

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

**Carson Wanderley Wiethan**

**SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE AZÓIS VIA FORMAÇÃO DE  
LIGAÇÕES CARBONO – CARBONO E CARBONO – NITROGÊNIO**

Santa Maria, RS,  
2017

**Carson Wanderley Wiethan**

**SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE AZÓIS VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES  
CARBONO – CARBONO E CARBONO – NITROGÊNIO**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química Orgânica**.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS,  
2017

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

Wiethan, Carson Wanderley  
SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE AZÓIS VIA FORMAÇÃO DE  
LIGAÇÕES CARBONO - CARBONO E CARBONO - NITROGÊNIO / Carson  
Wanderley Wiethan.- 2017.  
224 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso  
Coorientadores: Gilson Rogerio Zeni, Nilo Zanatta  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de  
Pós-Graduação em Química, RS, 2017

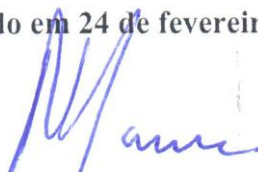
1. Azóis 2. Quinoxalinas 3. Negishi "cross-coupling"  
4. Buchwald-Hartwig "cross-coupling" I. Bonacorso, Helio  
Gauze II. Zeni, Gilson Rogerio III. Zanatta, Nilo IV.  
Título.

**Carson Wanderley Wiethan**

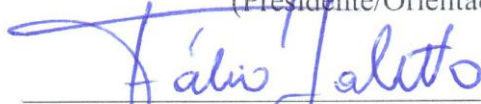
**SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE AZÓIS VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES  
CARBONO – CARBONO E CARBONO – NITROGÊNIO**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química Orgânica**.

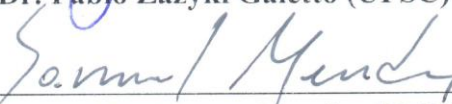
Aprovado em 24 de fevereiro de 2017



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



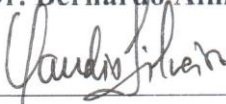
Prof. Dr. Fábio Zazyki Galetto (UFSC)



Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes (UDESC)



Prof. Dr. Bernardo Almeida Iglesias (UFSM)



Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira (UFSM)

Santa Maria, RS  
2017

## AGRADECIMENTOS

Grandes façanhas são realizadas através de diversas pequenas ações. Acredito que a ausência de um simples “bom dia” poderia ter culminado na não realização deste trabalho. Ainda que não seja possível expor em um pequeno pedaço de papel meu sincero agradecimento a todos que contribuíram para a conclusão de mais esta etapa de minha vida, devo salientar aqueles que se fizeram presente de forma mais intensa ao longo destes quatro anos.

Primeiramente agradeço a meus pais, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la, e que sempre se doaram por inteiro para que eu pudesse realizar os meus sonhos. Por mais que eu tente, não encontro palavras para expressar minha gratidão por todos os ensinamentos e apoio incondicional.

A Jeane Beuren, pela dedicação, amor e carinho em um dos momentos mais decisivos de minha vida.

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

Aos colegas de laboratório Wilian, Melissa, Tainara, Gean, Andréia, Alex, Letícia, Felipe, Hernane, Steffany, Sara e Inaiá, pela amizade, cervejadas e colaborações.

Ao prof. Mark Stradiotto, por me receber em seu laboratório como aluno de doutorado sanduíche (SWE-CNPq) e proporcionar uma visão ampla e diferenciada sobre pesquisa científica e aplicação industrial.

Ao professor Gilson Rogério Zeni (GZ), pelas valiosas sugestões nesse trabalho.

Aos demais docentes dos cursos de graduação e pós-graduação em química da UFSM pelos ensinamentos.

Aos funcionários Ademir e Valéria pelo auxílio e trabalho eficiente frente à coordenação do PPGQ.

Às pessoas que não mais estão presentes, mas que desempenharam papel fundamental em minha vida.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES pelas bolsas e auxílios concedidos.

## RESUMO

### SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE AZÓIS VIA FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO – CARBONO E CARBONO – NITROGÊNIO

AUTOR: Carson Wanderley Wiethan  
ORIENTADOR: Helio Gauze Bonacorso

Este trabalho descreve a síntese e a funcionalização de azóis através de diferentes metodologias, ancoradas ou não na catálise organometálica. Primeiramente, descrevemos a síntese de 5-trifluormetil pirazóis tetrassubstituídos através de reações de acoplamento cruzado catalisadas por complexos de paládio entre 5-trifluormetil-4-halo pirazóis, reagentes organozinco e aminas. Este trabalho permitiu a obtenção de novos sistemas pirazólicos com rendimentos moderados a bons.

Posteriormente realizamos a síntese de 1,3-di(hetero)aril indazóis explorando as atividades catalíticas complementares de complexos de níquel e cobre. Primeiramente avaliamos diferentes pré-catalisadores de níquel para realizar a aminação intramolecular de diferentes 2-clorofenil hidrazonas não protegidas. Em um segundo momento, realizamos a *N*-(hetero)arilação dos NH indazóis gerados *in situ*, através do emprego de um sistema catalítico baseado em cobre/DMEDA. A metodologia permitiu a obtenção de diferentes indazóis 1,3-di(hetero)aril substituídos, com rendimentos moderados a bons.

Por fim, demonstramos a síntese de pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas a partir da reação entre 1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazolo-5-carboxilatos de etila e aminas primárias. A metodologia *one-pot* envolve duas etapas sequenciais; *i*) amidação da função éster do pirazol e *ii*) ciclização intramolecular via substituição nucleofílica aromática. Esta abordagem sintética provou ser eficiente ao se empregar aminas alquílicas primárias, permitindo a obtenção de diferentes padrões de substituição com rendimentos moderados a bons.

**Palavras-chave:** Azóis, quinoxalinonas, Negishi “cross-coupling”, Buchwald-Hartwig “cross-coupling”.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND FUNCTIONALIZATION OF AZOLES VIA CARBON-CARBON AND CARBON-NITROGEN BONDS FORMATION

AUTHOR: Carson Wanderley Wiethan

ADVISOR: Helio Gauze Bonacorso

This work describes the synthesis and functionalization of azoles employing different methodologies, based on organometallic catalysis or not. Firstly, we disclose the synthesis tetra-substituted 5-trifluoromethyl pyrazoles via sequential halogenation of 5-trifluoromethyl pyrazoles and palladium-catalyzed carbon-carbon and carbon-nitrogen cross-coupling reactions employing organozinc reagents and amines as coupling partners, respectively. This work allowed to achieve new pyrazolic systems in moderated to good yields.

Posteriorly, we show the synthesis of 1,3-di(hetero)aryl indazoles exploring the complementary catalytic activity of nickel and copper complexes. We commenced this study evaluating different nickel pre-catalysts to perform the intramolecular amination of unprotected 2-chlorophenyl hydrazones. In a second moment, we described the *N*-(hetero)arylation of the *in situ* generated NH indazoles, using a simple catalytic system based on copper/DMEDA. This sequential one-pot fashion procedure allowed the achievement of several 1,3-di(hetero)aryl indazoles in moderate to good yields.

Lastly, we disclose the formation of pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ones by the reaction between ethyl 1-(2-chlorophenyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate and primary amines. The one-pot methodology undergoes by two sequential reactional pathways: *i*) amidation of the ester moiety attached to the pyrazole ring, and *ii*) intramolecular cyclization via nucleophilic aromatic substitution. This synthetic approach proved to be efficient only for primary aliphatic amines, allowing to achieve molecules with different substitution patterns in moderate to good yields.

**Key-words:** Azoles, quinoxalinones, Negishi cross-coupling, Buchwald-Hartwig cross-coupling.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos de azaheterociclos biologicamente ativos comercializados.....	12
Figura 2 – Perfil energético de transformações químicas não catalisadas e catalisadas.....	16
Figura 3 – Principais transformações químicas envolvidas na síntese de fármacos.....	17
Figura 4 – Paladociclos empregados como pré-catalisadores.....	22
Figura 5 – Comparação do preço de Pd com outros metais base.....	23
Figura 6 – Ligantes Josiphos (I), Pad-Dalphos (II) e complexo $\sigma$ -aril Ni <sup>2+</sup> (III) empregados em reações de monoarilação de amônia catalisadas por níquel.....	24
Figura 7 – Estrutura genérica das dialquil biaril fosfinas.....	26
Figura 8 – Compostos bioativos contendo núcleos quinoxalinônicos.....	29
Figura 9 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 100 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>2a</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	36
Figura 10 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 125 MHz de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>3c</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	36
Figura 11 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 150 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-iodo-3metil-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>3a</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	37
Figura 12 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 500 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-4-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>4i</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	41
Figura 13 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 125 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-4-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>4i</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	42
Figura 14 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 500 MHz de <i>N</i> -(furan-2-ilmetil)-1-fenil-3-metil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-amina ( <b>5g</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	46
Figura 15 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 125 MHz de <i>N</i> -(furan-2-ilmetil)-1-fenil-3-metil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-amina ( <b>5g</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	46
Figura 16 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 300 MHz de 3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indazol ( <b>7c</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	51
Figura 17 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 75 MHz de 3-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indazol ( <b>7c</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	52
Figura 18 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 500 MHz de 4-(3-fenil-1 <i>H</i> -indazol-1-il)benzotriila ( <b>8a</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	55
Figura 19 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 125 MHz de 4-(3-fenil-1 <i>H</i> -indazol-1-il)benzotriila ( <b>8a</b> ), em CDCl <sub>3</sub> .....	56
Figura 20 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 300 MHz de etil 1-(2-clorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato ( <b>11a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	59
Figura 21 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 75 MHz de etil 1-(2-clorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato ( <b>11a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	59
Figura 22 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 500 MHz de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4(5 <i>H</i> )-ona ( <b>13a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	62
Figura 23 – Espectro de RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} a 125 MHz de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4(5 <i>H</i> )-ona ( <b>13a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	63
Figura 24 – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4(5 <i>H</i> )-ona <b>13a</b> .....	64
Figura 25 – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4(5 <i>H</i> )-ona <b>13a</b> .....	65
Figura 26 – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4(5 <i>H</i> )-ona <b>13a</b> .....	65
Figura 27 – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4(5 <i>H</i> )-ona <b>13a</b> .....	66



Figura 28 – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4( <i>5H</i> )-ona <b>13a</b> .....	66
Figura 29 – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4( <i>5H</i> )-ona <b>13a</b> .....	67

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Reação nomeada e seu respectivo substrato.....	21
Tabela 2 – Avaliação das condições reacionais das reações de acoplamento.....	38
Tabela 3 – Otimização das condições reacionais empregando paladociclo G3(XPhos) como pré-catalisador.....	39
Tabela 4 – Reações de acoplamento entre aril/heteroarilzinco e 4-halopirazóis.....	40
Tabela 5 – Efeito do ligante na reação de aminação de 4-bromo-1-fenil-3-metil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol.....	43
Tabela 6 – Reações de acoplamento entre aminas e 4-halopirazóis.....	44
Tabela 7 – Síntese de 2-clorofenilmetanonas ( <b>6b-f</b> ).....	48
Tabela 8 – Efeito do ligante na síntese de 3-fenil-1 <i>H</i> -indazol ( <b>7a</b> ).....	49
Tabela 9 – Síntese de 3-(hetero)aril-1 <i>H</i> -indazóis ( <b>7a-f</b> ).....	50
Tabela 10 – Síntese de 1,3-(hetero)aril-1 <i>H</i> -indazóis.....	54
Tabela 11 – Síntese de etil-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos.....	58
Tabela 12 – Otimização das condições reacionais para a formação de <b>13a</b> .....	60
Tabela 13 – Síntese de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalin-4(5 <i>H</i> )-onas ( <b>13a-q</b> ).....	61
Tabela 14 – Síntese de reagentes organozinco.....	80

## LISTA DE ABREVIATURAS

*iPr* = 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno  
Cy = Ciclopentadienila  
<sup>t</sup>Bu = *tert*-Butila  
DIBAL-H = Hidreto de di-isobutil alumínio  
PTFE = Politetrafluoretileno  
HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation  
DMEDA = N,N'-dimetiletilenodiamina  
XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenil  
DMA = Dimetilacetamida  
DMF = Dimetilformamida  
NIS = N-iodosuccinimida  
NBS = N-bromosuccinimida  
DME = Dimetoxietano  
TFA = Ácido trifluoracético

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	12
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	16
1.1 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO CATALISADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO .....	16
1.2 SÍNTESE DE 5-(TRIFLUORMETIL)-1 <i>H</i> -PIRAZÓIS TETRASUBSTITUÍDOS .....	24
1.3 SÍNTESE DE INDAZÓIS 1,3-DISSUBSTITUÍDOS.....	27
1.4 SÍNTESE DE QUINOXALINONAS.....	29
<b>2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	33
2.1 SÍNTESE DE 1-FENIL-5-(TRIFLUORMETIL)-1 <i>H</i> -PIRAZÓIS TETRASUBSTITUÍDOS VIA SEQUENCIAL HALOGENAÇÃO/ACOPLAMENTOS C-C E C-N CATALISADOS POR COMPLEXOS DE PALÁDIO .....	33
2.1.1 Reações de acoplamento entre 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-halo-1 <i>H</i> -pirazóis e reagentes (hetero)arilzínco catalisadas por complexos de paládio .....	37
2.1.2 Reações de acoplamento entre 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis e aminas catalisadas por complexos de paládio .....	43
2.2 SÍNTESE DE INDAZÓIS 1,3-DI(HETERO)ARIL SUBSTITUÍDOS VIA AMINAÇÕES SEQUENCIAIS CATALISADAS POR NI E CU .....	47
2.3 SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5- <i>a</i> ]QUINOXALIN-4(5 <i>H</i> )-ONAS VIA AMIDAÇÃO/N-ARILAÇÃO ONE-POT SOB CONDIÇÕES REACIONAIS LIVRE DE METAIS DE TRANSIÇÃO .....	57
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	68
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	70
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	70
3.1 EQUIPAMENTOS .....	70
3.1.1 Ressonância magnética nuclear.....	70
3.1.2 Cromatografia em fase gasosa.....	70
3.1.3 Espectrometria de massas.....	71
3.1.4 Análise Elementar .....	71
3.1.5 Ponto de fusão .....	71
3.2 REAGENTES E SOLVENTES.....	71
3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....	72
3.3.1 Síntese de XPhos Pd G3 .....	72
3.3.2 Síntese de (L)( <i>o</i> -tol)Cl .....	73
3.3.3 Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trihalo-3-alquen-2-onas (1a-b e 9a-b) .....	75
3.3.4 Síntese de 1-fenil-5(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazóis (2a-b).....	76
3.3.5 Síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-halo-1 <i>H</i> -pirazóis (3a-d).....	77
3.3.6 Preparação de Solução 1 mol/L de ZnCl <sub>2</sub> em THF anidro.....	79
3.3.7 Síntese de reagentes organozinco .....	79
3.3.8 Síntese de 1-fenil-(5-trifluormetil)-3-alquil(aril)-4-(hetero)aril-1 <i>H</i> -pirazóis (4a-j). 80	
3.3.9 Síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazolo-4-aminas (5a-h).....	84
3.3.10 Síntese de 2-clorofenilmetanonas (6b-f).....	86
3.3.11 Síntese de 3-(hetero)aril-1 <i>H</i> -indazóis (7a-f) .....	88
3.3.12 Síntese de 1,3-di(hetero)aril-1 <i>H</i> -indazóis (8a-s).....	90
3.3.13 Síntese de etil-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos (11a-d) .....	96
3.3.14 Síntese de etil 4-bromo-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos (12a-b).....	98
3.3.15 Síntese de pirazolo[1,5- <i>a</i> ]quinoxalinonas (13a-q) .....	98
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	105

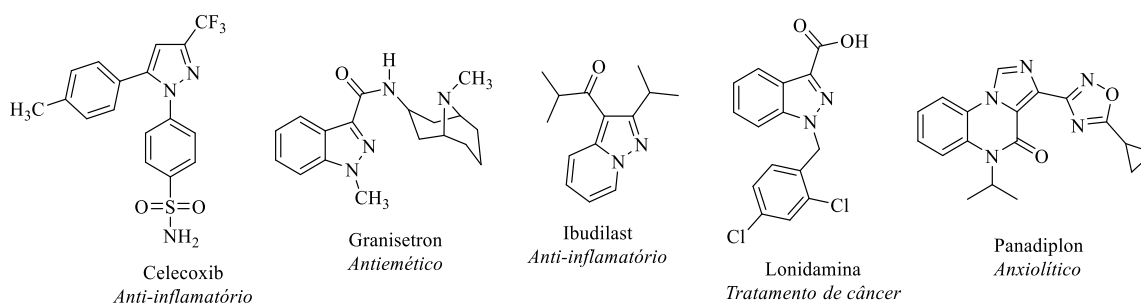
<b>ESPECTROS DE RMN <math>^1\text{H}</math> E <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math></b> .....	110
<b>ESPECTROS DE CG-EM e HRMS</b> .....	189

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos contendo átomos de nitrogênio compreendem um dos tópicos mais recorrentes nos campos de química medicinal, biologia e ciência dos materiais.<sup>1</sup> Neste sentido, o desenvolvimento de protocolos simples e efetivos para a síntese e funcionalização destes compostos representa um importante e constante desafio para químicos sintéticos.

Entre as diversas classes de azaheterociclos, pirazóis, indazóis e quinoxalinonas ocupam uma posição de destaque, sendo comumente encontrados como constituintes de moléculas biologicamente ativas. Na figura 1 estão representados alguns exemplos de compostos comerciais contendo estes fragmentos, bem como suas respectivas funções.

**Figura 1** – Exemplos de azaheterociclos biologicamente ativos.



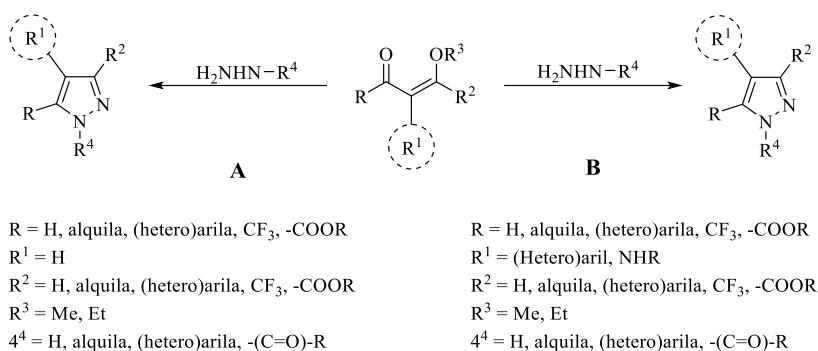
Apesar das tradicionais reações de ciclocondensação envolvendo compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados e hidrazinas proporcionarem uma rota de acesso eficiente e regioseletiva para a obtenção de pirazóis trissubstituídos (Esquema 1 – A),<sup>2</sup> metodologias efetivas para a construção direta de estruturas tetrassubstituídas ainda permanecem como uma lacuna. Este fato deve-se principalmente ao elevado custo dos precursores diferenciados, a baixa reatividade e perda de seletividade na formação dos produtos, principalmente quando grupos com efeito estérico pronunciado estão presentes na posição  $\alpha$ -carbonila,<sup>3</sup> o que torna desinteressante o emprego destes reagentes em síntese (Esquema 1 – B).

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

<sup>2</sup> (a) M. E. F. Braibante, G. Clar and M. A. P. Martins, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 1159; (b) L. P. Song, Q. L. Chu and S. Z. Zhu, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *107*, 107; (c) H. G. Bonacorso, M. S. Correa, L. M. F. Porte, E. P. Pittaluga, N. Zanatta and M. A. P. Martins, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5488.

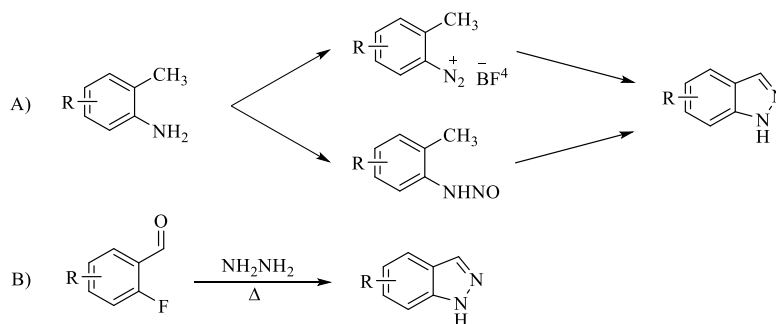
<sup>3</sup> H. G. Bonacorso, I. S. Lopes, A. D. Wastowski, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.

## Esquema 1



Ao se abordar a síntese de indazóis, as limitações tornam-se ainda mais evidentes. Tradicionalmente, a diazotação e/ou nitração de *orto*-alquil anilinas (Esquema 2 – A), bem como a condensação de *orto*-flúor benzaldeídos com hidrazinas tornaram-se a principal rota de acesso para estes compostos (Esquema 2 – B).<sup>4,5</sup> No entanto, de maneira similar às observações feitas para pirazóis, a síntese direta de indazóis polissubstituídos também permanece como um desafio sintético.

## Esquema 2



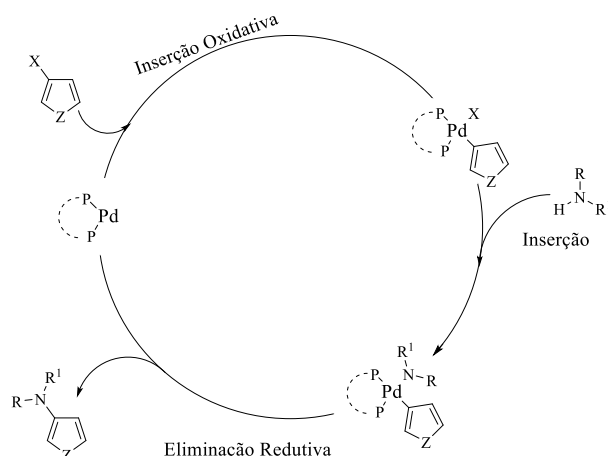
Frente às dificuldades mencionadas, o desenvolvimento de abordagens ancoradas na catálise organometálica para a síntese e funcionalização de tais estruturas surge como uma das alternativas mais efetivas para contornar tais limitações. No entanto, observa-se ainda que haletos ou pseudo-haletos derivados de heterocírclos de cinco membros compreendem alguns dos substratos mais desafiadores em transformações catalisadas por metais de transição. A elevada densidade eletrônica destes sistemas dificulta reações de inserção oxidativa, diminuindo sensivelmente a velocidade de reação. Adicionalmente, em aminações catalisadas

<sup>4</sup> (a) F. Crestey, V. Collot, S. Stiebing, S. Rault, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7772. (b) E. G. Kovach, D. E. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1176.

<sup>5</sup> K. Lukin, M. C. Hsu, D. Fernando, M. R. Leanna, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8166.

por complexos de Pd (Buchwald – Hartwig *cross-coupling*), os heteroarilpaládio amido complexos formados a partir da transmetalção com aminas exibem elevada estabilidade, dificultando a etapa de redução eliminativa, conferindo baixas taxas de conversão (Esquema 3).<sup>6</sup>

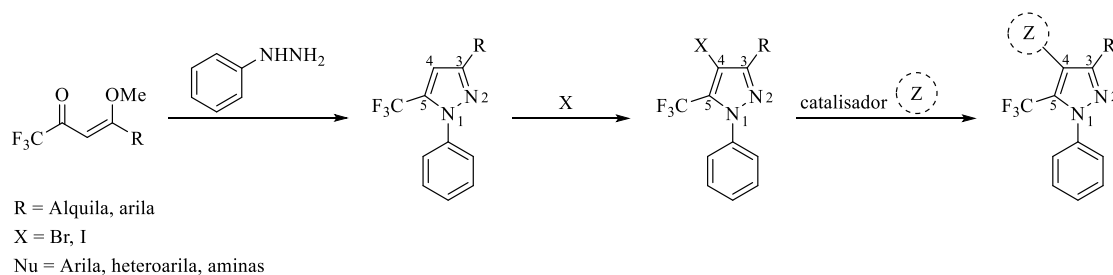
### Esquema 3



Assim, frente à importância e às dificuldades associadas à síntese e funcionalização de tais estruturas, bem como os recentes avanços descritos em reações de formação de ligações C-C e C-N catalisadas por complexos de metais de transição, esta tese de doutorado abordará os seguintes objetivos:

I. Desenvolver metodologias para reações de halogenação visando a obtenção de 4-halo-1-fenilpirazóis 5-trifluormetil substituídos e sequencial acoplamento cruzado com reagentes organozinco (Negishi *cross-coupling*) e aminas (Buchwald-Hartwig *cross-coupling*), com a finalidade de obter pirazóis tetrasubstituídos polifuncionalizados (Esquema 4);

### Esquema 4

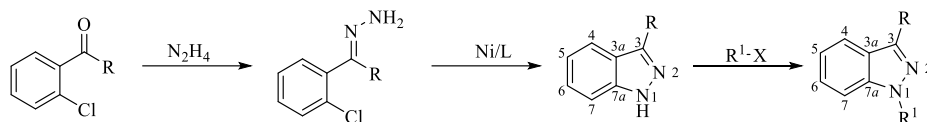


<sup>6</sup> M. W. Hooper, J. F. Hartwig, *Organometallics*, **2003**, *22*, 3394.



II. Avaliar a atividade catalítica de complexos de níquel em reações de acoplamento C-N (Buchwald-Hartwig) visando à síntese de sistemas indazolínicos polissubstituídos (Esquema 5);

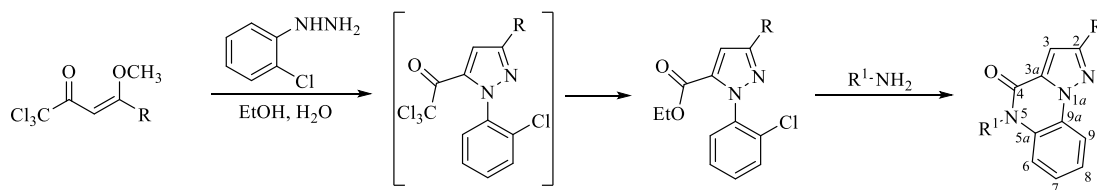
### Esquema 5



R = Arila, heteroarila  
R<sup>1</sup> = Arila, heteroarila

III. Desenvolver metodologias livres de metais de transição para a síntese *one-pot* de pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas (Esquema 6);

### Esquema 6



R = Alquila, arila  
R<sup>1</sup> = Alquila, (hetero)arila

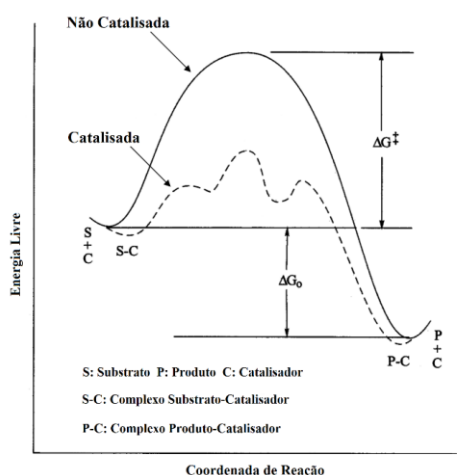
## 1 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo serão abordados os conceitos e estudos significativos sobre a temática de estudo proposta. Em um primeiro momento serão contextualizados o mecanismo e as características dos ciclos catalíticos envolvidos em reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição. Subsequentemente, será apresentada a importância, as metodologias e limitações existentes na síntese de 5-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis tetrasubstituídos. Em um terceiro momento será discutido as metodologias mais recorrentes utilizadas na síntese de indazóis polissubstituídos, e, por último, será abordado a importância e as rotas de acesso para núcleos quinoxalinônicos.

### 1.1 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CRUZADO CATALISADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO

Mais de três décadas após sua conceitualização, as reações de formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo catalisadas por metais de transição se tornaram ferramentas indispensáveis para químicos sintéticos. Estas vêm permitindo a obtenção de estruturas moleculares de elevada complexidade utilizadas em diferentes áreas, incluindo a de produtos naturais, química medicinal e química de materiais.<sup>7</sup> A exploração da atividade catalítica destes metais possibilita realizar transformações químicas energeticamente inviáveis

**Figura 2** – Perfil energético de transformações químicas não catalisadas e catalisadas.\*



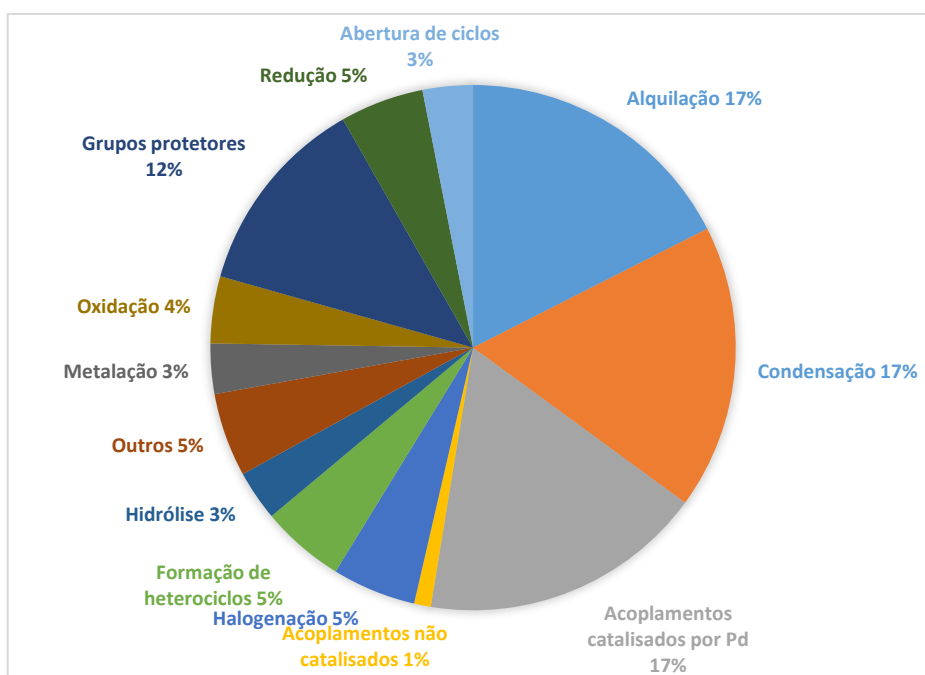
<sup>7</sup> Jana, R.; Pathack, T. P.; Sigmam, M. S. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1417

\*Material adaptado de: Chemistry 4102/5102 Advanced Transition Metal Chemistry/ Organotransition Metal Chemistry Lectures – Dalhousie University - **2015**.

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 (Figura 2).

Entre as inúmeras transformações empregadas em química medicinal, reações de acoplamento cruzado catalisadas por complexos de Ni, Cu e Pd ocupam uma posição de destaque, sendo este último responsável por aproximadamente 17% das transformações empregadas na síntese de fármacos (Figura 3).<sup>8</sup> Transformações adicionais catalisadas por Pd, tais como hidrogenações/hidrogenólises e desproteção de grupos funcionais, não estão contabilizadas neste cálculo.

**Figura 3** – Principais transformações químicas envolvidas na síntese de fármacos.\*



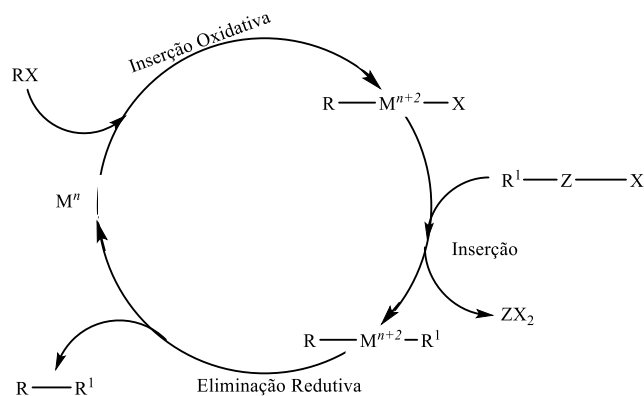
Independente da variante de acoplamento cruzado, observa-se diversas similaridades nos ciclos catalíticos envolvidos (Esquema 7). Inicialmente, a espécie cataliticamente ativa se insere oxidativamente entre um átomo de carbono e um heteroátomo (geralmente haletos ou pseudo-haletos). Posteriormente, através da inserção do grupo a ser acoplado, forma-se o complexo contendo os dois fragmentos que serão acoplados. Estes fragmentos são então

<sup>8</sup> (a) T. N. J. Cooper, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082. (b) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.

\*Adaptado de: ACS Webinars - Outsmarting the Shortage: The Emergence of Base Metal Catalysis in Pharma, disponível em: <https://www.acs.org/content/dam/acsorg/events/technology-innovation/Slides/2015-12-10-base-metal-slides.pdf>.

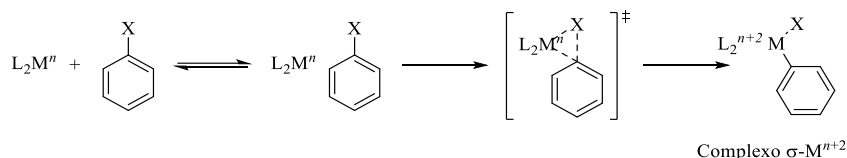
eliminados redutivamente, levando à formação do produto desejado e a regeneração da espécie catalítica.<sup>9,10</sup>

### Esquema 7



O termo adição oxidativa descreve uma reação onde, partindo-se de um complexo organometálico insaturado, se observa o aumento em duas unidades de grandeza no estado de oxidação, número de coordenação e na contagem total de elétrons do centro metálico. Esta reação pode se processar por diversos mecanismos, os quais dependem exclusivamente da natureza do metal e do substrato envolvido. Embora os produtos obtidos não forneçam informações sobre o tipo de mecanismo envolvido, os mais recorrentes são: (i)  $S_N2$ , (ii) radicalares, (iii) iônicos e (iv) concertados.<sup>11</sup> Evidências sugerem que este último mecanismo opera a clivagem de ligações C-X em substratos vinílicos e (hetero)arílicos, através da formação de um aduto  $\eta^2$ -halo(hetero)areno (Esquema 8).<sup>12</sup>

### Esquema 8



Independente do mecanismo envolvido, o centro metálico deve possuir elétrons disponíveis para serem transferidos para o orbital  $\sigma^*$  do substrato R-X, bem como um sítio

<sup>9</sup> E. -I. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, New York, John Wiley & Sons Inc., New York, **2002**.

<sup>10</sup> Em ciclos catalíticos envolvendo espécies de cobre admite-se estados de oxidação  $Cu^I$  e  $Cu^{III}$  (E. Sperotto, G. P. M. van Klink, G. van Koten, J. G. Vries, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 10338).

<sup>11</sup> R. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals. 4 ed.* Hoboken, Wiley-Interscience., New Jersey **2005**.

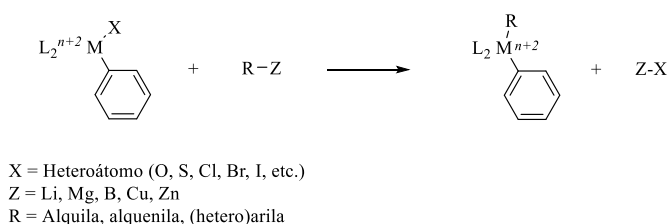
<sup>12</sup> J. A. Labinger, *Organometallics*, **2015**, 34, 4784

vazio apto a acomodar dois elétrons provenientes do orbital  $\sigma$  deste mesmo. Esta afirmação sugere que metais com estados de oxidação maior que 2+ dificilmente possuem caráter redutor suficiente para promover a transformação, exceto frente a substratos altamente oxidantes, tal como  $\text{Cl}_2$ .<sup>11</sup>

Ao longo dos últimos anos diversos grupos de pesquisa têm dedicado seus esforços na tentativa de modular a natureza química dos centros metálicos através do uso de ligantes diferenciados. Em geral, ligantes fortemente eletrodoadores com pronunciado volume estérico facilitam a inserção oxidativa, pois aumentam a densidade eletrônica do metal, bem como favorecem a formação de espécies monocoordenadas, as quais exibem menor impedimento estérico, permitindo uma melhor aproximação dos substratos envolvidos nesta etapa.<sup>13a</sup>

A etapa subsequente do ciclo catalítico compreende a inserção do grupamento que será acoplado ao complexo  $\sigma\text{-M}^{n+2}$  formado na etapa de inserção oxidativa. Esta inserção pode se processar por diferentes maneiras, de acordo com da natureza do substrato em questão. Compostos organometálicos, tais como organolítio, organomagnésio, organoboro e organozinco, se inserem através de reações de transmetalização com a espécie  $\sigma\text{-M}^{n+2}$ . Este tipo de reação organometálica envolve a transferência de ligantes de um metal para outro, e tem como característica ser um processo irreversível, uma vez que ambos fatores cinéticos e termodinâmicos direcionam a formação dos produtos. Em geral, observa-se que ao menos um dos produtos apresenta um elevado caráter iônico, quando comparado ao dos reagentes, tornando o processo reverso termodinamicamente desfavorável (Esquema 9).<sup>11</sup>

### Esquema 9

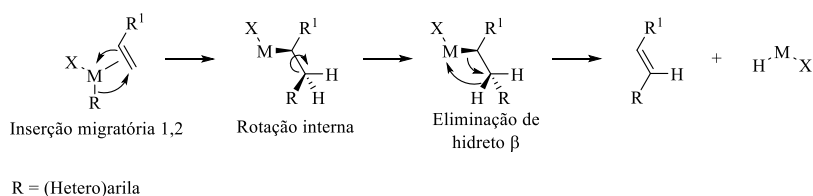


Quando alcenos são empregados (Heck cross-coupling), se observa a complexação dos elétrons da ligação  $\pi$  da olefina com o complexo  $\sigma\text{-M}^{n+2}$ . Após estes adquirirem orientação *cis*, ocorre uma reação de inserção migratória do tipo 1,2 (também conhecida como carbometalação), levando à formação de um novo complexo através da formação simultânea

<sup>13</sup> (a) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc Chem Res.*, **2008**, *41*, 1461. (b) J. P. Wolfe, S. T. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144. (c) G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109.

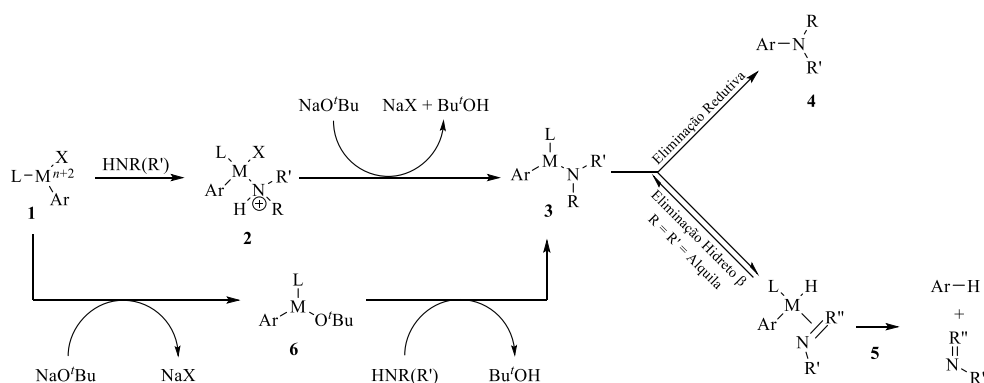
de duas novas ligações  $\sigma$ . Uma vez que a ligação  $\pi$  foi “rompida”, os átomos de carbono passaram a ter rotação livre, permitindo assim uma rotação interna, levando ao alinhamento *syn* entre o centro metálico e um átomo de hidrogênio  $\beta$  (ângulo diédrico =  $0^\circ$ ). Esta conformação permite a regeneração da ligação  $\pi$ , contendo agora o fragmento R, através de reação de eliminação de hidreto  $\beta$  (Esquema 10).<sup>9,11</sup>

### Esquema 10



No caso de reações com aminas (Buchwald-Hartwig “cross-coupling”), se observa a coordenação de uma amina com o complexo  $\sigma\text{-M}^{n+2}$  (**1**). Posteriormente, uma base promove a desprotonação do hidrogênio do grupo amina em **2**, levando a formação de um amido complexo (**3**). Este pode levar a formação do produto desejado (**4**), via eliminação redutiva, ou, quando aminas alquílicas são empregadas, permitir a eliminação de hidreto  $\beta$ , levando ao produto de desalogenação após sucessiva reação de eliminação redutiva (**5**).<sup>13b</sup> Alternativamente, Hartwig demonstrou que o tratamento de  $\text{L-M}(\text{Ar})(\text{OtBu})$  (**6**) com aminas leva a formação de arilaminas, sugerindo a formação de complexos com *tert*-butóxido quando  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  é empregado (Esquema 11).<sup>13c</sup>

### Esquema 11



Por fim, redução eliminativa pode ser compreendida como o inverso da inserção oxidativa. Este tipo de reação é favorecido em metais com elevados estados de oxidação, uma vez que este é reduzido em duas unidades. No entanto, também ocorre em alguns elementos

com estados de oxidação intermediários, tais como metais  $d^8$  ( $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$  e  $\text{Au}^{3+}$ ) e  $d^6$  ( $\text{Pt}^{4+}$ ,  $\text{Pd}^{4+}$ ,  $\text{Ir}^{3+}$  e  $\text{Rh}^{3+}$ ), principalmente quando coordenados a ligantes volumosos.<sup>11, 13</sup>

Partindo-se do princípio de reversibilidade microscópica, pode-se inferir que mecanismos similares aos de inserção oxidativa operaram o processo de eliminação redutiva.<sup>11</sup> No entanto, uma vez que os orbitais ligantes dos grupos a serem eliminados necessitam estar paralelos (*cis*), algumas etapas antecedem esta reação. Por exemplo, em complexos quadrado planares  $d^8$  esta conformação específica pode ser obtida através de mecanismos dissociativos (levando a formação de espécie tricoordenada), não dissociativos (via isomerização *trans-cis*) ou associativos (levando a formação de um intermediário penta coordenado trigonal bipiramidal). Após obterem o arranjo necessário, a reação de eliminação se procede, levando à formação do produto e a regeneração da espécie cataliticamente ativa.<sup>11</sup>

Com exceção das reações de acoplamento cruzado catalisadas por complexos de cobre, denominadas “*Ullmann-type*”,<sup>14</sup> as demais são conceituadas pela natureza dos substratos envolvidos. Entre as transformações nomeadas de maior relevância, podemos destacar as de Heck, Sonogashira, Negishi, Suzuki-Miyaura, Kumada, Stille e Buchwald-Hartwig. A tabela 1 relaciona o tipo de substrato e a respectiva reação.

**Tabela 1** – Reação nomeada e seu respectivo substrato.\*

$$\boxed{\text{R}}-\text{X} + \text{Z} \xrightarrow{\text{catalisador}} \boxed{\text{R}}-\text{Z}$$

Substrato (Z)	Acoplamento
C=CH	Heck
C≡C-H	Sonogashira
XZn-R'	Negishi
(RO) <sub>2</sub> B-R'	Suzuki-Miyaura
XMg-R'	Kumada
R <sub>3</sub> Sn-R'	Stille
H <sub>2</sub> N-R'	Buchwald-Hartwig

X = Cl, Br, I, OTf, etc.

\*Reações com reagentes organometálicos apenas a porção -R' é acoplada.

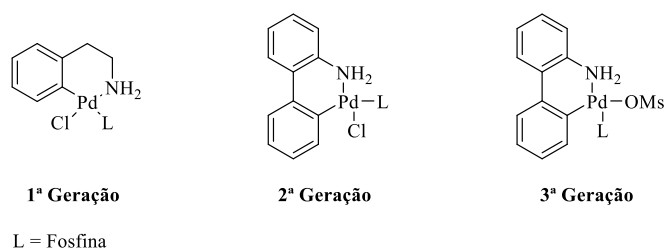
Ainda que  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  exiba atividade catalítica consideravelmente inferior à de  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ , demonstrando não apresentar nenhuma vantagem significativa sobre o emprego

<sup>14</sup> F. Sambiagio, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 3525.

deste último,<sup>15</sup> o uso de paládio emergiu como a principal escolha para a realização de reações de acoplamento cruzado, principalmente devido a facilidade da geração das espécies ativas *in situ*.<sup>16</sup> Neste sentido, a modulação da atividade catalítica de espécies de paládio através do *design* planejado de ligantes tornou-se um dos principais focos das pesquisas relacionadas a catálise organometálica a partir dos anos 90.<sup>13</sup> Esta linha de pesquisa tornou-se mais pronunciada com a necessidade de ligantes específicos para a realização de reações de aminação,<sup>17</sup> com especial destaque para as reações de monoarilação de amônia.<sup>18,19</sup>

A partir da consolidação de ligantes aptos a promover transformações químicas envolvendo substratos até então não reativos, tais como cloretos e pseudo-haletos de (hetero)arila, foi observado a necessidade do desenvolvimento de fontes mais práticas de paládio. Pré-catalisadores baseados em paladociclos tornaram-se extremamente populares, principalmente devido a sua estabilidade ao ar e a umidade, fácil preparação e versatilidade em acomodar diferentes tipos de ligantes (Figura 4).<sup>20</sup>

**Figura 4** – Paladociclos empregados como pré-catalisadores.



Estes paladociclos são facilmente desprotonados por bases fracas, tais como reagentes organozinco ou aminas, desencadeando uma reação de eliminação redutiva, levando a formação da espécie de Pd<sup>0</sup> *in situ* (Esquema 12).

<sup>15</sup> E. -I. Negishi, S. Baba, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1976**, 596.

<sup>16</sup> C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818.

<sup>17</sup> (a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348. (b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.

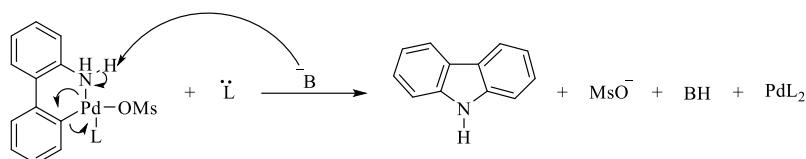
<sup>18</sup> J. P. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367.

<sup>19</sup> R. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4071.

<sup>20</sup> (a) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686. (b) T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073. (c) N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 916.

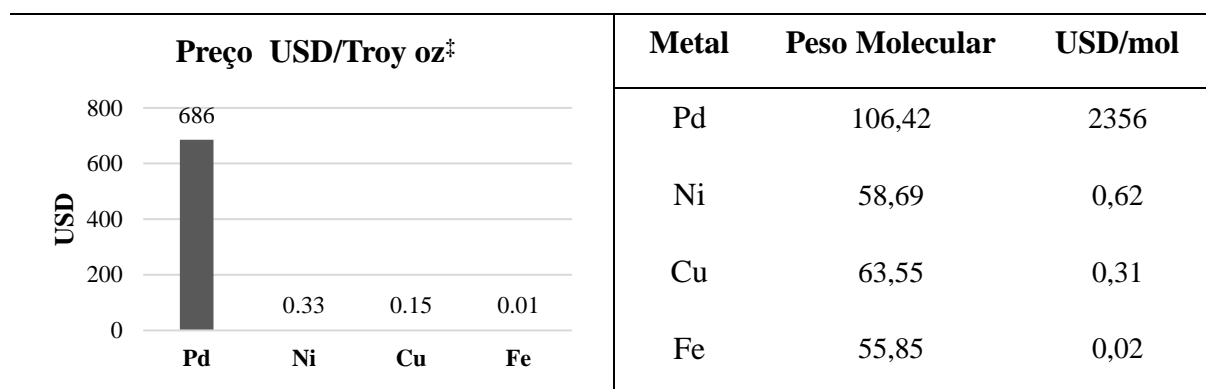


## Esquema 12



Embora eficientes para uma vasta gama de transformações, sistemas catalíticos baseados em paládio apresentam um elevado custo quando comparado a sistemas baseados em outros metais base. A Figura 5 exibe um comparativo dos custos de Pd, Ni, Cu e Fe.

**Figura 5** – Comparação do preço de Pd com outros metais base.\*

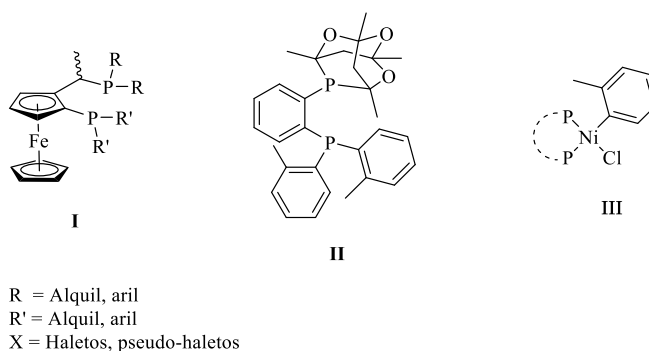


<sup>‡</sup> 1 Troy oz = 31,1 g

Neste sentido, recentemente pôde-se observar o surgimento de diversas metodologias complementares baseadas em complexos de níquel, com especial destaque para as reações de mono(hetero)arilação de amônia, dada a importância industrial deste reagente, bem como a dificuldade de seu emprego para a obtenção dos produtos mono(hetero)arilados. Os primeiros relatos destas transformações foram descritos em 2015 pelos grupos de pesquisa do professor Mark Stradiotto (Dalhousie University – Canadá) e do professor John F. Hartwig (Berkeley University – USA), em trabalhos paralelos e complementares, empregando ligantes da família JosiPhos (Figura 6). Estes resultados promissores culminaram no posterior desenvolvimento do ligante PAD-DalPhos, o qual foi desenvolvido especificamente com base nas características reacionais do ciclo catalítico de níquel. O pré-catalisador deste ligante, um complexo  $\sigma$ -aril Ni(II), permitiu obter diversos produtos de mono(hetero)arilação de amônia, em alguns casos até mesmo a temperatura ambiente. Vale ressaltar que este ligante não é efetivo quando empregado em reações catalisadas por paládio. (Figura 6).<sup>21</sup>

\*Fonte: Infomine (<http://www.infomine.com>) – acessado em 15/08/2016.

**Figura 6** – Ligantes Josiphos (I), PAD-Dalphos (II) e complexo  $\sigma$ -aril  $\text{Ni}^{2+}$  empregados em reações de monoarilação de amônia catalisadas por níquel.



## 1.2 SÍNTESE DE 5-(TRIFLUORMETIL)-1H-PIRAZÓIS TETRASUBSTITUÍDOS

Ao longo dos últimos anos *N*-aril pirazóis contendo grupos trifluormetila têm emergido como moléculas alvo em diversos campos da química moderna devido às suas bioatividades singulares.<sup>22</sup> No entanto, como visto anteriormente, embora as tradicionais reações de ciclocondensações entre 1,3-dieletrófilos  $\alpha,\beta$ -insaturados e arilhidrazinas permitam a síntese regioseletiva de estruturas trissubstituídas (Esquema 13 – A),<sup>23</sup> protocolos efetivos para a construção direta de moléculas tetrassubstituídas ainda permanecem um desafio. Este fato deve-se principalmente à dificuldade da construção dos reagentes necessários, bem como aos baixos rendimentos associados a tais procedimentos (Esquema 13 – B e C).<sup>24</sup>

Apesar dos significantes avanços descritos para reações de formação de ligações C-C e C-N catalisadas por paládio, reações de acoplamento cruzado envolvendo heterociclos de cinco membros contendo múltiplos heteroátomos permanecem como um desafio sintético, presumivelmente pela presença de heteroátomos básicos aptos a se coordenar ao centro

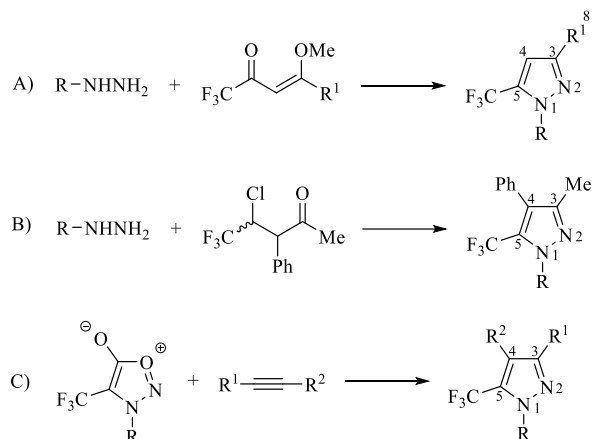
<sup>21</sup> (a) A. Borzenko, N. L. Rotta-Loria, P. M. MacQueen, C. M. Lavoie, R. McDonald, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3773. (b) R. A. Green, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3768. (c) C. M. Lavoie, P. M. MacQueen, N. L. Rotta-Loria, R. S. Sawatzky, A. Borzenko, A. J. Chisholm, B. V. K. Hargreaves, R. McDonald, M. J. Ferguson, M. Stradiotto, *Nature Comm.* **2016**, *7*, 11073. (d) N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 220. (e) E. A. Standley, S. J. Smith, T. F. Jamison, *Organometallics*, **2014**, *33*, 2012. (f) J. D. Shields, E. E. Gray, A. G. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166. (g) C. Chen, L. -M. Yang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6324.

<sup>22</sup> (a) J. Elguero, P. Goya, N. Jagerovic A. M. S. Silva, *Targets Heterocycl. Syst.*, 2002, *6*, 52. (b) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, John Wiley & Sons, New York, 2nd edn, 2004; (c) R. S. Keri, K. Chand, T. Ramakrishnappa, B. M. Nagaraja, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2015**, *348*, 1. (d) C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5061.

<sup>23</sup> L. P. Song, Q. L. Chu, S. Z. Zhu, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *107*, 107.

<sup>24</sup> (a) M. Zouaoui, M. M. E. Gäied, *J. Chem. Res.*, **2003**, *4*, 242. (b) R. S. Foster, H. Jakobi, J. P. A. Harrity, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4858.

## Esquema 13



metálico, levando a inibição ou a desativação de catalisadores organometálicos.<sup>25</sup> Ao passo que sistemas catalíticos tradicionais baseados em Pd e PPh<sub>3</sub> permitem realizar acoplamentos do tipo C-C nas posições 3 e 5 de 1-fenil pirazóis, ainda que sob condições reacionais enérgicas,<sup>26</sup> o emprego de ligantes com elevada atividade catalítica, tais como biaril fosfínas, são requeridos para proporcionar resultados satisfatórios na posição 4 destes heterociclos.<sup>27</sup>

A atividade diferenciada destas fosfinas deve-se à presença de grupos volumosos fortemente  $\sigma$ -eletrodoadores (em azul na Figura 7) ligados diretamente ao átomo de fósforo, os quais são responsáveis por facilitar a etapa de inserção 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 7), os quais fixam a conformação do complexo, acelerando a etapa de eliminação redutiva, considerada problemática nas posições de maior densidade eletrônica em substratos heterocíclicos de 5 membros.<sup>6</sup> Adicionalmente, a presença de uma segunda arila (em verde na Figura 3) propicia maior estabilidade frente à oxidação por agentes externos, principalmente oxigênio molecular, e a presença de outros substituintes (em roxo na Figura 7) previnem ciclometalações, forçando exclusivamente a formação de espécies de paládio zero (0).<sup>28</sup> Estas características tornam estas fosfinas extremamente eficientes em diversos

<sup>25</sup> (a) Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1395 (b) Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371. (c) Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7734.

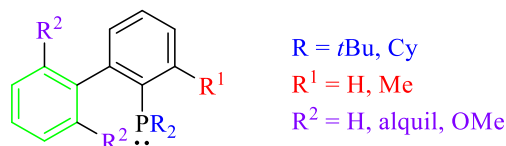
<sup>26</sup> (a) X. -J. Wang, J. Tan, K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4713. (b) E. Arbačiauskienė, V. Martynaitis, S. Krikštolaitytė, W. Holzer, A. Šačkus, *ARKIVOC*, **2011**, *xi*, 1.

<sup>27</sup> (a) Y. Yang, N. J. Oldenhuis, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 615.

<sup>28</sup> D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.

processos catalíticos, principalmente em reações de Negishi envolvendo substratos mais desafiadores, tais como azóis.<sup>29</sup>

**Figura 7** – Estrutura genérica das dialquil biaril fosfinas.



Ao se abordar reações de Buchwald-Hartwig envolvendo heterociclos de 5 membros, as dificuldades tornam-se mais pronunciadas. Ainda que heteroarilaminas derivadas destes sistemas sejam importantes intermediários sintéticos, apenas alguns exemplos de tais transformações são descritos na literatura, na grande maioria empregando substratos com baixo grau de substituição, demonstrando a dificuldade de se funcionalizar tais compostos.<sup>30</sup>

Outro aspecto importante a ser destacado na síntese dos pirazóis tetrassubstituídos é a obtenção dos 4-halo-5-trifluormetil pirazóis empregados como precursores. Uma vez que a posição 4 destes heterociclos 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-iodo e 4-bromo pirazóis.<sup>31</sup> No entanto, a literatura também demonstra que a presença de grupos desativantes, tais como trifluormetil e carbonilas, em posições adjacentes reduz consideravelmente a reatividade destes núcleos, sendo necessário o emprego de condições reacionais mais drásticas.<sup>32</sup>

Em 2002, Schlosser e colaboradores descreveram a bromação de pirazóis 3 e 5 trifluormetil substituídos através do emprego de bromo elementar e ferro em pó.<sup>33</sup> No entanto, o manuseio de bromo e o de  $Fe^0$  são dificultados pela alta toxicidade e instabilidade química, respectivamente. Neste mesmo trabalho, os autores descreveram o único exemplar de 1-fenil-5-trifluormetil-4-iodopirazol descrito na literatura. O composto em questão foi obtido a partir da litiação da posição 4 do heterociclo, seguido da adição de iodo molecular (Esquema 14).

<sup>29</sup> J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.

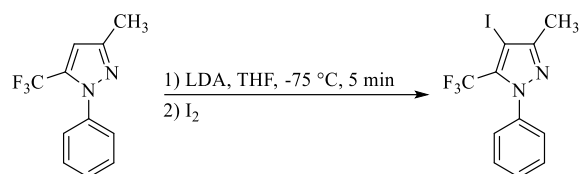
<sup>30</sup> (a) M. Su, N. Hoshiya, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 832. (b) M. Su, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4710. (c) C. W. Cheung, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3734. (d) D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 57.

<sup>31</sup> (a) X. Li, L. He, H. Chen, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636. (b) D. Guillou, F. J. Bonhomme, M. S. Ermolenko, Y. L. Janin, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8451.

<sup>32</sup> G. Li, R. Kakarla, S. W. Gerritz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4595.

<sup>33</sup> M. Schlosser, J. -N. Volle, F. Leroux, K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2913.

## Esquema 14



Em 2007, Jeon e colaboradores realizaram a bromação da posição 4 de 3-trifluormetil pirazóis através do emprego de *N*-bromosuccinimida. As reações foram realizadas em DMF (meio altamente polar) a 80 °C, por um tempo reacional de 2 horas.<sup>34</sup> Esta metodologia consiste na mais branda encontrada na literatura para a halogenação destes sistemas.

### 1.3 SÍNTESE DE INDAZÓIS 1,3-DISSUBSTITUÍDOS

Indazóis foram primeiramente definidos como “anéis pirazólicos fundidos a anéis benzênicos” por Emil Fisher. Este núcleo heterocíclico é considerado de grande importância na área medicinal, uma vez que apresenta uma ampla faixa de bioatividades empregadas no tratamento de diversas enfermidades, tais como relacionadas ao sistema nervoso central, câncer, HIV e processos inflamatórios.<sup>35</sup>

Como visto anteriormente, a diazotação ou a nitração de *orto*-alquil anilinas e a condensação de *orto*-flúor benzaldeídos com hidrazinas tornaram-se a principal rota de acesso para este tipo de sistema.<sup>4,5</sup> Apesar da simplicidade destas metodologias, a obtenção de estruturas polissubstituídas é inviabilizada devido às limitações reacionais inerentes à natureza dos substratos empregados, tais como (hetero)arilas.

Ao longo dos anos, diversas estratégias sintéticas complementares foram desenvolvidas,<sup>36</sup> com especial destaque para as baseadas em reações de ciclo condensações 1,3-dipolares entre arinos gerados *in situ* e hidrazonas, extremamente eficientes para proporcionar estruturas polissubstituídas.<sup>37</sup> No entanto, a baixa economia atômica, o emprego de reagentes de elevado custo e a necessidade da pré-formação de hidrazonas derivadas exclusivamente de hidrazinas *N*-protegidas ou substituídas, as quais podem apresentar elevado valor comercial,

<sup>34</sup> S. L. Jeon, J. H. Choi, B. T. Kim, I. H. Jeong, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1191.

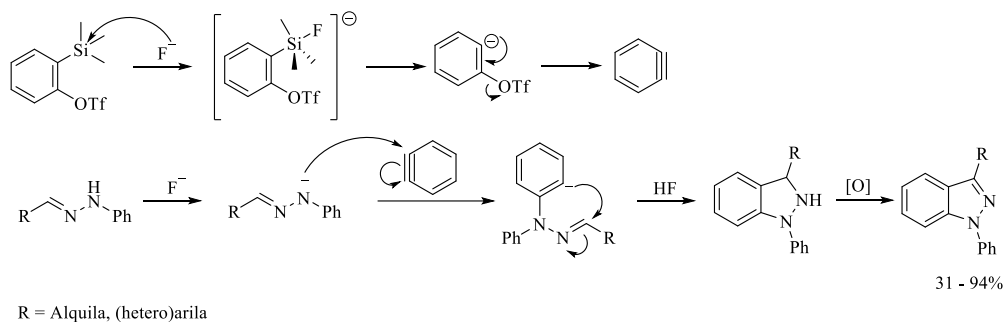
<sup>35</sup> P. G. Baraldi, G. Balboni, M. G. Pavani, G. Spalluto, M. A. Tabrizi, E. De Clercq, J. Balzarini, T. Bando, H. Sugiyama, R. Romagnoli, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2536; (b) S. Qian, J. Cao, Y. Yan, M. Sun, H. Zhu, Y. Hu, Q. He, B. Yang, *Mol. Cell. Biochem.* **2010**, *345*, 13. (c) B. K. Keppler, M. Hartmann, *Met.-Based Drugs* 1994, **1**, 145. (d) W. Han, J. C. Pelletier, C. N. Hodge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *2*, 3615.

<sup>36</sup> D. D. Gaikwad, A. D. Chapolikar, D. G. Devkate, K. D. Warad, A. P. Tayade, R. P. Pawar, A. J. Domb, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 707.

<sup>37</sup> (a) P. Li, J. Zhao, C. Wu, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3340. (b) P. Li, C. Wu, J. Zhao, D. C. Rogness, F. Shi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3149.

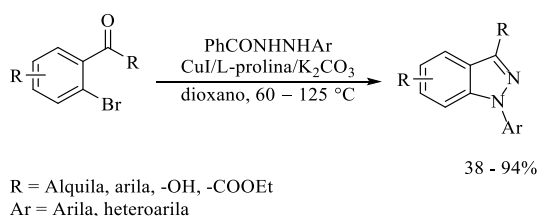
tornam esta uma rota de acesso de difícil otimização para ser empregada em escala industrial (Esquema 15).

### Esquema 15



Recentemente, Xiong e colaboradores descreveram reações de aminação entre *orto*-haloaril cetonas e hidrazinas *N*-acil-*N'*-substituídas catatilsadas por complexos de cobre (Esquema 16).<sup>38</sup> No entanto, a baixa economia atômica ainda permanece como uma desvantagem nesta metodologia.

### Esquema 16



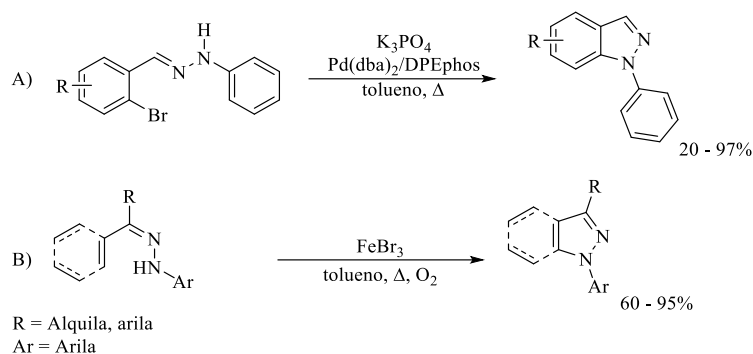
*N*-arilações intramoleculares de *orto*-haloaril hidrazonas catalisadas por complexos de paládio (Esquema 17 - A),<sup>39</sup> e aminações de ligações C-H catalisadas por espécies de ferro emergiram como estratégias satisfatórias para a obtenção de moléculas com elevado grau de substituição (Esquema 17 - B).<sup>40</sup> No entanto, novamente a necessidade da pré-formação de hidrazonas *N*-substituídas ou protegidas tornam estas metodologias não atrativas para a aplicação em escala industrial.

<sup>38</sup> X. Xiong, Y. Jiang, D. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2552.

<sup>39</sup> A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari, A. Z. Voskoboynikov, *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 596.

<sup>40</sup> T. Whang, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1317.

## Esquema 17

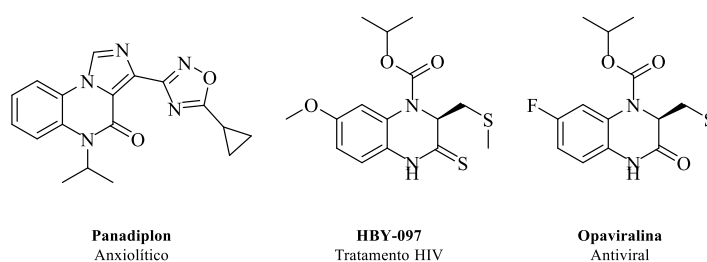


De fato, observa-se a necessidade de metodologias que possibilitem empregar reagentes comerciais de baixo custo, bem como hidrazinas não protegidas que permitam a funcionalização sequencial dos 1*H*-indazóis gerados *in situ*. Esse cenário ideal começa a tomar forma a partir do trabalho de Wu e colaboradores, onde foram realizados acoplamentos entre benzofenona-hidrazona e haloarenos empregando-se Ni(*iPr*)<sub>2</sub> como catalisador.<sup>41</sup> No entanto, ainda que suponha-se uma versão intramolecular desta reação, os autores deixam claro a necessidade da pré-formação da hidrazona, o que ainda é desinteressante para aplicações industriais.

## 1.4 SÍNTESE DE QUINOXALINONAS

Quinoxalinonas são comumente encontrados em compostos com atividades bioativas diversas, tais como antimicrobiana, anticâncer, ansiolítica, analgésica, antiespasmática, antialérgica e antitrombótica (Figura 8).<sup>42</sup>

**Figura 8** – Compostos bioativos contendo núcleos quinoxalinônicos.

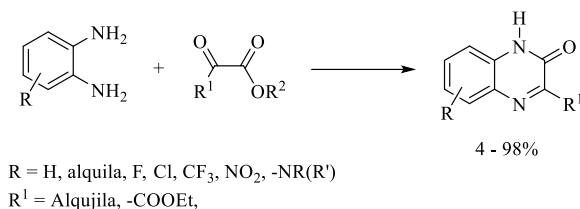


<sup>41</sup> W. Wu, X. -F. Wang, L. -P. Zhang, L. -M. Yang, *RSC Advances*, **2014**, *4*, 3364.

<sup>42</sup> (a) X. Li, K. Yang, W. Li, W. Xu, *Drugs Future* **2006**, *31*, 979. (b) A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1179. (c) Y. Ramli, A. Moussaif, K. Karrouchi, E. M. Essassi, *J. of Chemistry*, **2014**, *2014*, Article ID 563406 (DOI: 10.1155/2014/563406).

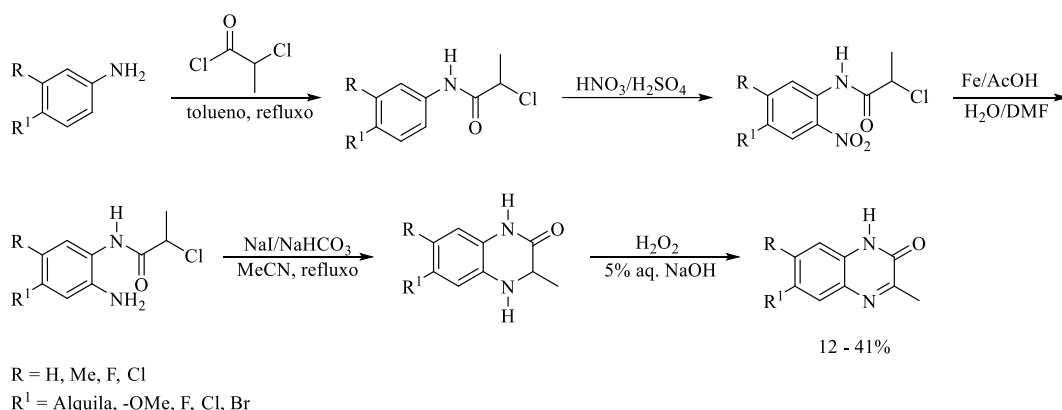
Tradicionalmente quinoxalin-2-onas têm sido obtidas através de reações de condensação entre *o*-fenilenodiaminas e  $\alpha$ -cetoésteres (Esquema 18).<sup>43</sup>

### Esquema 18



Mais recentemente, Li e colaboradores descreveram a síntese de 3-metil-1*H*-quinoxalin-2-onas através da reação entre anilinas e cloreto de 2-cloropropionila. No entanto, devido ao elevado número de passos reacionais, apenas moderados rendimentos foram obtidos (Esquema 19).<sup>44</sup>

### Esquema 19



Poucas metodologias sem a necessidade do emprego de catalisadores baseados em metais de transição são descritas. Em 2001, Norris e colaboradores descreveram a síntese de imidazo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas através da ciclização intramolecular de *N*-(2-fluorfenyl)-1*H*-imidazolo-5-carboxamidas (Esquema 20).<sup>45</sup>

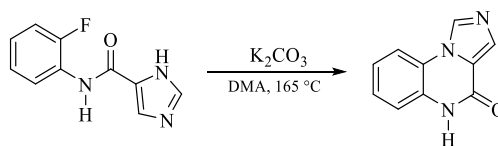
<sup>43</sup> (a) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **1998**, 53, 455. (b) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **1999**, 54, 161. (c) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **1999**, 54, 169. (d) A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **2003**, 58, 1251. (e) A. Carta, P. Sanna, M. Loriga, M. G. Setzu, P. La Colla, R. Loddo, *Farmaco*, **2002**, 57, 19.

<sup>44</sup> X. Li, D. Wang, J. Wu, W. Xu, *Synthetic Comm.* **2005**, 35, 2553.

<sup>45</sup> D. Norris, P. Chen, J. C. Barrish, J. Das, R. Moquin, B.-C. Chen and P. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4297.

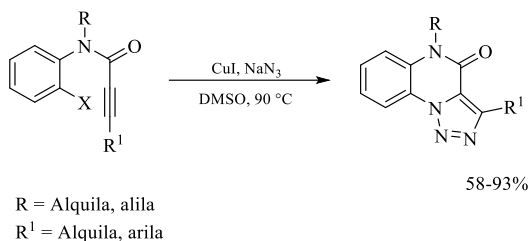


## Esquema 20



Com uma abordagem mais elegante, Yan e colaboradores descreveram a síntese de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas através de uma ciclização dipolar [3+2] seguida de um acoplamento de Ullmann (Esquema 21).<sup>46</sup>

## Esquema 21



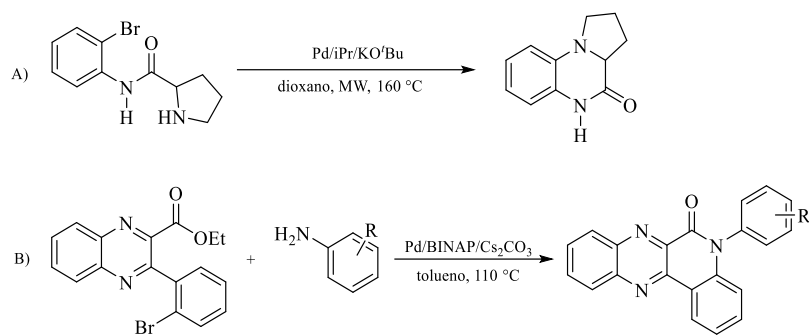
A obtenção de quinoxalinonas fundidas a outros sistemas heterocíclicos tem despertado o interesse para fins farmacológicos por diversos grupos de pesquisa, incluindo renomadas empresas farmacêuticas. A síntese destas moléculas tem sido descrita a partir da formação de ligações C-N, catalisadas ou não por complexos de metais de transição. Em 2010 Luo e colaboradores descreveram a síntese de tetrahydro-pirrolo[1,2-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas através da *N*-arilação intramolecular de *N*-(2-bromofenil)pirrolidino-2-carboxamidas empregando paládio/1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (*IPr*) como sistema catalítico (Esquema 22 – Entrada A).<sup>47</sup> Similar abordagem foi empregada recentemente por Khoumeri *et al.* na síntese de quinolino[3,4-*b*]quinoxalin-6(5*H*)-onas, empregando Pd/BINAP como sistema catalítico (Esquema 22 – Entrada B).<sup>48</sup>

<sup>46</sup> J. Yan, F. Zhou, D. Qin, T. Cai, K. Ding and Q. Cai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 126.

<sup>47</sup> X. Luo, E. Chenard, P. Martens, Y.-X. Cheng and M. J. Tomaszewski, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3574.

<sup>48</sup> O. Khoumeri, F.-X. Vanelle, M. D. Crozet, T. Terme and P. Vanelle, *Synlett*, **2016**, 1547.

## Esquema 22



## 2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir serão apresentados os resultados oriundos do presente trabalho. Primeiramente, será discutida a síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis tetrasubstituídos via sequencial halogenação/acoplamentos C-C e C-N catalisados por complexos de paládio.

Em um segundo momento, será abordada a síntese de indazóis polissubstituídos via aminação intramolecular de 2'-clorofenil hidrazonas não protegidas, geradas *in situ* a partir da reação entre cloridrato de hidrazina e as correspondentes cetonas, mediadas por complexos de níquel. A fim de demonstrar a versatilidade da rota sintética, será apresentado também a *N*-(hetero)arilação sequencial dos NH indazóis gerados *in situ* via catalise de CuI/diamina.

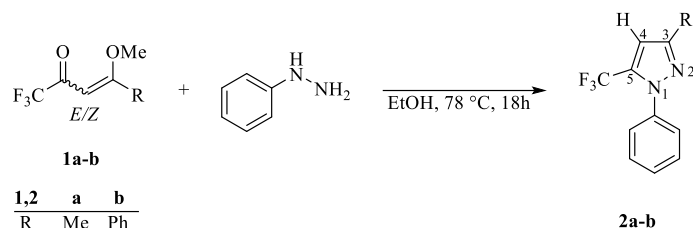
Por fim, será abordada a síntese de pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas a partir da reação entre 1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazolo-5-carboxilatos de etila e aminas primárias. A metodologia explora etapas sequenciais de amidação da função éster e reação de ciclização intramolecular *via* substituição nucleofílica aromática.

### 2.1 SÍNTESE DE 1-FENIL-5-(TRIFLUORMETIL)-1*H*-PIRAZÓIS TETRASUBSTITUÍDOS VIA SEQUENCIAL HALOGENAÇÃO/ACOPLAMENTOS C-C E C-N CATALISADOS POR COMPLEXOS DE PALÁDIO

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos primordialmente no desenvolvimento de rotas sintéticas para a construção de sistemas heterocíclicos contendo grupos CF<sub>3</sub>. O foco dos trabalhos visa o emprego de blocos construtores contendo este substituinte. Entre as classes de compostos de maior relevância, pirazóis são tema recorrente nas pesquisas desenvolvidas. Ainda que facilmente obtidos a partir de reações de ciclocondensação entre enonas trifluormetil substituídas e hidrazinas, a obtenção de estruturas tetrassubstituídas ainda permanece como um desafio. Como exemplo, destaca-se a síntese dos pirazóis **2a-b** a partir da reação entre as enonas **1a-b** e fenil hidrazina (Esquema 23).<sup>23</sup>

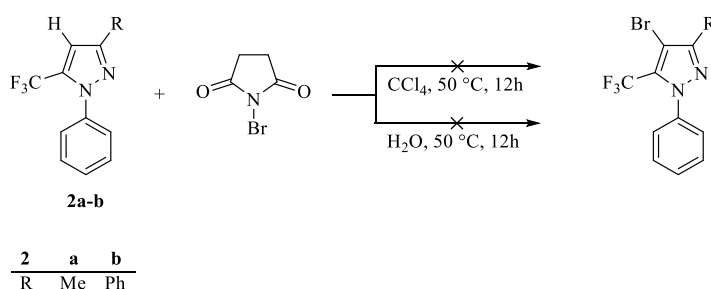
A partir desta limitação, neste estudo foi almejado realizar a funcionalização da posição 4 dos pirazóis **2a-b** via reações de acoplamento C-C e C-N catalisadas por complexos de paládio. Para tal, inicialmente foram avaliadas condições reacionais para a síntese dos 4-halopirazóis **3a-d** empregados como substratos para o estudo, através de reações de halogenação dos pirazóis **2a-b**. Assim, iniciamos nosso estudo avaliando a metodologia descrita por Zhao e

### Esquema 23



Wang, empregando-se NBS e tetracloreto de carbono ou água como solventes, a 25 °C por 2 horas.<sup>49</sup> No entanto, devido a presença do grupo eletroretirador CF<sub>3</sub> ligado ao átomo de carbono adjacente ao carbono 4 do anel pirazólico, nenhuma conversão apreciável foi observada, mesmo após incrementos na temperatura e no tempo reacional (12 horas a 50 °C) (Esquema 24).

### Esquema 24

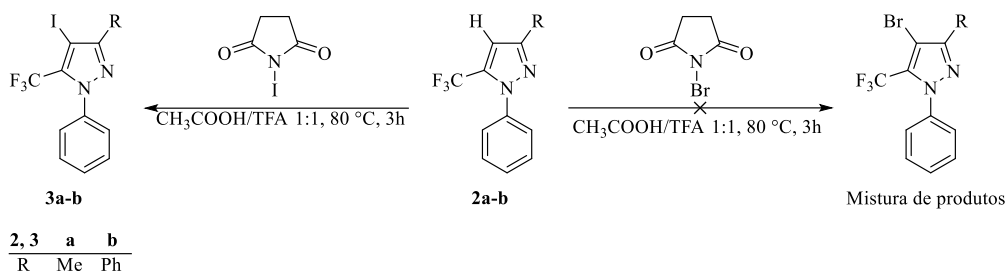


Frente aos resultados negativos, o emprego de metodologias mais drásticas foi avaliado. Em 2007, Li e colaboradores descreveram a síntese de 4-iodo pirazóis empregando *N*-iodosuccinimida e ácido trifluoroacético como solvente. As reações foram realizadas em forno de micro-ondas a 150 °C por 10 min, fornecendo os halopirazóis correspondentes em rendimentos apreciáveis.<sup>50</sup> A adaptação desta metodologia para aquecimento convencional permitiu a obtenção dos 1-fenil-(5-trifluormetil)-4-iodo-1*H*-pirazóis **3a-b** com rendimentos de 83% e 88%, respectivamente, após 3 horas de agitação sob refluxo, sem a necessidade de atmosfera inerte (Esquema 25). Na tentativa de se empregar NBS sob as mesmas condições reacionais, uma baixa seletividade foi observada, levando à halogenação parcial do grupo fenila ligado ao átomo de nitrogênio do anel pirazólico (determinado por espectrometria de massas).

<sup>49</sup> Z. -G. Zhao and Z. -X. Wang, *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 137.

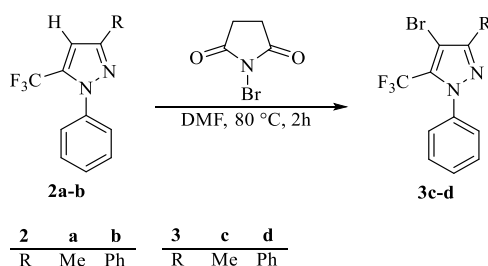
<sup>50</sup> G. Li, R. Kakarla and S. W. Gerritz, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4595.

## Esquema 25



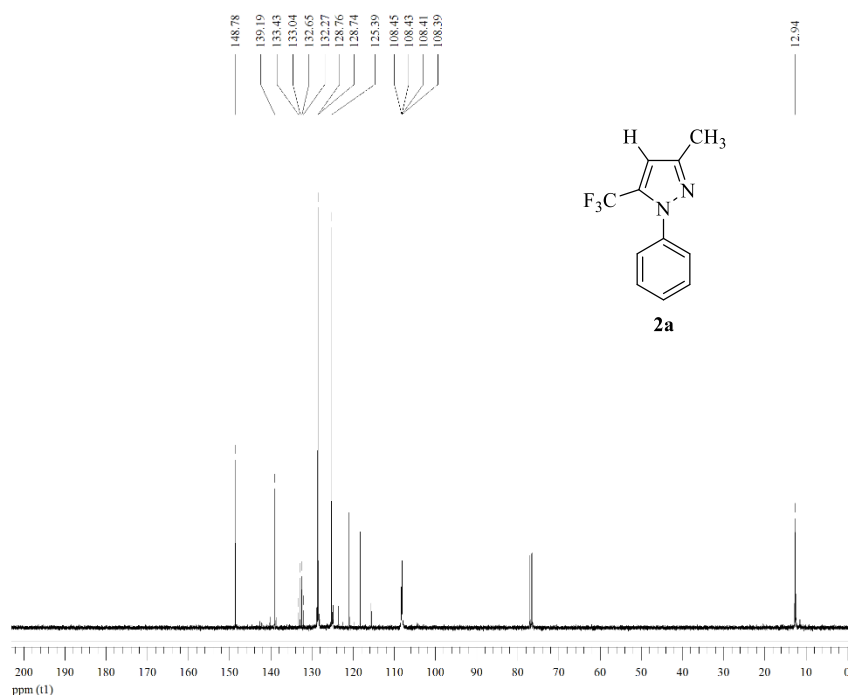
Em 2007, Jeon e colaboradores descreveram a bromação seletiva da posição 4 de 3-trifluormetil pirazóis empregando NBS em DMF.<sup>34</sup> Substituindo os pirazóis 5-trifluormetil substituídos à condição reacional ideal descrita pelos autores (2 equivalentes de NBS, 80 °C por 2 horas), obteve-se uma taxa de conversão de 90% (determinado por CG). Uma vez que incrementos no tempo reacional não proporcionaram melhores resultados, decidiu-se empregar 2,5 equivalentes de NBS sob as mesmas condições reacionais, o que resultou na conversão total dos materiais de partida, fornecendo os produtos **3c-d** com rendimentos de 95 e 92%, respectivamente (Esquema 26).

## Esquema 26

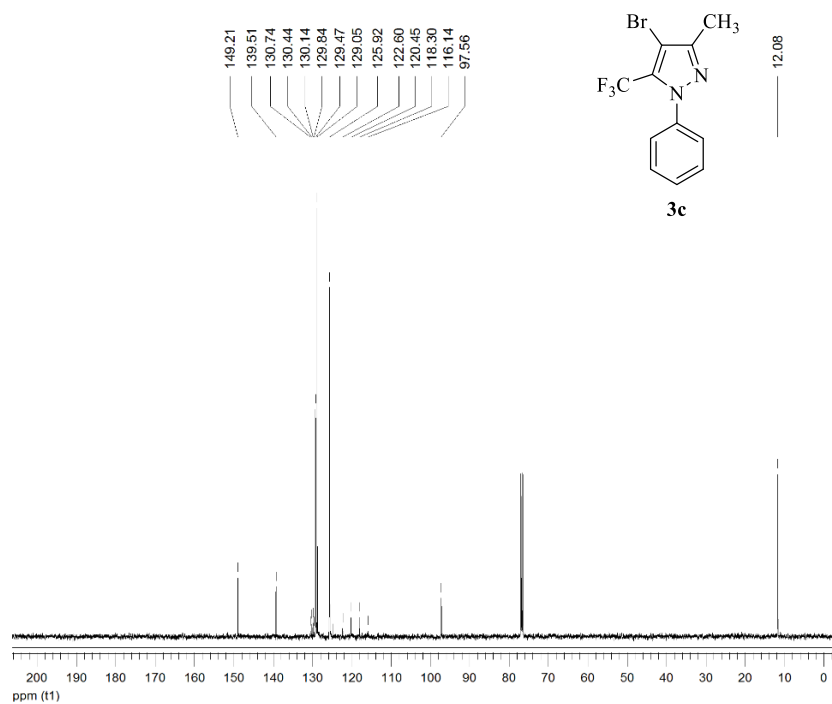


Como característica marcante, se observa significantes diferenças nos espectros de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} dos compostos **2a**, **3a** e **3c**. O efeito de átomo pesado imposto pelos átomos de halogênio ao carbono 4 do anel pirazólico desloca significativamente para campo alto o sinal relativo a estes átomos. Ao passo que para o composto **2a** este sinal encontra-se em 108,4 ppm (Figura 9), o mesmo sinal é observado em 97,6 ppm para o composto **3c** (Figura 10), e em 64,0 ppm para o composto **3a** (Figura 11).

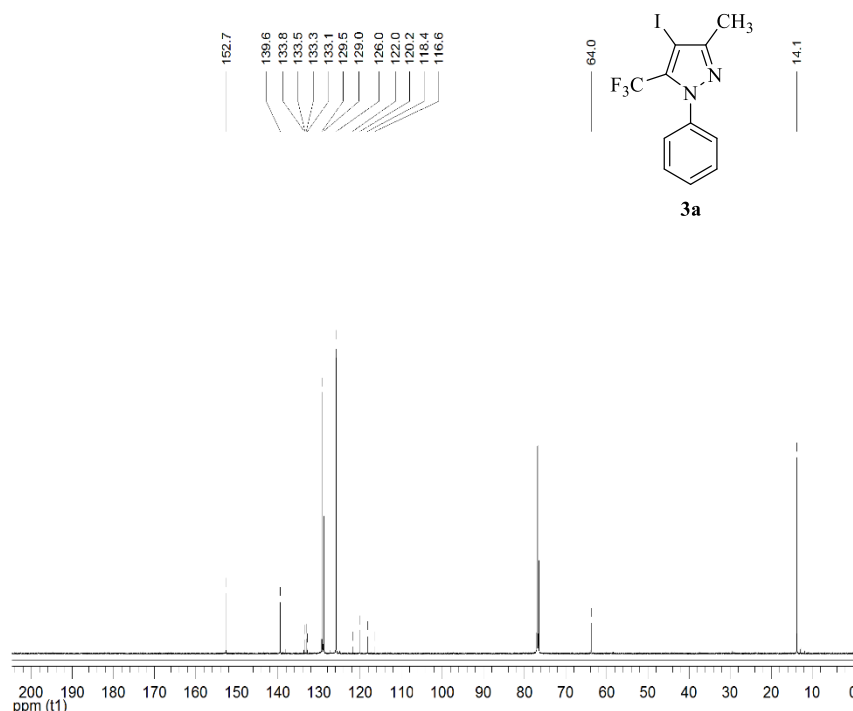
**Figura 9** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-1*H*-pirazol (**2a**), em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 10** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 125 MHz de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-1*H*-pirazol (**3c**), em  $\text{CDCl}_3$ .



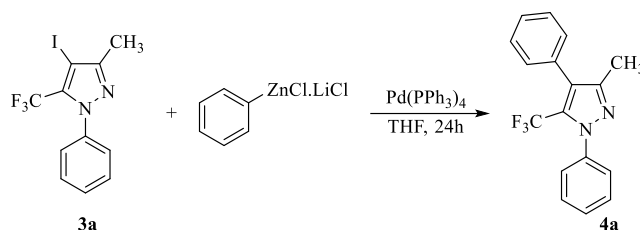
**Figura 11** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 150 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-iodo-3metil-1H-pirazol (**3a**), em  $\text{CDCl}_3$ .



### 2.1.1 Reações de acoplamento entre 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-halo-1H-pirazóis e reagentes (hetero)arilzinco catalisadas por complexos de paládio

Com os 4-halo pirazóis em mãos, voltamos nossa atenção para a aplicação destes em reações de acoplamento com reagentes organozinco (Negishi cross – coupling). Ao longo dos últimos anos, grupos de pesquisa como o do professor Paul Knochel (Ludwig-Maximilians-Universität – Alemanha) têm se dedicado ao desenvolvimento de metodologias simples e eficazes para a obtenção destes reagentes organometálicos.<sup>51</sup> Este fato, associado ao baixo custo e a tolerância a diversos grupos funcionais tornam estes intermediários extremamente versáteis em síntese orgânica. Como ponto de partida, o pirazol **3a** e o aduto de cloreto de fenilzinco e LiCl foram avaliados como substratos teste. As reações foram conduzidas sob atmosfera inerte, empregando THF como solvente e  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como sistema catalítico. Os resultados estão sumarizados na Tabela 2.

<sup>51</sup> (a) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685. (b) Mosrin M.; Knochel P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837. (c) F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192. (d) N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C. -Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358. (e) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.

**Tabela 2** – Avaliação das condições reacionais das reações de acoplamento.

Entrada	Organozinco (eq)	Pd (mol%)	T (°C)	Conversão CG (%)
1	1,7	2	25	Traços
2	1,7	2	65	Traços
3	1,7	10	65	<20
4	3	10	65	45 <sup>a</sup>

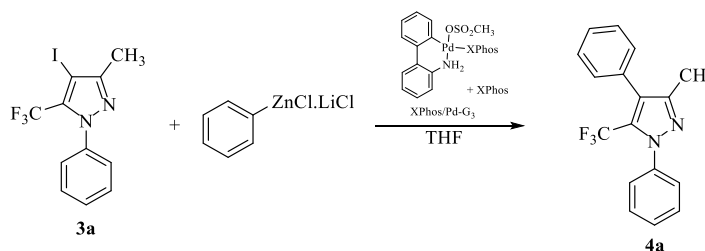
A partir das taxas de conversão descritas acima, é possível compreender a relativa ineficiência de sistemas catalítico baseados em trifenilfosfina para realização de reações de acoplamento cruzado neste tipo de substrato, dadas as dificuldades previamente descritas. Neste sentido, em 2004 Milne e Buchwald descreveram a aplicação de uma biarilfosfina denominada SPhos, a qual exibiu elevada atividade catalítica para reações de acoplamento com organozincatos.<sup>29</sup> Mais recentemente, este mesmo grupo de pesquisa descreveu excelentes resultados em reações de acoplamento envolvendo sistemas heterocíclicos empregando paladociclos de 3<sup>a</sup> geração como pré-catalisadores. Entre os ligantes avaliados, XPhos exibiu a maior atividade catalítica, permitindo a obtenção de elevadas taxas de conversão com o emprego de baixas cargas de catalisador.<sup>27</sup> De posse deste pré-catalisador, novos testes foram executados, sendo as reações monitoradas por cromatografia em camada delgada (método qualitativo), pois apenas a conversão total foi almejada para nosso sistema, uma vez que o produto e o material de partida apresentam em muitos casos polaridades semelhantes, sendo sua separação por cromatografia em coluna de difícil execução. Os resultados estão sumarizados na Tabela 3.

Partindo-se da condição original descrita pelos autores para o acoplamento envolvendo sistemas pirazólicos,<sup>27</sup> (1,5 equivalentes de reagente organozinco e 1,0 mol% de catalisador) (entrada 1), obteve-se apenas a conversão parcial do material de partida. O aumento da proporção de catalisador também foi ineficiente para fornecer o resultado almejado (entrada 2), sugerindo que um excesso de organozinco seria necessário. Fixando-se esta quantidade de catalisador em 2,0 mol%, utilizou-se 2,0 equivalentes de reagente organometálico, condição



que levou a total conversão do material de partida (entrada 3). Após novos testes, obteve-se a condição reacional ideal de 1,8 equivalentes de organozinco, 2 mol% de catalisador, e agitação por 14 horas a 40 °C (entrada 6).

**Tabela 3** – Otimização das condições reacionais empregando paladociclo G3(XPhos) como pré-catalisador.<sup>a</sup>



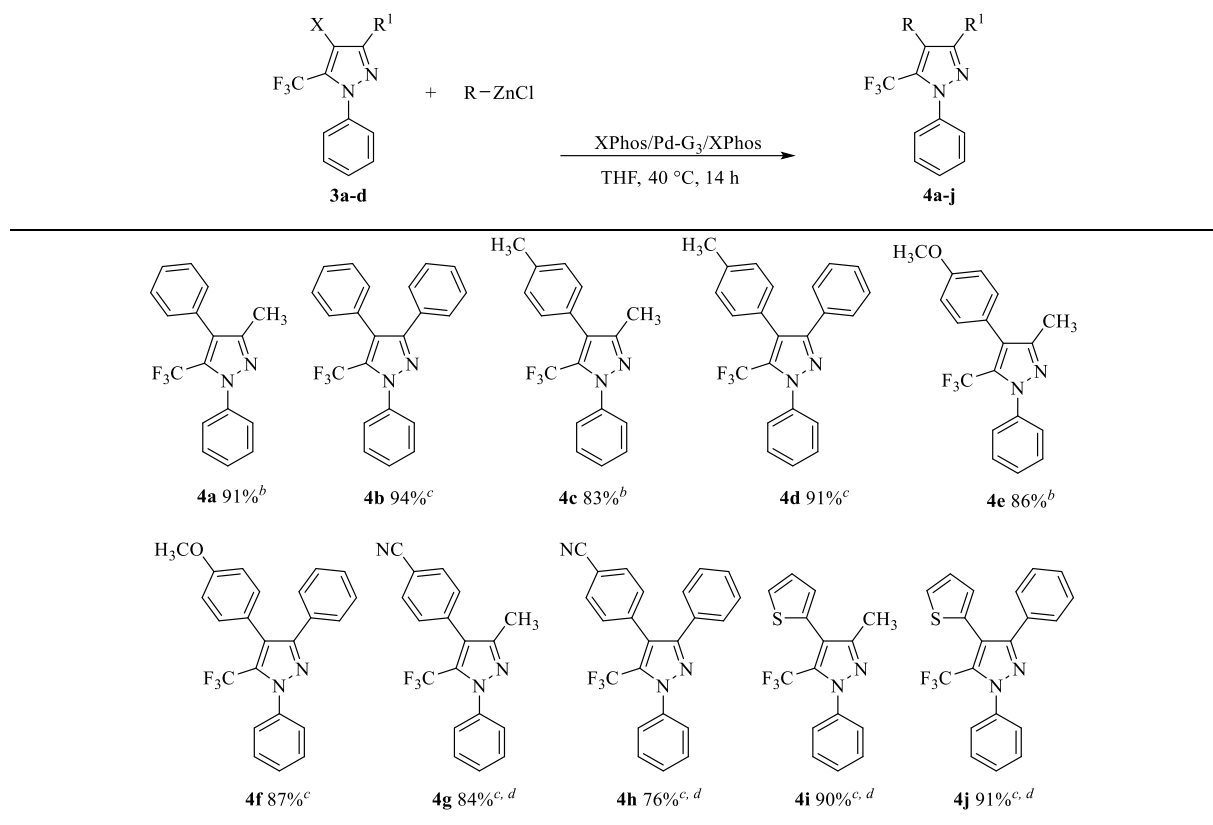
Entrada	Organozinco (eq)	Pd (mol%) <sup>b</sup>	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%)
1	1,5	1,0	25	12	Parcial
2	1,5	2,0	25	12	Parcial
3	1,5	2,0	40	12	Parcial
4	2	2,0	40	12	Total
5	1,8	2,0	25	12	Parcial
<b>6</b>	<b>1,8</b>	<b>2,0</b>	<b>40</b>	<b>14</b>	<b>Total</b>
7	1,8	1,0	40	14	Parcial
8	1,8	2,0	40	12	Parcial

<sup>a</sup> Pirazol **3a** (0.25 mmol). <sup>b</sup> Xphos Pd G3/ Xphos (1:1) foi empregado.

Determinada a melhor condição reacional, diferentes reagentes organozinco foram empregados frente aos pirazóis **3a-d**, permitindo a obtenção dos compostos **4a-j** com rendimentos na faixa de 76 – 94% (Tabela 4). Ao passo que reações com reagentes arilzinco não substituídos (**4a-b**) ou contendo grupos ativantes (**4c-f**) proporcionaram os melhores rendimentos, reações com o organometálico derivado da benzonitrila (**4g-h**) foram menos efetivas, requerendo um maior excesso de reagente organometálico para proporcionar resultados satisfatórios. Adicionalmente, reagentes organometálicos contendo heteroátomos em posições adjacentes também exibiram menor reatividade. Enquanto que reações com 2-tienilzinco também necessitaram maior excesso do reagente organometálico, reações com 2-piridilzinco não proporcionaram taxas de conversão apreciáveis.

Os compostos **4a-j** foram obtidos sob a forma de sólidos após purificação por cromatografia em coluna, empregando soluções de acetato de etila em hexanos em proporções variadas como eluente.

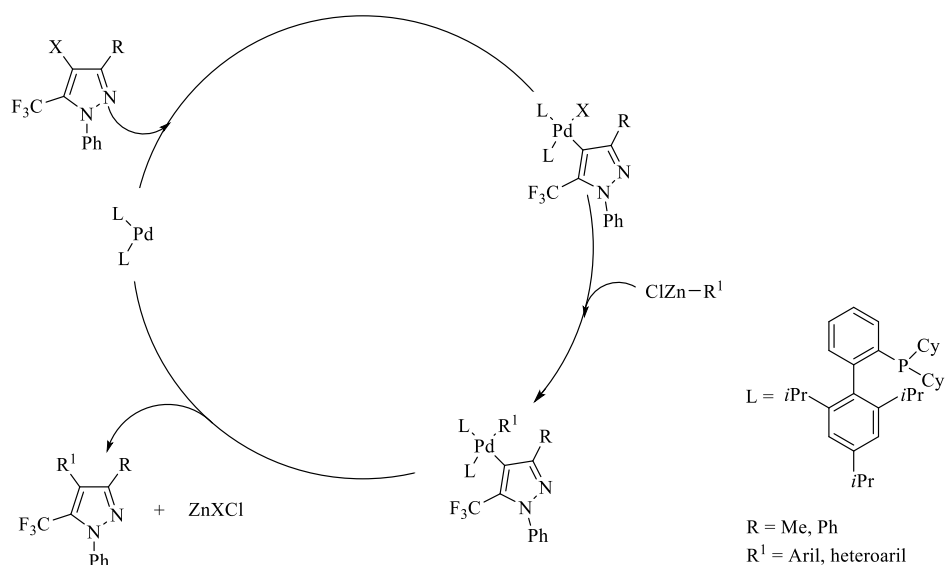
**Tabela 4** – Reações de acoplamento entre aril/heteroarilzinco e 4-halopirazóis.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Condições reacionais: Pirazol **3a-d** (0,5 mmol), (hetero)arilzinco (1,8 equiv – 0,9 mmol), **XPhos/Pd-G3** + XPhos (2 mol%, 1:1), THF, 40 °C, 14 h. <sup>b</sup> 4-Iodopirazol foi empregado. <sup>c</sup> 4-Bromopirazol foi empregado. <sup>d</sup> 2,5 equiv de organozinco empregado.

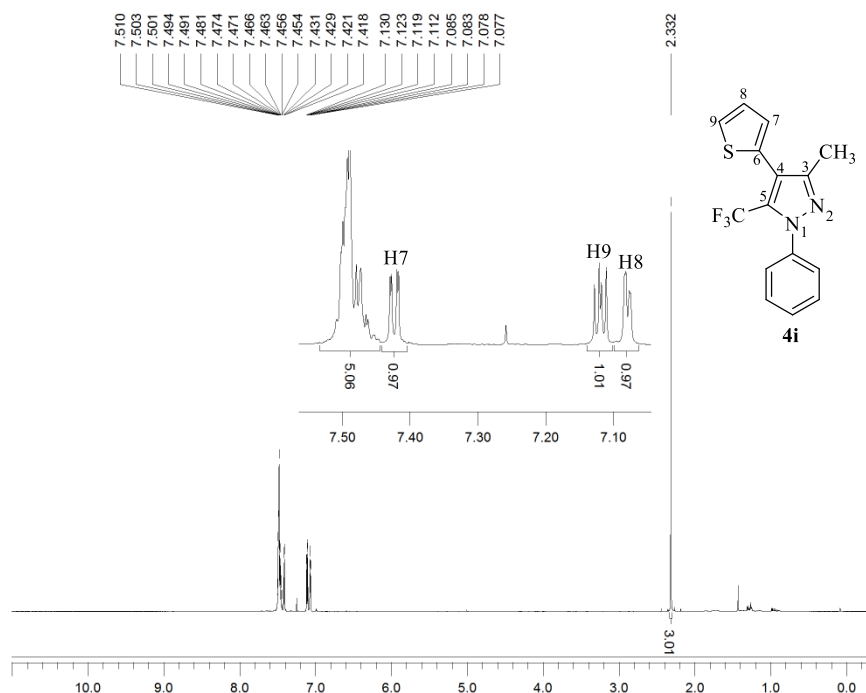
No esquema 27 é demonstrado o ciclo catalítico proposto para formação dos compostos **4a-j**, a partir da reação de acoplamento entre os pirazóis **3** e diferentes reagentes (hetero)arilzinco.

## Esquema 27



A título de exemplo, na Figura 12 é exibido o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4i**. Na faixa de 7,51–7,45 ppm se observa o multiplete correspondente ao grupo fenila ligado ao átomo de nitrogênio do anel pirazólico. Na sequência se observa os três conjuntos de duplete de dupletos relativos aos átomos de hidrogênio do grupo 2-tienil. Em 7,42 ppm, com constan-

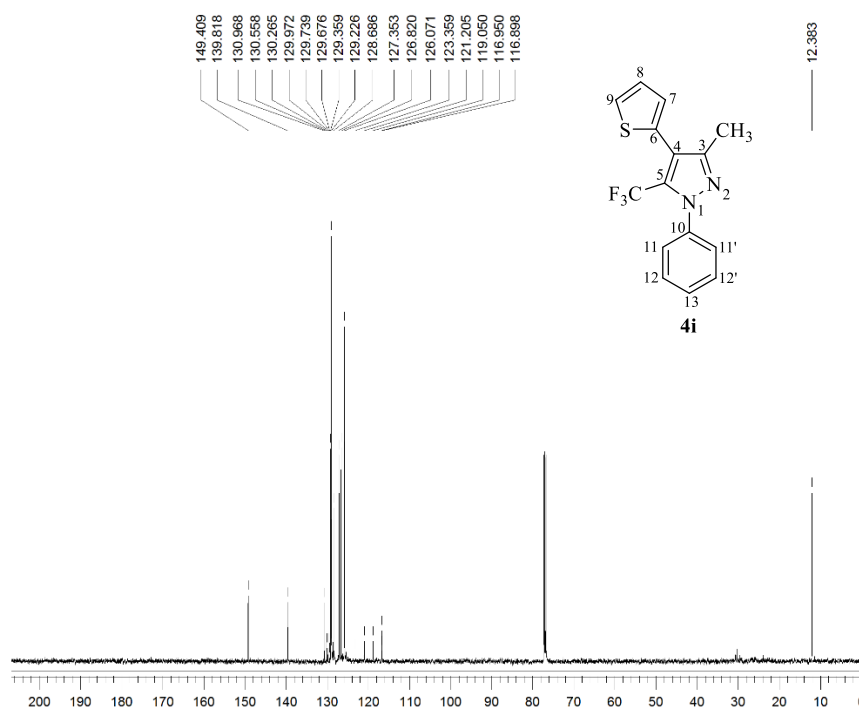
**Figura 12** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-4-(tien-2-il)-1H-pirazol (**4i**), em  $\text{CDCl}_3$ .



tes de acoplamento ( $J$ ) iguais a 5,1 e 1,1 Hz, relativo ao H7; em 7,12 ppm com  $J = 5,1$  e 3,5, relativo ao H9; e em 7,08 ppm, com  $J = 3,4$ , e 0,8, relativo à H8. Por último, em 2,02 ppm se observa o singlete com integração de 3 hidrogênios relativo ao grupo metila ligado ao pirazol.

Na Figura 13 é exibido o espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do mesmo composto. Como característica marcante, observa-se em 130,1 ppm o quarteto com  $^2J_{\text{C-F}}$  igual 37 Hz relativo as carbono ligado ao grupo  $\text{CF}_3$ . Em 120,1 ppm, o quarteto com  $^1J_{\text{C-F}} = 271$  Hz, relativo ao grupo  $\text{CF}_3$ . 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 C3, e em 139,8 ppm o sinal correspondente ao C10. Os sinais correspondentes aos demais átomos do grupo fenila são observados em 129,3; 129,2 e 126,1 ppm, bem como os pertencentes ao ao tienila em 128,7; 127,3 e 126,8 ppm.

**Figura 13** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 125 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-3metil-4-(tien-2-il)-1H-pirazol (**4i**), em  $\text{CDCl}_3$ .

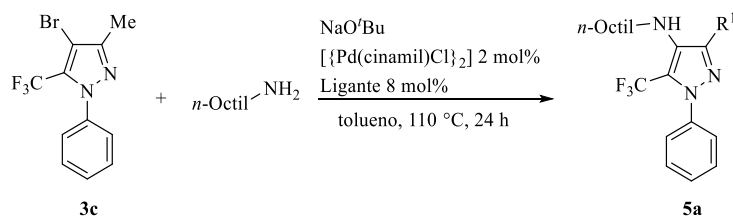


## 2.1.2 Reações de acoplamento entre 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis e aminas catalisadas por complexos de paládio

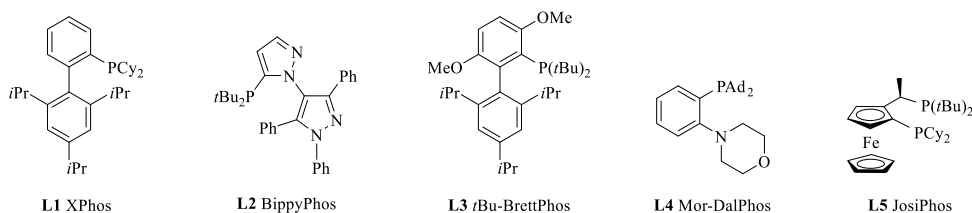
Na sequência, voltamos nossa atenção para o emprego dos bromopirazóis em reações de aminação (Buchwald-Hartwig cross-coupling). Como ponto de partida, o acoplamento entre o pirazol **3c** e *n*-octilamina foi selecionado como reação teste para avaliar a atividade catalítica de diferentes ligantes previamente descritos na literatura para este tipo de transformação.

Em contraste com as reações de Negishi descritas, a aplicação de XPhos (**L1**) provou ser ineficaz sob as condições reacionais empregadas (Tabela 5 – entrada 1). O uso de BippyPhos (**L2**), um ligante que tem sido empregado com sucesso em uma ampla gama de reações de aminação,<sup>52</sup> também não proporcionou nenhuma conversão apreciável (Tabela 5 – entrada 2). Surpreendentemente, *t*BuBrettPhos (**L3**), empregado com sucesso em reações de

**Tabela 5** – Efeito do ligante na reação de aminação de 4-bromo-1-fenil-3-metil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol.<sup>a</sup>



Entrada	Ligante	Conversão para 4a <sup>b</sup>
1	L1	< 5%
2	L2	< 5%
3	L3	< 10%
4	L4	60%
5	L5	>90% <sup>c</sup>



<sup>a</sup> Condições reacionais: Pirazol **3c** (0,2 mmol), *n*-octilamina (0,4 mmol), NaO'Bu (0,4 mmol). <sup>b</sup> Determinado com base em dados de CG. <sup>c</sup> 4 mol% de **L5** foi empregado.

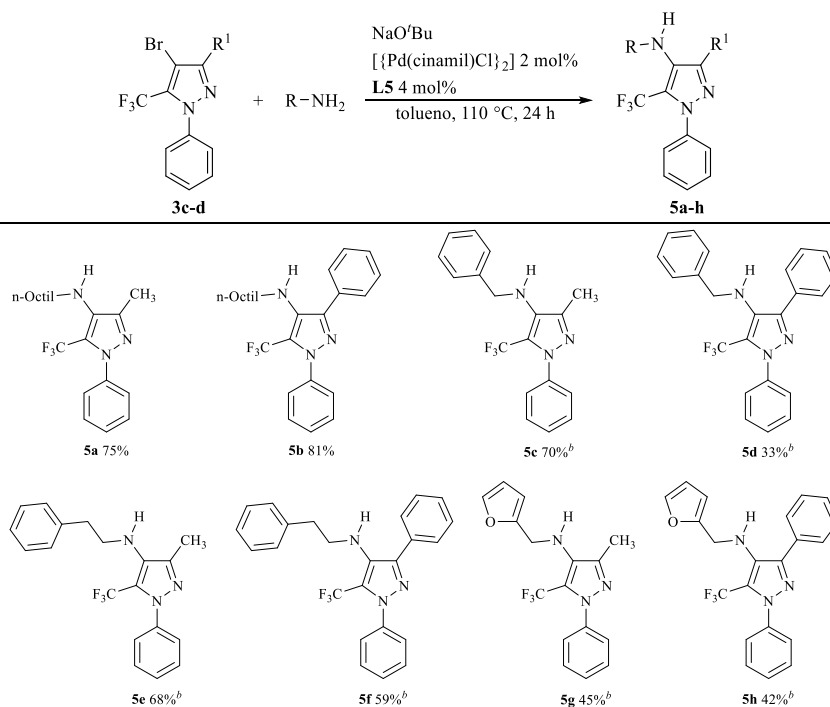
<sup>52</sup> (a) G. J. Withbroe, R. A. Singer and J. E. Sieser, *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12*, 480; (b) S. M. Crawford, C. B. Lavery and M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 16760.

aminação de halopirazóis,<sup>30a</sup> proporcionou apenas uma modesta conversão sob as condições testadas (Tabela 5 – entrada 3).

Ao se empregar Mor-Dalpos, um P-N ligante com apreciável atividade catalítica para diversas monoarilações de amins,<sup>53</sup> foi possível obter uma substancial taxa de conversão, ainda que acompanhada de uma considerável quantidade de subproduto de desalogenção (Tabela 5 – entrada 4). Em contraste, ao se empregar a variante (CyPF-*t*Bu) da família de ligantes Josiphos foi possível obter uma alta taxa de conversão, sem a formação de quantidades significativas de subprodutos (Tabela 5 – entrada 5).

Identificado o sistema catalítico mais adequado para realizar a aaminação de **3c**, buscamos avaliar o escopo reacional frente a diferentes substratos. Amins alquílicas contendo grupos arila e heteroarila puderam ser acopladas, ainda que com incrementos na quantidade de catalisador e tempo reacional. No entanto, como maior limitação, amins primárias (hetero)arílicas, bem como amins alquílicas secundárias não proporcionaram resultados apreciáveis. Após purificação por cromatografia em coluna, empregando soluções de acetato de etila em hexanos em proporções variadas como eluente, os compostos **5** foram

**Tabela 6** – Reações de acoplamento entre amins e 4-halopirazóis.<sup>a</sup>

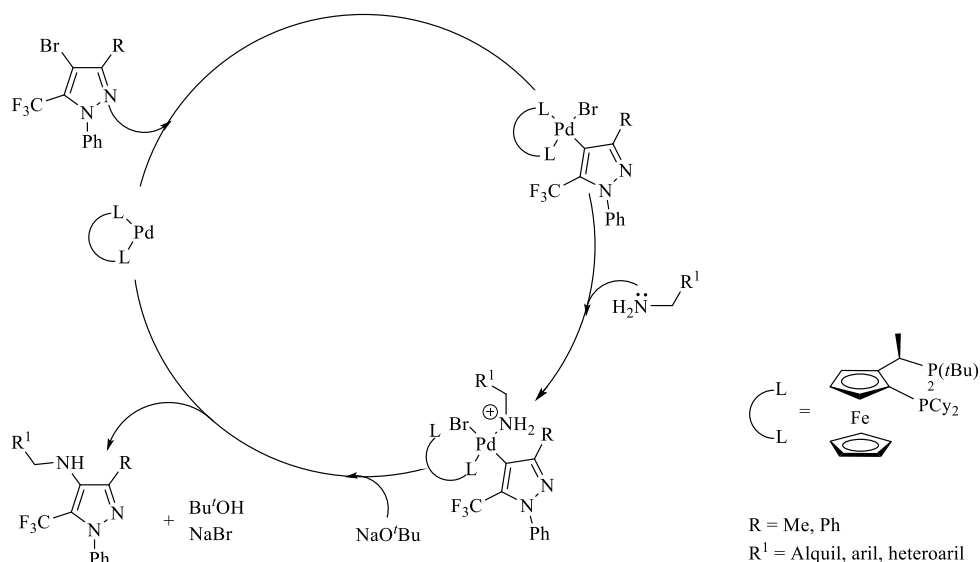


<sup>a</sup> Condições reacionais: Pirazol **3c-d** (0,5 mmol), amina (1 mmol – 2 equiv.), NaO<sup>t</sup>Bu (1 mmol – 2 equiv.). <sup>b</sup> [Pd(cinamil)Cl]<sub>2</sub> (3 mol%), **L5** (6 mol%), 48 h.

obtidos sob a forma de óleos, com excessão do composto **5d**, o qual foi obtido como um sólido. Os resultados são exibidos na Tabela 6.

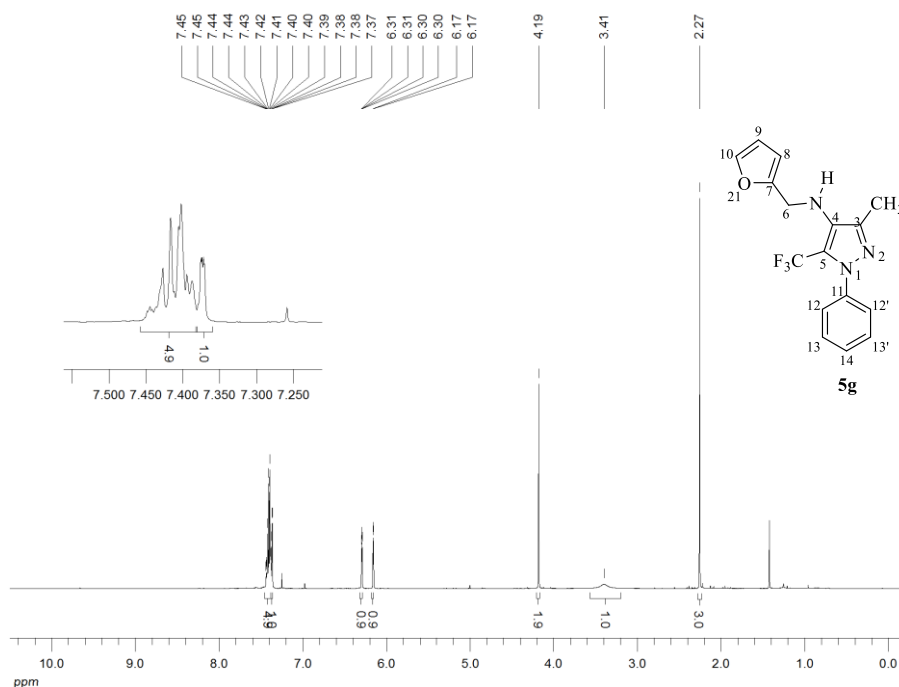
No esquema 28 é demonstrado ciclo catalítico proposto para formação dos compostos **5a-h**, a partir da reação de acoplamento entre os pirazóis **3** e diferentes aminas alquílicas.

### Esquema 28

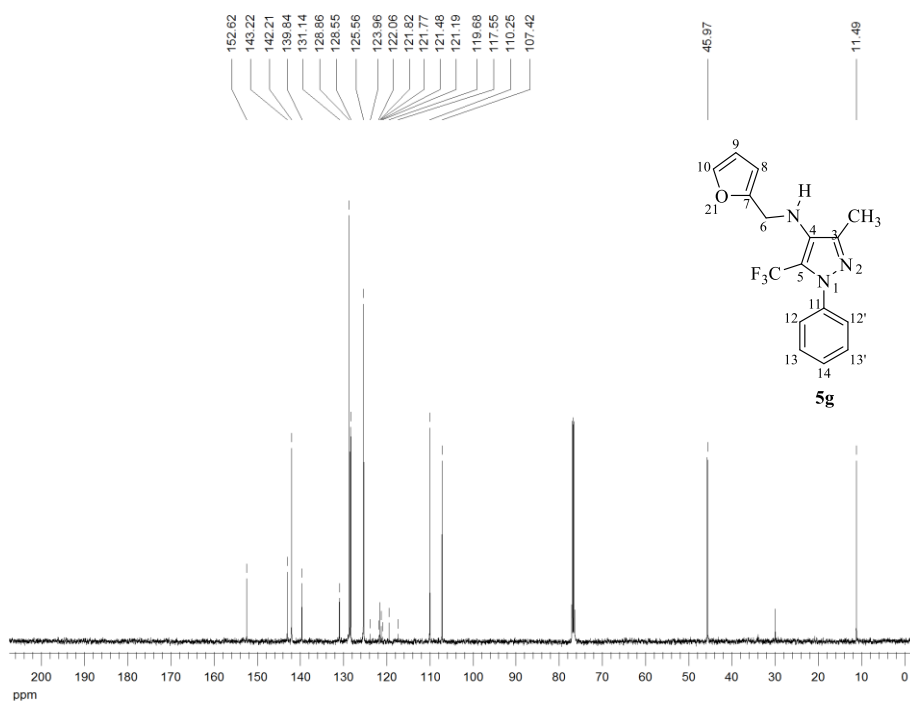


A título de exemplo, a Figura 14 exibe o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5g**. Na faixa de 7,45–7,39 ppm se observa um multipletto com integral de 5H, relativo ao grupo fenila ligado ao átomo de N1 do pirazol. Em 7,38 ppm se observa um dupletto de dupletos com  $J = 1,8$  e  $0,7$  Hz, relativo à H10. Em 6,30 ppm pode-se observar outro dupletto de dupletos com  $J = 3,1$  e  $1,9$  Hz, relativo a H9, e em 6,17 ppm um dupletto com  $J = 3,1$  Hz relativa à H8. Em 4,19 ppm aparece o singletto, com integral de 2H, relativo ao carbono metilênico ligado ao grupo amino. Em 3,41 ppm observa-se uma banda relativo ao átomo de hidrogênio da função amina. Por fim, em 2,27 ppm aparece o singletto relativo ao grupo metila ligado ao anel pirazólico.

**Figura 14** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz de *N*-(furan-2-ilmetil)-1-fenil-3-metil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-amina (**5g**), em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 15** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 125 MHz de *N*-(furan-2-ilmetil)-1-fenil-3-metil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-4-amina (**5g**), em  $\text{CDCl}_3$ .





Por sua vez, a Figura 15 exibe o espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **5g**. Como característica marcante, pode-se observar os quartetos em 121,6 ppm ( $^2J_{\text{CF}} = 37$  Hz) para o grupo  $\text{CF}_3$  e em 120,7 ppm ( $^1J_{\text{CF}} = 269$  Hz) relativo ao C-5 do anel pirazólico. O sinal correspondente à C6 em 46,0 ppm e ao grupo metila em 11,5 ppm também são facilmente identificados.

## 2.2 SÍNTESE DE INDAZÓIS 1,3-DI(HETERO)ARIL SUBSTITUÍDOS VIA AMINAÇÕES SEQUENCIAIS CATALISADAS POR NI E CU

Ao longo de nossas investigações em reações de aminação, cogitamos a possibilidade do emprego de complexos de níquel como catalisadores para realizar o acoplamento entre haletos (hetero)arílicos e hidrazina livre, a fim de se obter (hetero)arilhidrazinas. Em publicações prévias, este tipo de reação foi satisfatoriamente realizado empregando-se complexos de paládio,<sup>54</sup> no entanto, dado o elevado custo deste metal, o desenvolvimento de metodologias alternativas é algo almejado pela indústria química, dada a importância destes intermediários orgânicos.

Partindo das condições descritas por Lavoie *et al.* para a monoarilação de amônia catalisada por níquel,<sup>21c</sup> percebemos que a hidrazina almejada rapidamente era decomposta à amina correspondente, mesmo à temperatura ambiente. Uma explicação plausível para a clivagem da ligação N-N encontra-se no fato de que, diferente de paládio e platina, que apresentam estados de oxidação (0), (+2) e (+4), os elementos da primeira série de transição admitem estados de oxidação intermediários, tais como Ni (0), (+1), (+2), e (+3), sendo capazes de realizarem reações que envolvam a transferência de apenas um elétron, característica elegantemente explorada por Terrett *et al.* na síntese de aril éteres via formação de ligações C-O catalisadas por Ni.<sup>55</sup>

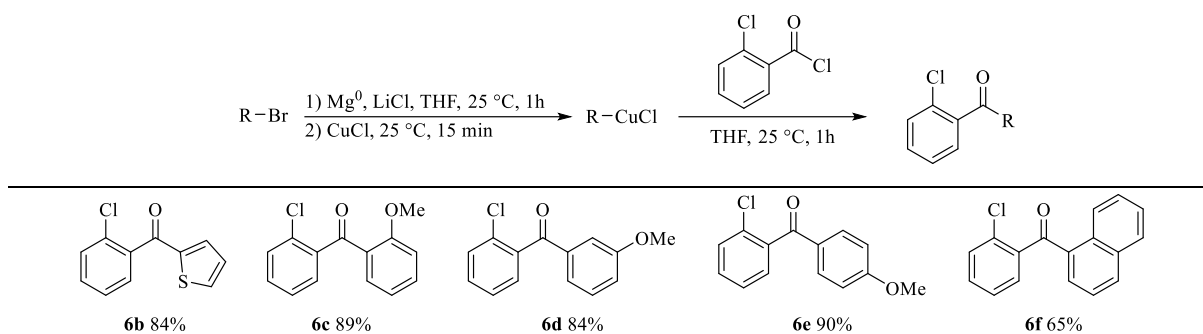
Diante desta limitação, propusemos avaliar a versão intramolecular do acoplamento entre haletos de arila e a hidrazona derivada da benzofenona descrito por Wu *et al.*<sup>41</sup>, a fim de se obter sistemas indazólicos substituídos. Como visto anteriormente, embora este núcleo heterocíclico apresente importantes aplicações em química medicinal, metodologias limitadas, tais como a diazotação ou nitração de anilinas orto-alquil substituídas e a condensação entre orto-flúor benzaldeídos com hidrazinas, ainda permanecem como as principais rotas para sua obtenção.

<sup>54</sup> (a) R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**, 8686.

<sup>55</sup> J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2015**, *554*, 330.

Como ponto de partida, uma vez que apenas a 2-clorobenzofenona (**6a**) é obtida comercialmente, propomos a síntese de diferentes 2-clorofenilmetanonas (**6b-f**) através da reação entre cloreto de 2-clorobenzoíla e diferentes reagentes organocobre. As cetonas **6b-f** foram obtidas com rendimentos moderados a bons (65 – 90%), conforme exibido na Tabela 7.

**Tabela 7** – Síntese de 2-clorofenilmetanonas (**6b-f**).



<sup>a</sup>Condições reacionais: (1) Haleto (5 mmol), LiCl (6 mmol – 1,2 equiv.), Mg (15 mmol – 3 equiv.), THF (10 mL). (2) CuCl (5 mmol – 1 equiv.). (3) Cloreto de 2-clorobenzoíla (6 mmol – 1,2 equiv.).

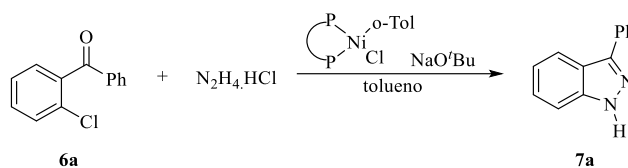
De posse dos materiais de partida, o acoplamento entre a halocetona **6a** e hidrazina monoclóridato foi selecionado como reação teste para avaliar a atividade catalítica de diferentes ligantes previamente descritos para reações de monoarilação de amônia e amins primárias.<sup>21</sup> Baseado em um trabalho anterior,<sup>21a</sup> onde foram descritas as vantagens do emprego de complexos  $\sigma$ -aril  $\text{Ni}^{2+}$ , ao invés de  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  como fonte de espécies cataliticamente ativas, propomos avaliar a atividade dos ligantes sob a forma de pré-catalisadores (**L6 – L9**).

Contrastando com os resultados prévios descritos por Borzenko *et al.* em reações de monoarilação de amônia catalisadas por níquel,<sup>21a</sup> a variante CyPF-Cy do ligante Josiphos (**L6**) não propiciou nenhuma conversão apreciável sob as condições reacionais empregadas (Tabela 8 – entrada 1). Similar observação também foi proporcionada pelo emprego de DPPF (**L7**) e Xantphos (**L8**) (Tabela 8 – entradas 2 e 3).

Demonstrando a especificidade estereoeletrônica requerida pelo átomo de níquel para promover reações de aminação, o emprego de PAd-Dalpos (**L9**), um ligante com elevado impedimento estérico e baixo caráter  $\sigma$  eletrodoador, catacterísticas que favorecem a etapa de eliminação redutiva do ciclo catalítico, proporcionou uma taxa de conversão superior a 95% (Tabela 8 – entrada 4). A redução do tempo reacional para 16 horas permitiu a obtenção de similar taxa de conversão (Tabela 8 – entrada 5). No entanto, um tempo reacional de 12 horas

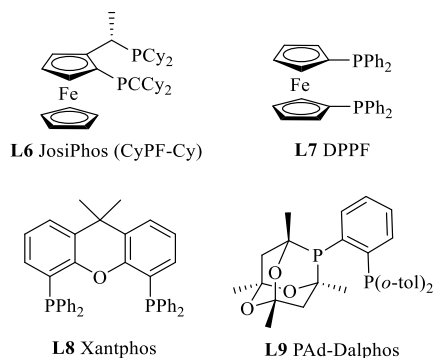
demonstrou não ser suficiente para a reação (Tabela 8 – entrada 6). Reduções na quantidade de catalisador, bem como no aumento ou decréscimo da temperatura do sistema provaram ser desfavoráveis para a reação, levando ao consumo parcial dos reagentes, ou a formação de subprodutos (Tabela 8 – entradas 7, 8 e 9). Na ausência de catalisador, nenhuma conversão

**Tabela 8** – Efeito do ligante na síntese de 3-fenil-1*H*-indazol (**7a**).



Entrada	Pré-catalisador	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	L6	60	24	<10
2	L7	60	24	<10
3	L8	60	24	<10
4	L9	60	24	> 95
<b>5</b>	<b>L9</b>	<b>60</b>	<b>16</b>	<b>&gt; 95</b>
6	L9	60	12	90
7	L9	60	16	90 <sup>c</sup>
8	L9	80	16	<70
9	L9	25	16	0
10	-	60	16	0
11	L9	60	16	0 <sup>d</sup>
12	L9	60	16	0 <sup>e</sup>
13	L9	60	16	0 <sup>f</sup>

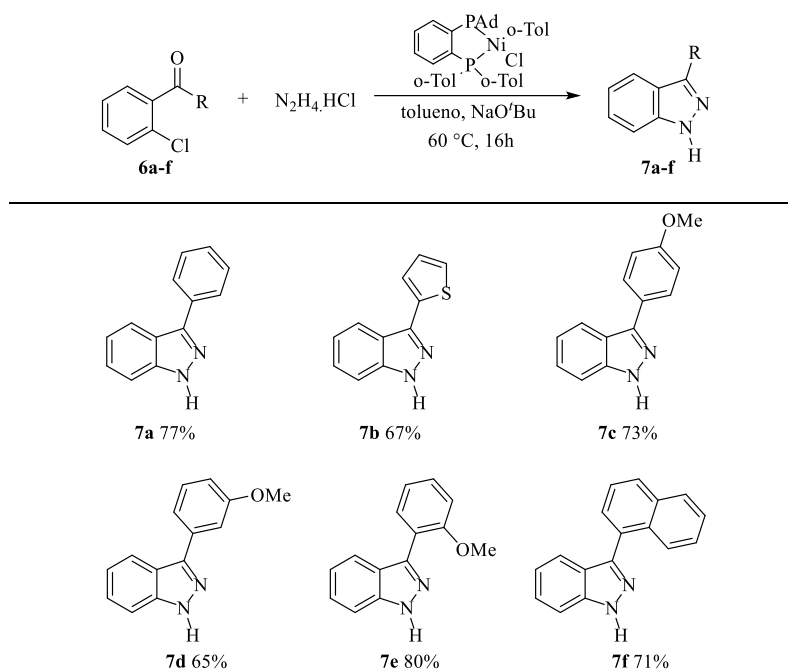
<sup>a</sup>Condições reacionais: 2-Clorobenzofenona (0.2 mmol), hidrazina monoclóridato (0.24 mmol – 1.2 equiv.), pré-catalisador (5 mol%), NaOtBu (0.48 mmol – 2.4 equiv.). <sup>b</sup> Valores determinados por CG. <sup>c</sup> Pré-catalisador (4 mol%). <sup>d</sup> Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi empregado como base. <sup>e</sup> K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> foi empregado como base. <sup>f</sup> K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi empregado como base.



apreciável foi observada (Tabela 8 – entrada 10), bem como a substituição de NaO'Bu por outras bases mais fracas, tais como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Tabela 8 – entradas 11, 12 e 13).

Determinada a melhor condição reacional, exploramos o escopo frente a diferentes cetonas. Após purificação por cromatografia em coluna empregando soluções de acetato de etila em hexanos em proporções variadas como eluente, os compostos **7a-f** foram obtidos sob a forma de sólidos amarelos com rendimentos na faixa de 65 – 80%, apresentando características físicas e espectroscópicas correspondentes às descritas na literatura. Os resultados são descritos na Tabela 9.

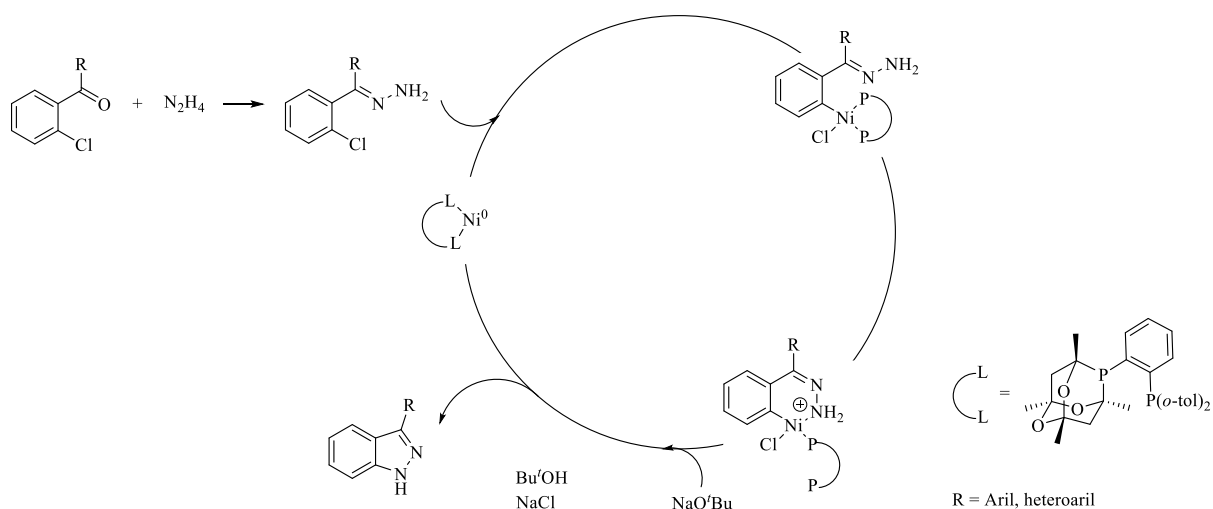
**Tabela 9** – Síntese de 3-(hetero)aryl-1*H*-indazóis (**7a-f**).



<sup>a</sup>Condições reacionais: Halocetona **6a-f** (0,5 mmol), hidrazina monoclóridato (0,6 mmol – 1,2 equiv.), NaO'Bu (1,2 mmol – 2,4 equiv.), PAdDPNi(*o*-tol)Cl (5 mol%), tolueno (2 mL).

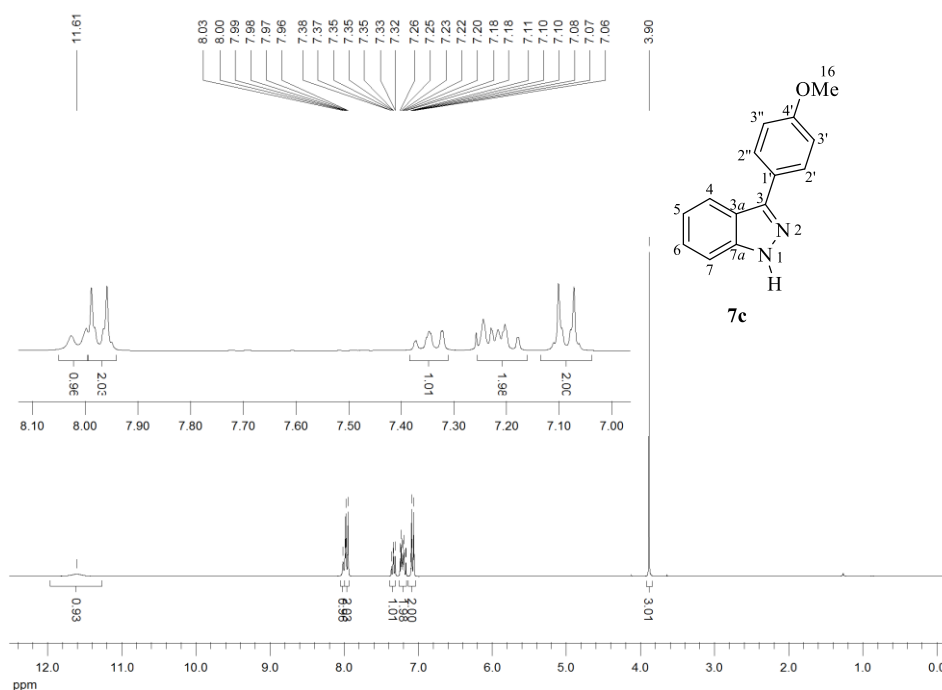
No esquema 29 é demonstrado ciclo catalítico proposto para formação dos compostos **7a-f**, a partir da reação de acoplamento entre as hidrazonas geradas *in situ* a partir das reações entre as cetonas **6a-f** e hidrazina.

## Esquema 29



A título de exemplo, a Figura 16 exibe o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c**. Em 11,61 ppm observa-se a banda alargada relativa ao hidrogênio ligado ao N1. Em 8,02 ppm percebe-se um duplete ( $J = 8,5$  Hz) relativo à H4. Na faixa de 8,00 – 7,96 ppm observa-se o multiplete correspondente aos hidrogênios 2' e 2''. Na faixa de 7,38 – 7,32 ppm o multiplete correspondete à H7; e na faixa de 7,25 – 7,18 ppm multiplete correspondente à H5 e H6. Na

**Figura 16** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz de 3-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol (**7c**), em  $\text{CDCl}_3$ .

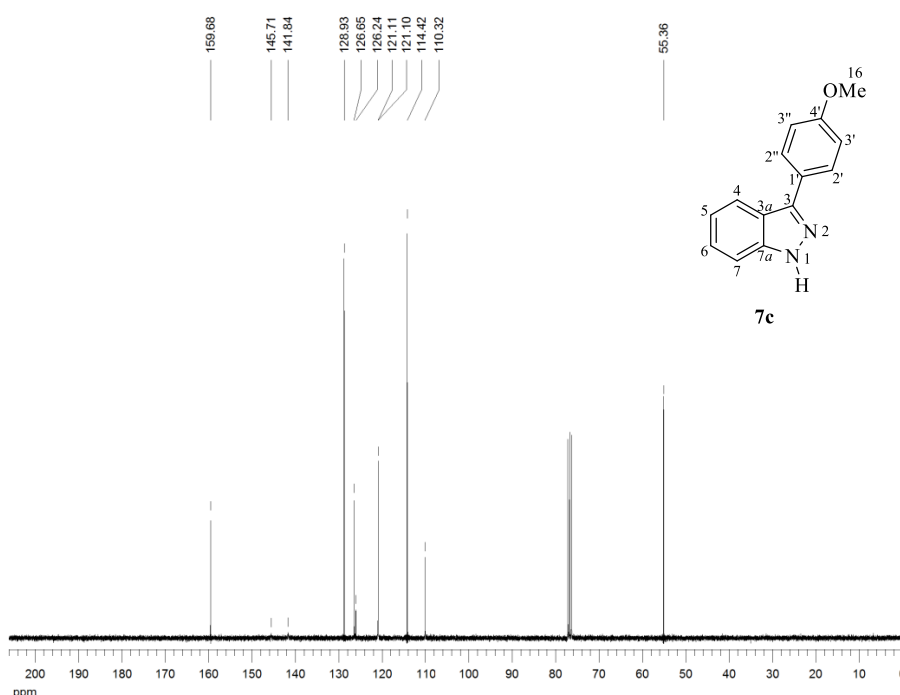


faixa de 7,11 – 7,06 aparece o multiplete correspondente aos hidrogênios 3' e 3''. Por fim, em 3,90 ppm observa-se o simpleto correspondente ao grupo metoxila.

Na Figura 17 é exibido o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **7c**, onde a partir de cálculos de deslocamento químico pode-se atribuir alguns sinais, tal como em 159,7 ppm, sinal correspondente ao C4'. Por não estarem sujeitos a transferência de polarização de spin nuclear (efeito Overhauser), os sinais correspondentes a C3 (145,7 ppm) e a 7a (141,8 ppm) exibem baixa intensidade, o que contrasta com os sinais correspondentes aos carbonos 2' e 2'' (128,9 ppm) e a C 3' e 3'' (114,4 ppm). Na faixa de 126 – 121 ppm e em 110,3 ppm observa-se os sinais correspondentes aos demais carbonos aromáticos da estrutura. Por último, em 55,4 ppm observa-se o carbono do grupo metoxila.

Os dados espectroscópicos obtidos para o composto em questão estão de acordo com os previamente descritos na literatura.<sup>37a</sup>

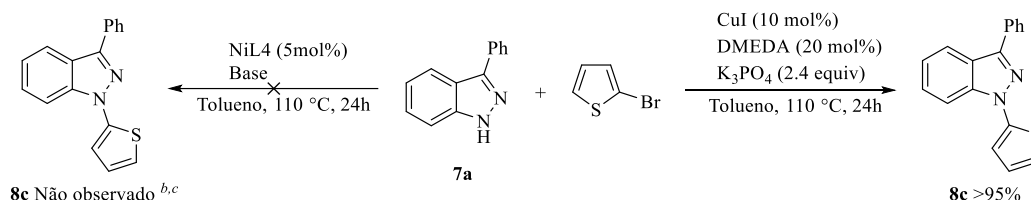
**Figura 17** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 75 MHz de 3-(4-metoxifenil)-1H-indazol (**7c**), em  $\text{CDCl}_3$ .



Subsequentemente, avaliamos a possibilidade do sistema PadDalphos/Ni realizar a *N*-arilação dos indazóis **7a-f**. No entanto, todas as tentativas mostraram-se insatisfatórias, mesmo partindo-se do composto **7a** isolado. Como alternativa, avaliamos a *N*-arilação de N-H

azóis descrita por Antilla *et al.*<sup>56</sup> Em nossos testes, o emprego de 10 mol% de CuI e 20 mol% de DMEDA provou ser eficiente até mesmo frente a haletos  $\pi$ -eficientes, proporcionando uma taxa de conversão para **8c** acima de 95% (Esquema 30).

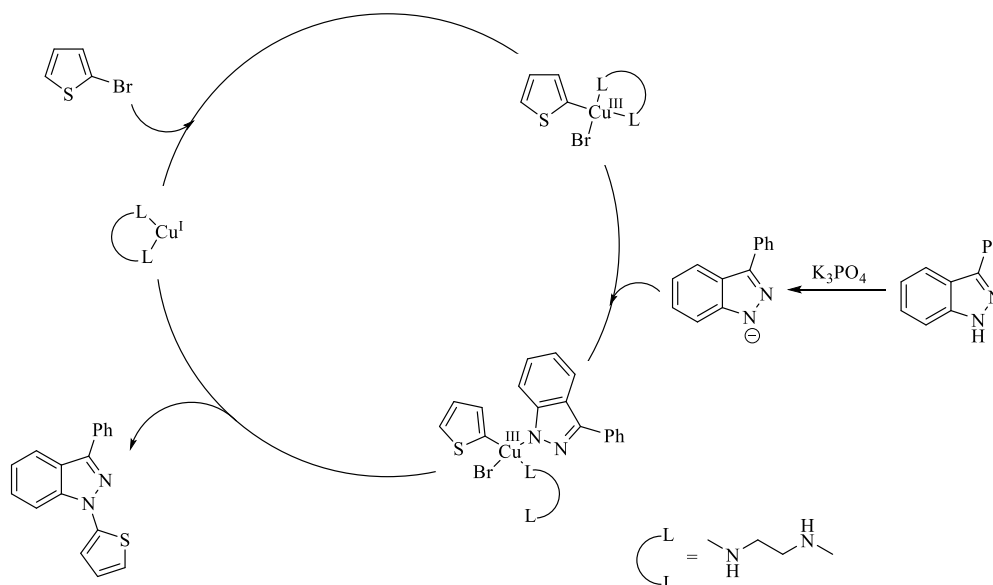
### Esquema 30



Condições reacionais: 3-Fenil-1H-indazol (0,2 mmol), 2-bromotiofeno (0,28 mmol – 1,4 equiv.). <sup>b</sup>NaO<sup>t</sup>Bu (2,4 equiv.). <sup>c</sup>  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,4 equiv.).

O ciclo catalítico proposto para a *N*-arilação catalisada pelo sistema Cu/DMEDA descrito acima é apresentado no esquema 31.

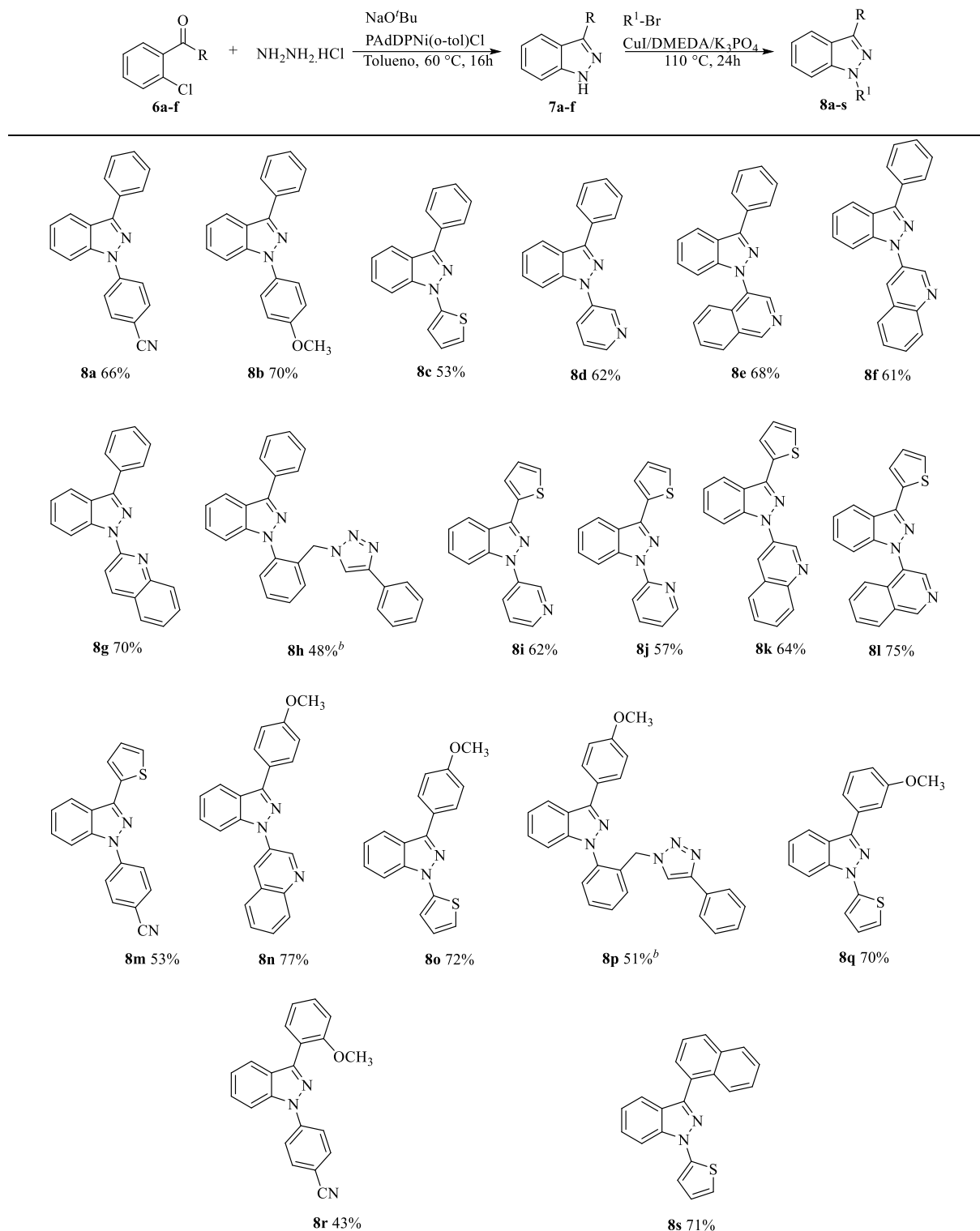
### Esquema 31



De posse das condições reacionais otimizadas, avaliamos o escopo reacional em uma abordagem sequencial *one-pot*. A metodologia proporcionou bons rendimentos frente a haletos de arila substituídos com grupos eletrodoares e retiradores (Tabela 10 – entradas 8a e 8b), bem como com haletos  $\pi$ -eficientes (Tabela 10 – entrada 8c) e  $\pi$ -deficientes de diferentes

<sup>56</sup> J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578.

**Tabela 10** – Síntese de 1,3-(hetero)aryl-1*H*-indazóis.<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Condições reacionais: Cetona **6a-f** (0,5 mmol), hidrazina monocloridrato (0,6 mmol – 1,2 equiv.), NaOtBu (1,2 mmol – 2,4 equiv.), PAdDPNi(*o*-tol)Cl (5 mol%), brometo de (hetero)arila (0,7 mmol – 1,4 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,2 mmol – 2,4 equiv.), CuI (10 mol%), DMEDA (20 mol%), tolueno (3 mL).

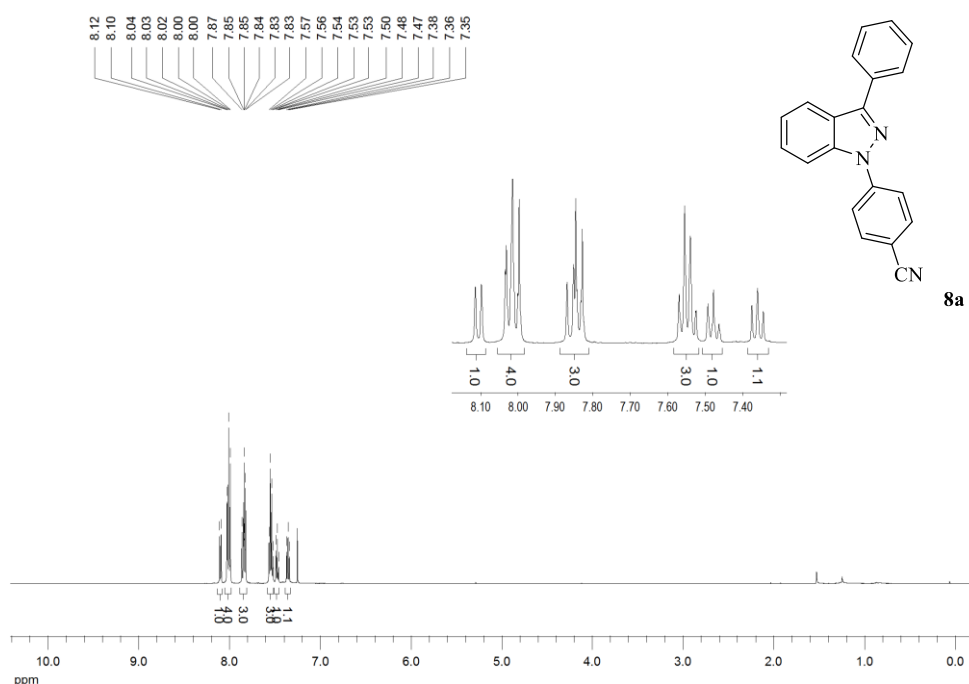


padrões de substituição (Tabela 10 – entradas 8d – 8g). Como observado, um brometo de arila *orto* substituído provou ser mais desafiador, proporcionando um rendimento apenas moderado (Tabela 10 – entrada 8h). Similares resultados foram obtidos empregando-se diferentes cetonas como materiais de partida, tais como 2-tienil (Tabela 10 – entradas 8i – 8m), grupos arila com diferentes padrões de substituição (Tabela 10 – entradas 8n – 8r) e 1-naftil (Tabela 10 – entrada 8s).

Após purificação por cromatografia em coluna empregando soluções de acetato de etila em hexanos em proporções variadas como eluente, os compostos **8a-s** foram obtidos sob a forma de sólidos, apresentando características físicas e espectroscópicas correspondentes às descritas na literatura (para os compostos não inéditos).

A título de exemplo, a Figura 18 exhibe o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a**. Dada a sobreposição de sinais, a devida atribuição torna-se impraticável sem o uso de técnicas espectroscópicas específicas. Em 8,11 ppm observa-se um duplete ( $J = 8,1$  Hz) relativo a um dos hidrogênio do núcleo indazólico. Na faixa de 8,04 – 8,00 ppm observa-se um multipletto correspondente a 4 hidrogênios. Nas faixas de 7,87 – 7,83 e 7,57 – 7,53 ppm têm-se outros dois multipletos correspondentes a outros 3 hidrogênios cada.

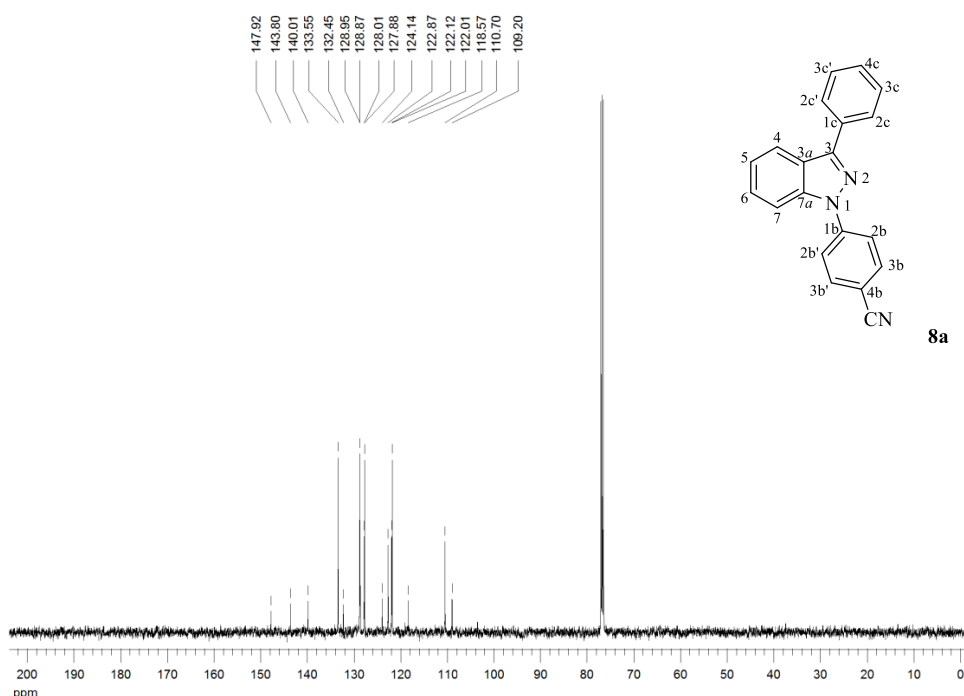
**Figura 18** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz de 4-(3-fenil-1*H*-indazol-1-il)benzoni-trila (**8a**), em  $\text{CDCl}_3$ .



Em 7,48 ppm observa-se um tripleto com  $J = 7,4$  Hz. Por fim, em 7,36 ppm observa-se outro tripleto com  $J = 7,5$  Hz, correspondente a outro hidrogênio. Estes dados estão de acordo com os previamente descritos na literatura.<sup>57</sup>

Por sua vez, a Figura 19 apresenta o espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8a**. A partir de cálculos de deslocamento químico e por comparação com os dados do composto **7a** pode-se inferir a atribuição de alguns sinais. Por exemplo, em 147,9 ppm observa-se o sinal correspondente ao C3 do núcleo indazólico. Em 143,8 ppm aparece o sinal relativo ao carbono 1b. Em 140,0 ppm observa-se o sinal relativo ao C7a, e em 133,5 ppm o sinal relativo aos carbonos 3b e 3b'. Em 132,4 ppm observa-se o sinal relativo ao C1c. Para os demais átomos, dado a sobreposição de sinais, a correta atribuição torna-se inviável sem o emprego de técnicas espectroscópicas complementares. Ainda assim, os dados obtidos estão de acordo com os previamente descritos na literatura.<sup>57</sup>

**Figura 19** –Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 125 MHz de 4-(3-fenil-1*H*-indazol-1-il)benzonitrila (**8a**), em  $\text{CDCl}_3$ .



<sup>57</sup> J. Hu, H. Xu P. Nie, X. Xie, Z. Nie, Y. Rao, *Chem.Eur. J.* **2014**, *20*, 3932.

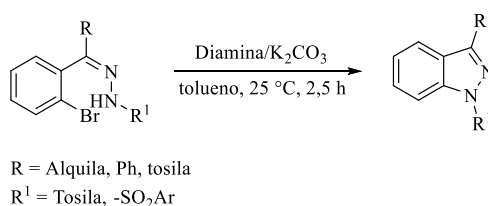
### 2.3 SÍNTESE DE PIRAZOLO[1,5-*a*]QUINOXALIN-4(5*H*)-ONAS VIA AMIDAÇÃO/*N*-ARILAÇÃO *ONE-POT* SOB CONDIÇÕES REACIONAIS LIVRE DE METAIS DE TRANSIÇÃO

Reações catalisadas por complexos de metais de transição são extremamente eficientes para a síntese de moléculas com elevado grau de complexidade. No entanto, elementos químicos como Pd, Ni, Rh e Ru são tóxicos para organismos vivos, mesmo em quantidades traço, representando uma das principais preocupações por parte dos órgãos de saúde pública nos produtos industrializados utilizados para o consumo humano.

Ao longo dos anos, a sensibilidade das técnicas analíticas utilizadas para a detecção destes elementos tornou-se consideravelmente alta, chegando a casa de ppt. Neste sentido, agências regulatórias, tais como FDA e ANVISA, estabelecem um rígido controle sobre a concentração destes elementos em diversos tipos de matrizes, acarretando na necessidade de tediosas etapas de purificação dos produtos oriundos de reações mediadas por tais elementos. Frente a estas observações, o desenvolvimento de metodologias sintéticas livres de metais de transição, mas igualmente eficientes, é algo almejado pelos mais diversos setores industriais.

Recentemente, um número considerável de metodologias têm sido descritas para a síntese de moléculas alvo, como por exemplo a síntese de indazóis via reações de aminação intramolecular de *o*-bromo hidrazonas descrita por Thomé e colaboradores (Esquema 32).<sup>58</sup>

#### Esquema 32



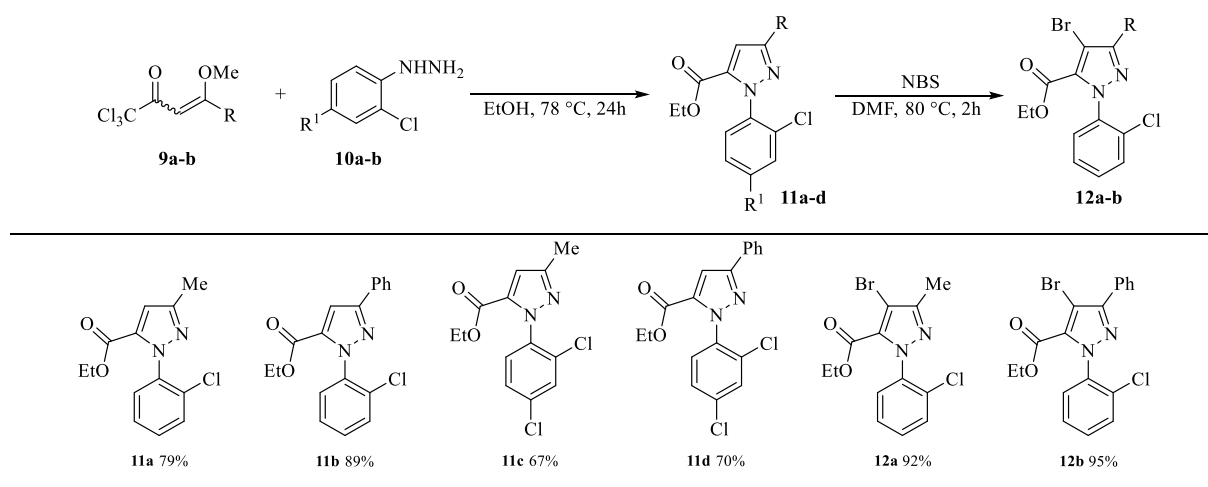
Dado nosso compartilhado interesse no desenvolvimento de candidatos a novos fármacos, voltamos nossa atenção para a possibilidade de adaptar tal metodologia para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas (**13**).

Inicialmente, propusemos a síntese dos etil-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazóis-5-carboxilatos (**11a-d**) empregados como materiais de partida, através de reações de ciclocondensação do tipo [3+2] entre enonas 1-triclorometil substituídas (**9a-b**) e 2-clorofenil

<sup>58</sup> I. Thomé, C. Besson, T. Kleine and C. Bolm, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 750.

hidrazinas (**10a-b**), similares às metodologias previamente descritas por nosso grupo de pesquisa.<sup>59</sup> Os pirazóis **12a-b** foram obtidos a partir da halogenação da posição 4 dos pirazóis **11a-b**, empregando a mesma condição reacional descrita para a síntese dos compostos **3c-d** (Tabela 11). Os compostos **11a-d** foram obtidos com rendimentos na faixa de 67 – 89%, enquanto que os compostos **12a-b** foram obtidos com rendimentos de 92 e 95%, respectivamente.

**Tabela 11** – Síntese de etil-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilatos.

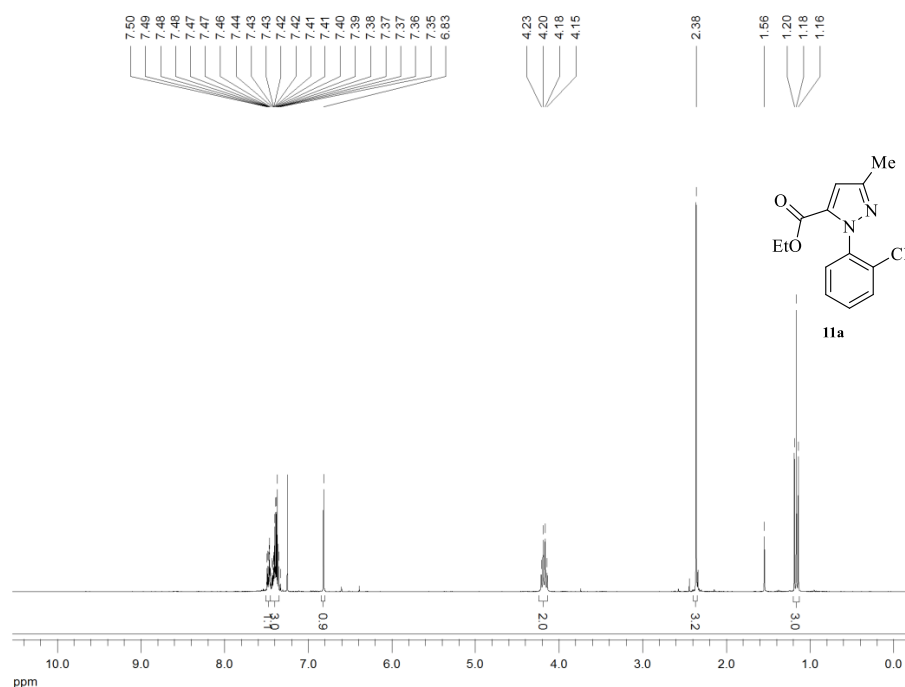


A título de exemplo, na Figura 20 é exibido o espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11a**, no qual pode-se observar na faixa de 7,50 – 7,46 ppm o multiplete correspondente a um dos átomos de hidrogênio do grupo fenila. Os sinais correspondentes aos demais átomos de hidrogênio deste substituinte são observados sob a forma de um multiplete na faixa de 7,44 – 7,35 ppm.

Em 6,83 ppm, destaca-se o simpleto correspondente ao átomo de hidrogênio ligado ao anel heterocíclico. Como característica marcante, em 4,19 ppm observa-se o quarteto com  $J = 7,1$  Hz, correspondente ao -CH<sub>2</sub>- da função éster. Em 2,38 ppm, observa-se outro simpleto, correspondente ao grupo metila ligado ao anel pirazólico. Por fim, em 1,18 ppm, evidencia-se o tripleto de  $J = 7,1$  Hz, correspondente ao -CH<sub>3</sub> da função éster.

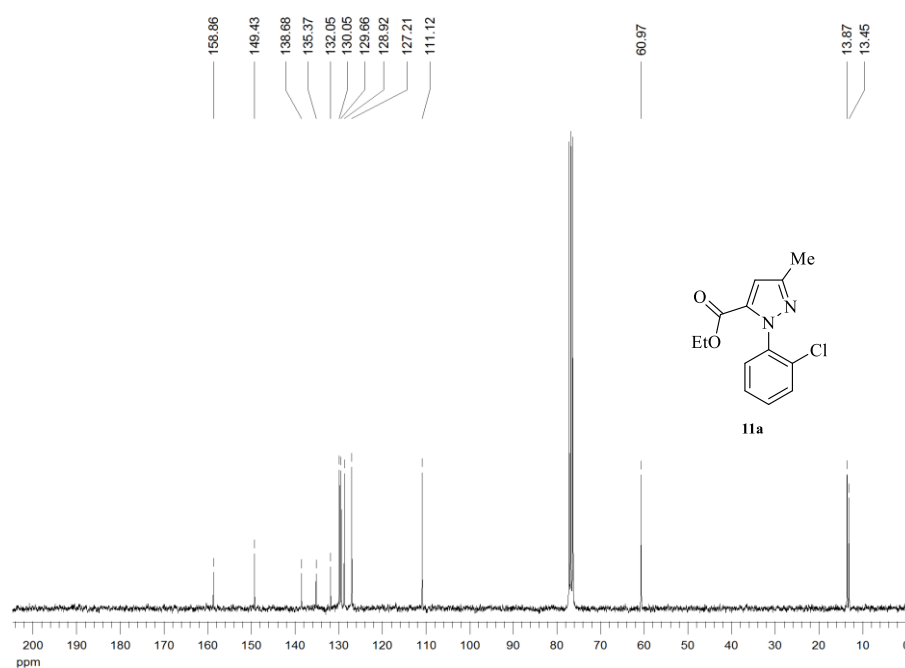
<sup>59</sup> S. Moura, A. F. C. Flores, P. R. Favero, E. Pinto, P. Machado and M. A. P. Martins, *Lett. Org. Chem.*, **2008**, 5, 91.

**Figura 20** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz de etil 1-(2-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato (**11a**), em  $\text{CDCl}_3$ .



Por sua vez, a Figura 21 exibe o espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **11a** onde,

**Figura 21** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 75 MHz de etil 1-(2-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato (**11a**), em  $\text{CDCl}_3$ .

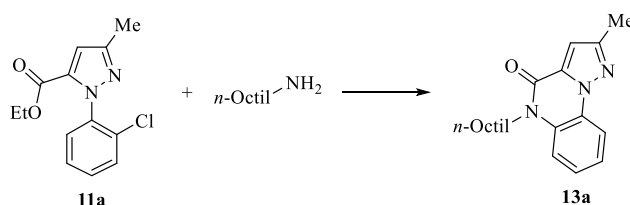


como característica marcante, podem ser identificados em 158.9 ppm o sinal correspondente ao carbono carbonílico e em 61.0 ppm o sinal correspondente ao  $-CH_2-$ , ambos do da função éster.

De posse dos materiais de partida, o pirazol **11a** e *n*-octilamina foram selecionados como substratos teste. Iniciamos nosso estudo partindo da condição original descrita por Thomé *et al.*, empregando  $K_2CO_3$  como base e *N,N'*-dimetiletilenodiamina (DMEDA) como aditivo, em tolueno a 25 °C por um tempo reacional de 20h (Tabela 12 – entrada 1). No entanto, tal condição reacional não proporcionou nenhuma conversão apreciável, mesmo ao se empregar temperaturas mais elevadas (Tabela 12 – entrada 2).

Baseado em relatos sobre o emprego de alcóxidos de metais alcalinos serem capazes de catalisar reações de amidação de ésteres,<sup>60</sup> decidimos empregar NaO<sup>t</sup>Bu como base. Novamente, a 25 °C nenhuma conversão foi observada (Tabela 12, entrada 3). No entanto, aumentando a temperatura para 80 °C, obteve-se uma conversão de 50% (Tabela 12, entrada 4). Elevando-se a temperatura para 110 °C, possível obter uma taxa de conversão superior a 90% (Tabela 12, entrada 5).

**Tabela 12** – Otimização das condições reacionais para a formação de **13a**.



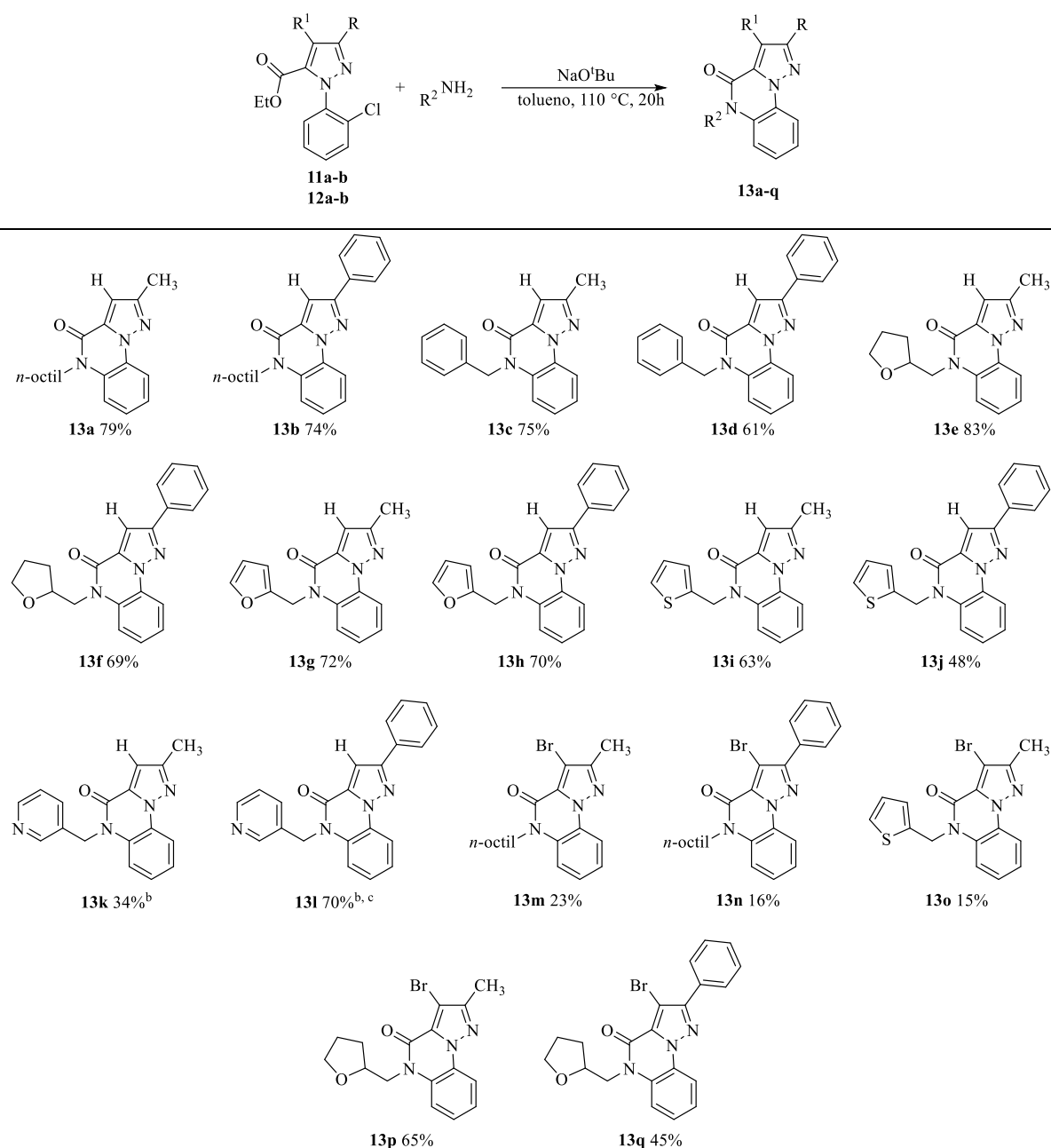
Entrada	Base	Aditivo <sup>b</sup>	T (°C)	Conversão para <b>13a</b> <sup>d</sup>
1	$K_2CO_3$	DMEDA	25	0
2	$K_2CO_3$	DMEDA	80	0
3	NaO <sup>t</sup> Bu	DMEDA	25	0
4	NaO <sup>t</sup> Bu	DMEDA	80	50
5	NaO <sup>t</sup> Bu	DMEDA	110	>90
<b>6</b>	<b>NaO<sup>t</sup>Bu</b>	-	<b>110</b>	<b>&gt;90</b>
7	NaO <sup>t</sup> Bu	-	110	75 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: Pirazol (**11a**) (0,2 mmol), *n*-octilamina (0,24 mmol, 1,2 eq.), base (0,48 mmol, 2,4 eq.), tolueno (2 mL), 20 h. <sup>b</sup> 10 mol % foi empregado. <sup>c</sup> 0,36 mmol (1,5 eq.) of NaO<sup>t</sup>Bu foi empregado. <sup>d</sup> Estimado com base em dados de cromatografia gasosa.

<sup>60</sup> (a) B. R. Kim, H.-G. Lee, S.-B. Kang, G. H. Sung, J.-J. Kim, J. K. Park, S.-G. Lee and Y.-J. Yoon, *Synthesis*, **2012**, 42. (b) T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, Y. Fujii, A. Yoshiyama and K. Mashima, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5434.

Questionados sobre a necessidade do uso de diamina como aditivo, realizamos a reação sem o emprego desta, a qual não demonstrou perdas substanciais na taxa de conversão (Tabela 12 – entrada 6). Testes adicionais foram realizados com o objetivo de diminuir a quantidade de base, no entanto apenas taxas de conversão inferiores foram obtidas (Tabela 12 – entrada 7).

**Tabela 13** – Síntese de pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas (**13a-q**).



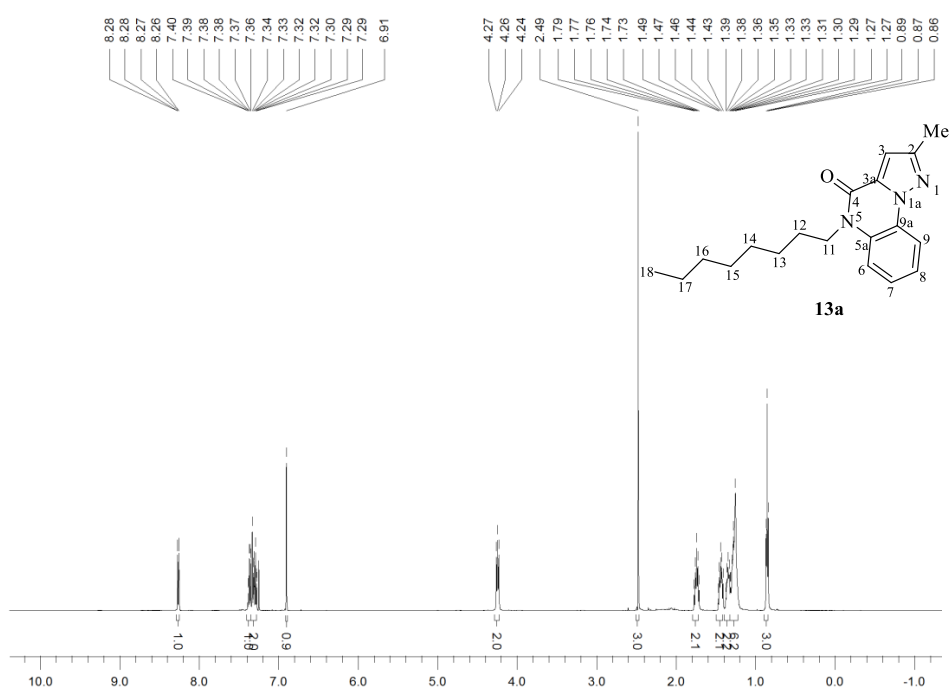
<sup>a</sup> Condições reacionais: Pirazol **11a-b** ou **12a-b** (0,5 mmol), amina (0,6 mmol, 1,2 eq.), base (1,2 mmol, 2,4 eq.), tolueno (3 mL),  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 20 h. <sup>b</sup> Reação realizada com 6 mL de tolueno at  $110\text{ }^\circ\text{C}$ . <sup>c</sup> Produto purificado por recristalização em MeOH.

Definida a melhor condição, explorou-se o escopo reacional reagindo diferentes aminas alquílicas frente aos pirazóis **11** e **12**. Ao todo foram obtidas 17 pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas (**13a-q**), com rendimentos na faixa de 15 – 83% (Tabela 13). Como pode ser observado, o átomo de bromo presente nos pirazóis **12a-b** exerce uma forte influência estereoeletrônica, acarretando em uma significativa diminuição nos rendimentos dos produtos **13m-q**, quando comparados aos **13a-l**, oriundos dos pirazóis **11a-b**.

Como limitações significativas, aminas (hetero)-arílicas não proporcionaram a formação dos produtos desejados, dado o menor caráter nucleofílico destas quando comparado ao de aminas alquílicas. Adicionalmente, os pirazóis **11c-d** também não forneceram nenhuma conversão apreciável, provavelmente devido as modificações eletrônicas impostas pelo átomo de cloro na posição 4 do grupo fenila.

A título de exemplo, a Figura 22 exhibe o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13a**. A partir da análise da multiplicidade de sinais, cálculos de deslocamento químico e dados previamente descritos na literatura, alguns sinais podem ser atribuídos sem a necessidade de técnicas espectroscópicas bidimensionais. Por exemplo, em 8,27 ppm observa-se um duplete de dupletos com  $J = 8,0$  e  $1,2$  Hz relativo ao H9.

**Figura 22** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 500 MHz de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (**13a**), em  $\text{CDCl}_3$ .



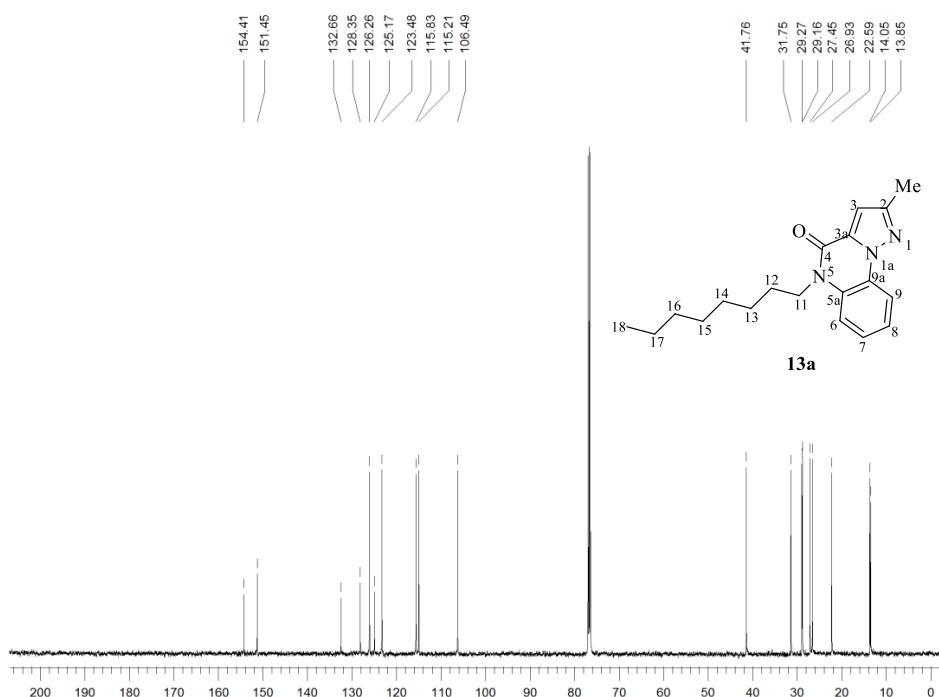


Curiosamente, ao comparar este sinal com os do composto **11a**, empregado como material de partida, no qual os sinais correspondentes aos átomos de hidrogênio do grupo fenila encontram-se na faixa de 7,35 – 7,50 ppm, bem como com o demais 1-fenil pirazóis descritos anteriormente, percebe-se uma discrepância acentuada no deslocamento químico de H9.

Como explicação plausível para tal anomalia, percebe-se que, diferente dos 1-fenil pirazóis, nos quais o grupo fenila possui rotação livre, os compostos **13** possuem menor grau de liberdade, sendo o ângulo diédrico entre H9 e N1 muito pequeno, acarretando no aumento da compressão estérica sobre H9, bem como em uma forte repulsão eletrônica imposta pelo par de elétrons do N1. Estes fatores combinados levam á repulsão da densidade eletrônica da ligação C-H em direção em átomo de carbono, o que reflete no deslocamento do sinal de H9 para a região de campo baixo do espectro de RMN.

Outros sinais que podem ser atribuídos são: em 6,91 ppm o simpleto correspondente ao H3 do anel pirazólico, em 4,26 ppm o tripleto com  $J = 7,8$  Hz relativo aos H11 e, em 2,49 ppm, o simpleto correspondente ao grupo metila ligado á C2. Na faixa de 1,79 – 0,96 ppm encontra-se os demais átomos de hidrogênio da cadeia alquílica.

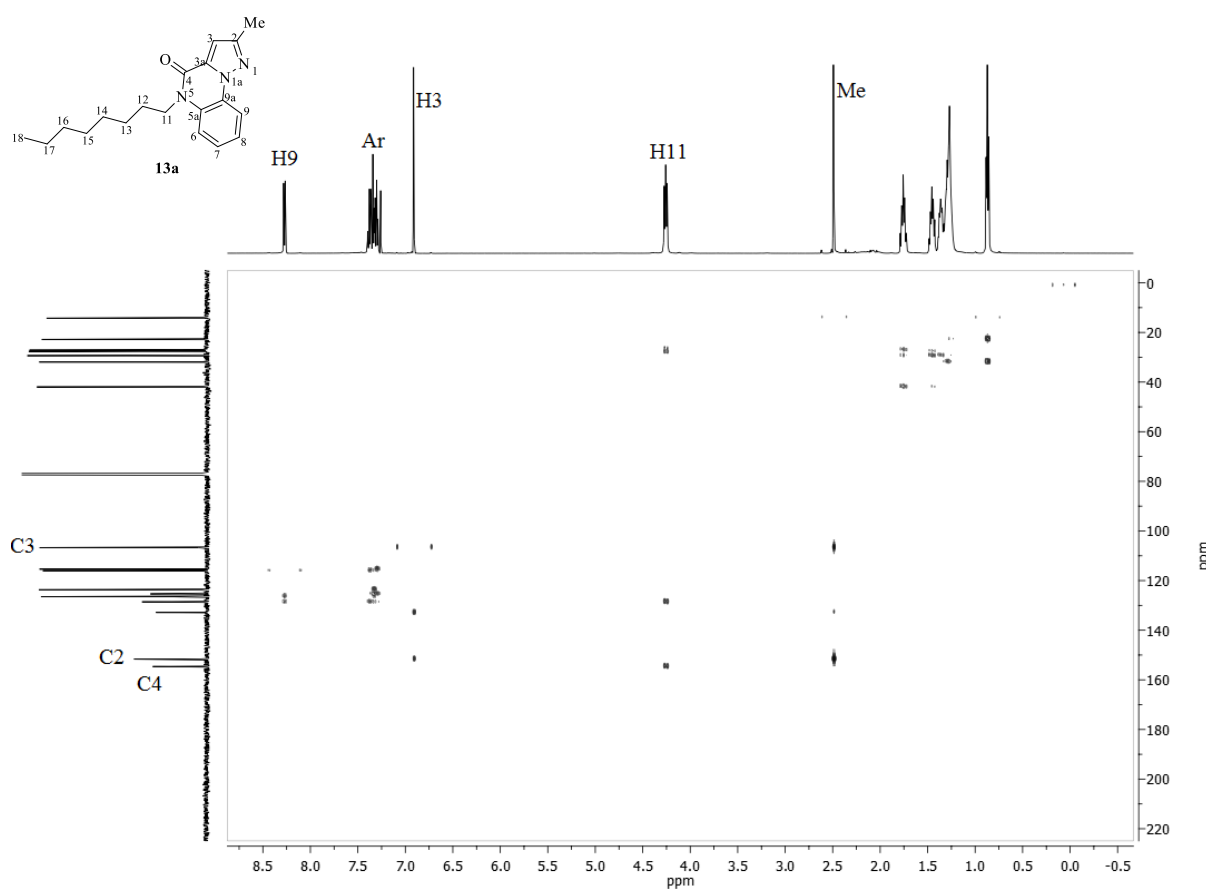
**Figura 23** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 125 MHz de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona **13a**.



Para realizar a atribuição dos demais átomos de hidrogênio, recorreu-se a técnica de espectroscopia bidimensional HMBC, a qual correlaciona átomos de H e C a duas e três ligações de distância.

Na figura 23 é exibido o espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13a**. Dado a similaridade nos valores de deslocamento químico, a atribuição dos principais átomos de carbono também foi feito através da análise do espectro de HMBC (Figura 24).

**Figura 24** – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona **13a**.

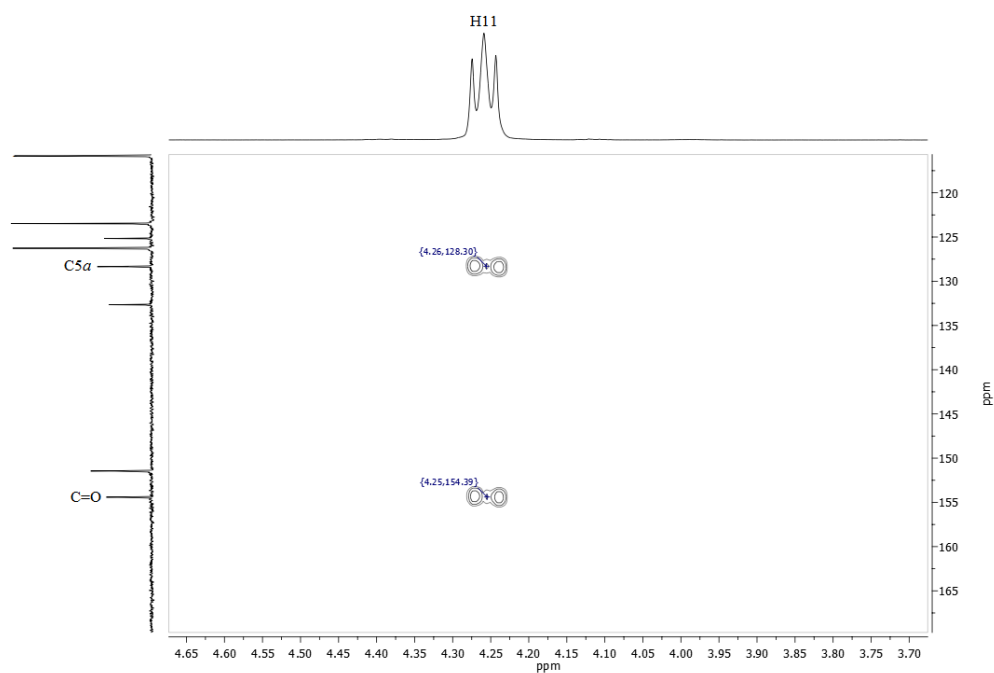


Uma vez conhecido o sinal correspondente ao H11, é possível observar as correlações deste com o carbono carbonílico C4 (154,4 ppm) e com C5a (128,3 ppm) (Figura 25). O C5a por sua vez correlaciona-se com o tripleto de dupletos relativo á H7 (7,38 ppm), hidrogênio que também se correlaciona com C9 (115,8 ppm) (Figura 26).

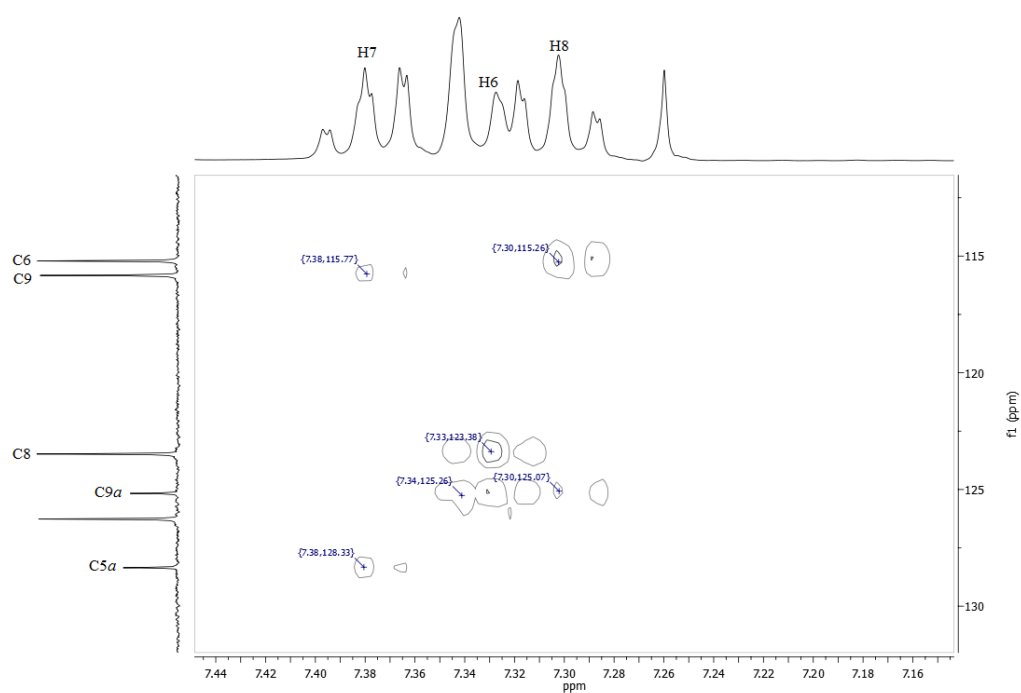
É possível concluir que o outro tripleto de dupletos (7,30 ppm) corresponde á H8, o qual se correlaciona com C6 (115,2 ppm) e C9a (125,3 ppm) (Figura 26). Em 7,33 ppm é observado outro dupletos de dupletos, com constantes de acoplamento iguais ás exibidas por

H9, sugerindo tratar-se do sinal correspondente á H6 (Figura 26). H6 por sua vez correlacio na-se com C8 (123,4 ppm).

**Figura 25** – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona **13a**.

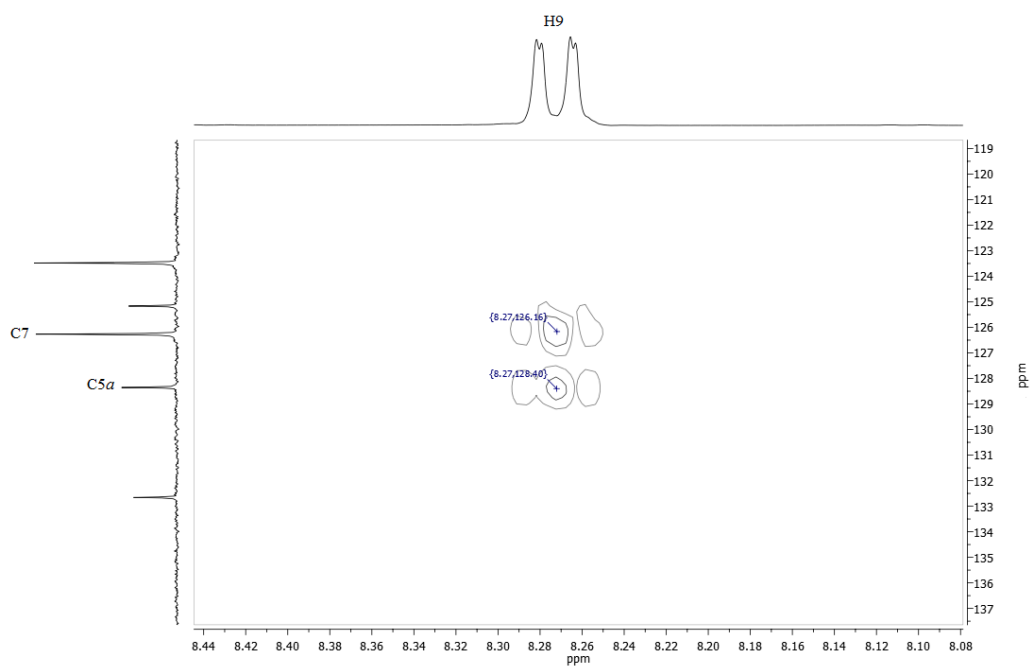


**Figura 26** – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona **13a**.

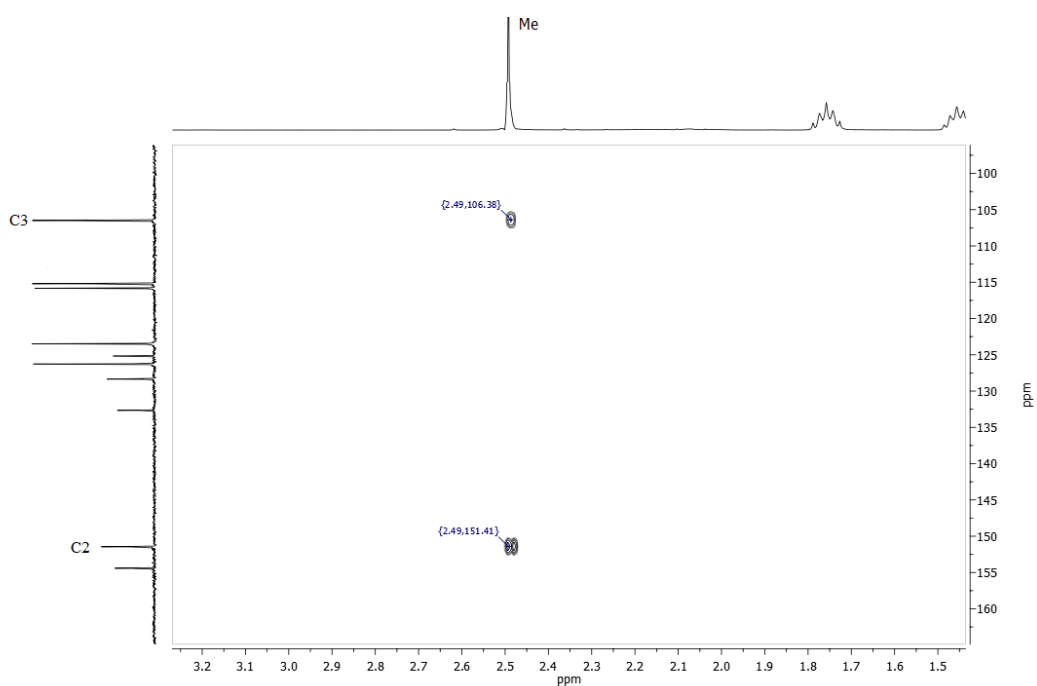


A Figura 27 exhibe as correlações de H9 com C5a e C7 (126,3 ppm). Por sua vez, a Figura 28 exhibe as correlações entre o simpleto do grupo metila (2,50 ppm) com C3 (106,4 ppm) e C2 (151,4 ppm), carbono que também se correlaciona com H3 (Figura 29).

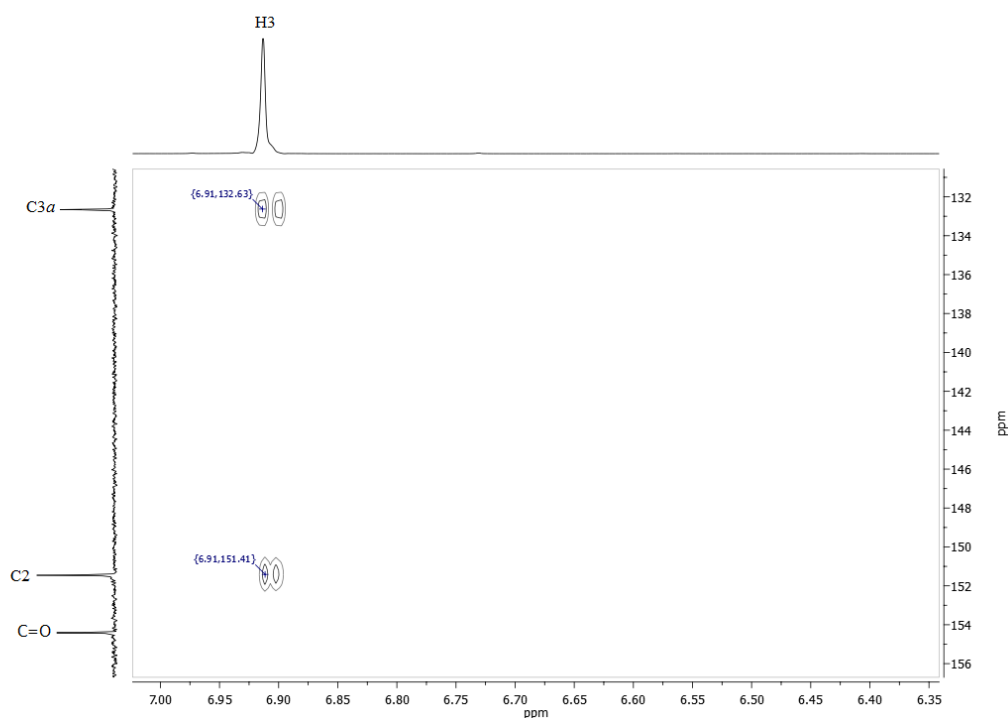
**Figura 27** – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona **13a**.



**Figura 28** – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona **13a**.

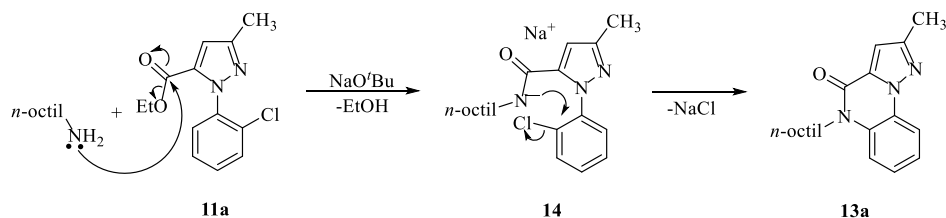


**Figura 29** – Espectro de HMBC de 2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona **13a**.



A fim de obter maior detalhamento sobre a sequência de reações que levam a formação dos pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas, nós interrompemos a reação entre o composto **11a** e *n*-octilamina após 4h. Desta forma, após isolar o intermediário **14** com 53% de rendimento, foi possível concluir que a formação do composto **13a** ocorre através de uma reação de amidação da função éster, seguido de uma substituição nucleofílica aromática intramolecular (Esquema 33).

### Esquema 33



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações pertinentes frente à pesquisa desenvolvida.

Na primeira parte do trabalho, desenvolveu-se uma nova metodologia para a halogenação da posição 4 dos pirazóis-1-fenil-(5-trifluormetil) substituídos (**2**). Devido a presença do grupo CF<sub>3</sub> ligado ao carbono adjacente do anel pirazólico, as reações necessitaram de condições reacionais mais energicas do que as descritas para pirazóis não substituídos por grupos eletrodeficientes. Os halopirazóis (**3a-d**), obtidos com rendimentos na faixa de 83-95%, foram subsequentemente empregados em reações de acoplamento catalisadas por paládio.

Primeiramente voltamos nossa atenção para reações de acoplamento cruzado com reagentes organozinco (Negishi *cross-coupling*), com a finalidade de obter pirazóis tetrasubstituídos. Durante o decorrer das pesquisas ficou evidente a total ineficiência de sistemas catalíticos simples, baseados em Pd/PPh<sub>3</sub>, frente a este tipo de substrato. Com o emprego do sistema Pd/XPhos, pôde-se obter 10 novos pirazóis (**4a-j**) com rendimentos na faixa de 76-94%. Como limitação, reagentes organozinco derivados de haletos heteroarílicos, tais como piridinas e pirimidinas, não proporcionaram conversões apreciáveis, remanescendo como alvo de estudos adicionais.

Em um segundo momento, propusemos a reação de acoplamento dos pirazóis **3** com aminas (Buchwald-Hartwig *cross-coupling*). Muitos dos ligantes tradicionalmente empregados neste tipo de transformação provaram ser totalmente ineficientes. Entre eles, a variante CyPF-*t*Bu da família de ligantes JosiPhos proporcionou a melhor taxa de conversão. Ao todo foram obtidos 8 novos pirazóis (**5a-h**). Como limitação, apenas aminas primárias alquílicas proporcionaram resultados satisfatórios.

Esta parte do trabalho encontra-se publicado no periódico *Organic & Biomolecular Chemistry* (*Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 2352).

Após o êxito nas reações de acoplamento catalisadas por paládio envolvendo os 5-trifluormetil-4-halopirazóis, decidimos explorar complexos de níquel para realizar a síntese de indazóis polissubstituídos. Embora estes compostos possuam ampla aplicação em diferentes áreas do conhecimento, as rotas sintéticas empregadas para sua obtenção ainda são limitadas.

Para nossa surpresa, a atividade catalítica do sistema Ni/PAd-Dalpos permitiu a obtenção de diferentes sistemas indazólicos a partir de 2-clorofenilmetanonas (**6**) e hidrazina

monocloridrato, metodologia ainda inédita, mesmo *via* catálise de paládio. Ao todo foram obtidos seis 3-(hetero)aryl-1*H*-indazóis (**7a-f**), com rendimentos na faixa de 65-80% .

Visando a síntese de indazóis 1,3-di(hetero)aryl substituídos, utilizamos a atividade catalítica complementar do sistema CuI/DMEDA para realizar a aminação dos NH indazóis (**7**) gerados *in situ* via catálise de níquel. Esta abordagem sequencial permitiu a obtenção de 19 compostos (**8a-s**) com rendimentos na faixa de 43-75%. O presente trabalho encontra-se em fase final de redação, e será submetido ao periódico *Advanced Synthesis and Catalysis*.

Por fim, decidimos realizar a síntese de pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-onas. Como ponto de partida, propusemos a síntese dos etil-1-(2-clorofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilatos (**11-12**) empregados como precursores sintéticos. De posse destes, avaliamos diferentes condições reacionais para realizar a reação de amidação da função éster. No entanto, para nossa surpresa, os compostos finais almejados puderam ser obtidos em uma única etapa reacional, a qual envolveu a reação de amidação da função éster, seguido de uma substituição nucleofílica intramolecular. Ao todo foram obtidos 17 compostos (**13a-q**), com rendimentos na faixa de 15-83%. Como limitação, apenas aminas alquílicas puderam ser empregadas.

O presente trabalho encontra-se publicado no periódico *Organic & Biomolecular Chemistry* (*Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 8721).

Como sugestão para a continuidade destes trabalhos, o desenvolvimento de metodologias que permitam a construção de sistemas heterocíclicos nitrogenados ligados a posição 4 dos 5-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis e um esforço de substancial valor a ser realizado.

## PARTE EXPERIMENTAL

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 EQUIPAMENTOS

##### 3.1.1 Ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e HMBC foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER AVANCE-600 (600 MHz para  $^1\text{H}$  e 150 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), AVANCE-500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), AVANCE-400 (400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e AVANCE-300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5 mol/L em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ) como solvente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) ou ao pico residual não deuterado dos solventes empregados para a realização das análises ( $\text{CHCl}_3 = ^1\text{H}$  7,26 ppm,  $^{13}\text{C}$  77,0 ppm e  $\text{DMSO}-d_6 = ^1\text{H}$  2,50 ppm,  $^{13}\text{C}$  39,4 ppm). Todos os resultados são descritos da seguinte forma: Deslocamento químico ( $\delta$ ) (multiplicidade, constante de acoplamento, integração). Multiplicidade são descritas como: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, dd = duplete de dupletos, dt = duplete de tripletos, tt = tripleto de tripletos, ddd = duplete de duplete de dupletos, m = multiplete, b = banda alargada. Todas as constants de acoplamento ( $J$ ) são descritas em Hertz (Hz).

##### 3.1.2 Cromatografia em fase gasosa

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



As taxas de conversão determinadas por cromatografia gasosa foram obtidas em cromatógrafo à gás Shimadzu GC-2014, empregando colunas de 30 m × 0.25 mm.

### 3.1.3 Espectrometria de massas

Espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos empregando equipamentos baseados em ionização por impacto de elétrons operando em modo positivo a 70 Ev (UFSM). Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro de massas ESI-MS Bruker Doltonics micTOF (Dalhousie University).

### 3.1.4 Análise Elementar

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

### 3.1.5 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MQAPF-302- aparelho digital de ponto de fusão e não estão corrigidos.

## 3.2 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.<sup>61</sup> Tolueno foi desoxigenado por borbulhamento de nitrogênio, seguido pela passagem por um sistema de purificação constituído de um sistema de coluna dupla empacotada com alumina e cobre-Q5, e armazenado sob peneira molecular ativada (4 Å). THF foi continuamente destilado sob sódio/benzofenona.

Cromatografia em camada delgada foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF<sub>254</sub> 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.

---

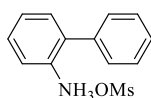
<sup>61</sup> W. L.F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals 6 Ed*, Burlington, ELSEVIER, Massachusetts **2009**.

### 3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

#### 3.3.1 Síntese de XPhos Pd G3

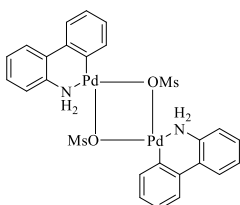
O paladociclo de 3ª geração empregado como pré-catalisador foi preparado a partir do procedimento descrito por Bruno e colaboradores.<sup>20c</sup> O produto foi obtido com rendimento de 86%, similar ao descrito na literatura (90%).

##### 3.3.1.1 Síntese de mesilato de 2-amôniobifenila



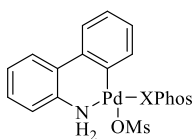
Em um balão de 2 bocas de 100 mL, previamente flambado, munido de barra de agitação magnética, tubo secante e funil de adição, foi adicionado a temperatura ambiente 2-aminobifenil (10 mmol) e 30 mL de éter dietílico. Sob agitação, foi gotejado lentamente a temperatura ambiente uma solução de ácido metanosulfônico (10 mmol) em 5 mL de éter dietílico. Após o término da adição, o sistema permaneceu sob agitação por 30 minutos. O sólido branco formado foi filtrado, lavado com éter dietílico (3 × 7 mL) e seco sob vácuo por 3 horas.

##### 3.3.1.2 Síntese do dímero $\mu$ -Oms



Em um tubo de Schlenk de 10 mL, munido de barra de agitação magnética e septo de borracha, foi adicionado a temperatura ambiente mesilato de 2-amoniobifenil (1 mmol) e acetato de paládio (1 mmol). O sistema foi evacuado e purgado com argônio (operação repetida 3 vezes). Após, adicionou-se 5 mL de tolueno anidro. A mistura foi agitada a 50 °C por 1 hora. Após retornar a temperatura ambiente, o sólido formado foi filtrado e lavado com éter dietílico gelado (3 × 3 mL). O sólido foi seco sob vácuo a temperatura ambiente por 24 horas.

##### 3.3.1.3 Síntese de XPhos Pd G3



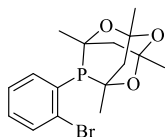
Em um tubo de ensaio munido de barra de agitação magnética e septo de borracha, foi adicionado o dímero  $\mu$ -Oms (0,2 mmol – 0,148 g) e a XPhos (0,4 mmol – 0,197 g). O sistema foi evacuado e purgado com argônio

(operação repetida 3 vezes). Após, adicionou-se a temperatura ambiente 3 mL de THF anidro. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Após, o solvente foi removido sob vácuo e o sólido remanescente foi triturado e secado sob vácuo durante 2 horas.

### 3.3.2 Síntese de (L)(*o*-tol)Cl

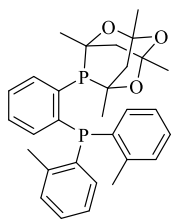
Os pré-catalisadores (L)(*o*-tol)Cl dos ligantes L6-L9 foram preparados a partir do procedimento descrito por Lavoie e colaboradores.<sup>21c</sup> Todas as etapas de adição de reagentes foram realizadas dentro de uma glovebox sob atmosfera inerte. As vidrarias e barras de agitação magnética utilizadas foram previamente secas a 100 °C durante 24 h em estufa. Os rendimentos obtidos foram comparáveis aos descritos na literatura.

#### 3.3.2.1 Síntese de (1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-8-(2-bromofenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,4,6-trioxa-8-fosfaadamantano (A)



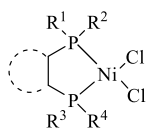
Em um vial de 20 mL munido de barra de agitação magnética e de tampa rosqueável de teflon foi adicionado 2-bromiodobenzeno, (0,73 mL, 5,7 mmol, 1,05 equiv.), tolueno (9 mL), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,330 g, 0,285 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,571 g, 11,4 mmol, 2,0 equiv) and 1*S*,3*R*,5*R*,7*S*-tetrametil-2,4,8-trioxafosfaadamantano (1,14 g, 5,3 mmol). O vial foi selado, removido da glovebox e a mistura reacional foi agitada a 110 °C por 48 h. Após transcorrido o tempo reacional e retornar a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) e lavada com água destilada (3 × 50 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido com o auxílio de um rotaevaporador sob pressão reduzida. O óleo amarelado resultante foi filtrado através de um plug de alumina (cerca de 50 g) e eluído com solução 10% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em hexanos. O solvente foi removido com o auxílio de um rotaevaporador sob pressão reduzida e o sólido amarelo obtido foi purificado por cromatografia em coluna empregando-se solução de 10% de acteto de etila em hexanos como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco com 86% de rendimento (6,77 g).

### 3.3.2.2 Síntese de PAd-DalPhos (**L9**)



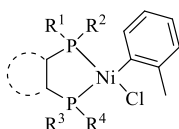
Em um balão de 1 boca de 100 mL, munido de barra de agitação magnética, foi adicionado (1S,3R,5R,7S)-8-(2-bromofenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,4,6-trioxa-8-fosfaadamantano (4,20 g, 11,3 mmol) e 40 mL de éter dietílico anidro. O sistema foi resfriado a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  e, sob agitação, foi adicionado gota-a-gota, com o auxílio de uma seringa, solução de *n*-butil lítio em hexano (6,71 mL, 16,9 mmol, 1,5 eq, 2,5 mol/L). A mistura reacional foi deixada sob agitação por 30 minutos enquanto retornava a temperatura ambiente. Após, uma solução de 3,5 g, cloro-di(*o*-tolil)fosfina (14,1 mmol, 1,2 eq.) em 15 mL de Et<sub>2</sub>O foi adicionada gota-a-gota com o auxílio de uma pipeta. Após a adição, o balão reacional foi selado com septo de borracha e a mistura reacional agitada a temperatura ambiente por 48 h. Decorrido o tempo reacional, a solução foi filtrada através de um plug de celite, o qual foi lavado com 50 mL de Et<sub>2</sub>O. A solução resultante foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida, adsorvida em sílica gel (230-400 mesh) e purificada por cromatografia em coluna, empregando solução de 10% de acetato de etila em hexano como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco com 99% de rendimento (5,64 g)

### 3.3.2.3 Síntese de (L)NiCl<sub>2</sub>



Em um balão de 1 boca de 25 mL, munido de barra de agitação magnética, foi adicionado NiCl<sub>2</sub>(DME) (1,0 mmol), **L6-L9** (1,1 mmol) e 10 mL de THF. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após, a suspensão obtida foi filtrada em um funil sinterizado de vidro, sendo o sólido lavado com pentano à temperatura ambiente. O sólido de interesse foi removido do funil, sendo solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após remoção do solvente em rotaevaporador, o produto foi seco sob vácuo durante 12 h.

### 3.3.2.4 Síntese de (L)Ni(*o*-tol)Cl



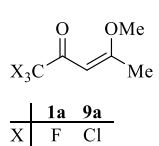
Em um balão de 1 boca de 25 mL, munido de barra de agitação magnética, foi adicionado (L)NiCl (1,0 mmol) e 10 mL de THF. Sob agitação a temperatura ambiente foi adicionado gota-a-gota, com o auxílio de uma seringa, solução de

cloreto de orto-tolilmagnésio (1,2 mL, 1,2 mmol, 1,2 eq, 1,0 mol/L em THF). A mistura heterogênea resultante foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. Após, a reação foi finalizada adicionando-se 2 mL de MeOH. O solvente foi evaporado em rotaevaporador e 5 mL de MeOH foi adicionado. A suspensão laranja obtida foi filtrada em um funil sinterizado, sendo o sólido de interesse lavado com MeOH gelado (3 × 3 mL) e pentano a temperatura ambiente (3 × 10 mL). O sólido de interesse foi removido do funil sendo solubilizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após remoção do solvente em rotaevaporador, o produto foi seco sob vácuo durante 12 h antes de ser utilizado.

### 3.3.3 Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trihalo-3-alcuen-2-onas (**1a-b** e **9a-b**)

As enonas **1** e **9** foram sintetizadas de acordo com precedimentos experimentais descritos na literatura.<sup>62</sup>

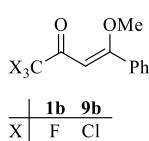
#### 3.3.3.1 Síntese de 4-alcóxi-4-metil-1,1,1-trifluor(tricloro)-3-alcuen-2-ona (**1a** e **9a**)



Em um balão reacional de 100 mL, previamente flambado, munido de barra de agitação magnética e tubo secante, contendo 20 mL de clorofórmio anidro, foi adicionado, sob banho de gelo, anidrido trifluoracético (30 mmol – 4,15 mL), para a síntese de **1a**, ou cloreto de tricloroacetila (30 mmol – 3,35 mL), para a síntese de **9a**. Após, sob agitação, gotejou-se lentamente uma solução de 2-metoxiprop-1-eno (30 mmol – 2,16 g – 2,87 mL) 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 rotaevaporador, o produto foi purificado através de destilação sob pressão reduzida.

<sup>62</sup> (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.

### 3.3.3.2 Síntese de 4-alcóxi-4-fenil-1,1,1-trifluor(cloro)-3-alquen-2-ona (**1b** e **9b**)

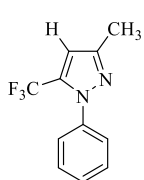


Em um balão de 100 mL, previamente flambado, munido de barra de agitação magnética, tubo secante e funil de adição de líquidos, contendo 20 mL de clorofórmio anidro, foi adicionado, sob banho de gelo, anidrido trifluoroacético (60 mmol; 8,3 mL), para a síntese de **1b**, ou cloreto de tricloroacetila (60 mmol – 7,70 mL), para a síntese de **9b**. Após, iniciou-se a agitação magnética e gotejou-se lentamente uma solução de (1,1-dimetoxietil)benzeno (30 mmol) 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, o produto foi purificado através de destilação sob pressão reduzida (**1b**). O composto **9b** foi purificado via recristalização em metanol.

### 3.3.4 Síntese de 1-fenil-5(trifluormetil)-1H-pirazóis (2a–b)

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-b**) (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.

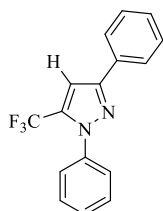
#### 3-Metil-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (2a)



Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 1,11 g – 98%. RMN: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ = 7,47–7,41 (m, 5H); 6,58 (s, 1H); 2,35 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ = 148,7; 131,2; 132,8 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37, C-5); 128,8; 128,8;

125,4; 119,8 (q,  $^1J_{C-F} = 269$ , CF<sub>3</sub>); 108,4 (q,  $^3J_{C-F} = 2$ , C-4); 12,9. CG-EM (70 eV):  $m/z$  (%) 226(100), 205 (21), 157 (12), 77 (18). Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>63</sup>

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



Aspecto físico: Sólido amarelo. Rendimento: 1,37 g – 95%. RMN:  $^1H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta = 7,89-7,87$  (m, 2H); 7,58–7,57 (m, 2H); 7,55–7,48 (m, 3H); 7,46–7,43 (m, 2H); 7,40–7,36 (m, 1H); 7,12 (s, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$  (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta = 151,6$ ; 139,2; 133,9 (q,  $^2J_{C-F} = 39$ ); 131,7; 129,3; 129,1; 128,8; 128,63; 125,8; 125,7; 119,8 (q,  $^1J_{C-F} = 269$ , CF<sub>3</sub>); 106,1. CG-EM (70 eV):  $m/z$  (%) 288 (100), 267 (35), 219 (7), 77 (14). Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>62</sup>

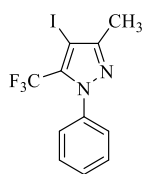
### 3.3.5 Síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-halo-1H-pirazóis (3a-d)

#### 3.3.5.1 Síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-4-iodo-1H-pirazóis (3a-b)

A temperatura ambiente, uma solução de NIS (6 mmol) em TFA (5 mL) foi adicionada gota-a-gota via pipeta a um balão de 25 mL contendo barra de agitação magnética e uma solução de pirazol (**1a-b**, 5 mmol) em ácido acético (5 mL), sob influência de agitação magnética. A mistura foi agitada a 80 °C por 3 h. Após retornar a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com éter dietílico (50 mL) e adicionou-se 15 mL de solução aquosa saturada de bissulfito de sódio. A mistura bifásica foi resfriada a 0 °C e o meio ácido foi neutralizado com solução aquosa 5 M de NaOH. As fases foram separadas e a fração aquosa foi lavada com éter dietílico (3 × 15 mL). As frações orgânicas foram combinadas, e resíduo aquoso adsorvido em sulfato de sódio, o qual foi filtrado. O solvente orgânico foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos **3a-b** foram purificados por cromatografia em coluna empregando solução de 2% de acetato de etila em hexano como eluente.

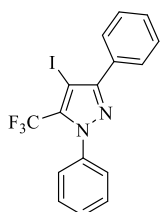
<sup>63</sup> M. Rossato, C. Casanova, A. P. Lima, D. J. Emmerich, V. Oliveira, R. M. Dallago, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, L. Buriol, S. Brondani, N. Zanatta, H. G. Bonacoro and M. A. P. Martins, *ARKIVOC*, **2014**, *ii*, 224.

### 1-Fenil-5-(trifluormetil)-4-iodo-3-metil-1H-pirazol (3a)



Aspecto físico: Sólido amarelo. Ponto de fusão: 49 – 51 °C. Rendimento: 1,46 g – 83%. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,47\text{--}7,46$  (m, 3H); 7,40–7,39 (m, 2H); 2,36 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 152,7$ ; 139,6; 133,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 129,5; 129,0; 126,0; 119,3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 64,0; 14,1. GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 352 ( $\text{M}^+$ , 100), 224 (5), 184 (10), 77 (60). Os resultados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>33</sup>

### 1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-4-iodo-1H-pirazol (3b)

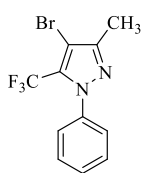


Aspecto físico: Sólido branco. Ponto de fusão: 141 – 143 °C. Rendimento: 1,82 g – 88%. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,81$  (d,  $J = 6,8$ , 2H); 7,50–7,42 (m, 5H); 7,46–7,45 (m, 2H); 7,44–7,42 (m, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 154,4$ ; 139,7; 134,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 131,5; 130,6; 129,7; 129,1; 129,0; 128,3; 126,1; 119,3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 61,5 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2$ ). GC-MS (70 eV):  $m/z$  (%) 414 ( $\text{M}^+$ , 100), 287 (20), 184 (13), 77 (70). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{IN}_2\text{Na}$  ( $\text{M}^+\text{Na}$ ) requer 436,9738 / Obtido: 436,9733.

#### 3.3.5.2 Síntese de 4-bromo-1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazóis (3c–d)

A um balão de 25 mL, previamente seco em estufa e equipado com barra de agitação magnética, foi adicionado o pirazol (**2a–b**, 5 mmol) e NBS (12,5 mmol para 2a; 15 mmol para 2b). O balão foi selado com septo de borracha, evacuado e recarregado com argônio (operação realizada 3 vezes através do septo de borracha). DMF anidra (15 mL) 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 (3c)

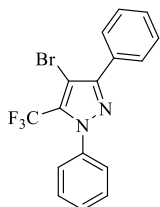


Aspecto físico: Óleo amarelo. Rendimento: 1,45 g – 95%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,48\text{--}7,45$  (m, 3H); 7,43–7,40 (m, 2H); 2,34 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 149,2$ ; 139,5; 130,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 38$ ); 129,5; 129,0; 125,9; 119,4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 97,6; 12,0. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_2$



(M + H) requer 304,9901/ Obtido: 304,9884. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>64</sup>

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



Aspecto físico: Sólido branco. Rendimento: 1,69 g – 92%. Ponto de fusão: 98–100 °C. RMN: <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 7,91–7,89 (m, 2H); 7,53–7,49 (m, 5H); 7,48–7,42 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 150,7; 139,6; 131,4 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38); 130,6; 129,7; 129,1; 129,0; 128,4; 128,3; 126,1; 119,3 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271, CF<sub>3</sub>); 95,6. HRMS (ESI-TOF): C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (M + H) requer 367,0058/ Found: 367,0052.

### 3.3.6 Preparação de Solução 1 mol/L de ZnCl<sub>2</sub> em THF anidro

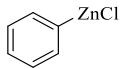
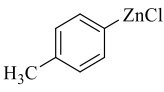
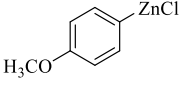
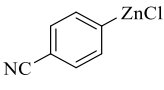
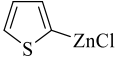
Em um balão de Schlenk de 50 mL, munido de barra de agitação magnética e septo de borracha, foi adicionado 20 mmol de ZnCl<sub>2</sub>. O sal foi secado sob alto vácuo a 170 °C por 5 horas. Após retornar a temperatura ambiente, purgou-se o sistema com argônio e adicionou-se 20 mL de THF anidro. A mistura foi agitada por 1 hora para acelerar a homogeneização. Após, a solução foi transferida para um recipiente munido de septo de borracha, previamente flambado e purgado com argônio.

### 3.3.7 Síntese de reagentes organozinco

Os reagentes organozinco foram sintetizados a partir da reação de transmetalção de reagentes organomagnésio com ZnCl<sub>2</sub>, conforme procedimentos descritos na literatura.<sup>51</sup> Em um tubo de Schlenk de 10 mL, munido de barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se 0,9 mmol de LiCl e 2,5 mmol de aparas de magnésio. O sistema foi selado e flambado sob alto vácuo com soprador térmico por 10 minutos. Após retornar à temperatura ambiente, o sistema foi purgado com argônio e carregado com 2 mL de THF anidro. Adicionou-se 2 mol% de DIBAL-H (em relação ao magnésio) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 5 minutos. Após, resfriou-se o sistema a 0 °C, adicionou-se o respectivo haleto orgânico (0,85 mmol) e agitou-se a mistura conforme as condições descritas na Tabela 14.

<sup>64</sup> H. Alinezhad, M. Tajbakhsh and M. Zare, *J. Mex. Chem. Soc.*, **2011**, *55*, 238.

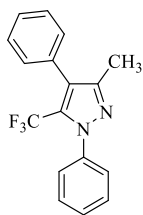
**Tabela 14** – Síntese de reagentes organozinco.
$$R-X \xrightarrow[\text{THF, 0 - 25 } ^\circ\text{C}]{\text{Mg}^0, \text{LiCl}} \left[ R-MgX \cdot LiCl \right] \xrightarrow[\text{THF, 0 - 25 } ^\circ\text{C, 10 min}]{\text{ZnCl}_2} R-ZnCl \cdot LiCl$$

Organozinco	Haleto	Temperatura (°C)	Tempo (min)
	Bromobenzeno	0	30
	Bromotolueno	0	30
	4-Bromo-anisol	0	40
	4-Bromobenzonitrila	25	120
	2-Bromotiofeno	25	60

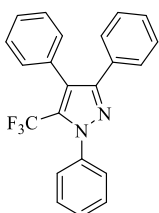
Decorrido o tempo estipulado, canulou-se a solução para outro tubo de Schlenk, previamente flambado sob vácuo, carregado com argônio e mantido a 0 °C, contendo 0,9 mL de solução 1 mol/L de ZnCl<sub>2</sub> em THF anidro. A mistura foi deixada retornar a temperatura ambiente sob agitação ao longo de 10 minutos para promover a transmetalção.

### 3.3.8 Síntese de 1-fenil-(5-trifluormetil)-3-alkuil(aril)-4-(hetero)aril-1H-pirazóis (4a-j)

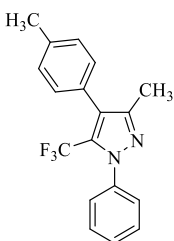
A um tubo de Schlenk seco em estufa, equipado com septo de borracha e barra de agitação magnética, foi adicionado 4-halopirazol (**2a-d**, 0,5 mmol), XPhos/Pd-G3 (2 mol%, 8,4 mg) e XPhos (2 mol%, 4,8 mg). O sistema foi evacuado e repletado com argônio (operação realizada três vezes). A temperatura ambiente, THF (2 mL) e a solução contendo o reagente organozinco foram transferidos para o tubo de Schlenk com o auxílio de uma cânula. A mistura reacional foi agitada magneticamente a 40 °C por 14 h e, então, a reação foi interrompida com a adição de 1 mL de solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura foi lavada com acetato de etila (3 × 15 mL), as frações orgânicas foram combinadas, secas sob sulfato de sódio e filtradas. O solvente foi removido em um rotaevaporador sob pressão reduzida e o produtos purificados por cromatografia em coluna empregando acetato de etila em hexanos em proporções variadas como eluente.

**3-Metil-1,4-difenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (4a)**

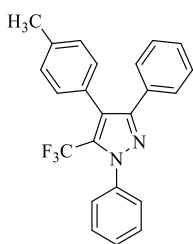
Eluído com 2% de EtOAc/hexanos. Aspecto físico: Sólido amarelo. Ponto de fusão: 55 – 56 °C. Rendimento: 137 mg – 91%. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,52\text{--}7,50$  (m, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,47–7,45 (m, 2H); 7,43–7,42 (m, 2H); 7,39–7,37 (m, 1H); 7,35–7,34 (m, 2H); 2,26 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 148,2$ ; 139,7; 131,0; 129,8; 129,0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ , C-5); 129,0; 128,2; 127,8; 125,9; 124,0; 120,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 12,0. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 302 (100), 233 (10), 165 (10), 77 (14). Análise elementar:  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$  requer: C 67,54; H 4,33; N 9,27. Obtido: C 67,32; H 4,17; N 9,15. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>24a</sup>

**1,3,4-Trifenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (4b)**

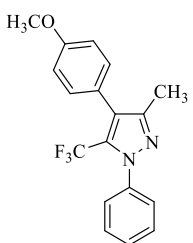
Eluído com 2% de EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 171 mg – 94%. Ponto de fusão: 131–133 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,60\text{--}7,54$  (m, 2H); 7,51–7,46 (m, 3H); 7,42–7,41 (m, 2H); 7,37–7,36 (m, 3H); 7,33–7,32 (m, 2H); 7,23–7,22 (m, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 150,4$ ; 139,8; 131,8; 131,1; 130,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 130,4; 129,2; 129,0; 128,4; 128,2; 128,2; 128,1; 128,0; 126,1; 123,3; 120,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 364 ( $\text{M}^+$ , 100), 323 (7), 295 (9), 77 (13). Análise elementar:  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2$  requer: C 72,52; H 4,15; N 7,69. Obtido: C 72,30; H 4,21; N 7,54.

**1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-metil-4-(p-tolil)-1H-pirazol (4c)**

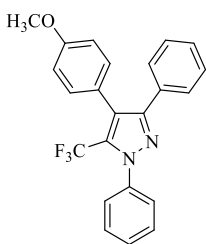
Eluído com 2% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 131 mg – 83%. Ponto de fusão: 120–121 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,51\text{--}7,43$  (m, 5H); 7,25–7,22 (m, 4H); 2,41 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 148,3$ ; 139,8; 137,5; 129,7; 129,0; 129,0; 128,9; 128,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 128,0; 125,8; 124,0 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1$ ); 120,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 21,2; 12,0. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 316 ( $\text{M}^+$ , 100), 77 (11). Análise elementar:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2$  requer: C 68,35; H 4,78; N 8,86. Found: C 68,19; H 4,52; N 8,94.

**1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-4-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol (4d)**

Eluído com 2% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 172 mg – 91%. Ponto de fusão: 159–161 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,59\text{--}7,58$  (m, 2H); 7,50–7,43 (m, 5H); 7,23–7,17 (m, 7H); 2,38 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 150,5$ ; 139,9; 137,8; 131,9; 130,3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 130,2; 129,2; 129,1; 129,0; 128,2; 128,1; 128,0; 128,0; 126,1; 123,3; 120,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 21,3. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 378 ( $\text{M}^+$ , 100), 363 (12), 77 (13). Análise elementar:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2$  requer: C 73,01; H 4,53; N 7,40. Obtido: C 73,07; H 4,46; N 7,07.

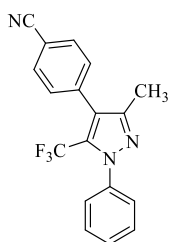
**1-Fenil-5-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1*H*-pirazol (4e)**

Eluído com 3% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 143 mg – 86%. Ponto de fusão: 113–115 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,51\text{--}7,43$  (m, 5H); 7,28–7,25 (m, 2H); 6,99–6,96 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 159,3$ ; 148,4; 139,8; 131,0; 129,1; 129,0; 128,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 125,9; 123,8 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1$ ); 123,2; 120,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 270$ ,  $\text{CF}_3$ ); 113,8; 55,2; 12,1. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 332 ( $\text{M}^+$ , 100), 317 (27), 77 (5). Análise elementar:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  requer: C 65,06; H 4,55; N 8,43. Obtido: C 64,96; H 4,40; N 8,53.

**1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-4-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (4f)**

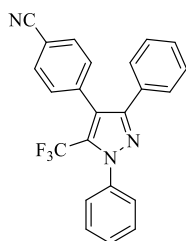
Eluído com 2% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 172 mg – 87%. Ponto de fusão: 172–175 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,60$  (d,  $J = 7$ , 2H); 7,53–7,47 (m, 3H); 7,44–7,43 (m, 2H); 7,26–7,23 (m, 5H); 6,93–6,91 (m, 2H); 3,84 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 159,3$ ; 150,4; 139,8; 131,8; 131,4; 130,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 129,2; 129,0; 128,2; 128,1; 128,0; 126,0; 123,1; 122,9 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 1$ ); 120,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 113,8; 55,2. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 394 ( $\text{M}^+$ , 100), 379 (8), 77 (13). Análise elementar:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  requer: C 70,04; H 4,34; N 7,10. Obtido: C 70,32; H 4,02; N 6,96.

#### 4-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-metil-1H-pirazolo-4-il) benzonitrila (4g)



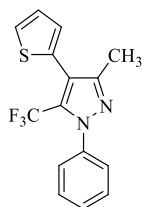
Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 137 mg – 84%. Ponto de fusão: 117–119 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,75\text{--}7,73$  (m, 2H); 7,51–7,49 (m, 5H); 7,48–7,46 (m, 2H); 2,26 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 147,8$ ; 139,3; 136,1; 132,1; 130,6; 129,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 129,4; 129,1; 125,8; 122,2; 119,8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 118,5; 111,8; 12,0. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2$  (M + H) requer 328,1062/Obtido: 328,1051.

#### 4-(1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazolo-4-il) benzonitrila (4h)



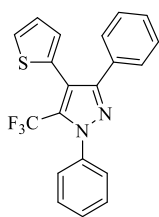
Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 148 mg – 76%. Ponto de fusão: 222–224 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,70\text{--}7,68$  (m, 2H); 7,61–7,58 (m, 2H); 7,57–7,51 (m, 3H); 7,47–7,45 (m, 2H); 7,35–7,32 (m, 2H); 7,31–7,27 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 150,4$ ; 139,3; 136,1; 132,1; 131,2; 130,9; 130,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 129,6; 129,2; 128,6; 128,5; 128,2; 125,9; 121,2; 119,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ), 118,5; 112,0. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2$  (M + H) requer 390,1218/Obtido: 390,1200.

#### 1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-metil-4-(tiofen-2-il)-1H-pirazol (4i)



Eluído com 3% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 139 mg – 90%. Ponto de fusão: 62–64 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,51\text{--}7,45$  (m, 5H); 7,42 (dd,  $J = 5,1$ ; 1,1; 1H); 7,12 (dd,  $J = 5,1$ , 3,5; 1H); 7,08 (dd,  $J = 3,4$ ; 0,8; 1H); 2,33 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 149,4$ ; 139,8; 131,0; 130,1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 129,4; 129,2; 128,7; 127,3; 126,8; 126,1; 120,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271$ ,  $\text{CF}_3$ ); 116,9; 12,4. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 308 (M+, 100), 198 (8), 77 (11). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$  (M + H) requer 309,0673/ Obtido: 309,0662.

### 1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-4-(tiofen-2-il)-1H-pirazol (4j)

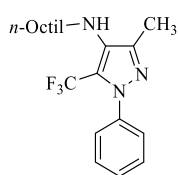


Eluído com 3% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 168 mg – 91%. Ponto de fusão: 158–159 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,60–7,58 (m, 2H); 7,55–7,49 (m, 5H); 7,42 (dd,  $J$  = 4,9; 1,4; 1H); 7,31–7,27 (m, 3H); 7,11–7,08 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 151,3; 139,6; 131,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37); 131,3; 130,7; 129,4; 129,2; 129,1; 128,4; 128,3; 128,0; 127,2; 127,1; 126,0; 119,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 271,  $\text{CF}_3$ ); 115,5. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) requer 371,0830/Obtido: 371,0817.

### 3.3.9 Síntese de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazolo-4-aminas (5a-h)

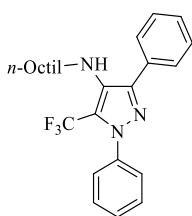
Dentro de uma glovebox sob atmosfera inerte de nitrogênio,  $[\text{Pd}(\text{cinamil})\text{Cl}]_2$  (2–3 mol%), JosiPhos CyPF- $t$ Bu (4–6 mol%), NaO $t$ Bu (96,1 mg, 1 mmol), 4-bromo pirazol 3c–d (0,5 mmol), amina (1 mmol) e tolueno (3 mL) foram adicionados em um vial rosqueável munido de barra de agitação magnética. O vial foi selado com uma tampa contendo septo de PTFE, removido da glovebox e, sob agitação magnética, aquecido a 110 °C pelo tempo estabelecido. Após, a mistura reacional foi filtrada através de um plug de sílica 230-400 Mesh, o qual foi lavado com 60 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O solvente foi coletado, concentrado em rotaevaporador, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

### 1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-metil-N-octil-1H-pirazolo-4-amina (5a)



Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 132 mg – 75%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,44 – 7,37 (m, 5H); 3,06 (t,  $J$  = 7,1, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,57 (qui,  $J$  = 7,2, 2H); 1,39 – 1,26 (m, 10H); 0,89 (t,  $J$  = 6,9; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 142,4; 140,0; 132,8; 128,9; 128,4; 125,5; 121,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 269,  $\text{CF}_3$ ); 120,1 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 36, C-5); 49,2; 31,8; 30,5; 29,4; 29,2; 26,8; 22,6; 14,0; 12,0. HRMS (ESI):  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) requer 354,2157 / Obtido: 354,2135.

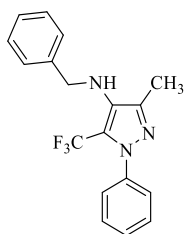
### 1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-3-metil-N-octil-1H-pirazolo-4-amina (5b)



Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo incolor. Rendimento: 168 mg – 81%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,89–7,88 (m, 2H); 7,52–7,43 (m, 7H); 7,39–7,35 (m, 1H); 2,95 (t,  $J$  = 7,1; 2H); 1,52 (qui,  $J$  =

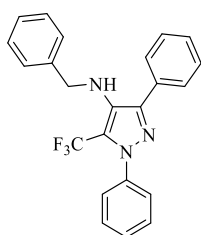
7,1, 2H); 1,31–1,25 (m, 10H); 0,88 (t,  $J = 7,0$ , 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 144,5$ ; 140,0; 132,1; 132,0; 128,9; 128,7; 128,6; 12,2; 127,5; 125,7; 121,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 120,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 269$ ,  $\text{CF}_3$ ); 49,5; 31,7; 30,1; 29,3; 29,2; 26,7; 22,6; 14,0. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{Na}$  (M+Na) requer 438,2123/Obtido: 438,2129.

#### ***N*-Benzil-1-fenil-5-(trifluormetil)3-metil-1*H*-pirazolo-4-amina (5c)**



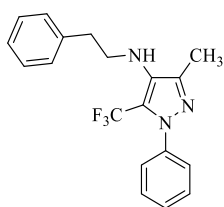
Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo incolor. Rendimento: 116 mg – 70%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,46$ –7,39 (m, 5H); 7,37–7,34 (m, 4H); 7,33–7,29 (m, 1H); 4,26 (s, 2H); 2,29 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 142,8$ ; 139,9; 139,2; 132,0; 128,9; 128,6; 128,5; 127,9; 127,5; 125,5; 124,1; 120,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 269$ ,  $\text{CF}_3$ ); 120,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 53,6; 11,8. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3$  (M+H) requer 332,1375/Obtido: 332,1365.

#### ***N*-Benzil-1,3-difenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo-4-amina (5d)**

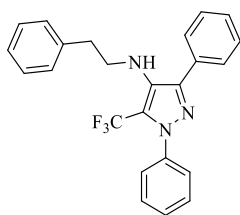


Eluído com 5% EtOAc/ hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 65 mg – 33%. Ponto de fusão: 56–58 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,95$ –7,93 (m, 2H); 7,50–7,46 (m, 7H); 7,41–7,38 (m, 1H); 7,36–7,29 (m, 3H); 7,28–7,26 (m, 2H); 4,13 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 145,1$ ; 140,1; 138,7; 132,2; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 127,9; 127,8; 126,4; 126,0; 122,7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 38$ ); 120,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 269$ ,  $\text{CF}_3$ ); 53,8. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3$  (M+H) requer 394,1531/Obtido: 394,1532.

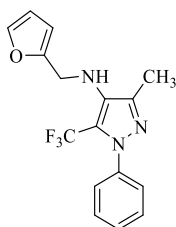
#### ***N*-Fenil-1-fenil-5-(trifluormetil)-3-metil-1*H*-pirazolo-4-amina (5e)**



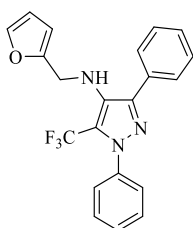
Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 117 mg – 68%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 7,46$ –7,39 (m, 5H); 7,35–7,32 (m, 2H); 7,26–7,24 (m, 3H); 3,38 (t,  $J = 7,1$ ; 2H); 3,25 (NH, 1H); 2,91 (t,  $J = 7,1$ ; 2H); 2,26 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 142,3$ ; 139,9; 138,8; 132,0; 128,9; 128,7; 128,6; 128,4; 126,5; 125,5; 120,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 268$ ,  $\text{CF}_3$ ); 120,3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37$ ); 50,1; 36,6; 11,9. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3$  (M+H) requer 346,1531/Obtido: 346,1523.

***N*-Fenil-1,3-difenil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazolo-4-amina (5f)**

Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 120 mg – 59%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,82–7,80 (m, 2H); 7,52–7,36 (m, 8H); 7,31–7,28 (m, 2H); 7,25–7,22 (m, 1H); 3,40 (b, 1H, NH); 3,26 (t,  $J$  = 7,0; 2H); 2,84 (t,  $J$  = 7,0; 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 144,3; 140,0; 138,8; 132,1; 132,0; 128,9; 128,7; 128,6; 128,5; 128,2; 127,3; 126,4; 125,6; 121,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37); 120,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 269,  $\text{CF}_3$ ); 50,2; 36,6. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3$  (M + H) requer 408,1688/Obtido: 408,1685.

**1-Fenil-5-(trifluormetil)-*N*-(furan-2-ilmetil)-3-metil-1*H*-pirazolo-4-amina (4g)**

Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 72 mg – 45%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,45–7,39 (m, 5H); 7,38 (dd,  $J$  = 1,8; 0,7; 1H); 6,30 (dd,  $J$  = 3,1; 1,9; 1H); 6,17 (d,  $J$  = 3,1; 1H); 4,19 (s, 2H); 3,41 (b, 1H); 2,27 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 152,6; 143,2; 142,2; 139,8; 131,1; 128,9; 128,5; 125,6; 121,6 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37); 120,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 269,  $\text{CF}_3$ ); 110,2; 107,4; 46,0; 11,5. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}$  (M+Na) requer 344,0987/Obtido: 344,0982.

**1,3-Difenil-5-(trifluormetil)-*N*-(furan-2-ilmetil)-1*H*-pirazolo-4-amina (5h)**

Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 81 mg – 42%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,93–7,90 (m, 2H); 7,50–7,42 (m, 7H); 7,40–7,37 (m, 1H); 7,34 (dd,  $J$  = 1,8; 0,8; 1H); 6,27 (dd,  $J$  = 3,1; 1,8, 1H); 6,07 (dd,  $J$  = 3,2; 0,7; 1H); 4,08 (s, 2H); 3,45 (b, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 152,4; 144,6; 142,2; 139,8; 132,0; 130,9; 128,9; 128,8; 128,7; 128,3; 127,4; 125,7; 122,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 37); 120,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 269,  $\text{CF}_3$ ), 110,1; 107,5; 45,6. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}$  (M+Na) requer 406,1143/Obtido: 406,1143.

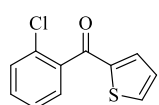
**3.3.10 Síntese de 2-clorofenilmetanonas (6b-f)**

Em um tubo de Schlenk de 25 mL, munido de barra de agitação magnética e septo de borracha, adicionou-se 6 mmol de LiCl e 15 mmol de aparas de magnésio. O sistema foi selado e flambado sob alto vácuo com soprador térmico por 10 minutos. Após retornar a



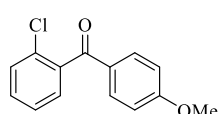
temperatura ambiente, o sistema foi purgado com argônio e carregado com 10 mL de THF anidro. Adicionou-se 0,3 mL de solução 1 mol/L de DIBAL-H em THF e agitou-se a mistura a temperatura ambiente por 5 minutos. Após, resfriou-se o sistema a 0 °C, adicionou-se o respectivo haleto orgânico (5 mmol) e agitou-se a mistura a esta temperatura por 1 h. Decorrido o tempo estipulado, canulou-se a solução para outro tubo de Schlenk, previamente flambado sob vácuo, carregado com argônio e mantido a 0 °C, contendo 5,5 mmol de CuCl e 5 mL de THF. A mistura foi magneticamente agitada a esta temperatura por 10 minutos para promover a transmetalização. Após, ainda a 0 °C, com o auxílio de uma seringa, foi adicionado cloreto de 2-clorobenzoíla (6 mmol – 1,2 equiv.) através do septo de borracha. Sob agitação, o sistema foi removido do banho de gelo e deixado retornar a temperatura ambiente ao longo de 1 h até a reação ser finalizada com a adição de 1 mL de solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura reacional foi lavada com acetato de etila (3 × 20 mL), as frações orgânicas foram unidas, secas sob sulfato de sódio e filtradas. O solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos purificados por cromatografia em coluna.

#### (2-Clorofenil)-(tiofen-2-il)metanona (6b)



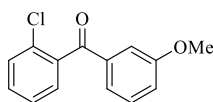
Eluído com 3% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 0,93 g – 84%. RMN: <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 7,75 (dd, *J* = 4,9; 1,2; 1H); 7,49–7,33 (m, 5H); 7,12 (dd, *J* = 4,9; 3,8; 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 187,0; 143,7; 138,4; 135,8; 135,5; 131,2; 131,1; 130,2; 128,8; 128,3; 126,5. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>65</sup>

#### (2-Clorofenil)-(4-metoxifenil)metanona (6c)

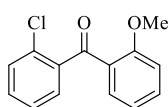


Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 1,11 g – 90%. RMN: <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 7,82–7,77 (m, 2H); 7,47–7,34 (m, 4H); 6,96–6,91 (m, 2H); 3,88 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 193,8; 164,1; 139,1; 132,5; 131,1; 130,8; 130,0; 129,5; 128,9; 126,6; 113,9; 55,5. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>65</sup>

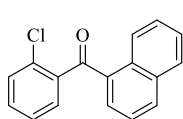
<sup>65</sup> Y-Z. Sui, X-C. Zhang, J-W. Wu, S. Li, J. N. Zhou, M. Li, W. Fang, A. S. C. Chan, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7486.

**(2-Clorofenil)-(3-metoxifenil)metanona (6d)**

Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 1,03 g – 84 %. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,48–7,40 (m, 3H); 7,39–7,32 (m, 3H); 7,30–7,27 (m, 1H); 7,17–7,13 (m, 1H); 3,85 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 195,0; 159,8; 138,6; 137,8; 131,3; 131,1; 130,0; 129,5; 129,0; 126,6; 123,3; 120,4; 113,6; 55,5. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>65</sup>

**(2-Clorofenil)-(2-metoxifenil)metanona (6e)**

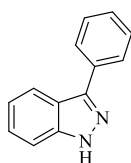
Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 1,09 g – 89 %. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,65 (dd,  $J$  = 7,7; 1,8; 1H); 7,54–7,48 (m, 1H); 7,44–7,40 (m, 1H); 7,38–7,27 (m, 3H); 7,03 (td,  $J$  = 7,6; 0,9; 1H); 6,93 (d,  $J$  = 8,4, 1H); 3,64 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 194,6; 159,1; 140,6; 134,2; 131,4; 131,3; 130,9; 129,8; 129,4; 127,8; 126,5; 120,6; 111,9; 55,7.

**(2-Clorofenil)-(naftalen-1-il)metanona (6f)**

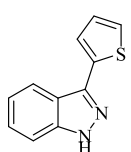
Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 0,86 g – 65%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,88–8,85 (m, 1H); 8,05 (d,  $J$  = 8,2, 1H); 7,94–7,91 (m, 1H); 7,69–7,64 (m, 1H); 7,61–7,56 (m, 2H); 7,53–7,50 (m, 1H); 7,47–7,35 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 197,0; 140,0; 134,4; 134,0; 133,7; 132,1; 131,8; 131,5; 130,9; 130,3; 130,1; 128,5; 128,4; 126,7; 126,6; 126,0; 124,3. HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClONa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 289,0396 / Obtido: 289,0388.

**3.3.11 Síntese de 3-(hetero)aril-1H-indazóis (7a-f)**

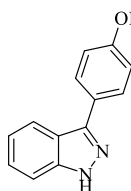
Dentro de uma glovebox sob atmosfera inerte de nitrogênio, o-clorofenona (0,5 mmol),  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{HCl}$  (0,6 mmol),  $\text{NaOtBu}$  (1,2 mmol),  $\text{PAdDalPhosNi}(o\text{-tol})\text{Cl}$  (5 mol%) e tolueno (2 mL) foram adicionados em um vial rosqueável munido de barra de agitação magnética. O vial foi selado com uma tampa contendo septo de PTFE, removido da glovebox e, sob agitação magnética, aquecido a 60 °C por 16 h. Após, 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 rotaevaporador, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

**3-Fenil-1H-indazol (7a)**

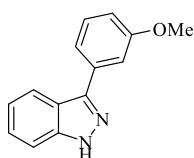
Eluído com 20% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 75 mg – 77%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11,18$  (b, 1H); 8,08–8,04 (m, 3H); 7,58 (t,  $J = 7,5$ ; 2H); 7,49–7,46 (m, 1H); 7,43–7,37 (m, 2H); 7,29–7,25 (m, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 145,8$ ; 141,7; 133,6; 128,9; 128,2; 127,7; 126,8; 121,4; 121,1; 121,0; 110,2. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>66</sup>

**3-(Tiofen-2-il)-1H-indazol (7b)**

Eluído com 20% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 67 mg – 67%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 10,41$  (b, 1H); 8,06 (d,  $J = 8,2$ ; 1H), 7,69 (dd,  $J = 3,5$ ; 0,8; 1H), 7,46–7,41 (m, 2H); 7,39 (dd,  $J = 5,1$ ; 0,9; 1H); 7,28–7,25 (m, 1H); 7,20 (dd,  $J = 5,1$ ; 3,6; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 141,6$ ; 140,8; 135,8; 127,7; 127,2; 125,2; 124,9; 121,6; 120,9; 120,5; 110,1. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>37a</sup>

**3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol (7c)**

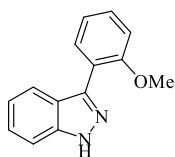
Eluído com 20% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 82 mg – 73%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11,61$  (b, 1H); 8,03–7,96 (m, 3H); 7,38–7,32 (m, 1H); 7,26–7,18 (m, 2H); 7,11–7,06 (m, 2H); 3,90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159,7$ ; 145,7; 141,8; 128,9; 126,6; 126,2; 121,1; 121,1; 114,4; 110,3; 55,4. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>37a</sup>

**3-(3-Metoxifenil)-1H-indazol (7d)**

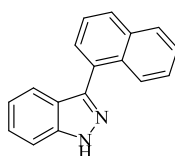
Eluído com 20% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 73 mg – 65%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10,05$  (b, 1H); 8,05 (d,  $J = 8,2$ , 1H); 7,62–7,56 (m, 2H); 7,45 (t,  $J = 7,9$ , 1H); 7,40–7,36 (m, 2H); 7,26–7,21 (m, 1H); 7,02–6,99 (m, 1H); 3,89 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160,1$ ; 145,7; 141,8; 134,8; 130,0; 126,8; 121,4; 121,1; 120,2; 114,2; 112,9; 110,4; 55,3. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>67</sup>

<sup>66</sup> C. M. Counciller, C. C. Eichman, B. C. Wray, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1021.

<sup>67</sup> W. Youngsaye, C. L. Hartland, B. J. Morgan, A. Ting, P. P. Nag, B. Vincent, C. A. Mosher, J. A. Bittker, S. Dandapani, M. Palmer, L. Whitesell, S. Lindquist, S. L. Schreiber, B. Munoz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1501.

**3-(2-Metoxifenil)-1H-indazol (7e)**

Eluído com 20% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 90 mg – 80%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10,64 (b, 1H), 7,80–7,73 (m, 2H); 7,50–7,44 (m, 1H); 7,34–7,29 (m, 1H); 7,20–7,15 (m, 2H); 7,11 (d,  $J$  = 7,8; 2H); 3,84 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157,4; 143,1; 141,4; 131,4; 129,7; 126,4; 122,2; 122,0; 120,9; 120,6; 111,4; 110,4; 55,5. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>68</sup>

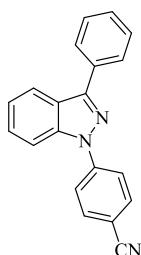
**3-(Naftalen-1-il)-1H-indazol (7f)**

Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 87 mg – 71%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12,25 (b, 1H); 8,32–8,31 (m, 1H); 8,01–7,98 (m, 2H); 7,79–7,67 (m, 2H); 7,57–7,52 (m, 2H); 7,48–7,39 (m, 2H); 7,21 (t,  $J$  = 6,7; 1H); 6,93–6,92 (m, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 143,4; 134,1; 131,9; 131,3; 128,8; 128,2; 128,1; 126,7; 126,4; 126,3; 126,1; 125,4; 121,9; 121,3; 110,9. HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 267,0898 / Obtido: 267,0893.

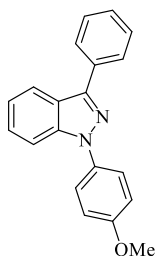
**3.3.12 Síntese de 1,3-di(hetero)aril-1H-indazóis (8a-s)**

Dentro de uma glovebox sob atmosfera inerte de nitrogênio, o-clorofenona (0,5 mmol),  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{HCl}$  (0,6 mmol – 1,2 equiv.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (1,2 mmol – 1,2 equiv.),  $\text{PAd-DalPhosNi}(o\text{-tol})\text{Cl}$  (5 mol%) e tolueno (2 mL) foram adicionados em um vial rosqueável munido de barra de agitação magnética. O vaio foi selado com uma tampa contendo septo de PTFE, removido da glovebox e, sob agitação magnética, aquecido a 60 °C por 16 h. Após retornar a temperatura ambiente, o vaio foi reinserido na glovebox, e foi adicionado brometo de (hetero)arila (0,7 mmol – 1,4 equiv.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,2 mmol – 2,4 equiv.),  $\text{CuI}$  (10 mol%), DMEDA (20 mol%) e tolueno (1mL). O vaio foi novamente selado com uma tampa contendo septo de PTFE, removido da glovebox e, sob agitação magnética, aquecido a 110 °C por 24 h. Após, 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 rotaevaporador, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

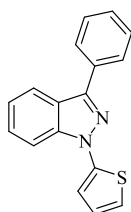
<sup>68</sup> R. Albers, S. S. Bhagwat, C. A. Buhr, Q. Chao, R. Ferri, V. Plantevin, K. Sahasrabudhe, S. T. Sakata, J. Sapienza, Y. Satoh. Indazole compounds and compositions thereof as JNK inhibitors and for the treatment of diseases associated therewith. U.S. Patent 7,211,594, May 1, 2007.

**4-(3-Fenil-1*H*-indazol-1-il)benzonitrila (8a)**

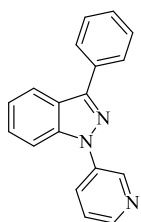
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 97 mg – 66%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,11 (d,  $J$  = 8,1; 1H); 8,04–8,00 (m, 4H); 7,87–7,83 (m, 3 H); 7,57–7,53 (m, 3H); 7,48 (tt,  $J$  = 7,4; 1,5; 1H); 7,36 (t,  $J$  = 7,5, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 147,9; 143,8; 140,0; 133,5; 132,4; 128,9; 128,8; 128,0; 127,9; 124,1; 122,9; 122,1; 122,0; 118,6; 110,7; 109,2. HRMS (ESI):  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 318,1007 / Obtido: 318,0988. Os dados estão de acordo com os descritos na literatura.<sup>57</sup>

**3-Fenil-1-(4-metoxifenil)-1*H*-indazol (8b)**

Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 105 mg – 70%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,08–8,01 (m, 3H); 7,69–7,64 (m, 3H); 7,54–7,49 (m, 2H); 7,45–7,38 (m, 2H); 7,28–7,23 (m, 1H); 7,09–7,03 (m, 2H); 3,87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 158,5; 145,5; 140,6; 133,4; 133,3; 128,8; 128,1; 127,7; 126,9; 124,8; 122,7; 121,7; 121,5; 114,6; 110,5; 55,6. HRMS (ESI):  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) requer 301,1341 / Obtido: 301,1338.

**3-Fenil-1-(tien-2-il)-1*H*-indazol (8c)**

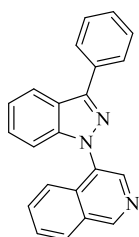
Eluído com 2% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 73 mg – 53%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,07 (dt,  $J$  = 8,1; 0,9; 1H); 8,05–8,01 (m, 2H); 7,79 (dt,  $J$  = 8,5; 0,8; 1H); 7,57–7,42 (m, 4H); 7,34–7,29 (m, 2H); 7,19 (dd,  $J$  = 5,5; 1,4; 1H); 7,09 (dd,  $J$  = 5,5; 3,7; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 146,6; 142,4; 140,9; 132,7; 128,8; 128,5; 127,9; 127,6; 126,0; 123,0; 122,3; 121,6; 121,1; 117,3; 110,7 HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 299,0619 / Obtido: 299,0606.

**3-Fenil-1-(3-piridil)-1*H*-indazol (8d)**

Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 84 mg – 62%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °C)  $\delta$  = 9,13 (s, 1H); 8,65 (d,  $J$  = 4,3, 1H); 8,32–8,30 (m, 1H); 8,20 (d,  $J$  = 8,2, 1H); 8,08–8,06 (m, 2H); 7,96 (d,  $J$  = 8,5, 1H); 7,67 (dd,  $J$  = 8,2; 4,7; 1H); 7,61–7,58 (m, 3H); 7,50 (t,  $J$  = 7,4, 1H); 7,41 (t,  $J$  = 7,5; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 25 °C)  $\delta$  = 147,5;

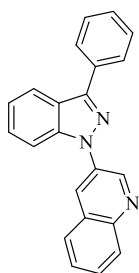
145,9; 143,3; 139,8; 136,1; 132,1; 129,6; 128,9; 128,6; 127,9; 127,3; 124,3; 122,7; 122,4; 121,4; 110,7. HRMS (ESI):  $C_{18}H_{14}N_3$  (M+H) requer 272,1188 / Obtido: 272,1182.

#### 4-(3-Fenil-1*H*-indazol-1-il)isoquinolina (8e)



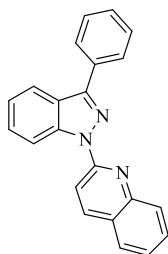
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 109 mg – 68%. RMN:  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 9,39 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,19–8,09 (m, 4H); 7,88–7,85 (m, 1H); 7,75–7,68 (m, 2H); 7,59–7,54 (m, 2H); 7,49–7,41 (m, 2H); 7,38–7,32 (m, 2H).  $^{13}C\{^1H\}$  (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 152,9; 146,9; 142,8; 140,9; 133,0; 132,5; 131,4; 131,0; 129,4; 128,8; 128,4; 128,0; 127,8; 127,7; 127,3; 122,8; 122,4; 122,1; 121,6; 110,3. HRMS (ESI):  $C_{22}H_{16}N_3$  (M+H) requer 322,1344 / Obtido: 322,1334.

#### 3-(3-Fenil-1*H*-indazol-1-il)quinolina (8f)

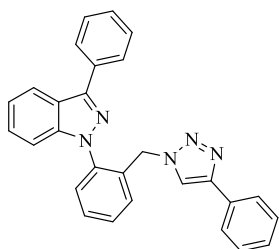


Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 98 mg – 61%. RMN:  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 9,50 (d,  $J$  = 2,4; 1H); 8,50 (d,  $J$  = 2,4; 1H); 8,21 (d,  $J$  = 8,5; 1H); 8,13 (d,  $J$  = 8,2; 1H); 8,09–8,05 (m, 2H); 7,93 (dd,  $J$  = 8,1; 1,0; 1H); 7,87 (d,  $J$  = 8,5; 1H); 7,79–7,74 (m, 1H); 7,66–7,45 (m, 5H); 7,39–7,33 (m, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$  (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 147,4; 146,5; 146,1; 140,6; 133,7; 132,8; 129,5; 129,4; 128,9; 128,6; 127,9; 127,8; 127,8; 127,6; 127,1; 123,5; 122,5; 121,9; 110,3. HRMS (ESI):  $C_{22}H_{16}N_3$  (M+H) requer 322,1344 / Obtido: 322,1341.

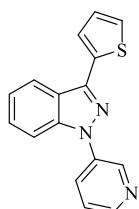
#### 2-(3-Fenil-1*H*-indazol-1-il)quinolina (8g)



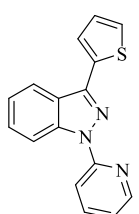
Eluído com 4% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 112 mg – 70%. RMN:  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 9,30 (d,  $J$  = 8,5; 1H); 8,44 (d,  $J$  = 8,9; 1H); 8,27 (d,  $J$  = 8,9; 1H); 8,15 (d,  $J$  = 8,4; 1H); 8,12–8,07 (m, 3H); 7,84 (dd,  $J$  = 8,1; 1,2; 1H); 7,78–7,72 (m, 1H); 7,67–7,62 (m, 1H); 7,61–7,55 (m, 2H); 7,53–7,46 (m, 2H); 7,43–7,37 (m, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$  (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 153,0; 147,4; 146,7; 140,5; 138,2; 132,9; 129,9; 128,8; 128,7; 128,3; 128,0; 128,0; 127,6; 126,1; 125,3; 124,3; 123,2; 121,0; 116,4; 113,7. HRMS (ESI):  $C_{22}H_{16}N_3$  (M+H) requer 322,1344 / Obtido 322,1329.

**3-Fenil-1-(2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1H-indazol (8h)**

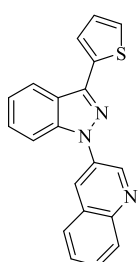
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 103 mg – 48%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,14 (dt,  $J$  = 8,2; 0,8; 1H); 8,07–8,03 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,68–7,64 (m, 2H); 7,61–7,28 (m, 13H); 5,62 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 147,7; 146,5; 142,1; 137,5; 132,9; 132,3; 131,1; 130,5; 129,7; 129,3; 129,0; 128,7; 128,6; 128,0; 127,6; 126,9; 125,6; 122,3; 122,2; 121,6; 120,3; 110,2; 50,0. HRMS (ESI):  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{Na}$  (M+Na) requer 450,1695 / Obtido 450,1678.

**1-(Piridin-3-il)-3-(tien-2-il)-1H-indazol (8i)**

Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 86 mg – 62%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 9,15 (s, 1H); 8,64 (d,  $J$  = 3,4; 1H); 8,15 (d,  $J$  = 8,1; 2H); 7,80–7,76 (m, 2H); 7,56–7,51 (m, 2H); 7,45 (dd,  $J$  = 5,1; 1,1; 1H); 7,39–7,34 (m, 1H); 7,24 (dd,  $J$  = 5,1; 3,6; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 147,5; 143,7; 142,3; 140,2; 136,8; 134,9; 129,9; 128,0; 127,7; 125,9; 125,6; 124,1; 122,9; 122,6; 121,6; 110,3. HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{SNa}$  (M+Na) requer 300,0571 / Obtido: 300,0569.

**1-(Piridin-2-il)-3-(tien-2-il)-1H-indazol (8j)**

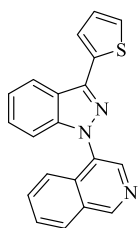
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 79 mg – 57%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,92 (dt,  $J$  = 8,6; 0,9; 1H); 8,53 (ddd,  $J$  = 4,9; 1,8; 0,8; 1H); 8,15 (dt,  $J$  = 8,4; 0,9; 1H); 8,09 (dt,  $J$  = 8,1; 1,0; 1H); 7,86–7,80 (m, 1H); 7,78 (dd,  $J$  = 3,6; 1,1; 1H); 7,59–7,53 (m, 1H); 7,44 (dd,  $J$  = 5,1; 1,1; 1H); 7,39–7,34 (m, 1H); 7,22 (dd,  $J$  = 7,1; 3,6; 1H); 7,15 (ddd,  $J$  = 7,3; 4,9; 1,0; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,1; 147,6; 142,0; 140,2; 138,2; 135,3; 128,1; 127,7; 126,0; 125,8; 123,4; 123,0; 120,7; 119,8; 115,7; 113,7. HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{SNa}$  (M+Na) requer 300,0571 / Obtido: 300,0562.

**3-(3-(Tien-2-il)-1H-indazol-1-il)quinolina (8k)**

Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 105 mg – 64%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 9,46 (d,  $J$  = 2,3; 1H); 8,49 (d,  $J$  = 2,4; 1H); 8,22 (d,  $J$  = 8,3; 1H); 8,17 (dt,  $J$  = 8,2; 1,0; 1H); 7,94 (dd,  $J$  = 8,1; 1,2; 1H); 7,84 (dt,  $J$  = 8,5; 0,8; 1H); 7,80–7,74 (m, 2H); 7,67–7,62 (m,

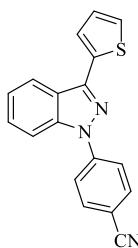
1H); 7,58–7,52 (m, 1H); 7,45 (dd,  $J = 5,1; 1,1$ ; 1H); 7,41–7,36 (m, 1H); 7,23 (dd,  $J = 5,1; 3,6$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 146,4; 145,9; 142,4; 140,5; 134,9; 133,6; 129,5; 129,4; 128,1; 127,9; 127,8; 127,8; 127,7; 127,3; 126,0; 125,6; 123,0; 122,7; 121,7; 110,3$ . HRMS (ESI):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$  (M+H) requer 328,0908 / Obtido: 328,0892.

#### 4-(3-(Tien-2-il)-1H-indazol-1-il)isoquinolina (8l)



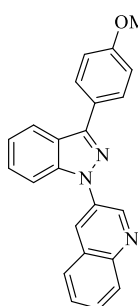
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 122 mg – 75%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 9,38$  (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,19 (d,  $J = 8,0$ ; 1H); 8,14–8,10 (m, 1H); 7,84–7,78 (m, 2H); 7,74–7,68 (m, 2H); 7,47–7,41 (m, 2H); 7,38–7,31 (m, 2H); 7,23 (dd,  $J = 5,1; 3,6$ ; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 153,0; 142,7; 142,0; 141,0; 135,2; 132,5; 131,5; 130,8; 129,4; 128,1; 127,8; 127,7; 127,6; 125,7; 125,4; 122,8; 122,4; 121,9; 121,3; 110,4$ . HRMS (ESI):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$  (M+H) requer 328,0908 / Obtido: 328,0896.

#### 4-(3-(Tien-2-il)-1H-indazolo-1-il)benzonitrila (8m)



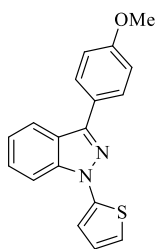
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 80 mg – 53%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 8,14$  (dt,  $J = 8,1; 0,9$ ; 1H); 8,0–7,96 (m, 2H); 7,85–7,81 (m, 3H); 7,76 (dd,  $J = 3,6; 1,1$ ; 1H); 7,57–7,52 (m, 1H); 7,45 (dd,  $J = 5,1; 1,1$ ; 1H); 7,41–7,36 (m, 1H); 7,22 (dd,  $J = 5,1; 3,6$ ; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 143,5; 142,8; 139,9; 134,6; 133,5; 128,3; 127,8; 126,3; 125,9; 123,5; 123,0; 122,0; 121,8; 118,5; 110,7; 109,3$ . HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{SNa}$  (M+Na) requer 324,0571 / Obtido: 324,0554.

#### 3-(3-(4-Metoxifenil)-1H-indazol-1-il)quinolina (8n)

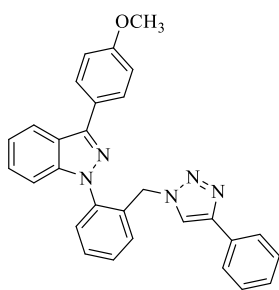


Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 135 mg – 77%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 9,50$  (d,  $J = 2,5$ ; 1H); 8,49 (d,  $J = 2,3$ ; 1H); 8,21 (d,  $J = 8,4$ ; 1H); 8,10 (d,  $J = 8,2$ ; 1H); 8,03–7,99 (m, 2H); 7,92 (dd,  $J = 8,1; 0,9$ ; 1H); 7,86 (d,  $J = 8,5$ ; 1H); 7,78–7,73 (m, 1H); 7,66–7,60 (m, 1H); 7,55–7,50 (m, 1H); 7,37–7,31 (m, 1H); 7,12–7,07 (m, 2H); 3,90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta = 160,1; 147,3; 146,4; 146,1; 140,5; 133,8; 129,5; 129,3; 129,1; 127,9; 127,7; 127,7; 127,6; 126,8; 125,3; 123,5; 122,3; 122,0; 114,4; 110,2; 55,4$ . HRMS (ESI):  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$  (M+H) requer 352,1450 / Obtido: 352,1451.

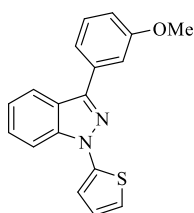


**3-(4-Metoxifenil)-1-(tien-2-il)-1H-indazol (8o)**

Eluído com 4% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 110 mg – 72%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,06–7,97 (m, 3H); 7,78 (d,  $J$  = 8,4, 1H); 7,50 (t,  $J$  = 7,5; 1H); 7,33–7,28 (m, 2H); 7,18 (d,  $J$  = 5,1; 1H); 7,09–7,07 (m, 3H); 3,90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 159,9; 146,3, 142,5; 140,7; 129,0; 127,5; 125,9; 125,2; 122,9; 122,1; 121,6; 120,8; 116,9; 114,2; 110,6; 55,3. HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 329,0725 / Obtido 329,0715.

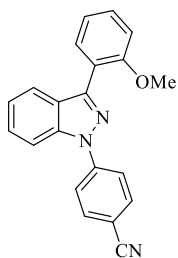
**3-(4-Metoxifenil)-1-(2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1H-indazol (8p)**

Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido bege. Rendimento: 117 mg – 51%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,11 (d,  $J$  = 8,1; 1H); 7,99 (d,  $J$  = 8,7; 2H); 7,75 (s, 1H); 7,67 (d,  $J$  = 7,2; 2H); 7,60–7,28 (m, 10H); 7,08 (d,  $J$  = 8,7; 2H); 5,62 (s, 2H); 3,90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 160,0; 147,7; 146,3; 142,0; 137,6; 132,2; 131,1; 130,5; 129,6; 129,1; 128,8; 128,6; 127,9; 127,5; 126,8; 125,6; 125,4; 122,1; 122,1; 121,6; 120,4; 114,4; 110,1; 55,4; 50,1. HRMS (ESI):  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{ONa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 480,1800 / Obtido 480,1793.

**3-(3-Metoxifenil)-1-(tien-2-il)-1H-indazol (8q)**

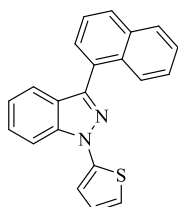
Eluído com 4% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 107 mg – 70%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,09 (d,  $J$  = 8,2; 1H); 7,78 (d,  $J$  = 8,5; 1H); 7,65 (d,  $J$  = 7,6; 1H); 7,63–7,62 (m, 1H); 7,52–7,49 (m, 1H); 7,47 (t,  $J$  = 7,9; 1H); 7,33–7,30 (m, 2H); 7,19 (dd,  $J$  = 5,5; 1,3; 1H); 7,09 (dd,  $J$  = 5,5; 3,7; 1H); 7,04–7,02 (m, 1H); 3,93 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 159,9; 146,3; 142,3; 140,8; 133,9; 129,8; 127,6; 125,9; 122,9; 122,3; 121,6; 121,0; 120,3; 117,3; 114,4; 113,0; 110,7; 55,3. HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 329,0725 / Obtido 329,0718.

#### 4-(3-(2-Metoxifenil)-1H-indazol-1-il)benzonitrila (8r)



Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 70 mg – 43%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,03–7,98 (m, 2H); 7,85–7,79 (m, 4H); 7,68 (dd,  $J$  = 7,5; 1,7; 1H); 7,54–7,45 (m, 2H); 7,31–7,26 (m, 1H); 7,15–7,09 (m, 2H); 3,88 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 157,4; 146,8; 143,8; 139,3; 133,4; 131,5; 130,5; 127,7; 125,5; 123,3; 122,1; 121,8; 121,2; 120,9; 118,6; 111,3; 110,3; 109,9; 108,8; 55,5. HRMS (ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{ONa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 348,1113 / Obtido 348,1099.

#### 3-(Naftalen-1-il)-1-(tien-2-il)-1H-indazol (8s)



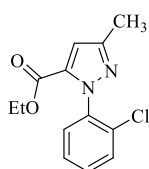
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 115 mg – 71%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,33–8,30 (m, 1H); 8,00–7,94 (m, 2H); 7,89–7,83 (m, 2H); 7,71 (dt,  $J$  = 8,1; 1,0; 1H); 7,65–7,60 (m, 1H); 7,57–7,52 (m, 2H); 7,50–7,47 (m, 1H); 7,36 (dd,  $J$  = 3,7; 1,4; 1H); 7,29–7,24 (m, 1H); 7,20 (dd,  $J$  = 5,5; 1,4; 1H); 7,11 (dd,  $J$  = 5,5; 3,7; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146,6; 142,6; 140,2; 134,0; 131,8; 130,3; 129,2; 128,4; 128,3; 127,8; 126,4; 126,1; 126,0; 126,0; 125,3; 124,9; 122,1; 121,9; 120,8; 116,9; 110,6. HRMS (ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) requer 349,0775 / Obtido: 349,0765.

#### 3.3.13 Síntese de etil-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilatos (11a-d)

Em um balão de 50 mL, munido de barra de agitação magnética, contendo uma solução de 5,5 mmol de arilhidrazina monoclóridato (**10a-b**) em 10 mL de etanol mantida a temperatura ambiente, foi adicionado NaOH (5,5 mmol). A mistura foi agitada a esta temperatura por 30 minutos e posteriormente filtrada através de um plug de sílica, o qual foi lavado adicionalmente com 5 mL de etanol. A solução etanólica contendo a arilhidrazina livre 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-tricloro-4-metoxi-alquen-2-ona correspondente (**9a-b**) (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

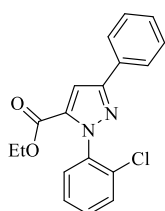
reduzida e os compostos 11a–d foram purificados por cromatografia em coluna empregando solução de 10% de acetato de etila em hexanos como eluente.

#### Etil-1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (11a)



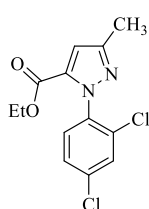
Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 1,04 g – 79%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,50–7,46 (m, 1H); 7,44–7,35 (m, 3H); 6,83 (s, 1H); 4,19 (q,  $J$  = 7,1; 2H); 2,38 (s, 3H); 1,18 (t,  $J$  = 7,1, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 158,9; 149,4; 138,7; 135,4; 132,0; 130,0; 129,7; 128,9; 127,2; 111,1; 61,0; 13,9; 13,4. HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClNa}$  (M+Na) requer 287,0563/Obtido: 287,0556.

#### Etil-1-(2-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato (11b)



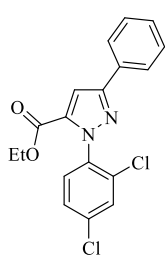
Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 1,45 g – 89%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,90–7,86 (m, 2H); 7,56–7,49 (m, 2H); 7,46–7,33 (m, 6H); 4,24 (q,  $J$  = 7,1; 2H); 1,22 (t,  $J$  = 7,1; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 158,7; 152,0; 138,7; 136,1; 132,1; 132,0; 130,3; 129,8; 129,0; 128,7; 128,5; 127,3; 125,9; 108,5; 61,2; 13,9. HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClNa}$  (M+Na) requer 349,0720/Obtido: 349,0707.

#### Etil-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (11c)



Aspecto físico: óleo marrom. Rendimento: 0,98 g – 67%.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,50 (t,  $J$  = 1,3; 1H); 7,35 (d,  $J$  = 1,3; 2H); 6,81 (s, 1H); 4,20 (q,  $J$  = 7,1; 2H); 2,36 (s, 3H); 1,21 (t,  $J$  = 7,1; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 158,7; 149,8; 137,4; 135,4; 135,3; 133,0; 129,7; 129,5; 127,5; 111,3; 61,1; 13,9; 13,4. HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$  (M+H) requer 299,0354/ Obtido: 299,0340.

#### Etil-1-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato (11d)

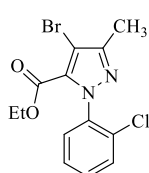


Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 1,26 g – 70%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,87–7,84 (m, 2H); 7,52 (d,  $J$  = 2,1; 1H); 7,44–7,34 (m, 5H); 7,33 (s, 1H); 4,25 (q,  $J$  = 7,1; 2H); 1,25 (t,  $J$  = 7,1; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 158,6; 152,4; 137,4; 136,1; 135,7; 133,1; 131,9; 129,8; 129,7; 128,7; 128,6; 127,6; 125,9; 108,7; 61,3; 13,9. HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$  (M+H) requer 365,0511/Obtido: 365,0495.

### 3.3.14 Síntese de etil 4-bromo-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilatos (12a-b)

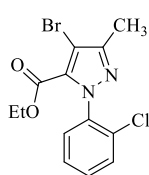
Os compostos **12a-b** foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito para os compostos **3c-d**.

#### Etil 4-bromo-1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato (12a)



Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 1,57 g – 92%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,49–7,46 (m, 1H); 7,43–7,34 (m, 3H); 4,20 (q,  $J$  = 7,1, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,14 (t,  $J$  = 7,1; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 157,9; 149,6; 138,9; 132,6; 131,7; 130,2; 129,7; 128,7; 127,3; 100,9; 61,3; 13,6; 12,3. HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrClNa}$  (M+Na) requer 364,9698/Obtido: 364,9697.

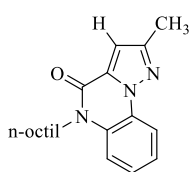
#### Etil 4-bromo-1-(2-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato (12b)



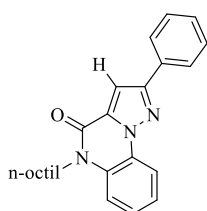
Eluído com 5% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 1,92 g – 95%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,96–7,92 (m, 2H); 7,55–7,38 (m, 7H); 4,25 (q,  $J$  = 7,1; 2H); 1,16 (t,  $J$  = 7,1; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 158,0; 150,9; 138,9; 133,8; 131,7; 130,9; 130,4; 129,7; 128,8; 128,8; 128,3; 127,4; 98,7; 61,6; 13,6. HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClBrNa}$  (M+Na) requer 426,9825/Obtido: 426,9821.

### 3.3.15 Síntese de pirazolo[1,5-a]quinoxalinonas (13a–q)

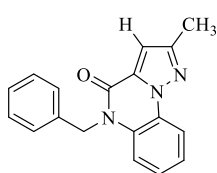
Dentro de uma glovebox sob atmosfera inerte, pirazol **11a-d** ou **12a-b** (0.5 mmol), amina (0.6 mmol – 1,2 equiv.),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (1,2 mmol – 2,4 equiv.) e tolueno (3 mL) foram adicionados em um vial rosqueável munido de barra de agitação magnética. O vaio foi selado com uma tampa contendo septo de PTFE, removido da glovebox e, sob agitação magnética, aquecido a 110 °C pelo tempo estabelecido. Após, 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 rotaevaporador, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna.

**2-Metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13a)**

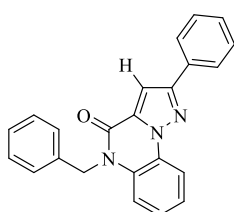
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 122 mg – 79%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,27 (dd,  $J$  = 8,0; 1,2; 1H); 7,38 (td,  $J$  = 8,4; 1,4; 1H); 7,34–7,29 (m, 2H); 6,91 (s, 1H); 4,26 (t,  $J$  = 7,8, 2H); 2,49 (s, 3H); 1,76 (qui,  $J$  = 7,7; 2H); 1,46 (qui,  $J$  = 7,5; 2H); 1,39–1,33 (m, 2H); 1,31–1,27 (m, 6H); 0,87 (t,  $J$  = 6,8, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,4; 151,4; 132,7; 128,3; 126,3; 125,2; 123,5; 115,8; 115,2; 106,5; 41,8; 31,7; 29,3; 29,2; 27,4; 26,9; 22,6; 14,0; 13,8. HRMS (ESI):  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{ONa}$  (M+Na) requer 334,1895/Obtido: 334,1875.

**5-Octil-2-fenilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13b)**

Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 138 mg – 74%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,44–8,43 (m, 1H); 8,00 (d,  $J$  = 7,3; 2H); 7,47 (t,  $J$  = 7,5; 2H); 7,44 (s, 1H); 7,42–7,33 (m, 4H); 4,29 (t,  $J$  = 7,8; 2H); 1,79 (qui,  $J$  = 7,7; 2H); 1,49 (qui,  $J$  = 7,7; 2H); 1,42–1,24 (m, 8H); 0,89 (t,  $J$  = 6,8; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,5; 153,3; 133,2; 132,2; 128,8; 128,7; 126,7; 126,2; 125,3; 123,6; 116,3; 115,2; 103,9; 41,9; 31,8; 29,3; 29,2; 27,5; 27,0; 22,6; 14,0. HRMS (ESI):  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{ONa}$  (M+Na) requer 396,2052/Obtido: 396,2040.

**5-Benzil-2-metilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13c)**

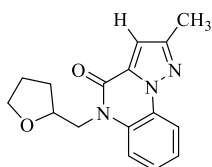
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 108 mg – 75%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,29–8,27 (m, 1H); 7,34–7,23 m, 8H); 7,01 (s, 1H); 5,54 (s, 2H); 2,54 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,9; 151,6; 135,8; 132,5; 128,9; 128,5; 127,5; 126,6; 126,3; 125,2; 123,7; 116,1; 115,7; 107,0; 45,3; 13,8. HRMS (ESI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{ONa}$  (M+Na) requer 312,1113/Obtido: 312,1103.

**5-Benzil-2-fenilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13d)**

Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 107 mg – 61%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,45–8,42 (m, 1H); 8,04–8,01 (m, 2H); 7,52–7,47 (m, 3H); 7,44–7,38 (m, 1H); 7,37–7,26 m, 8H); 5,56 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 155,0; 153,5; 135,7; 133,1; 132,1; 128,9; 128,8; 128,8; 127,6; 126,7; 126,6; 126,3; 125,2;

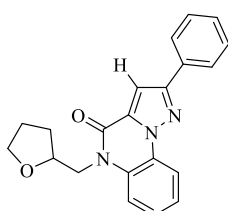
123,9; 116,1; 116,1; 110,0; 104,4; 45,5. HRMS (ESI):  $C_{23}H_{17}N_3ONa$  ( $M+Na$ ) requer 374,1269/Obtido: 374,1264.

**2-Metil-5-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirazolo[1,5-*a*] quinoxalin-4(5*H*)-ona (13e)**



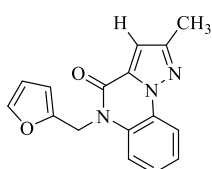
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 117 mg – 83%. RMN:  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,26 (dd,  $J$  = 8,0; 1,5; 1H); 7,58 (d,  $J$  = 8,3; 1H); 7,36 (td,  $J$  = 8,2; 1,5; 1H); 7,30 (td,  $J$  = 8,2; 1,5; 1H); 6,91 (s, 1H); 4,55 (dd,  $J$  = 14,3; 4,7; 1H); 4,36–4,31 (m, 1H); 4,25 (dd,  $J$  = 14,3; 6,7; 1H); 3,95–3,90 (m, 1H); 3,76–3,71 (m, 1H); 2,49 (s, 3H); 2,11–1,96 (m, 2H); 1,94–1,78 (m, 2H).  $^{13}C\{^1H\}$  (125 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,9; 151,4; 132,5; 128,9; 126,1; 125,1; 123,7; 116,2; 115,6; 106,6; 77,0; 68,2; 45,6; 29,5; 25,5; 13,8. HRMS (ESI):  $C_{16}H_{17}N_3O_2Na$  ( $M+Na$ ) requer 306,1218/Obtido: 306,1208.

**2-Fenil-5-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirazolo[1,5-*a*] quinoxalin-4(5*H*)-ona (13f)**

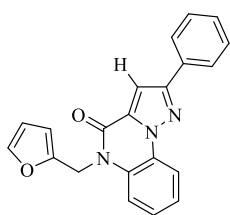


Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 119 mg – 69%. RMN:  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,42 (dd,  $J$  = 7,8; 1,8; 1H); 8,01–7,97 (m, 2H); 7,62 (dd,  $J$  = 8,3; 1,2; 1H); 7,50–7,32 (m, 6H); 4,58 (dd,  $J$  = 13,8; 4,2; 1H); 4,41–4,33 (m, 1H); 4,28 (dd,  $J$  = 13,8; 6,7; 1H); 3,98–3,91 (m, 1H); 3,79–3,72 (m, 1H); 2,16–1,77 (m, 4H).  $^{13}C\{^1H\}$  (75 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 155,0; 153,3; 133,1; 132,2; 129,3; 128,8; 128,7; 126,6; 126,2; 125,1; 123,8; 116,2; 116,0; 104,0; 77,0; 68,3; 45,7; 29,6; 25,5. HRMS (ESI):  $C_{21}H_{19}N_3O_2Na$  ( $M+Na$ ) requer 368,1375/Obtido: 368,1366.

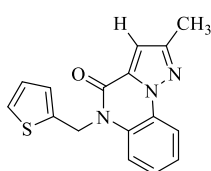
**5-(Furan-2-ilmetil)-2-metilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13g)**



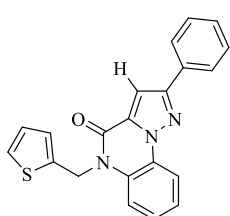
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 100 mg – 72%. RMN:  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,27 (dd,  $J$  = 8,0; 1,4; 1H); 7,60 (d,  $J$  = 8,2; 1H); 7,39–7,30 (m, 3H); 6,96 (s, 1H); 6,37 (d,  $J$  = 3,2; 1H); 6,31 (dd,  $J$  = 3,1; 1,8; 1H); 5,48 (s, 2H); 2,50 (s, 1H).  $^{13}C\{^1H\}$  (125 MHz,  $CDCl_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,3; 151,4; 149,4; 142,2; 132,4; 128,3; 126,2; 126,1; 125,0; 123,7; 115,6; 110,5; 108,9; 106,8; 38,3; 13,8. HRMS (ESI):  $C_{16}H_{13}N_3O_2Na$  ( $M+Na$ ) requer 302,0905/Obtido: 302,0902.

**2-Fenil-5-(furan-2-ilmetil)-pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13h)**

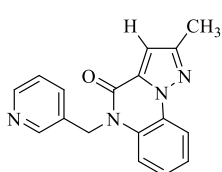
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 119 mg – 70%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,42 (dd,  $J$  = 7,9; 1,8; 1H); 8,01–7,97 (m, 2H); 7,63 (dd,  $J$  = 8,4; 1,4; 1H); 7,51–7,33 (m, 7H); 6,40 (dd,  $J$  = 3,2; 0,7; 1H); 6,33 (dd,  $J$  = 3,2; 1,8; 1H); 5,51 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,5; 153,4; 149,4; 142,3; 133,0; 132,1; 128,8; 128,8; 128,7; 126,7; 126,2; 125,2; 124,0; 116,2; 115,8; 110,6; 109,1; 104,3; 38,5. HRMS (ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$  (M+Na) requer 364,1062/Obtido: 364,1058.

**2-Metil-5-(tien-2-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13i)**

Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 93 mg – 63%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,29–8,26 (m, 1H); 7,53–7,49 (m, 1H); 7,38–7,28 (m, 2H); 7,21 (dd,  $J$  = 5,1; 1,2; 1H); 7,12–7,10 (m, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,93 (dd,  $J$  = 5,1; 3,5; 1H); 6,64 (s, 2H); 2,51 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,4; 151,6; 138,2; 132,4; 128,1; 126,8; 126,6; 126,3; 125,5; 125,2; 123,9; 115,9; 115,5; 107,0; 40,6; 13,9. HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OSNa}$  (M+Na) requer 318,0677/Obtido: 318,0664.

**2-Fenil-5-(tien-2-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13j)**

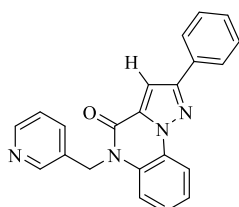
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido amarelo.  
 Rendimento: 86 mg – 48%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,45–8,42 (m, 1H); 8,02–7,98 (m, 2H); 7,55–7,35 (m, 7H); 7,22 (dd,  $J$  = 5,1; 1M2; 1H); 7,14 (dd,  $J$  = 3,5; 0,9; 1H); 6,95 (dd,  $J$  = 5,0; 3,5; 1H); 5,67 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,5; 153,5; 138,1; 133,0; 132,1; 128,8; 128,8; 128,5; 126,8; 126,7; 126,7; 126,3; 125,5; 125,3; 124,0; 116,3; 115,5; 104,4; 40,6. HRMS (ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OSNa}$  (M+Na) requer 380,0334/Obtido: 380,0323.

**2-Metil-5-(piridin-3-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13k)**

Eluído com 30% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido bege.  
 Rendimento: 49 mg – 34%. RMN:  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,66 (s, 1H); 8,52 (d,  $J$  = 4,5; 1H); 8,29 (dd,  $J$  = 7,4; 1,7; 1H); 7,56 (d,  $J$  = 7,9; 1H); 7,32–7,22(m, 4H); 7,00 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 2,52 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 154,9; 151,8; 149,2; 148,6; 134,6; 132,3; 131,7; 128,1; 126,5; 125,3; 124,1; 123,8; 116,0; 115,5; 107,2; 43,0; 13,9. HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) requer 291,1246/Obtido: 291,1251.

### 2-Fenil-5-(piridin-3-ilmetil)pirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)-ona (13l)

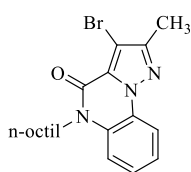


Purificado por recristalização em metanol. Aspecto físico: sólido bege.

Rendimento: 123 mg – 70%. RMN: <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 8,69 (s, 1H); 8,54 (d, *J* = 4,4, 1H); 8,45 (dd, *J* = 7,7; 1,6; 1H); 8,01 (d, *J* = 7,4; 2H); 7,60 (d, *J* = 7,9; 1H); 7,52–7,48 (m, 3H); 7,42 (t, *J* = 7,3; 1H); 7,36–7,30 (m, 2H); 7,28 (s, 1H); 7,25–7,24 (m, 1H); 5,58 (s, 2H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 154,9; 153,7; 149,2; 148,6; 134,6; 132,7; 132,0; 131,6; 128,9; 128,9; 128,4; 126,9; 126,3; 125,3; 124,2; 123,8; 116,4; 115,6; 104,6; 43,0. HRMS (ESI): C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) requer 353,1402/Obtido: 353,1388.

### 3-Bromo-2-metil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)ona (13m)

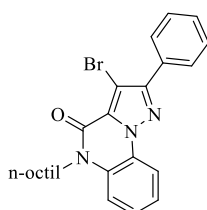


Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco.

Rendimento: 45 mg – 23%. RMN: <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 8,25 (dd, *J* = 7,8; 1,3; 1H); 7,43–7,37 (m, 1H); 7,33–7,27 (m, 2H); 4,23 (t, *J* = 7,8; 2H); 2,45 (s, 3H); 1,77 (qui, *J* = 7,6; 2H); 1,52–1,25 (m, 10H); 0,88 (t, *J* =

6,8; 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 153,7; 150,9; 128,4; 128,3; 126,7; 125,0; 123,6; 115,5; 115,2; 96,6; 41,9; 31,7; 29,3; 29,2; 27,4; 27,0; 22,6; 14,0; 12,4. HRMS (ESI): C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>OBrNa (M+Na) requer 412,1000/Obtido: 412,0996.

### 3-Bromo-2-fenil-5-octilpirazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4(5*H*)ona (13n)



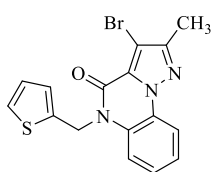
Eluído com 10% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco.

Rendimento: 36 mg – 16%. RMN: <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 8,41 (dd, *J* = 8,1; 1,1; 1H); 8,07–8,03 (m, 2H); 7,54–7,42 (m, 4H); 7,38–7,32 (m, 2H); 4,28 (t, *J* = 7,8, 2H); 1,80 (qui, *J* = 7,8, 2H); 1,54–1,26 (m, 11H); 0,89

(t, *J* = 6,8, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 153,9; 151,4; 131,1; 129,1; 129,1; 128,8; 128,5; 127,3; 124,9; 123,7; 116,0; 115,2; 94,7; 42,0; 31,8; 29,3; 29,2; 27,4; 27,0; 22,6; 14,1. HRMS (ESI): C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>OBrNa (M+Na) requer 474,1157/Obtido: 474,1170.

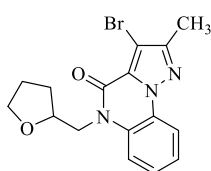


**3-Bromo-2-metil-5-((tien-2-ilmetil)pirazolo[1,5-a] quinoxalin-4(5H)-ona (13o)**



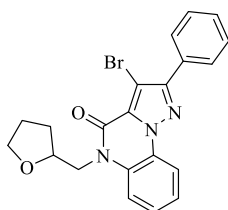
Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco.  
 Rendimento: 28 mg – 15%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,24 (dd,  $J$  = 7,9; 1,6; 1H); 7,50 (dd,  $J$  = 8,3; 1,2; 1H); 7,40–7,27 (m, 2H); 7,21 (dd,  $J$  = 5,1; 1,2; 1H); 7,13 (dd,  $J$  = 3,5; 1,1; 1H); 6,93 (dd,  $J$  = 5,1; 3,5; 1H); 5,61 (s, 2H); 2,46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 153,7; 151,0; 137,8; 128,1; 128,1; 127,0; 126,8; 126,7; 125,5; 125,0; 124,0; 115,5; 115,5; 97,2; 40,5; 12,4. HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{OSNa}$  (M+Na) requer 395,9782/Obtido: 395,9772.

**3-Bromo-2-metil-5-((tetrahydrofuran-2-il)metil)pirazolo [1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona (13p)**

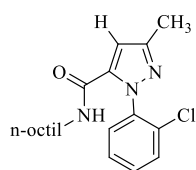


Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco.  
 Rendimento: 118 mg – 65%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,21 (dd,  $J$  = 8,0; 1,6 1H); 7,58 (dd,  $J$  = 8,4; 1,0; 1H); 7,40–7,34 (m, 1H); 7,31–7,25 (m, 1H); 4,55 (dd,  $J$  = 14,2; 4,4; 1H); 4,37–4,29 (m, 1H); 4,17 (dd,  $J$  = 14,2; 6,7; 1H); 3,96–3,89 (m, 1H); 3,77–3,69 (m, 1H); 2,44 (s, 3H); 2,16–1,75 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,2; 150,8; 128,9; 128,1; 126,6; 124,8; 123,8; 116,3; 115,2; 96,7; 77,0; 68,3; 45,8; 29,6; 25,4; 12,3. HRMS(ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Na}$  (M+Na) requer 384,0324/Obtido: 384,0311.

**3-Bromo-2-fenil-5-((tetrahydrofuran-2-il)metil) pirazolo [1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona (13q)**



Eluído com 15% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: sólido branco.  
 Rendimento: 95 mg – 45%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8,39 (dd,  $J$  = 8,1; 1,6; 1H); 8,06–8,02 (m, 2H); 7,63 (dd,  $J$  = 8,4; 0,9; 1H); 7,54–7,40 (m, 3H); 7,37–7,31 (m, 1H); 4,60 (dd,  $J$  = 14,2; 4,3; 1H); 4,41–4,33 (m, 1H); 4,23 (dd,  $J$  = 14,1; 6,8; 1H); 3,99–3,92 (m, 1H); 3,79–3,72 (m, 1H); 2,17–1,79 (m, 4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 154,4; 151,3; 131,1; 129,3; 129,1; 129,0; 128,5; 128,5; 127,2; 124,8; 123,9; 116,4; 115,7; 94,8; 77,1; 68,3; 45,9; 29,7; 25,5. HRMS (ESI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{Na}$  (M+Na) requer 446,0480/Obtido: 446,0457.

**1-(2-Clorofenil)-3-metil-N-octil-1H-pirazol-5-carboxamida (14)**

Eluído com 30% EtOAc/hexanos. Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 92 mg – 53%. RMN:  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 7,48–7,43 (m, 2H); 7,38–7,32 (m, 2H); 6,47 (s, 1H); 6,05 (b, 1H); 3,23 (q,  $J$  = 6,6; 2H); 2,33 (s, 3H); 1,44 (qui,  $J$  = 6,6; 2H); 1,31–1,23 (m, 10H); 0,87 (t,  $J$  = 6,8, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 158,9; 149,1; 138,8; 138,4; 131,6; 130,0; 129,7; 129,0; 127,3; 106,7; 39,5; 31,7; 29,3; 29,1; 29,1; 26,7; 22,5; 14,0; 13,4. HRMS (ESI):  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{ONa}$  (M+Na) requer 370,1662/Obtido: 370,1659.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. (a) A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, 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. (a) M. E. F. Braibante, G. Clar and M. A. P. Martins, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 1159; (b) L. P. Song, Q. L. Chu and S. Z. Zhu, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *107*, 107; (c) H. G. Bonacorso, M. S. Correa, L. M. F. Porte, E. P. Pittaluga, N. Zanatta and M. A. P. Martins, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5488.
3. H. G. Bonacorso, I. S. Lopes, A. D. Wastowski, N. Zanatta, M. A. P. Martins, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
4. (a) F. Crestey, V. Collot, S. Stiebing, S. Rault, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7772. (b) E. G. Kovach, D. E. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1176.
5. K. Lukin, M. C. Hsu, D. Fernando, M. R. Leanna, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8166.
6. M. W. Hooper, J. F. Harwig, *Organometallics*, **2003**, *22*, 3394.
7. Jana, R.; Pathack, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1417.
8. (a) T. N. J. Cooper, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082. (b) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
9. E. -I. Negishi, A. Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, New York, John Wiley & Sons Inc., New York, **2002**.
10. Em ciclos catalíticos envolvendo espécies de cobre admite-se estados de oxidação Cu<sup>I</sup> e Cu<sup>III</sup> (E. Sperotto, G. P. M. van Klink, G. van Koten, J. G. Vries, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 10338).
11. R. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals. 4 ed.* Hoboken, Wiley-Interscience., New Jersey **2005**.
12. J. A. Labinger, *Organometallics*, **2015**, *34*, 4784.
13. <sup>1</sup> R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc Chem Res.*, **2008**, *41*, 1461.
14. F. Sambriago, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 3525.
15. E. -I. Negishi, S. Baba, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1976**, 596.
16. C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818.
17. (a) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348. (b) J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.

18. J. P. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367.
19. J. Lundgren, B. D. Peters, P. G. Alsabeh, M. Stradiotto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4071.
20. (a) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686. (b) T. Kinzel, Y. Zhang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073. (c) N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 916.
21. (a) A. Borzenko, N. L. Rotta-Loria, P. M. MacQueen, C. M. Lavoie, R. McDonald, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3773. (b) R.A. Green, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3768. (c) C. M. Lavoie, P. M. MacQueen, N. L. Rotta-Loria, R. S. Sawatzky, A. Borzenko, A. J. Chisholm, B. V. K. Hargreaves, R. McDonald, M. J. Ferguson, M. Stradiotto, *Nature Comm.* **2016**, *7*, 11073. (d) N. H. Park, G. Teverovskiy, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 220. (e) E. A. Standley, S. J. Smith, T. F. Jamison, *Organometallics*, **2014**, *33*, 2012. (f) J. D. Shields, E. E. Gray, A. G. Doyle, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2166. (g) C. Chen, L. -M. Yang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6324.
22. (a) J. Elguero, P. Goya, N. Jagerovic A. M. S. Silva, *Targets Heterocycl. Syst.*, 2002, *6*, 52. (b) T. Eicher, S. Hauptmann, A. Speicher, *The Chemistry of Heterocycles*, John Wiley & Sons, New York, 2nd edn, 2004; (c) R. S. Keri, K. Chand, T. Ramakrishnappa, B. M. Nagaraja, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2015**, *348*, 1. (d) C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5061.
23. L. P. Song, Q. L. Chu, S. Z. Zhu, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *107*, 107.
24. (a) M. Zouaoui, M. M. E. Gaïed, *J. Chem. Res.*, **2003**, *4*, 242. (b) R. S. Foster, H. Jakobi, J. P. A. Harrity, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4858.
25. (a) Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1395 (b) Q. Shen, S. Shekhar, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371. (b) Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7734.
26. (a) X. -J, Wang, J. Tan, K. Grozinger, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4713. (b) E. Arbačiauskienė, V. Martynaitis, S. Krikštolaitytė, W. Holzer, A. Šačkus, *ARKIVOC*, **2011**, *xi*, 1.
27. (a) Y. Yang, N. J. Oldenhuis, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 615.
28. D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
29. J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.
30. (a) M. Su, N. Hoshiya, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 832. (b) M. Su, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4710. (c) C. W. Cheung, D. S. Surry, S. L.

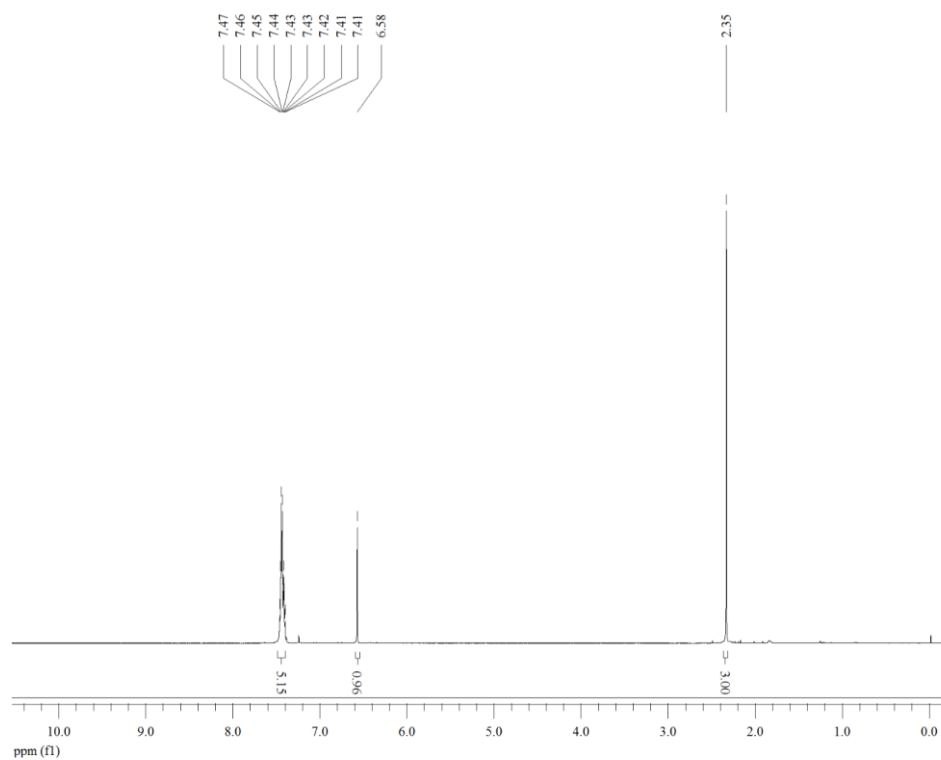
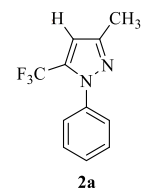
- Buchwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3734. (d) D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 57.
31. (a) X. Li, L. He, H. Chen, W. Wu, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3636. (b) D. Guillou, F. J. Bonhomme, M. S. Ermolenko, Y. L. Janin, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8451.
32. G. Li, R. Kakarla, S. W. Gerritz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4595.
33. M. Schlosser, J. -N. Volle, F. Leroux, K. Schenk, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2913.
34. S. L. Jeon, J. H. Choi, B. T. Kim, I. H. Jeong, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1191.
35. P. G. Baraldi, G. Balboni, M. G. Pavani, G. Spalluto, M. A. Tabrizi, E. De Clercq, J. Balzarini, T. Bando, H. Sugiyama, R. Romagnoli, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2536; (b) S. Qian, J. Cao, Y. Yan, M. Sun, H. Zhu, Y. Hu, Q. He, B. Yang, *Mol. Cell. Biochem.* **2010**, *345*, 13.
- (c) B. K. Keppler, M. Hartmann, *Met.-Based Drugs* 1994, **1**, 145. (d) W. Han, J. C. Pelletier, C. N. Hodge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *2*, 3615.
36. D. D. Gaikwad, A. D. Chapolikar, D. G. Devkate, K. D. Warad, A. P. Tayade, R. P. Pawar, A. J. Domb, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 707.
37. (a) P. Li, J. Zhao, C. Wu, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3340. (b) P. Li, C. Wu, J. Zhao, D. C. Rogness, F. Shi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3149.
38. X. Xiong, Y. Jiang, D. Ma, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2552.
39. A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari, A. Z. Voskoboynikov, *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 596.
40. T. Whang, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1317.
41. W. Wu, X. -F. Wang, L. -P. Zhang, L. -M. Yang, *RSC Advances*, **2014**, *4*, 3364.
42. (a) X. Li, K. Yang, W. Li, W. Xu, *Drugs Future* **2006**, *31*, 979. (b) A. Carta, S. Piras, G. Loriga, G. Paglietti, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1179. (c) Y. Ramli, A. Moussaif, K. Karrouchi, E. M. Essassi, *J. of Chemistry*, **2014**, *2014*, Article ID 563406 (DOI: 10.1155/2014/563406).
43. (a) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **1998**, *53*, 455. (b) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **1999**, *54*, 161. (c) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **1999**, *54*, 169. (d) A. Carta, M. Loriga, S. Zanetti, L. Sechi, *Farmaco*, **2003**, *58*, 1251. (e) A. Carta, P. Sanna, M. Loriga, M. G. Setzu, P. La Colla, R. Loddo, *Farmaco*, **2002**, *57*, 19.
44. X. Li, D. Wang, J. Wu, W. Xu, *Synthetic Comm.* **2005**, *35*, 2553.
45. X. Luo, E. Chenard, P. Martens, Y.-X. Cheng and M. J. Tomaszewski, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3574.
46. O. Khoumeri, F.-X. Vanelle, M. D. Crozet, T. Terme and P. Vanelle, *Synlett*, **2016**, 1547.
47. J. Yan, F. Zhou, D. Qin, T. Cai, K. Ding and Q. Cai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 126.

48. D. Norris, P. Chen, J. C. Barrish, J. Das, R. Moquin, B.-C. Chen and P. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4297.
49. Z. -G. Zhao and Z. -X. Wang, *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 137.
50. G. Li, R. Kakarla and S. W. Gerritz, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4595.
51. (a) S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685. (b) Mosrin M.; Knochel P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837. (c) F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192. (d) N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C. -Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358. (e) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040.
52. (a) G. J. Withbroe, R. A. Singer and J. E. Sieser, *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, *12*, 480; (b) S. M. Crawford, C. B. Lavery and M. Stradiotto, *Chem. – Eur. J.*, **2013**, *19*, 16760.
53. J. Tardiff, R. McDonald, M. J. Ferguson and M. Stradiotto, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1056.
54. (a) R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8686.
55. J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2015**, *554*, 330.
56. J. C. Antilla, J. M. Baskin, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578.
57. J. Hu, H. Xu P. Nie, X. Xie, Z. Nie, Y. Rao, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3932.
58. I. Thomé, C. Besson, T. Kleine and C. Bolm, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 750.
59. S. Moura, A. F. C. Flores, P. R. Favero, E. Pinto, P. Machado and M. A. P. Martins, *Lett. Org. Chem.*, **2008**, *5*, 91.
60. (a) B. R. Kim, H.-G. Lee, S.-B. Kang, G. H. Sung, J.-J. Kim, J. K. Park, S.-G. Lee and Y.-J. Yoon, *Synthesis*, **2012**, *42*. (b) T. Ohshima, Y. Hayashi, K. Agura, Y. Fujii, A. Yoshiyama and K. Mashima, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 5434.
61. W. L.F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals 6 Ed*, Burlington, ELSEVIER, Massachusetts **2009**.
62. (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.

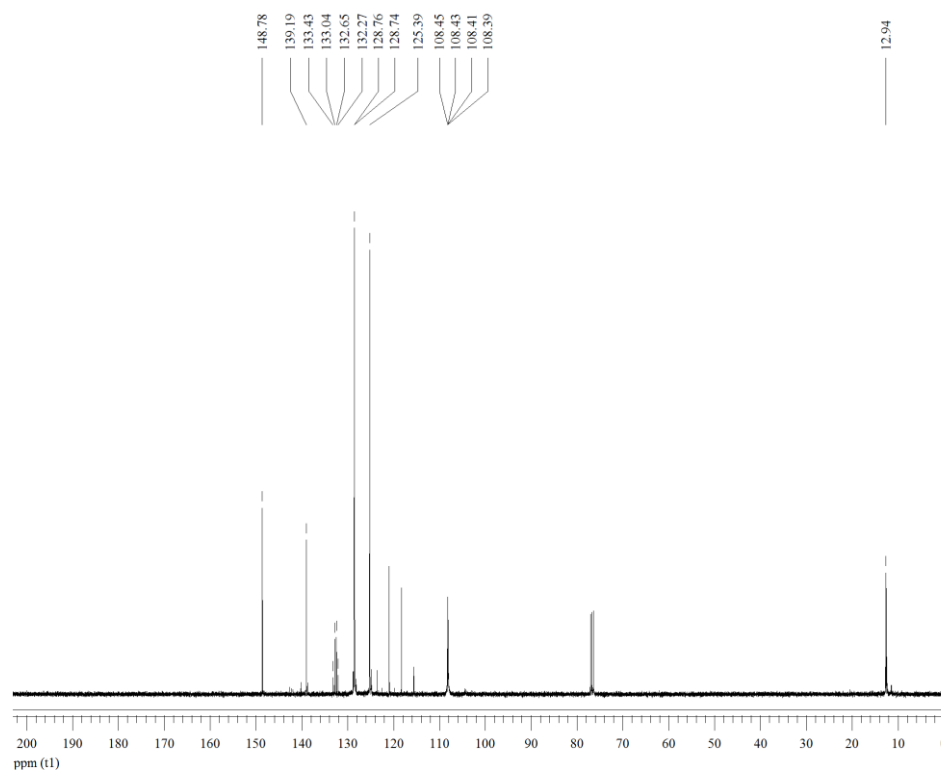
- A. P. Martins, S. R. T. Bittencourt, R. V. Lourega, N. Zanatta and A. F. C. Flores, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177.
63. M. Rossato, C. Casanova, A. P. Lima, D. J. Emmerich, V. Oliveira, R. M. Dallago, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, L. Buriol, S. Brondani, N. Zanatta, H. G. Bonacoro and M. A. P. Martins, *ARKIVOC*, **2014**, *ii*, 224.
64. H. Alinezhad, M. Tajbakhsh and M. Zare, *J. Mex. Chem. Soc.*, **2011**, *55*, 238.
65. <sup>1</sup> Y-Z. Sui, X-C. Zhang, J-W. Wu, S. Li, J. N. Zhou, M. Li, W. Fang, A. S. C. Chan, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7486.
66. C. M. Counciller, C. C. Eichman, B. C. Wray, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1021.
67. W. Youngsaye, C. L. Hartland, B. J. Morgan, A. Ting, P. P. Nag, B. Vincent, C. A. Mosher, J. A. Bittker, S. Dandapani, M. Palmer, L. Whitesell, S. Lindquist, S. L. Schreiber, B. Munoz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1501.
68. R. Albers, S. S. Bhagwat, C. A. Buhr, Q. Chao, R. Ferri, V. Plantevin, K. Sahasrabudhe, S. T. Sakata, J. Sapienza, Y. Satoh. Indazole compounds and compositions thereof as JNK inhibitors and for the treatment of diseases associated therewith. U.S. Patent 7,211,594, May 1, **2007**.

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

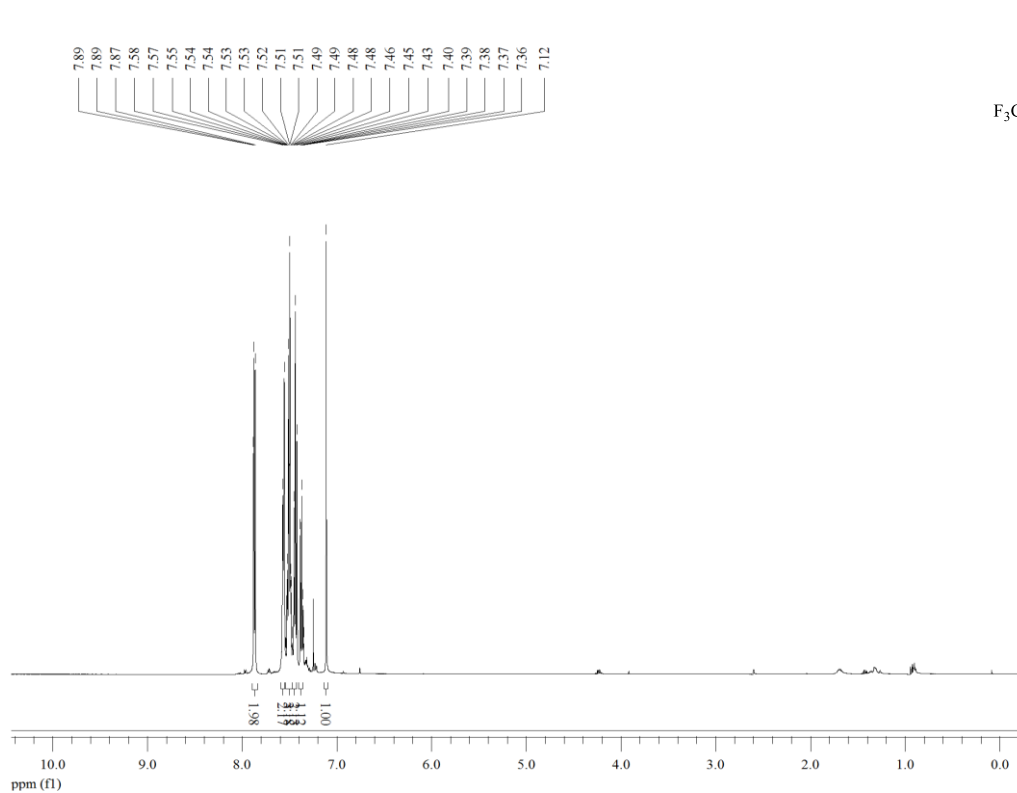




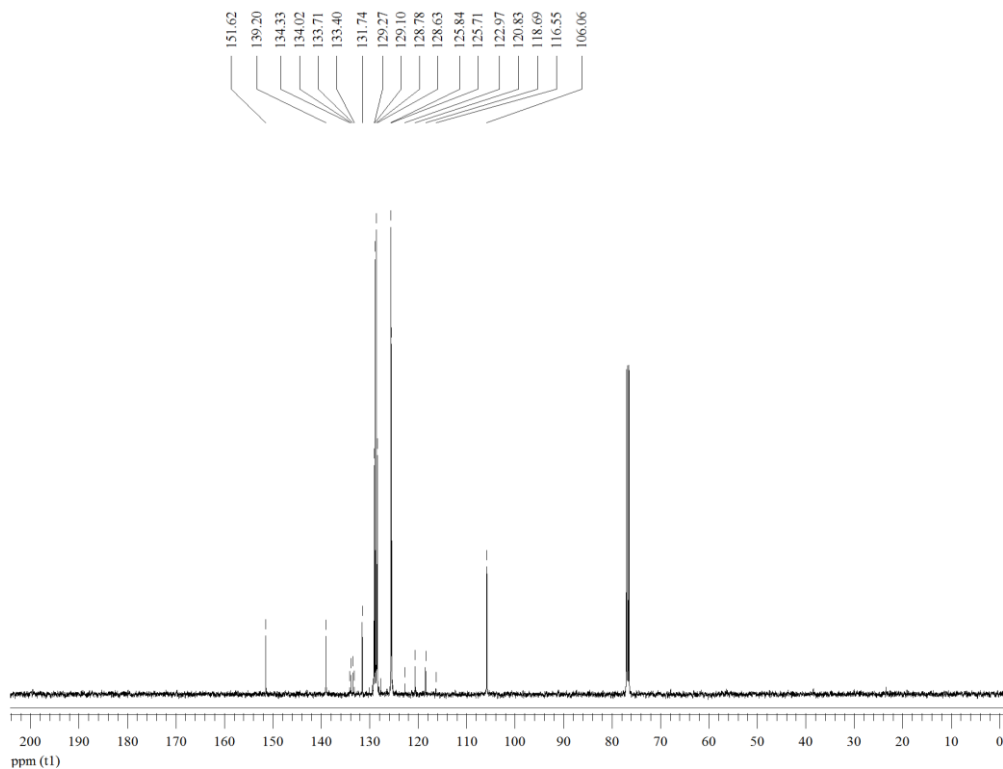
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



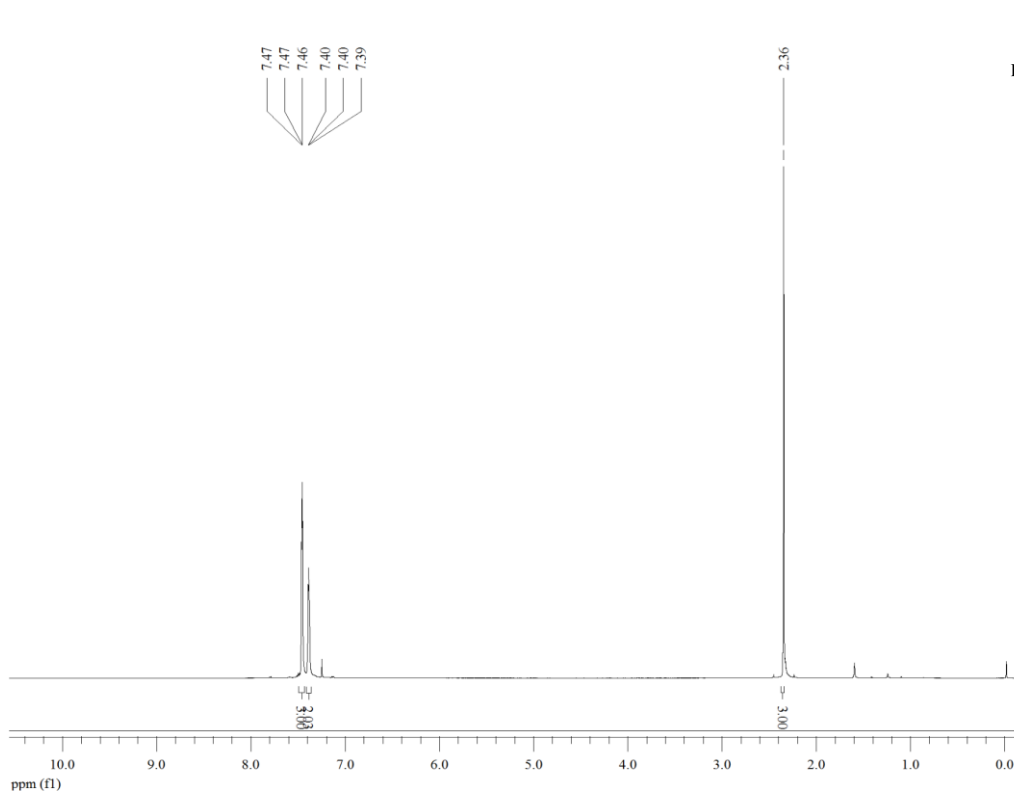
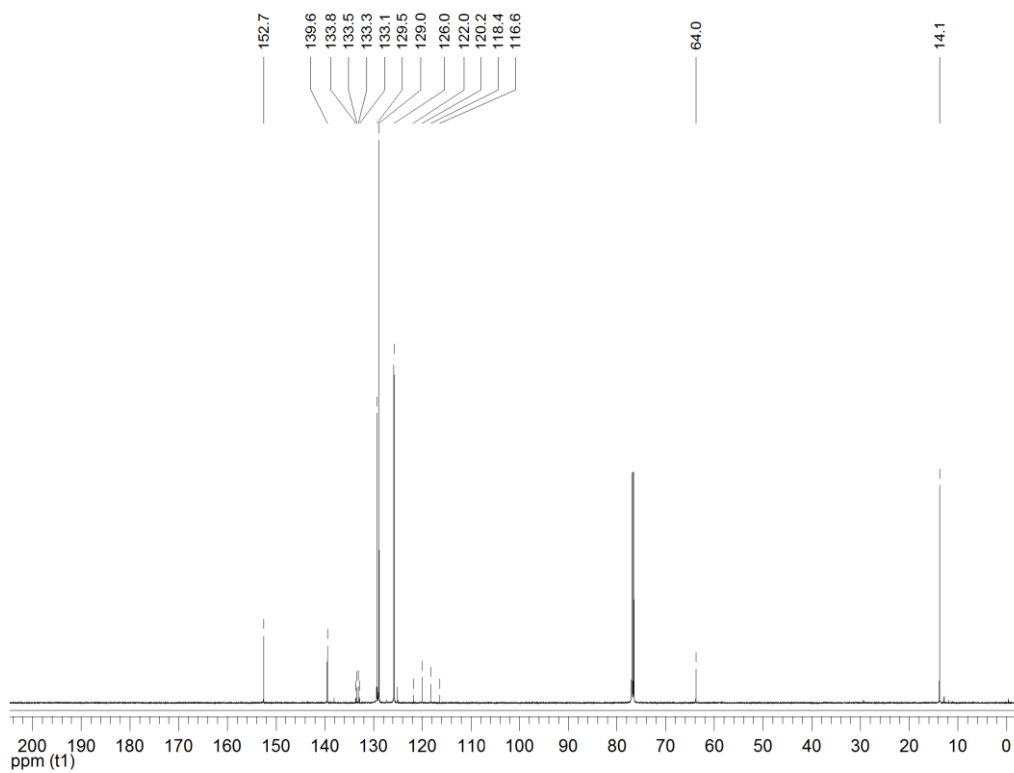
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz

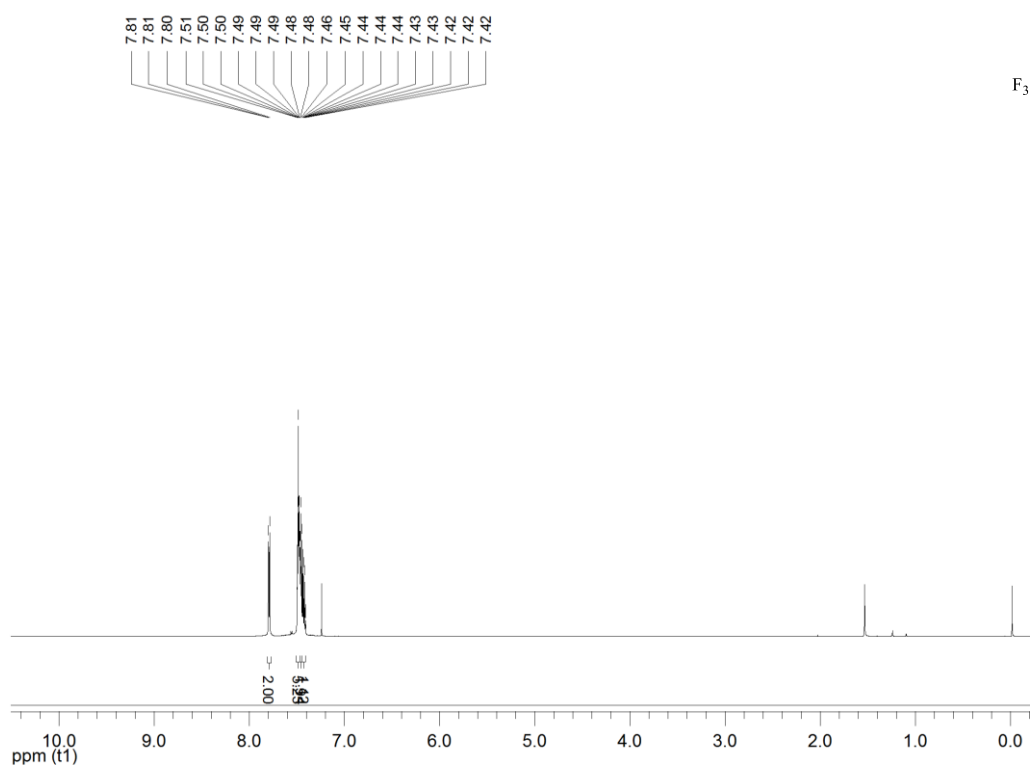
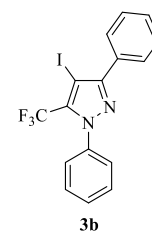


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz

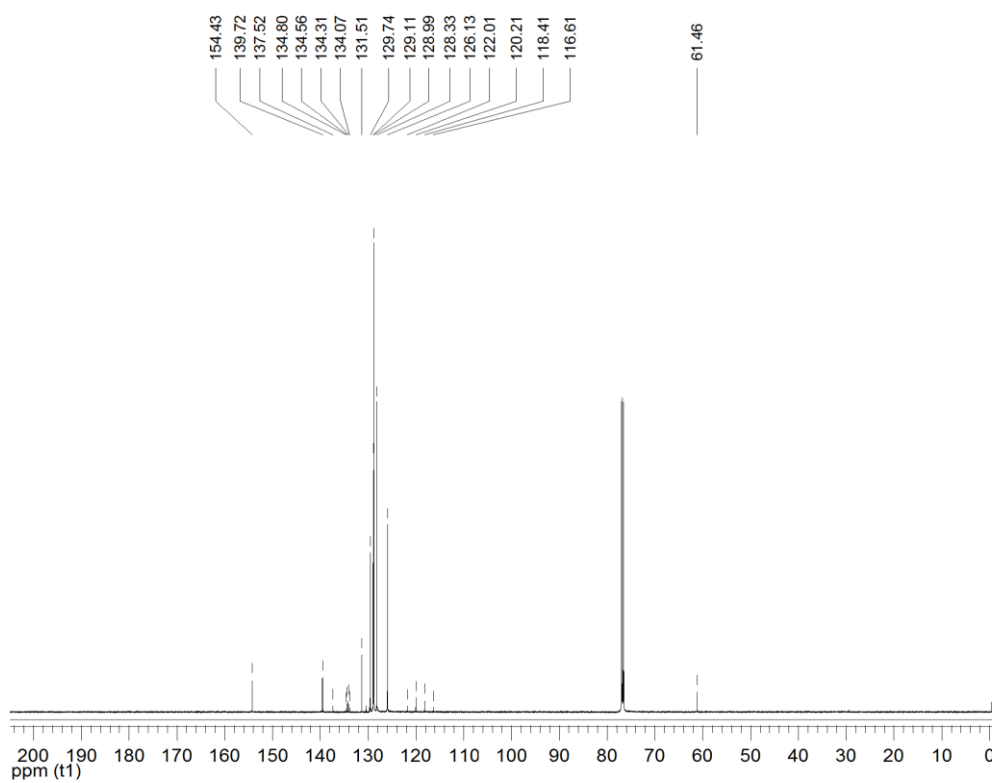


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

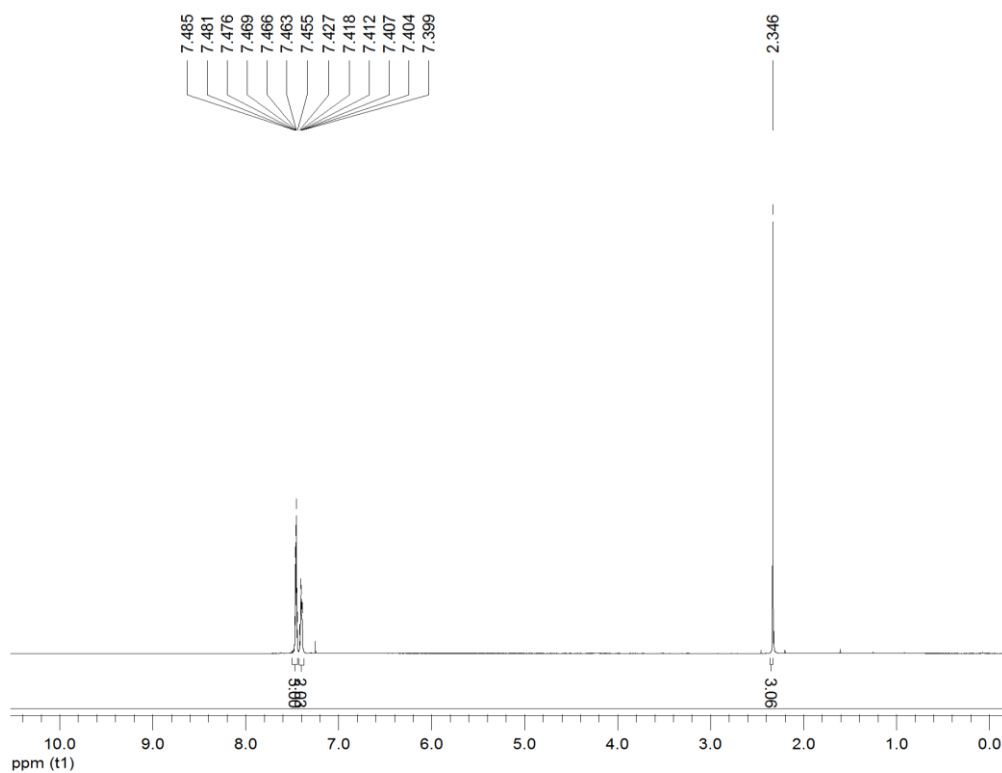
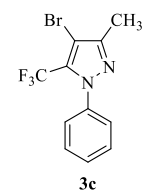
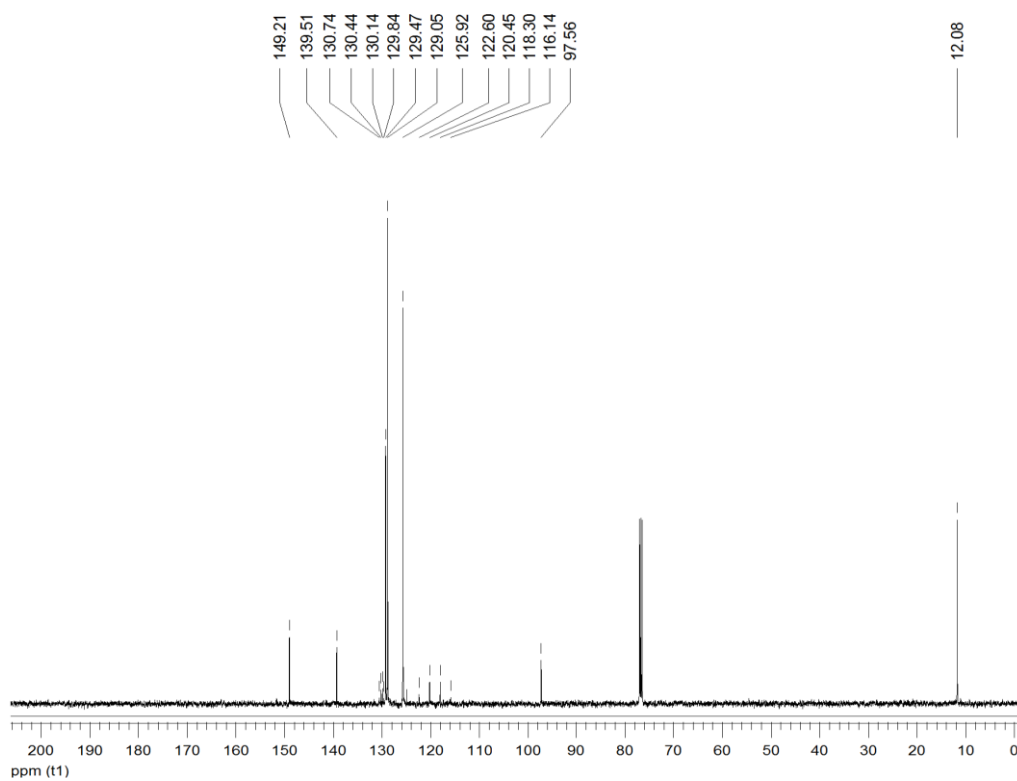
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz

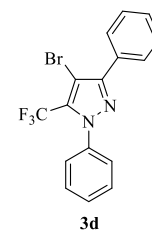
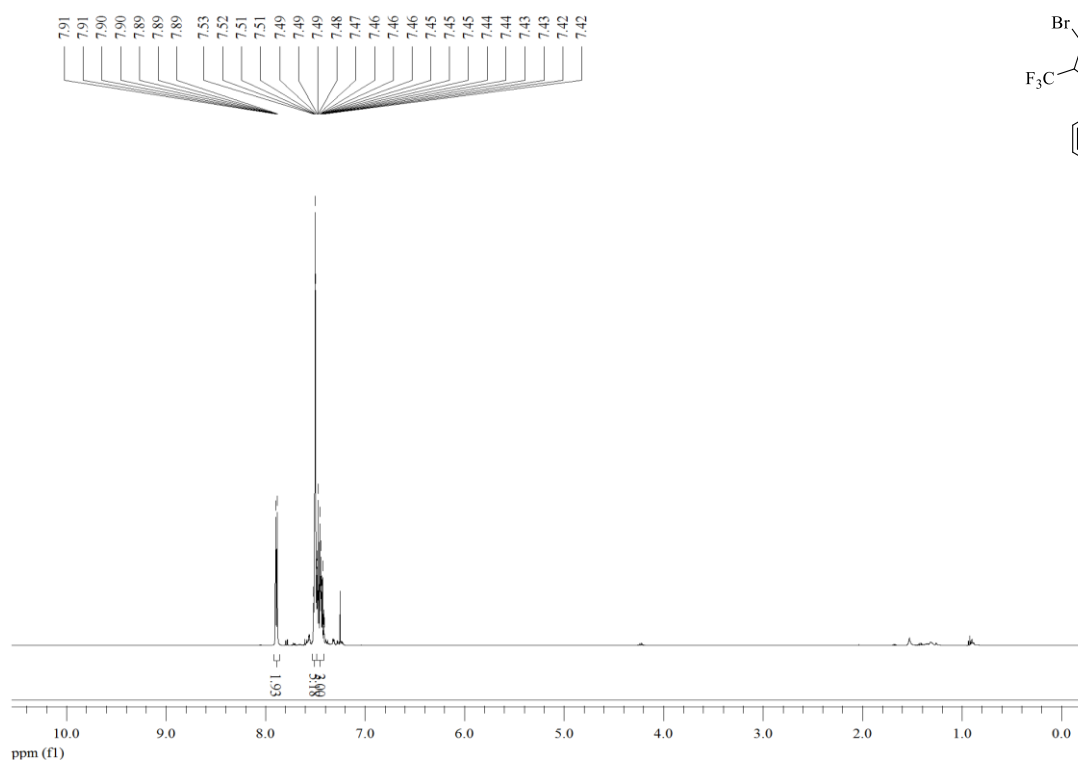


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz

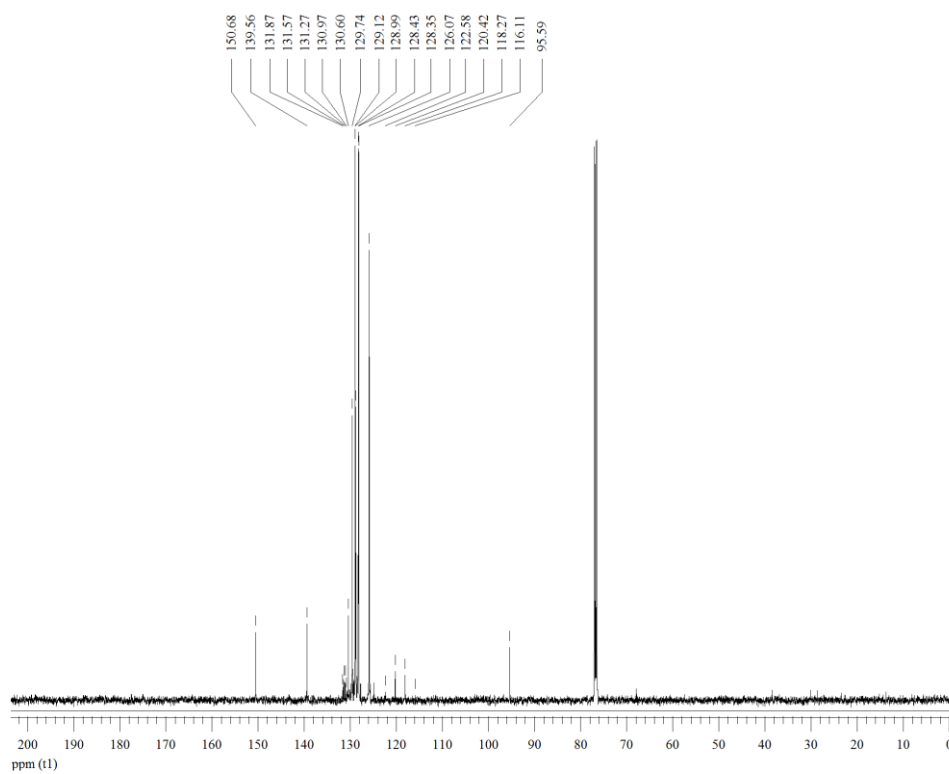


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz

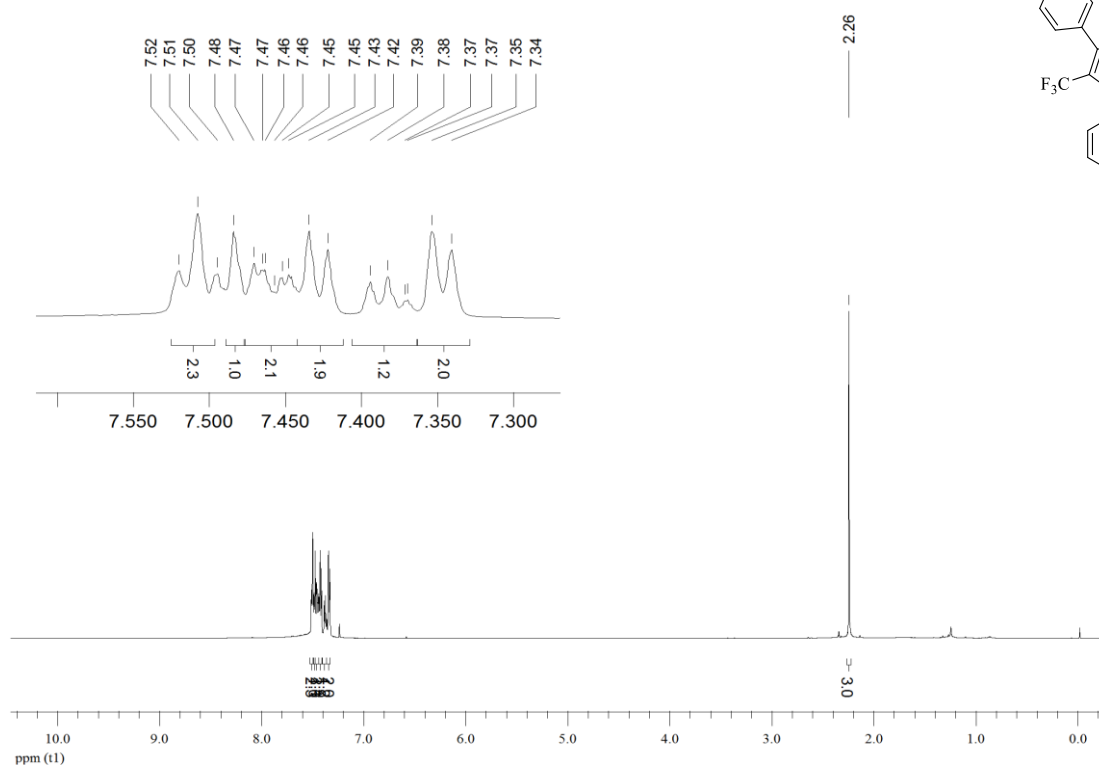
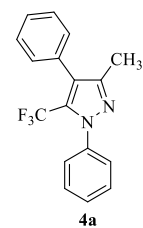
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



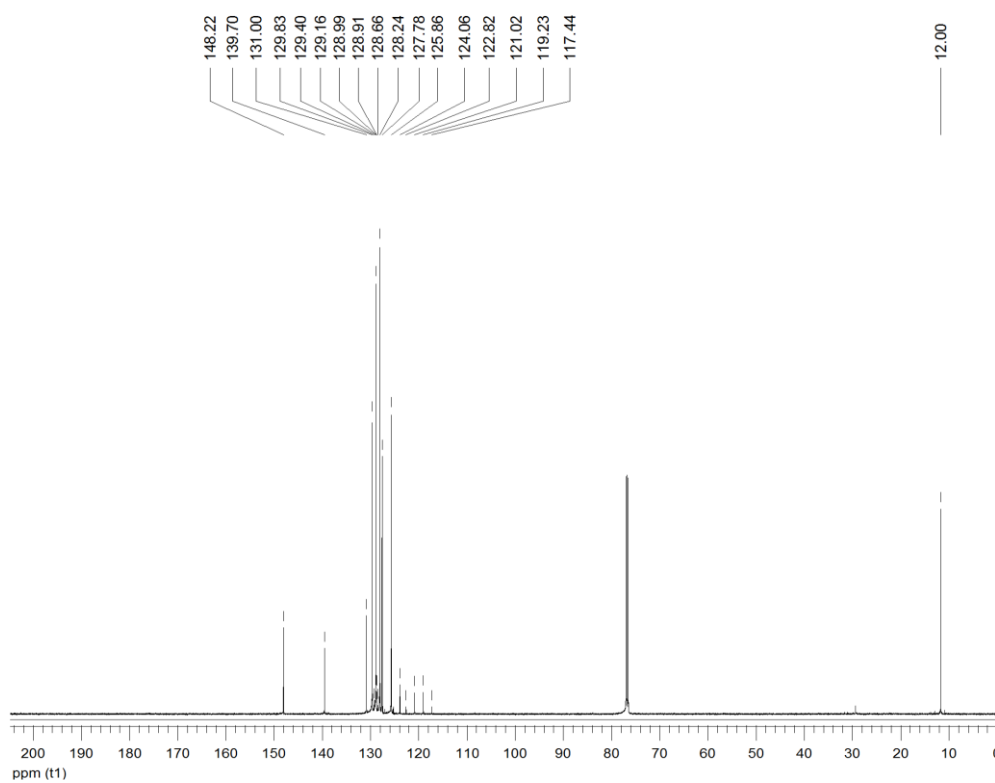
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



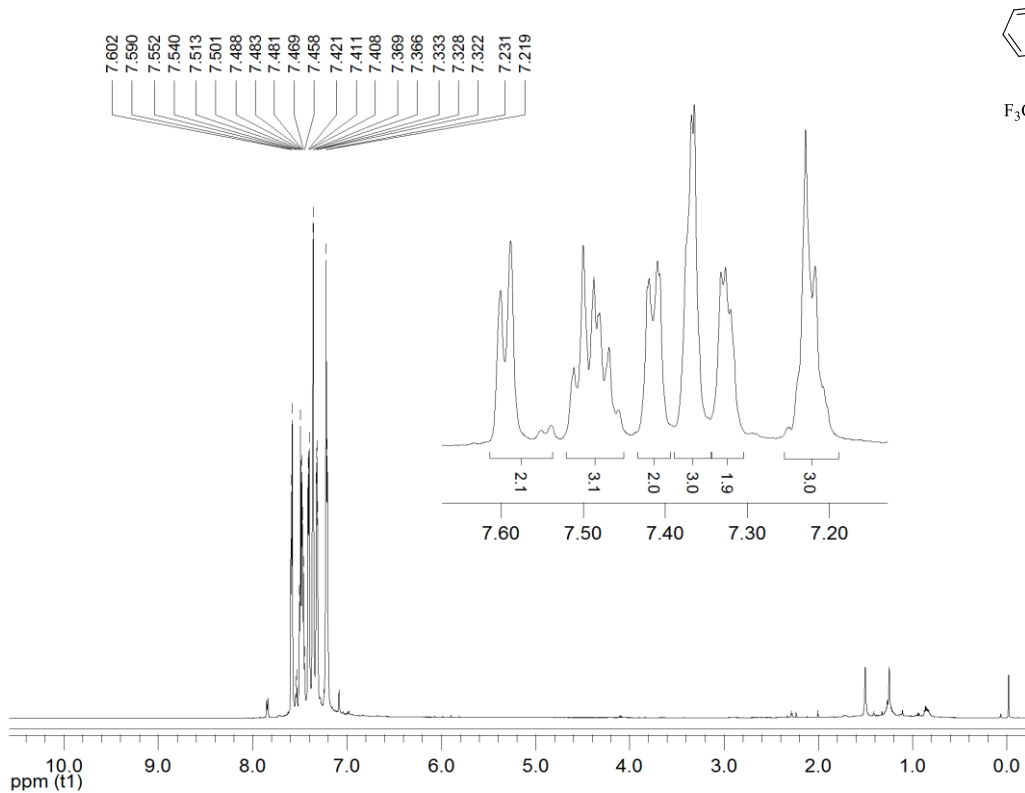
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



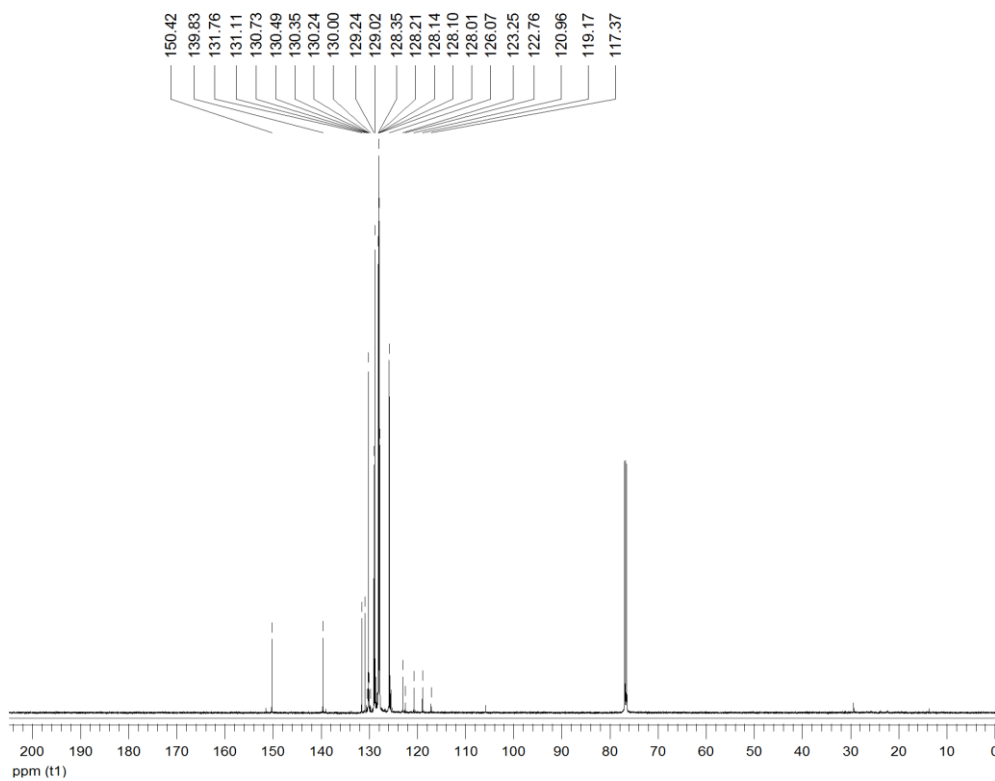
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz

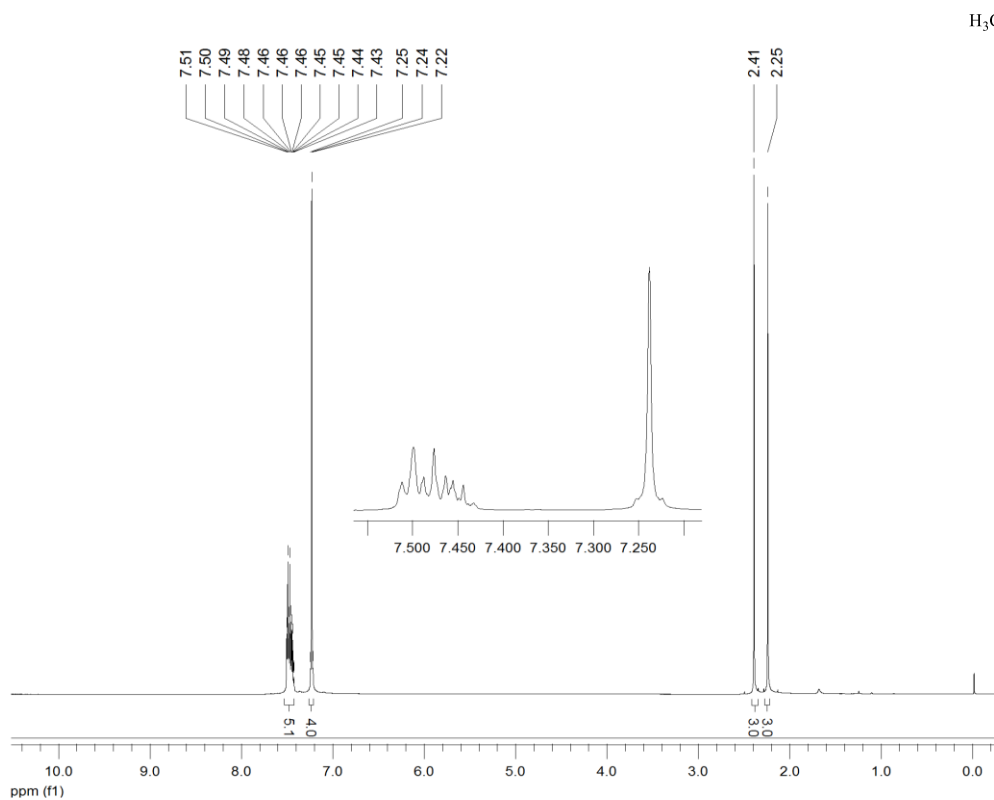
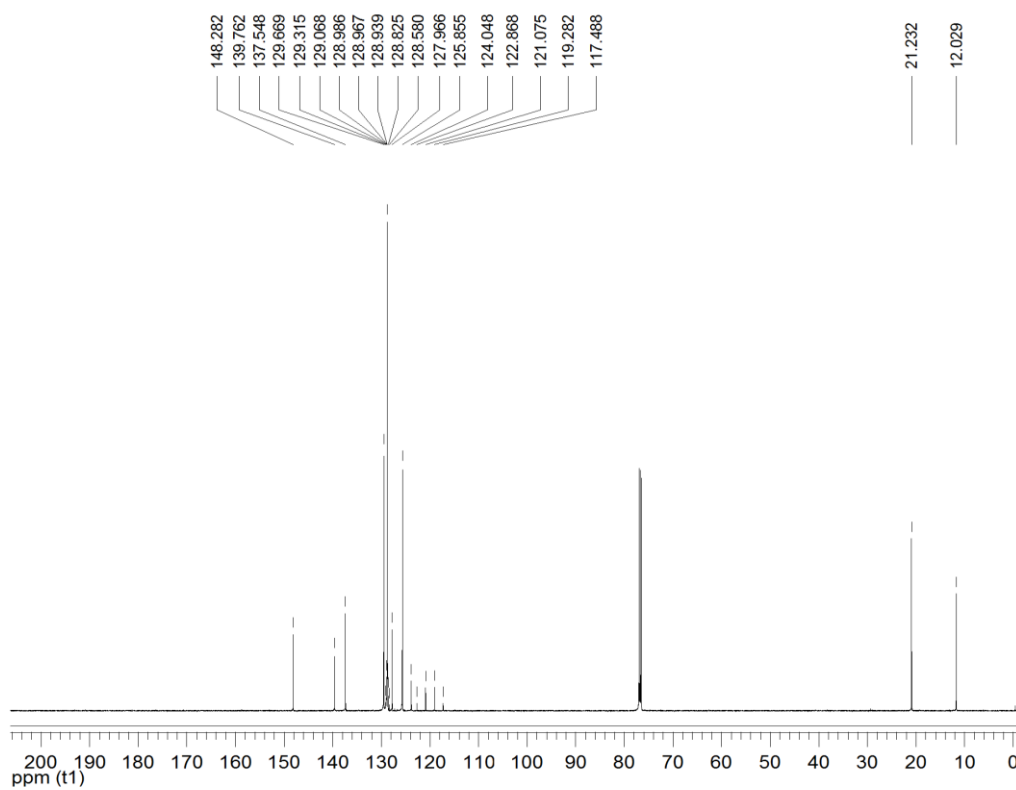


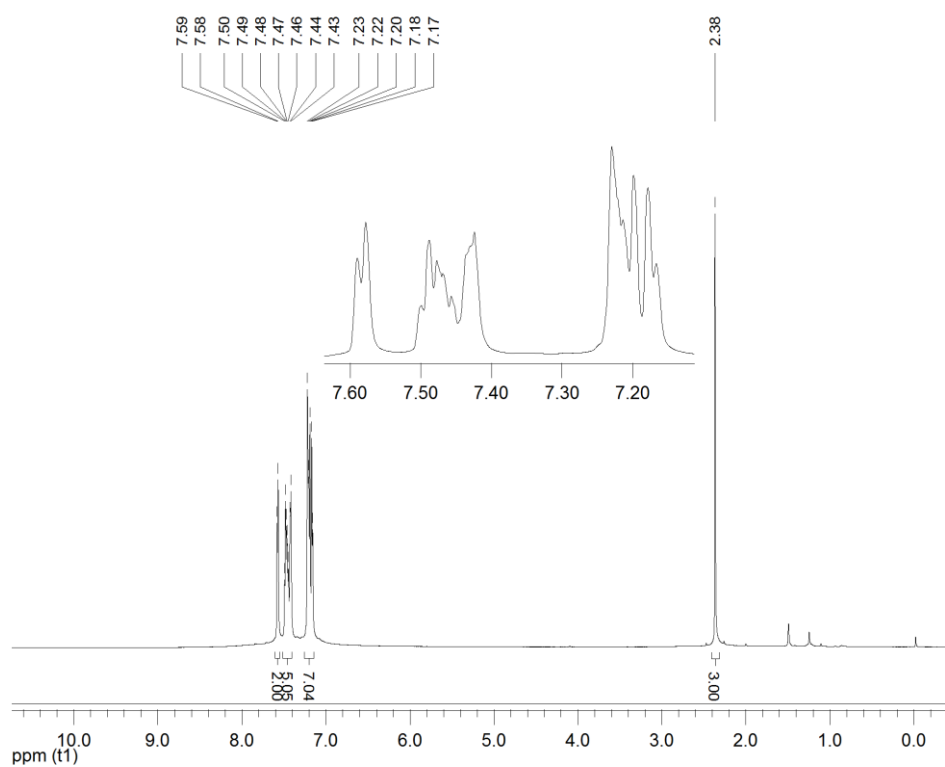
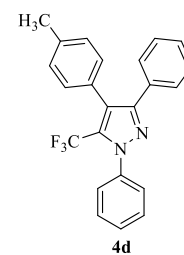
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz



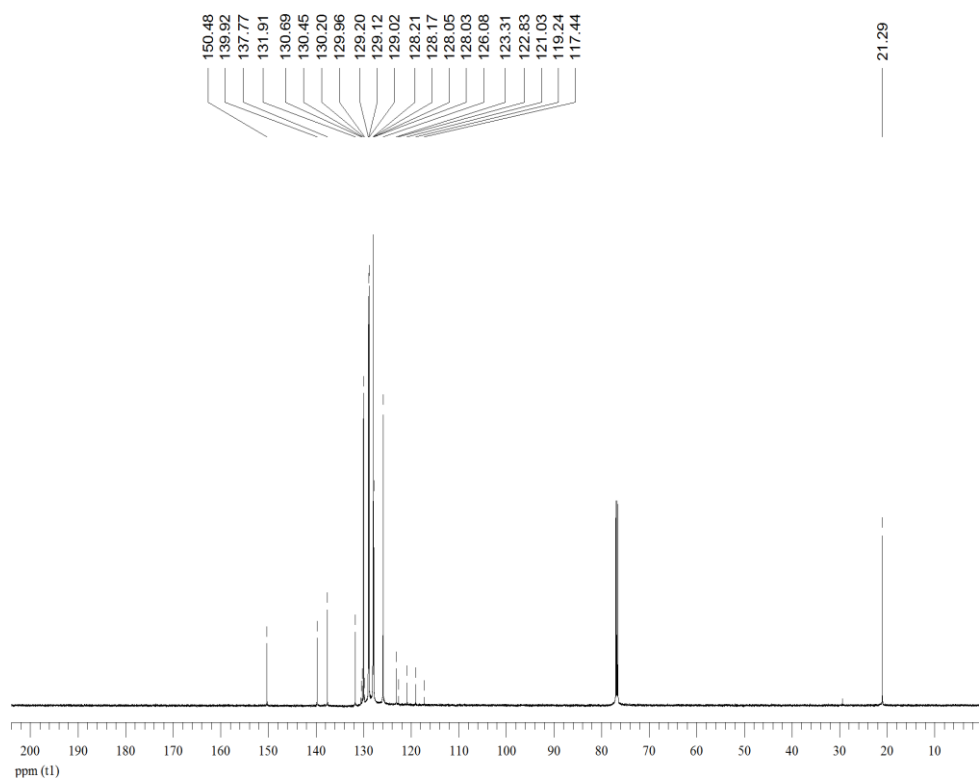
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4a** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz



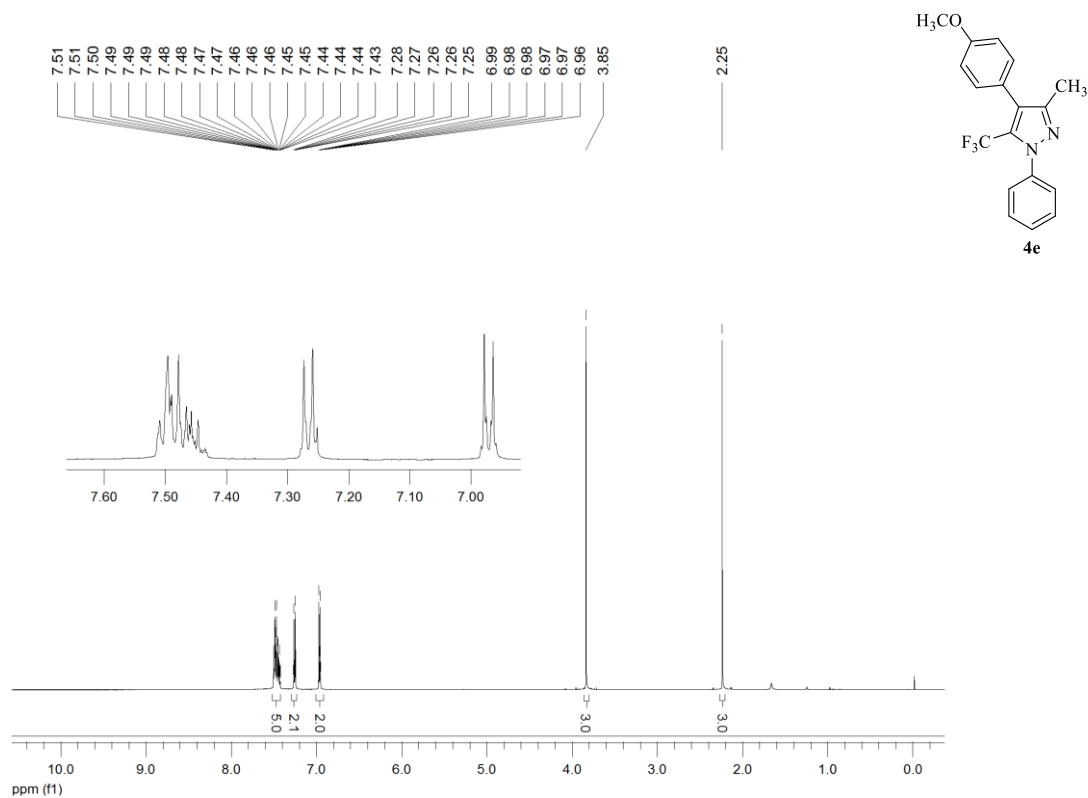
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4c** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz



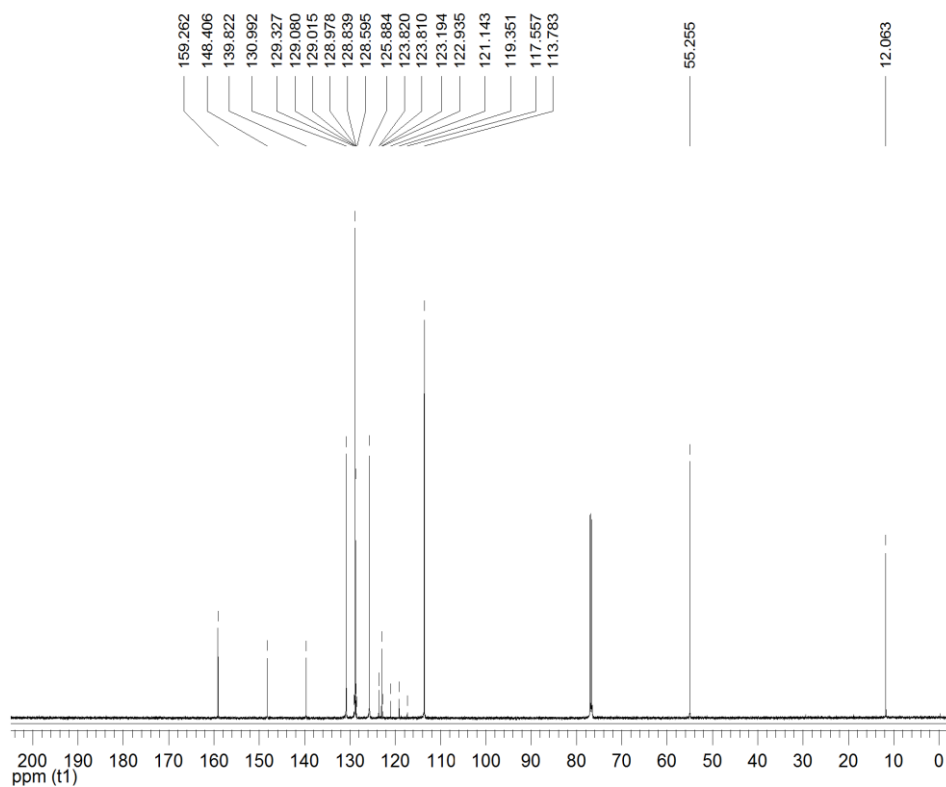
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz



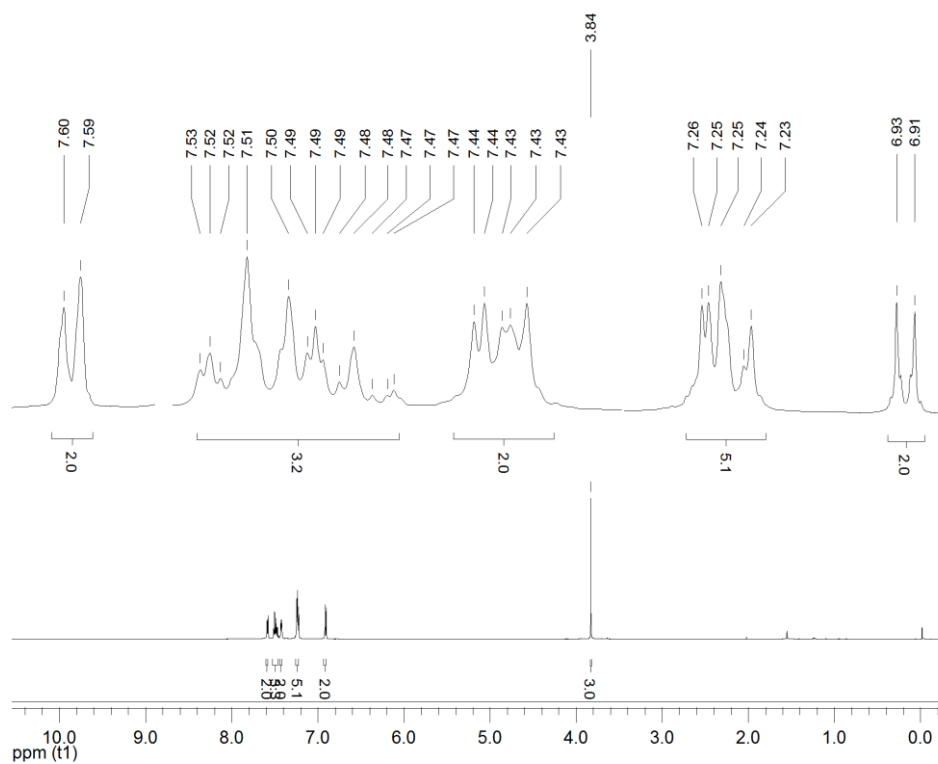
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4d** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz



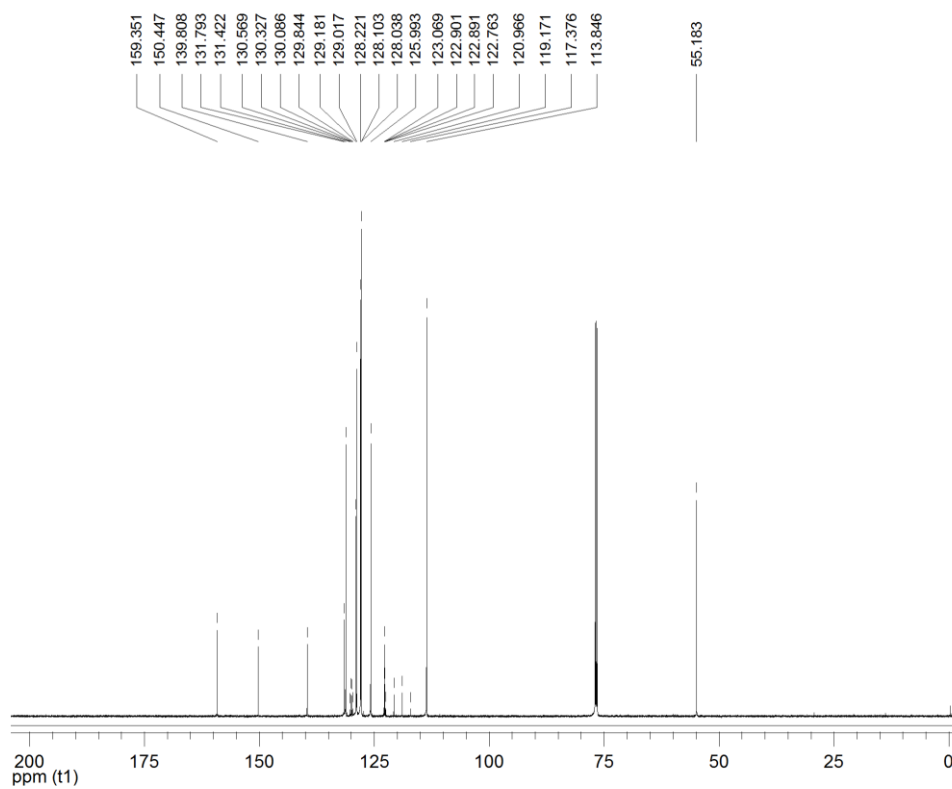
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 600 MHz



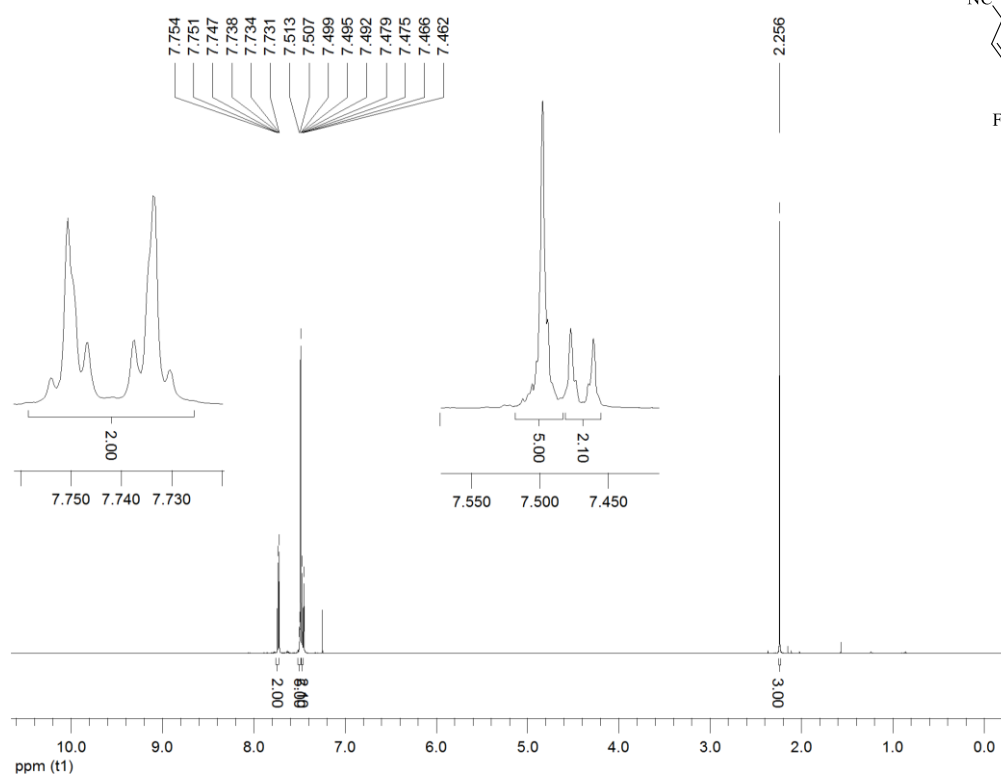
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4e** em  $\text{CDCl}_3$  a 150 MHz



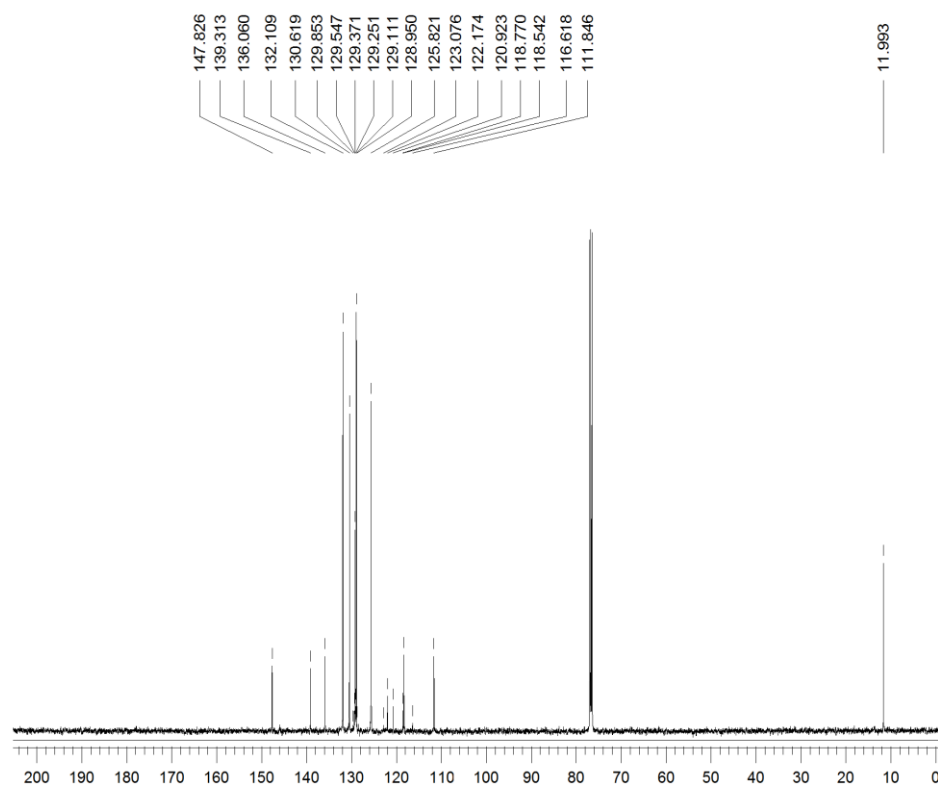
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **4f** em CDCl<sub>3</sub> a 600 MHz



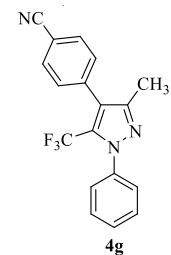
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **4f** em CDCl<sub>3</sub> a 150 MHz

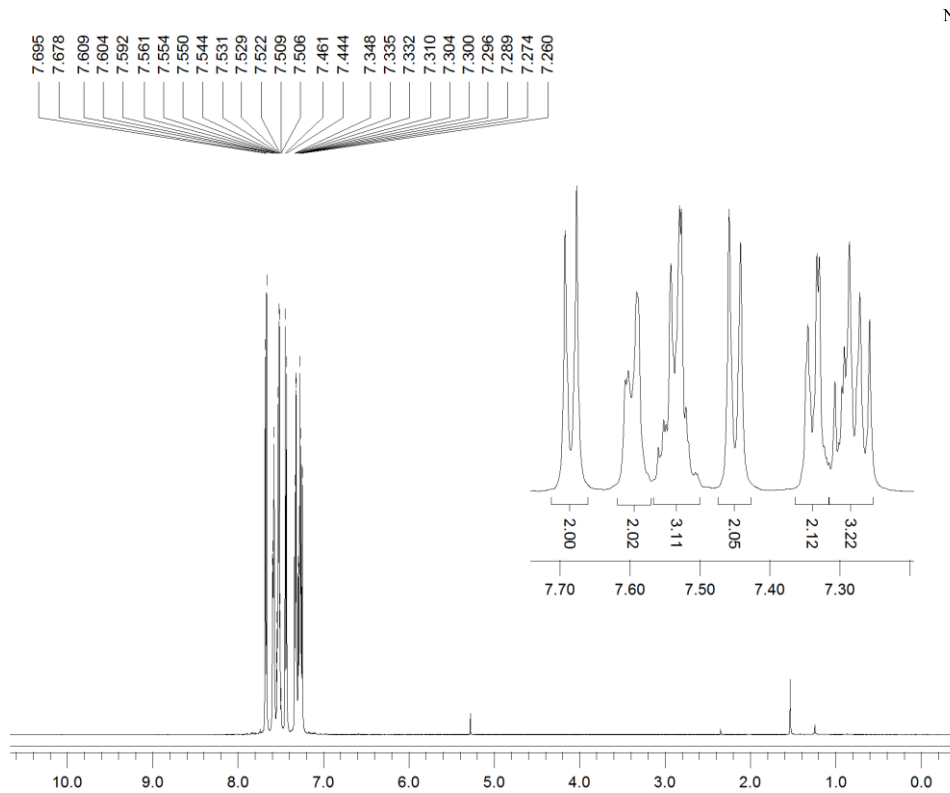


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz

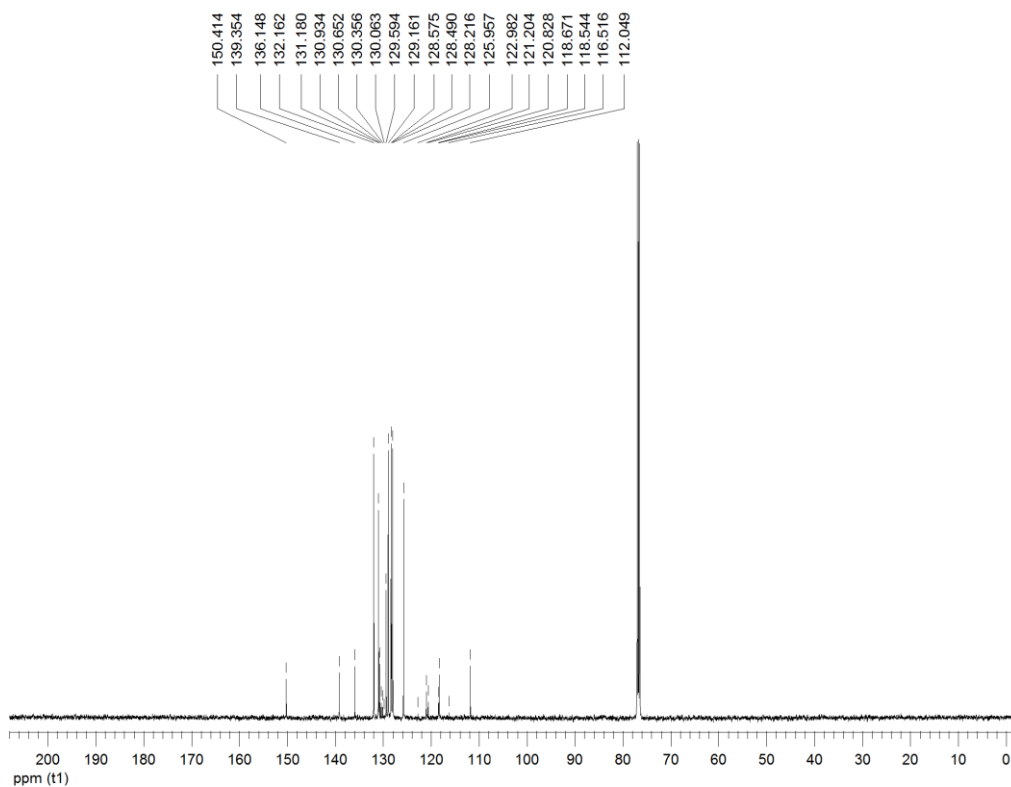


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4g** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

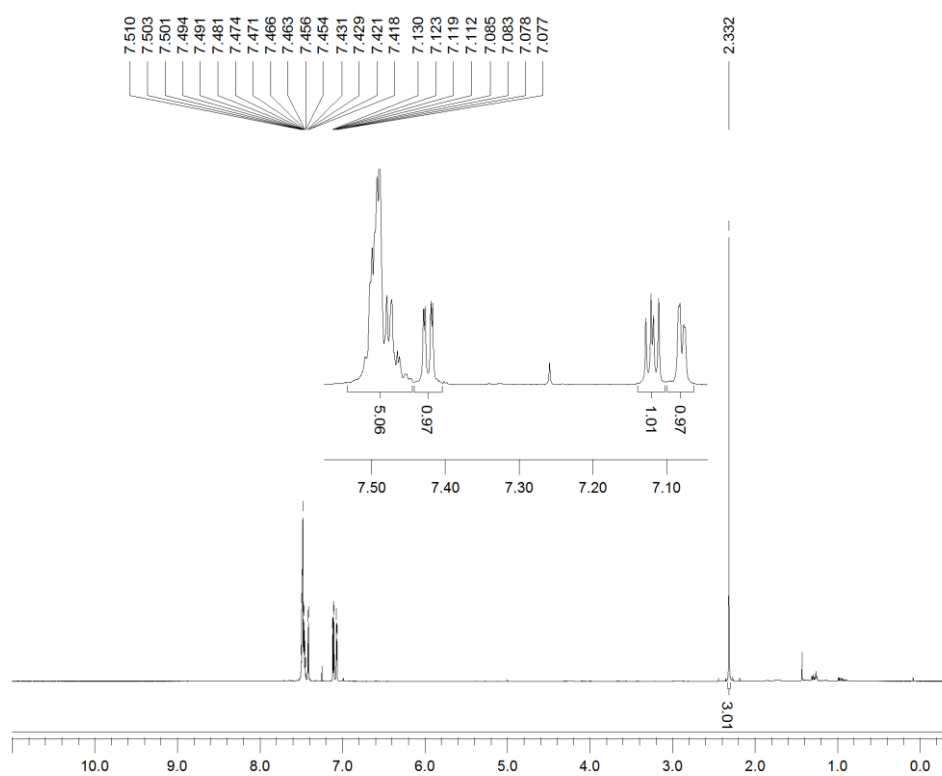
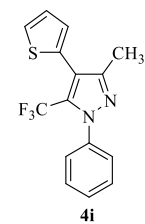




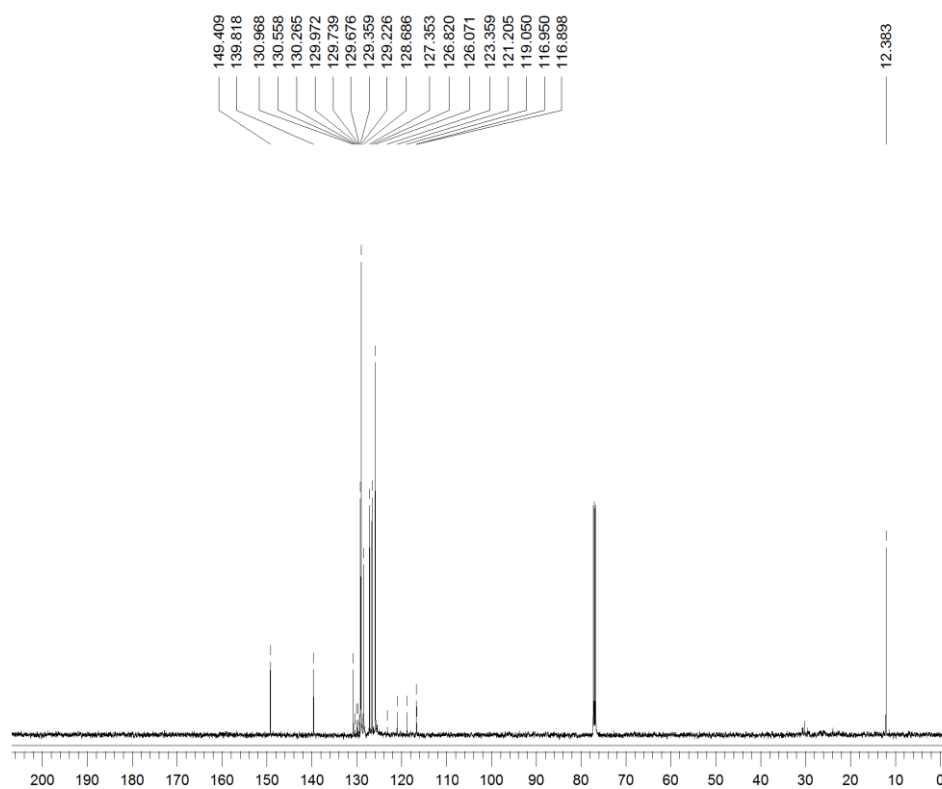
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **4h** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz



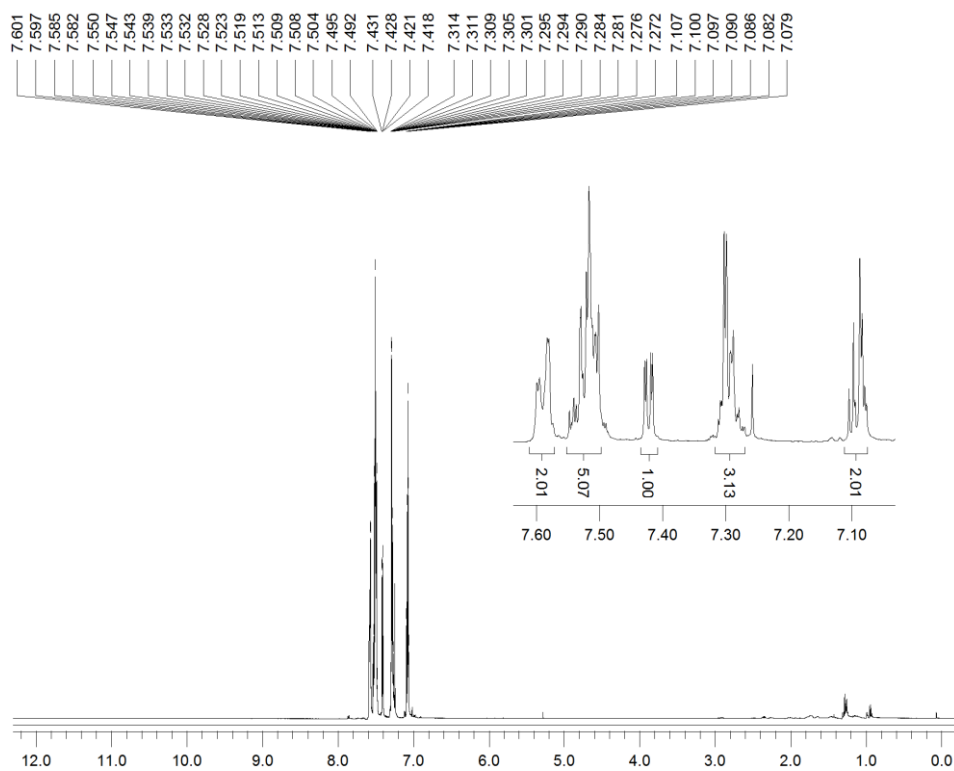
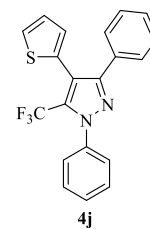
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **4h** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz



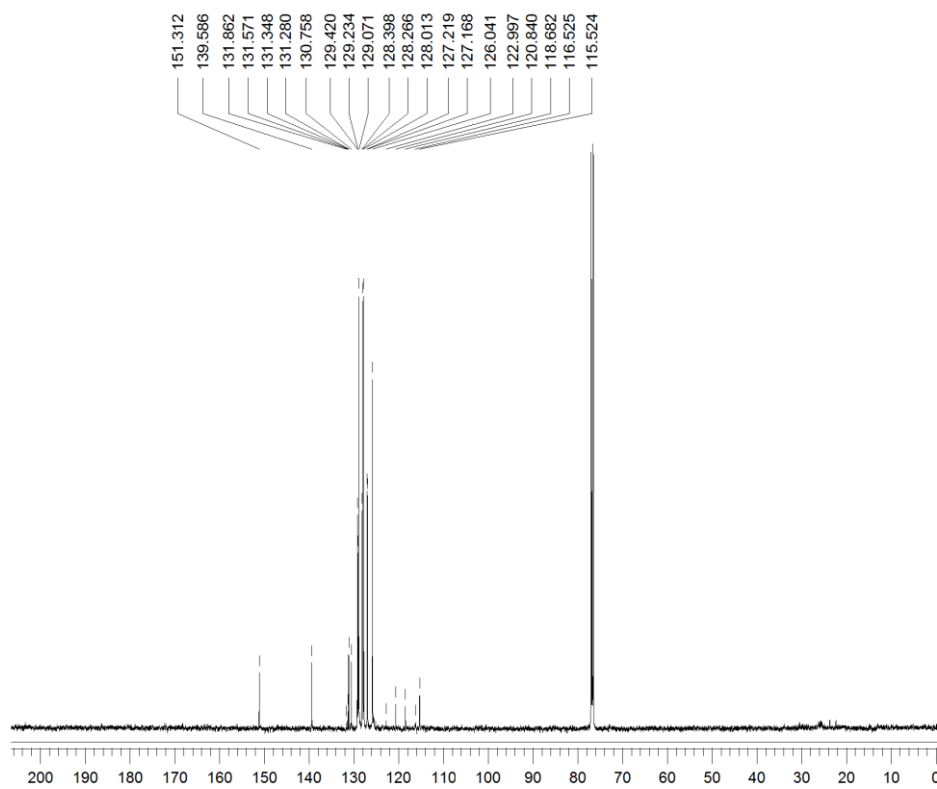
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4i** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4i** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

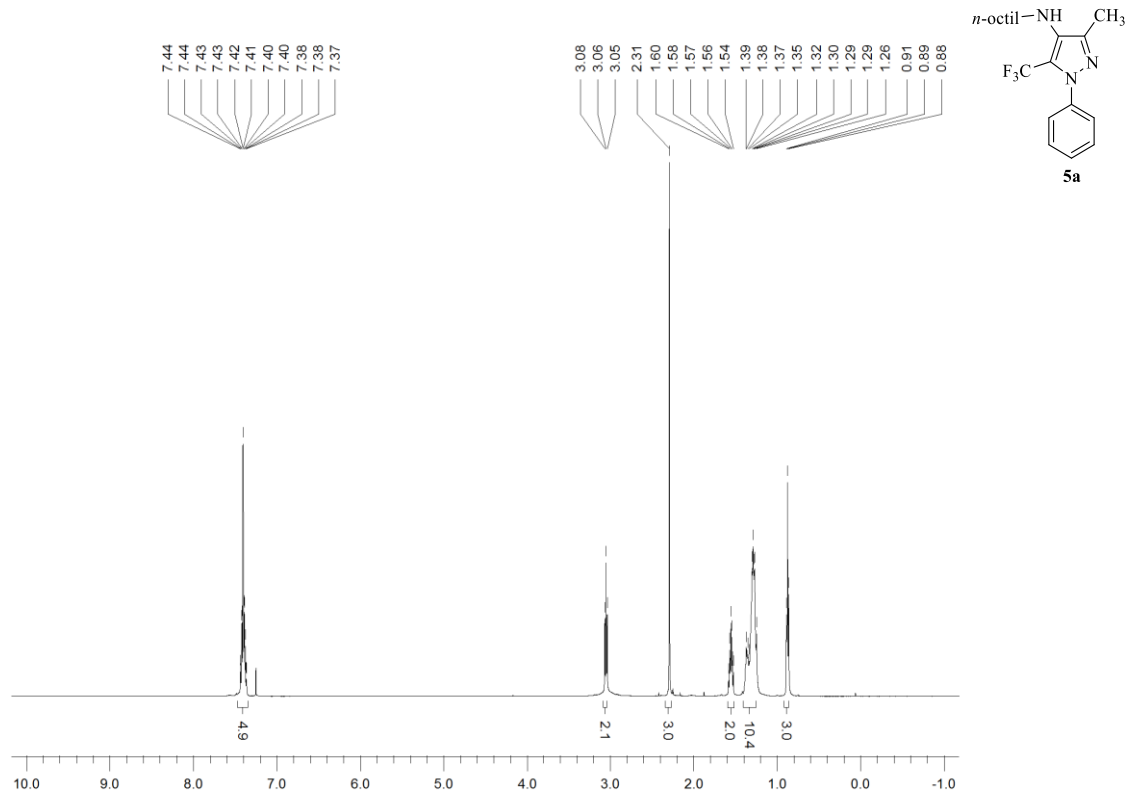
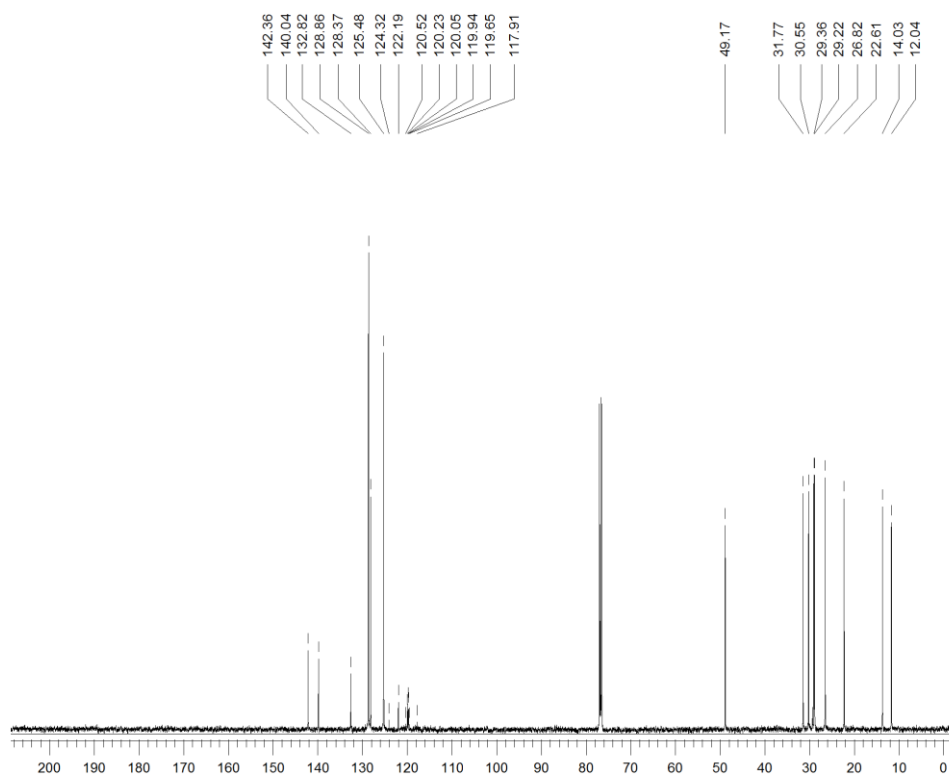


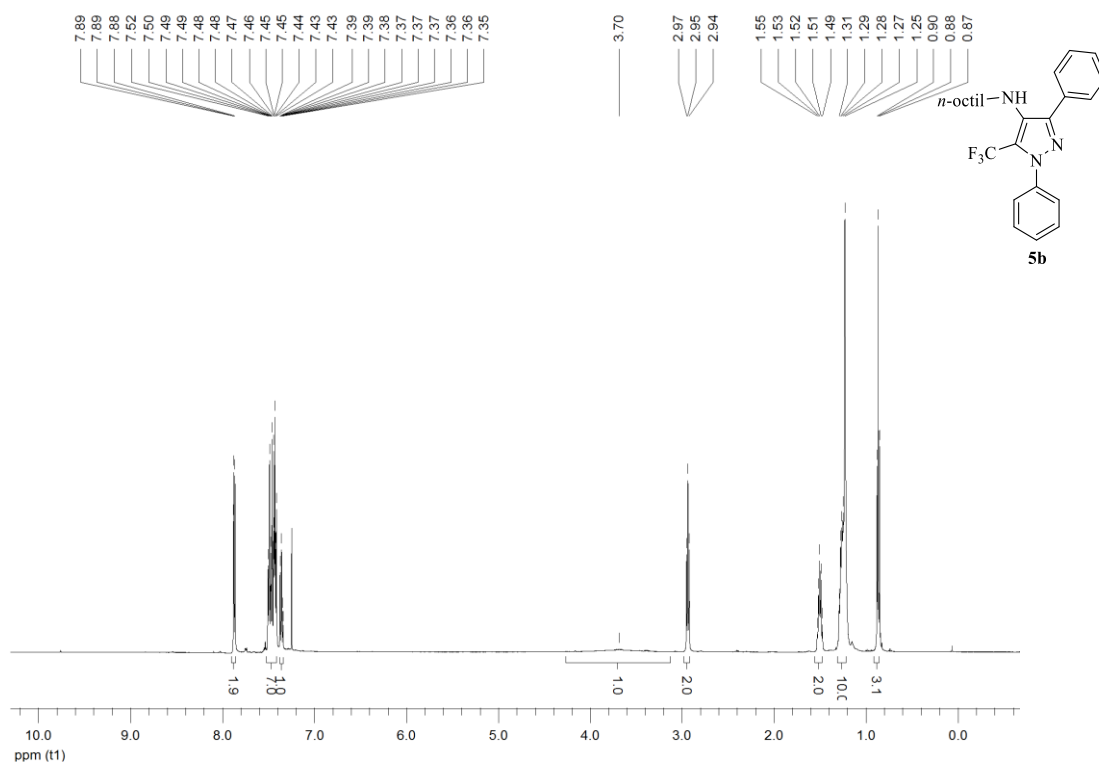
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4j** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



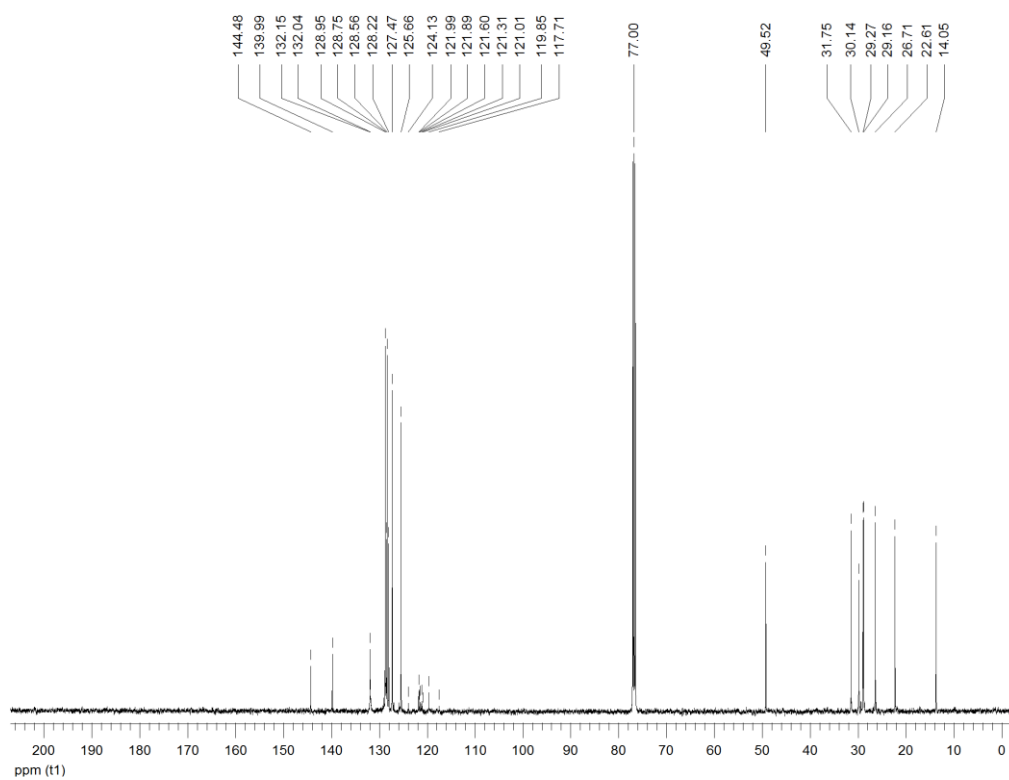
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **4j** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



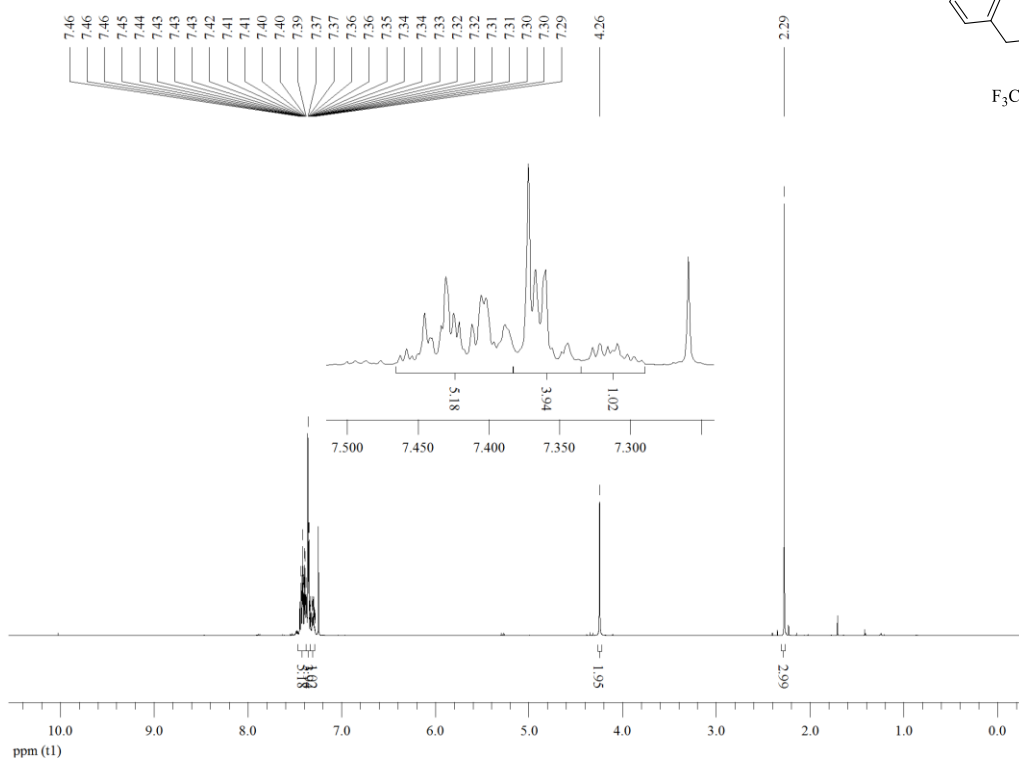
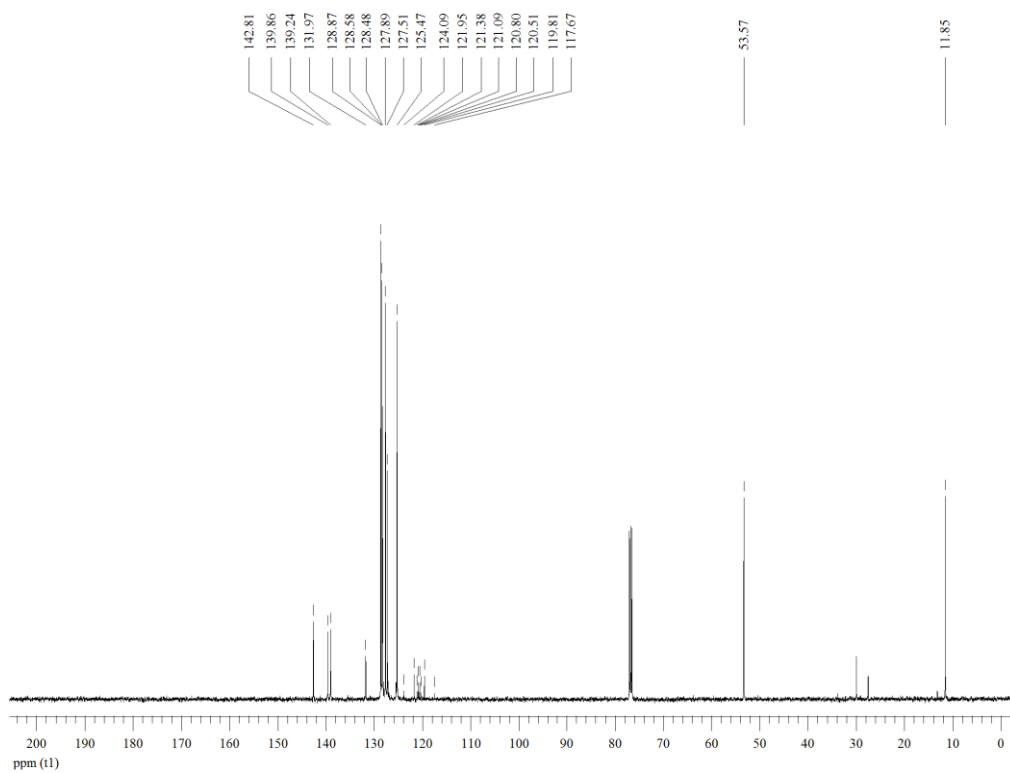
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **5a** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

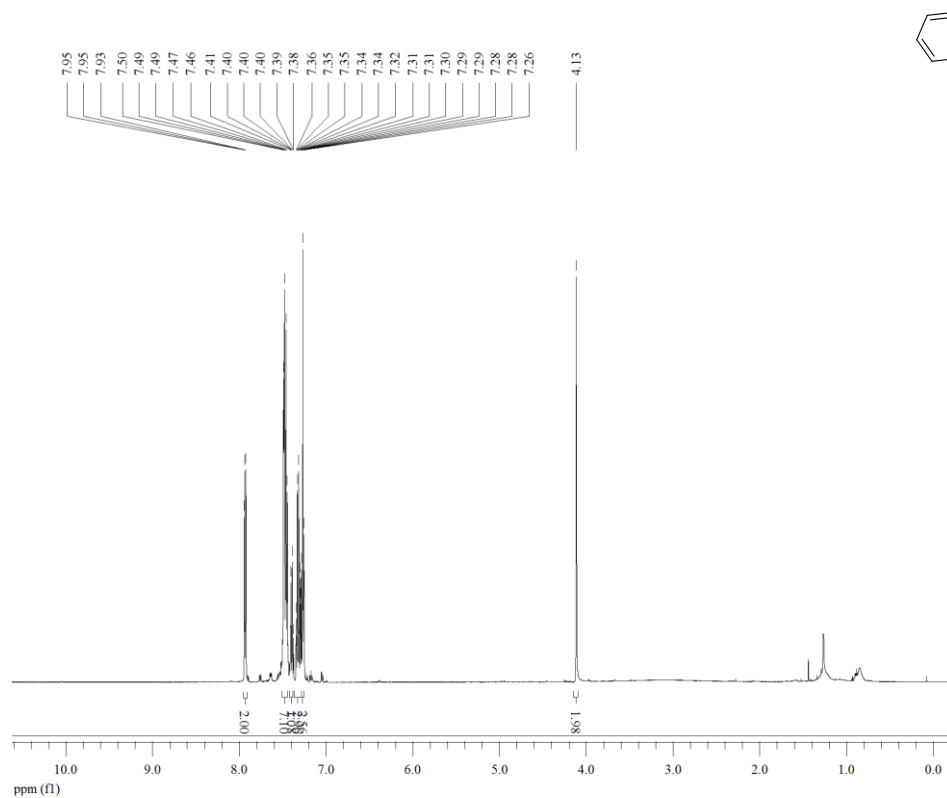


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5b** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz

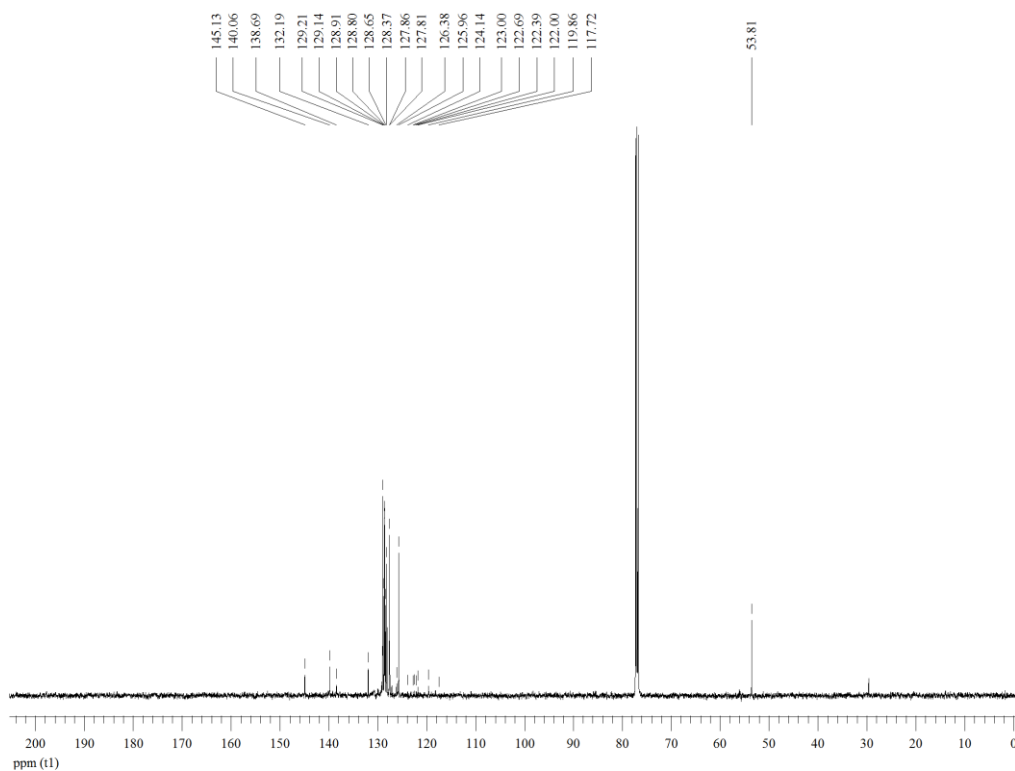


Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **5b** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz

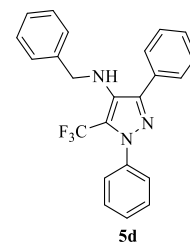
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

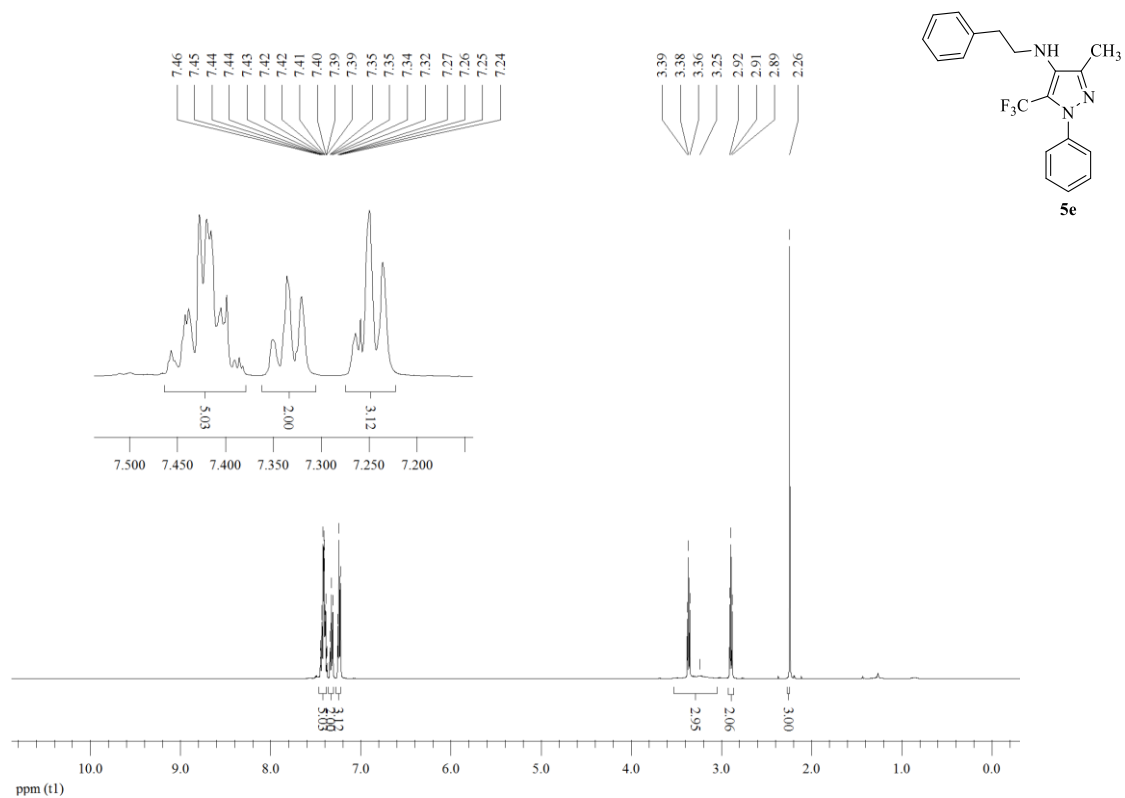


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz

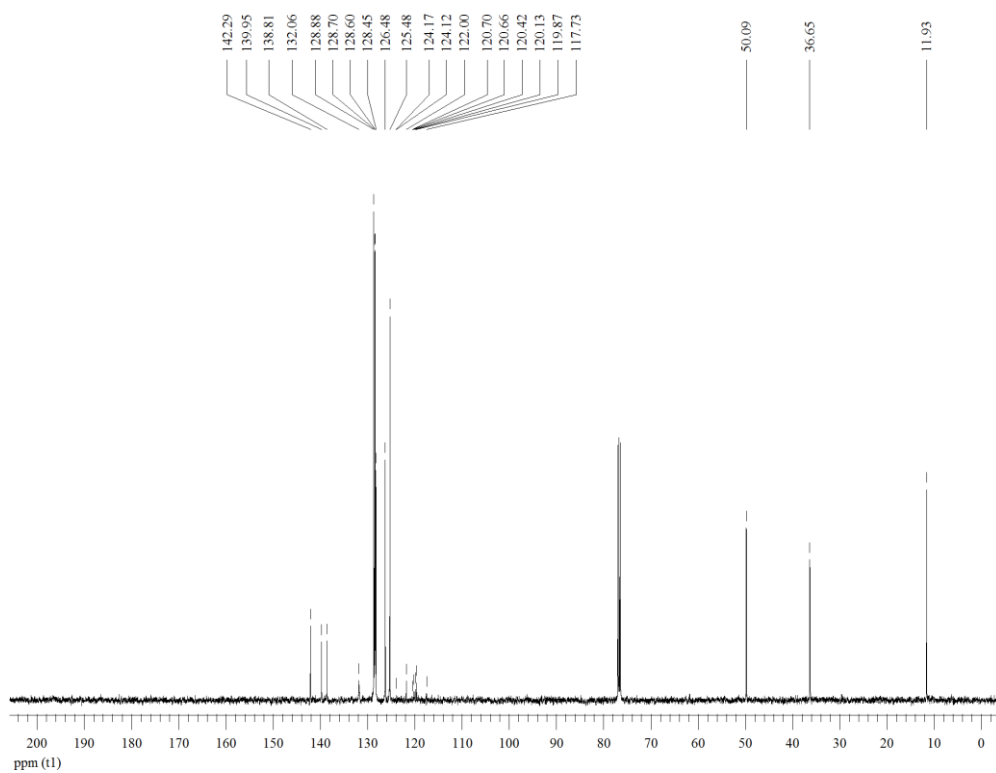


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **5d** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

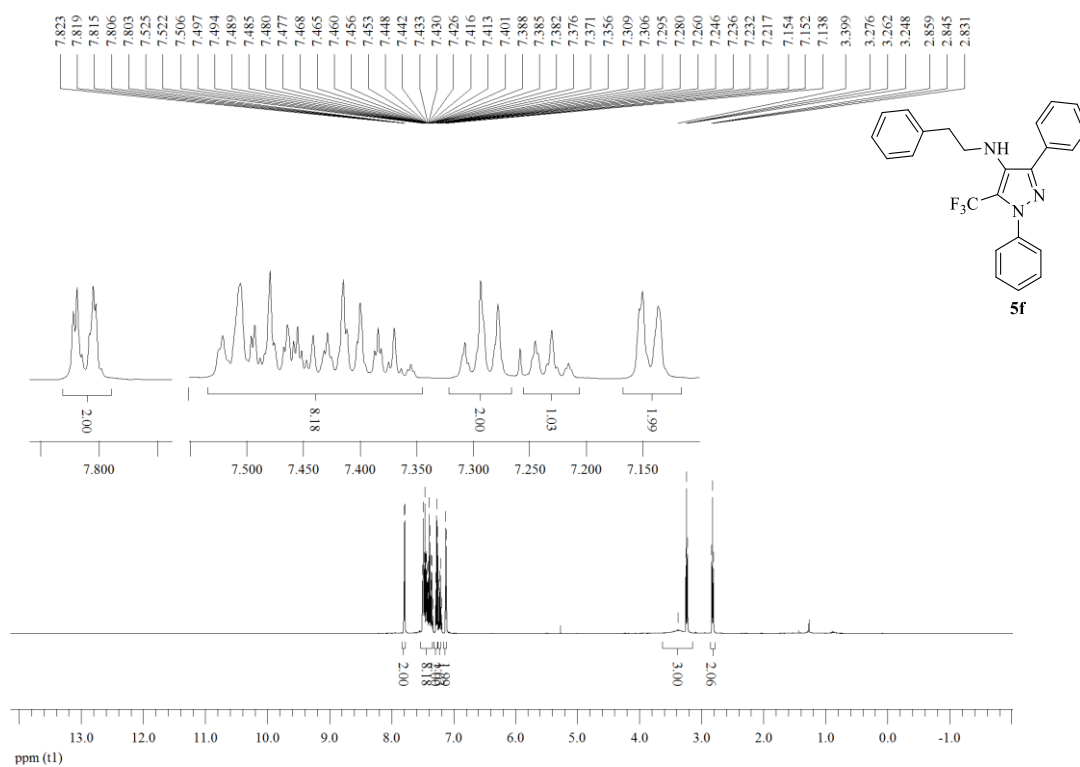




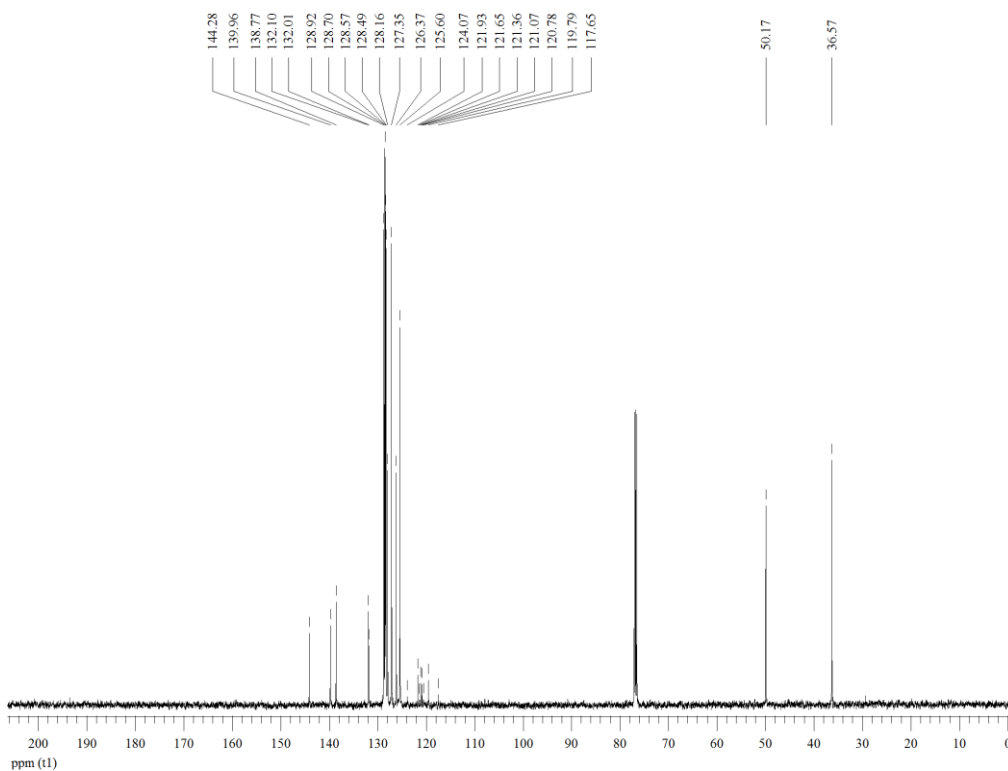
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5e** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz



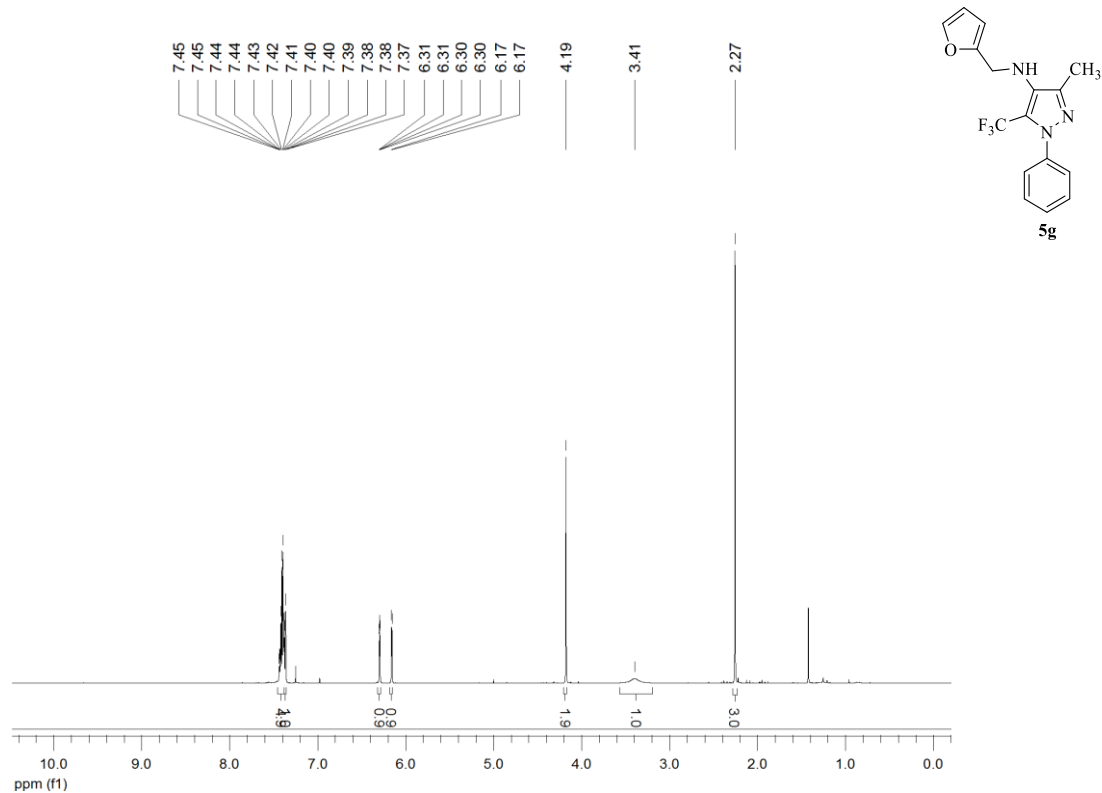
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **5e** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz



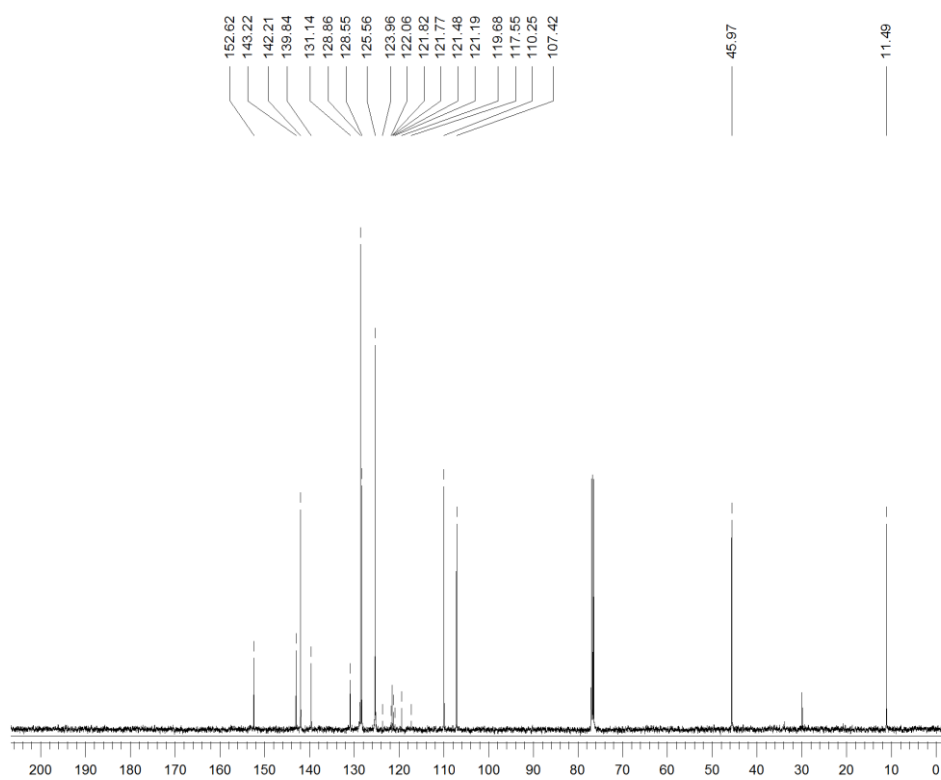
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5f** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz



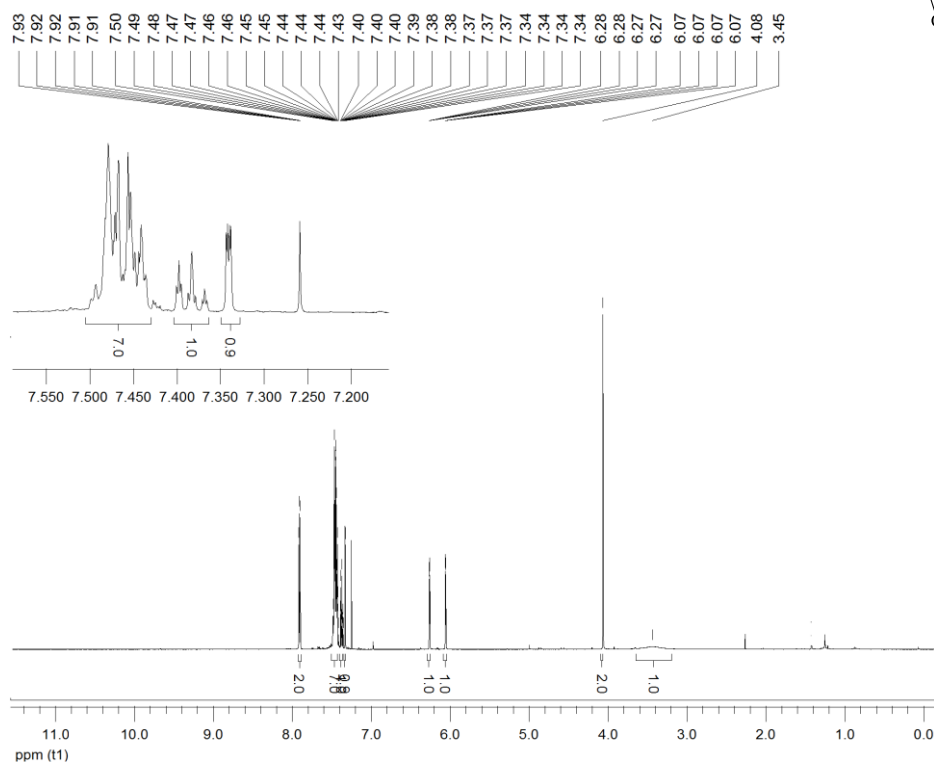
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **5f** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz



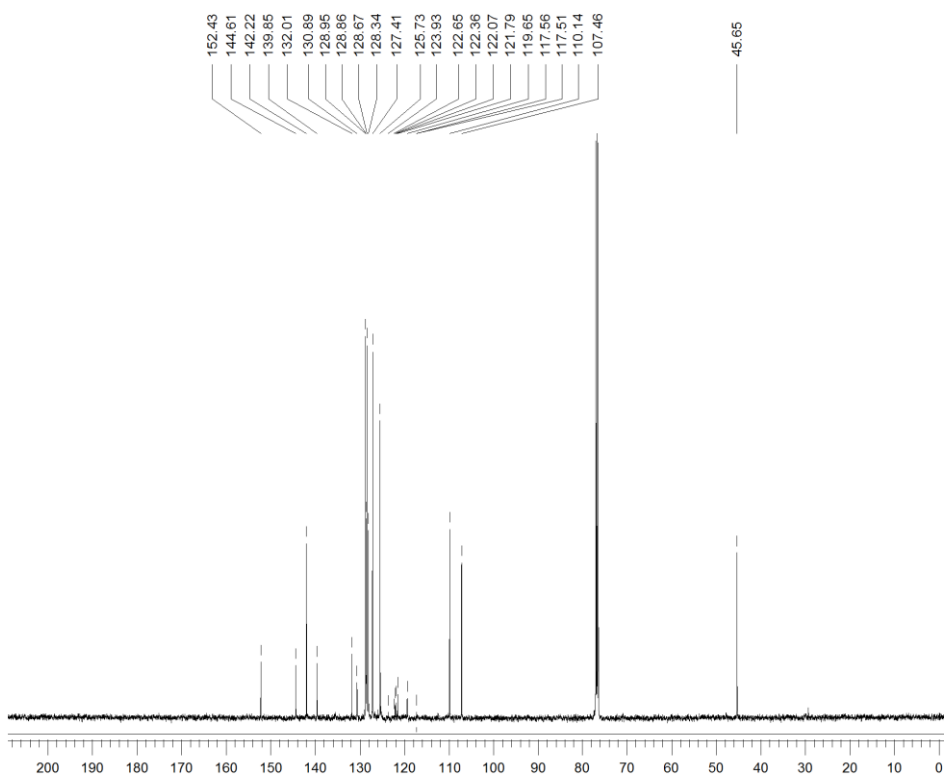
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5g** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **5g** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

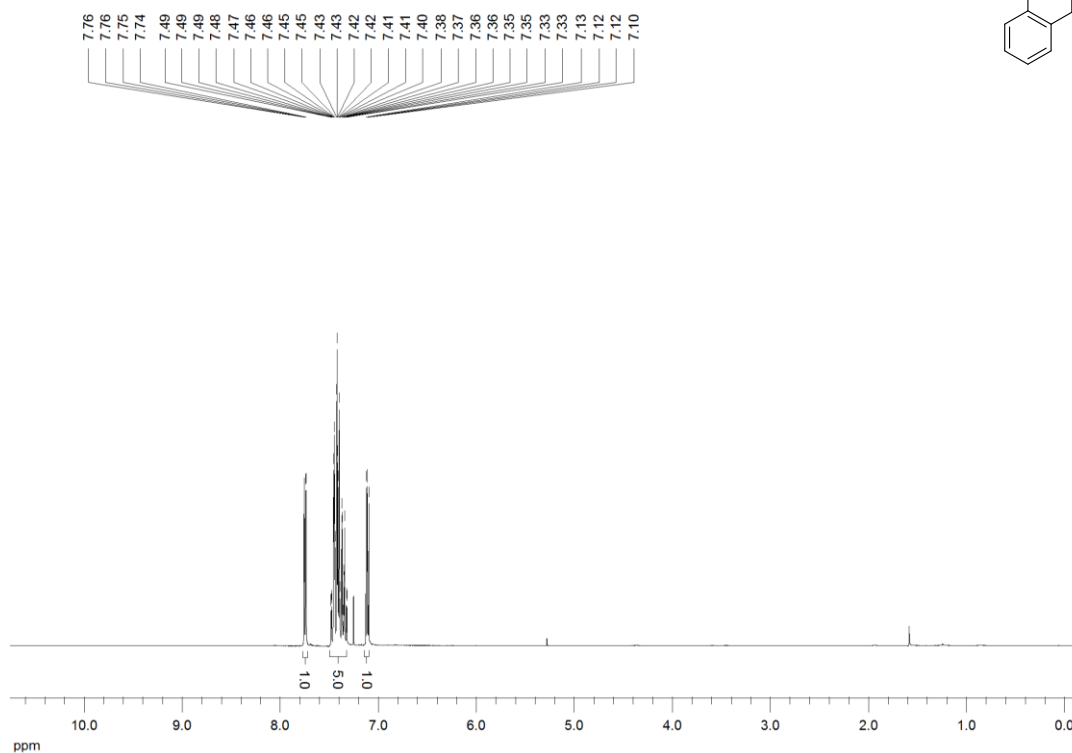
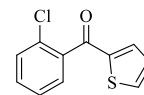
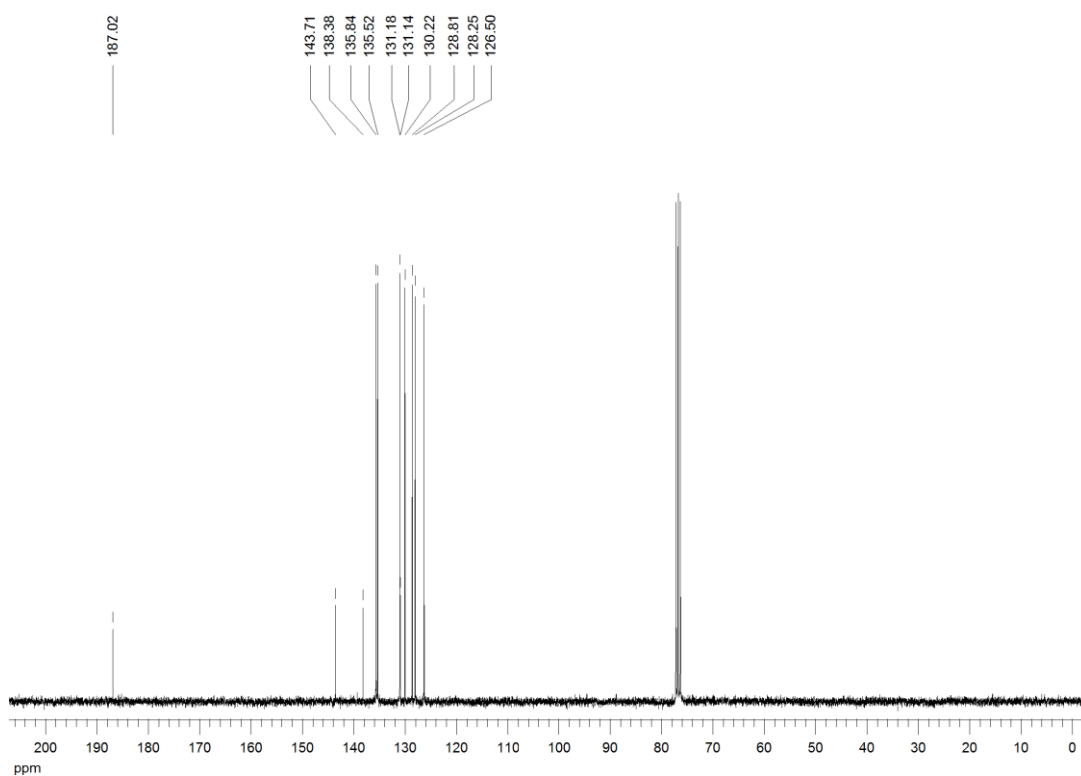


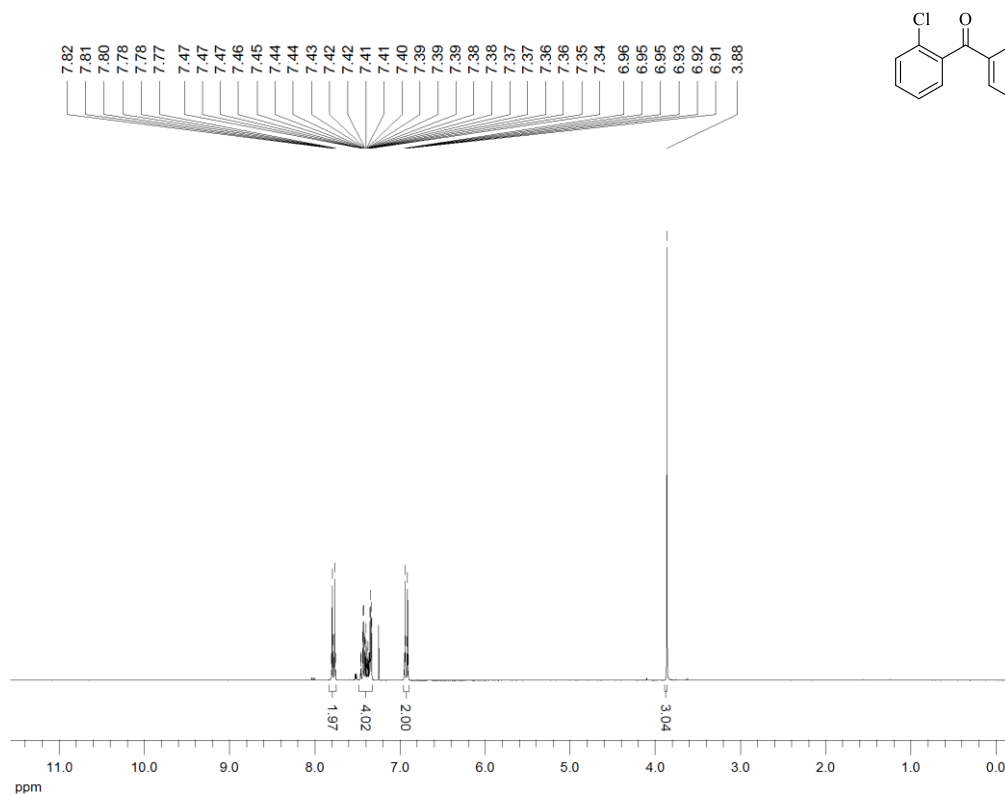
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5h** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz



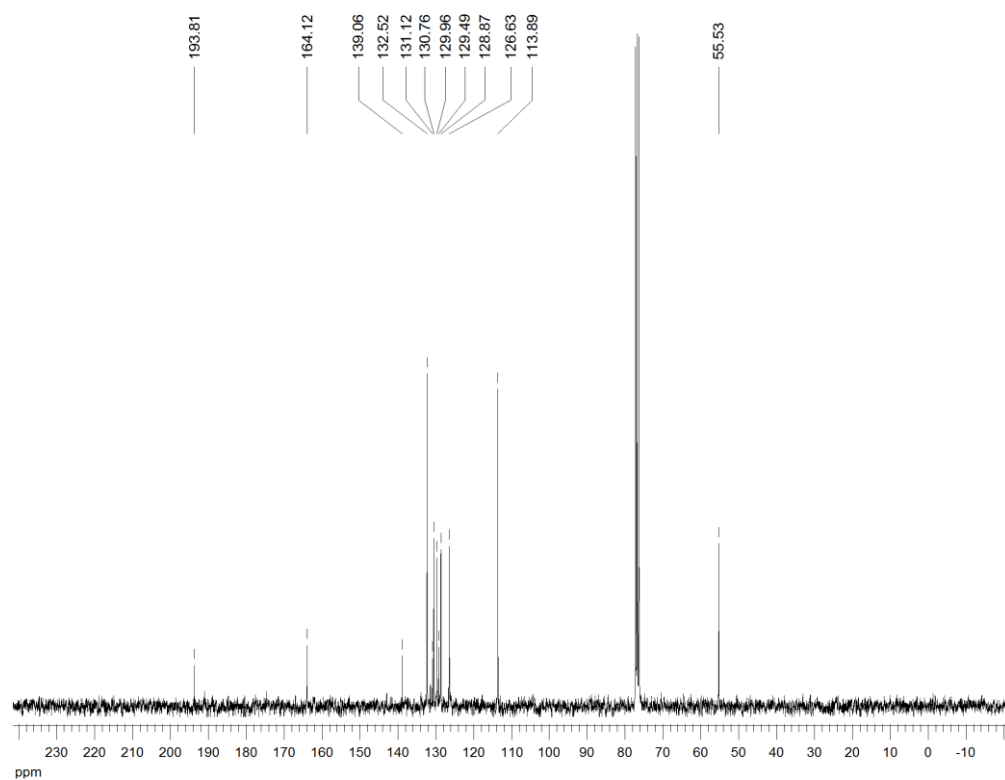
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **5h** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz



Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **6b** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHzEspectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **6b** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

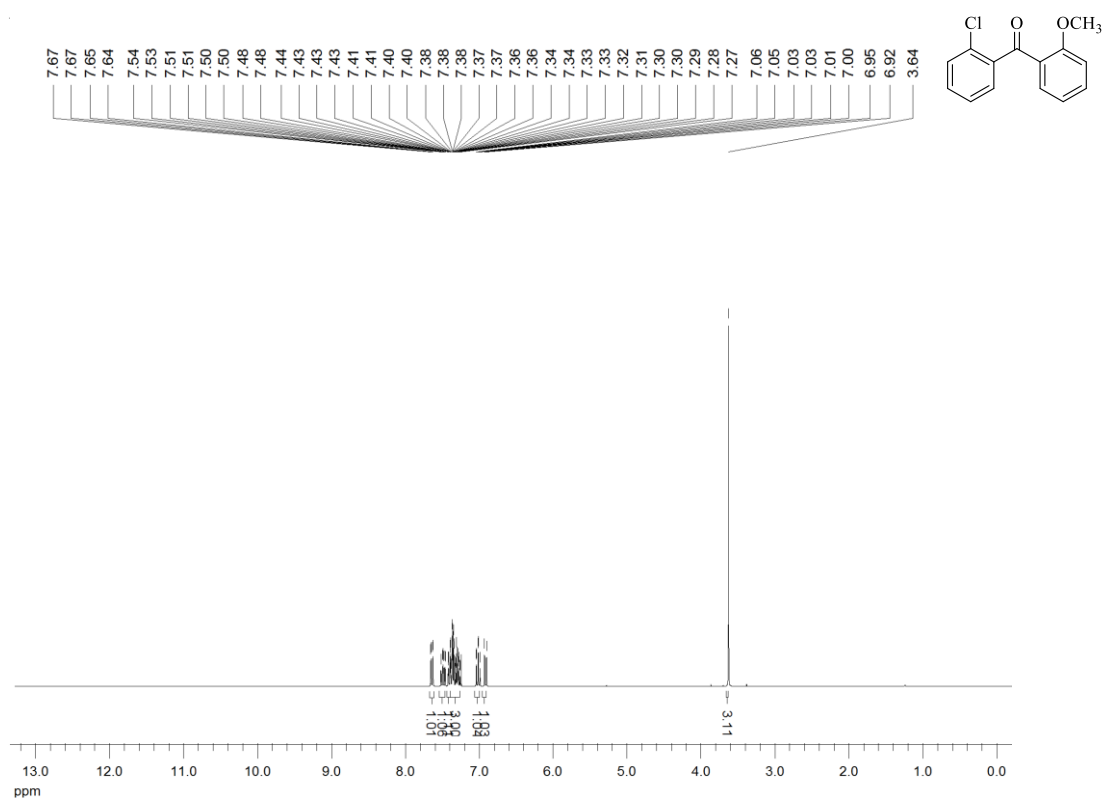


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz

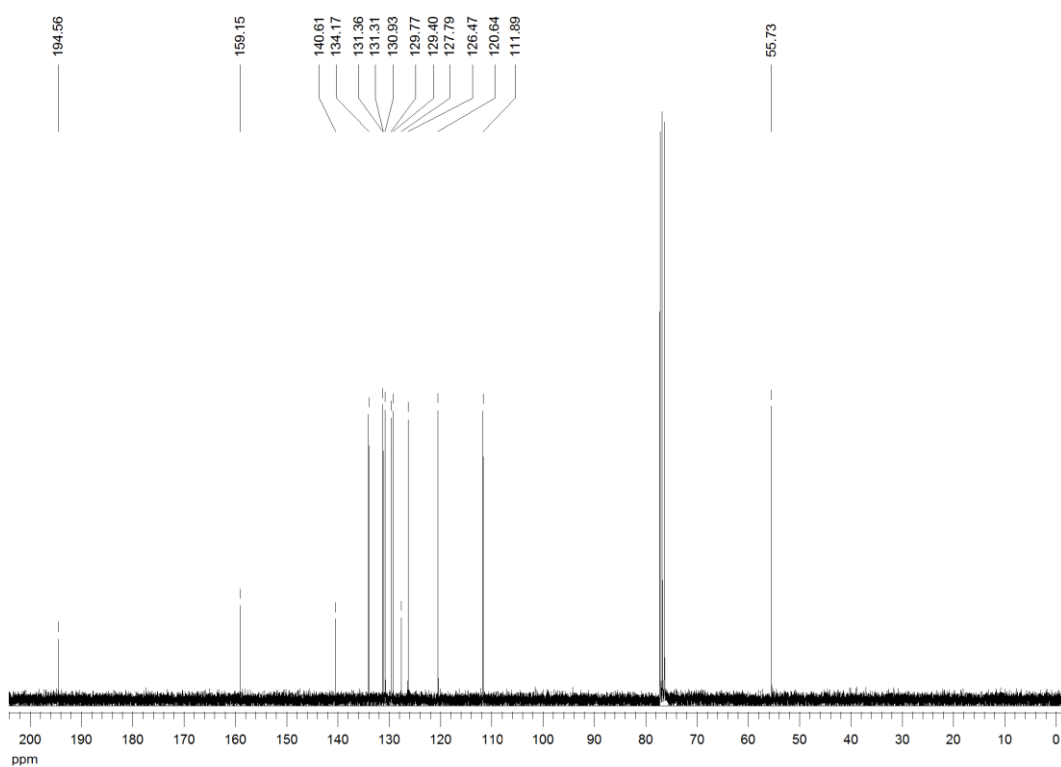


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz

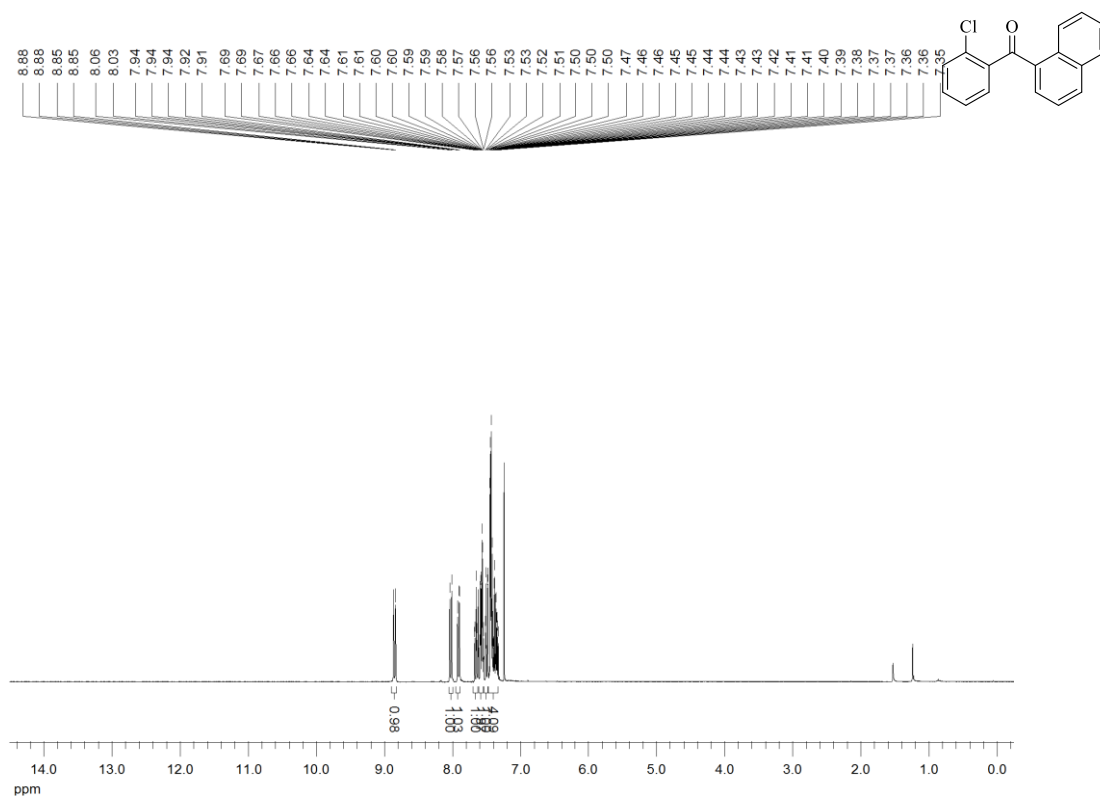
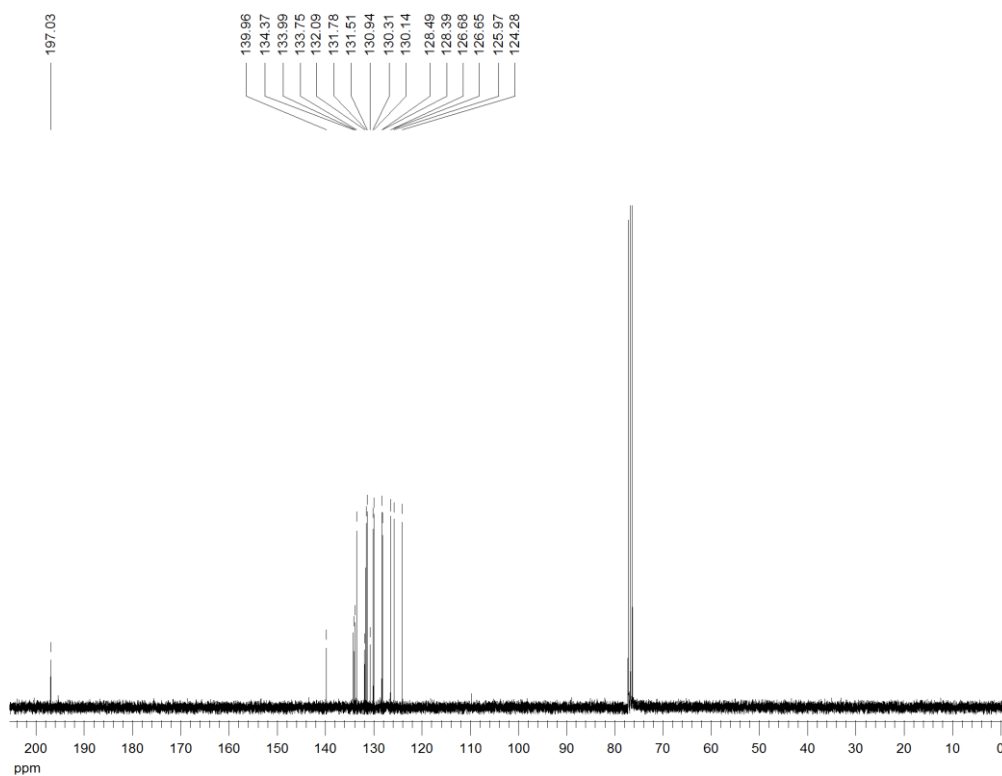


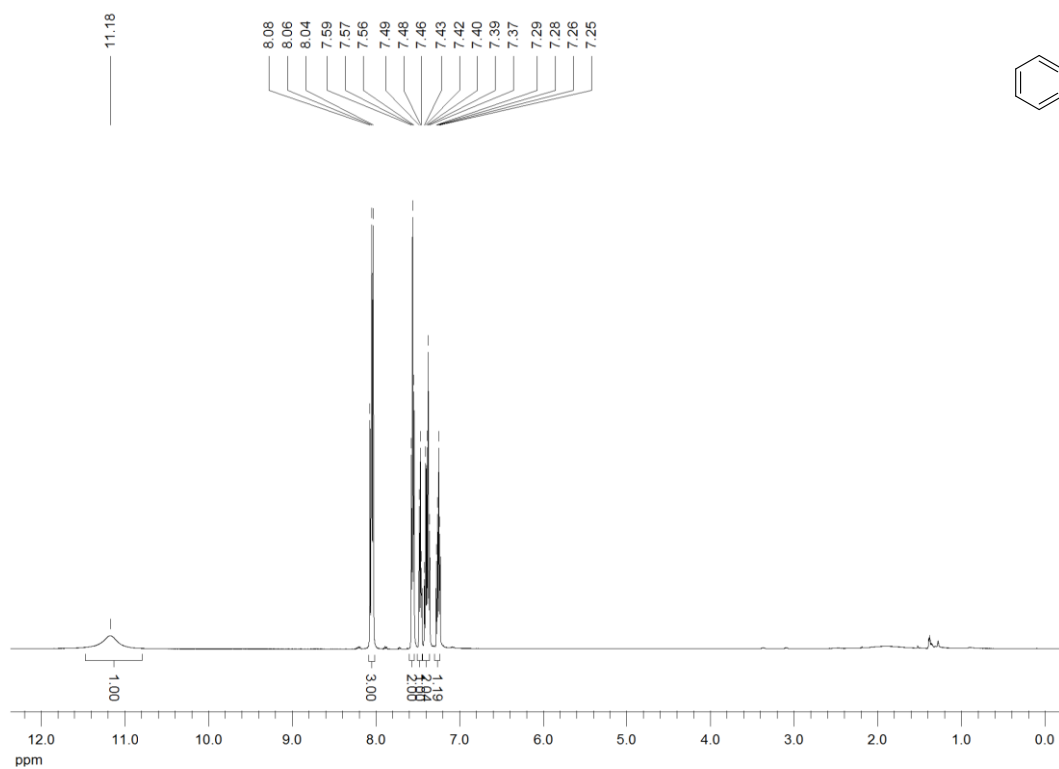
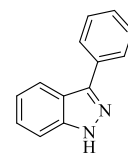


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6e** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz

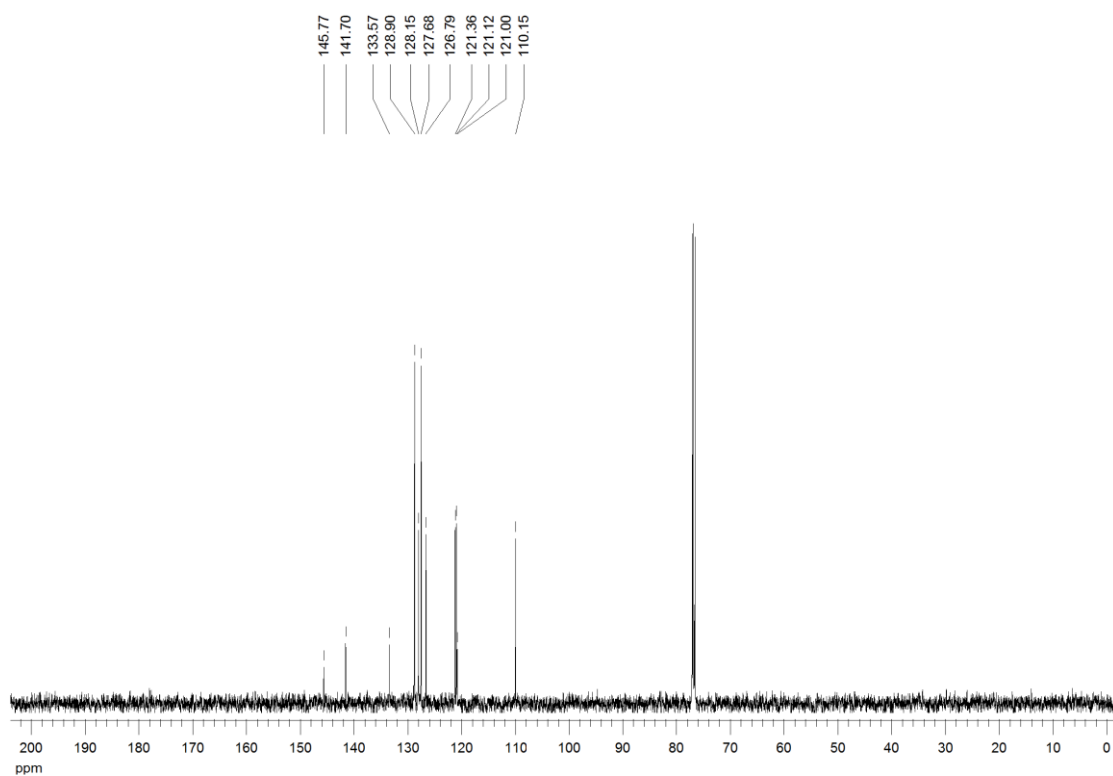


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **6e** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz

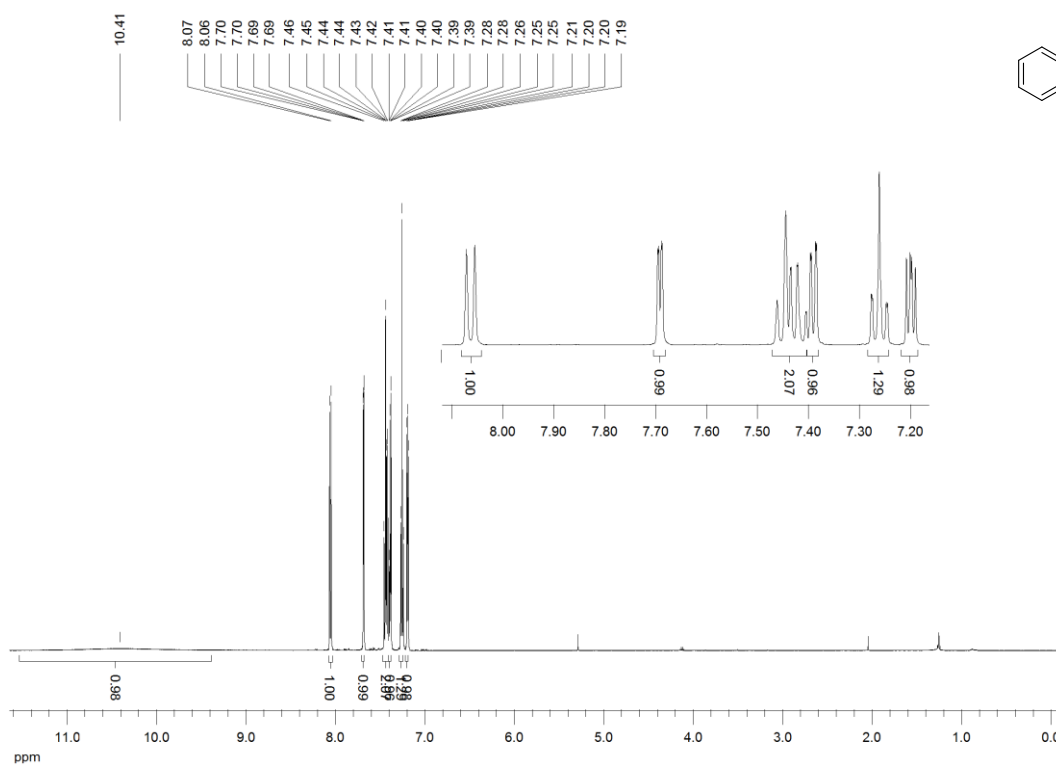
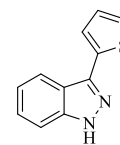
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **6f** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHzEspectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **6f** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz



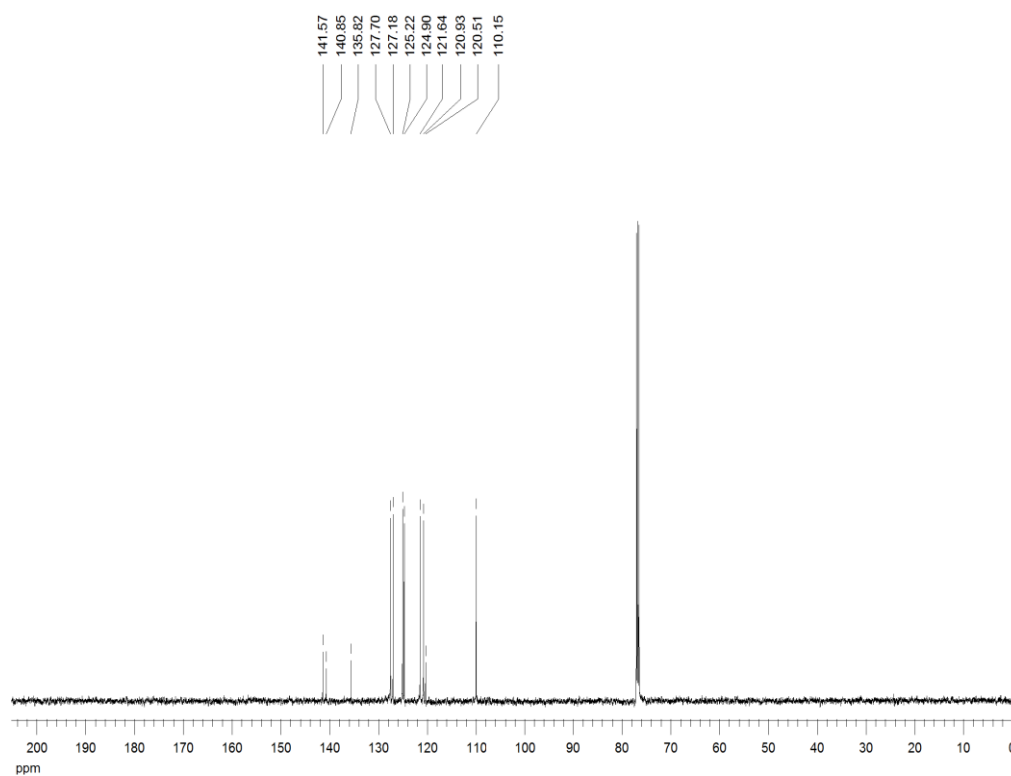
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



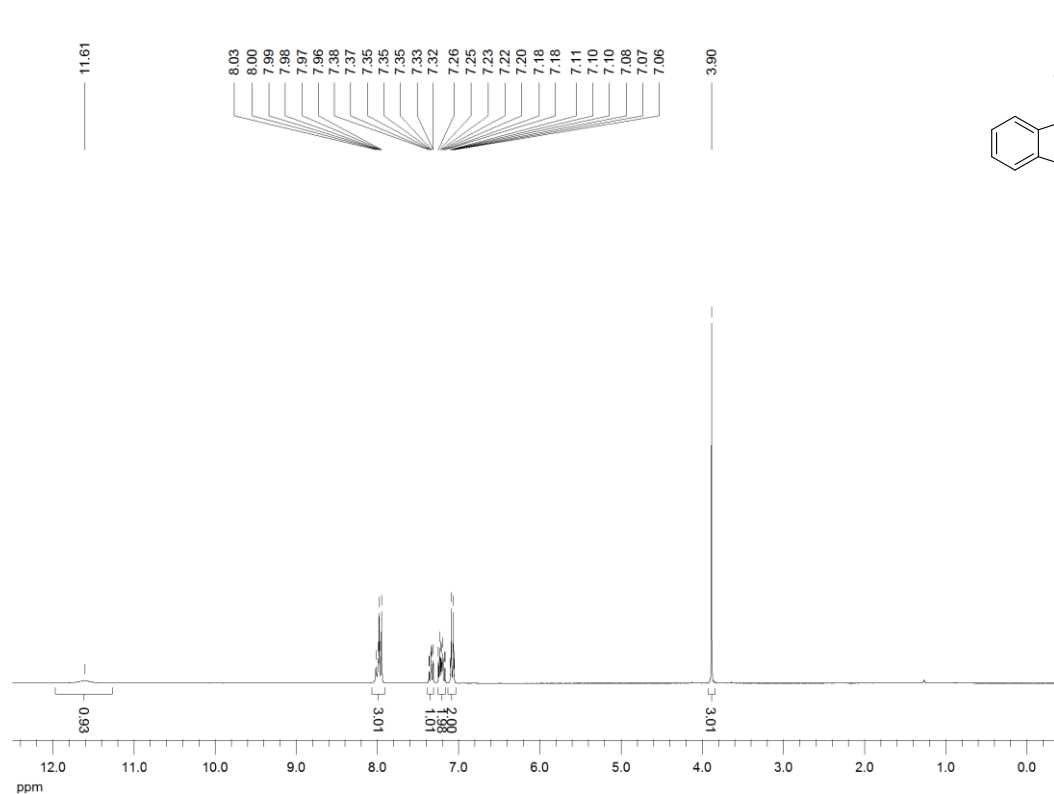
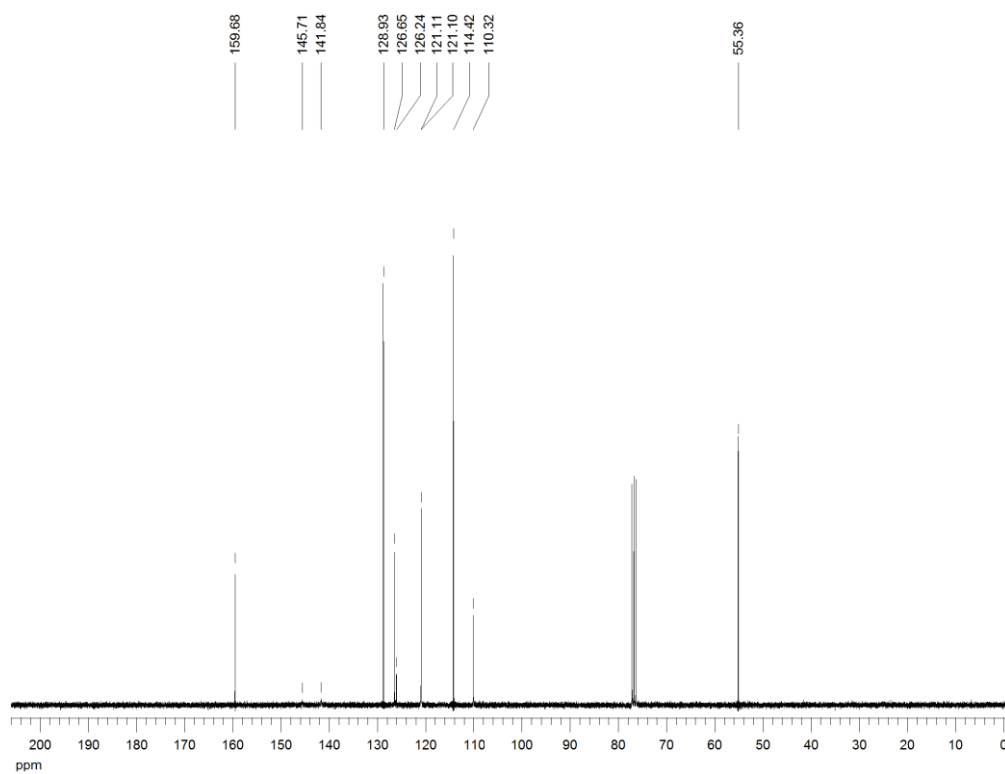
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



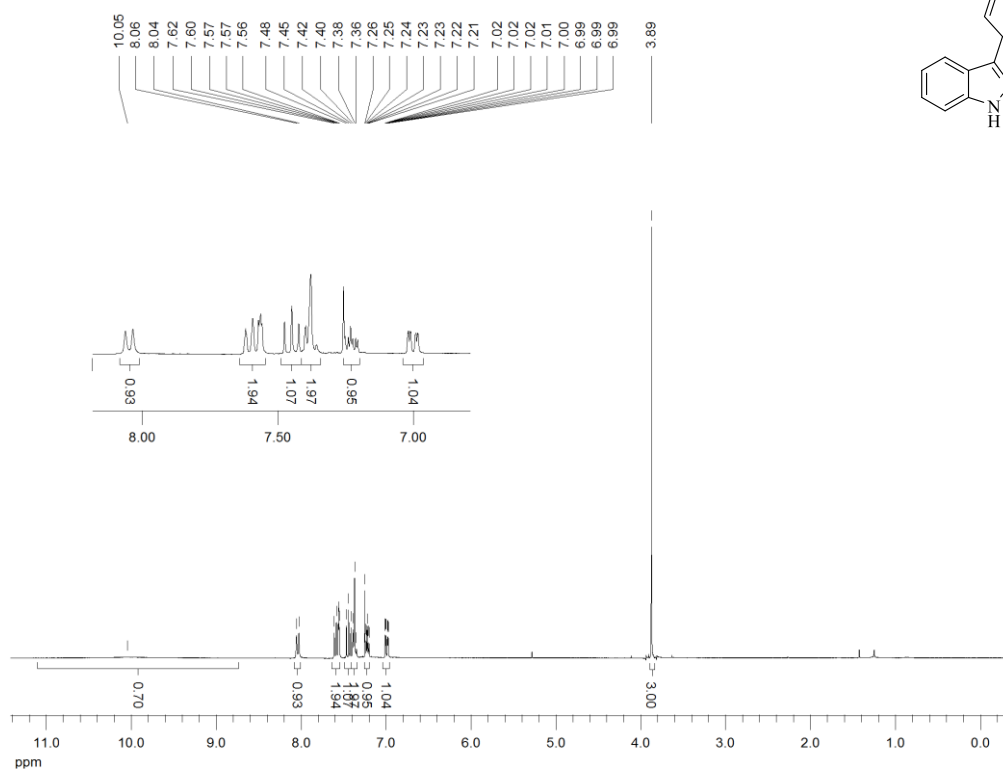
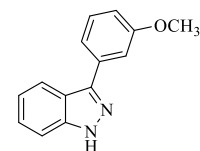
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



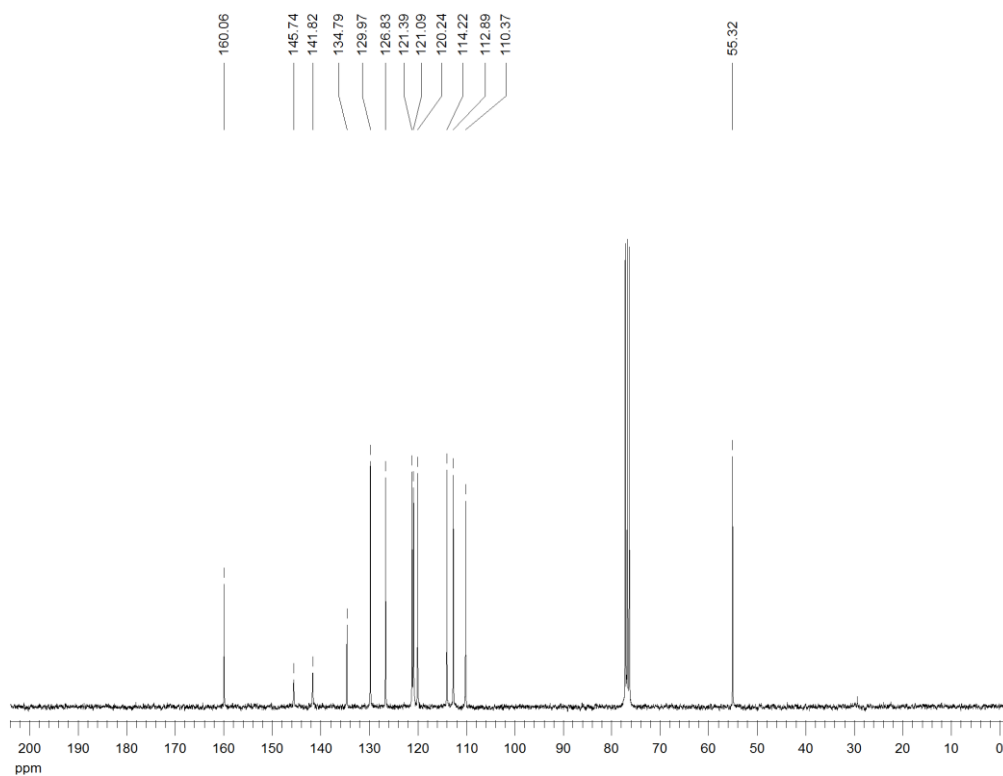
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz

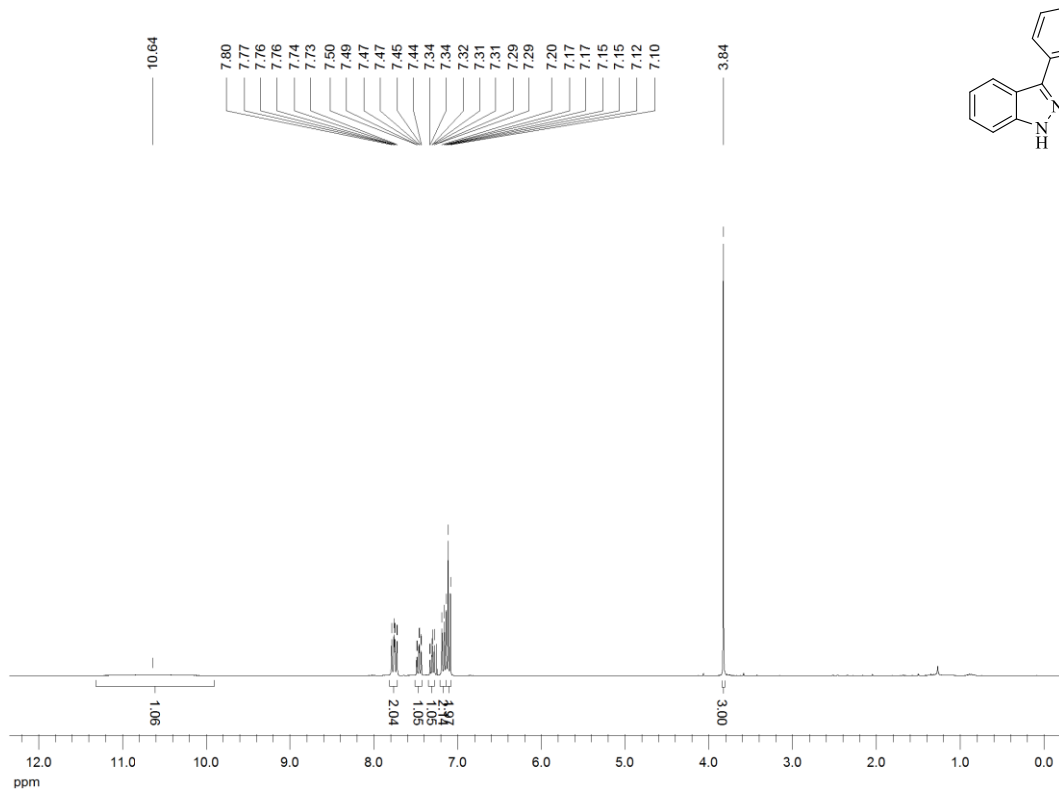




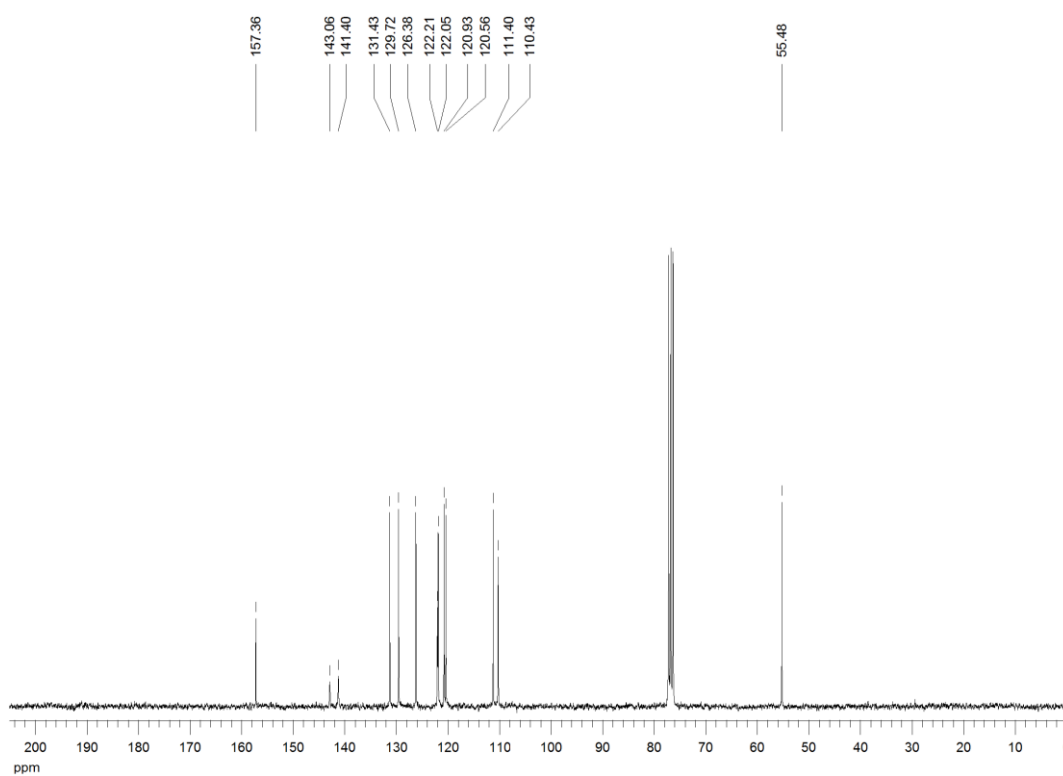
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



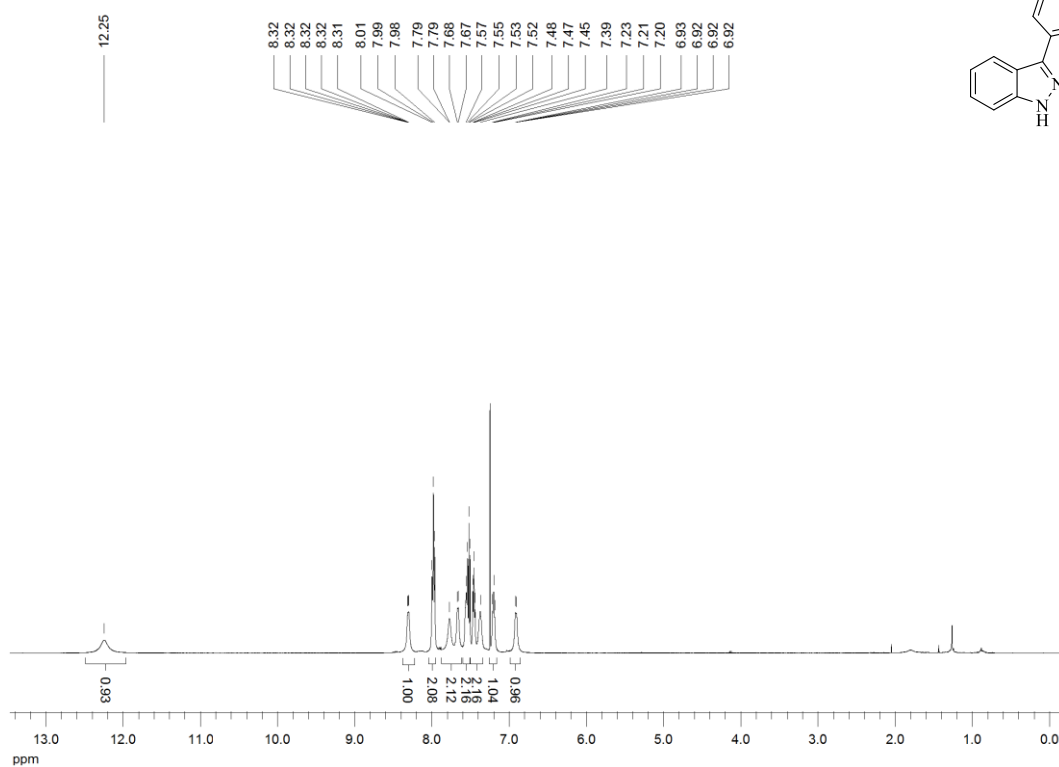
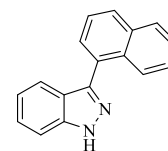
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



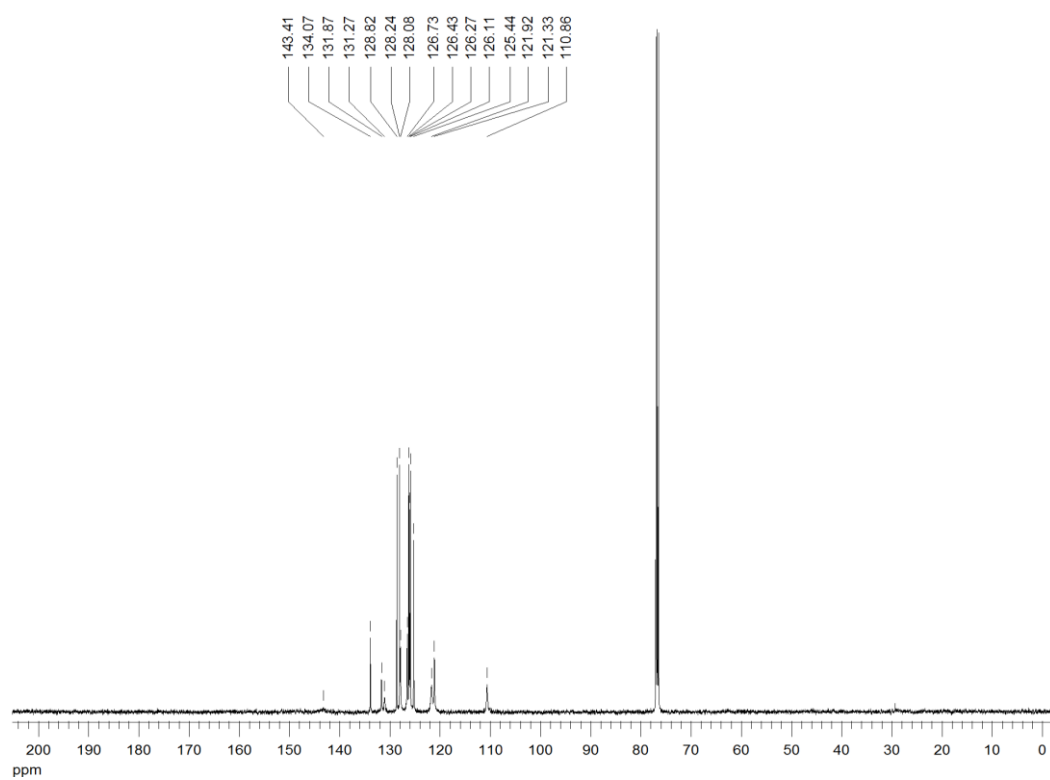
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



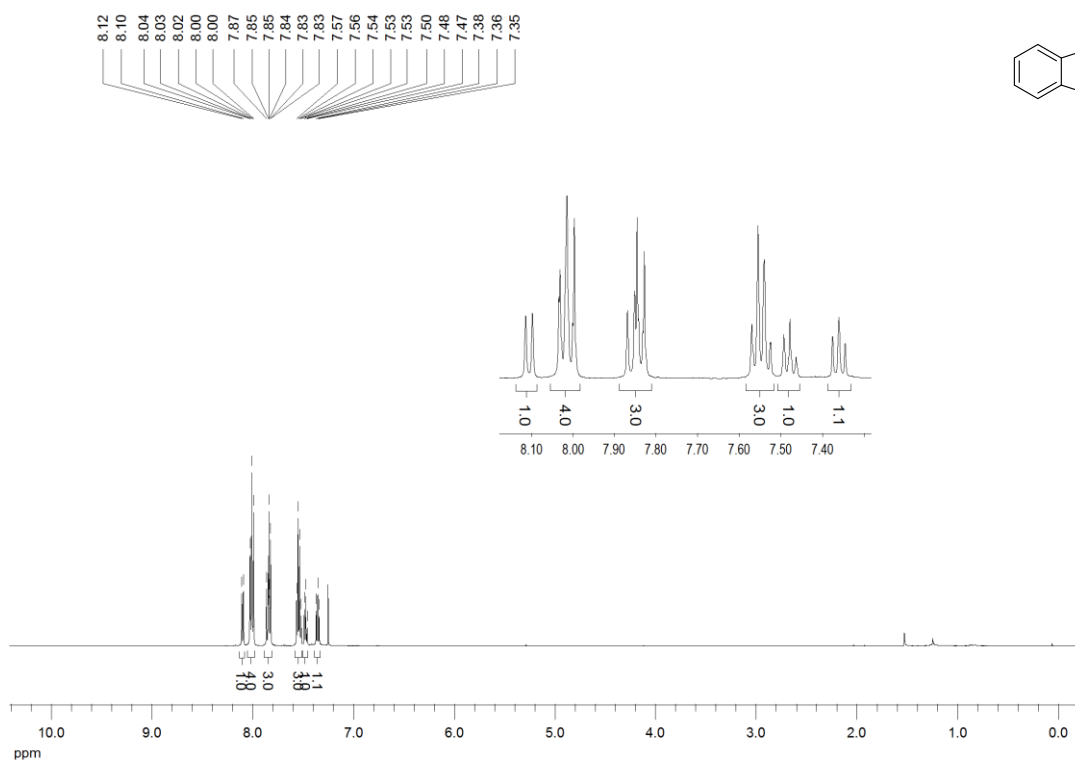
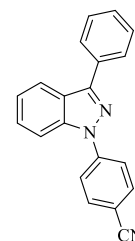
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



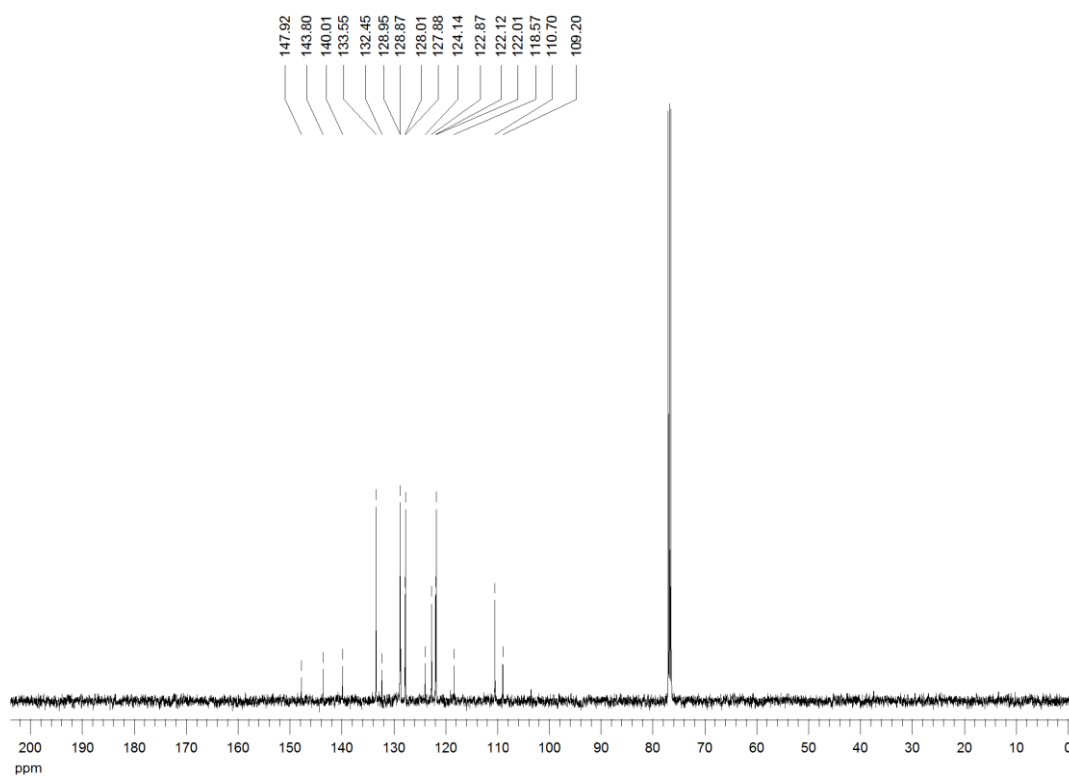
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



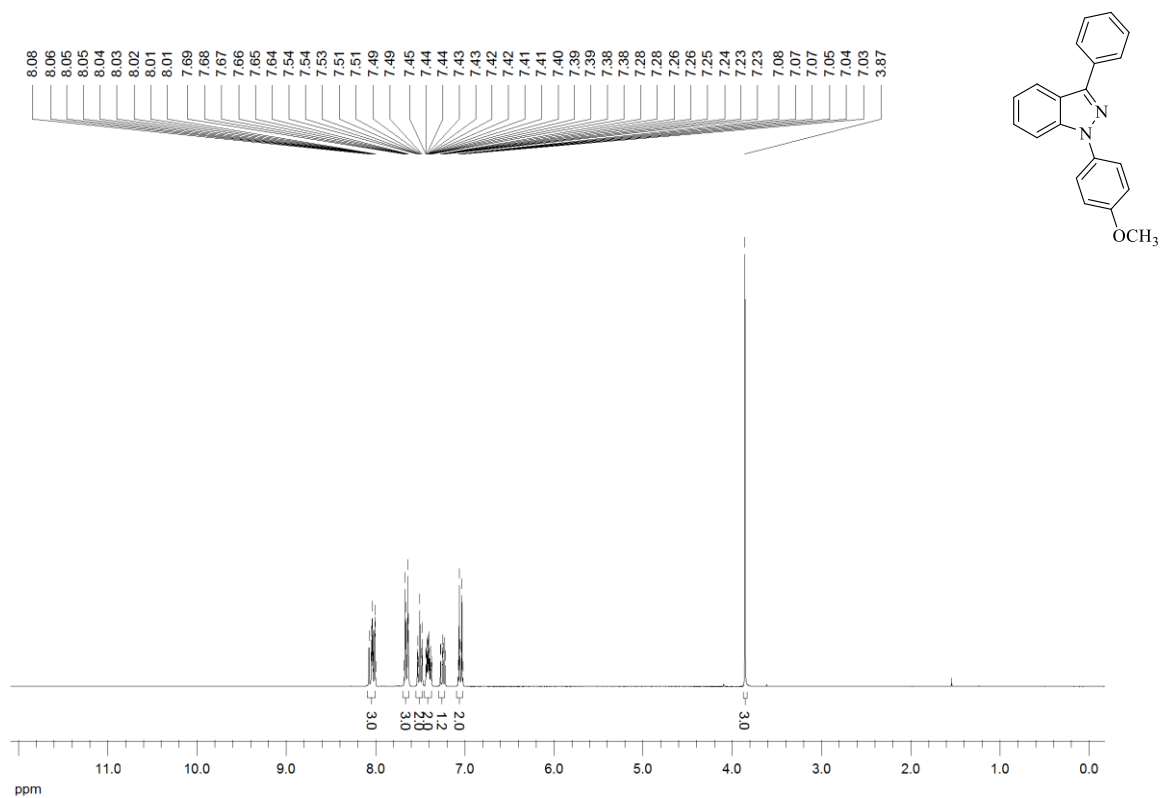
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



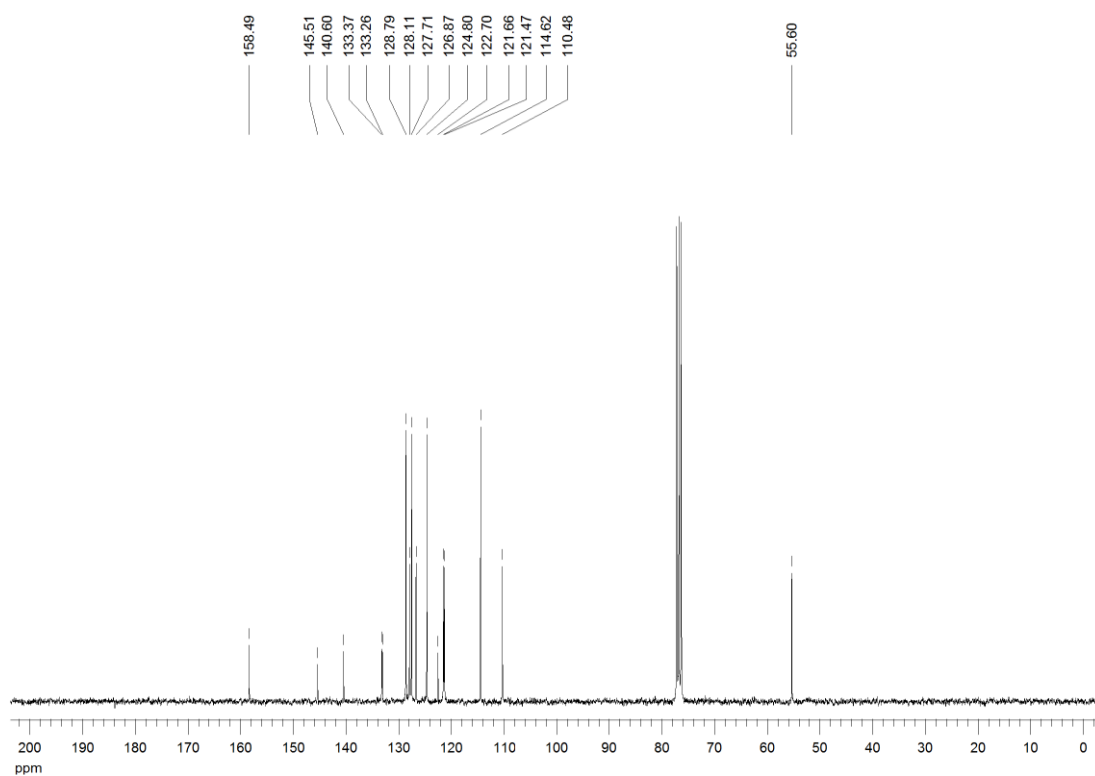
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



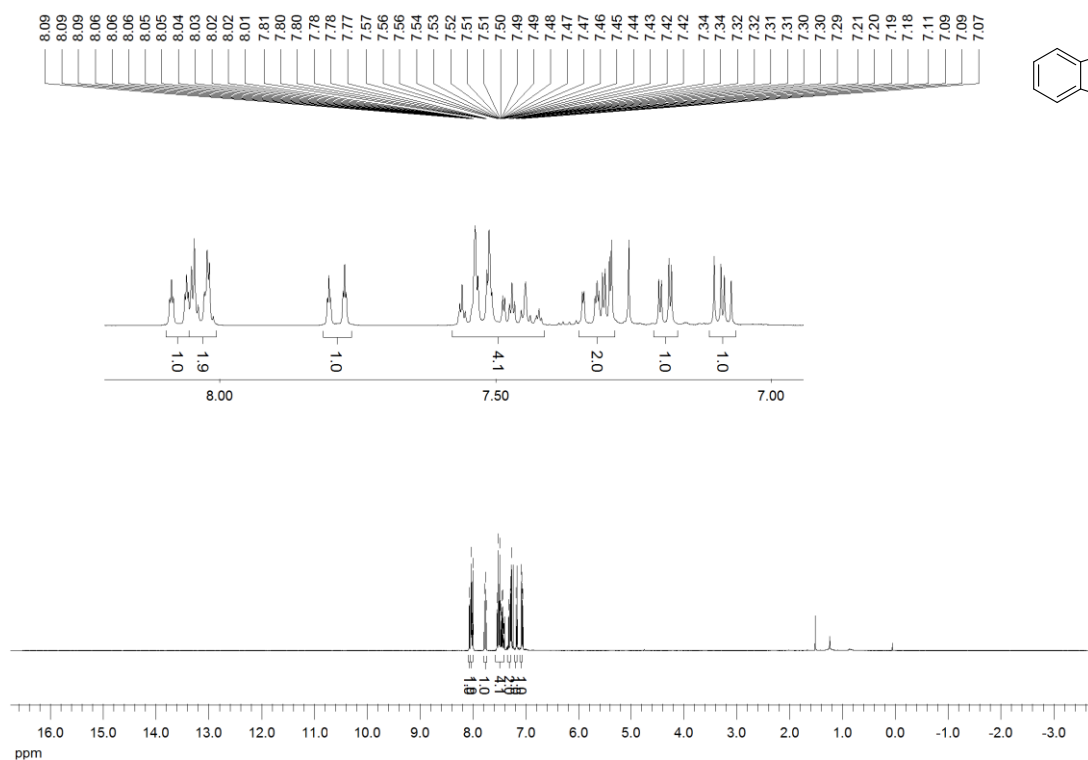
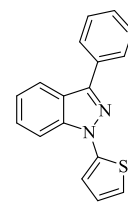
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



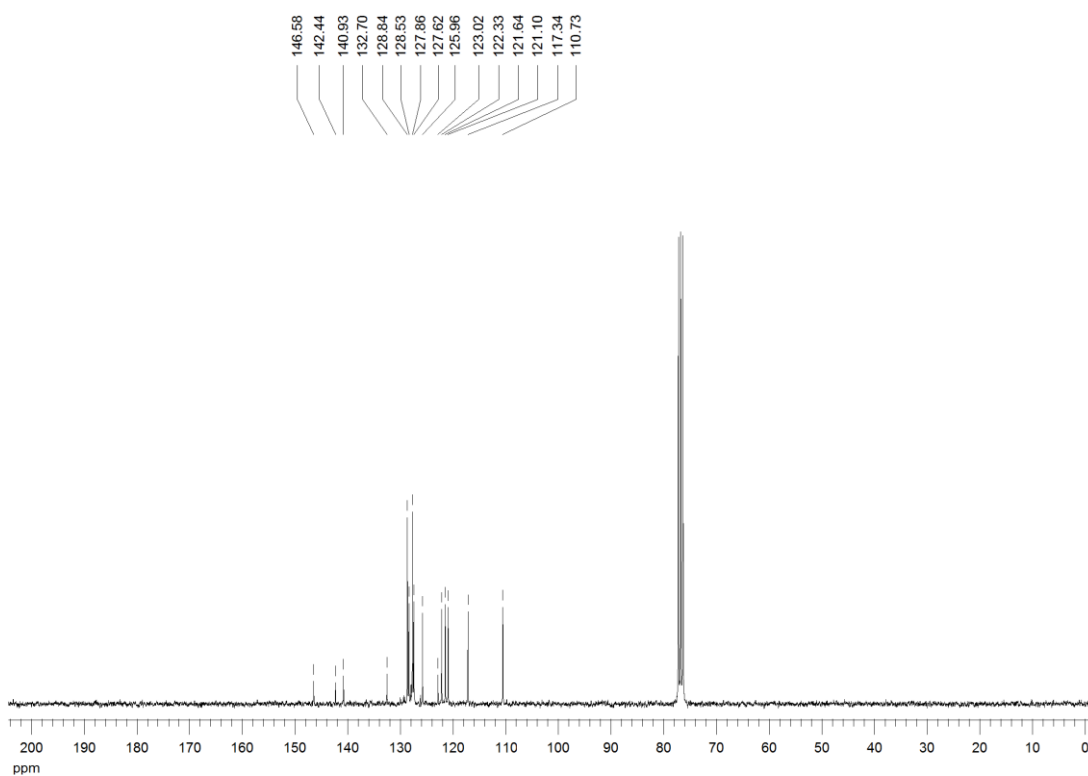
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



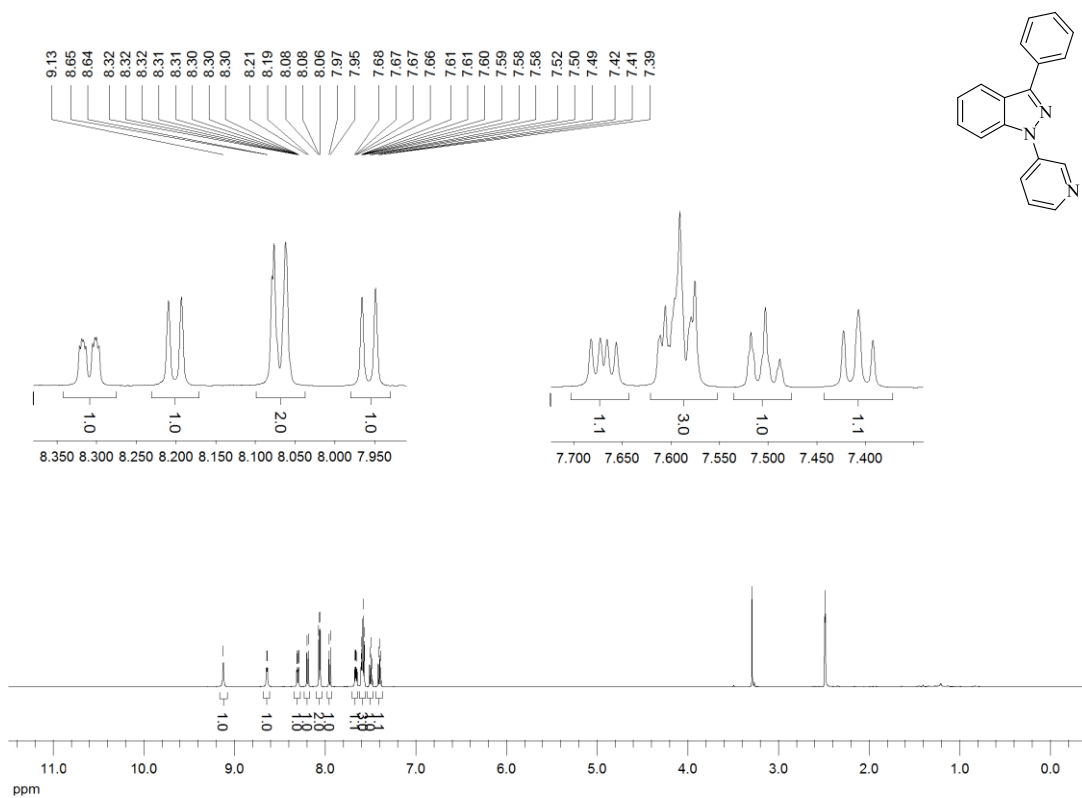
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



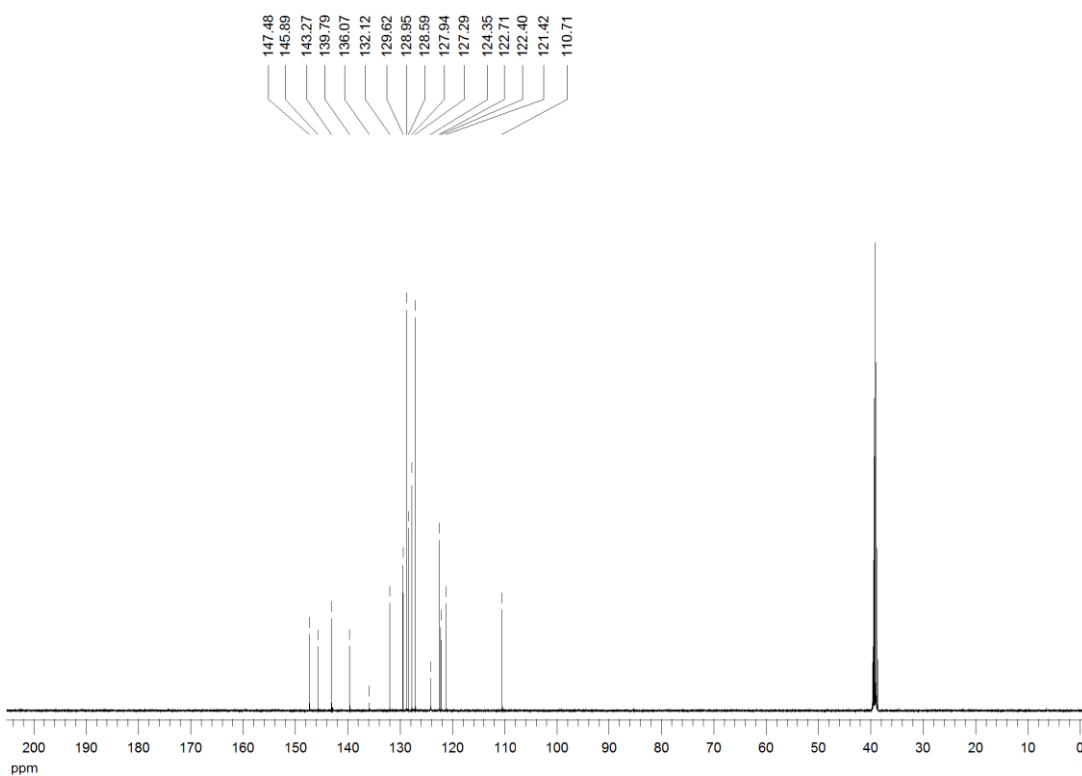
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8c** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



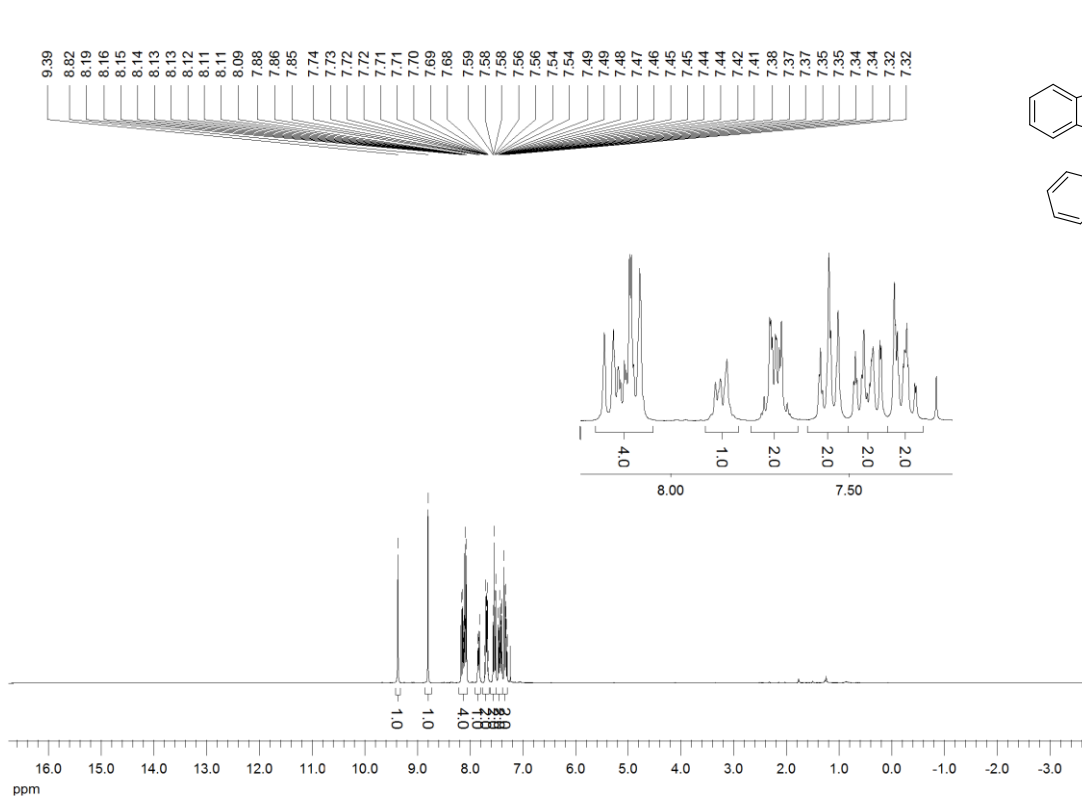
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8c** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



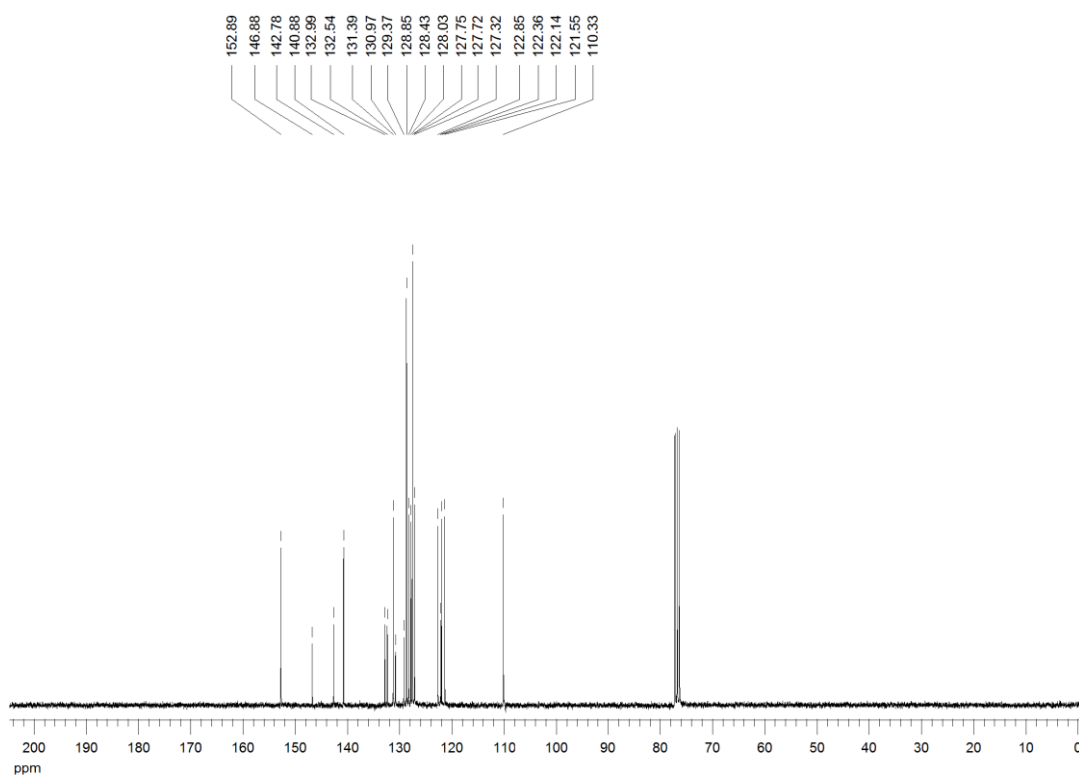
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8d** em DMSO- $d_6$ , a 500 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8d** em DMSO- $d_6$ , a 125 MHz

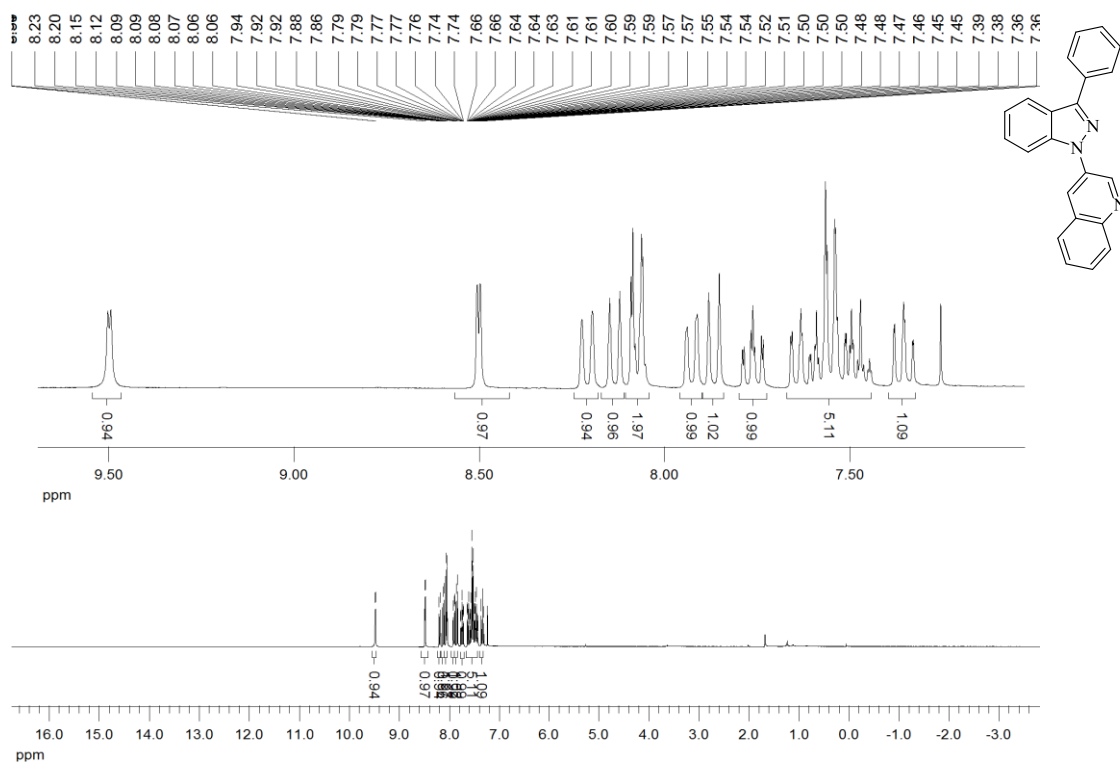


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8e** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz

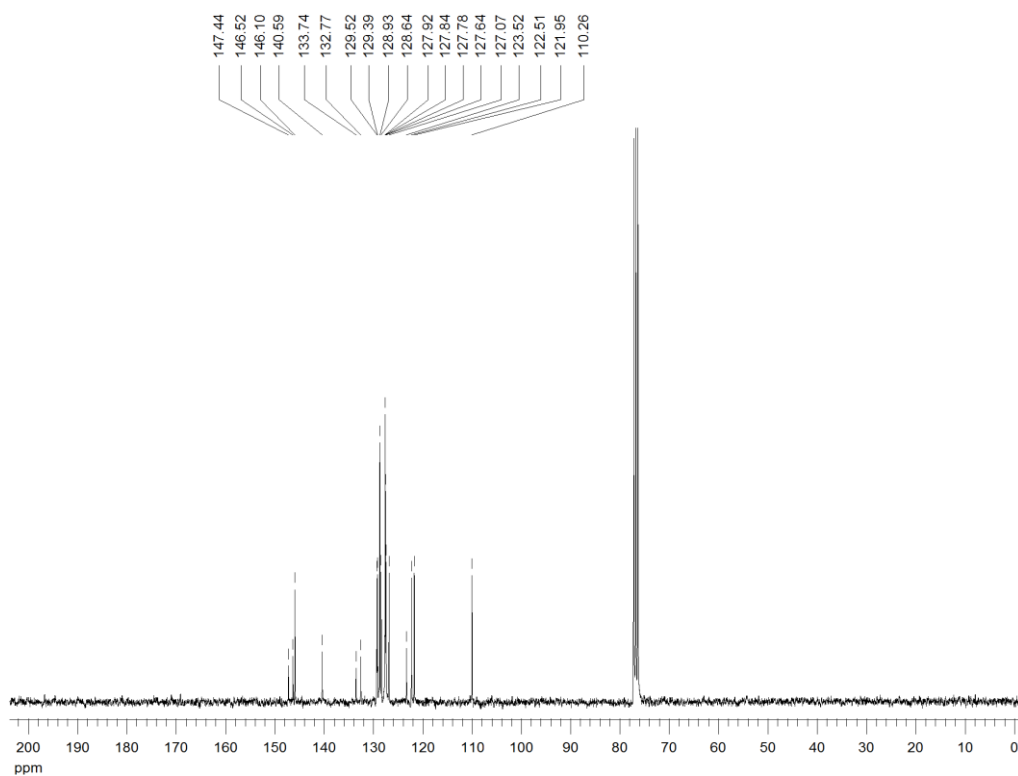


Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **8e** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

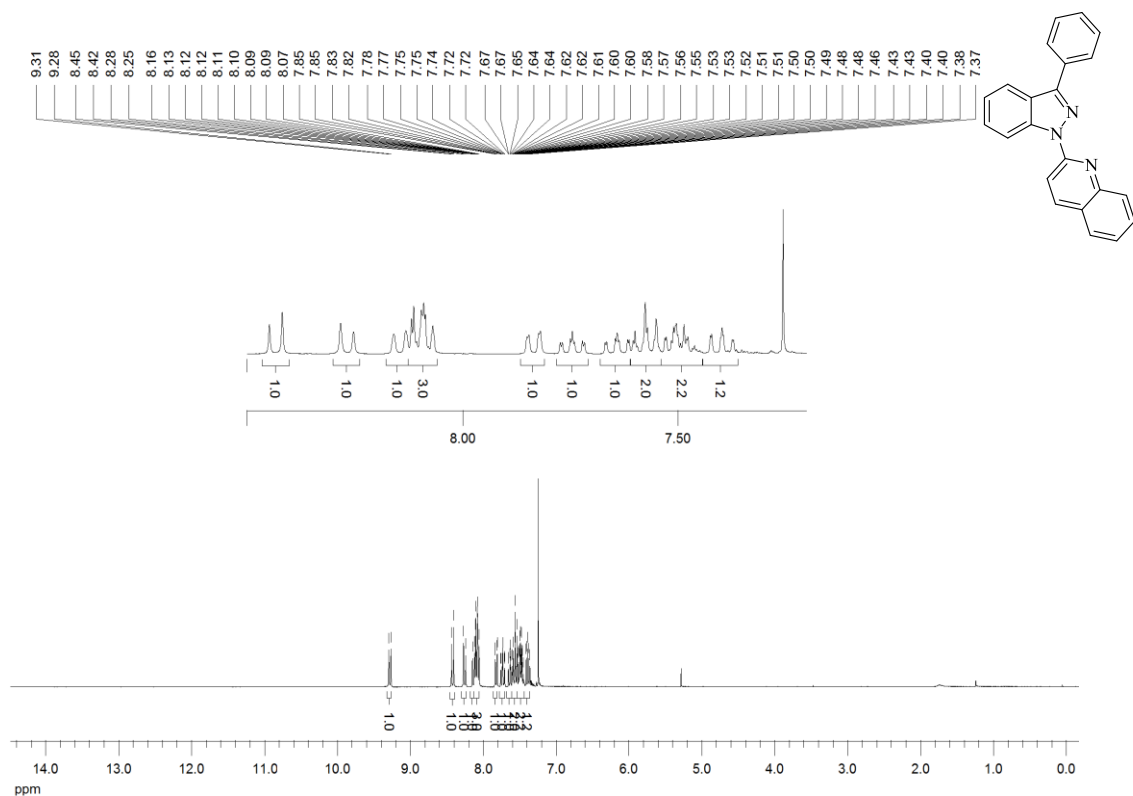




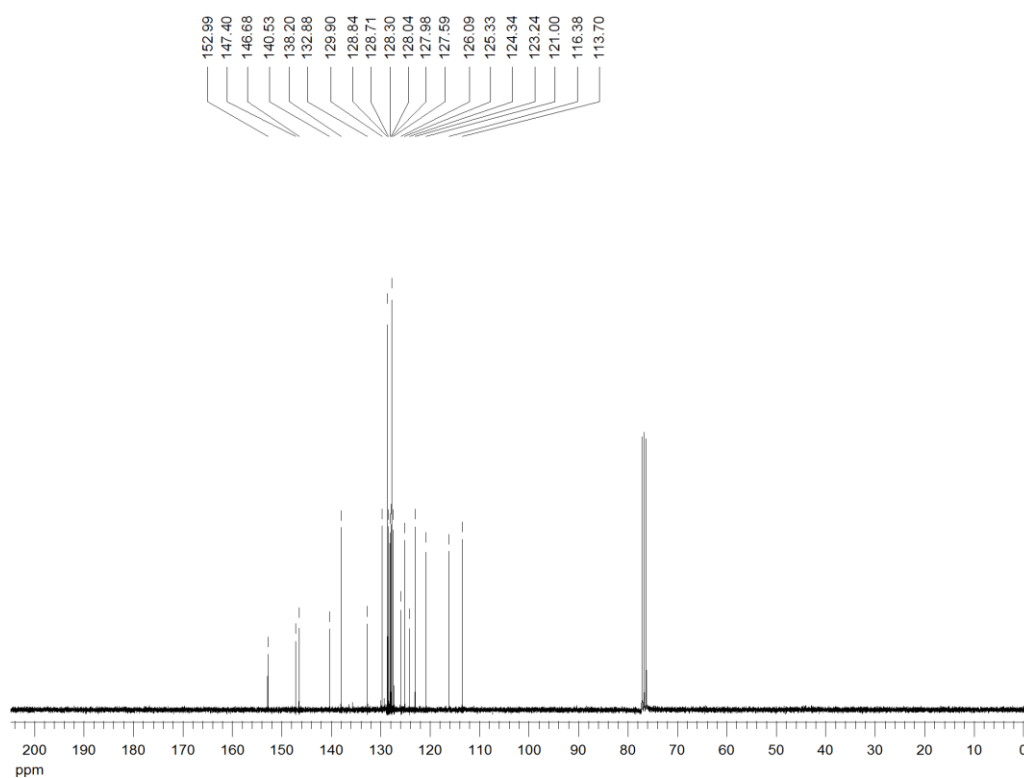
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8f** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



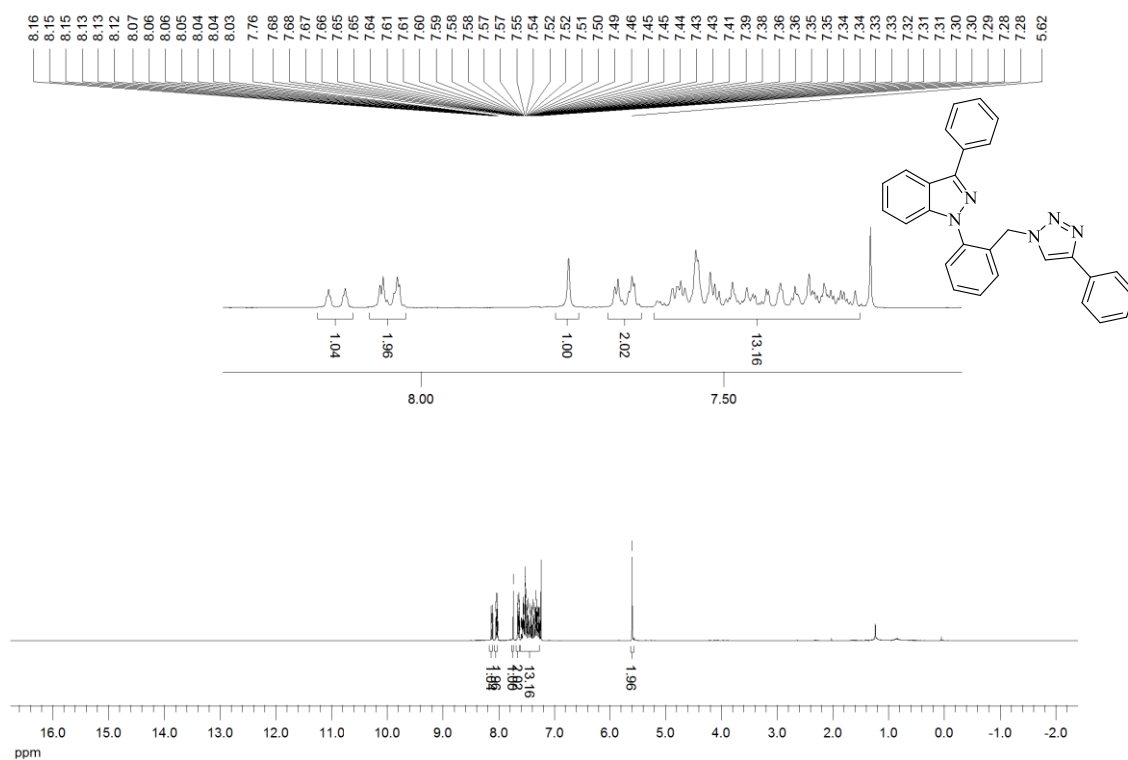
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8f** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



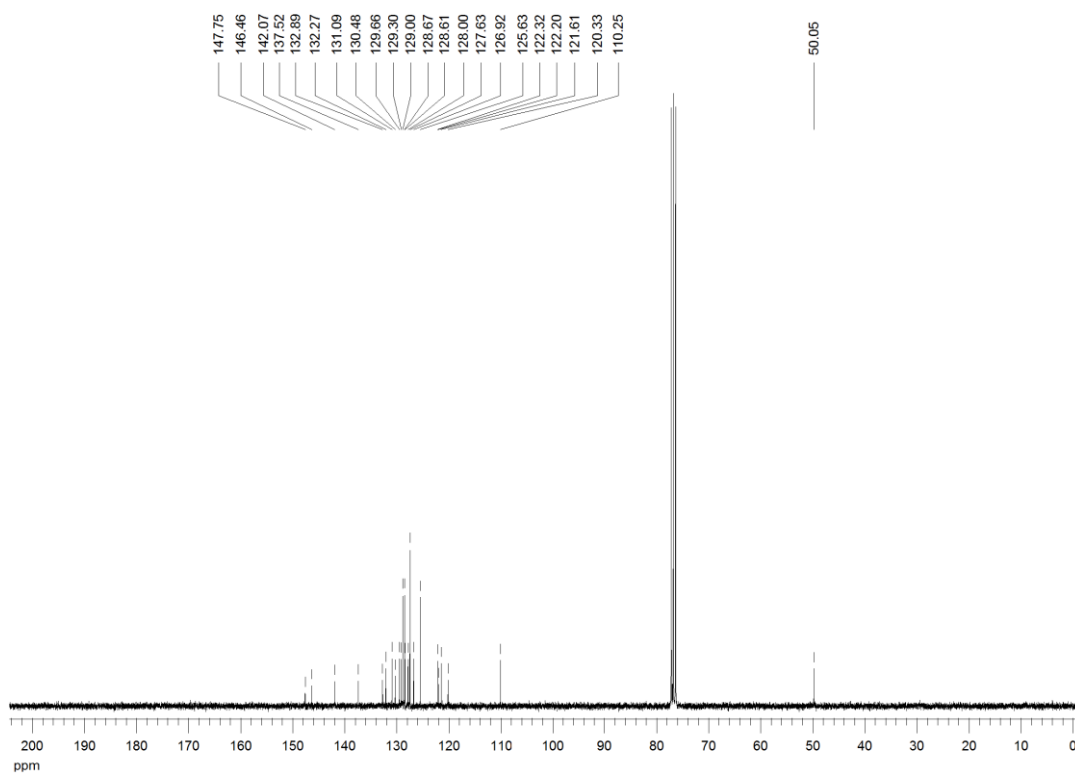
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8g** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



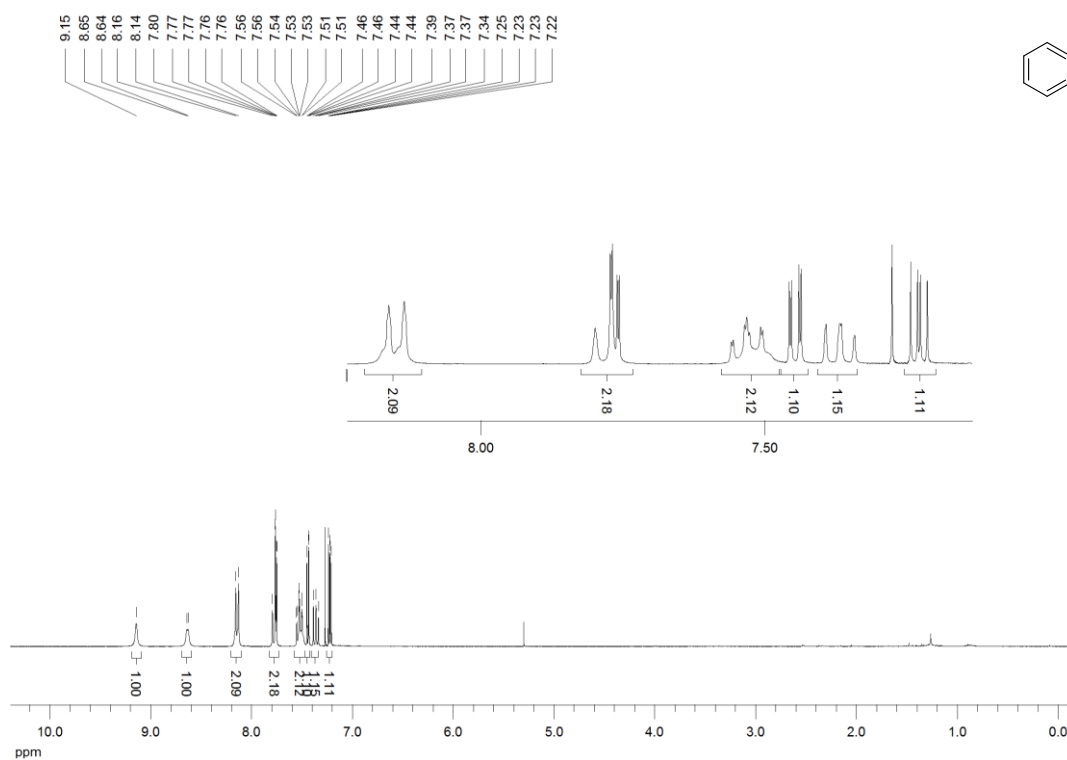
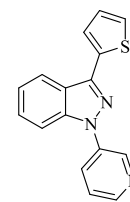
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8g** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



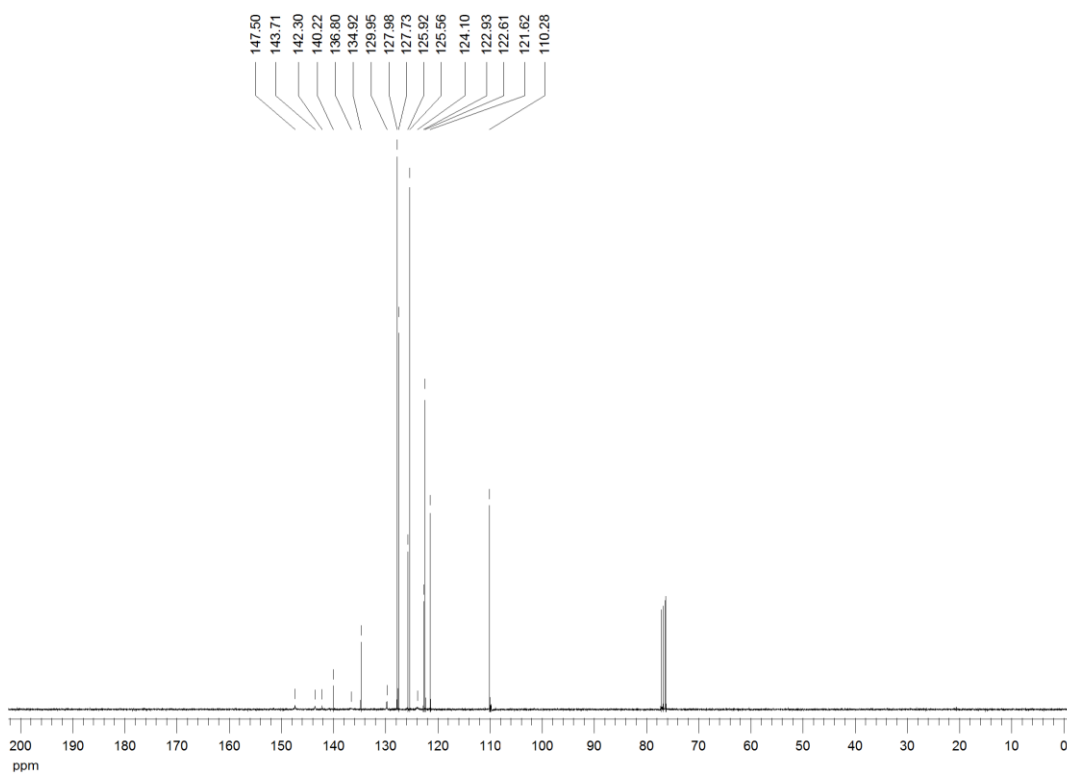
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8h** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



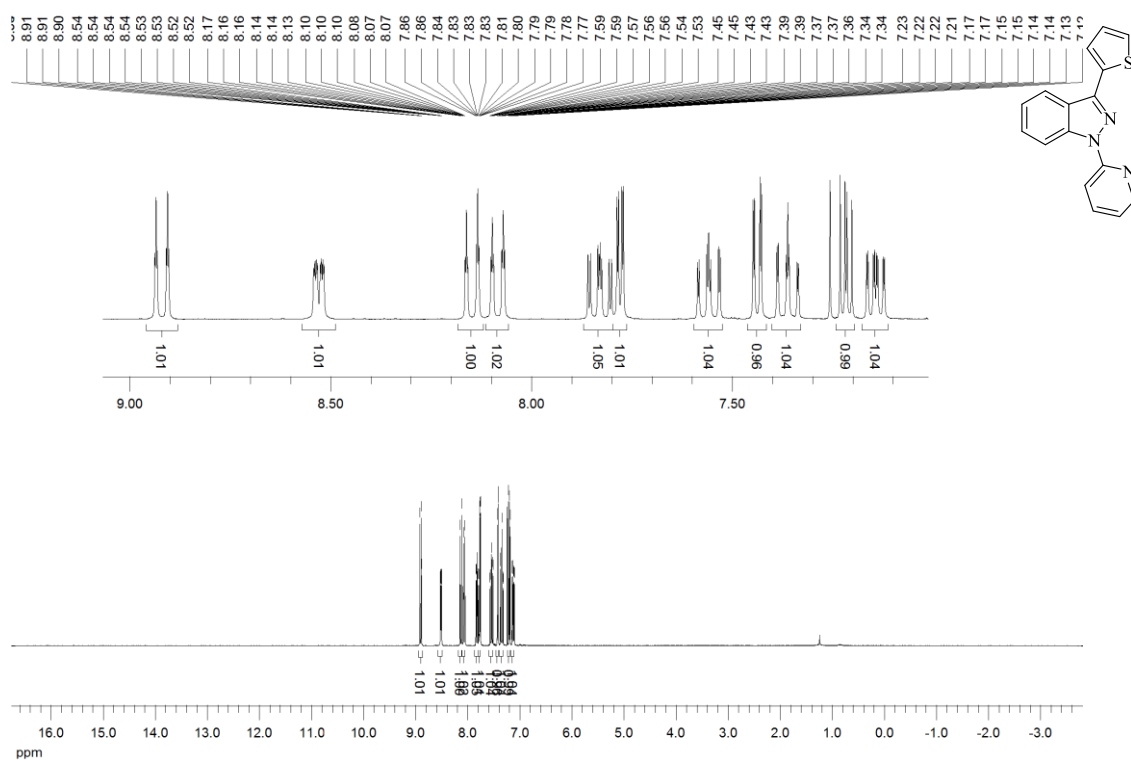
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8h** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



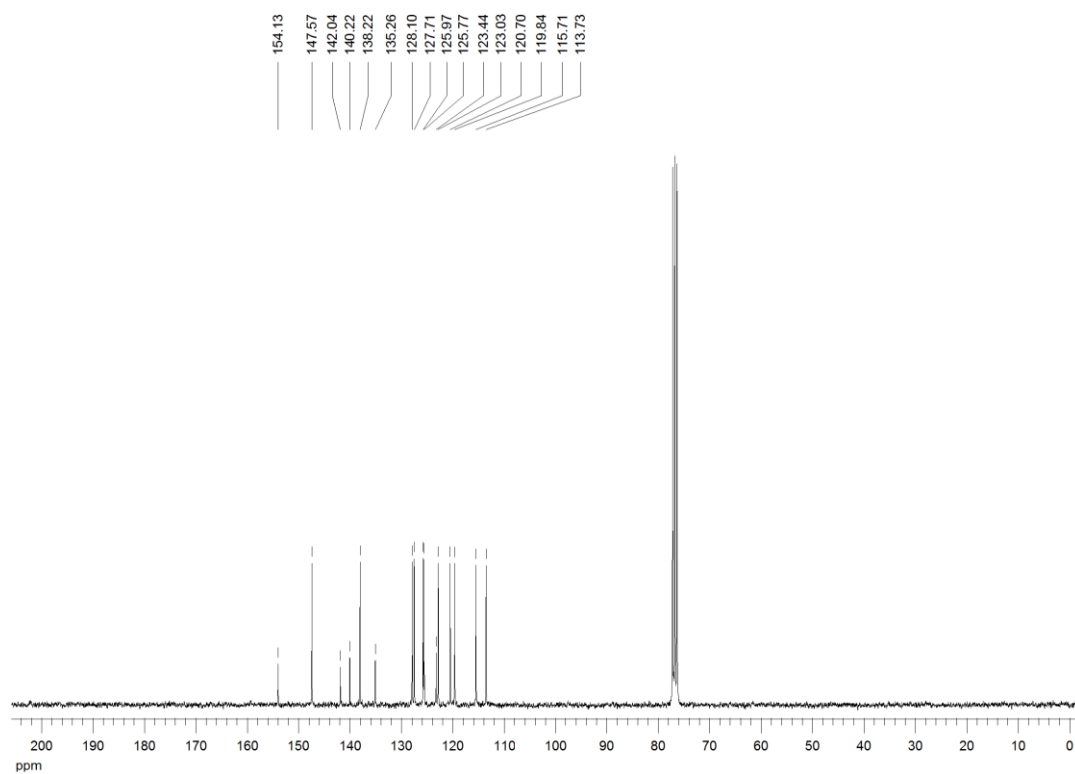
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8i** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



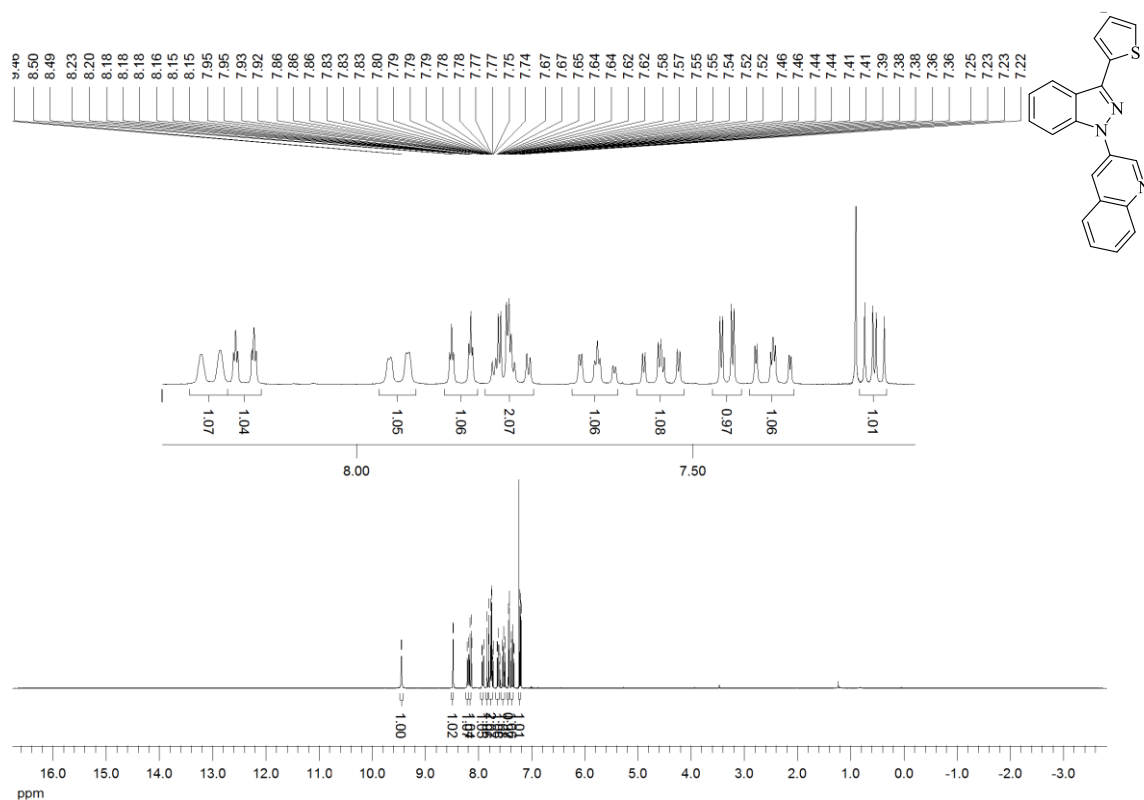
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8i** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



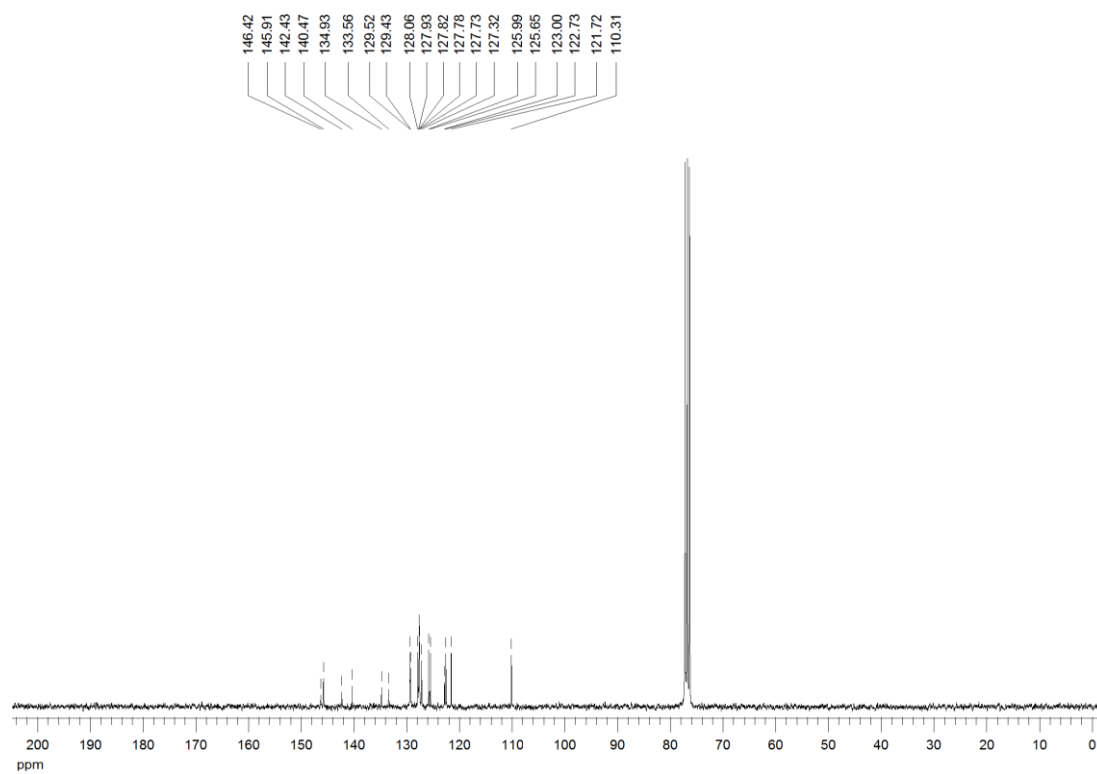
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8j** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



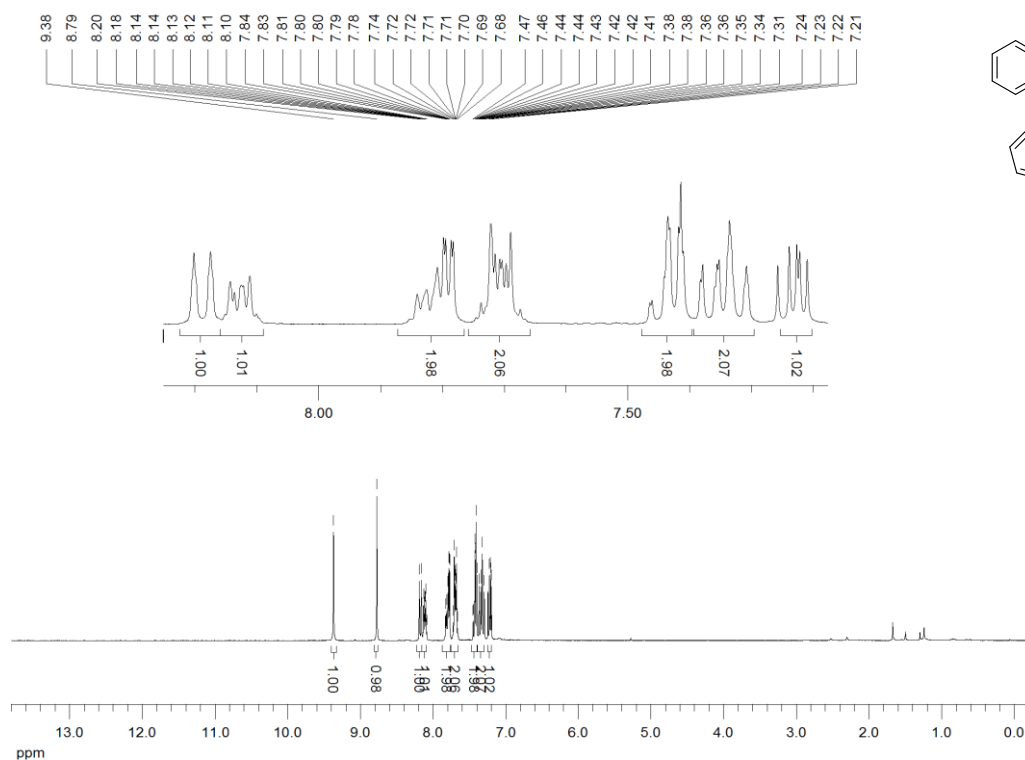
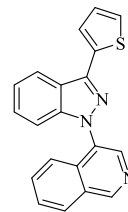
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8j** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



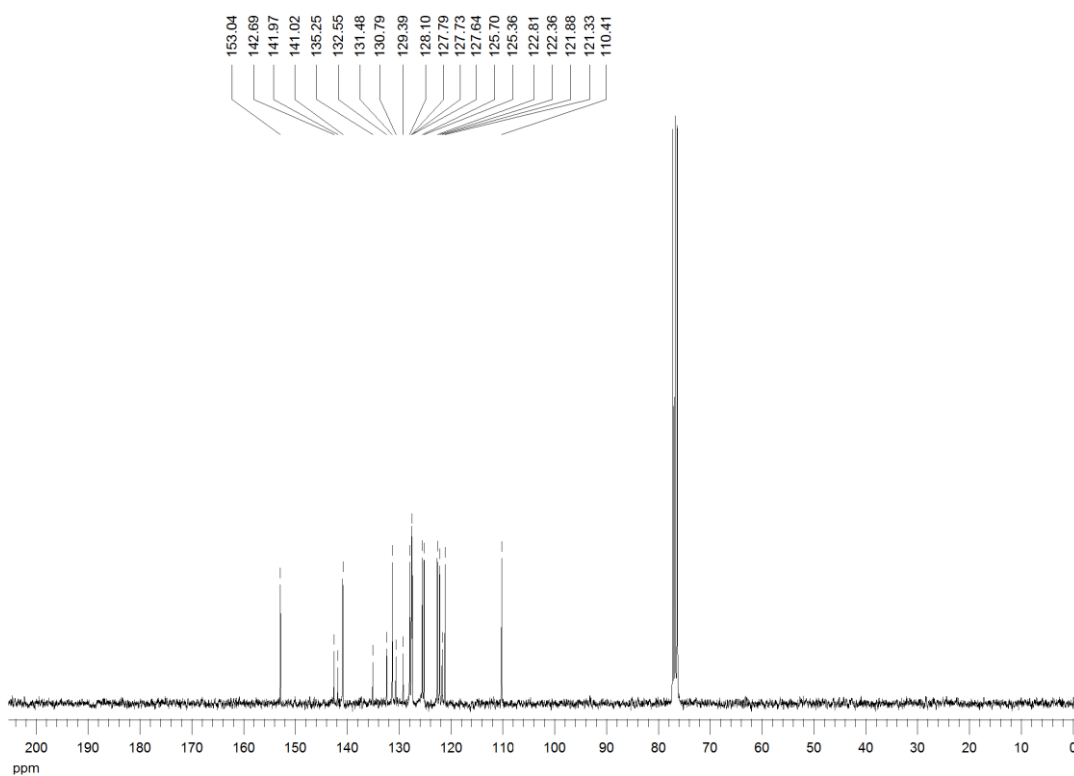
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8k** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



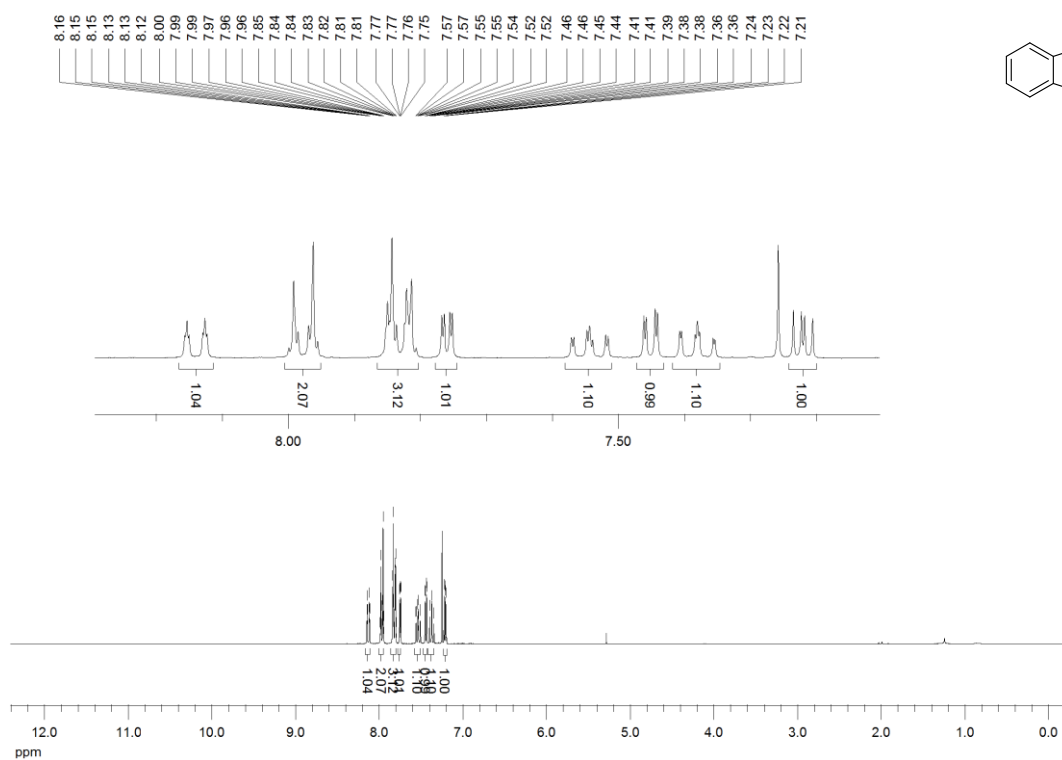
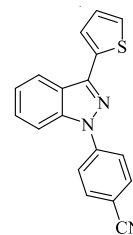
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8k** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



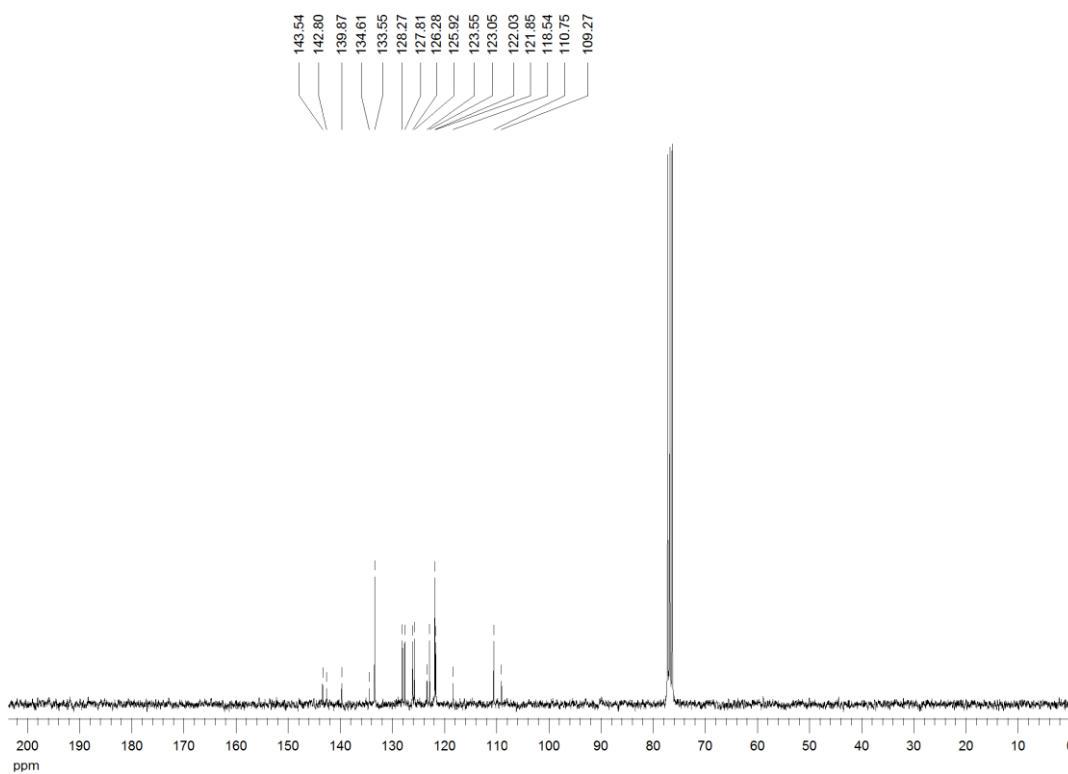
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8l** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8l** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz

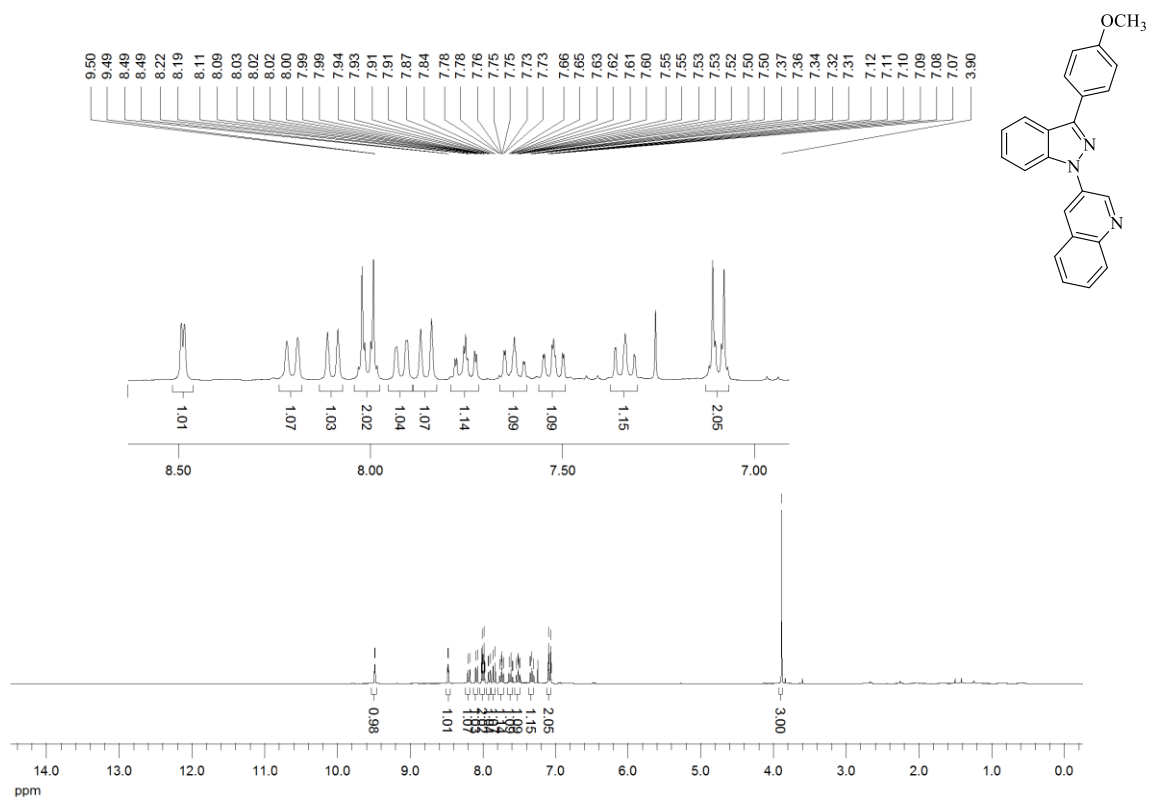


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8m** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz

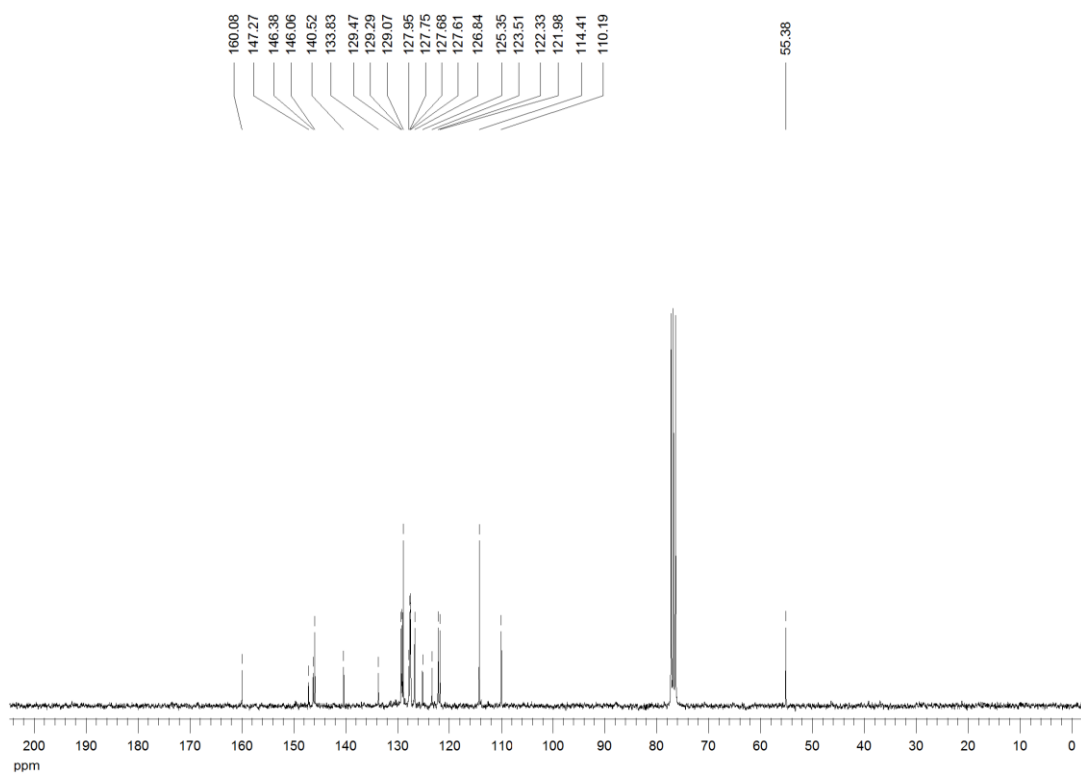


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8m** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz

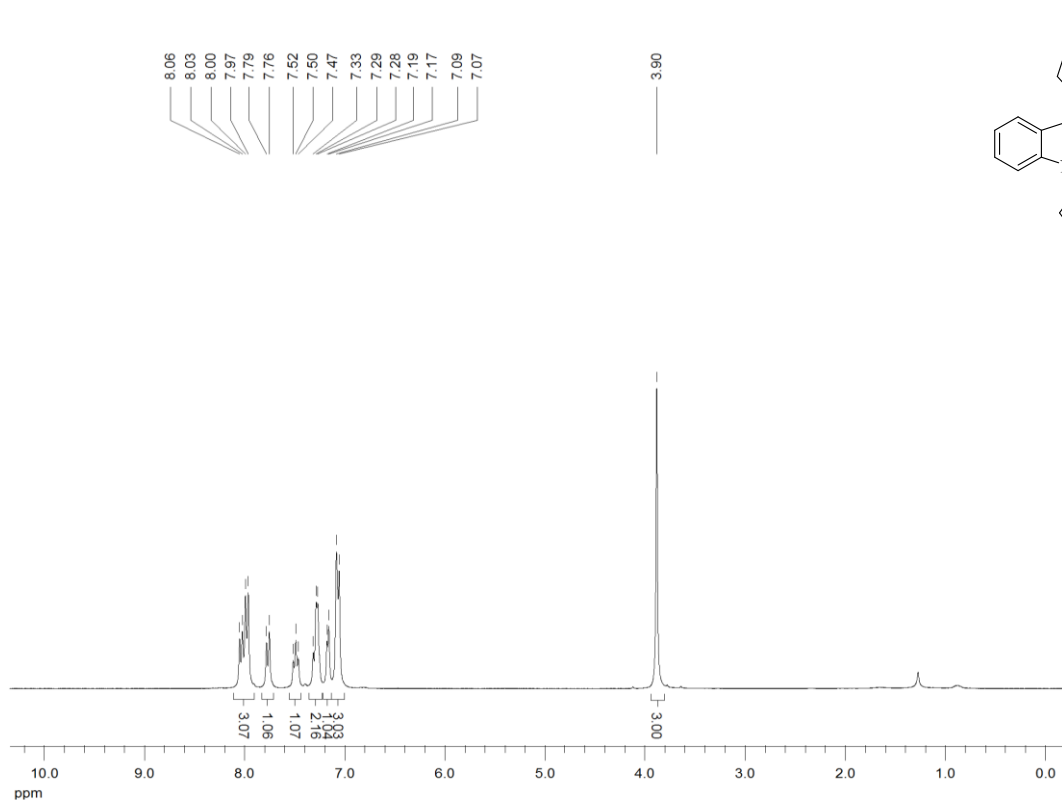




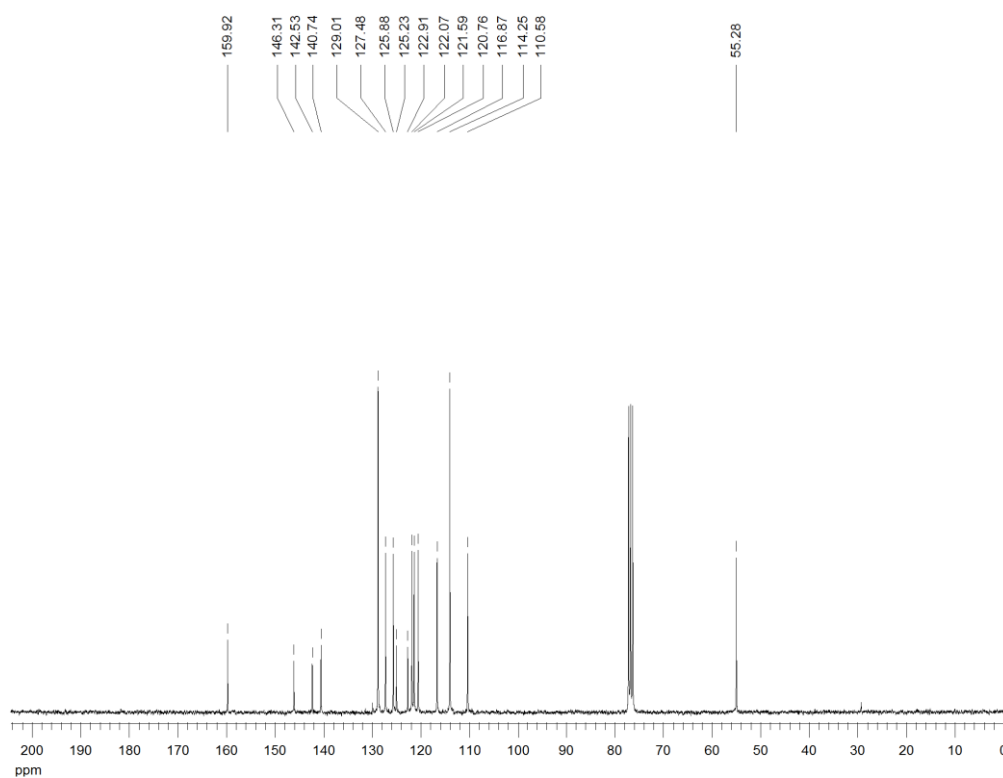
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8n** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



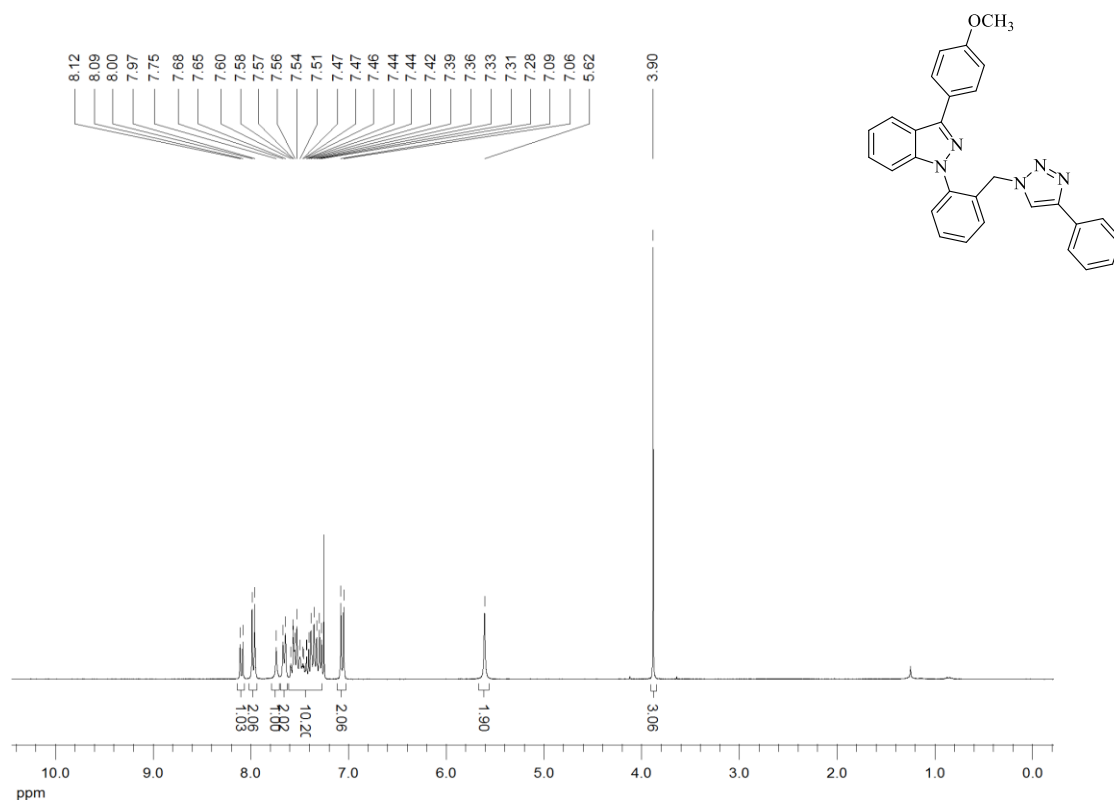
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8n** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



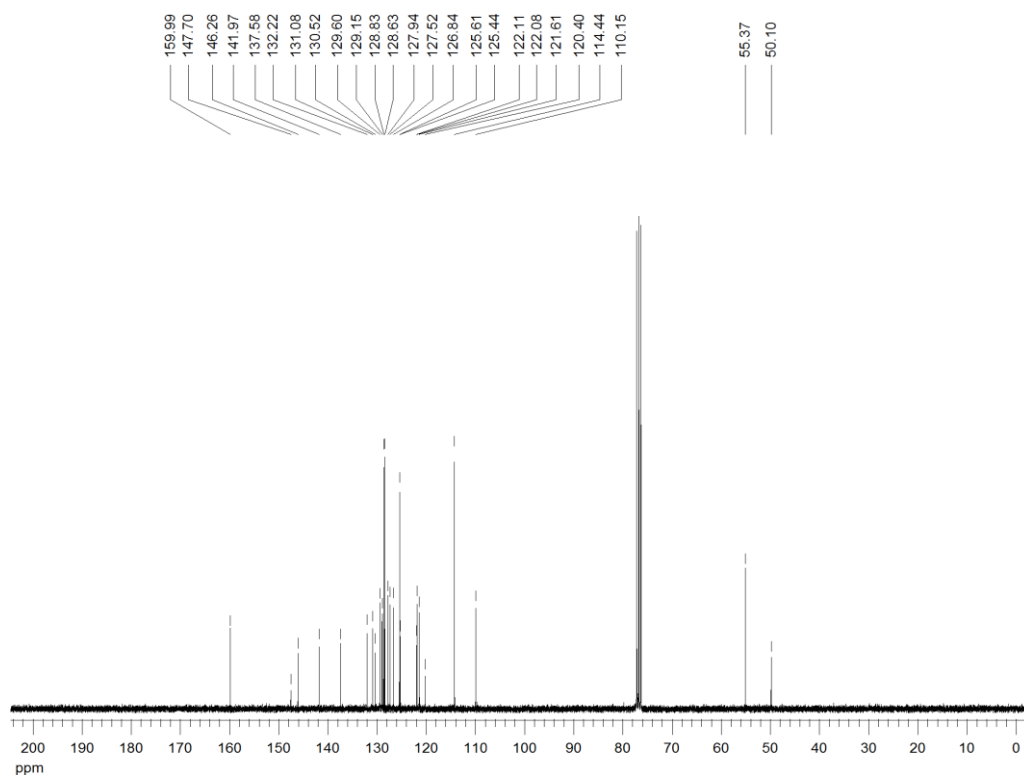
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8o** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



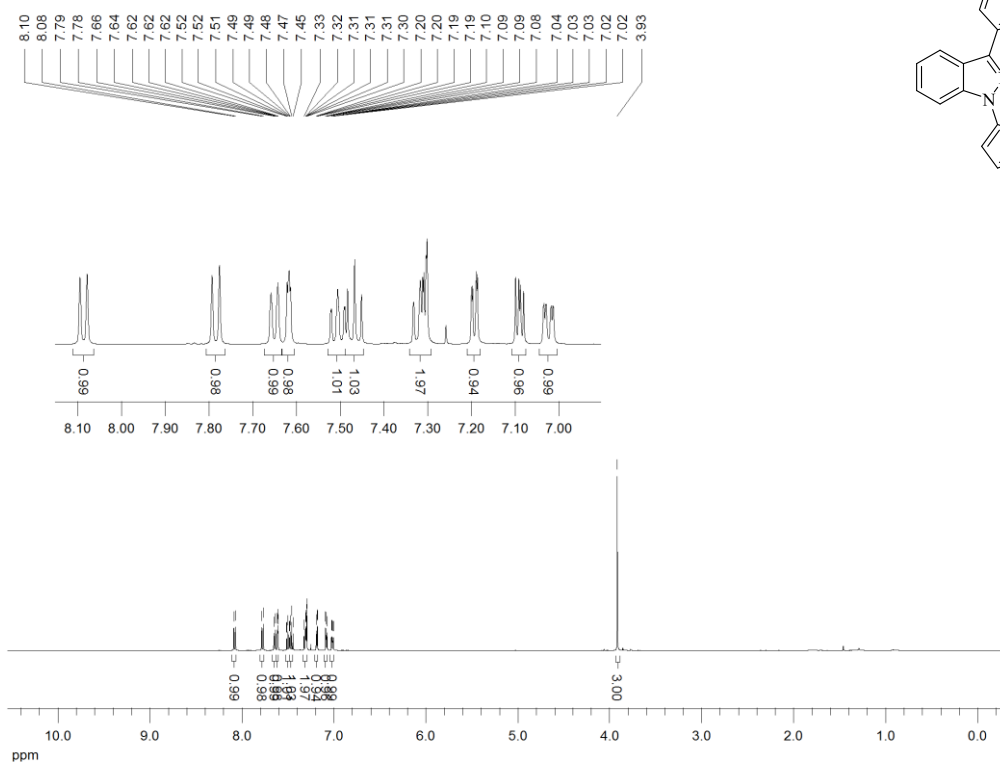
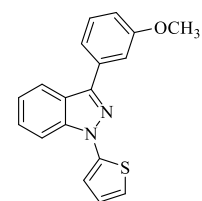
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8o** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



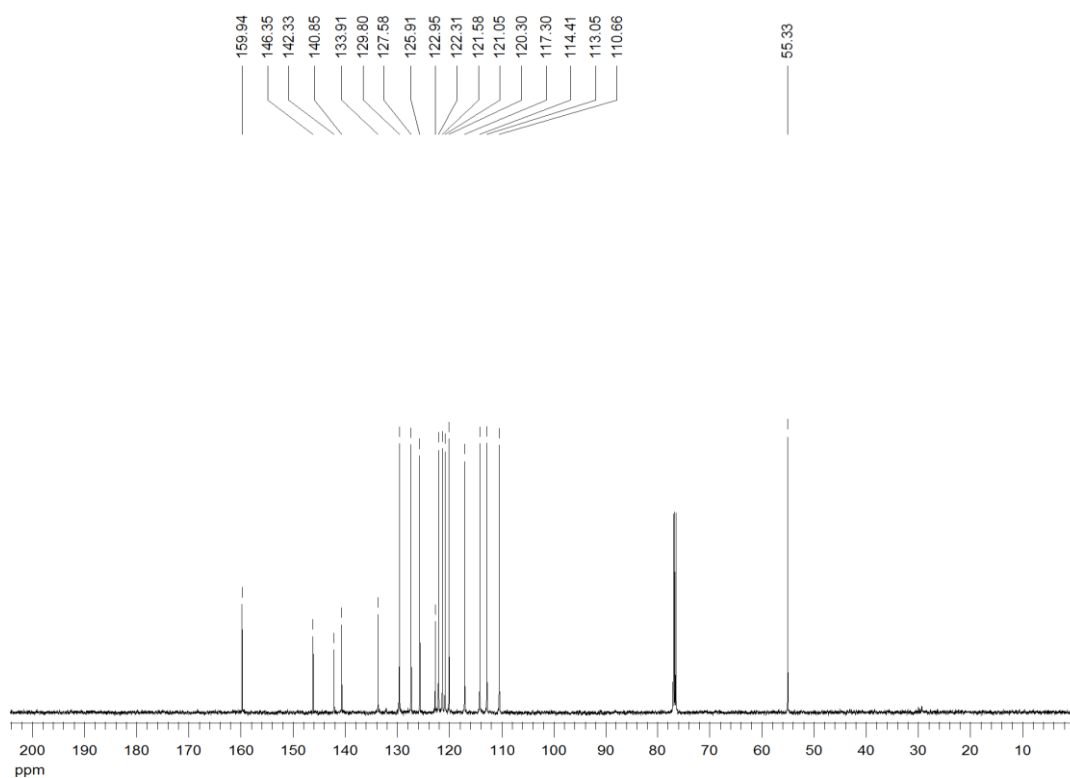
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8p** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz



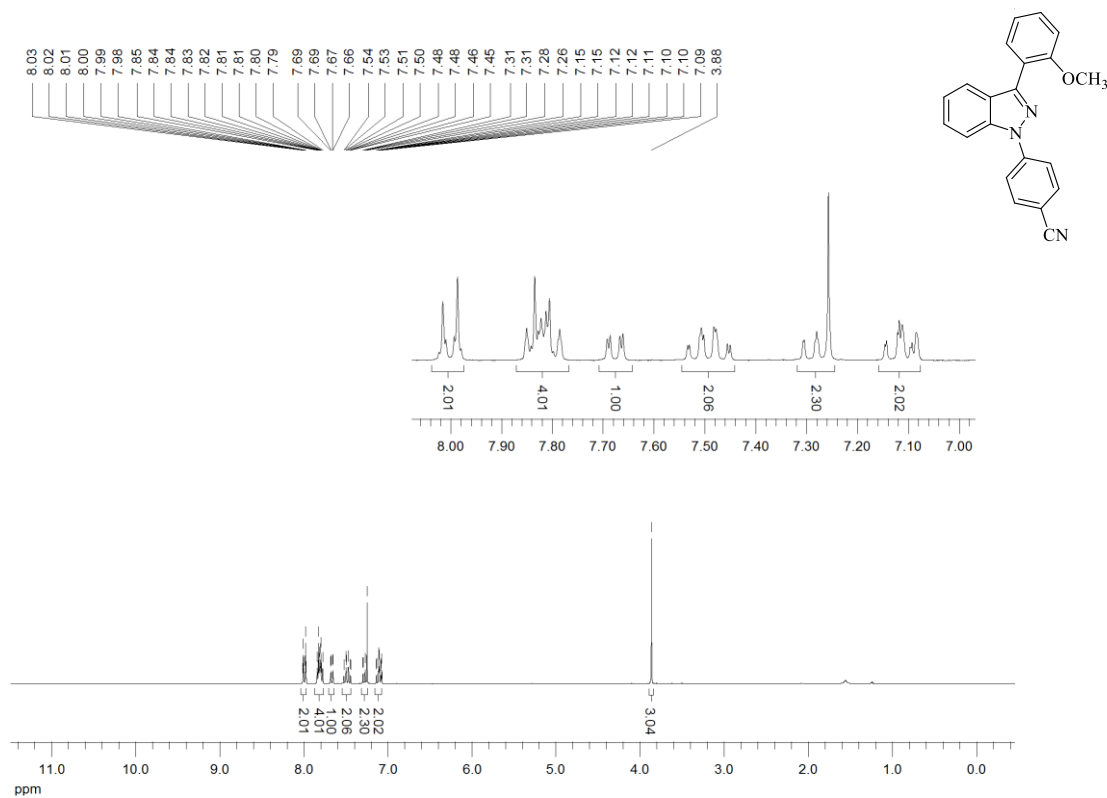
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **8p** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz



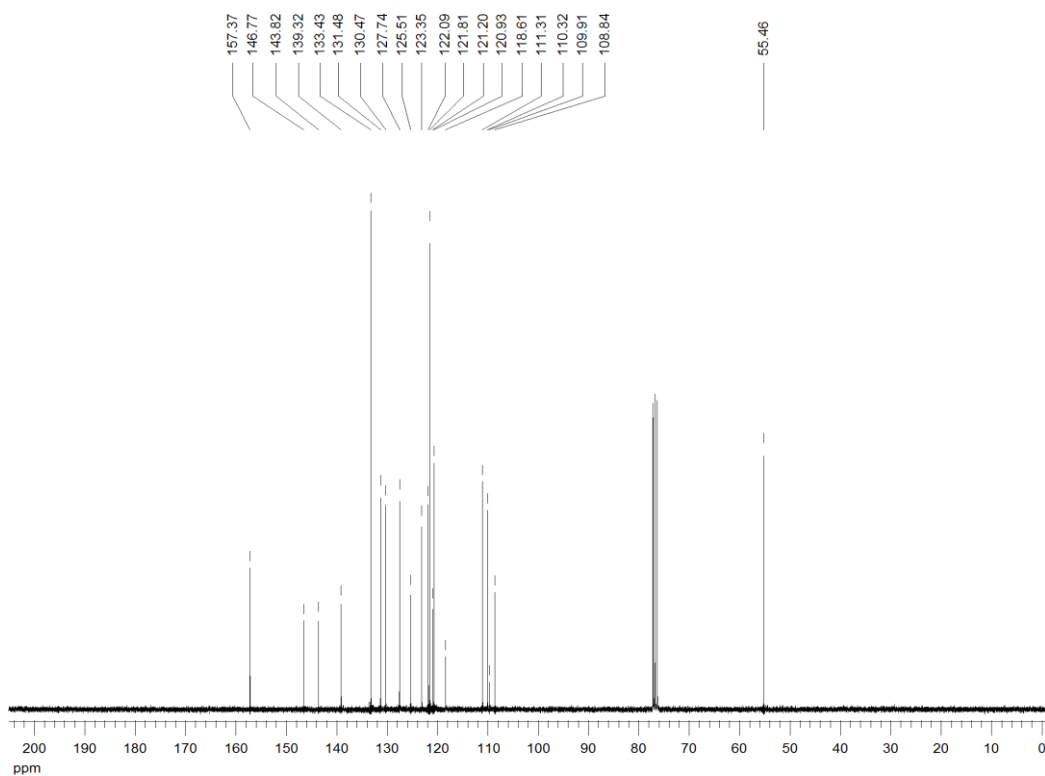
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8q** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



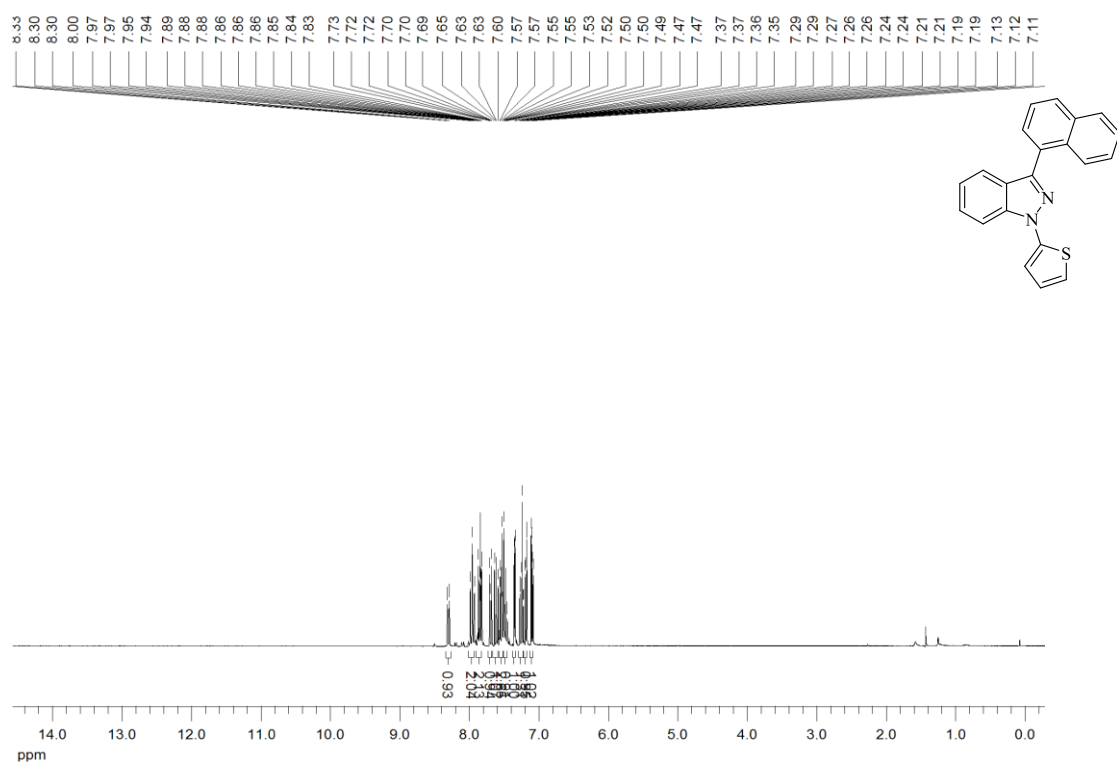
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8q** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



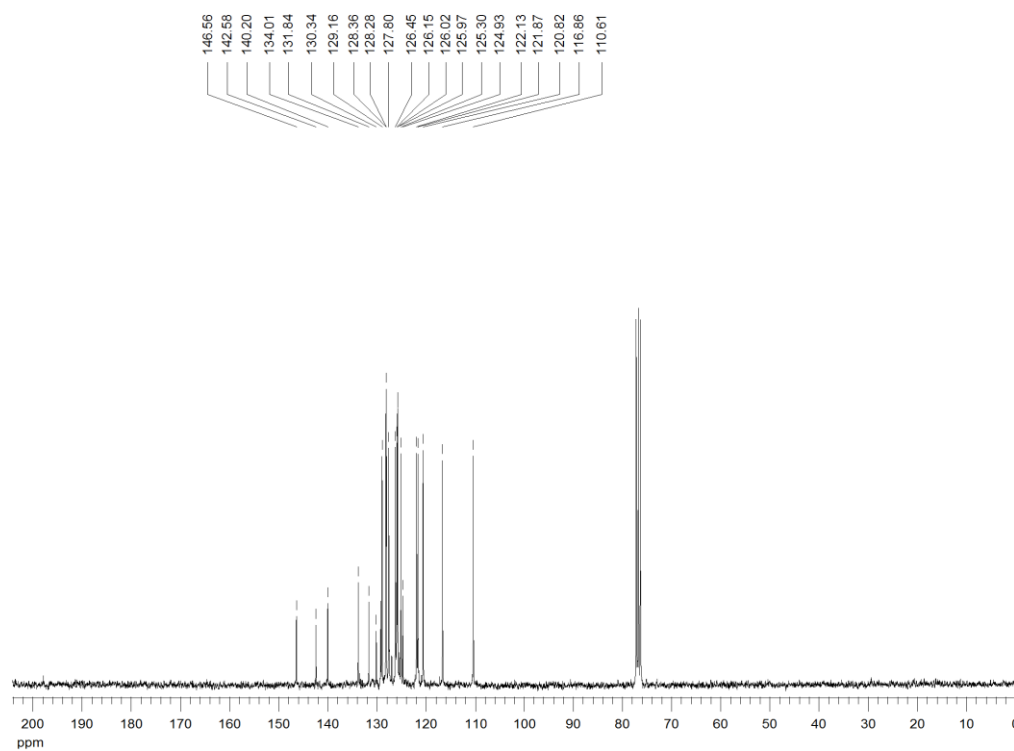
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8r** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



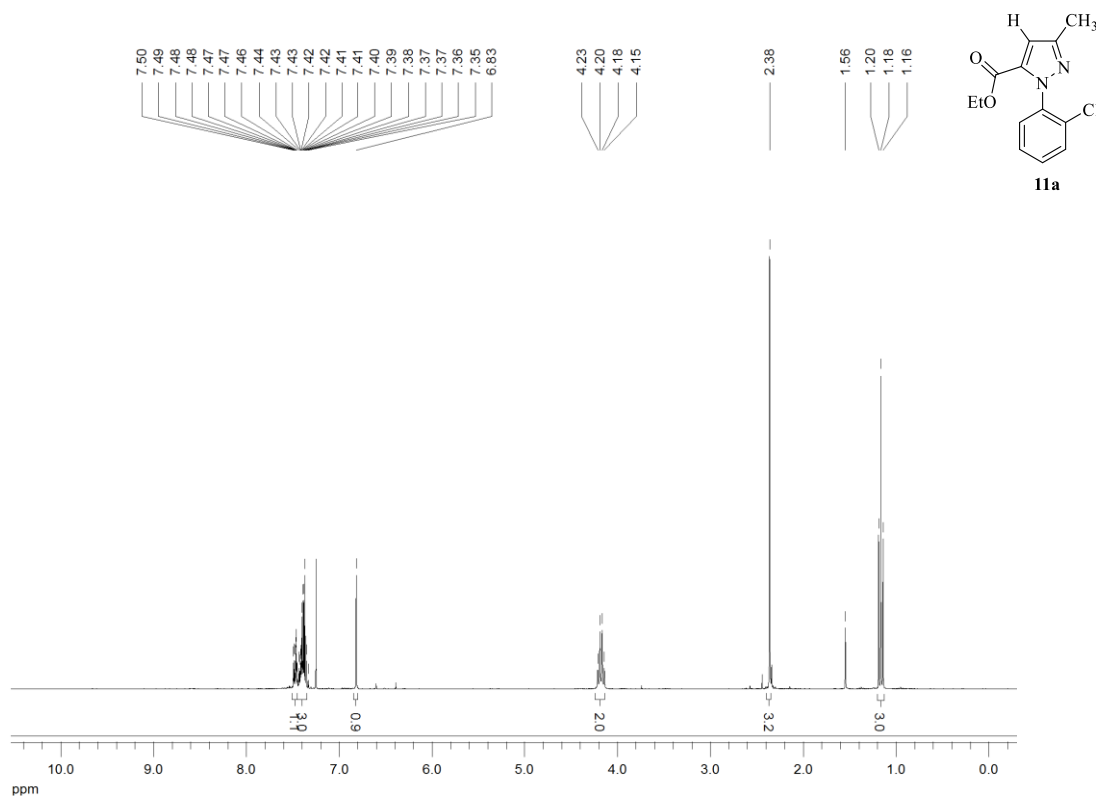
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8r** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



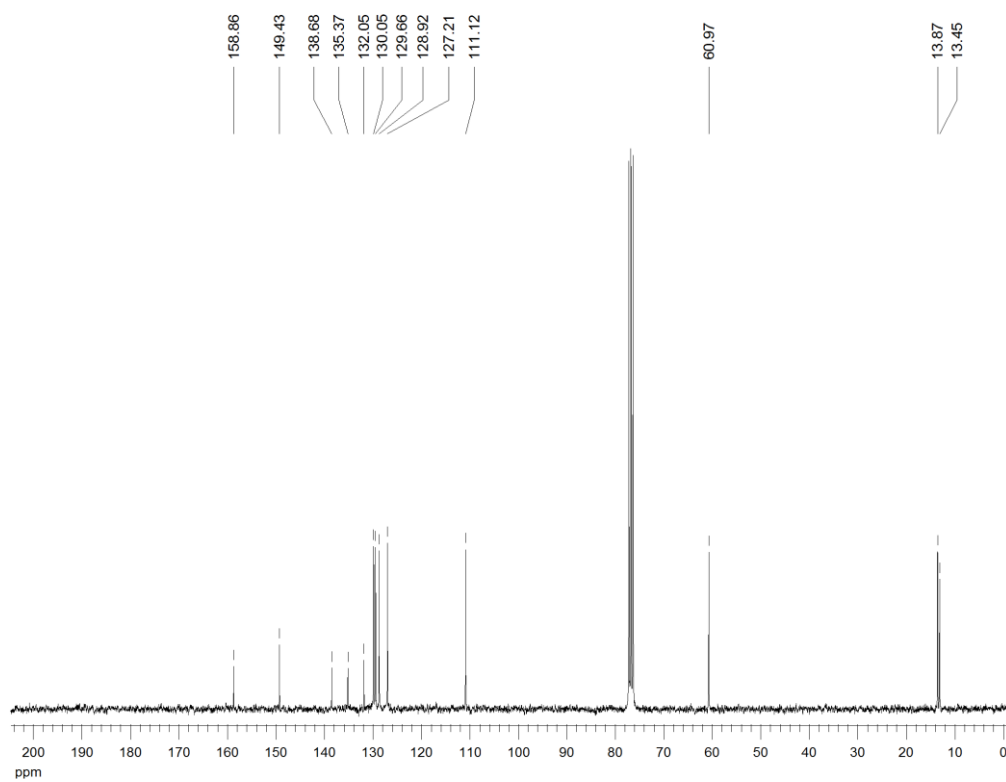
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8s** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



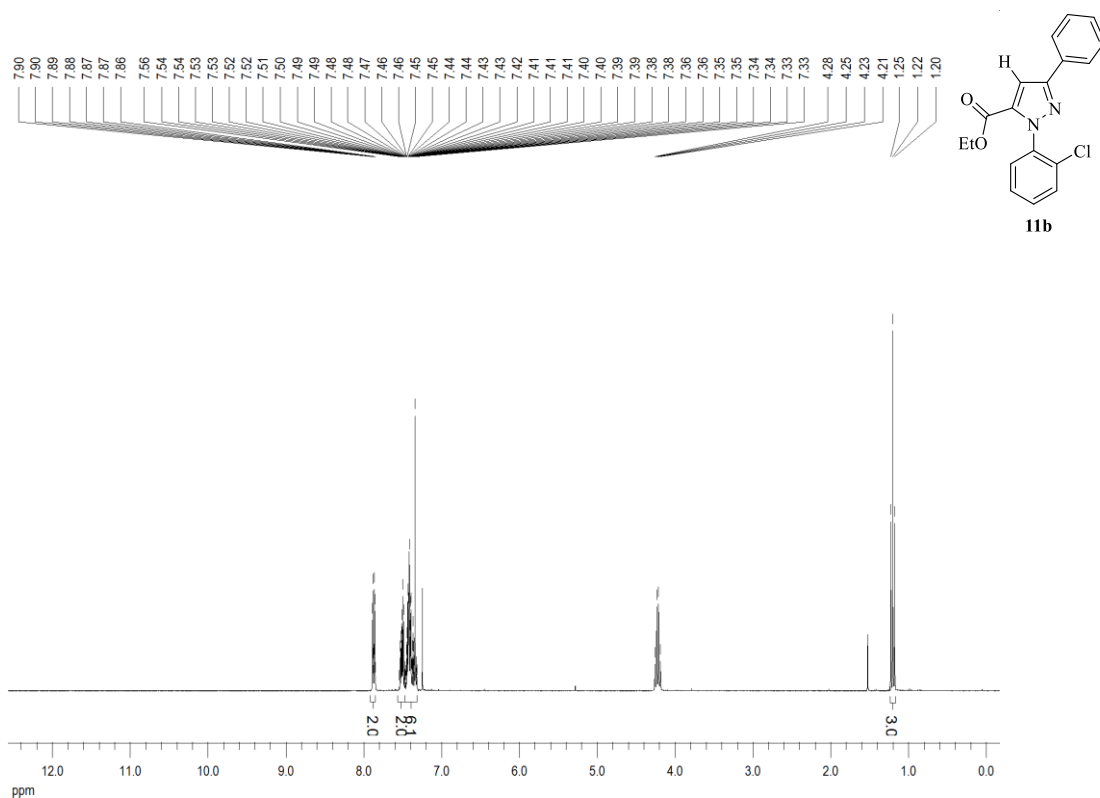
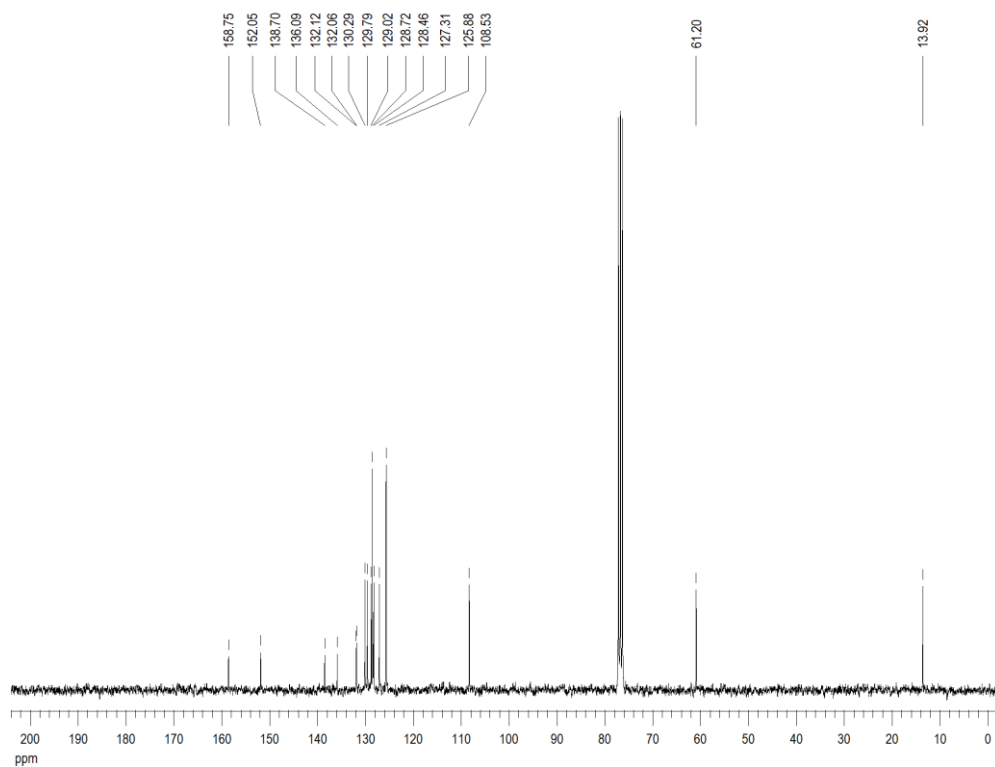
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **8s** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



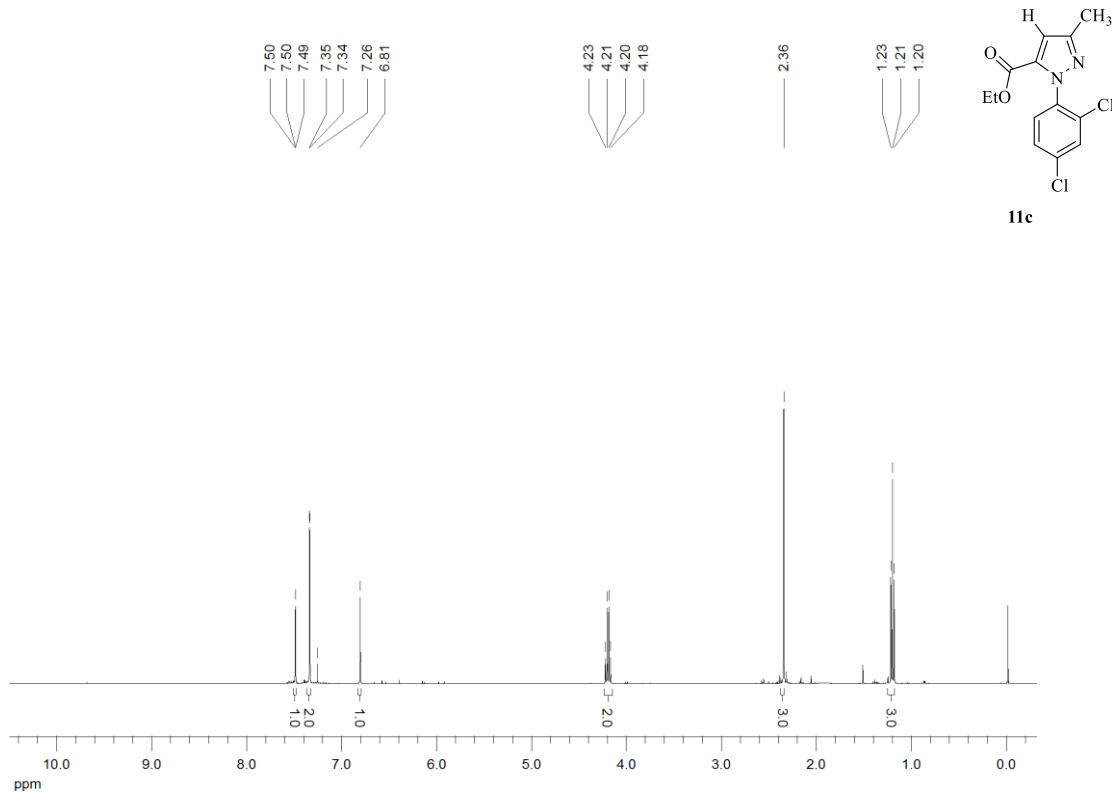
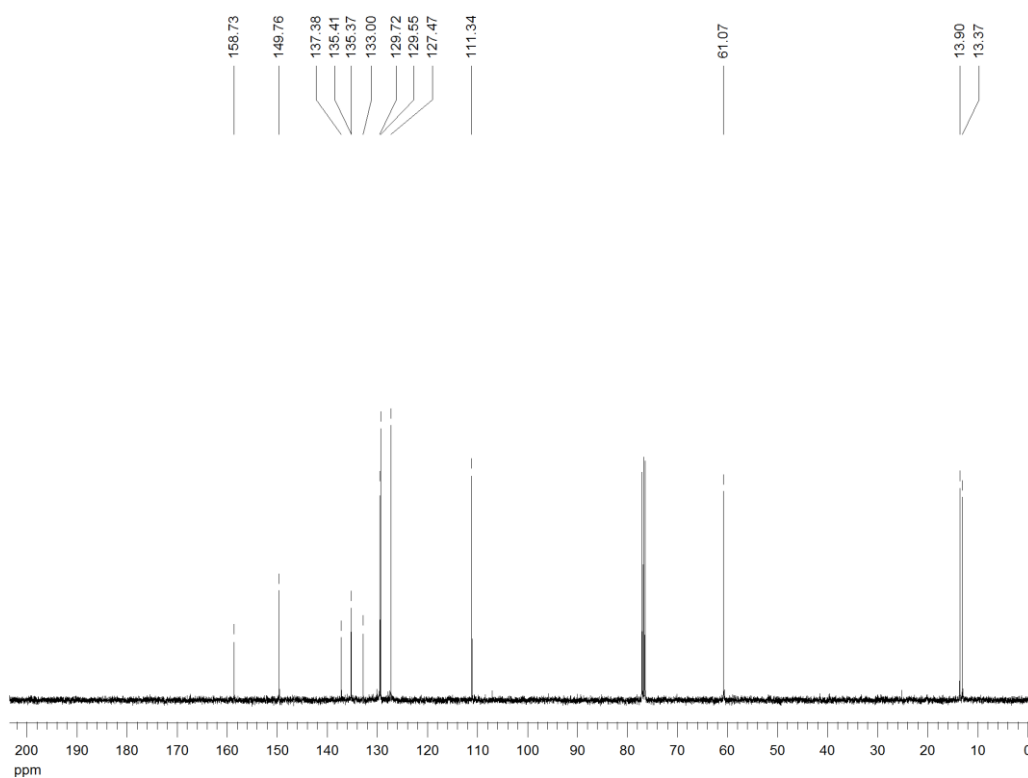
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11a** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz

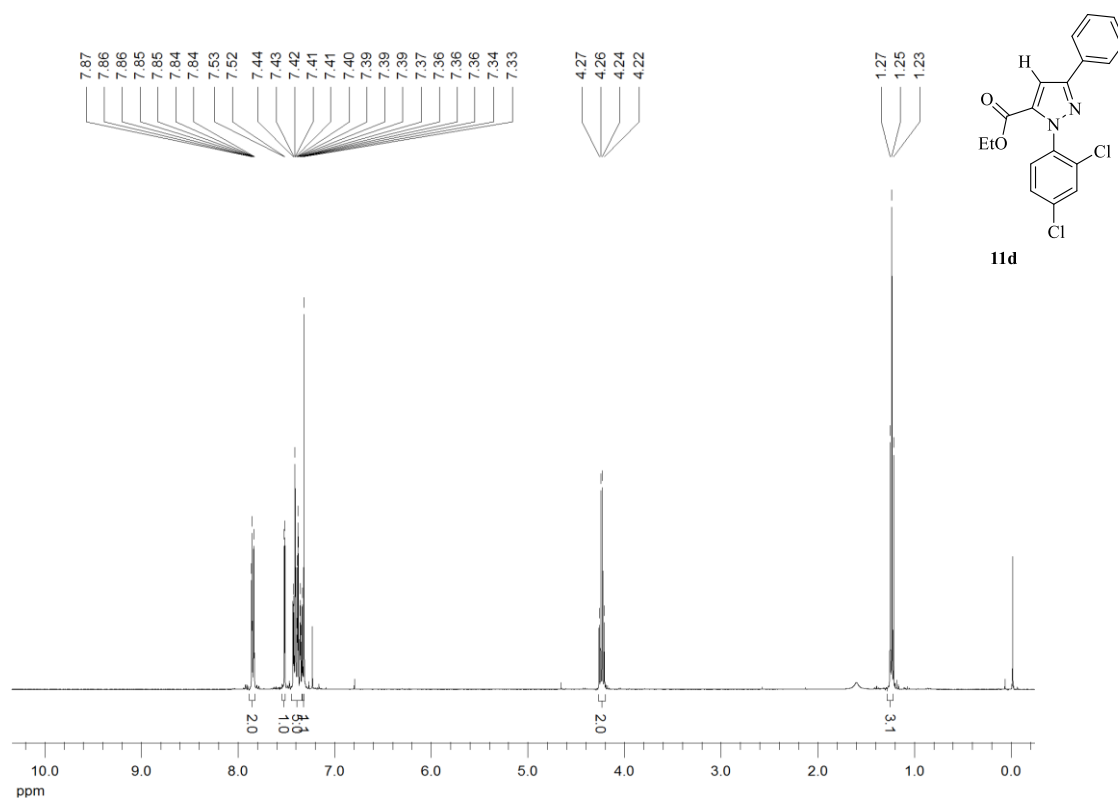


Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **11a** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

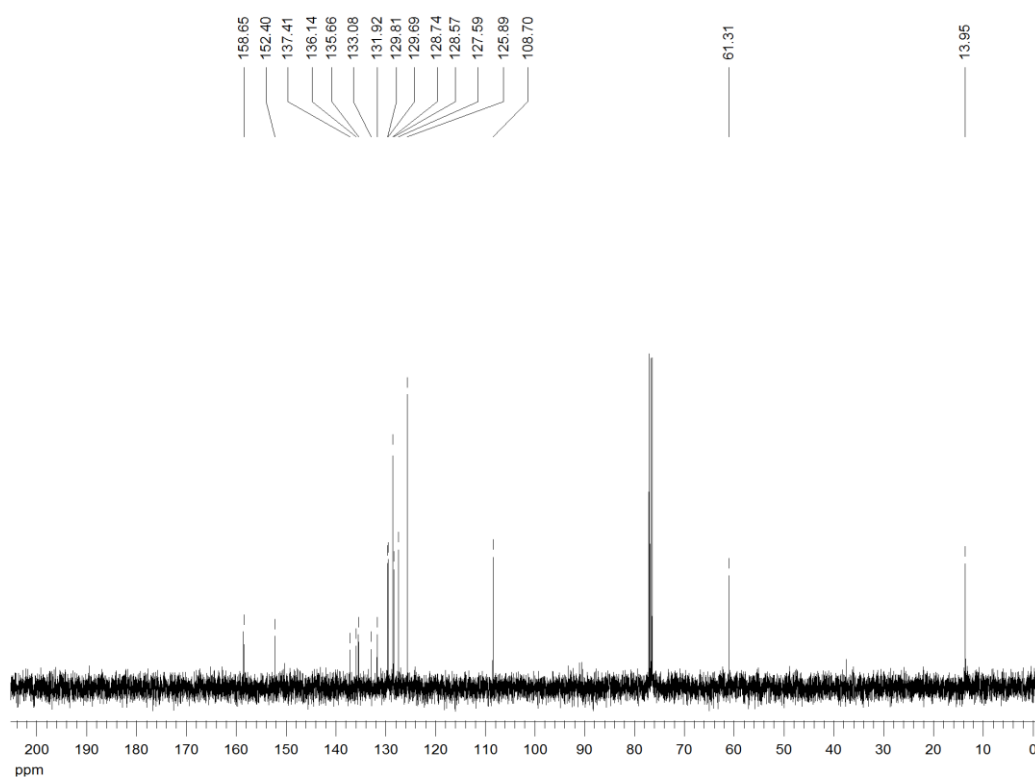
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11b** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHzEspectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **11b** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz



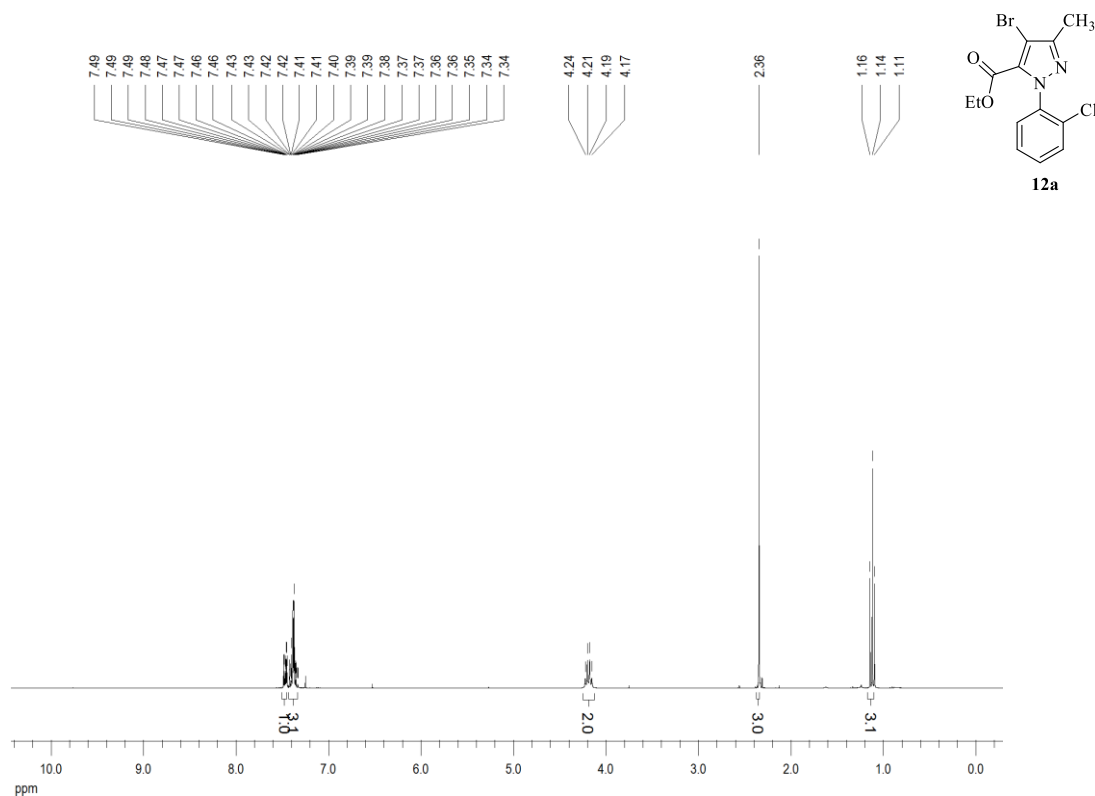
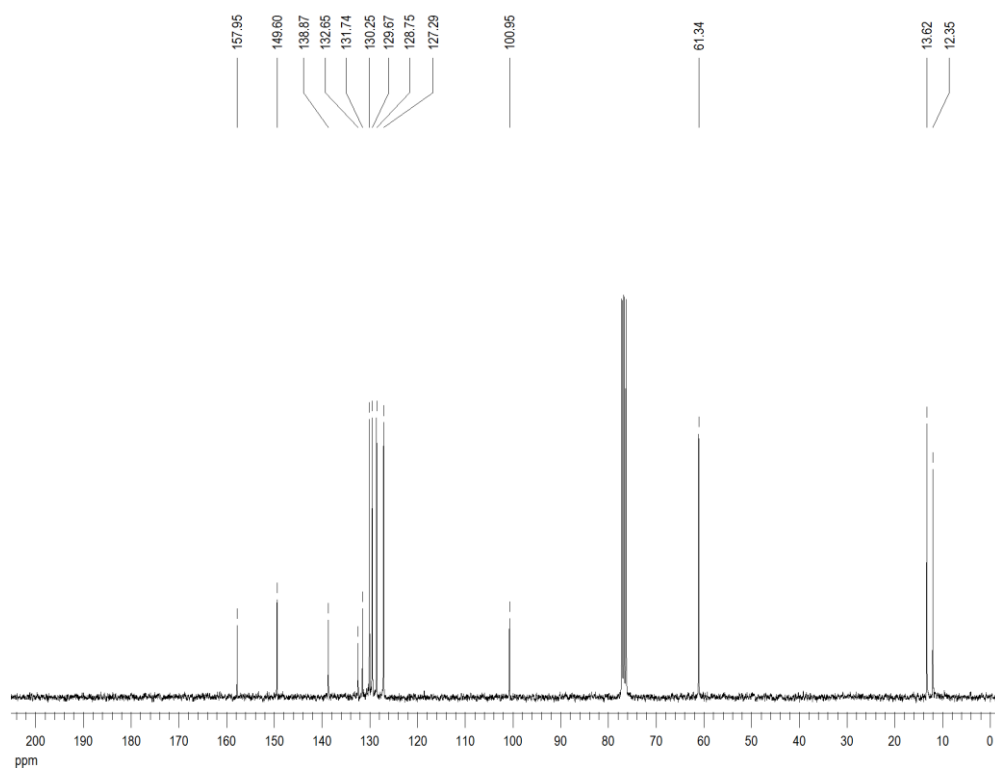
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHzEspectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **11c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

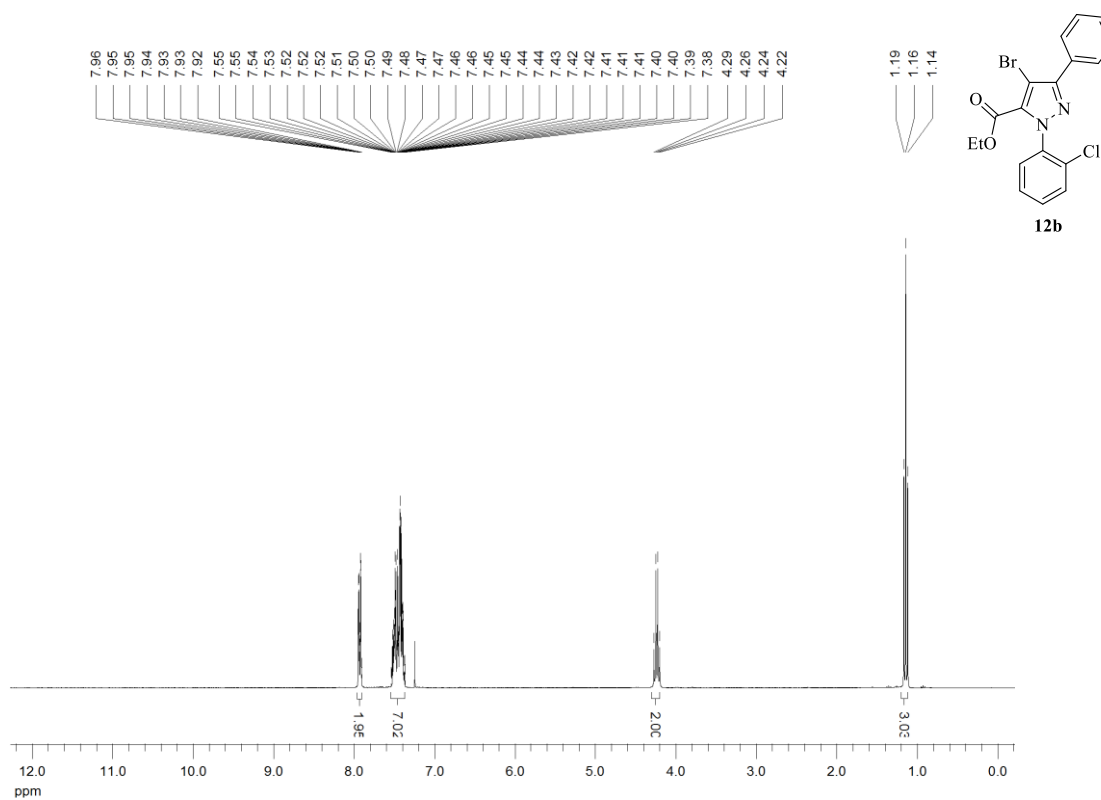
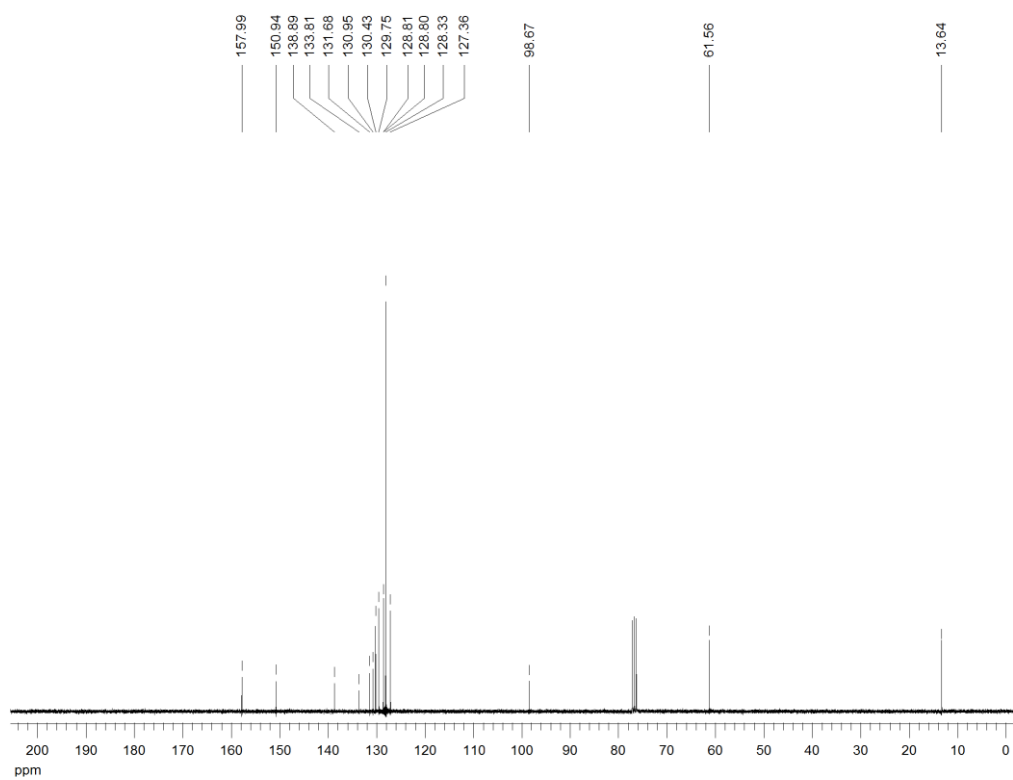


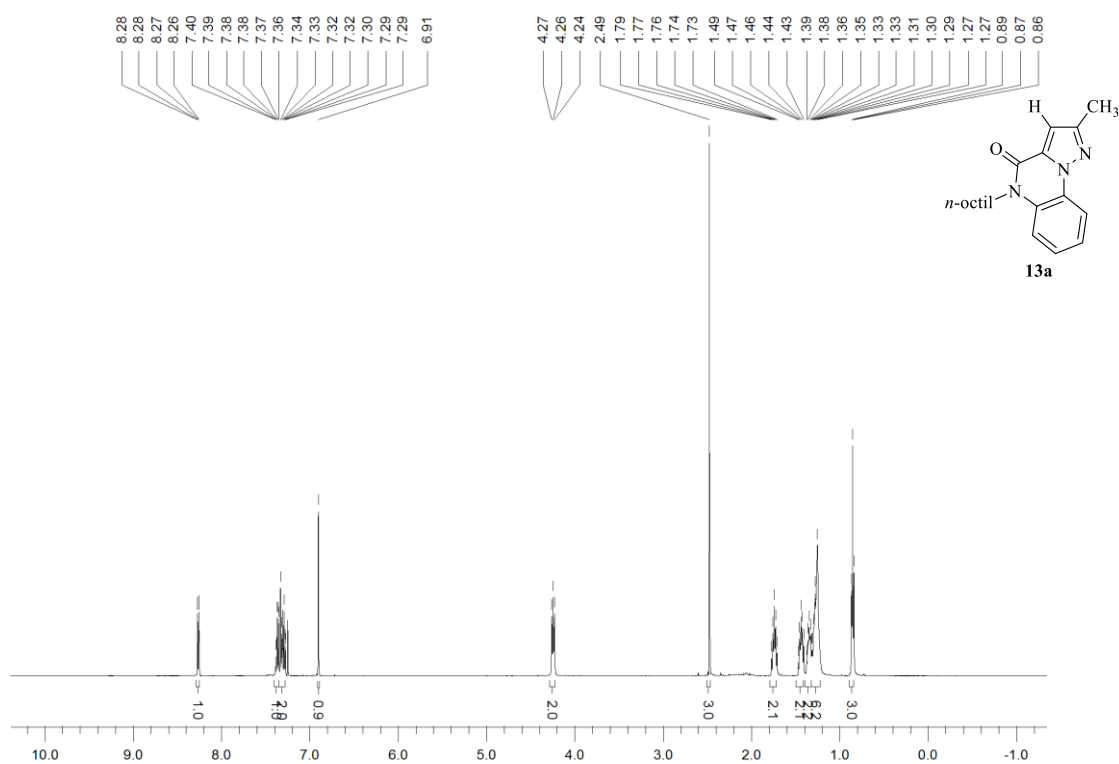
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11d** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



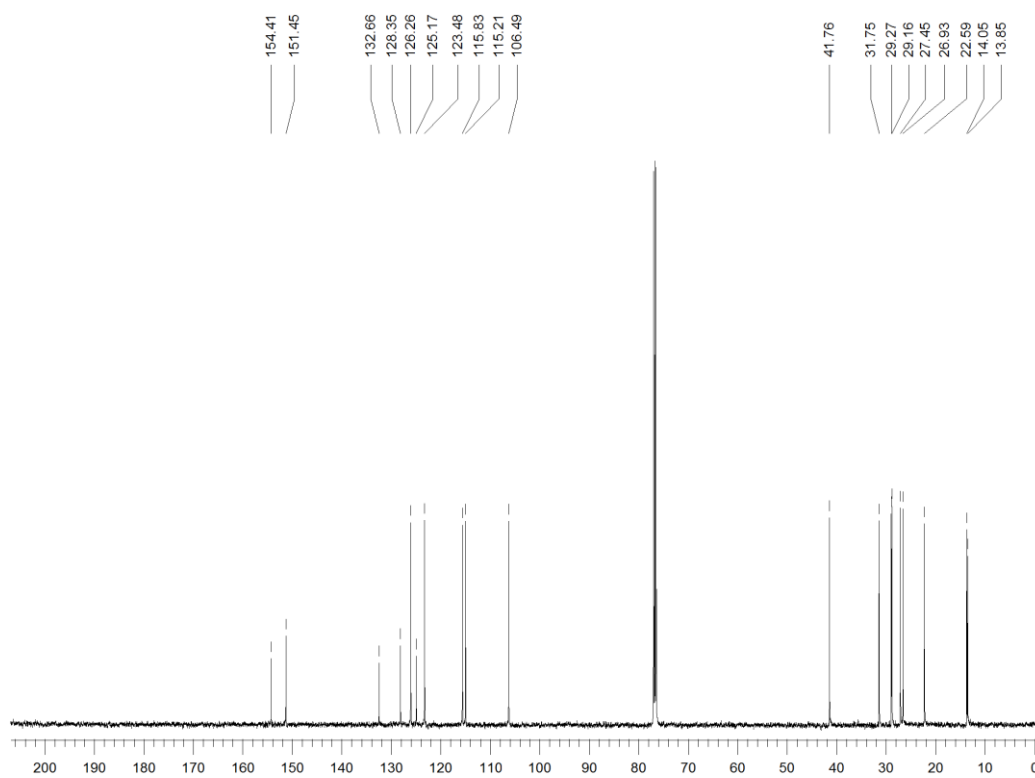
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **11d** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12a** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **12a** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz

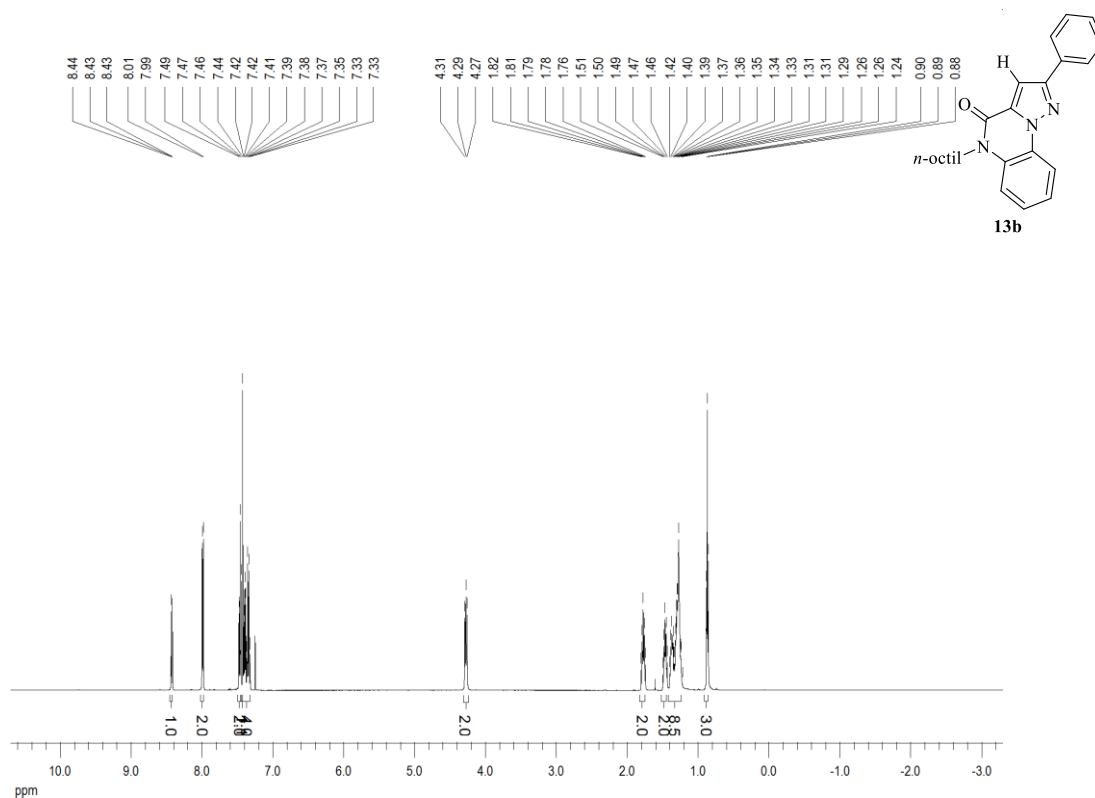
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12b** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **12b** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



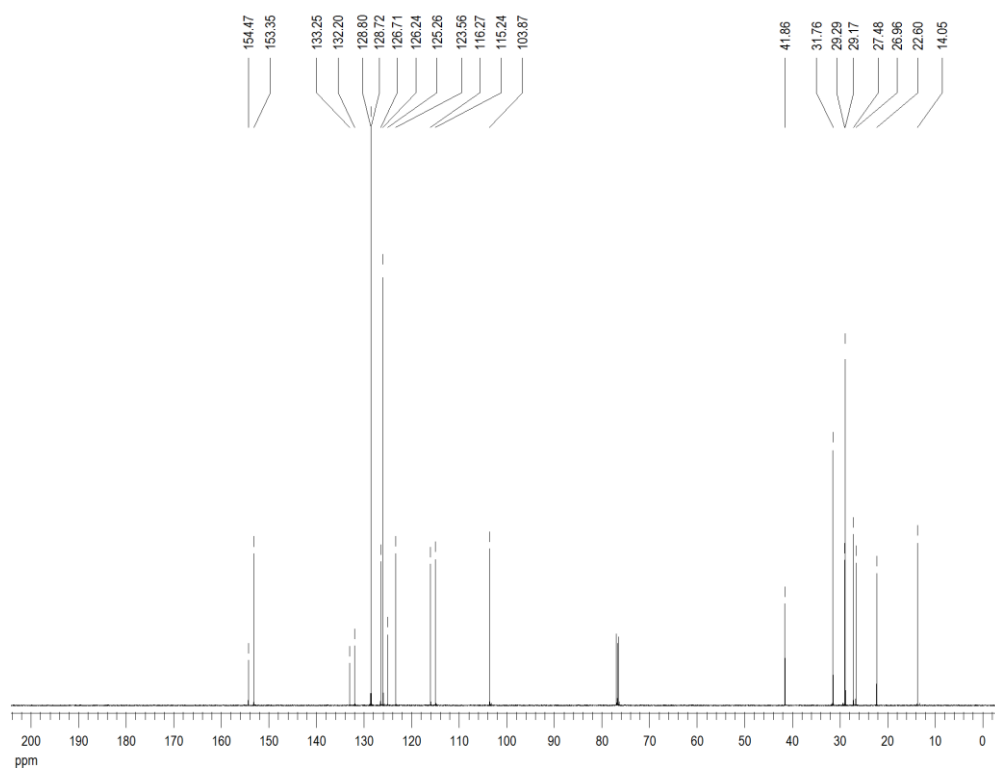
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13a** em CDCl<sub>3</sub> a 500 MHz



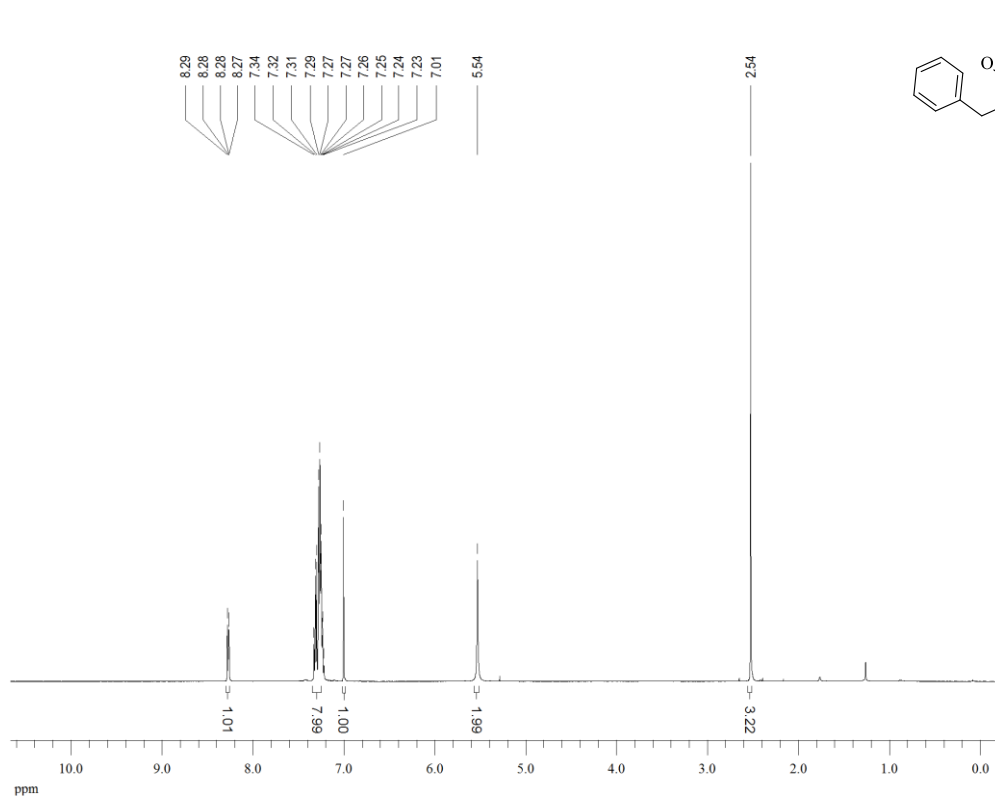
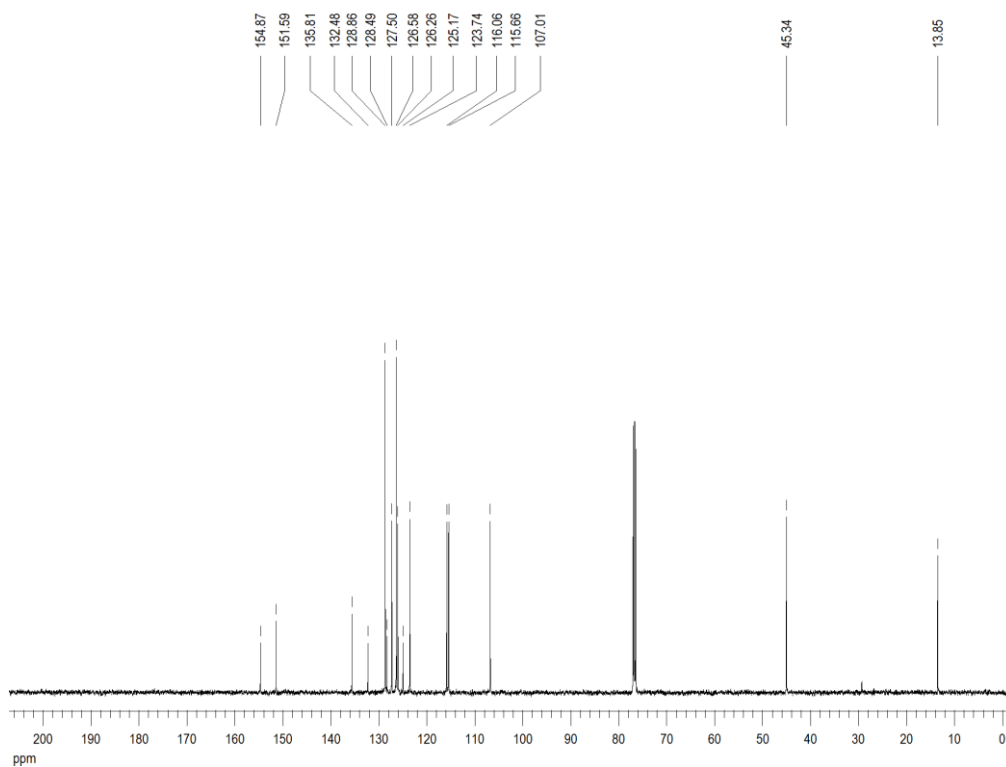
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13a** em CDCl<sub>3</sub> a 125 MHz

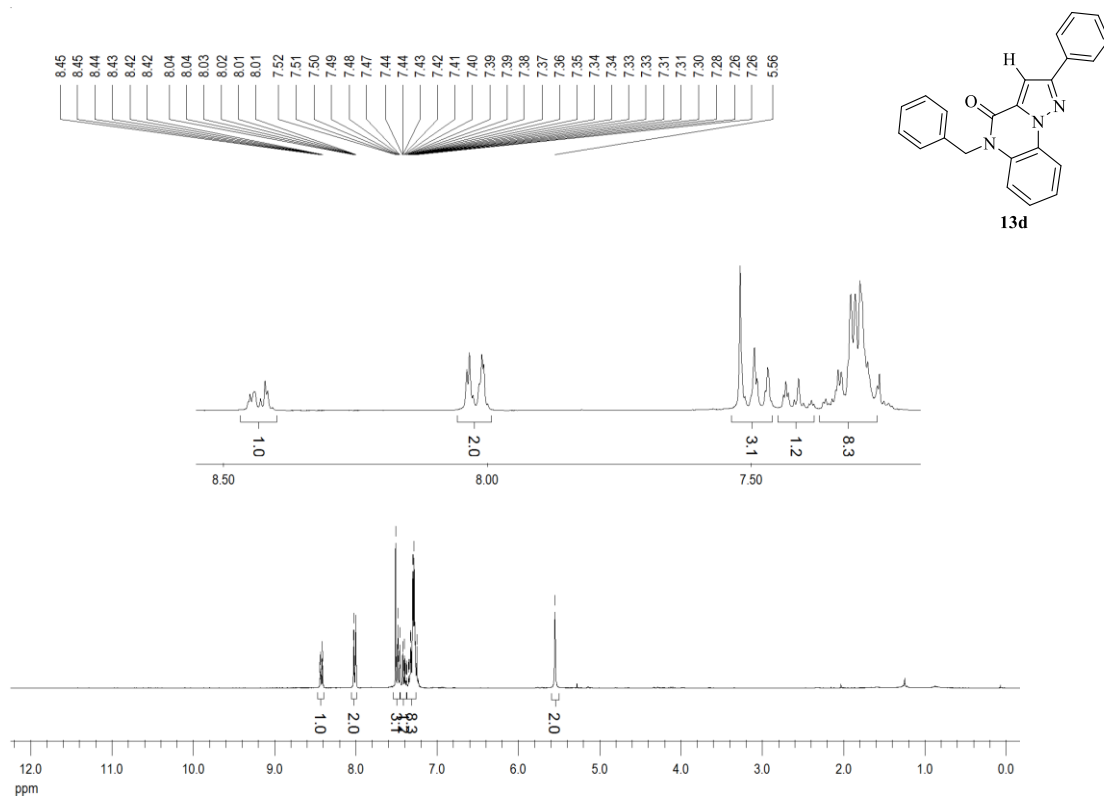


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13b** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz

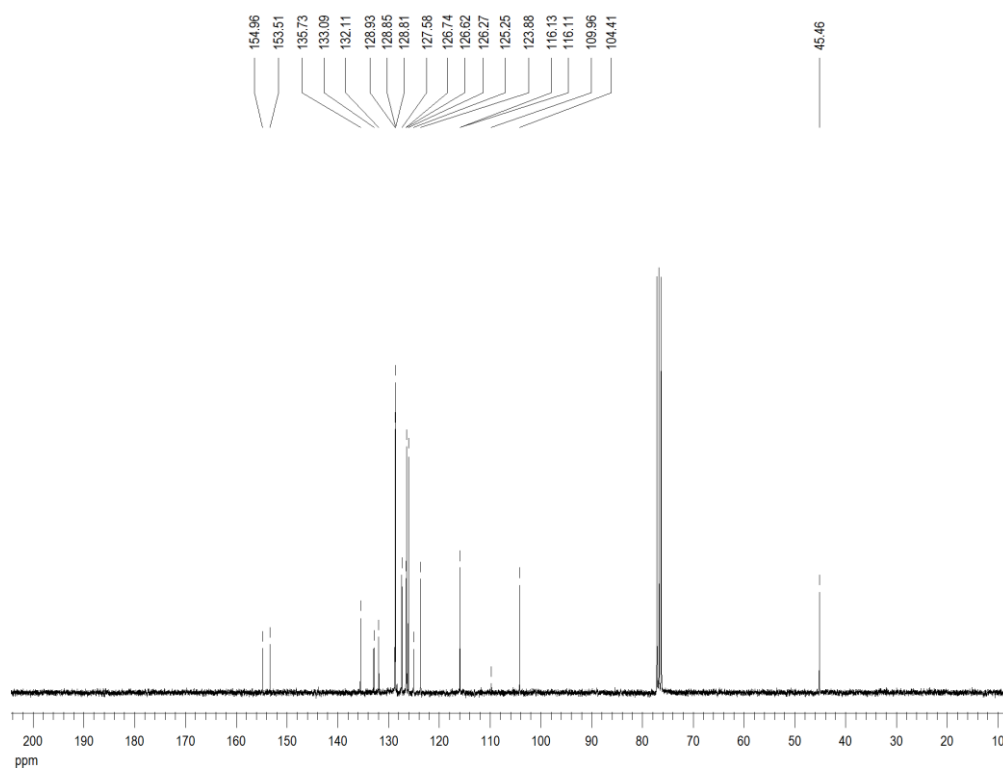


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13b** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13c** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13c** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

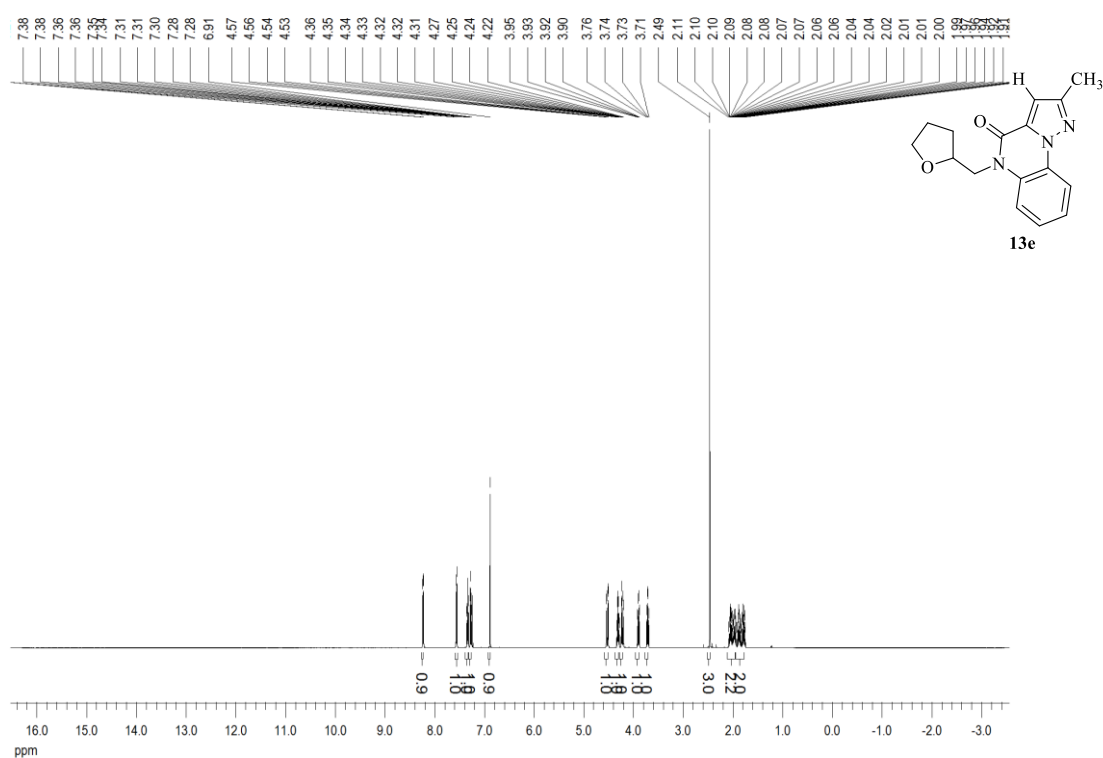


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13d** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz

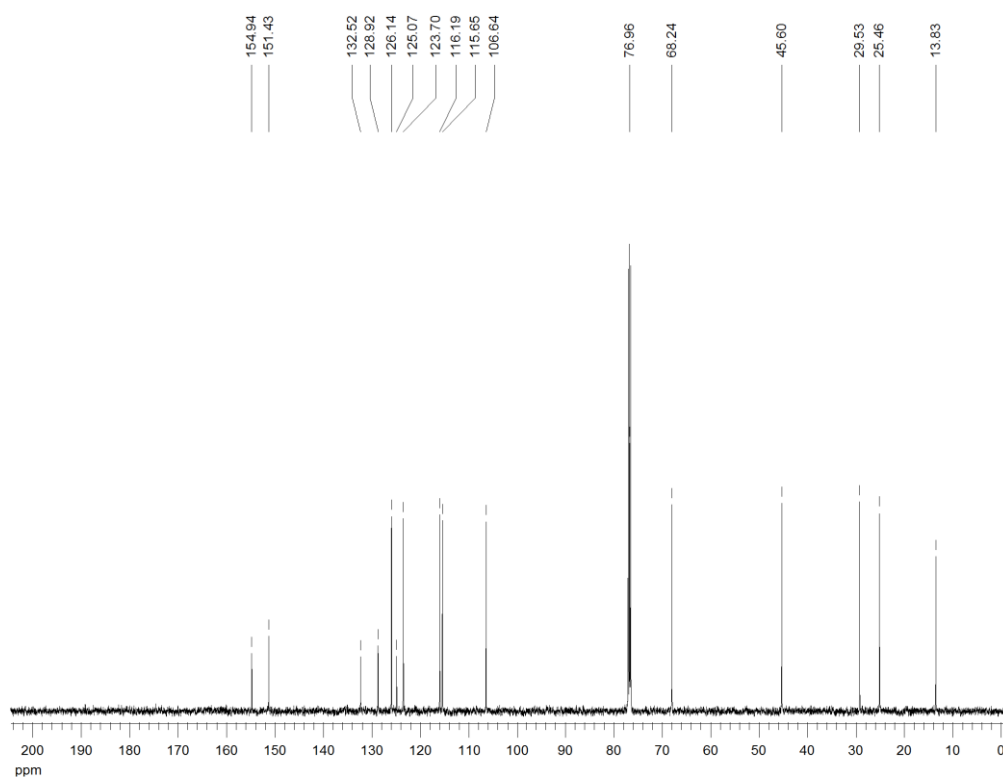


Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13d** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

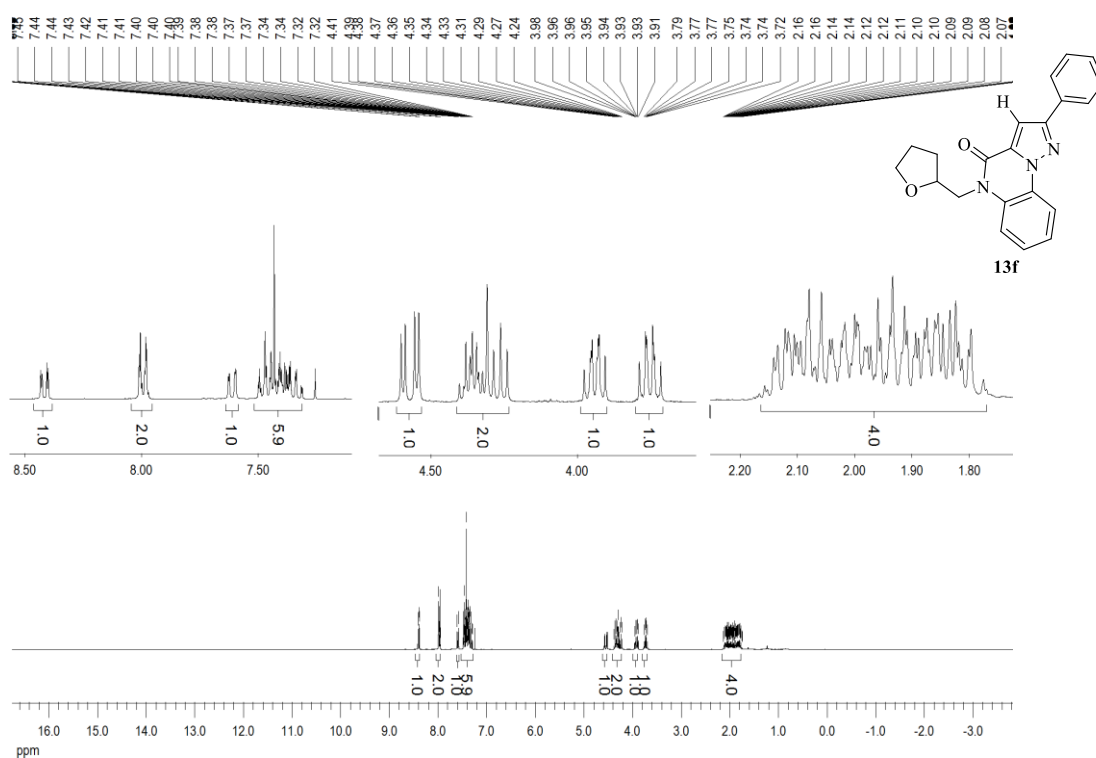




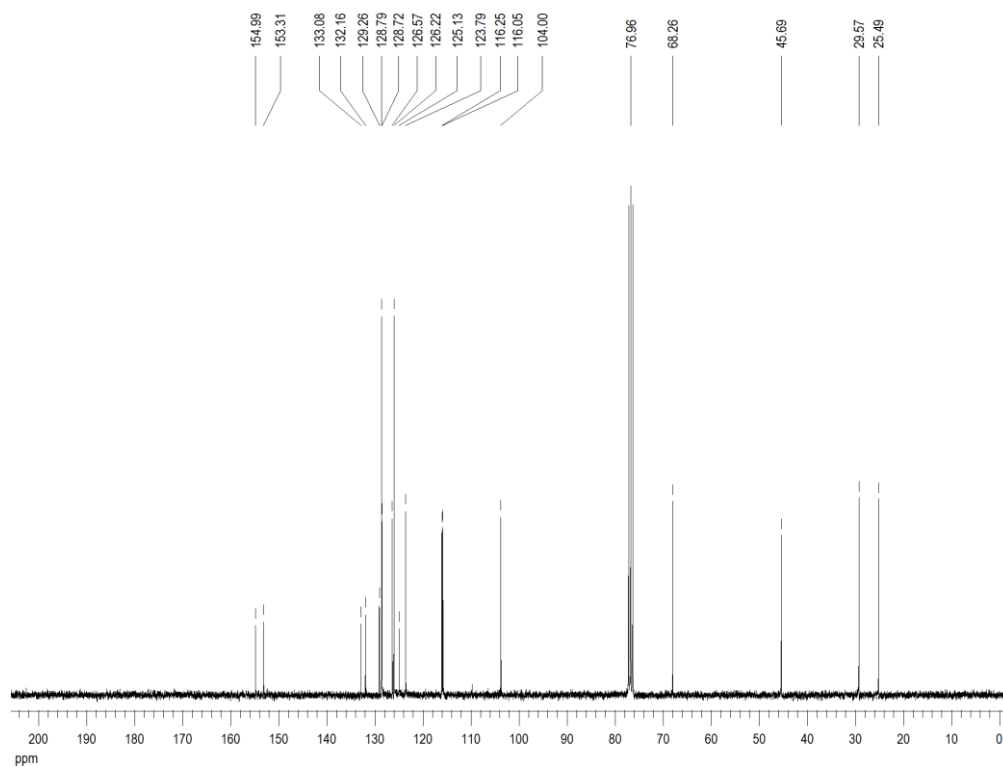
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13e** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



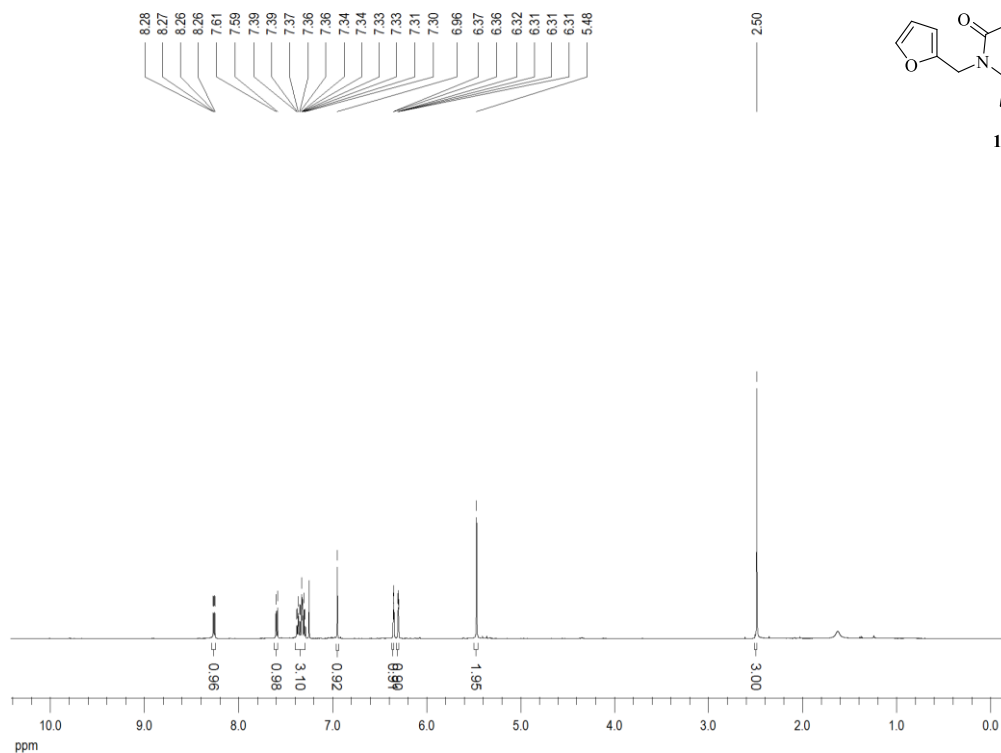
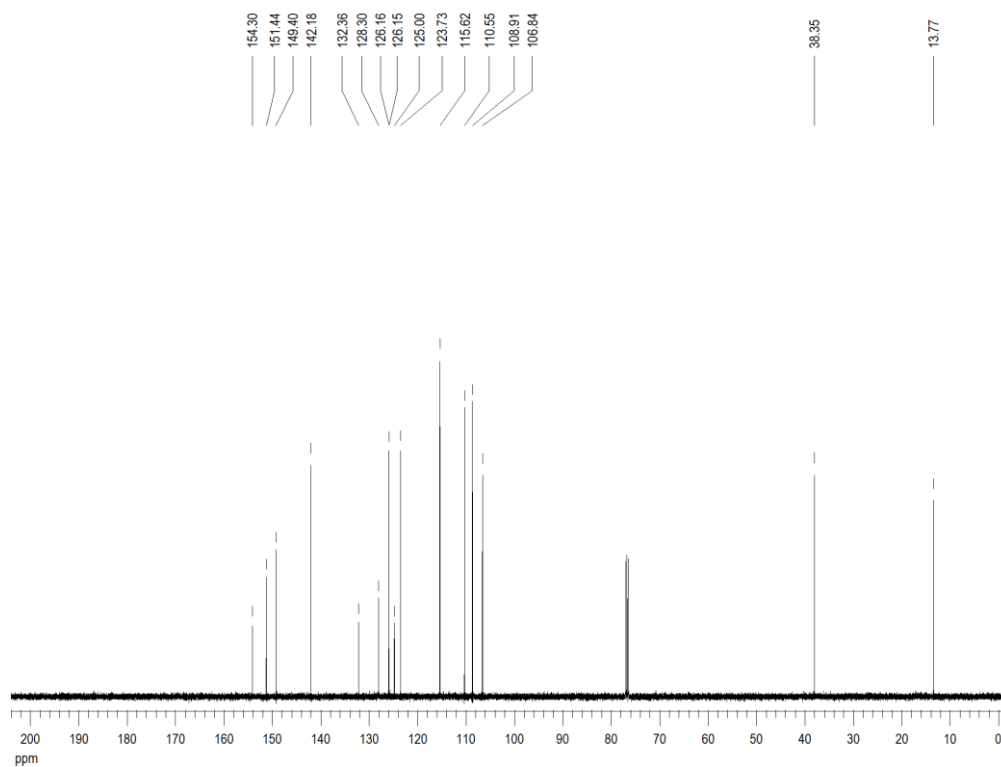
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13e** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

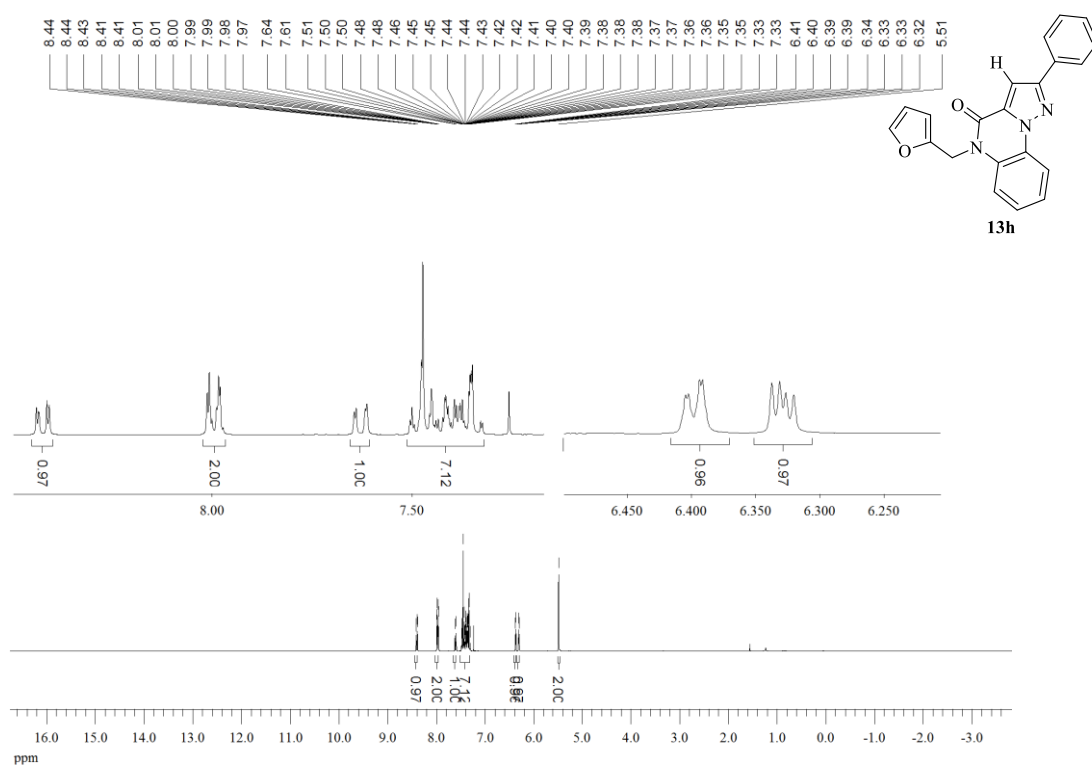
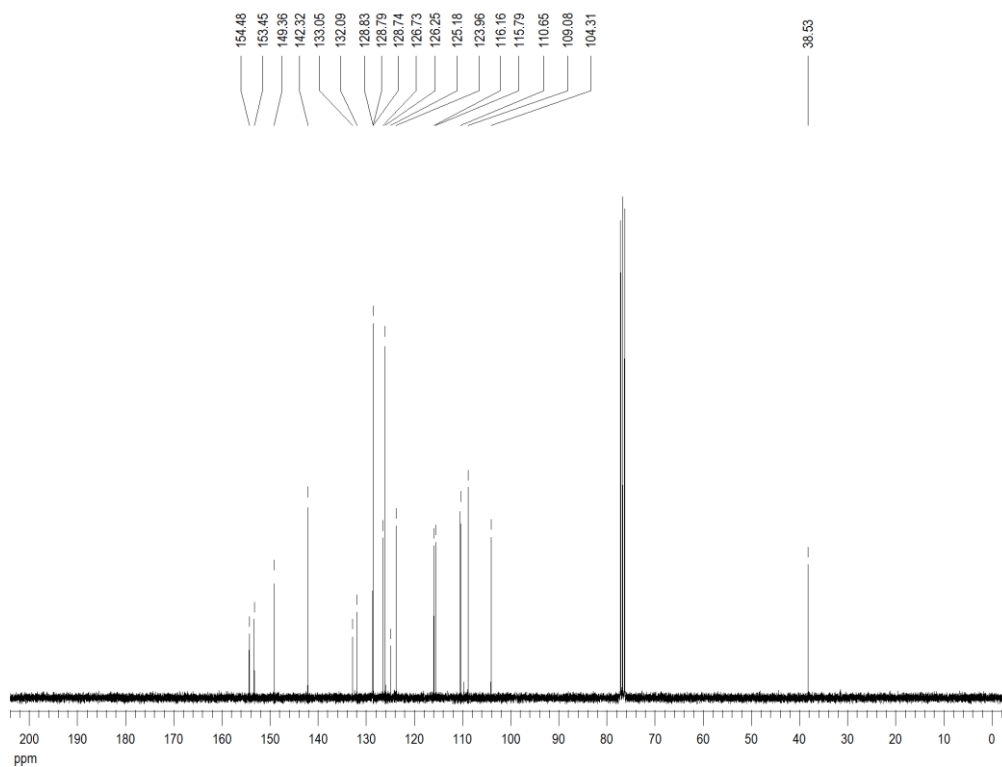


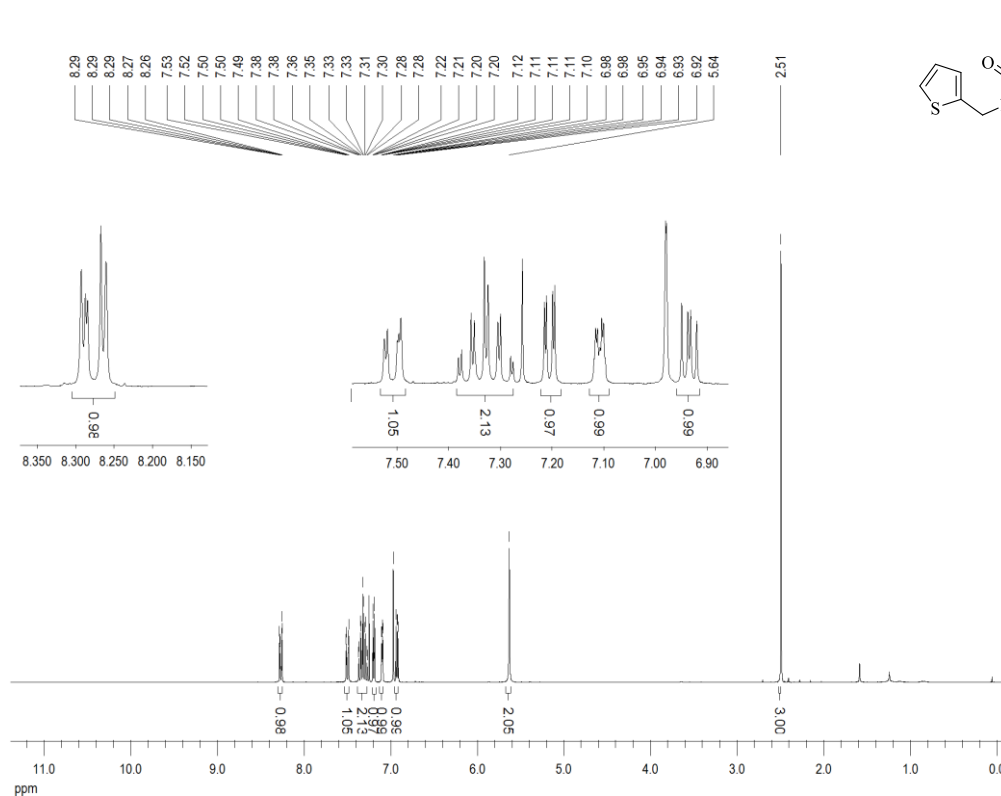
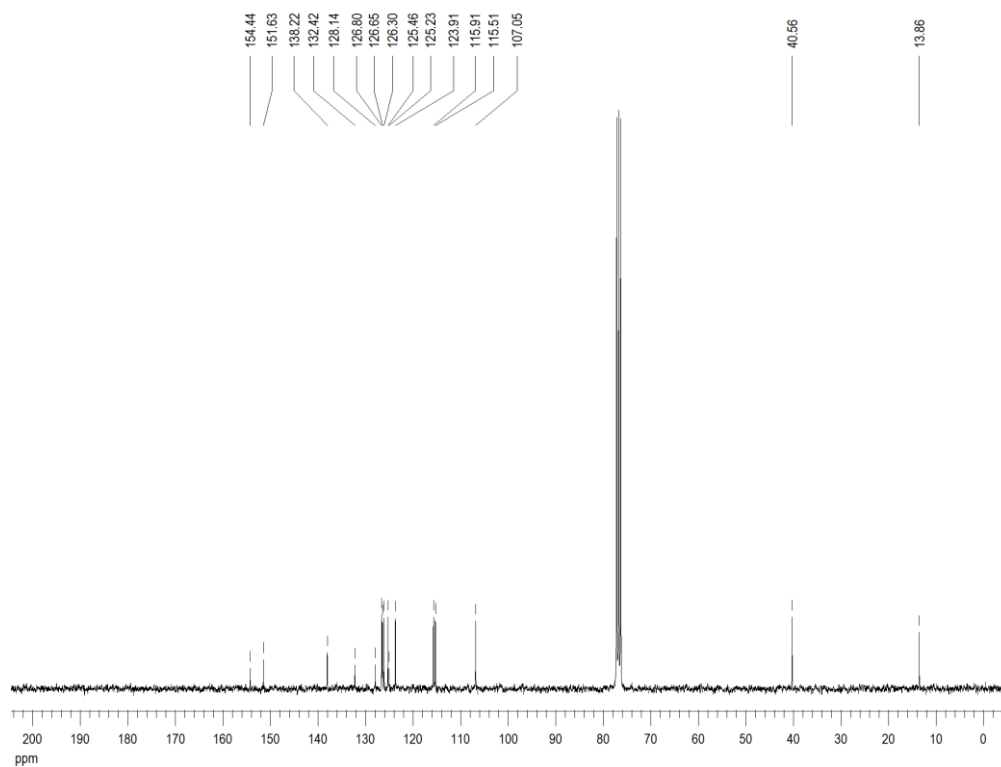
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13f** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz

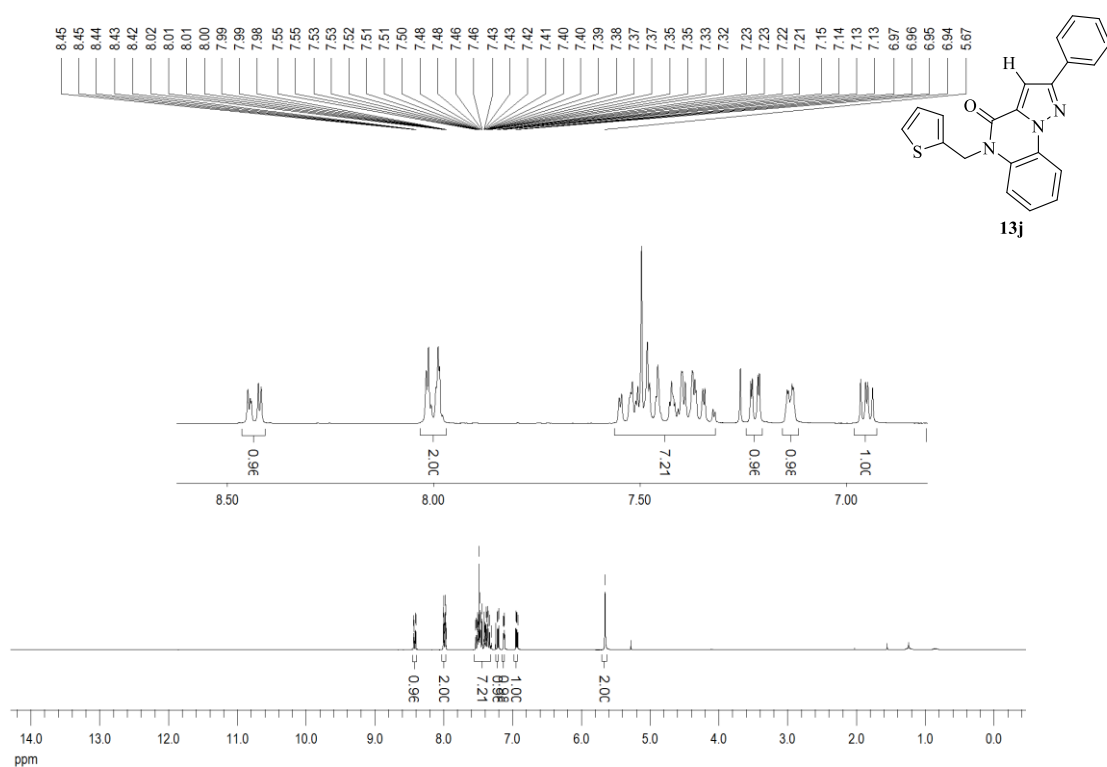


Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13f** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

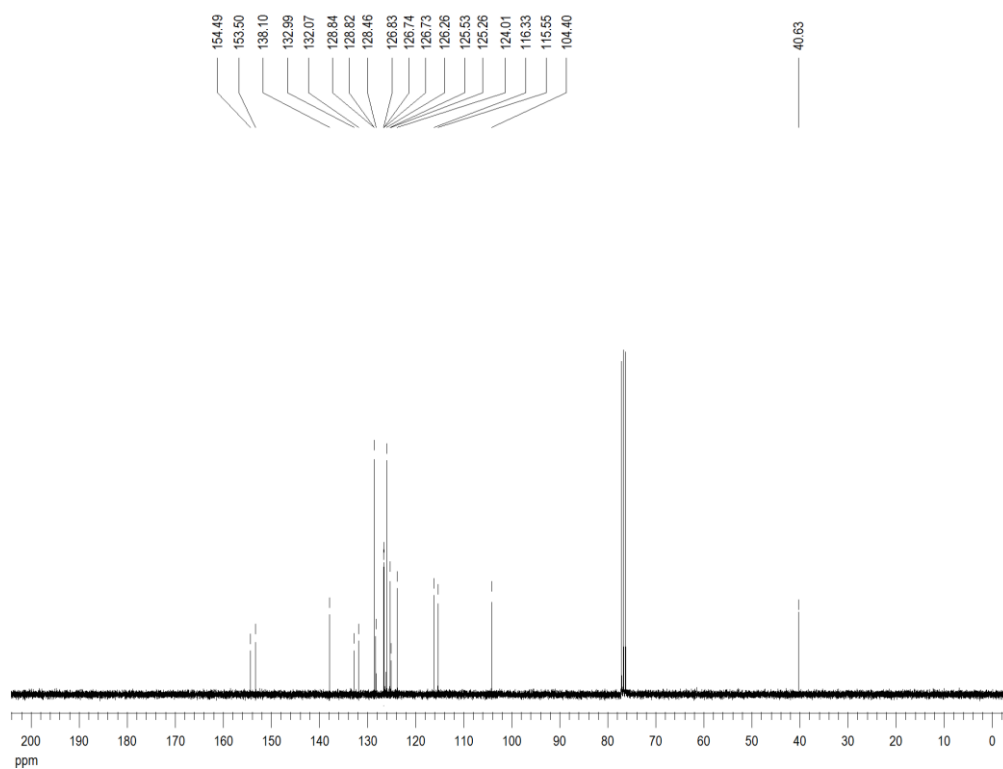
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13g** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13g** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13h** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHzEspectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13h** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

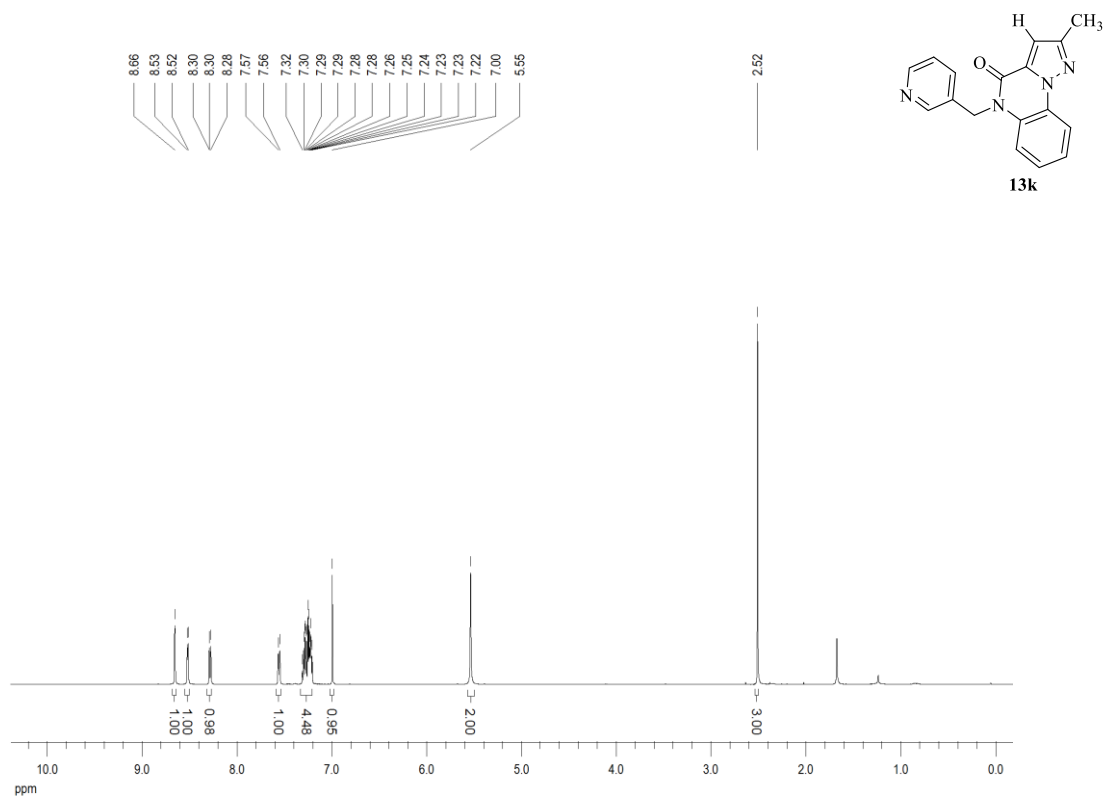
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13i** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13i** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



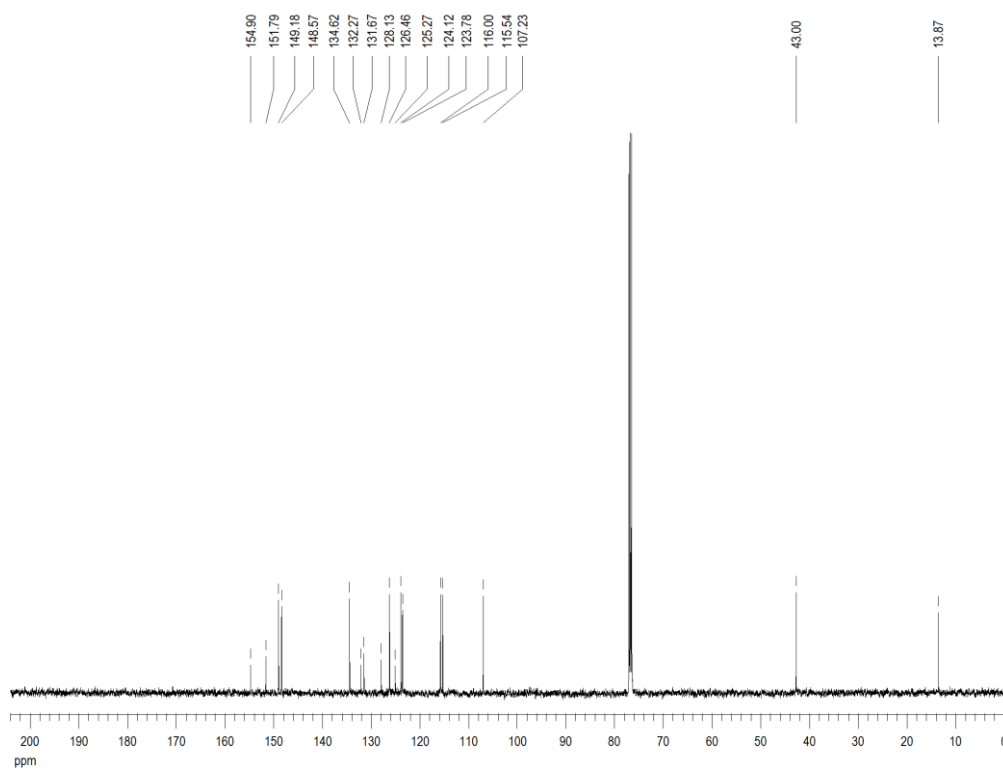
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13j** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz



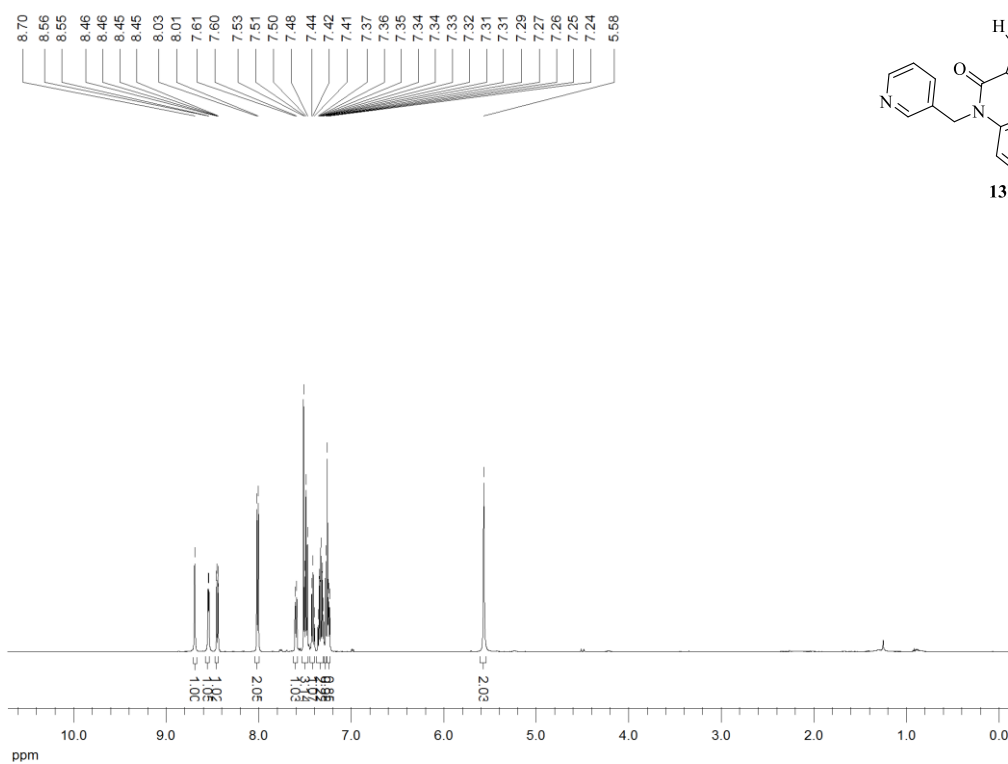
Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13j** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz



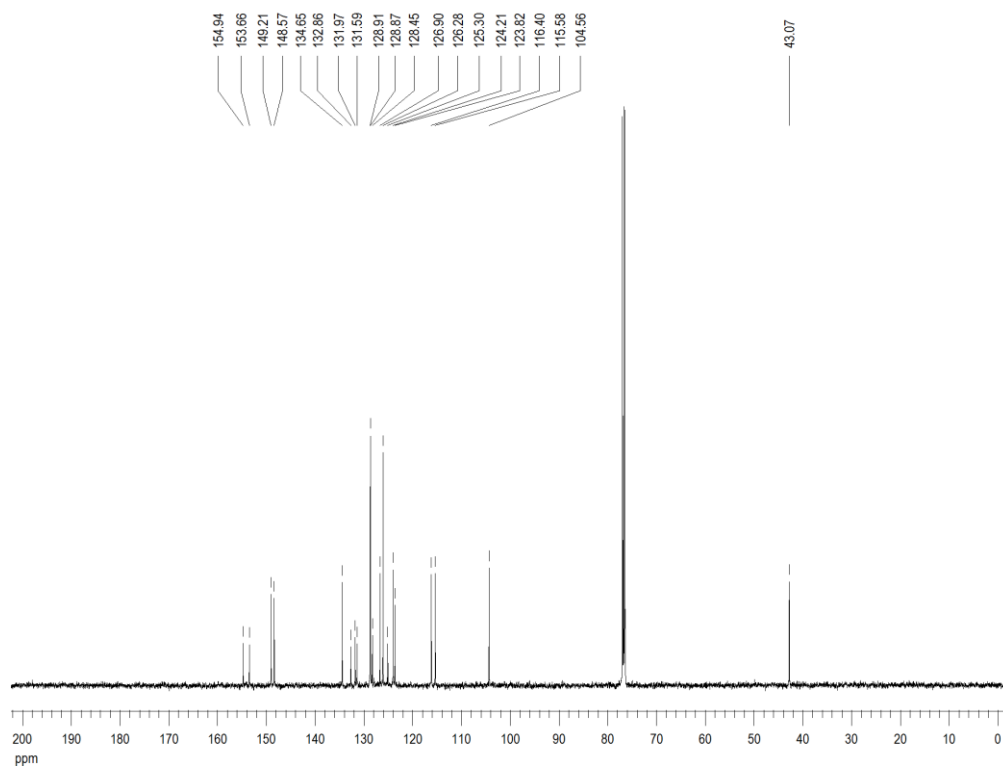
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13k** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13k** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz

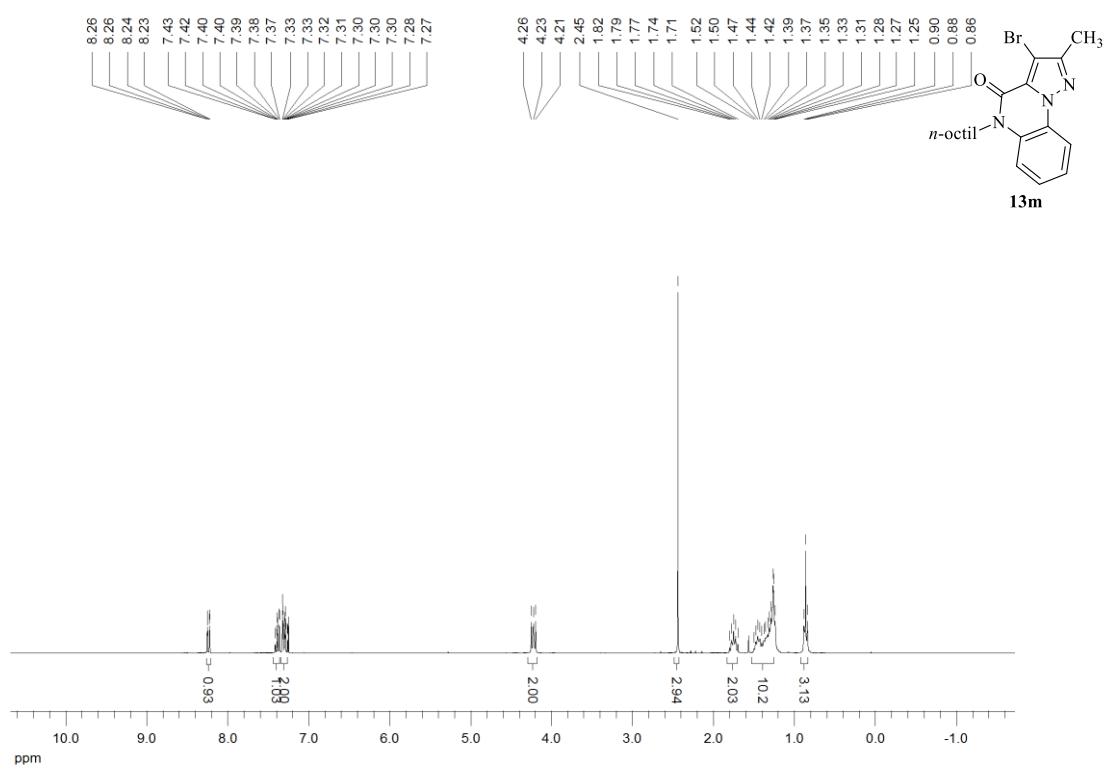
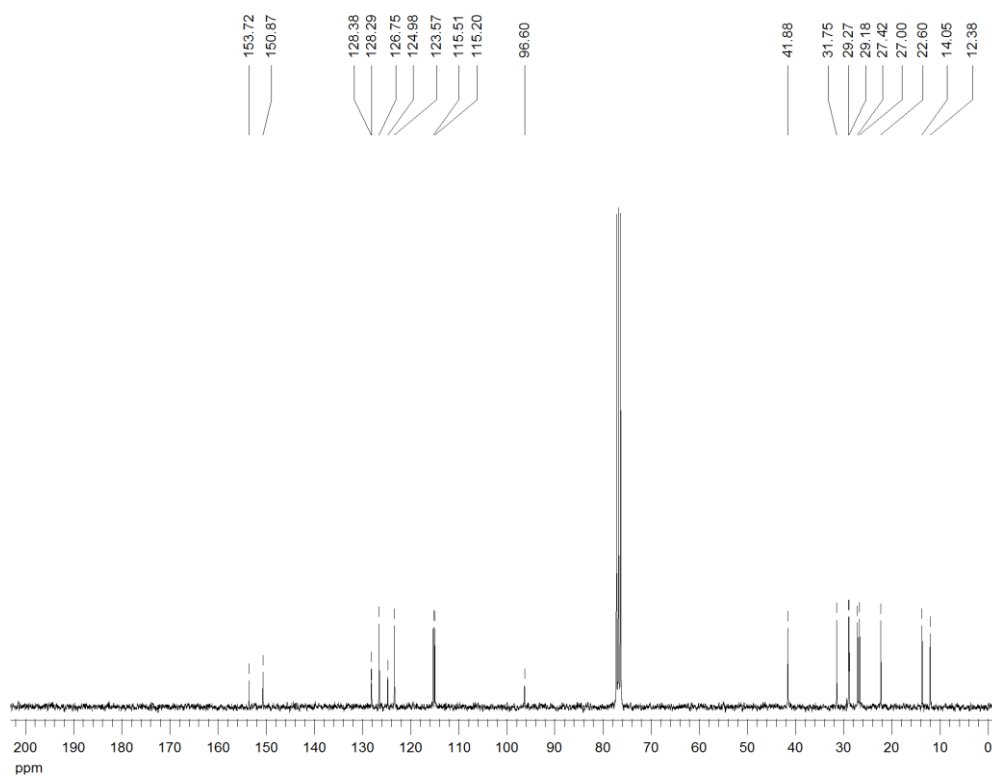


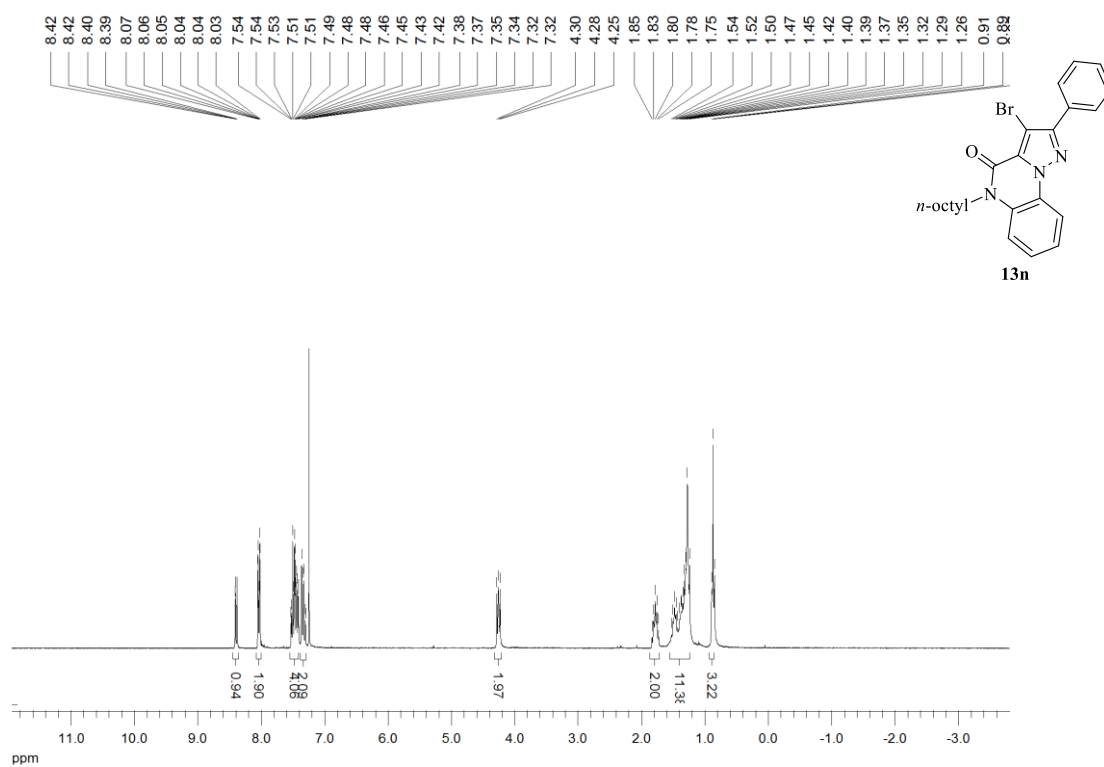
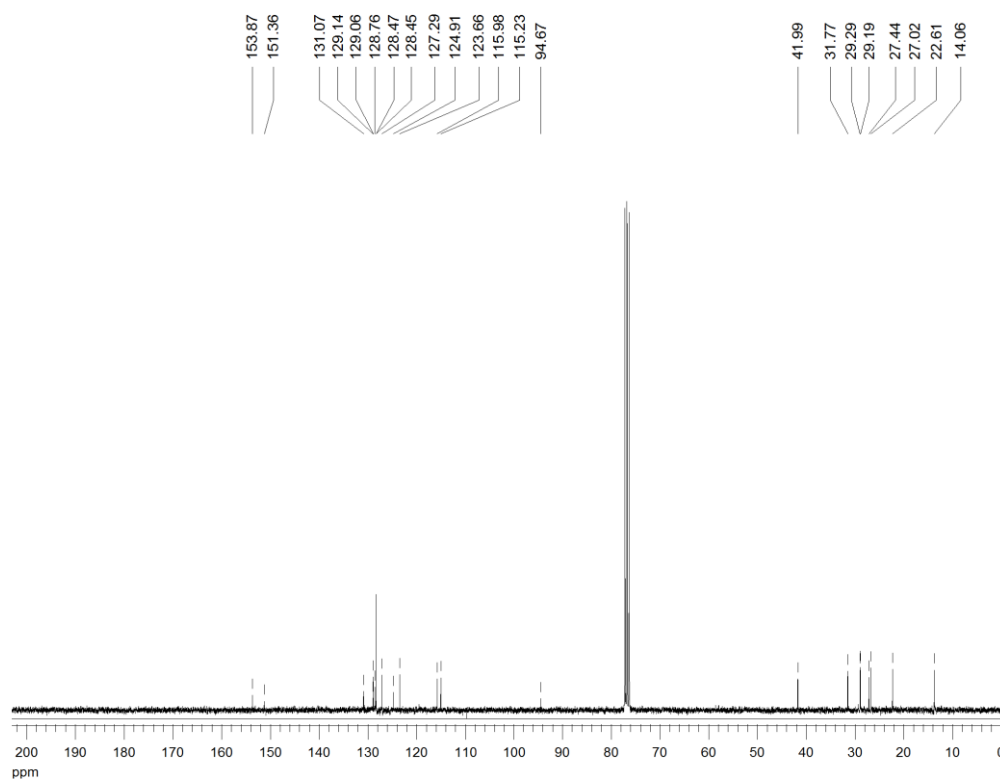
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **131** em  $\text{CDCl}_3$  a 500 MHz

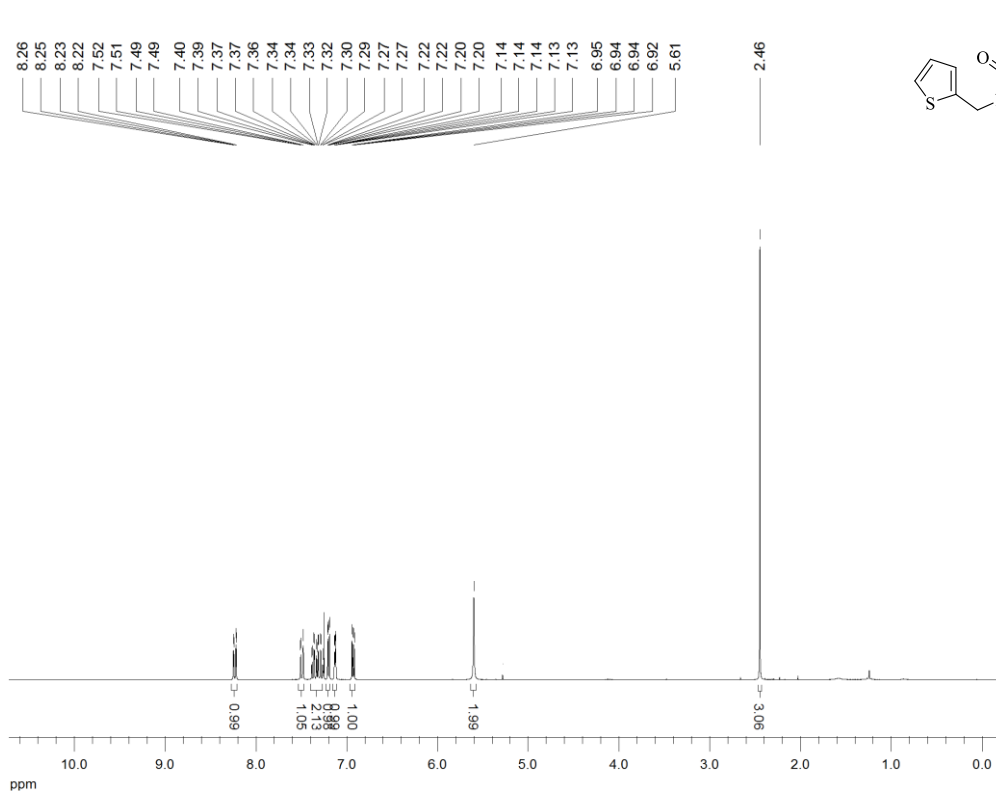
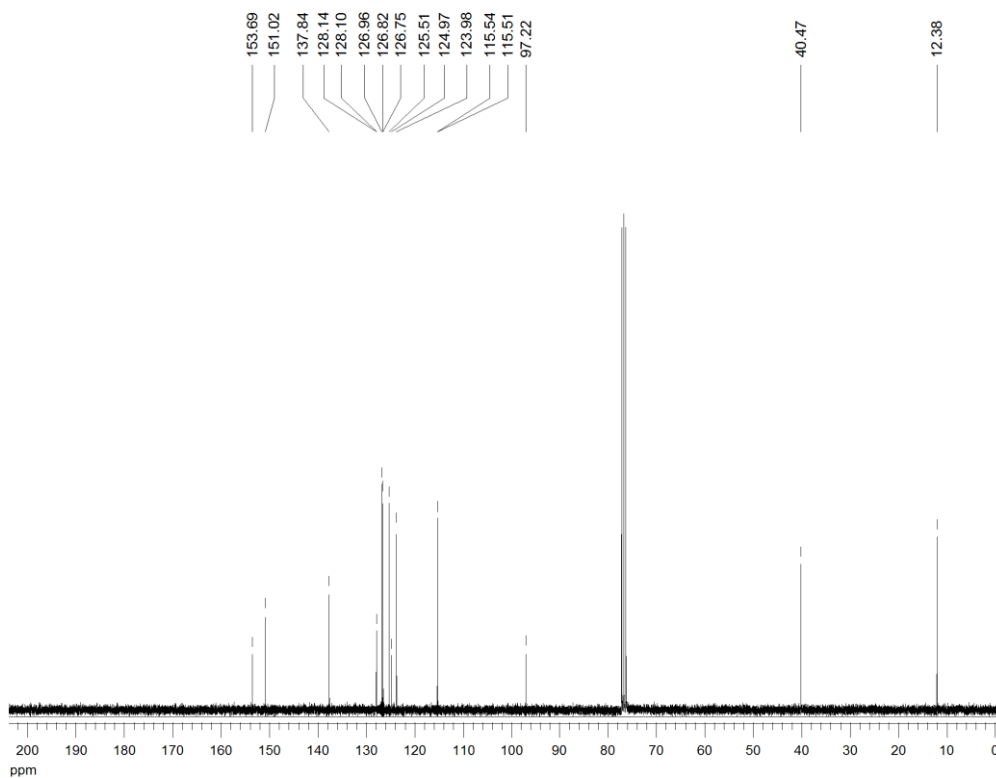


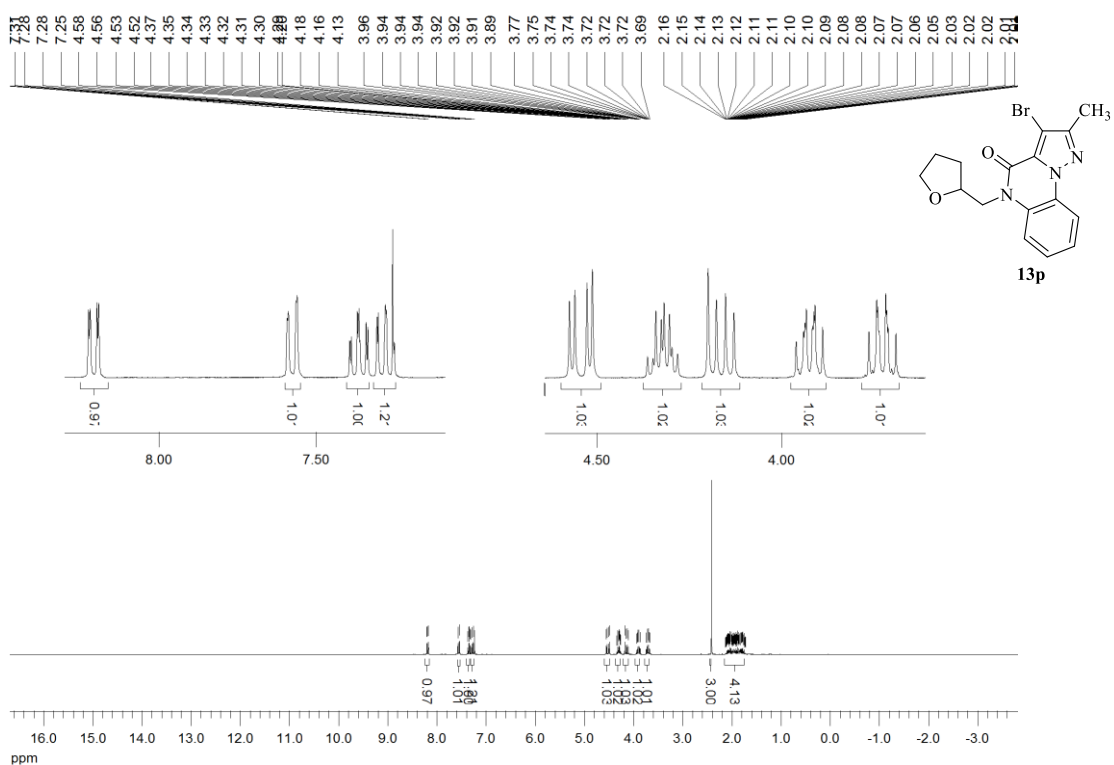
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **131** em  $\text{CDCl}_3$  a 125 MHz



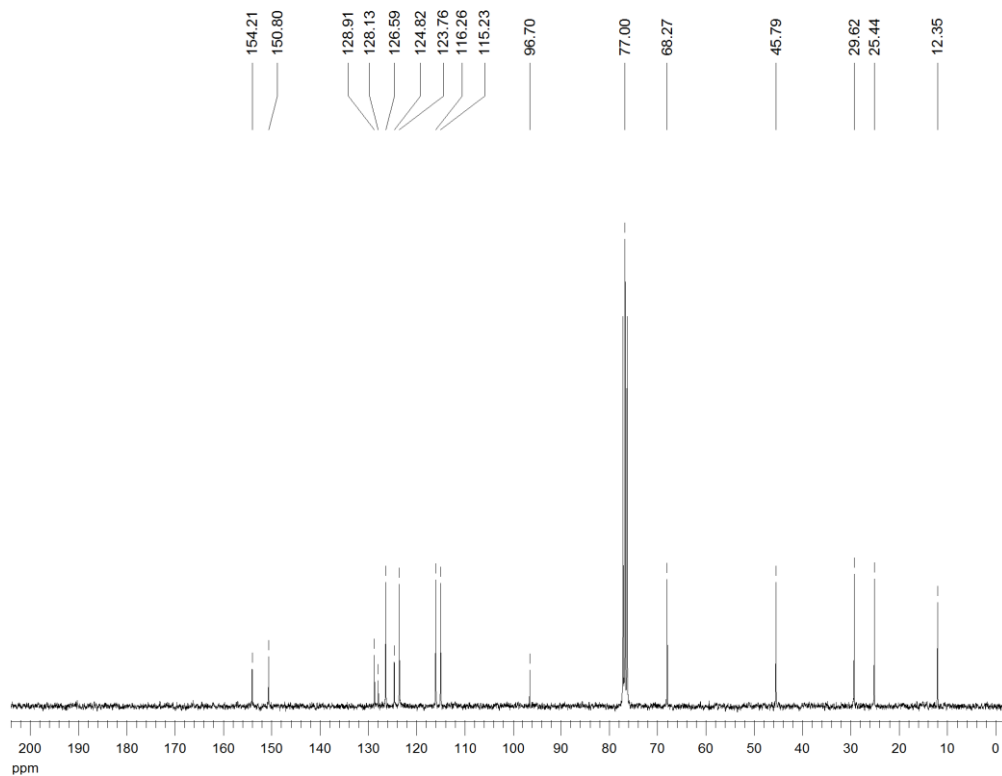
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13m** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHzEspectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13m** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13n** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHzEspectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13n** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

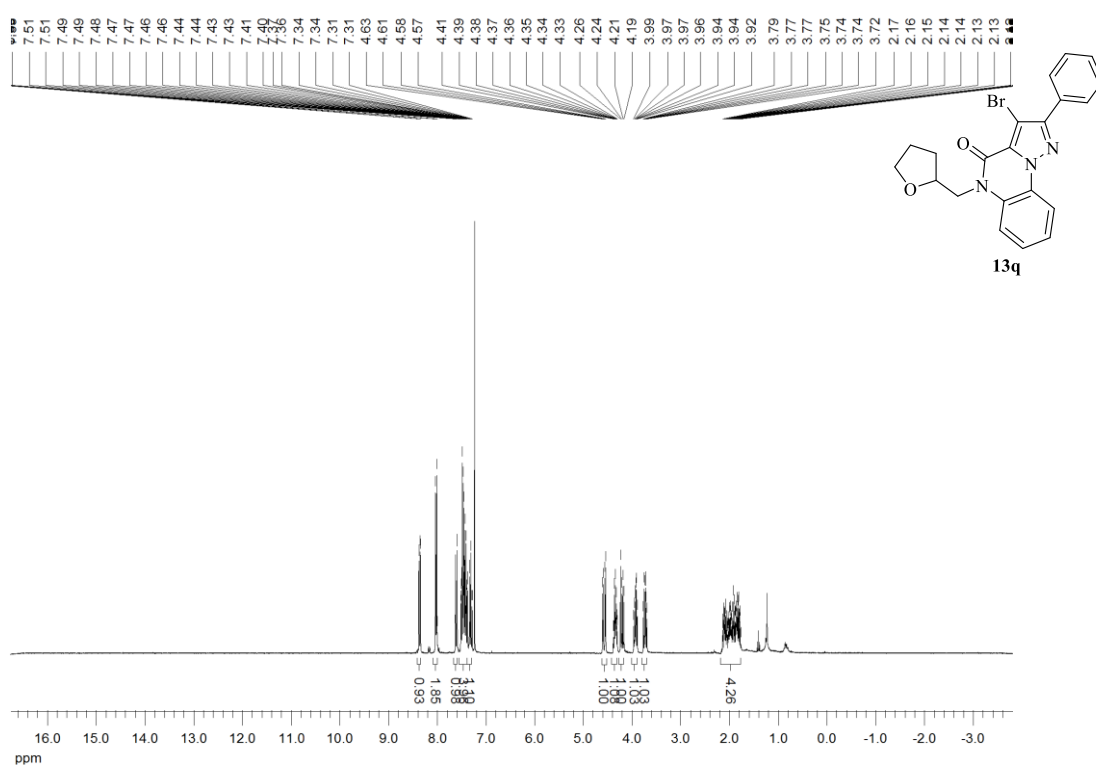
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13o** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHzEspectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13o** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



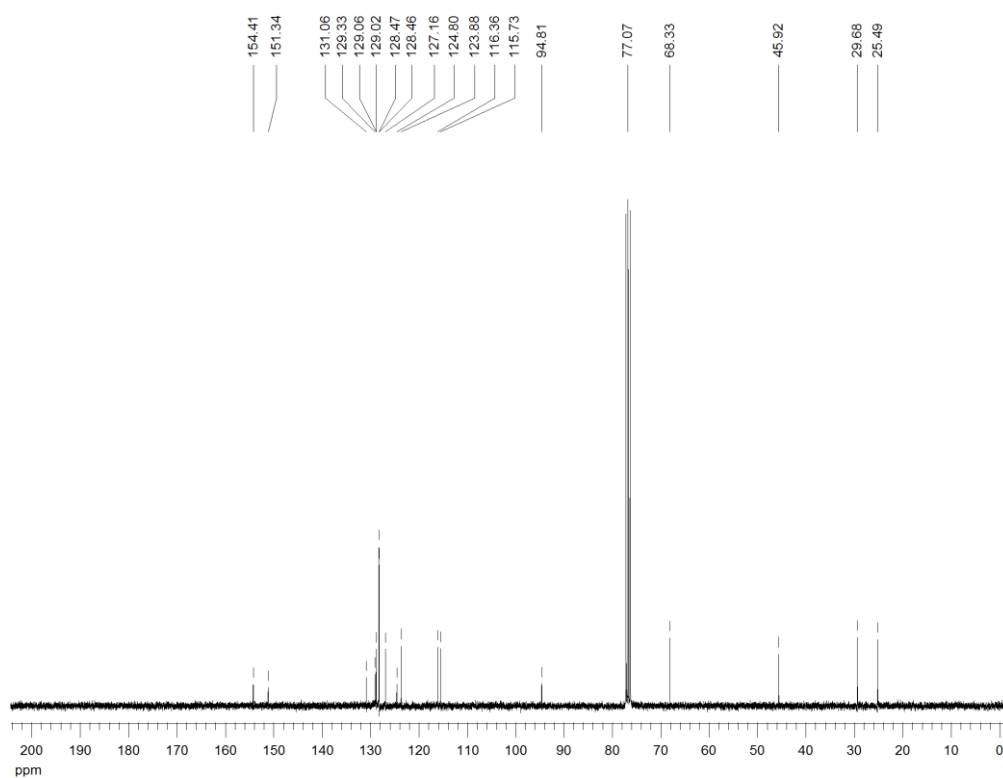
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **13p** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz



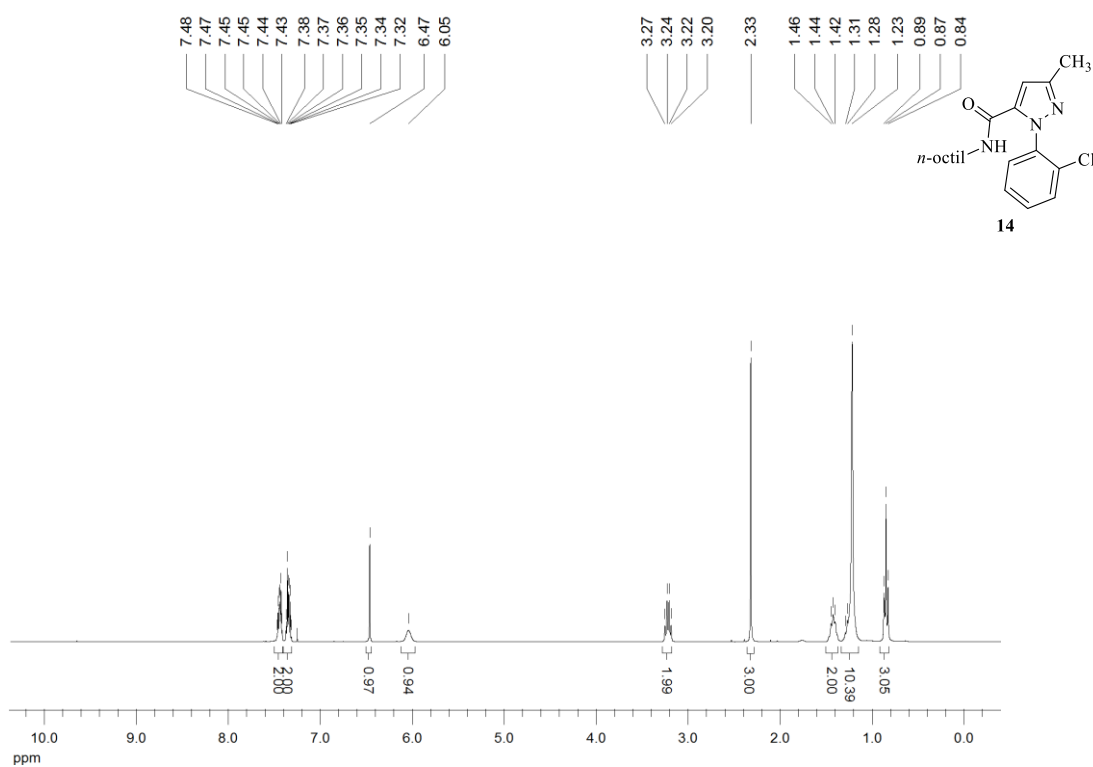
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **13p** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz



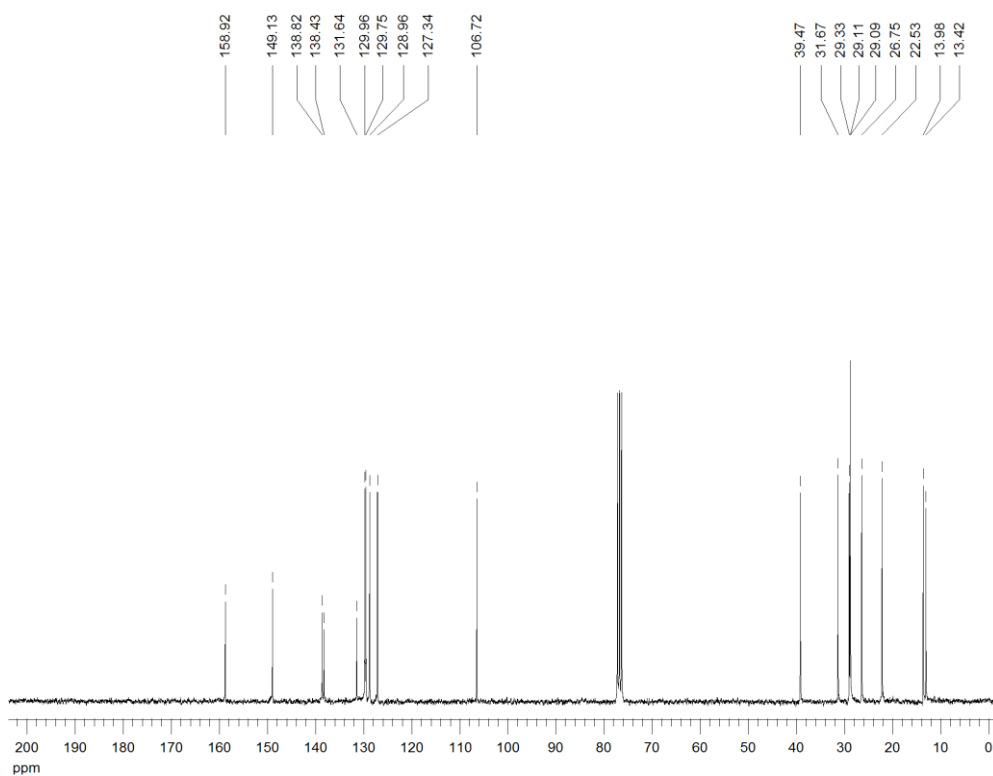
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **13q** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz



Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} do composto **13q** em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz

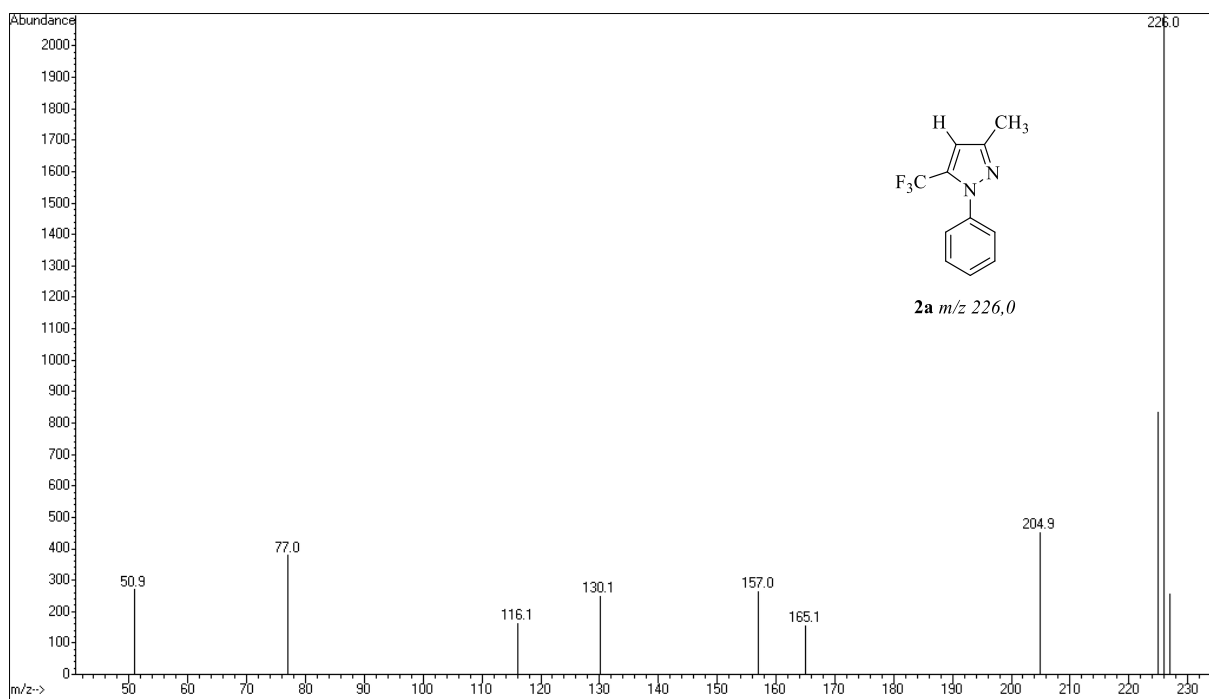
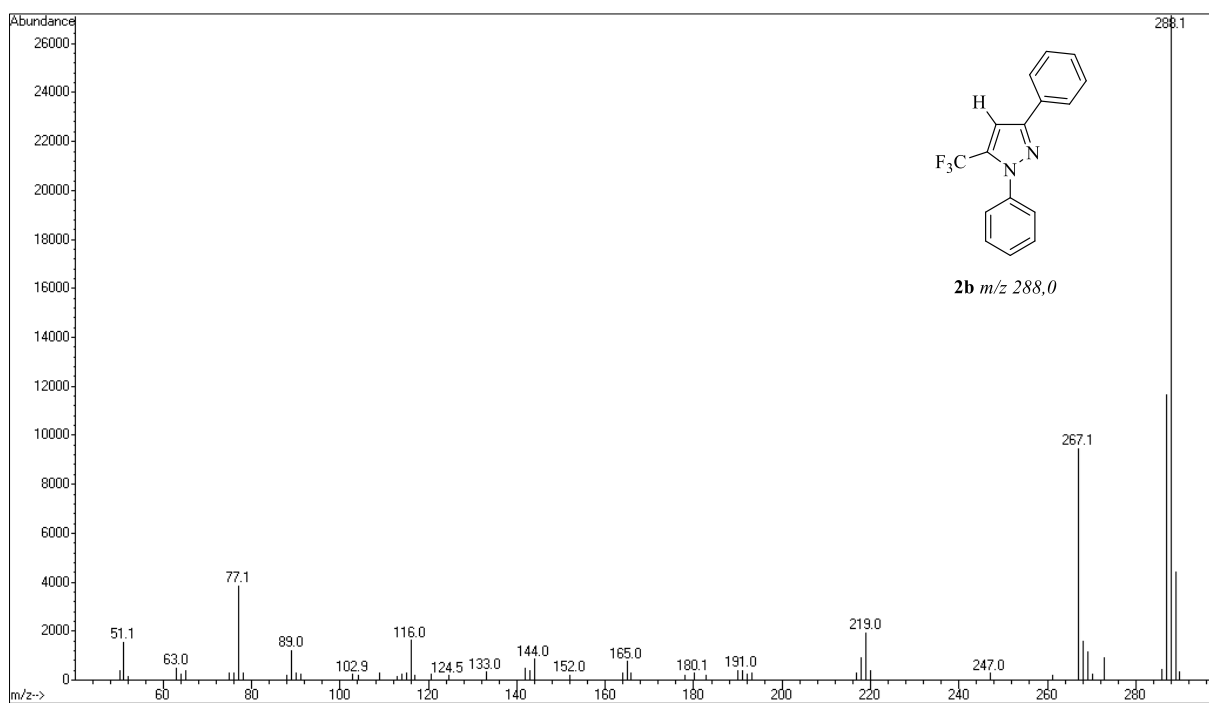


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **14** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz

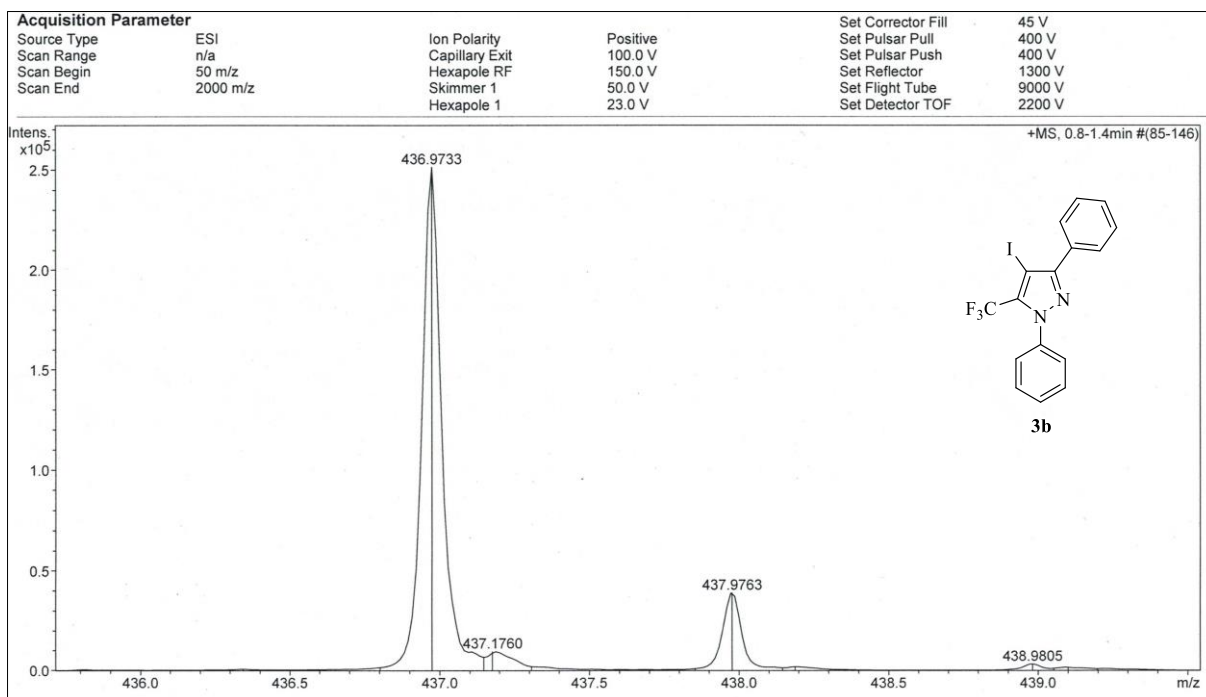
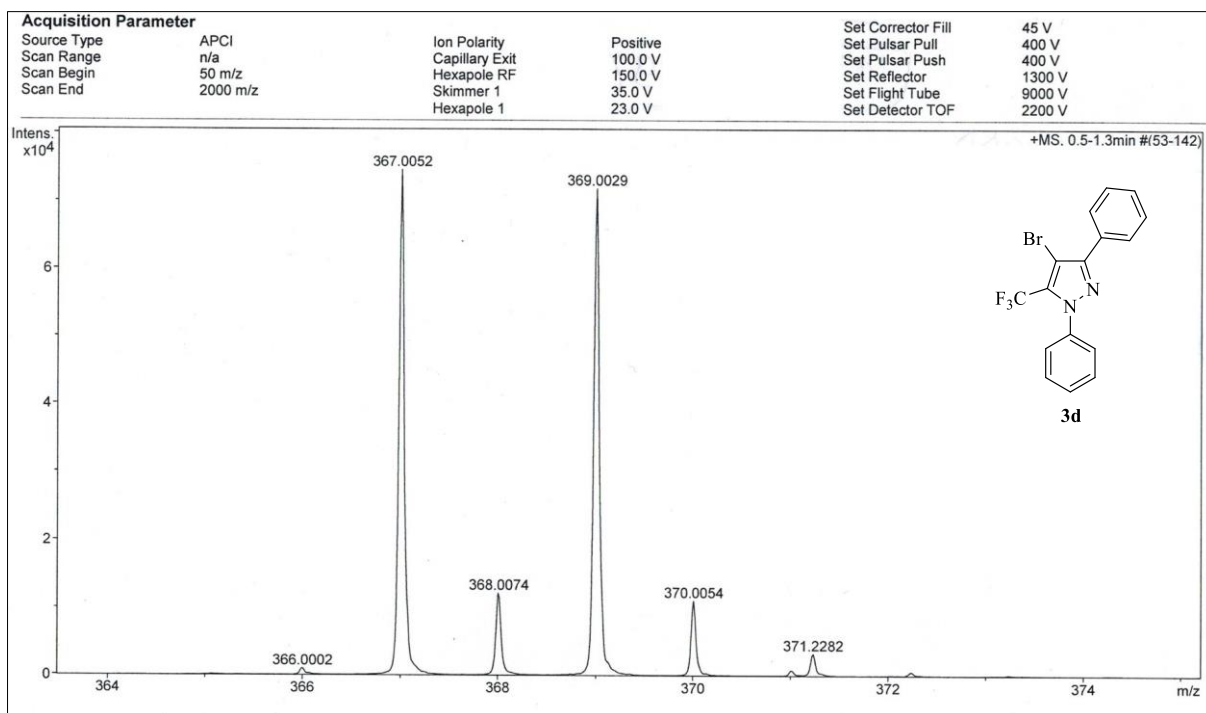


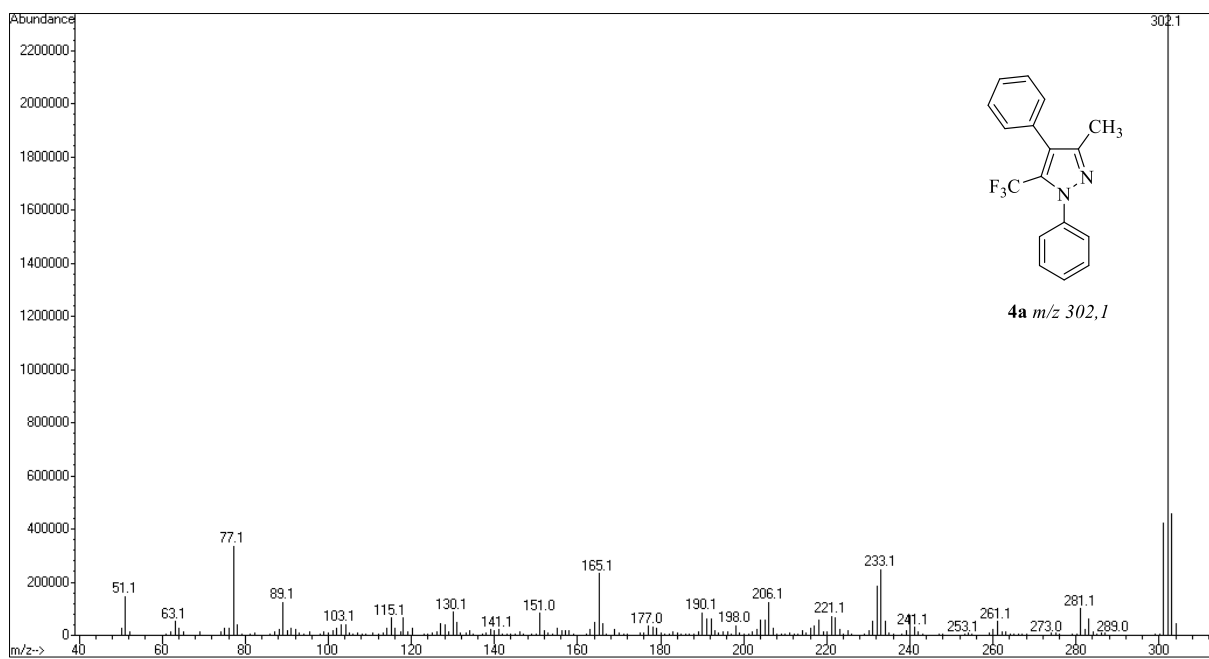
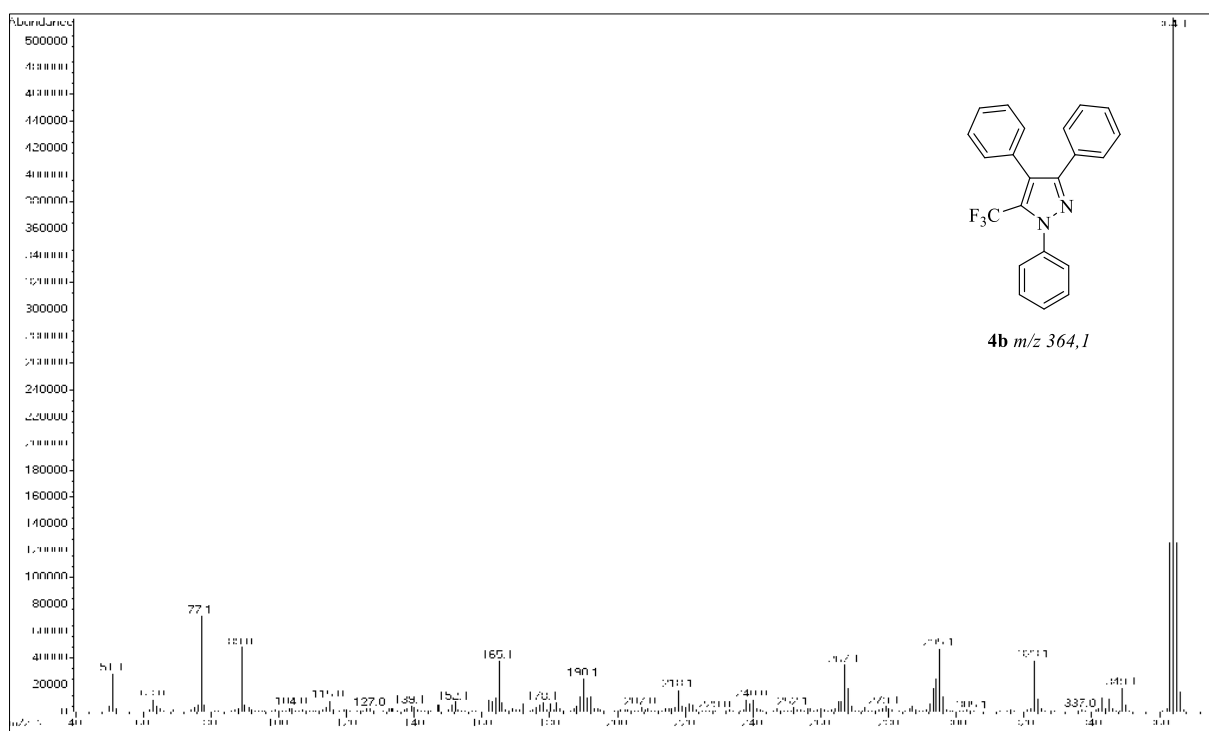
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  do composto **14** em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz

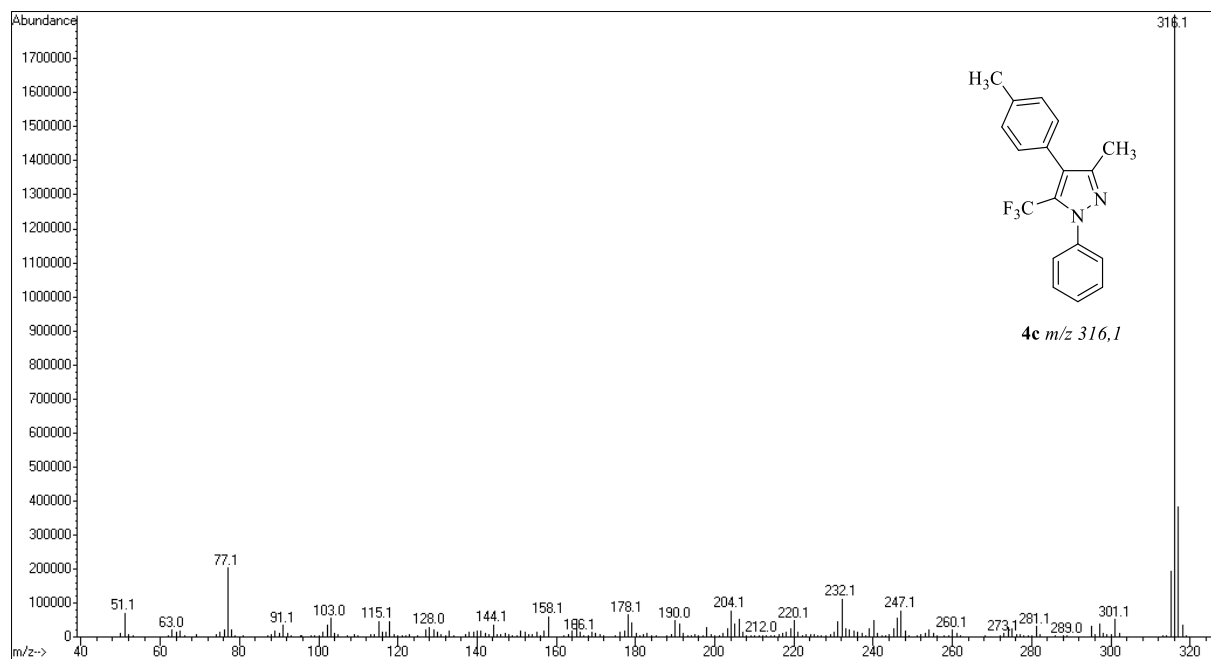
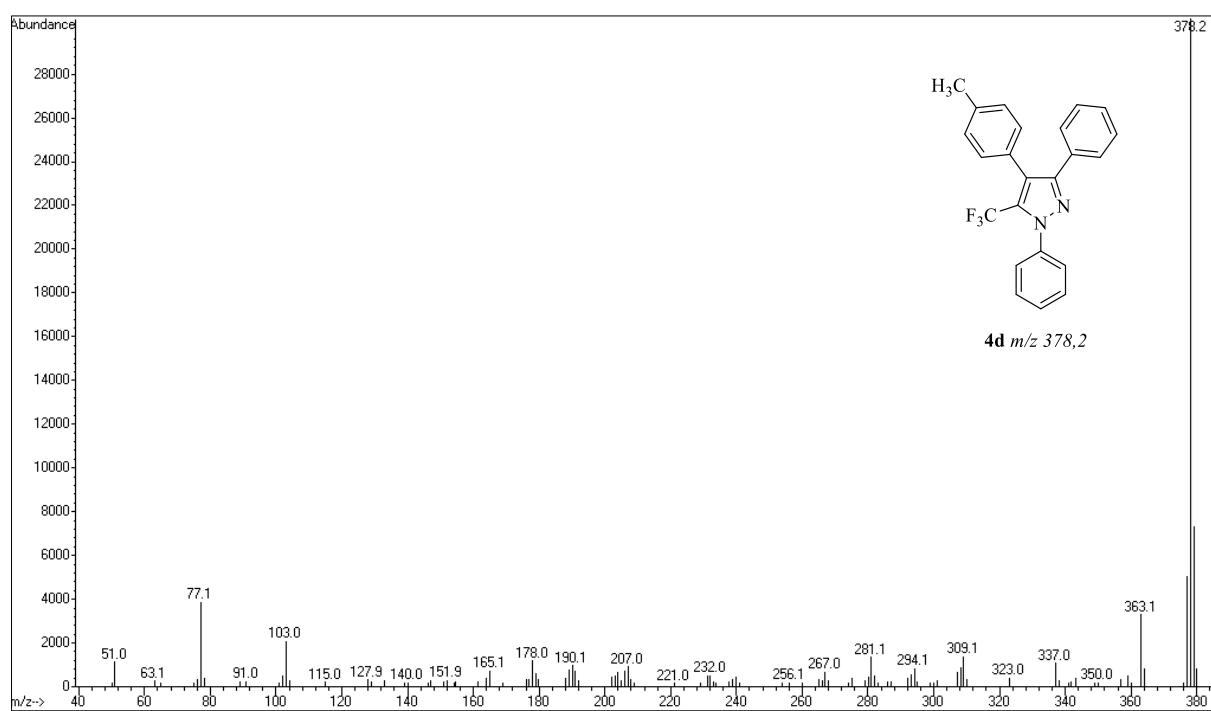
**ESPECTROS DE CG-EM e HRMS**

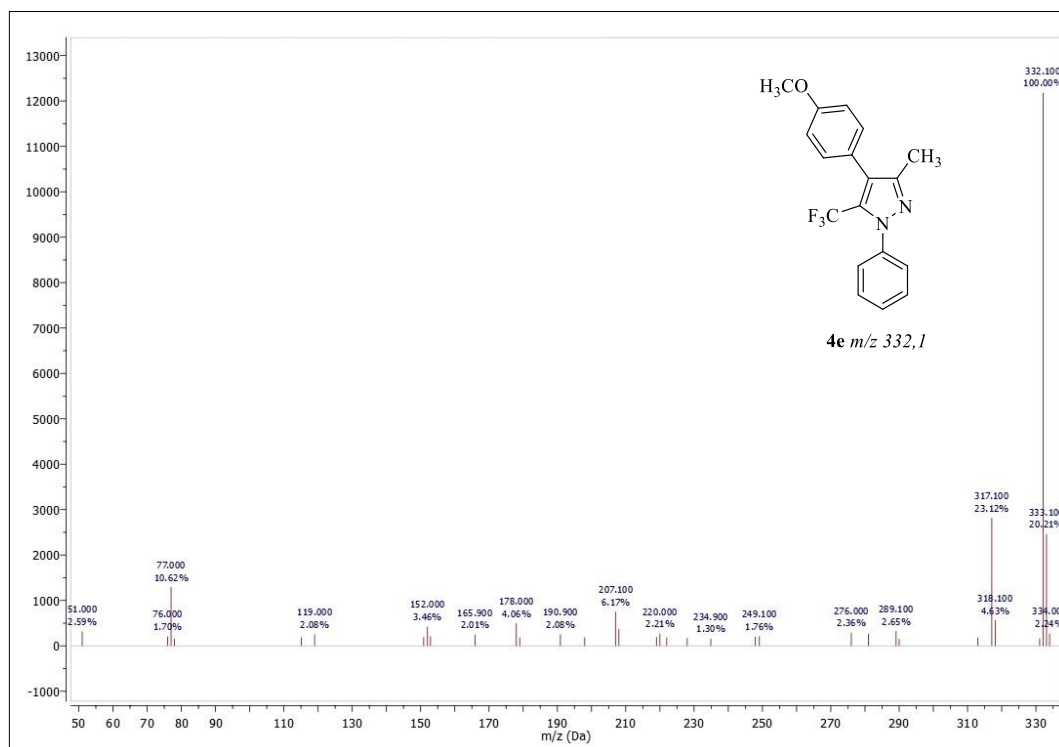
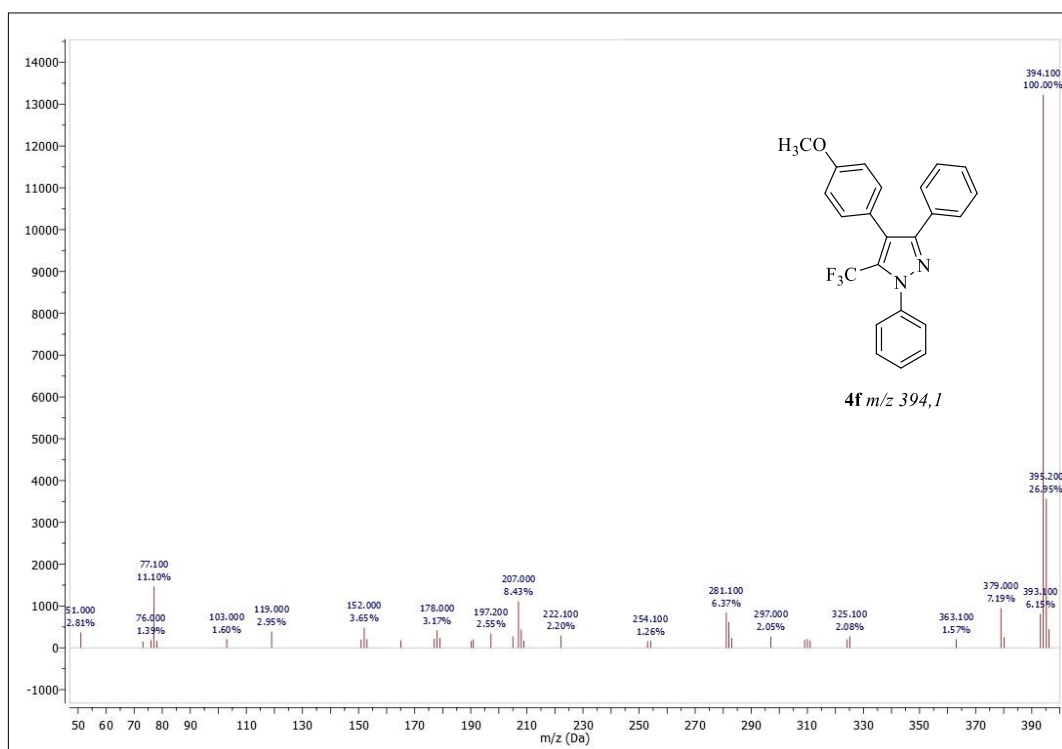
Espectro de CG-EM do composto **2a**Espectro de CG-EM do composto **2b**

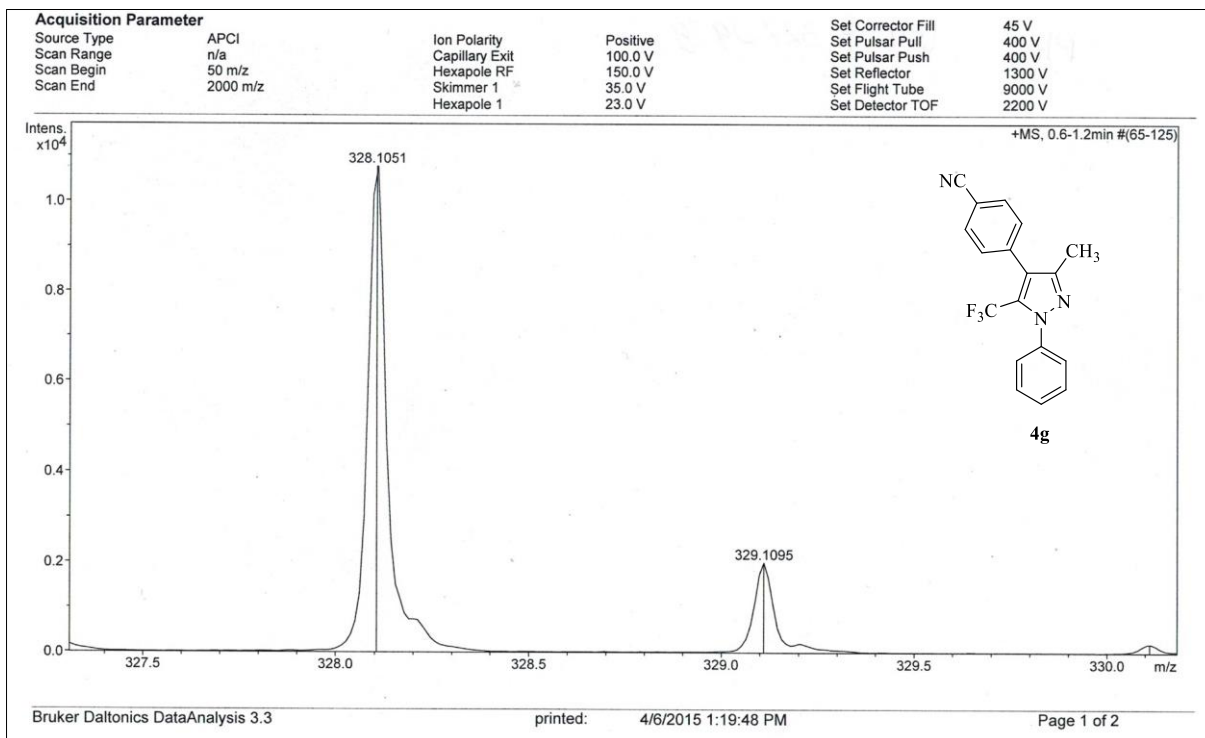
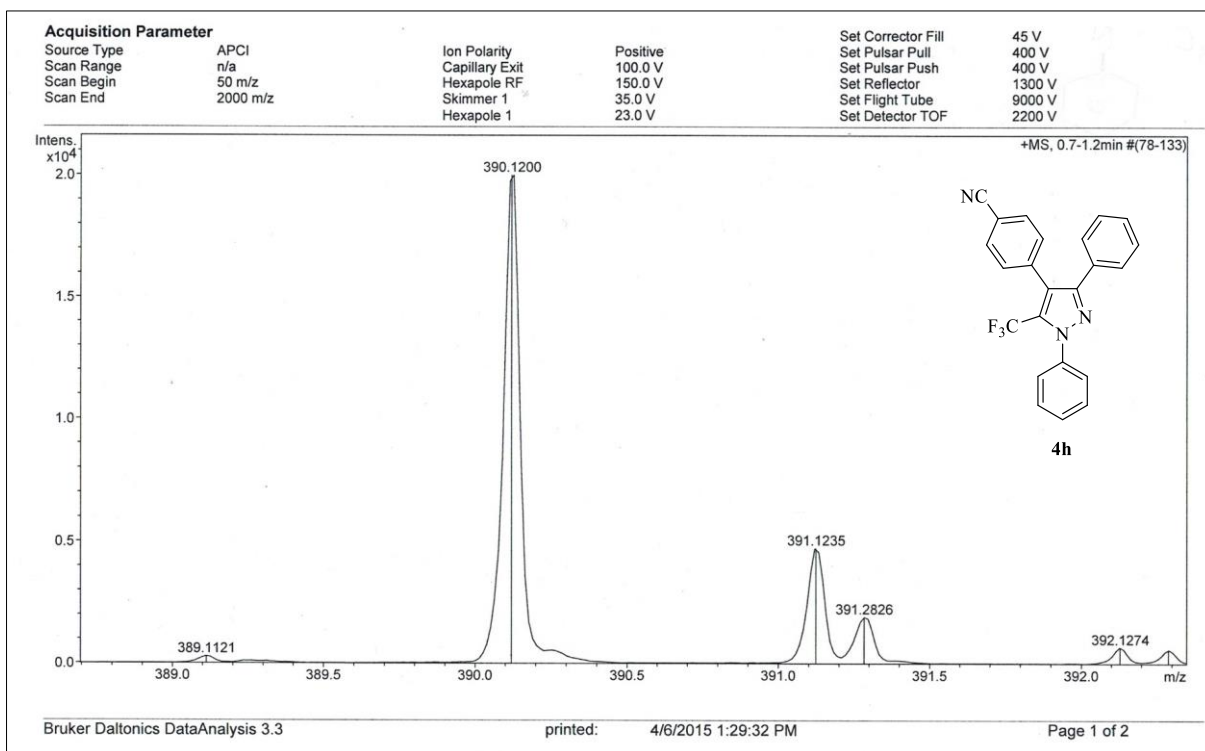


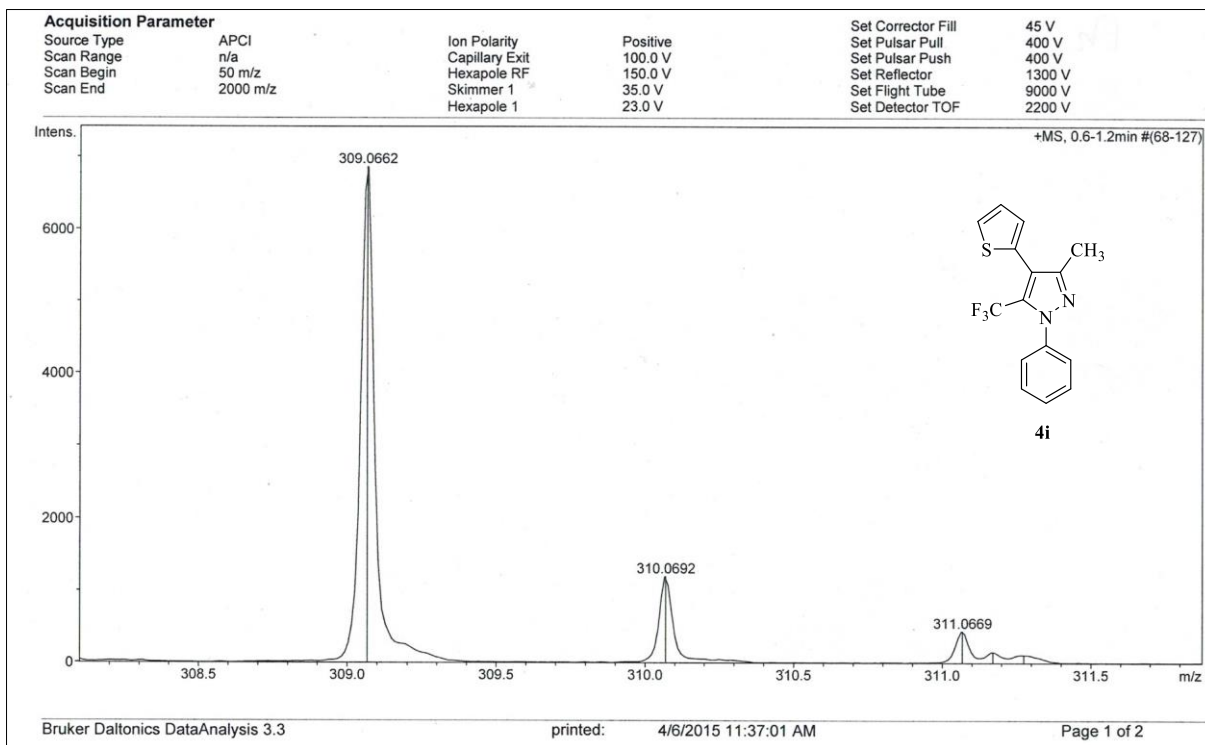
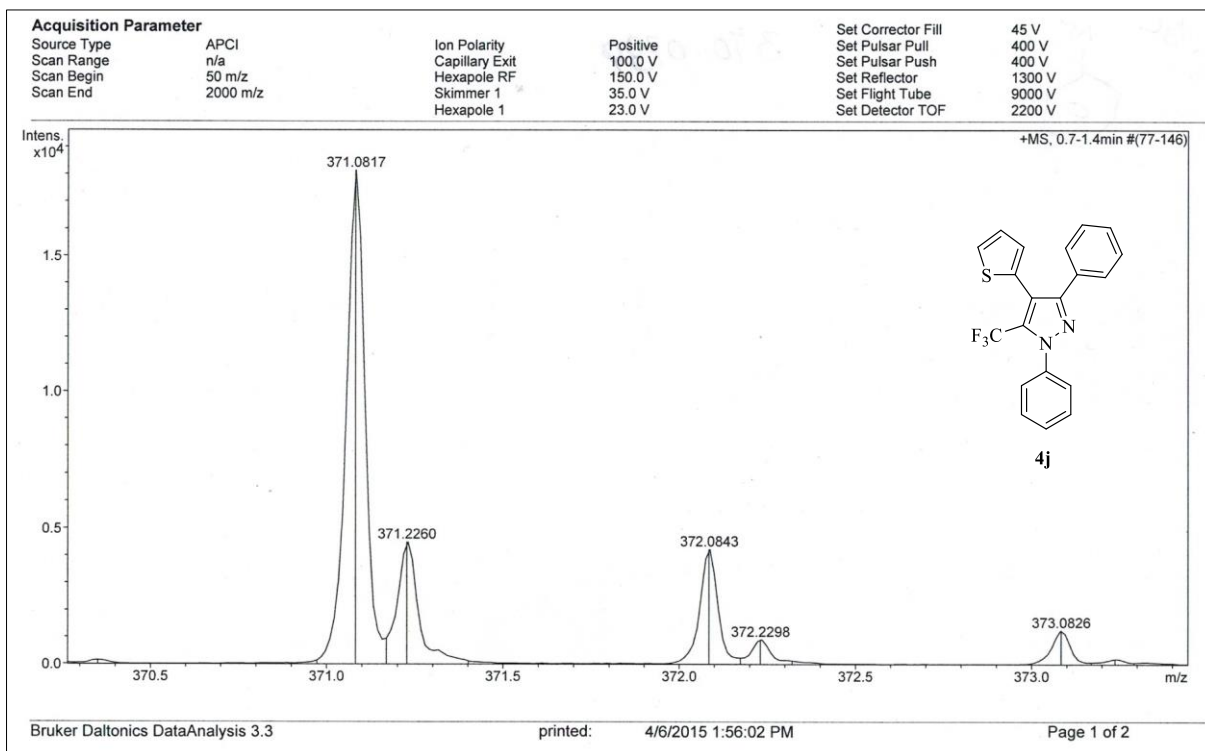
Espectro de HRMS do composto **3b**Espectro de HRMS do composto **3d**

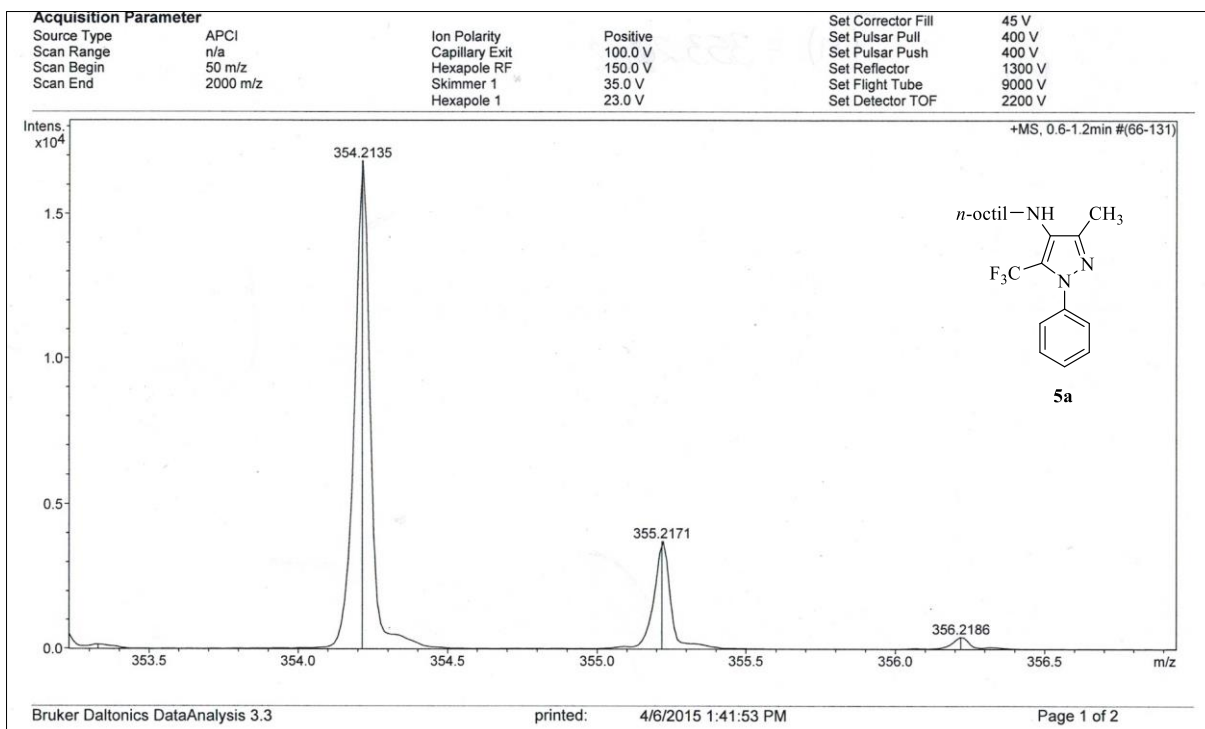
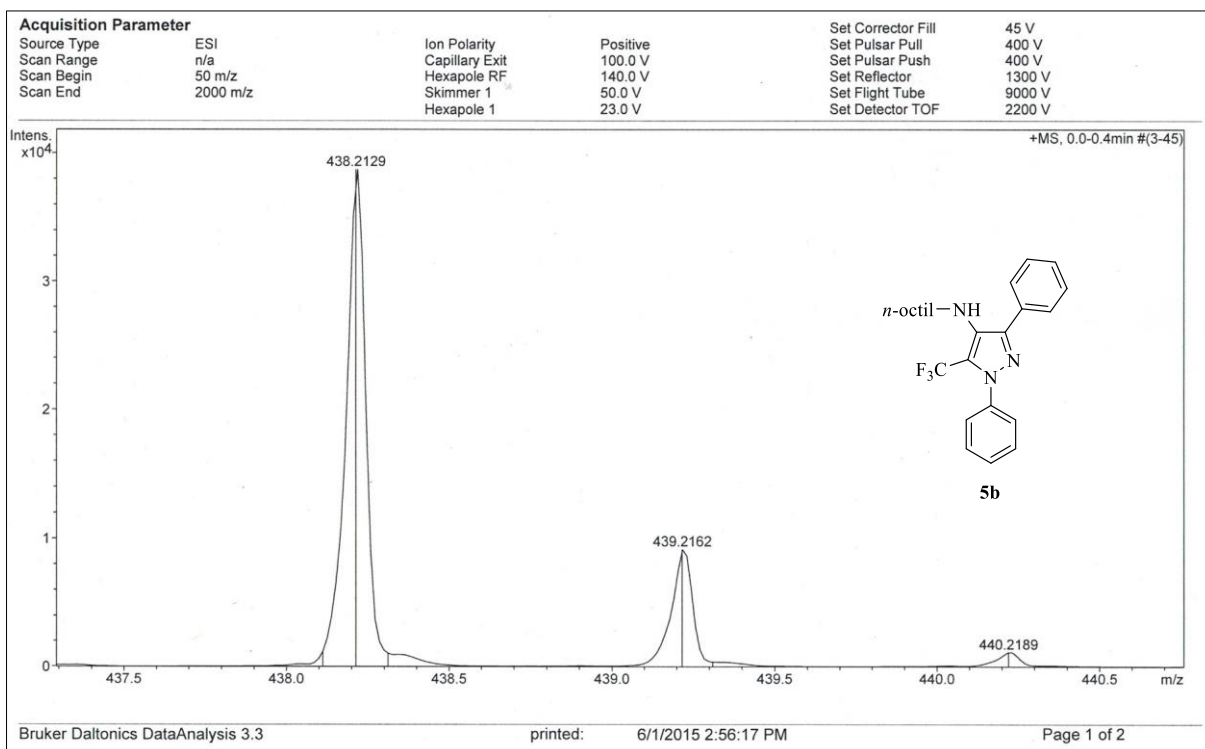
Espectro de CG-EM do composto **4a**Espectro de CG-EM do composto **4b**

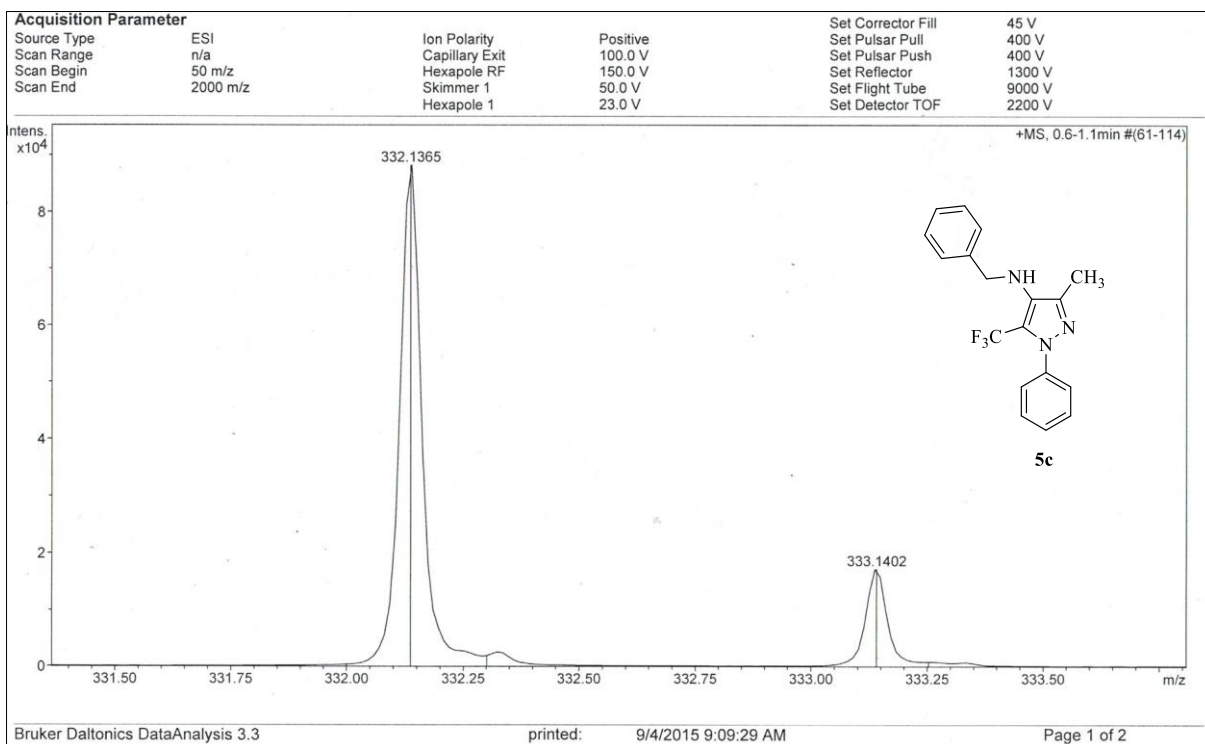
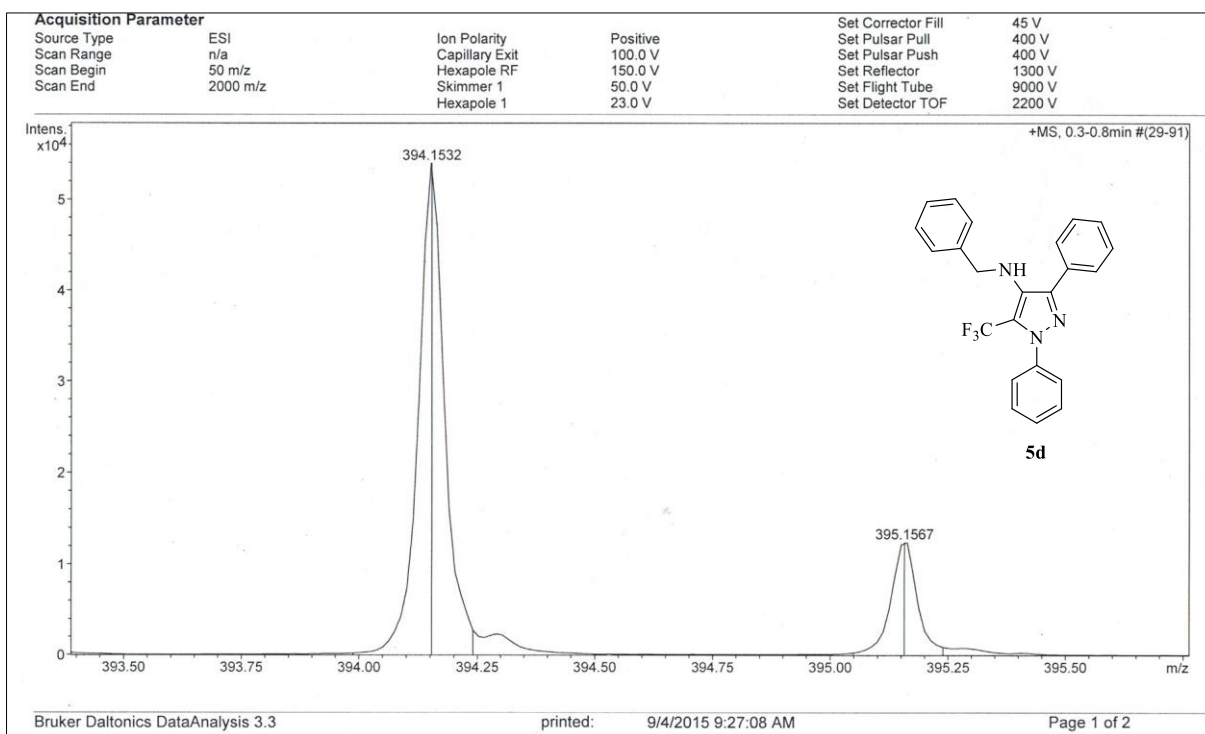
Espectro de CG-EM do composto **4c**Espectro de CG-EM do composto **4d**

Espectro de CG-EM do composto **4e**Espectro de CG-EM do composto **4f**

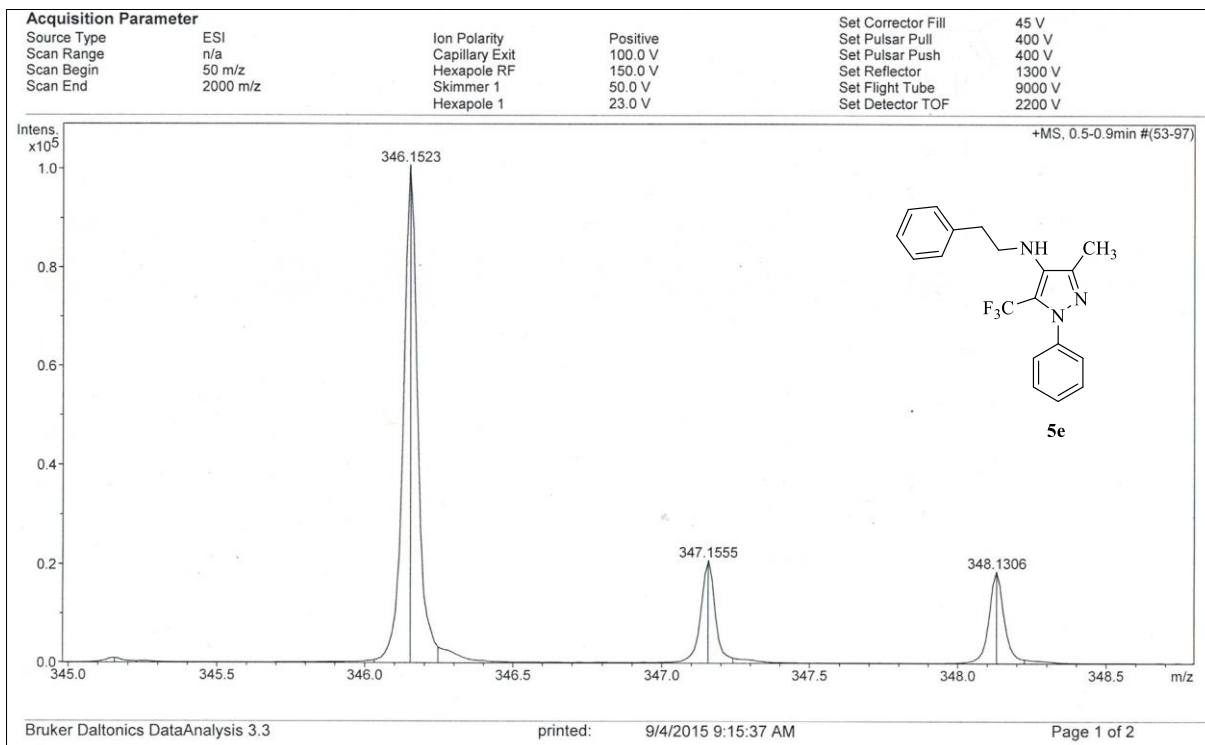
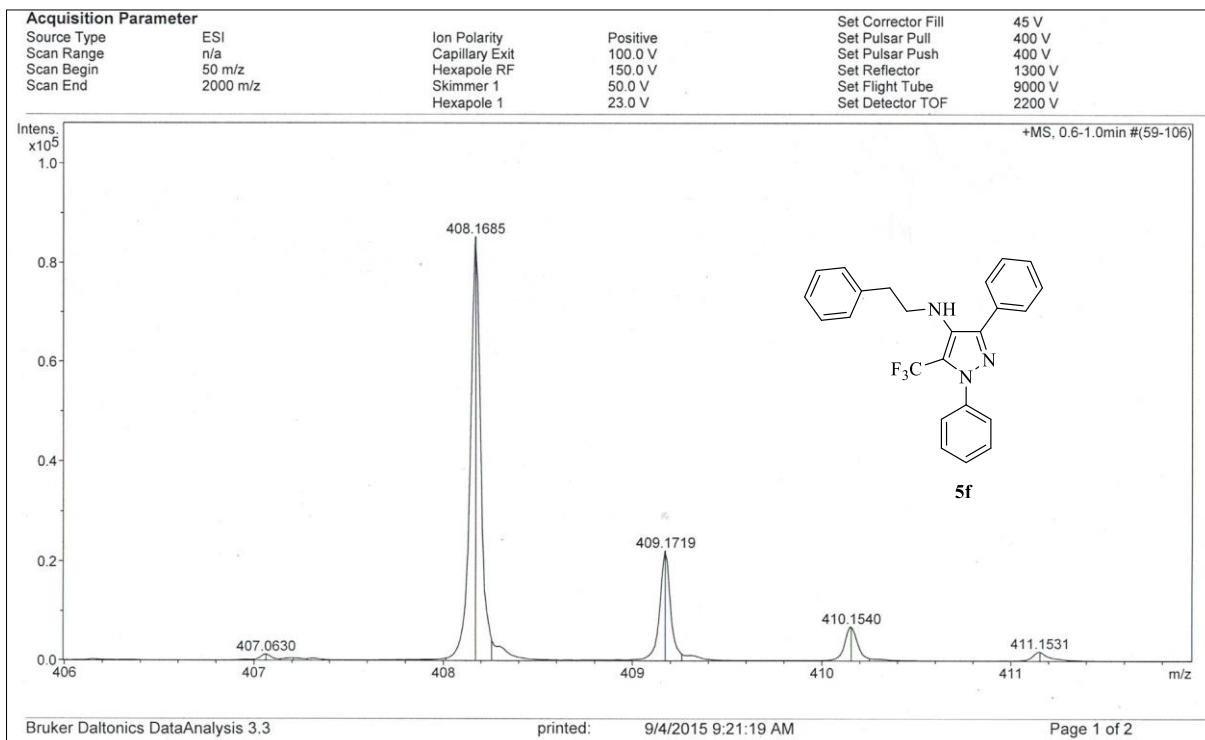
Espectro de HRMS do composto **4g**Espectro de HRMS do composto **4h**

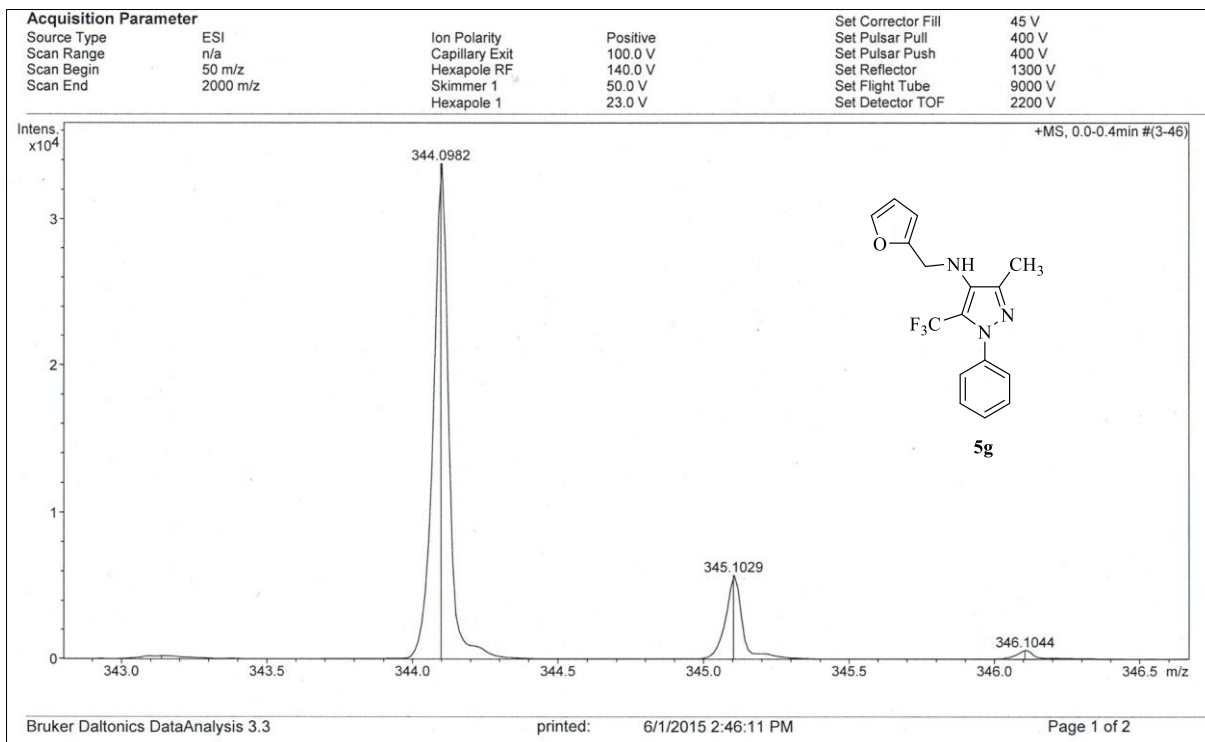
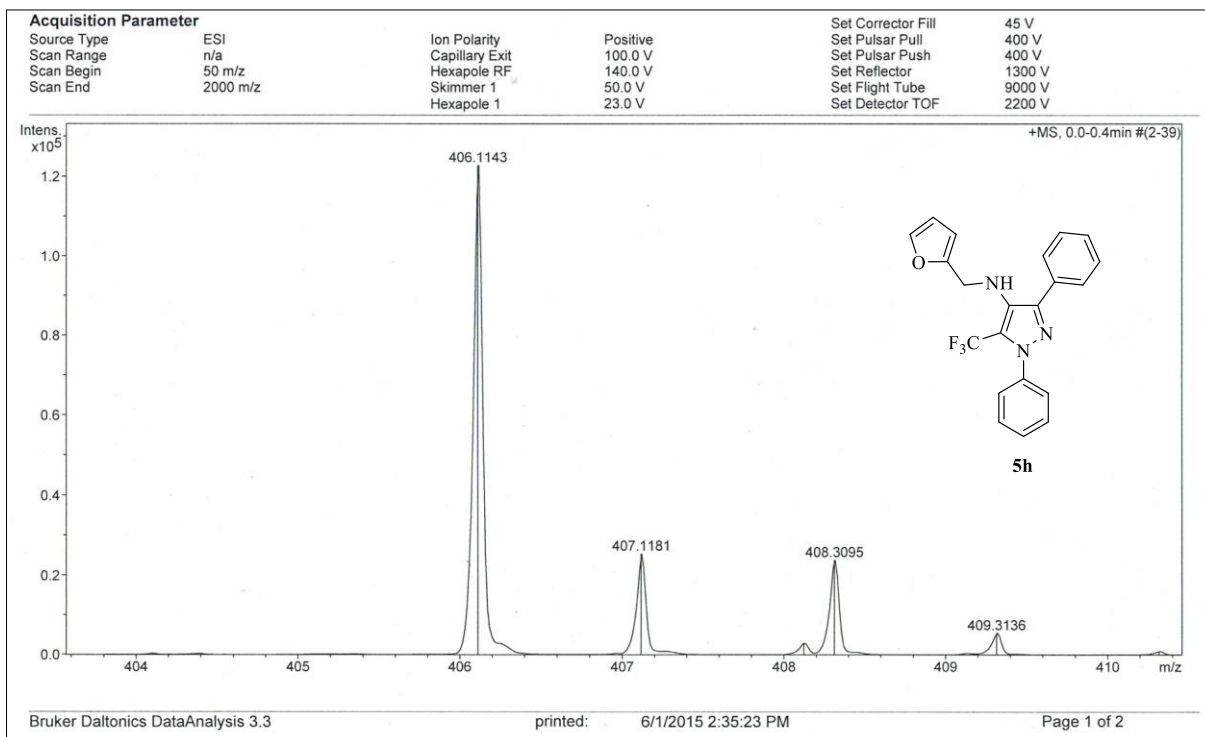
Espectro de HRMS do composto **4i**Espectro de HRMS do composto **4j**

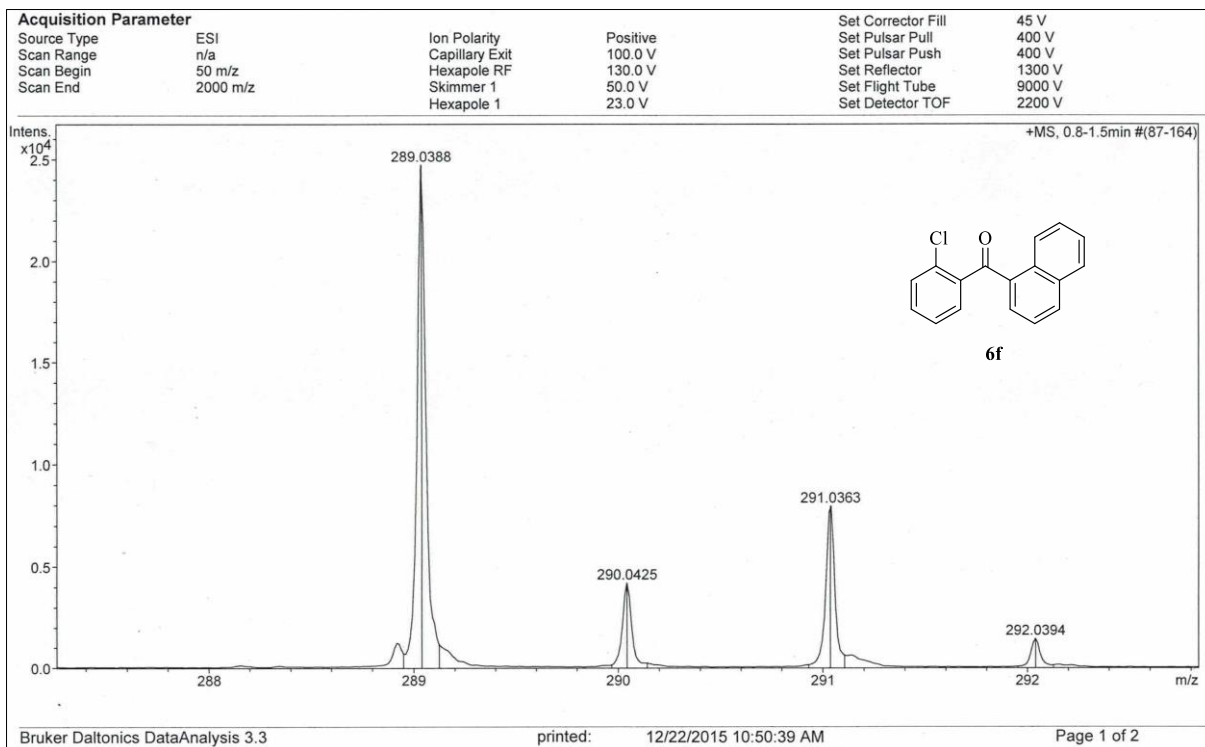
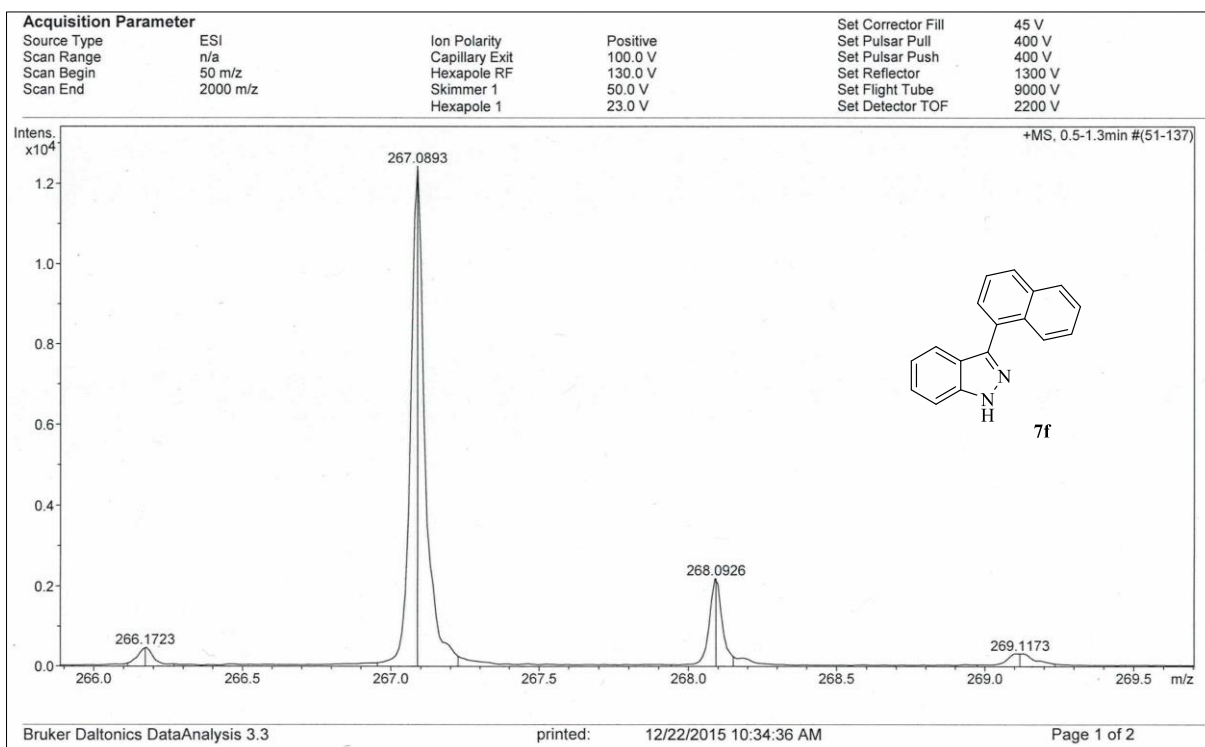
Espectro de HRMS do composto **5a**Espectro de HRMS do composto **5b**

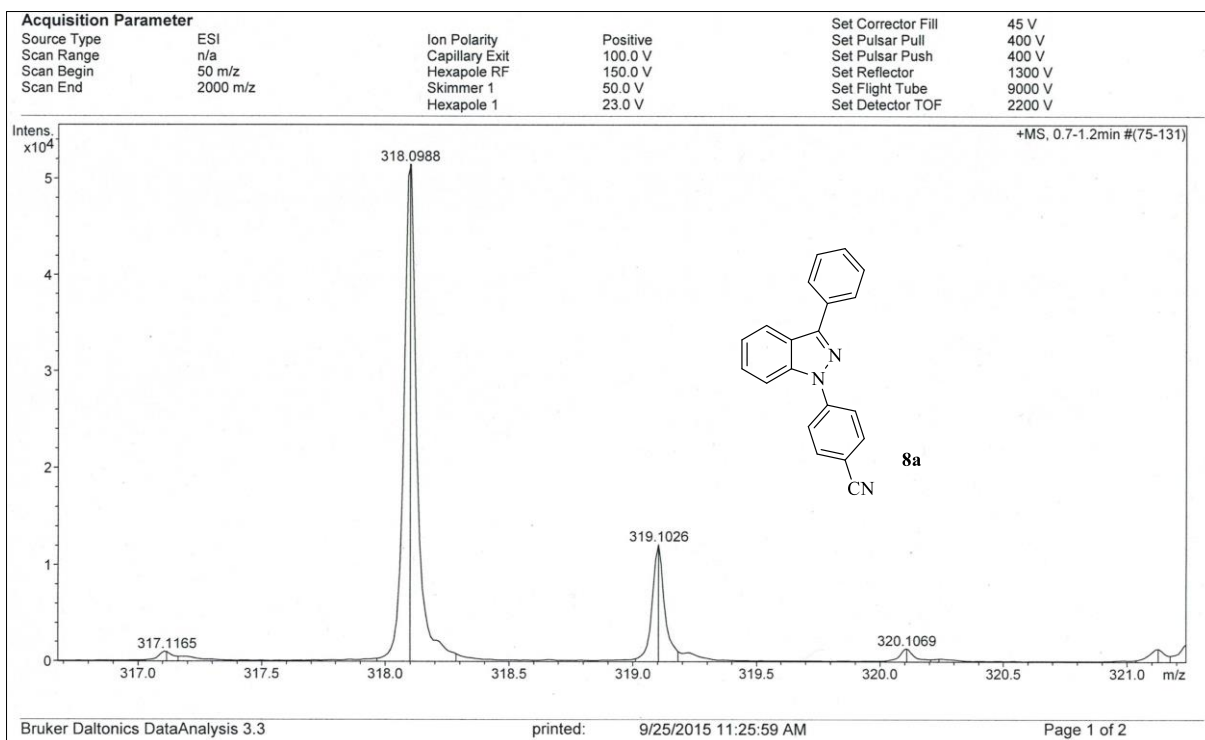
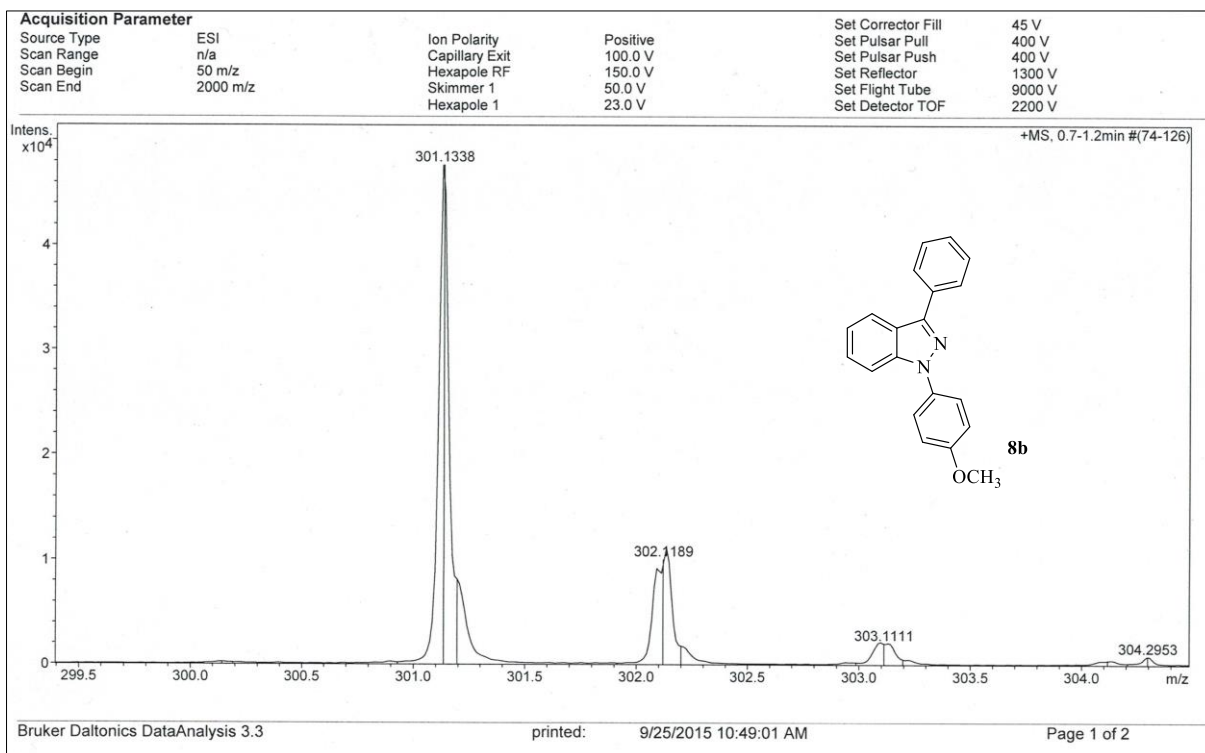
Espectro de HRMS do composto **5c**Espectro de HRMS do composto **5d**

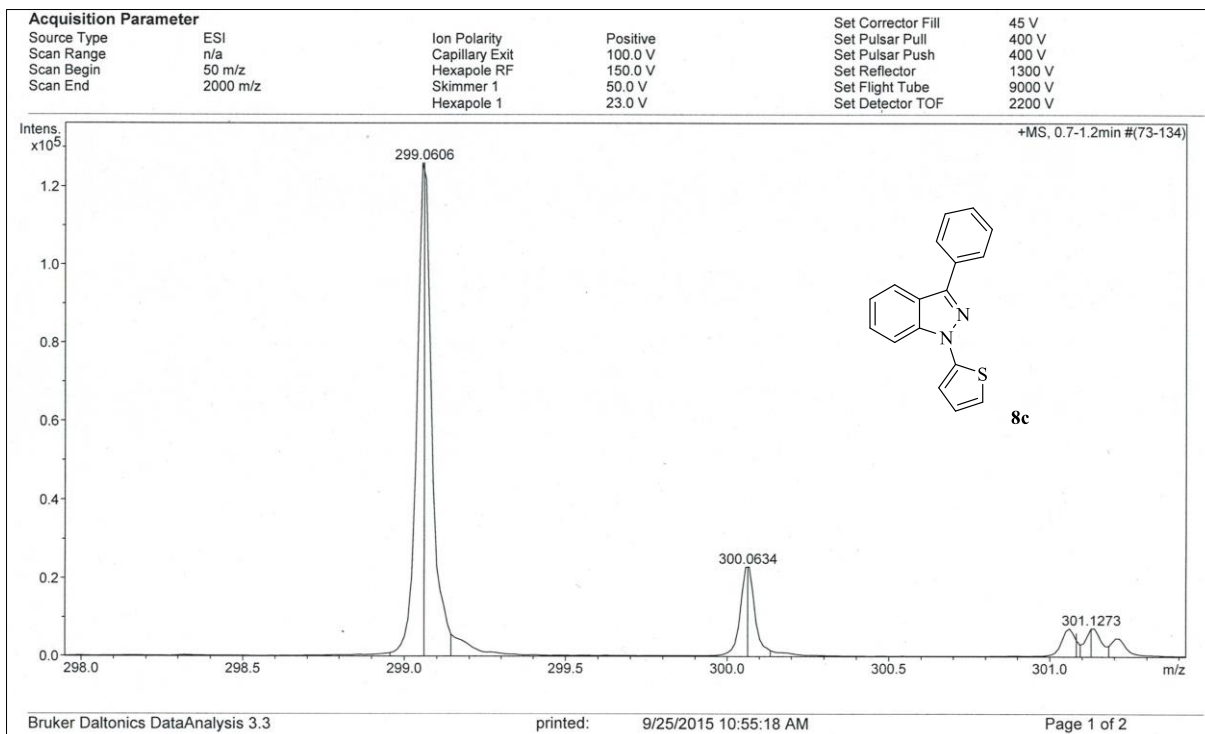
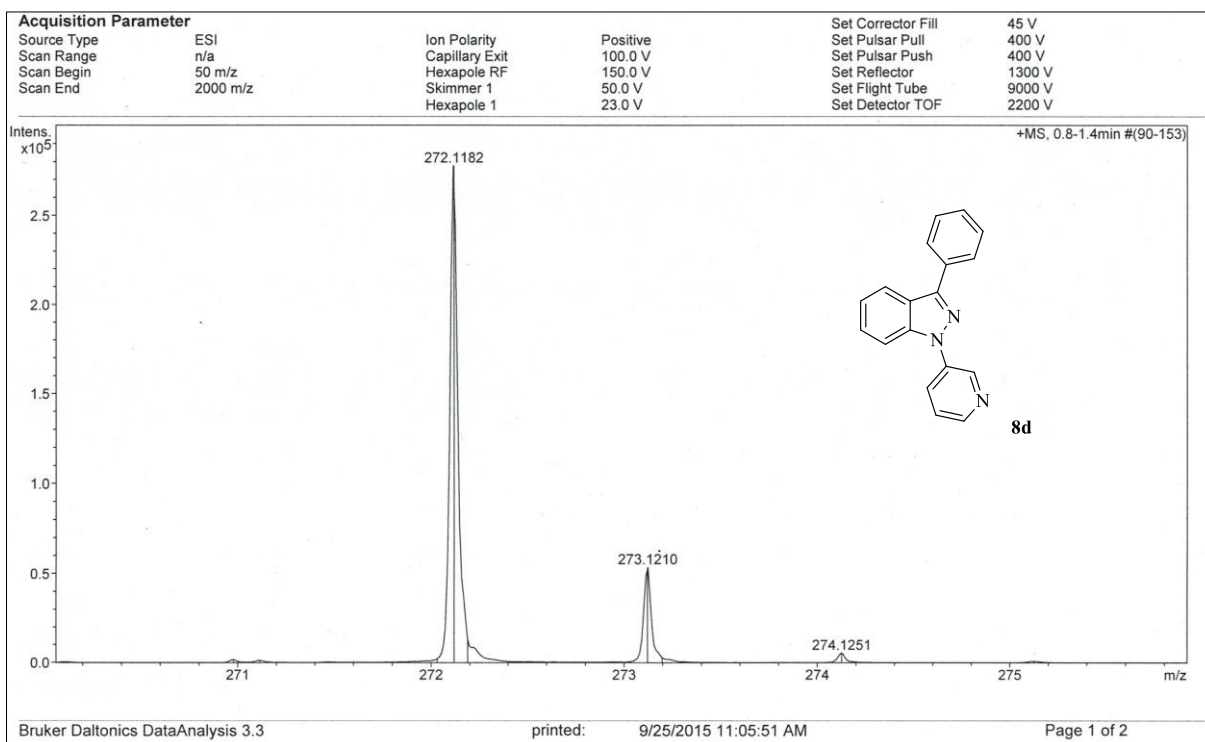


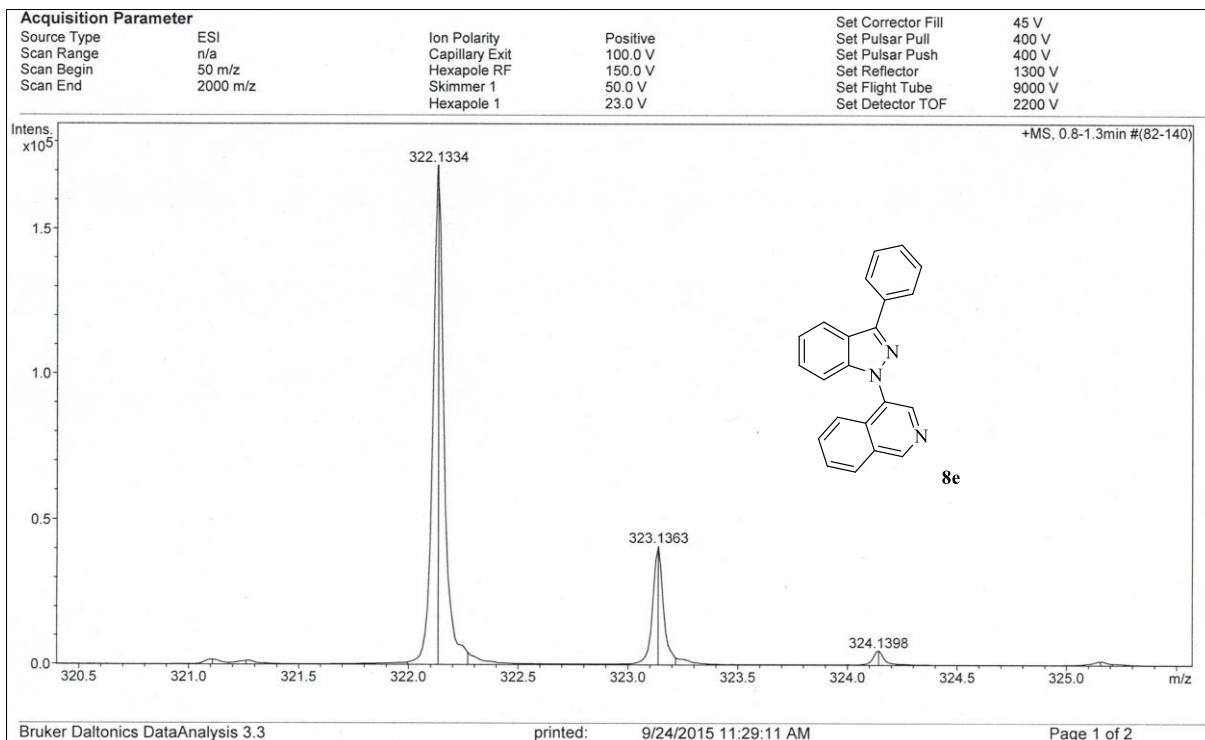
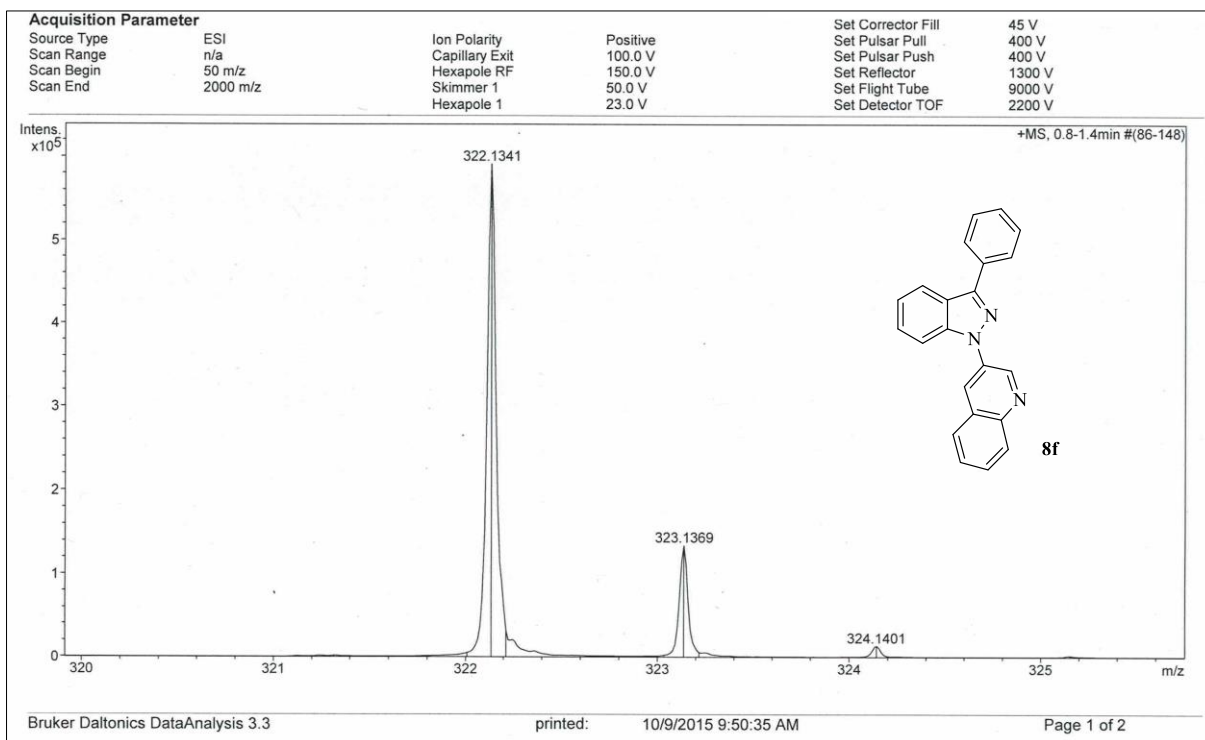
Espectro de HRMS do composto **5e**Espectro de HRMS do composto **5f**

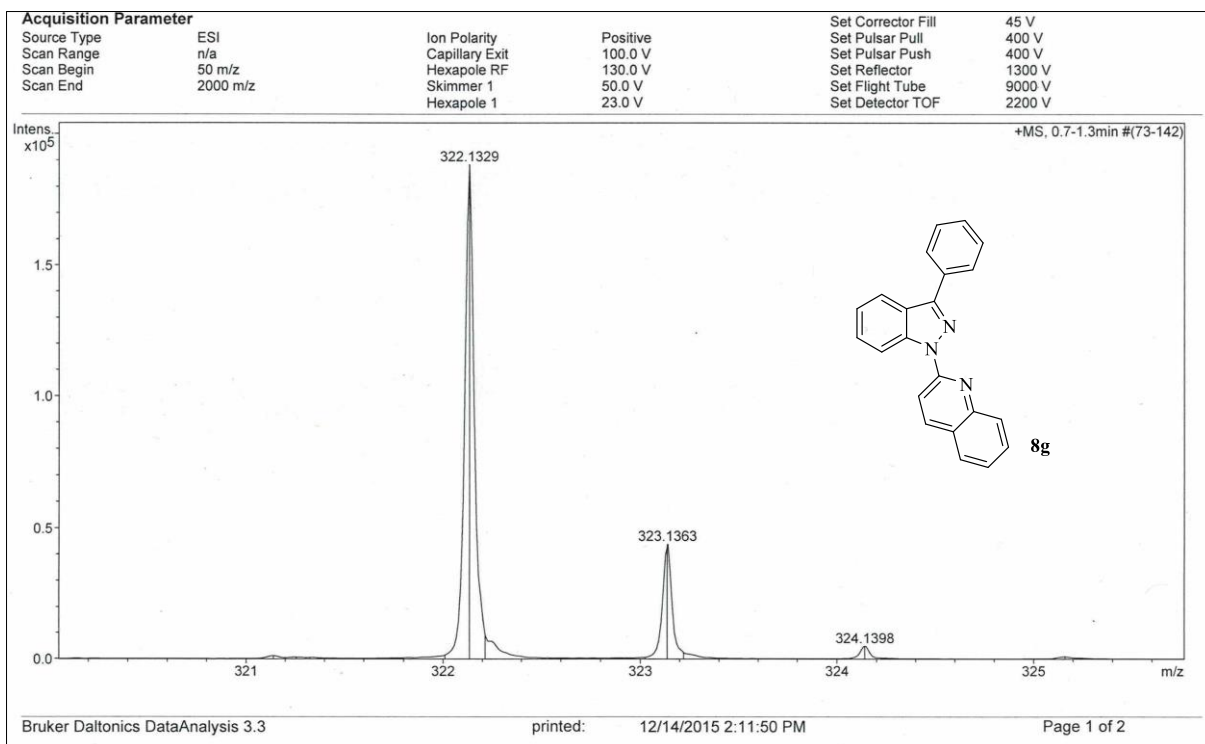
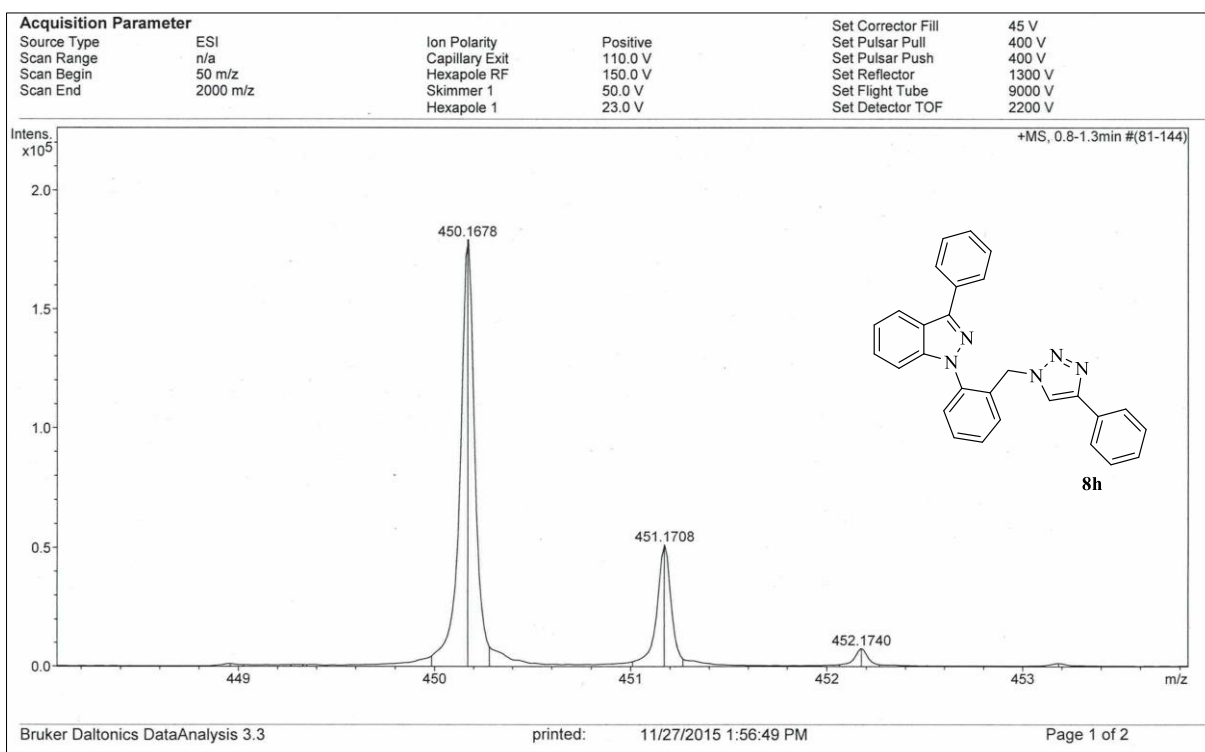
Espectro de HRMS do composto **5g**Espectro de HRMS do composto **5h**

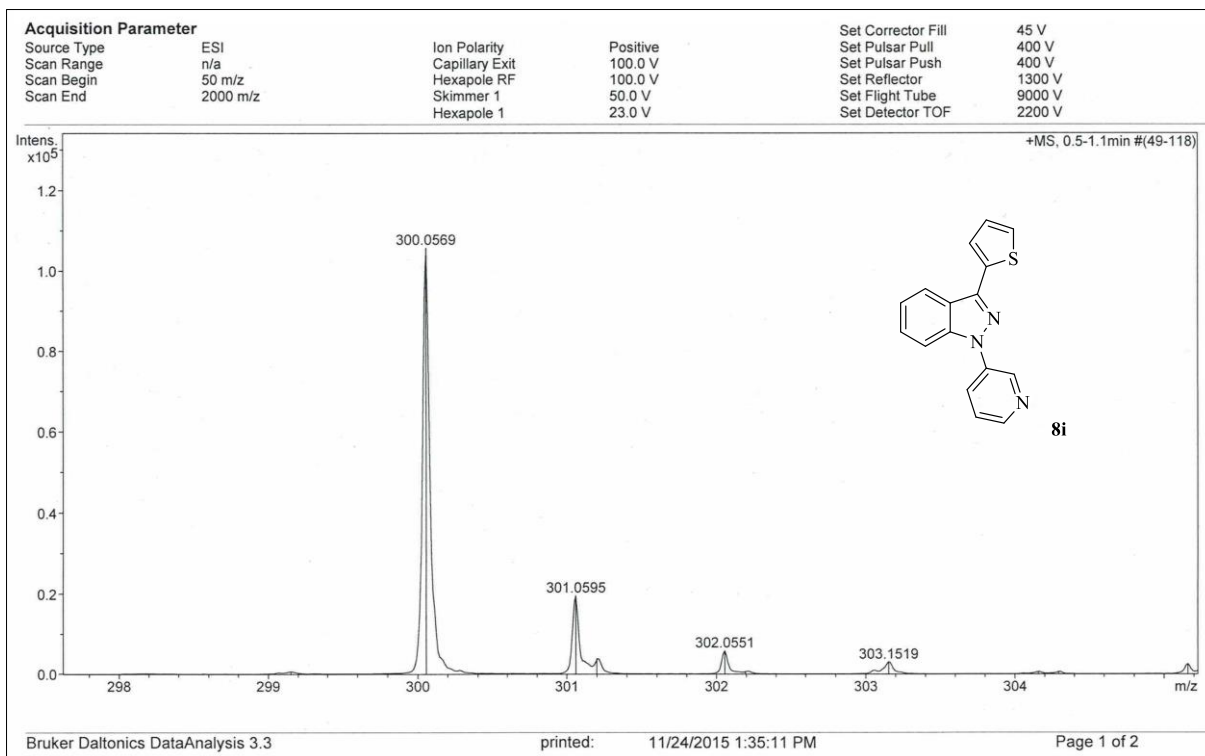
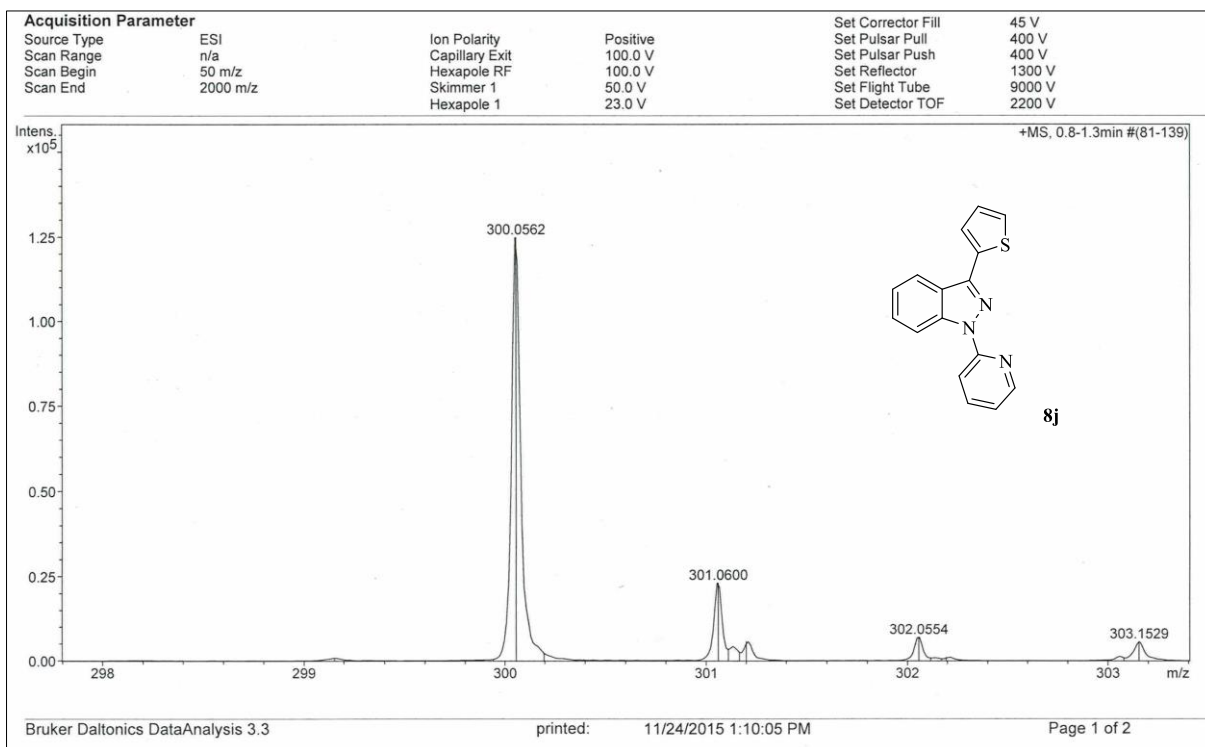
Espectro de HRMS do composto **6f**Espectro de HRMS do composto **7f**

Espectro de HRMS do composto **8a**Espectro de HRMS do composto **8b**

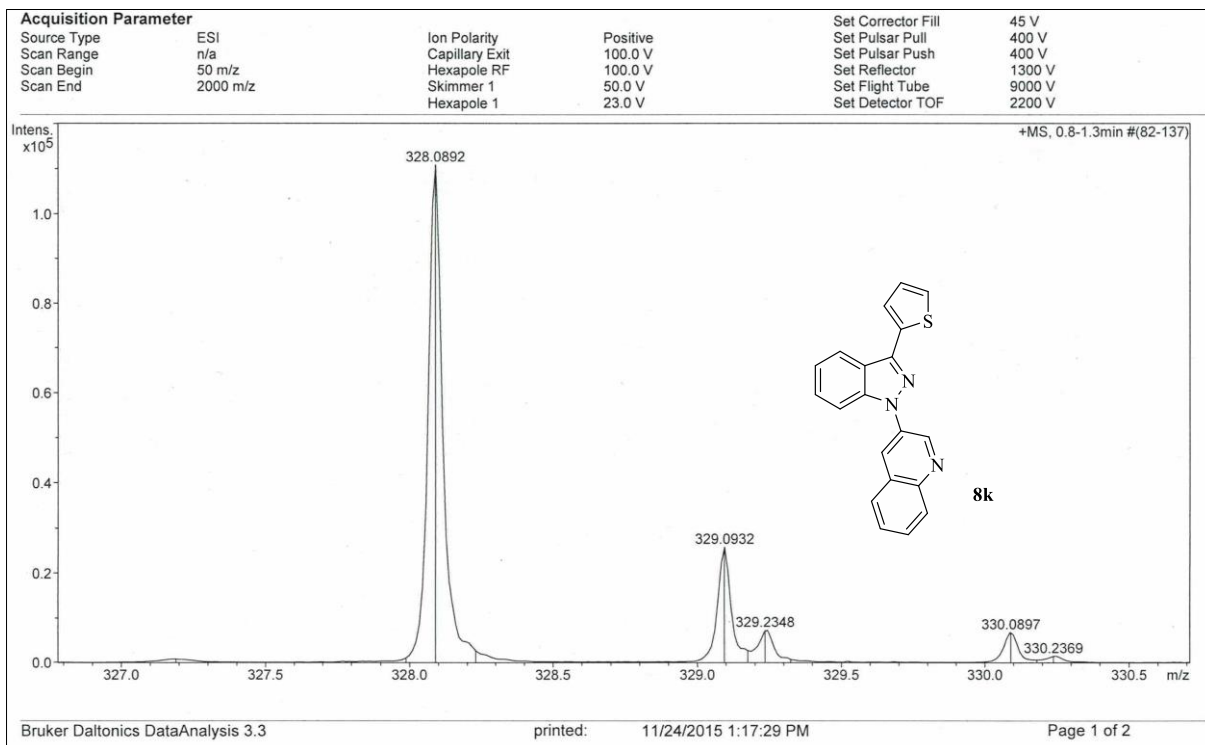
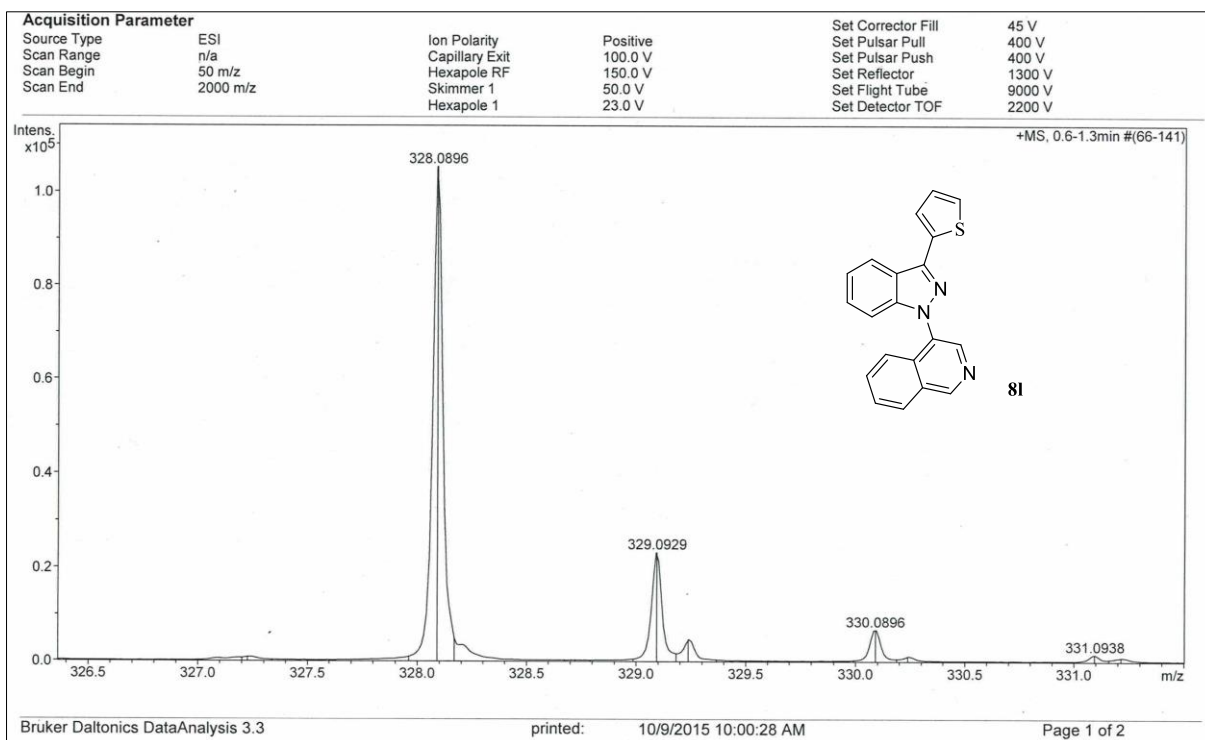
Espectro de HRMS do composto **8c**Espectro de HRMS do composto **8d**

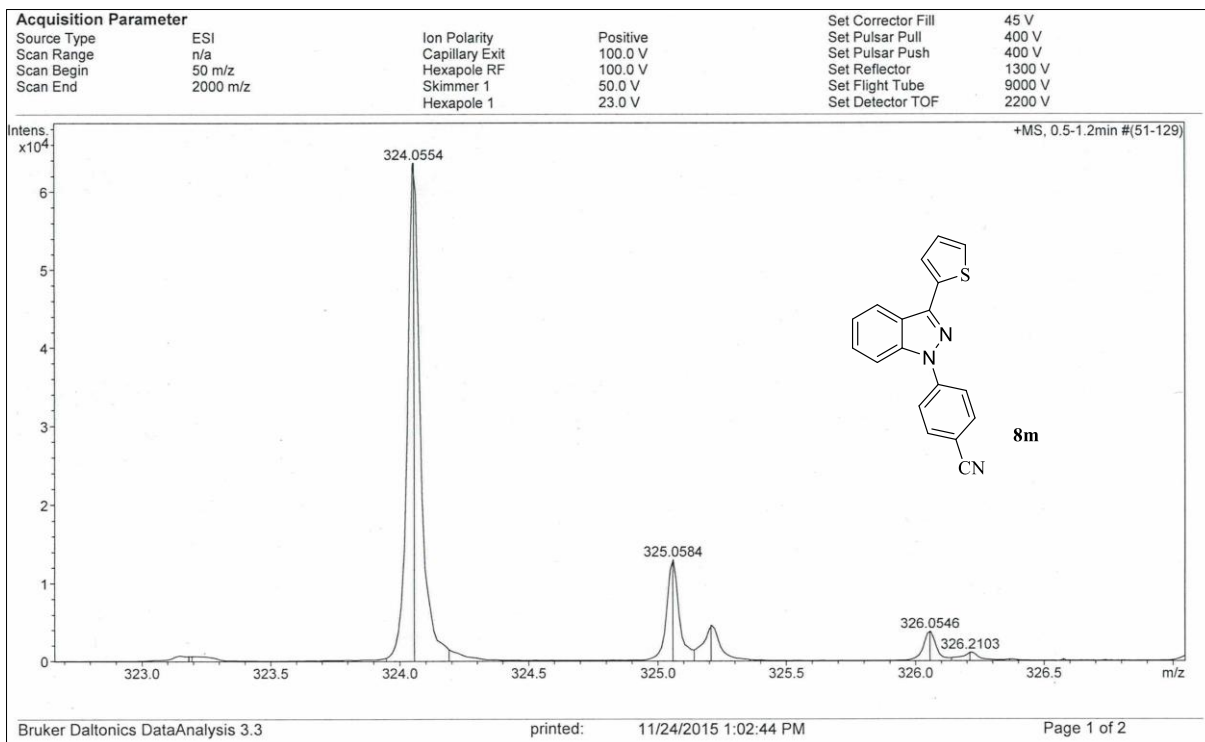
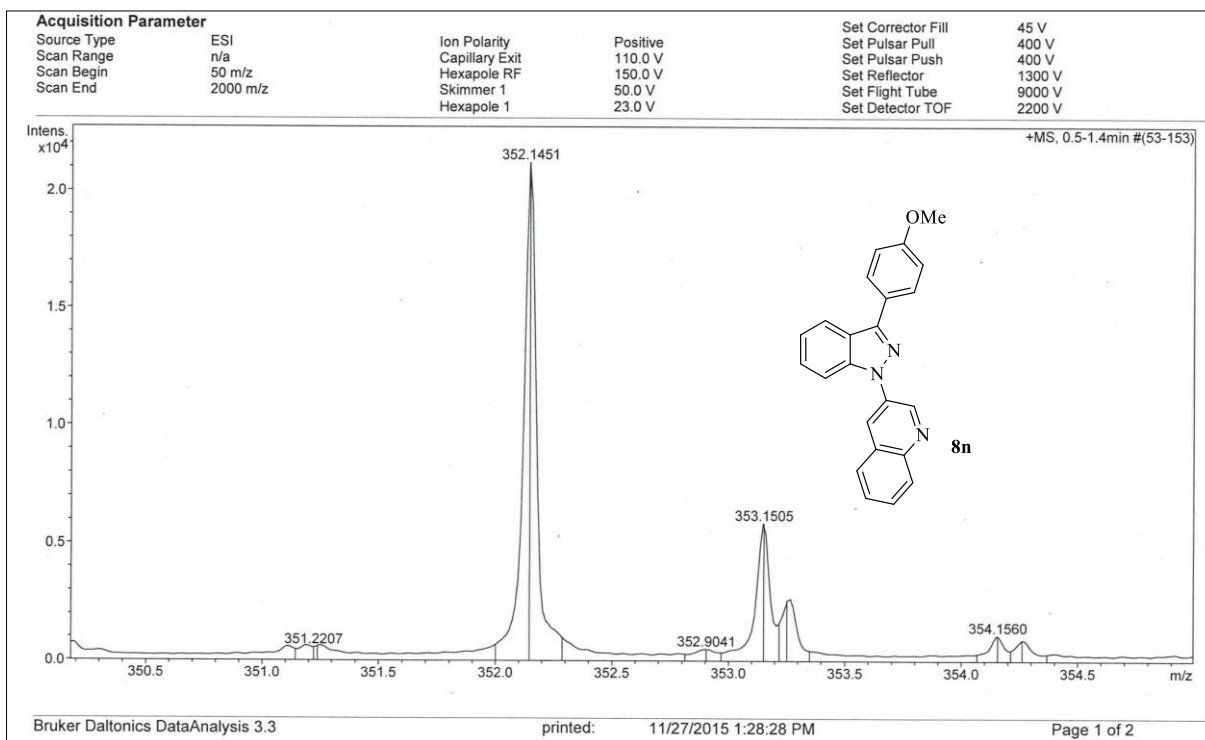
Espectro de HRMS do composto **8e**Espectro de HRMS do composto **8f**

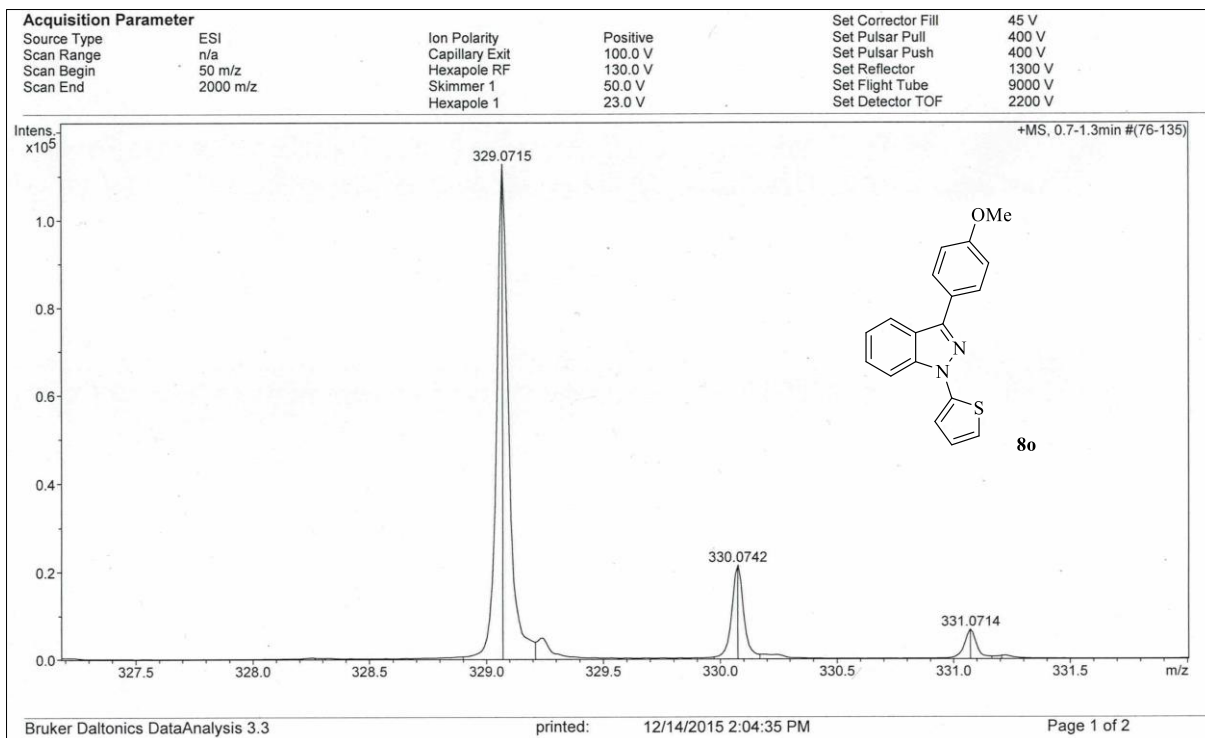
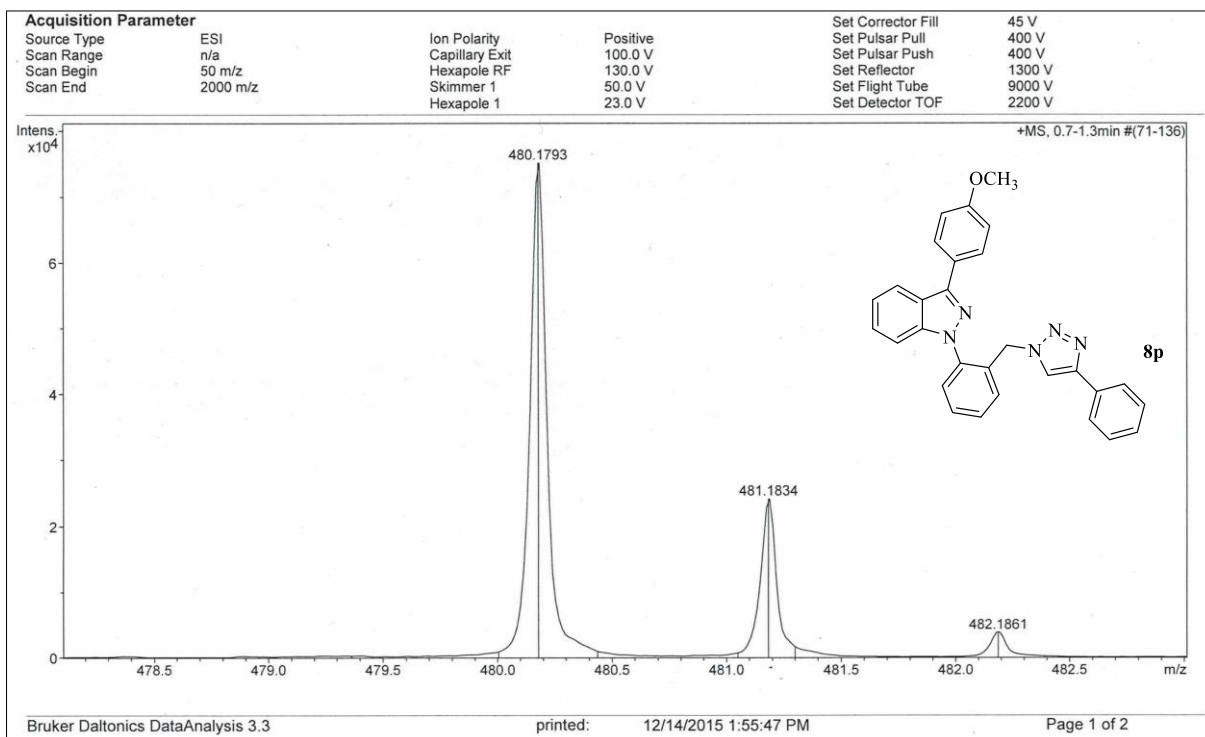
Espectro de HRMS do composto **8g**Espectro de HRMS do composto **8h**

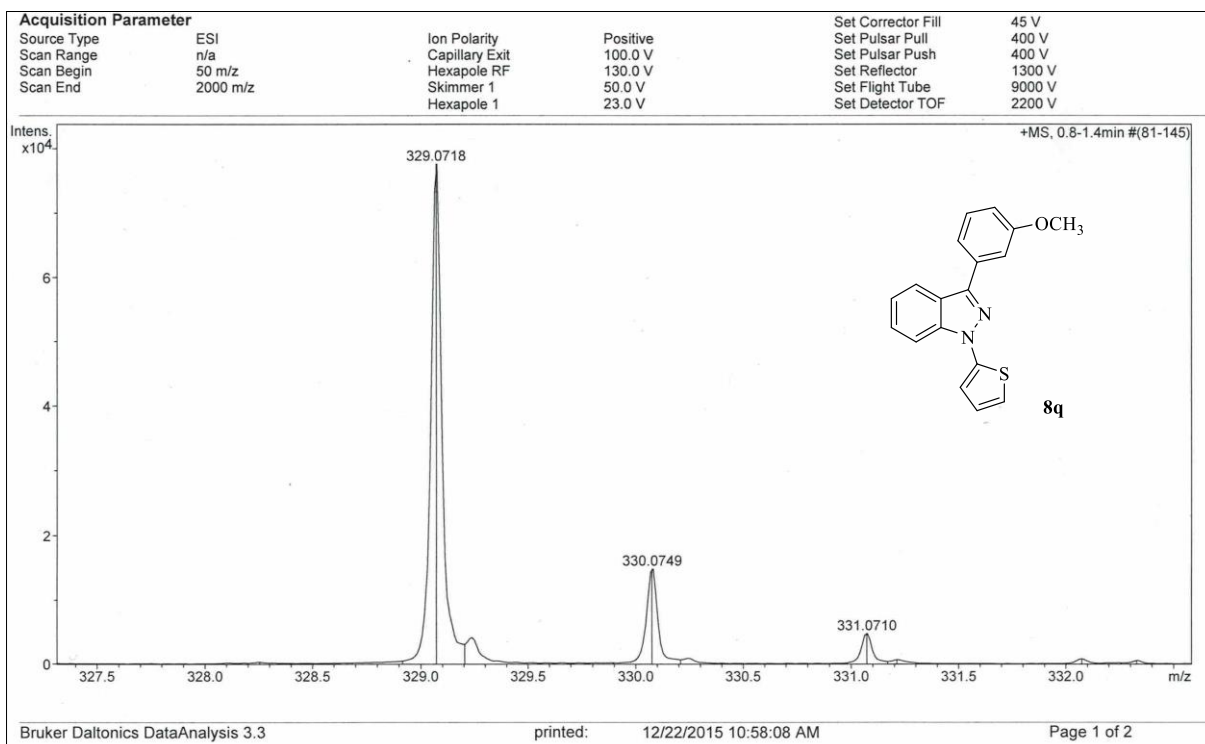
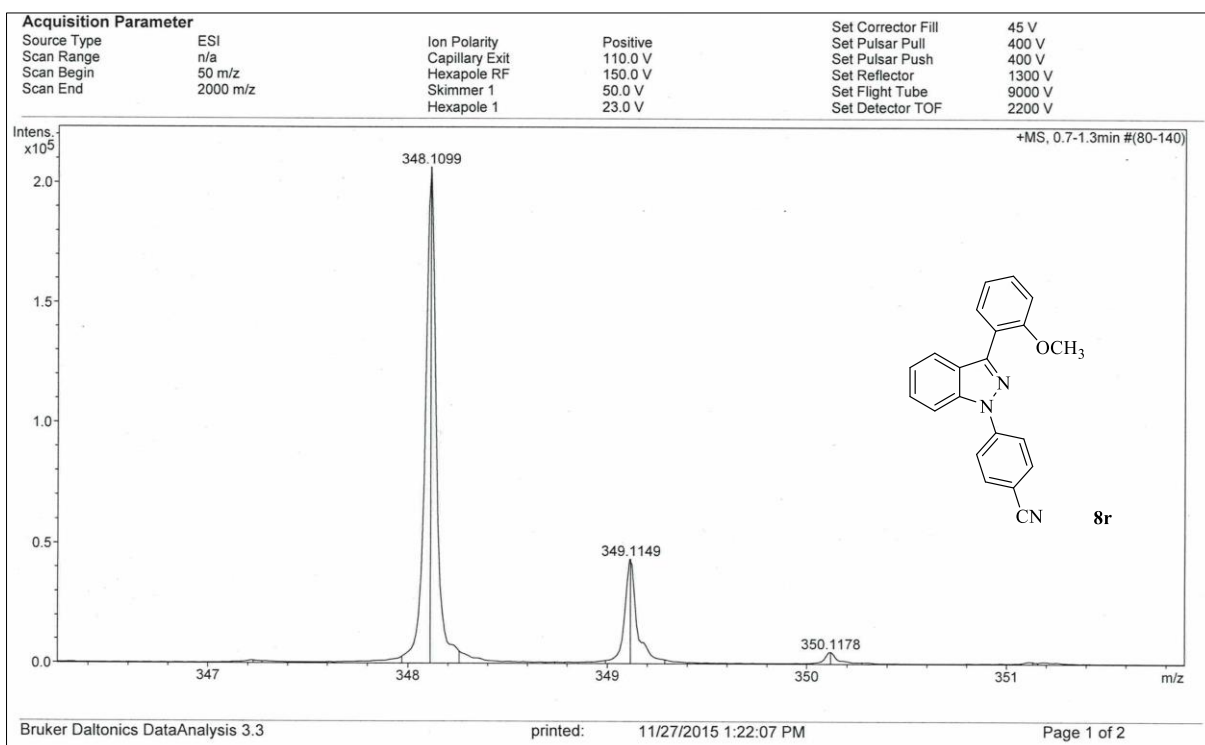
Espectro de HRMS do composto **8i**Espectro de HRMS do composto **8j**

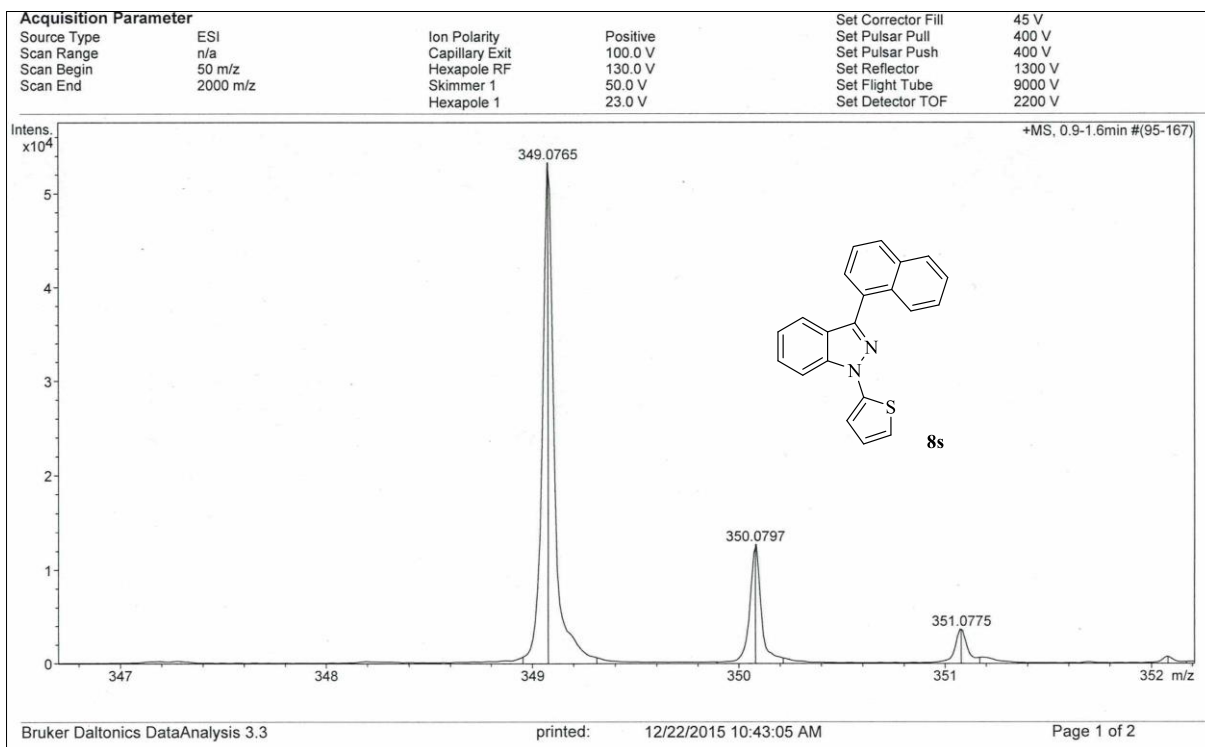
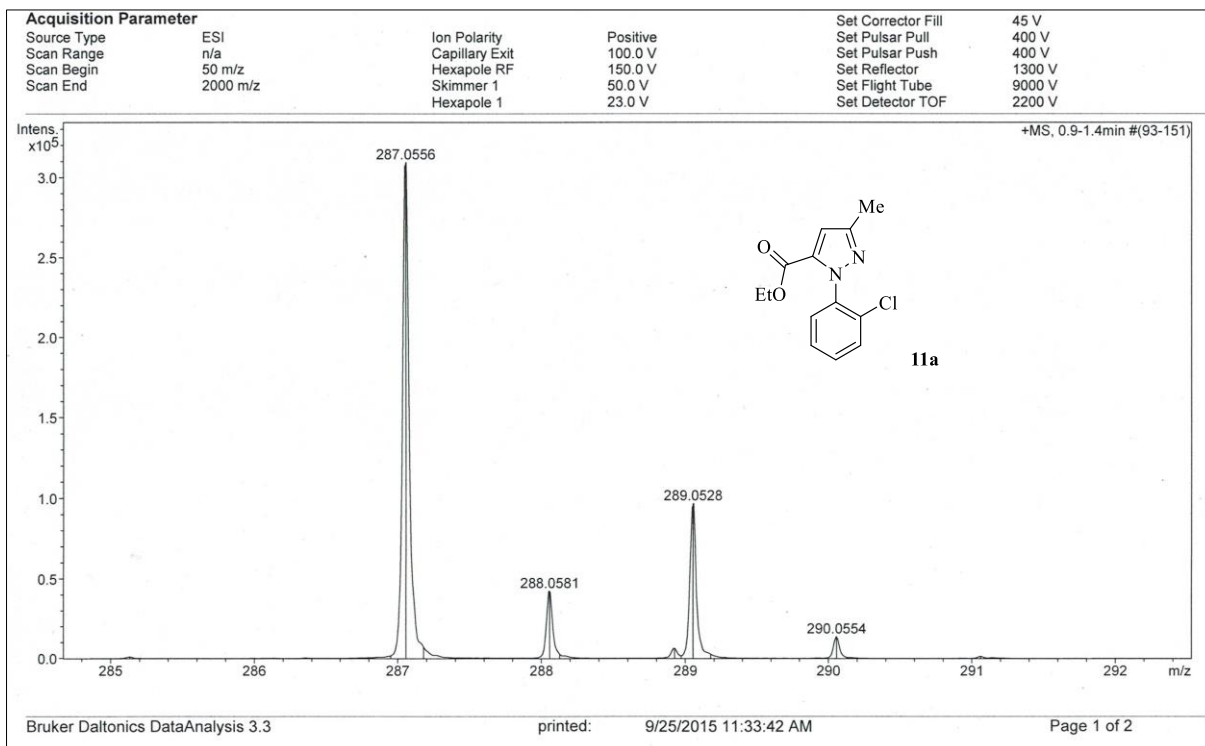


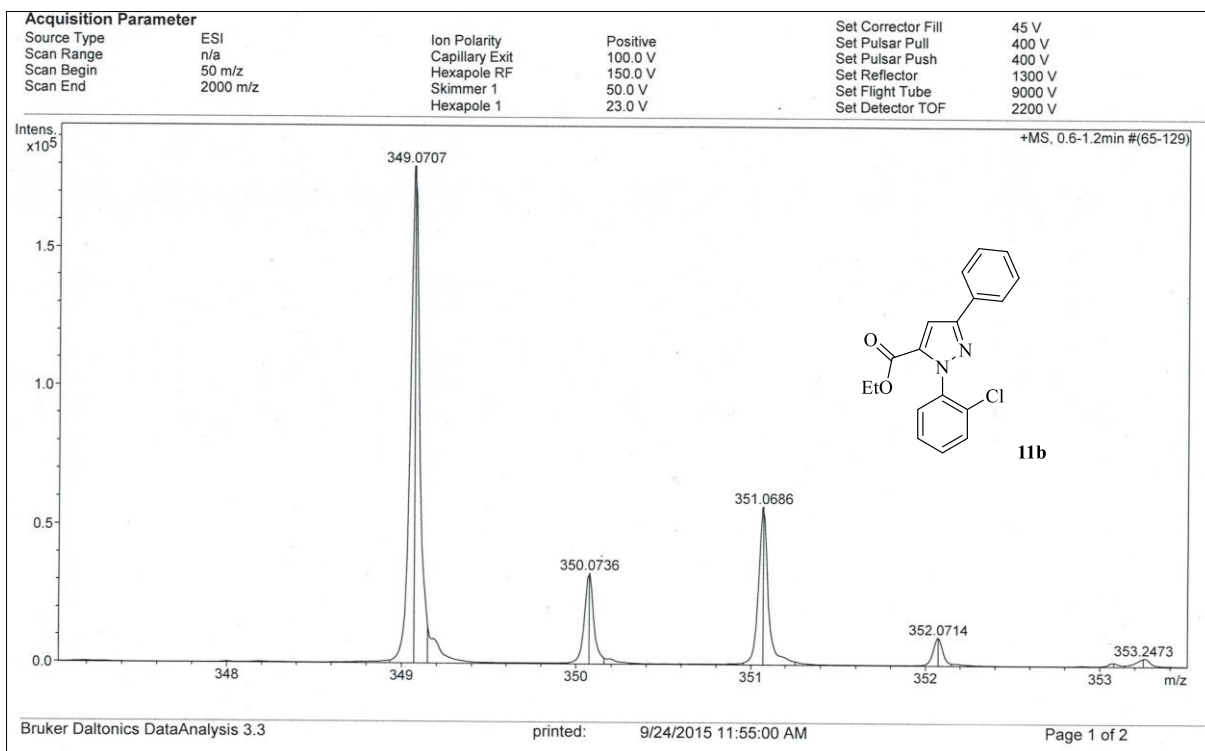
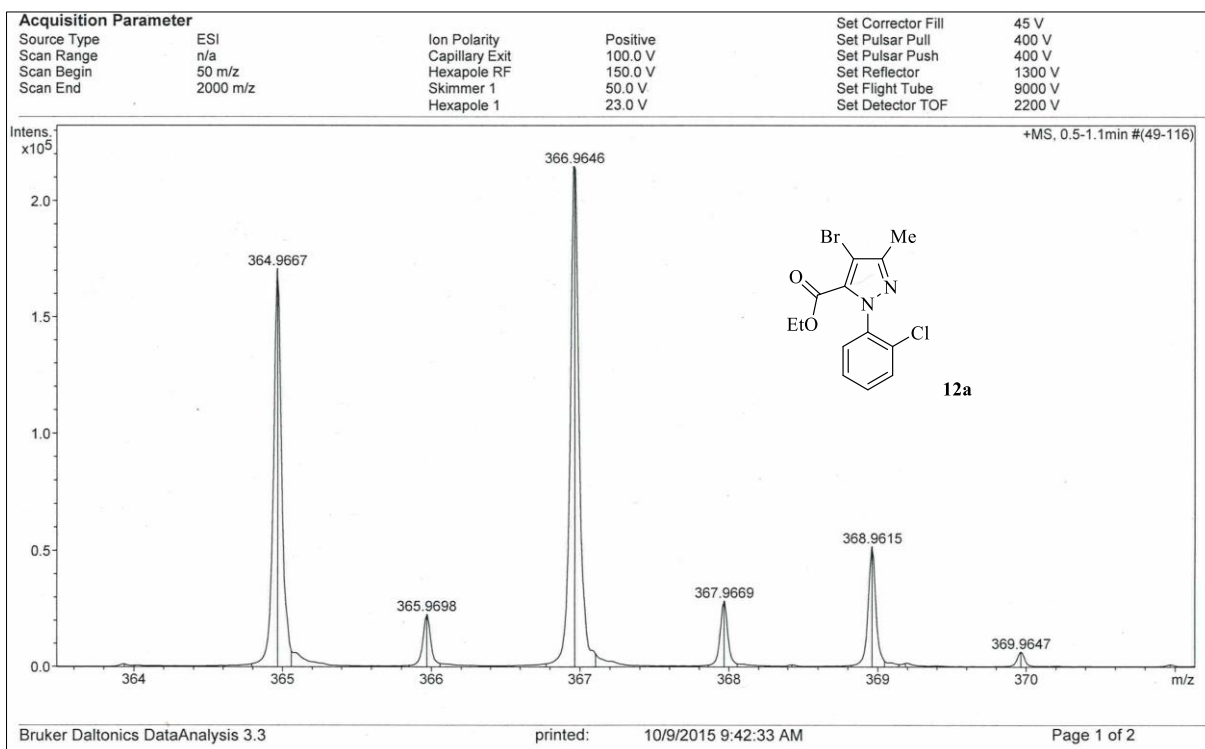
Espectro de HRMS do composto **8k**Espectro de HRMS do composto **8l**

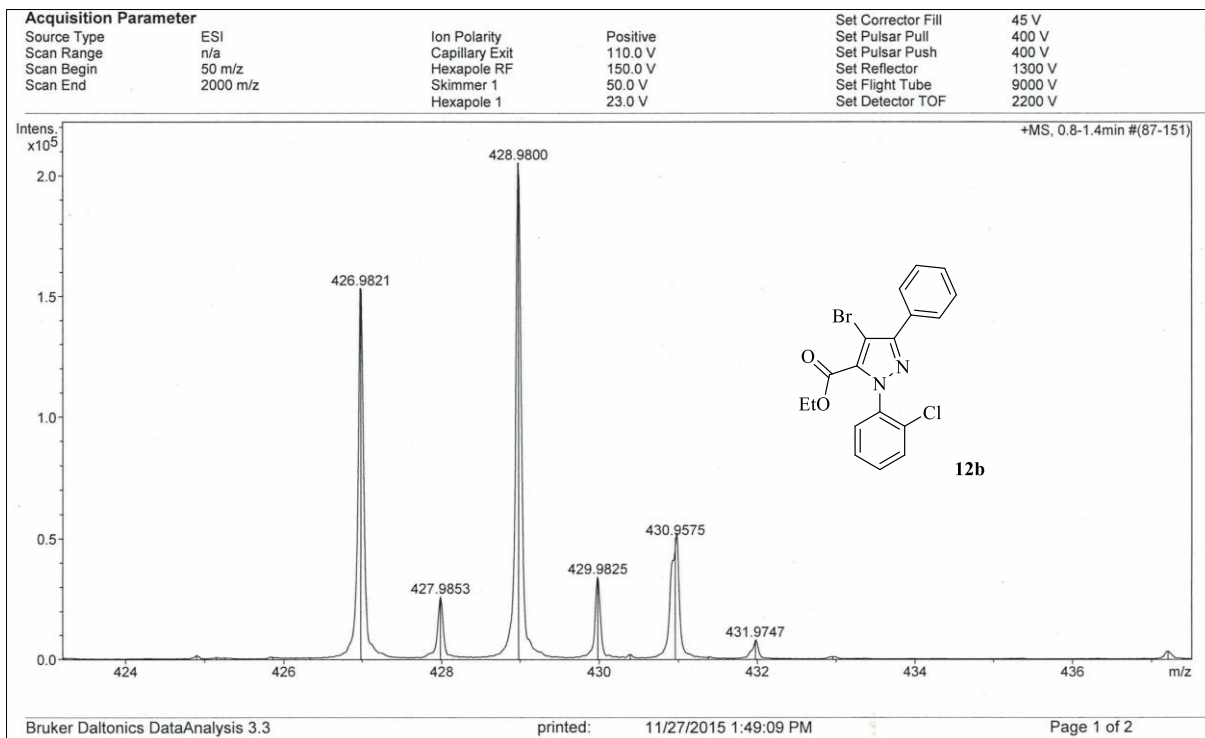
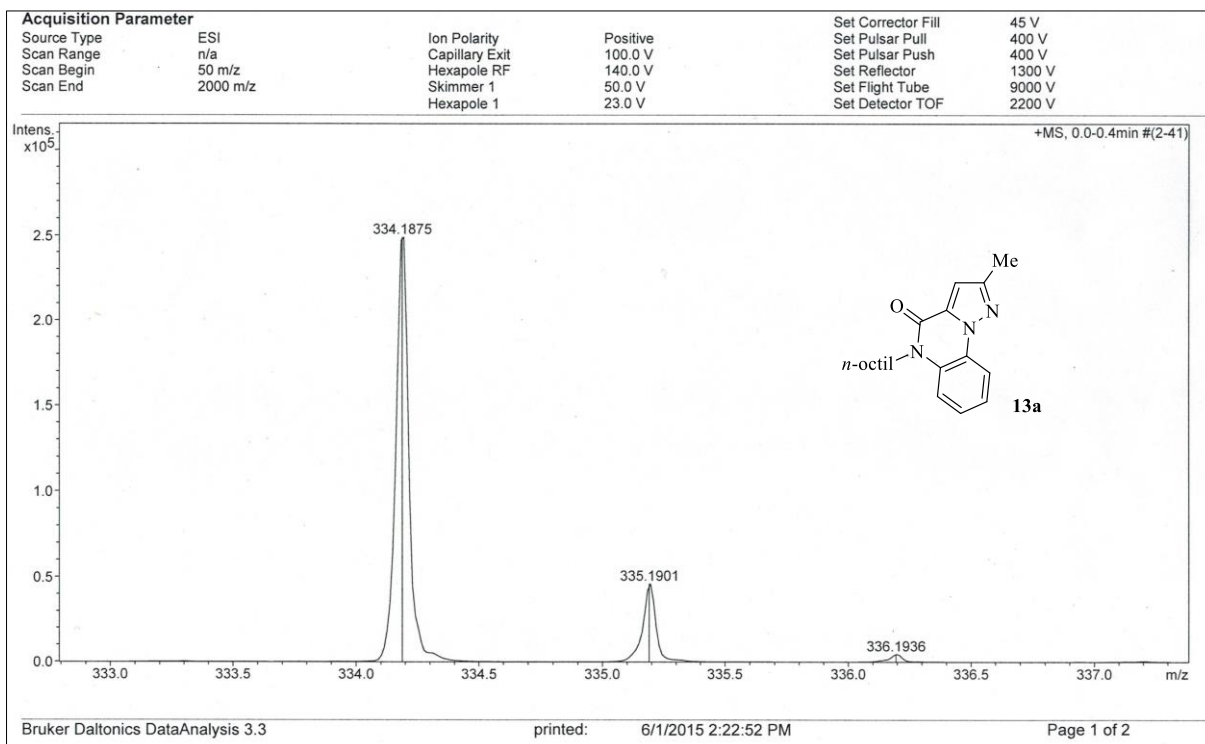
Espectro de HRMS do composto **8m**Espectro de HRMS do composto **8n**

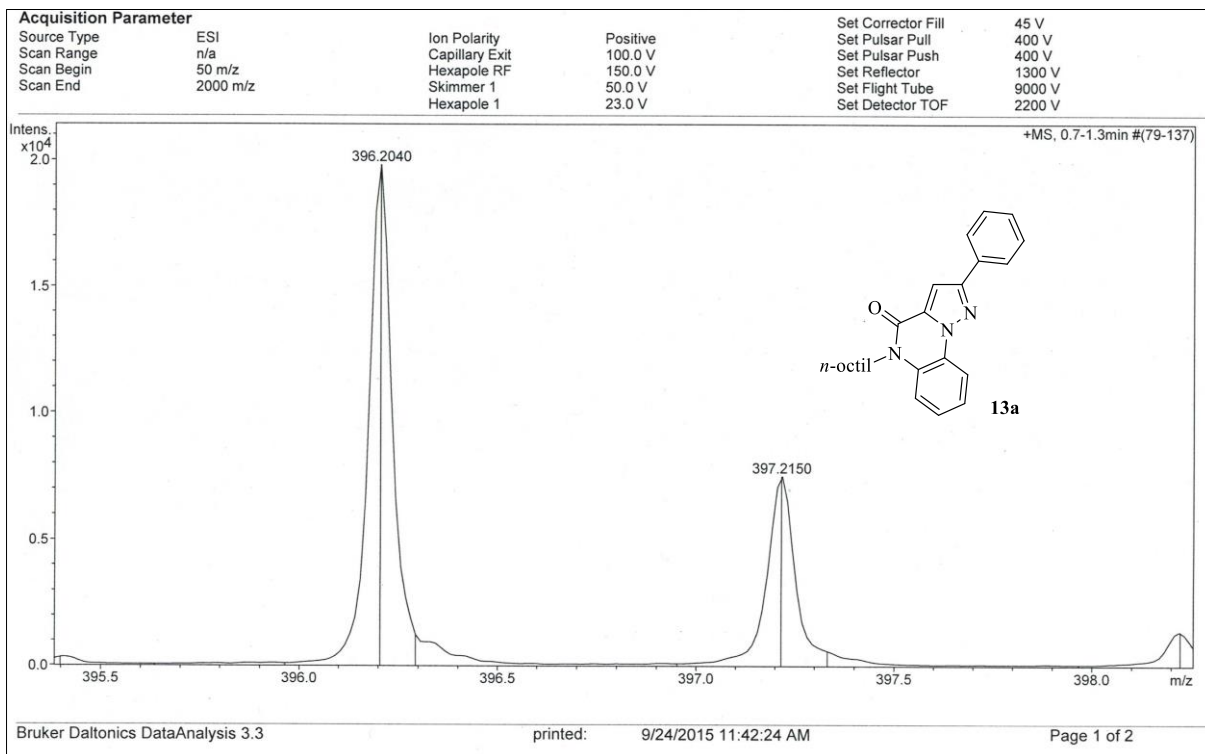
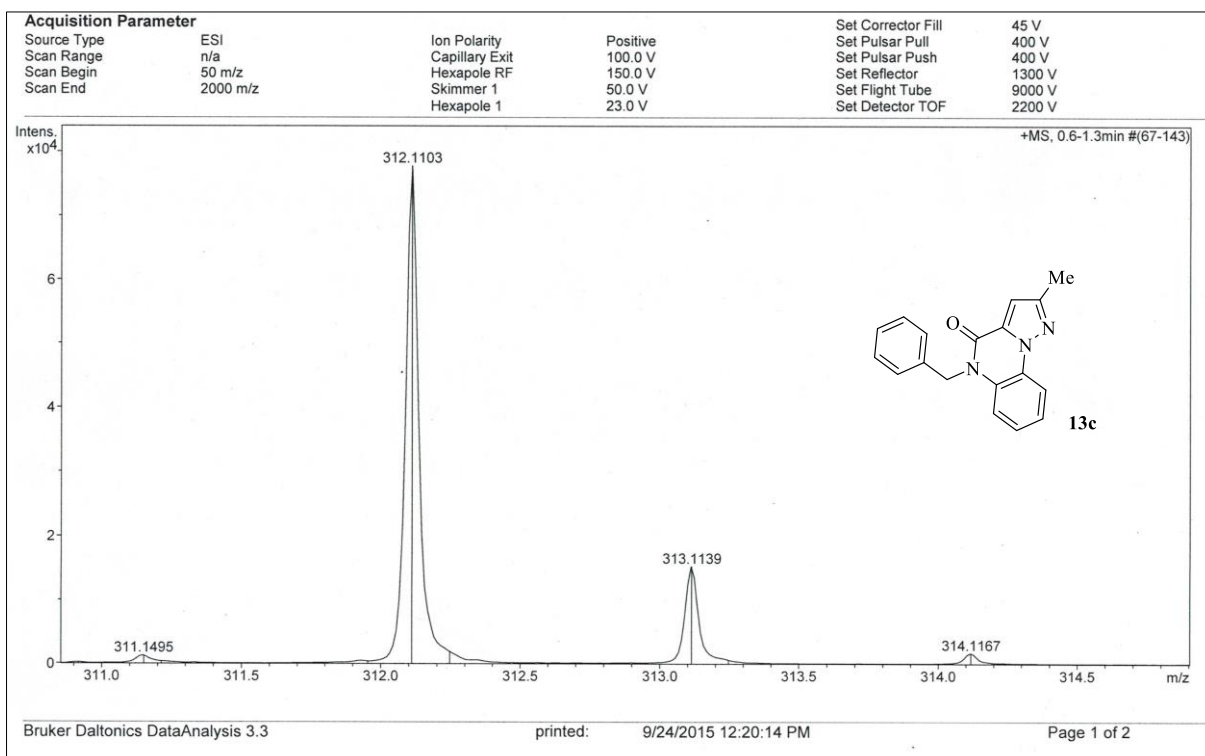
Espectro de HRMS do composto **8o**Espectro de HRMS do composto **8p**

Espectro de HRMS do composto **8q**Espectro de HRMS do composto **8r**

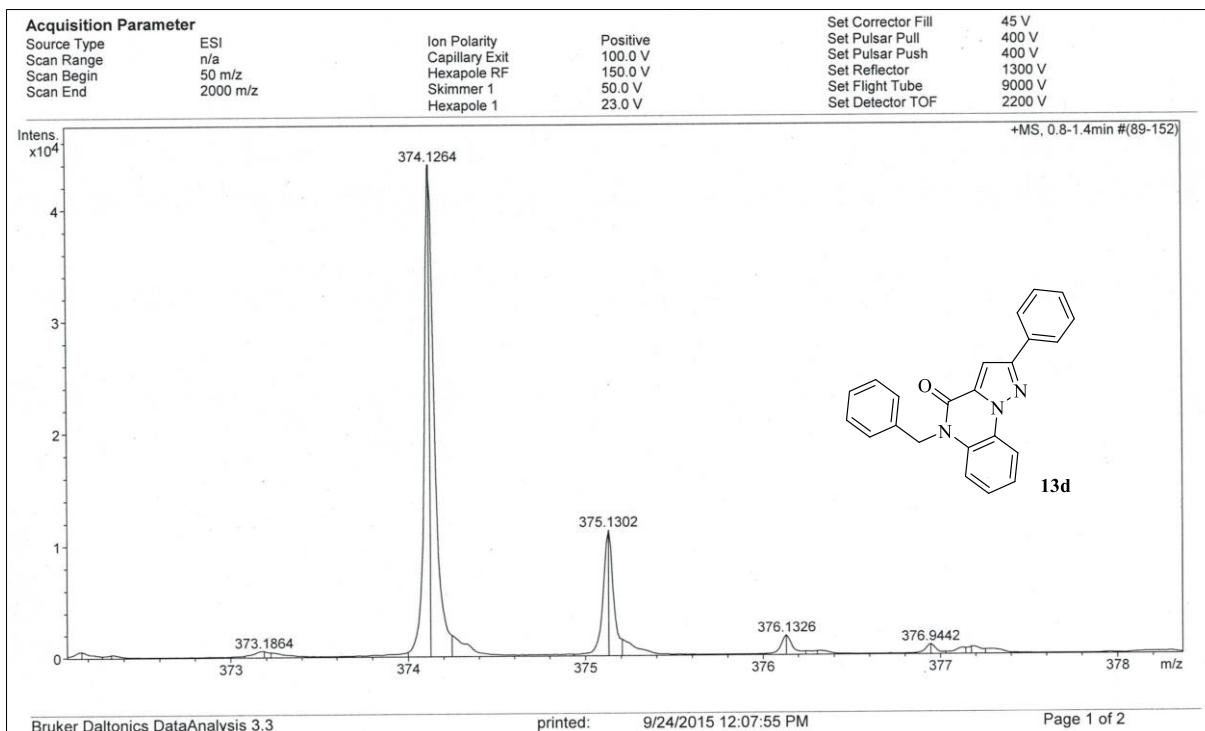
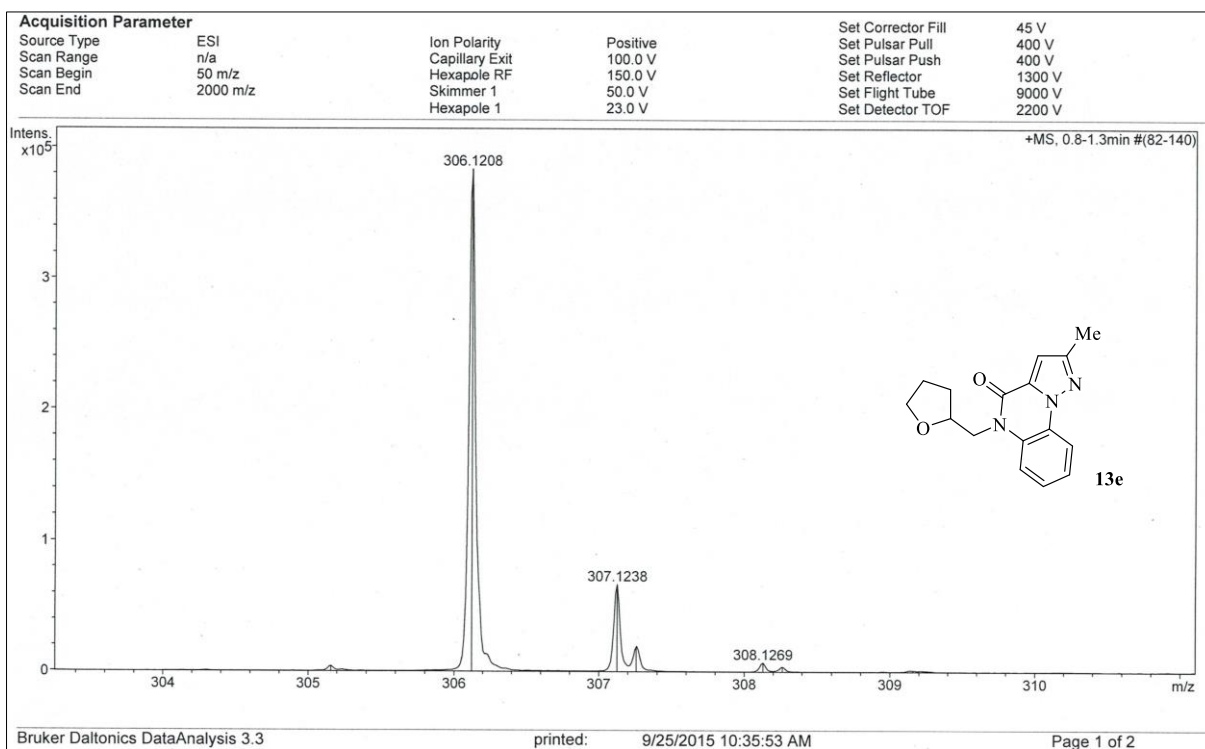
Espectro de HRMS do composto **8s**Espectro de HRMS do composto **11a**

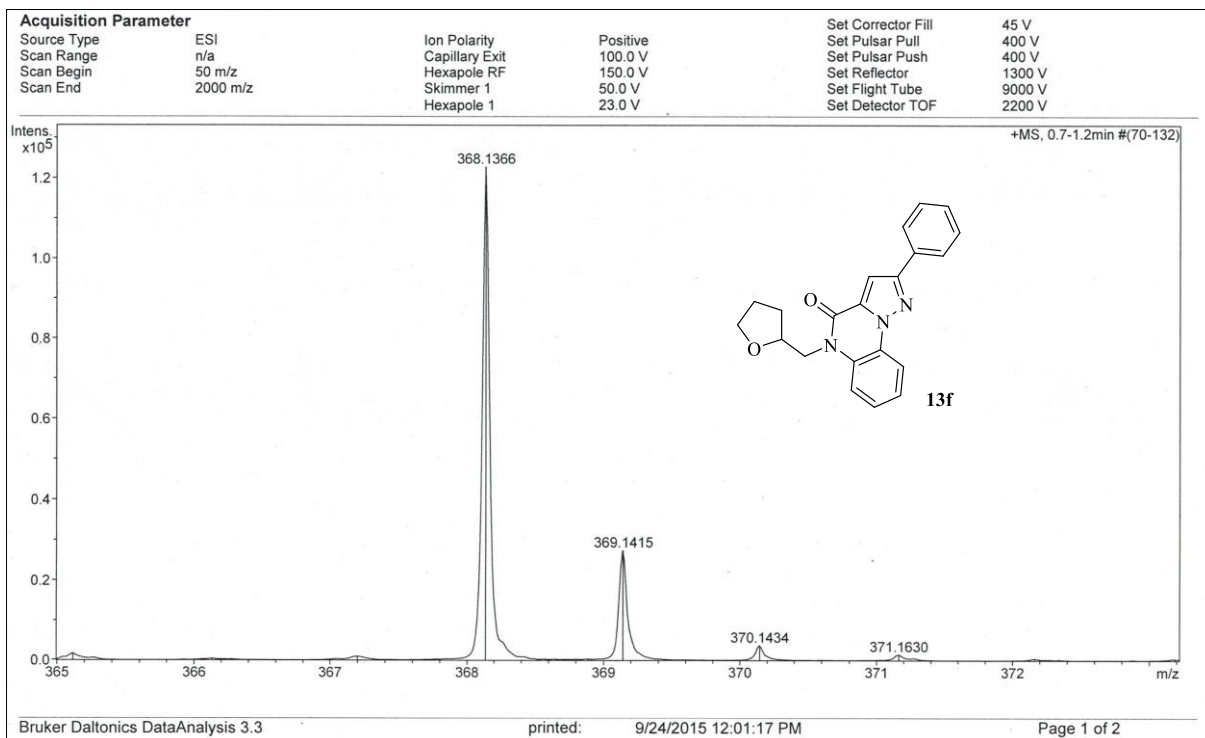
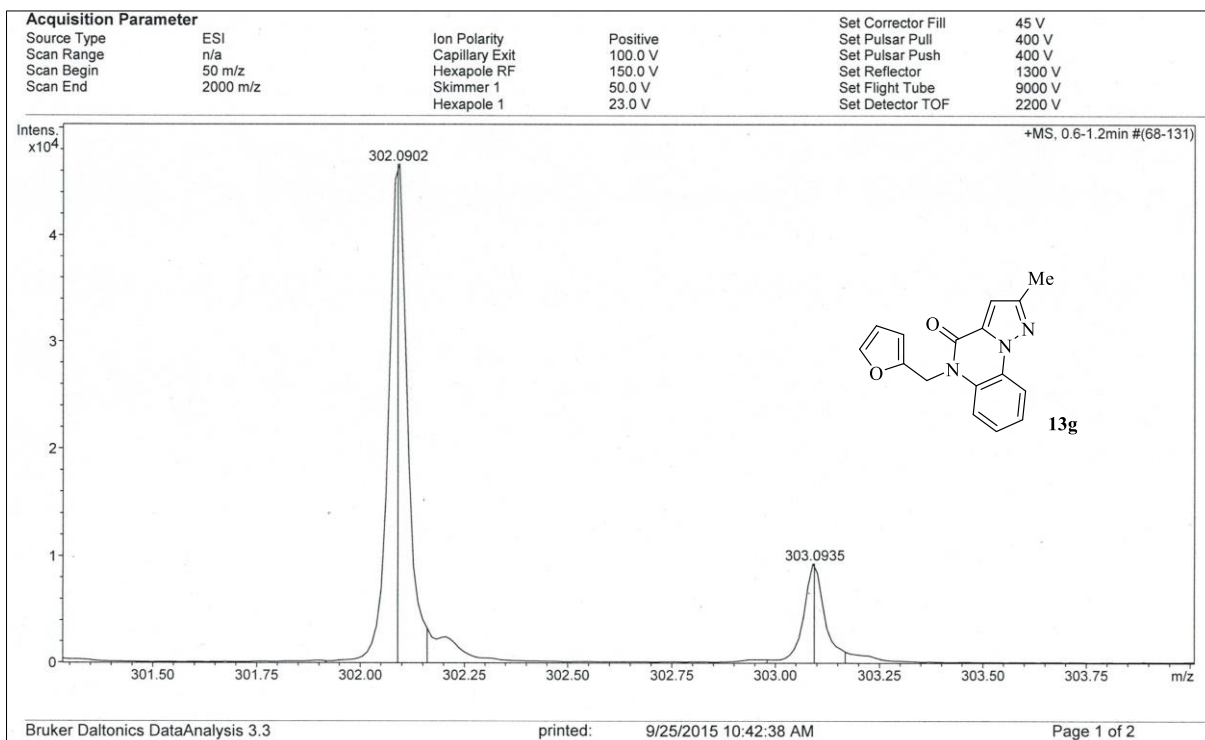
Espectro de HRMS do composto **11b**Espectro de HRMS do composto **12a**

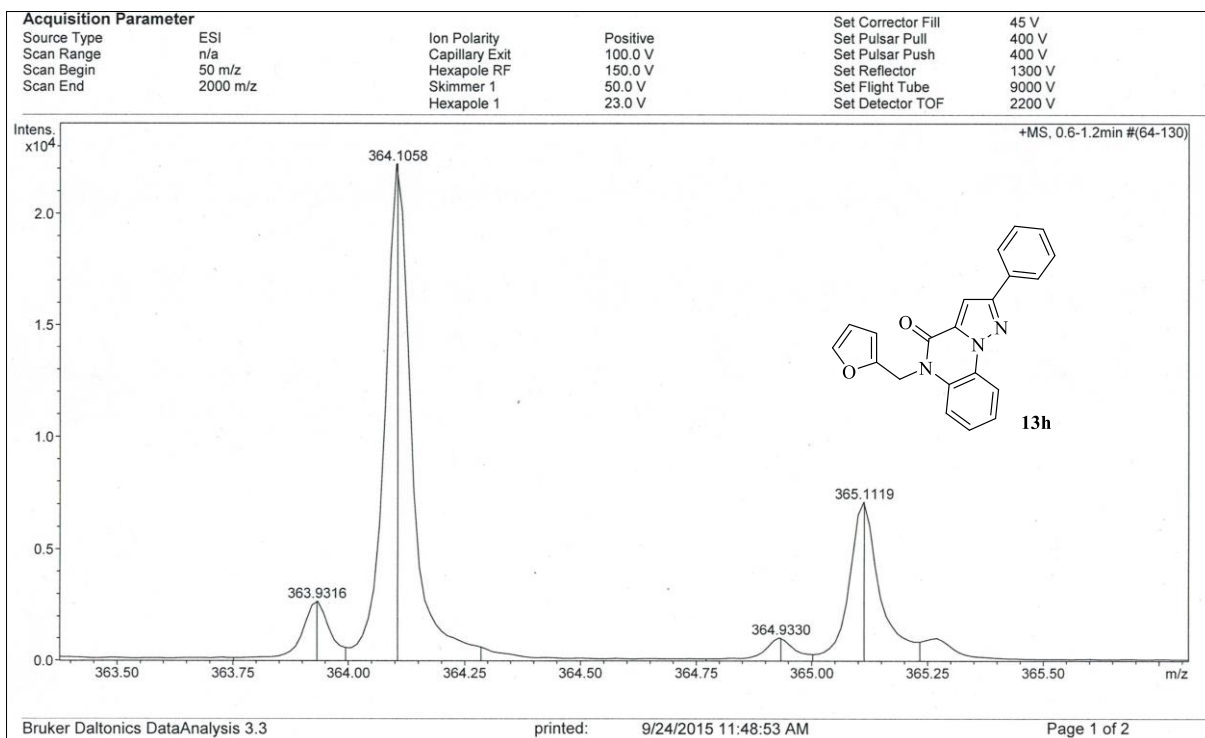
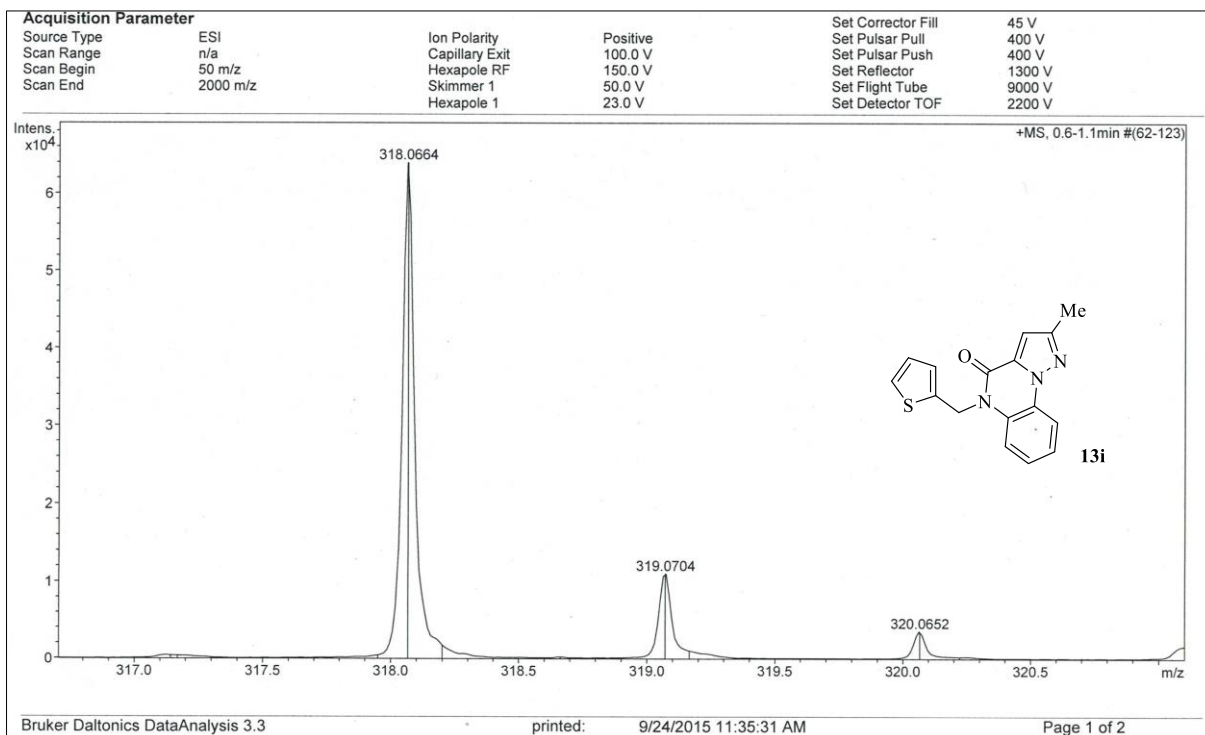
Espectro de HRMS do composto **12b**Espectro de HRMS do composto **13a**

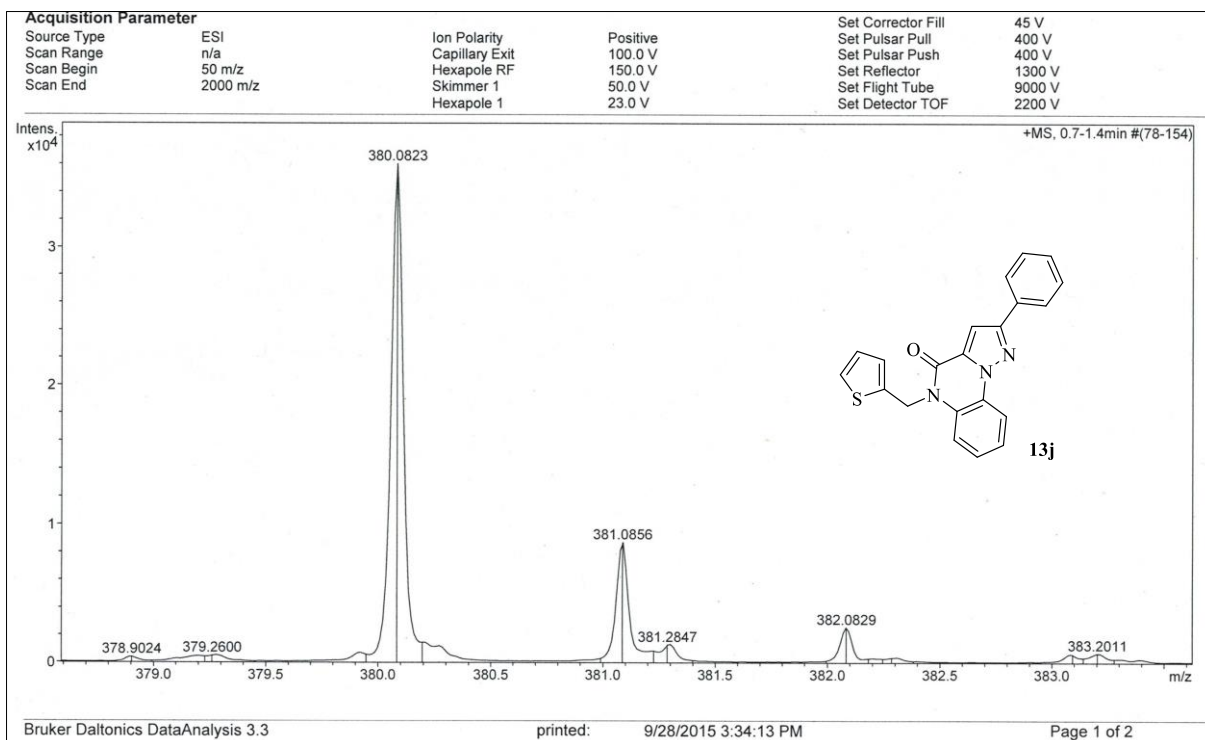
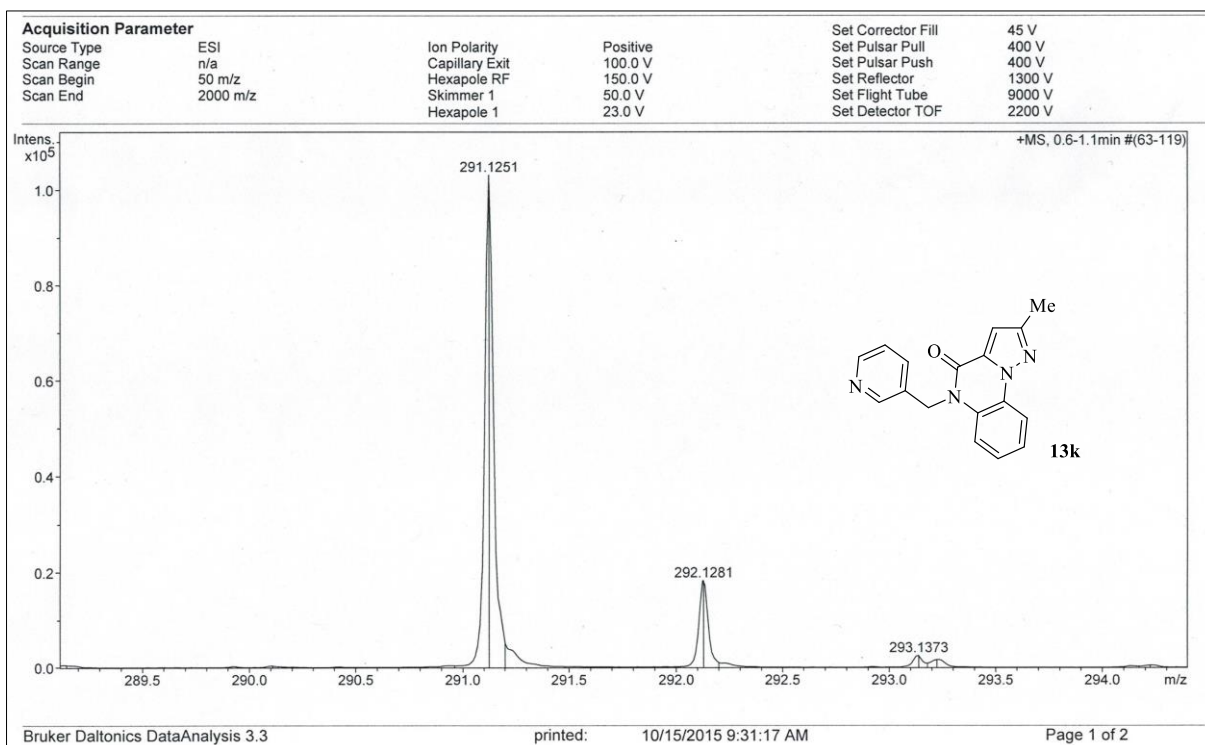
Espectro de HRMS do composto **13b**Espectro de HRMS do composto **13c**

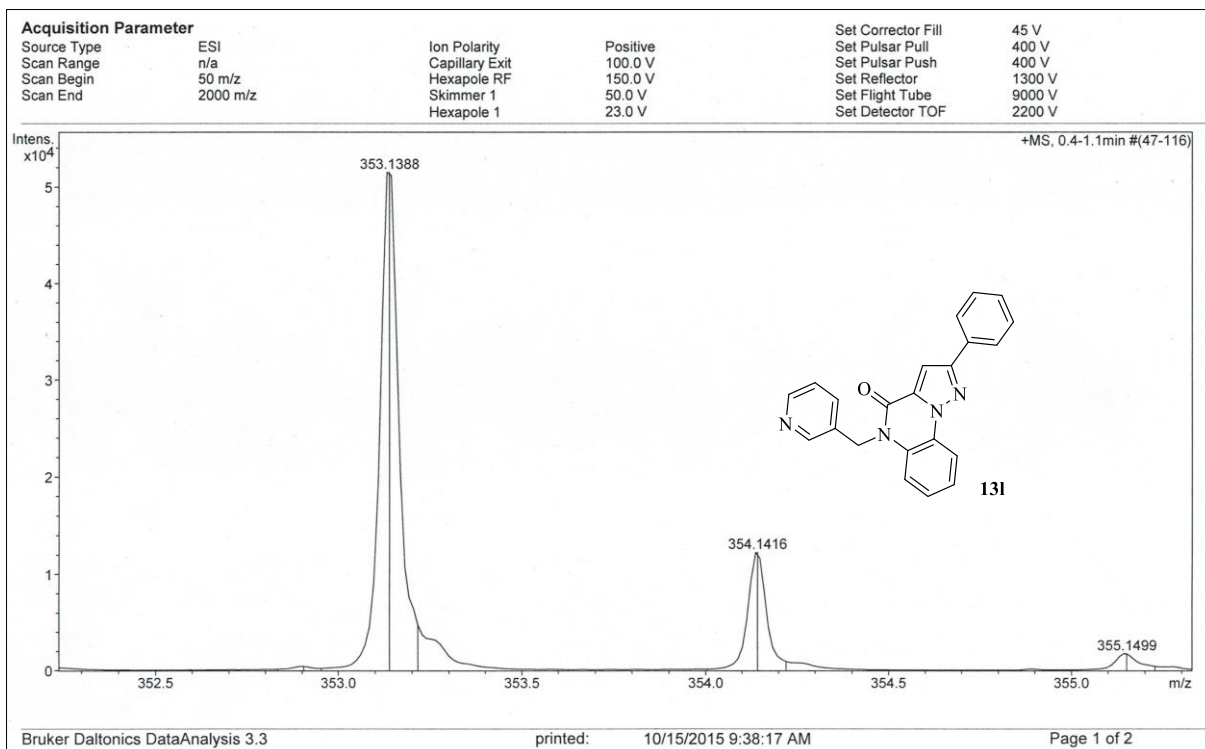
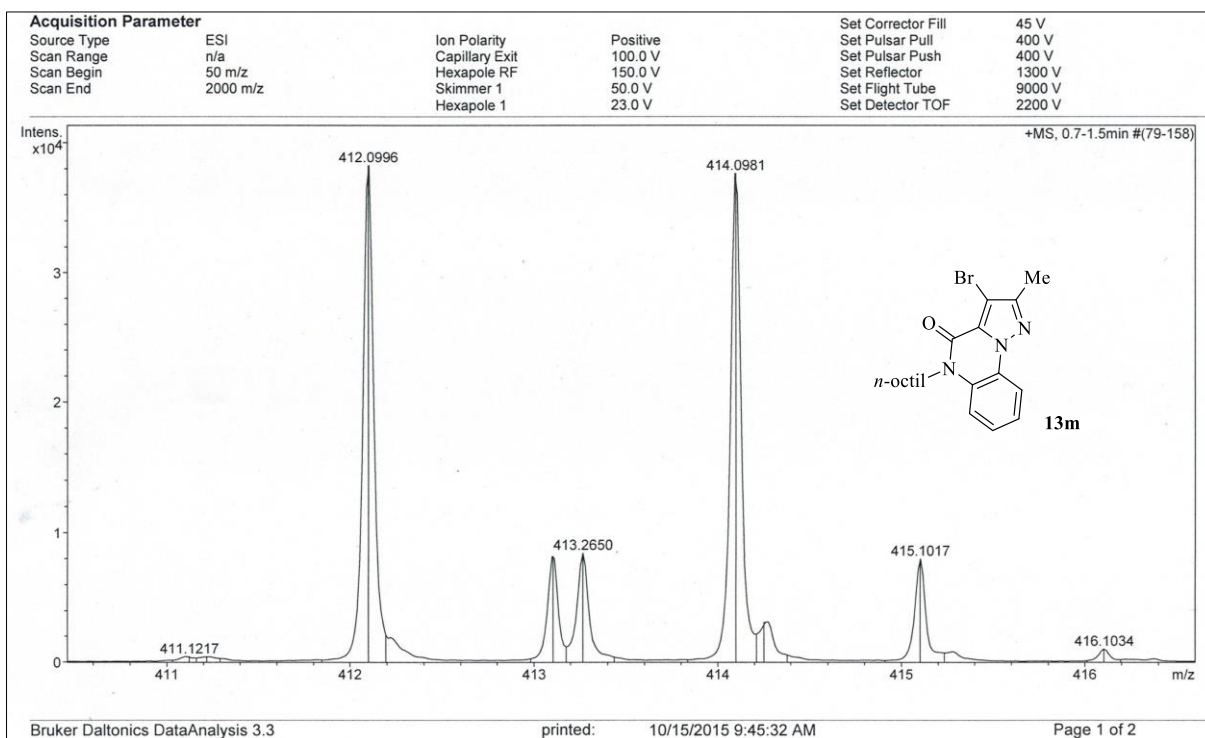


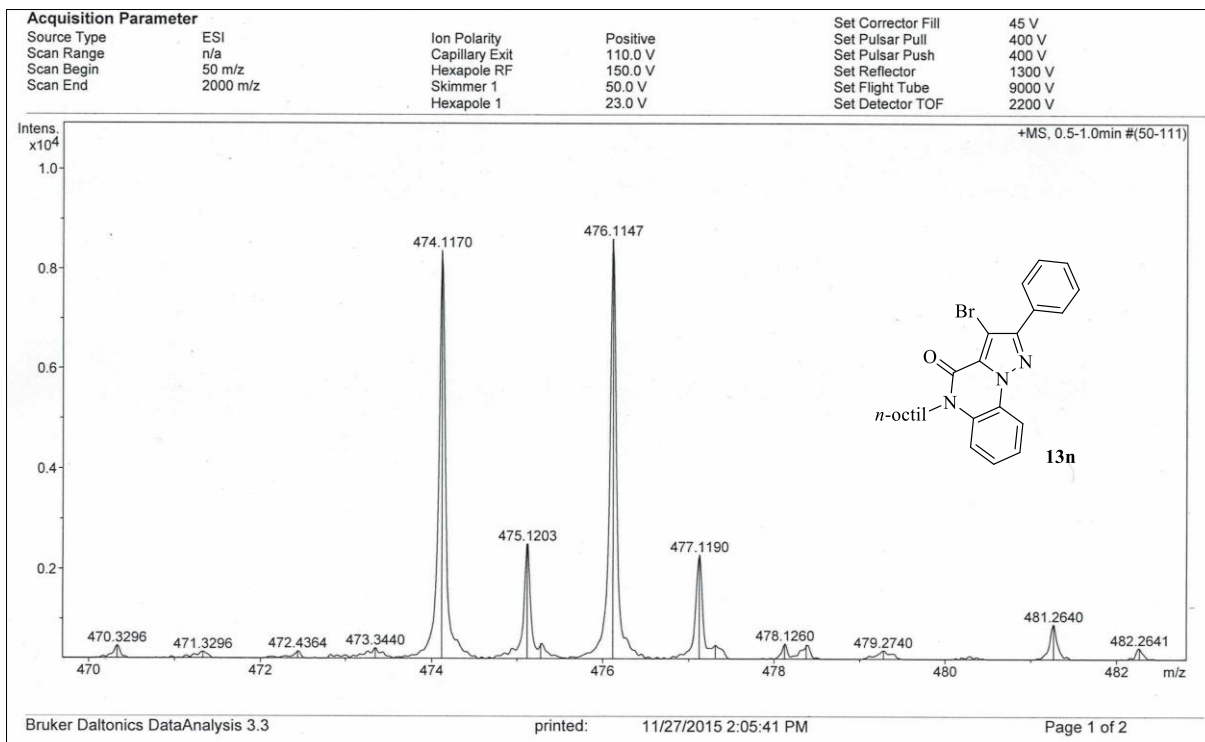
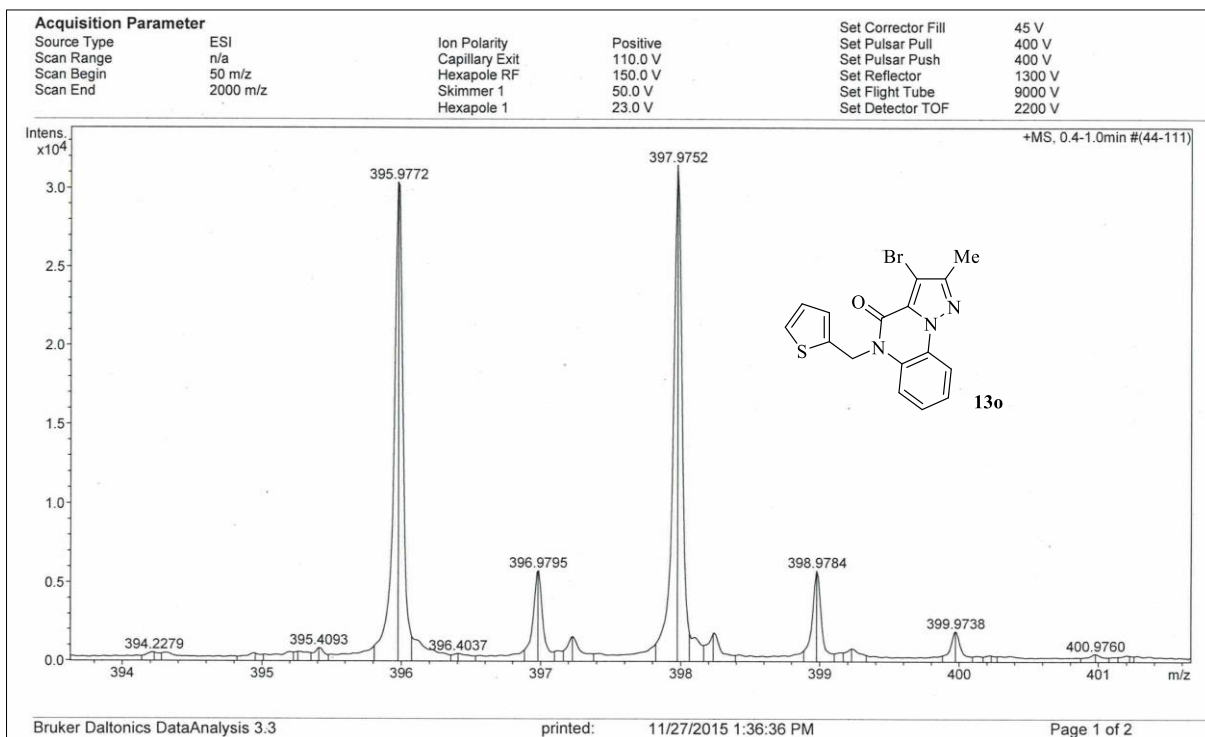
Espectro de HRMS do composto **13d**Espectro de HRMS do composto **13e**

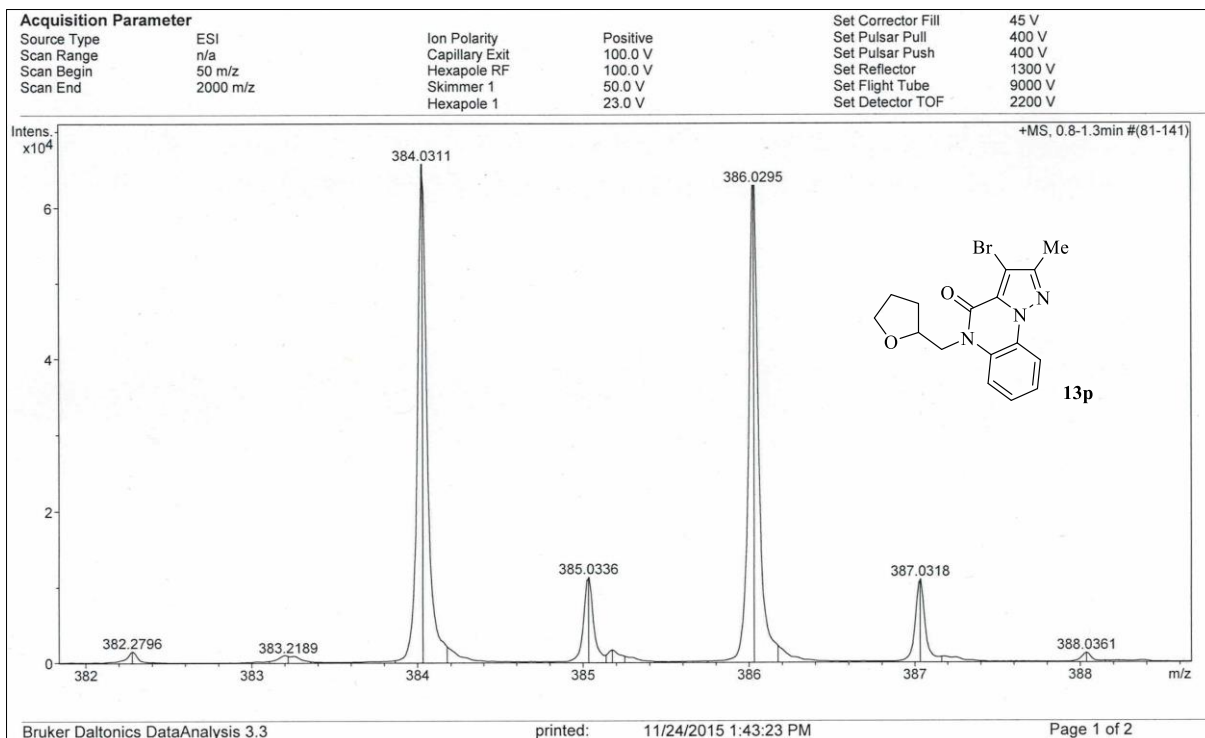
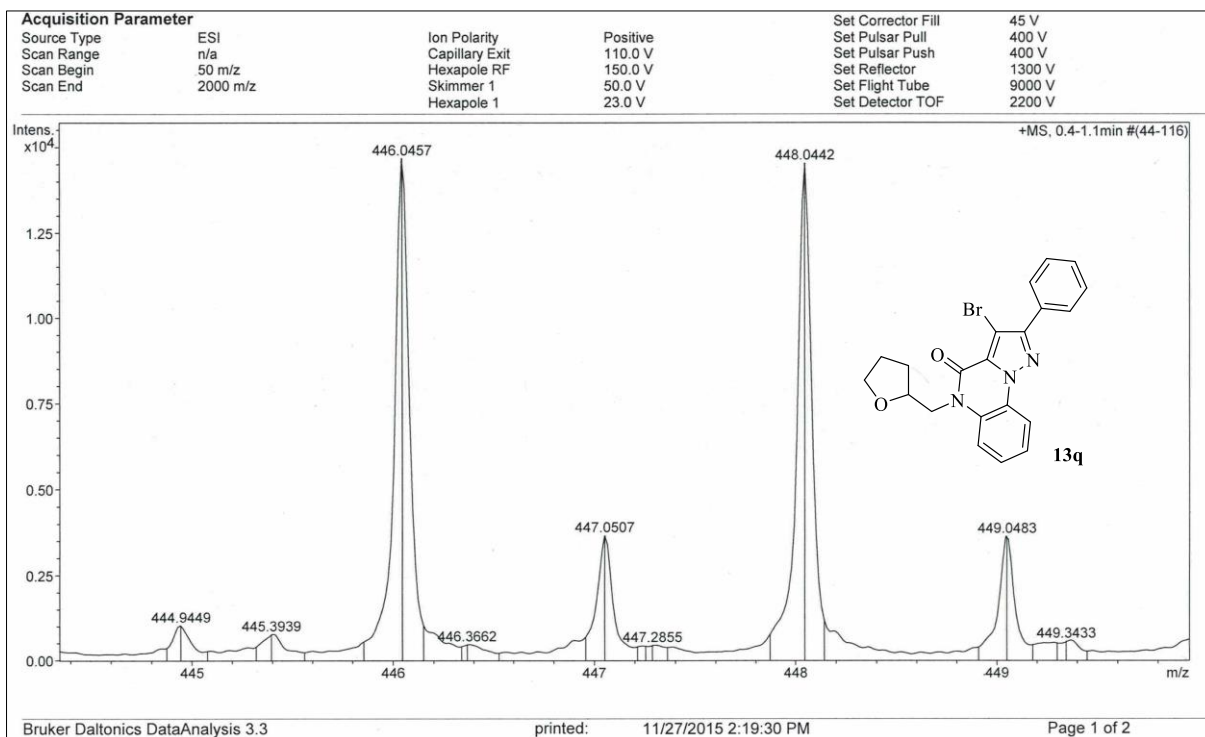
Espectro de HRMS do composto **13f**Espectro de HRMS do composto **13g**

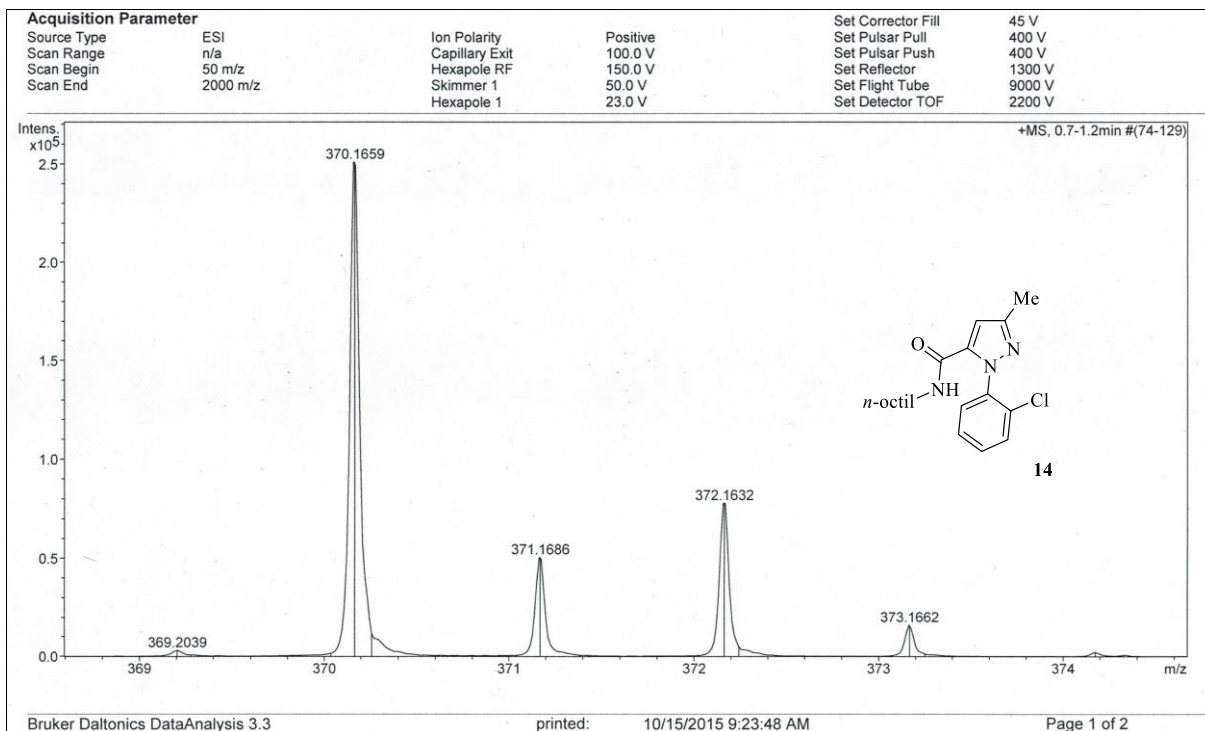
Espectro de HRMS do composto **13h**Espectro de HRMS do composto **13i**

Espectro de HRMS do composto **13j**Espectro de HRMS do composto **13k**

Espectro de HRMS do composto **13l**Espectro de HRMS do composto **13m**

Espectro de HRMS do composto **13n**Espectro de HRMS do composto **13o**

Espectro de HRMS do composto **13p**Espectro de HRMS do composto **13q**

Espectro de HRMS do composto **14**