251,1151.

4-Hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (9b): sólido laranja, rendimento 87%, p.f. 143 – 144 °C. ^1H RMN (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,58 (s, 1H, H-5); 8,33 (d, $J = 8,3$, 2H, Ar); 8,20 (d, $J = 8,5$, 2H, Ar); 7,92 (d, $J = 8,0$, 2H, Ph); 7,55 (t, $J = 8,0$, 2H, Ph); 7,36 (t, $J = 7,3$, 1H, Ph); 5,36 (t, $J = 4,9$, 1H, OH); 4,64 (d, $J = 4,9$, 2H, CH₂).

^{13}C RMN (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 148,5 (C3); 147,1 (Ar); 139,9 (Ph); 139,7 (Ar); 130,0 (2C, Ph); 129,8 (C5); 128,4 (2C, Ar); 127,0 (Ph); 124,2 (2C, Ar); 123,4 (C4); 118,8 (2C, Ph); 54,4 (CH₂).

Anal. Calcd. para C₁₆H₁₃N₃O₃ (295,10): C, 65,08; H, 4,44; N, 14,23. Experimental: C, 64,78; H, 4,48; N, 14,17.

4-Hidroximetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (9c): sólido branco, rendimento 60%, p.f. 125 – 127 °C. ^1H RMN (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (s, 1H, H-5); 7,89 – 7,84 (m, 4H, Ar e Ph); 7,50 (t, $J = 7,8$, 2H, Ph); 7,29 (t, $J = 7,6$, 1H, Ph); 7,04 (d, $J = 8,8$, 2H, Ar); 5,18 (s, 1H, OH); 4,56 (d, $J = 2,4$, 2H, CH₂); 3,81 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C RMN (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 159,6 (Ar); 150,7 (C3); 140,0 (Ph); 129,9 (2C, Ph); 129,1 (2C, Ar); 128,9 (C5); 126,3 (Ph); 126,0 (Ar); 121,9 (C4); 118,4 (2C, Ph); 114,4 (2C, Ar); 55,6 (CH₂); 54,6 (OCH₃).

Anal. Calcd. para $C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,12): C, 72,84; H, 5,75; N, 9,99. Experimental: C, 72,79; H, 5,51; N, 10,01.

4-Hidroximetil-3-(4-nitrofenil)-1H-1-t-butilpirazol (10): óleo amarelo, rendimento 58%.

1H RMN (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28 (d, $J = 8,3$, 2H, Ar); 8,09 (d, $J = 8,5$, 2H, Ar); 7,92 (s, 1H, H-5); 5,16 (t, $J = 4,9$, 1H, OH); 4,52 (s, 2H, CH_2); 1,58 (s, 9H, t -Bu).

^{13}C RMN (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 146,6 (C3); 145,8 (Ar); 141,1 (Ar); 129,2 (C5); 128,0 (2C, Ar); 124,3 (2C, Ar); 120,5 (C4); 59,0 ($C_{\text{quaternário}}$, t -Bu); 54,5 (CH_2); 29,9 (3C, t -Bu).

Anal. Calcd. para $C_{14}H_{17}N_3O_3$ (275,13): C, 61,08; H, 6,22; N, 15,26. Experimental: C, 60,81; H, 6,65; N, 14,75.

4-Hidroximetil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol (11): sólido amarelo, rendimento 63%, p.f. 179 – 181 °C.

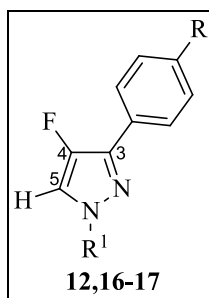
1H RMN (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 13,08 (s, 1H, NH); 8,27 (d, $J = 8,2$, 2H, Ar); 8,10 (d, $J = 8,6$, 2H, Ar); 7,82 (s, 1H, H-5); 5,13 (t, $J = 4,9$, 1H, OH); 4,55 (s, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 146,8 (C3); 146,7 (Ar); 141,2 (Ar); 130,8 (C5); 128,1 (2C, Ar); 124,2 (2C, Ar); 120,2 (C4); 54,5 (CH_2).

Anal. Calcd. para $C_{10}H_9N_3O_3$ (219,06): C, 54,79; H, 4,14; N, 19,17. Experimental: C, 54,69; H, 4,17; N, 19,05.

4.3.4. Reações Gerais com Selectfluor: Síntese de 3-Aril-4-flúor-1H-pirazóis (12a-c, 16-17) e 3-Aril-4-formil-1H-pirazóis (4b): A uma solução do pirazol (**9-11**, **13-15** e **19b**) (1 mmol) em acetonitrila anidra, adicionou-se o Selectfluor (1,1 mmol). Após a adição, a mistura reacional foi agitada sob refluxo por 2 h e resfriada à temperatura ambiente. A seguir, foi adicionada H_2O destilada (15 mL) sob agitação e então extraída com $CHCl_3$ (2 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (2 x 20 mL) e solução salina saturada (1 x 20 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos **12**, **16** e **17** foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando uma mistura de solventes hexano:acetato de etila (95:5) para os compostos **12** e **17** e em proporção de 70:30 para o composto **17**.

Obs.: Obteve-se os compostos **12**, **16** e **17** a partir dos materiais de partida **9-11**, **13**, **15b**, **15c** e **19b**. O produto 4b foi obtido a partir dos substratos **15d** e **15e**. Já os compostos **14** e **15a** ou não reagiu ou levou a uma mistura complexa de compostos.



4-Flúor-1H-1,3-difenilpirazol (12a): óleo amarelo, rendimento 63%.

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar); 7,89 (d, $^2J = 4,7$, 1H, H-5); 7,73 (d, $J = 8,8$, 2H, Ph); 7,49 (t, $J = 7,8$, 4H, Ar e Ph); 7,39 (t, $J = 7,3$, 1H, Ar); 7,32 (t, $J = 7,3$, 1H, Ph).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 150,3 (d, $J = 252$, C4); 140,0 (Ar); 138,9 (d, $^2J = 6,4$, C3); 130,8 (d, $^3J = 3,7$, 1C, Ph); 129,4 (2C, Ph); 128,7 (2C, Ar); 128,3 (Ph); 126,5 (Ar); 126,3 (d, $^4J = 3,7$, 2C, Ar); 118,4 (2C, Ph); 114,4 (d, $^2J = 30$, C5).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -172,1 (d, $J = 3,1$).

HRMS Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_2$: 239,0979. Experimental: 239,0977.

4-Flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (12b): sólido amarelo, rendimento 65%, p.f. 135 – 137 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar); 8,10 (d, $J = 8,8$, 2H, Ar); 7,90 (d, $^2J = 4,4$, 1H, H-5); 7,69 (d, $J = 7,8$, 2H, Ph); 7,48 (t, $J = 8,3$, 2H, Ph); 7,34 (t, $J = 7,3$, 1H, Ph).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 150,6 (d, $J = 254$, C4); 147,2 (Ar); 139,6 (Ph); 137,0 (d, $^3J = 3,8$, Ar); 136,6 (d, $^2J = 6,1$, C3); 129,6 (2C, Ph); 127,2 (Ph); 126,5 (d, $^4J = 4,4$, 2C, Ar); 124,0 (2C, Ar); 118,7 (2C, Ph); 114,7 (d, $^2J = 30$, C5).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -169,9 (d, $J = 4,2$).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$ (283,07): C, 63,60; H, 3,56; N, 14,83. Experimental: C, 63,60; H, 3,29; N, 14,83.

4-Flúor-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (12c): sólido amarelo, rendimento 40%, p.f. 92 – 93 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, $J = 8,3$, 2H, Ar), 7,81 (d, $^2J = 4,8$, 1H, H-5), 7,66 (d, $J = 8,8$, 2H, Ph), 7,43 (t, $J = 7,6$, 2H, Ph), 7,26 (t, $J = 7,6$, 1H, Ph), 6,97 (d, $J = 8,6$, 2H, Ar), 3,83 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 159,7 (Ar), 148,7 (d, $J = 252$, C4), 140,1 (Ph), 138,8 (d, $^2J = 6,7$, C3), 129,4 (2C, Ph), 127,5 (d, $^4J = 3,7$, 2C, Ar), 126,3(Ph), 123,4 (d, $^3J = 3,8$, Ar), 118,3 (2C, Ph), 114,1 (2C, Ar), 113,9 (d, $^2J = 30$, C5), 55,0 (OCH_3).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -172,8 (d, $J = 3,4$).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ (268,10): C, 71,63; H, 4,88; N, 10,44. Experimental: C, 71,81; H, 4,88; N, 10,51.

4-Flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-(*t*-butil)pirazol (16): sólido amarelo, rendimento 35%, p.f. 107 – 108 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar); 8,03 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar); 7,50 (d, 1H, $J = 4,7$, H-5); 1,61 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 147,6 (d, $J = 251,8$, C4); 146,6 (Ar); 138,1 (d, $^3J = 4,2$, Ar); 133,5 (d, $^2J = 5,8$, C3); 126,1 (d, $^4J = 4,6$, 2C, Ar); 123,9 (2C, Ar); 114,0 (d, $^2J = 29,0$, C5); 59,8 (C_q , *t*-Bu); 29,4 (3C, *t*-Bu).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -172,6 (s).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$ (263,27): C, 59,31; H, 5,36; N, 15,96. Found: C, 59,47; H, 5,26; N, 16,29.

4-Flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-pirazol (17): sólido amarelo, rendimento 34%, p.f. 185 – 187 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,2 (s, 1H, NH); 8,40-8,31 (m, 2H, Ar); 8,09-8,02 (m, 3H, Ar, H-5).

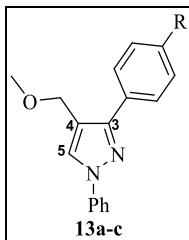
^{13}C RMN (100,61 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 148,8 (Ar); 148,1 (d, $J = 247,8$, C4); 138,1 (Ar); 134,1 (d, $^2J = 6,9$, C3); 126,5 (d, $^4J = 3,4$, 2C, Ar); 124,7 (2C, Ar); 117,5 (d, $^2J = 28,9$, C5).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -174,3 (s).

Anal. Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_6\text{FN}_3\text{O}_2$ (207,04): C, 52,18; H, 2,92; N, 20,28. Found: C, 52,45; H, 2,96; N, 20,29.

4.3.5. Síntese de 3-Aril-4-metoximetil-1H-1-fenilpirazóis (13a-c): A uma mistura do pirazol **9** (1 mmol) e NaH (1,8 mmol) em DMF anidra (10 mL), adicionou-se MeI (1,1

mmol) à temperatura ambiente. Após a adição, a mistura permaneceu sob agitação a t.a. por 16 h e então foi extraída com acetato de etila (15 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 mL), seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida para obter os produtos **13a-c** sem necessidade de purificação.



4-Metoximetil-1H-1,3-difenilpirazol (13a): óleo transparente, rendimento 75%.

¹H RMN (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,97 (s, 1H, H-5); 7,84 (d, *J* = 7,2, 2H, Ar); 7,74 (d, *J* = 7,7, 2H, Ph); 7,46 – 7,41 (m, 4H, Ar e Ph); 7,34 (t, *J* = 7,4, 1H, Ph); 7,24 (t, *J* = 7,4, 1H, Ar); 4,48 (s, 2H, CH₂); 3,43 (s, 3H, OCH₃).

¹³C RMN (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ 152,1 (C3); 140,0 (Ar); 133,1 (Ph); 129,4 (2C, Ph); 128,5 (2C, Ar); 128,3 (C5); 128,0 (Ar); 127,9 (2C, Ar); 126,3 (Ph); 119,0 (2C, Ph); 117,9 (C4); 65,3 (OCH₃); 57,7 (CH₂).

HRMS Calcd. para C₁₇H₁₇N₂O: 265,1335, Experimental: 265,1317.

4-Metoximetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (13b): sólido amarelo, rendimento 52%, p.f. 129 – 130 °C.

¹H RMN (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,68 (s, 1H, H-5); 8,34 (d, *J* = 8,3, 2H, Ar); 8,11 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar); 7,93 (d, *J* = 8,0, 2H, Ph); 7,53 (t, *J* = 8,0, 2H, Ph); 7,37 (t, *J* = 7,3, 1H, Ph); 4,51 (s, 2H, CH₂); 3,37 (s, 3H, OCH₃).

¹³C RMN (100,61 MHz, DMSO-*d*₆): δ 149,1 (C3); 147,2 (Ar); 139,6 (2C, Ar e Ph); 131,0 (C5); 130,0 (2C, Ph); 128,5 (2C, Ar); 127,2 (Ph); 124,4 (2C, Ar); 119,1 (C4); 119,0 (2C, Ph); 64,6 (OCH₃); 54,4 (CH₃).

Anal. Calcd. para C₁₇H₁₅N₃O₃ (309,11): C, 66,01; H, 4,89; N, 13,58. Experimental: C, 65,81; H, 4,65; N, 13,75.

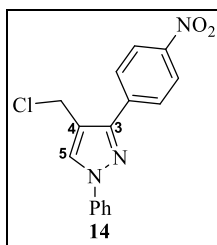
4-Metoximetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (13c): sólido branco, rendimento 66%, p.f. 121 – 122 °C.

¹H RMN (400,13 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,55 (s, 1H, H-5); 7,89 (d, *J* = 7,6, 2H, Ar); 7,77 (d, *J* = 8,9, 2H, Ph); 7,51 (t, *J* = 8,5, 2H, Ph); 7,31 (t, *J* = 7,3, 1H, Ph); 7,05 (d, *J* = 8,9, 2H, Ar); 4,43 (s, 2H, CH₂); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,34 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C RMN (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 159,7 (C3); 151,3 (Ar); 140,0 (Ph); 130,0 (C5); 129,9 (2C, Ph); 129,1 (2C, Ar); 126,5 (Ph); 125,7 (Ar); 118,6 (2C, Ph); 117,6 (C4); 114,5 (2C, Ar); 64,9; 57,4; 55,6.

HRMS Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: 295,1441. Experimental: 295,1403.

4.3.6. Síntese de 4-Clorometil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (14): A uma solução de **9b** (1 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (10 mL), adicionou-se SOCl_2 (2 mmol) lentamente a temperatura ambiente. A mistura reacional permaneceu em agitação por 3 h a t.a. e a seguir, adicionou-se H_2O destilada (15 mL) e lavou-se a fase orgânica com mais 3 x 15 mL de H_2O destilada, secou-se em Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para a obtenção do produto **14** sem a necessidade de purificação.



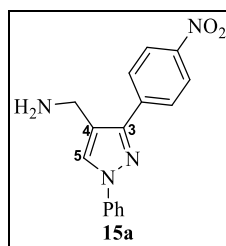
Sólido amarelo, rendimento 90%, p.f. 156 – 157 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,75 (s, 1H, H-5); 8,34 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 8,12 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 7,65 (d, $J = 7,6$, 2H, Ph); 7,55 (t, $J = 7,5$, 2H, Ph); 7,38 (t, $J = 7,4$, 1H, Ph); 4,97 (s, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (100,61 MHz, DMSO- d_6): δ 148,5 (C3); 147,4 (Ar); 139,4 (Ph); 139,0 (Ar); 131,3 (C5); 130,1 (Ph); 128,6 (2C, Ph); 127,5 (2C, Ar); 124,4 (2C, Ar); 119,1 (C4); 119,0 (2C, Ph); 37,7 (CH_2).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (313,74): C, 61,25; H, 3,86; N, 13,39. Found: C, 61,01; H, 4,02; N, 13,60.

4.3.7. Síntese de 4-Aminometil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (15a): A uma solução de **15b** (1 mmol), NH_4Cl (0,07 mmol) em EtOH (8 mL) e H_2O (3 mL), adicionou-se zinco em pó (0,04 mmol) e a mistura reacional permaneceu em agitação vigorosa, sob refluxo, por 2 h. A seguir, adicionou-se acetato de etila (20 mL) e solução aquosa de NH_4Cl (1 mL). A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl , secou-se em Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para a obtenção do produto **15a** recristalizado em EtOH.

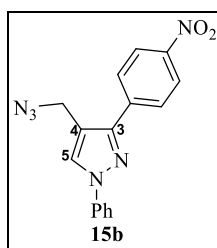


Sólido amarelo escuro, rendimento 61%, p.f. 88 – 90 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, DMSO- d_6): δ 8,77 (s, 1H, H-5); 8,32 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 8,05 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 7,91 (d, $J = 7,8$, 2H, Ph); 7,55 (t, $J = 7,6$, 2H, Ph); 7,37 (t, $J = 7,4$, 1H, Ph); 4,64 (s, 2H, CH₂). ^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl₃): δ 148,6 (C3); 147,4 (Ar); 139,4 (Ph); 139,2 (Ar); 131,0 (C5); 130,1 (2C, Ph); 128,5 (2C, Ar); 127,5 (Ph); 124,5 (2C, Ar); 119,0 (2C, Ph); 116,4 (C4); 44,9 (CH₂).

Anal. Calcd. para C₁₆H₁₄N₄O₂ (294,31): C, 65,30; H, 4,79; N, 19,04. Experimental: C, 65,47; H, 4,80; N, 19,51.

4.3.8. Síntese de 4-Azidometil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (15b): Uma solução de **14** (1 mmol) e NaN₃ (2 mmol) em DMF anidro (5 mL) permaneceu em agitação por 16 h a temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi resfriada com banho de gelo e extraída com éter dietílico (2 x 15 mL). A fase orgânica foi lavado com H₂O, seca em Na₂SO₄ e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para a obtenção do produto **15b** sem a necessidade de purificação.



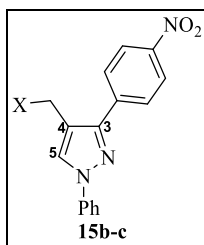
Sólido amarelo, rendimento 70%, p.f. 105 – 106 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar); 8,09 (s, 1H, H-5); 8,01 (d, $J = 9,0$, 2H, Ar); 7,78 (d, $J = 7,5$, 2H, Ph); 7,52 (t, $J = 7,4$, 2H, Ph); 7,38 (t, $J = 7,4$, 1H, Ph); 4,48 (s, 2H, CH₂).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl₃): δ 149,2 (C3); 147,5 (Ar); 139,5 (Ph); 138,9 (Ar); 129,6 (2C, Ph); 128,4 (C5); 128,3 (2C, Ar); 127,4 (Ph); 124,0 (2C, Ar); 119,3 (2C, Ph); 115,7 (C4); 45,2 (CH₂).

Anal. Calcd. para $C_{16}H_{12}N_6O_2$ (320,30): C, 60,00; H, 3,78; N, 26,24. Experimental: C, 60,08; H, 3,82; N, 25,89.

4.3.9. Síntese de 4-(*N*-Metil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (15c) e 4-(*N,N*-Dietil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (15d): Uma solução de **14** (1 mmol) em EtOH (1 mL) adicionou-se solução de metilamina 40% (para produto **15c**) ou *N,N*-dietilamina (2 mmol) (para produto **15d**) e a solução permaneceu em agitação por 3 h a temperatura ambiente. A seguir, o solvente foi evaporado, adicionou-se H_2O (30 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para a obtenção dos produtos **15b** e **15c** sem a necessidade de purificação.



4-(*N*-metil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (15c): sólido amarelo, rendimento 86%, p.f. 81 – 82 °C.

1H RMN (400,13 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,54 (s, 1H, H-5); 8,31 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 8,21 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 8,03 (s, 1H, NH); 7,90 (d, $J = 7,8$, 2H, Ph); 7,53 (t, $J = 7,6$, 2H, Ph); 7,35 (t, $J = 7,4$, 1H, Ph); 3,74 (s, 2H, CH_2); 2,39 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (100,61 MHz, $CDCl_3$): δ 148,7 (C3); 147,1 (Ar); 140,2 (Ph); 139,8 (Ar); 130,1 (C5); 129,9 (2C, Ph); 128,7 (2C, Ar); 127,0 (Ph); 124,2 (2C, Ar); 121,8 (C4); 118,8 (2C, Ph); 46,0(CH_2); 36,3(CH_3).

Anal. Calcd. para $C_{17}H_{16}N_4O_2$ (308,13): C, 66,22; H, 5,23; N, 18,17. Experimental: C, 66,60; H, 5,34; N, 18,11.

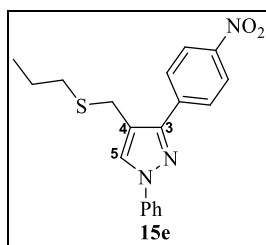
4-(*N,N*-dietil)metanamina-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (15d): sólido amarelo, rendimento 65%, p.f. 92 – 94 °C.

1H RMN (400,13 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,32 – 8,26 (m, 4H, Ar); 7,97 (s, 1H, H-5); 7,78 (d, $J = 7,8$, 2H, Ph); 7,49 (t, $J = 7,6$, 2H, Ph); 7,32 (t, $J = 7,4$, 1H, Ph); 3,61 (s, 2H, CH_2); 2,62 (q, 4H, Et); 1,07 (t, $J = 7,1$, 6H, CH_3).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 150,0 (C3); 147,1 (Ar); 140,2 (Ph); 139,8 (Ar); 129,5 (C5); 129,1 (2C, Ph); 128,9 (2C, Ar); 126,7 (Ph); 123,5 (2C, Ar); 120,3 (C4); 118,9 (2C, Ph); 47,8 (CH_2); 46,4 (Et); 11,5 (CH_3).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (350,17): C, 68,55; H, 6,33; N, 15,99. Experimental: C, 68,71; H, 6,44; N, 16,11.

4.3.10. Síntese de 4-(Tiopropil)metil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (15e): A uma mistura de propanotiol (1,2 mmol) e K_2CO_3 (1,2 mmol) em acetona anidra (1 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se o pirazol **14** e a solução permaneceu em agitação sob refluxo por 16 h. A seguir, o solvente foi evaporado, adicionou-se H_2O (30 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (2 x 25 mL). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida para a obtenção do produto **15e** sem a necessidade de purificação.



Sólido amarelo, rendimento 36%, p.f. 96 – 98 °C.

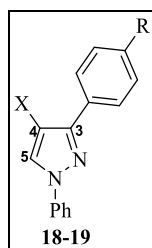
^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 8,31 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 8,08 (d, $J = 8,9$, 2H, Ar); 8,01 (s, 1H, H-5); 7,76 (d, $J = 7,8$, 2H, Ph); 7,49 (t, $J = 7,6$, 2H, Ph); 7,34 (t, $J = 7,4$, 1H, Ph); 3,82 (s, 2H, CH_2); 2,58 (t, $J = 7,1$, 2H, Pr); 1,66 (sext., 2H, Pr); 1,02 (t, $J = 7,3$, 3H, Pr).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 148,9 (C3); 147,2 (Ar); 139,7 (Ph); 139,6 (Ar); 129,5 (C5); 128,5 (2C, Ph); 128,3 (2C, Ar); 126,9 (Ph); 123,8 (2C, Ar); 119,0 (2C, Ph); 118,6 (C4); 34,5 (CH_2); 25,9 (Pr); 22,6 (Pr); 13,5 (Pr).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (353,12): C, 64,57; H, 5,42; N, 11,89. Experimental: C, 64,32; H, 5,37; N, 11,71.

4.3.11. Reações Gerais com DAST: Síntese de 3-Aril-4-difluormetil-1H-1-fenilpirazóis (18a-c) e 3-Aril-4-fluormetil-1H-1-fenilpirazóis (19a-c): A uma solução de **6** (para os produtos **18**) ou **9** (para os produtos **19**) (1 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (3 mL), sob banho de gelo, adicionou-se DAST (2 mmol) gota-a-gota em CH_2Cl_2 anidro (2 mL). A mistura reacional permaneceu em agitação por 24 h a t.a. e a seguir, adicionou-se

solução saturada de NaHCO₃ até que a efervescência cessasse, extraiu-se com CH₂Cl₂ e lavou-se a fase orgânica com mais 15 mL de H₂O destilada e 15 mL de solução salina, secou-se em Na₂SO₄ e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de solventes de hexano:acetato de etila (95:5).



4-Difluormetil-1H-1,3-difenilpirazol (18a): sólido branco, rendimento 45%, p.f. 97 – 98 °C.

¹H RMN (400,13 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H, H-5), 7,75 (d, *J* = 7,1, 2H, Ar), 7,71 (d, 2H, *J* = 8,5, Ar), 7,45 – 7,36 (m, 5H, Ph), 7,28 (t, 1H, *J* = 7,5, Ph), 6,78 (t, 1H, *J* = 55,4, C6).

¹³C RMN (100,61 MHz, CDCl₃): δ 151,2 (t, ³*J* = 5,1, C3), 147,8 (Ar), 139,1 (Ph), 138,1 (Ar), 129,7 (2C, Ph), 128,6 (Ph), 128,3 (t, ³*J* = 6,3, C5), 127,8 (Ar), 119,5 (2C, Ph), 116,7 (t, ²*J* = 26,2, C4), 110,6 (t, *J* = 234,5, C6).

¹⁹F RMN (376,3 MHz, CDCl₃): δ -105,9 (dd, *J* = 55,2, *J* = 3,4, C6).

Anal. Calcd. para C₁₆H₁₂F₂N₂ (270,10): C, 71,10; H, 4,48; N, 10,36. Experimental: C, 70,84; H, 4,52; N, 10,11.

4-Difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (18b): sólido branco, rendimento 67%, p.f. 108 – 109 °C.

¹H RMN (400,13 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (d, *J* = 8,5, 2H, Ar); 8,27 (s, 1H, H-5); 8,02 (d, 2H, *J* = 8,5, Ar); 7,79 (d, 1H, *J* = 8,0, Ph); 7,54 (t, 2H, *J* = 7,5, Ph); 7,42 (t, 1H, *J* = 7,0, Ph); 6,88 (t, 1H, *J* = 55,2, C6).

¹³C RMN (100,61 MHz, CDCl₃): δ 148,5 (t, ³*J* = 4,1, C3); 147,8 (Ar); 139,1 (Ph); 138,1 (Ar); 129,7 (2C, Ph); 128,6 (Ph); 128,3 (t, ³*J* = 6,3, C5); 127,8 (Ar); 123,9 (2C, Ar); 119,5 (2C, Ar); 116,7 (t, ²*J* = 26,3, C4); 110,7 (t, *J* = 234,5, C6).

¹⁹F RMN (376,3 MHz, CDCl₃): δ -106,2 (d, *J* = 55,2, C6).

HRMS Calcd. para C₁₆H₁₁F₃N₃O₂: 316,2816. Experimental: 316,2811.

4-Difluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (18c): sólido amarelo, rendimento 54%, p.f. 111 – 112 °C

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H, H-5); 7,78 – 7,75 (m, 4H, Ar, Ph); 7,49 (t, 2H, $J = 8,3$, Ph); 7,34 (t, 1H, $J = 7,3$, Ph); 7,04 (d, 2H, $J = 8,8$, Ar); 6,84 (t, 1H, $J = 55,5$, C6); 3,87 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 160,1 (Ar); 150,9 (C3); 139,5 (Ph); 129,4 (2C, Ph); 129,2 (Ph); 127,3 (t, $^3J = 4,5$, C5); 127,0 (2C, Ph); 124,5 (Ar); 119,2 (2C, Ar); 115,8 (t, $^2J = 25,3$, C4); 114,2 (2C, Ph); 111,3 (t, $J = 233,5$, C6); 55,2 (OCH_3).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -106,0 (d, $J = 55,1$, C6).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ (300,11): C, 67,99; H, 4,70; N, 9,33. Experimental: C, 67,70; H, 4,74; N, 9,11.

4-Fluormetil-1H-1,3-difenilpirazol (19a): sólido branco, rendimento 41%, p.f. 71 – 72 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 3,1$, 1H, H-5); 7,86 (d, $J = 7,4$, 2H, Ar); 7,79 (d, 2H, $J = 8,1$, Ar); 7,50 (t, 4H, $J = 7,4$, Ph); 7,45 – 7,42 (m, 1H, Ph); 5,46 (d, 2H, $J = 49,5$, C6).

^{13}C RMN (100,61 MHz, CDCl_3): δ 152,8 (d, $^3J = 1,9$, C3); 139,8 (Ar); 132,3 (Ph); 129,4 (2C, Ph); 129,4 (d, $^3J = 4,8$, C5); 128,7 (2C, Ar); 128,4 (Ph); 127,9 (d, $^4J = 1,6$, 2C, Ar); 126,8 (Ar); 119,2 (2C, Ph); 116,1 (d, $^2J = 20,9$, C4); 75,6 (d, $J = 162,3$, C6).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -193,6 (td, $J = 49,5$, $J = 3,7$, C6).

HRMS Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2$: 253,1141. Experimental: 253,1140.

4-Fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (19b): sólido amarelo, rendimento 43%, p.f. 143 – 144 °C.

^1H RMN (400,13 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (d, $J = 8,5$, 2H, Ar), 8,13 (d, $J = 3,2$, 1H, H-5), 8,04 (d, 2H, $J = 8,5$, Ar), 7,76 (d, 2H, $J = 8,0$, Ph), 7,51 (t, 2H, $J = 7,5$, Ph), 7,37 (t, 1H, $J = 7,0$, Ph), 5,46 (d, 2H, $J = 49,4$, C6).

^{13}C RMN (100,61 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 150,4 (C3), 147,6 (Ar); 139,4 (Ph); 138,7 (Ar); 130,1 (d, $^3J = 5,1$, C5); 129,6 (2C, Ph); 128,4 (d, $^5J = 2,5$, 2C, Ar); 127,5 (Ph); 124,0 (2C, Ar); 119,4 (2C, Ph); 116,7 (d, $^2J = 21,3$, C4); 74,9 (d, $J = 162,9$, C6).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -194,3 (t, $J = 49,4$, C6).

HRMS Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2$: 298,0986. Experimental: 298,0951.

4-Fluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (19c): sólido amarelo, rendimento 56%, p.f. 150 – 151 °C.

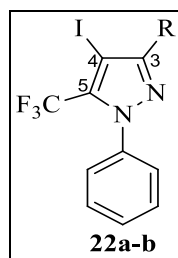
^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 3,2$, 1H, H-5); 7,76 (t, $J = 7,6$, 4H, Ar); 7,47 (t, 2H, $J = 7,5$, Ar); 7,30 (t, 1H, $J = 7,0$, Ar); 6,99 (d, 2H, $J = 8,0$, Ar); 5,41 (d, 2H, $J = 49,6$, C6); 3,86 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3): δ 159,9 (Ar); 152,8 (d, $^3J = 1,9$, C3); 139,8 (Ph); 129,4 (2C, Ph); 129,3 (d, $^3J = 4,6$, C5); 129,2 (d, $^4J = 2,1$, 2C, Ar); 126,7 (Ar); 124,9 (Ph); 119,2 (2C, Ar); 115,7 (d, $^2J = 20,9$, C4); 114,2 (2C, Ph); 75,9 (d, $J = 161,6$, C6); 55,3 (OCH_3).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -193,0 (t, $J = 49,4$, C6).

HRMS Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$: 283,1241. Experimental: 283,1221.

4.3.12. Síntese de 3-Alquil(aril)-5-trifluormetil-4-iodo-1H-1-fenilpirazóis (22a-b): A uma solução do pirazol **21** (1 mmol) em AcOH (1 mL), adicionou-se uma solução de NIS (1,2 mmol) em CF_3COOH (10 mmol, ~ 0,76 mL) gota-a-gota, agitando a solução sob refluxo por 1 h. A seguir, resfriou-se a mistura reacional à temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) e extraiu-se com éter dietílico (2 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (2 x 15 mL), com solução salina (10 mL) e seca com Na_2SO_4 . Os produtos **22** foram purificados com recristalização em éter dietílico (o sólido formado é desprezado, pois foi identificado como sendo S_8 como subproduto) ou por coluna cromatográfica utilizando hexano para remover o subproduto S_8 e a seguir utilizando um solvente de maior polaridade para remover o produto da coluna.



5-Trifluormetil-4-iodo-3-metil-1H-1-fenilpirazóis (22a): sólido amarelo, rendimento 65 %, p.f. 51 – 53 °C.

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ 7,46 – 7,43 (m, 3H, Ar); 7,40 – 7,37 (m, 2H, Ar); 2,35 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3): δ 152,7 (C3); 139,7 (Ar); 133,5 (q, $^2J = 37$, C5); 129,4 (Ar); 129,0 (2C, Ar); 126,0 (2C, Ar); 119,3 (q, $J = 270$, CF_3); 64,0 (q, $^3J = 2,1$, C4); 14,0 (CH_3).

HRMS Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{IN}_2$: 351,9684. Experimental: 351,9661.

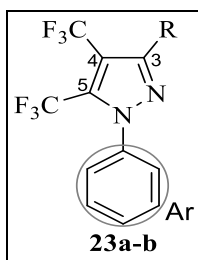
3-Fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-1-fenilpirazóis (22b): sólido amarelo, rendimento 71 %, p.f. 80 – 81 °C.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7,81 – 7,79 (m, 2H, Ar), 7,48 – 7,44 (m, 8H, Ar).

¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃): δ 153,4 (C3), 138,9 (Ar), 138,6 (q, ²J = 37, C5), 130,5 (Ar), 129,7 (2C, Ar), 129,2 (2C, Ar), 128,0 (2C, Ar), 127,4 (Ar), 127,3 (Ar), 120,0 (2C, Ar), 115,6 (q, J = 270, CF₃), 59,1 (q, ³J = 2,1, C4).

Anal. Calcd. para C₁₆H₁₀F₃IN₂ (413,98): C, 46,40; H, 2,43; N, 6,76. Experimental: C, 46,36; H, 2,48; N, 6,85.

4.3.13. Síntese de 3-Alquil(aril)-4,5-(bis)trifluormetil-1H-1-fenilpirazóis (23a-b): A uma mistura do pirazol **22** (1 mmol), HMPA (4 mmol) e CuI (1 mmol) em DMF anidra (4 mL), adicionou-se o MFSDA (4 mmol) gota-a-gota, agitando a solução a 80 ° por 24 h. A seguir, resfriou-se a mistura reacional à temperatura ambiente e adicionou-se solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraiu-se com éter dietílico (2 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (2 x 15 mL), com solução salina (10 mL) e seca com Na₂SO₄. Os produtos **23** foram purificados com recristalização em hexano.



4,5-(Bis)-trifluormetil-3-metil-1H-1-fenilpirazóis (22a): sólido branco, rendimento 34 %, p.f. 58 – 60 °C.

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7,50 – 7,48 (m, 3H, Ar), 7,41 - 7,39 (m, 2H, Ar), 2,45 (q, ⁴J = 1,7,3H, CH₃).

¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃): δ 148,1 (q, ³J = 2, C3); 138,7 (Ar); 131,5 (qq, ²J = 40, ³J = 3, C5); 130,1 (Ar); 129,2 (2C, Ar); 125,9 (t, ⁴J = 3,6, 2C, Ar); 118,3 (qq, ²J = 38, ³J = 1,4, C4); 122,2 (q, J = 268, CF₃(C4)); 112,3 (q, J = 271, CF₃(C5)); 12,9 (q, J = 2, CH₃).

¹⁹F RMN (376,3 MHz, CDCl₃): δ -53,5 (q, J = 8,3, (C4)CF₃); -55,6 (q, J = 8,4, (C5)CF₃).

HRMS Calcd. para C₁₂H₈F₆N₂: 294,0592. Experimental: 294,0580.

3-Fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-1-fenilpirazóis (22b): sólido amarelo, rendimento 56 %, p.f. 102 – 103 °C.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3): δ 7,84 – 7,47 (m, 10H, Ar).

^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3): δ 151,5 (q, $^3J = 2$, C3); 138,9 (Ar); 132,1 (qq, $^2J = 40$, $^3J = 3$, C5); 130,7 (Ph); 130,1 (Ar); 129,3 (Ph); 129,2 (2C, Ar); 129,1 (2C, Ph); 128,3 (2C, Ph); 126,0 (2C, Ar); 111,9 (qq, $^2J = 38$, $^3J = 1,4$, C4); 121,4 (q, $J = 268$, $\text{CF}_3(\text{C4})$); 118,7 (q, $J = 271$, $\text{CF}_3(\text{C5})$).

^{19}F RMN (376,3 MHz, CDCl_3): δ -53,5 (q, $J = 8,1$, $(\text{C4})\text{CF}_3$); -55,6 (q, $J = 8,3$, $(\text{C5})\text{CF}_3$).

HRMS Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2$: 356,0748. Experimental: 356,0729.

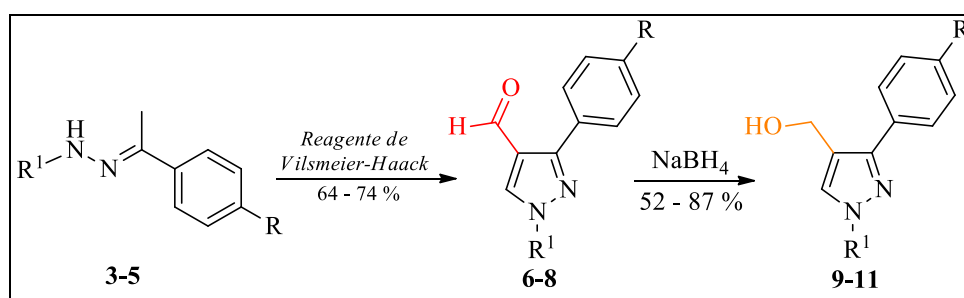
CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

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

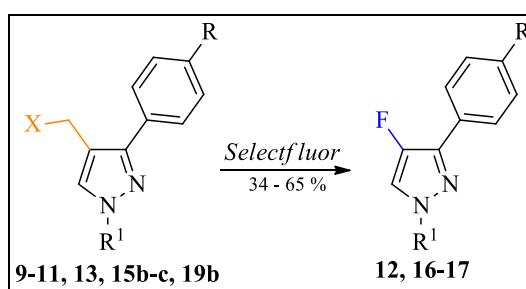
- I. A partir de reações de Vilsmeier-Haack em diferentes hidrazonas (**3-5**) foi sintetizada uma série de 4-formil-1*H*-pirazóis (**6-8**) em rendimentos de 64 – 74 %. Em uma etapa subsequente, foram sintetizados os produtos 4-hidroximetil-1*H*-pirazóis (**9-11**) de uma reação de redução dos compostos **6-8**, em rendimentos entre 52 – 87 % (Esquema 42). Os compostos **7**, **9b-c**, **10** e **11** sintetizados neste trabalho são inéditos.

Esquema 42:



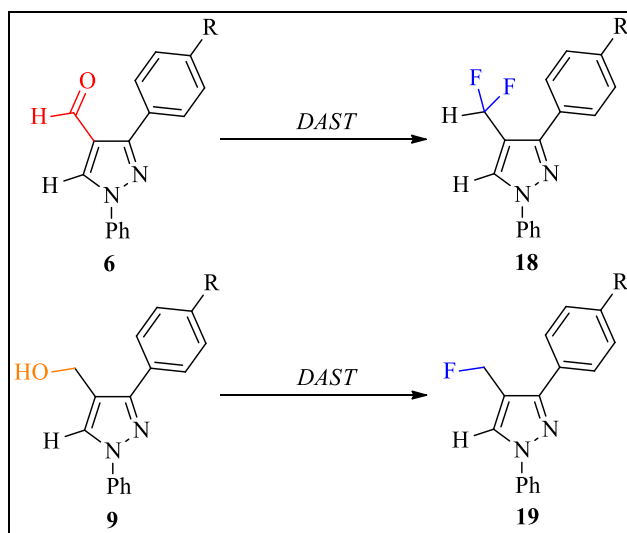
- II. Observou-se que os compostos 4-formil-substituídos (**6-8**) não são reativos frente às condições reacionais utilizando Selectfluor. Por outro lado, ao reagir substratos possuindo grupos metilênicos como substituintes em C4, obteve-se os produtos 3-aryl-4-flúor-substituídos **12a-c**, **16-17** através da clivagem da ligação C-C, ocorrendo a fluoração direta do C4, a eliminação do grupo metilênico e a consequente restauração da aromaticidade do anel pirazolínico (Esquema 43). Foram obtidos cinco novos compostos fluorado, partindo de onze substratos diferentes e através de um caminho reacional ainda inédito na literatura.

Esquema 43:



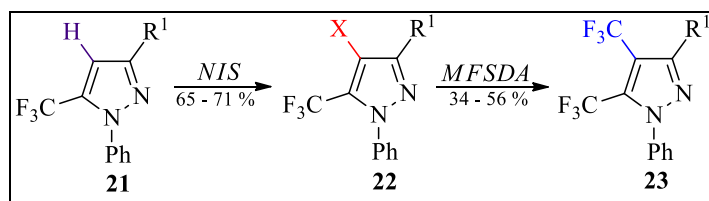
III. Foram sintetizados seis novos 1*H*-1-fenilpirazóis fluorados a partir dos compostos **6** e **9** utilizando o reagente DAST, obtendo-se os produtos 4-(di)fluormetil-substituídos **18** e **19** (Esquema 44).

Esquema 44:



IV. Promoveu-se a iodação do C4 de 5-trifluormetil-1*H*-fenilpirazóis e através de reações de trifluormetilação com MFSDA foi possível introduzir ao sistema pirazolínico mais um grupo CF₃, obtendo-se dois compostos bis-trifluormetilados inéditos em rendimentos entre 34 e 56 % (Esquema 45).

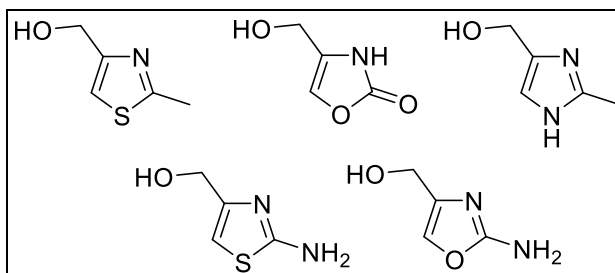
Esquema 45



5.1. Sugestões de Continuidade do Trabalho

- I. Estender as condições reacionais utilizadas nas reações de fluoração com Selectfluor a diferentes núcleos heterocíclicos:

Esquema 46



- II. Expandir o escopo das reações de trifluormetilação utilizando MFSDA a pirazóis sintetizados a partir de outras hidrazinas ou a outros sistemas heterocíclicos.
- III. Realizar testes biológicos que explorem as propriedades dos novos pirazóis fluorados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. 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) Rajpu, A. P.; Girase, P. D. *Int. J. Pharmaceut. Chem. Biol. Sci.* **2013**, *3*, 25.
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*, 1st ed.; World Scientific Publishing Company, London, **2012** (d) Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
6. Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W., Le, V. D., Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161.
7. Pesquisa feita com a ferramenta *Web of Science*, em 25/06/2015.
8. Dinoiu, V. *Rev. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 219.
9. (a) Stavber, S. *Molecules* **2011**, *16*, 6432. (b) Jin, Z.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1956.
10. Hangmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.
11. Ferreira, S. B. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, *2*, 160.
12. (a) Kirk, K. L. *Org. Process. Res. Dev.* **2008**, *12*, 305; (b) Umemoto, T.; Kawada, K.; Tomita, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4465.
13. Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.- H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192.
14. Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166.
15. Dun, H.; DiMagno, S. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2720.
16. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759.
17. Middleton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
18. (a) McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555. (b) Zhang, C.- P.; Wang, Z.- L.; Chen, Q.- Y.; Zhang, C.- T.; Gu, Y.- C.; Xiao, J.- C. *Angew.*

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1896. (c) Knauber, T.; Arikan, F.; Rösenthaller, G., V.; Gooßen, L. *J. Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689.
19. Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246.
20. (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.; Sinhoin, 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.; Sinhoin, 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.; Sinhoin, 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.
21. (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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
22. (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.
23. Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.
24. Matsui, K.; Tobita, E.; Ando, M.; Kondo, K. *Chem. Lett.* **1981**, 1719.
25. Langlois, B. R.; Roques, N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1318.
26. Chen, Q.-Y.; Wu, S.-W. *J. Chem. Soc. Commun.* **1989**, 705.
27. (a) Kira, M. A.; Raeman, A.-.; Gadalla, K. Z. *Tetrahedron Lett.* 1969, *2*, 109. (b) Rajput, A. P.; Rajput, S. S. *Int. J. Pharm. Sci.* **2011**, *3*, 346. (c) Lebedev, A. V.; Lebedeva, A. B.; Sheludyakov, V. D.; Kovaleva, E. A.; Ustinova, O. L.; Kozhevnikov, I. B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 782.
28. (a) Bratenko, M. K.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 411. (b) Bonacorso, H. G.; Navarini, J.; Luz, F. M.; Wiethan, C. W.; Junges, A. F.; Cavinatto, S.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *146*, 53.
29. (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.
30. (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.
31. Luo, H., -Q.; Loh, T. -P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1554.
32. Serguchev, Y. A.; Ponomarenko, M. V.; Lourie, L. F.; Fokin, A. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 407.
33. Teegarden, B. R.; Li, H.; Jayakumar, H.; Pleyne, S. S.; Dosa, P. I.; Selaya, S. D.; Kato, N.; Elwell, K. H.; Davidson, J.; Cheng, K.; Saldana, H.; Frazer, J. M.;

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Whelan, K.; Foster, J.; Espitia, S.; Webb, R. R.; Beeley, N. R. A.; Thomsen, W.; Morairty, S. R.; Kilduff, T. S.; Al-Shamma, H. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1923.
34. Breen, J. R.; Sandford, G.; Patel, B.; Fray, J. *Synlett* **2015**, *26*, 51.
35. Stavber, S.; Zupan, M. *Acta Chim. Slov.* **2005**, *52*, 13.
36. (a) Beaulieu, F.; Beauregard, L. P.; Courchesne, G.; Couturier, M.; LaFlamme, F.; L'Heureux, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, *17*, 2561.
37. 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.
38. Xu, J.; Luo, D. F.; Xiao, B.; Liu, Z. J.; Gong, T. J.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300.
39. Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
40. Chen, Q. Y.; Ruan, J. X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 918.
41. (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.
42. Angelis, M.; Stossi, F.; Carlson, K. A.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1132.
43. (a) La Regina, G.; Bai, R.; Rensen, W. M.; Cesare, E.; Coluccia, A.; Piscitelli, F.; Famigliani, V.; Reggio, A.; Nalli, M.; Pelliccia, S.; Da Pozzo, E.; Costa, B.; Granata, I.; Porta, A.; Maresca, B.; Soriani, A.; Iannitto, M. L.; Santoni, A.; Li, J.; Cona, M. M.; Chen, F.; Ni, Y.; Brancale, A.; Dondio, G.; Vultaggio, S.; Varasi, M.; Mercurio, C.; Martini, C.; Hamel, E.; Lavia, P.; Novellino, E.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 123. (b) Argade, N. D.; Kalrale, B. K.; Gill, C. H. *E- J. Chem.* **2008**, *5*, 120. (c) Prakash, O.; Pannu, K.; Kumar, A. *Molecules* **2006**, *11*, 43. (d) Rathelot, P.; Azas, N.; El-Kashef, H.; Delmas, F.; Giorgio, C.; David, P. T.; Maldonado, J. Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 671.
44. Rajawinslin, R. R.; Raihan, M. J.; Janreddy, D.; Kavala, V.; Kuo, C. -S.; Kuo, T. -S.; Chen, M. -L.; He, C. -H.; Yao, C. -F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5743.
45. (a) Zupan, M.; Iskra, J.; Stavber, S. *Bull. Chem. Soc. Jnp.* **1995**, *68*, 1655. (b) Banks, R. E.; Lawrence, N. J. Popplewell, A. L. *Synlett*, **1994**, 831. (c) Wang, H.; Ren, S.; Zhang, J.; Zhang, W.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6856.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

46. (a) Yang, Q.; Mao, L. -L.; Yang, B.; Yang, S. -D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3460. (b) Li, Z.; Zhang, C.; Zhu, L.; Liu, C. Li, C. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 100. (c) Vincent, S. P.; Burkart, M. D.; Tsai, C. -Y.; Zhang, Z.; Wong, C. -H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264.
47. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles, - Structure, Reactions, Syntheses and Applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2003.
48. Baptista, L.; Bauerfeldt, G. F.; Arbilla, G.; Silva, E. C. *J. Mol. Struct.* **2006**, 761, 73.
49. (a) Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21. (b) Bonaccorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 483.
50. (a) Janin, Y. L.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924. (b) Pereira, C. M. P.; Quina, F. H.; Silva, F. A. N.; Emmerich, D. J.; Machulek, A. Jr. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 331. (c) Li, G.; Kakarla, R.; Gerritz, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4595.
51. Schlosser, M.; Volle, J.- N.; Leroux, F.; Schenk, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2913.
52. Castanet, A.- S.; Colobert, F.; Broutin, P.- E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047.
53. Li, X.; Zhao, J.; Zhang, L.; Hu, M.; Wang, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 298.
54. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press: New York, **1996**.

ANEXO I

Espectros de RMN 1H , ^{13}C , ^{19}F

7. ESPECTROS DE RMN DOS COMPOSTOS INÉDITOS

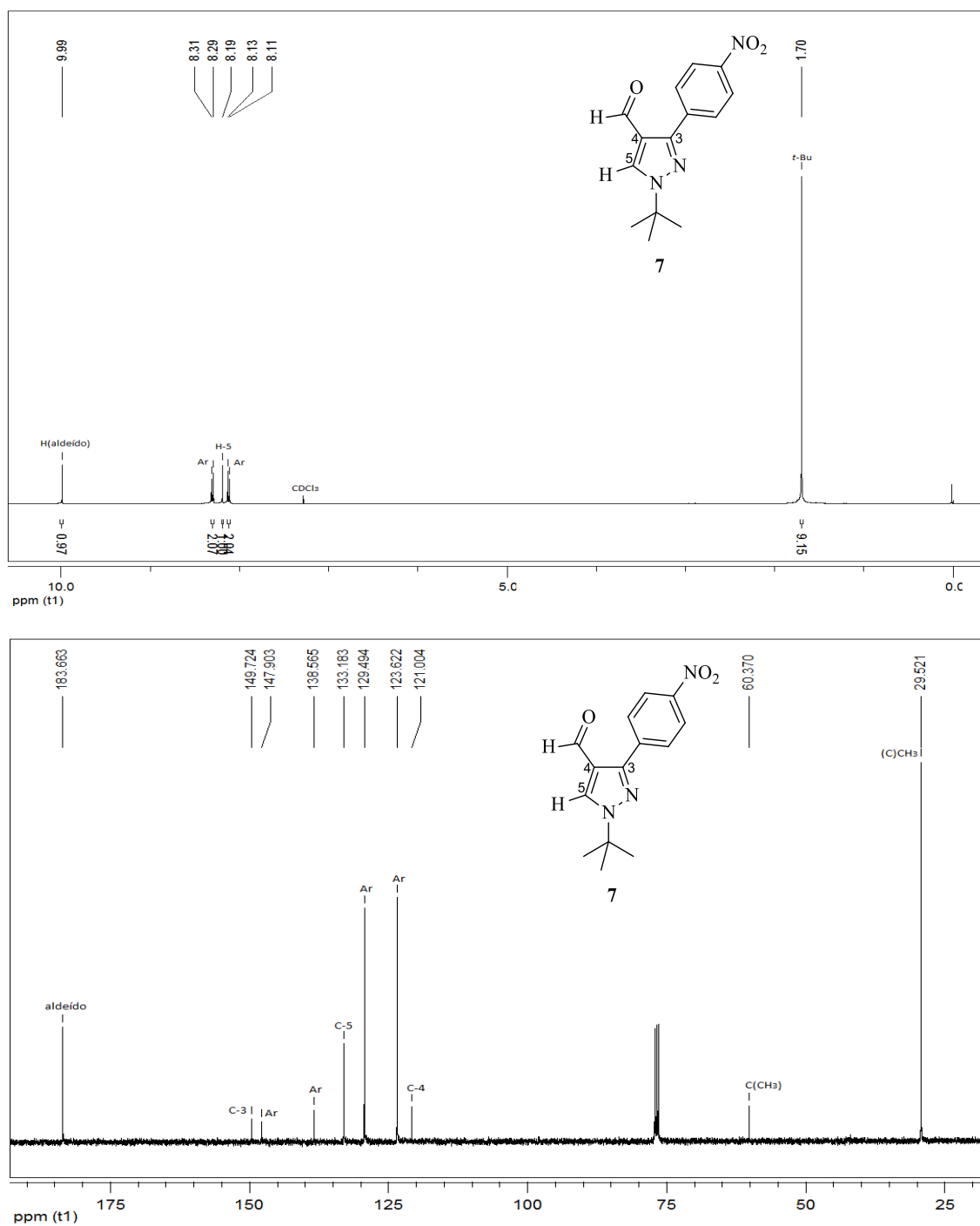
7.1. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto 7

Figura 32. Espectros de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-formil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-(*t*-butil)pirazol (7), em CDCl_3 .

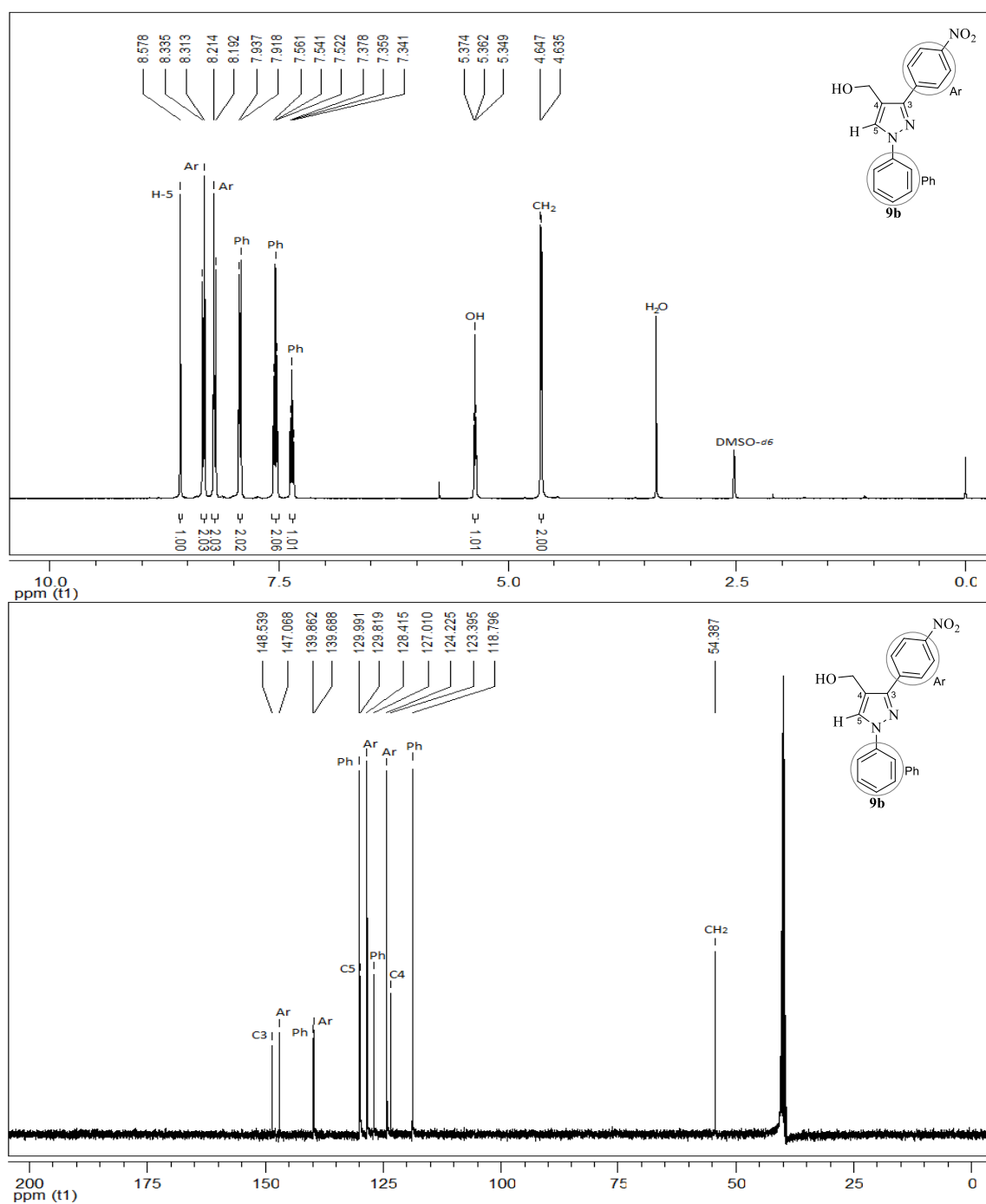
7.2. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 9b-c, 10 e 11

Figura 33. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**9b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

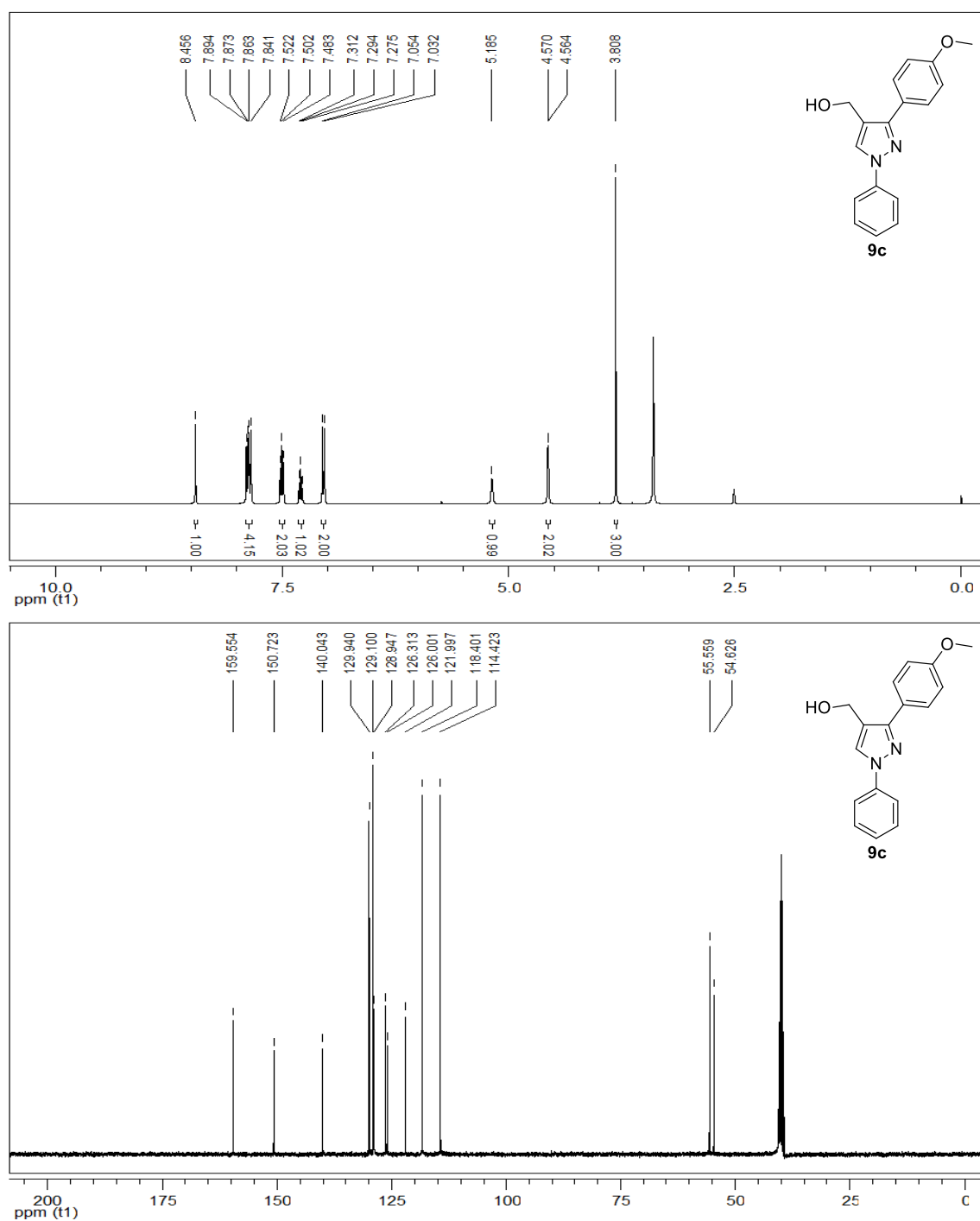


Figura 34. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-metoxi)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**9c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

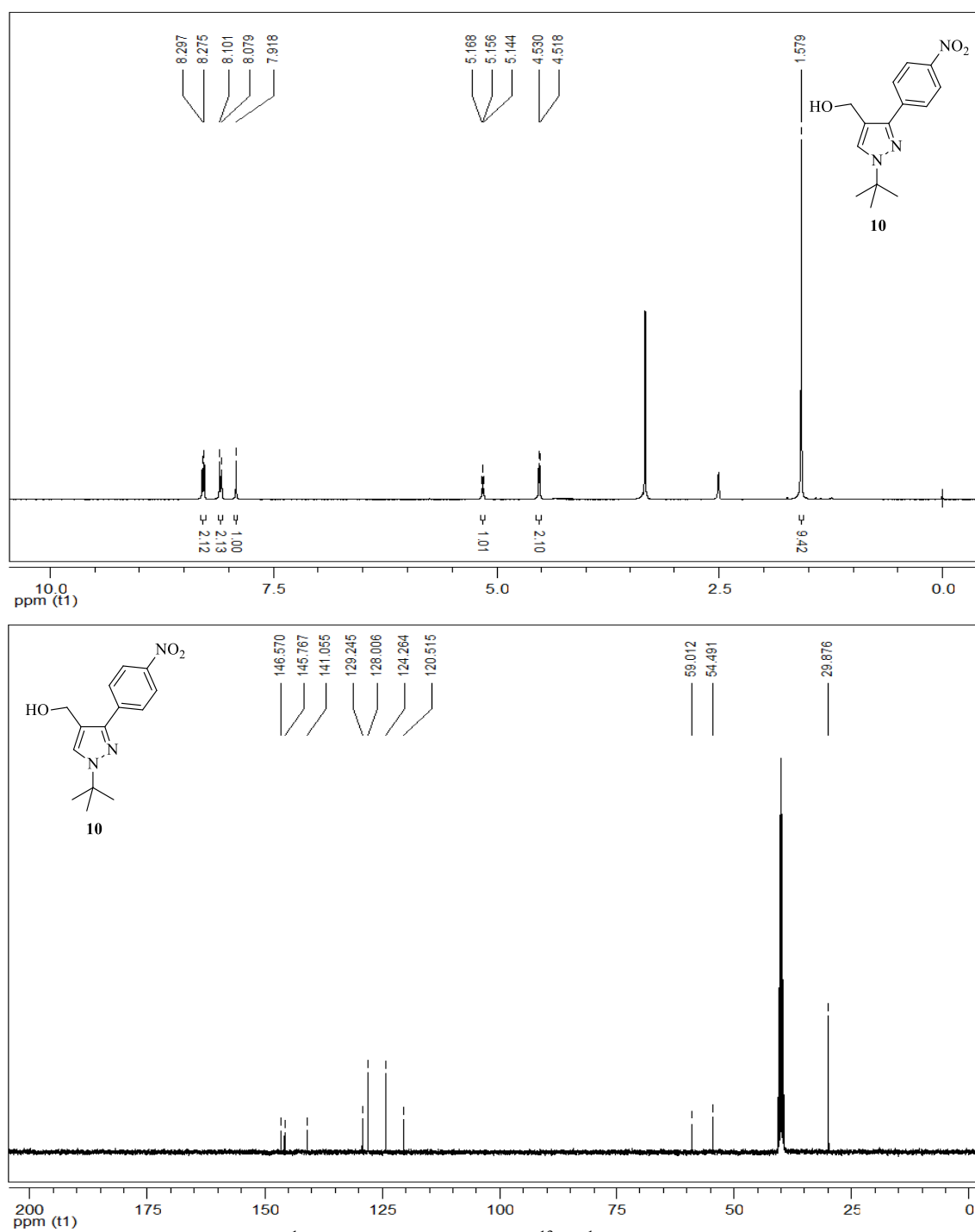


Figura 35. Espectro de RMN ¹H a 400,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-(*t*-butil)pirazol (**10**), em DMSO-*d*₆.

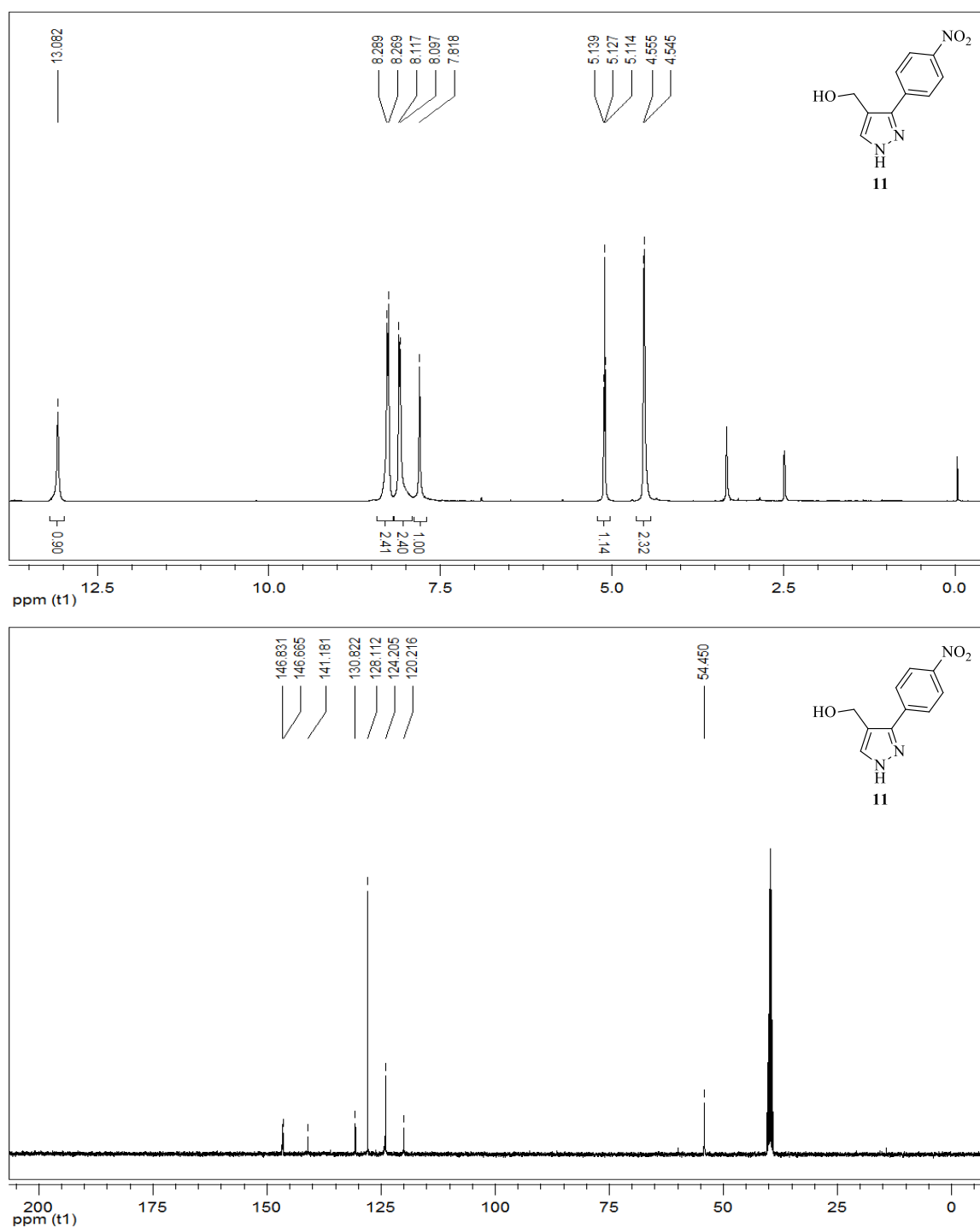


Figura 36. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-hidroximetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-pirazol (**11**), em $\text{DMSO-}d_6$.

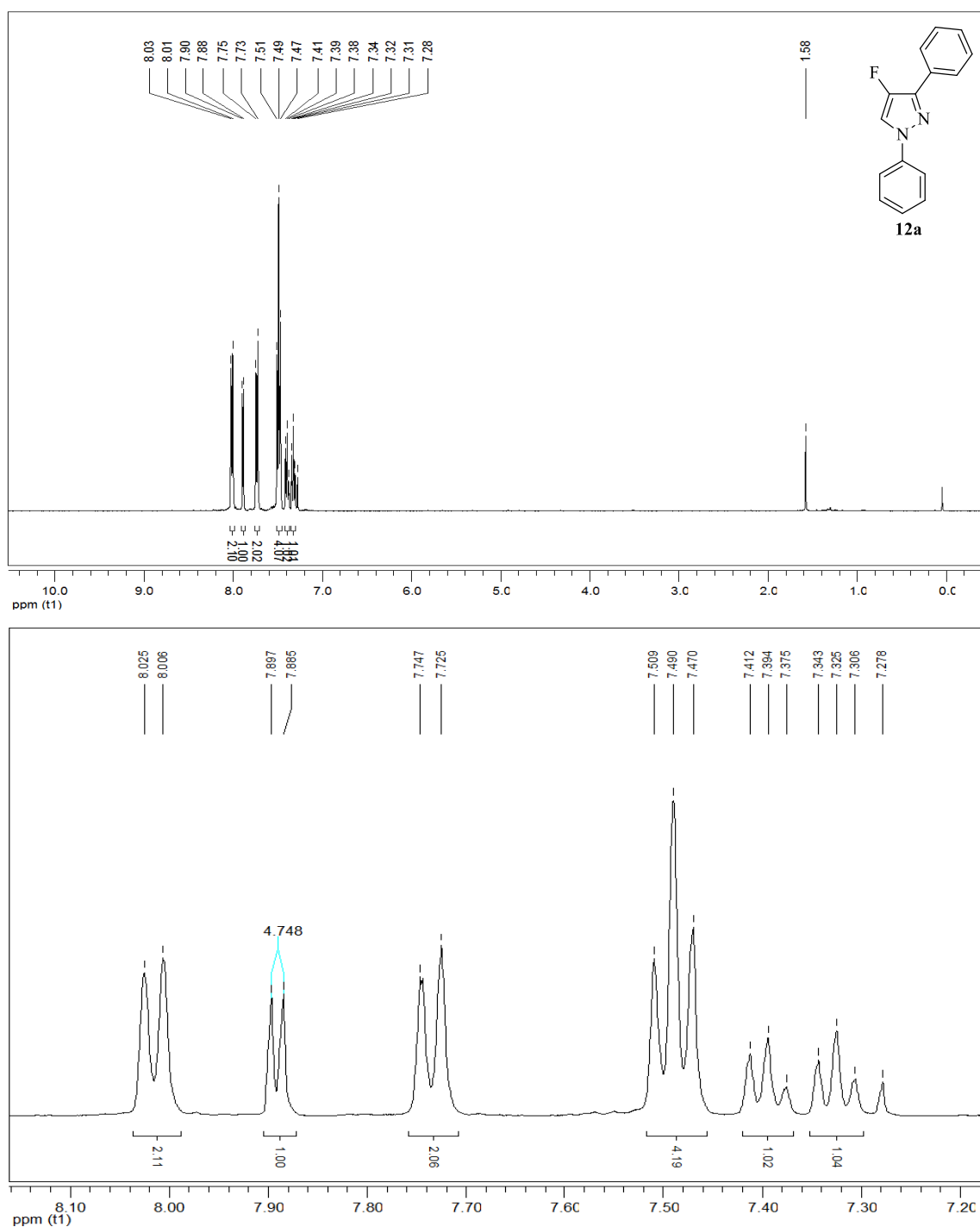
7.3. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos 12a-c

Figura 37. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-1H-1,3-difenilpirazol (**12a**), em CDCl_3 .

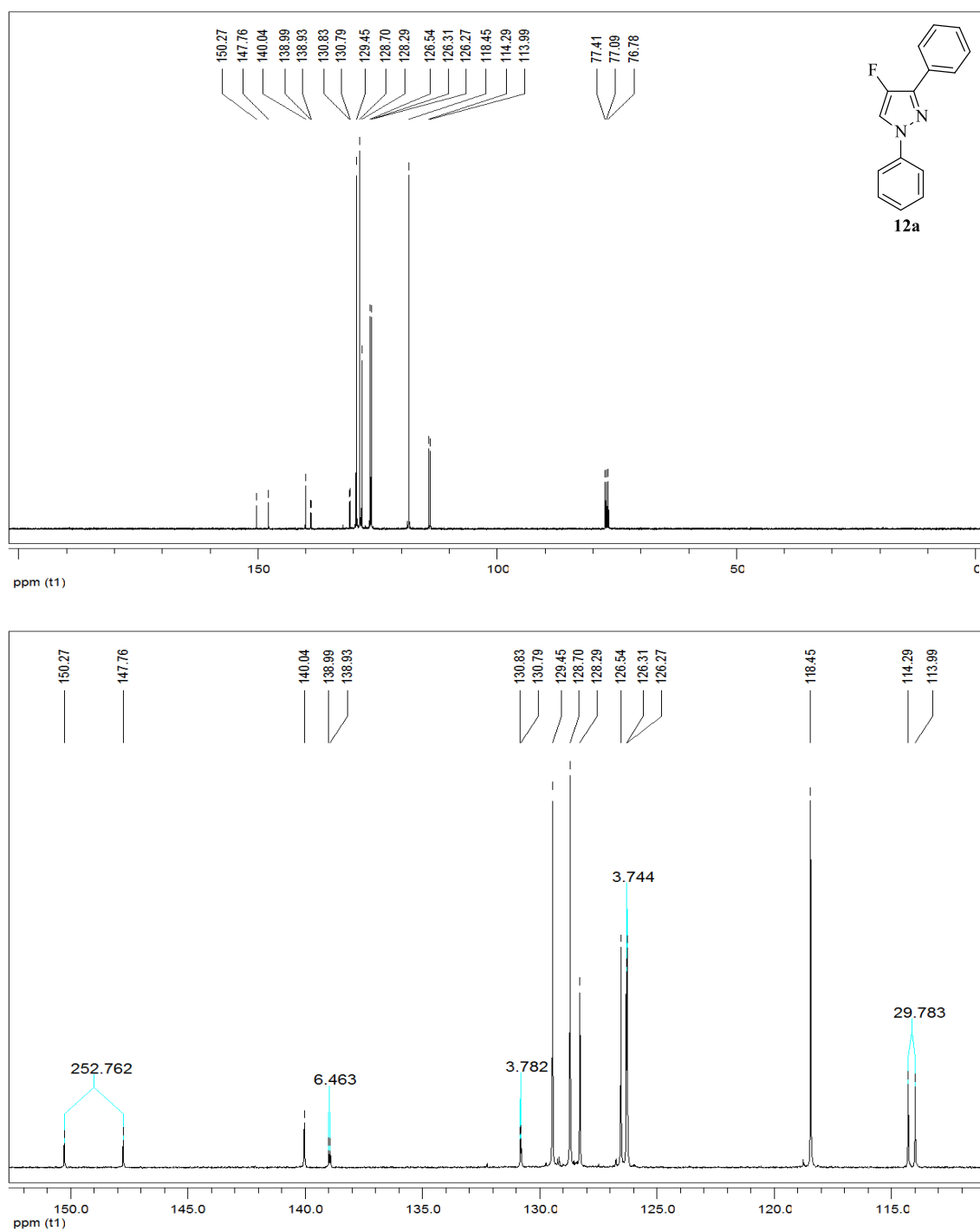


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-1H-1,3-difenilpirazol (**12a**), em CDCl_3 .

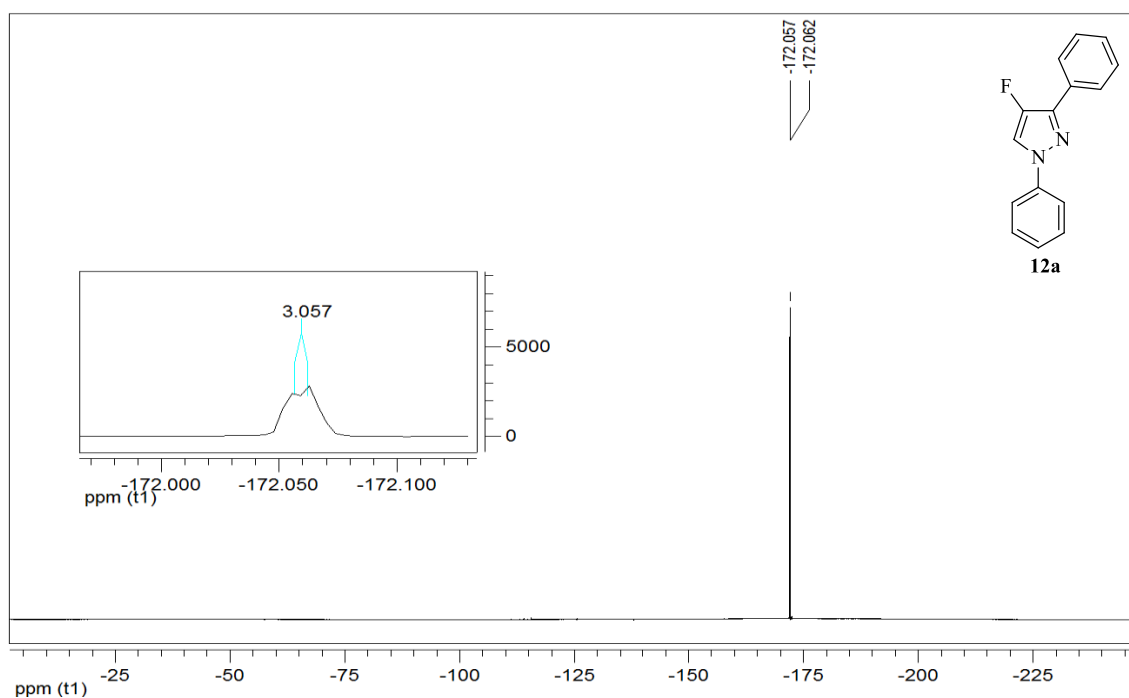


Figura 39. Espectro de RMN ^{19}F a 376,3 MHz e expansão de 4-flúor-1H-1,3-difenilpirazol (**12a**), em CDCl_3 .

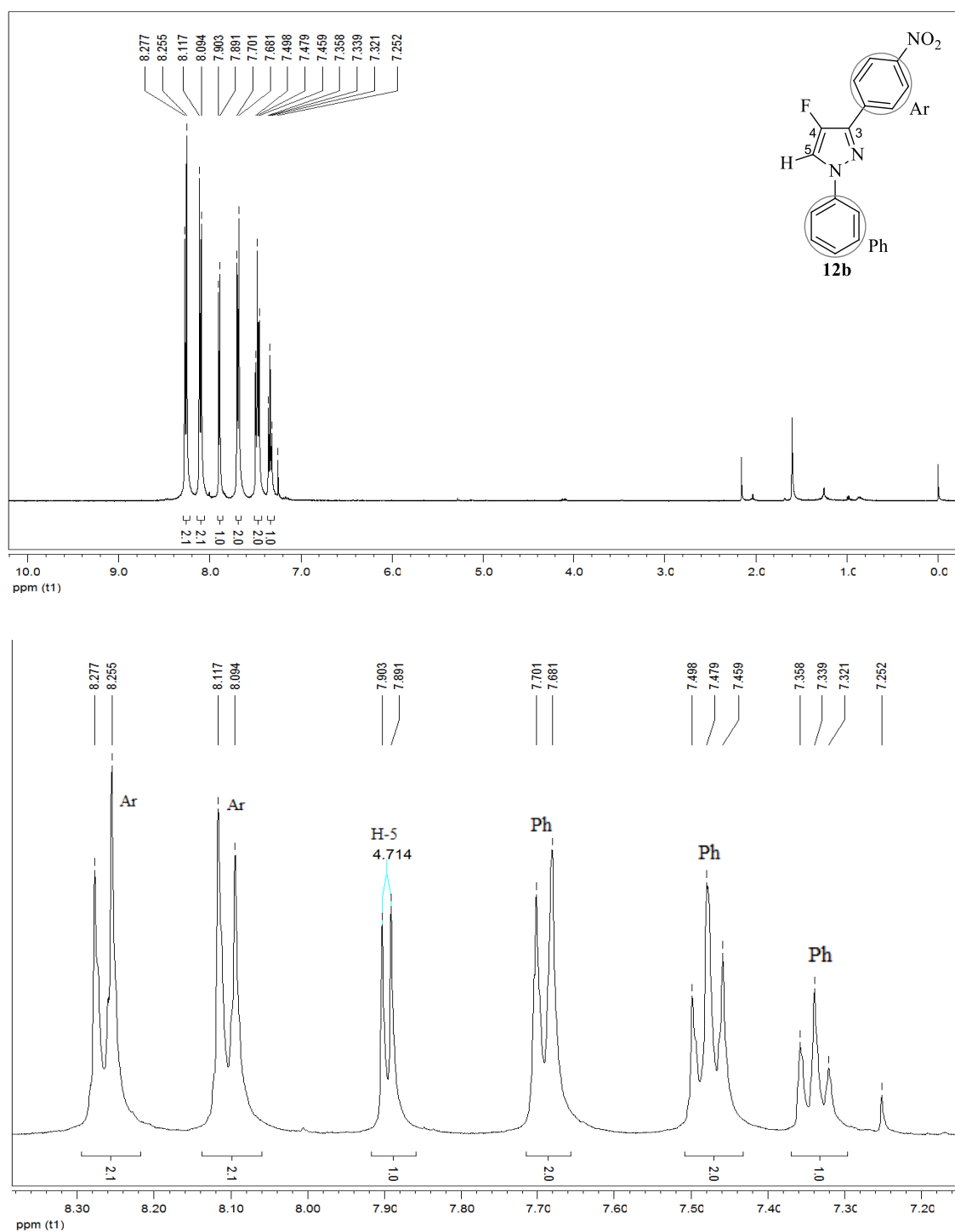


Figura 40. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl_3 .

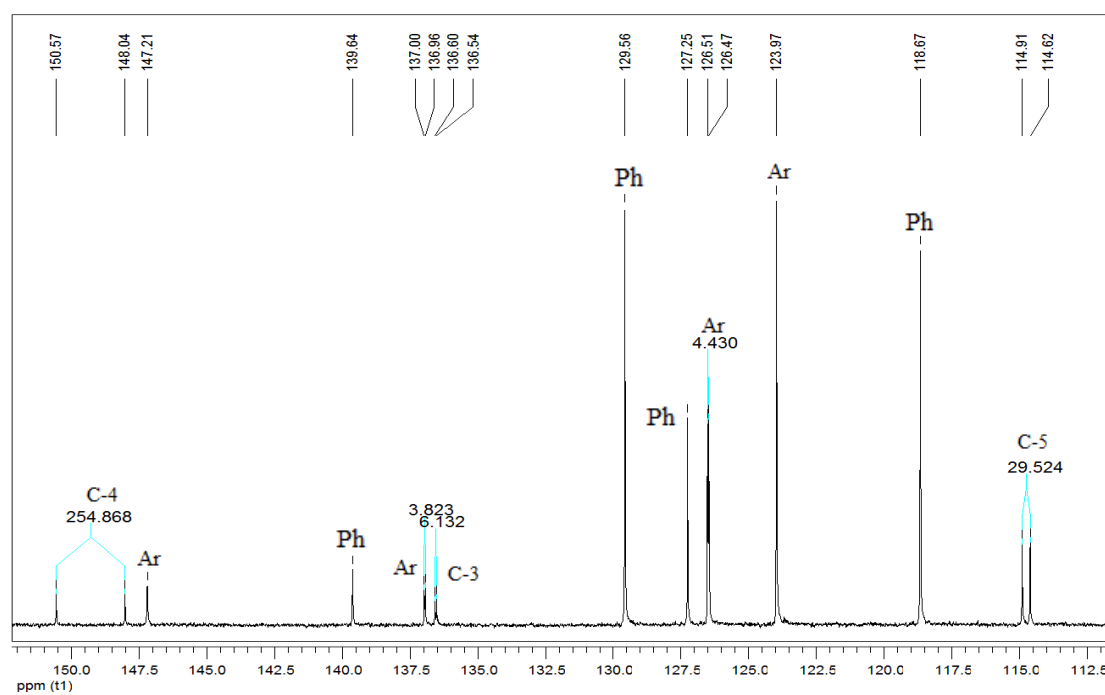
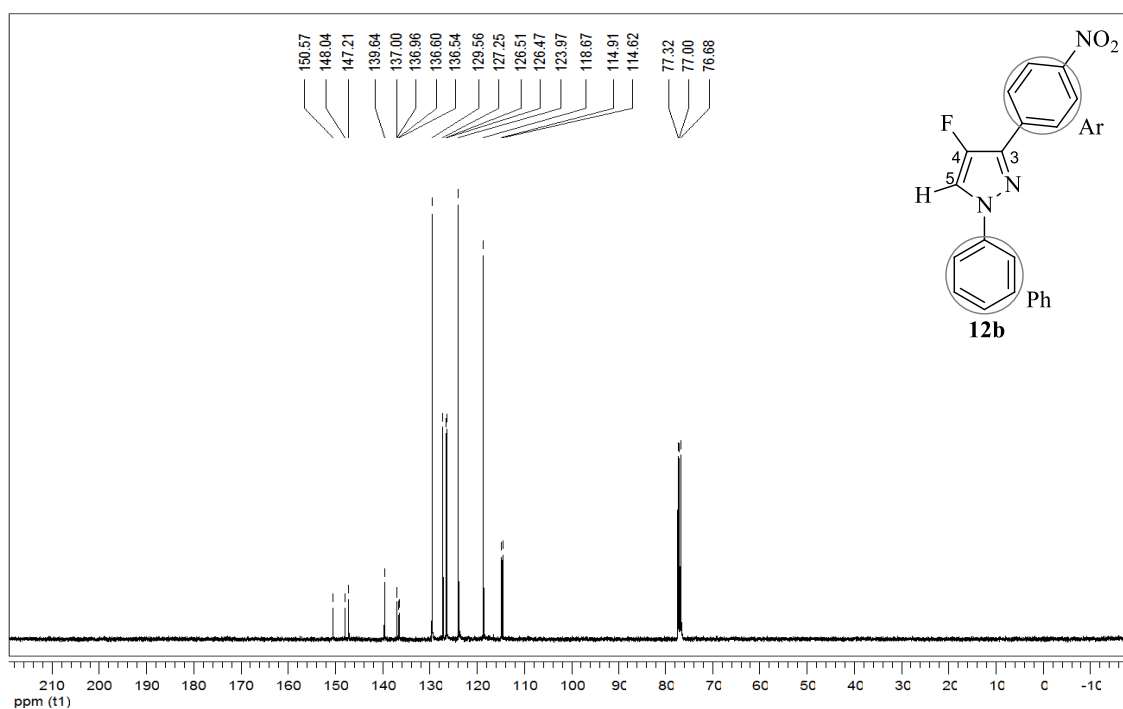


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl_3 .

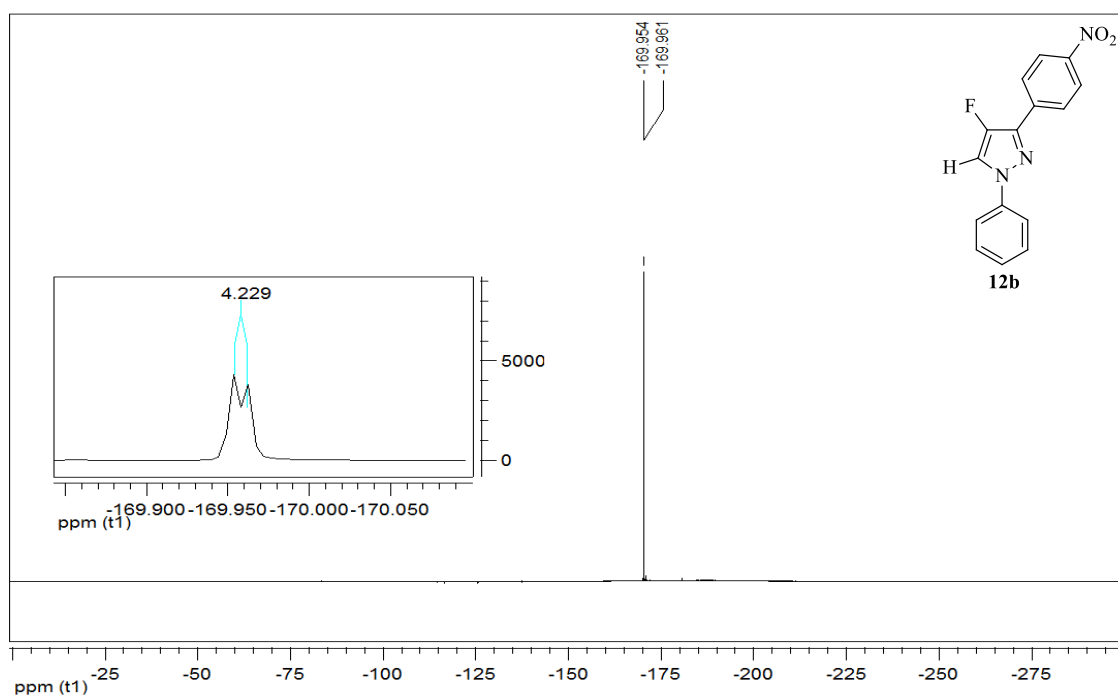


Figura 42. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12b**), em CDCl_3 .

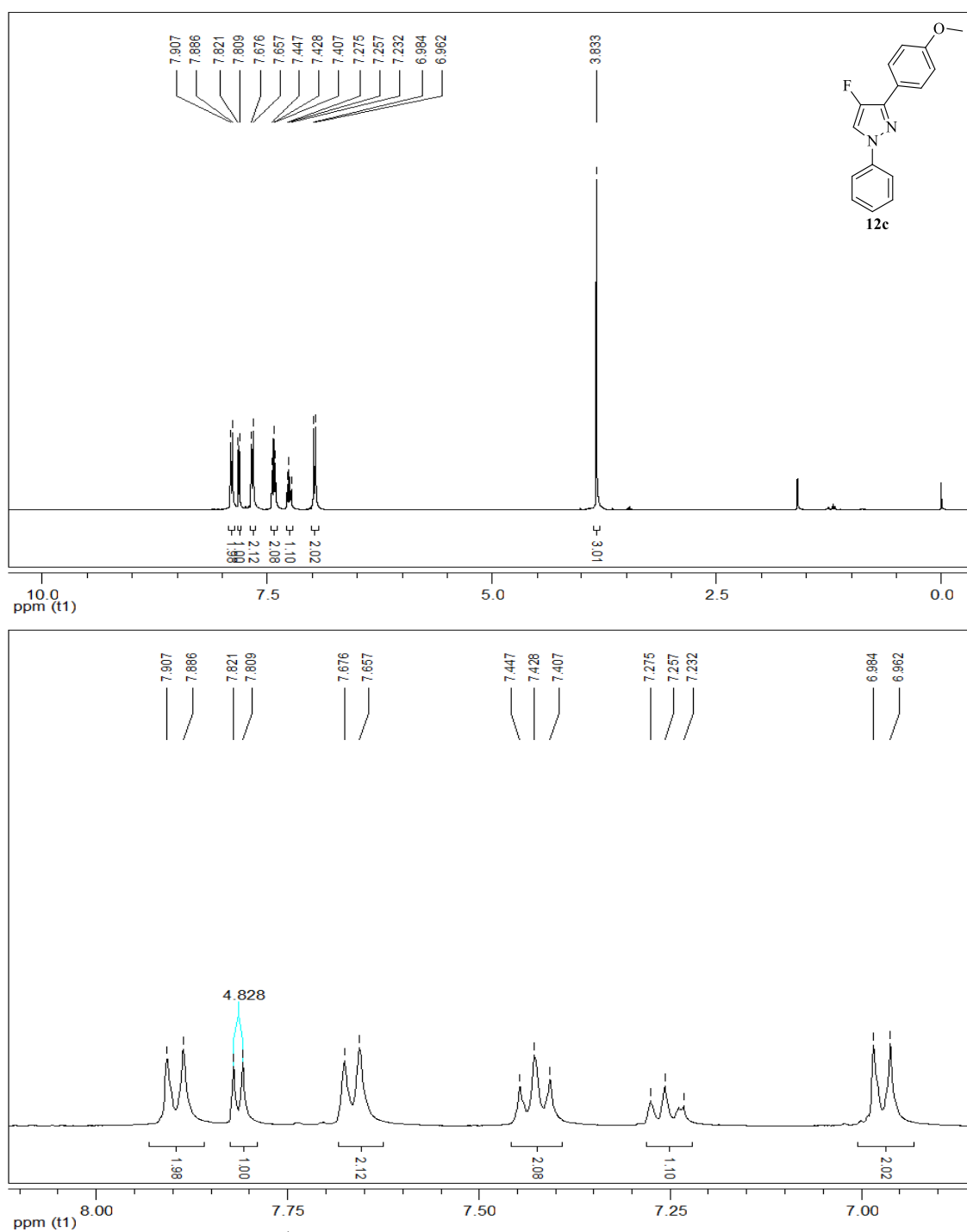


Figura 43. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (12c), em CDCl_3 .

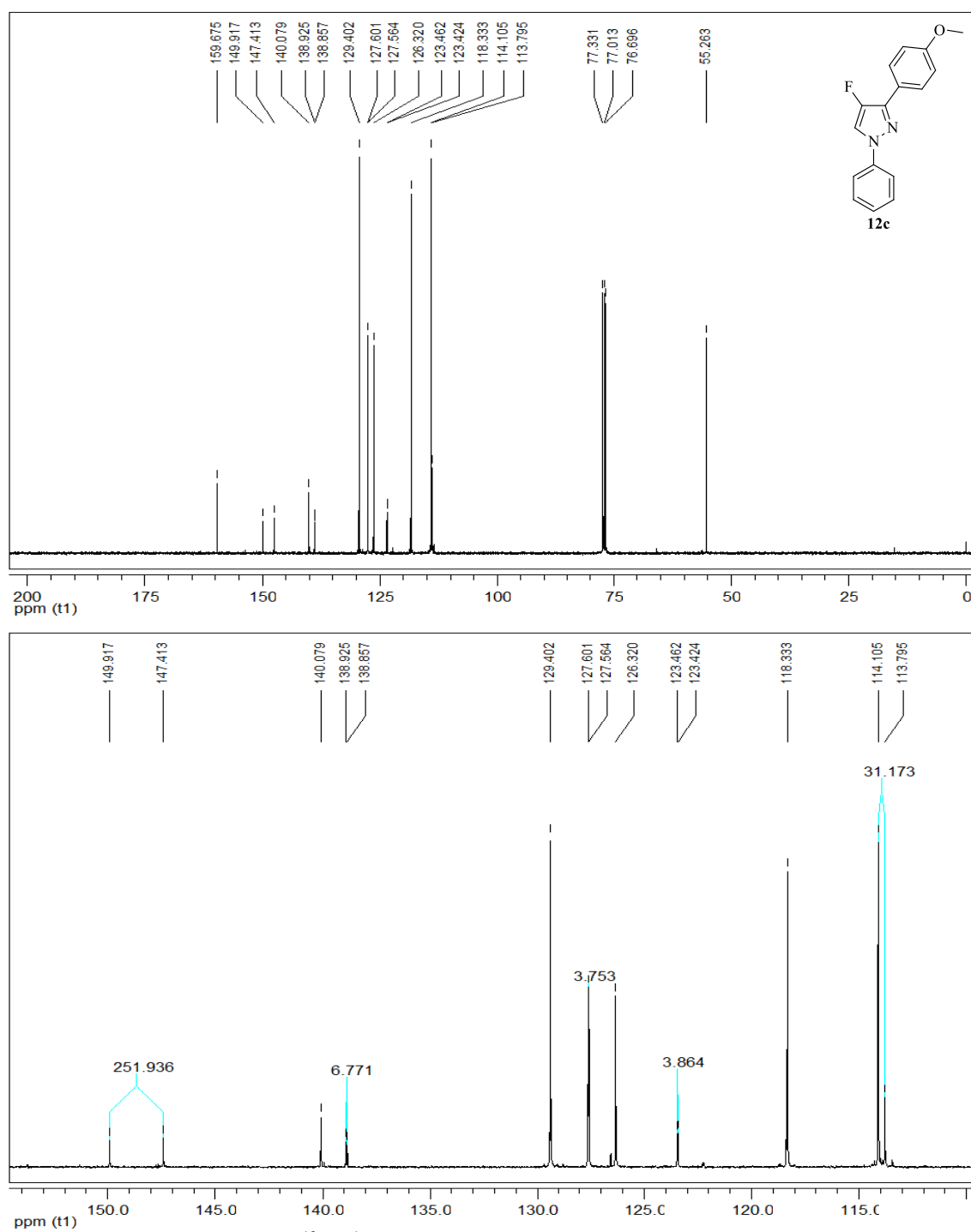


Figura 44. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-fluór-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (**12c**), em CDCl_3 .

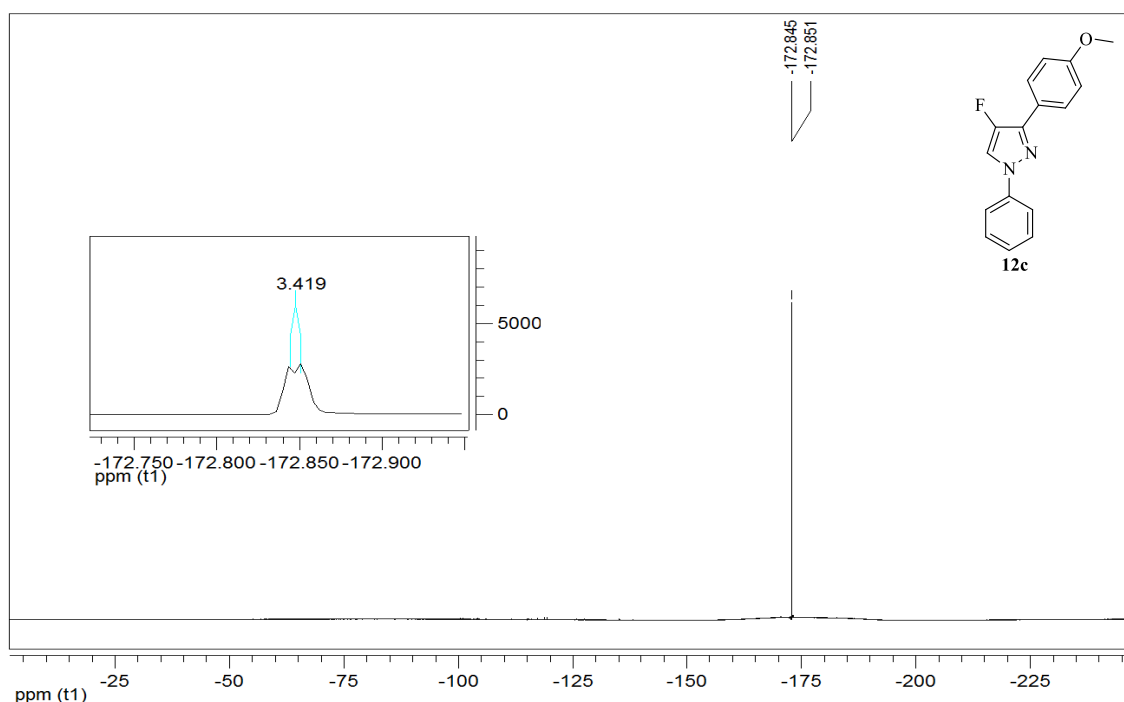


Figura 45. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-metoxi)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**12c**), em CDCl_3 .

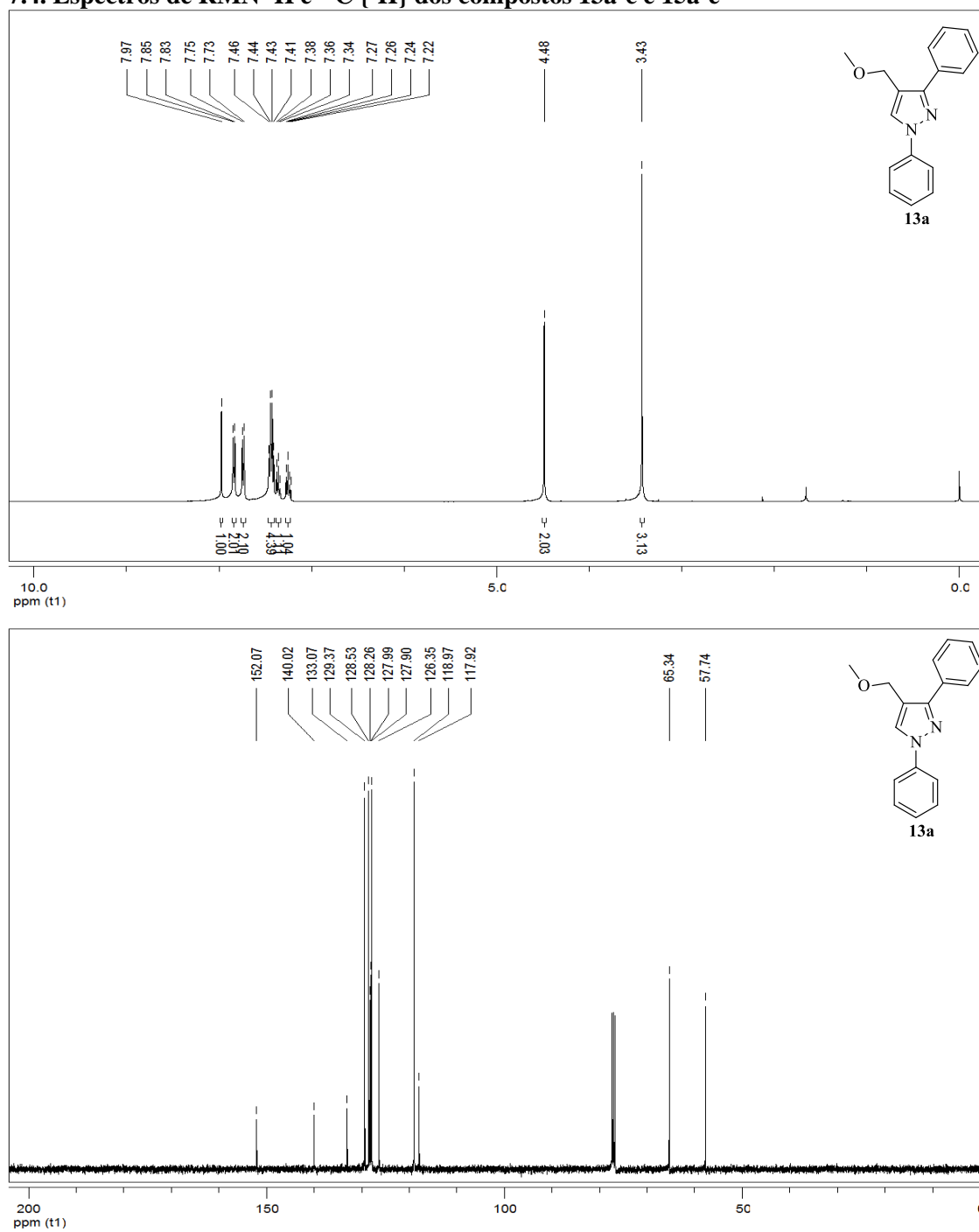
7.4. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 13a-c e 15a-e

Figura 46. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-metoximetil-1H-1,3-difenilpirazol (**13a**), em CDCl_3 .

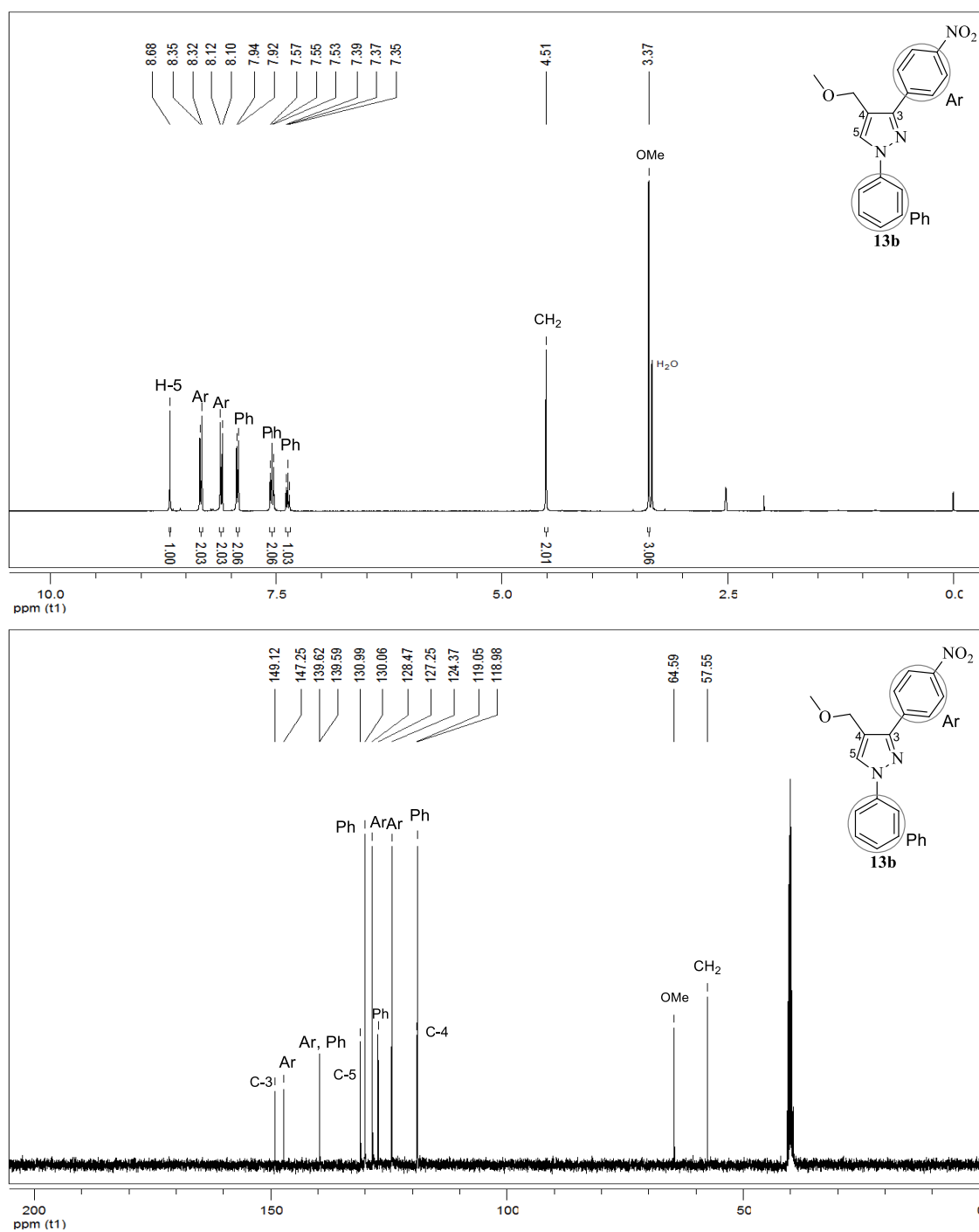


Figura 47. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-metoximetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**13b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

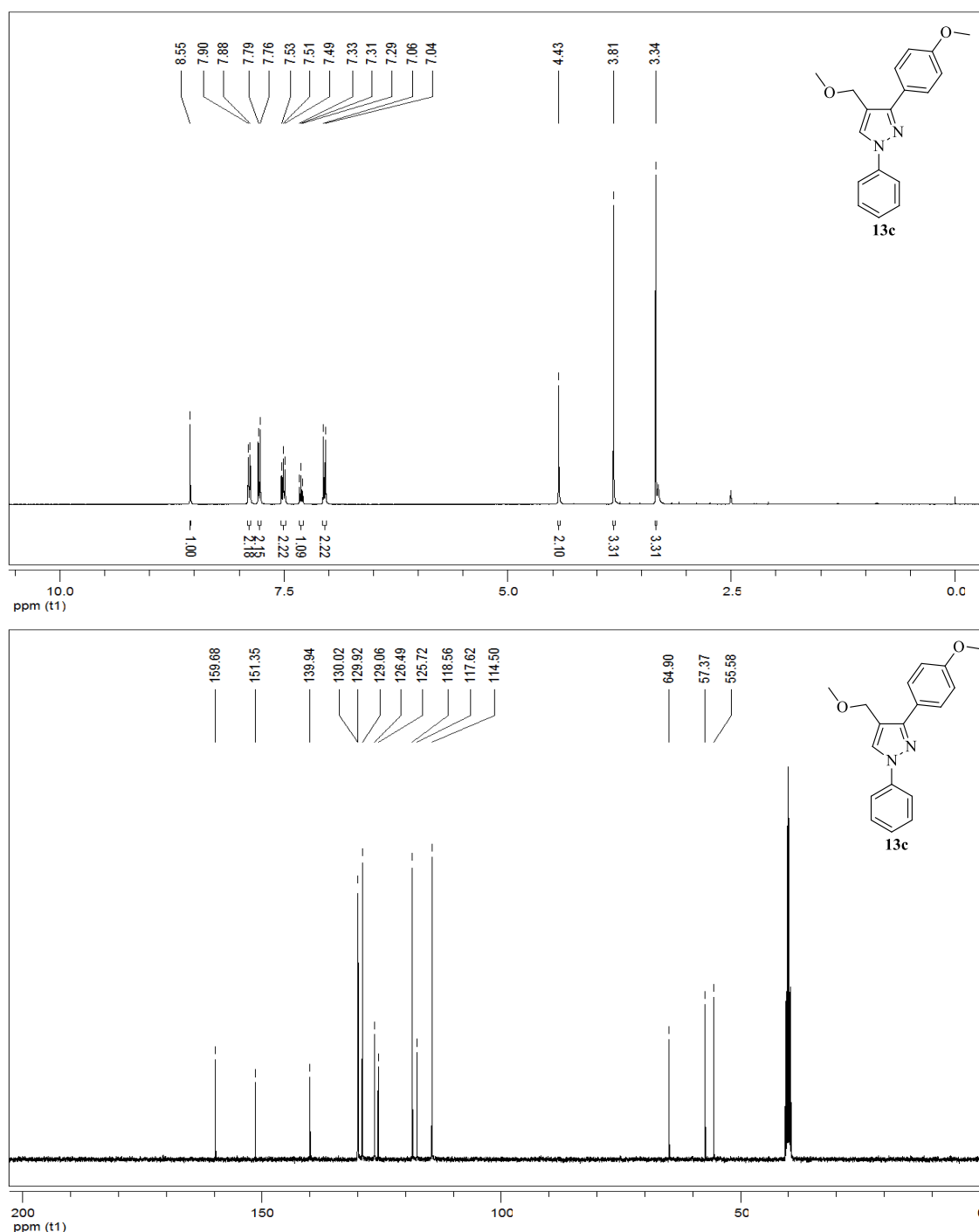


Figura 48. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-metoximetil-3(4-metoxi)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**13c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

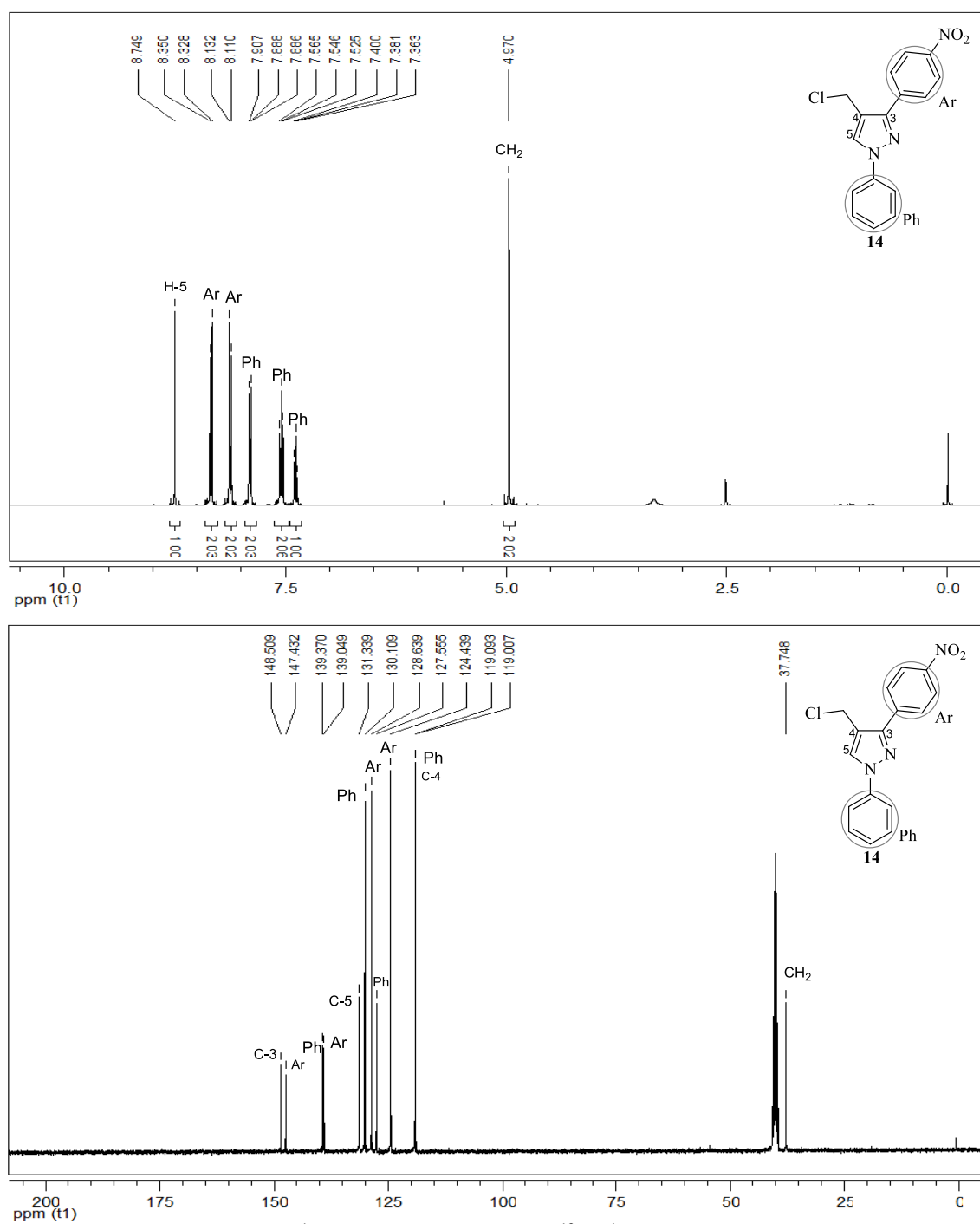


Figura 49. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-clorometil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**14**), em $\text{DMSO-}d_6$.

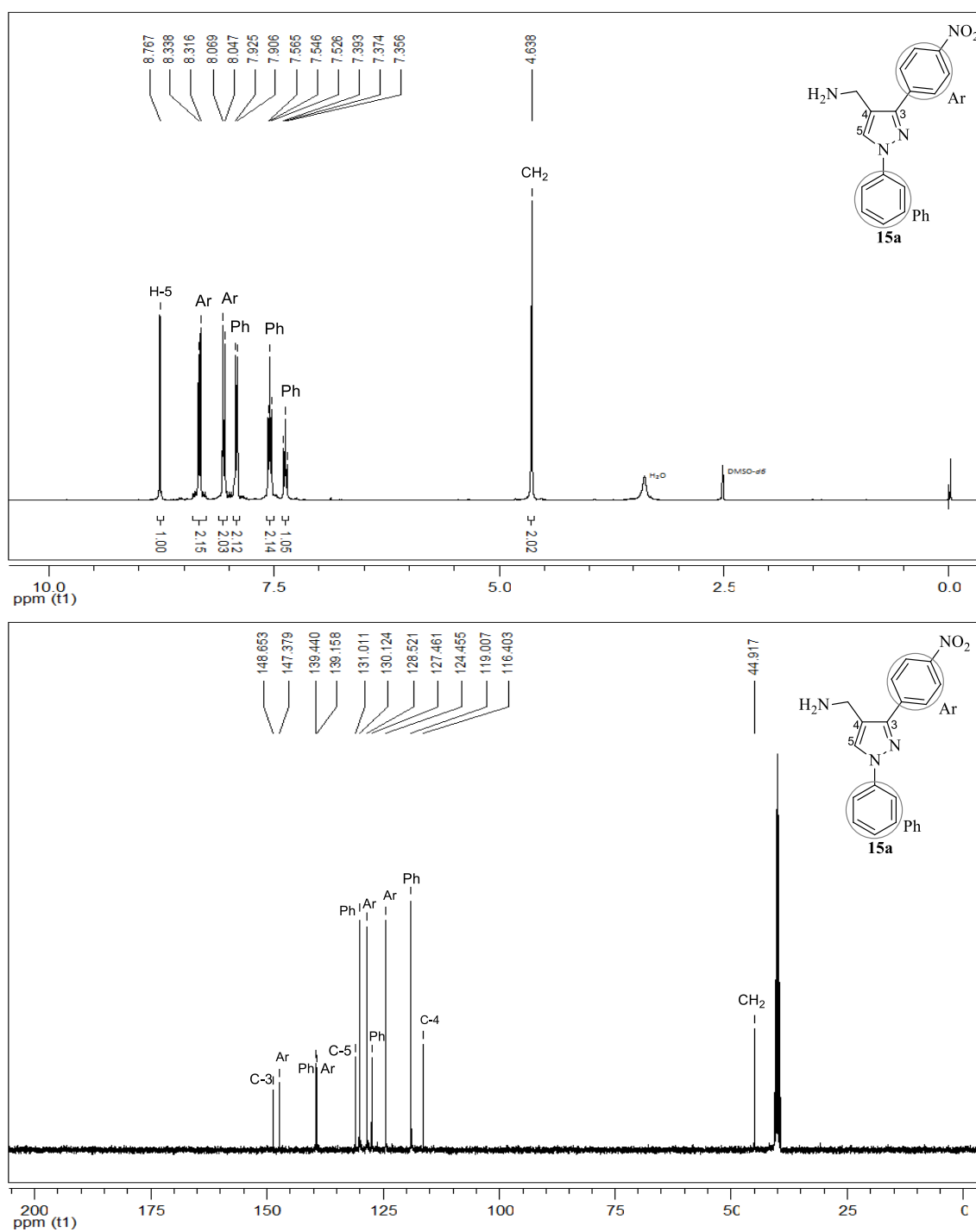


Figura 50. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-aminometil-3(4-nitro)fenil-1H-1H-pirazol (**15a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

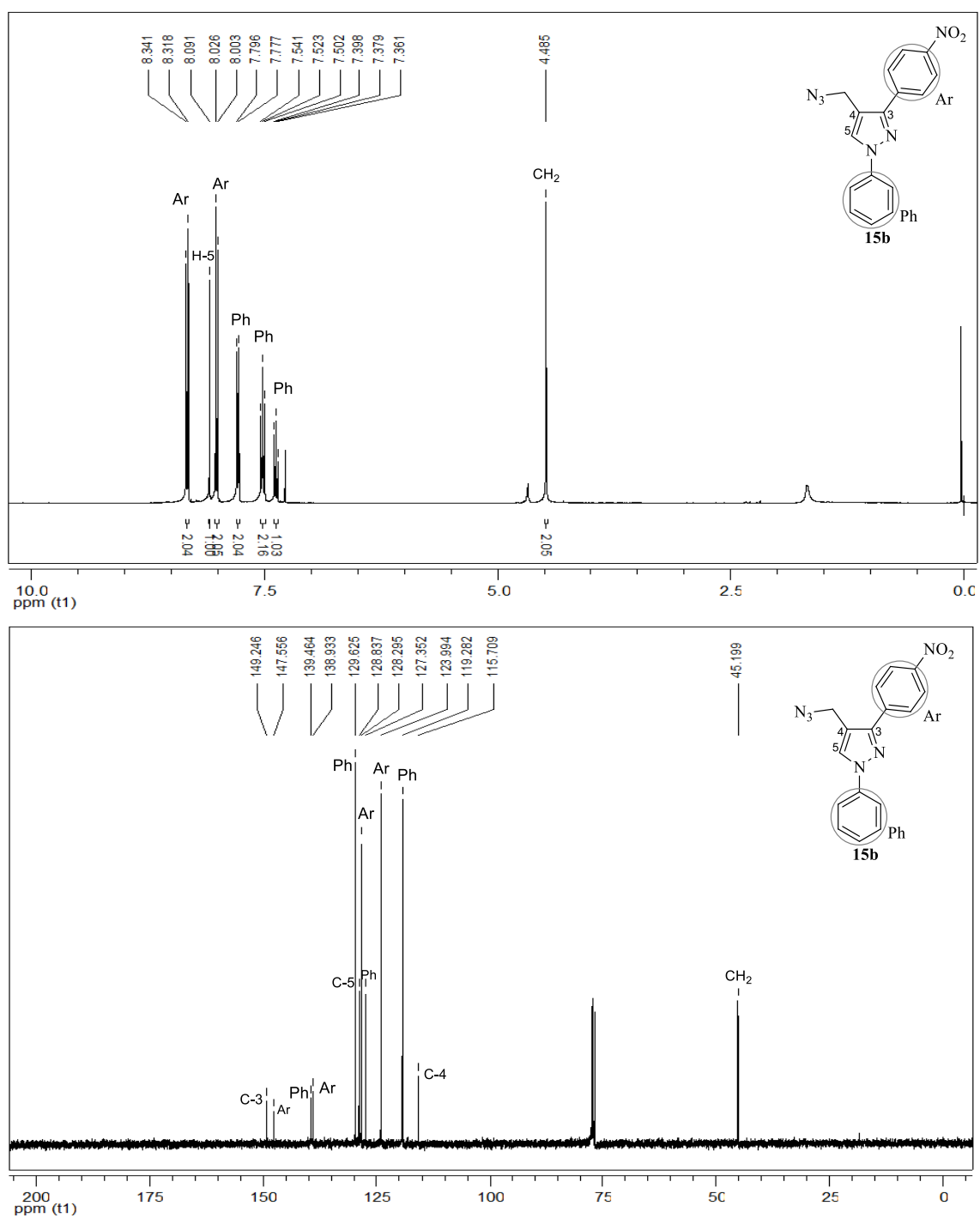


Figura 51. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-azidometil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**15b**), em CDCl_3 .

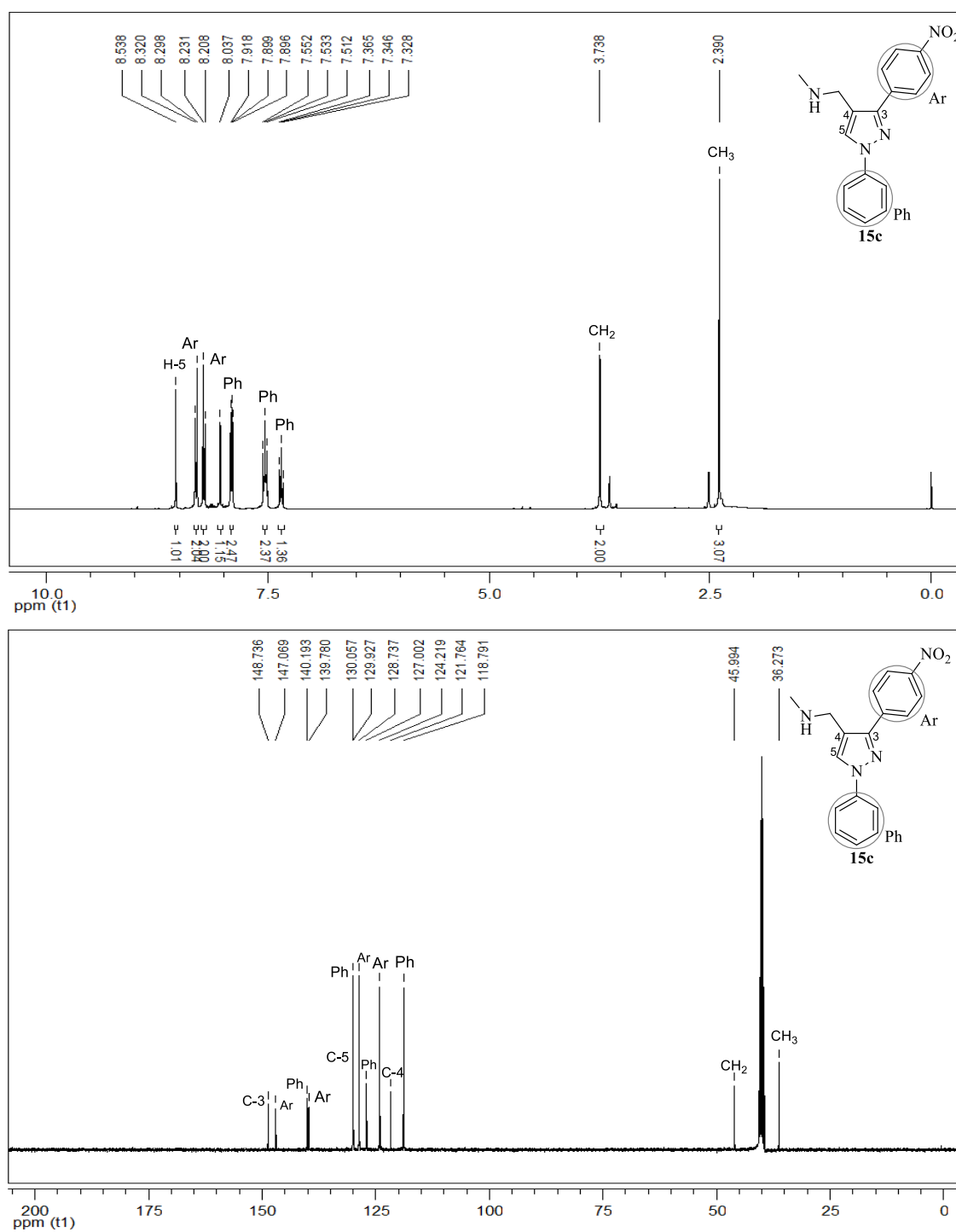


Figura 52. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(*N*-metil)metanamina-3(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**15c**), em $\text{DMSO-}d_6$.

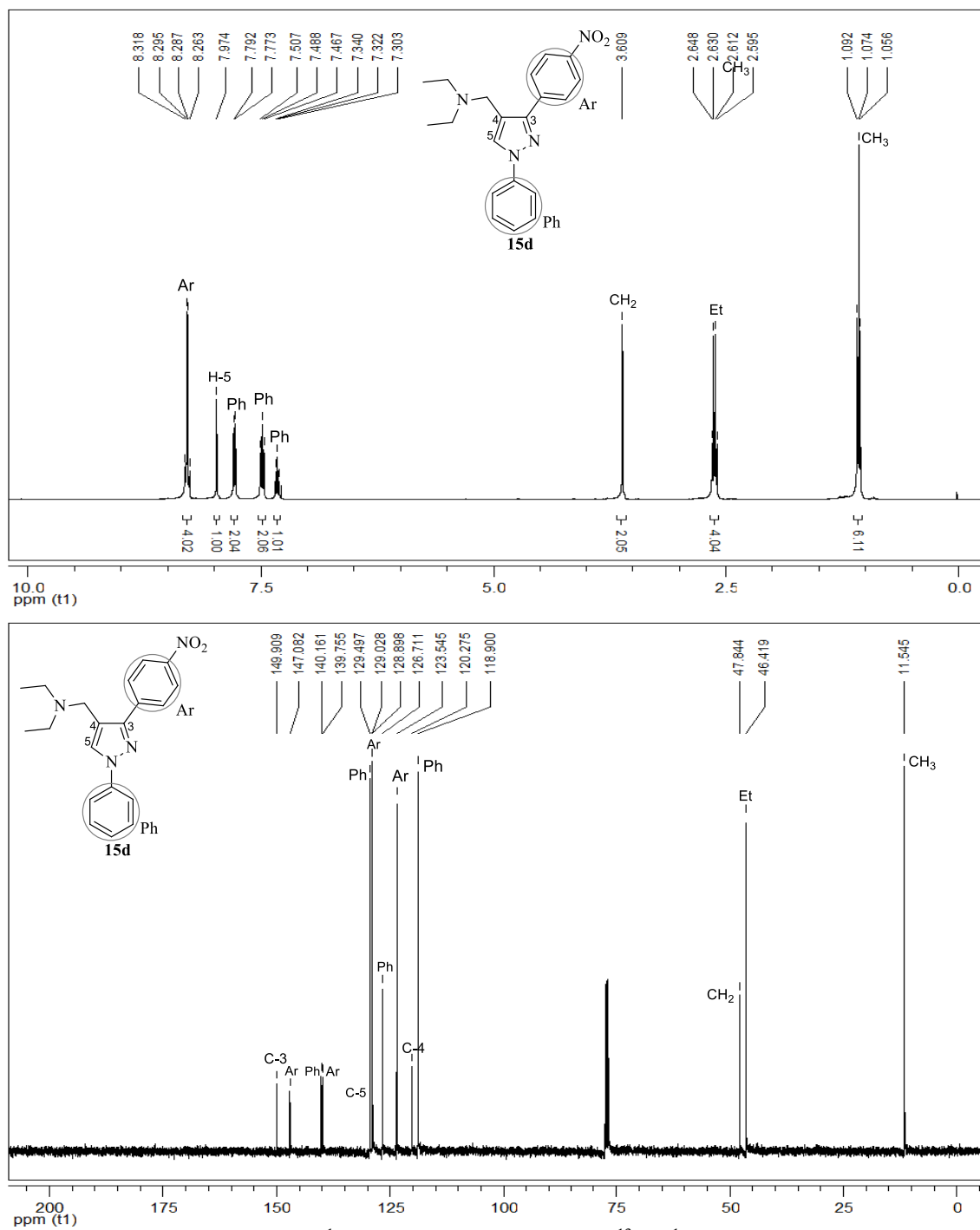


Figura 53. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(*N,N*-dietil)metanamina-3(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**15d**), em $\text{DMSO-}d_6$.

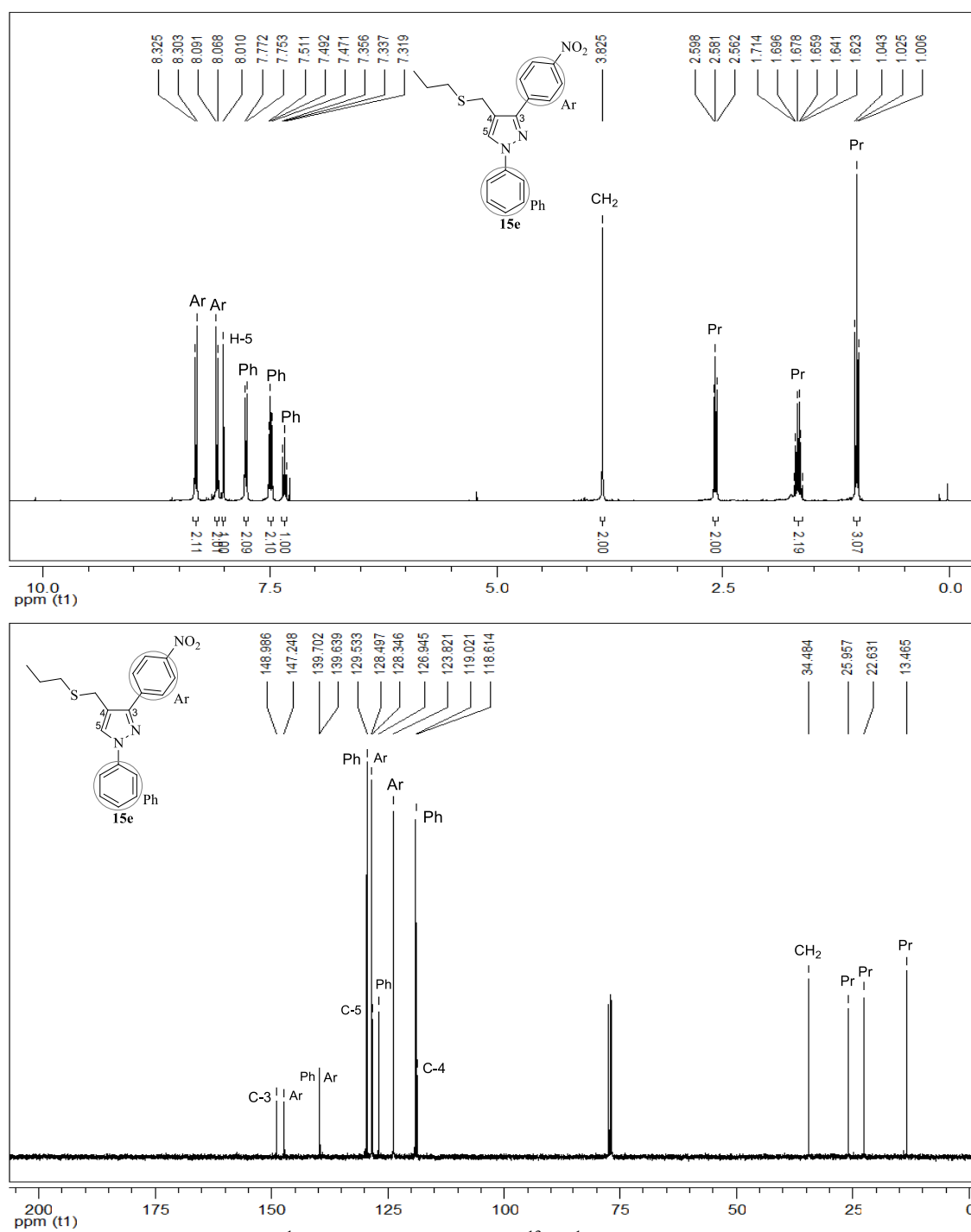


Figura 54. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(tiopropil)metil-3(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**15e**), em CDCl_3 .

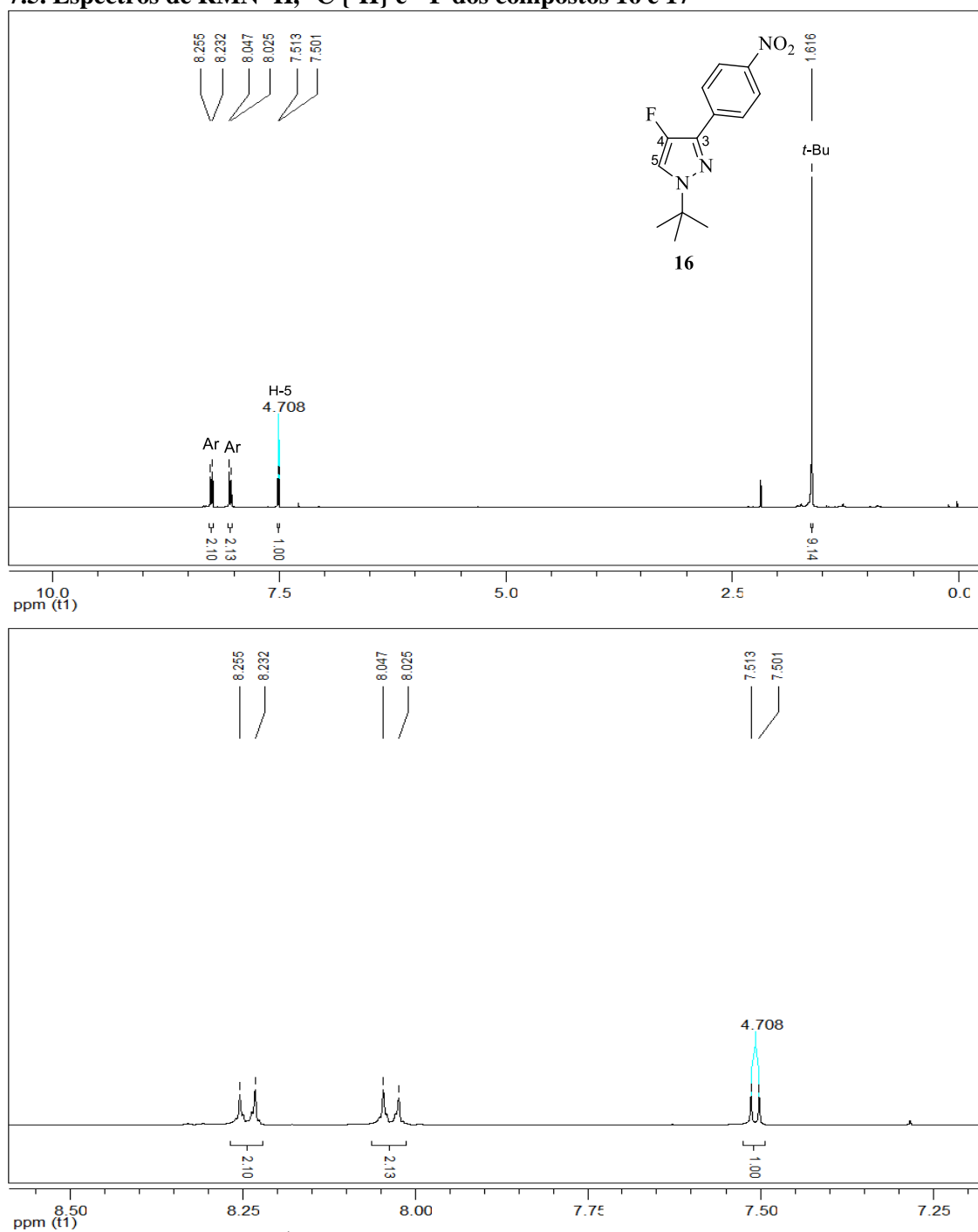
7.5. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos 16 e 17

Figura 55. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-(*t*-butil)pirazol (**16**), em CDCl_3 .

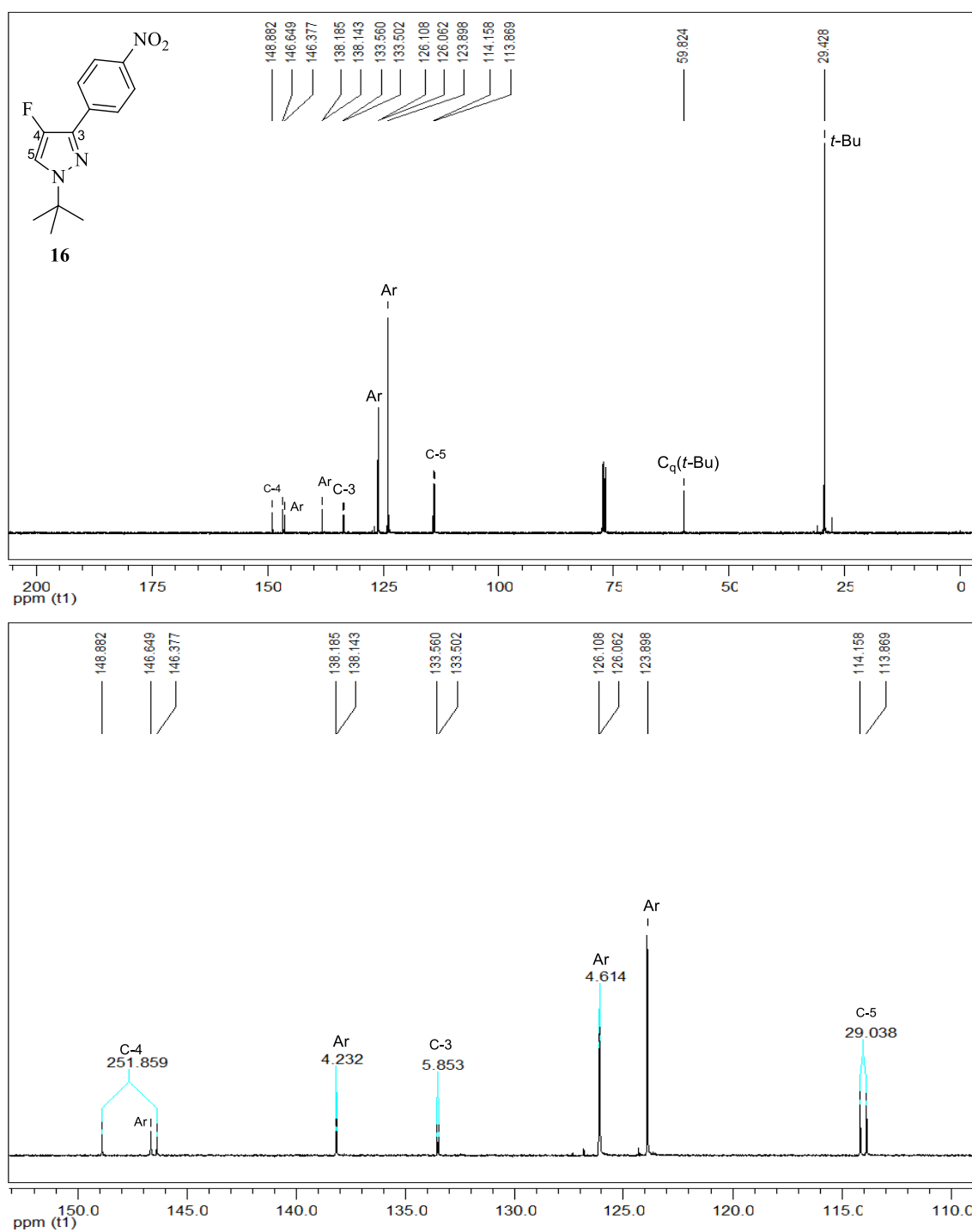


Figura 56. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-fluor-3-(4-nitro)fenil-1H-1-(t-butil)pirazol (**16**), em CDCl_3 .

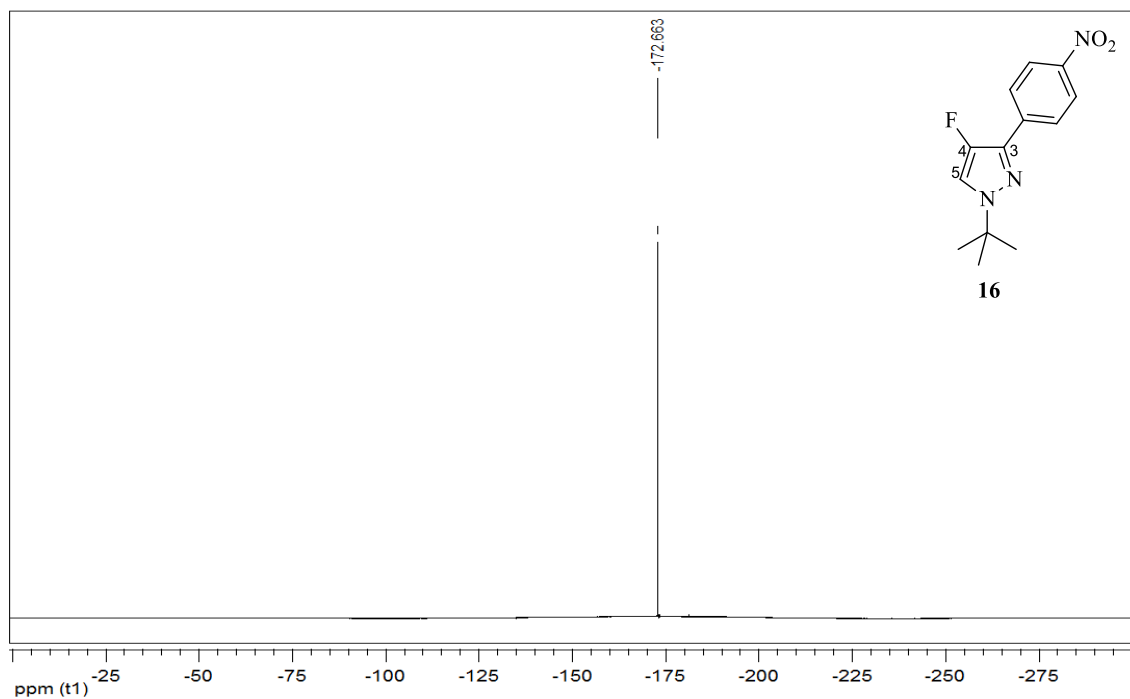


Figura 57. Espectro de RMN ^{19}F { ^1H } a 376,3 MHz de 4-fluór-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-(*t*-butil)pirazol (**16**), em CDCl_3 .

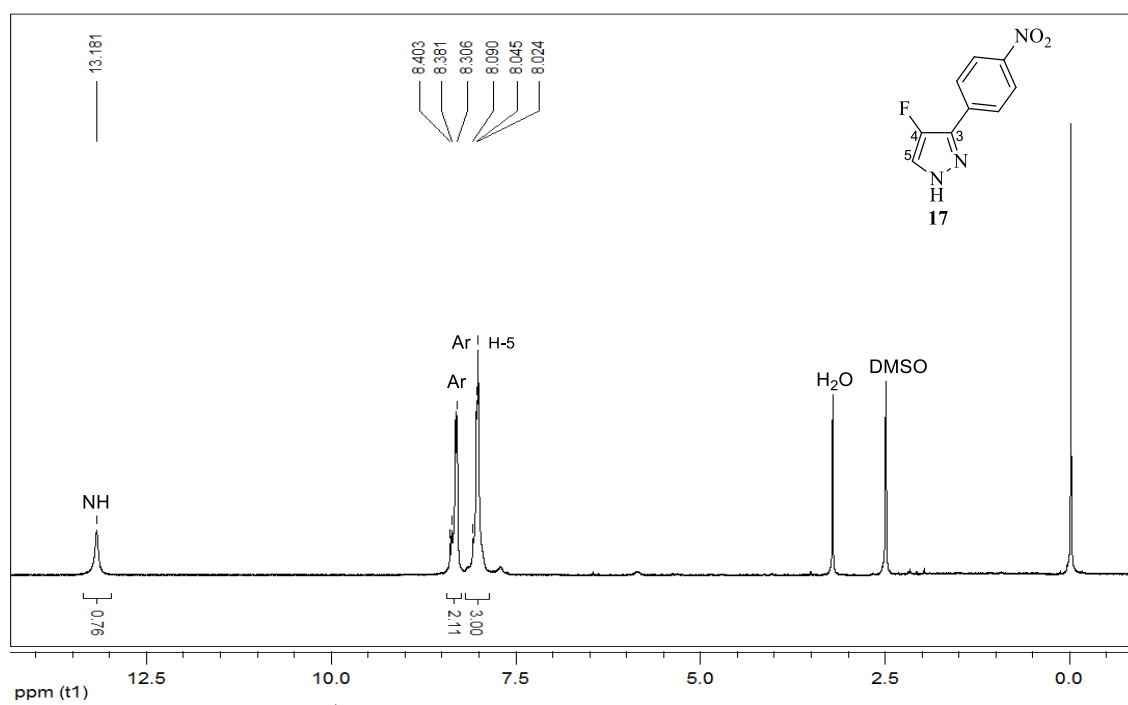


Figura 58. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-pirazol (**17**), em $\text{DMSO-}d_6$.

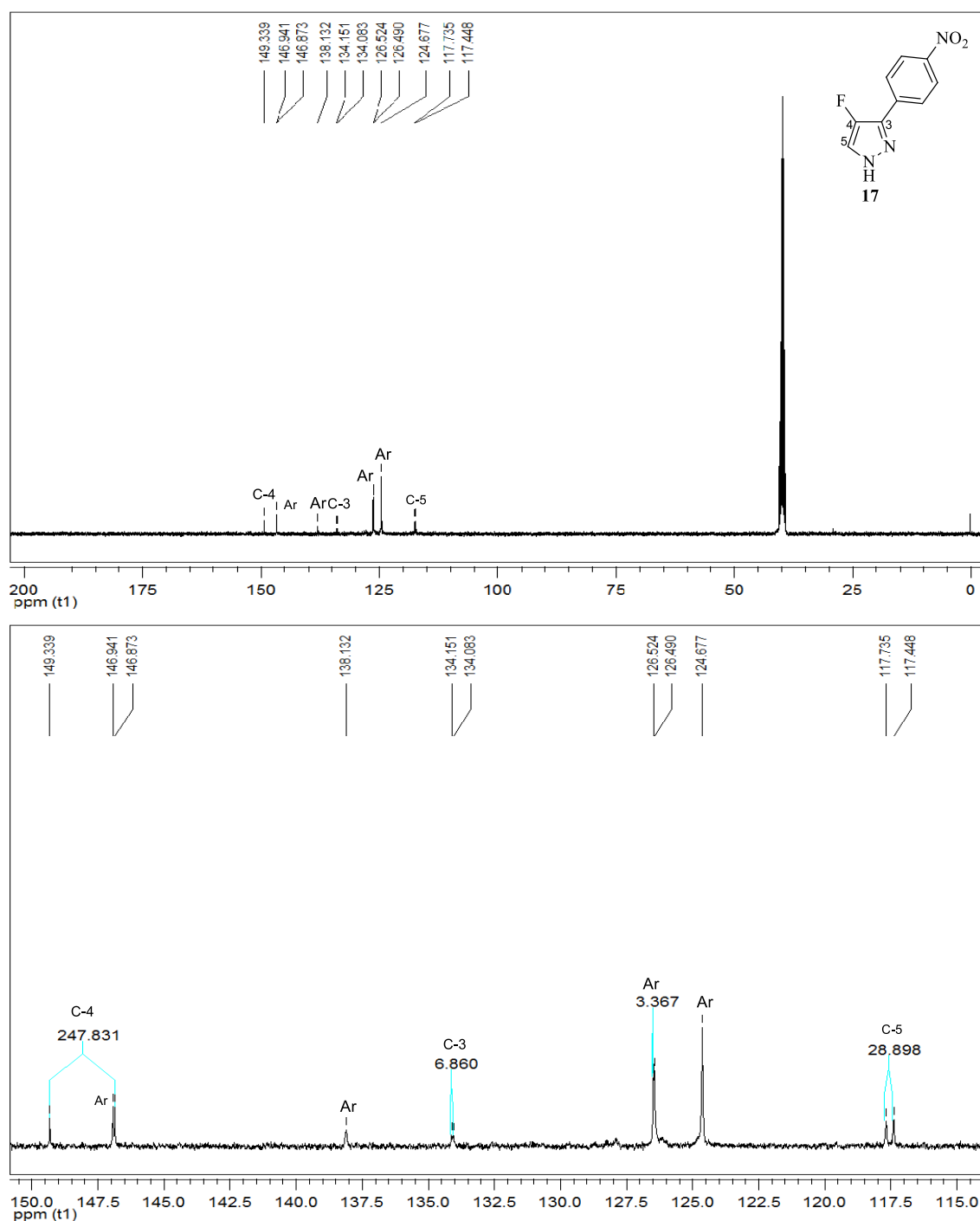


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-pirazol (17), em $\text{DMSO-}d_6$.

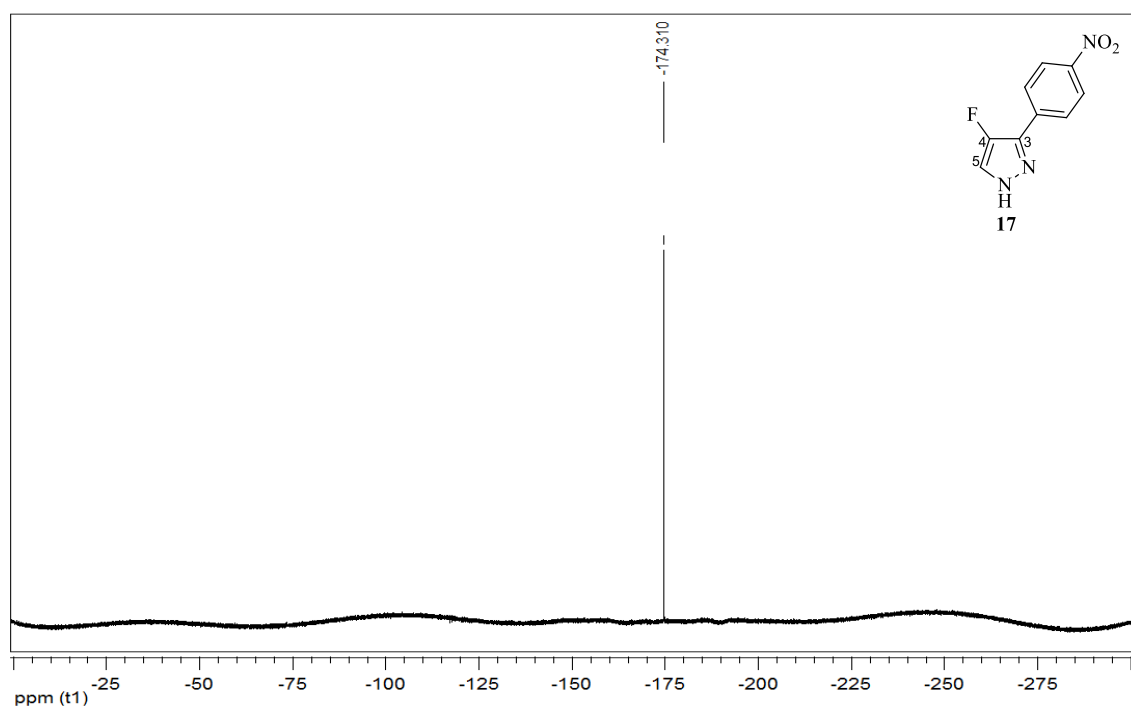


Figura 60. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-flúor-3-(4-nitro)fenil-1H-pirazol (**17**), em $\text{DMSO-}d_6$.

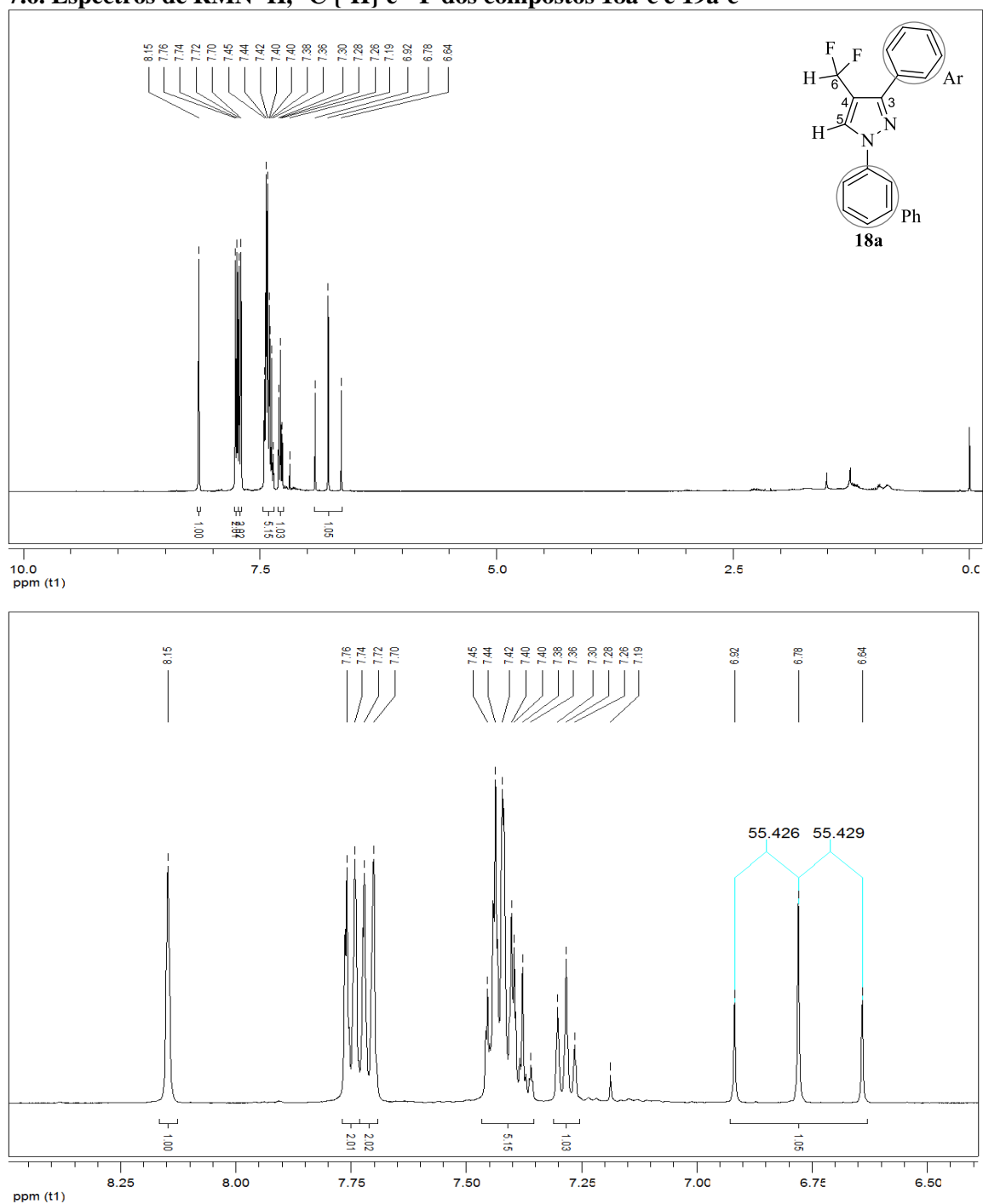
7.6. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos 18a-c e 19a-c

Figura 61. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-difluorometil-1H-1,3-difenilpirazol (18a), em CDCl_3 .

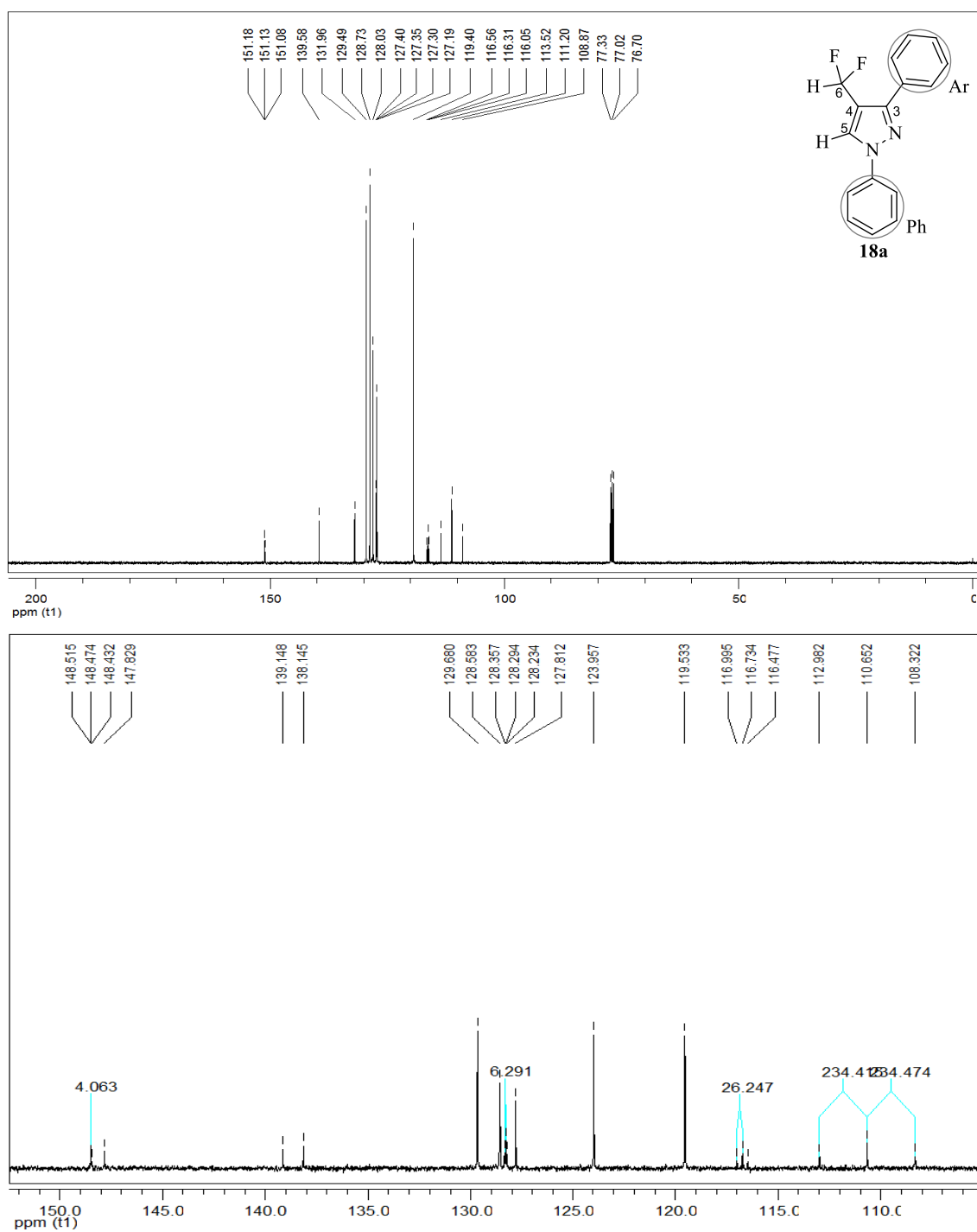


Figura 62. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-difluormetil-1*H*-1,3-difenilpirazol (**18a**), em CDCl_3 .

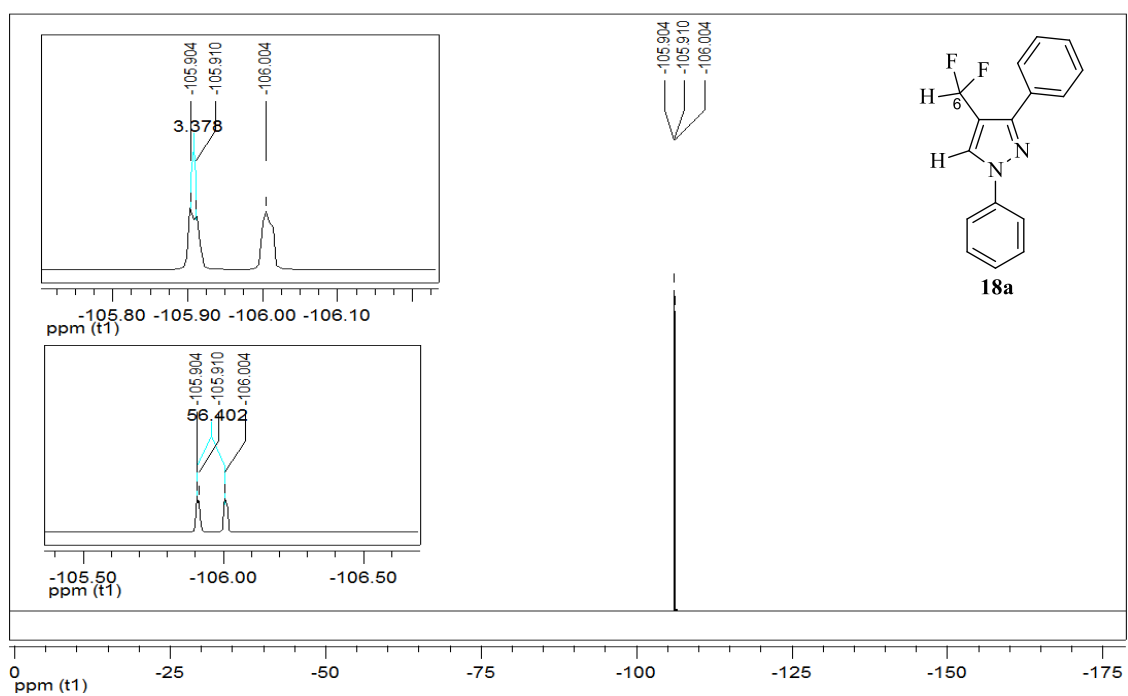


Figura 63. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-difluorometil-1H-1,3-difenilpirazol (**18a**), em CDCl_3 .

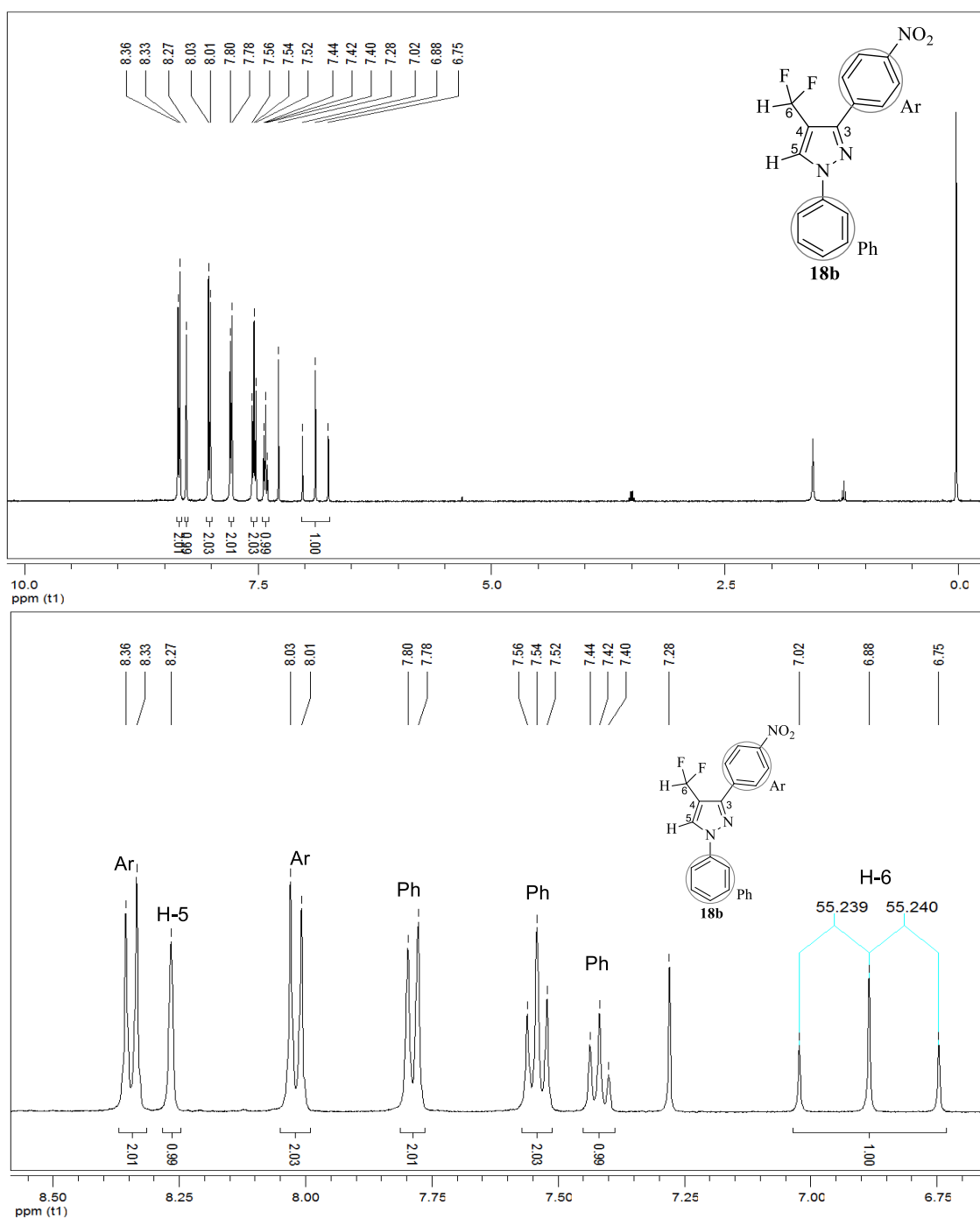


Figura 64. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-difluorometil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18b**), em CDCl_3 .

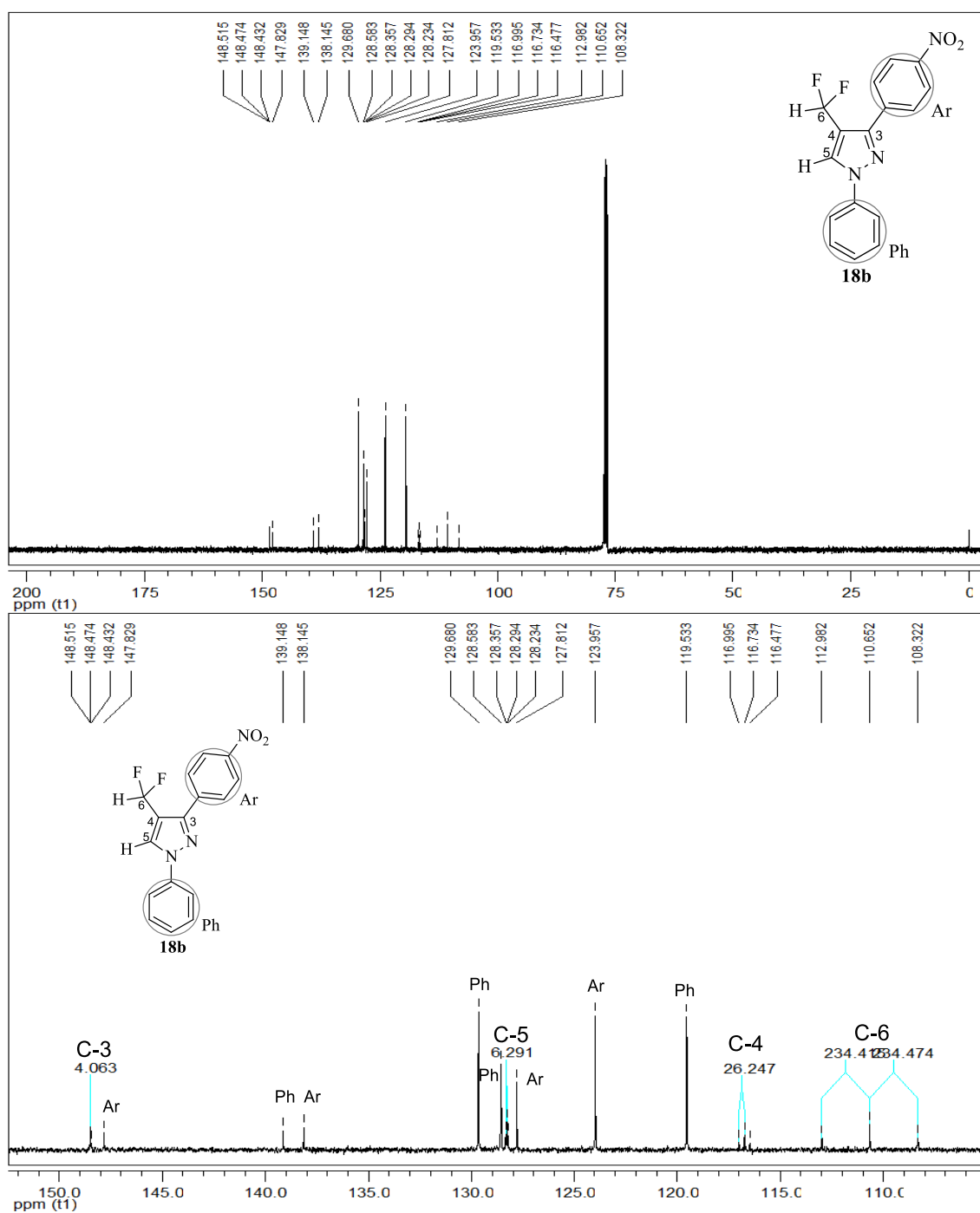


Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18b**), em CDCl_3 .

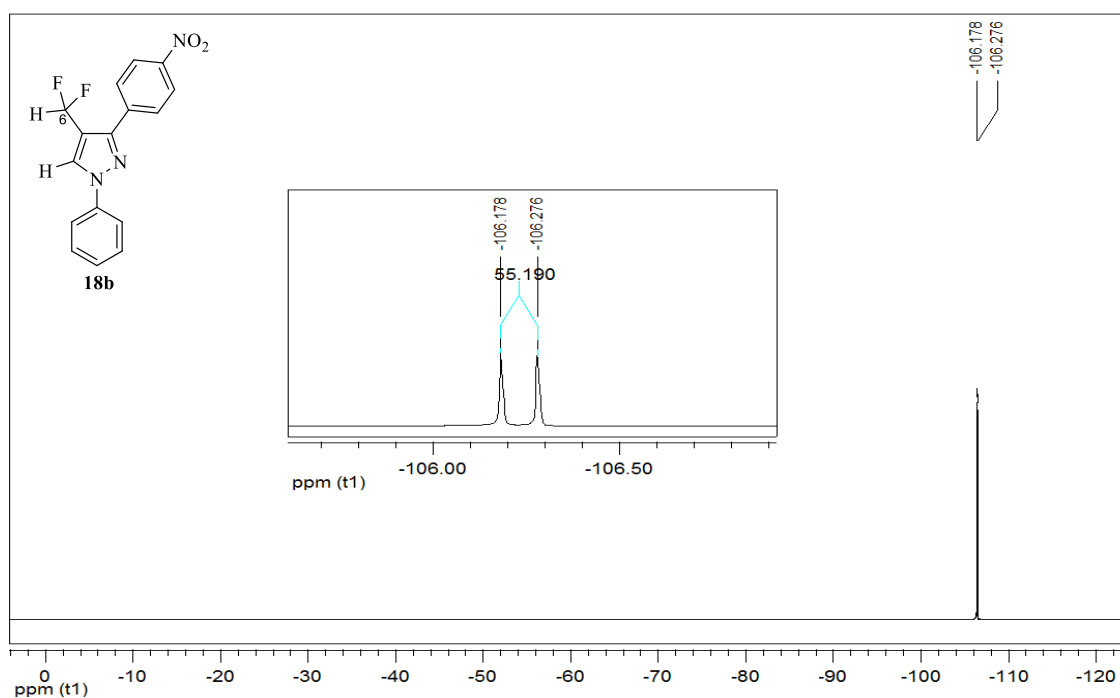


Figura 66. Espectro de RMN ^1H $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz de 4-difluormetil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**18b**), em CDCl_3 .

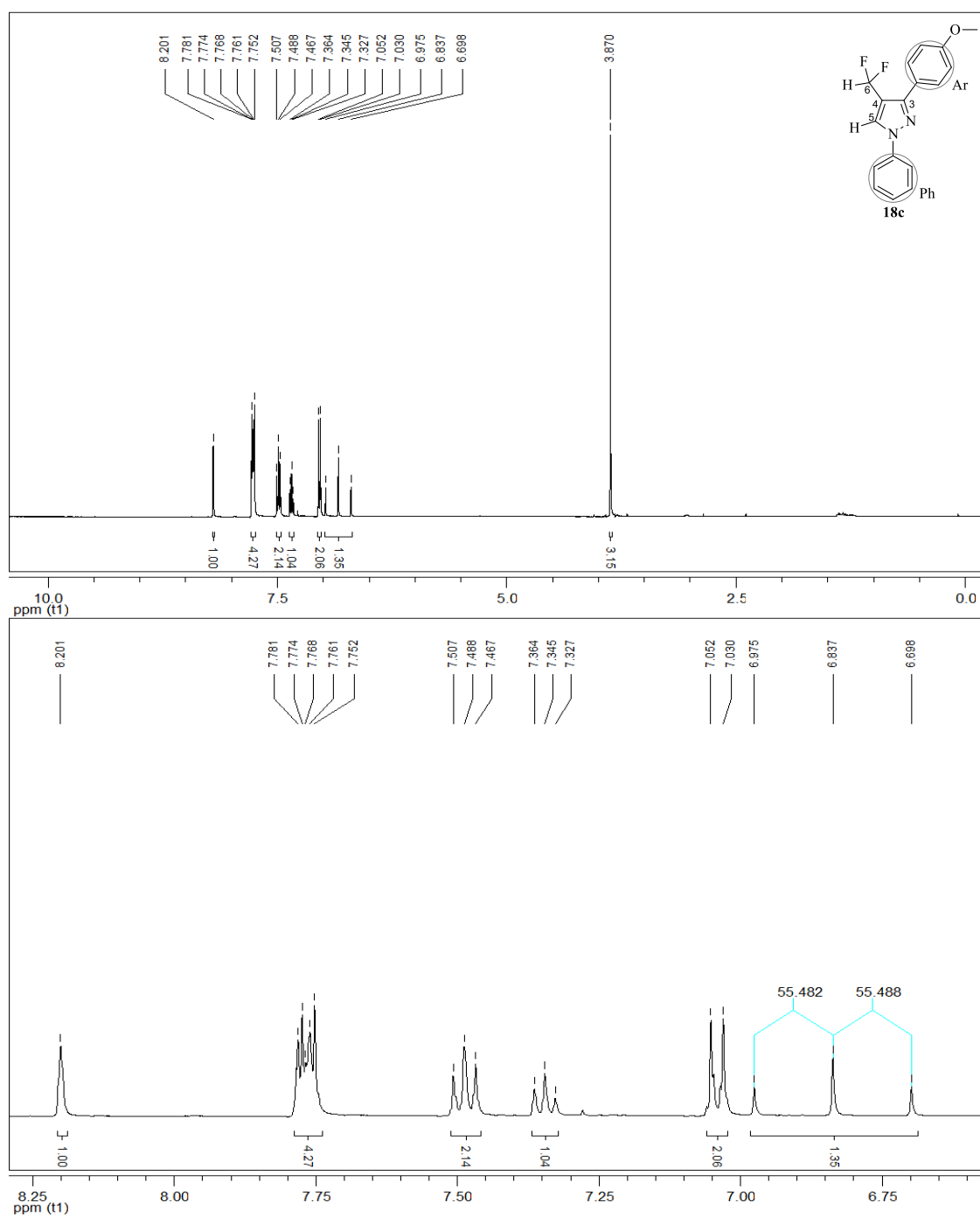


Figura 67. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-difluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18c**), em CDCl_3 .

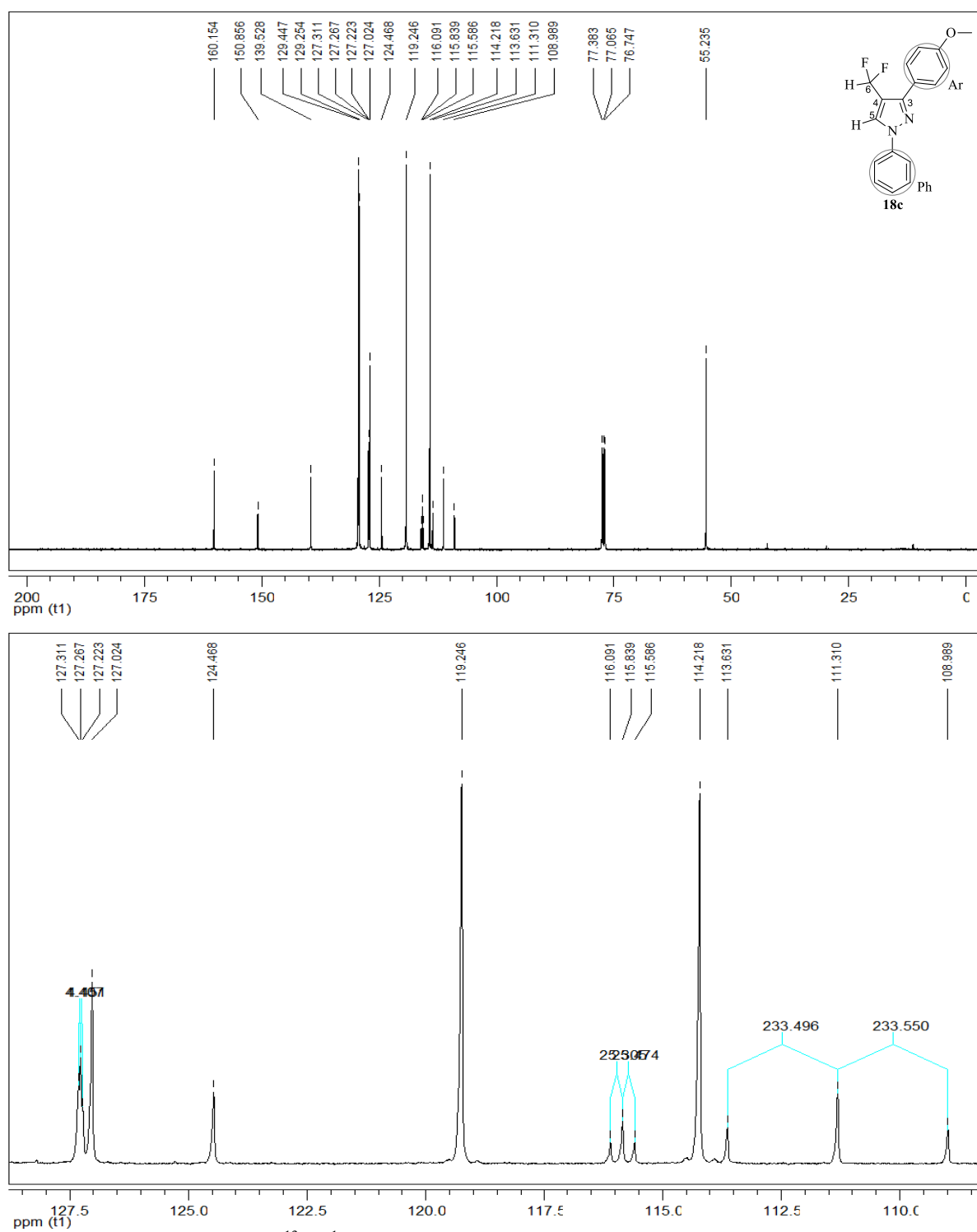


Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-difluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (**18c**), em CDCl_3 .

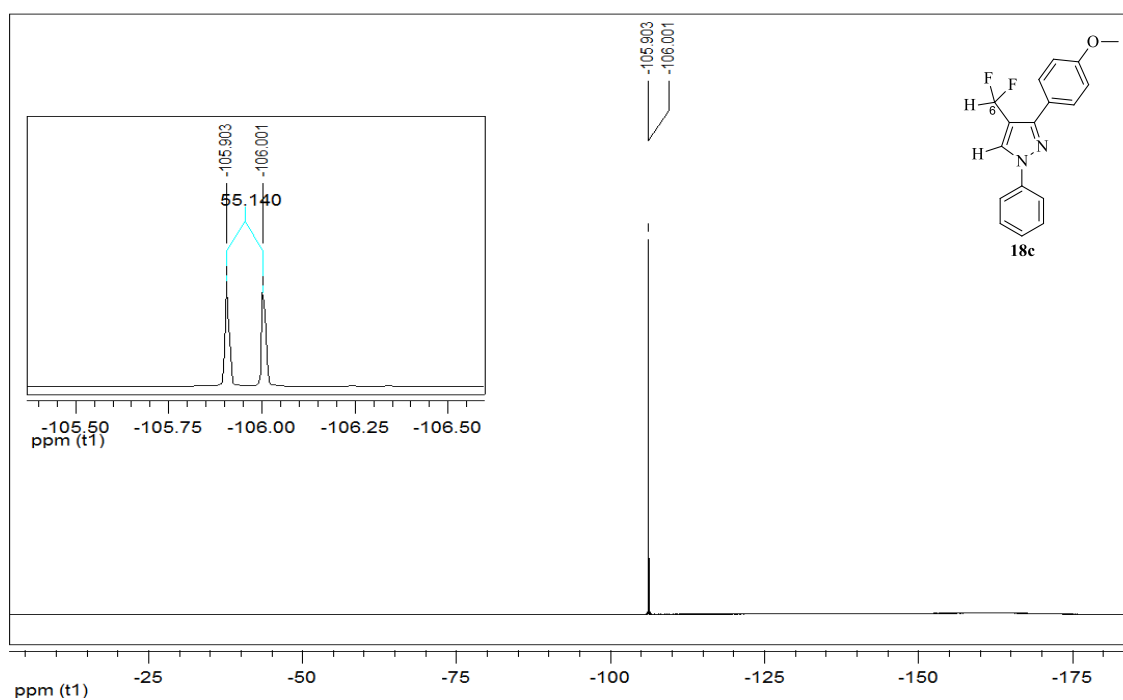


Figura 69. Espectro de RMN ^1H a 376,3 MHz de 4-difluorometil-3-(4-metoxi)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**18c**), em CDCl_3 .

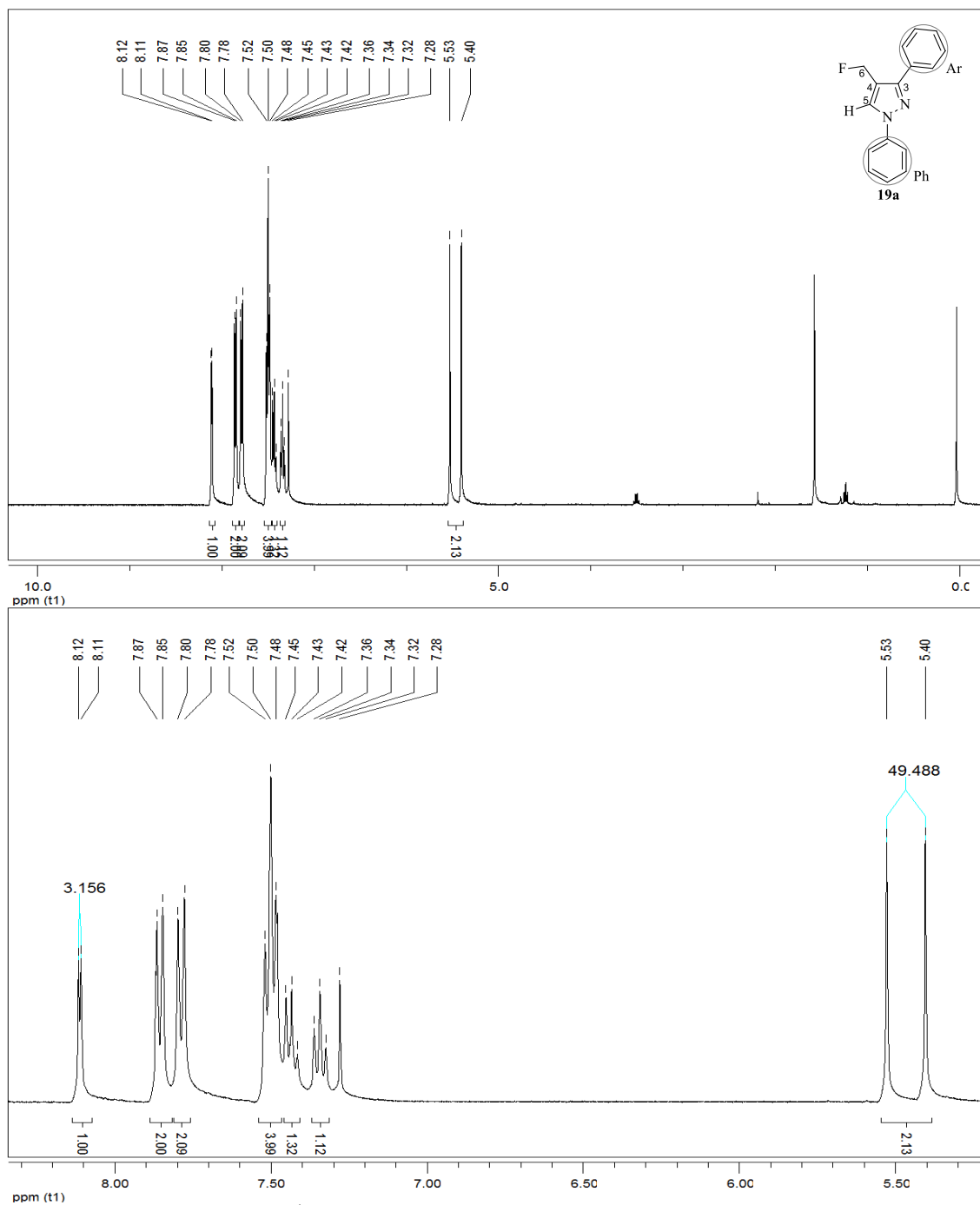


Figura 70. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-fluorometil-1H-1,3-difenilpirazol (**19a**), em CDCl_3 .

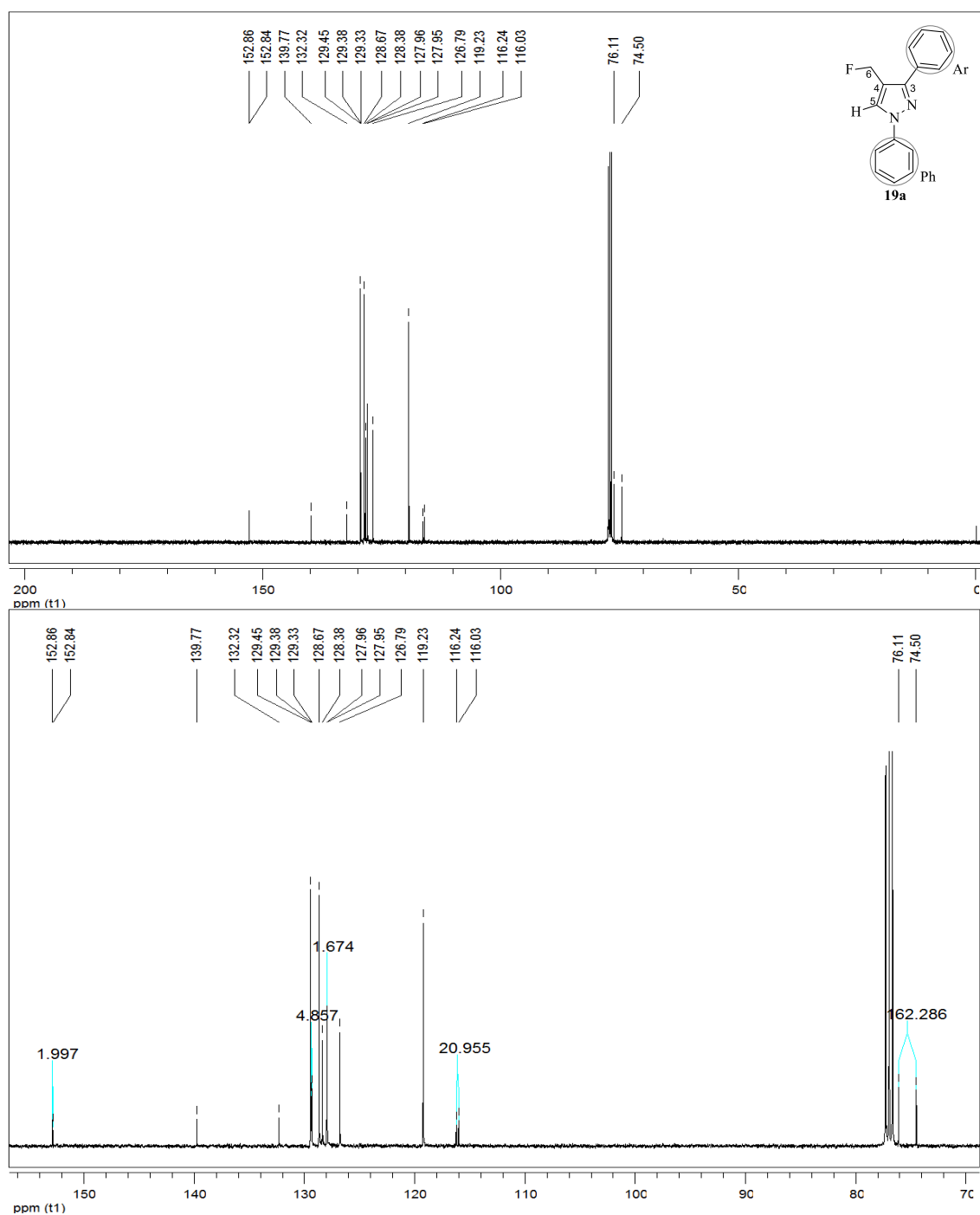


Figura 71. Espectro de RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz e expansão de 4-fluormetil-1H-1,3-difenilpirazol (19a), em CDCl₃.

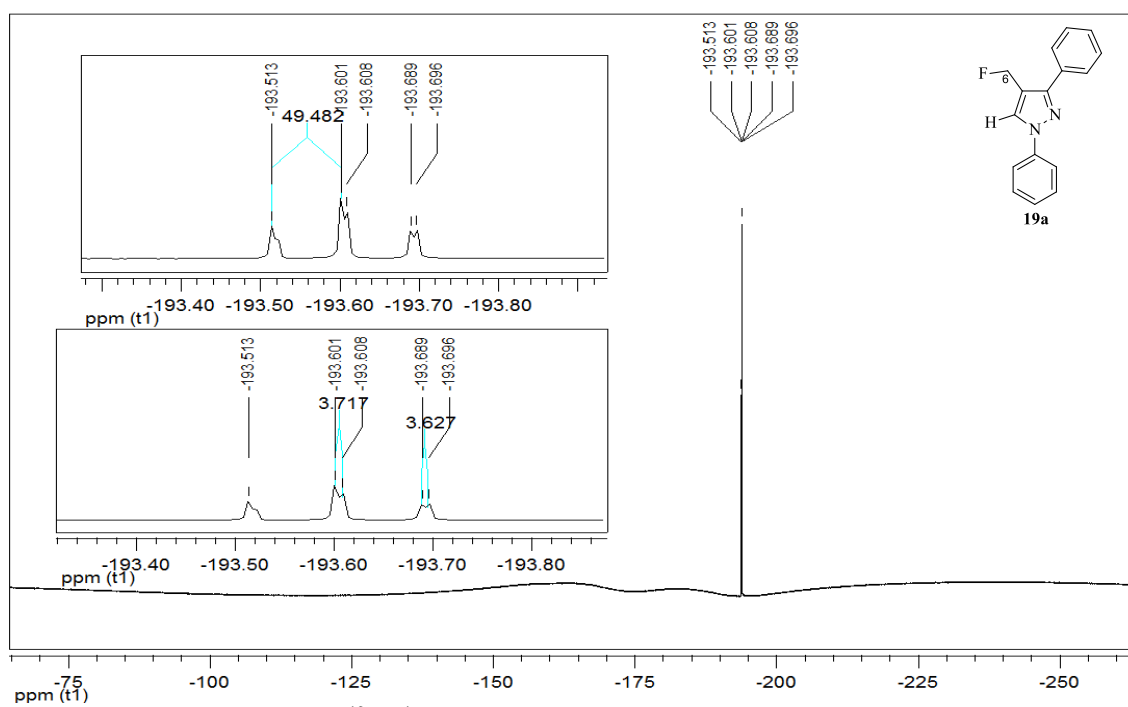


Figura 72. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4-fluormetil-1H-1,3-difenilpirazol (**19a**), em CDCl_3 .

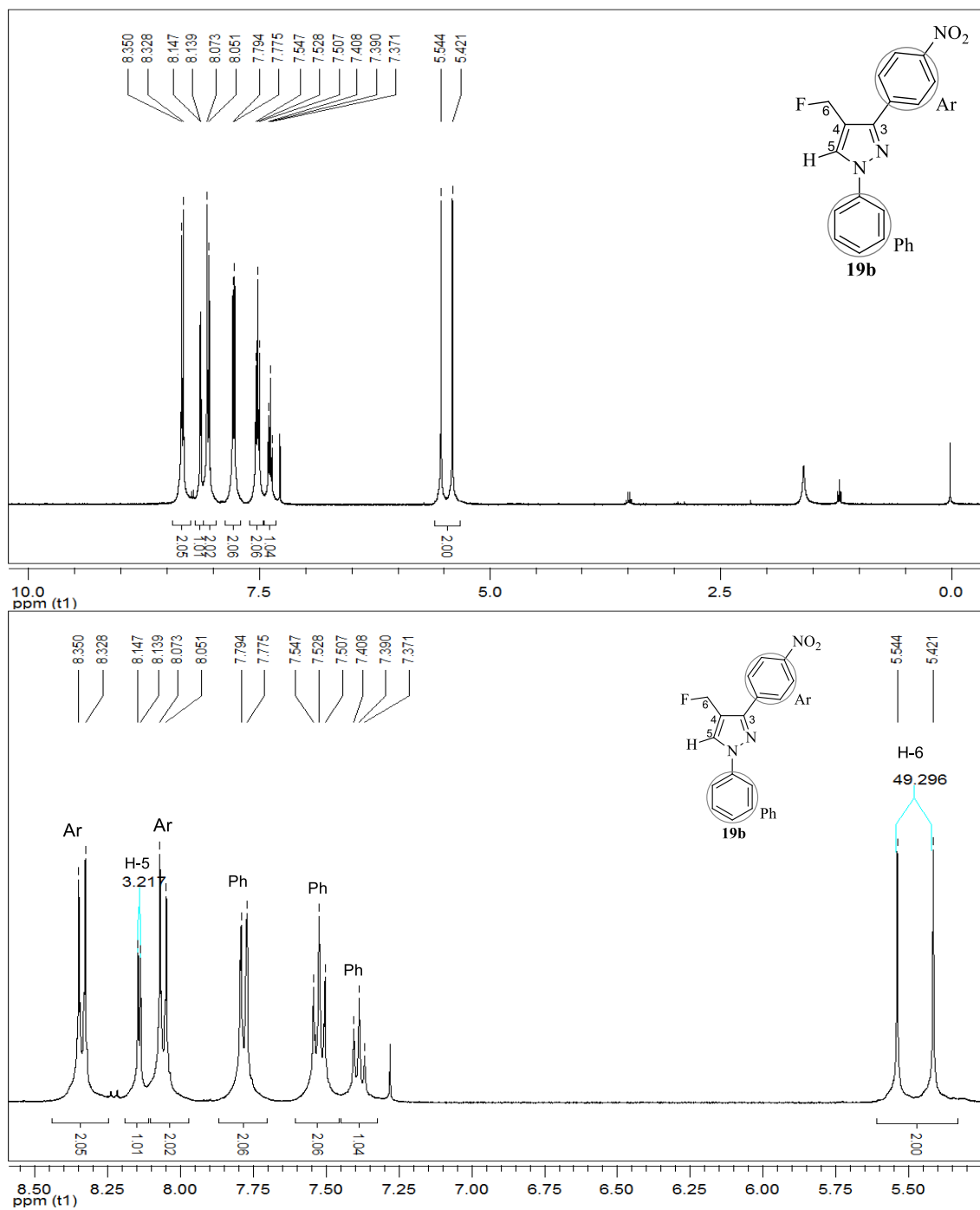


Figura 73. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-fluorometil-3-(4-nitro)fenil-1*H*-1-fenilpirazol (**19b**), em CDCl_3 .

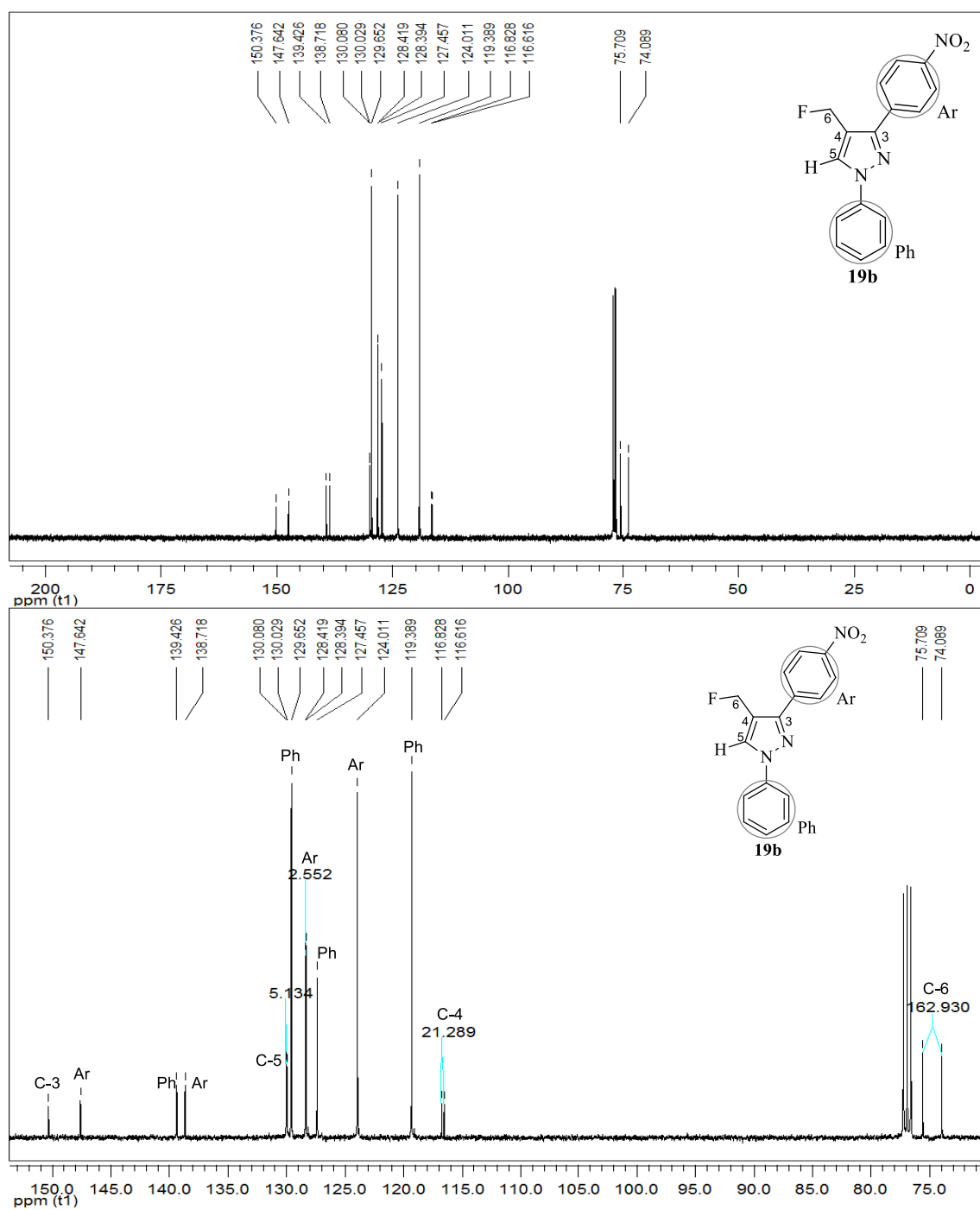


Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19b**), em CDCl_3 .

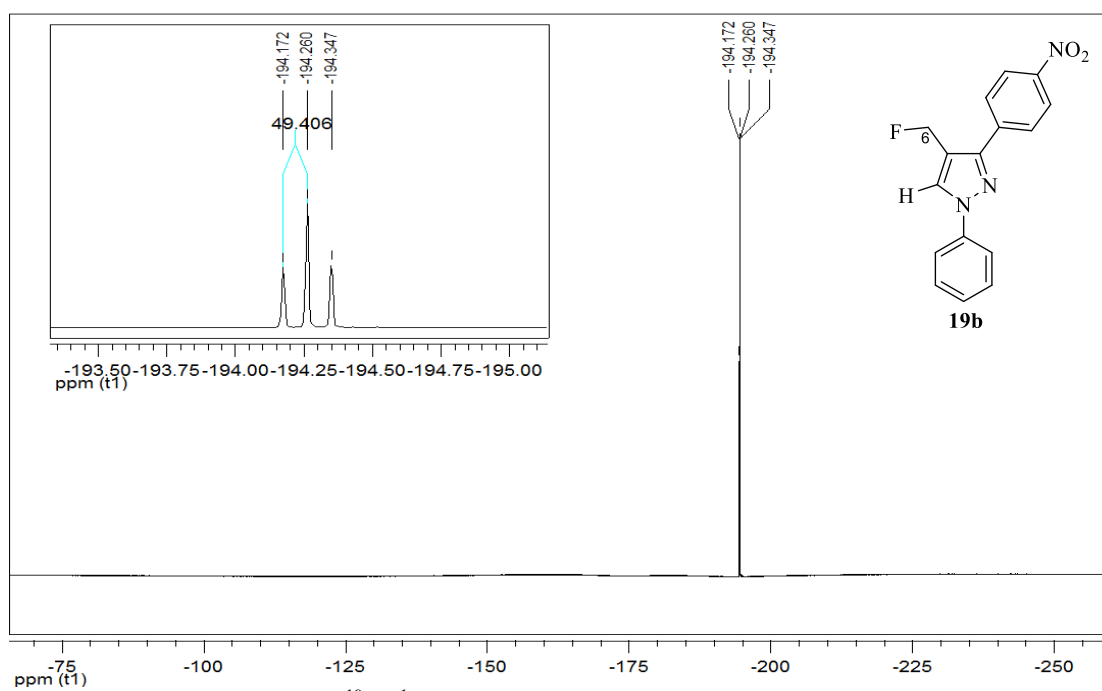


Figura 75. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-nitro)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19b**), em CDCl_3 .

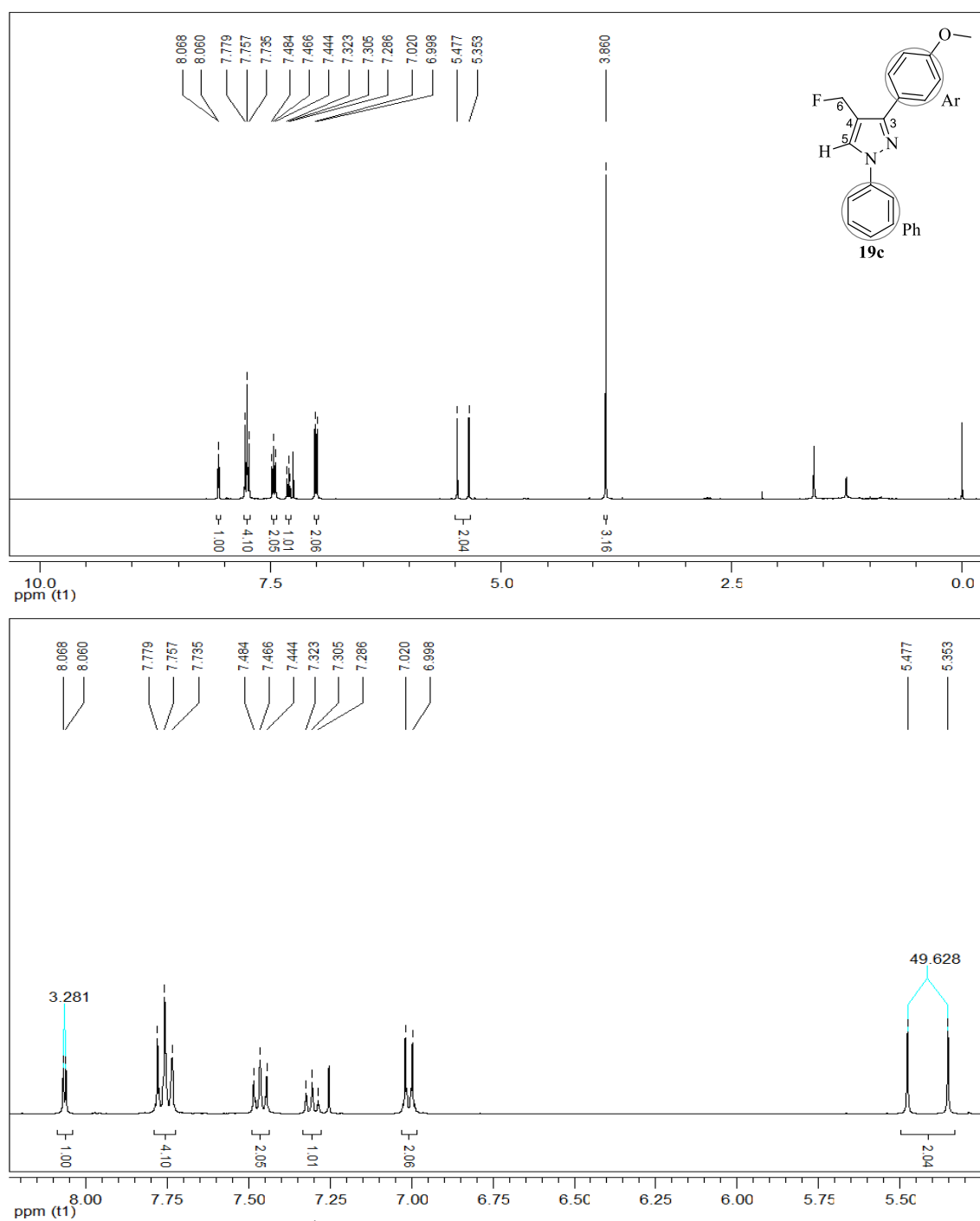


Figura 76. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19c**), em CDCl_3 .

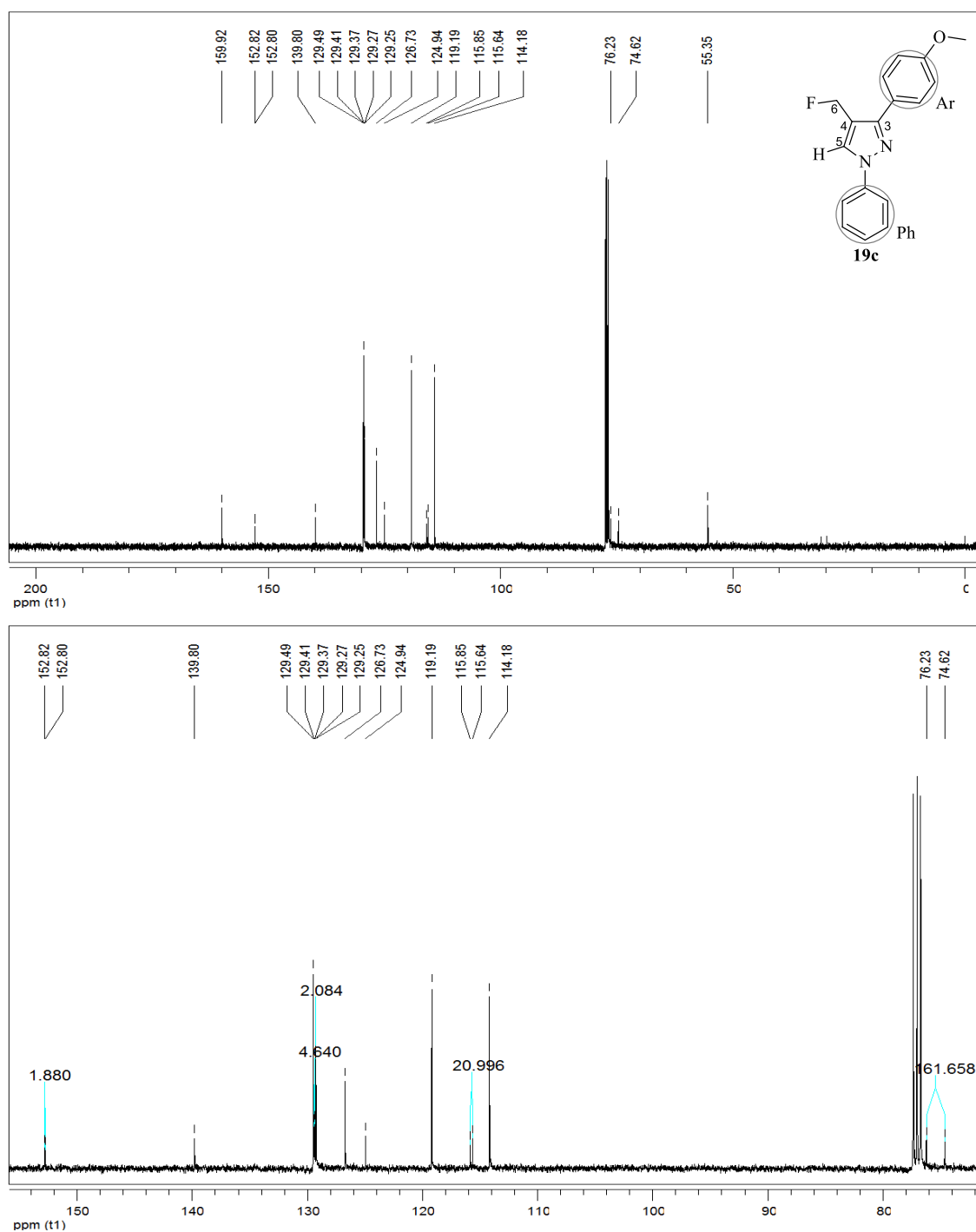


Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 e expansão de 4-fluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19c**), em CDCl_3 .

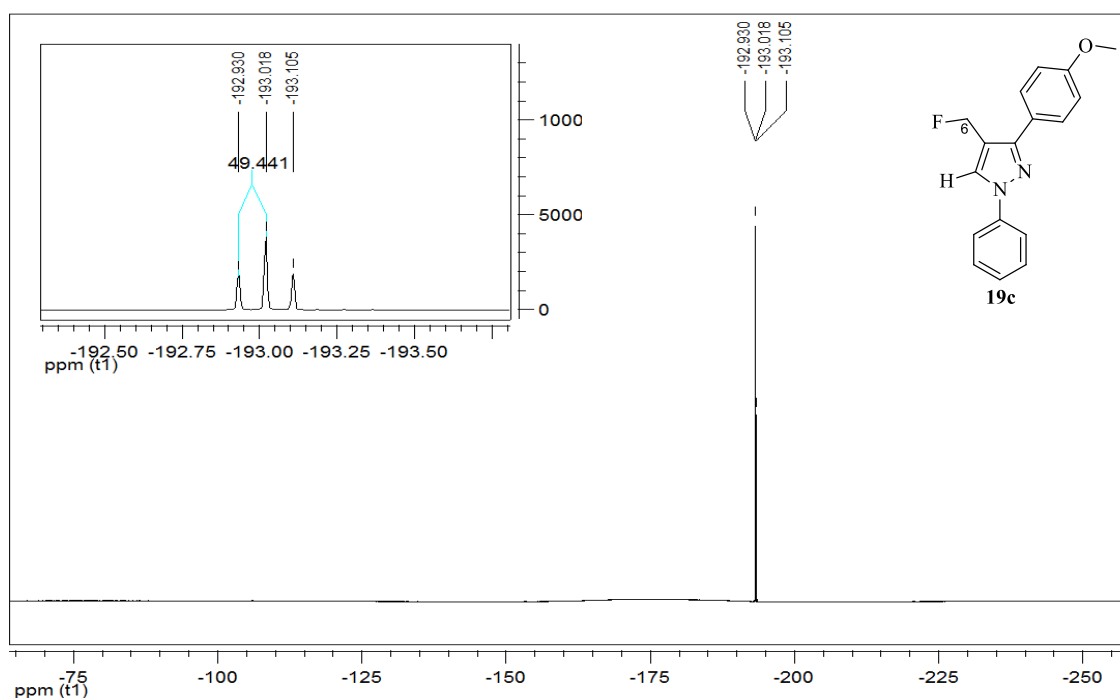


Figura 78. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4-fluormetil-3-(4-metoxi)fenil-1H-1-fenilpirazol (**19c**), em CDCl_3 .

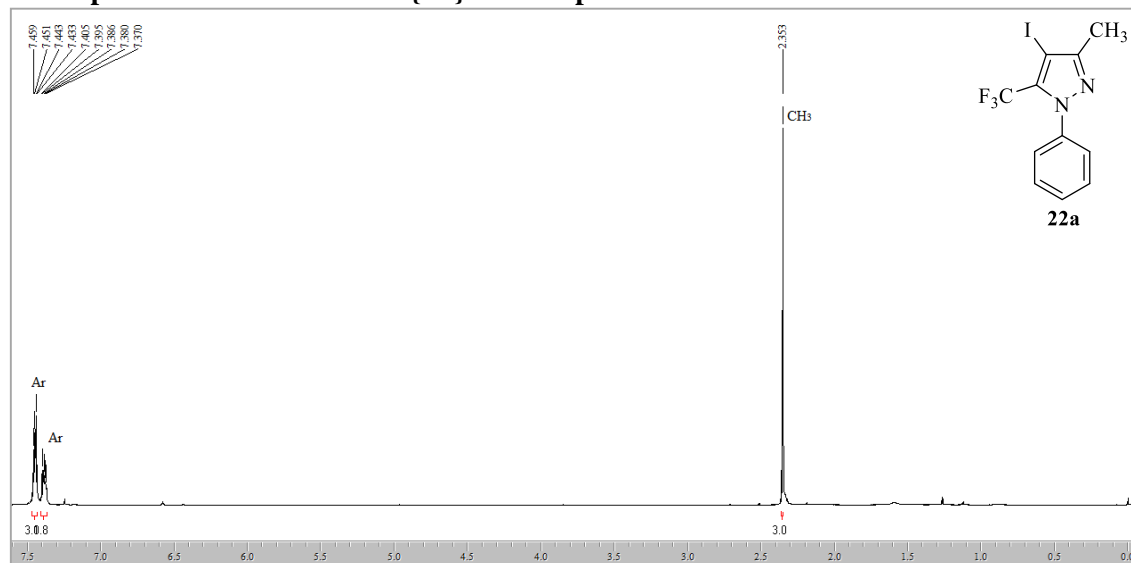
7.7. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 22a-b

Figura 79. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1*H*-1-phenilpirazóis (22a), em CDCl_3 .

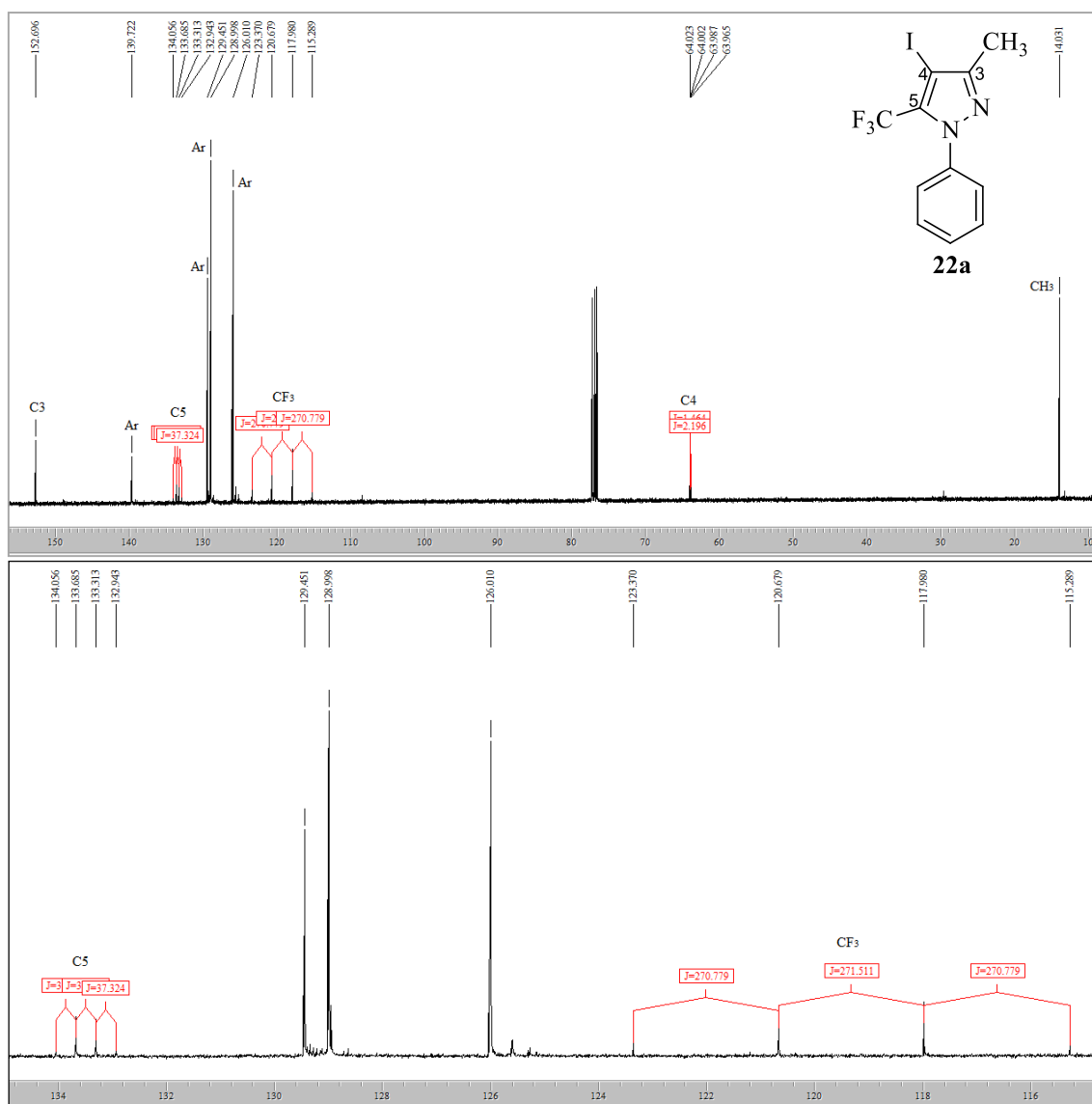


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 5-trifluormetil-4-iodo-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**22a**) em CDCl_3 .

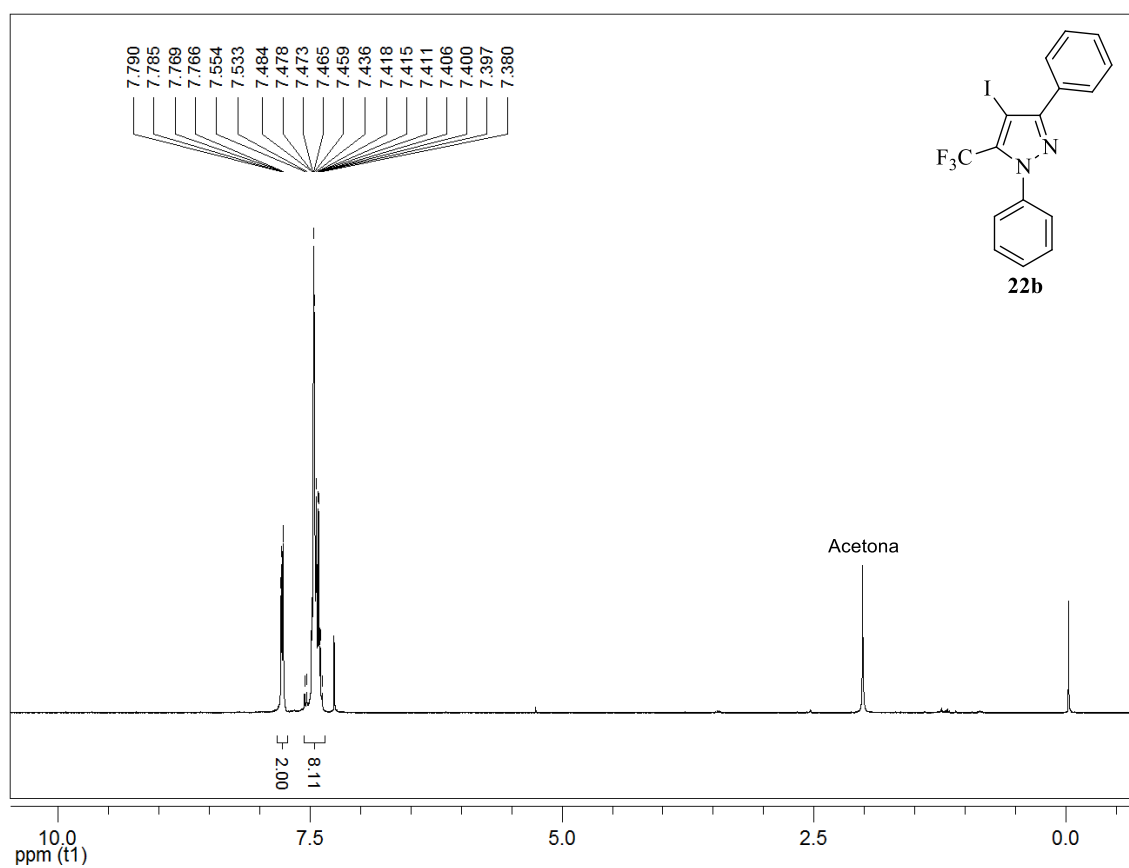


Figura 81. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1*H*-1-fenilpirazóis (**22b**), em CDCl_3 .

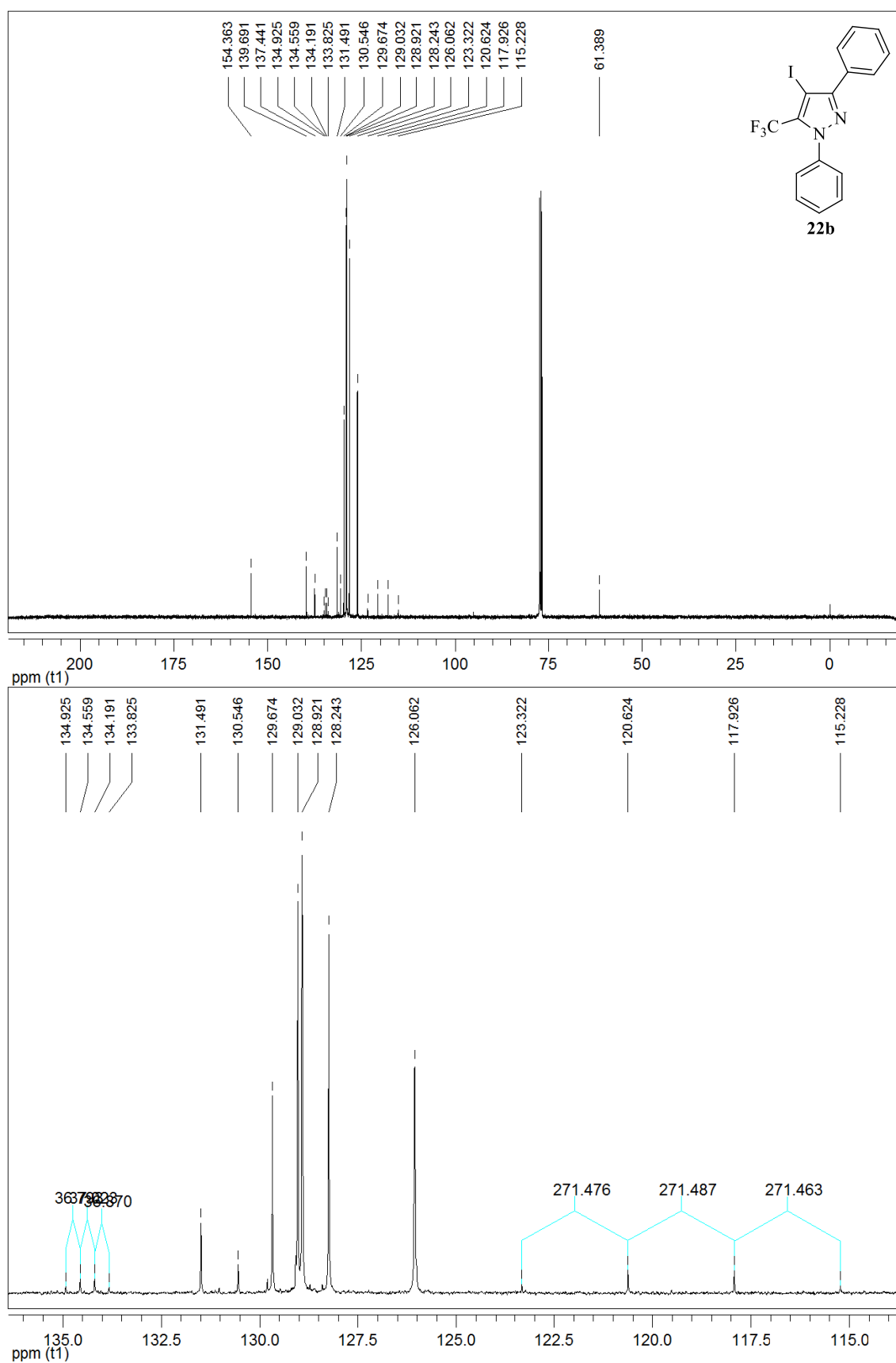


Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz e expansão de 3-fenil-5-trifluormetil-4-iodo-1H-1-fenilpirazol (**22b**) em CDCl_3 .

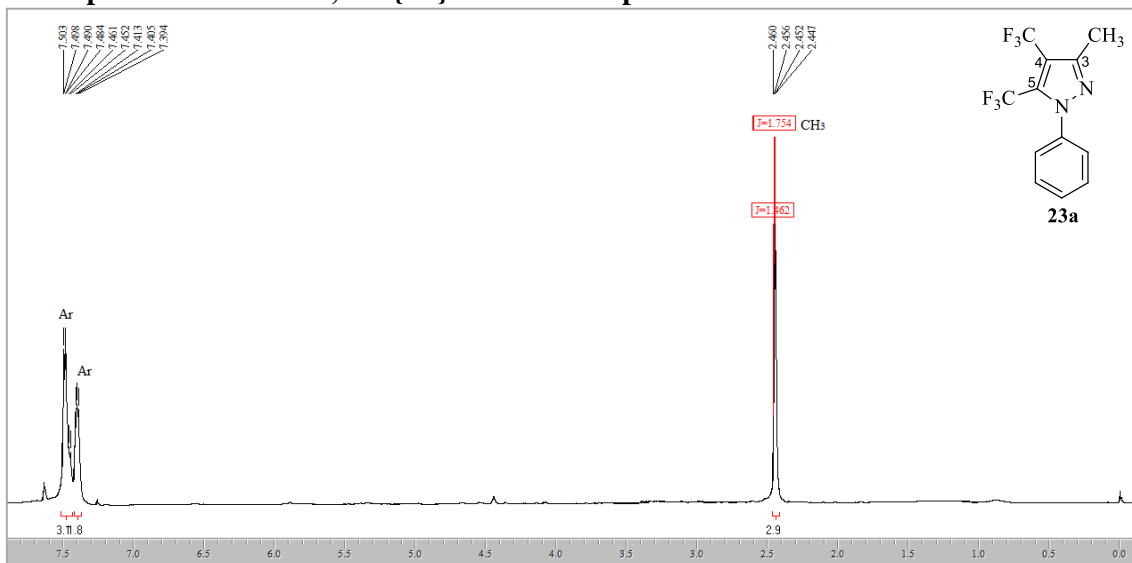
7.8. Espectros de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F dos compostos 23a-b

Figura 83. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**23a**), em CDCl_3 .

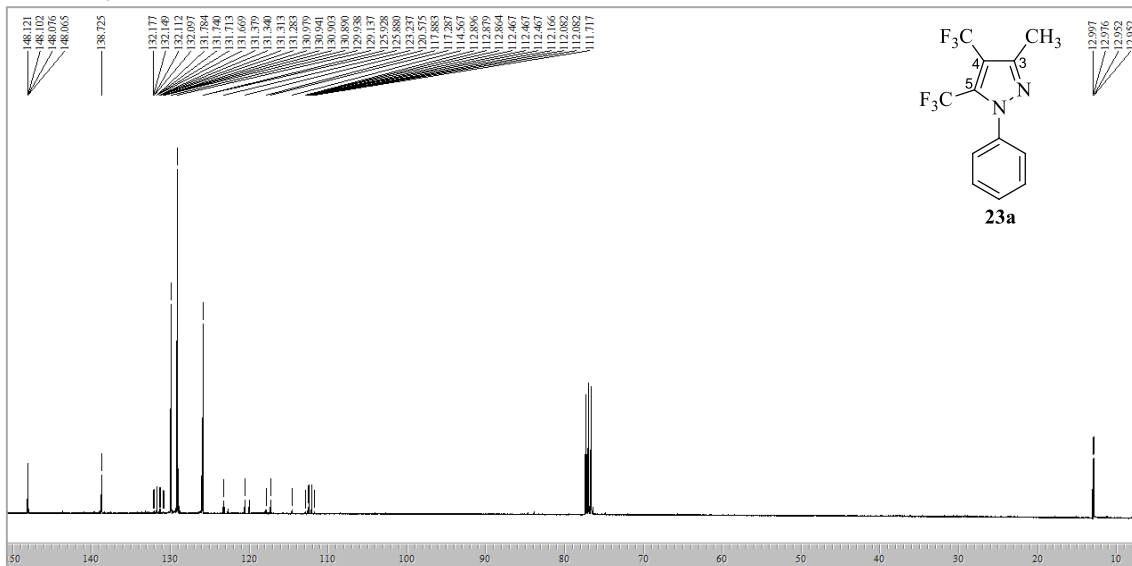


Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1*H*-1-fenilpirazol (**23a**), em CDCl_3 .

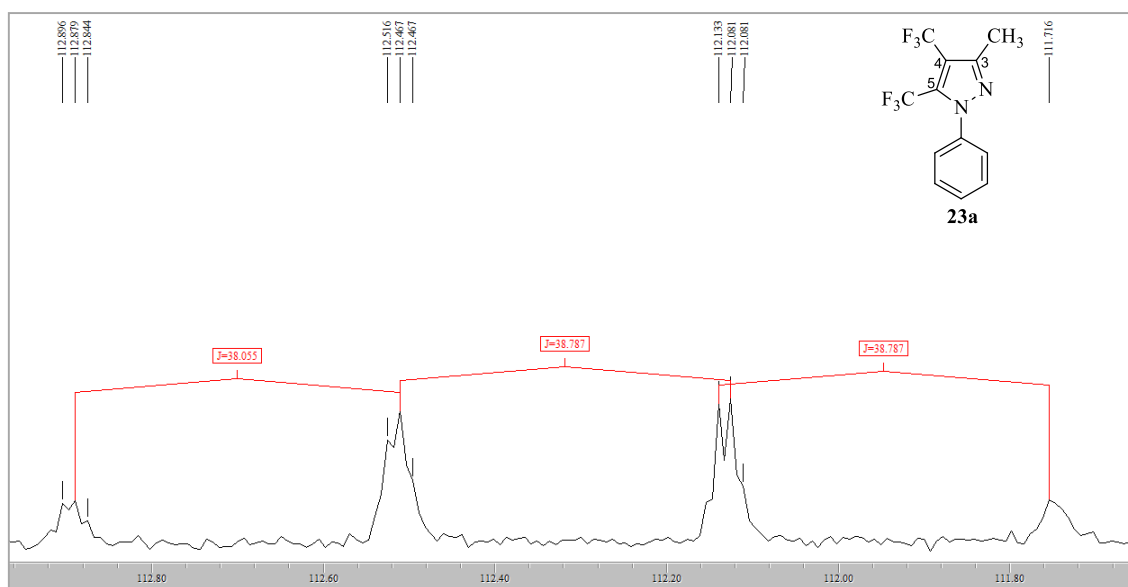


Figura 85. Espectro do C4 mostrando os valores de J maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

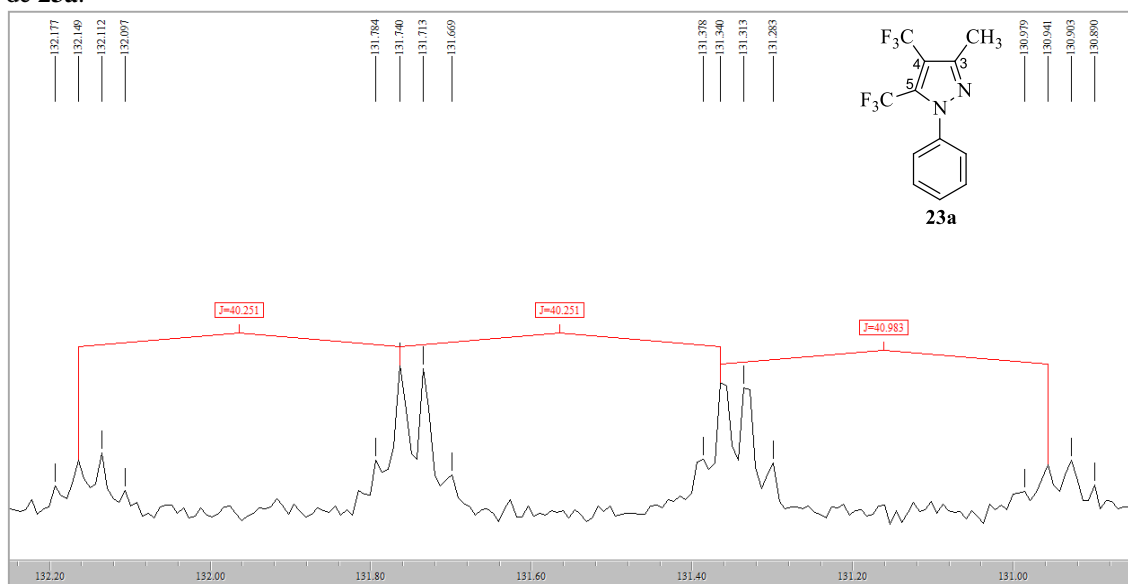


Figura 86. Espectro do C5 mostrando os valores de J maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

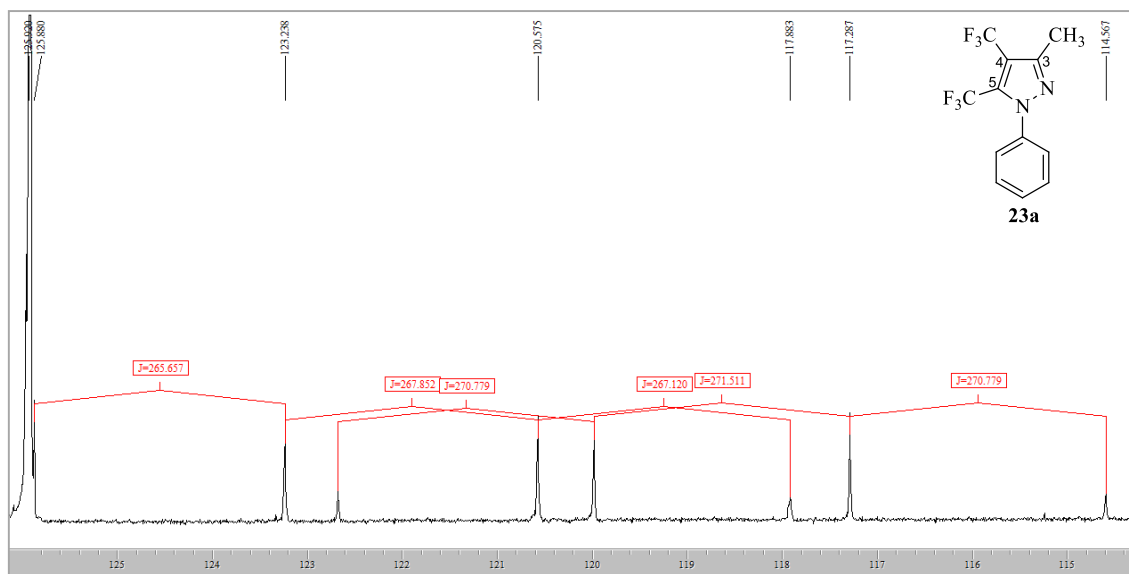


Figura 87. Espectro dos grupos CF_3 ligados aos C4 e C5 mostrando os valores de J no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23a**.

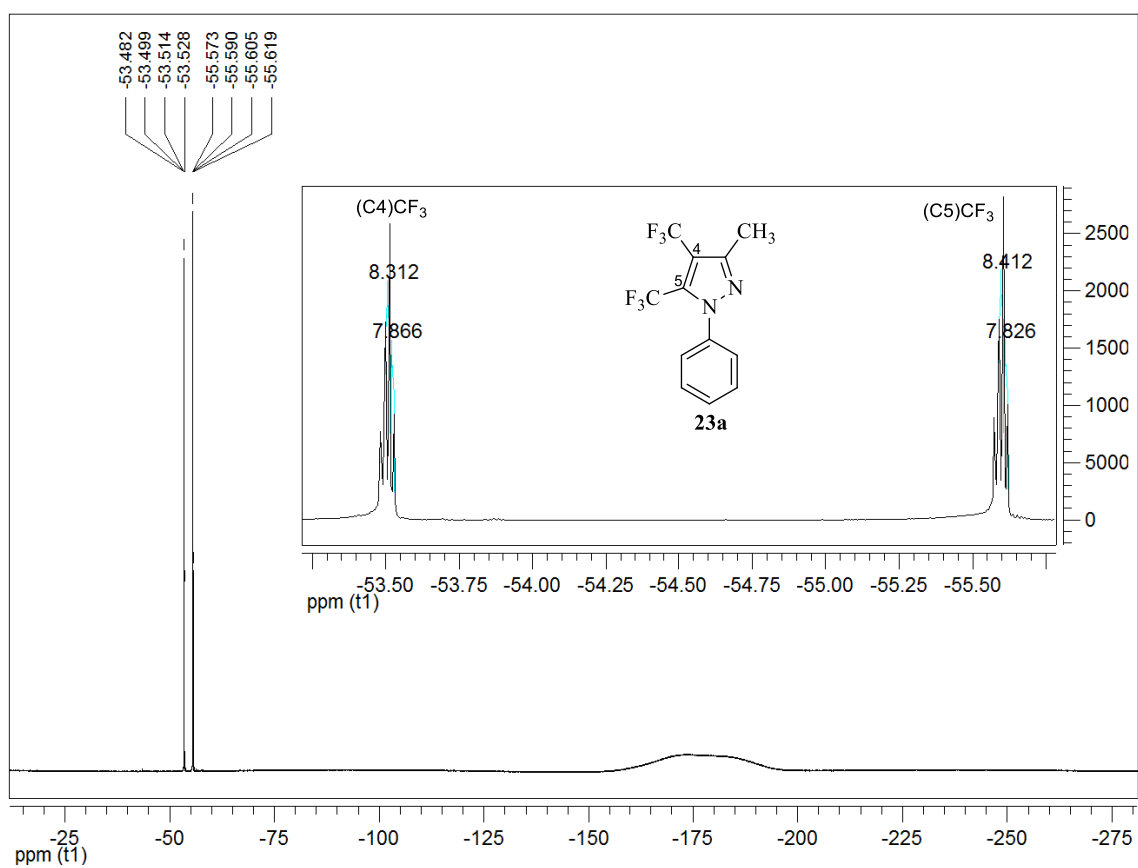


Figura 88. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 4,5-bis(trifluormetil)-3-metil-1H-1-fenilpirazol (**23a**), em CDCl_3 .

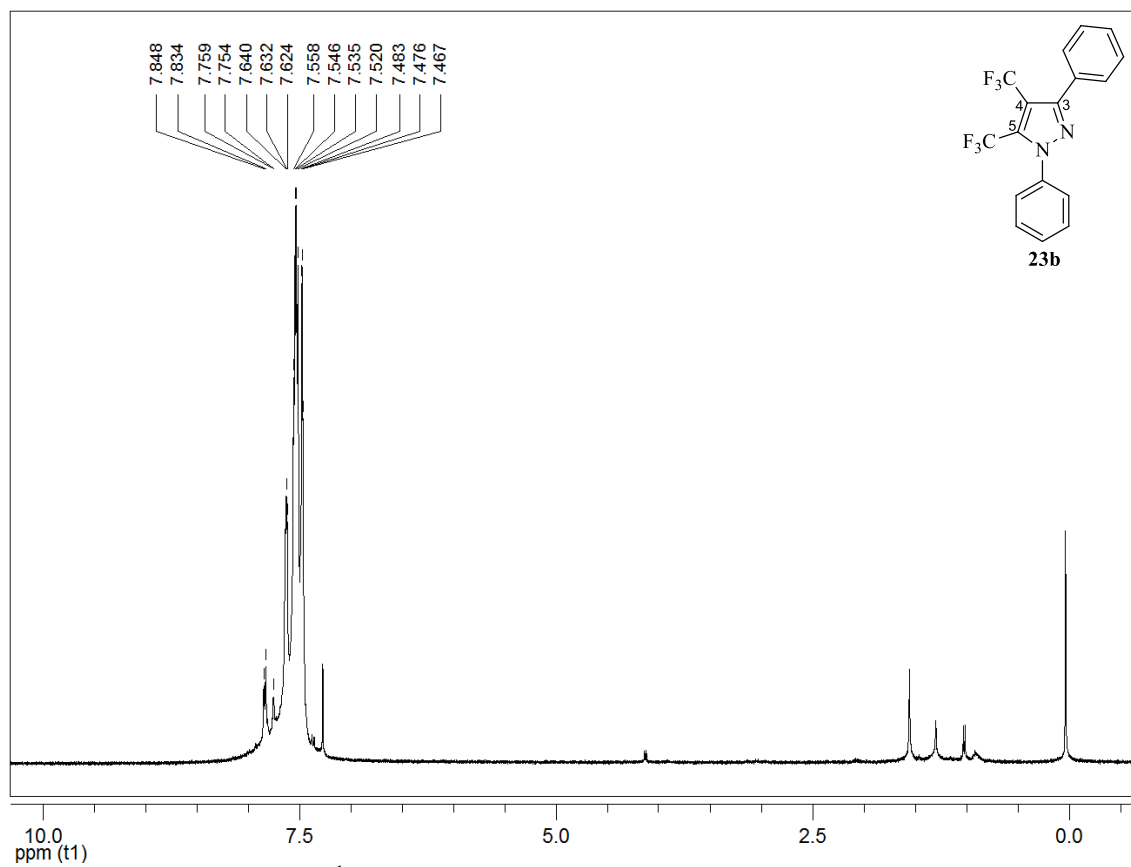


Figura 89. Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz de 3-fenil-4,5-bis(trifluormetil)- 1H-1-fenilpirazol (**23b**), em CDCl_3 .

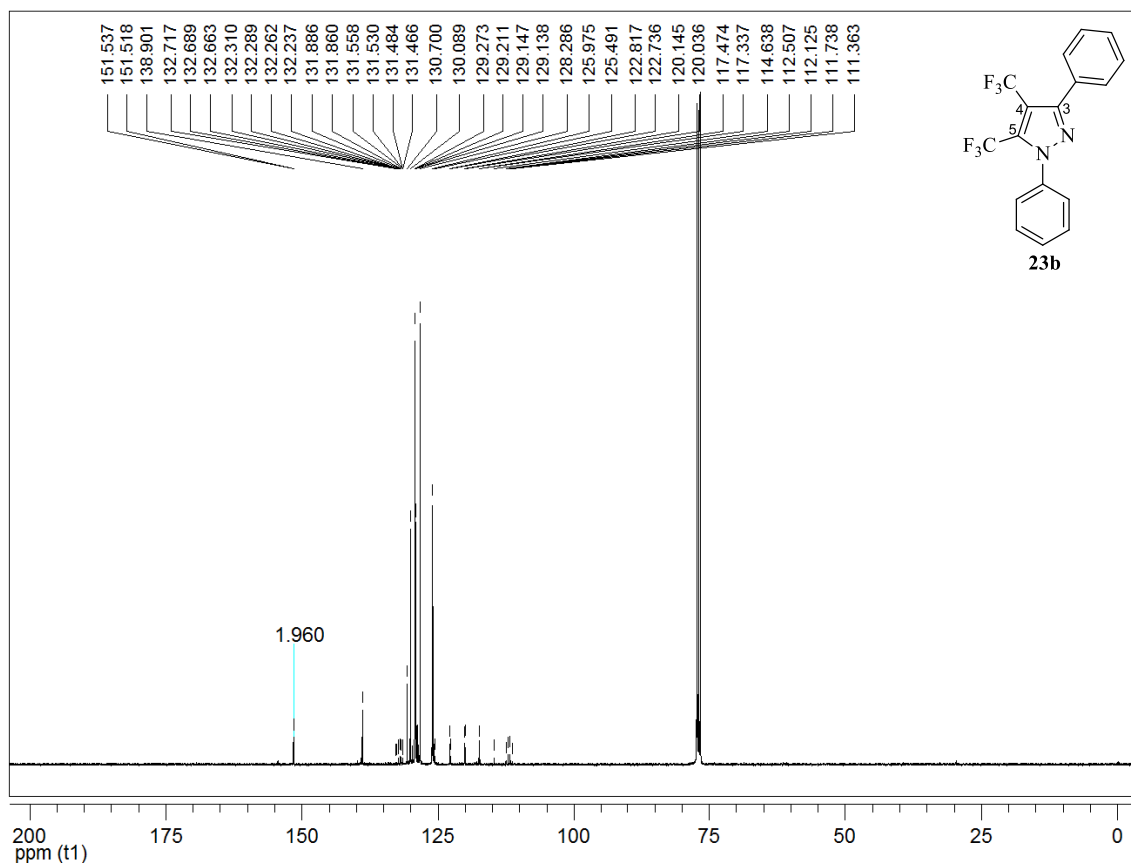


Figura 90. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 de 3-fenil-4,5-bis(trifluorometil)-1*H*-1-fenilpirazol (**23b**), em CDCl_3 .

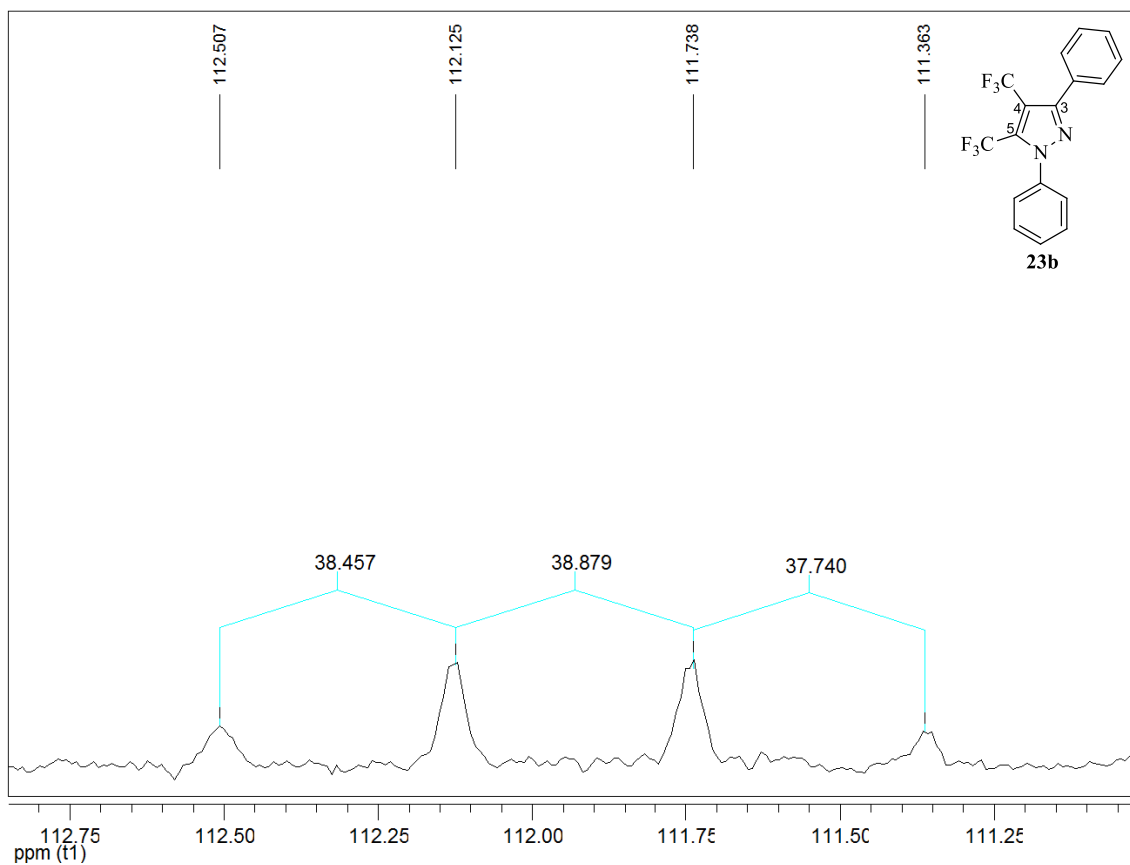


Figura 91. Espectro do C4 mostrando os valores de J maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23b**.

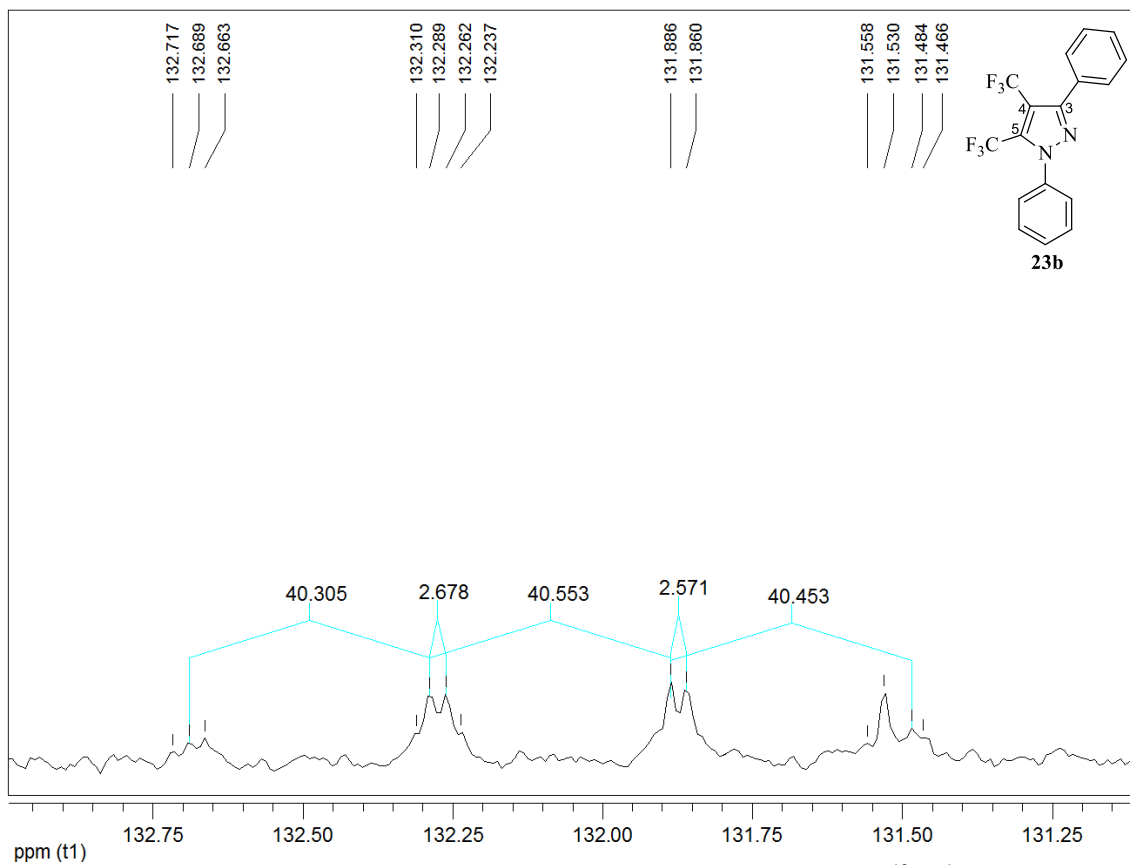


Figura 92. Espectro do C5 mostrando os valores de J maiores no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23b**.

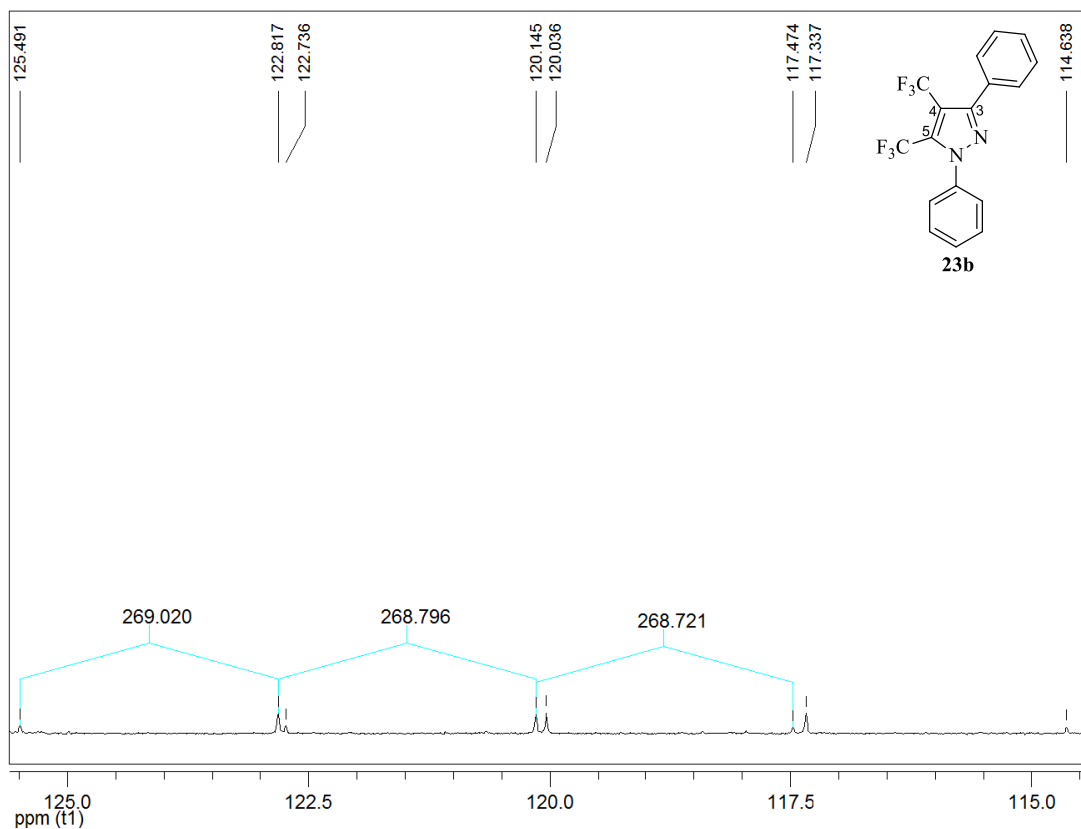


Figura 93. Espectro do grupo CF_3 ligado ao C4 mostrando os valores de J no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23b**.

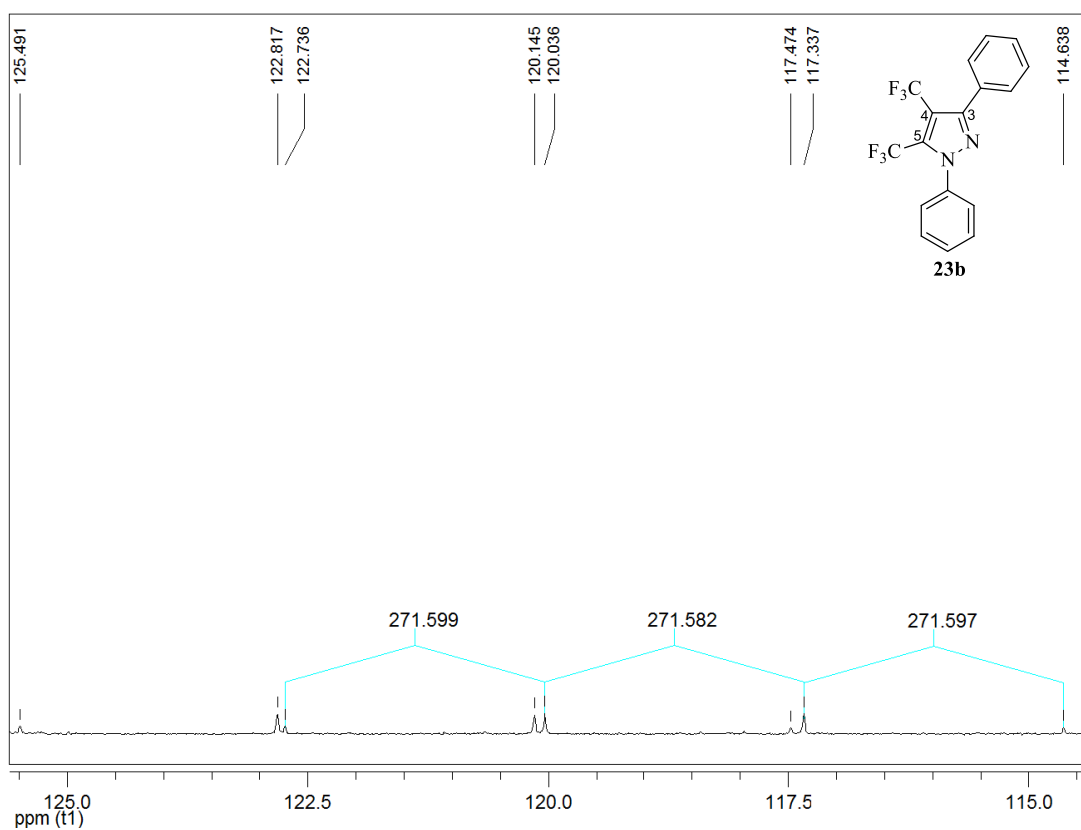


Figura 94. Espectro do grupo CF_3 ligado ao C5 mostrando os valores de J no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de **23b**.

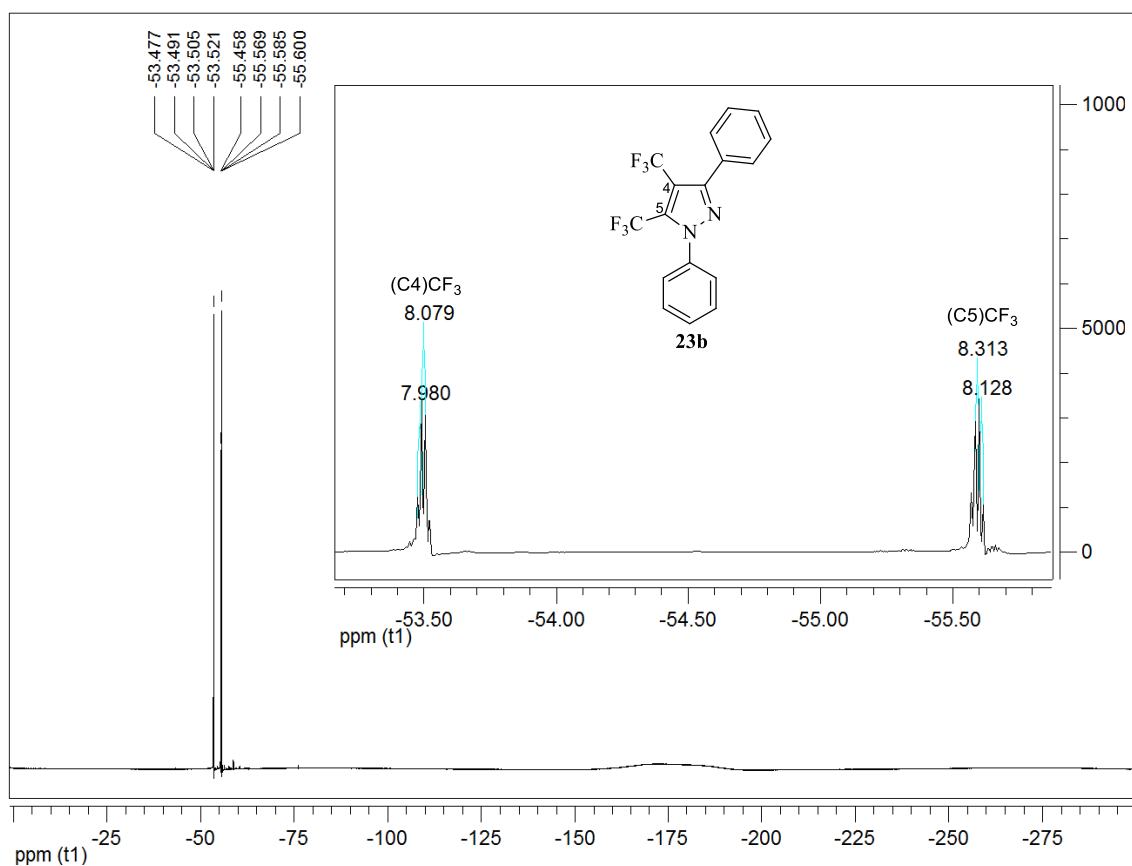


Figura 95. Espectro de RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ a 376,3 MHz e expansão de 3-fenil-4,5-bis(trifluorometil)- 1H-1- fenilpirazol (**23b**), em CDCl_3 .

ANEXO II
Artigos científicos publicados



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Fluorine Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/fluor

New 4-fluoroalkyl substituted *N*-phenylpyrazoles: Synthesis promoted by DAST and multinuclear NMR analysis



Helio G. Bonacorso*, Everton P. Pittaluga, Liliane M.F. Porte, Andrizia F. Junges, Francieli M. Libero, Nilo Zanatta, Marcos A.P. Martins

Núcleo de Química de Heterociclos-NUQUIMHE, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 April 2015
Received in revised form 14 May 2015
Accepted 16 May 2015
Available online 27 May 2015

Keywords:

DAST
Fluorination reactions
Vilsmeier–Haack reaction
Phenylpyrazoles

ABSTRACT

This paper reports a synthetic and NMR spectroscopic studies of two new series of 4-fluorinated 1,3,5-substituted 1*H*-pyrazoles. Firstly, an efficient synthesis of new series of 3-aryl-4-(di)fluoromethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles, where [aryl = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄] is described, from fluorination reactions of 4-(formyl)- and 4-(hydroxymethyl)-1*H*-1-phenylpyrazoles in dichloromethane as solvent at room temperature, employing diethylaminosulfur trifluoride (DAST) as fluorinating agent in 41 to 73% yield. The 4-formyl-pyrazoles are obtained in 54–58% yield by Vilsmeier–Haack reaction using a mixture of POCl₃/DMF with arylhydrazones, which were derived from the respective aryl methyl ketones and phenylhydrazine. The 4-hydroxymethyl-pyrazole precursors were easily obtained from the reduction of 4-formyl-pyrazoles by sodium borohydride (NaBH₄) in 52–87% yield. Subsequently, the present work also discusses the ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectroscopic data.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Fluorine atoms strategically placed into organic molecules often have a positive influence on the biological properties of active compounds and some of the best selling prescription drugs and agrochemicals contain fluoroalkyl functional groups [1,2]. The chemical and biological importance of alkyl-F groups incorporated into more complex organic compounds is already well discussed in literature [3,4]. The CHF₂ group can act as a bioisostere designed as a thiol, hydroxamic acid, hydroxyl or amide mimic. In the same way, the CH₂F group can act as a useful bioisostere of a methyl, hydroxymethyl or methoxymethyl group. The fluorine atom can also prevent metabolic oxidation due to its electron-withdrawing effect [5].

Pyrazoles bearing fluorocarbon substituents are becoming increasingly prevalent as synthetic targets and building blocks within the fine chemicals sector [6,7]. Many examples of bioactive fluorinated pyrazoles have emerged in recent years, and among these, the fungicide Bixafen[®] is a particularly noteworthy example [8]. Moreover, the phenylpyrazole structure is the scaffold of

common worldwide over-the-counter antipyretic and analgesic [9,10] Dipyron[®] and the insecticide Fipronil[®] [11].

For this reason, fluorinated building blocks and fluorinating reagents are important for selective preparation of specific fluoro-compounds. Generally, the synthesis of 3(5)-fluoroalkyl-substituted-pyrazoles is achieved from fluorinated building blocks such as 1,3-diketones, vinyl ketones, β-keto esters, perfluoro acetylenes and hydrazines or hydrazide through cyclocondensation reactions, but in most cases leading to mixture of regioisomers [8].

For the past two decades, our research group has introduced trifluoromethyl groups into 3- and 5-pyrazoles positions through the cyclocondensation reaction of 4-alkoxy-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones and different hydrazines and their derivatives [12–15], screening their biological activities [16–21]. Nonetheless, the trifluoromethylated building blocks approach shows limitation in scope range leading to few possibilities for the trifluoromethyl group insertion. Moreover, this synthetic strategy do not have allowed to synthesize difluoromethyl or fluoromethyl substituted heterocycles.

On the other hand, nucleophilic fluorination reactions of organic compounds using fluorinating reagents like Olah's reagent, Deoxofluor, Xtalfluor and DAST, are one of the most widely used methodologies in the field of fluorine chemistry. DAST (diethylaminosulfur trifluoride) has proven to be a very popular reagent due to its ease of handling and versatility. It has regularly been

* Corresponding author. Tel.: +55 55 3220 8031; fax: +55 55 3220 8031.
E-mail address: helio.bonacorso@ufsm.br (H.G. Bonacorso).

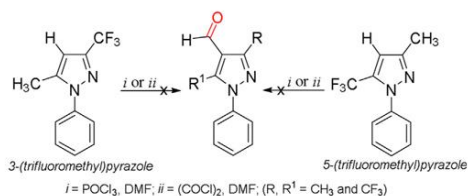


Fig. 1. Formylation reactions of 3- and 5-trifluoromethyl-1H-1-phenylpyrazoles.

employed in selective fluorination of alcohol, carbohydrates, ketones, sulfides, epoxides, thioethers and cyanohydrins [22,23].

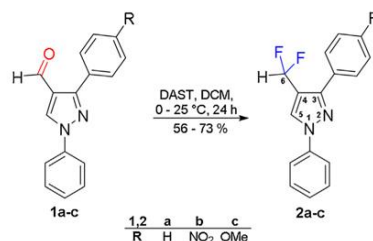
We have observed a lack in literature about the fluoroalkyl substitution at the C-4 position of pyrazoles and the data about the NMR spectroscopic analysis. Thus, in this paper, we aim to report the synthesis of new series of 3-aryl-4-(di)fluoromethyl-1H-1-phenylpyrazoles through fluorination with DAST reacting with the formyl and hydroxymethyl groups. Moreover, this paper discusses the ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectral assignments as well as highlights the main chemical shifts and coupling constants of new fluorinated compounds.

2. Results and discussion

The initial goal of this work was to achieve the fluoromethyl groups substitution at the C4 position of trifluoromethylated-pyrazoles and screening NMR studies about the new polyfluorinated compounds. Therefore, we first carried out formylation reactions on 3- and 5-trifluoromethyl-1H-1-phenylpyrazoles [24,25] employing two different Vilsmeier–Haack reagents: (i) POCl_3 in DMF [26,27] or (ii) oxalyl chloride in DMF [28], but no reaction took place in any case (Fig. 1). We assigned the non-formation of the desired products to the great deactivation effect induced by the CF_3 group.

Once we could not obtain the 4-formyl-5(3)-trifluoromethyl-pyrazoles we worked on different approach to prepare formylated pyrazoles, which led us to 3-aryl-4-formyl-1H-1-phenylpyrazoles (1a–c). For this study, we have selected *N*-phenylpyrazoles due to their undisputed pharmacological importance, two aryl groups attached to the C-3 position containing substituents with extreme opposite electronic effects ($R=p\text{-OMe}$ and $p\text{-NO}_2$) and one non-substituted aryl group without electronic effect ($R=\text{H}$) as a reference for a synthetic and spectroscopic comparative study.

Compounds 1a–c were successfully synthesized from the condensation of aryl methyl ketones, phenylhydrazine followed by a subsequent one-step Vilsmeier–Haack reaction [26,27] of the respective arylhydrazones with POCl_3/DMF , involving the formylation of the methyl group followed by the self cyclization and



Scheme 2. Synthesis of 3-aryl-4-difluoromethyl-1H-1-phenylpyrazoles (2a–c).

then hydrolysis in basic medium (see Section 4) (Scheme 1). Products 1a–c were obtained as yellow to orange solids in comparable literature yields of 54–58% [26,27].

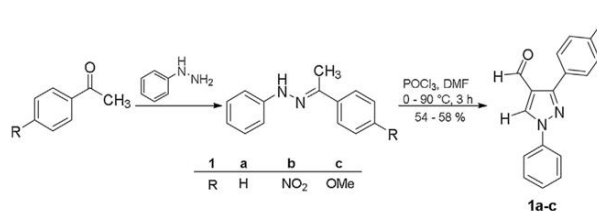
Compounds 1a–c show the formyl group as one suitable site for direct fluorination with DAST. Therefore, we proceeded with the conversion of the carbonyl function to the corresponding difluoromethyl substituent which furnished compounds 3-aryl-4-difluoromethyl-1H-1-phenylpyrazoles (2a–c) (Scheme 2) with two equivalents of DAST following literature method [29]. Products 2a–c were isolated through chromatography purification (2a) or simple filtration (2b–c) to obtain air-stable solids of pallid brown color in 56–73% yields.

Besides the deshielding effect in chemical shift range of NMR spectroscopy, fluorine frequently brings up changes in multiplicity of neighbor carbon and hydrogen atoms. The mono and difluoroalkyl groups exhibit a wide range of chemical shifts possibilities in ^1H , ^{13}C and especially in ^{19}F NMR (from -277 to $+40$ ppm). It can also be seen that spin–spin coupling constants between fluorine and hydrogen as well as between carbon and fluorine are quite predictable and thus useful in detailed structure characterization [30].

The NMR literature data is limited in relation to CH_2F and CHF_2 groups attached to pyrazole rings even for the most common substituted 3 and 5 positions [31–34]. In general, mono and difluoromethyl groups do not show great variation of chemical shifts in aromatic pyrazole ring independent of their positions in the heterocycle [35,36].

Fig. 2a illustrates experimental results obtained in this work for the ^1H and ^{13}C NMR data of CHF_2 group (C6) of 3-(4-nitrophenyl)-4-difluoromethyl-1H-1-phenylpyrazole (2b), observing the spin–spin coupling as typical triplet with coupling constants of 55.2 and 233.5 Hz, and chemical shifts of 6.88 and 110.6 ppm, respectively in ^1H and ^{13}C NMR spectra. In addition, Fig. 2b shows a doublet in -106.2 ppm with coupling constant of 55.2 Hz in ^{19}F NMR spectra in the characteristic signal for the CHF_2 group.

The complete experimental data of the NMR study about the CHF_2 group and its influence on pyrazole atoms of compounds 2a as



Scheme 1. Synthesis of 3-aryl-4-formyl-1H-1-phenylpyrazoles (1a–c).

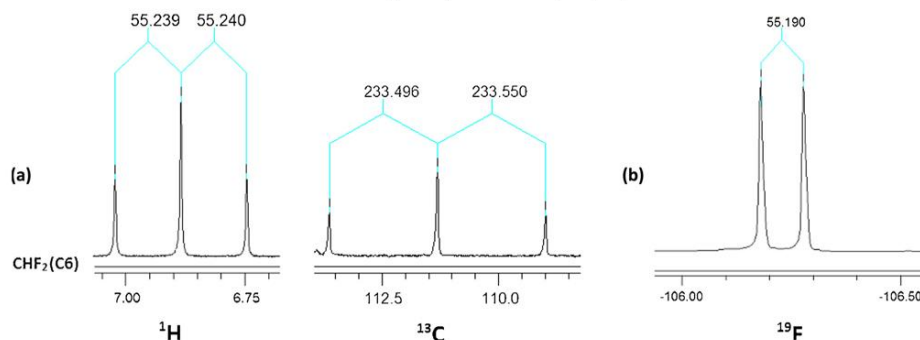


Fig. 2. (a) ^1H , ^{13}C , (b) ^{19}F NMR experimental signals for CHF_2 group of compound **2b**.

well as the similar data found in the literature for this group is resumed in Table 1. The chemical shifts range for hydrogen of C6 in ^1H NMR was found to be between 6.78 and 6.88 ppm and the coupling constants of triplets had a variation of 55.2–55.5 Hz as expected for CHF_2 group. In the ^{13}C NMR was found a range of 110.6–111.3 ppm and $J = 234.5$ Hz for the same group. Furthermore, the ^{19}F NMR show a doublet with chemical shift in range of -105.9 to -106.2 ppm and coupling constants of 55.1–55.2 Hz for compounds **2b** and **2c**. Only for compound **2a** it was observed a second spin–spin coupling with $J = 3.4$ Hz, probably due to the coupling of the hydrogen of C5 and the CHF_2 group. All compounds spectra are illustrated in the Supporting Information and are in accordance with available data in literature [31,35,36].

Moreover, it was also noticed that the hydrogen of C5 do not couple with CHF_2 group in ^1H NMR, but on the contrary, the C3 of all compounds (except for compound **2c**), the C4 and C5 show coupling constants in a range of $^3J = 4.1$ – 5.1 , $^2J = 25.3$ – 26.2 and $^3J = 4.5$ – 6.3 Hz, respectively in ^{13}C NMR spectra. Additionally, the

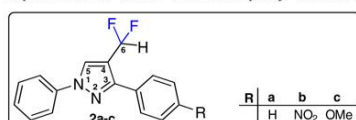
C3, C4 and C5 chemical shifts range are 148.5–151.2, 115.8–116.7 and 127.3–128.3 ppm, respectively.

In addition to the fluorination reaction, the 4-formyl group can undergo a reduction leading to the hydroxymethyl group, which is also suitable for direct fluorination with DAST. Thus, a new series of 3-aryl-4-hydroxymethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**3a–c**) was synthesized from compounds **1a–c** utilizing 1.2 equivalent of NaBH_4 as carbonyl reducing agent [37,38] (Scheme 3). Compounds **3a–c** were isolated by simple extraction to obtain white or orange solids in 52–87% yields [37].

Hereafter, for the fluorination reactions of compounds **3a–c** we have applied the standard methodology with DAST. Hence, the 3-aryl-4-fluoromethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**4a–c**) were obtained through substitution of the hydroxyl moiety for a fluorine atom (Scheme 4). Products **4a–c** were isolated by extraction and purified on chromatographic column resulting in white air-stable solids in 41–56% yields. One observation is worth of attention in relation to compounds **4a–c**: they are air-stable only as dry solids; when they

Table 1

Experimental ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR multiplicity,^a chemical shifts^b and coupling constants^c data of compounds **2** in CDCl_3 .^d



	C3		C4		C5		C6	
	^{13}C	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^{19}F	
2a	<i>t</i> , 151.2, $^3J = 5.1$	<i>t</i> , 116.7, $^2J = 26.2$	<i>s</i> , 8.15	<i>t</i> , 128.3, $^3J = 6.3$	<i>t</i> , 6.78, $J = 55.4$	<i>t</i> , 110.6, $J = 234.5$	<i>dd</i> , -105.9 , $J = 55.2$, 3.4	
2b	<i>t</i> , 148.5, $^3J = 4.1$	<i>t</i> , 116.7, $^2J = 26.2$	<i>s</i> , 8.27	<i>t</i> , 128.3, $^3J = 6.3$	<i>t</i> , 6.88, $J = 55.2$	<i>t</i> , 110.6, $J = 234.5$	<i>d</i> , -106.2 , $J = 55.2$	
2c	<i>s</i> , 150.9	<i>t</i> , 115.8, $^2J = 25.3$	<i>s</i> , 8.20	<i>t</i> , 127.3, $^3J = 4.5$	<i>t</i> , 6.84, $J = 55.5$	<i>t</i> , 111.3, $J = 233.5$	<i>d</i> , -106.0 , $J = 55.1$	
Lit.^e	–	–	–	–	<i>t</i> , 6.63–7.56 $J = 53.4$ – 54.2	<i>t</i> , 108.5–112.2 $J = 230.0$ – 235.5	<i>s</i> , -110.9	

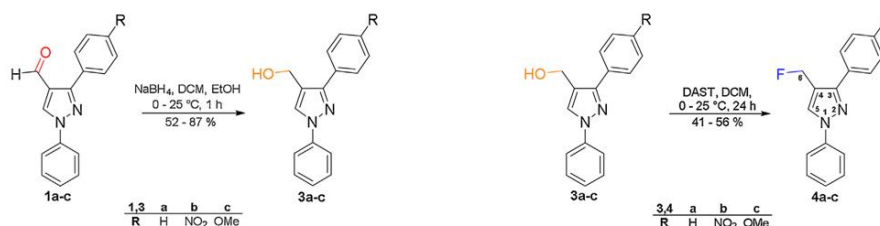
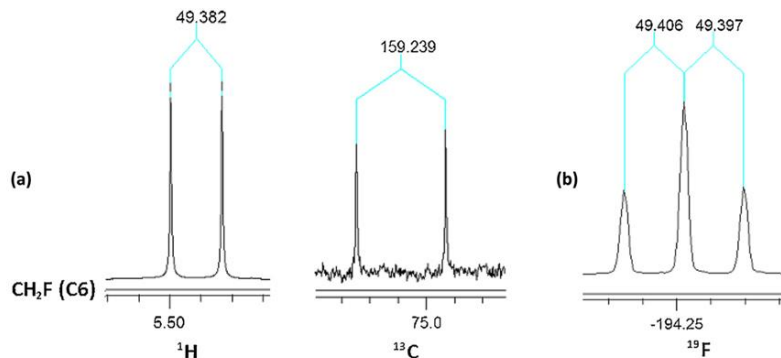
^a Multiplicity data: *s* = singlet, *t* = triplet.

^b Chemical shifts in ppm.

^c Coupling constants in relation to the two fluorine atoms: $^nJ = \text{Hz}$.

^d Data order in the table: multiplicity/chemical shift/coupling constant.

^e Literature range data of multiplicities, chemical shifts and coupling constants found for CHF_2 group in 3, 4 or 5 position of pyrazole rings in CDCl_3 .

Scheme 3. Synthesis of 3-aryl-4-hydroxymethyl-1H-1-phenylpyrazoles (**3a-c**).Scheme 4. Synthesis of 3-aryl-4-fluoromethyl-1H-1-phenylpyrazoles (**4a-c**).Fig. 3. (a) ^1H , ^{13}C , (b) ^{19}F NMR experimental signals for CH_2F group of compound **4b**.

are dissolved in organic solvent, like deuterated chloroform used for NMR analysis or hexane and ethyl acetate for the chromatography purification, a slow decomposition reaction is observed. Thereby, the chromatographic purification and the NMR analysis must be carried out in the shortest period as possible.

In Fig. 3 is depicted the coupling constants observed for compound 3-(4-nitrophenyl)-4-fluoromethyl-1H-1-phenylpyrazole (**4b**). The expected doublets for the spin-spin coupling

between the hydrogen and carbon atoms with the fluorine atom of the CH_2F group (C6) show constants of $J = 49.4$ Hz and $J = 159.2$ Hz in ^1H and ^{13}C NMR, respectively (Fig. 3a). Additionally, the ^{19}F NMR spectra shows a triplet for the CH_2F group with a chemical shift of -194.3 ppm with $J = 49.4$ Hz (Fig. 3b).

Table 2 summarizes the experimental results of NMR study of pyrazole members in relation to CH_2F group attached to the C-4 position and similar data found in literature for this group. Except

Table 2

Experimental ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR multiplicity,^a chemical shifts^b and coupling constants^c data of compounds **4** in CDCl_3 .^d

	R		a		b		c	
	C3	C4	C5	C6	C6	C6	C6	C6
	^{13}C	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^{19}F	
4a	d, 152.8, $^3J = 1.9$	d, 116.1, $^2J = 20.9$	d, 8.11, $^3J = 3.1$	d, 129.4, $^3J = 4.8$	d, 5.46, $J = 49.5$	d, 75.6, $J = 162.3$	td, -193.6, $J = 49.5, 3.7$	
4b	s, 150.4	d, 116.7, $^2J = 21.3$	d, 8.13, $^3J = 3.2$	d, 130.5, $^3J = 5.1$	d, 5.46, $J = 49.4$	d, 74.9, $J = 162.9$	t, -194.3, $J = 49.4$	
4c	d, 152.8, $^2J = 1.9$	d, 115.7, $^2J = 20.9$	d, 8.07, $^3J = 3.2$	d, 129.4, $^3J = 4.6$	d, 5.41, $J = 49.6$	d, 75.9, $J = 161.6$	t, -193.0, $J = 49.4$	
Lit. ^e	–	–	–	–	d, 5.40–5.67 $J = 48.2–49.0$	d, 73.8–74.2 $J = 162.0–163.0$	–	

^a Multiplicity data: s = singlet, d = doublet.

^b Chemical shifts in ppm.

^c Coupling constants in relation to the fluorine atom: $^nJ = \text{Hz}$.

^d Data order in the table: multiplicity/chemical shift/coupling constant.

^e Literature range data of multiplicities, chemical shifts and coupling constants found for CH_2F group in 3, 4 or 5 position of pyrazole rings in CDCl_3 .

for C3 of compound **4b**, all hydrogen and carbon atoms are influenced by the single fluorine atom. The hydrogen of C5 shows a coupling constants range of $^3J = 3.1$ – 3.2 Hz and chemical shifts from 8.07 to 8.13 ppm, in ^1H NMR. Moreover, the C3, C4 and C5 show coupling constants in a range of $^3J = 1.9$, $^2J = 20.9$ and $^3J = 4.6$ – 4.8 Hz, respectively in ^{13}C NMR. In addition, the C3, C4 and C5 chemical range were 148.5–151.2, 115.8–116.7 and 127.3–128.3 ppm, respectively.

The chemical shift range for hydrogen of C6 in ^1H NMR was found to be between 5.41 and 5.46 ppm and the coupling constants of doublets had a variation from 49.4 to 49.6 Hz as expected for CH_2F group. C6 in the ^{13}C NMR was found to be between 74.9 and 75.9 ppm with $J = 161.6$ – 162.9 Hz. Furthermore, the ^{19}F NMR shows triplets with chemical shift range of -193.0 to -194.3 ppm for compounds **4b** and **4c** with $J = 49.4$ Hz. Only for compound **4a** the coupling constants observed were a triple of doublets, probably due to the coupling of the hydrogen of C5 and the CH_2F group, with coupling constants of 49.5 and 3.7 Hz for the chemical shift of -193.6 ppm. All these experimental values are in accordance with available data in literature [31].

3. Conclusion

In this work, we have continued our investigation on fluorination reactions in azo-heterocycles employing the nucleophilic fluorinating reagent DAST. The 4-formyl-1*H*-pyrazoles **1a–c** and their 4-hydroxymethyl derivatives **3a–c** reacted smoothly with DAST to provide new series of 4-mono and 4-difluoromethyl substituted pyrazoles **2a–c** and **4a–c** through simple and convenient procedure and work-ups.

In summary, the ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectra characterizing fluorinated compounds **2** and **4** were analyzed. The analysis of $J_{\text{H,F}}$ and $J_{\text{C,F}}$ coupling constants and the respective multiplicities allows for the unambiguous assignment of the NMR signals originating from ^1H , ^{13}C and ^{19}F nuclei. The chemical shifts and coupling constants data obtained can be used as reference values for interpreting NMR spectra of other derivatives of fluorinated 1,3,5-substituted 1*H*-pyrazoles, once these values are rarely found in literature. Assignments of ^1H , ^{13}C and ^{19}F signals are consistent with the limited results available in literature for 3- and 5-fluoromethyl substituted pyrazoles [31–33,35–37].

4. Experimental

4.1. Analytical equipments and procedures

Unless otherwise indicated, all common reagents and solvents were used as obtained from commercial suppliers, without further purification. The melting points were determined using coverslips on a Microquímica MQAPP-302 apparatus and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were acquired on a Bruker DPX 400 spectrometer (^1H at 400.13 MHz and ^{13}C at 100.32 MHz) and ^{19}F NMR spectra were acquired on a Bruker DPX 600 (^{19}F at 376.3 MHz) spectrometer, using 5 mm sample tubes, 298 K, and a digital resolution of ± 0.01 ppm, in CDCl_3 , with TMS as the internal reference (^1H and ^{13}C). The CHN elemental analyses were performed on a Perkin-Elmer 2400 CHN elemental analyzer (University of São Paulo, Brazil) and the high resolution mass spectrometry was performed using an Agilent-QTOF 6530 spectrometer (Santa Maria Federal University, Brazil) and Bruker Daltonics MicroTOF (University of São Paulo, Brazil).

4.2. Synthesis

Reagent DAST was purchased from Sigma-Aldrich Brazil. The arylhydrazones and 3-aryl-4-formyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**1a–c**)

were synthesized according to literature procedures [26,27]. Typical procedure for synthesis of compounds 3-aryl-4-formyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**1a–c**).

POCl_3 (30 mmol) was added dropwise at 0°C to 5 ml of dry DMF. The mixture was allowed to stand for 20 min at 0°C , after which 10 mmol of arylhydrazone in 5 mL of dry DMF was added and uniform gas evolution was observed. The mixture was stirred for 3 h at 90°C , cooled down and treated with 30% aqueous K_2CO_3 until the effervescence stopped. Then the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL) and the combined extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to obtain the corresponding compounds **1a–c** which were isolated as white (**1a**, **1c**) or pallid orange solids (**1b**) recrystallized from diethyl ether [26,27].

4.2.1. Typical procedure for synthesis of compounds 3-aryl-4-hydroxymethyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**3a–c**)

The reduction reactions of 3-aryl-4-formyl-1*H*-1-phenylpyrazoles (**1a–c**) (1 mmol) were conducted in anhydrous EtOH and CH_2Cl_2 (for better solubilization), at 0°C , where small portions of sodium borohydride (1.2 mmol) were added to the solution. After the addition, the reaction mixture was stirred at 25°C for 1 h. Then the solvents were evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 20 mL $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), stirred for 1 h and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure to obtain the corresponding compounds **3a–c** which were isolated as white (**3a**, **3c**) or orange solids (**3b**) recrystallized from diethyl ether. Only compound **3a** is already described and its analytical data were also compared with the available literature [38].

4.2.1.1. 4-Hydroxymethyl-1*H*-1,3-diphenylpyrazole (**3a**). White solid, yield 52%, mp 73 – 75°C . ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (d, 4H), 7.53–7.46 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 4.59 (s, 2H).

^{13}C NMR (100.61 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 151.8, 140.0; 133.5; 138.7; 130.0; 129.0; 128.3, 127.8, 126.5, 118.5, 129.1, 122.5, 54.6.

HRMS Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 251.1179. Found: 251.1151.

4.2.1.2. 4-Hydroxymethyl-3-(4-nitrophenyl)-1*H*-1-phenylpyrazole (**3b**)

Orange solid, yield 87%, mp 143 – 144°C . ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.58 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.3$, 2H), 8.20 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.92 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.55 (t, $J = 8.0$, 2H), 7.36 (t, $J = 7.3$, 1H), 5.36 (t, $J = 4.9$, 1H), 4.64 (d, $J = 4.9$, 2H).

^{13}C NMR (100.61 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 148.5, 147.1, 139.9, 139.7, 130.0, 128.4, 127.0, 124.2, 118.8, 129.8, 123.4, 54.4.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (295.10): C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23. Found: C, 64.78; H, 4.48; N, 14.17.

4.2.1.3. 4-Hydroxymethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1*H*-1-phenylpyrazole (**3c**)

White solid, yield 60%, mp 125 – 127°C . ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.45 (s, 1H), 7.89–7.84 (m, 4H), 7.50 (t, $J = 7.8$, 2H), 7.29 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 2.4$, 2H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (100.61 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 159.6, 150.7, 140.0, 129.9, 129.1, 126.3, 126.0, 118.4, 114.4, 128.9, 121.9, 55.6, 54.6.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (280.12): C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99. Found: C, 72.79; H, 5.51; N, 10.01. Typical procedure for the fluorination reactions with DAST: Synthesis of compounds **2** and **4**.

To a solution of 3-aryl-4-formyl(4-hydroxymethyl)-1*H*-1-phenylpyrazole (**1a–c**, **3a–c**) (1 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 , under ice bath, was added dropwise a solution of DAST (2 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 . After the addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added to the mixture and then extracted with CH_2Cl_2 (2×15 mL). The organic layer was washed with

aqueous solution of NaHCO₃ and with distilled water (1 × 20 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The products **2a** and **4a–c** were purified on chromatography column using silicagel 60 and *n*-hexane:ethyl acetate (95:5) as eluent. The solid compounds **2b–c** were purified by simple filtration and washing with diethyl ether.

4.2.1.4. 4-Difluoromethyl-1H-1,3-diphenylpyrazole (2a). White solid, yield 45%, mp 97–98 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.1, 2H), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.5), 7.45–7.36 (m, 5H), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.5), 6.78 (t, 1H, *J* = 55.4).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ 151.2 (t, ³*J* = 5.1), 147.8, 139.1, 138.1, 129.7, 128.6, 128.3, 128.3 (t, ³*J* = 6.3), 127.8, 119.5, 116.7 (t, ²*J* = 26.2), 110.6 (t, *J* = 234.5).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃): δ –105.9 (dd, *J* = 55.2, *J* = 3.4).

Anal. Calcd. for C₁₆H₁₂F₂N₂ (270.10): C, 71.10; H, 4.48; N, 10.36. Found: C, 70.84; H, 4.52; N, 10.11.

4.2.1.5. 4-Difluoromethyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-1-phenylpyrazole (2b). White solid, yield 67%, mp 108–109 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, *J* = 8.5, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.5), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.0), 7.54 (t, 2H, *J* = 7.5), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.0), 6.88 (t, 1H, *J* = 55.2).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ 148.5 (t, ³*J* = 4.1), 147.8, 139.1, 138.1, 129.7, 128.6, 128.3 (t, ³*J* = 6.3), 127.8, 123.9, 119.5, 116.7 (t, ²*J* = 26.3), 110.7 (t, *J* = 234.5).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃): δ –106.2 (d, *J* = 55.2).

HRMS Calcd. for C₁₆H₁₁F₃N₃O₂: 316.2816. Found: 316.2811.

4.2.1.6. 4-Difluoromethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1H-1-phenylpyrazole (2c). Yellow solid, yield 54%, mp 111–112 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.78–7.75 (m, 4H), 7.49 (t, 2H, *J* = 8.3), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.3), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.8), 6.84 (t, 1H, *J* = 55.5), 3.87 (s, 3H).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ 160.1, 150.9, 139.5, 129.4, 129.2, 127.3 (t, ³*J* = 4.5), 127.0, 124.5, 119.2, 115.8 (t, ²*J* = 25.3), 114.2, 111.3 (t, *J* = 233.5), 55.2.

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃): δ –106.0 (d, *J* = 55.1).

Anal. Calcd. for C₁₇H₁₄F₂N₂O (300.11): C, 67.99; H, 4.70; N, 9.33. Found: C, 67.70; H, 4.74; N, 9.11.

4.2.1.7. 4-Fluoromethyl-1H-1,3-diphenylpyrazole (4a). White solid, yield 41%, mp 71–72 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, *J* = 3.1, 1H, H-5), 7.86 (d, *J* = 7.4, 2H, Ar), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.1, Ar), 7.50 (t, 4H, *J* = 7.4, Ar), 7.45–7.42 (m, 1H, Ar), 5.46 (d, 2H, *J* = 49.5, CH₂-F).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ 152.8 (d, ³*J* = 1.9, C3), 139.8, 132.3, 129.4, 128.7, 128.4; 126.8; 119.2 (10 C, Ar), 127.9 (d, ⁴*J* = 1.6, 2C, Ar) 129.4 (d, ³*J* = 4.8, C5), 116.1 (d, ²*J* = 20.9, C4), 75.6 (d, *J* = 162.3, CH₂F).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃): δ –193.6 (td, *J* = 49.5, *J* = 3.7, CHF₂).

HRMS Calcd. for C₁₆H₁₃FN₂: 253.1141. Found: 253.1140.

4.2.1.8. 4-Fluoromethyl-3-(4-nitrophenyl)-1H-1-phenylpyrazole (4b). Yellow solid, yield 43%, mp 143–144 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar), 8.13 (d, *J* = 3.2, 1H, H-5), 8.04 (d, 2H, *J* = 8.5, Ar), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.0, Ar), 7.51 (t, 2H, *J* = 7.5, Ar), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.0, Ar), 5.46 (d, 2H, *J* = 49.4, CH₂-F).

¹³C NMR (100.61 MHz, DMSO-*d*₆): δ 150.4 (C3), 147.6; 139.4; 138.7; 129.6; 127.5; 124.0; 119.4 (10C, Ar), 130.5 (d, ³*J* = 5.1, C5), 128.4 (d, ⁵*J* = 2.5, 2 C, Ar), 116.7 (d, ²*J* = 21.3, C4), 74.9 (d, *J* = 162.9, CH₂F).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃): δ –194.3 (t, *J* = 49.4, CHF₂).

HRMS Calcd. for C₁₆H₁₂FN₃O₂: 298.0986. Found: 298.0951.

4.2.1.9. 4-Fluoromethyl-3-(4-methoxyphenyl)-1H-1-phenylpyrazole (4c). Yellow solid, yield 56%, mp 150–151 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 3.2, 1H, H-5), 7.76 (t, *J* = 7.6, 4H, Ar), 7.47 (t, 2H, *J* = 7.5, Ar), 7.30 (t, 1H, *J* = 7.0, Ar), 6.99 (d, 2H, *J* = 8.0, Ar), 5.41 (d, 2H, *J* = 49.6, CH₂-F), 3.86 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ 159.9 (Ar), 152.8 (d, ³*J* = 1.9, C3), 139.8, 129.2, 126.7, 124.9; 119.2; 114.2 (12C, Ar), 129.4 (d, ³*J* = 4.6, C5), 129.3 (d, ⁴*J* = 2.1, 2 C, Ar), 115.7 (d, ²*J* = 20.9, C4), 75.9 (d, *J* = 161.6, CH₂F), 55.3 (OCH₃).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃): δ –193.0 (t, *J* = 49.4, CHF₂).

HRMS Calcd. for C₁₇H₁₅FN₂O: 283.1241. Found: 283.1221.

Acknowledgments

The authors thank the Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for fellowships, and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Rio Grande do Sul Foundation for Support of Research (FAPERGS) for financial support (Process numbers 303.013/2011-7, 470.788/2010.0-CNPq/Universal, and 12/0982-1/FAPERGS/PqG).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2015.05.010>.

References

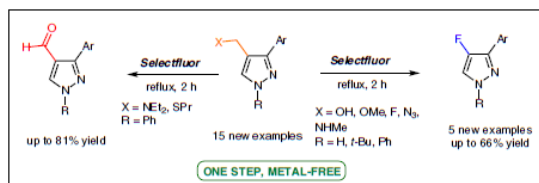
- [1] M. Quirmbach, H. Steiner, *Chim. Oggi* 27 (2009) 23–26.
- [2] S.K. Ritter, *C & EN* 90, 2012, 10–17.
- [3] W.K. Hangmann, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 4359–4369.
- [4] B.E. Smart, *J. Fluor. Chem.* 109 (2001) 3–11.
- [5] Y. Fujiwara, J.A. Dixon, F. O'Hara, E.D. Funder, D.D. Dixon, R.A. Rodriguez, R.D. Baxter, B. Herle, N. Sach, M.R. Collins, Y. Ishihara, P.S. Baran, *Nature* 492 (2012) 95–99.
- [6] T.N. Glasnov, K. Groschner, C.O. Kappe, *Chem. Med. Chem.* 4 (2009) 1816–1818.
- [7] C. Lamberth, *Heterocycles* 71 (2007) 1467–1502.
- [8] F. Giornal, S. Pazenok, L. Rodefeld, N. Lui, J.-P. Vors, F.R. Leroux, *J. Fluor. Chem.* 152 (2013) 2–11.
- [9] M. Levy, E. Zylber-Katz, B. Rosenkranz, *Clin. Pharmacokinet.* 28 (1995) 216–234.
- [10] B.B. Lorenzetti, S.H. Ferreira, *Eur. J. Pharmacol.* 114 (1985) 375–381.
- [11] M.M. Stevens, S. Helliwell, G.N. Warren, *Field Crops Res.* 57 (1998) 195–207.
- [12] H.G. Bonacorso, F.D. Garcia, C.R. Belo, A.Z. Tier, C.P. Frizzo, M.A.P. Martins, N. Zanatta, *J. Fluor. Chem.* 166 (2014) 44–51.
- [13] H.G. Bonacorso, J. Navarini, L.M.F. Porte, E.P. Pittaluga, A.F. Junges, A.R. Meyer, M.A.P. Martins, N. Zanatta, *J. Fluor. Chem.* 151 (2013) 38–44.
- [14] H.G. Bonacorso, M.S. Correa, L.M.F. Porte, E.P. Pittaluga, N. Zanatta, M.A.P. Martins, *Tetrahedron Lett.* 53 (2012) 5488–5491.
- [15] M.A.P. Martins, W. Cunico, S. Brondani, R.L. Peres, N. Zimmermann, F.A. Rosa, G.F. Fiss, N. Zanatta, H.G. Bonacorso, *Synthesis* 9 (2006) 1485–1493.
- [16] M.A.P. Martins, P.D. Sauzem, P. Machado, M.A. Rubin, G.S. Sant'anna, H.B. Faber, A.H. Souza, C.F. Mello, P. Beck, R.A. Burrow, H.G. Bonacorso, N. Zanatta, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 1237–1247.
- [17] P.E.A. Silva, D.F. Ramos, H.G. Bonacorso, A.I. Igreja, M.R. Oliveira, T. Coelho, J. Navarini, H.R. Morbidoni, N. Zanatta, M.A.P. Martins, *Int. J. Antimicrob. Agents* 32 (2008) 139–144.
- [18] H.G. Bonacorso, E.P. Pittaluga, S.H. Alves, L.F. Schaffer, S. Cavinatto, L.M.F. Porte, G.R. Paim, M.A.P. Martins, N. Zanatta, *ARKIVOC* viii (2012) 62–75.
- [19] J. Milano, S.M. Oliveira, M.F. Rossato, P.D. Sauzem, P. Machado, P. Beck, N. Zanatta, M.A.P. Martins, C.F. Mello, M.A. Rubin, J. Ferreira, H.G. Bonacorso, *Eur. J. Pharmacol.* 581 (2008) 86–96.
- [20] S.R. Oliveira, C.R. Silva, A.P. Wentz, G.R. Paim, M.S. Correa, H.G. Bonacorso, A.S. Prudente, M.F. Otuki, J. Ferreira, *J. Pharmacol. Biochem. Behav.* 124 (2014) 396–404.
- [21] H.G. Bonacorso, S. Cavinatto, P.T. Campos, L.M.F. Porte, J. Navarini, G.R. Paim, M.A.P. Martins, N. Zanatta, C.Z. Stuker, *J. Fluor. Chem.* 135 (2012) 303–314.
- [22] V. Dineiu, *Rev. Roum. Chim.* 52 (2007) 219–234.
- [23] R.P. Singh, J.M. Shreeve, *Synthesis* 17 (2002) 2561–2578.
- [24] H.G. Bonacorso, M.S. Correa, L.M.F. Porte, E.P. Pittaluga, N. Zanatta, M.A.P. Martins, *Tetrahedron Lett.* 41 (2012) 5488–5491.
- [25] L. Buriol, C.P. Frizzo, L.D.T. Prola, D.N. Moreira, M.R.B. Marzari, E. Scapin, N. Zanatta, H.G. Bonacorso, M.A.P. Martins, *Catal. Lett.* 141 (2011) 1130–1135.
- [26] M.A. Kira, A. Raeman, K.Z. Gadalla, *Tetrahedron Lett.* 2 (1969) 109–110.

- [27] P. Rathelot, N. Azas, H. El-Kashef, F. Delmas, C. Giorgio, P.T.-David, J. Maldonado, P. Vanelle, *Eur. J. Med. Chem.* 37 (2002) 671–679.
- [28] A.I. Mikhaleva, A.V. Ivanov, E.V. Skital'tseva, I.A. Ushakov, A.M. Vasil'tsov, B.A. Trofimov, *Synthesis* 4 (2009) 587–590.
- [29] H.G. Bonacorso, L.M.F. Porte, G.R. Paim, F.M. Luz, M.A.P. Martins, N. Zanatta, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 3759–3761.
- [30] W.R. Dolbier Jr., *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, 9–15, John Wiley and Sons, Inc., Hoboken, 2009, pp. 35–107.
- [31] R.S. Foster, H. Adams, H. Jakobi, J.P.A. Harrity, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 4049–4064.
- [32] X. Wang, X. Fang, H. Xiao, D. Gong, X. Tang, F. Wu, *Tetrahedron* 69 (2013) 6993–7000.
- [33] V.O. Iaroshenko, V. Specowius, K. Vlash, M.V.-Herrera, D. Ostrovskiy, S. Mkrtchyan, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron* 67 (2011) 5663–5677.
- [34] S.K. Singh, V. Saibaba, K.S. Rao, P.G. Reddy, P.R. Daga, S.A. Rajjak, P. Misra, Y.K. Rao, *Eur. J. Med. Chem.* 40 (2005) 977–990.
- [35] M. Baumann, I.R. Baxendale, L.J. Martin, S.V. Ley, *Tetrahedron* 65 (2009) 6611–6625.
- [36] S.H. Lee, H.J. Seo, S.-H. Lee, M.E. Jung, J.-H. Park, H.-J. Park, J. Yoo, H. Yun, J. Na, K.-S. Kang, M.-Kim, C.-H. Chang, J. Kim, J. Lee, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 7216–7233.
- [37] M.K. Bratenko, V.A. Chornous, M.V. Vovk, *Russ. J. Org. Chem.* 38 (2002) 411–414.
- [38] H.G. Bonacorso, J. Navarini, F.M. Luz, C.W. Wiethan, A.F. Junges, S. Cavinatto, M.A.P. Martins, N. Zanatta, *J. Fluor. Chem.* 146 (2013) 53–56.

Unexpected Metal-Free Fluorination and Oxidation at the C-4 Position of Pyrazoles Promoted by Selectfluor

Helio G. Bonacorso*
 Everton P. Pittaluga
 Liliane M. F. Porte
 Francieli M. Libero
 Andrizia F. Junges
 Nilo Zanatta
 Marcos A. P. Martins

Núcleo de Química de Heterocídeos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil
 helio.bonacorso@ufsm.br



Received: 05.05.2015
 Accepted after revision: 25.06.2015
 Published online: 10.08.2015
 DOI: 10.1055/s-0034-1381050; Art ID: st-2015-r0342-1

Abstract Metal-free electrophilic fluorination, promoted by Selectfluor, of pyrazoles with methylene groups (CH₂X), in which X = OH, OMe, F, N₃, and NHMe at the C-4 position furnished the 4-fluoro-pyrazole products from unexpected C–C bond cleavage, at moderate to good yields. Otherwise, under the same reaction conditions, when X = NEt₂ or SPiR, the oxidation product 4-formyl-pyrazole was obtained.

Key words electrophilic fluorination, oxidation, Selectfluor, metal-free, pyrazole, hydrazine, Vilsmeier–Haack

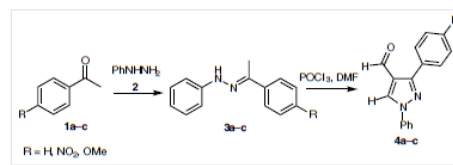
The introduction of fluorine has been proven to change the physical and chemical properties of organic compounds, and this chemistry is a valuable tool in the search for new bioactive compounds.¹ Both the 1-phenylpyrazole scaffold and fluorine-substituted derivatives have received much attention, due to their properties which make them suitable for pharmaceuticals and agrochemicals.^{2–4}

Generally, the synthesis of 4(5)-fluoro-substituted pyrazoles starts from fluorinated building blocks via cyclocondensation reactions,⁵ or through direct ring fluorination using a dangerous and toxic electrophilic source,⁶ or employing expensive metal catalysts⁷ associated with fluorinating agents, which leads to regioisomer mixtures.^{5a} For the past three decades, our research group has been using trifluoromethylated building blocks,⁸ and more recently, the fluorinating reagent DAST,⁹ in order to obtain fluorinated heterocycles, although with scope limitations.

Fluorine-atom insertion at the C-4 and C-5 positions of pyrazoles are rare in literature reports.¹⁰ Therefore, in order to overcome this limitation, we focused on a synthetic route and found that electrophilic fluorination of pyrazoles with methylene groups at the C-4 position furnishes the 4-fluoro-

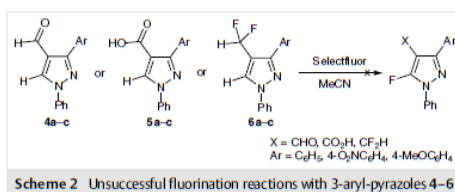
pyrazoles as products of an unexpected C–C bond cleavage. The electrophilic fluorinating reagent used – Selectfluor (F-TEDA) – is a user-friendly, mild, air- and moisture-stable, nonvolatile reagent.^{11,12}

We started the initial fluorinations tests with 3-aryl-4-formyl-1H-1-phenylpyrazoles **4** as precursors readily synthesized from a Vilsmeier–Haack reaction of arylhydrazones **3a–c** (Scheme 1).¹³ In theory, electrophilic fluorination of 3-aryl-pyrazoles **4** with Selectfluor would give 5-fluoro-pyrazoles.



Scheme 1 Synthesis of 4-formyl-pyrazoles **4a–c**

Initially, we performed the fluorination reactions of **4**, but no desired product was obtained, even at reflux temperature in anhydrous acetonitrile (Scheme 2). This was probably because the formyl group at the C-4 position makes **4** too electron-deficient. In 2004, Ye and co-workers¹⁴ reported a Selectfluor-mediated bromination reaction through a Hunsdiecker–Borodin decarboxylation of conjugated carboxylic acids without metal catalyst. Therefore, we converted **4a–c** into the corresponding carboxylic acids¹⁵ **5a–c** by oxidation and then reacted them with Selectfluor. Once again, no fluorinated product was observed, and the starting materials were recovered (Scheme 2). Similarly, 4-difluoromethyl pyrazoles¹⁶ **6a–c** showed no reactivity in this fluorination reaction (Scheme 2).



In an attempt to evaluate the substituent effect at C-4, the formyl group of **4a–c** was reduced into the corresponding alcohols **7a–c** using NaBH_4 , in accordance with the methodology reported in the literature.¹⁶ As the CH_2OH group in **7** has less inductive and mesomeric effects than the formyl group, the compounds of **7** should be more reactive towards electrophilic fluorination than **4**.

As an initial examination, pyrazole **7b** was treated with 2.2 equivalents of Selectfluor in anhydrous acetonitrile and under reflux for 12 h (Table 1, entry 1). Nonetheless, the fluorination reaction of compound **7b** did not give the desired 5-fluoro-substituted pyrazole. Instead, we unexpectedly obtained 3-(4-nitrophenyl)-4-fluoro-1*H*-1-phenyl-pyrazole (**8b**), in a yield of 51%, through direct C-4 fluorination, C–C bond cleavage, and the subsequent elimination of the hydroxymethyl group. In fact, the reaction occurs in an even shorter period, and, surprisingly, in a higher yield of 57% (Table 1, entry 2). However, no reaction took place at room temperature condition (Table 1, entry 3).

Table 1 Optimization of the Reaction Conditions

Entry	Molar ratio ^a	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^b
1	1:2.2	82	12	51
2	1:2.2	82	2	57
3	1:2.2	25	12	– ^c
4	1:1.1	82	2	65
5	1:1.1	82	12	54

^a Substrate–Selectfluor ratio.

^b Isolated yields.

^c Recovery of starting materials.

Encouraged by these positive results, we then decreased the Selectfluor loading to 1.1 equivalents, and, intriguingly, the product **8b** was obtained at a yield of 65% (Table 1, entry 4).^{17,18} Increasing the reaction time seems to have a deleterious effect on product yield (Table 1, entry 5).

In this field, Yao and co-workers¹⁹ have already described C–C bond cleavage through Selectfluor-mediated fluorination of cyclohexene-fused isoxazolines, although the literature shows no further reports of the consequent elimination of an alkyl group and the subsequent restoration of heterocycle aromaticity in this type of reaction.

With the optimized reaction conditions in hand, we explored the substrate scope of this transformation – the results are shown in Table 2. First, we maintained the hydroxymethyl group at the C-4 position but varied the aryl ring attached to the C-3 of the pyrazole. In general, compounds **7a–c**, containing either electron-withdrawing or electron-donating groups, reacted smoothly with Selectfluor to give the corresponding fluorinated products **8a–c** in moderate to good yields (Table 2, entries 1–3). Thereafter, maintaining the aryl rings, the 4-methoxymethyl pyrazoles **9a–c** were obtained from an alkylation reaction of **7a–c**²⁰ then reacted with Selectfluor (Table 2, entries 4–6). Once again, we observed that the aryl ring has no great effect on pyrazole reactivity or yields for these reactions. Moreover, it was noticed that methoxymethyl is also a suitable group for direct fluorination at the C-4 position of pyrazoles.

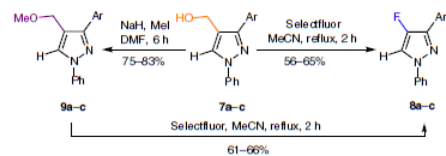
Next, we held the 4-nitrophenyl ring at the C-3 position, which gave the best results in terms of yield. We then turned our attention to the fluorination reactions of pyrazoles with a broad range of methylene groups attached to the C-4 position. Thus, compounds **10–16** were obtained from derivatization reactions of **7b** (see Supporting Information). The corresponding fluorination reaction results are summarized in Table 3. Different functional groups, including 4-fluoromethyl (**10**), 4-azidomethyl (**11**), and 4-(*N*-methyl)methanamine (**12**) were all compatible with the fluorination process which leads to the fluorinated compound **8b** at acceptable isolated yields (Table 3, entries 1–3). Nonetheless, when the 4-chloromethyl group (**13**) was used, the reaction did not occur, because we recovered the starting material (Table 3, entry 4) and, for the 4-aminomethyl group (**14**), a complex mixture of unidentified compounds was obtained (Table 3, entry 5). On the other hand, when 4-(*N,N*-diethyl)methanamine and 4-(propylthio)methyl groups (**15** and **16**) with longer alkyl chains were used, we obtained the aldehyde product **4b** exclusively from the oxidative reaction (Table 3, entries 6 and 7). Selectfluor is also known for its great oxidative property and it is employed in the oxidation of diverse functional groups.^{21–24} Xu and co-workers²³ described an amide oxidation reaction and reported that, besides the dioxygen in air, trace amounts of water in the commercial reagent would be responsible for oxidation.

2011

Synlett

H. G. Bonaccorso et al.

Letter

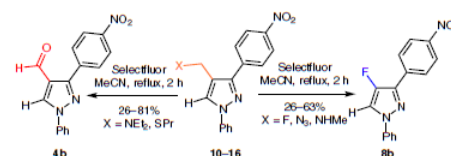
Table 2 Scope for Different 3-Aryl Rings^a

Entry	Ar (substrate)	Product	Yield (%) ^b
1	7a Ph		63
2	7b 4-O ₂ NC ₆ H ₄		65
3	7c 4-MeOC ₆ H ₄		56
4	9a Ph	8a	61
5	9b 4-O ₂ NC ₆ H ₄	8b	66
6	9c 4-MeOC ₆ H ₄	8c	65

^a Reaction conditions: substrate (1 mmol), Selectfluor (1.1 equiv), MeCN, reflux, 2 h.

^b Isolated yields.

Finally, in order to expand our substrate scope we investigated the N1-substituents with an alkyl group and a free NH-pyrazole. We submitted compounds 3-(4-nitrophenyl)-1*H*-1-*tert*-butylpyrazole (**17**) and 3-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazole (**18**) to the standard condition (Table 4), and once again we observed the same fluorination behavior for the hydroxymethyl group in compounds **17** and **18**, which confirms that the N-substituent has a slight influence on the product yield. Nevertheless, fluorinations led to the synthesis of the new compounds 4-fluoro-1*H*-1-*tert*-butylpyrazole (**19**) and 4-fluoro-1*H*-pyrazole (**20**) at appreciable yields (Table 4, entries 1 and 2).

Table 3 Reaction Scope for Methylene Groups^a

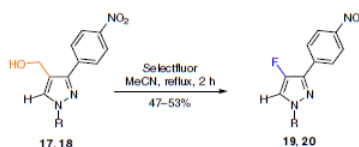
Entry	X (substrate)	Product	Yield (%) ^b
1	10 F	8b	63
2	11 N ₃	8b	38
3	12 NHMe	8b	26
4	13 Cl	— ^c	—
5	14 NH ₂	— ^d	—
6	15 NEt ₂	4b	81
7	16 SPr	4b	26

^a Reaction conditions: substrate (1 mmol), Selectfluor (1.1 equiv), MeCN, reflux, 2 h.

^b Isolated yields.

^c No reaction occurred.

^d Complex mixture of unidentified compounds.

Table 4 Reaction Scope for N-Substituents^a

Entry	R (substrate)	Product	Yield (%) ^b
1	17 <i>t</i> -Bu		53
2	18 H		47

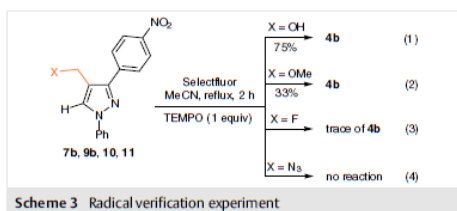
^a Reaction conditions: substrate (1 mmol), Selectfluor (1.1 equiv), MeCN, reflux, 2 h.

^b Isolated yields.

The mechanism for fluorinations with N-F reagents has been a subject of debate ever since their discovery.²⁵ Therefore, generally two routes are considered for fluorine-atom transfer to the aromatic compound: an S_EAr mechanism and an electron transfer involving a cation radical (SET mechanism) in the process.²⁶

Initially, we were expecting the fluorination of the C-5, given that this position had no substituent. However, pyrazole is a π -excessive five-membered heteroaromatic compound, with C-4 as the preferential position for electrophilic reactions.²⁷ This statement could explain the fluorine substitution at the C-4 position through the S_EAr mechanism, in accordance with the manner in which Breen and co-workers²⁸ demonstrated, although compounds **7**, **9** and **10–16**, in this work, possess an initial substituent at this position.

Thus, in order to explore the possible fluorination mechanism, a control experiment was performed, employing the radical scavenger 2,2,6,6-tetramethyl-1-1-piperidinyloxy (TEMPO) under standard conditions with substrates **7b**, **9b**, **10**, and **11**, which furnished the fluorinated products. The results were analyzed through ¹H NMR spectra, as described in Scheme 3. Equations 1 and 2 present as results the oxidation product **4b** for the hydroxymethyl and methoxymethyl groups. Equation 3 shows that the trace of compound **4b** was obtained in the reaction with the fluoromethyl group, while no reaction took place with the azidomethyl group (Scheme 3, eq. 4). The radical verification experiment (Scheme 3, eq. 1–4) suggests that the reaction is likely to form a radical.



The detailed fluorination mechanism and the oxidation reaction are still unclear. We can only state that the fluorinated products of **8** are obtained through the SET mechanism as showed in the control experiment in which TEMPO inhibited the radical pathway and only resulted in the oxidation product **4b** of substrates **7b** and **9b**, or in the recovery of the starting material **10** and **11** (Scheme 3, eq. 3 and 4).

Although some studies have described the oxidation of alcohols to aldehydes by using Selectfluor,²⁹ we were unable to propose a definitive mechanism for this transformation. Therefore, we did not establish a standard reaction mecha-

nism either for fluorination or for oxidation of the different methylene groups, despite the ongoing mechanistic studies in our laboratory.

In conclusion, we efficiently applied a metal-free fluorination reaction involving Selectfluor to various methylene groups at the C-4 position of pyrazoles, which directly leads to the 4-fluoro-substituted products through a carbon-carbon bond cleavage.^{19,30} This type of fluorination has already been described in the literature; however, this paper reports for the first time an efficient metal-free methodology for the direct insertion of a fluorine atom, elimination of the substituents of the C-4 position, and the subsequent restoration of the pyrazole aromaticity. Moreover, under the same standard conditions it was also possible to obtain oxidation products from compounds with groups that have longer alkyl chains attached to the C-4 position of the pyrazole ring. Further works on synthetic applications of Selectfluor as well as mechanism elucidations for electrophilic fluorination and oxidation reactions in different heterocycles are in progress within our group.

Acknowledgment

The authors thank the Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for fellowships, as well as the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Rio Grande do Sul Foundation for Support of Research (FAPERGS) for financial support (Process numbers 303.013/2011-7, 470.788/2010.0-CNPq/Universal, and 12/0982-1/FAPERGS/PqG).

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1381050>.

References and Notes

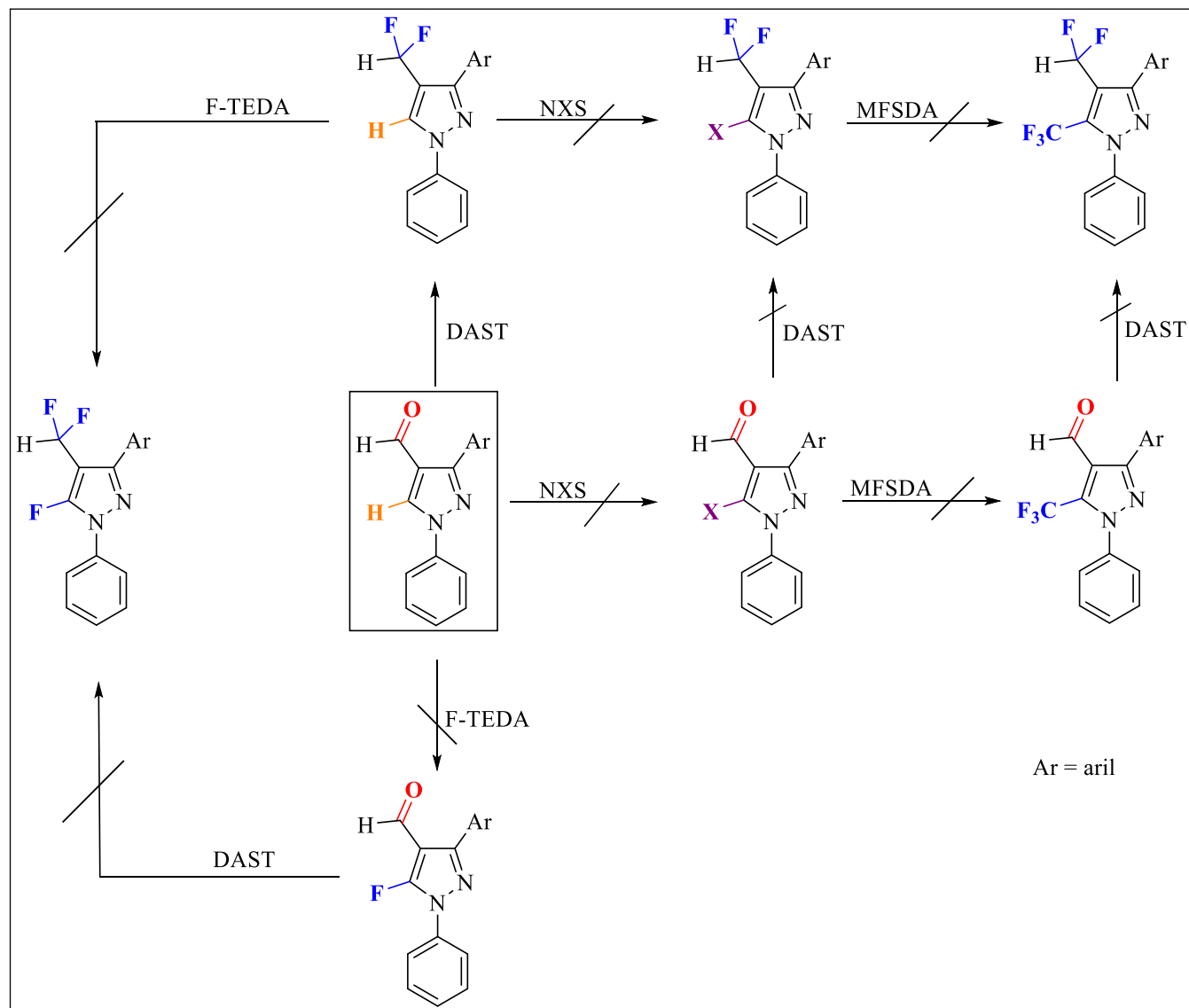
- (1) (a) Surmont, R.; Verniest, G.; De Scrijver, M.; Thuring, J. W.; ten Holte, P.; Deroose, F.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4105. (b) Skinner, P. J.; Cherrier, M. C.; Webb, P. J.; Shin, Y. J.; Gharbaoui, T.; Lindstrom, A.; Hong, V.; Tamura, S. Y.; Dang, H. T.; Pride, C. C.; Chen, R.; Richman, J. G.; Connolly, D. T.; Semple, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5620. (c) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348. (d) Augner, D.; Gerbino, D. C.; Slavov, N.; Neudorfl, J.-M.; Schmalz, H. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5374. (e) Comins, D.; Schilling, S.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 95. (f) Stuk, T. L.; Assink, B. K.; Bates, R. C.; Erdman, D. T.; Fedij, V.; Jennings, S. M.; Lassig, J. A.; Smith, R. J.; Smith, T. L. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 851. (g) Belliotti, T. R.; Brink, W. A.; Kesten, S. R.; Rubin, J. R.; Wustrow, D. J.; Zoski, K. T.; Whetzel, S. Z.; Corbin, A. E.; Pugsley, T. A.; Heffner, T. G.; Wise, L. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1499.
- (2) (a) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305. (b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (c) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.

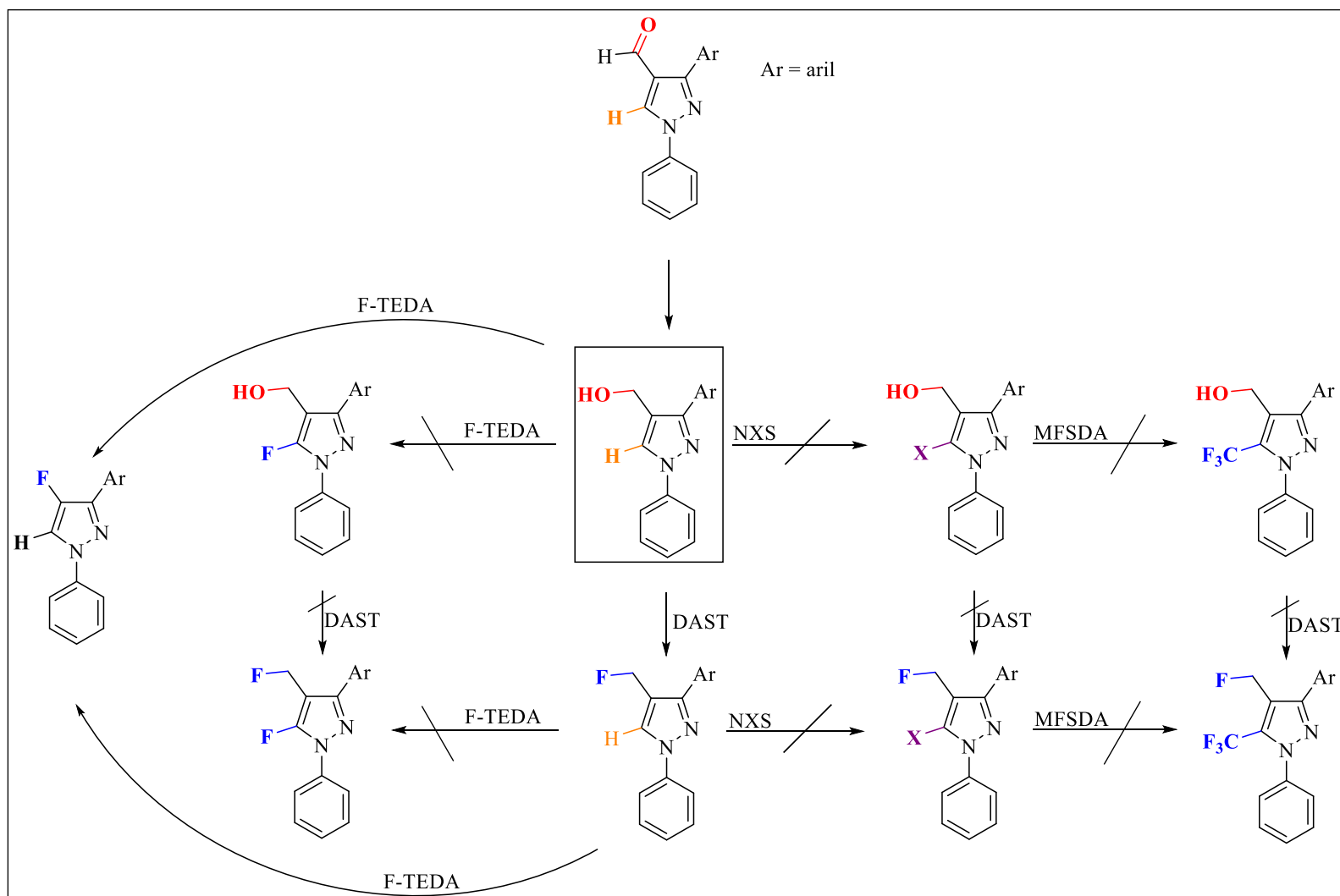
- (3) Giornal, F.; Pazenok, S.; Rodefeld, L.; Lui, N.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 2.
- (4) (a) Levy, M.; Zylber-Katz, E.; Rosenkranz, B. *Clin. Pharmacokinet.* **1995**, *28*, 216. (b) Lorenzetti, B. B.; Ferreira, S. H. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *114*, 375.
- (5) (a) Sloop, J. C.; Jackson, J. L.; Schmidt, R. D. *Heteroat. Chem.* **2009**, *20*, 341. (b) Surmont, R.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4648.
- (6) Breen, J. R.; Sandford, G.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Fray, J.; Patel, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1048.
- (7) Qian, J.; Liu, Y.; Zhu, J.; Jiang, B.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4220.
- (8) (a) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Tier, A. Z.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, PR1. (b) Bonaccorso, H. G.; Paim, G. R.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Cavinatto, S.; Meyer, A. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1171. (c) Bonaccorso, 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. (d) Flore, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G. *Synthesis* **2005**, 2744.
- (9) (a) Bonaccorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Oliveira, L. M.; Wiethan, C. W.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3333. (b) Bonaccorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759. (c) Bonaccorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cecchini, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.
- (10) (a) Costesa, S.; Furet, P.; Guagnano, V.; Holzer, P.; Kallen, J.; Mah, R.; Masuya, K.; Schlapbach, A.; Stutz, S.; Vaupel, A. *WO 2013175417 A1*, **2013**. (b) Takaoka, A.; Ibrahim, M. K.; Kagaruki, S. R. F.; Ishikawa, N. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, *11*, 2169. (c) Kagaruki, S. R. F.; Kitazume, T.; Ishikawa, N. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3221.
- (11) Dinoiu, V. *Rev. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 219.
- (12) Takeuchi, Y.; Tarui, T.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 639.
- (13) (a) Kira, M. A.; Abdel-Rahman, M. O.; Gadalla, K. Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 109. (b) Rathelot, P.; Azas, N.; El-Kashef, H.; Delmas, F.; Giorgio, C.; Timon-David, P.; Maldonado, J.; Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 671.
- (14) Ye, C.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8561.
- (15) Cong, Z.-Q.; Wang, C.-I.; Chen, T.; Yin, B.-Z. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 679.
- (16) (a) Bratenko, M. K.; Chornous, V. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 411. (b) Bonaccorso, H. G.; Navarini, J.; Luz, F. M.; Wiethan, C. W.; Junges, A. F.; Cavinatto, S.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *146*, 53.
- (17) **General Procedure with Selectfluor (4b, 8)**
Selectfluor (1.1 mmol) was added to a pyrazole solution (10–12, 15–18, 1 mmol) in anhydrous MeCN (5 mL). After the addition, the reaction mixture was stirred at reflux for 2 h and cooled to r.t. Distilled H₂O (15 mL) was then added under magnetic stirring and extracted with CHCl₃ (2 × 15 mL). The organic layer was washed with distilled H₂O (2 × 20 mL) and brine (1 × 20 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Products 8a–c were purified by silica gel column chromatography, using a mixture of hexane–EtOAc (95:5 v/v) as eluent.
- (18) **4-Fluoro-3-(4-nitrophenyl)-1H-1-phenylpyrazole (8b)**
Yellow solid; yield 65%; mp 135–137 °C. ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.48 (t, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1 H). ¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃): δ = –169.9 (d, J = 4.2 Hz). ¹³C NMR (100.61 MHz, CDCl₃): δ = 150.6 (d, J = 254 Hz), 147.2, 139.6, 137.0 (d, J = 3.8 Hz), 136.6 (d, J = 6.1 Hz), 129.6, 127.2, 126.5 (d, J = 4.4 Hz), 124.0, 118.7, 114.7 (d, J = 30 Hz). Anal. Calcd for C₁₃H₁₀FN₂O₂ (283.07): C, 63.60; H, 3.56; N, 14.83. Found: C, 63.60; H, 3.29; N, 14.83.
- (19) Rajawinslin, R. R.; Raihan, M. J.; Janreddy, D.; Kavala, V.; Kuo, C.-S.; Kuo, T.-S.; Chen, M.-L.; He, C.-H.; Yao, C.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5743.
- (20) Bonaccorso, 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.
- (21) Stavber, S. *Molecules* **2011**, *16*, 6432.
- (22) Kirihara, M.; Naito, S.; Ishizuka, Y.; Hanai, H.; Noguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3086.
- (23) Jin, Z.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1956.
- (24) Stavber, S.; Zupan, M. *Acta Chim. Slov.* **2005**, *52*, 13.
- (25) (a) Serguchev, Y. A.; Ponomarenko, M. V.; Lourie, L. F.; Fokin, A. A. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 407. (b) Yang, Q.; Mao, L.-L.; Yang, B.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3460. (c) Li, Z.; Zhang, C.; Zhu, L.; Liu, C.; Li, C. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 100. (d) Vincent, S. P.; Burkart, M. D.; Tsai, C.-Y.; Zhang, Z.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5264. (e) Nyffeler, P. T.; Durón, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192.
- (26) (a) Borodkin, G. I.; Zaikin, P. A.; Shubin, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2639. (b) Borodkin, G. I.; Zaikin, P. A.; Shukirov, M. M.; Shubin, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1451.
- (27) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Syntheses and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**, 2nd ed.
- (28) Breen, J. R.; Sandford, G.; Patel, B.; Fray, J. *Synlett* **2015**, 26, 51.
- (29) (a) Zupan, M.; Iskra, J.; Stavber, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1655. (b) Banks, R. E.; Lawrence, N. J.; Poplewell, A. L. *Synlett* **1994**, 831. (c) Wang, H.; Ren, S.; Zhang, J.; Zhang, W.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6856.
- (30) Zhang, J.; Wang, H.; Ren, S.; Zhang, W.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2920.

ANEXO III

Rotas sintéticas gerais propostas para a fluoração de heterociclos

Nesta seção serão ilustradas em forma de esquemas, algumas das reações de fluoração, empregadas durante a realização deste trabalho, das quais não foram obtidos os resultados esperados.





ANEXO IV
Relatório sobre Doutorado Sanduíche

1. INTRODUÇÃO

No período entre 14 de Julho e 29 de Outubro de 2014 realizei um estágio no exterior, especificamente na University of Louisville - UofL, Louisville, Kentucky nos Estados Unidos da América, sob orientação do Prof. Dr. Gerald B. Hammond, dentro do Programa de Doutorado Sanduíche (SWE) do Programa Nacional de Pesquisa (CNPq), como parte complementar do meu Doutorado Pleno pela Universidade Federal de Santa Maria - UFSM sob orientação do Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso.

O Prof. Dr. Gerald Hammond tem experiência em Química de produtos naturais com aplicação de compostos isolados em tratamento de doenças negligenciadas e câncer e também tem desenvolvido novos métodos sintéticos no campo da Química do Flúor. Atualmente, o grupo de pesquisa do Prof. Hammond tem voltado seus estudos para a síntese orgânica catalisada pelo metal Ouro, explorando novas teorias e aplicando-as no desenvolvimento de metodologias mais eficientes que tragam vantagens em relação a rotas sintéticas tradicionais.

Recentemente, Hammond e colaboradores¹ publicaram um trabalho que descreve a utilização de aditivos aceptores de ligações de hidrogênio, baseados na tabela de basicidade das ligações de hidrogênio ou pK_{BHX} desenvolvida por Laurence e colaboradores,² nos quais aumentariam a eficiência das reações catalisadas por ouro naquelas instancias onde a regeneração do catalisador de ouro é a etapa determinante do ciclo catalítico (Figura 1).

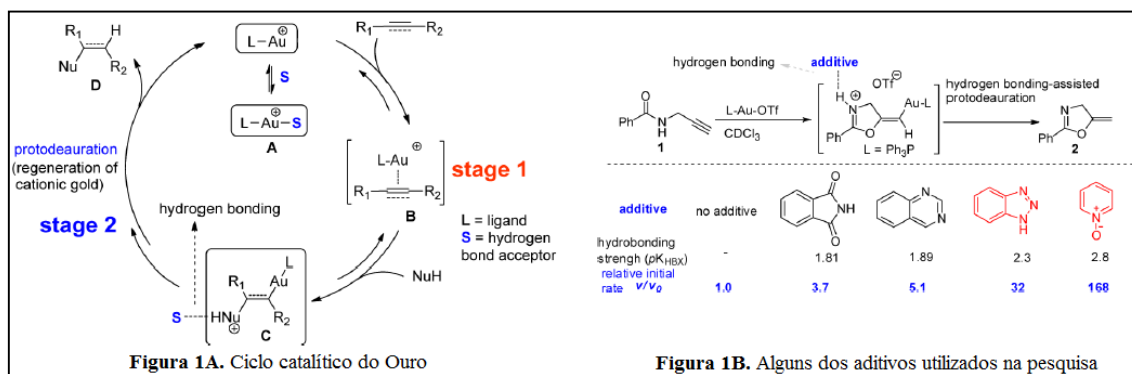


Figura 1

Ainda explorando o ciclo catalítico do ouro e reações onde a etapa crucial é a regeneração do catalisador de ouro, em 2014, Hammond e colaboradores³ desenvolveram um novo catalisador (L1) pela manipulação da densidade eletrônica dos substituintes ao redor do átomo de fósforo ao introduzir grupos ricos em elétrons ou de tamanho estérico

maior formando complexos de ouro que catalisam tipos comuns de reações orgânicas (Figura 2).

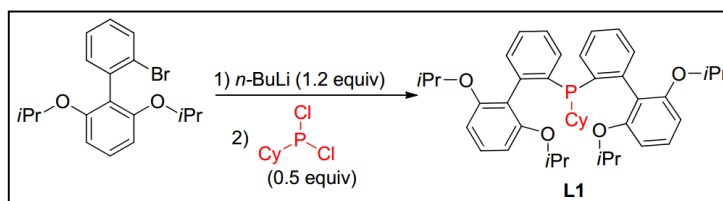


Figura 2. Síntese do catalisador L1

No campo da Química de Flúor, em 2008, Hammond e colaboradores⁴ descreveram uma abordagem simples e eficiente para a fluoração de alenoatos com *N*-fluorbenzossulfonamida (NFSI) obtendo ésteres α -fluorpropargílicos que poderiam ser utilizados como blocos precursores para a construção de novas moléculas mais complexas (Figura 3).

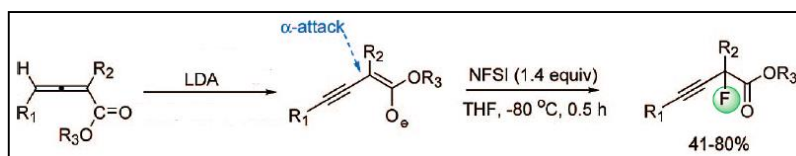


Figura 3. Síntese de ésteres α -fluorpropargílicos

Seguindo ao encontro do projeto de pesquisa executado durante meu Doutorado Pleno na UFSM, na construção e fluoração em posições específicas de novos 1-fenilpirazóis, e considerando o plano de estudos formulado e descrito no projeto inicial, o estágio no exterior teve como objetivos:

1.1. OBJETIVO GERAL

Utilizar reagentes fluorantes em associação a catalisadores metálicos para a otimização de reações de fluoração quimiosseletivas em heterociclos.

1.2. Objetivos Específicos

- i) Desenvolver novos catalisadores de ouro para a otimização de reações orgânicas e novas aplicações em reações de fluoração, estudando os efeitos cinéticos causados por estes novos modelos em relação a outros sistemas catalíticos já utilizados.

- ii) Estudar o efeito de contra-íons e o papel dos promotores químicos no aprimoramento das reações químicas iônicas e avaliar a potencial extensão das mudanças reacionais destes reagentes, com ênfase em reações de fluoração.
- iii) Promover reações de fluoração com blocos precursores de reatividade diferenciada para a construção de novos heterociclos mono- e trifluormetilados, através da reação de condensação destes sistemas eletrofílicos e diferentes nucleófilos.

2. DISCUSSÃO E RESULTADOS

2.1. Síntese dos novos catalisadores de Ouro

Inicialmente, com o objetivo de desenvolver novos catalisadores metálicos de ouro para aplicação em reações orgânicas comuns e de fluoração foi projetado o *design* de quatro novos compostos nos quais têm suas estruturas baseadas na tabela de basicidade das ligações de hidrogênio (pK_{BHX}^2) e nos estudos de modificações estruturais em catalisadores contendo átomos de fósforo.³ Assim, propôs-se a síntese das seguintes moléculas (Figura 4):

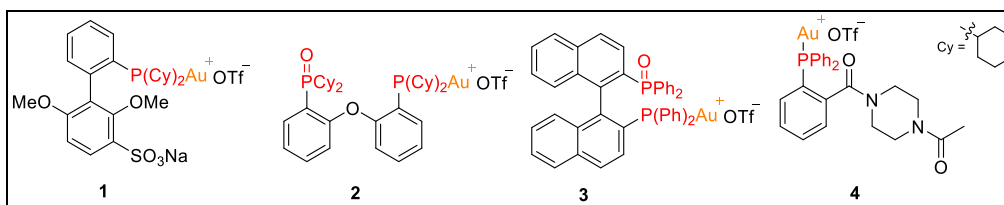
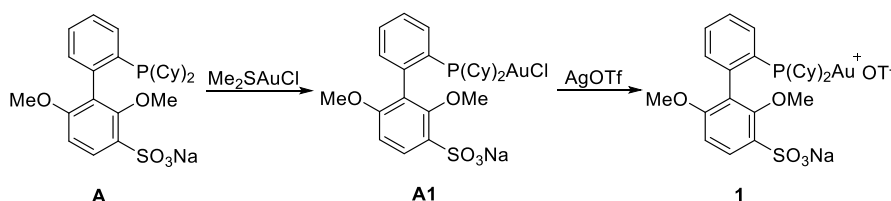


Figura 4. Design dos novos catalisadores de ouro

Para a síntese do catalisador **1**, obteve-se comercialmente o material de partida **A** e as etapas seguinte foram realizadas de acordo com metodologias já descritas na literatura, propondo-se a seguinte rota sintética (Esquema 1):

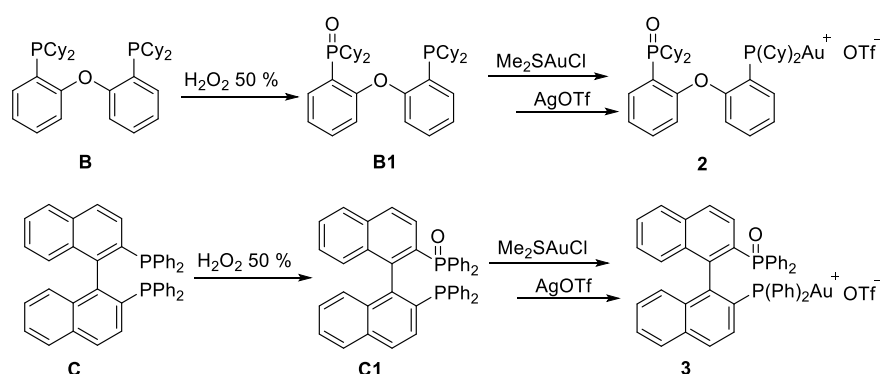
Esquema 1



No primeiro passo reacional, a síntese do catalisador de ouro **A1** foi realizada reagindo o substrato **A** com cloreto de dimetilsulfeto de ouro (I) em diclorometano como solvente, em temperatura ambiente por 2 h.³ O produto **A1** foi obtido como um sólido branco, estável ao ar e em rendimento maior de 99 %. O composto **1**, espécie catalítica ativa a ser utilizada na síntese, foi preparado pela reação entre o substrato **A1** e triflato de prata em ultrassom por 5 min gerando um sólido marrom escuro em rendimento maior de 99 %.³

A seguir, a síntese dos catalisadores **2** e **3** foi realizada a partir dos compostos **B** e **C** obtidos comercialmente (Esquema 2).

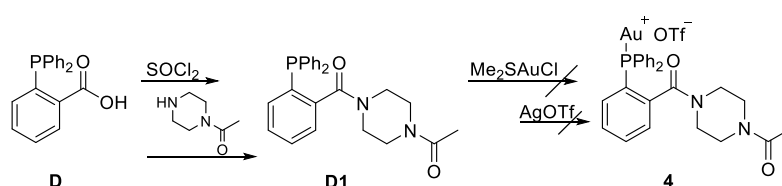
Esquema 2



Com o objetivo de promover a oxidação de apenas um dos átomos de fósforo, dos substratos **B** e **C**, e a formação de um grupo óxido de fosfina considerado um bom receptor de ligação de hidrogênio,² otimizou-se as condições reacionais utilizando peróxido de hidrogênio (H_2O_2).⁵ Para tanto, utilizou-se solução de H_2O_2 50% em proporção de 1:1 em relação ao substrato e adicionou-se em pequenas porções durante 4 h, à temperatura ambiente. Os produtos **B1** e **C1** foram purificados por cromatografia em coluna com rendimentos em torno de 60 %. A seguir, os compostos **2** e **3** foram obtidos através de dois passos reacionais consecutivos utilizando cloreto de dimetilsulfeto de ouro (I) e triflato de prata em rendimentos maiores de 99 % para ambos os produtos.³

Finalmente, para a síntese da espécie catalítica ativa **4** partiu-se do ácido comercial **D** (Esquema 3).

Esquema 3

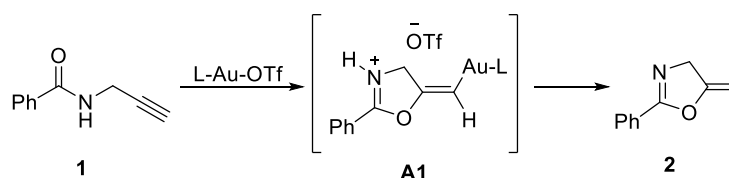


Reagindo o composto **D** com cloreto de tionila (SOCl_2),⁶ em diclorometano como solvente e à temperatura ambiente obteve-se o cloreto ácido como um sólido amarelo estável ao ar e em rendimento maior que 99 %. A seguir, em uma reação de amidação⁶ do composto **D1** com 1-acetilpiperazina produziu-se o composto **D2**, purificado em coluna cromatográfica e isolado como um óleo amarelo em rendimento de 75 %. Na etapa da síntese do catalisador de ouro **4**, em reação com cloreto de dimetilsulfeto de ouro (I) observou-se a formação de um produto sólido branco, porém este composto se mostrou instável em solvente orgânico, decompondo-se e impossibilitando a síntese do catalisador ativo **4**. Por este motivo, este composto foi desconsiderado para os testes posteriores de catálise metálica.

2.2. Testes Cinéticos dos Novos Catalisadores de Ouro

Para implementar nossa proposta tática foi escolhida uma reação muito estudada e catalisada por ouro na qual o estágio 2, a regeneração do catalisador metálico, é conhecido por ser a etapa lenta do ciclo catalítico (Figura 1A). A reação que escolhemos foi a ciclização da propagilamida (**1**) ao oxazol (**2**) porque seu intermediário vinílico (**A1**) é a chave desta síntese, sendo equivalente ao estágio 2 mostrado na Figura 1A (Esquema 4).

Esquema 4:



A determinação da taxa de reação seguiu o procedimento geral para experimentos cinéticos usando espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) *in situ*: 0,15 mL da solução do catalisador de ouro em diclorometano deuterado (CD_2Cl_2 , 0,01 M) foi introduzido no tubo de RMN e então o composto **1** foi introduzido no estado sólido. A reação foi mantida à temperatura ambiente e monitorada a cada 30 minutos por um pulso simples de ^1H RMN. Uma representação da plotagem da conversão (%) ao produto **2** *versus* tempo (h) é mostrado na Figura 5.

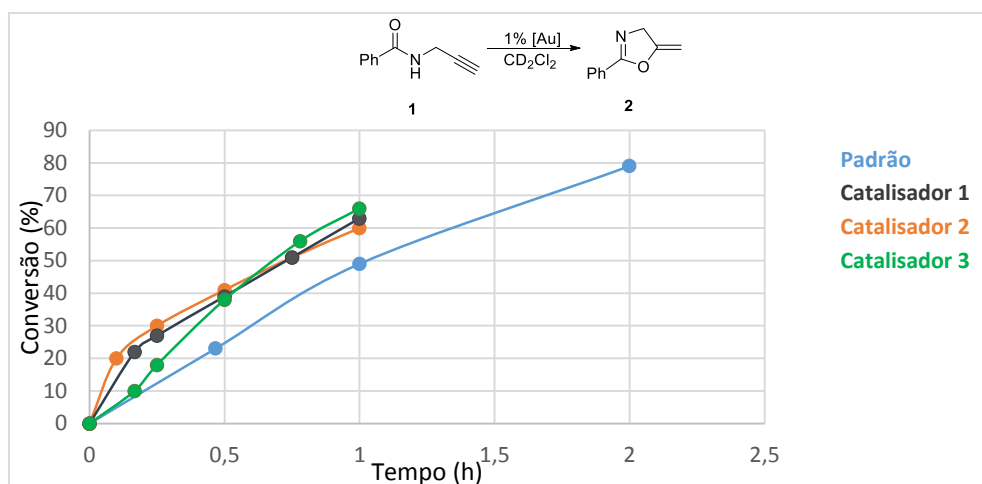


Figura 5. Plotagem dos pontos obtidos com as leituras feitas em RMN para a ciclização da propargilamida

Observa-se no gráfico da Figura 5 que os novos catalisadores testados apresentaram taxas de conversões similares e, após uma hora de reação, o produto oxazol (2) foi obtido em torno de 60 % para os catalisadores 1, 2 e 3. Em comparação com o catalisador padrão de triflato de trifenilfosfina, os novos catalisadores se mostraram ligeiramente mais eficientes, porém não foi obtida a *performance* desejada.

A seguir, os catalisadores foram testados para um novo tipo de reação, uma condensação entre 1-octino (1) e o ácido benzóico (2) para a síntese do benzoato de oct-1-en-2-il (3). As reações foram realizadas em *vials* utilizando 0,5 % dos catalisadores de ouro, em tolueno deuterado como solvente a uma temperatura de 60 °C. Foram retiradas pequenas alíquotas de 0,05 mL, em diferentes períodos de tempo, introduzidas em tubos de RMN, completados com 0,45 mL de tolueno deuterado e monitoradas por um pulso simples de ¹H RMN. O gráfico desse monitoramento está representado na Figura 6.

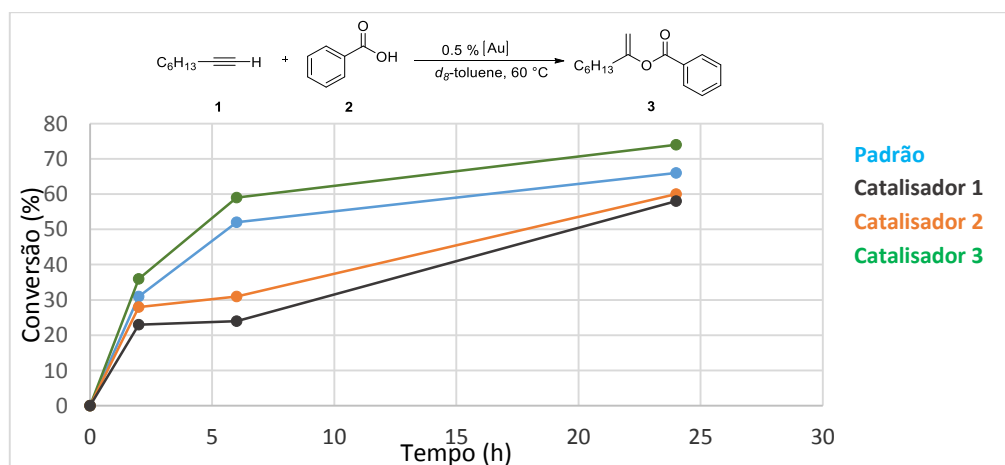


Figura 6. Plotagem dos pontos obtidos com as leituras feitas em RMN para a síntese do benzoato de oct-1-en-2-il (3)

Dentre os novos catalisadores testados, o catalisador 3 foi o único a apresentar um desempenho geral melhor do que o catalisador padrão. Ainda assim, nas horas iniciais de reação, todos os catalisadores mostraram semelhantes velocidades de conversão ao produto **3**. Porém, mais uma vez, esperava-se que os novos catalisadores desenvolvessem uma velocidade de conversão maior já nas primeiras horas.

Por isso, dando continuidade aos trabalhos prévios publicados por Hammond e colaboradores,⁷ iniciou-se um estudo sobre promotores químicos que poderiam ajudar na ativação de um pré-catalisador metálico oferecendo uma maneira superior de gerar o Ouro catiônico quando comparado com o sistema de prata comumente utilizado para este fim. Em Química, um promotor é definido como uma substância adicionada ao catalisador para aumentar sua performance na reação química. Os promotores interagem com os componentes ativos do catalisador e assim alteram seus efeitos químicos sobre o substrato catalisado. Em teoria, qualquer sal que contenha contra-ânions de boa reatividade conhecida pode ser usado.⁸ Para este trabalho foram selecionados três diferentes sais de flúor (NaBArF, KCTf₃ e LiNTf₃) nos quais possuem diferentes contra-íons (Figura 7).

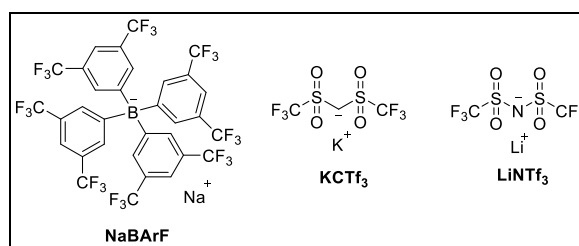


Figura 7. Sais promotores utilizados neste trabalho

A reação de síntese do benzoato de oct-1-en-2-il (**3**) foi a escolhida para o estudo inicial (Figura 8). Porém, desta vez optou-se por utilizar um catalisador metálico já bastante conhecido na literatura,⁹ o catalisador de John-Phos realizando os testes com uma concentração de 0,3 % de cada promotor em reações separadas. Utilizando a mesma metodologia anterior, foram retiradas pequenas alíquotas de 0,05 mL, em diferentes períodos de tempo, introduzidas em tubos de RMN, completados com 0,45 mL de tolueno deuterado e monitoradas por um pulso simples de ¹H RMN. O gráfico desse monitoramento está representado na Figura 8.

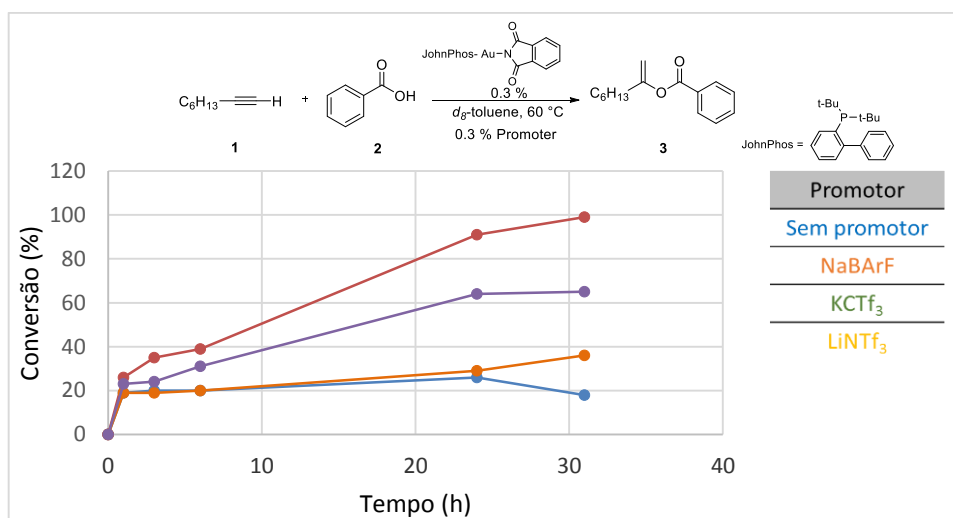
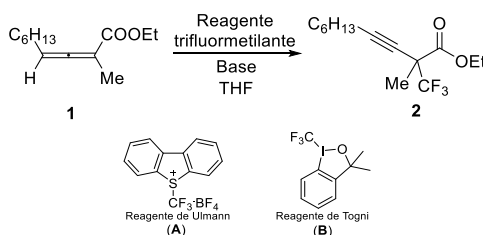


Figura 8. Teste com os diferentes promotores

Através das plotagens representadas no gráfico da Figura 8, observa-se que o melhor sal promotor da reação foi o NaBArF demonstrando uma maior interação entre este e o catalisador padrão John-Phos. Ainda que os resultados obtidos não foram tão bons quanto o esperado, o estudo seria continuado em testes destes promotores em outras reações e ainda a associação do melhor sal promotor com os novos catalisadores de ouro sintetizados neste trabalho.

2.3. Reações de Fluoração

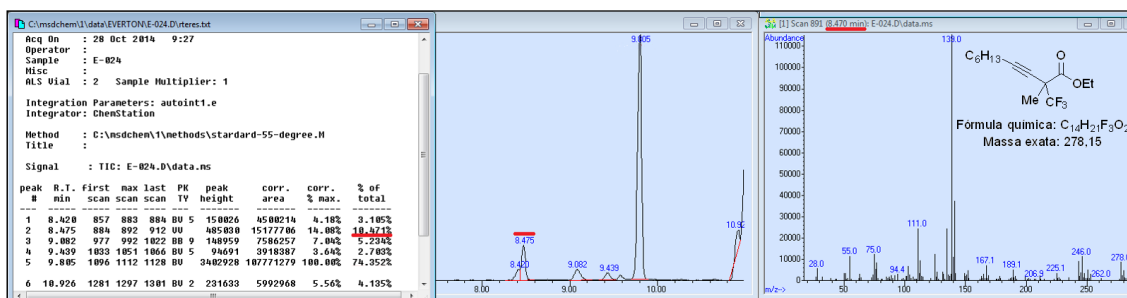
A partir do trabalho publicado por Hammond e colaboradores⁴ em 2008, sobre a fluoração eletrofílica de alenoatos (1) com *N*-fluorbenzossulfonamida produzindo ésteres α -fluorpropargílicos que poderiam ser utilizados como blocos precursores para a construção de novas moléculas mais complexas (Figura 3), projetou-se a trifluormetilação destes mesmos substratos utilizando reagentes trifluormetilantes eletrofílicos, como os reagentes de Ulmann (A) e de Togni (B) para a síntese de ésteres α -(trifluormetil)propargílicos (2) (Tabela 1).

Tabela 1. Otimização da síntese de ésteres α -(trifluorometil)propargílicos

Entrada	Reagente	Base	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	A	LDA ^a	-80 °C	0.5 – 2 h	-
2	A	LDA	-80 – 40 °C	0.5 – 24 h	-
3	A	TBAF ^b	t.a. ^c	16 h	-
4	A	TBAF	40 °C	16 h	-
5	B	LDA	-80 °C	0.5 – 2 h	^d

^aDiisopropilamida de lítio; ^bFluoreto de tetrabutilamônio; ^cTemperatura ambiente; ^dFormação do produto identificado por CG-MS

A Tabela 1 mostra a otimização das condições reacionais utilizadas para os testes de reações de trifluorometilação eletrofílica do alenoato **1**. Iniciou-se os testes empregando uma metodologia já descrita,⁴ com diisopropilamida de lítio (LDA) como base e o reagente de Ullmann em tetrahydrofurano (THF) como solvente, porém não verificou-se a formação do produto (Entrada 1). Variando-se a temperatura e aumentando-se o tempo reacional nenhuma reação foi observada (Entrada 2). Também utilizou-se outra base (TBAF) e diferentes temperaturas, mas o produto não foi obtido (Entradas 3 e 4). Ao modificar o reagente trifluorometilante para o reagente de Togni (**2**) e após 2 h de reação (Entrada 5), pode-se observar a formação do produto através de análise de massas em cromatografia gasosa (CG-MS) (Figura 9).

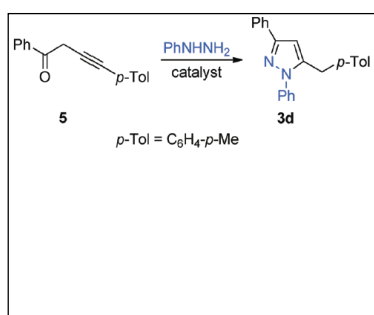
**Figura 9.** Análise de CG-MS do produto trifluorometilado éster α -(trifluorometil)propargílico (**2**)

Através dessas primeiras otimizações pode-se observar que o reagente de Togni (**B**) é o mais indicado para esta síntese, pois a formação do produto trifluorometilado (**2**) foi observada apenas utilizando este reagente trifluorometilante. Consideramos que a reação não ocorreu com o reagente **A** devido à baixa solubilidade em THF. Apesar de os

testes de otimização mostrarem resultados positivos, até o final do período de estágio nenhum procedimento de isolamento e purificação do produto foi executado.

2.4. Reações de ciclização: síntese de novos pirazóis 4-flúor-substituídos

Baseado no trabalho publicado por Borkin e colaboradores¹⁰ no qual foi utilizado uma cetona propargílica, a fenilidrazina, diferentes catalisadores e condições reacionais para a síntese de pirazóis 1,3,5-substituídos (Figura 11) foi proposta, para este trabalho, a síntese de pirazóis 4-flúor-substituídos a partir dos blocos precursores eletrofílicos, os ésteres propargílicos fluorados.



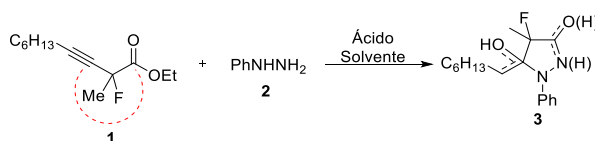
Entry	Catalyst/load	Temperature ^a [°C]	Yield ^b [%]
1	—	80	60
2	—	100	57
3	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ /10 mol%	100	63
4	Amberlyst-15/50 mg	100	66
5	Nafion-H/50 mg	100	79
6	CF ₃ COOH/10 mol%	100	96
7	CF ₃ SO ₃ H/10 mol%	100	98
8	K-10/50 mg	80	92 ^c
9	K-10/50 mg	100	99

^a Discover Benchmate microwave reactor, 10 min; reaction in 0.050 mmol scale for **5** and 0.075 mmol (1.5 equiv) of phenyl hydrazine in the absence of solvent. ^b As determined by GC/MS. ^c Comparable result was obtained using conventional heating at 100 °C for 10 min.

Figura 11. Diferentes condições reacionais utilizadas por Borkin e colaboradores

A Tabela 2 mostra o esquema reacional para a síntese dos pirazóis 4-flúor-substituídos (**3**) a partir dos ésteres α -fluorpropargílicos (**1**) e fenilidrazina (**2**). De acordo com o trabalho de Borkin, que utilizou diferentes ácidos como catalisadores, testamos esta reação em diferentes condições reacionais.

Tabela 2. Otimização da síntese de pirazóis 4-flúor-substituídos



Entrada	Ácido	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	-	EtOH	80 °C ^a	24 h	c
2	AcOH	EtOH	80 °C ^a	16 h	d
3	CF ₃ CO ₂ H	EtOH	80 °C ^a	16 h	d
4	CF ₃ CO ₂ H	-	100 °C ^b	0.16 h	d

^aAquecimento convencional; ^bAquecimento em micro-ondas; ^cRecuperação do material de partida;

^dMistura de produtos não identificados

Inicialmente, testou-se a reação sem o uso de catalisador ácido, em etanol como solvente, em temperatura de refluxo por até 24 h, porém recuperou-se os materiais de partida (entrada 1). Com a utilização de ácidos, como o acético e o trifluoracético observou-se a formação de uma mistura complexa de compostos não identificados (entradas 2 e 3). Ao modificar a condição convencional de aquecimento para a tecnologia do micro-ondas, reduziu-se o tempo reacional, mas ainda assim obteve-se uma mistura de compostos não identificados (entrada 4).

Como proposta inicial, previa-se continuar a otimização das condições reacionais e a seguir aplicar os ésteres α -(trifluormetil)-propargílicos e ainda diferentes hidrazinas para uma expansão do escopo reacional. Porém, durante o período de estágio esta otimização não pode ser concluída.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inicialmente, o estágio no exterior estava previsto para um período de 6 meses (entre Julho e Dezembro de 2014), porém devido à convocação da vaga de um concurso público na Universidade Federal de Santa Maria, o estágio foi reduzido para 3 meses e meio, entre Julho e Outubro de 2014. Por este motivo, os experimentos que estavam sendo executados em laboratório na University of Louisville sob orientação do Prof. Dr. Gerald B. Hammond foram interrompidos. Assim, foi possível obter apenas resultados parciais durante o período de estágio, mas com o compromisso de continuidade dos experimentos por outros alunos do Prof. Hammond e com possíveis futuras publicações em revistas internacionais.

Apesar do período reduzido de estágio, este tempo me permitiu ampliar minha visão científica em relação à pesquisa na área de Química e especialmente no campo de síntese orgânica. Ter a oportunidade de trabalhar em um laboratório de um país considerado a maior potência mundial, onde os recursos são ampliados e a infra-estrutura permite que se obtenha mais resultados em um menor tempo me permitiu conhecer novas metodologias para desenvolver a pesquisa do meu doutoramento no Brasil e ainda trabalhar diretamente com uma área mais refinada da síntese orgânica, as reações catalisadas por metais, mais especificamente o metal Ouro. Além disso, conhecer essa infra-estrutura de “primeiro mundo” me fez valorizar ainda mais os recursos dos quais dispomos no laboratório em minha Universidade, pois apesar dos recursos limitados, a

pós-graduação em Química da UFSM manteve por muito tempo o conceito de excelência no Brasil.

Por fim, além de todo o crescimento profissional que obtive, as relações pessoais que construí, tanto no laboratório conhecendo pessoas de diversos lugares do mundo, tanto com os novos amigos, além dos novos lugares visitados e culturas adquiridas contribuíram muito para o meu crescimento pessoal.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang, W.; Kumar, M.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 636.
2. Laurence, C.; Brameld, K. A.; Graton, J.; Le Questel, J.-Y.; Renault E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4073.
3. Malhotra, D.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4456.
4. Yang, H.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5589.
5. Alame, M.; Jahjah, M.; Berthod, M.; Lemaire, M.; Meille, M.; de Bellefon, C. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, *268*, 205.
6. Kumar, P.; Pathak, P. K.; Kushwaha, B. S. *Asian J. Chem.* **2006**, *18*, 1055.
7. Han, J.; Shimizu, N.; Lu, Z.; Amii, H.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3500.
8. <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/478746/promoter>
9. Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
10. Borkin, D. A.; Puscau, M.; Carlson, A.; Solan, A.; Wheeler, K. A.; Torok, B.; Dembinski, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4505.