



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

Francieli Maria Libero

**REGIOQUÍMICA DAS REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE
AZIDO VINILÉSTERES NA SÍNTESE DE PIRROLO[3,4-*d*]
PIRIDAZINONAS E PIRRÓIS FERROCENIL SUBSTITUÍDOS**

TESE DE DOUTORADO

Santa Maria, RS, Brasil
2016

Francieli Maria Libero

**REGIOQUÍMICA DAS REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE AZIDO
VINILÉSTERES NA SÍNTESE DE PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS E PIRRÓIS
FERROCENIL SUBSTITUÍDOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Santa Maria, RS
2016

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

Libero, Francieli Maria
REGIOQUÍMICA DAS REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE AZIDO
VINILÉSTERES NA SÍNTESE DE PIRROLO[3,4- d]PIRIDAZINONAS E
PIRRÓIS FERROCENIL SUBSTITUÍDOS / Francieli Maria
Libero.-2016.
193 f.; 30cm

Orientador: Helio G. Bonacorso
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2016

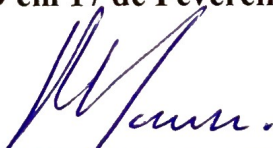
1. Azido vinilésteres 2. Pirróis 3. Ferroceno 4.
Pirrolo[3,4-d]piridazinonas I. Bonacorso, Helio G. II.
Título.

FRANCIELI MARIA LIBERO

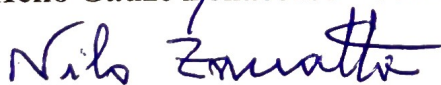
REGIOQUÍMICA DAS REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE AZIDO
VINILÉSTERES NA SÍNTESE DE PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS E
PIRRÓIS FERROCENIL SUBSTITUÍDOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Química

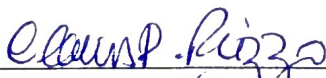
APROVADO em 17 de Fevereiro de 2016:



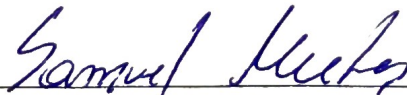
Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso - Orientador – UFSM



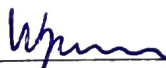
Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM



Prof.^a Dr.^a Clarissa Picinin Frizzo – UFSM



Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes – UDESC



Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho – UFPel

"Se você pensa que pode ou se você pensa que não pode, de qualquer forma, você tem toda a razão."

(Henry Ford)

*Aos meus pais, em especial, minha mãe Maria Salete,
por todo carinho, suporte e incentivo para eu
buscar meu melhoramento.*

À vocês, por todo o amor, meu muito obrigada.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos ao Professor Dr. Helio G. Bonacorso, pela oportunidade, orientação, compreensão e incentivo durante esse período.

À minha família, sempre amorosa e incentivadora, mesmo sem compreender o dia-a-dia e as frustrações de um doutorando em Química.

Ao meu companheiro Elyson, que mesmo longe sempre se fez presente; por todos os esforços para me ver feliz, muito obrigada.

Ao meu colega e amigo, Everton Pittaluga, pelo compartilhamento do ambiente de trabalho, capelas e materiais e pelo suporte nos momentos bons e ruins.

Ao meu eterno IC Gean Michel Dal Forno por toda contribuição experimental neste trabalho (e pelas cromatografias infinitas).

Aos colegas do Lab. 2113/2114 por estes quatro anos de amizade, chimarrão, cafés, bolos, cucas, churrascos sem carne, locadoras, músicas insuportáveis e seminários intermináveis; mas também pelas discussões científicas e contribuições em artigos, projetos e pesquisas. Levarei todos no coração: Susiane Cavinatto, Fábio Luz, Fábio Dutra, Liliane Porte, Andrizia Junges, Chaiene Rossato Belo, Pablo Nogara, Melissa Budke, Tainara Calheiro, Wilian Carvalho, Alex Ketzer, Maiara Moraes, Carson Wiethan, Letícia Barros, Hernane Tolentino, Iuri Robert, João Paulo Menezes, Felipe Stefanello e Sara Feitosa.

Aos colegas dos demais laboratórios integrantes do NUQUIMHE, em especial à Aniele, Keli e Andrei pelas análises cristalográficas.

Aos bons amigos que Santa Maria me proporcionou: Natieli, Gabrieli, Harry, Renata, Carine, Anna Luiza.

Ao Lab. RMN da UFSM, pelo desenvolvimento de todas as análises de RMN e ao NAPO pelas análises de CG/CL.

Ao CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.

Aos excelentes préstimos do Ademir Sartori e à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química pelo seu bom trabalho.

RESUMO

REGIOQUÍMICA DAS REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE AZIDO VINILÉSTERES NA SÍNTESE DE PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS E PIRRÓIS FERROCENIL SUBSTITUÍDOS

AUTORA: Francieli Maria Libero

ORIENTADOR: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

A presente tese descreve os estudos realizados acerca do uso de azido vinilésteres no desenvolvimento seletivo de novos processos sintéticos para obtenção de pirróis tetrassubstituídos, primeiramente fundidos a um anel piridazinônico, gerando pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas e, num segundo momento, envolvendo substituintes organometálicos. Foi explorada a regioseletividade reacional induzida pela presença de determinados substituintes provenientes dos azido vinilésteres, além do uso de metodologias alternativas – como reações em cascata e irradiação de micro-ondas – na geração de novos procedimentos sintéticos, mais rápidos, com menor número de etapas e sem o uso de catalisadores.

Inicialmente, projetamos os materiais de partida adequados para as reações de cicloadição [3+2], resultando em uma série de azido vinilésteres aril/heteroaril/metalocenil substituídos, obtidos em bons rendimentos através da reação de condensação de Knoevenagel entre diversos aldeídos e azido acetato de metila.

Subsequentemente, realizamos avaliações sobre a formação de pirróis tetrassubstituídos e regioisômeros através da reação de cicloadição entre azido acrilatos de metila substituídos e compostos 1,3-dicarbonílicos e análogos, simétricos e não simétricos, observando que, para os substituintes aril/heteroaril presentes nos azido vinilésteres, foram obtidos pirróis com um único padrão de substituição. Posteriormente, foi desenvolvida uma nova metodologia para a formação de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas inéditas de maneira *one pot* e usando o protocolo de reações em cascata, partindo de azido vinilésteres e dicetonas para a geração *in situ* dos respectivos pirróis e, após reação com hidrazinas substituídas, foram sintetizadas as moléculas de interesse.

Em continuação, efetuamos avaliações sobre o comportamento químico de substratos contendo um grupo organometálico para geração de série inédita de pirróis ferrocenil substituídos e, em adequação às características específicas do organometálico, foi desenvolvida uma nova metodologia utilizando irradiação de micro-ondas e reduzindo

drasticamente os tempos de reação. Ainda, foi observada a peculiaridade da porção ferrocênica como catalisador radicalar na geração de pirróis com regioinversão dos substituintes nas posições 2 e 3, diferentemente dos resultados obtidos na síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas.

Finalmente, foi efetuada a caracterização estrutural dos compostos por técnicas de Espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (LC-ESI-MS/MS), Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS), Espectroscopia de Infravermelho (IV) e Difração de Raios-X.

Palavras-Chave: Azido vinilésteres. Pirróis. Ferroceno. Pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas.

ABSTRACT

REGIOCHEMISTRY OF CICLOCONDENSATION REACTIONS OF AZIDO VINYLESTERS IN THE SYNTHESIS OF PYRROLO[3,4-*d*]PYRIDAZINONES AND FERROCENYL SUBSTITUTED PYRROLES

AUTHOR: Francieli Maria Libero

ADVISOR: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This thesis describes studies about the use of azido vinyesters in the development of new selective synthetic processes for the obtainment of tetrasubstituted pyrroles, first fused to a pyridazinone ring, generating pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones and, second, involving organometallic substituents. It was explored the reaction regioselectivity induced by the presence of certain substituents from the azido vinyesters moiety, and the use of alternative methodologies – such as cascade reactions and microwave irradiation – in the generation of new synthetic procedures, faster, with fewer steps and without the use of catalysts.

Initially, we designed the starting materials for the cycloaddition reactions [3+2], resulting in a series of azido vinyesters aril/heteroaryl/metallocenyl substituted, obtained in good yields by Knoevenagel condensation reaction between various aldehydes and methyl azidoacetate.

Subsequently, we conducted evaluations on the tetrasubstituted pyrroles regioisomers formation, by cycloaddition reaction between substituted methyl azidoacrylates and 1,3-dicarbonyl compounds and analogous, symmetrical and non-symmetrical, noting that for the aryl/heteroaryl substituted azido vinyesters were obtained pyrroles with only one substitution pattern. Posteriorly, we developed a new methodology for the pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones formation through a *one pot* procedure and using a cascade reactions protocol, starting with azido vinyesters and diketones for the *in situ* generation of the corresponding pyrroles and, after reaction with substituted hydrazines, were synthesized the novel pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones.

In continuation, we studied the chemical behavior of substrates containing an organometallic group for the generation of a novel series of ferrocenyl substituted pyrroles, and in adaptation to the specific characteristics of the organometallic, it was developed a new methodology using a microwave irradiation process, dramatically reducing the reaction time. Also, it was observed the peculiarity of the ferrocenyl moiety, which has acted as a radical

catalyst in the regioinversion of pyrroles, inverting the substituents positions 2 and 3, differently of the previous results for the synthesis of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones.

Finally, it was performed the structural characterization of the new compounds by combined techniques of ^1H , ^{13}C { ^1H }, NMR Spectroscopy, Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS), Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry (LC-ESI-MS/MS), Infrared Spectroscopy (IR) and X-Ray Diffraction.

Keywords: Azido vinylesters. Pyrroles. Ferrocene. Pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Alguns dos medicamentos mais vendidos no país.	3
Figura 2 – Produtos naturais compostos por núcleos pirrólicos.	4
Figura 3 – Exemplos de fármacos comerciais baseados na molécula pirrol.	4
Figura 4 – Moléculas ferrocenil substituídas com aplicações diversas	6
Figura 5 – Pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazina (I) com eficácia comparável a fármacos (II e III) para o tratamento de dor neuropática.	7
Figura 6 – Gráficos gerados pelo site “ <i>Web of Science</i> ”, em pesquisa por publicações e citações do termo “ <i>vinyl azide</i> ”.	15
Figura 7– Reatividade de azidas orgânicas.	16
Figura 8– Resposta fluorogênica do composto 57 ($4 \times 10^{-5}M$) frente vários íons metálicos (1 eq.), sob luz uv (365 nm).	26
Figura 9 – Espectro de RMN 1H a 400 MHz 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f), em $CDCl_3$ 36	36
Figura 10– Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f), em $CDCl_3$ 37	37
Figura 11– Espectro de massas para o composto 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila (5f). 37	37
Figura 12– Fragmentações do composto 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila (5f) 38	38
Figura 13– Espectro de RMN 1H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7a), em $DMSO-d_6$ 43	43
Figura 14 – Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metil carboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7a), em $DMSO-d_6$ 44	44
Figura 15 – Espectro de RMN 1H a 400 MHz 4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9a), em $DMSO-d_6$ 46	46
Figura 16– Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz 4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9a), em $DMSO-d_6$ 47	47
Figura 17– Espectro de infravermelho do composto 4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9a), em KBr. 48	48
Figura 18 – Espectro massas do composto 4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9a). 48	48

Figura 19 – Fragmentações do composto 4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9a).	49
Figura 20– Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz de 4,5-dimetil-2,7-difenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9b), em DMSO- <i>d</i> ₆	60
Figura 21 – Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz de 4,5-dimetil-2,7-difenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9b), em DMSO- <i>d</i> ₆	61
Figura 22 – Espectro de massas do composto 4,5-dimetil-2,7-difenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9b).	62
Figura 23 – Fragmentações do composto 4,5-dimetil-2,7-difenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9b)	62
Figura 24 – ORTEP obtido da estrutura cristalina de 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9c). CCDC 1056078	65
Figura 25 – Espectro de RMN ¹ H a 600 MHz de 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1 <i>H</i> -pirrol (7f'), em DMSO- <i>d</i> ₆	77
Figura 26 – Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz de 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1 <i>H</i> -pirrol (7f'), em DMSO- <i>d</i> ₆	78
Figura 27– Espectro de massas do composto 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1 <i>H</i> -pirrol (7f').	78
Figura 28 – Fragmentações do composto 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1 <i>H</i> -pirrol (7f')	79
Figura 29– ORTEP obtido da estrutura cristalina de 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1 <i>H</i> -pirrol (7f'). CCDC 1442034	82
Figura 30 – Espectro de RMN ¹ H (200 MHz/CDCl ₃) 2-azido-3-fenilacrilato de metila (5a).	119
Figura 31 – Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz/CDCl ₃) 2-azido-3-fenilacrilato de metila (5a).	119
Figura 32 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/CDCl ₃) 2-azido-3-(4-metoxifenil) acrilato de metila (5b).	120
Figura 33 – Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/CDCl ₃) 2-azido-3-(4-metoxifenil) acrilato de metila (5b).	120
Figura 34 – Espectro de RMN ¹ H (200 MHz/CDCl ₃) 2-azido-3-(4-nitrofenil)acrilato de metila (5c).	121
Figura 35 – Espectro de RMN ¹³ C (50 MHz/CDCl ₃) 2-azido-3-(4-nitrofenil)acrilato de metila (5c).	121

Figura 36 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ CDCl_3) 2-azido-2-(furan-2-il)acrilato de metila (5d).	122
Figura 37 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ CDCl_3) 2-azido-2-(furan-2-il)acrilato de metila (5d).	122
Figura 38 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 3,3'-(1,4-fenileno)-bis-2-azidoacrilato de dimetila (5e).	123
Figura 39 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 3,3'-(1,4-fenileno)-bis-2-azidoacrilato de dimetila (5e).	123
Figura 40 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f).	124
Figura 41– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f).	124
Figura 42– Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7a).	125
Figura 43 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7a).	125
Figura 44 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 3-dimetilcarboxilato-2,2'-(1,4-fenileno)bis(4-acetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7m).	126
Figura 45 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 3-dimetilcarboxilato-2,2'-(1,4-fenileno)bis(4-acetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7m).	126
Figura 46 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 3-metilcarboxilato-4-(<i>N</i> -isonicotinoiletano hidrazonoil)-5-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrol (8f').	127
Figura 47 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 3-metilcarboxilato-5-metil-4- <i>N</i> -[(4-metilfenil) sulfonil]etanohidrazonoil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrol (8g').	127
Figura 48 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 3-metilcarboxilato-5-metil-4- <i>N</i> -[(4-metilfenil) sulfonil]etanohidrazonoil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrol (8g').	128
Figura 49 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9a).	128
Figura 50 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9a).	129
Figura 51 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 4,5-dimetil-2,7-difenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9b).	129
Figura 52– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ $\text{DMSO-}d_6$) 4,5-dimetil-2,7-difenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9b).	130

Figura 53 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>] piridazin-1-ona (9c).....	130
Figura 54– Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>] piridazin-1-ona (9c).....	131
Figura 55 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9d).....	131
Figura 56 – Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9d).....	132
Figura 57– Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9e).....	132
Figura 58 – Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9e).....	133
Figura 59 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2,7-bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9f).....	133
Figura 60 – Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2,7-bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9f).....	134
Figura 61 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-nitrofenil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9g).....	134
Figura 62– Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-nitrofenil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9g).....	135
Figura 63– Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-nitrofenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9h).....	135
Figura 64– Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 7-(4-nitrofenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9h).....	136
Figura 65 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9i).....	136
Figura 66 – Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9i).....	137
Figura 67 – Espectro de RMN ¹ H (400 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2-furil-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9j).....	137
Figura 68 – Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 2-furil-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-1-ona (9j).....	138
Figura 69 – Espectro de RMN ¹ H (600 MHz/DMSO- <i>d</i> ₆) 4-acetil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7f').....	138

Figura 70 – Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz/DMSO- d_6) 4-acetil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7f').....	139
Figura 71 – Espectro de RMN ^1H (600 MHz/DMSO- d_6) 3-ferrocenil-5-metil-2-metilcarboxilato-4-(2,2,2-trifluoracetil)-1 <i>H</i> -pirrol (7g').....	139
Figura 72 – Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz/DMSO- d_6) 3-ferrocenil-5-metil-2-metilcarboxilato-4-(2,2,2-trifluoracetil)-1 <i>H</i> -pirrol (7g').....	140
Figura 73 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-benzoil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7h').....	140
Figura 74– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-benzoil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7h').....	141
Figura 75 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metil dicarboxilato-3-ferrocenil-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7i').....	141
Figura 76 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metil dicarboxilato-3-ferrocenil-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7i').....	142
Figura 77 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metildicarboxilato-3-ferrocenil-5-propil-1 <i>H</i> -pirrol (7n').....	142
Figura 78 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metildicarboxilato-3-ferrocenil-5-propil-1 <i>H</i> -pirrol (7n').....	143
Figura 79 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-((etiltio)carbonil)-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7k').....	143
Figura 80 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-((etiltio)carbonil)-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7k').....	144
Figura 81 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-carbamoil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7l').....	144
Figura 82 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-carbamoil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7l').....	145
Figura 83 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-((4-clorofenil)carbamoil)-3-(ferrocenil)-2-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7m').....	145
Figura 84 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-((4-clorofenil)carbamoil)-3-(ferrocenil)-2-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol (7m').....	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados.....	31
Tabela 2 – Propriedades físicas dos compostos 5a-f	34
Tabela 3 – Dados comparativos de RMN ¹ H para os compostos 5a-f	38
Tabela 4 – Dados comparativos de RMN ¹³ C para os compostos 5a-f	39
Tabela 5– Testes para a síntese de pirróis a partir de dicarbonílicos não simétricos 6b-e	42
Tabela 6 – Dados de RMN ¹ H e ¹³ C do composto 7a	45
Tabela 7– Otimização de condições reacionais para a síntese de pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas	51
Tabela 8 – Testes de reatividade de hidrazinas/hidrazidas substituídas.....	52
Tabela 9– Síntese de pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas.....	54
Tabela 10– Propriedades físicas dos compostos 9a-j	59
Tabela 11 – Dados de RMN ¹ H para os compostos 9	63
Tabela 12 – Dados de RMN ¹³ C para os carbonos característicos da série de compostos 9	64
Tabela 13 – Otimização das condições reacionais para obtenção do pirrol 7f' via aquecimento convencional.....	69
Tabela 14 – Otimização das condições reacionais para obtenção do pirrol 7f' via ultrassom ou micro-ondas	70
Tabela 15 – Aplicação da nova metodologia com uso de micro-ondas na síntese de 3-ferrocenil-1 <i>H</i> -pirróis 7'	71
Tabela 16 – Propriedades físicas dos pirróis 7f'-n'	75
Tabela 17– Dados de RMN ¹ H para os compostos 7'	79
Tabela 18 – Dados de RMN ¹³ C para os compostos 7'	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD Cromatografia em Camada Delgada

CDCl_3 Clorofórmio Deuterado

$\text{DMSO-}d_6$ Dimetilsulfóxido Deuterado

CG/EM Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas

CL/EM Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massas

EMAR Espectroscopia de Massas de Alta Resolução

DCE Dicloroetano

DMF Dimetilformamida

EI Impacto de Elétrons

Equiv. Equivalente

Hz Hertz

J Constante de acoplamento

PF Ponto de Fusão

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

RMN ^1H Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. Temperatura ambiente

TMS Tetrametilsilano

δ Deslocamento Químico

ppm Partes por milhão

PSI Pounds per square inch

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	2
2. REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 SÍNTESE E REATIVIDADE DE AZIDAS VINÍLICAS	14
2.2 SÍNTESE DE PIRRÓIS POLISSUBSTITUÍDOS	18
2.3 SÍNTESE E APLICAÇÕES DE PIRROLO[3,4- <i>d</i>]PIRIDAZINONAS E ANÁLOGOS	24
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	30
3.1 NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA	30
3.2 SÍNTESE DE AZIDO VINILÉSTERES (5a-f)	32
3.2.1 Síntese do azido viniléster ferrocenil substituído (5f)	33
3.2.2 Purificação e identificação física dos compostos 5a-f.....	34
3.2.3 Identificação espectroscópica dos compostos 5a-f.....	35
3.3 SÍNTESE DE PIRRÓIS TETRASSUBSTITUÍDOS A PARTIR DE AZIDO VINILÉSTERES.....	40
3.3.1 Identificação espectroscópica do pirrol 7a.....	43
3.4 SÍNTESE DE PIRROLO[3,4- <i>d</i>]PIRIDAZINONAS VIA REAÇÕES DE ADIÇÃO-CICLIZAÇÃO ENTRE PIRRÓIS POLISSUBSTITUÍDOS E HIDRAZINAS.....	45
3.4.1 Identificação espectroscópica da pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazinona 9a.....	46
3.5 ESTUDO DE NOVO PROTOCOLO PARA SÍNTESE DE PIRROLO[3,4- <i>d</i>]PIRIDAZINONAS INÉDITAS.....	49
3.5.1 Purificação e identificação física dos compostos 9a-j.....	58
3.5.2 Identificação espectroscópica dos compostos 9a-j.....	60
3.5.3 Difração de Raios-X do composto 9c	65
3.5.4 Mecanismo para síntese de pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazinonas	66
3.6 ESTUDO DA SÍNTESE DE PIRRÓIS FERROCENIL SUBSTITUÍDOS	68
3.6.1 Purificação e identificação física dos pirróis 7'	75
3.6.2 Identificação espectroscópica dos pirróis 7'	76
3.6.3 Difração de Raios-X do composto 7f'	81
3.6.4 Mecanismo para síntese de 3-ferrocenil-1<i>H</i>-pirróis.....	82
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	86
4.1 EQUIPAMENTOS	86
4.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.....	86

4.1.2	Cromatografia gasosa-HP-CG/EM	86
4.1.3	Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas (CL/EM/EM).....	86
4.1.4	Ponto de fusão.....	87
4.1.5	Espectroscopia no infravermelho	87
4.1.6	Espectrometria de massas de alta resolução (EMAR).....	87
4.1.7	Difração de Raios-X	87
4.1.8	Reator de Micro-ondas	88
4.1.9	Ultrassom	88
4.2	REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	89
4.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS.....	89
4.3.1	Síntese de azido acetato de metila (3)	89
4.3.2	Síntese de azido vinilésteres (5a-f)	89
4.3.3	Síntese de pirróis 7	92
4.3.4	Síntese de pirrolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas 9	93
4.3.5	Síntese de 3-ferrocenil-1 <i>H</i> -pirróis (7').....	99
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
5.1	SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	109
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
	ANEXO I – Espectros de RMN ¹ H e ¹³ C.....	119
	ANEXO II – Publicações e Artigos	148
	ANEXO III - Dados dos Cristais e Refinamentos das Estruturas – Difração de Raios-X...165	

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

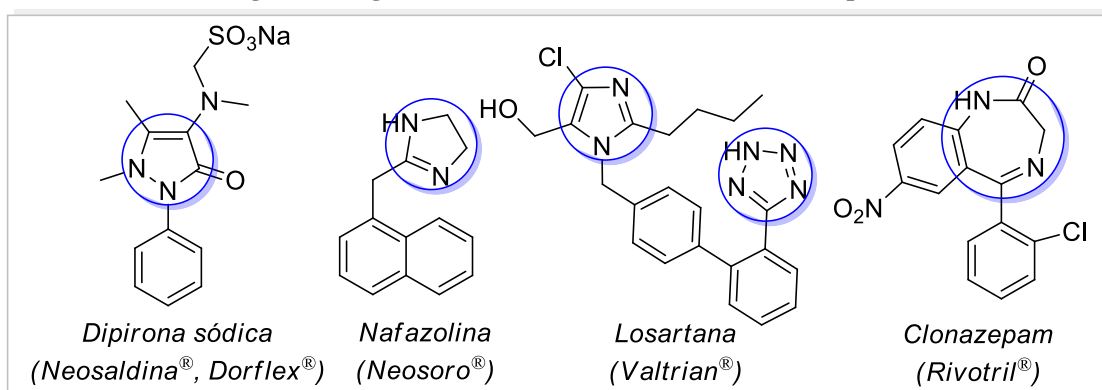
Dentro da química orgânica, a classe de compostos heterocíclicos forma uma das divisões com maior número de moléculas, grande parte atrelada às atividades cruciais nos campos biológico, industrial e como componente de materiais com aplicabilidade diversificada.¹ A maioria dos fármacos e agroquímicos bioativos possui heterociclos em sua estrutura, e o amplo uso destes compostos deve-se à grande variedade e complexidade estrutural, possíveis pela geração de séries ilimitadas de novas estruturas, com diferentes propriedades físicas, químicas e biológicas.^{1b,2}

Muitos dos fármacos mundialmente comercializados e em fase de testes pré-clínicos apresentam pelo menos um núcleo heterocíclico em sua composição.³ Recentemente, muitos heterociclos vêm sendo utilizados como bioisómeros para vários grupos funcionais em candidatos a novos fármacos, ou seja, na modificação de substituintes com propriedades físico-químicas que produzem atividades biológicas similares ao composto de referência, mimetizando grupos farmacofóricos.⁴

No Brasil, entre os medicamentos mais bem sucedidos atualmente estão analgésicos como Neosaldina e Dorflex, descongestionantes nasais como Neosoro, vasodilatadores como Valtrian e anti-ansiolíticos como Rivotril, todos contendo sistemas heterocíclicos em suas respectivas estruturas (Figura 1).⁵

-
1. a) Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125; b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. **Comprehensive heterocyclic chemistry: structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds**. Oxford, Pergamon Press, 1984; c) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. **Modern Heterocyclic Chemistry**, Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2011.
 2. Silva, L. E. **Heterociclos Aromáticos Nitrogenados – Síntese e Potencial Quimioterápico**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Santa Catarina. 2006.
 3. a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre, Artmed, 2001.
 4. Gomtzyan, A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 7.
 5. Pharma Hoje, Hipolabor, disponível em: <http://www.hipolabor.com.br/blog/2015/07/02/hipolabor-informacoes-7-remedios-mais-vendidos-no-brasil/>. Acesso em 03/12/2015.

Figura 1– Alguns dos medicamentos mais vendidos no país.



Em todas as estruturas dos fármacos mostrados na Figura 1 pode-se constatar a presença de átomos de nitrogênio. Os aza-heterociclos – ou seja, núcleos possuindo um ou mais átomos de nitrogênio – têm sido objeto de vários estudos nos últimos anos. Apresentam amplo espectro de aplicação dentro da química, com destaque na química medicinal e bio-orgânica,^{6a} como agentes complexantes e dendrímeros,^{6b} nos estudos de elucidação estrutural de alcalóides naturais,^{6c} entre outros. Um destaque para compostos heterocíclicos nitrogenados é sua aplicação na química medicinal como agentes quimioterápicos.^{6d}

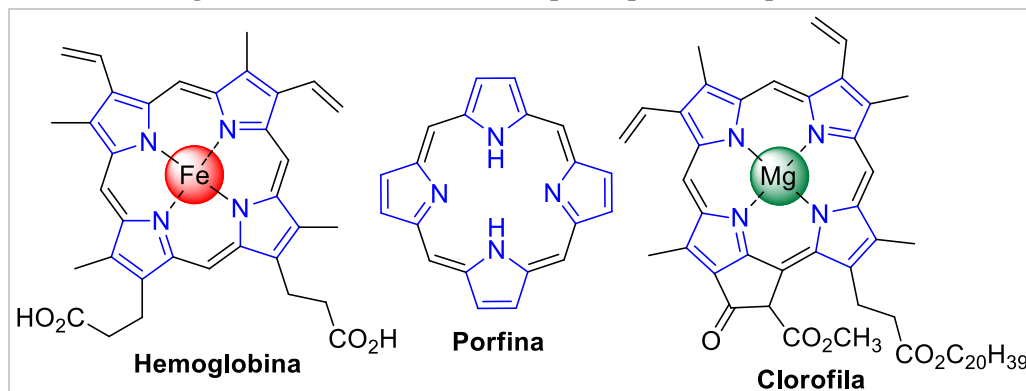
Heterociclos aromáticos de cinco membros contendo um ou mais átomos de nitrogênio pertencem à classe de substâncias denominadas genericamente de azóis e são representados pelo pirrol, pirazol, imidazol, triazol e tetrazol. O pirrol, sistema aza-heterocíclico aromático de fórmula C₄H₅N, é encontrado como estrutura básica de produtos naturais e moléculas biologicamente ativas,^{7a-c} com vasta gama de aplicações biológicas, tais como atividades antitumoral,^{7d} antibacteriana,^{7e} antiviral,^{7f} entre outras. Além disso, são moléculas altamente versáteis como precursores dentro da síntese orgânica.^{7g}

Salienta-se a importância biológica dos pirróis na formação dos compostos naturais porfirínicos, que consistem em macrociclos heterocíclicos formados por quatro subunidades modificadas de pirróis, interligadas por uma ponte metálica. Representados pela sua unidade

6. a) Ko, T. C.; Hour, M. J.; Lien, J. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C.; Huang, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 279; b) Wang, Y., Zeng, F., Zimmerman, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5459; c) Cavalcanti, B. C.; Sombra, C. M. L.; Oliveira, J. H. H. L.; Berlinck, R. G. S.; Moraes, M. O.; Pessoa, C. *Comp. Biochem. Physiol. C.* **2008**, *147*, 409; d) Yanagisawa, H.; Nakao, H.; Ando, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1080.
7. a) Yates, F. S.; Boulton A. J.; McKillop A. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, Oxford, Pergamon, 1984, vol. 2; b) Walsh, C. T.; Tsodikova, G.; Jones, A. R. H. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517; c) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213; d) Su, T. L.; Lee, T. C.; Kakadiya, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 609; e) Biava, M. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1859. f) Almerico, A. M.; Diana, P.; Barraja, P.; Dattolo, G.; Mingoia, F.; Loi, A. G.; Scintu, F.; Milia, C.; Puddu, I.; La Colla, P. *Farmaco* **1998**, *53*, 33; g) Pelkey, E. T. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2005**, *17*, 109.

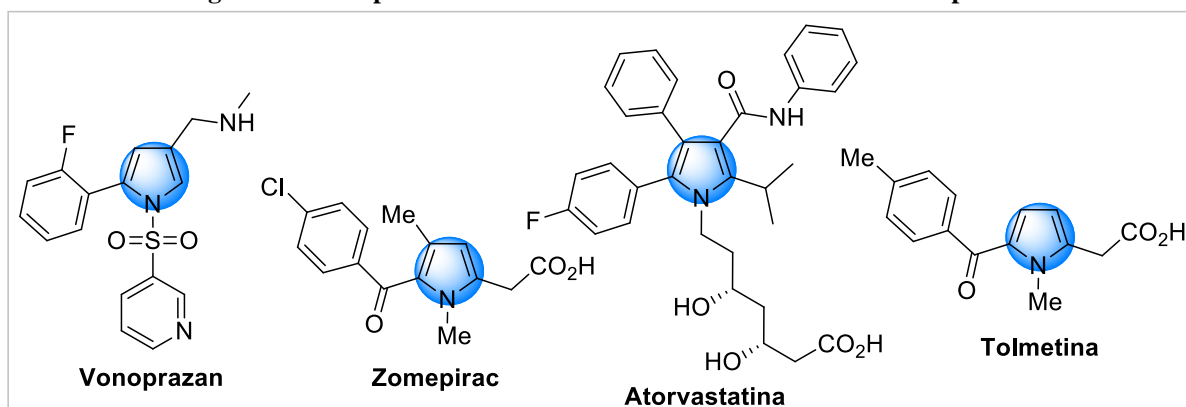
mais básica, a porfirina, formam sistemas aromáticos com bandas de absorção bastante intensas na região do visível.⁸ Exemplos de porfirinas de extrema importância são a hemoglobina e a clorofila (Figura 2).

Figura 2 – Produtos naturais compostos por núcleos pirrólicos.



Ainda, entre muitos dos medicamentos mais vendidos no mundo, encontram-se compostos contendo heterociclos e, em particular, o pirrol. Exemplos de alguns dos fármacos de maior comercialização no mundo são mostrados na Figura 3, como o anti-ácido Vonoprazan, anti-inflamatórios como Zomepirac e Tolmetina e o redutor de colesterol Atorvastatina.

Figura 3 – Exemplos de fármacos comerciais baseados na molécula pirrol.



Uma vez que compostos contendo o núcleo pirrólico apresentam diferentes atividades biológicas, a adição, fusão ou derivatização destas moléculas com outros heterociclos ou com compostos organometálicos tem sido reconhecida como um meio interessante para atribuir

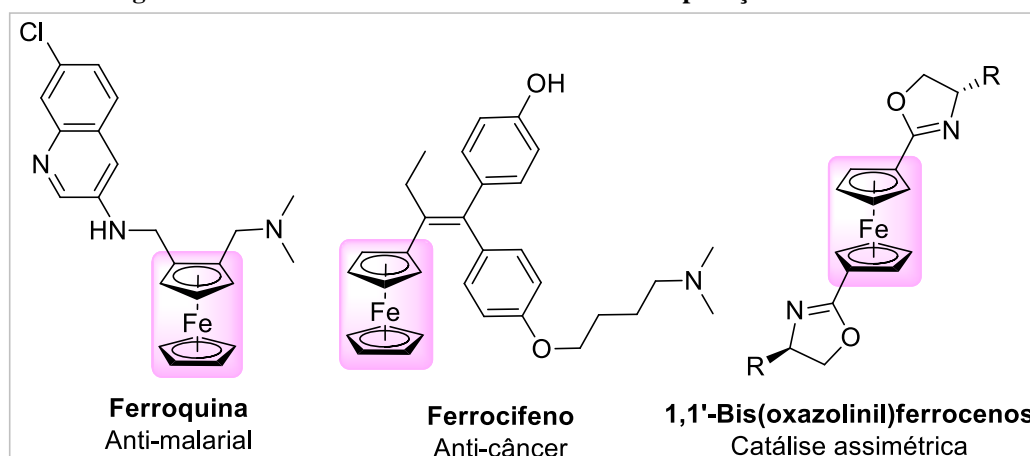
8. a) Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R.; Grazynski, L. L. **The porphyrin handbook**, San Diego, Academic Press, 2000, vol. 2; b) Srinivasan, A.; Furuta, H. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 10.

novas funções a estes compostos.

Dentro da classe dos organometálicos, o ferroceno – um metalloceno importante que consiste em dois anéis ciclopentadienila ligados em lados opostos por um átomo de ferro central – tem atraído muitos cientistas e grupos de pesquisa por causa de suas mais diversas aplicações (Figura 4).⁹ Por apresentar diferentes propriedades de permeabilidade de membrana e metabolismo anômalo, a incorporação de uma unidade de ferroceno em compostos orgânicos pode resultar em atividade biológica inesperada.¹⁰

Assim, nas últimas décadas vêm sendo avaliado o desenvolvimento de compostos ligados a um substituinte ferrocenila contra doenças nas quais há resistência a medicamentos,¹¹ tais como doenças anti-tumoral, anti-malarial, antibacteriana, antifúngica, anti-HIV e na inibição da acetilcolinesterase.

-
9. a) Hudson, R. D. A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 637; b) Nguyen, P.; Gomez-Elipe, P.; Manners, I.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1515; c) Whittall, I. R.; McDonagh, A. M.; Humphrey, M. G. *Adv. Organomet. Chem.* **1998**, *42*, 291; d) Uno, M.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1714; e) Togni, A.; Hayashi T. **Ferrocene: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis and Materials Science**, New York, VCH, 1995; f) Balavoine, G. G. A.; Daran, J. C.; Iftime, G.; Lacroix, P. G.; Manoury, E.; Delaire, J. A.; Fanton, I. M.; Natatani, K.; Bella, S. D. *Organometallics* **1999**, *18*, 21; g) Liu, J.; Castro, R.; Abboud, K. A.; Kaifer, A. E.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6973; h) Biernat, J. F.; Wilczewski, T. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2521; i) Akabori, S.; Habata, Y.; Sakamoto, Y.; Sato, M.; Ebine, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 537; j) Torres, J. C.; Pilli, R. A.; Vargas, M. D.; Violante, F. A.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4487; k) Sarhan, A. A. O.; Izumi, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *675*, 1; l) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1; m) Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Schwanz, T. G.; Meyer, A. R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1333; n) Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143; o) Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2297.
10. a) Hanzlik, R. P.; Soine, P.; Soine, W. H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 424; b) Pansuriya, P. B.; Patel, M. N. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 926 (e referências); c) Zecri, O.; Hillard, E. A.; Top, S.; Vessiéres, A.; Pigeon, P.; Plamont, M.; Huche, M.; Boutamine, S.; McGlinchey, M. J.; Bunz, H. M.; Jaouen, G. *Dalton Trans.* **2009**, *22*, 4318; d) Joksovic, M. D.; Markovic, V.; Juranic, Z. D.; Stanojkovic, T.; Jovanovic, L. S.; Damljanovic, I. S.; Szeseyi, K. M.; Todorovic, N.; Trifunovic, S.; Vukicevic, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3935; e) Pan, X. H.; Liu, X.; Zhao, B. X.; Xie, Y. S.; Shin, D. S.; Zhang, S. L.; Zhao, J.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9093; f) Nguyenb, A.; Marsaud, V.; Bouclier, C.; Top, S.; Vessieres, A.; Pigeon, P.; Gref, R.; Legrand, P.; Jaouen, G.; Renoir, J. M. *Int. J. Pharm.* **2008**, *347*, 128; g) Spencer, J.; Mendham, A. P.; Kotha, A. K.; Richardson, S. C. W.; Elizabeth, A.; Hillard, E. A.; Jaouen, G.; Malec, L.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2009**, *6*, 918; h) Ferreira, A. P.; Silva, J. L. F.; Duarte, M. T.; Piedade, M. F. M.; Robalo, P. M.; Harjivan, S. G.; Marzano, C.; Gandin, V.; Marques, M. M.; *Organometallics* **2009**, *28*, 5412.
11. a) Itoh, T.; Shirakami, S.; Ishida, N.; Yamashita, Y.; Yoshida, T.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1657; b) Guillon, J.; Moreau, S.; Mouray, E.; Sinou, V.; Forfar, I.; Fabre, S. B.; Desplat, V.; Millet, P.; Parzy, D.; Jarry, C.; Grellier, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9133; c) Wu, X.; Wilairatb, P.; Go, M. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299; d) Biot, C.; Daher, W.; Chavain, N.; Fandeur, T.; Khalife, J.; Dive, D.; Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2845; e) Biot, C.; Dessolin, J.; Ricard, I.; Dive, D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4678; f) Wu, X.; Tiekink, E. R. T.; Kostetski, I.; Kocherginsky, N.; Tan, A. L. C.; Khoo, S. B.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *27*, 175; g) Biot, C.; Caron, S.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *XLI*, 911.

Figura 4 – Moléculas ferrocenil substituídas com aplicações diversas.¹²⁻¹⁶

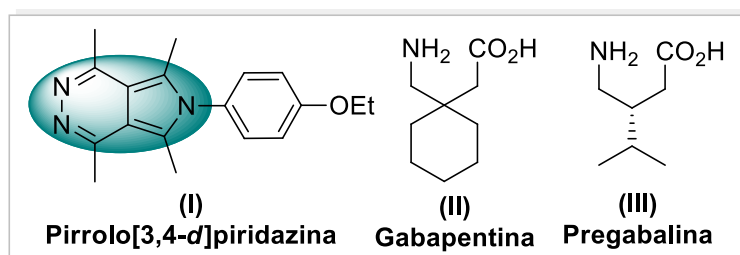
Derivações de pirróis para composição de sistemas policíclicos, através de fusão com outras estruturas heterocíclicas, também são bastante exploradas, gerando séries inéditas de compostos e estudos posteriores relacionando estrutura *versus* atividade. Neste quesito, destacam-se as piridazinas ou 1,2-diazinas, que possuem momento dipolar elevado (3,9 D), gerando alterações no perfil de toxicidade e bioatividade nos compostos aos quais são ligadas.^{17a} Nos últimos anos, piridazinas vêm sendo utilizadas com sucesso como substituintes isostéricos de grupos fenila em fármacos.^{17b}

Desta forma, quando da geminação de pirróis e piridazinas, tem-se a classe das pirrolo piridazinas, vastamente exploradas na literatura devido às diversas atividades biológicas que apresentam.¹⁸ Mais especificamente, pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas recebem atenção especial por

12. a) Long, B.; He, C.; Yang, Y.; Xiang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1181; b) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1; c) Damljanovic, I.; Vukicevic, M.; Radulovic, N.; Palic, R.; Ellmerer, E.; Ratkovic, Z.; Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093; d) Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D.; Vukicevic, M.; Ratkovic, Z. *Synlett* **2006**, *16*, 2581.
13. Jin, Z.; Huo, A.; Liu, T.; Hu, Y.; Liu, J.; Fang, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1226.
14. Biot C.; Francois N.; Maciejewski L.; Brocard J.; Poulain D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 839.
15. Champdore, M.; Fabio, G. F.; Messere, A.; Montesarchio, D.; Piccialli, G.; Loddo, R.; Collad, M. L.; Colla, P. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6555.
16. Marco-Contelles, J.; Leon, R.; Morales, E.; Villarroja, M.; Garcia, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5203.
17. a) Schneider, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 627; b) Wermuth, C. G. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935.
18. a) Fox, B. M.; Iio, K.; Li, K.; Cho, R.; Takashi, I.; Jackson, S.; Sagawa, S.; Shan, B.; Tanaka, M.; Yoshida, A.; Kayser, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6030; b) Merck & Co. Inc.; Anker, N. B.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Munoz, B.; Petpiboon Prasit; Stearns, B. A. **Treatment of neuropathic pain with 6H-pyrrolo[3,4-*d*]pyridazine compounds**. PTC Int. Appl. WO 2004006836 A2. 2003; c) Bantick, J.; Cooper, M.; Thorne, P.; Perry, M. **Novel Compounds** PTC Int. Appl. WO 9929695 A1. 1999; d) Cho, T. P.; Jun, F.; Li, H.; Zhe, X.; Ling, C.; Xu, Z.; Lei, Z.; Bing, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6437; e) Zwick, E.; Bange, J.; Ulrich, A. *Endocrinol. Relat. Cancer* **2001**, *8*, 161; f) Malinka, W.; Redzicka, A.; Wiesek, M. J.; Filipek, B.; Dybala, M.; Karczmarzyk, Z.; Lipkowska, Z. U.; Kalicki, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4992.

possuírem atividades anti-câncer, além de serem aplicadas no tratamento de doenças auto-imune, inflamatórias, hiperproliferativas e do sistema imunológico. Ainda, esta classe de compostos se destaca como agentes fortemente analgésicos, com estudos de aplicações em modelos pré-clínicos para tratamento de dor neuropática, apresentando efeitos comparáveis à fármacos como Gabapentina (II) e Pregabalina (III) (Figura5).¹⁸⁻¹⁹

Figura 5 – Pirrolo[3,4-*d*]piridazina (I) com eficácia comparável a fármacos (II e III) para o tratamento de dor neuropática.

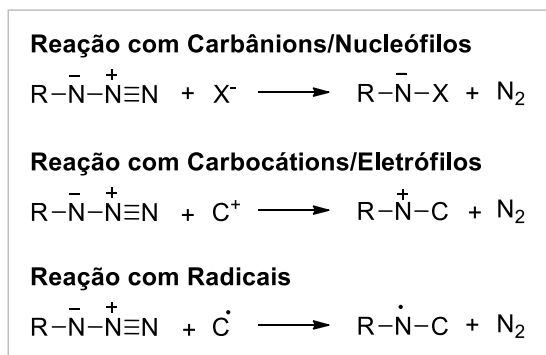


Apesar de todas as abordagens desenvolvidas até o momento para a síntese de compostos pirrólicos, ainda continua sendo difícil preparar pirróis – tanto em sistemas polissubstituídos quanto geminados a outros heterociclos – a partir de reagentes de fácil acesso.

Deste modo, precursores menos usuais, porém bastante versáteis, azidas vinílicas surgem como alternativa às metodologias clássicas para obtenção de pirróis. Basicamente, são síntons contendo três átomos de nitrogênio vizinhos a um carbono vinílico, caracterizando excelentes reagentes para obtenção de aza-heterociclos. Reações com nucleófilos, eletrófilos ou radicais podem gerar respectivamente ânions, cátions e radicais de nitrogênio, formando uma nova ligação com o nitrogênio da azida e liberando nitrogênio molecular (Esquema 1).²⁰

18. a) Fox, B. M.; Iio, K.; Li, K.; Cho, R.; Takashi, I.; Jackson, S.; Sagawa, S.; Shan, B.; Tanaka, M.; Yoshida, A.; Kayser, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6030; b) Merck & Co. Inc.; Anker, N. B.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Munoz, B.; Petpiboon Prasit; Stearns, B. A. **Treatment of neuropathic pain with 6H-pyrrolo[3,4-*d*]pyridazine compounds**. PTC Int. Appl. WO 2004006836 A2. 2003; c) Bantick, J.; Cooper, M.; Thorne, P.; Perry, M. **Novel Compounds** PTC Int. Appl. WO 9929695 A1. 1999; d) Cho, T. P.; Jun, F.; Li, H.; Zhe, X.; Ling, C.; Xu, Z.; Lei, Z.; Bing, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6437; e) Zwick, E.; Bange, J.; Ulrich, A. *Endocrinol. Relat. Cancer* **2001**, *8*, 161; f) Malinka, W.; Redzicka, A.; Wiesek, M. J.; Filipek, B.; Dybala, M.; Karczmarzyk, Z.; Lipkowska, Z. U.; Kalicki, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4992.
19. a) Malinka, W.; Redzicka, A.; Lozach, O. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 457; b) Malinka, W. *Pharmazie* **2001**, *56*, 384; c) Stearns, B. A.; Anker, N.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Chen, C.; Cramer, M.; Hu, T.; Jiang, X.; Park, K.; Ren, K. K.; Sablad, M.; Santini, A.; Schaffhauser, H.; Urban, M. O.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1295.
20. Braise, S.; Gil, C.; Knepper, K; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 5188.

Esquema 1:



Assim, além da extração e modificação a partir de derivados naturais, é possível obter pirróis por métodos sintéticos clássicos,²¹ ou através de abordagens mais recentes e elegantes.²² Porém, a grande maioria dos métodos já descritos para a obtenção destes compostos apresenta desvantagens como condições reacionais rigorosas, procedimentos experimentais complexos, rendimentos baixos, tempos reacionais longos, formação de misturas isoméricas e/ou uso de catalisadores caros ou sensíveis à umidade.

Desta maneira, surge o interesse pelo desenvolvimento de novos métodos para a síntese destes compostos através do uso de protocolos alternativos. A irradiação de micro-ondas, atualmente, apresenta muitas vantagens que são utilizadas não só na química orgânica e farmacêutica, mas também na síntese de polímeros,^{23a,b} ciências dos materiais e processos envolvendo nanotecnologia^{23c} e bioquímica.^{23d,e} O uso destes reatores permite também modificações na seletividade (químio, regio e estereosseletividade) com condições livres de solventes e/ou catalisadores,^{23f} surgindo como uma ferramenta muito útil em química verde.

-
21. a) Eicher, T; Hauptmann, S. **The Chemistry of Heterocycles**. Londres, Wiley, 2003. 2ª ed.; b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635; c) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367.
22. a) Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140; b) Zhao, M. N.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 608; c) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384; d) Wu, G.; Su, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5278; e) Chernyak, N.; Nuchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12466; f) Meng, L.; Wu, K.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5853; g) Teo, W. T.; Rao, W.; Koh, M. J.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508; h) Chiba, S.; Feng Y.; Lapointe, W. G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313; i) Nagarapu, L.; Mallepalli, R.; Yeramanchi, L.; Bantu, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3401; j) Low, C. M. R.; Buck, I. M.; Cooke, T.; Cushnir, J. R.; Kalindjian, S. B.; Kotecha, A.; Pether, M. J.; Shankley, N. P.; Vinter, J. G.; Wright, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6790; k) Das, B.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P.; Veeranjanyulu, B. *Synthesis* **2010**, *10*, 1625.
23. a) Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 368; b) Zhu, Y. J.; Wang, W. W.; Qi, R. J.; Hu, K. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1410; c) Tsuji, M.; Hashimoto, M.; Nishizawa, Y.; Kubokawa, M.; Tsuji, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 440; d) Collins, J. M.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1141; e) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127; f) Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Migallon, A. S.; Prieto, P.; Carrillo, J. R.; Vazquez, E.; Gomez, M. V.; Herrero, M. A. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2007**, *10*, 877.

Ainda, relacionado à inovação em síntese, há vantagens em colapsar etapas reacionais múltiplas através da telescopagem dos passos reacionais^{24a,b} – economizando naturalmente trabalho, reduzindo tempos de reação, equipamentos e outros recursos materiais, como solventes e etapas adicionais de purificação de intermediários, resultando em protocolos inovadores como reações multicomponente, dominó ou reações em cascata.^{24c-e}

A busca por novas metodologias e novos precursores para geração de moléculas inéditas e com potencial interesse para a comunidade científica é um desafio a ser vencido, uma vez que os procedimentos usuais podem ser inovados para tornarem-se vantajosos economicamente e ambientalmente menos agressivos.

Neste contexto, um dos objetivos do grupo de pesquisa NUQUIMHE é executar métodos sintéticos, bem como promover elucidação estrutural e síntese de precursores de heterociclos, além de desenvolver rotas sintéticas inovadoras visando à obtenção de moléculas heterocíclicas inéditas através de metodologias alternativas e que também comportem estruturas policíclicas.

Deste modo, a presente tese tem como objetivo principal o desenvolvimento de novos processos sintéticos para obtenção de séries inéditas de pirróis tetrassubstituídos, primeiramente fundidos a um anel piridazinônico gerando pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas e, num segundo momento, envolvendo substituintes organometálicos. Em acréscimo, efetuar a elucidação estrutural de tais compostos, bem como a proposição de mecanismos para cada uma das transformações em questão.

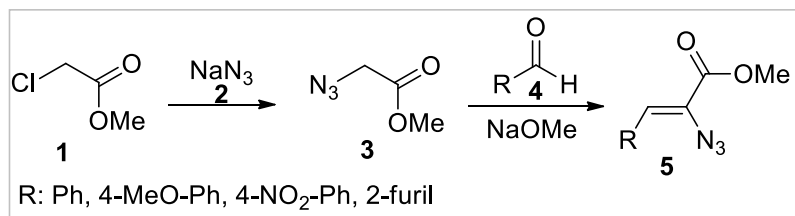
Assim, subdividimos estes objetivos gerais nos seguintes objetivos específicos:

- i.* Sintetizar uma série inédita de azido acrilatos de metila aril/heteroaril substituídos **5**, através da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos **4** e azido acetato de metila (**3**). O precursor **3** será obtido previamente via reação de substituição nucleofílica

24. a) Zhao, W.; Chen, F. E. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873; b) Marinozzi, M.; Marcelli, G.; Carotti, A.; Natalini, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7019; c) Chung, T.-W.; Hung, Y. T.; Thikekar, T.; Paike, V. V.; Lo, F. Y.; Tsai, P. H.; Liang, M. C.; Sun, C. M. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 442; d) Baumann, M.; Garcia, A. M. R.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4231; e) Adams, J.; Hardin, A.; Vounatsos, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9895.

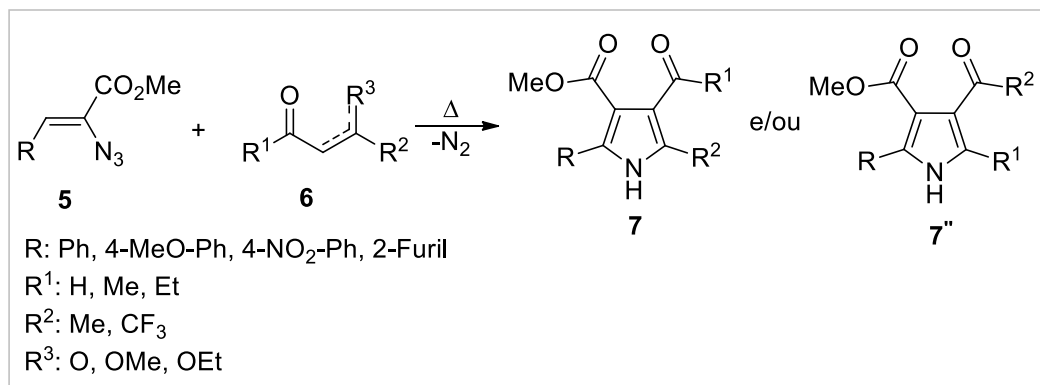
de cloro acetato de metila (**1**) com azida de sódio (**2**), por procedimento já descrito na literatura (Esquema 2).

Esquema 2:



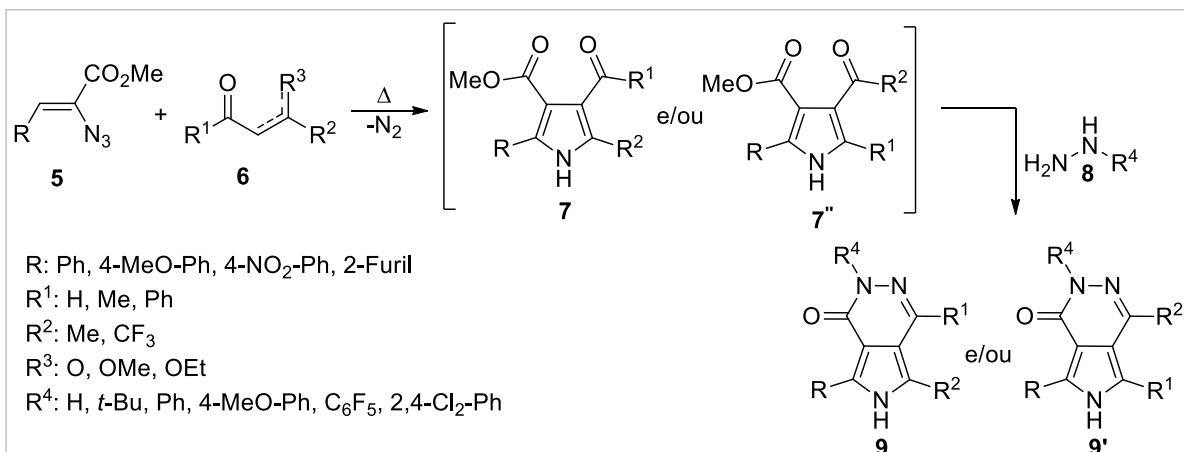
ii. Estudar a regioquímica de formação de pirróis tetrassubstituídos **7** e/ou **7''** através da reação de cicloadição [3+2] de azido acrilatos de metila aril/heteroaril substituídos **5** e compostos 1,3-dicarbonílicos **6** e análogos, simétricos e não simétricos, via rearranjo térmico de intermediários *2H*-azirinas geradas *in situ*. (Esquema 3).

Esquema 3:



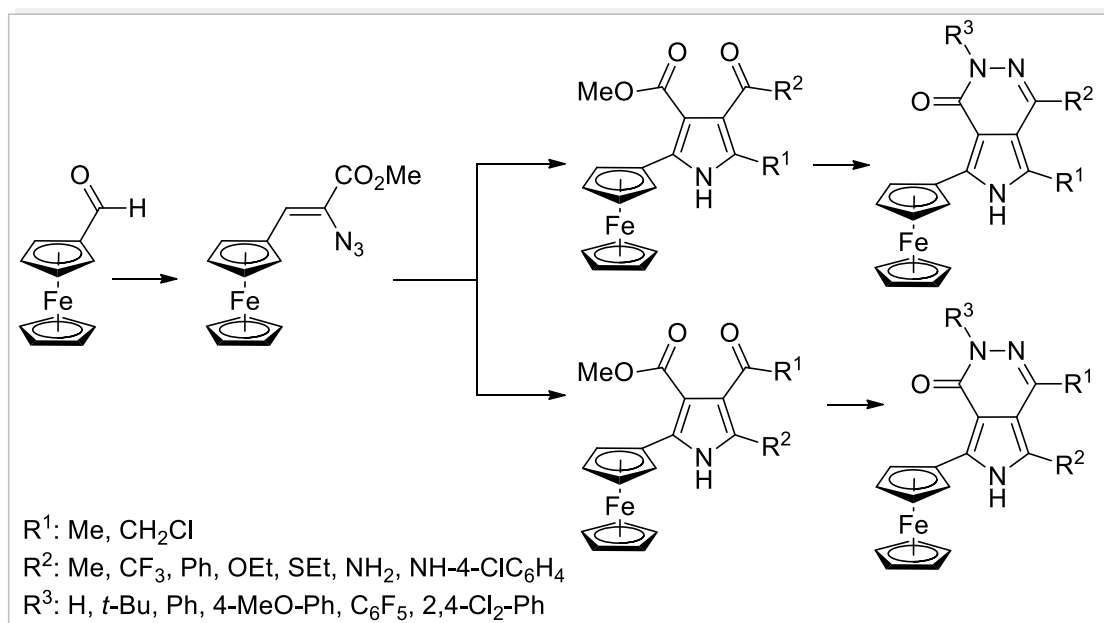
iii. Avaliar a presença ou não de regioseletividade nas reações de adição-ciclização entre pirróis polissubstituídos **7** e/ou **7''** e hidrazinas substituídas **8**, como também investigar a aplicabilidade de metodologia *one-pot* para a formação dos compostos-alvo pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9** e/ou **9'** através de reações em cascata (Esquema 4).

Esquema 4:



- iv. Estudar o comportamento químico de substratos metalocênicos frente às condições reacionais para geração de série inédita de pirróis e, posteriormente, de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas ferrocenil substituídas, em concordância com os itens *i-iii* destes objetivos (Esquema 5).

Esquema 5:



Visando facilitar a leitura e compreensão, o presente trabalho está dividido da seguinte maneira: O Capítulo 2 apresenta uma concisa revisão da literatura, abordando brevemente a

obtenção e aplicações de azidas vinílicas, a regioquímica na síntese de pirróis tetrassubstituídos e metodologias sintéticas para geração de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas. No Capítulo 3, são apontados e discutidos os resultados obtidos, conforme os objetivos supracitados; no Capítulo 4 serão apresentados os materiais e métodos da parte experimental e, por fim, no Capítulo 5, serão expostas as considerações finais de maneira comparativa entre os objetivos iniciais e os resultados alcançados.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura contempla tópicos diretamente relacionados com os estudos realizados neste trabalho. Assim, inicialmente serão relatados trabalhos envolvendo métodos de obtenção e reatividade dos precursores azidas vinílicas. Na sequência, serão descritos os principais trabalhos que descrevem a aplicação de azidas vinílicas na síntese de pirróis polissubstituídos com controle regioquímico, bem como alguns métodos para obtenção de pirróis metalocênico substituídos. Ao fim, serão descritas as metodologias disponíveis na literatura para a síntese de pirrolo-piridazinas, além de considerações sobre o efeito farmacológico desta classe.

2.1 SÍNTESE E REATIVIDADE DE AZIDAS VINÍLICAS

Descobertas por Peter Griess em 1864,²⁵ as azidas orgânicas – moléculas contendo três átomos de nitrogênio ligados a um grupo orgânico – são altamente energéticas e, como a azida de hidrogênio, a maioria é explosiva e se decompõe com a liberação de nitrogênio quando recebe energia externa, como pressão, impacto ou calor. Apesar de suas propriedades explosivas, azidas orgânicas são intermediários valiosos na síntese orgânica e, a partir da década de 70, vêm recebendo maior atenção da comunidade científica, sendo utilizadas na química dos peptídeos, química combinatória, e síntese heterocíclica.^{26,27} Podem sofrer diversos tipos de reações, sendo por isso bastante versátil na síntese de muitas classes de heterociclos.

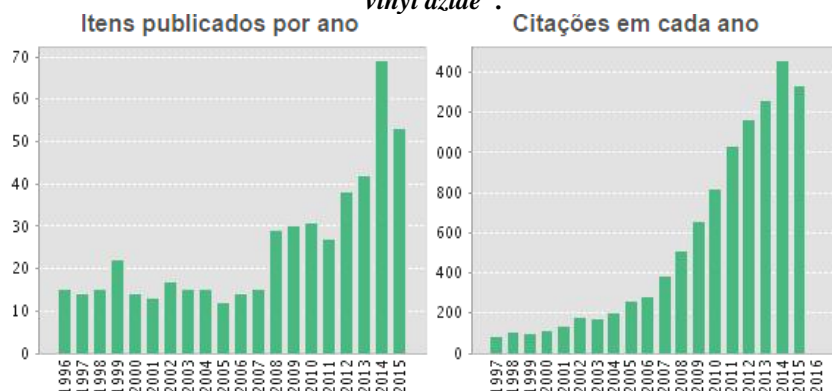
Os grupos orgânicos das azidas podem compreender diversos substituintes, tais como arila, alquila, alquenila e acila. Dentre estas, nas últimas décadas ganharam destaque as azidas alquenílicas (Figura 6), principalmente por sofrerem rearranjo via decomposição térmica, gerando *2H*-azirinas, intermediários altamente reativos.²⁷

25. a) Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, 13, 377; b) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3557.

26. Smolinsky, G. *J. Org. Ann. Chem.* **1865**, 135, 131.

27. a) Patai, S. **The chemistry of the azido group**. Nova York, Wiley, 1971; b) Patai, S.; Rappoport, Z. **The Chemistry of Halides, Pseudo-halides and Azides, Supplement D**. Chichester, Wiley, 1983; c) Patai, S. **Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides**. Chichester, Wiley, 1995.

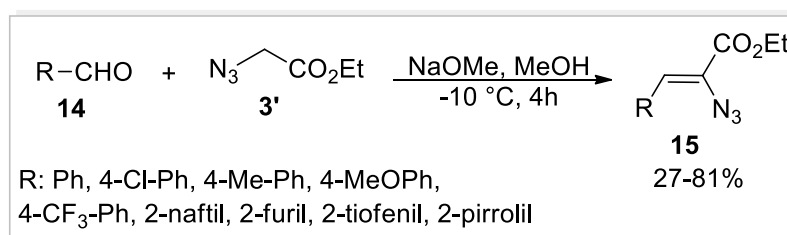
Figura 6 – Gráficos gerados pelo site “Web of Science”, em pesquisa por publicações e citações do termo “vinyl azide”.



Fonte: <http://wokinfo.com/webtools/searchbox> em 08/12/2015

Azidas vinílicas podem ser obtidas por diversos métodos.²⁸ Em particular, destaca-se uma metodologia bastante utilizada, descrita por Hemetsberger e colaboradores,^{29a} que segue o protocolo de condensação de Knoevenagel, através da adição de azido acetato de etila (**3'**) a aldeídos substituídos **14** em meio básico, fornecendo azido acrilatos de etila aril substituídos **15** (Esquema 6).²⁹

Esquema 6:

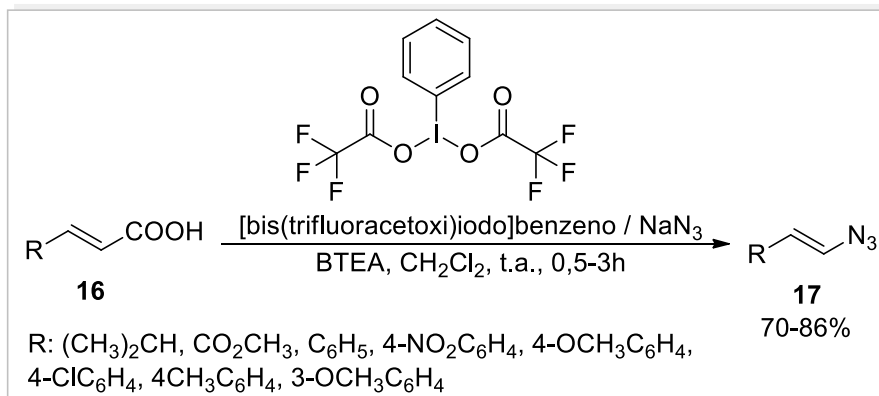


Em 2009, Telvekar e col.^{30a} sintetizaram diversas vinyl azidas de maneira direta, a partir de ácidos carboxílicos α,β -insaturados **16** e azida de sódio, na presença de um reagente

28. a) Hassner, A.; Levy, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4203; b) Fowler, F. W.; Hassner, A.; Levy, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077; c) Cruz, C. R. A.; Kennedy, A. R.; Rodriguez, M. S.; Suarez, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3729; d) Florent, J. C.; Monneret, C. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, *5*, 1171; e) Wengel, J.; Lau, J.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3591; f) Liberek, B.; Sikorski, A.; Melcer, A.; Konitz, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 795; g) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Cardoso, A. L.; Rocha Gonsalves, A. M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6203.
29. a) Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 1599; b) Stokes, B.J.; Dong, H.; Leslie, B.E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500.
30. a) Telvekar, V. N.; Takale, B. S.; Bachhav, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5056.

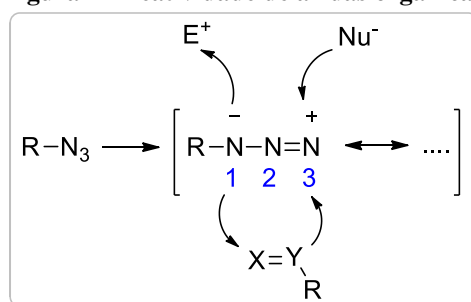
de iodo hipervalente e brometo de tetraetilamônio, em diclorometano (Esquema 7).

Esquema 7:



De acordo com as condições reacionais à que são submetidas, azidas orgânicas em geral podem atuar de maneiras bastante distintas, reagindo com compostos deficientes em elétrons (eletrófilos) no N1 e com compostos eletronicamente ricos (nucleófilos) no N-3 (Figura 7). Ainda, como resultado das condições reacionais, pode haver retenção da unidade azida, mas também pode ocorrer a clivagem da ligação N–N, com liberação de uma molécula de nitrogênio (N₂).

Figura 7– Reatividade de azidas orgânicas.

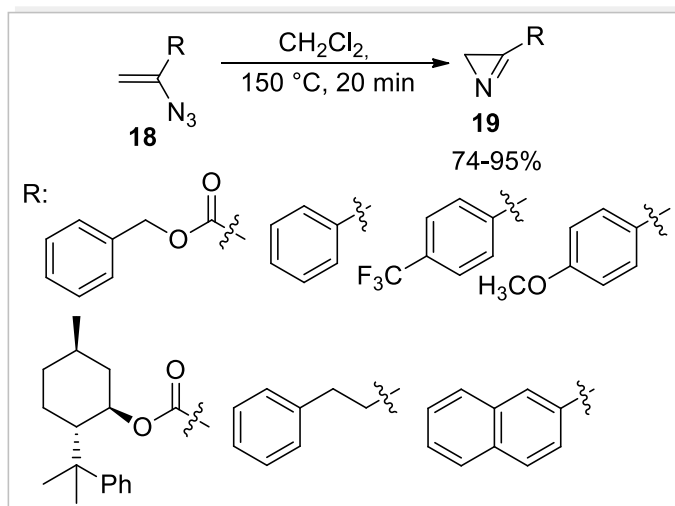


Dentre os heterociclos mais comuns obtidos a partir de azidas alquílicas ou arílicas, destacam-se os triazóis e tetrazóis. Azidas vinílicas, porém, se comportam de maneira diferente, sofrendo decomposição térmica e fornecendo os intermediários reativos 2H-azirinas,^{30b} que são precursores para outros heterociclos. A tensão do anel de três membros e a ligação- π são as principais responsáveis pela alta reatividade de azirinas. Alguns métodos

30. b) Gilchrist, T. L. *Aldrichimica Acta* **2001**, 34, 51.

para obtenção de 2*H*-azirinas são descritos na literatura,^{28d} e os protocolos mais comuns empregam decomposição de azidas vinílicas **18** sob termólise ou fotólise,³¹ como o trabalho de Timén e colaboradores (Esquema 8).^{31c}

Esquema 8:



De acordo com Hassner e col., a partir de 3-monoalquil alquênil azidas **20**, sob aquecimento, são formadas 2*H*-azirinas intermediárias,³² as quais reagem rapidamente, levando à formação de indóis **21** ou pirróis (Esquema 9).³³ Particularmente, indóis são facilmente obtidos por esta metodologia, sendo que a ciclização de 2-aryl alquênil nitrenos envolve principalmente a formação intramolecular de 2*H*-azirina de maneira reversível.²⁰

28. d) Florent, J. C.; Monneret, C. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 5, 1171.

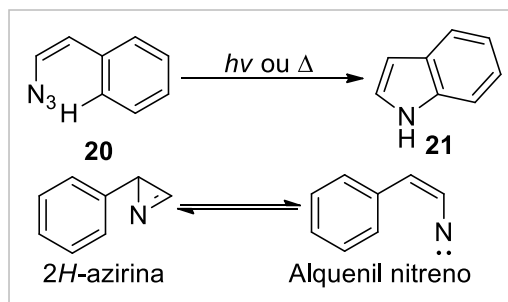
31. a) Hortmann, A. G.; Robertson, D. A.; Gillard, B. K. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 322; b) Hassner, A.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2869; c) Timén, S. A.; Risberg, E. K.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5339.

32. Hassner, A.; Wiegand, N. H.; Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3176.

33. Belinka, B. A.; Hassner, A.; Hendler, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 631.

20. Braise, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, 44, 5188

Esquema 9:



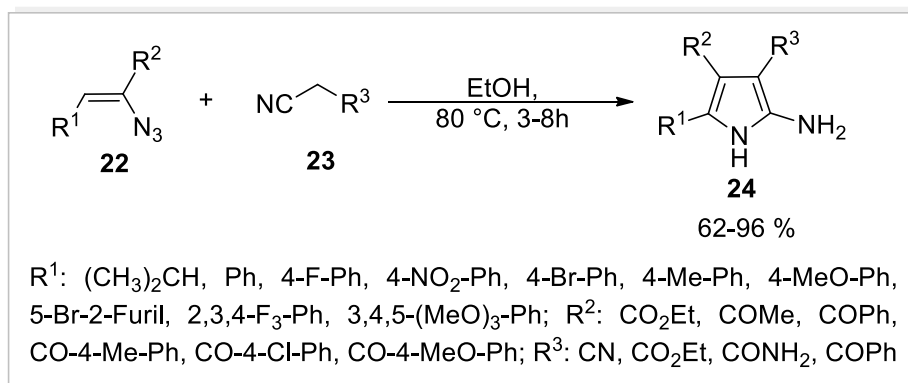
2.2 SÍNTESE DE PIRRÓIS POLISSUBSTITUÍDOS

Pirróis podem ser obtidos pela extração e modificação de produtos naturais, por métodos sintéticos clássicos,²¹ ou por outras abordagens mais recentes.²² Tendo em vista o grande número de protocolos disponíveis para obtenção de pirróis, esta breve revisão da literatura tem por objetivo salientar as metodologias ligadas diretamente à síntese de pirróis relacionadas à presente tese.

Além da ciclização intramolecular para geração de indóis, reações intermoleculares induzidas termicamente a partir de azidas vinílicas também são possíveis. Um método eficiente para a obtenção de pirróis polissubstituídos foi descrito por Yu e colaboradores,³³ envolvendo condensação de α -ciano derivados com alquenil azidas (Esquema10). Este método segue um protocolo de adição dos compostos **23** às 2H-azirinas geradas *in situ* a partir da pirólise de azidas **22**, resultando em uma série de 2-amino pirróis.

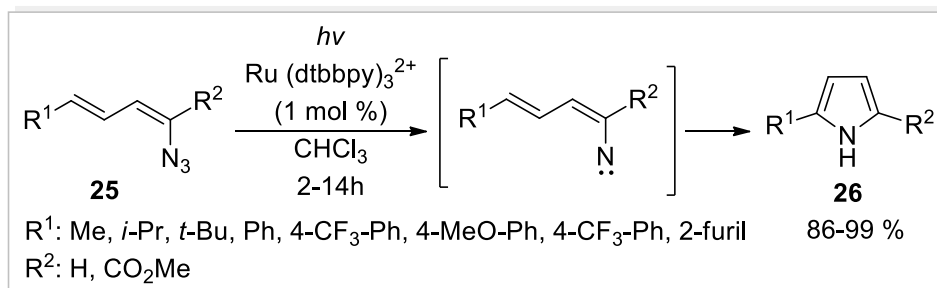
-
21. a) Eicher, T.; Hauptmann, S. **The Chemistry of Heterocycles**. Londres, Wiley, 2003. 2^a ed.; b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635; c) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367.
22. a) Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140; b) Zhao, M. N.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 608; c) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384; d) Wu, G.; Su, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5278; e) Chernyak, N.; Nuchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12466; f) Meng, L.; Wu, K.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5853; g) Teo, W. T.; Rao, W.; Koh, M. J.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508; h) Chiba, S.; Feng Y.; Lapointe, W.G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313; i) Nagarapu, L.; Mallepalli, R.; Yeramanchi, L.; Bantu, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3401; j) Low, C. M. R.; Buck, I. M.; Cooke, T.; Cushnir, J. R.; Kalindjian, S. B.; Kotecha, A.; Pether, M. J.; Shankley, N. P.; Vinter, J. G.; Wright, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6790; k) Das, B.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P.; Veeranjanyulu, B. *Synthesis* **2010**, *10*, 1625.
33. Yu, W.; Chen, W.; Liu, S.; Shao, J.; Shao, Z.; Lin, H.; Yu, Y. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1953.

Esquema 10:



À parte da termólise, o uso da fotólise ativada por metais de transição vem ganhando atenção.³⁴ Estudos recentes de Yoone col. demonstram a conversão de dienilazidas **25** em nitrenos por fotólise, com o uso de luz visível e fotocatalisadores de rutênio, como um novo protocolo na síntese de pirróis **26** (Esquema 11). O uso de luz visível de baixa energia impede processos competitivos como a fotodecomposição, tipicamente associados com a irradiação UV.³⁵

Esquema 11:



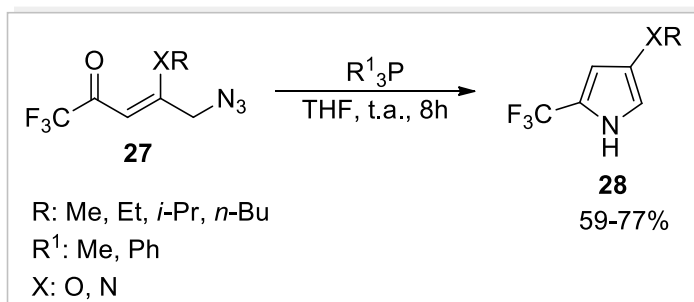
Uma metodologia simples e regioespecífica via reação aza-Wittig intramolecular para obtenção de 4-alcóxi ou 4-dialquilamino 2-trifluormetil pirróis **28** foi descrita em 2006.³⁶ O procedimento se dá a partir de 5-azido-4-alcóxi-(amino)-1,1,1-trifluor-pent-3-en-2-onas (**27**) frente a quantidades equimolares de trifenilfosfina ou trimetilfosfina para a geração de aminofosforanas que, após a ciclização aza-Wittig, fornecem uma série de 2-trifluormetil pirróis **28** em bons rendimentos (Esquema 12).

34. Belinka, B. A.; Hassner, A.; Hendler, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 631.

35. a) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J. L.; Glorius, F. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 3874; b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.

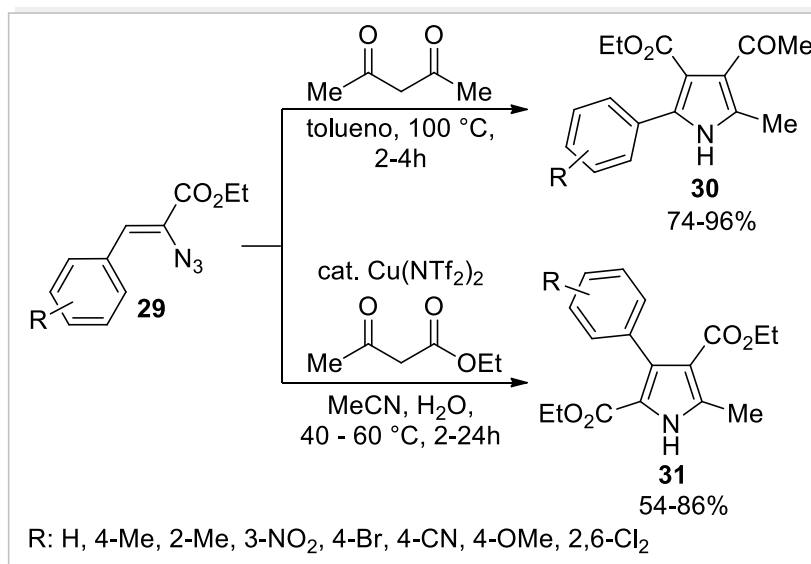
36. Zanatta, N.; Schneider, M. F. M. J.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

Esquema 12:



Já em 2008, Chiba e Narasaka descreveram a pirólise de azido vinilésteres **29** na presença de compostos 1,3-dicarbonílicos para a síntese regioseletiva de N-H pirróis tetrassubstituídos **30** ou **31**.^{22h} Novamente, 2*H*-azirinas são formadas por aquecimento e a reação se procede por adição de compostos 1,3-dicarbonílicos aos intermediários 2*H*-azirina. O trabalho demonstra dois métodos regioseletivos, utilizando solvente e temperatura para formar o pirrol **30** em um dos procedimentos, e catálise de cobre para o pirrol **31**, de maneira que a reação se proceda via adição 1,2 ou 1,4 dos compostos dicarbonílicos às respectivas azidas, cada método fornecendo seletivamente o regioisômero **30** ou **31** a partir dos mesmos azido vinilésteres iniciais (Esquema 13).

Esquema 13:

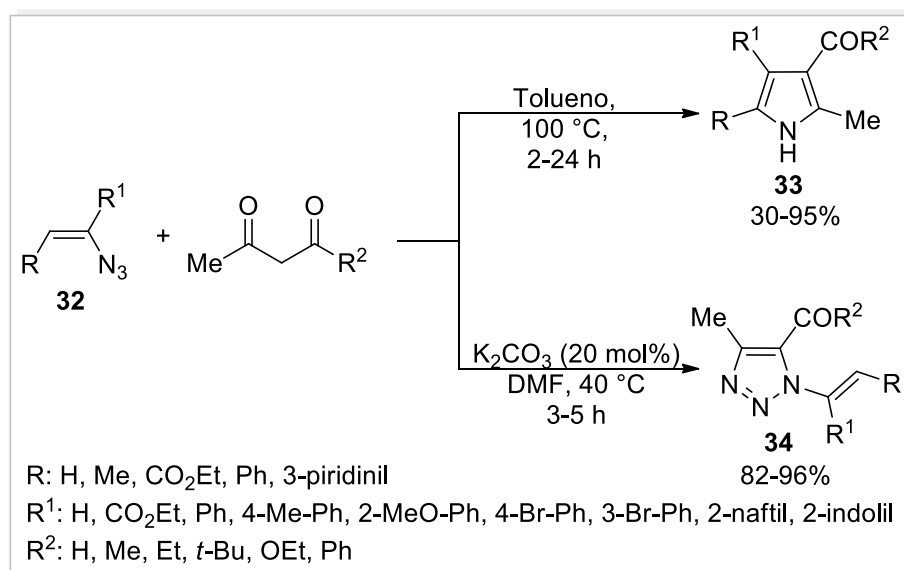


Quimiosseletividade na síntese de pirróis polissubstituídos **33** ou triazóis **34** foi

22. h) Chiba, S.; Feng Y.; Lapointe, W. G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313.

abordada no trabalho de Chiba e col. em 2011,³⁷ novamente através do tratamento de vinil azidas **32** com 1,3-dicarbonílicos em tolueno a 100 °C via 2*H*-azirinas intermediárias. Porém, quando se utilizou DMF como solvente sob aquecimento de 40 °C na presença de quantidades catalíticas de K₂CO₃, 1-vinil-1,2,3-triazóis **34** foram obtidos pela reação de cicloadição 1,3-dipolar. Ambas as metodologias exploram modos ortogonais de quimio reatividade de vinil azidas, fornecendo seletivamente pirróis ou triazóis (Esquema 14).

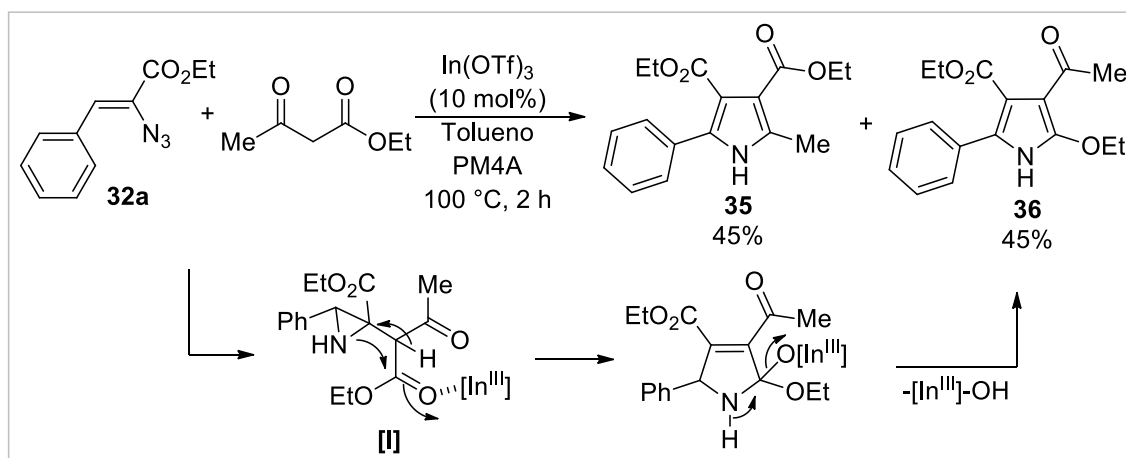
Esquema 14:



No mesmo trabalho,³⁷ quando utilizados os precursores β-ceto ésteres, diversos aditivos foram testados em busca de maior conversão aos respectivos pirróis **35**. Especificamente, quando utilizado In(OTf)₃ em quantidades catalíticas na reação de 2-azido-3-fenilacrilato de etila (**32a**), acetoacetato de etila e peneira molecular 4Å, obteve-se o pirróis esperado **35** com 45% de rendimento, juntamente com 2-etóxi pirróis **36** com 45% de rendimento (Esquema 15). Para explicar essa regioselectividade, os autores propuseram que a formação do 2-etóxi pirróis decorreu da geração de enolato de índio **[I]** que posteriormente se adicionou à respectiva azirina e, após ataque do nitrogênio da aziridina ao enolato e rearranjo do anel (Esquema 15), levou à formação dos isômeros.

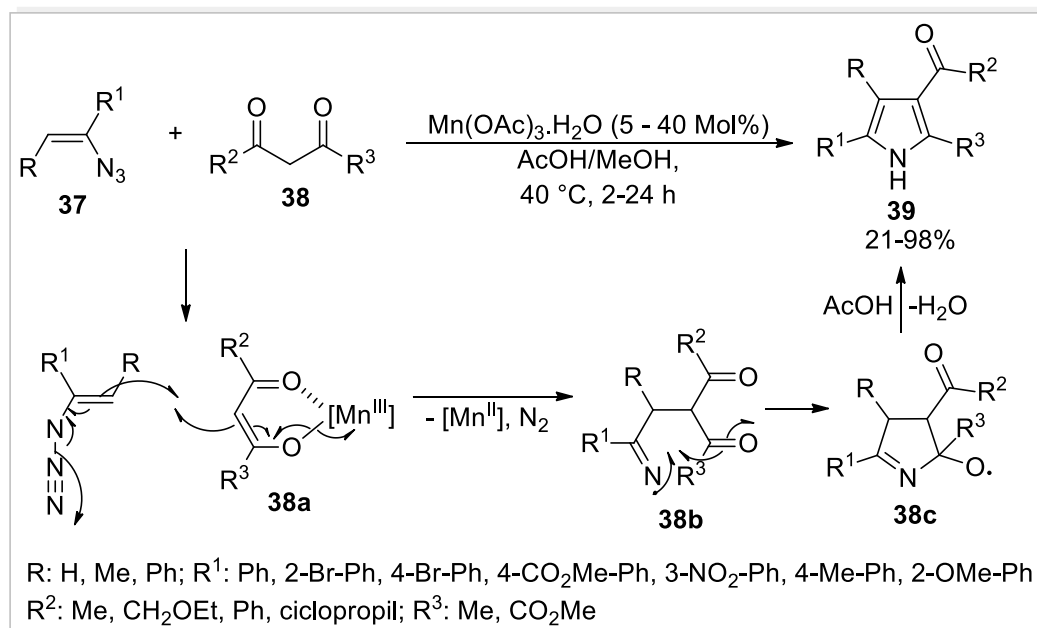
37. Ng, E. P. J.; Wang, Y. F.; Hui, B. W. Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7728.

Esquema 15:



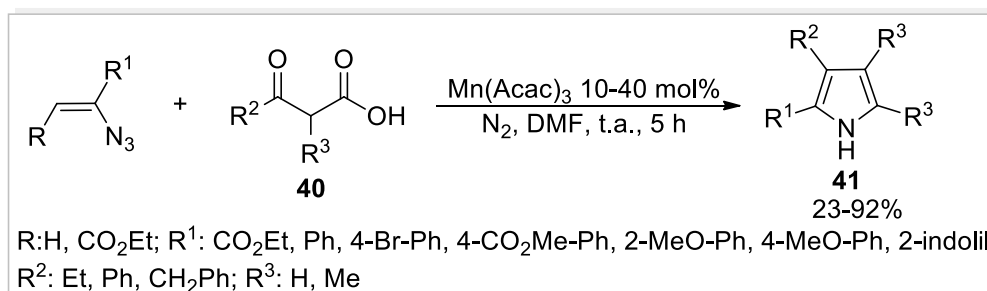
Uma metodologia para a síntese de pirróis com regiosseletividade de substituintes foi descrita por Wang e col. em 2008,³⁸ e os produtos **39** foram obtidos a partir de azidas vinílicas **37** e compostos 1,3-dicarbonílicos **38**, utilizando complexos de Mn(III) como catalisadores. O mecanismo proposto para explicar a regiosseletividade segue um caminho radicalar, onde a reação se inicia pela adição do enolato de Mn(III) **38a** à azida vinílica com subsequente formação do radical iminil **38b** que, após uma adição intramolecular à carbonila, gera o radical alcóxi **38c**, fornecendo em última etapa os pirróis **39** (Esquema 16).

Esquema 16:

38. Wang, Y. F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5019.

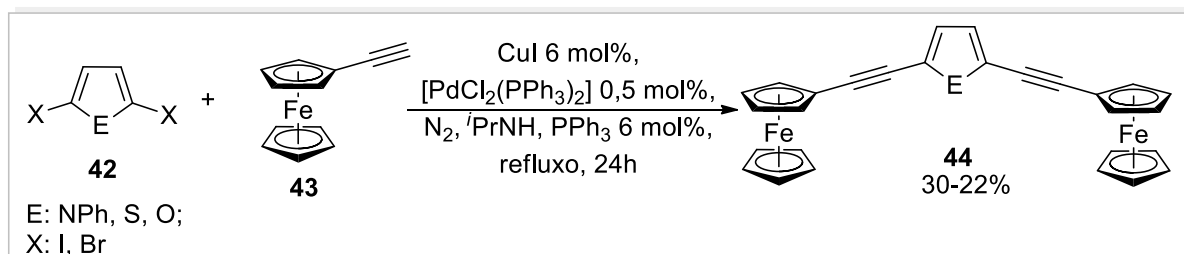
Em 2011, foram descritas pelo mesmo grupo³⁹ reações similares de anelação [3+2] entre vinil azidas e β -ceto ácidos para a obtenção de pirróis polissubstituídos. Novamente, foi estudada por este grupo a associação de catalisadores de manganês em reações radiculares, empregando azidas vinílicas e β -ceto ácidos não simétricos **40**, fornecendo, após uma etapa extra de descarboxilação, os pirróis polissubstituídos **41** (Esquema 17).

Esquema 17:



Recentemente, pirróis ferrocenil substituídos inéditos foram sintetizados por Lang e col. com a finalidade de estudar as propriedades espectro e eletroquímicas destes compostos, principalmente pela presença de sistemas π -conjugados na conexão de dois grupos terminais com potencial redox, como substituintes ferrocenil, de grande interesse em microeletrônica.⁴⁰ Os 2,5-dietinil ferrocenil pirróis e análogos como tiofeno e furano **44** foram obtidos por reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, a partir de precursores como 2,5-dihalopirróis **42** e alcinos terminais ferrocenil substituídos **43**, com o emprego de catalisadores de paládio e cobre, resultando na formação de novas ligações C-C (Esquema 18).

Esquema 18:

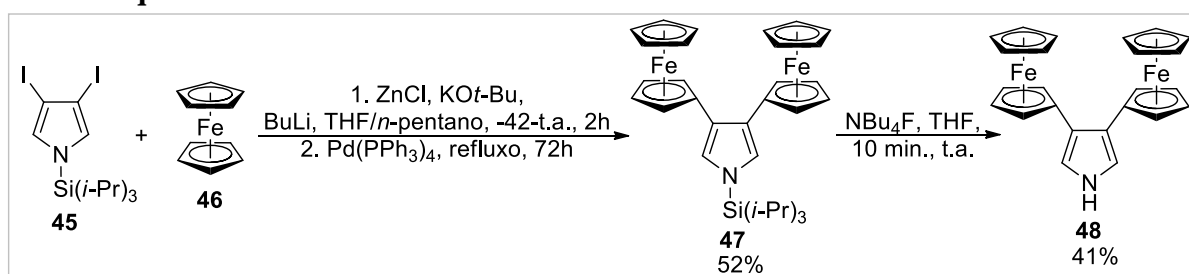


39. Ng, P. J.; Wang, Y. F.; Chiba, S. *Synlett* **2011**, 6, 783.

40. Pfaff, U.; Hildebrandt, A.; Korb, M.; Lang, H. *Polyhedron* **2015**, 86, 2.

Também com interesse na condutividade e nas propriedades redox de sistemas 3,4-diferrocenil pirrólicos, em 2014 foi conduzido um trabalho visando à obtenção e aplicação de tais compostos.⁴¹ 3,4-Diiodo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol (**45**), 3,4-diferrocenil-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrol (**47**), e 3,4-diferrocenil-1*H*-pirrol (**48**) foram preparados e caracterizados com rendimentos razoáveis; a síntese do composto **47** parte do 3,4-diiodo pirrol **45** que, após reação de acoplamento com 2 equivalentes de ferroceno e reação de desproteção com fluoreto de tetrabutilamônio, é convertido ao NH-pirrol ferrocenil substituído **48** (Esquema 19).

Esquema 19:



2.3 SÍNTESE E APLICAÇÕES DE PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS E ANÁLOGOS

Processos sintéticos para a obtenção de pirrolo-piridazinonas e análogos são escassos na literatura, havendo alguns poucos relatos publicados – grande parte, patentes – e geralmente indicando as diversas propriedades biológicas que membros desta classe possuem.

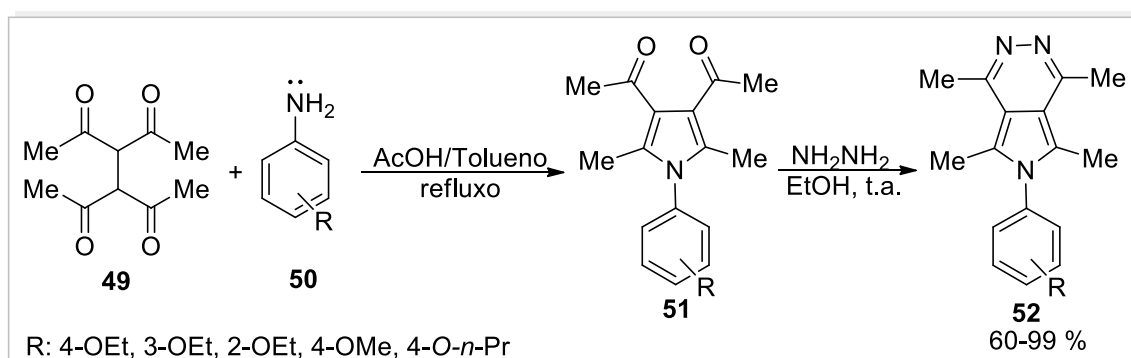
Em breve resumo das patentes e publicações que descrevem suas aplicações, pirrolo-piridazinonas e derivados são conhecidas por possuírem atividades antiproliferativas e

41. Goetsch, W. R.; Solntsev, P. V.; Stappen, C. V.; Purchel, A. A.; Dudkin, S. V.; Nemykin, V. N. *Organometallics* **2014**, *33*, 145.
42. a) Meade, E. A.; Wotrin, L. L.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3834; b) Meade, E. A.; Wotrin, L. L.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 794.
43. a) Kimura, T.; Fujihara, Y.; Shibakawa, N.; Fujiwara, H.; Itoh, E.; Matsunobu, K.; **Preparation of pyrrolopyridazine derivatives having antibacterial activity against *Helicobacter pylori* as antiulcer agents.** PTC. Appl. WO 95/19980. 1995; b) Grundler, G.; Bilfinger, J. S.; Schaefer, H.; Rainer, G.; Klemm, K.; Schudt, C.; Simon, A. W.; Riegel, R.; Postius, S. **Preparation of benzyl (arylalkoxy)pyrrolopyridazines as ulcer inhibitors.** PTC Int. Appl. WO 92/06979. 1992; c) Grundler, G.; Georg, R. G.; Schaefer, H.; Bilfinger, J. S.; Klemm, K.; Simon, A. W.; **Pyrrolopyridazines with gastrointestinal protective action.** PTC Int. Appl. WO 93/08190. 1993; d) Iwabuchi, H.; Hagihara, M.; Shibakawa, N.; Matsunobu, K.; Fujiwara, H. **Pyrrolopyridazine compounds.** PTC Int. Appl. EP 1254907 A1. 2001. (e) Hagihara, M.; Shibakawa, N.; Matsunobu, K.; Fujiwara, H.; Keiichi, I. **Preparation of optically active pyrrolopyridazine compounds as antiulcer agents.** PTC Int. Appl. WO 2000077003 A1. 2000.

antivirais,⁴² ações antibacteriana e antiúlcera contra *Helicobacter pylori*,⁴³ ação antagonista de neuroreceptores (ação analgésica),⁴⁴ inibidores de fosfodiesterases (ação anti-asma),⁴⁵ inibidores de fosfolipase A2 (ação anti-inflamatória),⁴⁶ inibidores de peroxidação lipídica *in vitro* (ação antioxidante),⁴⁷ entre outras.

Em 2004, uma nova série de pirrolo[3,4-*d*]piridazinas foi sintetizada com o objetivo de testar sua atuação como ligantes nos canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCCs). Assim, Stearns e col.^{19c} descreveram a obtenção destes compostos através de 2 passos reacionais, iniciando pela reação de Paal-Knorr – por condensação de amônia ou amins primárias, como anilinas substituídas **50**, com compostos 1,4-dicarbonílicos, neste caso, 2,4-acetil-2,5-hexanodiona (**49**) – gerando diretamente os pirróis correspondentes **51**. Na sequência, após reação de ciclização do composto **51** com o dinucleófilo hidrazina em meio etanólico, obteve-se pirrolo[3,4-*d*]piridazinas **52** em bons rendimentos (Esquema 20). O efeito de um dos compostos obtidos foi comparável a fármacos comerciais como Gabapentina® e Pregabalina®, utilizados no tratamento de dor neuropática em adultos.

Esquema 20:

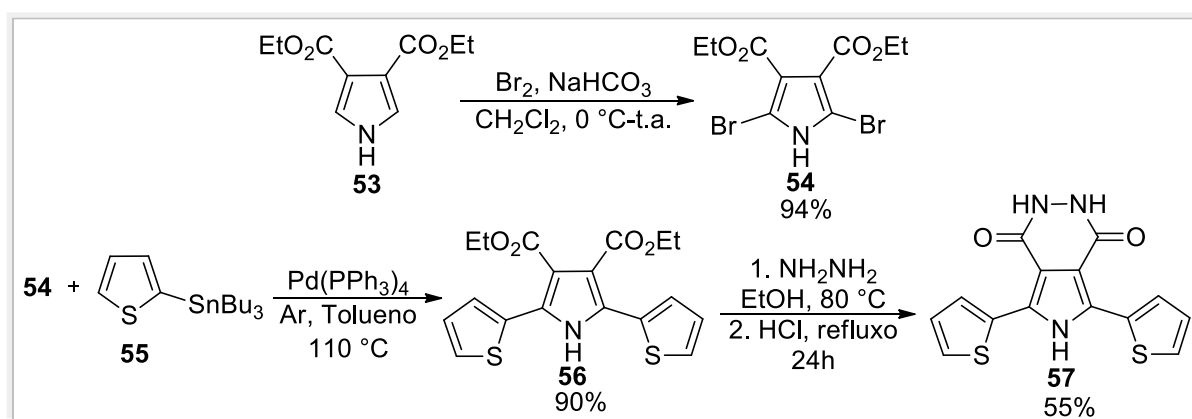


Com outro enfoque, Pamuk e Algi desenvolveram um estudo para a obtenção de

44. Kulagowski, J. J.; Lesson, P. D. **4-Hydroxypyrrolo[1,2-*b*]pyridazin-2(1*H*)-one NMDA and AMPA receptor antagonist**. PTC Int. Appl. GB 2265372. 1993.
45. Giovannoni, M. P.; Cesari, N.; Graziano, A.; Vergelli, C.; Biancalani, C.; Biagini, P.; Piaz, V. D. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 309.
46. Ohtani, M.; Fuji, M.; Yoshikazu, Y.; Adachi, M. **Pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine derivatives having spla2 inhibitory effect**. PTC Int. Appl. WO 9959999. 1999.
47. Ostby, O. B.; Gunderson, L. L.; Rise, F.; Antonsen, O.; Fosnes, K.; Larsen, V. *Arch. Pharm.* **2001**, *334*, 21.
19. c) Stearns, B. A.; Anker, N.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Chen, C.; Cramer, M.; Hu, T.; Jiang, X.; Park, K.; Ren, K. K.; Sablad, M.; Santini, A.; Schaffhauser, H.; Urban, M. O.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1295.

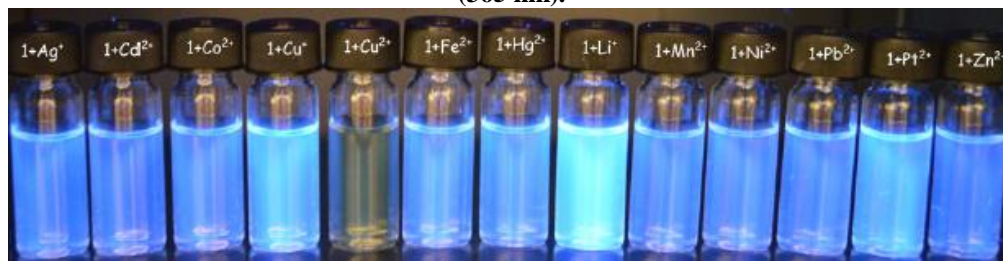
novos detectores íon-seletivos. Efetuaram a síntese de um novo sistema D-A-D (doador-aceptor-doador) que permite a detecção seletiva para íons Cu^{2+} . A síntese se procede a partir do pirrol dicarboxilado **53**, de fonte comercial: No primeiro passo ocorre uma reação de bromação, e, em passo posterior, o 2,5-dibromo pirrol **54** sofre reação de Stille com a estanana **55**, originando o 2,5-di(tiofenil)1*H*-pirrol **56** com 90% de rendimento. Tratamento do pirrol **56** com hidrazina, seguido de hidrólise ácida, fornece a 5,7-di(tiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1,4(6*H*)-diona **57** (Esquema 21).⁴⁸

Esquema 21:



A 5,7-di(tiofen-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1,4(6*H*)-diona **57** obtida pôde ser utilizada para detecção fluorogênica seletiva de íons Cu^{2+} em meios contendo vários outros íons, sem sofrer interferência (Figura 8).

Figura 8– Resposta fluorogênica do composto **57** ($4 \times 10^{-5}\text{M}$) frente vários íons metálicos (1 eq.), sob luz uv (365 nm).



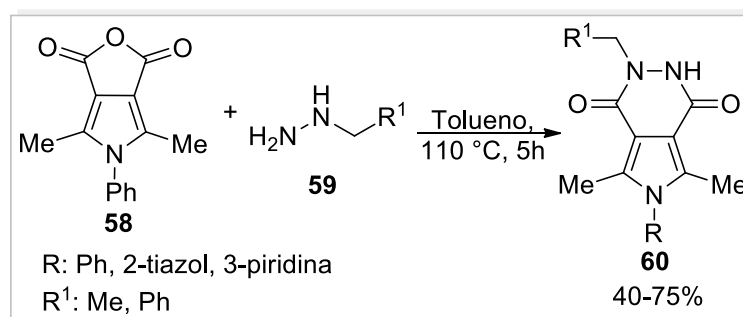
Fonte: Pamuk, M.; Algi. F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7117

Em 2001, Malinka *et al* descreveram a síntese de novas pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas com a finalidade de efetuar testes farmacológicos. Alguns anos depois, voltaram a utilizar a

48. Pamuk, M.; Algi. F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7117.

metodologia anteriormente descrita para gerar outra série inédita, da mesma classe de compostos, e desenvolver estudos acerca do efeito anticâncer das moléculas obtidas.¹⁹ A síntese parte do anidrido de ácido dicarboxílico 4,6-dimetil-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-1,3(5*H*)-diona **58** e, após reagir com hidrazinas substituídas **59**, tem-se a formação direta de pirrolo piridazinonas **60** com rendimentos satisfatórios (Esquema 22). Os autores afirmam que as diversas atividades descritas para esta classe de compostos são derivadas do grupo farmacofórico da molécula, ou seja, da estrutura básica da pirrolo[3,4-*d*]piridazinona. A modificação dos substituintes direciona a interação da molécula com sistemas biológicos, assim, propriedades como citotoxicidade e ação anticâncer puderam ser potencializadas pela modificação dos substituintes.¹⁹

Esquema 22:

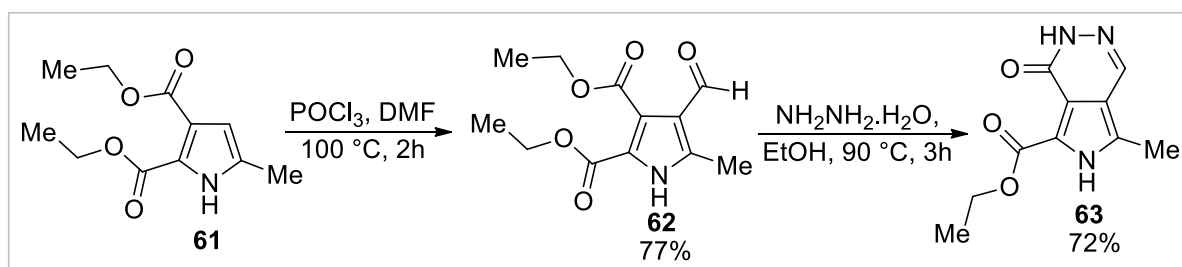


Posteriormente, em 2009, Cho e colaboradores^{18a} relatam a síntese de outra série de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas, além de testes quanto sua atividade como inibidor de receptores tirosina quinase – inibição que está intimamente ligada a ação de agentes antitumorais.^{18d} Novamente, a síntese parte de pirróis comerciais como o composto **61**, no qual é inserido um grupo aldeído na posição 4 via reação de Vilsmeier-Haack, gerando o pirrol tetrassubstituído **62**, para em etapa posterior ser convertido a pirrolo[3,4-*d*]piridazinona final **63** por reações de condensação e ciclização intramolecular (Esquema 23).

19. a) Malinka, W.; Redzicka, A.; Lozach, O. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 457; b) Malinka, W. *Pharmazie* **2001**, *56*, 384.

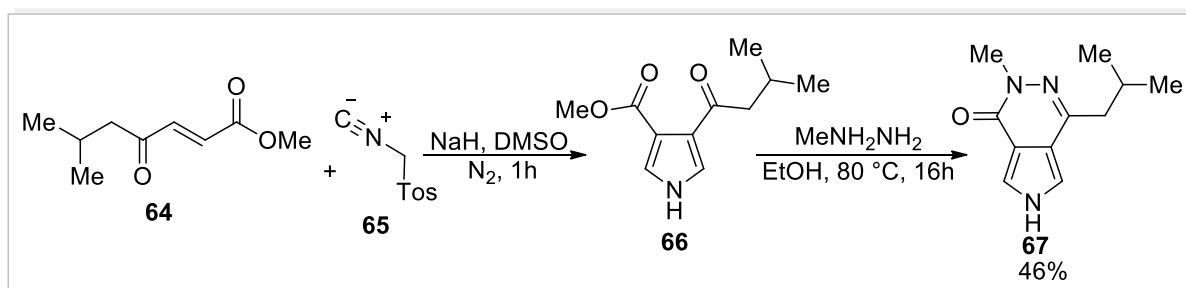
18. a) Fox, B. M.; Iio, K.; Li, K.; Cho, R.; Takashi, I.; Jackson, S.; Sagawa, S.; Shan, B.; Tanaka, M.; Yoshida, A.; Kayser, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6030; c) Bantick, J.; Cooper, M.; Thorne, P.; Perry, M. **Novel Compounds** PTC Int. Appl. WO 9929695 A1. 1999; d) Cho, T. P.; Jun, F.; Li, H.; Zhe, X.; Ling, C.; Xu, Z.; Lei, Z.; Bing, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6437.

Esquema 23:



Uma patente publicada por Astra Pharmaceuticals LTD^{18c} registra uma nova série de tieno-, furano-, pirazolo- e pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas, relatando o processo para a obtenção dos compostos, a conversão em composições farmacêuticas e aplicações no tratamento de doenças auto-imune, processos inflamatórios, doenças proliferativas e hiperproliferativas e doenças mediadas imunologicamente, como rejeição de órgãos transplantados ou Síndrome de Imuno-deficiência Adquirida (SIDA). Para a síntese das pirrolo-piridazinonas, os inventores obtêm em etapas prévias o 6-metil-4-oxo-2-heptenoato de metila (**64**), que reage com o *p*-toluenossulfonil metil isocianeto (**65**) e fornece o pirrol **66**. Este é submetido a aquecimento em uma solução etanólica de metil hidrazina e por fim gera a pirrolo[3,4-*d*]piridazinona **67** correspondente (Esquema 24).

Esquema 24:



18. c) Bantick, J.; Cooper, M.; Thorne, P.; Perry, M. **Novel Compounds** PTC Int. Appl. WO 9929695 A1. 1999.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo serão apresentadas e caracterizadas as novas séries de moléculas obtidas. Ainda, o processo de otimização das condições reacionais e metodologias sintéticas, a purificação dos compostos e os mecanismos propostos serão discutidos.

A elucidação estrutural dos compostos foi feita por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM) e/ou Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (CL-EM), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Difração de Raios-X e suas purezas comprovadas por Análise Elementar CHN e/ou Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR).

No primeiro tópico deste capítulo será discutida a síntese, conforme condições já descritas na literatura, dos reagentes iniciais – os aril/heteroaril/metallocenil azido acrilatos de metila **5a-f** – explorando diferentes substituintes provenientes de diversos aldeídos **4**. Em seguida, será discutida a formação de pirróis tetrassubstituídos **7** através da reação entre azido vinilésteres **5** previamente obtidos e compostos 1,3-dicarbonílicos **6**, bem como sua completa identificação e caracterização.

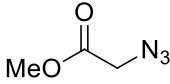
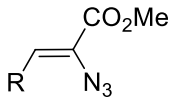
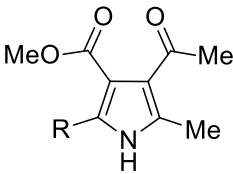
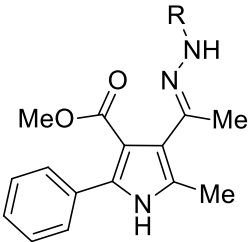
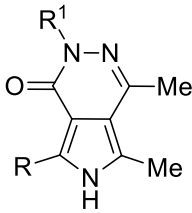
Na sequência, serão descritos os resultados dos testes de reações de adição-ciclização entre os pirróis tetrassubstituídos **7** e hidrazinas **8** para, em seguida, serem discutidos os resultados quanto à otimização de nova metodologia via reações em cascata para a formação de série inédita dos compostos pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9**, detalhando condições reacionais, purificação, efeitos dos substituintes e mecanismo proposto.

Finalmente, será apresentado e discutido o comportamento químico de substratos ferrocênicos – os azido vinilésteres ferrocenil substituídos **5f** – na geração de série inédita de pirróis ferrocenil substituídos e observações sobre a regioquímica reacional. Serão abordados os procedimentos para otimização da metodologia, incluindo discussão de protocolos alternativos, etapas de purificação destes compostos e caracterização, além da argumentação acerca do mecanismo de reação.

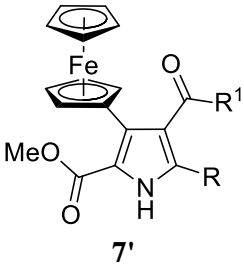
3.1 NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA

A numeração adotada neste trabalho para os compostos sintetizados está em conformidade com a Tabela 1, e as nomenclaturas segundo a IUPAC estão descritas a seguir de forma genérica para as principais séries. A nomenclatura específica de cada composto inédito consta juntamente com os procedimentos experimentais sintéticos no capítulo 4.

Tabela 1 – Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados.

Estrutura/número	Nomenclatura
 <p style="text-align: center;">3</p>	3: 2-Azido acetato de metila
 <p style="text-align: center;">5</p>	<p>5a: 2-Azido-3-fenilacrilato de metila 5b: 2-Azido-3-(4-metoxifenil)acrilato de metila 5c: 2-Azido-3-(4-nitrofenil)acrilato de metila 5d: 2-Azido-2-(furan-2-il)acrilato de metila 5e: 3,3'-(1,4-Fenileno)-bis-2-azidoacrilato de dimetila 5f: 2-Azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7a: 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol 7m: 3-Dimetilcarboxilato-2,2'-(1,4-fenileno)bis(4-acetil-5-metil-1<i>H</i>-pirrol)</p>
 <p style="text-align: center;">8'</p>	<p>8f': 3-Metilcarboxilato-4-(<i>N</i>-isonicotinoiletanohidrazonoil)-5-metil-2-fenil-1<i>H</i>-pirrol 8g': 3-Metilcarboxilato-5-metil-4-<i>N</i>-[(4-metilfenil)sulfonyl]etano hidrazonoil-2-fenil-1<i>H</i>-pirrol</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9a: 4,5-Dimetil-7-fenil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9b: 4,5-Dimetil-2,7-difenil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9c: 2-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9d: 7-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9e: 7-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9f: 2,7-Bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9g: 7-(4-Nitrofenil)-4,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9h: 7-(4-Nitrofenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9i: 2-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-7-(4-nitrofenil)-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona 9j: 2-Furil-4,5-dimetil-1<i>H</i>-pirrolo[3,4-<i>d</i>]piridazin-1-ona</p>

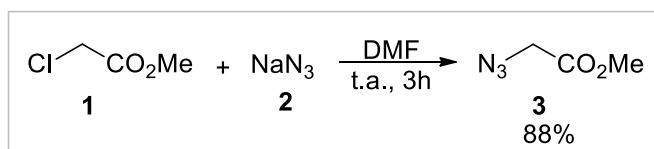
Continuação: Tabela 1 – Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados

Estrutura/número	Nomenclatura
	<p>7f': 4-Acetil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol</p> <p>7g': 3-Ferrocenil-5-metil-2-metilcarboxilato-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1<i>H</i>-pirrol</p> <p>7h': 4-Benzoil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol</p> <p>7i': 4-Etil-3-ferrocenil-2-metildicarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol</p> <p>7n': 4-Etil-3-ferrocenil-2-metildicarboxilato-5-propil-1<i>H</i>-pirrol</p> <p>7k': 4-((Etiltio)carbonil)-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol</p> <p>7l': 4-Carbamoil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol</p> <p>7m': 4-((4-Clorofenil)carbamoil)-3-(ferrocenil)-2-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol</p>

3.2 SÍNTESE DE AZIDO VINILÉSTERES (5a-e)

Inicialmente, realizou-se a reação para obtenção do material de partida azido acetato de metila (**3**), através da reação de substituição nucleofílica entre cloro acetato de metila (**1**) e azida de sódio (**2**), de acordo com procedimentos já descritos na literatura.⁴⁹ A reação foi conduzida em temperatura ambiente, utilizando DMF como solvente e permaneceu sob agitação por 3 h. Após extração com éter dietílico e água e secagem da fase orgânica, o solvente foi retirado do meio, originando o azido acetato de metila (**3**) na forma de óleo incolor, com rendimento de 88% (Esquema 25).

Esquema 25:



Após a identificação e caracterização do precursor **3**, os precursores azido vinilésteres **5a-e** foram sintetizados através de reação de condensação de Knoevenagel.^{29b} A reação ocorreu adicionando-se lentamente uma mistura da azida **3** e do respectivo aldeído **4a-e** (na

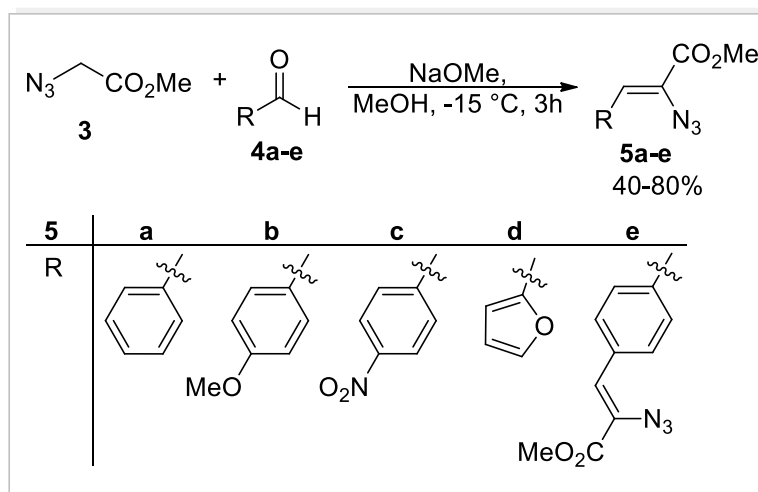
48. Luth, A.; Lowe, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1478.

29. b) Stokes, B.J.; Dong, H.; Leslie, B.E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500.

proporção 4:1) a uma solução de metóxido de sódio (NaOMe) em MeOH, a -15 °C e sob agitação, prosseguindo nestas condições por cerca de 3 horas. Utilizou-se grande excesso do reagente **3**, uma vez que o mesmo se decompõe lentamente, como é possível perceber pela formação de pequenas bolhas de gás nitrogênio (N₂) na etapa de condensação. Decorrido o tempo reacional, o produto, extraído do meio reacional com éter dietílico, foi submetido a sucessivas lavagens com água e, em seguida, foi concentrado sob pressão reduzida. Os produtos **5a-e** foram obtidos como sólidos amorfos ou cristais, com rendimentos que variaram entre 40-80 % (Esquema 26).

Os compostos **5a-e** foram identificados por RMN ¹H, ¹³C, CG/EM e pontos de fusão.

Esquema 26:

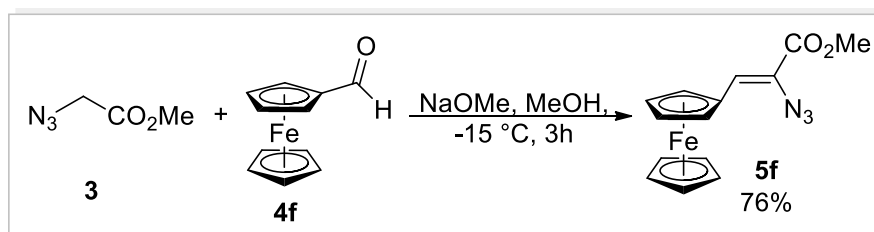


3.2.1 Síntese do azido viniléster ferrocenil substituído (**5f**)

Visto que uma das propostas do presente trabalho é promover a síntese uma série de moléculas inéditas, propôs-se incorporar sistemas diferenciados aos compostos de interesse, como o substrato metalocênico ferroceno.

Assim, seguindo o mesmo procedimento utilizado para obtenção dos demais azido vinilésteres, de posse do reagente **3**, o composto **5f** foi sintetizado via condensação de Knoevenagel, adicionando-se uma mistura da azida **3** e do ferroceno carboxaldeído **4f** (4:1) diluídos em MeOH para auxiliar a solubilização do composto **4f**, à solução de NaOMe em MeOH a -15 °C, sob agitação, por cerca de 3 horas. O composto inédito **5f** foi obtido como sólido vermelho claro, com rendimento de 76% (Esquema 27).

Esquema 27:



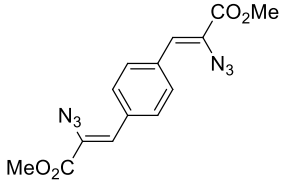
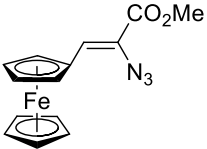
3.2.2 Purificação e identificação física dos compostos 5a-f

Os compostos **5a-f** foram isolados do meio reacional sob a forma de sólidos. Após extração, evaporação de solvente e secagem em bomba de vácuo os produtos foram isolados, identificados e considerados com pureza suficiente para serem utilizados nos passos reacionais seguintes. Porém, quando necessária, a purificação foi feita por cromatografia (sílica gel; hexano:acetato de etila = 95:5 v/v) ou recristalização (hexano 9:1 AcOEt). Como precaução, os compostos foram armazenados sob resfriamento (0 – 10 °C) para evitar decomposição, tendo em vista que azidas vinílicas, mesmo a temperaturas brandas, sofrem termólise e eliminação de N₂. A Tabela 2 mostra as propriedades físicas e rendimentos dos compostos **5a-f**.

Tabela 2 – Propriedades físicas dos compostos 5a-f.

Composto	Estrutura	Fórmula Molecular (g/mol)	Aspecto Físico	P.F. (°C)	Rend. (%)
5a		C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂ (203,07)	Cristal amarelo claro	38-39	80
5b		C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ (233,08)	Cristal amarelo	88-89	55
5c		C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₄ (248,05)	Sólido laranja	127-128	68
5d		C ₈ H ₇ N ₃ O ₃ (193,05)	Cristal marrom	35-36	40

Continuação: Tabela 2 – Propriedades físicas dos compostos 5a-f.

Composto	Estrutura	Fórmula Molecular (g/mol)	Aspecto Físico	P.F. (°C)	Rend. (%)
5e		C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₄ (328,09)	Sólido amarelo claro	> 230 ^[a]	52
5f		C ₁₅ H ₁₄ FeN ₃ O ₂ (324,04)	Cristal vermelho claro	67-68	76

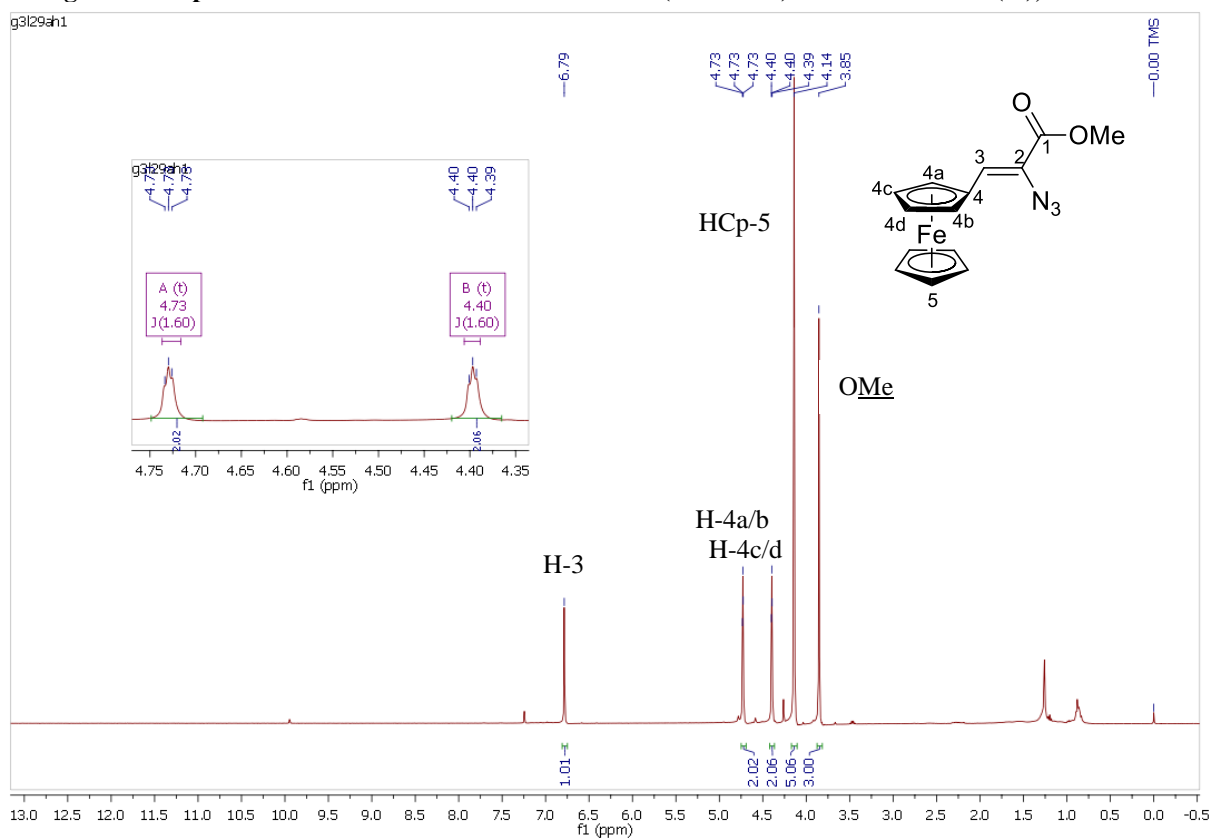
^[a] Não se observa a fusão do composto, mas sim a decomposição da amostra.

3.2.3 Identificação espectroscópica dos compostos 5a-f

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C dos compostos **5**, com exceção do composto **5f**, seguem o padrão de sinais esperados para azido vinilésteres substituídos e estão de acordo com dados disponíveis na literatura. Deste modo, serão discutidas as análises referentes ao 2-azido-3-ferrocenilacrilato de metila (**5f**), pelas diferenças nos deslocamentos químicos características da presença do metaloceno.

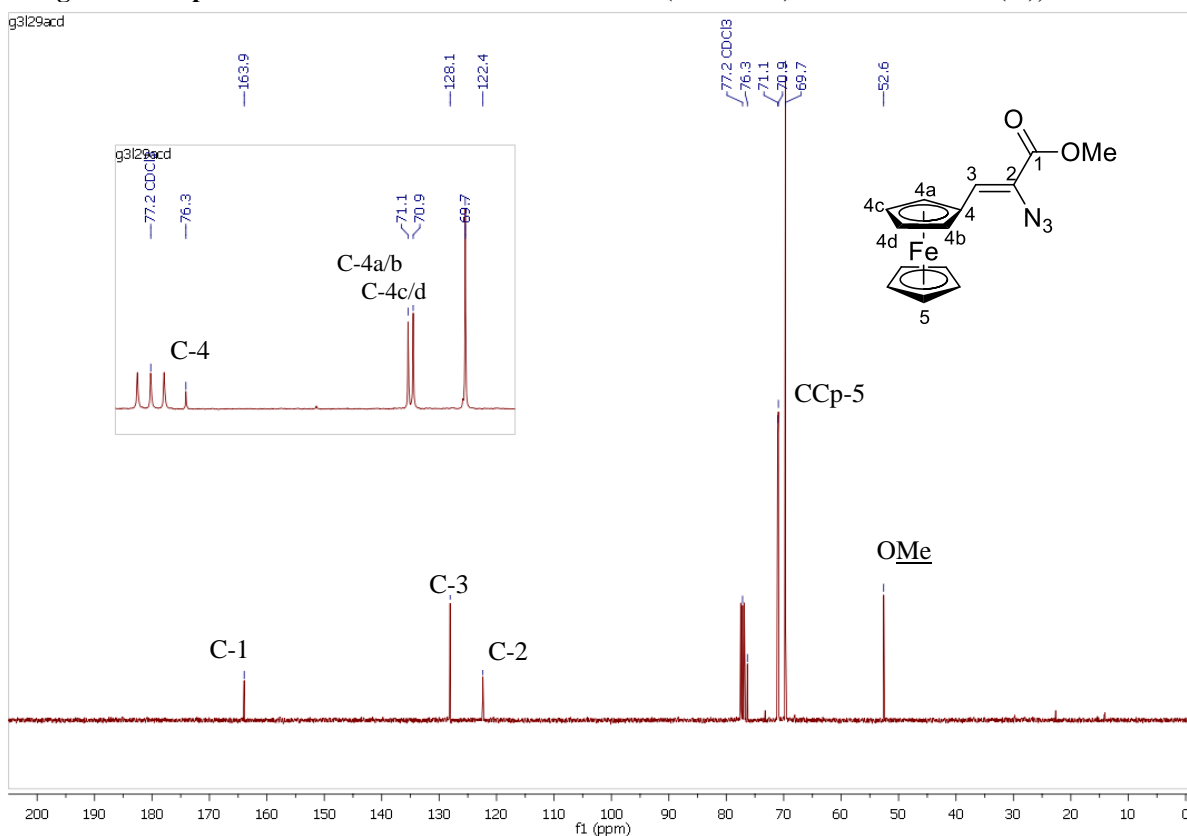
Assim, na Figura 9, é apresentado o RMN ¹H do composto **5f**, onde é possível observar: um simpleto em 6,79 ppm referente ao hidrogênio vinílico H-3, característico para os demais compostos **5a-e**; um tripleto em 4,73 ppm referente aos dois hidrogênios H-4a/4b do ciclopentadieno; outro tripleto em 4,40 ppm, referente aos dois hidrogênios restantes do ciclopentadieno H-4c/4d; um simpleto em 4,14 ppm referente aos 5 hidrogênios H-5 do outro anel ciclopentadieno componente do ferroceno; e outro simpleto em 3,85 ppm, referentes aos três hidrogênios da metila do éster.

Figura 9 – Espectro de RMN 1H a 400 MHz 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f), em CDCl₃.



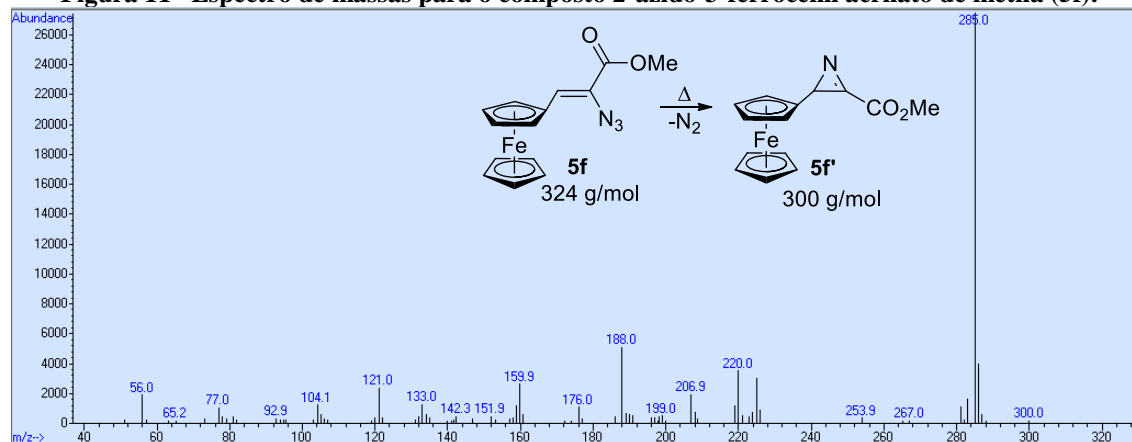
Já no espectro de RMN ¹³C do composto 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f - Figura 10), tem-se o sinal em 163,0 ppm, referente ao carbono pertencente à carbonila do éster (C-1); em 128,1 ppm, referente carbono vinílico C-3. Já o pico em 122,4 ppm se refere ao ao carbono vinílico C-2 ligado às funções éster e azida; em 76,3 ppm o sinal é referente ao carbono do ciclopentadieno C-4 ligado ao carbono vinílico; em 71,1 ppm o sinal é referente aos carbonos C-4a e C-4b do ciclopentadieno; em 70,0 ppm o sinal pertence aos outros dois carbonos do mesmo anel ciclopentadieno (C-4c e C-4d). Um pico de grande intensidade em 69,7 ppm, referente aos sinais sobrepostos dos 5 carbonos do segundo anel ciclopentadieno C-5, componente do ferroceno; finalmente o sinal em 52,6 ppm refere-se ao carbono metílico da função éster.

Figura 10– Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (**5f**), em CDCl_3 .



Os espectros de massas dos compostos **5a-f** apresentam uma série de fragmentos ionizados por IE, utilizando uma energia de 70 eV. Na Figura 11 pode-se verificar, através do espectro de massas, a formação da azirina **5f'** intermediária, proveniente da termólise do 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila (**5f**).

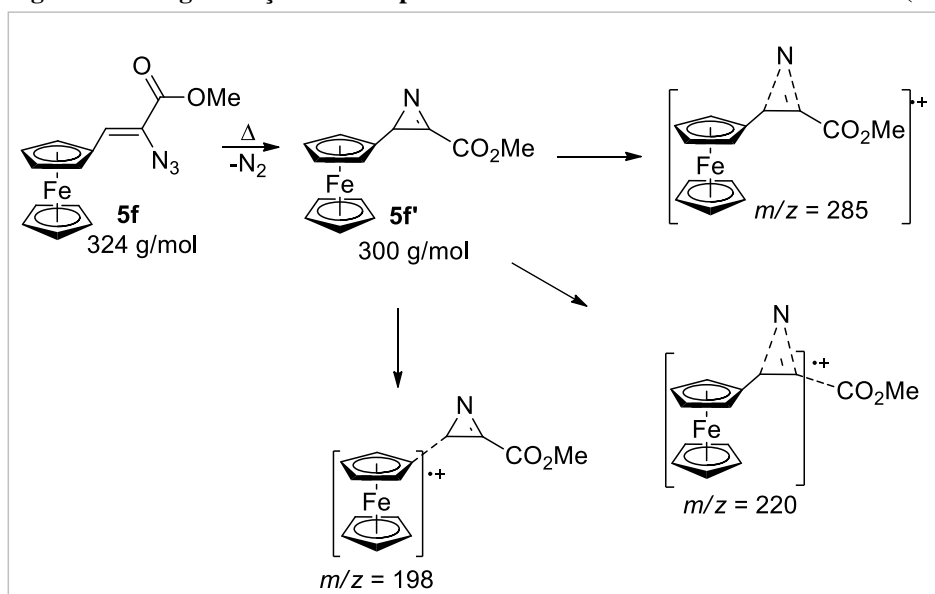
Figura 11– Espectro de massas para o composto 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila (**5f**).



Como característica comum a estes compostos, ocorre a decomposição térmica da azida a temperaturas acima de 45 °C, com eliminação de N_2 e formação de 2*H*-azirinas

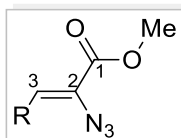
bastante instáveis. Por esse motivo, é difícil verificar a presença do respectivo íon molecular em espectros de CG-EM, apresentando fragmentação da molécula (Figura 12).

Figura 12– Fragmentações do composto 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila (**5f**).



Os dados comparativos de RMN 1H dos deslocamentos químicos dos hidrogênios comuns a todas as azidas **5**, precursores no desenvolvimento das demais moléculas, estão descritos na Tabela 2. Os deslocamentos químicos dos demais hidrogênios presentes nos compostos **5** estão explicitados no capítulo 4 “Materiais e Métodos”, bem como no Anexo I (Espectros representativos).

Tabela 3 – Dados comparativos de RMN 1H para os compostos **5a-f**



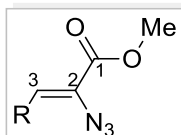
Composto	R	δ_{H-3}	δ_{CO_2Me}
5a ^[c]	fenil	6,92	3,91
5b ^[a]	4-metóxi fenil	6,88	3,83
5c ^[c]	4-nitro fenil	6,89	3,95
5d ^[a]	2-furil	6,85	3,87
5e ^[b]	4-fenileno-1-azidoacrilato de metila	6,93	3,87

Continuação: **Tabela 3–Dados comparativos de RMN ¹H para os compostos 5a-f**

5f^[a]	ferrocenil	6,79	3,85
-------------------------	------------	------	------

^[a] Análise de RMN ¹H a 400 MHz, em CDCl₃; ^[b] Análise de RMN ¹H a 400 MHz, em DMSO-*d*₆; ^[c] Análise de RMN ¹H a 200 MHz, em CDCl₃.

Considerando os dados de RMN ¹H da Tabela 3 para os hidrogênios comuns na série de compostos **5**, pode-se perceber alguns efeitos exercidos pelos substituintes. Quando na posição 3 da azida vinílica está ligado um anel aromático, com ou sem substituintes, não se observa diferença significativa no deslocamento químico do hidrogênio H-3, comum a estas moléculas **5a-c**, apenas leve blindagem é percebida na presença do heterociclo furano (composto **5d**). Já no caso do 1,4-fenileno-bis-azidoacrilato de dimetila (**5e**), nota-se a desblindagem do H-3 devido ao efeito de mesomeria. Quando R é o substituinte ferrocenil (composto **5f**), ocorre a blindagem do hidrogênio H-3, neste caso, o efeito predominante é característico do metaloceno como centro doador de elétrons.⁵⁰

Tabela 4 – Dados comparativos de RMN ¹³C para os compostos 5a-f.

Composto	R	δC-1	δC-2	δC-3	δCO₂Me
5a^[a]	fenil	164,0	133,1	125,4	52,8
5b^[b]	4-metóxi fenil	164,2	126,0	125,7	52,7
5c^[a]	4-nitro fenil	163,2	139,3	121,7	55,3
5d^[b]	2-furil	163,5	122,5	115,2	52,7
5e^[b]	4-fenileno-1-azidoacrilato de metila	163,3	133,7	123,4	53,3
5f^[c]	ferrocenil	163,9	122,4	128,1	52,6

^[a] Análise de RMN ¹³C a 50 MHz, em CDCl₃; ^[b] Análise de RMN ¹³C a 100 MHz, em CDCl₃; ^[c] Análise de RMN ¹³C a 100 MHz, em DMSO-*d*₆.

Com base nos dados da Tabela 4, é possível notar o efeito dos substituintes nos deslocamentos químicos, diferenciados principalmente pela intensidade dos picos referentes aos carbonos hidrogenados e não hidrogenados. Quando em R está presente o anel aromático com o grupo metoxila em *para* (composto **5b**), observa-se forte blindagem do carbono C-2, em comparação com o composto **5a** (R = fenil). Já quando há, na posição 4 do grupo fenil, um substituinte atrator de elétrons (NO₂, **5c**) é verificada a desblindagem do C-2 e do CH₃, deslocando os sinais para campo baixo, sendo observado o mesmo efeito de desblindagem dos carbonos C-1 e C-2 no composto **5e**. Para R = furil, observa-se uma blindagem bastante forte dos carbonos C-2 e C-3 pela doação de elétrons característica deste heterociclo, propriedade similar do composto ferrocenil substituído (composto **5f**) que resultou em deslocamento do carbono C-2 para campo alto.

3.3 SÍNTESE DE PIRRÓIS TETRASSUBSTITUÍDOS A PARTIR DE AZIDO VINILÉSTERES

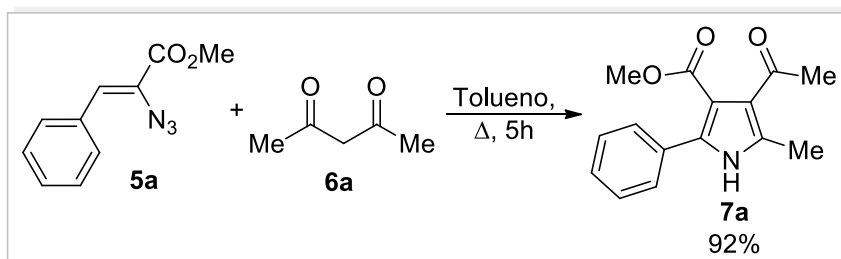
Considerando o item *ii* relativo aos objetivos desta tese, efetuou-se os experimentos para geração de pirróis tetrassubstituídos a partir da reação de rearranjo térmico e cicloadição de azido vinilésteres **5** com compostos 1,3-dicarbonílicos **6** (Esquema 28).

Nesta etapa visou-se a identificação e quantificação preliminar do pirrol **7**. O composto **5a**, que apresenta um substituinte fenil ligado ao carbono vinílico C-3, foi eleito como padrão para os testes pela viabilidade econômica.

As reações foram efetuadas segundo metodologia já descrita para a síntese de pirróis polissubstituídos,³⁷ e a evolução reacional foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Deste modo, adicionou-se 1 equivalente de 2-azido-3-fenil acrilato de metila (**5a**) e 1,1 equivalentes de 2,4-pentadiona (**6a**) em tolueno, sob agitação, em temperatura de refluxo, e a reação prosseguiu por aproximadamente 5 horas até total consumo dos reagentes (Esquema 27). Decorrido o tempo reacional e após evaporação do solvente sob pressão reduzida, obteve-se o produto bruto na forma de sólido amarelo. Após separação em coluna cromatográfica (sílica gel; hexano:acetato de etila = 70:30 v/v), o 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (**7a**) foi obtido na forma de um cristal branco com ponto de fusão de 100-101 °C e rendimento de 92%.

37. Ng, E. P. J.; Wang, Y. F.; Hui, B. W. Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7728.

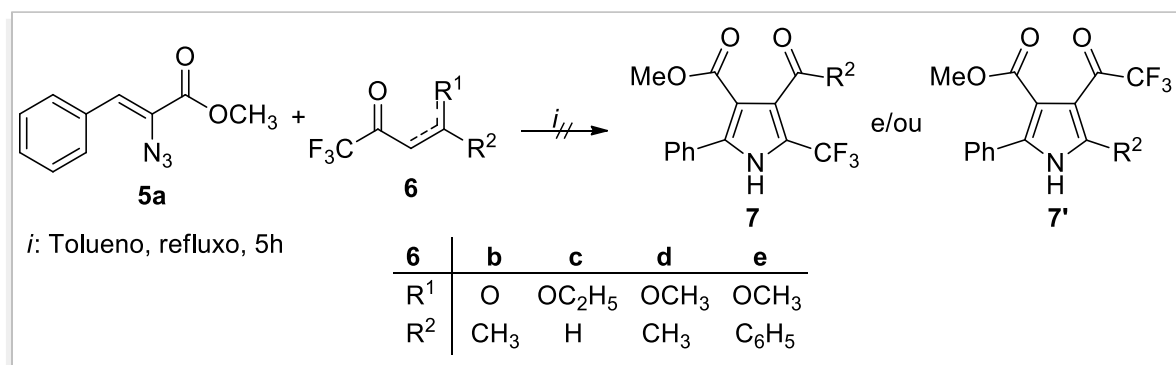
Esquema 28:



A identificação do composto foi feita por RMN ^1H e ^{13}C , e, uma vez que a metodologia descrita forneceu resultados satisfatórios, utilizou-se destas condições para dar prosseguimento ao trabalho.

Tendo em vista o objetivo de testar esta reação com compostos dicarbonílicos não simétricos trifluormetilados, efetuaram-se testes para síntese de pirróis trifluormetil substituídos, uma vez que o grupo NUQUIMHE promove estudos acerca da reatividade de análogos a compostos 1,3-dicarbonílicos, as 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas **6'**, para inserção de flúor em moléculas de interesse. Devido à similaridade estrutural entre o reagente **6a** e as 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-onas (**6c-e**), utilizou-se tais compostos em testes na síntese de pirróis trifluormetilados, além do composto dicarbonílico não simétrico trifluorpentano-2,4-diona (**6b**).

Esquema 29:



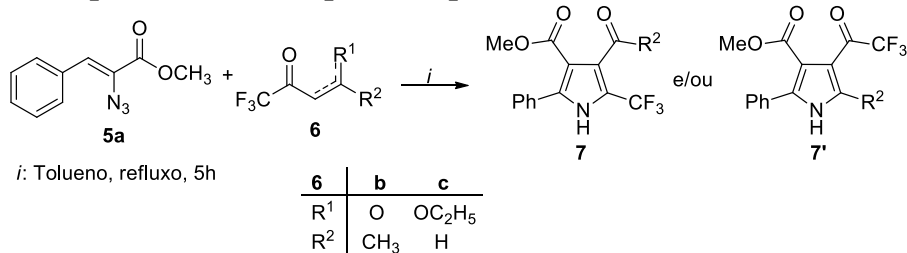
Deste modo, aplicou-se a mesma metodologia utilizada na síntese do pirrol **7a**, utilizando 1 mmol do reagente **5a** e 1,1 mmol do reagente **6b**, porém, após o término da reação e evaporação do solvente, obteve-se uma mistura de produtos bastante complexa (Esquema 29), da qual não foi possível isolar o composto **7b** ou **7b'**. O mesmo ocorreu nos testes com os precursores vinil cetonas **6c-e**, e novamente os experimentos resultaram na

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

formação de misturas complexas, sem a obtenção dos pirróis de interesse, apesar das tentativas de purificação por diversas etapas de recristalização e cromatografia em coluna.

Desta forma, tendo por base o trabalho de Zheng e col.⁵¹ que descreveram o uso de catalisadores metálicos em reações de abertura de NH-azirinas e cicloadição, testou-se novamente a aplicação dos precursores **6b** e **6c**, seguindo alguns dos protocolos descritos na literatura.⁵¹ Os resultados dos experimentos com catálise de Fe, Cu e Zn, em diversas condições reacionais, está sumarizado na Tabela 5. Pode-se notar que diferentes solventes, em condições brandas, levaram à recuperação dos materiais de partida (Tabela 5, linhas 2 e 5), enquanto solventes como THF, MePh e MeCN, sob refluxo, com ou sem o uso de catalisadores, levaram à formação de misturas complexas, de difícil manuseio e purificação, com aspecto resinoso ou semi-sólido e em geral de cor preta, nos testes com ambos os precursores **6b** e **6c** (Tabela 5).

Tabela 5– Testes para a síntese de pirróis a partir de dicarbonílicos não simétricos 6b-e.



Linha	Catalisador	Solvente	Temperatura	Resultados ^[a]
1	-	Tolueno	100 °C	mistura
2	-	DCE	50 °C	[b]
3	CuI	Tolueno	100 °C	mistura
4	ZnCl ₂	Tolueno	100 °C	mistura
5	ZnCl ₂	Tolueno	50 °C	[b]
6	FeCl ₂	THF	66 °C	decomposição
7	CuCl ₂	MeCN	50 °C	mistura

^[a] Reação utilizando 1 mmol do reagente **5a**, 1,1 mmol do reagente **6** em 5 mL de tolueno; o catalisador, quando presente, foi usado na quantidade de 1 equivalente; acompanhamento reacional por CCD; ^[b] Recuperação dos materiais de partida.

Visto que todos os experimentos efetuados para a obtenção de pirróis trifluormetil substituídos **7** não ocorreram de maneira satisfatória, não foram feitas maiores investigações

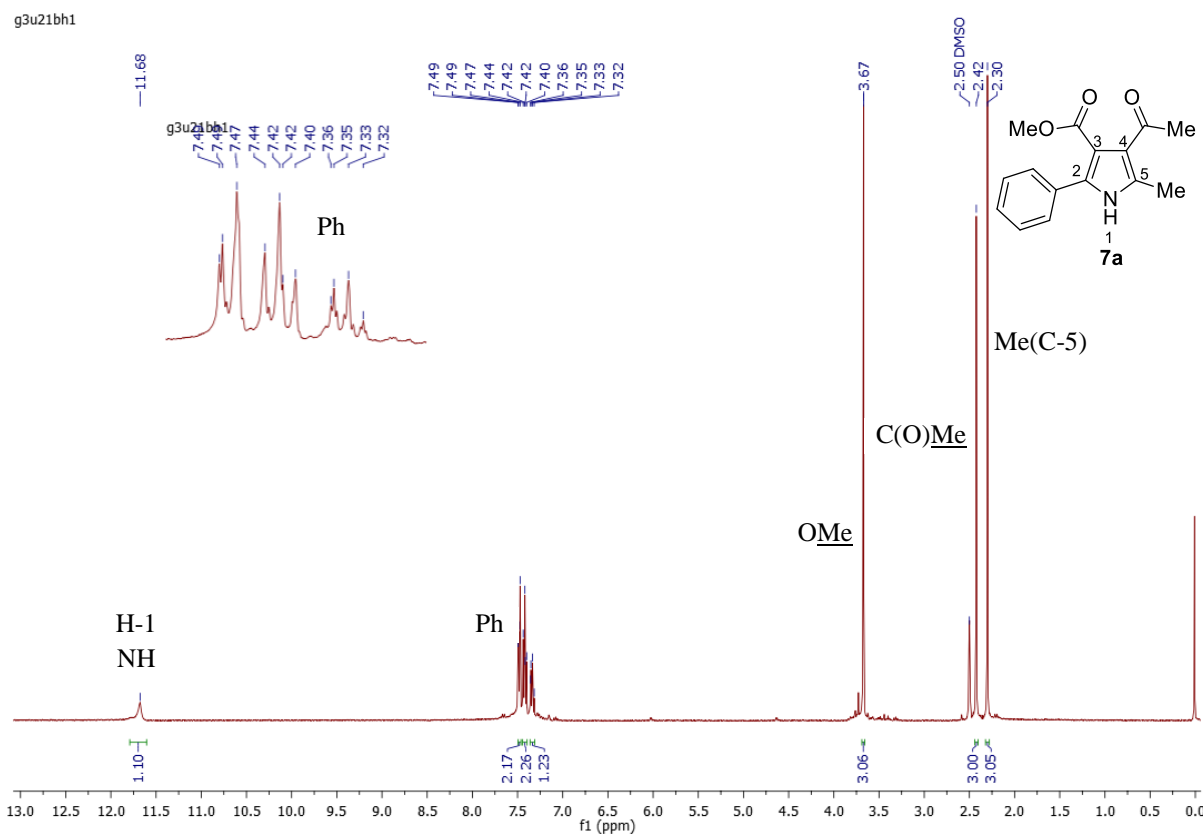
acerca das condições propícias para tal transformação. Acredita-se que o efeito fortemente atrator de elétrons do grupo CF_3 , presente em todos os precursores **6b-e**, tenha impedido a reação de ciclização em alguma etapa reacional.

3.3.1 Identificação espectroscópica do pirrol **7a**

A identificação do 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (**7a**) foi feita através das análises de RMN ^1H e ^{13}C .

Assim, na Figura 13, tem-se o RMN ^1H do composto **7a**, onde é possível observar um simpleto alargado em 11,68 ppm, referente ao NH (H-1); no intervalo de 7,49- 7,47 ppm, 7,44-7,40 ppm e 7,36-7,32 ppm têm-se três multipletos, representando, respectivamente, os sinais dos hidrogênios aromáticos, pertencentes a fenila. Em 3,67 ppm nota-se o simpleto pertencente aos três hidrogênios da metila ligada ao grupo éster. Os demais sinais, referentes aos hidrogênios de metilas ligadas a carbonila e ao C-5 do anel pirrólico, aparecem como dois simpletos em 2,42 ppm e 2,30 ppm.

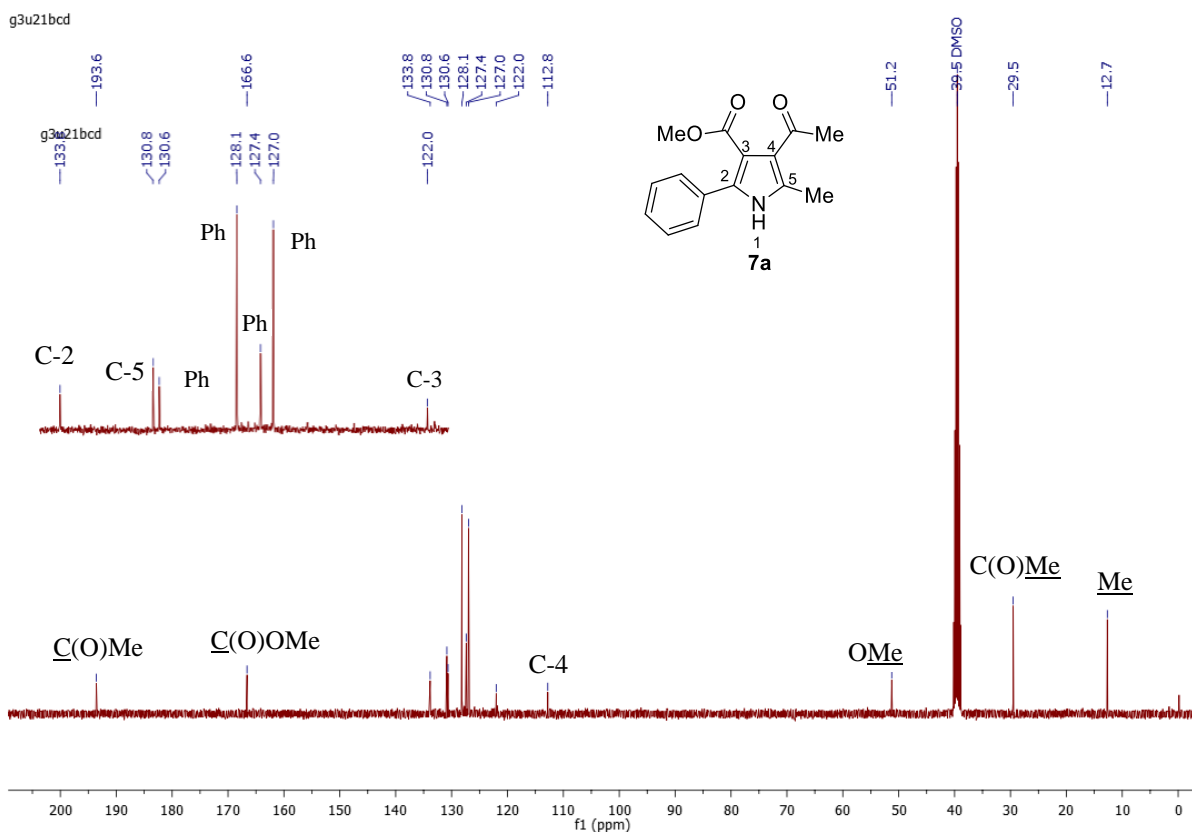
Figura 13– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (**7a**), em $\text{DMSO-}d_6$.



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

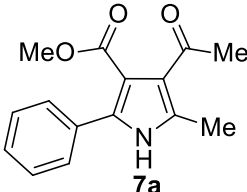
A confirmação da estrutura do composto 4-acetil-2-fenil-3-metil carboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (**7a**) também foi feita através da análise do espectro de RMN ¹³C (Figura 14). Nota-se a presença do sinal do COMe, pertencente à carbonila da cetona em 193,6 ppm e, logo na sequência, em 166,6 ppm tem-se o sinal referente ao CO₂Me, referente à carbonila do éster. Os sinais em 130,6 ppm, 128,1 ppm, 127,4 ppm e 127,0 ppm são referentes aos carbonos da fenila, enquanto os sinais em 133,8 ppm, 130,8 ppm, 122,0 ppm e 112,8 ppm pertencem aos carbonos C-2, C-5, C-3 e C-4 do anel pirrólico, respectivamente. Por fim, há três sinais característicos de metilas que aparecem em campo alto, sendo o sinal em 51,2 ppm referente ao CO₂Me, carbono metílico do éster, em 29,5 ppm o COMe, carbono metílico da cetona e em 12,7 ppm o carbono metílico ligado diretamente ao C-5 do pirrol.

Figura 14 – Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metil carboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (**7a**), em DMSO-*d*₆.



Os dados de análises obtidos para o 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (**7a**) estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto **7a**.^[a]

Composto	RMN ^1H δ (ppm)	RMN ^{13}C δ (ppm)
 7a	11,68 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	193,6, 166,6, 133,8, 130,8, 130,6, 128,1, 127,4, 127,0, 122,0, 112,8, 51,2, 29,5, 13,1

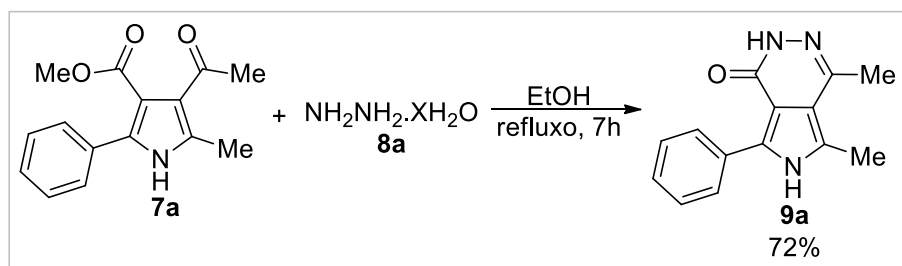
^[a] Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz; Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz; solvente DMSO- d_6 .

Assim, devidamente quantificado e caracterizado, o pirrol **7a** foi utilizado como material de partida para os testes de otimização da síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas, conforme objetivo constante no item *iii* deste trabalho.

3.4 SÍNTESE DE PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS VIA REAÇÕES DE ADIÇÃO-CICLIZAÇÃO ENTRE PIRRÓIS POLISSUBSTITUÍDOS E HIDRAZINAS.

A formação de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas pode ocorrer pela reação de adição-ciclização de hidrazinas às carbonilas substituídas do pirrol. Assim, testou-se a formação da 4,5-dimetil-7-fenil-2*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1(6*H*)-ona (**9a**) inédita a partir dos compostos **7a** e **8a**. Para este teste, adicionou-se um equivalente do pirrol **7a** a um pequeno excesso de hidrazina **8a** (1,5 equivalente, solução aquosa 50%) em etanol sob refluxo, acompanhando a evolução reacional por cromatografia em camada delgada (CCD) (Esquema 30). Quando o material de partida **7a** deixou de ser identificado por CCD (aproximadamente 7 horas), retirou-se o solvente do meio reacional sob pressão reduzida e, após recristalização em etanol, obteve-se o composto **9a** na forma de sólido branco e com 72% de rendimento.

Esquema 30:

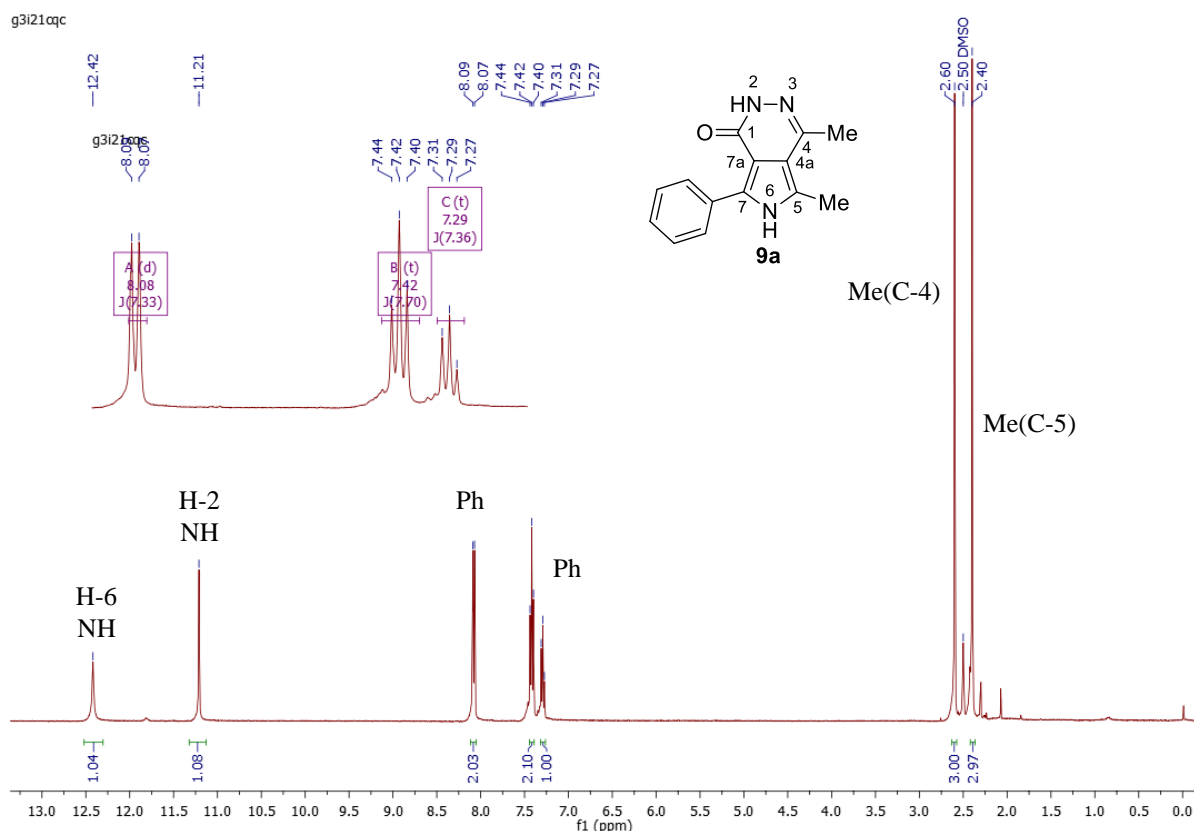


3.4.1 Identificação espectroscópica da pirrolo[3,4-*d*]piridazinona **9a**

O composto **9a** foi elucidado por RMN de ^1H e ^{13}C , IV e CG-EM.

Na Figura 15 pode ser analisado o espectro de RMN de ^1H deste composto. Nota-se um simpleto alargado em 12,42 ppm, caracterizando o NH do anel pirrólico H-6, além de outro simpleto em 11,21 ppm referente ao hidrogênio H-2 da piridazinona. Com os deslocamentos químicos de 8,08 ppm, 7,42 ppm e 7,29 ppm, aparecem sinais na forma de um duplete e dois tripletos, com constantes de acoplamento $J = 7$ Hz, e pertencem aos hidrogênios aromáticos. Os demais sinais, dois simpletos em 2,60 e 2,40 ppm, pertencem aos seis hidrogênios dos dois grupos metila, ligados na posição 4 e 5, respectivamente.

Figura 15 – Espectro de RMN ^1H a 400 MHz 4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9a**), em $\text{DMSO-}d_6$.

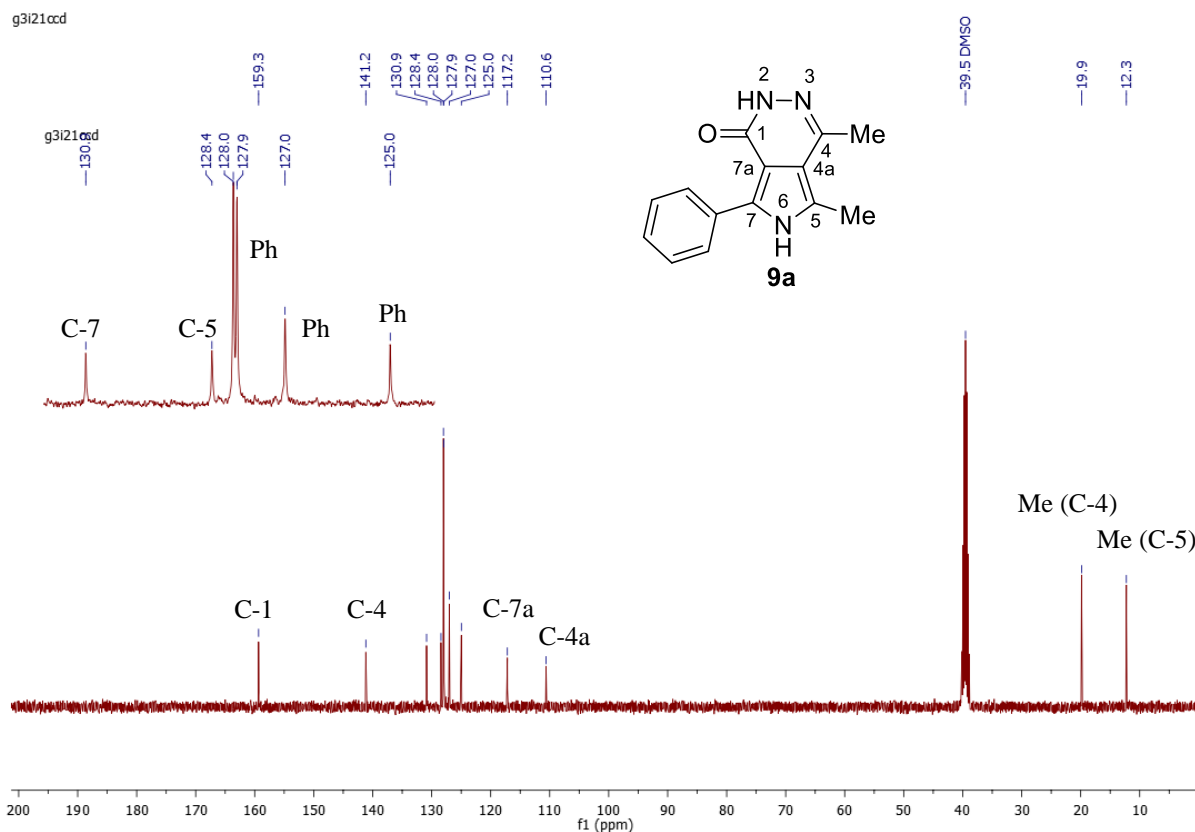


O espectro de RMN ^{13}C para o composto **9a** (Figura 16) apresenta um sinal em 159,3 ppm, referente à carbonila C-1. Em 141,2 ppm aparece o sinal referente ao carbono imínico C-4, enquanto os sinais em 128,0; 127,9, 127,0 e 125,0 ppm são referentes aos carbonos aromáticos da fenila. Os sinais com deslocamento químico de 130,9 ppm, 128,4 ppm, 117,2

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

ppm e 110,6 ppm pertencem aos quatro carbonos do anel pirrólico. Por fim, os sinais em 19,9 e 12,3 ppm são referentes aos carbonos metílicos ligados ao C-4 e ao C-5, respectivamente.

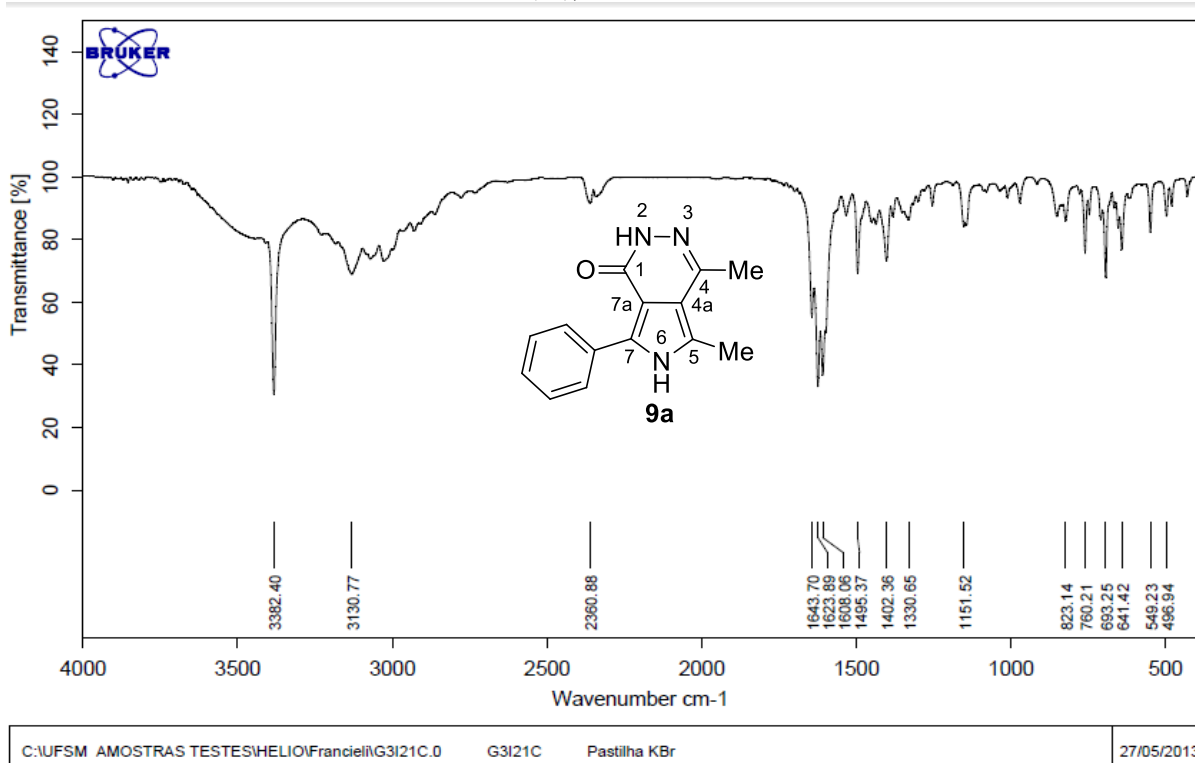
Figura 16– Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz 4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9a**), em $\text{DMSO-}d_6$.



O espectro de absorção na região do infravermelho do composto **9a** foi feito na forma sólida em pastilhas de KBr anidro. No espectro obtido pode-se visualizar uma banda forte em 3382 cm^{-1} indicando a presença de uma amina secundária (R_2NH) e outra banda intensa na região de 1640 cm^{-1} referente à ligação $\text{C}(\text{O})\text{-NH}$, confirmando os grupos funcionais presentes na molécula **9a** (Figura 17).

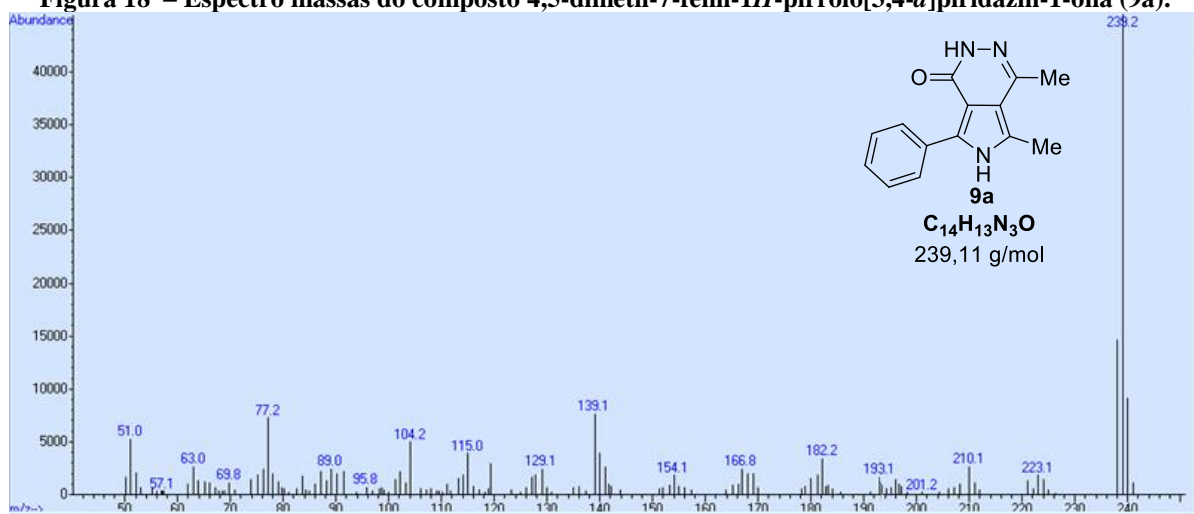
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Figura 17– Espectro de infravermelho do composto 4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9a**), em KBr.



O espectro de massas do composto **9a** (Figura 18), apresenta uma série de fragmentos ionizados via CG/EM utilizando energia de 70 eV. O pico de maior intensidade no espectro caracteriza o íon molecular, demonstrando certa estabilidade da molécula.

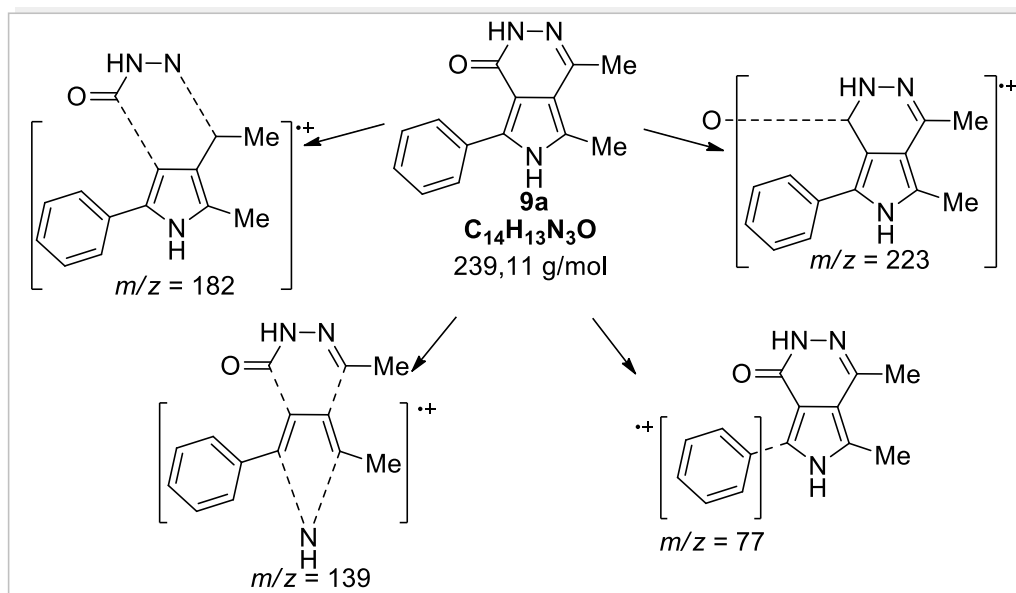
Figura 18 – Espectro massas do composto 4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9a**).



No padrão de fragmentações demonstrado na Figura 19 pode observar-se a presença do íon molecular de m/z 239 (M^+), sendo este o pico de maior intensidade. Ainda, com a

relação m/z 223, nota-se o fragmento resultante da perda do oxigênio; a massa do composto após rompimento do ciclo piridazinona de m/z 182, o rompimento do anel pirrólico com m/z 139 e o íon m/z 77, comprovando a presença da fenila.

Figura 19 – Fragmentações do composto 4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9a).



A obtenção da pirrolo[3,4-*d*]piridazinona **9a** via reações de adição-ciclização entre o pirrol polissubstituído **7a** e a hidrazina **8a** procedeu de maneira simples e rápida. Deste modo, após a identificação, quantificação e caracterização do composto inédito, seguiu-se com o objetivo de estudar a viabilidade de modificação da metodologia, com protocolo utilizando reações em cascata para a formação dos compostos-alvo **9**.

3.5 ESTUDO DE NOVO PROTOCOLO PARA SÍNTESE DE PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS INÉDITAS.

Tendo em vista:

- os estudos, artigos e patentes que citam as diversas atividades biológicas da classe de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9**;
- a falta de inovações nas últimas décadas para a síntese destas moléculas e,
- a possibilidade de inovação com o uso de precursores diferenciados, tais como azido vinilésteres, propôs-se estudar a promoção de nova metodologia *one pot*,

envolvendo a telescopagem de passos reacionais,⁵² para obter uma série inédita de compostos bioativos.

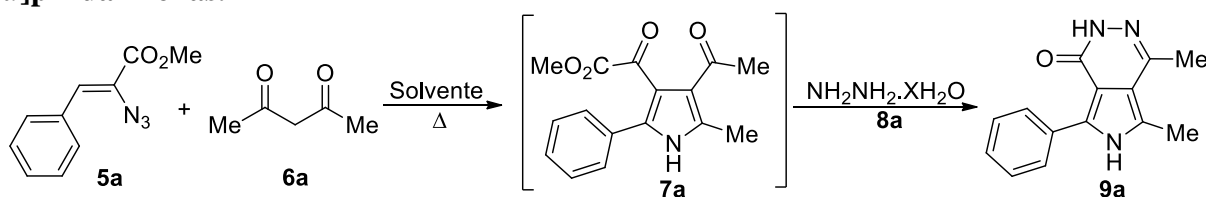
Na economia de passos, reações do tipo dominó, tandem ou cascata se destacam como processos nos quais ocorre a formação de duas ou mais ligações, sob condições reacionais idênticas, nas quais a transformação subsequente ocorre na funcionalidade obtida após a primeira transformação. Este protocolo permite a síntese eficiente de moléculas complexas a partir de substratos simples, de maneira ecológica e economicamente favorável, uma vez que etapas como isolamento e purificação de intermediários são evitadas.^{52b}

Com esta finalidade, inicialmente estudou-se a viabilidade de telescopagem da síntese dos compostos **9**, com testes de metodologia *one pot*, sem isolar intermediários como o pirrol **7**. Assim, de posse dos azido vinilésteres **5a-f** previamente obtidos e devidamente caracterizados, iniciaram-se os testes para obtenção de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9**.

Escolheu-se o composto 3-fenil-2-azido acrilato de metila (**5a**) como padrão para os testes. Também o composto dicarbonílico 2,4-pentadiona (**6a**) foi escolhido como padrão por ser simétrico e evitar a obtenção de misturas isoméricas na fase de testes; a hidrazina (**8a**) na forma hidrato foi escolhida pela acessibilidade e menor custo.

Assim, a otimização das condições reacionais foi feita utilizando 1mmol do 3-fenil-2-azido acrilato de metila (**5a**) e 1,1 mmol da 2,4-pentadiona (**6**) em 5mL do respectivo solvente, sob agitação constante e aquecimento. Após a formação do composto **7a**, adicionou-se ao meio a hidrazina NH₂NH₂.XH₂O (**8a**) em leve excesso (1,5 mmol) e a transformação prosseguiu nas mesmas condições. O tempo necessário para a formação e posterior consumo do composto **7a** foi estimado acompanhando a evolução reacional através de CCD e dos rendimentos isolados (Tabela 7). Ao fim da reação, o solvente foi retirado sob pressão reduzida e o produto **9a** foi obtido puro após recristalização em EtOH e lavagem com água destilada. Os resultados obtidos estão demonstrados na Tabela 7.

51. a) Machado, A. A. S. C. *Quim. Nova*, **2011**, *34*, 1291; b) Marinozzi, M.; Marcelli, G.; Carotti, A.; Natalini, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7019; c) Zhao, W.; Chen, F.-E. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873; d) Tietze, L.F.; Rackelmann, N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *11*, 1967.

Tabela 7– Otimização de condições reacionais para a síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas.

Linha	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^[a]
1	EtOH	80	20	06
2	MeOH	65	20	08
3	MePh	80	08	28
4	MePh	110	08	51
5 ^[b]	MePh	110	08	52
6	MePh	110	20	87
7 ^[b]	MePh	110	20	85
8	MePh	110	28	82

^[a] Rendimento isolado; ^[b] Uso de Dean-Stark.

De acordo com os resultados da Tabela 7, pôde-se concluir que:

1. A reação não ocorreu quando os solventes são alcoóis como metanol ou etanol (linhas 1 e 2); tolueno forneceu os melhores resultados;
2. A temperatura de refluxo é necessária (linhas 3 e 4);
3. O uso de Dean-Stark para retirar subprodutos do meio – como água e metanol – que poderiam deslocar o equilíbrio, não demonstrou influência (linhas 5 e 7);
4. O tempo ótimo de reação (linha 6) se manteve em 20 horas (5 horas para a formação *in situ* do pirrol **7** e 15 horas para a formação da piridazinona **9a**);
5. Maiores tempos de reação não resultaram em aumento de rendimento (linha 6).

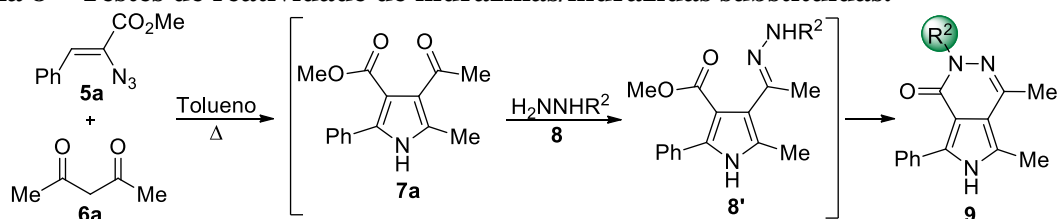
Assim, as condições reacionais ideais foram definidas e fixou-se o protocolo com 1 equivalente do reagente **5a**, 1,1 equivalentes do reagente **6a** em 5mL de tolueno, sob refluxo por 5h. Decorrido este tempo, 1,5 equivalentes do reagente **8a** foram adicionados ao meio, permanecendo sob refluxo por mais 15h. Ao término da reação o solvente foi retirado sob pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada por recristalização em EtOH, ou por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:acetato de etila 30:70 v/v).

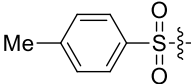

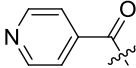
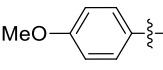
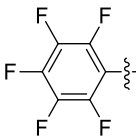

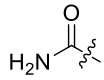
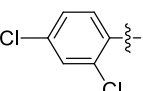
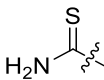
Com as condições já otimizadas, iniciaram-se as investigações acerca da reatividade de diferentes hidrazinas e hidrazidas **8a-h** na geração de novas pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Primeiramente foram testados os efeitos que os substratos ligados à hidrazina poderiam causar na reação; assim, manteve-se a azida **5a** e o composto dicarbonílico **6a** como reagentes-padrão e diversas hidrazinas e hidrazidas substituídas **8a-h** foram avaliadas no novo protocolo (Tabela 8).

Tabela 8 – Testes de reatividade de hidrazinas/hidrazidas substituídas.



Linha	Hidrazina	Rend. (9) (%) ^[a]	Linha	Hidrazina/Hidrazida	Rend. (9) (%) ^[a]
1	H 8a	87	6	 8f ^[e]	[c]
2	 8b	55	7	 8g ^[e]	[c]
3	 8c	54	8	 8h	[d]
4	 8d	[b]	9	 8i ^[f]	60
5	 8e ^e	[c]	10	 8j ^[f]	72

^[a] Rendimento isolado; ^[b] Formação de mistura complexa; ^[c] Hidrazona **8'** isolada. ^[d] Somente o pirrol **7** foi isolado do meio reacional; ^[e] Aumento do tempo reacional para 28 horas. ^[f] Formação exclusiva de 2H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-(6H)-ona **9a**.

Assim, pelos resultados obtidos (Tabela 8), percebeu-se que o rendimento do produto **9** foi mais elevado quando utilizou-se hidrazina livre de substituintes, como no caso da hidrazina **8a** (linha 1). Quando o substituinte é o grupo *tert*-butil hidrazina (**8d**) a reação não ocorreu no sítio desejado, mas sim a geração de uma mistura de produtos bastante complexa, da qual não foi possível isolar o composto **9** mesmo por purificação por cromatografia em

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

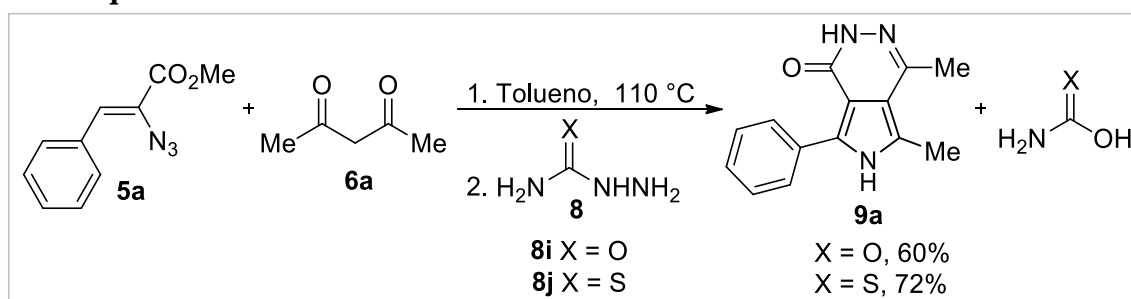
coluna (Tabela 8, linha 4); acredita-se que, neste caso, o efeito predominante é o impedimento estérico do grupo volumoso *tert*-butil. A fenil hidrazina (**8b**) reagiu de maneira satisfatória (linha 2), enquanto a 4-metoxifenil hidrazina (**8c**) gerou a respectiva pirrolo[3,4-*d*]piridazinona com rendimentos semelhantes (linha 3).

Por outro lado, quando 2,4-diclorofenil hidrazina (**8e**) foi empregada, somente a reação com a carbonila da cetona ocorreu, formando a respectiva hidrazona **8'** intermediária. Acredita-se que o cloro desativa eletronicamente a hidrazina (Tabela 8, linha 5), além do efeito *orto* possivelmente proporcionar impedimento estérico. O mesmo comportamento foi observado quando utilizados grupos atratores de elétrons como *p*-toluenossulfonil hidrazida (**8f**) (linha 6) e a hidrazida isonicotínica (**8g**) (linha 7). Nestes casos, nem mesmo tempos de reação prolongados resultaram na ciclização dos respectivos intermediários **8'**, provavelmente pelo grande volume dos substituintes. Para o teste empregando a pentafluorfenil hidrazina (**8h**) nenhuma reação ocorreu e isolou-se do meio o pirrol **7a**, uma vez que esta hidrazina é desativada eletronicamente e, em acréscimo, possui alto impedimento estérico (linha 8).

Através de análise dos resultados expostos na Tabela 8, concluiu-se que a reatividade da hidrazina/hidrazida **8** pode depender da disponibilidade eletrônica do grupo substituinte a ela ligado, mas depende fortemente do volume do substituinte. Caso haja desativação combinada com grande impedimento estérico proveniente do substrato R em **8** é provável que a etapa de adição nucleofílica à carbonila não se proceda, sendo recuperado do meio reacional somente o pirrol **7a**. Caso a desativação/impedimento estérico seja menor, pode ocorrer a adição da hidrazina à carbonila mais reativa, porém sem proceder a etapa de ciclização intramolecular para formar o anel piridazinônico **9**, obtendo-se a hidrazona **8'**.

Resultados inesperados foram obtidos quando se testou a mesma reação com os precursores semicarbazida (**8f**) e tiosemicarbazida (**8g**) (Tabela 8, linhas 9 e 10). Verificou-se em ambos os casos a formação exclusiva de 2*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-(6*H*)-ona **9a**, provavelmente gerada após hidrólise com eliminação do grupo HOC(X)NH₂ (Esquema 31).

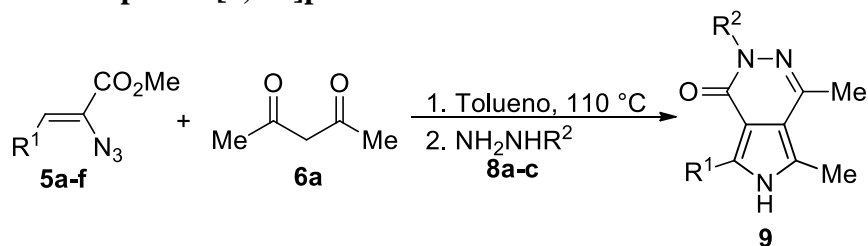
Esquema 31:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Determinada a etapa de verificação da reatividade, foram selecionadas as três hidrazinas **8a**, **8b** e **8c** e aplicou-se o mesmo protocolo aos demais azido vinilésteres sintetizados (**5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e** e **5f**) para avaliação da influência dos substituintes presentes nestes substratos **5**, doadores ou atratores de elétrons, na nova metodologia. Os resultados estão descritos na Tabela 9:

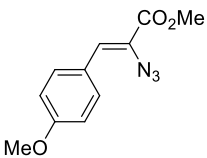
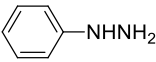
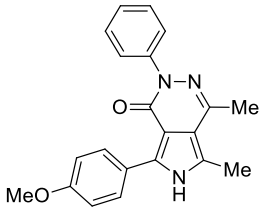
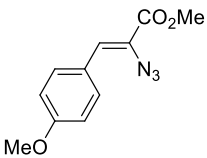
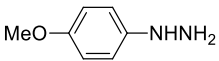
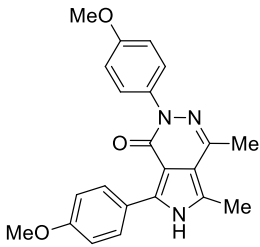
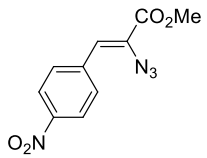
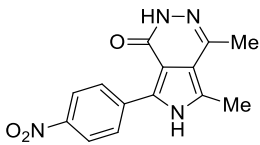
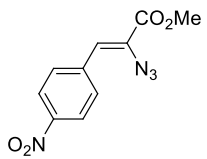
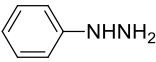
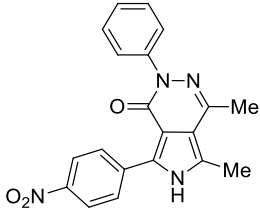
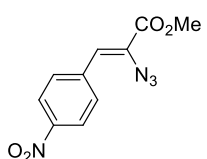
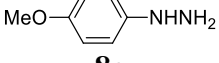
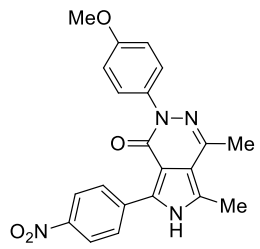
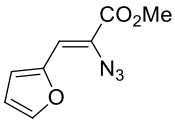
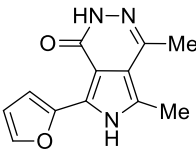
Tabela 9– Síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas.^[a]



Linha	Azidas	Hidrazina	Produto	Rend. (%) ^[b]
1		$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 8a		87
2				55
3				54
4		$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 8a		68

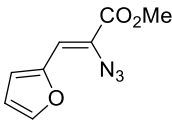
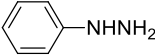
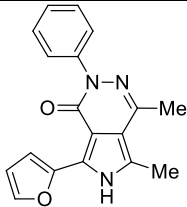
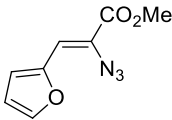
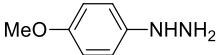
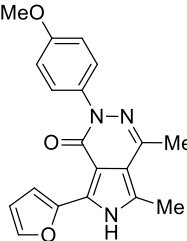
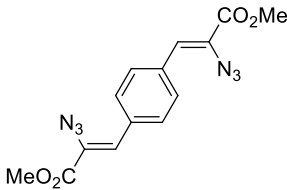
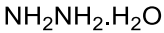
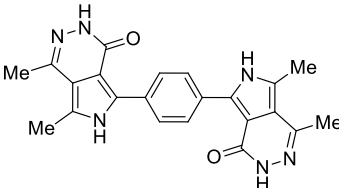
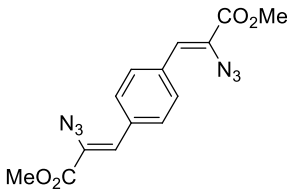
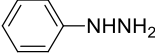
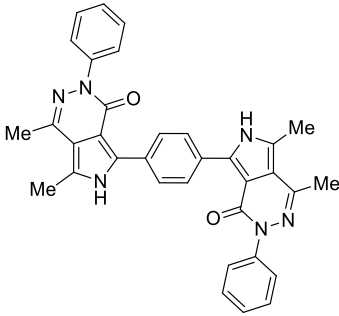
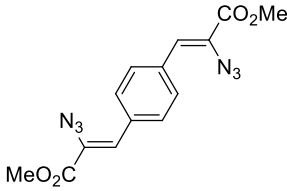
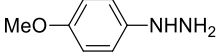
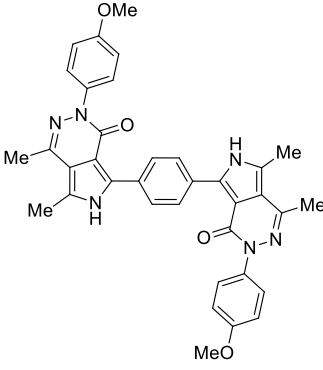
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Continuação: Tabela 9 – Síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas.^[a]

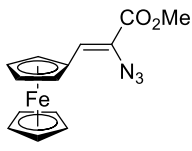
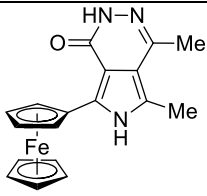
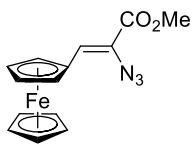
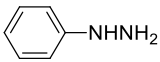
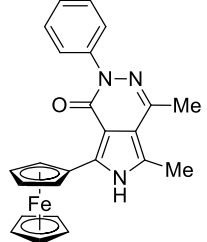
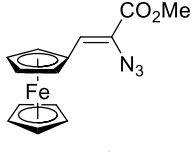
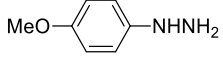
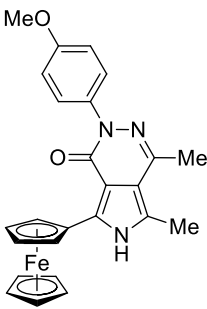
Linha	Azidas	Hidrazina	Produto	Rend. (%) ^[b]
5	 <p>5b</p>	 <p>8b</p>	 <p>9e</p>	53
6	 <p>5b</p>	 <p>8c</p>	 <p>9f</p>	42
7	 <p>5c</p>	<p>$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$</p> <p>8a</p>	 <p>9g</p>	69
8	 <p>5c</p>	 <p>8b</p>	 <p>9h</p>	59
9	 <p>5c</p>	 <p>8c</p>	 <p>9i</p>	58
10	 <p>5d</p>	<p>$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$</p> <p>8a</p>	 <p>9j</p>	44

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Continuação: Tabela 9 – Síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas.^[a]

Linha	Azidas	Hidrazina	Produto	Rend. (%) ^[b]
11	 5d	 8b	 9k	[c]
12	 5d	 8c	 9l	[c]
13	 5e	 8a	 9m	[d]
14	 5e	 8b	 9n	[d]
15	 5e	 8c	 9o	[d]

Continuação: Tabela 9 – Síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas.^[a]

Linha	Azidas	Hidrazina	Produto	Rend. (%) ^[b]
16	 5f	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 8a	 9p	[c]
17	 5f	 8b	 9q	[c]
18	 5f	 8c	 9r	[c]

^[a]: Condições reacionais: 1 mmol de **5**, 1,1 mmols de 2,4-pentanodiona (**6a**), 1,5 mmols de **8** em 5mL de tolueno a 110 °C por 20h. ^[b] Rendimento isolado. ^[c] Decomposição dos materiais de partida. ^[d] Reação com hidrazina não se procedeu, obteve-se somente o respectivo pirrol.

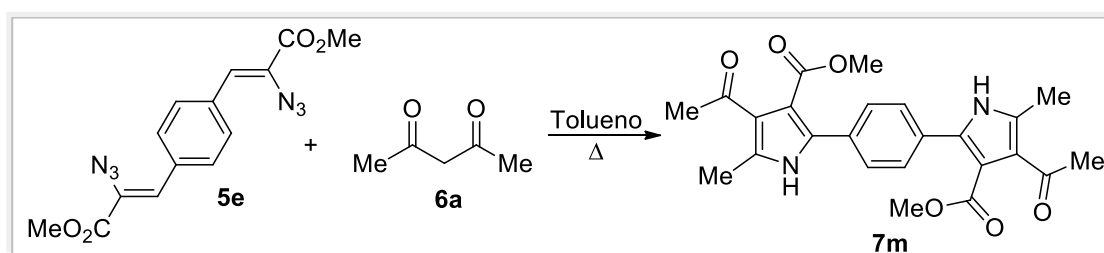
Segundo a Tabela 9, para os compostos obtidos na nova série de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9a-j** sintetizadas, os rendimentos mantiveram-se na faixa de 42-87%, sendo considerados de razoáveis a excelentes. Quando utilizados azido vinilésteres com substituintes ligados ao anel aromático (azidas **5b** e **5c**), os rendimentos foram levemente inferiores (Tabela 9, linhas 4-9), em comparação ao análogo contendo o grupo fenil não substituído **5a** (linhas 1-3). Em acréscimo, a presença de grupos ligados a hidrazina demonstram interferir na reatividade, sendo que, quanto mais volumoso o substituinte, menor é o rendimento (linhas 1-3). O grupo furil presente na azida **5d** forneceu baixos rendimentos da 7-(furan-2-il)-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9j**), gerando outros sub-produtos de decomposição e polimerização (linha 10). Além disso, quando hidrazinas contendo substituintes mais volumosos (**8b** e **8c**) foram utilizadas na reação com o pirrol 2-furil substituído, os compostos

9k e **9l** não foram obtidos, mas sim uma mistura escura e resinosa de difícil manuseio e purificação (linhas 11 e 12).

Todas as reações envolvendo os substratos ferrocênicos **5f** resultaram em decomposição dos reagentes, não levando à formação dos compostos **9p-r** (Tabela 9, linhas 16-18).

Especificamente, quando a reação partiu do precursor 1,4-fenileno bis 2-azidoacrilato de dimetila (**5e**), não se obteve as respectivas bis pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas esperadas, isolando-se somente o pirrol intermediário **7m** (Esquema 32). A molécula de 1,4-fenileno-bis-pirrol **7m** foi isolada e identificada, porém, por possuir baixíssima solubilidade na grande maioria dos solventes, especialmente tolueno, não reagiu com as hidrazinas.

Esquema 32:

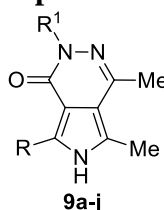


As novas pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9a-j** foram isoladas como sólidos e/ou cristais, geralmente de alta polaridade e baixa solubilidade tanto em solventes apolares quanto em solventes polares. Todos os compostos obtidos são inéditos e foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , CG-EM e EMAR.

3.5.1 Purificação e identificação física dos compostos **9a-j**

Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o sólido ou o óleo resultante foi purificado por recristalização em etanol e, quando necessário, por cromatografia em coluna (sílica gel; hexano:acetato de etila em diferentes graduações), isolando-se os compostos **9a-j** sob a forma de sólidos ou cristais. A Tabela 10 mostra as propriedades físicas obtidas para os compostos **9a-j**.

Tabela 10– Propriedades físicas dos compostos 9a-j.



Composto	R/ R ¹	Fórmula Molecular (g/mol)	Aspecto Físico	P.F. (°C)	EMAR calc./ exp.	Rend. (%) ^[a]
9a	Ph/H	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O (239,11)	Sólido branco	> 250 ^[b]	240,1138/ 240,1131	87
9b	Ph/Ph	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O (315,14)	Sólido branco	> 195 ^[b]	316,1451/ 316,1450	55
9c	Ph/4-MeO-Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ (345,15)	Cristal branco	> 230 ^[b]	346,1556/ 346,1550	54
9d	4-MeO-Ph/H	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ (269,12)	Sólido amarelo claro	> 230 ^[b]	270,1243/ 270,1237	68
9e	4-MeO-Ph/Ph	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ (345,15)	Sólido amarelo claro	137-138	346,1556/ 346,1550	53
9f	4-MeO-Ph/4-MeO-Ph	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃ (375,16)	Sólido amarelo claro	140-141	376,1662/ 376,1692	42
9g	4-NO ₂ -Ph/H	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ (284,09)	Sólido vermelho	> 250 ^[b]	285,0988/ 285,0982	67
9h	4-NO ₂ -Ph/Ph	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ (360,12)	Sólido laranja	> 275 ^[b]	361,1301/ 361,1276	59
9i	4-NO ₂ -Ph/4-MeO-Ph	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ (390,13)	Sólido laranja claro	> 190 ^[b]	391,1407/ 391,1401	58
9j	2-furil/H	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ (229,08)	Sólido bege	> 150 ^[b]	230,0930/ 230,0925	44

^[a] Rendimentos isolados. ^[b] Acima de tais temperaturas não ocorre a fusão, mas a carbonização da amostra.

Como característica geral dos compostos inéditos **9**, observou-se que os compostos decompõem sem fundir. Com exceção dos compostos com características cristalinas **9e** e **9f**, uma propriedade comum para os demais compostos da série foi a decomposição térmica destas moléculas, resultando em carbonização da amostra quando submetidas à altas temperaturas.

3.5.2 Identificação espectroscópica dos compostos 9a-j

A identificação dos compostos **9a-j** foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C , IV, CG-EM e EMAR e, em geral, os compostos desta classe mantiveram o mesmo padrão nas análises. Assim, selecionou-se o composto 4,5-dimetil-2,7-difenil-2*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1(6*H*)-ona (**9b**) como padrão para exemplificar o comportamento característico da nova série.

Desta forma, o espectro de RMN ^1H do composto 4,5-dimetil-2,7-difenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9b**) demonstrado na Figura 20 mostra: um simpleto em 12,43 ppm referente ao hidrogênio H-6 (NH) do pirrol; dois multipletos na região de 8,02-8,00 ppm e 7,53-7,51 ppm, referentes a quatro hidrogênios aromáticos; um tripleto em 7,42 com $J = 7$ Hz, referente a mais quatro hidrogênios aromáticos, e ainda um multipletto entre 7,34-7,27 referente aos dois hidrogênios restantes dos grupos fenil. Em campo alto, têm-se dois simpletos em 2,64 e 2,48 ppm, referentes aos hidrogênios das metilas ligadas em C-4 e C-5, respectivamente.

Figura 20– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 4,5-dimetil-2,7-difenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9b**), em $\text{DMSO-}d_6$.

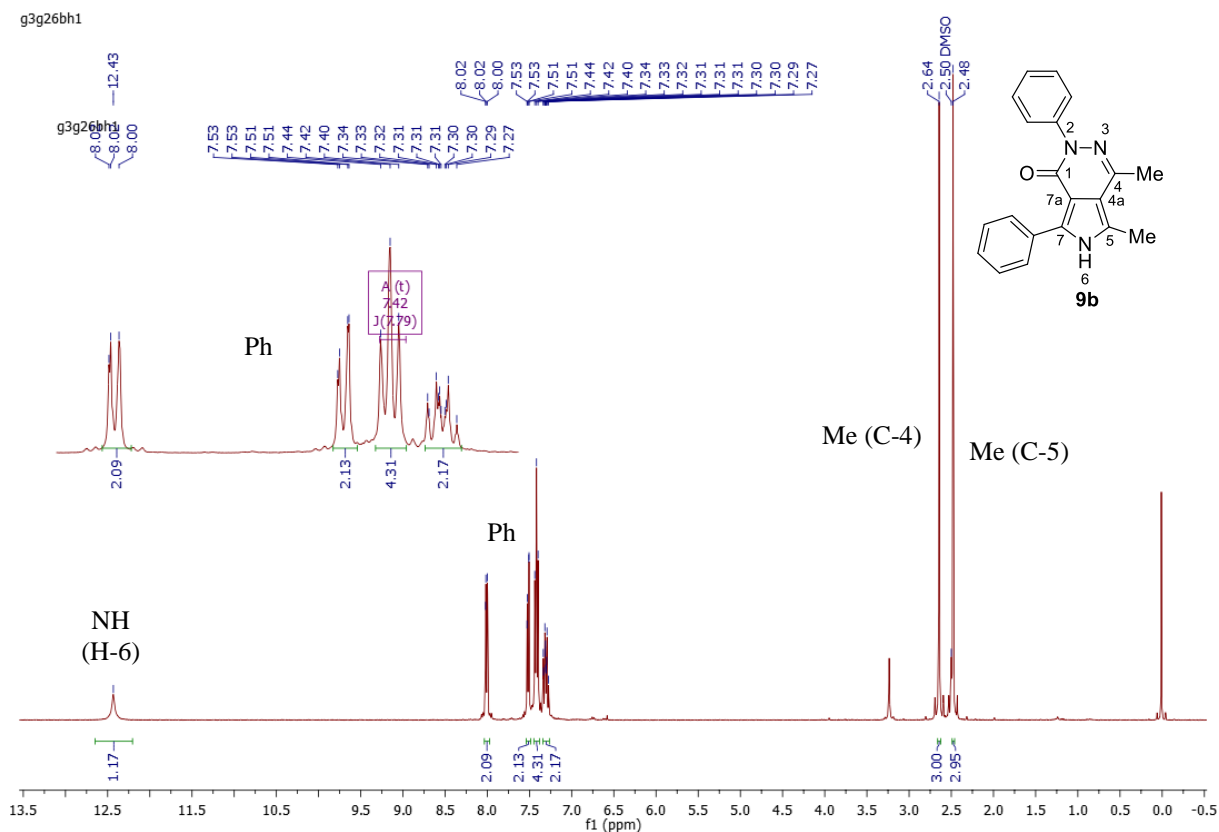
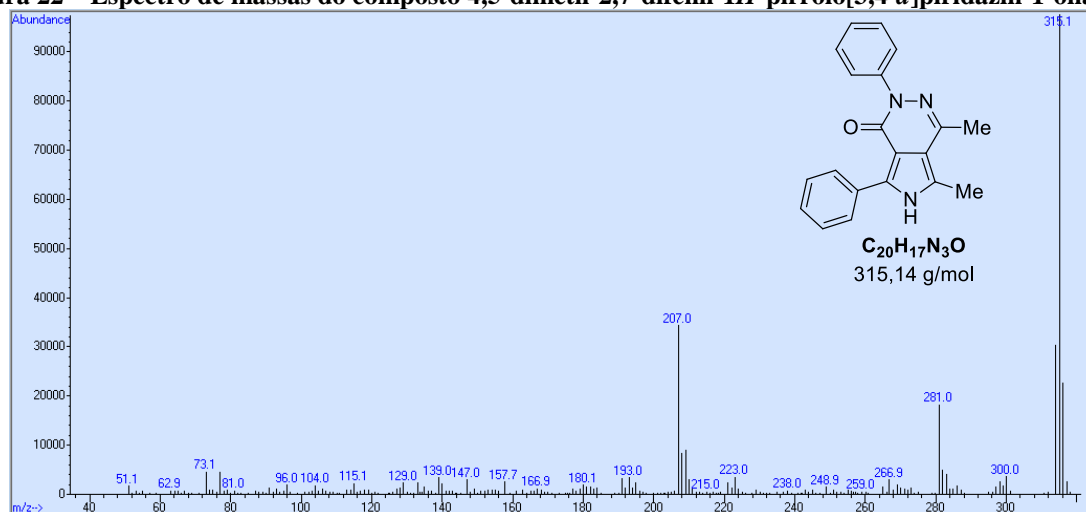
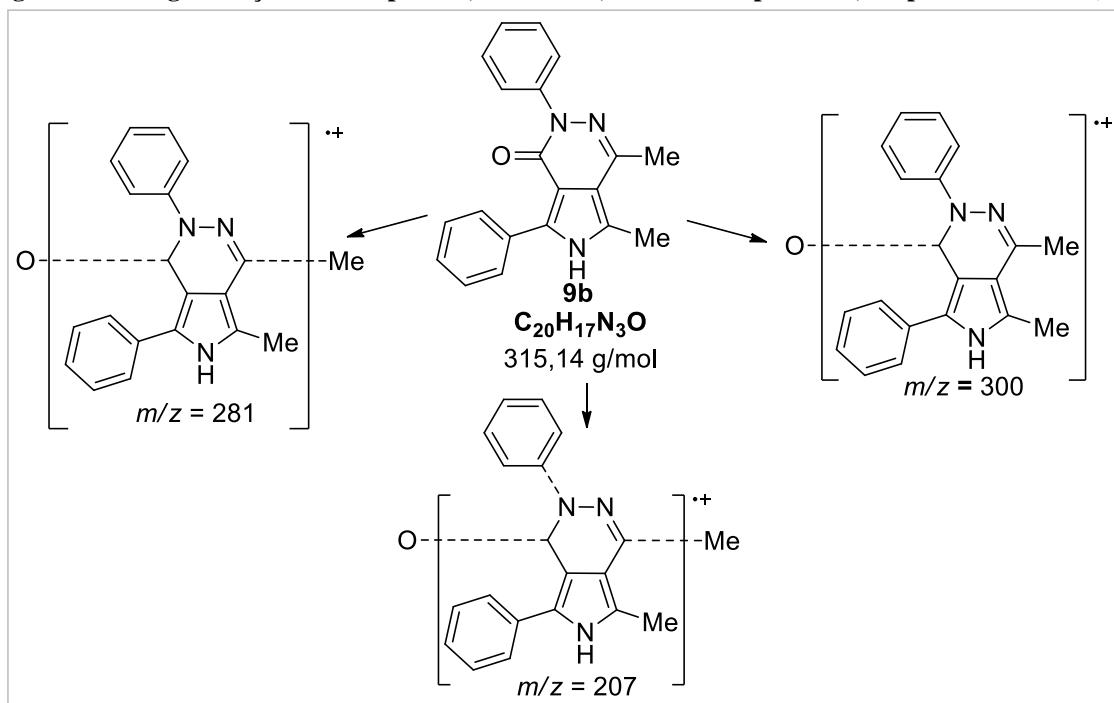


Figura 22 – Espectro de massas do composto 4,5-dimetil-2,7-difenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9b).

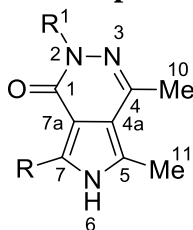
Sobre o padrão de fragmentações, nota-se a quantidade de fragmentos formados com baixa intensidade, observando-se a presença de apenas dois fragmentos principais com m/z 281 pela perda de metila e oxigênio e, ainda, com a relação m/z 207 o fragmento resultante da perda de uma metila, oxigênio e uma fenila (Figura 23).

Figura 23 – Fragmentações do composto 4,5-dimetil-2,7-difenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9b).

Os dados de RMN 1H obtidos para os compostos da série **9** foram reunidos e se encontram na Tabela 11, mostrando – comparativamente – os deslocamentos químicos (ppm)

dos hidrogênios representativos para esta classe de substâncias. Os demais dados encontram-se descritos de maneira completa no Capítulo 4 e no Anexo I.

Tabela 11 – Dados de RMN $^1\text{H}^{[a]}$ para os compostos **9.**

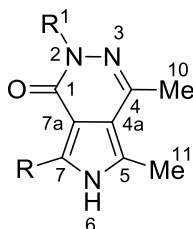


Composto	R	R ¹	$\delta\text{NH-2}$	$\delta\text{NH-6}$	δMe10	δMe11
9a	Ph	H	11,21	12,42	2,60	2,40
9b	Ph	Ph	-	12,43	2,64	2,48
9c	Ph	4-MeO-Ph	-	12,35	2,65	2,47
9d	4-MeO-Ph	H	10,99	12,20	2,59	2,39
9e	4-MeO-Ph	Ph	-	12,26	2,63	2,47
9f	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	-	12,21	2,63	2,46
9g	4-NO ₂ -Ph	H	11,47	12,80	2,65	2,43
9h	4-NO ₂ -Ph	Ph	-	12,83	2,68	2,50
9i	4-NO ₂ -Ph	4-MeO-Ph	-	12,86	2,68	2,49
9j	2-furil	H	11,02	12,48	2,59	2,39

^[a] Análise de RMN ^1H a 400 MHz, em DMSO-*d*₆

Considerando os dados de RMN ^1H da Tabela 11, percebe-se os efeitos eletrônicos dos substituintes R e R¹ sobre os hidrogênios comuns a todos os compostos da série de compostos **9**. Através dos deslocamentos químicos do hidrogênio pirrólico (NH-6) nota-se claramente o efeito dos substituintes presentes em R. Quando R é um grupo fenil contendo substituinte doador de elétrons, como metoxil, ocorre a blindagem deste hidrogênio NH-6 (Tabela 11, compostos **9d-f**); porém quando R apresenta efeito atrator de elétrons (4-NO₂-Ph), verifica-se a desblindagem dos hidrogênios (compostos **9g-i**), comparativamente ao composto fenil substituído (**9a-c**). Ainda, observa-se que os substituintes R¹ da piridazinona não apresentam efeitos pronunciados sobre os demais hidrogênios.

A seguir, na Tabela 12, são descritos comparativamente os deslocamentos químicos (ppm) referentes aos principais carbonos que caracterizam as pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9** obtidas. Novamente, os demais dados encontram-se detalhados no Capítulo 4 e no Anexo I.

Tabela 12 – Dados de RMN ^{13}C para os carbonos característicos da série de compostos **9**.^[a]

Composto	R	R ¹	$\delta\text{C-1}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-4a}$	$\delta\text{C-7}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-7a}$
9a	Ph	H	159,3	141,2	110,6	130,9	128,0	117,2
9b	Ph	Ph	157,7	141,9	110,3	130,6	129,7	116,5
9c	Ph	4-MeO-Ph	157,6	141,4	110,4	130,5	129,4	116,5
9d	4-MeO-Ph	H	158,5	141,0	109,7	128,6	124,0	116,8
9e	4-MeO-Ph	Ph	157,7	142,0	109,5	130,0	124,6	116,2
9f	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	157,8	141,6	109,6	129,6	124,4	116,3
9g	4-NO ₂ -Ph	H	159,1	141,4	113,2	137,1	125,7	118,4
9h	4-NO ₂ -Ph	Ph	157,3	141,8	112,8	136,7	127,9	117,5
9i	4-NO ₂ -Ph	4-MeO-Ph	157,5	141,4	112,8	136,7	126,5	117,6
9j	2-furil	H	159,0	141,7	109,8	119,4	124,8	116,7

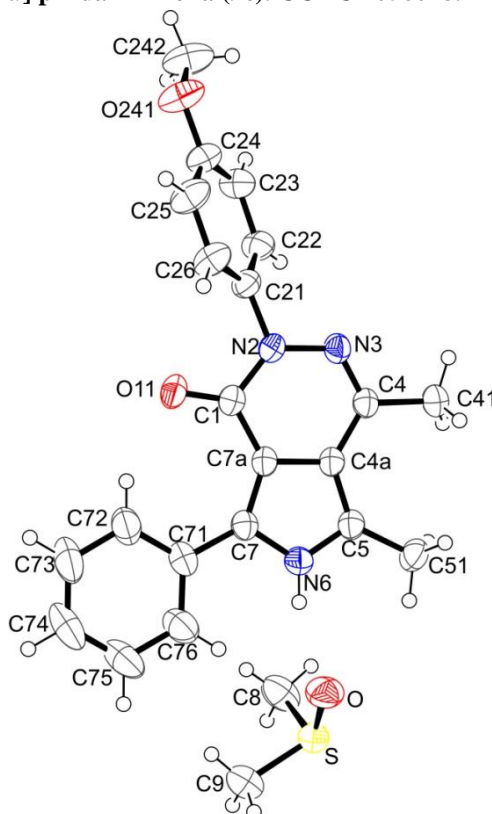
^[a] Análise de RMN ^{13}C a 100 MHz, em DMSO-*d*₆.

Novamente, o efeito dos substituintes ligados em R e R¹ dos compostos **9** pode ser observado (Tabela 12). Nos carbonos que apresentaram maiores variações dos deslocamentos químicos, C4a e C-7, fica clara a relação dos efeitos que grupos atratores ou doadores de elétrons têm sobre o deslocamento dos sinais, para campo baixo ou alto. Tendo por base o composto fenil substituído **9a**, nota-se que quando R = 4-MeO-Ph ocorre a blindagem dos sinais (Tabela 12, composto **9d**), característica do substituinte doador de elétrons; este mesmo efeito também é percebido na molécula furil substituída **9j**. A desblindagem da maioria dos carbonos, em especial C-4a e C-7, é verificada no composto contendo NO₂ como substituinte do grupo fenil (Tabela 12, composto **9g**). O substituinte R¹ ligado ao nitrogênio N-2 da piridazina também exerce certa influência eletrônica sobre os demais átomos, sendo verificada, em alguns casos, leve blindagem nos carbonos, como o carbono C-1 dos compostos **9a**, **9b** e **9c**.

3.5.3 Difração de Raios-X do composto 9c

Complementando a caracterização da classe de compostos **9**, realizou-se a confirmação estrutural por difração de raios-X em monocristal para o composto de estrutura **9c**. O ORTEP relativo ao composto é mostrado na Figura 24, no qual verifica-se a presença do substituinte *p*-metóxi fenil na posição N-2 da molécula, comprovando que o nitrogênio não substituído da hidrazina **8** executa a primeira adição ao grupo cetona, seguido por ciclização intramolecular a partir do nitrogênio substituído menos nucleofílico com o éster vizinho. Ainda, de acordo com os ângulos diedros obtidos através da difração de raios-X, verifica-se que o ciclo geminado pirrolopiridazinona apresenta coplanaridade, uma vez que o ângulo entre N(3)-C(4)-C(4A)-C(5) = 179,7 (2). Já o substituinte *p*-metóxi fenila ligado ao N2 da piridazinona apresenta-se com ângulo de 53° fora do plano, minimizando a repulsão entre os ciclos [N(3)-N(2)-C(21)-C(22) = 52,8 (3)].

Figura 24 – ORTEP obtido da estrutura cristalina de 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (**9c**). CCDC 1056078.⁵³



52. Os dados cristalográficos para a estrutura de **9c** foram depositados junto ao Cambridge Crystallographic Data Centre com o número de depósito CCDC 1056078. As cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente, a pedido ao CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223 336033 ou deposit@ccdc.com.ac.uk)

3.5.4 Mecanismo para síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas

A síntese em cascata dos compostos **9**, a partir de azido vinilésteres **5** em reações *one pot*, não é relatada na literatura; porém, os mecanismos de formação dos compostos intermediários já são descritos em outros trabalhos,^{19a, 37} e acredita-se que o novo protocolo desenvolvido para obtenção dos compostos inéditos **9**, desenvolvido nesta parte do trabalho, siga as mesmas vias reacionais.

A reação envolve três transformações principais: 1. Formação *in situ* dos pirróis **7** por reação entre azidas **5** e um composto dicarbonílico **6**; 2. Adição de hidrazinas **8** aos pirróis **7**, formando, também *in situ*, os intermediários pirróis hidrazonil substituídos **C**; e 3. Ciclização intramolecular do intermediário **C** para formação do composto **9**. Ambos intermediários **7** e **C** foram isolados do meio reacional, em concordância com os mecanismos propostos.

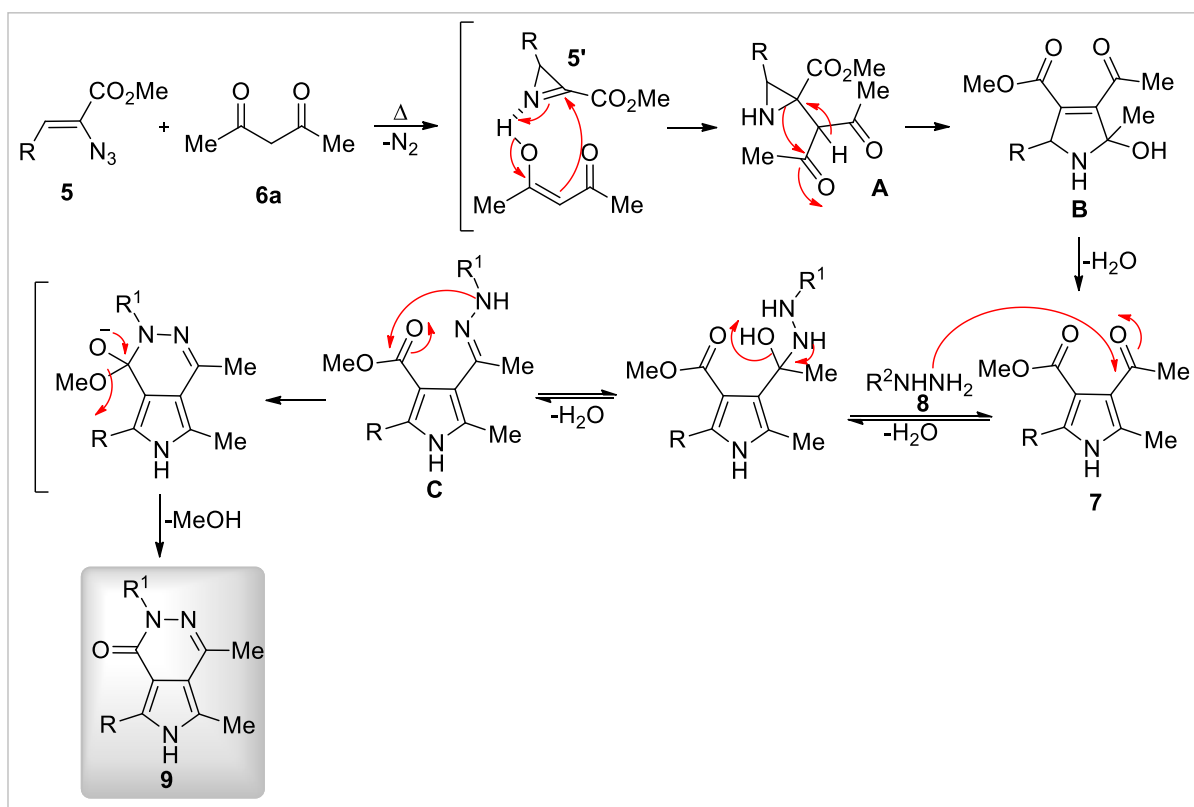
Acredita-se que a primeira etapa reacional prossiga da seguinte maneira: a partir da azida vinílica **5**, sob aquecimento, gera-se *in situ* a espécie ativa 2*H*-azirina **5'** pela eliminação térmica de N₂; O próximo passo consiste na adição do composto 1,3-dicarbonílico **6a** na forma de enolato ao carbono imínico da azirina **5'**, levando à formação do intermediário **A**. Em seguida, um ataque nucleofílico intramolecular ocorre – a partir do nitrogênio da aziridina **A** previamente formada – ao grupo carbonila, com abertura do anel de três membros. Posterior desidratação da estrutura **B** irá estabelecer a aromaticidade do pirrol tetrassubstituído **7** (Esquema 33).

Na sequência, após a adição do dinucleófilo **8** ao meio reacional, ocorre uma adição-eliminação à carbonila da cetona substituinte do pirrol **7**, ataque este efetuado pelo nitrogênio mais disponível da hidrazina, conforme comprovado pela análise de raio-X da molécula **9c**; após eliminação de uma molécula de água, forma-se a hidrazona **C**. A próxima etapa ocorre através de uma reação de ciclocondensação, através de adição à carbonila do éster metílico, efetuada pelo átomo de nitrogênio proveniente da hidrazina (Esquema 33). Deste ataque decorre a ciclização intramolecular e formação dos compostos de interesse **9**.

19. a) Malinka, W.; Redzicka, A.; Lozach, O. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 457.

37. Ng, E. P. J.; Wang, Y. F.; Hui, B. W. Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7728.

Esquema 33:



Durante os experimentos notou-se que a presença de determinados substituintes ligados aos azido vinilésteres **5** provocaram a diminuição do rendimento geral da reação. Acredita-se que, no caso dos compostos **5b** e **5c**, a queda nos rendimentos pode ser proveniente da menor solubilidade de tais precursores no meio reacional, uma vez que os substituintes estariam muito distantes do sítio reativo para influenciar o comportamento da azirina **5'**. No caso da azida furil substituída **5d**, acredita-se que o decréscimo no rendimento é proveniente de reações paralelas de polimerização e/ou decomposição do reagente na mistura reacional que, após algumas horas de aquecimento, adquire cor escura (característico para reações de polimerização de furanos).⁵⁴

Comprovou-se durante os testes que hidrazinas/hidrazidas **8** com grupos atratores de elétrons desativam o segundo ataque à carbonila, impedindo a formação do ciclo piridazinona **9**, sendo possível isolar o intermediário **C** puro, em concordância com o mecanismo acima proposto.

53. Gandini, A.; Belgacem, M. N. **Progress in Polymer Science**. Canada, Elsevier. 1997.

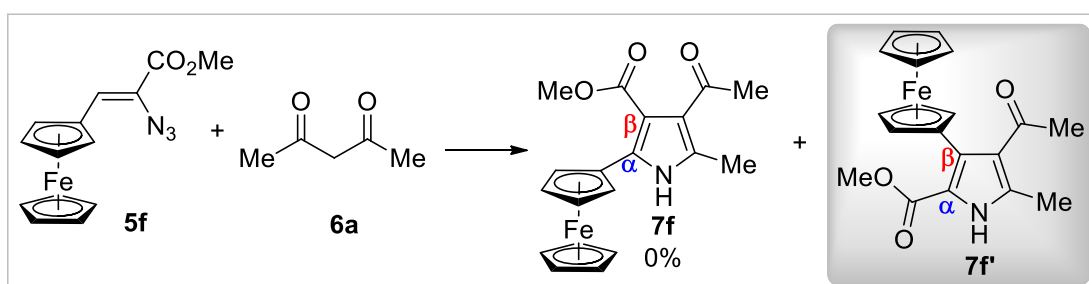
3.6 ESTUDO DA SÍNTESE DE PIRRÓIS FERROCENIL SUBSTITUÍDOS

Tendo em mente o *objetivo iv* do presente trabalho, em conjunto com a falta de êxito na aplicação dos azido vinilésteres ferrocenil substituídos **5f** na síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas ferrocenil substituídas **9p-r** (Tabela 9), persistiu-se em melhor averiguação acerca do comportamento químico de substratos ferrocênicos frente diversas condições reacionais para a geração inicial de pirróis.

A investigação preliminar empregou 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila (**5f**) previamente obtido e 2,4-pentanodiona (**6a**) como substratos. Foram investigadas sistematicamente variáveis experimentais como temperatura, tempo, solventes, e fontes de aquecimento convencionais ou alternativas e os resultados representativos estão resumidos nas Tabelas 13 e 14. As reações foram acompanhadas por CCD até que se verificou a conversão dos reagentes para o pirrol **7f**.

Com base nos resultados anteriores para a síntese de pirróis (Esquema 28), inicialmente objetivou-se obter o pirrol **7f** (α -ferrocenil, β -metoxicarbonil) porém, para nossa surpresa, confirmado através de difração de raios-X, a reação forneceu o pirrol **7f'** com um padrão de substituição inverso nas posições 2,3 do pirrol (α -metoxicarbonil, β -ferrocenil – Esquema 34). Esta regioinversão inesperada encorajou-nos a explorar os mecanismos reacionais e também a estudar a possibilidade de formação de maneira seletiva ou com formação de mistura regioisomérica na posição 4,5 de pirróis, quando empregados compostos 1,3-dicarbonílicos não-simétricos.

Esquema 34:

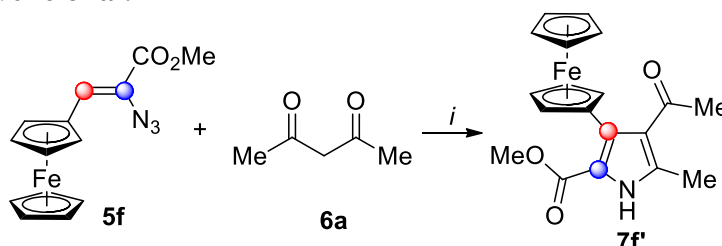


Na otimização das condições reacionais, conforme determinado anteriormente, não se obteve o pirrol **7f** utilizando tolueno sob refluxo, e o mesmo se observou com solventes polares como MeOH ou EtOH (Tabela 13, linhas 3 e 4), ou solventes de baixa polaridade como THF (Tabela 13, linhas 1, 2, 5 e 6). Quando dicloroetano (DCE) foi usado como

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

solvente, sob refluxo durante 8 h, o pirrol **7f'** foi obtido com rendimento de apenas 8% (Tabela 13, linha 8). Mais além, o rendimento de **7f'** aumentou para 40% quando utilizou-se DCE sob refluxo durante 16 h (Tabela 13, linha 9). Nas condições de aquecimento convencionais, não se conseguiu melhorar o rendimento, mesmo com tempos reacionais mais longos – o rendimento diminuiu significativamente devido à decomposição dos produtos (Tabela 13, linha 10).

Tabela 13 – Otimização das condições reacionais para obtenção do pirrol **7f' via aquecimento convencional.**



Linha ^[a]	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo	Rendimento ^[b] (%)
1	Tolueno	50	8 h	[c]
2	Tolueno	110	5 h	[c]
3	Metanol	65	24 h	[d]
4	Etanol	78	24h	[d]
5	THF	25	24 h	[e]
6	THF	66	24 h	[d]
7	DCE	40	24 h	[d]
8	DCE	84	8 h	8
9	DCE	84	16 h	40
10	DCE	84	24 h	Traços

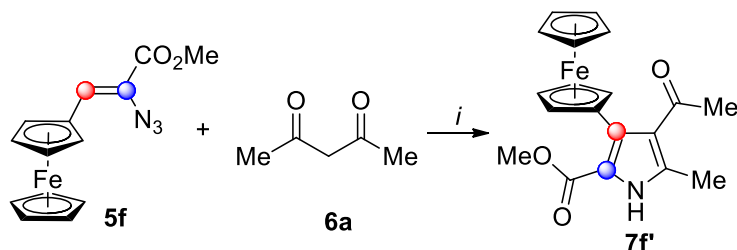
^[a]Testes utilizando 0,5 equiv. de **5f** e 0,55 equiv. de pentano-2,4-diona (**6a**), em 5 mL do respectivo solvente. Conversão acompanhada por CCD. ^[b]Rendimento isolado. ^[c]Decomposição dos materiais de partida/produtos. ^[d]Formação de mistura complexa. ^[e]Recuperação dos materiais de partida.

Uma vez que o melhor rendimento obtido através de aquecimento convencional foi razoável (Tabela 13, entrada 9), efetuou-se testes utilizando fontes alternativas de aquecimento, como irradiação de micro-ondas e ultrassom (Tabela 14). A maior parte dos resultados foi comparável com os resultados obtidos na Tabela 13, mas para nossa surpresa, usando DCE como solvente, sob irradiação com micro-ondas por apenas 30 minutos, a conversão ao produto **7f'** aumentou consideravelmente, fornecendo o pirrol com um rendimento de 70% (Tabela 14, linha 11). Por outro lado, observou-se que o processo de

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

cavitação com ultrassom foi menos eficiente, fornecendo o pirrol **7f'** apenas em quantidades traço (Tabela 14, linhas 15 e 16). Outros solventes além do DCE, ou um sistema livre de solvente, sob irradiação de micro-ondas, não resultou em melhorias de rendimento (Tabela 14, linhas 1-7 e 14).

Tabela 14 – Otimização das condições reacionais para obtenção do pirrol **7f' via ultrassom ou micro-ondas.**



Linha ^[a]	Solvente	Aquecimento (°C)	Tempo (min.)	Rendimento (%) ^[b]
1	Tolueno	MO (110)	30	[c]
2	Metanol	MO (65)	30	[e]
3	Metanol	MO (100)	15	[d]
4	Metanol	MO (120)	5	27
5	Metanol	MO (120)	15	[d]
6	Etanol	MO (100)	30	8
7	Etanol	MO (130)	15	Traços
8	DCE	MO (130)	15	[c]
9	DCE	MO (120)	30	24
10	DCE	MO (100)	40	30
11	DCE	MO (100)	30	70
12	DCE	MO (100)	20	55
13	DCE	MO (84)	30	32
14	-	MO (100)	30	34
15	DCE	US (70)	30	Traços
16	DCE	US (80)	30	6

^[a]Testes utilizando 0,5 equiv. de **5f** e 0,55 equiv. de pentano-2,4-diona (**6a**), em 5 mL do respectivo solvente. Conversão acompanhada por CCD. ^[b]Rendimento isolado. ^[c]Decomposição dos materiais de partida/produtos. ^[d]Formação de mistura complexa. ^[e]Recuperação dos materiais de partida.

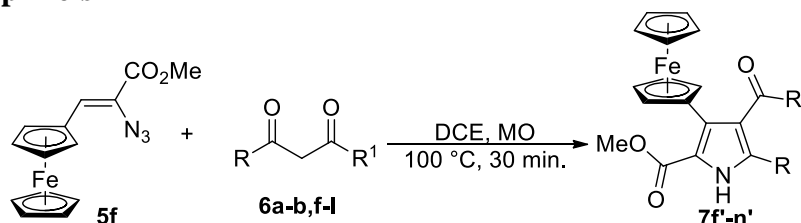
Assim, para a reação de obtenção de pirróis ferrocenil substituídos, a melhor condição encontrada se deu utilizando 0,5 mmol de **5f** e 0,55 mmol da pentano-2,4-diona (**6a**), em 5 mL de dicloroetano, sob irradiação de micro-ondas (alta agitação, 100 Watts, 50 PSI) até

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

alcançar 100 °C de temperatura, e seguindo sob agitação pelo período de 30 minutos. Ao término da reação o solvente foi retirado sob pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano:acetato de etila 85:15 v/v); o pirrol **7f'** foi isolado sob a forma de um cristal vermelho claro.

Para a etapa de verificação da reatividade, foram selecionados nove compostos dicarbonílicos, simétricos e não simétricos (**6a**, **6b**, **6f**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**, **6k** e **6l** – os análogos **6c** e **6e** foram excluídos dos testes depois de verificada repetidamente a formação de misturas complexas, conforme Esquema 29). Aplicou-se o protocolo alternativo de irradiação de micro-ondas para avaliar a influência dos substituintes presentes nestes substratos **6**, doadores ou atratores de elétrons, além da avaliação acerca da regioselectividade reacional. Assim, de posse das condições otimizadas, estendeu-se a metodologia para avaliar os demais substratos 1,3-dicarbonílicos (**6a-b**, **f-l**) e 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila (**5f**) na formação de 3-ferrocenil-1*H*-pirróis **7'** inéditos (Tabela 15).

Tabela 15 – Aplicação da nova metodologia com uso de micro-ondas na síntese de 3-ferrocenil-1*H*-pirróis **7'**

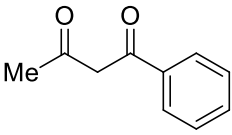
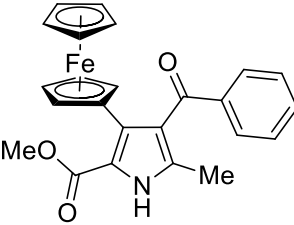
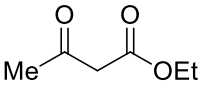
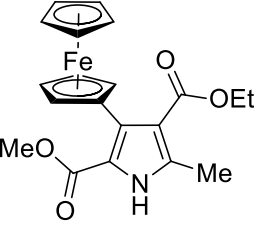
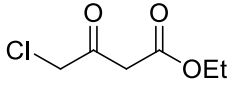
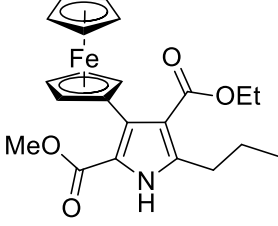
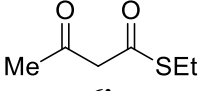
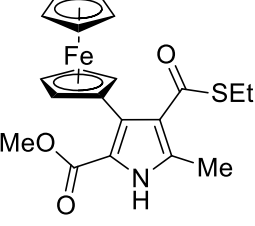
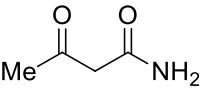
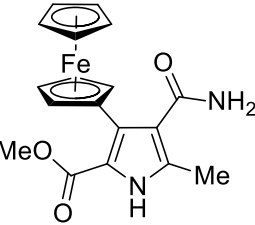
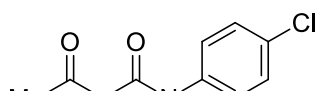
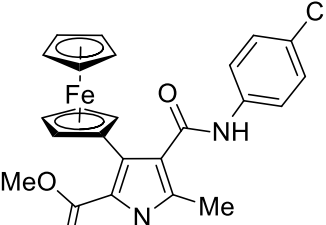


6	a	b	f	g	h	i	j	k	l
R	Me	Me	Me	Me	CH ₂ Cl	Me	Me	Me	<i>n</i> -Pr
R ¹	Me	CF ₃	Ph	OEt	OEt	SEt	NH ₂	NH-4-PhCl	OEt

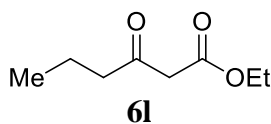
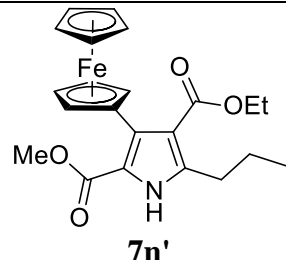
Linha ^[a]	Reagente	Produto	Rendimento (%) ^[b]
1	<p style="text-align: center;">6a</p>	<p style="text-align: center;">7f'</p>	70
2	<p style="text-align: center;">6b</p>	<p style="text-align: center;">7g'</p>	32

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Continuação: Tabela 15 – Aplicação da nova metodologia com uso de micro-ondas na síntese de 3-ferrocenil-1*H*-pirróis 7'

Linha ^[a]	Reagente	Produto	Rendimento (%) ^[b]
3	 <p>6f</p>	 <p>7h'</p>	38
4	 <p>6g</p>	 <p>7i'</p>	43
5	 <p>6h</p>	 <p>7n'</p>	35
6	 <p>6i</p>	 <p>7k'</p>	58
7	 <p>6j</p>	 <p>7l'</p>	62
8	 <p>6k</p>	 <p>7m'</p>	75

Continuação: **Tabela 15 – Aplicação da nova metodologia com uso de micro-ondas na síntese de 3-ferrocenil-1*H*-pirróis 7'**

Linha ^[a]	Reagente	Produto	Rendimento (%) ^[b]
9	 <p>6l</p>	 <p>7n'</p>	0

^[a]Reações feitas com 0,5 mmol de **5f** e 0,55 mmol do respectivo composto dicarbonílico em 5mL de DCE, sob irradiação de micro-ondas por 30 minutos; ^[b]Rendimento isolado.

Segundo a Tabela 15, para os compostos obtidos na nova série de 3-ferrocenil-1*H*-pirróis **7'**, os rendimentos mantiveram-se na faixa de 32-75%, sendo considerados de razoáveis a bons, levando em conta a dificuldade de obtenção destes compostos por condições reacionais convencionais.

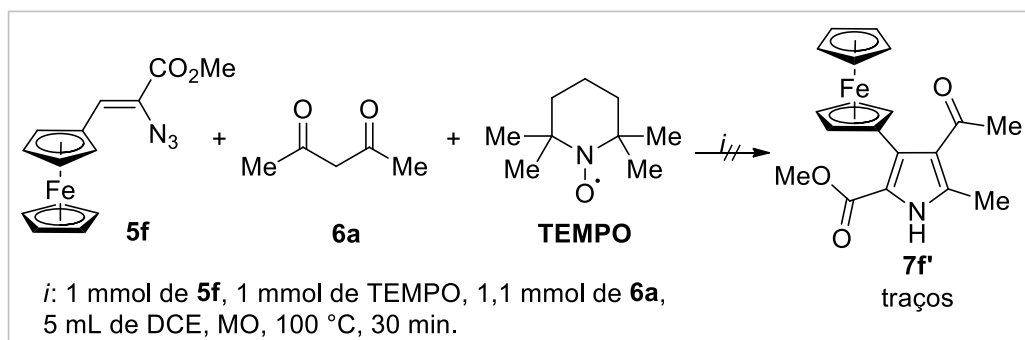
Verificou-se que, no emprego de 1,3-dicetonas trifluormetil (**6b**) ou fenil (**6f**) substituídas, os rendimentos obtidos foram baixos para os respectivos pirróis **7g'** e **7h'**, respectivamente (Tabela 15, linhas 2 e 3). Nestes casos, com a exceção de acetilacetona, a formação concomitante de subprodutos da decomposição dos materiais de partida foi observada. Tais rendimentos são justificáveis, uma vez que a dificuldade de obtenção regioseletiva de pirróis a partir de dicetonas, mesmo com o uso de catalisadores tais como Cu(NTf₂)₂ ou Mn(OAc)₃·2H₂O, é descrita na literatura.^{33, 38} Apesar dos rendimentos baixos, as 1,3-dicetonas não simétricas reagiram regioseletivamente em todos os casos, fornecendo o produto da ciclização com o grupo acetil menos impedido. Quando β-ceto ésteres tais como acetoacetato de etila (**6g**) foram utilizados, observou-se ligeiro aumento no rendimento (Tabela 15, linha 4), apesar de pequena quantidade dos materiais de partida ter sido recuperada.

No caso específico da reação de ciclização com 4-cloro-3-oxobutanoato de etila (**6h**), o composto isolado não foi o pirrol **7j'** esperado, mas sim o pirrol **7n'** (Tabela 15, linha 5), no qual observou-se a substituição do átomo de cloro por um grupo etila. Acredita-se que esta reação de alquilação pode ter ocorrido através de uma reação radicalar com o solvente dicloroetano. Substituintes como tioéster (**6i**), amida (**6j**), e 4'-cloroanilida (**6k**) foram inseridos com sucesso na posição C-4 do pirrol, fornecendo os produtos ferrocenil substituídos **7k'**, **7l'** e **7m'**, respectivamente, com rendimentos de moderados a bons (Tabela

15, linhas 6, 7, e 8). Apenas na reação utilizando o precursor 1,3-dicarbonílico 3-oxo-hexanoato de etila (**6l**) não foi possível isolar o respectivo pirrol **7n'** - uma mistura complexa foi gerada (Tabela 15, linha 9). Em todos os casos (Tabela 15, linhas 1-8), a reação foi regioseletiva para a formação de uma nova série de 3-ferrocenil-2-metoxicarbonil-pirróis substituídos, com a carbonila mais impedida (portanto, menos reativa) do composto dicarbonílico remanescente na posição 4 do pirrol. Ainda, em todos os casos observou-se quimiosseletividade reacional, pois os azido vinilésteres reagiram preferencialmente com grupos cetona em detrimento a outros grupos funcionais como éster, tioéster, amida e anilida.

A régio-inversão dos substituintes nestas moléculas, das posições α -ferrocenil, β -metoxicarbonil esperadas para as posições α -metoxicarbonil, β -ferrocenil obtidas é pouco explorada na literatura, sendo descritos raros casos e somente com o auxílio de catalisadores, através de reações radicalares.^{33,38,55} Assim, para auxiliar na elucidação acerca do mecanismo pelo qual a reação se procede, foi realizado um teste com a adição do inibidor radicalar TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxila), capaz de capturar radicais livres no meio reacional. Utilizou-se TEMPO na quantidade de 1 equivalente, sob as condições de síntese padrão (Esquema 35). A partir deste experimento, isolou-se o pirrol **7f'** apenas em quantidade de traços, confirmando, deste modo, que a reação deve se proceder via reações radicalares.

Esquema 35:



Além disso, outro teste foi realizado utilizando o protocolo desenvolvido com irradiação de micro-ondas, porém, partindo dos reagentes 2-azido-3-fenil acrilato de metila

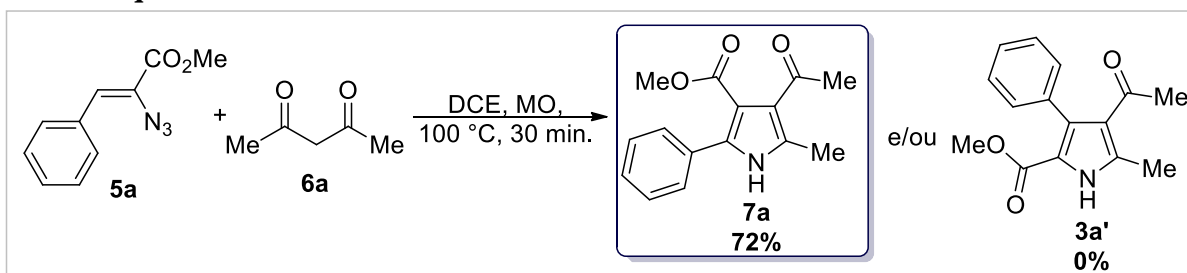
33. Belinka, B. A.; Hassner, A.; Hendler, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 631.

38. Wang, Y. F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5019.

54. Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30.

(**5a**) e acetilacetona (**6a**). Verificou-se a obtenção do pirróis **7a**, descrito na primeira parte do trabalho, sem regioinversão dos substituintes (Esquema 36). Este fato corrobora com a ideia de que a regioinversão está diretamente ligada à presença do substituinte ferrocenil, e não das condições reacionais, como solvente, fonte de aquecimento (micro-ondas), ou temperatura.

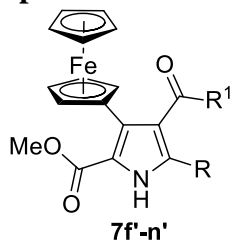
Esquema 36:



Os novos 3-ferrocenil-2-metoxycarbonil-1H-pirróis **7'** foram isolados como sólidos, demonstrando boa solubilidade na maioria dos solventes polares. Todos os compostos obtidos são inéditos e foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , CG-EM e EMAR.

3.6.1 Purificação e identificação física dos pirróis **7'**

Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o sólido ou óleo resultante foi purificado por recristalização em AcOEt/hexano 15% ou, quando necessário, por cromatografia em coluna (sílica gel; hexano:acetato de etila em diferentes graduações), isolando-se os pirróis sob a forma de sólidos ou cristais. A Tabela 16 traz uma síntese das propriedades físicas verificadas para os compostos **7'**.

Tabela 16 – Propriedades físicas dos pirróis **7f'-n'**.

Composto	R	R ¹	Fórmula Molecular (g/mol)	Aspecto Físico	P.F. (°C)	EMAR calc./exp.	Rend. (%) ^[a]
7f'	Me	Me	C ₁₉ H ₁₉ FeNO ₃ (365,07)	Cristal vermelho	200-201	365,0714/ 365,0717	70

Continuação: Tabela 16– Propriedades físicas dos pirróis 7f'-n'

Composto	R	R ¹	Fórmula Molecular (g/mol)	Aspecto Físico	P.F. (°C)	EMAR calc./exp.	Rend. (%) ^[a]
7g'	Me	CF ₃	C ₁₉ H ₁₆ F ₃ FeNO ₃ (419,04)	Sólido marrom	225- 226	419,0432/ 419,0432	32
7h'	Me	Ph	C ₂₄ H ₂₁ FeNO ₃ (427,09)	Sólido marrom	210- 211	427,0871/ 427,0872	32
7i'	Me	OEt	C ₂₀ H ₂₁ FeNO ₄ (395,08)	Cristal vermelho	114- 116	395,0820/ 395,0821	43
7n'	<i>n</i> -Pr	OEt	C ₂₂ H ₂₅ FeNO ₄ (423,11)	Sólido marrom	108- 109	423,1133/ 423,1132	35
7k'	Me	SEt	C ₂₀ H ₂₁ FeNO ₃ S (411,06)	Cristal vermelho	156- 158	411,0592/ 411,0597	58
7l'	Me	NH ₂	C ₁₈ H ₁₈ FeN ₂ O ₃ (366,067)	Cristal vermelho	> 260 ^[b]	366,0667/ 366,0666	62
7m'	Me	NH-4-CIPh	C ₂₄ H ₂₁ ClFeN ₂ O ₃ (476,06)	Sólido vermelho	> 245 ^[b]	476,0590/ 476,0589	75

^[a] Rendimentos isolados. ^[b] Acima de tais temperaturas não ocorre a fusão, mas a carbonização da amostra.

Como característica geral dos compostos inéditos 7', observa-se forte coloração avermelhada e solubilidade em solventes polares; todos os compostos apresentaram pontos de fusão definidos, com exceção dos pirróis 7l' e 7m', que não fundiram mesmo a altas temperaturas, apresentando carbonização da amostra.

3.6.2 Identificação espectroscópica dos pirróis 7'

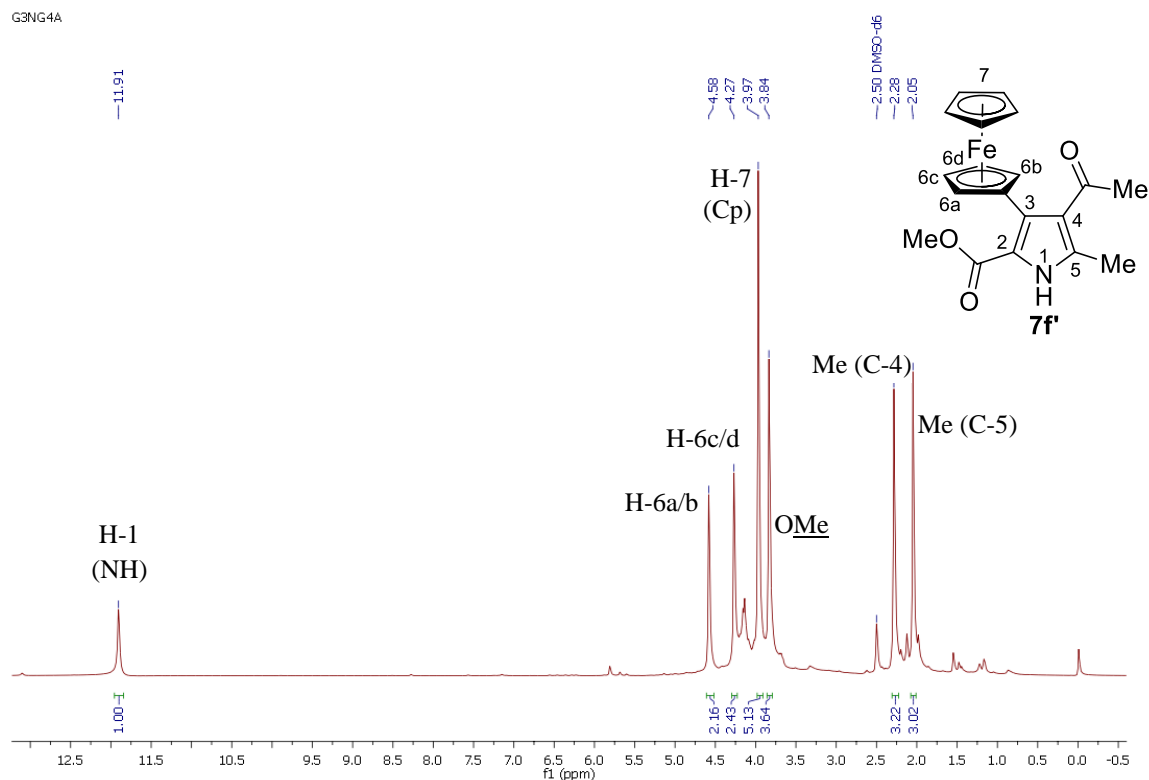
A identificação dos compostos 7' foi realizada por RMN de ¹H e ¹³C, CG-EM e EMAR e as análises espectroscópicas do composto 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1*H*-pirrol (7f') foram escolhidas para demonstração do comportamento da nova série de pirróis 7'.

Assim, o espectro de RMN ¹H do composto 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1*H*-pirrol (7f'), demonstrado na Figura 25, mostra os picos característicos para este composto: um simpleto em 11,91 ppm referente ao hidrogênio H-1 (NH) do pirrol; dois simpletos em 4,58 e 4,27 ppm, referentes aos 4H do Cp componente do ferroceno ligado em C-3; mais um pico intenso na forma de simpleto em 3,97 ppm referente aos cinco hidrogênios do Cp restante. Em 3,84 ppm tem-se um simpleto referente a metoxila e, por fim, dois

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

simpletos em 2,28 e 2,05 ppm, referentes aos seis hidrogênios das duas metilas, ligadas à carbonila e ao pirrol, respectivamente (Figura 25).

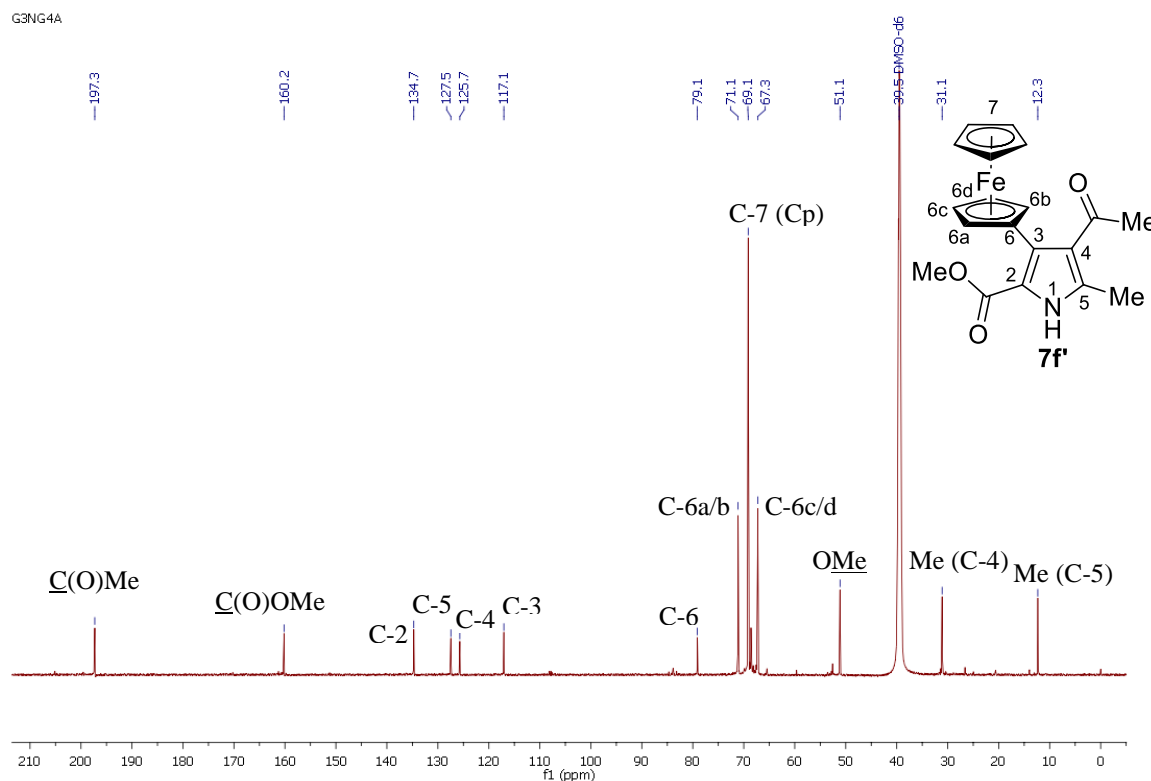
Figura 25 – Espectro de RMN ^1H a 600 MHz de 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1*H*-pirrol (**7f'**), em $\text{DMSO-}d_6$.



Já na Figura 26 é apresentado o espectro de RMN ^{13}C para o composto **7f'**. Nota-se o sinal referente ao carbono do grupo cetona, que aparece em 197,3 ppm, enquanto o sinal em 160,2 ppm é referente à carbonila do grupo éster. Quatro sinais em 134,7, 127,5, 125,7 e 117,1 ppm caracterizam os quatro carbonos do anel pirrólico, C-2, C-5, C-4 e C-3, respectivamente. Um sinal mais blindado em 79,1 ppm caracteriza o carbono do ciclopentadieno ligado ao C-3 do pirrol, enquanto os três sinais bastante intensos em 71,1, 69,1 e 67,3 ppm representam os nove carbonos restantes do grupo ferroceno, sendo estes três sinais correspondentes a dois, cinco e dois carbonos, respectivamente. Ainda um sinal referente à metoxila aparece em 51,1 ppm. Os sinais em campo alto 31,1 e 12,3 ppm representam os carbonos metílicos ligados à carbonila e ao C-5 do pirrol, respectivamente.

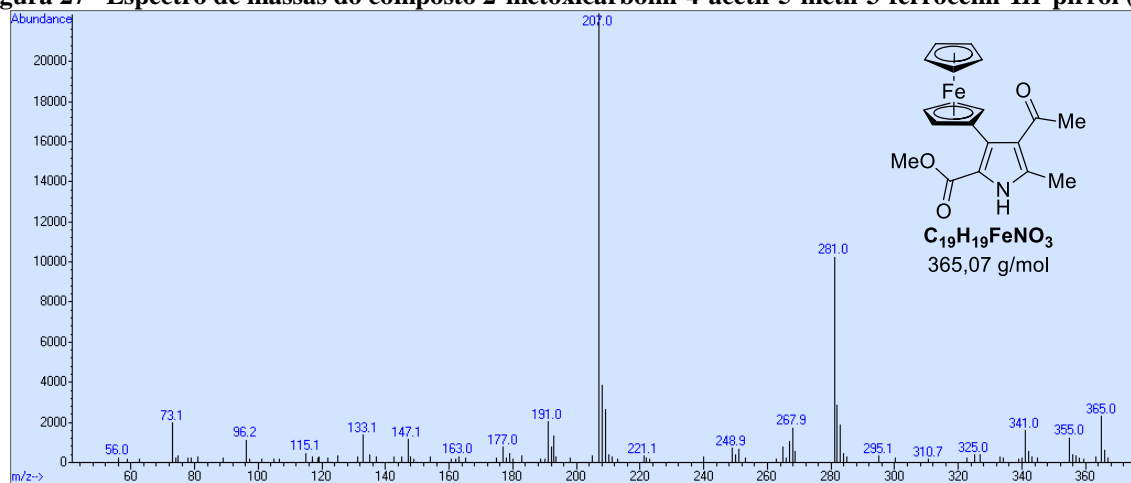
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz de 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1*H*-pirrol (**7f'**), em $\text{DMSO-}d_6$.



Ainda, na caracterização do 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1*H*-pirrol (**7f'**), o espectro de massas deste composto é representado na Figura 27. Pela ionização utilizando IE, é possível verificar a presença do íon molecular de m/z 365 e são gerados principalmente dois fragmentos mais estáveis, com m/z 281 e 207 (Figura 27).

Figura 27– Espectro de massas do composto 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1*H*-pirrol (**7f'**).

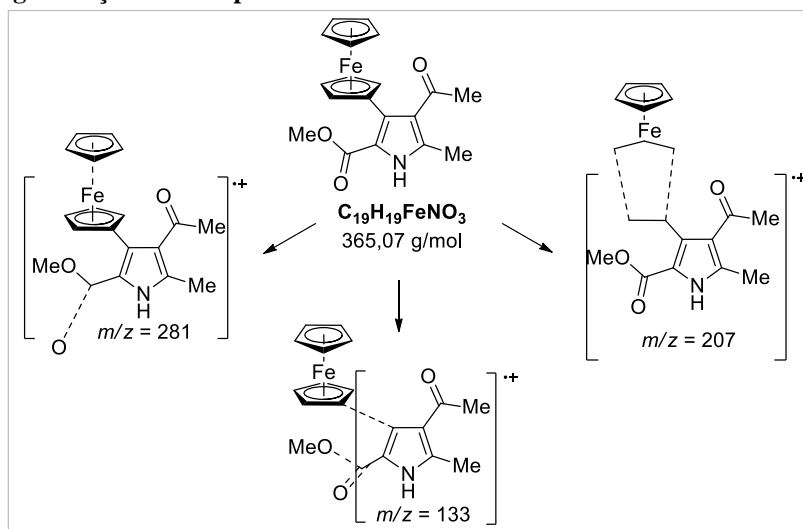


Sobre o padrão de fragmentações, demonstrado na Figura 28, pode observar-se a presença do fragmento de m/z 281 pela perda de oxigênio e um anel Cp; ainda, com a relação

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

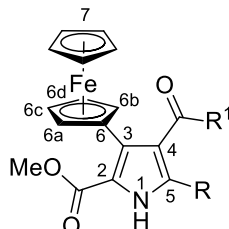
m/z 207 o fragmento resultante da perda de um Cp-Fe e da quebra do Cp, além do fragmento de menor intensidade com m/z 133 gerado pela com perda do ferroceno, oxigênio e metoxila.

Figura 28 – Fragmentações do composto 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1H-pirrol (7f')



Após devidamente caracterizados os novos pirróis **7'**, os dados de RMN ^1H obtidos para série foram reunidos e descritos comparativamente na Tabela 17, mostrando os deslocamentos químicos (ppm) dos hidrogênios representativos desta classe de substâncias.

Tabela 17– Dados de RMN ^1H para os compostos **7'**



Composto	R	R ¹	$\delta\text{NH-1}$	$\delta\text{H-6a/b}$	$\delta\text{H-6c/d}$	$\delta\text{H-7(Cp)}$	δOMe
7f' ^[a]	Me	Me	11,91	4,58	4,27	3,97	3,84
7g' ^[a]	Me	CF ₃	12,47	4,57	4,29	3,96	3,84
7h' ^[b]	Me	Ph	11,89	4,44	4,01	3,88	3,84
7i' ^[a]	Me	OEt	11,85	4,70	4,21	3,96	3,74
7n' ^[b]	<i>n</i> -Pr	OEt	11,73	4,70	4,21	3,96	3,74
7k' ^[b]	Me	SEt	11,73	4,69	4,22	4,01	3,79
7l' ^[b]	Me	NH ₂	11,31	4,86	4,18	4,04	3,75
7m' ^[b]	Me	NH-4-CIPh	11,65	4,77	4,18	3,97	3,75

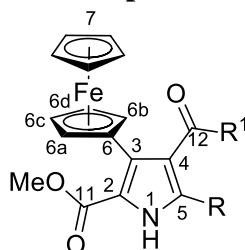
^[a] Análise de RMN ^1H a 600 MHz, em DMSO- d_6 ; ^[b] Análise de RMN ^1H a 400 MHz, em DMSO- d_6

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Com base em uma análise comparativa dos dados de RMN ^1H expostos na Tabela 17, percebe-se a influência de alguns dos substituintes R e R¹ sobre os demais hidrogênios presentes nos compostos **7'**. Através dos deslocamentos químicos do hidrogênio pirrólico (NH-1), nota-se o efeito pronunciado dos substituintes presentes em R¹, principalmente a desblindagem deste sinal no composto trifluormetil substituído (**7g'**), em comparação com os compostos onde R¹ = NH₂ (**7l'**) e NH-4-ClPh (**7m'**), onde ocorre a blindagem do NH pirrólico. Para o composto **7h'**, no qual o substituinte presente em R¹ é o grupo fenil, nota-se a blindagem geral dos hidrogênios, inclusive dos hidrogênios presentes no substituinte ferrocenil. Quando em R¹ tem-se o grupo éster ou tioéster (compostos **7i'**, **7n'** e **7k'**), os deslocamentos químicos para os hidrogênios são bastante similares. Ainda, percebe-se a presença do substituinte propil em R resultou em leve blindagem do H-1, comparativamente com R = metil (compostos **7i'** e **7n'**).

Em seguida, na Tabela 18, são descritos também comparativamente os deslocamentos químicos (ppm) referentes aos principais carbonos que caracterizam os 3-ferrocenil-1H-pirróis **7'** obtidos.

Tabela 18 – Dados de RMN ^{13}C para os compostos **7'**



Comp.	R/R ¹	$\delta\text{C-12}$	$\delta\text{C-11}$	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-6, 6a/b}$ 7, 6c/d
7f' ^[a]	Me/Me	197,3	160,2	134,7	127,5	125,7	117,1	79,1, 71,1, 69,1, 67,3
7g' ^[a]	Me/CF ₃	179,3	159,0	137,4	128,7	117,9	116,4	77,6, 69,9, 68,2, 66,8
7h' ^[b]	Me/Ph	193,4	160,2	138,6	128,0	122,6	116,8	78,7, 70,4, 68,8, 67,0
7i' ^[a]	Me/OEt	165,0	160,4	136,4	128,3	117,7	115,2	78,1, 71,3, 69,0, 66,9
7n' ^[b]	<i>n</i> -Pr/OEt	165,0	160,3	139,9	127,6	117,5	114,9	78,0, 70,9, 68,7, 66,7
7k' ^[b]	Me/SEt	189,4	160,1	133,1	126,6	123,2	117,3	77,7, 70,6, 68,7, 66,9
7l' ^[b]	Me/NH ₂	167,9	160,5	131,5	126,5	121,3	116,0	78,7, 70,4, 68,9, 66,8
7m' ^[b]	Me/NH- 4-ClPh	164,5	160,3	138,2	126,5	121,0	116,3	78,3, 70,1, 68,6, 66,8

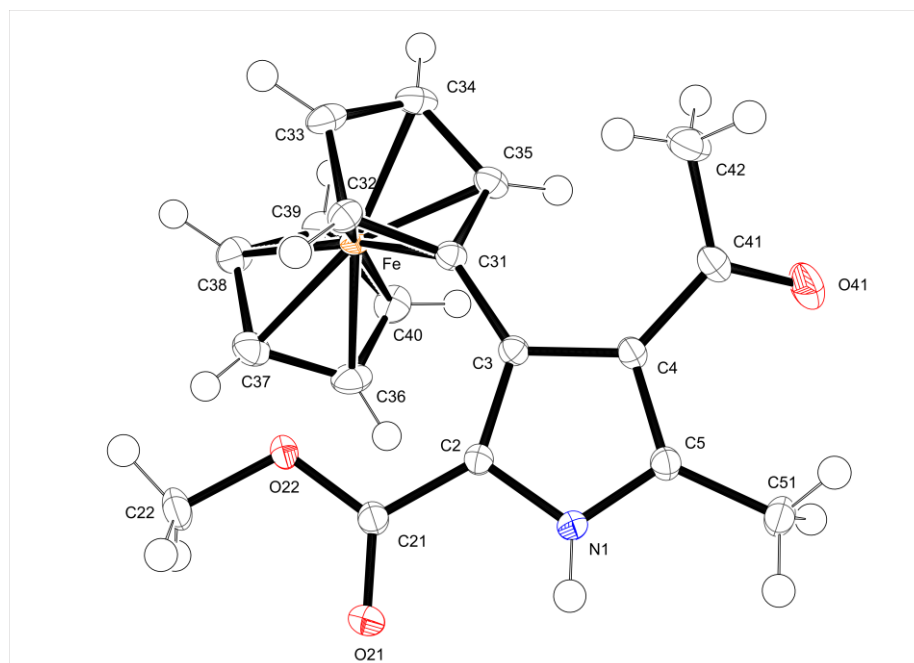
^[a] Análise de RMN ^{13}C a 150 MHz, em DMSO-*d*₆; ^[b] Análise de RMN ^{13}C a 100 MHz, em DMSO-*d*₆

Através da Tabela 18, pode-se observar o efeito dos substituintes R e R¹, ligados respectivamente ao C-5 e à carbonila C-12 dos 3-ferrocenil-1*H*-pirróis **7'**. Os carbonos que apresentaram as maiores variações dos deslocamentos químicos, de acordo com os substituintes, foram C-2 e C-4, além da carbonila C-12, que aparece em campo baixo quando os grupos funcionais são cetonas (compostos **7f'** e **7h'**), mais blindada quando o substituinte R¹ = SEt ou CF₃ (**7k'** ou **7g'**), ou mais deslocadas para campo alto conforme os substituintes presentes em R¹ são NH₂, OEt ou NH-4-CiPh (compostos **7l'**, **7i'** e **7n'**, e **7m'**, respectivamente). A presença do grupo propil em R causa a blindagem do C-3 (composto **7n'**). Os sinais referentes aos carbonos do substituinte ferrocenil não apresentaram variações significativas nos deslocamentos químicos, aparecendo nas mesmas regiões, sem sofrer grande influência dos substituintes R e R¹.

3.6.3 Difração de Raios-X do composto **7f'**

A difração de raios-X das estruturas cristalinas de alguns dos novos pirróis **7'** foi determinante na confirmação estrutural e nos esclarecimentos sobre a reatividade dos precursores **5f**. Assim, complementando a caracterização da classe de compostos **7'**, realizou-se a difração de raios-X em monocristal para o composto 2-metoxicarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1*H*-pirrol (**7f'**). O ORTEP relativo ao composto é mostrado na Figura 29, onde se verifica a presença do substituinte ferrocenil na posição C-3 da molécula, comprovando a estrutura da regioinversão do composto em relação ao padrão de substituição da molécula (α -metoxicarbonil, β -ferrocenil). Conforme esperado, o pirrol apresenta estrutura planar com ângulo diedro entre C(2)-N(1)-C(5)-C(4) = 0,75 (12). Fora deste mesmo plano, o pirrol e a ferrocenila rígida apresentam um ângulo entre C(2)-C(3)-C(31)-C(32) = 43,43 (17), demonstrando a não complanaridade entre o aza-heterociclo e o metaloceno. As tabelas detalhadas sobre ângulos diedros e comprimentos de ligação encontram-se no *Anexo III*.

Figura 29– ORTEP obtido da estrutura cristalina de 2-metoxycarbonil-4-acetil-5-metil-3-ferrocenil-1H-pirrol (7f). CCDC 1442034.⁵³



3.6.4 Mecanismo para síntese de 3-ferrocenil-1H-pirróis

A obtenção dos pirróis-3-ferrocenil substituídos **7'**, a partir de precursores contendo o substituínte ferrocenil – em especial 2-azido-3-ferrocenil acrilato de metila **5f** – é inédita na literatura; Protocolos alternativos com o uso de micro-ondas, que levam à redução dos tempos de reação e reduzem riscos de perda de produtos por decomposição, também são pouco explorados na obtenção de heterociclos diretamente ligados à molécula do ferroceno. Mais além, protocolos que explorem síntese com regiocontrole de produtos, como nos compostos **7'** obtidos neste novo procedimento, somente são descritas em outros trabalhos com o auxílio de catalisadores caros ou tóxicos.^{33,38,55}

53. Os dados cristalográficos para a estrutura de **7f'** foram depositados junto ao Cambridge Crystallographic Data Centre com o número de depósito CCDC 1442034, respectivamente. As cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente, a pedido ao CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223 336033 ou deposit@ccdc.com.ac.uk).

33. Belinka, B. A.; Hassner, A.; Hendler, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 631.

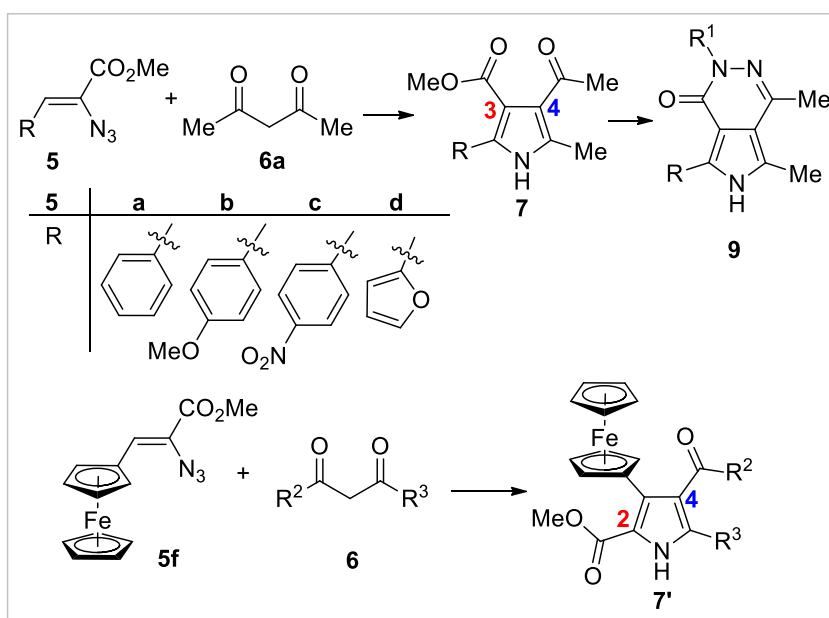
38. Wang, Y. F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5019.

55. Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Notavelmente, a única diferença entre as azidas **5a-d** – que originaram pirróis **7** com carbonilas nas posições 3 e 4 – e a azida **5f** – que originou pirróis **7'** com carbonilas nas posições 2 e 4 – é a presença do substituinte ferrocenil (Esquema 37). Desta forma, levando em consideração os compostos obtidos na primeira parte deste trabalho (pirrol **7a** e demais pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9**), em conjunto com o fato de que nenhum catalisador foi utilizado nestes procedimentos, assumiu-se que o ferroceno ligado à azida vinílica **5f** desempenha um papel importante nesta inversão de regioseletividade, uma vez que a capacidade de o ferroceno sofrer oxidação reversível de um elétron para o cátion ferrocênio, sob ar ou foto-oxidação, é conhecida e tem sido amplamente explorada.⁵⁶

Esquema 37:



Assim, com base em trabalhos semelhantes que abordam reações radiculares^{33,38,55, 56} e, levando em conta o teste que confirmou a rota radicalar seguida na reação de síntese de pirróis **7'** (Esquema 35), propôs-se um mecanismo reacional no qual o azido viniléster ferrocenil substituído **5f** age como reagente e catalisador simultaneamente (Esquema 38).

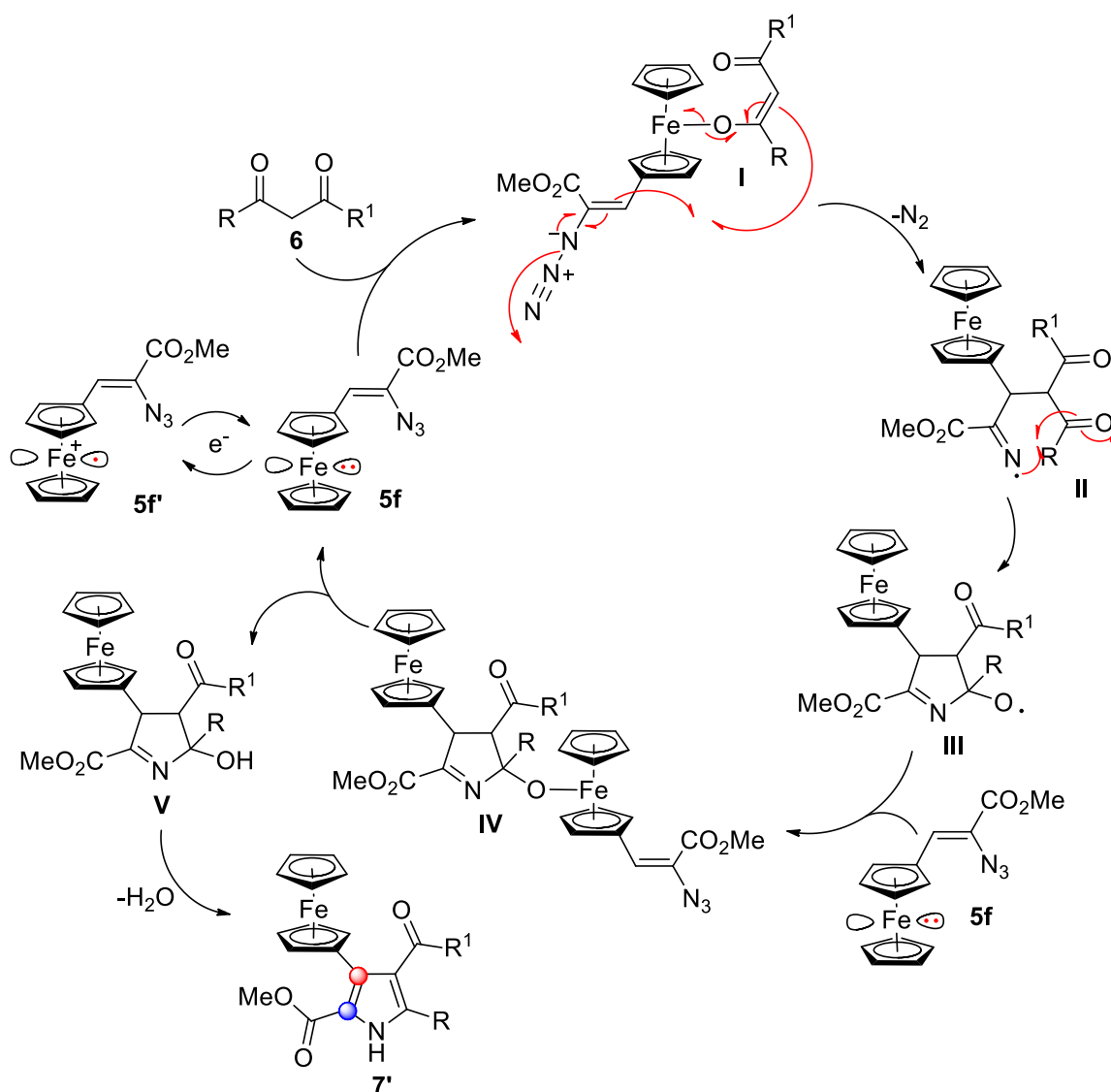
Para esta transformação, presumiu-se que a reação catalítica iniciou-se com a geração do ferrocenil enolato **I**, a partir da condensação do ferroceno ligado ao azido viniléster **5f** com

56. Toma, S.; Sebesta, R. *Synthesis* **2015**, 47, 1683 (e referências).
33. Belinka, B. A.; Hassner, A.; Hendler, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 631.
38. Wang, Y. F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5019.
55. Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 30.

o composto 1,3-dicarbonílico **6**. Em seguida, uma adição radicalar intramolecular do enolato à vinil azida deve fornecer um radical iminil **II**, com a liberação de nitrogênio. A próxima etapa é uma nova adição intramolecular à carbonila do radical iminil **II**, para fornecer, na sequência, o radical alcóxi **III**, que é reduzido por outro grupo ferrocenil a partir de uma nova molécula de **5f**, seguido de protonação e desidratação subsequente para fornecer o pirrol **7'**, juntamente com a regeneração de **5f'** (Esquema 38).

Este é o primeiro exemplo de regioseletividade induzida, neste tipo de reação radicalar, a partir de um substrato contendo a porção ferroceno.

Esquema 38:



MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 EQUIPAMENTOS

4.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER Avance III-600 (600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C), ou BRUKER DPX-400 (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C) ou BRUKER DPX-200 (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C), realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18, do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil. Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER Avance III-600, DPX-400 e DPX-200 foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna.

4.1.2 Cromatografia gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à gás HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325 °C-(30 m x 0.32 mm, 0,25 μm); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250°C; seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas.

4.1.3 Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas (CL/EM/EM)

As análises por cromatografia líquida foram realizadas através de Cromatografia Líquida acoplada a detector de massas em série (CL-EM/EM), modelo Agilent Q 6460, com ionização por eletrospray (ESI), foram realizadas no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

O espectrômetro de massas foi operado no modo positivo de ionização. Nitrogênio foi utilizado na nebulização (*jetstream*) e também na cela de colisão (CID). A voltagem do capilar foi mantida em + 3500 V. A temperatura da fonte foi de 300 °C com um fluxo de 5 L/min. A temperatura do *jetstream* foi de 250 °C com um fluxo de 11 L/min. Todas as amostras foram injetadas com amostrador automático, em volume de 1µL. Os dados foram adquiridos no modo *scan*, na faixa m/z 50 – 500 e no modo íon produto (*product ion*) MS/MS.

4.1.4 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho digital de ponto de fusão MQAPF-302, da marca Microquímica Equipamentos LTDA.

4.1.5 Espectroscopia no infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram feitos na forma sólida em pastilhas de KBr (2,0 a 3,0 mg do composto para cada 100 mg de KBr). Utilizou-se o aparelho Espectrofotômetro Bruker Tensor – 27, localizado no Departamento de Química da UFSM, com uma janela espectral entre 4000 e 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .

4.1.6 Espectrometria de massas de alta resolução (EMAR)

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

4.1.7 Difração de Raios-X

A análise de difração de raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-

$K\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)⁵⁸ instalado no Departamento de Química da UFSM. A solução e o refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELXS-97.⁵⁹ Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁶⁰ As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier ou atribuídas anisotropicamente. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.⁶¹

4.1.8 Reator de Micro-ondas

Os experimentos foram feitos em um reator de micro-ondas Discover CEM, usando o modo operante com arrefecimento simultâneo. A potência máxima foi estabelecida em 100 W e a pressão limite em 50 PSI e, após programada a temperatura limite, a amostra foi irradiada com rampa de aquecimento inferior à 1 minuto. Atingida a temperatura programada, a irradiação foi automaticamente interrompida.

4.1.9 Ultrassom

Os experimentos envolvendo irradiação de ultrassom foram feitos em um ultrassom Sonics Vibracell, operando a $20\text{KHz} \pm 50\text{Hz}$. A mistura reacional foi sonicada após a inserção de uma sonda de 6 mm com amplitude de 20%, interrompendo automaticamente a irradiação quando atingida a temperatura programada, sendo que a rampa de aquecimento inferior à 10 minutos.

58. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. 2006. APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), SADABS (Versão 2004/1), XPREP (Versão 2005/4).

59. Sheldrick, G. M. SHELX-97, **Programs for solution and Refinement of Crystal Structures**, University of Göttingen, Germany, 1997.

60. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.

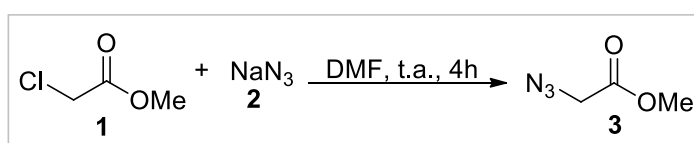
61. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.

4.2 REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e solventes empregados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou P.A., e/ou foram purificados segundo metodologias usuais de laboratório.⁵⁷

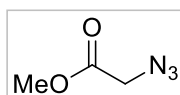
4.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS SINTÉTICOS

4.3.1 Síntese de azido acetato de metila (3)



Azida de sódio **2** (10,1 equivalentes) e 2-cloro acetato de metila **1** (10 equivalentes) foram misturados em 30 mL de DMF e mantidos sob agitação, à temperatura ambiente por 4 horas. Decorrido este tempo, adicionou-se à mistura reacional água destilada e extraiu-se com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. Retirou-se o solvente do meio por destilação sob pressão reduzida, à temperatura ambiente.

3: 2-Azido acetato de metila

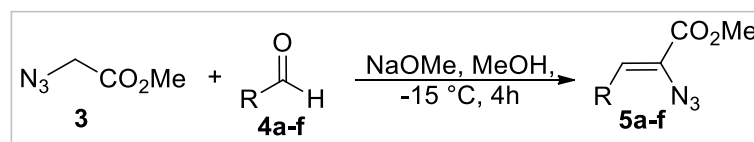


Óleo incolor, rendimento 88%

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 3,90 (s, 2H, H-2), 3,81 (s, 3H, CO₂CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 168,6 (C-1); 52,4 (C-2); 50,1 (CO₂CH₃).

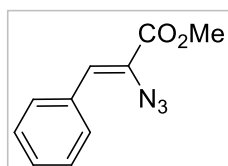
4.3.2 Síntese de azido vinilésteres (5a-f)



57. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Nova York Pergamon Press: 3rd Ed. 1996.

Em um balão contendo MeOH anidro (15 mL) sob agitação, adicionou-se lascas de sódio metálico (45 equivalentes). Após completa dissolução do sódio, resfriou-se a mistura a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se lentamente, com auxílio de funil de adição, uma mistura do respectivo aldeído **4a-f** (10 equivalentes) e azido acetato de metila **3** (40 equivalentes), mantendo a reação sob agitação a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 3-4 horas. Decorrido este tempo permitiu-se a elevação da temperatura (t.a.), adicionou-se NH_4Cl e foi feita extração com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na_2SO_4 . Retirou-se o solvente do meio por destilação sob pressão reduzida, à temperatura ambiente.

5a: 2-Azido-3-fenilacrilato de metila

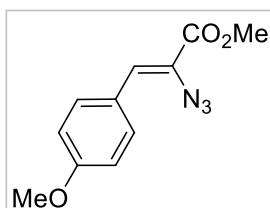


Cristal amarelo claro, rendimento 80%, PF: $38\text{-}39\text{ }^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,83-7,79 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 164,0, 133,1, 130,5, 129,4, 128,4, 125,6, 125,4, 52,8.

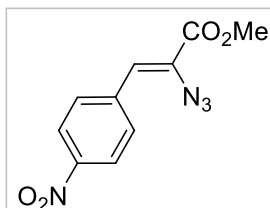
5b: 2-Azido-3-(4-metoxifenil)acrilato de metila



Cristal amarelo, rendimento 55%, PF: $88\text{-}89\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, 2H, $J = 8,9\text{ Hz}$), 6,90 (d, 2H, $J = 8,9\text{ Hz}$), 6,88 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

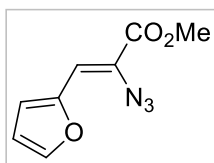
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 164,2, 160,5, 132,4, 126,0, 125,7, 123,1, 113,9, 55,3, 52,7.

5c: 2-Azido-3-(4-nitrofenil)acrilato de metila

Sólido laranja, rendimento 68%, PF: 127-128 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,27-8,20 (m, 2H), 7,96 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 6,89 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

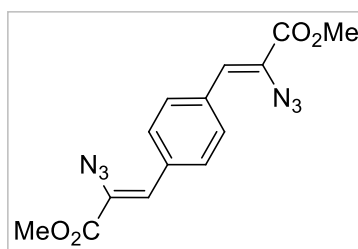
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 163,2, 147,2, 139,3, 131,0, 128,9, 123,6, 121,7, 55,3.

5d: 2-Azido-2-(furan-2-il)acrilato de metila

Cristal marrom claro, rendimento 40 %, PF: 35-36 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, *J* = 3,4 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,52 (sl, 1H), 3,87 (s, 3H).

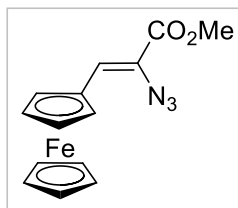
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,5, 149,3, 143,9, 122,5, 115,2, 113,5, 112,5, 52,7.

5e: 3,3'-(1,4-fenileno)-bis-2-azidoacrilato de dimetila

Sólido amarelo claro, Rendimento 52 %, PF: > 230 °C com decomposição.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,91 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 3,87 (s, 6H).

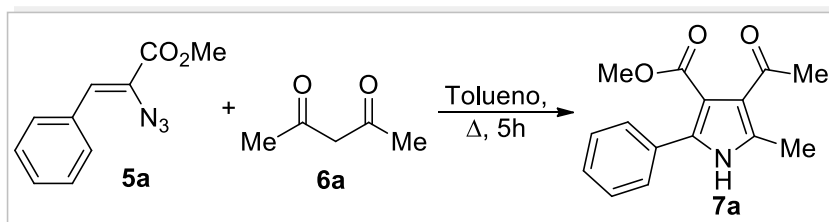
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 163,3, 133,7, 130,6, 126,2, 123,4, 53,3.

5f: 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila

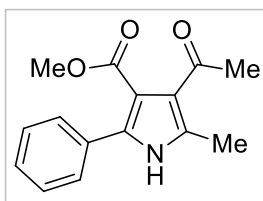
Cristal vermelho claro, rendimento 80%, PF: 66-67 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,79 (s, 1H), 4,73 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,40 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 5H), 3,85 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 163,9, 128,1, 122,4, 77,2, 76,3, 71,1, 70,9, 69,7, 52,6.

4.3.3 Síntese de pirróis 7

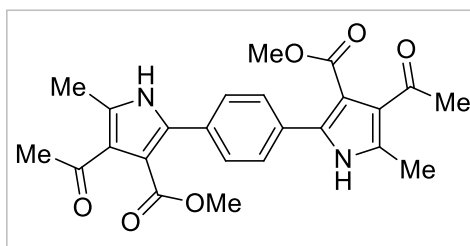
Em um balão munido de condensador de refluxo, sob agitação magnética e em banho de óleo, adicionou-se uma solução de 2-azido-3-fenilacrilato de metila (**5a**, 1 equivalente) e 2,4-pentanodiona (**6a**, 1,1 equivalente) em 5 mL de tolueno, e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 5 horas, à temperatura de refluxo. Decorrido o tempo reacional, o solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica (sílica gel; hexano:acetato de etila = 70:30%).

7a: 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol

Cristal branco, rendimento 92%, PF: 100-101 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,68 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

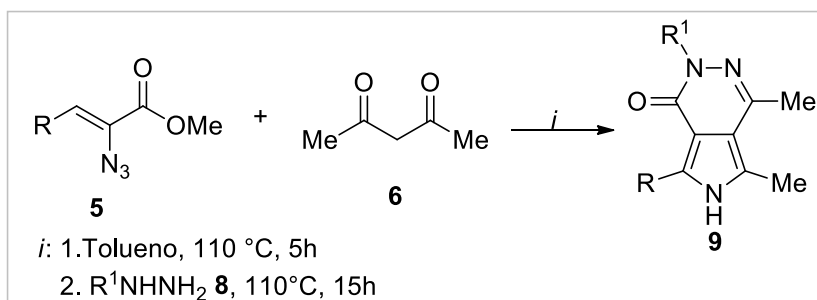
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 193,6, 166,6, 133,8, 130,8, 130,6, 128,1, 127,4, 127,0, 122,0, 112,8, 51,2, 29,5, 13,1.

7m: 3-Dimetilcarboxilato-2,2'-(1,4-fenileno)bis(4-acetil-5-metil-1H-pirrol)

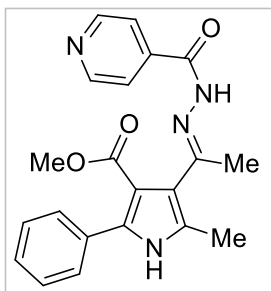
Sólido amarelo claro, rendimento 67%, P.F. > 280 °C com decomposição.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,69 (s, 1H), 7,53 (s, 4H), 3,7 (s, 6H), 2,44 (s, 6H), 2,30 (s, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 193,5, 166,9, 134,5, 130,3, 130,0, 126,8, 122,2, 113,1, 51,4, 25,6, 12,9.

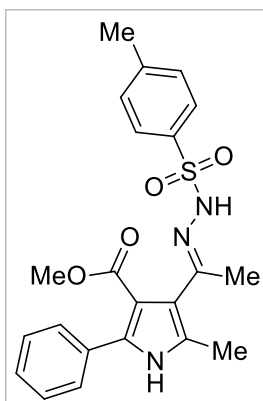
4.3.4 Síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas 9

Em um balão munido de condensador de refluxo e agitação magnética, em banho de óleo, azido acrilato de metila (**5a-d**, 1 equivalente) e 2,4-pentadiona (**6a**, 1,1 equivalentes) foram misturados em 5ml de tolueno, seguindo sob agitação constante e aquecimento a temperatura de refluxo (cerca de 110 °C) por 5 horas. Decorrido este tempo, adicionou-se a respectiva hidrazina H₂NNHR (**8a-c**) (1,5 equivalentes) e a transformação prosseguiu por mais 15 horas, sob as mesmas condições. Ao fim da reação, o solvente foi retirado sob pressão reduzida e os produtos foram purificados por recristalização em EtOH ou coluna cromatográfica (sílica gel; hexano:acetato de etila). O pirrol intermediário **7** e as hidrazonas não ciclizadas **8e'** e **8f'** foram identificadas por RMN ¹H e/ou ¹³C.

8f': 3-Metilcarboxilato-4-(*N*-isonicotinoiletanohidrazonoil)-5-metil-2-fenil-1*H*-pirrol

Sólido branco, rendimento 87%, PF: > 250 °C com decomposição.

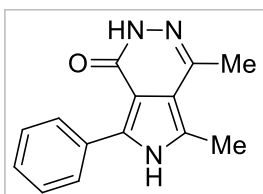
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,74 (sl, 1H), 8,75-8,70 (m, 2H), 7,83-7,74 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 5H), 7,35-7,32 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

8g': 3-metilcarboxilato-5-metil-4-*N*-[(4-metilfenil)sulfonil]etanohidrazonoil-2-fenil-1*H*-pirrol

Sólido branco, rendimento 87%, PF: > 250 °C com decomposição.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (sl, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,39 (s, 5H), 3,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164,0, 152,1, 142,7, 136,9, 135,9, 131,9, 129,2, 128,9, 128,6, 127,7, 127,3, 126,0, 115,9, 108,9, 50,2, 24,9, 20,9, 11,1.

9a: 4,5-Dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

Sólido branco, rendimento 87%, PF: > 250 °C com decomposição.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,42 (sl, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 159,3, 141,2, 130,9, 128,4, 128,0, 127,9, 127,0, 125,0, 117,2, 110,6, 19,9, 12,3.

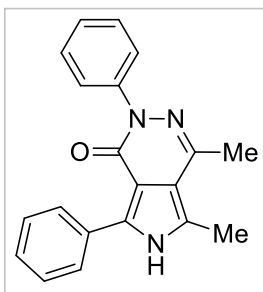
EM: m/z (%) 239 (M^+ , 100), 210 (15), 182 (25), 139 (30), 115 (15), 104 (30), 77 (25).

I.V. (cm^{-1}): 3382, 1640, 1590.

A.E. calc.: C 70,28, H 5,48, N 17,56; exp.: C 70,31, H 5,39, N 16,81.

EMAR: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ calc. $[\text{M}]^+$: 240,1138, exp.: 240,1131.

9b: 4,5-dimetil-2,7-difenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona



Sólido branco, rendimento 55%, PF: > 195 °C com decomposição.

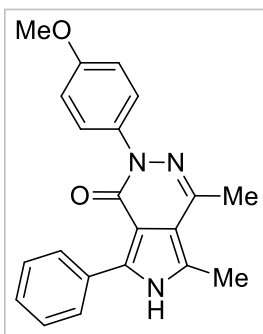
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,43 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,42 (t, 4H, $J = 7,8$ Hz), 7,31 -7,27 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 157,7, 142,7, 141,9, 130,6, 128,3, 127,8, 127,7, 127,1, 127,0, 126,2, 126,0, 125,3, 116,5, 110,3, 19,7, 12,1.

EM: m/z (%) 315 (M^+ , 100), 300 (5), 281 (30), 207 (45), 77 (5).

EMAR: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ calc. $[\text{M}]^+$: 316,1451, exp. 316,1450

9c: 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona



Cristal branco, rendimento 54%, PF: > 230 °C com decomposição.

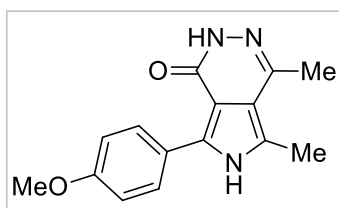
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,35 (s, 1H), 8,01 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7,40 (d, 4H, $J = 8,6$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,96 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 3,80 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 157,6, 157,3, 141,4, 135,7, 130,5, 129,4, 128,2, 127,5, 127,2, 126,9, 125,0, 116,5, 113,0, 110,4, 55,1, 19,6, 12,0.

EM: m/z (%) 344 (M-1, 5), 341 (15), 267 (65), 207 (100), 161 (70) 103 (25).

EMAR: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ calc. $[\text{M}]^+$: 346,1556, exp.: 346,1550

9d: 7-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona



Sólido amarelo claro, rendimento 68%, PF: > 230 °C com decomposição.

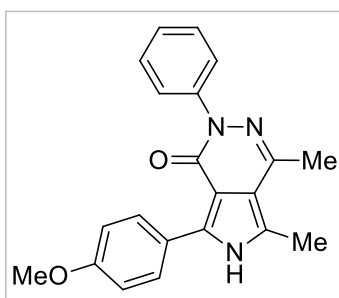
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,20 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,05 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 3,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 159,4, 158,5 141,0, 129,3, 128,6, 124,0, 123,4, 116,8, 113,4, 109,7, 55,1, 19,7, 12,1.

EM: m/z (%) 269 (M^+ , 100), 254 (30), 226 (25), 127 (10), 77 (8).

EMAR: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ calc. $[\text{M}]^+$: 270,1243, exp.: 270,1237

9e: 7-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona



Sólido amarelo claro, rendimento 53%, PF: 137-138 °C.

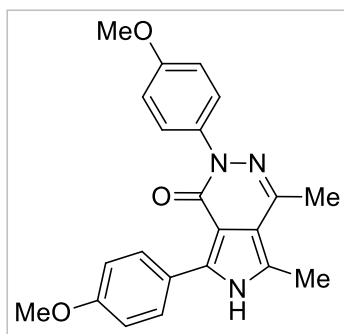
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,26 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,41 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,98 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 3,81 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 158,7, 157,8, 142,7, 142,0, 130,0, 129,7, 127,9, 126,2, 126,0, 124,6, 123,2, 116,2, 113,3, 109,5, 55,1, 19,8, 12,1.

EM: m/z (%) 345 (M^+ , 30), 281 (55), 207 (100), 183 (60), 97 (75).

EMAR: $C_{21}H_{19}N_3O_2$ calc. $[M]^+$: 346.1556, exp: 346.1550

9f: 2,7-Bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona



Sólido amarelo claro, rendimento 42%, PF: 140-141 °C.

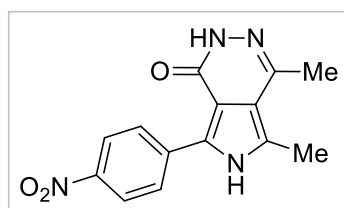
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,21 (s, 1H), 7,97 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,40 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,97 (t, 4H, $J = 8,8$ Hz), 3,81-3,80 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 158,6, 157,8, 157,3, 141,6, 135,8, 129,7, 129,6, 127,3, 124,4, 123,3, 116,3, 113,2, 113,1, 109,6, 55,2, 55,0, 19,7, 12,0.

EM: m/z (%) 377 (M^{+2} , 2), 355 (10), 341 (10), 281 (55), 207 (100), 135 (40), 95 (30).

EMAR: $C_{22}H_{21}N_3O_3$ calc. $[M]^+$: 376,1662, exp.: 376,1692

9g: 7-(4-Nitrofenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona



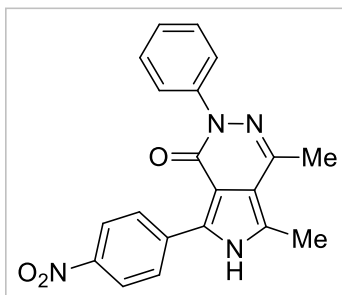
Sólido vermelho, rendimento 67%, PF: > 250 °C com decomposição.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,80 (sl, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 159,1, 145,4, 141,4, 137,1, 128,1, 125,7, 123,5, 118,4, 113,2, 19,9, 12,5.

EM: m/z (%) 284 (M^+ , 10), 237 (20), 219 (10), 149.1 (100), 104 (15), 71 (30)

EMAR: $C_{14}H_{12}N_4O_3$ calc. $[M]^+$: 285,0988, exp.: 285,0982

9h: 7-(4-Nitrofenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona

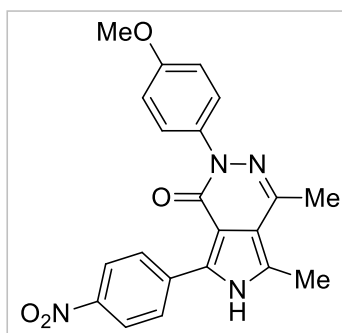
Sólido laranja, rendimento 59%, PF: > 275 °C com decomposição.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,83 (s, 1H), 8,36 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 8,25 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 7,51 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,44 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,32 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 2,68 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,3, 145,6, 142,4, 141,8, 136,7, 128,5, 127,9, 127,8, 126,7, 126,2, 126,1, 122,8, 117,5, 112,7, 19,6, 12,1.

EM: *m/z* (%) 357 (M⁺³, 10), 281 (45), 207 (100), 191 (5), 96 (5), 73 (15).

EMAR: C₂₀H₁₆N₄O₃ calc. [M]⁺: 361,1301, exp.: 361,1276.

9i: 2-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-7-(4-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona

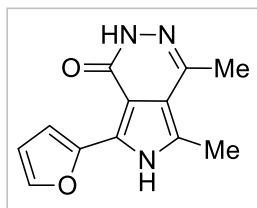
Sólido laranja claro, rendimento 58%, PF: > 190 °C com decomposição.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,86 (sl, 1H), 8,36 (d, 2H, *J* = 9,1 Hz), 8,26 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,39 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,5, 157,4, 145,5, 141,4, 136,7, 135,5, 128,4, 127,8, 127,3, 126,5, 122,8, 117,6, 113,2, 112,8, 55,1, 19,5, 12,1.

EM: *m/z* (%) 391,1 (M⁺, 3), 345 (100), 330 (15), 281 (5), 230 (10), 207 (10), 173 (15), 77 (20).

EMAR: C₂₁H₁₈N₄O₄ calc. [M]⁺: 391,1407, exp.: 391,1401

9j: 2-Furil-4,5-dimetil-1H-pirrólo[3,4-d]piridazin-1-ona

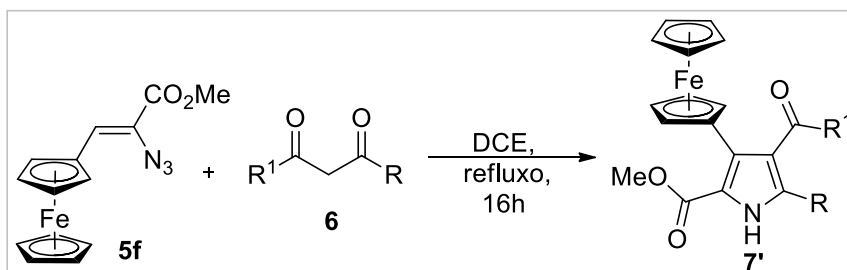
Sólido bege, rendimento 44%, PF: >150 °C com decomposição.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,48 (sl, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

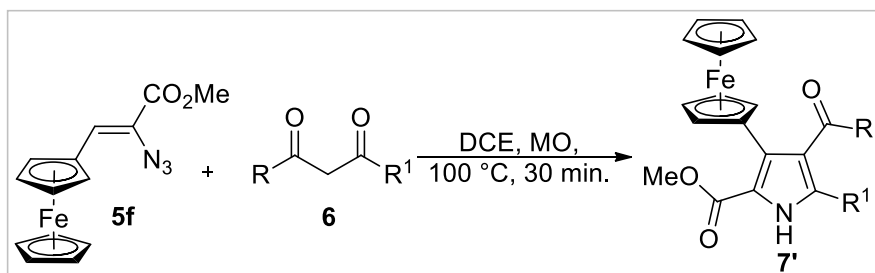
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ 159,0, 145,9, 141,7, 141,0, 124,8, 119,4, 116,7, 112,1, 109,8, 108,9, 103,1, 19,7, 12,0.

EM: m/z (%): 229 (M^+ , 100), 200 (25), 172 (10), 158 (10), 130 (5), 115 (5), 102 (5), 77 (10).

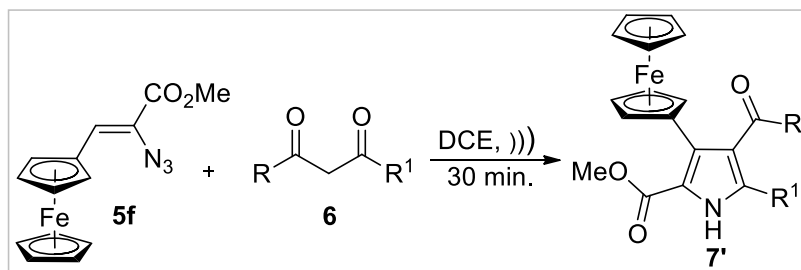
EMAR: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ calc. $[\text{M}]^+$: 230,0930, exp.: 230,0925.

4.3.5 Síntese de 3-ferrocenil-1H-pirróis (7')**4.3.5.1. Procedimento via aquecimento convencional**

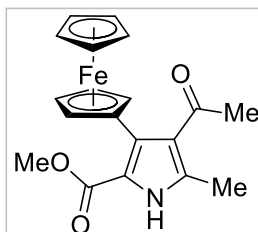
Dicloroetano (5 mL), azido ferrocenil acrilato de metila (**5f**, 1 mmol, 0,341g) e pentano-2,4-diona **6** (1,1 mmol) foram adicionados a um balão de fundo redondo, munido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob aquecimento em banho de óleo. A mistura reacional foi deixada sob refluxo (84 °C), com agitação constante, por 16 horas. Os materiais voláteis foram evaporados sob vácuo e o sólido resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (AcOEt/Hexano 15%).

4.3.5.2. *Procedimento via irradiação de micro-ondas*

Dicloroetano (5 mL), azido ferrocenil acrilato de metila (**5f**, 1 mmol, 0,341g) e o respectivo composto dicarbonílico **6** (1,1 mmol) foram adicionados ao tubo para reações em micro-ondas, equipado de barra de agitação magnética. A mistura reacional foi irradiada à potência de 100 W, 50 PSI por 30 minutos. A temperatura foi programada em 100 °C, e a irradiação automaticamente interrompida quando atingida esta temperatura. Concluído o tempo reacional, a mistura foi resfriada à t.a. e o solvente evaporado. O óleo/sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (AcOEt/hexano 15% v/v) ou por recristalização (AcOEt/hexano 15% v/v).

4.3.5.3. *Procedimento via irradiação de ultrassom*

Dicloroetano (5 mL), azido ferrocenil acrilato de metila (**5f**, 1 mmol, 0,341g) e o composto dicarbonílico **6a** (1,1 mmol) foram adicionados ao tubo reacional. A mistura foi sonicada com uma sonda ultrassônica de 6 mm e amplitude de 20%, à temperatura programada de 70-80 °C, por 30 minutos. Concluído o tempo reacional, a mistura foi resfriada à t.a. e o solvente evaporado. O óleo/sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (AcOEt/hexano 15% v/v).

7f': 4-Acetil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1H-pirrol

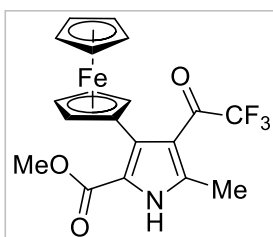
Cristal vermelho, Rendimento 70%, PF: 200-201 °C.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,91 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,97 (s, 5H), 3,84 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 197,3, 160,2, 134,7, 127,5, 125,7, 117,1, 79,1, 71,1, 69,1, 67,3, 51,1, 31,1, 12,3.

EM: *m/z* (%) 365 (M+, 8), 307 (26), 281 (23), 242 (44), 207 (100), 191 (10), 97 (30), 83 (36), 69 (47).

EMAR: C₁₉H₁₉FeNO₃ calc. [M]: 365,0714, exp.: 365,0717.

7g': 3-Ferrocenil-5-metil-2-metil carboxilato-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-pirrol

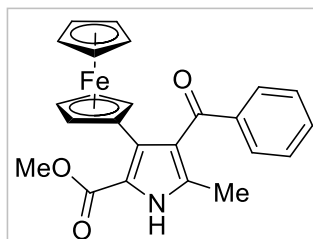
Sólido marrom, rendimento 32%, PF: 225-226 °C.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,47 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,96 (s, 5H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 179,3 (q, *J* = 34,9 Hz, C(O)CF₃), 159,0, 137,4, 128,7, 117,9, 116,4, 114,6 (q, *J* = 292,6 Hz, CF₃), 77,6, 69,9, 68,2, 66,8, 50,5, 11,0.

EM: *m/z* (%) 420 (M+1, 22), 410 (M, 86), 387 (100), 361 (27), 281 (22), 207 (93), 115 (14), 96 (8).

EMAR: C₁₉H₁₆F₃FeNO₃ calc. [M]: 419,0432, exp.: 419,0432

7h': 4-benzoil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1H-pirrol

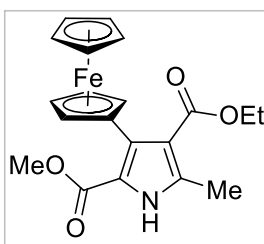
Sólido marrom, rendimento 38%, PF: 210-211 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,89 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,33 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 5H), 3,84 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 193,4, 160,2, 138,6, 134,3, 132,4, 129,0, 128,2, 128,0, 122,6, 116,8, 78,7, 70,4, 68,8, 67,0, 50,9, 11,8.

EM: *m/z* (%) 427 (M, 100), 413 (40), 349 (30), 329 (60), 315 (45), 301 (10), 220 (5), 118 (5).

EMAR: C₂₄H₂₁FeNO₃ calc. [M]: 427,0871, exp.: 427,0872.

7i': 4-Etil-2-metil dicarboxilato-3-ferrocenil-5-metil-1H-pirrol

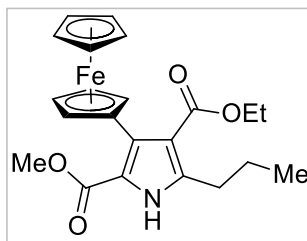
Cristal vermelho, rendimento 43%, PF: 114-116 °C.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,85 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,96 (s, 5H), 3,74 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165,0, 160,4, 136,4, 128,3, 117,7, 115,2, 78,1, 71,3, 69,0, 66,9, 59,5, 51,0, 39,5, 14,1, 12,6.

EM: *m/z* (%) 396 (M+1, 23), 395 (M, 90), 298 (63), 281 (16), 207 (100), 191 (10), 96 (9).

EMAR: C₂₀H₂₁FeNO₄ calc. [M]: 395,0820, calc.: 395,0821

7n': 4-Etil-2-metildicarboxilato-3-ferrocenil-5-propil-1H-pirrol

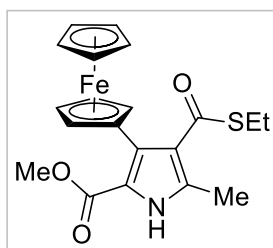
Sólido marrom, rendimento 35%, PF: 108-109 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,73 (s, 1H), 4,70 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,96 (s, 5H), 3,74 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 165,0, 160,3, 139,9, 127,6, 117,5, 114,9, 78,0, 70,9, 68,7, 66,7, 59,3, 50,6, 27,8, 22,7, 13,8, 13,2.

EM: *m/z* (%) 423 (M, 8), 281 (23), 207 (100), 133 (11), 96 (10), 73 (10).

EMAR: C₂₂H₂₅FeNO₄ calc. [M]: 423,1133, exp.: 423,1132

7k': 4-((Etiltio)carbonil)-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol

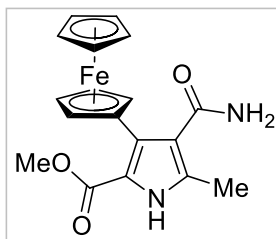
Cristal vermelho, rendimento 58%, PF: 156-158 °C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,73 (s, 1H), 4,69 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 5H), 3,79 (s, 3H), 2,99 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 189,4, 160,2, 133,1, 126,6, 123,2, 117,3, 77,7, 70,6, 68,7, 66,9, 50,7, 23,2, 14,3, 12,1.

EM: *m/z* (%) 414 (M+3, 4), 413 (M+2, 21), 348 (12), 281 (18), 207 (100), 191 (10), 133 (9), 105 (10), 96 (11).

EMAR: C₂₀H₂₁FeNO₃S calc. [M]: 411,0592, exp.: 411,0597

7l': 4-carbamoil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol

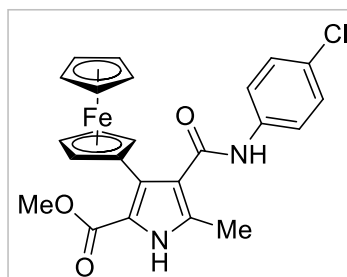
Cristal vermelho, rendimento 62%, PF: > 260 ° com decomposição.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,31 (s, 1H), 7,22 (sl, 1H), 7,08 (sl, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,04 (s, 5H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 167,9, 160,5, 131,5, 126,5, 121,3, 116,0, 78,7, 70,4, 68,9, 66,8, 50,6, 39,5, 11,7.

EM: *m/z* (%) 366 (M, 100), 329 (90), 298 (15), 281 (10), 144 (10), 112 (15).

EMAR: C₂₀H₂₁FeNO₃S calc. [M]: 366,0667, exp.: 366,0666.

7m': 4-((4-clorofenil)carbamoil)-3-(ferrocenil)-2-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol

Cristal vermelho, rendimento 75%, PF: > 244 °C com decomposição.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,65 (s, 1H, NH), 10,19 (s, 1H, NH), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,97 (s, 5H), 3,75 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164,5, 160,3, 138,2, 131,9, 128,3, 126,5, 126,5, 121,0, 120,6, 116,3, 78,3, 70,1, 68,6, 66,8, 50,5, 11,3.

EM: *m/z* (%) 476 (M, 30), 413 (10), 389 (90), 366 (100), 329 (10), 112 (10).

EMAR: C₂₄H₂₁ClFeN₂O₃ calc. [M]: 476,0590, exp.: 476,0589

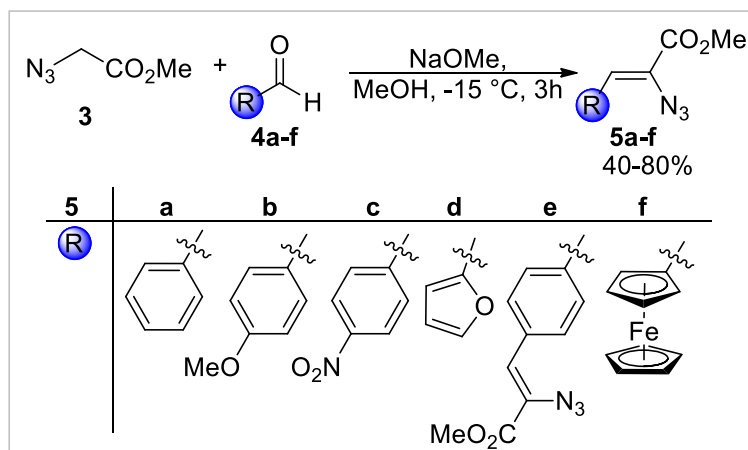
CONSIDERAÇÕES FINAIS

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos objetivos propostos inicialmente para a realização deste trabalho, analisando-se os novos métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, pode-se concluir que o objetivo principal foi alcançado. O desenvolvimento de novos processos sintéticos para obtenção de séries de pirróis tetrassubstituídos, primeiramente fundidos a um anel piridazinônico gerando pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas e, num segundo momento, envolvendo substituintes organometálicos se deu, não sem percalços, porém de maneira satisfatória.

- i.* Sintetizou-se uma série inédita de azido acrilatos de metila aril/heteroaril/metallocenil substituídos **5a-f** com bons rendimentos, através da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos **4a-f** e azido acetato de metila (**3**). Obteve-se o precursor **3** previamente via reação de substituição nucleofílica de cloro acetato de metila (**1**) com azida de sódio (**2**) (Esquema 39). A síntese se procedeu de maneira simples e eficiente e o manuseio das azidas ocorreu sem incidentes.

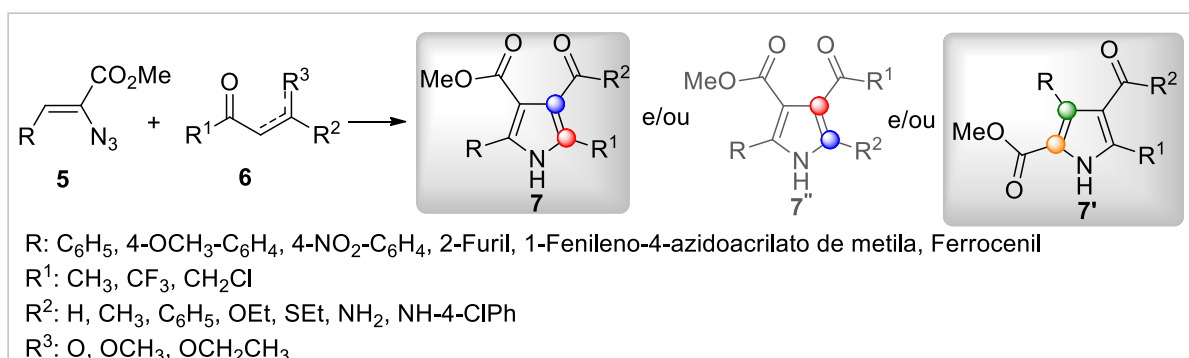
Esquema 39:



- ii.* Foi feito o estudo sobre a regioquímica de formação de pirróis tetrassubstituídos **7** e/ou **7''** através da reação de cicloadição [3+2] de azido acrilatos de metila aril/heteroaril/ferrocenil substituídos **5** e compostos 1,3-dicarbonílicos **6** e análogos, simétricos e não simétricos (Esquema 40). Observou-se que o regioisômero **7''** não foi isolado em nenhuma das reações. O pirrol **7** foi obtido unicamente para as reações entre azido vinilésteres aril/heteroaril substituídas **5a-e**, porém, para estas azidas, o uso de

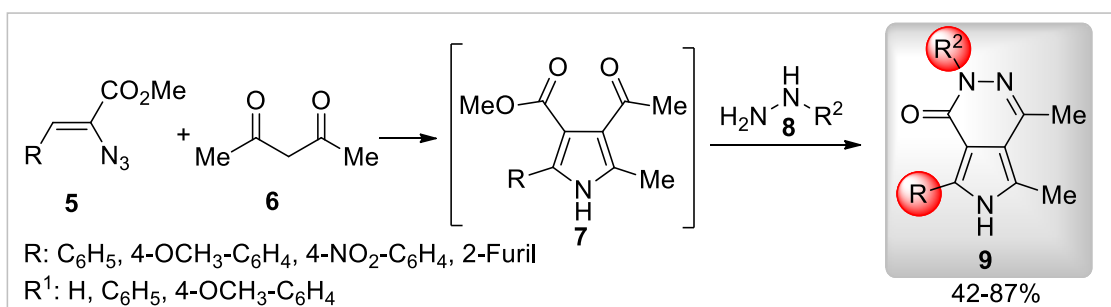
compostos dicarbonílicos não simétricos trifluormetil substituídos ou análogos 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-onas não resultou na formação dos pirróis **7**, **7'** ou **7''**. Ainda, inesperadamente, nas reações com ferrocenil azido acrilato de metila **5f**, obtiveram-se os pirróis **7'**, com regioinversão nos substituintes provenientes do azido viniléster, invertendo os grupos ligados às posições 2,3 do pirrol.

Esquema 40:



iii. Avaliou-se a possibilidade de inovação em reações de adição-ciclização entre pirróis polissubstituídos **7** e hidrazinas substituídas **8**, através do desenvolvimento de nova metodologia utilizando reações em cascata para a formação dos compostos-alvo pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **9** de maneira *one pot* (Esquema 41). A nova metodologia, partindo de azido vinilésteres e sem o isolamento dos intermediários reacionais, foi patenteada e posteriormente publicada em periódico internacional.

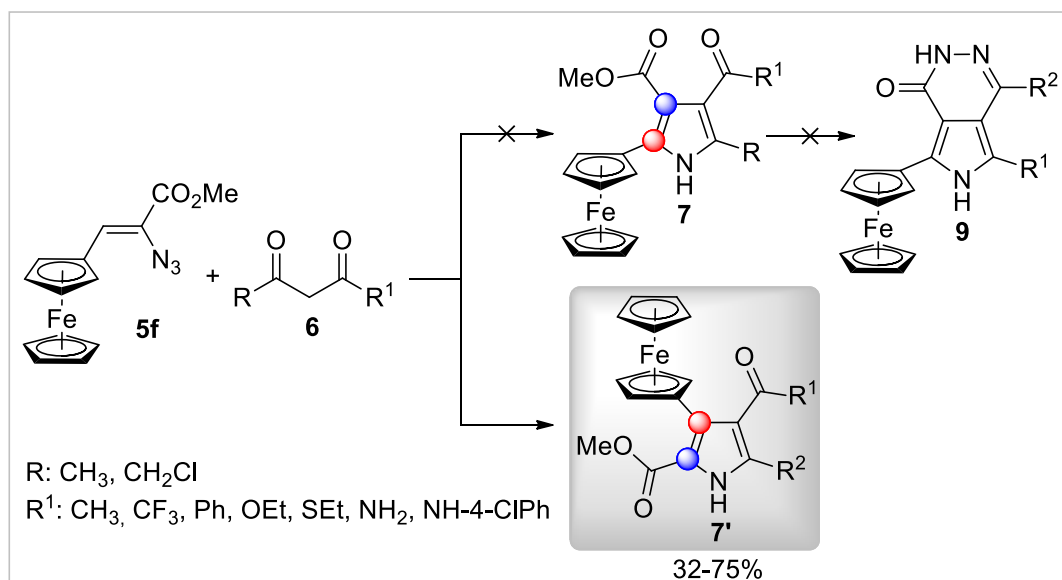
Esquema 41:



iv. Estudou-se o comportamento químico de substratos ferrocenil substituídos para geração de série inédita de pirróis **7'** (Esquema 42). Devido às características específicas do ferroceno, as condições reacionais necessitaram de otimização, resultando no

desenvolvimento de nova metodologia, utilizando irradiação de micro-ondas, para fornecer os pirróis ferrocenil substituídos. O tempo reacional foi reduzido drasticamente nesta nova metodologia e, apesar de a conversão não ser quantitativa, tem-se os rendimentos por satisfatórios, uma vez que sob as condições convencionas a reação de cicloadição [3+2] entre o ferrocenil azido acrilato de metila **5f** e os compostos 1,3-dicarbonílicos **6** sequer se procedeu. Estudos posteriores sobre a conversão dos pirróis **7'** à pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas ferrocenil substituídas **9'** obviamente não foram possíveis, visto que o pirrol gerado apresentou a regioinversão dos substituintes nas posições 2 e 3 dos pirróis, característica também atribuída à presença do ferroceno como catalisador desta regioinversão.

Esquema 42:

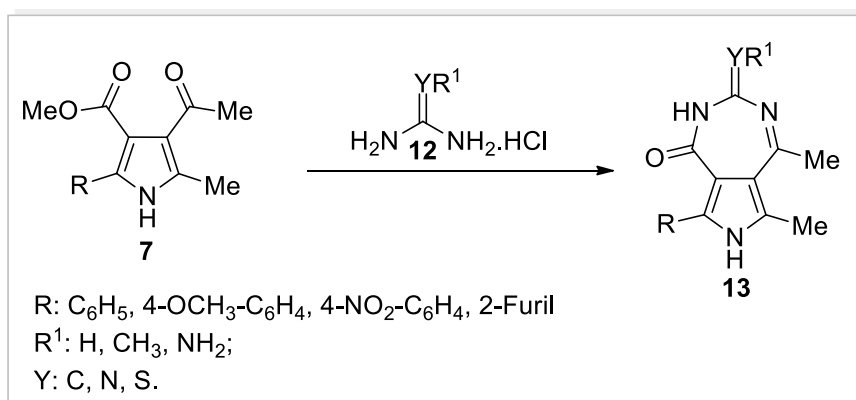


Ainda, salienta-se que as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C e – principalmente – de Difração de Raios-X foram fundamentais para a elucidação da estrutura dos compostos sintetizados nesta tese, principalmente ao comprovar a posição dos substituintes nos novos heterociclos sintetizados.

5.1 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Como perspectivas de continuação do presente trabalho, alguns testes preliminares foram efetuados e sugerem como possibilidade a realização de experimentos com reações de cicloadição de dinucleófilos diferenciados como amidinas substituídas **12** frente aos pirróis **7** na síntese de pirrolo[3,4-*e*]diazepinonas substituídas **13** (Esquema 43). Esta classe de moléculas, citada na literatura como análogos de sistemas diazepínicos, apresenta uma série de atividades biológicas junto ao sistema nervoso.⁶² Posteriormente, testes acerca de protocolos *one pot* ou sob irradiação de micro-ondas para a síntese de nova série de compostos **13** também são viáveis.

Esquema 43:



62. a) Lepetit, R.; Mariani, L.; Tarzia, G. **1,7-Dihydro-pyrrolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-2-1H-one derivatives**. Itália, Pat. Appl. EP 82/0066762 A2; b) Zanolo, G.; Giachetti, M C.; Canali, S.; Bernareggi, A.; Tarzia, G.; Assandri, A. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1986**, *11*, 151. c) Liang, M.; Saiz, C.; Pizzo, C.; Wipf, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6810.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125; b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. **Comprehensive heterocyclic chemistry: structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds**. Oxford, Pergamon Press, 1984; c) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. **Modern Heterocyclic Chemistry**, Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2011.
2. Silva, L. E. **Heterociclos Aromáticos Nitrogenados – Síntese e Potencial Quimioterápico**. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Santa Catarina. 2006.
3. a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre, Artmed, 2001.
4. Gomtsyan, A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 7.
5. Pharma Hoje, Hipolabor, disponível em: <http://www.hipolabor.com.br/blog/2015/07/02/hipolabor-informa-os-7-remedios-mais-vendidos-no-brasil/>. Acesso em 03/12/2015.
6. a) Ko, T. C.; Hour, M. J.; Lien, J. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C.; Huang, L. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 279; b) Wang, Y., Zeng, F., Zimmerman, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5459; c) Cavalcanti, B. C.; Sombra, C. M. L.; Oliveira, J. H. H. L.; Berlinck, R. G. S.; Moraes, M. O.; Pessoa, C. *Comp. Biochem. Physiol. C.* **2008**, *147*, 409; d) Yanagisawa, H.; Nakao, H.; Ando, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 1080.
7. a) Yates, F. S.; Boulton A. J.; McKillop A. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, Oxford, Pergamon, 1984, vol. 2; b) Walsh, C. T.; Tsodikova, G.; Jones, A. R. H. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517; c) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213; d) Su, T. L.; Lee, T. C.; Kakadiya, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 609; e) Biava, M. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1859. f) Almerico, A. M.; Diana, P.; Barraja, P.; Dattolo, G.; Mingoia, F.; Loi, A. G.; Scintu, F.; Milia, C.; Puddu, I.; La Colla, P. *Farmaco* **1998**, *53*, 33; g) Pelkey, E. T. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2005**, *17*, 109.
8. a) Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R.; Grazynski, L. L. **The porphyrin handbook**, San Diego, Academic Press, 2000, vol. 2; b) Srinivasan, A.; Furuta, H. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 10.

9. a) Hudson, R. D. A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *47*, 637; b) Nguyen, P.; Gomez-Elipse, P.; Manners, I.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1515; c) Whittal, I. R.; McDonagh, A. M.; Humphrefeyi, M. G. *Adv. Organomet. Chem.* **1998**, *42*, 291; d) Uno, M.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1714; e) Togni, A.; Hayashi T. **Ferrocene: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis and Materials Science**, New York, VCH, 1995; f) Balavoine, G. G. A.; Daran, J. C.; Iftime, G.; Lacrolx, P. G.; Manoury, E.; Delaire, J. A.; Fanton, I. M.; Natatani, K.; Bella, S. D. *Organometallics* **1999**, *18*, 21; g) Liu, J.; Castro, R.; Abboud, K. A.; Kaifer, A. E.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6973; h) Biernat, J. F.; Wilczewski, T. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2521; i) Akabori, S.; Habata, Y.; Sakamoto, Y.; Sato, M.; Ebine, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 537; j) Torres, J. C.; Pilli, R. A.; Vargas, M. D.; Violante, F. A.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4487; k) Sarhan, A. A. O.; Izumi, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *675*, 1; l) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1; m) Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Schwanz, T. G.; Meyer, A. R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Het. Chem.* **2014**, *51*, 1333; n) Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143; o) Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2297.
10. a) Hanzlik, R. P.; Soine, P.; Soine, W. H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 424; b) Pansuriya, P. B.; Patel, M. N. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 926 (e referências); c) Zecri, O.; Hillard, E. A.; Top, S.; Vessiéres, A.; Pigeon, P.; Plamont, M.; Huche, M.; Boutamine, S.; McGlinchey, M. J.; Bunz, H. M.; Jaouen, G. *Dalton Trans.* **2009**, *22*, 4318; d) Joksovic, M. D.; Markovic, V.; Juranic, Z. D.; Stanojkovic, T.; Jovanovic, L. S.; Damljanovic, I. S.; Szeseyi, K. M.; Todorovic, N.; Trifunovic, S.; Vukicevic, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3935; e) Pan, X. H.; Liu, X.; Zhao, B. X.; Xie, Y. S.; Shin, D. S.; Zhang, S. L.; Zhao, J.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9093; f) Nguyenb, A.; Marsaud, V.; Bouclier, C.; Top, S.; Vessieres, A.; Pigeon, P.; Gref, R.; Legrand, P.; Jaouen, G.; Renoir, J. M. *Int. J. Pharm.* **2008**, *347*, 128; g) Spencer, J.; Mendham, A. P.; Kotha, A. K.; Richardson, S. C. W.; Elizabeth, A.; Hillard, E. A.; Jaouen, G.; Malec, L.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2009**, *6*, 918; h) Ferreira, A. P.; Silva, J. L. F.; Duarte, M. T.; Piedade, M. F. M.; Robalo, P. M.; Harjivan, S. G.; Marzano, C.; Gandin, V.; Marques, M. M.; *Organometallics* **2009**, *28*, 5412.
11. a) Itoh, T.; Shirakami, S.; Ishida, N.; Yamashita, Y.; Yoshida, T.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1657; b) Guillon, J.; Moreau, S.; Mouray, E.;

- Sinou, V.; Forfar, I.; Fabre, S. B.; Desplat, V.; Millet, P.; Parzy, D.; Jarry, C.; Grellier, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9133; c) Wu, X.; Wilairatb, P.; Go, M. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299; d) Biot, C.; Daher, W.; Chavain, N.; Fandeur, T.; Khalife, J.; Dive, D.; Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2845; e) Biot, C.; Dessolin, J.; Ricard, I.; Dive, D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4678; f) Wu, X.; Tiekink, E. R. T.; Kostetski, I.; Kocherginsky, N.; Tan, A. L. C.; Khoo, S. B.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *27*, 175; g) Biot, C.; Caron, S.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *XLI*, 911.
12. a) Long, B.; He, C.; Yang, Y., Xiang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1181; b) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1; c) Damljanovic, I.; Vukicevic, M.; Radulovic, N.; Palic, R.; Ellmerer, E.; Ratkovic, Z.; Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093; d) Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D.; Vukicevic, M.; Ratkovic, Z. *Synlett* **2006**, *16*, 2581.
13. Jin, Z.; Huo, A.; Liu, T.; Hu, Y.; Liu, J.; Fang, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1226.
14. Biot C.; Francois N.; Maciejewski L.; Brocard J.; Poulain D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 839.
15. Champdore, M.; Fabio, G. F.; Messere, A.; Montesarchio, D.; Piccialli, G.; Loddo, R.; Collad, M. L.; Colla, P. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6555.
16. Marco-Contelles, J.; Leon, R.; Morales, E.; Villarroya, M.; Garcia, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5203.
17. a) Schneider, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 627; b) Wermuth, C. G. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 935.
18. a) Fox, B. M.; Iio, K.; Li, K.; Cho, R.; Takashi, I.; Jackson, S.; Sagawa, S.; Shan, B.; Tanaka, M.; Yoshida, A.; Kayser, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6030; b) Merck & Co. Inc.; Anker, N. B.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Munoz, B.; Petpiboon Prasit; Stearns, B. A. **Treatment of neuropathic pain with 6H-pyrrolo[3,4-d]pyridazine compounds**. PTC Int. Appl. WO 2004006836 A2. 2003; c) Bantick, J.; Cooper, M.; Thorne, P.; Perry, M. **Novel Compounds** PTC Int. Appl. WO 9929695 A1. 1999; d) Cho, T. P.; Jun, F.; Li, H.; Zhe, X.; Ling, C.; Xu, Z.; Lei, Z.; Bing, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6437; e) Zwick, E.; Bange, J.; Ulrich, A. *Endocrinol. Relat. Cancer* **2001**, *8*, 161; f) Malinka, W.; Redzicka, A.; Wiesek, M. J.;

- Filipek, B.; Dybala, M.; Karczmarzyk, Z.; Lipkowska, Z. U.; Kalicki, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4992.
19. a) Malinka, W.; Redzicka, A.; Lozach, O. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 457; b) Malinka, W. *Pharmazie* **2001**, *56*, 384; c) Stearns, B. A.; Anker, N.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Chen, C.; Cramer, M.; Hu, T.; Jiang, X.; Park, K.; Ren, K. K.; Sablad, M.; Santini, A.; Schaffhauser, H.; Urban, M. O.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1295.
20. Braise, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 5188.
21. a) Eicher, T; Hauptmann, S. **The Chemistry of Heterocycles**. Londres, Wiley, 2003. 2^a ed.; b) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635; c) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367.
22. a) Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140; b) Zhao, M. N.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 608; c) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384; d) Wu, G.; Su, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5278; e) Chernyak, N.; Nuchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12466; f) Meng, L.; Wu, K.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5853; g) Teo, W. T.; Rao, W.; Koh, M. J.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508; h) Chiba, S.; Feng Y.; Lapointe, W. G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313; i) Nagarapu, L.; Mallepalli, R.; Yeramanchi, L.; Bantu, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3401; j) Low, C. M. R.; Buck, I. M.; Cooke, T.; Cushnir, J. R.; Kalindjian, S. B.; Kotecha, A.; Pether, M. J.; Shankley, N. P.; Vinter, J. G.; Wright, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6790; k) Das, B.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P.; Veeranjanyulu, B. *Synthesis* **2010**, *10*, 1625.
23. a) Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 368; b) Zhu, Y. J.; Wang, W. W.; Qi, R. J.; Hu, K. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1410; c) Tsuji, M.; Hashimoto, M.; Nishizawa, Y.; Kubokawa, M.; Tsuji, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 440; d) Collins, J. M.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1141; e) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127; f) Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Migallon, A. S.; Prieto, P.; Carrillo, J. R.; Vazquez, E.; Gomez, M. V.; Herrero, M. A. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2007**, *10*, 877.
24. a) Zhao, W.; Chen, F. E. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873; b) Marinozzi, M.; Marcelli, G.; Carotti, A.; Natalini, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7019; c) Chung, T.-W.; Hung, Y. T.; Thikekar, T.; Paike, V. V.; Lo, F. Y.; Tsai, P. H.; Liang, M. C.; Sun, C. M. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 442; d) Baumann, M.; Garcia, A. M. R.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol.*

- Chem.* **2015**, *13*, 4231; e) Adams, J.; Hardin, A.; Vounatsos, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9895.
25. a) Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, *13*, 377; b) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3557.
26. Smolinsky, G. *J. Org. Ann. Chem.* **1865**, *135*, 131.
27. a) Patai, S. **The chemistry of the azido group**. Nova York, Wiley, 1971; b) Patai, S.; Rappoport, Z. **The Chemistry of Halides, Pseudo-halides and Azides, Supplement D**. Chichester, Wiley, 1983; c) Patai, S. **Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides**. Chichester, Wiley, 1995.
28. a) Hassner, A.; Levy, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4203; b) Fowler, F. W.; Hassner, A.; Levy, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2077; c) Cruz, C. R. A.; Kennedy, A. R.; Rodriguez, M. S.; Suarez, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3729; d) Florent, J. C.; Monneret, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, *5*, 1171; e) Wengel, J.; Lau, J.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3591; f) Liberek, B.; Sikorski, A.; Melcer, A.; Konitz, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 795; g) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, C. S. J.; Cardoso, A. L.; Rocha Gonsalves, A. M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6203.
29. a) Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 1599; b) Stokes, B.J.; Dong, H.; Leslie, B.E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500.
30. a) Telvekar, V. N.; Takale, B. S.; Bachhav, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5056; b) Gilchrist, T. L. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51.
31. a) Hortmann, A. G.; Robertson, D. A.; Gillard, B. K. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 322; b) Hassner, A.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2869; c) Timén, S. A.; Risberg, E. K.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5339.
32. Hassner, A.; Wiegand, N. H.; Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3176.
33. Belinka, B. A.; Hassner, A.; Hendler, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 631.
34. Yu, W.; Chen, W.; Liu, S.; Shao, J.; Shao, Z.; Lin, H.; Yu, Y. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1953.
35. a) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J. L.; Glorius, F. *Chem. –Eur. J.* **2014**, *20*, 3874; b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322; c) Farney, E. P.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 793.

36. Zanatta, N.; Schneider, M. F. M. J.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
37. Ng, E. P. J.; Wang, Y. F.; Hui, B. W. Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7728.
38. Wang, Y. F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5019.
39. Ng, P. J.; Wang, Y. F.; Chiba, S. *Synlett* **2011**, *6*, 783.
40. Pfaff, U.; Hildebrandt, A.; Korb, M.; Lang, H. *Polyhedron* **2015**, *86*, 2.
41. Goetsch, W. R.; Solntsev, P. V.; Stappen, C. V.; Purchel, A. A.; Dudkin, S. V.; Nemykin, V. N. *Organometallics* **2014**, *33*, 145.
42. a) Meade, E. A.; Wotrin, L. L.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3834; b) Meade, E. A.; Wotrin, L. L.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 794;
43. a) Kimura, T.; Fujihara, Y.; Shibakawa, N.; Fujiwara, H.; Itoh, E.; Matsunobu, K.; **Preparation of pyrrolopyridazine derivatives having antibacterial activity against *Helicobacter pylori* as antiulcer agents.** PTC. Appl. WO 95/19980. 1995; b) Grundler, G.; Bilfinger, J. S.; Schaefer, H.; Rainer, G.; Klemm, K.; Schudt, C.; Simon, A. W.; Riegel, R.; Postius, S. **Preparation of benzyl (arylalkoxy)pyrrolopyridazines as ulcer inhibitors.** PTC Int. Appl. WO 92/06979. 1992; c) Grundler, G.; Georg, R. G.; Schaefer, H.; Bilfinger, J. S.; Klemm, K.; Simon, A. W.; **Pyrrolopyridazines with gastrointestinal protective action.** PTC Int. Appl. WO 93/08190. 1993; d) Iwabuchi, H.; Hagihara, M.; Shibakawa, N.; Matsunobu, K.; Fujiwara, H. **Pyrrolopyridazine compounds.** PTC Int. Appl. EP 1254907 A1. 2001. e) Hagihara, M.; Shibakawa, N.; Matsunobu, K.; Fujiwara, H.; Keiichi, I. **Preparation of optically active pyrrolopyridazine compounds as antiulcer agents.** PTC Int. Appl. WO 2000077003 A1. 2000.
44. Kulagowski, J. J.; Lesson, P. D. **4-Hydroxypyrrolo[1,2-*b*]pyridazin-2(1*H*)-one NMDA and AMPA receptor antagonist.** PTC Int. Appl. GB 2265372. 1993.
45. Giovannoni, M. P.; Cesari, N.; Graziano, A.; Vergelli, C.; Biancalani, C.; Biagini, P.; Piaz, V. D. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 309.
46. Ohtani, M.; Fuji, M.; Yoshikazu, Y.; Adachi, M. **Pyrrolo[1,2-*b*]pyridazine derivatives having *spla2* inhibitory effect .** PTC Int. Appl. WO 9959999. 1999.
47. Ostby, O. B.; Gunderson, L. L.; Rise, F.; Antonsen, O.; Fosnes, K.; Larsen, V. *Arch. Pharm.* **2001**, *334*, 21.

48. Pamuk, M.; Algi, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7117.
49. Luth, A.; Lowe, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1478.
50. Csókás, D.; Zupkó, I.; Károlyi, B. I.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Pallóc, A.; Czugler, M.; Csámpai, A. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *743*, 130.
51. Jana, S.; Clements, M. D.; Sharp, B. K.; Zheng, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3736.
52. a) Machado, A. A. S. C. *Quim. Nova*, **2011**, *34*, 1291; b) Marinozzi, M.; Marcelli, G.; Carotti, A.; Natalini, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7019; c) Zhao, W.; Chen, F. E. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873; d) Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *11*, 1967.
53. Os dados cristalográficos para as estruturas de **9c** e **7f'** foram depositados junto ao Cambridge Crystallographic Data Centre com o número de depósito CCDC 1056078 e 1442034, respectivamente. As cópias dos dados podem ser obtidas gratuitamente, a pedido ao CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223 336033 ou deposit@ccdc.com.ac.uk).
54. Gandini, A.; Belgacem, M. N. **Progress in Polymer Science**. Canada, Elsevier. 1997.
55. Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30.
56. Toma, S.; Sebesta, R. *Synthesis* **2015**, *47*, 1683 (e referências).
57. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**. Nova York Pergamon Press. 1996.
58. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. **2006**. APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), SADABS (Versão 2004/1), XPREP (Versão 2005/4).
59. Sheldrick, G. M. SHELX-97, **Programs for solution and Refinement of Crystal Structures**, Universidade de Göttingen, Alemanha. 1997.
60. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.
61. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
62. a) Lepetit, R.; Mariani, L.; Tarzia, G. **1,7-Dihydro-pyrrolo[3,4-e][1,4]diazepin-2-1H-one derivatives**. Itália, Pat. Appl. EP 82/0066762 A2; b) Zanolò, G.; Giachetti, M C.; Canali, S.; Bernareggi, A.; Tarzia, G.; Assandri, A. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1986**, *11*, 151. c) Liang, M.; Saiz, C.; Pizzo, C.; Wipf, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6810.

ANEXO I

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C

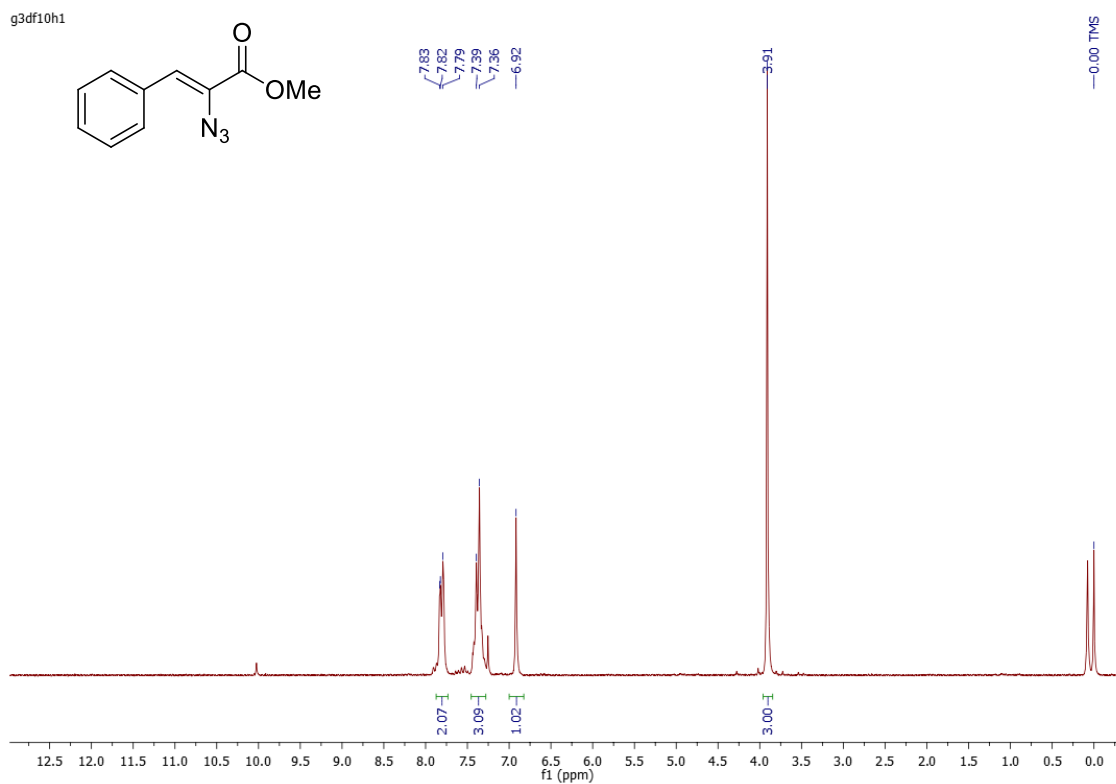
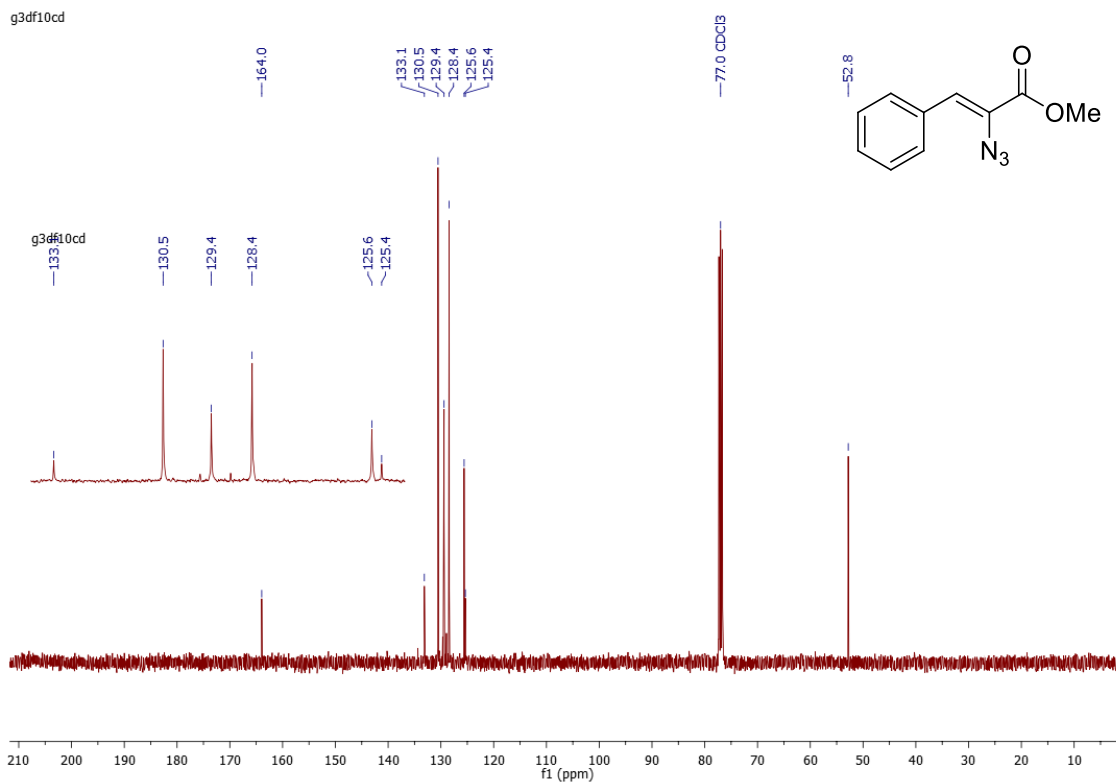
Anexo I - Espectros de RMN ^1H e ^{13}C Figura 30 – Espectro de RMN ^1H (200 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-fenilacrilato de metila (5a).Figura 31 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-fenilacrilato de metila (5a).

Figura 32 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(4-metoxifenil) acrilato de metila (5b).

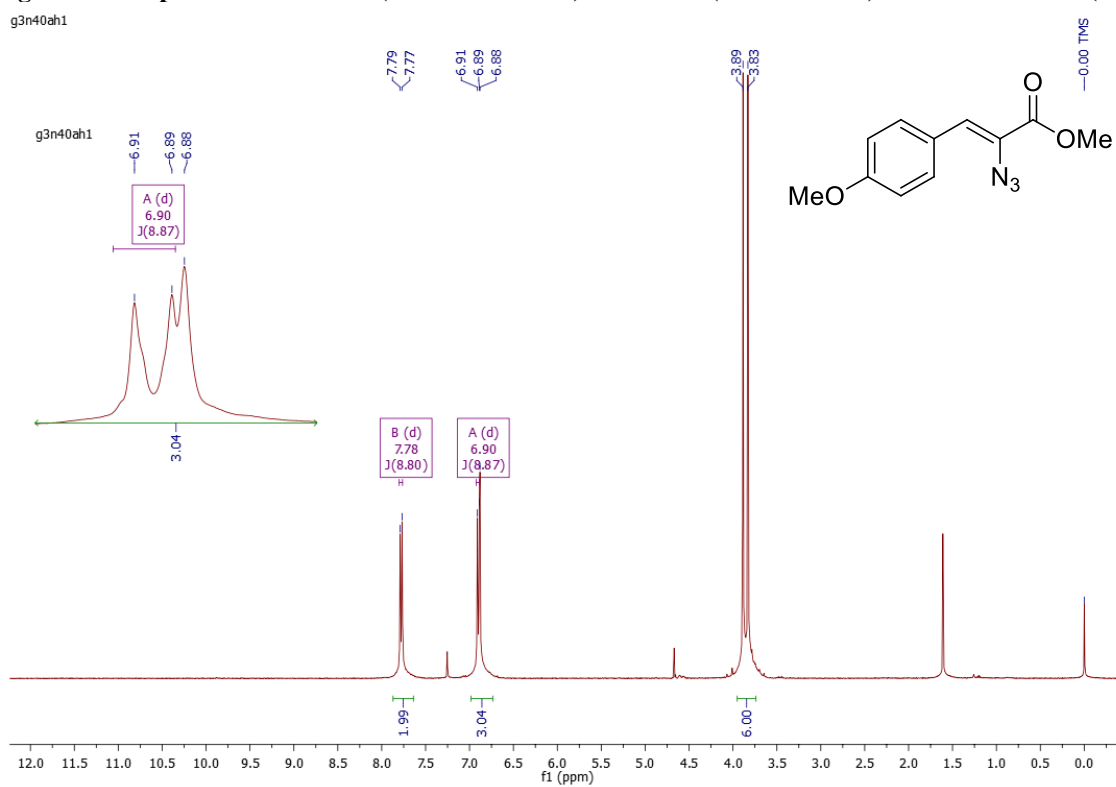


Figura 33 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(4-metoxifenil) acrilato de metila (5b).

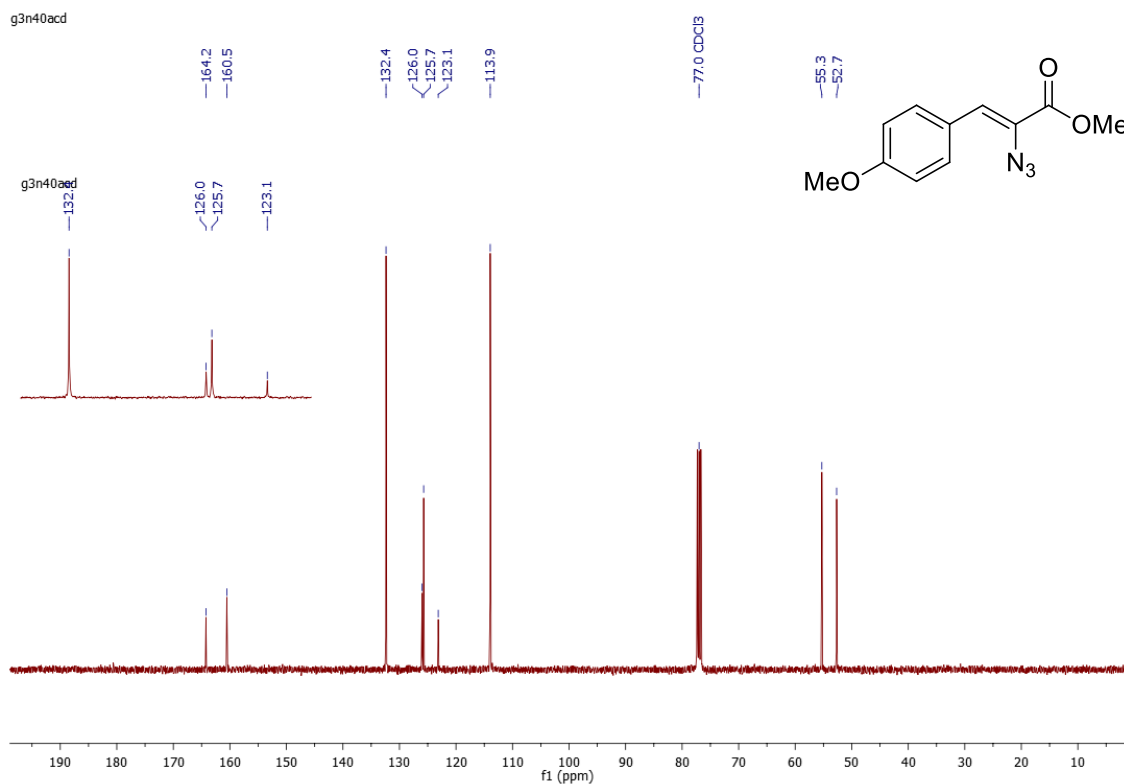


Figura 34 – Espectro de RMN ^1H (200 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(4-nitrofenil)acrilato de metila (5c).

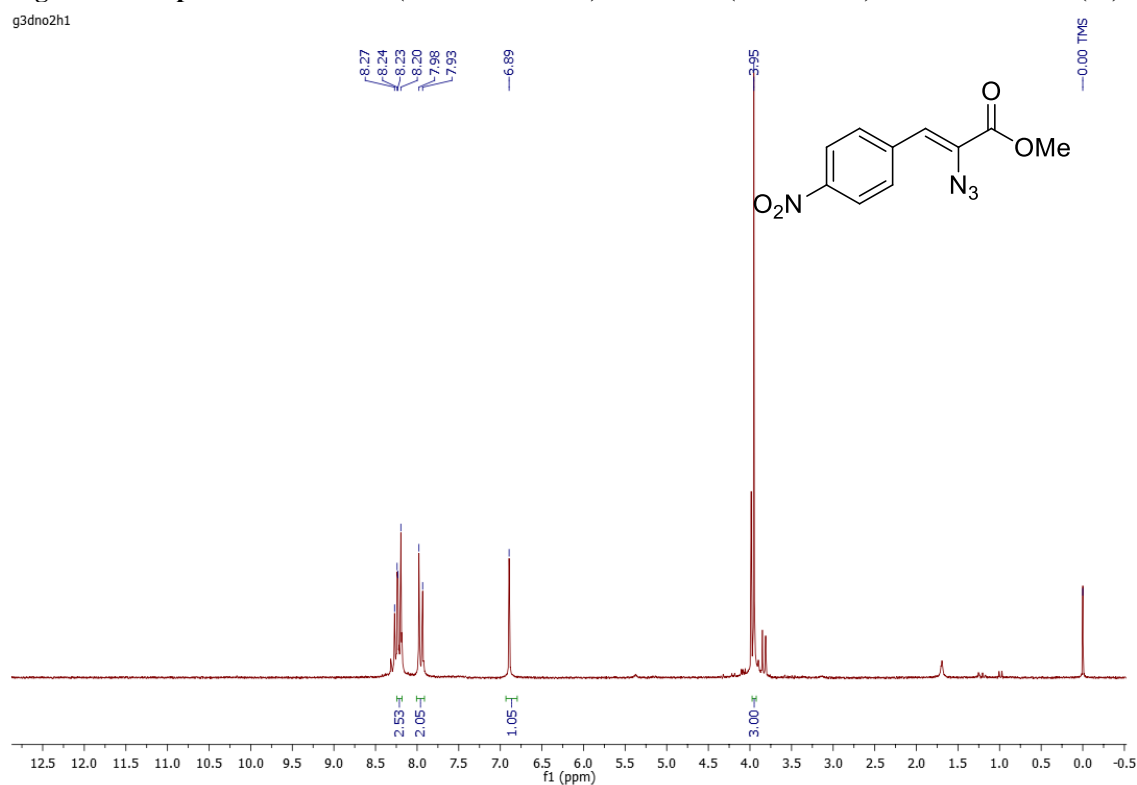


Figura 35 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(4-nitrofenil)acrilato de metila (5c).

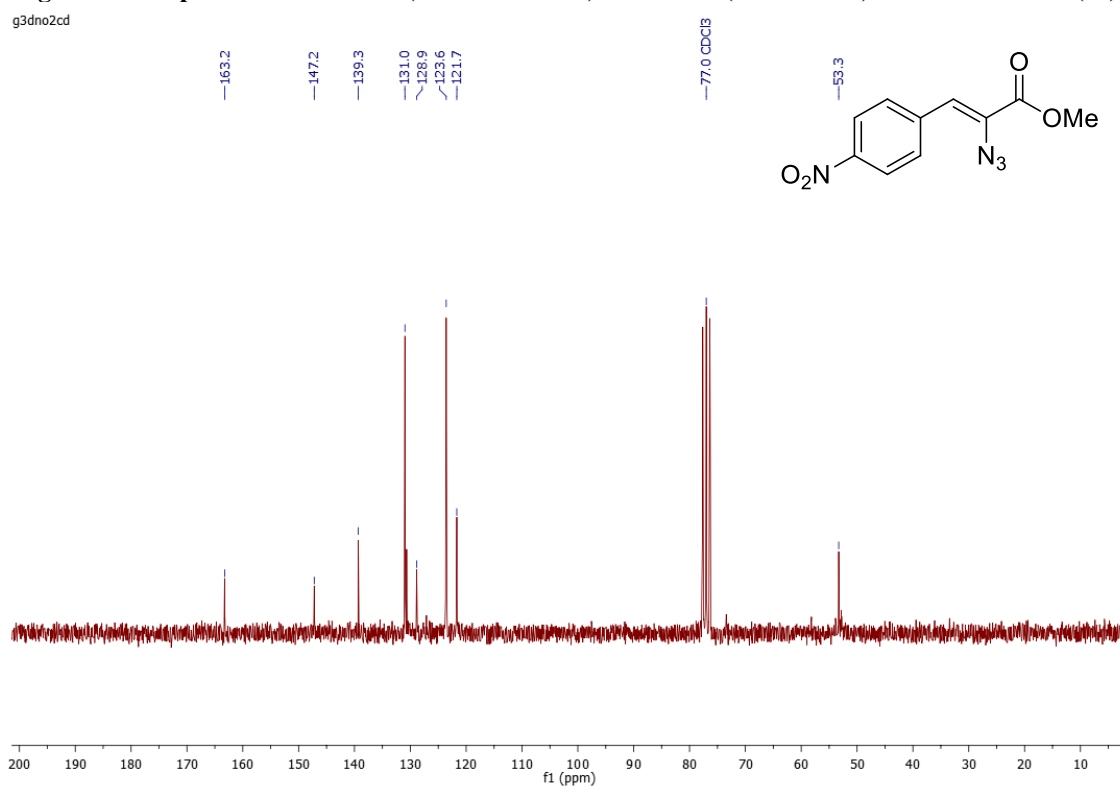


Figura 36 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ CDCl_3) 2-azido-2-(furan-2-il)acrilato de metila (5d).

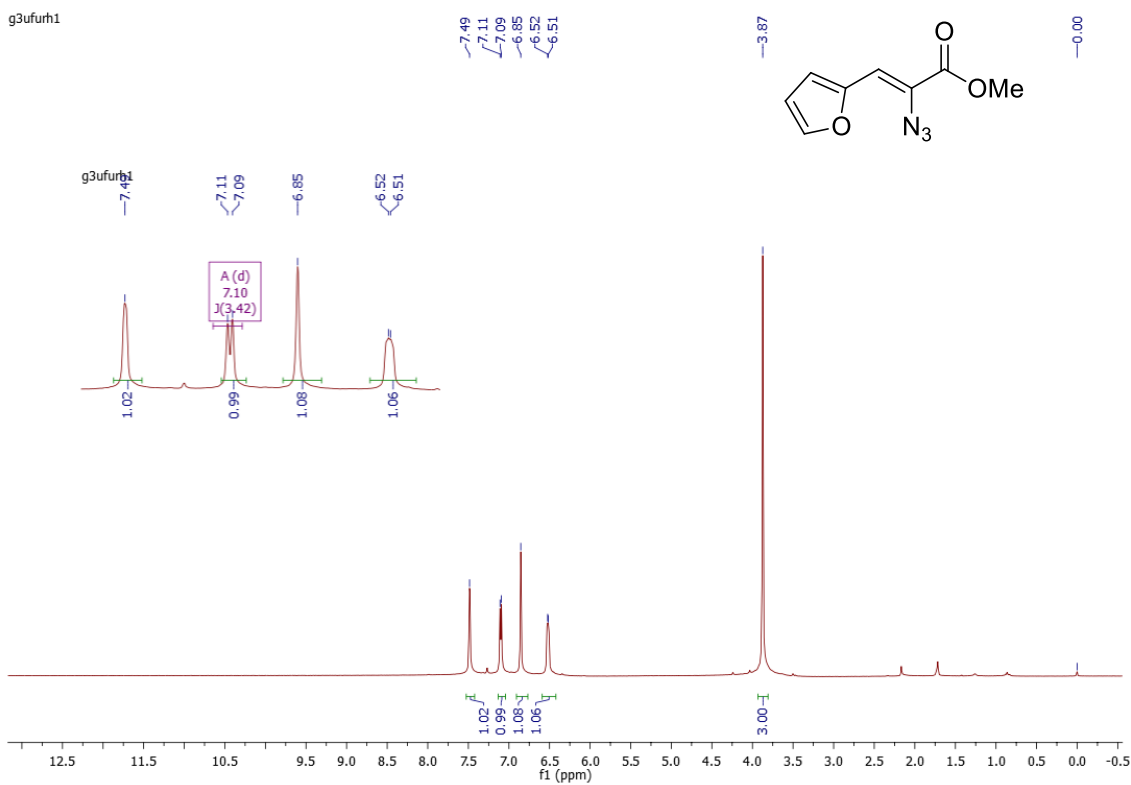


Figura 37 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ CDCl_3) 2-azido-2-(furan-2-il)acrilato de metila (5d).

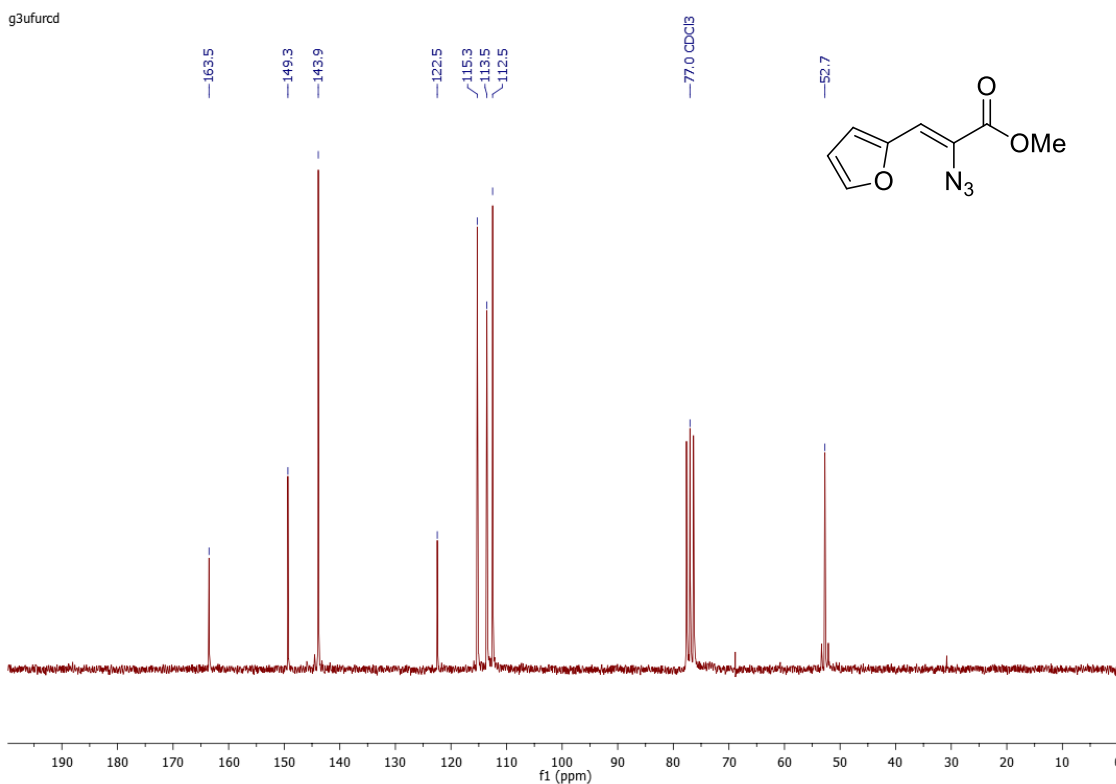


Figura 38 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 3,3'-(1,4-fenileno)-bis-2-azidoacrilato de dimetila (5e).

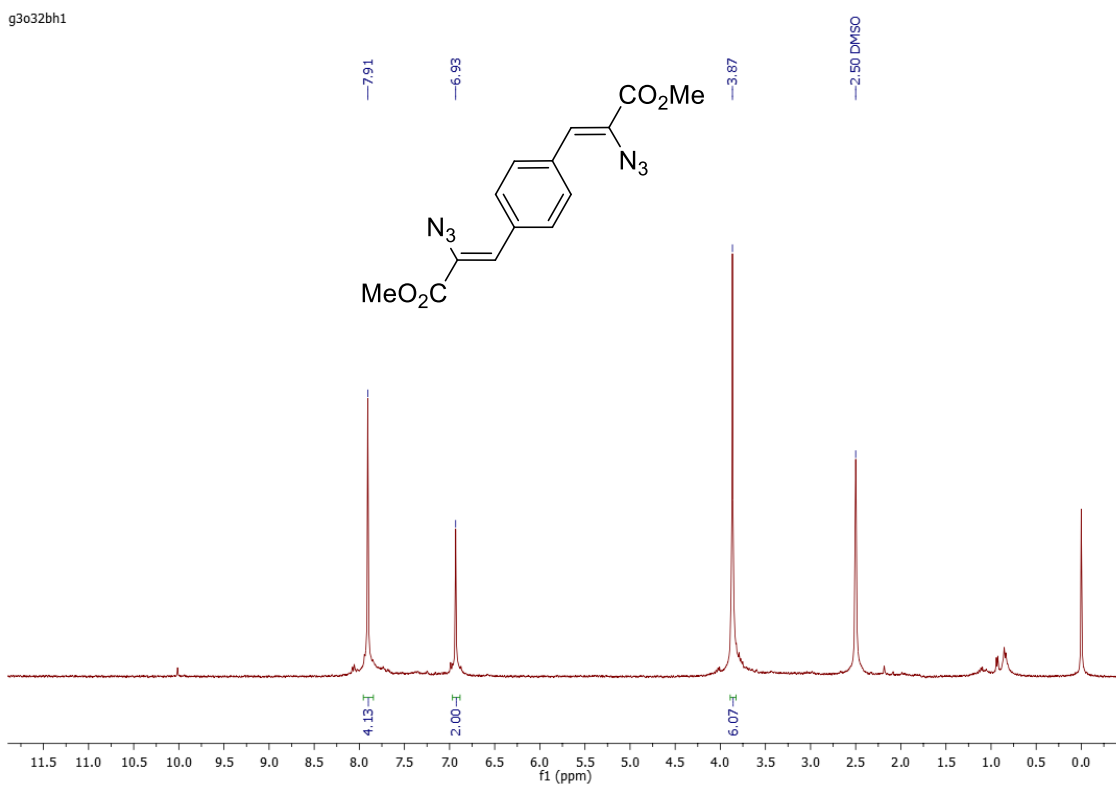


Figura 39 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 3,3'-(1,4-fenileno)-bis-2-azidoacrilato de dimetila (5e).

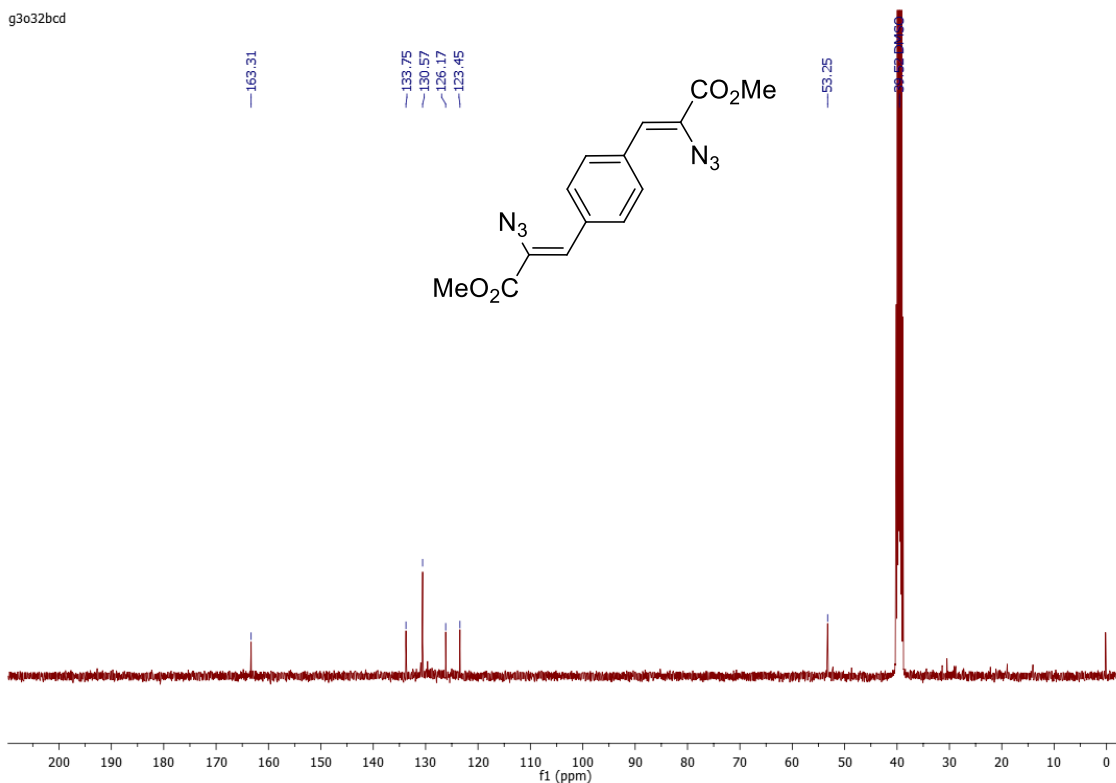


Figura 40 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f).

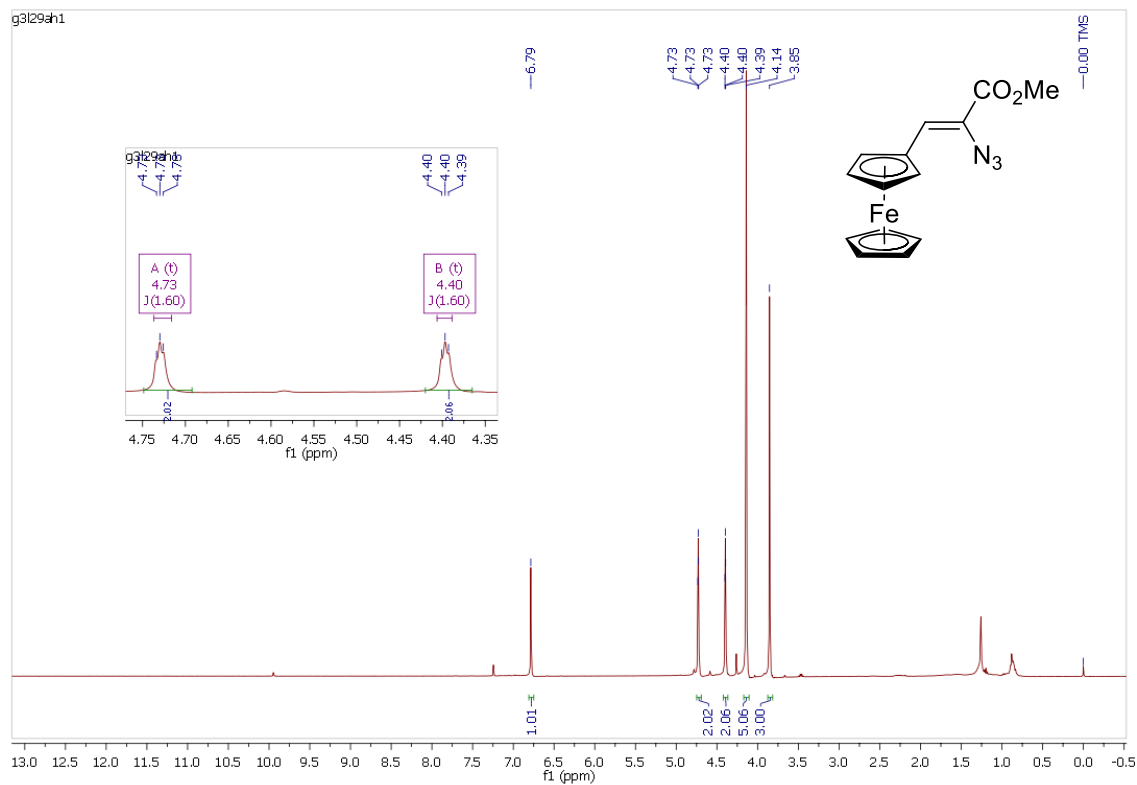


Figura 41– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/ CDCl_3) 2-azido-3-(ferrocenil)acrilato de metila (5f).

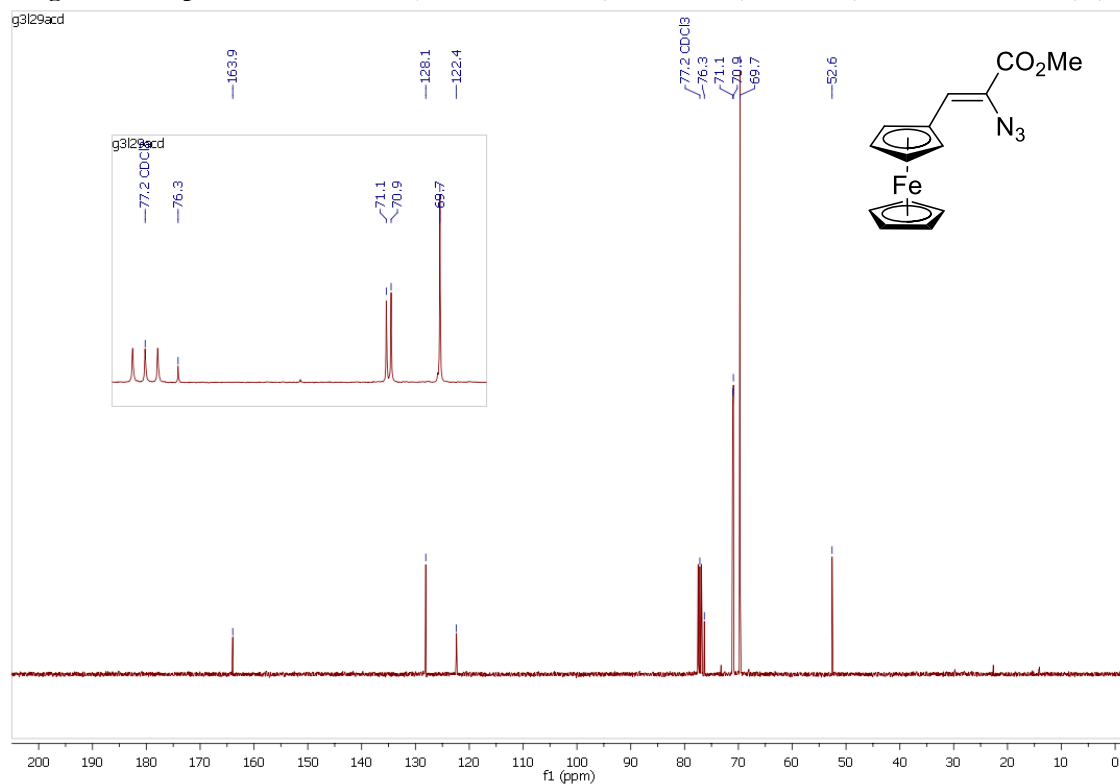


Figura 42– Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (7a).

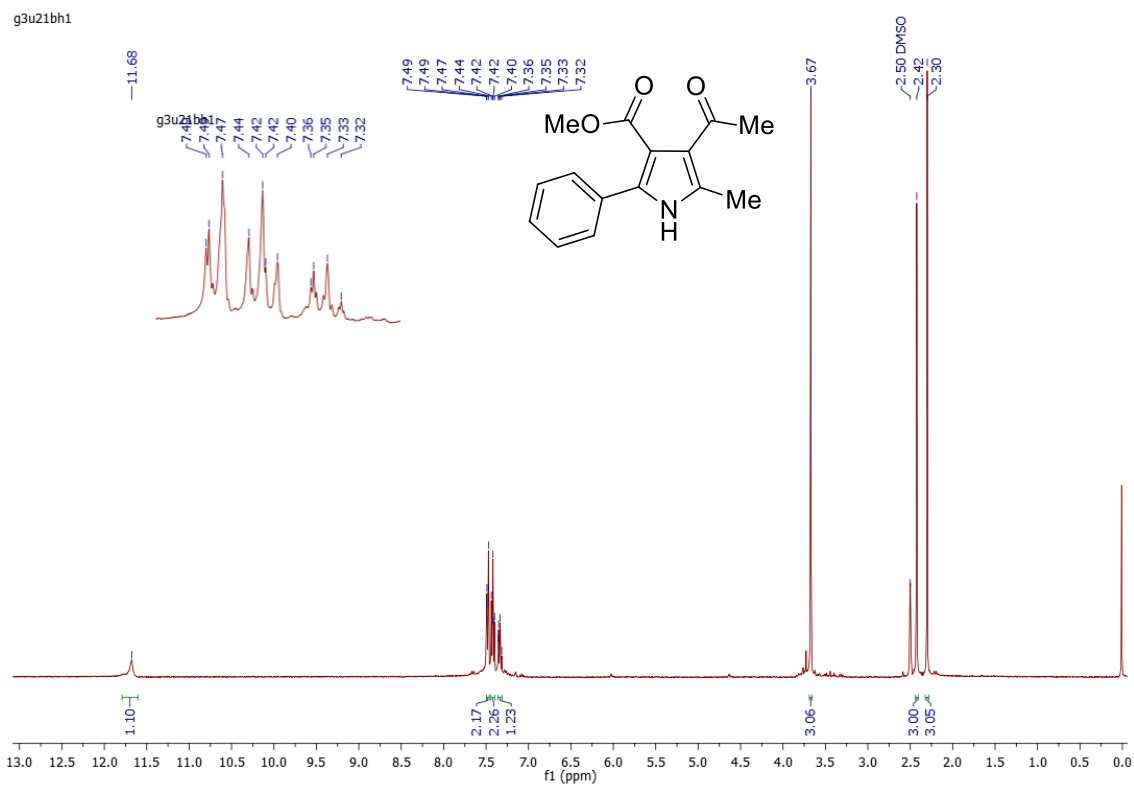


Figura 43 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (7a).

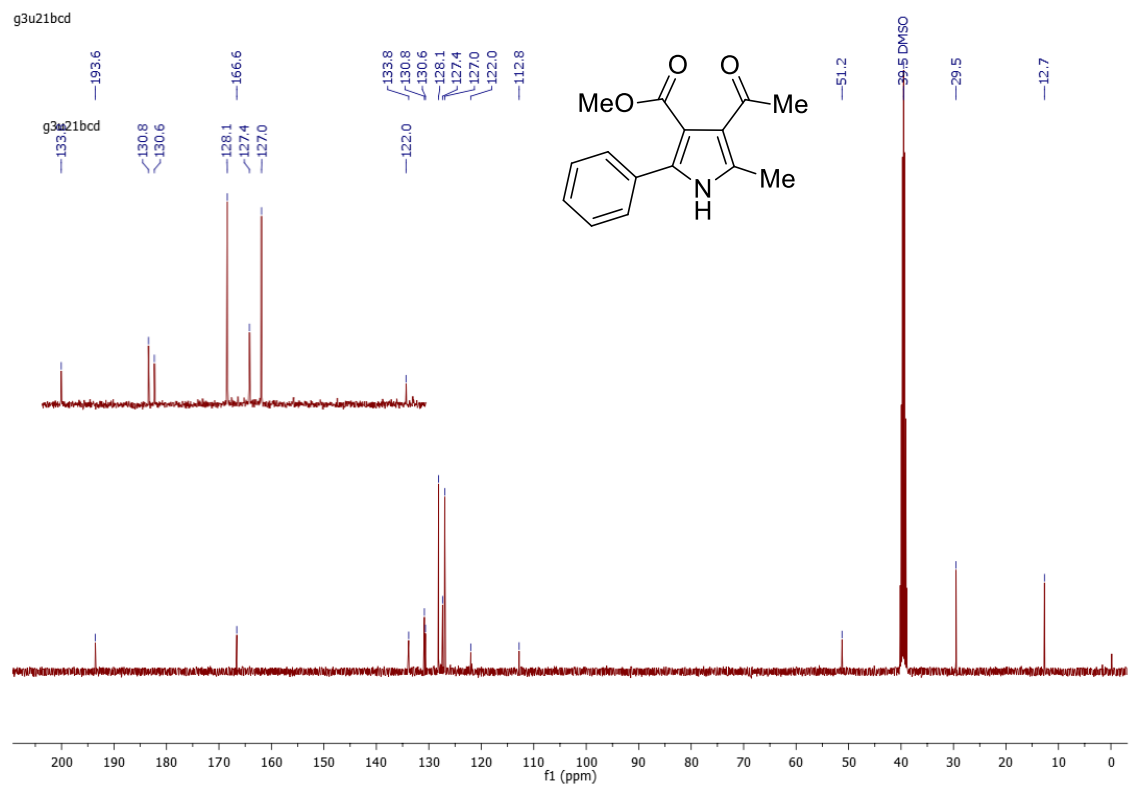


Figura 44 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 3-dimetilcarboxilato-2,2'-(1,4-fenileno)bis(4-acetil-5-metil-1H-pirrol (7m).

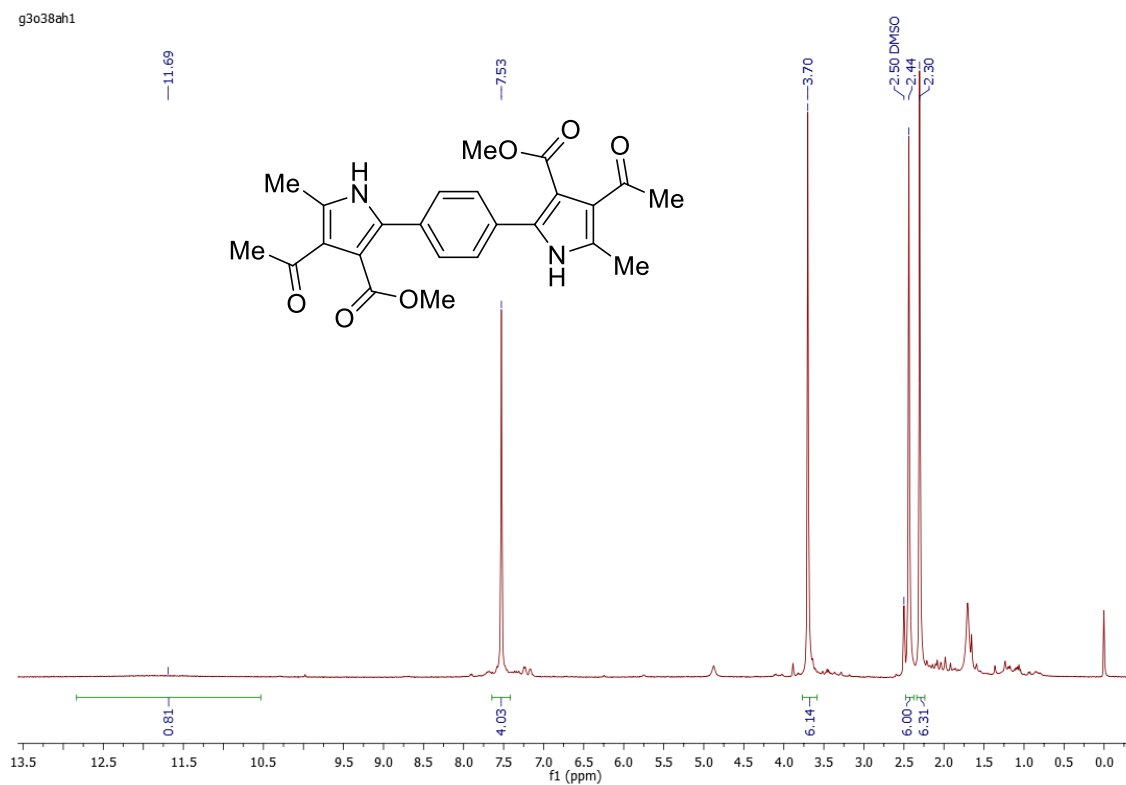


Figura 45 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 3-dimetilcarboxilato-2,2'-(1,4-fenileno)bis(4-acetil-5-metil-1H-pirrol (7m).

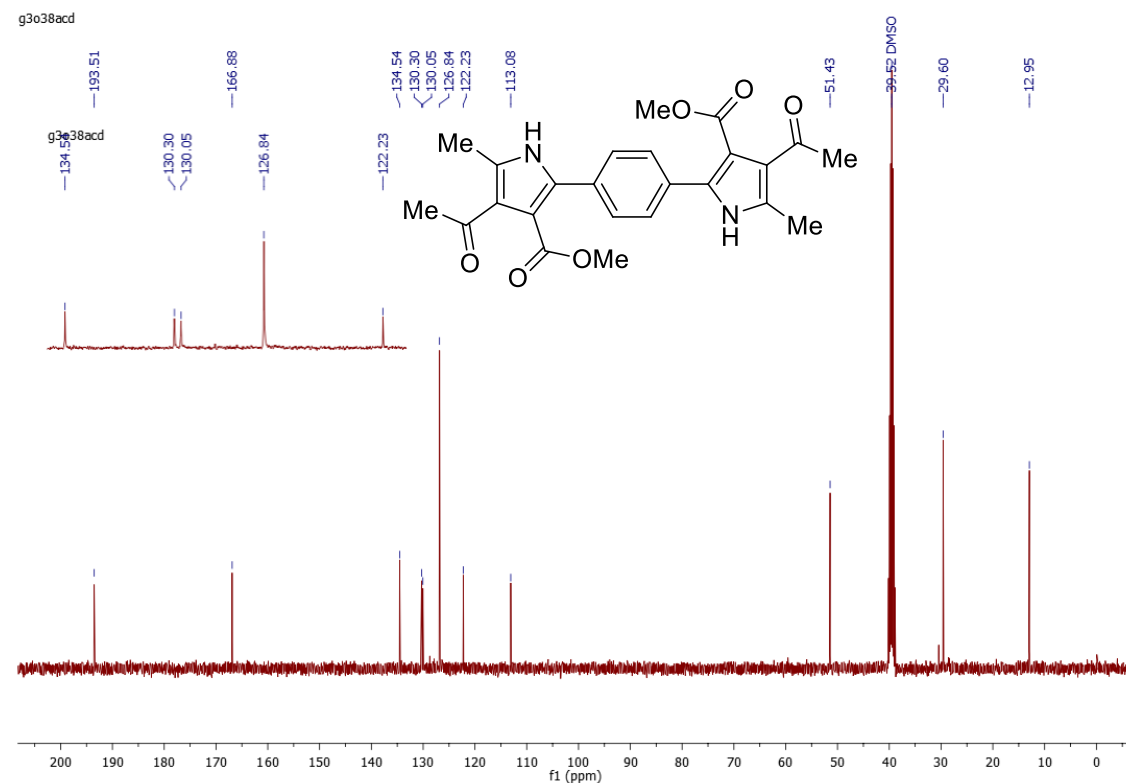


Figura 46 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 3-metilcarboxilato-4-(*N*-isonicotinoiletano hidrazonoil)-5-metil-2-fenil-1*H*-pirrol (8f').

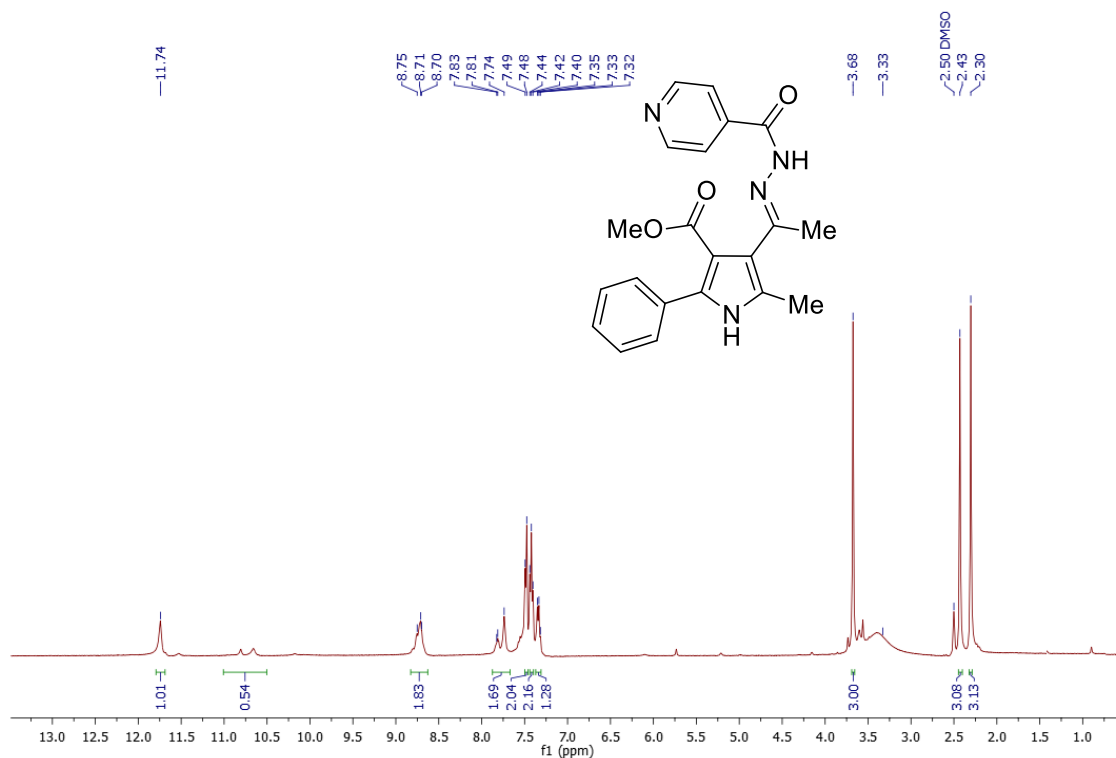


Figura 47 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 3-metilcarboxilato-5-metil-4-*N*-[(4-metilfenil) sulfonil]etanohidrazonoil-2-fenil-1*H*-pirrol (8g').

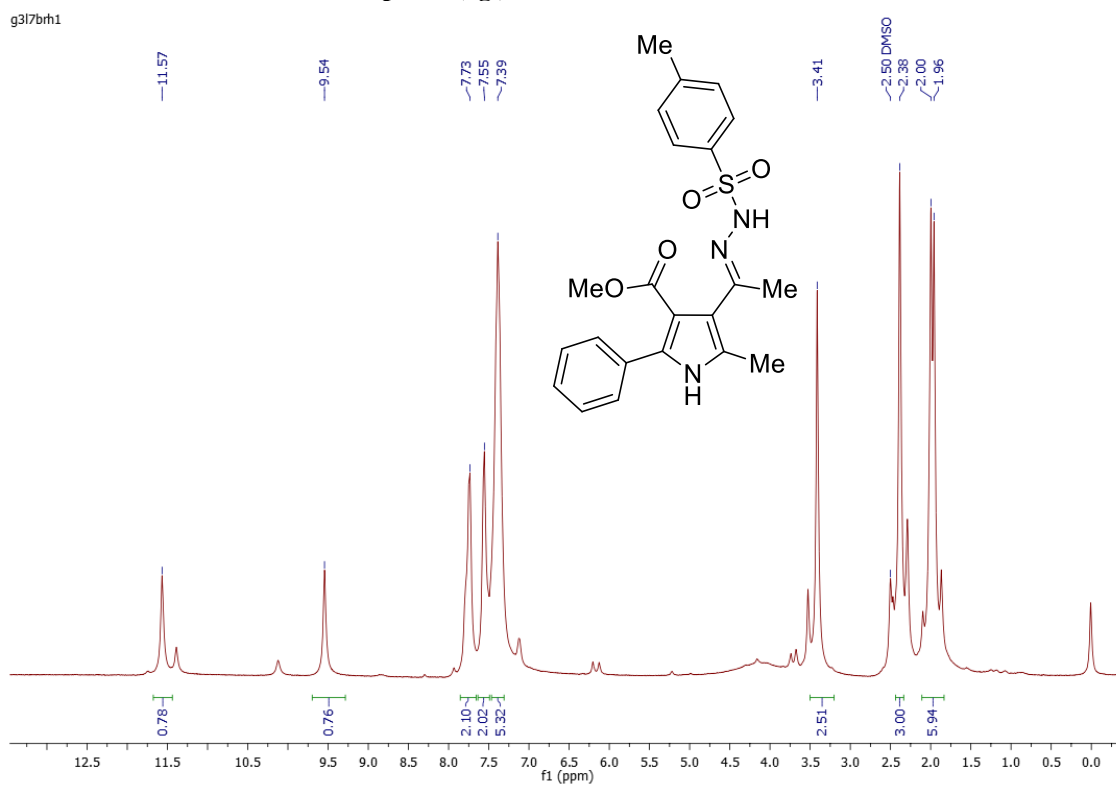


Figura 48 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 3-metilcarboxilato-5-metil-4-*N*-[(4-metilfenil)sulfonil]etanohidrazonoil-2-fenil-1*H*-pirrol (8g¹).

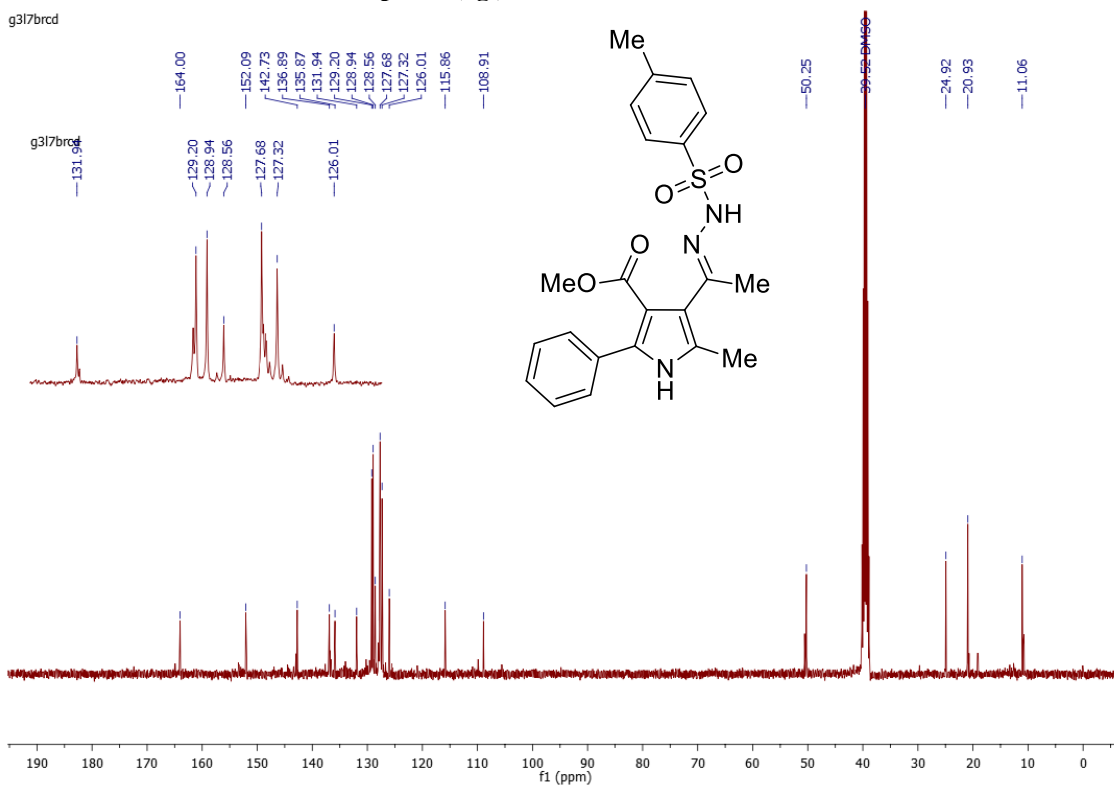


Figura 49 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9a).

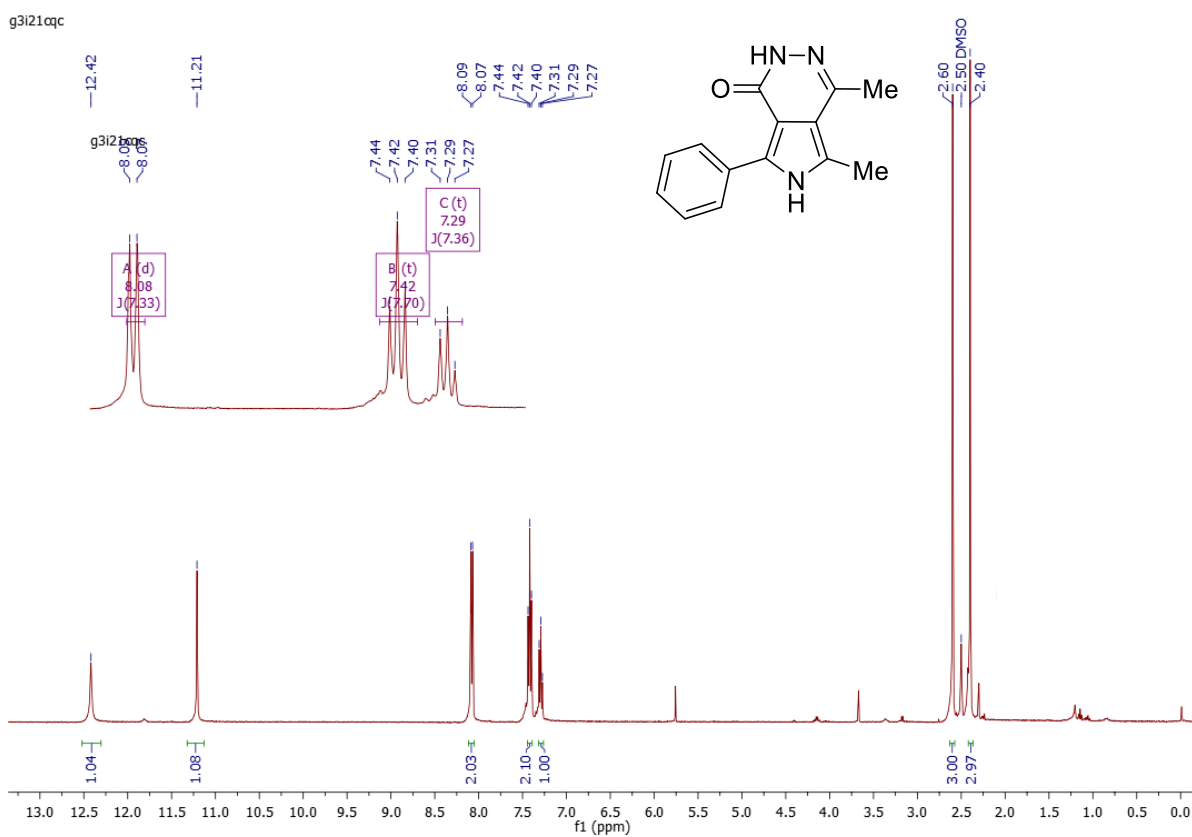


Figura 50 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9a).

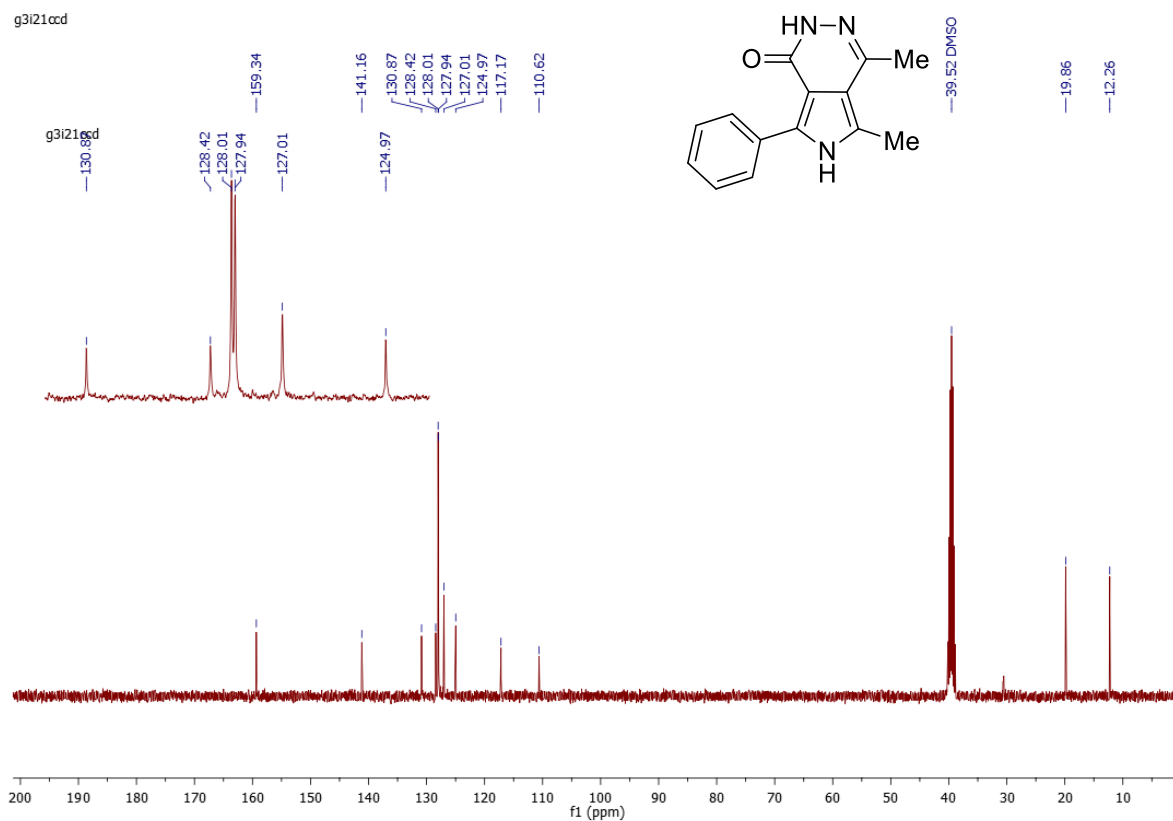


Figura 51 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4,5-dimetil-2,7-difenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9b).

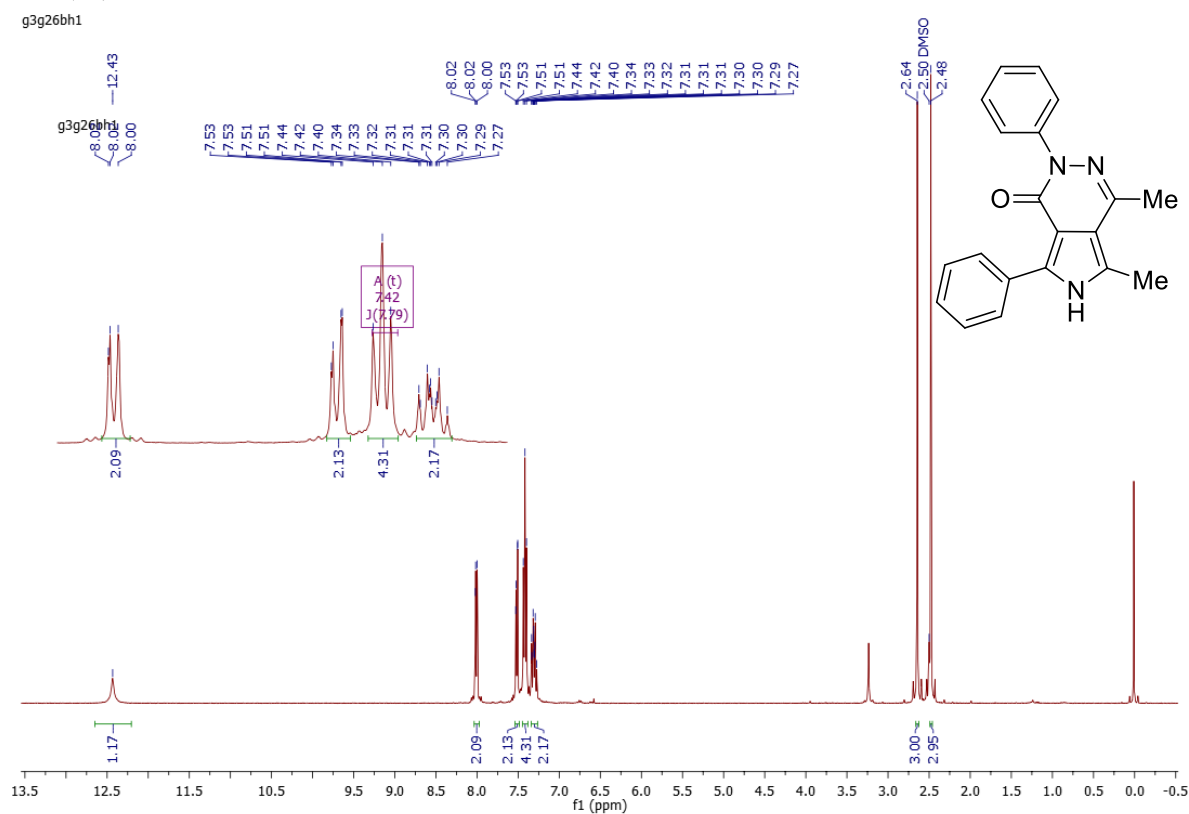


Figura 52– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4,5-dimetil-2,7-difenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona(9b).

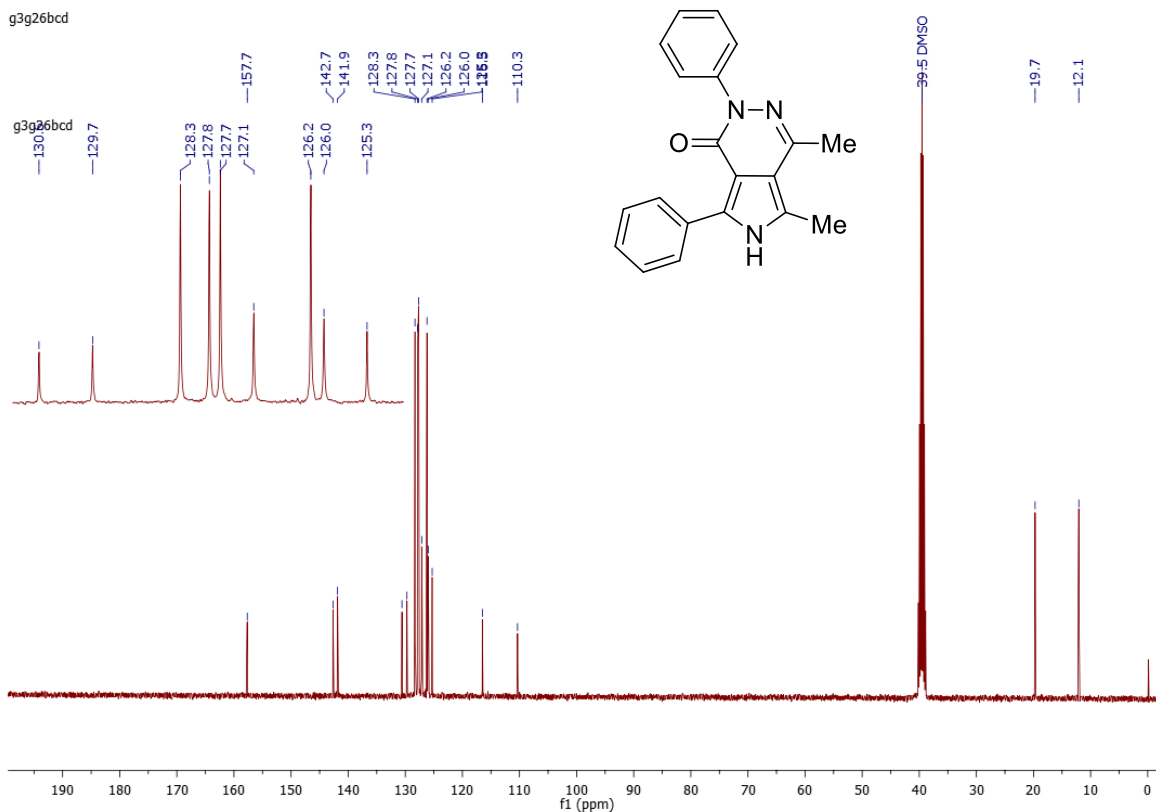


Figura 53 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrolo[3,4-d] piridazin-1-ona (9c).

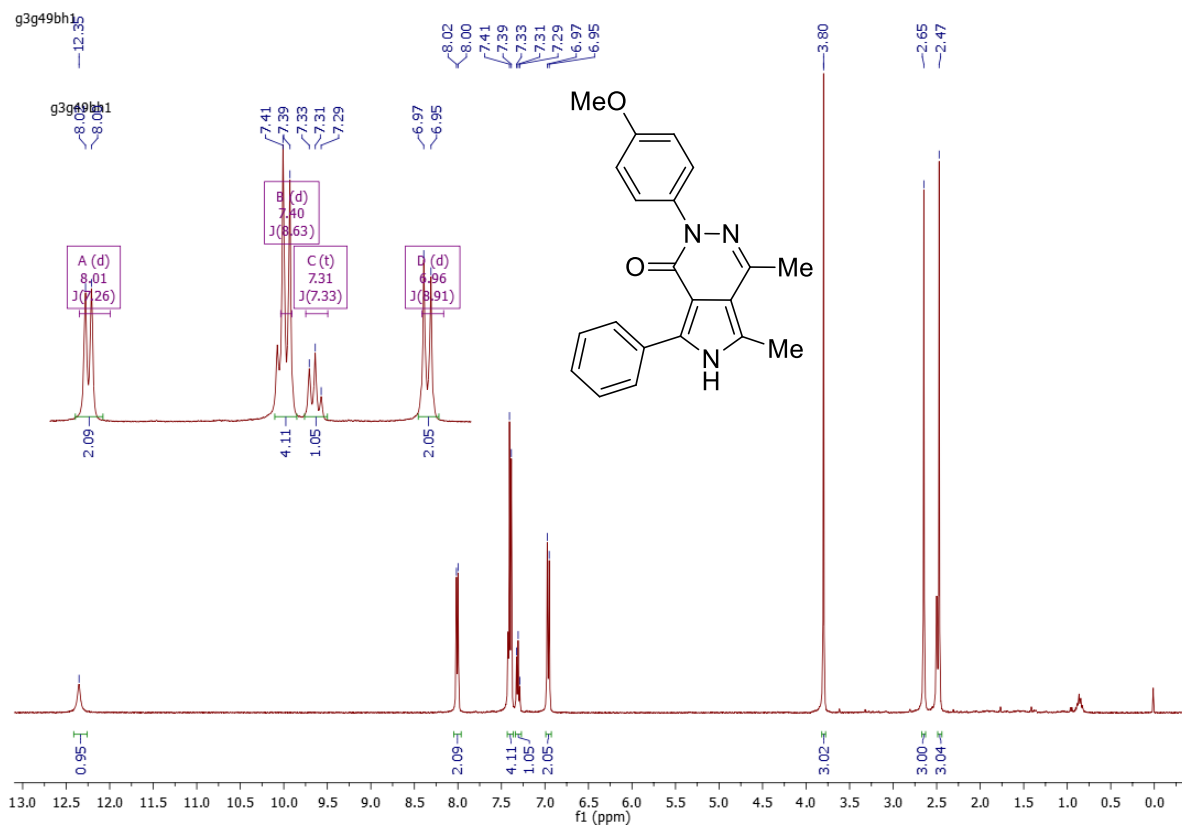


Figura 54– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9c).

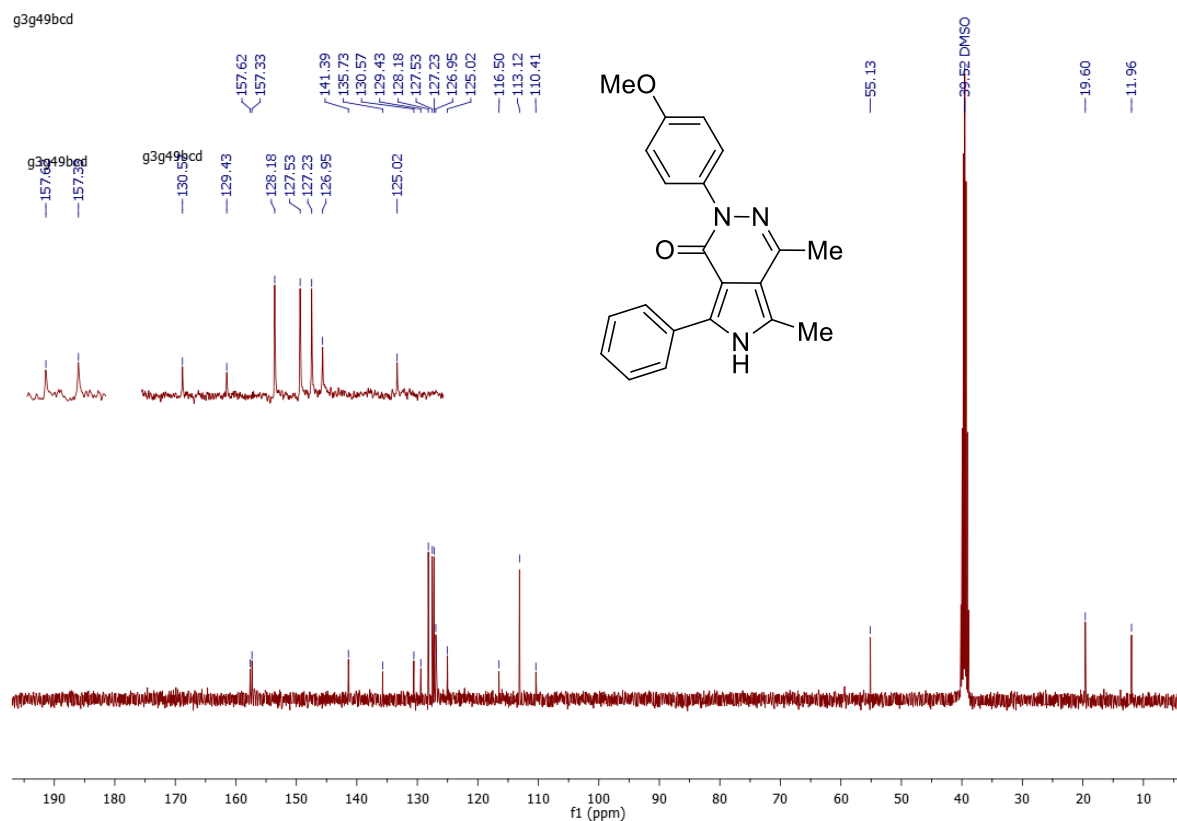


Figura 55 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9d).

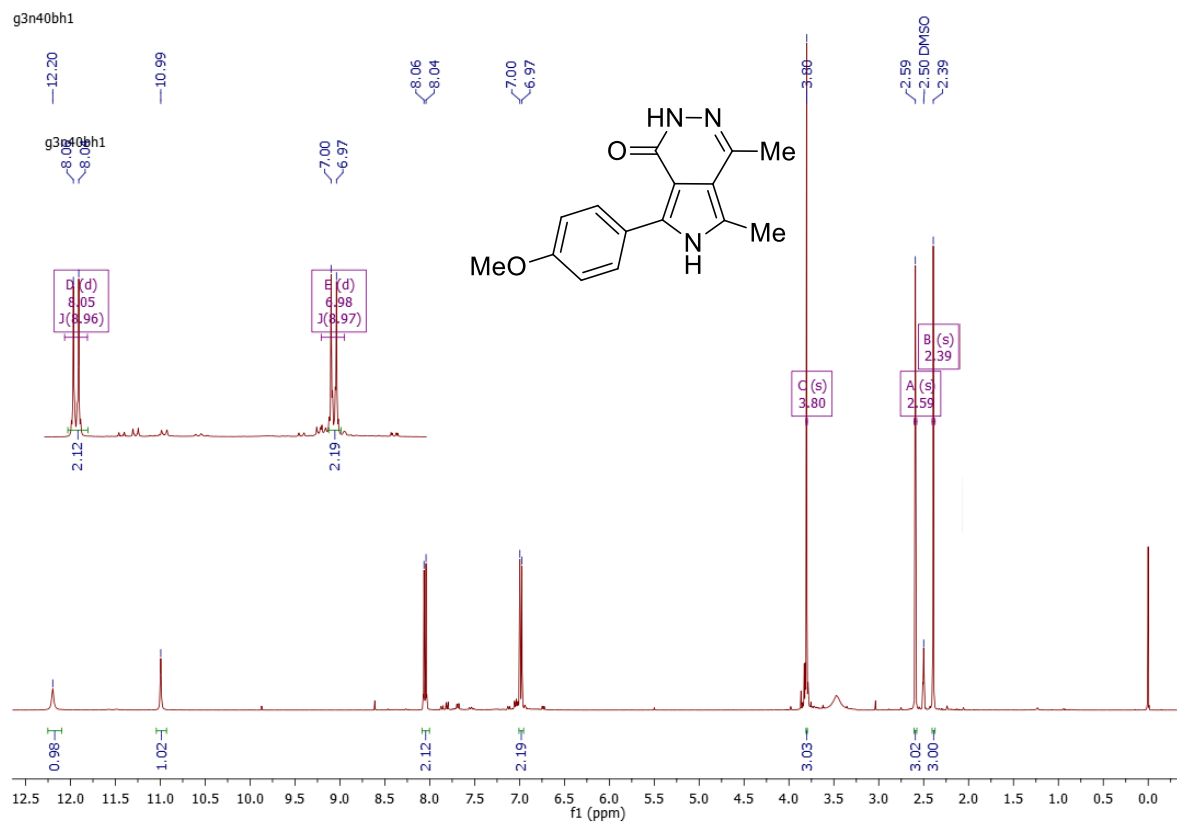


Figura 56 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9d).

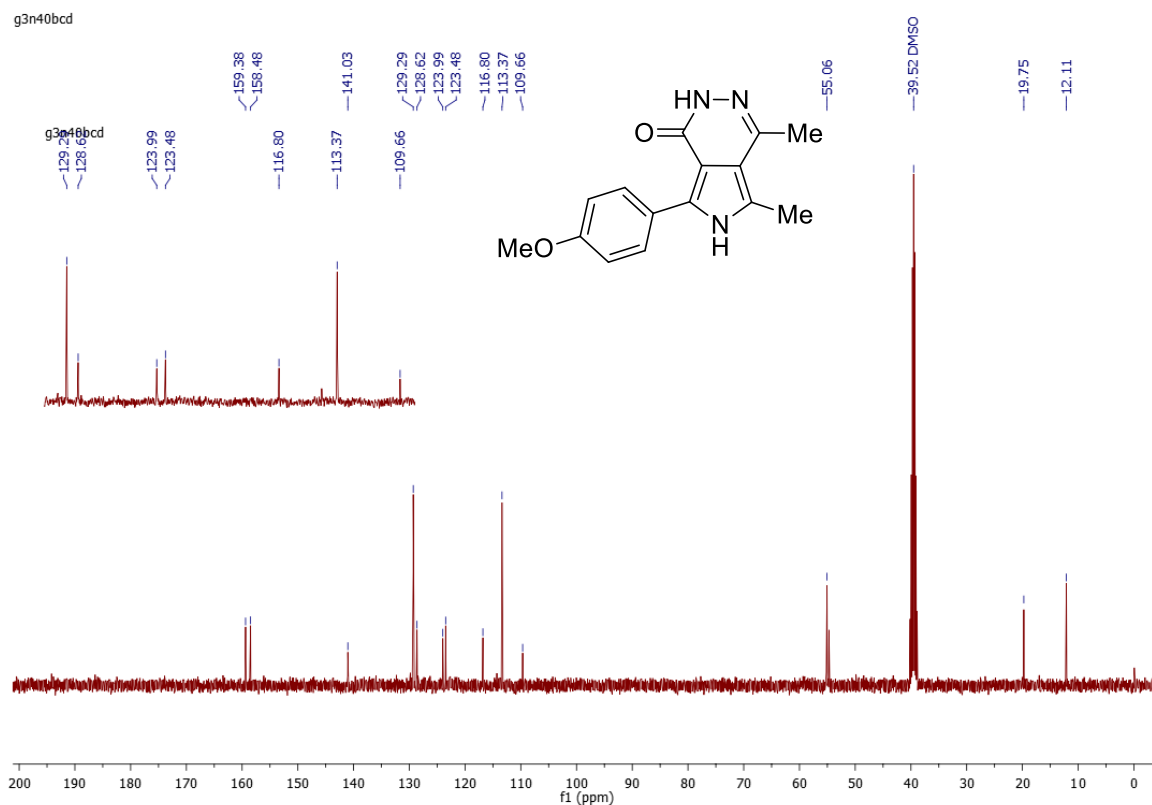


Figura 57 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9e).

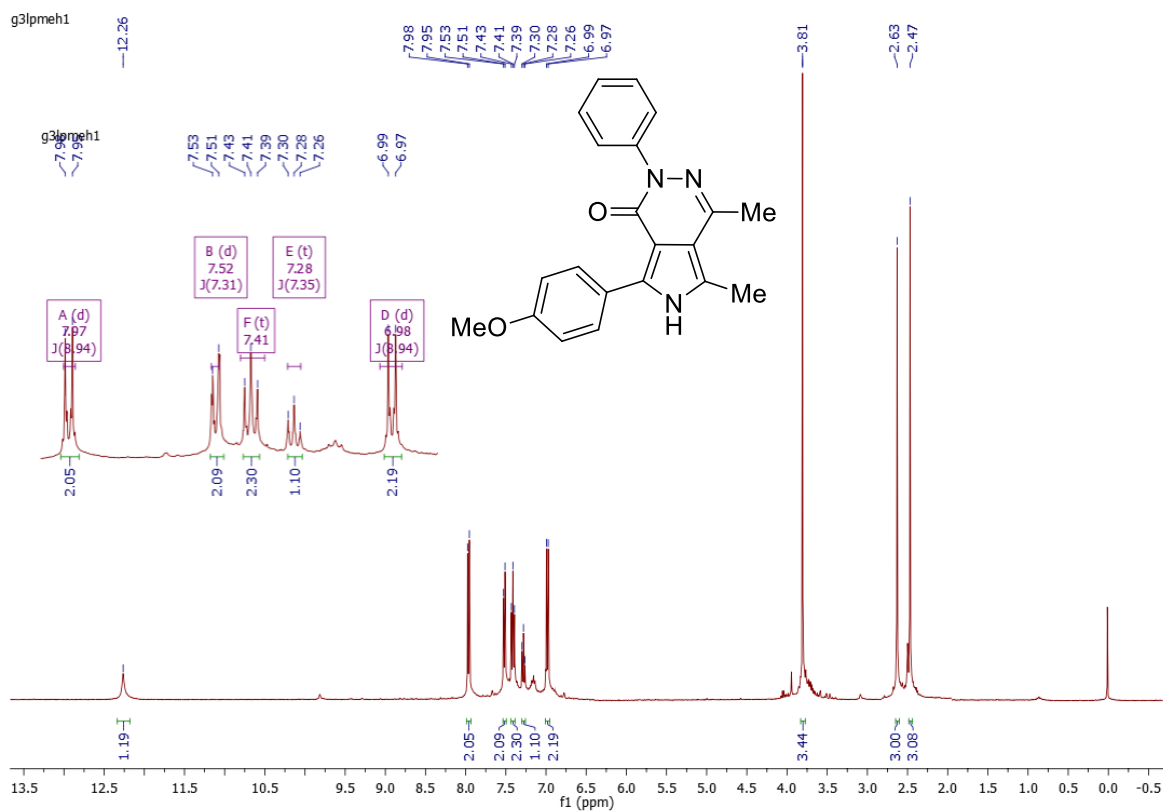


Figura 58 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 7-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1H-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9e).

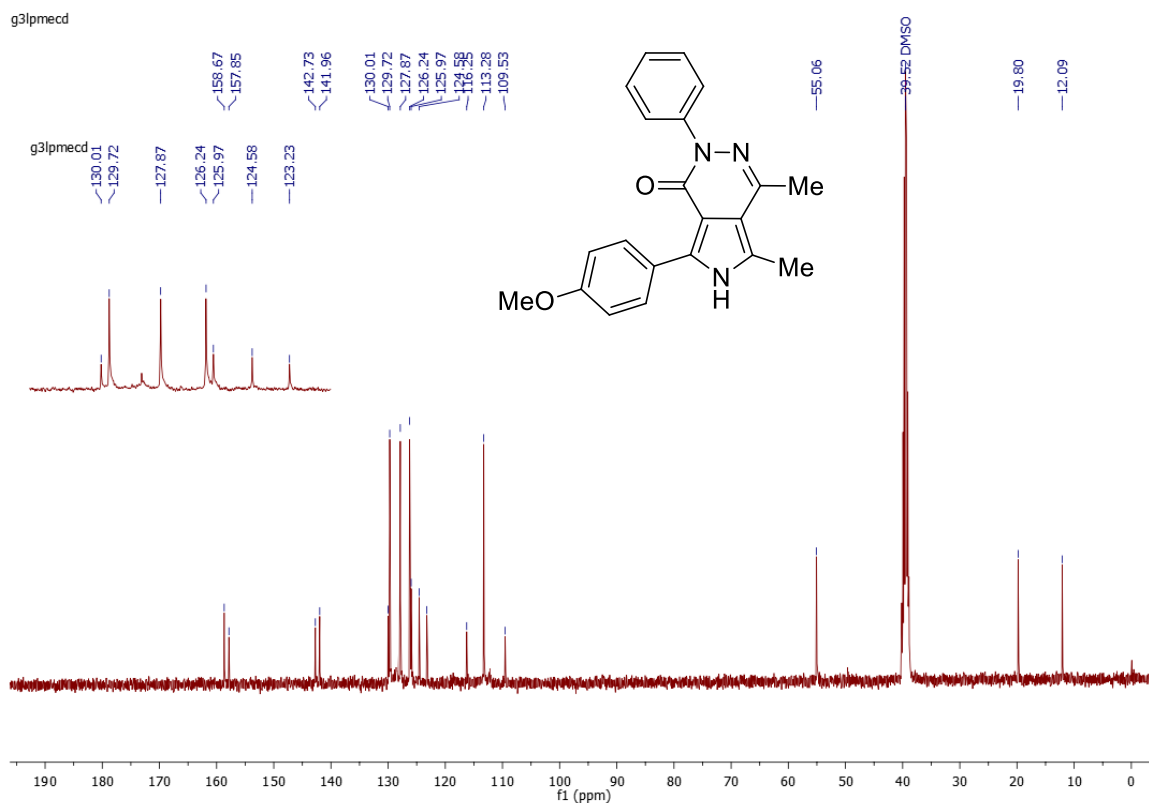


Figura 59 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 2,7-bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (9f).

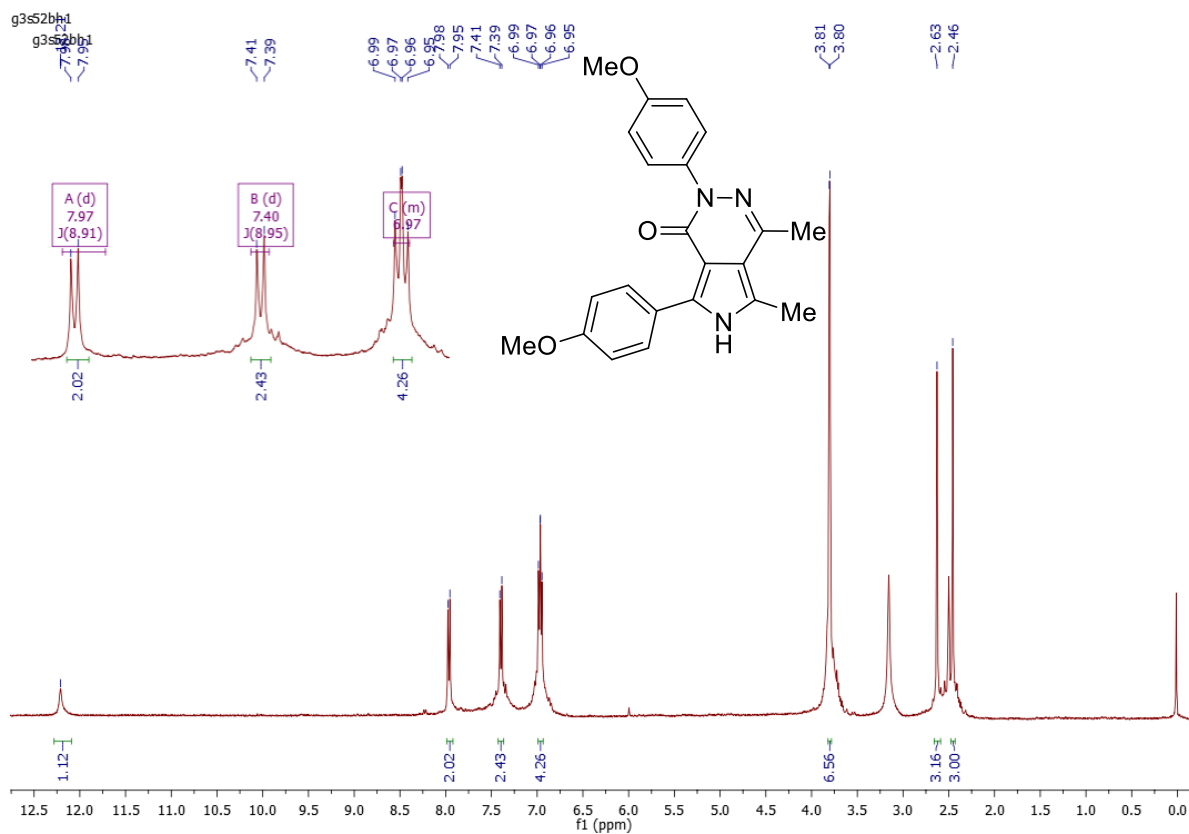


Figura 60 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 2,7-bis(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9f).

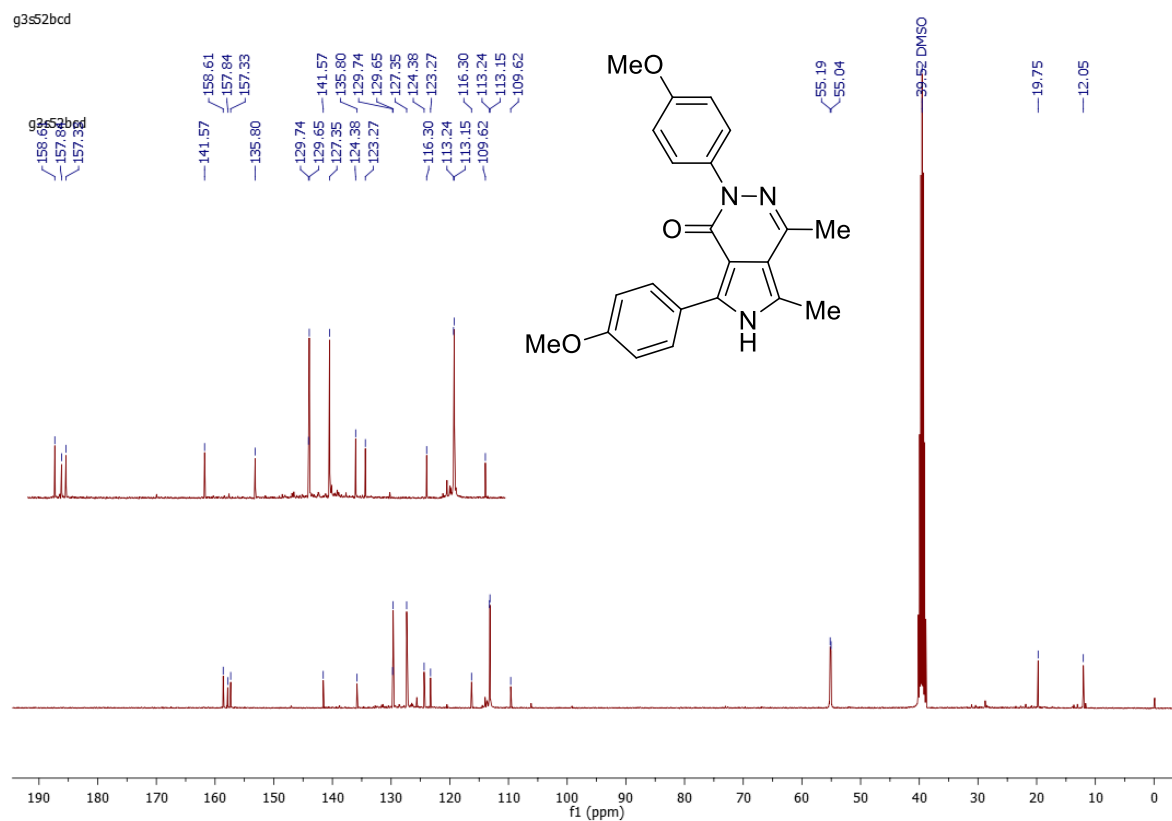


Figura 61 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 7-(4-nitrofenil)-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9g).

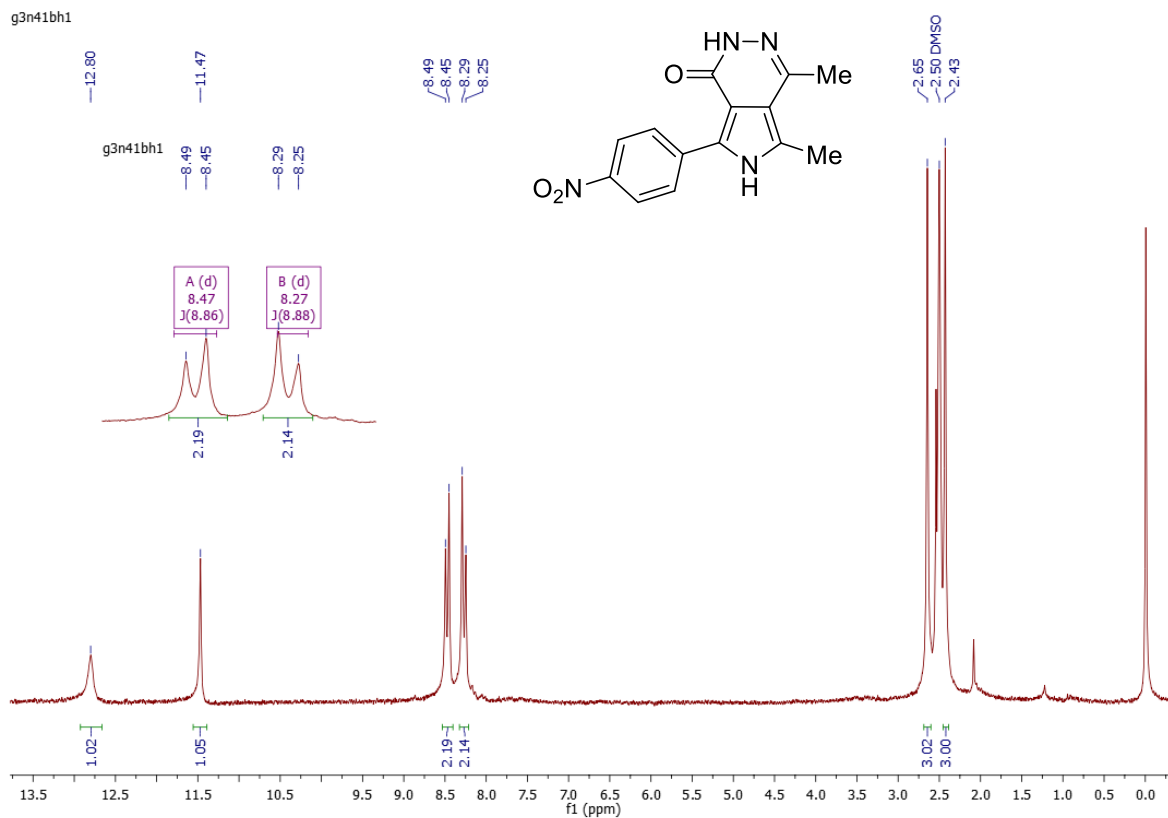


Figura 64– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 7-(4-nitrofenil)-4,5-dimetil-2-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9h).

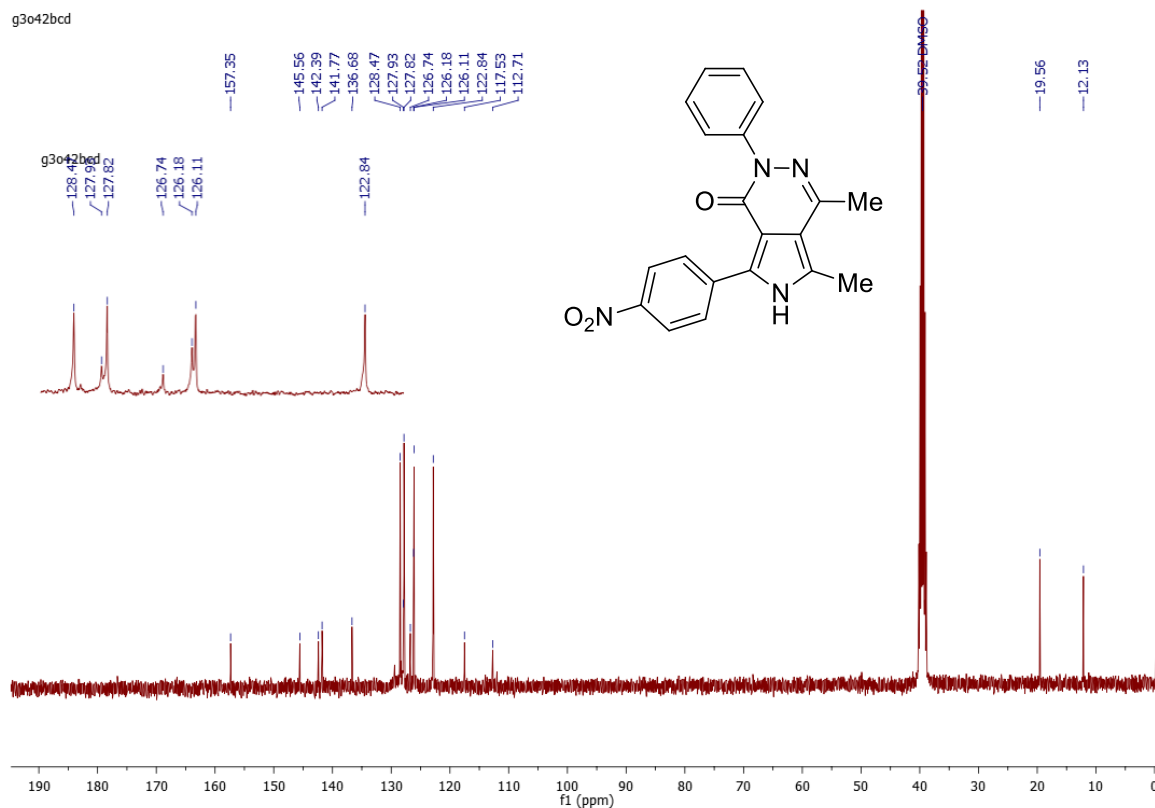


Figura 65 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 2-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-7-(4-nitrofenil)-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9i).

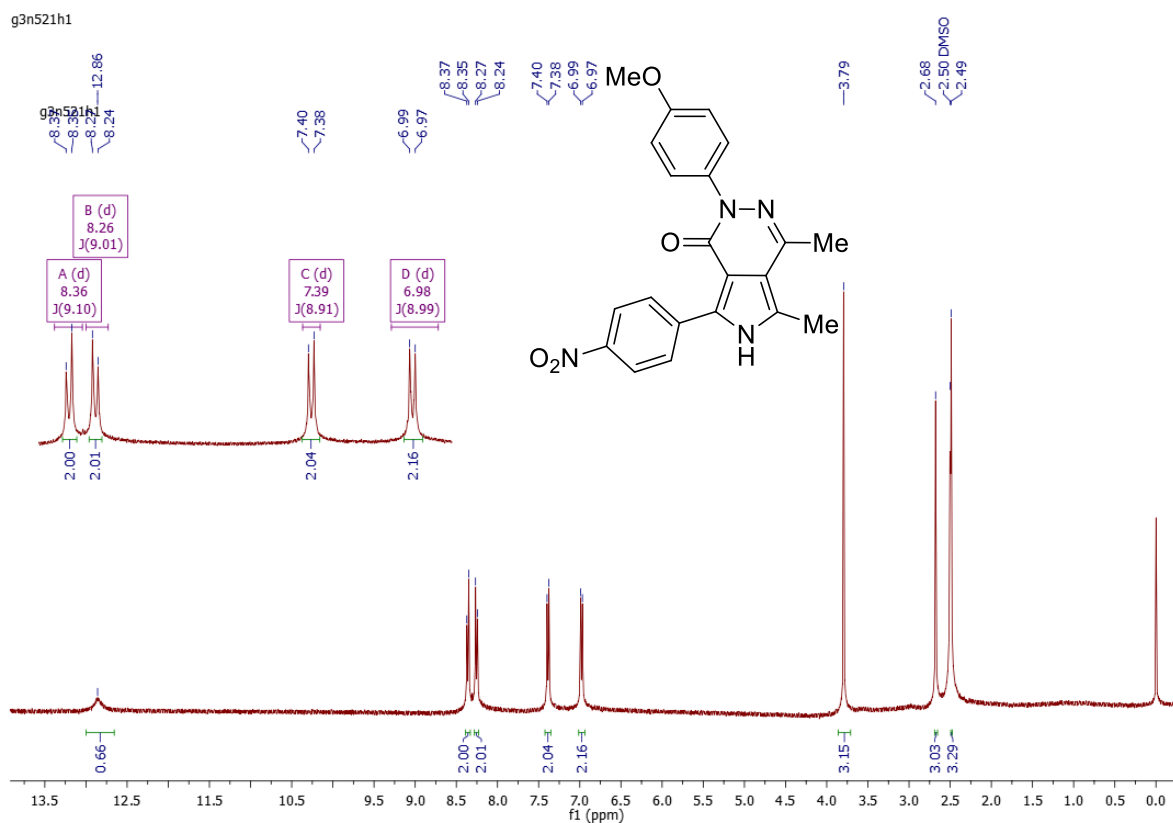


Figura 68 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 2-furil-4,5-dimetil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9j).

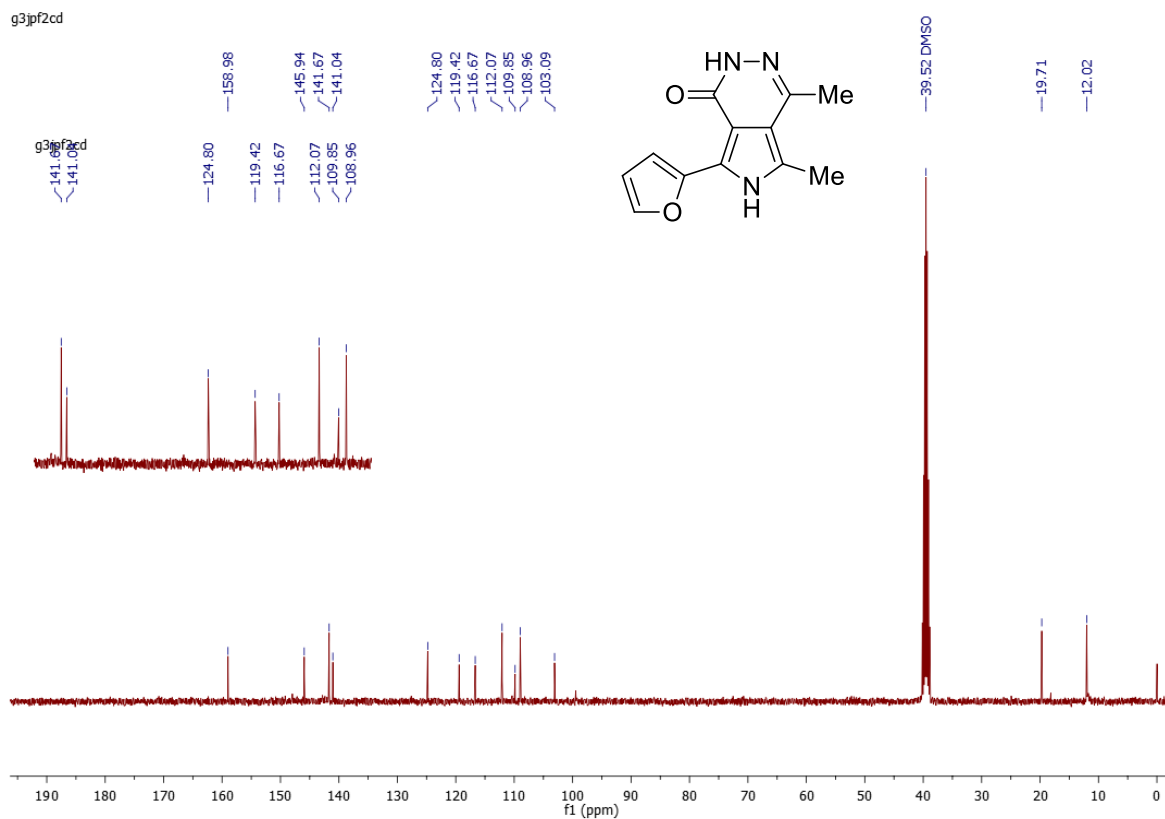


Figura 69 – Espectro de RMN ^1H (600 MHz/DMSO- d_6) 4-acetil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1H-pirrol (7f').

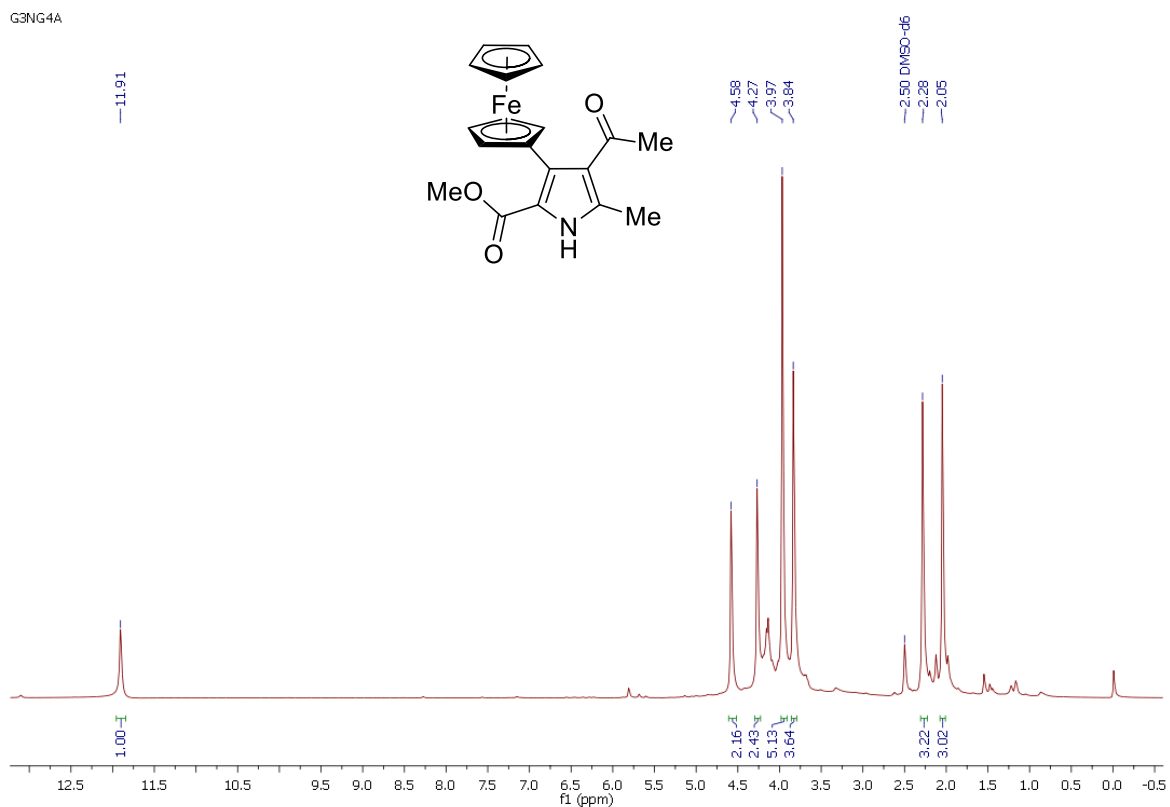


Figura 70 – Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz/DMSO- d_6) 4-acetil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1H-pirrol (7f').

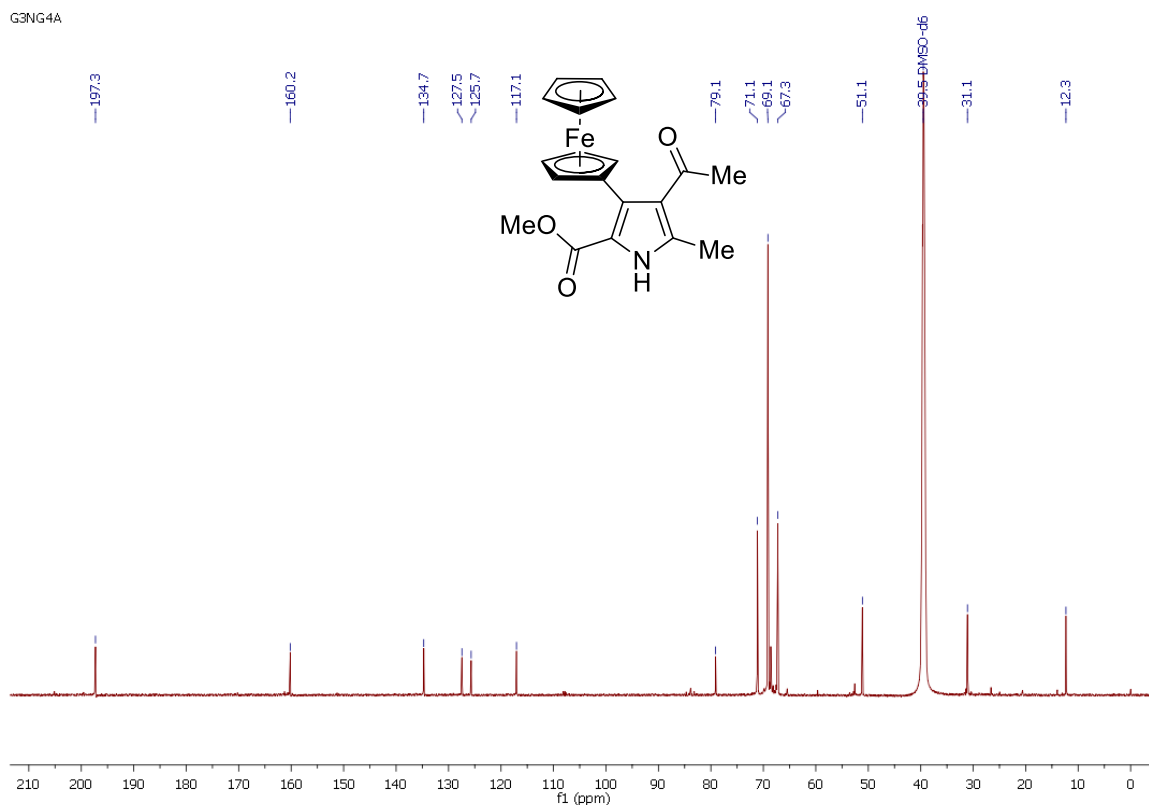


Figura 71 – Espectro de RMN ^1H (600 MHz/DMSO- d_6) 3-ferrocenil-5-metil-2-metilcarboxilato-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-pirrol (7g').

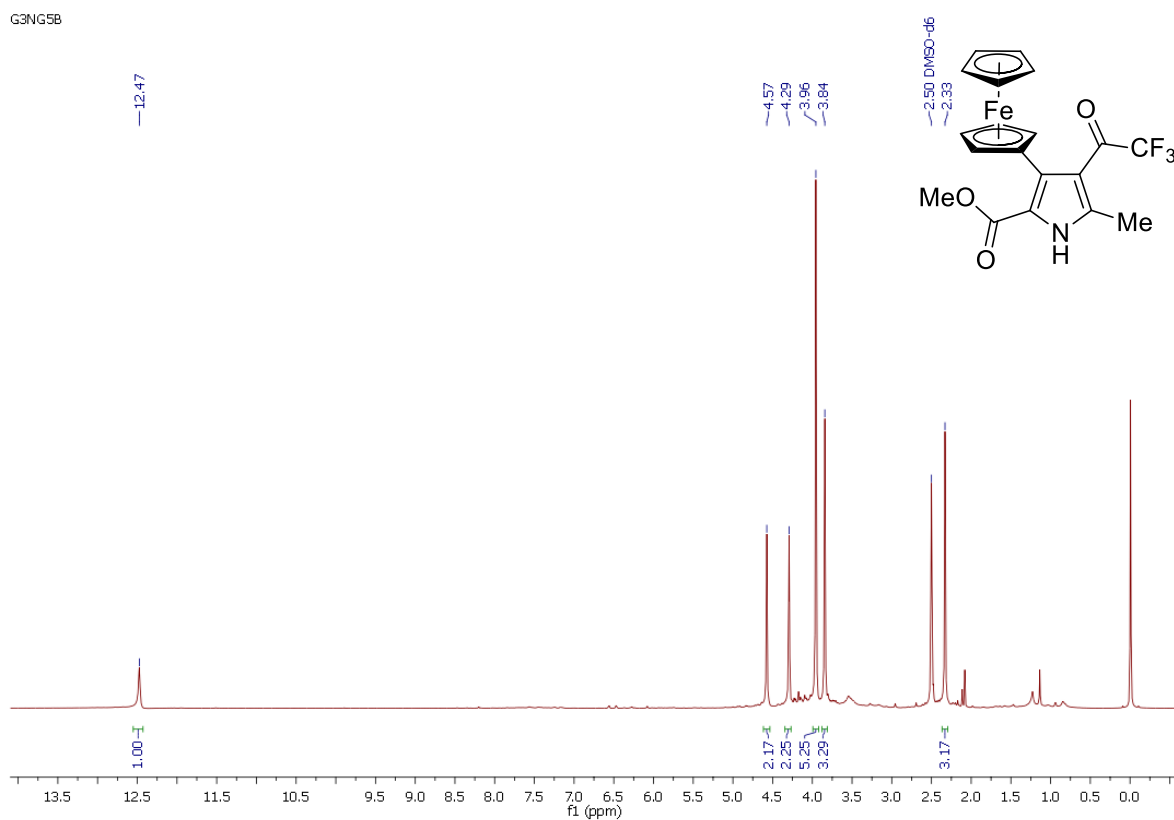


Figura 72 – Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz/DMSO- d_6) 3-ferrocenil-5-metil-2-metilcarboxilato-4-(2,2,2-trifluoracetil)-1H-pirrol (7g').

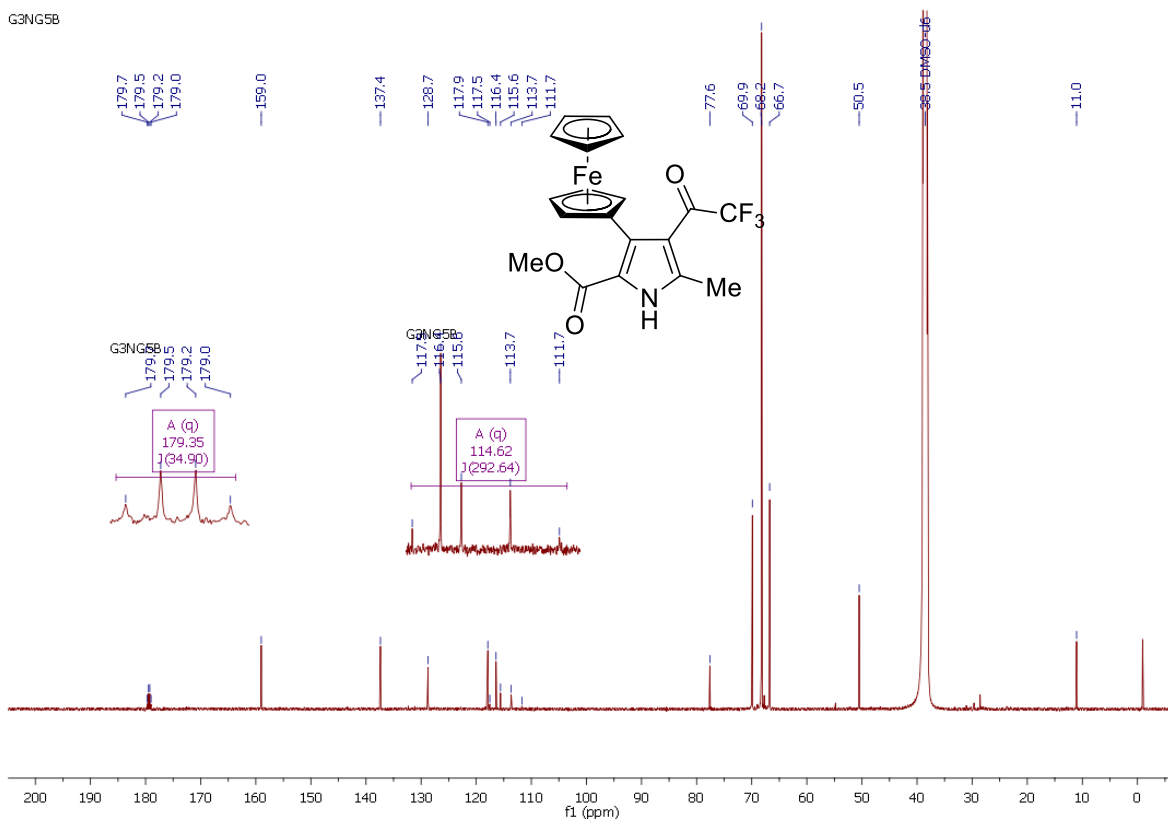


Figura 73 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-benzoil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1H-pirrol (7h').

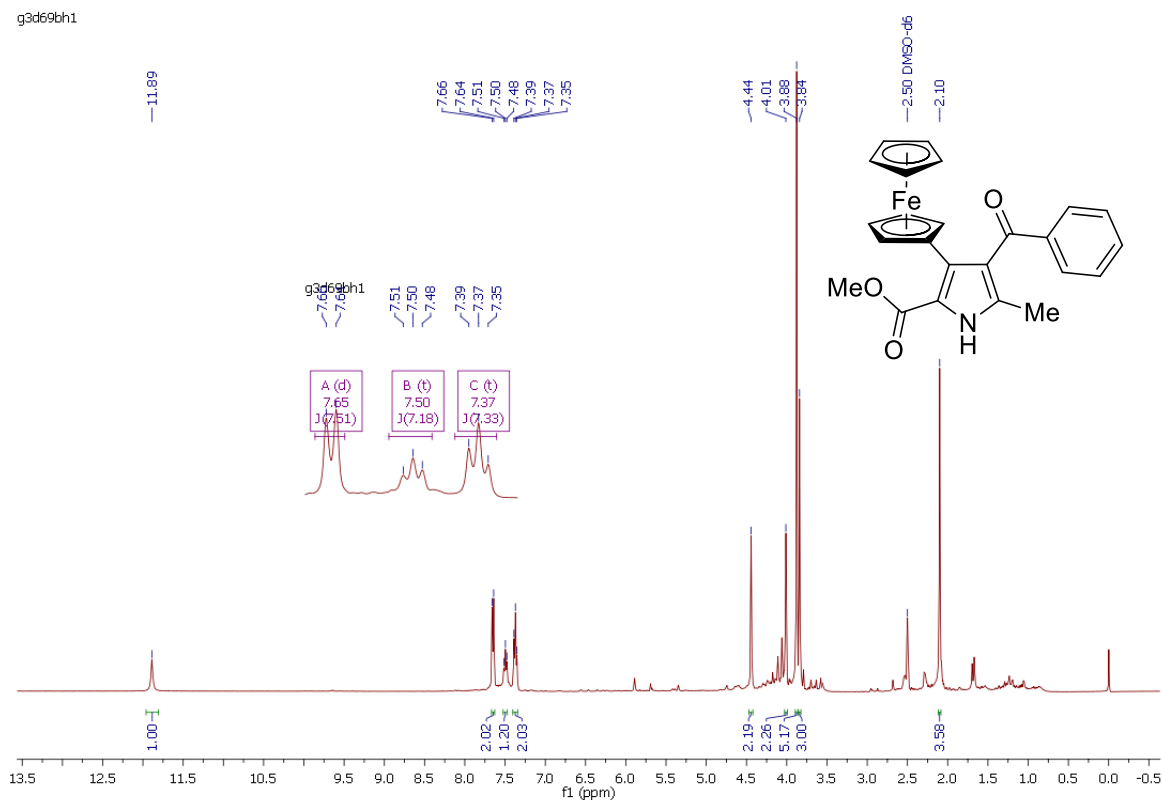


Figura 74– Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-benzoil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1H-pirrol (7h').

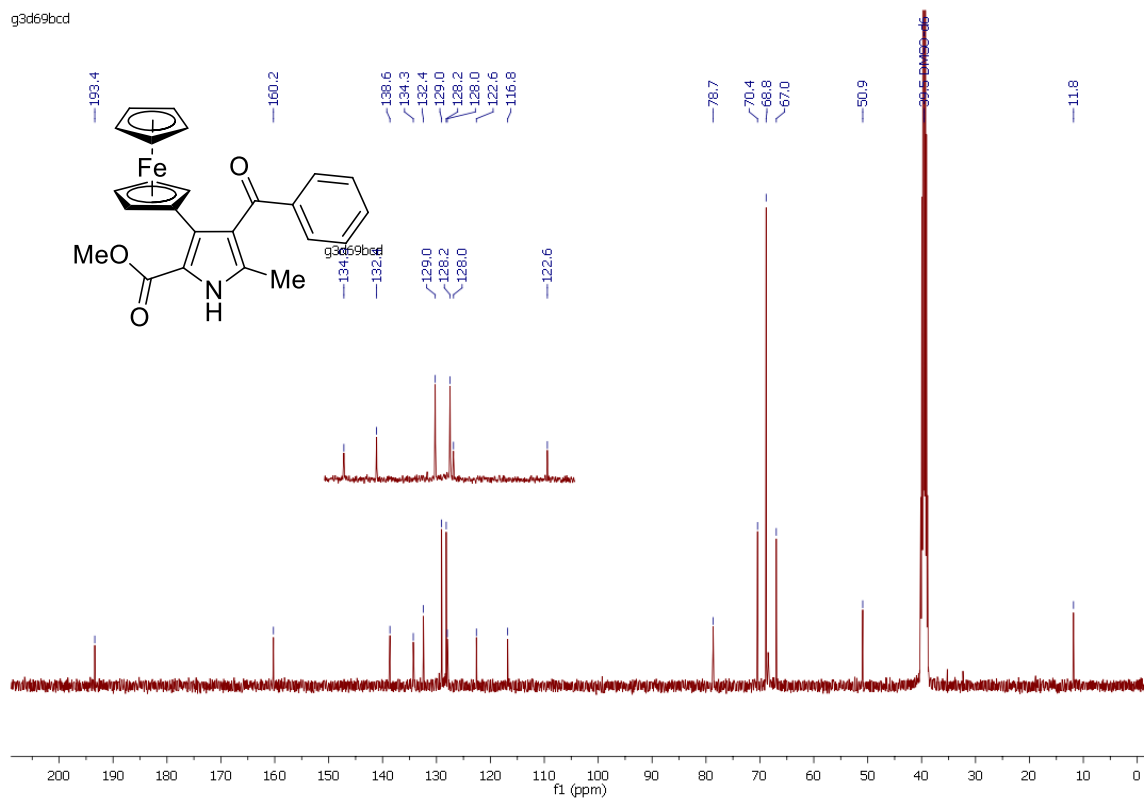


Figura 75 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metil dicarboxilato-3-ferrocenil-5-metil-1H-pirrol (7i').

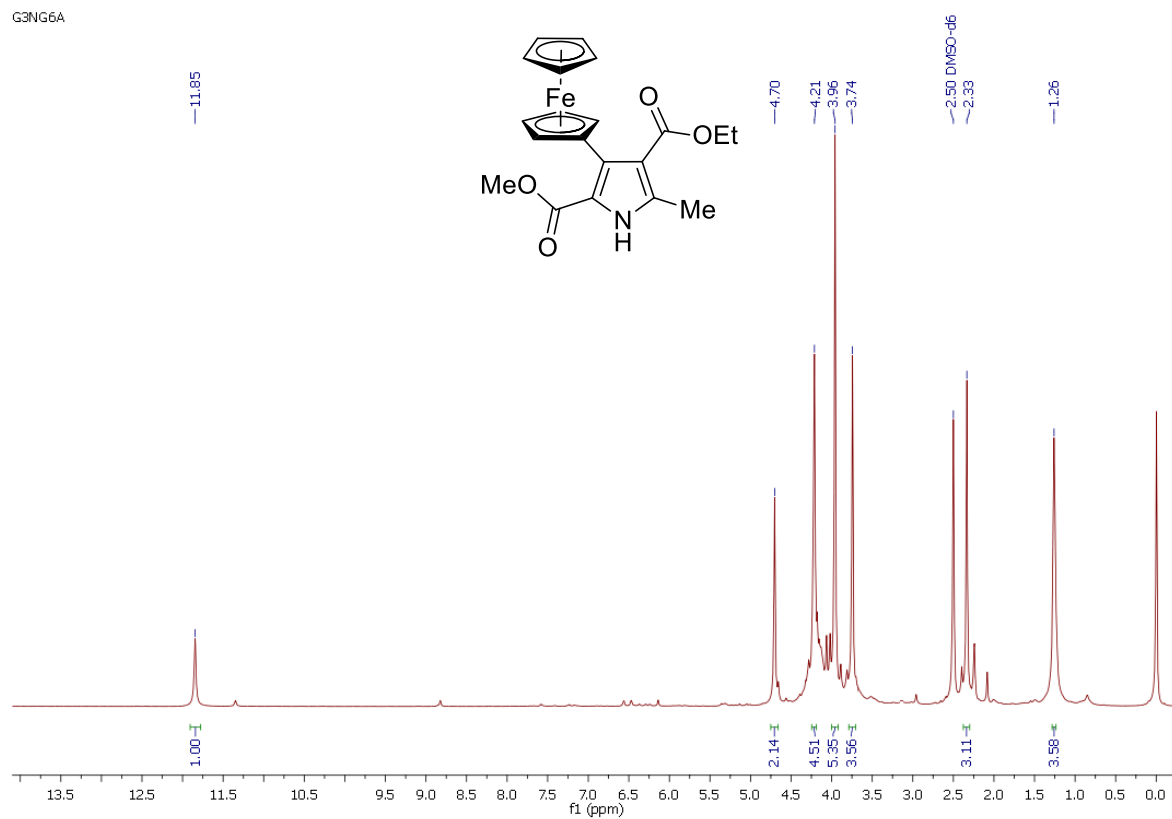


Figura 76 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metil dicarboxilato-3-ferrocenil-5-metil-1H-pirrol (7i').

G3NG6A

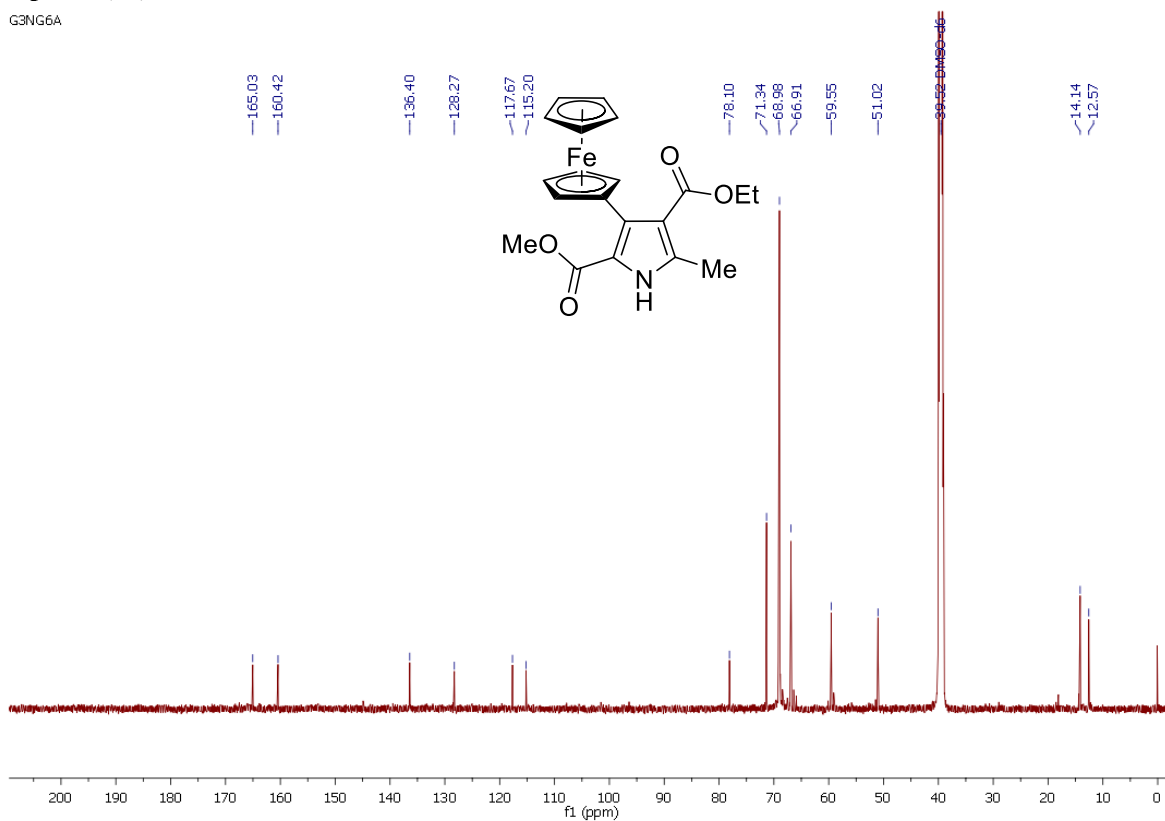


Figura 77 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metildicarboxilato-3-ferrocenil-5-propil-1H-pirrol (7n').

g3u191h1

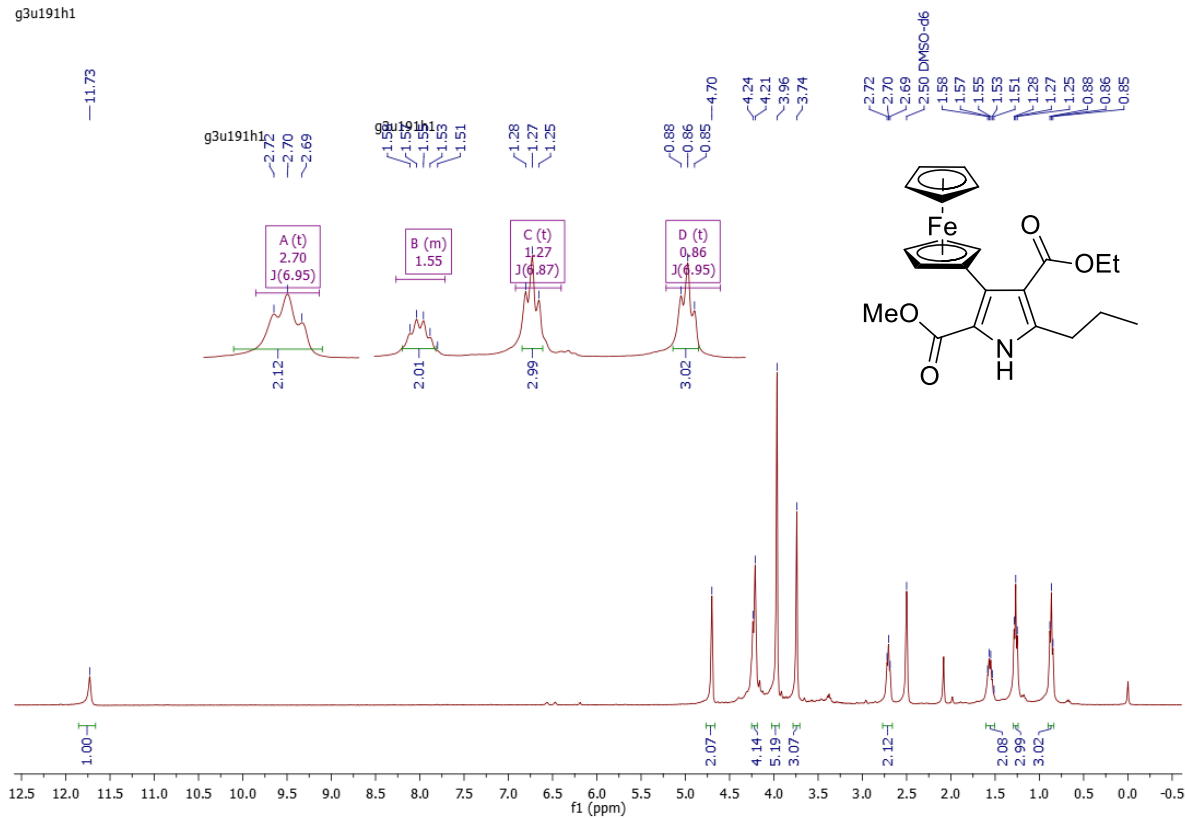


Figura 78 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-etil-2-metildicarboxilato-3-ferrocenil-5-propil-1H-pirrol (7n').

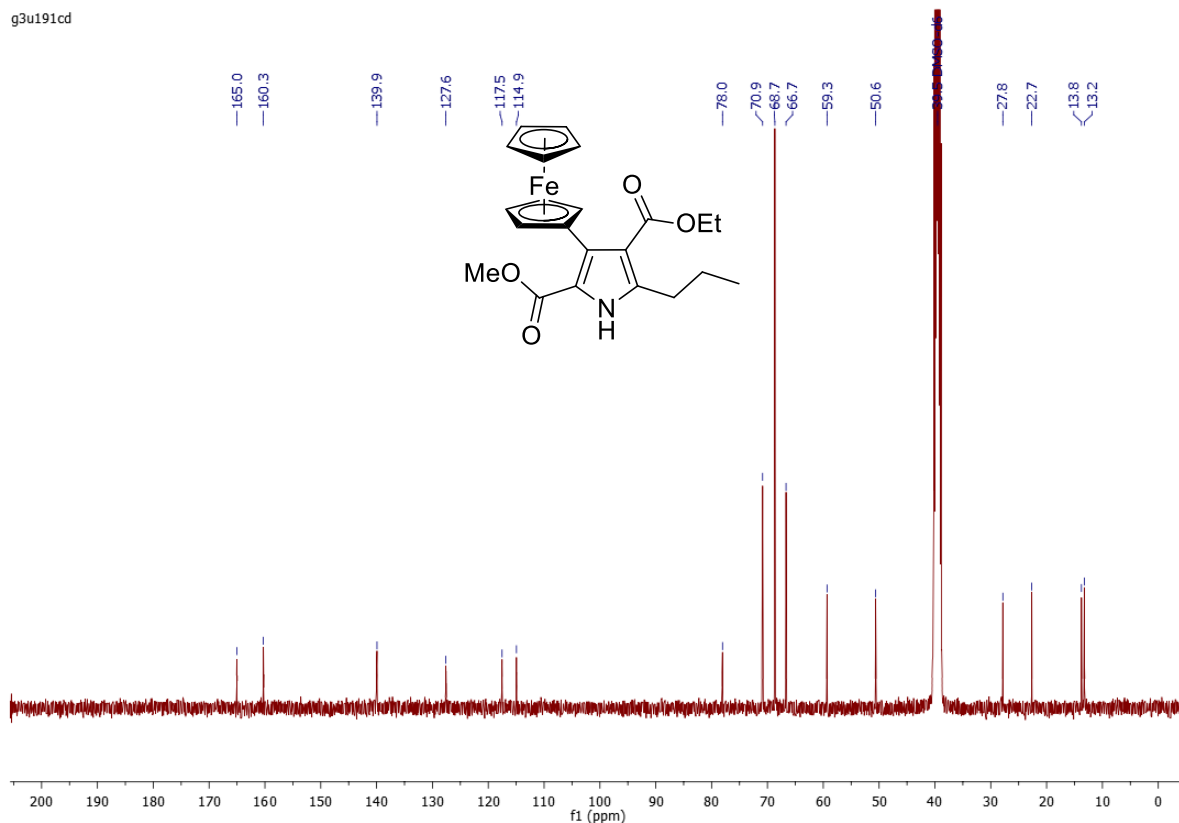


Figura 79 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-((etilí)carbonil)-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (7k').

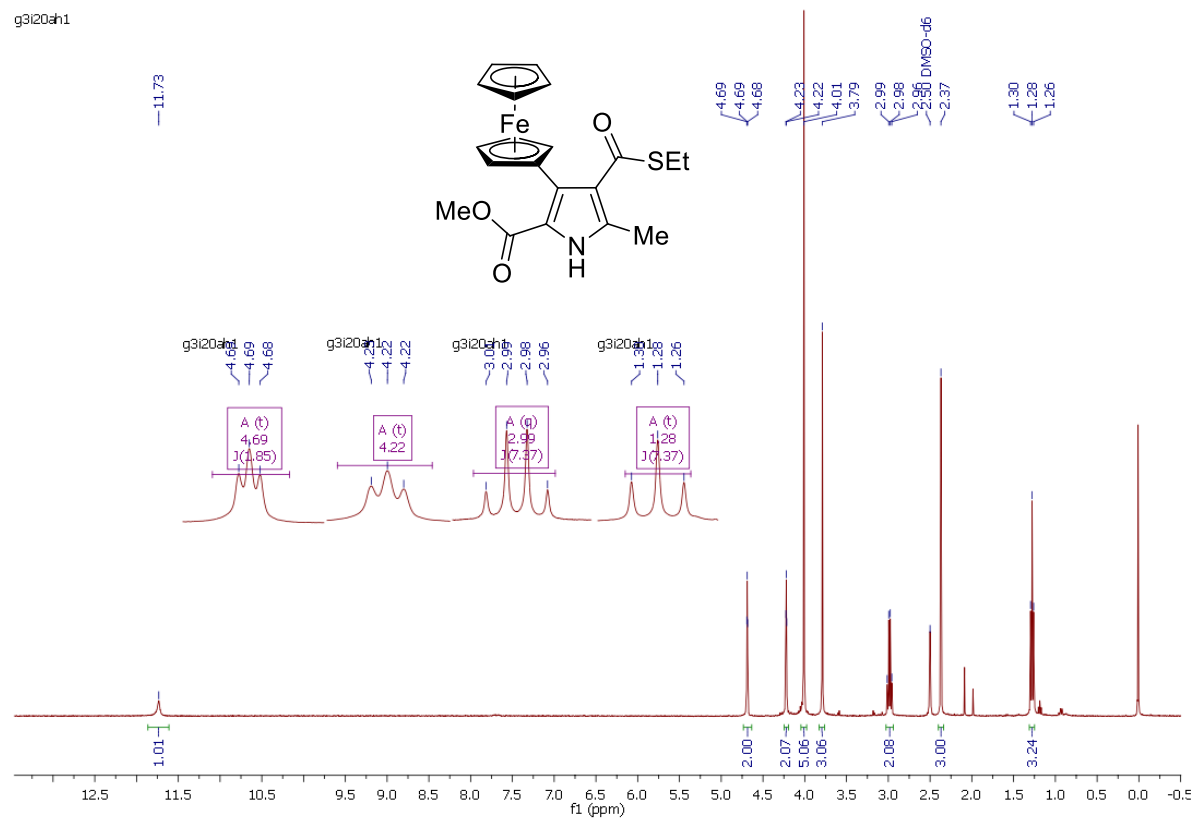


Figura 80 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-((etiltio)carbonil)-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (7k').

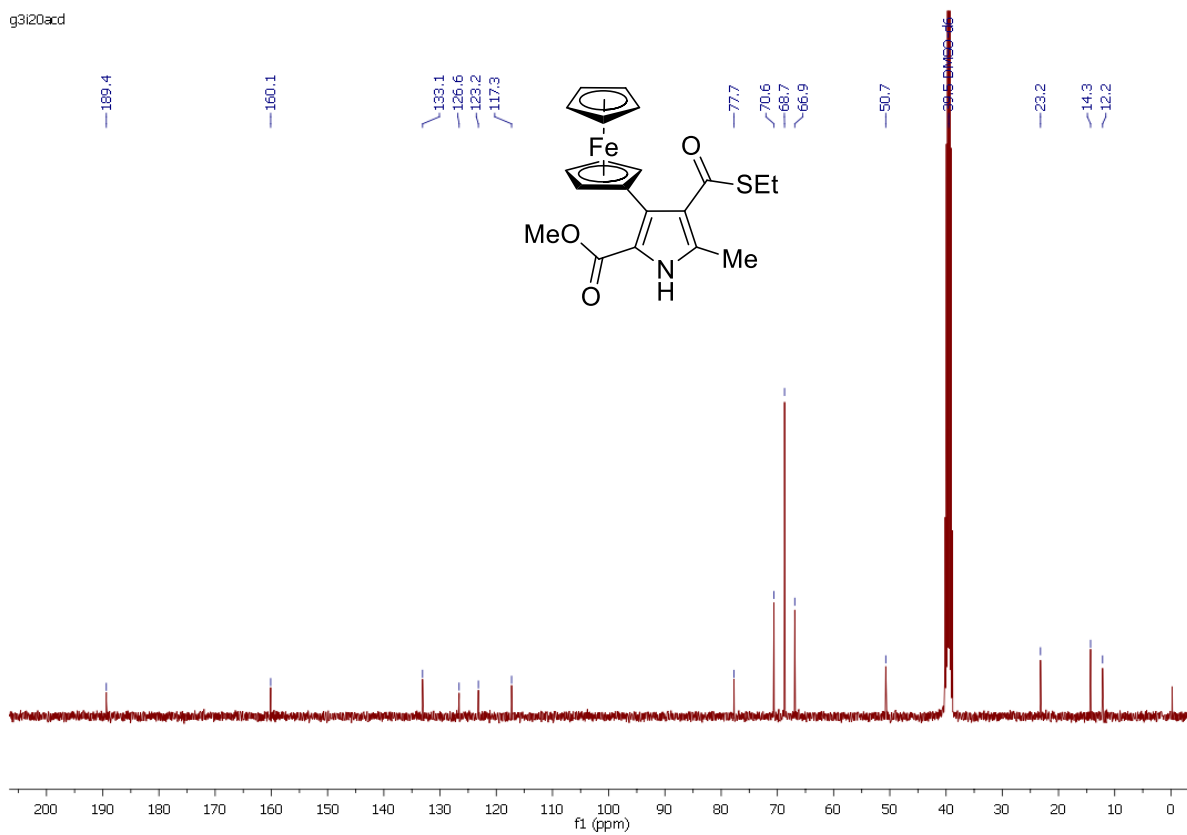


Figura 81 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-carbamoil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (7l').

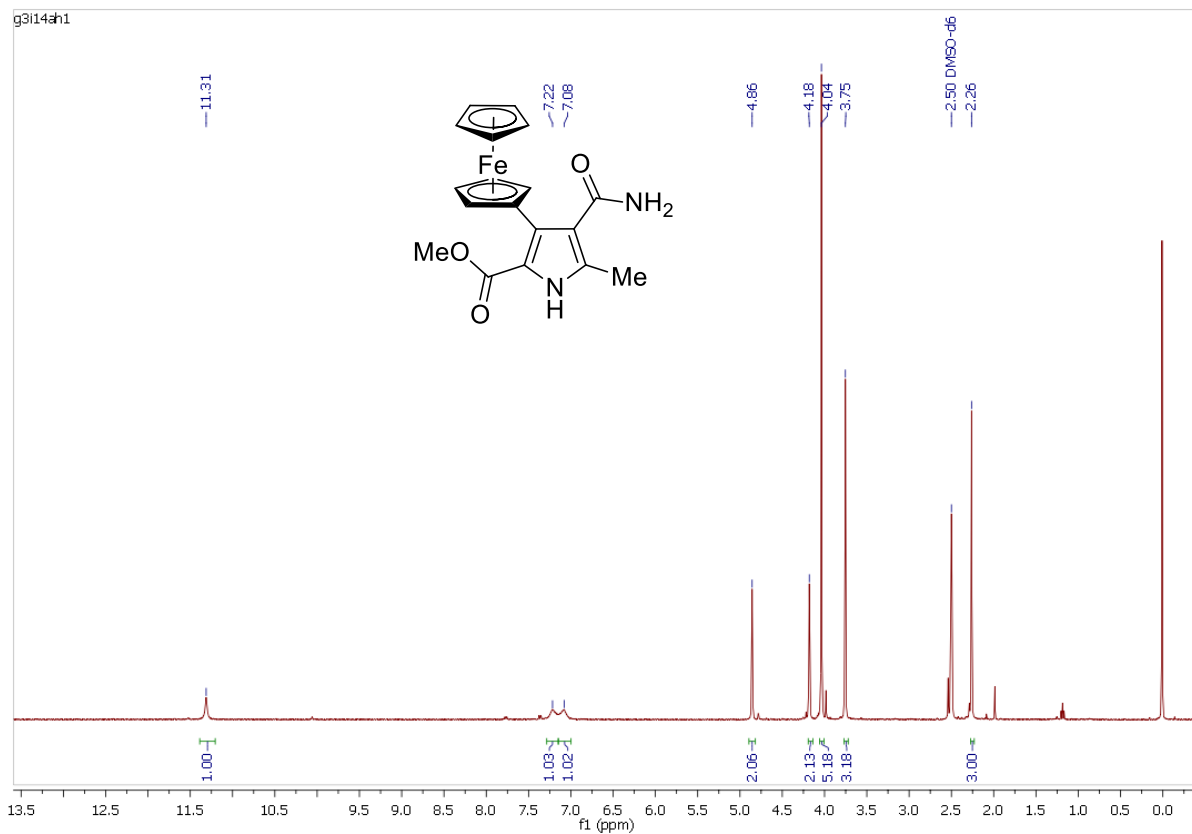


Figura 82 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-carbamoil-3-ferrocenil-2-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (7l').

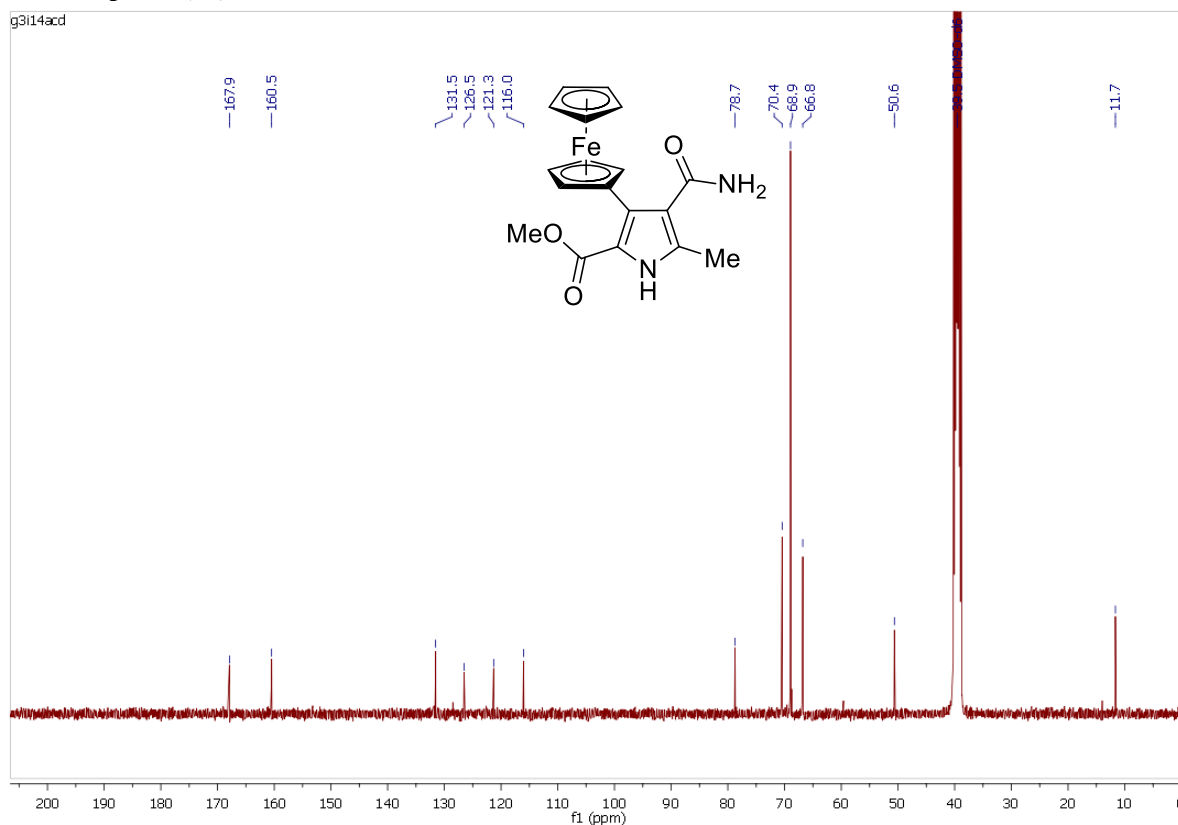


Figura 83 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz/DMSO- d_6) 4-((4-clorofenil)carbamoil)-3-(ferrocenil)-2-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol (7m').

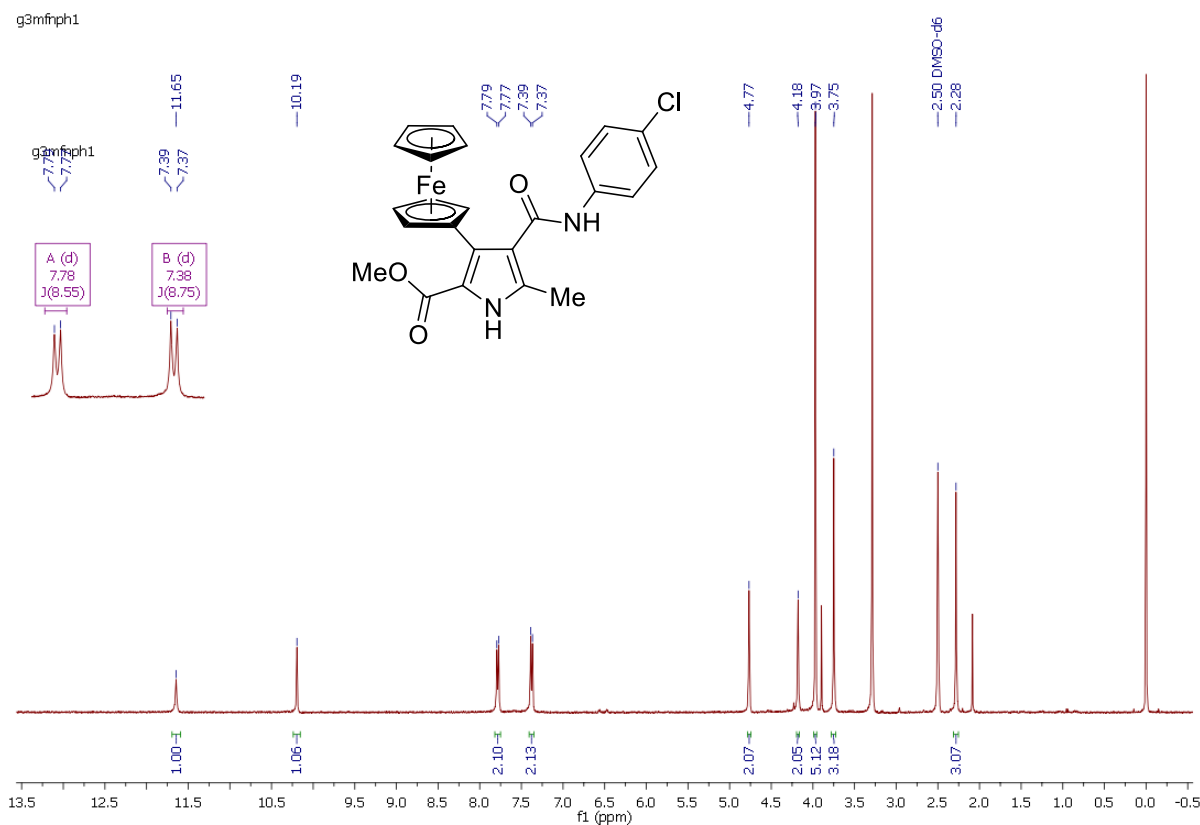
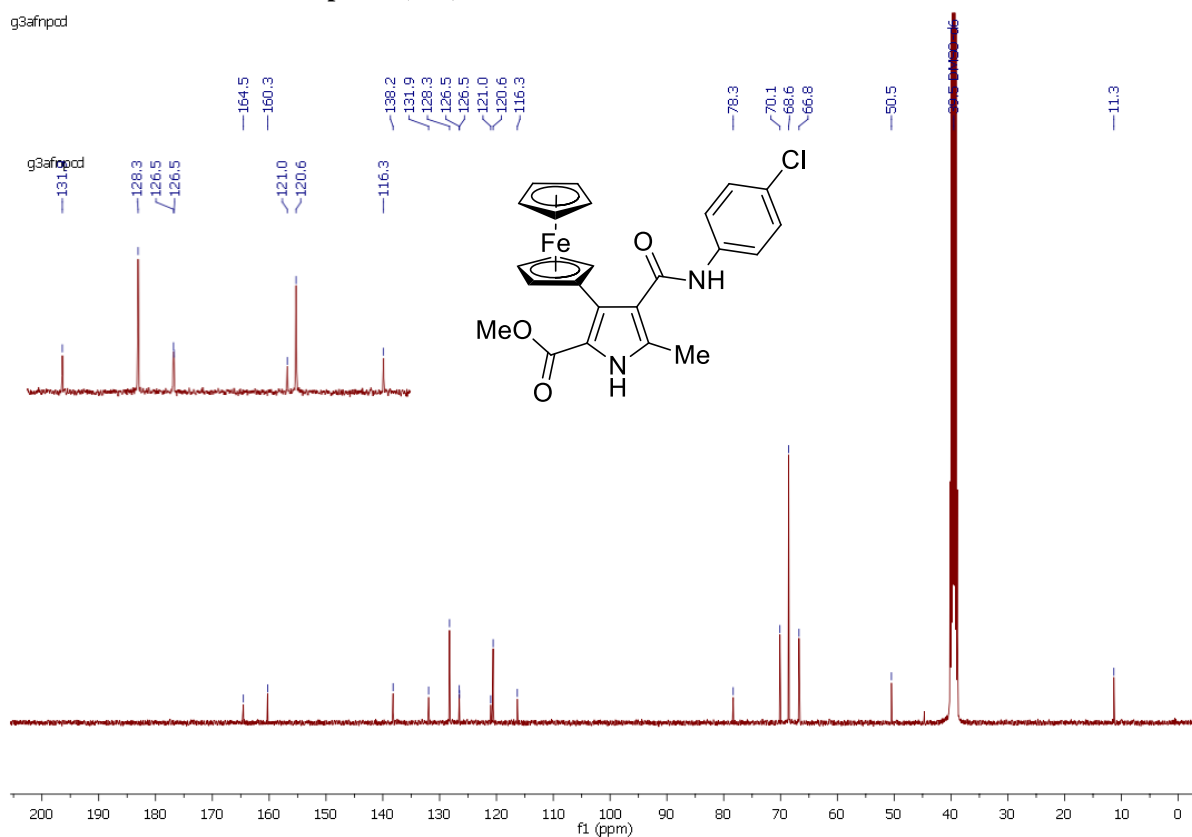


Figura 84 – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz/DMSO- d_6) 4-((4-clorofenil)carbamoil)-3-(ferrocenil)-2-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (7m').



ANEXO II

Publicações e artigos

Anexo II – Publicações e artigos

Tetrahedron Letters 56 (2015) 5190–5195



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

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

A telescoped protocol for the synthesis of new pyrrolo [3,4-*d*]pyridazinones by cascade reactions



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

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 May 2015

Revised 7 July 2015

Accepted 11 July 2015

Available online 23 July 2015

Keywords:

Vinyl azides

2*H*-Azirines

Pyridazinones

Cascade reactions

Pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones

ABSTRACT

A new one-pot method, for the synthesis of polysubstituted pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones, is presented. The protocol consists in cascade reactions performed in the same media: (i) the thermal in situ pyrrole formation by the reaction of vinyl azides with 1,3-dicarbonyl compounds, via the 1,2-addition of 1,3-dicarbonyl compounds to 2*H*-azirine intermediates; (ii) the nucleophilic addition of hydrazines to the ketone group present in the pyrroles previously formed, followed by intramolecular cyclization with the bordering ester, which furnishes the respective pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones, substituted at the pyrrole and/or pyridazinone rings. All transformations occur in a two-step one-pot methodology, and a series of ten new compounds were obtained at yields of 42–87%.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Pyrrolopyridazinones and their associated derivatives are compounds extensively explored in the literature, due to the various biological properties that members of this system have. In particular, pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones have been explored because of their anticancer activity,^{1a-d} and use in the treatment of autoimmune, inflammatory, hyperproliferative, and immunologically-mediated diseases.² Also, the effect of pyrrolopyridazinone derivatives as strong analgesic agents^{3a} and their use in a preclinical model for treatment of neuropathic pain^{3b} has been described. The effects of a pyrrolopyridazine derivative **I** were comparable to commercial drugs like Gabapentin (**II**) and Pregabalin (**III**) (Fig. 1).⁴

Generally, the synthesis of polysubstituted pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones is achieved via cyclocondensation reaction, starting with acylated pyrroles as building blocks, as well as substituted hydrazines.^{5a-c} This class of reaction usually involves more complex starting materials such as functionalized pyrroles, which makes the procedure more expensive. Other methods describe the use of classic reactions such as Paal-Knorr^{5d,e} or Hantzsch^{5f} synthesis to furnish the pyrrole moiety, which is subsequently acylated and finally converted to pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones;^{3b-5a} however these protocols have disadvantages, such as the

increased number of reaction steps and subsequent purification processes for the starting materials, thus increasing the total time and cost of the synthesis.

Despite all the studies, papers and patents mentioning the numerous biological activities of this class of compounds, to the best of our knowledge, no innovations have been developed in the last few decades for the synthesis of pyrrolo [3,4-*d*]pyridazinones systems.

Vinyl azides, which are very versatile building blocks, appear to be a possibility of innovation, as a less common precursor. The alkenyl azide stands out, mainly because it undergoes rearrangement via thermal elimination of dinitrogen, thereby generating 2*H*-azirines, which are highly reactive intermediates.^{6a,b}

The possibility of using different precursors, such as alkenyl azides, to directly synthesize a novel series of pyrrolo [3,4-*d*]pyridazinone derivatives, led our research group to study the development of a new one-pot methodology involving a telescoped protocol.^{7a} To telescope a process is to collapse a multistep process into a smaller number of steps or unit operations.^{7b,c} Thus, in this Letter, we intend to study the promotion of a one-pot synthesis to obtain a new series of compounds with a possible wide range of biological applications.

Results and discussion

First, the vinyl azide **1** were prepared in advance,⁸ and for initial studies, methyl 2-azido-3-phenylacrylate (**1a**), 2,4-pentanedione

* Corresponding author. Tel.: +55 55 3220 8867; fax: +55 55 3220 8031.
E-mail address: helio.bonacorso@ufsm.br (H.G. Bonacorso).

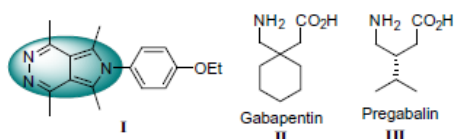


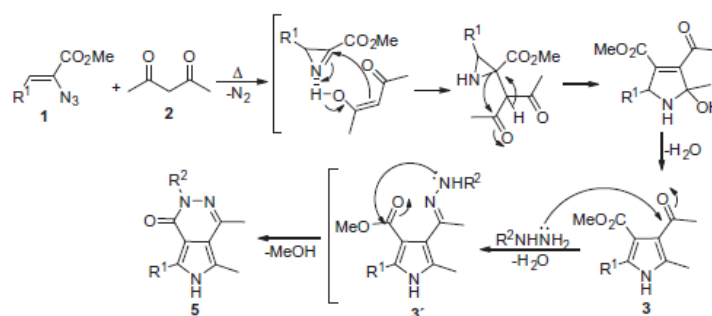
Figure 1. Pyrolo[3,4-d]pyridazine (**I**) with efficacy comparable to commercial drugs (**II** and **III**) in the treatment of neuropathic pain.

(**2a**) and hydrazine hydrate 50% (**4a**) were selected as standard. It has been reported that the intermediate pyrrole **3** (Scheme 1) can be obtained by refluxing a mixture of vinyl azides and acetylacetone in toluene or methanol for about 5 h,^{9a,b} and also that the posterior cyclization of pyrroles **3** with hydrazine **4a** generally occurs in alcohols such as methanol or ethanol.^{5a-c} Therefore, the tests were performed using one of these solvents. The reaction of **1a** and **2a** in a solvent under reflux was followed by TLC until the conversion to the intermediate pyrrole **3a** was verified. Subsequently, hydrazine hydrate **4a** was added to the media in slight excess and the next transformation proceeded under the same reaction conditions.

As shown in Table 1, alcohols such as methanol and ethanol do not work well as solvent in this reaction (entries 1 and 2). The yields were higher when toluene was used, and the yield of **5a** increased with the increase in temperature until reflux (entries 3

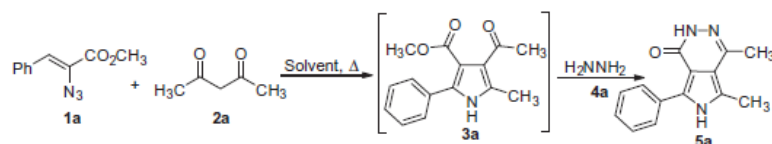
and 4). The use of a Dean–Stark trap to remove by-products of the medium (e.g., water and methanol), which could shift the reaction balance, showed no considerable effect in the conversion (entries 5 and 7). The best reaction time remained at 20 h–5 h for the formation in situ of pyrrole and 15 h for the cyclization of the pyridazinone **5a** (entry 6). Longer or shorter reaction times did not result in increased yields (entries 4 and 8).

Knowing the optimized conditions,¹¹ we started the reactivity investigation of several hydrazines and hydrazides **4** using the one-pot protocol (Table 2). It was perceived that the product yield is higher when non-substituted hydrazine (**4a**) is employed (entry 1), which is probably due to the absence of steric hindrance. When hydrazine has an electron donating group attached—*tert*-butyl hydrazine (**4d**) for example—a very complex mixture of products is generated (entry 4), but it is believed that, in this case, the predominant effect is the steric hindrance. The phenyl hydrazine (**4b**) reacted in a satisfactory manner (entry 2), and 4-methoxyphenyl hydrazine (**4c**) generate the respective pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone at similar yields (entry 3). On the other hand, when 2,4-dichlorophenyl hydrazine (**4e**) was employed, only the reaction with the ketone moiety of pyrrole **3a** occurred, forming the respective hydrazone intermediate **3a'**. It is believed that chlorine electronically deactivates the hydrazine (entry 5), given that the same behavior was observed when electron-withdrawing groups like *p*-toluenesulfonylhydrazide (**4f**) (entry 6) and isonicotinohydrazide (**4g**) (entry 7) were used, generating only the



Scheme 1. Proposed mechanism for the one-pot formation of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones.

Table 1
Optimization of reaction conditions for **5a**



Entry ^a	Solvent	Temperature (°C)	Time (h)	Yield ^b (%)
1	Ethanol	80	20	06
2	Methanol	65	20	08
3	Toluene	80	08	28
4	Toluene	110	08	51
5 ^c	Toluene	110	08	52
6	Toluene	110	20	87
7 ^c	Toluene	110	20	85
8	Toluene	110	28	82

^a The reaction was performed using 1 mmol of methyl 2-azido-3-phenylacrylate (**1a**), 1.1 mmol of 2,4-pentanedione (**2a**) in 5 mL of the respective solvent and after 5 h was added 1.5 mmol of hydrazine hydrate 50% (**4a**).

^b Isolated yield.

^c Use of Dean–Stark apparatus.

Table 2
Scope of investigation of hydrazines and hydrazides in the synthesis of pyrrolo[3,4-d]pyridazinones

Entry	R ²	Yield 5 ^a (%)	Entry	R ²	Yield 5 ^a (%)
1	H 4a	87	5		c
2		55	6		c
3		54	7		c
4		b	8		d

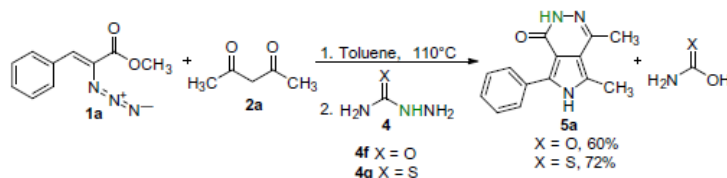
^a Isolated yield.

^b Formation of a complex mixture.

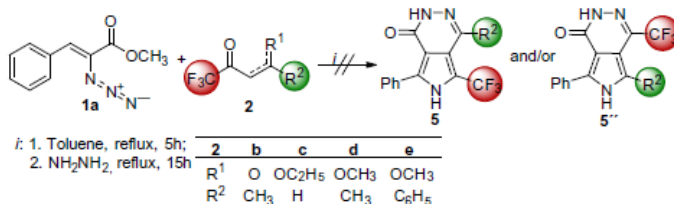
^c Hydrazone **3'** was isolated.

^d Only the pyrrole **3a** was isolated.

^e Increased reaction time to 28 h.



Scheme 2. Unexpected reaction of hydrazides **4f** and **4g**.



Scheme 3. Reaction performed for non-symmetrical 1,3-dicarbonyl compounds.

respective hydrazone intermediates **3a'**. In these cases, even extended reaction times did not result in cyclization. When the reaction was performed using the pentafluorophenyl hydrazine (**4h**) no reaction took place, since this hydrazine was strongly electronically deactivated and also has considerable steric hindrance (entry 8).

Through the results obtained (Table 2), and also based on the report of Chiba et al.,^{9a} a reaction mechanism was proposed (Scheme 1). Thus, it can be seen that the reactivity of the hydrazine or hydrazide **4** strongly depends on both steric hindrance and electronic availability of the substituent attached to it. If a strong electron-withdrawing and bulky group is

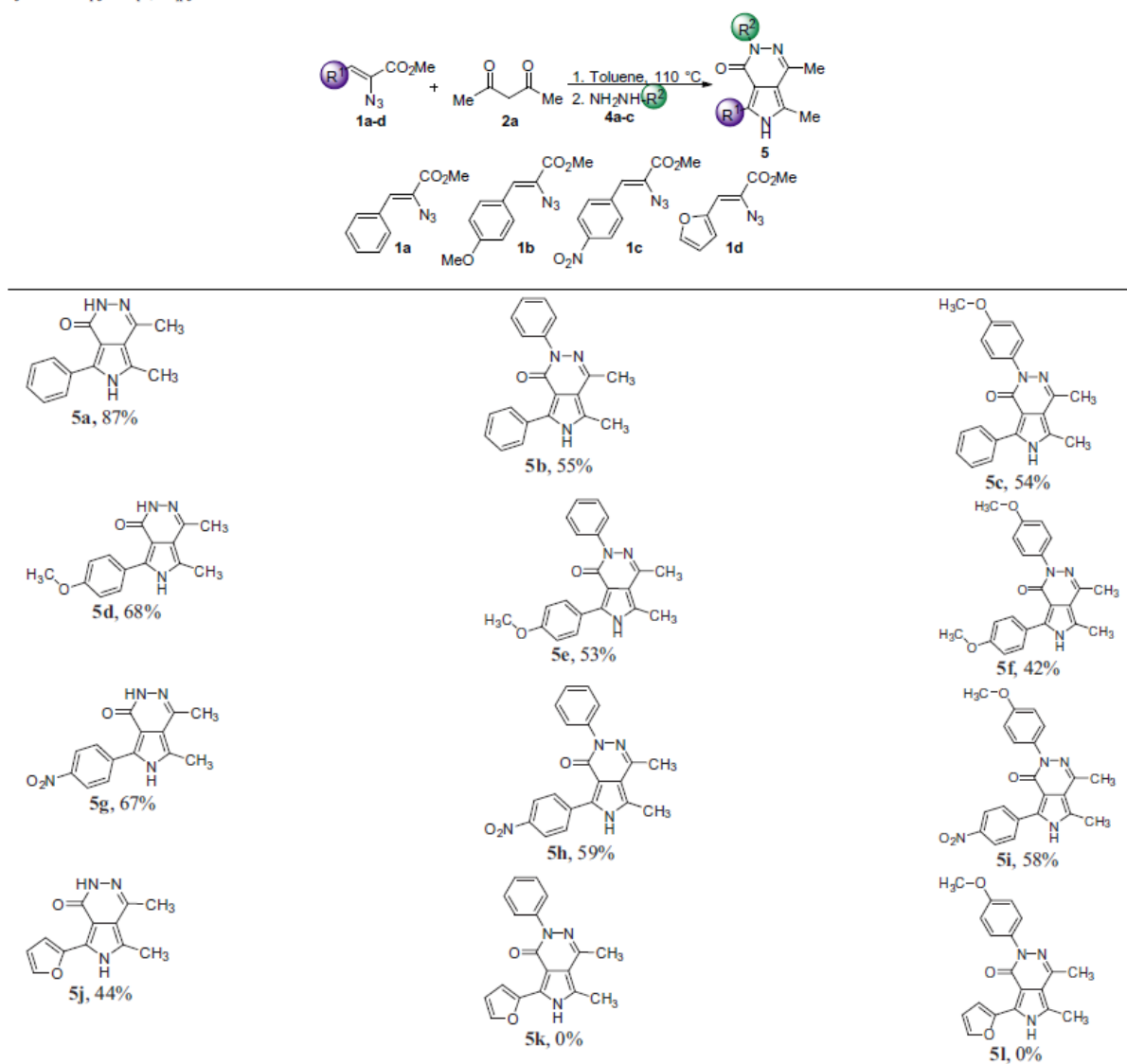
attached to the substrate **4**, it is possible that the step of nucleophilic addition to the carbonyl will not proceed and the pyrrole **3a** will be recovered from the reaction medium. If there is a slight deactivation of the hydrazine, the addition to the ketone may occur, but without the intramolecular cyclization step occurring to form the pyridazinone ring **5**, which would afford hydrazone **3a'** as the final product of the reaction, thus supporting the proposed reaction mechanism (Scheme 1).

An unforeseen result was obtained when the reaction with semicarbazide **4f** or thiosemicarbazide **4g** was tested. It was found the exclusive formation of 2*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyridazin-1-(6*H*)-one **5a**, with the elimination of the HOC(X)NH₂ group, generated from the hydrolysis reaction (Scheme 2).

The versatility of the 1,3-dicarbonyl compound in the procedure was then evaluated. In order to promote the insertion of a trifluoromethyl group into the target molecules, which could increase compounds' lipophilicity,^{10a-d} we selected trifluoromethyl 1,3-diketones derivatives and analogues (**2**) for the synthesis. With these, we could also explore the reactivity of non-symmetrical 1,3-diketone systems in these reactions. For this proposal, non-symmetrical diketones, such as 1,1,1-trifluoropentane-2,4-dione (**2b**) or analogous like 1,1,1-trifluoro-4-alkoxyalk-3-en-2-ones (**2c–e**) were employed, and the possibility of the formation of isomeric products was studied (Scheme 3).

The reactions performed with diketone substrate **2b** or 4-alkoxy-1,1,1-trifluoroalk-3-en-3-ones **2c–e** furnished a very complex

Table 3
Synthesis of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones **5**^{a,b}



^a The reactions were performed using 1 equiv of **1**, 1.1 equiv of pentane-2,4-dione (**2a**), 1.5 equiv of **4**, and toluene at 110 °C for 20 h.

^b Isolated yield.

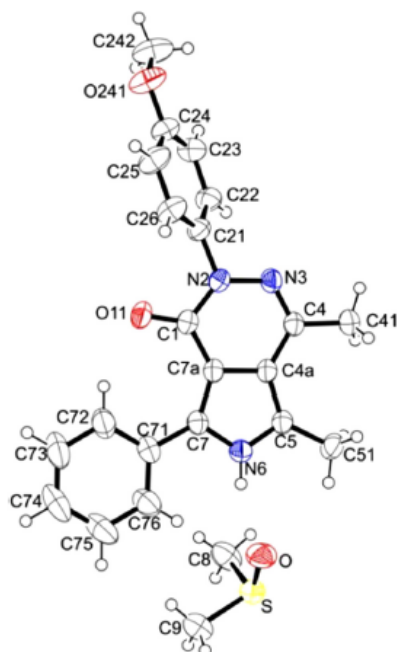


Figure 2. ORTEP obtained from crystal structure of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinone **5c** (CCDC 1056078).¹² Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

mixture and even after several steps of purification by chromatography it was not possible to identify any of the desired products—only the by-products from the decomposition of the starting materials remained. The same results were obtained in milder conditions, when the reaction time and/or temperature were decreased.

Since the 1,3-dicarbonyl compound was restricted to the acetylacetone **2a**, the efforts were devoted to achieving the general applicability of this one-pot protocol for pyrrolo [3,4-*d*]pyridazinones synthesis. Thus, the scope of the vinyl azides (**1a–d**) was expanded, varying the R¹-position with a phenyl (**1a**), 4-methoxyphenyl (**1b**), 4-nitrophenyl (**1c**) or 2-furyl (**1d**) group, in order to analyze the behavior of these electron-donating or electron withdrawing substrates in this new protocol. As the result, the desired pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones **5** were obtained at moderate to good yields of 42–87% (Table 3).

It is worth noting that lower product yields were obtained for vinyl azides with electron-rich or electron-withdrawing groups attached to the aromatic ring (Table 3, compounds **5d–j**), when compared to the non-substituted phenyl analogues (compounds **5a–c**). The heteroaryl substituent in the azide moiety resulted in a poor conversion of the 7-(furan-2-yl)-1*H*-pyrrolo [3,4-*d*]pyridazin-1-one (**5j**), generating some other by-products. Also, when hydrazines containing substituents which could provide steric hindrance (e.g., NH₂NHC₆H₅ and 4-CH₃OCC₆H₄NHNH₂) were used in reaction with methyl 2-azido-2-(furan-2-yl)acrylate (**1d**), a complex mixture was observed and the compounds **5k** and **5l** were not isolated.

The structure of **5c** was unequivocally confirmed by single crystal X-ray diffraction as shown in Figure 2. In this way, the planar conformation of the molecule and the presence of the *p*-methoxyphenyl substituent in the N2-position are demonstrated, in agreement to the mechanism presented (Scheme 1), in which the most nucleophilic non-substituted nitrogen performs

the addition to the ketone group, followed by intramolecular cyclization of the less nucleophilic substituted nitrogen with the ester in the neighborhood.

In summary, a telescoped method for the synthesis of a structurally unique series of substituted pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones **5** was developed. The in situ thermal pyrrole formation via the 1,2-addition of 1,3-diketone to 2*H*-azirine, followed by the nucleophilic addition of hydrazines and then intramolecular cyclization generates the pyrrolo pyridazinones in a versatile new way, without the need for intermediates isolation and further purification steps. Despite some limitations with the reactivity of the 1,3-dicarbonyl compound, the aforementioned cascade protocol was applicable to a range of substrates, providing new compounds at yields of 42–87%, thus demonstrating the generality of this methodology. The novel compounds obtained are currently being evaluated for their biological activity.

Acknowledgments

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

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.07.035>.

References and notes

- (a) Malinka, W.; Redzicka, A.; Lozach, O. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 457–462; (b) Cho, T. P.; Jun, F.; Li, H.; Zhe, X.; Ling, C.; Xu, Z.; Lei, Z.; Bing, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6437–6440; (c) Malinka, W. *Pharmazie* **2001**, *56*, 384–389; (d) Zwick, E.; Bange, J.; Ullrich, A. *Endocrinol. Relat. Cancer* **2001**, *8*, 161–173.
- Bantick, J.; Cooper, M.; Thorne, P.; Perry, M. *PCT Int. Appl.* **1999**. WO 9929695 A1.
- (a) Malinka, W.; Redzicka, A.; Wiesek, M. J.; Filippek, B.; Dybala, M.; Karczmarzyk, Z.; Lipkowskam, Z. U.; Kalicki, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4992–4999; (b) Anker, N. B.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Munoz, B.; Prasit, P.; Stearns, B. A. *PCT Int. Appl.* **2004**. WO 2004006836 A2.
- Stearns, B. A.; Anker, N.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Chen, C.; Cramer, M.; Hu, T.; Jiang, X.; Park, K.; Ren, K. K.; Sablad, M.; Santini, A.; Schaffhauser, H.; Urban, M. O.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1295–1298.
- (a) Pamuk, M.; Algi, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7117–7120; (b) Menear, K. A.; Javáid, M. H.; Gomez, S.; Hummersone, M. G.; Lence, C. F.; Martin, N. M. B.; Rudge, D. A.; Roberts, C. A.; Blades, K. *PCT Int. Appl.* **2009**. WO 2009093032 A1; (c) Deng, B.; Feng, J.; Lei, Z. *PCT Int. Appl.* **2007**. WO 2007082470 A1; (d) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635–1642; (e) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367–371; (f) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474–1476.
- (a) Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4483–4484; (b) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3557–3559.
- (a) Bonacorso, H. G.; Libero, F. M.; Dal Forno, G. M.; Pittaluga, E. P.; M. A. P.; Zanatta, N. BR Patent deposited on National Institute for Industrial Property-INPI (BR 10 2014 019911 0) in agreement to Federal University of Santa Maria, 2014; (b) Marinozzi, M.; Marcelli, G.; Carotti, A.; Natalini, B. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7019–7023; (c) Zhao, W.; Chen, F.-E. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873–897.
- Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500–7501.
- (a) Chiba, S.; Wang, Y.-F.; Lapointe, G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313–316; (b) Wang, Y.-F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5019–5022.
- (a) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11; (b) Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443–470; (c) Filler, R.; Saha, R. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 777–791; (d) Parser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- Synthesis of pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones (**5a–j**). General protocol: Toluene (5 mL), methyl azido aryl/heteroarylacrylate (**1a–d**, 1 mmol) and pentane-2,4-dione **2a** (1.1 mmol, 0.11 g) were added to a round bottomed flask. The reaction mixture was stirred under reflux (110 °C) for 5 h. Subsequently, the respective hydrazine (**4a–c**, 1.5 mmol) was added to the mixture and the reaction was kept under stirring for 15 h under reflux. Toluene and other volatile

components were evaporated and the resulting solid was purified by recrystallization in MeOH/EtOH (**5a**, **5d**, **5g**) or was purified by column chromatography on silica gel (hexane 6:4 ethyl acetate). Data for 4,5-dimethyl-7-phenyl-1H-pyrrolo[3,4-d]pyridazin-1-one (**5a**): White solid, yield 87%, mp: >250 °C with decomposition. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.34 (br, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 159.2, 141.1, 130.8, 128.3, 127.9, 127.8, 126.9, 124.9, 117.2, 110.5, 19.8, 12.2. MS: *m/z* (%) 239 (M, 100), 210 (15), 182 (25), 139 (30), 115 (15), 104 (30), 77 (25). IR:

(cm⁻¹): 3382, 1640, 1590. Anal. Calcd for C₁₄H₁₃N₃O (239.27): C, 70.28; H, 5.48; N, 17.56. Found: C, 70.31; H, 5.39; N, 16.81. HRMS: C₁₄H₁₃N₃O calcd for [M+H]: 240.1138, found: 240.1131. Complete experimental data are available at Supplementary material.

12. The crystallographic data for the structure of **5c** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 1056078. Copies of the data can be obtained free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223 336033 or deposit@ccdc.com.ac.uk).



INPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Sistema de Gestão da Qualidade
Diretoria de Patentes

DIRPA	Tipo de Documento:	Formulário	DIRPA	Página:	2/3
	Título do Documento:	Depósito de Pedido de Patente		Código:	FQ001
				Versão:	2
				Procedimento:	DIRPA-PQ006

6. **Inventor (72):**

Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seus nome(s), neste caso não preencher os campos abaixo.

6.1 Nome: Helio Gauze Bonacorso

6.2 Qualificação: Professor

6.3 CPF: 413.826.330-68

6.4 Endereço Completo: Alameda Timbaúva, 380.

6.5 CEP: 97095-610

6.6 Telefone: 55 3220 8867

6.7 FAX:

6.8 E-mail: heliogb@base.ufsm.br

continua em folha anexa

7. **Declaração de divulgação anterior não prejudicial.**

Artigo 12 da LPI – período de graça.

Informe no item 11.13 os documentos anexados, se houver.

8. **Declaração na forma do item 3.2 da Instrução Normativa PR nº 17/2013:**

Declaro que os dados fornecidos no presente formulário são idênticos ao da certidão de depósito ou documento equivalente do pedido cuja prioridade está sendo reivindicada.

9. **Procurador (74):**

9.1 Nome:

9.2 CNPJ/CPF:

9.3 API/OAB:

9.4 Endereço Completo:

9.5 CEP:

9.6 Telefone:

9.7 FAX:

9.8 E-mail:

continua em folha anexa

10. **Listagem de sequências biológicas.**

Informe nos itens 11.9 ao 11.12 os documentos anexados, se houver.



INPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Sistema de Gestão da Qualidade
Diretoria de Patentes

DIRPA	Tipo de Documento:	Formulário	DIRPA	Página:	3/3
	Título do Documento:			Código:	Versão:
Depósito de Pedido de Patente			FQ001	2	
			Procedimento:		DIRPA-PQ006

11. Documentos Anexados:

(Assinale e indique também o número de folhas):

(Deverá ser indicado o número total de somente uma das vias de cada documento).

	Documentos Anexados		folhas
<input checked="" type="checkbox"/>	11.1	Guia de Recolhimento da União (GRU).	01
<input type="checkbox"/>	11.2	Procuração.	
<input type="checkbox"/>	11.3	Documentos de Prioridade.	
<input type="checkbox"/>	11.4	Documento de contrato de trabalho.	
<input checked="" type="checkbox"/>	11.5	Relatório descritivo.	17
<input checked="" type="checkbox"/>	11.6	Reivindicações.	03
<input checked="" type="checkbox"/>	11.7	Desenho(s) (se houver). Sugestão de figura a ser publicada com o resumo: n ^o , _____ por melhor representar a invenção (sujeito à avaliação do INPI).	01
<input checked="" type="checkbox"/>	11.8	Resumo.	01
<input type="checkbox"/>	11.9	Listagem de sequências em arquivo eletrônico; _____ n ^o de CDs ou DVDs (original e cópia).	
<input type="checkbox"/>	11.10	Código de controle alfanumérico no formato de código de barras referente às listagem de sequências.	
<input type="checkbox"/>	11.11	Listagem de sequências em formato impresso.	
<input type="checkbox"/>	11.12	Declaração relativa à Listagem de sequências.	
<input checked="" type="checkbox"/>	11.13	Outros (especificar) Declarações de inventor, Nomeação DOU, Termo de Posse e RG.	09

12. Total de folhas anexadas: 32 fls.

13. Declaro, sob as penas da Lei que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

Santa Maria 07/08/14
Local e Data

Paulo Afonso Burmann
Assinatura e Carimbo
Paulo Afonso Burmann
Reitor

Continuação1/2**COMPOSTO DE ESTRUTURA PIRROLO[3,4- d]PIRIDAZINONA E
PROCESSO DE SÍNTESE DO COMPOSTO****6. Inventor (72):****6.1 Nome:** Francieli Maria Libero**6.2 Qualificação:** Estudante de Pós-Graduação**6.3 CPF:** 048.054.569-30**6.4 Endereço:** Rua Serafim Valandro, 1225/304. **Cidade:** Santa Maria – RS**6.5 CEP:** 97.015-631**6.6 Telefone:** (55) 3220-8867**6.7 FAX:** ----**6.8 E-mail:** frahm_l@hotmail.com**6.1 Nome:** Gean Michel Dal Forno**6.2 Qualificação:** Estudante de Graduação**6.3 CPF:** 033.693.650-81**6.4 Endereço:** Rua Comissário Justo, 1556/501. **Cidade:** Santa Maria – RS**6.5 CEP:** 97.010-110**6.6 Telefone:** (55) 3220-8867**6.7 FAX:** ----**6.8 E-mail:** michel_dal_forno@hotmail.com**6.1 Nome:** Everton Pedebos Pittaluga**6.2 Qualificação:** Estudante de Pós-Graduação**6.3 CPF:** 012.365.070-45**6.4 Endereço:** Rua Marechal Floriano Peixoto, 1303/310.**Cidade:** Santa Maria – RS**6.5 CEP:** 97.015-373**6.6 Telefone:** (55) 3220-8867**6.7 FAX:** ----**6.8 E-mail:** everton2p@outlook.com

Continuação2/2**COMPOSTO DE ESTRUTURA PIRROLO[3,4- d]PIRIDAZINONA E
PROCESSO DE SÍNTESE DO COMPOSTO**

6.1 Nome: Nilo Zanatta
6.2 Qualificação: Professor
6.3 CPF: 180.125.820-15
6.4 Endereço: Rua Mário Quintana, 401. **Cidade:** Santa Maria – RS
6.5 CEP: 97.110-751
6.6 Telefone: (55) 3220-8756 **6.7 FAX:** ----
6.8 E-mail: nilo.zanatta@ufsm.br

6.1 Nome: Marcos Antonio Pinto Martins
6.2 Qualificação: Professor
6.3 CPF: 004.238.958-50
6.4 Endereço: Avenida Medianeira, 1286/1004. **Cidade:** Santa Maria – RS
6.5 CEP: 97.060-002
6.6 Telefone: (55) 3220-8756 **6.7 FAX:** ----
6.8 E-mail: mmartins@base.ufsm.br



New Regioselective Synthesis of Polyfunctionalized Ferrocenyl Pyrroles Promoted by Intramolecular Radical Addition Under Microwave Irradiation

Helio G. Bonacorso^a, Francieli M. Libero^a, Gean M. Dal Forno^a, Everton P. Pittaluga^a, Davi F. Back^b,
Manfredo Hörner^c, Marcos A. P. Martins^a, and Nilo Zanatta^a

^aNúcleo de Química de Heterociclos – NUQUIMHE,

^bLaboratório de Materiais Inorgânicos – LMI,

^cNúcleo de Investigação de Triazenos e Complexos – NITRICO, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil.

ARTICLE INFO

Article history:

Received
Received in revised form
Accepted
Available online

Keywords:

Ferrocene
Tetrasubstituted pyrroles
Regioselective synthesis
azido vinyl esters

ABSTRACT

A facile and regioselective synthesis of a series of new methyl 3-ferrocenyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylates obtained from methyl ferrocenyl azido acrylate and non-symmetrical 1,3-dicarbonyl compounds under microwave-assisted conditions is reported. 3-Ferrocenyl substituted pyrroles, which are normally difficult to obtain via the known reported methods, can now be regioselectively prepared by this protocol. Compared to already known acidic, basic, or metal-catalyzed methodologies for polysubstituted pyrrole synthesis, the present synthetic route is mild, quick, very simple, and it furnishes new functionalized tetrasubstituted-pyrroles in short reaction times (30 min) and at satisfactory to good yields (32–75%).

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Ferrocene, which is an important metallocene consisting of two cyclopentadienyl rings bound on opposite sides of a central iron atom, has attracted the interest of many scientists and research groups worldwide because of its applications in materials science¹ and asymmetric synthesis.² This organometallic moiety has been widely used in catalysis, synthesis of liquid crystals or polymers, and supramolecular chemistry.³ Furthermore, compounds containing this metallocene could be used as molecular scaffolds, sensitive probes, chromophores, biological markers, redox-active sites, catalytic sites, etc. (see Figure 1).⁴

The incorporation of a ferrocene unit into an organic compound could result in unexpected biological activity — its different membrane-permeation properties and anomalous metabolism have already been described.⁵ In recent decades, organic compounds containing ferrocenyl groups with effects against diseases which display resistance to drugs (e.g., antitumor,⁶ antimalarial,⁷ antibacterial,⁸ antifungal,⁹ and anti-HIV¹⁰ activity, as well as acetylcholinesterase inhibition¹¹) have been studied (Figure 1).

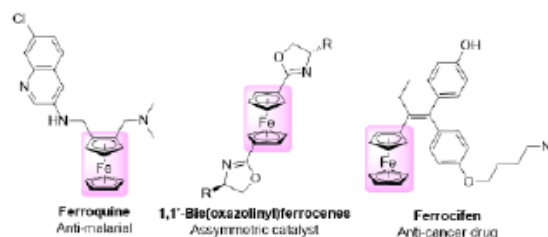


Figure 1. Organic compounds ferrocenyl substituted.

Since many heterocyclic compounds exhibit different biological activities, the assembling with a ferrocene unit has been recognized as an attractive way to give a molecule new functions. Five-membered heterocycles such as pyrroles are part of the structural unit of many natural compounds,¹² essential drugs,¹³ and pharmacologically valuable synthetic substances with antibacterial,¹⁴ antifungal,¹⁵ antioxidant,¹⁶ antitumor, and anti-HIV activity,¹⁷ and are widely used in the pharmaceutical industry¹⁸ (Figure 2) and in functional materials.¹⁹ Nevertheless, studies related to the obtention of pyrroles bonded to a ferrocenyl moiety are scarce in the literature — only a small number of publications devoted to this issue have appeared

*Corresponding author. Tel.: +55 55 3220 8867; fax: +55 55 3220 8031
e-mail address: heliog.bonacorso@ufsm.br (H.G. Bonacorso)

recently²⁰ and, as far as we know, no study addresses the direct synthesis of pyrroles from building blocks containing the ferrocenyl substituent.

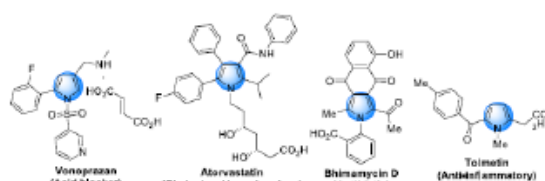


Figure 2. Examples of pyrrole-based commercial drugs

On the other hand, pyrroles can be obtained by use of classic methodologies,²¹ or recent elegant approaches;²² however, many of these methods suffer from disadvantages such as harsh reaction conditions, tiresome experimental procedures, unsatisfactory yields, long reaction times, the isomeric mixture formation, and the use of expensive and/or moisture-sensitive catalysts. Thus, for the synthesis of pyrrole derivatives there is a need for efficient and time-saving methods which use alternative heating sources like microwave irradiation. Nowadays, many advantages of this enabling technology are not only exploited in organic and medicinal chemistry, but also in polymer synthesis,²³ material sciences,²⁴ nanotechnology,²⁵ and biochemical processes.²⁶ Moreover, microwave irradiation enables modifications in selectivity (chemo, regio, and stereoselectivity) and solvent- and catalyst-free conditions,²⁷ and is a major tool in green synthesis and engineering.²⁸

Since 1990, our research group has been working on the development and implementation of synthetic methods, the structural elucidation of novel heterocyclic compounds, and performing biological activity tests, which has generated important new molecules of interest to the scientific community. Several five-membered heterocycles synthesized in our previous works are obtained through cyclocondensation reactions from 4-alkoxy-1,1,1-trihaloalk-3-en-2-ones²⁰ and various dinucleophiles, which has furnished new polysubstituted pyrroles,^{30a} oxadiazoles,^{30b-c} pyrazoles,^{30d-j} triazoles,^{30k} etc.

Recently we have also been interested in the use of vinyl azides as a three-atom unit including one nitrogen to synthesize azaheterocycles such as pyrroles.^{30l-m} This reaction was first reported by Chiba et al.,^{22b} who selectively provided one regioisomer 1*H*-pyrrole; however, to the best of our knowledge, only a few literature reports have described pyrroles with reverse regioselectivity starting from the alkenyl azides described in the work of Chiba et al. Most of these protocols have disadvantages such as the use of toxic or expensive catalysts/reagents such as manganese,³¹ gold,³² copper,³³ photoredox catalysts,^{34a} or hazardous bases.^{34b}

The possibility of vinyl azides acting as a nitrene source,³⁵ together with the fact that ferrocene can initiate various transformations – through the injection of an electron into the starting material, which results in a cation radical³⁶ (see Fig. 3) – has led our research group to favoring studies employing ferrocenyl vinyl azides along with symmetrical and non-symmetrical dicarbonyl compounds for the synthesis of ferrocenyl-substituted pyrroles with a reverse regioselectivity pattern, through a new microwave irradiation protocol. In particular, we are interested in developing a new,

fast, and regioselective strategy to synthesize polyfunctionalized non-symmetrical tetrasubstituted pyrroles, which are the most difficult to obtain by traditional methods.

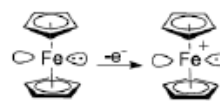
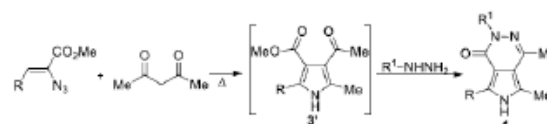


Figure 3. One-electron oxidation from the two electrons located in the hybridized iron orbital must result in the cation radical.

2. Results and discussion

You We recently developed a new methodology to obtain pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones, by employing vinyl azides **1** and 1,3-diketones **2** as starting materials. The pyrrole intermediate **3'** was obtained by introducing two carbonyl groups at the 3 and 4 positions, which in a subsequent step undergo a cyclization reaction with dinucleophiles in order to furnish the desired compounds **4** (Scheme 1).^{30lm}



Scheme 1: Pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones synthesis from pyrrole **3'**.

Thus, based on previous results, initially we aimed to obtain the pyrrole **3a'** (α -ferrocenyl, β -methoxycarbonyl), but instead the reaction gave the unexpected pyrrole **3a**,³⁰ with a reverse substitution pattern (α -methoxycarbonyl, β -ferrocenyl – see Scheme 2). This regioselectivity inversion encouraged us to exploit the reaction pathway and also to study the possibility of a regioisomeric mixture formation at the 4,5-position of pyrroles in which non-symmetrical 1,3-dicarbonyl compounds could be employed.



Scheme 2: Unexpected pyrrole formation.

Starting from the synthesis of pyrroles, the preliminary investigation employed methyl 2-azido-3-ferrocenyl acrylate (**1a**), previously prepared,³⁷ and 2,4-pentanedione (**2a**) as substrates. We systematically investigated a number of experimental variables such as reaction temperature, time, solvents, and conventional or alternative heating sources – representative results are summarized in Table 1 and reactions were followed by TLC until the conversion to pyrrole **3a** was verified. It has been reported that refluxing a mixture of vinyl azides and acetylacetone in toluene or methanol for about 5 h furnishes aryl-substituted pyrroles,^{22b,30} but in our case no desired cyclization product **3a** was obtained when the reaction was performed in polar solvents like MeOH or EtOH (entries 3 and 4), or apolar solvents like toluene or THF (entries 1, 2, 5, and 6). When dichloroethane was used as solvent, for 8 h, compound **3a** was obtained at a yield of only 8% (entry 8). Further investigation revealed that the yield of **3a** could be improved to 40% when DCE is used under reflux for 16 h (entry 9), but

longer reaction times significantly decrease the yield due to the decomposition of the products.

Table 1. Optimization of reaction conditions for pyrrole **3a** via



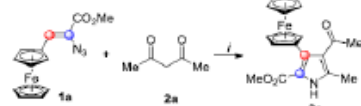
conventional heating.

Entry ^a	Solvent	Temperature (°C)	Time	Yield ^b (%)
1	Toluene	50	8 h	c
2	Toluene	110	5 h	c
3	Methanol	65	24 h	d
4	Ethanol	78	24 h	d
5	THF	25	24 h	e
6	THF	66	24 h	d
7	DCE	40	24 h	d
8	DCE	84	8 h	8
9	DCE	84	16 h	40
10	DCE	84	24 h	Traces

^aTests performed using 0.5 equiv. of **1** and 0.55 equiv. of pentane-2,4-dione (**2a**), in 5 mL of the respective solvent. The product conversion was followed by TLC. ^bIsolated yield. ^cDecomposition of the starting materials. ^dFormation of a complex mixture. ^eRecovery of the starting materials.

Since the best yield obtained through conventional heating was low (Table 1, entry 9), the same solvents were tested under ultrasound and microwave irradiation as alternative heating sources (Table 2). Most of the results were comparable to the results obtained in Table 1 but, to our surprise, DCE under microwave irradiation greatly improved the product conversion in only 30 min, furnishing compound **3a** at a 70% yield (Table 2, entry 11).³⁸ On the other hand, it was noticed that the ultrasound cavitation process was less efficient, resulting in the obtainment of only traces of **3a** (entries 14 and 15). Other solvents besides DCE, or a solvent-free system, under microwave irradiation, did not result in yield improvements, even with higher heating (Table 2, entries 1–7 and 13).

Table 2. Optimization of reaction conditions for pyrrole **3a** via alternative heating.

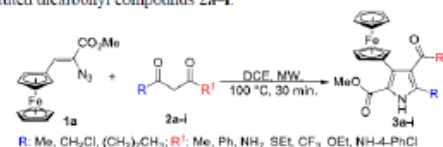


Entry ^a	Solvent	Heating (°C)	Time	Yield (%) ^b
1	Toluene	MW (110)	30 min	c
2	Methanol	MW (65)	30 min	c
3	Methanol	MW (100)	15 min	d
4	Methanol	MW (120)	5 min	27
5	Methanol	MW (120)	15 min	d
6	Ethanol	MW (100)	30 min	8
7	Ethanol	MW (130)	15 min	Traces
8	DCE	MW (130)	15 min	c
9	DCE	MW (120)	30 min	24
10	DCE	MW (100)	40 min	30
11	DCE	MW (100)	30 min	70
12	DCE	MW (84)	30 min	32
13	-	MW (100)	30 min	34
14	DCE	US (70)	30 min	Traces
15	DCE	US (80)	30 min	6

^aTests performed using 0.5 equiv. of **1** and 0.55 equiv. of pentane-2,4-dione (**2a**), in 5 mL of the respective solvent. The product conversion was followed by TLC. ^bIsolated yield. ^cDecomposition of the starting materials. ^dFormation of a complex mixture. ^eRecovery of the starting materials.

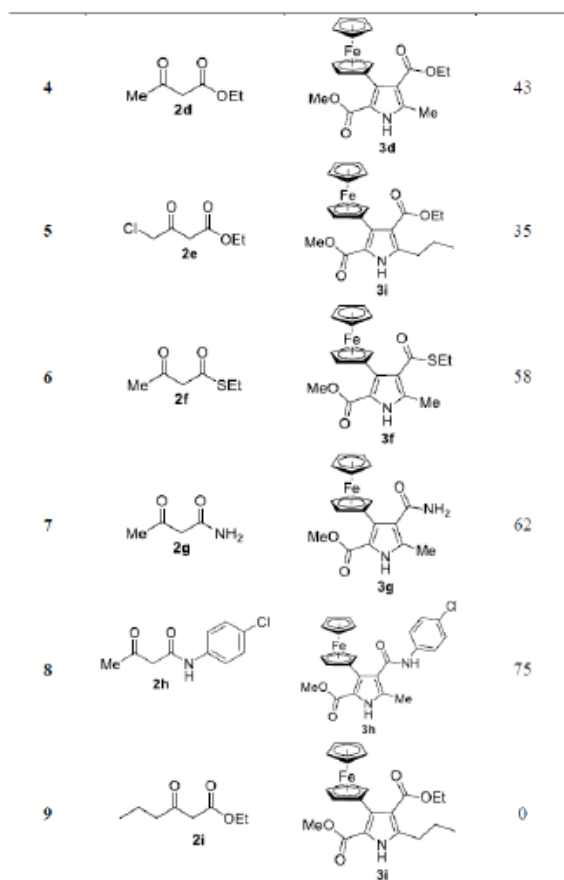
The synthetic scope of the reaction was expanded to different 1,3-dicarbonyl compounds (**2a–i**) and methyl 2-azido-3-ferrocenyl acrylate (**1a**), which led to the formation of pyrroles **3a–i**, as shown in Table 3. Upon employing trifluoromethyl (**2b**) or phenyl (**2c**) substituted 1,3-diketones, poor yields were obtained for the respective pyrroles **3b** and **3c** (entries 2 and 3). In these cases, with the exception of acetylacetonone, the concomitant formation of by-products from the decomposition of the starting materials was observed. The difficulty of regioselectively obtaining the pyrrole **3a** from diketones, even with the use of catalysts such as Cu(NTf₂)₂ or Mn(OAc)₂·2H₂O, has been described in the literature.^{22a,31} These non symmetrical 1,3-diketones only furnish the product of a C–N bond formation at reasonable yields with a less hindered acetyl group. When β-keto esters such as ethyl acetoacetate (**2d**) were employed, a slight yield improvement was observed, although a small amount of the starting materials was recovered. In the specific case of the cyclization reaction with ethyl 4-chloroacetoacetate (**2e**), the pyrrole **3i** was obtained as the product of the substitution of the chlorine atom by an ethyl group. It is believed that this alkylation may proceed through a radical reaction with the solvent dichloroethane. Substituents like thioester (**2f**), amide (**2g**), and 4'-chloroanilide (**2h**) have been successfully inserted at the C-4 position of the pyrrole, because they are well tolerated in this protocol and provide the substituted products **3f**, **3g**, and **3h**, respectively, at moderate to good yields (entries 6, 7, and 8, respectively). Only for ethyl 3-oxohexanoate (**2i**) was the pyrrole **3i** not observed — a complex mixture was generated. In all cases (entries 1–8), the reaction was regioselective for the formation of a new series of 2-methoxycarbonyl-3-ferrocenyl substituted pyrroles, with the most hindered portion of the dicarbonyl starting material remaining at the 4-position of the pyrrole.

Table 3. Reaction of methyl 2-azido-3-ferrocenyl acrylate **1a** and substituted dicarbonyl compounds **2a–i**.



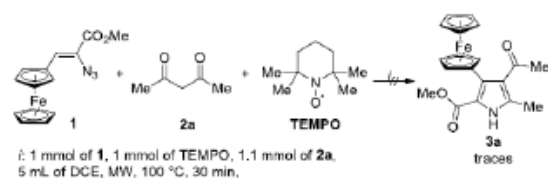
R: Me, CH₂Cl, (CH₂)₂CH₃; R': Me, Ph, NH₂, SEt, CF₃, OEt, NH-4-PhCl

Entry ^a	1,3-Dicarbonyl precursor	Product	Yield (%) ^b
1			70
2			32
3			38



^aExperiments performed using 0.5 equiv. of **1** and 0.55 equiv. of dicarbonyl compound (**2a–i**) in 5 mL of DCE, under MW irradiation for 30 min. ^bIsolated yield.

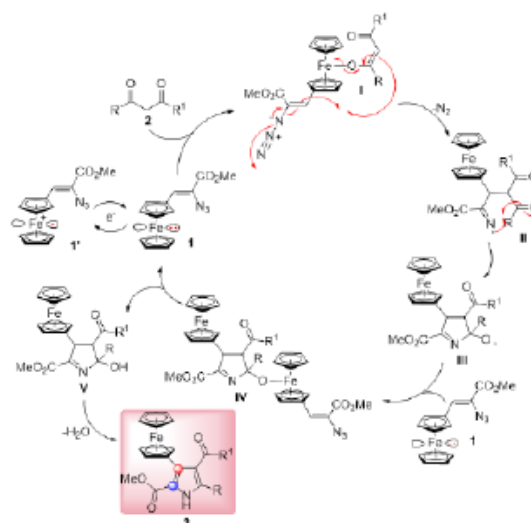
The regioversion of substituents from the expected α,β - to the β,α -position obtained in these molecules had only been described in the literature with the aid of catalysts and through a radical pathway.^{22h,30,32} Thus, in order to support this initial idea, a control experiment was performed to help elucidate the reaction mechanism, adding the radical scavenger TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl) to the standard synthetic conditions (Scheme 3). From this experiment, only traces of the pyrrole **3a** were observed, which suggests that the reaction should follow a radical path in the cyclization.



Scheme 3: Experiment with radical scavenger.

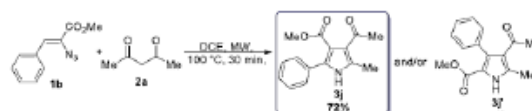
Since no catalyst was used in this work, we assumed that the ferrocene linked to vinyl azide plays an important role in this regioselectivity inversion. The ability of ferrocene to undergo reversible one-electron oxidation to the ferrocenium cation, under air or photo-oxidation, is known and has been widely

explored.³⁶ Based on similar reports,^{22h,30,32,36} we presume that this catalytic reaction starts with the generation of ferrocenyl enolate **I** from ferrocene attached to vinyl azide (**1**) in the stage involving condensation with the dicarbonyl compound (**2**) — see Scheme 4. Thus, an intramolecular radical addition of the enolate to the vinyl azide portion should provide an iminyl radical **II**, which would release dinitrogen. The iminyl radical **II** undergoes intramolecular addition to the carbonyl group to furnish an alkoxy radical **III**, which is reduced by another ferrocenyl moiety from **1**, followed by protonation and subsequent dehydration to furnish the pyrrole **3**, along with regeneration of **1'**. In the suggested mechanism pathway, the ferrocenyl vinyl azide acts as both reactant and catalyst.



Scheme 4: Proposed mechanism.

The structures obtained were unequivocally confirmed by single crystal X-ray diffraction. It was shown that compound **3a** (obtained via conventional thermal heating) and compounds **3d** and **3f** (obtained via the microwave irradiation protocol) agreed structurally in relation to the molecular substitution pattern (α -methoxycarbonyl, β -ferrocenyl). Also, an experiment was done employing the new protocol via microwave irradiation with methyl 2-azido-3-phenylacrylate (**1b**) and acetylacetone (**2a**). The compound obtained was the same as described in our previous work,^{30La} showing no regioinversion (Scheme 5). This fact corroborates with the first idea that the regioinversion is a result of the influence from the ferrocenyl substituent and not from the solvent, the heating source, or temperature.



Scheme 5: Reaction performed for methyl 2-azido-3-phenylacrylate **1b**.

The X-ray structure of **3a** is shown in Figure 4 which illustrates the conformation of the molecule with the presence of a ferrocenyl substituent at the C3-position, a methyl group at the

C5-position, and the acetyl at the C4-position, in agreement with the proposed mechanism (Scheme 4).

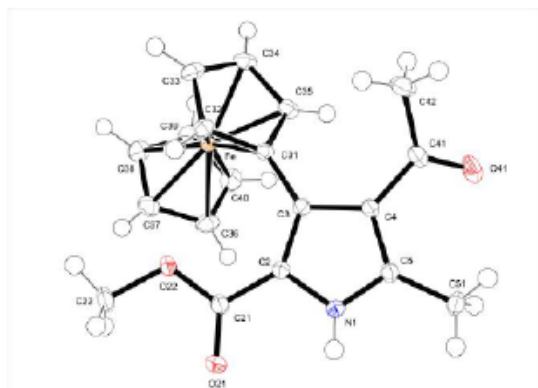


Figure 4. ORTEP obtained from the crystal structure of methyl 4-acetyl-3-ferrocenyl-5-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate **3a** (CCDC 1442034).³⁹ Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

In conclusion, from non-symmetrical 1,3-dicarbonyl compounds and ferrocenyl vinyl azide we developed a simple and regioselective synthesis of polysubstituted pyrroles containing ferrocene. The cyclizations were performed under microwave-assisted conditions in a 30 min reaction, which furnished, in a highly regioselective manner, a new class of 3-ferrocenyl substituted pyrroles containing different substituents at the C4-position. Compared with the acidic, basic, or metal-catalyzed methodologies reported in the literature for regio-controlled polysubstituted pyrrole synthesis, the present reaction conditions are mild, quick, and simple. It was shown that the ferrocenyl substituent plays an important role in the inversion of the regioselectivity, in which α -ferrocenyl, β -methoxycarbonyl substituted pyrroles were obtained instead of the respective α -methoxycarbonyl, β -ferrocenyl derivatives. Notably, this is the first example of induced regioselectivity from a ferrocene-containing substrate in this type of radical reaction. Additional investigations regarding the scope, mechanism, and synthetic applications of this new protocol are in progress in our research group.

3. Conclusions

In conclusion, from non-symmetrical 1,3-dicarbonyl compounds and ferrocenyl vinyl azide we developed a simple and regioselective synthesis of polysubstituted pyrroles containing ferrocene. The cyclizations were performed under microwave-assisted conditions in a 30 min reaction, which furnished, in a highly regioselective manner, a new class of 3-ferrocenyl substituted pyrroles containing different substituents at the C4-position. Compared with the acidic, basic, or metal-catalyzed methodologies reported in the literature for regio-controlled polysubstituted pyrrole synthesis, the present reaction conditions are mild, quick, and simple. It was shown that the ferrocenyl substituent plays an important role in the inversion of the regioselectivity, in which α -ferrocenyl, β -methoxycarbonyl substituted pyrroles were obtained instead of the respective α -methoxycarbonyl, β -ferrocenyl derivatives. Notably, this is the first example of induced regioselectivity from a ferrocene-containing substrate in this type of radical reaction. Additional investigations regarding the scope, mechanism, and synthetic

applications of this new protocol are in progress in our research group.

4. Acknowledgments

The authors thank: the Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the fellowships; and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) and the Rio Grande do Sul Foundation for Support of Research (FAPERGS) for financial support.

5. References and notes

1. a) Hudson, R. D. A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 47; b) Nguyen, P.; Gomez-Ellipe, P.; Manners, I.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1515; c) Whittall, I. R.; McDonagh, A. M.; Humphreys, M. G.; *Adv. Organomet. Chem.* **1998**, *42*, 291; d) Uno, M.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1714; e) Ferrocene: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis and Materials Science, Togni, A.; Hayashi T. (Eds), VCH, New York, 1995; f) Balavoine, G. G. A.; Daran, J. C.; Iftime, G.; Laerolx, P. G.; Manoury, E.; Delaire, J. A.; Maltey-Fanton, I.; Natatani, K.; Balla, S. D. *Organometallics* **1999**, *18*, 21; g) Liu, J.; Castro, R.; Abboud, K. A.; Kaifer, A. E.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65* 6973; h) Biernat, J. F.; Wilczewski, T. *Tetrahedron*. **1980**, *36*, 2521; i) Akabori, S.; Habata, Y.; Sakamoto, Y.; Sato, M.; Ebine, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 537;
2. Torres, J. C.; Pili, R. A.; Vargas, M. D.; Violante, F. A.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4487;
3. a) Sarhan, A. A. O.; Izumi, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *675*, 1; b) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1; c) Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Schwanz, T. G.; Meyer, A. R.; Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Het. Chem.* **2014**, *51*, 1333;
4. a) Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143; b) Sutcliffe, O. B.; Bryce, M. B.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2297.
5. a) Hanzlik, R. P.; Soine, P.; Soine, W. H.; *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 424; b) Pansturiya, P. B.; Patel, M. N. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 926 (and references herein); c) Zecri, O.; Hillard, E. A.; Top, S.; Vessières, A.; Pigeon, P.; Plamont, M.; Huche, M.; Boutamine, S.; McGlinchey, M. J.; Muller-Bunz, H.; Jaouen, G. *Dalton Trans.* **2009**, *22*, 4318; d) Joksovic, M. D.; Markovic, V.; Juranic, Z. D.; Stanojkovic, T.; Jovanovic, L. S.; Damljanovic, I. S.; Szeseyi, K. M.; Todorovic, N.; Trifinovic, S.; Vukicevic, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3935; e) Pan, X. H.; Liu, X.; Zhao, B. X.; Xie, Y. S.; Shin, D. S.; Zhang, S. L.; Zhao, J.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9093; f) Nguyen, A.; Marsaud, V.; Boulicier, C.; Top, S.; Vessières, A.; Pigeon, P.; Gref, R.; Legrand, P.; Jaouen, G.; Renoir, J. M. *Int. J. Pharm.* **2008**, *347*, 128; g) Spencer, J.; Mendham, A. P.; Kotha, A. K.; Richardson, S. C. W.; Elizabeth, A.; Hillard, E. A.; Jaouen, G.; Malec, L.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2009**, *6*, 918; h) Ferreira, A. P.; Silva, J. L. F.; Duarte, M. T.; Piedade, M. F. M.; Robalo, P. M.; Harjivan, S. G.; Marzano, C.; Gandin, V.; Marques, M. M.; *Organometallics* **2009**, *28*, 5412.
6. a) Itoh, T.; Shirakami, S.; Ishida, N.; Yamashita, Y.; Yoshida, T.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1657; b) Guillon, J.; Moreau, S.; Mouray, E.; Sinou, V.; Forfar, I.; Fabre, S. B.; Desplat, V.; Millet, P.; Parzy, D.; Jany, C.; Gnellier, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9133; c) Wu, X.; Wilairat, P.; Go, M. L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299; d) Biot, C.; Daher, W.; Chavain, N.; Fandeur, T.; Khalife, J.; Dive, D.; Clercq, E. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2845; e) Biot, C.; Dessolin, J.; Ricard, I.; Dive, D. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4678; f) Wu, X.; Tiekink, E. R. T.; Kosterski, I.; Kocherginsky, N.; Tan, A. L. C.; Khoo, S. B.; Wilairat, P.; Go, M. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *27*, 175; g) Biot, C.; Caron, S.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1998**, *XXI*, 911.
7. a) Long, B.; He, C.; Yang, Y.; Xiang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1181; b) Fang, J.; Jin, Z.; Li, Z.; Liu, W. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *674*, 1; c) Damljanovic, I.; Vukicevic, M.; Radulovic, N.; Palic, R.; Ellmerer, E.; Ratkovic, Z.; Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* 1093; d) Joksovic, M. D.; Vukicevic, R. D.; Vukicevic, M.; Ratkovic, Z. *Synlett* **2006**, *16*, 2581.
8. Jin, Z.; Huo, A.; Liu, T.; Hu, Y.; Liu, J.; Fang, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1226.
9. Biot, C.; Francois, N.; Maciejewski, L.; Brocard, J.; Poulain, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 839.
10. Champdore, M.; Fabio, G. F.; Messere, A.; Montesarchio, D.; Piccialli, G.; Loddio, R.; Collad, M. L.; Colla, P. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6555.

11. Marco-Contelles, J.; Leon, R.; Morales, E.; Villarroya, M.; Garcia, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5203.
12. a) Walsh, C. T.; Garneau-Tsodikova, S.; Howard-Jones, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517–531; b) Young, I. S.; Thornton, P. D.; Thompson, A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1801; c) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J. F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264; d) Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 491.
13. a) Chen, G.; Wang, H. F.; Pei, Y. H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, *16*, 105–122; b) Demopoulos, V. J.; Rejka, E. J. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 79.
14. a) Raimondi, M. V.; Cascioferro, S.; Schillaci, D.; Petruso, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1439; b) Al-Mourabit, A.; Zaccanella, M. A.; Tilvi, S.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1229; c) Burli, R.W.; McMinn, D.; Kaizerman, J.; Hu, W.; Ge, Y.; Pack, Q.; Jiang, V.; Gross, M.; Garcia, M.; Tanaka, R.; Moser, H. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1253.
15. a) Del Poeta, M.; Schell, W. A.; Dykstra, C. C.; Jones, S.; Tidwell, R. R.; Czarny, A.; Bajic, M.; Kumar, A.; Boykin, D.; Perfect, J. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 2495; b) Wang, M. Z.; Xu, H.; Liu, T. W.; Feng, Q.; Yu, S. J.; Wang, S. H.; Li, Z. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1463.
16. Wang, D.; Hu, X.; Zhao, G. *Int. J. Food Sci. Technol.* **2008**, *43*, 1880.
17. Boonlarppradab, C.; Kauffman, C. A.; Jensen, P.R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5505.
18. a) Gribble, G. W. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 1996; Vol. 2, p 207; b) Walsh, C. T.; Garneau-Tsodikova, S.; Howard-Jones, A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517; (c) Huffman, J. W. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 705.
19. a) Lee, C. F.; Yang, L. M.; Hwu, T. Y.; Feng, A. S.; Tseng, J. C.; Luh, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4992; b) Novak, P.; Müller, K.; Santhanam, K. S. V.; Haas, O. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 207.
20. a) Novak, P.; Müller, K.; Santhanam, K. S. V.; Haas, O. *Organometallics* **2014**, *33*, 145; b) Zhuo, J. B.; Ma, Z. H.; Lin, C. X.; Xie, L. L.; Bai, S.; Yuan, Y. F. *J. Mol. Struct.* **2015**, *1085*, 13; c) Pfaff, U.; Hildebrandt, A.; Korb, M.; Lang, H. *Polyhedron* **2015**, *86*, 2.
21. a) Knorr, L.; Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1884**, *17*, 1635–1642; b) Paal, C. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1885**, *18*, 367; c) Hantzsch, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1890**, *23*, 1474.
22. a) Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140; b) Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 608; c) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384; d) Wu, G.; Su, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5278; e) Chernyak, N.; Nuehwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12466; Meng, L.; Wu, K.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5853; g) Teo, W.T.; Rao, W.; Koh, M.J.; Chan, P.W.H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7508; h) Chiba, S.; Wang, Y.-F.; Lapointe, G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313; i) Nagarapu, L.; Mallepalli, R.; Yeramanchi, L.; Bantur, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3401; j) Low, C.M.R.; Buck, L.M.; Cooke, T.; Cushman, J.R.; Kalindjian, S.B.; Kotecha, A.; Pether, M.J.; Shankley, N.P.; Vinter, J.G.; Wright, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6790; l) Das, B.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P.; Veeranjanyulu, B. *Synthesis* **2010**, *10*, 1625.
23. Hoogenboom, R.; Schubert, U. S. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 368.
24. Zhu, Y.-J.; Wang, W. W.; Qi, R.J.; Hu, K. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1410.
25. Tsuji, M.; Hashimoto, M.; Nishizawa, Y.; Kubokawa, M.; Tsuji, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 440.
26. a) Collins, J. M.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1141; b) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127.
27. Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Sanchez-Migallon, A.; Prieto, P.; Carrillo, J. R.; Vazquez, E.; Gomez, M. V.; Herrero, M. A. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2007**, *10*, 877.
28. a) Dastan, A.; Kulkarni, A.; Toeroek, B. *Green Chem.* **2012**, *14*, 17; b) Cabrera, D. M. L.; Libero, F. M.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 329.
29. a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309; b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739; c) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396; d) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701; e) Martins, M. A. P.; Sinhori, A. P.; Rossa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *16*, 2353; f) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935; g) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 6483.
30. a) Zanatta, N.; Schneider, M. F. M. J.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996; b) Bonacorso, H. G.; Pittaluga, E. P.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *ARKIVOC*, **2012**, *viii*, 214; c) Luz, F. M. Master Dissertation - Universidade Federal de Santa Maria, Brazil, **2014**; d) Ramos, D. F.; Fiss, Gabriela F.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Silva, P. E. A. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2014**, *43*, 474; e) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066; f) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D.; Sehnem, R. C.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *ARKIVOC*, **2009**, *ii*, 174; g) Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chemistry*, **2012**, *135*, 303; h) Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Guerra, C. Z.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509; i) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Pittaluga, E. P.; Ferla, A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21* (9), 1656; 44; j) Bonacorso, H. G.; Pittaluga, E. P.; Alves, S. H.; Schaffer, L. F.; Cavinatto, S.; Porte, L. M. F.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *ARKIVOC*, **2012**, *viii*, 62; k) Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *56*, 441; l) Bonacorso, H. G.; Libero, F. M.; Dal Forno, G. M.; Pittaluga, E. P.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5190; m) Bonacorso, H. G.; Libero, F. M.; Dal Forno, G. M.; Pittaluga, E. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. BR Patent deposited on National Institute for Industrial Property - INPI (BR 10 2014 019911 0) in agreement to Federal University of Santa Maria, **2014**.
31. Wang, Y.-F.; Toh, K. K.; Chiba, S.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5019.
32. Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30.
33. Chen, F.; Shen, T.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4926.
34. a) Xuan, J.; Xia, X. D.; Zeng, T. T.; Feng, Z. J.; Chen, J. R.; Lu, L. Q.; Xiao, W. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5653; b) Chen, W.; Shao, J.; Li, Z.; Giulianotti, M. A.; Yu, Y. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 214.
35. a) Fantauzzi, S.; Caselli, A.; Gallo, E. *Dalton Trans.* **2009**, 28, 5434; b) Duarte, D. J. R.; Miranda, M. S.; Silva, J. C. G. E. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 5038.
36. a) Toma, S.; Sebasta, R. *Synthesis* **2015**, *47*, 1683 (and references herein); b) Chernyak, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12466.
37. Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Punphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500.
38. *Synthesis of methyl 3-ferrocenyl-1H-pyrrole-2-carboxylates (5a-h) General Protocol:* Dichloroethane (5 mL), methyl azido ferrocenyl acrylate (**1**, 1 mmol, 0.341 g) and the respective 1,3-dicarbonyl compounds (**2a-h**, 1.1 mmol) were added to a reaction vessel equipped with a stir bar. The mixture was irradiated in microwave at 100 W, 20–30 PSI of pressure for 0.5 h. The temperature was set to 100 °C, and the irradiation was automatically stopped at this temperature. After concluded the reaction time, the mixture was cooled to room temperature. The solvent was evaporated and the resulting oil/solid was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt/hexane 15% as eluent, **2a-e**) or by recrystallization (AcOEt/hexane, **2f-h**). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.91 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 5H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 197.3, 160.2, 134.7, 127.5, 125.7, 117.1, 79.1, 71.1, 69.1, 67.3, 51.1, 31.1, 12.3. MS: *m/z* (%) 365 (M⁺, 8), 307 (26), 281 (23), 242 (44), 207 (100), 191 (10), 97 (30), 83 (36), 69 (47). HRMS: C₁₅H₁₅FeNO₃ calcd for [M]⁺: 365.0714, found: 365.0717. Complete experimental data are available at [Supplementary material](#).
39. The crystallographic data for the structures of **3a**, **XX** and **XX** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 1442034, **xxxxxxx** and **xxxxxxx**, respectively. Copies of the data can be obtained free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223336033 or deposit@ccdc.com.ac.uk).

ANEXO III

Dados dos Cristais e Refinamentos das Estruturas – Difração de Raios-X

ANEXO III - Dados dos Cristais e Refinamentos das Estruturas – Difração de Raios-X

2-(4-Metoxifenil)-4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrolo[3,4-d]piridazin-1-ona (9c)

Table 1. Crystal data and structure refinement for teste1.

Identification code	teste1
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ S
Formula weight	423.52
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	?, ?
Unit cell dimensions	$a = 19.3351(7)$ Å $\alpha = 90$ deg. $b = 18.8672(6)$ Å $\beta = 129.105(2)$ deg. $c = 15.1061(9)$ Å $\gamma = 90$ deg.
Volume	4276.2(3) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.316 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.181 mm ⁻¹
F(000)	1792
Crystal size	? x ? x ? mm
Theta range for data collection	1.75 to 27.15 deg.
Limiting indices	-24 ≤ h ≤ 24, -24 ≤ k ≤ 24, -19 ≤ l ≤ 18
Reflections collected / unique	20598 / 4732 [R(int) = 0.0488]
Completeness to theta = 27.15	99.5 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4732 / 0 / 271
Goodness-of-fit on F ²	1.027
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1134
R indices (all data)	R1 = 0.0771, wR2 = 0.1305
Largest diff. peak and hole	0.212 and -0.291 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² $\times 10^3$) for teste1. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
S	1191(1)	8004(1)	1663(1)	51(1)
O(11)	2122(1)	3893(1)	3607(1)	53(1)
N(3)	-160(1)	3732(1)	1102(1)	40(1)
C(4A)	178(1)	4963(1)	1482(2)	34(1)
N(6)	851(1)	5979(1)	2234(1)	39(1)
N(2)	711(1)	3604(1)	2085(1)	39(1)
C(7A)	1072(1)	4828(1)	2493(2)	34(1)
O	834(1)	7478(1)	2024(2)	63(1)
C(5)	63(1)	5687(1)	1348(2)	36(1)
C(7)	1485(1)	5484(1)	2958(2)	36(1)
C(1)	1368(1)	4099(1)	2805(2)	37(1)
C(4)	-413(1)	4384(1)	815(2)	35(1)
O(241)	1320(1)	698(1)	2840(2)	71(1)
C(71)	2368(1)	5726(1)	3981(2)	42(1)
C(51)	-704(1)	6147(1)	474(2)	48(1)
C(21)	904(1)	2854(1)	2292(2)	40(1)
C(23)	876(2)	1708(1)	1585(2)	50(1)
C(41)	-1357(1)	4494(1)	-246(2)	47(1)
C(22)	740(1)	2434(1)	1435(2)	45(1)
C(24)	1175(2)	1408(1)	2601(2)	49(1)
C(26)	1209(2)	2554(1)	3312(2)	51(1)

C(9)	2201(2)	8343(1)	2927(2)	60(1)
C(8)	1672(2)	7508(1)	1177(2)	67(1)
C(25)	1350(2)	1833(1)	3470(2)	57(1)
C(72)	3031(1)	5260(1)	4770(2)	59(1)
C(74)	4031(2)	6226(2)	5880(2)	71(1)
C(76)	2553(2)	6448(1)	4190(2)	60(1)
C(73)	3861(2)	5516(2)	5715(2)	72(1)
C(75)	3373(2)	6690(2)	5123(2)	72(1)
C(242)	1238(2)	251(1)	2039(3)	87(1)

Table 3. Selected bond lengths [Å] and angles [deg] for teste1.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [deg] for teste1.

S-O	1.4954(18)
S-C(8)	1.772(3)
S-C(9)	1.779(2)
O(11)-C(1)	1.231(2)
N(3)-C(4)	1.294(2)
N(3)-N(2)	1.395(2)
C(4A)-C(5)	1.379(3)
C(4A)-C(7A)	1.432(2)
C(4A)-C(4)	1.435(3)
N(6)-C(5)	1.357(2)
N(6)-C(7)	1.372(2)
N(2)-C(1)	1.387(2)
N(2)-C(21)	1.446(2)
C(7A)-C(7)	1.398(3)
C(7A)-C(1)	1.449(2)
C(5)-C(51)	1.492(3)
C(7)-C(71)	1.478(3)
C(4)-C(41)	1.501(2)
O(241)-C(24)	1.370(2)
O(241)-C(242)	1.399(3)
C(71)-C(72)	1.381(3)
C(71)-C(76)	1.393(3)
C(21)-C(22)	1.373(3)
C(21)-C(26)	1.378(3)
C(23)-C(24)	1.375(3)
C(23)-C(22)	1.387(3)
C(24)-C(25)	1.386(3)
C(26)-C(25)	1.378(3)
C(72)-C(73)	1.399(3)
C(74)-C(75)	1.363(4)
C(74)-C(73)	1.364(4)
C(76)-C(75)	1.375(3)
O-S-C(8)	106.48(12)
O-S-C(9)	107.08(12)
C(8)-S-C(9)	97.30(12)
C(4)-N(3)-N(2)	117.96(15)
C(5)-C(4A)-C(7A)	107.84(16)
C(5)-C(4A)-C(4)	131.85(16)
C(7A)-C(4A)-C(4)	120.31(16)
C(5)-N(6)-C(7)	113.11(15)
C(1)-N(2)-N(3)	127.71(15)
C(1)-N(2)-C(21)	120.36(15)

N(3)-N(2)-C(21)	111.89(14)
C(7)-C(7A)-C(4A)	107.57(15)
C(7)-C(7A)-C(1)	133.83(16)
C(4A)-C(7A)-C(1)	118.57(16)
N(6)-C(5)-C(4A)	106.32(15)
N(6)-C(5)-C(51)	120.50(17)
C(4A)-C(5)-C(51)	133.18(18)
N(6)-C(7)-C(7A)	105.16(15)
N(6)-C(7)-C(71)	119.03(17)
C(7A)-C(7)-C(71)	135.79(17)
O(11)-C(1)-N(2)	119.32(17)
O(11)-C(1)-C(7A)	126.78(17)
N(2)-C(1)-C(7A)	113.90(15)
N(3)-C(4)-C(4A)	121.49(16)
N(3)-C(4)-C(41)	115.94(16)
C(4A)-C(4)-C(41)	122.57(16)
C(24)-O(241)-C(242)	117.9(2)
C(72)-C(71)-C(76)	117.45(19)
C(72)-C(71)-C(7)	122.42(19)
C(76)-C(71)-C(7)	120.12(19)
C(22)-C(21)-C(26)	119.91(18)
C(22)-C(21)-N(2)	119.11(18)
C(26)-C(21)-N(2)	120.91(19)
C(24)-C(23)-C(22)	119.4(2)
C(21)-C(22)-C(23)	120.6(2)
O(241)-C(24)-C(23)	124.6(2)
O(241)-C(24)-C(25)	115.5(2)
C(23)-C(24)-C(25)	119.90(19)
C(25)-C(26)-C(21)	119.8(2)
C(26)-C(25)-C(24)	120.3(2)
C(71)-C(72)-C(73)	120.2(2)
C(75)-C(74)-C(73)	119.2(2)
C(75)-C(76)-C(71)	121.5(2)
C(74)-C(73)-C(72)	120.9(2)
C(74)-C(75)-C(76)	120.6(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 5. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for teste1.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S	45(1)	42(1)	57(1)	2(1)	28(1)	-2(1)
O(11)	38(1)	50(1)	45(1)	3(1)	14(1)	12(1)
N(3)	34(1)	42(1)	34(1)	4(1)	17(1)	0(1)
C(4A)	30(1)	39(1)	32(1)	5(1)	19(1)	1(1)
N(6)	38(1)	36(1)	40(1)	2(1)	23(1)	-2(1)
N(2)	36(1)	36(1)	35(1)	7(1)	18(1)	5(1)
C(7A)	30(1)	40(1)	31(1)	5(1)	20(1)	2(1)
O	63(1)	46(1)	90(1)	-1(1)	53(1)	-8(1)
C(5)	33(1)	41(1)	35(1)	5(1)	21(1)	1(1)
C(7)	33(1)	41(1)	34(1)	2(1)	22(1)	0(1)
C(1)	35(1)	41(1)	34(1)	3(1)	21(1)	4(1)
C(4)	31(1)	41(1)	33(1)	4(1)	19(1)	1(1)
O(241)	106(1)	40(1)	81(1)	16(1)	65(1)	16(1)
C(71)	36(1)	56(1)	33(1)	-1(1)	22(1)	-6(1)
C(51)	42(1)	45(1)	49(1)	14(1)	25(1)	9(1)
C(21)	41(1)	36(1)	41(1)	6(1)	25(1)	4(1)

C(23)	62(1)	42(1)	50(1)	-2(1)	37(1)	-4(1)
C(41)	35(1)	49(1)	39(1)	1(1)	15(1)	0(1)
C(22)	54(1)	41(1)	39(1)	6(1)	29(1)	-2(1)
C(24)	60(1)	37(1)	57(1)	9(1)	39(1)	7(1)
C(26)	71(1)	46(1)	46(1)	8(1)	42(1)	13(1)
C(9)	62(1)	59(1)	58(2)	-14(1)	38(1)	-15(1)
C(8)	66(2)	74(2)	64(2)	-24(1)	43(1)	-21(1)
C(25)	82(2)	49(1)	49(1)	17(1)	46(1)	17(1)
C(72)	40(1)	66(1)	51(1)	3(1)	19(1)	-5(1)
C(74)	51(1)	109(2)	39(1)	-10(1)	22(1)	-36(2)
C(76)	60(1)	59(1)	45(1)	-4(1)	25(1)	-16(1)
C(73)	40(1)	99(2)	48(1)	8(1)	14(1)	-9(1)
C(75)	73(2)	77(2)	47(1)	-13(1)	29(1)	-36(2)
C(242)	129(3)	41(1)	113(2)	-1(2)	88(2)	9(2)

Table 6. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for teste1.

	x	y	z	U(eq)
H(6)	942	6428	2331	46
H(51A)	-534	6636	661	72
H(51B)	-1198	6054	462	72
H(51C)	-874	6047	-263	72
H(23)	765	1425	1003	60
H(41A)	-1637	4043	-565	70
H(41B)	-1361	4759	-791	70
H(41C)	-1679	4752	-59	70
H(22)	537	2639	748	55
H(26)	1319	2837	3893	61
H(9A)	2069	8641	3319	89
H(9B)	2507	8615	2731	89
H(9C)	2573	7957	3413	89
H(8A)	1209	7275	475	100
H(8B)	2071	7160	1740	100
H(8C)	1996	7820	1053	100
H(25)	1563	1632	4162	68
H(72)	2924	4774	4672	71
H(74)	4588	6391	6503	85
H(76)	2112	6774	3687	72
H(73)	4304	5197	6238	87
H(75)	3481	7175	5238	86
H(24A)	1360	-229	2312	130
H(24B)	1655	394	1927	130
H(24C)	643	282	1328	130

Table 7. Selected torsion angles [deg] for teste1.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 8. Torsion angles [deg] for teste1.

C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.3(4)
C(72)-C(71)-C(76)-C(75)	2.2(4)
C(71)-C(72)-C(73)-C(74)	0.4(5)
C(25)-C(26)-C(21)-N(2)	177.1(2)

C(74)-C(75)-C(76)-C(71)	-0.5(5)
C(24)-C(23)-C(22)-C(25)	0.45(18)
C(242)-O(241)-C(24)-C(25)	-173.9(3)
C(73)-C(72)-C(71)-C(7)	178.9(2)
N(3)-C(4)-C(4A)-C(5)	179.7(2)
N(3)-N(2)-C(21)-C(22)	52.8(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 9. Hydrogen bonds for testel [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
---------	--------	----------	----------	--------

4-Acetil-3-ferrocenil-2-metil carboxilato-5-metil-1H-pirrol (7f)

Table 1. Crystal data and structure refinement for p21c.

Identification code	p21c
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₉ FeN ₃ O ₃
Formula weight	365.20
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	?, ?
Unit cell dimensions	a = 7.2854(16) Å alpha = 90 deg. b = 21.109(5) Å beta = 108.193(8) deg. c = 10.832(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1582.5(6) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.533 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.970 mm ⁻¹
F(000)	760
Crystal size	0.75 x 0.63 x 0.32 mm
Theta range for data collection	2.20 to 30.60 deg.
Limiting indices	-9<=h<=10, -30<=k<=30, -15<=l<=15
Reflections collected / unique	72153 / 4869 [R(int) = 0.0445]
Completeness to theta = 30.60	99.8 %
Max. and min. transmission	0.7466 and 0.5299
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4869 / 0 / 294
Goodness-of-fit on F ²	1.170
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0289, wR2 = 0.0803
R indices (all data)	R1 = 0.0308, wR2 = 0.0815
Extinction coefficient	0.051(2)
Largest diff. peak and hole	0.470 and -0.517 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for p21c. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
Fe	4920(1)	2697(1)	5828(1)	9(1)
N(1)	7020(1)	4694(1)	3984(1)	11(1)
O(21)	9869(1)	4538(1)	6290(1)	17(1)
C(51)	5525(2)	5006(1)	1699(1)	14(1)
C(2)	6696(2)	4333(1)	4957(1)	10(1)
C(5)	5512(2)	4660(1)	2892(1)	10(1)
C(3)	4882(2)	4052(1)	4464(1)	9(1)
C(22)	9318(2)	4077(1)	8406(1)	17(1)
O(22)	7803(1)	4070(1)	7166(1)	15(1)

O(41)	2051(1)	4231(1)	1014(1)	21(1)
C(21)	8270(2)	4322(1)	6177(1)	11(1)
C(34)	1985(2)	2722(1)	5155(1)	14(1)
C(33)	2646(2)	3009(1)	6404(1)	14(1)
C(4)	4119(2)	4269(1)	3146(1)	10(1)
C(32)	3865(2)	3527(1)	6345(1)	11(1)
C(41)	2215(2)	4178(1)	2170(1)	12(1)
C(31)	3948(1)	3573(1)	5044(1)	9(1)
C(35)	2793(2)	3066(1)	4318(1)	12(1)
C(37)	7662(2)	2525(1)	7032(1)	16(1)
C(36)	7634(2)	2573(1)	5715(1)	16(1)
C(40)	6375(2)	2095(1)	4988(1)	16(1)
C(38)	6408(2)	2021(1)	7119(1)	15(1)
C(39)	5608(2)	1755(1)	5856(1)	16(1)
C(42)	423(2)	4073(1)	2561(1)	17(1)

Table 3. Selected bond lengths [Å] and angles [deg] for p21c.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [deg] for p21c.

Fe-C(35)	2.0253(11)
Fe-C(34)	2.0330(12)
Fe-C(36)	2.0362(12)
Fe-C(40)	2.0405(12)
Fe-C(39)	2.0470(12)
Fe-C(37)	2.0487(12)
Fe-C(33)	2.0527(11)
Fe-C(38)	2.0536(11)
Fe-C(32)	2.0600(11)
Fe-C(31)	2.0656(11)
N(1)-C(5)	1.3418(14)
N(1)-C(2)	1.3787(13)
O(21)-C(21)	1.2210(14)
C(51)-C(5)	1.4874(14)
C(2)-C(3)	1.3940(14)
C(2)-C(21)	1.4543(15)
C(5)-C(4)	1.4002(14)
C(3)-C(4)	1.4353(14)
C(3)-C(31)	1.4669(14)
C(22)-O(22)	1.4476(14)
O(22)-C(21)	1.3316(13)
O(41)-C(41)	1.2260(14)
C(34)-C(33)	1.4231(17)
C(34)-C(35)	1.4252(16)
C(33)-C(32)	1.4225(15)
C(4)-C(41)	1.4707(15)
C(32)-C(31)	1.4317(15)
C(41)-C(42)	1.5095(17)
C(31)-C(35)	1.4343(14)
C(37)-C(38)	1.4240(16)
C(37)-C(36)	1.4243(17)
C(36)-C(40)	1.4233(18)
C(40)-C(39)	1.4274(16)
C(38)-C(39)	1.4240(17)
C(35)-Fe-C(34)	41.12(4)
C(35)-Fe-C(36)	120.90(5)

<i>C(34)-Fe-C(36)</i>	<i>156.12(5)</i>
<i>C(35)-Fe-C(40)</i>	<i>104.63(5)</i>
<i>C(34)-Fe-C(40)</i>	<i>119.40(5)</i>
<i>C(36)-Fe-C(40)</i>	<i>40.87(5)</i>
<i>C(35)-Fe-C(39)</i>	<i>120.52(5)</i>
<i>C(34)-Fe-C(39)</i>	<i>104.83(5)</i>
<i>C(36)-Fe-C(39)</i>	<i>68.78(5)</i>
<i>C(40)-Fe-C(39)</i>	<i>40.88(5)</i>
<i>C(35)-Fe-C(37)</i>	<i>158.51(5)</i>
<i>C(34)-Fe-C(37)</i>	<i>160.10(5)</i>
<i>C(36)-Fe-C(37)</i>	<i>40.81(5)</i>
<i>C(40)-Fe-C(37)</i>	<i>68.58(5)</i>
<i>C(39)-Fe-C(37)</i>	<i>68.48(5)</i>
<i>C(35)-Fe-C(33)</i>	<i>68.62(5)</i>
<i>C(34)-Fe-C(33)</i>	<i>40.77(5)</i>
<i>C(36)-Fe-C(33)</i>	<i>161.91(5)</i>
<i>C(40)-Fe-C(33)</i>	<i>156.38(5)</i>
<i>C(39)-Fe-C(33)</i>	<i>121.65(5)</i>
<i>C(37)-Fe-C(33)</i>	<i>125.59(5)</i>
<i>C(35)-Fe-C(38)</i>	<i>157.74(5)</i>
<i>C(34)-Fe-C(38)</i>	<i>122.33(5)</i>
<i>C(36)-Fe-C(38)</i>	<i>68.61(5)</i>
<i>C(40)-Fe-C(38)</i>	<i>68.54(5)</i>
<i>C(39)-Fe-C(38)</i>	<i>40.64(5)</i>
<i>C(37)-Fe-C(38)</i>	<i>40.62(5)</i>
<i>C(33)-Fe-C(38)</i>	<i>108.70(5)</i>
<i>C(35)-Fe-C(32)</i>	<i>68.64(4)</i>
<i>C(34)-Fe-C(32)</i>	<i>68.64(4)</i>
<i>C(36)-Fe-C(32)</i>	<i>125.25(5)</i>
<i>C(40)-Fe-C(32)</i>	<i>160.05(5)</i>
<i>C(39)-Fe-C(32)</i>	<i>158.78(5)</i>
<i>C(37)-Fe-C(32)</i>	<i>110.46(5)</i>
<i>C(33)-Fe-C(32)</i>	<i>40.47(4)</i>
<i>C(38)-Fe-C(32)</i>	<i>124.62(5)</i>
<i>C(35)-Fe-C(31)</i>	<i>41.04(4)</i>
<i>C(34)-Fe-C(31)</i>	<i>69.04(4)</i>
<i>C(36)-Fe-C(31)</i>	<i>107.78(4)</i>
<i>C(40)-Fe-C(31)</i>	<i>122.21(5)</i>
<i>C(39)-Fe-C(31)</i>	<i>157.83(5)</i>
<i>C(37)-Fe-C(31)</i>	<i>124.13(4)</i>
<i>C(33)-Fe-C(31)</i>	<i>68.38(4)</i>
<i>C(38)-Fe-C(31)</i>	<i>160.36(5)</i>
<i>C(32)-Fe-C(31)</i>	<i>40.61(4)</i>
<i>C(5)-N(1)-C(2)</i>	<i>110.84(9)</i>
<i>N(1)-C(2)-C(3)</i>	<i>108.05(9)</i>
<i>N(1)-C(2)-C(21)</i>	<i>115.41(9)</i>
<i>C(3)-C(2)-C(21)</i>	<i>136.51(10)</i>
<i>N(1)-C(5)-C(4)</i>	<i>107.62(9)</i>
<i>N(1)-C(5)-C(51)</i>	<i>120.97(10)</i>
<i>C(4)-C(5)-C(51)</i>	<i>131.41(10)</i>
<i>C(2)-C(3)-C(4)</i>	<i>105.81(9)</i>
<i>C(2)-C(3)-C(31)</i>	<i>129.85(9)</i>
<i>C(4)-C(3)-C(31)</i>	<i>123.96(9)</i>
<i>C(21)-O(22)-C(22)</i>	<i>115.49(9)</i>
<i>O(21)-C(21)-O(22)</i>	<i>122.93(10)</i>
<i>O(21)-C(21)-C(2)</i>	<i>122.80(10)</i>
<i>O(22)-C(21)-C(2)</i>	<i>114.25(9)</i>
<i>C(33)-C(34)-C(35)</i>	<i>107.62(9)</i>
<i>C(33)-C(34)-Fe</i>	<i>70.36(6)</i>

C(35)-C(34)-Fe	69.15(6)
C(32)-C(33)-C(34)	108.40(10)
C(32)-C(33)-Fe	70.04(6)
C(34)-C(33)-Fe	68.87(6)
C(5)-C(4)-C(3)	107.66(9)
C(5)-C(4)-C(41)	120.97(9)
C(3)-C(4)-C(41)	131.22(9)
C(33)-C(32)-C(31)	108.36(9)
C(33)-C(32)-Fe	69.49(6)
C(31)-C(32)-Fe	69.90(6)
O(41)-C(41)-C(4)	119.45(10)
O(41)-C(41)-C(42)	118.92(10)
C(4)-C(41)-C(42)	121.45(10)
C(32)-C(31)-C(35)	106.97(9)
C(32)-C(31)-C(3)	129.49(9)
C(35)-C(31)-C(3)	123.42(9)
C(32)-C(31)-Fe	69.49(6)
C(35)-C(31)-Fe	67.97(6)
C(3)-C(31)-Fe	130.44(7)
C(34)-C(35)-C(31)	108.63(10)
C(34)-C(35)-Fe	69.73(7)
C(31)-C(35)-Fe	70.99(6)
C(38)-C(37)-C(36)	108.05(11)
C(38)-C(37)-Fe	69.87(7)
C(36)-C(37)-Fe	69.12(7)
C(40)-C(36)-C(37)	108.00(10)
C(40)-C(36)-Fe	69.73(7)
C(37)-C(36)-Fe	70.06(7)
C(36)-C(40)-C(39)	108.00(10)
C(36)-C(40)-Fe	69.41(7)
C(39)-C(40)-Fe	69.81(7)
C(39)-C(38)-C(37)	108.04(10)
C(39)-C(38)-Fe	69.43(7)
C(37)-C(38)-Fe	69.51(6)
C(38)-C(39)-C(40)	107.91(10)
C(38)-C(39)-Fe	69.93(6)
C(40)-C(39)-Fe	69.31(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 5. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for p21c. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Fe	8(1)	8(1)	12(1)	1(1)	4(1)	1(1)
N(1)	10(1)	12(1)	10(1)	1(1)	2(1)	-3(1)
O(21)	12(1)	21(1)	15(1)	4(1)	1(1)	-6(1)
C(51)	16(1)	14(1)	10(1)	3(1)	4(1)	0(1)
C(2)	10(1)	10(1)	9(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(5)	11(1)	11(1)	9(1)	0(1)	2(1)	0(1)
C(3)	9(1)	9(1)	9(1)	0(1)	2(1)	0(1)
C(22)	18(1)	20(1)	9(1)	3(1)	-3(1)	-5(1)
O(22)	13(1)	20(1)	8(1)	3(1)	-1(1)	-6(1)
O(41)	18(1)	31(1)	11(1)	0(1)	-1(1)	-1(1)
C(21)	12(1)	10(1)	10(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(34)	9(1)	11(1)	22(1)	2(1)	5(1)	-1(1)
C(33)	11(1)	13(1)	19(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(4)	9(1)	10(1)	9(1)	0(1)	2(1)	0(1)

C(32)	12(1)	10(1)	13(1)	1(1)	6(1)	1(1)
C(41)	11(1)	11(1)	13(1)	0(1)	0(1)	1(1)
C(31)	9(1)	9(1)	11(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(35)	10(1)	10(1)	14(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
C(37)	11(1)	15(1)	19(1)	2(1)	2(1)	2(1)
C(36)	11(1)	17(1)	23(1)	4(1)	8(1)	3(1)
C(40)	17(1)	16(1)	18(1)	0(1)	8(1)	5(1)
C(38)	15(1)	13(1)	19(1)	5(1)	6(1)	4(1)
C(39)	16(1)	10(1)	22(1)	1(1)	6(1)	2(1)
C(42)	10(1)	18(1)	23(1)	3(1)	2(1)	0(1)

Table 6. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for p21c.

	x	y	z	U(eq)
H(33)	2350(30)	2878(9)	7158(19)	23(4)
H(51A)	5710(30)	4714(9)	1037(18)	25(4)
H(40)	6040(30)	2028(9)	4058(19)	24(4)
H(35)	2590(20)	2977(8)	3392(16)	13(4)
H(39)	4690(30)	1442(10)	5639(18)	24(5)
H(32)	4530(20)	3794(8)	7027(15)	12(4)
H(36)	8240(30)	2889(9)	5359(18)	19(4)
H(38)	6080(30)	1896(10)	7900(20)	31(5)
H(37)	8360(30)	2793(8)	7696(18)	17(4)
H(22A)	10470(30)	3842(9)	8341(17)	21(4)
H(34)	1210(30)	2363(9)	4950(20)	26(5)
H(42C)	640(30)	4100(8)	3464(18)	20(4)
H(51C)	4320(30)	5211(8)	1289(17)	20(4)
H(22C)	9680(30)	4493(9)	8701(18)	21(4)
H(42A)	-510(30)	4399(9)	2122(19)	30(5)
H(1)	8030(20)	4919(8)	4096(15)	13(4)
H(22B)	8780(30)	3862(9)	8992(18)	23(4)
H(51B)	6480(30)	5317(9)	1876(18)	26(5)
H(42B)	-130(30)	3666(10)	2220(20)	36(5)

Table 7. Selected torsion angles [deg] for p21c.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 8. Torsion angles [deg] for p21c.

C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.75(12)
C(35)-C(31)-C(32)-C(33)	-1.23(12)
C(34)-C(35)-C(31)-C(32)	1.06(12)
C(3)-C(31)-C(32)-C(35)	176.10(16)
C(41)-C(4)-C(3)-C(5)	-175.54(17)
C(51)-C(5)-N(1)-C(4)	179.71(15)
C(21)-C(2)-C(3)-N(1)	-177.72(19)
C(40)-C(36)-C(37)-C(38)	-0.41(13)
C(34)-C(33)-C(32)-C(31)	0.95(12)
C(35)-C(31)-C(32)-C(33)	-1.23(12)
C(40)-C(36)-C(37)-C(38)	-0.41(13)
C(2)-C(3)-C(31)-C(32)	43.43(17)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 9. Hydrogen bonds for p21c [A and deg.].

<i>D-H...A</i>	<i>d(D-H)</i>	<i>d(H...A)</i>	<i>d(D...A)</i>	<i><(DHA)</i>
----------------	---------------	-----------------	-----------------	------------------