

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

*ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR  
RODINEI AUGUSTI E APROVADO PELA COMISSÃO JULGADORA.*

*Campinas, 04 de outubro de 1993*

  
Profa. Dra. Concetta Kascheres

DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO NOVO E GERAL DE  
SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS A PARTIR DO ESTUDO DA  
REATIVIDADE DE COMPOSTOS DIAZOISATÍNICOS  
FRETE A ENAMINONAS

Rodinei/Augusti *145*

Tese de Doutorado

Orientadora: Profa. Dra. Concetta/Kascheres *145*

*Vendo aquelas multidões, Jesus subiu à montanha. Sentou-se e seus discípulos aproximaram-se dele. Então abriu a boca e lhes ensinava dizendo:*

*"Bem-aventurados os que têm um coração de pobre, porque deles é o reino dos céus!"*

*"Bem-aventurados os que choram, porque serão consolados!"*

*"Bem-aventurados os mansos, porque possuirão a terra!"*

*"Bem-aventurados os que têm fome e sede de justiça, porque serão saciados!"*

*"Bem-aventurados os misericordiosos, porque alcançarão misericórdia!"*

*"Bem-aventurados os corações puros, porque verão a Deus!"*

*"Bem-aventurados os pacíficos, porque serão chamados filhos de Deus!"*

*"Bem-aventurados os que são perseguidos por causa da justiça, porque deles é o reino dos céus!"*

*"Bem-aventurados sereis quando vos caluniarem, quando vos perseguirem e disserem falsamente todo o mal contra vós por causa de mim. Alegrai-vos e exultai, porque será grande a vossa recompensa nos céus, pois assim perseguiram os profetas que vieram antes de vós!" (Mt. 5, 1-12)*

*Dedico este trabalho a uma pessoa que surgiu  
repentinamente em minha vida, pela qual me  
apaixonei e com a qual pretendo compartilhar  
minha felicidade.*

**DANIELLA**

*Esra obra também é dedicada a meus pais  
(Rubens e Rosa) que sempre estiveram a meu  
lado e tudo fizeram para que alcançasse meus  
objetivos.*

## AGRADECIMENTOS

À direção do Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas;  
Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelos auxílios concedidos;  
À UNICAMP, pela bolsa de incentivo acadêmico concedida;  
Aos funcionários do Instituto, pelo apoio técnico;  
Aos amigos do laboratório: Marcos, Claudimir, Cidão, Valmir, Márcia, Milene, Ilze, Inêz, Alana, Adriana, Ivani, Joana, Jair, Íris, Patrícia, Rita, Luzia, Fabiana, Dália, pela amizade;  
À minhas amigas de grupo de trabalho Regina, Gina e Luciana pela convivência harmoniosa, pelo apoio e pela amizade sincera;  
A meu grande amigo Prof. Marcos N. Eberlin pelo incessante apoio profissional, humano e espiritual;  
Ao Sr. Adilson Benevides do Rosário (Benê), sua esposa Therezinha e suas filhas Soraia e Sabrina, pela amizade verdadeira e pelas muitas lições de vida;  
À minhas irmãs Régia e Roseli e especialmente a meu irmão Rogério (*in memoriam*), meu grande exemplo;  
A meu primo Paulo H. Augusti, pela amizade inabalável durante todos esses anos;  
À minha tia Maria do Carmo, pelo incentivo e ânimo constantemente transmitidos;  
A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o bom andamento deste trabalho;

Gostaria de destacar minha profunda gratidão pela Profa. Connie que não se limitou apenas a uma segura orientação profissional mas, pelo contrário, apoiou-me sempre ajudando-me a superar os momentos mais difíceis pelos quais passei durante a realização deste trabalho. Nestes momentos foi uma verdadeira educadora e amiga que soube entender que nós, jovens, temos sonhos e muitas dúvidas e precisamos, antes de mais nada, de incentivo e compreensão.

Deixo aqui meu mais sincero **OBRIGADO**

## ÍNDICE

Figuras	i
Tabelas	ii
Espectros	iii
Símbolos e Abreviações	ix
Resumo	xi
Abstract	xii

## CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO	2
1.1 Reações de transferência do grupo diazo (TGD)	2
1.1.1 Reações de transferência do grupo diazo para compostos contendo prótons metilênicos ácidos	5
1.1.2 Reações de transferência do grupo diazo para compostos $\alpha$ -acil carbonílicos	12
1.1.3 Reações de transferência do grupo diazo para alquenos	16
1.1.3.1 Alquenos ricos em elétrons (enaminas e enoléteres)	16
1.1.3.2 Alquenos deficientes em elétrons	18
1.1.3.3 Cicloalquenos	18
1.1.4 Reações de transferência do grupo diazo para alquinos	20
1.1.4.1 Inaminas e alcoxi-acetilenos	20
1.1.4.2 Alquil, aril e acilacetilenos	21
1.2 Obtenção de 1,2,3-triazóis a partir de uma reação inédita de TGD	23

## **CAPÍTULO 2**

<b>OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
------------------	-----------

## **CAPÍTULO 3**

<b>DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DA PIRAZOLOQUINAZOLINONA 78a</b>	<b>29</b>
3.1 Retrospectiva	29
3.2 Através da reação de 75b com o acetileno 83	30
3.3 Através de métodos de ressonância	31

## **CAPÍTULO 4**

### **REAÇÕES DOS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS 75**

<b>COM AS ENAMINONAS 76</b>	<b>38</b>
4.1 Preparação das 3-diazo-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas (75b-h)	38
4.2 Preparação das enaminonas 76	40
4.3 Retrospectiva	40
4.4 Reações dos compostos diazocarbonílicos com substituinte benzênico doador de elétrons (75d, 75e)	50
4.4.1 Reação de 75d com 76b	50
4.4.2 Reação de 75d com 76e	51
4.4.3 Reação de 75e com 76a	51
4.4.4 Reação de 75e com 76b	52
4.5 Reações dos compostos diazocarbonílicos com substituinte (s) benzênico (s) retirador (es) de elétrons (75f, 75g, 75h)	53

4.5.1 Reação de 75f com 76a	53
4.5.2 Reação de 75f com 76b	54
4.5.3 Reação de 75f com 76c	56
4.5.4 Reação de 75f com 76d	56
4.5.5 Reação de 75f com 76e	57
4.5.6 Reações de 75g com 76	57
4.5.7 Reações de 75h com 76	57
4.6 Análise dos resultados	58

## **CAPÍTULO 5**

### **APLICAÇÕES DO NOVO MÉTODO NA SÍNTESE DE**

<b>1,2,3-TRIAZÓIS DE DIFÍCIL ACESSO</b>	<b>78</b>
5.1 Preparação dos enaminoésteres cíclicos 82	78
5.2 Reações dos enaminoésteres cíclicos 82 com 75h	78
5.2.1 Reação de 75h com 82a	78
5.2.2 Reação de 75h com 82b	83
5.2.3 Reação de 75h com 82c	85
5.3 Preparação das enaminonas cíclicas 81	88
5.4 Reações das enaminonas cíclicas 81 com 75h	88
5.5 Reação da enaminona acíclica 76g com 75h	90

## **CAPÍTULO 6**

### **REAÇÕES DOS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS 75**

#### **COM SISTEMAS ANÁLOGOS ÀS ENAMINONAS 93**

6.1 Reações com  $\beta$ -dicetonas 93

6.2 Reação com etil vinil éter (84) 94

6.3 Reação com 6-amino-1,3-dimetil-uracila (103) 94

6.4 Reação com 1-pirrolideno-cicloexeno (86) 95

6.5 Reação com 2-(benzoil metileno)-imidazolidina (85) 96

## **CAPÍTULO 7**

### **CONCLUSÃO 98**

## **CAPÍTULO 8**

### **PARTE EXPERIMENTAL 100**

8.1 Informações gerais 100

8.1.1 Reagentes e métodos 100

8.2 Preparação dos compostos diazocarbonílicos 75 102

8.2.1 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5-metoxi-  
2H-indol-2-ona (75d) 102

8.2.1.1 Preparação da 5-metoxi isonitroso acetanilida 102

8.2.1.2 Preparação da 5-metoxi isatina (79d) 102

8.2.1.3 Preparação da 3-monotosilidrazona de  
5-metoxi isatina (80d) 103



8.2.1.4 Preparação do diazo composto <b>75d</b>	103
8.2.2 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5-metil- 2H-indol-2-ona ( <b>75e</b> )	104
8.2.2.1 Preparação da 5-metil isonitroso acetanilida	104
8.2.2.2 Preparação da 5-metil isatina ( <b>79e</b> )	105
8.2.2.3 Preparação da 3-monotosilidrazona de 5-metil isatina ( <b>80e</b> )	105
8.2.2.4 Preparação do diazocomposto <b>75e</b>	105
8.2.3 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5-nitro- 2H-indol-2-ona ( <b>75f</b> )	106
8.2.3.1 Preparação da 3-monotosilidrazona de 5-nitro isatina ( <b>80f</b> )	106
8.2.3.2 Preparação do diazo composto <b>75f</b>	106
8.2.4 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-1-metil- 5-nitro-2H-indol-2-ona ( <b>75g</b> )	107
8.2.4.1 Preparação da N-metil isatina ( <b>79c</b> )	107
8.2.4.2 Preparação da N-metil-5-nitro isatina ( <b>79g</b> )	108
8.2.4.3 Preparação da 3-monotosilidrazona de 1-metil-5-nitro isatina ( <b>80g</b> )	108
8.2.4.4 Preparação do diazo composto <b>75g</b>	108
8.2.5 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5,7-dinitro- 2H-indol-2-ona ( <b>75h</b> )	109
8.2.5.1 Preparação da 5,7-dinitro isatina ( <b>79h</b> )	109

8.2.5.2 Preparação do diazocomposto <b>75h</b>	110
8.3 Preparação das enaminonas acíclicas <b>76</b> e cíclicas <b>81</b>	110
8.3.1 Preparação da 4-(metil amino)-5,5,5-trifluoro-3-penteno-2-ona ( <b>76e</b> )	111
8.3.2 Preparação da 4-( <i>p</i> -metoxi anilino)-3-penteno-2-ona ( <b>76g</b> )	111
8.3.3 Preparação da 3-(metil amino)-2-cicloexenona ( <b>81b</b> )	112
8.3.4 Preparação da 3-(metil amino)-2-ciclopentenona ( <b>81c</b> )	112
8.4 Preparação dos enaminoésteres cíclicos <b>82</b>	113
8.4.1 Preparação de etil $\alpha$ -(tetrahydro-pirrolidinilideno)-acetato ( <b>82a</b> )	113
8.4.1.1 Preparação da 2-metoxi pirrolina	113
8.4.1.2 Preparação de isopropilideno $\alpha$ -(tetrahydro-2-pirrolidinilideno)-malonato	113
8.4.1.3 Preparação do enaminoéster <b>82a</b>	114
8.4.2 Preparação de etil $\alpha$ -(hexahidro-2-piridinilideno)-acetato ( <b>82b</b> )	115
8.4.2.1 Preparação de O-metil valerolactima	115
8.4.2.2 Preparação de isopropilideno $\alpha$ -(hexahidro-2-piridinilideno)-malonato	115
8.4.2.3 Preparação do enaminoéster <b>82b</b>	116
8.4.3 Preparação de etil $\alpha$ -(hexahidro-2-azepinilideno)-acetato ( <b>82c</b> )	116
8.4.3.1 Preparação de O-metil caprolactima	116
8.4.3.2 Preparação de isopropilideno $\alpha$ -(hexahidro-2-azepinilideno)-malonato	117
8.4.3.3 Preparação do enaminoéster <b>82c</b>	117

8.5 Preparação de 3-pentino-2-ona ( <b>83</b> )	118
8.5.1 Preparação de cloreto de acetnil trifenil fosfônio	118
8.5.2 Preparação de acetil metileno trifenil fosforano	118
8.5.3 Preparação de diacetil metileno trifenil fosforano	119
8.5.4 Preparação do acetileno <b>83</b>	119
8.6 Preparação de 2-(benzoilmetileno)-imidazolidina ( <b>85</b> )	119
8.6.1 Preparação de 1-fenil-3-bis-(metiltio)-propeno-1-ona	119
8.6.2 Obtenção do composto <b>85</b>	120
8.7 Preparação de 1-pirrolideno-cicloexeno ( <b>86</b> )	120
8.8 Procedimento geral para as reações dos compostos diazocarbonílicos <b>75</b> com as enaminonas <b>76</b>	121
8.9 Procedimento geral para as reações entre o composto diazocarbonílico <b>75h</b> e as enaminonas <b>81</b> , <b>82</b> e <b>76g</b> (aplicações sintéticas do método)	126
8.10 Procedimento geral para as reações entre os compostos diazocarbonílicos <b>75</b> e o acetileno <b>98</b>	128
8.11 Procedimento geral para as reações entre os compostos diazocarbonílicos <b>75</b> e os compostos <b>84</b> , <b>85</b> , <b>86</b> , <b>102</b> e <b>103</b>	129
8.12 Metilação da pirazoloquinazolinona <b>78aa</b>	129

<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>131</b>
-----------------------------------	------------

<b>ESPECTROS</b>	<b>138</b>
------------------	------------

**FIGURAS**

- Figura 1** Interação do LUMO de **75** com o HOMO de **76** 48
- Figura 2** Interação do HOMO de **75** com o LUMO de **76** 49
- Figura 3** Diagrama dos níveis de energia dos orbitais moleculares de fronteira dos compostos diazocarbonílicos **75b-h** e das enaminonas **76a-e** (por HAM/3) 62
- Figura 4** Representação esquemática dos coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira dos compostos diazocarbonílicos **75b-h** 64
- Figura 5** Interação do HOMO de **75** com o LUMO de **98** (os coeficientes nos centros reativos do LUMO de **98** foram calculados por HAM/3) 74

**TABELAS**

<b>Tabela 1</b>	<b>Reações dos compostos diazocarbonílicos 75a-c</b>	
	<b>com as enaminonas 76a-d</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 2</b>	<b>Energias dos orbitais de fronteira dos compostos</b>	
	<b>diazocarbonílicos 75a-c calculadas por AM1</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 3</b>	<b>Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira dos</b>	
	<b>compostos diazocarbonílicos 75a-c calculados por AM1</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 4</b>	<b>Energias dos orbitais de fronteira das enaminonas 76</b>	
	<b>calculadas por HAM/3</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 5</b>	<b>Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira</b>	
	<b>das enaminonas 76 calculados por HAM/3</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 6</b>	<b>Reações dos compostos diazocarbonílicos 75d-h</b>	
	<b>com as enaminonas 76a-e</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 7</b>	<b>Energias (eV) dos orbitais de fronteira dos compostos</b>	
	<b>diazocarbonílicos (75b-h) calculadas por HAM/3</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 8</b>	<b>Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira dos</b>	
	<b>compostos diazocarbonílicos 75b-h calculados por HAM/3</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 9</b>	<b>Reações dos compostos diazocarbonílicos 75</b>	
	<b>com o acetileno 98</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 10</b>	<b>Reações do composto diazocarbonílico 75h com</b>	
	<b>os enaminoésteres 82</b>	<b>87</b>
<b>Tabela 11</b>	<b>Reações do composto diazocarbonílico 75h com</b>	
	<b>as enaminonas cíclicas 81</b>	<b>89</b>

## ESPECTROS

01- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78aa</b> (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	139
02- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78ba</b> (CDCl <sub>3</sub> )	140
03- Espectro de RMN <sup>13</sup> C da pirazoloquinazolinona <b>78ba</b> (CDCl <sub>3</sub> )	141
03- Espectro de RMN <sup>13</sup> C da pirazoloquinazolinona <b>78ba</b> (CDCl <sub>3</sub> ) (ampliado)	142
04- Espectro HETCOR da pirazoloquinazolinona <b>78ba</b>	143
05- Espectro COLOC da pirazoloquinazolinona <b>78ba</b>	144
06- Espectro COLOC da pirazoloquinazolinona <b>78ba</b> (ampliado)	145
07- Espectro de massa do triazol <b>77a</b> (70 eV)	146
08- Espectro de IV do triazol <b>77a</b> (KBr)	146
09- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do triazol <b>77a</b> (CCl <sub>4</sub> )	147
10- Espectro de massa do triazol <b>77b</b> (70 eV)	148
11- Espectro de IV do triazol <b>77b</b> (filme)	149
12- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do triazol <b>77b</b> (CCl <sub>4</sub> )	150
13- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78c</b> (70 eV)	151
14- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78c</b> (KBr)	151
15- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78c</b> (CDCl <sub>3</sub> )	152
16- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78d</b> (70 eV)	153
17- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78d</b> (KBr)	153
18- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78d</b> (CDCl <sub>3</sub> )	154
19- Espectro de massa do triazol <b>77b</b> (70 eV)	155

20- Espectro de IV do triazol <b>77c</b> (KBr)	155
21- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do triazol <b>77c</b> (CCl <sub>4</sub> )	156
22- Espectro de massa do triazol <b>77d</b> (70 eV)	157
23- Espectro de IV do triazol <b>77d</b> (filme)	158
24- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do triazol <b>77d</b> (CCl <sub>4</sub> )	159
25- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78e</b> (70 eV)	160
26- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78e</b> (KBr)	160
27- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78e</b> (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	161
28- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78f</b> (70 eV)	162
29- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78f</b> (KBr)	162
30- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78f</b> (CDCl <sub>3</sub> )	163
31- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78g</b> (70 eV)	164
32- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78g</b> (KBr)	164
33- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78g</b> (CDCl <sub>3</sub> )	165
34- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78h</b> (KBr)	166
35- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78h</b> (70 eV)	166
36- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78h</b> (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	167
37- Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 5-nitro-oxindol ( <b>88a</b> ) (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	168
38- Espectro de IV de 5-nitro-oxindol ( <b>88a</b> ) (KBr)	169
39- Espectro de massa de 5-nitro-oxindol ( <b>88a</b> ) (70 eV)	169
40- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78i</b> (KBr)	170
41- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78i</b> (70 eV)	171

42- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78i</b> (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	172
43- Espectro de IV de 1-metil-5-nitro-oxindol ( <b>88b</b> ) (KBr)	173
44- Espectro de massa de 1-metil-5-nitro-oxindol ( <b>88b</b> ) (70 eV)	173
45- Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 1-metil-5-nitro-oxindol ( <b>88b</b> ) (CDCl <sub>3</sub> )	174
46- Espectro de IV de 5,7-dinitro-oxindol ( <b>88c</b> ) (KBr)	175
47- Espectro de massa de 5,7-dinitro-oxindol ( <b>88c</b> ) (70 eV)	176
48- Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 5,7-dinitro-oxindol ( <b>88c</b> ) (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	177
49- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>78j</b> (KBr)	178
50- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>78j</b> (70 eV)	178
51- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>78j</b> (CDCl <sub>3</sub> )	179
52- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>99a</b> (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	180
53- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>99a</b> (KBr)	181
54- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>99a</b> (70 eV)	181
55- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona <b>99b</b> (KBr)	182
56- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona <b>99b</b> (70 eV)	182
57- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da pirazoloquinazolinona <b>99b</b> (CDCl <sub>3</sub> /TFA)	183
58- Espectro de IV do triazol <b>95a</b> (KBr)	184
59- Espectro de massa do triazol <b>95a</b> (70 eV)	184
60- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do triazol <b>95a</b> (CDCl <sub>3</sub> )	185
61- Espectro de IV do triazol <b>95b</b> (KBr)	186
62- Espectro de massa do triazol <b>95b</b> (70 eV)	186
63- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do triazol <b>95b</b> (CCl <sub>4</sub> )	187



<b>64- Espectro de IV do triazol 95c (filme)</b>	<b>188</b>
<b>65- Espectro de massa do triazol 95c (70 eV)</b>	<b>188</b>
<b>66- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 95c (CCl<sub>4</sub>)</b>	<b>189</b>
<b>67- Espectro de IV do triazol 96a (KBr)</b>	<b>190</b>
<b>68- Espectro de massa do triazol 96a (70 eV)</b>	<b>190</b>
<b>69- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 96a (CDCl<sub>3</sub>)</b>	<b>191</b>
<b>70- Espectro de IV do triazol 96b (KBr)</b>	<b>192</b>
<b>71- Espectro de massa do triazol 96b (70 eV)</b>	<b>192</b>
<b>72- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 96b (CDCl<sub>3</sub>)</b>	<b>193</b>
<b>73- Espectro de IV do triazol 97 (KBr)</b>	<b>194</b>
<b>74- Espectro de massa do triazol 97 (70 eV)</b>	<b>194</b>
<b>75- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 97 (CCl<sub>4</sub>)</b>	<b>195</b>
<b>76- Espectro de IV de 5-metoxi-isatina (79d) (KBr)</b>	<b>196</b>
<b>77- Espectro de IV de 3-monotosilidrazona de 5-metoxi-isatina (80d) (KBr)</b>	<b>196</b>
<b>78- Espectro de IV de do composto diazocarbonílico 75d (KBr)</b>	<b>196</b>
<b>79- Espectro de IV de do composto diazocarbonílico 75e (KBr)</b>	<b>197</b>
<b>80- Espectro de IV de do composto diazocarbonílico 75f (KBr)</b>	<b>197</b>
<b>81- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto diazocarbonílico 75f (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>)</b>	<b>198</b>
<b>82- Espectro de IV de N-metil-5-nitro isatina (79g) (KBr)</b>	<b>199</b>
<b>83- Espectro de IV de 3-monotosilidrazona de</b> <b>1-metil-5-nitro-isatina (80g) (KBr)</b>	<b>199</b>
<b>84- Espectro de IV do composto diazocarbonílico 75g (KBr)</b>	<b>200</b>

85- Espectro de massa do composto diazocarbonílico <b>75g</b> (70 eV)	200
86- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto diazocarbonílico <b>75g</b> (CDCl <sub>3</sub> )	201
87- Espectro de IV de 5,7-dinitro-isatina ( <b>79h</b> ) (KBr)	202
88- Espectro de IV do composto diazocarbonílico <b>75h</b> (KBr)	202
89- Espectro de massa do composto diazocarbonílico <b>75h</b> (70 eV)	203
90- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto diazocarbonílico <b>75h</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )	204
91- Espectro de IV da enaminona <b>76e</b> (filme)	205
92- Espectro de massa da enaminona <b>76e</b> (70 eV)	205
93- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da enaminona <b>76e</b> (CCl <sub>4</sub> )	206
94- Espectro de IV da enaminona <b>76g</b> (filme)	207
95- Espectro de massa da enaminona <b>76g</b> (70 eV)	207
96- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da enaminona <b>76g</b> (CCl <sub>4</sub> )	208
97- Espectro de IV da enaminona <b>81b</b> (KBr)	208
98- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da enaminona <b>81b</b> (CDCl <sub>3</sub> )	209
99- Espectro de IV da enaminona <b>81c</b> (KBr)	210
100- Espectro de RMN <sup>1</sup> H da enaminona <b>81c</b> (CDCl <sub>3</sub> )	211
101- Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 2-metoxi-pirrolina (CCl <sub>4</sub> )	212
102- Espectro de RMN <sup>1</sup> H de isopropilideno $\alpha$ -(tetrahidro-2-pirrolideno)-malonato (CDCl <sub>3</sub> )	213
103- Espectro de IV do enaminoéster <b>82a</b> (KBr)	214
104- Espectro de RMN <sup>1</sup> H do enaminoéster <b>82a</b> (CCl <sub>4</sub> )	215
105- Espectro de RMN <sup>1</sup> H de O-metil valerolactima (CCl <sub>4</sub> )	216

<b>106-</b>	<b>Espectro de RMN<sup>1</sup>H de isopropilideno</b>	
	<i>α</i> -(hexahidro-2-piridinilideno)-malonato (CDCl <sub>3</sub> )	217
<b>107-</b>	<b>Espectro de IV do enaminoéster <b>82b</b> (filme)</b>	218
<b>108-</b>	<b>Espectro de RMN<sup>1</sup>H do enaminoéster <b>82b</b> (CCl<sub>4</sub>)</b>	219
<b>109-</b>	<b>Espectro de RMN<sup>1</sup>H de O-metil caprolactima (CCl<sub>4</sub>)</b>	220
<b>110-</b>	<b>Espectro de RMN<sup>1</sup>H de isopropilideno</b>	
	<i>α</i> -(hexahidro-2-azepinilideno)-malonato (CDCl <sub>3</sub> )	221
<b>111-</b>	<b>Espectro de IV do enaminoéster <b>82c</b> (KBr)</b>	222
<b>112-</b>	<b>Espectro de RMN<sup>1</sup>H do enaminoéster <b>82c</b> (CDCl<sub>3</sub>)</b>	223
<b>113-</b>	<b>Espectro de IV do acetileno <b>83</b> (filme)</b>	224
<b>114-</b>	<b>Espectro de RMN<sup>1</sup>H do acetileno <b>83</b> (CCl<sub>4</sub>)</b>	225
<b>115-</b>	<b>Espectro de IV do composto <b>85</b> (KBr)</b>	225
<b>116-</b>	<b>Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto <b>85</b> (CDCl<sub>3</sub>/TFA)</b>	226

## SÍMBOLOS E ABREVIações

AE = Análise Elementar

CC = Cromatografia de coluna

CCD = Cromatografia de camada delgada

COLOC = Correlações espectroscópicas heteronucleares a longa distância (no nosso caso, correlações carbono-hidrogênio)

d = Sinal duplo

EM = Espectro de massa

HETCOR = Correlações espectroscópicas heteronucleares a uma ligação (no nosso caso, correlações carbono-hidrogênio)

HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia

IR = Intensidade relativa

IV = Espectro de absorção na região infravermelha

/ = Sinal largo

LUMO = Orbital molecular desocupado de menor energia

'm = Sinal múltiplo

M = Íon molecular

m/z = Razão massa/carga

p.e. = Ponto de ebulição

p.f. = Ponto de fusão

ppm = Parte por milhão

q = Sinal quádruplo

RMN<sup>13</sup>C = Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN<sup>1</sup>H = Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s = Sinal simples

t = Sinal triplo

TFA = Ácido trifluoro acético

TMS = Tetrametil silano

Ts = Grupo *p*-tolueno sulfonil

## RESUMO

Neste trabalho é descrito um método novo e eficiente de síntese de 1,2,3-triazóis no qual estes heterociclos são formados a partir de uma transferência inédita do grupo diazo, dos compostos diazocarbonílicos para as enaminonas. Deste modo, a reação de 3-diazo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona e derivados (**75**) com enaminonas (**76**, **82** e **81**) leva à formação principal de 1,2,3-triazóis (**77**, **95** e **96**) e pirazoloquinazolinonas (**78**). Os substituintes benzênicos (Y e Z em **75**) afetam a velocidade reacional e a distribuição dos produtos. A velocidade aumenta com um aumento no caráter retirador de elétrons de Y e Z. O derivado dinitrado (**75h**) é o mais eficiente para promover a formação de 1,2,3-triazóis (**77**, **95** e **96**) enquanto que as pirazoloquinazolinonas (**78**) são competitivamente formadas quando outros derivados de **75** são empregados.

A teoria dos orbitais moleculares de fronteira fornece explicações coerentes sobre as diferenças de comportamento entre os compostos diazocarbonílicos **75** e mostra-se útil na investigação dos vários aspectos desta reação.

## ABSTRACT

A new and efficient method of 1,2,3-triazole synthesis is described in which these heterocyclics are formed through a novel nitrogen transfer from diazocarbonyl compounds to enaminones. Thus, the reaction of 3-diazo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one derivatives (**75**) with enaminones (**76**, **82** and **81**) leads to the formation of mainly 1,2,3-triazoles (**77**, **95** and **96**) and pyrazoloquinazolinones (**78**). The phenyl substituents (Y and Z in **75**) affect the reaction rate and product distribution. Rate increases with an increase in the electron-withdrawing ability of the substituents Y and Z. The dinitro derivative (**75h**) is shown to be the most efficient in promoting 1,2,3-triazole (**77**, **95** and **96**) formation while pyrazoloquinazolinones (**78**) are often competitively formed when other derivatives of **75** are employed.

Frontier molecular orbital theory provides coherent explanations about differences in behavior between diazocarbonyl compounds **75** and it proves to be useful in the investigation of several aspects of this reaction.

# CAPÍTULO 1



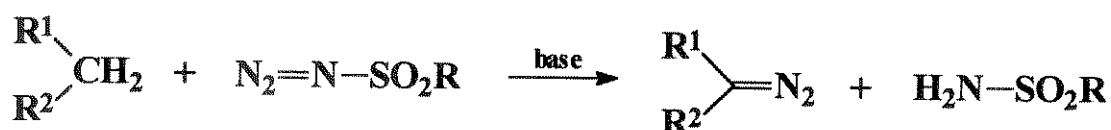
## INTRODUÇÃO

### 1.1 REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA DO GRUPO DIAZO (TGD)

Todas as reações onde o grupo  $N_2$  é transferido de um doador para uma molécula aceptora são denominadas *reações de transferência do grupo diazo*.<sup>1,2</sup> Os principais reagentes que promovem tal transferência são as azidas e, dentre elas, a mais utilizada é a tosil azida, composto facilmente obtido a partir de cloreto de tosil.<sup>3,4</sup>

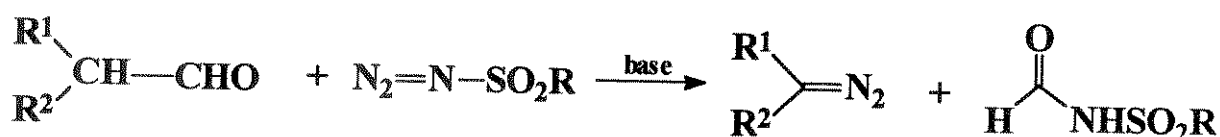
Esta transferência pode envolver um grande número de compostos de partida (abaixo enumerados) que demonstra a versatilidade do método e que permite sua ampla aplicação em rotas sintéticas.

1. Compostos contendo prótons metilênicos ácidos;



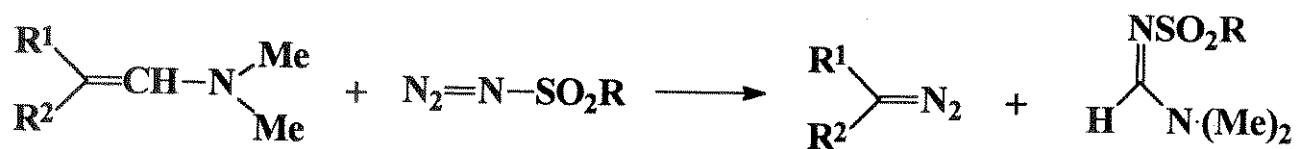
$R^1, R^2 =$  grupos ativadores

2. Compostos  $\alpha$ -acil carbonílicos;

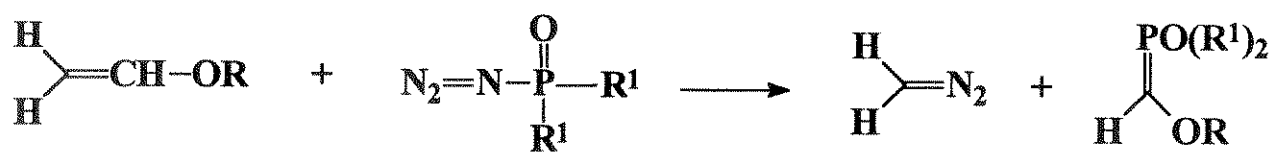


$R^1$  ou  $R^2 =$  acil

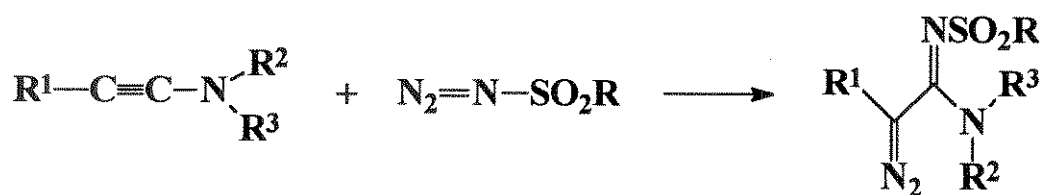
## 3. Enaminas;



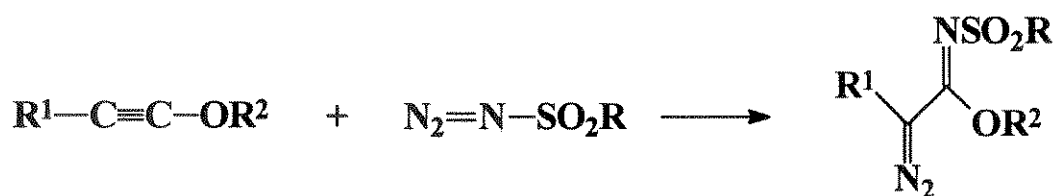
## 4. Enoléteres;



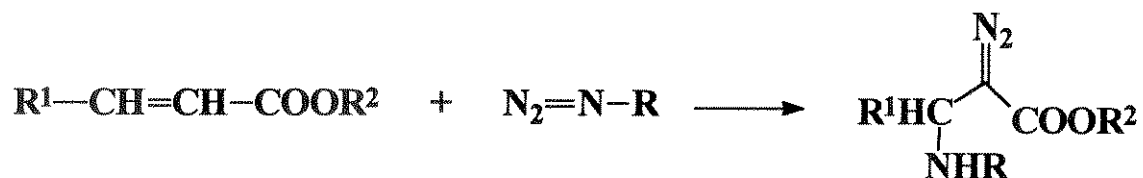
## 5. Inaminas;



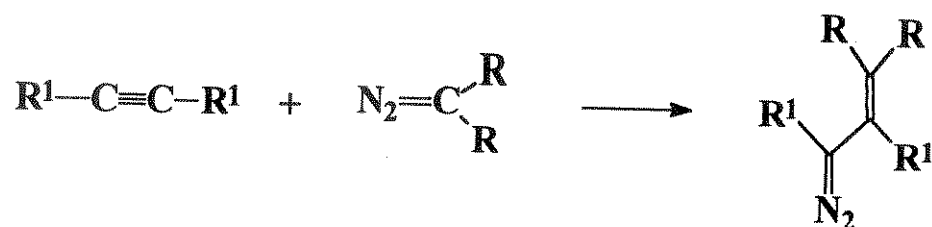
## 6. Alcoxi acetilenos;



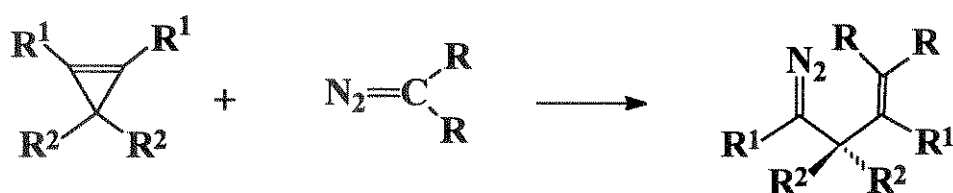
## 7. Alquenos ativados;



## 8. Alquinos ativados;



## 9. Ciclopropenos;



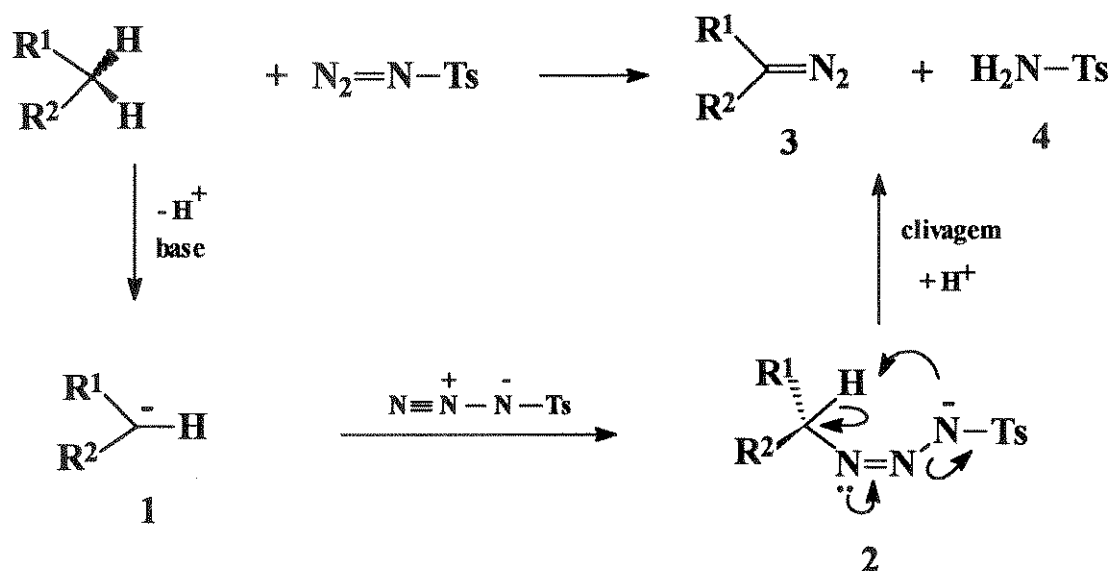
## 10. Metileno fosforanos;



Dentre as possibilidades enumeradas acima as mais importantes, do ponto de vista de aplicação em sínteses, são aquelas que envolvem a transferência de diazo para compostos contendo prótons C-H ácidos (processos 1 e 2). Embora reações deste tipo sejam conhecidas há muito tempo,<sup>5</sup> a generalidade do método foi determinada apenas a partir de 1965.

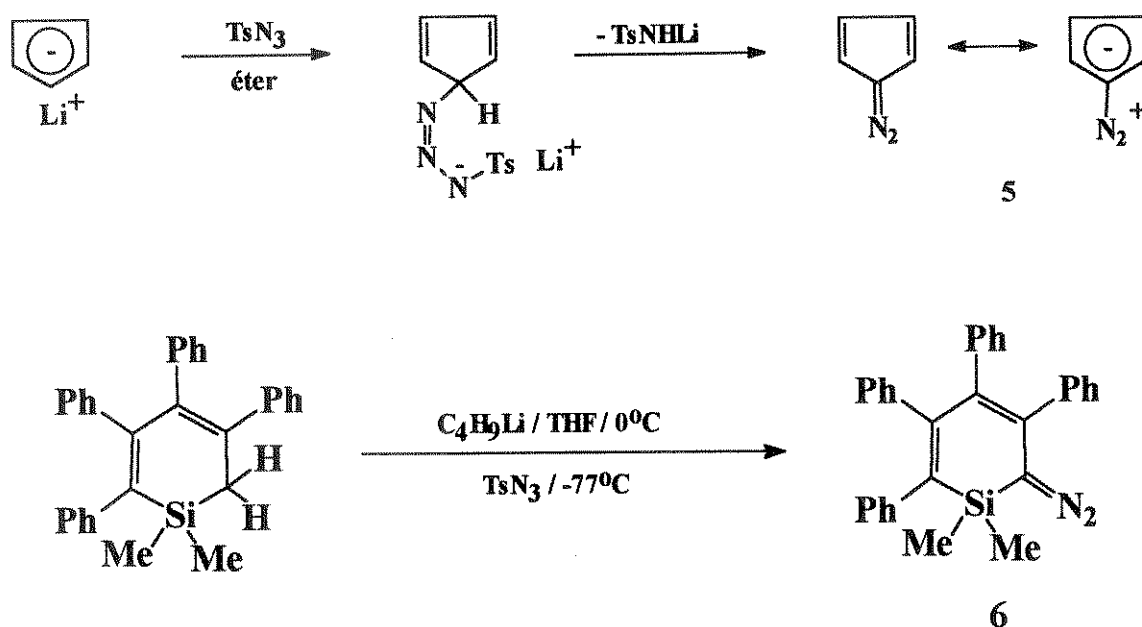
### 1.1.1 Reações de transferência do grupo diazo para compostos contendo prótons metilênicos ácidos.

A transferência do grupo diazo para compostos metilênicos ativados procede, na maioria dos casos, através da formação de um intermediário triazeno (2).<sup>2</sup>

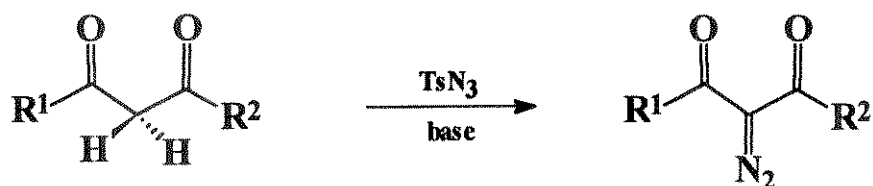


A presença de base é necessária para gerar o carbânion (1) que promove o ataque ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida. A decomposição espontânea do triazeno (2), acompanhada por transferência de próton, leva aos produtos 3 e 4.

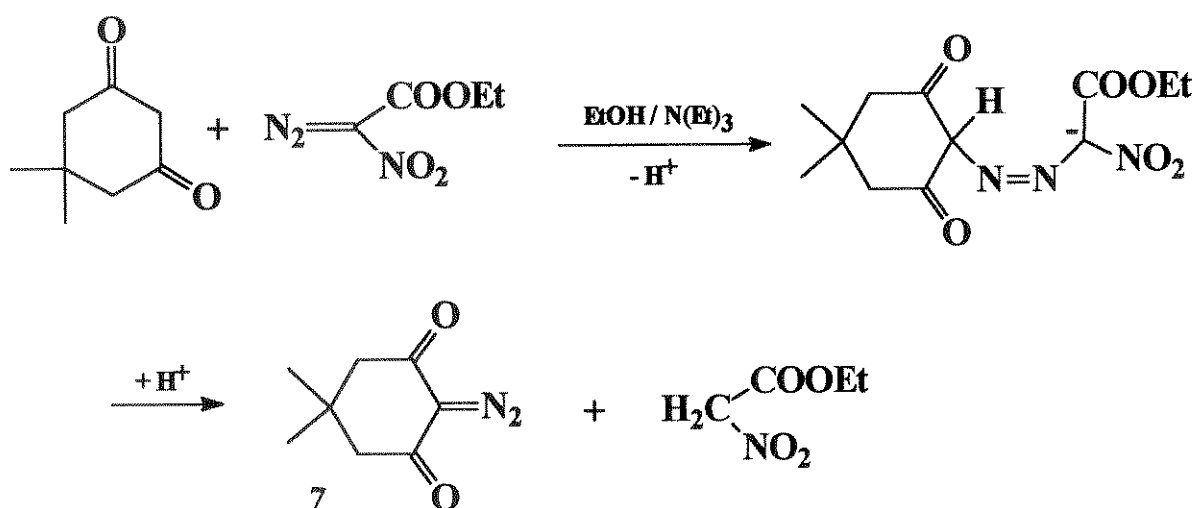
Este método pode ser aplicado na preparação de diazo cicloalquenos e diazo heterocíclos. Deste modo, diazo ciclopentadieno (5) é facilmente sintetizado a partir da reação de ciclopentadienila de lítio com tosila azida,<sup>5c</sup> enquanto que 6-diazo-1,1-dimetil-2,3,4,5-tetrafenil-1-sila-ciclohexa-2,4-dieno (6) pode ser obtido de maneira análoga.<sup>6</sup>



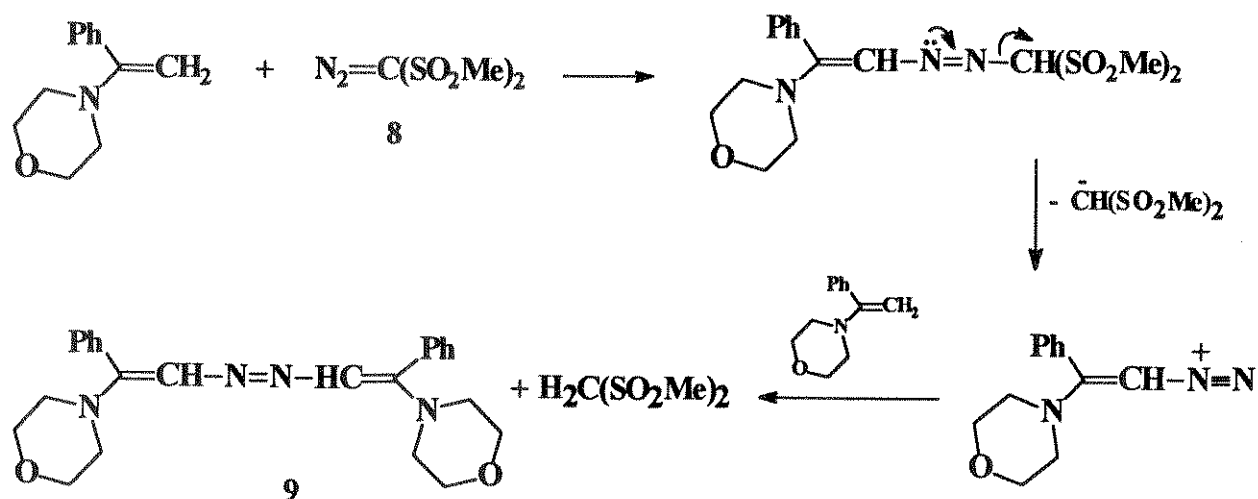
A transferência de grupo diazo (TGD) para compostos 1,3-dioxo, cujos prótons metilênicos possuem elevada acidez, é geralmente realizada em presença de bases fracas, tais como aminas orgânicas.



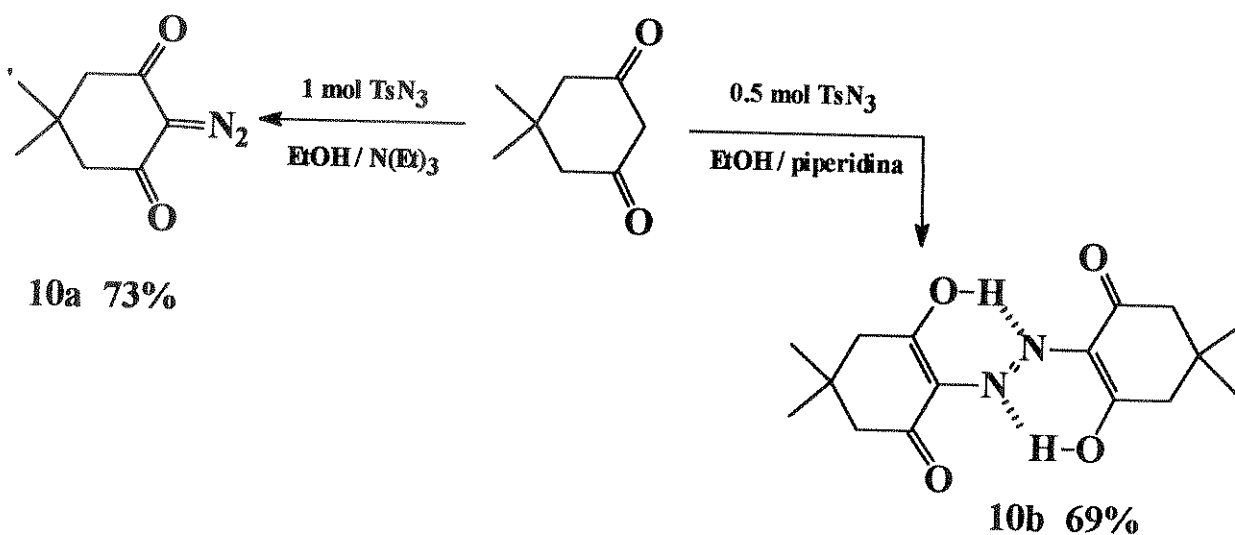
Tal transferência pode, a princípio, ser realizada através de um composto diazocarbonílico em substituição às azidas. No entanto, pouquíssimos estudos ilustram tal possibilidade. Por exemplo, na reação de 1,1 dimetil-3,5-cicloexanodiona com diazo-nitro acetato de etila há a formação de 4-diazo-1,1-dimetil-3,5-cicloexanodiona (7).<sup>7a</sup>



Do mesmo modo, quando dimesil diazometano (8) reage com dois equivalentes de  $\alpha$ -morfolino estireno, ocorre a formação de dimesil metano e 1,6-dimorfolino-1,6-difenil-3,4-diazaexatrieno (9).<sup>7b</sup>

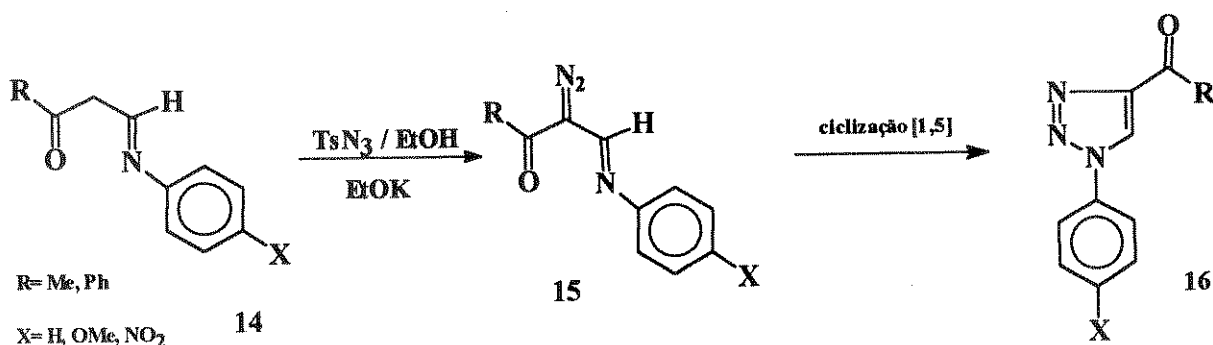
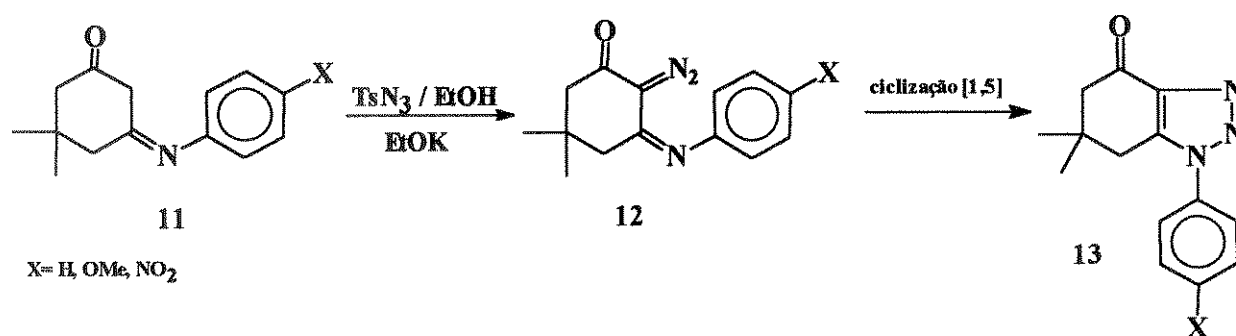


Especialmente para os casos de compostos cíclicos 1,3-dioxo, dois processos tornam-se possíveis: transferência do grupo diazo seguida por uma reação de azo acoplamento. Na maioria das vezes, a proporção dos produtos depende da proporção dos reagentes e das condições reacionais. Desta forma, 4-diazo-1,1-dimetil-3,5-ciclohexanodiona (**10a**) (e compostos análogos) e o correspondente produto 2,2'-azo-1,3-dioxo (**10b**) podem ser obtidos, respectivamente, a partir dos dois processos mencionados.<sup>8</sup>



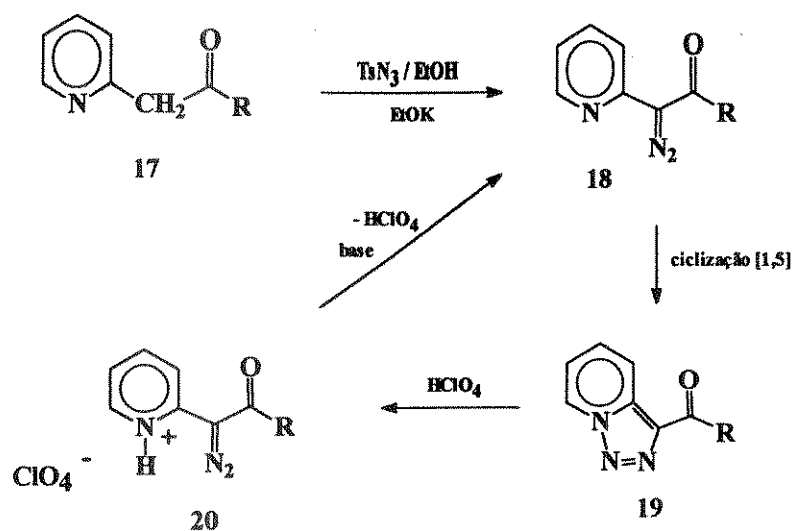
Desde que as reações laterais podem ser seletivamente controladas, inúmeros compostos 2-diazo-1,3-dioxo podem ser facilmente obtidos através de reações de TGD.<sup>1</sup> Reações secundárias também ocorrem quando a reação de TGD é realizada com  $\alpha$ -metilenocetonas ativadas pela presença de duplas ligações C=N e C=S. É bem determinado que diazo compostos são intermediários em todas estas reações, os quais, através de uma ciclização intramolecular [1,5], levam à formação de 1,2,3-triazóis e 1,2,3-tiadiazóis respectivamente.

A formação de triazóis (13 e 16) é observada nas reações entre 1-arilimino-3-ciclohexanonas<sup>9</sup> (11) ou análogos acíclicos (14)<sup>2</sup> com tosil azida, via intermediários diazo imínicos (12 e 15).

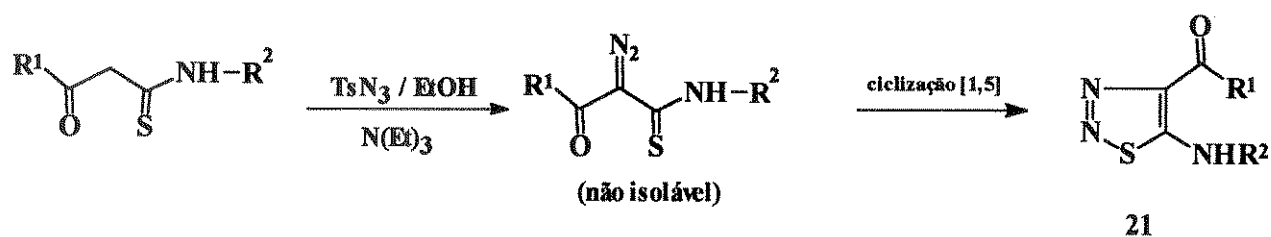




TGD para 2-acil-metil-piridinas (**17**) leva à formação de 1,2,3-triazolo-[3,4-a]-piridinas (**19**), que podem ser convertidas ao isômero diazo protonado (**20**) pelo tratamento com ácido perclórico. Contudo, as correspondentes 2-(acil-diazometil)-piridinas (**18**), que são certamente formadas a partir de **20** (pelo tratamento com base), ciclizam muito rapidamente (**18**→**19**) e não podem ser detectadas espectroscopicamente.<sup>10</sup>

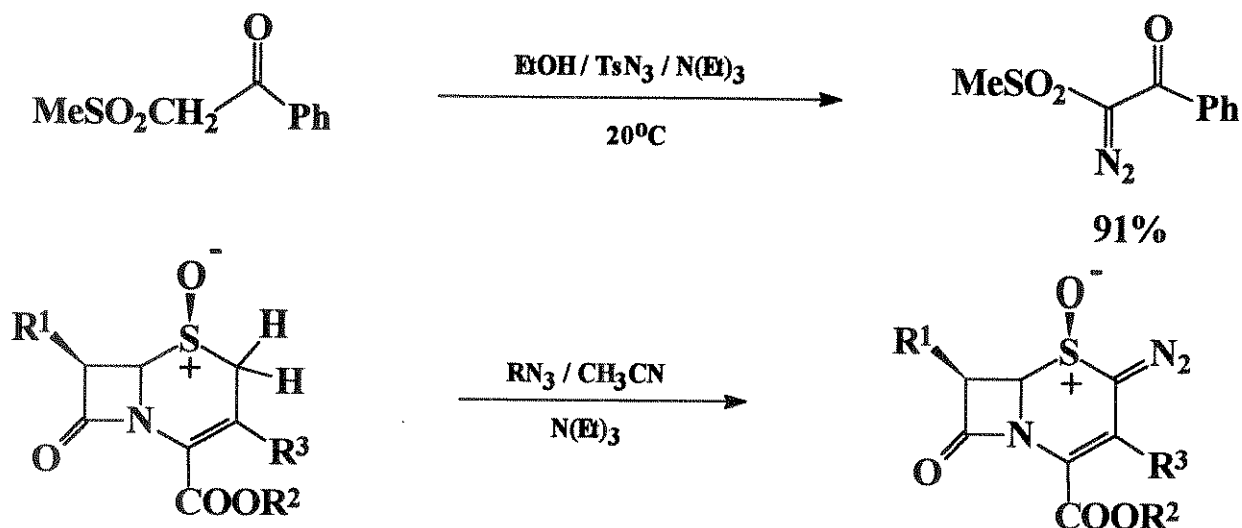


Esta tendência para a ciclização [1,5] é ainda mais pronunciada no caso de diazo compostos  $\alpha$ -tiocarbonilados, levando à formação de 1,2,3-tiadiazóis (**21**).<sup>11</sup>

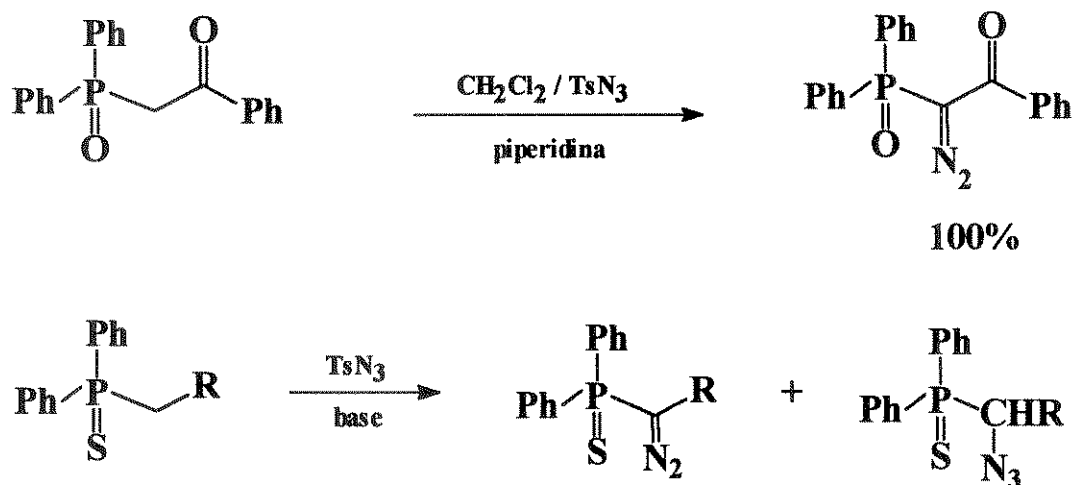


Vários outros compostos contendo metileno ativado podem ser utilizados. Isto permite o acesso a uma série de diazo compostos, tais como:

*Sulfonil<sup>12</sup> e sulfinil diazo<sup>13</sup>*



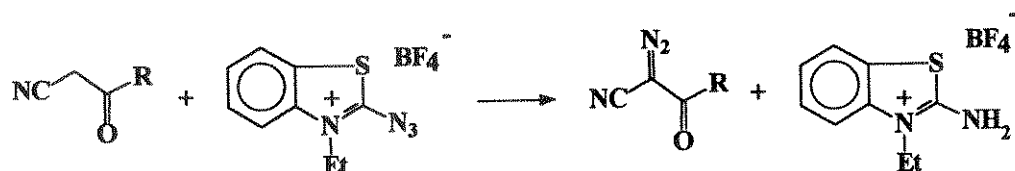
*Fosforil<sup>14</sup> e Tiofosforil diazo<sup>15</sup>*



*Nitro<sup>16</sup> e ciano<sup>17</sup> diazoalcanos*

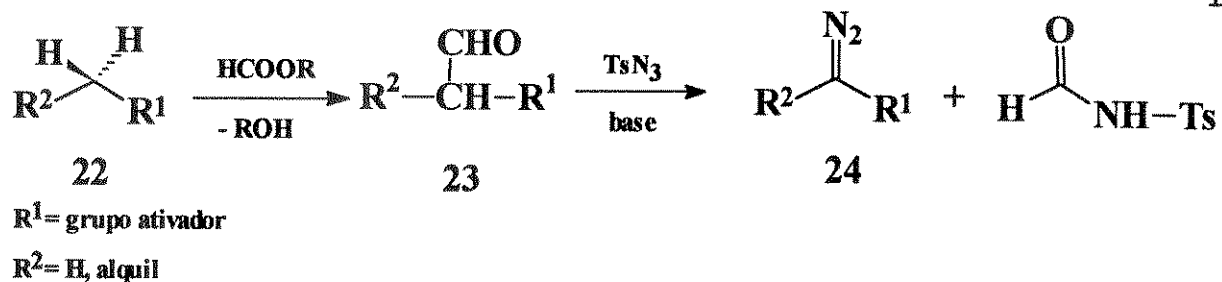
TGD para compostos nitro e ciano metileno ativados tem tido sucesso apenas através do uso de 2-azido-1-etilbenzotiazol tetrafluoroborato como o agente de

transferência do grupo diazo. A utilização de tosil azida (muito mais acessível) é inviável nestes casos pois o composto diazo, inicialmente formado, sofre reações secundárias em meio básico.<sup>1</sup>

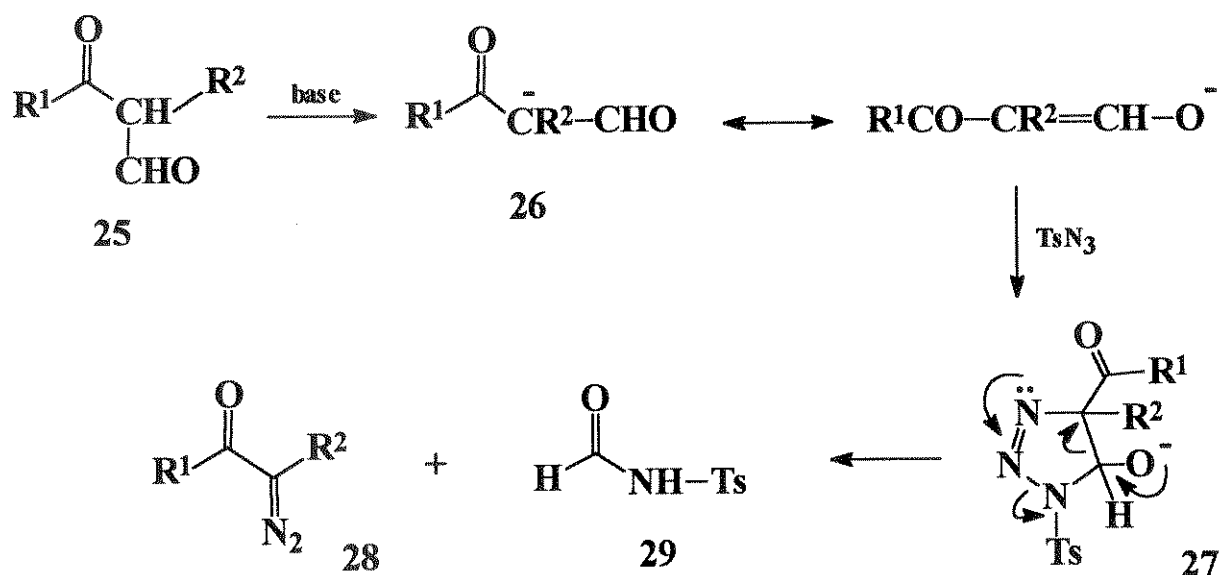


### 1.1.2 Reações de transferência do grupo diazo para compostos $\alpha$ -acilcarbonílicos

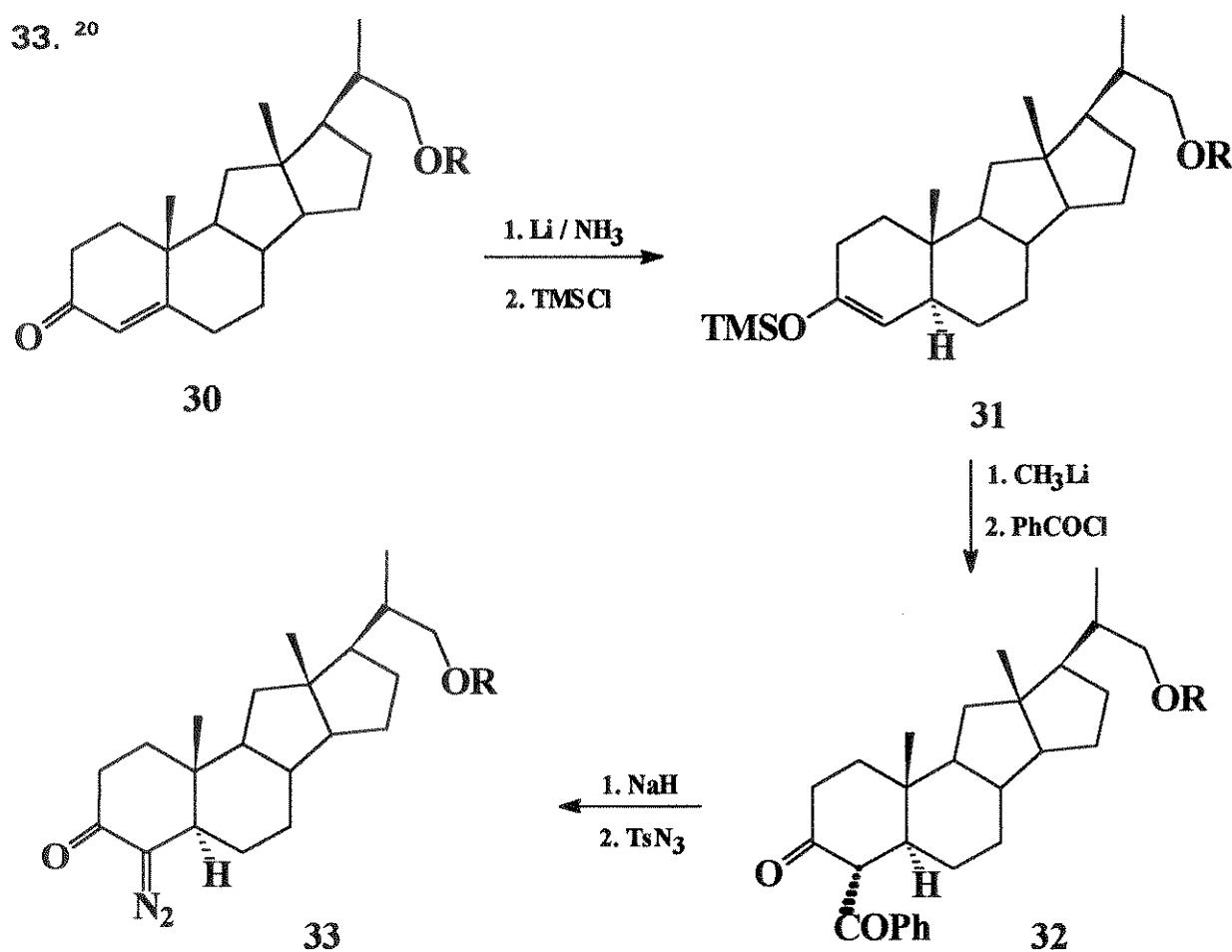
O método descrito na seção anterior não é aplicável para os casos de compostos metilênicos monoativados. Esta deficiência pode ser superada pela introdução de um segundo grupo ativador, usualmente um grupo formila, através de uma condensação de Claisen; o grupo é então eliminado durante a sequência reacional 22→23→24.<sup>1,2</sup>



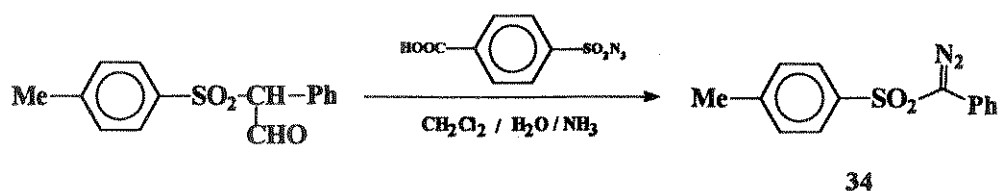
Tal sequência pode ser utilizada com sucesso na preparação de compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos,  $\alpha$ -sulfonil e  $\alpha$ -fosforil diazoalcanos. Neste caso, as reações de TGD envolvem, inicialmente, a formação de um intermediário triazolina (27) que se decompõe gerando, como produtos, os compostos diazo (28) e formamidas (29).<sup>18,19a</sup>



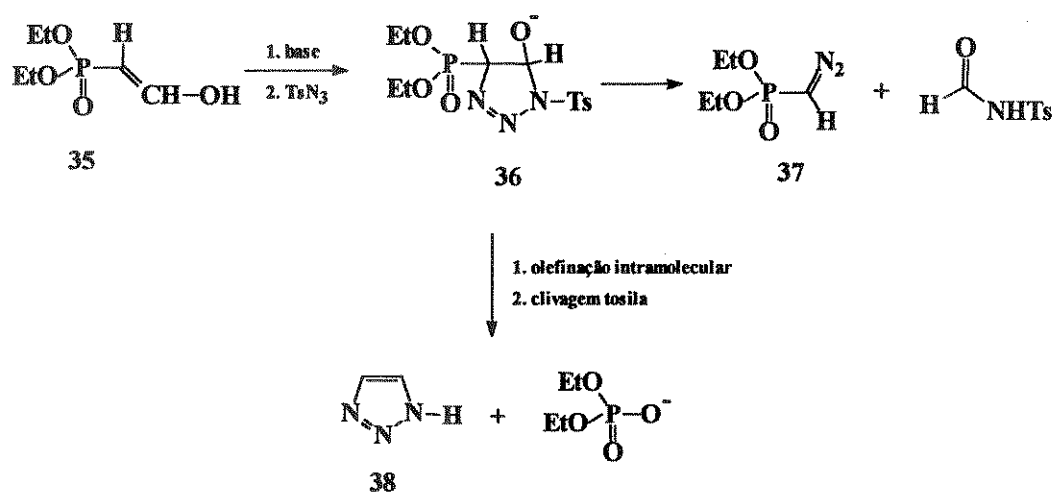
Várias diazometil cetonas,  $\alpha$ -diazalquil cetonas,  $\alpha$ -diaoésteres e  $\alpha'$ -diazocetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas têm sido sintetizadas através desta rota.<sup>1,19</sup> O grupo benzofla pode também ser utilizado como grupo ativador ao invés de formila. Por exemplo, o dihidro esteróide **30**, após conversão ao enolato de lítio, reage com cloreto de trimetilsilila e fornece o enoléter **31**. Este é então convertido à cetona **32** que sob tratamento com hidreto de sódio e tosila azida, fornece o composto diazocarbonílico **33**.<sup>20</sup>



Compostos sulfonil diazo podem também ser obtidos do mesmo modo; assim, diazofenil tosila metano (**34**) pode ser preparado segundo a rota sintética mostrada a seguir.<sup>21</sup>



A obtenção de fosforil diazoalcanos a partir deste método não é satisfatória. Por exemplo, na reação de dietil-(2-oxoetil)-fosfonato (tautômero hidroximetilênico- **35**) com tosil azida, apenas pequenas quantidades de dietil-(diazometil)-fosfonato (**37**) são formadas.<sup>22</sup> A partir do intermediário triazolina (**36**), a eliminação do ânion dietil fosfato e a consequente obtenção do heterociclo aromático 1,2,3-triazol (**38**) é amplamente favorecida.

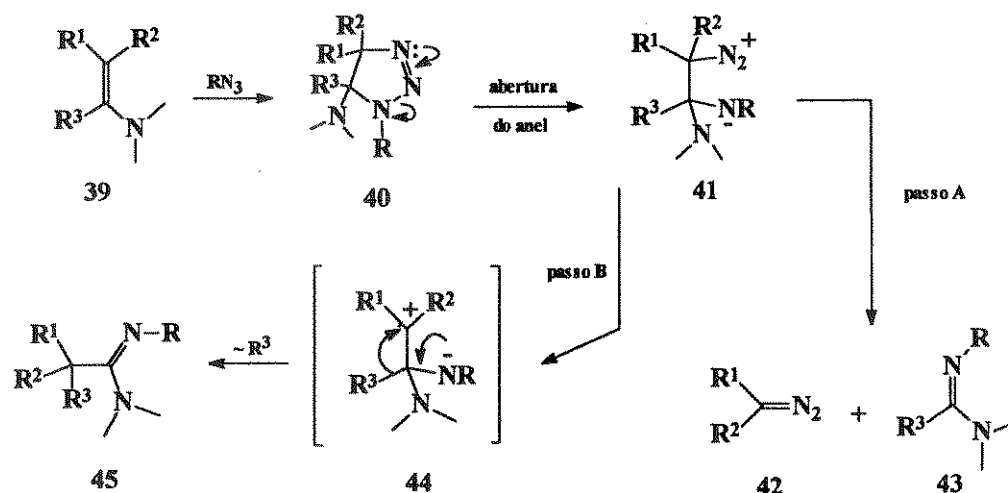


### 1.1.3 Reações de transferência do grupo diazo para alquenos

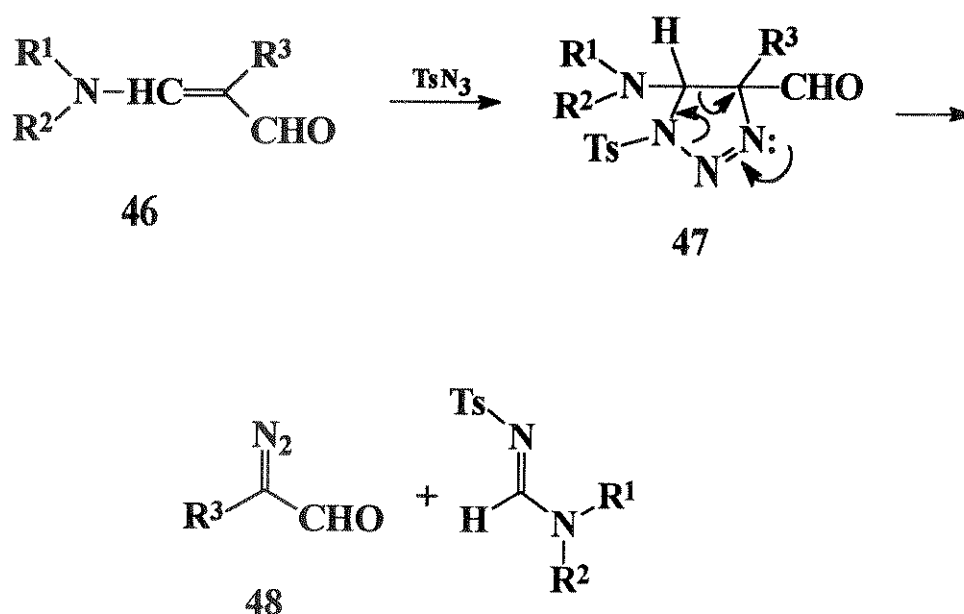
#### 1.1.3.1 Alquenos ricos em elétrons (enaminas e enoléteres)

Em geral enaminas (**39**) sofrem facilmente cicloadição com azidas.<sup>23</sup> As reações são regioespecíficas pois o carbono rico em elétrons de **39** se liga preferencialmente ao nitrogênio eletrofílico da azida.<sup>24</sup>

Algumas triazolinas (**40**) inicialmente formadas são isoláveis<sup>24</sup> mas, na maioria das vezes, se decompõem nas condições reacionais. É possível que esta decomposição das triazolinas **40** é iniciada pela abertura do anel gerando as betaína diazônio (**41**) que são convertidas aos diazoalcanos (**42**) e amidinas (**43**) pela clivagem da ligação C-C (passo A).<sup>25</sup> Uma outra possibilidade para a decomposição de **41** surge a partir da perda de N<sub>2</sub> com a consequente formação das amidinas **45** via uma migração do grupo R<sup>3</sup> (passo B).<sup>23,24</sup>



O principal interesse na transferência de grupo diazo para enaminas é a possibilidade de se sintetizar compostos  $\alpha$ -diazocarbonílicos. A preparação de  $\alpha$ -diazaldeídos (**48**) tem sido realizada a partir de formil enaminas (**46**) e tosil azida. As triazolinas intermediárias (**47**) não são isoladas.<sup>26</sup>



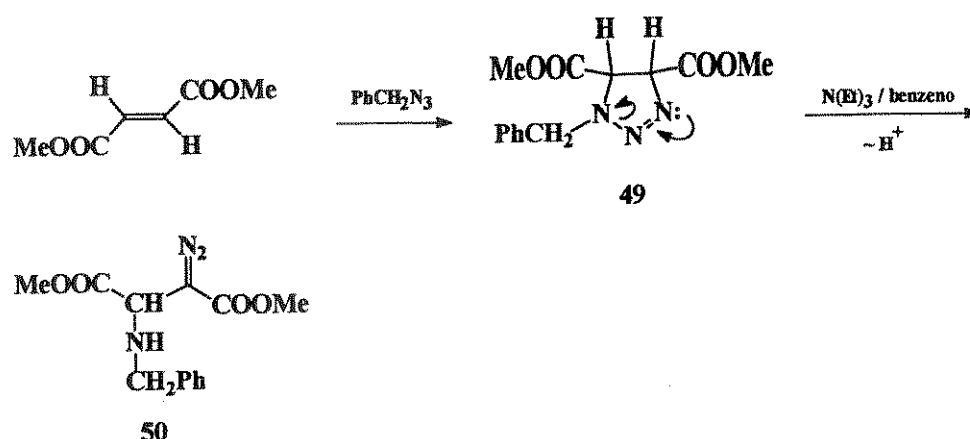
Em comparação com as enaminas, existem poucos estudos envolvendo TGD para enoléteres. Tal reação foi realizada entre alcóxietilenos e fosforil azidas e levou à obtenção de pequenas quantidades de diazometano e iminoéteres fosforilados.<sup>27</sup>





### 1.1.3.2 Alquenos deficientes em elétrons

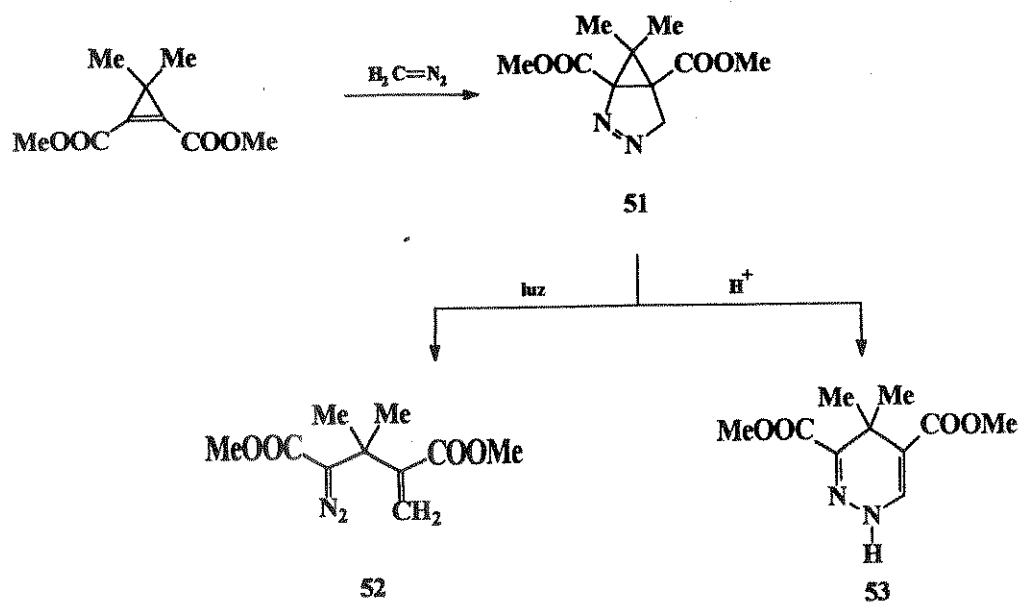
As triazolinas, produtos da cicloadição de alquenos deficientes em elétrons com azidas, rearranjam ao isômero diazo espontaneamente ou através de catálise básica. Por exemplo a triazolina **49**, formada a partir de dimetil fumarato e benzil azida, se rearranja, em presença de trietilamina, ao isômero diazo **50**.<sup>28</sup>



### 1.1.3.3 Cicloalquenos

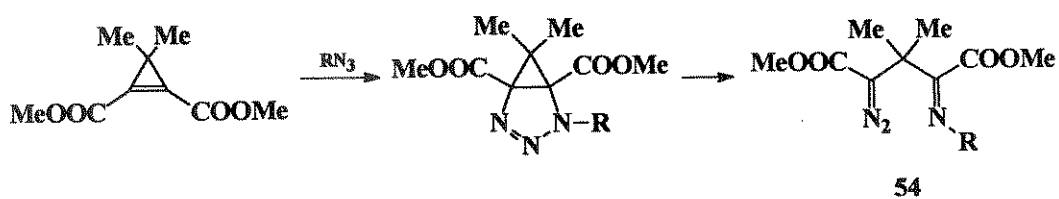
Uma outra variação da reação de TGD é sua aplicação com cicloalquenos. Em particular, a reação de derivados de ciclopropeno tem sido sistematicamente investigada. Deste modo, 3,3-dimetil-1,2-ciclopropeno dicarboxilato de dimetila e diazometano produzem o biciclo **51**, que pode ser isomerizado fotoquimicamente ao diazocomposto **52**. Por outro lado, a conversão de **51** ao produto 1,4-dihidropiridazina

(53) ocorre com catálise ácida.<sup>29</sup>

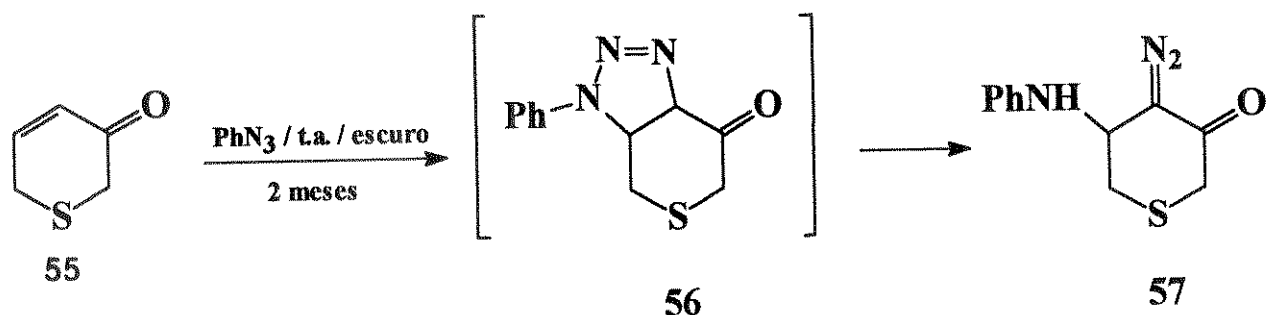


Já na reação de ciclopropenos com metil ou fenil azidas,  $\beta$ -imino diazoalcanos

(54) são obtidos.<sup>29</sup>



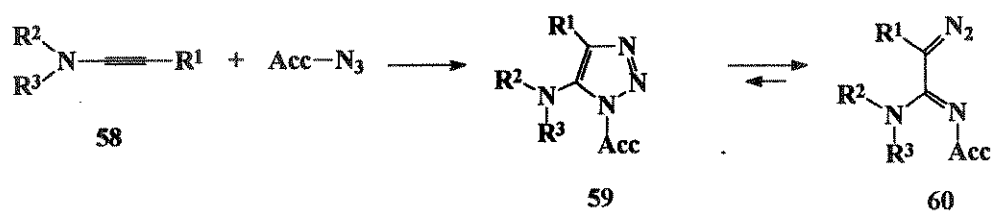
Uma reatividade similar é exibida pela triazolina **56**, formada a partir de 2H-tiopirano-3(6H)-ona (**55**) e fenil azida: sua isomerização leva a 5-anilino-4-diazo-4,5-dihidro-2H-tiopirano-3(6H)-ona (**57**).<sup>30</sup>



#### 1.1.4 Reações de transferência do grupo diazo para alquinos

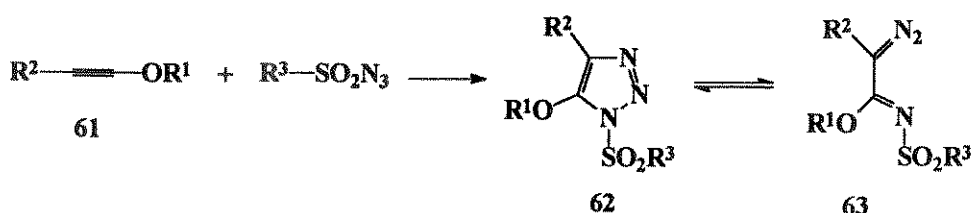
##### 1.1.4.1 Inaminas e alcoxi-acetilenos

Inaminas (**58**) reagem com azidas via uma cicloadição  $[3+2]$  gerando 1,2,3-triazóis (**59**). A abertura deste anel leva à formação das diazoimidinas (**60**).



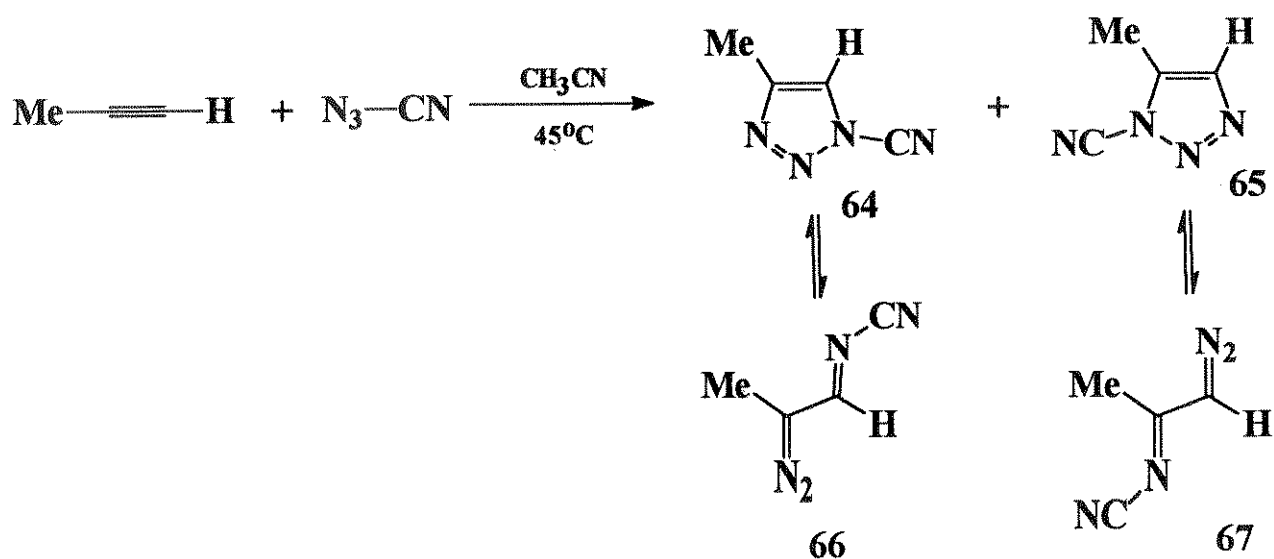
Grupos aceptores (Acc) fortes, tais como o grupo ciano, favorecem a abertura do anel triazólico enquanto que grupos aceptores fracos favorecem a ciclização [1,5] (isto é 60→59) devido o aumento de nucleofilicidade do nitrogênio imínico.<sup>31</sup>

Alcoxi-acetilenos (61) exibem reatividade similar às inaminas. Deste modo, na reação de 61 com sulfonilazidas um equilíbrio entre as formas cíclica (62) e aberta (63) também existe e depende, fundamentalmente, do caráter doador ou aceptor de  $R^3$ .<sup>32</sup>

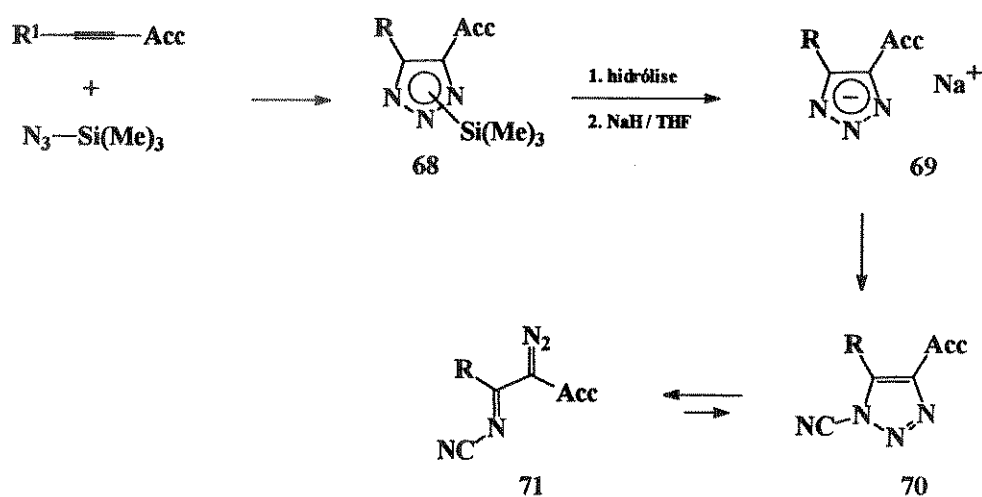


#### 1.1.4.2 Alquil, aril e acilacetilenos

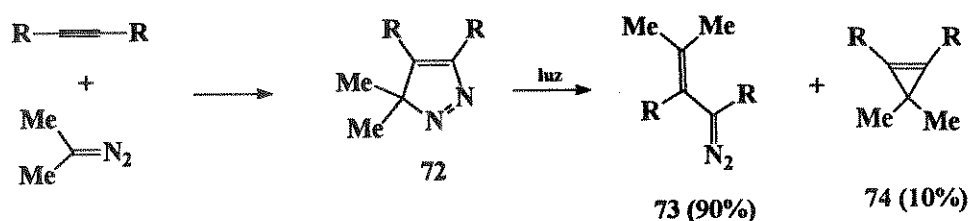
Propino reage com cianogênio azida através de uma cicloadição [3 + 2] não regioespecífica resultando na formação de dois cianotriazóis isoméricos (64 e 65) que estão em equilíbrio com suas formas abertas (66 e 67 respectivamente). Tentativas de se separar os sistemas em equilíbrio não obtiveram êxito.<sup>33</sup>



Acetilenos com substituintes aceptores não reagem com cianogênio azida mas é possível se usar trimetilsilil azida com o intuito de se obter  $\alpha$ -diazó-N-ciano-iminas. Assim, triazóis sililados **68** são hidrolisados e deprotonados a **69**; a reação regioespecífica de **69** com brometo de cianogênio e a posterior abertura do anel triazólico resultante **70** levam à formação das  $\alpha$ -diazó-N-ciano-iminas **71**.<sup>33</sup>

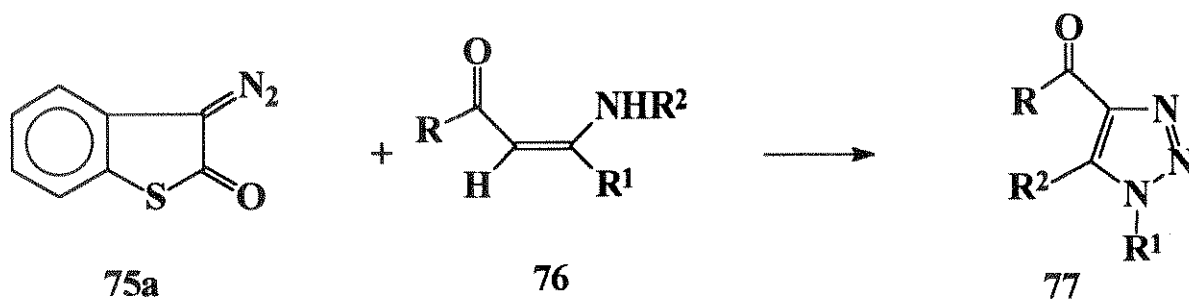


De acordo com a definição inicial, as cicloadições [3+2] de diazoalcanos dissustituídos aos aril e acil acetilenos podem também ser consideradas reações de TGD. Tal processo leva aos 3H-pirazóis que podem então ser isomerizados aos diazoalcanos insaturados. Por exemplo, 2-diazopropanona e acetilenos aril-dissustituídos produzem os pirazóis **72**. Sob irradiação, ocorre abertura do anel e o diazo composto **73** é obtido; observa-se, também, a formação do ciclopropeno **74** através da eliminação de nitrogênio de **73**.<sup>34</sup>



## 1.2 OBTENÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS A PARTIR DE UMA REAÇÃO INÉDITA DE TGD

Em nosso trabalho anterior,<sup>35</sup> constatamos que a reação de 3-diazo-benzo[b]-tiofeno-2(3H)-ona (**75a**) com as enaminonas **76** levaram à formação predominante dos triazóis **77**.



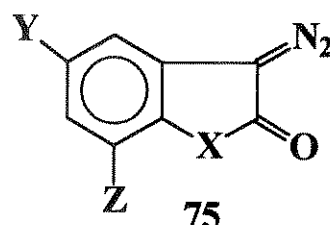
Esta reação constitui o primeiro exemplo no qual um composto diazocarbonílico transfere o grupo diazo com a consequente formação de um heterociclo. Os rendimentos de **77** variaram de acordo com os substituintes ligados ao nitrogênio (R<sup>2</sup>) e à carbonila (R) das enaminonas e foram proporcionais às energias de seus HOMOs. Uma descrição mais detalhada deste trabalho pode ser vista no capítulo 4, ítem 4.3.

## CAPÍTULO 2



## OBJETIVOS

Tendo como base os principais resultados obtidos em nosso trabalho anterior<sup>35</sup> (citados na introdução), pretendemos realizar um estudo minucioso desta nova reação de transferência do grupo diazo averiguando a influência do heteroátomo (X) e dos substituintes benzênicos (Y e Z) na reatividade dos sistemas diazocarbonílicos (**75**), com o objetivo de otimizar os rendimentos deste novo método de síntese de 1,2,3-triazóis (**77**). Este novo método sintético também será investigado quanto à sua versatilidade na síntese de sistemas triazólicos de difícil acesso e/ou com possível atividade biológica.

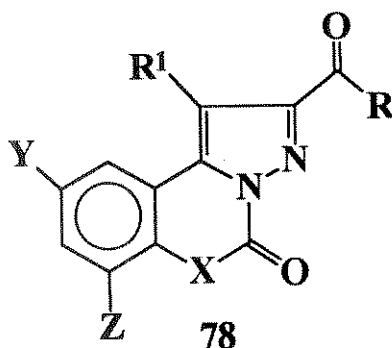


X= S, NR

Y= H, NO<sub>2</sub>, Me, H

Z= H, NO<sub>2</sub>

É também objetivo deste trabalho compreender os fatores que influenciam a formação da pirazoloquinazolinona **78**, um outro produto obtido destas reações em estudo. Com este conhecimento, poderemos direcionar tal reação para a obtenção dos produtos **77** ou **78**.



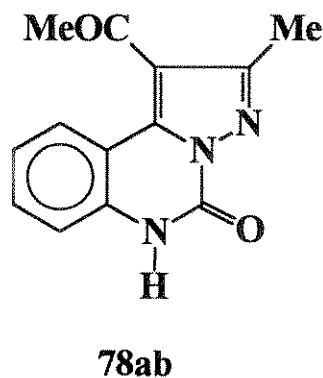
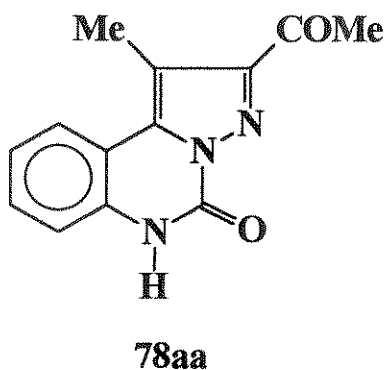
Neste estudo realizaremos cálculos teóricos, através dos métodos semi-empíricos AM1 e HAM/3, que serão utilizados para direcionar os trabalhos experimentais a partir da previsão da reatividade de ambos sistemas (enaminonas **76** e compostos diazocarbonílicos **75**) na reação de TGD.

## CAPÍTULO 3

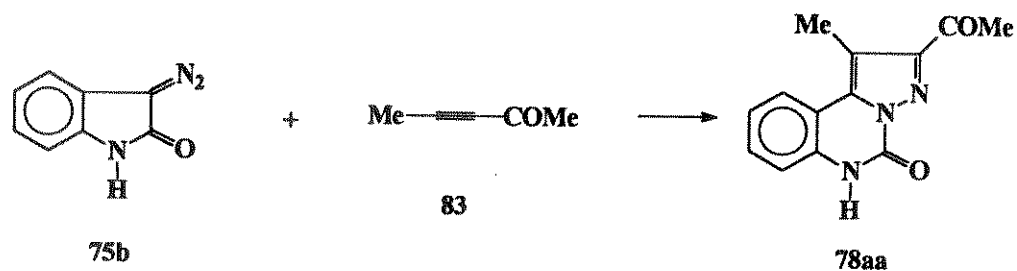
## DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DA PIRAZOLO QUINAZOLINONA 78a

### 3.1 RETROSPECTIVA<sup>35</sup>

O produto **78a**, obtido a partir da reação da diazo isatina **75b** com a enaminona **76a**, foi descrito anteriormente por nosso grupo de trabalho.<sup>35,36</sup> Porém, com os dados espectroscópicos disponíveis, não nos foi possível a determinação de qual regioisômero (**78aa** ou **78ab**) havia sido formado [o espectro de RMN<sup>1</sup>H (espectro 01), obtido num aparelho de 300 MHz, está apresentado na seção ESPECTROS).



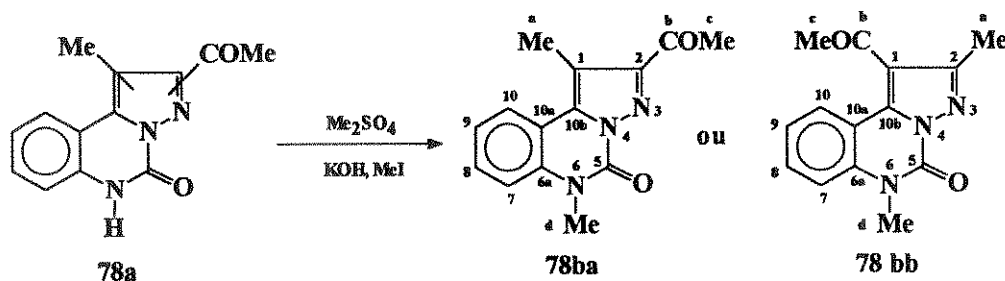




Porém, quando realizamos esta reação constatamos que **83** é muito instável e se decompõe no meio reacional. Portanto, a obtenção de **78aa** por este método não foi possível.

### 3.3 ATRAVÉS DE MÉTODOS DE RESSONÂNCIA

Com o intuito de se promover um aumento de solubilidade, fizemos a metilação de **78a**. Deste modo, foi possível a obtenção de espectros melhores.



O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de **78b** (espectro 02) apresenta dois picos absorvendo em campos muito próximos (2.78 e 2.79 ppm) relativos aos prótons Ha e Hc. Os prótons Hd, relativos à metila ligada ao nitrogênio, absorvem em 3.82 ppm.

Na região aromática, os prótons H7 e H9 absorvem em campo mais alto (7.39 ppm) que os demais por estarem numa posição orto e para respectivamente em relação ao grupo doador de elétrons NMe. O próton H8, que está em posição meta em relação ao NMe, acopla com os prótons H7 e H9 ( $J=8$  Hz) e com o próton H10 ( $J=1.5$  Hz) resultando um triplete desdobrado centrado em 7.58 ppm. Finalmente, o próton H10 acopla com o próton H9 ( $J=8$  Hz) e com H8 ( $J=1.5$  Hz) resultando um duplo dublete centrado em 8.11 ppm.

O espectro de RMN<sup>13</sup>C (espectro 03) não fornece informações conclusivas sobre a determinação da estrutura desejada (**78ba** ou **78bb**). Por comparação com modelos, podemos dizer que Ca absorve em 10.4 ppm, Cc em 28.4 ppm e Cd em 31.5 ppm. Atribuímos para o carbono da carbonila Cb a absorção a 196.9 ppm. Quanto aos outros carbonos, não nos foi possível fazer demais atribuições inequívocas.

O espectro HETCOR (espectro 04) mostra a correlação dos prótons Hd com o carbono Cd e dos prótons Ha e Hc com Ca e Cc respectivamente. Na região aromática observamos que H7 e H9 estão correlacionados com C7 e C9 respectivamente, enquanto H8 está ligado a C8 e H10 a C10. Deste modo, podemos atribuir os deslocamentos para C8 e C10 como sendo 129.9 e 124.0 ppm respectivamente.

Através do espectro COLOC (espectros 05 e 06) foi possível se detectar as correlações próton-carbono em até três ligações. Analisando as estruturas, notamos que os prótons Hd podem ter duas correlações a três ligações ( $J^3$ ) com C5 e C6a e, pelo espectro, podemos observar estas duas correlações. O próton H10 apresenta

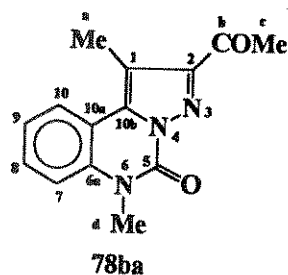
correlações  $J^3$  com C6a e com C10b; deste modo, podemos atribuir os deslocamentos para C5, C6a e C10b como sendo 145.6, 135.4 e 136.5 ppm respectivamente. Também, pelo espectro, podemos observar as correlações  $J^3$  entre H8 e C6a e C10, o que confirma os deslocamentos para estes carbonos anteriormente atribuídos.

Analisando-se os prótons Ha e Hc para a estrutura **78bb**, podemos esperar as seguintes correlações possíveis: Hc/C1- $J^3$ , Hc/Cb- $J^2$ , Ha/C2- $J^2$ , Ha/C1- $J^3$ . Porém, pelo espectro, observamos uma correlação envolvendo Ha ou Hc com C10b, o que não pode ser explicado pela estrutura **78bb**.

Já para a estrutura **78ba**, as seguintes correlações são possíveis: Ha/C1- $J^2$ , Ha/C2- $J^3$ , Ha/C10b- $J^3$ , Hc/Cb- $J^2$ , Hc/C2- $J^3$ . A análise do espectro nos mostra todas essas correlações indicando que a estrutura **78ba** é a correta.



**Dados obtidos dos espectros de correlação [HETCOR(04) e COLOC (05 e 06)]**



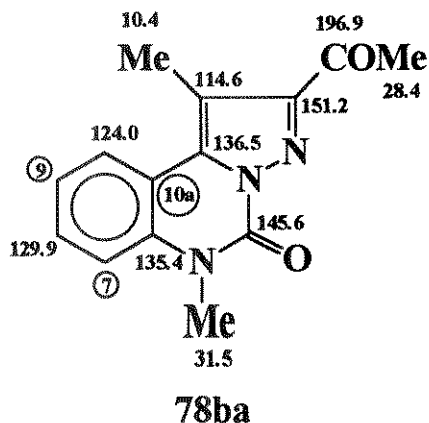
Posição	C desl. <sup>a</sup>	H desl. <sup>a</sup>	CxH-CORR COLOC
1	114.6	—	Ha ( $\delta_H$ 2.78- $\delta_C$ 10.4)
2	151.2	—	Ha ( $\delta_H$ 2.78- $\delta_C$ 10.4); Hc ( $\delta_H$ 2.79- $\delta_C$ 28.4)
5	145.6	—	Hd ( $\delta_H$ 3.82- $\delta_C$ 31.5)
6a	135.4	—	Hd ( $\delta_H$ 3.82- $\delta_C$ 31.5); H8 ( $\delta_H$ 7.58- $\delta_C$ 129.9); H10 ( $\delta_H$ 8.11- $\delta_C$ 124.0)
7	114.9	7.39 (dt, J=8.0 e 1.5 Hz)	—
8	129.9	7.58 (dt, J=8.0 e 1.5 Hz)	—
9	123.8	7.39 (dt, J=8.0 e 1.5 Hz)	—
10	124.0	8.11 (dd, J=8.0 e 1.5 Hz)	H8 ( $\delta_H$ 7.58- $\delta_C$ 129.9)
10a	115.1	—	—
10b	136.5	—	Ha ( $\delta_H$ 2.78- $\delta_C$ 10.4); H10 ( $\delta_H$ 8.11- $\delta_C$ 124.0)
a	10.4	2.78 (s)	—
b	196.9	—	Hc ( $\delta_H$ 2.79- $\delta_C$ 28.4)
c	28.4	2.79 (s)	—
d	31.5	3.82(s)	—

a) TMS como referência interna

De posse desta informação, podemos continuar atribuindo os deslocamentos para os carbonos. Os carbonos C1 e C2, que apresentam correlação com Ha do tipo J<sup>2</sup> e J<sup>3</sup> respectivamente, podem ser diferenciados pelo ambiente químico que ocupam. Deste modo, já que C2 está ligado a uma carbonila e ao nitrogênio do anel pirazólico,

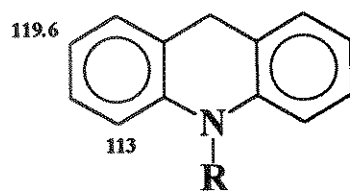
sua absorção ocorre em campo mais baixo que C1. Assim, C2 absorve em 151.2 ppm e C1 em 114.6 ppm.

As absorções para os carbonos ficam, então, da seguinte maneira:



Resta-nos, portanto, determinar os deslocamentos para C7, C9 e C10a. O C10a, por ser o único carbono quaternário entre os três, deve apresentar um sinal de menor intensidade. Deste modo, podemos atribuir para C10a um deslocamento de 115.1 ppm.

Quanto a C7 e C9, devemos considerar que carbonos situados em posição orto em relação a grupos doadores de elétrons, absorvem em campo mais alto que aqueles situados em posição para. Por exemplo, para o composto abaixo temos os seguintes deslocamentos:<sup>39</sup>



Assim, atribuímos para C7 uma absorção de 114.9 ppm e para C9 123.8 ppm.

Concluindo, vale ressaltar que o deslocamento de H10 para campo baixo nos compostos **78aa** e **78ba** deve estar ocorrendo devido a um efeito anisotrópico desprotetor do anel pirazólico.

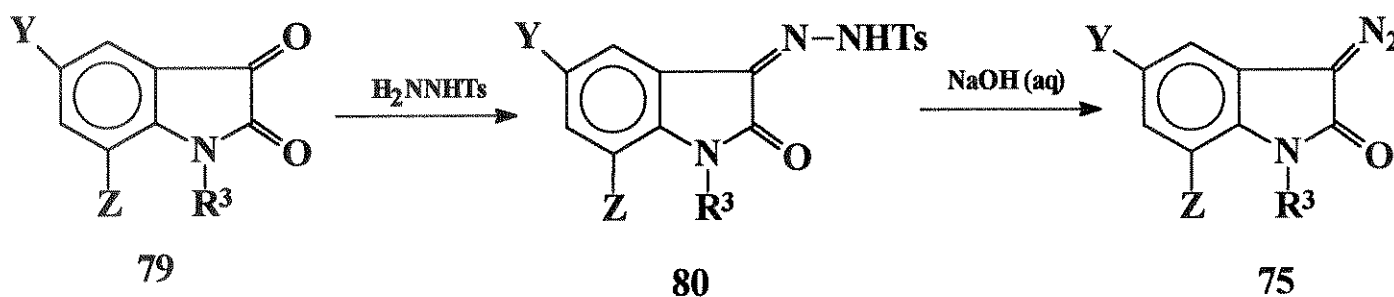
## CAPÍTULO 4

# REAÇÕES DOS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS

## 75 COM AS ENAMINONAS 76

### 4.1 PREPARAÇÃO DAS 3-DIAZO-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONAS (75b-h)

Os diazo compostos **75** foram preparados a partir das 1,3-dihidro-2H-indol-2,3-dionas (isatinas **79**) através da seguinte rota sintética:<sup>40</sup>



b.  $\text{Y}=\text{Z}=\text{R}^3=\text{H}$

c.  $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$ ;  $\text{R}^3=\text{Me}$

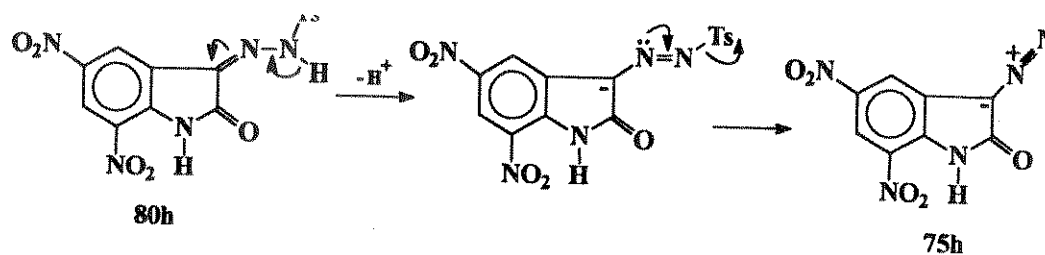
d.  $\text{Y}=\text{OMe}$ ;  $\text{Z}=\text{R}^3=\text{H}$

e.  $\text{Y}=\text{Me}$ ;  $\text{Z}=\text{R}^3=\text{H}$

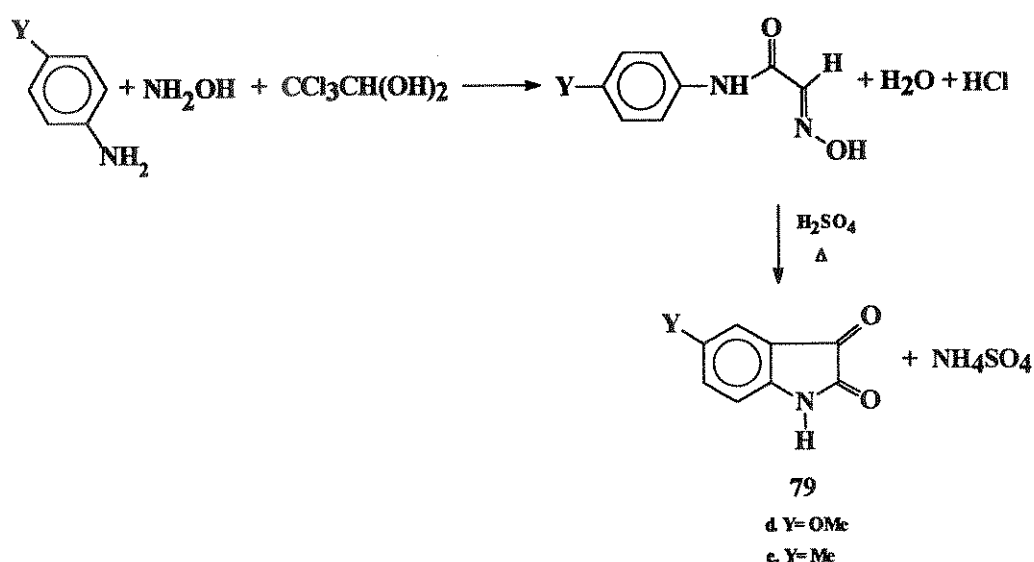
f.  $\text{Y}=\text{NO}_2$ ;  $\text{Z}=\text{R}^3=\text{H}$

g.  $\text{Y}=\text{NO}_2$ ;  $\text{Z}=\text{H}$ ;  $\text{R}^3=\text{Me}$

É interessante se ressaltar que a tosilidrazona **80h** ( $\text{Y}=\text{Z}=\text{NO}_2$ ;  $\text{R}^3=\text{H}$ ) não foi isolada como nos casos anteriores. A presença de dois grupos  $\text{NO}_2$  faz com que a perda do próton ácido de **80h** (e a consequente eliminação de tosilato) seja bastante favorecida, levando a formação direta de **75h** (inédito) sem a necessidade de adição de base.



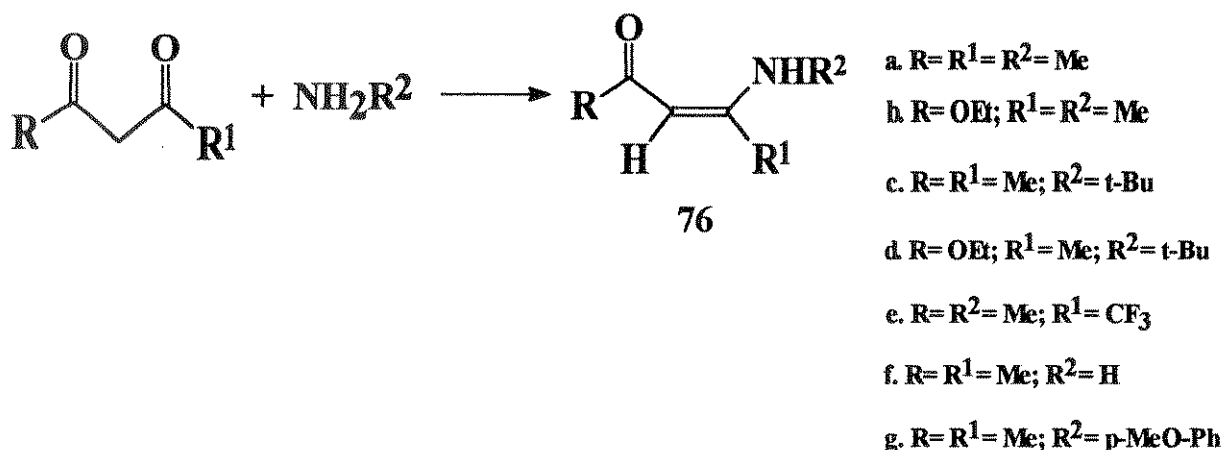
Para a obtenção das isatinas **79d** e **79e** (precursoras de **75d** e **75e** respectivamente) os seguintes passos foram utilizados:<sup>41</sup>



Porém, para o caso de **79d**, esta rota sintética apresentou um rendimento muito baixo na etapa de ciclização; problemas similares são descritos em alguns exemplos citados na literatura.<sup>42</sup> Embora existam outros métodos que levam à obtenção de **79d** em rendimentos melhores,<sup>43</sup> decidimos não executá-los pois a quantidade de **79d** obtida foi suficiente para nossos objetivos.

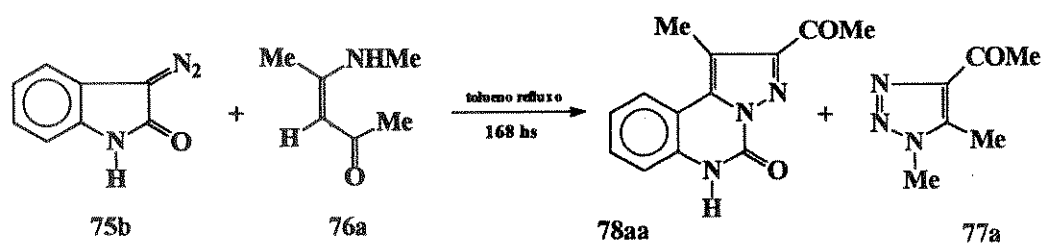
## 4.2 PREPARAÇÃO DAS ENAMINONAS 76

As enaminonas **76** foram preparadas através da reação de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos com amônia ou aminas apropriadas.<sup>44</sup>

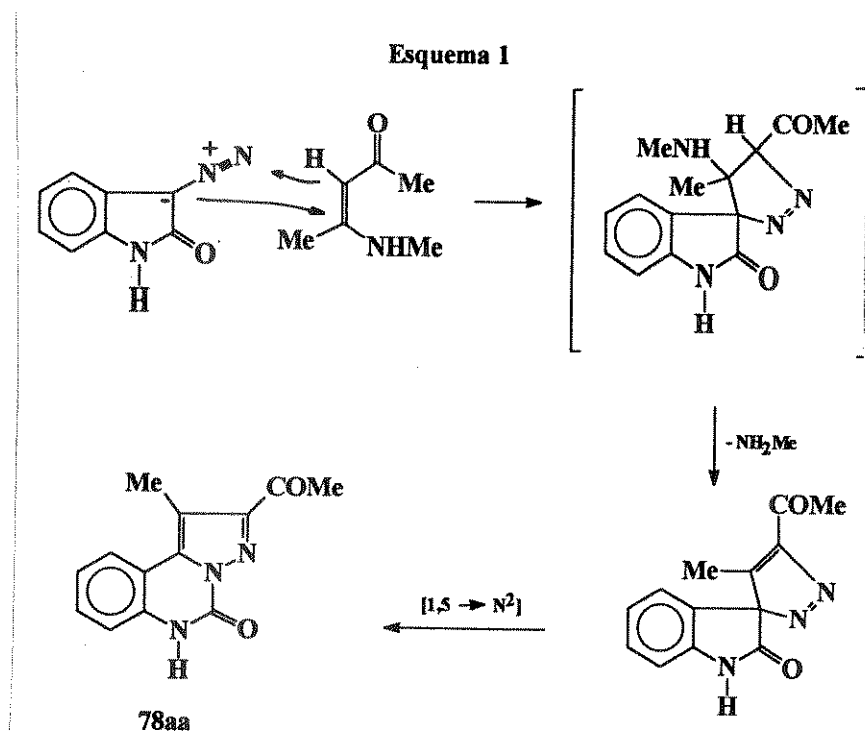


## 4.3 RETROSPECTIVA

O presente projeto teve início quando verificamos que a reação do diazo **75b** com a enaminona **76a** levou à formação da pirazoloquinazolinona **78aa** (60% de rendimento) e do triazol **77a** (6% de rendimento)<sup>35,36</sup> (tabela 1, entrada 1).



A elucidação estrutural de **78aa** foi baseada na análise de seus dados espectroscópicos, como discutido no capítulo 3. Para explicar a formação deste produto, propusemos um mecanismo que envolve, inicialmente, uma cicloadição 1,3 dipolar<sup>46</sup> seguida de uma perda de metilamina e posterior rearranjo sigmatrópico  $[1,5] \rightarrow N^2$  (esquema 1).

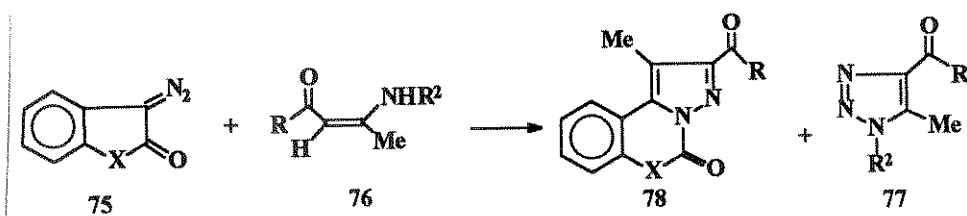


O segundo produto (**77a**) apresentou, no espectro de massa (espectro 07), um íon molecular com  $m/z$  139 que corresponde a  $(76 + N_2 - H_2)$ . O espectro de IV (espectro 08) mostrou uma banda a  $1680\text{ cm}^{-1}$  característica de carbonila conjugada e o espectro de RMN<sup>1</sup>H (espectro 09) três singletes de igual intensidade a  $\delta$  2.53, 2.57 e 3.94 e nenhum sinal na região aromática. Isto nos indicou que a única porção



de **75b** incorporada a este produto foi  $N_2$ . Averiguamos daí que a formação deste produto minoritário envolve uma transferência inédita do grupo diazo- por um composto diazocarbonílico- que leva à obtenção de um heterociclo. Enquanto reações de transferência de diazo proveniente de azidas são bem documentadas,<sup>1,2</sup> o mesmo não ocorre para os sistemas diazocarbonílicos<sup>7</sup> (na introdução estão descritas todas as possibilidades de transferência de grupo diazo proveniente de azidas, assim como os dois únicos exemplos encontrados na literatura onde tal transferência é realizada a partir de um composto diazocarbonílico).

**Tabela 1** Reações dos compostos diazocarbonílicos **75a-c** com as enaminonas **76a-d**



Entr.	75	76	78 (rend. %)	77 (rend. %)	Tempo de reação <sup>a</sup> (h)
1	<b>75b</b> ( $X = NH$ )	<b>76a</b> ( $R = R^1 = R^2 = Me$ )	<b>78aa</b> (60)	<b>77a</b> (6)	168
2	<b>75b</b>	<b>76b</b> ( $R = OEt, R^1 = R^2 = Me$ )	<b>78c</b> (28)	<b>77b</b> (16)	168
3	<b>75c</b> ( $X = NMe$ )	<b>76a</b>	<b>78ba</b> (12)	—	192
4	<b>75c</b>	<b>76f</b> ( $R = R^1 = Me, R^2 = H$ )	<b>78ba</b> (9)	—	192
5	<b>75a</b> ( $X = S$ )	<b>76a</b>	<b>78d</b> (7)	<b>77a</b> (32)	120
6	<b>75a</b>	<b>76b</b>	—	<b>77b</b> (58)	120
7	<b>75a</b>	<b>76c</b> ( $R = R^1 = Me, R^2 = t-Bu$ )	—	<b>77c</b> (47)	120
8	<b>75a</b>	<b>76d</b> ( $R = OEt, R^1 = Me, R^2 = t-Bu$ )	—	<b>77d</b> (77)	120

a) Todas as reações foram realizadas em tolueno sob refluxo. Os tempos reacionais foram determinados seguindo o desaparecimento da banda de  $N_2$  (a  $2100\text{ cm}^{-1}$ ) no espectro de IV.

Tentativas posteriores de reagir **75b** ou seu análogo metilado **75c** com outras enaminonas levaram à formação de produtos similares mas com rendimentos inferiores. Deste modo, **75b** reagiu com o enaminoéster **76b** para formar o triazol **77b** [espectros de massa (10), de IV (11) e de RMN<sup>1</sup>H (12)] e a pirazoloquinazolinona **78c** [espectros de massa (13), de IV (14) e de RMN<sup>1</sup>H (15)] ambos em baixos rendimentos (Tabela 1, entrada 2). Quando **75c** reagiu com **76a** ou com 4-amino-3-penteno-2-ona (**76f**) apenas pequenas quantidades da pirazoloquinazolinona correspondente **78ba** foram obtidas (Tabela 1, entradas 3 e 4) como único produto isolável.

Neste ponto, era difícil entender porque pequenas mudanças na estrutura dos reagentes poderiam causar diferenças marcantes no rendimento dos produtos. Resolvemos, então, analisar a influência do heteroátomo na reatividade dos compostos diazocarbonílicos e preparamos 3-diazo-benzo-[b]-tiofeno-2(3H)-ona (**75a**), o análogo sulfurado de **75b**.<sup>46</sup>

Os resultados obtidos nas reações de **75a** com várias enaminonas, apresentados na tabela 1 (entradas 5 a 8), mostraram que os triazóis são os produtos majoritários. Os espectros de **78d** [massa (espectro 16), IV (espectro 17) e RMN<sup>1</sup>H (espectro 18)], de **77c** [massa (espectro 19), IV (espectro 20) e RMN<sup>1</sup>H (espectro 21)] e de **77d** [massa (espectro 22), IV (espectro 23) e RMN<sup>1</sup>H (espectro 24)] estão apresentados no final deste documento na seção ESPECTROS.

No intuito de se entender melhor estes resultados e em virtude de experiências anteriores bem sucedidas<sup>47</sup> onde constatamos a viabilidade de se aplicar a teoria dos orbitais moleculares de fronteira para explicar a reatividade de nossos sistemas,

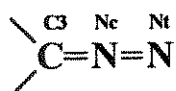
realizamos cálculos teóricos utilizando os métodos semi-empíricos AM1 e HAM/3.

Estes cálculos mostraram que dentre os compostos diazocarbonílicos, **75a** é o que possui LUMOs de menor energia (tabela 2) e, além disso, o primeiro e segundo LUMOs destes compostos possuem grandes coeficientes no nitrogênio central (Nc) e no nitrogênio terminal (Nt) (tabela 3).

**Tabela 2** Energias dos orbitais de fronteira dos compostos diazocarbonílicos **75a-c** calculadas por AM1 (eV).

Composto	HOMO	2°HOMO	3°HOMO	LUMO	2°LUMO	3°LUMO
<b>75a</b>	-8.88	-9.44	-10.91	-0.827	-0.623	-0.040
<b>75b</b>	-8.56	-9.31	-10.91	-0.582	-0.351	0.161
<b>75c</b>	-8.51	-9.17	-10.83	-0.539	-0.324	0.198

**Tabela 3** Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira dos compostos diazocarbonílicos 75a-c calculados por AM1.



ORBITAIS	SÍTIOS	75a	75b	75c
HOMO	C3	-0.48	-0.45	-0.42
	Nc	-0.13	-0.14	-0.13
	Nt	0.36	0.36	0.34
2°HOMO	C3	0.29	0.35	0.39
	Nc	0.05	0.07	0.08
	Nt	-0.20	-0.25	-0.29
3°HOMO	C3	-0.33 <sup>a</sup>	0.47	0.46
	Nc	0.05 <sup>a</sup>	0.01	0.01
	Nt	0.14 <sup>a</sup>	-0.33	-0.32
LUMO	C3	-0.20	-0.22	-0.22
	Nc	0.54	0.52	0.52
	Nt	-0.51	-0.49	-0.49
2°LUMO	C3	-0.08 <sup>a</sup>	-0.11 <sup>a</sup>	-0.11 <sup>a</sup>
	Nc	-0.56 <sup>a</sup>	-0.58 <sup>a</sup>	-0.57 <sup>a</sup>
	Nt	0.69 <sup>a</sup>	0.73 <sup>a</sup>	0.72 <sup>a</sup>
3°LUMO	C3	-0.05	-0.02	-0.02
	Nc	0.06	0.02	0.01
	Nt	-0.05	-0.02	-0.01

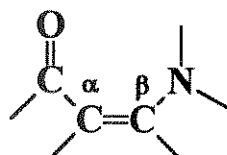
a) Coeficientes relativos a orbitais atômicos p<sub>x</sub>. Os demais são orbitais atômicos p<sub>z</sub>.

Já os valores das energias e coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira para as enaminonas **76** estão mostrados nas tabelas 4 e 5 respectivamente. Vale salientar que os HOMOs das enaminonas **76** possuem os maiores coeficientes no carbono  $\alpha$  e no nitrogênio (tabela 5).<sup>47</sup>

**Tabela 4:** Energias dos orbitais de fronteira das enaminonas **76** calculadas por HAM/3.

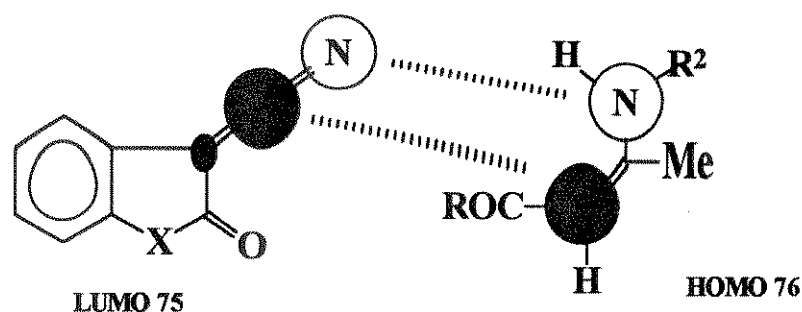
Composto	HOMO	LUMO
<b>76a</b>	-8.020	0.270
<b>76b</b>	-7.863	0.280
<b>76c</b>	-7.902	-0.143
<b>76d</b>	-7.824	-0.041
<b>76e</b>	-8.653	-0.712

**Tabela 5** Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira das enaminonas **76** calculados por HAM/3.



COEFICIENTES DO HOMO					
76	O	C=O	C $\alpha$	C $\beta$	N
a	0.389	-0.089	-0.624	-0.219	0.588
b	0.333	-0.089	-0.626	-0.224	0.598
c	0.397	-0.084	-0.628	-0.247	0.565
d	0.339	-0.077	-0.632	-0.253	0.575
e	0.377	-0.066	-0.590	-0.199	0.638
COEFICIENTES DO LUMO					
a	-0.475	0.552	0.218	-0.640	0.390
b	-0.409	0.482	0.302	-0.679	0.390
c	-0.474	0.551	0.209	-0.642	0.387
d	-0.410	0.484	0.292	-0.680	0.388
e	-0.465	0.522	0.273	-0.626	0.414

A análise destes dados, nos levou a sugerir que a formação dos triazóis poderia ser explicada a partir de uma interação inicial envolvendo o LUMO de **75** com o HOMO das enaminonas **76** (figura 1) já que a interação inversa possui maior diferença em energia e a atração coulômbica não é importante neste caso.

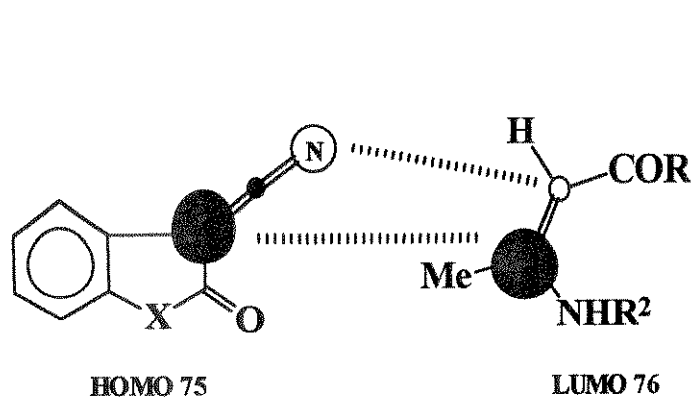


**Figura 1** Interação do LUMO de **75** com o HOMO de **76**.

As menores energias dos LUMOs de **75a**, em comparação com **75b-c**, favorecem tal interação<sup>48</sup> e permitem um aumento no rendimento dos triazóis **77**. Para reforçar esta hipótese, é interessante ressaltar que o rendimento destes triazóis foi proporcional à energia dos HOMOs das enaminonas (tabela 4) e, curiosamente, sua formação parece não ter sido afetada pela presença de grupos volumosos nos reagentes (como pode ser visto pelos rendimentos envolvendo as *N-terc*-butil enaminonas **76c** e **76d**- tabela 1, entradas 7 e 8 respectivamente).

Seguindo esta linha de raciocínio, pudemos explicar a formação das

pirazoloquinazolinonas **78** supondo uma interação inicial entre o HOMO de **75** (que possui os maiores coeficientes no carbono 3 e no nitrogênio terminal- tabela 3) e o LUMO de **76** (que possui um grande coeficiente no carbono  $\beta$ - tabela 5) como pode ser visualizado na figura 2.



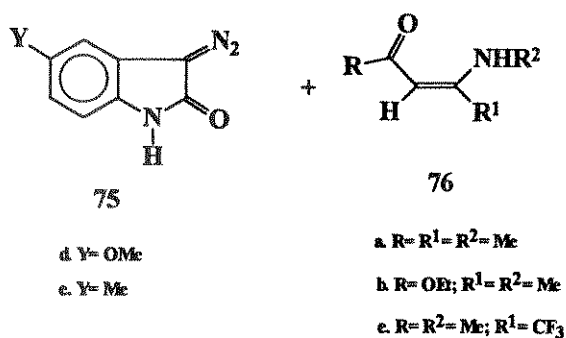
**Figura 2** Interação do HOMO de 75 com o LUMO de 76.

Já que **75b** possui HOMOs de mais alta energia que **75a** (tabela 2), a formação de pirazoloquinazolinonas seria mais favorecida para **75b** em comparação com **75a**, como foi constatado experimentalmente.

Baseados nestes resultados, pudemos sugerir que compostos diazocarbonílicos com LUMOs de baixa energia, deveriam favorecer a formação de triazóis, enquanto aqueles com HOMOs de alta energia favoreceriam a formação de pirazoloquinazolinonas.



#### 4.4 REAÇÕES DOS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS COM SUBSTITUINTE BENZÊNICO DOADOR DE ELÉTRONS (75d, 75e).



##### 4.4.1 Reação de 75d com 76b

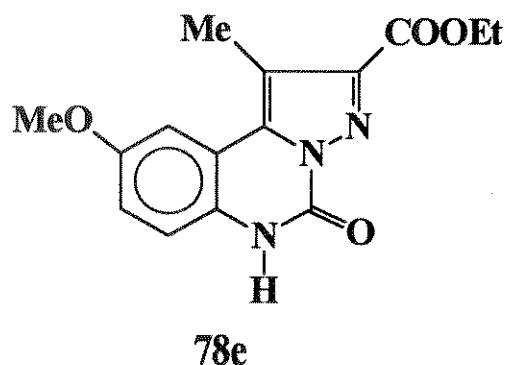
A reação de **75d** com a enaminona **76b** (em tolueno sob refluxo) forneceu, após separação por cromatografia de coluna, dois produtos principais. O primeiro deles foi identificado como sendo o triazol **77b** com um rendimento de 11%.

O segundo produto, um sólido incolor (p.f. = 268-70°C), apresentou no espectro de massa (espectro 25), um íon molecular com m/z 301 (IR 68%) relativo ao peso molecular de **75d** (189 u.m.a.), mais **76b** (143 u.m.a.) e menos NH<sub>2</sub>Me (31 u.m.a.).

O espectro de IV (espectro 26) mostrou duas bandas de carbonila a 1730 e 1735 cm<sup>-1</sup> e o espectro de RMN<sup>1</sup>H (espectro 27) apresentou um triplete a 1.41 ppm (3H), um singleto a 2.92 ppm (3H), um singleto a 3.96 ppm (3H), um quarteto centrado em 4.43 ppm (2H), um dublete a 7.24 ppm (1H, J=8.9 Hz), um dublete a 7.33 ppm (1H, J=8.9 Hz) e um singleto a 7.66 ppm (1H).

Esses dados foram suficientes para se concluir que este produto é análogo às

pirazoloquinazolinonas (**78**) anteriores. Sendo assim, sugerimos a estrutura **78e** para este composto, com um rendimento de 4%.



#### 4.4.2 Reação de **75d** com **76e**

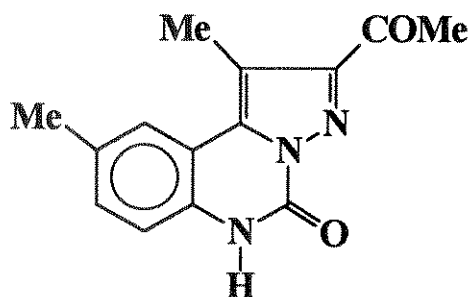
Na reação de **75d** com a enaminona **76e** não houve a formação de produtos de condensação. Mesmo após um período reacional de 190 horas (sob refluxo de tolueno), grande parte de **76e** foi recuperada.

#### 4.4.3 Reação de **75e** com **76a**

Devido as dificuldades de obtenção de **75d**, passamos a trabalhar com **75e** que é mais facilmente acessível. A reação de **75e** com a enaminona **76a** (em tolueno sob refluxo) forneceu, após separação por cromatografia de coluna, dois produtos principais. O primeiro deles foi identificado como sendo o triazol **77a** e foi obtido em quantidades traço.

Os dados espectroscópicos para o segundo produto (sólido incolor, p.f. = 331-5°C dec.) [espectros de massa (28), de IV (29) e de RMN<sup>1</sup>H (30)] são análogos aos das pirazoloquinazolinonas **78** anteriores. Sugerimos, portanto, a estrutura **78f** para

este composto com um rendimento de 35%.

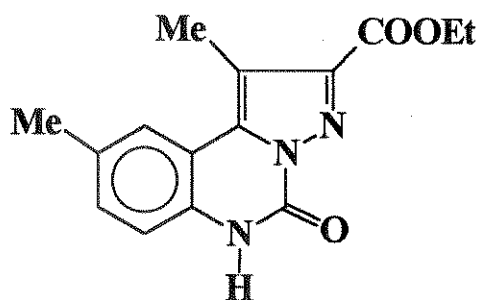


**78f**

#### 4.4.4 Reação de 75e com 76b

A reação de **75e** com o enaminoéster **76b** (em tolueno sob refluxo) forneceu, após separação por cromatografia de coluna, dois produtos principais. O primeiro deles foi identificado como sendo o triazol **77b** (rendimento de 10%).

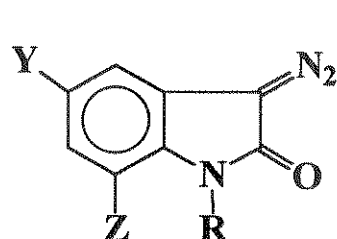
O segundo produto (um sólido incolor, p.f. = 266-8°C) apresentou dados espectroscópicos análogos aos das pirazoloquinazolinonas (**78**) anteriores [espectros de massa (31), de IV (32) e de RMN<sup>1</sup>H (33)]. Com base nesses dados sugerimos, então, a estrutura **78g** para este composto com um rendimento de 17%.



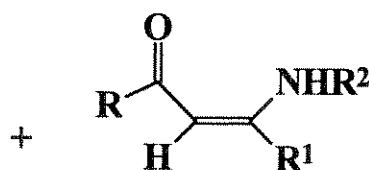
**78g**

#### 4.5 REAÇÕES DOS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS COM SUBSTITUÍTE (S)

##### BENZÊNICO (S) RETIRADOR (ES) DE ELÉTRONS (75f, 75g, 75h)



75

f. Y=NO<sub>2</sub>; Z=R<sup>3</sup>=Hg. Y=NO<sub>2</sub>; Z=H; R<sup>3</sup>=Meh. Y=Z=NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup>=H

76

a. R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Meb. R=OEt; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Mec. R=R<sup>1</sup>=Me; R<sup>2</sup>=*t*-Bud. R=OEt; R<sup>1</sup>=Me; R<sup>2</sup>=*t*-Bue. R=R<sup>2</sup>=Me; R<sup>1</sup>=CF<sub>3</sub>

##### 4.5.1 Reação de 75f com 76a

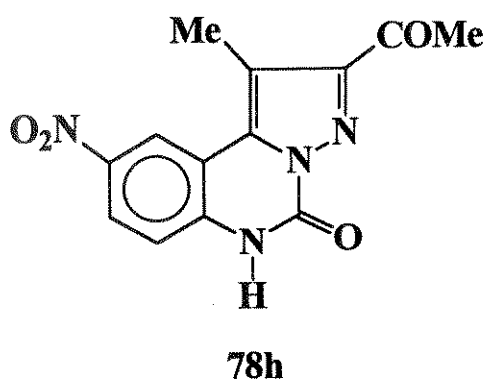
Na reação de **75f** com a enaminona **76a** (em tolueno sob refluxo) houve a formação de um precipitado que foi isolado. A fração solúvel forneceu, após separação por cromatografia de coluna, o triazol **77a** em 27% de rendimento.

O precipitado isolado foi purificado por recristalização em clorofórmio. Ocorreu a formação de um sólido incolor (p.f. = 363-8°C dec.) que apresentou no espectro de IV (espectro 34) duas bandas de carbonila a 1715 e 1695 cm<sup>-1</sup> e bandas referentes ao grupo nitro a 1535 e 1325 cm<sup>-1</sup>.

O espectro de massa (espectro 35) mostrou um íon molecular com m/z 286 (IR 100%) correspondente ao peso molecular de **75f** (204 u.m.a.), mais **76a** (113 u.m.a.) e menos NH<sub>2</sub>Me (31 u.m.a.).

O espectro de RMN<sup>1</sup>H (espectro 36) apresentou dois singletes a 2.86 ppm (3H) e 2.90 ppm (3H) e, na região aromática, um dublete a 7.59 ppm (1H,  $J = 9.0$  Hz), um duplo dublete a 8.50 ppm (1H,  $J = 9.0$  e  $2.3$  Hz) e um dublete a 9.05 ppm (1H,  $J = 2.3$  Hz).

Devido a estes dados bastante característicos, sugerimos a estrutura **78h** para este composto com rendimento de 39%.



#### 4.5.2 Reação de 75f com 76b

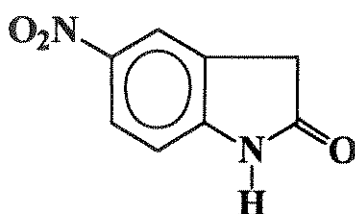
A reação de **75f** com o enaminoéster **76b**, em tolueno sob refluxo, forneceu, após separação por cromatografia de coluna, três produtos principais. O primeiro deles foi identificado como sendo o triazol **77b**, obtido num rendimento de 54%.

O segundo produto, um sólido incolor (p.f. =  $240-1^{\circ}\text{C}$ ), apresentou no espectro de RMN<sup>1</sup>H (espectro 37) um singlete a 3.91 ppm (2H) e, na região aromática, um dublete a 7.27 ppm (1H,  $J = 8.7$  Hz), um singlete a 8.27 ppm (1H) e um dublete a 8.33 ppm (1H,  $J = 8.7$  Hz).

O espectro de IV (espectro 38) mostrou uma banda de carbonila a  $1715\text{ cm}^{-1}$  e bandas a  $1340$  e  $1510\text{ cm}^{-1}$  referentes ao grupo nitro.

O espectro de massa (espectro 39) apresentou um íon molecular com  $m/z$  178 (IR 100%) correspondente ao peso molecular de **75f** (204 u.m.a.), menos  $N_2$  (28 u.m.a.) e mais  $H_2$  (2 u.m.a.).

Baseados nestas informações sugerimos a estrutura **88a** para este composto (5-nitro-oxindol) com um rendimento de 11%.



**88a**

Este produto corresponde a outra parte da molécula do composto diazocarbonílico **75f** formada após a transferência do grupo diazo. Quando **88a** foi preparado por uma rota independente,<sup>49</sup> apresentou os mesmos dados físicos e espectroscópicos citados confirmando-se, deste modo, sua estrutura.

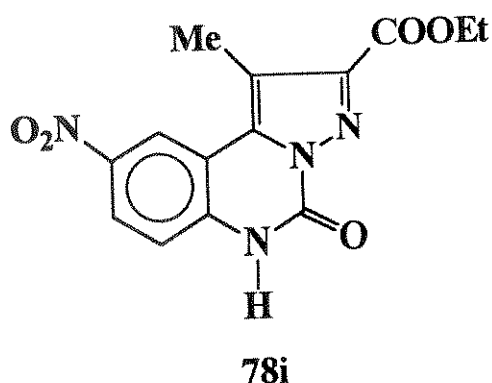
O terceiro produto, um sólido incolor (p.f. = 363-8°C), apresentou no espectro de IV (espectro 40) uma banda de carbonila a 1755  $cm^{-1}$  e também as bandas características do grupo nitro a 1345 e 1535  $cm^{-1}$ .

O espectro de massa (espectro 41) mostrou um íon molecular com  $m/z$  316 (IR 100%) correspondente a um aduto  $[1 + 1]$  menos  $NH_2Me$ .

Finalmente, o espectro de  $RMN^1H$  (espectro 42) apresentou um triplete a 1.47 ppm (3H), um singlete a 2.89 ppm (3H), um quarteto a 4.53 ppm (2H) e, na região

aromática, um dublete a 7.76 ppm (1H, J = 9.0 Hz), um duplo dublete a 8.48 ppm (1H, J = 9.0 e 2.3 Hz) e um dublete a 9.03 ppm (1H, J = 2.3 Hz).

Com estes dados sugerimos a estrutura **78i** para este produto (análogo a **78h**) com rendimento de 8%.



#### 4.5.3 Reação de **75f** com **76c**

Na reação de **75f** com a enaminona **76c** obtivemos produtos análogos aos das reações anteriores. O triazol **77c** e a pirazoloquinazolinona **78g** foram obtidos em rendimentos de 25% e 38% respectivamente. Neste caso, não detectamos a formação de 5-nitro-oxindol (**88a**).

#### 4.5.4 Reação de **75f** com **76d**

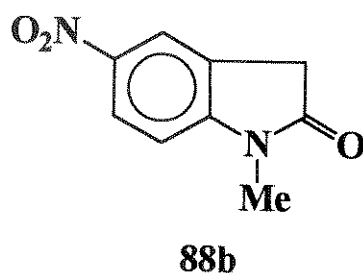
A reação de **75f** com o enaminonéster **76d** produziu o triazol **77d** em 73% de rendimento. Não detectamos a formação da pirazoloquinazolinona **78i** (que seria esperada nesta reação) nem de 5-nitro-oxindol (**88a**).

#### 4.5.5 Reação de 75f com 76e

A reação de **75f** com a enaminona **76e** não forneceu produtos. Os reagentes de partida foram recuperados integralmente após 170 horas sob refluxo de tolueno.

#### 4.5.6 Reações de 75g com 76

Nas reações de **75g** com as enaminonas **76**, em tolueno sob refluxo, não houve a formação das correspondentes pirazoloquinazolinonas (tabela 6, entradas 10 a 13). Em dois casos (entradas 10 e 11) houve a formação de um segundo produto (sólido incolor, p.f. = 191-2°C) [espectros de IV (43), de massa (44) e de RMN<sup>1</sup>H (45)] que foi identificado como sendo o análogo N-metilado de **88a** (1-metil-5-nitro-oxindol **88b**). O ponto de fusão encontrado na literatura<sup>50</sup> para este composto (194-5°C) está próximo ao determinado experimentalmente, o que confirma a estrutura proposta.



#### 4.5.7 Reações de 75h com 76

Nas reações de **75h** com as enaminonas **76**, em tolueno sob refluxo, também não houve a formação das correspondentes pirazoloquinazolinonas (tabela 6, entradas 15 a 19). Em dois casos (entradas 15 e 16), isolamos também um segundo produto

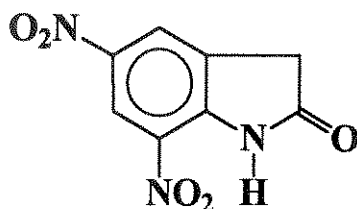


(sólido incolor, p.f. = 247-8°C) que apresentou, no espectro de IV (espectro 46), uma banda de carbonila a  $1745\text{ cm}^{-1}$  e bandas a  $1530$  e  $1340\text{ cm}^{-1}$  relativos ao grupo  $\text{NO}_2$ .

O espectro de massa (espectro 47) apresentou um íon molecular com  $m/z$  223 (IR 21%) relativo ao peso molecular de **75h** (249 u.m.a.), menos  $\text{N}_2$  (28 u.m.a.) e mais  $\text{H}_2$  (2 u.m.a.).

O espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  (espectro 48) mostrou um singlete a 3.98 ppm (2H), um dublete centrado em 8.48 ppm (1H,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ) e um dublete centrado em 9.09 ppm (1H,  $J = 1.5\text{ Hz}$ ).

Com base nestas informações sugerimos a estrutura **88c** para este produto (5,7-dinitro oxindol).

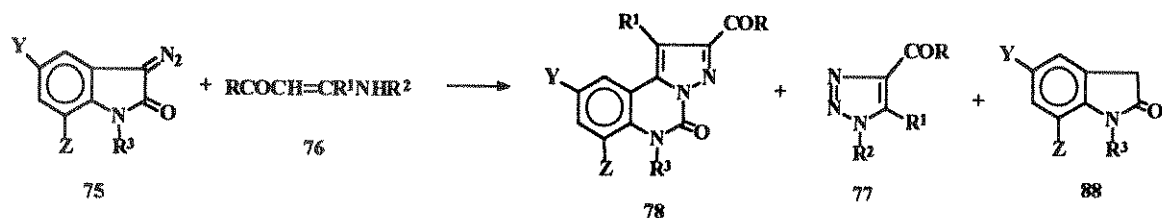


**88c**

O ponto de fusão encontrado na literatura<sup>51</sup> para este composto (248-50°C) está bastante próximo com o experimental, o que confirma a estrutura sugerida.

#### 4.6 ANÁLISE DOS RESULTADOS

A tabela 6 ilustra os resultados obtidos nas reações entre os compostos diazocarbonílicos **75** e as enaminonas **76**.

**Tabela 6** Reações dos compostos diazocarbonílicos 75d-h com as enaminonas 76a-e.

Entr.	75	76	78 (rend.%)	77 (rend.%)	88 (rend.%)	Tempo de reação (hrs)
1	75d (Y = OMe, Z = R <sup>3</sup> = H)	76b (R = OEt, R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me)	78e (4)	77b (11)	-	168
2	75d	76e (R = R <sup>2</sup> = Me, R <sup>1</sup> = CF <sub>3</sub> )	-	-	-	190
3	75e (Y = Me, Z = R <sup>3</sup> = H)	76a (R = R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me)	78f (35)	traço	-	168
4	75e	76b	78g (17)	77b (10)	-	168
5	75f (Y = NO <sub>2</sub> , Z = R <sup>3</sup> = H)	76a	78h (39)	77a (27)	-	72
6	75f	76b	78i (8)	77b (54)	88a (11)	42
7	75f	76c (R = R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = t-Bu)	78h (38)	77c (25)	-	48
8	75f	76d (R = OEt, R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = t-Bu)	-	77d (73)	-	36
9	75f	76e	-	-	-	170
10	75g (Y = NO <sub>2</sub> , Z = H, R <sup>3</sup> = Me)	76a	-	77a (55)	88b (23)	80
11	75g	76b	-	77b (59)	88b (17)	42
12	75g	76c	-	77c (59)	traço	56
13	75g	76d	-	77d (82)	-	36
14 <sup>a</sup>	75g	76a	78j (18)	77a (35)	-	80
15	75h (Y = Z = NO <sub>2</sub> , R <sup>3</sup> = H)	76a	-	77a (55)	88c (8)	6
16	75h	76b	-	77b (67)	88c (21)	2
17	75h	76c	-	77c (61)	-	3
18	75h	76d	-	77d (81)	-	1.5
19	75h	76e	-	-	-	240

a) Na presença de uma quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico.

Inicialmente, estudamos a reatividade dos compostos diazocarbonílicos contendo substituintes doadores de elétrons no anel benzênico (**75d**, **75e**), pois possuem HOMOs de mais alta energia que seu análogo não substituído **75b** (tabela 7 e figura 3). De acordo com nossa sugestão anterior<sup>35</sup> (exposta no item 4.3), esperaríamos que tais sistemas levassem à obtenção das pirazoloquinazolinonas **78** em maiores rendimentos. Porém, as reações de **75d** e **75e** com as enaminonas **76** forneceram os produtos **77** e **78** com rendimentos totais variando de 15% a 35% (tabela 6, entradas 1 a 4). Os tempos reacionais foram aproximadamente os mesmos das reações envolvendo **75b** (tabela 1). Observamos também que **75d** não reage nem mesmo com **76e** (tabela 6, entrada 2) que possui um LUMO de mais baixa energia que as outras enaminonas (tabela 4 e figura 3). Estes resultados fizeram-nos suspeitar que o HOMO de **75** talvez não fosse o orbital de fronteira responsável pela formação dos produtos **78**.

Por outro lado, resultados muito melhores foram obtidos com o 5-nitro derivado **75f**; as reações tornaram-se mais rápidas apesar da baixa solubilidade de **75f** em tolueno sob refluxo. Reações com as enaminocetonas **76a** e **76c** levaram à formação de **78h** em um rendimento aproximado de 40% e dos triazóis **77a** e **77c** em aproximadamente 25% de rendimento (tabela 6, entradas 5 e 7).

Estes resultados indicaram-nos que a formação de **78** não requer que os compostos diazocarbonílicos **75** tenham HOMOs com alta energia e sugeriram-nos que os mesmos agem como eletrófilos (ou seja, através de seus LUMOs) na formação de ambos produtos (**77** e **78**). Se este é o caso, um mecanismo de cicloadição para

formar as pirazoloquinazolinonas **78** (como o proposto no esquema 1) não nos parece razoável devido aos pequenos coeficientes sobre C3 nos LUMOs de **75** (tabela 8 e figura 4).

**Tabela 7** Energias (eV) dos orbitais de fronteira dos compostos diazocarbonílicos (**75b-h**) calculados por HAM/3<sup>a</sup>

Composto	HOMO	2°HOMO	3°HOMO	LUMO	2°LUMO	3°LUMO
<b>75b</b>	-8.238	-8.928	-9.488	-1.479	-0.763	0.375
<b>75c</b>	-8.068	-8.688	-9.393	-1.499	-0.767	0.366
<b>75d</b>	-7.909	-8.399	-9.204	-1.574	-0.831	0.356
<b>75e</b>	-8.066	-8.689	-9.311	-1.526	-0.788	0.347
<b>75f</b>	-8.688	-9.516	-9.779	-2.151	-1.759	-1.356
<b>75g</b>	-8.522	-9.235	-9.705	-2.130	-1.743	-1.334
<b>75h</b>	-9.103	-10.102	-10.117	-2.726	-2.429	-2.309

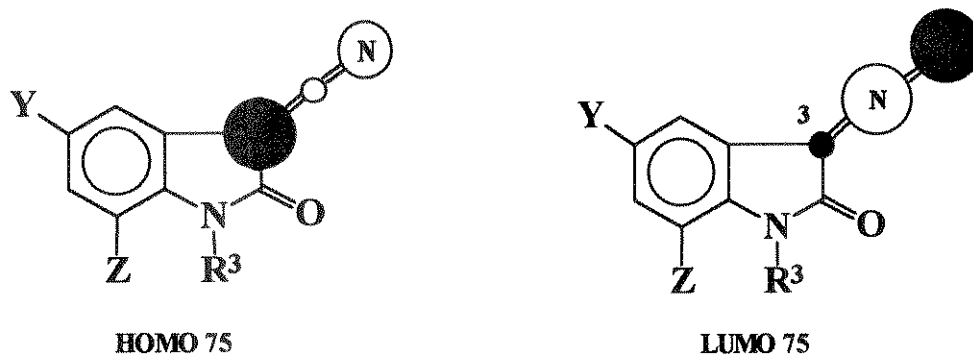
a) O método HAM/3 é parametrizado para fornecer resultados mais exatos para os valores de energia dos orbitais de fronteira e tem-se mostrado superior a outros métodos semi-empíricos tais como AM1.<sup>47,52</sup> Devemos ressaltar, porém, que o método HAM/3 não pode ser aplicado a moléculas contendo átomos de enxofre (e outros átomos localizados a partir do terceiro período na tabela periódica), o que nos impediu de utilizá-lo em nosso trabalho anterior<sup>36</sup> (tabelas 2 e 3).

**Tabela 8** Coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira dos compostos diazocarbonílicos 75b-h calculados por HAM/3.



ORBITAIS	SÍTIOS	75b	75c	75d	75e	75f	75g	75h
HOMO	C3	0.440	-0.422	0.325	-0.418	0.488	-0.476	-0.508
	Nc	0.136	-0.132	0.108	-0.131	0.128	-0.125	-0.120
	Nt	-0.424	0.408	-0.320	0.405	-0.446	0.429	0.449
2°HOMO	C3	0.295	-0.331	-0.439	-0.339	-0.276	0.320	0.219 <sup>a</sup>
	Nc	0.041	-0.052	-0.088	-0.053	-0.023	0.034	0.016 <sup>a</sup>
	Nt	-0.239	0.274	0.378	0.280	0.212	-0.251	-0.157 <sup>a</sup>
3°HOMO	C3	-0.222 <sup>a</sup>	0.229 <sup>a</sup>	0.220 <sup>a</sup>	0.223 <sup>a</sup>	0.220 <sup>a</sup>	-0.226 <sup>a</sup>	0.302
	Nc	-0.017 <sup>a</sup>	0.015 <sup>a</sup>	0.018 <sup>a</sup>	0.018 <sup>a</sup>	0.016 <sup>a</sup>	-0.014 <sup>a</sup>	0.010
	Nt	0.163 <sup>a</sup>	-0.166 <sup>a</sup>	-0.162 <sup>a</sup>	-0.164 <sup>a</sup>	-0.159 <sup>a</sup>	0.163 <sup>a</sup>	-0.222
LUMO	C3	-0.015 <sup>a</sup>	0.015 <sup>a</sup>	0.014 <sup>a</sup>	0.014 <sup>a</sup>	-0.013 <sup>a</sup>	0.012 <sup>a</sup>	0.012 <sup>a</sup>
	Nc	0.675 <sup>a</sup>	-0.674 <sup>a</sup>	-0.675 <sup>a</sup>	-0.674 <sup>a</sup>	0.674 <sup>a</sup>	-0.673 <sup>a</sup>	-0.673 <sup>a</sup>
	Nt	-0.787 <sup>a</sup>	0.786 <sup>a</sup>	0.788 <sup>a</sup>	0.787 <sup>a</sup>	-0.789 <sup>a</sup>	0.788 <sup>a</sup>	0.789 <sup>a</sup>
2°LUMO	C3	0.179	-0.183	0.190	-0.186	0.033	0.029	-0.003
	Nc	-0.568	0.569	-0.575	0.570	-0.263	-0.243	0.083
	Nt	0.604	-0.604	0.608	-0.604	0.299	0.278	-0.097
3°LUMO	C3	-0.033	0.027	-0.008	0.041	-0.186	-0.188	-0.046
	Nc	0.034	-0.027	0.004	-0.043	0.515	0.525	0.310
	Nt	-0.030	0.024	-0.004	0.037	-0.540	-0.550	-0.352

a) Coeficientes relativos a orbitais atômicos p<sub>x</sub>. Os demais são relativos a orbitais atômicos p<sub>z</sub>.



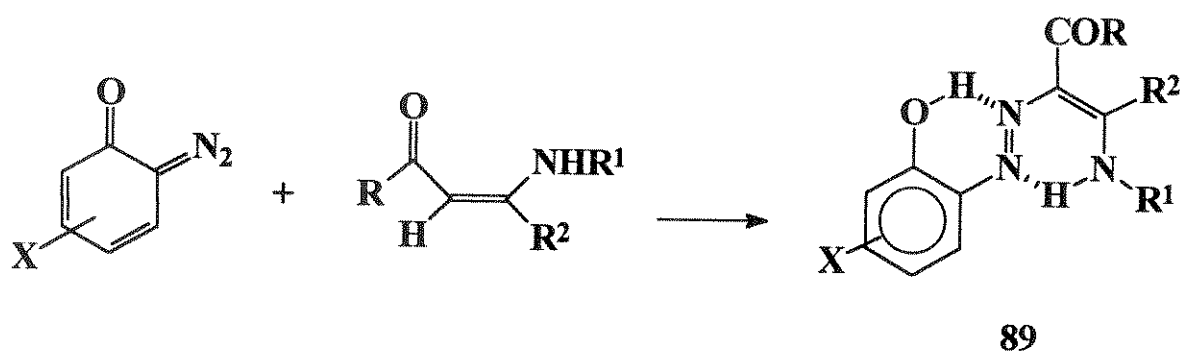
**Figura 4** Representação esquemática dos coeficientes dos sítios reativos nos orbitais de fronteira dos compostos diazocarbonílicos **75b-h**.

É interessante notar que a reação de **75f** com o enaminoéster **76b** forneceu a pirazoloquinazolinona correspondente (**78i**) em baixo rendimento e que este produto não foi detectado na reação com **76d**. Por outro lado, os triazóis **77b** e **77d** foram formados em rendimentos de 54% e 73% respectivamente (tabela 6, entradas 6 e 8).

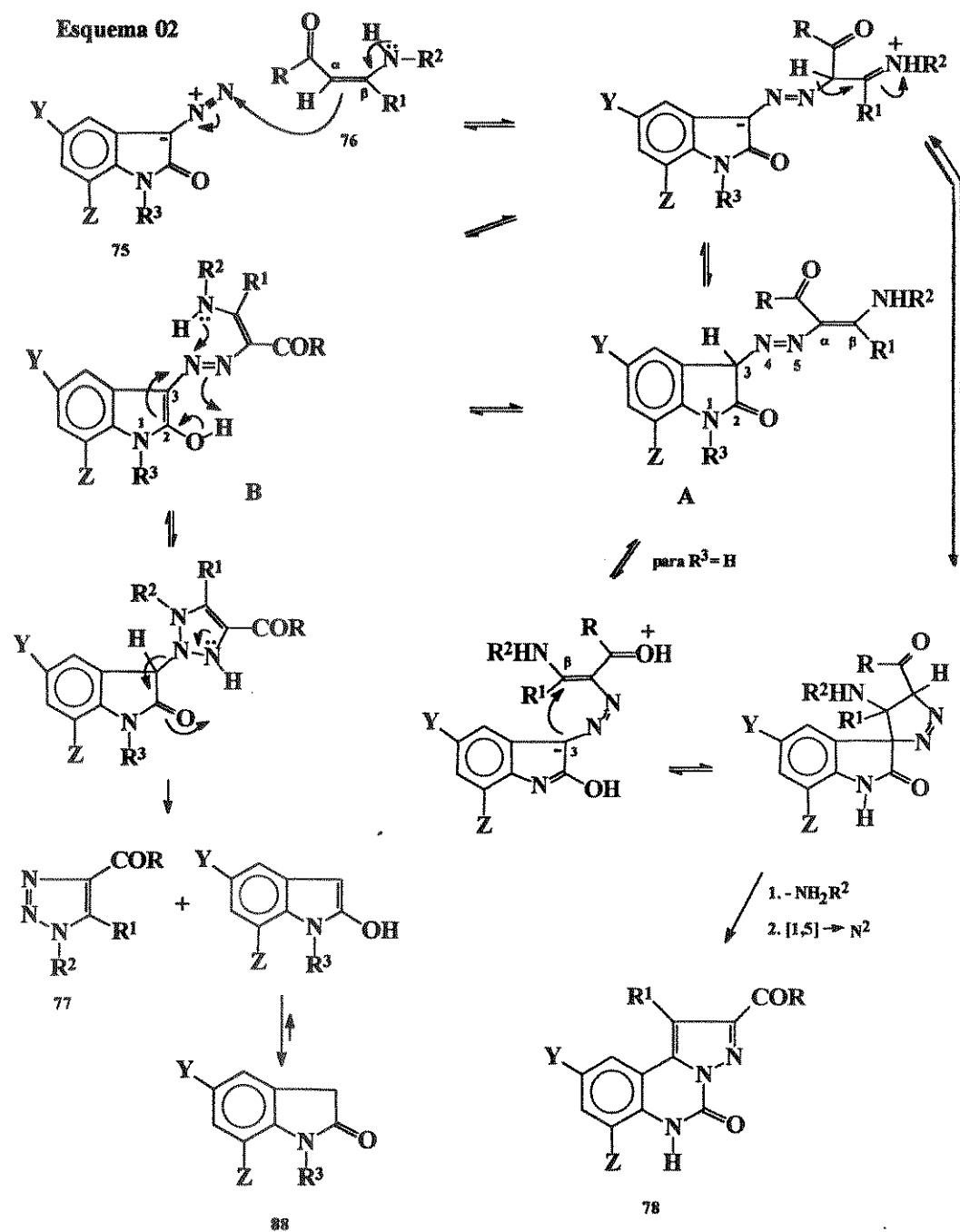
O derivado N-metilado de **75f** (**75g**) foi preparado com o intuito de se trabalhar com um composto mais solúvel. Este derivado não levou à diminuição do tempo reacional em comparação com **75f** mas, para nossa surpresa, a formação das pirazoloquinazolinonas foi completamente suprimida nas reações com **76a** e **76c** e, ao mesmo tempo, o rendimento dos triazóis correspondentes dobraram (tabela 6, entradas 10 e 12). Como seria de se esperar, as diferenças entre os orbitais de **75f** e **75g** são mínimas (tabelas 7 e 8) e não são suficientes para se explicar tal discrepância. Assumimos, então, que tal diferença de comportamento entre **75f** e **75g**

não pode ser explicada a partir de uma aproximação inicial dos reagentes e que um intermediário comum poderia estar originando ambos produtos (**77** e **78**) sendo que diferenças sutis em sua estrutura poderiam estar levando às variações na proporção dos produtos averiguada. Sugerimos, deste modo, um outro mecanismo que está representado no esquema 2.

Propusemos, inicialmente, o ataque nucleofílico do carbono  $\alpha$  da enaminona **76** (através de seu HOMO) sobre o nitrogênio terminal de **75** (através de seu LUMO) levando à formação de um azo-composto instável intermediário **A** (esquema 2). A hipótese da formação deste intermediário é baseada nos resultados que vem sendo obtidos por nosso grupo de trabalho<sup>53</sup> onde verificamos que diazoquinonas reagem com enaminonas para formar azo compostos análogos (**89**). Porém, neste caso, a formação de um anel fenólico talvez promova uma estabilização que não permite que a reação prossiga.



Esquema 02



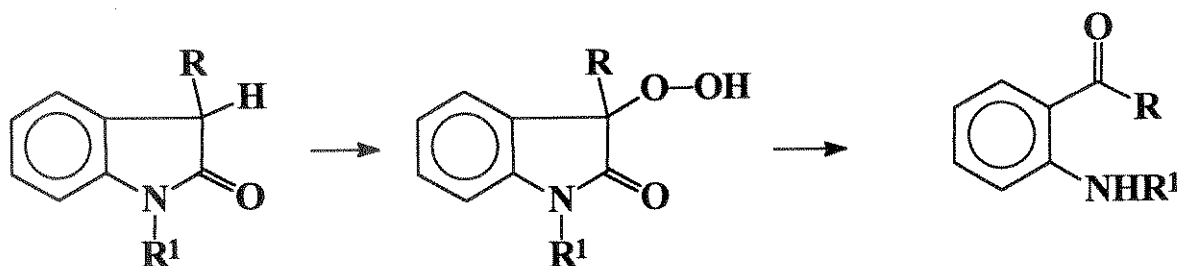


O azo intermediário **A** pode existir em várias formas tautoméricas e geométricas, sendo que apenas algumas destas formas estão ilustradas no esquema 2. Uma adição de Michael intramolecular de C3 sobre C $\beta$  com subsequente perda de amina seguida por um rearranjo sigmatrópico [1,5 $\rightarrow$ N<sup>2</sup>]<sup>46</sup> poderia levar a **78**. A formação deste produto deveria ser facilitada por um aumento na nucleofilicidade de C3, na eletrofilicidade de C $\beta$  e na facilidade de eliminação da amina os quais podem ser favorecidos pelos equilíbrios envolvendo o próton ácido NH da porção isatina do intermediário. É possível se supor que os enaminoésteres possuem uma tendência menor de formar este produto por causa da baixa eletrofilicidade da posição C $\beta$ , o que torna esta reação lenta com respeito à competitiva ciclização e eliminação de um derivado de oxindol para formar triazol. Uma outra possibilidade é que, nos enaminoésteres a configuração **B** deve ser mais favorecida que **A** (esquema 2) devido a ponte de hidrogênio intramolecular entre a carbonila e o próton NH ser mais fraca (pois este é o caso para enaminonas simples).<sup>52</sup>

Quando a reação de **75g** com **76a** foi repetida na presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno-sulfônico, a pirazoloquinazolinona **78j** [espectros de IV (49), de massa (50) e de RMN<sup>1</sup>H (51)] foi obtida num rendimento de 18% e o triazol **77a** num rendimento de 35% (tabela 6, entrada 14). Este resultado sugeriu-nos que o próton ácido NH de **75f** está envolvido, pelo menos parcialmente, nos passos reacionais, como mostrado no esquema 2. Uma comparação entre as entradas 10 e 14 indica que **78j** é formado às custas de **77a**, consistente com a formação competitiva destes produtos.

Um outro dado experimental que reforça o mecanismo proposto foi obtido quando realizamos a reação entre **75f** e **76a** em metanol sob refluxo. Em comparação com a mesma reação realizada em tolueno sob refluxo (tabela 6, entrada 5) houve um aumento no rendimento do triazol **77a** (35%) e uma diminuição no rendimento da pirazoloquinazolinona **78h** (18%). Podemos explicar este resultado sugerindo que num solvente prótico, as pontes de hidrogênio existentes diminuem a nucleofilicidade da posição C3 permitindo que o passo que leva à obtenção do triazol seja mais favorecido neste caso.

O isolamento do respectivo oxindol é notado em alguns casos. Contudo, como pode ser visto na tabela 6, seu rendimento nunca é igual ao do triazol como seria de se esperar pelo mecanismo proposto (esquema 2). Sugerimos, inicialmente, que os oxindóis poderiam estar sendo oxidados pelo oxigênio do ar no meio reacional, via um intermediário hidroperóxido.<sup>54</sup>



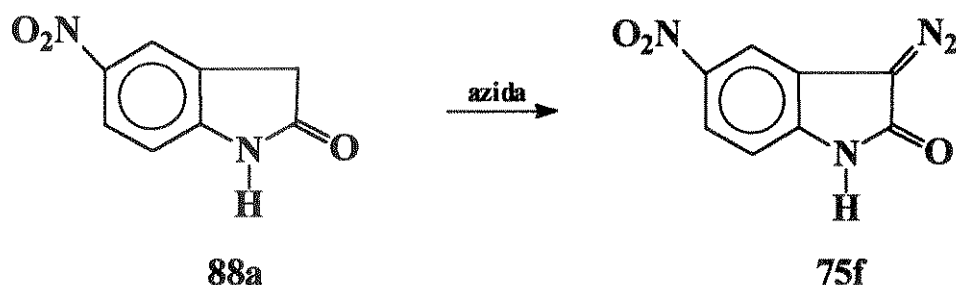
Porém, quando realizamos a reação de **75h** com **76b** em atmosfera de argônio, notamos que os rendimentos e a proporção do triazol **77b** e do oxindol **88c** foram

mantidos em comparação com a mesma reação realizada em atmosfera comum.

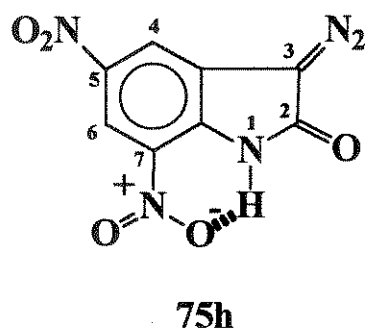
A seguir realizamos dois experimentos de controle que mostraram que o oxindol se decompõe durante as etapas de separação e purificação. Deste modo, quando quantidades equimolares de **77b** e **88a** foram colocadas numa coluna de florisil (que foi utilizada em todas as separações cromatográficas) aproximadamente 50% de **88a** se decompôs formando misturas polares complexas que também se formam nas reações.

No segundo estudo, a mistura reacional bruta de **76d** com **75g** (reação que proporcionou o melhor rendimento de triazol) foi analisada por RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>). As intensidades relativas dos sinais a  $\delta$  2.77 e  $\delta$  3.63 mostraram que o triazol **77d** e o oxindol **88b** estavam presentes numa proporção relativa de 3:2 respectivamente ao final do tempo reacional. Contudo, após separação por coluna cromatográfica (florisil) nenhum **88b** foi recuperado.

Resolvemos, então, tentar isolar o oxindol antes de submeter a mistura reacional à separação por cromatografia de coluna. Deste modo, na reação entre **75f** e **77c** conseguimos, através de precipitações sucessivas, isolar o oxindol **88a** em 24% de rendimento, enquanto que o triazol **77c** foi obtido em 27% de rendimento. É importante salientar que **88a** é o único dos oxindóis mencionados que precipita nestas condições. Com isso, estamos diante da interessante possibilidade de se reaproveitar **88a** para gerar o diazo **75f** (via reação com azidas<sup>66</sup>) e, deste modo, reiniciar o processo.



Os resultados anteriores mostraram que um substituinte retirador de elétrons no anel benzênico de **75** favorece a reação. Com o intuito de se obter um reagente diazocarbonílico ainda mais eficiente, preparamos o derivado dinitrado **75h**. Este composto tem um ponto de fusão menor que o derivado mononitrado **75f** e é solúvel em tolueno sob refluxo. Isto sugere uma ponte de hidrogênio intramolecular entre o próton NH e o grupo nitro na posição 7.



Como seria de se esperar, **75h** possui LUMOs com muito menor energia que seus análogos anteriores (tabela 7 e figura 3). Os tempos reacionais, neste caso, foram dez a vinte vezes menores (em comparação com **75f** e **75g**) e os triazóis formados em rendimentos semelhantes àqueles obtidos quando **75g** foi usado. Deste modo, enquanto **75f** requereu 80 horas para completar a reação com **76a**, **75h** reagiu

em 6 horas. Da mesma forma **76d**, que possui o HOMO de mais alta energia entre as enaminonas usadas (tabela 4 e figura 3), requereu 1.5 horas para completar a reação com **75h** e 36 horas quando **75f** foi usado. Já **76e**, que possui o HOMO de mais baixa energia entre as enaminonas usadas (tabela 4 e figura 3) não reagiu com **75h** (tabela 6, entrada 19).

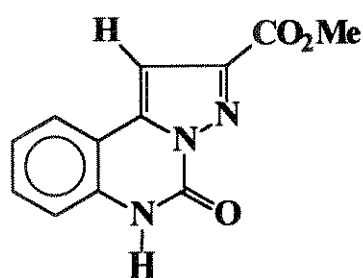
Também neste caso não detectamos a presença das pirazoloquinazolinonas **78** correspondentes, talvez devido à mencionada ponte de hidrogênio intramolecular que não permite que o próton NH esteja envolvido em equilíbrios que favorecem a formação de **78**. Uma outra possibilidade, é que a correspondente posição C3 do intermediário formado não é nucleofílica o suficiente para favorecer a formação de **78** (esquema 2).

Neste ponto, é muito interessante relatarmos os resultados obtidos das reações entre os compostos diazocarbonílicos **75** e propionato de metila (**98**). Na reação de **75b** com o acetileno **98** (em benzeno sob refluxo- 168 horas) houve a formação de um precipitado incolor (p.f. = 277-8°C) que foi isolado. O espectro de RMN<sup>1</sup>H (espectro 52) apresentou um singlete a 4.08 ppm característico da metila do grupo éster. Na região aromática observamos os picos correspondentes aos prótons benzênicos provenientes de **75b**: um dublete centrado em 7.44 ppm (1H, J = 8.0 Hz), um triplete a 7.52 ppm (1H, J = 8.0 Hz), um triplete a 7.70 ppm (1H, J = 8.0 Hz) e um dublete centrado em 7.99 ppm (1H, J = 8.0 Hz). Observamos, ainda, um singlete a 7.56 ppm (1H) característico de um próton ligado a um anel pirazólico.

O espectro de IV (espectro 53) mostrou duas bandas de carbonila a 1715 e

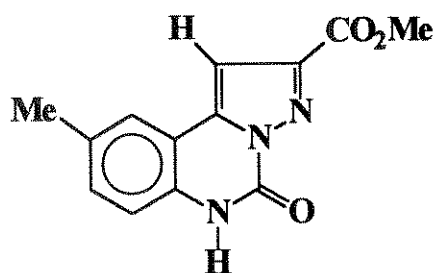
1730  $\text{cm}^{-1}$  e o espectro de massa (espectro 54) apresentou um íon molecular com  $m/z$  243 (IR 100%) referente ao peso molecular de **75b** (159 u.m.a.), mais **98** (84 u.m.a.).

Com base nestas informações, sugerimos a estrutura **99a** para este produto com rendimento de 73% (tabela 9, entrada 1).



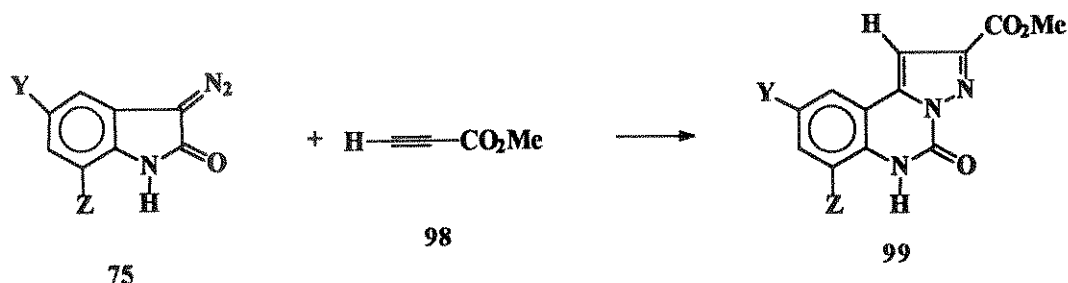
**99a**

Na reação de **75e** com **98** (em benzeno sob refluxo- 168 horas) houve a formação de um precipitado incolor (p.f. = 287-8°C) que foi isolado. Seus dados espectroscópicos [espectros de IV (55), de massa (56) e de RMN<sup>1</sup>H (57)] são coerentes com a estrutura **99b** sugerida. O rendimento foi de 70% (tabela 9, entrada 2).



**99b**

Já na reação de **75h** com **98** não houve a formação de produtos mesmo após quatorze dias em refluxo de benzeno. Ao final deste período, o diazo **75h** foi totalmente recuperado (tabela 9, entrada 3).

**Tabela 9** Reações dos compostos diazocarbonílicos **75** com o acetileno **98**.

Entr.	75	98	99 (rend.%)	Tempo de Reação (hrs) <sup>a</sup>
1	75b (Y=Z=H)		73	168
2	75e (Y=Me, Z=H)		70	168
3	75h (Y=Z=NO <sub>2</sub> )		—	336

a) Em benzeno sob refluxo.

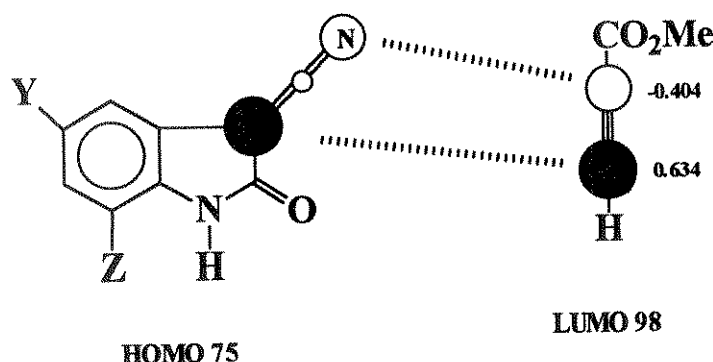
É notável que o acetileno **98** possui comportamento oposto ao das enaminonas **76** pois o mesmo reage com o diazo **75b** (não substituído) e **75e** (com substituinte doador de elétrons), mas não o faz com **75h** (com substituintes retiradores de elétrons).

As energias dos orbitais de fronteira calculadas para **98** ( $E_{\text{HOMO}} = -10.800$  eV;  $E_{\text{LUMO}} = -0.184$  eV por HAM/3) indicam que, neste caso, a interação mais importante é aquela envolvendo o HOMO de **75** com o LUMO de **98**, pois a combinação inversa leva a uma diferença maior de energia<sup>48</sup> (tabela 7), justamente o oposto verificado para a interação principal entre **75** e as enaminonas **76**.

Deste modo, compostos diazo tendo HOMOs de mais alta energia (como **75b** e **75e**) serão mais reativos frente ao acetileno **98** do que aqueles com HOMOs de mais baixa energia (como **75h**).

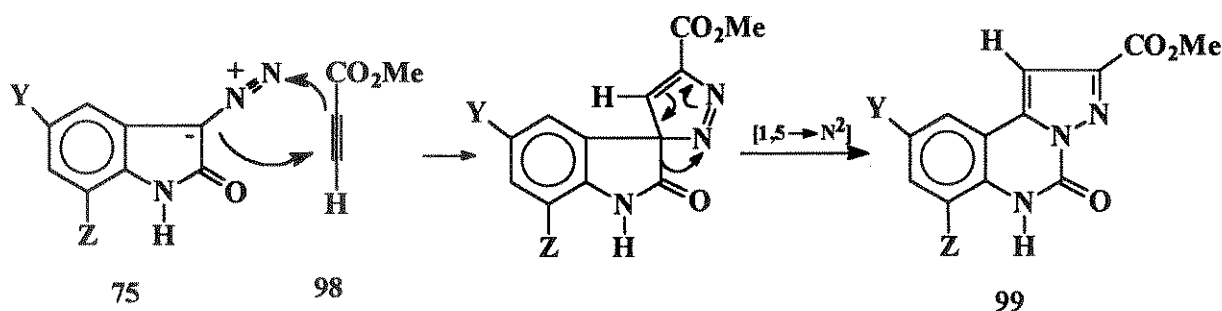
A interação inicial entre os orbitais de fronteira está esquematizada na figura

5. Esta aproximação permite que haja uma interação do tipo coeficiente maior-coeficiente maior e coeficiente menor-coeficiente menor que é favorecida em relação à interação inversa<sup>48</sup> levando à obtenção dos produtos **99a** e **99b** e não de seus regioisômeros.



**Figura 5** Interação do HOMO de 75 com o LUMO de 98 (os coeficientes nos centros reativos do LUMO de 98 foram calculados por HAM/3).

Na literatura<sup>45,66</sup> existem vários exemplos de reações de compostos diazoisatínicos com acetilenos ativados, gerando as pirazoloquinazolinonas correspondentes. O mecanismo proposto envolve uma cicloadição 1,3-dipolar seguida de um rearranjo sigmatrópico  $[1,5 \rightarrow N_2]$  e está coerente com a aproximação inicial sugerida na figura 5.





Concluindo, pudemos demonstrar que através da utilização de um composto diazoisatfínico apropriadamente substituído, conseguimos direcionar a reação no sentido da formação de 1,2,3-triazóis. Tais compostos despertam interesse devido às inúmeras aplicações industriais e medicinais sendo que o mais importante método de síntese desta classe de compostos envolve reações de azidas com acetilenos.<sup>57,58</sup> Os triazóis preparados neste trabalho, apesar de sua simplicidade, são todos inéditos e se fossem obtidos a partir deste método mais usual, exigiriam a utilização de alquil azidas que são perigosas de serem manipuladas.<sup>59</sup>

Este novo método de síntese de 1,2,3-triazóis desenvolvido apresenta algumas vantagens em comparação aos métodos de síntese já existentes<sup>57,58</sup> que estão relacionadas com a possibilidade de preparação de produtos sem a presença de isômeros e a obtenção, em bons rendimentos, de triazóis N-alquil substituídos com grupos volumosos (como *t*-Bu). Além disso, os reagentes de partida são estáveis e facilmente acessíveis e as condições reacionais não são especiais. Por causa destes fatores, é esperado que esta nova reação será útil na preparação de triazóis de difícil acesso (como será visto no próximo capítulo).

As pirazoloquinazolinonas, que são importantes por possuírem atividade antialérgica e antiinflamatória,<sup>38</sup> são normalmente sintetizadas a partir da reação de diazo isatinas com acetilenos ativados.<sup>45,56</sup> Sua obtenção, neste trabalho, parece ser de utilidade sintética limitada devido aos baixos rendimentos geralmente obtidos. No entanto, estudos posteriores serão necessários para se determinar se variados catalisadores ácidos podem direcionar esta reação no sentido da formação destes

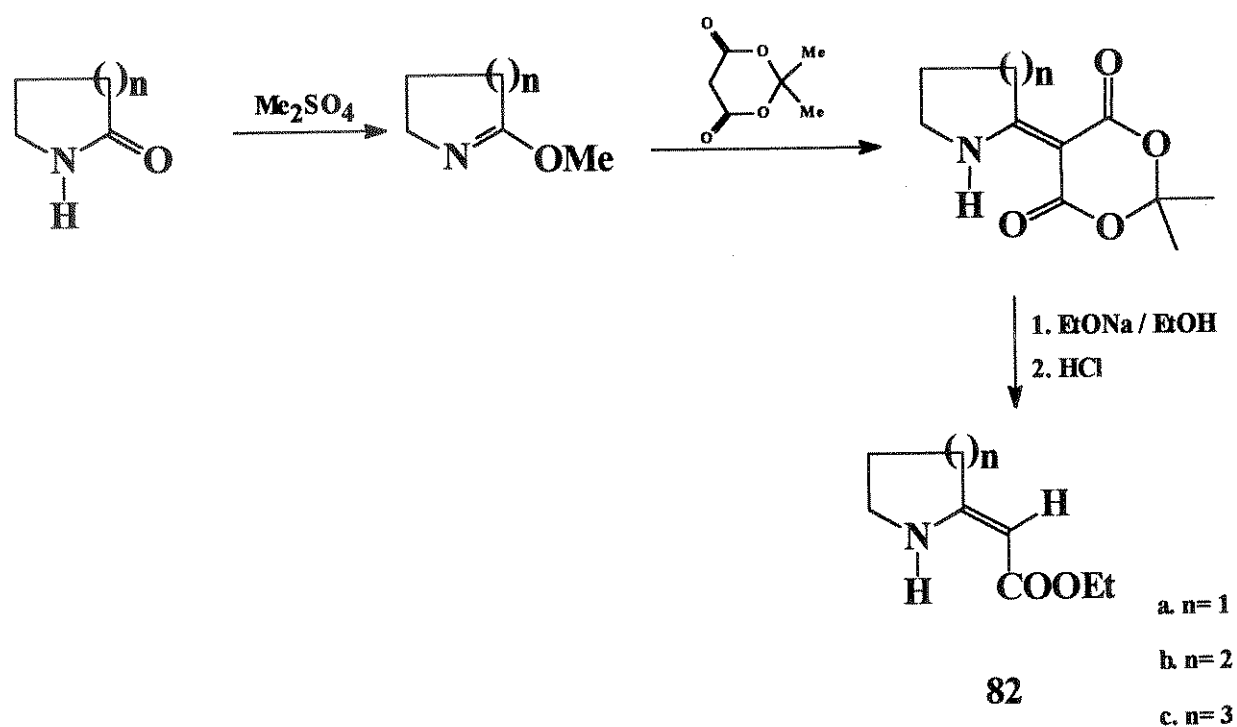
produtos em rendimentos melhores.

## CAPÍTULO 5

## APLICAÇÕES DO NOVO MÉTODO NA SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS DE DIFÍCIL ACESSO

### 5.1 PREPARAÇÃO DOS ENAMINOÉSTERES CÍCLICOS 82

Os enaminoésteres cíclicos **82** foram obtidos em excelentes rendimentos através da seguinte rota sintética:<sup>60</sup>

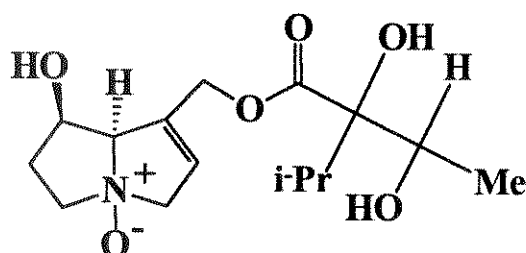


### 5.2 REAÇÕES DOS ENAMINOÉSTERES CÍCLICOS 82 COM 75h

#### 5.2.1 Reação de 75h com 82a

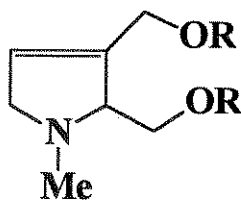
Certos alcalóides pirrolizidínicos exibem citotoxicidade; por exemplo, indicina N-

óxido tem gerado considerável interesse como agente anticâncer.



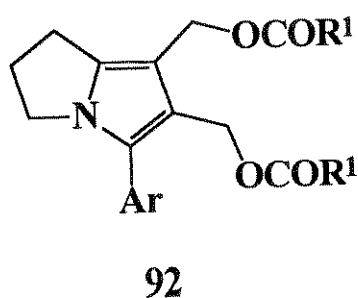
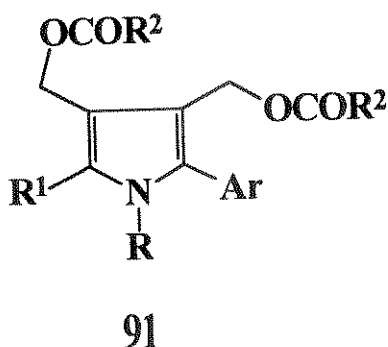
Uma variedade de análogos destes alcalóides têm sido preparados numa tentativa de se determinar seu modo de ação, bem como modular sua reatividade no sentido de se produzir agentes antineoplásticos terapeuticamente úteis.<sup>61</sup>

Mattocks<sup>62</sup> demonstrou que certos dihidropirróis (como **90**) possuem efeitos citotóxicos comparáveis aos alcalóides pirrolizidínicos de ocorrência natural. Tais sistemas sofrem uma oxidação *in vivo* gerando os pirróis correspondentes (os verdadeiros agentes citotóxicos) que atuam como alquilantes bifuncionais através da ativação dos dois grupos éster (ou carbamoil) pela conjugação com o nitrogênio.



**90**     $R = COR^1, CONHEt$

Anderson<sup>63</sup> preparou uma série de derivados pirrólicos mono (**91**) e bicíclicos (**92**) visando determinar a relação estrutura-atividade.

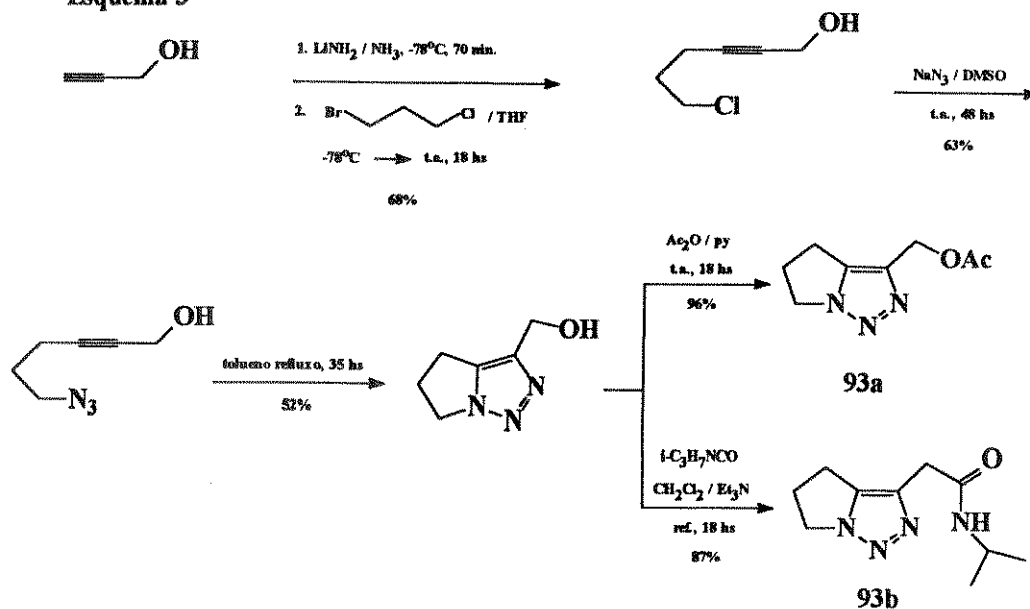


Num trabalho posterior,<sup>64</sup> o mesmo autor preparou derivados imidazólicos análogos que mostraram promissora atividade. Porém, ambos sistemas possuem uso limitado devido sua elevada toxidez e/ou instabilidade.

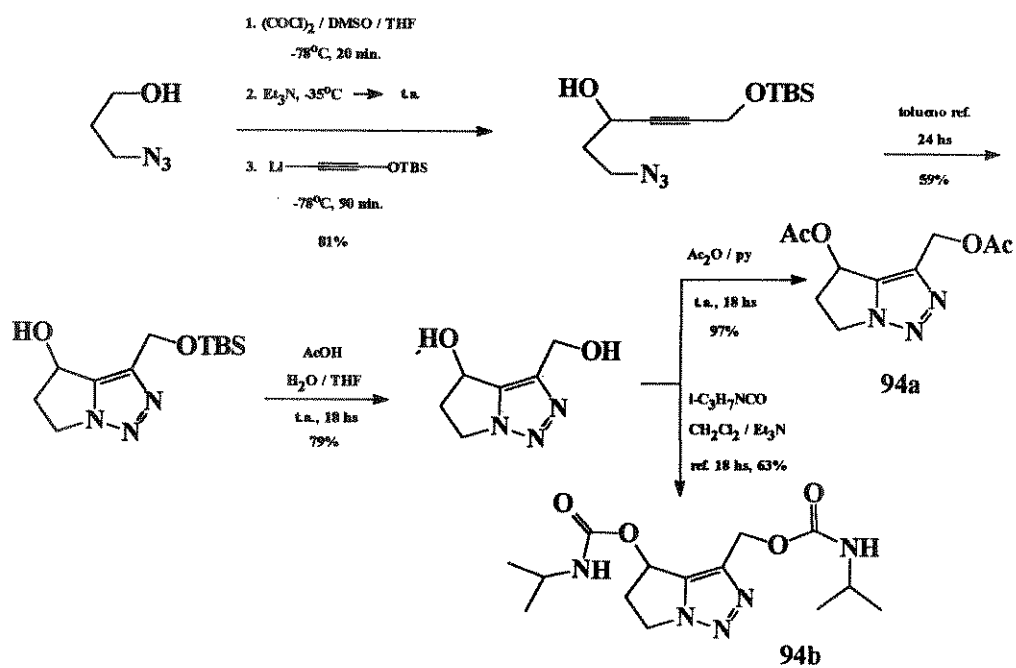
Devido a estes problemas Pearson<sup>65</sup> propôs, recentemente, a síntese de derivados triazólicos bicíclicos (**93** e **94**) que são menos reativos que seus análogos anteriores (devido a uma menor nucleofilicidade  $\pi$ ) e podem apresentar atividade antineoplástica semelhante.

A preparação destes sistemas envolveu uma cicloadição 1,3-dipolar intramolecular de uma azida a um acetileno. Os triazóis bicíclicos mono (**93**) e diacilados (**94**) foram sintetizados de acordo com o ilustrado nos esquemas 3 e 4 respectivamente.

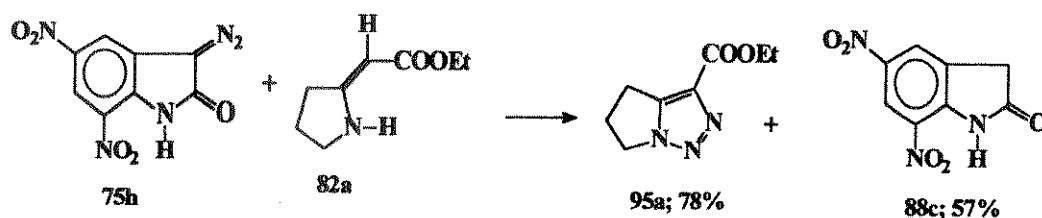
## Esquema 3



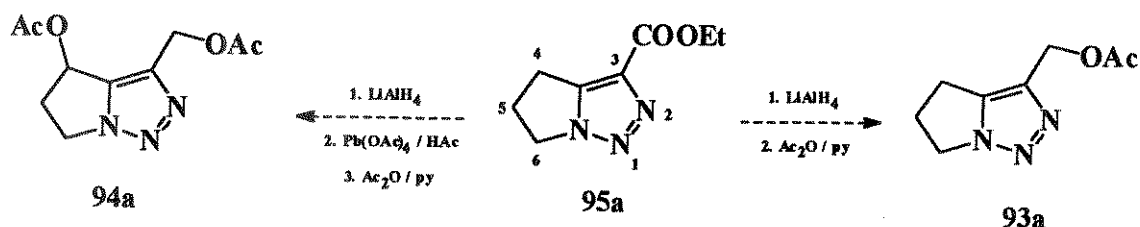
## Esquema 4



Visando obter sistemas triazólicos análogos a partir do método sintético desenvolvido, fizemos a reação do composto diazocarbonílico **75h** (o mais reativo) com o enaminoéster **82a** e obtivemos o triazol **95a** [espectros de IV (58), de massa (59) e de RMN<sup>1</sup>H (60)] num rendimento de 78% e o oxindol **88c** em 57% de rendimento (tabela 10, entrada 1).



A partir de **95a**, podemos obter os produtos **93a** e **94a** como indicado abaixo. Merece especial comentário a possibilidade de funcionalização da posição 4 de **95a** (do tipo benzílica) que ocorre facilmente em sistemas pirrólicos análogos<sup>66</sup> na presença de tetraacetato de chumbo e ácido acético.



A importância deste método sintético pode ser avaliada quando constatamos

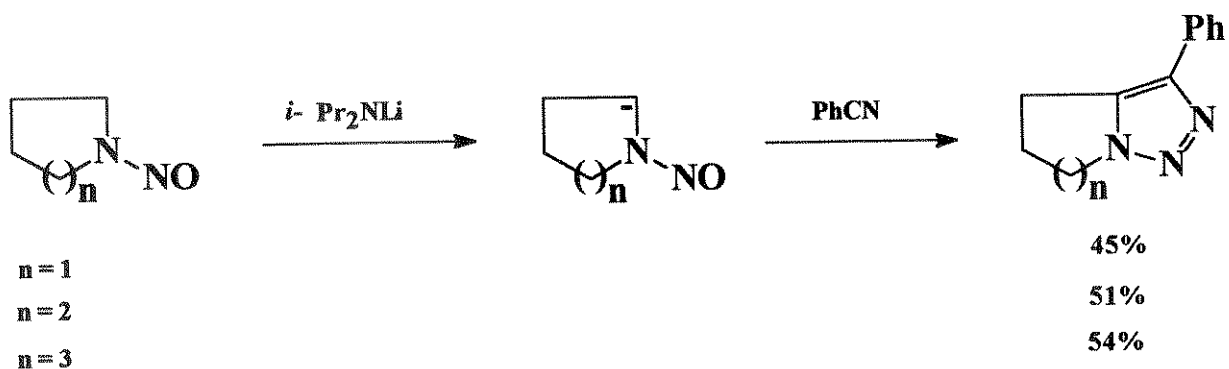


que **95a** foi obtido em um rendimento excelente a partir de reagentes facilmente acessíveis e condições reacionais prontamente reproduzíveis em laboratório. Já nas preparações de **93a** e **94a** descritas nos esquemas 3 e 4 respectivamente, uma situação oposta é verificada.

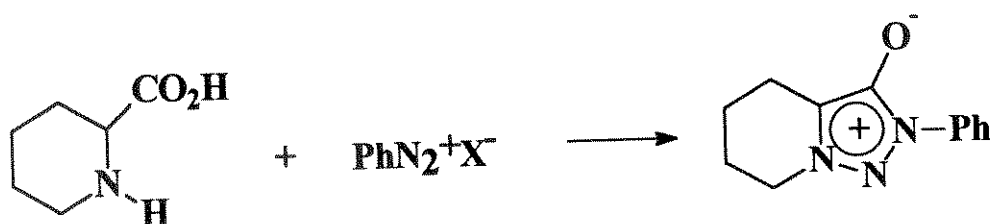
Outra aplicação promissora diz respeito à possibilidade de obtenção de triazóis bicíclicos (análogos a **95a**) contendo centros assimétricos a partir das respectivas enaminonas quirais, já que estes centros não serão afetados pela formação do anel triazólico.

### 5.2.2 Reação de **75h** com **82b**

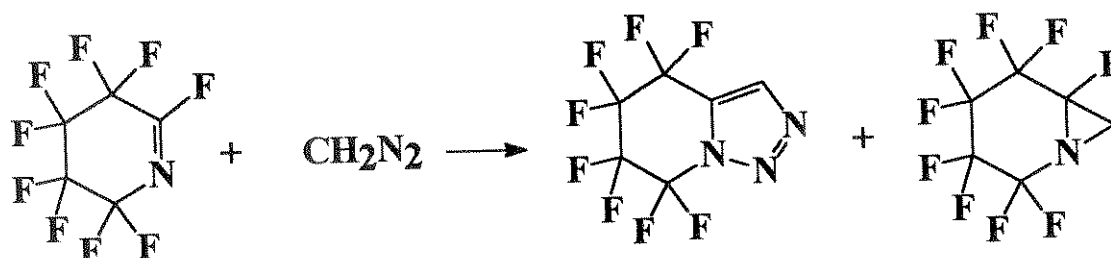
Existem poucos métodos descritos na literatura para a preparação de sistemas 4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.<sup>67</sup> Seebach desenvolveu um método para a obtenção de sistemas 1,2,3-triazólicos bicíclicos a partir da reação de nitrosoaminas cíclicas com benzonitrila o qual, porém, não é aplicável para nitrilas contendo prótons enolizáveis.<sup>68</sup>



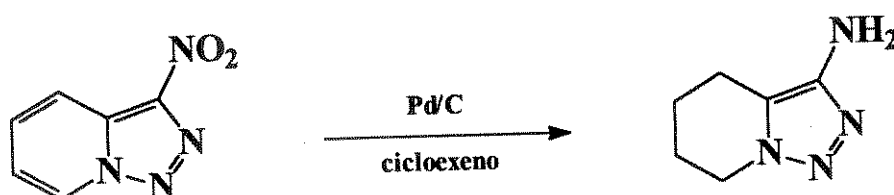
Outros exemplos interessantes desta classe de compostos foram obtidos a partir da reação de  $\alpha$ -aminoácidos com sais de diazônio. Por exemplo, na reação do ácido pipercolico com fenil diazônio foi isolado o sistema mesoiônico tetrahydro-triazolo-piridina 3-óxido.<sup>67</sup>



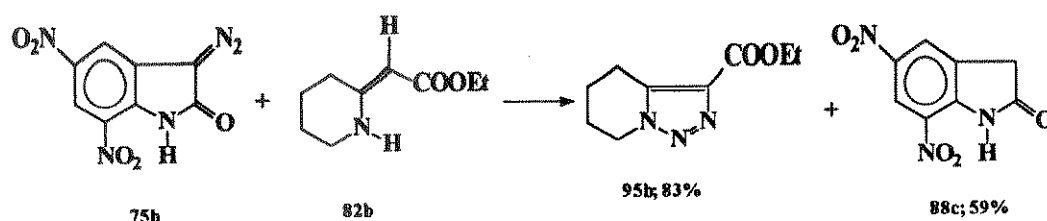
O derivado octafluoro-tetrahydro-triazolo-piridina foi obtido, como produto minoritário, a partir da reação entre perfluoro-piperidina e diazometano.<sup>67</sup>



Uma outra estratégia envolve a redução seletiva do anel piridínico nos sistemas triazolo-piridínicos<sup>69</sup> como abaixo ilustrado.



Com o objetivo de se averiguar se nosso método poderia ser utilizado na preparação de sistemas triazólicos análogos, realizamos a reação do composto diazocarbonílico **75h** com o enaminoéster **82b** e obtivemos o triazol **95b** [espectros de IV (61), de massa (62) e de RMN<sup>1</sup>H (63)] num rendimento de 83% e o oxindol **88c** em 59% de rendimento (tabela 10, entrada 2).

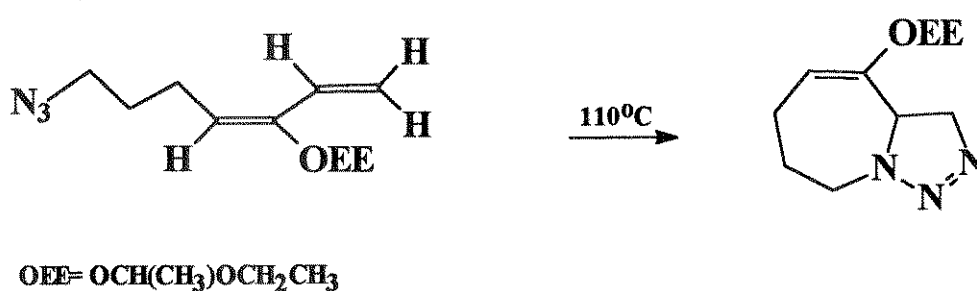


A obtenção do triazol **95b** com este rendimento elevado abre, novamente, inúmeras possibilidades de aplicação deste método sintético. Deve-se ressaltar que o triazol **95b** possui estrutura análoga ao esqueleto básico dos alcalóides indolizidínicos o que permite, portanto, que um estudo semelhante ao descrito no ítem anterior possa ser realizado.

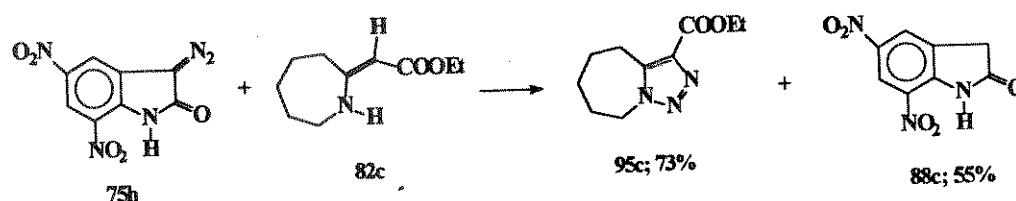
### 5.2.3 Reação de **75h** com **82c**

Existem pouquíssimos exemplos na literatura relatando os sistemas triazolo-[1,5-a]-azepinas. O primeiro exemplo desta classe de compostos foi preparado a partir do método desenvolvido por Seebach,<sup>68</sup> como descrito no ítem anterior.

Mais recentemente, Pearson<sup>70</sup> obteve sistemas análogos como subprodutos de cicloadições intramoleculares envolvendo azidas e 1,3-dienos.



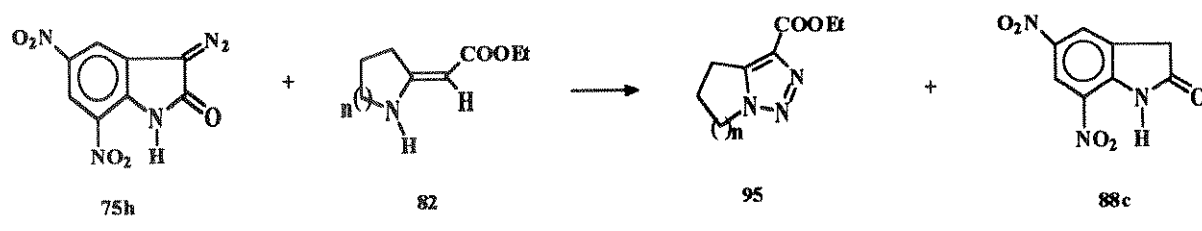
Com o intuito de se verificar a possibilidade de utilização de nosso método na síntese de compostos triazólicos análogos, realizamos a reação entre **75h** com o enaminoéster **82c** e obtivemos, como produtos, o triazol **95c** [(espectros de IV (64), de massa (65) e de RMN<sup>1</sup>H (66)] e o oxindol **88c** em rendimentos de 73% e 55% respectivamente (tabela 10, entrada 3).



O excelente rendimento de obtenção de **95c** abre amplas perspectivas de utilização deste método sintético na preparação dos sistemas triazolo-[1,5-a]-azepinas, os quais poderão servir como reagentes de partida em rotas sintéticas mais

elaboradas. Além do mais, com base nos resultados positivos anteriores, podemos supor que este método possa ser utilizado com sucesso na obtenção de sistemas bicíclicos contendo anéis ainda maiores (de oito ou mais membros), para os quais não se encontra um método eficiente de síntese descrito na literatura.

**Tabela 10** Reações do composto diazocarbonílico 75h com os enaminoésteres 82

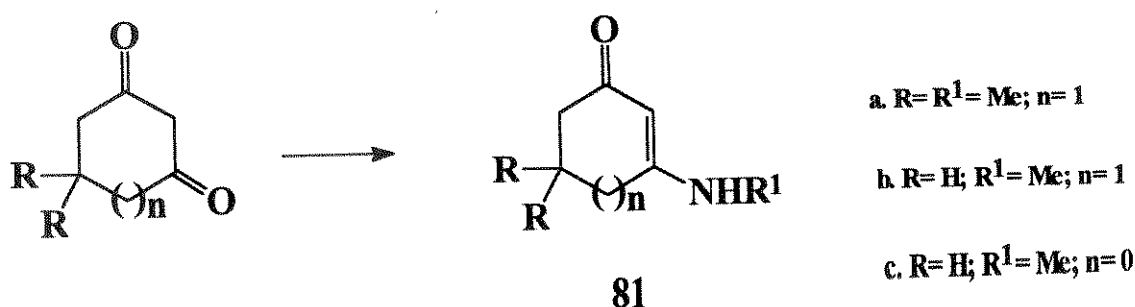


Entr.	75h	82	95 (rend.%)	88c (rend.%)	Tempo de Reação (hrs)
1		82a (n = 1)	95a (78)	57	16
2		82b (n = 2)	95b (83)	59	16
3		82c (n = 3)	95c (73)	55	16

a) Em tolueno sob refluxo

### 5.3 PREPARAÇÃO DAS ENAMINONAS CÍCLICAS **81**

As enaminonas cíclicas **81** foram preparadas a partir da reação de  $\beta$ -dicetonas cíclicas com metil amina.<sup>44</sup>



### 5.4 REAÇÕES DAS ENAMINONAS CÍCLICAS **81** COM **75h**

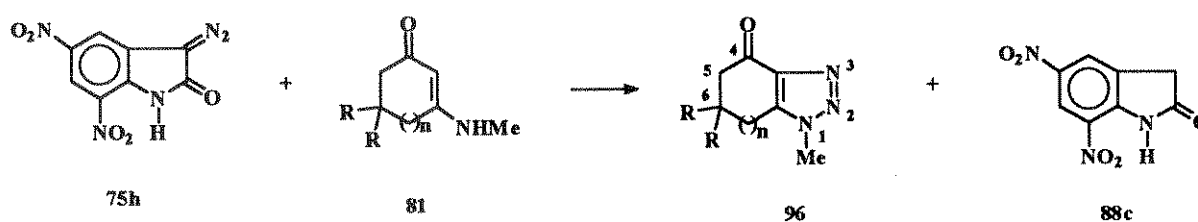
Na reação entre a enaminona cíclica **81a** com o composto diazocarbonílico **75h** houve a formação do triazol **96a** [espectros de IV (67), de massa (68) e de RMN<sup>1</sup>H (69)] em 50% de rendimento e de 5,7-dinitro-oxindol **88c** (34% de rendimento) (tabela 11, entrada 1).

Do mesmo modo e nas mesmas condições, **81b** reagiu com **75h** levando à formação de **96b** [espectros de IV (70), de massa (71) e de RMN<sup>1</sup>H (72)] em 49% de rendimento e de **88c** (40% de rendimento) (tabela 11, entrada 2).

É interessante se ressaltar que a reação da enaminona cíclica **81c** com **75h** não levou à formação do triazol correspondente **96c** (tabela 11, entrada 3). Talvez o aumento de tensão para o sistema de dois anéis de cinco membros condensados, que se formaria neste caso, diminua a velocidade deste processo específico, o que permite

a ocorrência de outros processos competitivos.

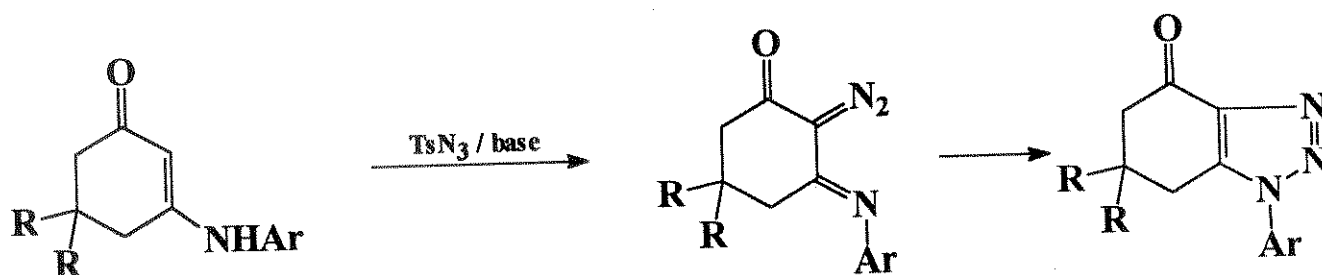
**Tabela 11** Reações do composto diazocarbonílico 75h com as enaminonas cíclicas 81.



Entr.	75h	81	96 (rend.%)	88c (rend.%)	Tempo de Reação (hrs) <sup>a</sup>
1		81a (R = Me, n = 1)	50	34	120
2		81b (R = H, n = 1)	49	40	120
3		81c (R = H, n = 0)	—	—	120

a) Em tolueno sob refluxo.

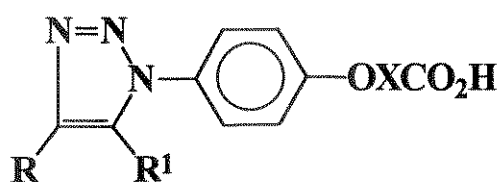
A obtenção de **96** desperta interesse pois trata-se do único exemplo no qual tal sistema se apresenta substituído com um grupo alquila na posição 1. Para compostos deste tipo, o método de síntese descrito na literatura<sup>9</sup> envolve a reação de enaminonas cíclicas N-aril substituídas com tosil azida; há a formação de um composto diazo-imínico que cicliza, com aquecimento, originando os 4-oxo-1-aril-4,5,6,7-tetrahidro-benzotriazóis.



A presença de um substituinte N-aril é fundamental na estabilização do grupo imina do intermediário; já um substituinte N-alquila provavelmente não proporcionará uma estabilização suficiente para permitir a posterior ciclização.

### 5.5 REAÇÃO DA ENAMINONA ACÍCLICA 76g COM 75h

Na literatura,<sup>72</sup> encontramos que triazóis com substituintes N-arila, como os abaixo ilustrados, possuem atividade herbicida.

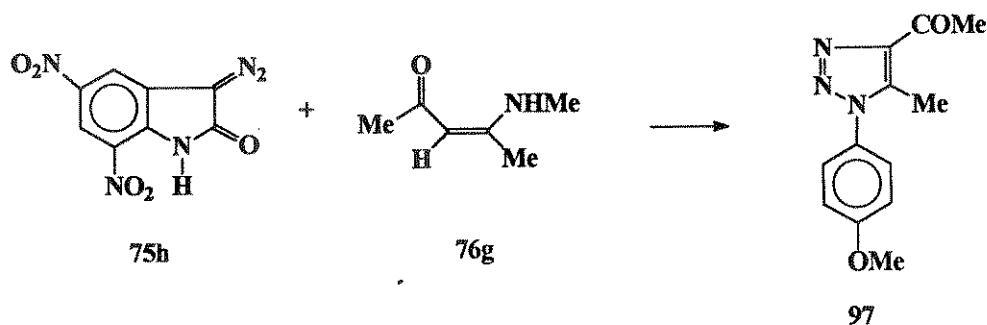


X = CH<sub>2</sub>, CHMe, CHEt

R = Ph, H, CO<sub>2</sub>H, CONHPh, CONEt<sub>2</sub>

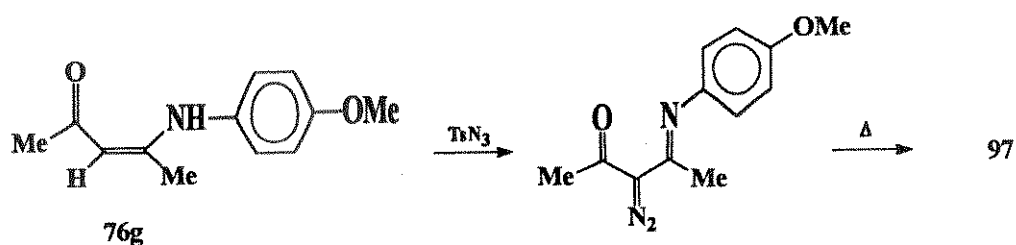
R<sup>1</sup> = Me, Ph

Para testar a viabilidade de se empregar o método sintético desenvolvido na síntese de compostos análogos, fizemos a reação da enaminona **76g** com o composto diazocarbonílico **75h** (em tolueno sob refluxo- 3 horas) e obtivemos o triazol **97** [espectros de IV (73), de massa (74) e de RMN<sup>1</sup>H (75)] em 38% de rendimento.





Embora nosso método tenha se mostrado útil na síntese de triazóis N-arílicos, os outros métodos alternativos existentes também podem ser utilizados com sucesso neste caso, principalmente devido a maior facilidade de manipulação das aril azidas. Merece comentário especial, a possibilidade de se obter **97** a partir da reação entre a enaminona **76** e tosil azida via um intermediário diazo-imínico,<sup>2</sup> conforme ilustrado anteriormente na introdução.



## CAPÍTULO 6

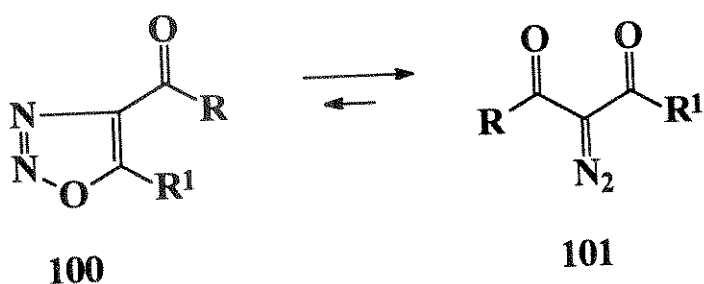
## REAÇÕES DOS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS 75 COM SISTEMAS ANÁLOGOS ÀS ENAMINONAS

### 6.1 REAÇÕES COM $\beta$ -DICETONAS

A forma enólica das  $\beta$ -dicetonas possui uma distribuição eletrônica muito parecida com as enaminonas.

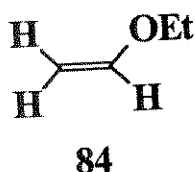


Caso tais  $\beta$ -dicetonas se comportassem de maneira análoga às enaminonas **76**, nas reações frente aos compostos diazocarbonílicos **75**, esperaríamos a formação dos oxadiazóis **100** que, por serem instáveis,<sup>73</sup> sofrem abertura do anel e originam os diazo compostos **101**.



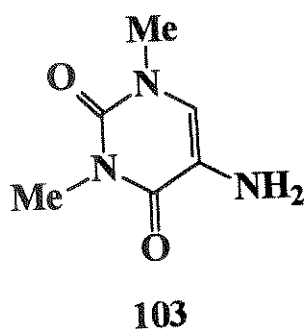
Porém, nas reações de 2,4-pentadiona (**102**) com **75b** e **75f** não se detectou a formação de qualquer produto de condensação, mesmo após vários dias sob refluxo de tolueno. Talvez isto possa ter ocorrido devido ao fato da forma enólica de **102** apresentar um HOMO com energia muito mais baixa ( $E_{\text{HOMO}} = -9.091$  eV por HAM/3) que o das enaminonas **76** (tabela 4) o que, conseqüentemente, não permitiu uma interação mais efetiva com os LUMOs de **75**.

## 6.2 REAÇÃO COM ETIL VINIL ÉTER (**84**)



Na reação de **75b** com **84** (em tolueno sob refluxo- 260 horas) recuperamos o composto diazocarbonílico de partida mesmo após 260 horas sob refluxo de benzeno.

## 6.3 REAÇÃO COM 6-AMINO-1,3-DIMETILURACILA (**103**)

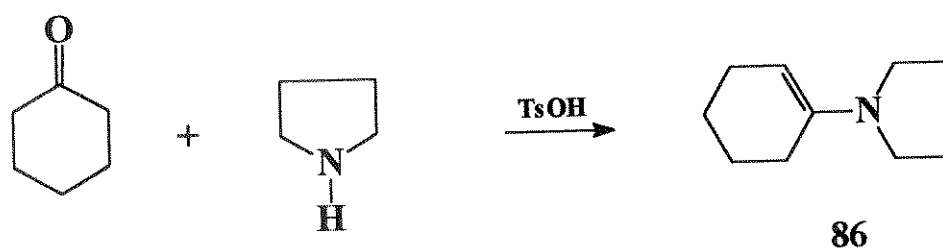


Tentamos reagir **75g** e **75h** com o composto **103** apesar da baixa solubilidade deste último no meio reacional. Porém, mesmo após vários dias em refluxo de tolueno, recuperamos quase que integralmente os reagentes de partida.

Resultados semelhantes foram obtidos quando utilizamos metanol como solvente (onde **103** é mais solúvel)

#### 6.4 REAÇÃO COM 1-PIRROLIDINO-CICLOEXENO (**86**)

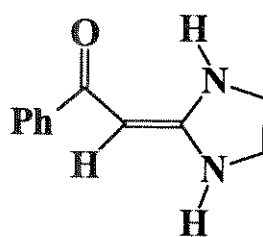
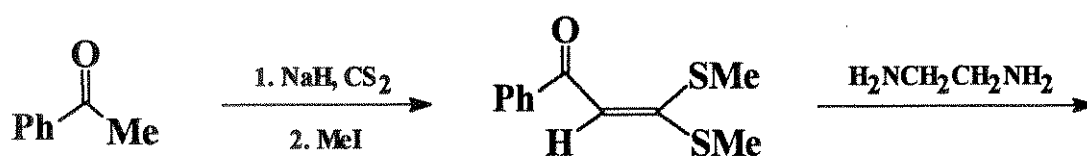
A enamina **86** foi preparada a partir de uma condensação de ciclohexanona com pirrolidina, utilizando-se ácido *p*-tolueno-sulfônico como catalisador.<sup>74</sup>



A reação de **75g** com **86** em tolueno seco sob refluxo (2 horas), levou à formação de uma mistura complexa donde não foi possível se isolar nenhum produto. Quando realizamos a reação a temperatura ambiente (40 horas), também obtivemos uma mistura intratável.

# 6.5 REAÇÃO COM 2-(BENZOILMETILENO)-IMIDAZOLIDINA (85)

Obtivemos **85** em bons rendimentos utilizando-se a seguinte rota sintética:<sup>75</sup>



**85**

A reação de **75h** com o composto **85** (em tolueno a 50°C- 24 horas) levou à obtenção de uma mistura complexa donde não se extraiu qualquer produto.

## CAPÍTULO 7

## CONCLUSÃO

Neste trabalho, desenvolvemos um método novo e geral de síntese de 1,2,3-triazóis a partir da reação das enaminonas **76** com os compostos diazoisatínicos **75**<sup>76</sup>. Este método, no qual os compostos **75** transferem o grupo diazo para as enaminonas **76** com a consequente formação de um heterociclo, comportamento este inédito para tais sistemas, permite a preparação de alquil triazóis sem a utilização de alquil azidas, compostos difíceis de serem manipulados. Também foi verificado que a utilização de compostos diazocarbonílicos contendo substituintes benzênicos retiradores de elétrons permite um grande aumento na velocidade reacional. Deste modo, as reações envolvendo o derivado dinitrado **75h** são cerca de dez a vinte vezes mais rápidas do que as reações dos compostos diazocarbonílicos mononitrados **75f** e **75g** que, por sua vez, são muito mais rápidas do que as reações dos compostos diazocarbonílicos não substituídos ou contendo substituintes benzênicos doadores de elétrons (**75a-e**).

A aplicação deste novo método permitiu-nos a obtenção de triazóis bicíclicos (**95a-c** e **96a-b**) de difícil acesso (ou mesmo inacessíveis) a partir dos métodos sintéticos descritos na literatura. Particularmente raros são os sistemas condensados **95a-c** para os quais existe um único método sintético sistemático descrito na literatura.<sup>68</sup> Através destes exemplos, podemos supor que este novo método possui grande potencial na síntese de novos sistemas triazólicos bicíclicos, os quais poderão tornar-se intermediários estratégicos na preparação de novas substâncias com promissora atividade biológica. Além do mais, é muito importante se ressaltar que os derivados de oxindol (**88**), obtidos em bons rendimentos nestes casos, podem ser reciclados, através da conversão aos compostos diazocarbonílicos de partida<sup>55</sup> (**75**), promovendo-se um aproveitamento máximo de material. Deve-se ressaltar também que os reagentes de partida são facilmente acessíveis e as condições reacionais são simples, brandas e de fácil execução em laboratório.

Em alguns casos estas reações também forneceram, competitivamente, as pirazoloquinazolinonas **78** como um outro produto. Sua formação é favorecida na presença de quantidades catalíticas de um ácido no meio reacional. A possibilidade de se direcionar esta reação no sentido da obtenção majoritária de **78** é também interessante mas exigirá estudos posteriores através da utilização de vários catalisadores ácidos.



## CAPÍTULO 8

## PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1 INFORMAÇÕES GERAIS

#### 8.1.1 Reagentes e métodos

O benzeno e tolueno secos foram obtidos através do tratamento com cloreto de cálcio anidro (24 horas) seguido de refluxo e destilação em presença de sódio metálico.

As reações realizadas foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD) e espectroscopia de IV (através da verificação da intensidade da banda na região de  $2100\text{ cm}^{-1}$ , característica do grupo diazo).

Nas separações cromatográficas realizadas em coluna foi utilizado florisil como fase estacionária e, como eluentes, misturas de éter de petróleo, cloreto de metileno e metanol, iniciando com uma solução de cloreto de metileno/éter de petróleo 1:5 e, com aumento sucessivo de polaridade, até cloreto de metileno/metanol 1:1.

Nas purificações realizadas em cromatografia de camada delgada (CCD) foi utilizado gel de sílica HF<sub>254</sub> (Merck) distribuído sobre placas de vidro de 20x20 cm e reveladas com lâmpada ultravioleta de 254 nm.

Os solventes utilizados nas recristalizações dos produtos sólidos são indicados caso a caso.

Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho Reichert (placa de

aquecimento acoplada a microscópio) e não sofreram correções.

Os espectros de absorção na região infravermelha (IV) foram obtidos em aparelhos Perkin-Elmer modelo 399B ou Perkin-Elmer modelo 1600 FTIR sendo utilizada, como referência, a absorção em  $1601\text{ cm}^{-1}$  de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelho Varian modelo T-60, Bruker modelo AW-80, Bruker AC-300/P ou Varian Gemini-300. Os solventes utilizados são especificados caso a caso. Os deslocamentos químicos são fornecidos em unidades ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros de massa por impacto de elétrons foram obtidos em aparelho Varian modelo MAT-311A com geometria Nier-Johnson reversa e voltagem nominal de 70 eV.

A determinação das fórmulas elementares foi realizada num aparelho Perkin-Elmer modelo 2400 CHN.

A obtenção dos cromatogramas acoplados a espectros de massa foi feita num aparelho HP-5988A.

## 8.2 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS 75

Os compostos diazocarbonílicos **75b** e **75c** foram preparados de acordo com os procedimentos descritos em nosso trabalho anterior.<sup>35</sup>

### 8.2.1 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5-metoxi-2H-indol-2-ona (**75d**)

#### 8.2.1.1 Preparação da 5-metoxi-isonitroso-acetanilida<sup>41</sup>

Em um balão de fundo redondo de 250 ml foram adicionados 4.68 g (28 mmol) de hidrato de cloral dissolvidos em 60 ml de água. A esta solução adicionou-se em ordem: 65 g de sulfato de sódio; uma solução de 3.11 g (25 mmol) de *p*-metoxianilina em 15 ml de água e 2.2 ml de ácido clorídrico concentrado; e, finalmente, uma solução de 5.5 g (79.4 mmol) de hidrocloreto de hidroxilamina em 25 ml de água. O frasco foi, então, aquecido por 40 minutos. Após mais dois minutos de aquecimento vigoroso, a reação se completou e ocorreu a formação de um precipitado. Resfriou-se filtrou-se por sucção, lavou-se com água e secou-se ao ar. Obteve-se 4.2 g de um sólido marrom (85% de rendimento).

p.f. = 180-1°C (lit.<sup>77</sup>: 183-4°C)

#### 8.2.1.2 Preparação da 5-metoxi-isatina (**79d**)<sup>41</sup>

Num balão de 50 ml foi adicionado 13 ml de ácido sulfúrico concentrado. Aqueceu-se a 50°C e, sob vigorosa agitação, adicionou-se 3.03 g (15.6 mmol) do

composto anterior numa velocidade tal que se manteve a temperatura entre 60 e 70°C. Após a adição, a solução foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 10 minutos para se completar a reação. Resfriou-se a temperatura ambiente e colocou-se sobre gelo picado. Filtrou-se e o filtrado obtido foi extraído com 200 ml de diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após evaporação do solvente, obteve-se 0.27 g de um sólido vermelho (10% de rendimento).

p.f. = 198-9°C (lit.<sup>77</sup>: 197-8°C)

IV (espectro 76) (KBr): 3445, 1745, 1730, 1490 cm<sup>-1</sup>

#### **8.2.1.3 Preparação da 3-monotosilidrazona de 5-metoxi-isatina (80d)**

Dissolveu-se 0.27 g (1.5 mmol) do composto anterior (79d) em 5 ml de metanol sob refluxo. Adicionou-se, então, uma solução de 0.28 g (1.5 mmol) de tosilidrazina em 5 ml de metanol. Refluxou-se por mais alguns minutos e deixou-se em repouso à temperatura ambiente. Houve a formação de um sólido laranja-avermelhado, que foi isolado por filtração. Obteve-se 0.37 g deste material (70% de rendimento).

p.f. = 182-4°C dec.

IV (espectro 77) (KBr): 3400, 1690, 1480, 1170 cm<sup>-1</sup>

#### **8.2.1.4 Preparação do diazocomposto 75d**

O composto anterior (80d) (0.37 g, 1.1 mmol) foi adicionado a uma solução de 0.11 g de hidróxido de sódio em 10 ml de água. A mistura foi aquecida a 50-55°C

quando ocorreu a dissolução total do reagente e, em seguida, agitou-se por 24 horas a temperatura ambiente. No final deste período, dióxido de carbono foi passado através da solução até  $\text{pH} = 7$ , ocorrendo a formação de um sólido que foi filtrado a vácuo e recristalizado com etanol-água, sendo obtidos 0.14 g (70% de rendimento) de um sólido laranja.

p.f. = 197-9°C

IV (espectro 78) (KBr): 3140, 2100, 1690, 1480, 1200  $\text{cm}^{-1}$

### 8.2.2 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5-metil-2H-indol-2-ona (75e)

#### 8.2.2.1 Preparação da 5-metil-isonitroso-acetanilida<sup>41</sup>

Em um balão foram colocados 3.9 g de hidrato de cloral (23.5 mmol) e 50 ml de água. A esta solução foi adicionado em ordem: 56 g de sulfato de sódio; uma solução de 2.29 g de *p*-anisidina (21.4 mmol) em 13 ml de água com 1.8 ml de ácido clorídrico concentrado; e, finalmente, uma solução de 4.7 g (67.6 mmol) de cloreto de hidroxilamina em 20 ml de água. Aqueceu-se por 40-45 minutos e, depois de dois minutos de ebulição, a reação se completou ocorrendo a formação de um precipitado. Resfriou-se, filtrou-se por sucção e secou-se ao ar obtendo-se 3.37 g (18.9 mmol; 88% de rendimento) de um sólido incolor.

p.f. = 158-9°C (lit.<sup>41</sup>: 162°C)

#### 8.2.2.2 Preparação da 5-metil-isatina (79e)<sup>41</sup>

Aqueceu-se 25 g de ácido sulfúrico concentrado (13.5 ml) a 50°C e agitou-se com agitador mecânico. Adicionou-se, então, 3.37 g do sólido anterior mantendo-se a temperatura entre 60 e 70°C. Depois de terminada a adição, a solução foi aquecida a 80°C e mantida nesta temperatura por 10 minutos. Resfriou-se a temperatura ambiente e adicionou-se sobre gelo picado quando houve a formação de um precipitado. Deixou-se em repouso por meia hora, filtrou-se por sucção, lavou-se com água fria e secou-se ao ar. Obteve-se 2.0 g (11 mmol) de cristais vermelhos (67% de rendimento).

p.f. = 179-80°C (lit.<sup>41</sup>: 179-83°C)

#### 8.2.2.3 Preparação da 3-monotosilidrazona de 5-metil-isatina (80e)<sup>40b</sup>

Dissolveu-se 2.0 g (12.4 mmol) do produto anterior em 30 ml de metanol sob refluxo. Então, adicionou-se lentamente uma solução de 2.3 g (12.4 mmol) de tosilidrazina em 20 ml de metanol. Continuou-se o refluxo por mais 5 minutos e, após, deixou-se atingir a temperatura ambiente. Houve a precipitação de um sólido que foi filtrado, lavado com metanol frio e seco ao ar. Obteve-se 2.4 g de cristais amarelos (7.2 mmol; 57% de rendimento).

p.f. = 202-3°C (lit.<sup>40b</sup>: 205-6°C)

#### 8.2.2.4 Preparação do diazocomposto 75e<sup>40b</sup>

Dissolveu-se 2.34 g (7.1 mmol) do composto anterior em uma solução de 0.7

g de hidróxido de sódio (17.5 mmol) em 70 ml de água. Aqueceu-se a 50-55°C (para dissolver o sólido) e a seguir a mistura foi deixada agitando por 24 horas a temperatura ambiente. Após este período, borbulhou-se dióxido de carbono até pH = 7; houve a formação de um sólido que foi isolado por filtração e seco ao ar. Recristalizou-se com etanol obtendo-se 1.22 g de cristais amarelos (7.1 mmol; 100% de rendimento).

p.f. = 191-4°C dec. (lit.<sup>40b</sup>: 193-5°C dec.)

IV (espectro 79) (KBr): 3185, 2090, 1680 cm<sup>-1</sup>

### 8.2.3 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5-nitro-2H-indol-2-ona (75f)

#### 8.2.3.1 Preparação da 3-monotosilidrazona de 5-nitro-isatina (80f)<sup>40b</sup>

Dissolveu-se 4.8 g de 5-nitro-isatina (79f) (25 mmol) em 100 ml de metanol sob refluxo. Adicionou-se, então, uma solução de 4.8 g de tosilidrazina (25 mmol) em 50 ml de metanol. Refluxou-se por mais alguns minutos e deixou-se em repouso a temperatura ambiente. Houve a formação de um sólido amarelo que foi filtrado obtendo-se 3.5 g (9.7 mmol; 39% de rendimento).

p.f.: 213-4°C dec. (lit.<sup>40b</sup>: 214-5°C dec.)

#### 8.2.3.2 Preparação do diazocomposto 75f<sup>40b</sup>

Dissolveu-se 3.5 g de 80f (9.7 mmol) em uma solução de 0.96 g de hidróxido de sódio e 100 ml de água. Aqueceu-se a 50-55°C até a dissolução completa.



Removeu-se o aquecimento e agitou-se por 22 horas a temperatura ambiente. Ao final deste período, passou-se dióxido de carbono através da solução até pH = 7 quando houve a formação de um sólido amarelo claro. Filtrou-se, lavou-se com água, secou-se ao ar e recristalizou-se com metanol. Obteve-se 1.2 g de um sólido amarelo claro (5.9 mmol; 61 % de rendimento).

p.f. = 237-9°C (lit.<sup>36b</sup>: 238-40°C)

IV (espectro 80)(KBr): 3110, 2130, 1695, 1515, 1345 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 81)(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.07 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 8.7 e 2.4 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 11.37 (l, 1H).

#### 8.2.4 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-1-metil-5-nitro-2H-indol-2-ona (75g)

##### 8.2.4.1 Preparação da N-metil isatina (79c)<sup>40a</sup>

Misturou-se 3.0 g (20 mmol) de isatina (79b), 2.5 ml de iodeto de metila (40 mmol) e 1.94 g de hidróxido de potássio (35 mmol) em 40 ml de dimetil sulfoxido seco. Agitou-se por duas horas, quando se adicionou água em excesso. Extraiu-se com cloreto de metileno, lavou-se com grande quantidade de água e secou-se esta fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se cristais laranja (2.9 g; 90% de rendimento).

p.f. = 125-8°C (lit.<sup>40a</sup>: 131-3°)

#### 8.2.4.2 Preparação da N-metil-5-nitro isatina (79g)

Dissolveu-se 2.64 g (16 mmol) de N-metil isatina (**79c**) em 13 g de ácido sulfúrico concentrado. Adicionou-se 0.83 ml (23 mmol) de ácido nítrico concentrado (gota-a-gota) numa temperatura de 0°C e, após, deixou-se agitando por mais meia hora. Colocou-se sobre 100 g de gelo picado, quando houve a formação de um sólido amarelo. Filtrou-se e recristalizou-se com metanol e água, obtendo-se 2.34 g de um produto amarelo mostarda (79% de rendimento).

p.f. = 191-4°C (lit.<sup>78</sup>: 204-6°C)

IV (espectro 82)(KBr): 1745, 1610, 1515, 1330 cm<sup>-1</sup>

#### 8.2.4.3 Preparação da 3-monotosilidrazona de 1-metil-5-nitro-isatina (80g)

Dissolveu-se 2.34 g (11 mmol) da N-metil-5-nitro isatina (**79g**) em 50 ml de metanol sob refluxo. Adicionou-se, então, uma solução de 2.1 g (11 mmol) de tosilidrazina em 25 ml de metanol. Refluxou-se por mais alguns minutos e deixou-se em repouso a temperatura ambiente. Houve a formação de um sólido amarelo que foi filtrado. Obteve-se 2.94 g deste material (69% de rendimento).

p.f. = 264-6°C dec.

IV (espectro 83)(KBr): 1705, 1615, 1525, 1335 cm<sup>-1</sup>

#### 8.2.4.4 Preparação do diazocomposto 75g

Dissolveu-se 2.94 g (7.9 mmol) do produto anterior (**80g**) em 200 ml de diclorometano. Adicionou-se, então, 70 ml de uma solução de hidróxido de sódio 0.14

M e agitou-se a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi aquecida (sob refluxo de diclorometano) por cinco horas. Separou-se a fase orgânica e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se 1.1 g de um sólido amarelo (64% de rendimento) e recristalizou-se com clorofórmio.

p.f. = 225-6°C dec.

IV (espectro 84)(KBr): 2110, 1700, 1520, 1330  $\text{cm}^{-1}$

EM (espectro 85): 218 (70), 190 (46), 116 (100).

RMN<sup>1</sup>H (espectro 86)(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.41 (s, 3H), 6.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 8.7 e 2.2 Hz).

#### 8.2.5 Preparação da 3-diazo-1,3-dihidro-5,7-dinitro-2H-indol-2-ona (75h)

##### 8.2.5.1 Preparação da 5,7-dinitro isatina (79h)<sup>79</sup>

Uma solução de isatina (79b)(1.0 g; 6.8 mmol) em 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, foi resfriada a 0°C e 8.0 g (79 mmol) de nitrato de potássio foi adicionado em pequenas porções (com agitação mecânica) de tal modo que a temperatura não ultrapassou 15°C. A mistura foi então aquecida a 50-55°C por 3 horas e, após, resfriada e colocada sobre gelo picado. A solução filtrada foi extraída cinco vezes com diclorometano (40 ml cada porção) e os extratos combinados foram lavados com água e secos com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se 0.84 g (52% de rendimento) de um sólido amarelo que foi recristalizado com tolueno.

p.f. = 210-12°C (lit.<sup>79</sup>: 209-10°C)

IV (espectro 87)(KBr): 3345, 1780, 1760, 1635, 1565, 1340 cm<sup>-1</sup>

#### 8.2.5.2 Preparação do diazocomposto 75h

Dissolveu-se o composto anterior (79h) (0.58 g; 2.4 mmol) em 10 ml de metanol sob refluxo. Adicionou-se, então, uma solução de 0.45 g (2.4 mmol) de tosilidrazina em 5 ml de metanol. Refluxou-se por 16 horas e deixou-se em repouso a temperatura ambiente. Houve a formação de um sólido amarelo que foi isolado por filtração; obteve-se 0.46 g (76% de rendimento) deste material que foi recristalizado com tolueno.

p.f. = 233-6°C dec.

IV (espectro 88)(KBr): 3450, 2120, 1700, 1520, 1380, 1140 cm<sup>-1</sup>

EM (espectro 89) 249 (48), 221 (100), 147 (29), 101 (30), 100 (26), 74 (39).

RMN<sup>1</sup>H (espectro 90)(DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.58 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.79 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 12.05 (s, 1H).

a.e.- encontrado (%): C (38.88), H (0.99), N(28.00)

calculado (%): C (38.57), H(1.21), N(28.11)

### 8.3 PREPARAÇÃO DAS ENAMINONAS ACÍCLICAS 76 E CÍCLICAS 81

As enaminonas acíclicas 76a,b,c,d,f e cíclica 81a foram preparadas de acordo com os procedimentos descritos em nosso trabalho anterior.<sup>35</sup>

### 8.3.1 Preparação da 4-(metil-amino)-5,5,5-trifluoro-3-penteno-2-ona (76e)

1,1,1-trifluoro-pentano-2,4-diona (1.0 g; 6.5 mmol) foi colocado em um banho de gelo e adicionado lentamente 2 ml de uma solução aquosa a 40% de metil amina. Deixou-se agitando, a temperatura ambiente, por 24 horas. Destilou-se a vácuo e obteve-se 0.9 g (81% de rendimento) de um líquido incolor que cristalizou a temperatura ambiente.

IV (espectro 91)(filme): 1620  $\text{cm}^{-1}$

EM (espectro 92): 167 (34), 98 (100), 82 (15), 69 (18), 56 (84)

RMN<sup>1</sup>H (espectro 93)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  2.06 (s, 3H), 3.09 (d, 3H), 5.25 (s, 1H), 11.00 (/, 1H).

### 8.3.2 Preparação de 4-(*p*-metoxi-anilino)-3-penteno-2-ona (76g)

Misturou-se 3.0 g de acetilacetona (30 mmol) e 3.7 g de *p*-metoxi-anilina (30 mmol). Refluxou-se por duas horas quando se adicionou 10 ml de água. Extraiu-se com diclorometano e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente; fez-se uma destilação a vácuo e recolheu-se o produto a 160°C/25mmHg. Obteve-se 2.35 g (11.5 mmol; 38% de rendimento) de um óleo amarelo claro.

IV (espectro 94)(filme): 1615  $\text{cm}^{-1}$

EM (espectro 95): 205 (100), 190 (72), 175 (26), 148 (33), 147 (61)

RMN<sup>1</sup>H (espectro 96)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  1.90 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.6 a 7.2 (dd, 4H)

### 8.3.3 Preparação da 3-(metil amino)-2-ciclohexenona (81b)

1,3-ciclohexanodiona (1.5 g; 13.4 mmol) foi dissolvida em benzeno (50 ml) e adicionou-se 5 ml de uma solução de benzeno saturado com metil amina (por extração de uma solução aquosa a 40% da amina). Refluxou-se por seis horas e a água formada foi continuamente removida num coletor Dean-Starck. Após evaporação do solvente, o produto foi recristalizado com diclorometano-hexano. Obteve-se 0.98 g de um sólido bege claro (59% de rendimento).

p.f. = 64-5°C (lit.<sup>80</sup>: 67°C)

IV (espectro 97)(KBr): 3365, 1595, 1540 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 98)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.96 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.79 (d, 3H), 5.08 (s, 1H), 5.7 (/ , 1H).

### 8.3.4 Preparação da 3-(metil amino)-2-ciclopentenona (81c)

1,3 ciclopentanodiona (1.5g; 15.3 mmol) foi suspensa em benzeno (50 ml) e adicionou-se 5 ml de uma solução de benzeno saturado com metil amina (por extração de uma solução aquosa a 40% da amina). Refluxou-se por seis horas e a água formada foi continuamente removida através de um coletor Dean-Starck. Após evaporação do solvente, o produto foi recristalizado com tolueno. Obteve-se 0.75 g de cristais bege claro (44% de rendimento).

p.f. = 123-4°C (lit.<sup>81</sup>: 125-7°C)

IV (espectro 99)(KBr): 3245, 1540 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 100)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  2.41 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.88 (d,

3H), 5.01 (s, 1H), 6.17 (l, 1H).

## 8.4 PREPARAÇÃO DOS ENAMINOÉSTERES CÍCLICOS 82

### 8.4.1 Preparação de etil $\alpha$ -(tetrahydro-pirrolidinilideno)-acetato (82a)

#### 8.4.1.1 Preparação da 2-metoxi-pirrolina<sup>82</sup>

2-Pirrolidona (1.7 ml; 1.9 g; 22.3 mmol) foi adicionada, por um período de duas horas, sobre dimetil sulfato (2.1 ml; 2.8 g; 22.2 mmol) em atmosfera de argônio. Quando a adição completou-se, a mistura foi agitada a 60°C por 16 horas e, após, colocada sobre uma solução saturada de carbonato de potássio e gelo. Deixou-se em repouso por uma hora e extraiu-se com diclorometano; a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente (sob vácuo e a uma temperatura de 20°C) obteve-se 1.39 g de um líquido incolor (63% de rendimento).

RMN<sup>1</sup>H (espectro 101)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  1.98 (m, 2H), 2.36 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.72 (s, 3H).

#### 8.4.1.2 Preparação de isopropilideno $\alpha$ -(tetrahydro-2-pirrolidinilideno)-malonato<sup>60</sup>

2-Metoxi-pirrolina (1.39 g; 14 mmol), 2.02 g de isopropilideno malonato<sup>83</sup> (ácido de Meldrun; 14 mmol) e 0.35 ml de trietilamina foram refluxados em 15 ml de benzeno durante 24 horas. Após evaporação do solvente, o produto foi recristalizado

com etanol. Deste modo, obteve-se 1.82 g (8.6 mmol; 62% de rendimento) de um sólido incolor.

p.f. = 171-2°C (lit.<sup>60</sup>: 171°C)

RMN<sup>1</sup>H (espectro 102) (CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.69 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 10,15 (/ , 1H).

#### 8.4.1.3 Preparação do enaminoéster 82a<sup>60</sup>

Sódio metálico (300 mg; 13 mmol) foi adicionado sobre etanol seco (20 ml). O composto anterior foi adicionado (1.65 g; 7.8 mmol) e a solução refluxada por 12 horas. Após evaporação do solvente, adicionou-se água e a seguir uma solução de ácido clorídrico 10% até pH = 6. Extraíu-se com clorofórmio e secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente e recristalizou-se com hexano sendo obtidos 1.1 g (7.1 mmol; 91% de rendimento) de um sólido incolor.

p.f. = 59-60°C (lit.<sup>60</sup>: 62°C)

IV (espectro 103)(KBr): 3360, 1654, 1595 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 104)(CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  1.25 (t, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.91 (/ , 1H).



#### 8.4.2 Preparação de etil $\alpha$ -(hexahidro-2-piridinilideno)-acetato (82b)

##### 8.4.2.1 Preparação de O-metil valerolactima<sup>84</sup>

Em um balão de três bocas equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição foram colocados 2.15 g (21.7 mmol) de valerolactama e 7 ml de benzeno. A mistura foi aquecida até refluxo quando se adicionou 2 ml de dimetil sulfato (2.7 g; 20.6 mmol) com agitação durante 2.5 horas. A agitação e aquecimento foram mantidos por mais duas horas, quando surgiram duas fases. Cessou-se a agitação e o aquecimento foi mantido por mais 14 horas.

A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e 2 ml de uma solução de carbonato de potássio 50% foi adicionada através de um funil de separação por um período de 30 minutos e com agitação moderada. Quando a evolução de dióxido de carbono cessou, a mistura foi agitada lentamente por mais 30 minutos. O sólido presente foi removido por filtração e lavado com éter; os extratos orgânicos foram recolhidos e a fase aquosa descartada. Evaporou-se o solvente (éter e benzeno) e o produto foi purificado através de uma destilação a vácuo (p.e. = 68°C/ 55 mmHg). Deste modo obteve-se 1.6 g (65% de rendimento) de um líquido incolor.

RMN<sup>1</sup>H (espectro 105)(CCl<sub>4</sub>/TMS):  $\delta$  1.52 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.50 (s, 3H).

##### 8.4.2.2 Preparação de isopropilideno $\alpha$ -(hexahidro-2-piridinilideno)-malonato<sup>60</sup>

O-metil valerolactima (2.43 g; 21.5 mmol), isopropilideno malonato<sup>83</sup> (ácido de

Meldrun; 3.1g; 21.5 mmol) e trietilamina (0.6 ml) foram refluxados durante a noite em benzeno (20 ml). Após evaporação do solvente, o produto foi recristalizado com etanol. Obteve-se 2.31 g de um sólido incolor (48% de rendimento).

p.f. = 118-20°C (lit.<sup>60</sup>: 116°C)

RMN<sup>1</sup>H (espectro 106)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.68 (s, 6H), 1.83 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 11.65 (/ , 1H).

#### 8.4.2.3 Preparação do enaminoéster 82b<sup>60</sup>

Sódio metálico (0.29 g; 13 mmol) em etanol seco (25 ml) e o composto anterior (2.11 g; 13 mmol) foram refluxados durante 12 horas. Depois da evaporação do solvente, água e ácido clorídrico 10% foram adicionados até pH = 6. A mistura resultante foi extraída com clorofórmio (3 porções de 5 ml) e seca com sulfato de sódio anidro. Após filtração e remoção do solvente, obteve-se 1.2 g de um óleo incolor (75% de rendimento).

IV (espectro 107)(filme) 3285, 1645, 1605 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 108)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  1.19 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.96 (q, 2H), 4.20 (s, 1H), 8.63 (/ , 1H).

#### 8.4.3 Preparação de etil $\sigma$ -(hexahidro-2-azepinilideno)-acetato (82c)

##### 8.4.3.1 Preparação da O-metil caprolactima<sup>84</sup>

O-metil caprolactima foi preparada a partir da reação de  $\epsilon$ -caprolactama com

dimetil sulfato num procedimento idêntico ao decrito no ítem 8.4.2.1. Obteve-se um óleo incolor num rendimento de 63%.

RMN<sup>1</sup>H (espectro 109)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  1.66 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.63 (s, 3H).

#### 8.4.3.2 Preparação de isopropilideno $\alpha$ -(hexahidro-2-azepinilideno)-malonato<sup>60</sup>

O-metil-caprolactima (2.7 g; 15.5 mmol), isopropilideno-malonato<sup>83</sup> (ácido de Meldrun; 2.2 g; 15.5 mmol), ácido acético glacial (1.3 ml) e piperidina (0.7 ml) foram refluxados durante 48 horas em benzeno (25 ml). Depois da evaporação do solvente, o produto foi recristalizado com metanol; obteve-se, deste modo, 3.43 g (5.7 mmol; 68% de rendimento) de cristais incolores.

p.f. = 145-6°C (lit.<sup>60</sup>: 147°C)

RMN<sup>1</sup>H (espectro 110)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.69 (s, 6H), 1.72-1.87 (m, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 11.45 (l, 1H).

#### 8.4.3.3 Preparação do enaminoéster 82c

Etanol (15 ml), sódio metálico (0.13 g; 5.7 mmol) e o composto anterior (1.31 g; 5.5 mmol) foram refluxados por doze horas. Após evaporação do solvente, foram adicionados água e depois uma solução de ácido clorídrico 10% até pH = 6. Extraíu-se com clorofórmio e secou-se com sulfato de sódio anidro. Após filtração e evaporação do solvente obteve-se um sólido incolor que foi recristalizado com metanol (rendimento de 56%).

p.f. = 47-8°C (lit.<sup>80</sup>: 49°C)

IV (espectro 111)(KBr): 3310, 1645, 1600 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 112)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.25 (t, 3H), 1.65 (m, 6H), 2.29 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.45 (s, 1H), 8.85 (l, 1H).

## 8.5 PREPARAÇÃO DE 3-PENTINO-2-ONA (83)

### 8.5.1 Preparação de cloreto de acetoniil-trifenil-fosfônio<sup>37a</sup>

Uma solução de 10 g de trifetil fosfina (38 mmol), 3.25 g de cloroacetona (35 mmol) e 30 ml de clorofórmio foi refluxada por 45 minutos. Ao final, filtrou-se sobre 300 ml de éter quando houve a formação de um precipitado que foi isolado por filtração. Obteve-se, deste modo, 12.3 g de um sólido incolor (34.5 mmol; 99% de rendimento).

p.f. = 235-8°C (lit.<sup>37a</sup>: 234-7°C)

### 8.5.2 Preparação de acetilmetileno-trifenil-fosforano<sup>37a</sup>

Uma mistura do produto anterior (11.5 g; 32 mmol) e 170 ml de uma solução 10% de carbonato de potássio foram agitados por 24 horas. Ao final deste período filtrou-se, dissolveu-se o sólido obtido em diclorometano e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se 7.8 g (25 mmol; 76% de rendimento) de um sólido incolor.

p.f. = 195-7°C (lit.<sup>37a</sup>: 199-202°C)

### 8.5.3 Preparação de diacetilmetileno-trifenil-fosforano<sup>37b</sup>

Uma mistura do produto anterior (7.7 g; 24 mmol) e anidrido acético (25 g; 240 mmol) em 20 ml de clorofórmio seco foi agitada a 60°C por 15 horas. Após este período, evaporou-se o solvente obtendo-se uma massa escura. Adicionou-se éter e agitou-se com uma bagueta ocorrendo a formação de 5.3 g (15 mmol; 61% de rendimento) de um precipitado marrom claro.

p.f. = 164-5°C (lit.<sup>37b</sup>: 167-9°C)

### 8.5.4 Preparação do acetileno 83<sup>37b</sup>

Aqueceu-se 4.2 g (12 mmol) do composto anterior a 250-280°C (15 mmHg) e os destilados foram recolhidos em um recipiente resfriado com gelo seco/etanol. Obteve-se 0.9 g (11 mmol; 94% de rendimento) de um óleo amarelo claro (irritante).

IV (espectro 113)(filme): 2220, 1670 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 114)(CCl<sub>4</sub>/TMS) 2.0 (1H,s); 2.2 (1H,s)

## 8.6 PREPARAÇÃO DE 2-(BENZOILMETILENO)-IMIDAZOLIDINA (85)

### 8.6.1 Preparação de 1-fenil-3-bis-(metiltio)-propeno-1-ona<sup>75</sup>

Dimetilformamida (4 ml) foi adicionada gota-a-gota a uma mistura de acetofenona (2.3 ml; 2.4 g; 40 mmol), hidreto de sódio (1.2 g de uma mistura com

20% de parafina; 40 mmol) e disulfeto de carbono (1.8 ml; 2.3 g; 30 mmol) em benzeno (20 ml). A mistura foi resfriada em banho de gelo e iodeto de metila (3.7 ml; 8.5 g; 60 mmol) foi gotejado (com agitação) durante uma hora em banho de gelo. A mistura foi diluída com benzeno (20 ml) e tratada com água gelada (50 ml). A fase benzênica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, recolheu-se o produto bruto que foi utilizado na síntese seguinte sem purificações adicionais.

#### 8.6.2 Obtenção do composto 85<sup>75</sup>

A mistura anterior (0.45 g) e etileno diamina (0.18 g; 3 mmol) em etanol absoluto (25 ml) foi refluxada por 15 horas. Após remoção parcial do solvente, o produto cristalizou. Foram obtidos 0.19 g de um sólido incolor (1 mmol; 50% de rendimento).

p.f. = 207-9°C (lit.<sup>75</sup>: 208-10°C)

IV (espectro 115)(KBr): 3165, 1610 cm<sup>-1</sup>

RMN<sup>1</sup>H (espectro 116)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  4.02 (s, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.49 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 7.7 Hz).

#### 8.7 PREPARAÇÃO DE 1-PIRROLIDINO-CICLOEXENO (86)<sup>74</sup>

Misturou-se 12.8 g (0.13 mmol) de cicloexanona, 11 ml de pirrolidina (9.4 g; 0.13 mmol) e 0.2 g de ácido *p*-tolueno sulfônico em 60 ml de tolueno. A mistura foi refluxada por 30 minutos e a água formada continuamente removida através de um

coletor Dean-Stark. Após este período, o solvente foi removido e a enamina gerada usada imediatamente.

## **8.8 PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES DOS COMPOSTOS**

### **DIAZOCARBONÍLICOS 75 COM AS ENAMINONAS 76.**

Uma mistura dos compostos diazocarbonílicos **75** (1 mmol) e as enaminonas **76** (1 mmol) em tolueno seco (30 ml) foram refluxados até o desaparecimento da banda de absorção de  $N_2$  (a  $2100\text{ cm}^{-1}$ ) no espectro de IV. Os compostos **78aa** e **78h** precipitaram enquanto que os outros produtos permaneceram em solução. Depois da filtração destes produtos insolúveis, o solvente foi evaporado e o material bruto submetido a separação por cromatografia de coluna (florisil) usando misturas de hexano, cloreto de metileno e metanol como eluentes. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia de camada delgada (CCD) e/ou por recristalização. Uma descrição completa dos rendimentos e tempos reacionais pode ser vista nas tabelas 1 e 6.

**4-acetil-1,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol (77a).** O produto eluiu com MeOH/ $CH_2Cl_2$  1:100 e formou cristais incolores, p.f. =  $102-3^\circ\text{C}$  ( $CCl_4$ /hexano): IV (espectro 08)(KBr)  $1680\text{ cm}^{-1}$ ; RMN<sup>1</sup>H (espectro 09)( $CCl_4$ /TMS)  $\delta$  2.53 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); EM (espectro 07) 139 (100), 124 (10), 111 (13), 96 (29), 68 (40), 56 (79). Anal. Elem. Calcd. para  $C_6H_9N_3O$ : C, 51.79; N, 30.20; H, 6.52. Encontr.: C, 52.02; N, 30.49; H, 6.29.

**4-carboetoxi-1,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol (77b).** O produto eluiu com MeOH/ $CH_2Cl_2$

1:100 e formou um óleo incolor: IV (espectro 11)(filme)  $1720\text{ cm}^{-1}$ ; RMN<sup>1</sup>H (espectro 12)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.41 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.30 (q, 2H); EM (espectro 10) 169 (12), 124 (20), 113 (57), 112 (10), 97 (38), 96 (23), 68 (42), 56 (100). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 49.70; N, 24.84; H, 6.55. Encontr.: C, 50.00; N, 24.62; H, 6.50.

**4-acetil-1-(1,1-dimetiletil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (77c).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:100 e formou cristais incolores, p.f. = 62-3°C (hexano): IV (espectro 20)(KBr)  $1680\text{ cm}^{-1}$ ; RMN<sup>1</sup>H (espectro 21)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  1.74 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); EM (espectro 19) 181 (25), 110 (12), 97 (45), 96 (40), 57 (100). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 59.64; N, 23.18; H, 8.34. Encontr.: C, 59.91; N, 23.60; H, 8.26.

**4-carboetoxi-1-(1,1-dimetiletil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (77d).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:100 e formou um óleo incolor: IV (espectro 23)(filme)  $1710\text{ cm}^{-1}$ ; RMN<sup>1</sup>H (espectro 24)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  1.42 (t, 3H), 1.74 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 4.31 (q, 2H); EM (espectro 22) 211 (27), 196 (34), 127 (18), 110 (23), 57 (100), 43 (20). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.85; N, 19.89; H, 8.11. Encontr.: C, 56.88; N, 19.56; H, 8.09.

**2-acetil-1-metil-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78aa).** O produto precipitou no meio reacional, foi recristalizado com clorofórmio e formou cristais incolores, p.f. = 320-5°C (dec.): RMN<sup>1</sup>H (espectro 01)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  2.80 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 7.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz); 7.47 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.60 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 8.0 Hz). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 64.72; N, 17.41;



H, 4.60. Encontr.: C, 64.39; N, 17.22; H, 4.55.

**2-acetil-1,6-dimetil-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78ba).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:100 e formou cristais incolores, p.f. = 288-9°C (CHCl<sub>3</sub>): RMN<sup>1</sup>H (espectro 02)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  2.78 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.58 (dt, 1H, J = 8.0 e 1.5 Hz), 8.11 (dd, 1H, J = 8.0 e 1.5 Hz); RMN<sup>13</sup>C (espectro 03)(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.4, 28.4, 31.5, 114.6, 114.9, 115.1, 123.8, 124.0, 129.9, 135.4, 136.5, 145.6, 151.2, 196.9. Anal. Elem. Calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 65.87; H, 5.13; N, 16.46. Encontr.: C, 65.40; H, 4.92; N, 16.62.

**2-carboetoxi-1-metil-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78c).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10 e formou cristais incolores, p.f. = 270-2°C (CHCl<sub>3</sub>): IV (espectro 14)(KBr) 3200, 1740 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 15)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.45 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.48 (q, 2H), 7.33 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.48 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 10.71 (l, 1H); EM (espectro 13) 271 (100), 199 (87), 198 (55), 197 (29), 196 (80), 170 (45). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.98; H, 4.83; N, 15.49. Encontr.: C, 61.81; H, 4.44; N, 15.16.

**2-acetil-1-metil-5H-pirazolo-[1,5-c][1,3]benzotiazin-5(6H)-ona (78d).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:100 e formou cristais incolores, p.f. = 190-1°C: IV (espectro 17) (KBr) 1690, 1280 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 18)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  2.78 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 7.45 (m, 3H), 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz); EM (espectro 16) 258 (34), 230 (6), 215 (16), 187 (45), 43 (100). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 60.45; N, 10.85; H, 3.90. Encontr.: C, 60.81; N, 10.42; H, 3.85.

**2-carboetoxi-9-metoxi-1-metil-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78e).** O produto

eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10 e formou cristais incolores, p.f. = 268-9°C: IV (espectro 26)(KBr) 3450, 1735 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 27)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS) δ 1.41 (t, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.43 (q, 2H), 7.24 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.66 (s, 1H); EM (espectro 25) 301 (28), 256 (9), 255 (9), 229 (21), 226 (17), 213 (22), 127 (43), 77 (31), 43 (100).

**2-acetil-1,9-dimetil-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78f).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:100 e formou cristais incolores, p.f. = 331-5°C (dec.) (CHCl<sub>3</sub>): IV (espectro 29)(KBr) 3200, 1735, 1695 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 30)(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 2.48 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 7.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 8.0 e 1.5 Hz), 7.88 (s, 1H), 9.60 (l, 1H); EM (espectro 28) 255 (87), 240 (16), 212 (100). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 65.87; H, 5.13; N, 16.46. Encontr.: C, 65.21; H, 4.68; N, 16.12.

**2-carboetoxi-1,9-dimetil-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78g).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:10 e formou cristais incolores p.f. = 266-8°C (CHCl<sub>3</sub>): IV (espectro 32)(KBr) 3230, 1735 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 33)(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1.44 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.79 (s, 1H); 10.79 (l, 1H); EM (espectro 31) 285 (100), 213 (95), 212 (57), 211(37), 210 (76), 184 (34). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Encontr.: C, 63.60; H, 5.26; N, 14.29.

**2-acetil-1-metil-9-nitro-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78h).** O produto precipitou no meio reacional, foi recristalizado com clorofórmio e formou cristais incolores, p.f. = 363-8°C (dec.): IV (espectro 34)(KBr) 1715, 1695, 1535, 1335 cm<sup>-1</sup>;

RMN<sup>1</sup>H (espectro 36)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  2.86 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.50 (dd, 1H, J = 9.0 e 2.3 Hz), 9.05 (d, 1H, J = 2.3 Hz); EM (espectro 35) 286 (100), 271 (29), 242 (73), 197 (23). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.55; H, 3.52; N, 19.57. Encontr.: C, 54.23; H, 2.98; N, 19.02.

**2-carboetoxi-1-metil-9-nitro-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78i).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:5 e formou cristais incolores, p.f. > 300°C: IV (espectro 40)(KBr) 1755, 1535, 1345 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 42)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  1.47 (t, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.53 (q, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.48 (dd, 1H, J = 9.0 e 2.3 Hz), 9.03 (d, 1H, J = 2.3 Hz); EM (espectro 41) 316 (100), 271 (42), 270 (50), 244 (67), 241 (75), 198 (17). Todas as tentativas para se obter uma amostra pura falharam.

**2-acetil-1,6-dimetil-9-nitro-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (78j).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:50 e formou cristais incolores, p.f. = 295-6°C (dec.)(CHCl<sub>3</sub>): IV (espectro 49)(KBr) 1735, 1690, 1520, 1345, 1310 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 51)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  2.81 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 8.45 (dd, 1H, J = 9.0 e 2.5 Hz), 9.00 (dd, 1H, J = 2.5 Hz); EM (espectro 50) 300 (100), 285 (11), 258 (82), 241 (9), 211 (24). Anal. Elem. Calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 56.00; H, 4.03; N, 18.66. Encontr.: C, 55.52; H, 3.95; N, 18.49.

**5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (5-nitro-oxindol) (88a).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:50 e formou cristais incolores, p.f. = 240-1°C (lit.<sup>49</sup>: 241-2°C): IV (espectro 38)(KBr) 1715, 1510, 1340 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 37)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  3.91 (2H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.27 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.7 Hz); EM (espectro 39) 178 (100), 150 (5), 149 (8), 132 (12), 104 (20), 77 (19).

**1-metil-5-nitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1-metil-5-nitro-oxíndol) (88b).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:100 e formou cristais incolores, p.f. = 191-2°C (lit.<sup>50</sup>: 194-5°C): IV (espectro 43)(KBr) 1715, 1510, 1330 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 45)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  3.29 (3H, s), 3.63 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz); EM (espectro 44) 192 (100), 162 (37), 146 (20), 118 (23), 117 (33), 91 (31), 77 (10).

**5,7-dinitro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (5,7-dinitro-oxíndol) (88c).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:100 e formou cristais incolores, p.f. = 247-8°C (lit.<sup>51</sup>: 248- 50°C): IV (espectro 46)(KBr) 3345, 1760, 1630, 1530, 1340 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 48)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  3.98 (2H, s), 8.48 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.5 Hz); EM (espectro 47) 223 (100), 176 (17), 131 (16), 103 (26), 91 (30), 76 (33).

## **8.9 PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES ENTRE O COMPOSTO DIAZOCARBONÍLICO 75h E AS ENAMINONAS 81, 82 E 76g (APLICAÇÕES SINTÉTICAS DO MÉTODO).**

Uma mistura do composto diazocarbonílico **75h** (1 mmol) e as enaminonas **81**, **82** e **76g** (1 mmol) em tolueno seco (30 ml) foram refluxados até o desaparecimento da banda de absorção de N<sub>2</sub> (a 2100 cm<sup>-1</sup>) no espectro de IV. O solvente foi evaporado e o material bruto submetido a separação por cromatografia de coluna (florisil) usando misturas de hexano, cloreto de metileno e metanol como eluentes. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia de camada delgada (CCD) e/ou por recristalização. Uma descrição completa dos rendimentos e tempos reacionais

pode ser vista nas tabelas 10 e 11 e no item 5.5 (capítulo 5).

**3-carboetoxi-5,6-dihidro-4H-pirrólo-[1,2-c][1,2,3]-triazol (95a).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:100 e formou cristais incolores, p.f. = 65-6°C: IV (espectro 58)(KBr) 1710 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 60)(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (t, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 4.40 (m, 4H); EM (espectro 59) 181 (14), 136 (22), 96 (47), 81 (100), 80 (65), 68 (42).

**3-carboetoxi-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]-triazolo-[1,5-a]-piridina (95b).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:100 e formou cristais incolores, p.f. = 85-6°C: IV (espectro 61)(KBr): 1710 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 63)(CCl<sub>4</sub>/TMS) δ 1.39 (t, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 4.27 (m, 4H); EM (espectro 62): 195 (100), 150 (44), 110 (67), 98 (88), 80 (91), 67 (77), 55 (91).

**3-carboetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,2,3]-triazolo-[1,5-a]-azepina (95c).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:100 e formou um óleo incolor: IV (espectro 64)(filme) 1715 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 66)(CCl<sub>4</sub>/TMS) δ 1.40 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.45 (m, 2H); EM (espectro 65): 209 (100), 163 (49), 108 (49), 98 (78), 80 (55), 67 (56), 55 (55).

**4,5,6,7-tetrahidro-1,6,6-trimetil-1H-benzotriazol-4-ona (96a).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:40 e formou cristais incolores, p.f. = 131-2°C: IV (espectro 67)(KBr) 1680 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 69)(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1.16 (s, 6H), 2.49 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 4.03 (s, 3H); EM (espectro 68) 179 (12), 136 (4), 108 (6), 67 (100), 66 (23), 55 (14). Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: C, 60.32; N, 23.45; H, 7.31. Encontr.: C, 60.75; N, 23.00; H, 7.17.

**1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-4-ona (96b).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:40 e formou cristais incolores, p.f. = 121-2°C: IV (espectro 70)(KBr) 1690 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 72)(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  2.26 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 4.04 (s, 3H); EM (espectro 71): 151 (86), 122 (26), 94 (28), 67 (100).

**4-acetil-5-metil-1-(*p*-metoxi-fenil)-1H-1,2,3-triazol (97).** O produto eluiu com MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:100 e formou cristais incolores, p.f. = 115-7°C (hexano): IV (espectro 73) 1680 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 75)(CCl<sub>4</sub>/TMS)  $\delta$  2.53 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 9.0 Hz); EM (espectro 74): 231 (37), 203 (14), 188 (63), 161 (77), 160 (63), 146 (100). Anal. Elem. Calcd para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.33; H, 5.67; N, 18.17. Encontr.: C, 62.70; H, 5.11; N, 17.77.

## 8.10 PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES ENTRE OS COMPOSTOS DIAZOCARBONÍLICOS 75 E O ACETILENO 98

Uma mistura dos compostos diazocarbonílicos 75 (1 mmol) e o acetileno 98 (1 mmol) em benzeno seco (30 ml) foram refluxados até o desaparecimento da banda de absorção de N<sub>2</sub> (a 2100 cm<sup>-1</sup>) no espectro de IV. Os produtos 99a e 99b precipitaram do meio reacional e foram recristalizados com clorofórmio. Uma descrição completa dos rendimentos e tempos reacionais pode ser vista na tabela 9.

**2-carbometoxi-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (99a).** O produto formou cristais incolores, p.f. = 277-8°C: IV (espectro 53)(KBr) 1715, 1730 cm<sup>-1</sup>; RMN<sup>1</sup>H (espectro 52)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  4.08 (s, 3H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.70 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 8.0 Hz); EM (espectro

54): 243 (100), 212 (35), 185 (37), 168 (27), 157 (8).

**2-carbometoxi-9-metil-pirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-ona (99b).** O produto formou cristais incolores, p.f. = 287-8°C: IV (espectro 55)(KBr) 1730  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN<sup>1</sup>H (espectro 57)(CDCl<sub>3</sub>/TFA/TMS)  $\delta$  2.51 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.31 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.76 (s, 1H); EM (espectro 56): 257 (100), 227 (23), 200 (29), 183 (23), 170 (13).

## 8.11 PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES ENTRE OS COMPOSTOS

### DIAZOCARBONÍLICOS 75 E OS COMPOSTOS 84, 85, 86, 102 E 103.

Uma mistura dos compostos diazocarbonílicos **75g** ou **75h** (1 mmol) e os compostos **84**, **85**, **86**, **102**, **103** (1 mmol) em tolueno seco (30 ml) foram refluxados, aquecidos a 50°C ou agitados a temperatura ambiente até o desaparecimento da banda de absorção de N<sub>2</sub> (a 2100  $\text{cm}^{-1}$ ) no espectro de IV. Em todos os casos, os reagentes de partida foram recuperados ou houve a formação de misturas complexas intratáveis. Uma descrição completa destas reações pode ser vista no capítulo 6, ítems 6.1 a 6.5.

### 8.12 METILAÇÃO DA PIRAZOLOQUINAZOLINONA 78aa

Dissolveu-se 591 mg (2.5 mmol) de **78aa** em uma solução de 10 ml de dimetil sulfóxido seco e 300 mg de hidróxido de potássio. Adicionou-se, então, 0.3 ml de iodeto de metila (4.8 mmol) e agitou-se por 44 horas. Após este período colocou-se água em excesso ocorrendo a precipitação de um sólido marrom. Filtrou-se, lavou-se

com água e deixou-se secar ao ar. O produto foi recolhido e recristalizado com metanol obtendo-se 450 mg (1.8 mmol; 72% de rendimento) de um sólido incolor (78ba). Os dados físicos e espectroscópicos estão descritos no ítem 8.8.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01- Regitz, M.; Maas, G. "*Diazo Compounds: Properties and Synthesis*"; Academic: New York, 1986.
- 02- Regitz, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 733 (1967).
- 03- Regitz, M.; Hocker, J. e Liedhegener, A. *Org. Synth.*, **48**, 36 (1968).
- 04- Hazen, G. G.; Weinstock, L. M.; Connell, R. e Bollinger, F. W. *Synth. Commun.*, **11**, 947 (1981).
- 05- (a) Dimroth, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **373**, 336 (1910). (b) Curtius, T. e Klavehn, W. *J. Prakt. Chem. [2]* **112**, 65 (1926). (c) Doering, W. E. e Puy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5955 (1953).
- 06- Sekiguchi, A. e Ando, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3579 (1981).
- 07- (a) Schöllkopf, U.; Tonne, P.; Schäfer, H. e Markush, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **722**, 45 (1969). (b) Schöllkopf, U.; Wiskott, E.; Riedel, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **7**, 138 (1968).
- 08- Regitz, M. e Stadler, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **687**, 214 (1965).
- 09- Regitz, M. e Schwall, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **728**, 99 (1969).
- 10- Regitz, M. e Liedhegener, A. *Chem. Ber.* **99**, 2918 (1966).
- 11- Regitz, M. e Liedhegener, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **710**, 118 (1967).
- 12- Illger, W.; Liedhegener, A. e Regitz, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **760**, 1 (1972).
- 13- (a) Bremner, D. H. e Campbell, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 538 (1976). (b) Bremner, D. H. e Campbell, M. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2298

- (1977). (c) Ebbinghaus, C. F.; Morrissey, P. e Rosati, R. L. *J. Org. Chem.* **44**, 4697 (1979).
- 14- (a) Regitz, M.; Anschütz, W.; Bortz, W. e Liedhegener, A. *Tetrahedron Lett.* 3171 (1968). (b) Regitz, M. e Anschütz, W. *Chem. Ber.* **102**, 2216 (1969).
- 15- (a) Divisia, B.; *Tetrahedron* **35**, 181 (1979). (b) Yoshifuji, M.; Tagawa, J. e Inamoto, W. *Tetrahedron Lett.* 5821 (1966).
- 16- Balli, M. e Löw, R. *Tetrahedron Lett.* 5821 (1961).
- 17- Balli, M.; Löw, R.; Müller, V.; Rempfer, H. e Sezen-Gesgin, A. *Helv. Chim. Acta* **61**, 97 (1978).
- 18- Regitz, M.; Menz, F. e Rüter, J. *Tetrahedron Lett.* 739 (1967).
- 19- (a) Regitz, M. e Menz, F. *Chem. Ber.* **101**, 2622 (1968). (b) Regitz, M.; Menz, F. e Liedhegener, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **739**, 174 (1970).
- 20- Metcalf, B. W.; Jund, K. e Brukhart, J. P. *Tetrahedron Lett.* 15 (1980).
- 21- (a) Leusen, A. M.; Reith, B. A. e Leusen, D. *Tetrahedron* **31**, 597 (1975).
- 22- Regitz, M. e Anschütz, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **730**, 194 (1969).
- 23- Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pocar, D. e Ugo, R. *Chem. Ber.* **96**, 802 (1963).
- 24- Huisgen, R.; Möbius, L. e Szeimies, G. *Chem. Ber.* **98**, 1138 (1965).
- 25- Regitz, M. e Himbert, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **734**, 70 (1970).
- 26- (a) Arnold, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 299 (1967). (b) Kucera, J.; Janousek, Z. e Arnold, Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **35**, 3618 (1970). (c) Kucera, J. e Arnold, Z. *Tetrahedron Lett.* 1109 (1966).
- 27- Berlin, K. D. e Khayat, M. A. R. *Tetrahedron* **22**, 975 (1966).

- 28- Huisgen, R.; Szeimies, G. e Möbius, L. *Chem. Ber.* **99**, 475 (1966).
- 29- Neumannn, M. F. e Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.* 2659 (1969).
- 30- Skinnemoen, K. e Undheim, K. *Heterocycles* **16**, 929 (1981).
- 31- Himbert, G. e Regitz, M. *Chem. Ber.* **105**, 2963 (1972).
- 33- Regitz, M.; Arnold, B.; Danion, D.; Schubert, H. e Fusser, G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **90**, 615 (1981).
- 34- Pincock, T. A.; Morchat, R. e Arnold, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7536 (1973).
- 35- Augusti, R. "*Estudo da Reatividade de  $\alpha$ -Diazocetonas Heterocíclicas com Enaminonas. Obtenção de Triázóis*" , Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas (1990).
- 36- Eberlin, M. N. "*Estudo das Reações de  $\alpha$ -Diazocetonas com Enaminonas*" , Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas (1984).
- 37- (a) Ramirez, F. e Dershowitz, S. *J. Org. Chem.* **22**, 41 (1957). (b) Chopard, P. A.; Searle, R. J. G. e Devitt, F. H. *J. Org. Chem.* **30**, 1015 (1965).
- 38- Vogt, B. R. *Patente U.S. 4,112,098* , *Chem. Abstr.* **92**, 146801 (1978).
- 39- Breitmaier, E. e Voelter, W. "*Carbon-13 NMR Spectroscopy*", VCH, 3ª ed., pg. 280, 1987.
- 40- (a) Moriconi, E. J. e Murray, J. J. *J. Org. Chem.* **29**, 3577 (1964). (b) Creger, P. L. *J. Org. Chem.* **30**, 3610 (1965).
- 41- *Org. Synth. Coll.* **1**, 327.
- 42- Makino, K. e Fujihara, N. *Bull. Chem. Soc. Japan* **19**, 95 (1944).
- 43- Gassman, P. G. e Berkeley, W. C. *J. Org. Chem.* **42**, 1344 (1977).

- 44- Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Reviews* **6**, 277 (1977).
- 45- Yamazaki, T. e Schechter, H. *Tetrahedron Lett.* **16**, 1417 (1973).
- 46- Ried, W. e Dietrich, R. *Chem Ber.* **94**, 387 (1961).
- 47- (a) Eberlin, M. N.; Takahata, Y e Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **55**, 5150 (1990).  
(b) Eberlin, M. N. "*Estudo das Reações de  $\alpha$ -Diazocetonas com Enaminonas. Reatividade e Utilidades Sintéticas. Novo Método de Síntese de Pirróis*", Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas (1988).
- 48- Fleming, I. "*Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*", Wiley, London (1976).
- 49- Sumpter, W. C.; Müller, M. e Magan, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 499 (1965).
- 50- Kisteneva, M. S. *J. Gen. Chem. USSR* **26**, 2251 (1956).
- 51- Coretts, R. T.; Hindmarsh, K. W. e Mah, E. *Can. J. Chem.* **48**, 3747 (1970).
- 52- Eberlin, M. N.; Takahata, Y. e Kascheres, C. *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **207**, 143 (1990).
- 53- Figueiredo, L. J. O. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas (em andamento).
- 54- Aeberli, P. e Houlihan, W. J. *J. Org. Chem.* **33**, 1640 (1968).
- 55- Baum, J. S.; Shork, D. A.; Davies, H. M. L. e Smith, D. H. *Synth. Commun.* **17(14)**, 1709 (1987).
- 56- Coda, A. C.; Desimoni, G.; Pappalardo, M.; Righetti, P. P.; Seneci, P. F. e Taconi, G. *Tetrahedron* **41(12)**, 2545 (1985).
- 57- Sainsbury, M. em "*Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*"; Vol. IV (D); ed.

Ansell, M. F.; Elsevier: New York (NY), 1984, Cap. 18.

58- Wamhoff, H. em "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*"; Vol. 5; ed. Potts, K. T.; Pergamon Press: Oxford, 1984, p. 669.

59- Grundmann, C. e Haldenwanger, H. *Angew. Chem.* **62**, 410 (1950).

60- Célérier, J. P.; Deloisy, E.; Lhommet, G. e Maitte, P. *J. Org. Chem.* **44**, 3089 (1979).

61- (a) Zalkow, L. H.; Glinsk, J. A.; Gelbaum, L. T.; Moore, D.; Melder, D. e Powis, G. *J. Med. Chem.* **31**, 1520 (1988). (b) Zalkow, L. H.; Glinsk, J. A.; Gelbaum, L. T.; Fleischmann, T. J.; McGrawan, L. S. e Gordon, M. M. *J. Med. Chem.* **28**, 687 (1985).

62- Mattocks, A. R. *J. Chem Soc. Perkin 1* 896 (1978) e referências contidas.

63- Anderson, W. K.; McPherson, H. L.; New, J. S. e Rick, A. C. *J. Med. Chem.* **27**, 1321 (1984) e referências contidas.

64- Anderson, W. K.; Bhattacharjee, D. e Houstoun, D. M. *J. Med. Chem.* **32**, 119 (1989).

65- Pearson, W. H.; Bergmeier, S. C.; Chytra, J. A. *Synthesis* 156 (1990).

66- Ladurée, D.; Lancelot, J. C.; Robba, M.; Chenu, E. e Mathé, G. *J. Med. Chem.* **32**, 456 (1989).

67- Jones, G. e Sliskovic, R. em "*Advances in Heterocyclic Chemistry*", Vol. 34; ed. Katritzky, A. R.; Academic Press: New York, 1983, p. 79.

68- Seebach, D.; Enders, D.; Rolf, D. e Reimund, P. *Chem. Ber.* **110**, 1879 (1977).

69- Jones, G.; Sliskovic, D. R.; Foster, B.; Rogers, J.; Smith, A. K.; Wong, M. Y. e

Yarham, A. C. *J. Chem. Soc. Perkin 1* 78 (1981).

70- (a) Pearson, W. H.; Celebuski, J. E.; Poon, Y. F.; Dixon, B. R. e Glans, J. H. *Tetrahedron Lett.* 27(52), 6301 (1986). (b) Pearson, W. H.; Bergmeier, S. C.; Degan, S.; Lin, K. C.; Poon, Y. F.; Schkeryantz, J. M. e Williams, J. P. *J. Org. Chem.* 55, 5719 (1990).

71- Grunwald, E. e Price, E. *J. Am. Chem. Soc.* 87,3139 (1965).

72- Settimo, A.; Livi, O.; Biagi, G.; Primofiore, G. e Masoni, G. *Farmaco Ed. Sci.* 37(11), 728 (1982). *Chem. Abstr.* 98, 53790n (1983).

73- Bayer, J. H. em "*Heterocyclic Compounds*", Vol. 7; ed. Elderfield, R. C.; John Wiley & Sons: New York, 1961, p. 522.

74- Pavia, Lampman e Kriz "*Introduction to Organic Laboratory Techniques*", 2ª ed., W. B. Saunders Company, 1976, p. 340.

75- Huang, Z. e Liu, Z. *Synth. Commun.* 19, 943 (1989).

76- Augusti, R. e Kascheres, C. *J. Org. Chem.* aceito para publicação.

77- Akahoshi, N. *J. Pharm. Soc. Japan* 71, 710 (1951).

78- Berti, G.; Settimo, A. e Livi, O. *Tetrahedron* 20(6), 1397 (1964).

79- Menon, K. N.; Perkin, W. H. e Robinson, R. *J. Chem. Soc.* 830 (1930).

80- Chen, L. Y.; Mariano, P. S.; Little, G. M.; O'Brien, D. e Huesmann, P. L. *J. Org. Chem.* 46(23), 4643 (1981).

81- Ohga, K.; Yoon, U. C.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* 49(2), 220 (1984).

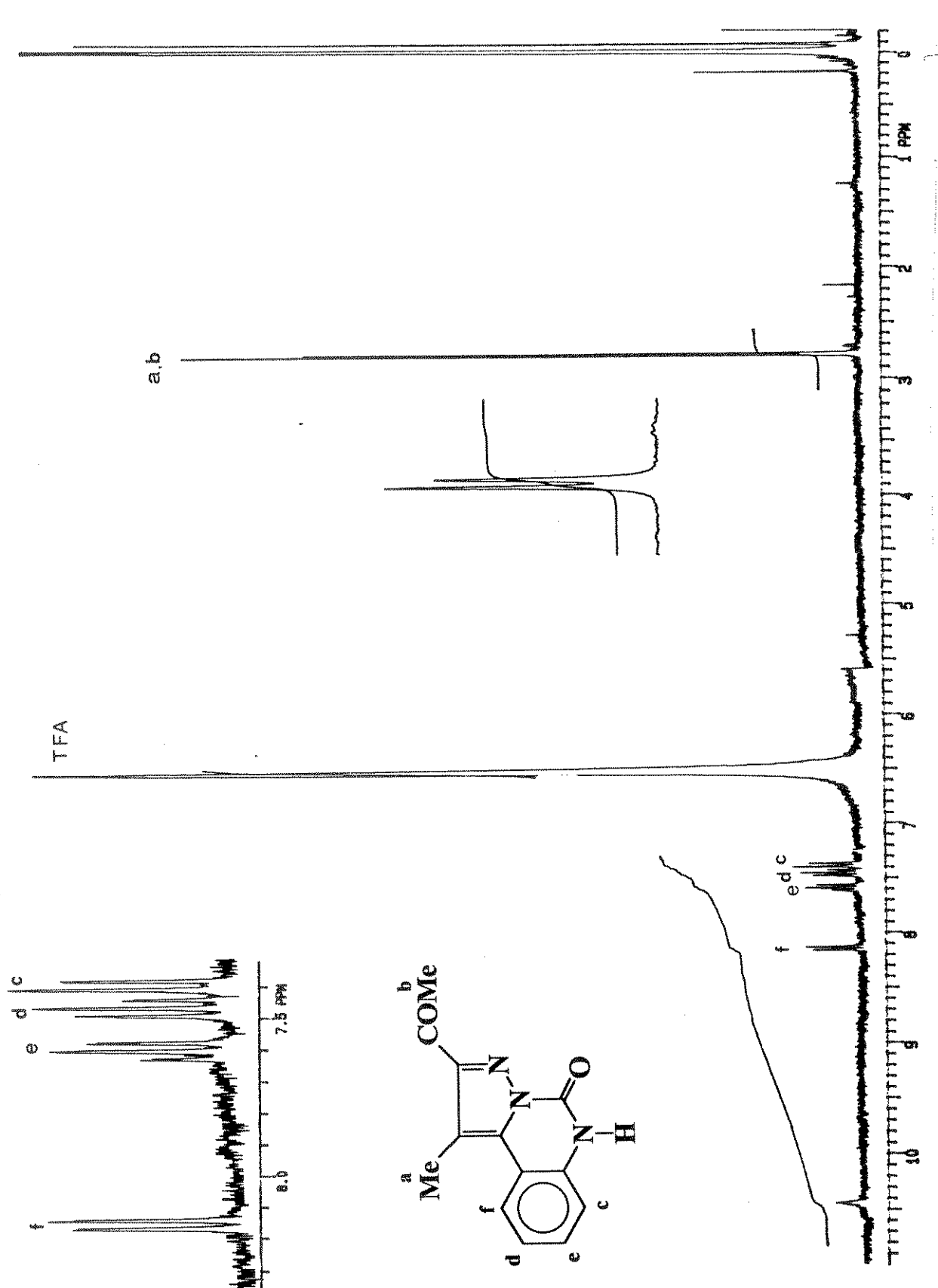
82- Wick, A. E.; Bartlett, P. A. e Dolphin, D. *Helv. Chim. Acta* 54, 513 (1971).

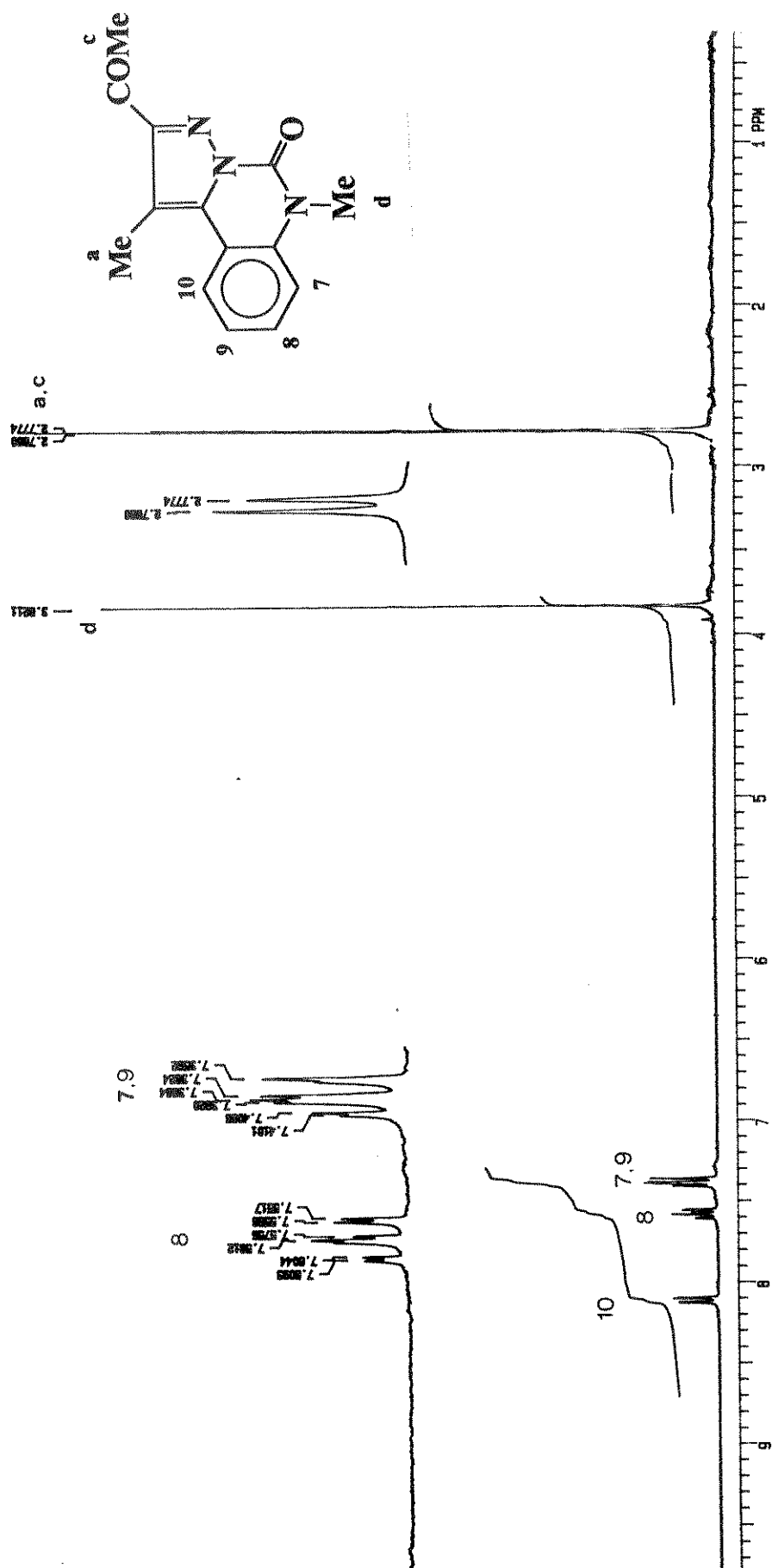
83- Davidson, D. e Berbhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3426 (1948).

84- *Org. Synth. Coll.* 4, 588.

## ESPECTROS



01- Espectro de RMN $^1\text{H}$  da pirazoloquinazolinona **78aa** ( $\text{CDCl}_3/\text{TFA}$ )

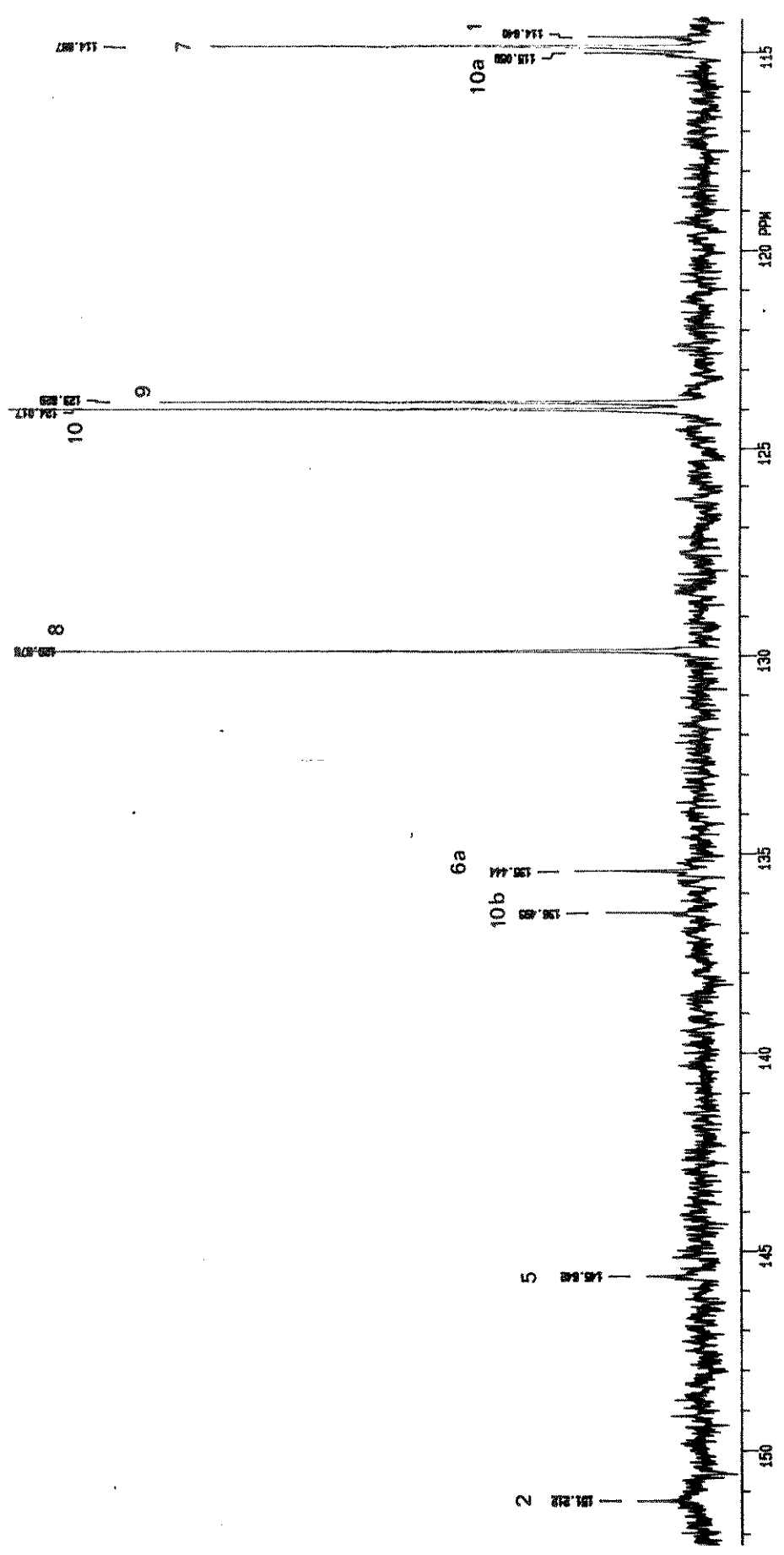


140

02- Espectro de RMN<sup>1</sup>H da pirazoloquinazolinona 78ba (CDCl<sub>3</sub>)

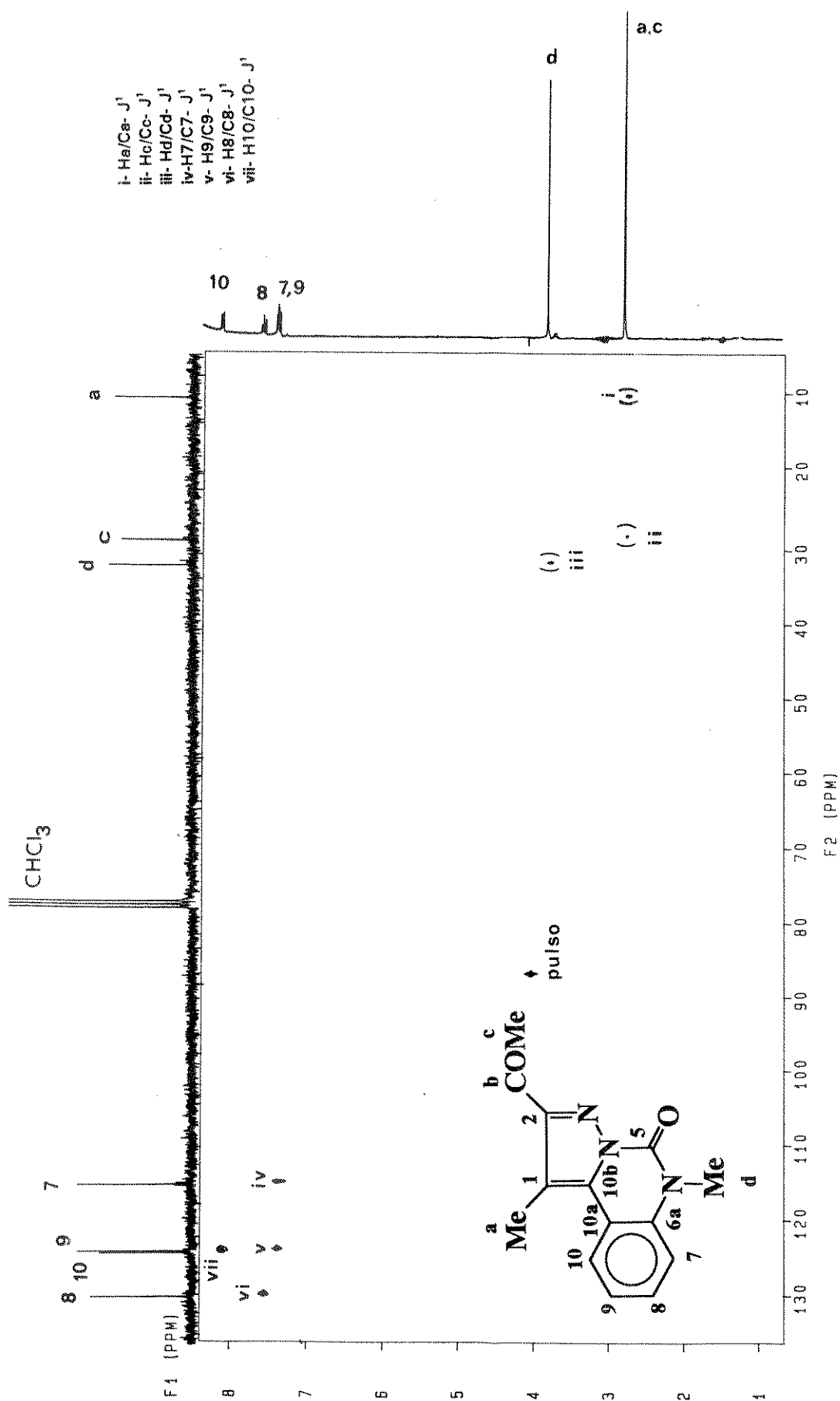


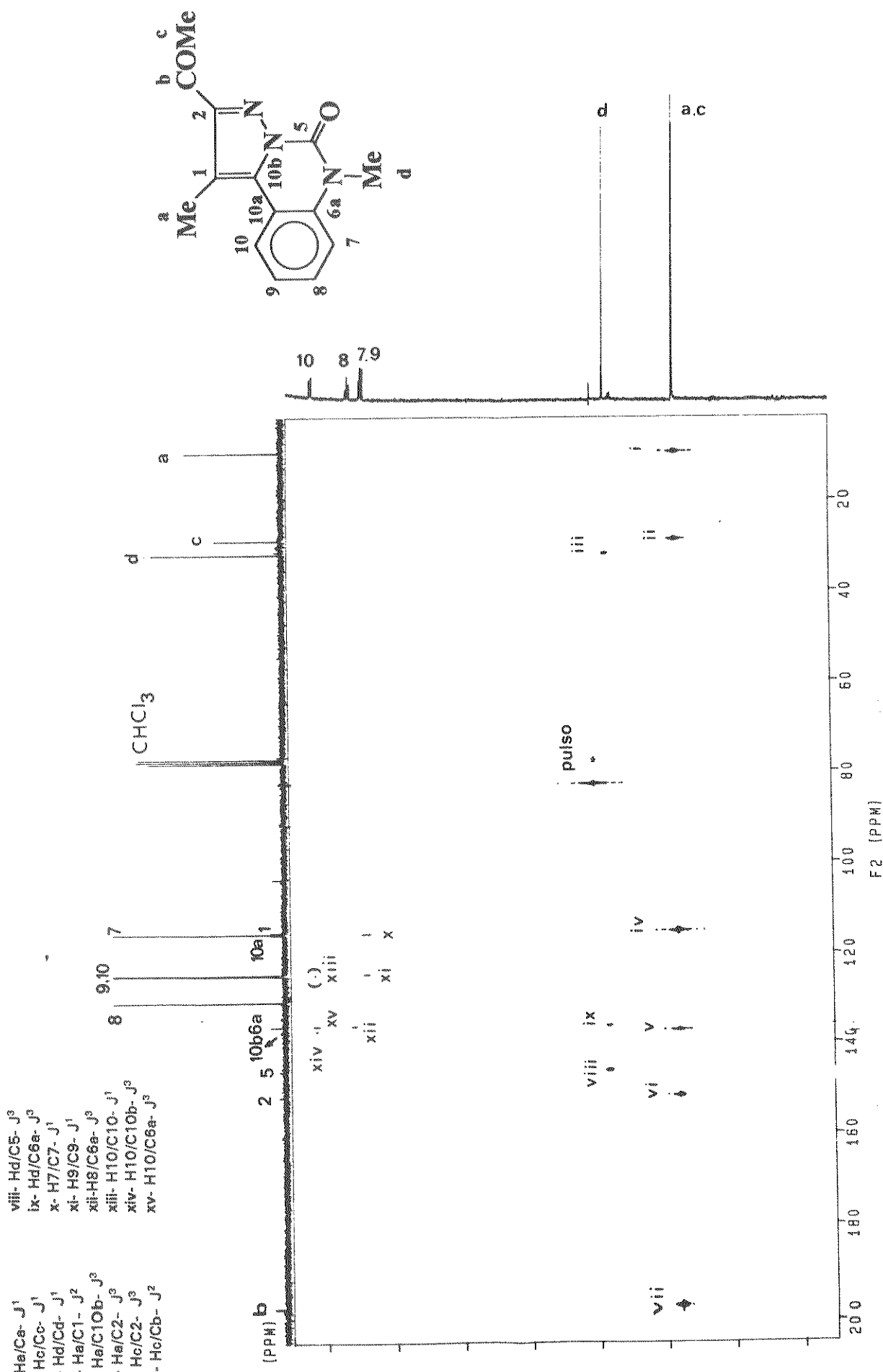
### 03- Espectro de RMN<sup>13</sup>C da pirazoloquinazolinona 78ba (CDCl<sub>3</sub>)



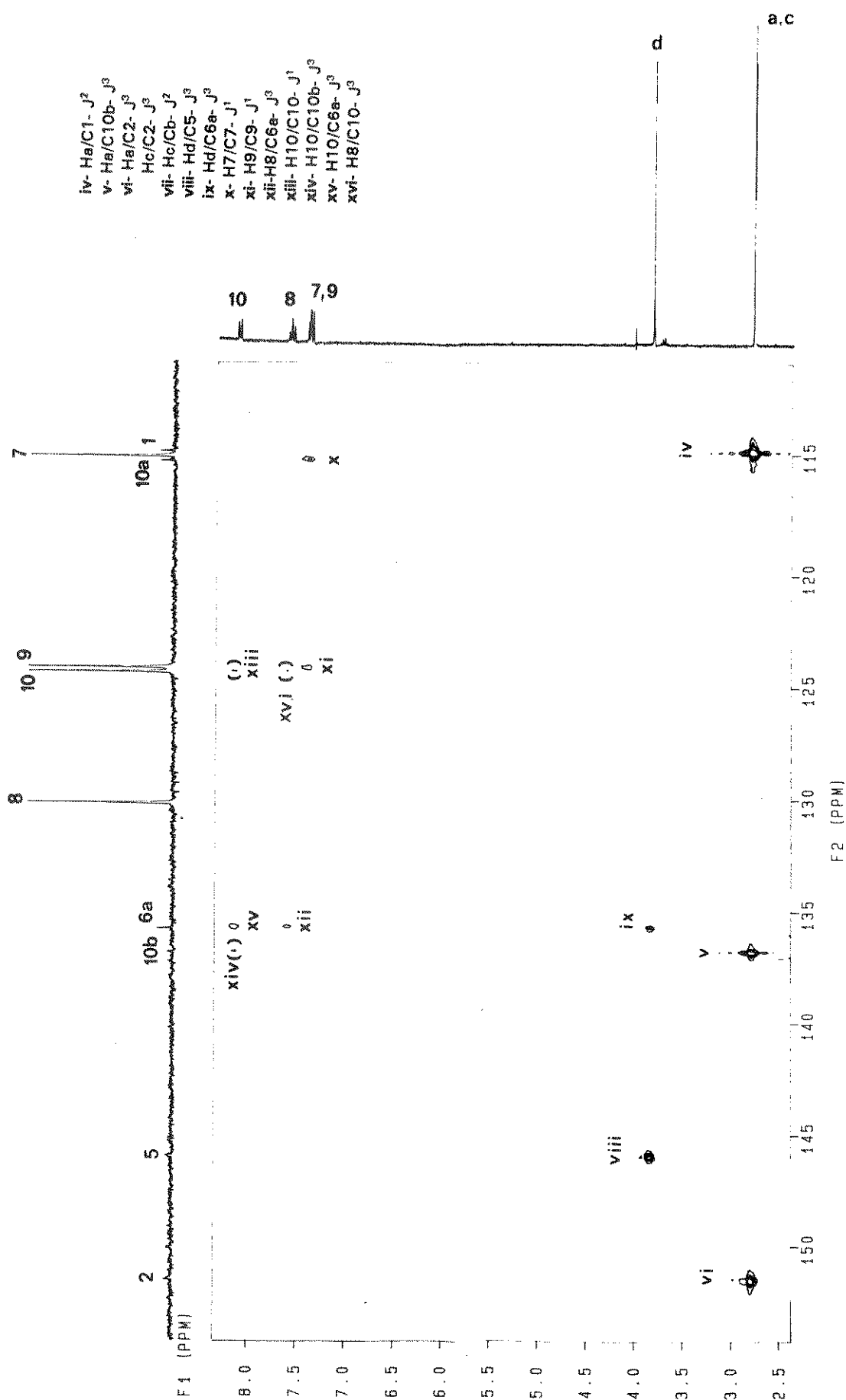
142

03- Espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  da pirazoloquinazolinona 78ba ( $\text{CDCl}_3$ ) (ampliado)

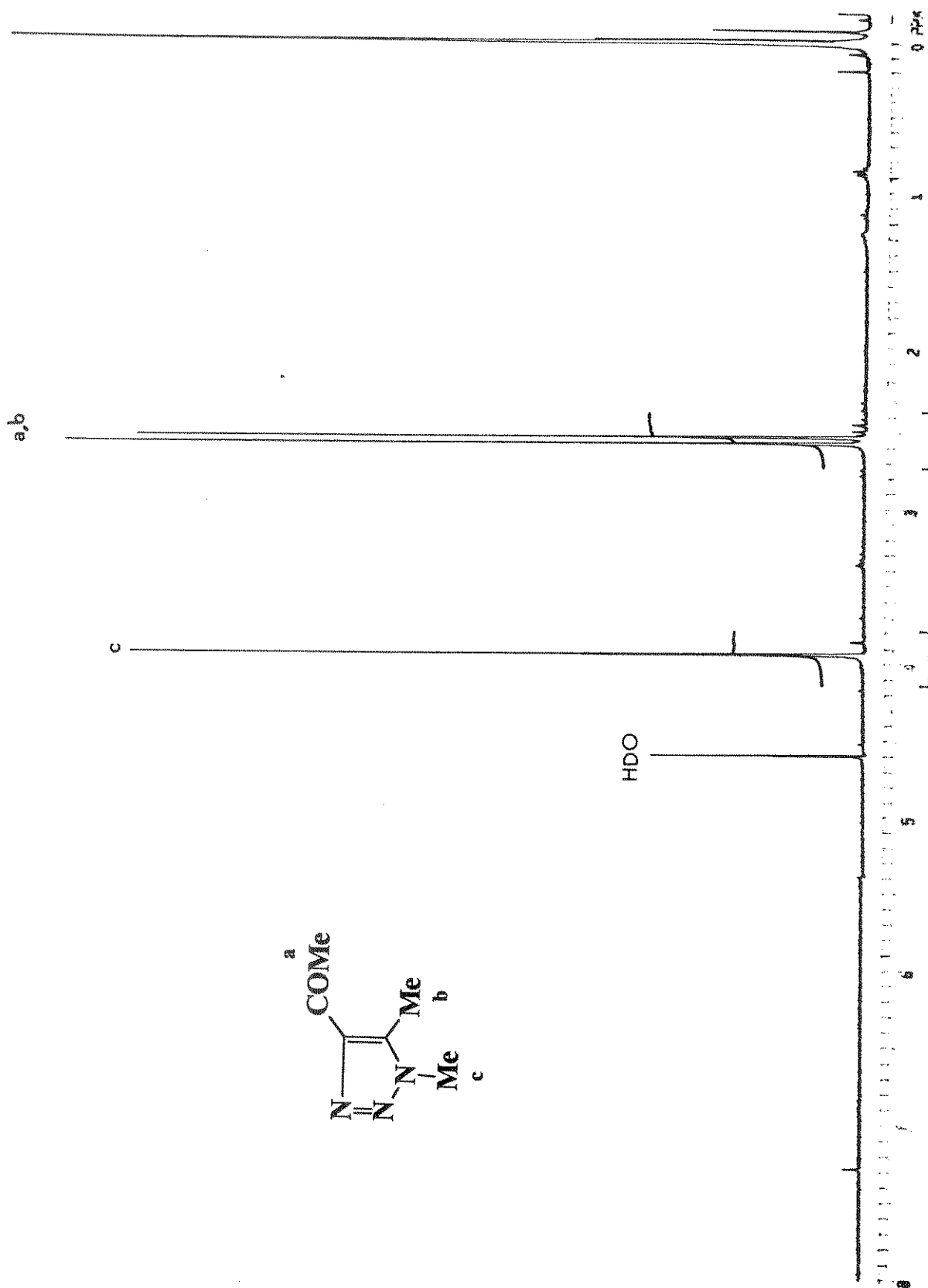




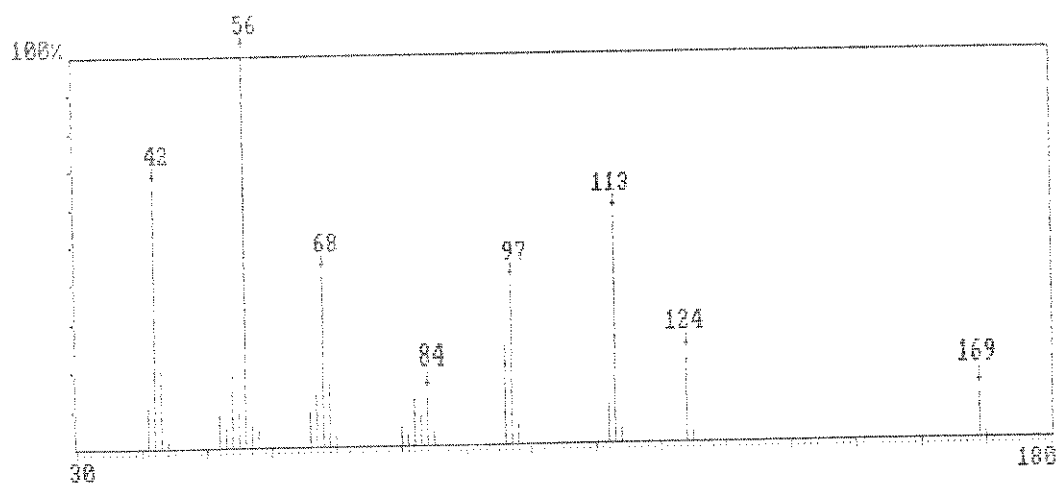
05- Espectro COLOC da pirazoloquinazolinona 78ba



06- Espectro COLOC da pirazoloquinazolinona 78ba (ampliado)

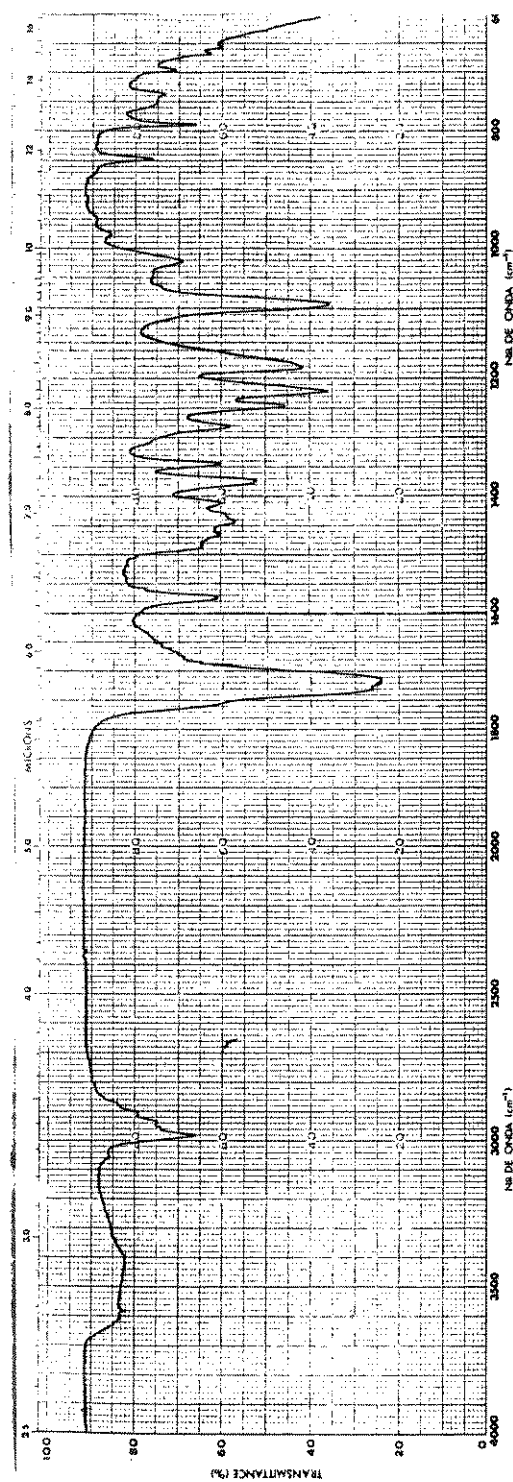
09- Espectro de RMN $^1\text{H}$  do triazol 77a ( $\text{CCl}_4$ )



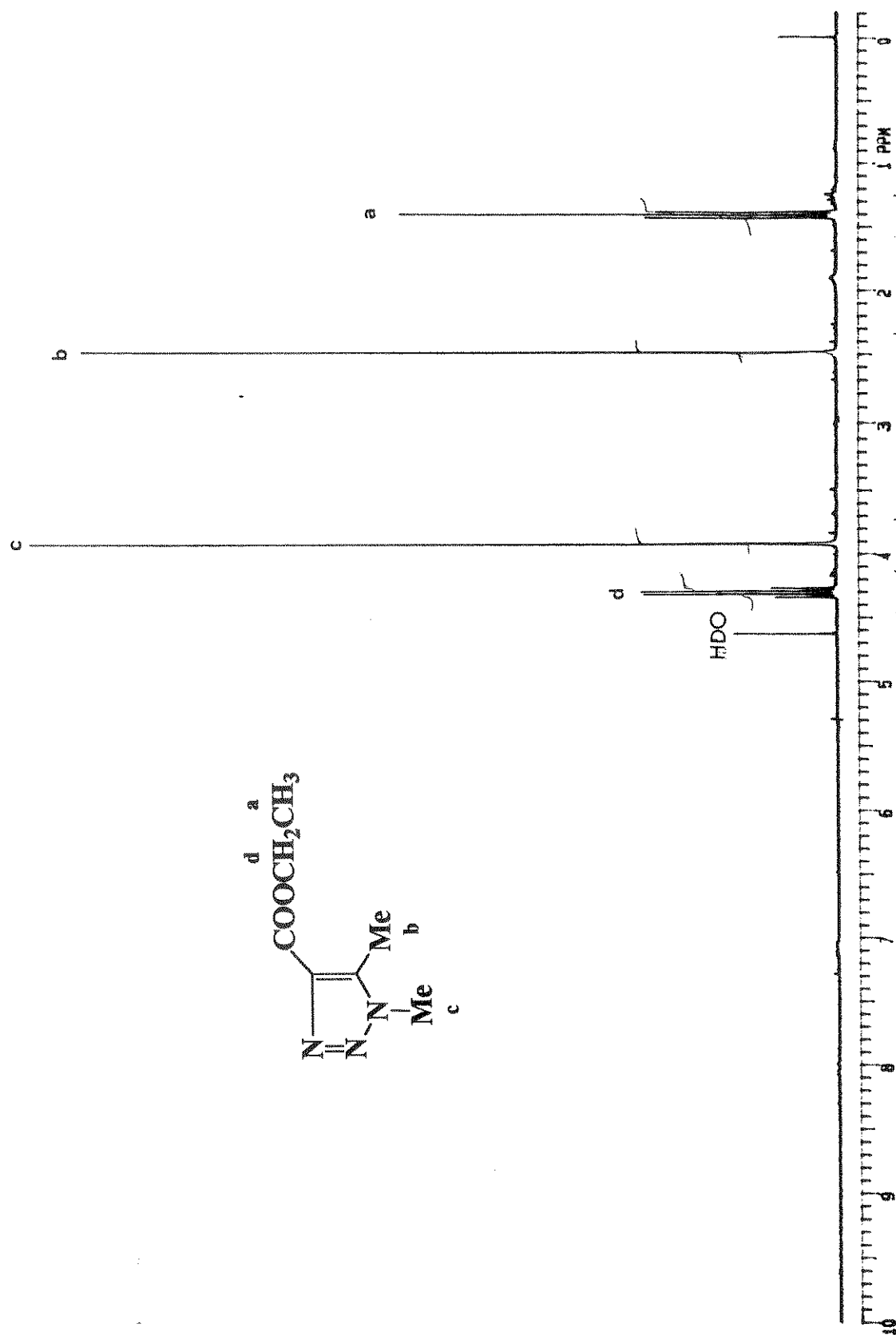


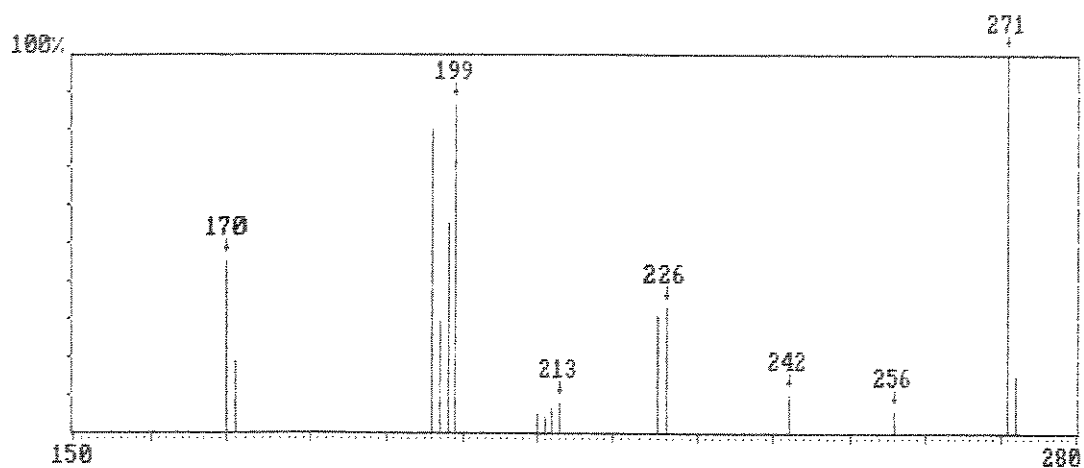
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
170.00	170.0	1.42	84.00	84.0	13.17	57.00	57.0	5.83
169.00	169.0	11.50	83.00	83.0	7.50	56.00	56.0	100.00
128.00	128.0	2.50	82.00	82.0	11.83	55.00	55.0	9.33
124.00	124.0	20.00	81.00	81.0	2.67	54.00	54.0	18.33
114.00	114.0	3.67	80.00	80.0	4.83	53.00	53.0	5.00
113.00	113.0	56.67	70.00	70.0	3.00	52.00	52.0	8.33
112.00	112.0	10.17	69.00	69.0	16.67	44.00	44.0	1.67
99.00	99.0	5.00	68.00	68.0	41.67	43.00	43.0	20.00
97.00	97.0	38.33	67.00	67.0	13.50	42.00	42.0	65.00
96.00	96.0	23.33	66.00	66.0	9.33	41.00	41.0	10.83
85.00	85.0	3.33	58.00	58.0	4.33			

10- Espectro de massa do triazol 77b (70 eV)



11- Espectro de IV do triazol 77b (filme)

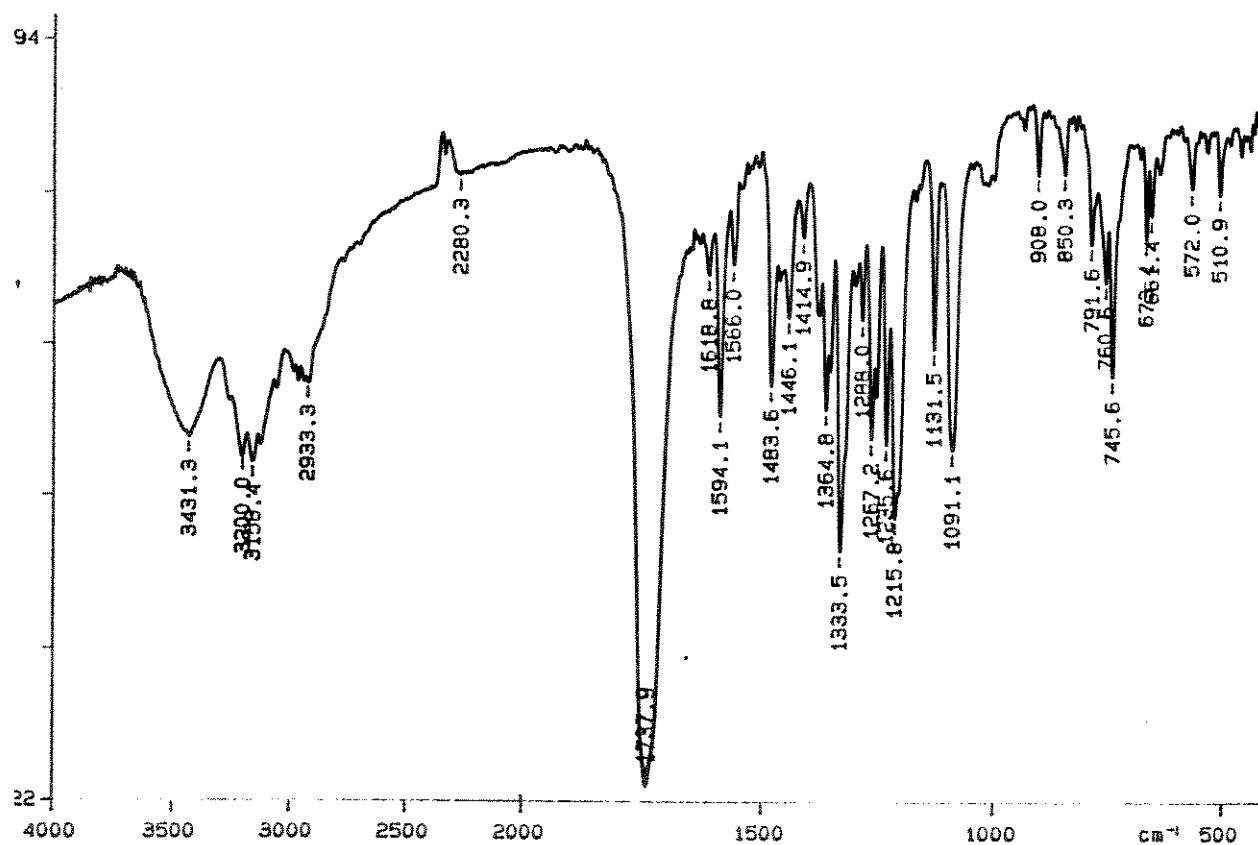
12- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 77b (CCl<sub>4</sub>)



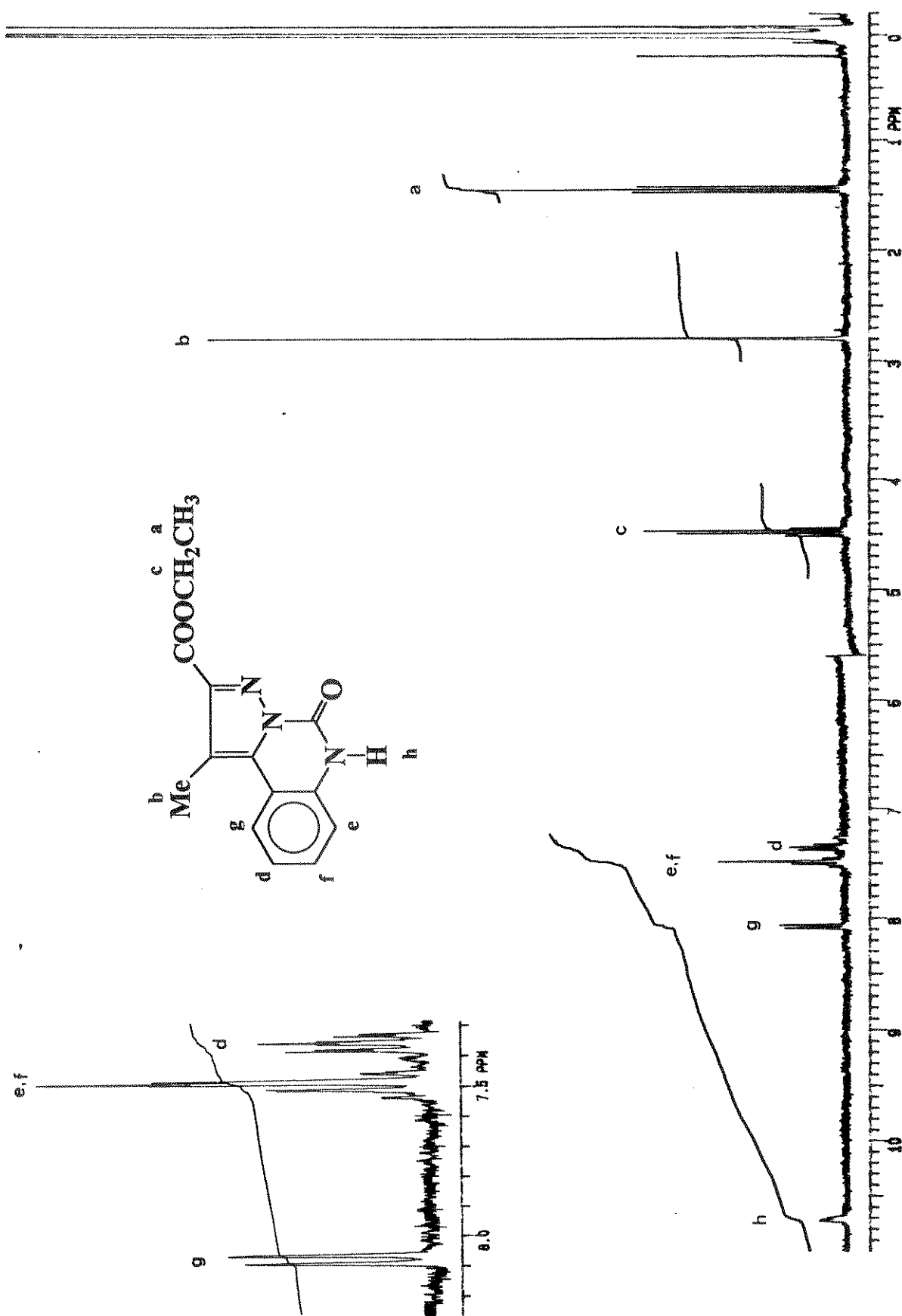
151

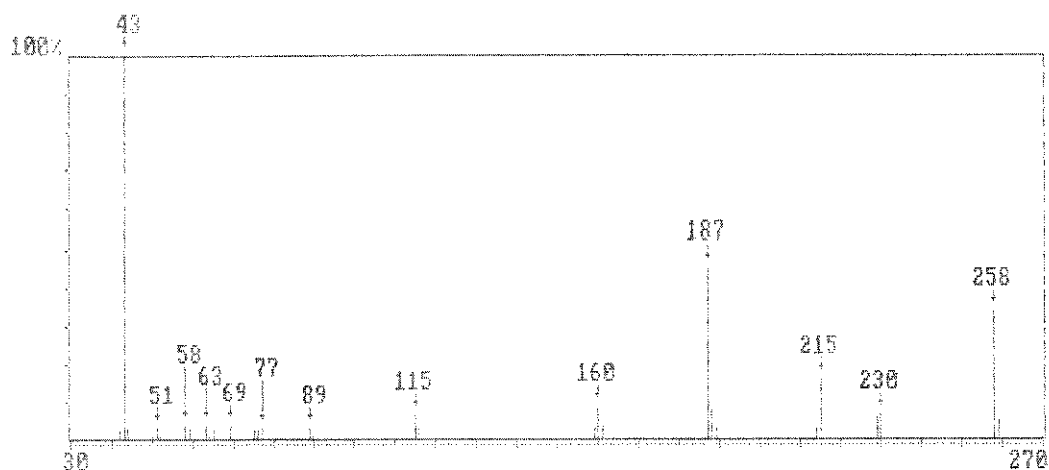
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
272.00	272.0	15.33	213.00	213.0	8.00	197.00	197.0	29.33
271.00	271.0	100.00	212.00	212.0	6.67	196.00	196.0	80.00
256.00	256.0	6.00	211.00	211.0	4.00	171.00	171.0	18.67
242.00	242.0	10.00	210.00	210.0	5.33	170.00	170.0	44.67
226.00	226.0	32.67	199.00	199.0	86.67			
225.00	225.0	30.67	198.00	198.0	54.67			

### 13- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 78c (70 eV)



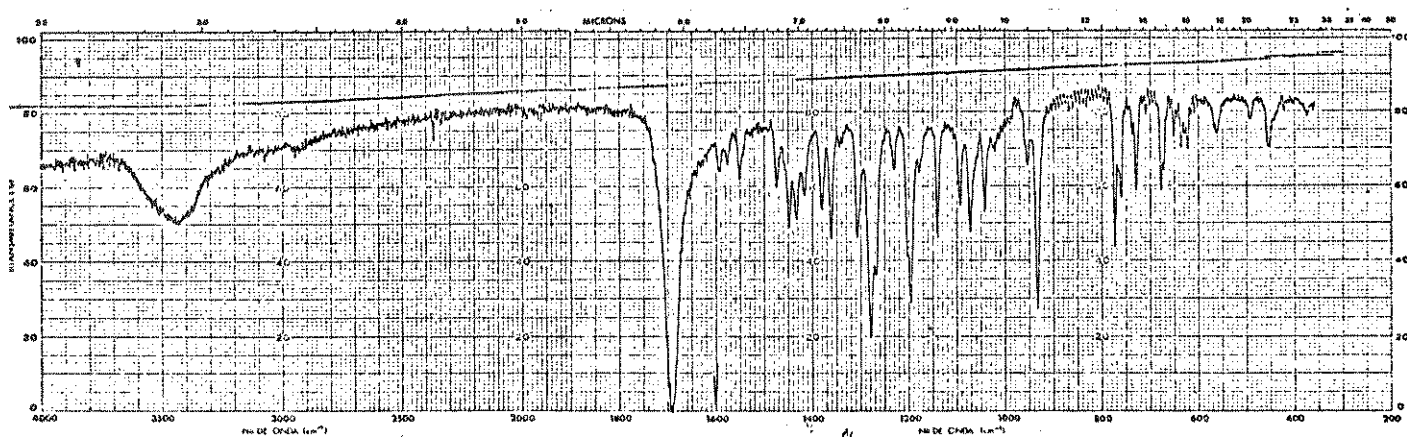
### 14- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78c (KBr)

15- Espectro de RMN $^1\text{H}$  da pirazoloquinazolinona 78c ( $\text{CDCl}_3$ )

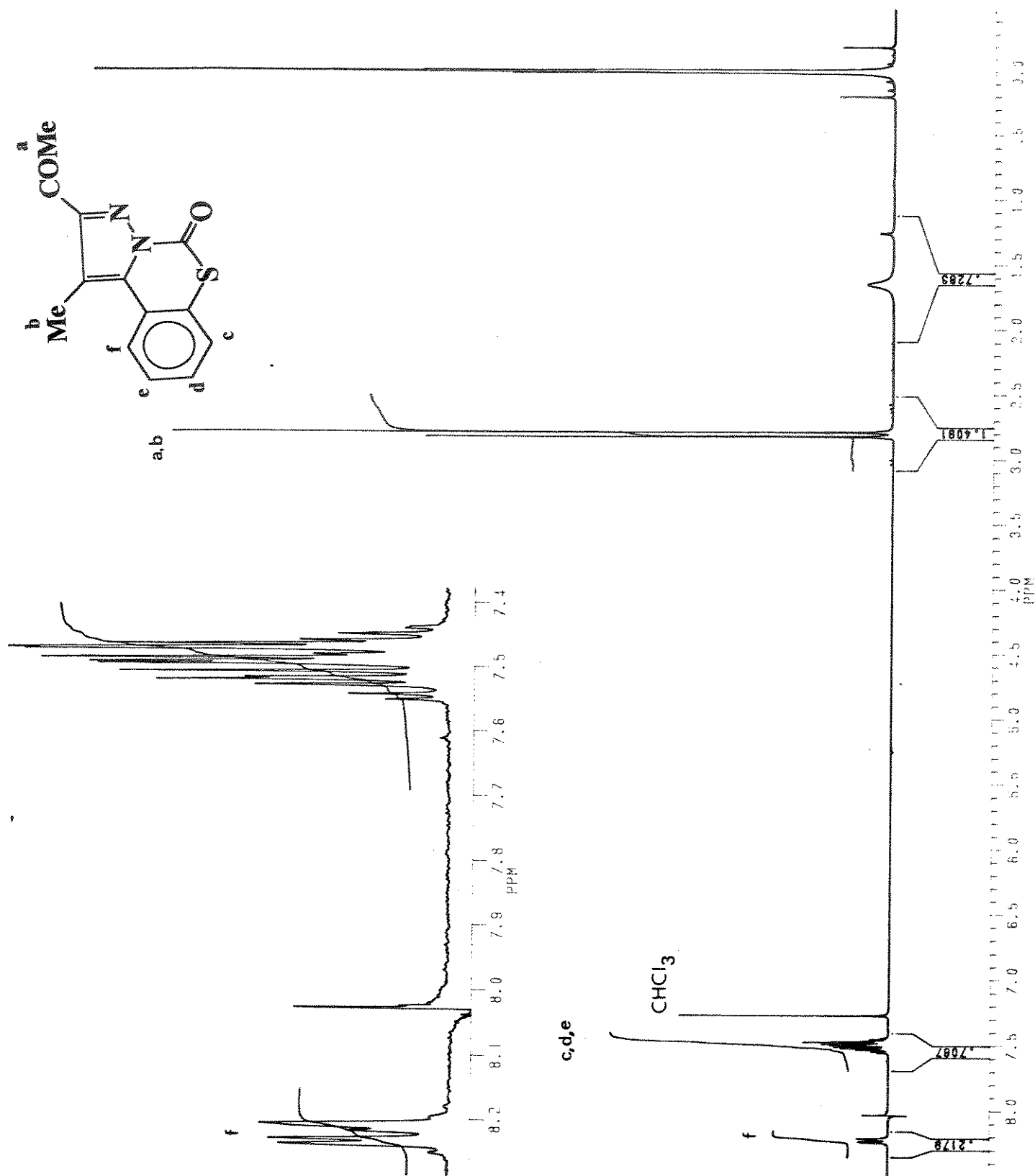


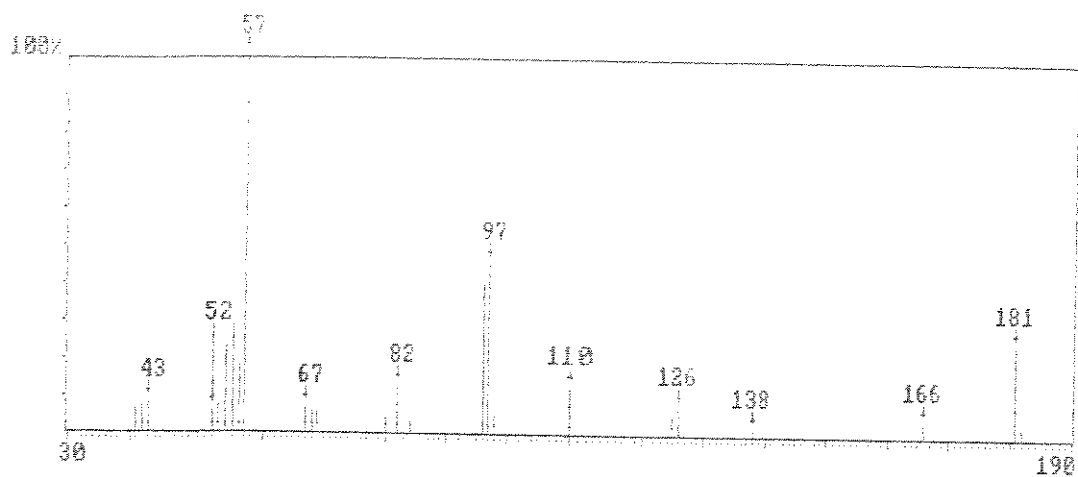
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
259.00	259.0	5.26	159.00	159.0	2.63	63.00	63.0	3.68
258.00	258.0	33.68	116.00	116.0	3.16	59.00	59.0	3.16
230.00	230.0	6.32	115.00	115.0	6.32	58.00	58.0	3.68
229.00	229.0	5.79	90.00	90.0	1.05	52.00	52.0	1.05
214.00	214.0	3.16	89.00	89.0	3.16	51.00	51.0	3.16
215.00	215.0	15.75	77.00	77.0	3.16	50.00	50.0	1.05
189.00	189.0	3.16	76.00	76.0	2.11	44.00	44.0	3.16
188.00	188.0	7.89	75.00	75.0	2.11	43.00	43.0	100.00
187.00	187.0	45.26	69.00	69.0	3.68	42.00	42.0	2.11
161.00	161.0	3.68	65.00	65.0	2.11			
160.00	160.0	6.42	64.00	64.0	0.75			

### 16- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 78d (70 eV)



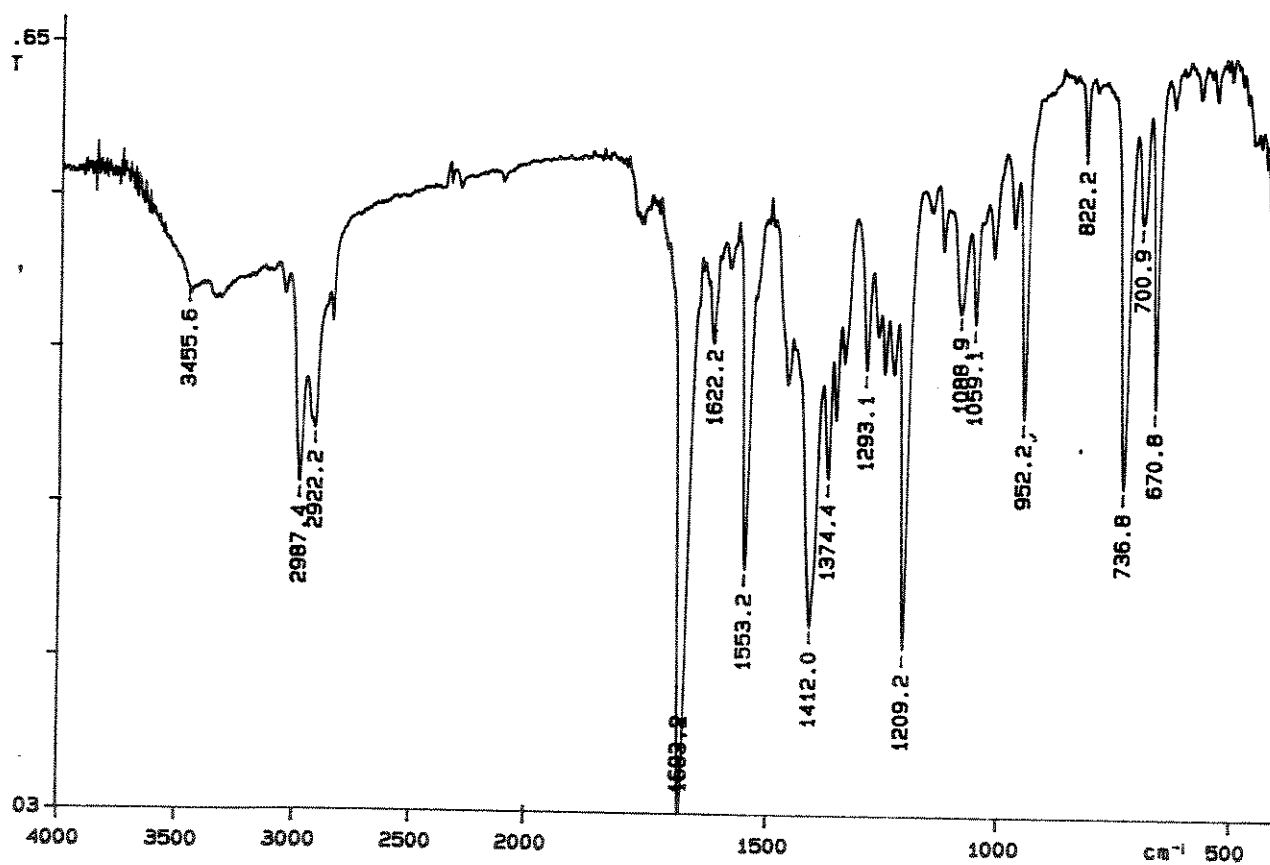
### 17- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78d (KBr)

18- Espectro de RMN<sup>1</sup>H da pirazoloquinazolinona 78d (CDCl<sub>3</sub>)



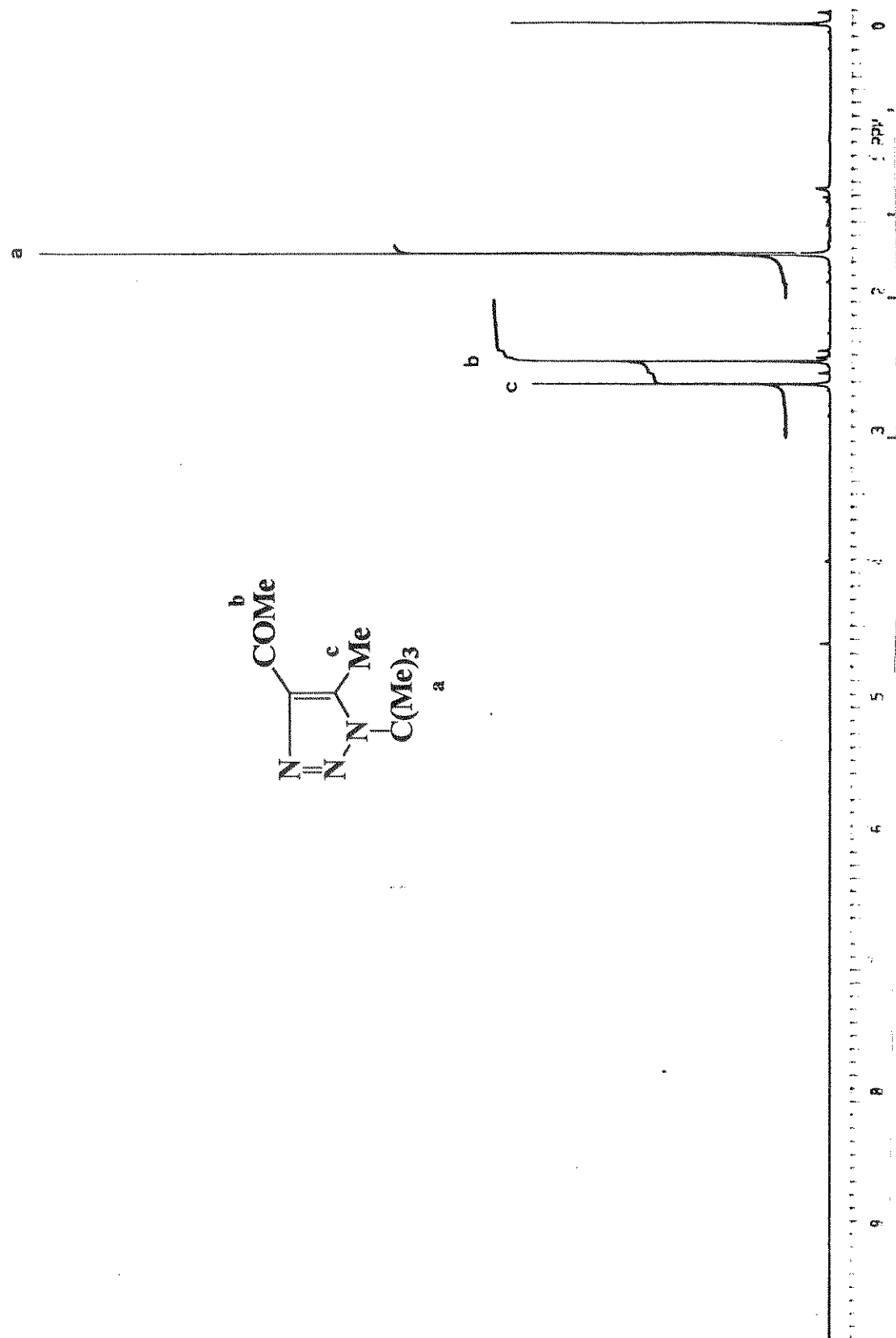
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
182.00	182.0	2.50	96.00	96.0	40.00	55.00	55.0	28.50
181.00	181.0	24.50	84.00	84.0	3.50	54.00	54.0	23.00
166.00	166.0	3.50	80.00	82.0	12.00	53.00	53.0	7.00
126.00	126.0	7.00	80.00	80.0	4.00	52.00	52.0	5.50
125.00	125.0	5.00	69.00	69.0	5.50	43.00	43.0	7.50
136.00	136.0	1.50	68.00	68.0	6.00	42.00	42.0	7.00
110.00	110.0	12.00	67.00	67.0	6.50	41.00	41.0	6.50
95.00	95.0	5.00	57.00	57.0	100.00			
97.00	97.0	45.00	56.00	56.0	18.00			

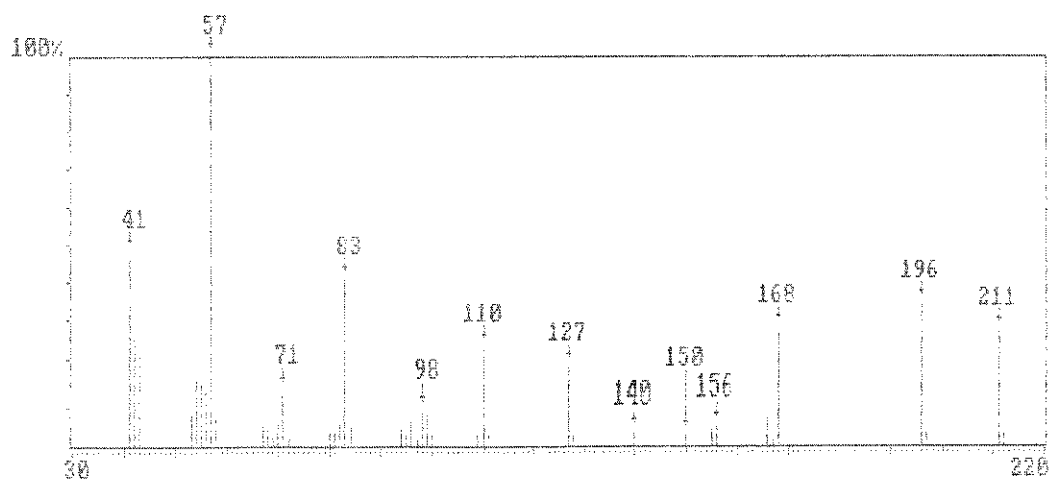
19- Espectro de massa do triazol 77c (70 eV)



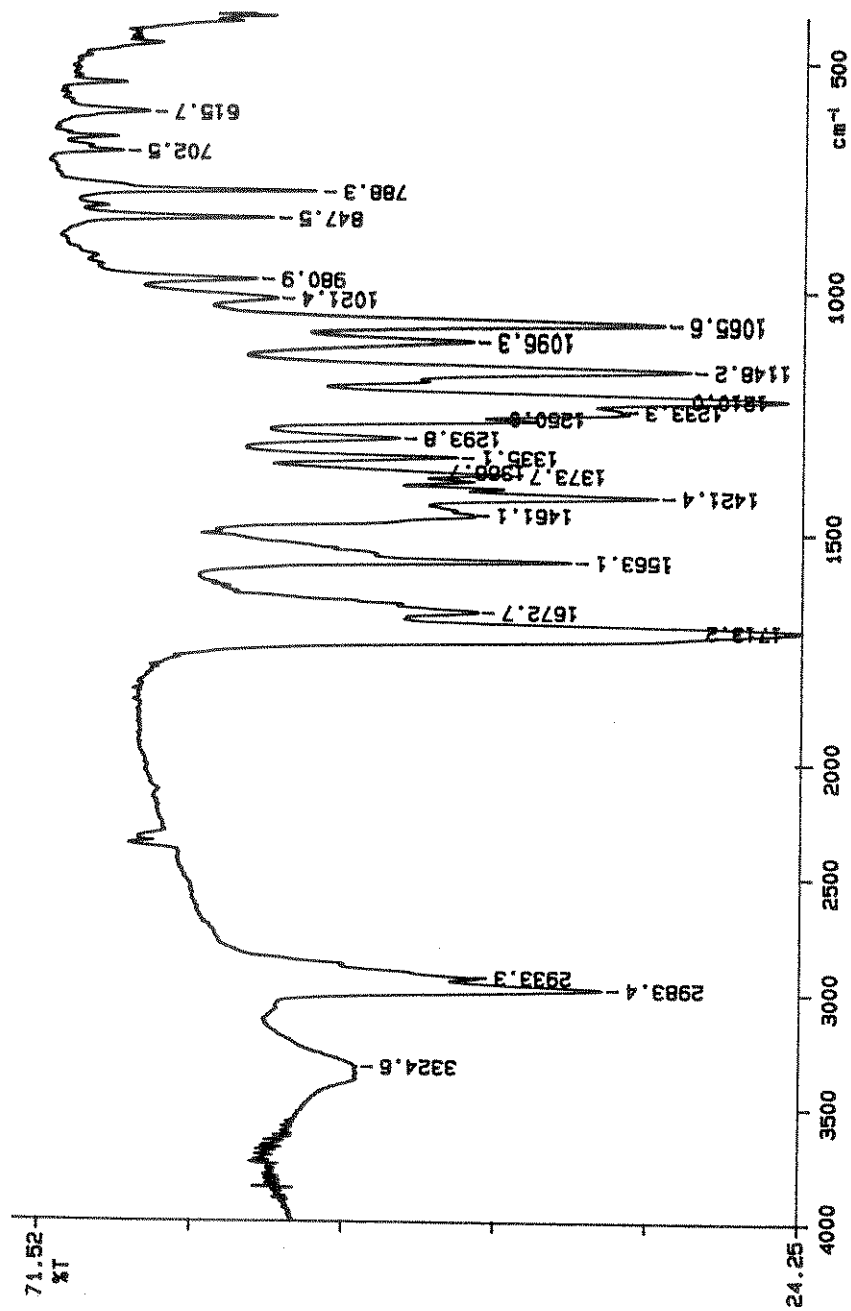
20- Espectro de IV do triazol 77c (KBr)



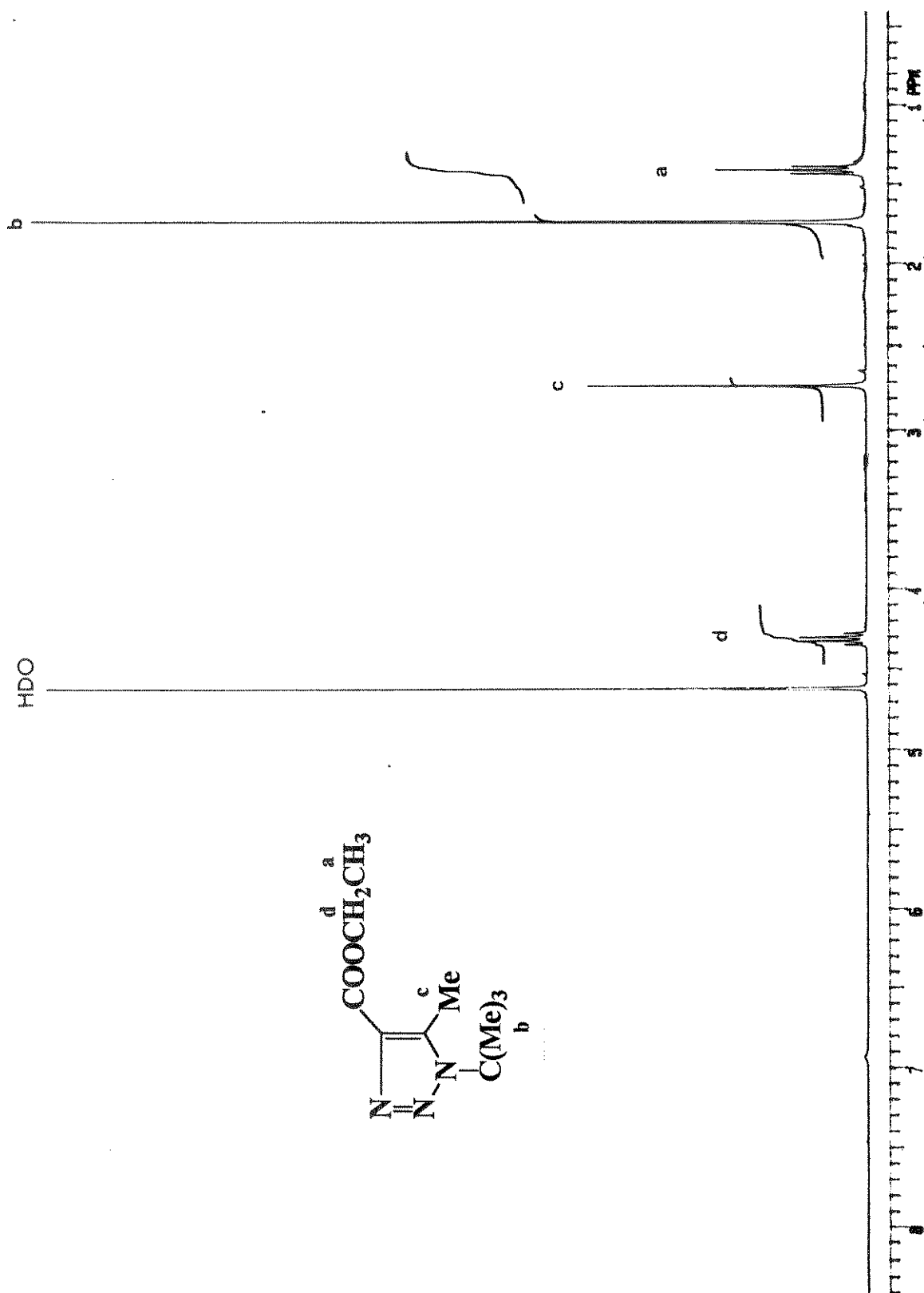
21- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 77c (CCl<sub>4</sub>)

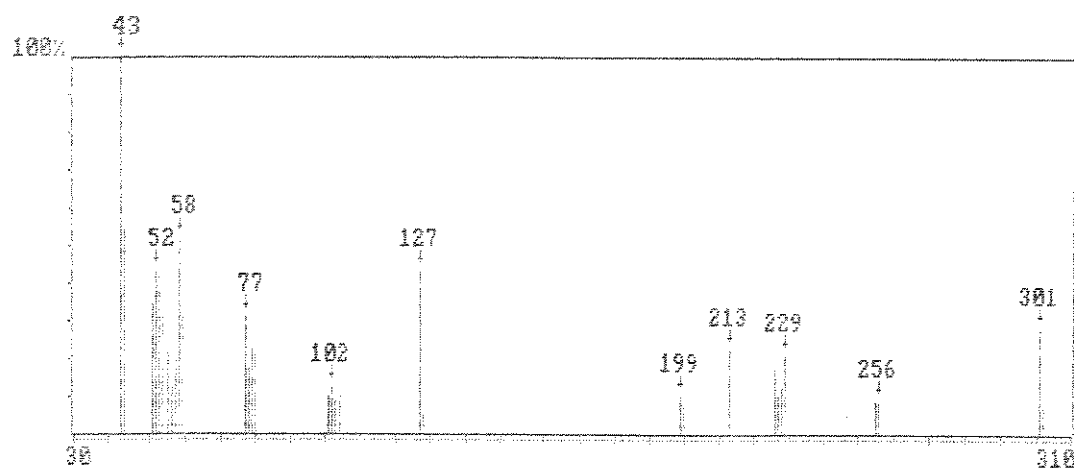


m/z	m/z	Intensidade(en %)	m/z	m/z	Intensidade(en %)	m/z	m/z	Intensidade(en %)
212.00	212.0	3.64	109.00	109.0	2.50	70.00	70.0	5.68
211.00	211.0	27.27	100.00	100.0	2.73	69.00	69.0	2.27
187.00	187.0	3.56	99.00	99.0	7.53	68.00	68.0	4.09
186.00	186.0	34.05	98.00	98.0	8.86	67.00	67.0	5.65
182.00	182.0	23.19	97.00	97.0	1.59	58.00	58.0	7.05
167.00	167.0	1.36	96.00	96.0	6.39	57.00	57.0	100.00
166.00	166.0	7.05	95.00	95.0	2.50	56.00	56.0	12.73
156.00	156.0	5.00	94.00	94.0	4.32	55.00	55.0	14.09
155.00	155.0	4.09	84.00	84.0	5.00	54.00	54.0	14.77
150.00	150.0	2.73	83.00	83.0	40.91	53.00	53.0	7.50
140.00	140.0	3.64	82.00	82.0	5.91	43.00	43.0	20.45
128.00	128.0	2.50	81.00	81.0	3.86	42.00	42.0	25.00
127.00	127.0	19.18	80.00	80.0	3.41	41.00	41.0	47.73
111.00	111.0	2.73	72.00	72.0	1.52			
110.00	110.0	27.77	71.00	71.0	12.57			



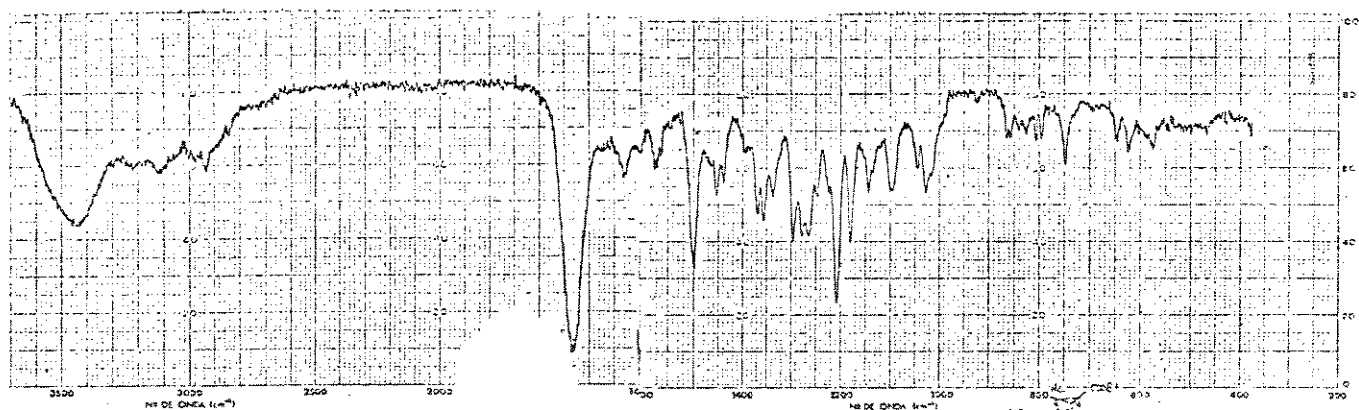
23- Espectro de IV do triazol 77d (filme)

24- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 77d (CCl<sub>4</sub>)

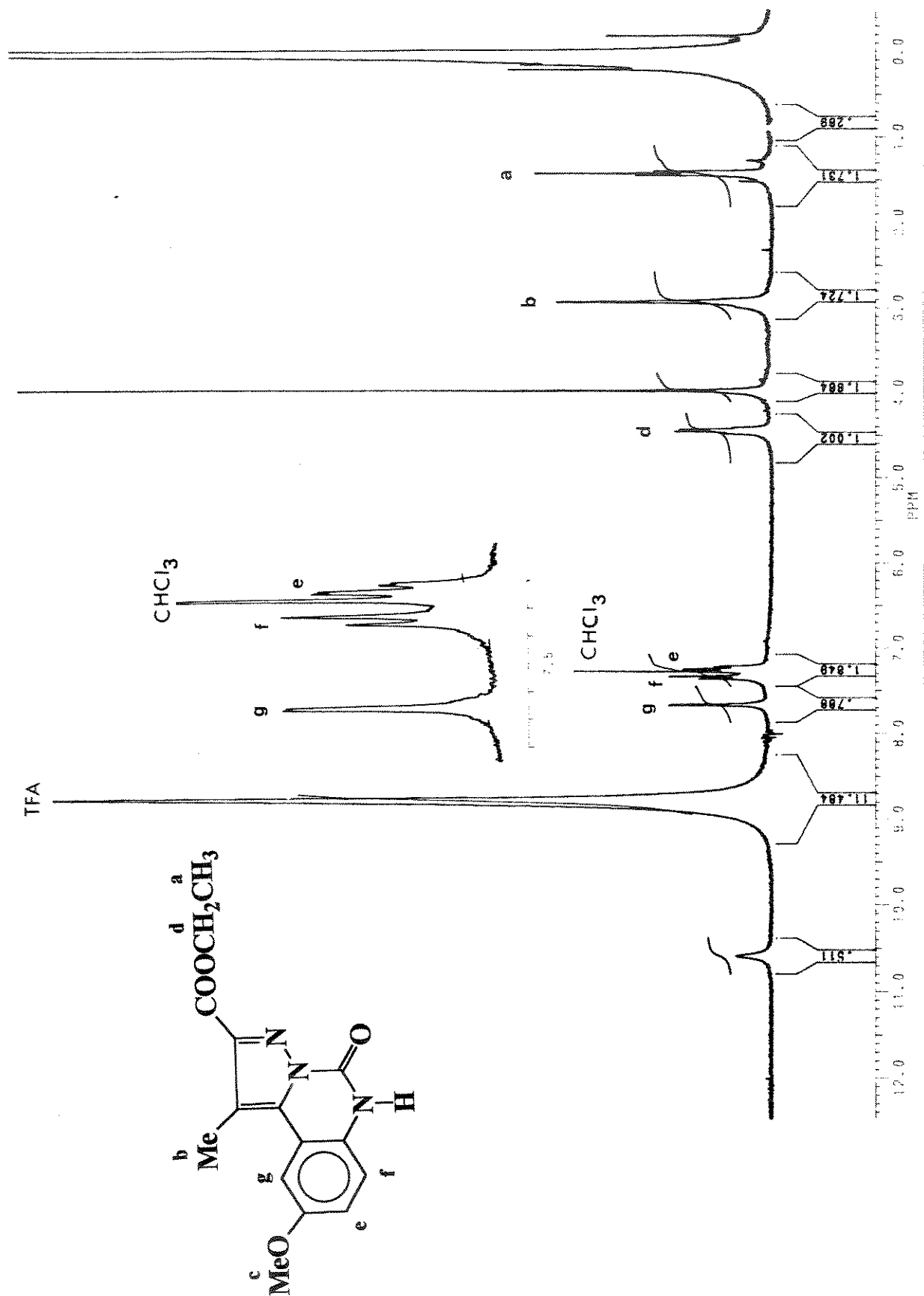


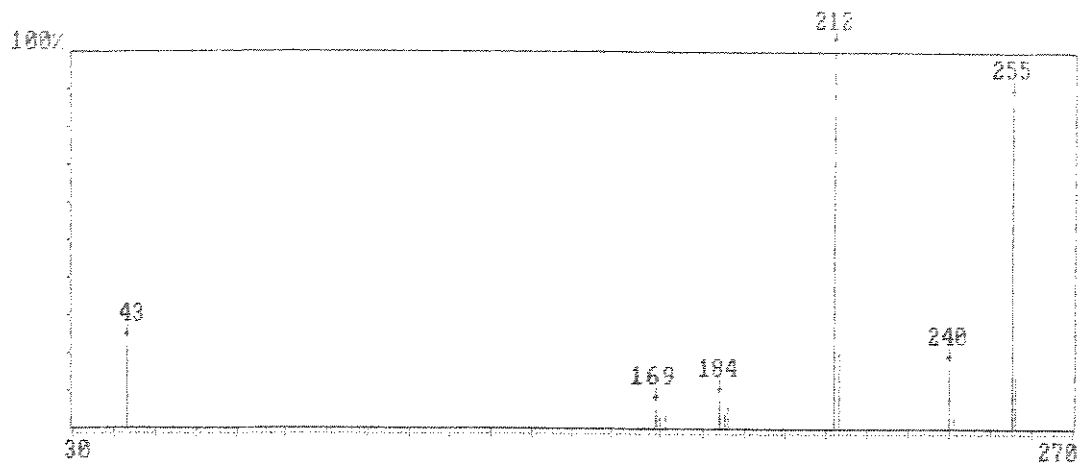
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
302.00	302.0	6.90	128.00	128.0	5.17	58.00	58.0	51.72
301.00	301.0	27.59	127.00	127.0	43.10	57.00	57.0	18.97
256.00	256.0	8.62	104.00	104.0	10.34	56.00	56.0	12.07
255.00	255.0	8.62	103.00	103.0	8.62	55.00	55.0	22.41
229.00	229.0	20.66	102.00	102.0	12.07	54.00	54.0	36.21
228.00	228.0	12.07	101.00	101.0	10.34	53.00	53.0	41.38
217.00	217.0	10.34	80.00	80.0	20.65	52.00	52.0	43.10
216.00	216.0	17.24	79.00	79.0	22.41	51.00	51.0	34.48
213.00	213.0	22.41	78.00	78.0	17.24	44.00	44.0	55.17
200.00	200.0	6.90	77.00	77.0	31.03	43.00	43.0	100.00
199.00	199.0	10.34	59.00	59.0	31.03			

## 25- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 78e (70 eV)



## 26- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78e (KBr)

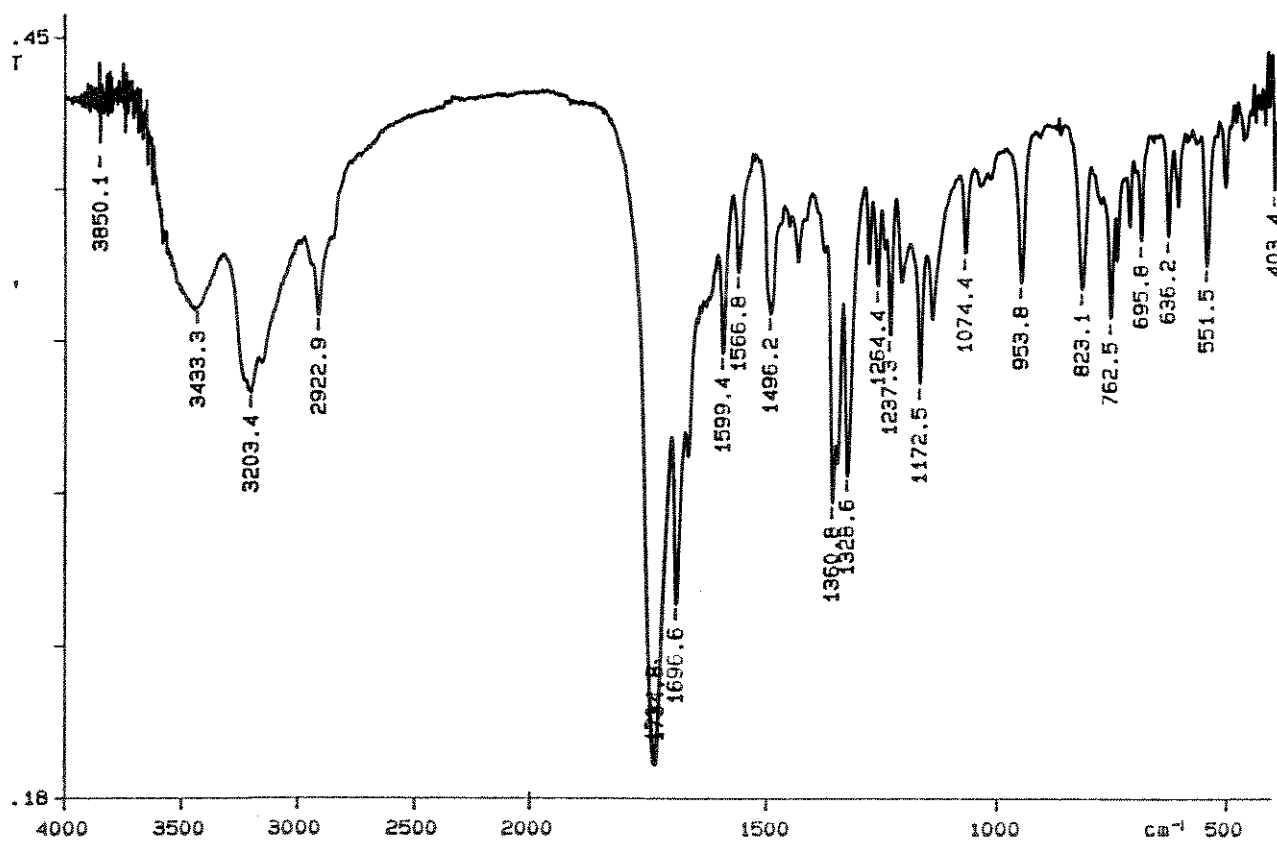
27 - Espectro de RMN<sup>1</sup>H da pirazoloquinazolinona 78e (CDCl<sub>3</sub>/TFA)



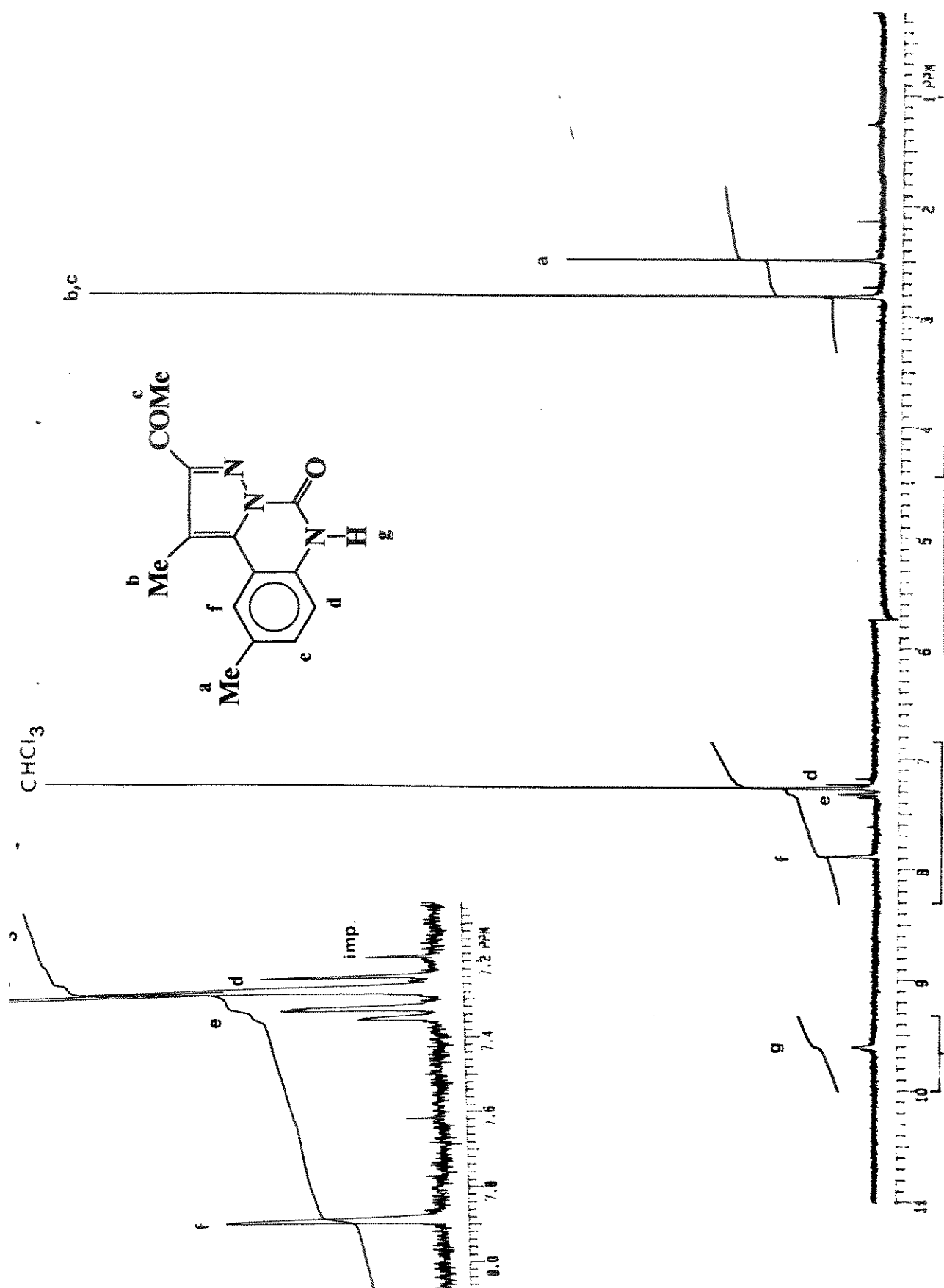
162

m/z	m/z	Intensidade(%)	m/z	m/z	Intensidade(%)	m/z	m/z	Intensidade(%)
256.00	256.0	13.33	212.00	212.0	100.00	170.00	170.0	2.67
255.00	255.0	86.67	186.00	186.0	6.00	169.00	169.0	4.67
241.00	241.0	2.67	185.00	185.0	3.33	43.00	43.0	21.33
240.00	240.0	16.00	184.00	184.0	7.33			
213.00	213.0	20.00	171.00	171.0	3.33			

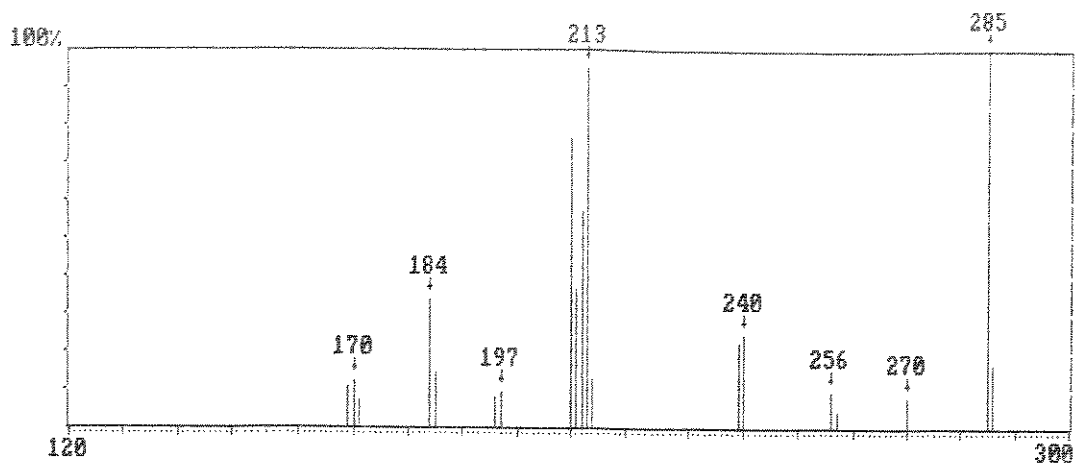
## 28- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 78f (70 eV)



## 29- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78f (KBr)

30- Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  da pirazoloquinazolinona 78f ( $\text{CDCl}_3$ )

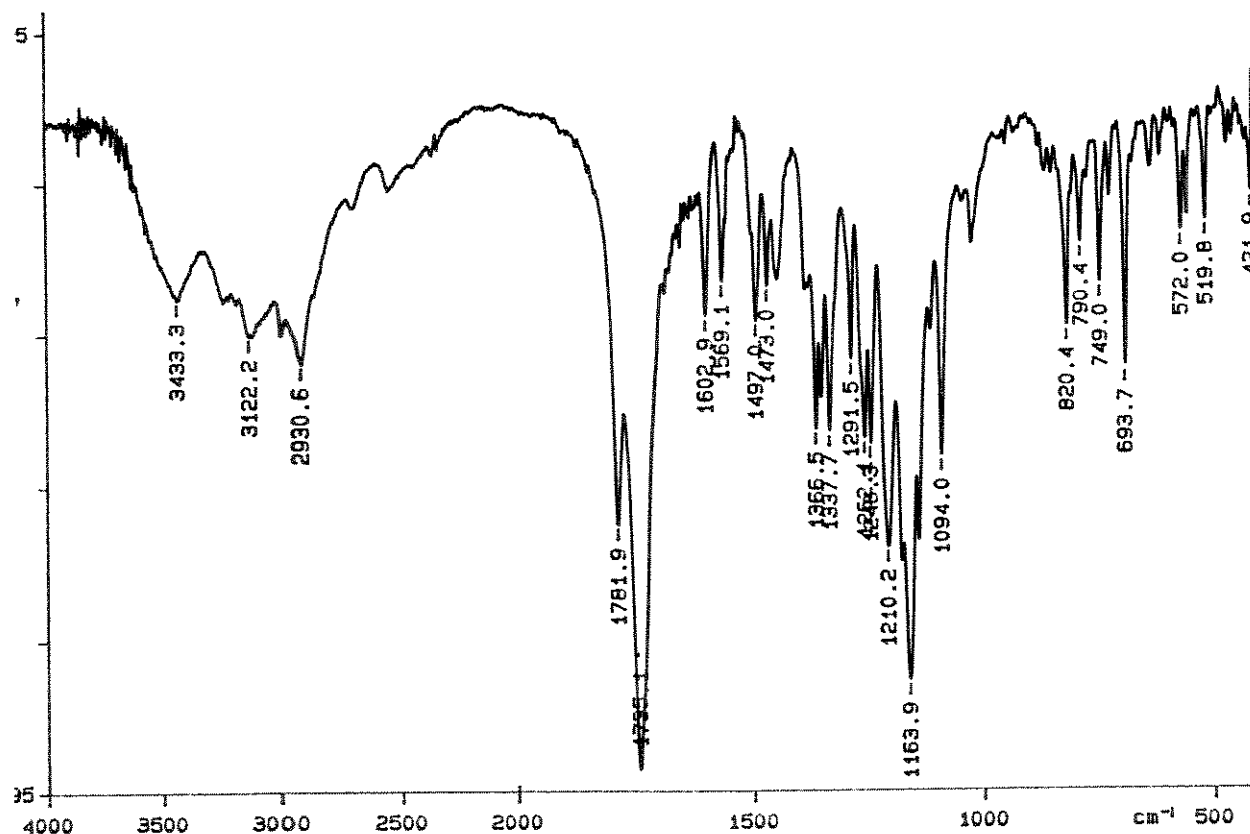




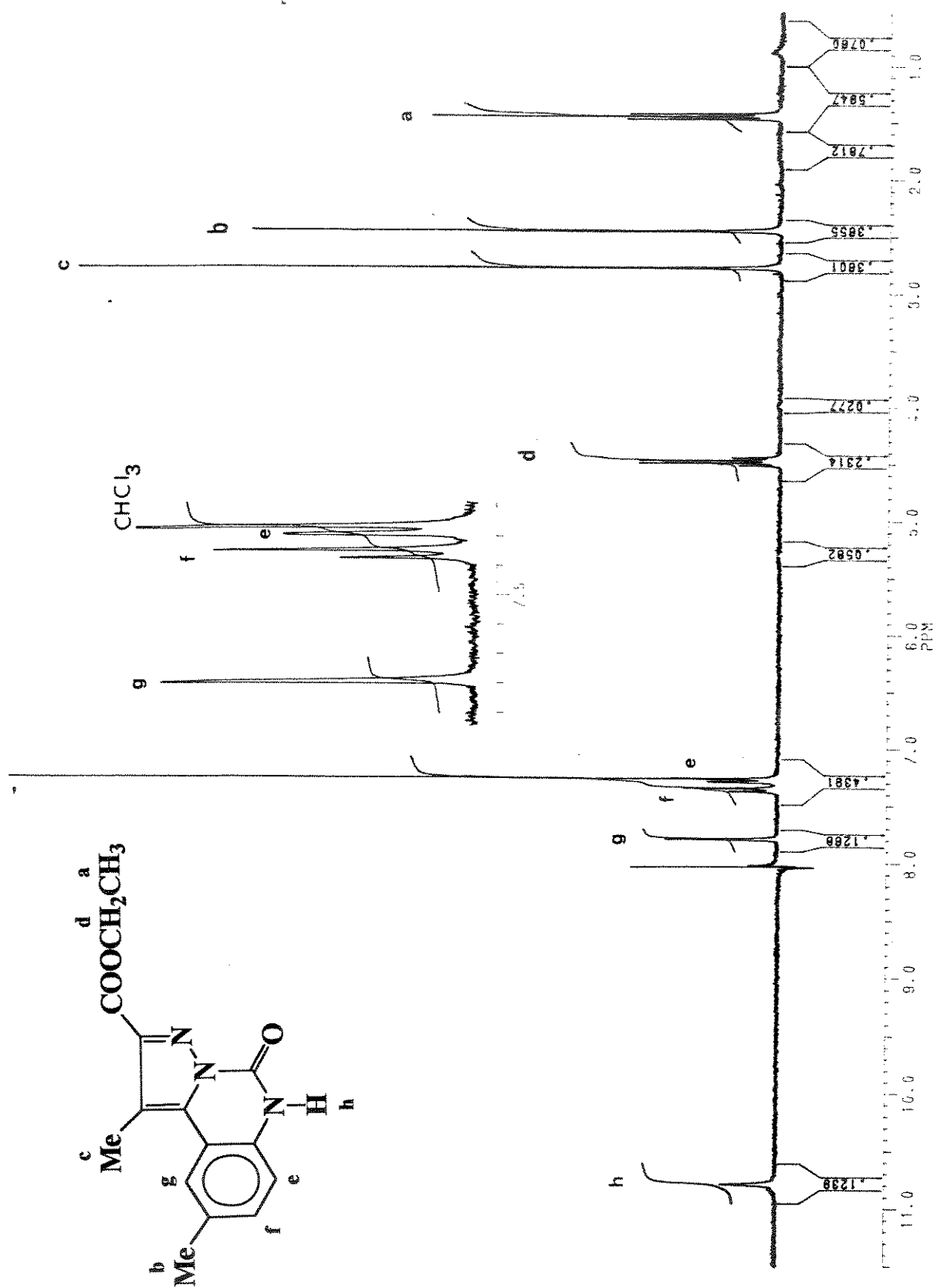
164

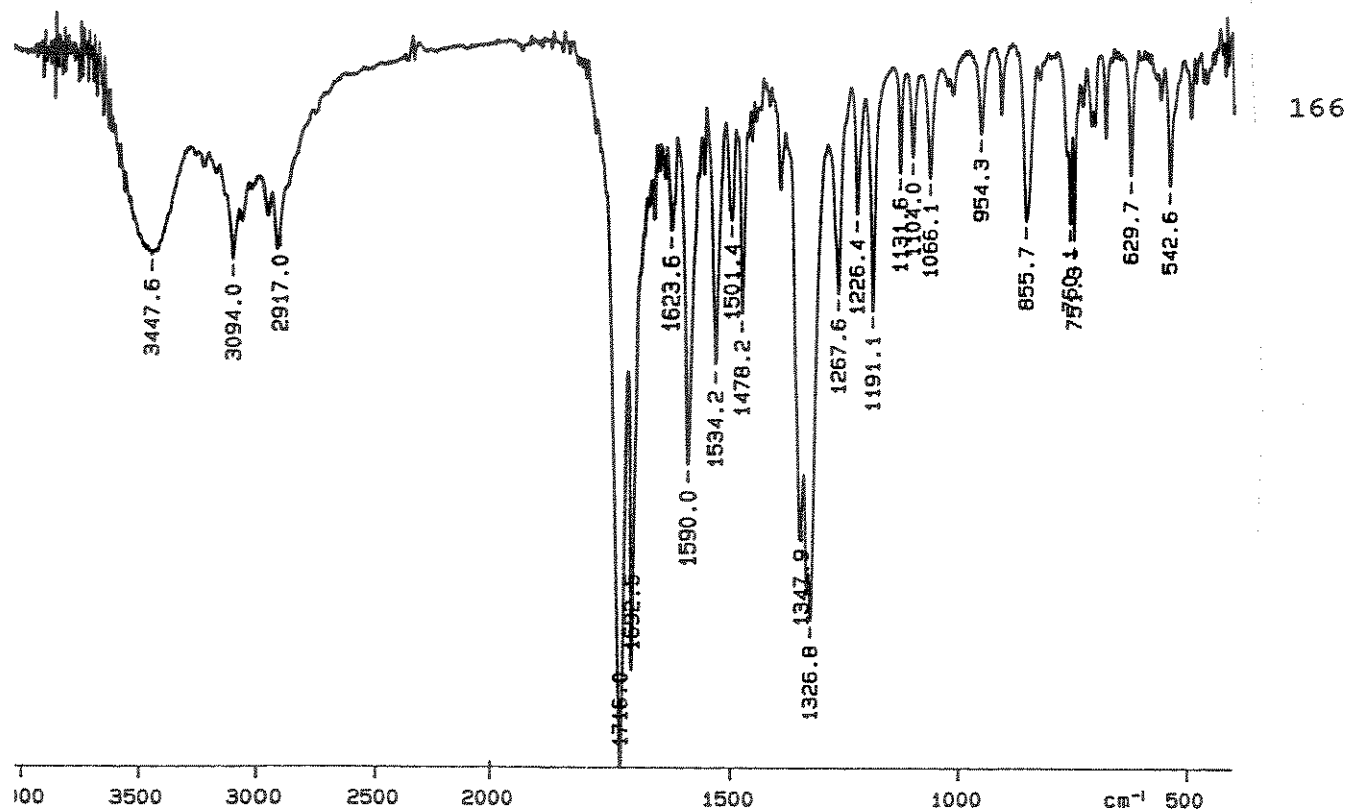
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
286.00	286.0	16.67	214.00	214.0	12.86	185.00	185.0	14.29
285.00	285.0	100.00	213.00	213.0	95.24	184.00	184.0	33.81
270.00	270.0	8.10	212.00	212.0	57.14	171.00	171.0	7.14
257.00	257.0	4.29	211.00	211.0	36.67	170.00	170.0	12.38
256.00	256.0	9.05	210.00	210.0	76.19	169.00	169.0	10.48
240.00	240.0	24.29	197.00	197.0	9.05			
239.00	239.0	21.90	196.00	196.0	8.10			

### 31- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 78g (70 eV)

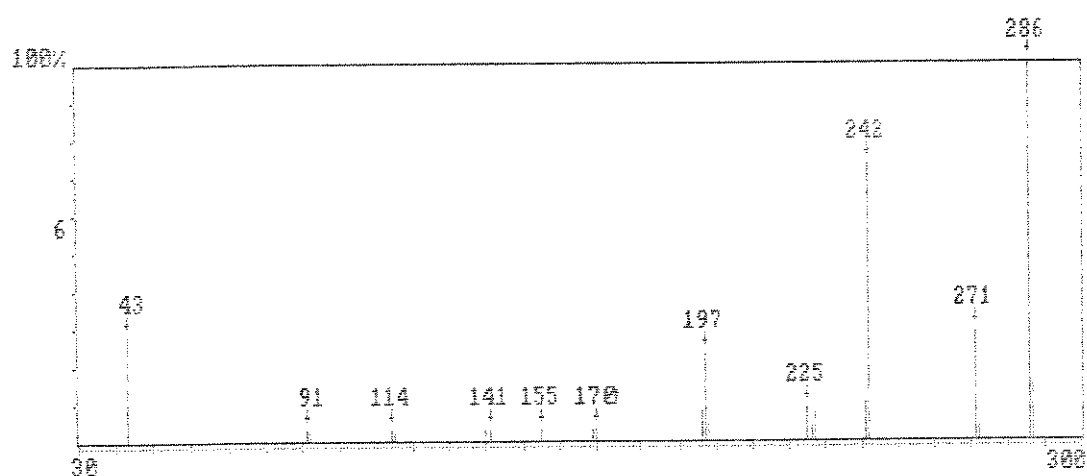


### 32- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78g (KBr)

33- Espectro de RMN<sup>1</sup>H da pirazoloquinazolinona 78g (CDCl<sub>3</sub>)

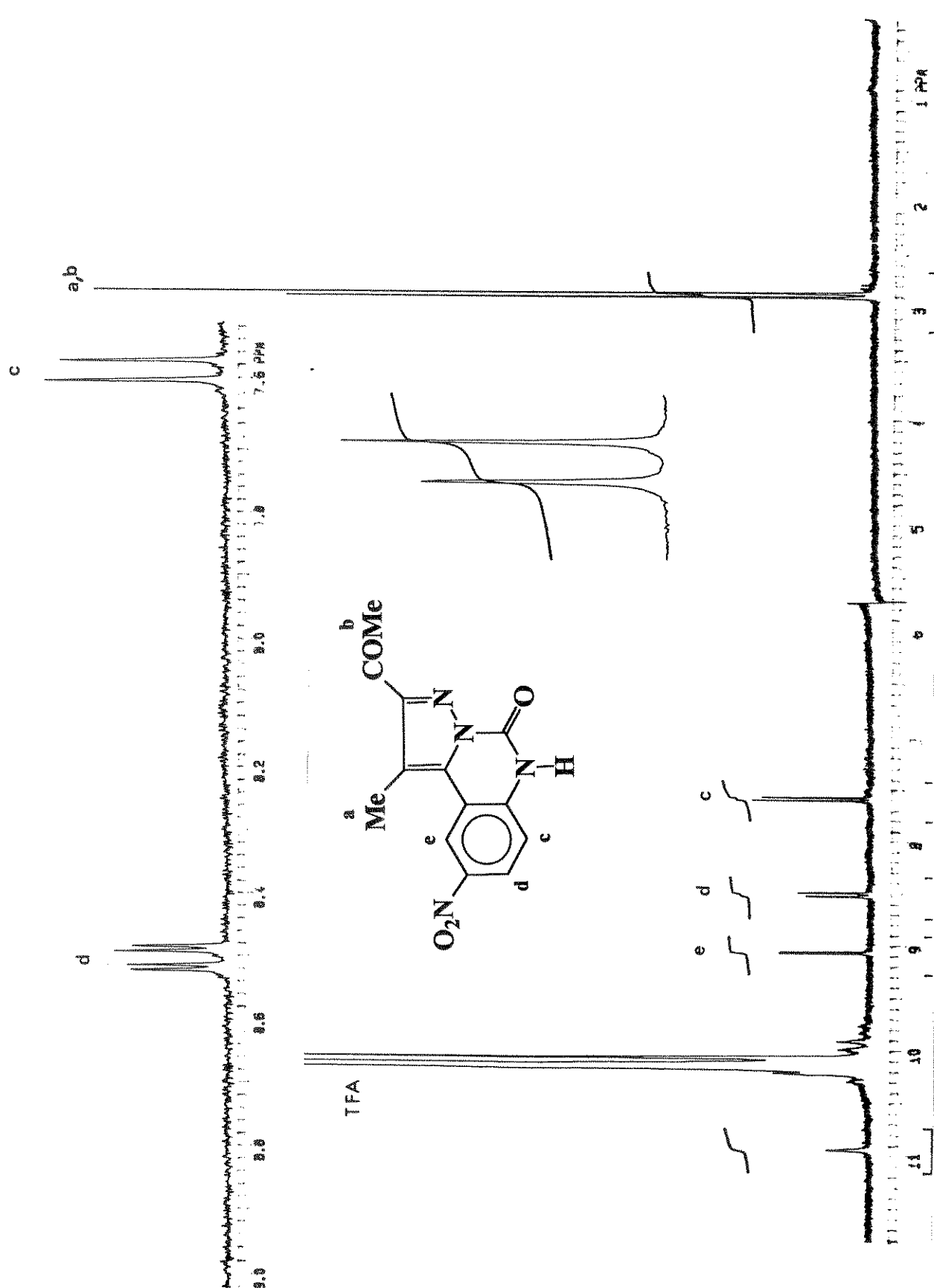


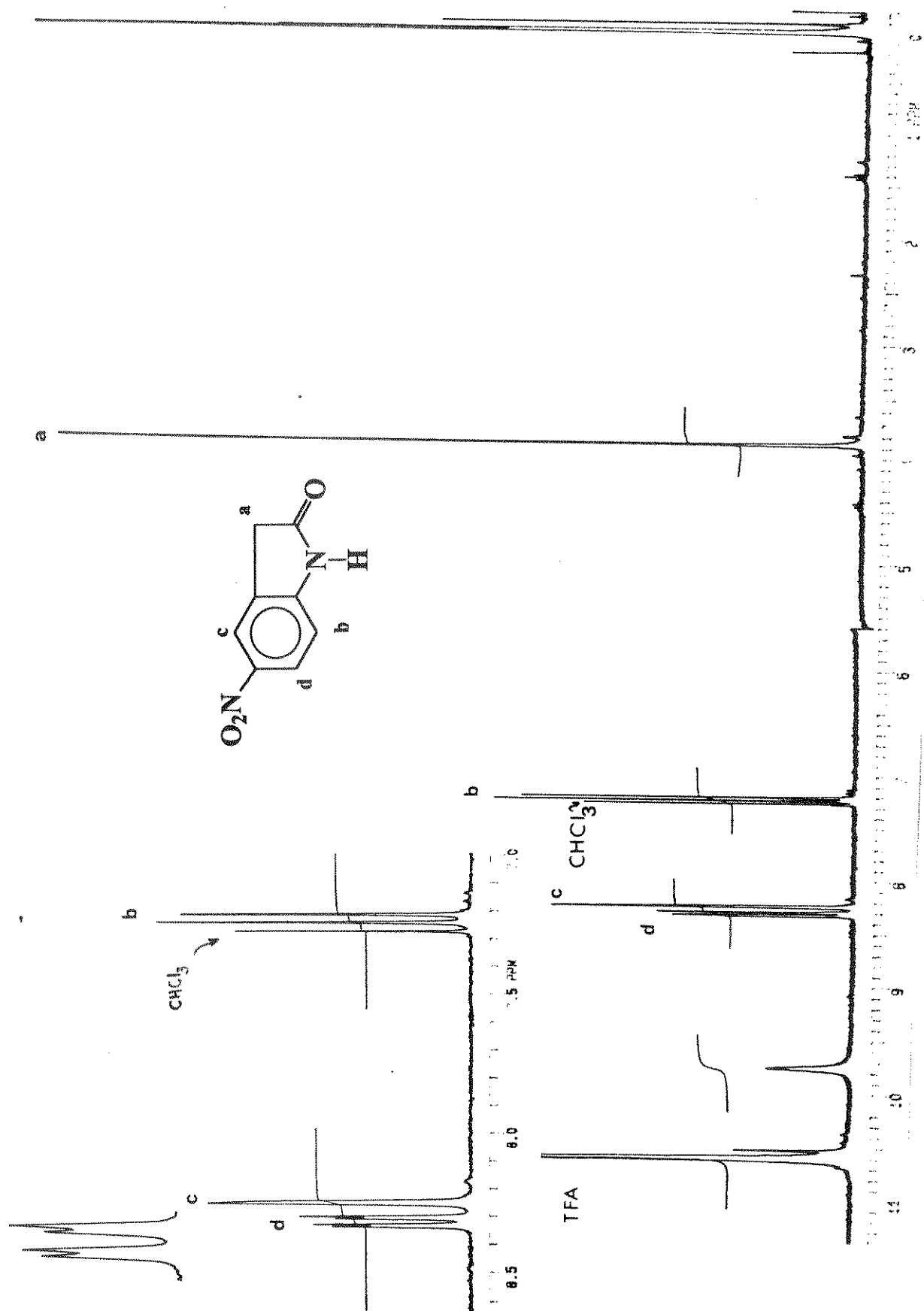
**34- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78h (KBr)**

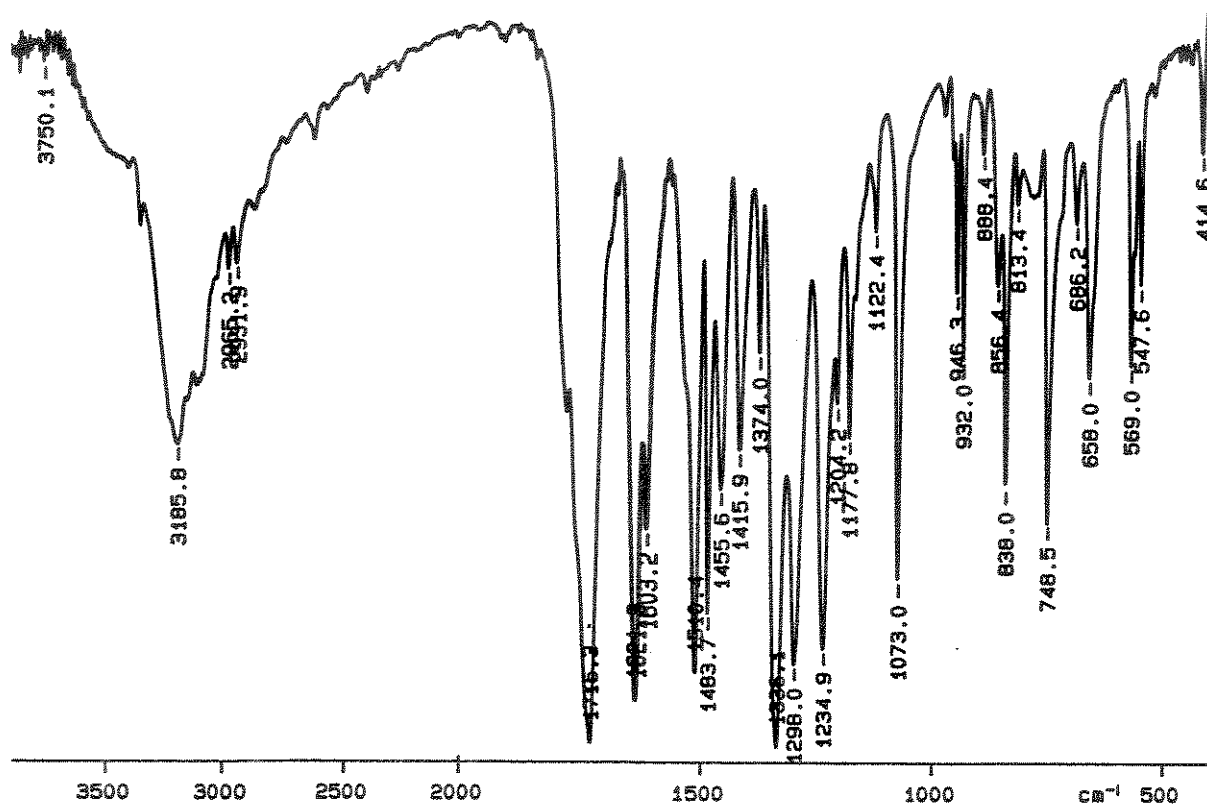


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
287.00	287.0	15.00	225.00	225.0	8.75	141.00	141.0	3.13
286.00	286.0	100.00	198.00	198.0	4.38	140.00	140.0	2.50
272.00	272.0	3.75	197.00	197.0	22.50	115.00	115.0	1.88
271.00	271.0	28.75	1906.00	1906.0	0.00	114.00	114.0	2.50
241.00	241.0	10.00	196.00	196.0	7.50	92.00	92.0	1.88
242.00	242.0	71.56	170.00	170.0	2.50	91.00	91.0	2.50
227.00	227.0	6.88	169.00	169.0	2.50	43.00	43.0	27.50
226.00	226.0	3.75	155.00	155.0	2.50			

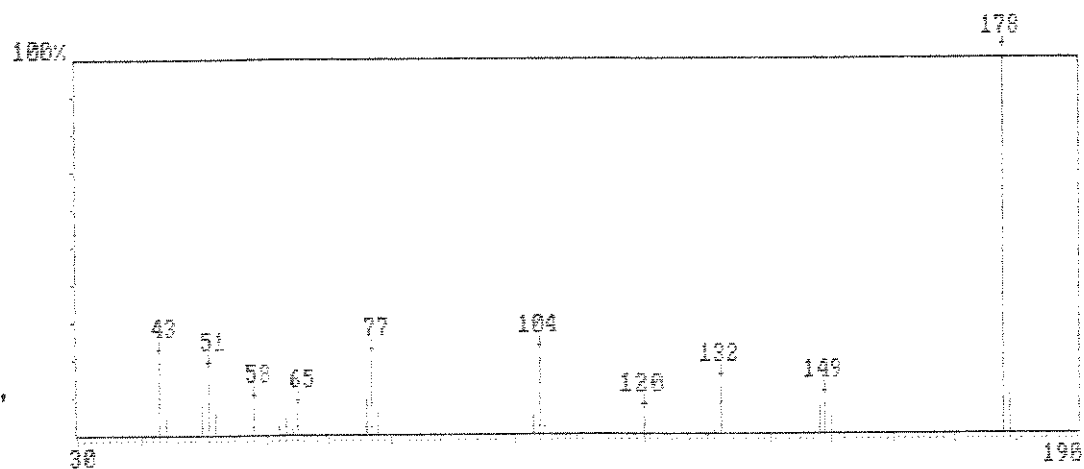
**35- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 78h (70 eV)**

36- Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  da pirazoloquinazolinona 78h ( $\text{CDCl}_3/\text{TFA}$ )

37- Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 5-nitro-oxindol (88a) (CDCl<sub>3</sub>/TFA)

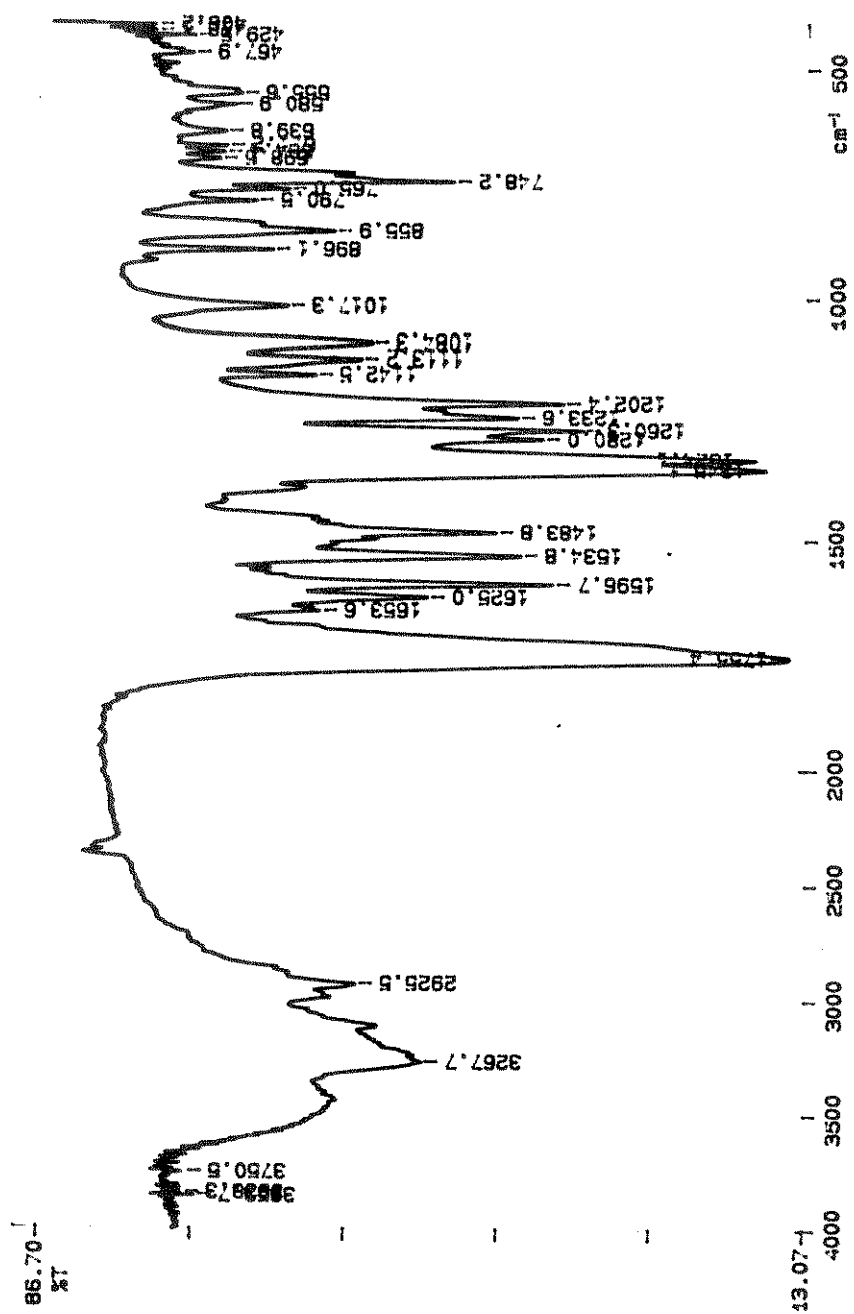


38- Espectro de IV de 5-nitro-oxindol (88a) (KBr)

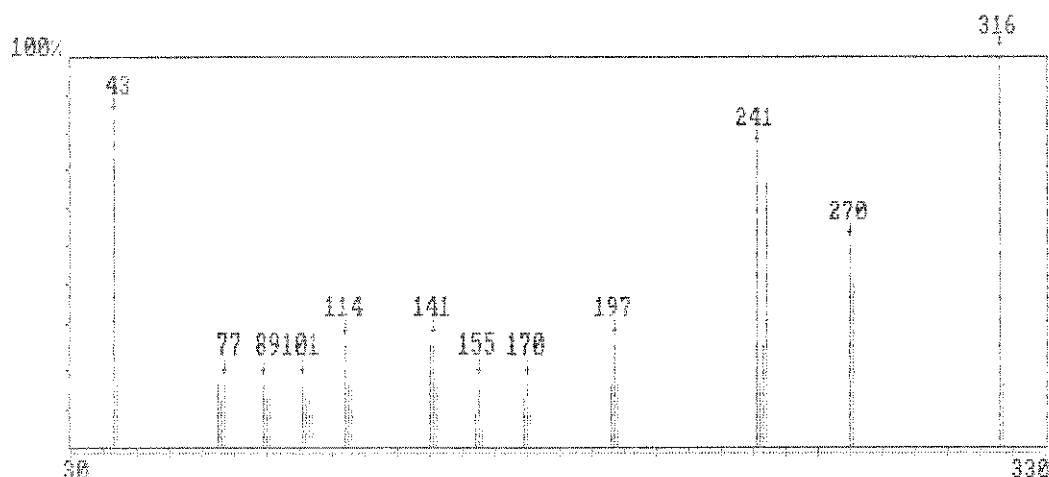


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
179.0	105.0	10.00	105.00	105.0	2.00	62.00	62.0	2.00
178.0	104.0	100.00	104.00	104.0	20.00	58.00	58.0	7.00
150.0	103.0	5.00	103.00	103.0	5.00	52.00	52.0	5.00
149.0	78.0	8.00	78.00	78.0	6.00	51.00	51.0	16.00
148.0	77.0	7.00	77.00	77.0	19.00	50.00	50.0	8.00
133.0	75.0	1.00	75.00	75.0	9.00	44.00	44.0	4.00
132.0	65.0	11.00	65.00	65.0	5.00	42.00	42.0	19.00
131.0	64.0	1.00	64.00	64.0	1.50			
120.0	63.0	4.00	63.00	63.0	4.50			

39- Espectro de massa de 5-nitro-oxindol (88a) (70 eV)



40- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78i (KBr)



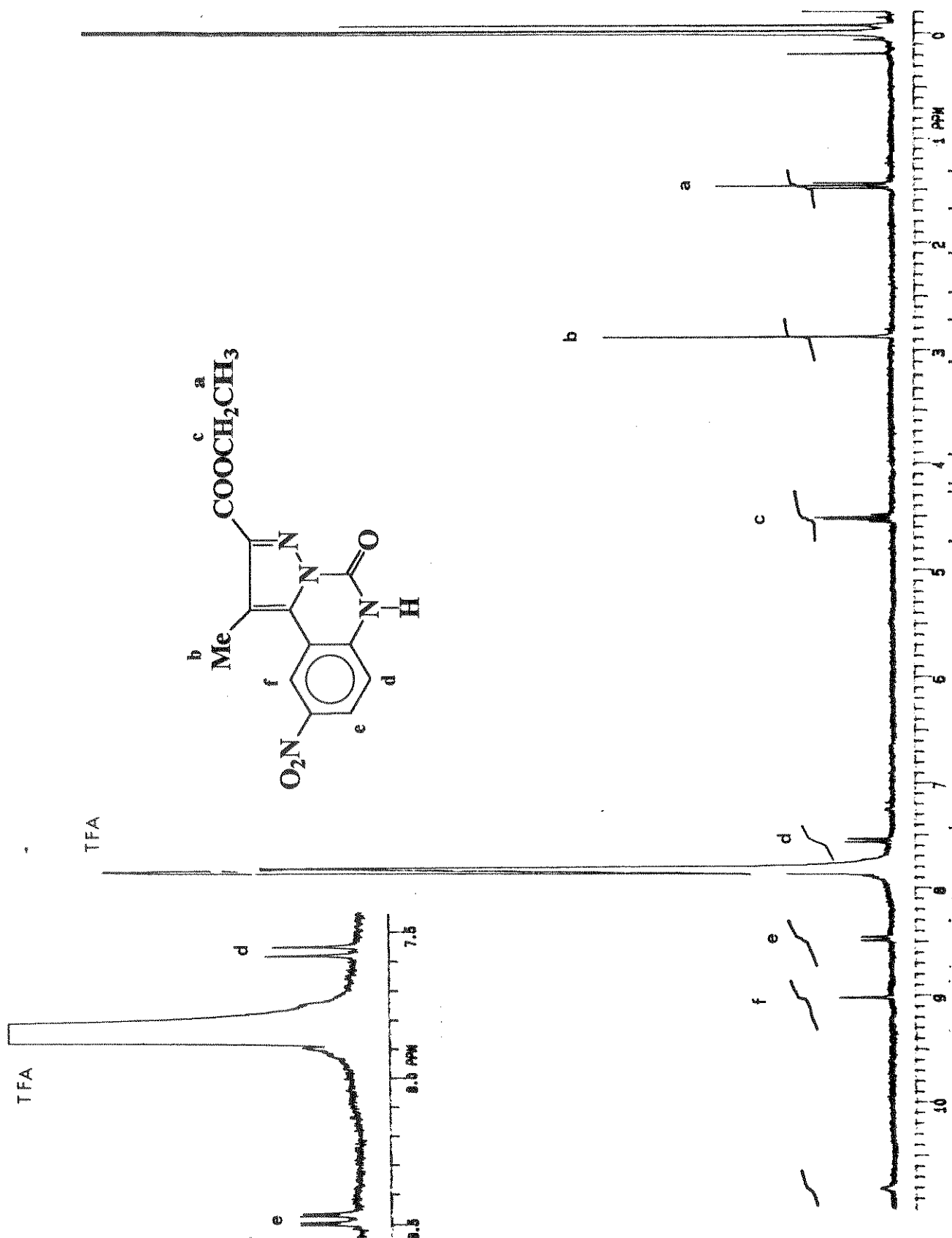
## Espectro de Massas

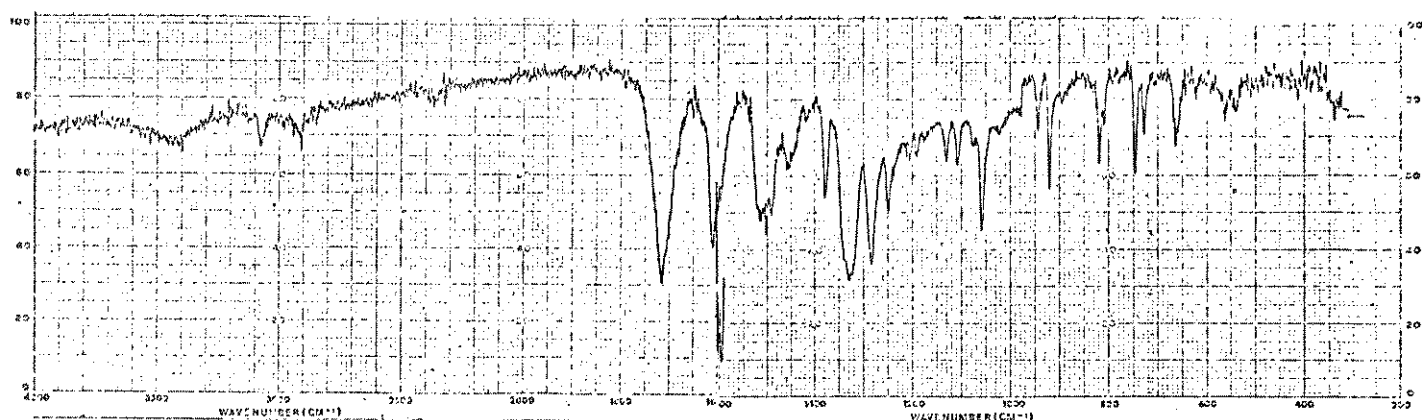
Arquivo: pq78i

Relacao dos picos

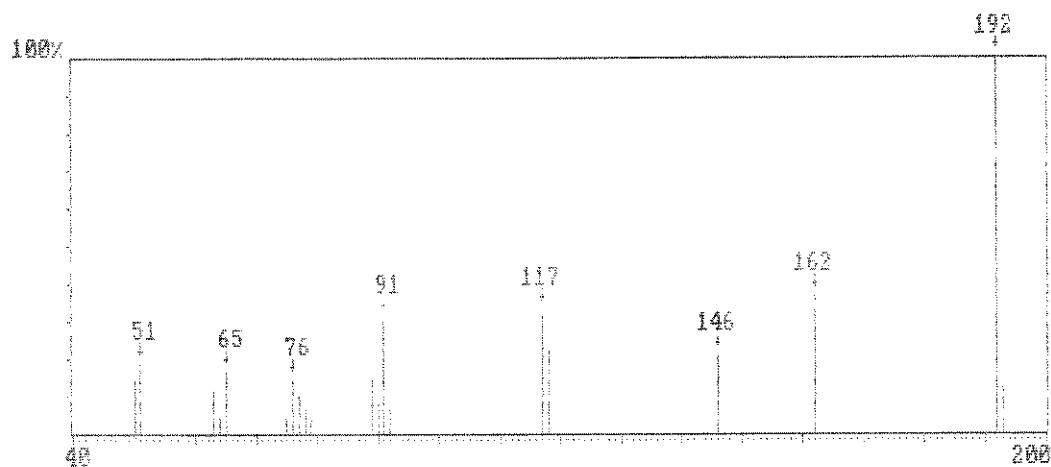
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
317.00	317.0	16.67	170.00	170.0	16.67	103.00	103.0	12.50
316.00	316.0	100.00	169.00	169.0	12.50	102.00	102.0	12.50
271.00	271.0	41.67	158.00	158.0	4.17	101.00	101.0	16.67
270.00	270.0	50.00	155.00	155.0	16.67	91.00	91.0	12.50
244.00	244.0	66.67	154.00	154.0	8.33	90.00	90.0	12.50
243.00	243.0	25.00	142.00	142.0	16.67	89.00	89.0	16.67
242.00	242.0	16.67	141.00	141.0	25.00	77.00	77.0	16.67
241.00	241.0	75.00	140.00	140.0	25.00	76.00	76.0	12.50
198.00	198.0	16.67	116.00	116.0	16.67	75.00	75.0	16.67
197.00	197.0	25.00	115.00	115.0	16.67	44.00	44.0	16.67
196.00	196.0	16.67	114.00	114.0	25.00	43.00	43.0	83.33
171.00	171.0	8.33	104.00	104.0	8.33			



42- Espectro de RMN<sup>1</sup>H da pirazoloquinazolinona 78i (CDCl<sub>3</sub>/TFA)

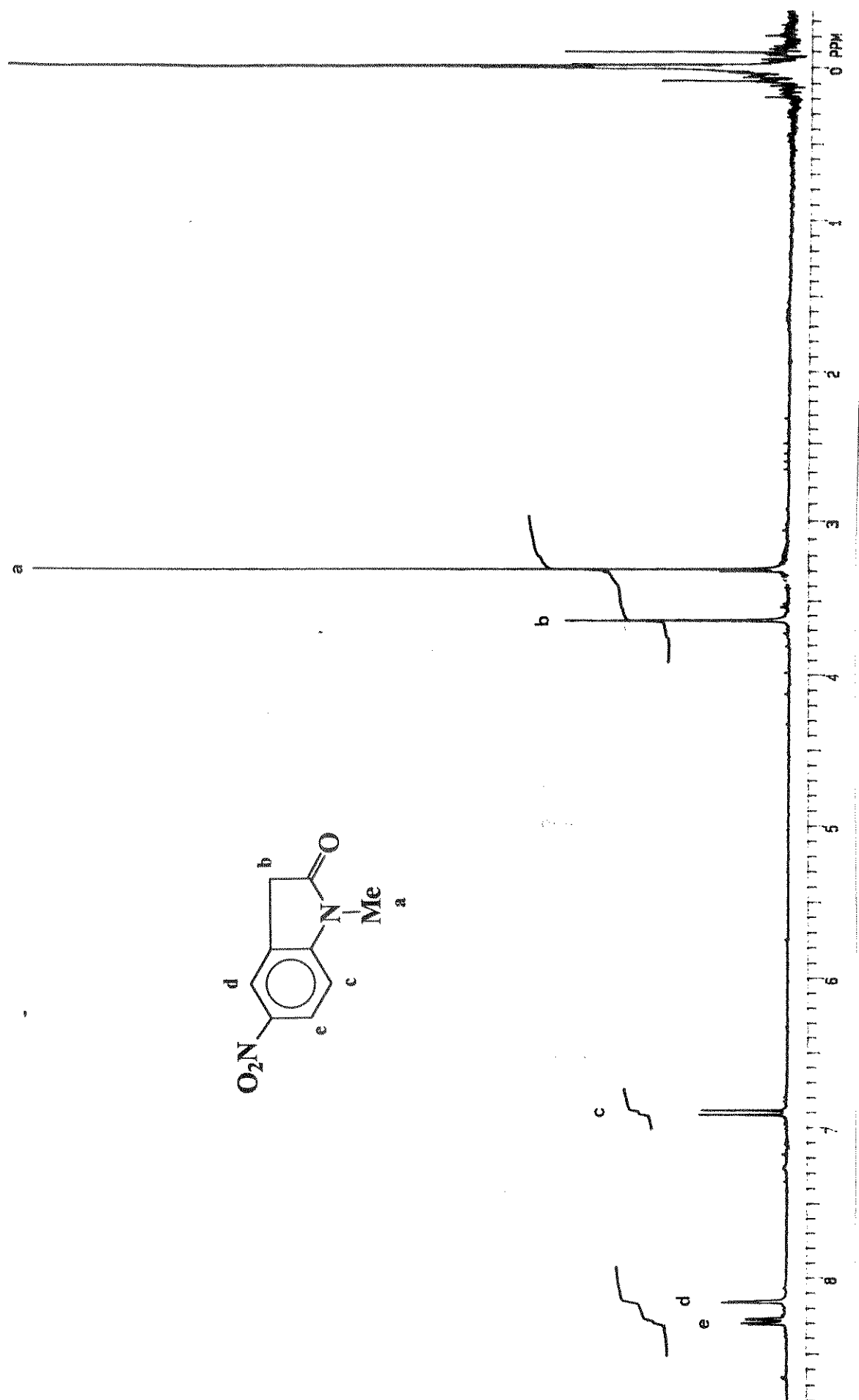


#### 43- Espectro de IV de 1-metil-5-nitro-oxindol (88b) (KBr)



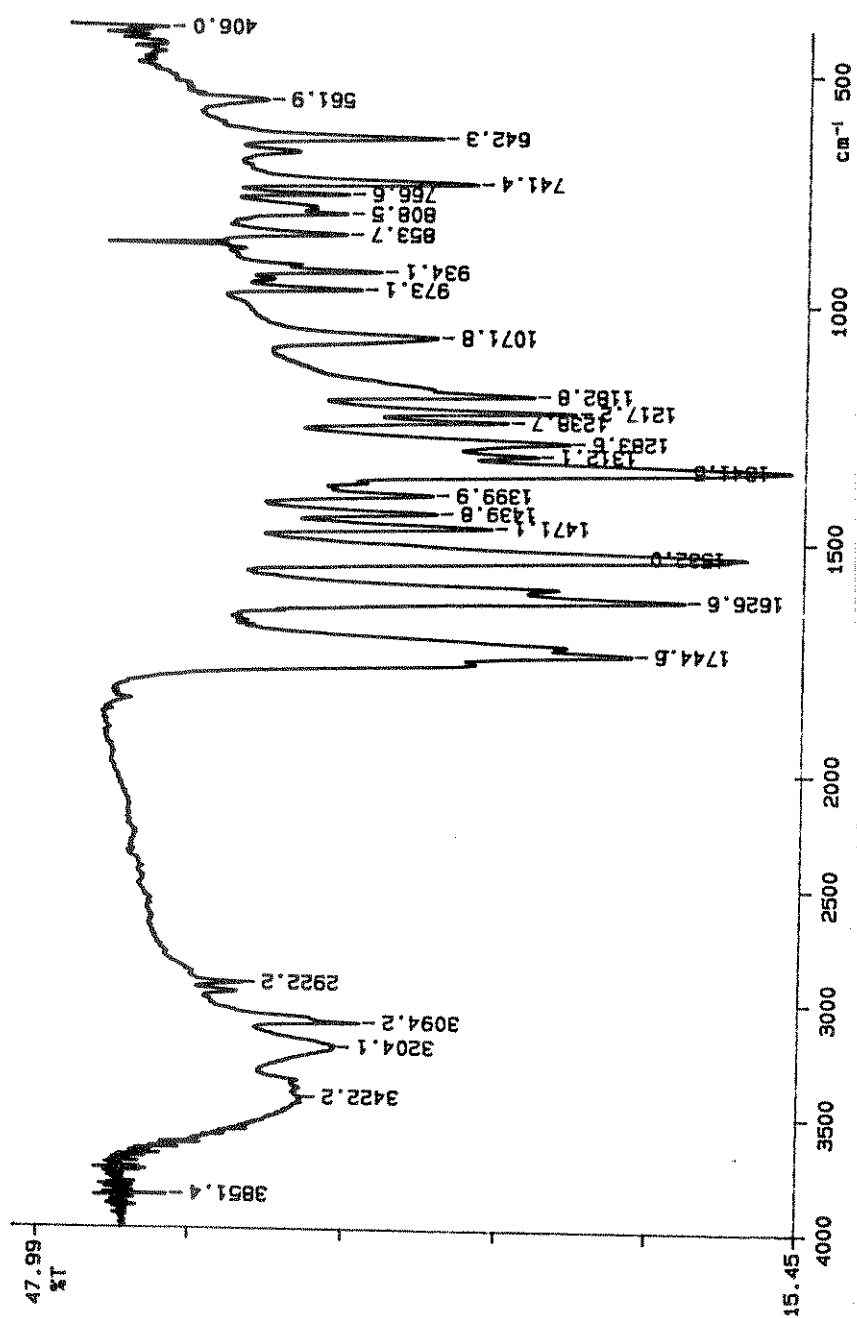
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
193.00	193.0	12.24	91.00	91.0	30.61	75.00	75.0	4.08
192.00	192.0	100.00	90.00	90.0	8.16	65.00	65.0	16.33
162.00	162.0	36.73	89.00	89.0	14.29	64.00	64.0	4.08
146.00	146.0	20.41	79.00	79.0	4.08	63.00	63.0	11.22
118.00	118.0	22.45	78.00	78.0	6.12	51.00	51.0	18.37
117.00	117.0	32.65	77.00	77.0	10.20	50.00	50.0	14.29
92.00	92.0	6.12	76.00	76.0	14.29			

#### 44- Espectro de massa de 1-metil-5-nitro-oxindol (88b) (70 eV)

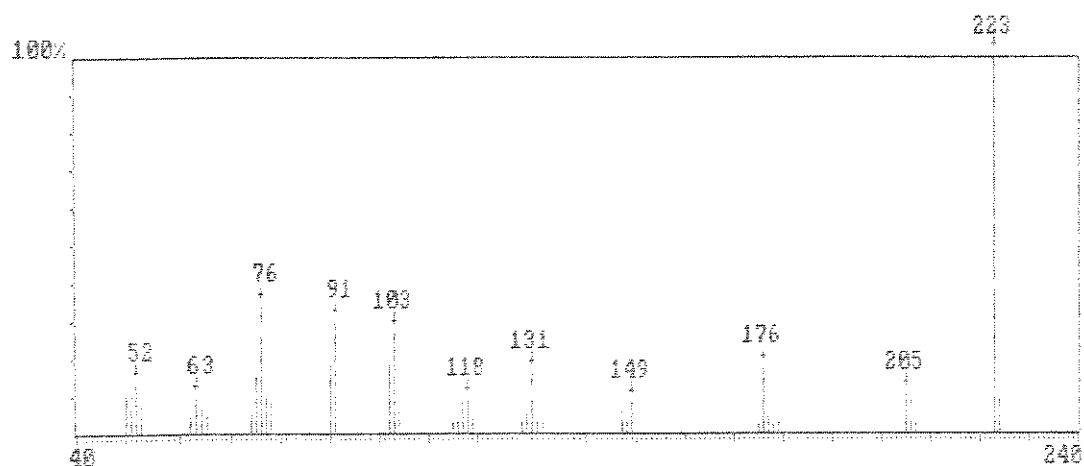


174

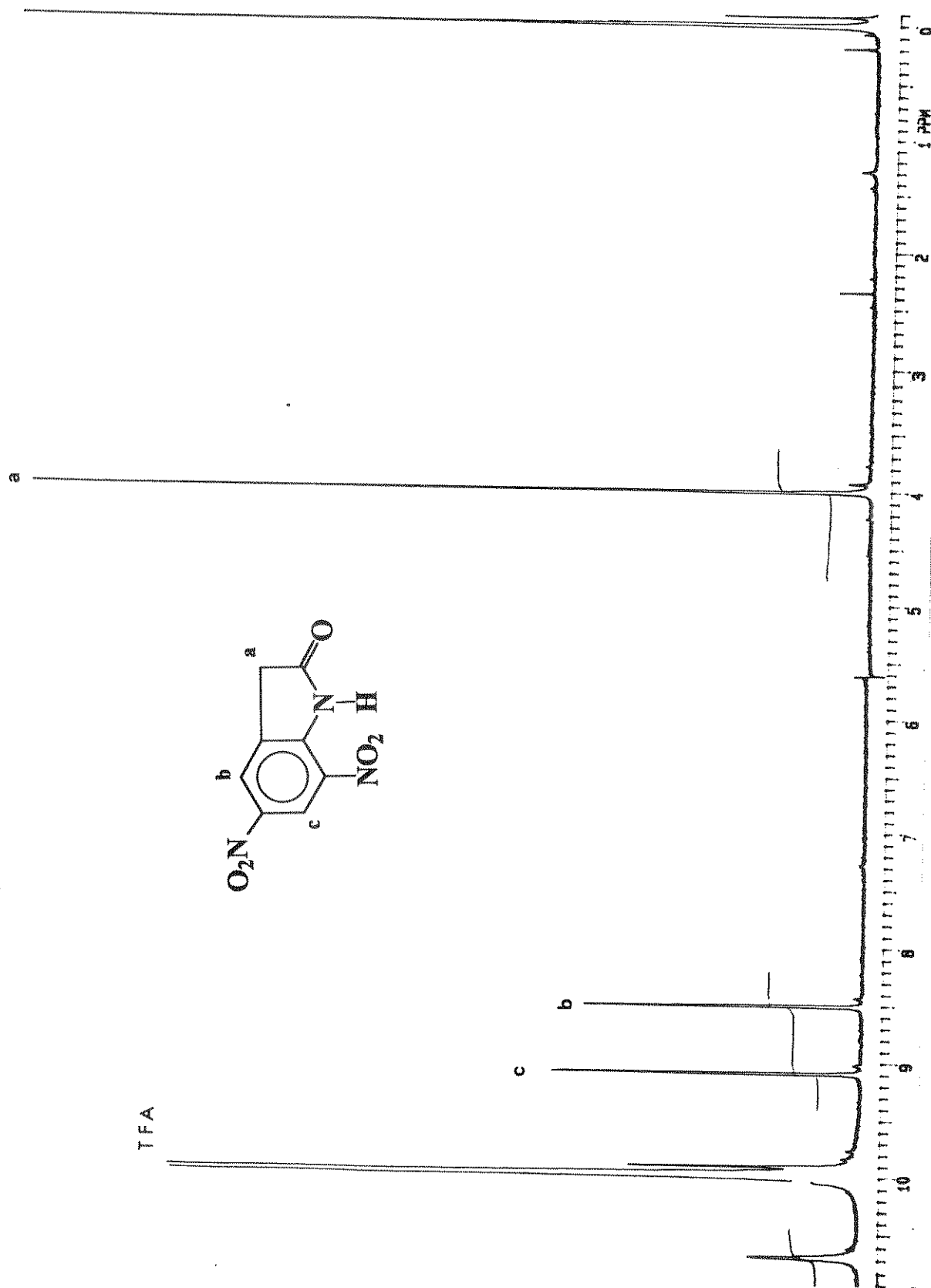
45- Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 1-metil-5-nitro-oxindol (88b) (CDCl<sub>3</sub>)

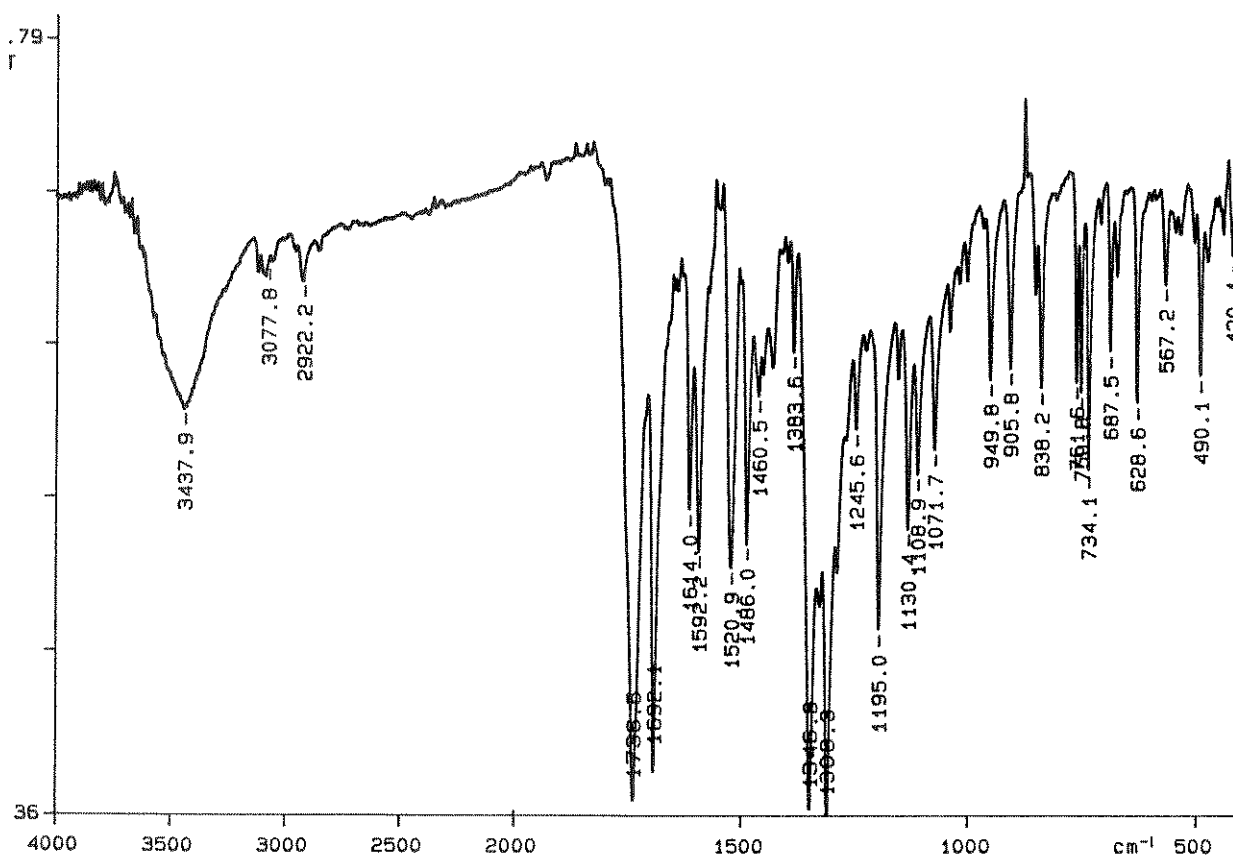


46- Espectro de IV de 5,7-dinitro-oxindol (88c) (KBr)

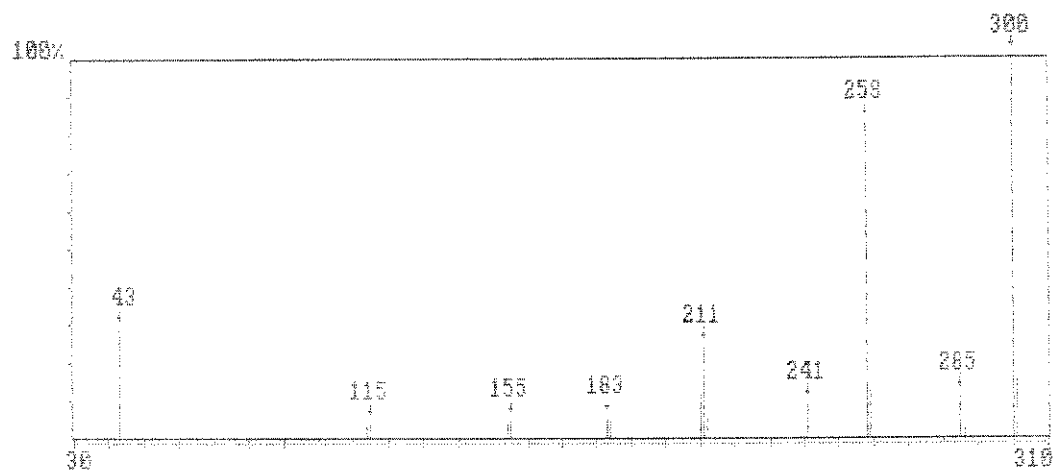


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
224.00	224.0	9.63	132.00	132.0	2.59	78.00	78.0	10.00
223.00	223.0	100.00	131.00	131.0	15.93	77.00	77.0	9.63
207.00	207.0	3.70	130.00	130.0	7.41	76.00	76.0	33.33
206.00	206.0	8.89	129.00	129.0	2.59	75.00	75.0	15.19
205.00	205.0	10.00	119.00	119.0	4.81	74.00	74.0	5.56
179.00	179.0	3.70	118.00	118.0	8.52	65.00	65.0	5.19
178.00	178.0	1.85	117.00	117.0	7.78	64.00	64.0	6.67
177.00	177.0	4.07	116.00	116.0	2.59	63.00	63.0	9.63
176.00	176.0	17.41	115.00	115.0	2.96	62.00	62.0	4.44
175.00	175.0	1.85	104.00	104.0	5.56	53.00	53.0	7.04
149.00	149.0	8.15	103.00	103.0	26.30	52.00	52.0	12.96
148.00	148.0	4.07	102.00	102.0	17.78	51.00	51.0	10.00
147.00	147.0	5.56	91.00	91.0	25.61	50.00	50.0	10.00
131.00	131.0	2.96	90.00	90.0	19.15			

48- Espectro de RMN<sup>1</sup>H de 5,7-dinitro-oxindol (88c) (CDCl<sub>3</sub>/TFA)

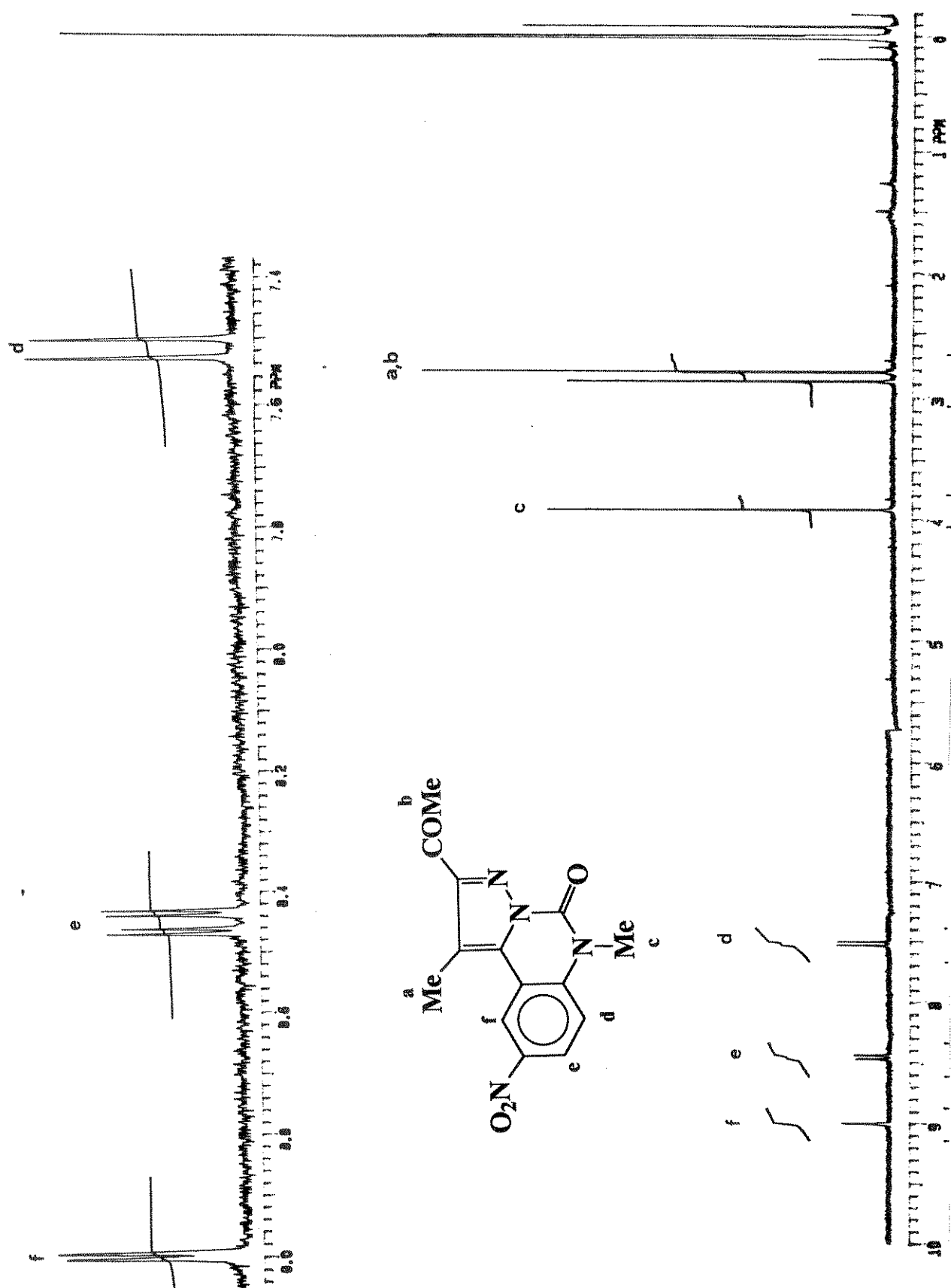


49- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 78j (KBr)

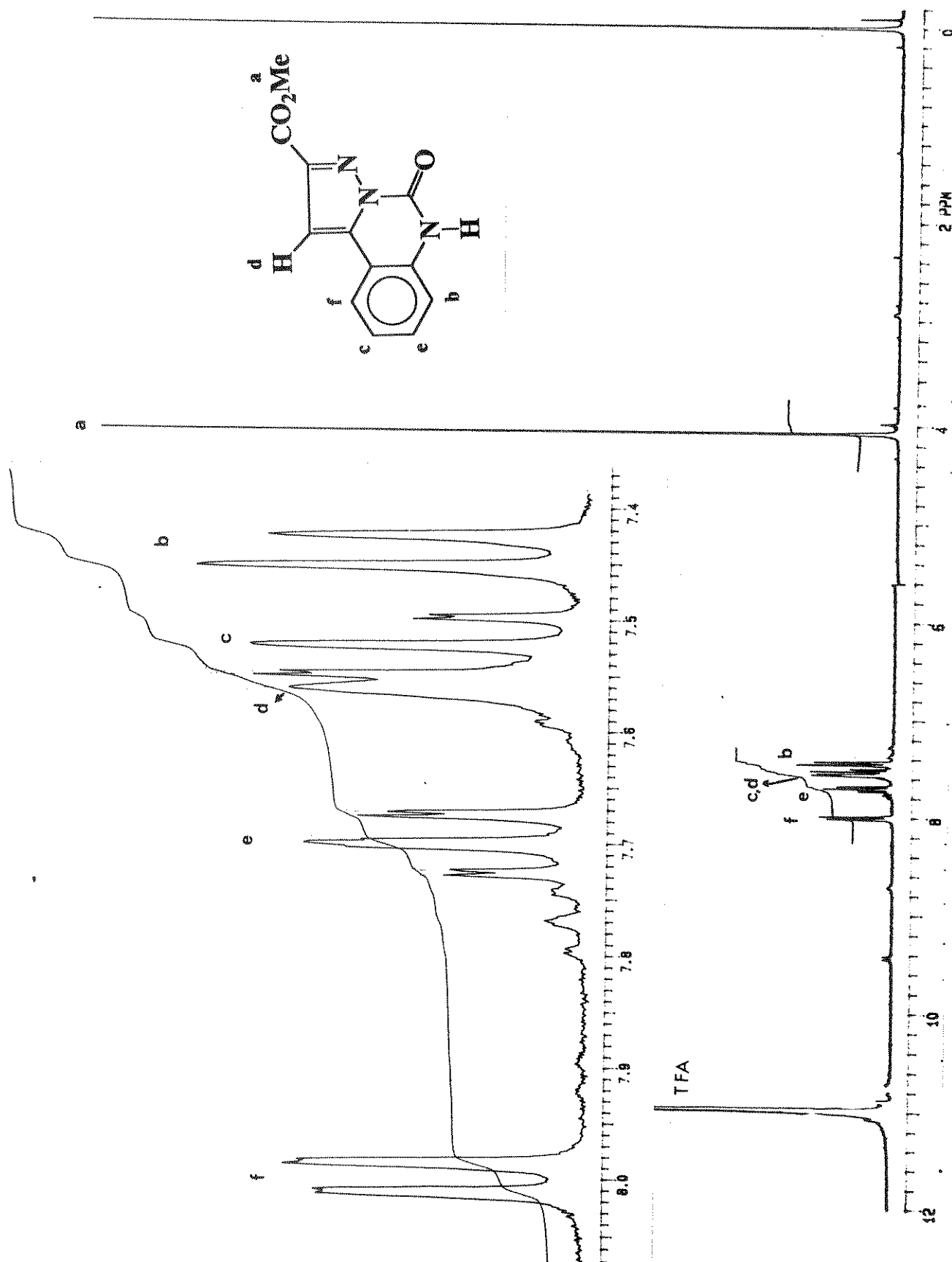


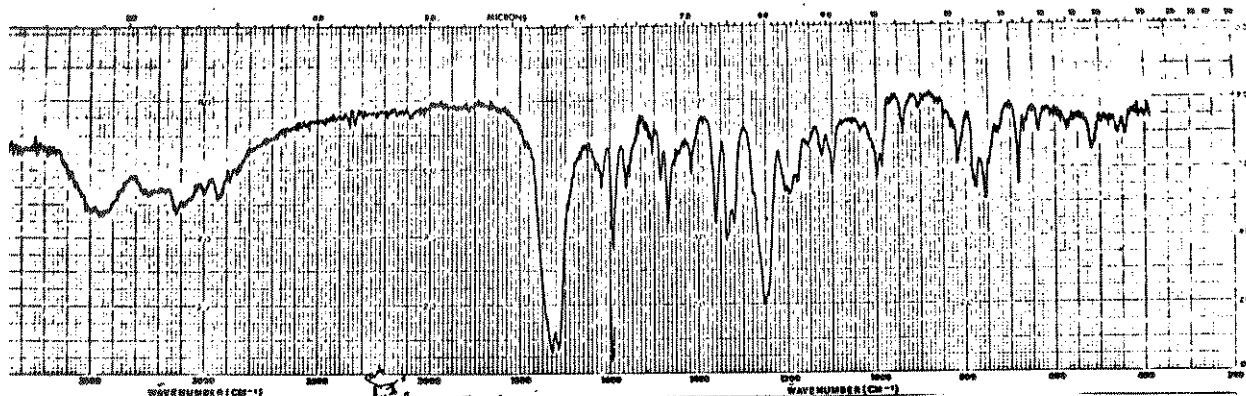
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
301.00	301.0	17.06	241.00	241.0	8.82	155.00	155.0	4.12
300.00	300.0	100.00	212.00	212.0	5.29	154.00	154.0	3.53
286.00	286.0	2.06	211.00	211.0	23.53	115.00	115.0	3.24
285.00	285.0	10.59	210.00	210.0	11.18	114.00	114.0	2.94
259.00	259.0	12.94	184.00	184.0	4.12	43.00	43.0	25.24
258.00	258.0	52.40	183.00	183.0	4.71			

50- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 78j (70 eV)

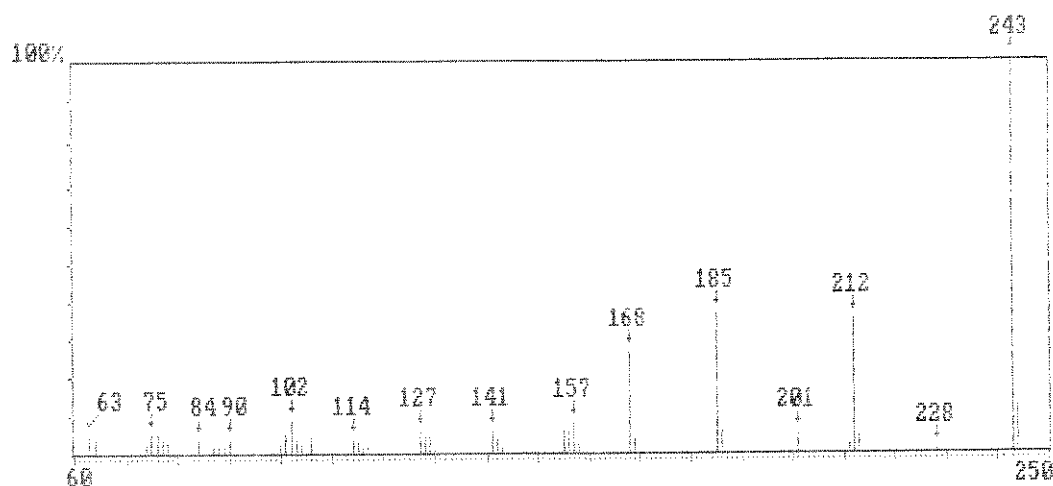
51- Espectro de RMN<sup>1</sup>H da pirazoloquinazolinona 78j (CDCl<sub>3</sub>)



52- Espectro de RMN $^1\text{H}$  da pirazoloquinazolinona **99a** ( $\text{CDCl}_3/\text{TFA}$ )

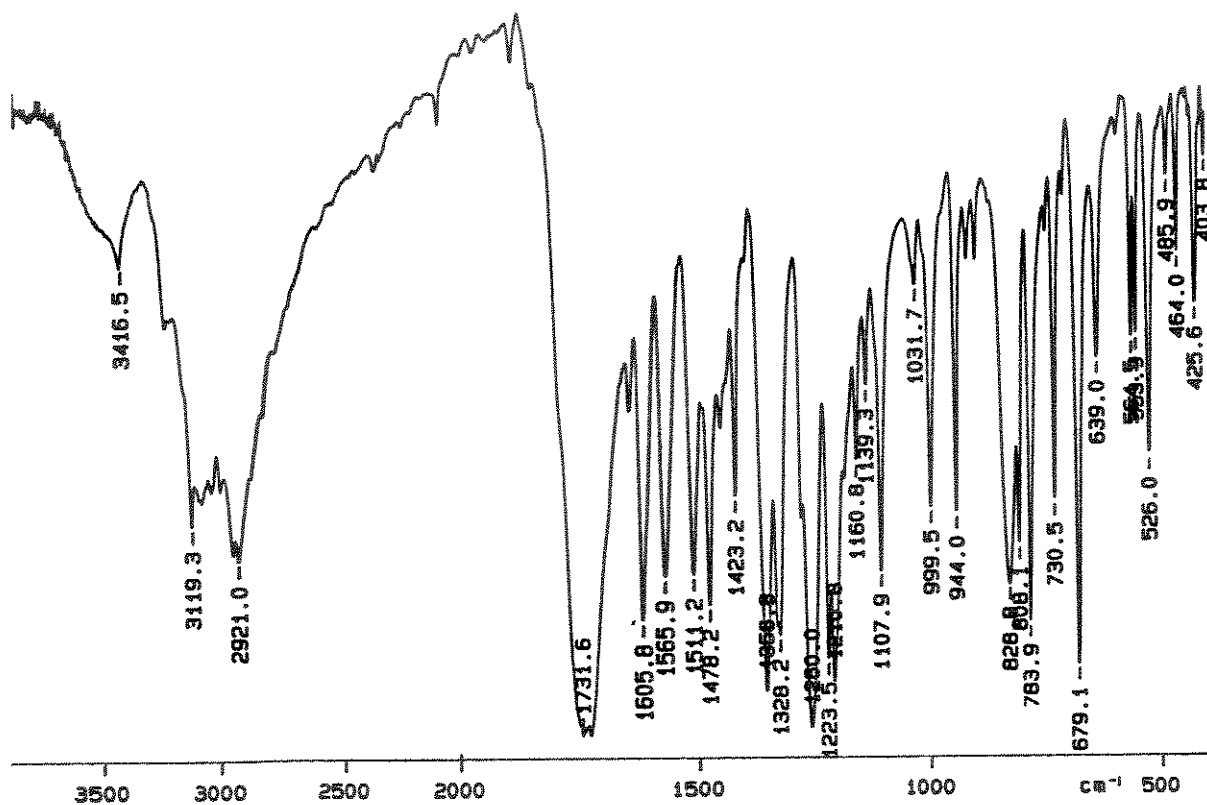


53- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona **99a** (KBr)

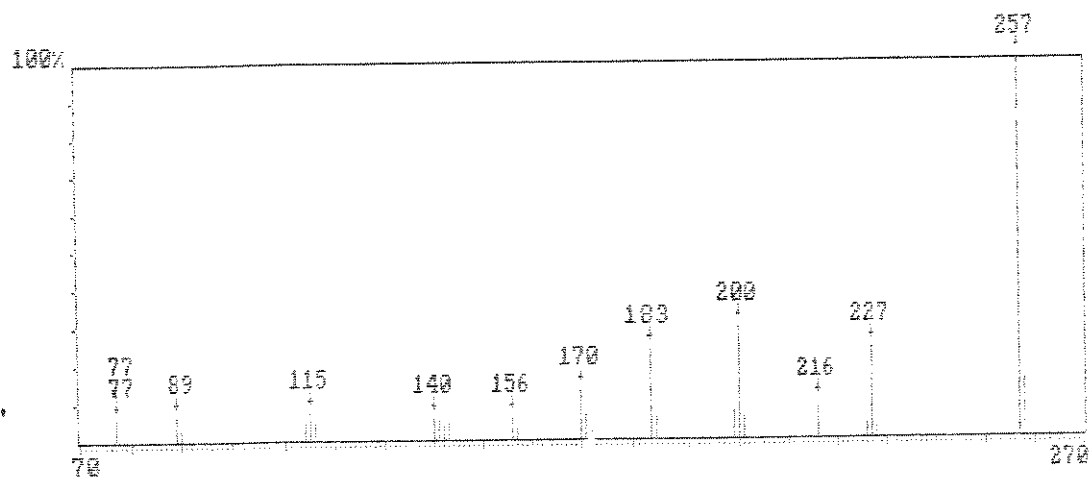


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
244.00	244.0	11.83	143.00	143.0	1.50	101.00	101.0	5.33
243.00	243.0	100.00	142.00	142.0	3.50	100.00	100.0	2.00
213.00	213.0	4.50	141.00	141.0	5.67	90.00	90.0	3.83
212.00	212.0	35.00	130.00	130.0	2.17	89.00	89.0	1.67
211.00	211.0	2.17	129.00	129.0	4.33	88.00	88.0	1.67
228.00	228.0	1.00	128.00	128.0	4.50	87.00	87.0	1.58
201.00	201.0	5.17	127.00	127.0	5.67	84.00	84.0	3.53
186.00	186.0	5.50	117.00	117.0	1.33	78.00	78.0	3.58
185.00	185.0	36.67	116.00	116.0	1.42	77.00	77.0	3.33
169.00	169.0	3.50	115.00	115.0	2.75	76.00	76.0	4.63
168.00	168.0	26.67	114.00	114.0	3.83	75.00	75.0	5.00
158.00	158.0	2.00	106.00	106.0	4.00	74.00	74.0	2.33
157.00	157.0	8.17	104.00	104.0	2.33	64.00	64.0	3.83
156.00	156.0	6.00	103.00	103.0	3.50	63.00	63.0	5.17
155.00	155.0	5.50	102.00	102.0	8.33			

54- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona **99a** (70 eV)

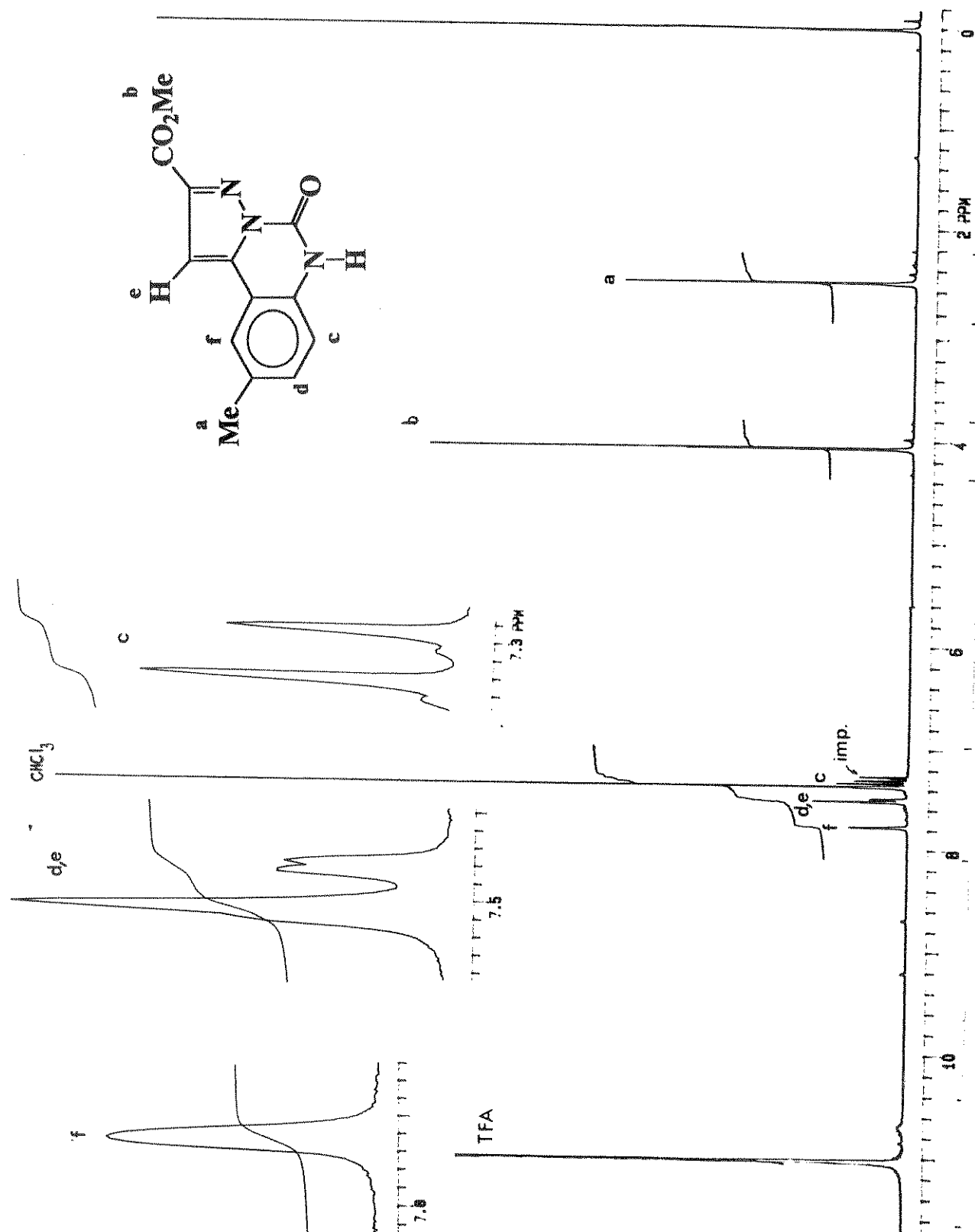


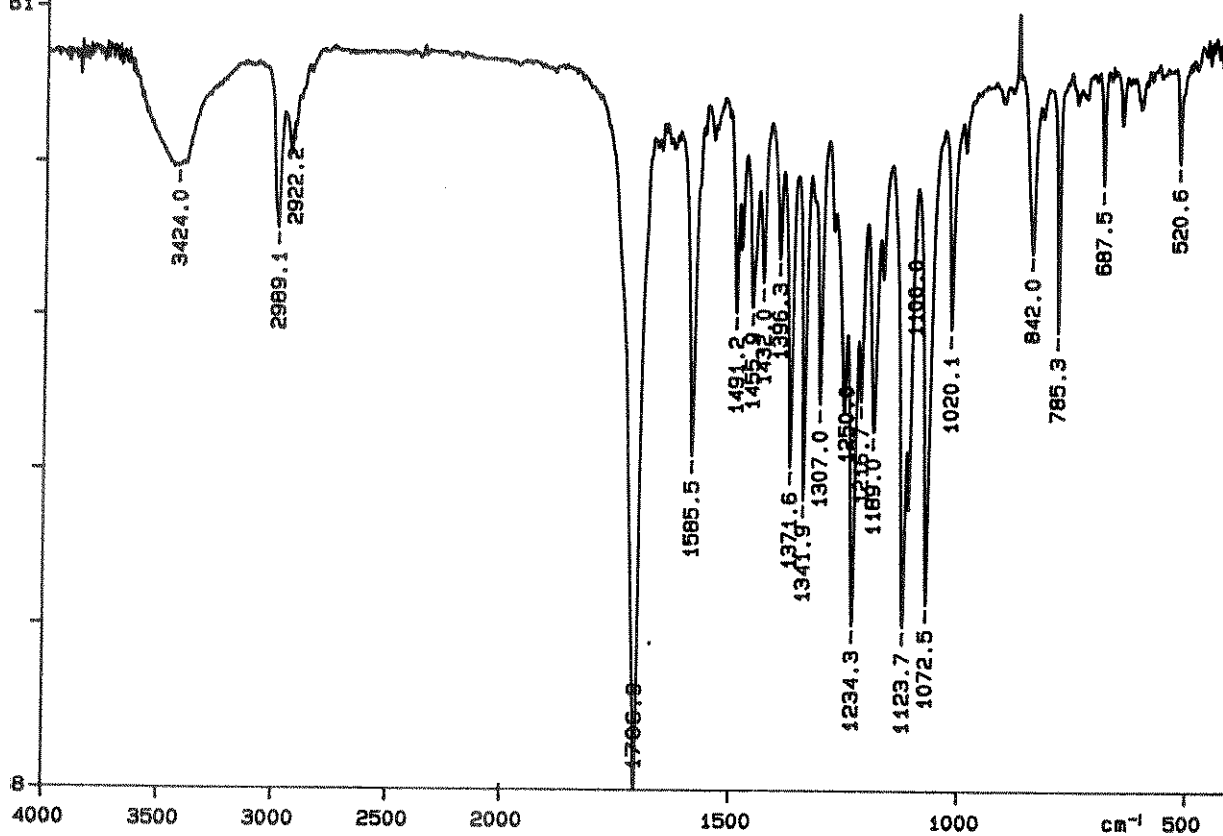
55- Espectro de IV da pirazoloquinazolinona 99b (KBr)



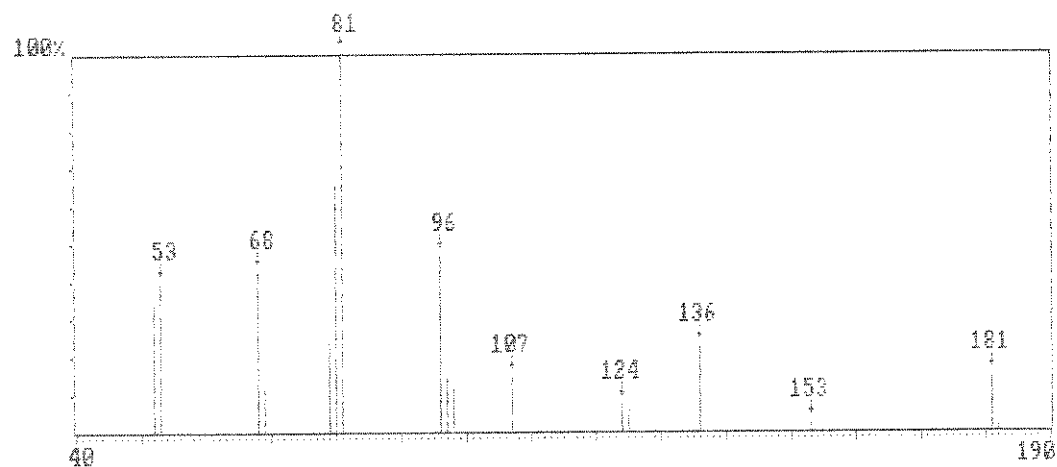
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
8.00	258.0	14.88	184.00	184.0	5.58	141.00	141.0	5.12
7.00	257.0	100.00	183.00	183.0	23.26	140.00	140.0	5.58
18.00	228.0	3.72	172.00	172.0	5.58	116.00	116.0	5.35
17.00	227.0	23.26	171.00	171.0	6.51	115.00	115.0	7.44
16.00	226.0	3.72	170.00	170.0	12.56	114.00	114.0	4.19
15.00	216.0	9.30	157.00	157.0	3.02	90.00	90.0	3.26
11.00	201.0	5.58	156.00	156.0	5.58	89.00	89.0	5.58
10.00	200.0	29.07	143.00	143.0	4.19	77.00	77.0	5.58
9.00	199.0	7.44	142.00	142.0	3.72			

56- Espectro de massa da pirazoloquinazolinona 99b (70 eV)

57- Espectro de RMN $^1\text{H}$  da pirazoloquinazolinona 99b ( $\text{CDCl}_3/\text{TFA}$ )

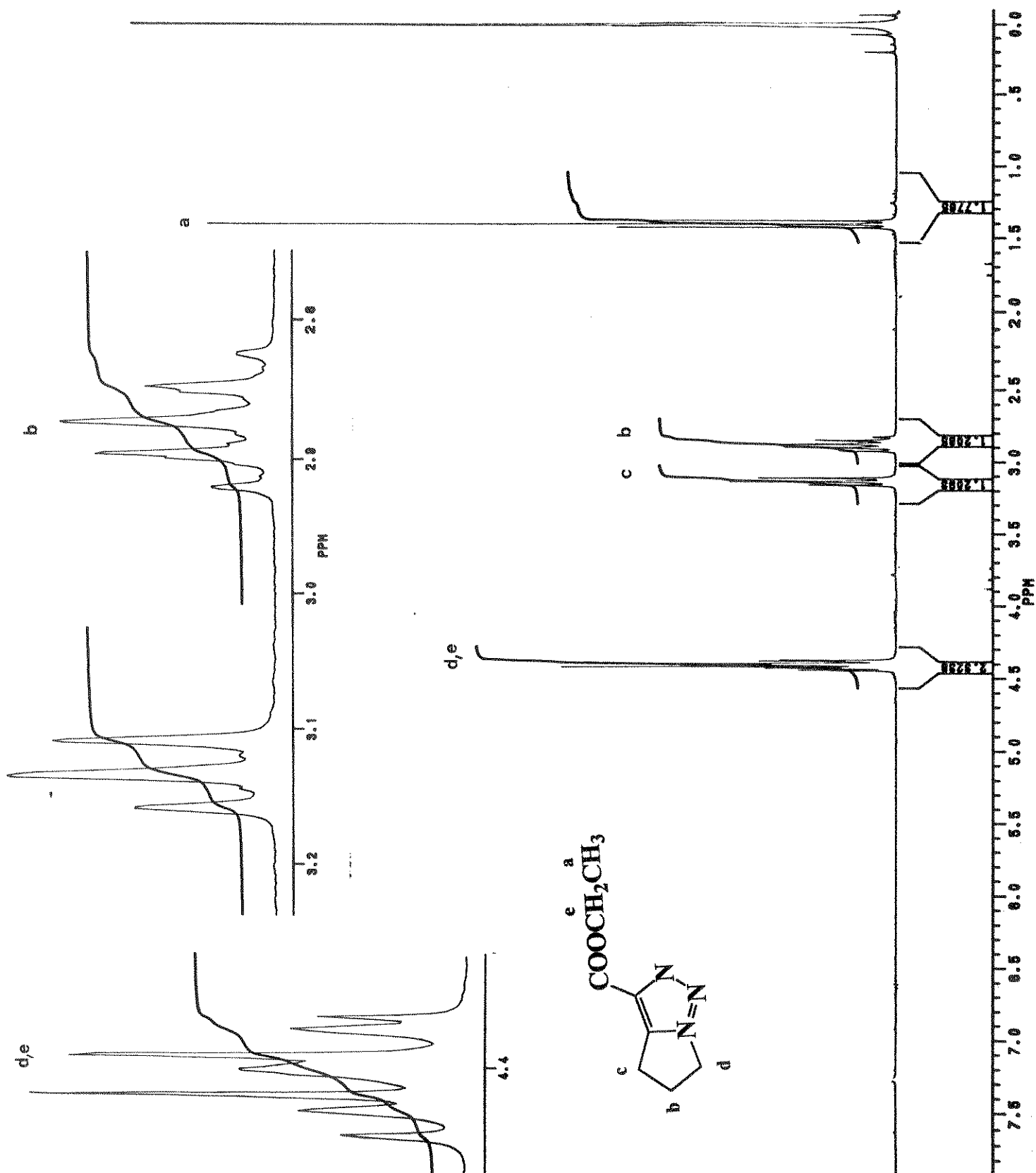


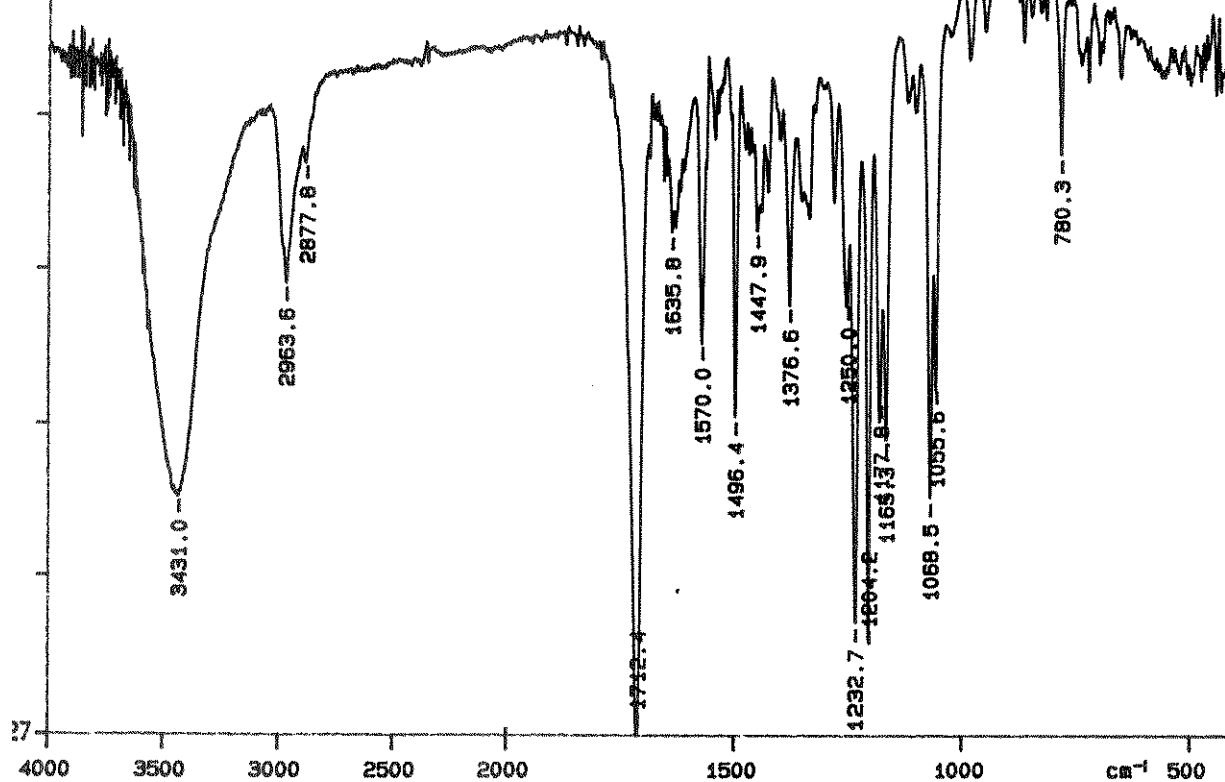
58- Espectro de IV do triazol 95a (KBr)



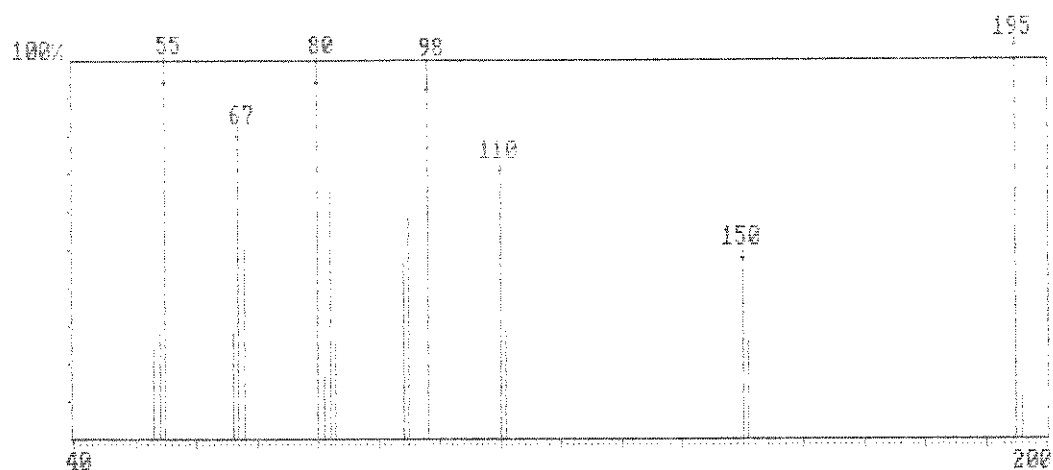
m/z	m/z	Intensidade(en %)	m/z	m/z	Intensidade(en %)	m/z	m/z	Intensidade(en %)
182.00	182.0	2.33	107.00	107.0	13.95	79.00	75.0	23.26
181.00	181.0	13.95	98.00	98.0	11.63	69.00	69.0	11.63
153.00	153.0	2.33	97.00	97.0	13.95	68.00	68.0	41.86
136.00	136.0	22.09	96.00	96.0	46.51	55.00	55.0	39.53
124.00	124.0	5.78	81.00	81.0	100.00	51.00	51.0	33.72
123.00	123.0	5.78	80.00	80.0	43.12			

59- Espectro de massa do triazol 95a (70 eV)

60- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 95a (CDCl<sub>3</sub>)

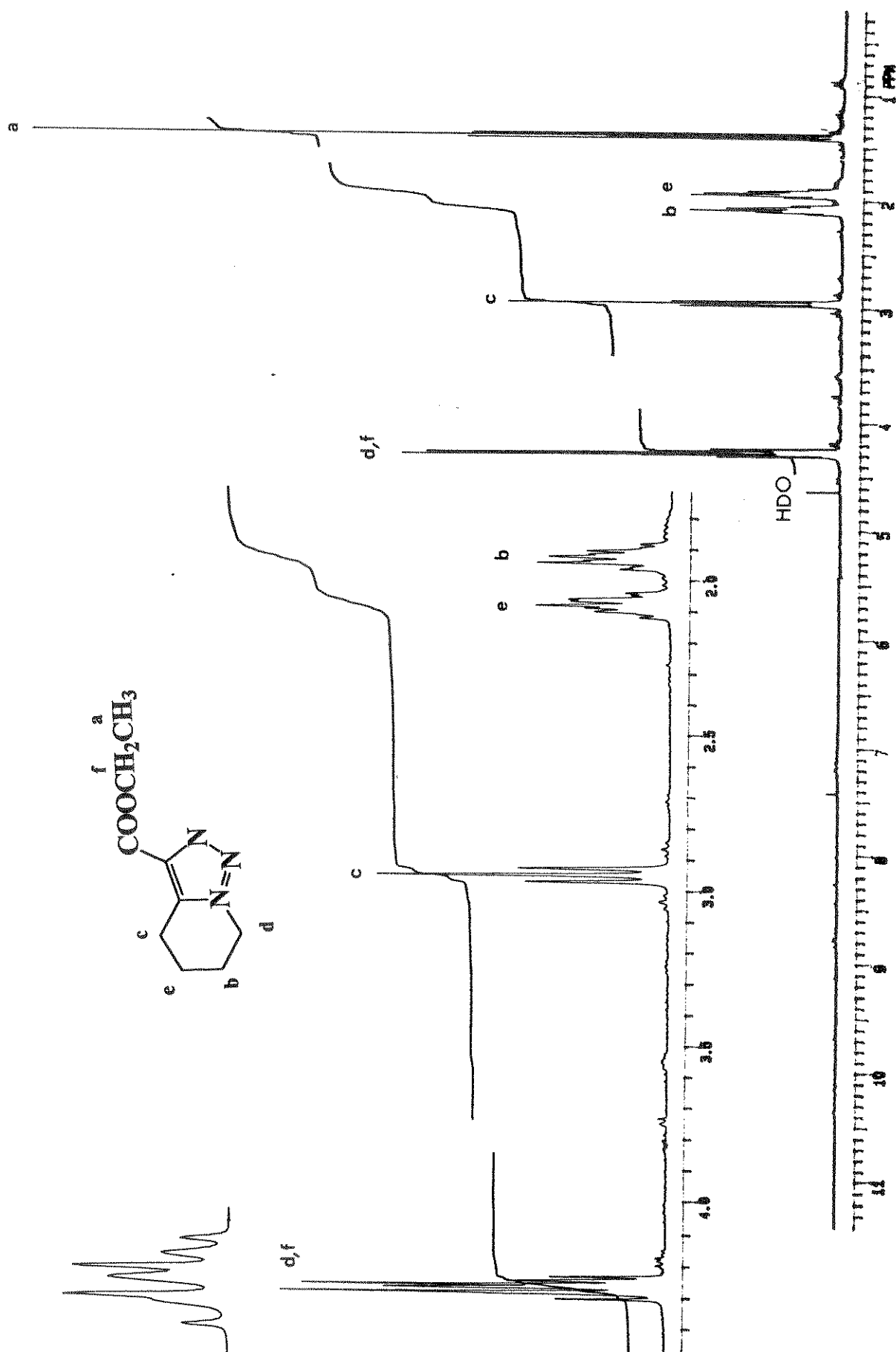


61- Espectro de IV do triazol 95b (KBr)

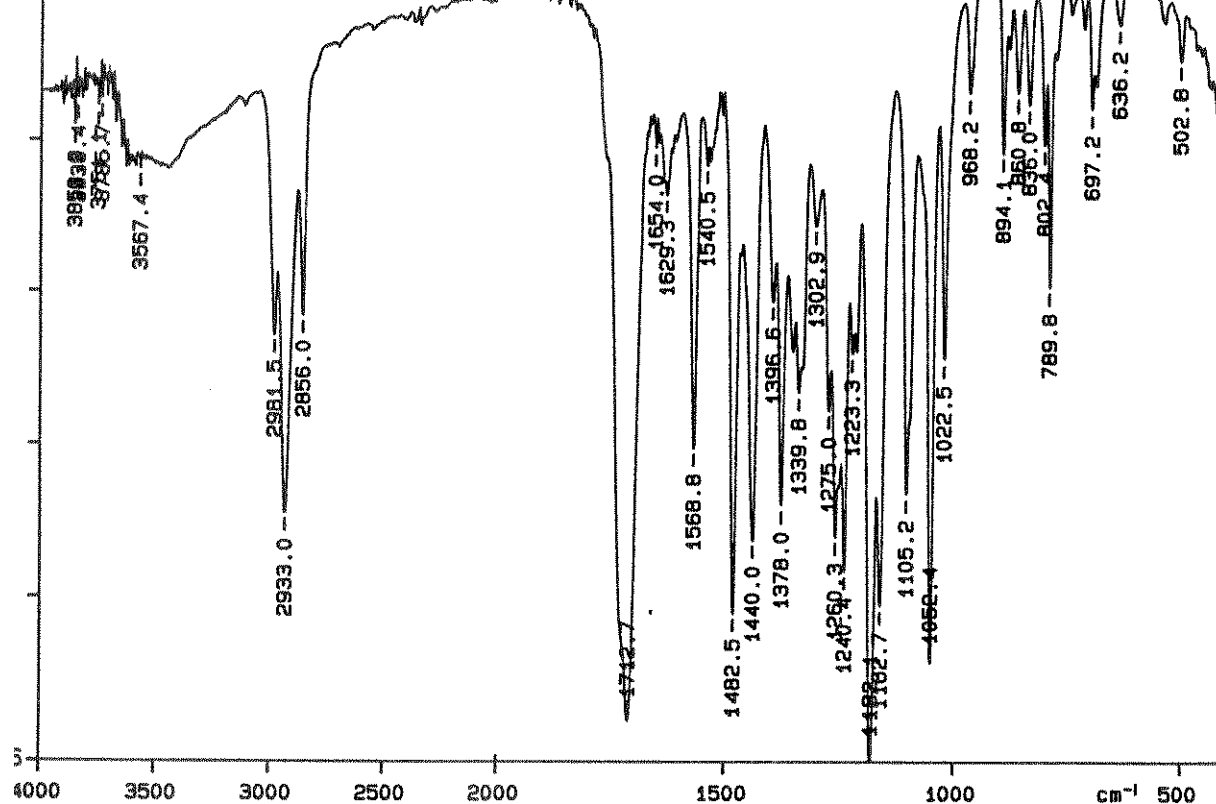


m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
196.00	196.0	11.63	95.00	95.0	58.14	67.00	67.0	76.74
195.00	195.0	100.00	94.00	94.0	46.51	66.00	66.0	27.91
151.00	151.0	25.58	83.00	83.0	27.91	55.00	55.0	90.70
150.00	150.0	44.19	82.00	82.0	65.12	54.00	54.0	27.91
111.00	111.0	30.23	81.00	81.0	16.28	53.00	53.0	23.26
110.00	110.0	61.45	80.00	80.0	90.70			
98.00	98.0	88.37	68.00	68.0	50.00			

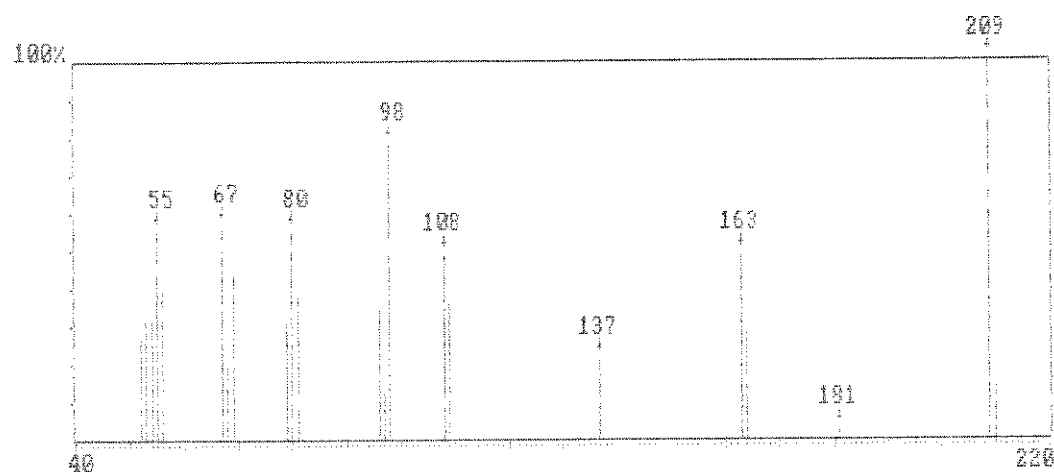
62- Espectro de massa do triazol 95b (70 eV)

63- Espectro de RMN $^1\text{H}$  do triazol 95b ( $\text{CCl}_4$ )



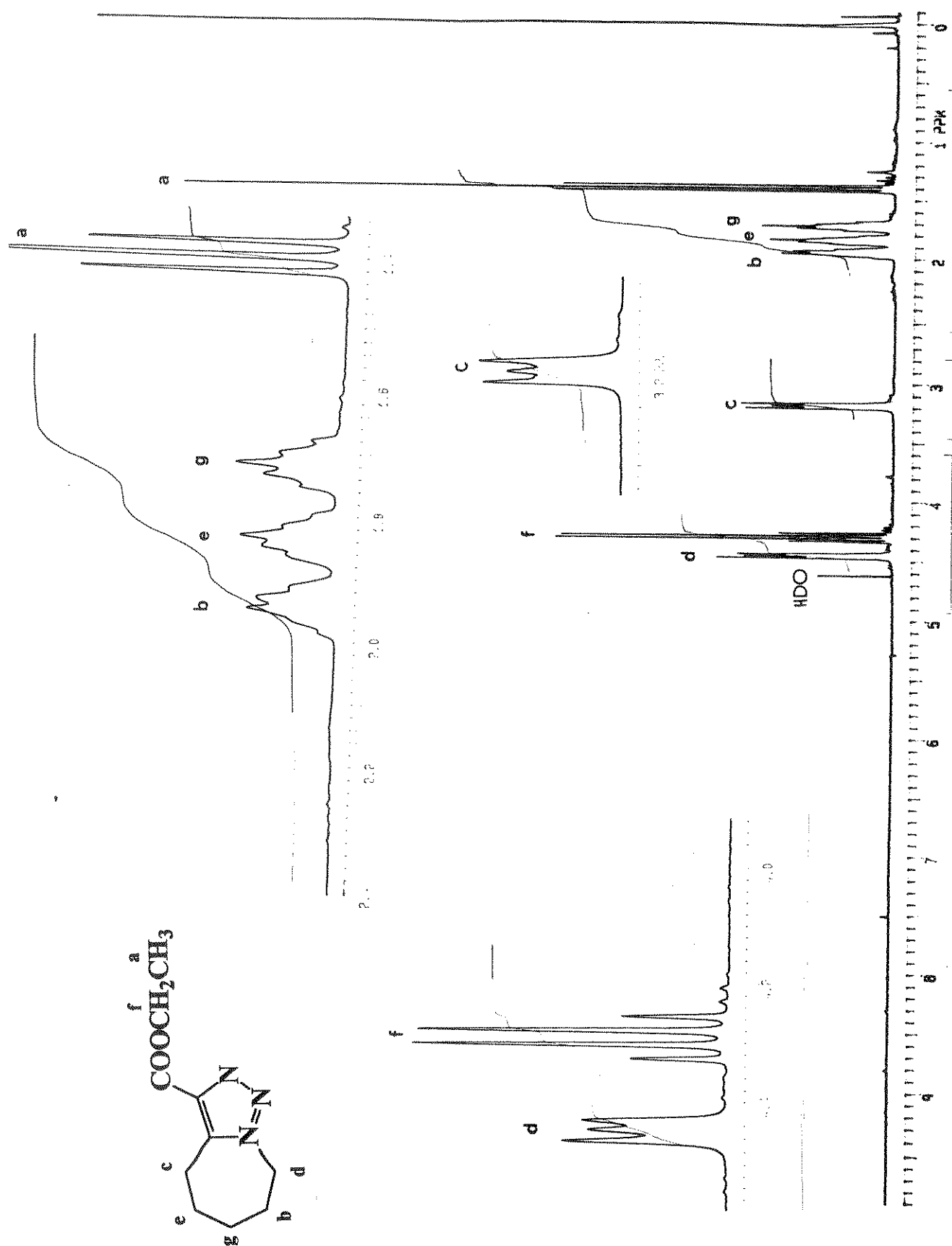


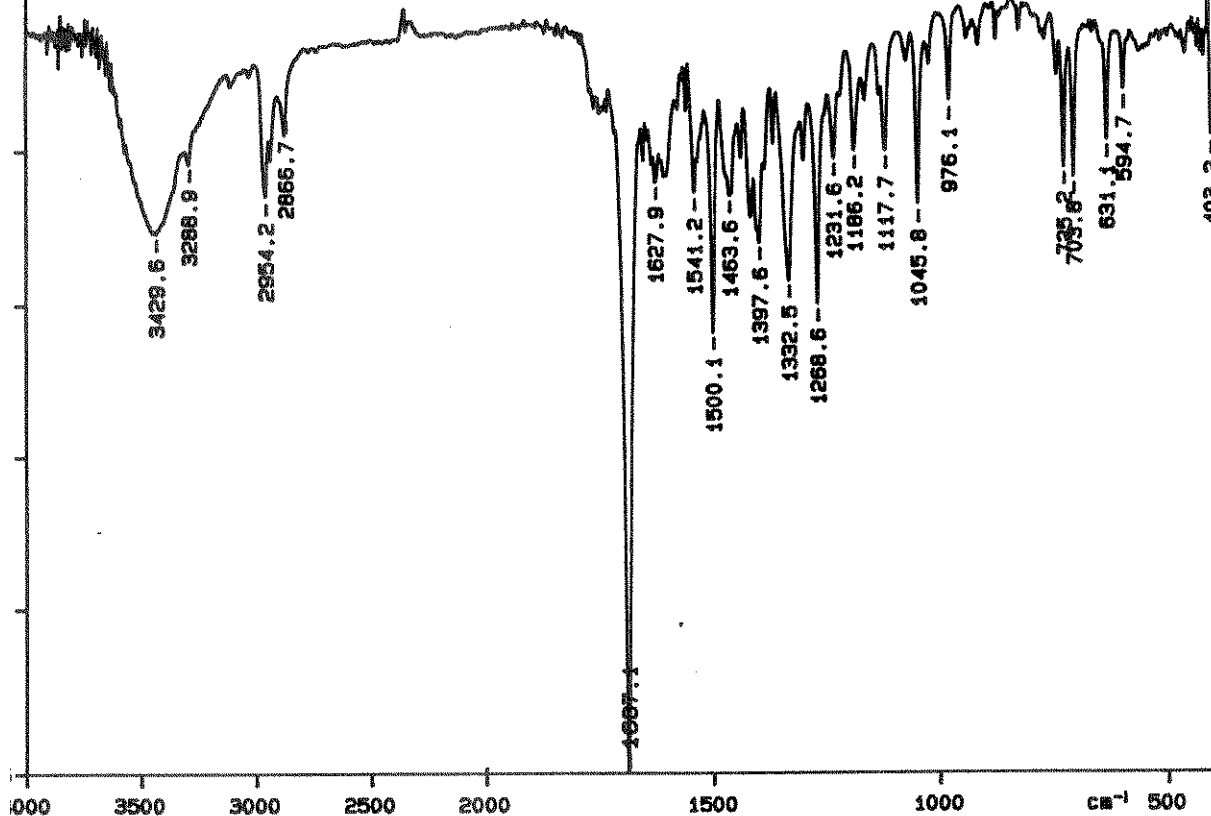
64- Espectro de IV do triazol 95c (filme)



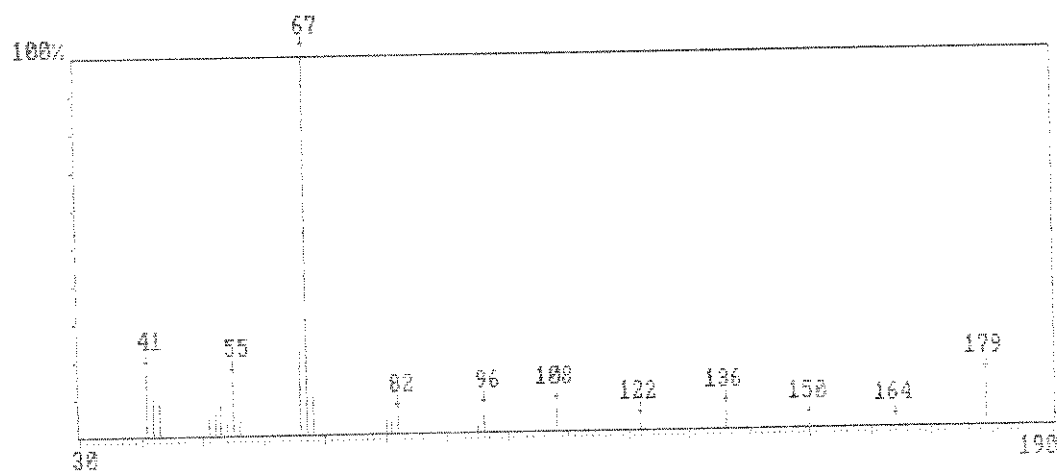
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
210.00	210.0	13.41	98.00	98.0	78.05	67.00	67.0	56.10
209.00	209.0	100.00	97.00	97.0	12.20	56.00	56.0	40.24
181.00	181.0	2.44	96.00	96.0	34.15	55.00	55.0	54.88
164.00	164.0	28.05	81.00	81.0	37.80	54.00	54.0	31.71
163.00	163.0	48.78	80.00	80.0	54.88	53.00	53.0	31.71
137.00	137.0	21.77	79.00	79.0	36.48	52.00	52.0	26.83
109.00	109.0	35.37	69.00	69.0	43.90			
108.00	108.0	48.78	68.00	68.0	21.95			

65- Espectro de massa do triazol 95c (70 eV)

66- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 95c (CCl<sub>4</sub>)

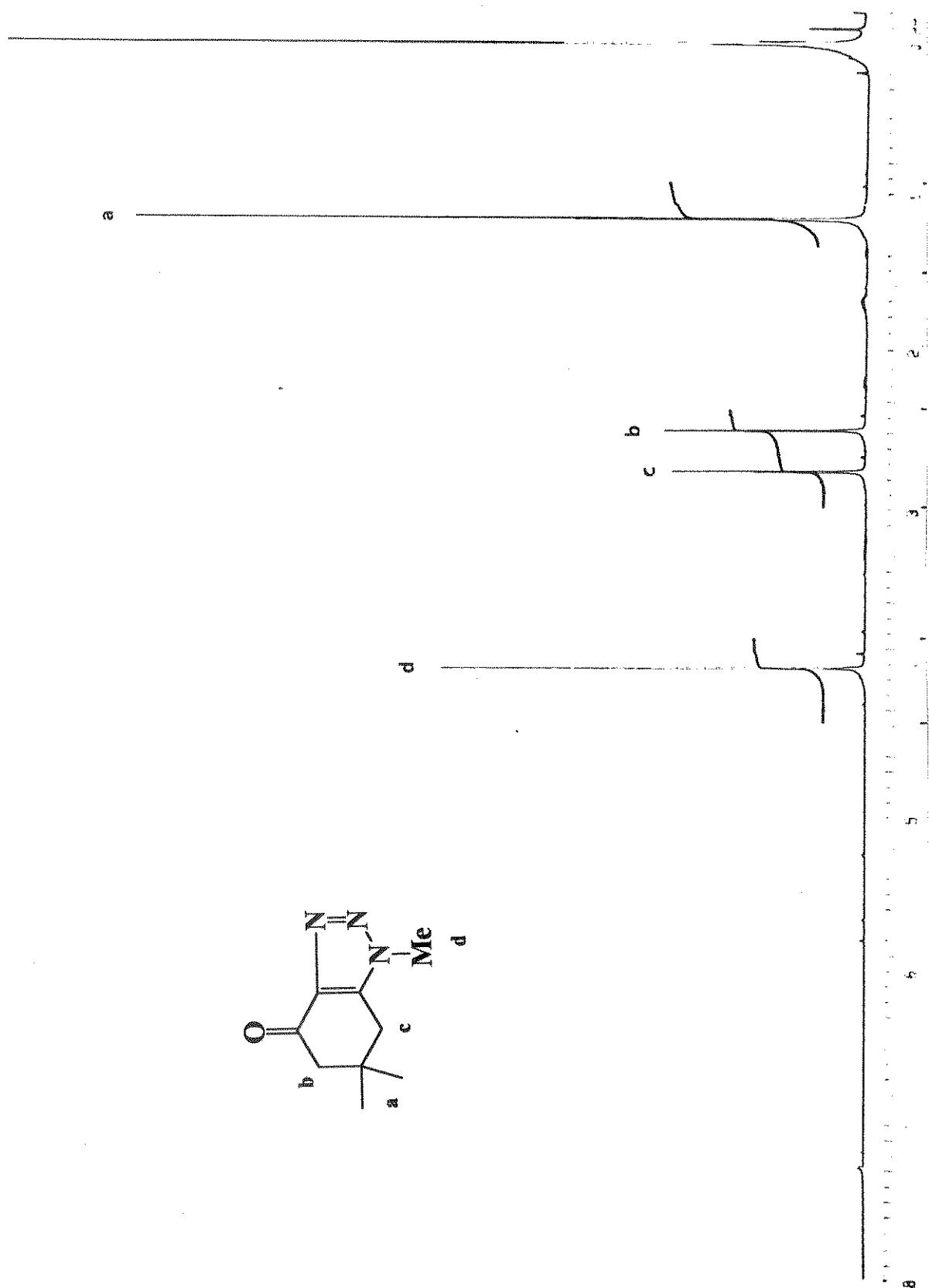


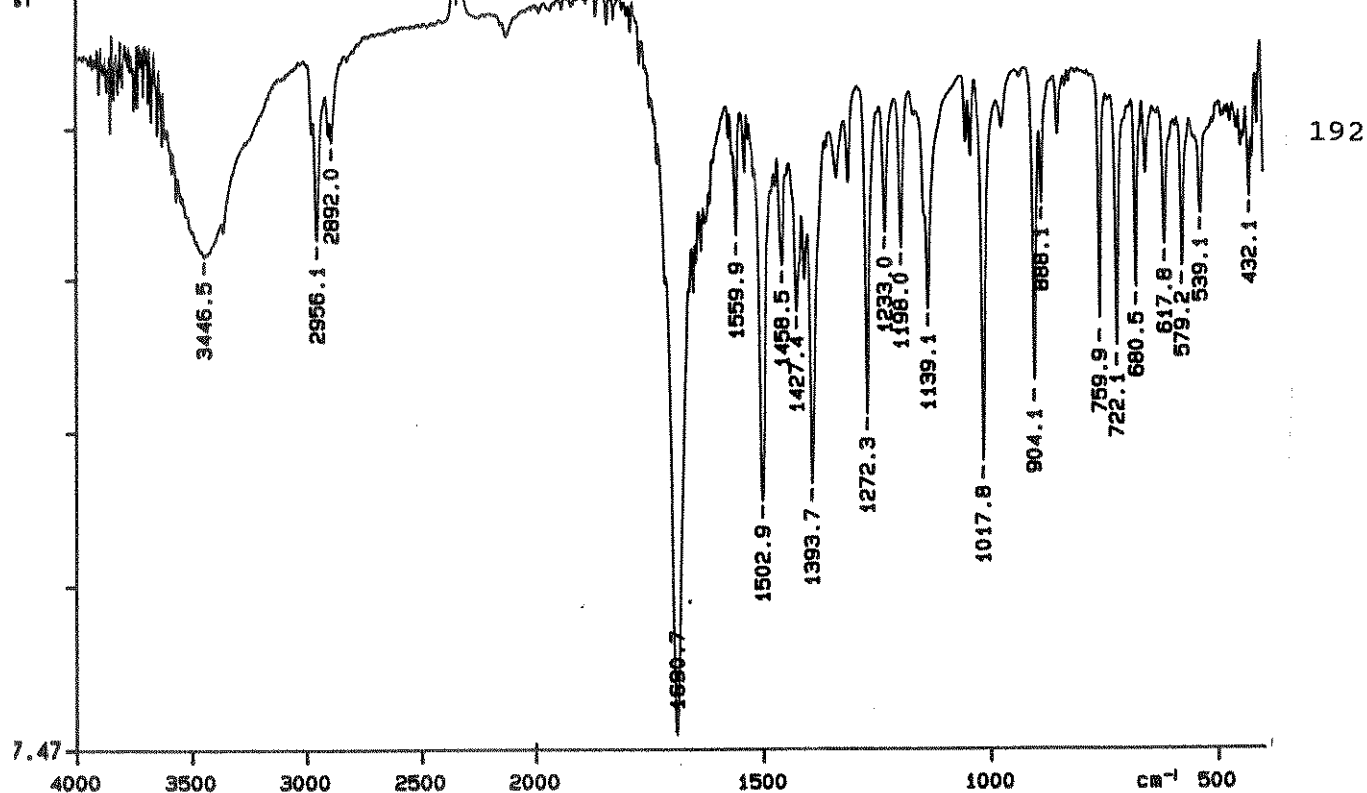
67- Espectro de IV do triazol 96a (KBr)



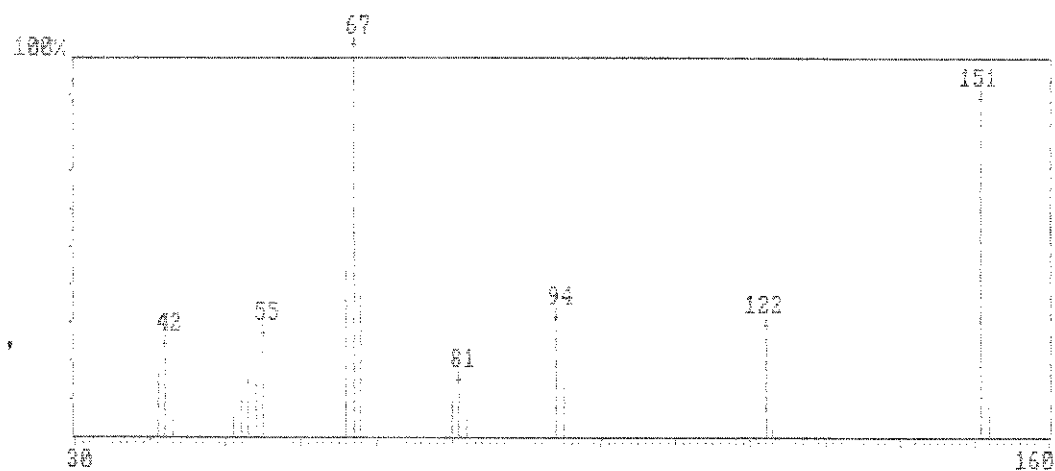
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
180.00	180.0	1.25	95.00	95.0	1.56	54.00	54.0	3.44
175.00	175.0	12.15	82.00	82.0	4.38	53.00	53.0	7.50
164.00	164.0	0.31	81.00	81.0	2.50	52.00	52.0	6.25
150.00	150.0	0.94	80.00	80.0	3.44	51.00	51.0	4.06
136.00	136.0	4.06	69.00	69.0	10.31	43.00	43.0	9.06
122.00	122.0	1.25	67.00	67.0	100.00	42.00	42.0	10.00
108.00	108.0	3.94	66.00	66.0	22.90	41.00	41.0	18.20
96.00	96.0	5.00	58.00	58.0	3.44			
			55.00	55.0	14.06			

68- Espectro de massa do triazol 96a (70 eV)

69- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 96a (CDCl<sub>3</sub>)

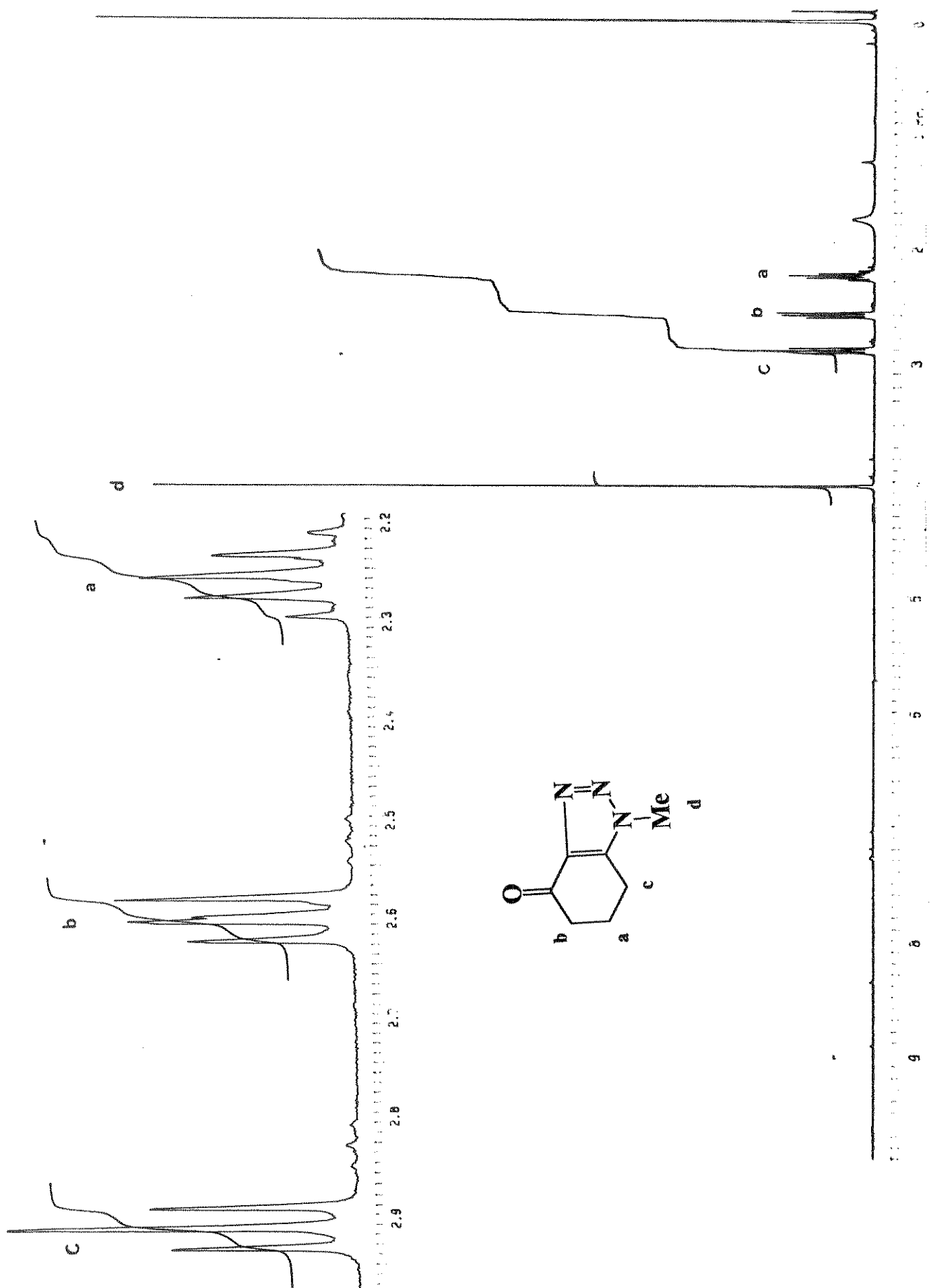


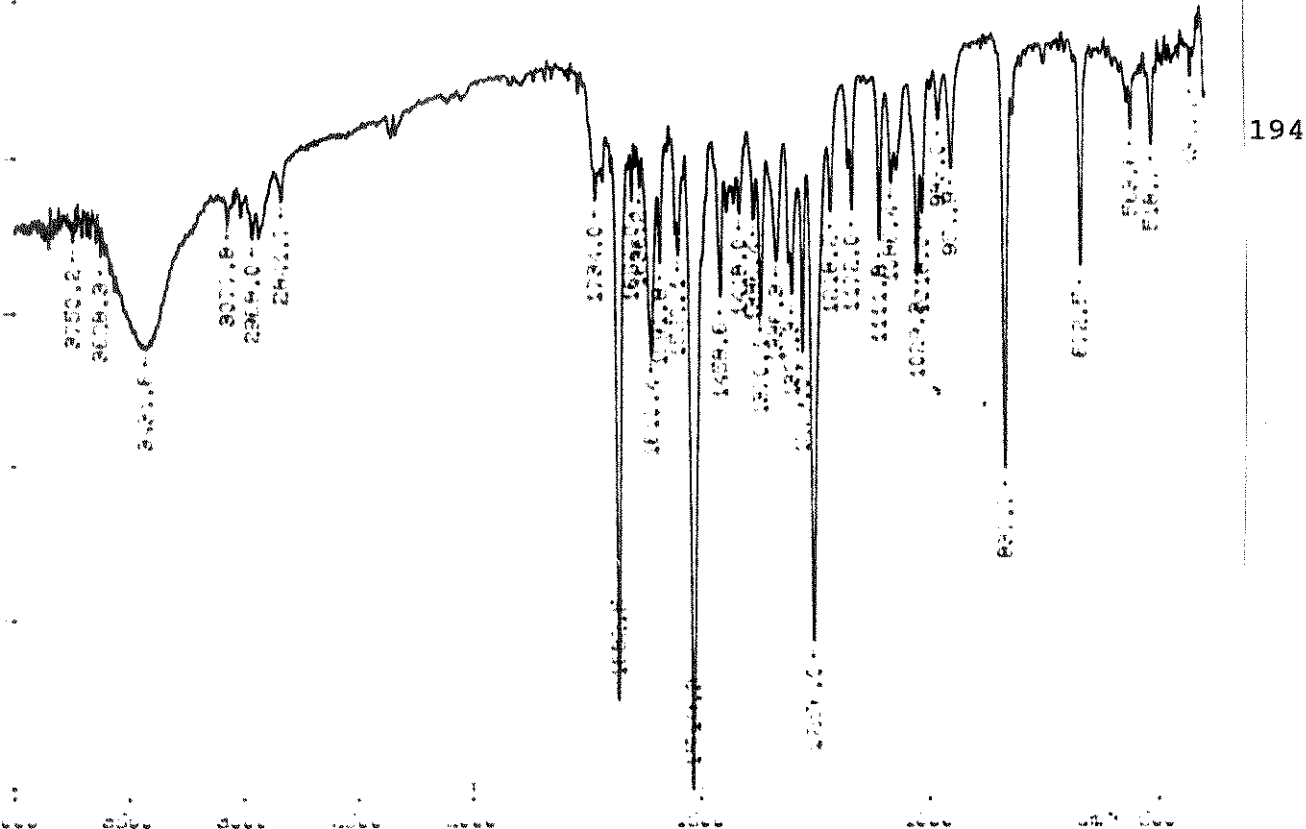
70- Espectro de IV do triazol 96b (KBr)



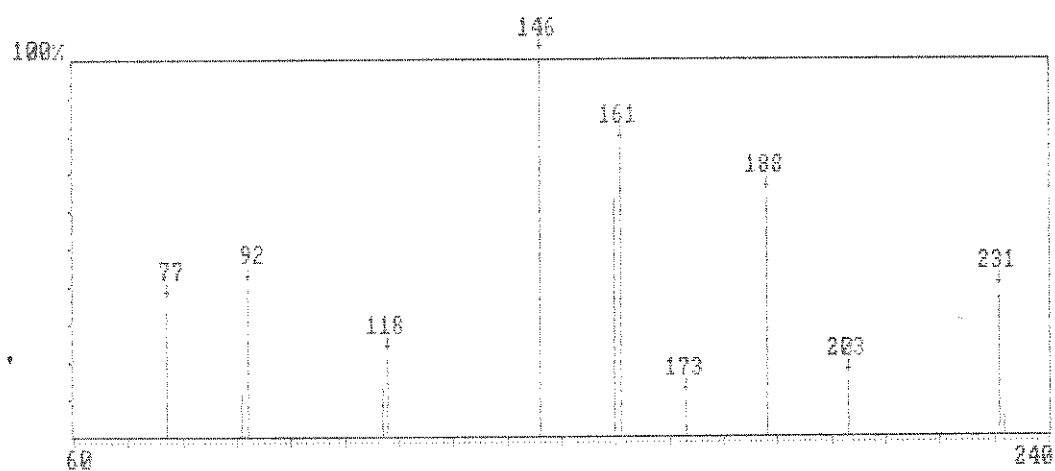
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
152.00	152.0	8.14	61.00	61.0	11.63	53.00	53.0	15.12
151.00	151.0	86.05	60.00	60.0	9.30	52.00	52.0	9.30
123.00	123.0	2.33	68.00	68.0	37.21	51.00	51.0	4.65
122.00	122.0	25.58	67.00	67.0	100.00	43.00	43.0	5.81
95.00	95.0	12.78	56.00	56.0	74.17	42.00	42.0	20.53
94.00	94.0	27.51	55.00	55.0	23.28	41.00	41.0	16.23
82.00	82.0	4.65	54.00	54.0	13.95			

71- Espectro de massa do triazol 96b (70 eV)

72- Espectro de RMN $^1\text{H}$  do triazol 96b ( $\text{CDCl}_3$ )

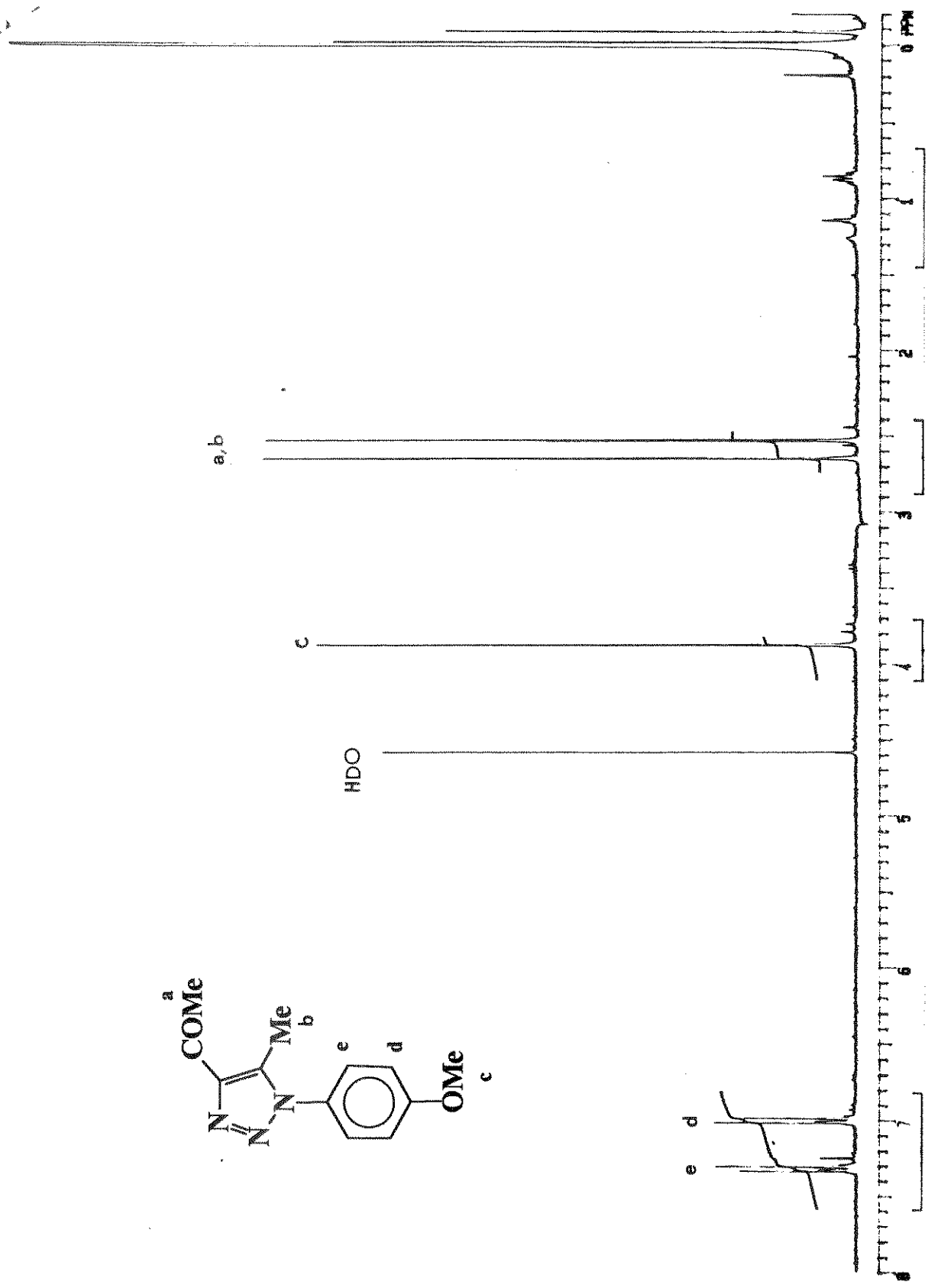
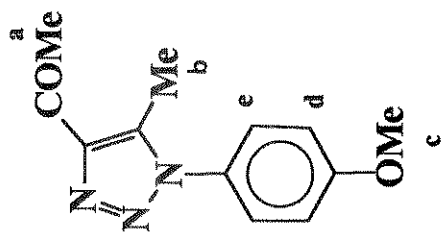


73- Espectro de IV do triazol 97 (KBr)



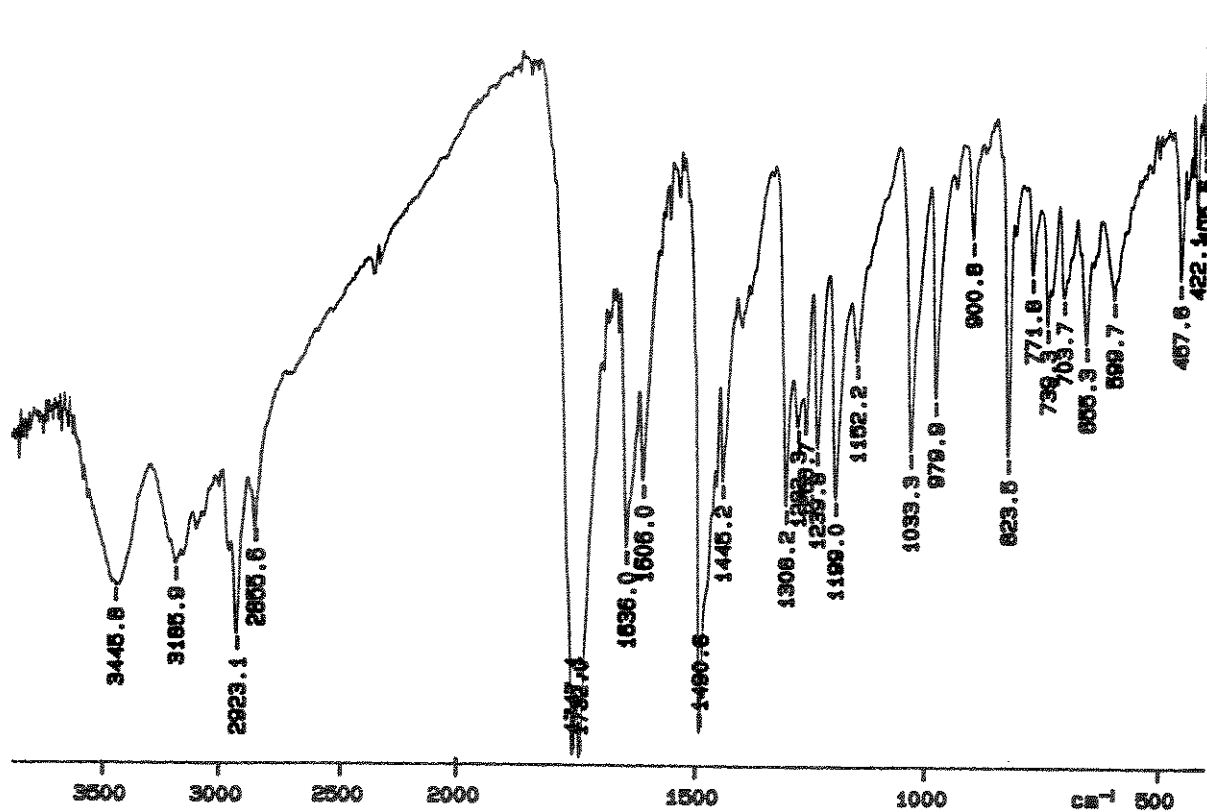
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
232.00	232.0	4.65	161.00	161.0	76.74	92.00	92.0	39.53
231.00	231.0	37.21	160.00	160.0	62.79	91.00	91.0	11.63
203.00	203.0	13.95	146.00	146.0	100.00	77.00	77.0	34.88
188.00	188.0	62.79	118.00	118.0	20.93			
173.00	173.0	9.30	117.00	117.0	12.79			

74- Espectro de massa do triazol 97 (70 eV)

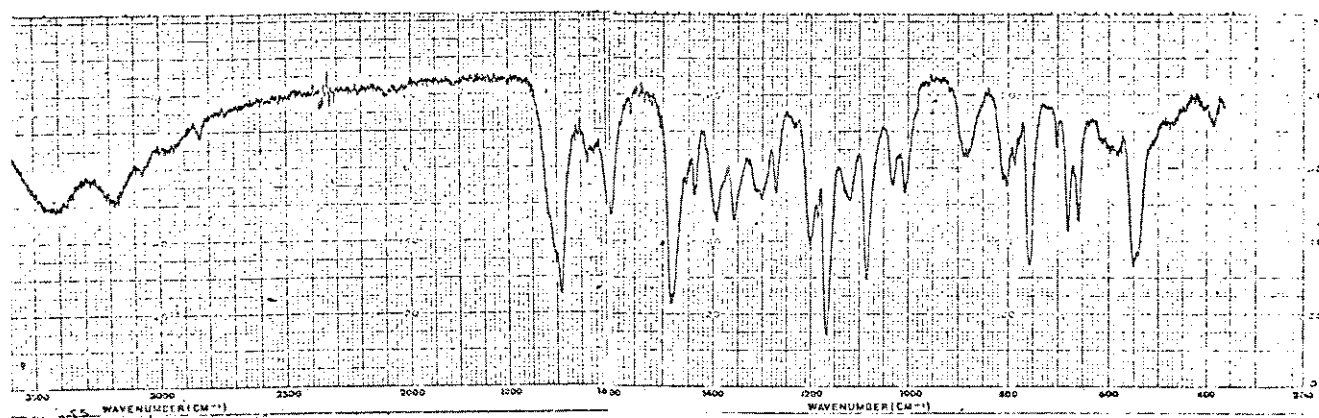


75- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do triazol 97 (CCl<sub>4</sub>)

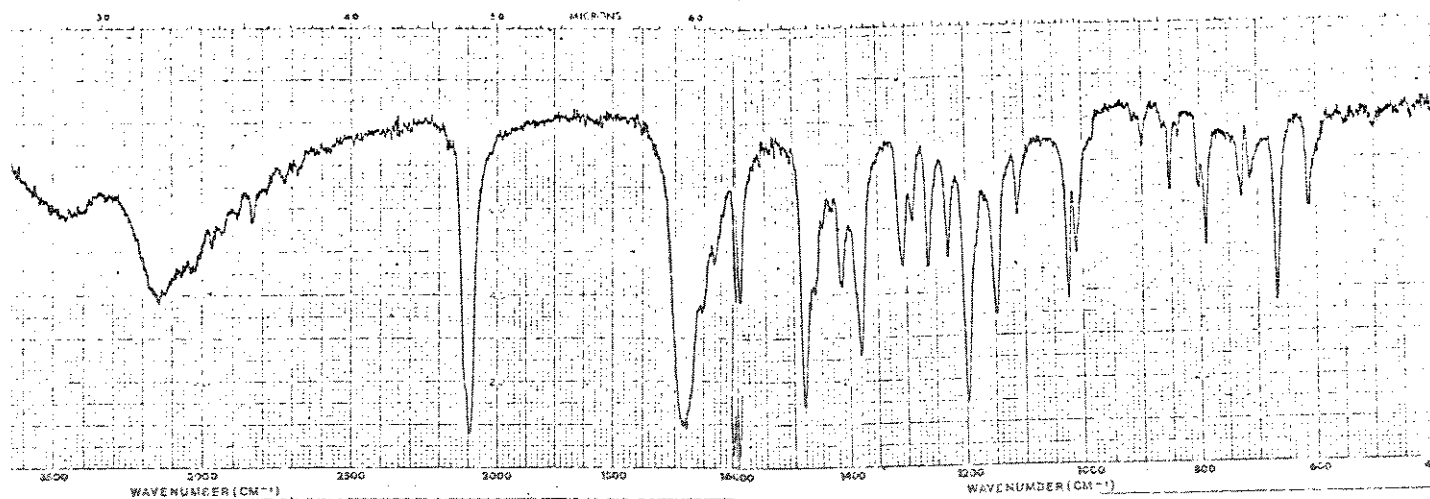


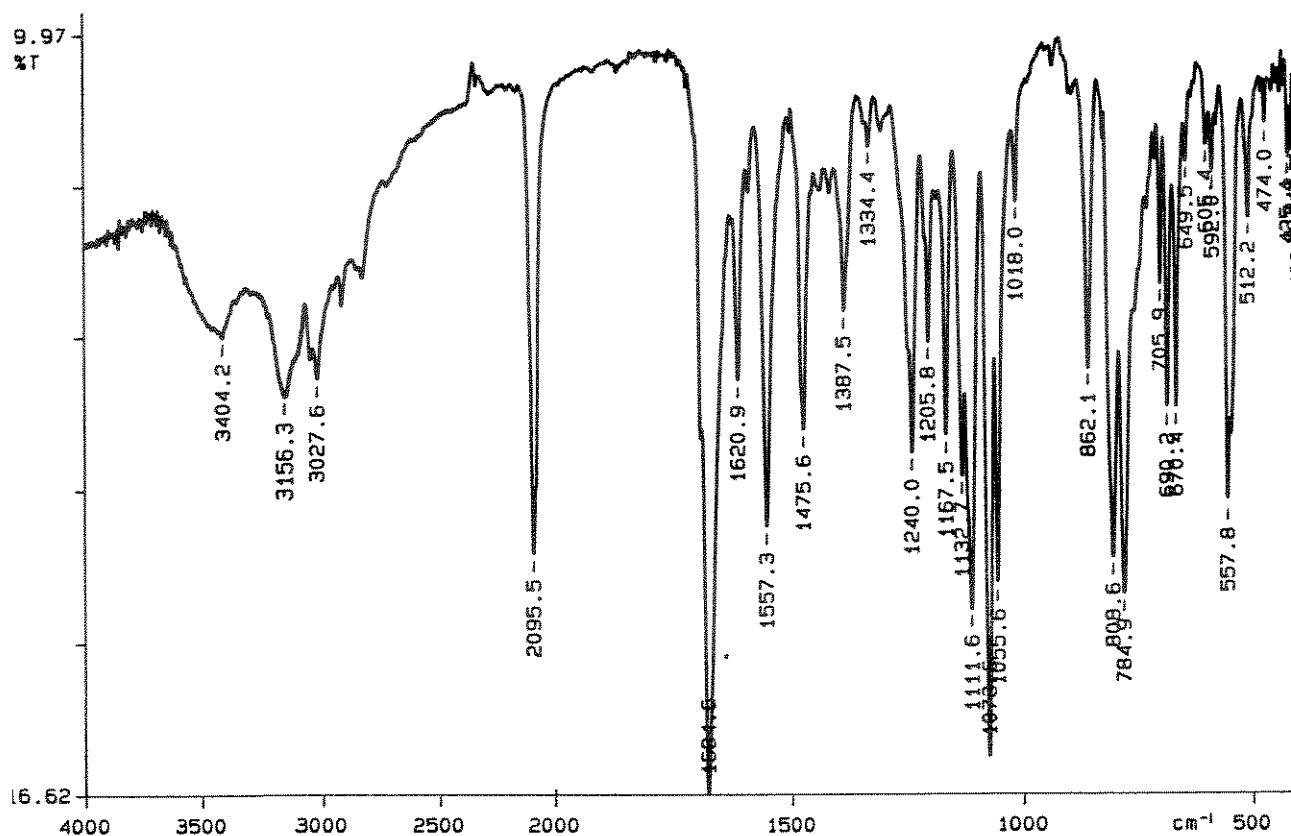


76- Espectro de IV de 5-metoxi-isatina (79d) (KBr)

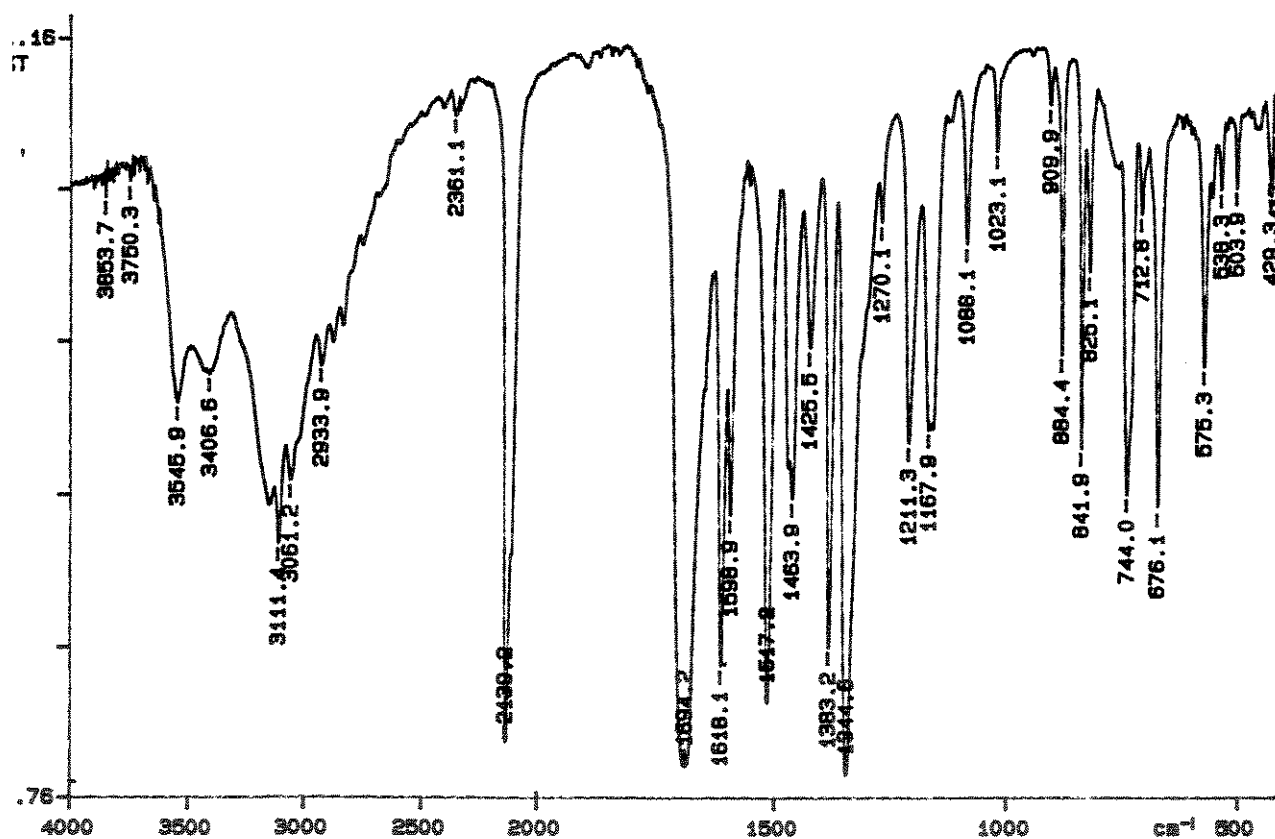


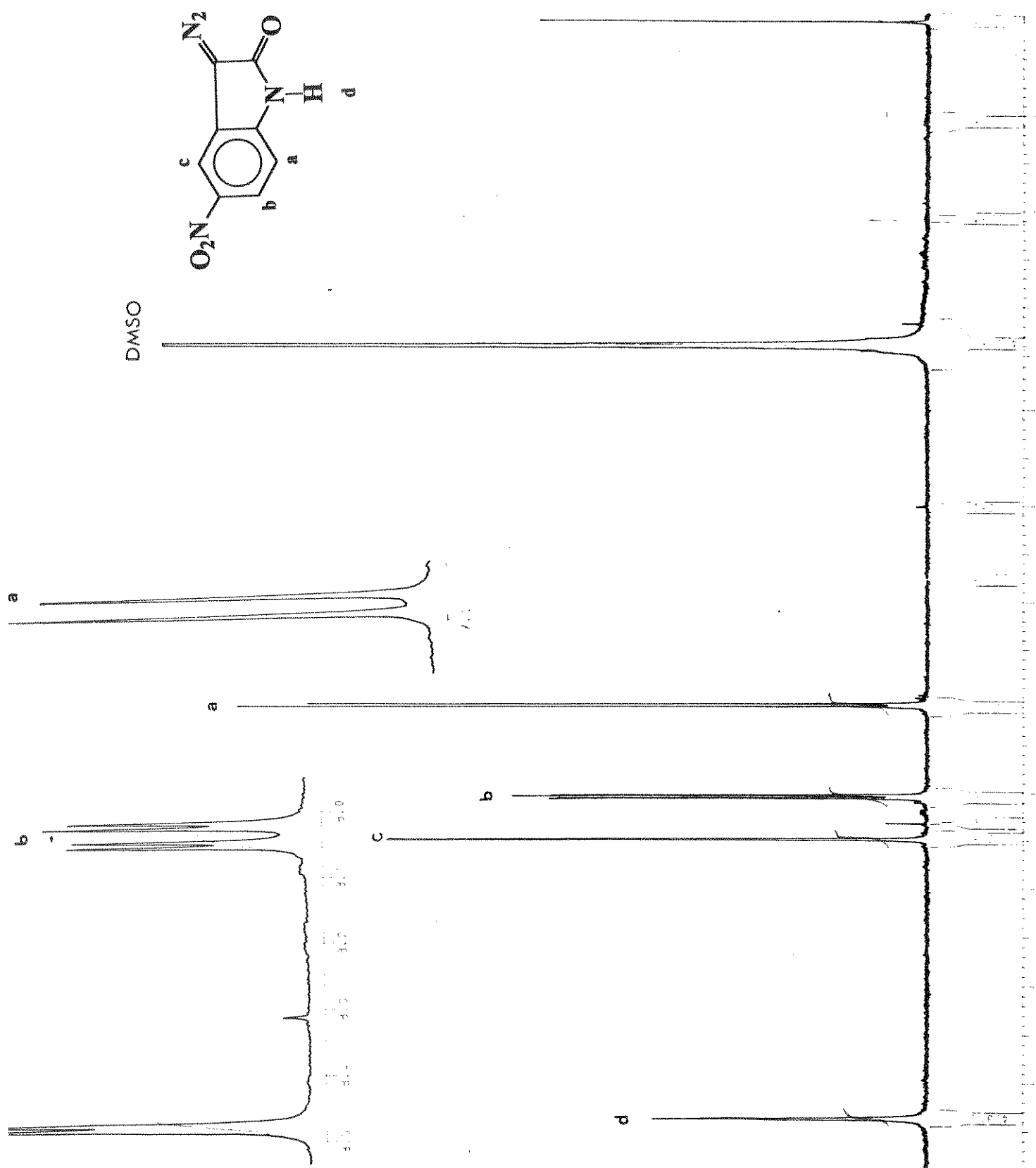
77- Espectro de IV de 3-monotosilidrazona de 5-metoxi-isatina (80d) (KBr)



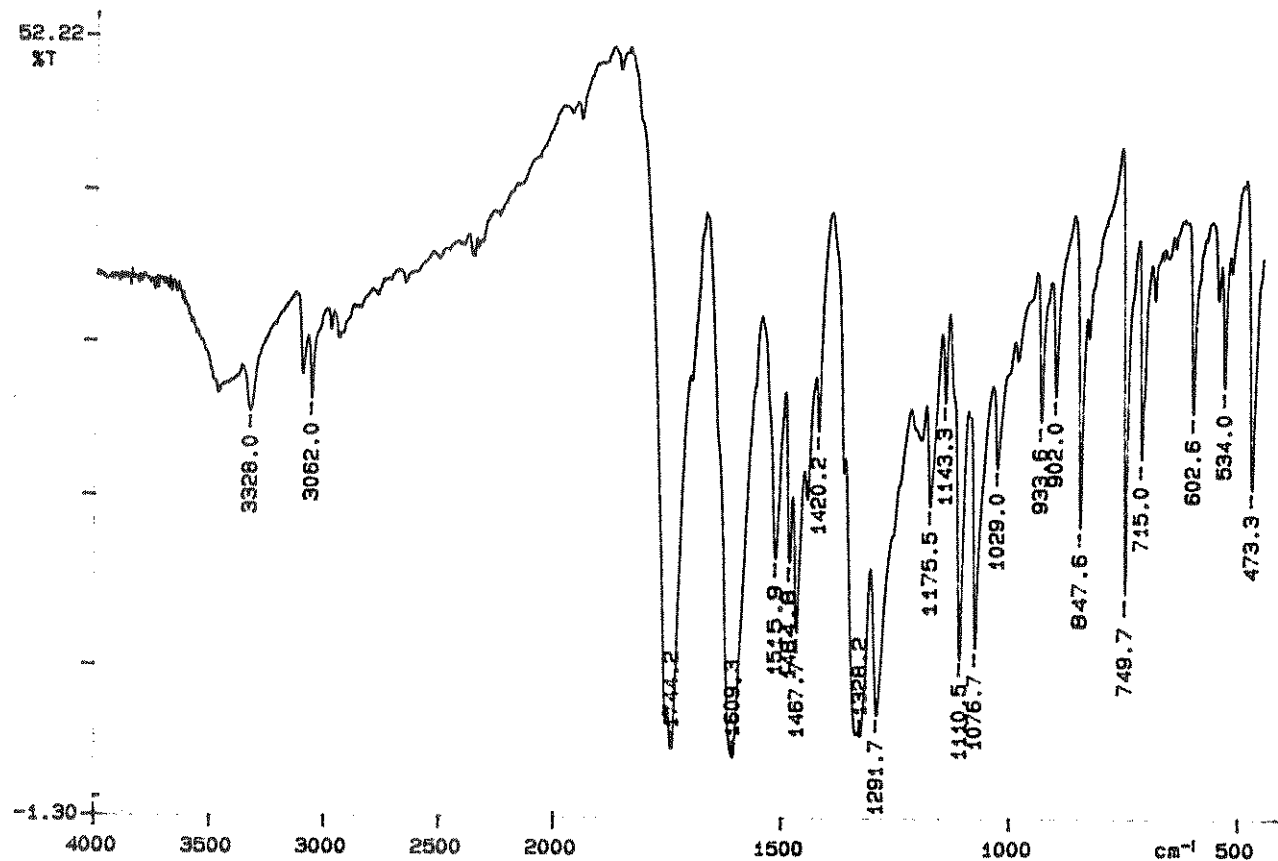


79- Espectro de IV de do composto diazocarbonílico 75e (KBr)

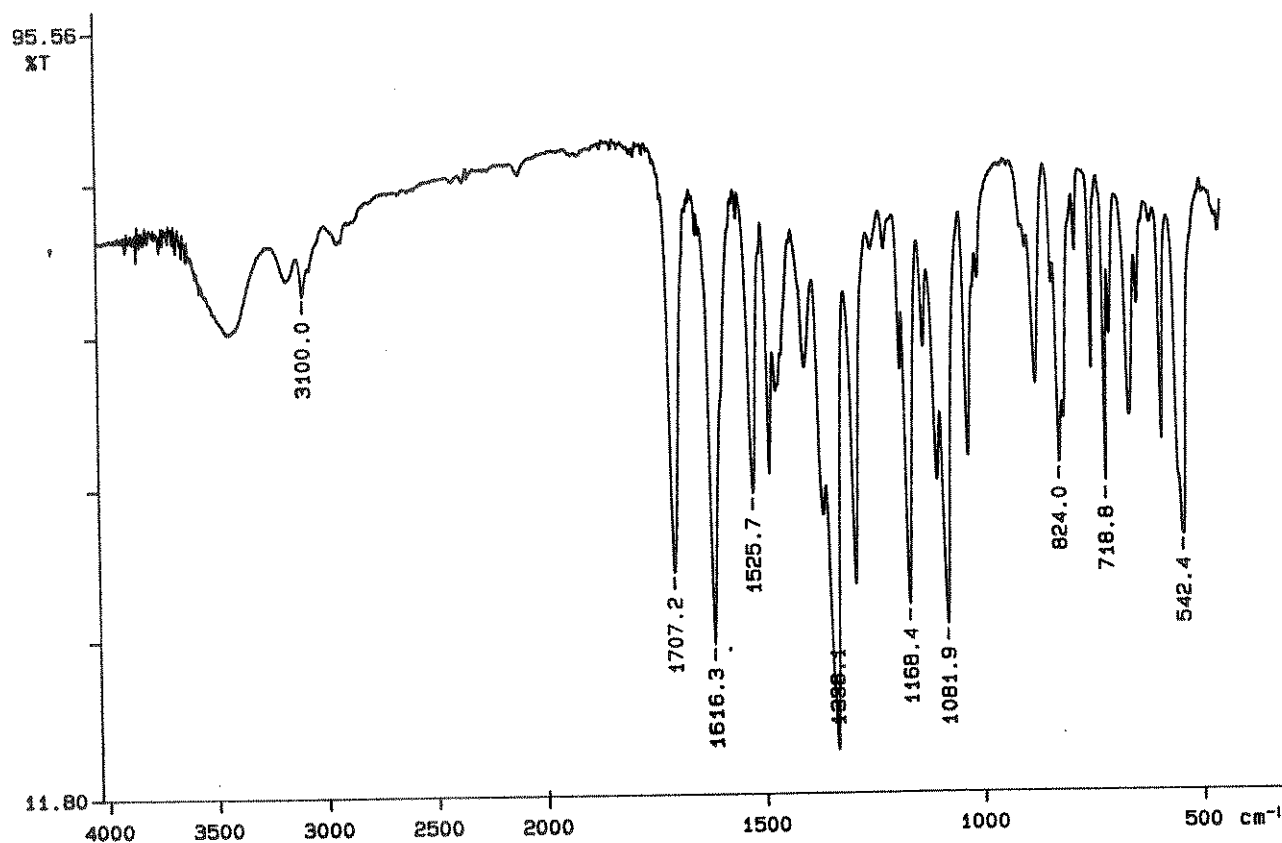




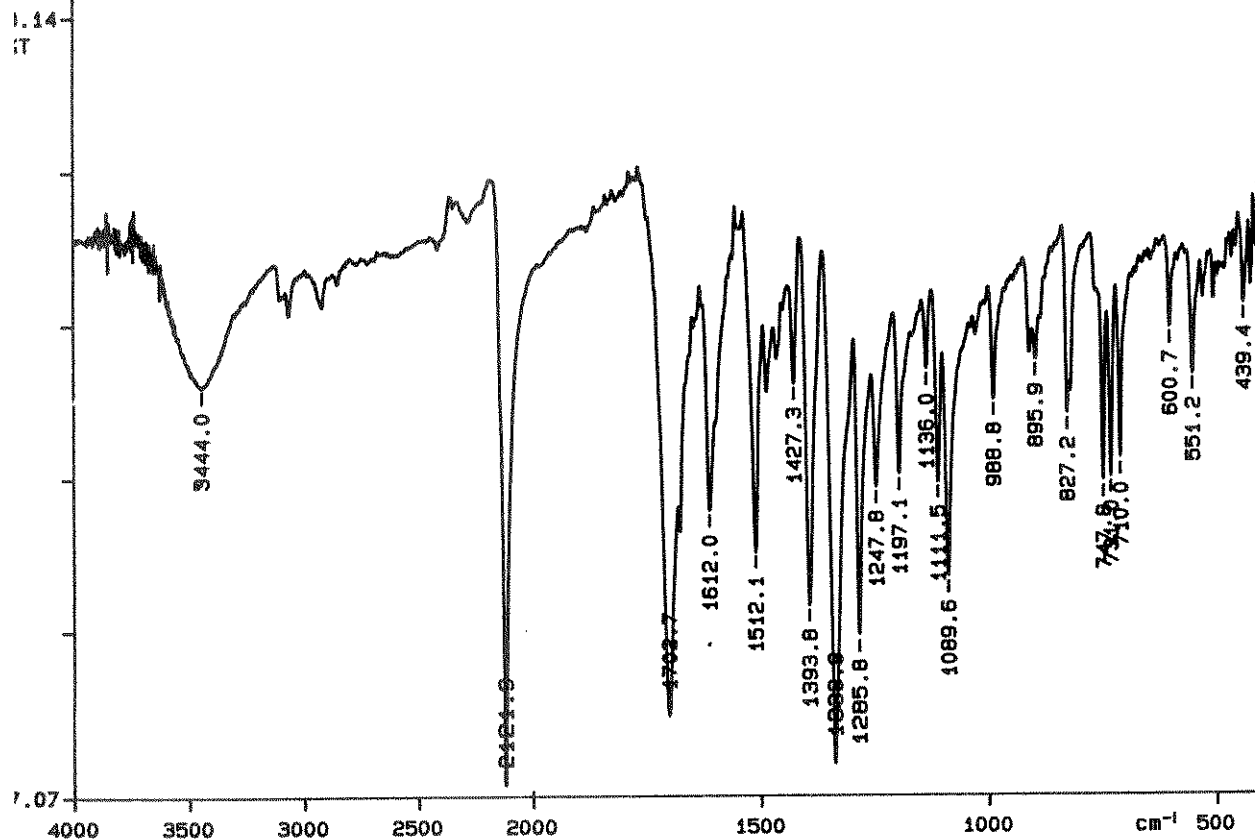
81- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto diazocarbonílico 75f (DMSO-*d*<sub>6</sub>)



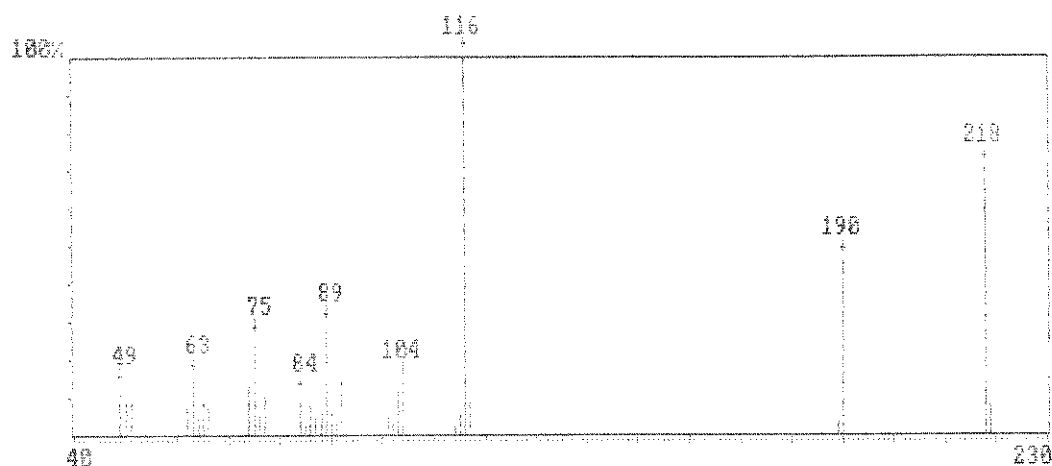
82- Espectro de IV de N-metil-5-nitro isatina (79g) (KBr)



83- Espectro de IV de 3-monotosilidrazona de 1-metil-5-nitro-isatina (80g) (KBr)

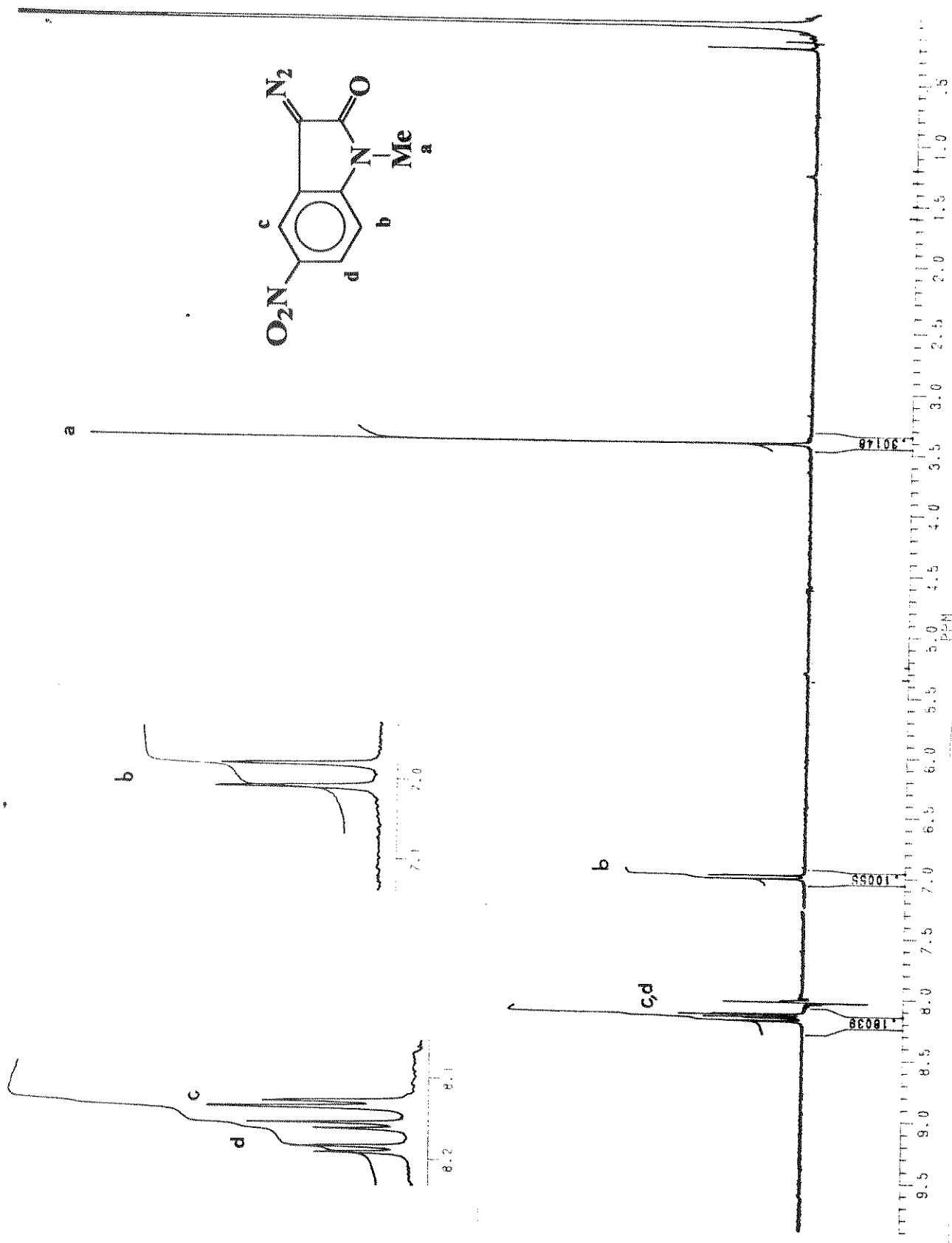


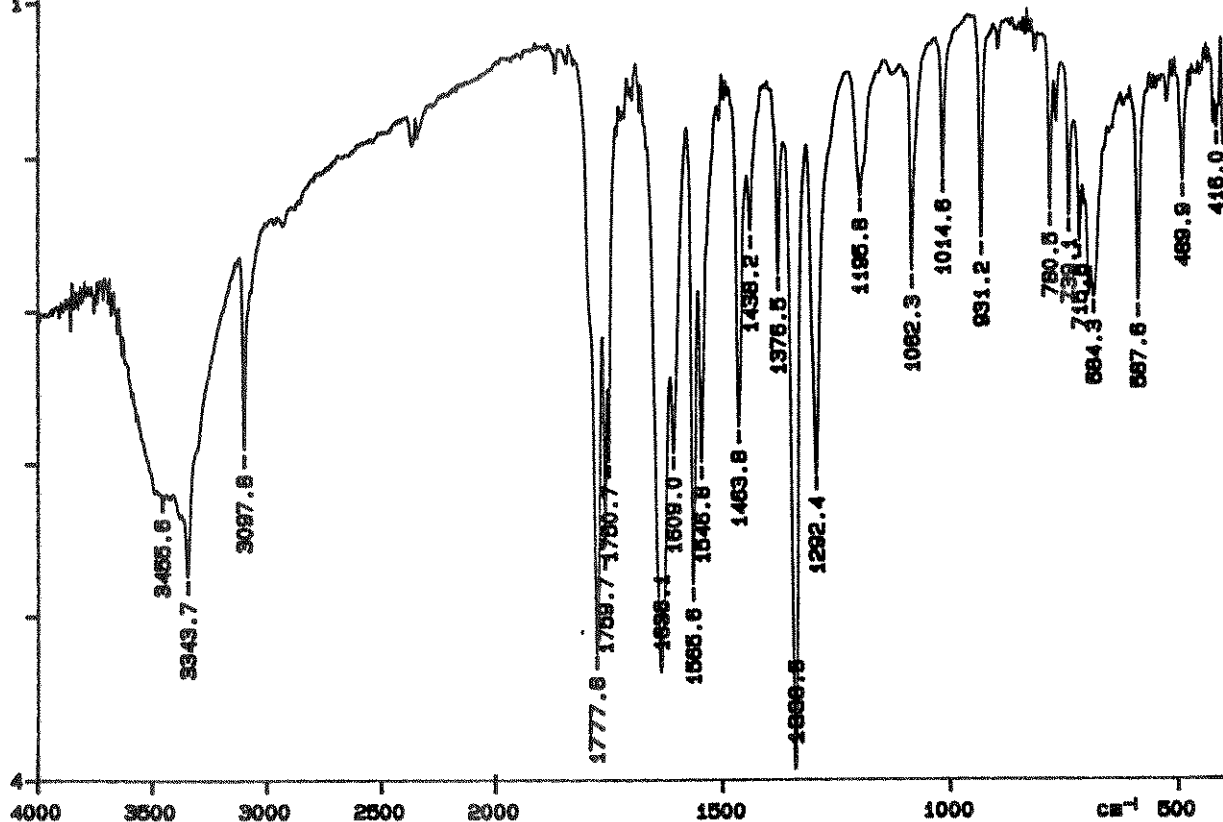
84- Espectro de IV do composto diazocarbonílico 75g (KBr)



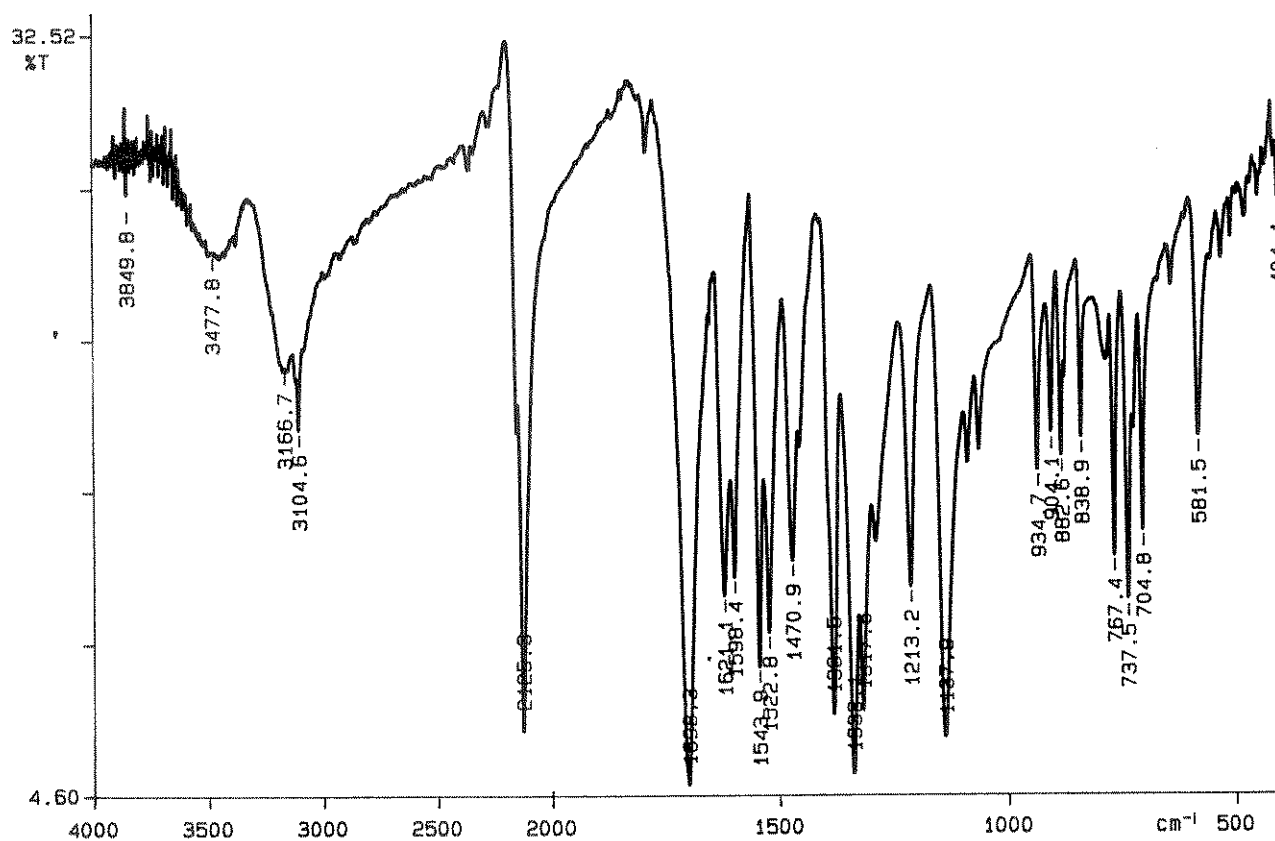
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
219.00	219.0	7.58	101.00	101.0	5.76	76.00	76.0	4.95
218.00	218.0	69.70	92.00	92.0	14.55	75.00	75.0	25.15
189.00	189.0	4.55	91.00	91.0	3.63	74.00	74.0	12.73
190.00	190.0	48.45	90.00	90.0	5.76	66.00	66.0	7.58
117.00	117.0	9.39	89.00	89.0	28.79	65.00	65.0	9.39
116.00	116.0	100.00	88.00	88.0	4.76	64.00	64.0	4.14
115.00	115.0	8.76	87.00	87.0	4.14	62.00	62.0	15.15
114.00	114.0	2.42	86.00	86.0	7.52	62.00	62.0	6.97
104.00	104.0	13.64	85.00	85.0	1.82	51.00	51.0	10.00
103.00	103.0	12.73	84.00	84.0	9.70	50.00	50.0	8.48
102.00	102.0	3.63	77.00	77.0	10.61	49.00	49.0	12.12

85- Espectro de massa do composto diazocarbonílico 75g (70 eV)

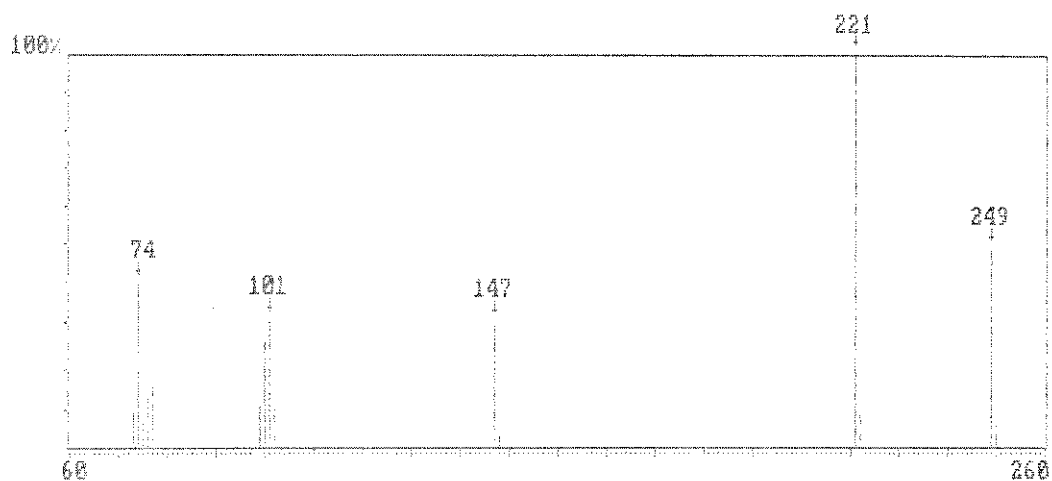
86- Espectro de RMN $^1\text{H}$  do composto diazocarbonílico 75g ( $\text{CDCl}_3$ )



87- Espectro de IV de 5,7-dinitro-isatina (79h) (KBr)



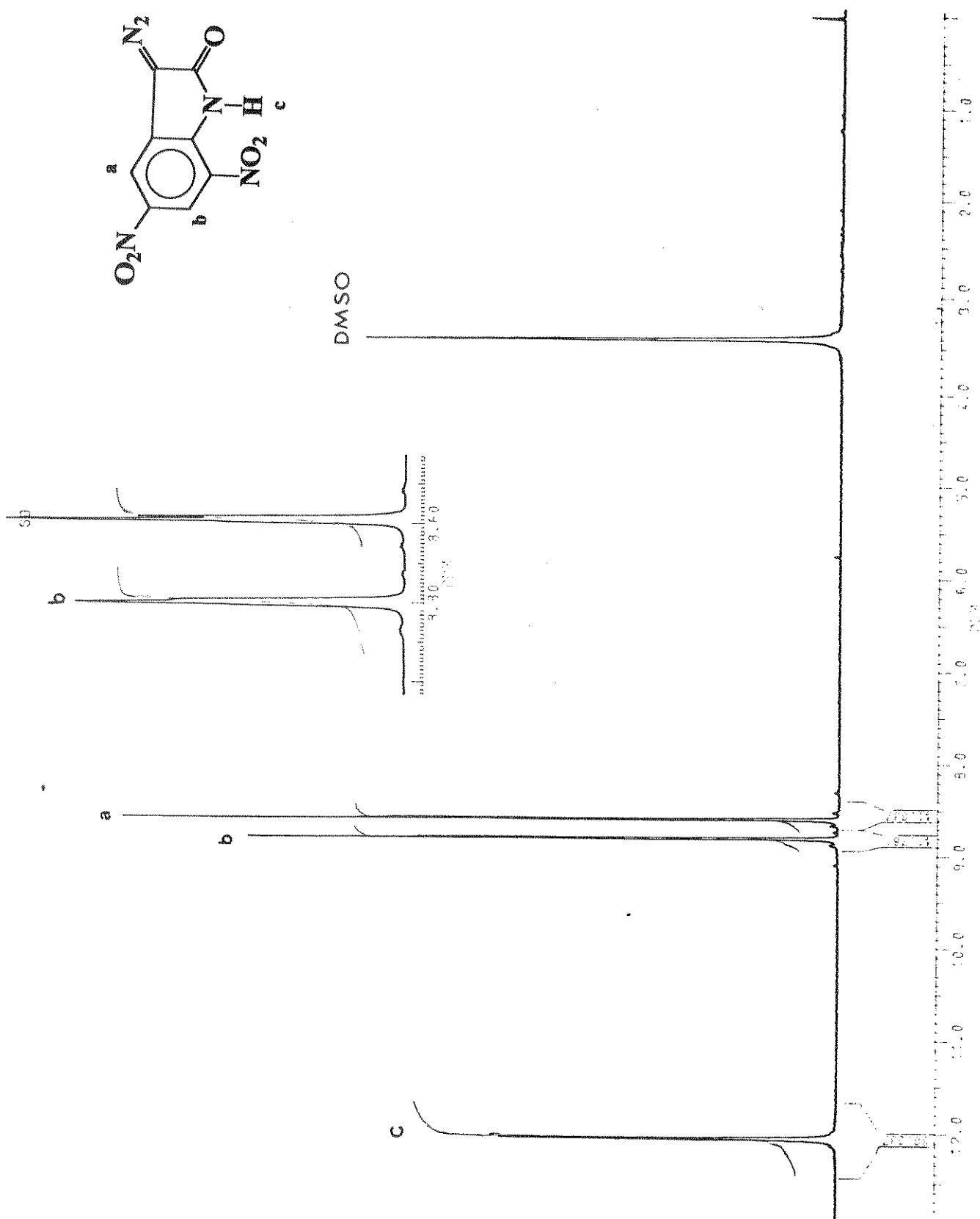
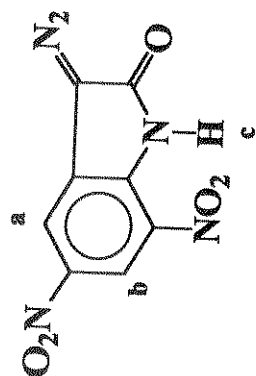
88- Espectro de IV do composto diazocarbonílico 75h (KBr)



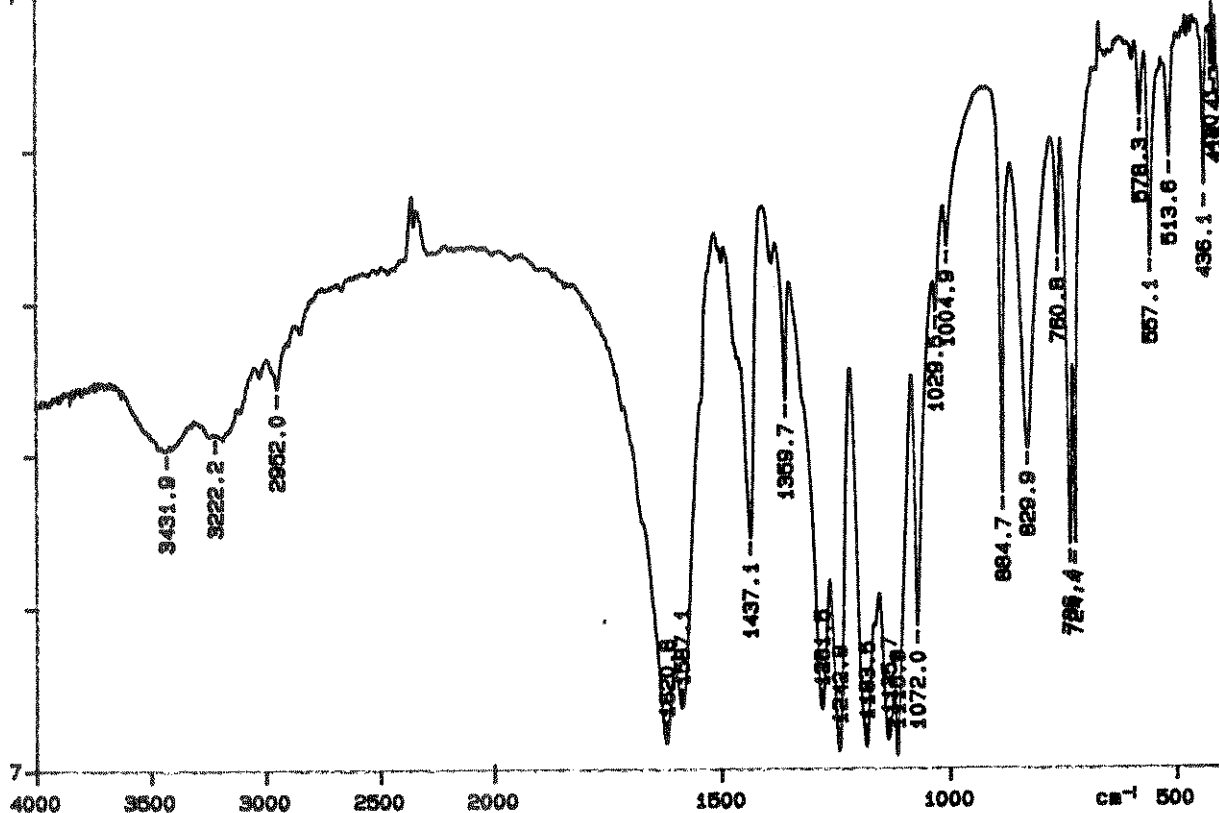
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
250.00	250.0	5.83	147.00	147.0	29.17	77.00	77.0	16.67
249.00	249.0	48.33	102.00	102.0	10.00	76.00	76.0	12.50
222.00	222.0	8.33	101.00	101.0	30.00	75.00	75.0	7.08
221.00	221.0	100.00	100.00	100.0	25.83	74.00	74.0	39.17
148.00	148.0	2.92	99.00	99.0	10.83	73.00	73.0	9.17

### 89- Espectro de massa do composto diazocarbonílico 75h (70 eV)

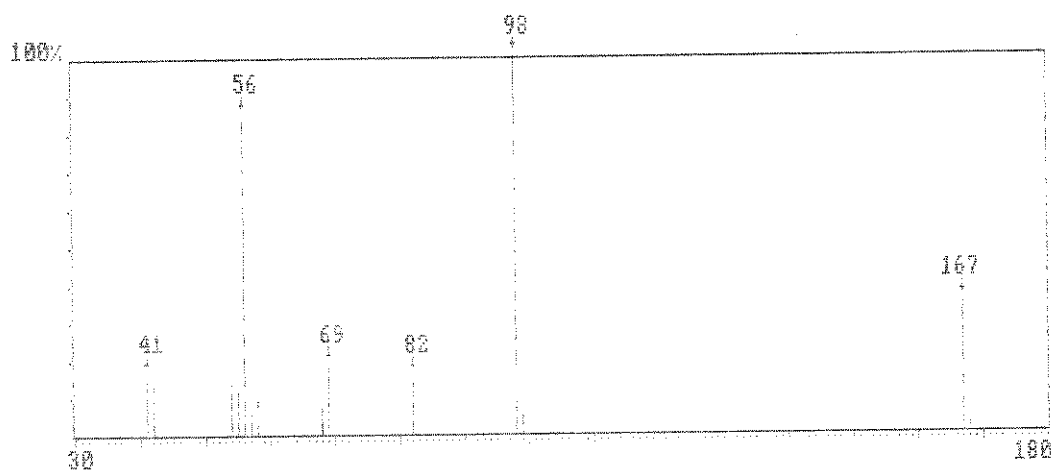




90- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do composto diazocarbonílico 75h (DMSO-*d*<sub>6</sub>)

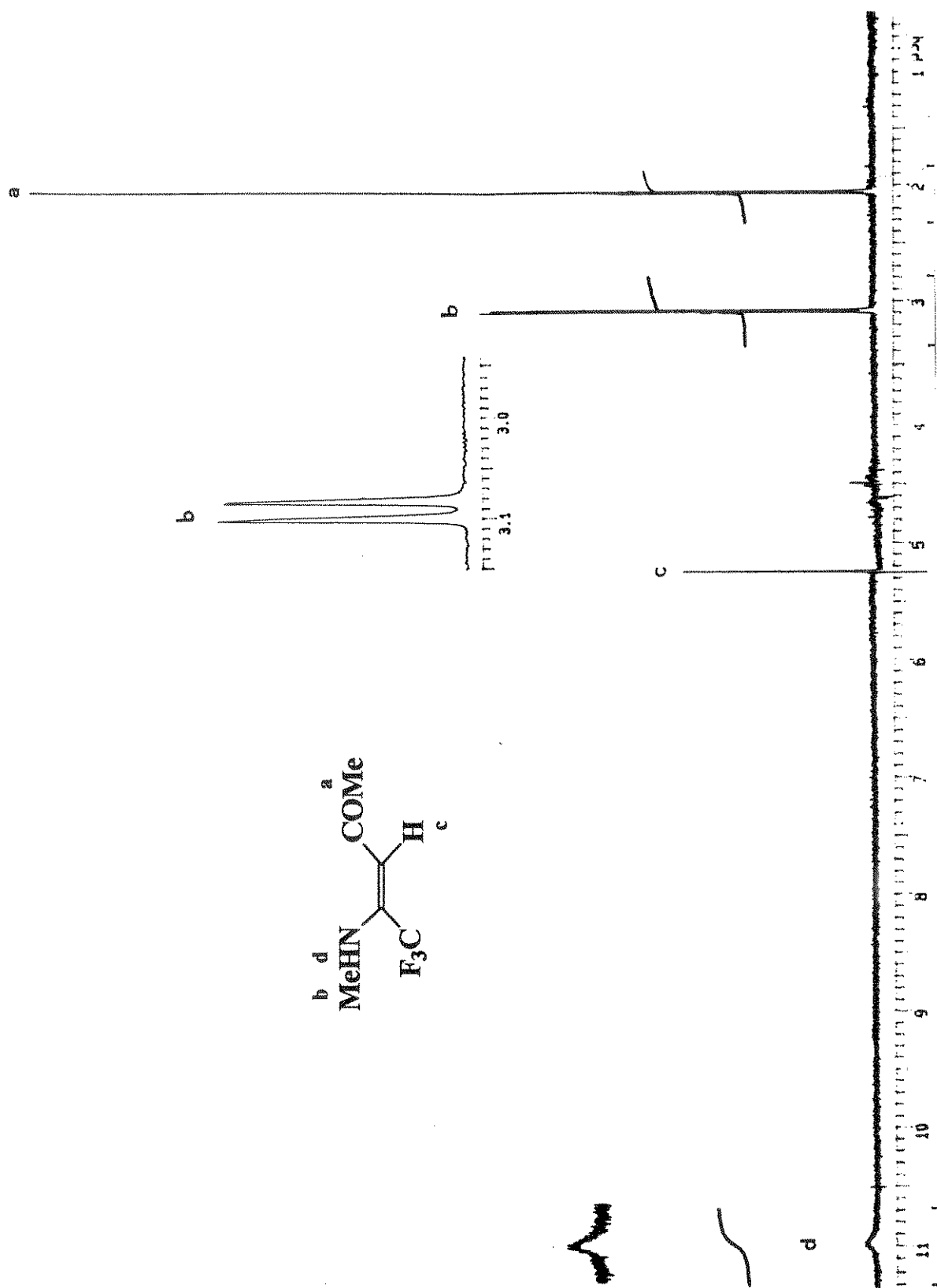


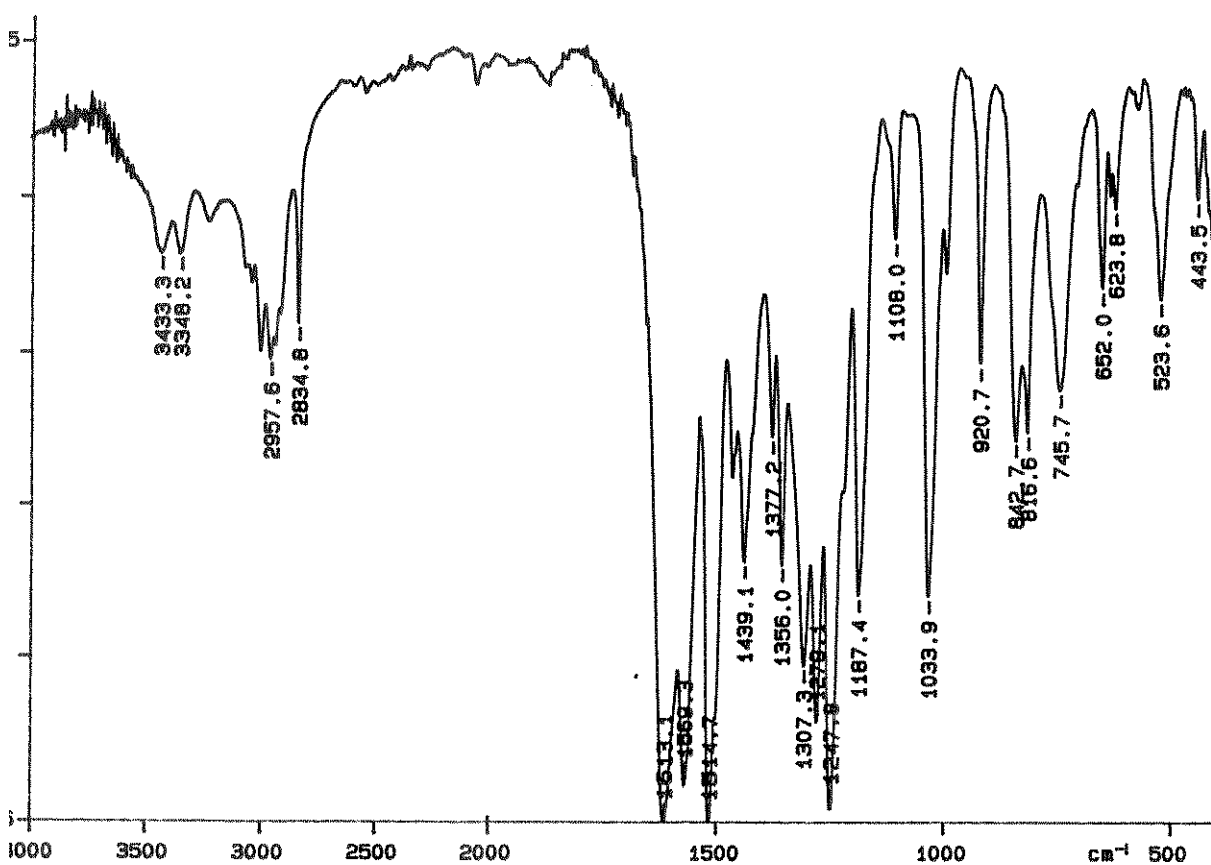
91- Espectro de IV da enaminona 76e (filme)



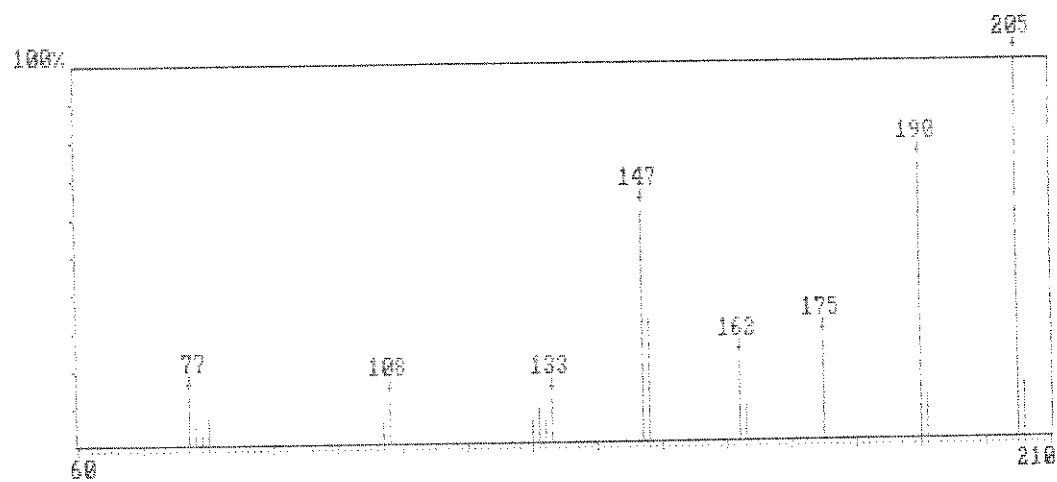
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
165.00	165.0	2.27	69.00	69.0	15.15	55.00	55.0	11.36
167.00	167.0	34.05	65.00	65.0	6.52	54.00	54.0	13.64
99.00	99.0	5.65	58.00	58.0	9.09	42.00	42.0	13.64
98.00	98.0	100.00	57.00	57.0	5.65	41.00	41.0	15.91
82.00	82.0	14.77	56.00	56.0	84.09			

92- Espectro de massa da enaminona 76e (70 eV)

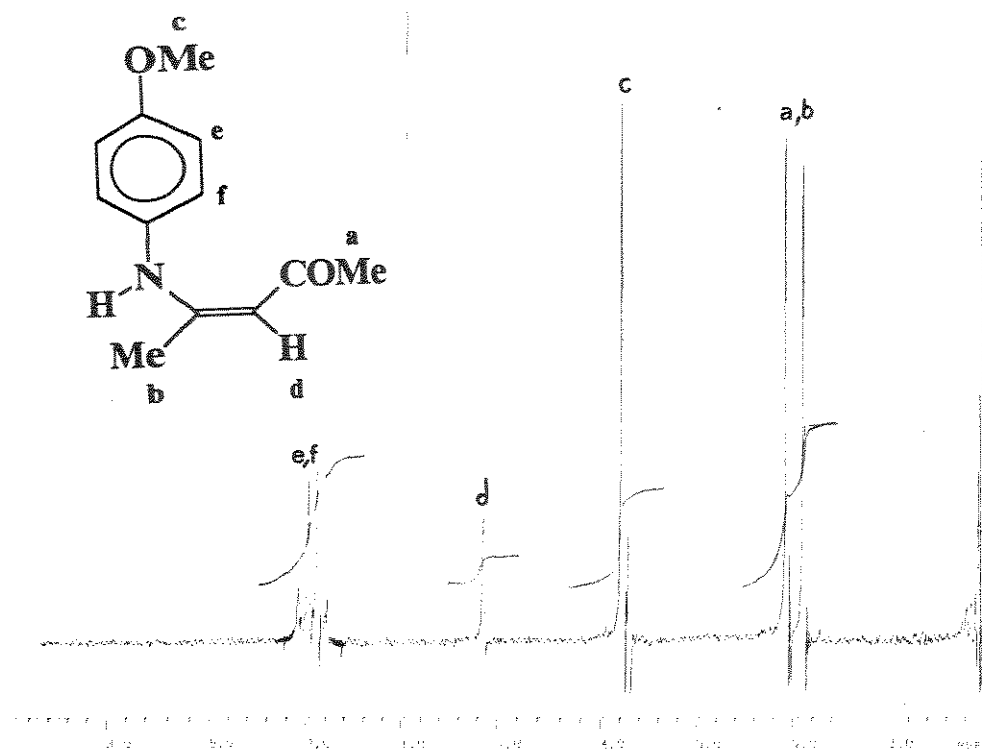
93- Espectro de RMN<sup>1</sup>H da enaminona 76e (CCl<sub>4</sub>)



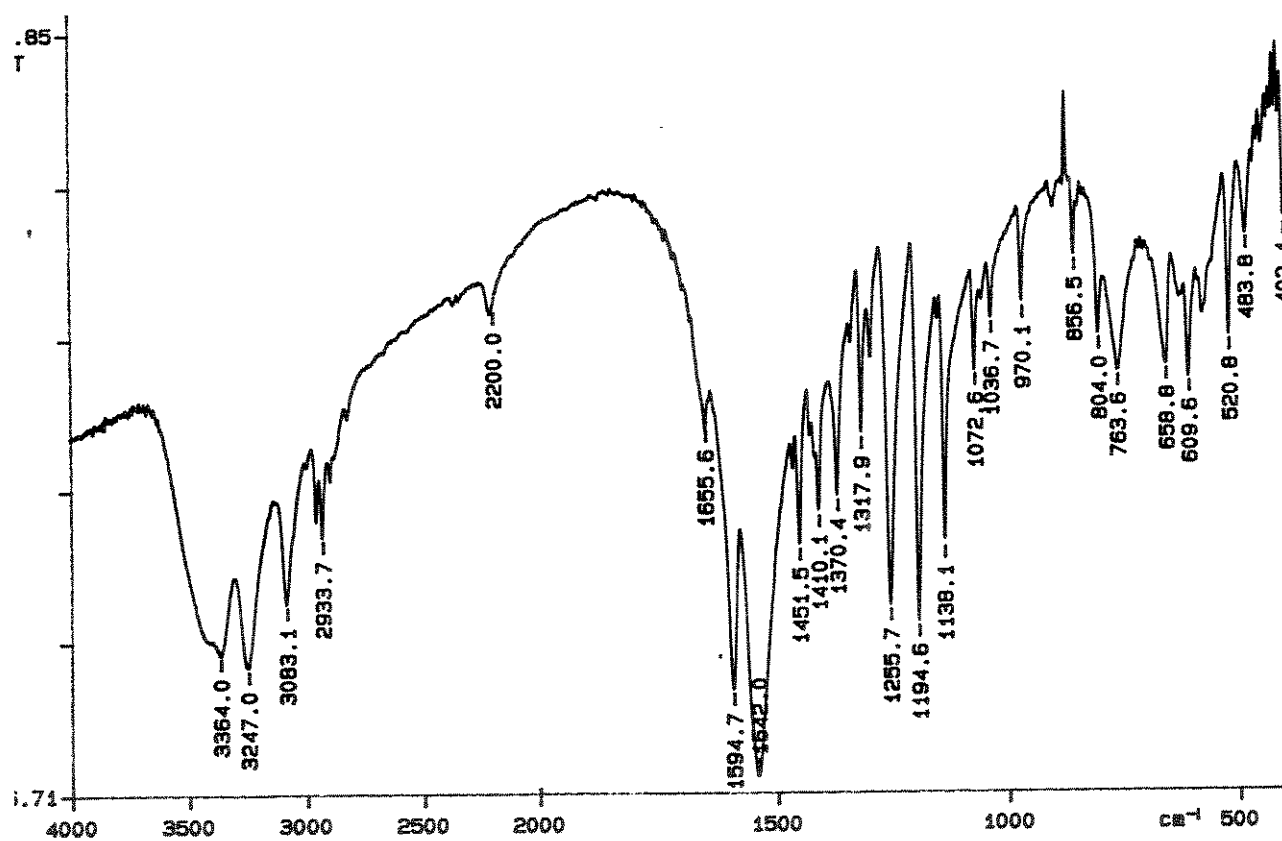
94- Espectro de IV da enaminona 76g (filme)



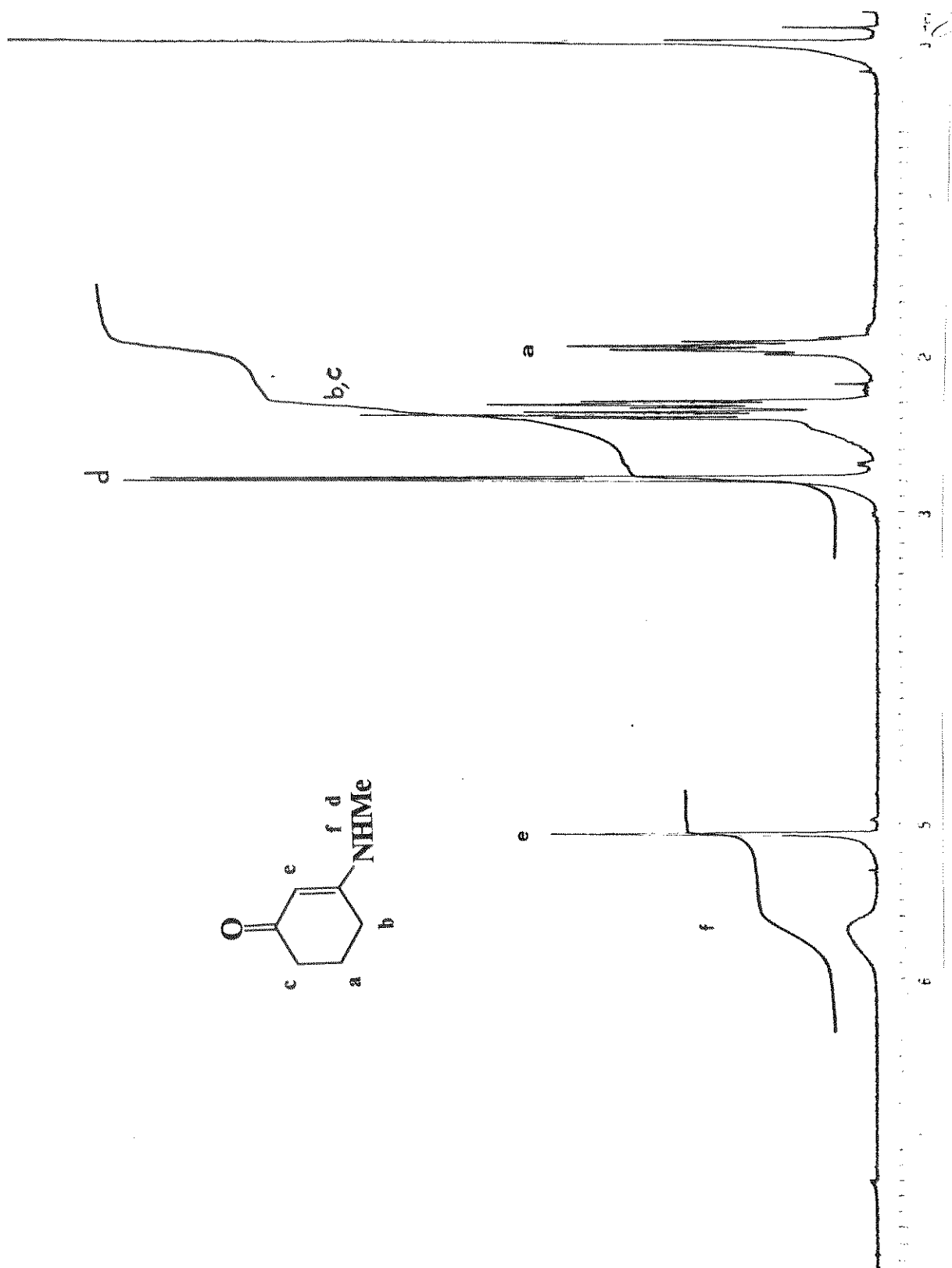
m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)	m/z	m/z	Intensidade(em %)
206.00	206.0	13.95	148.00	148.0	32.56	107.00	107.0	5.81
205.00	205.0	100.00	147.00	147.0	60.47	80.00	80.0	6.98
191.00	191.0	11.63	133.00	133.0	11.63	79.00	79.0	3.49
190.00	190.0	72.09	132.00	132.0	5.81	78.00	78.0	4.65
177.00	177.0	28.55	131.00	131.0	5.70	77.00	77.0	12.79
163.00	163.0	11.63	130.00	130.0	5.81			
162.00	162.0	20.93	108.00	108.0	11.63			



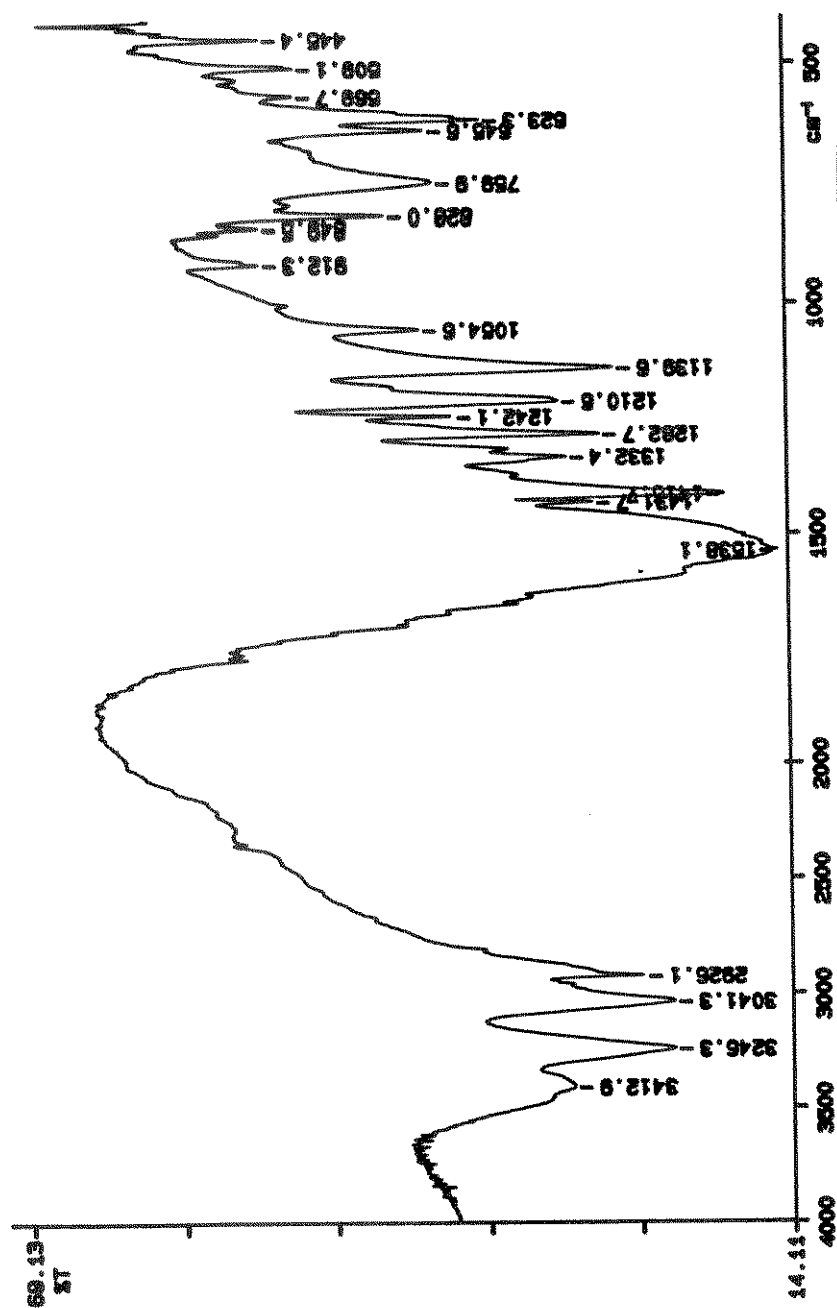
96- Espectro de RMN $^1\text{H}$  da enaminona 76g ( $\text{CCl}_4$ )



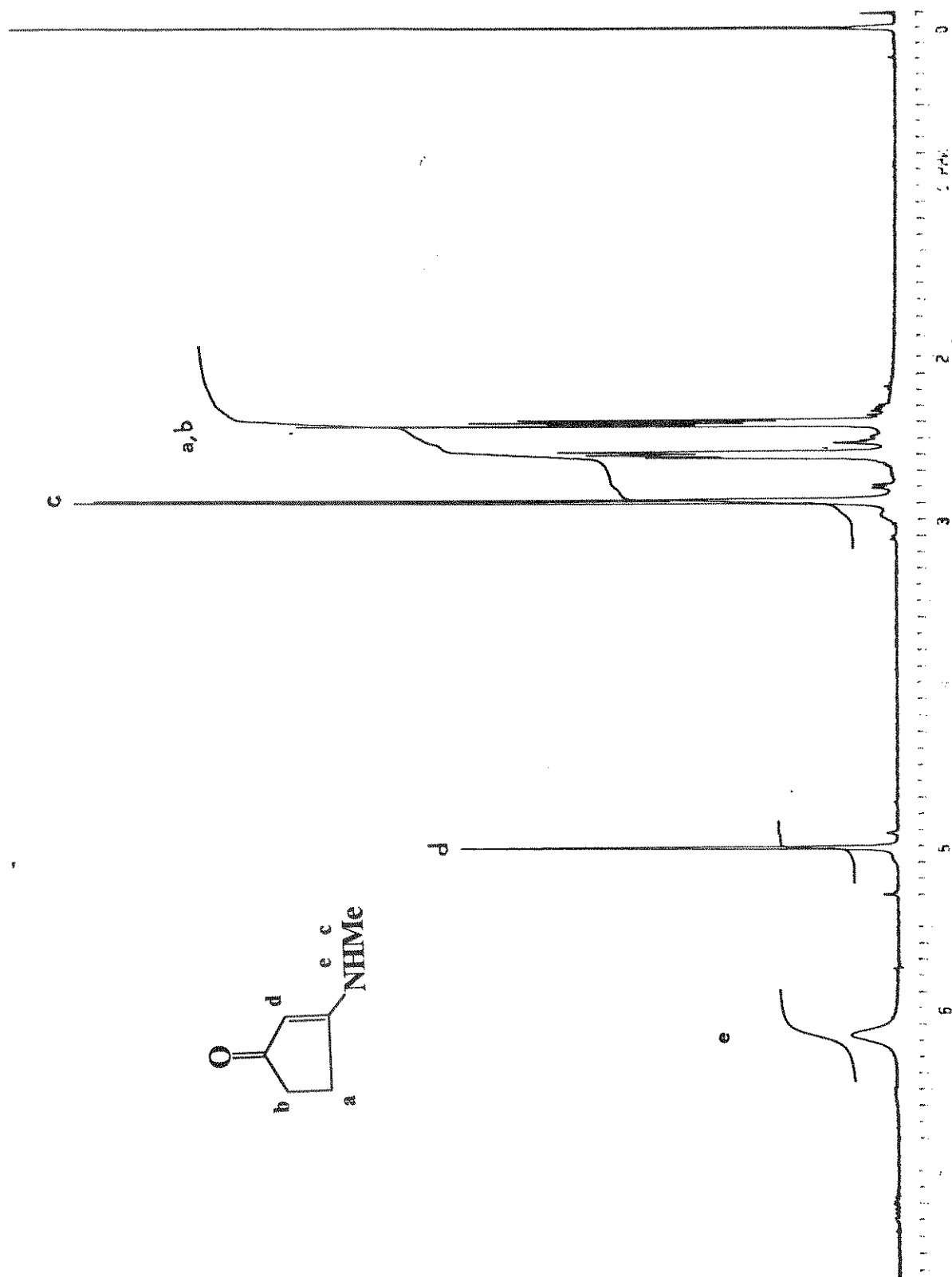
97- Espectro de IV da enaminona 81b (KBr)



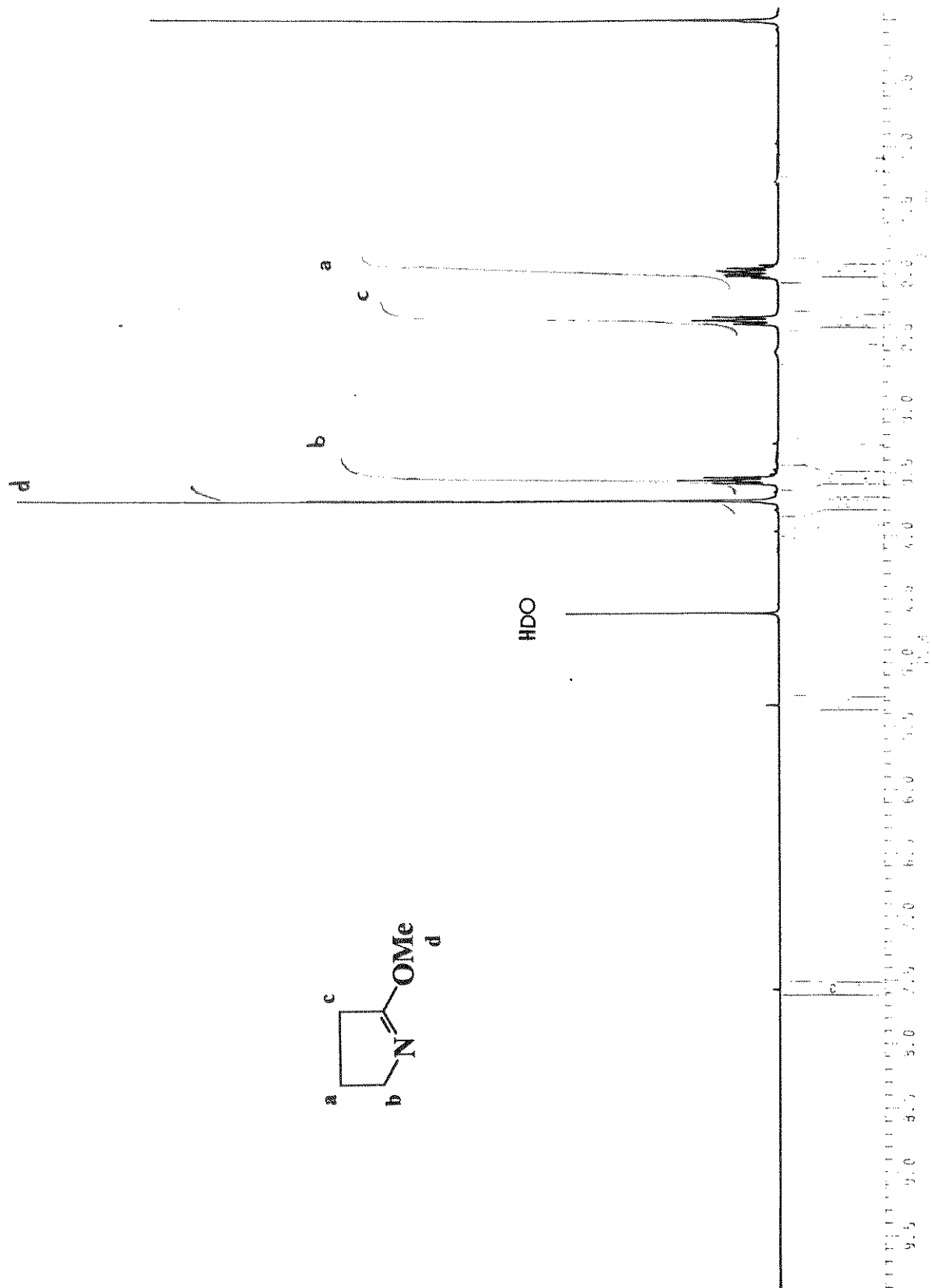
98- Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  da enaminona 81b ( $\text{CDCl}_3$ )

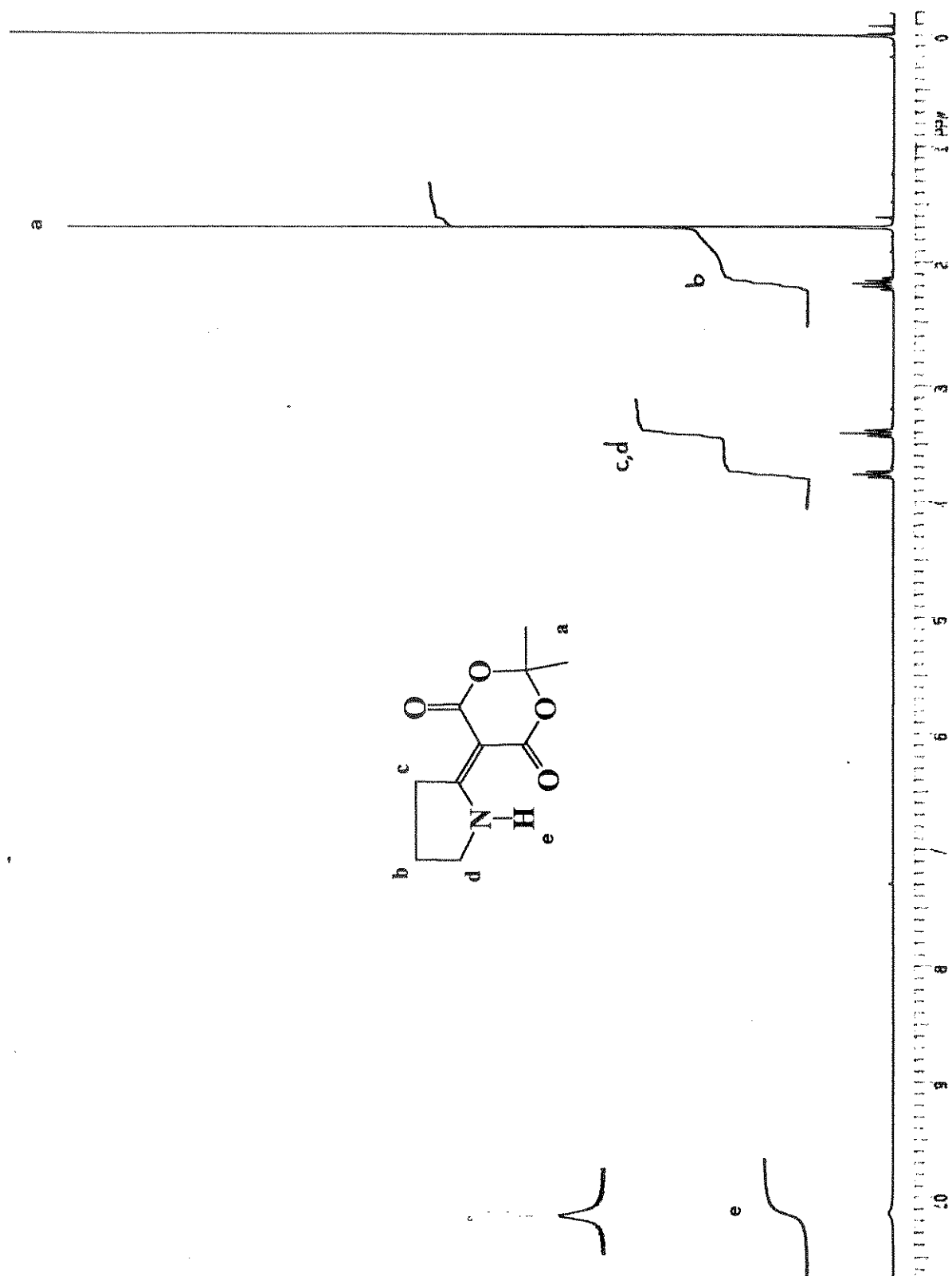


99- Espectro de IV da enaminona 81c (KBr)

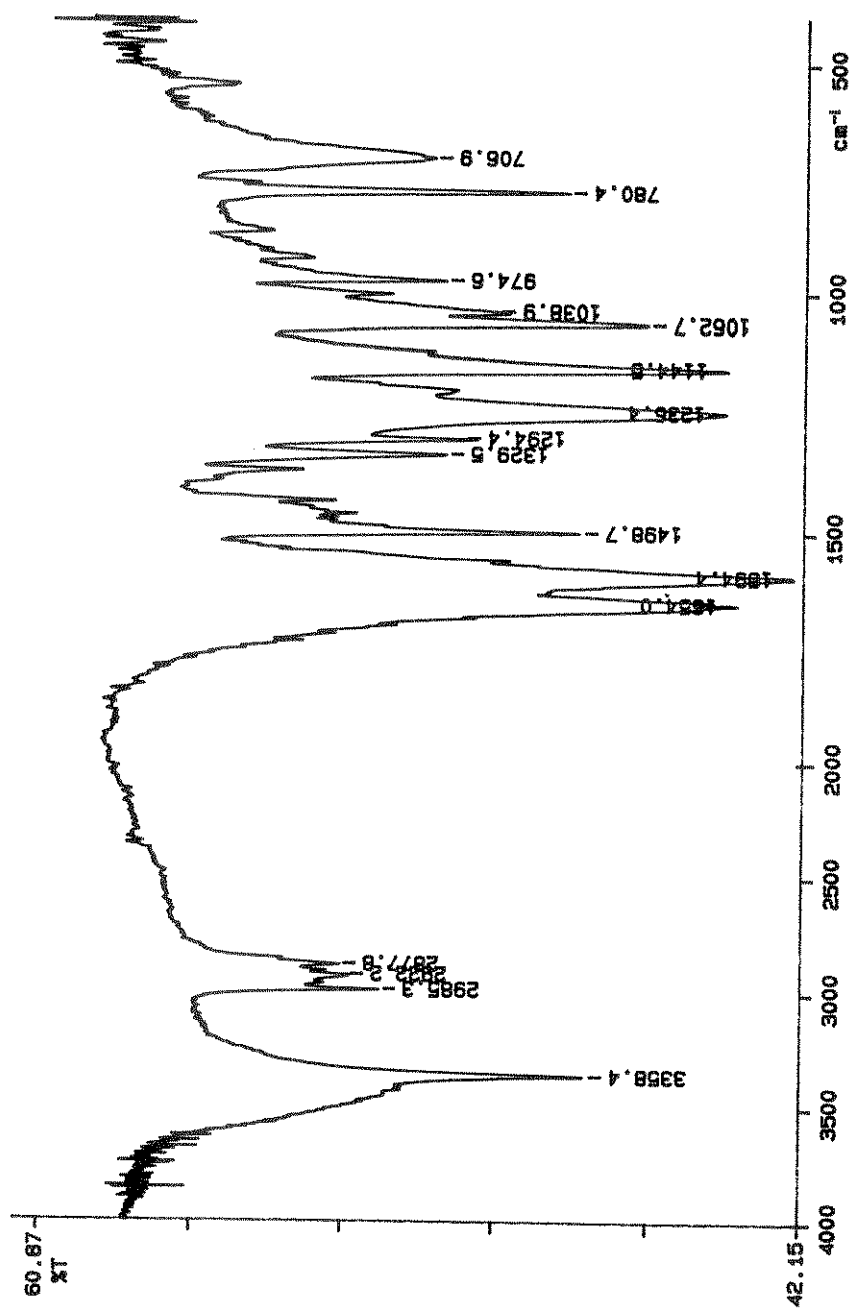
100- Espectro de RMN $^1\text{H}$  da enaminona **81c** ( $\text{CDCl}_3$ )



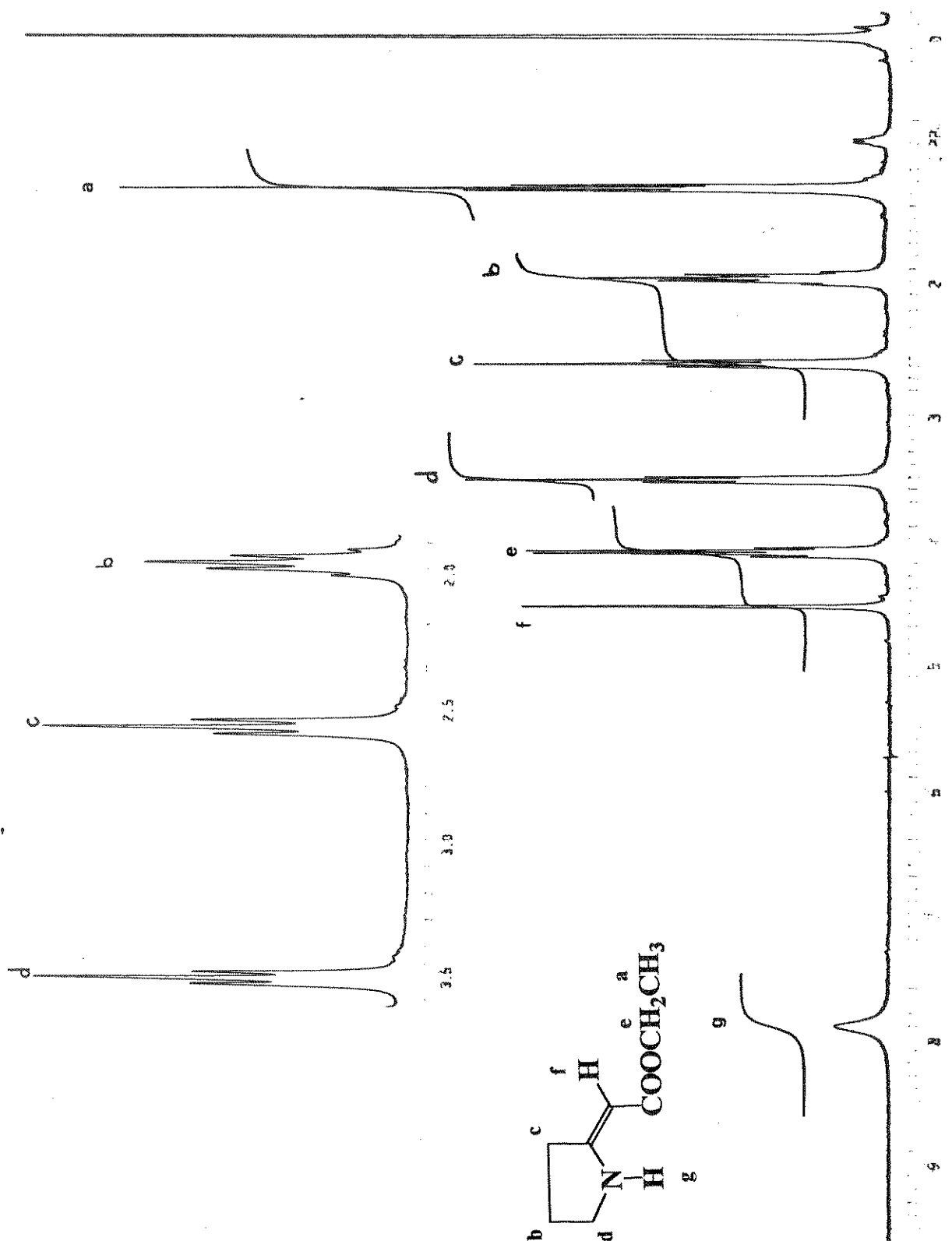
101 - Espectro de RMN $^1\text{H}$  de 2-metoxi-pirrolina ( $\text{CCl}_4$ )

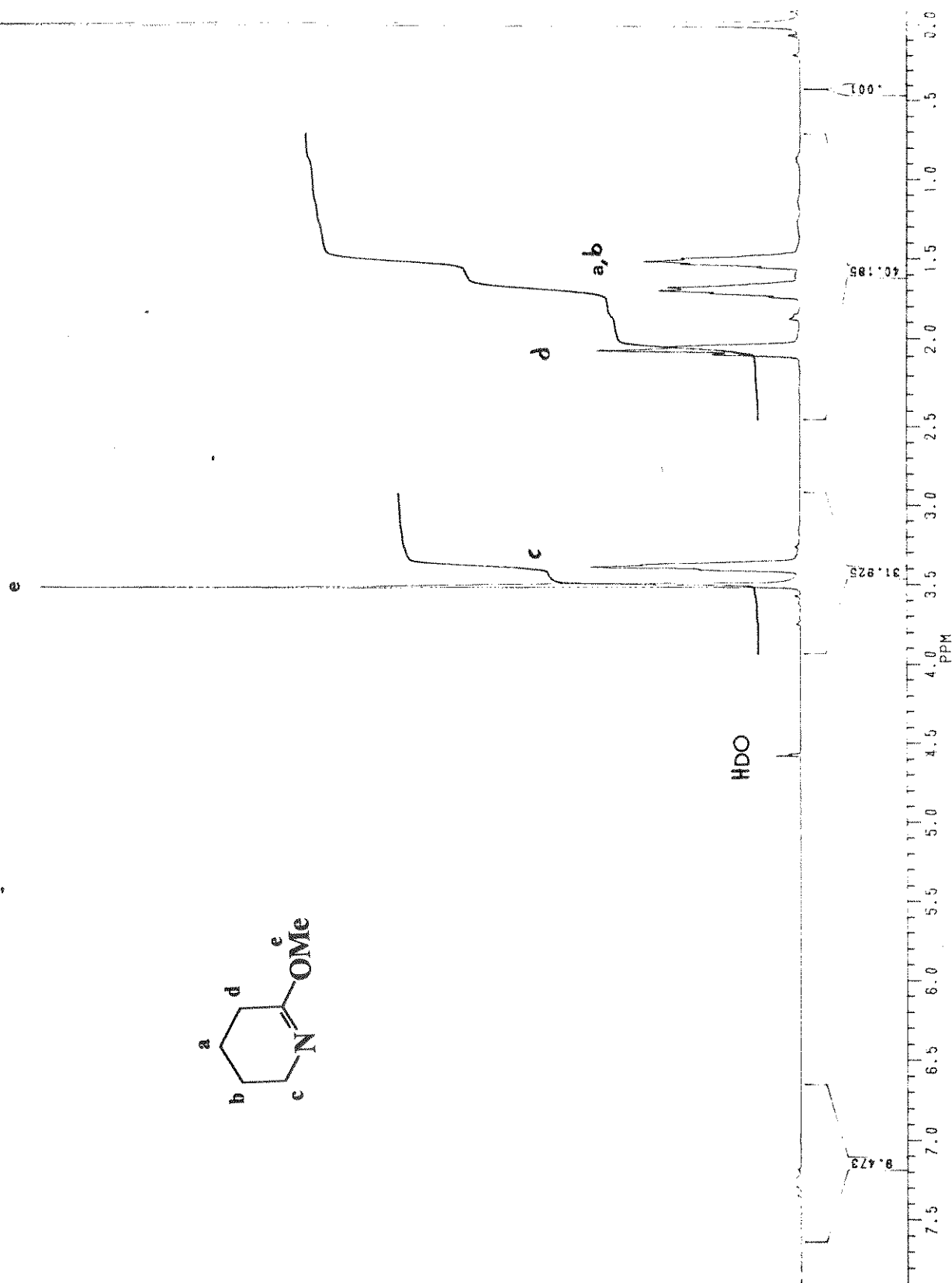
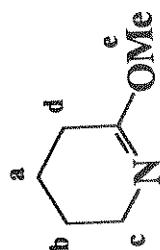


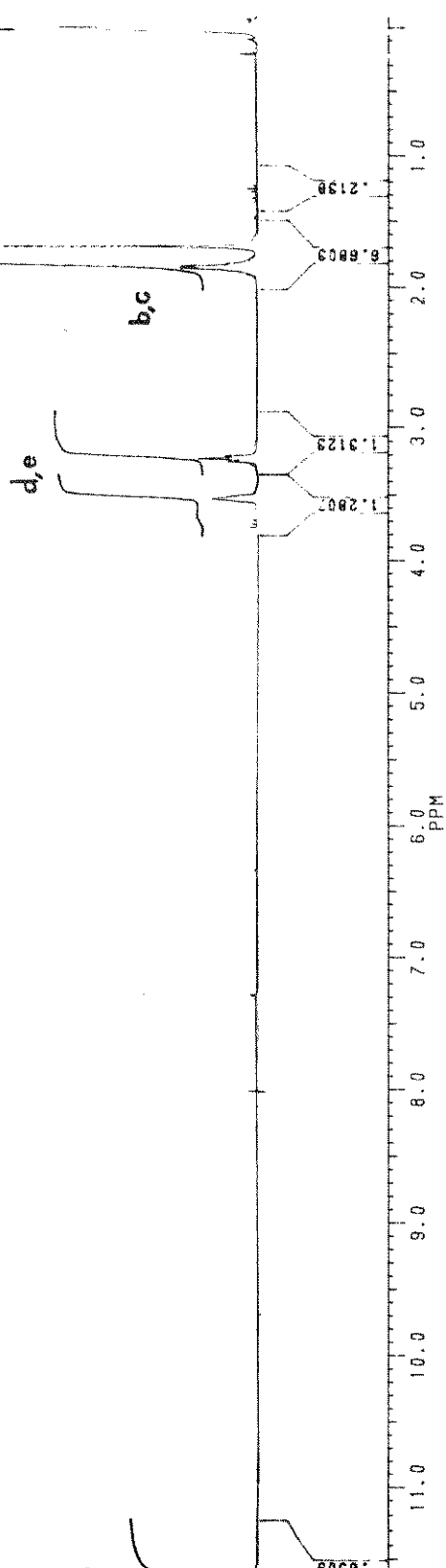
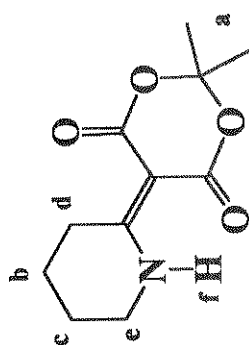
102- Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de isopropilideno  $\alpha$ -(tetrahidro-2-pirrolideno)-malonato  
( $\text{CDCl}_3$ )



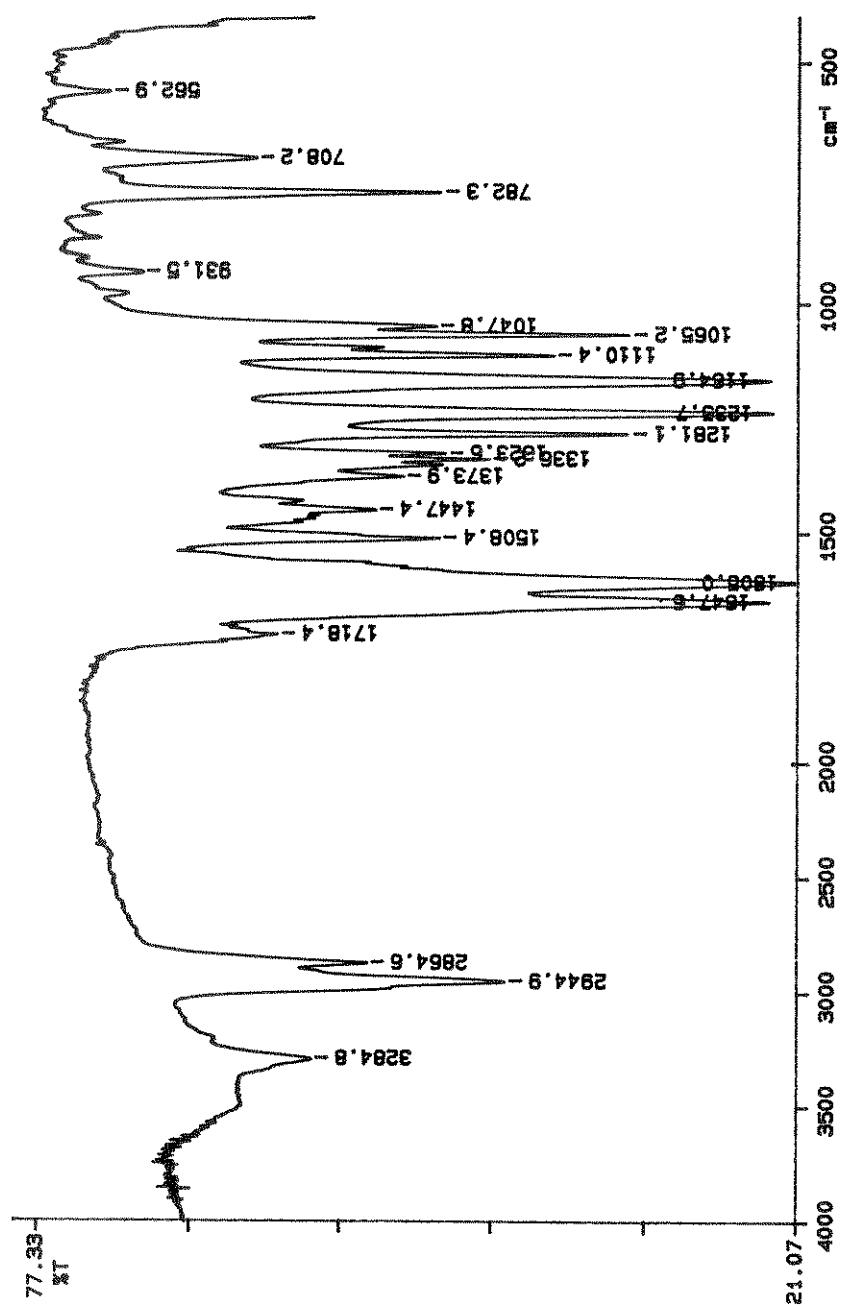
103- Espectro de IV do enaminoéster 82a (KBr)

104- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do enaminóéster 82a ( $\text{CCl}_4$ )

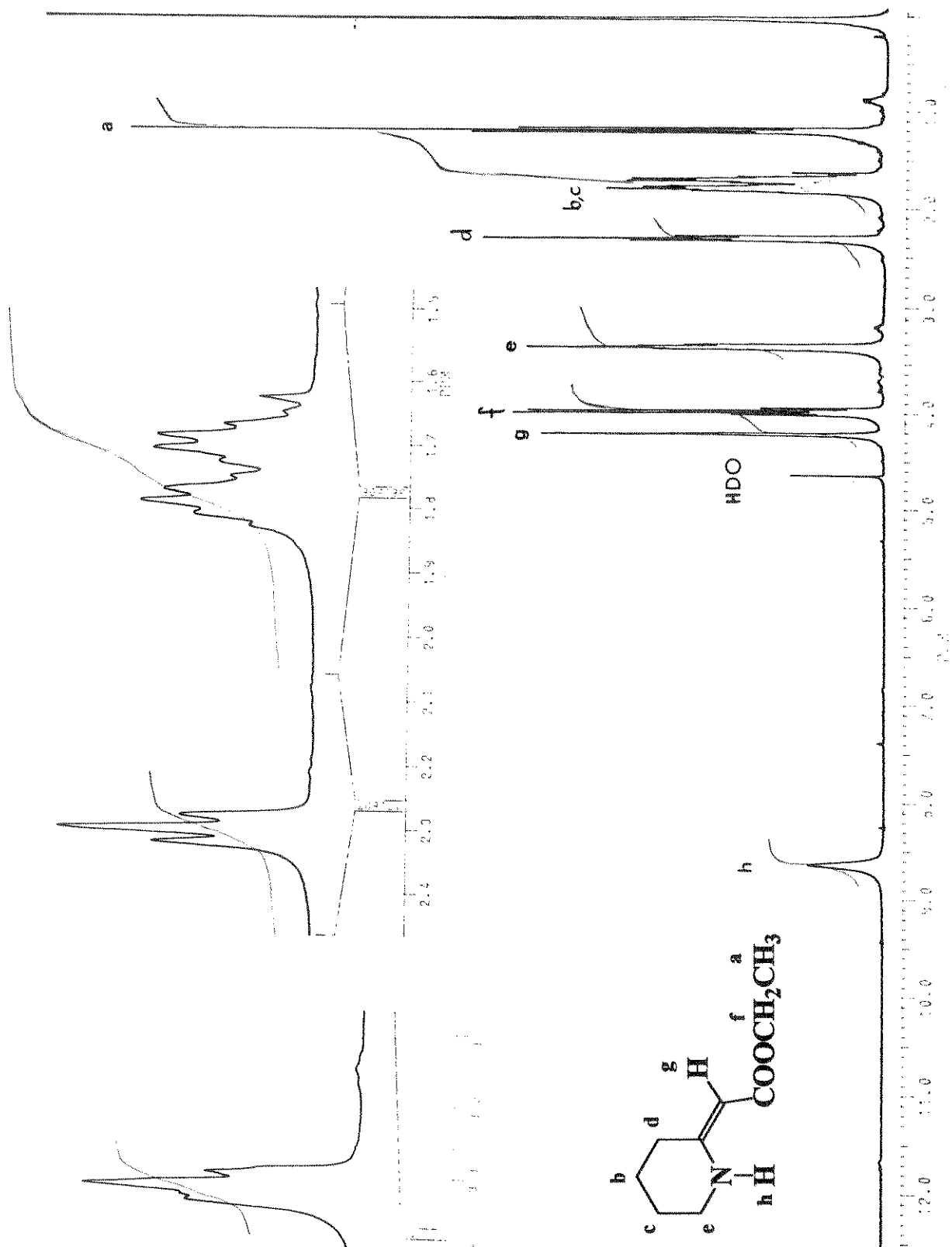
105- Espectro de RMN<sup>1</sup>H de O-metil valerolactima (CCl<sub>4</sub>)



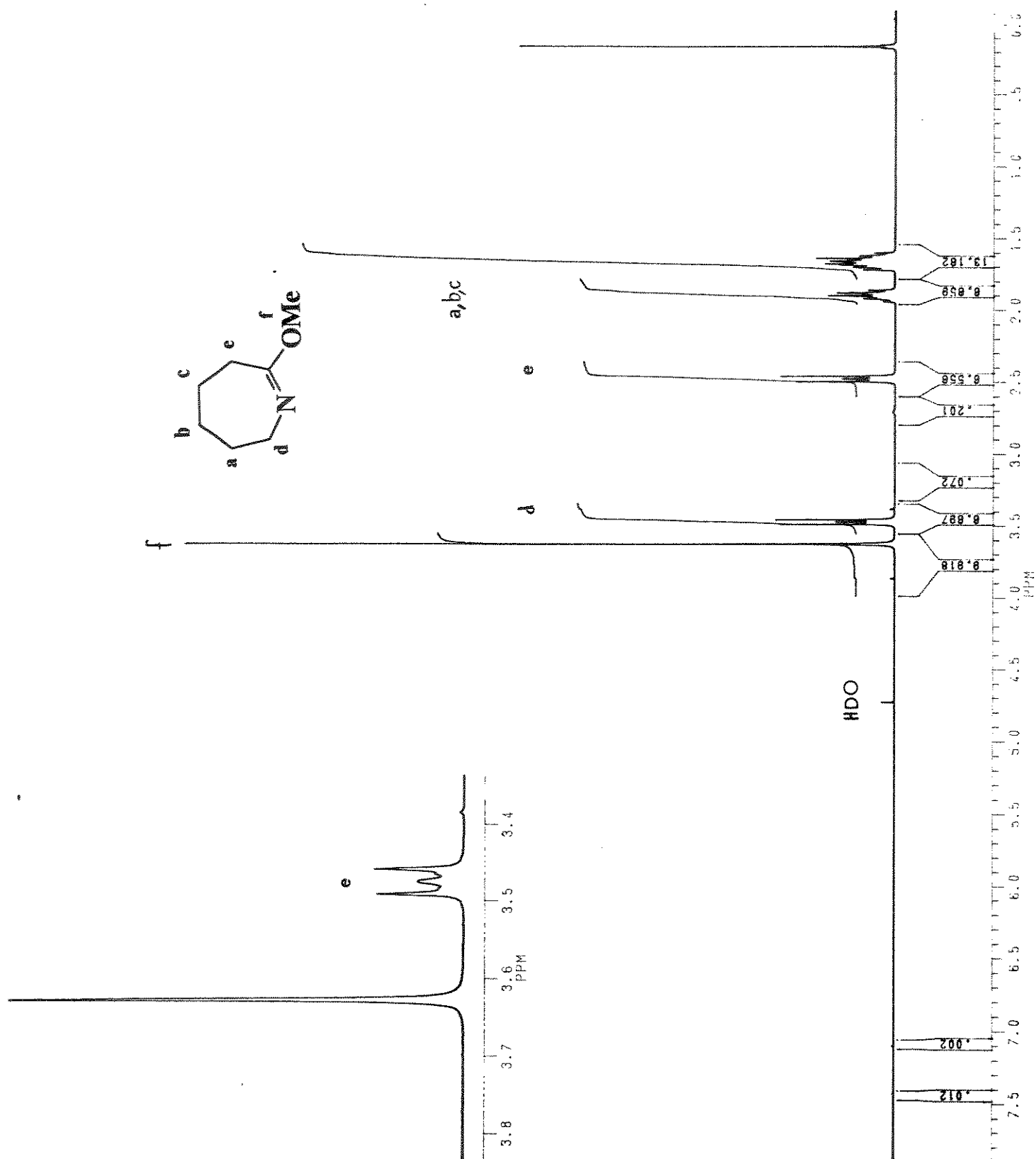
106- Espectro de RMN<sup>1</sup>H de isopropilideno  $\alpha$ -(hexahidro-2-piridinilideno)-malonato (CDCl<sub>3</sub>)

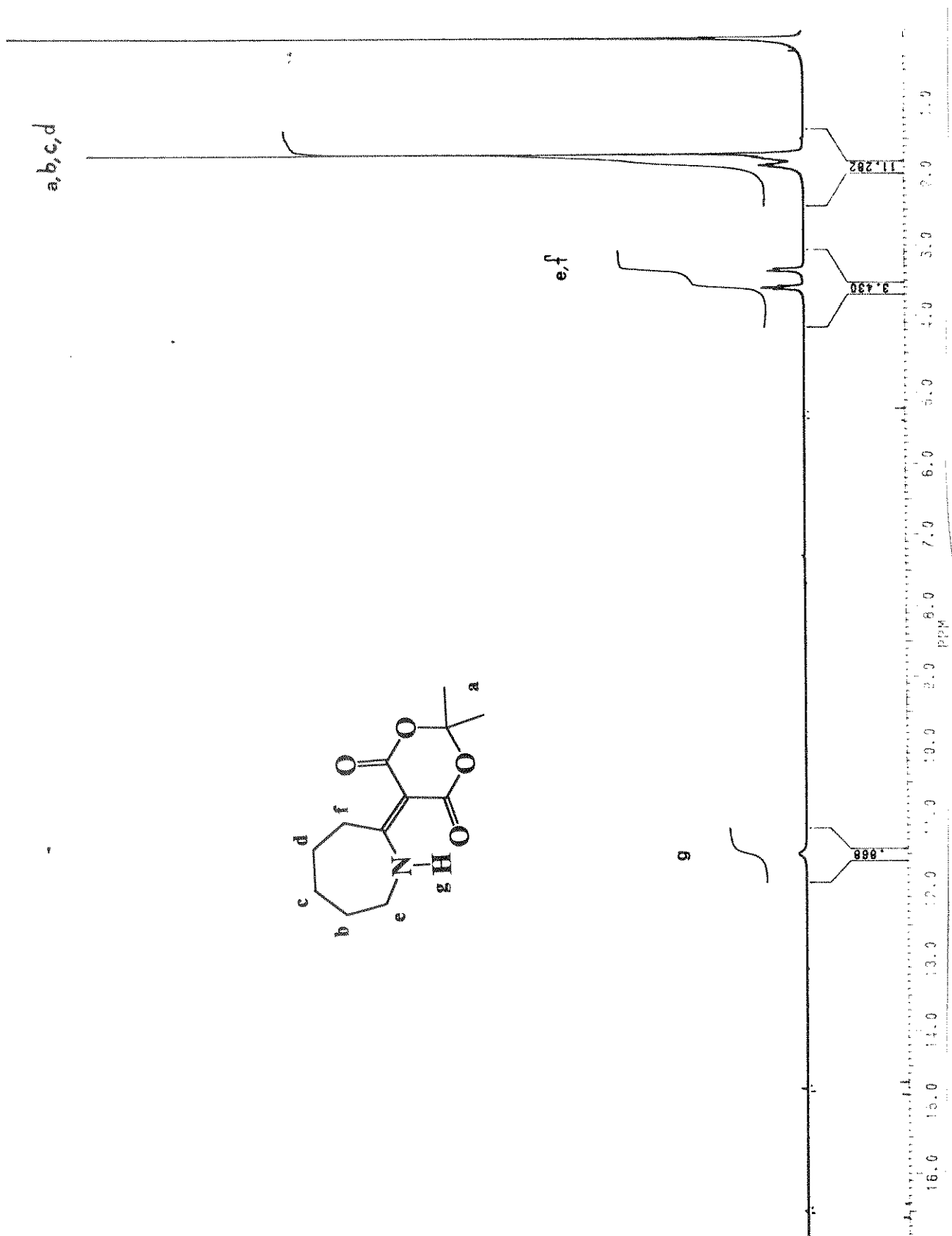


107- Espectro de IV do enaminóéster 82b (filme)

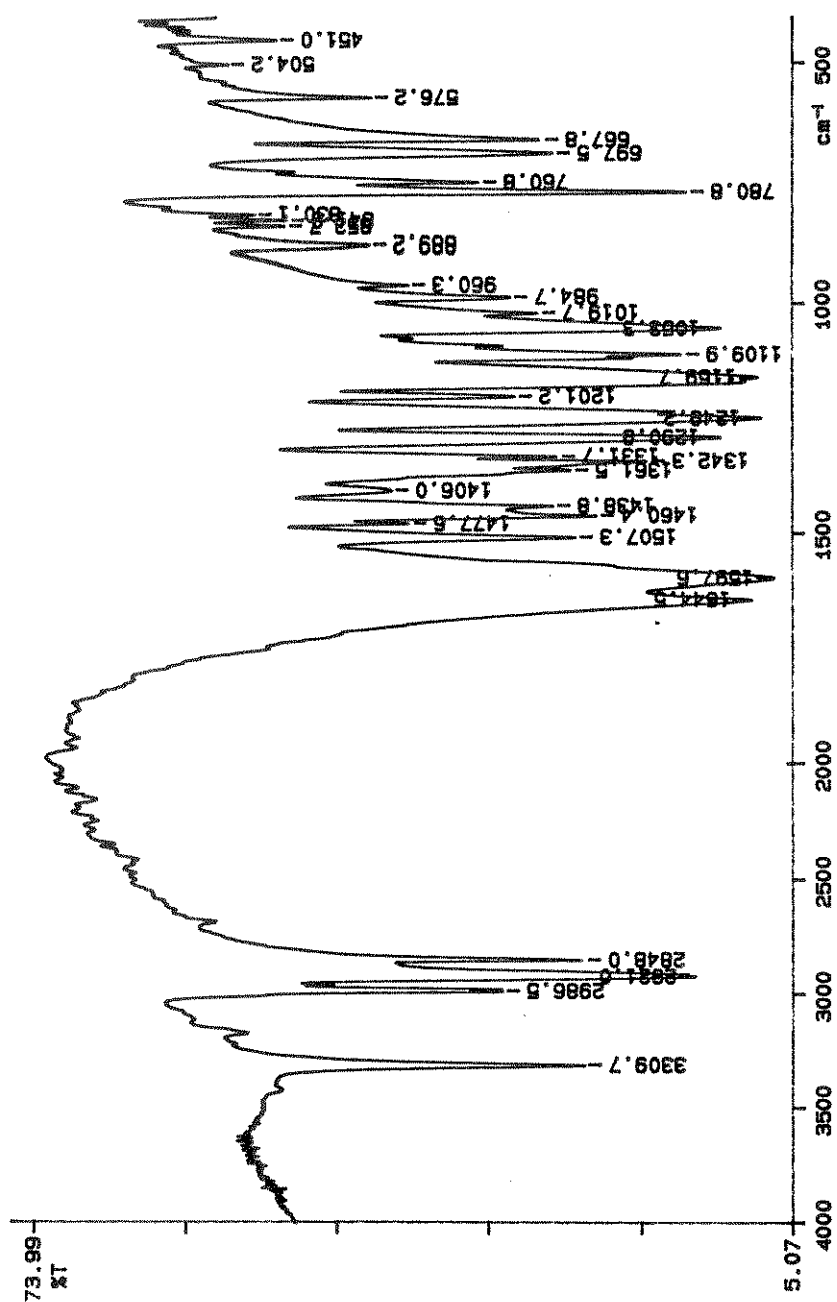
108- Espectro de RMN $^1\text{H}$  do enaminoéster **82b** ( $\text{CCl}_4$ )



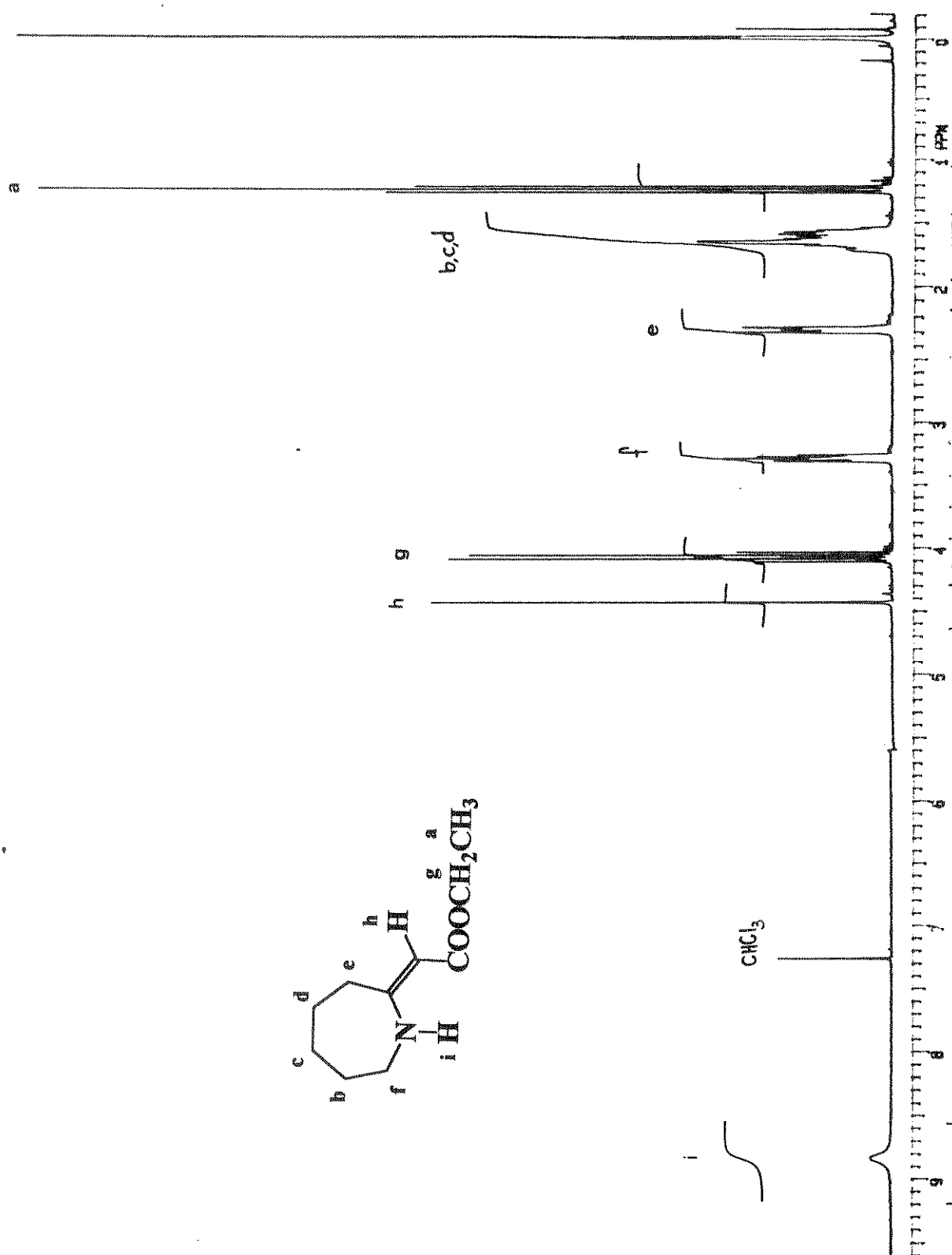
109- Espectro de RMN $^1\text{H}$  de O-metil caprolactima ( $\text{CCl}_4$ )

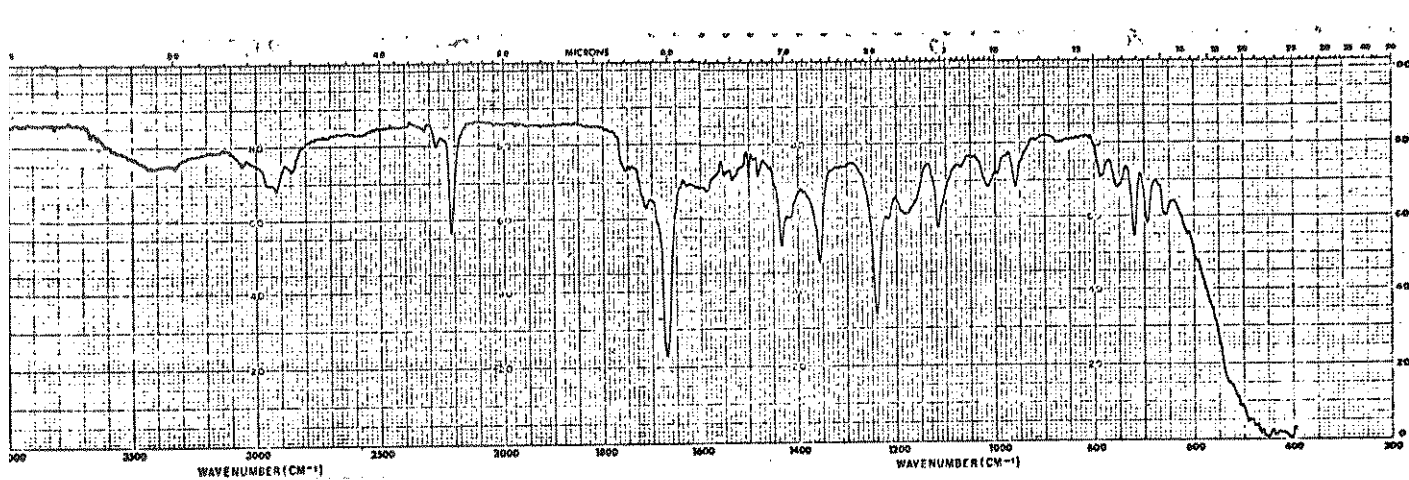


110- Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de isopropilideno  $\alpha$ -(hexahidro-2-azepinilideno)-malonato ( $\text{CDCl}_3$ )

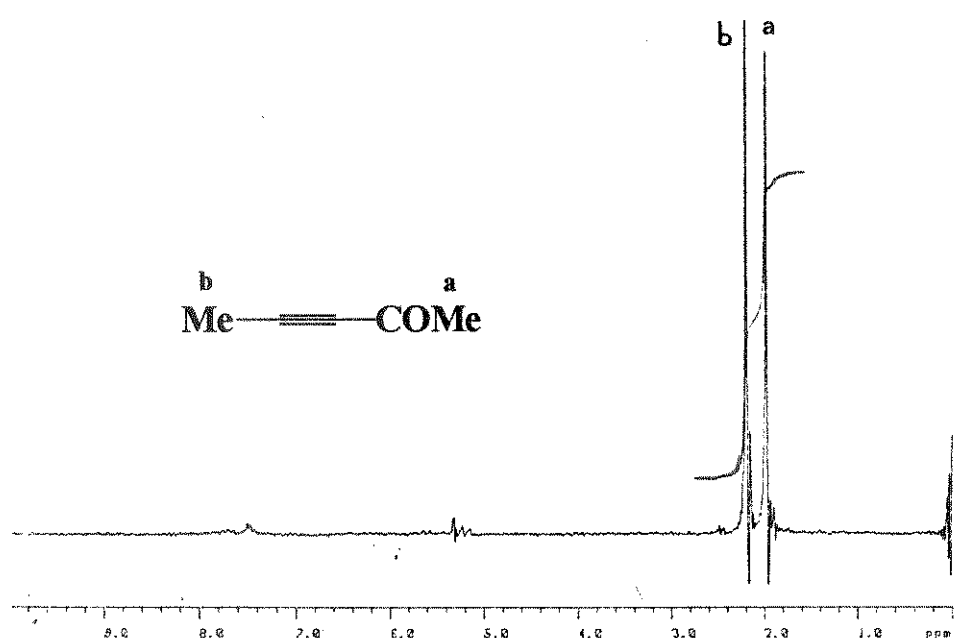


111- Espectro de IV do enaminoéster 82c (KBr)

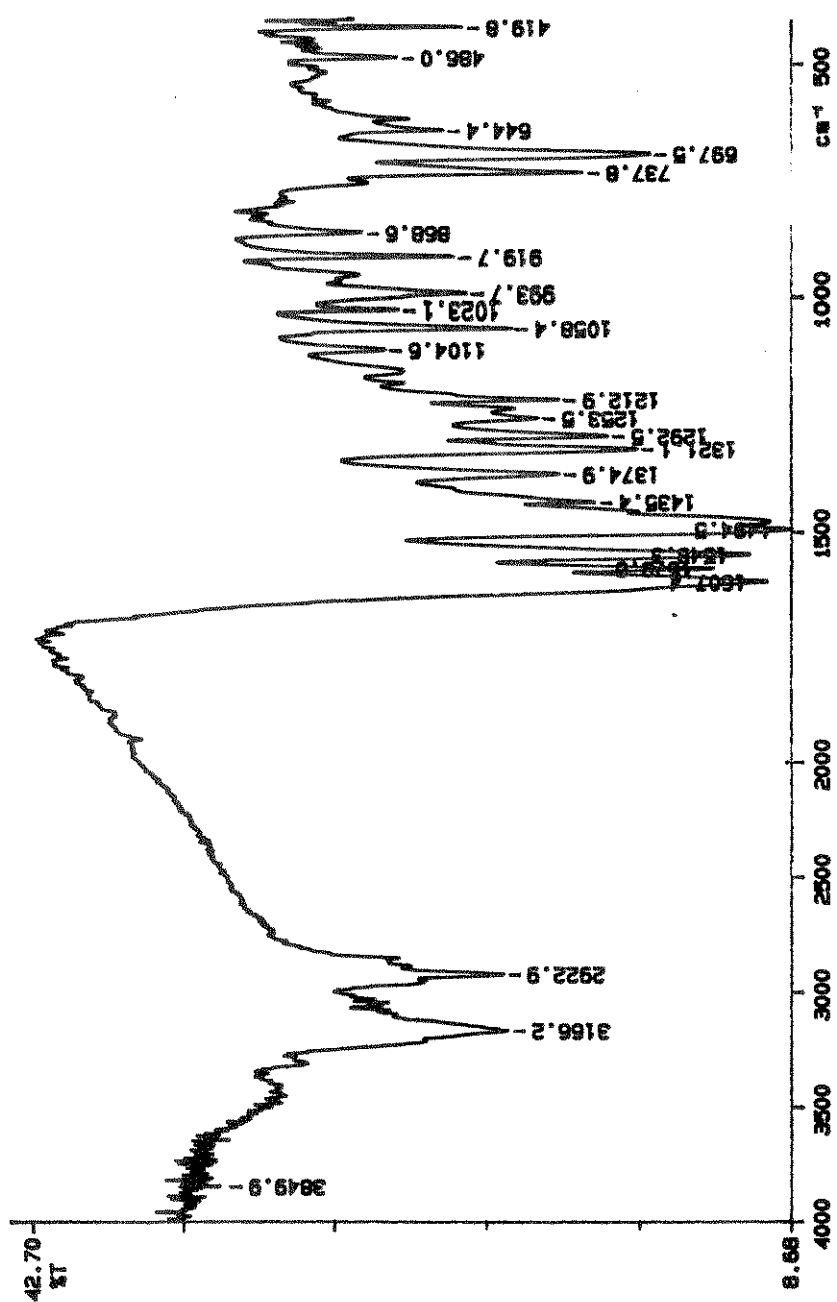
112- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do enaminóéster **82c** (CDCl<sub>3</sub>)



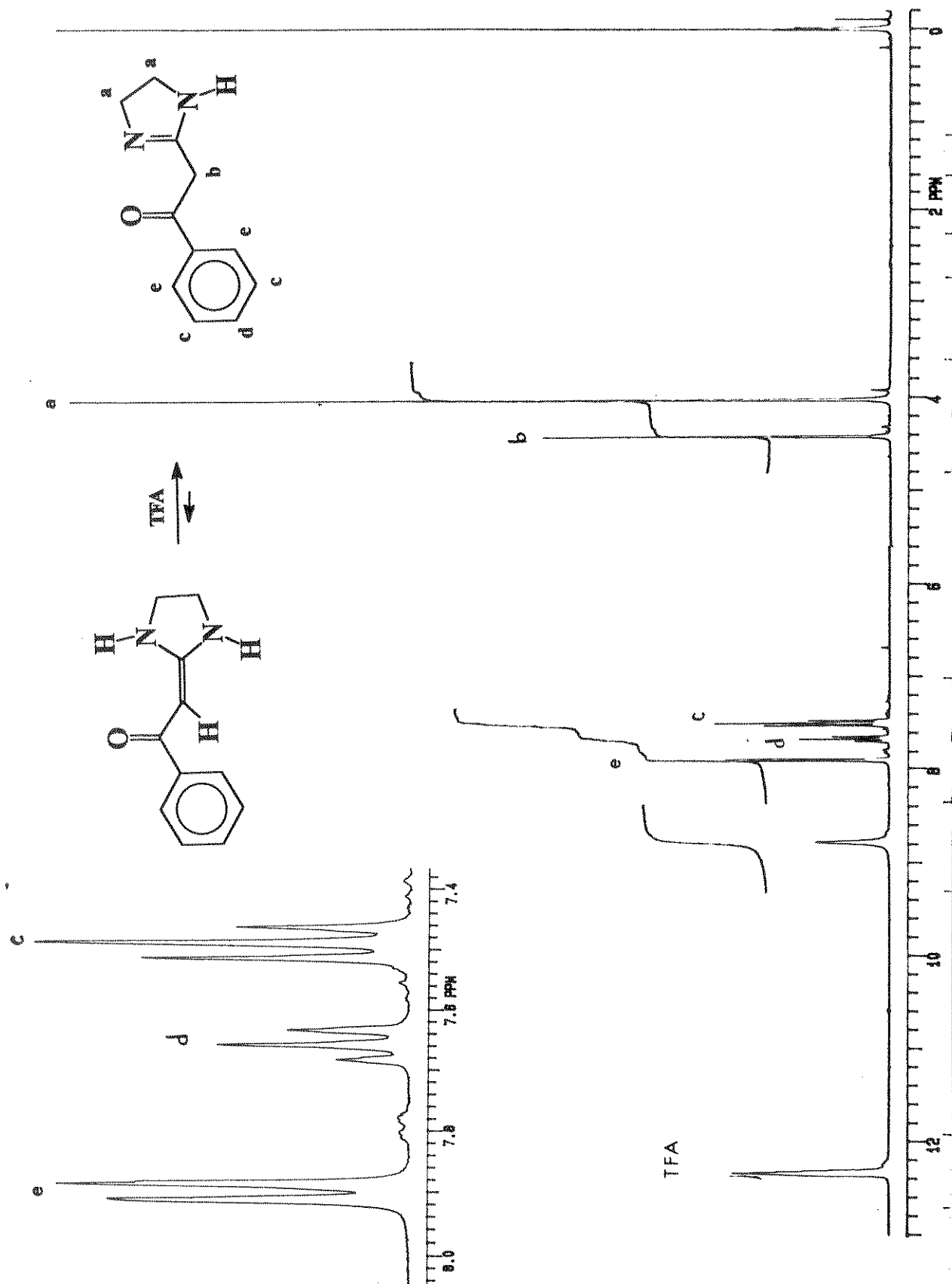
113- Espectro de IV do acetileno **83** (filme)



114- Espectro de RMN<sup>1</sup>H do acetileno **83** (CCl<sub>4</sub>)



115- Espectro de IV do composto 85 (KBr)

116- Espectro de RMN $^1\text{H}$  do composto 85 ( $\text{CDCl}_3/\text{TFA}$ )