

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

**Hernane Tolentino Magalhães**

**SÍNTESE SEQUENCIAL LINEAR DE 6-((1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-  
4,5-DIMETIL-2,6-DI-HIDRO-1*H*-PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS VIA  
REAÇÕES DE N-ALQUILAÇÃO, CuAAC E CICLOCONDENSAÇÃO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Santa Maria, RS,  
2017

**Hernane Tolentino Magalhães**

**SÍNTESE SEQUENCIAL LINEAR DE 6-((1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-  
4,5-DIMETIL-2,6-DI-HIDRO-1*H*-PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS VIA  
REAÇÕES DE N-ALQUILAÇÃO, CuAAC E CICLOCONDENSAÇÃO**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

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

Magalhães, Hernane Tolentino  
SÍNTESE SEQUENCIAL LINEAR DE 6-((1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-4,5-DIMETIL-2,6-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[3,4-d]PIRIDAZINONAS VIA REAÇÕES DE N-ALQUILAÇÃO, CuAAC E CICLOCONDENSAÇÃO / Hernane Tolentino Magalhães.- 2017.  
130 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso  
Coorientador: Nilo Zanatta  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2017

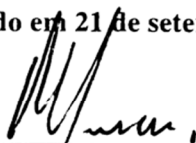
1. SÍNTESE DE 6-((1H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-1H-PIRROLO[3,4-d]PIRIDAZIN-1-ONAS 2. Gauze Bonacorso, Helio  
3. Zanatta, Nilo I. Gauze Bonacorso, Helio II. Zanatta, Nilo III. Título.

Hernane Tolentino Magalhães

**SÍNTESE SEQUENCIAL LINEAR DE 6-((1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-  
4,5-DIMETIL-2,6-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS VIA  
REAÇÕES DE N-ALQUILAÇÃO, CuAAC E CICLOCONDENSAÇÃO**

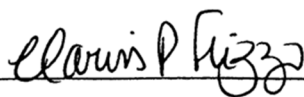
Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do  
Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS),  
como requisito parcial para a obtenção do título de  
**Mestre em Química.**

Aprovado em 21 de setembro de 2017



**Dr. Helio Gauze Bonacorso (UFSM)**

(Presidente / Orientador)



**Dra. Clarissa Piccinin Frizzo (UFSM)**



**Dr. Leonardo Fantinel (UNIFRA)**

Santa Maria, RS

2017

## AGRADECIMENTOS

Ao prof. Helio Gauze Bonacorso por ser um exemplo de retidão, determinação, comprometimento com seus orientandos e com a pesquisa. Serei eternamente grato por fazer parte de um grupo coeso e extremamente produtivo, que é conduzido com gana e sabedoria.

Aos amigos de laboratório Suziane Cavinato, Everton Pitalluga, Carson Wiethan, Tainara, Melissa Budke, Leticia Barros, Wilian Carvalho, Alex Ketzer, Pablo Andrei, João Paulo Menezes, Felipe Stefanello, Ariel Henrique, Steffany Zorzim, Sarah Feitosa, Inaiá e Yuri por compartilharem reagentes, experiências, momentos tensos e também inúmeras alegrias. De maneira muito especial agradeço à Francieli Libero por me acompanhar nas primeiras reações e ao Gean dal Forno por sacrificar finais de semana e feriados para me ajudar na purificação e caracterização dos últimos compostos.

Aos Professores Marcos Antonio Pinto Martins, Nilo Zanatta, Ademir Farias Morel, Manfredo Hörner e Clarissa Piccinin Frizzo por todo o empenho e talento para ensinar e pela imensurável contribuição para a realização desse trabalho.

Aos integrantes do NUQUIMHE e aos funcionários do PPGQ pela disponibilidade em ajudar nos momentos difíceis. Agradeço em particular ao amigo Ademir Sarzi Sartori por sua fraternal intervenção, sem a qual teria desistido do curso.

Aos Professores do Colégio Militar de Santa Maria que incentivaram e, por muitas vezes, também se sacrificaram para que eu pudesse comparecer ao laboratório. De maneira especial agradeço à Major Marileisa Santolin Anselva e ao Cap Lucélio Jantuta por socorrer nos momentos de angústia.

A minha esposa Maria Leonor França Dourado e a nossa Elisa Dourado Tolentino.

Por fim, agradeço a Deus por reencontrar a fé.

## RESUMO

### SÍNTESE SEQUENCIAL LINEAR DE 6-((1,2,3-TRIAZOL-4-IL)METIL)-4,5-DIMETIL-2,6-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS VIA REAÇÕES DE N-ALQUILAÇÃO, CuAAC E CICLOCONDENSAÇÃO

AUTOR: Hernane Tolentino Magalhães

ORIENTADOR: Helio Gauze Bonacorso

A dissertação apresenta uma rota sintética para a obtenção de uma série de oito 6-((1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-2,6-di-hidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas com rendimentos de 40-70%. A rota sintética compreende três etapas distintas: (i) reação de N-alkilação de pirrol polissubstituído com brometo de propargila, (ii) reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) (*CuAAC* - *copper(I)-catalyzedalkyne-azidecycloaddition*) do sistema 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol com azidas orgânicas e, por fim, (iii) reação de ciclocondensação [4+2] entre o cloridrato de hidrazina e funções carboniladas dos anéis pirrólicos envolvidos nesta dissertação.

Inicialmente, foram sintetizados dois exemplos de azido vinilésteres aril substituídos por reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos e azido acetato de metila em rendimentos de 74-92%. Subsequentemente, foi realizada a reação de cicloadição [3+2] entre os diferentes azido vinilésteres e acetilacetona, obtendo dois exemplares de pirróis polissubstituídos empregados, na próxima etapa reacional, como materiais de partida: 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol e 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirrol.

Os pirróis polissubstituídos foram, então, submetidos a reação de N-alkilação com brometo de propargila, obtendo-se os produtos respectivos em rendimentos de 88 e 89%. Na sequência, foram sintetizados oito exemplos de 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1*H*-pirróis com rendimentos de 48-88%, através da reação tipo *CuAAC* entre os dois pirróis N-propargilados e quatro azidas orgânicas, geradas *in situ* a partir de azida de sódio com os seguintes haletos orgânicos: clorometil-benzeno, 1-cloro-4-(clorometil)-benzeno, 1-(clorometil)-4-metoxibenzeno e 1-bromo-octano. Finalmente, foram obtidas as oito moléculas alvo (6-((1-(*aril*))-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-(*aril*)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-onas) a partir da reação de ciclocondensação [4+2] entre cloridrato de hidrazinas e 1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1*H*-pirróis contendo os substituintes metilcarboxilato e acetila nas posições 3 e 4 do anel pirrólico.

A estrutura dos compostos foi caracterizada por técnicas de Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS) e Difração de Raios-X.

**Palavras-chave:** Pirróis, Triazóis, Pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas, N-alkilação, CuAAC, Reação de ciclocondensação [4+2] com hidrazinas·HCl.

## ABSTRACT

### LINEAR SYNTHESIS OF 6-((1,2,3-TRIAZOL-4-YL)METHYL)-4,5-DIMETHYL-2,6-DIHYDRO-1H-PYRROLO[3,4-*d*]PYRIDAZINONES VIA REACTIONS OF N-ALKYLATION, CuAAC AND CICLOCONDENSATION

AUTHOR: Hernane Tolentino Magalhães

ADVISER: Helio Gauze Bonacorso

This dissertation presents a synthetic route for obtaining a series of eight 6-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyridazin-1-ones with yields of 40-70%. The synthetic route comprises three distinct steps: (i) N-alkylation reaction of polysubstituted pyrrole with propargyl bromide, (ii) Cu(I) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction (CuAAC - copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition) of system 1-(prop-2-yn-1-yl)-1*H*-pyrrole with some organic azides and (iii) [4+2] cyclocondensation reaction of carbonyl substituents of the pyrrole ring with hydrazine hydrochloride.

Initially, we synthesized two examples of azido vinyl esters aryl substituted by Knoevenagel condensation reaction between various aldehydes and methyl azidoacetate in 74-92 % yields. Subsequently, we performed the [3+2] cycloaddition reaction between the azide vinyl esters and acetylacetone, obtaining two examples of polysubstituted pyrroles using methyl 4-acetyl-5-methyl-2-phenyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate and methyl 4-acetyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-pyrrole-3-carboxylate as starting material.

The two polysubstituted pyrroles were subjected to N-alkylation reaction with propargyl bromide, which were obtained in yields of 88 and 89%. Subsequently, eight examples of 1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-pyrroles in 48-88% yields were synthesized by CuAAC reaction between the two precursors and four organic azides, generated *in situ* by sodium azide and four different organic halides, namely, chloromethyl-benzene, 1-chloro-4-(chloromethyl)-benzene, 1-(chloromethyl)-4-methoxybenzene and 1-bromooctane. Thus, the eight target molecules (6-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyridazin-1-ones) were obtained from a [4+2] cyclocondensation reaction between hydrazine hydrochloride and the methylcarboxylate and acetyl substituents present in positions 3 and 4 of the pyrrole rings.

The structure of the compounds was characterized by combined techniques of NMR Spectroscopy (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}), Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS), High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) and X-ray Diffraction.

**Key words:** Pyrroles, Triazoles, Pyrrolo[3,4-*d*]pyridazinones, N-alkylation, CuAAC, [4+2] cyclocondensation reaction with hydrazine·HCl.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Produtos naturais constituídos por heterociclos. ....	16
<b>Figura 2</b> - Exemplos de heterociclos nitrogenados. ....	17
<b>Figura 3</b> - Exemplos de fármacos constituídos por heterociclos nitrogenados. ....	17
<b>Figura 4</b> - Exemplos de fármacos constituídos por anel pirrólico. ....	18
<b>Figura 5</b> - Isômeros do triazol. ....	19
<b>Figura 6</b> - Fármacos comerciais constituídos por 1,2,4-triazol. ....	20
<b>Figura 7</b> - Reatividade das azidas orgânicas. ....	27
<b>Figura 8</b> - Mecanismo proposto para a reação de Pellizzari para a síntese de 1,2,4-triazóis. .	31
<b>Figura 9</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	38
<b>Figura 10</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	39
<b>Figura 11</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	40
<b>Figura 12</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	40
<b>Figura 13</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> - pirrol <b>2a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . ....	42
<b>Figura 14</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> - pirrol <b>2a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . ....	43
<b>Figura 15</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5- metil-1 <i>H</i> -pirrol <b>2b</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	44
<b>Figura 16</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)- 5-metil-1 <i>H</i> -pirrol <b>2b</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	45
<b>Figura 17</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1- (prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	48
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1- (prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	49
<b>Figura 19</b> – ORTEP de representação frontal obtido da estrutura cristalina 4-acetil-2-fenil-3- metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3a</b> . ....	50



<b>Figura 20</b> - ORTEP de representação lateral obtido da estrutura cristalina 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3a</b> .	50
<b>Figura 21</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3b</b> em CDCl <sub>3</sub> .	51
<b>Figura 22</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3b</b> em CDCl <sub>3</sub> .	52
<b>Figura 23</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8a</b> em CDCl <sub>3</sub> .	55
<b>Figura 24</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C 100 MHz CDCl <sub>3</sub> 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8a</b> em CDCl <sub>3</sub> .	56
<b>Figura 25</b> - ORTEP obtido da estrutura cristalina 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8a</b> .	57
<b>Figura 26</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 6-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>12a</b> em CDCl <sub>3</sub> .	62
<b>Figura 27</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 6-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>12a</b> em CDCl <sub>3</sub> .	63
<b>Figura 28</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1a</b> em CDCl <sub>3</sub> .	86
<b>Figura 29</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1a</b> em CDCl <sub>3</sub> .	86
<b>Figura 30</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1b</b> em CDCl <sub>3</sub> .	87
<b>Figura 31</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila <b>1b</b> em CDCl <sub>3</sub> .	87
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol <b>2a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	88
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol <b>2a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	88
<b>Figura 34</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol <b>2b</b> em CDCl <sub>3</sub> .	89
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol <b>2b</b> em CDCl <sub>3</sub> .	89
<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> .	90

<b>Figura 37</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	90
<b>Figura 38</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	91
<b>Figura 39</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	91
<b>Figura 40</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	92
<b>Figura 41</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C 100 MHz CDCl <sub>3</sub> 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	92
<b>Figura 42</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>9a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	93
<b>Figura 43</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>9a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	93
<b>Figura 44</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>10a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	94
<b>Figura 45</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>10a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	94
<b>Figura 46</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>11a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	95
<b>Figura 47</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>11a</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	95
<b>Figura 48</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	96
<b>Figura 49</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	96
<b>Figura 50</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>9b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	97
<b>Figura 51</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>9b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	97
<b>Figura 52</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>10b</b> em CDCl <sub>3</sub> . <b>Figura 53</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>10b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	98

<b>Figura 54</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol <b>11b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	99
<b>Figura 55</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol <b>11b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	99
<b>Figura 56</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 6-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>12a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	100
<b>Figura 57</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 6-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>12a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	100
<b>Figura 58</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>13a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	101
<b>Figura 59</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>13a</b> em CDCl <sub>3</sub> ..	101
<b>Figura 60</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>14a</b> em CDCl <sub>3</sub> ..	102
<b>Figura 61</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>14a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	102
<b>Figura 62</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>15a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	103
<b>Figura 63</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>15a</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	103
<b>Figura 64</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 6-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>12b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	104
<b>Figura 65</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 6-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>12b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	104
<b>Figura 66</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>13b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	105
<b>Figura 67</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>13b</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	105
<b>Figura 68</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>14b</b> em CDCl <sub>3</sub> . ....	106

<b>Figura 69</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>14b</b> em CDCl <sub>3</sub> . .....	106
<b>Figura 70</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>15b</b> em CDCl <sub>3</sub> ....	107
<b>Figura 71</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C a 100 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>15b</b> em CDCl <sub>3</sub> ....	107
<b>Figura 72</b> - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3a</b> . .....	128
<b>Figura 73</b> - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirrol <b>3b</b> .....	128
<b>Figura 74</b> - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol <b>8a</b> . .....	129
<b>Figura 75</b> - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 6-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>12a</b> . .....	129
<b>Figura 76</b> - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido 4,5-Dimetil-6-((1-octil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona <b>15a</b> . .....	130

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Otimização das condições reacionais <sup>a</sup> para a síntese de <b>3a</b> .....	46
<b>Tabela 2</b> - Otimização das condições reacionais <sup>a</sup> para a formação do <b>8a</b> . ....	53
<b>Tabela 3</b> - Síntese de 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirróis ( <b>8a-b, 9a-b, 10a-b, 11a-b</b> ). ....	58
<b>Tabela 4</b> - Síntese de 6-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona ( <b>12a-b, 13a-b, 14a-b, 15a-b</b> ). ....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\delta$  = Deslocamento Químico

Hz = Hertz

q = quarteto

t = tripleto

d = duplete

s = simpleto

m = multiplete

pf. = Ponto de Fusão

Ph = Fenila

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

RMN  $^1\text{H}$  Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. = Temperatura ambiente

TMS = Tetrametilsilano

$^t\text{Bu}$  = *tert*-Butila

HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation

DMF = Dimetilformamida

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	16
1.1 Heterociclos nitrogenados .....	16
1.2 Pirróis .....	17
1.3 Piridazinonas .....	19
1.4 1,2,3-Triazóis.....	19
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	26
2.1 Síntese e reatividade de azidas vinílicas.....	26
2.2 Síntese de pirróis polissubstituídos .....	28
2.3 N-alkilação de heterociclos nitrogenados com brometo de propargila .....	30
2.4 Síntese de 1,2,3-triazóis via reação <i>CuAAC</i> .....	31
2.5 Síntese de pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazinonas .....	33
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	34
3.1 Numeração e nomenclatura .....	34
3.2 Síntese de azido vinilésteres (1a-b) .....	36
3.2 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirróis (2a-b).....	41
3.3 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirróis (3a-b) .....	46
3.4 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirróis (8a-b, 9a-b, 10a-b, 11a-b).....	53
3.5 Síntese de 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirrol (8a) via Metodologia One Pot Duas Etapas.....	59
3.6 Síntese de pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazinonas via reação de adição-ciclização entre pirróis polissubstituídos e hidrazinas .....	60
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	64
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	66
6.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	66
6.1.1 EQUIPAMENTOS .....	66
6.1.1.1 Ressonância magnética nuclear .....	66
6.1.1.2 Cromatografia em fase gasosa.....	66
6.1.1.3 Análise de massas de alta resolução .....	67

6.1.1.4 Ponto de Fusão .....	67
6.1.1.5 Análise Elementar.....	68
6.2 REAGENTES E SOLVENTES.....	68
6.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	68
6.3.1 Síntese de azido acetato de metila .....	68
6.3.2 Síntese de azido vinil ésteres (1a-b) .....	69
6.3.3 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1 <i>H</i> -pirróis (2a-b).....	69
6.3.4 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -pirróis (3a-b).....	70
6.3.5 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirróis (8a-b, 9a-b, 10a-b, 11a-b) .....	71
6.3.6 Síntese ds 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirróis 4a via Metodologia One Pot Duas Etapas.....	75
6.3.7 Síntese de 6-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i> ]piridazin-1-ona (12a-b, 13a-b, 14a-b, 15a-b) .....	76
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	80
8. ANEXOS .....	86
8.1. Espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H} .....	86
8.2. Dados de difração de raio x do composto 3a.....	108
8.3. Dados de difração de raio x do composto 8a.....	117
8.4. Espectros de massas .....	128



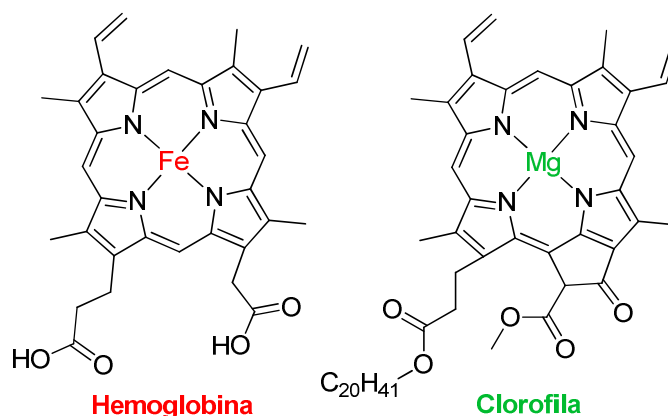
## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A introdução desse trabalho contempla a relevância da química de heterociclos, sua relação direta com o desenvolvimento de novos produtos e a necessidade de novas rotas sintéticas. Inicialmente serão conceituados os heterociclos nitrogenados, destacando a relevância dos pirróis, 1,2,3-triazóis e piridazinonas, e depois serão apresentados o objetivo principal e os objetivos específicos.

### 1.1 Heterociclos nitrogenados

Heterociclos formam uma das divisões clássicas da química orgânica com maior quantidade de moléculas e possuem elevada aplicabilidade nas mais diversas áreas do conhecimento.<sup>1</sup> Quando encontrados na natureza, os heterociclos estão presentes na constituição de açúcares, vitaminas, aminoácidos e compostos essenciais à vida, Figura 1. Heterociclos sintéticos também foram desenvolvidos e são largamente utilizados como agentes quimioterapêuticos, corantes, polímeros, herbicidas e fungicidas.<sup>2</sup>

**Figura 1** - Produtos naturais constituídos por heterociclos.

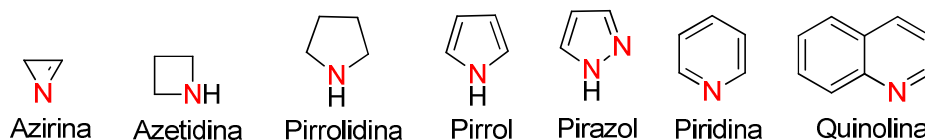


1. a) Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125. b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds*. Oxford, Pergamon Press, **1984**.

2. a) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*. Weinheim: Wiley-VCH, **2003**. b) Quin, L. D.; Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. New York: John Wiley & Sons Inc, **2010**. c) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, **2011**.

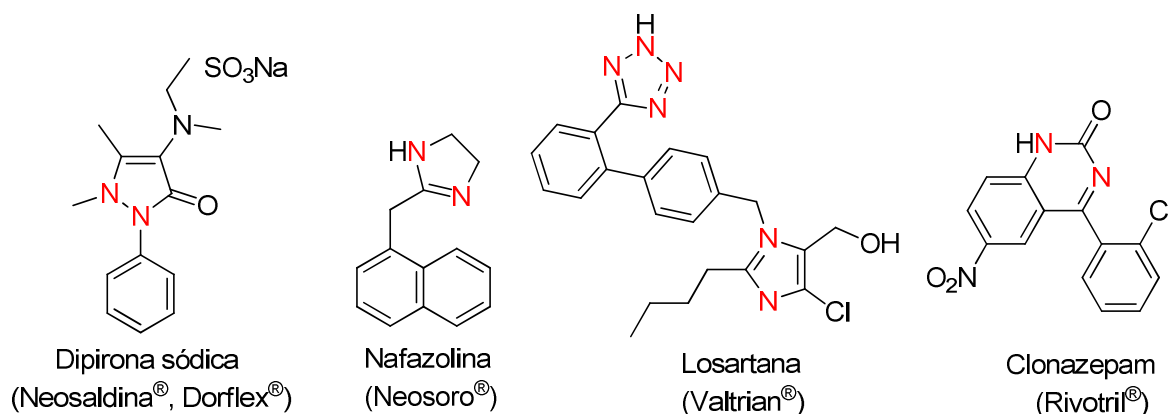
Considerando a importância dos heterociclos, destacam-se os heterociclos nitrogenados, compreendidos como aqueles que possuem ao menos um átomo de nitrogênio em sua estrutura, podendo ser aromáticos e condensados a outros anéis, como mostra a Figura 2.

**Figura 2** - Exemplos de heterociclos nitrogenados.



Os compostos heterociclos nitrogenados apresentam ampla aplicação na química, especialmente na química medicinal e bioorgânica.<sup>3</sup> No Brasil, entre os medicamentos mais comercializados estão analgésicos como Neosaldina e Dorflex, descongestionantes nasais como Neosoro, vasodilatadores como Valtrian e anti-ansiolíticos como Rivotril, todos contendo estruturas com heterociclos nitrogenados<sup>4</sup>, Figura 3.

**Figura 3** - Exemplos de fármacos constituídos por heterociclos nitrogenados.<sup>5</sup>



## 1.2 Pirróis

Heterociclos aromáticos de cinco membros contendo um ou mais átomos de nitrogênio pertencem à classe de substâncias denominadas genericamente de azóis e são representados

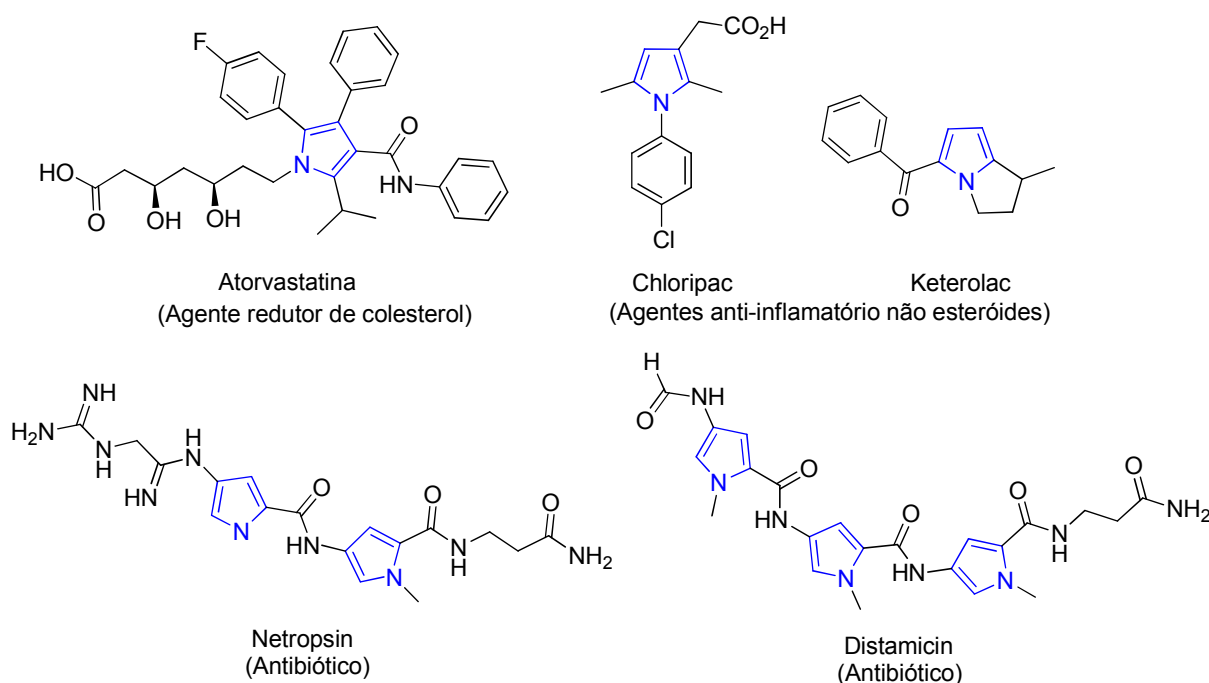
3. Ko, T. C.; Hour, M. J.; Lien, J. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C.; Huang, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 279.

4. Libero, F. M. *Regioquímica das reações de ciclocondensação de azido vinilésteres na síntese de pirrolo[3,4-d]piridazinonas e pirróis ferrocenil substituídos*. UFSM, Santa Maria, **2016**.

5. Pharma Hoje, Hipolabor, disponível em: <http://www.hipolabor.com.br/blog/2015/07/02/hipolabor-informaos-7-remedios-mais-vendidos-no-brasil/>. Acesso em 12/09/2017.

pelo pirrol, pirazol, imidazol, triazol e tetrazol. O pirrol é um composto aromático formado por quatro átomos de carbono e um de nitrogênio e pode ser encontrado como estrutura básica de produtos naturais, como a clorofila e a hemoglobina (Figura 1), e também como constituinte de produtos sintéticos com importantes atividades farmacológicas, como Atorvastatina (Lipitor<sup>®</sup>), Chloripac e Keterolac, Netropsin e Distamicin, Figura 4. Uma vez que compostos contendo o núcleo pirrólico apresentam diferentes atividades biológicas, a adição, fusão ou derivatização de pirróis a outros heterociclos tem sido reconhecida como um meio interessante para investigar compostos inéditos.

**Figura 4** - Exemplos de fármacos constituídos por anel pirrólico.



A síntese clássica de pirróis é caracterizada por reações de condensação envolvendo reações nucleofílicas e eletrofílicas.<sup>6</sup> As primeiras metodologias desenvolvidas foram as reações de Paal-Knorr (1884), Knorr (1886) e Hantzsch (1890).<sup>2a</sup> Atualmente variações destas ainda são utilizadas e permitem a síntese de compostos com diferentes heterociclos combinados aos pirróis. Porém, permanecem os esforços para desenvolver novas rotas sintéticas almejando maiores níveis de complexidade estrutural, elevada compatibilidade de grupos funcionais, sínteses convergentes, economia atômica, materiais de partida acessíveis e condições brandas.<sup>7</sup>

6. Sundberg, R. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol 2, p 149.

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

### 1.3 Piridazinonas

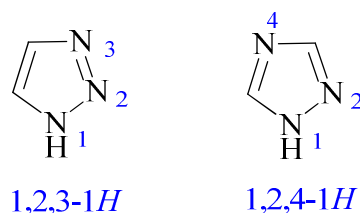
Dentre as diversas derivações de pirróis a outros heterociclos, as piridazinas ou 1,2-diazinas são muito empregadas, obtendo-se a classe das pirrolopiridazinonas, onde se destacam as pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas em função de importantes atividades biológicas como anti-câncer e no tratamento de doenças autoimune e inflamatórias.<sup>8</sup>

Os processos sintéticos para a obtenção de pirrolo-piridazinonas e análogos são escassos na literatura, havendo alguns poucos relatos publicados – grande parte, patentes. A maioria dos métodos já descritos para a obtenção desses 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.<sup>4</sup>

### 1.4 1,2,3-Triazóis

Outra classe genérica de azóis, aromática e muito importante são os triazóis, que são heterociclos com 3 átomos de nitrogênio em um anel de cinco membros. Os triazóis e seus derivados são amplamente utilizados na agricultura como pesticidas e também empregados como fármacos.<sup>9</sup> O triazol apresenta as formas isoméricas 1,2,3-1*H* e 1,2,4-1*H*, Figura 5.

**Figura 5** - Isômeros do triazol.



O primeiro relato de 1,2,4-triazol encontrado na natureza ocorreu em 1985 por Imamura *et al.*<sup>10</sup> ao isolar e identificar o 1,2,4-triazol-3-alanina que possuía atividade antibacteriana, sendo obtido a partir da bactéria *Streptomyces sp.* Na literatura existem inúmeras atividades

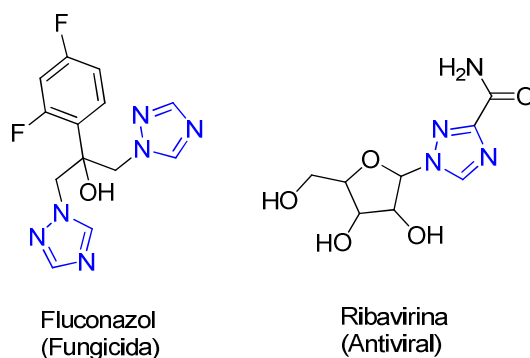
8. a) Cho, T. P.; Jun, F.; Li, H.; Zhe, X.; Ling, C.; Xu, Z.; Lei, Z.; Bing, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6437. b) Zwick, E.; Bange, J.; Ulrich, A. *Endocrinol. Relat. Cancer* **2001**, *8*, 161.

9. 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.

10. Imamura, N.; Murata, M.; Yaot, T.; Oiwa, R.; Tanaka, H.; Vmura, S. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 821-822.

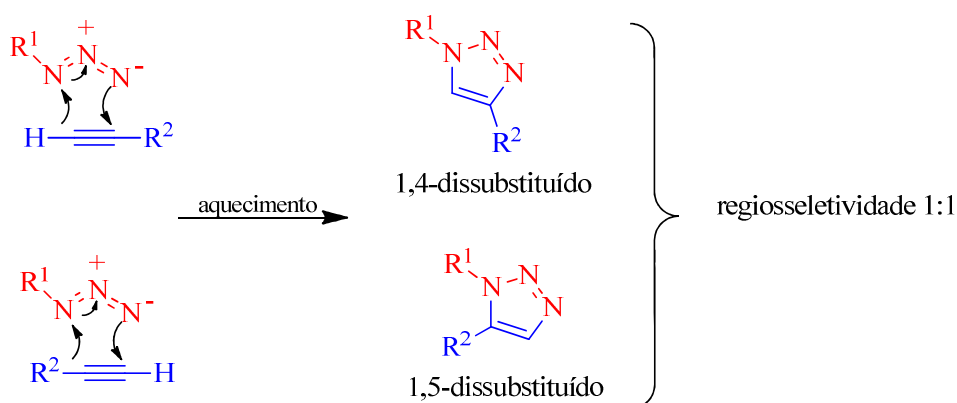
biológicas descritas para moléculas contendo o anel 1,2,4-triazol e alguns medicamentos contendo esse heterociclo são comercializados atualmente como o fluconazol (Zoltec®)<sup>11</sup> e a ribavirina (Rebetol®)<sup>12</sup>, representados na Figura 6.

**Figura 6** - Fármacos comerciais constituídos por 1,2,4-triazol.



Por sua vez, o 1,2,3-triazol é genuinamente sintético, sendo obtido por adição 1,3 dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica, levando à formação de um produto estável resultante da formação de duas novas ligações C-N.<sup>13</sup> Esta reação foi descoberta há mais de um século por A. Michael, e desenvolvida por Rolf Huisgen e colaboradores em meados do século XX, conforme Esquema 1.<sup>14</sup>

**Esquema 1**



11 Richardson, K. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 125-132.

12 Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Sidwell, R. W.; Simon, L. N. *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1150 – 1154.

13 Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Quím. Nova* **2011**, 34, 1791.

14 (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 1128. (b) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 458.

Porém, a necessidade de altas temperaturas, longos tempos reacionais e a falta de regioselectividade dessa reação foram contornados pelos grupos de Meldal e Sharpless ao empregar cobre(I) como catalisador à cicloadição de Huisgen, favorecendo exclusivamente a obtenção do regioisômero 1,4-dissubstituído.<sup>15</sup> Assim surgiu a primeira reação contemplando o conceito de *Click Chemistry*, tornando-se também conhecida como reação CuAAC (*copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*) onde o emprego de Cu(I) sempre resulta 1,2,3-triazóis 1,4 dissubstituídos.<sup>16</sup>

O conceito *Click* foi introduzido por Sharpless para descrever reações que são capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples, com altos rendimentos, de forma rápida, estereoespecífica e com produtos secundários inofensivos. Sharpless introduziu esse conceito para defender a necessidade de que químicos sintéticos se voltem para reações simples como estratégia de obtenção de bibliotecas de compostos a serem testados, tanto na área farmacêutica quanto na de materiais.<sup>17</sup>

Portanto, o desenvolvimento de rotas sintéticas eficientes com o emprego de reagentes acessíveis é um desafio. Neste contexto, um dos objetivos do grupo de pesquisa NUQUIMHE é executar métodos sintéticos, promover elucidação estrutural e desenvolver rotas sintéticas inovadoras. A síntese de pirróis e de pirrolo-piridazinonas com emprego de irradiação de microondas, telescopagem dos passos reacionais e reações em cascata são exemplos de trabalhos já desenvolvidos com heterociclos nitrogenados pelo grupo.<sup>18</sup> Assim, o objetivo principal deste trabalho é elaborar uma rota sintética que permita aumentar a complexidade estrutural de compostos pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas com a inserção do anel 1,2,3-triazol na estrutura final da moléculas alvo (Esquema 2).

---

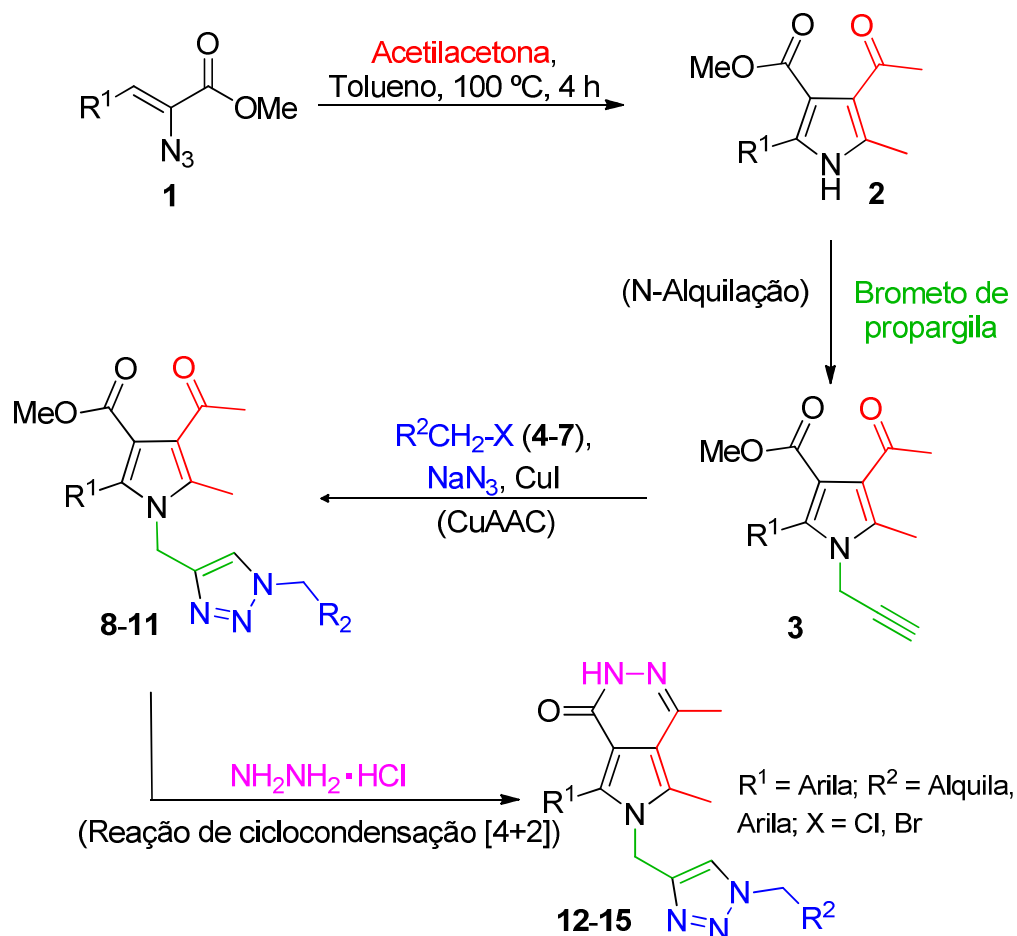
15. a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

16. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.

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

18. a) Bonacorso, H. G.; Libero, F. M.; Dal Forno, G. M.; Pittaluga, E. P.; Porte, L. M. F.; Martins, A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5190-5195. b) Zanatta, N.; Schneider, J. M. F.M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996-6998; c) Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L.; da Silva, F. M.; Barichello, R.; da Silva, P. E. A.; Ramos, D.F.

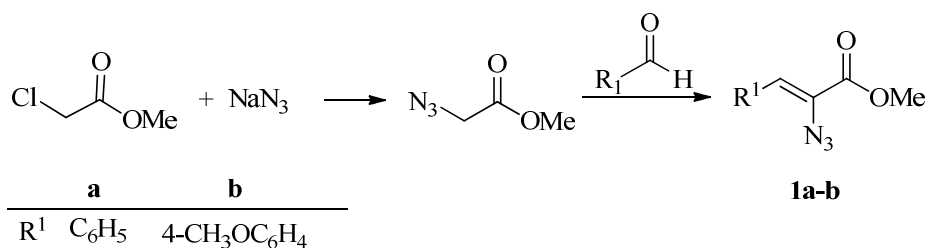
## Esquema 2



## Objetivos específicos

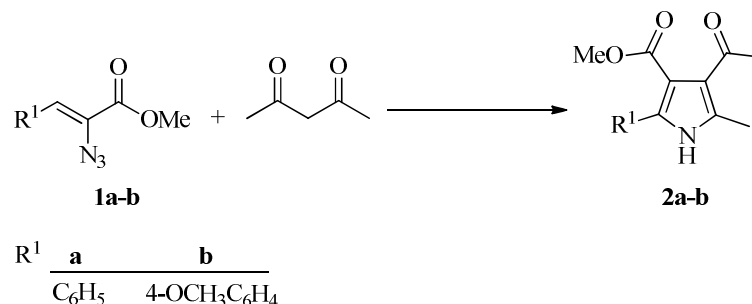
I. Sintetizar azido vinilésteres **1a-b** a partir de procedimento descrito na literatura. O azido acetato de metila intermediário será obtido por substituição nucleofílica a partir de cloro acetato de metila e azida de sódio. Na sequência, este reagirá com aldeídos em uma condensação de Knoevenagel, formando azido vinil ésteres **1a-b**, Esquema 3.

## Esquema 3



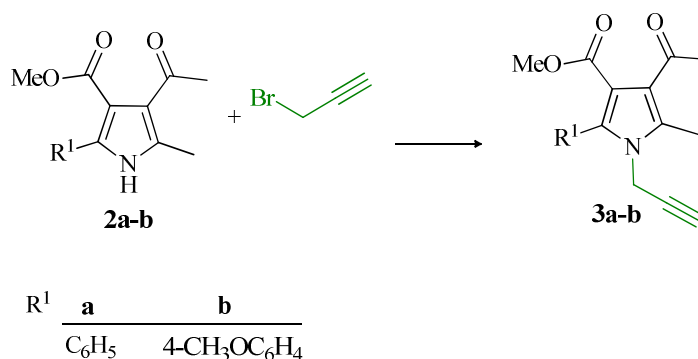
II. Sintetizar os 4-acetil-2-aril-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirróis **2a-b** através da reação de cicloadição [3+2] entre os azido vinil ésteres **1a-b** e acetilacetona, Esquema 4.

**Esquema 4**



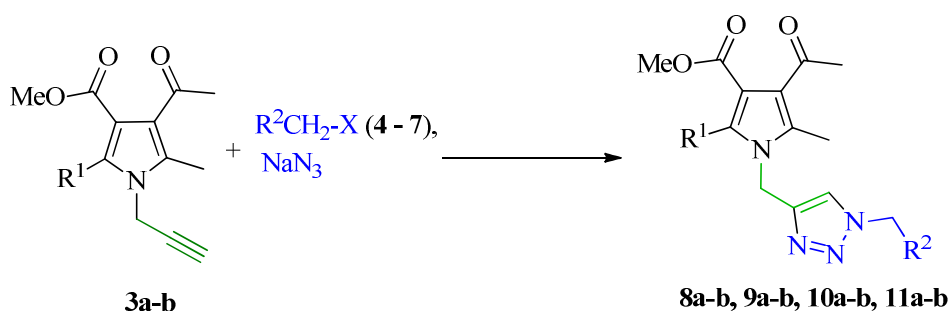
III. Promover a reação de N-alquilação dos 4-acetil-2-aril-3-metilcarboxilato-5-metil-1*H*-pirróis **2a-b** com brometo de propargila para a síntese dos pirróis inéditos **3a-b**, Esquema 5.

**Esquema 5**



IV. Sintetizar o anel 1,2,3-triazólico através da reação de adição 1,3 dipolar entre os 4-acetil-2-aril-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirróis **3a-b** e azidas orgânicas **4-7**, geradas *in situ* para obter a série **8a-b**, **9a-b**, **10a-b** e **11a-b**, Esquema 6.

**Esquema 6**

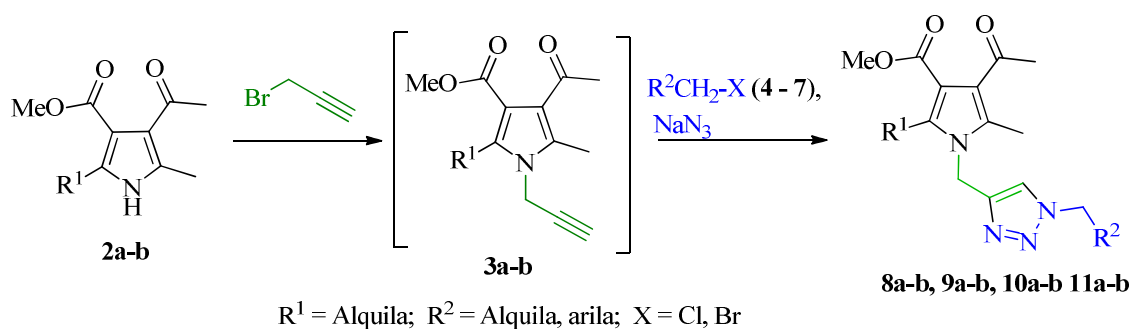


$R^1$  = Alquila;  $R^2$  = Alquila, arila; X = Cl, Br



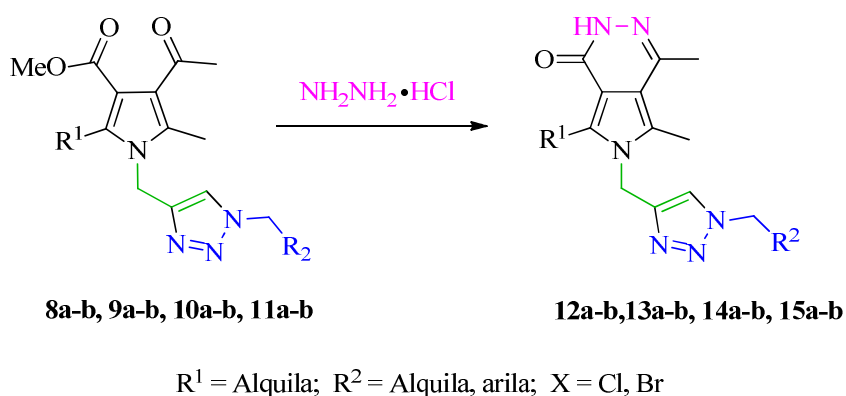
V. Desenvolver uma metodologia *one-pot* duas etapas para obtenção dos 4-acetil-2-aryl-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1*H*-pirróis **8a-b**, **9a-b**, **10a-b**, **11a-b**, englobando as reações de N-alkilação dos pirróis **2**, na obtenção **3a-b** e síntese do anel 1,2,3-triazólico, Esquema 7.

**Esquema 7**



VI. Gerar o sistema piridazinona fundido ao anel pirrólico através da reação de adição-ciclização entre  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  com os substituintes metilcarboxilato e acetila presentes nas posições 3 e 4 dos anéis pirrólicos **8**, **9**, **10**, **11a-b** visando obter a série de compostos inéditos **12a-b**, **13a-b**, **14a-b** e **15a-b**, Esquema 8.

**Esquema 8**





## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Essa revisão da literatura contempla tópicos diretamente relacionados com os estudos realizados nesse trabalho. Assim, inicialmente serão relatados trabalhos envolvendo métodos de obtenção de (i) azidas vinílicas, (ii) pirróis polissubstituídos e as (iii) características da reação 1,3 dipolar entre os alcinos terminais e azidas orgânicas catalisada por cobre (*CuAAC*). Ao fim, serão descritas algumas (iv) metodologias disponíveis na literatura para a síntese de pirrolo-piridazinonas.

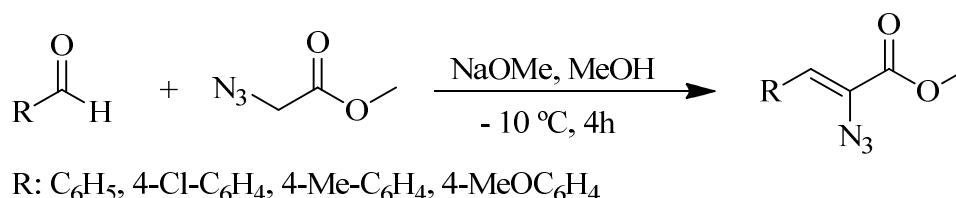
### 2.1 Síntese e reatividade de azidas vinílicas

As azidas orgânicas, moléculas constituídas por três átomos de nitrogênio ligados a um grupo orgânico, são altamente energéticas e se decompõem com a liberação de nitrogênio ao receber energia externa, como impacto ou calor.<sup>19</sup> A descoberta das azidas orgânicas é atribuída a Peter Griess<sup>20</sup> em 1864 e, a partir da década de 70, vêm recebendo grande atenção da comunidade científica como valiosos intermediários para a síntese orgânica, sendo amplamente utilizadas na química dos peptídeos, química combinatória, e síntese de muitas classes de heterociclos.<sup>21</sup>

Os grupos orgânicos das azidas podem compreender diversos substituintes, tais como arila, alquila, alquenila e acila. Dentre estas, azidas vinílicas destacam-se por sofrerem rearranjo via decomposição térmica, gerando *2H*-azirinas, intermediários altamente reativos.<sup>22</sup>

A metodologia descrita por Hemetsberger e colaboradores para a obtenção de azidas vinílicas segue o protocolo de condensação de Knoevenagel através da adição de azido acetato de etila à aldeídos substituídos em meio básico, fornecendo azido acrilatos de etila aril substituídos, conforme Esquema 9.<sup>23</sup>

#### Esquema 9



19. Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3557.

20. Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, 13, 377.

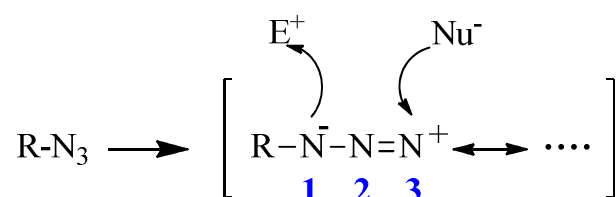
21. Patai, S. *The chemistry of the azido group*. Nova York, Wiley, **1971**. Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Halides, Pseudo-halides and Azides*, Chichester, Wiley, **1995**.

22. Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Halides, Pseudo-halides and Azides*, Chichester, Wiley, **1995**.

23. Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1969**, 100, 1599.

As azidas orgânicas podem atuar de maneira bem distinta, conforme as condições reacionais, podendo reagir com compostos deficientes em elétrons (eletrófilos) no **N-1** ou com compostos eletronicamente ricos (nucleófilos) no **N-3** (Figura 7). Ainda como resultado das condições reacionais, pode haver retenção da unidade azida e também pode ocorrer a clivagem da ligação N–N, com liberação de uma molécula de nitrogênio (N<sub>2</sub>).

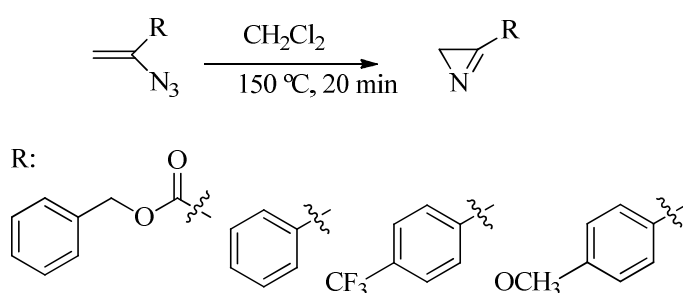
**Figura 7** - Reatividade das azidas orgânicas.



As azidas alquílicas ou arílicas permitem a síntese de triazóis e tetrazóis. De acordo com Hassner e colaboradores, a partir de 3-monoalquil azida vinílicas, sob aquecimento, são formadas 2*H*-azirinas intermediárias, as quais reagem rapidamente, levando à formação de indóis ou pirróis.<sup>24</sup>

A tensão do anel de três membros e a ligação- $\pi$  são as principais responsáveis pela alta reatividade de 2*H*-azirinas.<sup>25</sup> Alguns métodos para obtenção de 2*H*-azirinas são descritos na literatura, sendo os protocolos mais comuns por decomposição das azidas vinílicas via termólise ou fotólise, como descreve o trabalho de Timén e colaboradores, Esquema 11.<sup>26</sup>

**Esquema 10**



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

25. Gilchrist, T. L. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51.

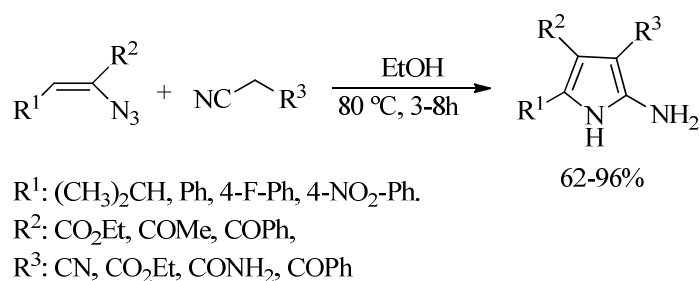
26. Timén, S. A.; Risberg, E. K.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5339.

## 2.2 Síntese de pirróis polissubstituídos

Tendo em vista o grande número de protocolos disponíveis para obtenção de pirróis, que podem inclusive ser extraídos de produtos naturais,<sup>27</sup> nessa breve revisão da literatura serão abordadas apenas as metodologias relacionadas diretamente à presente dissertação.

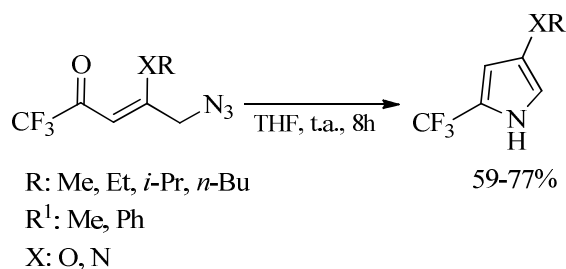
Reações intermoleculares induzidas termicamente a partir de azidas vinílicas são um método eficiente para a obtenção de pirróis polissubstituídos. Yu e colaboradores<sup>28</sup> descrevem um protocolo envolvendo a condensação de  $\alpha$ -ciano derivados com azidas vinílicas, resultando em uma série de 2-amino pirróis, Esquema 12.

**Esquema 12**



Uma metodologia simples e regioespecífica via reação intramolecular para a obtenção de 4-alcóxi ou 4-dialquilamino 2-trifluormetil pirróis foi descrita em 2006 por Zanatta e colaboradores. A rota se dá com 5-azido-4-alcóxi-(amino)-1,1,1-trifluor-pent-3-en-2-onas e quantidades equimolares de trifenilfosfina ou trimetilfosfina para a geração de aminofosforanas que, após a ciclização, fornecem uma série de 2-trifluormetilpirróis, Esquema 13.<sup>18b</sup>

**Esquema 13**

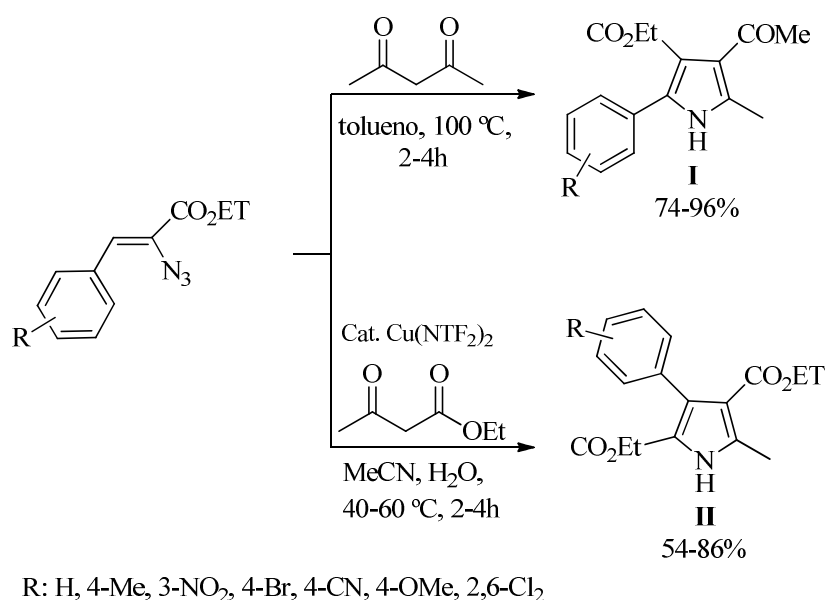


27. a) Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140. b) Zhao, M. N.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 608. c) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384. d) Wu, G.; Su, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5278. e) Chernyak, 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.

28. Yu, W.; Chen, W.; Liu, S.; Shao, J.; Shao, Z.; Lin, H.; Yu, Y. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1953.

Chiba e Narasaka descreveram em 2008 a pirólise de azido vinilésteres na presença de compostos 1,3-dicarbonílicos para a síntese regioseletiva de N-H pirróis tetrassubstituídos.<sup>22h</sup> 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 **I** em um dos procedimentos e o pirrol **II** por outra rota ao acrescentar ester e catalisador de cobre, de maneira que a reação se proceda via adição 1,2 ou 1,4 dos compostos dicarbonílicos a partir dos mesmos azido vinilésteres, conforme Esquema 14.

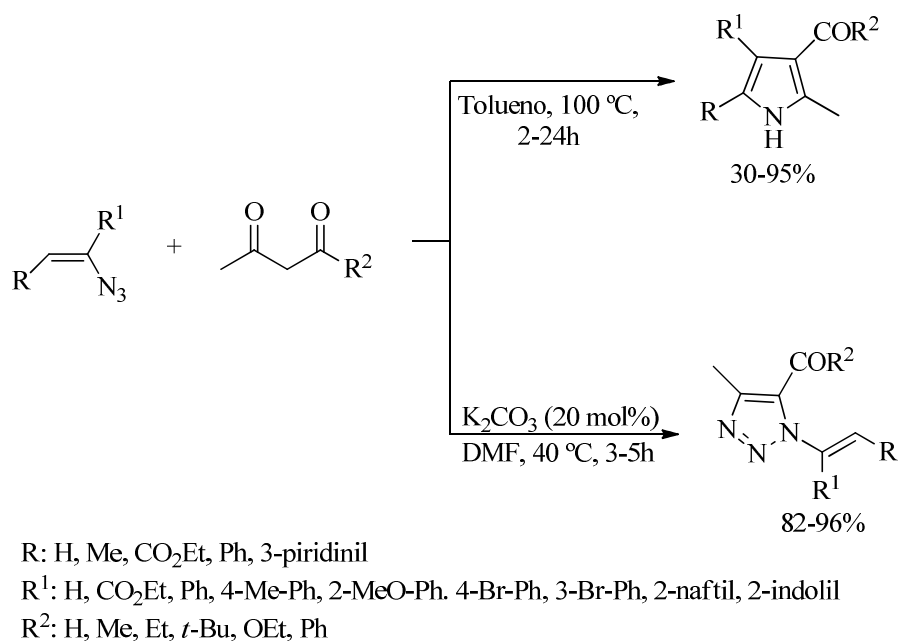
#### Esquema 14



Quimiosseletividade na síntese de pirróis polissubstituídos ou de triazóis também foi investigada por Chiba e colaboradores em 2011.<sup>29</sup> Partindo novamente de vinil azidas com 1,3-dicarbonílicos em tolueno a 100 °C, formam-se pirróis polissubstituídos via 2*H*-azirinas intermediárias. Porém, quando se emprega DMF sob aquecimento de 40 °C na presença de quantidades catalíticas de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1-vinil-1,2,3-triazóis são obtidos pela reação de cicloadição 1,3-dipolar. Ambas as metodologias exploram a reatividade de azidas vinílicas, fornecendo seletivamente pirróis ou triazóis, conforme Esquema 15.

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

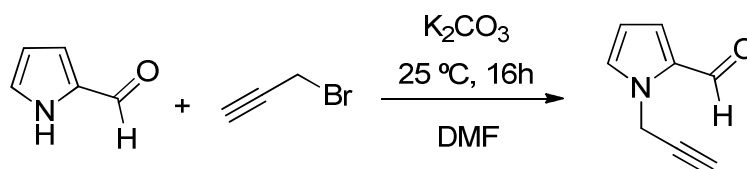
## Esquema 15



## 2.3 N-alquilação de heterociclos nitrogenados com brometo de propargila

Várias metodologias envolvendo a reação de N-alquilação de pirróis com brometo de propargila são descritas da literatura. As quais utilizam diferentes bases inorgânicas, como NaOH e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, responsáveis pela desprotonação do H ligado diretamente ao nitrogênio do pirrol, permitindo ao pirrol desprotonado comportar-se como um nucleófilo e, assim, promover uma reação de substituição nucleofílica com um haleto de alquila. Como exemplo podemos citar o trabalho realizado por Loaiza e colaboradores na obtenção de 2-carboxialdeído-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol, utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMF a temperatura ambiente por 16 horas em um rendimento de 71%, conforme o Esquema 16.<sup>30</sup>

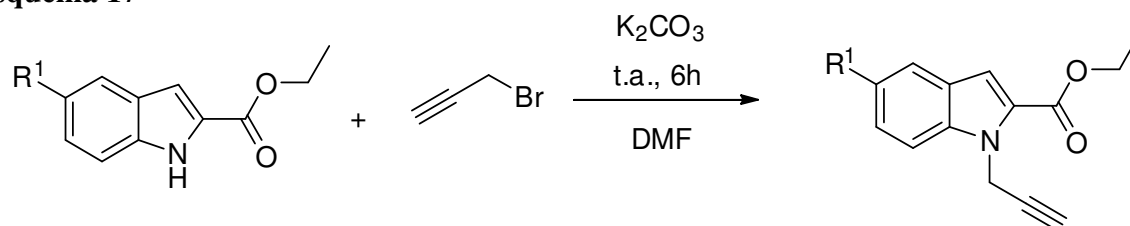
## Esquema 16



30. Loaiza, P. R.; Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7248

Naveen e colaboradores, em 2016, sintetizaram<sup>31</sup> uma série de derivados de piridazino[4,5-*b*]indol contendo o anel 1,2,3-triazol. Para tanto, os 30 compostos da série foram obtidos por meio de N-alkilação com 2,5 equivalentes de  $K_2CO_3$  e 1,2 equivalentes de brometo de propargila em DMF a temperatura ambiente por 6 horas com rendimento superiores a 80%, Esquema 17.

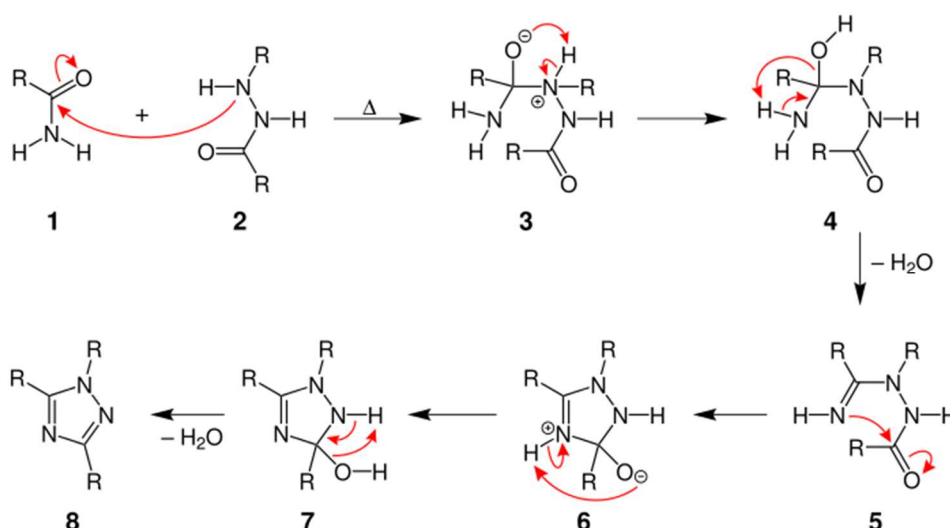
### Esquema 17



### 2.4 Síntese de 1,2,3-triazóis via reação CuAAC

Para a melhor distinção entre os isômeros 1,2,3-triazol e o 1,2,4-triazol, torna-se pertinente caracterizar a reação de Pellizzari, que é uma tradicional rota para a obtenção de 1,2,4-triazóis. A metodologia consiste na condensação térmica de uma aceto-hidrazida com uma amida, um mecanismo proposto é apresentado na Figura 7.

**Figura 8** - Mecanismo proposto para a reação de Pellizzari para a síntese de 1,2,4-triazóis.



Fonte: Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions*. John Wiley & Sons. **2009**, 2, 2157.<sup>32</sup>

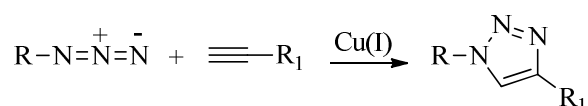
31. Naveen, P.; Nikhila, G.; Udayakumar, D.; Venkat, K.; Perumal, Y.; Dharmarajan, S. *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 135-148

32. Disponível em: < [https://en.wikipedia.org/wiki/Pellizzari\\_reaction](https://en.wikipedia.org/wiki/Pellizzari_reaction) > Acesso em 15 de setembro de 2017.



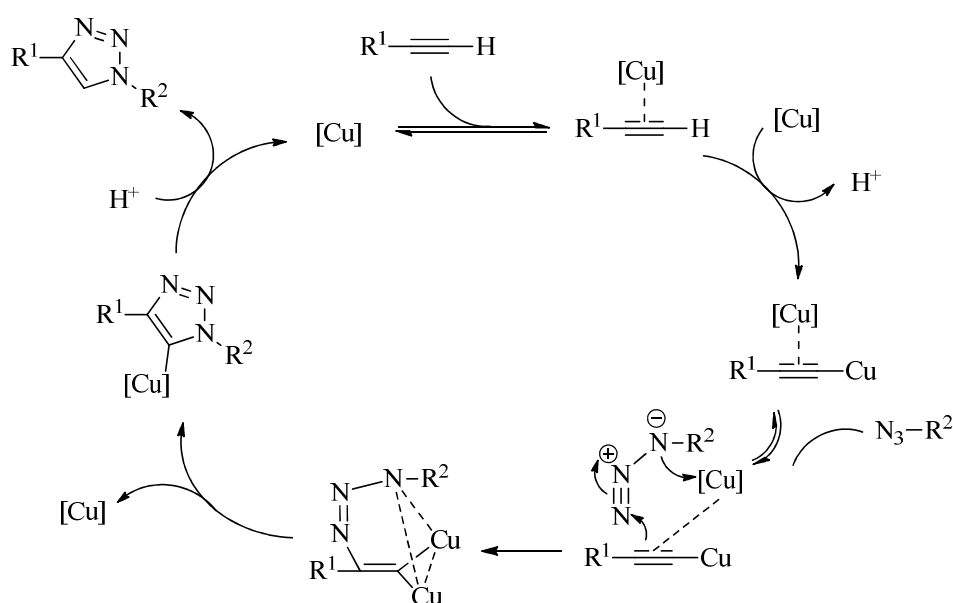
Enquanto, o isômero 1,2,3-triazol tem nos trabalhos de Sharpless e Fokin sua principal rota sintética com o emprego de Cu(I), Esquema 18, resultando em uma reação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos.<sup>16</sup> O número de publicações envolvendo a síntese de 1,2,3-triazóis tem crescido exponencialmente em várias áreas da química desde o advento do conceito *Click*.<sup>33</sup>

### Esquema 18



O ciclo catalítico do Cu(I) na síntese regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos foi amplamente investigado, resultando em um mecanismo proposto.<sup>34-35</sup> O monitoramento em tempo real do processo de cicloadição revelou que complexos monoméricos entre acetileno e cobre não reagem com azidas orgânicas e mostra a necessidade de dois átomos de cobre para a formação das ligações carbono-nitrogênio, Esquema 19.<sup>34</sup>

### Esquema 19



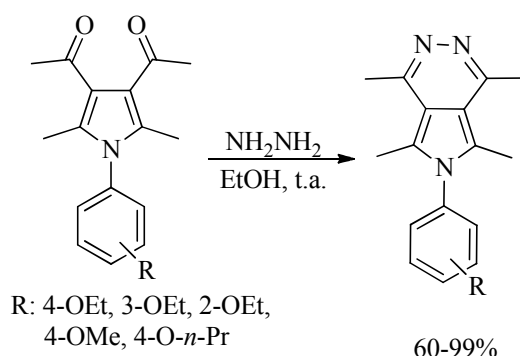
33. Rostovtsev, V. V.; Green, L.G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596.

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

## 2.5 Síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas

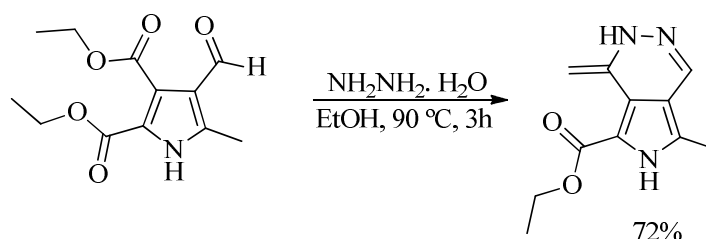
Stearns e col.<sup>35</sup> em 2004 obtiveram nova série de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas com o objetivo de testar sua atuação como ligantes nos canais de cálcio dependentes de voltagem (VGCCs). Os pesquisadores descreveram a obtenção pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas com o dinucleófilo hidrazina e um pirrolpolissubstituído, a temperatura ambiente e em etanol, conforme Esquema 20.

### Esquema 20



Posteriormente, em 2009, Cho e col.<sup>36</sup> relatam a síntese de outra série de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas e também os testes biológicos realizados ao empregar estes compostos como inibidor de receptores tirosina quinase – inibição vinculada a atividade antitumoral. Novamente, a síntese parte do pirrol polissubstituído que é convertido a pirrolo[3,4-*d*]piridazinona por reações de condensação e ciclização intramolecular com hidrazina em etanol sob aquecimento, Esquema 21.

### Esquema 21

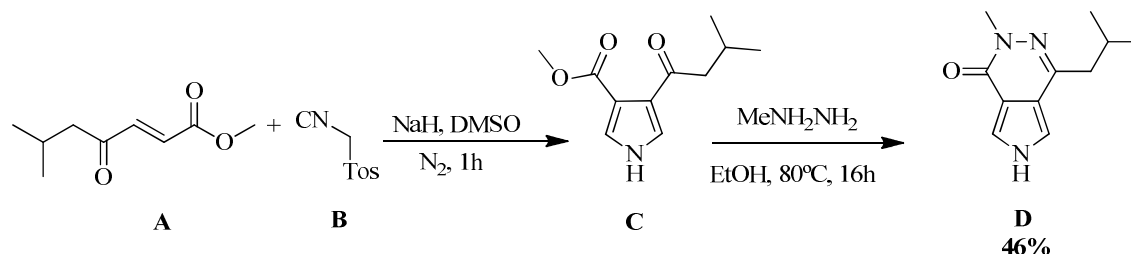


35. Stearns, B. A.; Anker, N.; Arruda, J. M.; Campbell, B. T.; Chen, C.; Cramer, M.; Hu, T.; Jiang, X.; Park, K.; Ren, K. K.; Sablad, M.; Santini, A.; Schaffhauser, H.; Urban, M. O.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1295.

36. 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.

Uma patente publicada por Astra Pharmaceuticals LTD registra uma nova série de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas, relatando o processo para a obtenção dos compostos, a conversão em composições farmacêuticas e as aplicações no tratamento de doenças auto-imune, doenças mediadas imunologicamente, como rejeição de órgãos transplantados ou Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).<sup>37</sup> Para a síntese dessas pirrolo-piridazinonas, os inventores obtêm em etapas prévias o 6-metil-4-oxo-2-heptenoato de metila **A**, que reage com o *p*-toluenossulfonil metil isocianeto **B** e fornece o pirrol **C**, que é posteriormente submetido a aquecimento em uma solução etanólica de metil hidrazina e, por fim, gera o pirrolo[3,4-*d*]piridazinona **D** correspondente, conforme o Esquema 1.

### Esquema 1



## 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

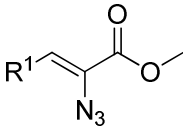
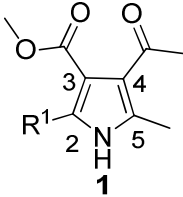
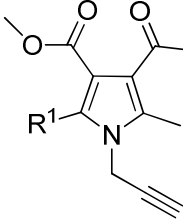
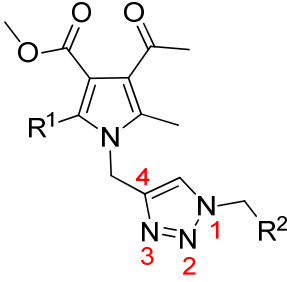
Nesse capítulo serão apresentados e discutidos os resultados experimentais obtidos. Em um primeiro momento será discutida a síntese dos materiais de partida utilizados, o processo de otimização das condições reacionais e as metodologias sintéticas empregadas. Em seguida, serão caracterizadas as novas moléculas obtidas e apresentada a elucidação estrutural dos compostos por difração de raio-x em monocristal, Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

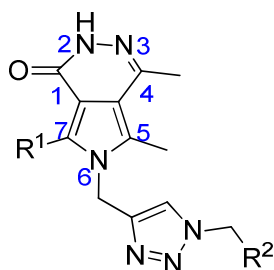
### 3.1 Numeração e nomenclatura

A numeração adotada nesse 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.

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

**Tabela 1** – Numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados.

Estrutura e número	Nomenclatura
 <p><b>1a-b</b></p>	<p><b>1a:</b> 2-Azido-3-fenilacrilato de metila  <b>1b:</b> 2-Azido-3-(4-metoxifenil)acrilato de metila</p>
 <p><b>2a-b</b></p>	<p><b>2a:</b> 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol  <b>2b:</b> 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1<i>H</i>-pirrol</p>
 <p><b>3a-b</b></p>	<p><b>3a:</b> 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1<i>H</i>-pirrol  <b>3b:</b> 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1<i>H</i>-pirrol</p>
 <p><b>8a-b, 9a-b, 10a-b, 11a-b</b></p>	<p><b>8a:</b> 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol  <b>8b:</b> 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol  <b>9a:</b> 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol  <b>9b:</b> 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol  <b>10a:</b> 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol  <b>10b:</b> 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol  <b>11a:</b> 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol  <b>11b:</b> 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1<i>H</i>-pirrol</p>



**12a-b, 13a-b, 14a-b, 15a-b**

**12a:** 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

**12b:** 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

**13a:** 6-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

**13b:** 6-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

**14a:** 6-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

**14b:** 6-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

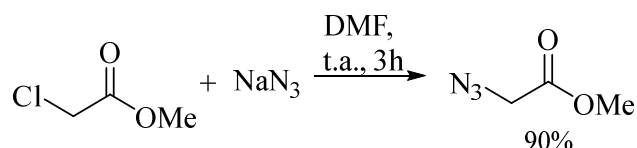
**15a:** 4,5-dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

**15b:** 4,5-dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona

### 3.2 Síntese de azido vinilésteres (1a-b)

A síntese dos compostos **1a-b** foi desenvolvida seguindo procedimentos descritos na literatura.<sup>38</sup> Para a obtenção da série de azido vinil éster (1a-b), primeiro foi sintetizado o precursor azido acetato de metila via reação de substituição nucleofílica com cloro acetato de metila e azida de sódio, conforme o Esquema 22. A reação foi conduzida em temperatura ambiente, utilizando DMF como solvente sob agitação por 3h. O produto foi extraído com éter dietílico após adição de água ao sistema. Na fase orgânica foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado, e, na sequência, foi removido o éter, obtendo-se o azido acetato de metila na forma de óleo incolor, com rendimento de 90%.

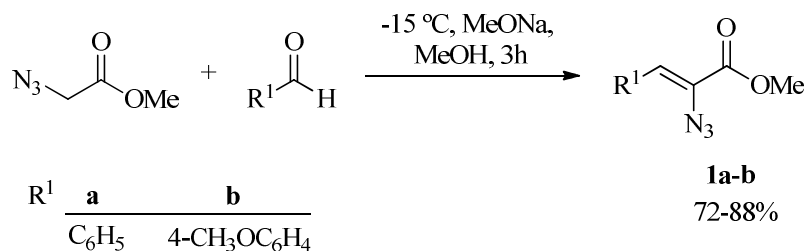
#### Esquema 22



Os azido vinil ésteres (**1a-b**) foram sintetizados pela reação de condensação de Knoevenagel de azido acetato de metila com um aldeído, Esquema 23.

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

## Esquema 23



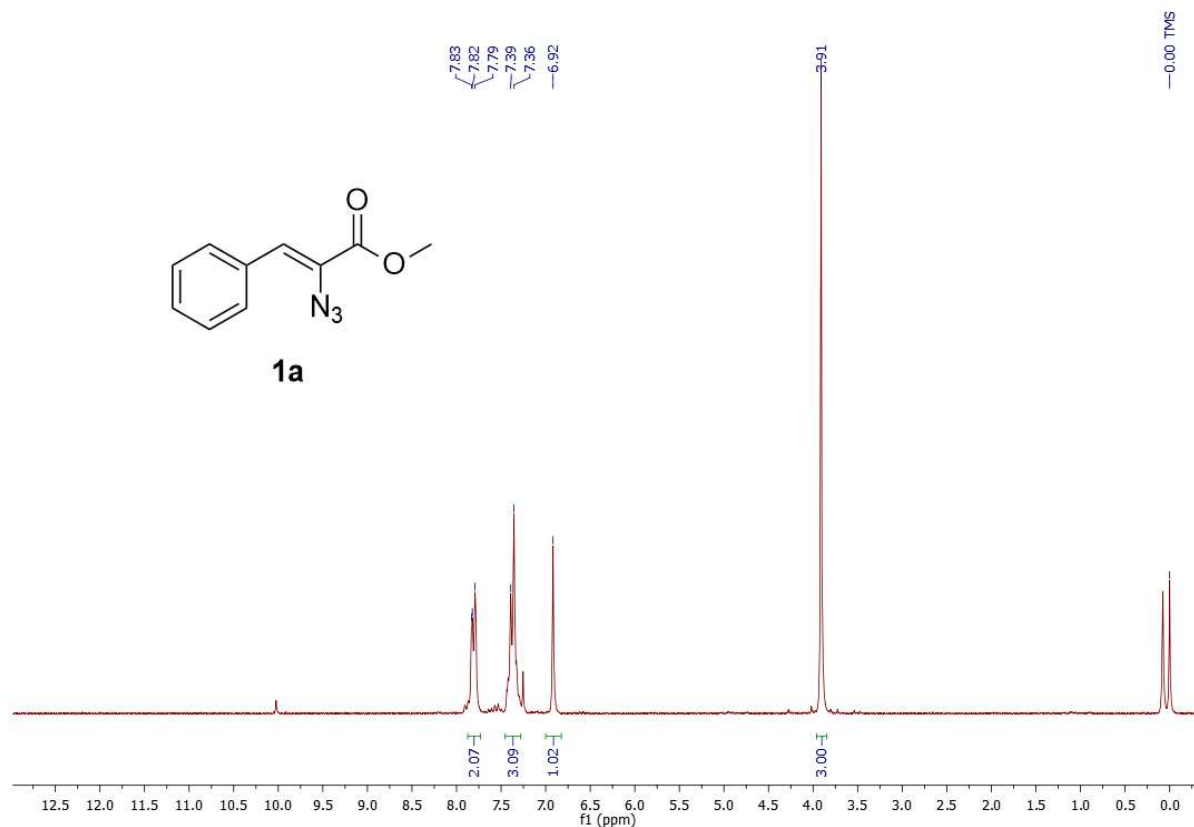
Foi adicionado  $\text{Na}^\circ$  a metanol para obtenção de metóxido de sódio e, após consumido todo o metal, a solução foi resfriada a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  com banho de cetona em gelo seco. A mistura do azido acetato de metila e o respectivo aldeído, na proporção de 4:1, foi adicionada lentamente a solução de metóxido de sódio e metanol, sendo mantida sob agitação por 3 horas a temperatura reduzida.

Foi utilizado excesso de azido acetato de metila, uma vez que a mesma se decompõe durante a reação, liberando gás nitrogênio durante a reação. Decorrido o tempo reacional, o produto foi extraído com água e éter dietílico. Os produtos **1a-b** foram obtidos como sólidos cristalinos, com rendimentos de 72-88 %, sendo identificados por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Os produtos **1a-b** foram selecionados para a elaboração de duas séries inéditas de 6-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-onas com diferentes efeitos eletrônicos de aril substituintes na posição 7, alvos finais desta dissertação.

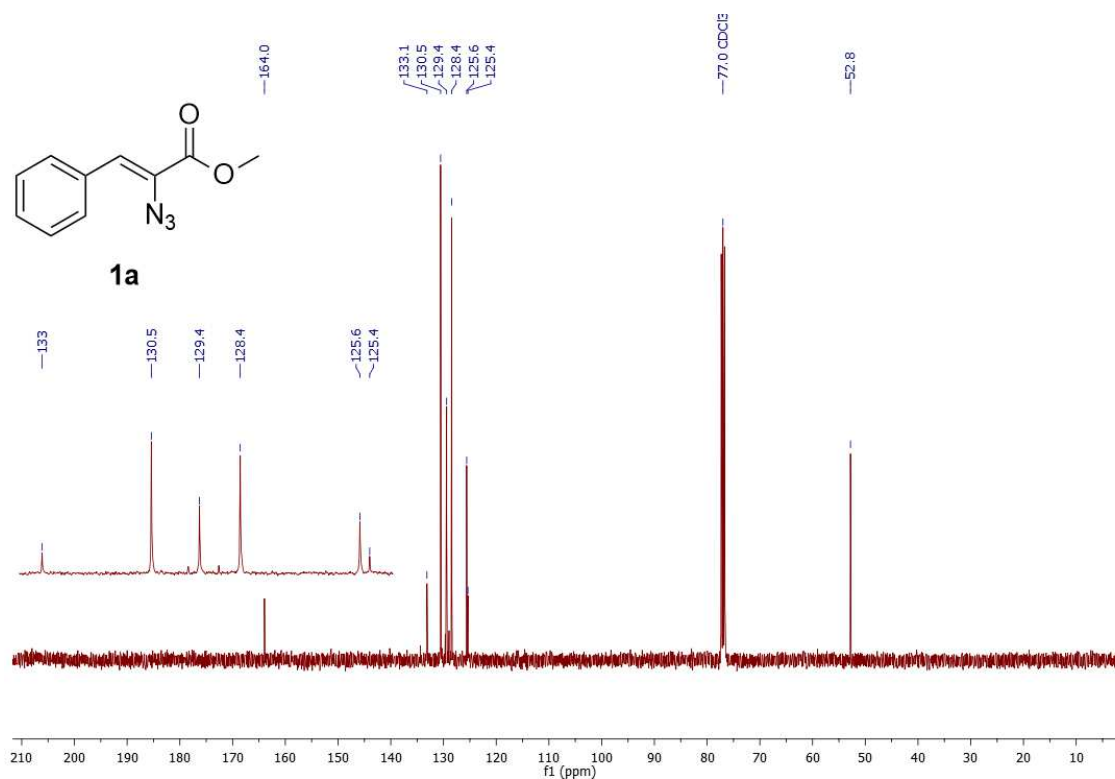
Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **1a-b** seguem o padrão de sinais esperados para azido vinil ésteres substituídos. Assim, na Figura 9, é apresentado o RMN  $^1\text{H}$  do composto **1a**, onde é possível observar que os cinco hidrogênios aromáticos (fenila) aparecem entre 7,83 e 7,36 ppm, o hidrogênio vinílico aparece como um simpleto em 6,92 ppm e os três hidrogênios relativos a metila aparecem como um outro simpleto em 3,91 ppm.

**Figura 9** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1a** em  $\text{CDCl}_3$ .



Já no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **1a**, Figura 10, tem-se o sinal em 164,0 ppm referente ao carbono carbonílico; um sinal do carbono olefínico ligado à azida e a carbonila em 133,1 ppm. Os seis carbonos da fenila aparecem na sequência entre os sinais de 130,5 a 125,6 ppm. O carbono vinílico ligado à fenila tem seu sinal em 125,4 ppm e o carbono metoxílico aparece em 52,8 ppm.

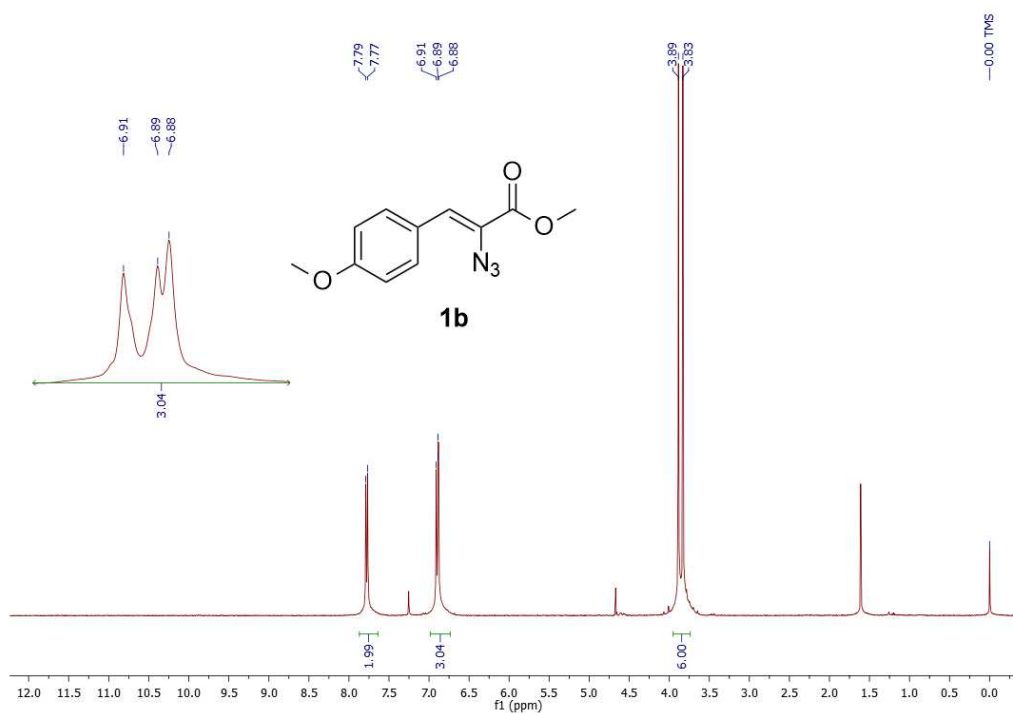
**Figura 10** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1a** em  $\text{CDCl}_3$ .



O composto 2-azido-3-(4-metoxifenil)acrilato de metila **1b** é caracterizado pelo espectro de  $^1\text{H}$  na Figura 11, na qual é importante destacar o sinal em 6,91 ppm do hidrogênio vinílico que aparece como simpleto, o simpleto em 3,89 ppm referente aos três hidrogênios da metoxila ligada ao éster e o simpleto em 3,83 ppm referente aos três hidrogênios da metoxila ligada a fenila.

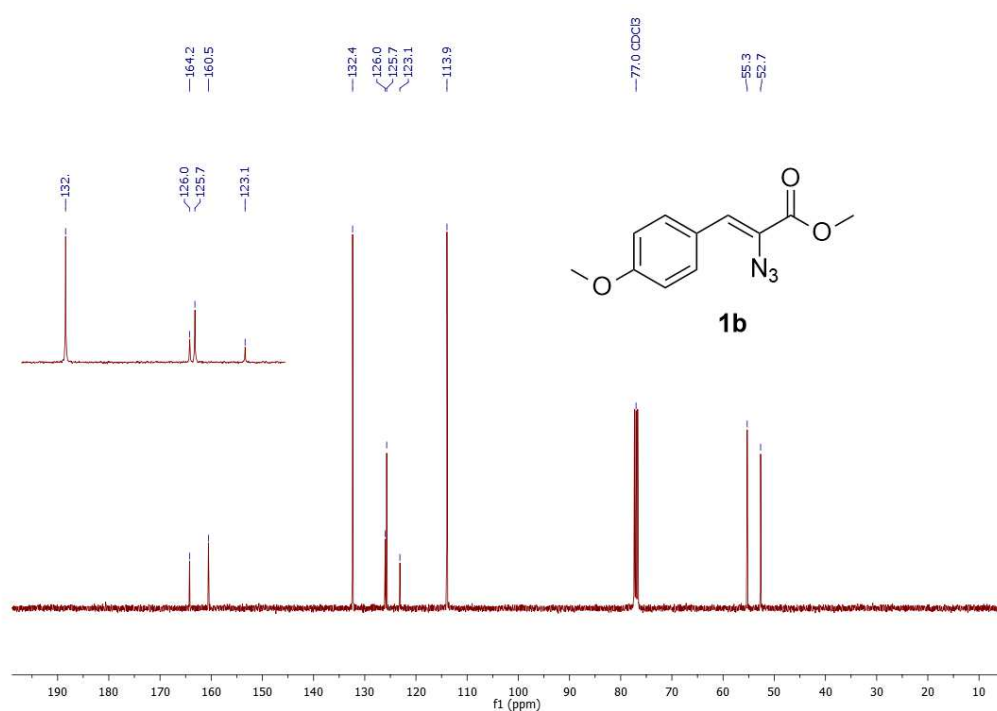


**Figura 11-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1b** em  $\text{CDCl}_3$ .



O composto **1b** também é caracterizado pelo espectro de  $^{13}\text{C}$  na Figura 12, na qual é importante destacar os sinais que comprovam as duas metóxilas, uma ligada diretamente à fenila com sinal em 55,3 ppm e a outra, referente ao éster, com sinal em 52,7 ppm.

**Figura 12-** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1b** em  $\text{CDCl}_3$ .

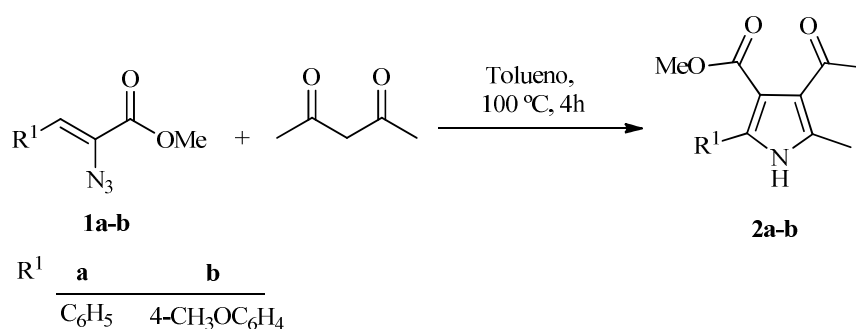


A síntese dos azido vinilésteres **1a-b** foi realizada com rendimentos coerentes com a literatura disponível.<sup>20-24</sup> Porém, a conservação desses compostos se mostrou um desafio, uma vez que mesmo o emprego de resfriamento a  $-5^{\circ}\text{C}$ , não impede a rápida degradação dos azido vinilésteres **1a-b**. Foi observado que um intervalo de duas semanas, mesmo em congelador de um refrigerador doméstico, é suficiente para comprometer em mais de 25% o rendimento dos azido vinilésteres **1a-b**.

### 3.2 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirróis (2a-b)

A síntese dos compostos **2a-b** foi desenvolvida seguindo procedimentos descritos na literatura.<sup>39</sup> Adicionou-se 1 equivalente dos azido vinilésteres e 1,1 equivalentes de acetilacetona em tolueno, sob agitação, em temperatura de  $100^{\circ}\text{C}$ . A reação prosseguiu por aproximadamente 4 horas até consumo total dos reagentes. Assim, obteve-se a síntese de pirróis tetrassubstituídos **2a-b** a partir da reação de rearranjo térmico e cicloadição de azido vinil ésteres **1a-b** com o composto 1,3-dicarbonílico, Esquema 24.

#### Esquema 24



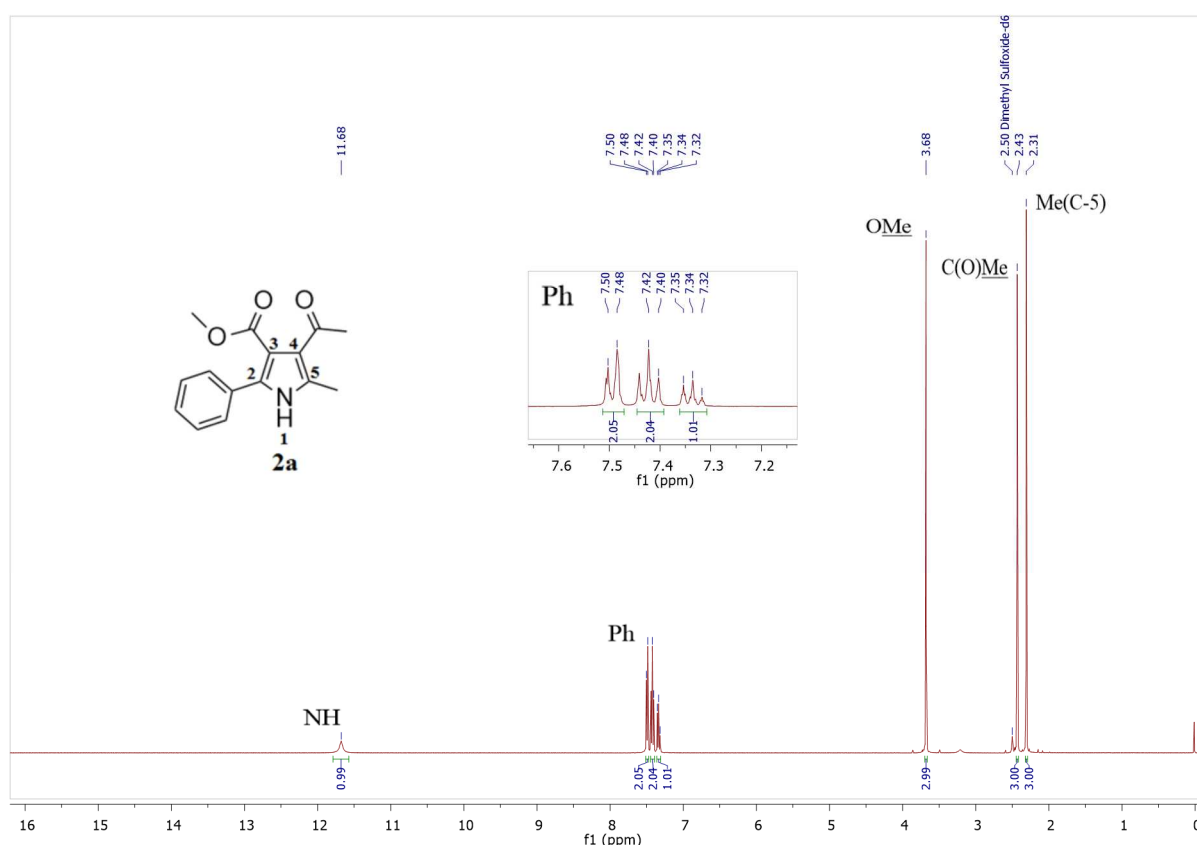
As reações foram efetuadas segundo metodologia já descrita para a síntese de pirróis polissubstituídos<sup>28-31</sup> e a evolução reacional foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Decorrido o tempo reacional e retirado o solvente por meio de pressão reduzida, obtiveram-se os produtos brutos na forma de sólidos amarelos. A identificação dos compostos foi feita por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Assim, na Figura 13, mostra-se o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do pirrol **2a**, no qual é possível observar um simpleto alargado em 11,68 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol (NH); no intervalo de 7,50-7,48 ppm, 7,44-7,40 ppm e 7,36-7,32 ppm têm-se três

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

multipletos, representando, respectivamente, os sinais dos hidrogênios da fenila e em 3,67 ppm nota-se o simpleto dos três hidrogênios ligados à metoxila do éster. Os demais sinais, referentes aos hidrogênios da metila ligada a carbonila (**C(O)Me**) e da metila ligada ao carbono 5 do pirrol (**Me(C-5)**), aparecem como dois simpletos em 2,42 ppm e 2,30 ppm, respectivamente.

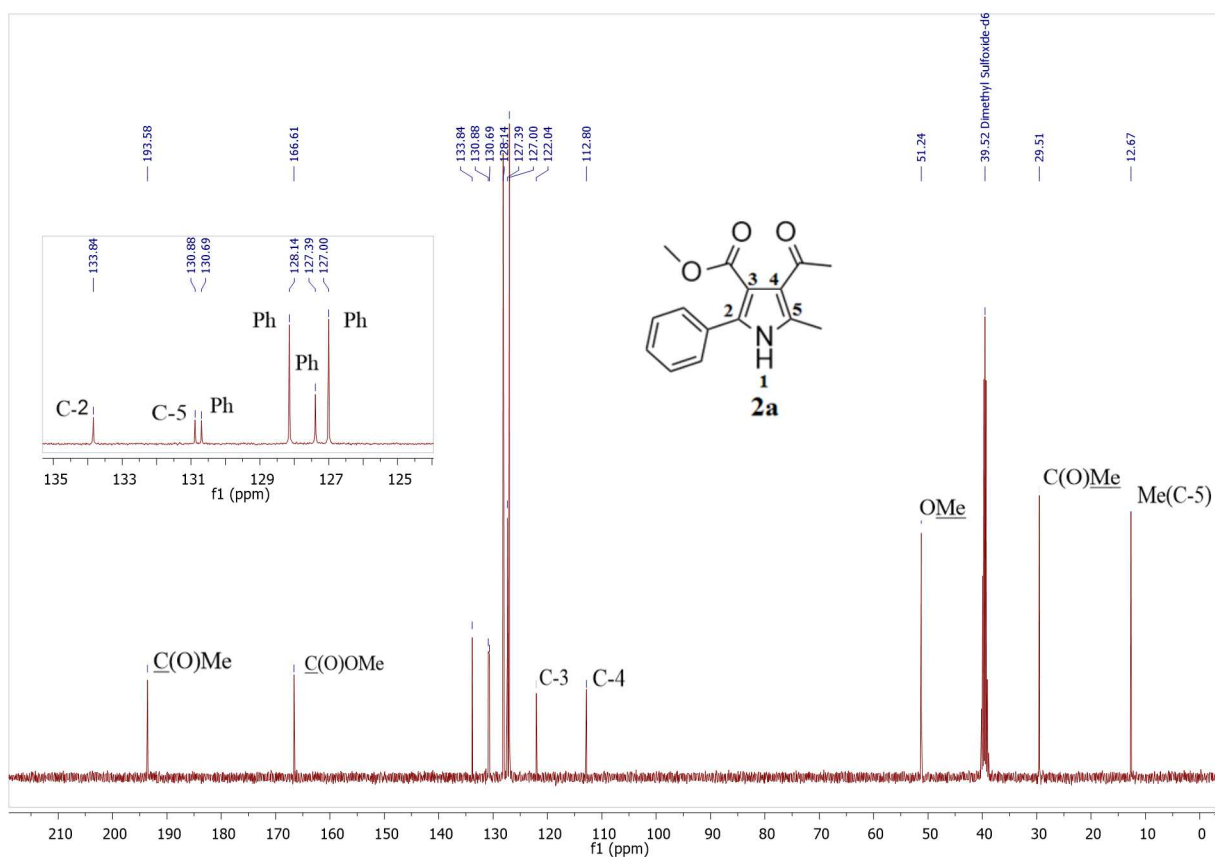
**Figura 13** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol **2a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



A confirmação da estrutura do composto 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol **2a** também foi realizada por análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 14). Observa-se o sinal pertencente à carbonila da cetona (**C(OMe)**) em 193,6 ppm, o sinal referente ao carbono carbonílico do éster (**C(O)OMe**) em 166,6 ppm, o sinal em 133,8 ppm refere-se ao carbono 2 do anel pirrólico (**C-2**), o sinal em 130,9 ppm refere-se ao carbono 5 do anel pirrólico (**C-5**), os sinais no intervalo de 130,7 e 127,0 ppm referem-se aos seis carbonos da fenila. Já em 122,0 ppm tem-se o sinal do carbono 3 do anel pirrólico (**C-3**) e em 112,8 ppm tem-se o sinal do carbono 4 do anel pirrólico (**C-4**). Por fim, há três sinais característicos de metilas que aparecem em menor deslocamento químico, sendo o sinal em 51,2 ppm referente ao metóxido (**OMe**) do éster, o sinal em 29,5 ppm refere-se a metila ligada diretamente a carbonila da cetona (**C(O)Me**)

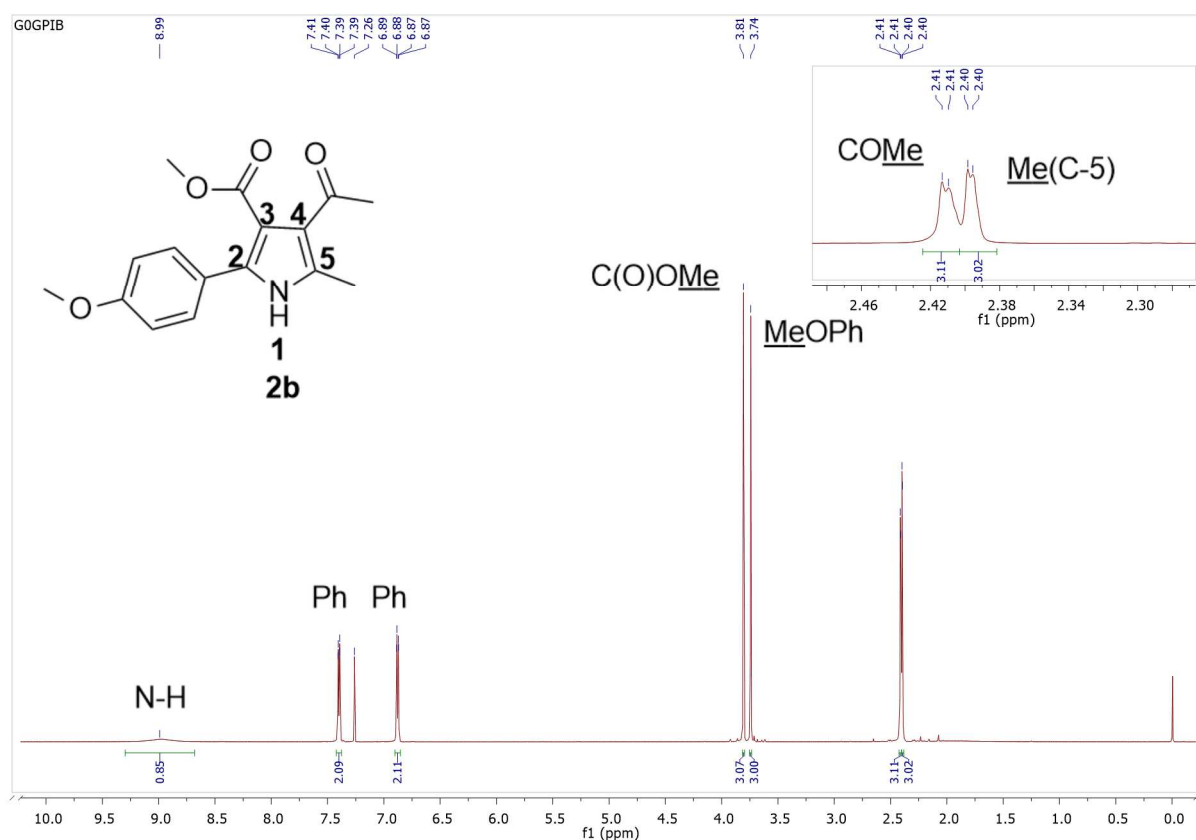
e em 12,7 ppm tem-se o sinal da metila ligada diretamente ao carbono 5 do anel pirrólico (**Me(C-5)**).

**Figura 14** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol **2a** em DMSO- $d_6$ .



Na Figura 15 tem-se o RMN  $^1\text{H}$  do pirrol **2b**, 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirrol, onde é possível observar um simpleto alargado em 8,99 ppm, referente hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol (**NH**), no intervalo de 7,41-7,39 ppm e 6,89-6,870 ppm têm-se dois multipletos, representando, respectivamente, os sinais dos quatro hidrogênios da fenila. Em 3,81 ppm nota-se o simpleto pertencente aos três hidrogênios da metoxila do éster e em 3,74 ppm nota-se o simpleto pertencente aos três hidrogênios da metoxila ligada diretamente a fenila. Por fim, aparecem os sinais referentes aos hidrogênios das metilas, em 2,41 ppm refere-se a metila ligada a carbonila (**COMe**) e em 2,40 ppm o sinal da metila ligada ao carbono 5 do anel pirrólico (**Me(C-5)**).

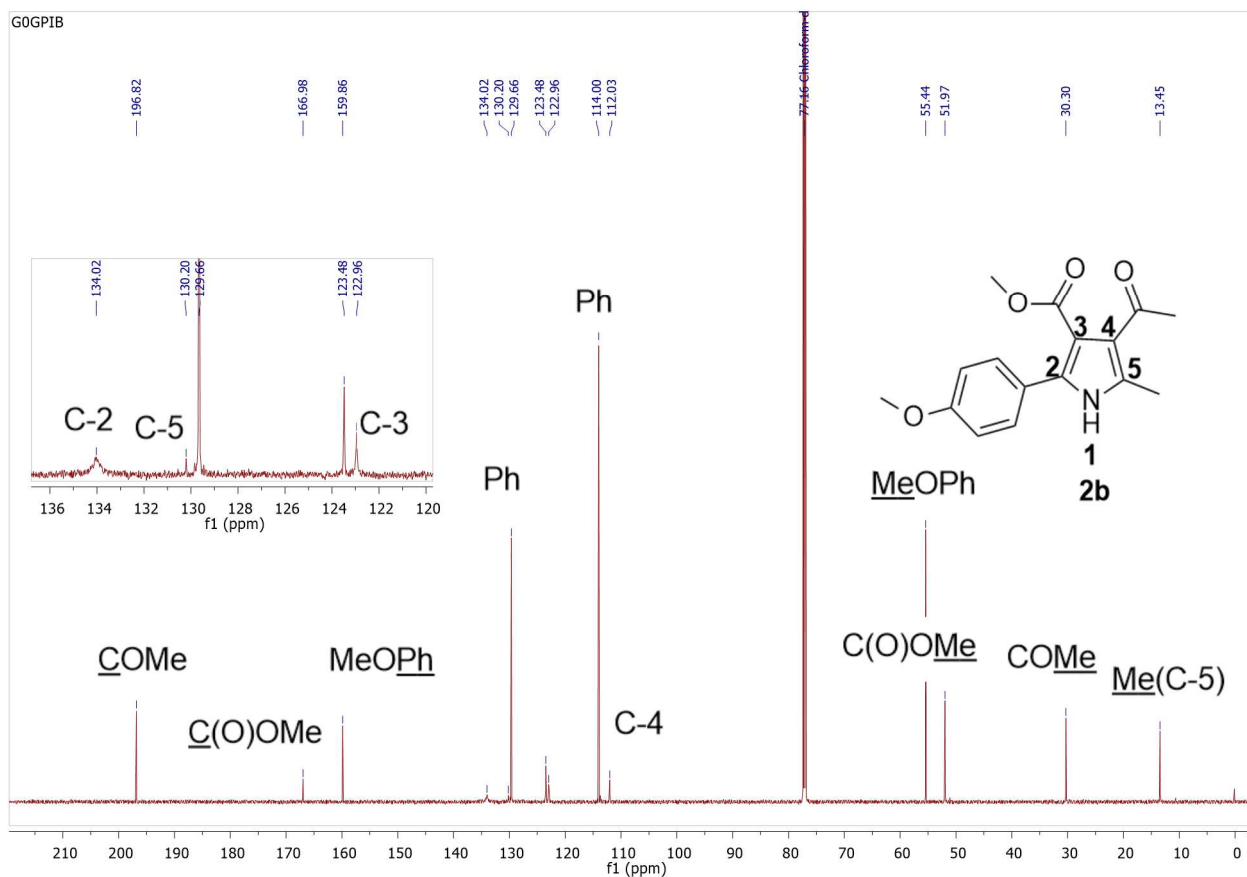
**Figura 15** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-pirrol **2b** em  $\text{CDCl}_3$ .



O composto **2b** também foi comprovado por espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 16). Observa-se em 196,8 ppm o sinal referente ao carbono carbonílico da cetona (COMe), em 166,9 ppm tem-se o sinal da carbonila constituinte do éster (C(O)OMe), em 159,9 ppm tem-se o carbono da fenila ligado a metoxila (MeOPh), em 134,0 ppm tem-se o sinal atribuído ao carbono 2 do anel pirrólico (C-2), em 130,2 ppm tem-se o sinal do carbono 5 do anel pirrólico (C-5), o sinal em 129,7 ppm refere-se à dois carbonos da fenila e o sinal em 123,5 ppm também é atribuído a um carbono da fenila. Já o sinal em 123,0 ppm refere-se ao carbono 3 do anel pirrólico (C-3). O sinal em 114,0 ppm refere-se à dois carbonos da fenila, enquanto o sinal seguinte em 112,0 ppm refere-se ao carbono 4 do anel pirrólico (C-4). Ao sinal em 55,4 ppm tem-se a metoxila da fenila (MeOPh) e em 51,9 ppm tem-se a metoxila do éster (C(O)OMe). Por fim, o sinal em 30,3 ppm refere-se a metila ligada a carbonila da cetona (COMe) e o sinal em 13,5 ppm refere-se à metila ligada ao carbono 5 do anel pirrólico (Me(C-5)).

As atribuições dos sinais aos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas observando os trabalhos do grupo NUQUIMHE<sup>40a-e</sup> para moléculas semelhantes, especialmente com o estudo realizado por Bonacorso e colaboradores<sup>23a</sup> em 2015.

**Figura 16** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirrol **2b** em  $\text{CDCl}_3$ .

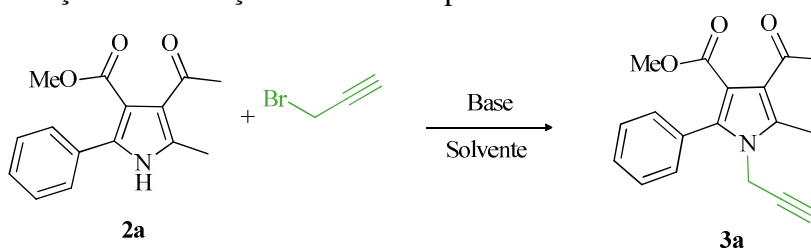


40. a) Zanatta N, Schneider JMFM, Schneider PH, Wouters AD, Bonacorso HG, Martins MAP, Wessjohann LA. *J Org Chem.* **2006**;71:6996-6998; b) Zanatta N, Wouters AD, Fantinel L, da Silva FM, Barichello R, da Silva PEA, Ramos DF, Bonacorso HG, Martins MAP. *Synlett.* **2009**;5:755-758; c) Zanatta N, Aquino EC, da Silva FM, Bonacorso HG, Martins MAP. *Synthesis.* **2012**;44:3477-3482; d) Aquino EC, Leonel G, Gariboti VC, Frizzo CP, Martins MAP, Bonacorso HG, Martins MAP. *J Org Chem.* **2015**;80:12453-12459.

### 3.3 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirróis (3a-b)

Visando a síntese de 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirróis **3a-b** por reação de N-alquilação<sup>41a-c</sup> do anel pirrólico, foram realizados vários testes para otimização das condições reacionais. Assim, os testes foram executados conforme a literatura selecionada<sup>42a-c</sup> e com a seleção do pirrol **2a**, brometo de propargila, diferentes bases inorgânicas em acetona e DMF, sob diferentes temperaturas, Tabela 2. Uma vez que o mecanismo reacional é preferencialmente SN<sub>2</sub>, logo, a concentração dos reagentes é relevante para a velocidade da reação, para esta reação, o brometo de propargila foi adicionado em um pequeno excesso (1,2 equivalente:1,0 equivalente de pirrol). Inicialmente testou-se KOH e acetona como meio reacional, por 14 horas, levando a um rendimento de apenas 10% (Tabela 2, teste 1). A substituição deste sistema por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e DMF, durante o mesmo tempo reacional, mostrou-se fundamental para obtenção do produto N-alquilado **3a** com rendimento de 87% (teste 2). Posteriormente foi avaliada a quantidade de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> necessária para a remoção do hidrogênio ligado ao nitrogênio do pirrol, visando à obtenção do substrato desprotonado (nucleófilo). A melhor condição foi obtida com 4 equivalentes de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, em DMF, a temperatura ambiente por 14h com rendimento de 87% (teste 4). Por fim, a temperatura foi investigada e concluiu-se que a 65 °C é possível obter o composto **3a** em rendimento semelhante ao realizado em temperatura ambiente com a vantagem de reduzir significativamente o tempo reacional (teste 5).

**Tabela 2** - Otimização das condições reacionais<sup>a</sup> para a síntese de **3a**.



Teste	Solvente	Volume (ml)	Tempo (h)	Base (mmol)	Rendimento [%]	Temperatura (°C)
1	Acetona	10	14	KOH (6)	10	t.a
2	DMF	5	14	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (6)	87	t.a

41. a) Naveen, P.; Nikhila, G.; Udayakumar, D.; Venkat, K.; Perumal, Y.; Dharmarajan, S. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 135-148; b) Shyma, P. C.; Balakrishna, K.; Peethambar, S. K.; Vijesh, A. M. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 2680-2690; c) Loaiza, P. R.; Löbe, r S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7248-7257.

3	DMF	5	22	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	73	t.a
4	DMF	5	14	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4)	87	t.a
5	DMF	5	5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4)	85	65
6	DMF	5	5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4)	86	80

<sup>a</sup> Testes acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD) e realizados com 1,0 mmol do **2a** e 1,2 mmol de brometo de propargila.

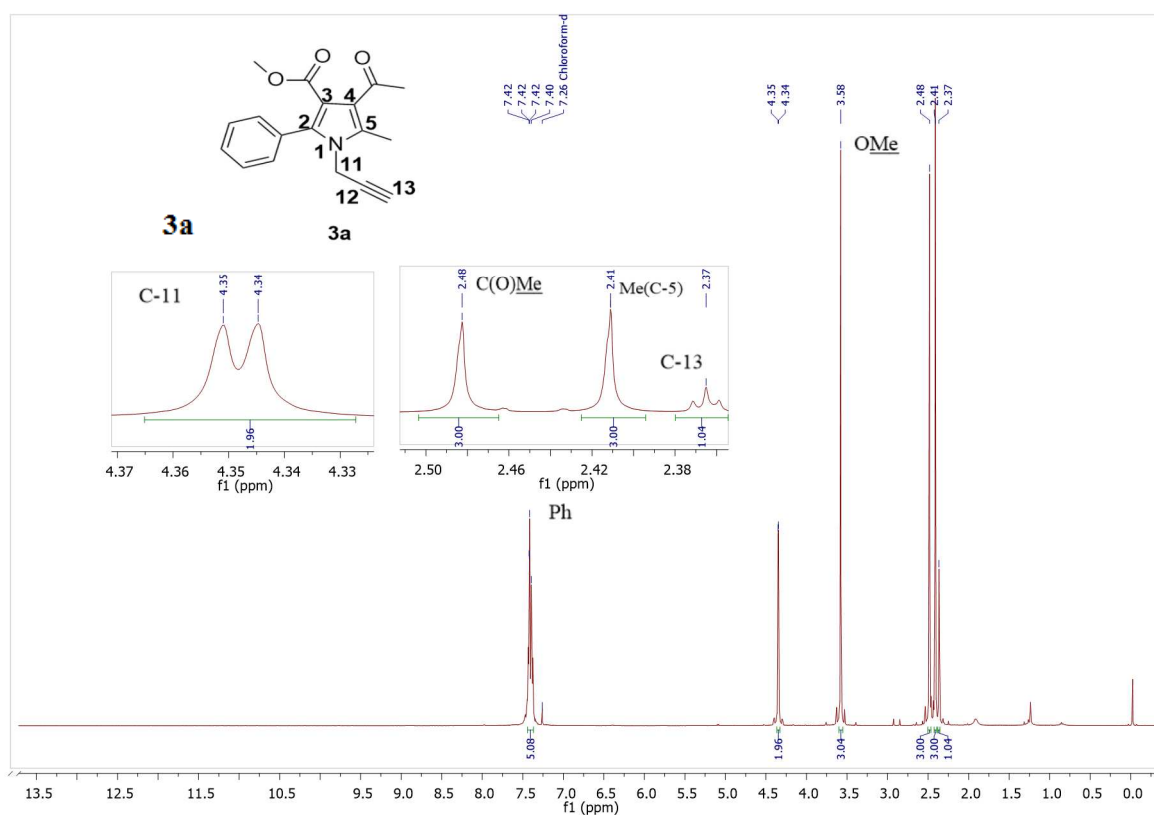
O produto **3a** foi obtido através de extração da mistura reacional com água e acetato de etila; a fase orgânica foi lavada três vezes com solução saturada de NaCl para a completa remoção do solvente reacional (DMF).

Foi observado que a reação de N-alquilação dos pirróis polissubstituídos visando formar os compostos **3a-b** obteve uma considerável melhora nos rendimentos ao ser resfriado o sistema reacional por 10 minutos em banho de gelo antes de se adicionar o brometo de propargila. Os rendimentos da tabela 2 foram obtidos com emprego dessa metodologia.

O composto inédito **3a** foi identificado por RMN de <sup>1</sup>H, Figura 17. Assim, o 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3a** é caracterizado por três multipletos sobrepostos de 7,42 a 7,26 ppm representando os cinco hidrogênios pertencentes a fenila; o duplete em 4,35 ppm referente aos dois hidrogênios do metileno na posição 11 (**C-11**) que correspondente ao carbono ligado diretamente ao N do pirrol; o simpleto em 3,58 ppm referente aos três hidrogênios da metoxíla (**OMe**) do éster; o simpleto em 2,48 ppm referente aos três hidrogênios da metila ligada diretamente à carbonila (**C(O)Me**); o simpleto em 2,41 ppm referente aos três hidrogênios da metila (**Me(C-5)**) ligada ao carbono 5 do pirrol e o tripleto alargado em 2,37 ppm referente ao hidrogênio do carbono 13 (**C-13**).

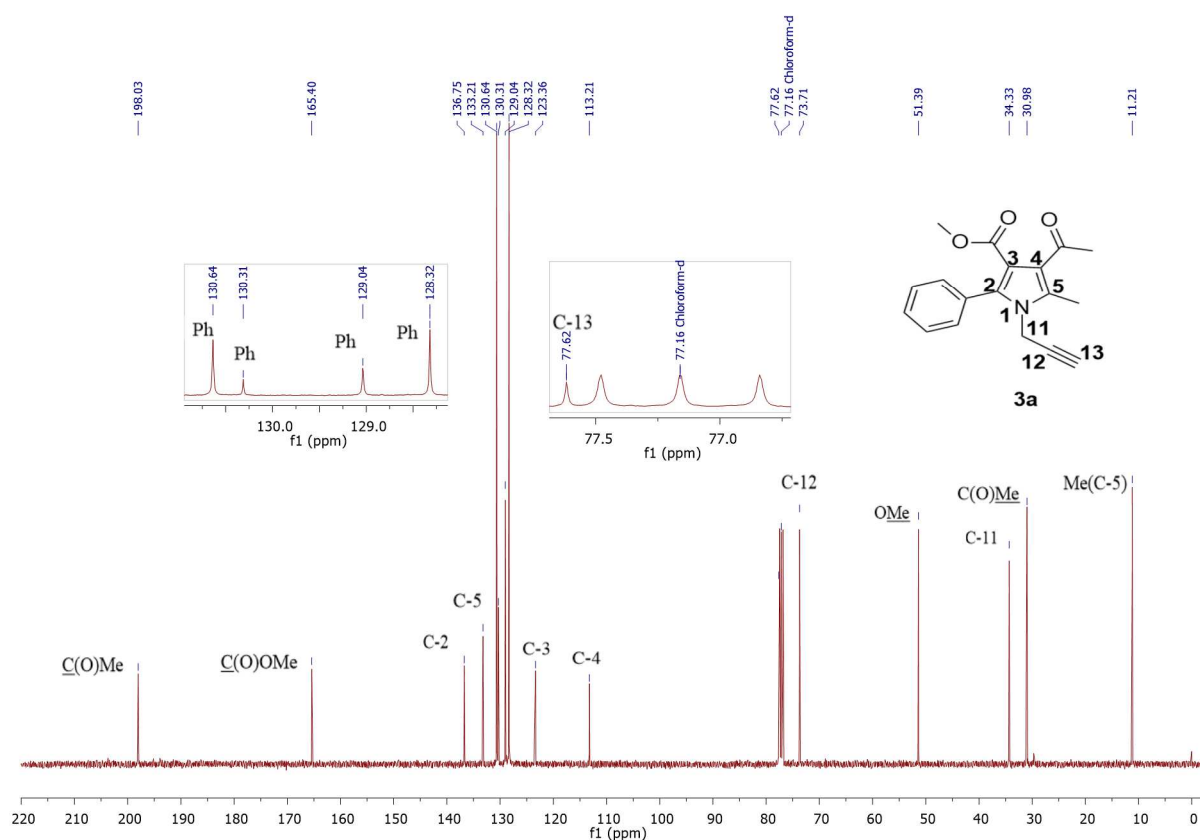


**Figura 17** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .



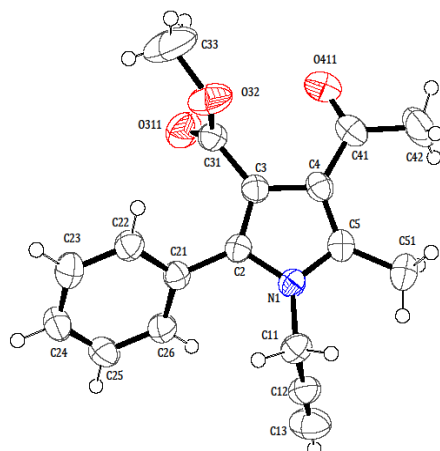
A confirmação da estrutura do 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol **3a** também foi realizada através da análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 18). Nota-se em 198,0 ppm o carbono referente ao carbono carbonílico da cetona (C(O)Me); em 165,4 ppm tem-se o sinal referente ao carbono carbonílico do éster (C(O)OMe); o sinal em 136,8 ppm refere-se ao carbono 2 do anel pirrólico (**C-2**); em 133,2 ppm tem-se o sinal do carbono 5 do anel pirrólico (**C-5**); os 4 sinais em 130,6 ppm, 130,3 ppm, 129,0 ppm e 128,3 ppm são referentes aos seis carbonos da fenila; em 123,3 ppm tem-se o sinal do carbono 3 do anel pirrólico (**C-3**); e 113,2 ppm tem-se o sinal do carbono 4 do anel pirrólico (**C-4**); em 77,6 ppm tem-se o sinal do carbono 13 (**C-13**) terminal da ligação tripla; em 73,7 ppm tem-se o sinal do carbono 12 (**C-12**) interno da ligação tripla; em 51,4 ppm tem-se o sinal da metoxila do éster (C(O)OMe); em 34,3 ppm tem-se o sinal do carbono metilênico (**C-11**) ligado diretamente ao nitrogênio do pirrol; em 31,0 ppm tem-se o sinal da metoxila (C(O)Me) da cetona e em 11,2 ppm o tem-se o sinal da metila (Me(C-5)) ligada ao carbono 5 do pirrol.

**Figura 18** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .

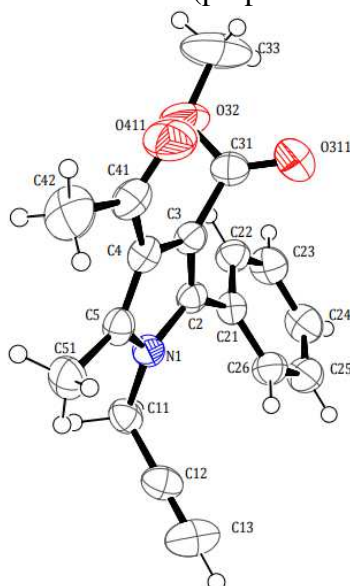


A estrutura cristalina do 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol foi obtida por recristalização em acetato de etila a temperatura ambiente e permitiu a sua análise por difração de raio-x, Figuras 19 e 20. O ORTEP obtido revela o ângulo diédrico de  $45,3^\circ$  entre a fenila e o anel pirrólico, medido entre os átomos **C3**, **C2**, **C21** e **C22**, portanto, os anéis aromáticos não são coplanares e, por isso, não é possível a ressonância eletrônica entre eles. O ângulo, entre os átomos **C4**, **C3**, **C31** e **O311**, da carbonila do éster e o anel pirrólico é de  $8,7^\circ$ , portanto, favorável a ressonância eletrônica entre eles. O ângulo, entre os átomos **C3**, **C4**, **C41** e **O411**, da carbonila da cetona e o anel pirrólico é de  $75,4^\circ$ , logo, não existe a possibilidade de ressonância eletrônica. O pirrol apresenta torsão máxima de  $0,5^\circ$ .

**Figura 19** – ORTEP de representação frontal obtido da estrutura cristalina 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3a**.



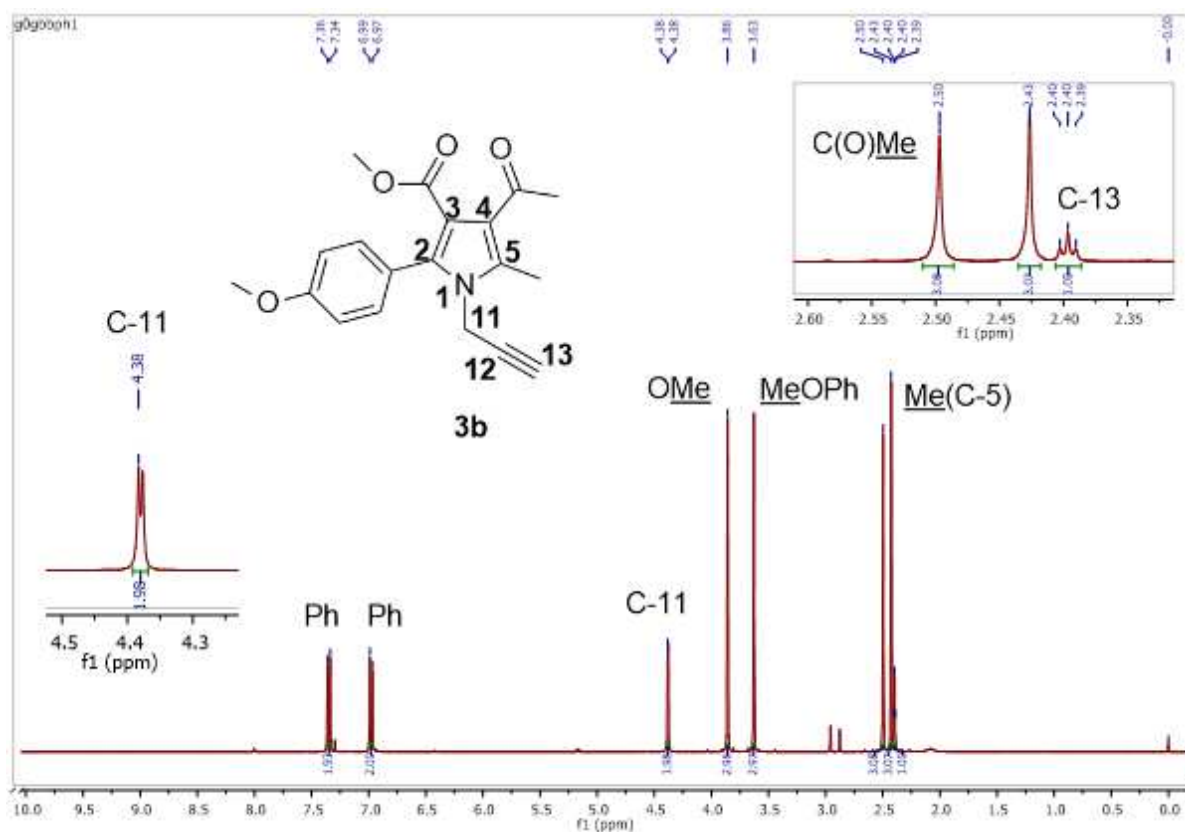
**Figura 20** - ORTEP de representação lateral obtido da estrutura cristalina 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3a**.



O composto inédito **3b**, contendo o substituinte 4-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> na posição 2 do anel pirrólico foi obtido em rendimento de 89% e foi identificado por RMN de <sup>1</sup>H, Figura 21. Assim, o 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3b** é caracterizado por um multipeto em 7,36 a 7,34 ppm representando dois hidrogênios pertencentes a fenila; um multipeto em 6,99 a 6,97 ppm representando dois hidrogênios pertencentes a fenila, o dupeto em 4,38 ppm referente aos dois hidrogênios do metileno na posição 11 (**C-11**) que correspondente ao carbono ligado diretamente ao N do pirrol; o simpleto em 3,86 ppm referente aos três hidrogênios da metoxíla (**OMe**) do éster; o simpleto em 3,63 ppm referente aos três hidrogênios da metoxíla da fenila (**MeOPh**); o simpleto em 2,50 ppm referente à metila ligada diretamente à carbonila (**C(O)Me**); o simpleto em 2,43 referente à

metila ligada ao carbono 5 (C-5) do pirrol e o tripleto alargado em 2,40 ppm referente ao hidrogênio do carbono 13 (C-13). Assim, comparando os RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **3a** e **3b**, comprova-se a atribuição o duplete em 4,35-4,38 ppm aos dois hidrogênios do metileno na posição 11 (C-11) e o tripleto em 2,37-2,40 ppm referente ao hidrogênio do carbono 13 (C-13), conforme a literatura do NUQUIMHE.<sup>42</sup>

**Figura 21** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3b** em  $\text{CDCl}_3$ .

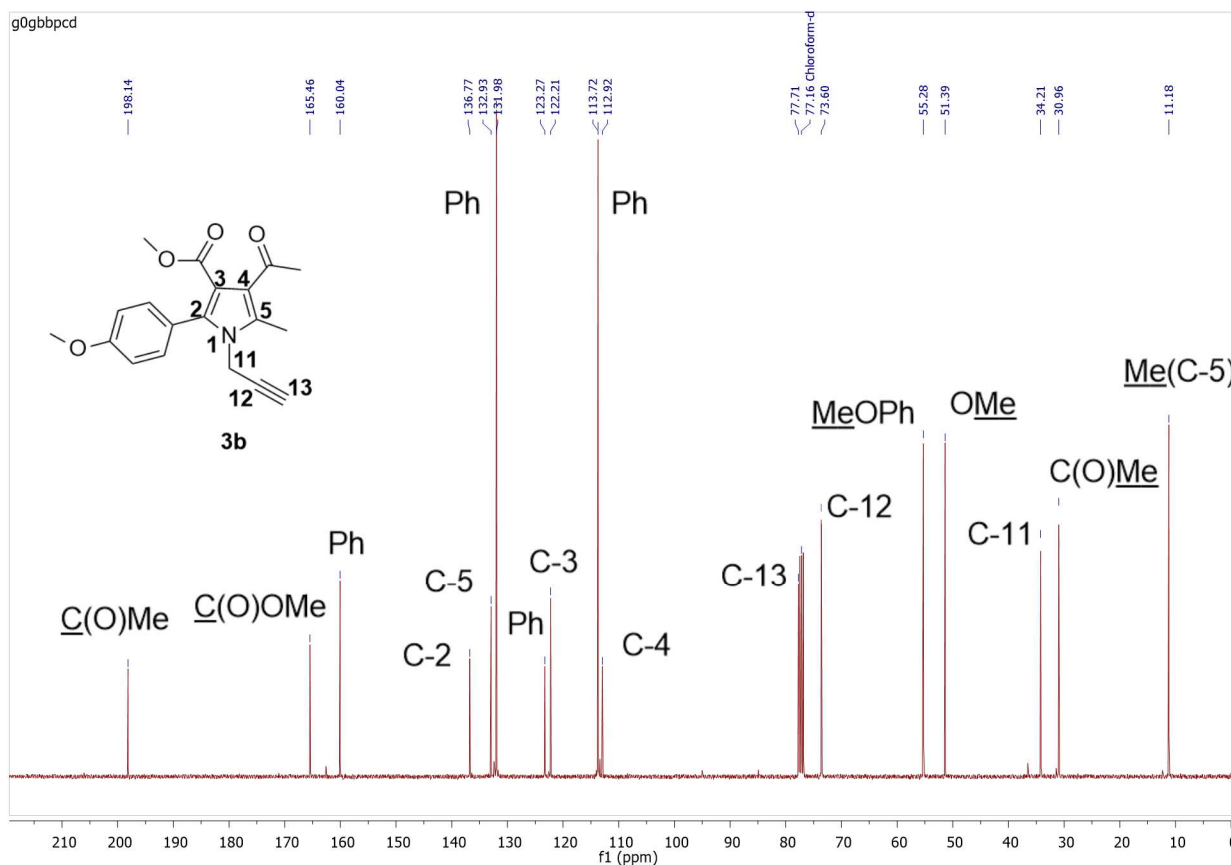


4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3b** também foi confirmado por espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 21). Nota-se em 198,1 ppm o carbono referente ao carbono carbonílico da cetona (C(O)Me); em 165,5 ppm tem-se o sinal referente ao carbono carbonílico do éster (C(O)OMe); em 160,0 ppm tem-se um carbono da fenila (**Ph**); o sinal em 136,8 ppm refere-se ao carbono 2 do anel pirrólico (**C-2**); em 133,9 ppm tem-se o sinal do carbono 5 do anel pirrólico (**C-5**); o sinal em 132,0 ppm tem-se dois carbonos da fenila (**Ph**), o sinal em 123,3 ppm tem-se um carbono da fenila (**Ph**); em 122,2 ppm tem-

42. Bonacorso, H. G.; Dal Forno, G. M.; Wiethan, C.; Ketzer, A.; Zanatta, N.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Stradiotto, Mark. *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 43957.

se o sinal do carbono 3 do anel pirrólico (**C-3**); e 113,7 ppm tem-se dois carbonos da fenila (**Ph**); 112,9 ppm tem-se o sinal do carbono 4 do anel pirrólico (**C-4**); em 77,7 ppm tem-se o sinal do carbono 13 (**C-13**) terminal da ligação tripla; em 73,6 ppm tem-se o sinal do carbono 12 (**C-12**) interno da ligação tripla; em 55,3 ppm tem-se o sinal da metoxila da fenila (**MeOPh**); em 51,4 ppm tem-se o sinal da metoxila do éster (**C(O)OMe**); em 34,3 ppm tem-se o sinal do carbono metilênico (**C-11**) ligado diretamente ao nitrogênio do pirrol; em 31,0 ppm tem-se o sinal da metoxila (**C(O)Me**) da cetona e em 11,2 ppm o tem-se o sinal da metila (**Me(C-5)**) ligada ao carbono 5 do pirrol. Portanto, comparando os RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3a** e **3b**, que diferem apenas por uma metoxila adicionada na fenila, comprova-se a atribuição feita aos carbonos nas posições 2 (**C-2**: 136,8 ppm em **3a** e **3b**), 5 (**C-5**: 133,2 ppm em **3a** e 132,9 ppm em **3b**), 3 (**C-3**: 123,4 ppm em **3a** e 122,2 ppm em **3b**), 4 (**C-4**: 113,2 ppm em **3a** e 112,9 ppm em **3b**), 13 (**C-13**: 77,6 ppm em **3a** e 77,7 ppm em **3b**), 12 (**C-12**: 73,7 ppm em **3a** e 73,6 ppm em **3b**) e 11 (**C-11**: 34,3 ppm em **3a** e 34,2 ppm em **3b**), conforme a literatura do NUQUIMHE.<sup>23a e 42</sup>

**Figura 22** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol **3b** em  $\text{CDCl}_3$ .



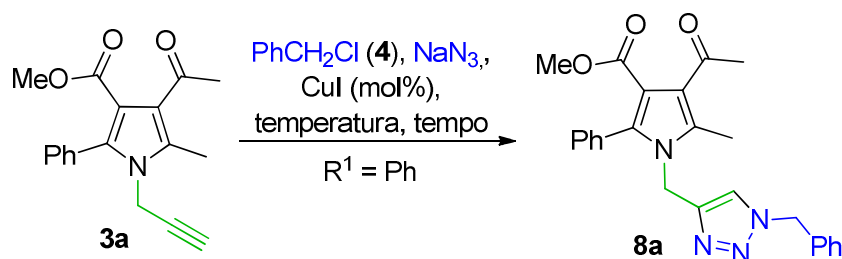
### 3.4 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirróis (**8a-b**, **9a-b**, **10a-b**, **11a-b**)

Visando a síntese dos compostos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirróis, através da reação de cicloadição CuAAC, voltamos nossa atenção para a otimização de mesma. O pirrol **3a** foi selecionados como substrato teste (Tabela 3) para a CuAAC com a azida orgânica obtida *in situ* com o emprego de cloreto de benzila e azida de sódio, conforme trabalhos descritos na literatura.<sup>43a-b</sup>

Inicialmente testou-se o emprego de etanol como solvente (teste 1) da Tabela 3, mas a mistura de *t*-butanol e água (teste 2) mostrou-se mais vantajosa com rendimento extra de 10% na quantidade de produto, permanecendo inalterado o tempo reacional. A reação de adição 1,3 dipolar entre os compostos **3a-b** e as azidas orgânicas apresentou dificuldade na etapa de extração do produto com a formação de um sistema sistema coloidal, principalmente quando foi utilizado o etanol como solvente. Não por acaso, a maior parte da literatura emprega a mistura de água e *t*-butanol como solvente para a CuAAC, sendo esta a condição testada em que a extração ocorreu com maior facilidade.

No teste 3 foi investigada a quantidade de azida de sódio e, mesmo com a elevação para 5 equivalentes, não houve alteração significativa do resultado. Por fim, foi avaliada a quantidade de catalisador no teste 4, ocorrendo a redução em uma hora do tempo reacional. O rendimento do produto no teste 4 também surpreendeu por seu incremento, mas não se pode justificá-lo pela quantidade de catalisador, uma vez que apenas a variável tempo seria afetada por essa modificação nas condições reacionais. Assim, é adequado justificar o rendimento do teste 4 com o aprimoramento técnico nas execuções laboratoriais resultante de muitas repetições.

**Tabela 3** - Otimização das condições reacionais<sup>a</sup> para a formação do **8a**.



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

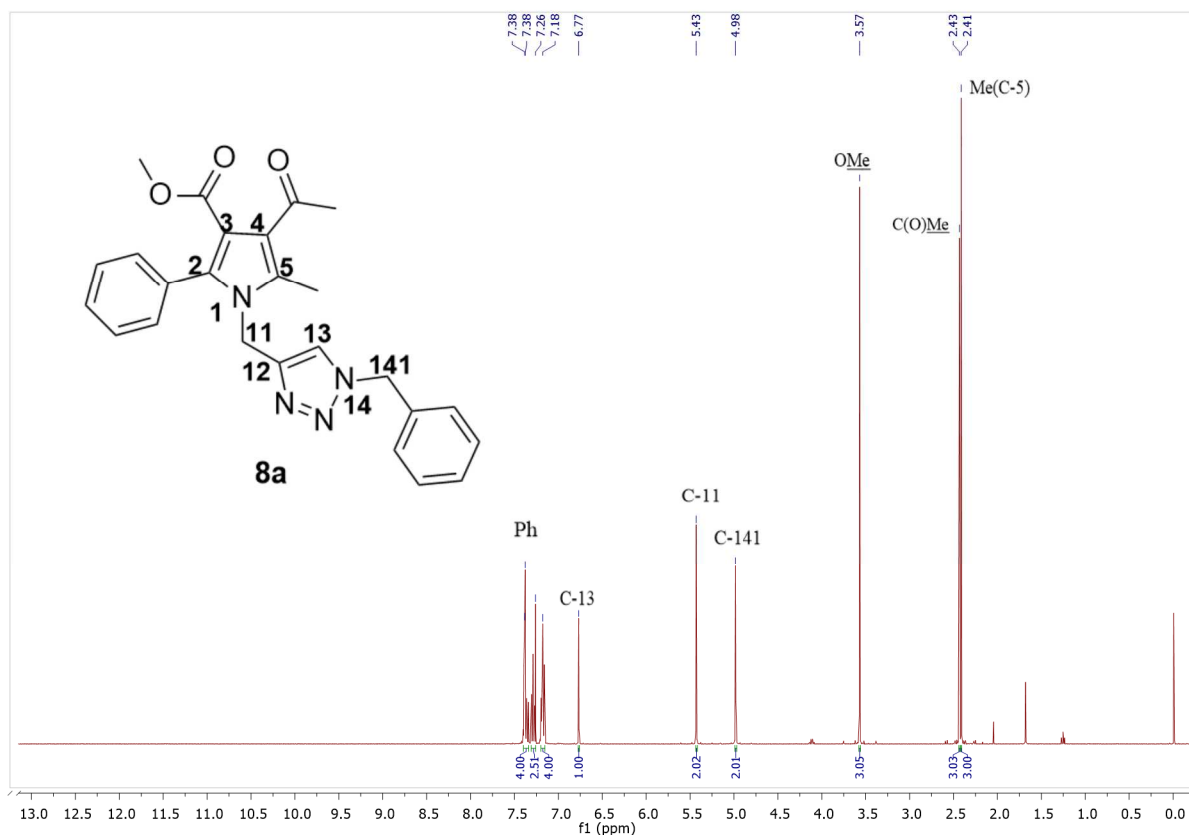
Teste	Solvente (ml)	NaN <sub>3</sub> (mmol)	CuI (mol%)	Tempo (h)	Rendimento [%] <sup>[b]</sup>
1	EtOH (10)	2	10	6	58
2	<i>t</i> -BuOH (6)/ H <sub>2</sub> O (6)	2	10	6	70
3	<i>t</i> -BuOH (6) / H <sub>2</sub> O (6)	5	10	6	68
4	<i>t</i> -BuOH (6) / H <sub>2</sub> O (6)	2	15	5	77

<sup>a</sup> Testes acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD) e realizados com 1,0 mmol do **3a** e 1,2 mmol de cloreto de benzila em 80 °C sob refluxo. <sup>b</sup>Rendimento do produto isolado e purificado após coluna cromatográfica.

O composto 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a** foi obtido sob a forma de um sólido branco após purificação por cromatografia em coluna e identificado por RMN de <sup>1</sup>H, Figura 23. Assim, o composto **8a** é caracterizado por três multipletos de 7,38 a 7,18 ppm representando os 10 hidrogênios referentes as duas fenilas (**Ph**); o simpleto em 6,77 ppm referente ao hidrogênio do metino que foi representado na posição 13 (**C-13**) do triazol; o simpleto em 5,43 ppm referente aos dois hidrogênios do carbono na posição 11 (**C-11**); o simpleto em 5,0 ppm referente aos dois hidrogênios do metileno representado na posição 141 (**C-141**); o simpleto em 3,57 ppm relativo aos três hidrogênios da metoxila do éster (**OMe**); o simpleto em 2,43 ppm relativo aos três hidrogênios da metila ligada à carbonila (**C(O)Me**) e, por fim, o simpleto em 2,41 ppm referente aos três hidrogênios da metila (**Me(C-5)**) ligada ao carbono na posição 5.

Uma evidência muito útil da reação é obtida do RMN de <sup>1</sup>H quando se compara os sinais relativos aos dois hidrogênios do carbono na posição 11, que está ligado diretamente ao nitrogênio do pirrol. O espectro mostra alterações no deslocamento químico e na multiplicidade do sinal para estes dois hidrogênios: duplete em 4,35 ppm para o composto **3a** e simpleto em 5,43 ppm para o composto **8a**. Essas modificações demonstram que o hidrogênio do carbono na posição 13 deixou de se acoplar com os dois hidrogênios do carbono na posição 11 com a reação que rompeu a ligação tripla para formar o 1,2,3-triazol.

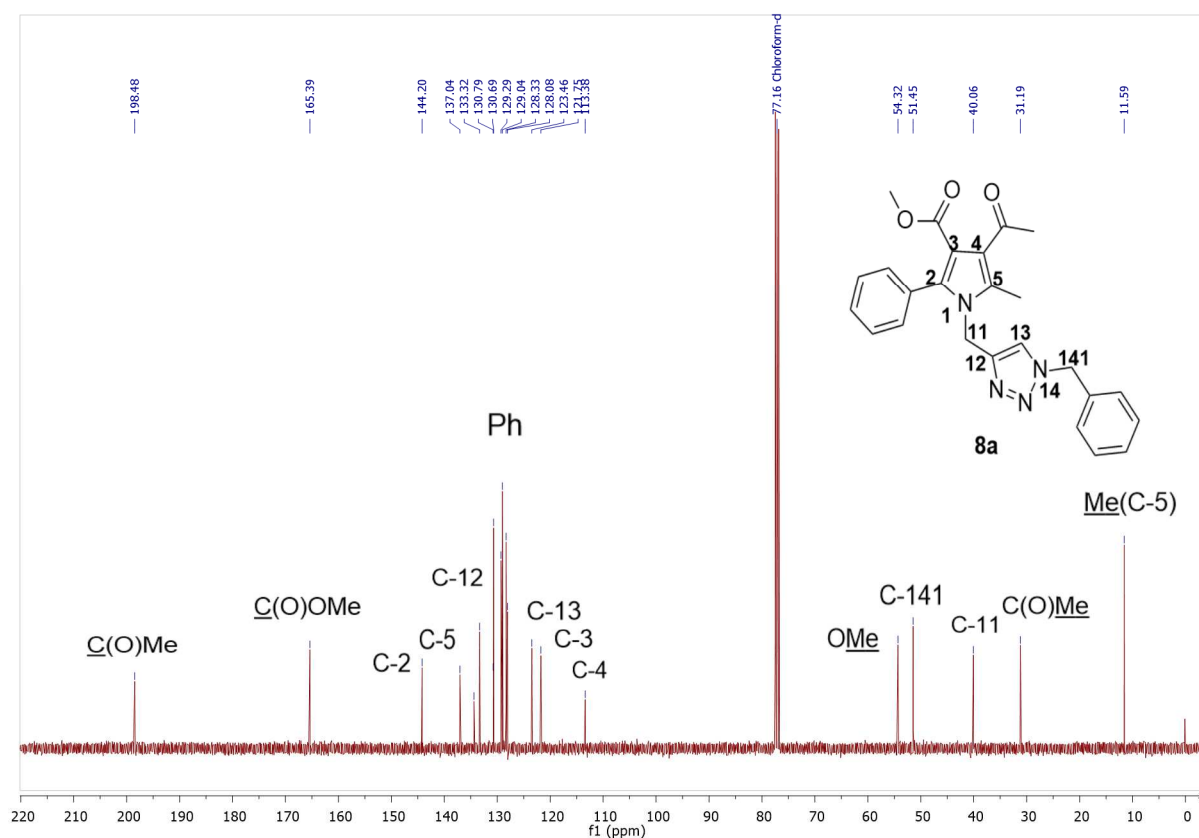
**Figura 23** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a** em  $\text{CDCl}_3$ .



A estrutura do 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a** também foi comprovada pelo espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 24). Nota-se em 198,5 ppm o carbono referente à carbonila da cetona (C(O)Me); em 165,4 ppm tem-se o sinal referente à carbonila do éster (C(O)OMe); o sinal em 144,2 ppm refere-se ao carbono 2 do anel pirrólico (**C-2**); em 137,0 ppm tem-se o sinal do carbono na posição 12 (**C-12**); o sinal em 134,4 ppm refere-se a um carbono da fenila (**Ph**); em 133,3 ppm tem-se o sinal do carbono 5 do anel pirrólico (**C-5**); os sinais em 130,8 ppm, 130,7 ppm, 129,3 ppm, 129,0 ppm, 128,3 ppm e 128,1 são referentes aos nove carbonos das fenilas (**Ph**); em 123,5 ppm tem-se o sinal do carbono na posição 13 (**C-13**); em 121,8 ppm o sinal refere-se a um carbono da fenila (**Ph**); em 113,4 ppm tem-se o sinal referente ao carbono na posição 4 (**C-4**); em 54,3 ppm tem-se o carbono na posição 141 (**C-141**); em 51,5 ppm tem-se o sinal da metoxila do éster (C(O)OMe); em 40,0 ppm tem-se o sinal do carbono metilênico (**C-11**) ligado diretamente ao nitrogênio do pirrol; em 31,2 ppm tem-se o sinal da metoxila (C(O)Me) da cetona e em 11,6 ppm o sinal da metila (Me(C-5)) ligada ao carbono 5 do pirrol.

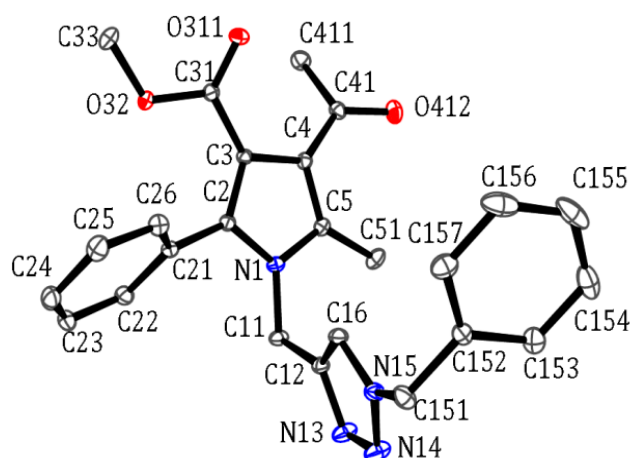


**Figura 24** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz  $\text{CDCl}_3$  4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a** em  $\text{CDCl}_3$



A estrutura cristalina do composto **8a** também foi obtida por recristalização em acetato de etila a temperatura ambiente e permitiu a sua análise por difração de raio-x, Figura 25. O ORTEP obtido da estrutura cristalina 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a** descreve o ângulo diédrico de  $56,8^\circ$  entre os átomos **C3**, **C2**, **C21** e **C22** do anel pirrólico e da fenila, portanto, ao comparar com o seu precursor (**3a**) houve um aumento do ângulo entre estes anéis. Enquanto o ângulo diédrico é de  $19,0^\circ$  entre os átomos **C4**, **C3**, **C31** e **O311**, da carbonila do éster e do anel pirrólico, portanto, não é possível a ressonância eletrônica entre eles. O ângulo diédrico é de  $38,1^\circ$  entre os átomos **C3**, **C4**, **C41** e **O412**, da carbonila e do anel pirrólico, logo, não é possível a ressonância eletrônica entre eles. O pirrol apresenta torção máxima de  $0,2^\circ$ .

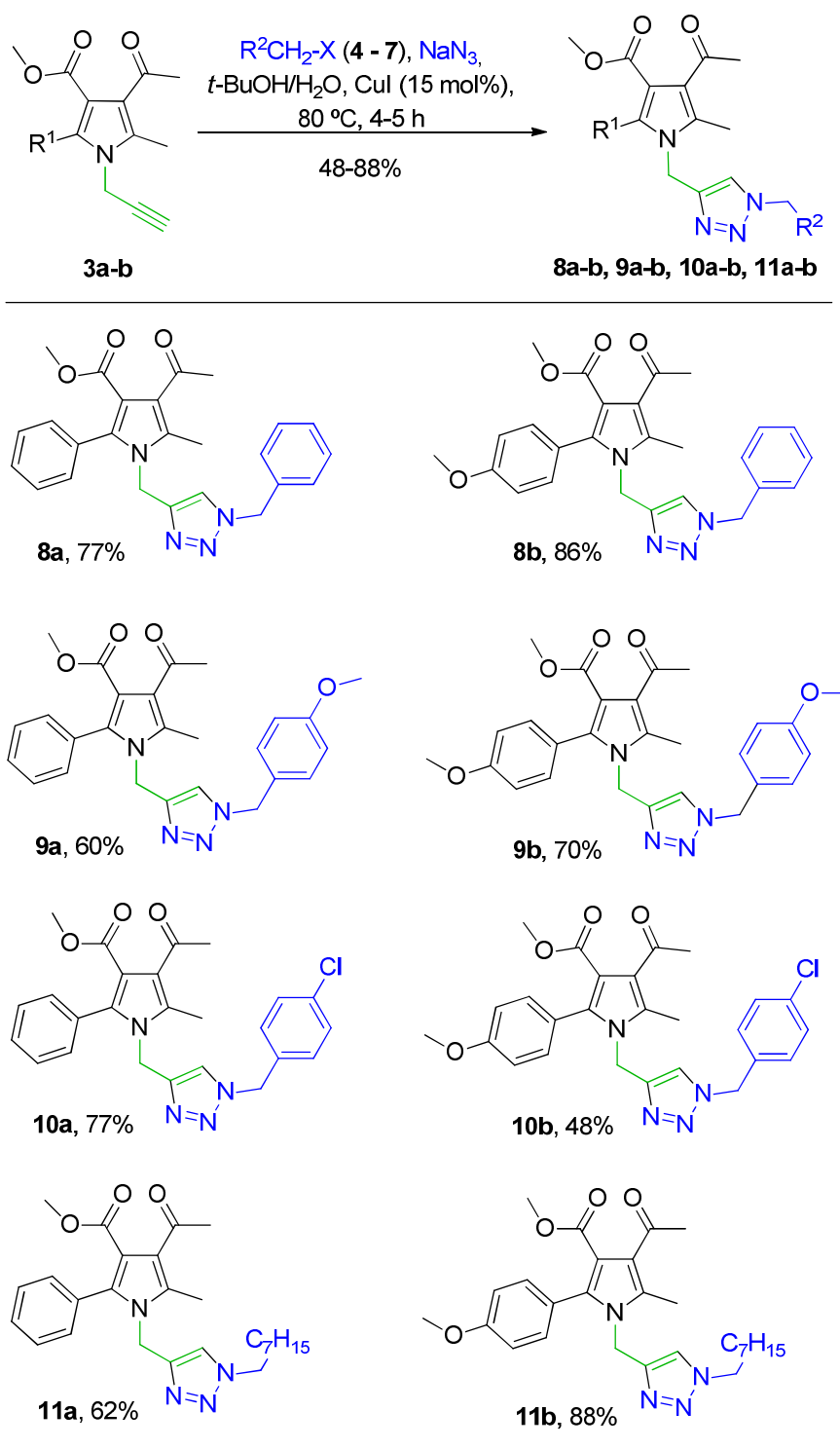
**Figura 25** - ORTEP obtido da estrutura cristalina 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a**.



Determinada a melhor condição reacional, explorou-se o escopo reacional com diferentes haletos de alquila ((clorometil)-benzeno, 1-cloro-4-(clorometil)-benzeno, 1-(clorometil)-4-metoxibenzeno e 1-bromo-octano) e os compostos **3a-b**. Ao todo foram obtidos oito exemplos de 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirróis (**8a-b**, **9a-b**, **10a-b**, **11a-b**) com rendimentos de 48 – 88% (Tabela 4).

Os compostos **8a-b**, **9a-b**, **10a-b**, **11a-b** foram obtidos sob a forma de sólidos ou óleos após purificação por cromatografia em coluna, na qual foi empregado como eluente mistura de acetato de etila em hexano, ou por recristalização em acetato de etila.

**Tabela 4** - Síntese<sup>a</sup> de 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirróis (**8a-b**, **9a-b**, **10a-b**, **11a-b**).

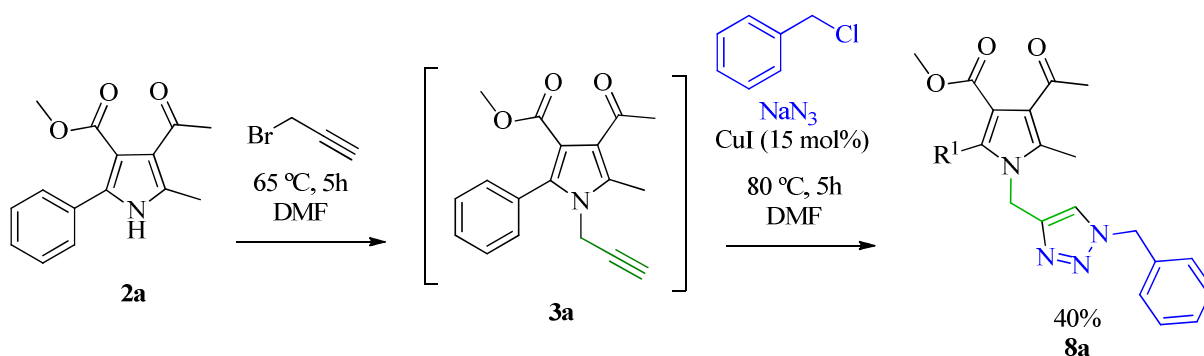


<sup>a</sup>Condições reacionais: Testes conduzidos com 1,0 mmol do **3a-b** e 1,2 mmol de haleto de alquila, 2,0 mmol de  $\text{NaN}_3$ , 15 mol% de  $\text{CuI}$  em um mistura de 6 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e 6 mL de  $t\text{-BuOH}$ .

### 3.5 Síntese de 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol (**8a**) via Metodologia One Pot Duas Etapas

Visando a síntese de 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol de acordo como o Esquema 25, voltamos nossa atenção para a metodologia *one pot* envolvendo as reações sequenciais de N-alkilação com brometo de propargila e cicloadição CuAAC com a formação *in situ* da azida orgânica. O pirrol **2a** foi selecionado como substrato teste e foi possível obter o composto **8a** com rendimento de 40% após coluna cromatográfica utilizando solução 30% (v/v) de acetato de etila e hexano.

#### Esquema 25



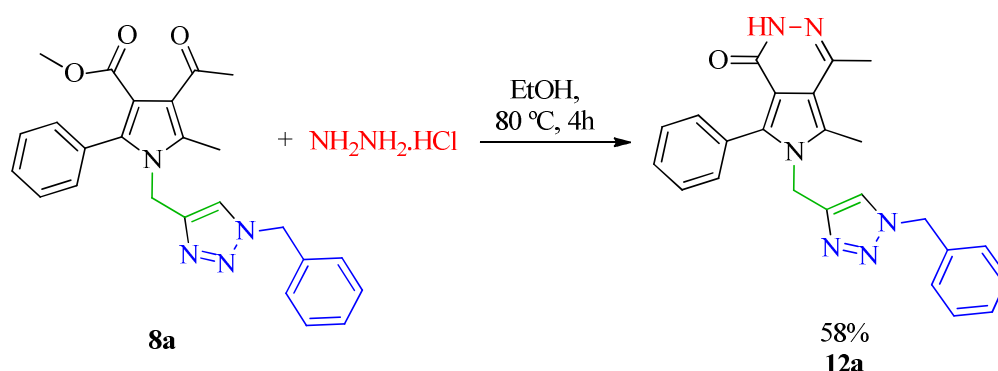
Ao comparar-se o rendimento global de 67% para as etapas realizadas separadamente (88% para a reação de alquilação e 77% para formação do triazol) com o rendimento de 40% da metodologia *one pot*, conclui-se que a primeira é mais vantajosa. Entretanto mesmo que em rendimentos inferiores, a metodologia *one pot* oferece alguns benefícios em relação a reações realizadas independentemente, pois se evita o dispendioso processo de purificação dos compostos intermediários, economizando tempo e recursos.

É importante relatar que foi testado o processo one-pot três etapas (N-alkilação, CuAAC e ciclocondensação [4+2] com NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·HCl) sendo observado por cromatografia em camada delgada (CCD) que o pirrol polissubstituído **3a** se transforma no 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** ao utilizar DMF como solvente. Porém, a extração do produto se mostrou um impedimento, uma vez que o composto **12a** possui baixa solubilidade nos solventes tradicionalmente utilizados em coluna cromatográfica de sílica gel.

### 3.6 Síntese de pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas via reação 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.<sup>44a-b</sup> Assim, testou-se a formação da 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** a partir do composto **8a** e  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ .

#### Esquema 11

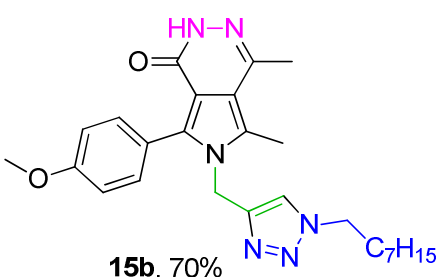
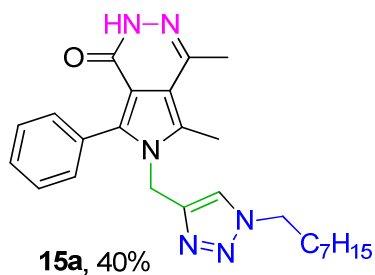
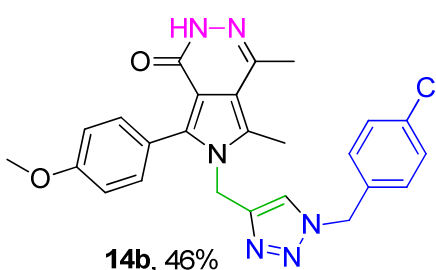
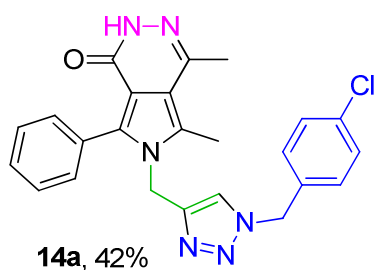
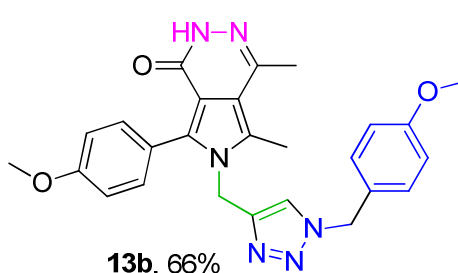
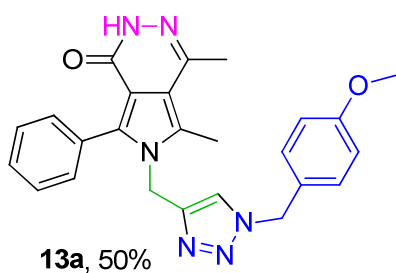
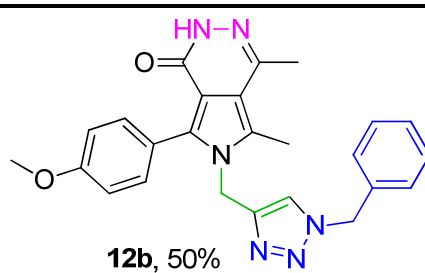
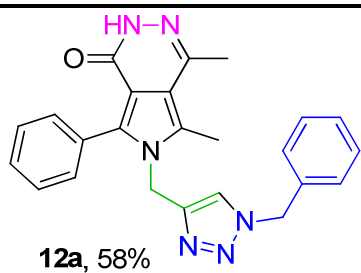
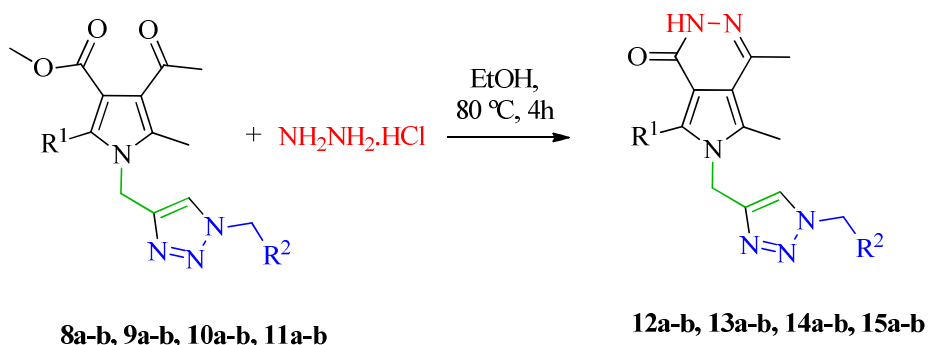


Para esse teste, adicionou-se um equivalente do composto **8a** a um excesso de  $\text{NH}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{HCl}$  (1,5 equivalente) em etanol sob refluxo, e foi acompanhada a evolução reacional por cromatografia em camada delgada (CCD). Decorrido 4 horas, o material de partida deixou de ser revelado por CCD e o aquecimento foi interrompido. Em seguida retirou-se parte do solvente do meio reacional por pressão reduzida e, após recristalização em etanol, obteve-se o composto esperado na forma de sólido branco e com 58% de rendimento.

O produto **12a** foi identificado por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , conforme figuras 23 e 24. A partir desta metodologia foi possível obter oito exemplos dos compostos pirrolo[3,4-*d*]piridazinonas **12a-b**, **13a-b**, **14a-b**, **15a-b** em rendimentos de 40 a 70%, Tabela 5.

44. a) 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. b) Bonaccorso, H. G.; Libero, F. M.; Dal Forno, G. M.; Pittaluga, E. P.; Back, D. F.; Hörne, M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4568-4573.

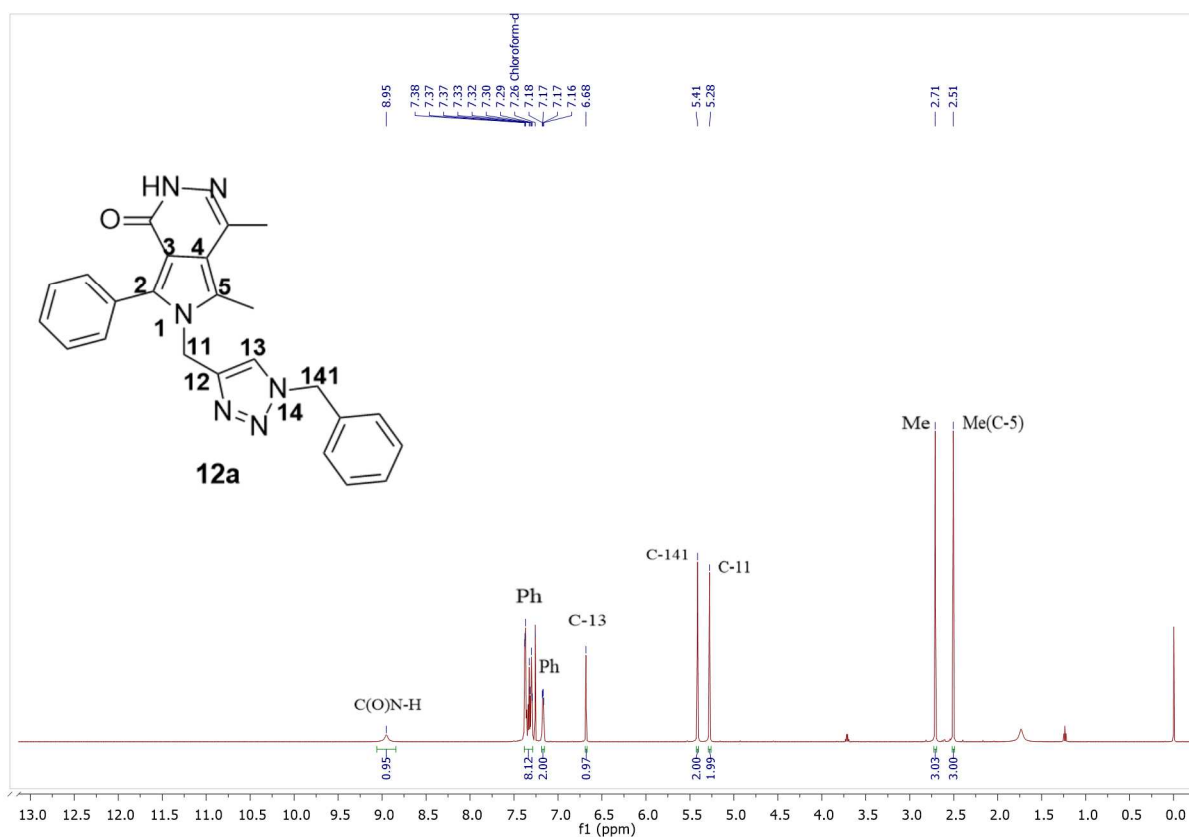
**Tabela 5** - Síntese<sup>a</sup> de 6-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-onas (**12a-b**, **13a-b**, **14a-b**, **15a-b**).



<sup>a</sup>Condições reacionais: Testes conduzidos com 1,0 mmol do **8a-b**, **9a-b**, **10a-b**, **11a-b** e 1,5 mmol de  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$  em 10 mL de etanol, sob refluxo por 4 horas.

O composto **12a** foi identificado por RMN de  $^1\text{H}$ , Figura 26. O 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** é caracterizado por um simpleto alargado em 8,95 ppm do hidrogênio ligado diretamente ao N da piridazinona (**C(O)N-H**); um multiplete de 7,38 a 7,29 ppm no qual oito hidrogênios das fenilas aparecem (**Ph**); um simpleto em 6,68 ppm referente ao hidrogênio do metino que foi representado na posição 13 (**C-13**) do triazol; o simpleto em 5,41 ppm referente aos dois hidrogênios do carbono na posição 141 (**C-141**); um simpleto em 5,28 referente aos dois hidrogênios do carbono na posição 11 (**C-11**); um simpleto em 2,71 ppm referente aos três hidrogênios da metila (**Me**) ligada ao anel da piridazinona. Por fim, um simpleto em 2,51 ppm referente aos três hidrogênios da metila (**Me(C-5)**) ligada diretamente ao pirrol pelo carbono na posição 5.

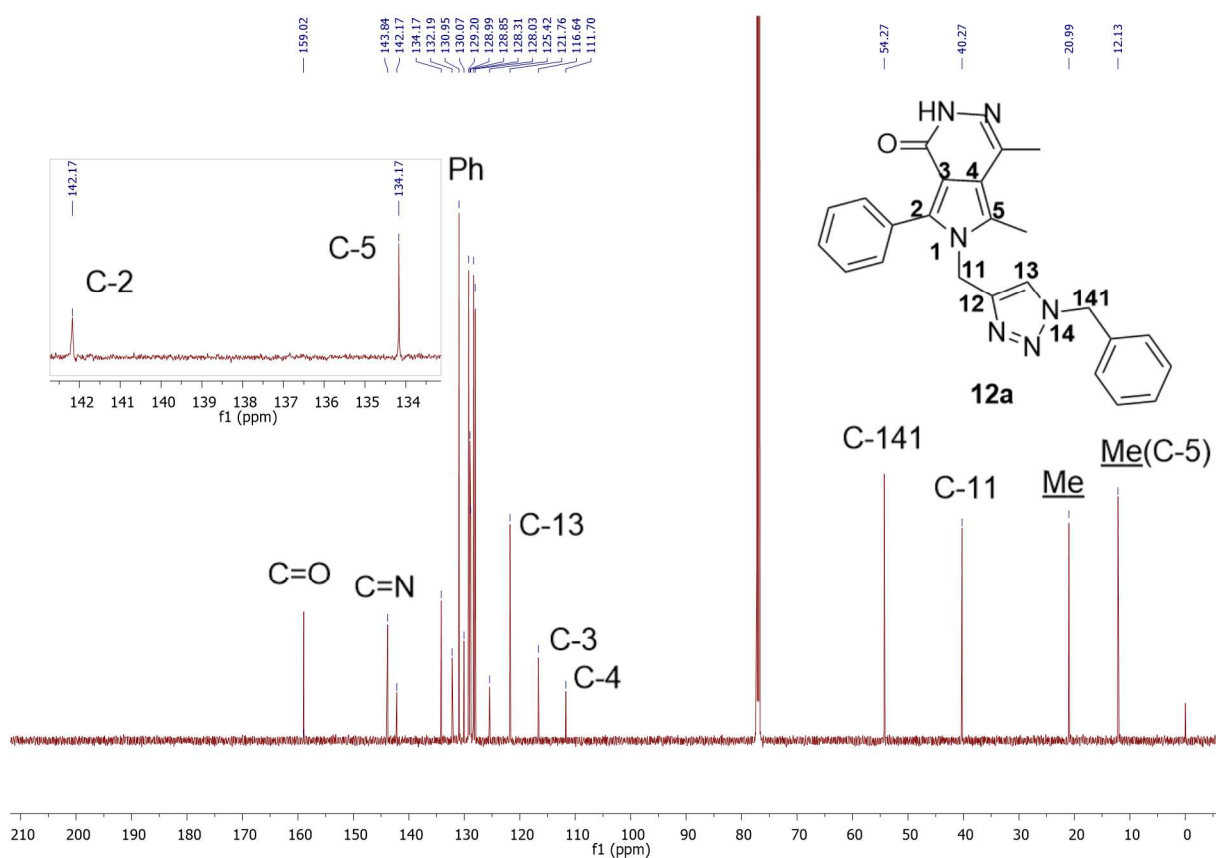
**Figura 26** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** em  $\text{CDCl}_3$ .



A estrutura do 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** também foi confirmada pelo espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 27). Nota-se o sinal em 159,0 ppm referente ao carbono carbonílico da piridazinona

(C=O); em 143,8 ppm tem-se o sinal referente ao carbono ligado ao nitrogênio da piridazinona por ligação dupla (C=N); em 142,2 ppm tem-se o sinal do carbono 2 do anel pirrólico (C-2); em 134,2 ppm tem-se o sinal referente ao carbono 5 do anel pirrólico (C-5); em 132,2 ppm tem-se o sinal do carbono na posição 12 (C-12); em 131,0 ppm, 130,1 ppm, 129,2 ppm, 129,0 ppm, 128,9 ppm, 128,3 ppm, 128,0 e em 125,4 ppm tem-se oito sinais referentes aos carbonos das fenilas (Ph); tem-se o sinal do carbono 3 do anel pirrólico (C-3); em 121,8 ppm tem-se o sinal do carbono na posição 13 (C-13); em 116,6 ppm tem-se o sinal do carbono 3 do anel pirrólico (C-3); em 111,7 ppm tem-se o sinal do carbono 4 do anel pirrólico (C-4); em 54,3 ppm tem-se o carbono na posição 141 (C-141); em 40,3 ppm tem-se o sinal do carbono metilênico (C-11) ligado diretamente ao nitrogênio do pirrol; em 21,0 ppm tem-se a metila (Me) presente no anel da piridazinona e, por fim, em 12,13 ppm tem-se o sinal da metila (Me(C-5)) ligada ao carbono 5 do pirrol.

**Figura 27** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** em  $\text{CDCl}_3$ .





#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos objetivos propostos inicialmente para a realização deste trabalho, pode-se concluir que o objetivo principal foi alcançado, pois novos processos sintéticos foram desenvolvidos para inserir o anel 1,2,3-triazol em um sistema pirrólico polissubstituído e, em segundo momento, conseguiu-se aumentar a complexidade estrutural destes compostos por reação de ciclocondesação [4+2], obtendo assim, o sistema pirrolo[3,4-*d*]piridazinona a partir de reações com  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ . Porém, o processo de metodologia *one pot* duas etapas (N-alquilação e CuAAC) não se mostrou vantajoso quanto aos rendimentos. Por isso, ainda é prematuro afirmar que não é possível desenvolver essa metodologia *one pot*. Da mesma forma, o processo *one-pot* três etapas (N-alquilação, CuAAC e ciclocondesação [4+2] com  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ ) despertou muito interesse ao se empregar DMF como único solvente para todas as etapas, mas as dificuldades na extração do produto tornou essa rota pouco factível. Assim, pode-se apresentar, ao término deste trabalho, a criação de dois novos desafios ao NUQUIMHE.



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 6.1.1 EQUIPAMENTOS

##### 6.1.1.1 Ressonância magnética nuclear

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

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) ou ao pico residual não deuterado do solvente empregado para a realização das análises ( $\text{CHCl}_3= ^1\text{H}$  7,26 ppm,  $^{13}\text{C}$  77,0 ppm). Todos os resultados são descritos da seguinte forma: Deslocamento químico ( $\delta$ ) (multiplicidade, constante de acoplamento, integração). Multiplicidade são descritas como: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, dd = duplete de dupletos, dt = duplete de tripletos, tt = tripletode tripletos, ddd = duplete de duplete de dupletos, m = multipleteo, b = banda alargada. Todas as constantes de acoplamento ( $J$ ) são descritas em Hertz (Hz).

##### 6.1.1.2 Cromatografia em fase gasosa

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo Agilent Technologie 6890 Network CG, Autosampler 7682 Series, Injetor 7683 Series, Detector 5975 B inert XL EI/CI MSD e Bomba de vácuo Pfeiffer.

As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325°C- coluna capilar (30 m x 0.32 mm, 0,25  $\mu\text{m}$ ); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250 °C; seringa de 10  $\mu\text{L}$ , com injeção de 1  $\mu\text{L}$ ; temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C. Os espectros de

massas de baixa resolução (MS) foram obtidos utilizando ionização por elétrons de 70 eV no espectrômetro de massas.

### 6.1.1.3 Análise de massas de alta resolução

As análises de massa de alta resolução (HRMS) foram realizadas em um Cromatógrafo líquido com sistema e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo LTQ Orbitrap Discovery (Thermo Fisher Scientific). As amostras foram diluídas em mistura acetonitrila:H<sub>2</sub>O na proporção 1:1, contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e analisadas por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI+). O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 µL foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 20 µL min<sup>-1</sup> e as condições de ionização estão descritas a seguir:

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

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos utilizando impacto de elétrons (EI) de 70 eV no espectrômetro de massas.

### 6.1.1.4 Ponto de Fusão

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

### 6.1.1.5 Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas pela Unisc (Universidade de Santa Cruz do Sul - RS).

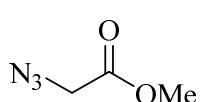
## 6.2 REAGENTES E SOLVENTES

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.<sup>45</sup>

Cromatografia em camada delgada foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel GF<sub>254</sub> de 0,25 mm de espessura obtidas de fontes comerciais, utilizou-se como método de revelação luz ultravioleta. Purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) e acetato de etila e hexano como eluentes.

## 6.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 6.3.1 Síntese de azido acetato de metila



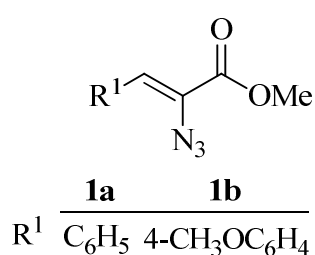
Azida de sódio (10,1 equivalentes) e 2-cloro acetato de metila (10 equivalentes) foram misturados em DMF (30 mL) e mantidos sob agitação, à

temperatura ambiente por 3 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Retirou-se o solvente do meio por destilação sob pressão reduzida, à temperatura ambiente.

---

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

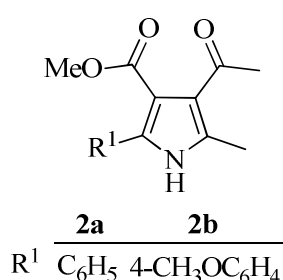
### 6.3.2 Síntese de azido vinil ésteres (1a-b)



Em um balão contendo MeOH anidro (15 mL) sob agitação, adicionou-se lascas de sódio metálico (1g). 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 (10 equivalentes) e azido acetato de metila (40 equivalentes), mantendo a reação sob agitação a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  por 3 horas.

Decorrido o tempo reacional, mistura reacional foi lavada com água o produto foi extraído com éter dietílico. Retirou-se o solvente do meio por destilação sob pressão reduzida, à temperatura ambiente. Os azido vinil ésteres (**1a-b**) foram obtidos em rendimentos de 87 a 72% e utilizados sem prévia purificação.

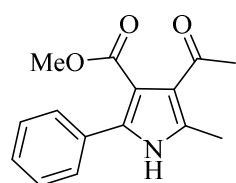
### 6.3.3 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirróis (2a-b)



Em um balão munido de condensador de refluxo, sob agitação magnética e em banho de óleo, adicionou-se uma solução dos azido vinil ésteres (**1a-b**, 1,0 equivalente) e 2,4-pentanodiona (1,1 equivalente) em tolueno (5 mL), e a mistura reacional permaneceu sob agitação por 4 horas, à temperatura de  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Decorrido o tempo reacional, o solvente foi removido sob vácuo e o produto foi obtido na

forma de sólidos por filtração.

### 6-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (2a)

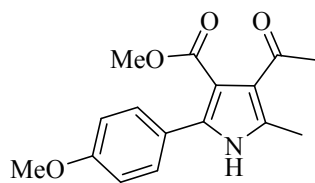


Aspecto físico: cristal branco. Rendimento: 83%. Pf.:  $104\text{-}106\text{ }^\circ\text{C}$ .

RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11,68$  (s, 1H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,42-7,40 (m, 2H); 7,35-7,32 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 193,6$ ; 166,6; 133,8; 130,9; 130,7;

128,1; 127,4; 127,0; 122,0; 112,8; 51,2; 29,5; 12,7.

### 6-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol (2b)



Aspecto físico: cristal amarelo. Rendimento: 88%. PF: 96-100 °C.

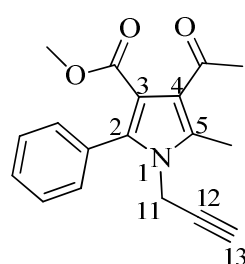
RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,98 (s, 1H); 7,41-7,39 (d, 2H); 6,89-6,87 (d, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 2,40 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 196,8; 167,0; 159,9; 134,0; 130,2;

129,7; 123,5; 123,0; 114,0; 112,0; 55,4; 52,0; 30,3; 13,5.

### 6.3.4 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirróis (3a-b)

Em um balão com agitação magnética, foi adicionado os pirróis (**1a-b**, 1 mmol), carbonato de potássio (4 mmol) em DMF (5 mL). A solução foi mantida a 0°C em banho de gelo e o brometo de propargila puro (1,2 mmol) foi adicionado lentamente. Posteriormente a reação foi agitada por 5 horas a 65 °C. Adicionou-se água (40 mL) à mistura reacional e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Depois o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os compostos **3a-b** foram utilizados sem prévia purificação.

### 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol (3a)

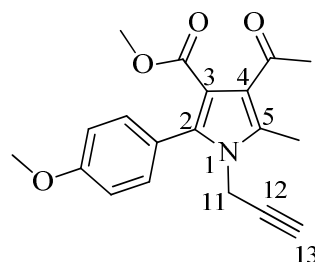


Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 85%. PF: 120-122 °C.

RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,42-7,26 (m, 5H, Ar); 4,35 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,58 (s, 3H, Me); 2,48 (s, 3H, Me); 2,41 (s, 3H, Me); 2,37 (t, CH).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,0 (CO); 165,4 (COO); 136,8 (C-2); 133,2 (C-5); 130,6 (Ar); 130,3 (Ar); 129,0 (Ar); 128,3 (Ar); 123,4 (C-3); 113,2 (C-4); 77,6 (C-13); 73,7 (C-12); 51,4 (Me); 34,3 (C-11); 31,0 (Me);

11,2 (Me). GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 295 ( $\text{M}^+$ , 30), 280 (32), 262 (100), 220 (25), 206 (21), 192 (20), 181 (9). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 296,1287, exp.: 296,1277.

### 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol (3b)



Aspecto físico: sólido laranja. Rendimento: 85%. PF: 119-122 °C.

RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,36-7,34 (m, 2H, Ar); 6,99-6,97 (m, 2H, Ar); 4,38 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,86 (s, 3H, Me); 3,63 (s, 3H, Me); 2,50 (s, 3H, Me); 2,43 (s, 3H, Me); 2,40 (t, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,1 (CO); 165,5 (COO); 160,0 (Ar); 136,8 (C-2); 132,9 (C-5); 132,0 (Ar); 123,3 (Ar); 122,2 (C-3); 113,7 (Ar); 112,9 (C-4); 77,7 (C-13); 73,6

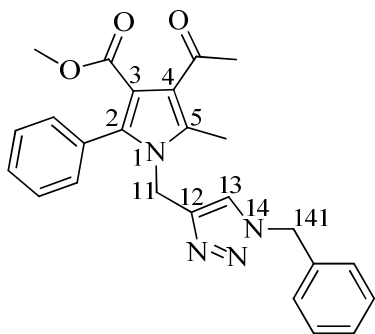
73,6

(C-12); 55,3 (Me); 51,4 (Me); 34,2 (C-11); 31,0 (Me); 11,2 (Me). GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 325 (M<sup>+</sup>, 60), 310 (27), 292 (100), 250 (48), 236 (22), 211 (16), 208 (9). HRMS (ESI-TOF): C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> calc. [M]<sup>+</sup>: 326,1392, exp.: 326,1379.

### 6.3.5 Síntese dos 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirróis (8a-b, 9a-b, 10a-b, 11a-b)

Em um balão com agitação magnética, foi adicionado o alcino terminal (**3a-b**, 1 mmol), o haleto de alquila respectivo (1,2 mmol) e NaN<sub>3</sub> (2 mmol) em uma mistura H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH (6 mL/6 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente e então foi adicionado o CuI (15 mol %). A reação foi, então, aquecida e mantida a 80 °C por 5 horas. Adicionou-se água (40 mL) a mistura reacional e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água (3 x 20 mL), solução saturada de NaCl (20 mL), secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas em vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando solução de 30% de acetato de etila em hexano como eluente.

#### 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (8a)

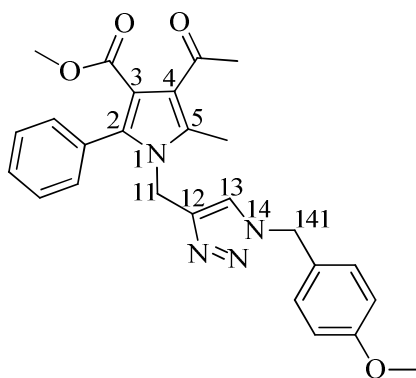


Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 77%. PF: 130-134 °C. RMN: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,39-7,34 (m, 4H, Ar); 7,31-7,27 (m, 2H, Ar); 7,20-7,16, (m, 4H, Ar); 6,77 (s, 1H, H-13); 5,43 (s, 2H, H-11); 4,98 (s, 2H, H-141); 3,57 (s, 3H, Me) 2,43 (s, 3H, Me); 2,41 (s, 3H, Me). <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198,5 (CO); 165,4 (COO); 144,2 (C-2); 137,0 (C-12); 134,4 (Ar); 133,3 (C-5); 130,8 (Ar); 130,7 (Ar); 129,3 (Ar); 129,0

(Ar); 128,3 (Ar); 128,1 (C-3); 123,5 (C-13); 121,8 (Ar); 113,4 (C-4); 54,3 (C-141); 51,5 (Me); 40,1 (C-11); 31,2 (Me); 11,6 (Me). GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 429 (M<sup>+</sup>, 18), 355 (32), 281 (46), 221 (23), 147 (29), 133 (10). Análise elementar: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> requer: C 70,08; H 5,65; N 13,08. Obtido: C 70,35; H 5,69; N 13,1.



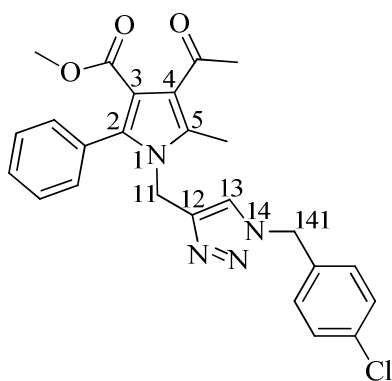
**4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (9a)**



Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 60%. PF: 135-136 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,37-7,28$  (m, 3H, Ar); 7,16-7,10 (m, 4H, Ar); 6,87 (d, 2H, Ar); 6,79 (s, 1H, H-13); 5,32 (s, 2H, H-11); 4,94 (s, 2H, H-141); 3,77 (s, 3H, Me); 3,53 (s, 3H, Me); 2,39 (s, 3H, Me); 2,38 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 198,7$  (CO); 165,6 (COO); 160,0 (Ar); 159,9 (Ar); 146,9 (C-2); 137,7 (C-12); 133,6 (C-5); 132,2 (Ar); 132,1 (Ar); 129,5 (C-3); 126,1 (Ar); 123,3 (C-

13); 122,8 (Ar); 114,3 (Ar); 113,8 (Ar); 113,3 (C-4); 55,4 (Me); 53,9 (C-141); 51,4 (Me); 40,5 (C-11); 31,2 (Me); 11,8 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 459,2032, exp.: 459,2040.

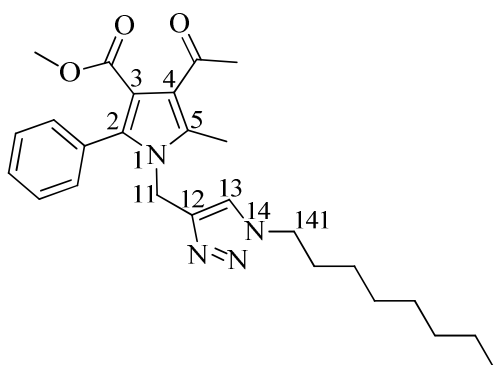
**4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (10a)**



Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 77%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,42-7,33$  (m, 5H, Ar); 7,24-7,21 (m, 2H, Ar); 7,00-6,96 (m, 2H, Ar); 6,92 (s, 1H, H-13); 5,52 (s, 2H, H-11); 4,98 (s, 2H, H-141); 3,57 (s, 3H, Me); 2,44 (s, 3H, Me); 2,41 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 198,5$  (CO); 165,4 (COO); 162,5 (Ar); 160,1 (Ar); 143,8 (C-2); 137,0 (C-12); 133,4 (C-5); 131,8 (Ar); 131,7 (Ar); 130,8 (Ar); 130,7 (Ar); 129,0 (Ar); 128,3 (C-3); 123,4 (C-13); 122,0 (Ar);

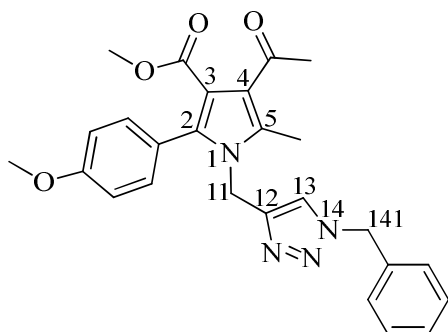
113,3 (C-4); 51,4 (Me); 41,5 (C-141); 39,8 (C-11); 31,1 (Me); 11,53 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 463,1537, exp.: 463,1550.

**4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (11a)**



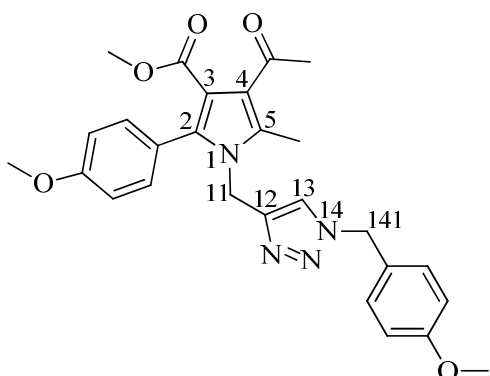
Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 62%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,41-7,39 (m, 3H, Ar); 7,29-7,27 (m, 2H, Ar); 6,89 (s, 1H, H-13); 5,02 (s, 2H, H-11); 4,25 (t, 2H, H-141); 3,59 (s, 3H, Me); 2,43 (s, 3H, Me) 2,42 (s, 3H, Me); 1,70 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,27-1,25 (m, 10H, ( $\text{CH}_2$ )<sub>5</sub>); 0,87 (t, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,4 (CO); 165,5 (COO); 143,8 (C-2); 137,0 (C-12); 133,4 (C-5); 130,8 (Ar); 130,7 (Ar); 129,1 (Ar); 128,4 (C-3); 123,5 (C-13); 121,5 (Ar); 113,4 (C-4); 51,5 (Me); 50,6 (C-141); 40,2 (C-11); 31,8 (Me); 31,1 ( $\text{CH}_2$ ); 30,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,1 ( $\text{CH}_2$ ); 29,0 ( $\text{CH}_2$ ); 26,5 ( $\text{CH}_2$ ); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 14,2 (Me); 11,6 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 451,2709, exp.: 451,2726.

**4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (8b)**



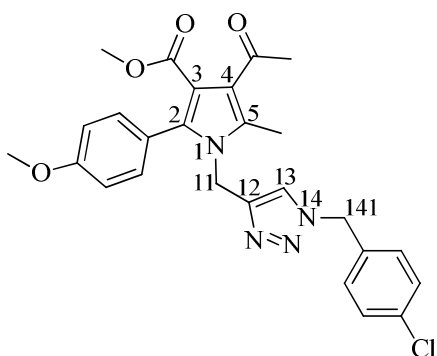
Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 86%. PF: 124-129 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,38 (s, 4H, Ar); 7,20 (s, 2H, Ar); 7,09-7,08 (m, 2H, Ar); 6,87 (s, 1H, H-13); 6,81-6,80 (m, 1H, Ar); 5,44 (s, 2H, H-11); 4,99 (s, 2H, H-141); 3,80 (s, 3H, Me); 3,58 (s, 3H, Me); 2,41 (s, 3H, Me); 2,39 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,5 (CO); 165,5 (COO); 160,1 (Ar); 137,0 (C-12); 134,4 (C-2); 133,1 (C-5); 132,0 (Ar); 129,6 (Ar); 129,3 (Ar); 129,1 (Ar); 128,1 (C-3); 123,4 (C-13); 122,7 (Ar); 121,9 (Ar); 113,8 (Ar); 113,4 (C-4); 55,4 (Me); 54,4 (C-141); 51,4 (Me); 40,1 (C-11); 31,1 (Me); 11,5 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 459,2032, exp.: 459,2032.

**4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (9b)**



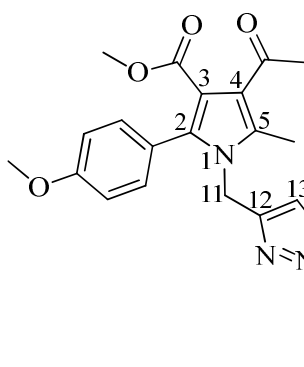
Aspecto físico: sólido amarelo. Rendimento: 70%.  
 PF: 120-122 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,23-7,18 (t, 4H, Ar); 6,93 (s, 1H, H-13); 6,90 (d, 2H, Ar); 6,81 (d, 2H, Ar); 5,49 (s, 2H, H-11); 4,90 (s, 2H, H-141); 3,82 (s, 3H, Me); 3,80 (s, 3H, Me); 3,60 (s, 3H, Me); 2,45 (s, 3H, Me); 2,40 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,7 (CO); 165,6 (COO); 159,9 (Ar); 159,8 (Ar); 137,7 (C-12); 133,6 (C-2); 132,2 (C-5); 132,1 (Ar); 129,5 (C-3); 126,1 (Ar); 123,3 (C-13); 122,8 (Ar); 114,3 (Ar); 113,9 (Ar); 113,8 (Ar); 113,3 (C-4); 55,3 (Me); 55,1 (C-141); 53,9 (Me); 51,4 (Me); 40,5 (C-11); 31,2 (Me); 11,8 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 489,2138, exp.: 489,2154.

**4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (10b)**



Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 48%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,37-7,35 (m, 4H, Ar); 7,15-7,10 (m, 4H, Ar); 6,86 (s, 1H, H-13); 5,41 (s, 2H, H-11); 4,99 (s, 2H, H-141); 3,82 (s, 3H, Me); 3,60 (s, 3H, Me); 2,42 (s, 3H, Me); 2,40 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,3 (CO); 165,4 (COO); 160,0 (Ar); 136,8 (C-12); 134,2 (C-2); 133,9 (Ar); 133,0 (Ar); 132,8 (C-5); 131,9 (Ar); 129,5 (Ar); 129,4 (Ar); 129,0 (C-3); 123,4 (C-13); 122,6 (Ar); 113,7 (Ar); 113,4 (C-4); 55,3 (Me); 53,5 (C-141); 51,3 (Me); 39,8 (C-11); 31,0 (Me); 11,5 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 493,1643, exp.: 493,1654.

**4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol (11b)**



Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 88%.

RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,20-7,18 (m, 2H, Ar); 6,95 (s, 1H, H-13); 6,91-6,89 (m, 2H, Ar); 5,0 (s, 2H, H-11); 4,24-4,23 (m, 2H, H-141); 3,82-3,80 (m, 3H, Me); 3,60-3,58 (m, 3H, Me); 2,40-2,39 (m, 6H,  $(\text{Me})_2$ ); 1,82-1,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,24 (s, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ); 0,87-0,84 (m, 3H, Me).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198,3 (CO); 165,5 (COO); 160,1 (Ar); 143,8 (Ar); 137,0 (C-12); 133,6 (C-2); 132,0 (C-5); 128,3 (C-3); 123,5 (C-13); 122,7 (Ar); 121,6 (Ar); 113,4 (C-4); 55,3 (Me); 51,4 (Me); 50,6 (C-141); 40,1 (C-11); 31,7 ( $\text{CH}_2$ ); 31,1 (Me); 30,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,1 ( $\text{CH}_2$ ); 29,0 ( $\text{CH}_2$ ); 26,5 ( $\text{CH}_2$ ); 22,6 ( $\text{CH}_2$ ); 14,1 (Me); 11,5 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 481,2815, exp.: 481,2842.

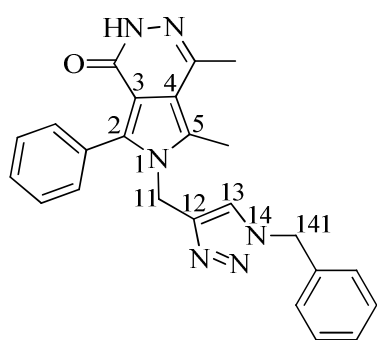
**6.3.6 Síntese ds 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirróis 4a via Metodologia One Pot Duas Etapas**

Em um balão com agitação magnética, foi adicionado o pirrol (**2a**, 1 mmol), carbonato de potássio (4 mmol) em DMF (5 mL). A solução foi mantida a 0-5 °C em banho de gelo, foi adicionado lentamente o brometo de propargila (1,2 mmol). Posteriormente a reação foi agitada por 5 horas a 65 °C. Após retornar a temperatura ambiente, foi adicionado ao sistema cloreto de benzila (1,2 mmol) e  $\text{NaN}_3$  (2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente e então foi adicionado o  $\text{CuI}$  (15 mol %). A reação foi aquecida e mantida a 80 °C por 5 horas. Adicionou-se água (40 mL) a mistura reacional e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água (3 x 20 mL), solução saturada de  $\text{NaCl}$  (20 mL), secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas em vácuo. O produto **8a** foi purificado por cromatografia em coluna empregando solução de 30% de acetato de etila em hexano como eluente.

### 6.3.7 Síntese de 6-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (12a-b, 13a-b, 14a-b, 15a-b)

Em um balão com agitação magnética, foi adicionado o 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol (8a-b, 9a-b, 10a-b, 11a-b, 1 mmol) e H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>.HCl (1,5 mmol) em 10 mL de Etanol. A reação foi aquecida e mantida a 80 °C por 4 horas. Os compostos 12a-b, 13a-b, 14a-b, 15a-b foram obtidos através de recristalização em Etanol.

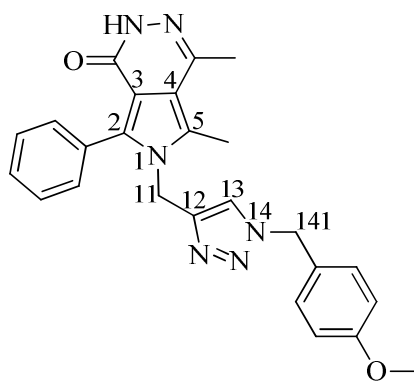
#### 6-((1*H*-1,2,3-Triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (12a)



Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 58 %. PF: 175-181 °C. RMN: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,95 (s, 1H, H-N); 7,38-7,29 (m, 8H, Ar); 7,18-7,16 (m, 2H, Ar); 6,68 (s, 1H, H-13); 5,41 (s, 2H, H-141); 5,28 (s, 2H, H-11); 2,71 (s, 3H, Me); 2,51 (s, 3H, Me). <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159,1 (CO); 143,9 (C=N); 142,3 (C-2); 134,3 (C-5); 132,3 (C-12); 131,1 (Ar); 130,2 (Ar); 129,3 (Ar); 129,1 (Ar); 129,0 (Ar); 128,4 (Ar);

128,2 (Ar); 125,6 (Ar); 121,9 (C-13); 116,8 (C-3); 111,9 (C-4); 54,3 (C-141); 40,3 (C-11); 21,1 (Me); 12,3 (Me). GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 410 (M<sup>+</sup>, 26), 281 (51), 207 (100), 190 (12), 173 (33), 120 (28), 96 (13). HRMS (ESI-TOF): C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O calc. [M]<sup>+</sup>: 411,1933, exp.: 411,1944.

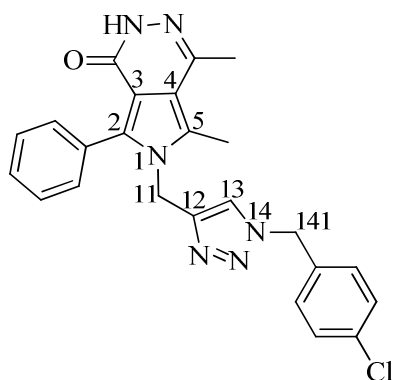
#### 6-((1-(4-Metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (13a)



Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 50%. %. PF: 153-159 °C. RMN: <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,35-7,29 (m, 5H, Ar); 7,14 (d, 2H, Ar); 6,89 (d, 2H, Ar); 6,72 (s, 1H, H-13); 5,34 (s, 2H, H-141); 5,26 (s, 2H, H-11); 3,81 (s, 3H, Me); 2,70 (s, 3H, Me); 2,52 (s, 3H, Me). <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160,1 (CO); 159,1 (Ar); 143,8 (C=N); 142,3 (C-2); 132,2 (C-5); 131,0 (C-12); 130,1 (Ar); 129,8 (Ar); 128,9 (Ar); 128,4 (Ar); 126,12 (Ar); 125,5 (Ar); 121,6 (C-13);

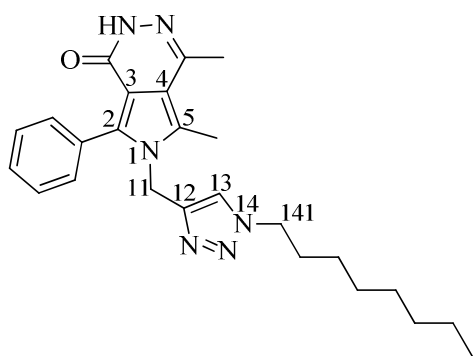
116,7 (C-3); 114,6 (Ar); 111,7 (C-4); 55,5 (C-141); 53,9 (Me); 40,4 (C-11); 21,2 (Me); 12,3 (Me). HRMS (ESI-TOF): C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> calc. [M]<sup>+</sup>: 441,2039, exp.: 441,2042.

**6-((1-(4-Clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (14a)**



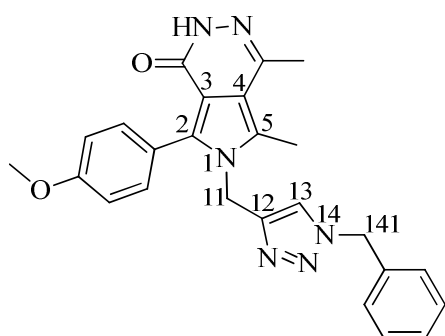
Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 42%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,35\text{-}7,32$  (m, 7H, Ar); 7,14 (d, 2H, Ar); 6,79 (s, 1H, H-13); 5,40 (s, 2H, H-11); 5,30 (s, 2H, H-141); 2,73 (s, 3H, Me) 2,54 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160,3$  (CO); 159,0 (Ar); 144,0 (C=N); 142,4 (C-2); 134,6 (Ar); 132,8 (C-5); 131,4 (Ar); 131,1 (C-12); 129,8 (Ar); 129,6 (Ar); 129,6 (Ar); 128,8 (Ar); 128,5 (Ar); 122,0 (C-13); 116,7 (C-3); 113,4 (C-4); 54,2 (C-141); 40,5 (C-11); 20,9 (Me); 12,4 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 445,1544, exp.: 445,1556.

**4,5-Dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (15a)**



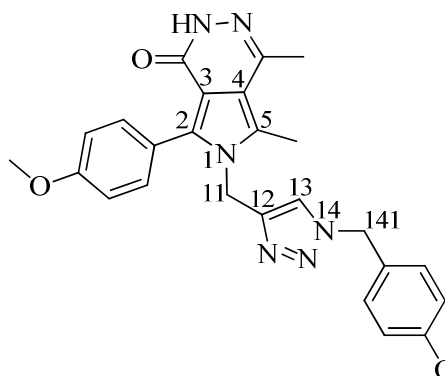
Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 40%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7,44\text{-}7,42$  (m, 5H, Ar); 6,83 (s, 1H, H-13); 5,32 (s, 2H, H-11); 4,25 (t, 2H, H-141); 2,71 (s, 3H, Me); 2,53 (s, 3H, Me); 1,27-1,24 (m, 12H,  $(\text{CH}_2)_6$ ); 0,87 (t, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159,1$  (CO); 143,6 (C=N); 142,4 (C-2); 132,5 (C-5); 131,5 (C-12); 131,2 (Ar); 129,1 (Ar); 128,6 (Ar); 128,6; 121,6 (C-13); 116,9 (C-3); 111,0 (C-4); 50,7 (C-141); 40,6 (C-11); 30,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,8 ( $\text{CH}_2$ ); 29,2 ( $\text{CH}_2$ ); 29,0 ( $\text{CH}_2$ ); 26,5 ( $\text{CH}_2$ ); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 21,1 (Me); 14,2 (Me); 12,3 (Me). GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 432 ( $\text{M}^+$ , 26), 281 (50), 239 (52), 207(100), 183 (13), 166 (18), 121 (36). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 433,2716 exp.: 433,2729.

**6-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (12b)**



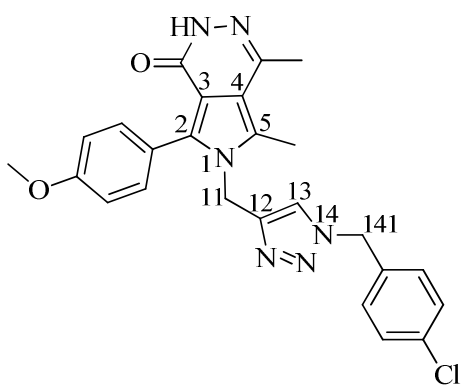
Aspecto físico: sólido branco. Rendimento: 50%. PF: 178-181 °C. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,39-7,37 (m, 2H, Ar); 7,20-7,18 (m, 2H, Ar); 7,10 (d, 2H, Ar); 6,91-6,88 (m, 1H, Ar); 6,83 (s, 1H, H-13); 6,82 (d, 2H, Ar); 5,44 (s, 2H, H-11); 4,98 (s, 2H, H-141); 3,81 (s, 3H, Me); 2,41 (s, 3H, Me); 2,40 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160 (CO); 144,3 (C=N); 143,7 (C-2); 134,4 (C-5); 132,0 (C-12); 131,5 (Ar); 129,3 (Ar); 129,1 (Ar); 128,7 (Ar); 128,1 (Ar); 127,0 (Ar); 123,4 (Ar); 122,7 (Ar); 121,8 (C-13); 114,0 (C-3); 113,80 (C-4); 55,4 (Me); 54,4 (C-141); 40,0 (C-11); 27,9 (Me); 11,6 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 441,2039, exp.: 441,2050.

**6-((1-(4-Metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (13b)**



Aspecto físico: sólido branco. PF: 145-153°C. Rendimento: 66%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,38-7,27 (m, 4H, Ar); 7,16-7,12 (m, 2H, Ar); 6,90-6,86 (m, 2H, Ar); 6,73 (s, 1H, H-13); 5,41 (s, 2H, H-11); 4,99 (s, 2H, H-141); 3,82 (s, 3H, Me); 3,60 (s, 3H, Me); 2,42 (s, 3H, Me); 2,40 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160 (CO); 144,3 (C=N); 143,5 (C-2); 134,4 (C-5); 133,1 (Ar); 132,0 (C-12); 131,5 (Ar); 129,3 (Ar); 129,1 (Ar); 128,7 (Ar); 128,1 (Ar); 127,0 (Ar); 123,4 (Ar); 121,8 (C-13); 114,0 (C-3); 113,80 (C-4); 55,5 (Me); 55,4 (Me); 53,9 (C-141); 40,4 (C-11); 21,17 (Me); 12,26 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 471,2145, exp.: 471,2157.

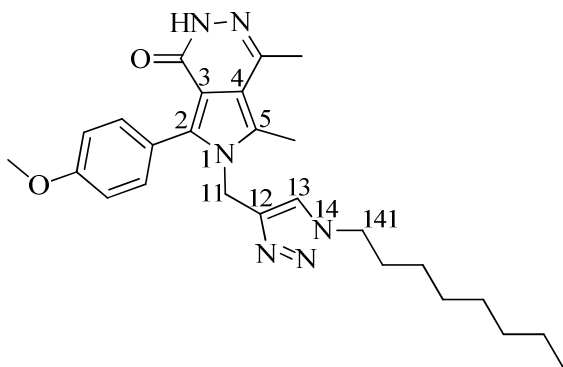
**6-((1-(4-Clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (14b)**



Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 46%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,37-7,35 (m, 4H, Ar); 7,15 (d, 2H, Ar); 7,11 (d, 2H, Ar); 6,86 (s, 1H, H-13); 5,41 (s, 2H, H-11); 4,99 (s, 2H, H-141); 3,82 (s, 3H, Me); 2,42 (s, 3H, Me); 2,40 (s, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160,0 (CO); 144,6 (C=N); 142,4 (C-2); 135,0 (Ar); 134,2 (Ar); 133,9 (Ar); 132,8 (C-12); 132,0 (Ar); 131,9 (Ar); 129,5 (Ar); 129,4 (Ar); 129,0 (Ar); 122,6 (C-13);

114,32 (C-3); 113,7; 113,4 (C-4); 55,3 (Me); 53,5 (C-141); 39,8 (C-11); 29,7 (Me); 11,6 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 475,1649, exp.: 475,1677.

**4,5-Dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona (15b)**



Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento: 70%. RMN:  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,34 (d, 2H, Ar); 7,01-6,97 (m, 1H, H-13); 6,95 (d, 2H, Ar); 5,30 (d, 2H, H-11); 4,26 (t, 2H, H-141); 3,82 (s, 3H, Me); 2,26 (s, 3H, Me); 2,51 (s, 3H, Me); 1,84-1,81 (m, 10H,  $(\text{CH}_2)_5$ ); 0,86 (t, 3H, Me).  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160,1 (CO); 159,3 (Ar); 143,7 (C=N); 141,8 (C-2); 132,8 (Ar); 132,5 (C-

5); 132,4 (C-12); 122,2 (Ar); 121,7 (C-13); 116,6 (C-3); 114,0 (Ar); 111,4 (C-4); 55,4 (Me); 50,7 (C-141); 40,7 (C-11); 31,8 ( $\text{CH}_2$ ); 30,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,2 ( $\text{CH}_2$ ); 29,0 ( $\text{CH}_2$ ); 26,5 ( $\text{CH}_2$ ); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 21,0 (Me); 14,2 (Me); 12,3 (Me). HRMS (ESI-TOF):  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$  calc.  $[\text{M}]^+$ : 463,2821 exp.: 463,2837.



## 7. 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**.
2. a) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*. Weinheim: Wiley-VCH, **2003**. b) Quin, L. D.; Tyrell, J. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. New York: John Wiley & Sons Inc, **2010**. c) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, **2011**.
3. 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.
4. Libero, F. M. *Regioquímica das reações de ciclocondensação de azido vinilésteres na síntese de pirrolo[3,4-d]piridazinonas e pirróis ferrocenil substituídos*. UFSM, Santa Maria, **2016**.
5. Pharma Hoje, Hipolabor, disponível em: <http://www.hipolabor.com.br/blog/2015/07/02/hipolabor-informaos-7-remedios-mais-vendidos-no-brasil/>. Acesso em 12/09/2017.
6. Sundberg, R. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol 2, p 149.
7. Kotschy, A., Timári, G., *Heterocycles from Transition Metal Catalysis. Formation and Functionalization*, Springer, **2005**.
8. a) Cho, T. P.; Jun, F.; Li, H.; Zhe, X.; Ling, C.; Xu, Z.; Lei, Z.; Bing, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6437. b) Zwick, E.; Bange, J.; Ulrich, A. *Endocrinol. Relat. Cancer* **2001**, *8*, 161.
9. 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.

10. Imamura, N.; Murata, M.; Yaot, T.; Oiwa, R.; Tanaka, H.; Vmura, S. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 821-822.
11. Richardson, K. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, *3*, 125-132.
12. Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; Sidwell, R. W.; Simon, L. N. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1150-1154.
13. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Quím. Nova* **2011**, *34*, 1791.
14. a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. b) Xie, J.; Seto, C. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458.
15. a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
16. Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
17. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
18. a) Bonacorso, H. G.; Libero, F. M.; Dal Forno, G. M.; Pittaluga, E. P.; Porte, L. M. F.; Martins, A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5190-5195. b) Zanatta, N.; Schneider, J. M. F.M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996-6998; c) Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L.; da Silva, F. M.; Barichello, R.; da Silva, P. E. A.; Ramos, D.F.
19. Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3557.
20. Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, *13*, 377.

21. Patai, S. *The chemistry of the azido group*. Nova York, Wiley, **1971**. Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Halides, Pseudo-halides and Azides*, Chichester, Wiley, **1995**.
22. Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Halides, Pseudo-halides and Azides*, Chichester, Wiley, **1995**.
23. Hemetsberger, H.; Knittel, D.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 1599.
24. Hassner, A.; Wiegand, N. H.; Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3176.
25. Gilchrist, T. L. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51.
26. Timén, S. A.; Risberg, E. K.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5339.
27. 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.
28. Yu, W.; Chen, W.; Liu, S.; Shao, J.; Shao, Z.; Lin, H.; Yu, Y. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1953.
29. Ng, E. P. J.; Wang, Y. F.; Hui, B. W. Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7728.
30. Loaiza, P. R.; Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7248.
31. Naveen, P.; Nikhila, G.; Udayakumar, D.; Venkat, K.; Perumal, Y.; Dharmarajan, S. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 135-148.

32. Disponível em: < [https://en.wikipedia.org/wiki/Pellizzari\\_reaction](https://en.wikipedia.org/wiki/Pellizzari_reaction) > Acesso em 15 de setembro de 2017.
33. Rostovtsev, V. V.; Green, L.G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596.
34. Worell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457.
35. 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.
36. 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.
37. Bantick, J.; Cooper, M.; Thorne, P.; Perry, M. *Novel Compounds* PTC Int. Appl. WO 9929695 A1. **1999**.
38. Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500.
39. Ng, E. P. J.; Wang, Y.F.; Hui, B.W. Q.; Lapointe, G.; Chiba, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7728.
40. a) Zanatta N, Schneider JMFM, Schneider PH, Wouters AD, Bonacorso HG, Martins MAP, Wessjohann LA. *J Org Chem.* **2006**;71:6996-6998. b) Zanatta N, Wouters AD, Fantinel L, da Silva FM, Barichello R, da Silva PEA, Ramos DF, Bonacorso HG, Martins MAP. *Synlett.* **2009**;5:755-758. c) Zanatta N, Aquino EC, da Silva FM, Bonacorso HG, Martins MAP. *Synthesis.* **2012**;44:3477-3482. d) Aquino EC, Leonel G, Gariboti VC, Frizzo CP, Martins MAP, Bonacorso HG, Martins MAP. *J Org Chem.* **2015**;80:12453-12459.
41. a) Naveen, P.; Nikhila, G.; Udayakumar, D.; Venkat, K.; Perumal, Y.; Dharmarajan, S. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 135-148; b) Shyma, P. C.; Balakrishna, K.; Peethambar, S. K;

- Vijesh, A. M. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 2680-2690; c) Loaiza, P. R.; Löbe, r S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7248-7257.
42. Bonacorso, H. G.; Dal Forno, G. M.; Wiethan, C., Ketzer, A.; Zanatta, N.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Stradiotto, Mark. *RSC Adv.*, **2017**,*7*, 43957.
43. a) Dabiri, M.; Kasmaei, M.; Salaria, P.; Movaheda, S. K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57019. b) Naeimi, H.; Shaabani, R. *Ultrasonics Sonochemistry.* **2017**, *34*, 246.
44. 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.
45. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals 6 Ed*, Burlington, ELSEVIER, Massachusetts **2009**.



## 8. ANEXOS

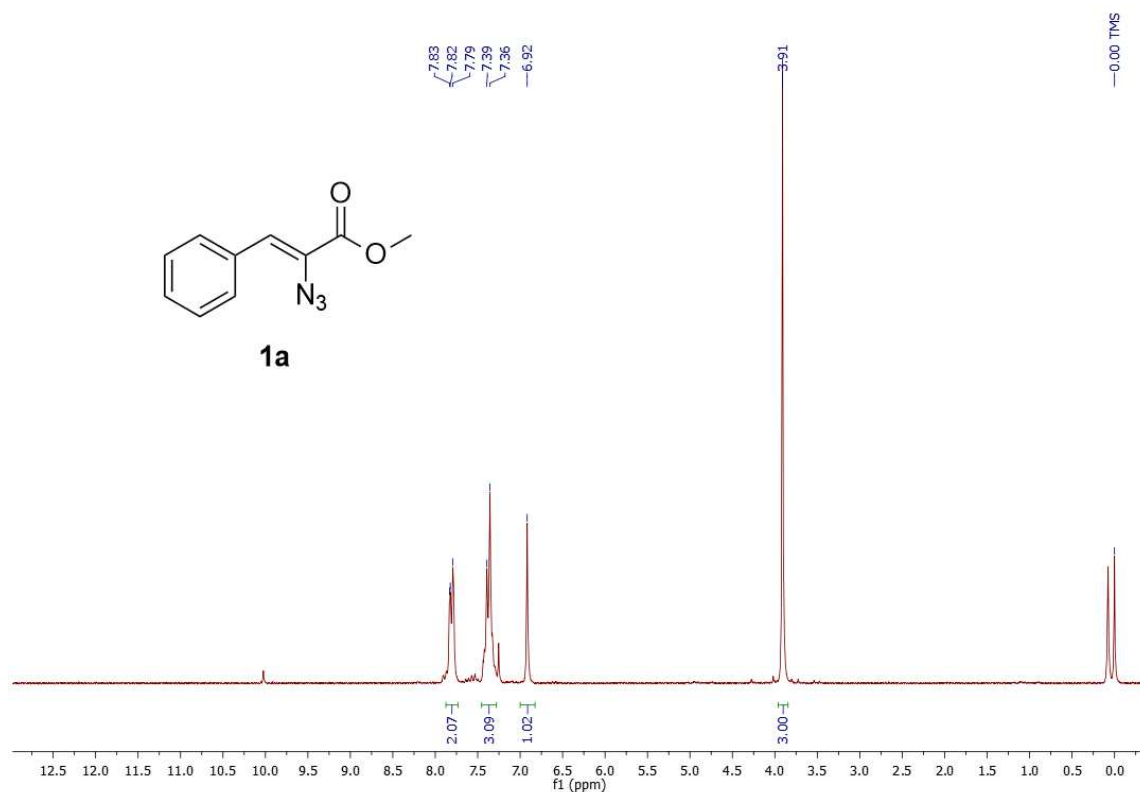
8.1. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 

Figura 28 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1a** em  $\text{CDCl}_3$ .

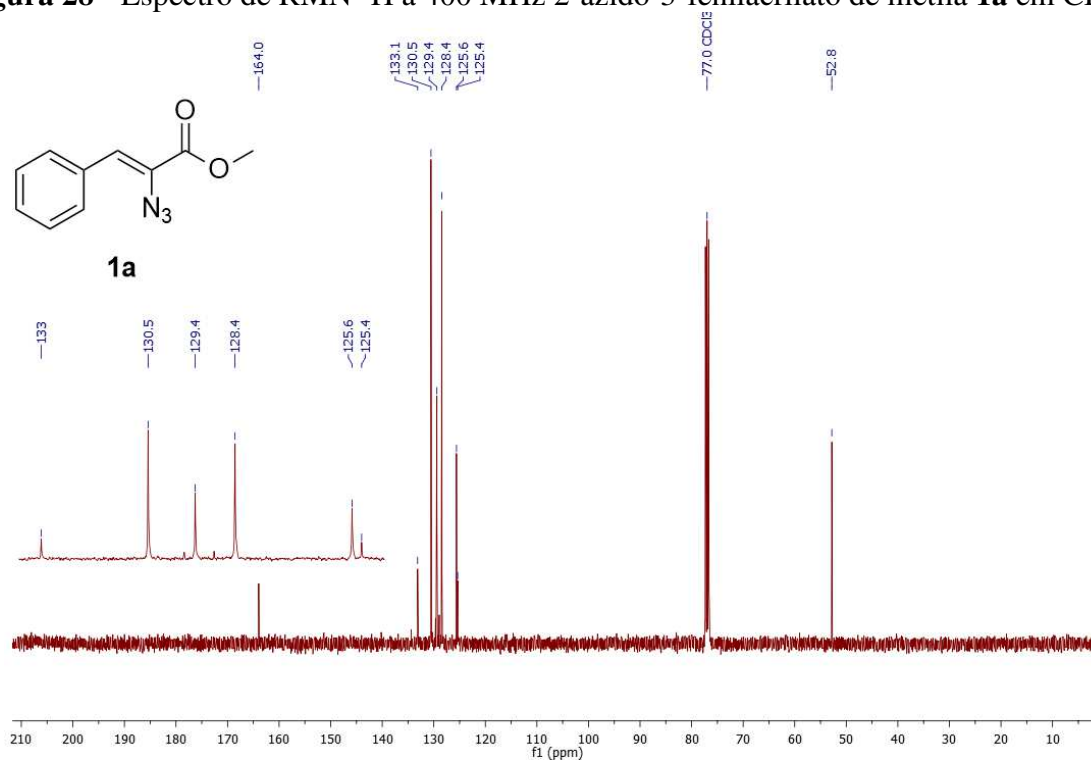
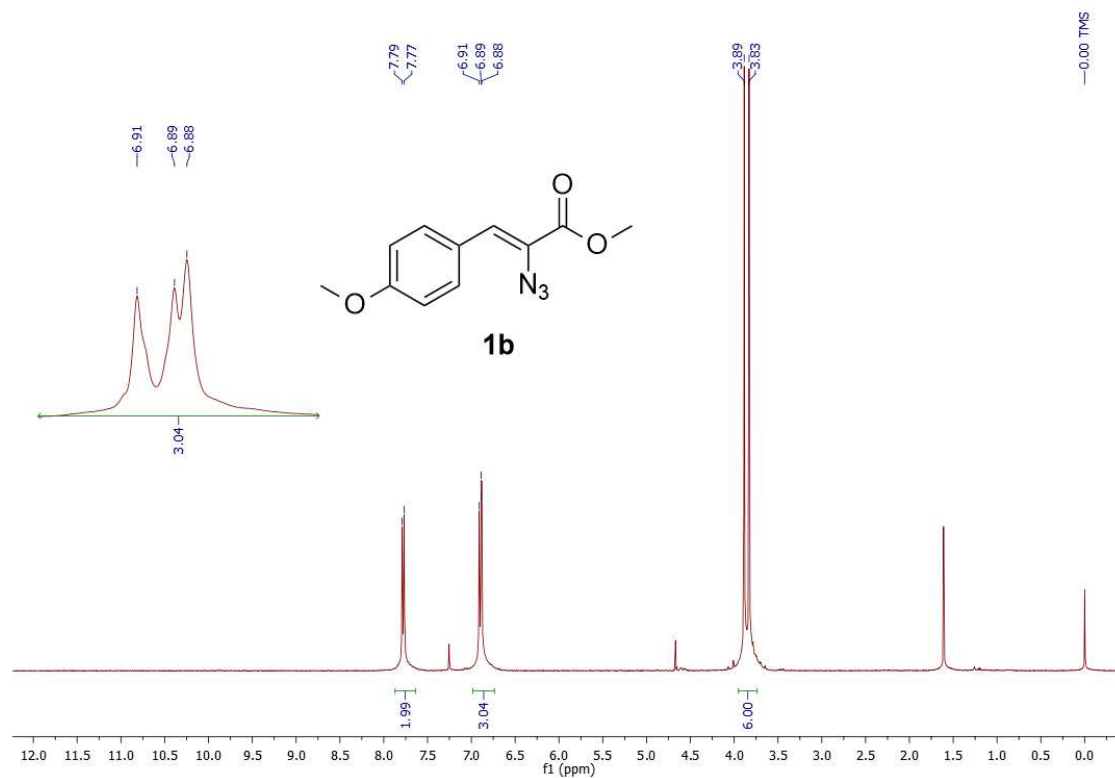
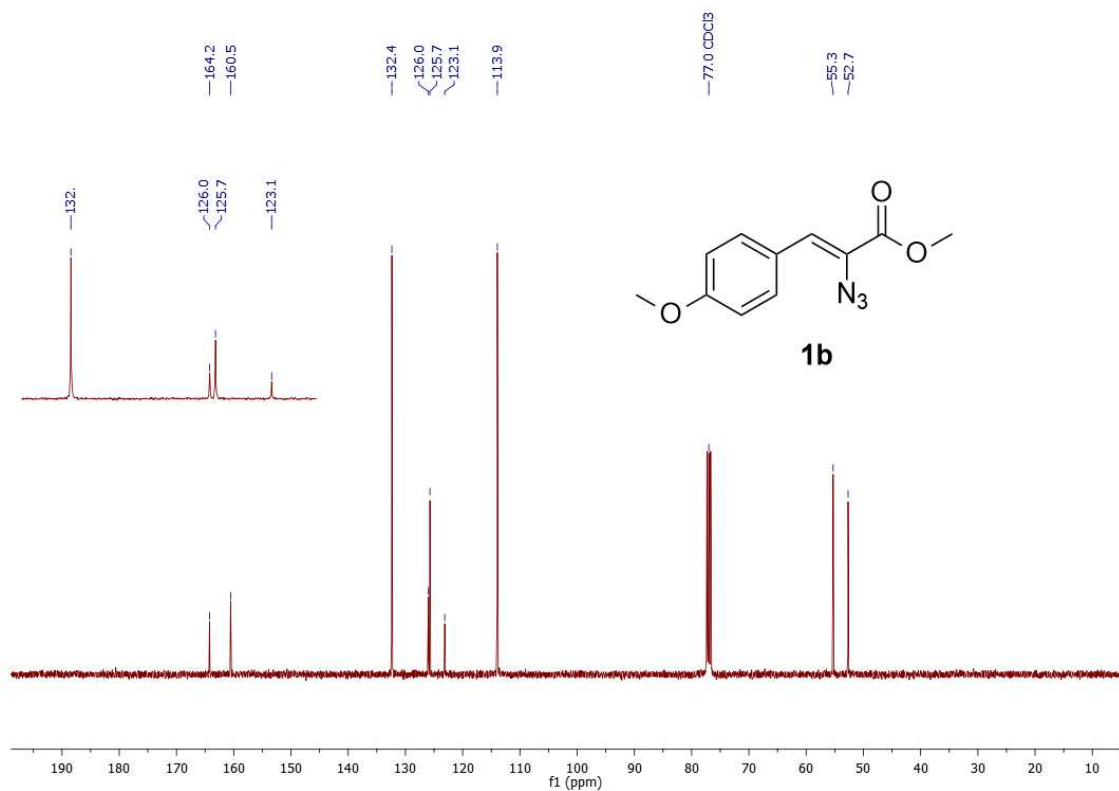


Figura 29 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1a** em  $\text{CDCl}_3$ .

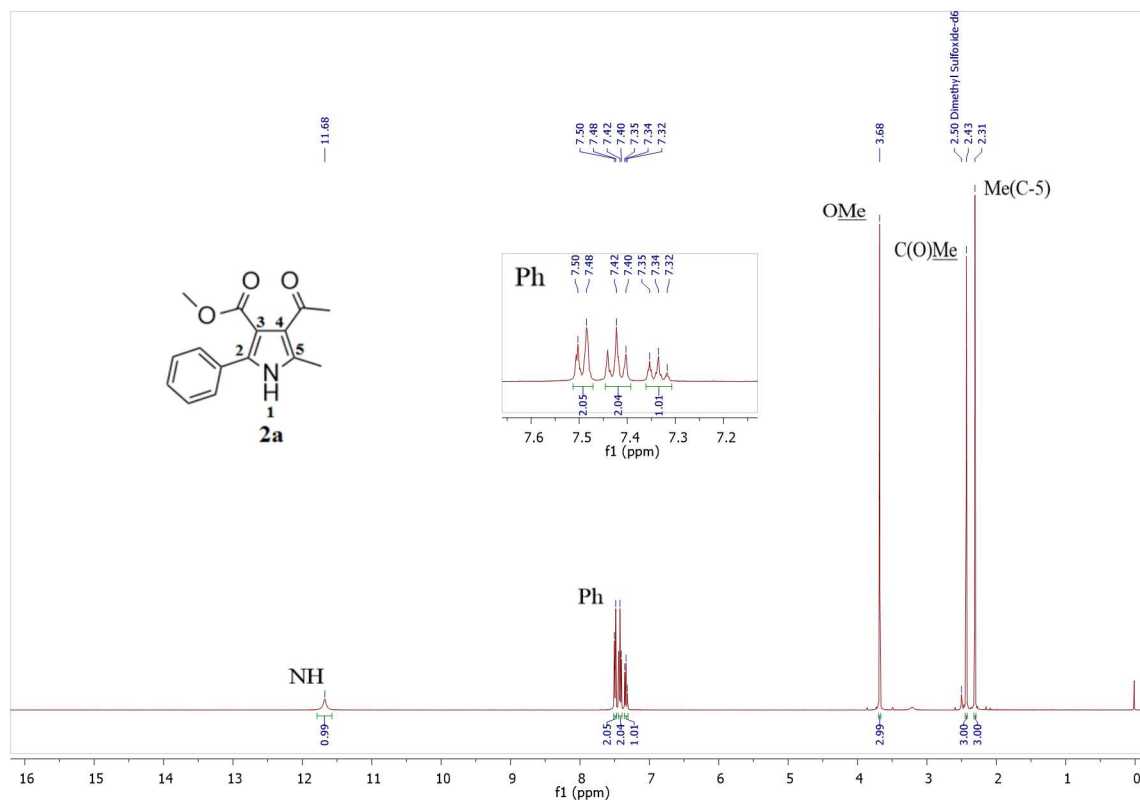


**Figura 30** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1b** em CDCl<sub>3</sub>.

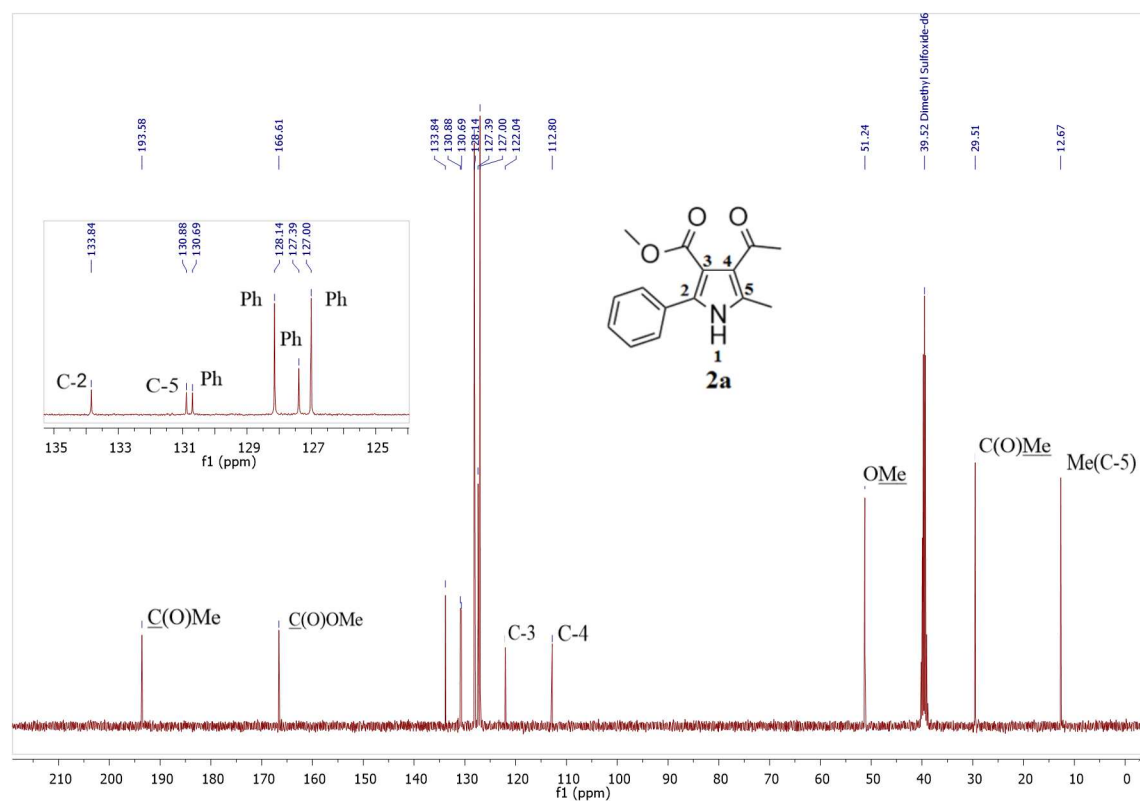


**Figura 31** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 100 MHz 2-azido-3-fenilacrilato de metila **1b** em CDCl<sub>3</sub>.

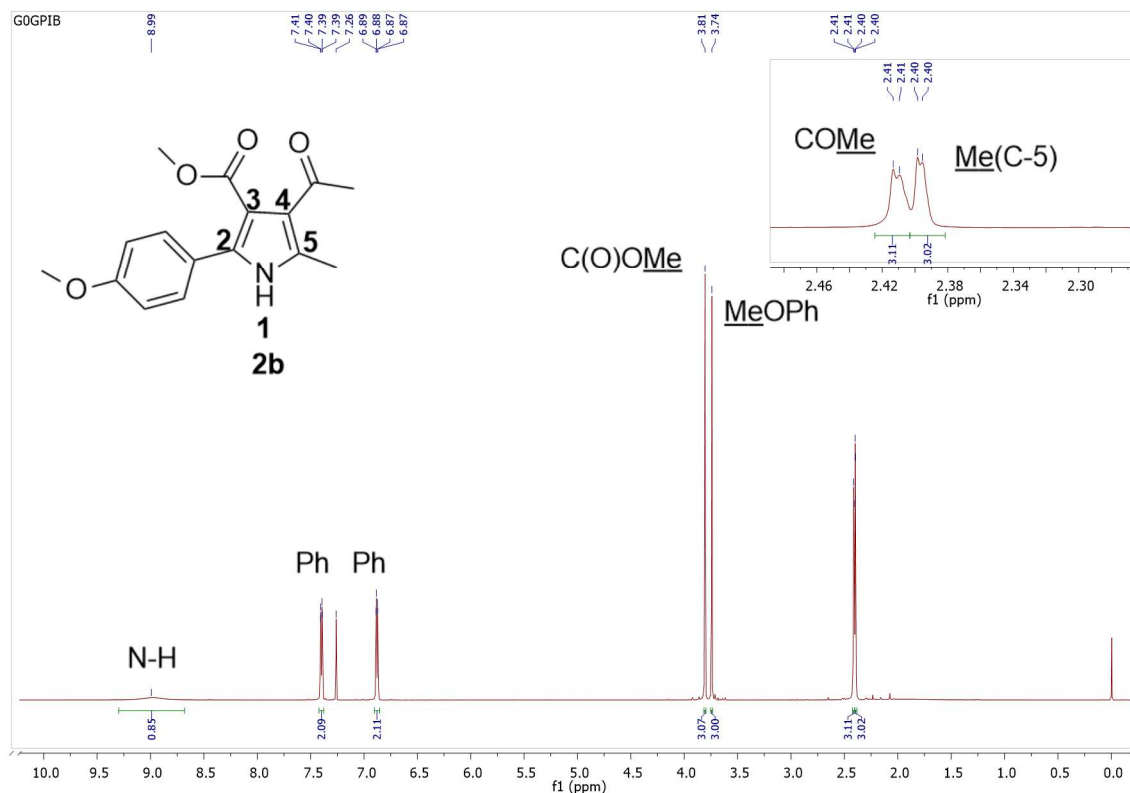




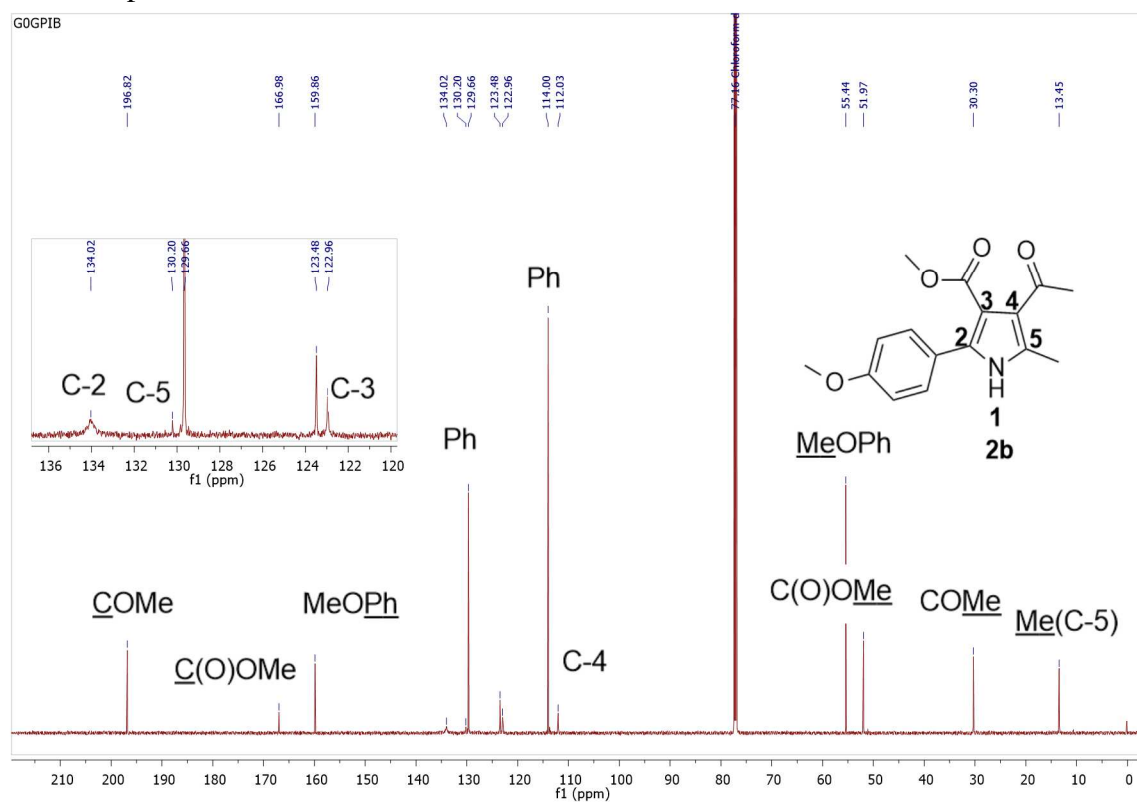
**Figura 32** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol **2a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



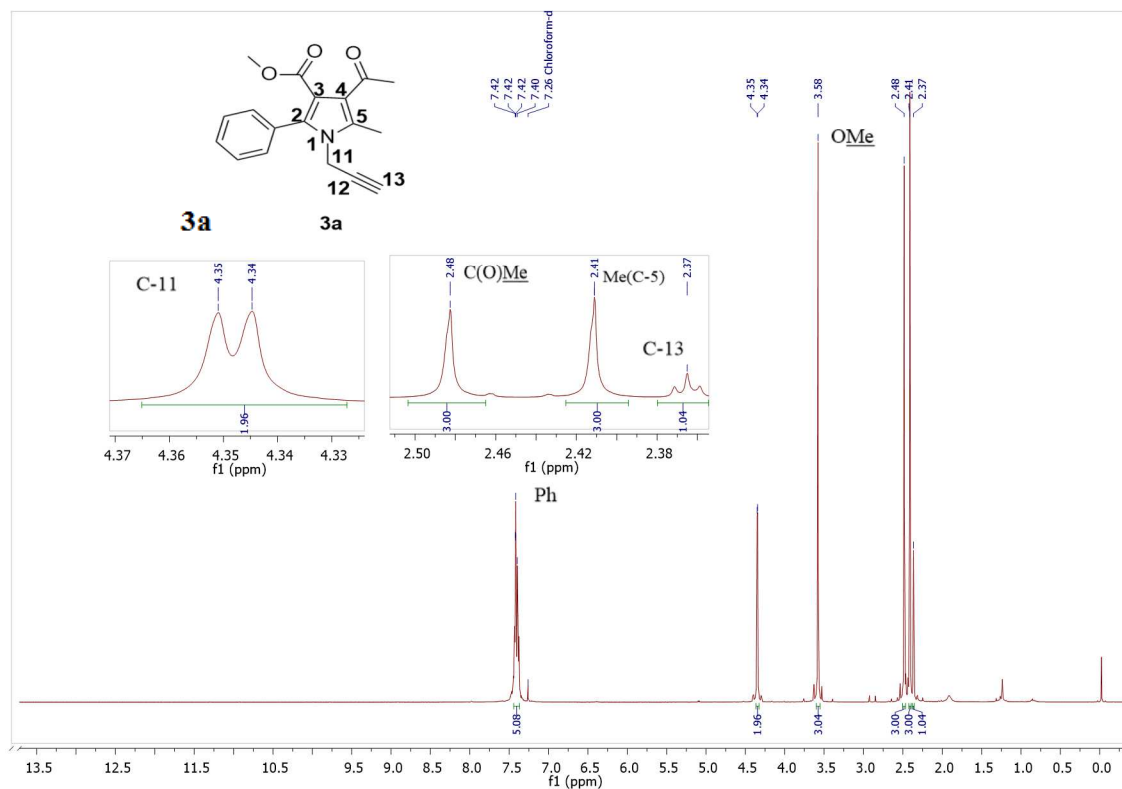
**Figura 33** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1H-pirrol **2a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



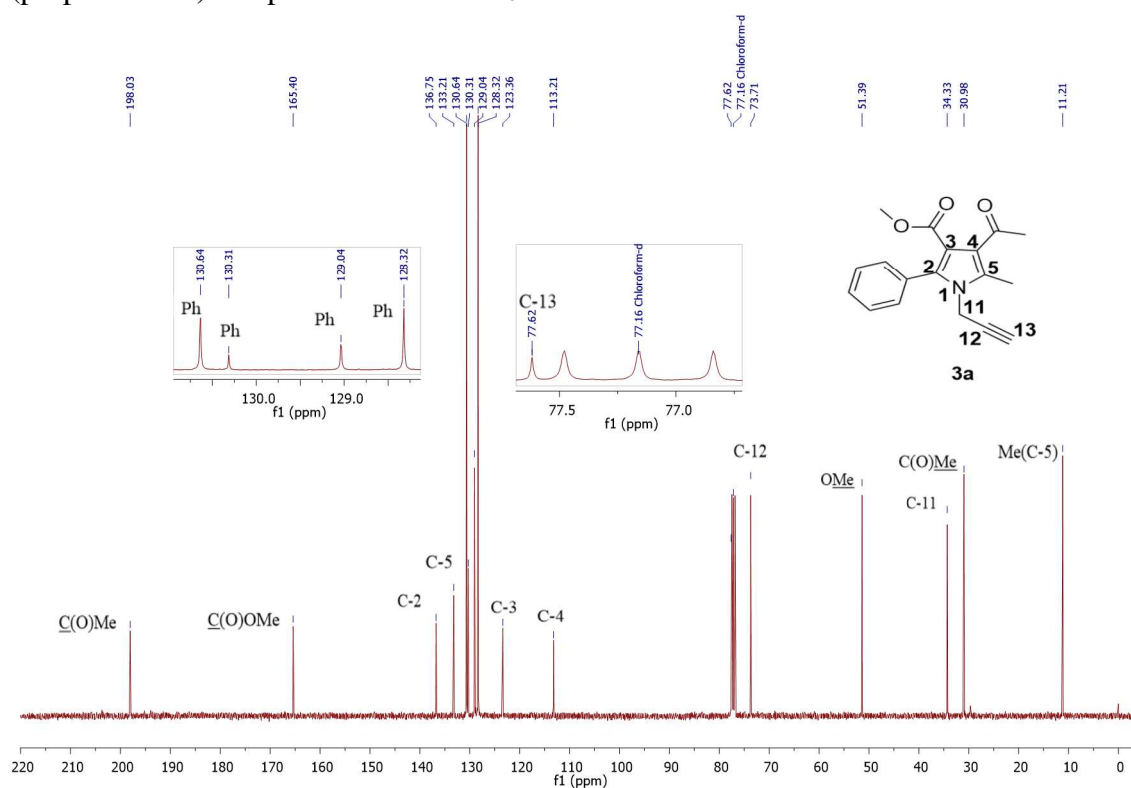
**Figura 34** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-pirrol **2b** em  $\text{CDCl}_3$ .



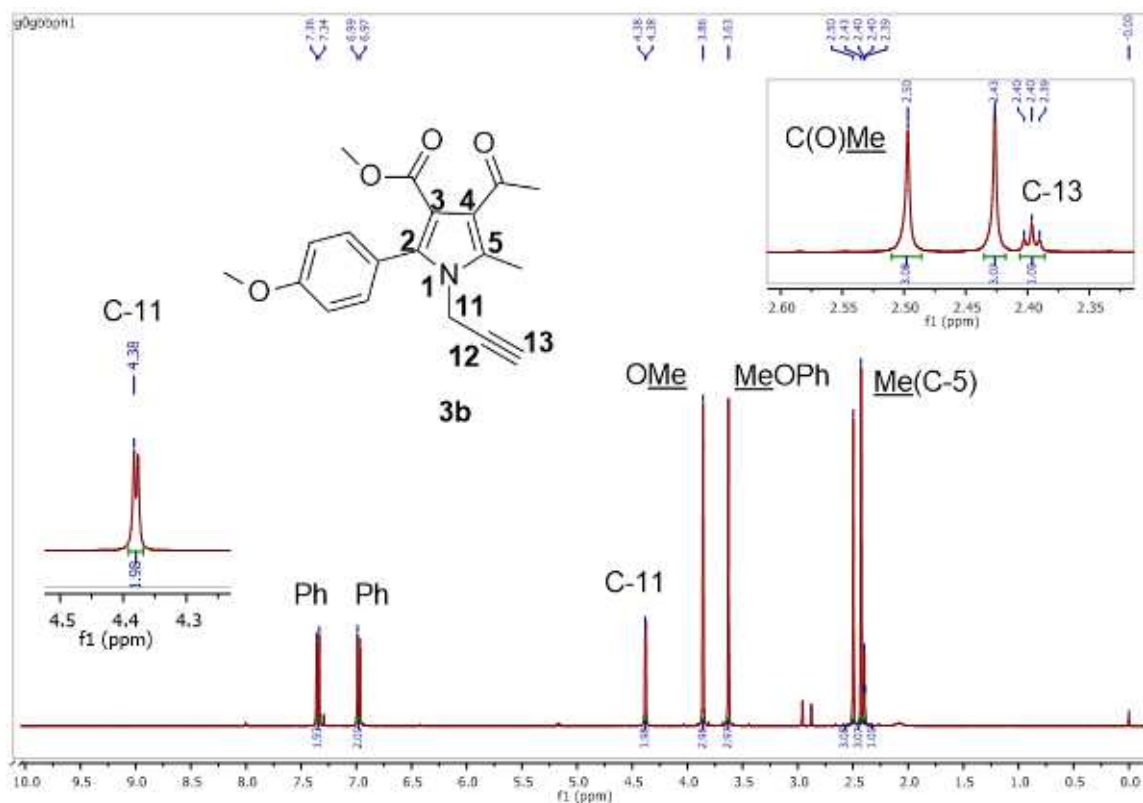
**Figura 35** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-3-metilcarboxilato-2-(4-metoxifenil)-5-metil-1*H*-pirrol **2b** em  $\text{CDCl}_3$ .



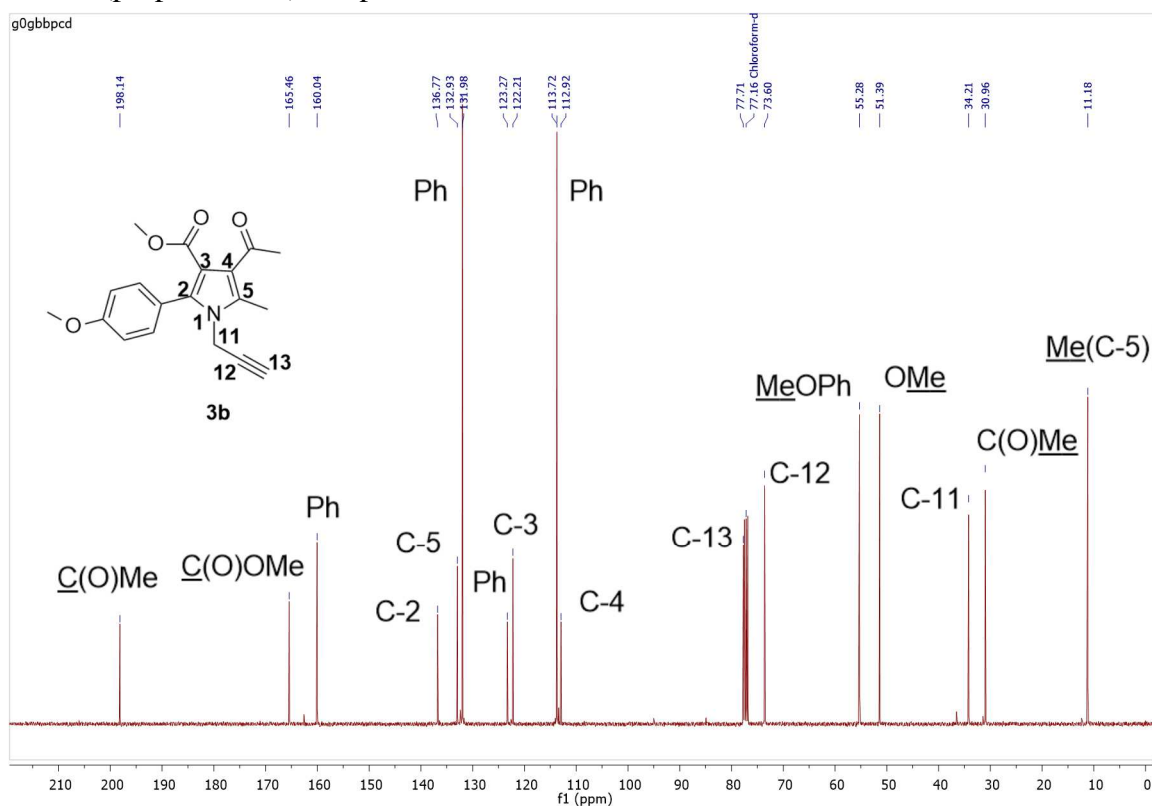
**Figura 36** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .



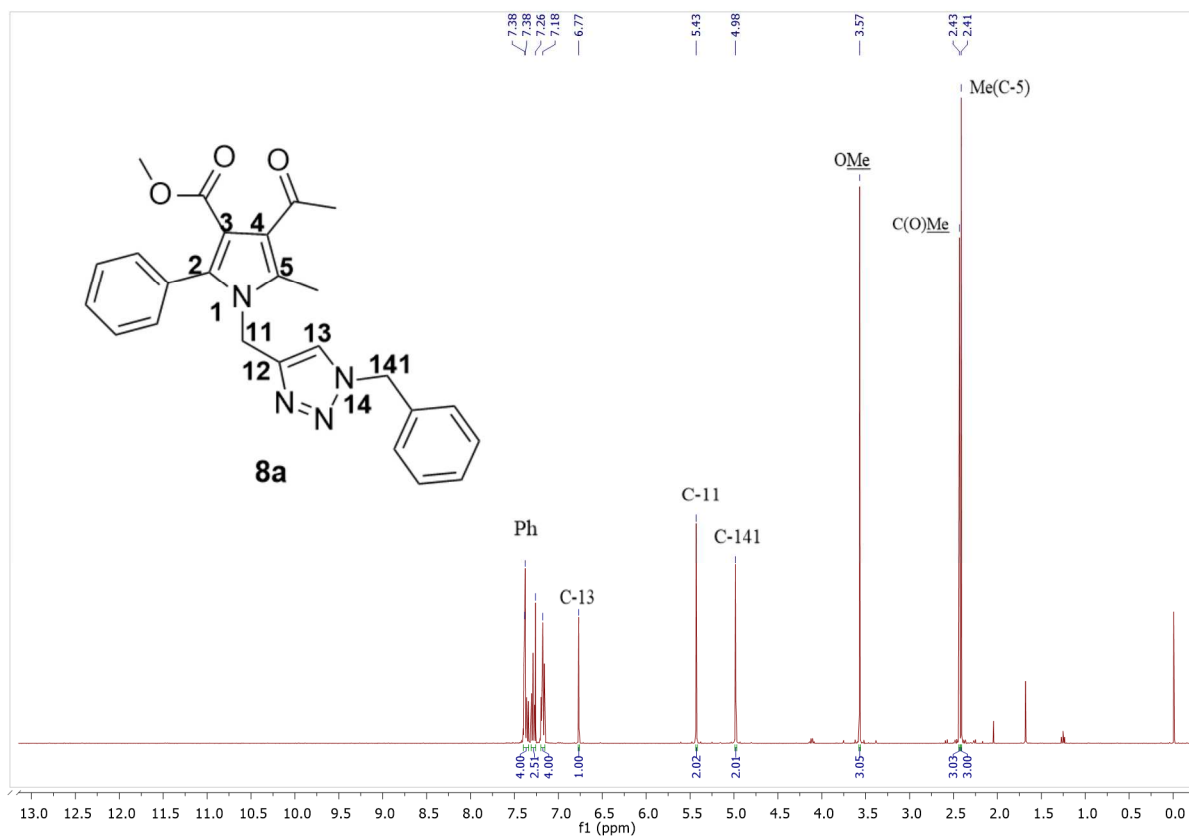
**Figura 37** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .



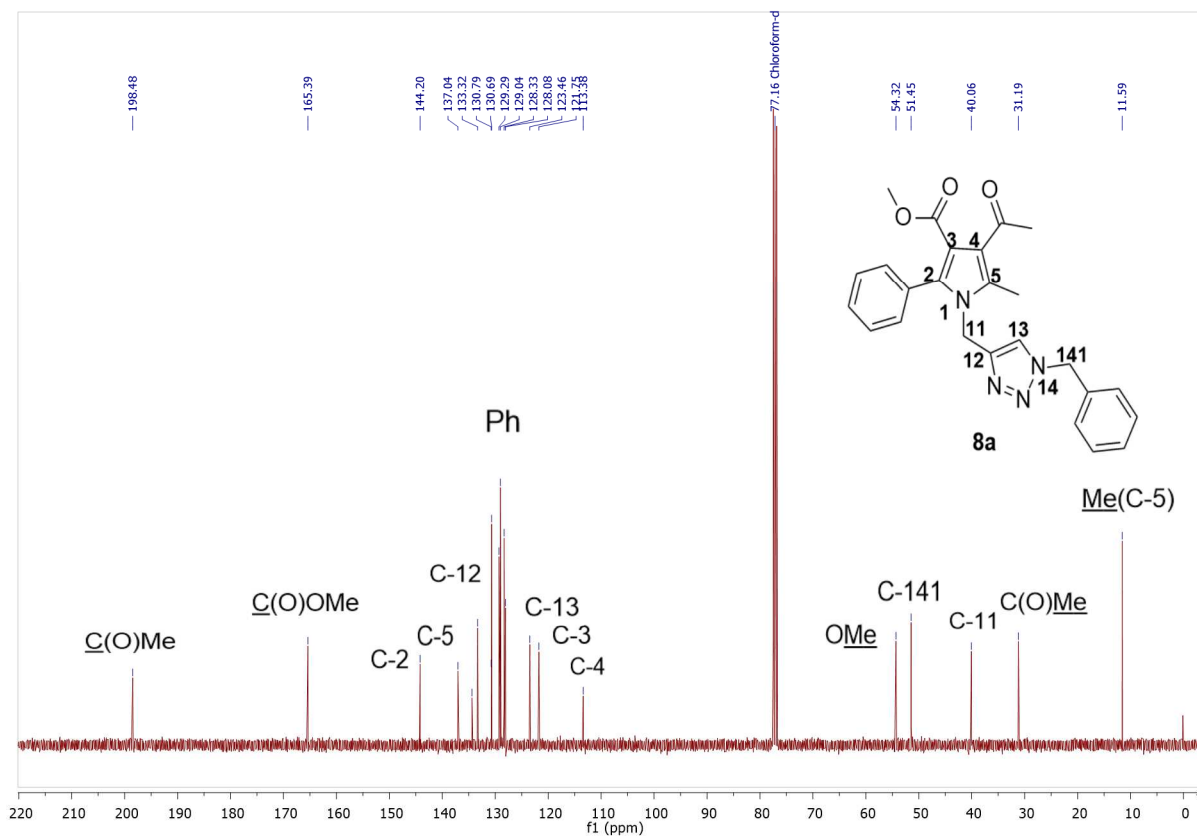
**Figura 38** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3b** em  $\text{CDCl}_3$ .



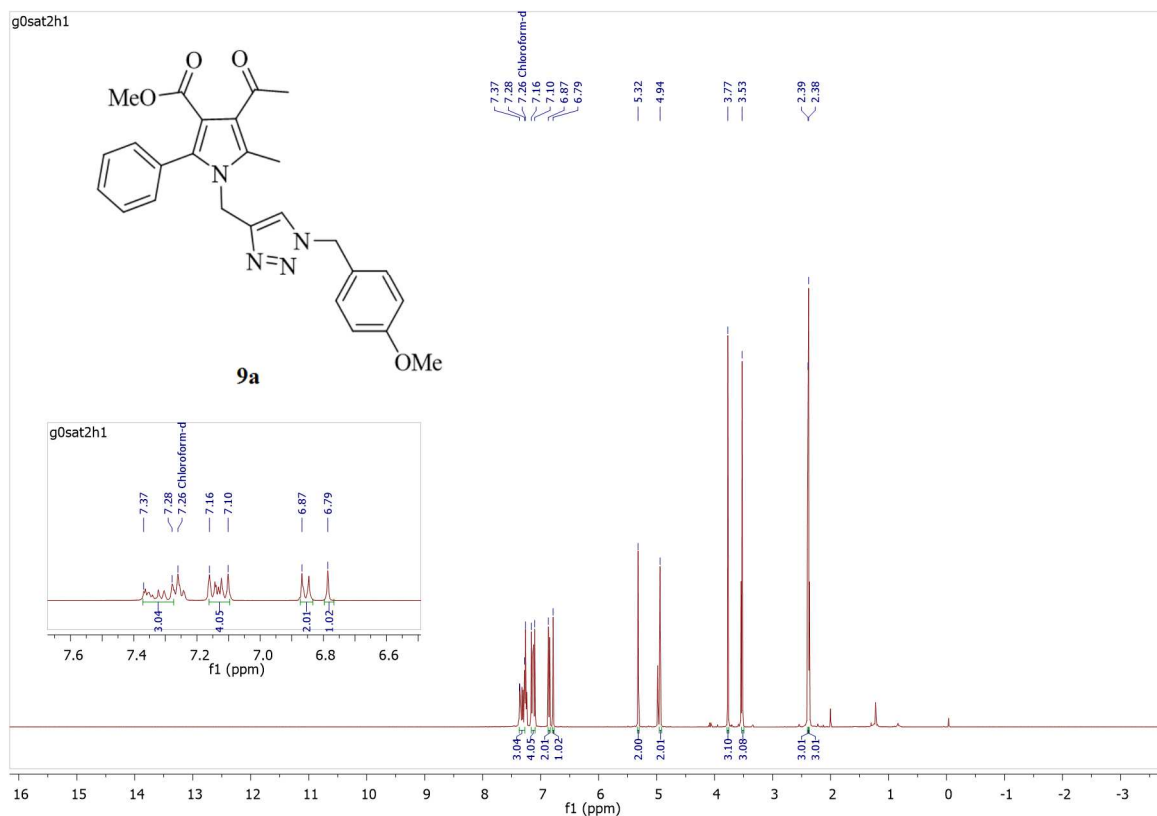
**Figura 39** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirrol **3b** em  $\text{CDCl}_3$ .



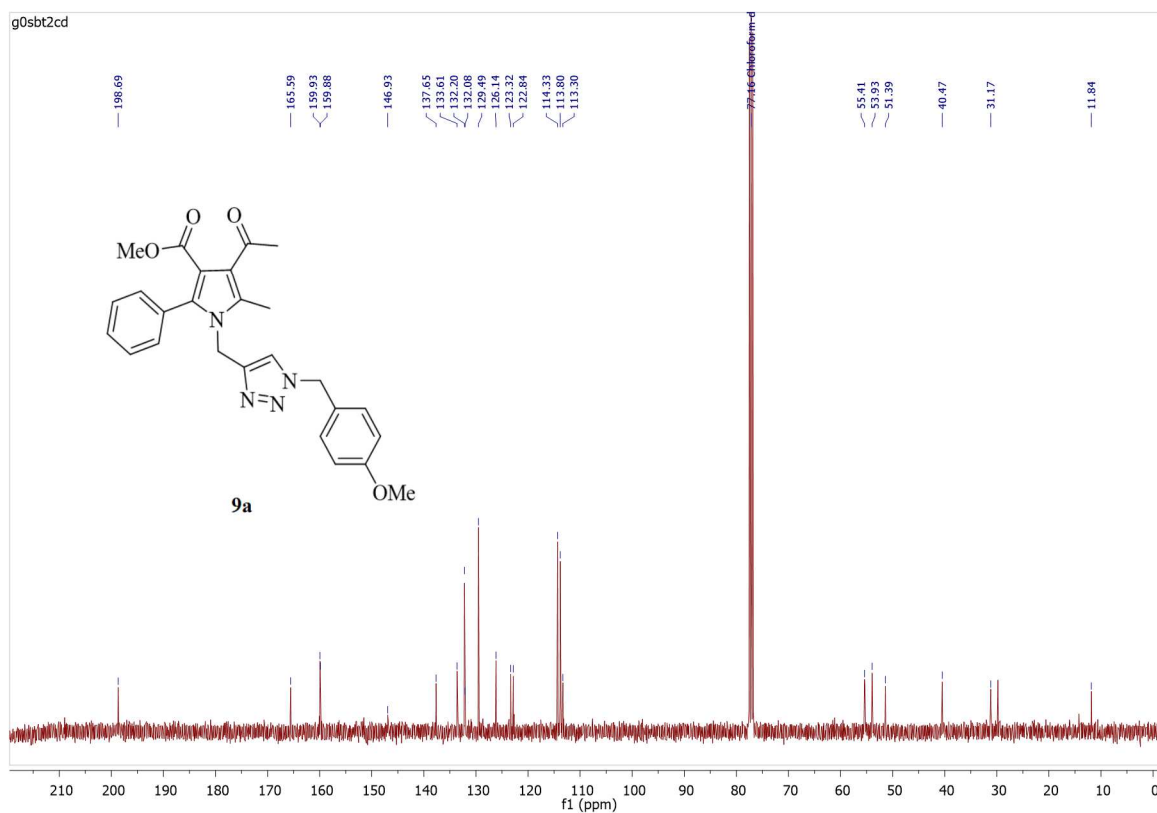
**Figura 40** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a** em CDCl<sub>3</sub>.



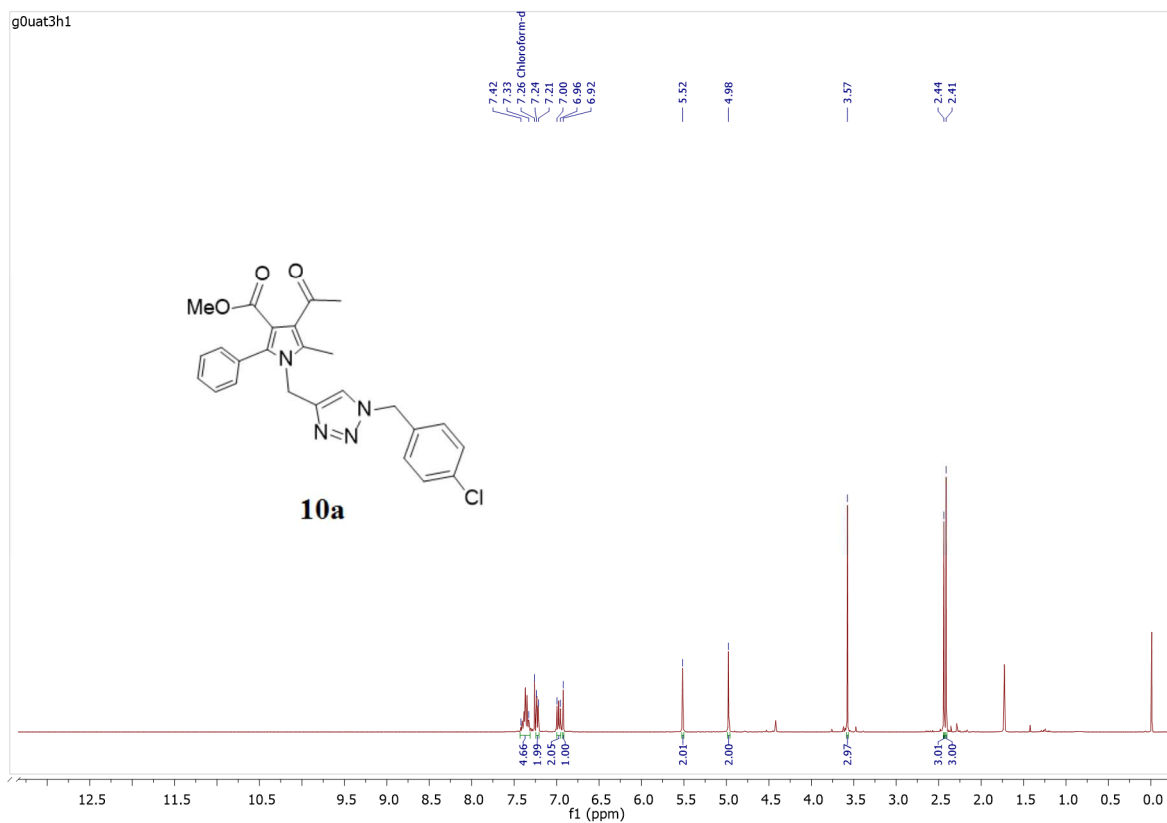
**Figura 41** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C 100 MHz CDCl<sub>3</sub> 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **8a** em CDCl<sub>3</sub>.



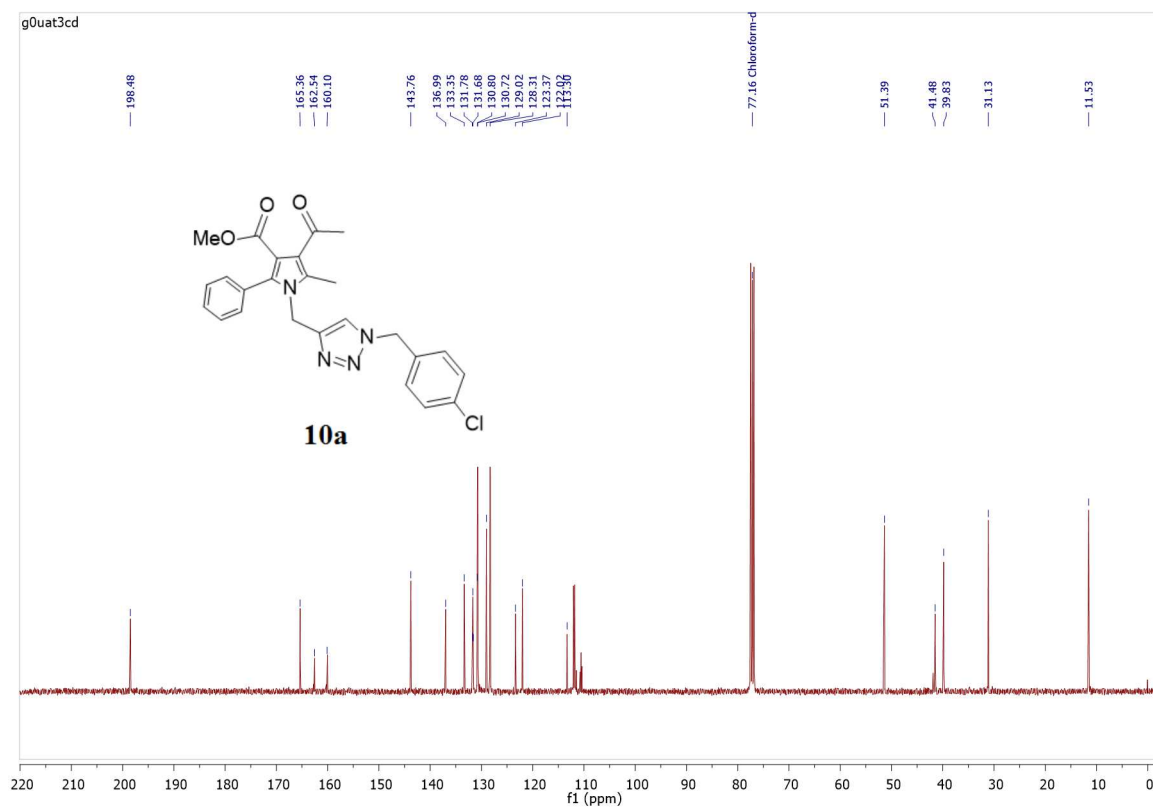
**Figura 42** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **9a** em  $\text{CDCl}_3$ .



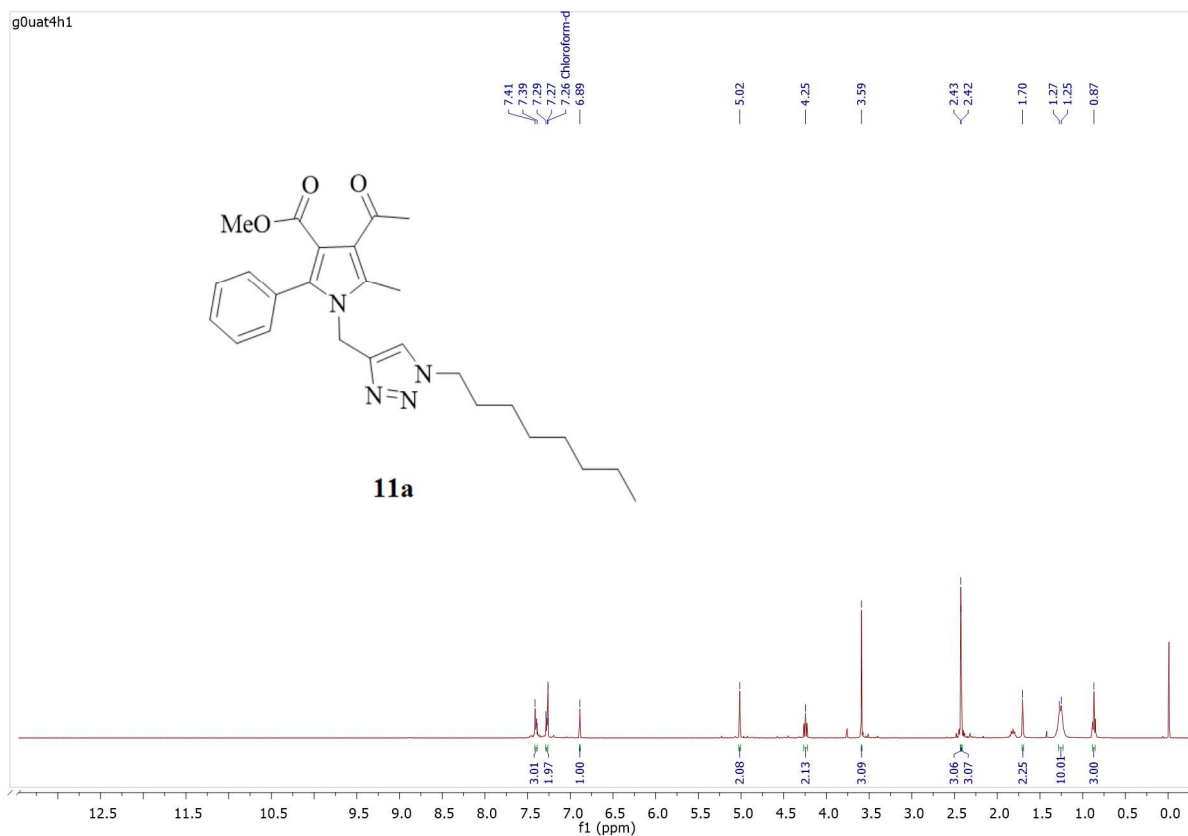
**Figura 43** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **9a** em  $\text{CDCl}_3$ .



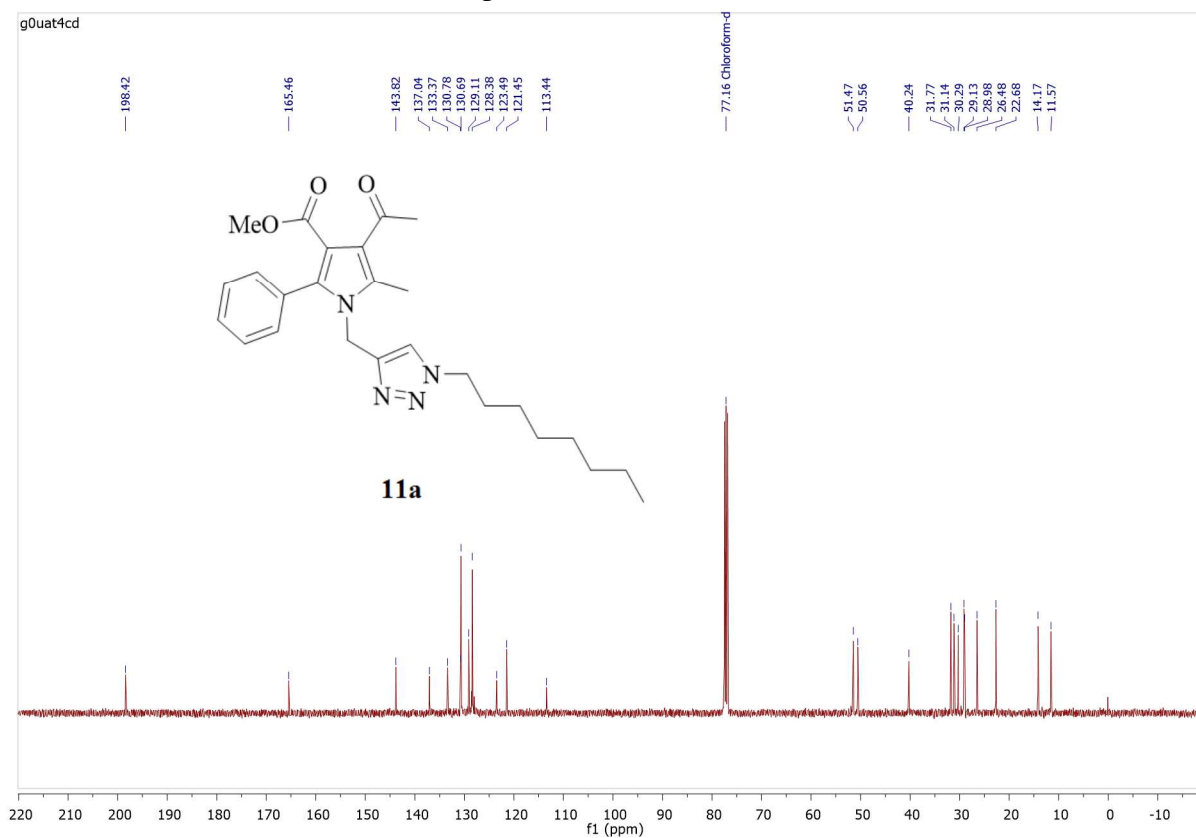
**Figura 44** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **10a** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 45** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **10a** em  $\text{CDCl}_3$ .

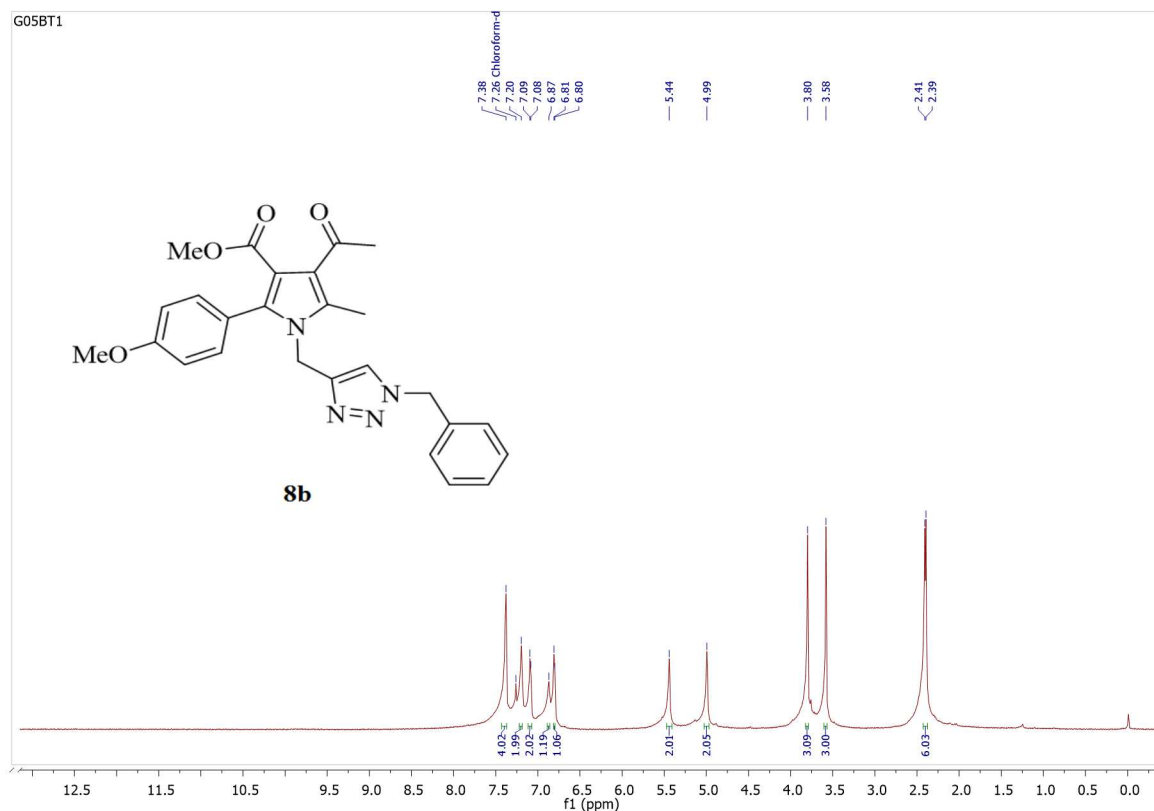


**Figura 46** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **11a** em  $\text{CDCl}_3$ .

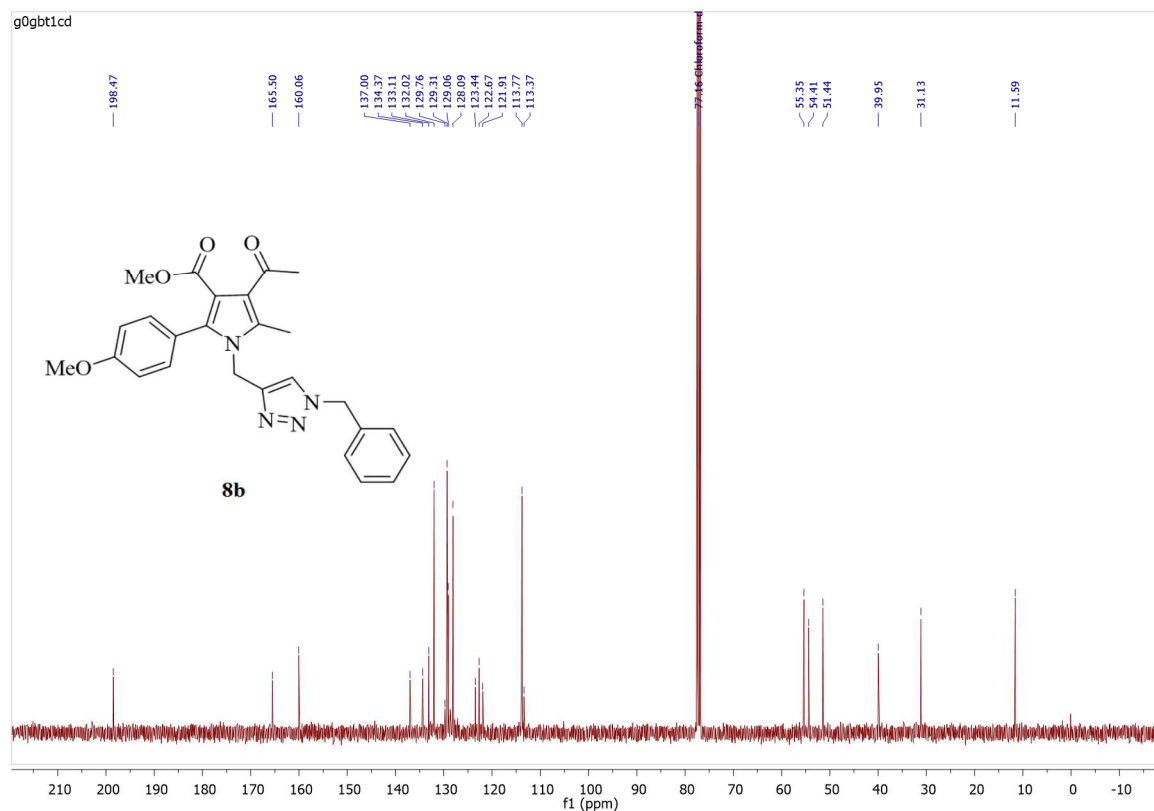


**Figura 47** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **11a** em  $\text{CDCl}_3$ .

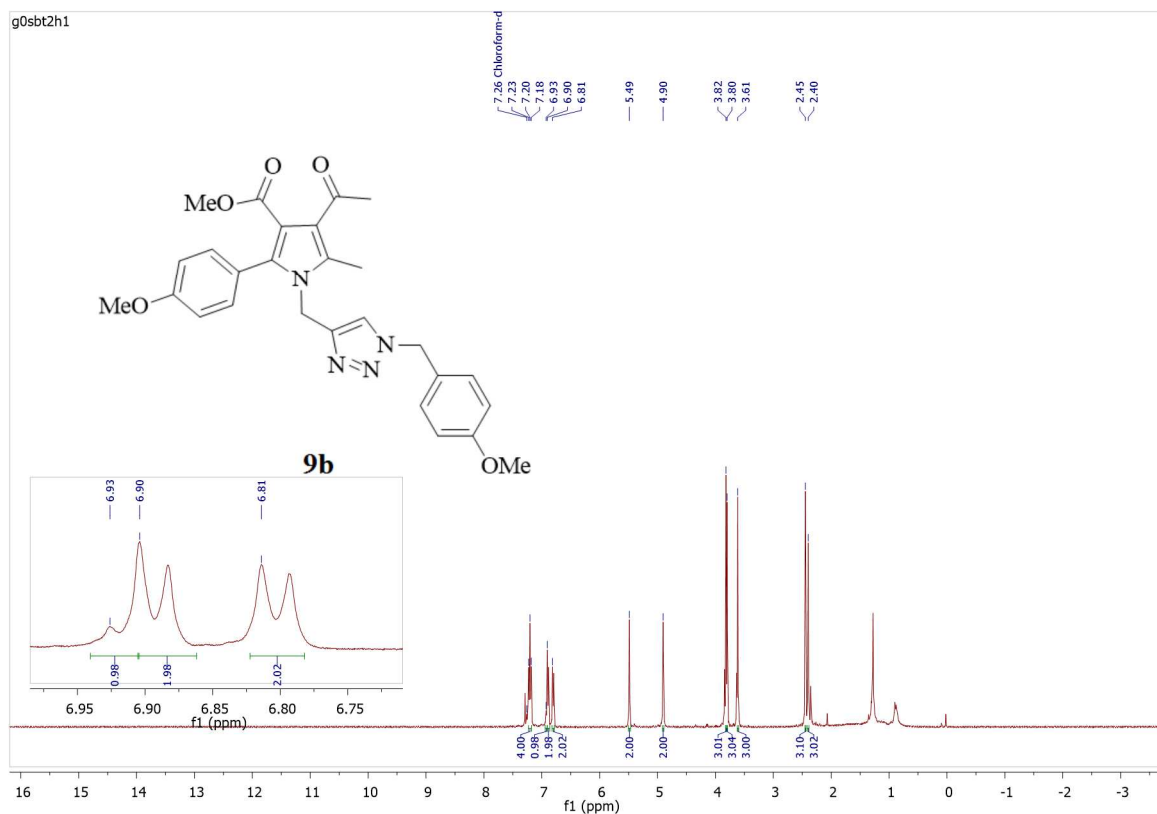




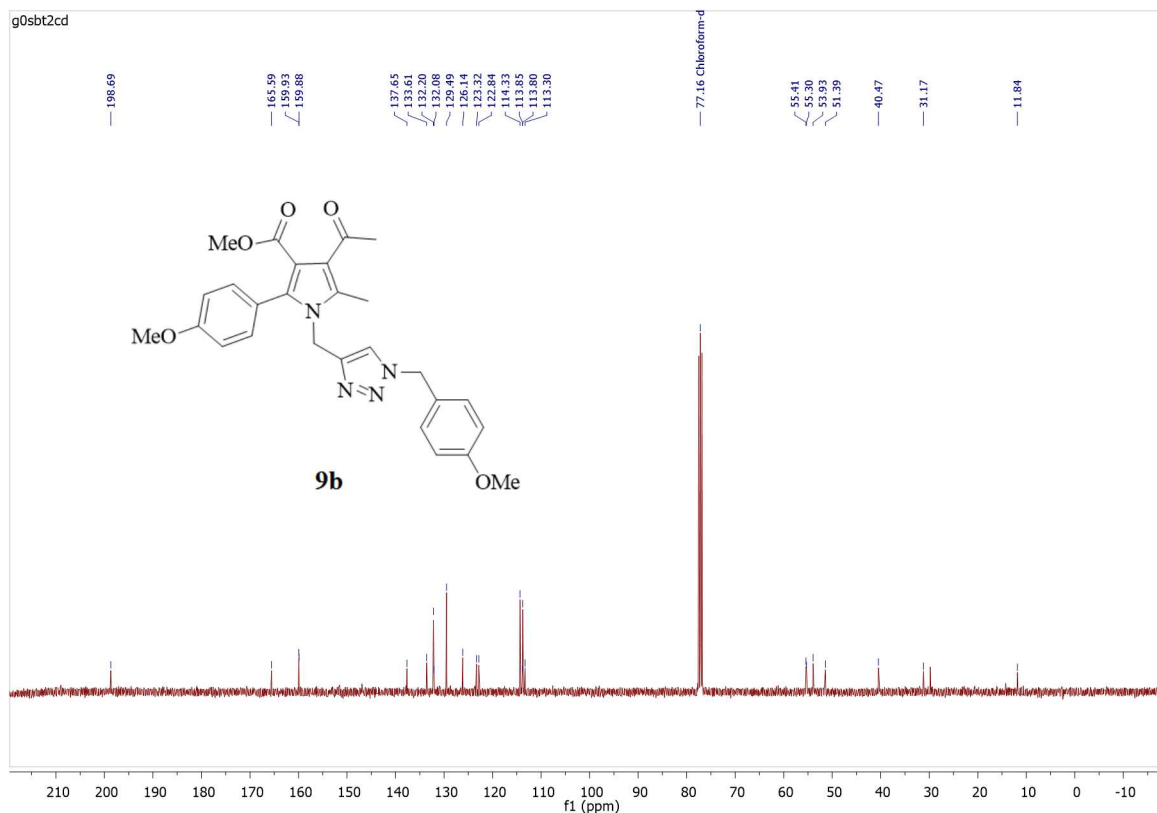
**Figura 48** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .



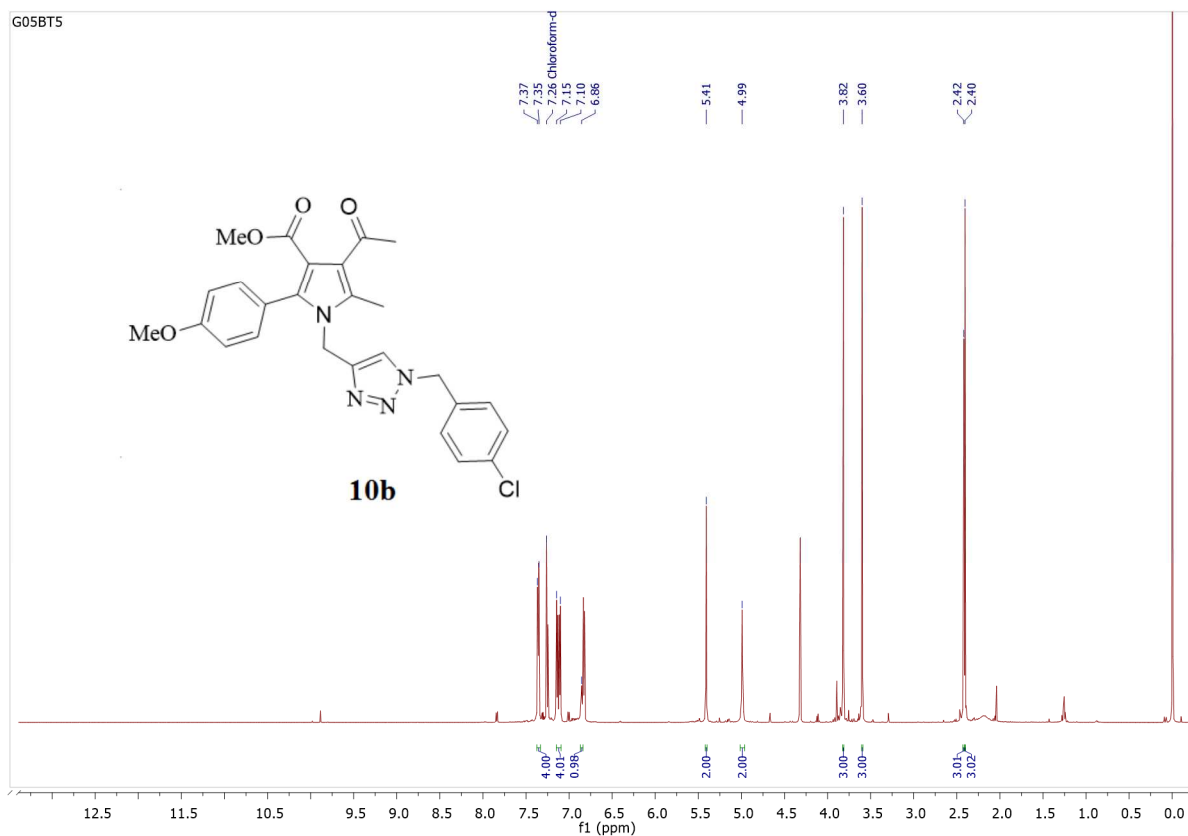
**Figura 49** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .



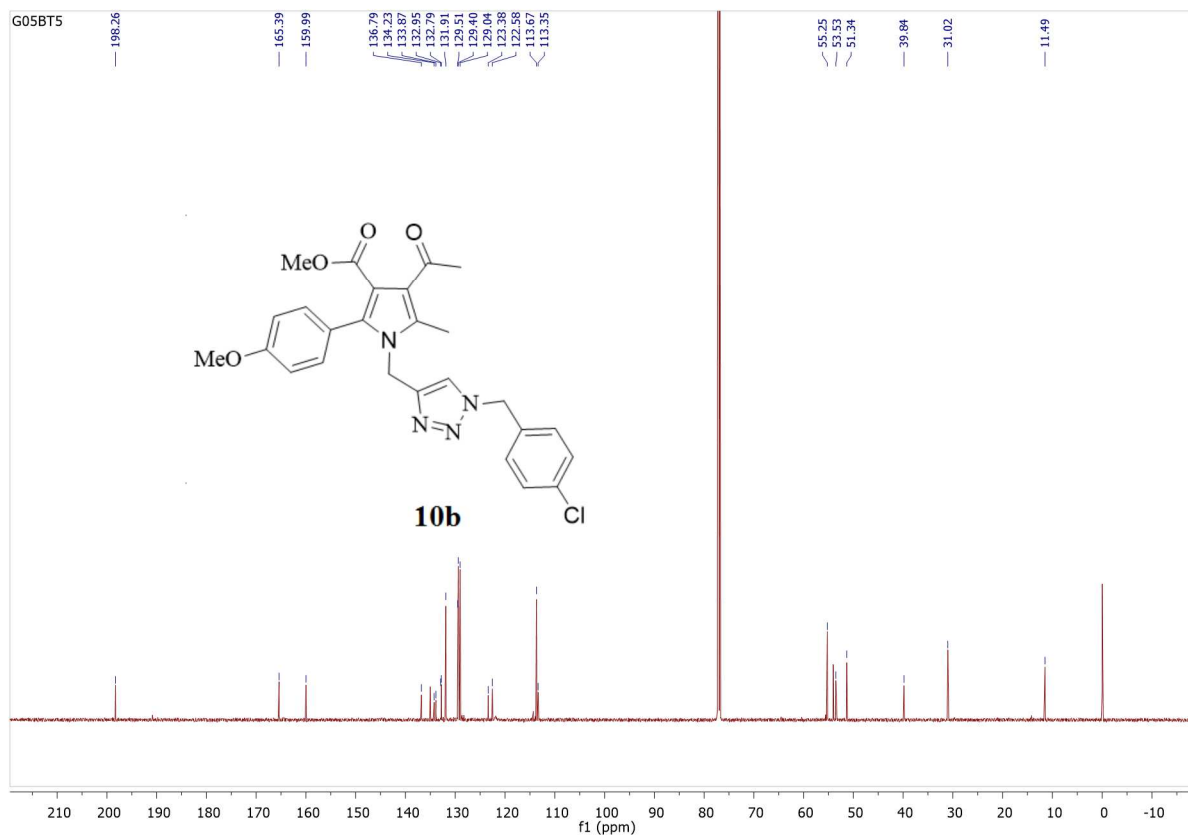
**Figura 50** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **9b** em CDCl<sub>3</sub>.



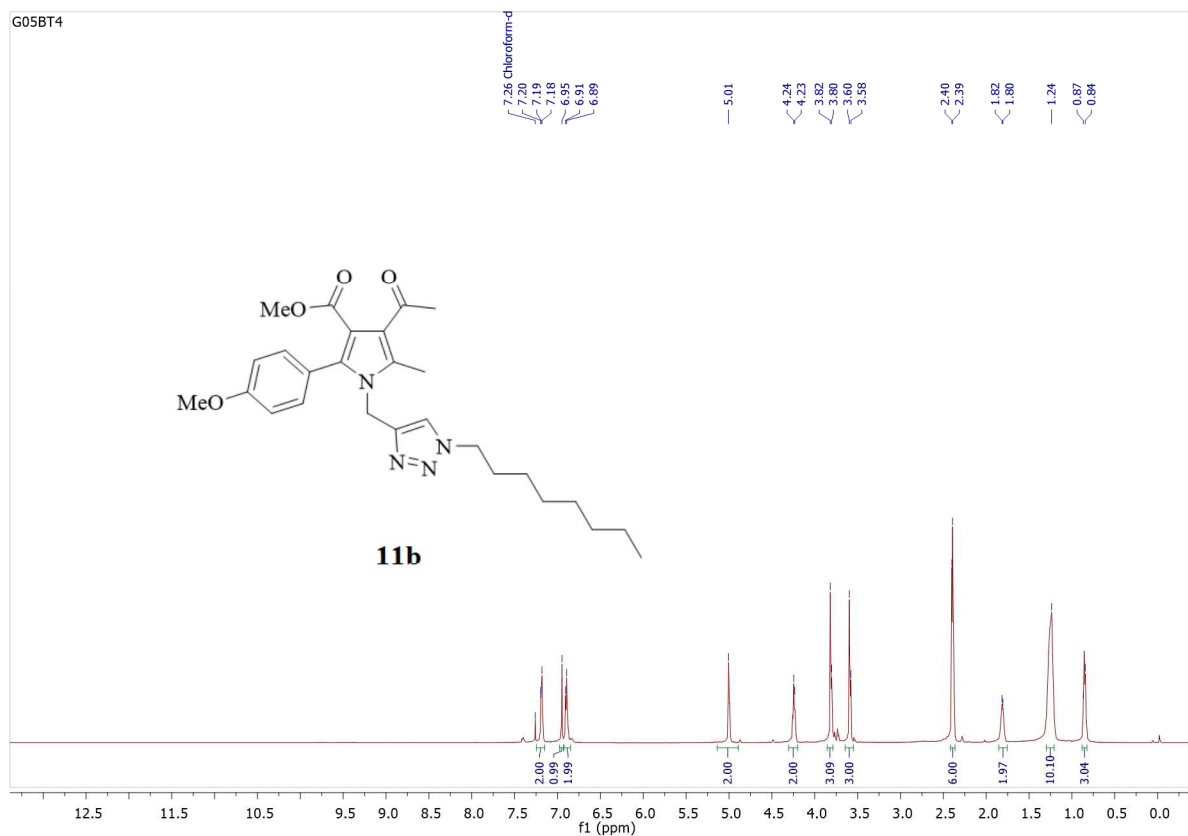
**Figura 51** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 100 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **9b** em CDCl<sub>3</sub>.



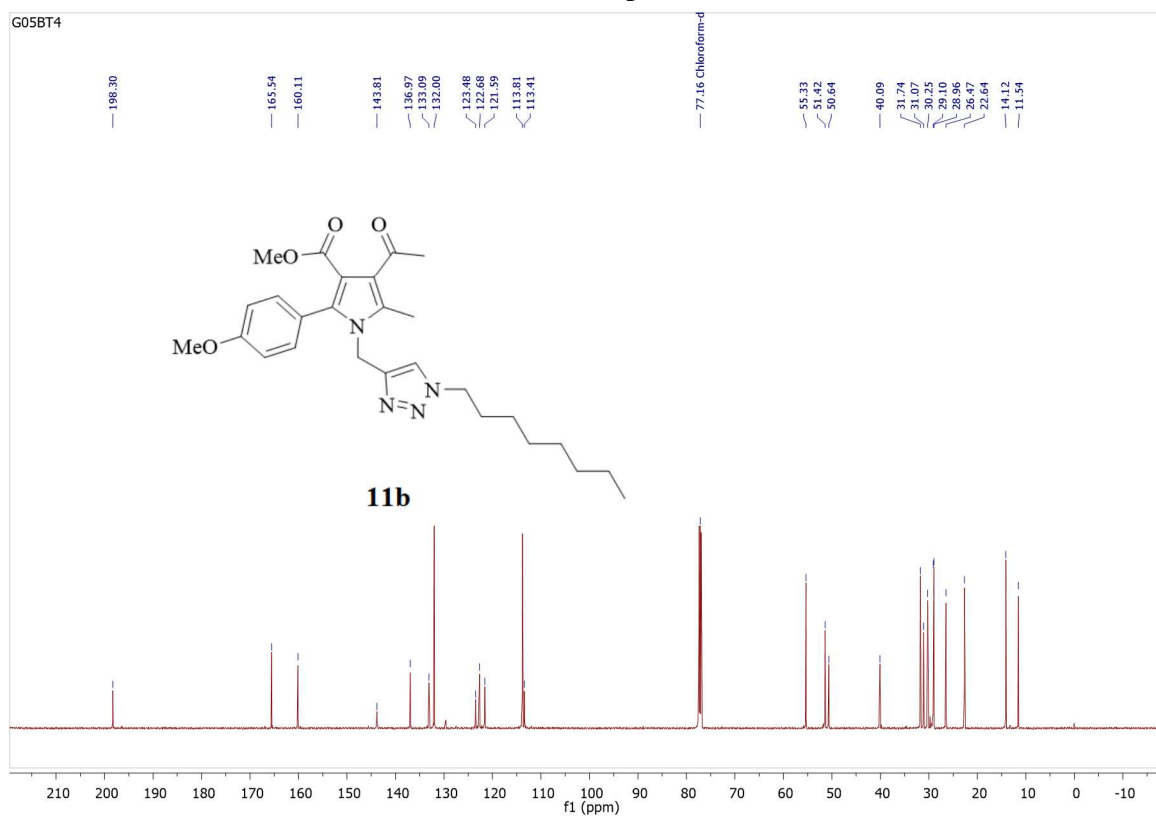
**Figura 52** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **10b** em  $\text{CDCl}_3$ .



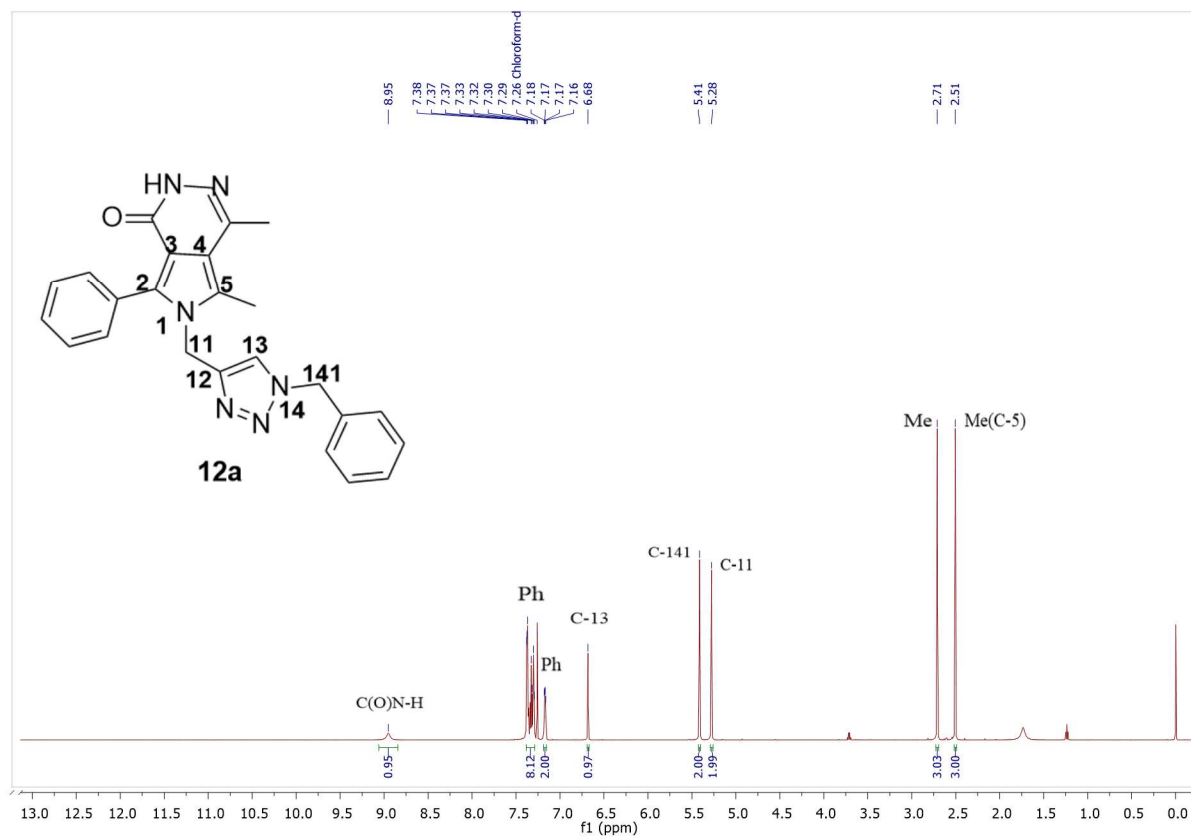
**Figura 53** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-Acetil-2-(metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-(4-clorobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1*H*-pirrol **10b** em  $\text{CDCl}_3$ .



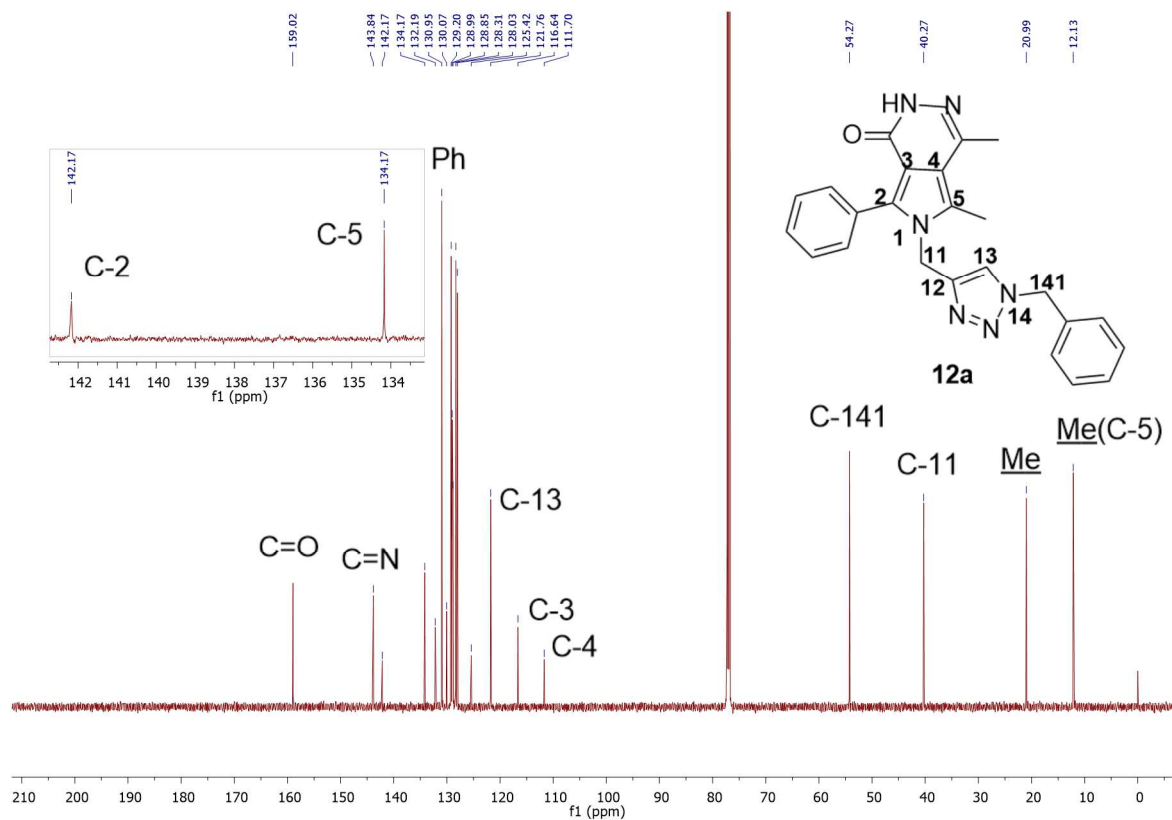
**Figura 54** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **11b** em  $\text{CDCl}_3$ .



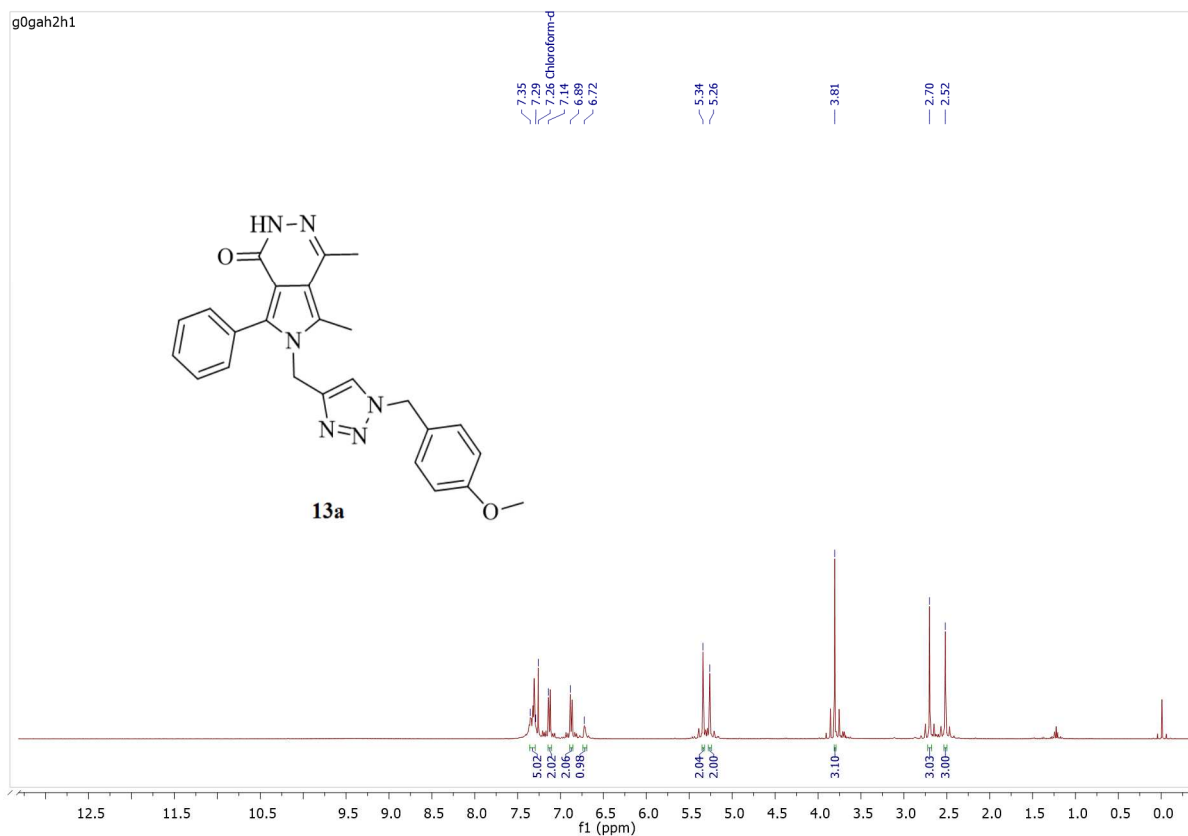
**Figura 55** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4-acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **11b** em  $\text{CDCl}_3$ .



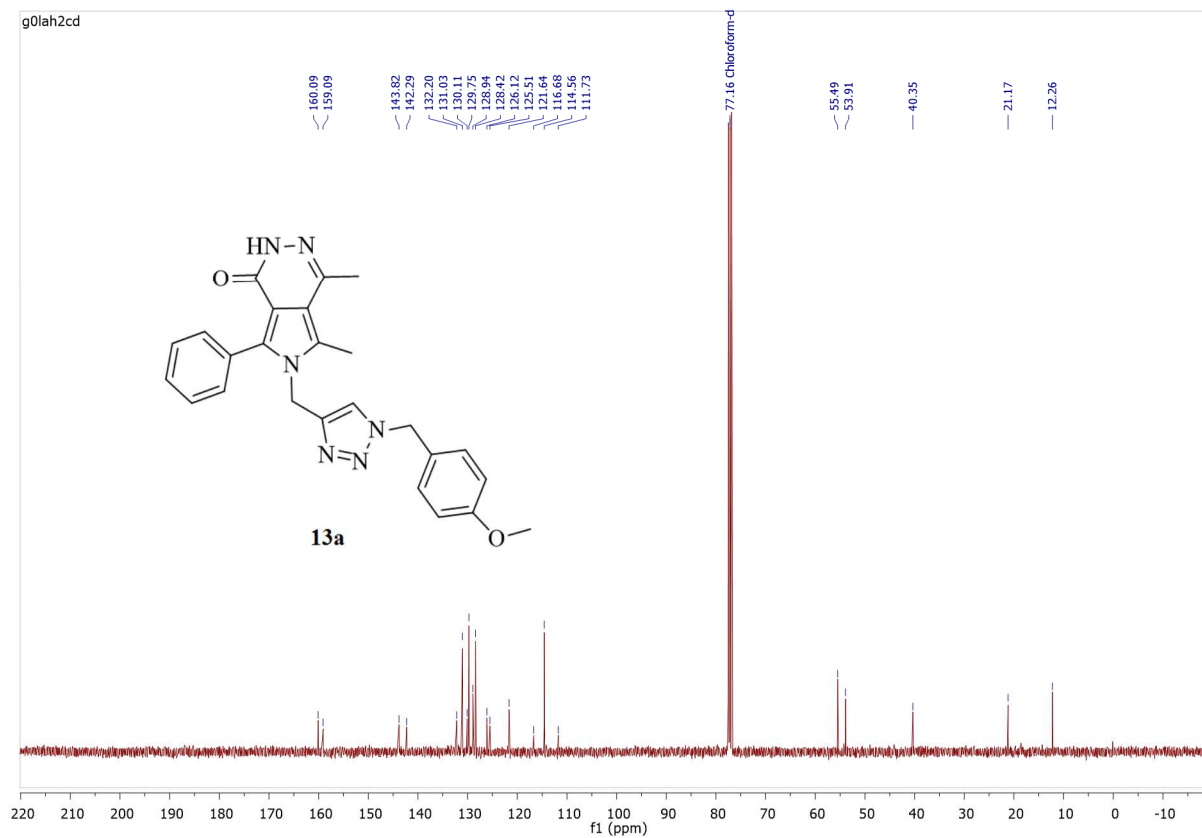
**Figura 56** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** em CDCl<sub>3</sub>.



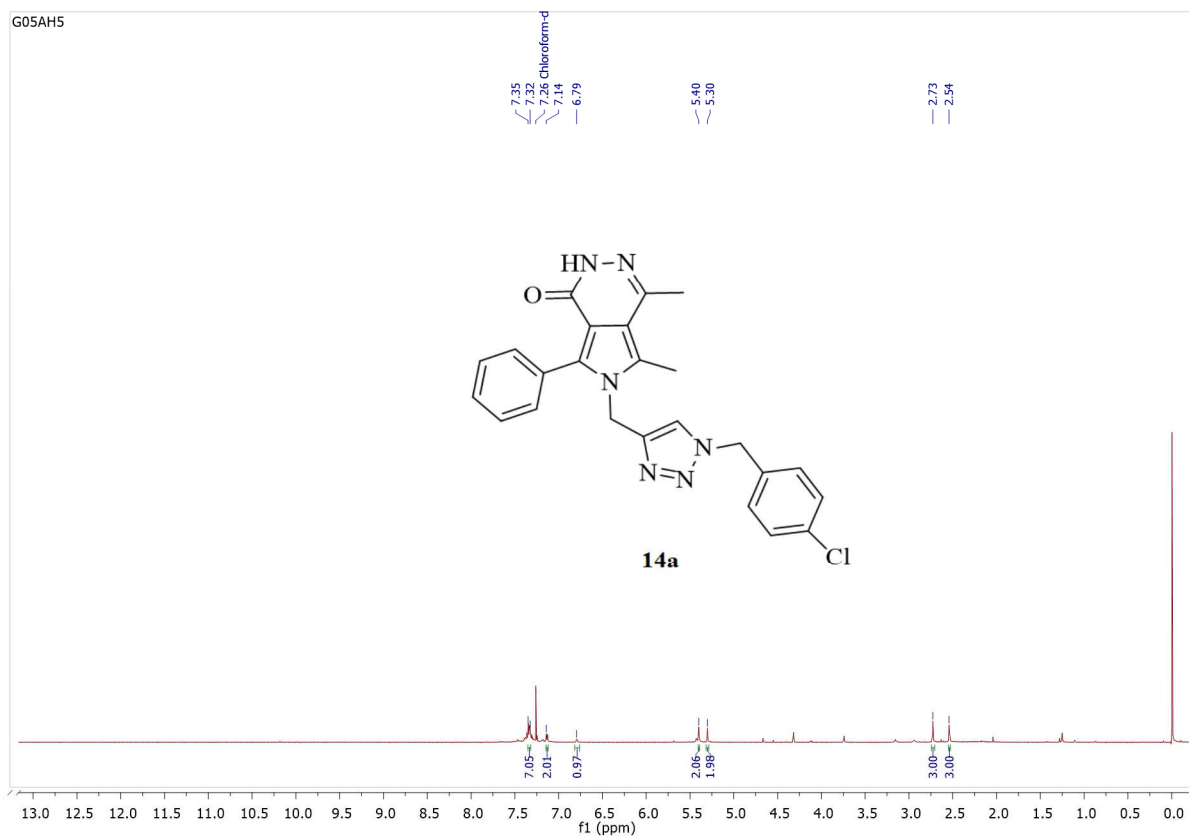
**Figura 57** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 100 MHz 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12a** em CDCl<sub>3</sub>.



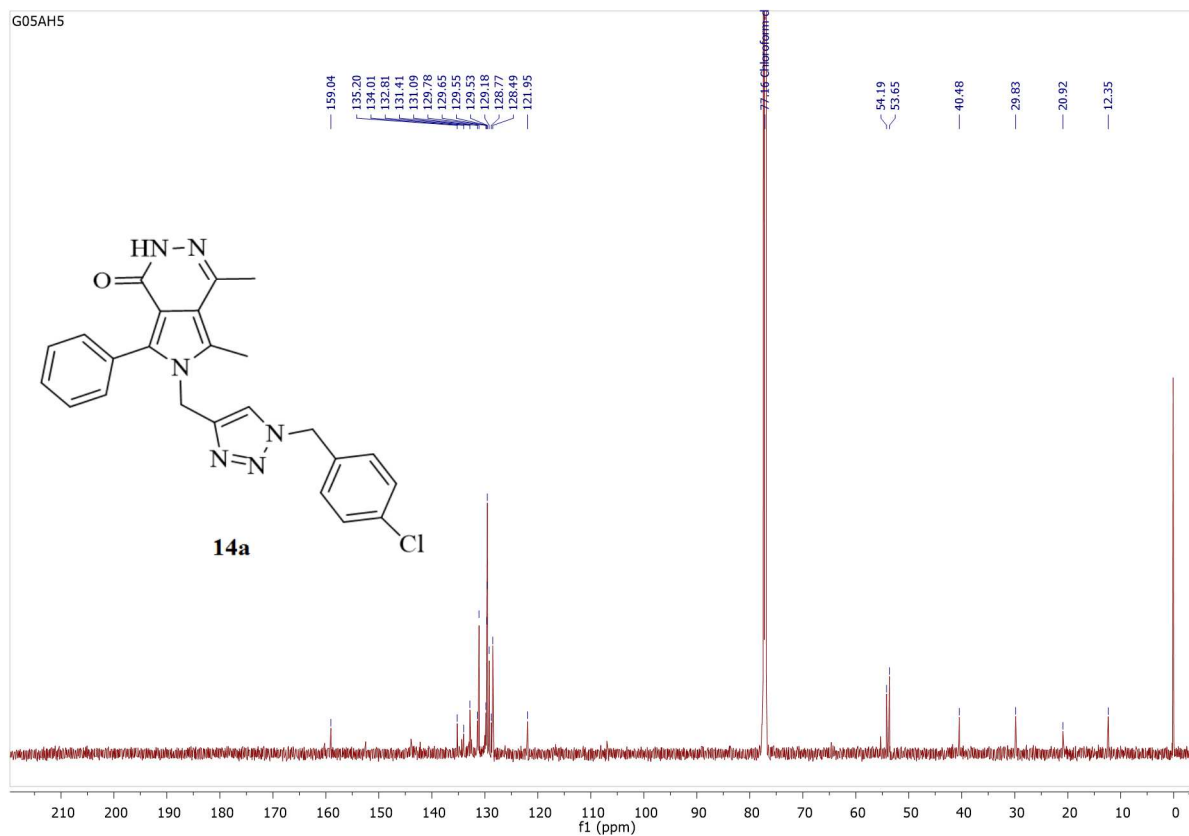
**Figura 58** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **13a** em  $\text{CDCl}_3$ .



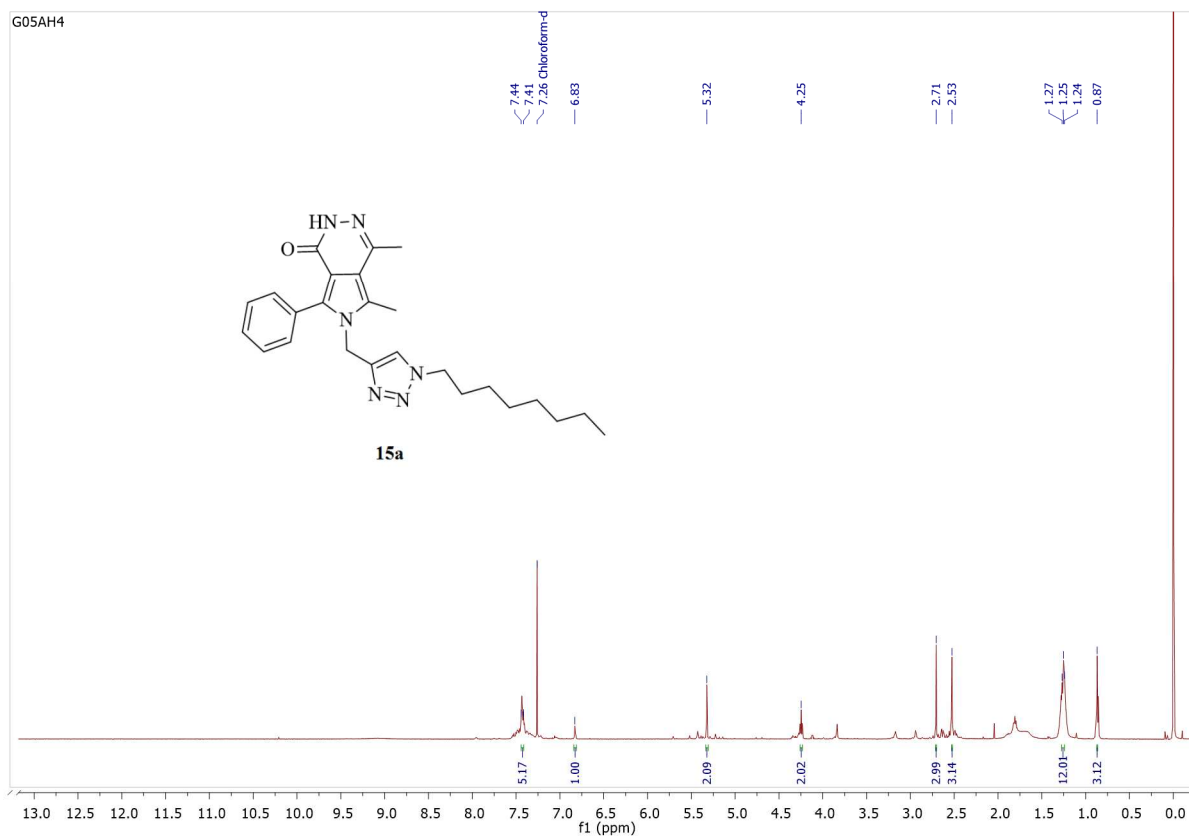
**Figura 59** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **13a** em  $\text{CDCl}_3$ .



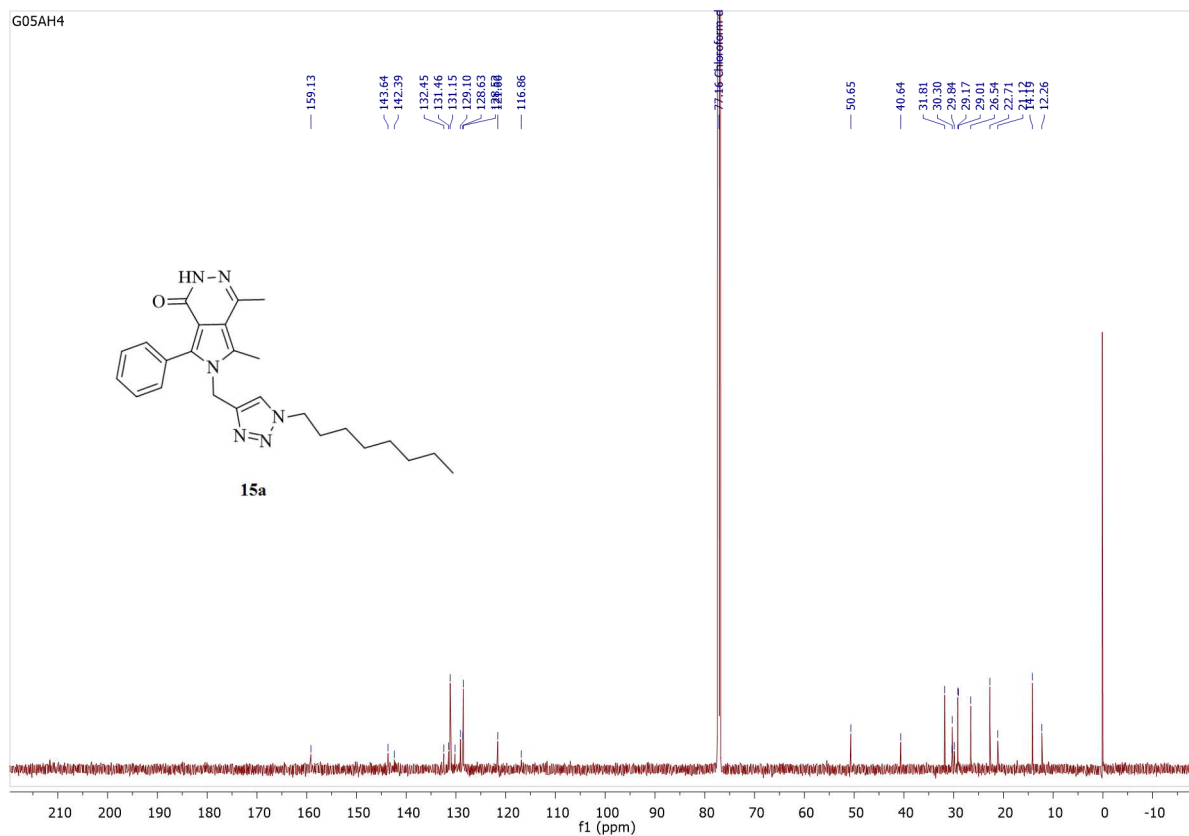
**Figura 60** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirolo[3,4-d]piridazin-1-ona **14a** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 61** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirolo[3,4-d]piridazin-1-ona **14a** em  $\text{CDCl}_3$ .

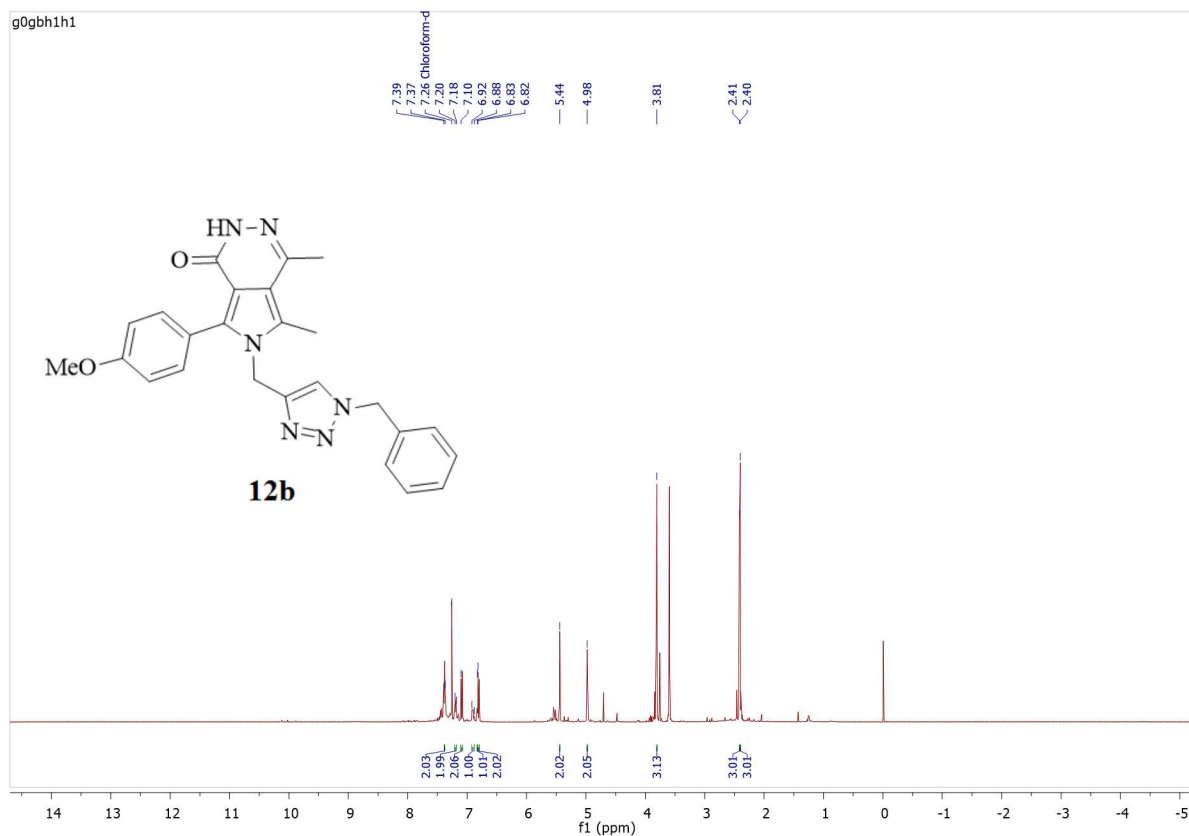


**Figura 62** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **15a** em  $\text{CDCl}_3$ .

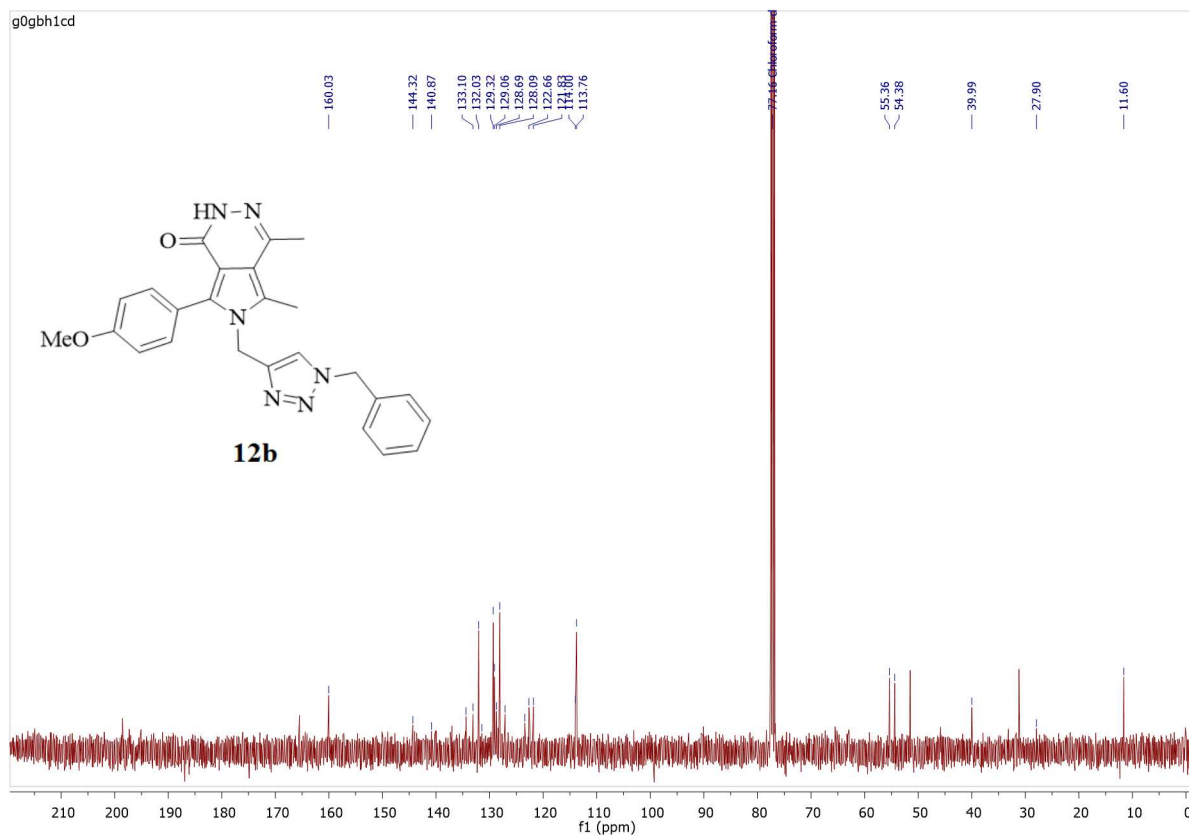


**Figura 63** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **15a** em  $\text{CDCl}_3$ .

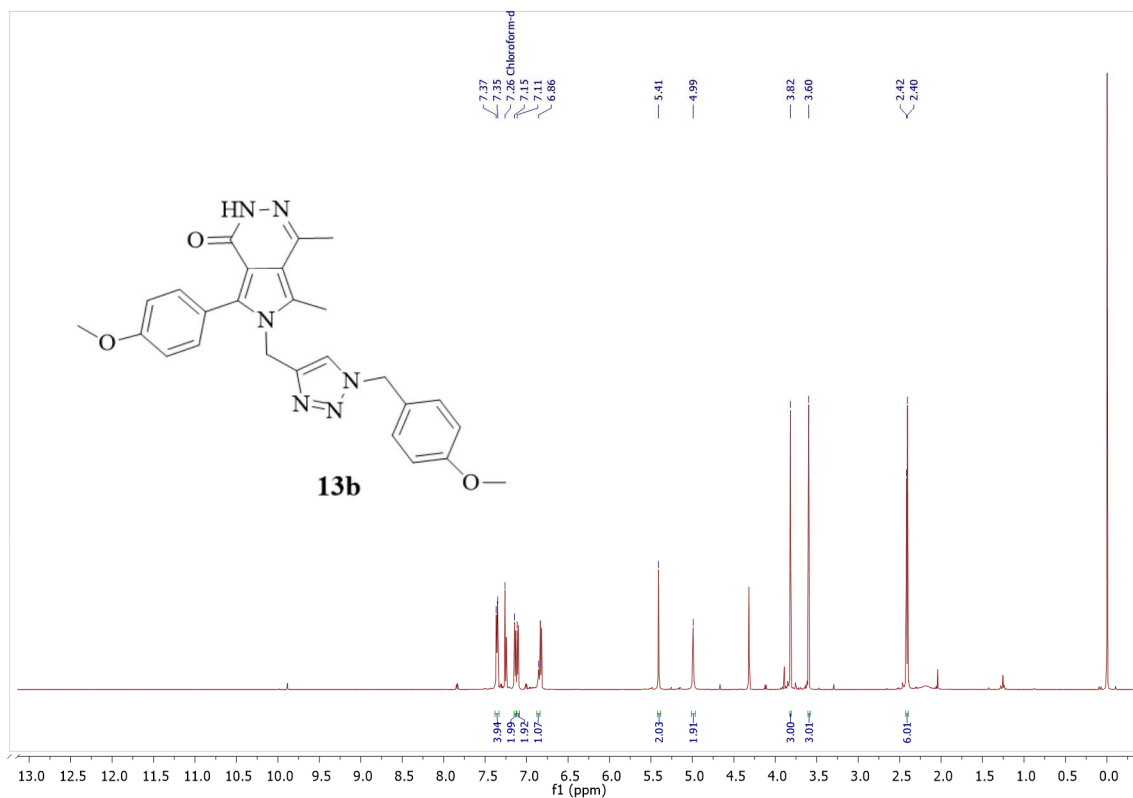




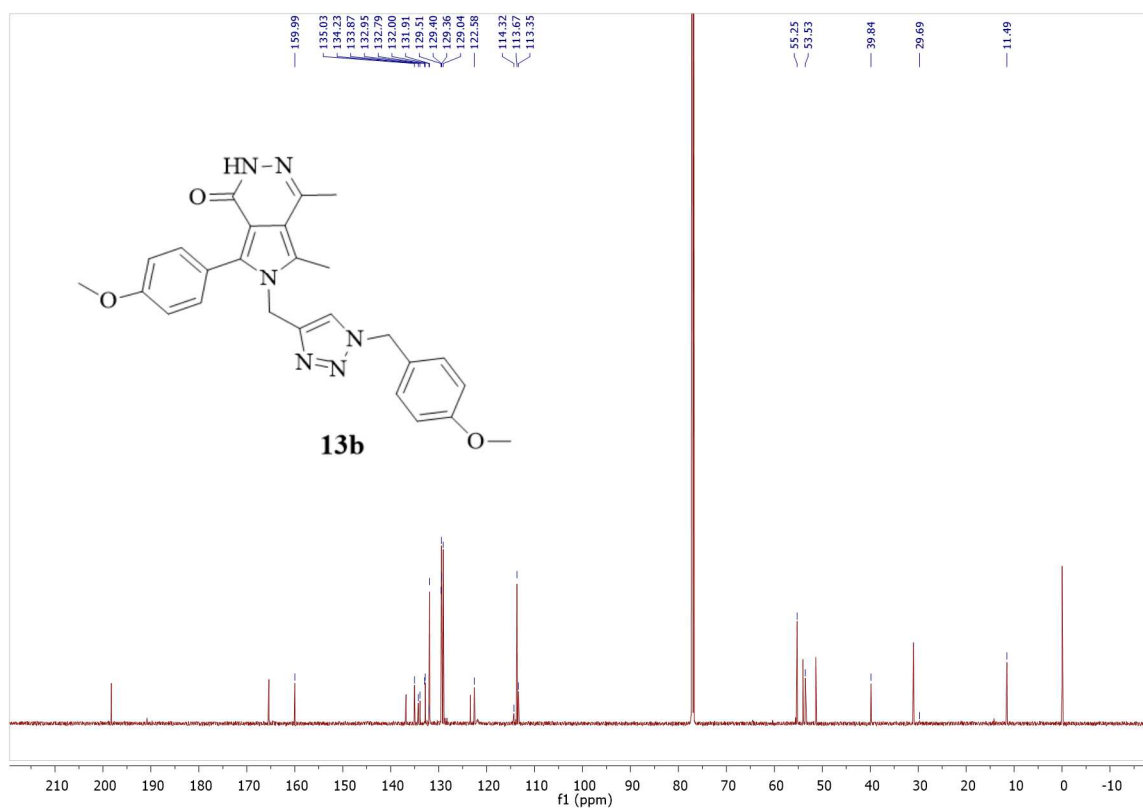
**Figura 64** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12b** em  $\text{CDCl}_3$ .



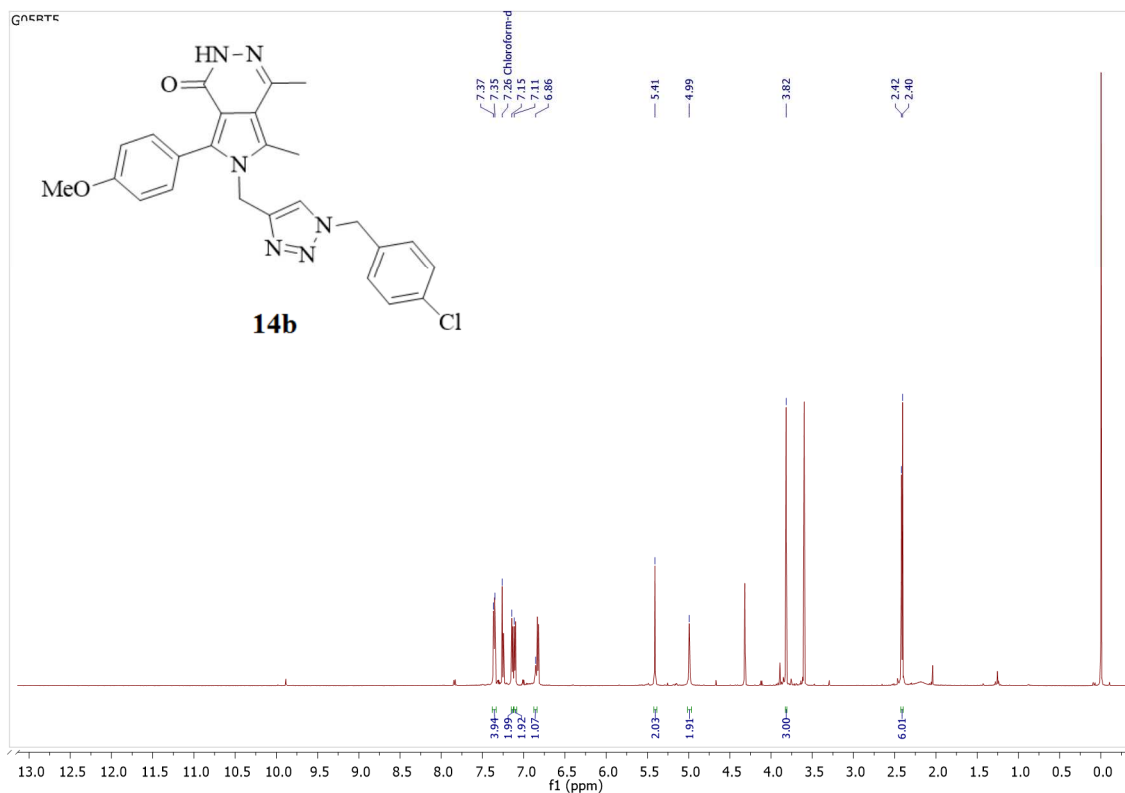
**Figura 65** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 6-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **12b** em  $\text{CDCl}_3$ .



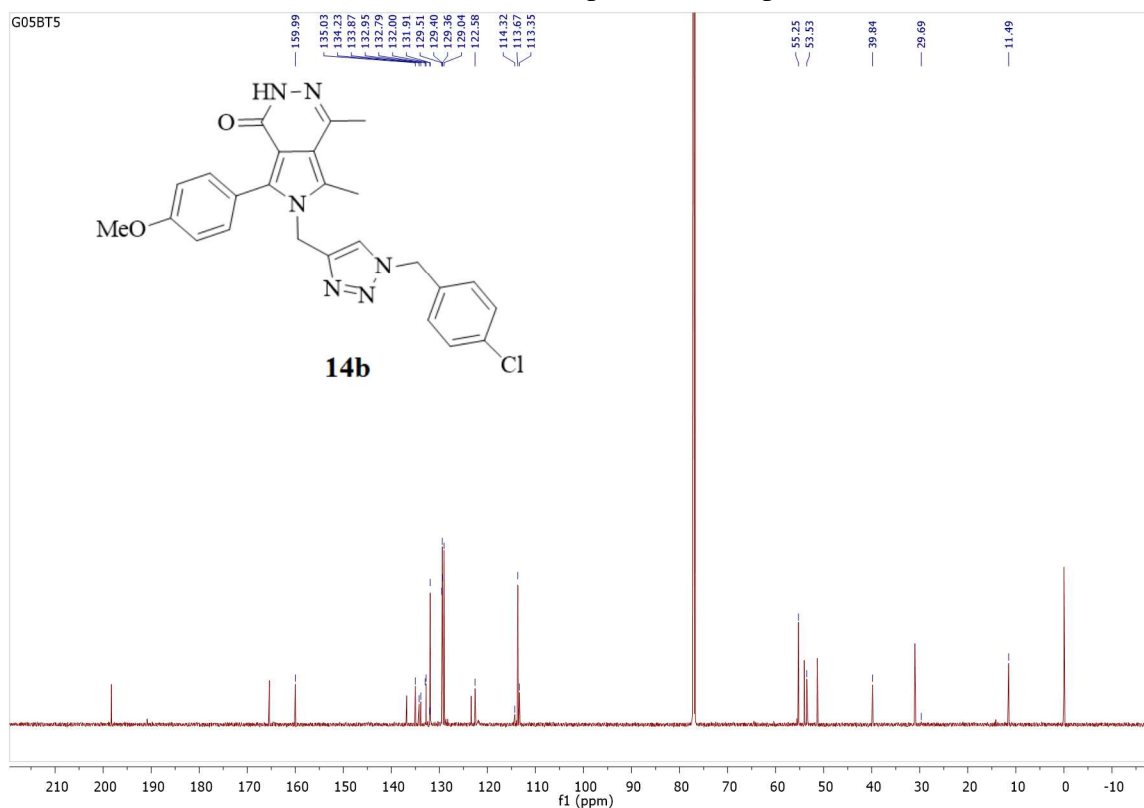
**Figura 66** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **13b** em  $\text{CDCl}_3$ .



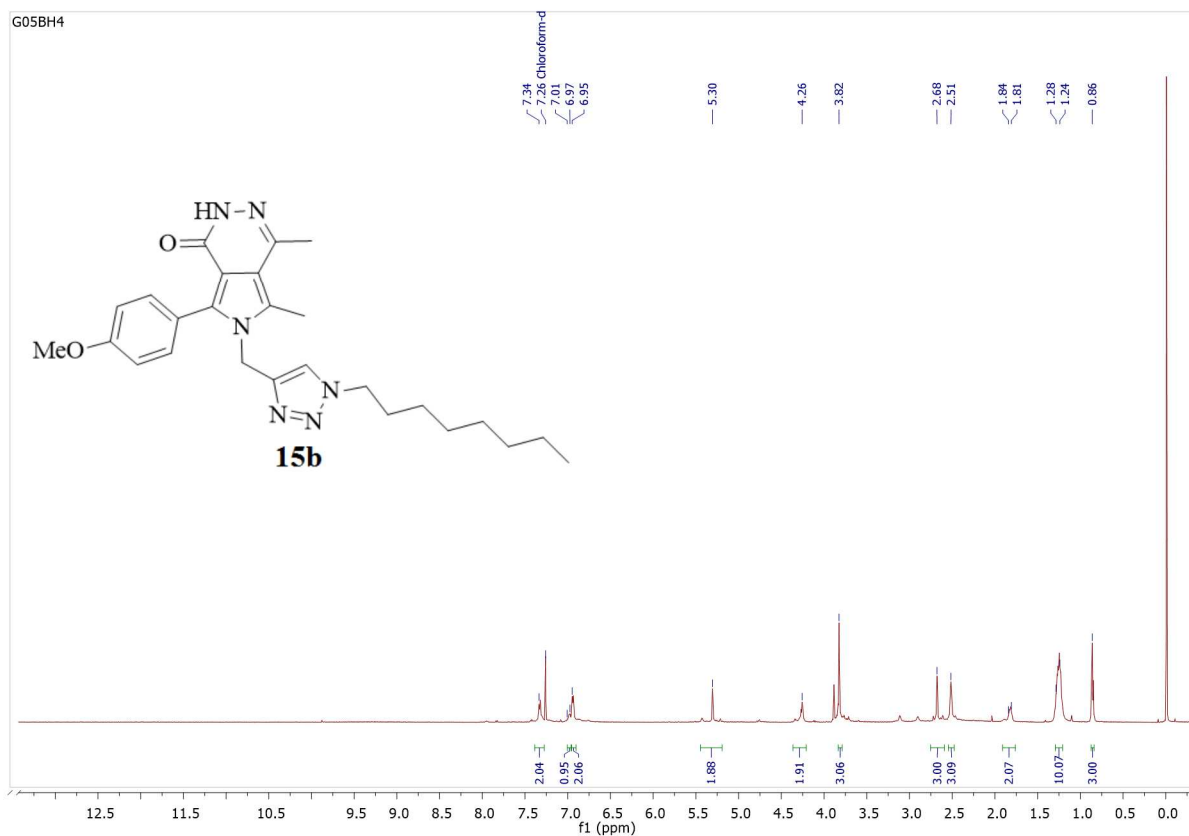
**Figura 67** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 6-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **13b** em  $\text{CDCl}_3$ .



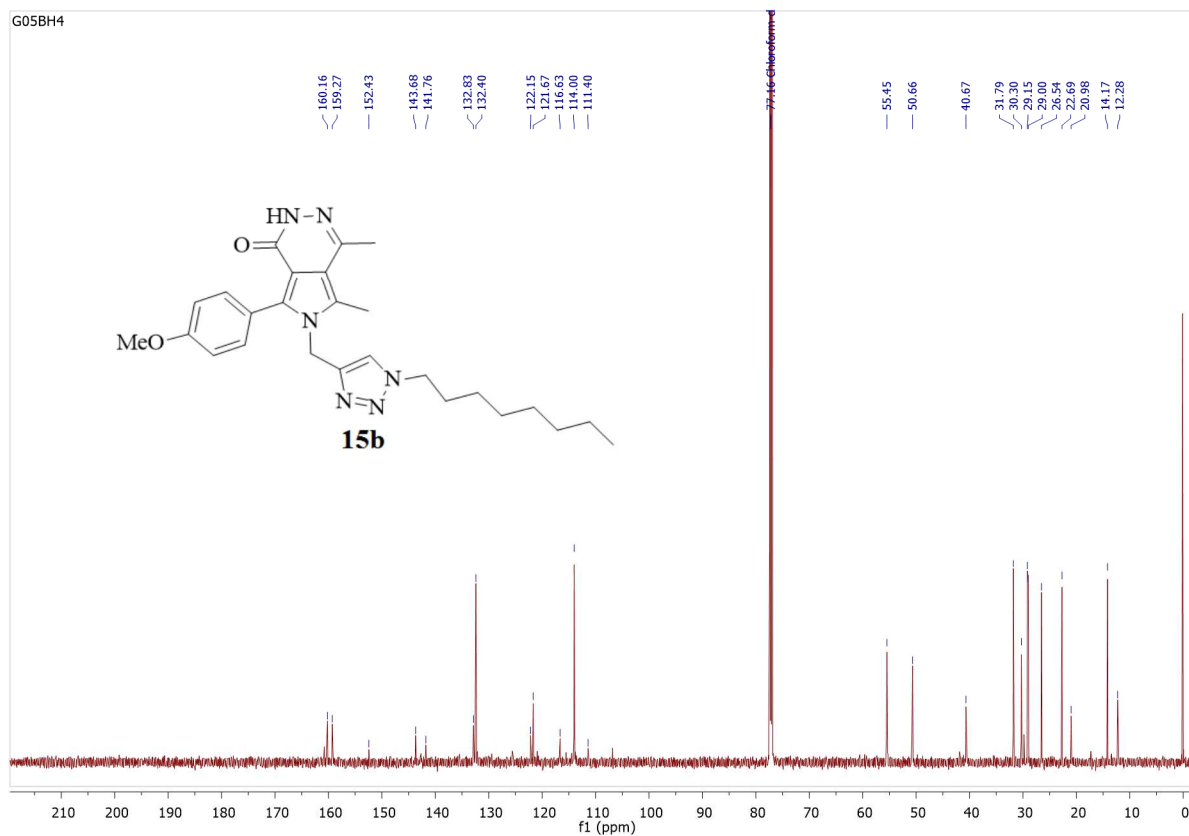
**Figura 68** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]piridazin-1-ona **14b** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 69** - Espectro de RMN <sup>13</sup>C a 100 MHz 6-((1-(4-clorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]piridazin-1-ona **14b** em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 70** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **15b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 71** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz 4,5-dimetil-6-((1-octil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]piridazin-1-ona **15b** em  $\text{CDCl}_3$ .

## 8.2. Dados de difração de raio X do composto 3a

### checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found.    CIF dictionary    Interpreting this report

### Datablock: I

---

Bond precision:    C-C = 0.0022 Å                      Wavelength=1.54178

Cell:                      a=10.3244 (3)              b=19.9176 (6)              c=8.2093 (2)  
                                     alpha=90                      beta=111.090 (1)              gamma=90

Temperature:              293 K

	Calculated	Reported
Volume	1575.06 (8)	1575.06 (8)
Space group	C c	C1c1
Hall group	C -2yc	C-2yc
Moiety formula	C18 H17 N O3	C18 H17 N O3
Sum formula	C18 H17 N O3	C18 H17 N O3
Mr	295.33	295.33
Dx, g cm <sup>-3</sup>	1.245	1.245
Z	4	4
Mu (mm <sup>-1</sup> )	0.689	0.689
F000	624.0	624.0
F000'	625.93	
h,k,lmax	12,23,9	12,23,9
Nref	2889 [ 1450]	2380
Tmin,Tmax	0.815,0.874	0.713,0.753
Tmin'	0.748	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.713 Tmax=0.753  
 AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 1.64/0.82                      Theta(max)= 68.240

R(reflections)= 0.0290 ( 2374)                      wR2(reflections)= 0.0797 ( 2380)

S = 1.051    Npar= 199

---

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format  
 test-name\_ALERT alert-type\_alert-level.  
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1. Crystal data and structure refinement for mmq0311\_0m-auto.

Identification code	mmq0311_0m-auto
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N O <sub>3</sub>
Formula weight	295.33
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C1c1
Unit cell dimensions	a = 10.3244(3) Å    alpha = 90 deg. b = 19.9176(6) Å    beta = 111.0900(10) deg. c = 8.2093(2) Å    gamma = 90 deg.
Volume	1575.06(8) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.245 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.689 mm <sup>-1</sup>
F(000)	624
Crystal size	0.422 x 0.247 x 0.196 mm
Theta range for data collection	6.35 to 68.24 deg.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 12, -16 ≤ k ≤ 23, -9 ≤ l ≤ 9
Reflections collected / unique	6170 / 2380 [R(int) = 0.0119]
Completeness to theta = 68.24	95.2 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.7130
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2380 / 2 / 199
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.051
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0290, wR <sub>2</sub> = 0.0796
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0291, wR <sub>2</sub> = 0.0797

Absolute structure parameter	0.11(19)
Extinction coefficient	none
Largest diff. peak and hole	0.144 and -0.085 e.A <sup>-3</sup>

---

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for mmq0311\_0m-auto. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(311)	3865(2)	6947(1)	6162(2)	69(1)
O(411)	1502(1)	5754(1)	5366(2)	72(1)
O(32)	2510(2)	6793(1)	3372(2)	70(1)
C(21)	6361(1)	6274(1)	4576(2)	37(1)
N(1)	5377(1)	5107(1)	4478(1)	37(1)
C(13)	8410(2)	4181(1)	6625(3)	72(1)
C(33)	1875(4)	7442(2)	3369(4)	109(1)
C(31)	3467(2)	6607(1)	4875(2)	44(1)
C(3)	4011(1)	5927(1)	4729(2)	39(1)
C(2)	5261(1)	5802(1)	4566(2)	36(1)
C(22)	6016(2)	6867(1)	3602(2)	44(1)
C(23)	7041(2)	7323(1)	3639(2)	54(1)
C(24)	8413(2)	7201(1)	4641(2)	57(1)
C(25)	8766(2)	6622(1)	5622(2)	56(1)
C(26)	7748(2)	6162(1)	5604(2)	46(1)
C(11)	6441(2)	4761(1)	3991(2)	43(1)
C(12)	7519(2)	4437(1)	5458(2)	49(1)
C(5)	4229(2)	4802(1)	4598(2)	40(1)
C(51)	4119(2)	4051(1)	4572(2)	54(1)
C(4)	3353(2)	5299(1)	4760(2)	41(1)
C(41)	2005(2)	5251(1)	4989(2)	50(1)
C(42)	1239(2)	4599(1)	4750(3)	76(1)

---

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for mmq0311\_0m-auto.

O(311)-C(31)	1.197(2)
O(411)-C(41)	1.218(2)
O(32)-C(31)	1.326(2)
O(32)-C(33)	1.450(3)

C(21)-C(26)	1.394(2)
C(21)-C(22)	1.3985(19)
C(21)-C(2)	1.4726(18)
N(1)-C(5)	1.3668(19)
N(1)-C(2)	1.3942(16)
N(1)-C(11)	1.4689(18)
C(13)-C(12)	1.179(3)
C(13)-H(13)	0.9300
C(33)-H(33A)	0.9600
C(33)-H(33B)	0.9600
C(33)-H(33C)	0.9600
C(31)-C(3)	1.4875(19)
C(3)-C(2)	1.367(2)
C(3)-C(4)	1.4285(19)
C(22)-C(23)	1.386(2)
C(22)-H(22)	0.9300
C(23)-C(24)	1.380(3)
C(23)-H(23)	0.9300
C(24)-C(25)	1.378(3)
C(24)-H(24)	0.9300
C(25)-C(26)	1.390(2)
C(25)-H(25)	0.9300
C(26)-H(26)	0.9300
C(11)-C(12)	1.463(2)
C(11)-H(11A)	0.9700
C(11)-H(11B)	0.9700
C(5)-C(4)	1.379(2)
C(5)-C(51)	1.4993(19)
C(51)-H(51A)	0.9600
C(51)-H(51B)	0.9600
C(51)-H(51C)	0.9600
C(4)-C(41)	1.473(2)
C(41)-C(42)	1.497(2)
C(42)-H(42A)	0.9600
C(42)-H(42B)	0.9600
C(42)-H(42C)	0.9600
C(31)-O(32)-C(33)	115.82(18)
C(26)-C(21)-C(22)	118.48(13)
C(26)-C(21)-C(2)	121.56(12)
C(22)-C(21)-C(2)	119.89(12)
C(5)-N(1)-C(2)	110.19(12)
C(5)-N(1)-C(11)	124.36(11)
C(2)-N(1)-C(11)	124.49(12)
C(12)-C(13)-H(13)	180.0
O(32)-C(33)-H(33A)	109.5
O(32)-C(33)-H(33B)	109.5
H(33A)-C(33)-H(33B)	109.5
O(32)-C(33)-H(33C)	109.5
H(33A)-C(33)-H(33C)	109.5
H(33B)-C(33)-H(33C)	109.5



C(21)-C(22)	1.3985(19)
C(21)-C(2)	1.4726(18)
N(1)-C(5)	1.3668(19)
N(1)-C(2)	1.3942(16)
N(1)-C(11)	1.4689(18)
C(13)-C(12)	1.179(3)
C(13)-H(13)	0.9300
C(33)-H(33A)	0.9600
C(33)-H(33B)	0.9600
C(33)-H(33C)	0.9600
C(31)-C(3)	1.4875(19)
C(3)-C(2)	1.367(2)
C(3)-C(4)	1.4285(19)
C(22)-C(23)	1.386(2)
C(22)-H(22)	0.9300
C(23)-C(24)	1.380(3)
C(23)-H(23)	0.9300
C(24)-C(25)	1.378(3)
C(24)-H(24)	0.9300
C(25)-C(26)	1.390(2)
C(25)-H(25)	0.9300
C(26)-H(26)	0.9300
C(11)-C(12)	1.463(2)
C(11)-H(11A)	0.9700
C(11)-H(11B)	0.9700
C(5)-C(4)	1.379(2)
C(5)-C(51)	1.4993(19)
C(51)-H(51A)	0.9600
C(51)-H(51B)	0.9600
C(51)-H(51C)	0.9600
C(4)-C(41)	1.473(2)
C(41)-C(42)	1.497(2)
C(42)-H(42A)	0.9600
C(42)-H(42B)	0.9600
C(42)-H(42C)	0.9600
C(31)-O(32)-C(33)	115.82(18)
C(26)-C(21)-C(22)	118.48(13)
C(26)-C(21)-C(2)	121.56(12)
C(22)-C(21)-C(2)	119.89(12)
C(5)-N(1)-C(2)	110.19(12)
C(5)-N(1)-C(11)	124.36(11)
C(2)-N(1)-C(11)	124.49(12)
C(12)-C(13)-H(13)	180.0
O(32)-C(33)-H(33A)	109.5
O(32)-C(33)-H(33B)	109.5
H(33A)-C(33)-H(33B)	109.5
O(32)-C(33)-H(33C)	109.5
H(33A)-C(33)-H(33C)	109.5
H(33B)-C(33)-H(33C)	109.5
O(311)-C(31)-C(3)	124.55(13)

O(32)-C(31)-C(3)	110.84(12)
C(2)-C(3)-C(4)	108.37(12)
C(2)-C(3)-C(31)	124.79(12)
C(4)-C(3)-C(31)	126.83(13)
C(3)-C(2)-N(1)	106.68(11)
C(3)-C(2)-C(21)	129.56(12)
N(1)-C(2)-C(21)	123.67(12)
C(23)-C(22)-C(21)	120.28(14)
C(23)-C(22)-H(22)	119.9
C(21)-C(22)-H(22)	119.9
C(24)-C(23)-C(22)	120.70(14)
C(24)-C(23)-H(23)	119.6
C(22)-C(23)-H(23)	119.6
C(25)-C(24)-C(23)	119.62(14)
C(25)-C(24)-H(24)	120.2
C(23)-C(24)-H(24)	120.2
C(24)-C(25)-C(26)	120.33(15)
C(24)-C(25)-H(25)	119.8
C(26)-C(25)-H(25)	119.8
C(25)-C(26)-C(21)	120.57(13)
C(25)-C(26)-H(26)	119.7
C(21)-C(26)-H(26)	119.7
C(12)-C(11)-N(1)	113.84(11)
C(12)-C(11)-H(11A)	108.8
N(1)-C(11)-H(11A)	108.8
C(12)-C(11)-H(11B)	108.8
N(1)-C(11)-H(11B)	108.8
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.7
C(13)-C(12)-C(11)	178.43(18)
N(1)-C(5)-C(4)	107.69(12)
N(1)-C(5)-C(51)	120.36(14)
C(4)-C(5)-C(51)	131.94(14)
C(5)-C(51)-H(51A)	109.5
C(5)-C(51)-H(51B)	109.5
H(51A)-C(51)-H(51B)	109.5
C(5)-C(51)-H(51C)	109.5
H(51A)-C(51)-H(51C)	109.5
H(51B)-C(51)-H(51C)	109.5
C(5)-C(4)-C(3)	107.08(12)
C(5)-C(4)-C(41)	130.46(13)
C(3)-C(4)-C(41)	122.44(13)
O(411)-C(41)-C(4)	119.23(15)
O(411)-C(41)-C(42)	119.57(17)
C(4)-C(41)-C(42)	121.19(16)
C(41)-C(42)-H(42A)	109.5
C(41)-C(42)-H(42B)	109.5
H(42A)-C(42)-H(42B)	109.5
C(41)-C(42)-H(42C)	109.5
H(42A)-C(42)-H(42C)	109.5
H(42B)-C(42)-H(42C)	109.5

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for mmq0311\_0m-auto.  
 The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  
 $-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(311)	77(1)	56(1)	75(1)	-15(1)	27(1)	4(1)
O(411)	49(1)	76(1)	99(1)	1(1)	34(1)	4(1)
O(32)	68(1)	75(1)	63(1)	23(1)	19(1)	32(1)
C(21)	39(1)	37(1)	36(1)	-3(1)	14(1)	-3(1)
N(1)	39(1)	35(1)	34(1)	1(1)	12(1)	2(1)
C(13)	62(1)	84(1)	75(1)	26(1)	29(1)	24(1)
C(33)	120(2)	99(2)	126(2)	58(2)	65(2)	71(2)
C(31)	42(1)	44(1)	50(1)	5(1)	20(1)	3(1)
C(3)	36(1)	40(1)	36(1)	2(1)	8(1)	0(1)
C(2)	38(1)	35(1)	31(1)	3(1)	9(1)	1(1)
C(22)	45(1)	42(1)	45(1)	5(1)	13(1)	1(1)
C(23)	62(1)	42(1)	61(1)	7(1)	24(1)	-5(1)
C(24)	52(1)	48(1)	76(1)	-7(1)	32(1)	-14(1)
C(25)	37(1)	55(1)	72(1)	-10(1)	17(1)	-6(1)
C(26)	42(1)	42(1)	51(1)	2(1)	13(1)	1(1)
C(11)	52(1)	42(1)	38(1)	-2(1)	21(1)	4(1)
C(12)	53(1)	47(1)	54(1)	6(1)	28(1)	9(1)
C(5)	45(1)	40(1)	32(1)	1(1)	10(1)	-6(1)
C(51)	64(1)	38(1)	56(1)	0(1)	18(1)	-7(1)
C(4)	36(1)	45(1)	37(1)	1(1)	9(1)	-5(1)
C(41)	39(1)	63(1)	45(1)	3(1)	13(1)	-5(1)
C(42)	56(1)	83(1)	96(2)	-6(1)	35(1)	-25(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for mmq0311\_0m-auto.

	x	y	z	U(eq)
H(13)	9113	3980	7546	87
H(33A)	1203	7531	2228	164
H(33B)	2577	7784	3669	164
H(33C)	1424	7441	4208	164
H(22)	5094	6957	2927	53
H(23)	6801	7714	2982	65
H(24)	9095	7508	4654	68
H(25)	9690	6539	6299	67
H(26)	7995	5777	6285	55
H(11A)	5994	4424	3117	51
H(11B)	6876	5084	3465	51
H(51A)	4928	3860	4437	81
H(51B)	3306	3914	3615	81
H(51C)	4054	3898	5649	81
H(42A)	388	4664	4952	114
H(42B)	1802	4275	5564	114
H(42C)	1036	4440	3581	114

Table 6. Torsion angles [deg] for mmq0311\_0m-auto.

C(33)-O(32)-C(31)-O(311)	-3.4(3)
C(33)-O(32)-C(31)-C(3)	178.42(19)
O(311)-C(31)-C(3)-C(2)	-75.4(2)
O(32)-C(31)-C(3)-C(2)	102.78(16)
O(311)-C(31)-C(3)-C(4)	103.58(19)
O(32)-C(31)-C(3)-C(4)	-78.22(17)
C(4)-C(3)-C(2)-N(1)	0.57(13)
C(31)-C(3)-C(2)-N(1)	179.72(11)
C(4)-C(3)-C(2)-C(21)	-176.00(12)
C(31)-C(3)-C(2)-C(21)	3.2(2)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	-0.46(14)
C(11)-N(1)-C(2)-C(3)	168.68(11)
C(5)-N(1)-C(2)-C(21)	176.35(11)
C(11)-N(1)-C(2)-C(21)	-14.50(17)
C(26)-C(21)-C(2)-C(3)	131.62(14)
C(22)-C(21)-C(2)-C(3)	-45.26(19)
C(26)-C(21)-C(2)-N(1)	-44.43(18)
C(22)-C(21)-C(2)-N(1)	138.70(13)

C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	1.4(2)
C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	178.36(14)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.4(2)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.4(3)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.1(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	1.0(2)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-1.7(2)
C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	-178.61(14)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)	-85.36(16)
C(2)-N(1)-C(11)-C(12)	107.01(14)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	-139(7)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.17(14)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	-169.00(11)
C(2)-N(1)-C(5)-C(51)	-178.74(11)
C(11)-N(1)-C(5)-C(51)	12.10(18)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	0.18(13)
C(51)-C(5)-C(4)-C(3)	178.91(14)
N(1)-C(5)-C(4)-C(41)	-177.80(13)
C(51)-C(5)-C(4)-C(41)	0.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.48(14)
C(31)-C(3)-C(4)-C(5)	-179.61(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(41)	177.71(12)
C(31)-C(3)-C(4)-C(41)	-1.42(19)
C(5)-C(4)-C(41)-O(411)	169.06(15)
C(3)-C(4)-C(41)-O(411)	-8.7(2)
C(5)-C(4)-C(41)-C(42)	-11.5(2)
C(3)-C(4)-C(41)-C(42)	170.73(15)

---

### 8.3. Dados de difração de raio X do composto 8a

#### checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found.      CIF dictionary      Interpreting this report

#### Datablock: I

Bond precision: C-C = 0.0030 Å      Wavelength=0.71073

Cell:            a=9.521(5)            b=10.238(5)            c=12.442(5)  
                   alpha=107.551(5)    beta=91.341(5)    gamma=111.826(5)

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	1060.8(9)	1060.8(9)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C25 H24 N4 O3	C25 H24 N4 O3
Sum formula	C25 H24 N4 O3	C25 H24 N4 O3
Mr	428.48	428.48
Dx, g cm-3	1.342	1.341
Z	2	2
Mu (mm-1)	0.090	0.090
F000	452.0	452.0
F000'	452.19	
h,k,lmax	15,16,20	15,16,20
Nref	9825	9799
Tmin,Tmax	0.979,0.988	0.715,0.746
Tmin'	0.972	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.715 Tmax=0.746  
 AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.997      Theta(max)= 35.680

R (reflections)= 0.0704( 6031)      wR2 (reflections)= 0.2225( 9799)

S = 0.956      Npar= 289

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format  
 test-name\_ALERT\_alert-type\_alert-level.  
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1. Crystal data and structure refinement for ag\_mmv0298\_0m-auto.

Identification code	ag_mmv0298_0m-auto
Empirical formula	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight	428.48
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 9.521(5) Å    alpha = 107.551(5) deg. b = 10.238(5) Å    beta = 91.341(5) deg. c = 12.442(5) Å    gamma = 111.826(5) deg.
Volume	1060.8(9) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	2, 1.341 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.090 mm <sup>-1</sup>
F(000)	452
Crystal size	0.32 x 0.20 x 0.13 mm
Theta range for data collection	2.36 to 35.68 deg.
Limiting indices	-15 ≤ h ≤ 15, -16 ≤ k ≤ 16, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected / unique	93955 / 9799 [R(int) = 0.0991]
Completeness to theta = 35.68	99.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7455 and 0.7145
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	9799 / 0 / 289
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.956
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0704, wR2 = 0.1829
R indices (all data)	R1 = 0.1369, wR2 = 0.2225

Extinction coefficient                      none

Largest diff. peak and hole                0.872 and -0.780 e.A<sup>-3</sup>

---

Table 2. Atomic coordinates (  $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for ag\_mmv0298\_0m-auto. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(311)	1000(2)	5894(2)	3919(1)	15(1)
O(412)	-2305(2)	7551(2)	4725(1)	21(1)
O(32)	3214(2)	6785(2)	5108(1)	15(1)
N(15)	-1600(2)	5356(2)	9517(1)	13(1)
N(1)	707(2)	8213(2)	7601(1)	11(1)
N(13)	-710(2)	7740(2)	10271(1)	18(1)
N(14)	-1504(2)	6482(2)	10457(1)	19(1)
C(3)	1194(2)	7361(2)	5841(1)	10(1)
C(151)	-2303(2)	3802(2)	9513(2)	16(1)
C(153)	-5015(2)	2872(2)	8548(2)	17(1)
C(152)	-3584(2)	2796(2)	8531(2)	13(1)
C(22)	4099(2)	8506(2)	8323(2)	15(1)
C(12)	-295(2)	7404(2)	9214(1)	11(1)
C(16)	-867(2)	5876(2)	8719(1)	12(1)
C(21)	2861(2)	7357(2)	7525(1)	11(1)
C(411)	-69(2)	8269(2)	3872(2)	16(1)
C(11)	759(2)	8632(2)	8834(1)	13(1)
C(5)	-387(2)	8251(2)	6878(1)	12(1)
C(25)	3909(2)	5581(2)	7663(2)	18(1)
C(26)	2777(2)	5898(2)	7209(2)	14(1)
C(51)	-1559(2)	8819(2)	7331(2)	17(1)
C(33)	3776(2)	5889(2)	4233(2)	18(1)
C(24)	5124(2)	6720(2)	8464(2)	20(1)
C(4)	-110(2)	7736(2)	5776(1)	10(1)
C(2)	1664(2)	7655(2)	6984(1)	10(1)
C(31)	1766(2)	6609(2)	4861(1)	11(1)
C(157)	-3348(2)	1768(2)	7607(2)	19(1)
C(41)	-941(2)	7796(2)	4786(2)	13(1)
C(23)	5213(2)	8177(2)	8796(2)	18(1)
C(155)	-5938(3)	942(2)	6714(2)	27(1)
C(156)	-4527(3)	837(2)	6696(2)	26(1)
C(154)	-6191(2)	1939(2)	7640(2)	24(1)



Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for ag\_mmv0298\_0m-auto.

---

O(311)-C(31)	1.220(2)
O(412)-C(41)	1.224(2)
O(32)-C(31)	1.337(2)
O(32)-C(33)	1.450(2)
N(15)-N(14)	1.345(2)
N(15)-C(16)	1.352(2)
N(15)-C(151)	1.477(2)
N(1)-C(2)	1.380(2)
N(1)-C(5)	1.379(2)
N(1)-C(11)	1.456(2)
N(13)-N(14)	1.322(2)
N(13)-C(12)	1.362(2)
C(3)-C(2)	1.387(2)
C(3)-C(4)	1.437(2)
C(3)-C(31)	1.467(2)
C(151)-C(152)	1.510(2)
C(151)-H(15A)	0.9700
C(151)-H(15B)	0.9700
C(153)-C(152)	1.393(3)
C(153)-C(154)	1.392(3)
C(153)-H(153)	0.9300
C(152)-C(157)	1.391(3)
C(22)-C(23)	1.393(3)
C(22)-C(21)	1.403(2)
C(22)-H(22)	0.9300
C(12)-C(16)	1.376(2)
C(12)-C(11)	1.502(2)
C(16)-H(16)	0.9300
C(21)-C(26)	1.396(2)
C(21)-C(2)	1.480(2)
C(411)-C(41)	1.515(3)
C(411)-H(41A)	0.9600
C(411)-H(41B)	0.9600
C(411)-H(41C)	0.9600
C(11)-H(11A)	0.9700
C(11)-H(11B)	0.9700
C(5)-C(4)	1.383(2)
C(5)-C(51)	1.489(3)
C(25)-C(24)	1.391(3)
C(25)-C(26)	1.388(3)
C(25)-H(25)	0.9300
C(26)-H(26)	0.9300
C(51)-H(51A)	0.9600
C(51)-H(51B)	0.9600
C(51)-H(51C)	0.9600
C(33)-H(33A)	0.9600
C(33)-H(33B)	0.9600
C(33)-H(33C)	0.9600

C(24)-C(23)	1.391(3)
C(24)-H(24)	0.9300
C(4)-C(41)	1.477(2)
C(157)-C(156)	1.395(3)
C(157)-H(157)	0.9300
C(23)-H(23)	0.9300
C(155)-C(154)	1.384(4)
C(155)-C(156)	1.388(4)
C(155)-H(155)	0.9300
C(156)-H(156)	0.9300
C(154)-H(154)	0.9300
C(31)-O(32)-C(33)	115.96(14)
N(14)-N(15)-C(16)	111.26(15)
N(14)-N(15)-C(151)	119.50(15)
C(16)-N(15)-C(151)	128.92(15)
C(2)-N(1)-C(5)	110.26(14)
C(2)-N(1)-C(11)	126.00(14)
C(5)-N(1)-C(11)	123.66(15)
N(14)-N(13)-C(12)	108.79(15)
N(13)-N(14)-N(15)	107.06(15)
C(2)-C(3)-C(4)	107.38(14)
C(2)-C(3)-C(31)	126.77(15)
C(4)-C(3)-C(31)	125.33(15)
N(15)-C(151)-C(152)	113.15(14)
N(15)-C(151)-H(15A)	108.9
C(152)-C(151)-H(15A)	108.9
N(15)-C(151)-H(15B)	108.9
C(152)-C(151)-H(15B)	108.9
H(15A)-C(151)-H(15B)	107.8
C(152)-C(153)-C(154)	120.11(19)
C(152)-C(153)-H(153)	119.9
C(154)-C(153)-H(153)	119.9
C(153)-C(152)-C(157)	119.54(17)
C(153)-C(152)-C(151)	120.43(17)
C(157)-C(152)-C(151)	120.03(17)
C(23)-C(22)-C(21)	119.87(18)
C(23)-C(22)-H(22)	120.1
C(21)-C(22)-H(22)	120.1
N(13)-C(12)-C(16)	108.56(15)
N(13)-C(12)-C(11)	119.77(15)
C(16)-C(12)-C(11)	131.35(15)
N(15)-C(16)-C(12)	104.33(15)
N(15)-C(16)-H(16)	127.8
C(12)-C(16)-H(16)	127.8
C(26)-C(21)-C(22)	119.09(16)
C(26)-C(21)-C(2)	119.04(15)
C(22)-C(21)-C(2)	121.85(16)
C(41)-C(411)-H(41A)	109.5
C(41)-C(411)-H(41B)	109.5
H(41A)-C(411)-H(41B)	109.5

C(24)-C(23)	1.391(3)
C(24)-H(24)	0.9300
C(4)-C(41)	1.477(2)
C(157)-C(156)	1.395(3)
C(157)-H(157)	0.9300
C(23)-H(23)	0.9300
C(155)-C(154)	1.384(4)
C(155)-C(156)	1.388(4)
C(155)-H(155)	0.9300
C(156)-H(156)	0.9300
C(154)-H(154)	0.9300
C(31)-O(32)-C(33)	115.96(14)
N(14)-N(15)-C(16)	111.26(15)
N(14)-N(15)-C(151)	119.50(15)
C(16)-N(15)-C(151)	128.92(15)
C(2)-N(1)-C(5)	110.26(14)
C(2)-N(1)-C(11)	126.00(14)
C(5)-N(1)-C(11)	123.66(15)
N(14)-N(13)-C(12)	108.79(15)
N(13)-N(14)-N(15)	107.06(15)
C(2)-C(3)-C(4)	107.38(14)
C(2)-C(3)-C(31)	126.77(15)
C(4)-C(3)-C(31)	125.33(15)
N(15)-C(151)-C(152)	113.15(14)
N(15)-C(151)-H(15A)	108.9
C(152)-C(151)-H(15A)	108.9
N(15)-C(151)-H(15B)	108.9
C(152)-C(151)-H(15B)	108.9
H(15A)-C(151)-H(15B)	107.8
C(152)-C(153)-C(154)	120.11(19)
C(152)-C(153)-H(153)	119.9
C(154)-C(153)-H(153)	119.9
C(153)-C(152)-C(157)	119.54(17)
C(153)-C(152)-C(151)	120.43(17)
C(157)-C(152)-C(151)	120.03(17)
C(23)-C(22)-C(21)	119.87(18)
C(23)-C(22)-H(22)	120.1
C(21)-C(22)-H(22)	120.1
N(13)-C(12)-C(16)	108.56(15)
N(13)-C(12)-C(11)	119.77(15)
C(16)-C(12)-C(11)	131.35(15)
N(15)-C(16)-C(12)	104.33(15)
N(15)-C(16)-H(16)	127.8
C(12)-C(16)-H(16)	127.8
C(26)-C(21)-C(22)	119.09(16)
C(26)-C(21)-C(2)	119.04(15)
C(22)-C(21)-C(2)	121.85(16)
C(41)-C(411)-H(41A)	109.5
C(41)-C(411)-H(41B)	109.5
H(41A)-C(411)-H(41B)	109.5

H(41A)-C(411)-H(41C)	109.5
H(41B)-C(411)-H(41C)	109.5
N(1)-C(11)-C(12)	113.61(14)
N(1)-C(11)-H(11A)	108.8
C(12)-C(11)-H(11A)	108.8
N(1)-C(11)-H(11B)	108.8
C(12)-C(11)-H(11B)	108.8
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.7
N(1)-C(5)-C(4)	107.63(15)
N(1)-C(5)-C(51)	121.06(16)
C(4)-C(5)-C(51)	131.28(16)
C(24)-C(25)-C(26)	119.90(18)
C(24)-C(25)-H(25)	120.1
C(26)-C(25)-H(25)	120.1
C(25)-C(26)-C(21)	120.81(17)
C(25)-C(26)-H(26)	119.6
C(21)-C(26)-H(26)	119.6
C(5)-C(51)-H(51A)	109.5
C(5)-C(51)-H(51B)	109.5
H(51A)-C(51)-H(51B)	109.5
C(5)-C(51)-H(51C)	109.5
H(51A)-C(51)-H(51C)	109.5
H(51B)-C(51)-H(51C)	109.5
O(32)-C(33)-H(33A)	109.5
O(32)-C(33)-H(33B)	109.5
H(33A)-C(33)-H(33B)	109.5
O(32)-C(33)-H(33C)	109.5
H(33A)-C(33)-H(33C)	109.5
H(33B)-C(33)-H(33C)	109.5
C(25)-C(24)-C(23)	119.87(17)
C(25)-C(24)-H(24)	120.1
C(23)-C(24)-H(24)	120.1
C(5)-C(4)-C(3)	107.35(14)
C(5)-C(4)-C(41)	122.58(15)
C(3)-C(4)-C(41)	129.60(15)
N(1)-C(2)-C(3)	107.36(14)
N(1)-C(2)-C(21)	122.34(15)
C(3)-C(2)-C(21)	130.13(15)
O(311)-C(31)-O(32)	123.43(16)
O(311)-C(31)-C(3)	123.47(16)
O(32)-C(31)-C(3)	113.10(14)
C(156)-C(157)-C(152)	120.3(2)
C(156)-C(157)-H(157)	119.9
C(152)-C(157)-H(157)	119.9
O(412)-C(41)-C(4)	121.01(16)
O(412)-C(41)-C(411)	119.35(16)
C(4)-C(41)-C(411)	119.51(15)
C(24)-C(23)-C(22)	120.44(17)
C(24)-C(23)-H(23)	119.8
C(22)-C(23)-H(23)	119.8

C(154)-C(155)-C(156)	120.38(19)
C(154)-C(155)-H(155)	119.8
C(156)-C(155)-H(155)	119.8
C(155)-C(156)-C(157)	119.6(2)
C(155)-C(156)-H(156)	120.2
C(157)-C(156)-H(156)	120.2
C(155)-C(154)-C(153)	120.0(2)
C(155)-C(154)-H(154)	120.0
C(153)-C(154)-H(154)	120.0

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for ag\_mmv0298\_0m-auto. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(311)	16(1)	16(1)	10(1)	0(1)	0(1)	7(1)
O(412)	13(1)	30(1)	22(1)	9(1)	1(1)	10(1)
O(32)	11(1)	22(1)	13(1)	3(1)	3(1)	9(1)
N(15)	13(1)	12(1)	11(1)	3(1)	1(1)	2(1)
N(1)	13(1)	10(1)	10(1)	2(1)	2(1)	5(1)
N(13)	24(1)	14(1)	13(1)	3(1)	8(1)	7(1)
N(14)	25(1)	15(1)	14(1)	3(1)	8(1)	6(1)
C(3)	10(1)	8(1)	9(1)	1(1)	1(1)	3(1)
C(151)	16(1)	14(1)	15(1)	7(1)	-2(1)	2(1)
C(153)	16(1)	17(1)	20(1)	9(1)	2(1)	7(1)
C(152)	13(1)	12(1)	14(1)	7(1)	1(1)	3(1)
C(22)	13(1)	16(1)	13(1)	3(1)	2(1)	4(1)
C(12)	12(1)	11(1)	10(1)	2(1)	2(1)	5(1)
C(16)	13(1)	13(1)	8(1)	2(1)	2(1)	4(1)
C(21)	12(1)	12(1)	10(1)	4(1)	2(1)	5(1)
C(411)	18(1)	17(1)	15(1)	8(1)	2(1)	6(1)
C(11)	15(1)	11(1)	9(1)	2(1)	3(1)	4(1)
C(5)	12(1)	11(1)	13(1)	5(1)	3(1)	5(1)
C(25)	19(1)	20(1)	21(1)	11(1)	6(1)	11(1)
C(26)	14(1)	13(1)	15(1)	5(1)	2(1)	5(1)
C(51)	18(1)	20(1)	19(1)	7(1)	8(1)	12(1)
C(33)	16(1)	21(1)	18(1)	6(1)	7(1)	11(1)
C(24)	15(1)	32(1)	18(1)	13(1)	4(1)	12(1)
C(4)	10(1)	9(1)	12(1)	3(1)	2(1)	4(1)
C(2)	10(1)	9(1)	10(1)	2(1)	1(1)	3(1)
C(31)	10(1)	10(1)	11(1)	3(1)	2(1)	3(1)
C(157)	22(1)	17(1)	18(1)	7(1)	6(1)	8(1)
C(41)	13(1)	12(1)	13(1)	3(1)	0(1)	5(1)
C(23)	11(1)	27(1)	14(1)	6(1)	0(1)	5(1)
C(155)	30(1)	16(1)	24(1)	9(1)	-13(1)	-5(1)
C(156)	42(1)	15(1)	16(1)	2(1)	1(1)	7(1)
C(154)	15(1)	24(1)	33(1)	18(1)	-4(1)	2(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for ag\_mmv0298\_0m-auto.

	x	y	z	U(eq)
H(15A)	-2699	3801	10224	19
H(15B)	-1520	3403	9474	19
H(153)	-5183	3548	9167	20
H(22)	4175	9485	8536	18
H(16)	-770	5325	8000	15
H(41A)	-764	8252	3292	24
H(41B)	405	7593	3540	24
H(41C)	704	9261	4205	24
H(11A)	490	9489	9100	15
H(11B)	1799	8930	9187	15
H(25)	3855	4608	7432	21
H(26)	1953	5128	6688	17
H(51A)	-1426	9086	8147	26
H(51B)	-2563	8055	7013	26
H(51C)	-1444	9681	7126	26
H(33A)	4820	6097	4491	27
H(33B)	3723	6127	3548	27
H(33C)	3159	4850	4082	27
H(24)	5876	6508	8778	23
H(157)	-2400	1702	7597	22
H(23)	6021	8936	9337	22
H(155)	-6719	339	6100	33
H(156)	-4368	149	6080	32
H(154)	-7148	1986	7656	29

Table 6. Torsion angles [deg] for ag\_mmv0298\_0m-auto.

C(12)-N(13)-N(14)-N(15)	-0.5(2)
C(16)-N(15)-N(14)-N(13)	0.2(2)
C(151)-N(15)-N(14)-N(13)	174.30(15)
N(14)-N(15)-C(151)-C(152)	125.91(18)
C(16)-N(15)-C(151)-C(152)	-61.2(2)
C(154)-C(153)-C(152)-C(157)	-0.8(3)
C(154)-C(153)-C(152)-C(151)	-179.89(16)
N(15)-C(151)-C(152)-C(153)	-75.9(2)
N(15)-C(151)-C(152)-C(157)	105.00(19)
N(14)-N(13)-C(12)-C(16)	0.6(2)
N(14)-N(13)-C(12)-C(11)	-173.63(16)
N(14)-N(15)-C(16)-C(12)	0.2(2)
C(151)-N(15)-C(16)-C(12)	-173.25(16)
N(13)-C(12)-C(16)-N(15)	-0.44(19)

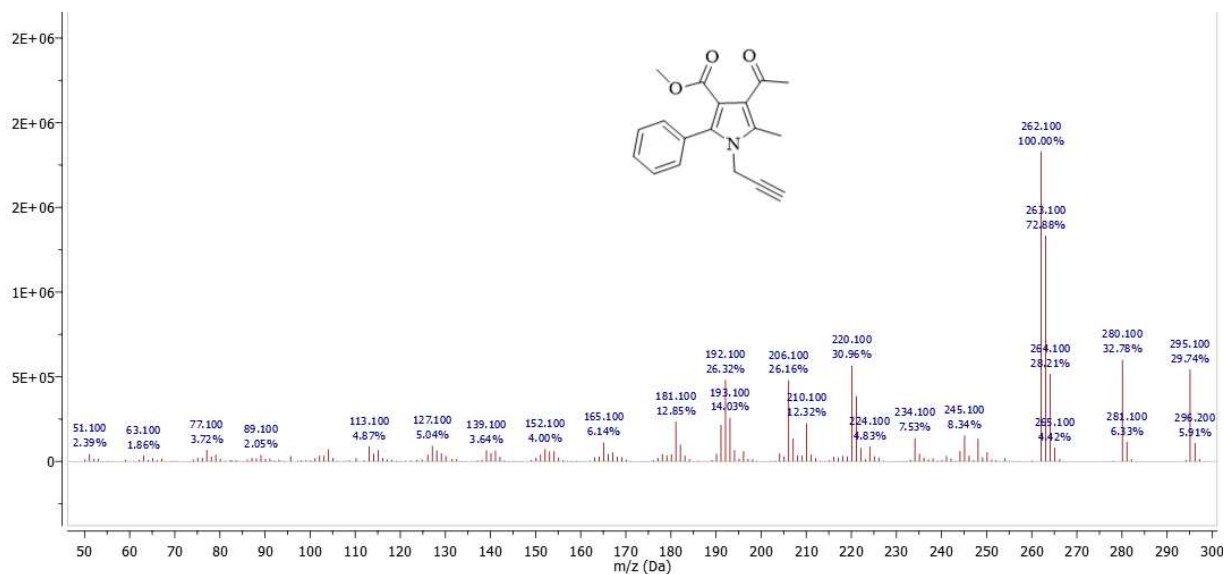
C(11)-C(12)-C(16)-N(15)	172.86(17)
C(23)-C(22)-C(21)-C(26)	-0.6(3)
C(23)-C(22)-C(21)-C(2)	-178.89(16)
C(2)-N(1)-C(11)-C(12)	-93.7(2)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)	82.7(2)
N(13)-C(12)-C(11)-N(1)	-160.72(16)
C(16)-C(12)-C(11)-N(1)	26.6(3)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	-1.22(19)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	-178.05(14)
C(2)-N(1)-C(5)-C(51)	-179.57(15)
C(11)-N(1)-C(5)-C(51)	3.6(2)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	1.6(3)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-0.9(3)
C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	177.45(16)
C(26)-C(25)-C(24)-C(23)	-0.9(3)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	0.57(18)
C(51)-C(5)-C(4)-C(3)	178.69(17)
N(1)-C(5)-C(4)-C(41)	-172.26(15)
C(51)-C(5)-C(4)-C(41)	5.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.27(18)
C(31)-C(3)-C(4)-C(5)	172.40(15)
C(2)-C(3)-C(4)-C(41)	172.41(16)
C(31)-C(3)-C(4)-C(41)	-15.5(3)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	1.39(18)
C(11)-N(1)-C(2)-C(3)	178.12(15)
C(5)-N(1)-C(2)-C(21)	-174.34(14)
C(11)-N(1)-C(2)-C(21)	2.4(2)
C(4)-C(3)-C(2)-N(1)	-0.99(18)
C(31)-C(3)-C(2)-N(1)	-172.98(15)
C(4)-C(3)-C(2)-C(21)	174.28(16)
C(31)-C(3)-C(2)-C(21)	2.3(3)
C(26)-C(21)-C(2)-N(1)	117.88(18)
C(22)-C(21)-C(2)-N(1)	-63.8(2)
C(26)-C(21)-C(2)-C(3)	-56.8(2)
C(22)-C(21)-C(2)-C(3)	121.5(2)
C(33)-O(32)-C(31)-O(311)	-8.9(2)
C(33)-O(32)-C(31)-C(3)	170.93(14)
C(2)-C(3)-C(31)-O(311)	151.59(17)
C(4)-C(3)-C(31)-O(311)	-19.0(3)
C(2)-C(3)-C(31)-O(32)	-28.3(2)
C(4)-C(3)-C(31)-O(32)	161.12(15)
C(153)-C(152)-C(157)-C(156)	1.0(3)
C(151)-C(152)-C(157)-C(156)	-179.89(17)
C(5)-C(4)-C(41)-O(412)	-38.1(3)
C(3)-C(4)-C(41)-O(412)	150.78(18)
C(5)-C(4)-C(41)-C(411)	137.68(18)
C(3)-C(4)-C(41)-C(411)	-33.4(3)
C(25)-C(24)-C(23)-C(22)	-0.6(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	1.3(3)
C(154)-C(155)-C(156)-C(157)	-1.5(3)

C(152)-C(157)-C(156)-C(155)	0.1(3)
C(156)-C(155)-C(154)-C(153)	1.7(3)
C(152)-C(153)-C(154)-C(155)	-0.6(3)

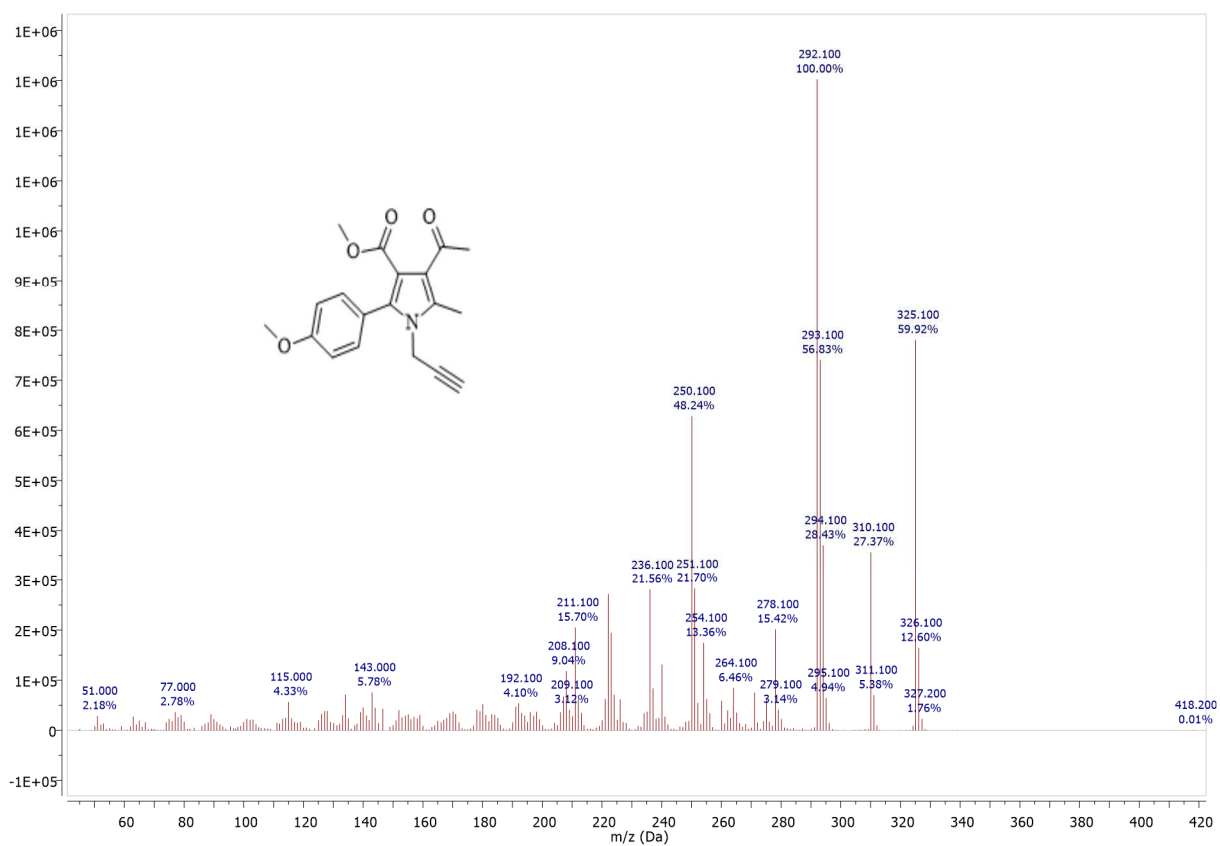
---



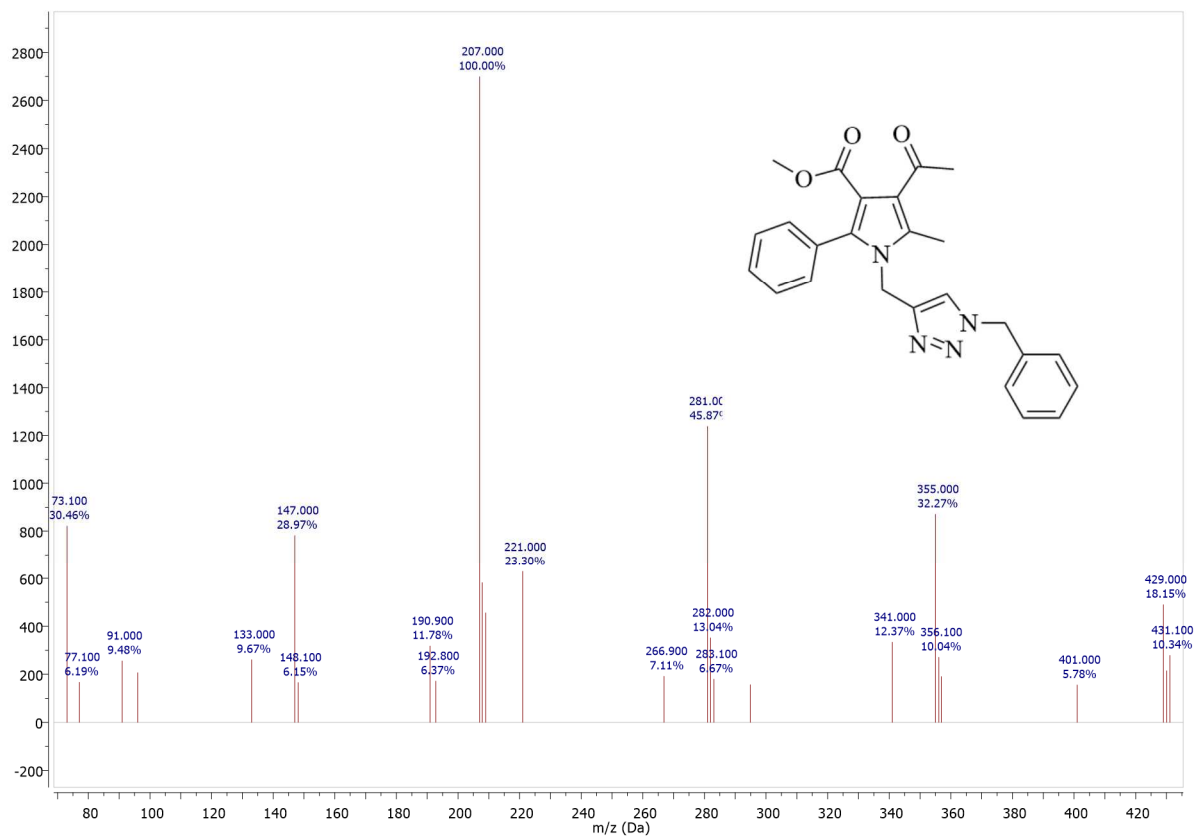
## 8.4. Espectros de massas



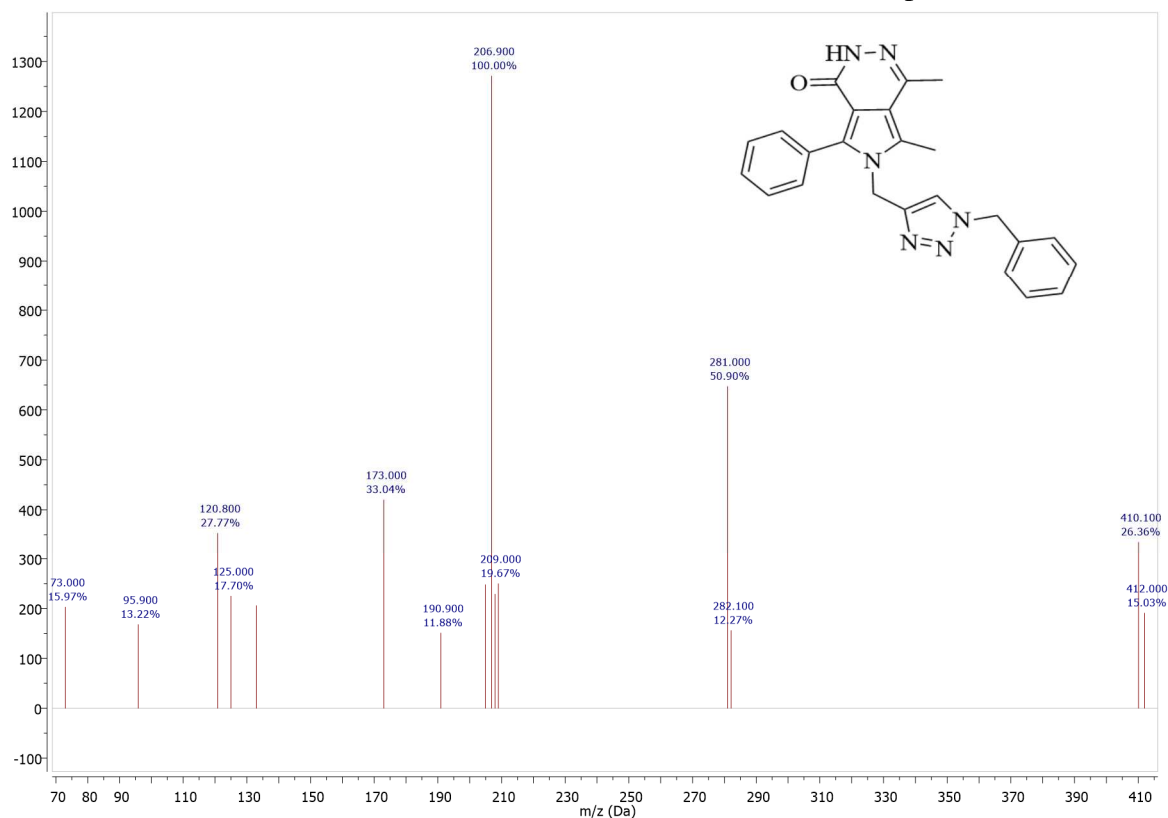
**Figura 72** - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4-acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol **3a**.



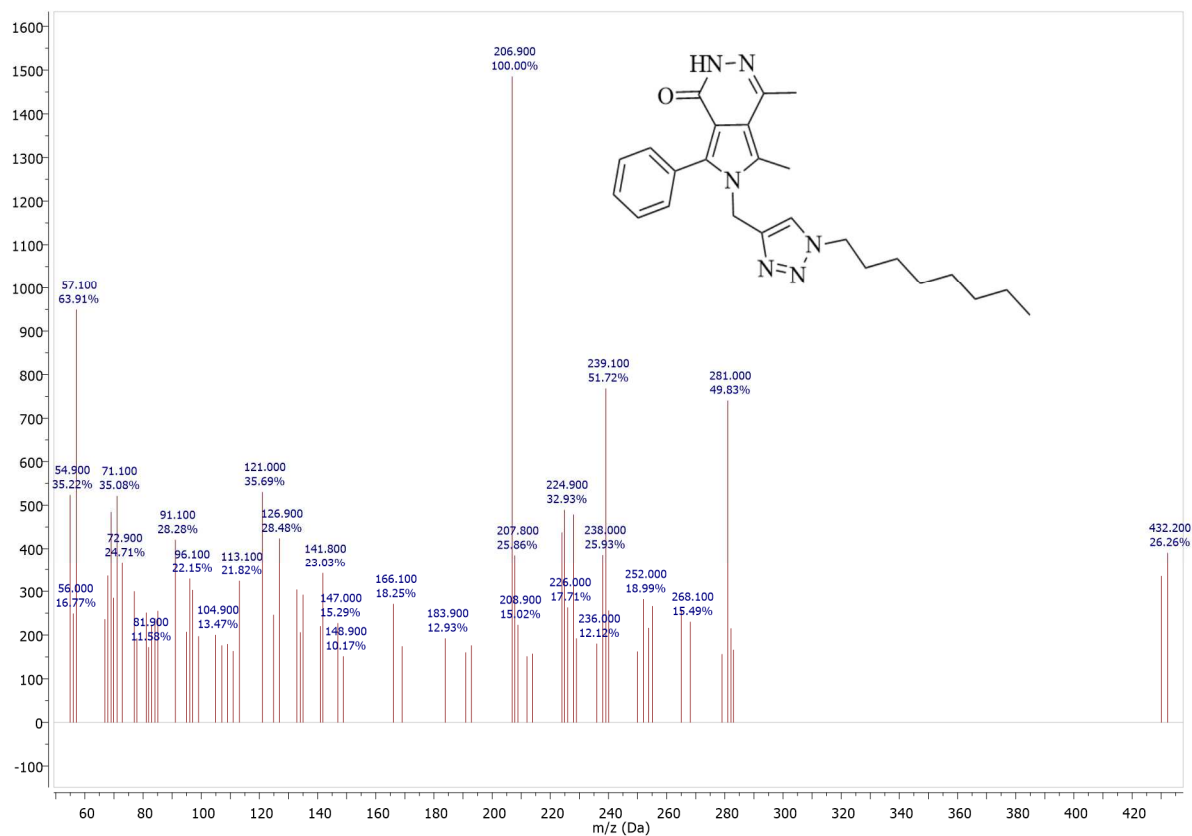
**Figura 73** - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4-Acetil-2-(4-metoxifenil)-3-metilcarboxilato-5-metil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirrol **3b**.



**Figura 74** - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4-Acetil-2-fenil-3-metilcarboxilato-5-metil-1-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-pirrol **8a**.



**Figura 75** - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 6-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4,5-dimetil-1H-pirrol[3,4-d]piridazin-1-ona **12a**.



**Figura 76** - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido 4,5-Dimetil-6-((1-octil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-7-fenil-2,6-dihidro-1H-pirroló[3,4-d]piridazin-1-ona **15a**.