

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

Gean Michel Dal Forno

**SÍNTESE DE 4-(1-FENIL-5-TRIFLUORMETIL-1*H*-PIRAZOL-4-IL)-1*H*-
1,2,3-TRIAZÓIS PROMOVIDA POR DIALQUIL BIARIL FOSFINAS E
CATÁLISE METÁLICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Santa Maria, RS,
2017

Gean Michel Dal Forno

**SÍNTESE DE 4-(1-FENIL-5-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-
1,2,3-TRIAZÓIS PROMOVIDA POR DIALQUIL BIARIL FOSFINAS E
CATÁLISE METÁLICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

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

Dal Forno, Gean Michel

SÍNTESE DE 4-(1-FENIL-5-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-1,2,3-TRIAZÓIS PROMOVIDA POR DIALQUIL BIARIL FOSFINAS E CATÁLISE METÁLICA / Gean Michel Dal Forno.- 1017.

116 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso

Coorientador: Nilo Zanatta

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 1017

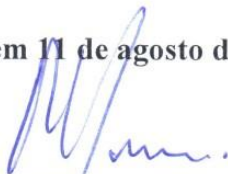
1. Azóis 2. Pirazóis 3. Triazóis 4. Sonogashira "cross-coupling" 5. "One-pot" I. Gauze Bonacorso, Helio II. Zanatta, Nilo III. Título.

Gean Michel Dal Forno

**SÍNTESE DE 4-(1-FENIL-5-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-1,2,3-
TRIAZÓIS PROMOVIDA POR DIALQUIL BIARIL FOSFINAS E CATÁLISE
MATÁLICA**

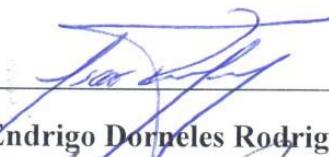
Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do
Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS),
como requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Química.

Aprovado em 11 de agosto de 2017



Dr. Helio Gauze Bonacorso (UFSM)

(presidente / Orientador)



Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues (UFSM)



Dr. Leonardo Fantinel (UNIFRA)

Santa Maria, RS

2017

AGRADECIMENTOS

A meus pais Andreia e Gean que sempre se doaram por inteiro para que eu pudesse realizar os meus sonhos um agradecimento mais que especial. Além de todo amor, incentivo, ensinamentos e apoio incondicional.

Ao prof. Helio Gauze Bonacorso, pela orientação desde a iniciação científica. Fica aqui minha gratidão pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes anos como pesquisador e orientador.

Aos colegas atuais e passados de laboratório Alex, Andrizia, Carson, Everton, Felipe, Francieli, Hernane, Inaiá, Letícia, Melissa, Pablo, Sara, Steffany, Tainara, Willian e Yuri pela amizade e colaborações.

Aos meus amigos, por compartilharem nestes últimos anos momentos que jamais serão esquecidos.

Aos demais professores e colegas dos outros laboratórios integrantes do Grupo NUQUIMHE.

Aos professores Nilo Zanatta e Gilson Rogério Zeni (GZ), pelas valiosas contribuições nas correções e sugestões no exame de qualificação.

Aos professores Oscar Dorneles e Leonardo Fantinel pelo tempo e disponibilidade de compor minha banca avaliadora.

Aos funcionários do PPGQ pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC, pelo auxílio financeiro e concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

SÍNTESE DE 4-(1-FENIL-5-TRIFLUORMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-1,2,3-TRIAZÓIS PROMOVIDA POR DIALQUIL BIARIL FOSFINAS E CATÁLISE METÁLICA

AUTOR: Gean Michel Dal Forno
ORIENTADOR: Helio Gauze Bonacorso

A presente dissertação descreve o desenvolvimento de uma metodologia *one pot*, três etapas, envolvendo sequencialmente as reações de acoplamento cruzado de Sonogashira, desproteção de alcino terminal (remoção de grupo trimetilsilano) e cicloadição azida-alcino catalisada por sal de cobre (CuAAC) na obtenção de uma série de quinze novos exemplos de 4-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis em rendimentos de 29 – 72%.

A presente metodologia compreende, inicialmente, na obtenção de três exemplos de 3-metil(aril)-1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazóis, onde aril = Ph e 4-FC₆H₄, com rendimentos de 86 – 92%, a partir da reação de ciclocondensação [3+2] entre 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alqueno-2-onas e fenilhidrazina. Subsequentemente, os 1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazóis 3-substituídos foram utilizados para a síntese de 3-metil(aril)-4-bromo-1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazóis, em rendimentos de 92 – 95%, através de reação de bromação eletrofílica usando N-bromo-succinimida (NBS). Um heterociclo 4-bromo-1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol, não substituído na posição 3, foi obtido a partir da ciclocondensação [3+2] entre 3-bromo-4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona e fenilhidrazina com rendimento de 38%.

A otimização da reação em etapas para a síntese da série 1-alquil(aril)-4-(3-metil(aril)-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis foi possível avaliando a atividade catalítica de complexos de paládio e cinco diferentes dialquil biaril fosfinas em reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre 4-bromo-1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol e etinil-trimetilsilano. Esta etapa evidenciou que dicitclohexil(2',4',6'-tri-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (Xphos) é o catalisador de melhor desempenho para o acoplamento estudado, possibilitando o isolamento de 3-metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol em rendimento de 83%. Em etapa final, uma reação de desproteção usando CsF seguida de uma reação de cicloadição (CuAAC), na presença de benzil azida, possibilitou a obtenção de 1-benzil-4-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol como produto final em rendimento de 72%. Realizada a otimização do processo,

passo a passo, foi procedida a metodologia *one pot*, três etapas, para a construção da série de 4-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis (15 exemplos).

Palavras-chave: Azóis, Pirazóis, Triazóis, Sonogashira “cross-coupling”, “One-pot”.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 4-(1-PHENYL-5-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-PYRAZOL-4-YL)-1H-1,2,3-TRIAZOLES PROMOTED BY DIALKYL BIARYL PHOSPHINES AND METAL CATALYSIS

AUTHOR: Gean Michel Dal Forno

ADVISER: Helio Gauze Bonacorso

The present dissertation describes the development of a three-step, one-pot methodology, involving the sequential reactions of Sonogashira cross-coupling, deprotection of terminal alkyne (removal of trimethylsilane group), and copper salt catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) in obtaining a series of fifteen new examples of 4-(5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles in yields of 29-72%.

The present methodology comprises of obtaining, initially, three examples of 3-methyl(aryl)-1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazoles, where aryl = Ph and 4-FC₆H₄, in 86 – 92% yields, from cyclocondensation reaction [3+2] between 4-alkoxy-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones and phenylhydrazine. Subsequently, the 3-substituted-1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazoles were used for the synthesis of 3-methyl(aryl)-4-bromo-1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazoles, in yields of 92 – 95%, by electrophilic bromination reaction using N-bromosuccinimide (NBS). The heterocycle 4-bromo-1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole was obtained from the cyclocondensation [3+2] of 3-bromo-4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one and phenylhydrazine in 38% yield.

The optimization of the stepwise reaction for the synthesis of the 1-alkyl(aryl)-4-(3-methyl(aryl)-1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles series was possible by evaluating the catalytic activity of palladium complexes with five different dialkylaryl phosphines in Sonogashira cross-coupling reaction between 4-bromo-1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazole and ethynyltrimethylsilane. This step showed that dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphine (Xphos) is the best performance catalyst for the studied coupling, allowing the isolation of 3-methyl-1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-4-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-pyrazole in 83% yield. In the final step, a deprotection reaction using CsF followed by a cycloaddition reaction (CuAAC) in the presence of benzyl azide afforded the preparation of 1-benzyl 1-benzyl-4-(5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,3-triazole as the final product in 72% yield. After the step by step

optimization was carried out a three-step one-pot methodology was used to construct the series of 4-(5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles (15 examples).

Key words: Azoles, Pyrazoles, Triazoles, Sonogashira "cross-coupling", "One-pot".

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos de azaheterociclos biologicamente ativos.....	15
Figura 2 – Exemplos de pirazolil-1,2,3-triazóis biologicamente ativos.....	18
Figura 3 – 4-(Pirazol-4-il)-1,2,3-triazóis.....	19
Figura 4 – Estrutura de dialquil biaril fosfinas.....	25
Figura 5 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 3-(4-flúor-fenil)-1-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (3c), em CDCl_3	36
Figura 6 – Estruturas das dialquil biaril fosfinas utilizadas neste trabalho.....	41
Figura 7 – Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 3-Metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-4-((trimetilsilil)etnil)-metil-1 <i>H</i> -pirazol (4a) em CDCl_3	42
Figura 8 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 3-Metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-4-((trimetilsilil)etnil)-metil-1 <i>H</i> -pirazol (4a) em CDCl_3	43
Figura 9 – Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a) em CDCl_3	49
Figura 10 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a) em CDCl_3	50
Figura 11 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT 135 a 150 MHz de 6a em CDCl_3	50
Figura 12 – Espectro de HMBC a 600 MHz de 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a) em CDCl_3	51
Figura 13 – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do sinal referente ao carbono C5-A para os compostos 6a-d	52
Figura 14 – Espectro de CG/EM-EI do composto 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a).	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação da reatividade de 5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis frente a NBS	35
Tabela 2 – Avaliação da atividade catalítica de complexos de paládio e dialquil biaril fosfinas em reações de acoplamento entre 4-bromo-3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol 3a e etinil-trimetilsilano.....	41
Tabela 3 – Otimização das condições reacionais para a formação de 6a	45
Tabela 4 - Síntese de 4-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis (6a-o).....	46
Tabela 5 – Dados de RMN ¹³ C a 400 MHz para 6a-o em CDCl ₃ (δ ppm).	54

LISTA DE ABREVIATURAS

CDCl_3 = Clorofórmio Deuterado

δ = Deslocamento Químico

$^1J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância

$^2J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações de distância

$^3J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a três ligações de distância

Hz = Hertz

q = quadripleto

t = tripleto

d = duplete

s = simpleto

m = multiplete

pf. = Ponto de Fusão

Ph = Fenila

RMN ^{13}C Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 Espectro Desacoplado de Hidrogênio

RMN ^1H Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. = Temperatura ambiente

TMS = Tetrametilsilano

TMSA = Trimetilsilano acetileno

iPr = 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno

Cy = Ciclopentadienila

*t*Bu = *tert*-Butila

DIBAL-H = Hidreto de di-isobutil alumínio

PTFE = Politetrafluoretileno

HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation

DEPT = Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

CyJohnPhos = (2-Bifenil)diciclohexilfosfina

JohnPhos = (2-Bifenil)di-*t*-butilfosfina

SPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxilbifenil

XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil

*t*BuXPhos = 2-Di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil

DMF = Dimetilformamida

THF = Tetraidrofurano

MeCN = Acetonitrila

NIS = N-iodosuccinimida

NBS = N-bromosuccinimida

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	15
1.1 Azaheterociclos	15
1.2 Pirazóis	16
1.3 1,2,3-Triazóis.....	16
1.4 Compostos Heterocíclicos Organofluorados	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 Acoplamento Cruzado de Sonogashira em Pirazóis.....	21
2.2 Síntese de 4-Halo-5-trifluormetil-1H-pirazóis	26
2.3 Síntese de Alcinos Terminais Substituídos	27
2.4 Síntese de 1,2,3-Triazóis via Reação CuAAC.....	29
2.5 Síntese de Sistemas Pirazolil-1,2,3-triazóis.....	30
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	33
3.1 Síntese de 5-Trifluormetil-1H-pirazóis	33
3.2 Síntese de 4-Bromo-5-trifluormetil-1H-pirazóis	34
3.3 Síntese de Azidas Orgânicas	37
3.4 Avaliação da Atividade Catalítica de Complexos de Paládio e Dialquil Biaril Fosfinas em Reações em Acoplamento entre 4-Bromo-5-trifluormetil-1H-pirazóis E Etinil-trimetilsilano.....	38
3.5 Síntese de 4-(5-(Trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis via Metodologia <i>One Pot</i> Três Etapas	44
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
5. PARTE EXPERIMENTAL	58
5.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	58
5.1.1.1 Ressonância magnética nuclear	58
5.1.1.2 Cromatografia em fase gasosa	58
5.1.1.3 Espectrometria de massas	59
5.1.1.4 Análise de massa de alta resolução.....	59
5.1.1.5 Ponto de Fusão	60

5.1.1.6	Análise Elementar.....	60
5.2	REAGENTES E SOLVENTES	60
5.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	61
5.3.1	Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (1a-e).....	61
5.3.1.1	Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (1a e 1d).....	61
5.3.1.2	Síntese de 4-alcóxi-4-fenil-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona (1b e 1c).....	62
5.3.1.3	Síntese de 3-bromo-4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona (1e)	62
5.3.2	Síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis (2a-c).....	63
5.3.3	Síntese de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis (3a-d)	64
5.3.3.1	Síntese de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis (3a-c).....	64
5.3.3.2	Síntese de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol (3d).....	65
5.3.4	Síntese de Azidas Orgânicas.....	66
5.3.4.1	1-(Azidometil)-benzeno substituídas e 1-azido-octano.....	66
5.3.4.2	1-Azido-4-fluorbenzeno	66
5.3.5	Avaliação da atividade catalítica de complexos de paládio e dialquilbilaril fosfinas em reações de acoplamento entre 4-bromo-3-metil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (3a) e etinil-trimetilsilano.....	67
5.3.6	Síntese de 4-(5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis (6a-o)	68
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
7.	ESPECTROS DE RMN ¹ H E ¹³ C{ ¹ H}.....	80
8.	ESPECTROS DE MASSAS.....	108

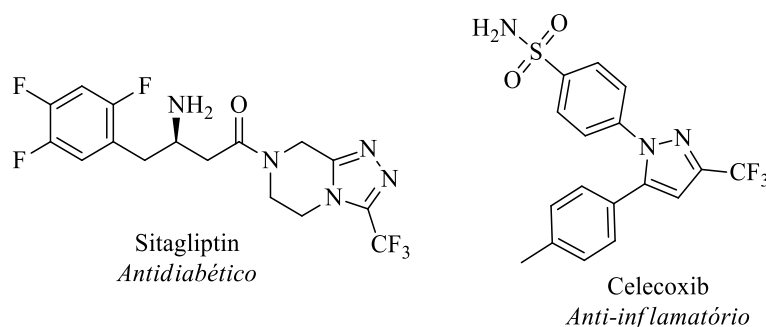
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Azaheterociclos

Heterociclos de cinco membros contendo átomos de nitrogênio representam um dos tópicos mais recorrentes nos campos da química medicinal, biologia, ciência dos materiais e agricultura.¹ Embora várias metodologias altamente eficientes tenham sido relatadas no passado, um dos principais esforços da química orgânica sintética moderna é o desenvolvimento de novas metodologias visando: maiores níveis de complexidade estrutural; elevada compatibilidade de grupos funcionais; sínteses convergentes; economia atômica; materiais de partida acessíveis e condições brancas.²

Entre as diversas classes de azaheterociclos, os que possuem substituintes trifluormetila ocupam uma posição de destaque, sendo encontrados entre os compostos mais prescritos ou lucrativos, comercializados no mercado farmacêutico dos EUA. Na Figura 1 estão representados exemplos de compostos comerciais contendo essas características. O Sitagliptin é um medicamento antidiabético prescrito 9,2 milhões de vezes em 2015, gerando um lucro de US\$ 3,8 bilhões, sendo a oitava droga mais prescrita no mercado americano. O Celecoxib um anti-inflamatório não-esteróide, forneceu um lucro de US\$ 2,2 bilhões no mesmo ano.³

Figura 1 – Exemplos de azaheterociclos biologicamente ativos.



¹ (a) Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Pergamon: Oxford, 2008. (b) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Willey-VCH: Weinheim, 2008.

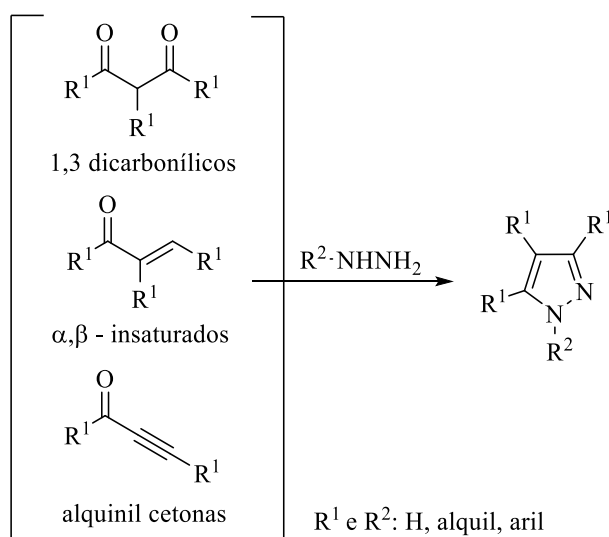
² Kotschy, A., Timári, G., *Heterocycles from Transition Metal Catalysis. Formation and Functionalization*, Springer, 2005.

³ Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* 2016, 116, 422.

1.2 Pirazóis

Os pirazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Estes compostos apresentam um grande espectro de atividades biológicas com destaque para o anti-inflamatório Celecoxib, apresentado anteriormente, que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandinas endoperóxido sintase-2 (PGHS-2), que é responsável pela produção de prostaglandinas, as quais desencadeiam o processo inflamatório.³ A principal via sintética para a obtenção de pirazóis é através da ciclização (3 + 2) de hidrazinas e derivados com compostos 1,3-dicarbonílicos, α,β -insaturados ou alquinil cetonas (Esquema 1).¹

Esquema 1

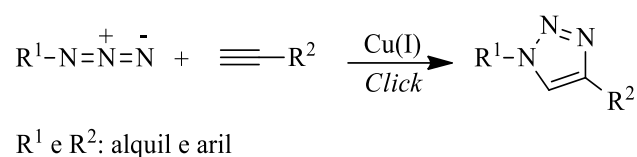


1.3 1,2,3-Triazóis

Apesar de muitos sistemas heterocíclicos estarem presentes em organismos vivos, outros, obtidos apenas sinteticamente também merecem destaque, sendo o 1,2,3-triazol um exemplo destes heterociclos. Este sistema é composto por um anel de 5 membros no qual apresenta três átomos de nitrogênio posicionados de forma adjacente. A principal forma de obtenção de 1,2,3-triazóis é adição 1,3 dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, como apresentado do Esquema 2. Essa reação foi o primeiro exemplo empregando o conceito de *Click Chemistry*, mas também é conhecida como reação CuAAC (*copper(I)-catalyzed alkyne-*

azide cycloaddition).⁴ O conceito *Click* foi introduzido por Sharpless para descrever reações que são capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples, com altos rendimentos, de forma rápida, estereoespecífica e com produtos secundários inofensivos. Sharpless introduziu esse conceito para defender a necessidade de que químicos sintéticos se voltem para reações simples como estratégia de obtenção de bibliotecas de compostos a serem testados, tanto na área farmacêutica quanto na de materiais.⁵

Esquema 2



1.4 Compostos Heterocíclicos Organofluorados

Os compostos organofluorados vem se destacando na Química Medicinal devido suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As modificações decorrentes da presença de pelo menos um átomo de flúor tem alterado as propriedades físico-químicas de vários compostos, podendo alterar seus valores de pka, aumentar suas interações eletrostáticas com um determinado receptor (proteínas, ácidos nucleicos, etc), além de ter suas lipofilicidades aumentadas, melhorando assim suas absorções em membranas celulares.⁶ Além disso, a presença do grupo trifluormetila confere à molécula uma maior estabilidade metabólica, além de aumentar as interações hidrofóbicas com determinados receptores.

Sabe-se que de 20-25% das drogas aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) e cerca de 40% de novos compostos que estão na fase clínica III, são organofluorados,^{3,6} sendo assim, é de grande importância para o desenvolvimento de novos compostos biologicamente ativos a pesquisa por métodos sintéticos envolvendo a obtenção de compostos orgânicos flúor substituídos (-F, FCH₂- e -CF₃).

Analisando a estrutura química de alguns compostos contendo simultaneamente os núcleos pirazolínicos e triazolínicos observamos que estes possuem diversas atividades

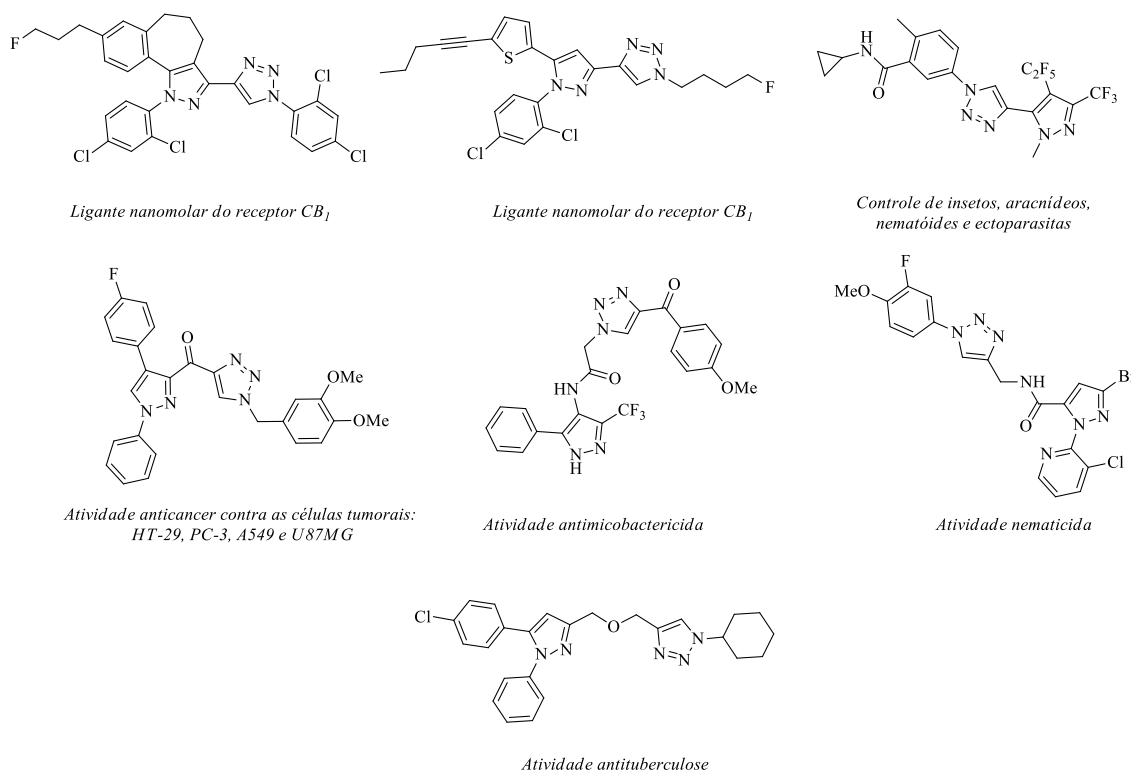
⁴ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Worell, B. T.; J. A. Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, 340, 457.

⁵ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.

⁶ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.

biológicas: desde ligante em receptores CB₁,^{7,8} micobactericida,⁹ anticancerígena,¹⁰ bactericida,¹¹ nematocida¹², além de controle de insetos, aracnídeos, nematóides e ectoparasitas.¹³ Observa-se também que a maioria desses compostos possuem átomos de flúor presente em suas estruturas, evidenciando a importância do desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para tais moléculas (Figura 2).

Figura 2 – Exemplos de pirazolil-1,2,3-triazóis biologicamente ativos.



⁷ Distinto, R.; Zanato, C.; Montanari, S.; Cascio, M. G.; Lazzari, P.; Pertwee, R.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 184.

⁸ Zanato, C.; Cascio, M. G.; Lazzari, P.; Pertwee, R.; Testa, A.; Zanda, M. *Synthesis* **2015**, *47* (06), 817.

⁹ Emmadi, N. R.; Bingi, C.; Kotapalli, S. S.; Ummanni, R.; Nanubolu, J. B.; Atmakur, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2918.

¹⁰ Srinivasa Reddy, T.; Kulhari, H.; Ganga Reddy, V.; Subba Rao, A. V.; Bansal, V.; Kamal, A.; Shukla, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10136.

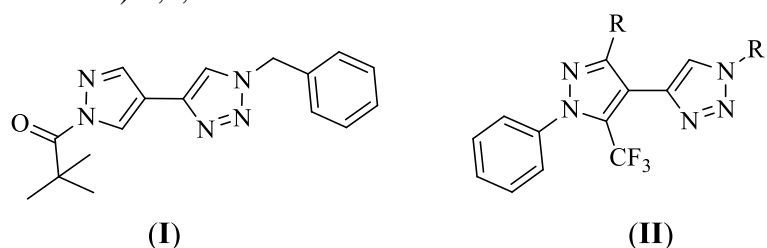
¹¹ Nayak, N.; Ramprasad, J.; Dalimba, U.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Kumar, H. S. S.; Peethambar, S. K.; Achur, R. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 3721.

¹² Chen, X.; Xiao, Y.; Wang, G.; Li, Z.; Xu, X. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 5495.

¹³ BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT. Maue, M.; Decor, A.; Hahn, J. J.; Hallenbach, W.; Fischer, R.; Schwarz, H. G.; Görgens, U.; Ilg, K.; Raming, K.; Köbberling, J. **Halogen-substituted compounds**. WO 2015193218 A1. 18 jun. 2014. 15 jun. 2015. 23 dez. 2015.

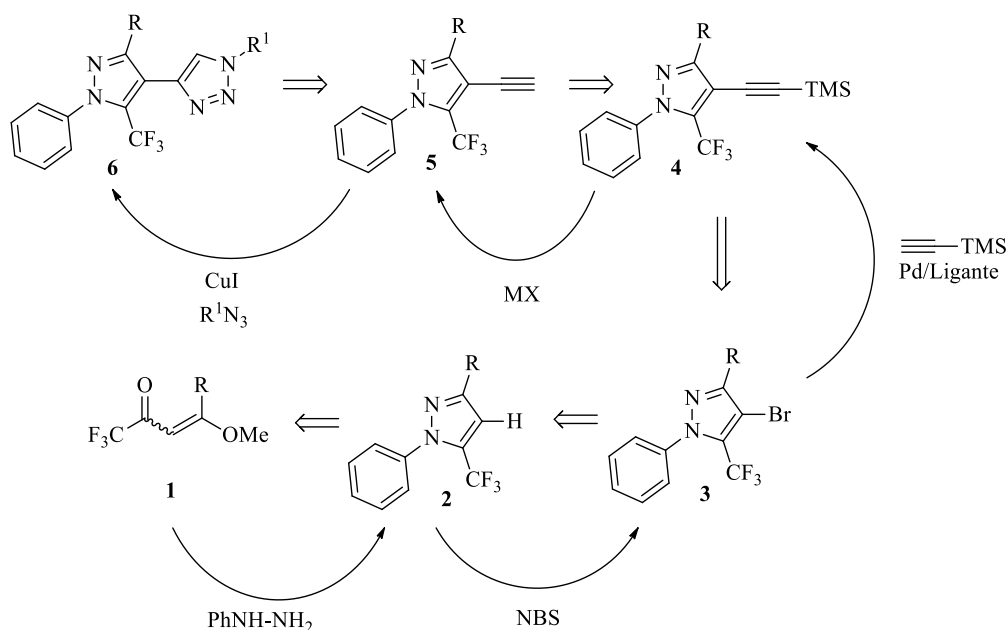
Uma revisão mais aprofundada da literatura mostra que há a descrição de uma metodologia química sintética para a obtenção específica para o sistema 4-(pirazol-4-il)-1,2,3-triazol (Figura 3 - **I**), a qual permitiu o isolamento de uma única molécula mas partindo de um pirazol não substituído, necessitando a priori de uma reação de *N*-proteção, não avaliando o efeito químico de catalisadores, como também, não podendo avaliar o efeito indutivo $-I$ (CF_3) ou de ressonância $+R$ (arilas) dos substituintes no anel pirazólico.¹⁴ As moléculas projetadas para esta dissertação (Figura 3 - **II**) permitirão estudar de maneira mais ampla todos os efeitos relacionados acima.

Figura 3 – 4-(Pirazol-4-il)-1,2,3-triazóis.



Assim, frente à importância dos sistemas heterocíclicos pirazol-triazol e às dificuldades associadas à síntese de estruturas similares, bem como considerando os recentes avanços descritos em reações de formação de ligações C-C e C-N catalisadas por complexos de metais de transição como paládio, este trabalho abordará o estudo da seguinte metodologia para a obtenção do respectivo sistema (Esquema 3):

Esquema 3

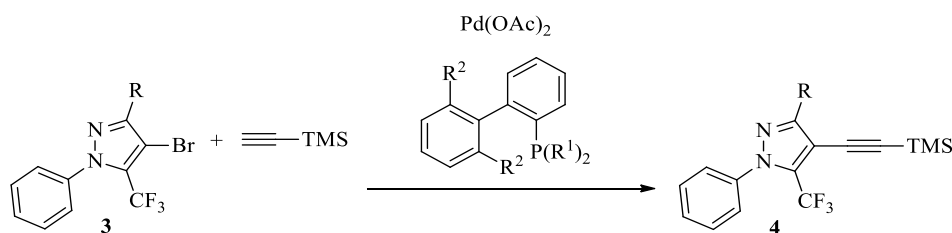


¹⁴ Merkul, E.; Klukas, F.; Dorsch, D.; Gradler, U.; Greiner, H. E.; Muller, T. J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5129

O desenvolvimento da metodologia proposta abordará os seguintes objetivos:

- I. Avaliar a atividade catalítica de complexos de paládio e dialquil biaril fosfinas em reações de acoplamento entre 4-bromo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis e etinil-trimetilsilano (Sonogashira *cross-coupling*) (Esquema 4);

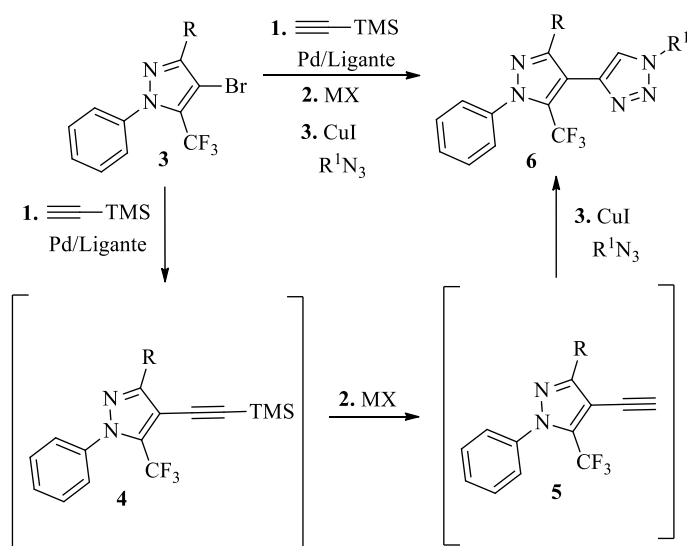
Esquema 4



R: H, alquil, aril
 $R^1 = t\text{-Bu, Cy}$
 $R^2 = \text{H, } i\text{-Pr, OMe}$

- II. Desenvolver uma metodologia *one pot* três etapas para obtenção de 4-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis, envolvendo a reação de acoplamento de etinil-trimetilsilano (Sonogashira *cross-coupling*), desproteção do trimetilsilano e adição 1,3 dipolar entre o alcino terminal formado e azidas orgânicas catalisada por cobre (*CuAAC*) (Esquema 5);

Esquema 5



R: H, alquil, aril
 R^1 : alquil e aril
 MX: CsF
 Pd/Ligante = Pd(OAc)₂/dialquil biaril fosfinas

2. REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo serão abordados os conceitos e estudos significativos existentes sobre a temática de estudo proposta. Em um primeiro momento serão contextualizados o mecanismo e as características dos ciclos catalíticos envolvidos na reação de acoplamento entre alcinos terminais e haletos de arila ou heteroarila (Sonogashira *cross-coupling*). Subsequentemente, será descrito a metodologia para síntese dos materiais de partida, ou seja, os 4-bromo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis 3-substituídos. Posteriormente serão descritas as características da reação 1,3 dipolar entre os alcinos terminais e azidas orgânicas catalisada por cobre (CuAAC), além de metodologias *one pot* envolvendo Sonogashira–Desilação–CuAAC previamente reportadas na literatura. Em um terceiro momento, será discutido as metodologias e limitações existentes na síntese de sistemas pirazolil-1,2,3-triazóis.

2.1 Acoplamento Cruzado de Sonogashira em Pirazóis

Mais de três décadas após sua conceitualização, a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo catalisadas por metais de transição tornaram-se ferramentas quase que indispensáveis para químicos sintéticos. Estas vêm permitindo a obtenção de estruturas moleculares de elevada complexidade e a introdução de processos industriais com elevada economia atômica, os quais a maior parte da massa presente nos reagentes são incorporadas nos produtos.¹⁵

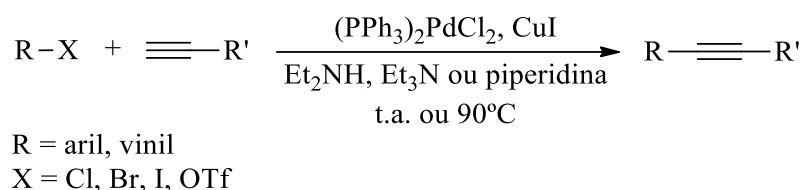
A exploração da atividade catalítica destes metais possibilita realização de transformações químicas energeticamente desfavoráveis, uma vez que estes proporcionam caminhos reacionais constituídos de diversas reações sequenciais com menores energias de ativação, quando comparadas ao caminho reacional da reação não catalisada. Entre as inúmeras transformações empregadas na química medicinal, reações de acoplamento cruzado catalisadas por complexos de Pd ocupam uma posição de destaque, sendo este responsável por aproximadamente 17% da totalidade de transformações atualmente empregadas na síntese de fármacos.¹⁶

¹⁵ Jana, R.; Pathack, T. P.; Sigmam, M. S. *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 1417.

¹⁶ (a) Cooper, T. N. J.; Campbell, I. B.; Macdonald, S. J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8082. (b) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451.

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por Pd entre haletos de arila ou vinila e alcinos terminais foram independentemente relatadas pelos grupos de Heck, Cassar e Sonogashira em 1975 como uma extensão da reação de Heck. Posteriormente Sonogashira aperfeiçoou a reação combinando a reação de alquinilação de complexos de paládio catalisada por cobre e a reação de acoplamento cruzado entre haletos de arila ou vinila e alcinos terminais, utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador, combinando com uma quantidade catalítica de CuI e uma amina como solvente (Esquema 6).¹⁷

Esquema 6

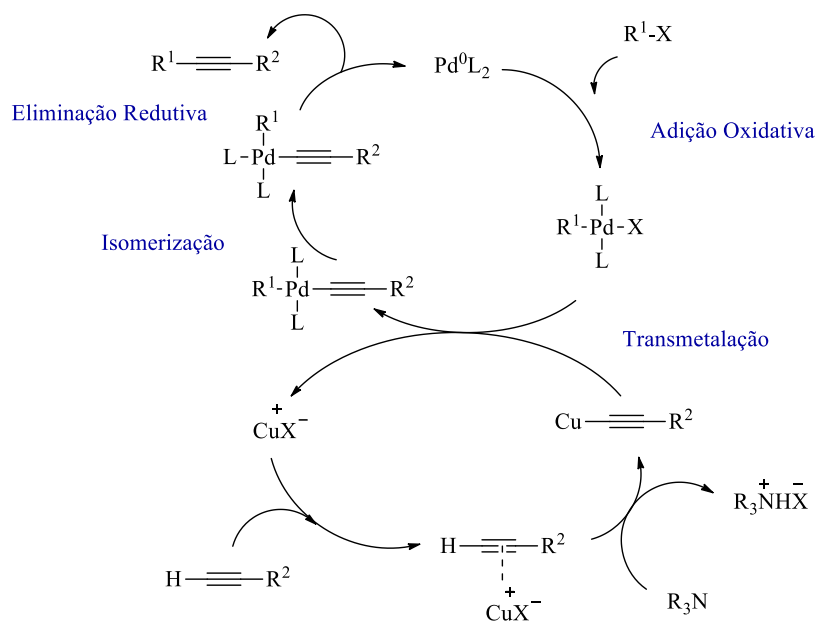


Assim, esse tipo de reação ficou conhecida como acoplamento de Sonogashira (Sonogashira *cross-coupling*), onde as condições-padrão da reação inicialmente descritas são métodos confiáveis e brandos para a síntese de alcinos a partir de haletos de vinila, haletos de arila e triflatos. O mecanismo exato da reação co-catalisada não é totalmente compreendido, principalmente devido às dificuldades em analisar a ação combinada dos dois catalisadores metálicos presentes. Atualmente, propõe-se que os metais realizam ciclos independentes. O ciclo do paládio corresponde ao clássico para reações de acoplamento cruzado, enquanto que as etapas do ciclo do cobre ainda são pouco entendidas (Esquema 7).¹⁸

¹⁷ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46.

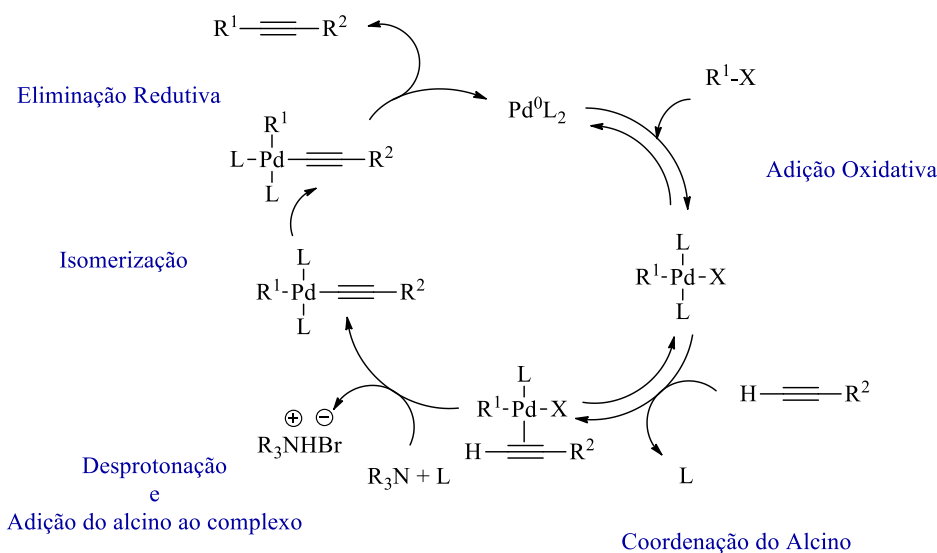
¹⁸ Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5084.

Esquema 7



No entanto, a adição de cobre, embora benéfica em termos do aumento da reatividade, acrescentou problemas, sendo o principal deles, a necessidade de se evitar a presença de oxigênio para inibir a formação de produtos de homoacoplamento. Para contornar esse problema buscou-se desenvolver a reação livre de cobre (*Copper-free Sonogashira*). O ciclo catalítico proposto para a versão livre de cobre é apresentado a seguir (Esquema 8).¹⁷

Esquema 8

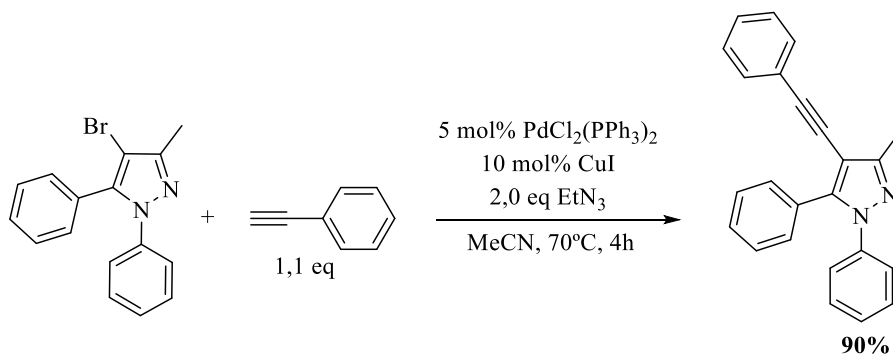


O sistema catalítico para esta reação vem sendo variado ao longo das últimas três décadas, dependendo da natureza do substrato e na busca de condições mais brandas ou

econômicas. Novos sistemas catalíticos foram desenvolvidos e testados em combinação com várias bases, solventes ou aditivos. Vários tipos de ligantes foram aplicados nesta reação, como por exemplo, fosfinas, carbenos, ligantes multidentados, paládiosciclos e também versões sem ligantes.¹⁷

As fosfinas monodentadas representam a principal família de ligantes empregados neste tipo de reação, especialmente as triarilfosfinas. A trifenilfosfina (PPh₃) é a principal representante dessa classe e vem sendo utilizada em inúmeras metodologias para a obtenção de alcinos internos na reação de Sonogashira. Sistemas utilizando PdCl₂(PPh₃)₂ e CuI apresentam uma boa atividade para 4-bromo-pirazóis 3,5 dissubstituídos como demonstrando por Li e colaboradores, resultando em um rendimento de 90% para a reação de acoplamento no C-4, quando utilizado 5 mol% de PdCl₂(PPh₃)₂ e 10 mol% de CuI a 70 °C (Esquema 9).¹⁹

Esquema 9



Entretanto, para substratos menos reativos, como 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis, essas fosfinas apresentaram uma baixa eficácia. Salienta-se que apenas um único exemplo derivado de 4-iodo-5-trifluormetil-pirazol obtido por acoplamento com um acetileno é encontrado na literatura. Este composto é encontrado em uma patente, sendo o mesmo, posteriormente utilizado como precursor para a síntese de uma série de pirazolo-piridazinas. Este fenil-etinilpirazol foi obtido pelo acoplamento entre fenil acetileno e N-(4-iodo-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il)acetamida, utilizando uma grande quantidade de catalisador.

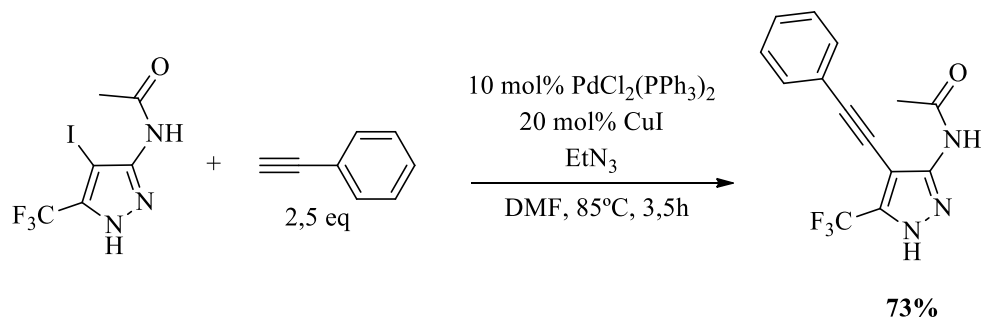
Heterocíclis ligados a grupos retiradores de elétrons, como o grupo trifluormetil, vem se mostrando pouco reativos em reações de acoplamento cruzado. A utilização de 10 mol% de PdCl₂(PPh₃)₂ levando a um rendimento de 73%, mesmo utilizando um composto iodado, demonstra a baixa eficiência de triarilfosfinas nesse tipo de substratos. (Esquema 10).²⁰ Em

¹⁹ Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636.

²⁰ USHER III INITIATIVE, INC. Burli, R. W.; Esmieu, W. R. K.; Lock, C. J.; Malagu, K. F.; Owens, A. P.; Harte W. E. **Pyrazolopyridazines and methods for treating retinal-degenerative diseases and hearing loss associated with usher syndrome**. WO2014066836 A1. 25 out. 2012. 25 out. 2013. 1 maio 2014.

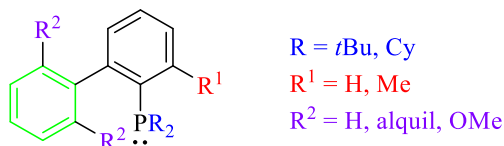
comparação, o 4-(feniletinil)-pirazol anteriormente citado pode ser obtido com rendimento de 90%, utilizando 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.

Esquema 10



A partir dos anos 90, o desenvolvimento de alquil fosfinas monodentadas de elevada atividade catalítica tem sido o principal tipo de ligantes desenvolvidos para essa reação. A atividade diferenciada destas fosfinas deve-se à presença de grupos volumosos fortemente σ -eletrodoadores, em azul na Figura 4, ligados diretamente ao átomo de fósforo, os quais são responsáveis por facilitar a etapa de adição oxidativa em sítios reacionais com elevada densidade eletrônica, tal qual o carbono 4 de sistemas pirazólicos. Estes ligantes também possuem grande volume estérico, podendo conter grupos alquílicos, em vermelho na Figura 4, os quais fixam a conformação do complexo, acelerando a etapa de eliminação reductiva.²¹ Adicionalmente, a presença de uma segunda arila, em verde na Figura 4, propicia maior estabilidade frente à oxidação por agentes externos, principalmente oxigênio molecular, e a presença de outros substituintes, em roxo na Figura 3, previnem ciclometalações, forçando exclusivamente a formação de espécies de paládio zero (0).²²

Figura 4 – Estrutura de dialquil biaril fosfinas.



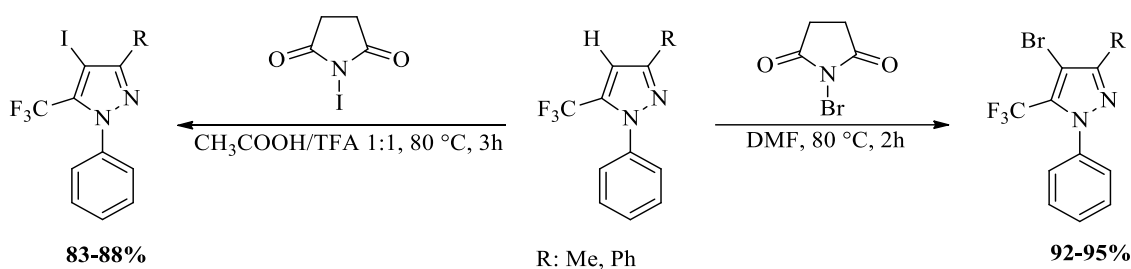
²¹ Hooper, M. W.; Harwtig, J. F. *Organometallics* **2003**, 22, 3394.

²² Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338.

2.2 Síntese de 4-Halo-5-trifluormetil-1H-pirazóis

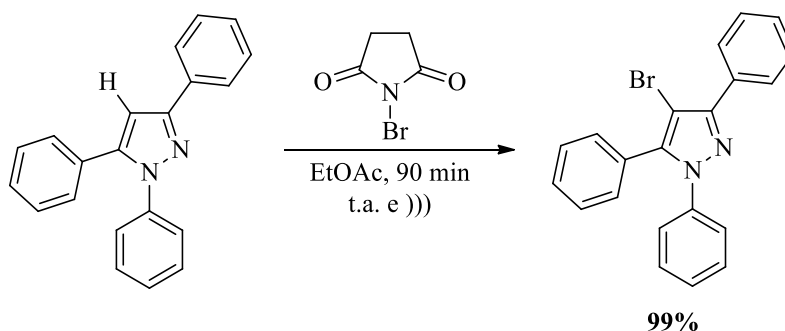
Um aspecto importante a ser destacado é a obtenção de 4-halo-5-trifluormetil-1H-pirazóis empregados como precursores para reações de acoplamentos do tipo C-C e C-N. Nosso grupo (NUQUIMHE) em colaboração com um grupo canadense, publicou recentemente uma metodologia altamente eficiente para bromação e iodação eletrofílica da posição 4 em 5-trifluormetil-1H-pirazóis, levando a rendimentos elevados de até 95% (Esquema 11).²³

Esquema 11



Uma vez que a posição 4 destes heterocíclis compreende o sítio de maior densidade eletrônica, é esperado que reações de substituição eletrofílica heteroaromática sejam facilmente realizadas. Tal suposição é verdadeira, fato que pode ser comprovado através das condições reacionais brandas descritas para a síntese de 4-bromo-pirazóis. Como exemplo, o 4-bromo-1,3,5-trifenil-1H-pirazol é obtido em temperatura ambiente utilizando ultrassom em meio acetato de etila em 90 minutos de reação (Esquema 12).²⁴

Esquema 12



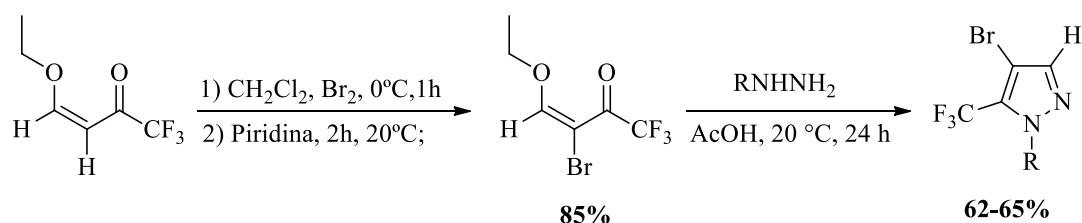
²³ Wiethan, C.; Rosa, W. C.; Bonacorso, H. G.; Stradiotto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2352.

²⁴ (a) Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cellac, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6833. (b) Bernhammer, J. C.; Huynh, H. V. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 8600.

No entanto, a literatura também demonstra que a presença de grupos desativantes, tais como trifluormetila e carbonilas, em posições adjacentes reduz consideravelmente a reatividade destes núcleos, sendo necessário o emprego de condições reacionais mais drásticas como observado para a síntese de pirazóis 5-trifluormetil substituídos.^{25, 26}

Em 2006, Nenajdenko e colaboradores descreveram a síntese de uma série de 4-bromo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis através da ciclização de diferentes hidrazinas com a 3-bromo-4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona, a qual foi obtida primeiramente em 2001 por Gerus e colaboradores através de uma reação de bromação utilizando Br₂ (Esquema 13).^{27, 28}

Esquema 13



R: Ph, 4-MeO-Ph, 4-Me-Ph, 3-Cl-Ph, 3-CF₃-Ph, 3,4-(OCH₂CH₂O)-Ph, H.

2.3 Síntese de Alcinos Terminais Substituídos

O acoplamento entre haletos de arila ou heteoarila e trimetilsililacetileno (TMSA) para formação de alcinos protegidos pela reação de Sonogashira e subsequente desproteção é extensamente utilizada para a obtenção de alcinos terminais substituídos. Várias metodologias são descritas para a desproteção, a maioria delas envolvem a utilização fluoretos como agentes para desproteção ou sais e bases alcalinas em metanol, onde o ânion metóxido gerado é responsável pela desproteção (Esquema 14).²⁹

²⁵ Jeon, S. L.; Choi, J. H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1191;

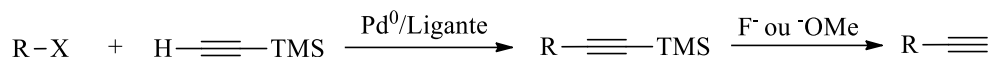
²⁶ Wiethan, C.; Franceschini, S. Z.; Bonacorso, H. G.; Stradiotto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8721.

²⁷ Nenajdenko, V. G.; Reznichenko, A. L.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 172.

²⁸ Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I. *Synthesis* **2001**, *2001*, 0431.

²⁹ (a) Bosiak, M. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2429. (b) Kabalda, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8017. (c) Patel, L.; Chandrasekhar, J.; Everts, J.; Haran, A. C.; Ip, C.; Kaplan, J. A.; Kim, M.; Koditek, D.; Lad, L.; Lepist, E.-I.; McGrath, M. E.; Novikov, N.; Perreault, S.; Puri, K. D.; Somoza, J. R.; Steiner, B. H.; Stevens, K. L.; Therrien, J.; Treiberg, J.; Villaseñor, A. G.; Yeung, A.; Phillips, G. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3532. (d) Zhou, B.; Chen, H.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1264. (e) Zhu, X.; Yuan, B.; Plunkett, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7105.

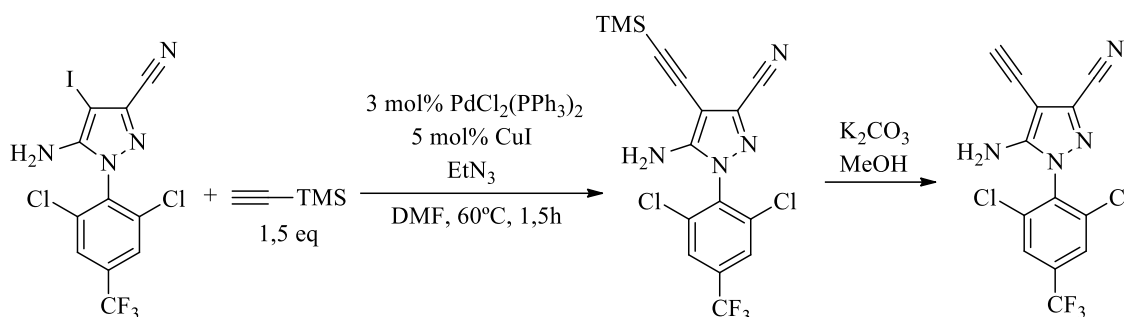
Esquema 14



R = aril, heteroaril, vinil
X = Cl, Br, I, OTf

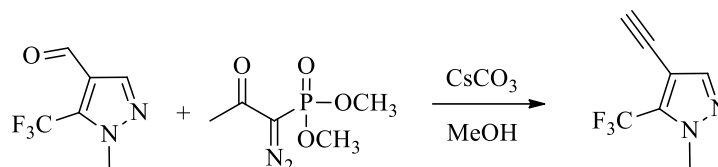
Como exemplo destaca-se a síntese do 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluormetil)fenil)-4-etinil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila, composto análogo ao inseticida Fipronil, utilizando esta estratégia sintética (Esquema 15).³⁰

Esquema 15



Outra metodologia empregada para a obtenção de alcinos terminais a partir de aldeídos é através da reação de Bestmann-Ohira. A principal desvantagem dessa metodologia é o custo elevado e a instabilidade do reagente dimetil(1-diazo-2-oxopropil)fosfonato.³¹ Um exemplo de 4-etinil-trifluormetil-pirazol é encontrado na literatura utilizando essa metodologia, porém não sendo apresentado o rendimento para esta transformação (Esquema 16).³²

Esquema 16



³⁰ PFIZER LIMITED, PFIZER INC. Banks, B. J. **Parasitocidal pyrazoles**. WO 1998004530 A1. 25 jul. 1996. 16 jul. 1997. 5 fev. 1998.

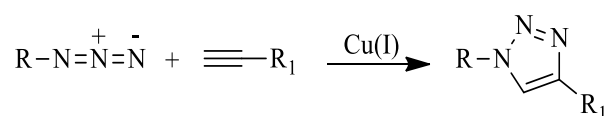
³¹ S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521.

³² INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. Castro, A. C.; Evans, C. A.; Lescarbeau, L. J. A.; Liu, T.; Tremblay, R. L., **Heterocyclic compounds and uses thereof**. WO2015051244 A1. 4 out. 2013. 24 abr. 2015. 13 ago. 2015.

2.4 Síntese de 1,2,3-Triazóis via Reação CuAAC

A partir da descoberta independente de Sharpless e Fokin em 2002 sobre a capacidade de Cu(I) catalisar a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica, com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, o número de publicações envolvendo a síntese de 1,2,3-triazóis tem crescido exponencialmente em várias áreas da química (Esquema 17).³³

Esquema 17



Após vários estudos para a elucidação do mecanismo, o ciclo catalítico proposto atualmente é apresentado a seguir. O monitoramento em tempo real do processo de cicloadição revelou que complexos monoméricos entre acetileno e cobre não são reativos frente azidas orgânicas e mostra a necessidade de dois átomos de cobre para a formação das ligações carbono-nitrogênio (Esquema 18).³⁴

Várias metodologias *one pot* envolvendo as reações sequencias de acoplamento de Sonogashira, desproteção do trimetilsilano e cicloadição CuAAC para a síntese de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos são descritas na literatura.³⁵ Em 2010, Friscourt e Boons obtiveram uma série de triazóis a partir de uma metodologia *one-pot* utilizando micro-ondas como fonte de aquecimento e TBAF e CuI como fontes de flúor e cobre ou, CuF₂ como fonte de ambos (Esquema 19).³⁶

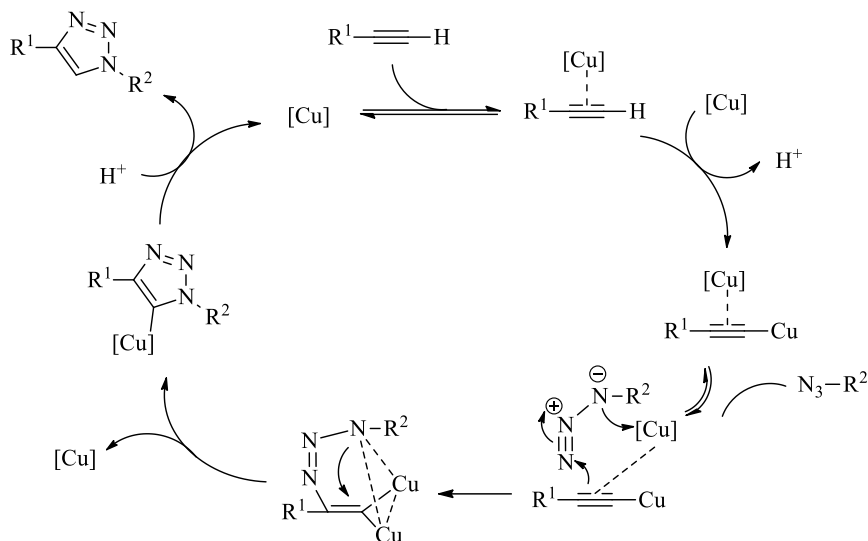
³³ Rostovtsev, V. V.; Green, L.G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596.

³⁴ Worell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457.

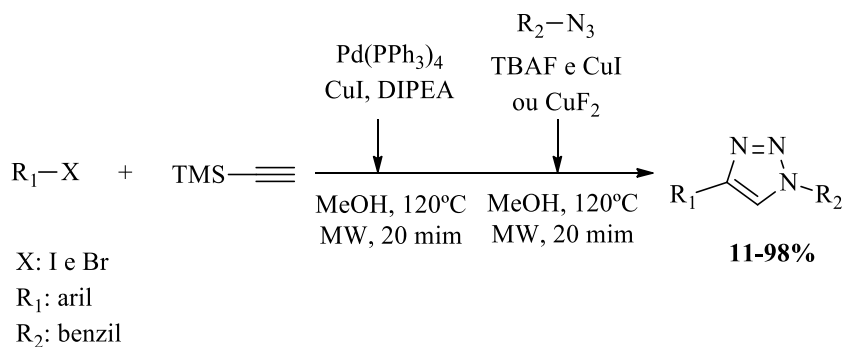
³⁵ Aucagne, V.; Leigh, D. A., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4505.

³⁶ Friscourt, F.; Boons, G.-J., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4936.

Esquema 18



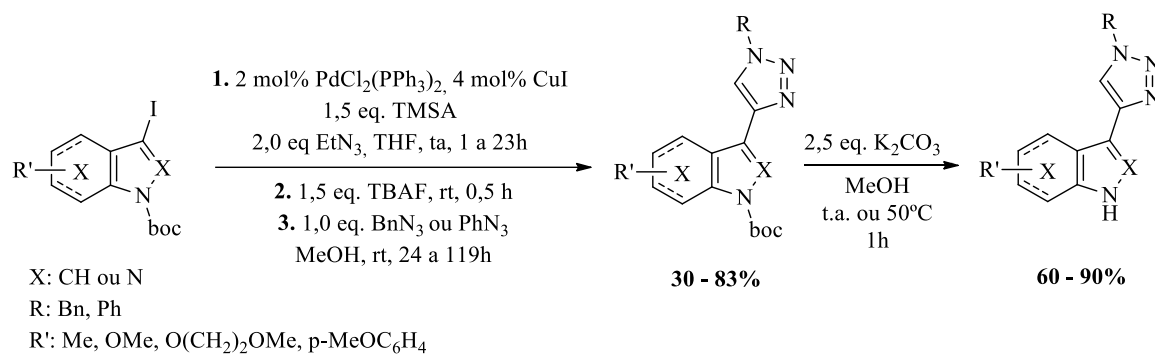
Esquema 19



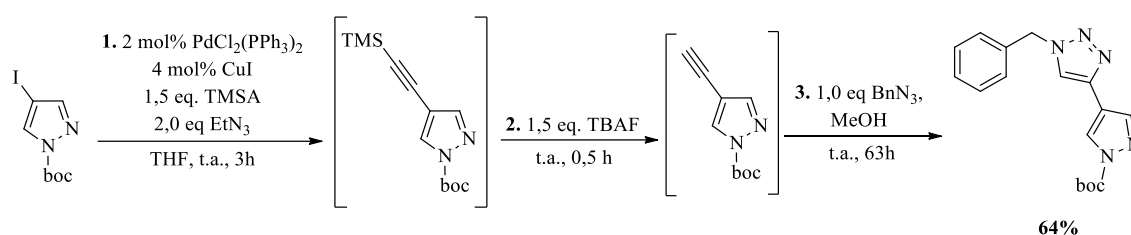
2.5 Síntese de Sistemas Pirazolil-1,2,3-triazóis

Apenas um exemplo de pirazol-4-il-triazol é encontrado atualmente na literatura. Merkul e colaboradores desenvolveram uma metodologia *one pot* para a síntese de vários sistemas nitrogenados, como indóis, indazóis, azaindóis, diazoindóis, diazopurinas, pirróis e imidazóis (Esquema 20), sendo os mesmos, posteriormente submetidos à reações de desproteção e conduzindo aos compostos finais. Entre os exemplos é encontrado uma molécula contendo um pirazol ligado na sua posição 4 a um triazol (Esquema 21). O rendimento para esta reação é de 64%. Esses compostos foram submetidos a testes de inibição da enzima piruvato desidrogenase quinase (PDK1), entretanto o composto 4-(pirazol-4-il)-triazol não apresentou atividade esperada.¹⁴

Esquema 20

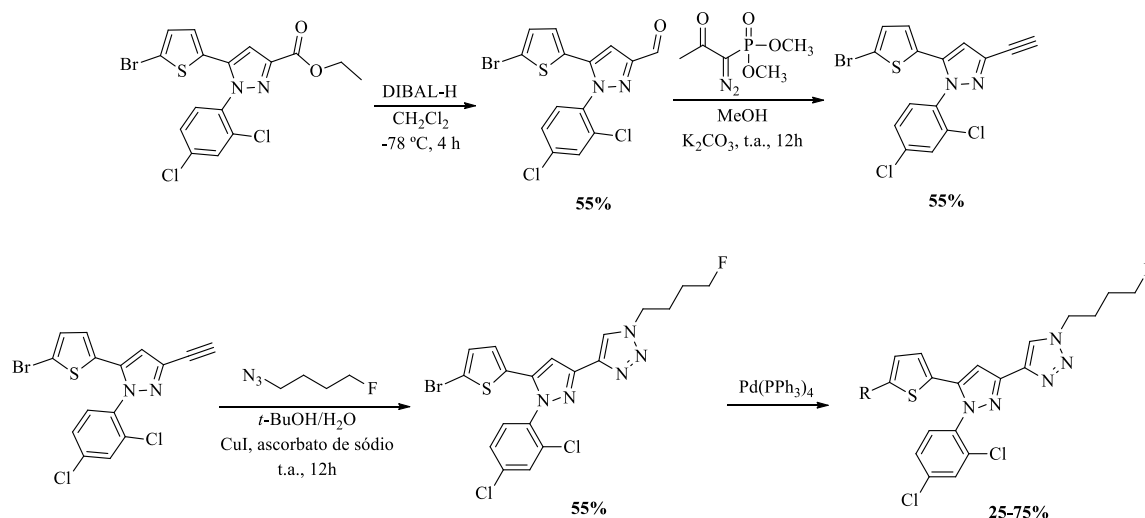


Esquema 21



Outros exemplos de 1,2,3-triazóis ligados a outras posições de pirazóis são encontrados na literatura. Em 2014, Distinto e colaboradores desenvolveram uma série de 4-(pirazol-3-il)-1-(4-fluorbutil)-1,2,3-triazóis que foi avaliada como ligantes nanomolares dos receptores CB₁ (Esquema 22).⁷

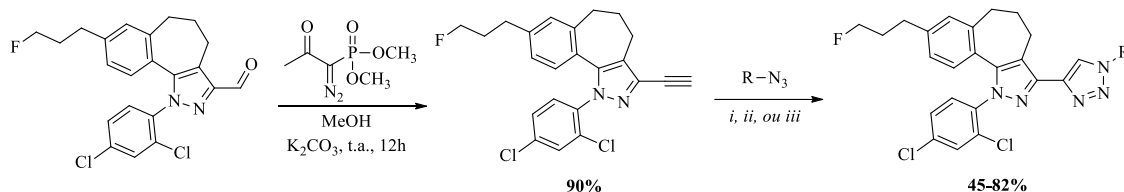
Esquema 22



R: Ph, Tiofeno, alcinos e alenos

Em 2015, os mesmos pesquisadores desenvolveram outra série de compostos que também foi avaliada como ligantes nanomolares dos receptores CB₁ (Esquema 23).⁸

Esquema 23



i: TMSN₃, CuSO₄, ascorbato de sódio, DMF-H₂O, microondas, 120 °C, 30 min.

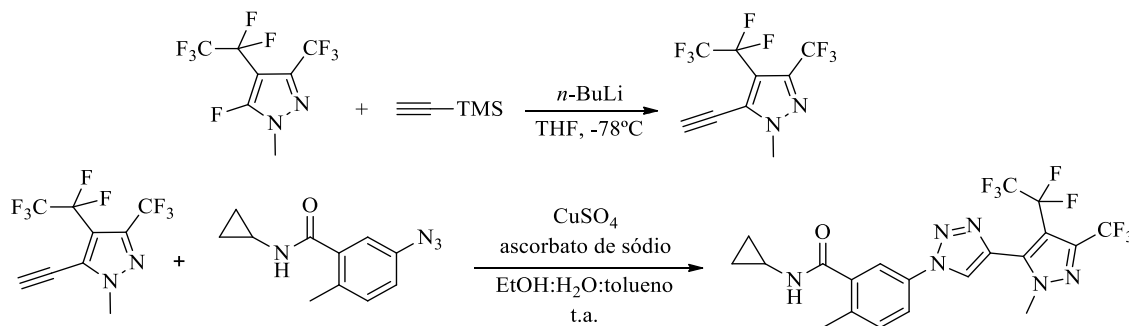
ii: NaN₃, CuSO₄, ascorbato de sódio, DMF-H₂O, MeI, 120 °C, 12h.

iii: RN₃, CuSO₄, ascorbato de sódio, t-BuOH-H₂O, t.a., 12h.

R: H, alquil, fenil, benzil

Uma patente depositada em 2015 demonstra a obtenção de um composto poli-fluorado denominado N-ciclopropil-2-metil-5-(4-(1-metil-4-(pentafluoretil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzamida, o qual é considerado adequado ao controle de insetos, aracnídeos e nematóides na agricultura e para o controle de ectoparasitas na medicina veterinária (Esquema 24).¹³

Esquema 24



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

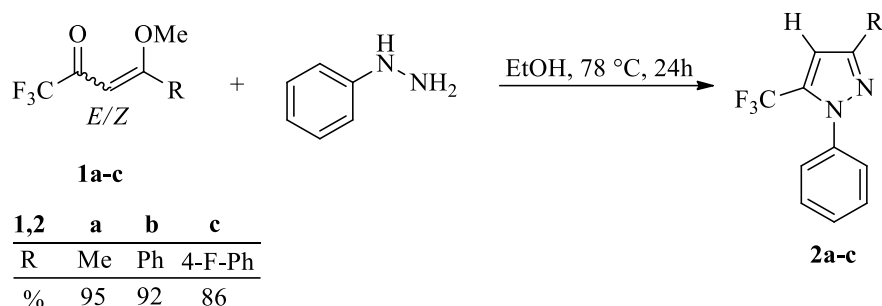
A seguir serão apresentados os resultados oriundos do presente trabalho. Primeiramente, será discutida a síntese dos materiais de partida utilizados neste trabalho. Posteriormente avaliação da atividade catalítica de complexos de paládio e dialquil biaril fosfinas em reações de acoplamento entre 4-bromo-5-trifluormetil-pirazóis e etinil-trimetilsilano (Sonogashira *cross-coupling*) será descrita. Por fim o desenvolvimento da metodologia três etapas *one pot* para obtenção de 4-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis, envolvendo a reação de acoplamento de etinil-trimetilsilano (Sonogashira *cross-coupling*), desproteção do trimetilsilano e adição 1,3 dipolar entre o alcino terminal formado e azidas orgânicas catalisada por cobre (*CuAAC*) será também apresentada e discutida.

3.1 Síntese de 5-Trifluormetil-1*H*-pirazóis

O grupo de pesquisa NUQUIMHE vem atuando nos últimos anos primordialmente no desenvolvimento de rotas sintéticas para a construção de sistemas heterocíclicos contendo grupos CF₃. O foco dos trabalhos visa o emprego de blocos precursores contendo este substituinte. Uma especial ênfase tem sido dada para 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos (4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas), uma vez que estes precursores possibilitam a síntese regioseletiva de vários sistemas heterocíclicos trifluormetil substituídos, tais como: triazóis, pirazóis, pirimidinas, quinolinas, naftiridinas, benzodiazepinos, entre outros.³⁷ Entre as classes de compostos de maior relevância, os pirazóis são tema recorrente nas pesquisas desenvolvidas. Estes 1,2-diazóis têm sido obtidos a partir de reações de ciclocondensação entre as enonas trifluormetil substituídas citadas acima e hidrazinas e hidrazidas, utilizando etanol em temperatura de refluxo como condição reacional e obtendo rendimentos de até 95%. Como exemplo, destaca-se a síntese dos pirazóis **2a-c** a partir da reação entre as enonas **1a-c** e fenil hidrazina utilizando etanol em refluxo durante 24h (Esquema 25).

³⁷ (a) Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 441. (b) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Molecules* **2011**, *16*, 2817. (c) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *ARKIVOC* **2008**, *xvi*, 75. (d) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225. (e) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 221. (f) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A. Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 483.

Esquema 25



3.2 Síntese de 4-Bromo-5-trifluorometil-1H-pirazóis

Embora compostos iodados sejam em muitos casos mais reativos que compostos bromados frente a reações de acoplamento de C-C e C-N, os compostos 1-fenil-5-trifluorometil-4-bromo-1H-pirazóis foram escolhidos como precursores utilizados para este trabalho devido a três principais fatores: (i) esses compostos obtiveram resultados semelhantes ou superiores ao seus respectivos iodados em reações de acoplamento com reagentes organozinco (Negishi *cross-coupling*) em um trabalho publicado recentemente pelo nosso grupo de pesquisa,²³ (ii) comparando-se os valores do NBS e do NIS observamos uma grande diferença de preço para sua aquisição. Enquanto que o NBS é encontrado por aproximadamente R\$ 1,00/g, o NIS é encontrado por aproximadamente R\$ 65,00/g e em grau de pureza menor,³⁸ e (iii) a facilidade do procedimento para halogenação dos compostos. Para obtenção do pirazol bromado utiliza-se DMF como solvente seguindo-se diretamente de uma coluna cromatográfica, enquanto que para o respectivo iodado utiliza-se uma mistura de ácido acético e ácido trifluoroacético, extração com solução de bissulfito de sódio e éter seguindo-se de coluna cromatográfica.

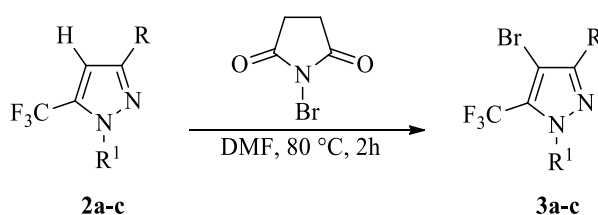
Assim, além dos dois pirazóis bromados (**3a-b**) publicados anteriormente, a mesma metodologia foi testada para outros substituintes “R” provenientes dos pirazóis **2**. Quando testada a reação de bromação para o composto 3-(4-fluorfenil)-1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol **2c**, foi observado a formação de um único composto monobromado, fornecendo assim, o produto **3c** com rendimento de 92%. Os efeitos indutivo (-I) e de ressonância (+R) produzidos pelo átomo de flúor no substituinte 4-fluorfenila presente no material de partida **2c** não alteraram a regioquímica da entrada do bromo na reação de substituição eletrolítica

³⁸ Fonte: Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com/brazil>) – acessado em 31/03/2017.

aromática levando apenas ao produto desejado **3c** e em rendimento semelhante ao composto 3-fenil substituído **3b**.

Entretanto, para compostos substituídos com outros heterociclos como furano observou-se a formação de uma mistura de compostos, quando o 3-furanil-1-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol foi submetido a essa condição observou-se por CG-MS a formação de uma mistura de compostos monobromados e dibromados, provavelmente em razão da grande reatividade do anel furano frente as condições drásticas da metodologia utilizada devido a presença do grupo eletrodeficiente CF₃ ligado ao anel pirazólico. Substituintes ativantes fortes nas fenilas se mostraram também limitantes para esta reação, quando o composto 1-(4-metóxfenil)-3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol foi testado observou-se por CG-MS a formação de dois compostos monobromados além de uma grande quantidade de material de partida. O composto 3-metil-1-(pentafluorfenil)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol mostrou-se pouco reativo frente a essa reação, observou-se uma baixa taxa de conversão por CG-MS mesmo com maiores tempos reacionais ou quantidades de NBS.

Tabela 1 – Avaliação da reatividade de 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis frente a NBS



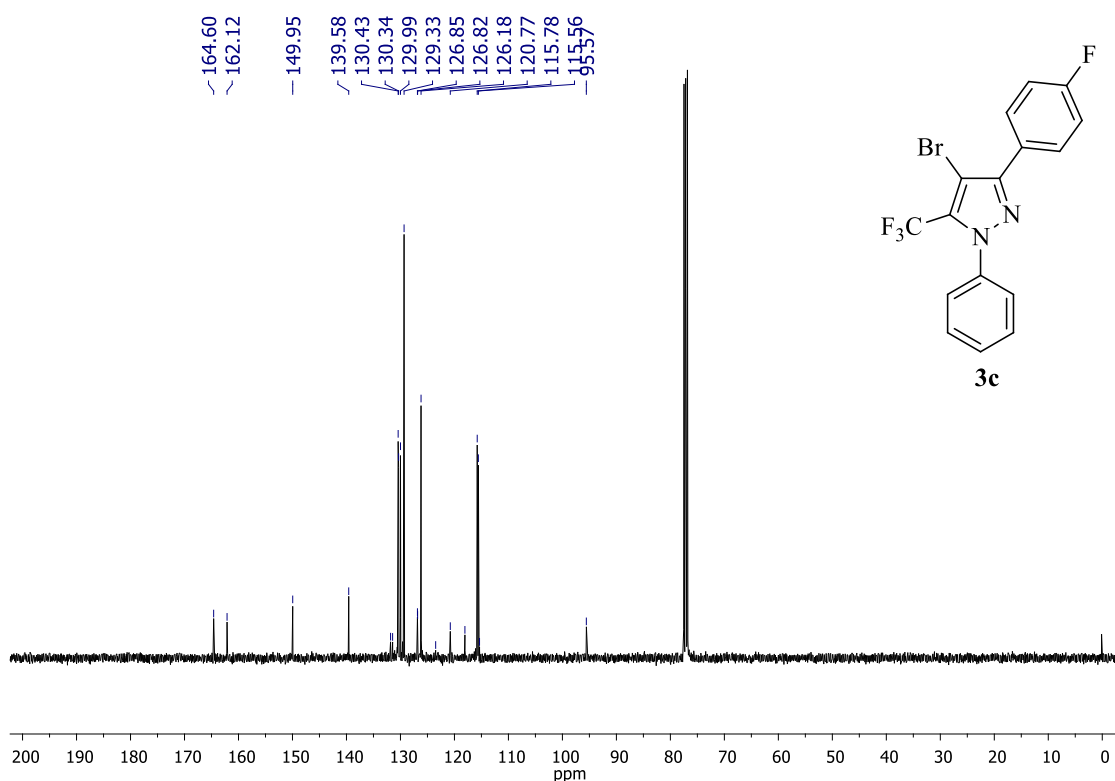
Entrada	R	R ¹	Rendimento (%)
1	CH ₃	Ph	95
2	Ph	Ph	92
3	4-FC ₆ H ₄	Ph	92
4	Furan-2-il	Ph	- ^a
5	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	- ^b
6	Me	C ₆ F ₅	- ^c

^a Observado por CG-MS a formação de uma mistura de compostos monobromados e dibromados. ^b Observado por CG-MS baixa conversão do material de partida além de uma mistura de monobromados. ^c Observado por CG-MS baixa conversão do material de partida.

O composto inédito **3c** foi identificado por RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, CG-MS, ponto de fusão e análise elementar.

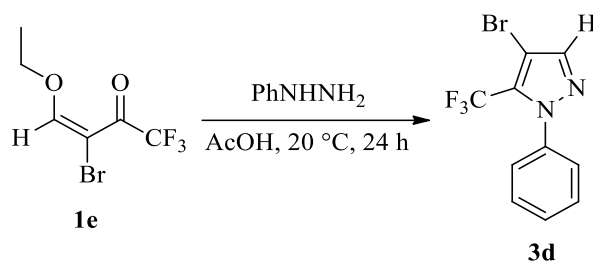
Como característica marcante no espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 para **3c**, se observa o efeito de átomo pesado imposto pelo átomo de bromo ao carbono 4 do anel pirazólico, o qual desloca significativamente para campo alto o sinal relativo a este átomo. Ao passo que para o composto **2c** este sinal encontra-se em 106,0 ppm, este mesmo sinal é observado em 95,6 ppm para o composto **3c** (Figura 5). Além disso, observa-se os dupletos da fenila na posição 3 do pirazol devido ao acoplamento com átomo de flúor, com deslocamentos e constantes de acoplamento de 163,4 ($J = 249$), 130,4 ($J = 8$), 126,9 ($J = 3$), 115,7 ($J = 22$) ppm (Hz) como esperado.

Figura 5 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 3-(4-flúor-fenil)-1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol (**3c**), em CDCl_3 .



Além dos pirazóis 3-substituídos descritos anteriormente, o composto não substituído nesta posição **3d** foi obtido através da ciclização entre a 3-bromo-4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona e fenil hidrazina (Esquema 26), através do procedimento encontrado na literatura.²⁶ O procedimento original utiliza 5 mL ácido acético como solvente para 1 mmol da enona levando a um rendimento de 65%, quando realizamos a reação utilizando 15 mL de ácido acético para 5 mmol da enona obtivemos um rendimento de apenas 38%, porém a reação não foi otimizada.

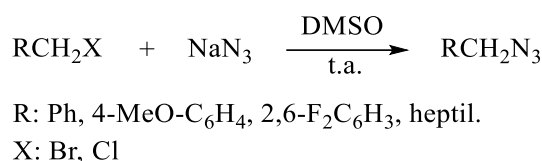
Esquema 26



3.3 Síntese de Azidas Orgânicas

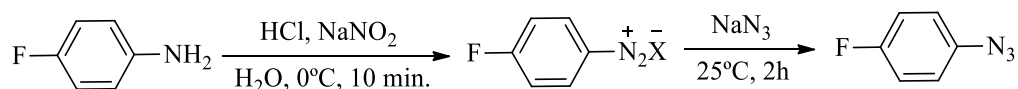
As azidas benzílicas e alquílicas utilizadas neste trabalho para a reação de cicloadição 1,3-dipolar na formação de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos foram obtidas através da reação substituição nucleofílica de seus cloretos ou brometos com azida de sódio utilizando DMSO como solvente a temperatura ambiente seguindo metodologia descrita na literatura (Esquema 27).³⁹

Esquema 27



A azida arílica foi sintetizada através da reação de formação de sal de diazônio seguido de substituição por azida de sódio em água seguindo metodologia descrita na literatura (Esquema 28).⁴⁰ Em ambos os casos as azidas sintetizadas foram obtidas em rendimentos similares a literatura e utilizadas sem prévia purificação.

Esquema 28



³⁹ Yamamoto, K.; Bruun, T.; Kim, J. Y.; Zhang, L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2644.

⁴⁰ Dai, Z. C.; Chen, Y. F.; Zhang, M.; Li, S. K.; Yang, T. T.; Shen, L.; Wang, J. X.; Qian, S. S.; Zhu, H. L.; Ye, Y. H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 477.

3.4 Avaliação da Atividade Catalítica de Complexos de Paládio e Dialquil Biaril Fosfinas em Reações em Acoplamento entre 4-Bromo-5-trifluormetil-1H-pirazóis E Etil-trimetilsilano

De posse dos materiais de partida, testes iniciais utilizando sistemas catalíticos simples para o acoplamento entre 4-bromo-3-metil-5-trifluormetil-pirazol **3a** e etinil-trimetilsilano utilizando Pd(OAc)₂ como fonte de paládio foram realizados e demonstraram pouca eficiência. Quando utilizou-se como sistema catalítico 3 mol% de Pd(OAc)₂, 6 mol% de PPh₃ e 6 mol% de CuI utilizando DMF como solvente, Et₃N como base, a 110 °C em atmosfera inerte observou-se uma conversão de apenas 18%, na ausência de CuI a taxa de conversão baixou para 3% (Tabela 2, entrada 1 e 2).

Visto a baixa atividade observada para sistemas catalíticos mais simples anteriormente utilizados em reações de acoplamento de Sonogashira em pirazóis, como descrito na seção 1.1, empregando trifenilfosfina e iodeto de cobre. Buscou-se literatura outras opções de ligantes capazes aumentar a atividade catalítica do paládio e contornar esse desafio. As alquil fosfinas monodentadas tem sido o principal tipo de ligantes desenvolvidos para haletos de arila ou heteroarila pouco reativos, assim testes utilizando alguns exemplos dessa classe de ligantes foram realizados para tentar contornar esse desafio. Estas fosfinas foram previamente descritas em diferentes reações na formação de ligações carbono-carbono, carbono-nitrogênio e carbono-oxigênio catalisado por Pd, além de serem utilizadas como ligantes para uma série de outras reações.⁴¹

Além da elevada reatividade de sistemas catalíticos baseados em dialquil biaril fosfinas, estes ligantes possuem atributos que os tornam particularmente interessantes em síntese orgânica: a) são materiais cristalinos, b) são estáveis no ar, mesmo em solução,⁴² c) possuem um elevado grau de estabilidade térmica, d) muitas destas fosfinas são comercialmente disponíveis, e (e) os processos que empregam estes ligantes são operacionalmente simples, não requerendo a utilização de uma *glovebox*.

Testes utilizando diferentes dialquil biaril fosfinas de elevada atividade catalítica foram realizados, utilizando MeCN como solvente, Et₃N como base, a 110 °C em atmosfera inerte (Tabela 2, entradas 3-7). As fosfinas utilizadas apresentam diferentes grupos alquílicos

⁴¹ (a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. (b) Su, M.; Hoshiya, N.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 832.

⁴² Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096.

volumosos fortemente σ -eletrodoadores como ciclohexil (L1, L3 e L4) e *t*-butila (L2 e L5) ligados diretamente ao átomo de fósforo, responsáveis por facilitar a etapa inicial do ciclo catalítico de adição oxidativa. Além disso possuem diferentes substituintes ligados na porção bifenil, versões não substituídas (L1 e L2), uma versão com substituinte di-metóxil (L3) e duas tri-isopropil (L4 e L5) substituídas foram testadas.

Entre os cinco ligantes testados a melhor conversão foi encontrada com 3 mol% de Pd(OAc)₂ e 6 mol% de XPhos (L4) (Tabela 2, entrada 6). Essa fosfina foi anteriormente relatada como um dos sistemas mais ativos na reação de acoplamento de Sonogashira, em 2003 Gelman e Buchwald descreveram a aplicação desta fosfina em reações de acoplamento de alcinos terminais e cloretos ou tosilatos de arila/heteroarila utilizando PdCl₂(CH₃CN)₂ como fonte de paládio, além de demonstrarem a grande atividade desta fosfina os autores mostraram que a presença de CuI em vez de ser benéfico em termos do aumento da reatividade, pode levar até a completa inibição da atividade catalítica.⁴³ As condições das reações utilizadas por esses autores foram: 1 mol% de PdCl₂(CH₃CN)₂, 3 mol% de Xphos, 1,3 equivalentes do alcino terminal e 2,6 equivalentes de Cs₂CO₃ em acetonitrila a 70–90°C para os cloretos, condições mais drásticas foram utilizadas para os tosilatos. Posteriormente uma versão em fluxo contínuo desta reação foi publicada pelo mesmo grupo de pesquisa utilizando uma combinação de pré-catalisador e Xphos.⁴⁴

Em 2008 Nabera e Buchwald utilizaram esse sistema catalítico em reações de acoplamento entre cloretos de arila e arilestanil (*Stille cross-coupling*), utilizando 1 mol% de Pd(OAc)₂, 3 mol% de Xphos, 2,2 eq. de CsF a 80°C por 4h.⁴⁵ Nosso grupo recentemente demonstrou a atividade desta fosfina em 5-trifluormetil pirazóis em reações de acoplamento de reagentes organozinco (*Negishi cross – coupling*) utilizando em conjunto com um pré-catalisador de 3ª geração. Entretanto em reações de aminação (*Buchwald-Hartwig cross-coupling*) essa fosfina apresentou baixa atividade para os mesmos substratos.²²

Observa-se a importância dos substituintes ciclohexila ligados diretamente ao átomo de fósforo (L4). Quando o ligante apresenta substituintes *t*-butila (L5) ocorre um drástico decréscimo na conversão observada de 94% para 19% (Tabela 2, entradas 6-7, respectivamente). Os substituintes da porção bifenila também influenciam na atividade destas fosfinas. No presente trabalho, se observa uma diferença na taxa de conversão de 17%

⁴³ Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.

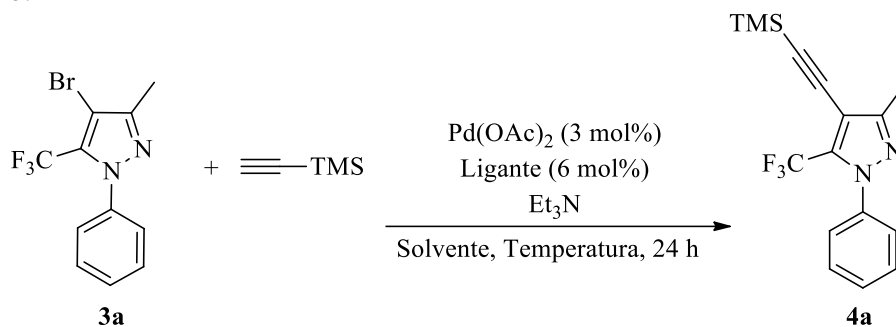
⁴⁴ Shu, W.; Buchwald, S. L. *Chemical Science* **2011**, *2*, 2321.

⁴⁵ Nabera, J. R.; Buchwald, S. L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 957.

(Tabela 2, entradas 5-7) quando se compara a fosfina di-metóxil (L3) substituída e a triisopropil (L4) substituída, mantendo o mesmo substituinte ciclohexila.

Em seguida, focamos nosso estudo no efeito do solvente sobre a reação de acoplamento. Além de MeCN a 110 °C (Tabela 2, entradas 3-7), foram testados também THF a 65 °C e DMF a 100 °C (Tabela 2, entradas 8-9), observou-se que quando a reação foi realizada em DMF a 100 °C, obteve-se melhor conversão. Os efeitos da diminuição da temperatura da reação também foram investigados. Observou-se que a redução na temperatura de 100 °C para 25 °C ou 50 °C diminui significativamente a conversão observada de 98% para 31% e 81%, respectivamente (Tabela 2, entradas 10-11), indicando que 100°C é provavelmente a melhor condição para esta reação. Finalmente, os efeitos da diminuição da concentração do catalisador para 3 mol% de XPhos e 1,5 mol% de Pd(OAc)₂ resultou em uma diminuição de aproximadamente 10% na conversão observada (Tabela 2, entrada 12).

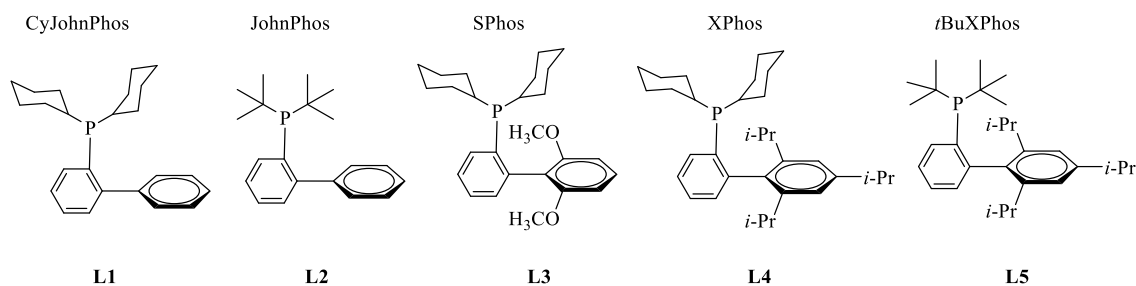
Tabela 2 – Avaliação da atividade catalítica de complexos de paládio e dialquil biaril fosfinas em reações de acoplamento entre 4-bromo-3-metil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol **3a** e etinil-trimetilsilano.^a



Entrada	Solvente	Ligante	T (°C)	Conversão [%] ^b
1 ^c	DMF	PPh ₃	110	18
2	DMF	PPh ₃	110	3
3	MeCN	CyJohnPhos (L1)	110	28
4	MeCN	JohnPhos (L2)	110	33
5	MeCN	SPhos (L3)	110	77
6	MeCN	XPhos (L4)	110	94
7	MeCN	<i>t</i> BuXPhos (L5)	110	19
8	THF	XPhos (L4)	65	31
9	DMF	XPhos (L4)	100	98 (83%) ^e
10	DMF	XPhos (L4)	25	32
11	DMF	XPhos (L4)	50	81
12 ^d	DMF	XPhos (L4)	100	89

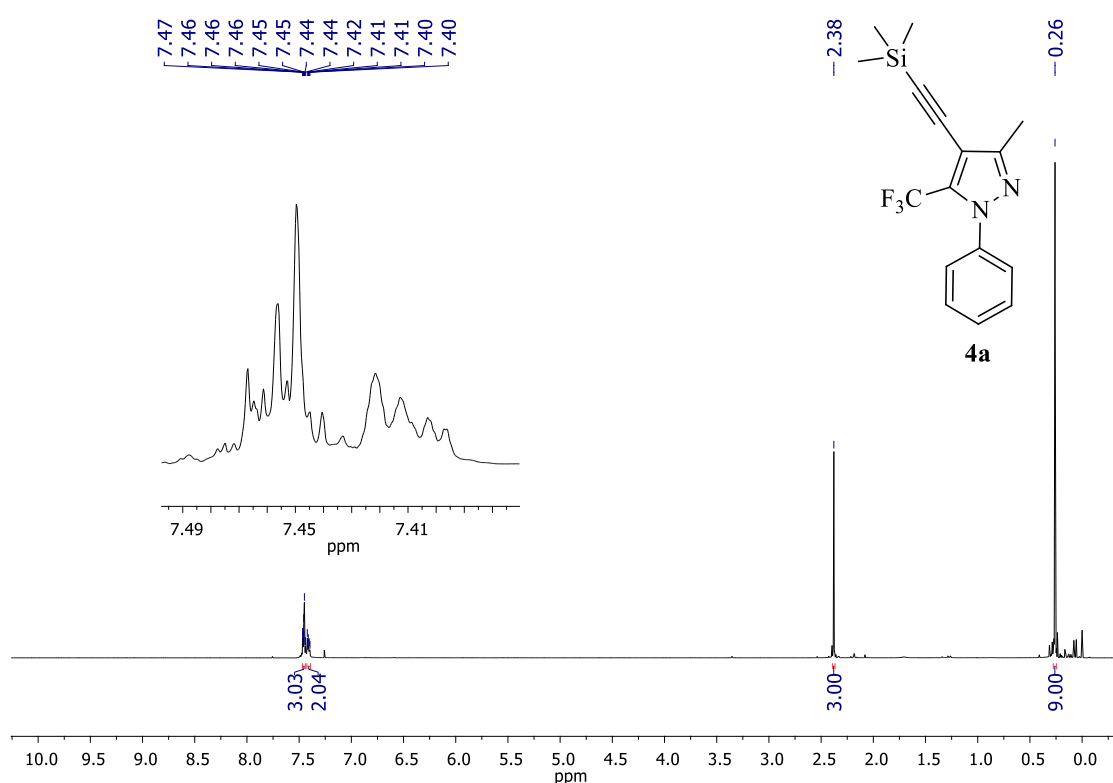
^a Testes conduzidos em atmosfera de Ar utilizando 0,5 mmol do pirazol **3a**, 0,75 mmol de etinil-trimetilsilano, 3 mol% de Acetato de Paládio, 6 mol% do Ligante (L1-L5), 1,5 mmol de Et₃N em 2 mL do solvente. ^b Determinada por CG-MS. ^c Utilizando 3 mol% de CuI como co-catalisador. ^d Utilizando 1,5 mol% de Acetato de Paládio, 3 mol% de XPhos (L4). ^e Rendimento isolado após coluna cromatográfica.

Figura 6 – Estruturas das dialquil biaril fosfinas utilizadas neste trabalho.



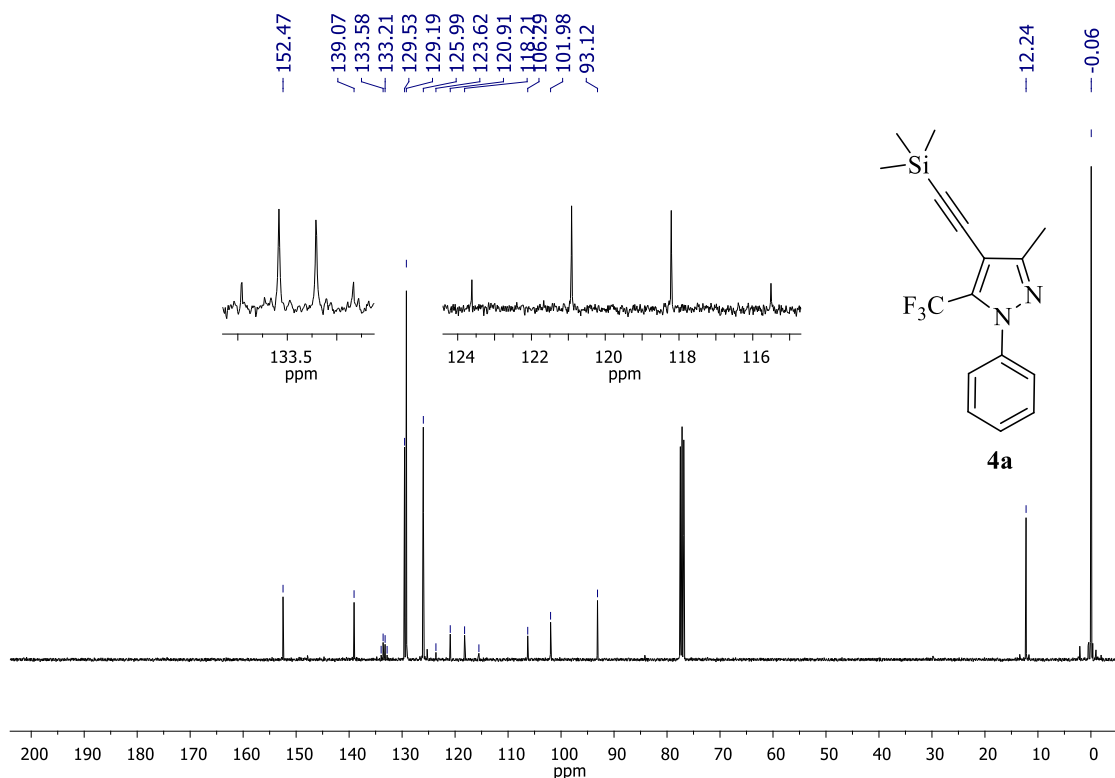
O novo composto **4a** foi identificado por RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{1\text{H}\}$, CG-MS e HRMS. Os outros intermediários **4b-d** não foram isolados pois esse não compreende como um dos objetivos deste trabalho. A Figura 7 apresenta o espectro de RMN ^1H em clorofórmio-*d* a 400 MHz para o composto **4a**. Como característica fundamental, a presença do simpleto em 0,26 ppm com integral de 9 hidrogênios referente ao trimetilsilano é a principal mudança em relação ao material de partida **3a**.

Figura 7 – Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 3-Metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-4-((trimetilsilil)etinil)-metil-1*H*-pirazol (**4a**) em CDCl_3 .



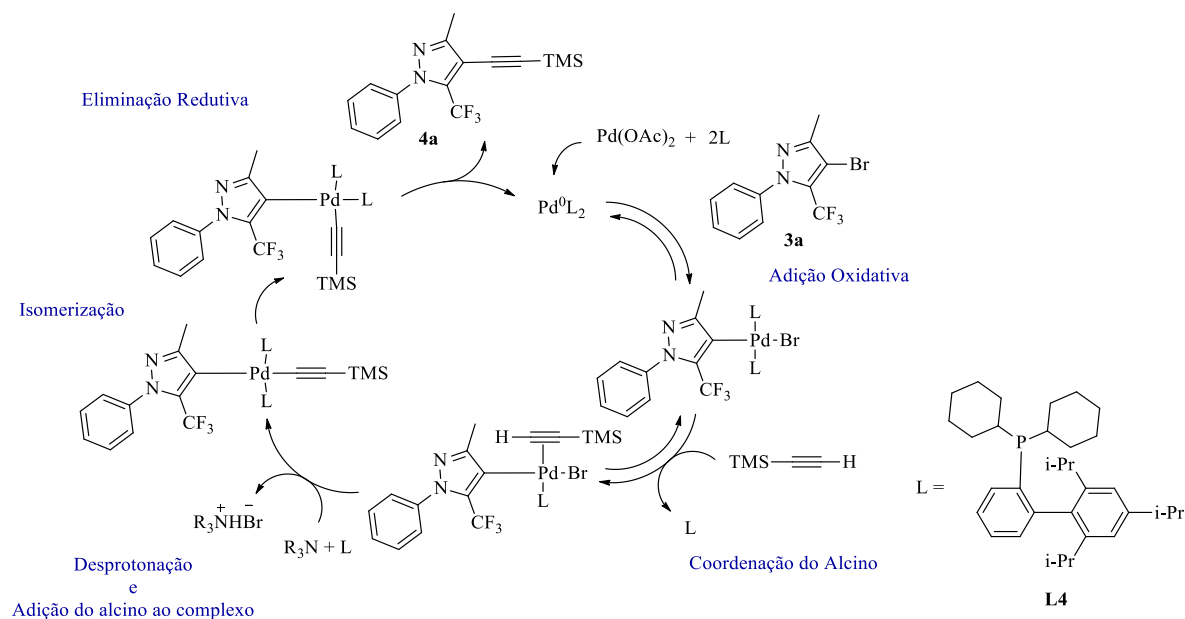
O espectro de RMN ^{13}C para o composto **4a** em clorofórmio-*d* à 100 MHz (**Figura 6**) mostrou sinais característicos da tripla ligação em 102,1 e 93,1 ppm, além do sinal relativo ao carbono 4 do anel pirazólico ser observado com deslocamento químico significativamente para campo baixo em relação ao material de partida **3a**. O composto **3a** o carbono C-4 encontra-se em 95,6 ppm, sendo que o mesmo sinal é observado em 106,4 ppm para o composto **4a**. Observa-se também os carbonos extremamente blindados referentes ao trimetilsilano em 0,1 ppm. Pode-se observar também os quartetos em 119,6 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 271$ Hz) para o grupo CF_3 e em 133,5 ppm ($^2J_{\text{C-F}} = 38$ Hz) relativo ao C-5 do anel pirazólico. Os sinais correspondentes à C-3 em 152,5 ppm e ao grupo metila em 12,2 ppm também podem ser facilmente identificados.

Figura 8 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 3-Metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-4-((trimetilsilil)etininil)-metil-1*H*-pirazol (**4a**) em CDCl_3 .



No esquema 28 é apresentado o ciclo catalítico proposto e suas etapas para formação do composto **4a** a partir do acoplamento entre **3a** e etinil-trimetilsilano catalisado por Pd^0 .^{17,18}

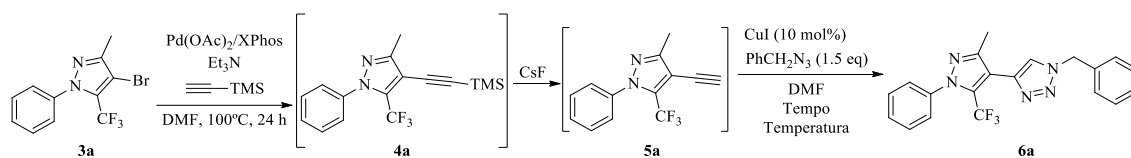
Esquema 29



3.5 Síntese de 4-(5-(Trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis via Metodologia *One Pot* Três Etapas

Visando a síntese de 4-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis de acordo como o Esquema 30 e sendo já estabelecida a melhor condição reacional para o acoplamento entre 4-bromo-5-trifluormetil-pirazóis e etinil-trimetilsilano (Tabela 2, entrada 7), voltamos nossa atenção para a otimização da metodologia *one pot* envolvendo as reações sequenciais de acoplamento de Sonogashira, desproteção do trimetilsilano e cicloadição CuAAC. O pirazol **3a** e azida benzílica foram selecionados como substratos teste. Escolhemos CsF como reagente fonte de flúor responsável pela etapa de desilação e CuI como fonte de cobre responsável por catalisar a reação de cicloadição.

Esquema 30

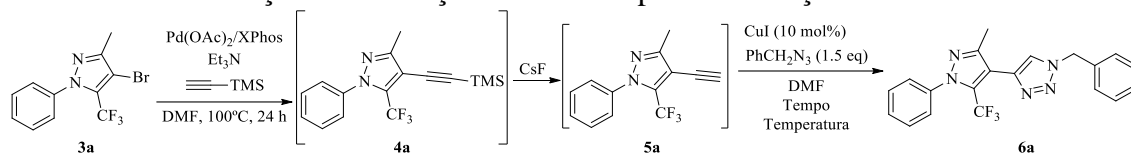


Inicialmente otimizou-se a temperatura reacional. Quando a reação foi realizada a 25 °C isolou-se apenas o intermediário **5a** (Tabela 3, entrada 1), porém com o aumento da temperatura observou-se a formação do produto desejado (Tabela 2, entradas 2-4). Entretanto, quando a reação foi realizada a 100 °C foi observada decomposição do produto e menor rendimento que a 80 °C. A utilização de 3 eq. de CsF provou ser necessária para a obtenção de um rendimento superior (Tabela 3, entrada 5).

Baseado em relatos sobre a formação *in situ* da azida orgânica, o emprego de cloreto de benzila e azida de sódio em substituição à azida benzílica previamente sintetizada foi também avaliado, resultando porém, em um resultado inferior (Tabela 3, entrada 5).⁴⁶

Determinada a melhor condição reacional, explorou-se o escopo reacional reagindo diferentes azidas benzílicas, alquílicas e arílicas frente aos pirazóis **3a-d**. Ao todo foram obtidos 15 exemplos de 4-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis (**6a-o**), com rendimentos na faixa de 30 – 72% (Tabela 4).

⁴⁶ (a) Dabiri, M.; Kasmaei, M.; Salaria, P.; Movaheda, S. K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57019. (b) Naeimi, H.; Shaabani, R. *Ultrasonics Sonochemistry* **2017**, *34*, 246.

Tabela 3 – Otimização das condições reacionais para a formação de **6a**.^a

Entrada	CsF (eq)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento [%] ^[b]
1	2	25	24	0 ^c
2	2	50	24	40
3	2	80	24	58
4	2	100	24	45
5	3	80	24	72
6 ^d	3	80	24	64
7	3	100	24	61
8	3	80	16	64
9	3	60	24	63

^a Testes conduzidos em atmosfera de Ar utilizando 0,5 mmol do pirazol **3a**, 0,75 mmol de etinil-trimetilsilano, 3 mol% de acetato de paládio, 6 mol% de XPhos (L4), 1,5 mmol de Et₃N, 10 mol% de CuI em 2 mL de DMF. ^b Rendimento do produto isolado. ^c Apenas o intermediário **5a** foi isolado. ^d Cloreto de benzila (0,75 mmol) and NaN₃ (0,75 mmol) foram utilizados em substituição à azida benzílica.

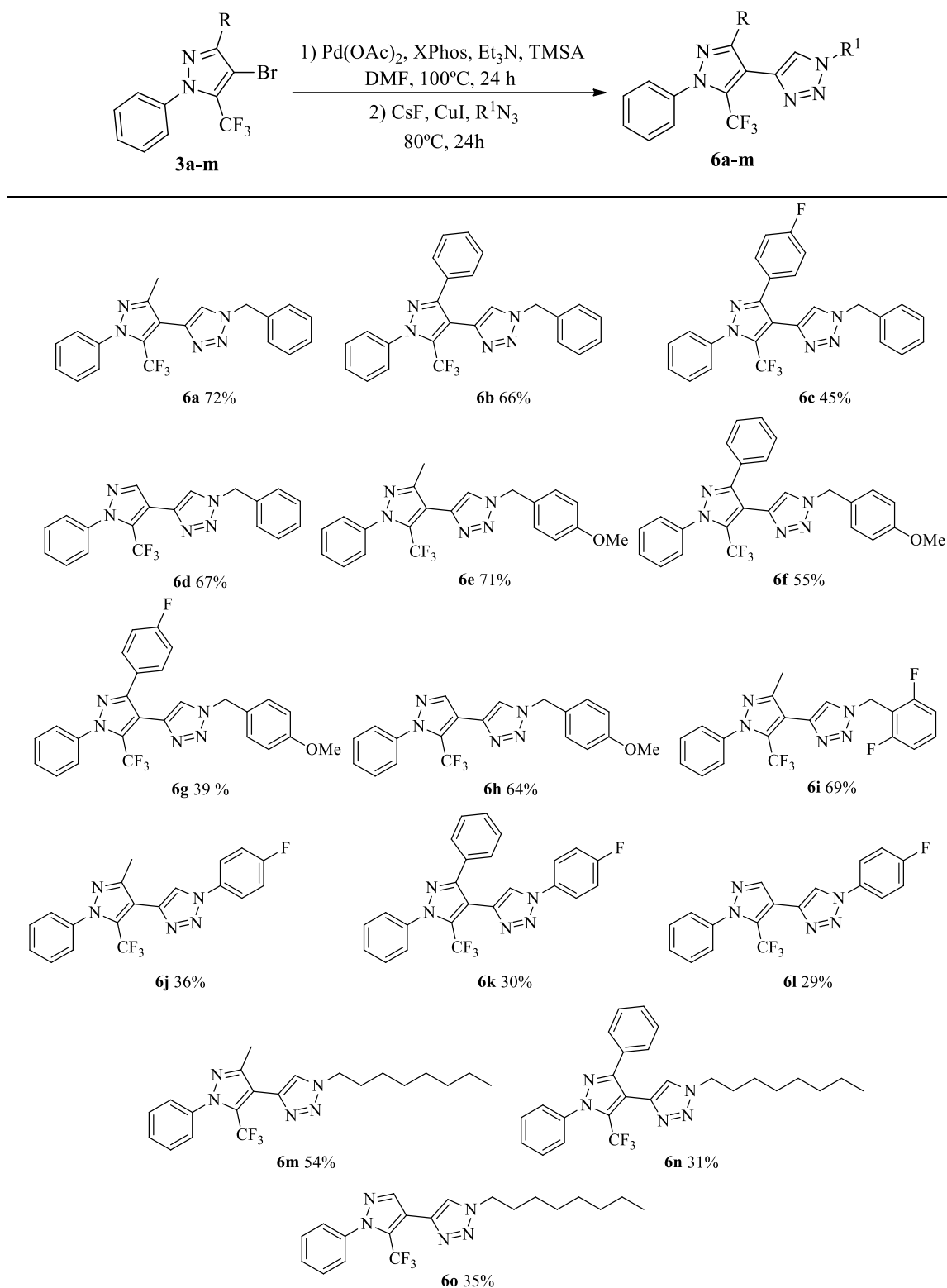
Os triazóis **6** obtidos a partir do pirazol **3a** (3-metil substituído) foram obtidos com resultados levemente superiores do que para os outros pirazóis **3b** (3-fenil), **3c** (4-fluorfenil) ou **3d** (não substituído), considerando as mesmas azidas.

Os melhores resultados para a síntese dos triazóis **6** foram obtidos para as azidas benzílicas, enquanto que os piores resultados foram obtidos para a azida alquílica e arílica. Devido a potencial atividade biológica que compostos flúor-aril substituídos podem apresentar, azidas fluoradas também foram utilizadas, O composto **6i** possui o fragmento (2,6-difluorobenzil)-1,2,3-triazol que está presente no anticonvulsivante Rufinamida; fármaco utilizado em combinação com outros medicamentos e terapias para tratar a síndrome de Lennox-Gastaut e vários outros distúrbios convulsivos.⁴⁷

Os compostos **6a-o** foram obtidos sob a forma de sólidos brancos após purificação por cromatografia em coluna empregando soluções de acetato de etila em hexanos em proporções variadas como eluente (15-25%).

⁴⁷ Hakimian, S.; Cheng-Hakimian, A.; Anderson, G. D.; Miller, J. W. *Exp. Opin. Pharmacother.* **2007**, *8*, 1931.

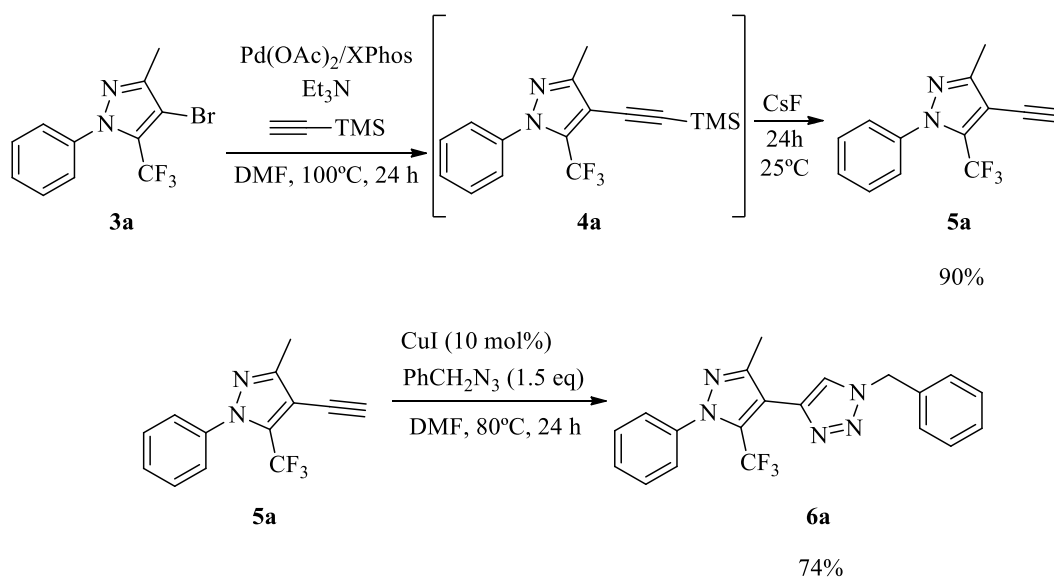
Tabela 4 - Síntese de 4-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis (6a-o)^a



^aCondições reacionais: Testes conduzidos em atmosfera de Ar utilizando 0,5 mmol do pirazol **3a**, 0,75 mmol de etinil-trimetilsilano, 3 mol% de Acetato de Paládio, 6 mol% de XPhos (L4), 1,5 mmol de Et₃N, 10 mol% de CuI em 2 mL de DMF.

Para analisar a eficiência da metodologia *one pot* desenvolvida, o composto intermediário **5a** foi isolado por coluna cromatográfica e a etapa de ciclização catalisada por CuI, que leva ao composto final **6a**, foi realizada independentemente para que seu rendimento pudesse ser comparado com o da metodologia descrita. Dessa forma foi possível obter o composto **5a** com rendimento de 90% após coluna cromatográfica. Quando se procedeu a reação deste composto com 1,5 equivalentes de benzil azida, 10 mol% de CuI, durante 24h a 80°C em DMF, mesma condição para metodologia *one pot*, obteve-se após coluna cromatográfica o composto **6a** com rendimento de 74% (Esquema 31). Ao comparar-se o rendimento global de 67% para as etapas realizadas separadamente com o rendimento de 72% da metodologia *one pot*, observa-se que a segunda é mais vantajosa. Além de um rendimento superior, evita-se o dispendioso processo de purificação dos compostos intermediários economizando tempo e recursos.

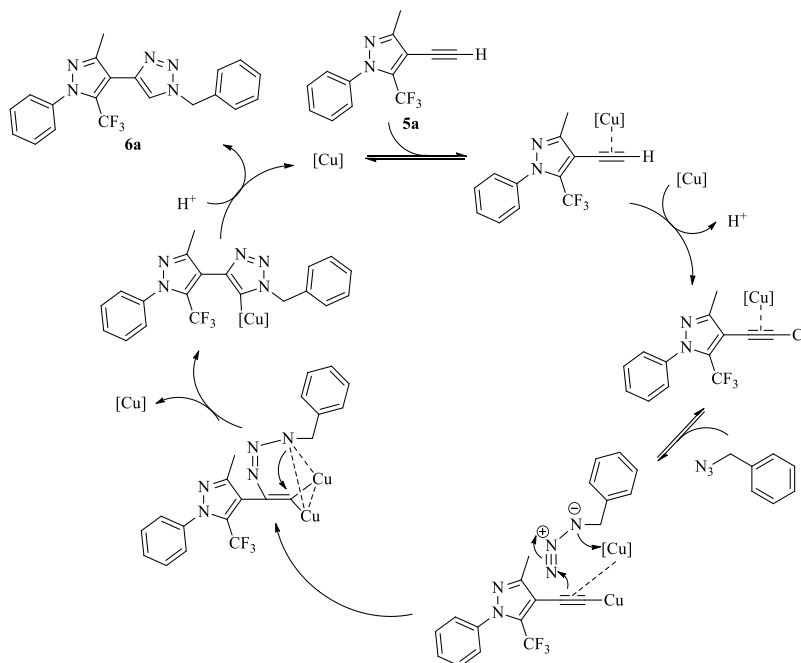
Esquema 31



No Esquema 32 é apresentado o ciclo catalítico proposto e suas etapas para formação do composto **6a**, com base no mecanismo descrito por Worrell e colaboradores em 2013 para a reação CuAAC entre alcinos terminais e azidas orgânicas.³⁴ Segundo o mecanismo proposto ocorre inicialmente a complexação entre um átomo de cobre e a tripla ligação do pirazol **5a**, posteriormente outro átomo de cobre substitui o hidrogênio terminal, o primeiro átomo de cobre complexa com a azida orgânica levando ao ataque nucleofílico no nitrogênio terminal da azida pelo carbono interno da tripla ligação e a formação da primeira ligação C-N, produzindo um intermediário contendo dois átomos de cobre. O ataque do nitrogênio interno da azida leva a formação da segunda ligação C-N, o que resulta no fechamento do anel,

finalmente a troca do Cu ligado ao carbono 5 do triazol por um hidrogênio leva ao composto **6a** de forma regioseletiva.

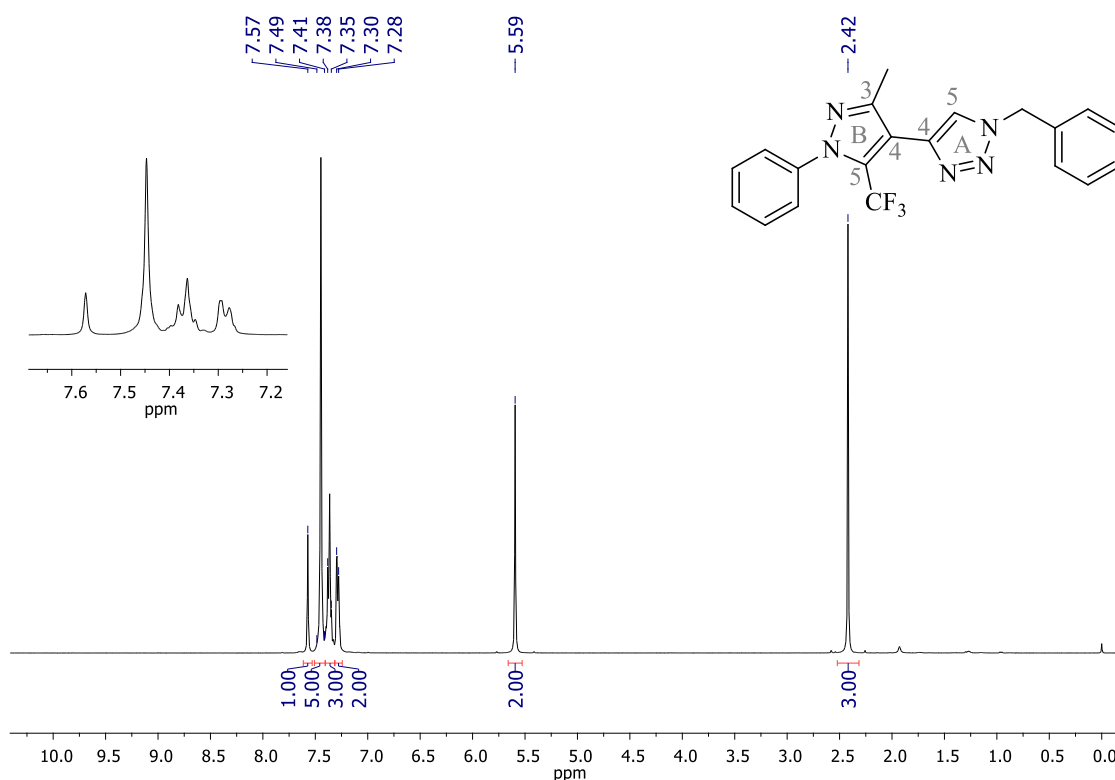
Esquema 32



Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 , utilizando TMS como referência interna. A título de exemplo, optou-se por abordar os dados espectrais de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para o composto **6a**. A numeração utilizada segue uma ordem arbitrária, onde foi considerado o 1,2,3-triazol como o núcleo A e o 5-trifluormetil-pirazol como o núcleo B.

A Figura 9 exibe o espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 1-benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**6a**) em CDCl_3 . A partir da análise da multiplicidade de sinais, integração dos sinais e dados previamente descritos na literatura, alguns sinais podem ser atribuídos sem a necessidade de técnicas espectroscópicas bidimensionais. Por exemplo, em 7,57 ppm observa-se um simpleto relativo ao hidrogênio H-5A do triazol e os 10 hidrogênios referentes as duas fenilas apresentam-se na região de 7,49 a 7,28 na forma de multipletos. Os hidrogênios metilênicos benzílicos (CH_2) apresentam-se em 5,59 ppm na forma de um simpleto, enquanto que os hidrogênios pertencentes à metila ligada ao C-3 do pirazol apresenta-se em 2,42 na forma de um simpleto.

Figura 9 – Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (**6a**) em CDCl_3 .



Na Figura 10 é exibido o espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz para 1-benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (**6a**). Como característica marcante, observa-se em 129,5 ppm um quarteto com $^2J_{\text{C-F}}$ igual 38 Hz relativo ao C-5_B ligado ao grupo CF_3 . Em 120,1 ppm, o quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 271$ Hz, relativo ao grupo ao carbono trifluormetil substituído (CF_3). Outros sinais também podem ser atribuídos com base em cálculos de deslocamento químico e por comparação com os materiais de partida. Por exemplo, em 149,4 ppm é possível identificar o sinal correspondente ao C-3_B, em 113,2 ppm observa-se o C-4_B, além também dos 8 sinais referentes aos 12 carbonos das fenilas em 139,6; 134,7; 129,3; 129,2; 129,1; 128,8; 127,9; 126,0 ppm. Além disso os carbonos alquílicos dos grupos CH_2 e CH_3 são facilmente identificáveis em 54,2 e 12,8 ppm, respectivamente. O sinal referente ao carbono hidrogenado C-5_A do triazol foi atribuído pela técnica de DEPT-135 em 122,9 ppm na forma de um quarteto com constante de acoplamento igual 3 Hz (Figura 10). Salienta-se que este sinal também foi observado na forma de um quarteto ou simpleto alargado para outros compostos da série sem uma explicação plausível até o momento. O carbono C-4_A referente ao triazol foi observado em 138,3 ppm. Para confirmação inequívoca das atribuições recorreu-se a técnica de espectroscopia bidimensional

HMBC. O espectro e sua expansão são apresentados na Figura 12 e os acoplamentos observados confirmam as atribuições descritas anteriormente.

Figura 10 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**6a**) em CDCl_3 .

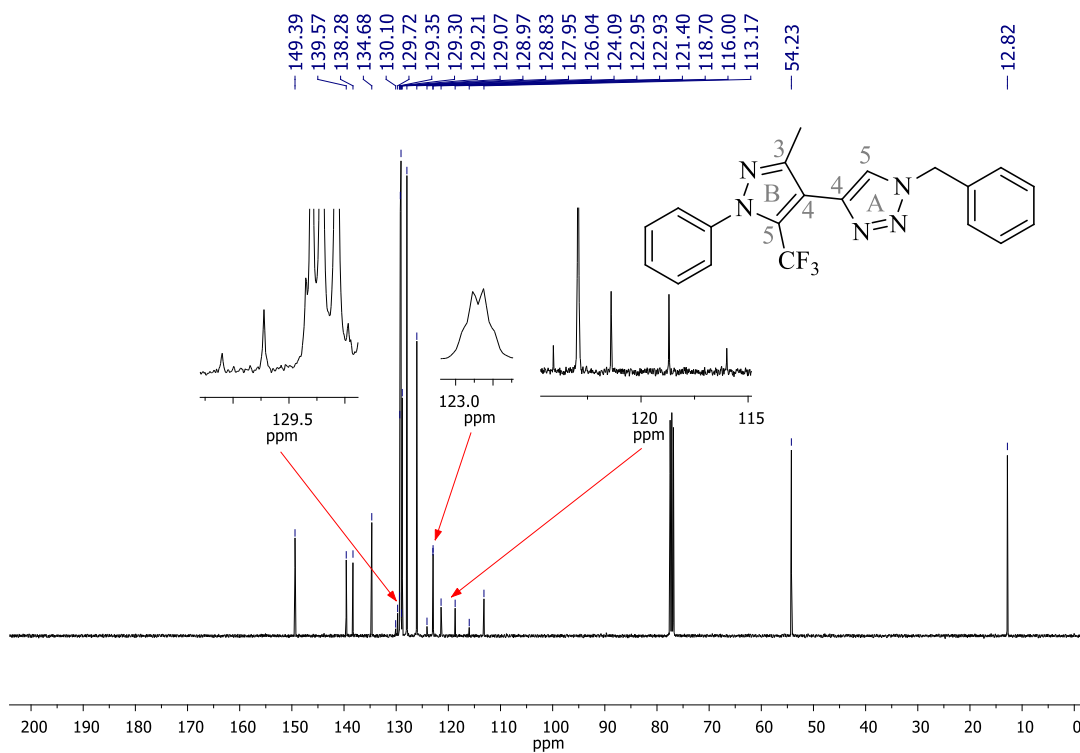


Figura 11 – Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ DEPT 135 a 150 MHz de **6a** em CDCl_3 .

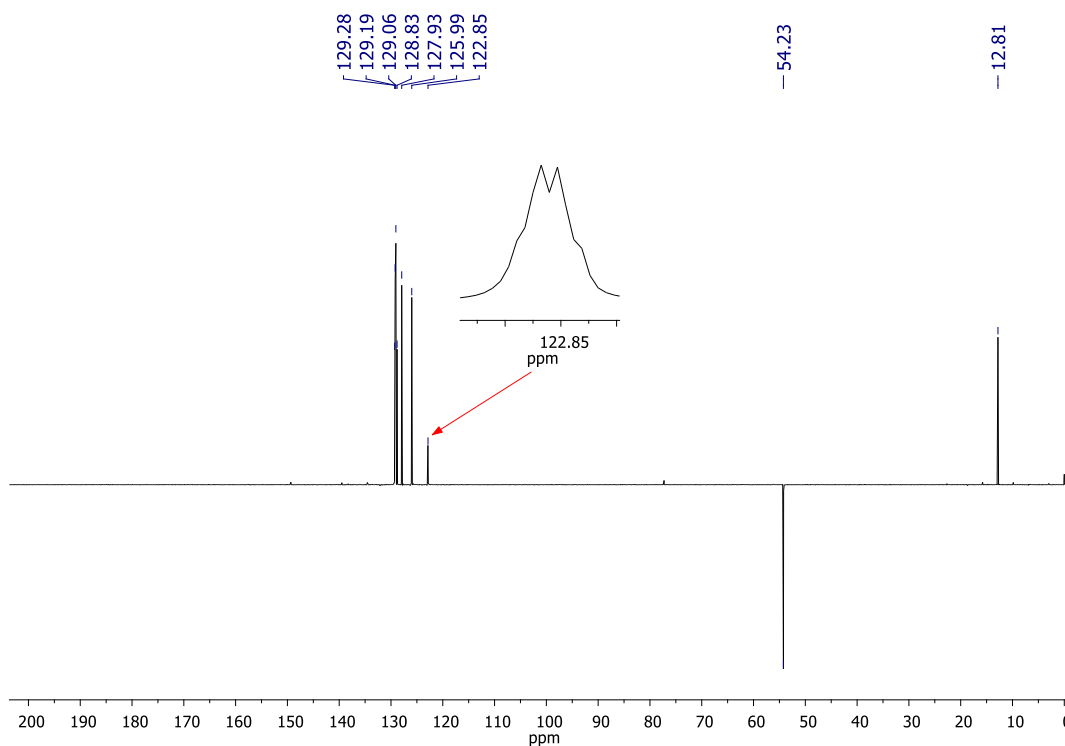
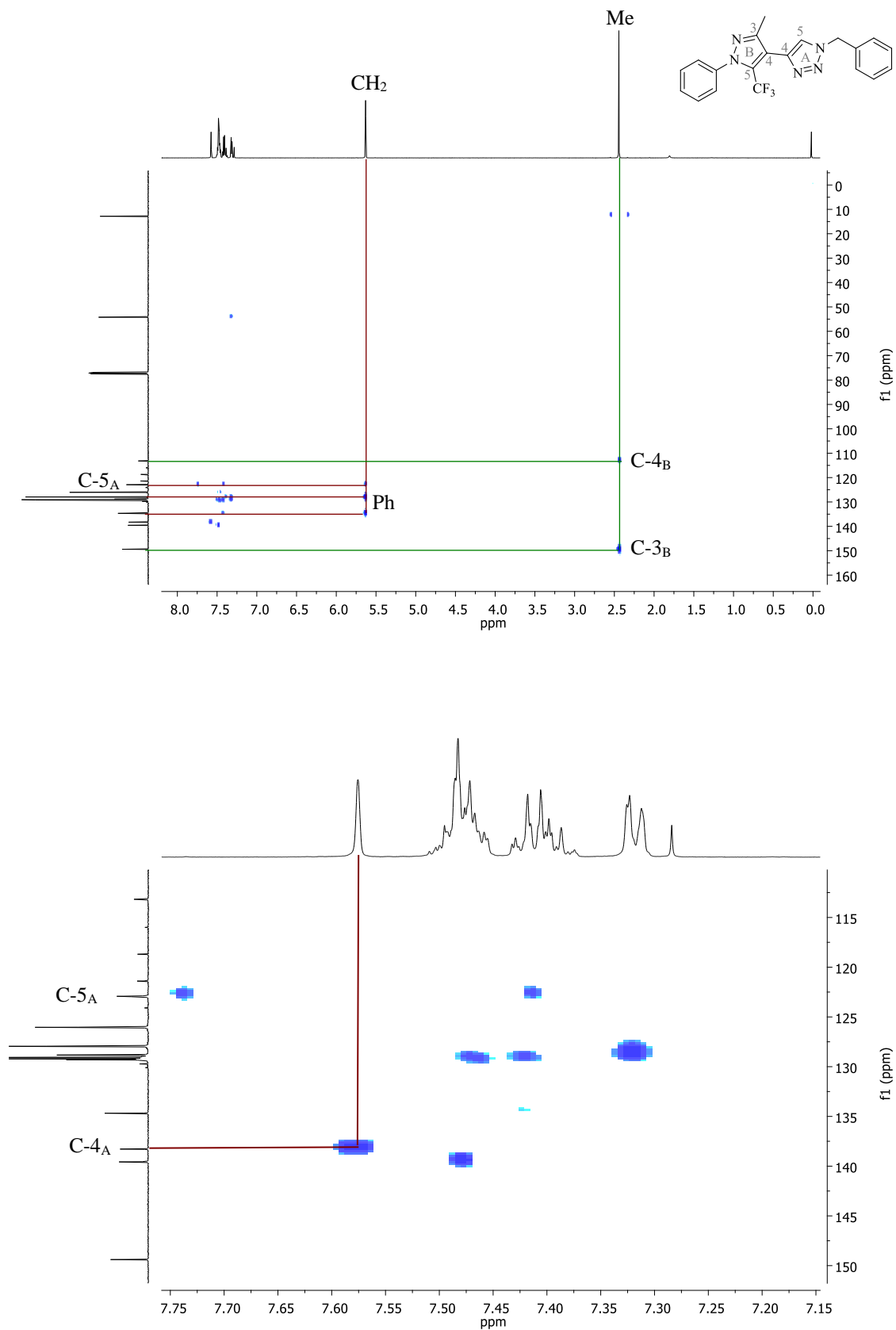
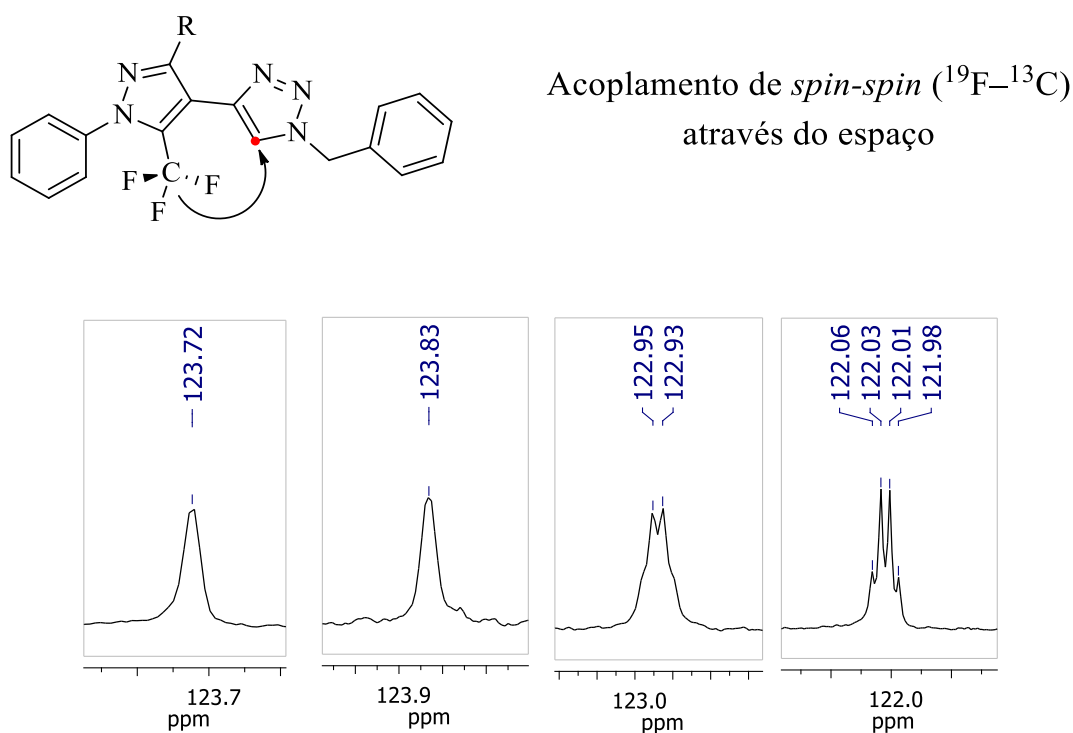


Figura 12 – Espectro de HMBC a 600 MHz de 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6a) em CDCl₃.



Como descrito anteriormente, para os espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ da série **6a-o**, o sinal referente ao carbono C-5_A do triazol foi observado na forma de simpletos alargados ou quartetos. Este fato sugere que está ocorrendo um acoplamento via *spin-spin* ^{19}F - ^{13}C através do espaço entre os átomos de flúor do grupo CF_3 e o carbono C-5_A do triazol (Figura 12). A literatura mostra que o acoplamento através do espaço observado por experiências de RMN é um fenômeno físico bem documentado para muitas estruturas químicas, enquanto que um acoplamento fluoro-carbono através das ligações e não pelo espaço, a uma distância de cinco ligações é muito improvável.⁴⁸

Figura 13 – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do sinal referente ao carbono C5-A para os compostos **6a-d**.



Além disso, observa-se a tendência no aumento da constante de acoplamento ^{19}F - ^{13}C com a diminuição do volume estérico do substituinte R ligado ao pirazol. Para os compostos onde R = Ph ou 4- FC_6H_4 esse sinal apresenta-se como um simpleto alargado, enquanto que para os compostos onde R = Me esse sinal apresenta-se na forma de um quarteto com constante na faixa de 2-3 Hz. Para os compostos onde R = H observa-se um quarteto com

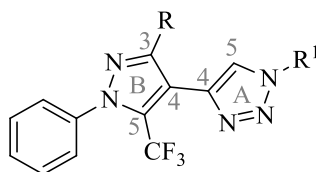
⁴⁸ (a) Ampt, K. A. M.; Aspers, R. L. E. G.; Jaeger, M.; Geutjes, P. E. T. J.; Honing, M.; Wijmenga, S. S. *Magn. Res. Chem.* **2011**, *49*, 221. (b) Mele, A.; Salani, G.; Viani, F.; Bravo, P. *Magn. Res. Chem.* **1997**, *35*, 168. (c) Jones, C.R.; Parlow, J.J.; Schnur, D.M. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1835. (d) Lyga, J. W.; Henrie II, R. N.; Meier, G. A.; Creekmore, R. W.; Patera, R. M.; *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 323. (e) Rae, I. D.; Weigold, J. A.; Contreras, R. H.; Yamamoto, G. *Magn. Res. Chem.* **1992**, *30*, 1047. (f) Kreishman, G. P.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Schweizer, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5896.

constante na faixa de 4-5 Hz (Figura 13). Este fato surge provavelmente do aumento do ângulo diedro entre os dois anéis heterocíclicos devido ao volume estérico dos substituintes R. Esse aumento no ângulo leva a uma maior distância entre os átomos de flúor do CF₃ e o carbono 5 do triazol e conseqüentemente uma menor constante de acoplamento através do espaço é observada.

Para os compostos **6a-d** foram obtidos espectros de RMN ¹⁹F a 565 MHz em CDCl₃ com intuito de analisar possíveis alterações no deslocamento químico dos átomos de flúor em decorrência da interação entre o grupo CF₃ e o carbono 5 do triazol. O deslocamento químico referente ao grupo CF₃ foi observado em -55,32 ppm para o composto **6a** onde R = Me, -55,27 e -55,32 ppm para os compostos **6b** e **6c** onde R = Ph e R = 4-FC₆H₄, respectivamente, e em -55.32 ppm para o composto **6d** onde R = H. Pouca alteração no deslocamento químico do grupo CF₃ para os compostos analisados foi observado, além disso, nenhuma tendência na variação no deslocamento químico em decorrência da interação com o anel triazólico foi observada.

Como método de identificação estrutural, devido, sobretudo ao fato de fornecer indubitavelmente a estrutura molecular, distância entre átomos e conformação real dos compostos em fase sólida, a difração de raios-X de mono cristais apresenta-se como uma poderosa ferramenta para análise da estrutura molecular e supramolecular dos compostos sintetizados neste trabalho. Entretanto até o presente momento, após várias tentativas, não foi possível o isolamento de um cristal difratável para a série **6a-o**.

Com o intuito de verificar os efeitos dos substituintes no deslocamento químico dos anéis pirazólicos e triazólicos, uma comparação entre os valores de deslocamento químico de RMN ¹³C são apresentados na Tabela 5.

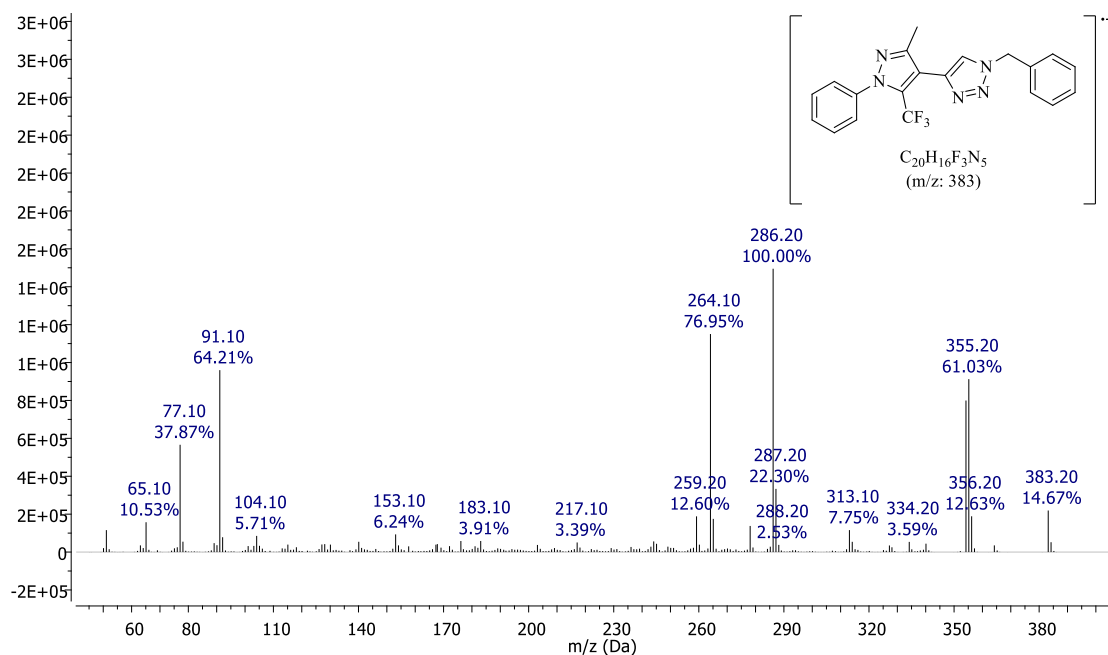
Tabela 5 – Dados de RMN ^{13}C a 400 MHz para **6a-o** em CDCl_3 (δ ppm).

Nº	R	R ¹	C-4 _A	C-5 _A	C-3 _B	C-4 _B	C-5 _B ^b	CF ₃ ^a
6a	Me	CH ₂ Ph	138,3	122,9 ^c	149,4	113,2	129,5	120,1
6b^f	Ph	CH ₂ Ph	137,9	123,7 ^d	151,6	112,1	131,9	119,7
6c	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ Ph	137,9	123,8 ^d	150,9	112,0	132,0	119,7
6d^f	H	CH ₂ Ph	138,3	122,0 ^e	140,4	115,0	127,8	120,3
6e	Me	CH ₂ (4-MeOC ₆ H ₄)	138,3	122,7 ^c	149,5	113,2	129,6	120,1
6f	Ph	CH ₂ (4-MeOC ₆ H ₄)	138,8	123,6 ^d	151,7	112,3	131,9	119,8
6g	4-FC ₆ H ₄	CH ₂ (4-MeOC ₆ H ₄)	137,7	123,6 ^d	150,9	112,1	132,0	119,7
6h	H	CH ₂ (4-MeOC ₆ H ₄)	138,2	121,8 ^e	140,4	115,6	127,7	120,2
6i	Me	CH ₂ (2,6-F ₂ C ₆ H ₄)	138,1	123,1 ^d	149,4	113,0	129,5	120,0
6j	Me	4-FC ₆ H ₄	138,9	121,1 ^c	149,6	112,7	129,8	120,1
6k	Ph	4-FC ₆ H ₄	138,5	121,7 ^d	151,9	111,6	132,0	120,1
6l^f	H	4-FC ₆ H ₄	138,4	120,2 ^d	140,4	115,0	128,0	120,3
6m	Me	<i>n</i> -octil	137,9	122,8 ^c	149,6	113,4	129,4	121,6
6n	Ph	<i>n</i> -octil	137,4	123,5 ^d	151,7	112,3	131,9	119,8
6o	H	<i>n</i> -octil	137,8	121,9 ^e	140,4	115,7	127,8	120,4
	Média		138,2	122,6	147,9	113,3	130,1	120,1

^a Quarteto, $^1J_{\text{C-F}}$ na faixa de 270-271 Hz. ^b Quarteto, $^2J_{\text{C-F}}$ na faixa de 37-38 Hz. ^c Quarteto, $J_{\text{C-F}}$ na faixa de 2-3 Hz. ^d Simpleto alargado. ^e Quarteto, $J_{\text{C-F}}$ na faixa de 4-5 Hz. ^f RMN ^{13}C a 150 MHz

Através da espectrometria de massas com fragmentação por elétrons (IE), utilizando uma energia de 70 eV, foram adquiridos espectros de massas para todos os compostos da série **6a-o**. Foi observado que a série de compostos apresentou fragmentações características. O composto **6a** foi utilizado para exemplificar os principais fragmentos encontrados, para o qual está apresentado o seu espectro de massas na Figura 14.

Figura 14 – Espectro de CG/EM-EI do composto 1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6a).

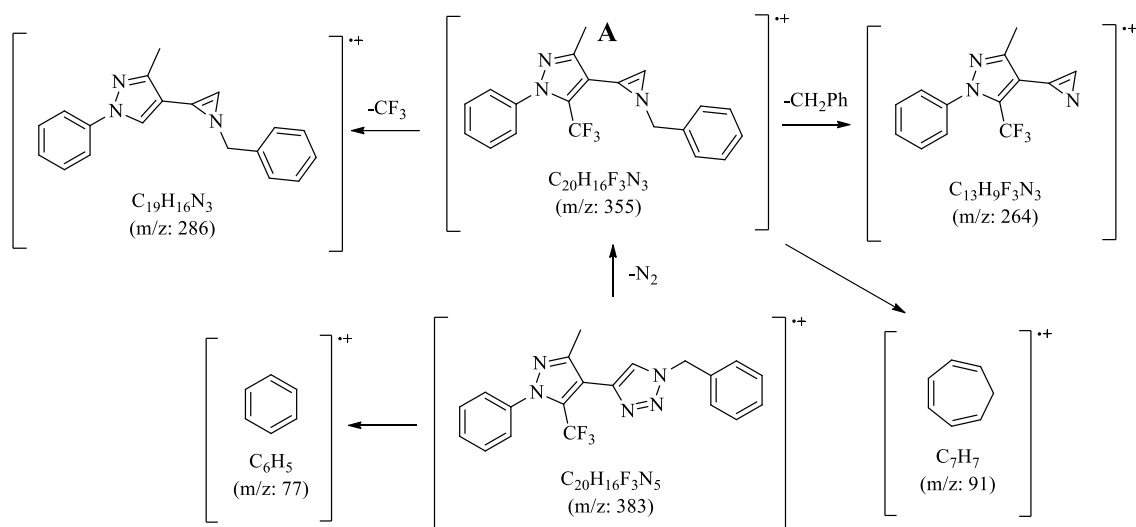


A análise da Figura 13 mostra que o íon molecular está representado por ($m/z = 383$), o fragmento com ($m/z = 355$) foi interpretado com a perda de N_2 e formação da azirina **A** pelo anel triazólico, já o sinal em ($m/z = 286$) foi interpretado como o íon resultante da perda do grupamento CF_3 pelo fragmento formado anteriormente **A**; sendo este o pico mais abundante do espectro. O íon ($m/z = 264$) é resultante da perda do fragmento CH_2Ph pela azirina **A** e a formação do íon trolho ($m/z = 91$), proveniente da quebra e rearranjo do grupo benzílico. Além disso, observa-se o sinal relativamente intenso relativo ao íon fenila ($m/z = 91$). As fragmentações sugeridas foram determinadas de acordo com a literatura^{49,50} e as estruturas propostas para os fragmentos mais abundantes no espectro de massas podem ser observados no Esquema 32.

⁴⁹ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7th Ed. New York: John Wiley & Sons Inc, 2005

⁵⁰ (a) Miller, S. I.; Lii, R. R.; Tanaka, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, 15-19. (b) Rodios, N. A.; Adamopoulos, S. G., *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1461-1466. (c) Maquestiau, A.; Van Haverbeke, Y.; Flammang, R.; Elguero, J., *Org. Mass Spectrom.* **1973**, *7*, 271-276. (d) Laskos, E.; Lianis, P. S.; Rodios, N. A., *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 425-430.

Esquema 34



Uma característica interessante detectada para essa série de compostos **6** é o sinal do íon molecular. Enquanto que para os triazóis substituídos por grupos benzílicos e alquílicos o íon molecular é obtido com uma abundância entre 13 e 25%, para os triazóis substituídos por um grupo arila a abundância do íon molecular é menor do que 1%.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação aos objetivos propostos para essa dissertação e com base nos resultados obtidos foi possível concluir que:

I - A síntese de 4-bromo-3-(4-flúor-fenil)-1-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**3c**) foi possível a partir da reação de bromação eletrofílica com NBS em rendimento de 92%. Ressalta-se que devido presença do grupo CF₃ ligado ao carbono adjacente do anel pirazólico, as reações de bromação necessitaram de condições reacionais mais drásticas do que as descritas para pirazóis substituídos por grupos eletro-doadores.

II - Reações de bromação empregando NBS na posição 4 de 3-aryl(heteroaril)pirazóis, onde 3-arila = 4-fenil-substituídos contendo grupos com efeitos +I ou +R e 3-heteroarila = furan-2-il e 2-tienil, apresentaram-se limitadas e não regioseletivas, conduzindo a uma mistura de produtos mono- e di-bromados e, sobra de material de partida.

III - A avaliação da atividade catalítica de complexos de paládio e dialquil biaril fosfinas em reações de acoplamento entre 4-bromo-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis e etinil-trimetilsilano (Sonogashira *cross-coupling*) mostrou a melhor taxa de conversão quando da utilização de dicitclohexyl(2',4',6'-tri-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina Xphos (**L4**). Este procedimento permitiu o isolamento de um representante da série de 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-((trimetilsilil)etinil)-1*H*-pirazóis **4**, em rendimento de 83% (**4a**).

IV - Nesta dissertação foi possível demonstrar o desenvolvimento de uma metodologia exitosa de três etapas *one pot*, envolvendo as reações sequenciais de acoplamento de Sonogashira, desproteção do trimetilsilano e cicloadição CuAAC para obtenção de uma série de 15 exemplares de 4-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazóis em rendimentos de 29-72%.

Os principais resultados sintéticos obtidos durante o desenvolvimento da presente dissertação foram submetidos ao periódico *RSC Advances*.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 EQUIPAMENTOS

5.1.1.1 Ressonância magnética nuclear

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

Os dados de ^1H e ^{13}C foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) ou ao pico residual não deuterado do solvente empregado para a realização das análises. Todos os resultados são descritos da seguinte forma: Deslocamento químico (δ) (multiplicidade, constante de acoplamento, integração). Multiplicidade são descritas como: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, dd = duplete de dupletos, dt = duplete de tripletos, tt = tripletode tripletos, ddd = duplete de duplete de dupletos, m = multiplete, b = banda alargada. Todas as constantes de acoplamento (J) são descritas em Hertz (Hz).

5.1.1.2 Cromatografia em fase gasosa

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo Agilent Technologie 6890 Network CG, Autosampler 7682 Series, Injetor 7683 Series e Bomba de vácuo Pfeiffer.

As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325°C - coluna capilar (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.

5.1.1.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos utilizando o detector 5975 B inert XL EI/CI MSD acoplado ao cromatógrafo gasoso, utilizando elétrons a 70 eV como fonte de ionização.

5.1.1.4 Análise de massas de alta resolução

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um Cromatógrafo líquido com sistema e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). As amostras foram diluídas em mistura acetonitrila:H₂O na proporção 1:1, contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e analisadas por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI+). O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 µL foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 20 µL min⁻¹ e as condições de ionização estão descritas a seguir:

- * Capilar: 2,5 kV;
- * Cone de amostragem: 30 V;
- * Cone de extração: 4,0 V;
- * Fonte: 150 °C;
- * Dessolvatação: 400 °C;
- * Vazão de N₂ no cone de amostragem: 10 L h⁻¹;
- * Vazão de N₂ da dessolvatação: 500 L h⁻¹;
- * Faixa de massa monitorada: 50 a 1000 Da;

5.1.1.5 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal MEL-TEMP 3.0 utilizando capilares fechados e não estão corrigidos.

5.1.1.6 Análise Elementar

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

5.2 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁵¹ DMF e MeCN foram purificados de acordo com procedimentos descritos na literatura e armazenados em peneira molecular ativada de 4Å. THF foi continuamente destilado sob sódio/benzofenona. As dialquil biaril fosfinas (L1-L5) foram obtidas de fontes comerciais disponíveis.

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

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

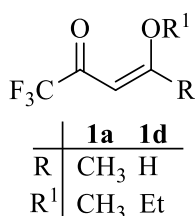
⁵¹ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals 6 Ed*, Burlington, ELSEVIER, Massachusetts **2009**.

5.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.3.1 Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (1a-e)

As enonas **1** foram sintetizadas de acordo com procedimentos experimentais descritos na literatura.⁵²

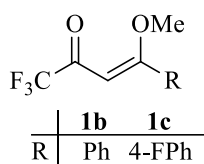
5.3.1.1 Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (1a e 1d)



Em um balão reacional de 100 mL, previamente flambado, munido de barra de agitação magnética e tubo secante, contendo clorofórmio anidro (20 mL), foi adicionado, sob banho de gelo, anidrido trifluoracético (30 mmol – 4,15 mL). Após, sob agitação, gotejou-se lentamente uma solução de 2-metoxiprop-1-eno (30 mmol – 2,16 g – 2,87 mL) para a síntese de **1a**, ou etoxieteno (30 mmol – 2,16 g – 2,88 mL), para a síntese de **1d** e piridina (30 mmol – 2,4 mL) em clorofórmio anidro (30 mL). O sistema permaneceu em agitação a 0 °C por 4 horas para evitar superaquecimento. Após, a temperatura foi elevada a 25 °C e o sistema foi agitado durante 24 horas. A mistura reacional foi lavada com solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 × 15 mL) e com água destilada (1 × 15 mL). Os resíduos aquosos da fase orgânica foram adsorvidos em carbonato de sódio anidro, o qual foi filtrado. Após o solvente ser removido em rota evaporador, os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

⁵² (a) M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda and S. Matsuo, *Chem. Lett.*, **1976**, 5, 499; (b) F. Effenberger, R. Maier, K. H. Schonwalder and T. Ziegler, *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2766; (c) F. Effenberger and K. H. Schonwalder, *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 3270; (d) A. Colla, G. Clar, M. A. P. Martins, S. Krimmer and P. Fisher, *Synthesis*, **1991**, 483; (e) A. F. C. Flores, G. M. Siqueira, A. R. Freitag, N. Zanatta and M. A. P. Martins, *Quím. Nova*, **1994**, 17, 298; (f) Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani and T. Kobuschi, *Synthesis*, **1986**, 340; (g) M. Hojo, R. Masuda and E. Okada, *Synthesis*, **1986**, 1013; (h) G. M. Siqueira, A. F. C. Flores, G. Clar, N. Zanatta and M. A. P. Martins, *Quím. Nova*, **1994**, 17, 24; (i) H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, S. R. T. Bittencourt, R. V. Lourega, N. Zanatta and A. F. C. Flores, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 99, 177. Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I., *Synthesis* **2001**, 2001 (03), 0431.

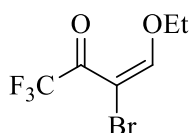
5.3.1.2 Síntese de 4-metóxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (1b e 1c)



Em um balão de 100 mL, previamente flambado, munido de barra de agitação magnética, tubo secante e funil de adição de líquidos, contendo clorofórmio anidro (20 mL), foi adicionado, sob banho de gelo, anidrido trifluoroacético (60 mmol; 8,3 mL). Após, iniciou-se a agitação magnética e gotejou-se lentamente uma solução de (1,1-dimetoxietil)benzeno (30 mmol) para a síntese de **1b** ou (1,1-dimetoxietil)-4-flúorbenzeno (30 mmol) para a síntese de **1c** e piridina (60 mmol – 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL). O sistema permaneceu em agitação a 0 °C por 4 horas para evitar superaquecimento. Decorrido o tempo estipulado, a temperatura foi elevada a 25 °C e o sistema foi agitado durante 16 horas. A mistura reacional foi lavada com solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e com água destilada (1 x 15 mL). Os resíduos aquosos da fase orgânica foram adsorvidos em carbonato de sódio anidro, o qual foi filtrado. Após o solvente ser removido em rotaevaporador, os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

5.3.1.3 Síntese de 3-bromo-4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona (1e)

O composto 1e foi sintetizado de acordo com procedimento experimental descrito na literatura.²⁸

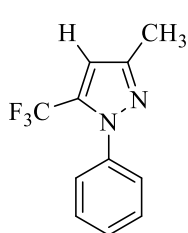


Em um balão de 25 mL, munido de barra de agitação magnética, contendo 5 mL de diclorometano a 0 °C, foi adicionado a enona **1d** (12 mmol; 2,61 g) e bromo (13 mmol; 2,1 g). O sistema permaneceu em agitação a 0 °C por 1h. Após, sob agitação, adicionou-se lentamente piridina (13 mmol; 1,04 g) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada durante 2 h a 20 °C, H₂O (50 mL) foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com hexano (3 × 10 mL). Os resíduos aquosos da fase orgânica foram adsorvidos em carbonato de sódio anidro, o qual foi filtrado. Após o solvente ser removido em rota evaporador, o produto foi purificado através de destilação sob pressão reduzida.

5.3.2 Síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis (2a-c)

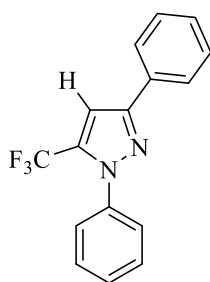
Os pirazóis **2a-c** foram sintetizados de acordo com procedimento experimental descrito na literatura.²² Uma solução de fenil hidrazina (5,5 mmol) em etanol (20 mL) foi adicionada gota-a-gota através de uma pipeta ao longo de 5 minutos em um balão de 100 mL, munido de barra de agitação magnética, contendo uma solução da 1,1,1-trifluor-4-metoxi-alquen-2-ona correspondente (**1a-c**) (5 mmol) em etanol (50 mL) mantida a 0 °C sob influência de agitação magnética. O sistema foi subsequentemente removido do banho de gelo e deixado retornar a temperatura ambiente ao longo de 1 h. Um condensador de refluxo foi conectado ao sistema, o qual foi aquecido a 78 °C, permanecendo sob agitação a esta temperatura por 24 h. Posteriormente o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida e os compostos purificados por cromatografia em coluna empregando solução de 5% de acetato de etila em hexano como eluente.

3-Metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (2a)



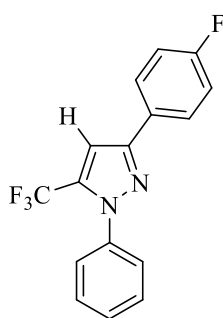
Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 1,07 g – 95%. RMN:¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,48–7,41 (m, 5H); 6,59 (s, 1H); 2,35 (s, 3H). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 148,9; 139,1; 132,9 (q, ²J_{C-F} = 39); 129,0; 128,9; 125,5; 119,8 (q, ¹J_{C-F} = 269); 108,5 (q, ³J_{C-F} = 2); 13,2. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.²²

1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (2b)



Aspecto físico: Sólido amarelo. Rendimento: 1,32 g – 92%. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,91–7,88 (m, 2H); 7,60–7,57 (m, 2H); 7,55–7,50 (m, 3H); 7,48–7,44 (m, 2H); 7,42–7,37 (m, 1H); 7,14 (s, 1H). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 151,7; 139,3; 134,0 (q, ²J_{C-F} = 39); 131,8; 129,4; 129,2; 128,9; 128,8; 126,0; 125,8; 119,9 (q, ¹J_{C-F} = 269); 106,2. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.²²

3-(4-Fluorfenil)-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (2c)



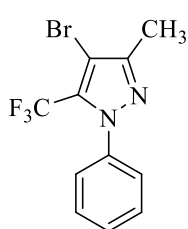
Aspecto físico: Sólido amarelo. Rendimento: 1,31 g – 86%. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 7,85\text{--}7,80$ (m, 2H); 7,56–7,47 (m, 5H); 7,14–7,08 (m, 2H); 7,05 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 163,2$ (d, $J = 248$); 134,1; 150,8; 139,2; 134,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$); 129,5; 129,3; 128,1 (d, $J = 3$); 127,7 (d, $J = 8$); 119,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269$); 115,9 (d, $J = 22$); 106,0 (d, $J = 2$). Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.⁵³

5.3.3 Síntese de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis (3a–d)

5.3.3.1 Síntese de 4-bromo-1-aryl-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis (3a–c)

Os pirazóis **3a-c** foram sintetizados de acordo com procedimento experimental descrito na literatura.²² A um balão de 25 mL, previamente seco em estufa e equipado com barra de agitação magnética, foi adicionado o pirazol (**2a-c**, 5 mmol) e NBS (12,5 mmol para **2a**; 15 mmol para **2b-c**). O balão foi selado com septo de borracha, evacuado e recarregado com argônio (operação realizada 3 vezes através do septo de borracha). DMF anidra (15mL) foi adicionado ao sistema e a mistura reacional foi agitada a 80 °C por 2 h. Após retornar a temperatura ambiente, a mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica (sem a remoção prévia do DMF), empregando solução de 2% de acetato de etila em hexano como eluente.

4-Bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-3-metil-1H-pirazol (3a)

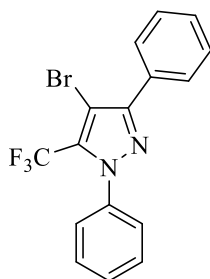


Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 1,43 g – 95%. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 7,48\text{--}7,44$ (m, 3H); 7,43–7,39 (m, 2H); 2,34 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 149,3$; 139,6; 130,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$); 129,6; 122,0; 126,0; 119,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271$, CF_3); 97,7; 12,2. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.⁵⁴

⁵³ Ngo, T. N.; Ejaz, S. A.; Hung, T. Q.; Dang, T. T.; Iqbal, J.; Lecka, J.; Sevigny, J.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8277.

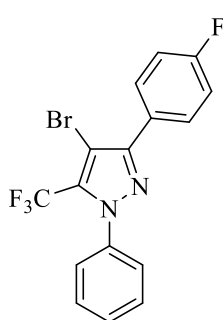
⁵⁴ H. Alinezhad, M. Tajbakhsh and M. Zare, *J. Mex. Chem. Soc.* **2011**, *55*, 238.

4-Bromo-1,3-difenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (3b)



Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 1,70 g – 93%. Ponto de fusão: 98–100 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 7,89\text{--}7,87$ (m, 2H); 7,51–7,48 (m, 5H); 7,48–7,42 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 150,8$; 139,7; 131,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$); 130,7; 129,9; 129,3; 129,2; 128,5; 128,5; 126,2; 119,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271$, CF_3); 95,7. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.²²

4-Bromo-3-(4-fluorfenil)-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (3c)

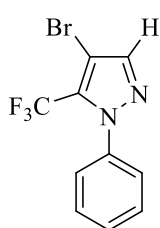


Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 1,69 g – 92%. Ponto de fusão: 94–97 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 7,89\text{--}7,85$ (m, 2H); 7,52–7,46 (m, 5H); 7,17–7,13 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 163,4$ (d, $J = 249$); 150,0; 139,6; 131,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$); 130,4 (d, $J = 8$); 130,0; 129,3; 126,9 (d, $J = 3$); 126,2; 119,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271$, CF_3); 115,7 (d, $J = 22$); 95,6. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 384 (M^+ , 100), 304 (31), 77 (33). Análise elementar: $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrF}_4\text{N}_2$ requer: C 49,89; H 2,36; N 7,27. Obtido: C 50,15; H 2,38; N 7,25.

5.3.3.2 Síntese de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (3d)

Os pirazol **3d** foi sintetizado através da adaptação de procedimento experimental descrito na literatura.²⁶ Fenil hidrazina (5,2 mmol) foi adicionada gota-a-gota através de uma pipeta ao longo de 10 minutos em um balão de 25 mL, munido de barra de agitação magnética, contendo uma solução da 3-bromo-4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona (**1e**) (5 mmol) em ácido acético (15 mL). A solução foi mantida a 25 °C sob influência de agitação magnética por 24 h. Adicionou-se água (40 mL) a mistura reacional e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de NaHCO_3 (3 x 20 mL), secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando solução de 5% de acetato de etila em hexano como eluente.

4-Bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (3d)



Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 0,99 g – 34%. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 7,71 (s, 1H); 7,50–7,46 (m, 3H); 7,43–7,39 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 141,9; 139,5; 129,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$); 129,9; 129,3; 126,1; 119,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271$, CF_3); 97,0. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.³⁴

5.3.4 Síntese de Azidas Orgânicas

5.3.4.1 1-(Azidometil)-benzeno substituídos e 1-azido-octano

As azidas alquílicas foram sintetizadas de acordo com procedimento experimental descrito na literatura.³⁹ Em um balão de 25 mL dissolveu-se cloreto ou brometo de alquila (10 mmol) em DMSO (15 mL) e adicionou-se lentamente NaN_3 (12 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente até o desaparecimento dos materiais de partida. Adicionou-se água (40 mL) a mistura reacional e a solução foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água (3 x 20 mL), solução saturada de NaCl (20 mL), secos com Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo. As azidas alquílicas foram utilizadas sem prévia purificação.

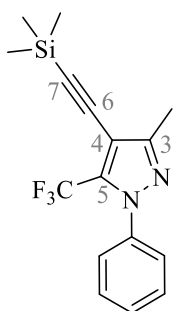
5.3.4.2 1-Azido-4-fluorbenzeno

1-Azido-4-fluorbenzeno foi sintetizado de acordo com procedimento experimental descrito na literatura.⁴⁰ Em um balão de 100 mL munido de barra de agitação magnética, dissolveu-se a 4-fluoroanilina (4 mmol) em um solução aquosa 10% de HCl (10 mL). A solução foi levada 0 °C e adicionou-se uma solução aquosa de NaNO_2 (4 mmol – 20 mL) gota a gota, agitou-se durante 10 minutos e depois adicionou-se uma solução aquosa de NaN_3 (5 mmol – 20 mL) gota a gota. A solução foi deixada a temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. Adicionou-se água (20 mL) a mistura reacional e a solução foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água (3 x 20 mL), solução saturada de NaCl (20 mL), secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentrados em vácuo. O 1-azido-4-fluorbenzeno foi utilizado sem prévia purificação.

5.3.5 Avaliação da atividade catalítica de complexos de paládio e dialquilbilaril fosfinas em reações de acoplamento entre 4-bromo-3-metil-5-trifluormetil-1H-pirazol (3a) e etinil-trimetilsilano

A um balão de 5 mL, previamente seco em estufa e equipado com barra de agitação magnética, foi adicionado o 4-bromo-pirazol **3a** (0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mol%) e os ligantes testados L1-L5 (6 mol%). O balão foi selado com septo de borracha, evacuado e recarregado com argônio (operação realizada 3 vezes através do septo de borracha). Em seguida, foram adicionados sucessivamente Et₃N (1,5 mmol), etinil-trimetilsilano (0,75 mmol) e solvente seco (2 mL) sob atmosfera de argônio. O balão foi selado e a mistura foi agitada à temperatura indicada durante 24 h. Uma gota da reação foi diluída em 1,5 mL de acetato de etila e 1 µL dessa solução foi injetado no CG-MS, representando os dados de conversão descritos anteriormente. A mistura reacional foi filtrada através de um plug de sílica, o qual foi lavado com 60 mL de EtOAc. O solvente foi coletado, concentrado em rota evaporador, e o produto **4a** foi purificado por cromatografia em coluna, empregando solução de 2% de acetato de etila em hexano como eluente.

3-Metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-4-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol (4a)



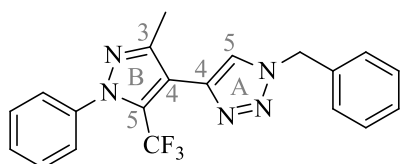
Aspecto físico: Óleo marrom. Rendimento: 134 mg – 83%. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,47–7,44 (m, 3H, Ar); 7,42–7,40 (m, 2H, Ar); 2,38 (s, 3H, CH₃); 0,26 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 152,5 (C-3); 139,2 (Ar); 133,5 (q, ²J_{C-F} = 38, C-5); 129,5 (Ar); 129,2 (Ar); 126,1 (Ar); 119,6 (q, ¹J_{C-F} = 271, CF₃); 106,4 (C-4); 102,1(C-7); 93,1(C-6); 12,2 (Me); -0,1 (Si(CH₃)₃). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 322 (M⁺, 62), 307 (100), 77 (47). HRMS (ESI-TOF): C₁₆H₁₈F₃N₂Si (M + H) requer

323,1186/Obtido: 323,1190.

5.3.6 Síntese de 4-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazóis (6a-o)

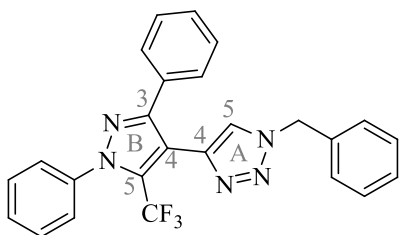
A um balão de 5 mL, previamente seco em estufa e equipado com barra de agitação magnética, foi adicionado o 4-bromo-pirazol **3a-d** (0,5 mmol) respectivo, Pd(OAc)₂ (3 mol%) e XPhos (6 mol%). O balão foi selado com septo de borracha, evacuado sob pressão reduzida (bomba de vácuo) e recarregado com argônio (operação realizada 3 vezes através do septo de borracha). Em seguida, foram adicionados, à temperatura ambiente, sucessivamente Et₃N (1,5 mmol), etinil-trimetilsilano (0,75 mmol) e DMF (2 mL) sob atmosfera de argônio. O balão foi selado e a mistura foi agitada a 100 °C durante 24 h. Após retornar a temperatura ambiente, o sistema foi aberto e adicionou-se CsF (1,5 mmol), CuI (10 mol%) e a azida (0,75 mmol). A mistura foi então agitada a 80 °C durante 24 h. Após as 24 horas de reação e de retornar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada através de um plug de sílica (funil sinterizado de 3,5 cm de circunferência e 1,5 g de sílica-gel), o qual foi lavado a seguir com acetato de etila (80 mL). O solvente foi coletado, concentrado em rotaevaporador e os produtos **6a-o** foram purificados por cromatografia em coluna usando misturas de acetato de etila em hexanos como eluente.

1-Benzil-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6a)



Eluído com 25% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 138 mg – 72%. Ponto de fusão: 152–154 °C. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,57 (s, 1H, H-5_A), 7,49–7,41 (m, 5H, Ar); 7,38–7,35 (m, 3H, Ar); 7,30–7,28 (m, 2H, Ar); 5,59 (s, 2H, CH₂); 2,42 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 149,4 (C-3_B); 139,6 (Ar); 138,3 (C-4_A); 134,7 (Ar); 129,5 (q, ²J_{C-F} = 38, C-5_B); 129,3 (Ar); 129,2 (Ar); 129,1 (Ar); 128,8 (Ar); 127,9 (Ar); 126,0 (Ar); 122,9 (q, J = 3, C-5_A); 120,1 (q, ¹J_{C-F} = 271, CF₃); 113,2 (C-4_B); 54,2 (CH₂); 12,8 (CH₃). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ = -55,39. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 383 (M⁺, 15), 355 (61), 286 (100), 264 (77), 91 (64), 77 (38). Análise elementar: C₂₀H₁₆F₃N₅ requer: C 62,66; H 4,21; N 18,27. Obtido: C 62,53; H 4,33; N 18,14.

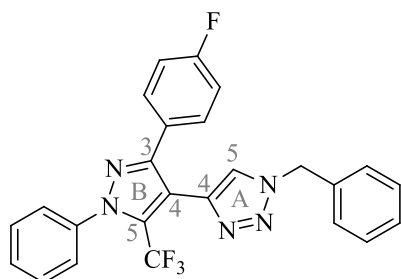
1-Benzil-4-(1,3-difenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6b)



Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 147 mg – 66%. Ponto de fusão: 214–215 °C. RMN: ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 7,55$ (d, $J = 5,9$, 2H, Ar); 7,51–7,48 (m, 5H, Ar); 7,40 (s, 1H, H-5_A); 7,36–7,33 (m, 3H, Ar); 7,31–7,25 (m, 3H, Ar); 7,19 (d, $J = 6,5$, 2H, Ar), 5,58 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 151,6$ (C-3_B); 139,4 (Ar); 137,9 (C-4_A); 134,7 (Ar); 131,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, C-5_B); 131,3 (Ar); 129,6 (Ar); 129,1 (Ar); 129,1 (Ar); 128,7 (Ar); 128,5 (Ar); 128,3 (Ar); 128,3 (Ar); 127,6 (Ar); 126,1 (Ar); 123,7 (d, $J = 3$, C-5_A); 119,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271$, CF_3); 112,1 (C-4_B); 54,2 (CH_2). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) $\delta = -55,27$. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 445 (M⁺, 25), 416 (85), 348 (55), 321 (57), 91 (100), 77 (54). Análise elementar: $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5$ requer: C 67,41; H 4,07; N 15,72. Obtido: C 67,23; H 4,17; N 15,34.

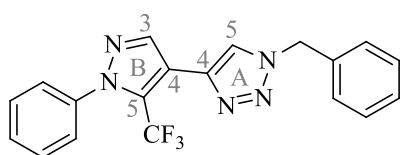
1-Benzil-4-(3-(4-fluorfenil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6c)

Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 104 mg – 45%.



Ponto de fusão: 227–229 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 7,53$ –7,46 (m, 7H, Ar); 7,40 (s, 1H, H-5_A); 7,38–7,33 (m, 3H, Ar); 7,24–7,17 (m, 3H, Ar); 6,94 (t, $J = 8,7$; 2H, Ar); 5,58 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 163,1$ (d, $J = 248$, Ar); 150,9 (C-3_B); 139,4 (Ar); 137,9 (C-4_A); 134,7 (Ar); 132,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37$, C-5_B); 130,2 (d, $J = 9$, Ar); 129,8 (Ar); 129,3 (Ar, 2C); 129,0 (Ar); 127,8 (Ar); 127,6 (d, $J = 3$, Ar); 126,2 (Ar); 123,8 (C-5_A); 119,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271$, CF_3); 115,5 (d, $J = 23$, Ar); 112,0 (C-4_B); 54,3 (CH_2). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) $\delta = -55,32$, -112,95. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 463 (M⁺, 13), 435 (32), 366 (49), 344 (30), 91 (100), 77 (41). HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5$ (M + H) requer 464,1493/ Obtido: 464,1515.

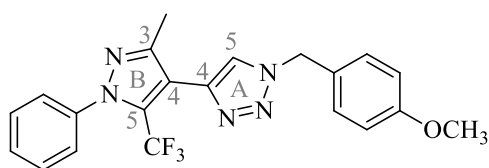
1-Benzil-4-(1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6d)



Eluído com 20% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 124 mg – 67%. Ponto de fusão: 135–137 °C. RMN: ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) $\delta = 8,19$ (s, 1H, H-3_B); 7,61 (s, 1H, H-5_A); 7,50–7,45 (m, 5H, Ar); 7,41–7,35 (m, 3H, Ar); 7,30 (d, $J = 6,8$; 2H, Ar); 5,60 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ

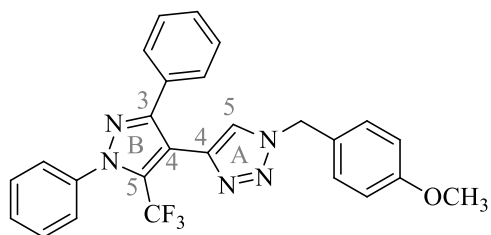
= 140,4 (C-3_B); 139,6 (Ar); 138,3 (C-4_A); 134,6 (Ar); 129,6 (Ar); 129,3 (Ar); 129,2 (Ar); 129,0 (Ar); 128,1 (Ar); 127,8 (q, $^2J_{C-F} = 38$, C-5_B); 126,1 (Ar); 122,0 (q, $J = 4$, C-5_A); 120,3 (q, $^1J_{C-F} = 270$, CF₃); 115,5 (C-4_B); 54,4 (CH₂). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) $\delta = -55,32$. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 369 (M⁺, 17), 340 (50), 272 (89), 250 (100), 91 (75), 77 (41). Análise elementar: C₁₉H₁₄F₃N₅ requer: C 61,79; H 3,82; N 18,96. Obtido: C 61,90; H 3,91; N 18,60.

1-(4-Metoxibenzil)-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6e)



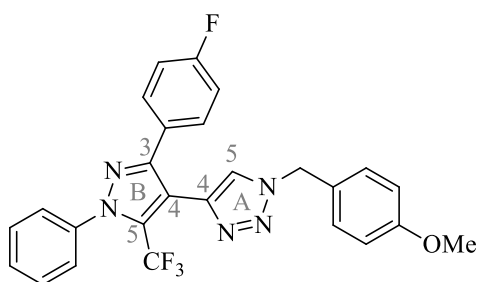
Eluído com 25% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 147 mg – 71%. Ponto de fusão: 136–138 °C. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 7,51$ (s, 1H, H-5_A); 7,48–7,43 (m, 5H, Ar); 7,26 (d, $J = 8,7$; 2H, Ar); 6,92; (d, $J = 8,7$; 2H, Ar); 5,54 (s, 2H, CH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 2,41 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 160,1$ (Ar); 149,5 (C-3_B); 139,6 (Ar); 138,3 (C-4_A); 129,7 (Ar); 129,6 (q, $^2J_{C-F} = 38$, C-5_B); 129,4 (Ar); 129,1 (Ar); 126,6 (Ar), 126,1 (Ar); 122,7 (d, $J = 3$, C-5_A); 120,1 (q, $^1J_{C-F} = 271$, CF₃); 114,7 (Ar); 113,2 (C-4_B); 55,5 (OCH₃); 53,9 (CH₂); 12,9 (CH₃). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 413 (M⁺, 23), 385 (48), 316 (72), 264 (94), 121 (100), 77 (43). HRMS (ESI-TOF): C₂₁H₁₉F₃N₅O (M + H) requer 414,1536/ Obtido: 414,1552.

4-(1,3-Difenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol (6f)



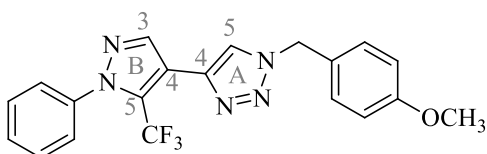
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 122 mg – 55%. Ponto de fusão: 192–194 °C. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 7,58$ –7,47 (m, 7H, Ar); 7,36 (s, 1H, H-5_A); 7,29–7,23 (m, 3H, Ar); 7,15 (d, $J = 8,6$; 2H, Ar); 6,87 (d, $J = 8,6$; 2H, Ar); 5,50 (s, 2H, CH₂); 3,79 (s, 3H, OCH₃). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 160,0$ (Ar); 151,7 (C-3_B); 139,5 (Ar); 137,8 (C-4_A); 131,9 (q, $^2J_{C-F} = 37$, C-5_B); 131,5 (Ar); 129,6 (Ar); 129,3 (Ar); 129,2 (Ar); 128,6 (Ar); 128,4 (Ar); 128,3 (Ar); 126,8 (Ar); 126,2 (Ar); 123,6 (C-5_A); 119,8 (q, $^1J_{C-F} = 271$, CF₃); 114,6 (Ar); 112,3 (C-4_B); 55,4 (OCH₃); 53,8 (CH₂). HRMS (ESI-TOF): C₂₆H₂₁F₃N₅O (M + H) requer 476,1693/ Obtido: 476,1699.

4-(3-(4-Fluorfenil)-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol (6g)



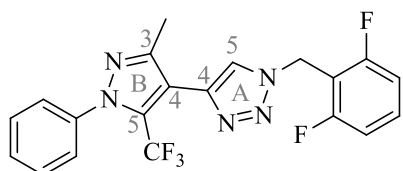
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 95 mg – 39%. Ponto de fusão: 197–200 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 7,54–7,46 (m, 7H, Ar); 7,37 (s, 1H, H-5_A); 7,18–7,16 (d, 2H, Ar); 6,97–6,88 (m, 4H, Ar); 5,52 (s, 2H, CH_2); 3,81 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 163,1 (d, J = 248, Ar); 160,1 (Ar); 150,9 (C-3_B); 139,4 (Ar); 137,7 (C-4_A); 132,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37, C-5_B); 130,2 (d, J = 8, Ar); 129,7 (Ar); 129,4 (Ar); 129,4 (Ar); 127,6 (d, J = 3, Ar); 126,6 (Ar); 126,2 (Ar); 123,6 (C-5_A); 119,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 271, CF_3); 115,5 (d, J = 22, Ar); 114,6 (Ar); 112,1 (C-4_B); 55,5 (OCH_3); 53,9 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 493 (M^+ , 15), 469 (52), 333 (55), 281 (40), 207 (100), 121 (79), 77 (30). HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) requer 494,1598/ Obtido: 494,1601.

1-(4-Metoxibenzil)-4-(1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6h)



Eluído com 20% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 129 mg – 64%. Ponto de fusão: 127–129 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 8,17 (s, 1H, H-3_B); 7,56 (s, 1H, H-5_A); 7,49–7,42 (m, 5H, Ar); 7,26 (d, J = 8,5; 2H, Ar); 6,91 (d, J = 8,6; 2H, Ar); 5,52 (s, 2H, CH_2); 3,81 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 160,2 (Ar); 140,4 (C-3_B); 139,7 (Ar); 138,2 (C-4_A); 129,7 (Ar); 129,6 (Ar); 129,2 (Ar); 127,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37, C-5_B); 126,6 (Ar); 126,2 (Ar); 121,8 (q, J = 4, C-5_A); 120,2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 270, CF_3); 115,6 (C-4_B); 114,7 (Ar); 55,5 (OCH_3); 54,0 (CH_2). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 399 (M^+ , 24), 370 (25), 302 (61), 250 (68), 121 (100), 77 (35). HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) requer 400,1380/ Obtido: 400,1393.

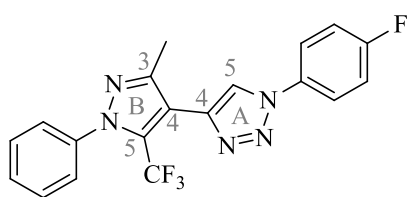
1-(2,6-Difluorbenzil)-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6i)



Eluído com 25% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 146 mg – 69%. Ponto de fusão: 167–169 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 7,72 (s, 1H,

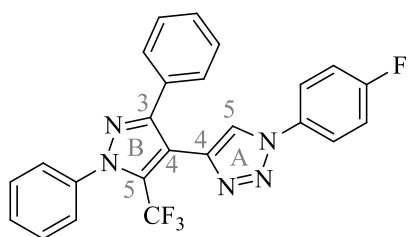
H-5_A); 7,54–7,42 (m, 5H, Ar); 7,41–7,34 (m, 1H, Ar); 6,98 (t, $J = 7,9$; 2H, Ar); 5,70 (s, 2H, CH₂); 2,42 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 161,4$ (dd, $J = 251, 7$, Ar); 149,4 (C-4_B); 139,5 (Ar); 138,1 (C-4_A); 131,6 (t, $J = 10$, Ar); 129,5 (q, $^2J_{C-F} = 38$, C-5_B); 129,3 (Ar); 129,1 (Ar); 126,0 (Ar); 123,1 (C-5_A); 120,0 (q, $^1J_{C-F} = 271$, CF₃); 113,0 (C-4_B); 111,9 (dd, $J = 19, 6$, Ar); 110,8 (t, $J = 19$, Ar); 41,5 (t, $J = 4$, CH₂); 12,8 (CH₃). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 419 (M⁺, 5), 391 (34), 322 (100), 264 (66), 127 (165), 77 (53). HRMS (ESI-TOF): C₂₀H₁₅F₅N₅ (M + H) requer 420,1242/ Obtido: 420,1268.

1-(4-Fluorfenil)-4-(3-metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (6j)



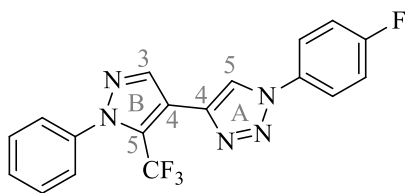
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 66 mg – 35%. Ponto de fusão: 177–180 °C. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 8,01$ (s, 1H, H-C5_A); 7,80–7,77 (m, 2H, Ar); 7,51–7,47 (m, 5H, Ar); 7,27–7,23 (m, 2H, Ar); 2,50 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 162,7$ (d, $J = 249$, Ar); 149,6 (C3-_B); 139,6 (Ar); 138,9 (C-4_A); 133,3 (d, $J = 3$, Ar); 129,8 (q, $^2J_{C-F} = 38$, C-5_B); 129,5 (Ar); 129,2 (Ar); 126,1 (Ar); 122,7 (d, $J = 9$, Ar); 121,1 (d, $J = 5$, C-5_A); 120,1 (q, $^1J_{C-F} = 271$, CF₃); 117,0 (d, $J = 23$, Ar); 112,7 (C-4_B); 13,0 (CH₃). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 387 (M⁺, <1), 359 (100), 290 (65), 95 (20), 77 (41). HRMS (ESI-TOF): C₁₉H₁₄F₄N₅ (M + H) requer 388,1180/ Obtido: 388,1201.

4-(1,3-Difenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fluorfenil)-1H-1,2,3-triazol (6k)



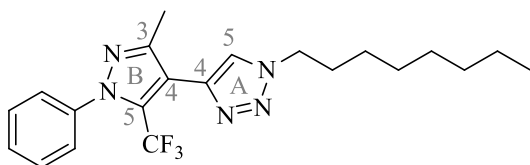
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 74 mg – 33%. Ponto de fusão: 222–224 °C. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 7,88$ (s, 1H, H-5_A); 7,75–7,72 (m, 2H, Ar); 7,60–7,52 (m, 7H, Ar); 7,35–7,32 (m, 3H, Ar); 7,25–7,20 (m, 2H, Ar). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 162,6$ (d, $J = 249$, Ar); 151,9 (C-3_B); 139,5 (Ar); 138,5 (C-4_A); 133,2 (d, $J = 3$, Ar); 132,0 (q, $^2J_{C-F} = 37$, C-5_B); 131,4 (Ar); 129,8 (Ar); 129,3 (Ar); 128,8 (Ar); 128,6 (Ar); 128,5 (Ar); 126,2 (Ar); 122,6 (d, $J = 9$, Ar); 121,7 (C-5_A); 120,1 (q, $^1J_{C-F} = 271$, CF₃); 117,0 (d, $J = 23$, Ar); 111,6 (C-4_B). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 449 (M⁺, <1), 421 (100), 352 (38), 95 (18), 77 (45). HRMS (ESI-TOF): C₂₄H₁₆F₄N₅ (M + H) requer 450,1336/ Obtido: 450,1354.

4-(1,3-Difenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fluorfenil)-1H-1,2,3-triazol (6l)



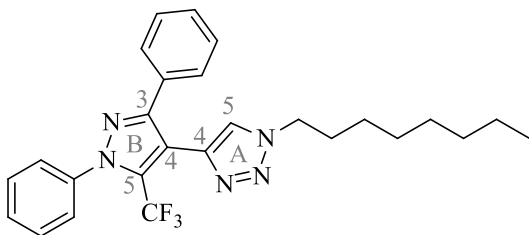
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 51 mg – 29%. Ponto de fusão: 157–159 °C. RMN: ^1H (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 8,27 (s, 1H, H-3_B); 8,07 (d, J = 1, 1H, H-5_A); 7,79–7,76 (m, 2H, Ar); 7,53–7,50 (m, 5H, Ar); 7,27–7,25 (m, 2H, Ar). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 162,7 (d, J = 249, Ar); 140,4 (C-3_B); 139,5 (Ar); 138,8 (C-4_A); 133,3 (d, J = 3, Ar); 129,8 (Ar); 129,3 (Ar); 128,0 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 39, C-5_B); 126,1 (Ar); 122,8 (d, J = 9, Ar), 120,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 271, CF_3); 120,2 (q, J = 4, C-5_A); 117,0 (q, J = 23, Ar); 115,0 (C-4_B). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 373 (M^+ , <1), 345 (100), 276 (3), 128 (17), 77 (26). HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) requer 374,1023/ Obtido: 374,1045.

4-(3-Metil-1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1-octil-1H-1,2,3-triazol (6m)



Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 109 mg – 54%. Ponto de fusão: 95–97 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 7,60 (s, 1H, H-5_A); 7,54–7,43 (m, 5H, Ar); 4,42 (t, J = 7,2; 2H, CH_2); 2,44 (s, 3H, CH_3); 2,02–1,93 (m, 2H, CH_2); 1,40–1,22 (m, 10H, 5 CH_2); 0,88 (t, J = 6,7; 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 149,6 (C-3_B); 139,8 (Ar); 137,9 (C-4_A); 129,4 (Ar); 129,4 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37, C-5_B); 129,2 (Ar); 126,2 (Ar); 122,8 (d, J = 2, C-5_A); 121,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 270, CF_3); 113,4 (C-4_B); 50,6 (CH_2); 31,8 (CH_2); 30,4 (CH_2); 29,2 (CH_2); 29,1 (CH_2); 26,6 (CH_2); 22,7 (CH_2); 14,1 (CH_3); 13,0 (CH_3). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 391 (M^+ , 22), 279 (100), 251 (62), 238 (48), 77 (31). HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) requer 406,2213/ Obtido: 406,2238.

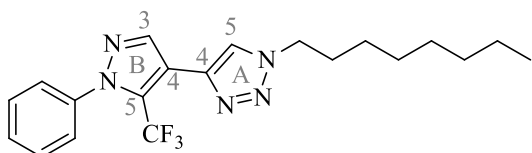
4-(1,3-Difenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1-octil-1H-1,2,3-triazol (6n)



Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 72 mg – 31%. Ponto de fusão: 165–166 °C. RMN: ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 7,58–7,56 (m, 2H, Ar); 7,54–7,50 (m, 5H, Ar); 7,44 (s, 1H, H-5_A); 7,32–7,27 (m, 3H, Ar); 4,39 (t, J = 7,1; 2H, CH_2), 1,95–1,86 (m, 2H, CH_2); 1,38–1,20 (m, 10H, 5 CH_2); 0,88 (t, J = 6,8; 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ = 151,7 (C-3_B); 139,5 (Ar); 137,4 (C-4_A); 131,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37, C-5_B); 131,5 (Ar); 129,6 (Ar); 129,2 (Ar); 128,6 (Ar);

128,4 (Ar); 128,4 (Ar); 126,2 (Ar); 123,5 (C-5_A); 119,8 (q, $^1J_{C-F} = 271$, CF₃); 112,3 (C-4_B); 50,5 (CH₂); 31,7 (CH₂); 30,3 (CH₂); 29,1 (CH₂); 29,0 (CH₂); 26,4 (CH₂); 22,7 (CH₂); 14,1 (CH₃). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 467 (M⁺, 30), 439 (22), 355 (100), 326 (55), 313 (82), 77 (50). HRMS (ESI-TOF): C₂₆H₂₉F₃N₅ (M + H) requer 468,2370/ Obtido: 468,2379.

1-Octil-4-(1-fenil-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,3-triazol (60)



Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 68 mg – 35%. Ponto de fusão: 57–59 °C. RMN: ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 8,21 (s, 1H, H-3_B); 7,66 (s, 1H, H-5_A);

7,58–7,40 (m, 5H, Ar); 4,40 (t, $J = 7,1$; 2H, CH₂); 2,01–1,89 (m, 2H, CH₂); 1,42–1,19 (m, 10H, 5CH₂); 0,88 (t, $J = 6,8$; 3H, CH₃). ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 140,4 (C-3_B); 139,7 (Ar); 137,8 (C-4_A); 129,6 (Ar); 129,2 (Ar); 127,8 (q, $^2J_{C-F} = 38$, C-5_B); 126,2 (Ar); 121,9 (q, $J = 4$, C-5_A); 120,4 (q, $^1J_{C-F} = 271$, CF₃); 115,7 (C-5_A); 50,6 (CH₂); 31,8 (CH₂); 30,4 (CH₂); 29,1 (CH₂); 29,0 (CH₂); 26,6 (CH₂); 22,7 (CH₂); 14,1 (CH₃). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 391 (M⁺, 22), 279 (100), 251 (62), 238 (48), 77 (31). HRMS (ESI-TOF): C₂₀H₂₅F₃N₅ (M + H) requer 392,2057/ Obtido: 392,2070.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Pergamon: Oxford, 2008. (b) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Willey-VCH: Weinheim, **2008**.
2. Kotschy, A., Timári, G., *Heterocycles from Transition Metal Catalysis. Formation and Functionalization*, Springer, **2005**.
3. Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.
4. (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Worell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, 340, 457.
5. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
6. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
7. Distinto, R.; Zanato, C.; Montanari, S.; Cascio, M. G.; Lazzari, P.; Pertwee, R.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2014**, 167, 184.
8. Zanato, C.; Cascio, M. G.; Lazzari, P.; Pertwee, R.; Testa, A.; Zanda, M. *Synthesis* **2015**, 47, 817.
9. Emmadi, N. R.; Bingi, C.; Kotapalli, S. S.; Ummanni, R.; Nanubolu, J. B.; Atmakur, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2918.
10. Srinivasa Reddy, T.; Kulhari, H.; Ganga Reddy, V.; Subba Rao, A. V.; Bansal, V.; Kamal, A.; Shukla, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10136.
11. Nayak, N.; Ramprasad, J.; Dalimba, U.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; Kumar, H. S. S.; Peethambar, S. K.; Achur, R. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 3721.
12. Chen, X.; Xiao, Y.; Wang, G.; Li, Z.; Xu, X. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 5495.
13. BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT. Maue, M.; Decor, A.; Hahn, J. J.; Hallenbach, W.; Fischer, R.; Schwarz, H. G.; Görgens, U.; Ilg, K.; Raming, K.; Köbberling, J. **Halogen-substituted compounds**. WO 2015193218 A1. 18 jun. 2014. 15 jun. 2015. 23 dez. 2015.

14. Merkul, E.; Klukas, F.; Dorsch, D.; Gradler, U.; Greiner, H. E.; Muller, T. J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5129.
15. Jana, R.; Pathack, T. P.; Sigmam, M. S. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1417.
16. (a) Cooper, T. N. J.; Campbell, I. B.; Macdonald, S. J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082. (b) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
17. (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (b) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.
18. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
19. Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H., *J. Org. Chem* **2013**, *78*, 3636.
20. USHER III INITIATIVE, INC. Burli, R. W.; Esmieu, W. R. K.; Lock, C. J.; Malagu, K. F.; Owens, A. P.; Harte W. E., **Pyrazolopyridazines and methods for treating retinal-degenerative diseases and hearing loss associated with usher syndrome**. WO2014066836 A1. 25 out. 2012. 25 out. 2013. 1 maio 2014.
21. Hooper, M. W.; Harwtig, J. F. *Organometallics* **2003**, *22*, 3394.
22. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
23. Wiethan, C.; Rosa, W. C.; Bonacorso, H. G.; Stradiotto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2352.
24. (a) Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C.; Guzen, K. P.; Cellac, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6833. (b) Bernhammer, J. C.; Huynh, H. V. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 8600.
25. Jeon, S. L.; Choi, J. H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1191;
26. Wiethan, C.; Franceschini, S. Z.; Bonacorso, H. G.; Stradiotto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8721.
27. Nenajdenko, V. G.; Reznichenko, A. L.; Balenkova, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 172.
28. Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I. *Synthesis* **2001**, *2001*, 0431.
29. (a) Bosiak, M. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2429. (b) Kabalda, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8017. (c) Patel, L.; Chandrasekhar, J.; Evarts, J.; Haran, A. C.; Ip, C.;

Kaplan, J. A.; Kim, M.; Koditek, D.; Lad, L.; Lepist, E.-I.; McGrath, M. E.; Novikov, N.; Perreault, S.; Puri, K. D.; Somoza, J. R.; Steiner, B. H.; Stevens, K. L.; Therrien, J.; Treiberg, J.; Villaseñor, A. G.; Yeung, A.; Phillips, G. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3532. (d) Zhou, B.; Chen, H.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1264. (e) Zhu, X.; Yuan, B.; Plunkett, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7105.

30. PFIZER LIMITED, PFIZER INC. Banks, B. J. **Parasitocidal pyrazoles**. WO 1998004530 A1. 25 jul. 1996. 16 jul. 1997. 5 fev. 1998.

31. S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521.

32. INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. Castro, A. C.; Evans, C. A.; Lescarbeau, L. J. A.; Liu, T.; Tremblay, R. L., **Heterocyclic compounds and uses thereof**. WO2015051244 A1. 4 out. 2013. 24 abr. 2015. 13 ago. 2015.

33. Rostovtsev, V. V.; Green, L.G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596.

34. Worell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457.

35. Aucagne, V.; Leigh, D. A., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4505.

36. Friscourt, F.; Boons, G.-J., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4936.

37. (a) Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 441. (b) Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Krüger, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Molecules* **2011**, *16*, 2817. (c) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *ARKIVOC* **2008**, *xvi*, 75. (d) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225. (e) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 221. (f) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A. Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 483.

38. ¹ Fonte: Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com/brazil>) – acessado em 31/03/2017.

39. Yamamoto, K.; Bruun, T.; Kim, J. Y.; Zhang, L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2644.

40. Dai, Z. C.; Chen, Y. F.; Zhang, M.; Li, S. K.; Yang, T. T.; Shen, L.; Wang, J. X.; Qian, S. S.; Zhu, H. L.; Ye, Y. H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 477.

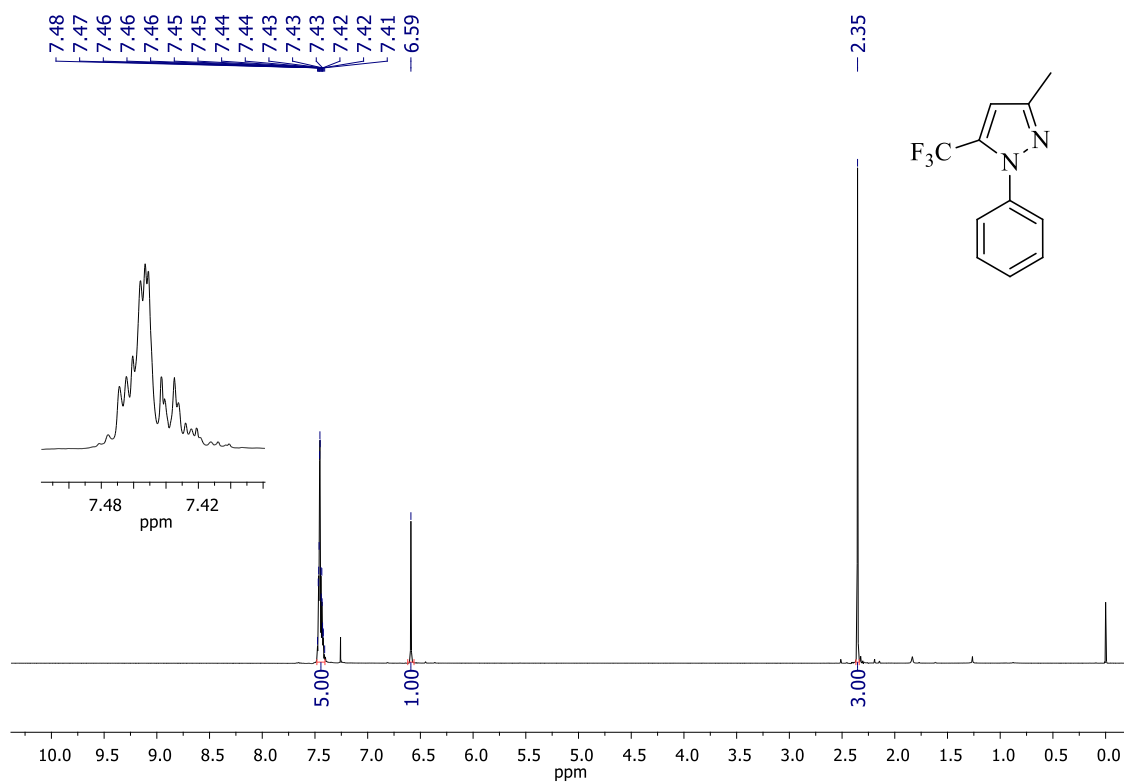
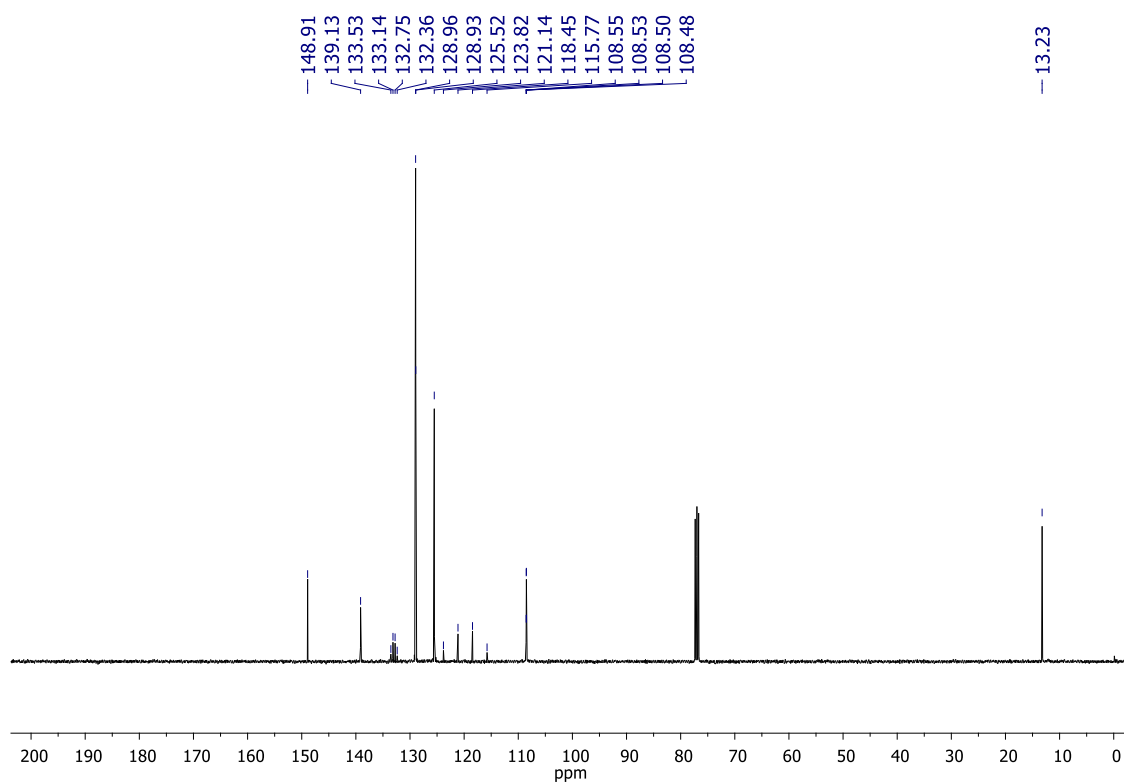
41. (a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. (b) Su, M.; Hoshiya, N.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 832.
42. Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5096.
43. Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993.
44. Shu, W.; Buchwald, S. L. *Chemical Science* **2011**, *2*, 2321.
45. Nabera, J. R.; Buchwald, S. L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 957.
46. (a) Dabiri, M.; Kasmaei, M.; Salaria, P.; Movaheda, S. K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57019. (b) Naeimi, H.; Shaabani, R. *Ultrasonics Sonochemistry* **2017**, *34*, 246.
47. Hakimian, S.; Cheng-Hakimian, A.; Anderson, G. D.; Miller, J. W. *Exp. Opin. Pharmacother.* **2007**, *8*, 1931.
48. (a) Ampt, K. A. M.; Aspers, R. L. E. G.; Jaeger, M.; Geutjes, P. E. T. J.; Honing, M.; Wijmenga, S. S. *Magn. Res. Chem.* **2011**, *49*, 221. (b) Mele, A.; Salani, G.; Viani, F.; Bravo, P. *Magn. Res. Chem.* **1997**, *35*, 168. (c) Jones, C.R.; Parlow, J.J.; Schnur, D.M. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1835. (d) Lyga, J. W.; Henrie II, R. N.; Meier, G. A.; Creekmore, R. W.; Patera, R. M.; *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 323. (e) Rae, I. D.; Weigold, J. A.; Contreras, R. H.; Yamamoto, G. *Magn. Res. Chem.* **1992**, *30*, 1047. (f) Kreishman, G. P.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Schweizer, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5896.
49. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7th Ed. New York: John Wiley & Sons Inc, 2005.
50. (a) Miller, S. I.; Lii, R. R.; Tanaka, Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, 15-19. (b) Rodios, N. A.; Adamopoulos, S. G., *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1461-1466. (c) Maquestiau, A.; Van Haverbeke, Y.; Flammang, R.; Elguero, J., *Org. Mass Spectrom.* **1973**, *7*, 271-276. (d) Laskos, E.; Lianis, P. S.; Rodios, N. A., *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 425-430.
51. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals 6 Ed*, Burlington, ELSEVIER, Massachusetts **2009**.
52. (a) M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda and S. Matsuo, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 499; (b) F. Effenberger, R. Maier, K. H. Schonwalder and T. Ziegler, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766; (c) F. Effenberger and K. H. Schonwalder, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270; (d) A. Colla, G. Clar,

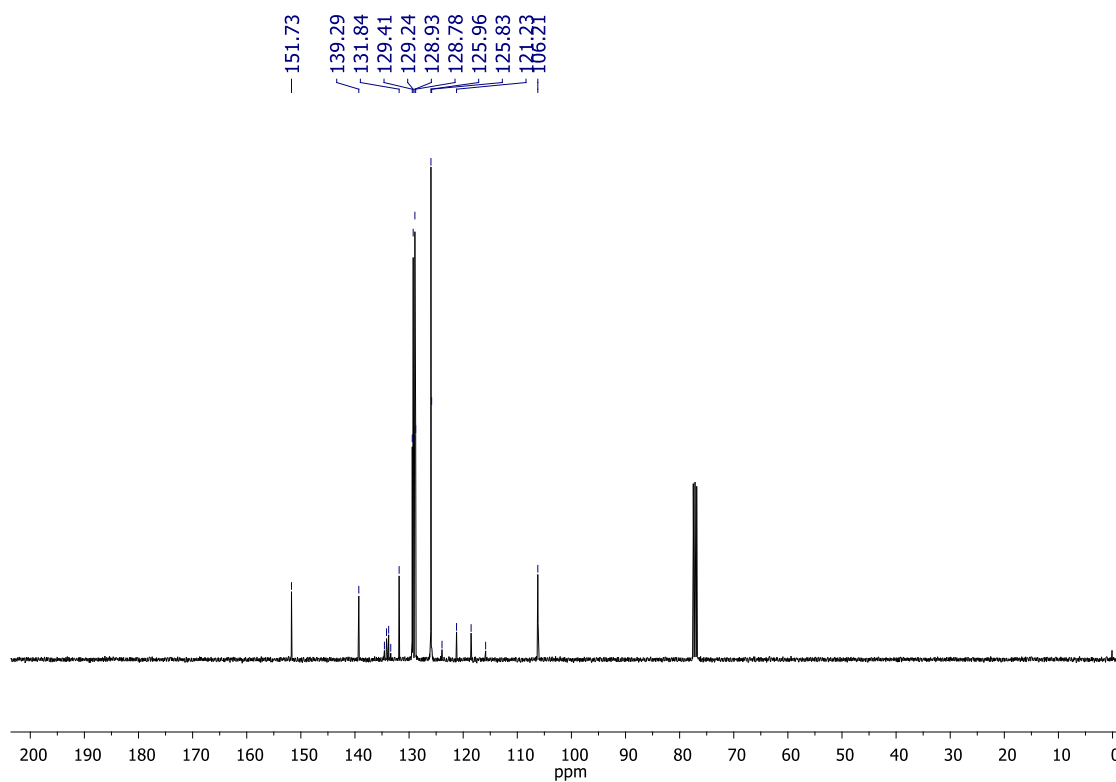
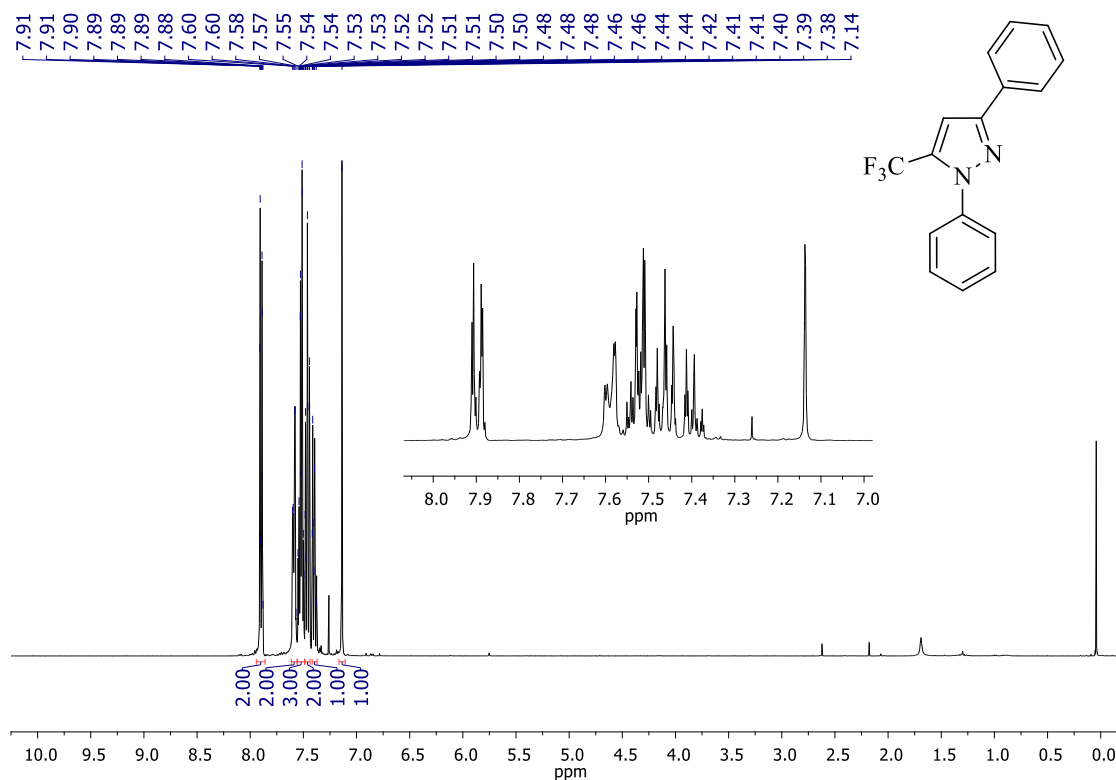
M. A. P. Martins, S. Krimmer and P. Fisher, *Synthesis* **1991**, 483; (e) A. F. C. Flores, G. M. Siqueira, A. R. Freitag, N. Zanatta and M. A. P. Martins, *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298; (f) Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani and T. Kobuschi, *Synthesis* **1986**, 340; (g) M. Hojo, R. Masuda and E. Okada, *Synthesis* **1986**, 1013; (h) G. M. Siqueira, A. F. C. Flores, G. Clar, N. Zanatta and M. A. P. Martins, *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24; (i) H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, S. R. T. Bittencourt, R. V. Lourega, N. Zanatta and A. F. C. Flores, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I., *Synthesis* **2001**, *2001*, 0431.

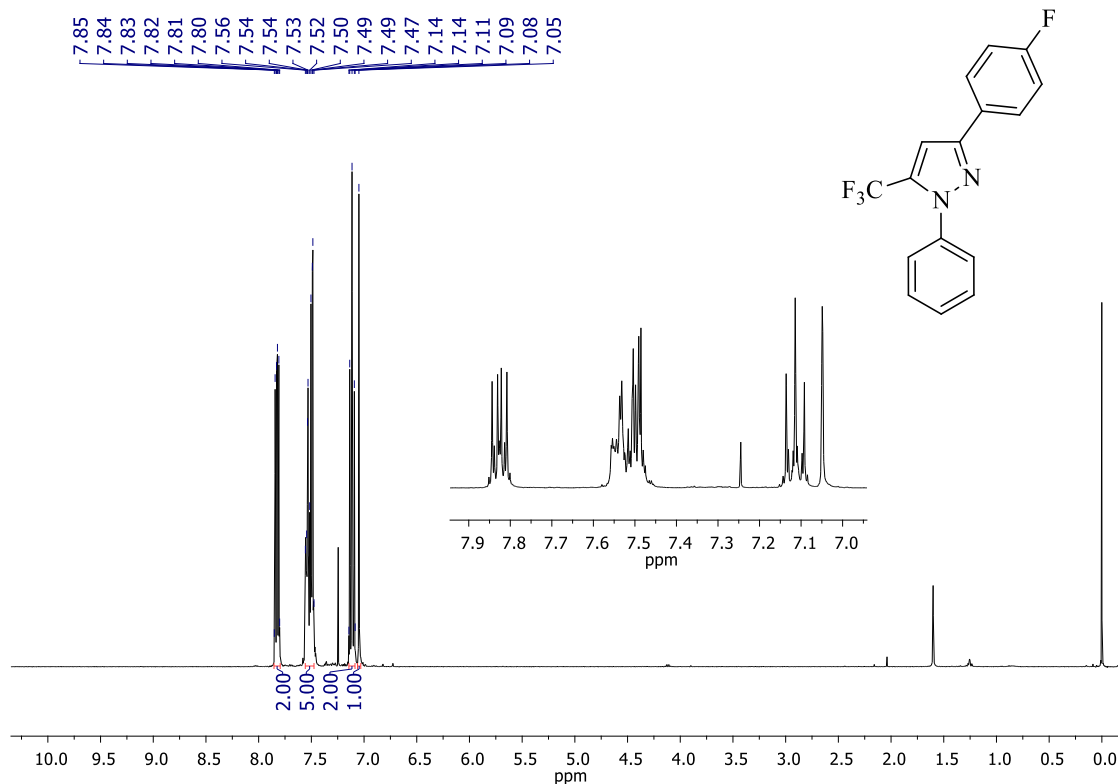
53. Ngo, T. N.; Ejaz, S. A.; Hung, T. Q.; Dang, T. T.; Iqbal, J.; Lecka, J.; Sevigny, J.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8277.

54. H. Alinezhad, M. Tajbakhsh and M. Zare, *J. Mex. Chem. Soc.* **2011**, *55*, 238.

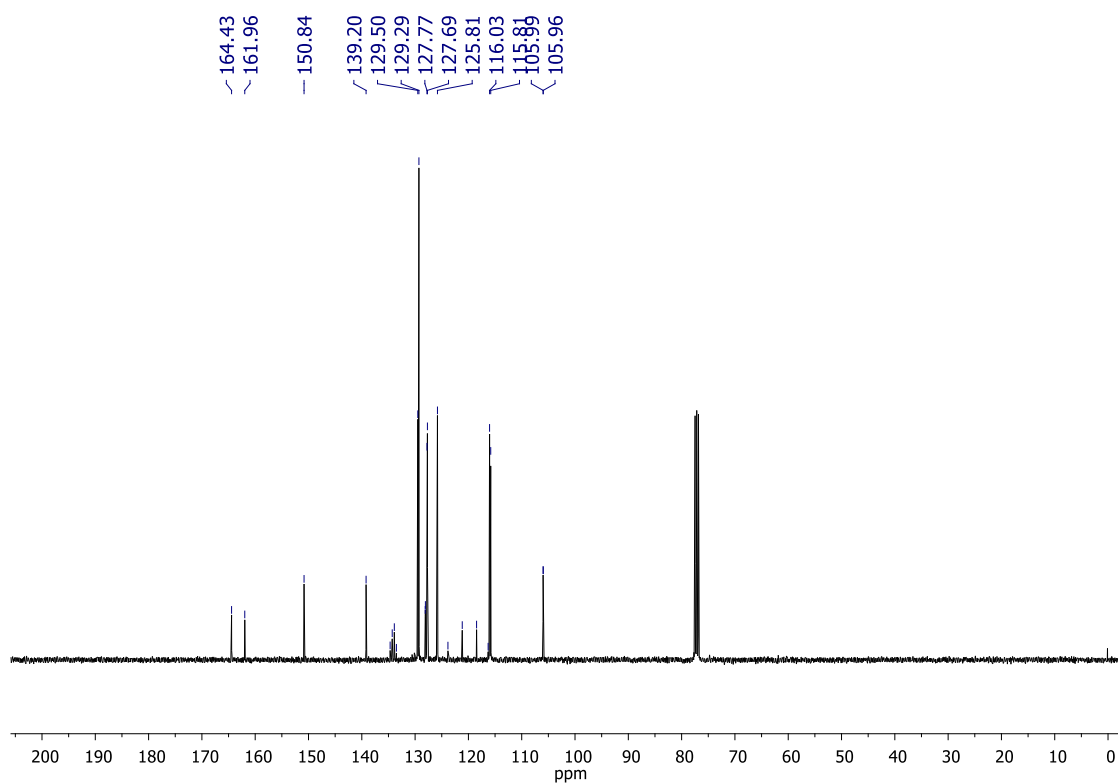
7. ESPECTROS DE RMN ^1H E $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz

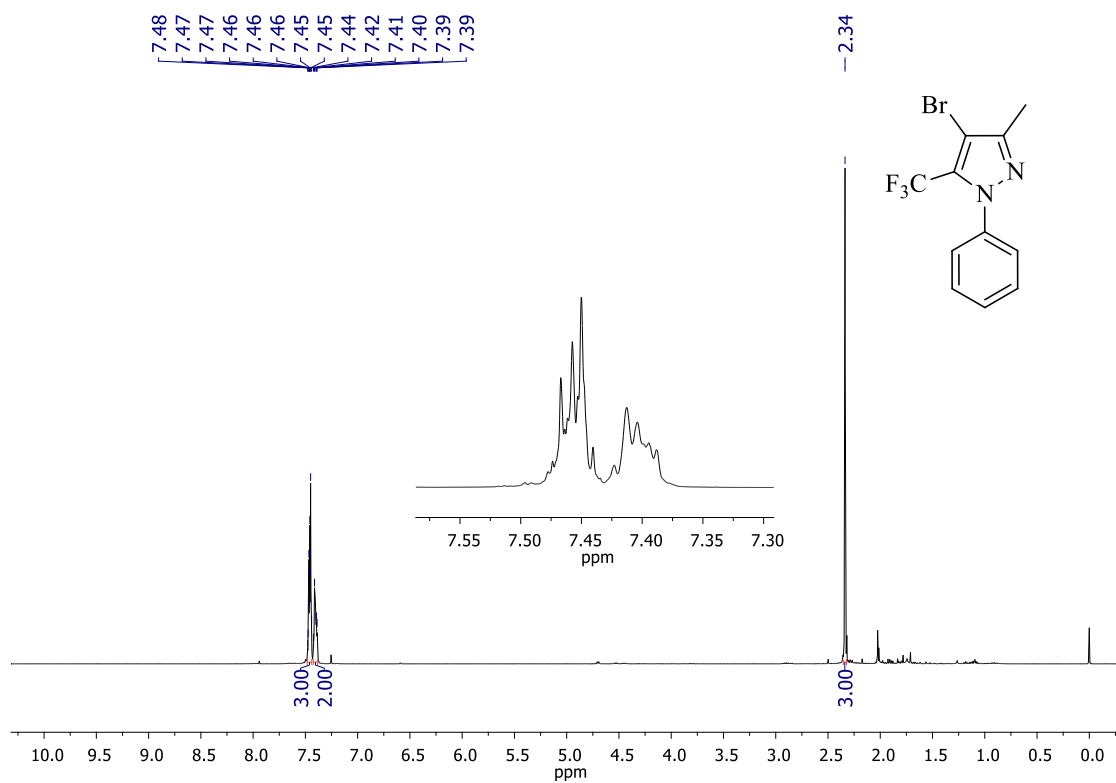
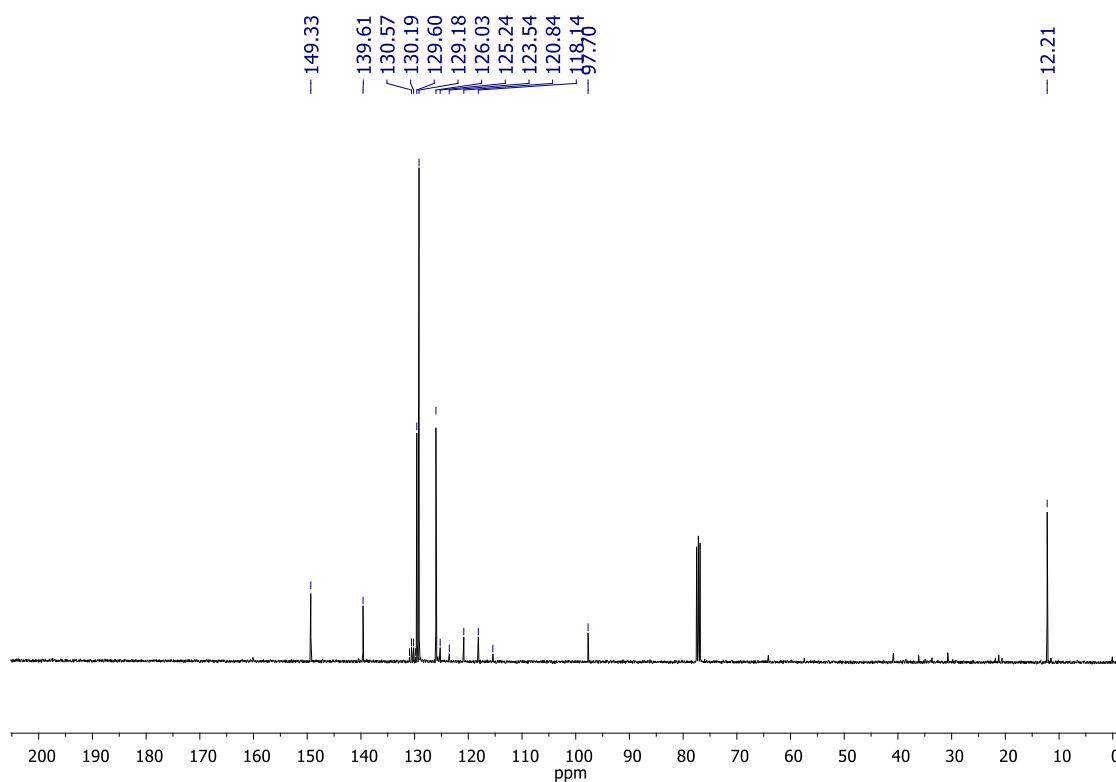


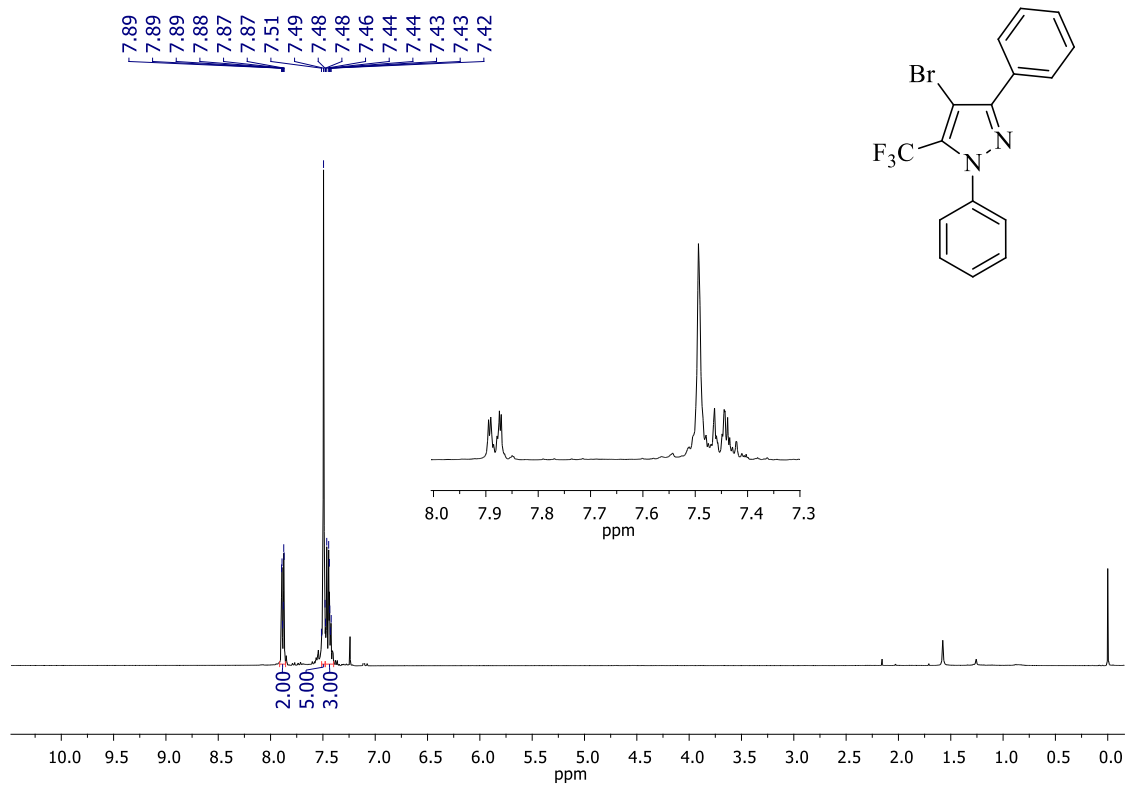
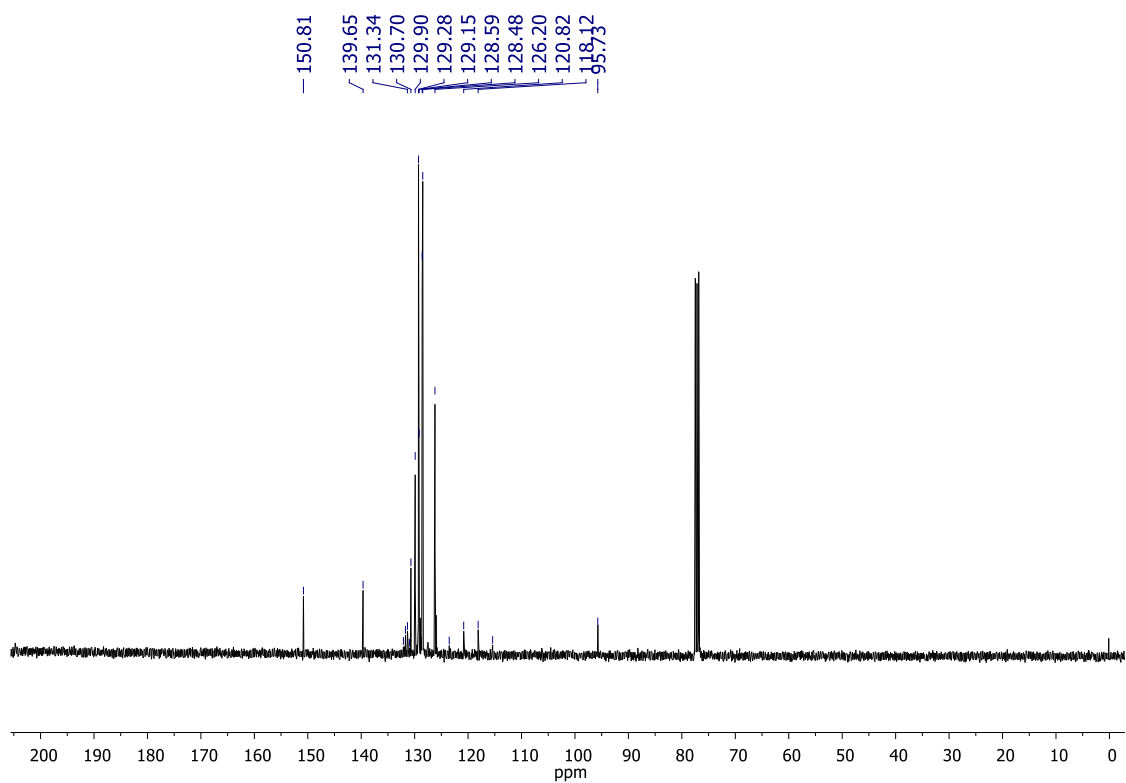


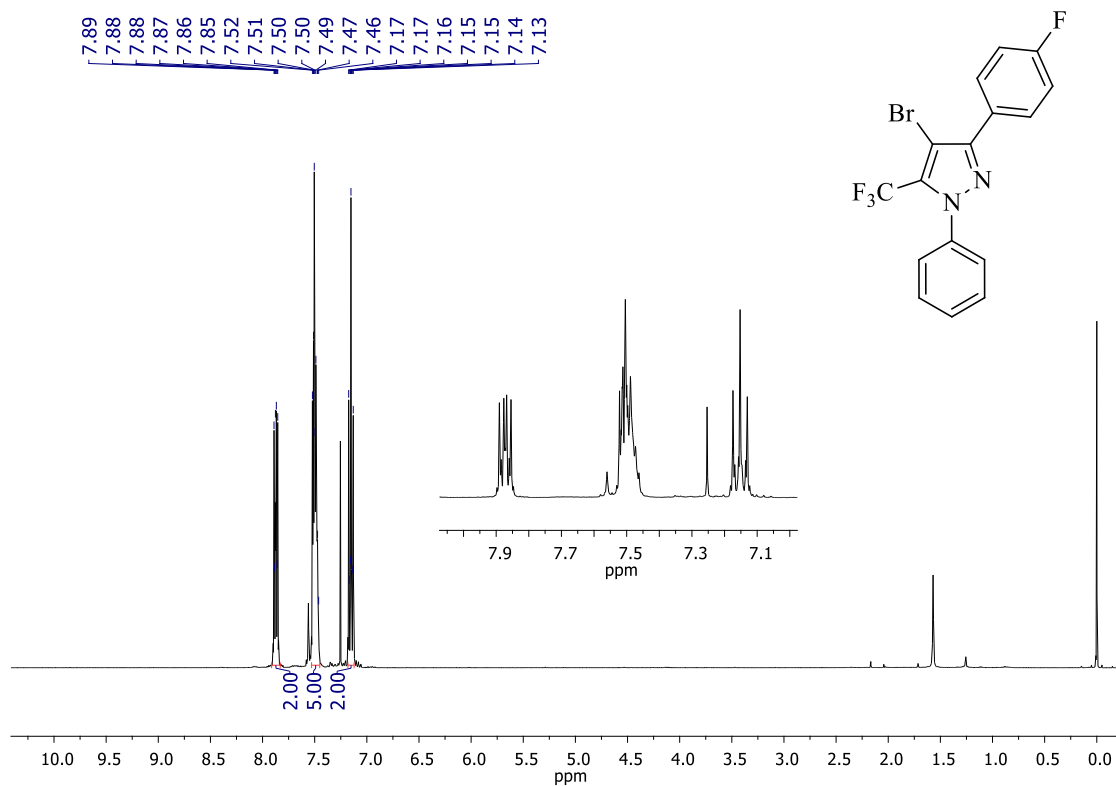
Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 400 MHz



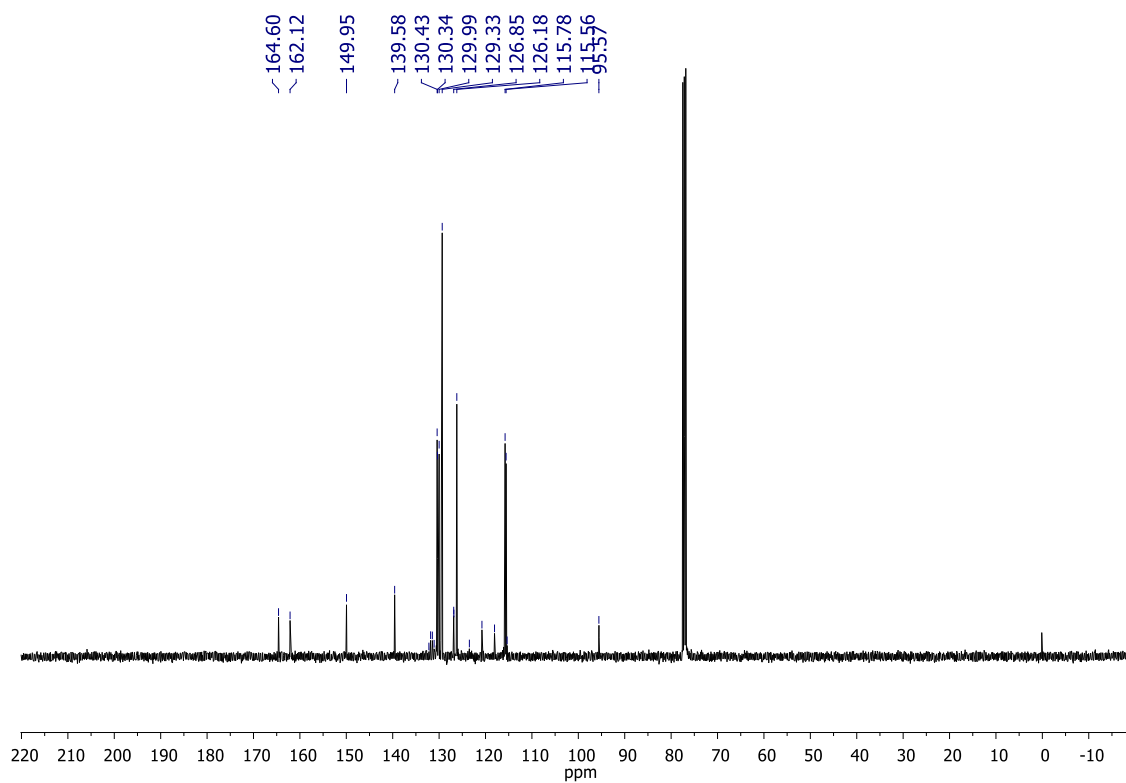
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **2c** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz

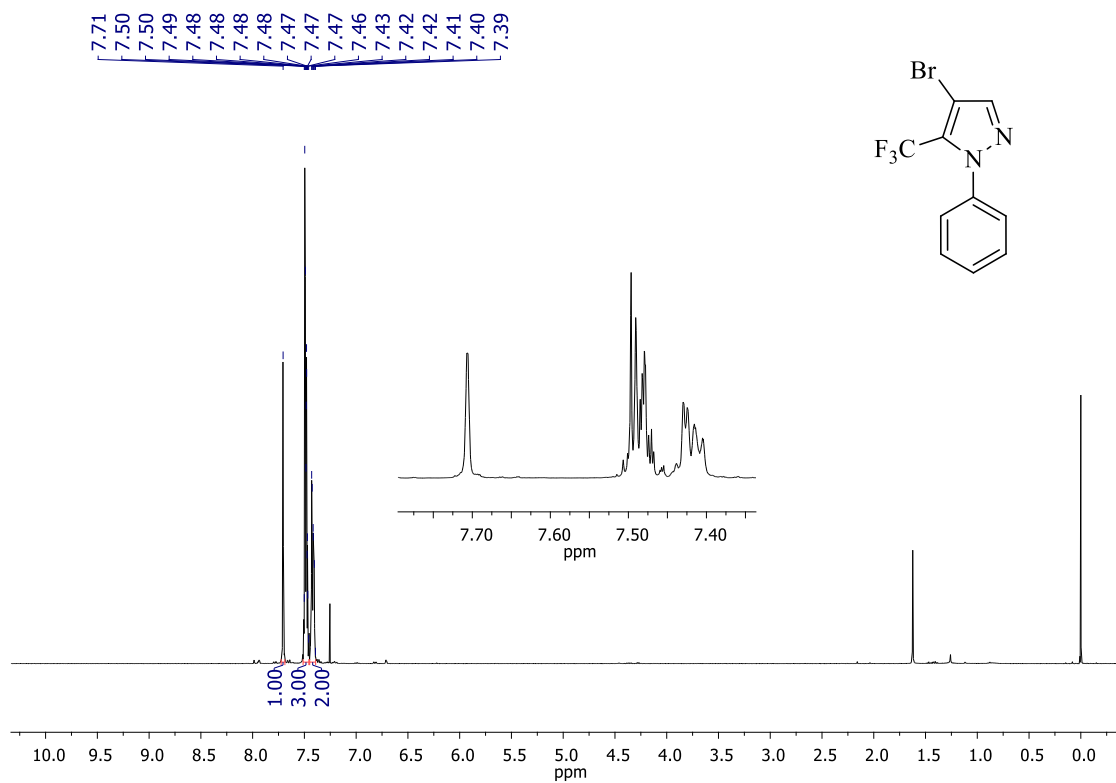
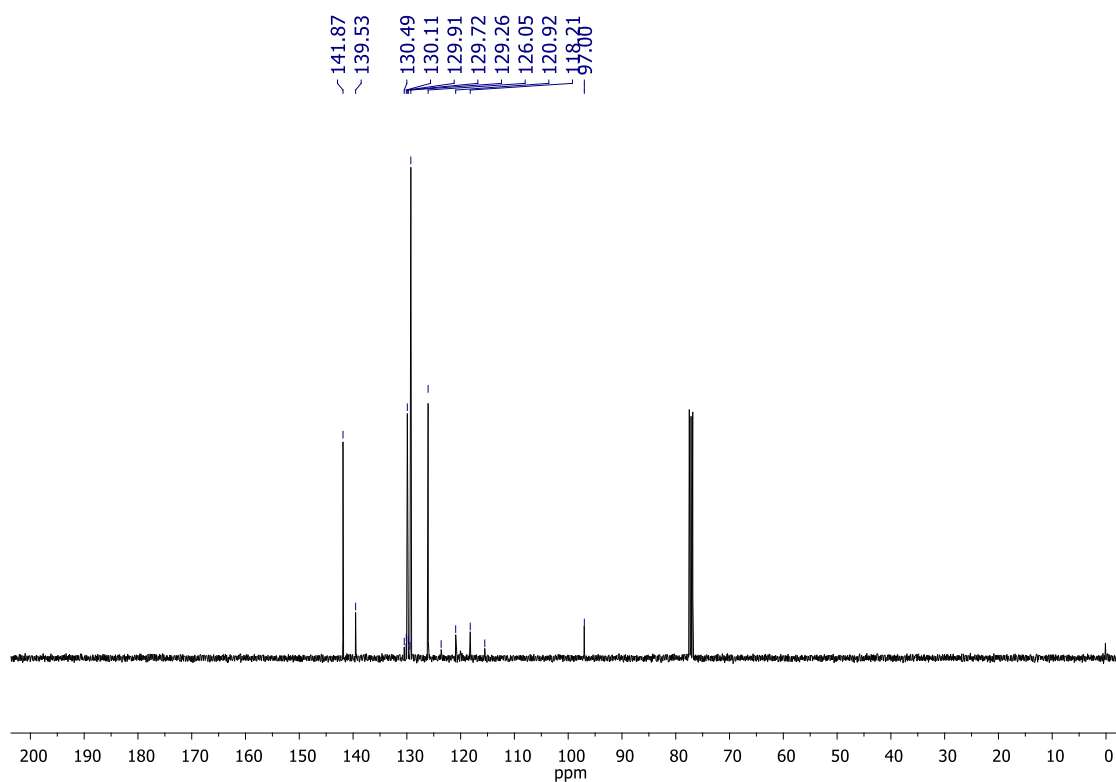
Espectro de RMN ^1H do composto **3b** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **3b** em CDCl_3 a 100 MHz

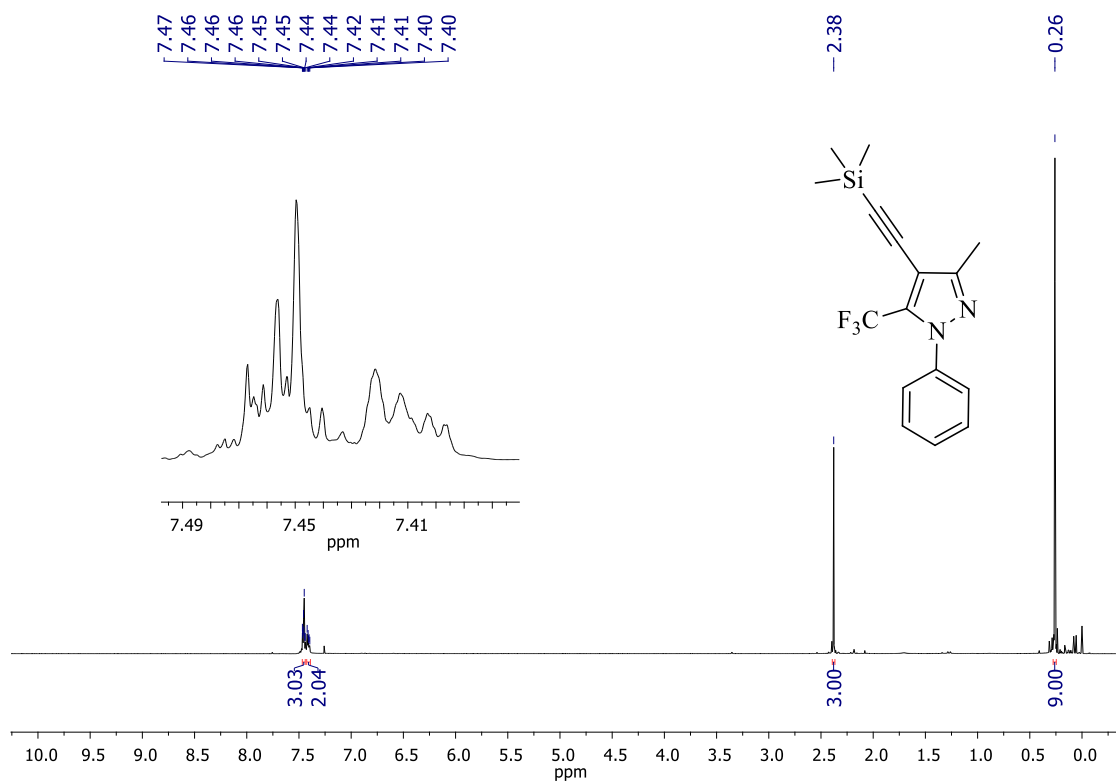


Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz

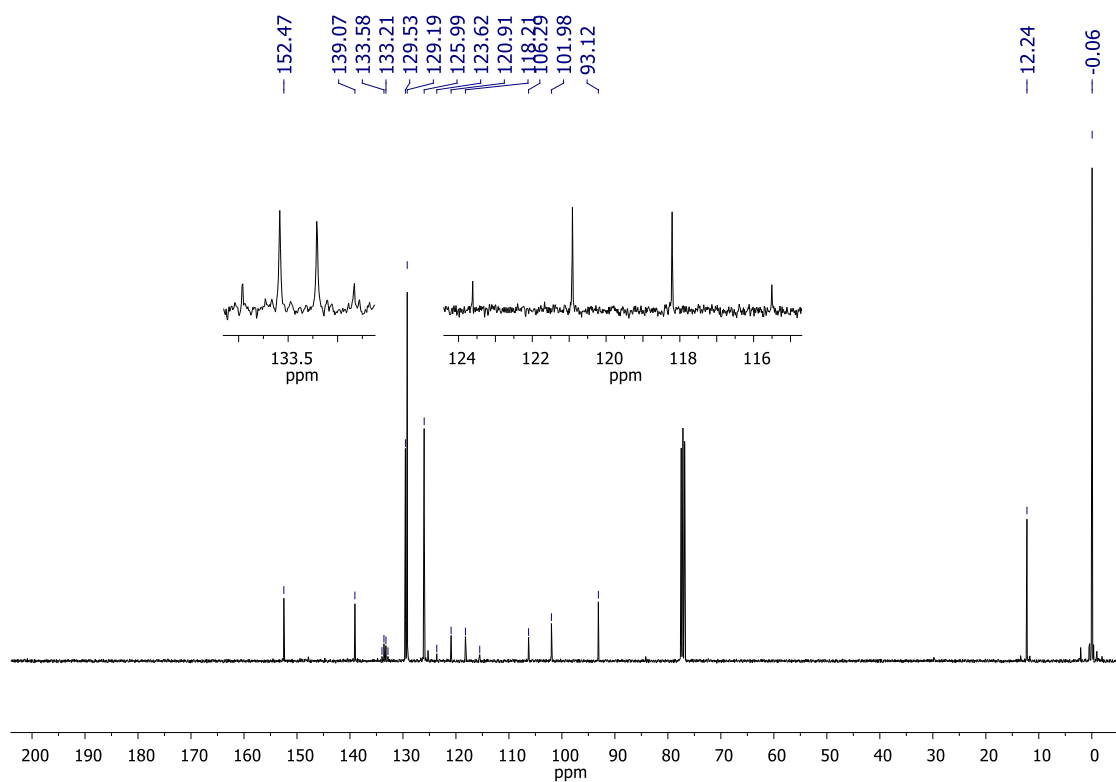


Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz

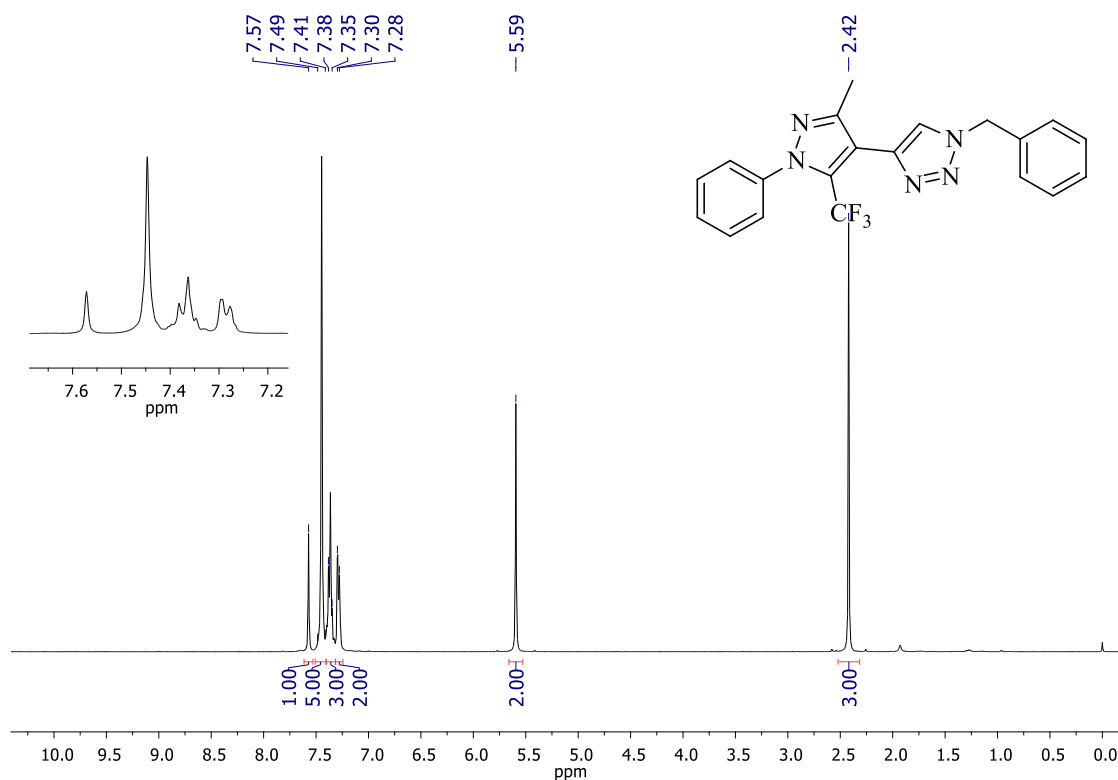
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz



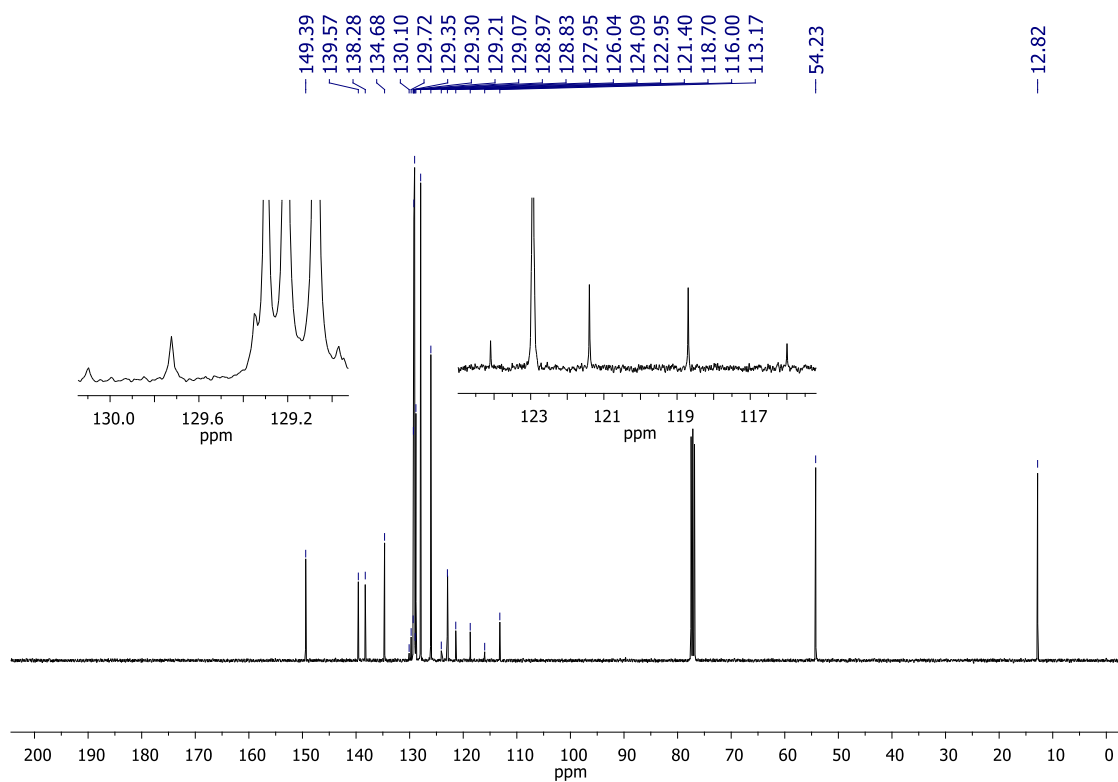
Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 400 MHz



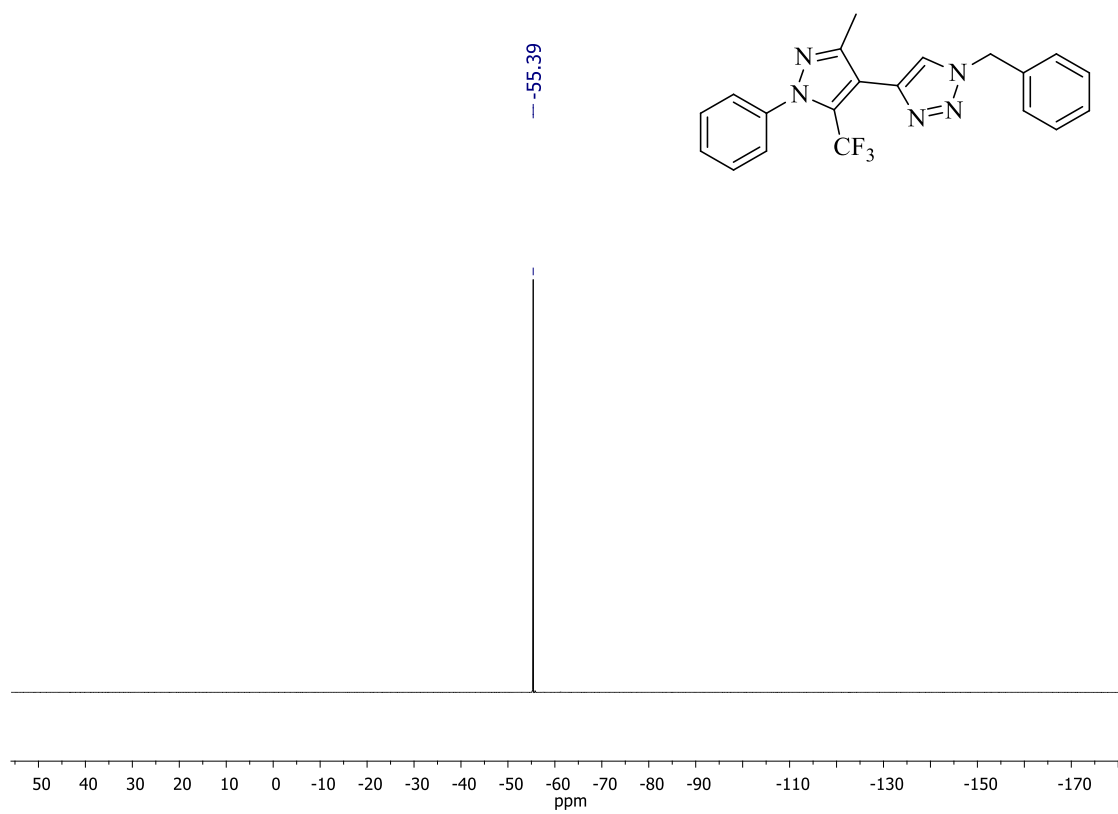
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **4a** em CDCl_3 a 100 MHz



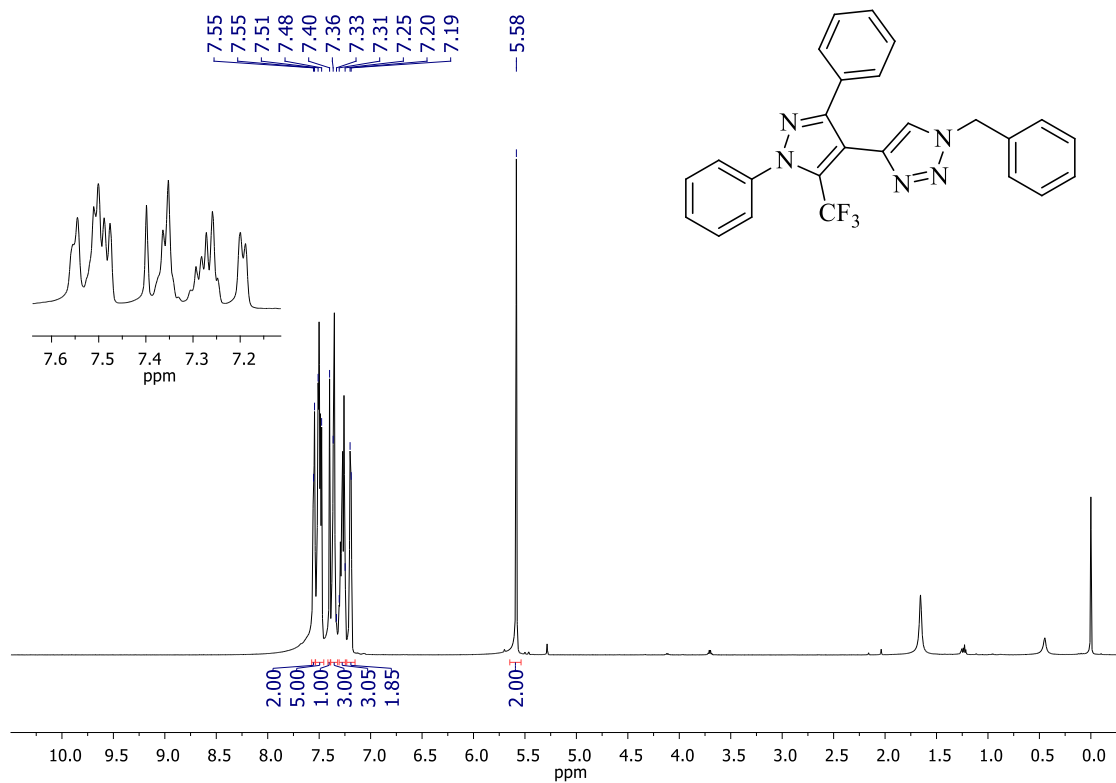
Espectro de RMN ¹H do composto **6a** em CDCl₃ a 400 MHz



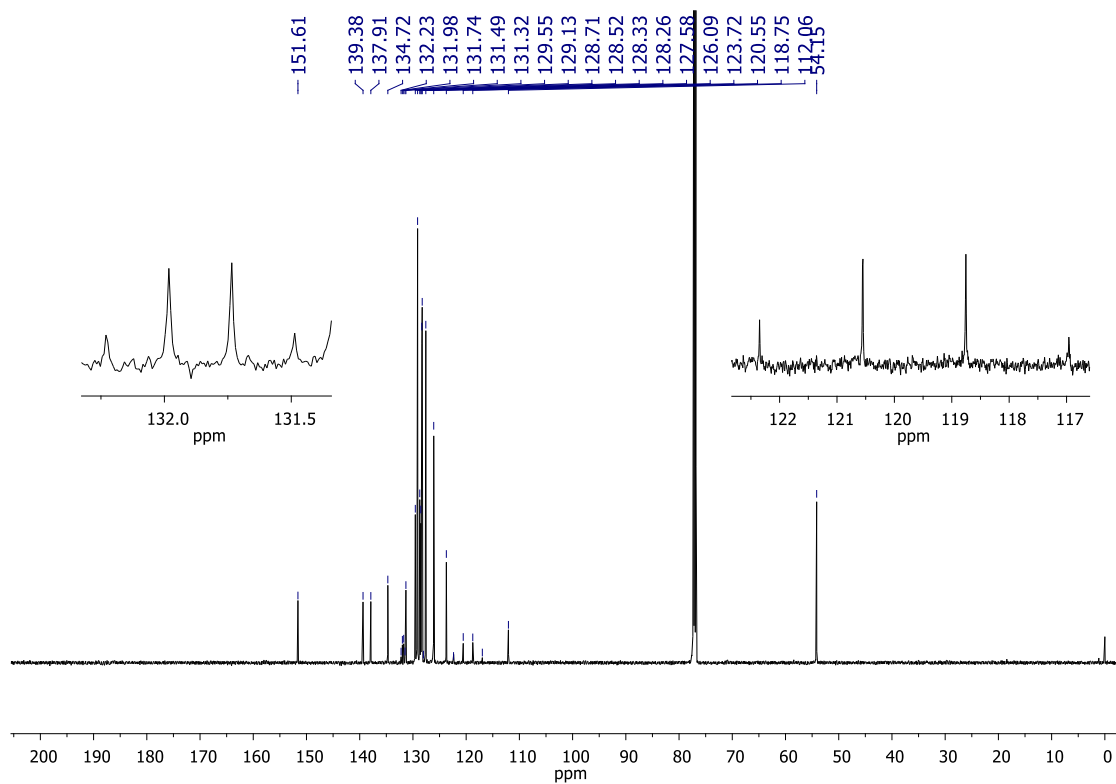
Espectro de RMN ¹³C{¹H} do composto **6a** em CDCl₃ a 100 MHz



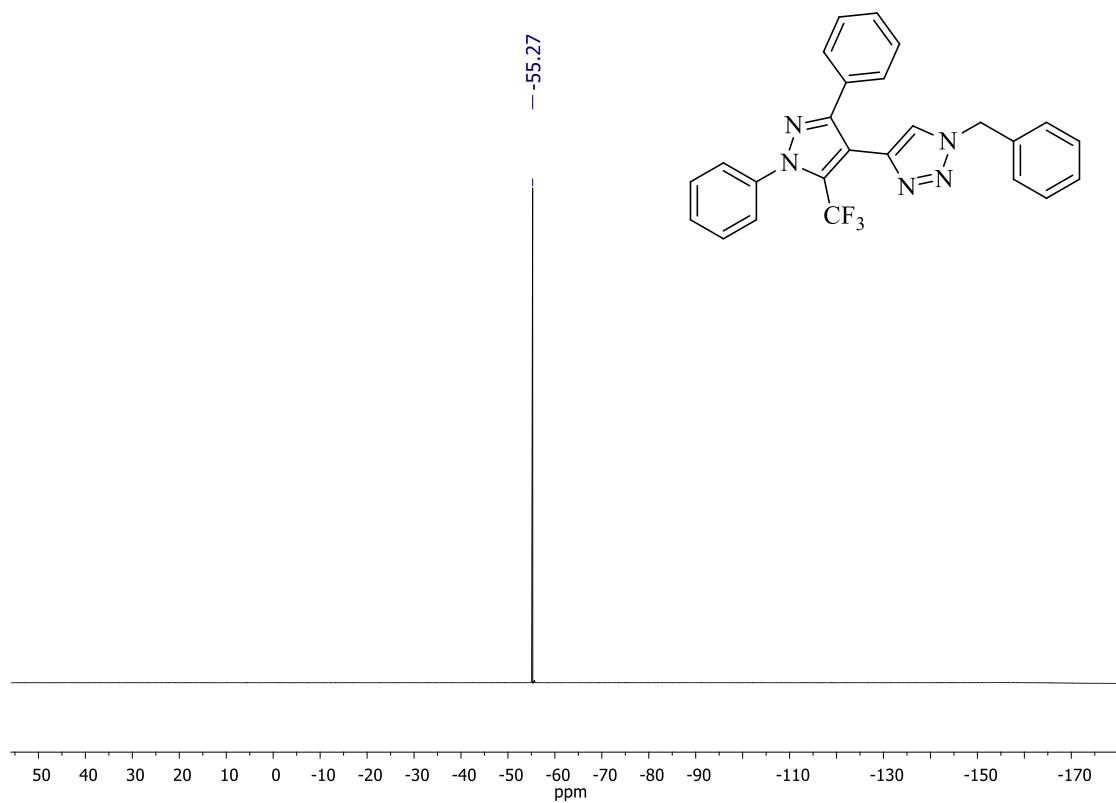
Espectro RMN ^{19}F do composto **6a** CDCl_3 a 565 MHz



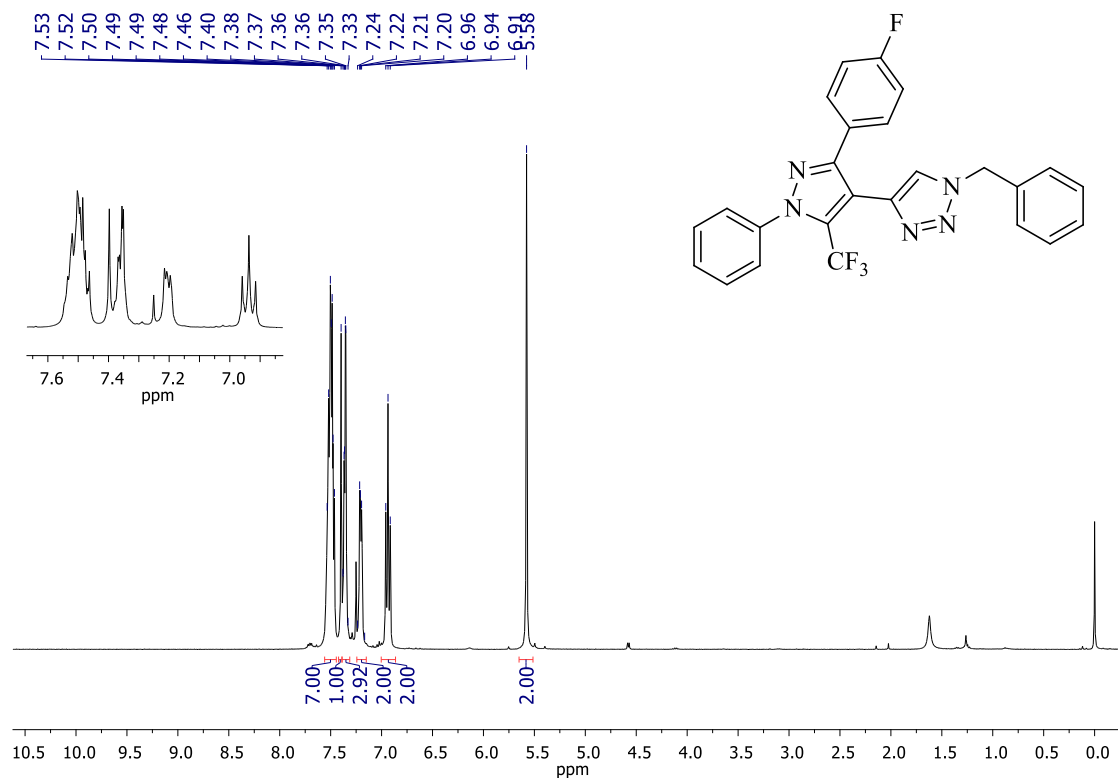
Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em CDCl_3 a 600 MHz



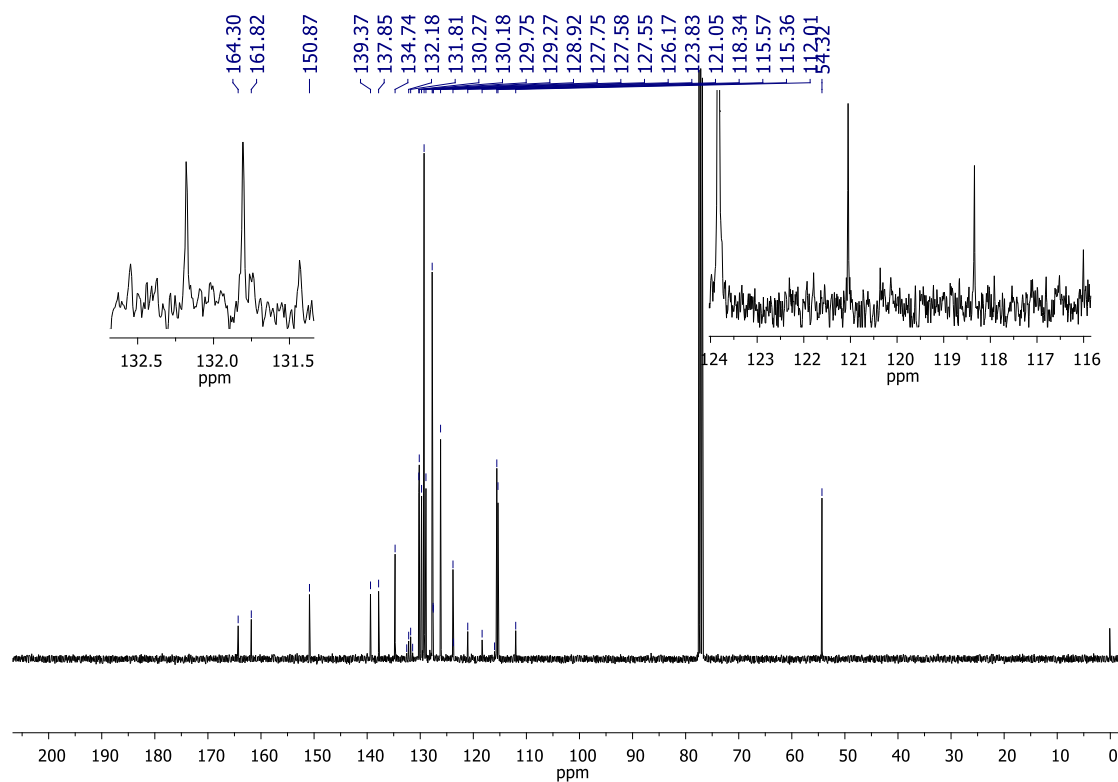
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6b** em CDCl_3 a 150 MHz



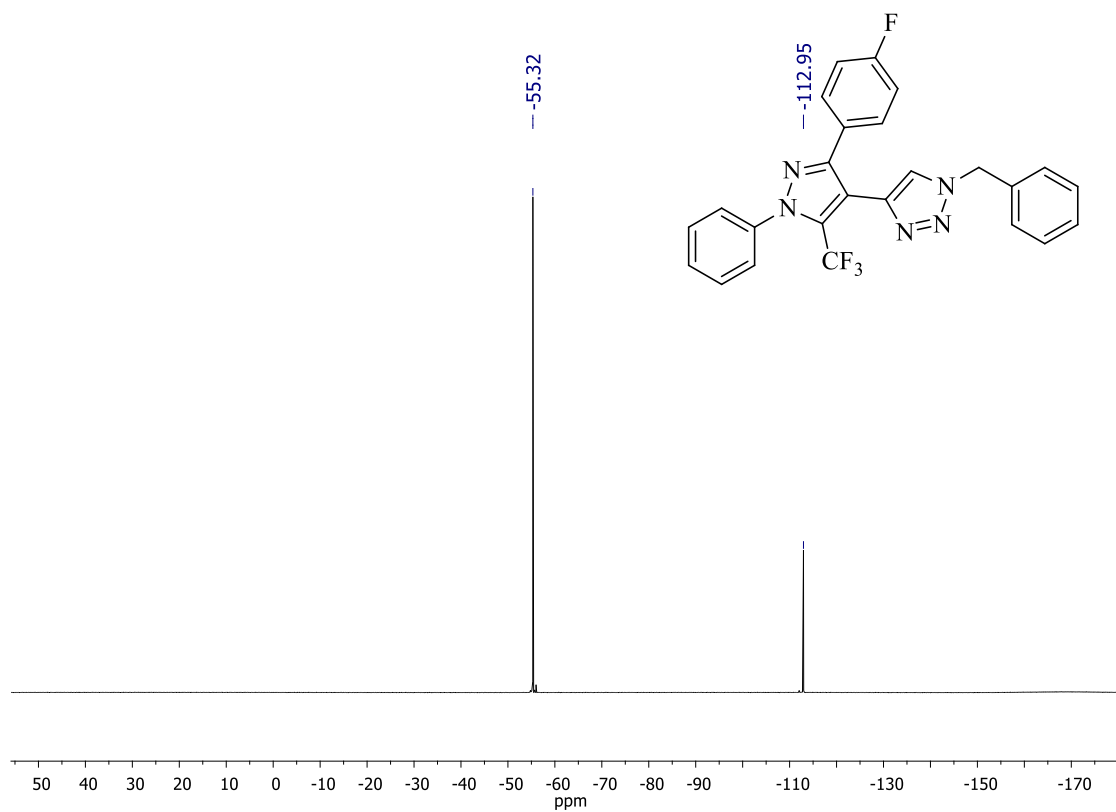
Espectro RMN ^{19}F do composto **6b** CDCl_3 a 565 MHz



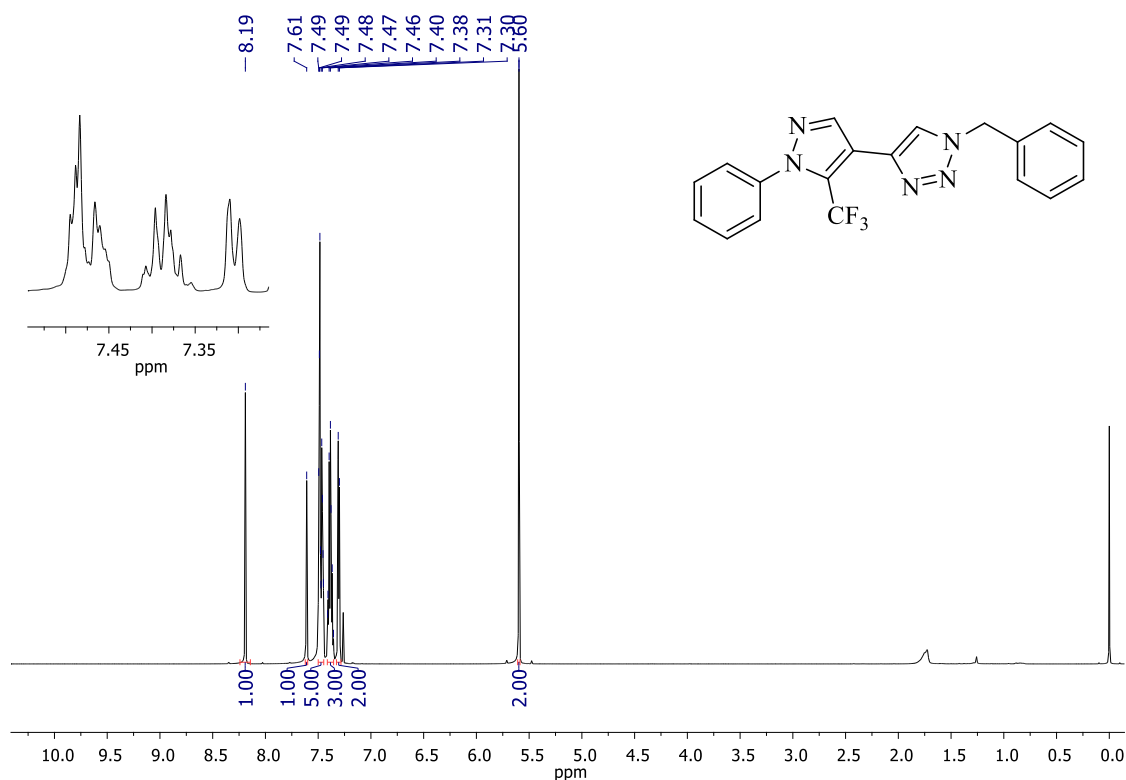
Espectro de RMN ^1H do composto **6c** em CDCl_3 a 400 MHz



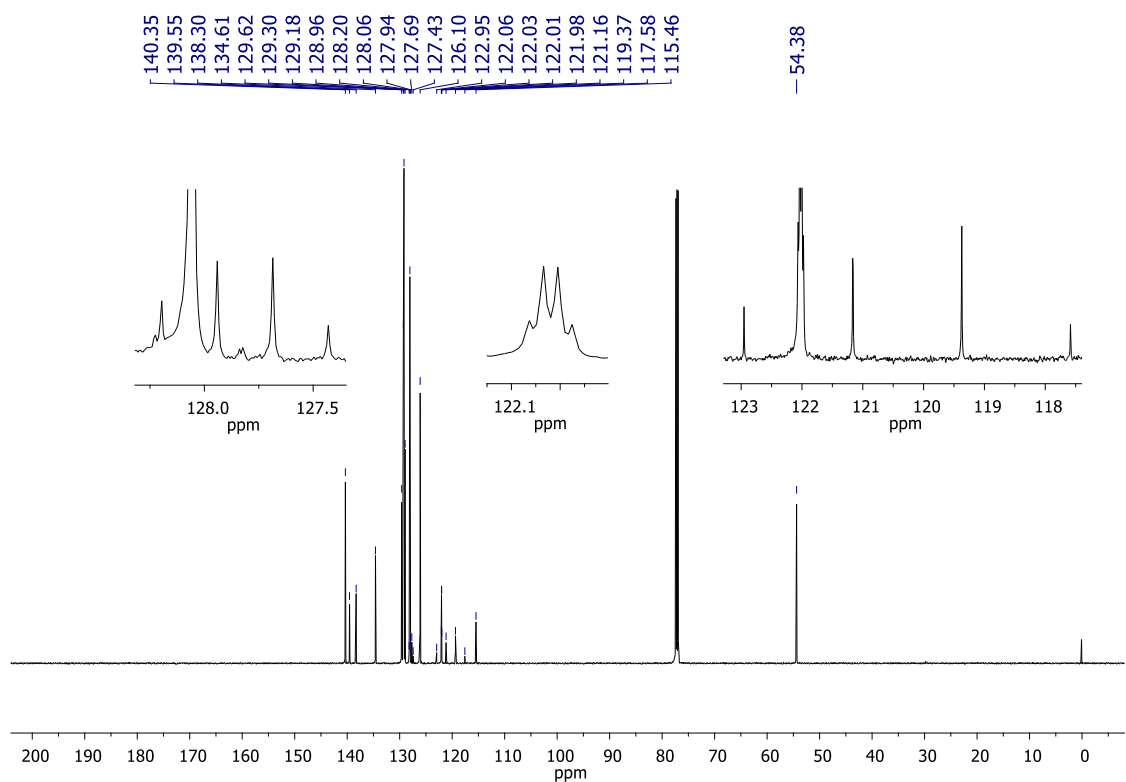
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6c** em CDCl_3 a 100 MHz



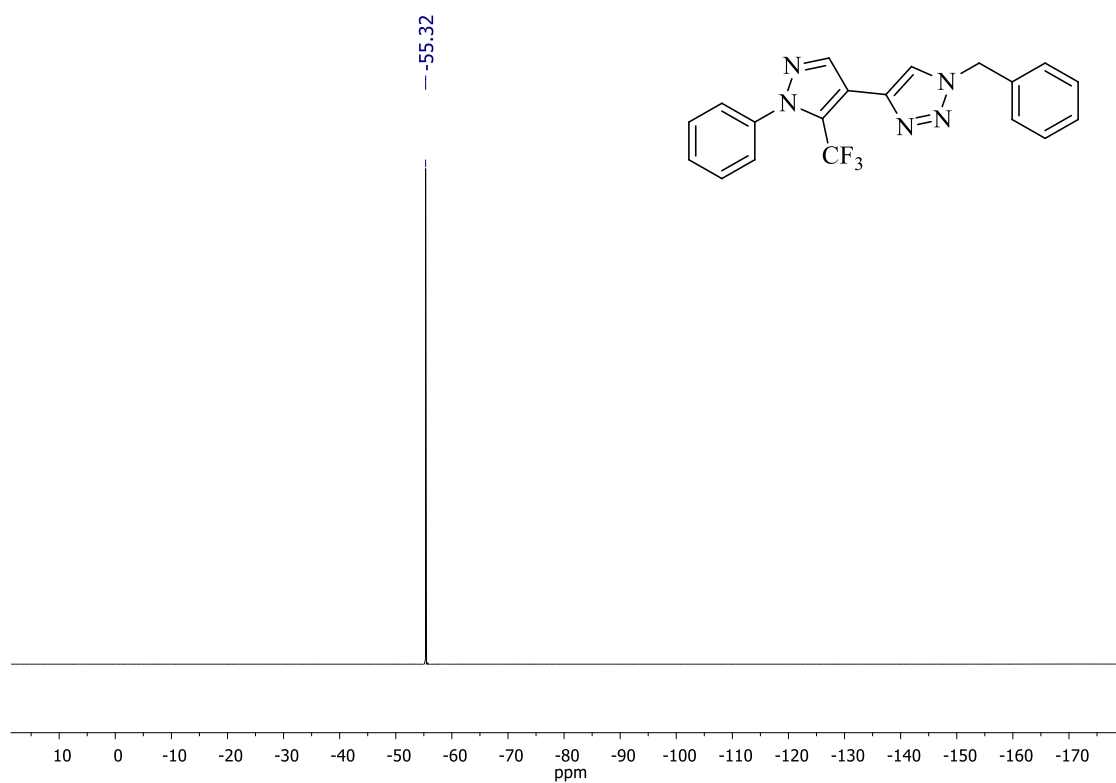
Espectro RMN ^{19}F do composto **6c** CDCl_3 a 565 MHz



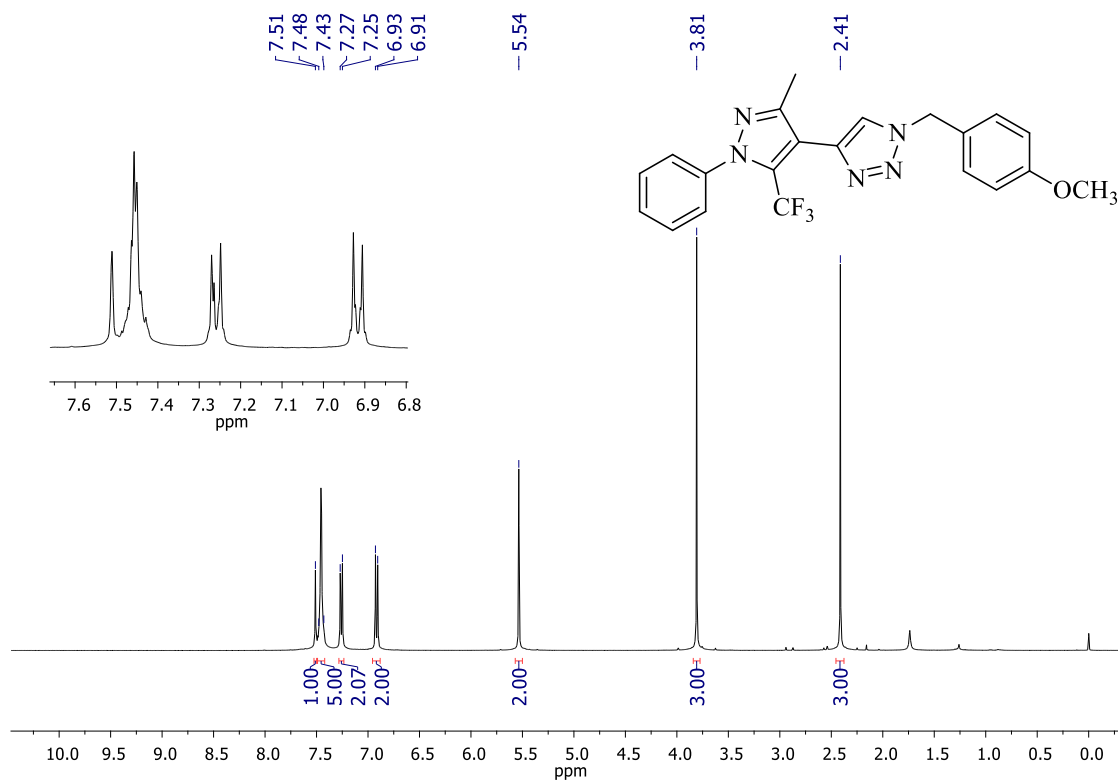
Espectro de RMN ^1H do composto **6d** em CDCl_3 a 600 MHz



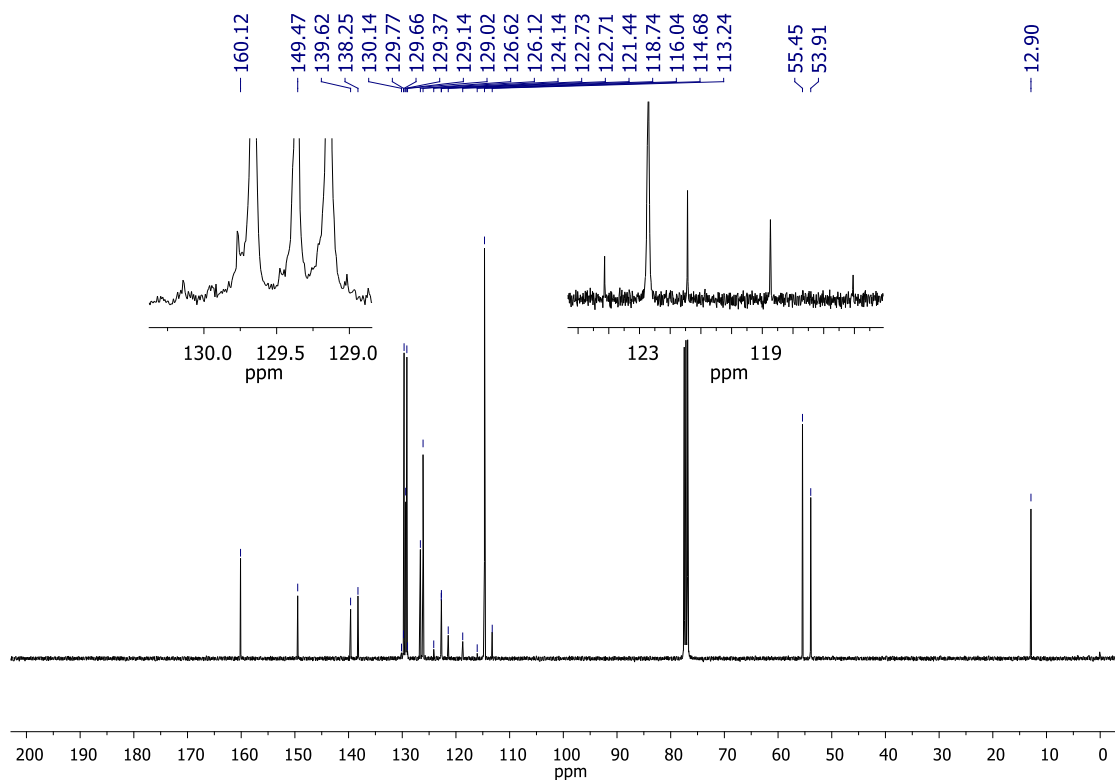
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6d** em CDCl_3 a 150 MHz



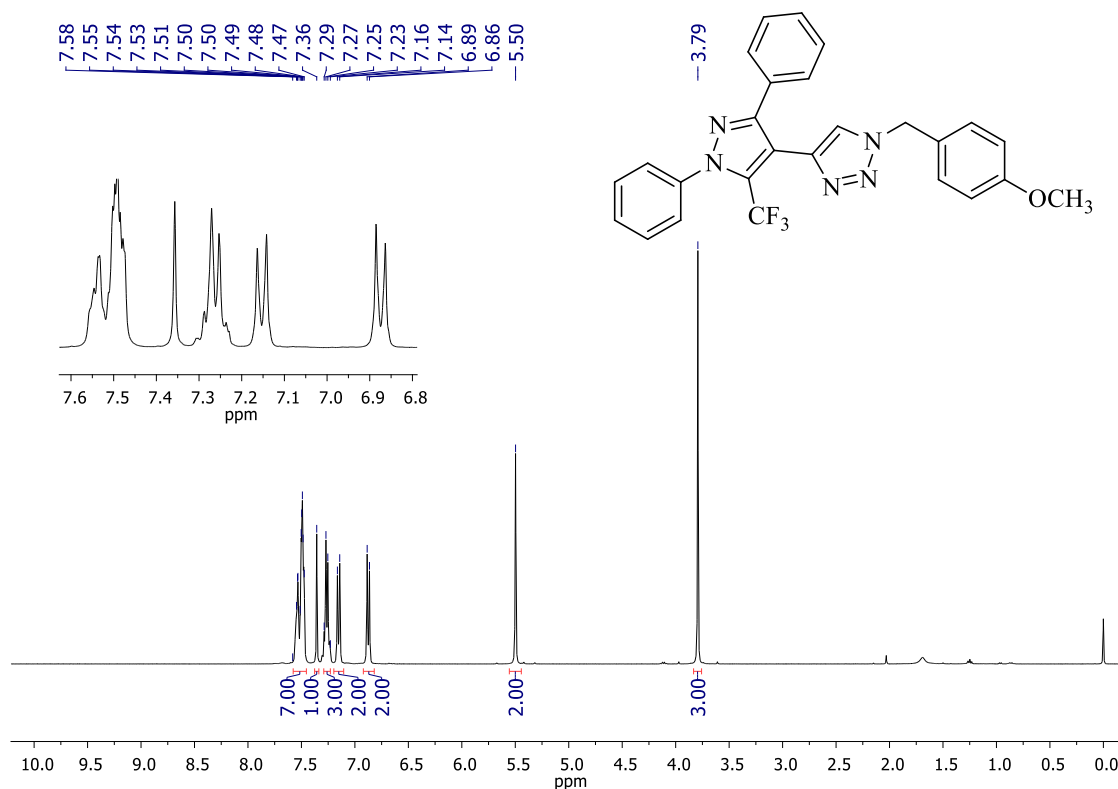
Espectro RMN ^{19}F do composto **6d** CDCl_3 a 565 MHz



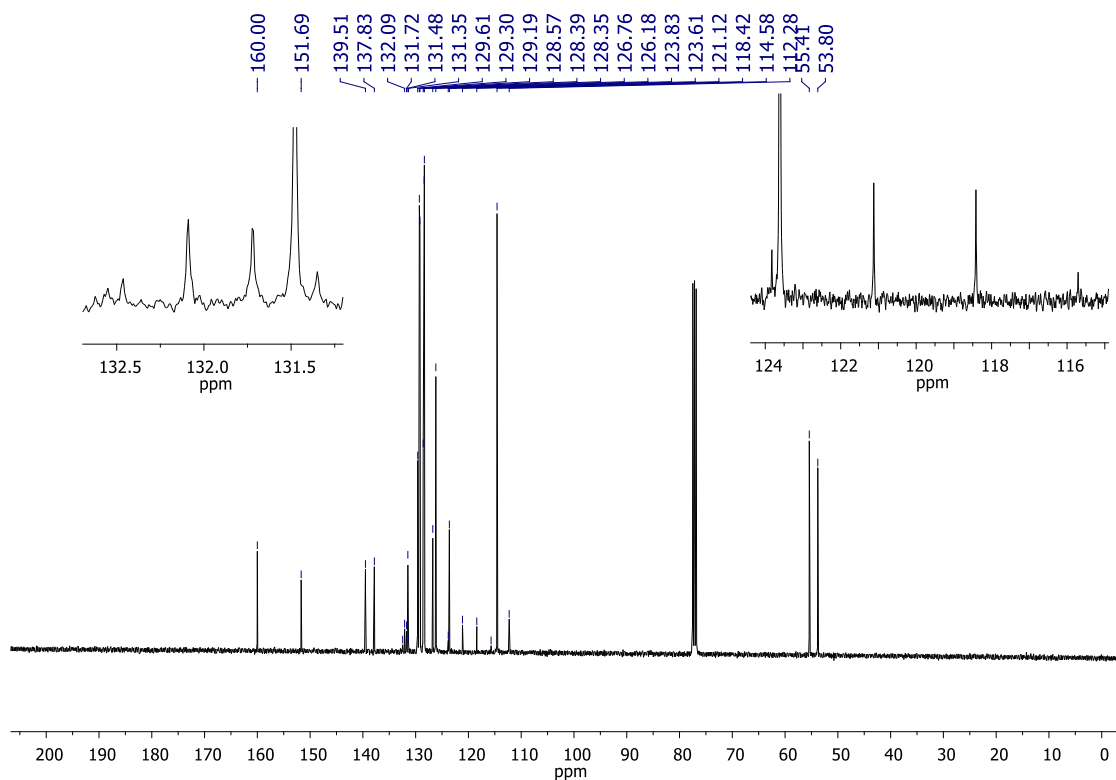
Espectro de RMN ^1H do composto **6e** em CDCl_3 a 400 MHz



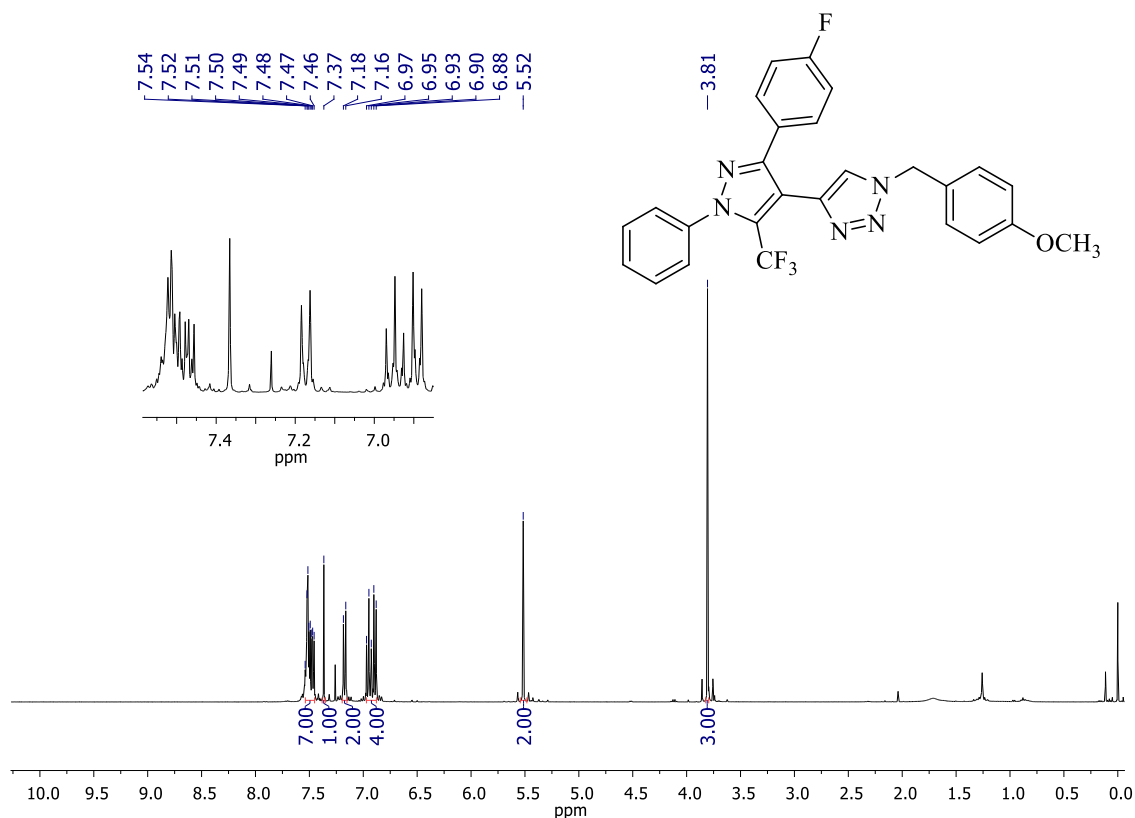
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6e** em CDCl_3 a 100 MHz



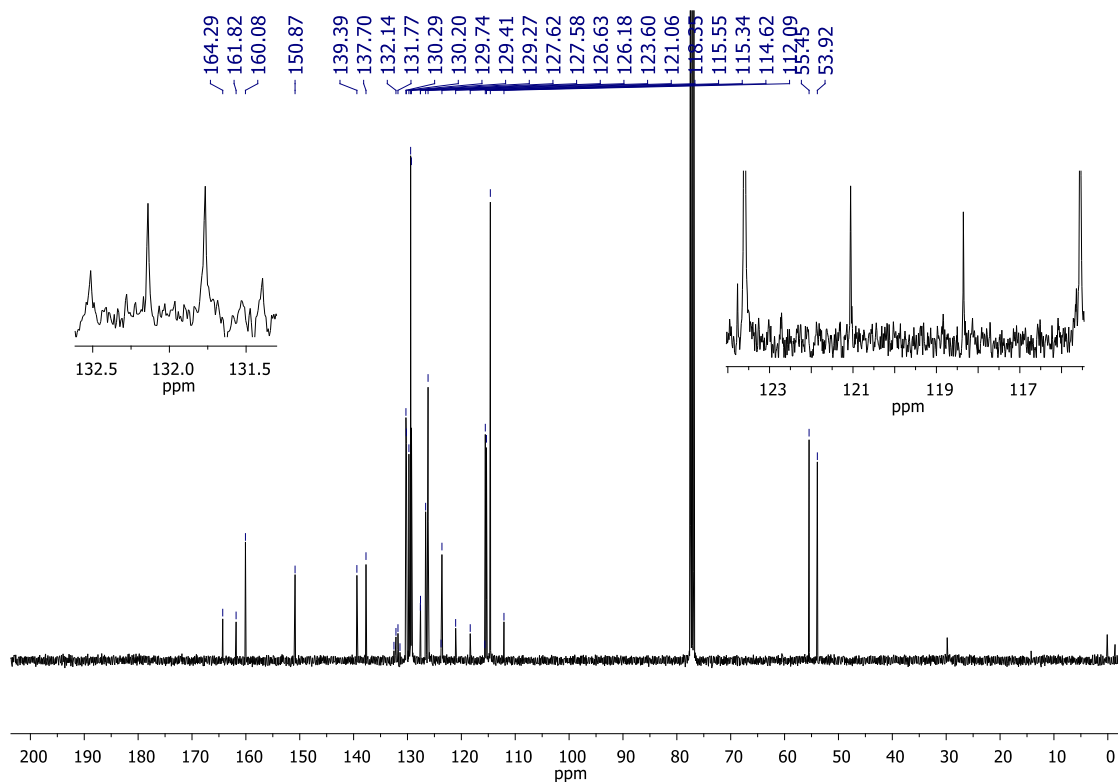
Espectro de RMN ¹H do composto **6f** em CDCl₃ a 400 MHz



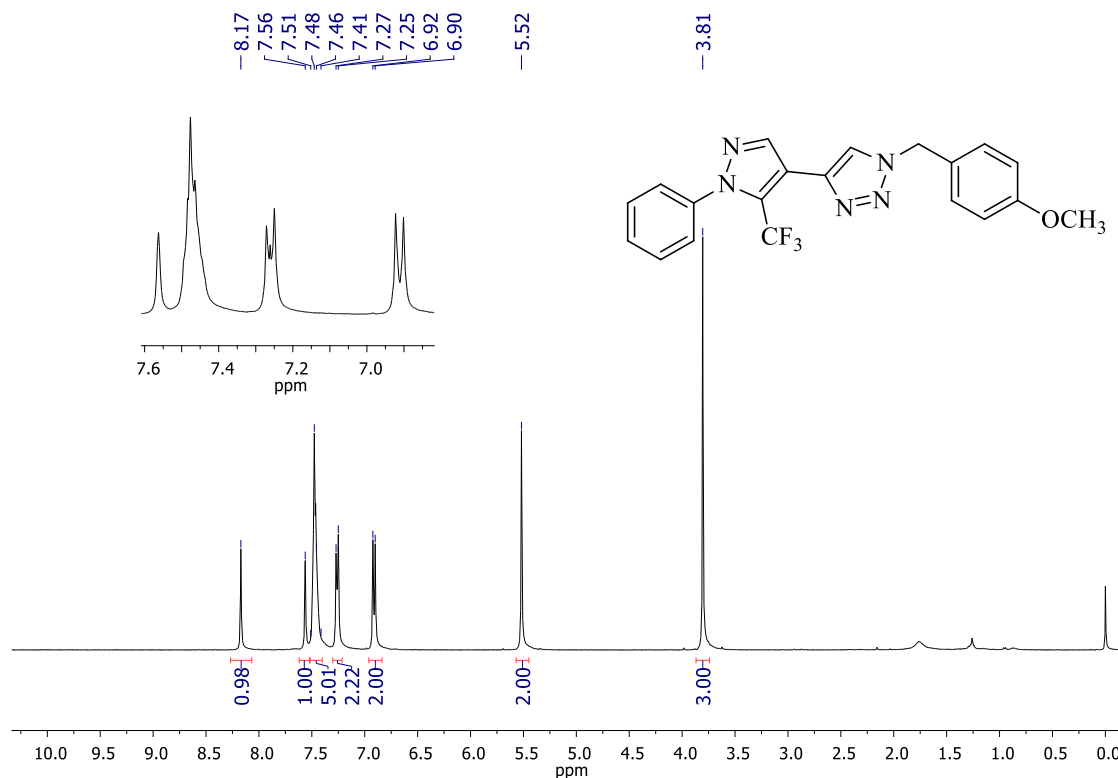
Espectro de RMN ¹³C{¹H} do composto **6f** em CDCl₃ a 100 MHz



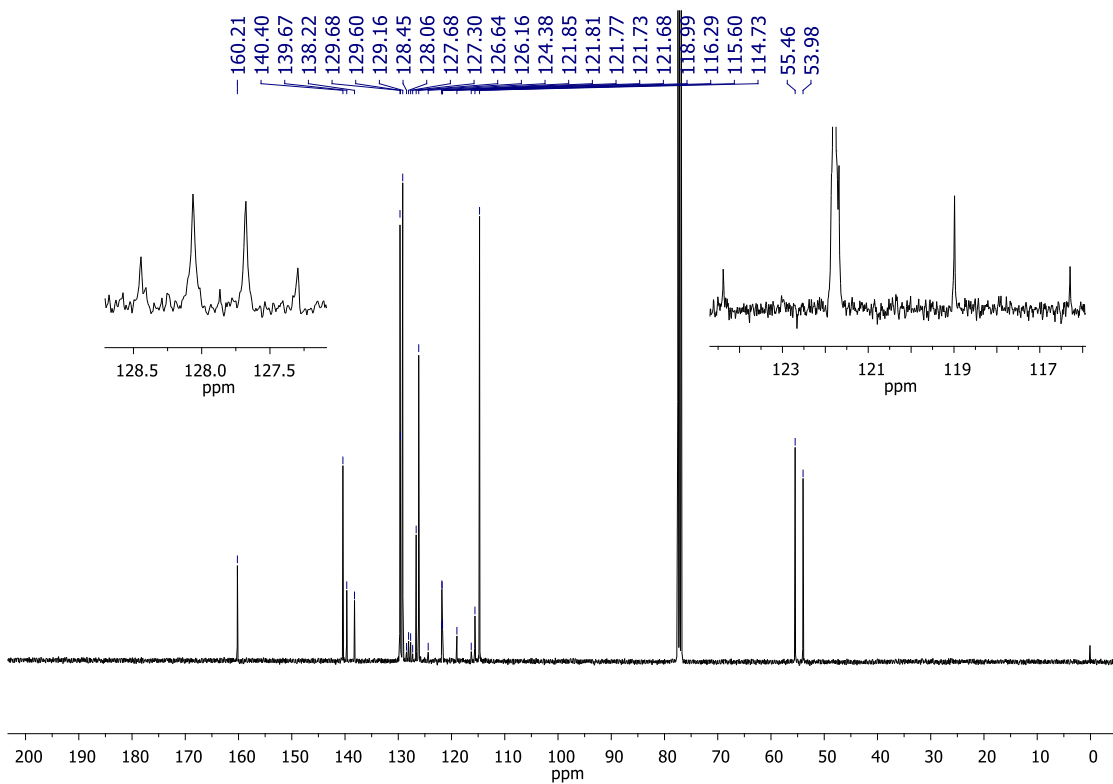
Espectro de RMN ¹H do composto **6g** em CDCl₃ a 400 MHz



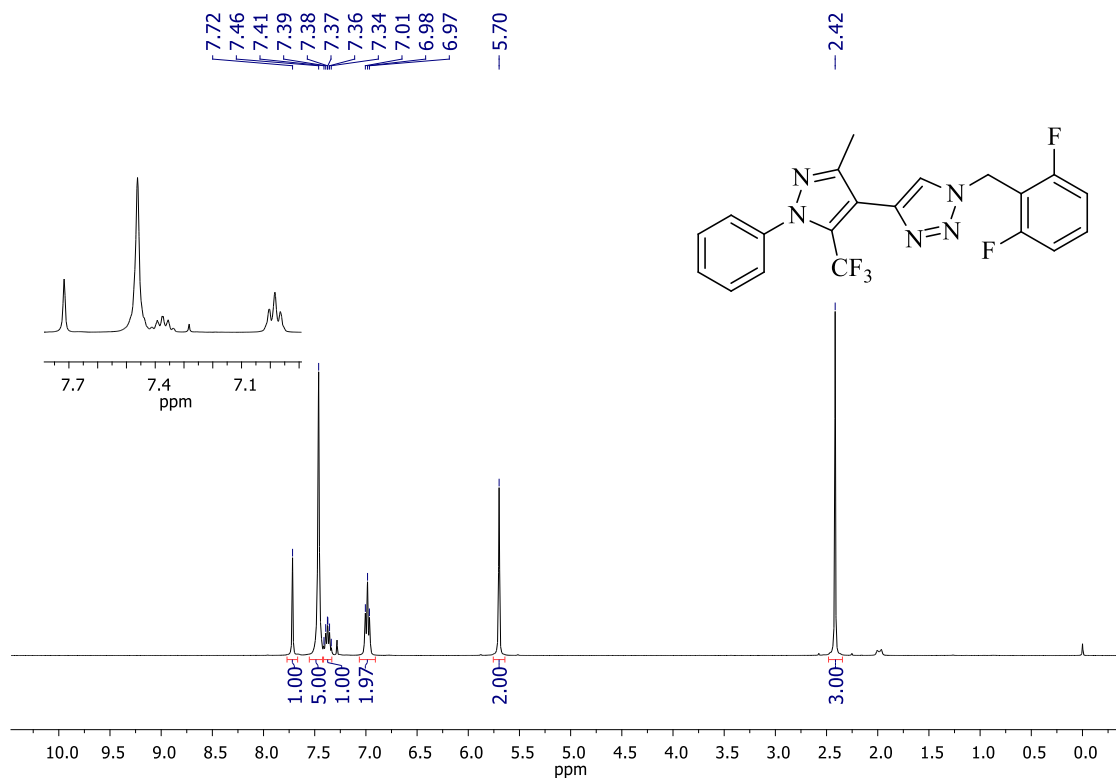
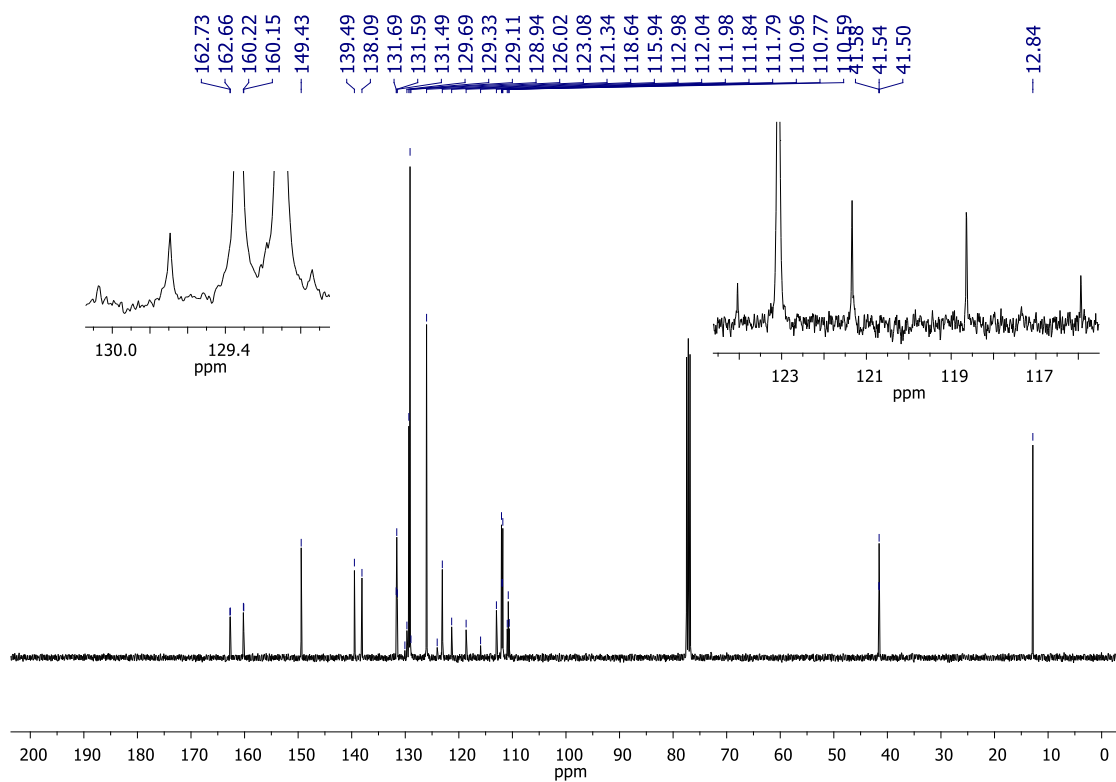
Espectro de RMN ¹³C{¹H} do composto **6g** em CDCl₃ a 100 MHz

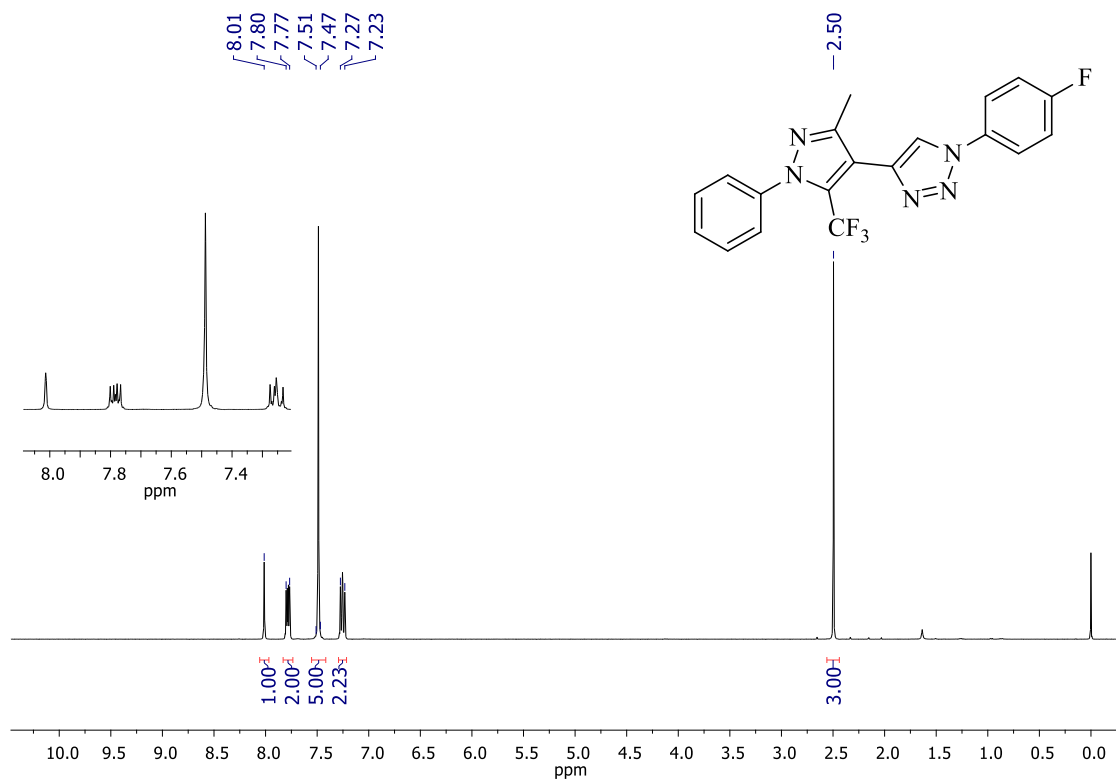
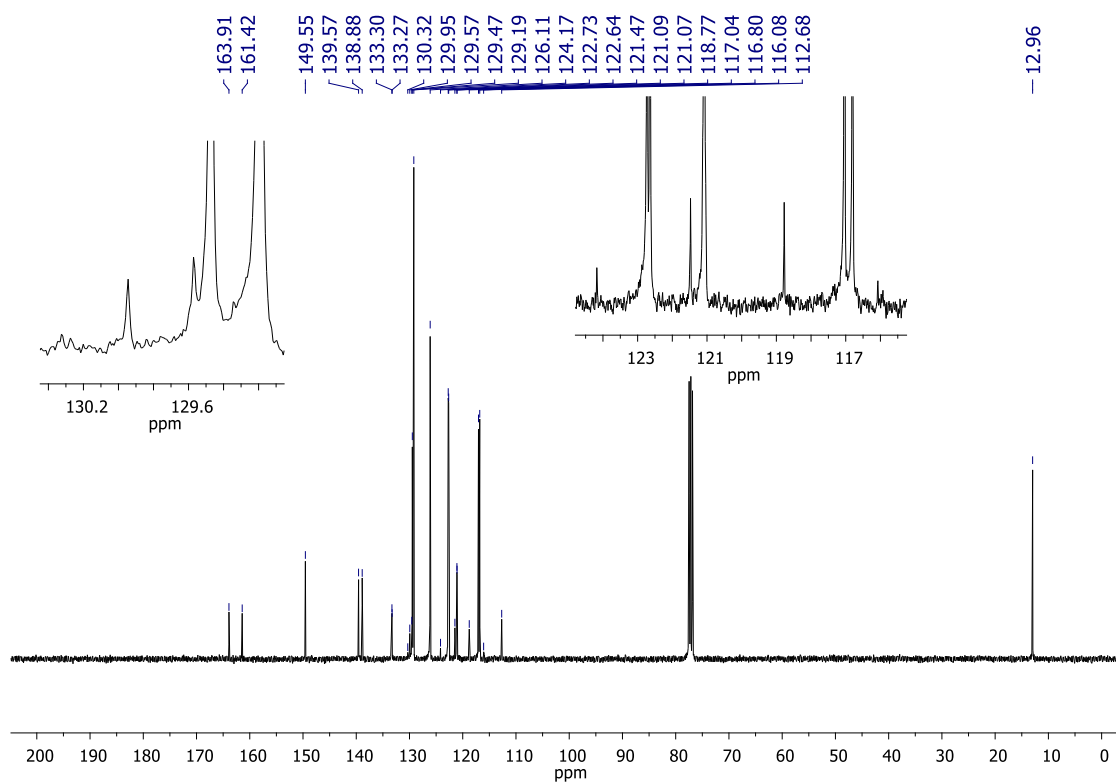


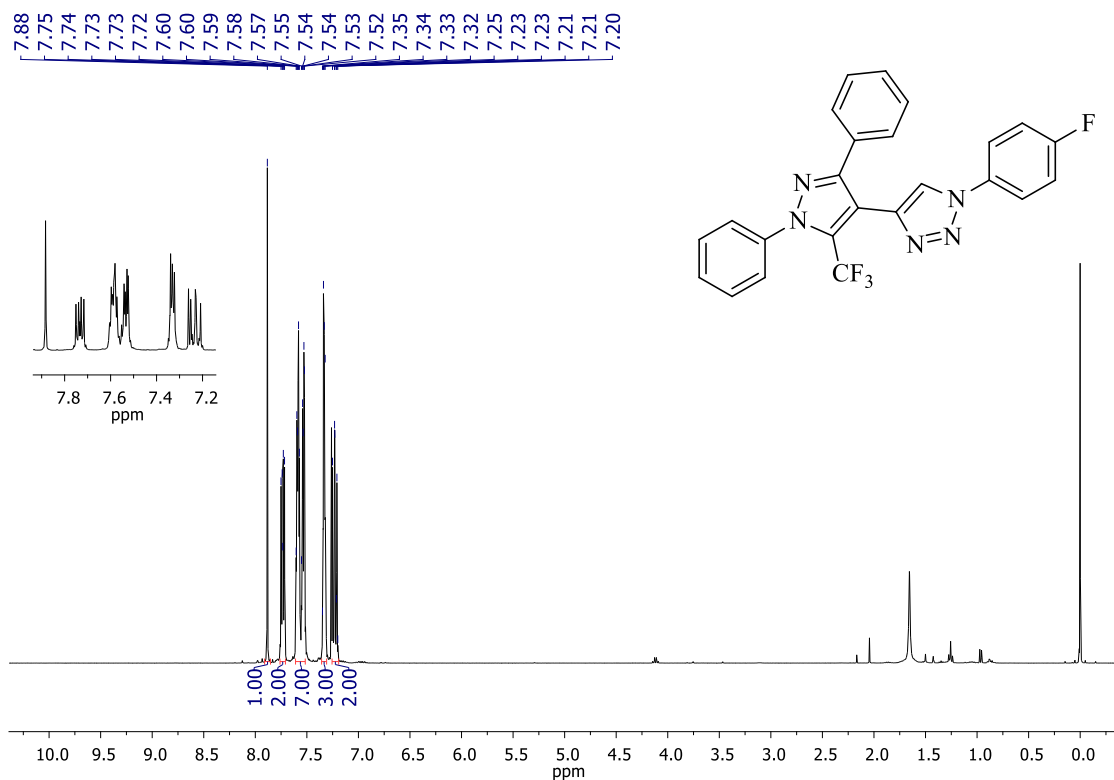
Espectro de RMN ^1H do composto **6h** em CDCl_3 a 400 MHz



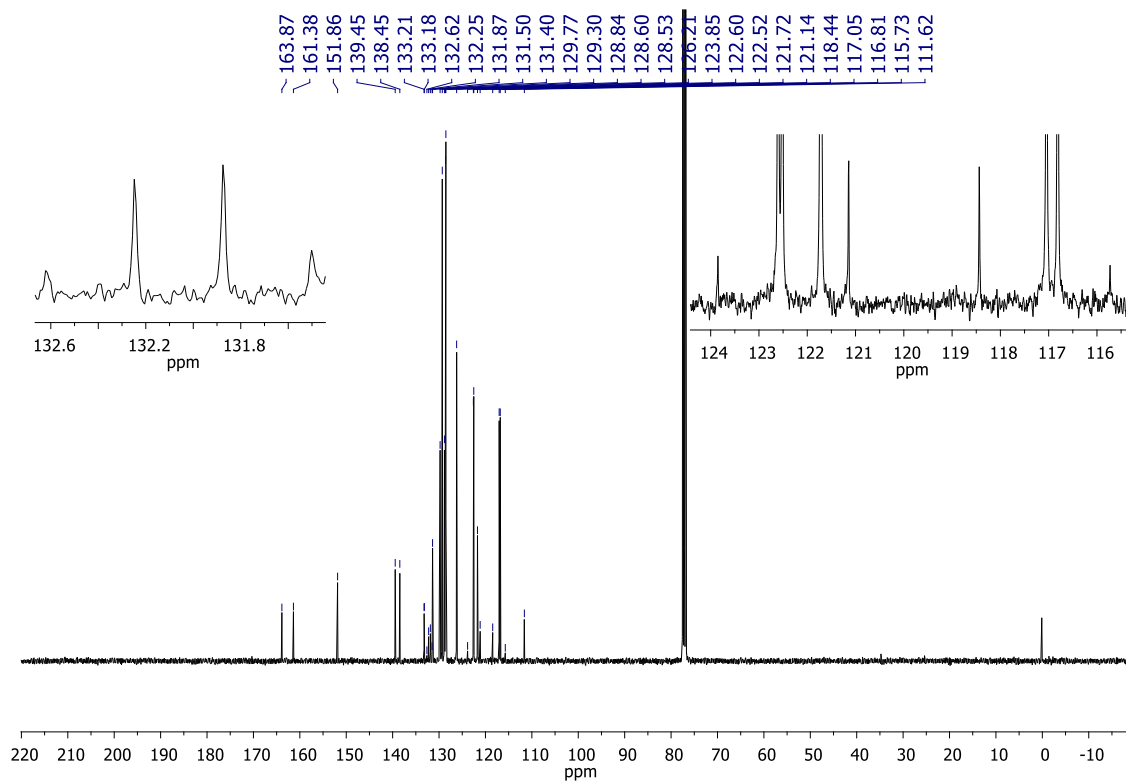
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6h** em CDCl_3 a 100 MHz

Espectro de RMN ¹H do composto **6i** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN ¹³C{¹H} do composto **6i** em CDCl₃ a 100 MHz

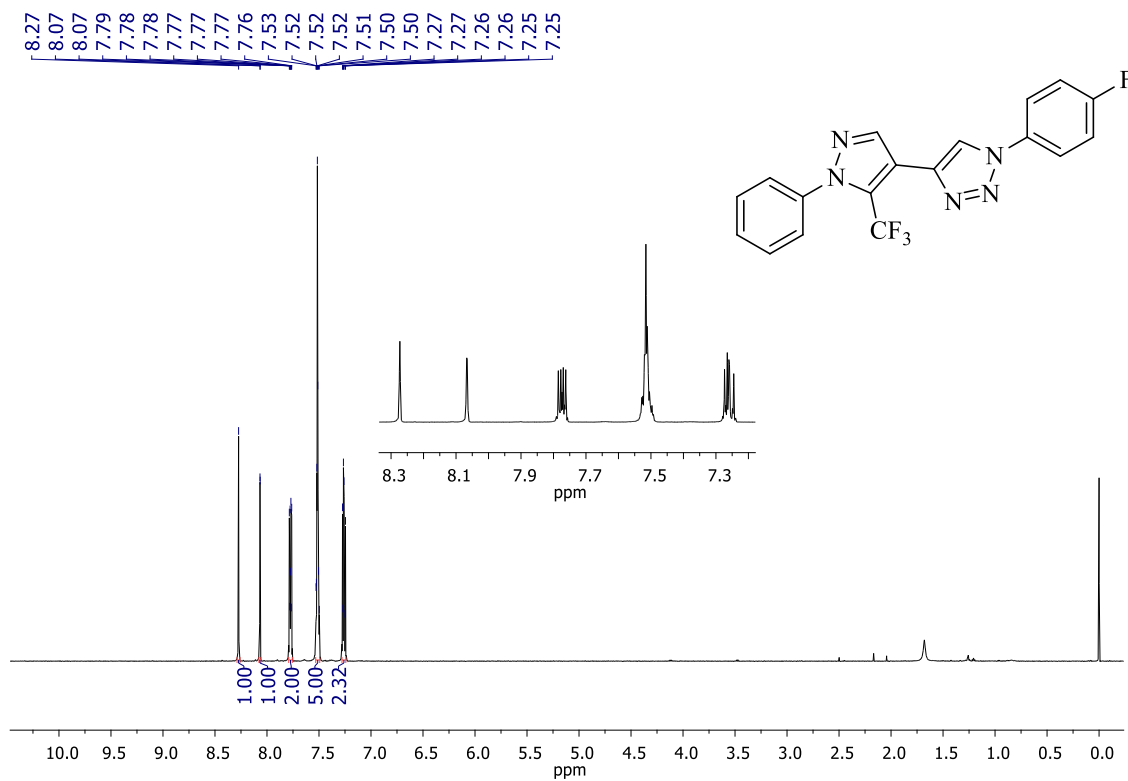
Espectro de RMN ^1H do composto **6j** em CDCl_3 a 400 MHzEspectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6j** em CDCl_3 a 100 MHz



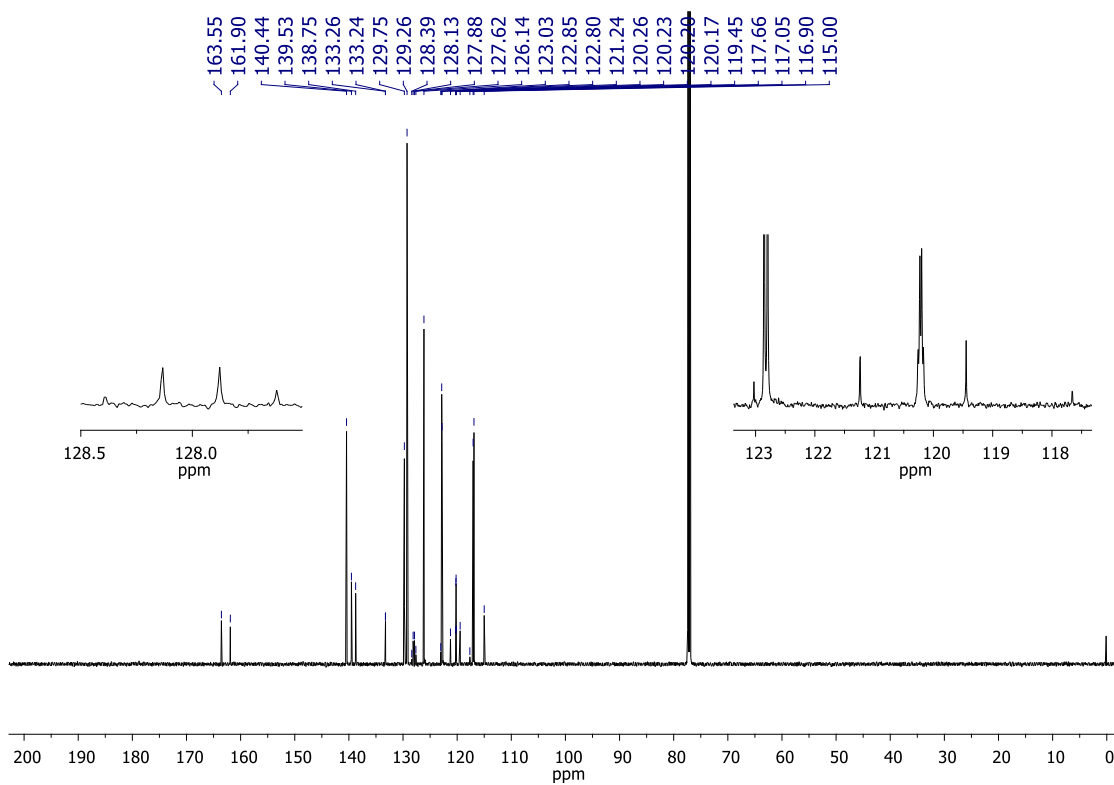
Espectro de RMN ^1H do composto **6k** em CDCl_3 a 400 MHz



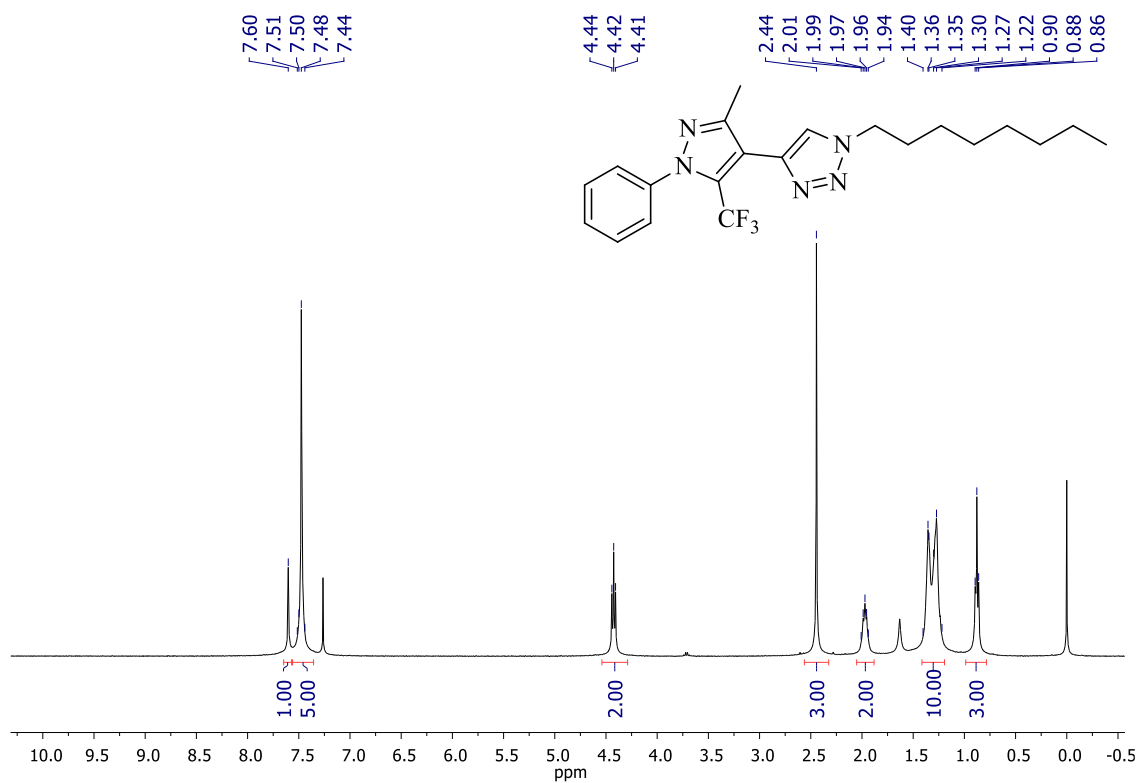
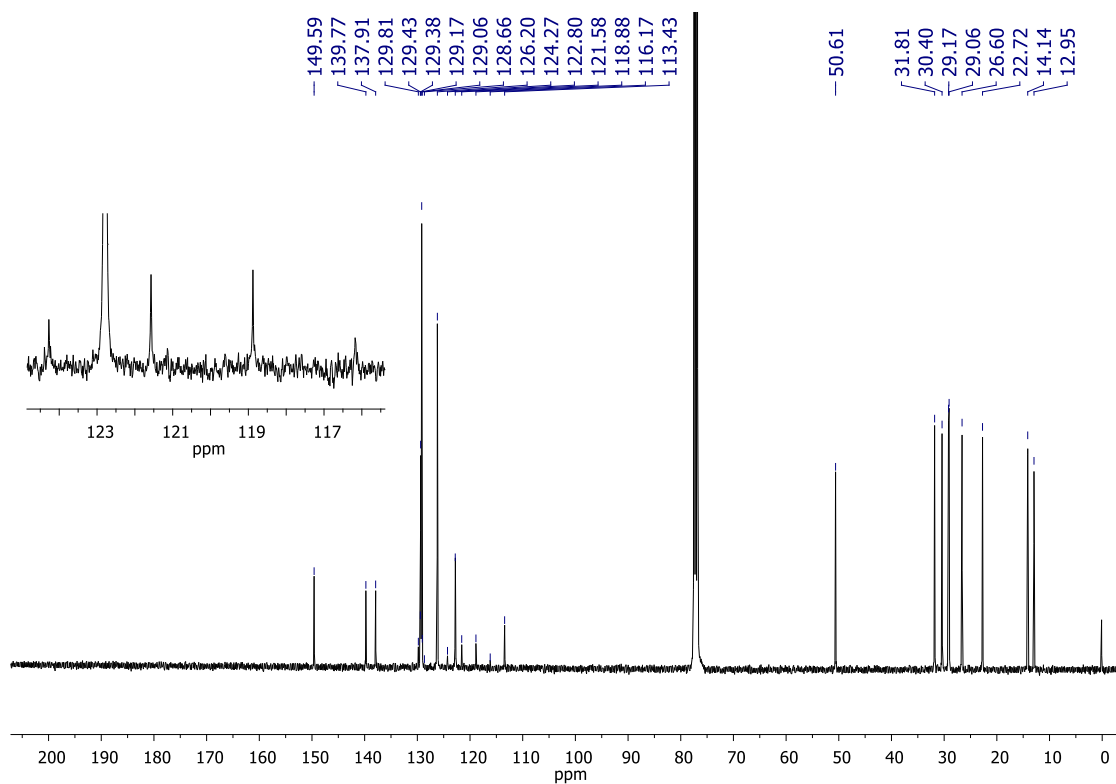
Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6k** em CDCl_3 a 100 MHz

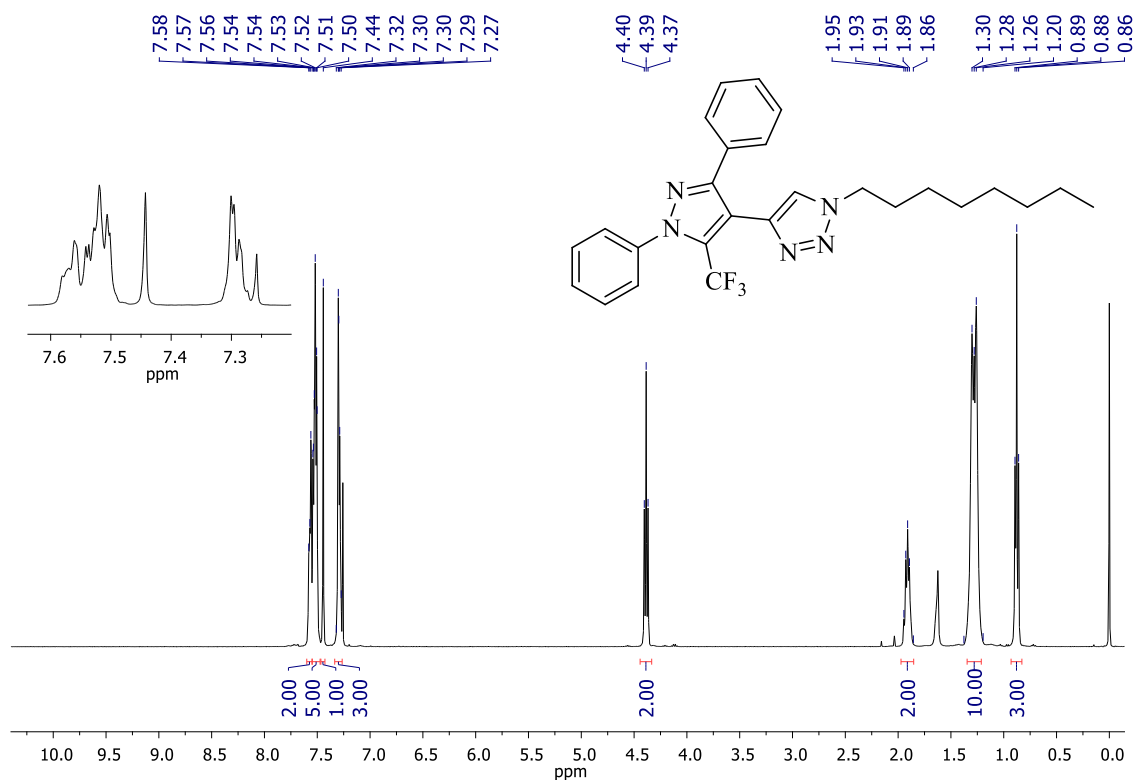


Espectro de RMN ^1H do composto **6l** em CDCl_3 a 600 MHz

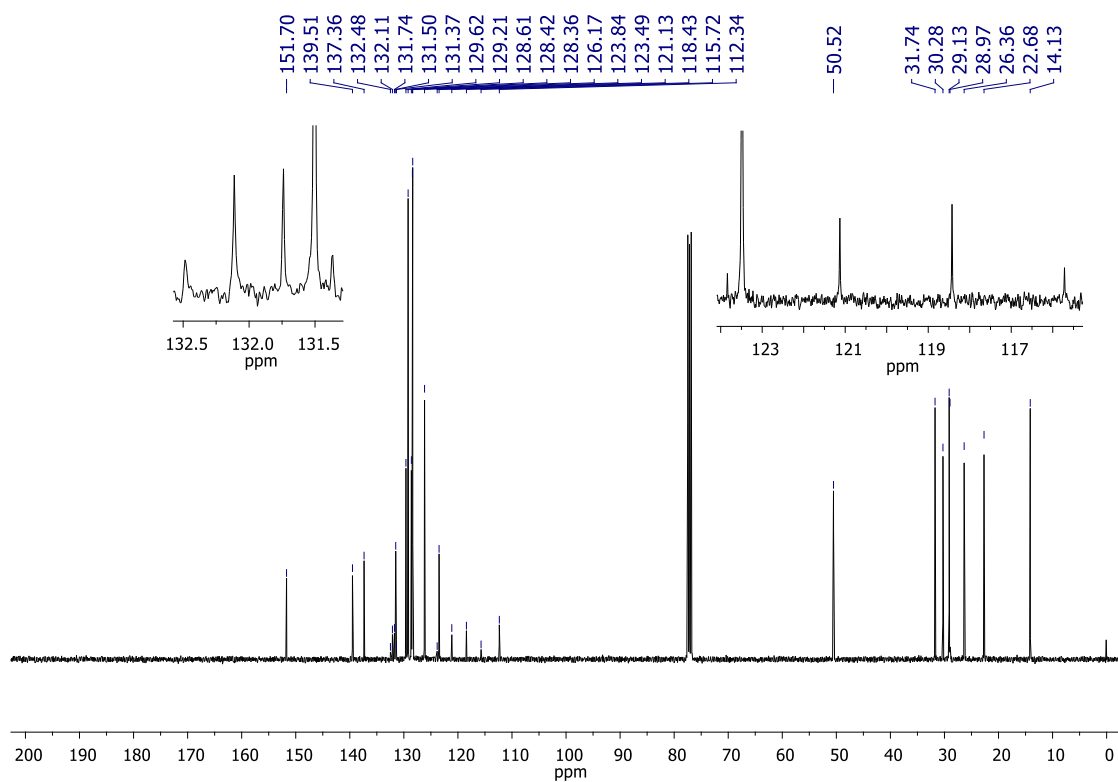


Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6k** em CDCl_3 a 150 MHz

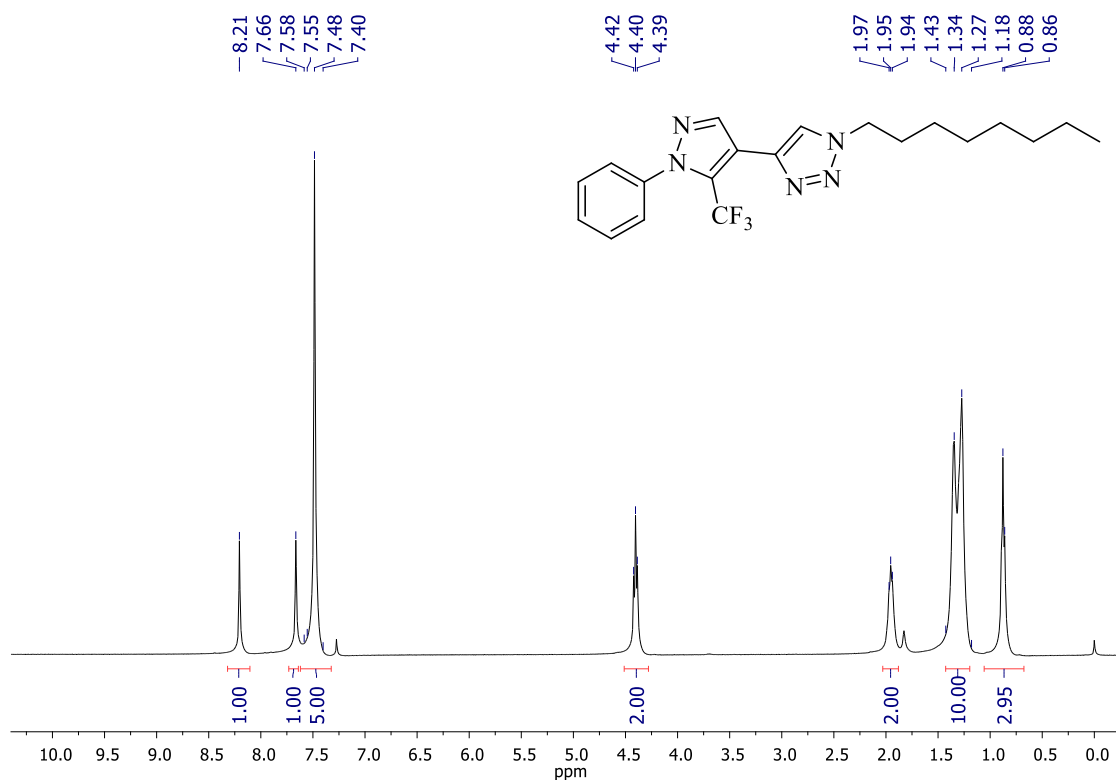
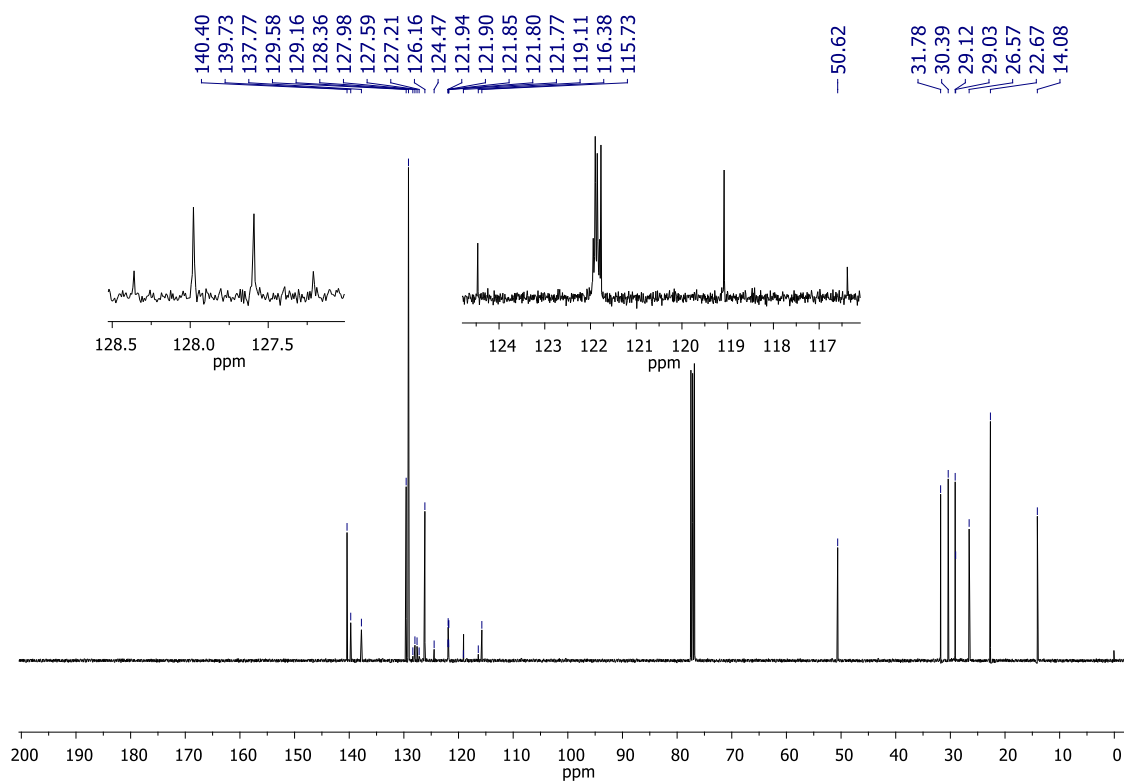
Espectro de RMN ^1H do composto **6m** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **6m** em CDCl₃ a 100 MHz



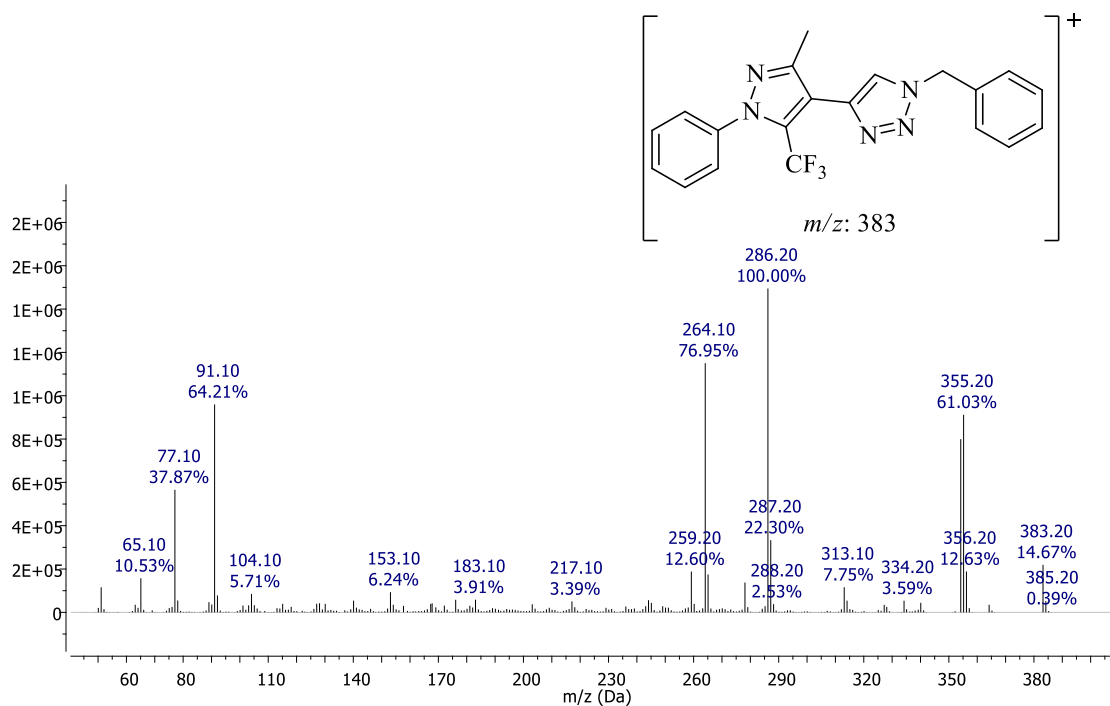
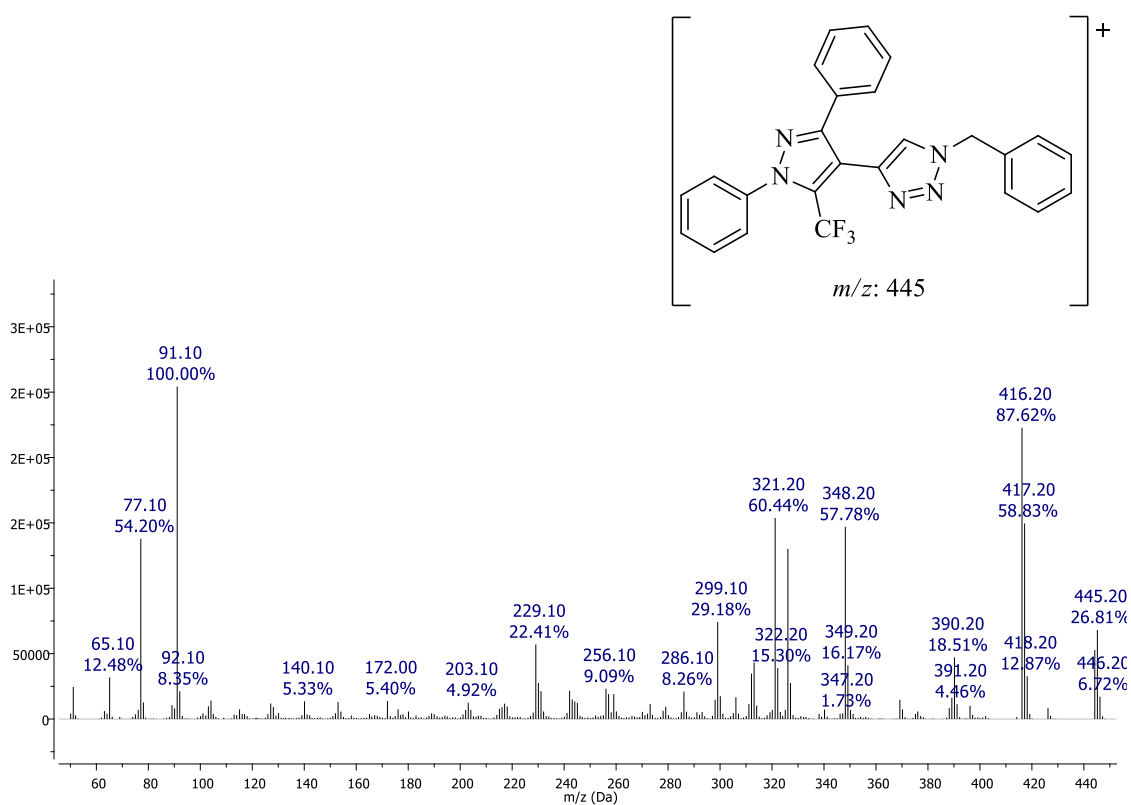
Espectro de RMN ¹H do composto **6n** em CDCl₃ a 400 MHz

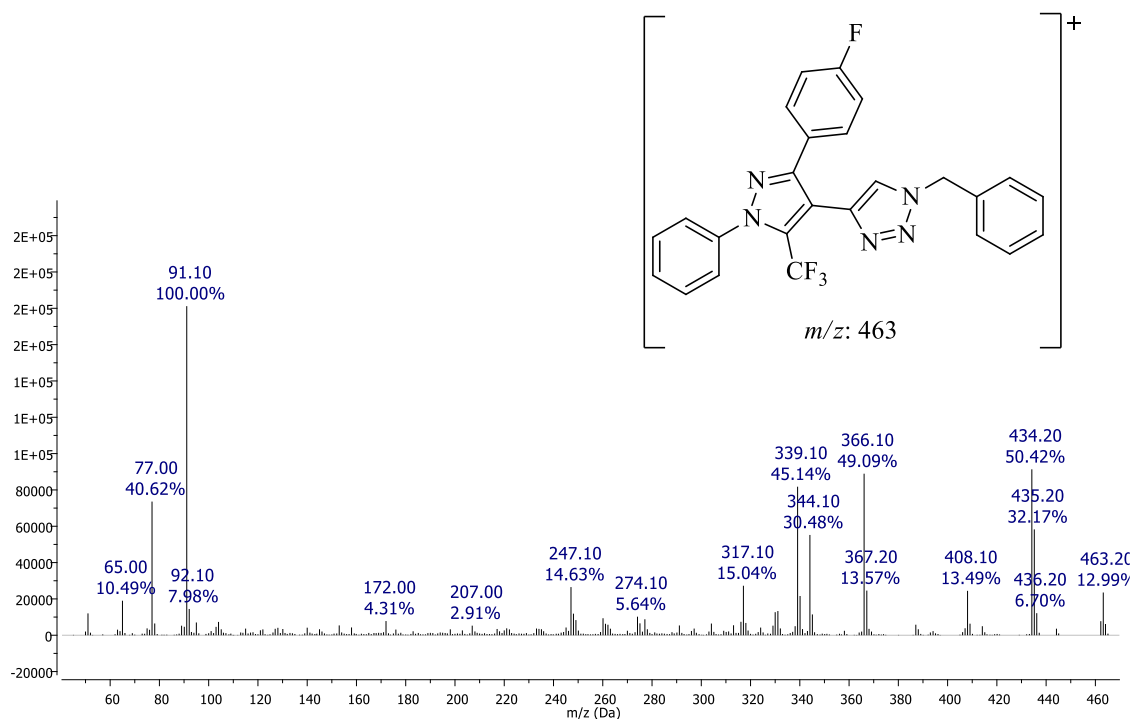
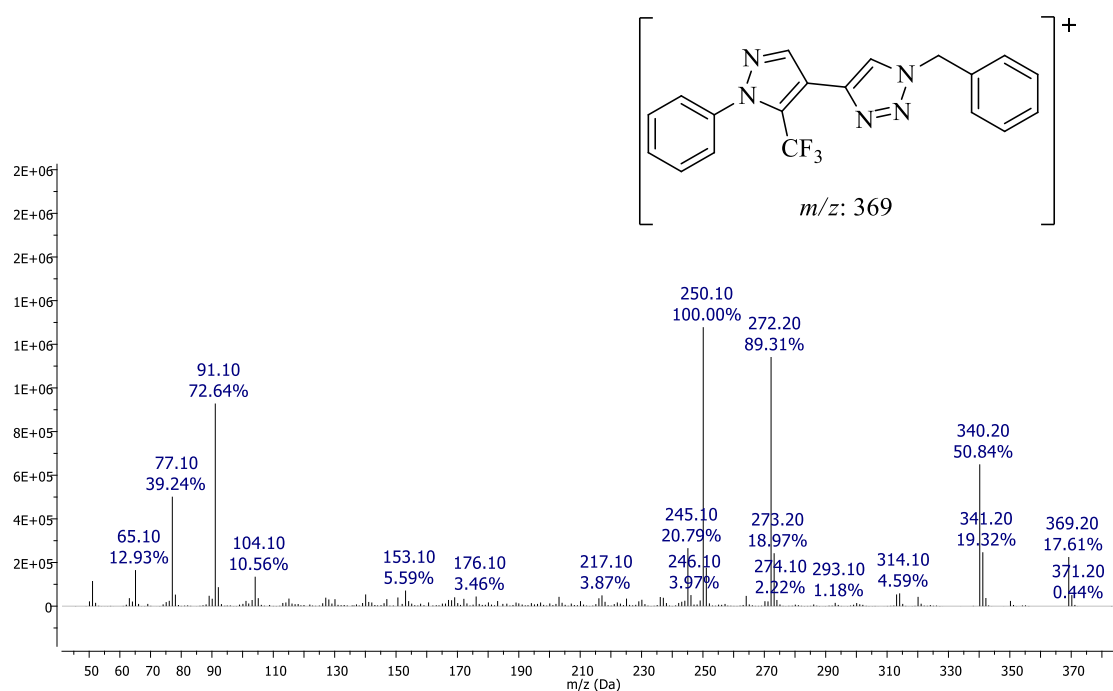


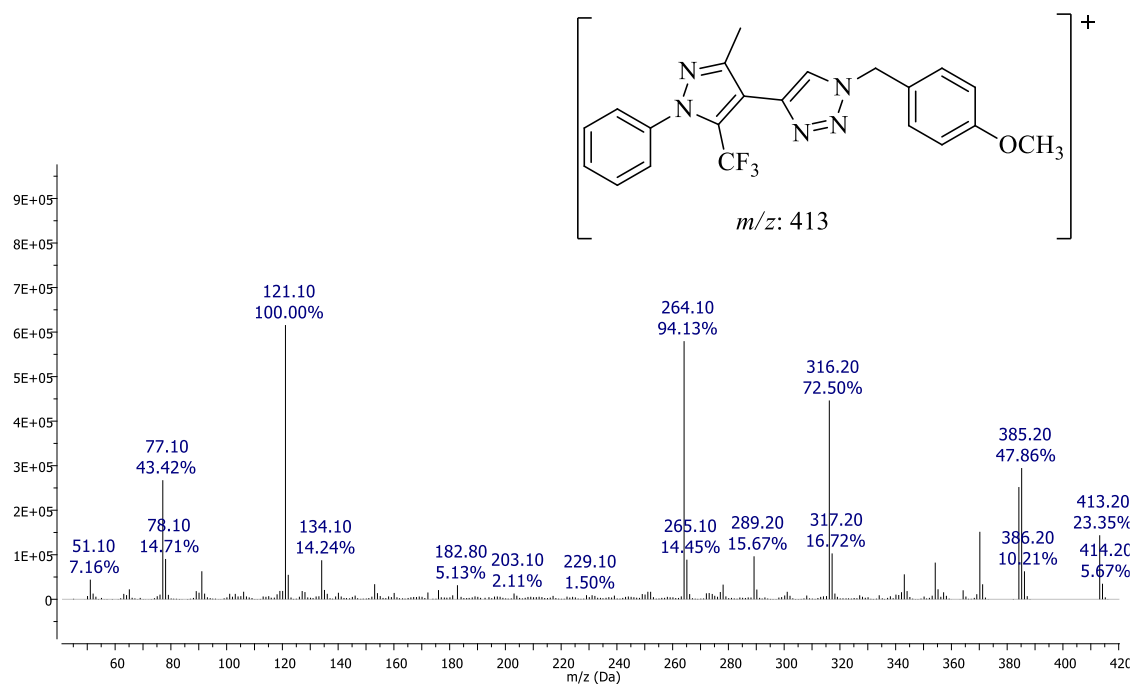
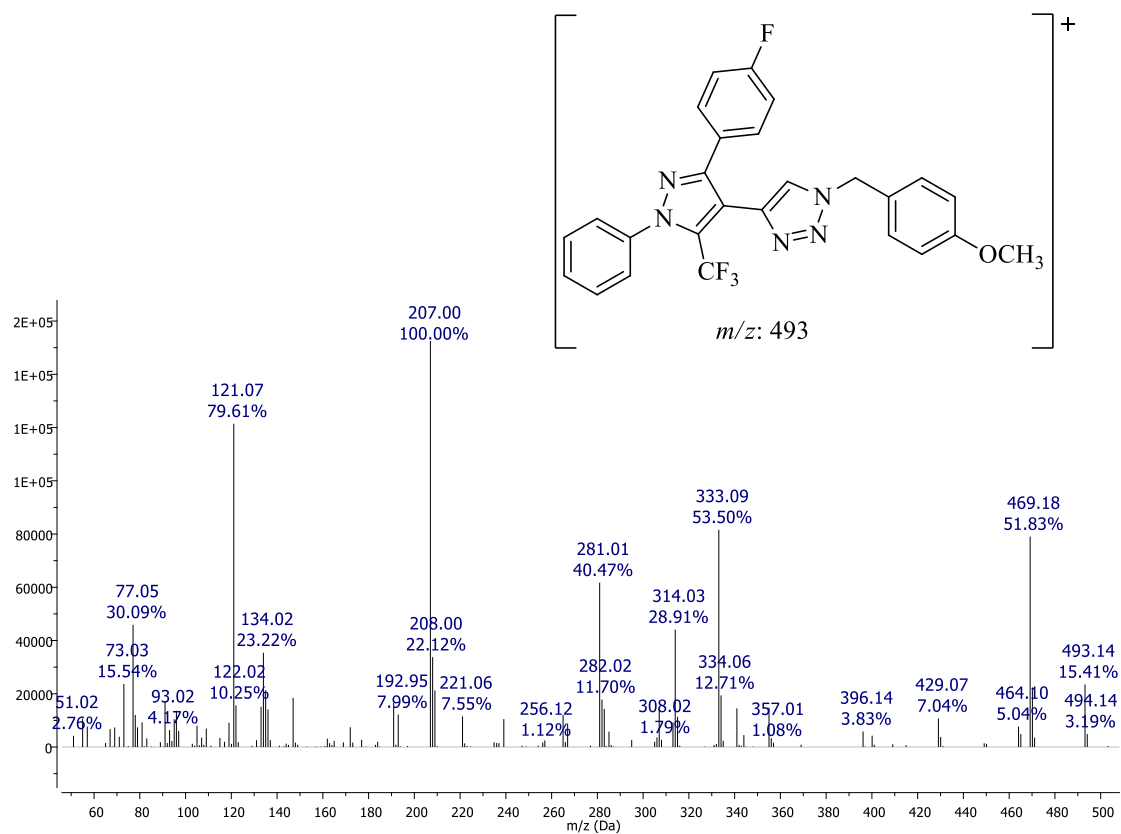
Espectro de RMN ¹³C{¹H} do composto **6n** em CDCl₃ a 100 MHz

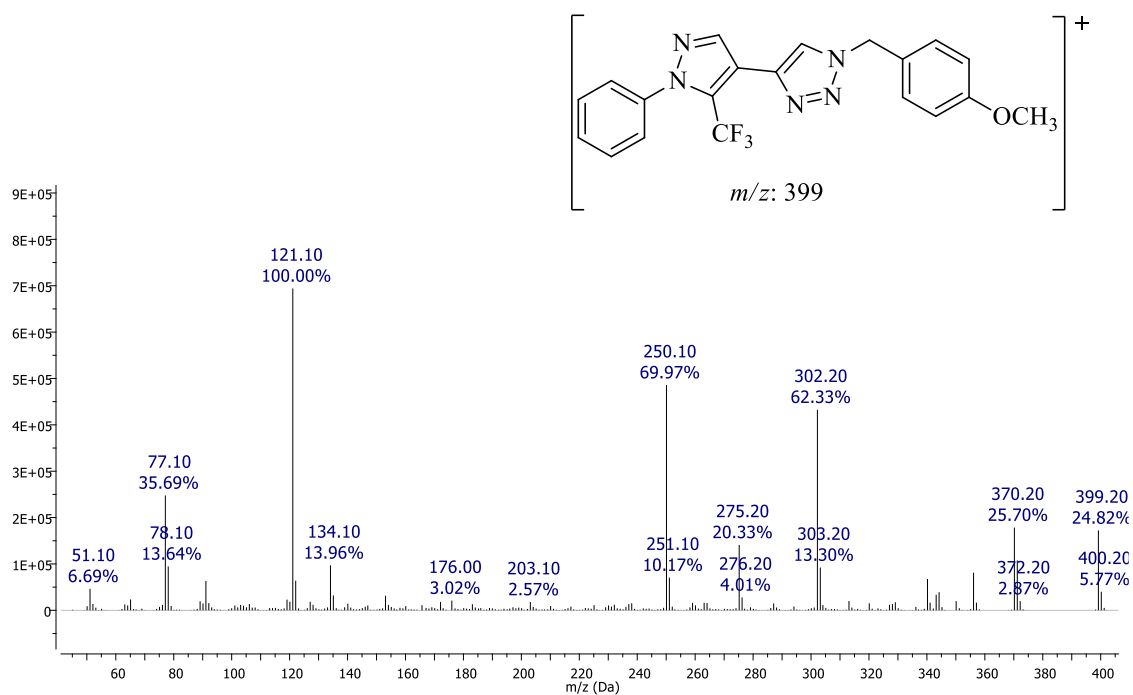
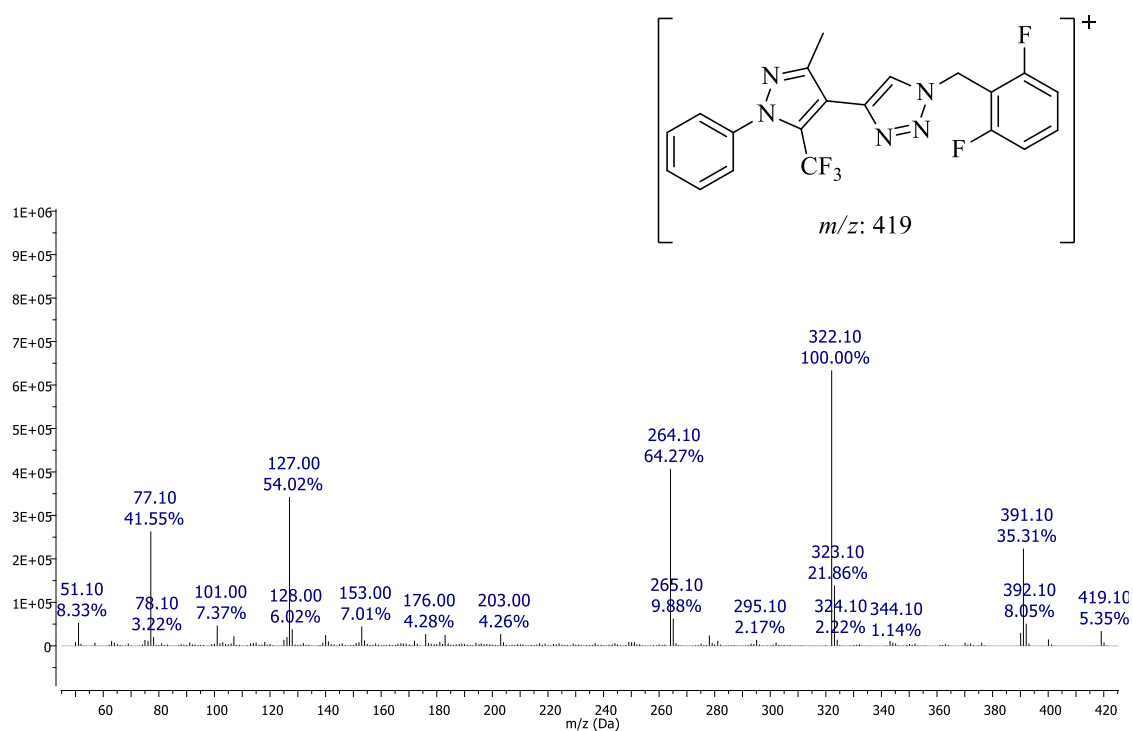
Espectro de RMN ^1H do composto **60** em CDCl₃ a 400 MHzEspectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **60** em CDCl₃ a 100 MHz

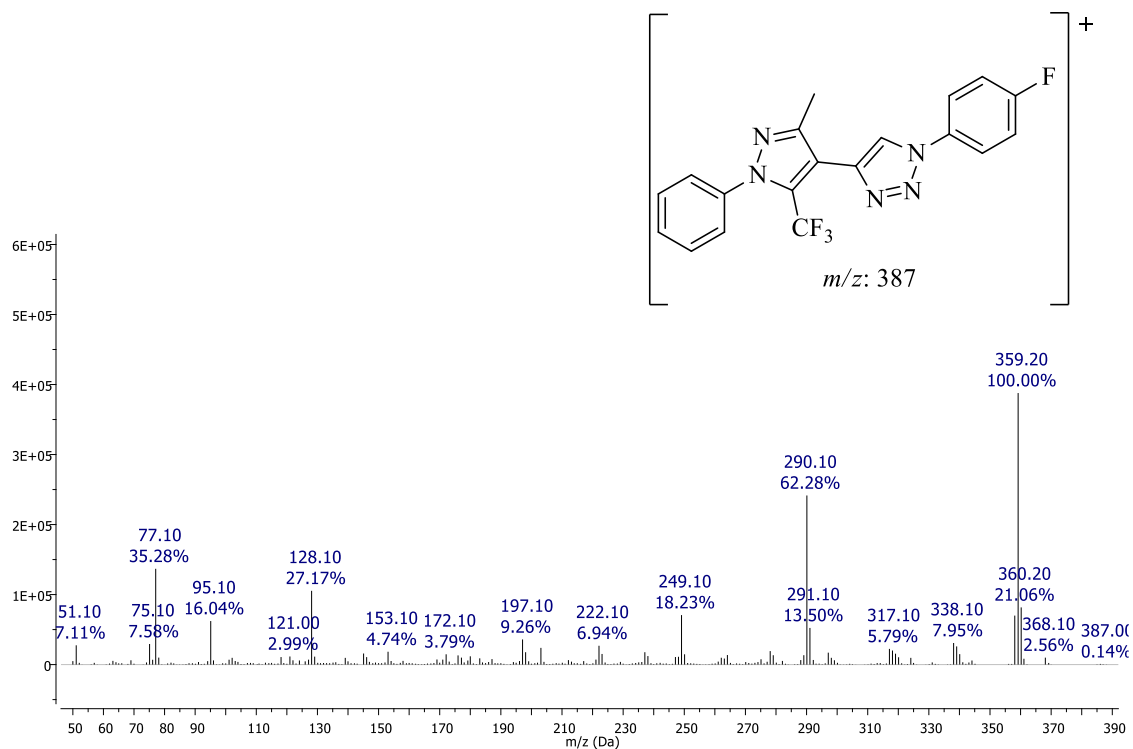
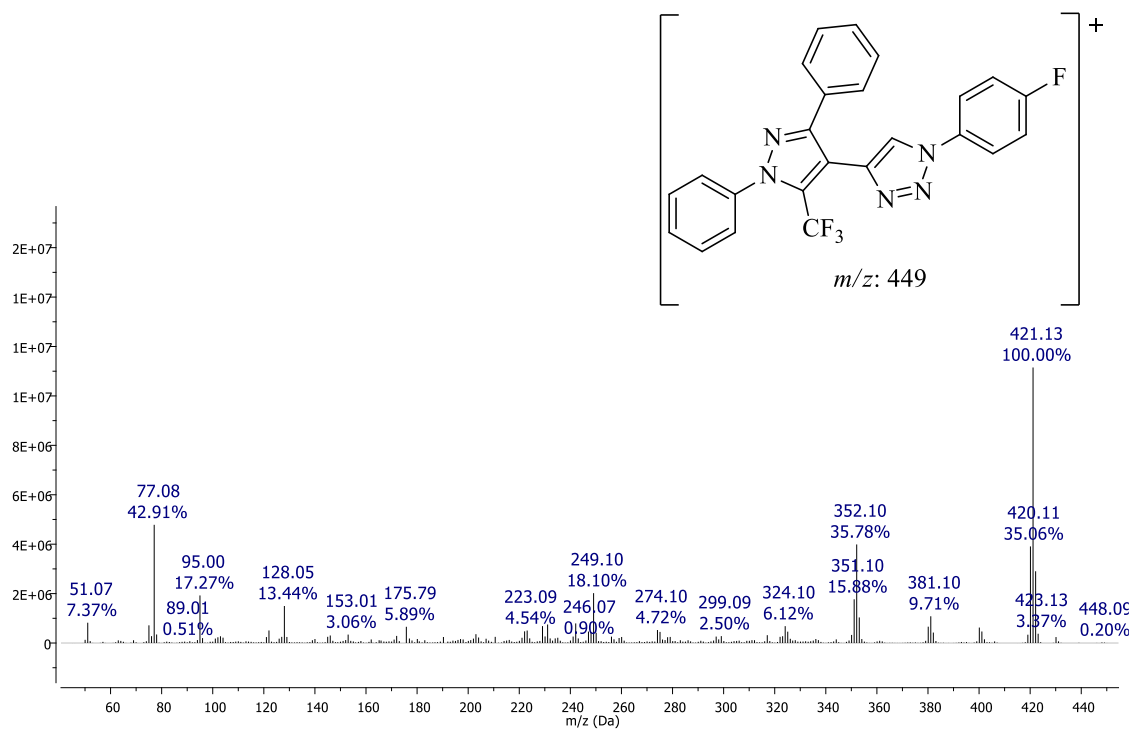
8. ESPECTROS DE MASSAS

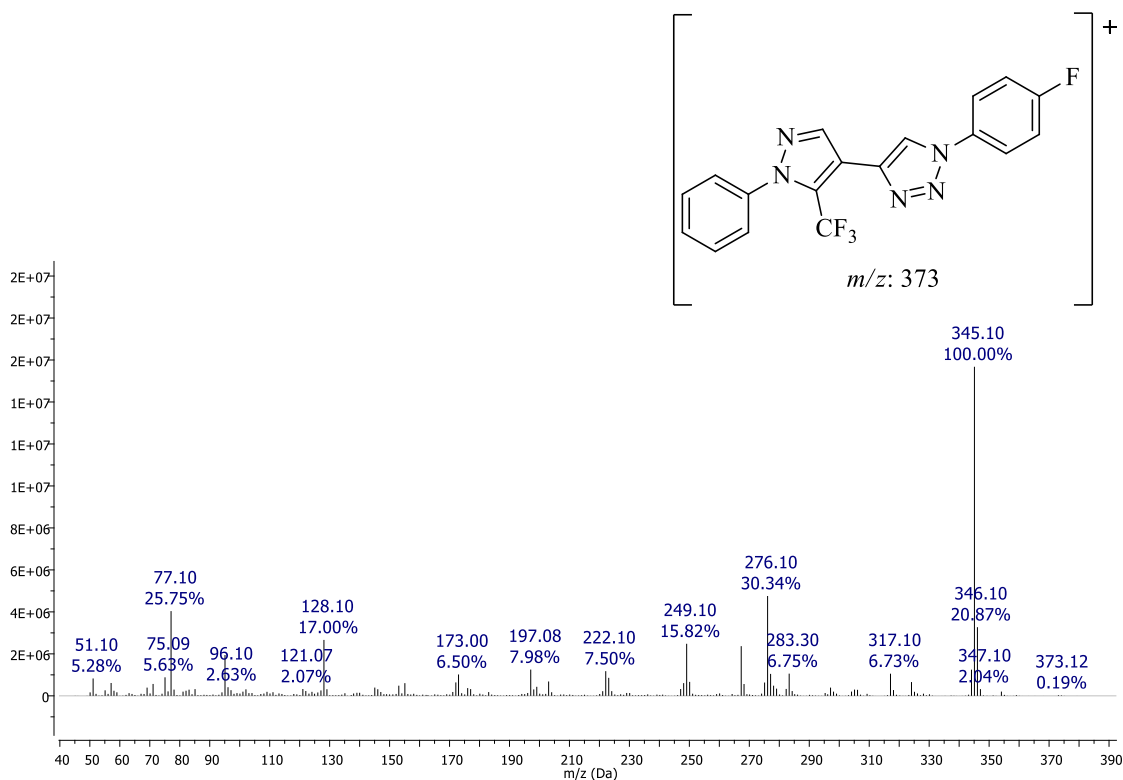
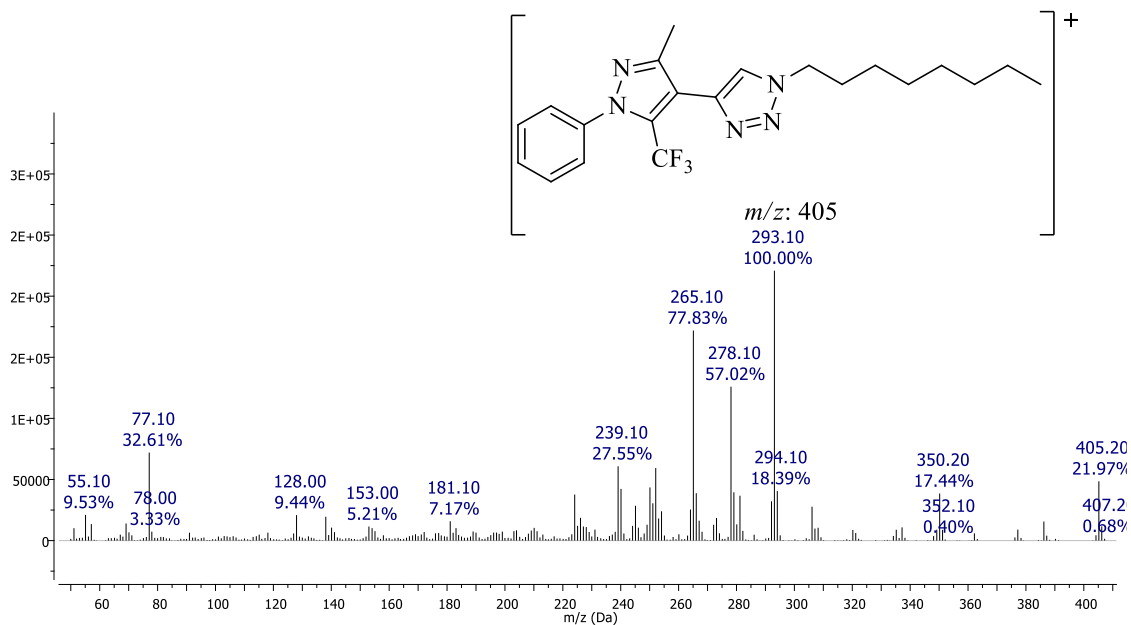
Espectro de massas EI (70eV) do composto **6a**.Espectro de massas EI (70eV) do composto **6b**.

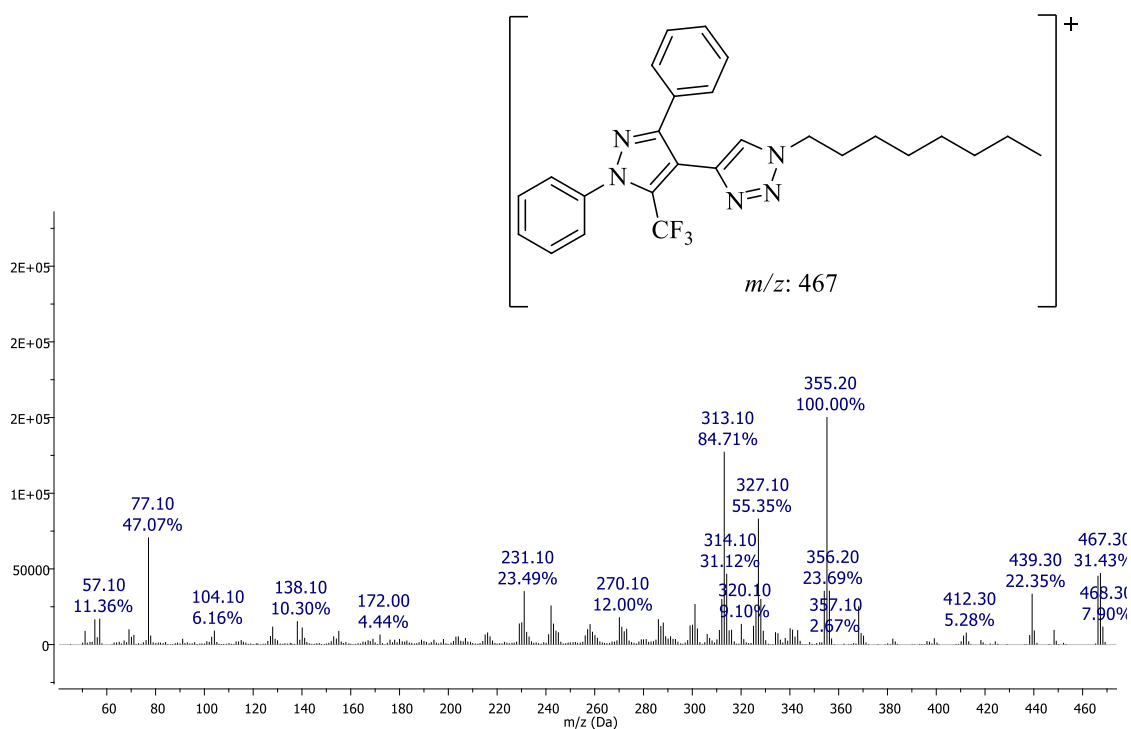
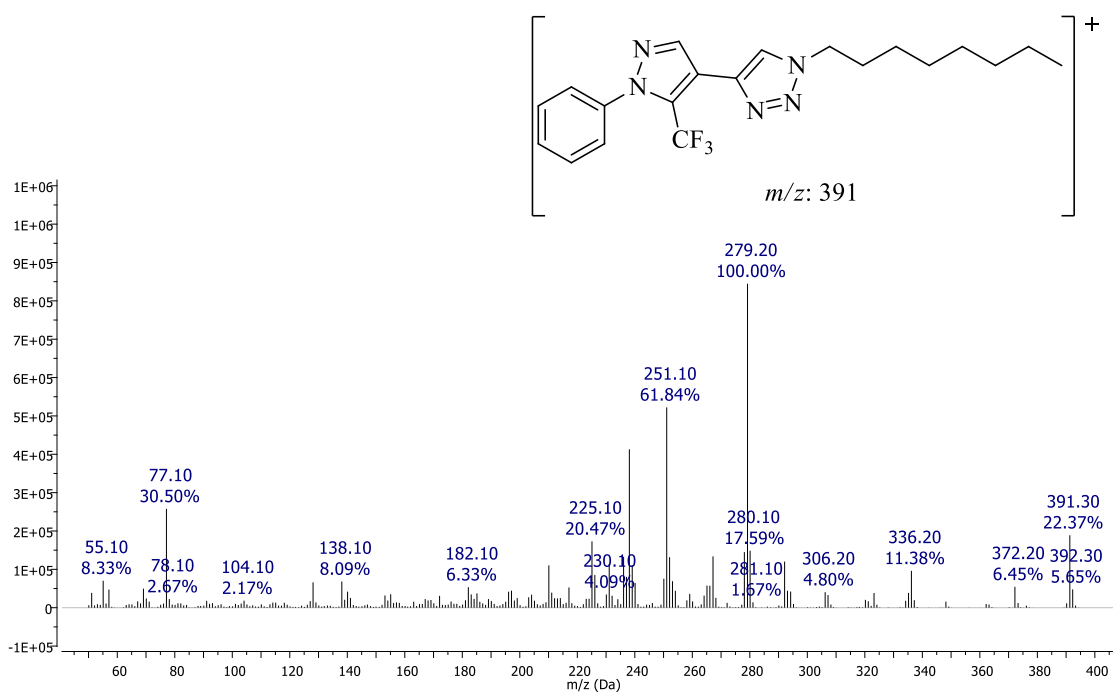
Espectro de massas EI (70eV) do composto **6c**.Espectro de massas EI (70eV) do composto **6d**.

Espectro de massas EI (70eV) do composto **6e**.Espectro de massas EI (70eV) do composto **6g**.

Espectro de massas EI (70eV) do composto **6h**.Espectro de massas EI (70eV) do composto **6i**.

Espectro de massas EI (70eV) do composto **6j**.Espectro de massas EI (70eV) do composto **6k**.

Espectro de massas EI (70eV) do composto **6l**.Espectro de massas EI (70eV) do composto **6m**.

Espectro de massas EI (70eV) do composto **6n**.Espectro de massas EI (70eV) do composto **6o**.