

UFBA

IQ

A  
L  
B  
A

D  
E

O  
L  
I  
V  
E  
I  
R  
A

D  
U  
T  
R  
A

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE 1,3-AZADIENOS FUNCIONALIZADOS  
DERIVADOS DE ENAMINONAS VIA REAÇÕES  
MULTICOMPONENTES E SEU EMPREGO NO  
PREPARO DE PIRAZÓIS**

ALBA DE OLIVEIRA DUTRA

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

2019

ORIENTADOR: SILVIO DO DESTERRO CUNHA

Salvador – 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E  
BIOATIVIDADE MOLECULAR

**SÍNTESE DE 1,3-AZADIENOS FUNCIONALIZADOS  
DERIVADOS DE ENAMINONAS VIA REAÇÕES  
MULTICOMPONENTES E SEU EMPREGO NO PREPARO DE  
PIRAZÓIS**

Alba de Oliveira Dutra

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como exigência parcial, para obtenção do título de mestre em química.

Orientador: Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, 2019

Dutra, Alba de Oliveira

Síntese de 1,3-azadienos funcionalizados derivados de enaminonas via reações multicomponentes e seu emprego no preparo de pirazóis. / Alba de Oliveira Dutra. -- Salvador, 2019.

113 f. : il

Orientador: Silvio do Desterro Cunha.

Dissertação (Mestrado - Química) -- Universidade Federal da Bahia, Instituto de química, 2019.

1. Síntese. 2. Azadienos. 3. Pirazóis. 4. Vinil-hidrazonas. 5. Enaminona. I. Cunha, Silvio do Desterro. II. Título.

*Ativa*

TERMO DE APROVAÇÃO

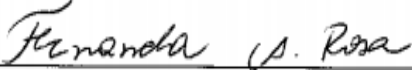
ALBA DE OLIVEIRA DUTRA

“SÍNTESE DE 1-AZADIENOS FUNCIONALIZADOS DERIVADOS DE ENAMINONAS  
VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES E SEU EMPREGO NO PREPARO DE  
PIRAZÓIS”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química,  
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor   
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Andreia Rosa   
Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)  
Universidade Estadual de Maringá

*À minha querida mãe, Alice Valente*

## AGRADECIMENTOS

À **Deus**, “porque Dele, e por Ele, e para Ele são todas as coisas”. Com sua sabedoria que transcende a ciência e o entendimento comum possibilitou a realização deste trabalho.

Ao grupo **GPSQ**, trabalhei, aprendi e me diverti muito com vocês, foram tantos momentos engraçados que daria um show de standup. Em especial: **Luquete** (Lucas) por me ajudar tanto a finalizar este trabalho, obrigada pela dedicação, em meio a tantos desesperos, você foi calma. **Danio** (Daniel) por contribuir com esta pesquisa. **Coxinha** (Danilo) e **Fernando** por me emprestar as bancadas para que minhas lindas reações pudessem ser realizadas e **Ivanov** (Iva) pela grande contribuição nesta pesquisa, obrigada pela acetilação (risos). **Sidimar**, (ex-integrante do GPSQ) que possibilitou minha entrada no mestrado, realizou minha inscrição, fez todo procedimento burocrático, pois a distância não me favorecia, obrigada!

Às colegas (amigas) que dividiram moradia comigo. Sempre muito prestativas em me ajudar quando o “tempo fechava”. Obrigada pela parceria, cooperação, paciência, vocês são uns amores (**Bruna, Zetinha, Giovanna, Karol, Marília**).

Minha **Alice**, destaco um parágrafo para a senhora, mas... a senhora merece muito mais. Todos os meus títulos são mais seus do que meus. Obrigada, **mãe!** Impossível te recompensar pelo que já fez por mim.

Aos meus amados irmãos: **Aurilene, Aline** e **Alan**, meus presentes, minhas maravilhas, agradeço imensamente por tudo. Sei que mesmo longe, sentiram a angústia e a alegria de cada fase. E, à minha linda cunhada, **Josânia**, por ser tão prestativa.

À coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) por possibilitar a realização deste trabalho.

E a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

## RESUMO

1,3-Azadienos são de grande interesse em síntese orgânica devido a sua vasta versatilidade em aplicações sintéticas. Este trabalho traz reações inovadoras na metodologia para a obtenção de 1,3-azadienos. Foi desenvolvida uma metodologia que envolve quatro reagentes em duas etapas adicionados de forma *one pot* (reações multicomponentes). Através desta metodologia, foram sintetizados seis azadienos análogos, sendo três inéditos. Ainda na metodologia pseudo tetracomponente foram obtidos quatro compostos 4-hidroxi-pirazóis. A obtenção de diferentes compostos demonstra a influência dos diferentes substituintes (ativantes e desativantes) nos sais de diazônio, que determinou o produto final formado. Os 1,3-azadienos obtidos foram submetidos a testes de reatividade frente a agentes oxidantes a fim de estudar possíveis transformações sintéticas. Os resultados foram heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco membros, que pertencem à classe dos azóis. Foram sintetizados quatro pirazóis 1,3,5-trissubstituídos e cinco 4-hidroxi-pirazóis com rendimentos de 21 a 91%, inéditos. Essa classe de compostos é importante, pois pertencem a uma classe de moléculas com alto potencial medicinal e diversas outras aplicações, tais como: farmacologia, agricultura, ciência dos materiais, fotografia.

## ABSTRACT

1-Azadienes are of great interest in organic synthesis because of their vast versatility in synthetic applications. This study brings innovative reactions to the methodology used to obtain 1-azadienes. Such methodology involves four reagents in two steps that are added in the one-pot way to the reaction medium (multicomponent reactions). Through this methodology, six analogous azadienes were synthesized, resulting in three new ones to the literature. Still in the pseudo tetracomponent, four 4-hydroxy-pyrazoles compounds were synthesized. Obtaining different compounds demonstrates the influence of the different substituents (activators and disactivants) on the diazonium salts, which are determinants for the final product. The azadienes synthesized by means that methodology were submitted to reactivity tests against oxidizing agents, in order to study possible synthetic transformations. The results were nitrogenous aromatic heterocycles of five members belonging to the azole class. In addition, 1,3,5-trisubstituted and 4-hydroxy-pyrazoles were synthesized in a novel way. This class of compounds is important because they belong to a set of molecules that, in addition to high medicinal potential, have a wide range of other applications, such as: pharmacological, agricultural, materials science and photographic.



# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Reações multicomponentes .....	1
1.2 Azoenaminonas.....	5
1.3 Azadienos.....	7
1.3.1 Síntese de 1,3-azadienos .....	7
1.3.2 Reatividade de 1,3-azadienos (vinil-hidrazonas).....	11
2. OBJETIVOS .....	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos .....	14
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	15
3.1 Sínteses de 1,3-azadienos (vinil-hidrazonas) .....	15
3.1.1 Síntese de 1,3-azadienos através da metodologia pseudo tetracomponente empregando sílica.....	16
3.1.2 Síntese de 1,3-azadienos através da metodologia pseudo tetracomponente empregando ácido fosfotúngstico .....	20
3.1.3 Síntese de 1,3-azadienos através da metodologia pseudo tetracomponente, utilizando 4-aminopiridina como catalisador .....	22
3.2 Síntese de pirazóis.....	26
3.2.1 Reatividade dos 1,3-azadienos (vinil-hidrazonas) .....	26
2-Aminopiridina (C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> ).....	26
Bismutato de sódio (NaBiO <sub>3</sub> ) .....	30
Nitrato de bismuto penta-hidratado (Bi (NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O) .....	33
Metodologia pseudo tetracomponente .....	35
Ditionito de sódio (Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) .....	42
4. CONCLUSÕES .....	50
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	53
5.1. Materiais e métodos .....	53
5.1.1 Métodos espectrométricos de análise .....	53
5.1.2 Medidas do ponto de fusão .....	53
5.1.3 Micro-ondas .....	53
5.2 Sínteses.....	54

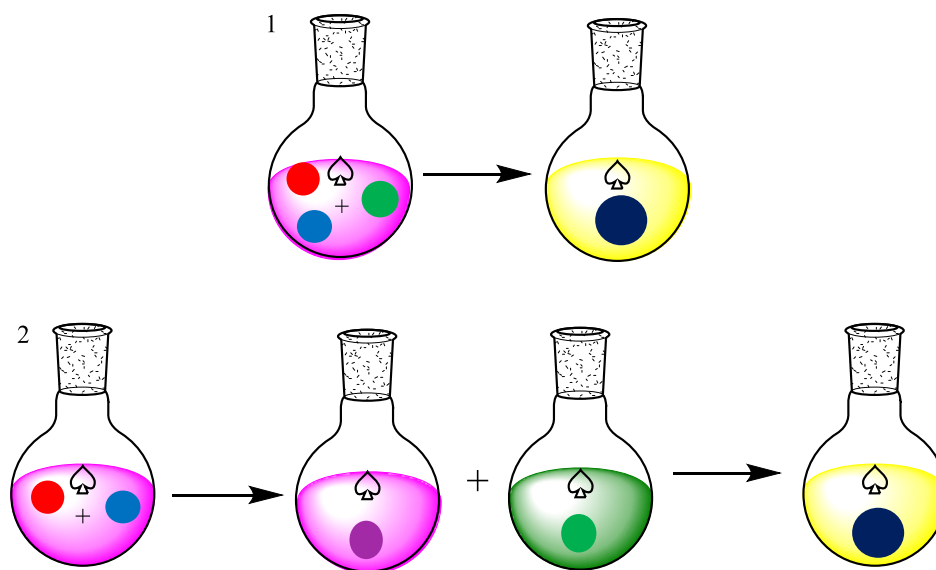
5.2.1 Metodologia pseudo tetracomponente .....	54
Azoenaminonas.....	54
1,3-Azadienos (sílica).....	55
1,3-Azadieno catalisado por DMAP.....	59
1,3-Azadienos (HPW).....	60
4-Hidroxi-pirazóis .....	62
5.3 Síntese de pirazóis.....	65
5.3.1 Nitrato de bismuto penta-hidratado como promotor.....	65
5.3.2 Ditionito de sódio .....	68
5.3.3 Bismutato de sódio.....	72
5.3.4 Aminopiridina.....	73
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
7 ANEXOS.....	80

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Reações multicomponentes

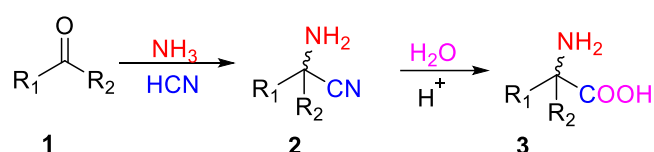
Com o advento da Química Verde tornou-se necessário o desenvolvimento de processos químicos mais amigáveis ao meio ambiente. Neste aspecto, surgem às reações multicomponentes (RMC's), que envolvem três ou mais componentes que se combinam de forma *one-pot* para formar o produto final (**Figura 1**). Geralmente essas reações envolvem várias sub-reações e somente a etapa final é irreversível. Diversas são as vantagens das reações multicomponentes: apresentam um número reduzido de etapas, geram menos resíduos, não há necessidade de isolamento de intermediários e em critérios econômicos são satisfatórias (RUIJTER et al., 2011).

**Figura 1-** Representação geral das reações: 1) Multicomponentes e 2) passo a passo



Na literatura são encontradas as RMC's clássicas: Strecker, Hantzsch, Biginelli, Mannich, Passerini e Ugi. Atualmente, existe um grande número de reações desenvolvidas e que entram nesta classificação, porém serão abordados aqui algumas das metodologias clássicas e suas contribuições para o avanço do número de compostos sintetizados, que abrange desde moléculas simples até a formação de moléculas mais complexas (UGI, 2003).

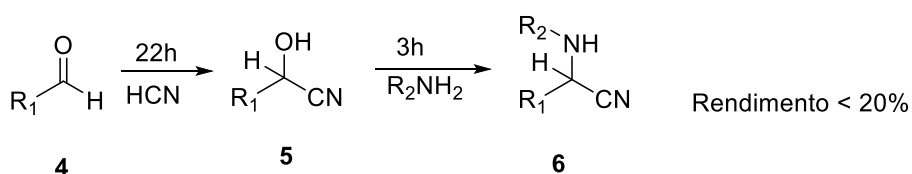
Em 1850 foi relatada a reação de Strecker, sendo uma das primeiras reações multicomponentes. Se trata de uma reação tricomponente (**esquema 1**) que foi realizada a partir do acetaldeído **1** com (  $R_1 = \text{CH}_3$  e  $R_2 = \text{H}$ ), amônia e ácido cianídrico, sintetizando a aminonitrila **2**, que sofre hidrólise e forma o aminoácido **3** (STRECKER, 1850)



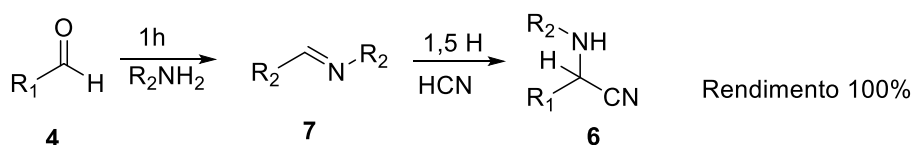
**Esquema 1.** Metodologia geral originalmente descrita por Strecker

Estudos realizados por Ogata e Kawasaki (**esquema 2**) utilizando ácidos ou bases opticamente ativos, conseguiram mapear o mecanismo de formação do aminoácido e isolar os intermediários e os produtos finais. Foi observado a formação dos intermediários cianidrina **5** e imina **7**. Neste caso, **5** com velocidade e rendimento inferior a **7** (OGATA, KAWASAKI, 1971).

Reações via intermediário cianidrina



Reações via intermediário imina

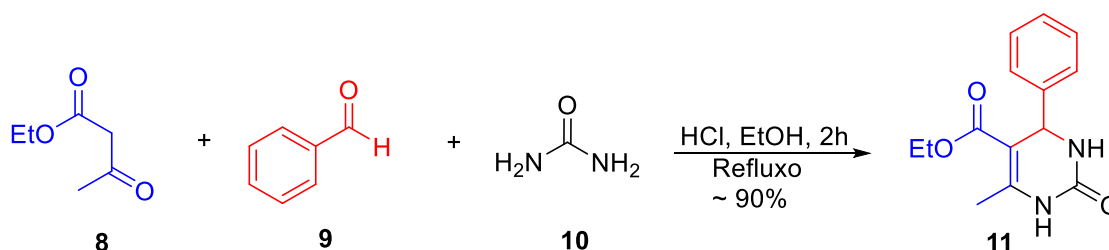


Rendimento global 60%

**Esquema 2.** Resultados parciais dos estudos mecanísticos Ogata e Kawasaki (OGATA, KAWASAKI, 1971)

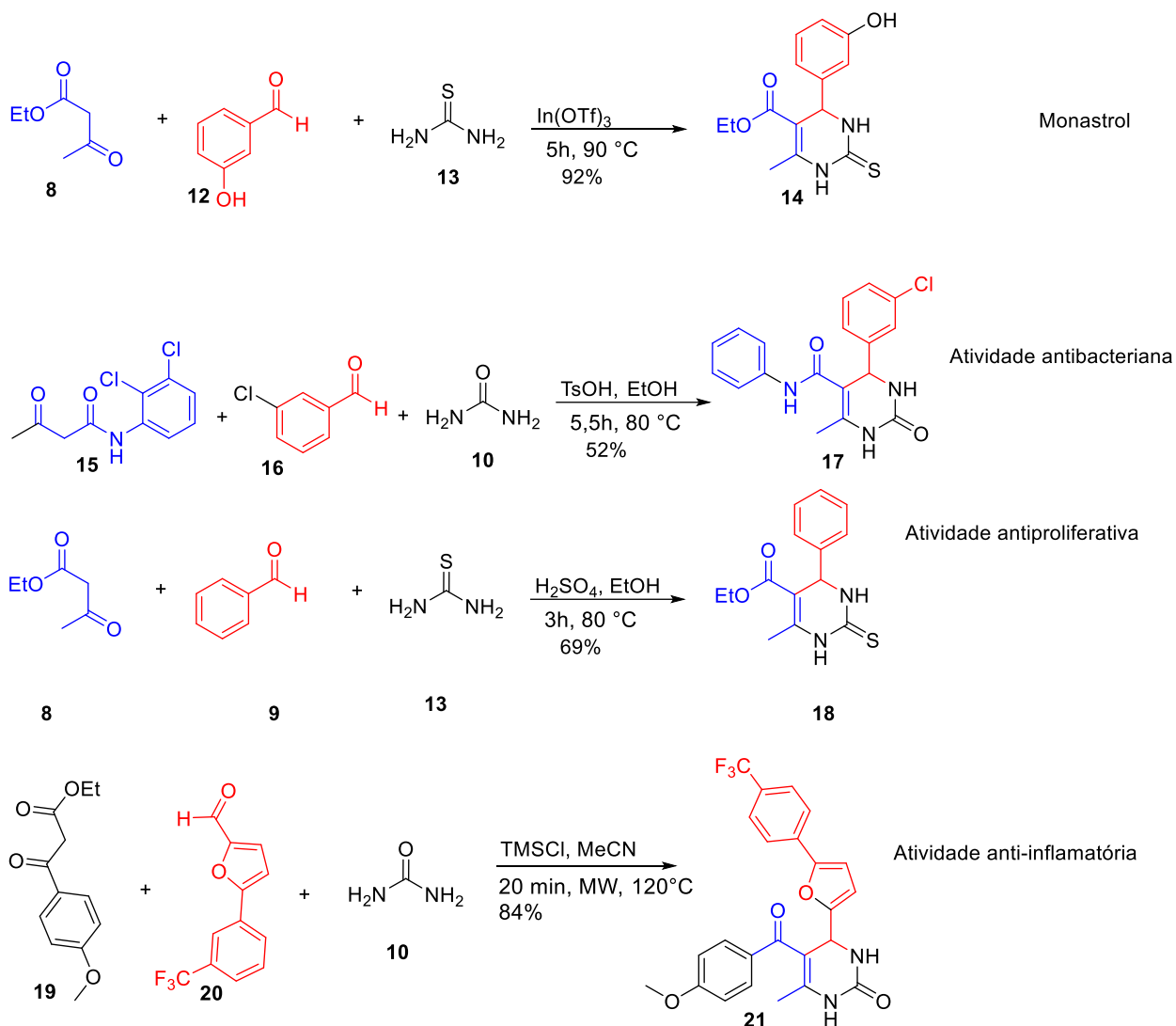
Diversos  $\alpha$ -aminoácidos e  $\alpha$ -aminonitrilas foram sintetizados a partir da reação de Strecker, além de moléculas com atividades biológicas, tais como: inibidores de enzima, acetilcolinesterase, antioxidantes e também foi possível ajustar a metodologia à síntese do fármaco clopidogrel, utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares (ROGÉRIO et al., 2016).

A partir de 1850 houve um aumento expressivo no número de reações relatadas na literatura, e em 1891 Pietro Biginelli relatou as primeiras reações de sínteses de 3,4 diidropiridinas (**esquema 3**). Esta reação consiste numa síntese tricomponente entre acetoacetato de etila (**8**), benzaldeído (**9**) e ureia (**10**), tendo como produto a 3,4-diidropirimidin-2(1*H*)-ona, que é um heterociclo nitrogenado (KAPPE, 1993).



**Esquema 3:** Reação de Biginelli

A versatilidade desta síntese baseia-se nas opções de substituir os reagentes por outros derivados funcionalizados nos três reagentes, tais como: compostos dicarbonílicos, tioureia, e vários aldeídos alifáticos. Permite também a utilização de diversos catalisadores e uma variedade de solventes. O (**esquema 4**) apresenta algumas reações em que houve substituição de reagentes por derivados. As moléculas sintetizadas com esse perfil despertaram o interesse dos pesquisadores por apresentarem bioatividade, pois são sistemas aza-heterocíclicos com diversas propriedades farmacológicas (ROGÉRIO, 2016).



**Esquema 4.** Moléculas sintetizadas a partir da reação de Biginelli

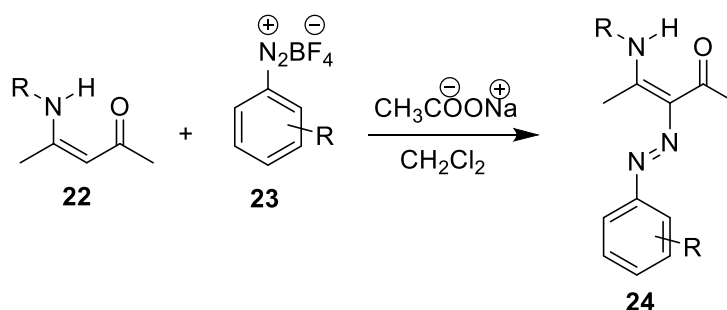
As moléculas apresentadas demonstram que as reações multicomponentes podem ser utilizadas para sintetizar inúmeros compostos com características diversas e complexidade estrutural variável. Dentre as sínteses apresentadas no esquema 4 destaca-se o monastrol **14** por apresentar importante propriedade antitumoral e que é obtida a partir de tiourea **13**, acetoacetato de etila **8** e 3-hidroxi-benzaldeído **12**. As sínteses de Strecker e Biginelli são diminutas amostras de como as RMC's são de suma importância na síntese orgânica (ROGÉRIO et al., 2016).

As linhas de pesquisas apresentadas neste trabalho trazem resultados obtidos de 2006 a 2018 de reações que lograram êxito através das RMNC's.

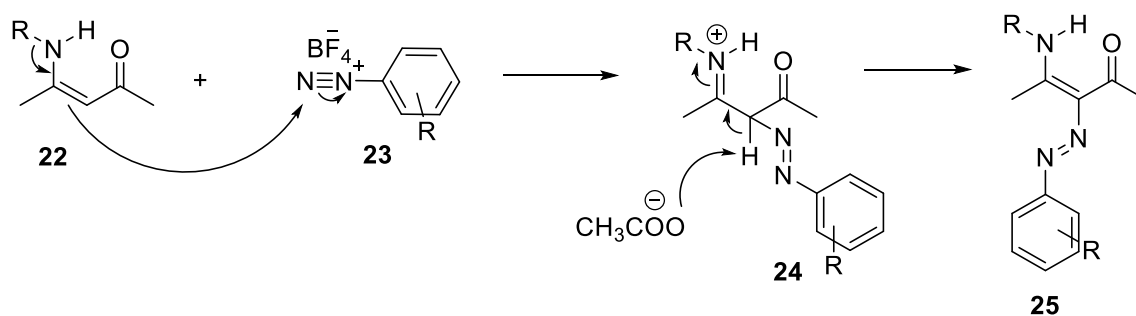
## 1.2 Azoenaminonas

O foco desta pesquisa são os azadienos e suas possíveis reatividades, desta forma eles são a força motriz que motivou este trabalho. Porém, para entender os azadienos, inicialmente, é necessário entender as azoenaminonas. Azoenaminonas provém do acoplamento entre uma enaminona **22** e um sal arenodiazônio **23**, este acoplamento do grupo azo possibilita manifestações de propriedades eletro-ópticas e também flexibilizam pequenas modificações na estrutura destas moléculas (ŠIMŮNEK et al., 2002).

Na metodologia para obtenção de azoenaminonas propostas por Figueredo e Kascheres, preparam-se os sais de diazônio para reagir, posteriormente, com as enaminonas, utilizando diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como solvente (**esquema 5**). Nestas reações a enaminona **22** age como espécie nucleofílica frente aos sais de arenodiazônio **23**. A enaminona é diazotada no carbono  $\alpha$  à carbonila, originando uma ligação  $\sigma$  entre C-N (**Esquema 6**) (FIGUEREDO, KASCHERES, 1997).

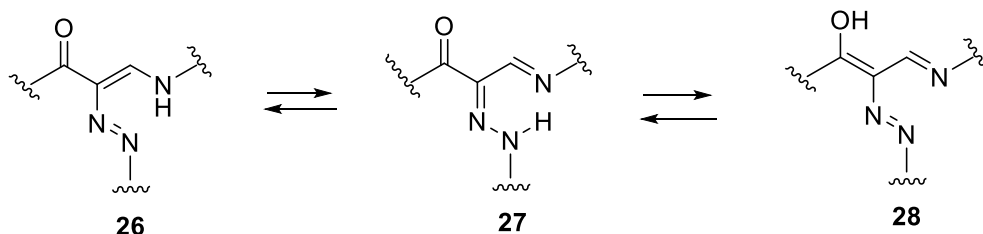


**Esquema 5.** Reação de formação da azoenaminona



**Esquema 6.** Mecanismo de síntese da azoenaminona

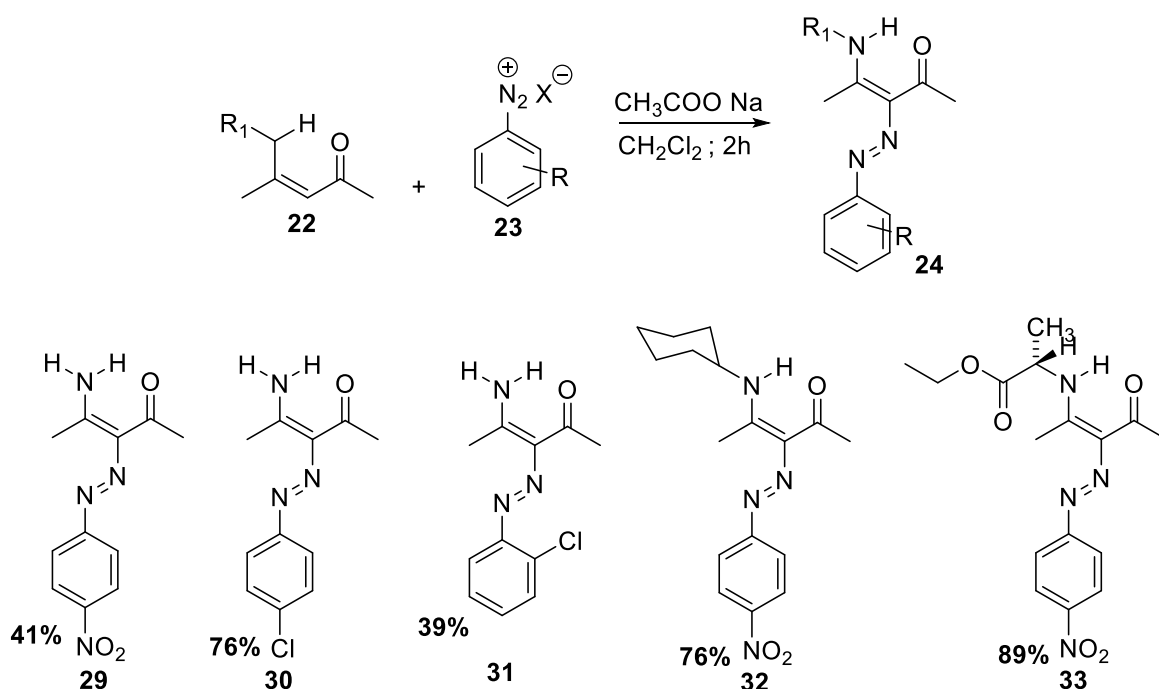
Estas moléculas apresentam um equilíbrio tautomérico entre as diversas formas possíveis de estruturas. O esquema 7 apresenta as formas tautoméricas das azoenaminonas-azo-hidrazo **26-27**, cetoimina-enamina **27** e ceto-enólica **28**.



**Esquema 7.** Formas tautoméricas das azoenaminonas

Rocha obteve cinco novos azocompostos derivados da enaminona de 5 membros (**figura 2**) com rendimentos de 39% a 89%.

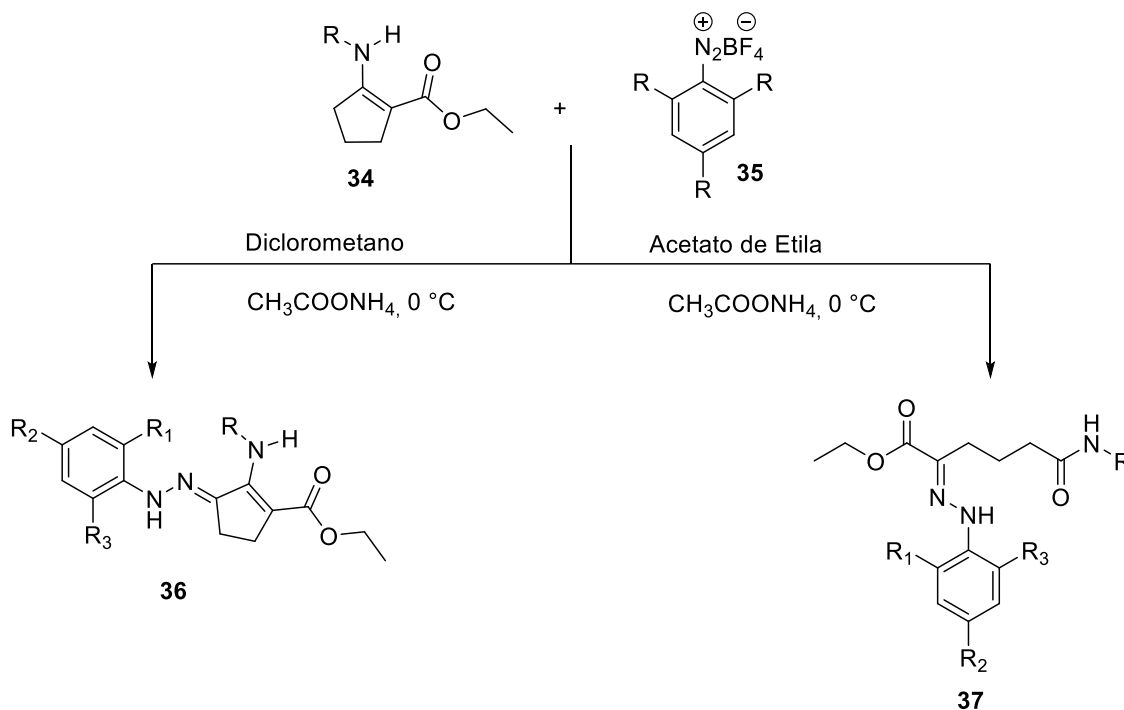
**Figura 2.** Azoenaminonas obtidas por Rocha 2006



Em 2012, Marques prosseguiu com a síntese dos azocompostos com o intuito de ampliar a biblioteca de moléculas. Para isto, o comportamento de enaminonas acíclicas e cíclicas foram estudadas frente a reações de diazotação com diversos sais de arenodiazônio. Foram realizadas reações envolvendo sais de diazônio com enaminonas acíclicas, heterocíclicas de cinco membros e cíclica de sete membros, sendo obtidas as azoenaminonas. Porém, quando enaminonas de cinco membros



homocíclicas foram submetidas a reações com sais de diazônio (**Esquema 8**) nos solventes diclorometano e acetato de etila, houve a formação da hidzoenaminona **36** e a abertura do anel proveniente da enaminona **37** (devido a presença de água).



**Esquema 8.** Síntese de hidzoenaminas a partir de enaminonas homocíclicas

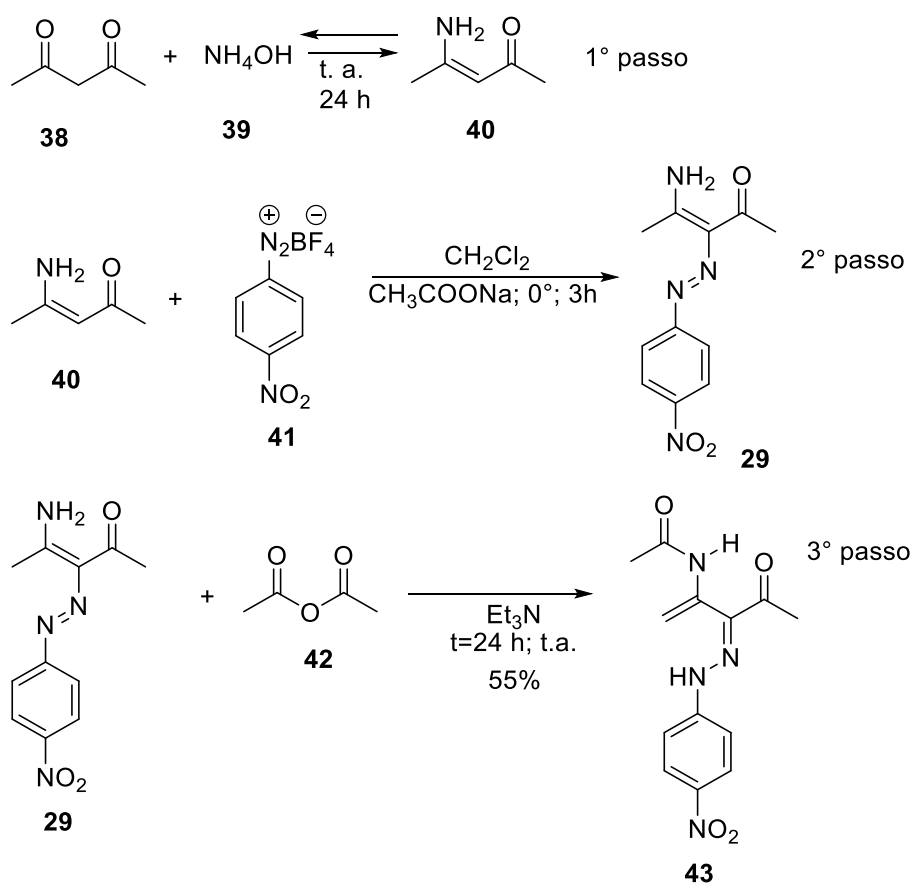
Através dos resultados obtidos por MARQUES, percebe-se que mínimas mudanças nos substratos e no meio reacional levam a produtos diferentes. Então, as azoenaminonas acíclicas e derivadas da enaminona de cinco membros foram reagidas com anidrido acético objetivando acetilar estas moléculas, o que resultou na formação de azadienos (MARQUES, 2012).

## 1.3 Azadienos

### 1.3.1 Síntese de 1,3-azadienos

1,3-Azadienos derivados de enaminonas foram sintetizados, primeiramente, em nosso grupo de pesquisa por MARQUES 2012, através de uma metodologia passo a passo, denominada assim, pois em cada etapa da síntese os produtos foram isolados e purificados para que a próxima etapa fosse realizada. Nesta metodologia,

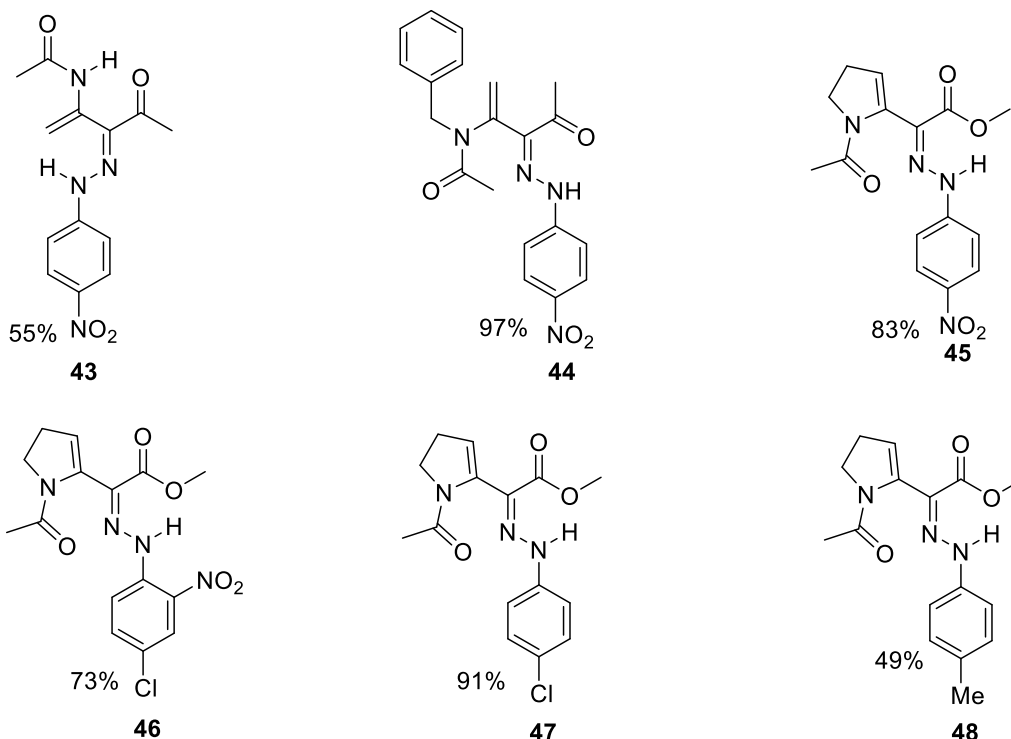
azoenaminonas acíclicas foram submetidas às reações utilizando anidrido acético como solvente e trietilamina como base, à temperatura ambiente, ocorrendo assim a acetilação com um rearranjo [1,5] de hidrogênio, de forma que 1,3-azadienos foram obtidos (**esquema 9**) (MARQUES, 2012).



**Esquema 9.** Reação de azoenaminonas com anidrido acético

Com o intuito de sintetizar novos compostos, foram realizadas também reações com enaminonas heterocíclicas, houve a formação de azadienos a partir da inserção de uma ligação dupla no anel proveniente da enaminona. Então, Marques expandiu o número de moléculas (**figura 3**) obtendo assim, seis moléculas inéditas. (MARQUES, 2012).

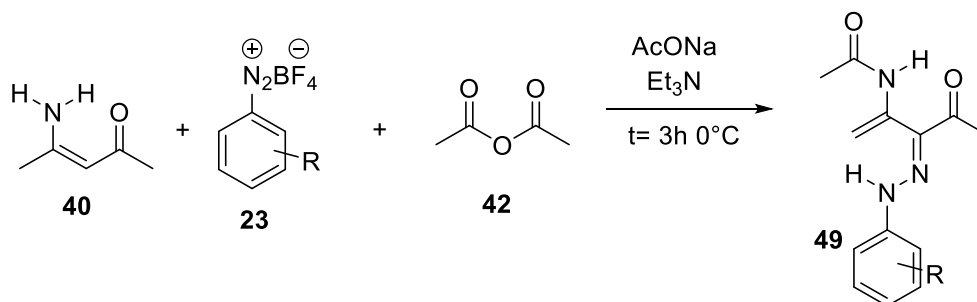
**Figura 3.** Produtos da reação de azoenaminonas heterocíclicas com anidrido acético



Fonte: (MARQUES, 2012)

□

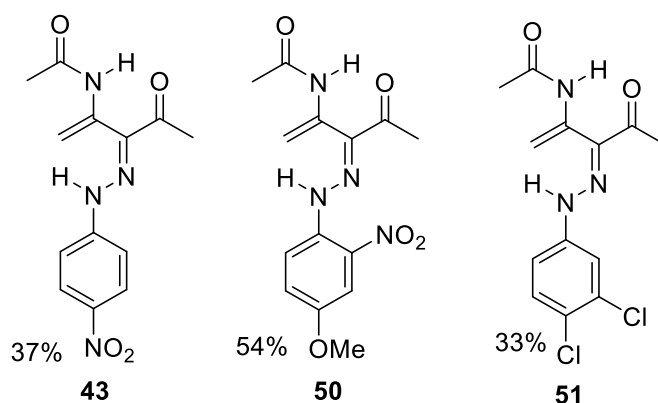
Posteriormente, também em nosso grupo de pesquisa, NASCIMENTO deu prosseguimento a síntese de 1,3-azadienos, desenvolvendo um método tricomponente, ou seja, otimizou para uma reação multicomponente (**esquema 10**). Esta nova metodologia permitiu reproduzir as moléculas sintetizadas anteriormente por MAQUES e também sintetizar dois azadienos inéditos. Esta RMC dispensou a etapa de purificação da azoenaminona, diminuiu o tempo reacional para obtenção de 1,3-azadienos e excluiu a necessidade em utilizar diclorometano como solvente, pois anidrido acético age tanto como agente acetilante quanto solvente (NASCIMENTO, 2015).



**Esquema 10.** Síntese de azadienos via metodologia tricomponente

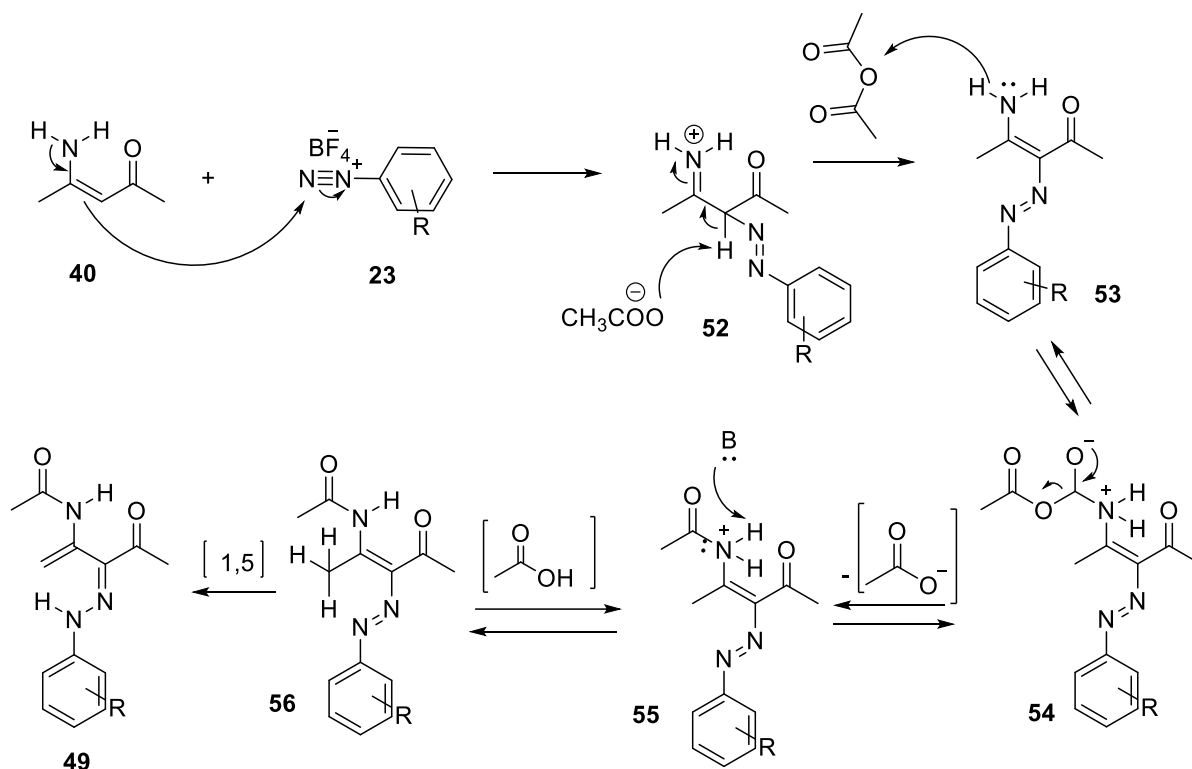
A espécie mais eletrofílica é o cátion de arenodiazônio, então, no meio reacional forma-se primeiro a azoenaminona e posteriormente ocorre a acetilação concluindo a reação. Esta reação pode ser entendida como efeito dominó, já que as etapas guardam relação entre si para ocorrerem. Segue abaixo as moléculas inéditas obtidas por NASCIMENTO (**figura 4**).

**Figura 4.** Azadienos obtidos pela metodologia tricomponente (rendimentos globais)



Fonte: (NASCIMENTO, 2015)

Para a formação de 1,3-azadienos, é proposto um mecanismo (**esquema 11**) onde ocorre, a princípio, a diazotação da enaminona formando a azoenaminona, e em seguida ocorre a acetilação por meio do ataque nucleofílico do nitrogênio da azoenaminona ao anidrido acético. Após o ataque ao anidrido acético ocorre a saída de uma molécula de ácido acético e em seguida um rearranjo sigmatrópico de hidrogênio [1,5], onde há a formação de uma dupla terminal (NASCIMENTO, 2015).



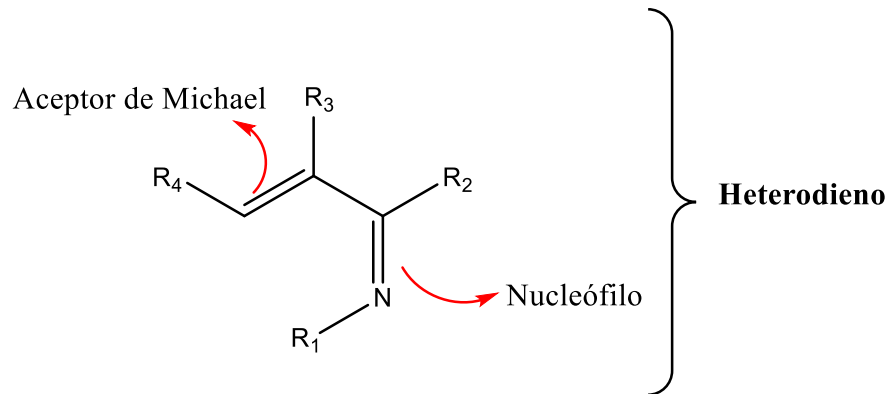
Esquema 11. Mecanismo de síntese de 1,3-azadienos (NASCIMENTO, 2015)

### 1.3.2 Reatividade de 1,3-azadienos (vinil-hidrazonas)

Azadienos, também conhecidos por iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, são utilizados como reagente na síntese de compostos nitrogenados cíclicos e acíclicos e são úteis em diversas transformações sintéticas. (GROENENDAAL et al., 2008) presentes em laboratórios acadêmicos e nas indústrias, são também importantes blocos sintéticos na construção de agentes farmacêuticos, moléculas quelantes para íons metálicos (GAO et al., 2018).

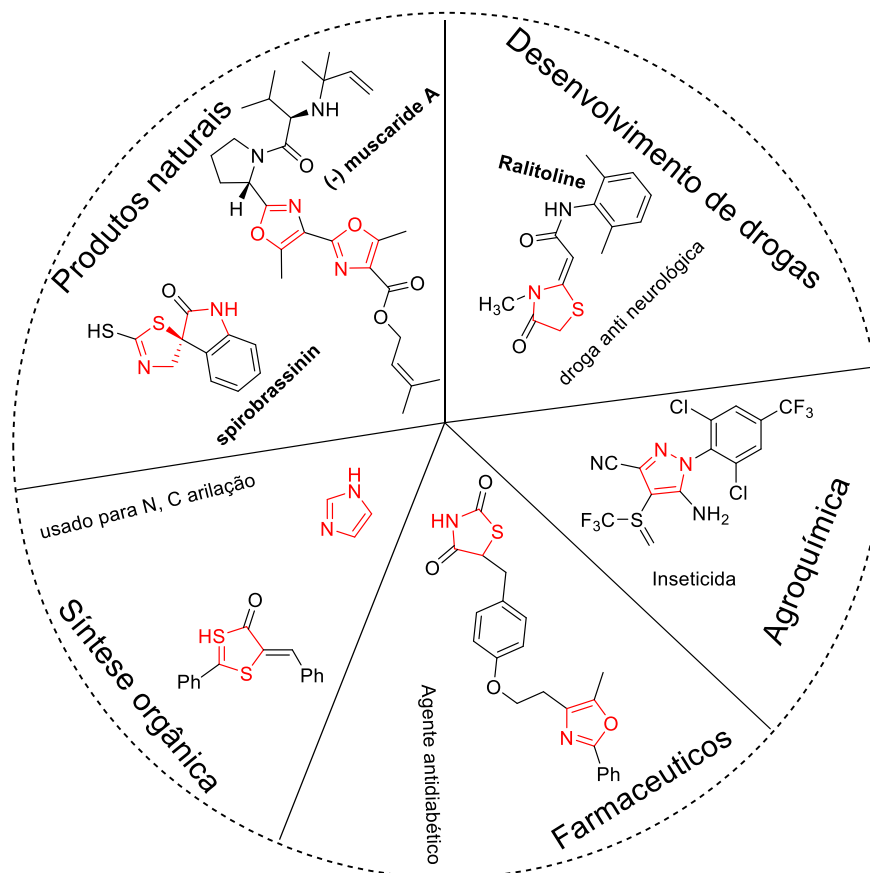
1,3-Azadienos são veículos eficientes para a síntese de heterociclos, uma vez que possuem várias possibilidades de reatividades (**figura 5**), por exemplo, o nitrogênio rico em elétrons pode reagir como nucleófilo. A porção imina  $\alpha,\beta$ -insaturada pode reagir como eletrófilo, outra forma de reação são as reações de cicloadição. Tanto o alceno quanto a imina podem reagir dando origem a diferentes heterociclos. Observe a figura 4 que exemplifica as diferentes reatividades de 1,3-azadienos (GROENENDAAL et al., 2008).

**Figura 5.** Diferentes reatividades de 1,3-azadienos

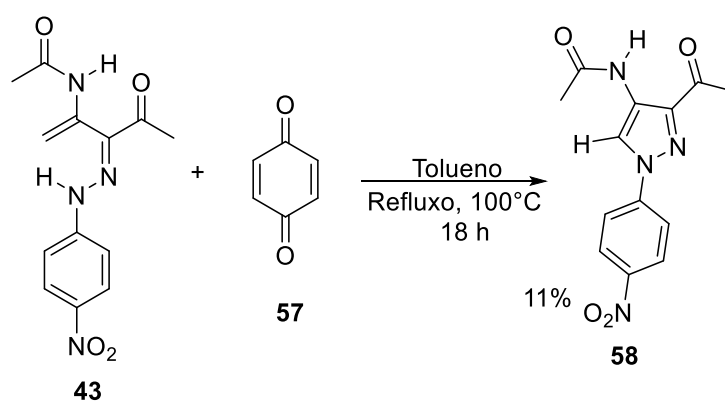


Os heterociclos de cinco membros são alvos valiosos na síntese orgânica. Pequenas moléculas que contêm heterociclos nitrogenados são biologicamente ativas, tais como, pirazóis, isoxazóis isotiazóis, imidazóis, oxazóis e tiazóis. Estas moléculas apresentam atividade antitumoral, antimicrobiano, antileucêmico, anti-inflamatório, anti-HIV, antituberculose (**figura 6**). Tais compostos são de suma importância no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, medicamentos, agroquímicos e produtos naturais (PREETI; SINGH, 2018).

Figura 6. Aplicações dos 1,2/1,3-azoles (PREETI, SINGH, 2018)



Visto a versatilidade reacional dos 1,3-azadienos (**esquema 12**), Nascimento realizou testes no azadieno **43** frente a 1,4-benzoquinona (dienófilo) com o intuito obter reações de cicloadição (Diels-Alder). Então, a reação foi mantida por 18 h a 100°C, não sendo observado o produto esperado, mas sim um composto caracterizado como um pirazol 1,3,5-trissubstituído, através da uma ciclização intramolecular do tipo 5-endo-trig. (NASCIMENTO, 2015).



Esquema 12: Síntese do composto **58**

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi aprimorar a metodologia para obtenção de 1,3-azadienos funcionalizados derivados de enaminonas e o seu estudo do comportamento reacional frente à agentes oxidantes.

### 2.2 Objetivos específicos

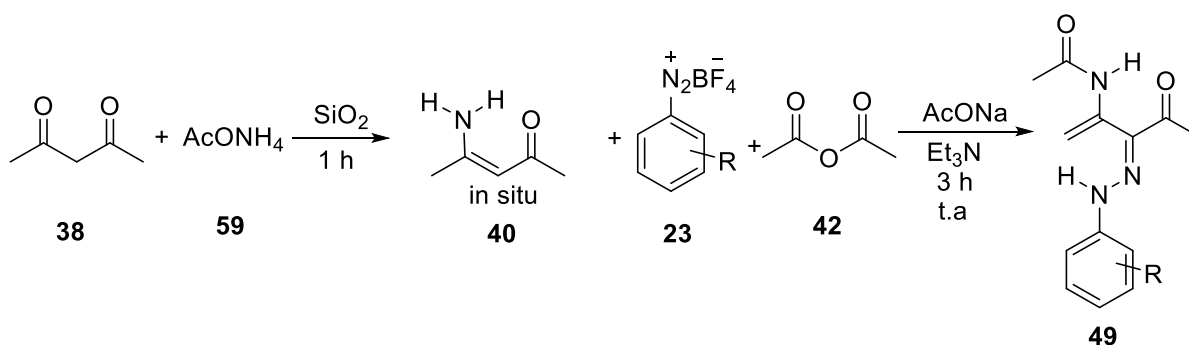
- Ampliar a biblioteca de compostos de 1,3-azadienos com diferentes grupos substituintes na porção aromática.
- Explorar a aplicação de 1,3-azadienos na síntese de pirazóis através de rotas convencionais e multicomponentes.
- Investigar rotas sintéticas de síntese multicomponente para 1,3-azadienos.
- Obter moléculas com potencial atividade biológica através do estudo comportamental de 1,3-azadienos.



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1 Sínteses de 1,3-azadienos (vinil-hidrazonas)

Devido a versatilidade em transformações sintéticas dos azadienos, este trabalho prosseguiu com as sínteses de 1,3-azadienos e, então, obteve-se êxito no desenvolvimento de uma nova metodologia denominada de pseudo tetracomponente, onde a enaminona é preparada numa primeira etapa e então são adicionados o sal de diazônio e anidrido acético (**Esquema 13**).



**Esquema 13.** Síntese de 1,3-azadienos através da metodologia pseudo tetracomponente

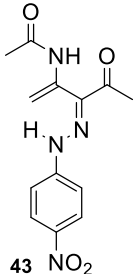
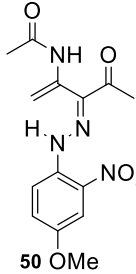
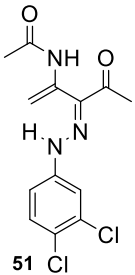
A metodologia desenvolvida neste trabalho teve como vantagens a diminuição do tempo reacional, número de etapas reacionais e consequentemente o consumo energético. A metodologia desenvolvida por MARQUES 2012 utilizava diclorometano na etapa de preparação da azoenaminona o que foi dispensado na metodologia tricomponente de NASCIMENTO em 2015. Ao comparar as metodologias (**tabela 1**) observa-se que houve considerável redução de 24 horas entre o método passo a passo (2012) e tricomponente (2015), e uma redução de 23 horas entre a tricomponente (2015) em relação a pseudo tetracomponente (2019).

**Tabela 1.** Comparação entre as três metodologias em relação ao tempo de reação

Metodologia	Enaminona	Azoenaminona	Azadieno	Total
Passo a passo	24 h	3h	24 h	51 h
Tricomponente	24h	-	3 h	27 h
Pseudo tetracomponente	1 h	-	3 h	4 h

A tabela 2 mostra os rendimentos obtidos de três azadienos sintetizados pelas metodologias citadas. A metodologia pseudo tetracomponente sintetizou outros 1,3-azadienos, todavia para efeitos comparativos são apresentados somente os sintetizados pelas três metodologias. Os demais resultados serão discutidos ulteriormente.

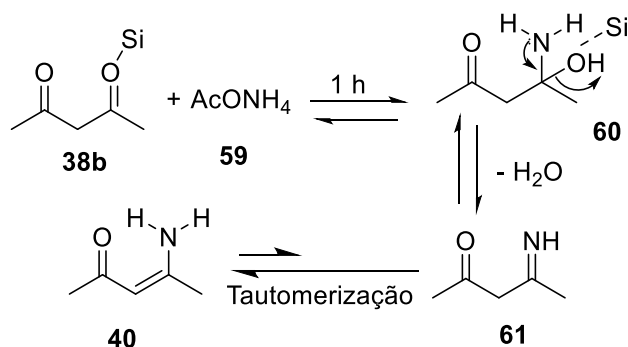
**Tabela 2.** Comparação dos rendimentos globais obtidos entre as metodologias

Compostos			
	43 NO <sub>2</sub>	50 OMe	51 Cl
Passo a passo	38%	49%	41%
Tricomponente	37%	33%	54%
Pseudo tetraomponente	48%	56%	59%
			Rendimentos globais

### 3.1.1 Síntese de 1,3-azadienos através da metodologia pseudo tetracomponente empregando sílica

Para a formação de 1,3-azadieno, inicialmente, forma-se a enaminona *in situ*, numa reação de condensação entre a acetilacetona e acetato de amônio na presença de dióxido de silício que age como catalisador. Nesta reação, o dióxido de silício se complexa com a carbonila, ativando-a frente a uma adição nucleofílica. Em seguida, a amônia, presente no meio, realiza um ataque no carbono da carbonila da

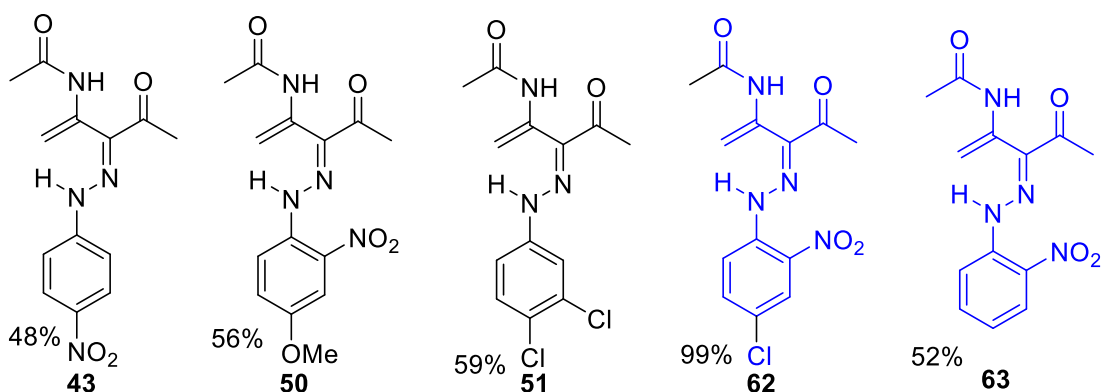
acetilacetona resultando na imina (**esquema 14**), que sofre tautomerização para a correspondente enaminona (ALINEZHAD et al., 2016).



**Esquema 14.** Mecanismo de formação da enaminona

Após a formação da enaminona (uma hora de reação) prossegue-se para a diazotação da enaminona com sal de diazônio. Nesta etapa estão presentes no meio reacional, primeiramente, anidrido acético e acetato de amônio, mantidos a 0° C, e posteriormente, ocorre a adição do sal de diazônio (onde é observada uma abrupta mudança de cor no meio reacional), por último, trietilamina é adicionada. Nestas condições (**esquema 13**) seguindo o que se espera como resultado previsto para esta reação, foram obtidos cinco 1,3-azadienos com diferentes padrões de substituição (**figura 7**) na porção aromática, sendo os 1,3-azadieno **62** e **63** inéditos.

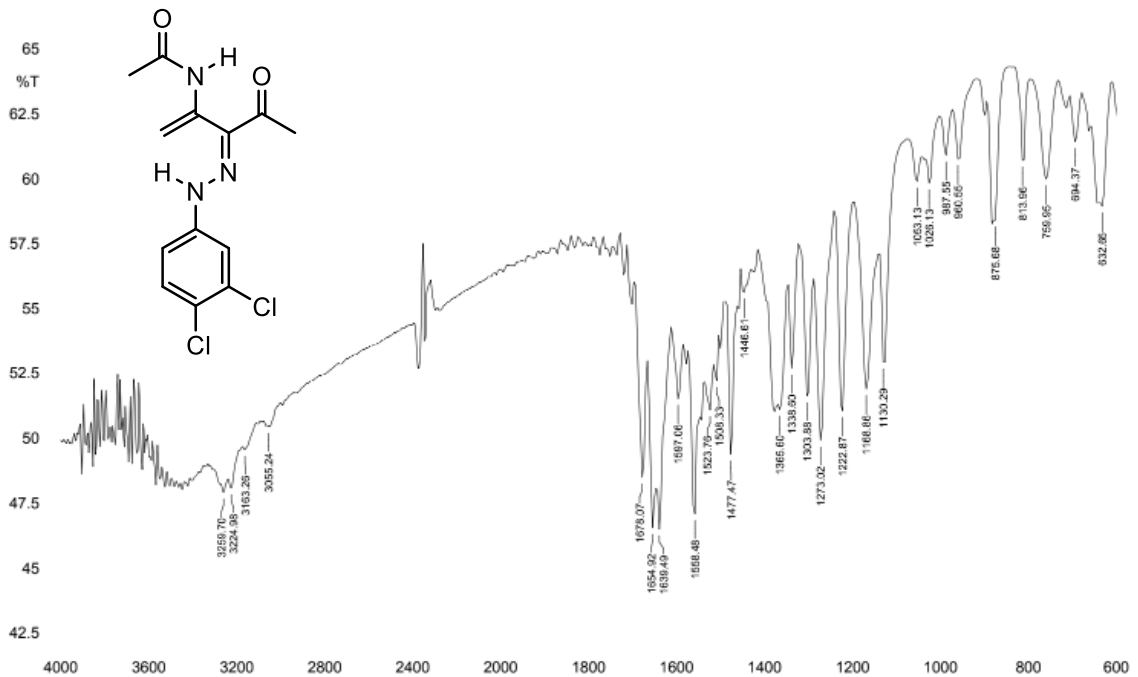
**Figura 7.** Azadienos sintetizados através da metodologia pseudo tetracomponente



As estruturas foram caracterizadas por infravermelho (IV), ponto de fusão e ressonância magnética de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , exceto a estrutura **43** que foi caracterizada por infravermelho e ponto de fusão. Através dos espectros de infravermelho é possível observar duas bandas de absorções fortes na região característica de estiramento

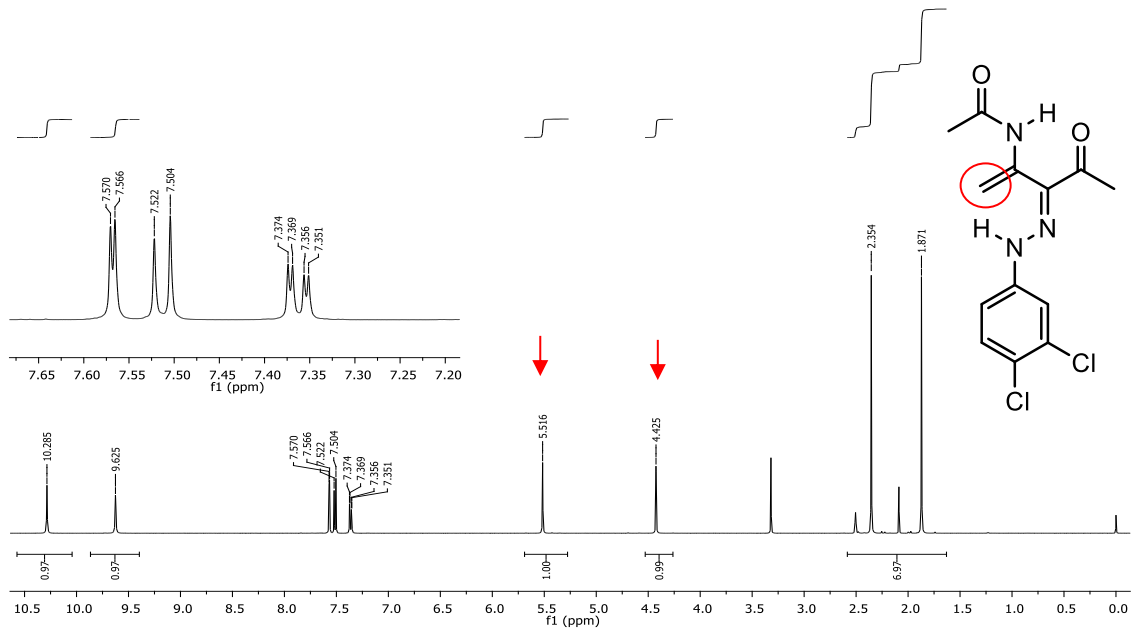
C=O de carbonilas, em 1678 (cetona) e 1654 C=O (amida)  $\text{cm}^{-1}$ . O que está de acordo com os dados obtidos por NASCIMENTO.

**Figura 8.** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **51**

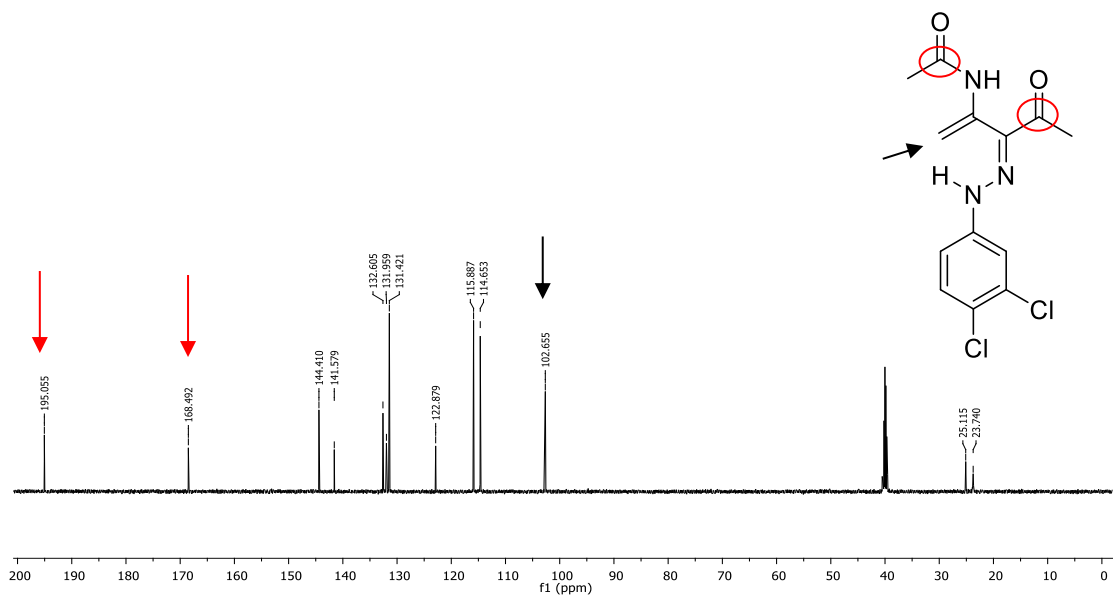


Segundo a literatura, a principal característica presente no espectro de RMN  $^1\text{H}$  são dois sinais em 4,42 e 5,51 ppm, relativos a dois hidrogênios vinílicos, esses dois picos são observados no espectro de  $^1\text{H}$  (**figura 9**) confirmando assim a formação do azadieno.

**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO) do composto **51**



**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO) do composto **51**



O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também está de acordo com o descrito por NASCIMENTO. No espectro aparecem os 13 carbonos, dois carbonos referentes as metilas (23,7 ppm e 25,1 ppm), em 102,6 ppm aparece o sinal correspondente ao carbono do alceno, os seis carbonos referentes ao aromático (114,6 ppm, 115,8 ppm,

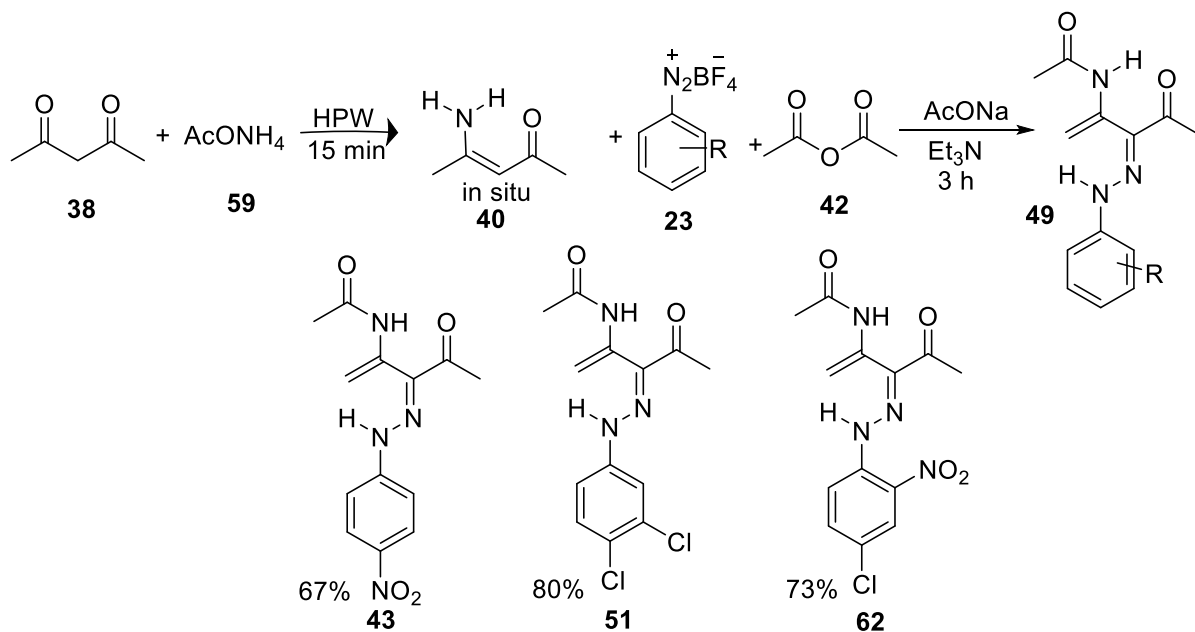
122,8 ppm, 131,4 ppm, 141,5 ppm, 144,4 ppm), dois carbonos da porção alifática ligados ao nitrogênio (131,6 e 132,6 ppm) e as duas carbonilas relativas a carbonila de amida e cetona, respectivamente, (168,4 e 195,0 ppm).

Em suma, foram sintetizadas cinco moléculas que estiveram dentro do padrão de reação, não obstante algumas das reações que serão discutidas posteriormente comportaram-se de forma inesperada. Sais de diazônio 2,4-dicloro e 2,4,6-tricloro não concluíram a etapa de acetilação e, portanto, as reações pararam na etapa de formação da azoenaminona.

### **3.1. Síntese de 1,3-azadienos através da metodologia pseudo tetracomponente empregando ácido fosfotúngstico**

Com o escopo de testar outros catalisadores na preparação de enaminonas, foi então escolhido um heteropoliácido (HPA's), pois são amplamente utilizados na indústria por serem capazes de catalisar uma grande quantidade de reações, possuem alta estabilidade térmica, alta acidez. O HPA utilizado nesta síntese foi o ácido fosfotúngstico ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ). O ácido fosfotúngstico (HPW), neste trabalho, catalisou a síntese da 4-amino-3-penten-2-ona (HENZ, 2016).

Para esta química, o HPW se mostrou eficiente como catalisador (**esquema 15**). Destarte, diminuí o tempo de reação e o consumo de energia (**tabela 3**), além da economia atômica quando relacionado à estequiometria utilizada de sílica para a síntese da enaminona. O tempo de reação apresentou uma redução de 1/4 e a quantidade de reagente foi de 0,03 mol% de HPW para 15 mol% de sílica.

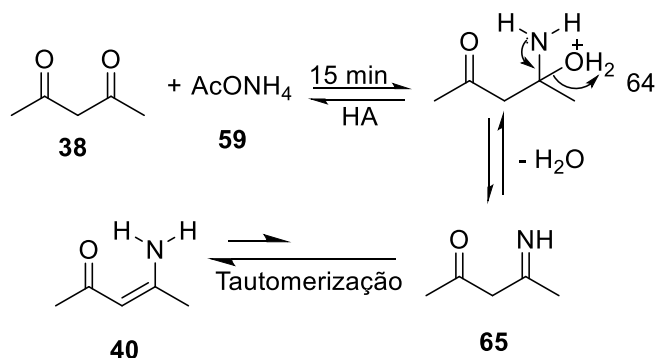


**Esquema 15.** Azadienos sintetizados via catálise da enaminona por HPW (rendimentos globais)

**Tabela 3:** Comparação entre os rendimentos dos azadienos obtidos via síntese catalítica da enaminona via sílica (15mol%) e HPW (0,03 mol%)

Azadienos	Sílica (1h)	HPW (0,25 h)
<b>43</b>	48%	67%
<b>51</b>	59%	80%
<b>62</b>	99%	73%

Os heteropoliácidos são extremamente ácidos, sendo assim, a carbonila da acetilacetona é protonada, pelo hidrogênio lábil do catalisador, facilitando o ataque nucleofílico da amônia, posterior desidratação e a formação da enaminona (**esquema 16**)

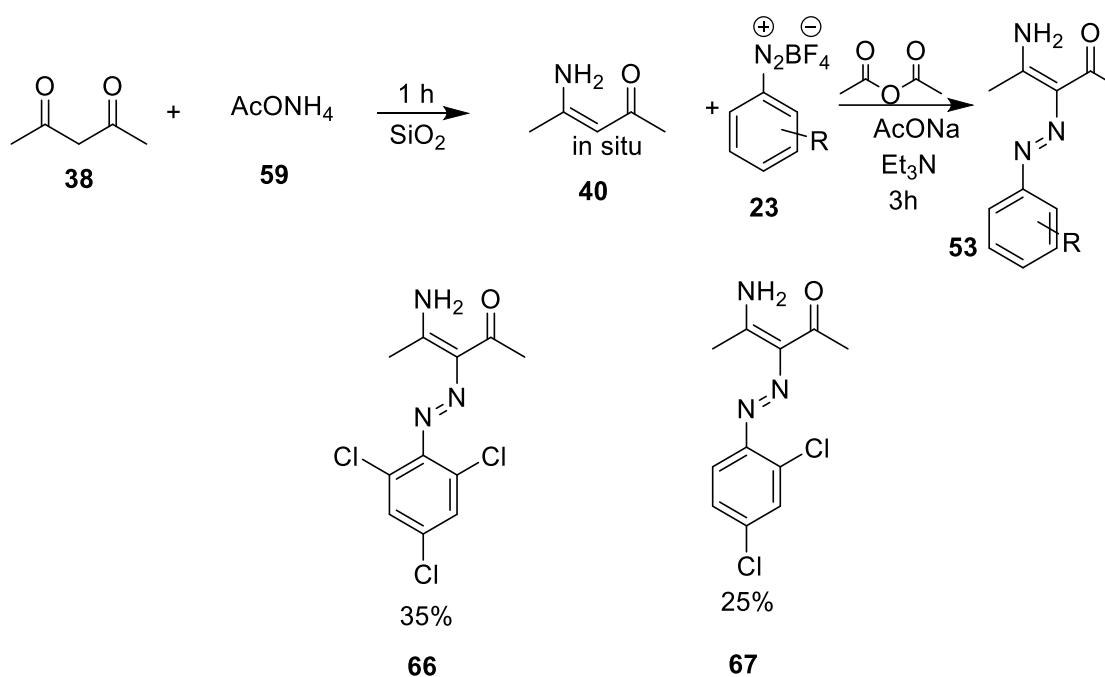


**Esquema 16.** Formação da enaminona utilizando HPW como catalisador

As moléculas obtidas foram caracterizadas por infravermelho e ponto de fusão. Os espectros de infravermelho e pontos de fusão estão de acordo com os 1,3-azadienos obtidos via catálise de sílica.

### 3.1.3 Síntese de 1,3-azadienos através da metodologia pseudo tetracomponente, utilizando 4-aminopiridina como catalisador

As reações das quais estão presentes os grupos substituintes no anel aromático 2,4-dicloro **66**, e 2,4,6-tricloro **67**, apresentaram comportamentos diferentes dos demais compostos sintetizados anteriormente. Ao sintetizá-los pela metodologia pseudo tetracomponente foram obtidas as azoenaminonas correspondentes (**esquema 17**), indicando que houve somente o acoplamento da enaminona à porção aromática.

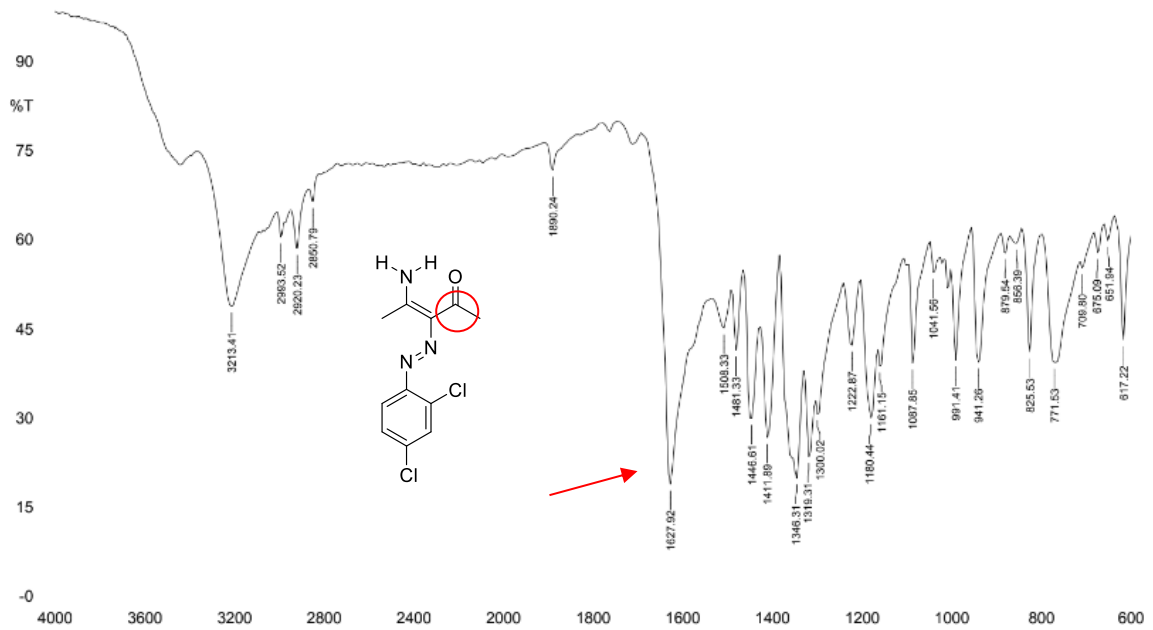


**Esquema 17.** Azoenaminonas obtidas via método pseudo tetracomponente

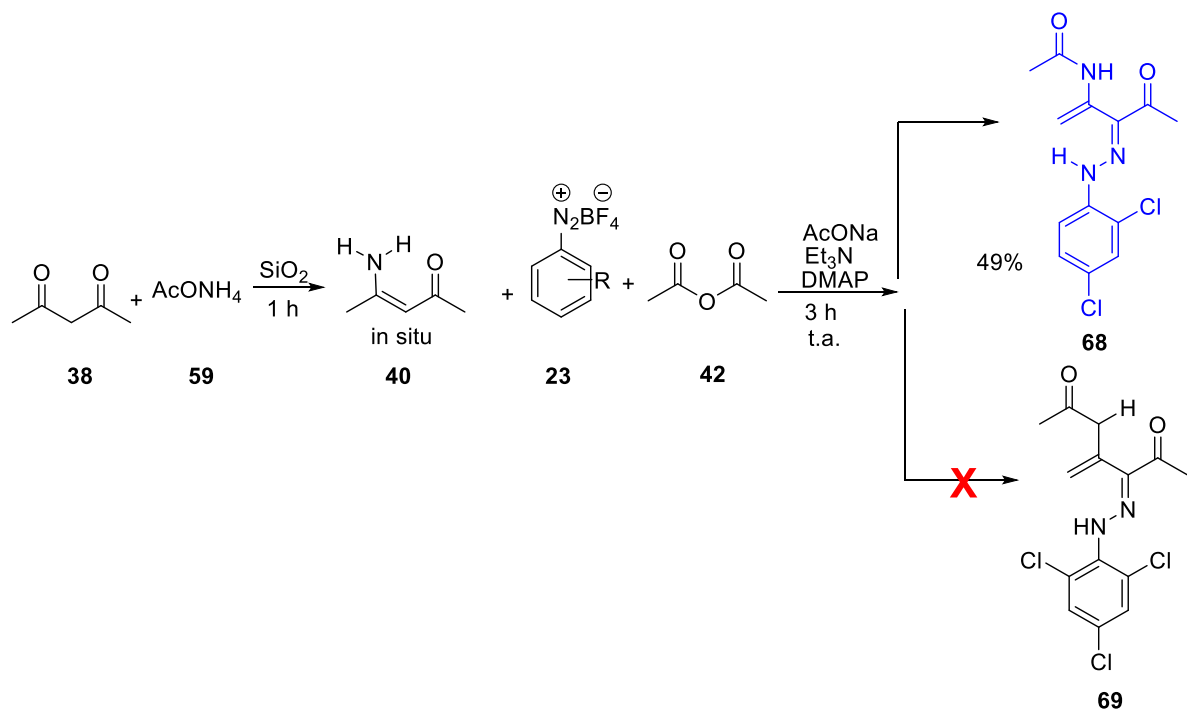
As moléculas obtidas foram caracterizadas por infravermelho e ponto de fusão. No espectro de infravermelho da molécula **67** (**figura 11**), observa-se somente uma absorção na região de carbonilas em 1627 cm<sup>-1</sup>, indicando que não ocorreu a acetilação, pois só há absorção de uma carbonila.



Figura 11. Espectro de infravermelho (KBr) do composto **67**



Com o intuito de sintetizar 1,3-azidienos a partir dos sais arenodiazônio que contém os substituintes, 2,4-cloro e 2,4,6-tricloro, optou-se por utilizar dimetilaminopiridina (DMAP) a fim de catalisar a reação (**esquema 18**) (XU et al., 2005).



Esquema 18. Reações pseudo tetracomponente utilizando DMAP como catalisador

Houve a formação do azadieno para o substituinte 2,4-dicloro, o 1,3-azadieno obtido **68** foi comparada à respectiva azoenaminona **67**. O ponto de fusão (PF) do azadieno foi de decomposição em 220 °C enquanto a correspondente azoenaminona: PF= 180,6-182,2°C.

Nos IV's (**figuras 11 e 12**) a carbonila de cetona (estiramento C=O) aparece em frequência mais baixa para azoenaminonas em consequência da conjugação C=C no carbono  $\alpha$ : para a azoenaminona 2,4-dicloro ( $1627\text{ cm}^{-1}$ ) e 1,3-azadieno 2,4- dicloro ( $1681\text{ cm}^{-1}$ ). No espectro de infravermelho os picos não estão finos e bem resolvidos, logo não foi observada a presença de duas carbonilas, porém na análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**figura 14**) é possível observar duas carbonilas: uma carbonila de cetona com deslocamento em 194,9 ppm e outra derivada de amida em 168,9 ppm. O que comprova a acetilação do grupo amina sob a catálise do DMAP. Para além da análise de acetilação, comprova-se também, através da análise do espectro de  $^1\text{H}$  (**figura 13**), a migração 1,5 de hidrogênio formando a dupla terminal sendo que os hidrogênios que aparecem como dois sinais em 4,66 a 5,44 ppm.

**Figura 12.** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **68**

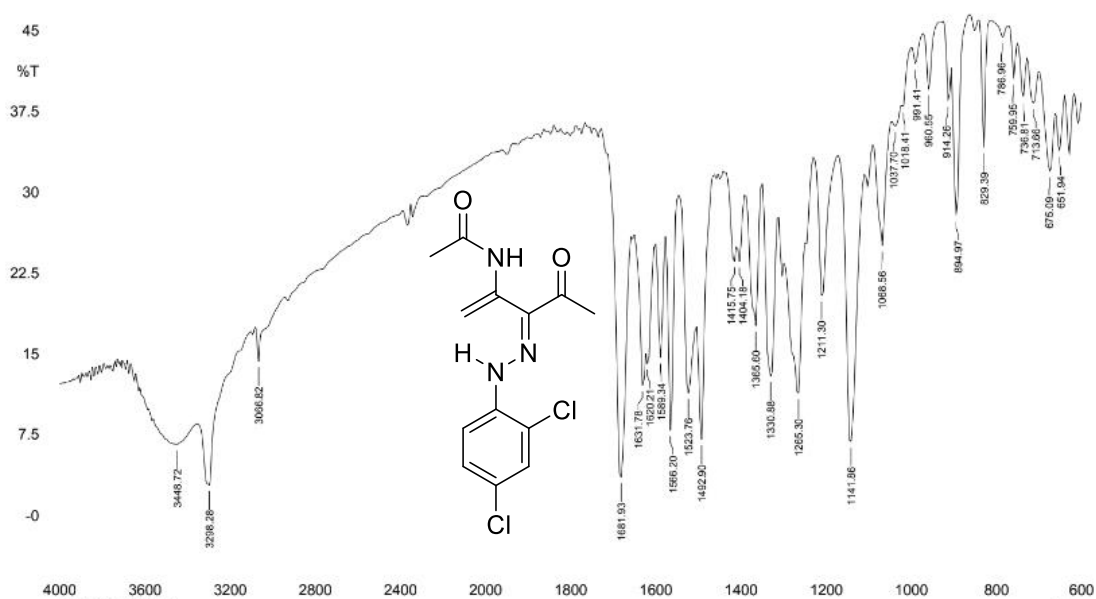


Figura 13. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO) do composto **68**

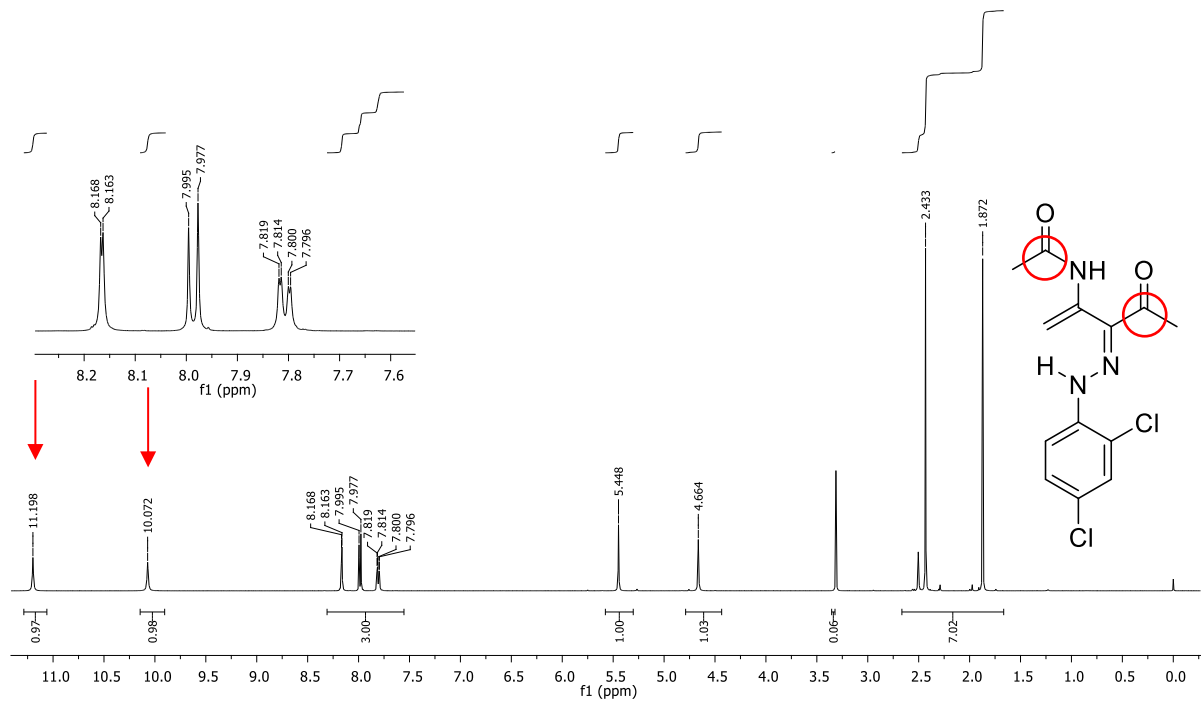
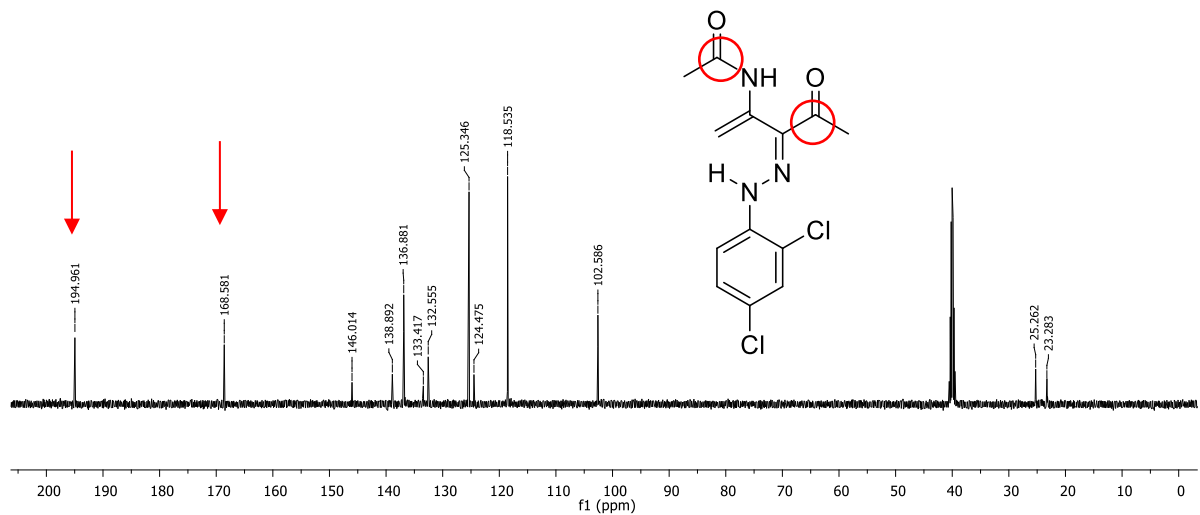
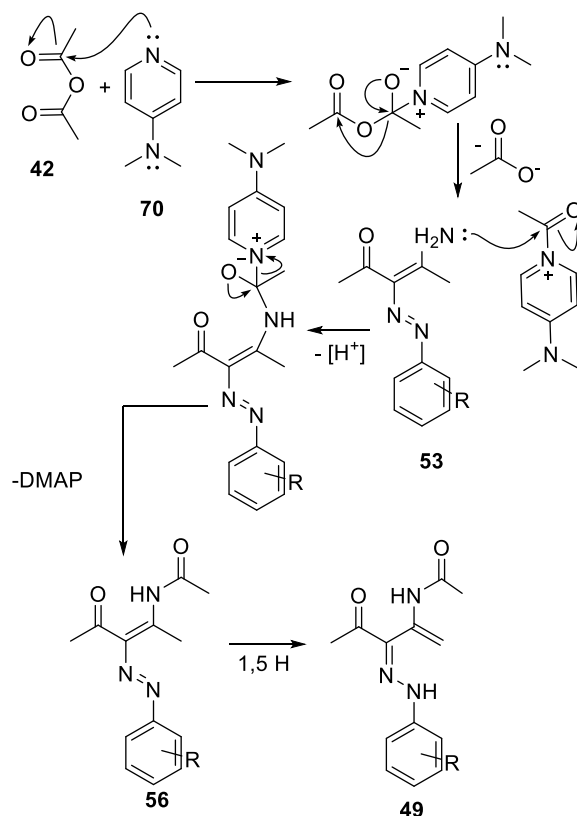


Figura 14. RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO) do composto **68**



Para explicar a acetilação do grupo amino, segue abaixo uma proposta de rota mecânica (**esquema 19**)



**Esquema 19.** Mecanismo da reação sob catálise do DMAP

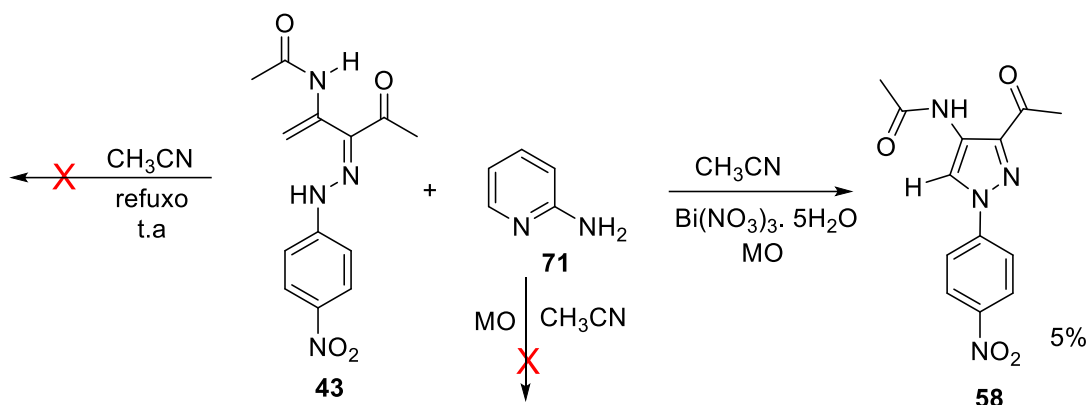
O DMAP catalisa a reação, pois se adiciona ao carbono eletrofílico da carbonila do anidrido acético, por meio de uma reação de substituição acílica, formando o intermediário tetraédrico que ao colapsar, forma a espécie carregada, uma espécie suficientemente eletrofílica para sofrer o ataque nucleofílico do nitrogênio da porção amina provenientes da enaminona, acetilando-a. O intermediário tetraédrico resultante desta interação colapsa e libera a piridina para o meio, retornando o ciclo catalítico. Quando acetilada, a azaenaminona, sofre uma migração [1,5] de hidrogênio formando o respectivo 1,3-azadieno.

## 3.2 Síntese de pirazóis

### 3.2.1 Reatividade dos 1,3-azadienos (vinil-hidrazonas)

#### 2-Aminopiridina (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>)

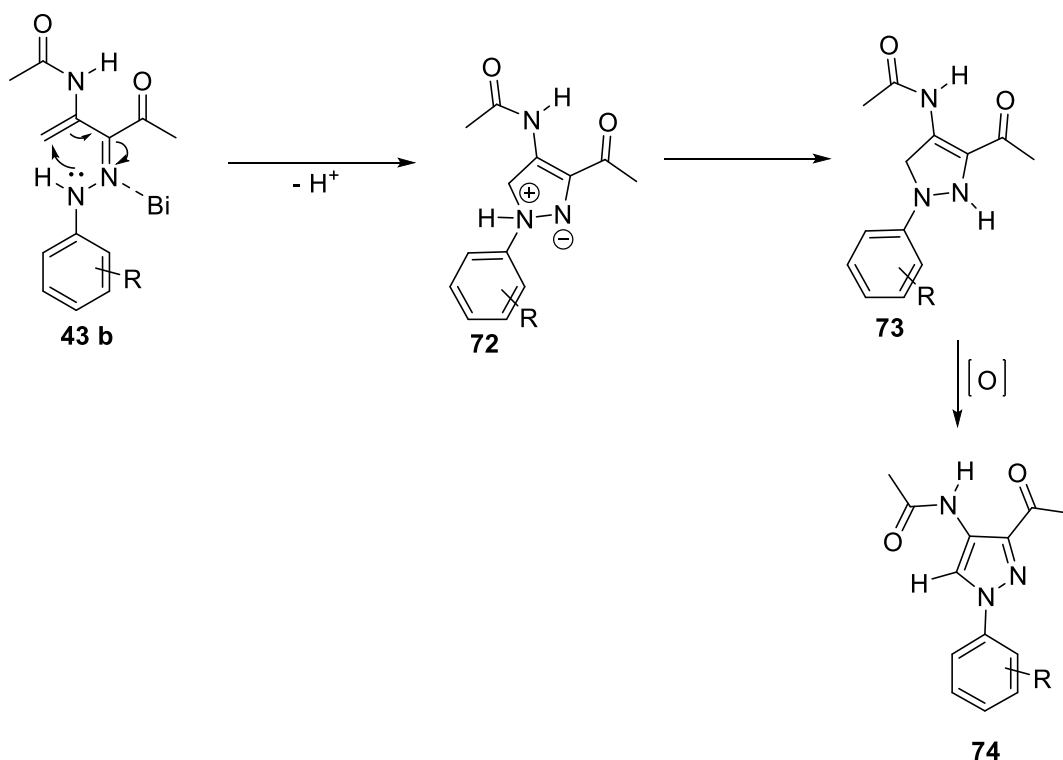
Após obter êxito na otimização de uma nova metodologia (pseudo tetracomponente) para obtenção de 1,3-azadienos, partiu-se então para testar os sítios ativos desses compostos. Com objetivo de estudar os sítios eletrofílico da molécula **43**, para isto, o 1,3-azadieno foi testado diante da 2-aminopiridina, um bis nucleófilo (**esquema 20**).



**Esquema 20.** Reação de síntese da molécula **58**

Observou-se o comportamento reacional em três condições diferentes: a primeira em refluxo de acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) e não houve a formação de novos produtos (recuperação do material de partida). A segunda em micro-ondas obtendo uma mistura complexa. A terceira em micro-ondas empregando nitrato de bismuto penta-hidratado como catalisador. Conquanto, ao adicionar o catalisador foi possível isolar um produto que foi caracterizado como um pirazol 1,3,5-trissubstituído, o rendimento obtido foi 5%, composto **58**, este mesmo núcleo foi obtido por Nascimento com rendimento de 11%.

Após a caracterização dos produtos um mecanismo é proposto para todos os pirazóis com ciclização intramolecular 5-endo-trig (**esquema 21**). Nesta proposta, o bismuto age como ácido de Lewis se complexando ao nitrogênio da porção aza **43 b**, então, o par de elétrons do outro nitrogênio da porção aza ataca o carbono eletrofílico, formando um anel de cinco membros dipolar **72**, ocorre então a migração de hidrogênio **73** e posteriormente a oxidação, concluindo a etapa de formação do anel de 5 membros (aromático) com dois nitrogênios ligados entre si, caracterizado como pirazol 1,3,5-trissubstituído.



**Esquema 21.** Proposta mecanística para ciclização do tipo 5-endo-trig

O espectro de IV (**figura 15**) do composto **58** apresenta carbonilas de cetona e amida, respectivamente,  $1685\text{ cm}^{-1}$  e  $1680\text{ cm}^{-1}$  e apresenta estiramento de N-H de amida secundária em  $3369\text{ cm}^{-1}$ . No RMN de  $^1\text{H}$  (**figura 16**) há o sinal do hidrogênio pirazólico que é um singleto integrado para um hidrogênio que aparece em 8,84 ppm. No espectro de  $^{13}\text{C}$  (**figura 17**) aparece a absorção dos 13 carbonos esperados para essa estrutura, principalmente os carbonos de amida 168,1 ppm e cetona 197,4 ppm.

Figura 15- Espectro de infravermelho (ATR) do composto **58**

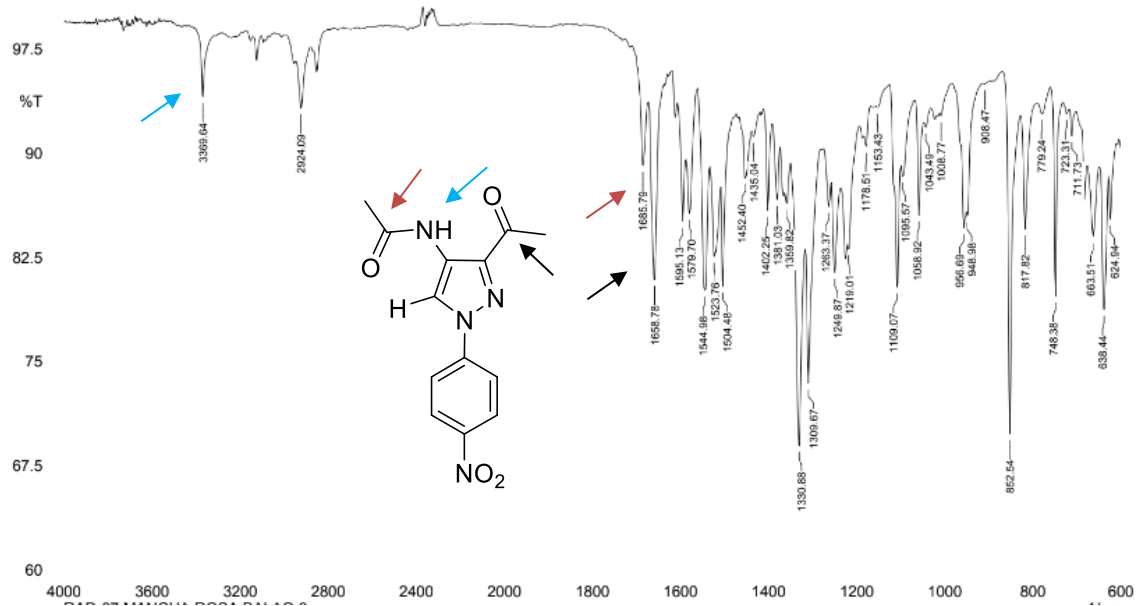


Figura 16. Espectro de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58**

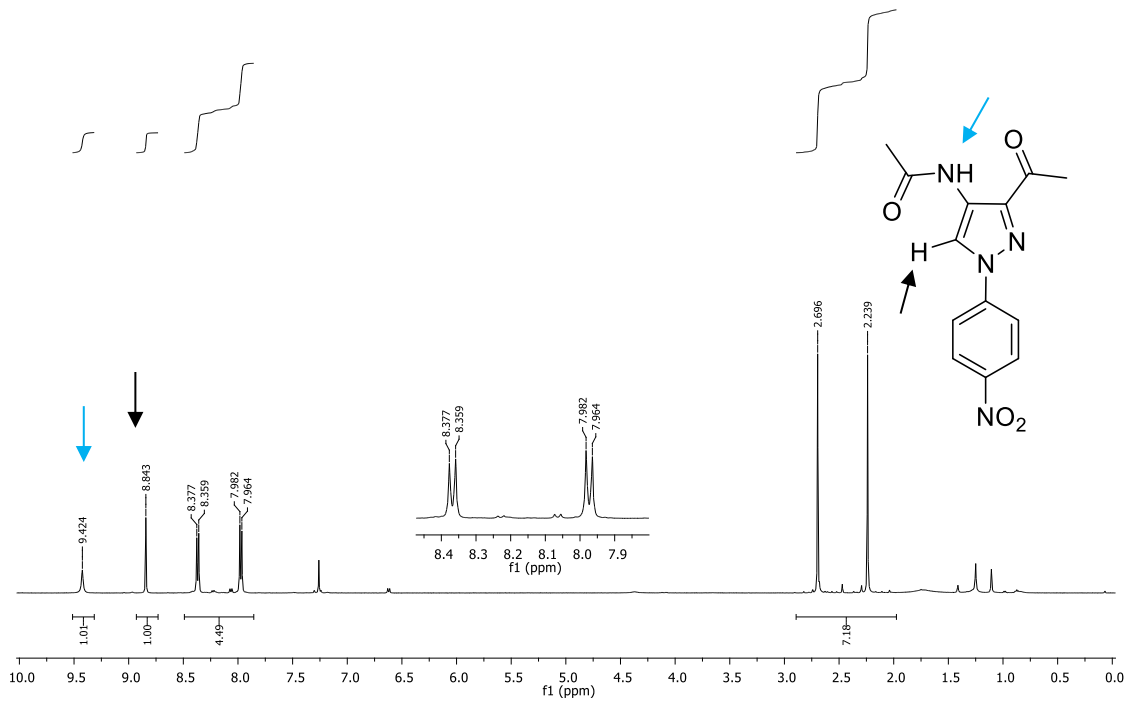
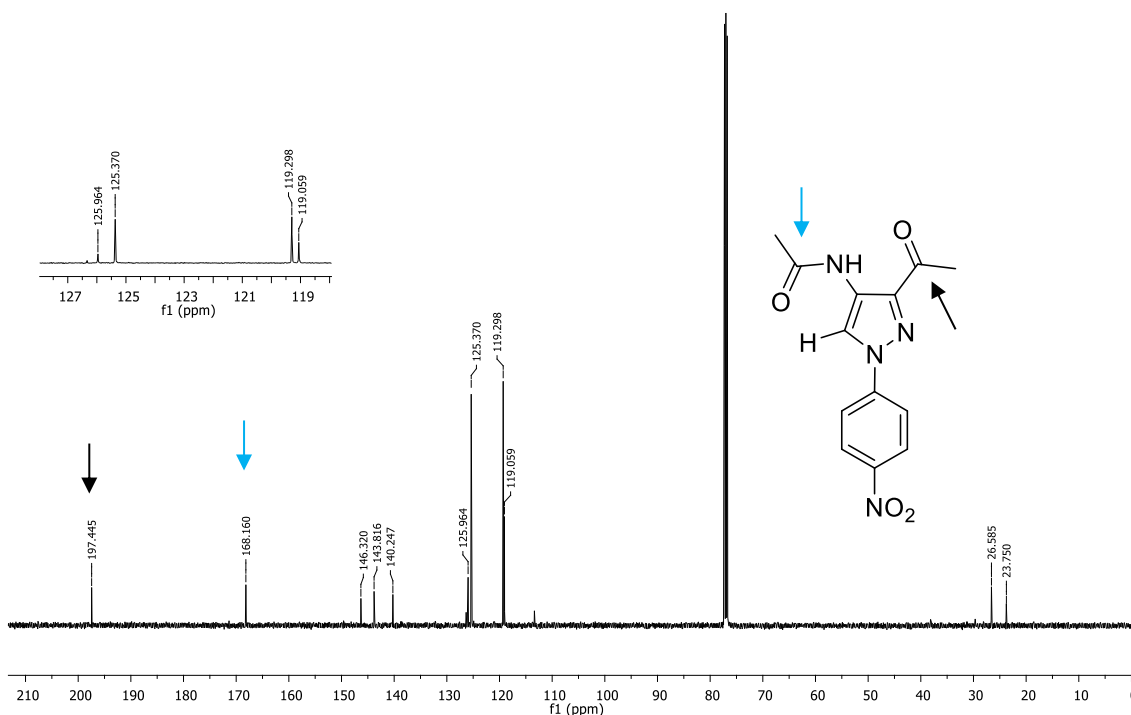


Figura 17. Espectro de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **58**

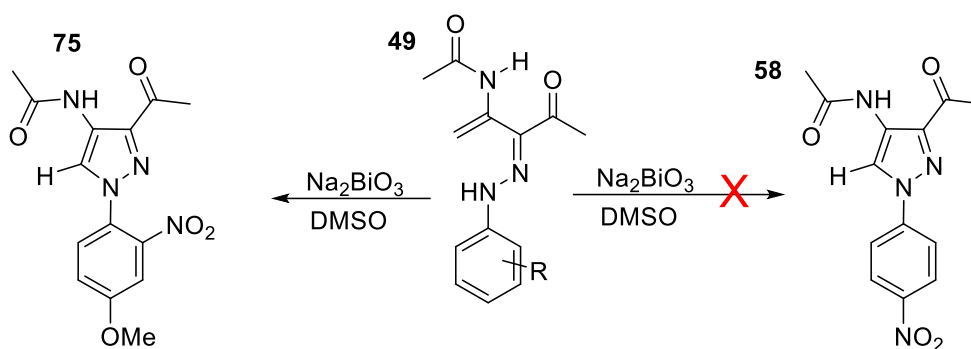


### Bismutato de sódio ( $\text{NaBiO}_3$ )

Visto que o comportamento do 1,3-azadienos diante da aminopidrina foi após a adição de um agente oxidante, decidiu-se estudar o comportamento das vinil-hidrazonas frente ao bismutato de sódio (como promotor), que é um agente oxidante forte, a fim de obter os núcleos pirazólicos e otimizar o rendimento obtido anteriormente.

Os reagentes utilizados foram as vinil-hidrazonas **43** e **50**. As reações foram realizadas em DMSO devido à alta solubilidade dos reagentes neste solvente, em temperatura ambiente, na proporção de 1:4 do agente oxidante adicionado em porções de 1 mmol a cada 12 horas. As moléculas foram elucidadas por infravermelho, ponto de fusão, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .





**Esquema 22.** Reações de 1,3-azadienos frente a bismutato de sódio

Na reação em que a vinil-hidrazona **43** que tem como substituinte na porção aromática o grupo p-nitro, não foi isolado novos produtos. Já para vinil-hidrazona **50** com os grupo 2-nitro-4-metoxi, houve a formação de um pirazol 1,3,5-trissubstituído inédito, molécula **75**, através da ciclização intramolecular 5-endo-trig. A molécula obtida foi elucidada por infravermelho, ponto de fusão e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Para a molécula **75**, no infravermelho (**figura 18**) são observadas duas absorções de carbonila em  $1685$  e  $1668\text{ cm}^{-1}$  referentes às carbonilas de cetona e amida. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**figura 19**) há um pico característico desse núcleo pirazólico que é um próton aromático em  $8,61\text{ ppm}$ . No espectro de  $^{13}\text{C}$  (**figura 20**) também são observadas as duas carbonilas: amida ( $168,4\text{ ppm}$ ) e cetona ( $195,7$ ), o espectro apresenta os 14 carbonos como esperados para esta estrutura.

Figura 18. Espectro de infravermelho (ATR) do composto **75**

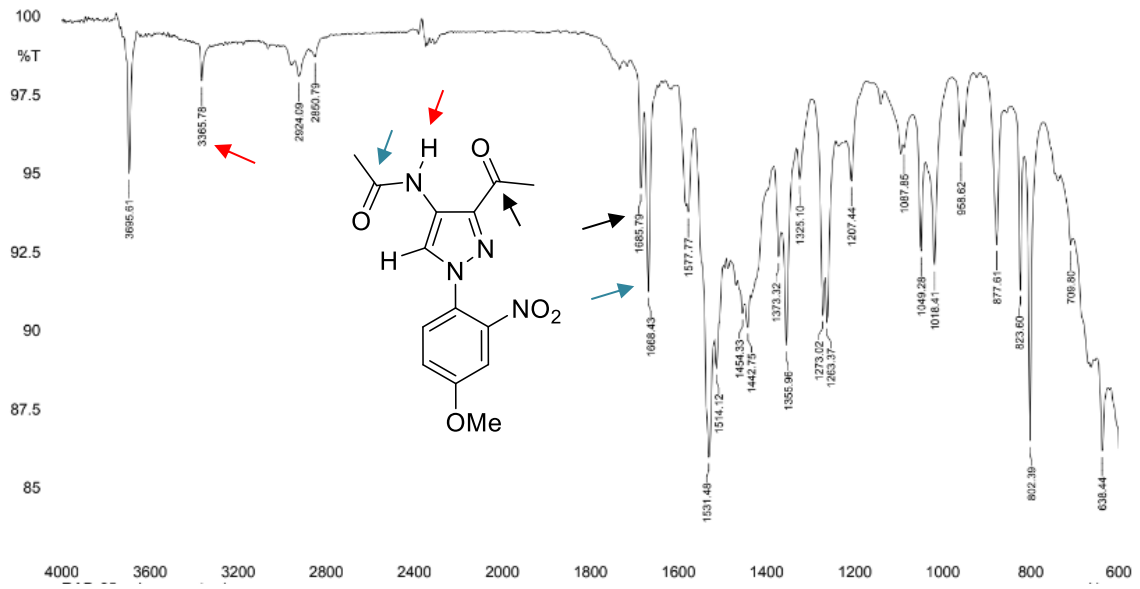
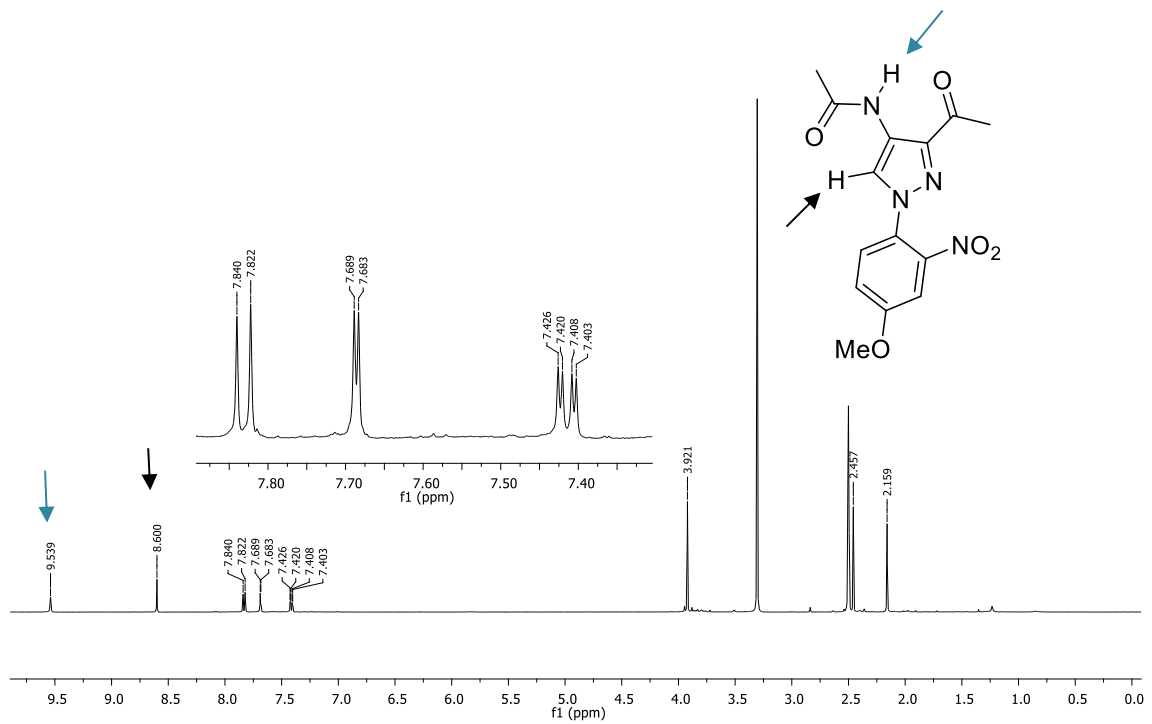
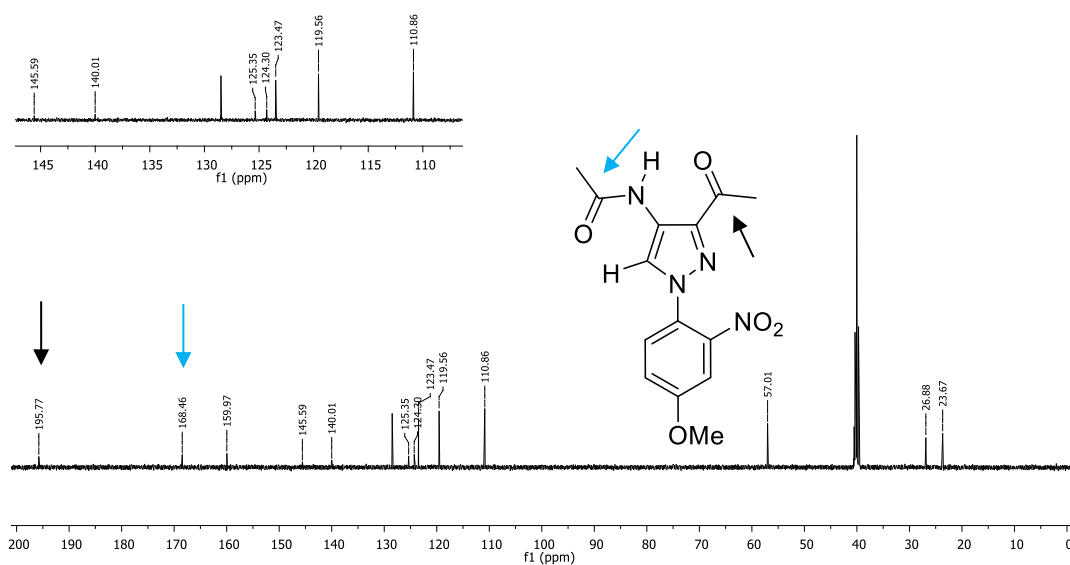


Figura 19. Espectro de <sup>1</sup>H (DMSO) do composto **75**

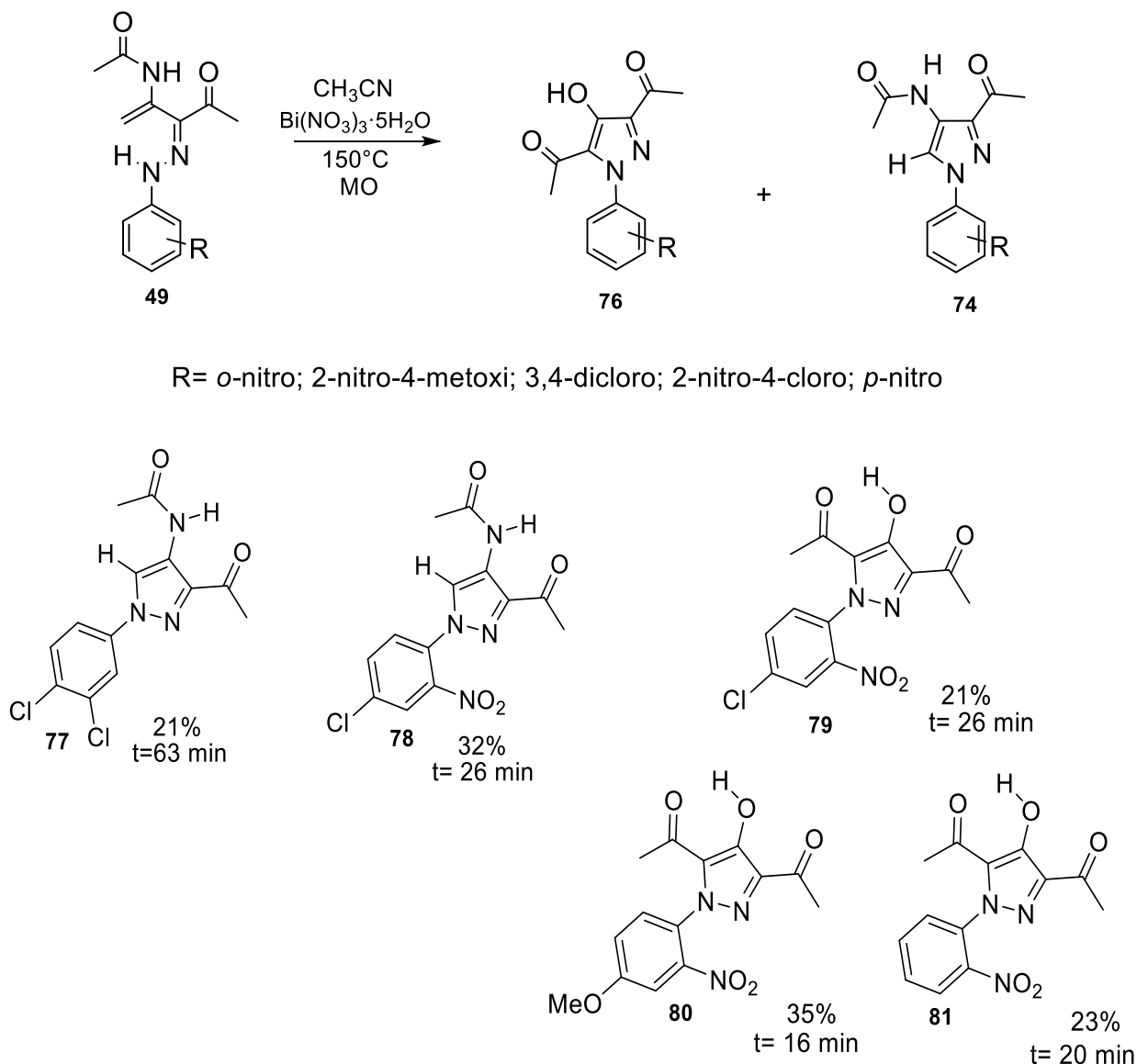


**Figura 20.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (DMSO) do composto **75**



### Nitrato de bismuto penta-hidratado ( $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )

Quando as vinil-hidrazonas foram submetidas a teste de reatividade com aminopiridina ( $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) ou bismutato de sódio, os pirazóis obtidos **58** e **75**, apresentaram rendimentos muito baixos 5 e 3%. Sendo a reação com catalisador nitrato de bismuto com rendimento superior. Com o objetivo de otimizar a reação em que foi empregado a vinil-hidrazona **43** com nitrato de bismuto penta-hidratado como catalisador, decidiu-se então, nesta etapa, empregar o nitrato de bismuto penta-hidratado como promotor a fim de aprimorar os rendimentos. Nas mesmas condições: micro-ondas e acetonitrila como solvente.



**Esquema 23.** Reação de 1,3-azidienos catalizadas por nitrato de bismuto

As vinil-hidrazonas **43**, **50**, **51**, **62** e **63** quando submetidas as reações de oxidação formaram núcleos pirazólicos 1,3,5-trissubstituídos ou 4-hidroxi-pirazóis. Ademais, houve uma reação (azadieno **62**) em que foram isolados e identificados dois padrões diferentes de pirazóis (**78** e **79**). Para o azadieno *p*-nitro **43** houve a formação de novos produtos, porém não foi possível a purificação.

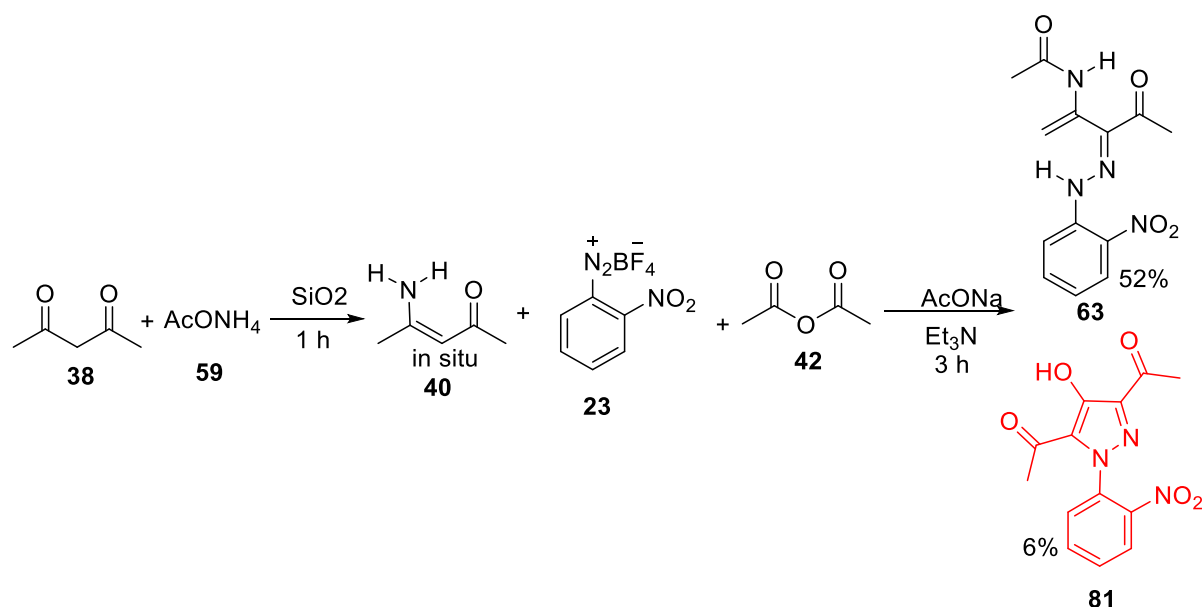
NASCIMENTO obteve um núcleo pirazólico 1,3,5-trissubstituído, molécula **58** com 11% de rendimento, e nesta metodologia os pirazóis obtidos possuem substituintes diferente, portanto, inéditos. Com rendimentos para este método de 21 a 35%.

As moléculas obtidas foram elucidadas por infravermelho, ponto de fusão e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

### Metodologia pseudo tetracomponente

Os 4-hidroxi-pirazóis não são uma particularidade somente quando as 1,3-azadienos são submetidos a reações com agentes oxidantes. Na metodologia pseudo tetracomponente também são obtidos em dois casos: quando na porção aromática o grupo nitro (proveniente do sal de diazônio) está na posição *orto* e quando grupos doadores de elétrons (porção aromática) estão na posição *para*.

Na reação pseudo tetracomponente (**esquema 24**) a partir do sal de diazônio *o*-nitro, após 3 horas de reação houve a formação de um precipitado avermelhado. Foi observado, por meio da cromatografia em camada delgada (CCD), duas novas manchas. Então, após a purificação, dois produtos foram isolados. Os dois novos produtos **63** e **82**, foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , infravermelho e ponto de fusão. O produto majoritário, 1,3-azadieno, e o minoritário, um heterociclo nitrogenado aromático, pirazol, aromático, pirazol,

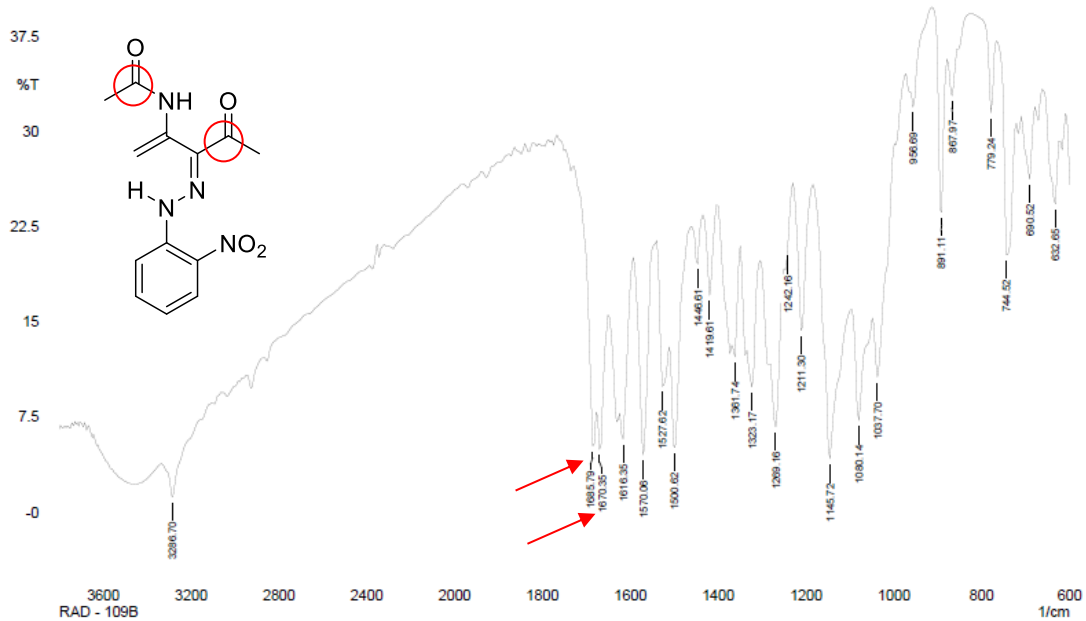


**Esquema 24.** Síntese compostos **82** e **83**

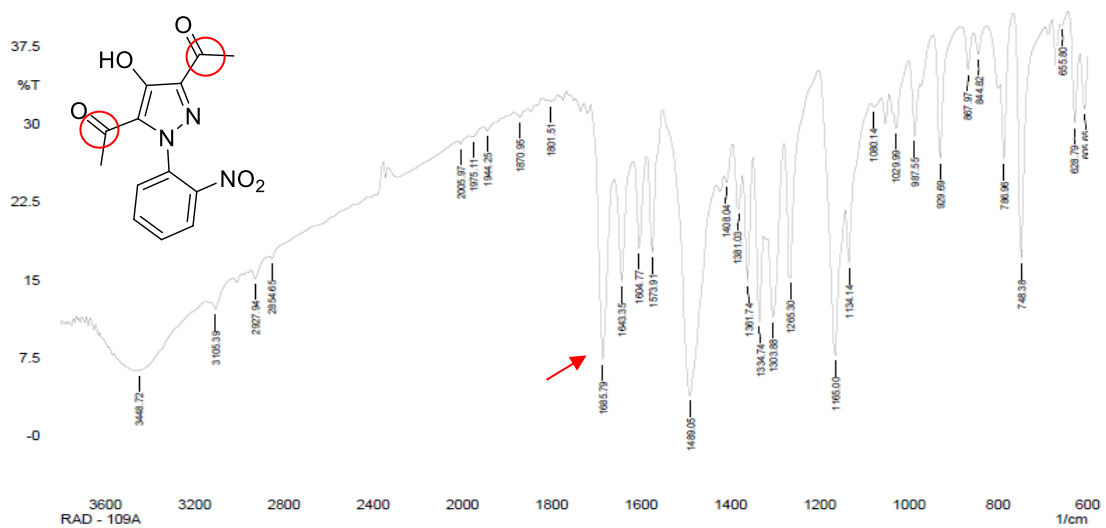
No espectro de infravermelho do azadieno **63** são observadas duas absorções de carbonilas, em  $1685\text{ cm}^{-1}$  e  $1670\text{ cm}^{-1}$  (**figura 21**). No espectro de infravermelho (**Figura 22**), para o produto pirazol **81**, houve apenas uma absorção de carbonila,

correspondente ao estiramento C=O de cetona conjugada em  $1685,79\text{ cm}^{-1}$ . Ressalta-se que a região acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$  para 1,3-azadieno apresenta estiramento N-H de amida secundária em  $3268\text{ cm}^{-1}$ , o que não foi observado no produto minoritário **81**.

**Figura 21.** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **63**

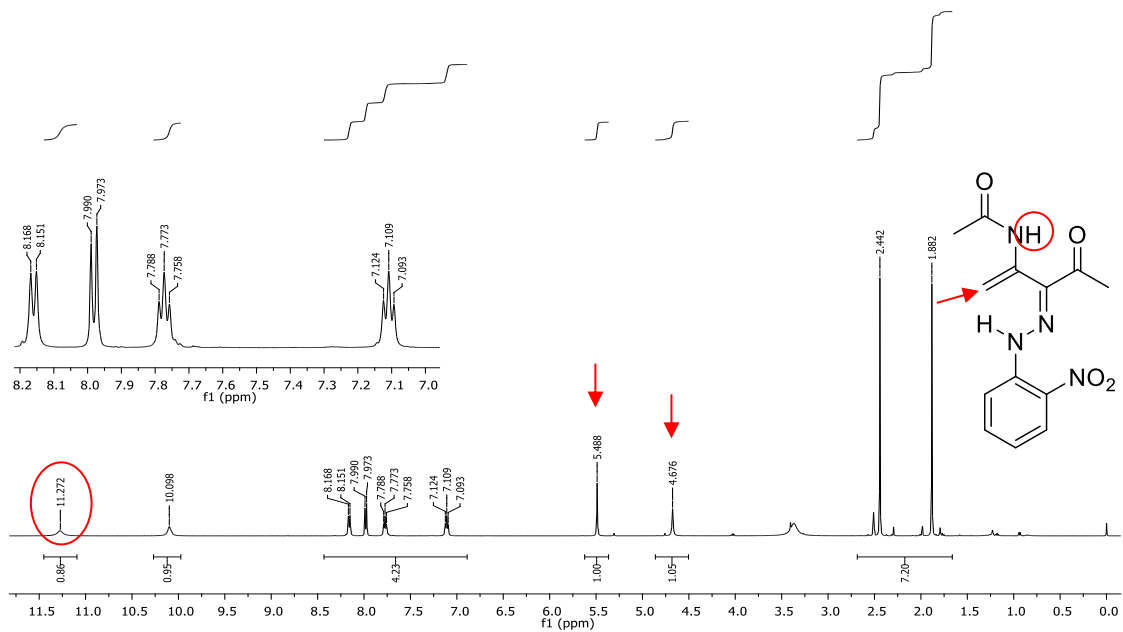


**Figura 22.** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **81**

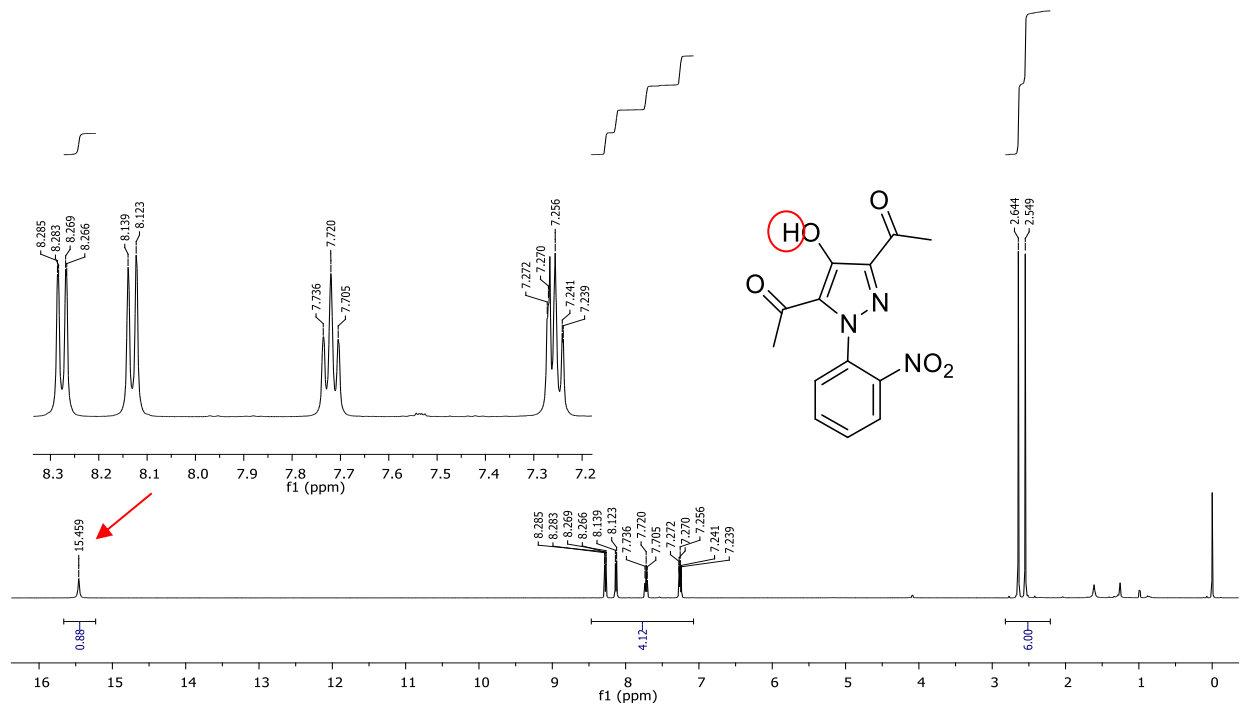


O RMN de  $^1\text{H}$  (**figura 23**) para o azadieno **63** apresenta os prótons vinílicos geminais ( $\text{CH}_2$ ) que são dois singletos integrados para um hidrogênio em 4,66 e 5,47 ppm, e também dois singletos integrados para um hidrogênio em 10 e 11,2 ppm que correspondem aos hidrogênios ligados aos nitrogênios, sendo o hidrogênio em 11,2 ppm comprometido com uma ligação de hidrogênio. O pirazol **81** (**figura 24**) apresenta um singlete integrado para um hidrogênio em 15,45 ppm que corresponde ao hidrogênio da hidroxila comprometido com uma ligação de hidrogênio.

**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO) do composto **63**



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **81**



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**figura 25**) para o azadieno **63** as metilas aparecem em 23,3 e 25,2 ppm, duas carbonilas em 168,6 e 195 ppm, correspondentes às carbonilas de amida e cetona. Para o pirazol **81** observa-se duas carbonilas de cetonas em 197,3 ppm e 197 ppm (**figura 26**).

**Figura 25.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) do composto **63**

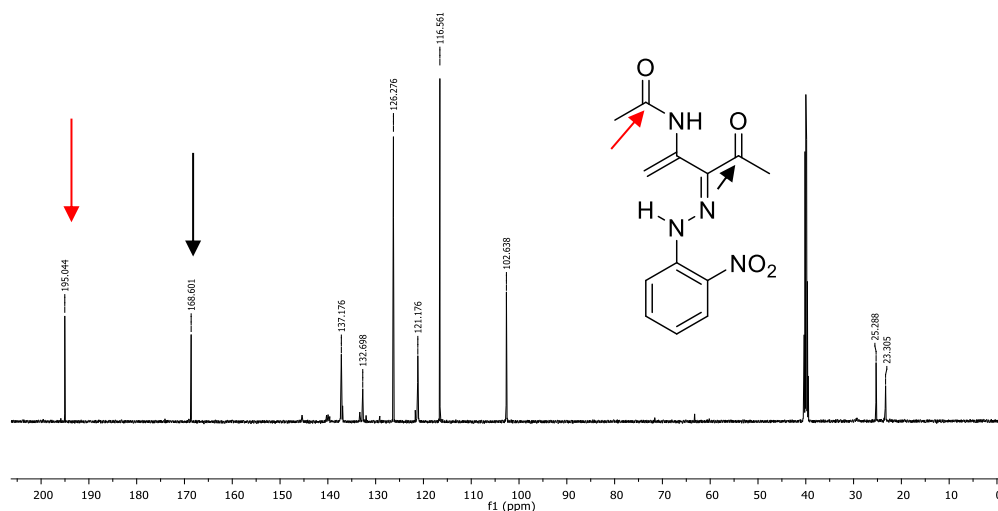
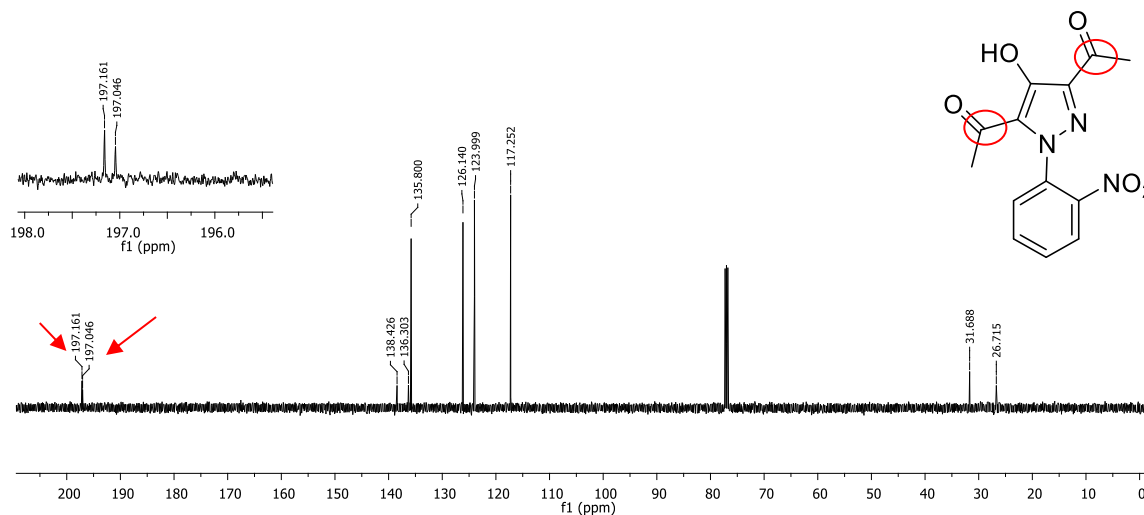
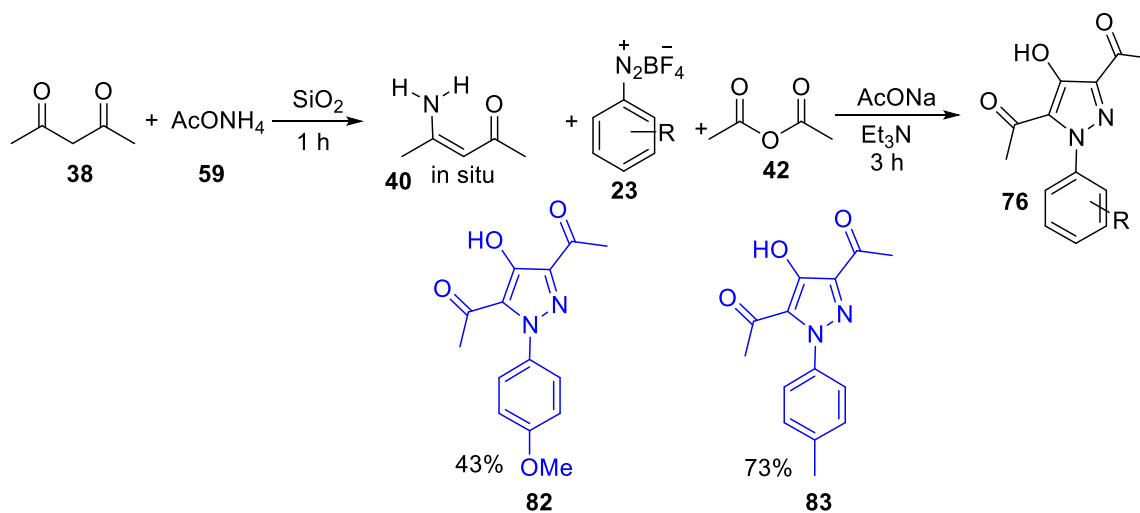




Figura 26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **81**



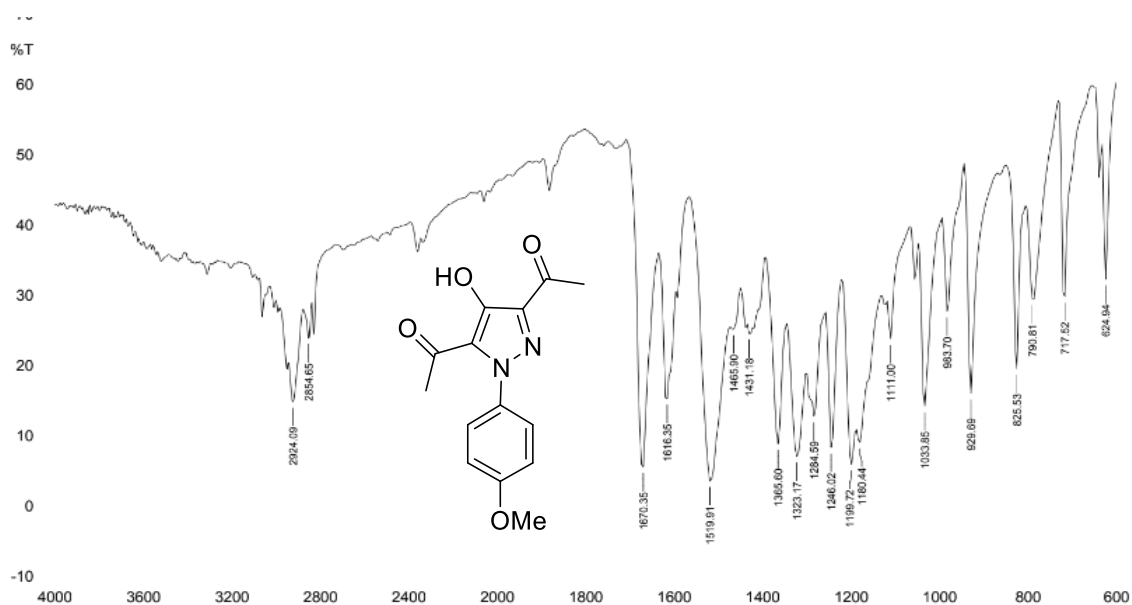
Quando grupos doadores de elétrons estão presentes na porção aromática (*p*-metila e *p*-metoxila) na posição *para*, os produtos obtidos são 4-hidroxi-pirazóis. Estas reações necessitaram de uma etapa de purificação adicional: coluna filtrante empregando sílica como sólido de suporte, diferentemente das demais pseudo tetracomponentes.



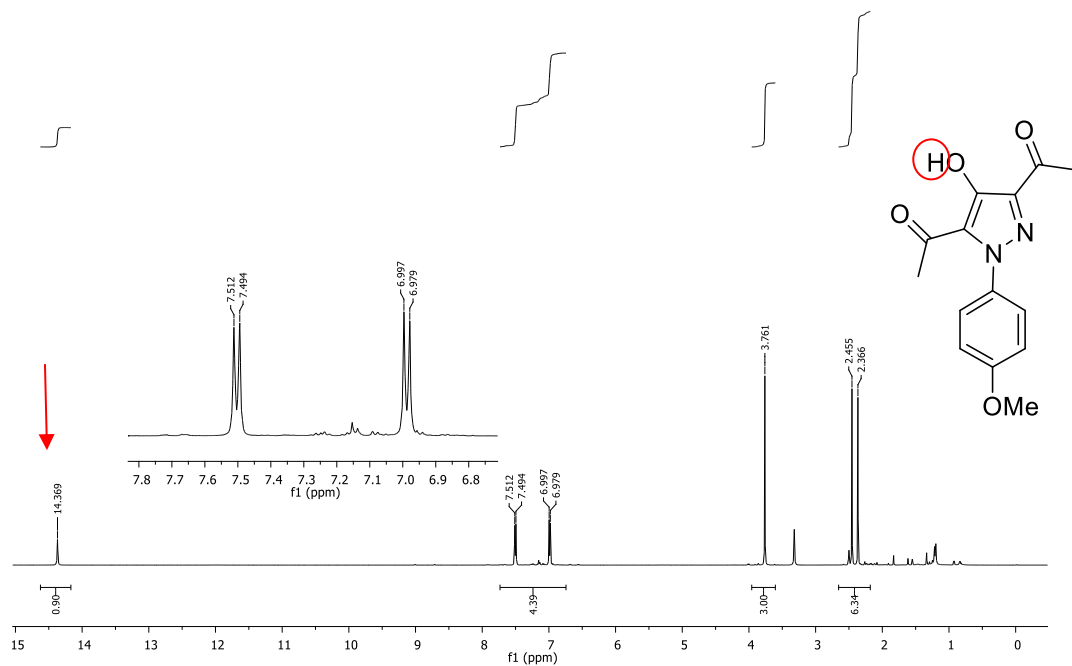
Esquema 25. Reação pseudo tetracomponente para os pirazóis **82** e **83**

Os 4-hidroxi-pirazóis **82** e **83** foram caracterizados por IV (**figura 27**), ponto de fusão e RMN de  $^1\text{H}$  (**figura 28**) e  $^{13}\text{C}$  (**figura 29**). O espectro de infravermelho (**molécula 82**) apresenta uma absorção correspondente ao estiramento C=O de carbonila de cetona em  $1670\text{ cm}^{-1}$ . O RMN de  $^1\text{H}$  contém dois singletos na região de alcanos (2,36 e 2,45 ppm) integrados cada um para três hidrogênios que são referentes a duas metilas, os prótons em 3,76 ppm integrados para três hidrogênios são referentes metoxila, as substituições do anel aromático integrado para quatro hidrogênios e o próton em 14,36 integrado para um hidrogênio. O espectro de carbono como principal característica são as absorções de carbonilas de cetonas em 196,4 e 196,5 ppm correspondente a duas carbonilas de cetonas.

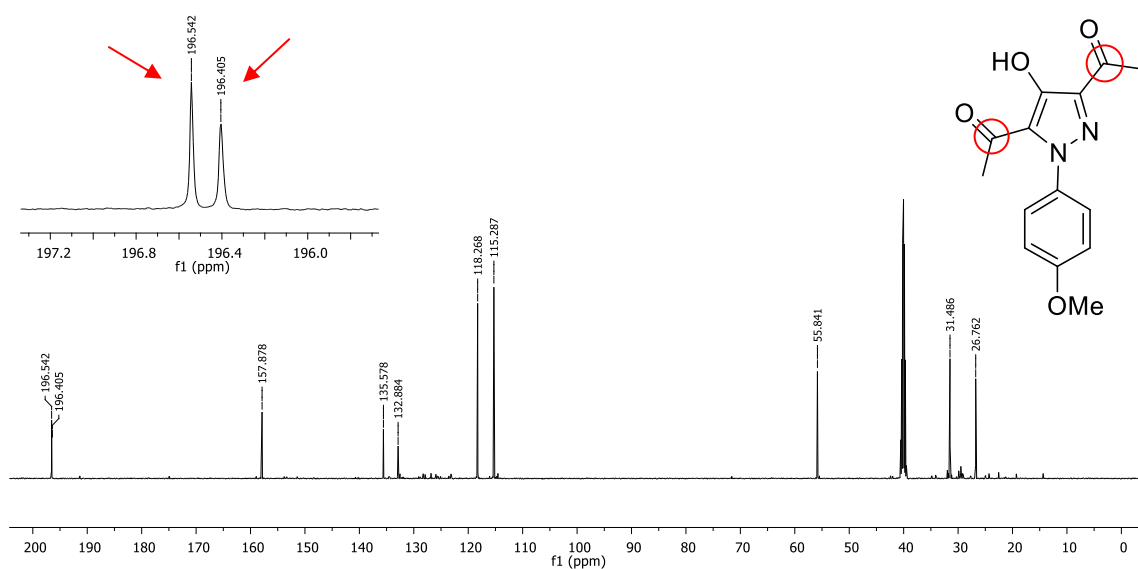
**Figura 27.** Espectro de infravermelho (KBr) do composto **82**



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO) do composto **82**



**Figura 29.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO) do composto **82**



Nas reações pseudo tetracomponentes, a porção aromática foi determinante no progresso da reação e qual produto final seria obtido, desta forma, alguns aspectos importantes foram observados: grupos doadores (ativantes) na posição *para* se comportaram favorecendo a formação de 4-hidroxi-pirazóis (Metoxila e metil), e

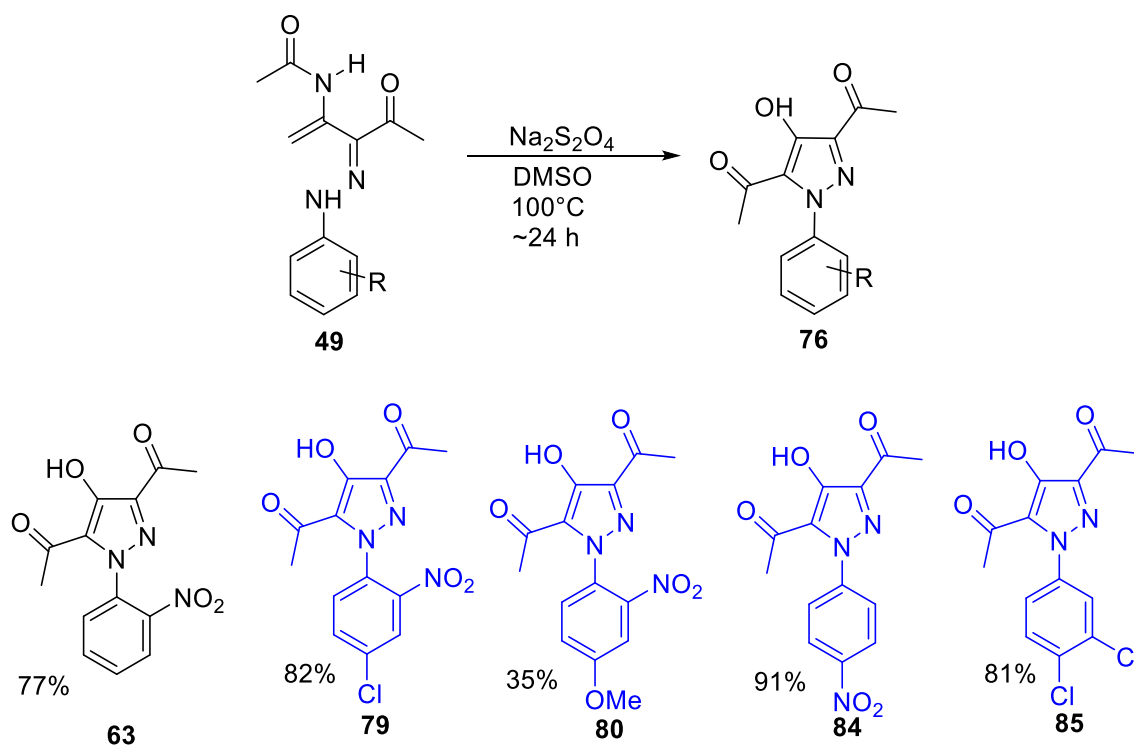
minimamente o grupo *o*-nitro (desativante) também contribuiu para a formação de pirazóis. O grupo nitro no anel aromático na posição *orto* por ser um grupo retirador de elétrons agiu de forma inesperada, visto que grupos retiradores favorecem a formação de pirazóis, porém pode-se justificar a diminuição no efeito desativante pela perda de coplanaridade do substituinte na posição *orto*. (MANTENUTO et al., 2015).

### Ditionito de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ )

Todos as vinil-hidrazonas obtidas pela metodologia pseudo tetracomponente que não se transformaram em pirazóis (pois continham grupos retiradores de elétrons) foram submetidos à reação com ditionito de sódio com a finalidade de obter heterociclos aromáticos.

Ditionito de sódio é amplamente utilizado como reagente para a redução de compostos nitro, nitroso, azida, azo, aldeído, cetonas, heterociclos e compostos com duplas ligações. A capacidade redutora do ditionito está centrada nos produtos de sua decomposição (sulfetos, sulfitos, tiosulfato e enxofre). Os produtos da decomposição do ditionito foram estudados por métodos computacionais e esses estudos concluíram que  $\text{HSO}_3^-$  é o principal produto da decomposição. Em soluções aquosas anaeróbicas, ditionito sofre autodecomposição formando  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$  e  $\text{HSO}_3^-/\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$  (HOLMAN, BENNET, 1994).

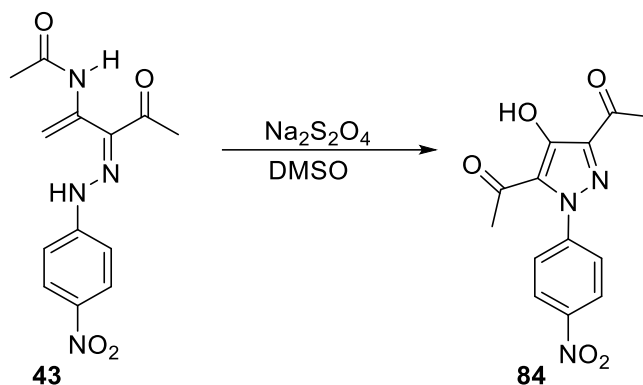
As reações, inicialmente, foram testadas a temperatura ambiente e nenhuma alteração foi observada, então o sistema foi aquecido a  $100^\circ\text{C}$ . DMSO foi o solvente utilizado devido à alta solubilidade dos compostos. Como os produtos da decomposição do ditionito são responsáveis pela capacidade redutora, foi necessário adicionar pequenas porções a fim de minimizar reações colaterais indesejáveis (**esquema 26**).



**Esquema 26.** Síntese de pirazóis utilizando ditionito como catalisador

Os azadienos que deram origem as moléculas **79**, **84**, **85**, apresentaram boa solubilidade no solvente (DMSO) o tempo reacional foi relativo para cada molécula sob aquecimento. Foi observado um novo precipitado amarelado, o precipitado foi filtrado a vácuo e analisado. Os azadienos que deram origem aos pirazóis **63** e **80** apresentaram moderada solubilidade em DMSO.

Neste teste de reatividade foram obtidos heterociclos aromáticos nitrogenados de cinco membros, conhecidas como pirazóis, estruturas privilegiadas por terem uma alta atividade biológica. Para a elucidação foi escolhido o azadieno **43** *p*-nitro e o pirazol *p*-nitro **84**. As análises realizadas para a elucidação das estruturas foram: infravermelho, ponto de fusão, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC.



**Esquema 23.** Síntese do composto **84**

O IV do 1,3-azadieno **43** *p*-nitro (**figura 30**) apresenta estiramentos C=O de cetonas e amidas em 1681, 1666  $\text{cm}^{-1}$ . Estiramentos referentes à ligação N-H de amida secundária em 3367  $\text{cm}^{-1}$ . O IV do pirazol *p*-nitro **85** (**figura 31**) apresenta um estiramento C=O referente à carbonila de cetona em 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

As mudanças observadas no RMN de  $^1\text{H}$  entre o 1,3-azadieno **43** e o pirazol **84** correspondentes foram: desaparecimento de dois singletos referentes aos hidrogênios metilênicos que aparecem nos azadienos entre 4 e 5 ppm. Desaparecimento de absorções de prótons  $\text{NH}_2$  que têm deslocamentos entre 9 e 10 ppm. Esses prótons não estão presentes no espectro dos pirazóis (**figura 33**), porém, o espectro apresenta um novo sinal de próton em 14,51 ppm, a molécula proposta encontra-se na forma enólica, pois a aromaticidade favorece a estabilização da forma enólica.

Figura 30. Espectro de infravermelho (KBr) do composto **43**

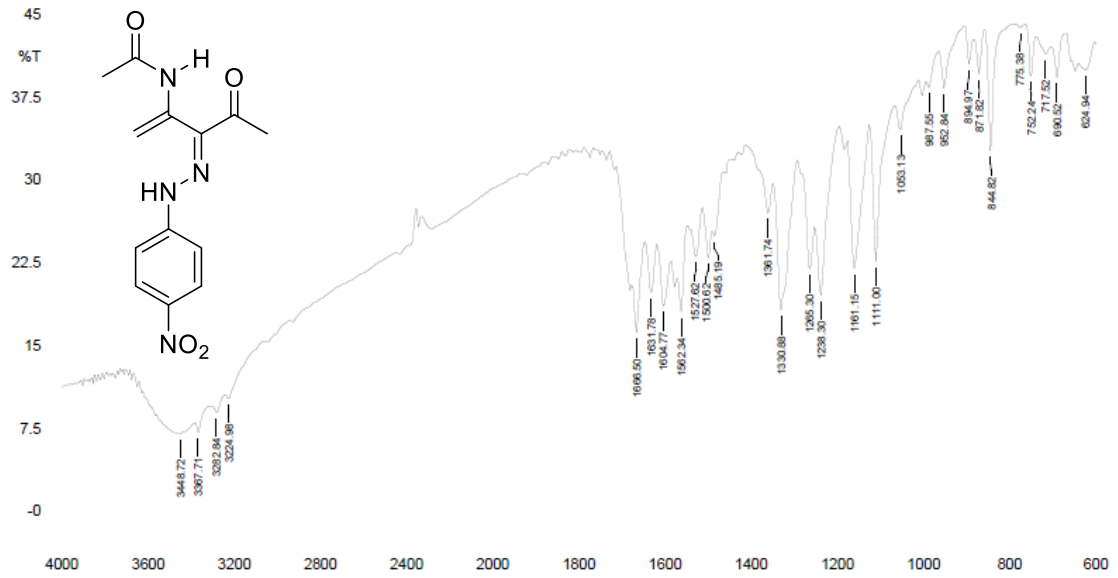


Figura 31. Espectro de infravermelho (KBr) do composto **84**

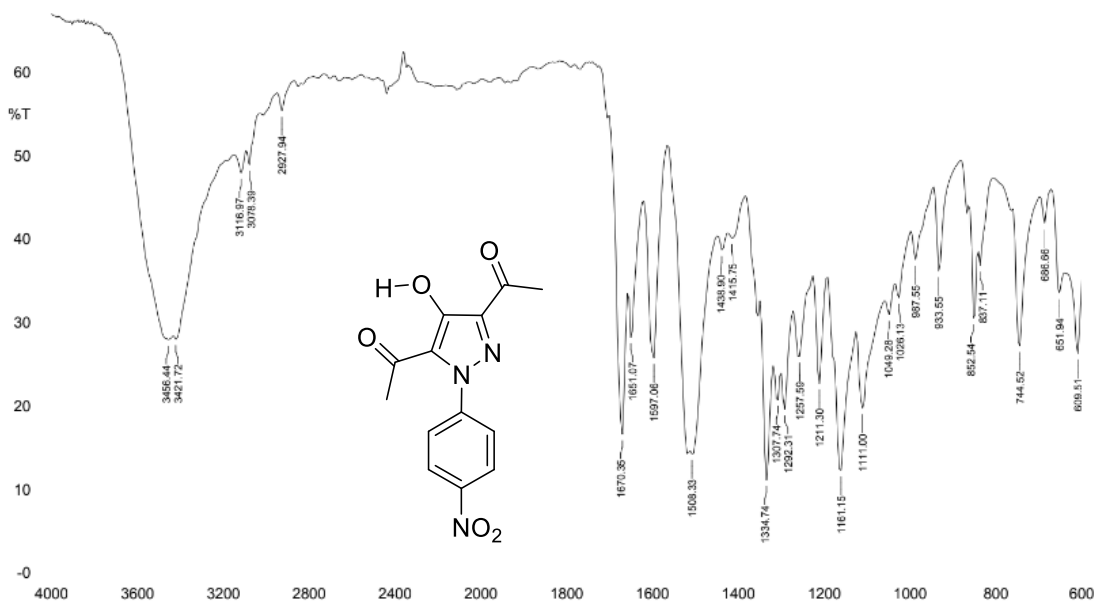


Figura 32. Espectro  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**

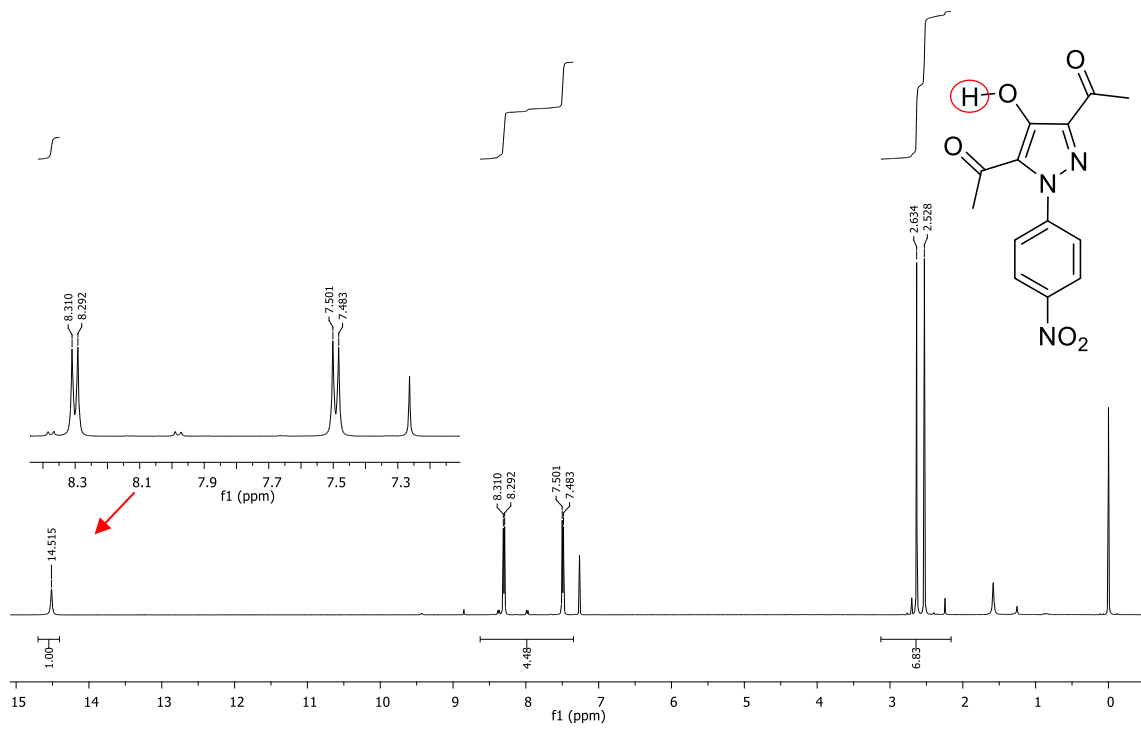
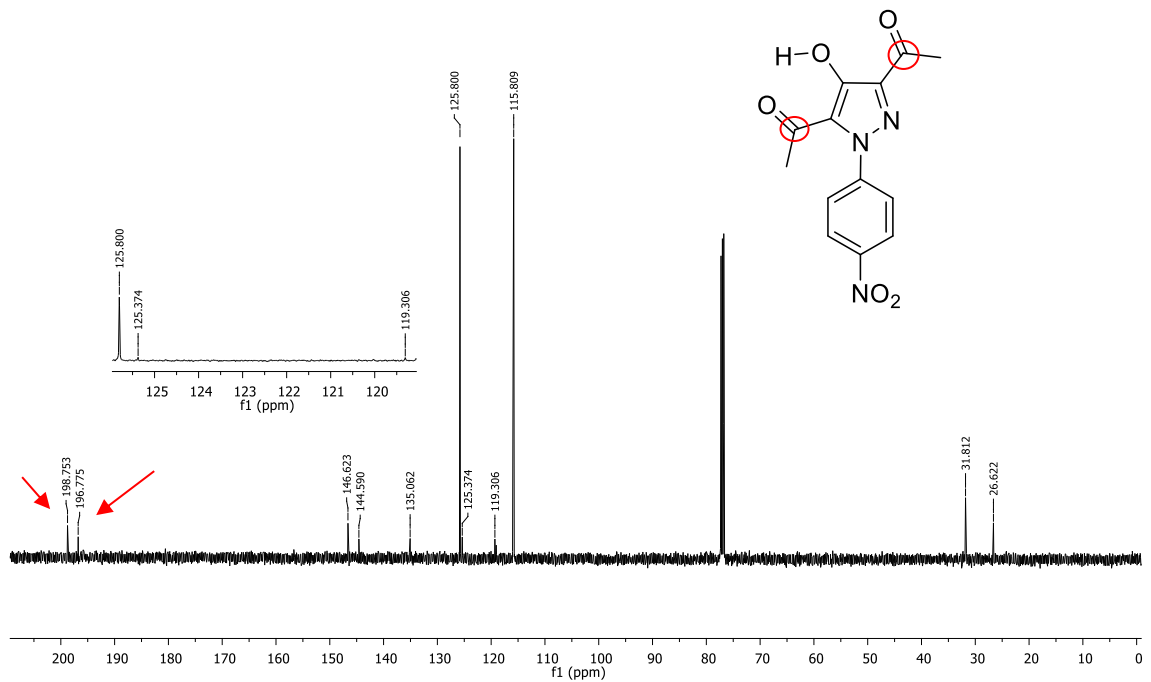


Figura 33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**





No espectro de  $^{13}\text{C}$  (**figura 32**) identifica-se 13 carbonos, o que corresponde ao número de carbonos do reagente **43**. As mudanças significativas foram duas carbonilas em 196,7 e 198,4 ppm. Ambas as carbonilas possuem deslocamentos de cetona e suas respectivas metilas são observadas em 26,6 e 31,8 ppm. Esta informação vai ao encontro das informações apresentadas no infravermelho, em que as duas carbonilas presentes são de cetona, desaparecendo assim, a carbonila de amida.

Na análise dos bidimensionais, **figuras 34 e 35**, respectivamente HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation) e HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), observa-se que no HSQC as correlações correspondem com a elucidação já prevista pelos espectros unidimensionais. No HMBC pode-se verificar as interações dos hidrogênios alifáticos com os respectivos carbonos carbonílicos (2,25 ppm e 196,1 ppm) e (2,63 ppm e 198,7 ppm), o que corrobora com os resultados de infravermelho, que aparece apenas o estiramento C=O de cetona, desaparecendo assim a função amida na molécula sintetizada. Estes hidrogênios alifáticos interagem também com o carbono em 144,58 ppm que provavelmente é uma correlação em  $J_4$  dos hidrogênios com carbonos que compõe o núcleo pirazólico.

Figura 34. Espectro bidimensional HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**

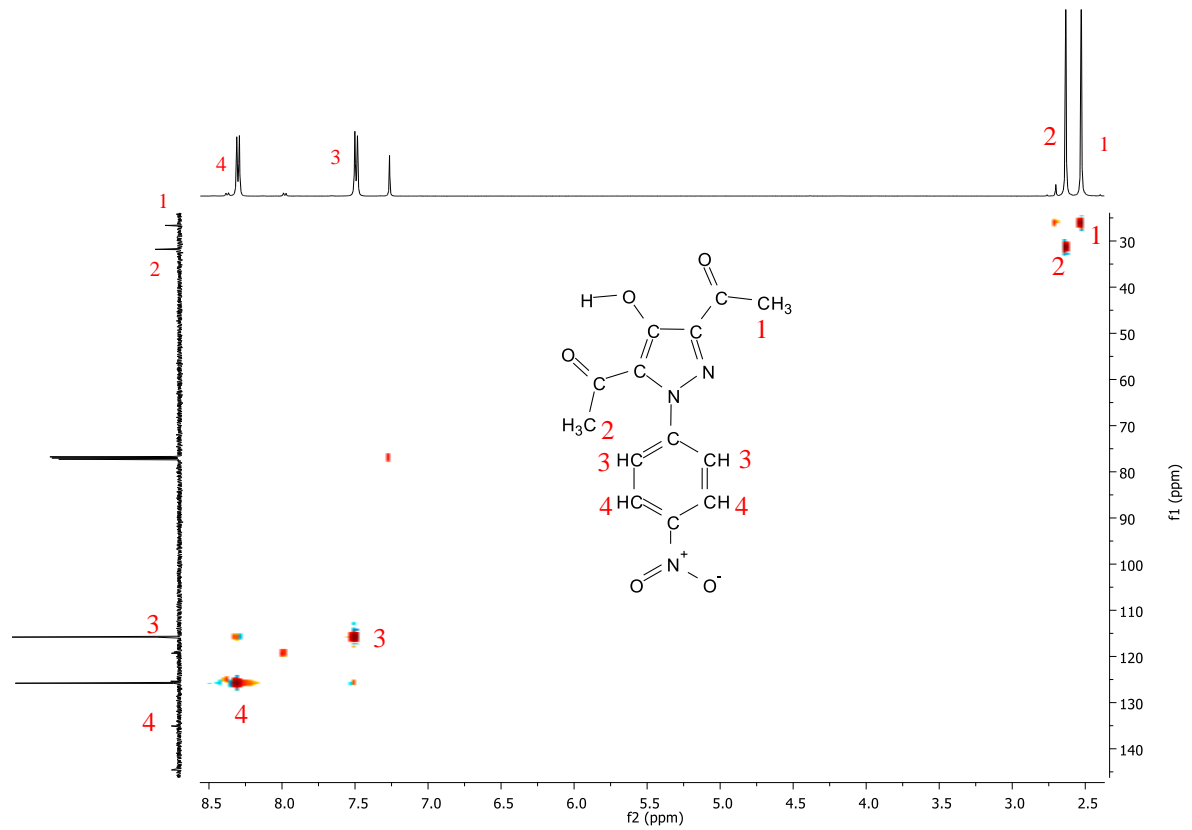
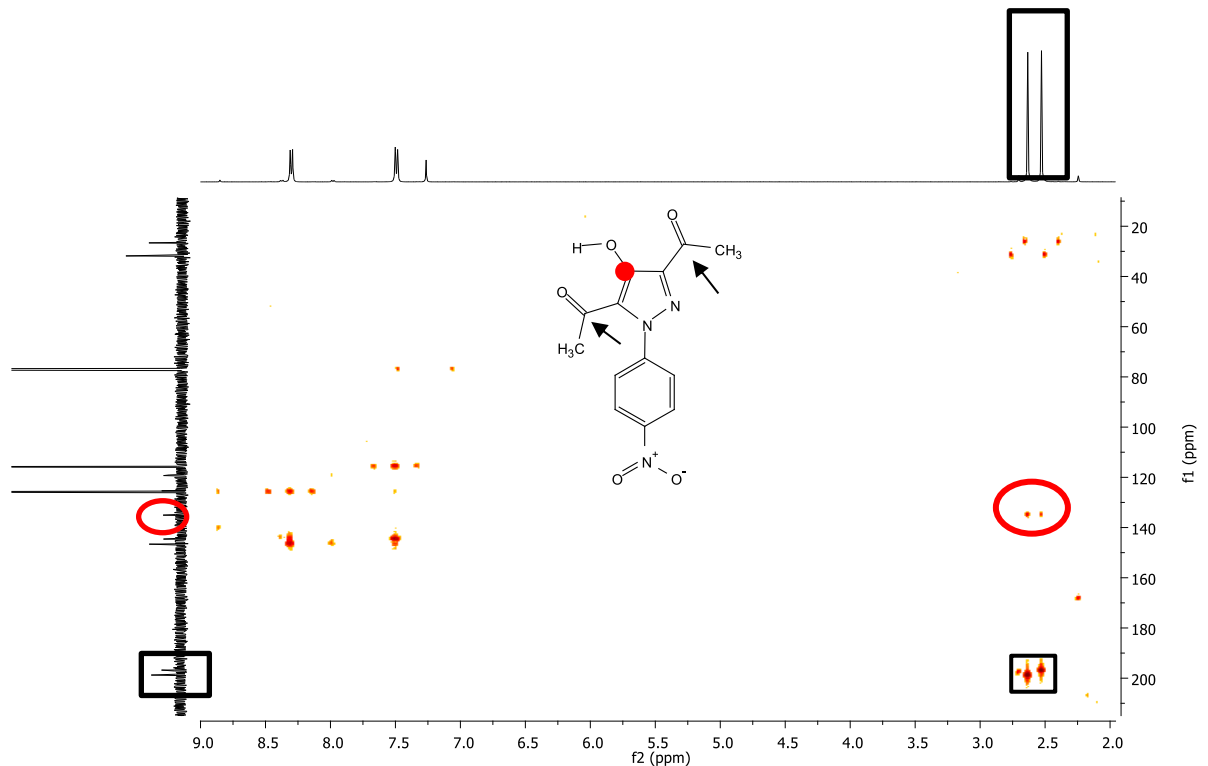
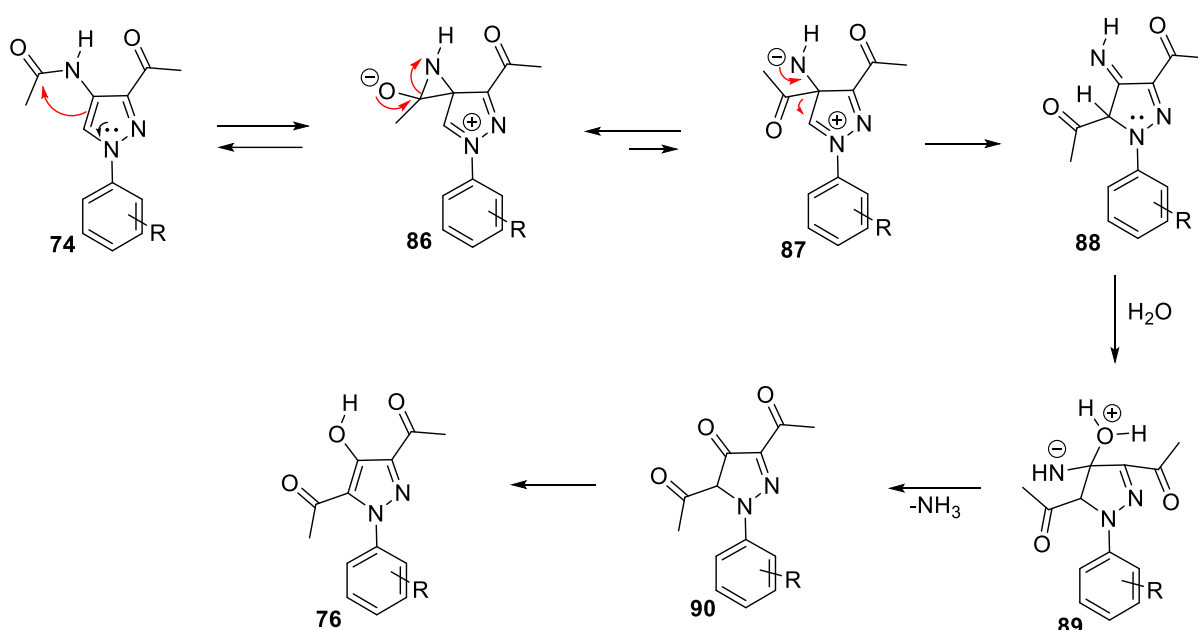


Figura 35. Espectro bidimensional HMBC ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**



Partindo do pirazol 1,3,5-trissubstituído, é então proposto um mecanismo para a

formação do 4-hidroxi-pirazól. Os pares de elétrons do nitrogênio tornam a região suficientemente eletrofílica para que ocorra o ataque nucleofílico à carbonila de amida **74**, em seguida, forma-se um intermediário tetraédrico e um anel de 3 membros, ao restabelecer a carbonila, ocorre o colapso do anel de três membros **86**. Ocorre então, a formação da imina ao mesmo passo que a carbonila migra **87**. A imina sofre hidrólise **88**, liberando amônia e formando uma cetona **90**, e então a molécula é isolada em sua forma enólica, formação do anel aromático que favorece a forma enólica, além das carbonilas adicionais que também favorece o isolamento da forma enólica.



**Esquema 25.** Mecanismo para formação de 4-hidroxi-pirazóis

## 4. CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados neste trabalho, ressaltam-se algumas observações e conclusões acerca da metodologia pseudo tetracomponente. A metodologia multicomponente apresentada neste trabalho apresentou rendimentos satisfatórios quando comparado às metodologias de MARQUES e NASCIMENTO. Além disso, foi possível sintetizar os azadienos obtidos anteriormente e três azadienos inéditos (compostos **62**, **63**, **68**), totalizando seis moléculas. Outras moléculas também foram obtidas pela metodologia, sendo duas azoenaminonas (compostos **66** e **67**) e três 4-hidroxi-pirazóis inéditos (compostos **81**, **83**, **84**).

Os resultados demonstraram que o progresso e sucesso na obtenção dos azadienos foram influenciados pelo grupo substituinte da porção azo. Grupos retiradores (desativantes) de elétrons favoreceram a formação de 1,3-azadienos e grupos doadores favoreceram a formação de 4-hidroxi-pirazóis. Não obstante, quando empregado o sal de diazônio com o grupo substituinte *o*-nitro foram isolados dois compostos: o 1,3-azadieno **63** como produto majoritário (de acordo com o esperado para grupos retirantes de elétrons) e um 4-hidroxi-pirazol **81** como produto minoritário (exceção à regra), porém devido à posição *orto* estar fora do plano no anel é justificável a perda de coplanaridade e a diminuição na influência do efeito retirador.

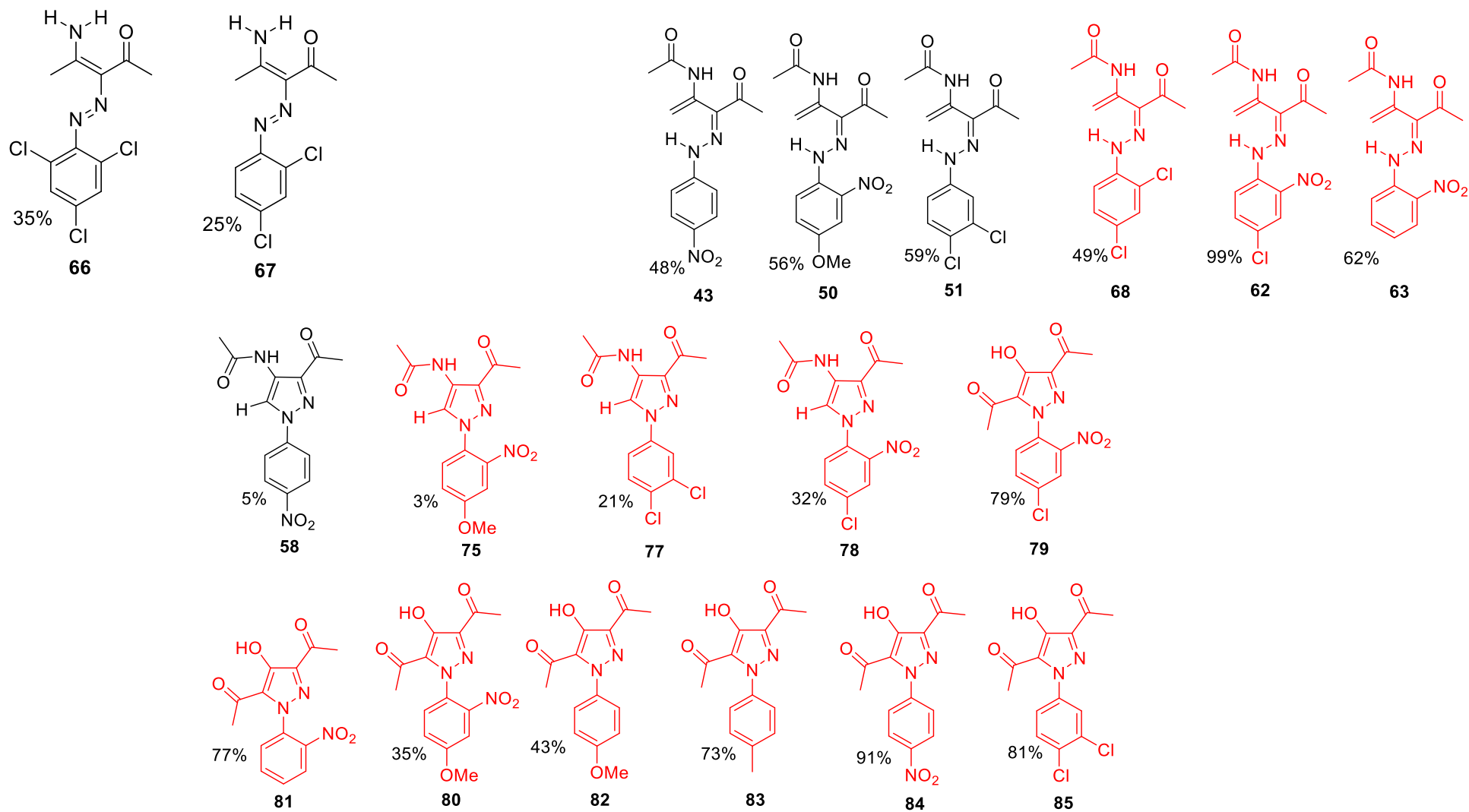
O grupo de pesquisa em síntese orgânica e bioatividade molecular (GPSQ) tem se dedicado desde 2012 na síntese e otimização de metodologias que levem ao melhor resultado na obtenção de 1,3-azadienos. Os resultados obtidos demonstram a importância no desenvolvimento de novas metodologias, os fatores mais significativos foram: diminuição do tempo reacional, número de etapas reacionais e consequentemente, a diminuição do consumo energético.

Quando 1,3-azadienos foram submetidos a teste de reatividade frente ao ditionito de sódio, foram obtidos 4-hidroxi-pirazóis inéditos com rendimentos de 35% a 91% (compostos **63**, **79**, **80**, **84**, **85**). Os Azadienos também foram submetidos

a reações em micro-ondas utilizando bismutato de sódio penta-hidratado como catalisador, os resultados foram cinco pirazóis, dos quais três 4-hidroxi-pirazóis (**79,80,81**) com rendimentos de 23 a 35% e dois 1,3,5-trissubstituídos (**77,78**) com rendimentos de 21 a 32%. Os **4-hidroxi-pirazóis** obtidos via ditionito de sódio e bismutato de sódio penta-hidratado são idênticos, a metodologia que apresentou melhores resultados foi no emprego de ditionito de sódio.

Os heterociclos nitrogenados aromáticos obtidos com êxito neste trabalho sinalizam uma grande conquista, pois 90% das novas drogas possuem pelo menos um átomo de Nitrogênio e 60% tem algum tipo de nitrogênio heterociclo.

Resumidamente, as figuras abaixo representam todas as moléculas obtidas neste trabalho (moléculas representadas em vermelho são inéditas).



## **5. PARTE EXPERIMENTAL**

### **5.1. Materiais e métodos**

#### **5.1.1 Métodos espectrométricos de análise**

Todas as medidas de RMN foram realizadas em um espectrômetro BRUKER – AVANCE III 500 (11.75 T), operando a 500 MHz (frequência do hidrogênio), localizado no laboratório de RMN do departamento de química-UFG.

Os espectros do infravermelho (IV) foram obtidos no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, com números de onda em  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando pastilha de KBr ou ART para compostos sólidos.

#### **5.1.2 Medidas do ponto de fusão**

Os pontos de fusão foram realizados no aparelho Microquímica MQAPF 301.

#### **5.1.3 Micro-ondas**

Marca CEM Discover SP monomode usando um tubo Pyrex de 10 mL para reações fechadas sobre pressão indicada automática sob potência para manter a temperatura do meio reacional.

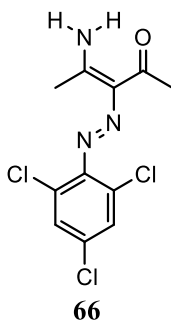
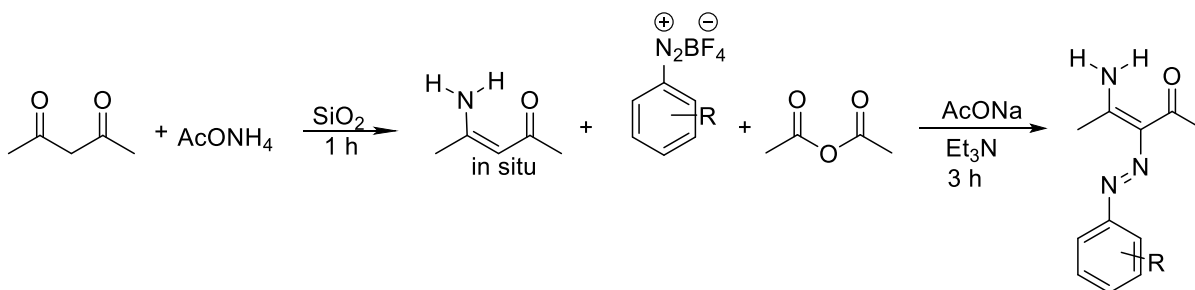
## 5.2 Sínteses

### 5.2.1 Metodologia pseudo tetracomponente

Foi adicionado a um balão de 25 mL, 1 mmol de acetilacetona com o auxílio de uma micropipeta (102  $\mu$ L), em seguida 15 mol% de sílica e 1 mmol de acetato de amônio (~ 0,0082 g). A reação prossegue por uma hora em temperatura ambiente e agitação magnética.

Após uma hora, a reação foi adicionada ao banho de gelo, em seguida, adicionou-se 5 mL de anidrido acético, 2mmol de acetato de sódio, logo depois, 1 mmol do sal de diazônio correspondente. Por último, 1 mmol (140  $\mu$ L) de trietilamina. Removeu-se o banho de gelo e manteve sob agitação magnética por 3 horas. Após 3 horas os sólidos foram filtrados a vácuo, após secarem foram dissolvidos em acetona e filtrados por gravidade a fim de remover a sílica.

#### *Azoenaminonas*



Acetato de amônio: 0,0792 g; sílica: 0,0082 g; acetato de sódio: 0,2531 g; sal de diazônio: 0,3786 g.



**Cor:** Amarelo

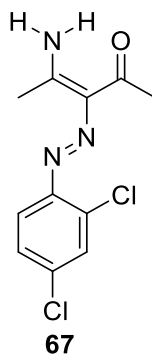
**Rendimento:** 35%

**IV:** 3263, 1639, 1543, 1373, 1354, 1323, 1199, 1180  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):** 2,34 (3H, s); 2,48 (3H, s); 7,69 (2H, s); 9,80 (1H, s); 11,99 (1H, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$ :** 22, 7 ( $\text{CH}_3$ ); 29, 2 ( $\text{CH}_3$ ); 128, 1 (C); 129, 3 (CH); 129, 4 (C); 130, 3 (C); 146, 5 (C); 196, 1 (C).

**P.F=** 187, 8 - 189, 5 $^\circ\text{C}$



Acetato de amônio: 0,0873 g; sílica: 0,0076 g; acetato de sódio: 0,2478 g; sal de arenodiazônio: 0,2453 g.

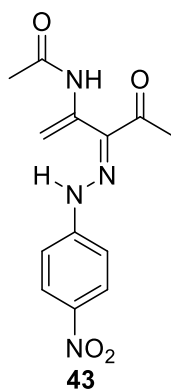
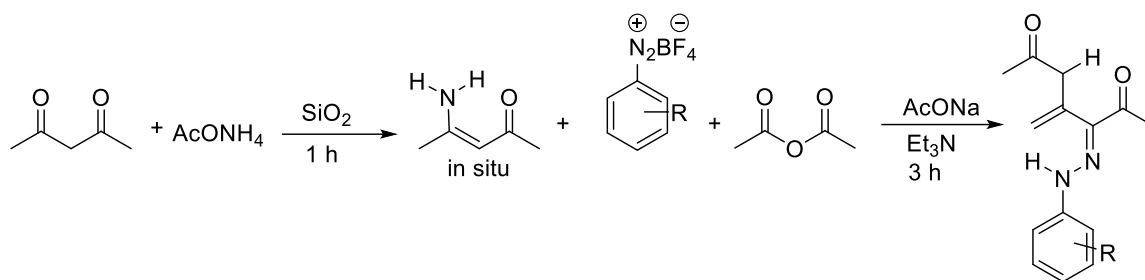
**Cor:** Amarelo

**Rendimento:** 25%

**IV:** 1627, 1346, 1319, 1180, 1087, 829, 775  $\text{cm}^{-1}$ .

**PF=** 180,6-182,2 $^\circ\text{C}$

***1,3-Azadienos (sílica)***



**Purificação:** lavado 3x com éter etílico gelado.

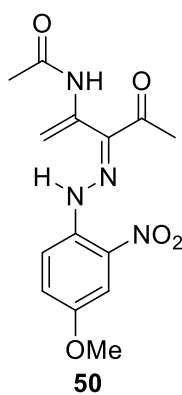
**Rendimento:** 48%

**Rendimento para 1mmol:** 26%

**IV:** 3278, 1681, 1660, 1600, 1562, 1484, 1330, 1265, 1238, 1161, 1111, 1053, 844, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**Cor:** amarelo.

**PF:** 190,0-192,3°C



Acetilacetona: 5 mmol (513  $\mu\text{L}$ ); acetato de amônio: 5 mmol (0,3853 massa g); sílica: 15 mol% (0,0344 g); anidrido acético: 10 mL; acetato de sódio 10 mmol (1,2418 em g); sal de arediazônio 5 mmol (1,3358 g); trietilamina: 5 mmol (697  $\mu\text{L}$ ).

**Purificação:** lavado 3x com éter etílico gelado.

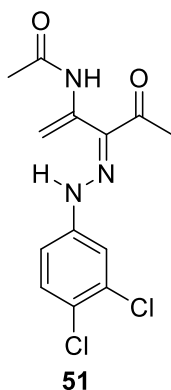
**Cor:** vermelho.

**Rendimento:** 97 %

**Rendimento para 1mmol:** 56%

**IV:** 3294,1685, 1670, 1631, 1566, 1523, 1411, 1323, 1269, 1130, 1064, 1033, 891, 821  $\text{cm}^{-1}$ .

**PF:** 174,6 - 175,8°C



Acetilacetona: 5 mmol (513  $\mu\text{L}$ ); acetato de amônio: 1 mmol (0,3856 g); sílica: 15 mol% (0,0346); anidrido acético: 10 mL; acetato de sódio; 10 mmol (1,2423 g); sal de arenodiazônio 5 mmol (1,3053 g); trietilamina: 5 mmol (697  $\mu\text{L}$ ).

**Purificação:** lavado 3x com éter etílico gelado.

**Cor:** Verde claro

**Rendimento:** 59%

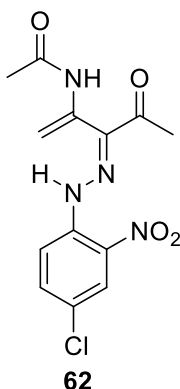
**Rendimento para 1 mmol:** 41%

**IV:** 3259,1678,1654, 1639, 1597, 1558, 1477, 1273, 1222, 1168, 1130, 1026, 960, 875, 632  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ :** 1,87 (3H, s); 2,35 (3H, s); 4,42 (1H, s); 5,51 (1H, s); 7,35 -7,37 (1H, dd, 2 e 9 Hz), 7,50 - 7,52 (1H, d, J= 9 Hz); 7,56-7,57 (1H, d, J= 2 Hz); 9,62 (1H, s); 10,28 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$ :** 23,7 ( $\text{CH}_3$ ); 25,1 ( $\text{CH}_3$ ); 102, 6 ( $\text{CH}_2$ ); 114,6 (CH); 115,887 (C); 122,828 (CH); 131,421 (CH); 131,9 (C); 132,6 (CH); 141,5 (C); 144,4 (C); 168,4 (C); 195,0 (C).

**PF:** 189,9-192,0 °C



Acetilacetona: 1 mmol (102  $\mu\text{L}$ ); acetato de amônio: 1 mmol (0,0831 g); sílica: 15mol% (0,0042 g); anidrido acético: 5 mL; acetato de sódio, 2 mmol (0,2487 g); sal de arenodiazônio 1 mmol (0,2731 g); trietilamina: 1 mmol (140  $\mu\text{L}$ ).

**Purificação:** 1x lavagem com éter etílico gelado.

**Cor:** amarelo (dourado)

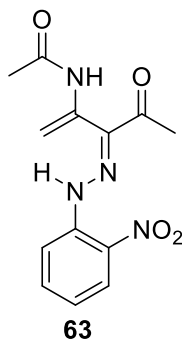
**Rendimento:** 99%

**IV:** 3066, 1681, 1620, 1566, 1492, 1338, 1265, 1141, 1068, 891  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$ : (DMSO)  $\delta$ :** 1,87 (3H, s); 2,43 (3H, s); 4,66 (1H, s); 5,45 (1H, s); 7,80-7,82 (1H, dd, J= 2,5 e 9 Hz); 7,98-8,00 (1H, d, J= 9Hz); 8,16-8,87 (1H, d, J=2,5 Hz); 10,08 (1H, s); 11,19 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$ :** 23,2 ( $\text{CH}_3$ ); 25,2 ( $\text{CH}_3$ ); 102, 5 ( $\text{CH}_2$ ); 118,5 (CH); 124,478 (C); 125,3 (CH); 132,5 (C); 133,4 (C); 136,8 (CH); 138,8 (C); 146,0 (C); 168,5 (C); 194,9 (C).

**PF:** 218,1 – 219,6° C



Acetilacetona: 2 mmol (204  $\mu$ L); acetato de amônio: 2 mmol (0,1622 g); sílica: 15 mol% (0,0542 g); anidrido acético: 7 mL; acetato de sódio: 4 mmol (0,4963 g); sal de arenodiazônio 2 mmol (0,4772 g); trietilamina: 1 mmol (280  $\mu$ L).

**Purificação:** Coluna filtrante (seringa de 50 mL, preenchida com sílica até 30 mL). Proporção de solvente 9:1 (hexano: acetato) 200 mL.

**Rendimento:** 52%

**Rendimento para 1mmol:** 31%

**Cor:** Vermelho terra.

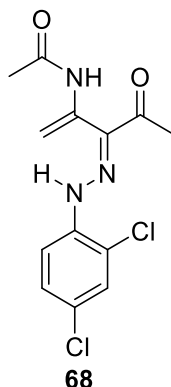
**IV:** 3282,1685, 1670, 1616, 1570, 1527, 1500, 1419, 1361, 1323, 1269 1211, 1145, 1080, 891, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ :** 1,87 (3H, s); 2,43 (3H, s); 4,66 (1H, s); 5,47 (1H, s); 7,08 -7,11 (1H, t,  $J= 7,5$  Hz); 7,74 -7, 77 (1 H, t,  $J= 7,5$  Hz); 7,96-7,98 (1H, d, 8,5 Hz); 8,14 -8,15 (1H, d,  $J= 8,5$  Hz); 10,08 (1H, s); 11,26 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$ :** 23,3 ( $\text{CH}_3$ ); 25,2 ( $\text{CH}_3$ ); 102,6 ( $\text{CH}_2$ ); 116,3 (CH); 116,5 (CH); 121,1 (CH); 126,2 (CH); 132,6 (C); 137,1 (C); 137,1 (C); 168,6(C); 195,0(C).

**PF:** 177,2-180,7°C

### ***1,3-Azadieno catalisado por DMAP***



Acetilacetona: 0,5 mmol (0,051  $\mu$ L); acetato de amônio: 0,5 mmol (0,0364 g), sílica: 15 mol% (0,0039 g); anidrido acético: 4 mL, acetato de sódio: 1 mmol (0,0364 g), sal de arenodiazônio: 0,5 mmol (0,1152), trietilamina: 0,5 mmol (0,71  $\mu$ L); DMAP (0,0082 g), 2 mL de diclorometano.

**Purificação:** 1x lavagem com éter etílico gelado.

**Cor:** amarelo alaranjado.

**Rendimento:** 49%

**IV:** 3300, 1681, 1631, 1620, 1589, 1566, 1523, 1492, 1365, 1330, 1265, 1211, 1141, 1068, 894, 829  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ :** 1,86 (3H, s); 2,43 (3H, s); 4,66 (1H, s); 5,44 (1H, s); 7,79-7,81 (1H, dd,  $J=2,5$  e 9 Hz); 7,97-7,99 (1 H, d; 9 Hz); 8,16-8,16 (1H, d, 2,5Hz); 10,072 (1H, s); 11,19 (1H, s).

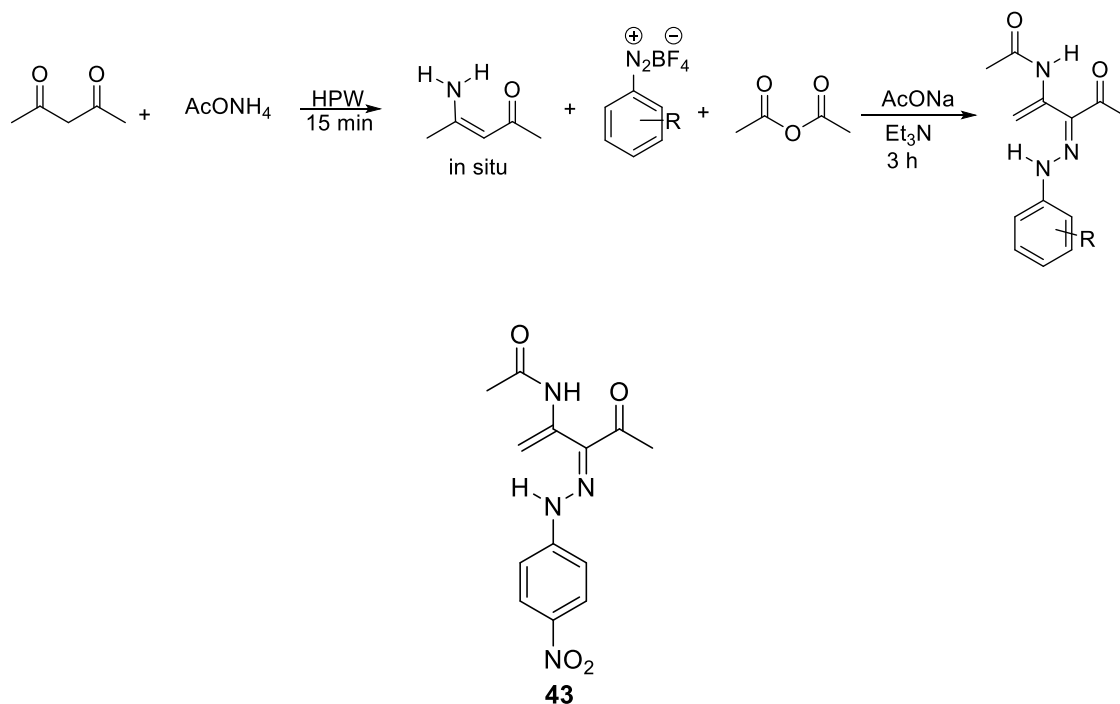
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$ :** 23,2 ( $\text{CH}_3$ ); 25,2 ( $\text{CH}_3$ ); 102,5 ( $\text{CH}_2$ ); 118,5 (CH); 124,4 (C); 125,3 (CH); 132,5 (C); 133,4 (C); 136,8 (C); 138,8 (C); 146,9 (C); 168,5 (C); 194,8 (C).

**PF:** Decomposição em 218°C

### **1,3-Azadienos (HPW)**

Em um balão de 25 mL foi adicionado 1 mmol (102  $\mu$ L) de acetilacetona, com o auxílio de uma micropipeta, e em seguida, adicionou-se 1 mmol de acetato de amônio, logo depois, 0,03 mol% de ácido fosfotúngstico (HPW). A reação foi mantida sob agitação magnética por quinze minutos. Após este tempo, a reação foi colocada em banho de gelo, e prosseguiu-se para a segunda etapa da reação.

Adicionou-se 5 mL de anidrido acético, 2mmol de acetato de sódio, em seguida, 1 mmol do sal de diazônio correspondente. Por último, 1 mmol (140 µL) de trietilamina. Removeu-se o banho de gelo e a reação foi mantida sob agitação magnética por 3 horas.



Acetilacetona: 1 mmol (102 µL); acetato de amônio: 1 mmol (0,0781 g); HPW: 0,3 mol % (0,0078 g); anidrido acético: 5 mL; acetato de sódio; 2 mmol (0,2431 em g); sal de arenodiazônio 1 mmol (0,02780 g); trietilamina: 1 mmol (140 µL).

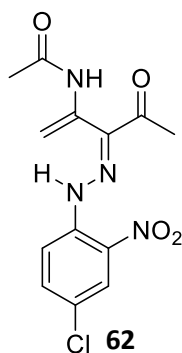
**Purificação:** Precipitado lavado 4x com álcool etílico gelado.

**Cor:** amarelo.

**Rendimento global:** 67%

**IV:** 1670, 1519, 1496, 1330, 1257, 1161, 1107, 1053, 933, 848, 748 cm<sup>-1</sup>.

**PF:** 188,2-190,5 °C



Acetilacetona: 1 mmol (102  $\mu$ L); acetato de amônio: 1 mmol (0,0731 g); HPW: 0,3 mol % (0,0089 g); anidrido acético: 5 mL, acetato de sódio, 2 mmol (0,2428 em g); sal de arenodiazônio 1 mmol (0,3454 g); trietilamina: 1 mmol (140  $\mu$ L).

**Purificação:** Precipitado lavado 4x com álcool etílico gelado

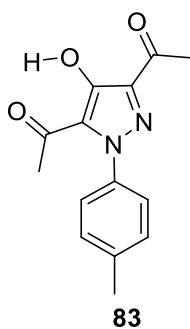
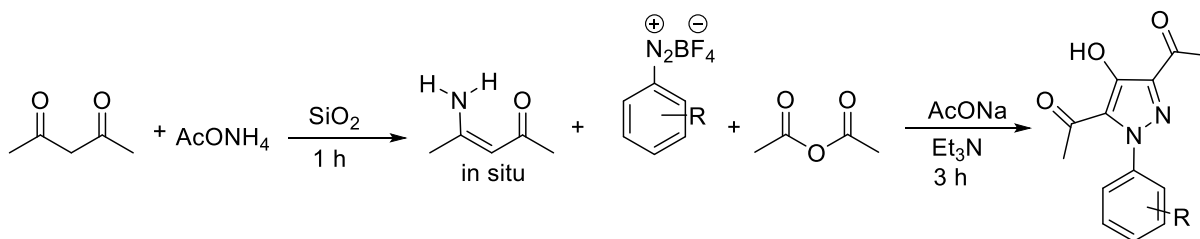
**Cor:** laranja

**Rendimento global:** 73%

**IV:** 3294, 1685, 1678, 1566, 1489, 1327, 1265, 1141, 1068, 891, 829  $\text{cm}^{-1}$ .

**PF:** 219,1-220,9°C

#### 4-Hidroxi-pirazóis





Acetilacetona: 2 mmol (208  $\mu$ L); acetato de amônio: 2 mmol (0,1541 g); sílica: 15 mol% (0,0162 g); anidrido acético: 7 mL; acetato de sódio: 4 mmol (0,4968 g); sal de arenodizônio 2 mmol (0,4098 g); trietilamina: 1 mmol (280  $\mu$ L).

**Purificação:** 4x extrações com diclorometano (30mL de diclorometano e 60 mL de água). Em seguida o produto foi evaporado a pressão reduzida com 2 mL de tolueno a fim de evaporar todo o solvente residual. Coluna filtrante (seringa de 50 mL preenchida com sílica até 30 mL). Proporção de solvente 9:1 (hexano: acetato); volume de solvente: 300 mL.

**Cor:** Sólidos amarelos

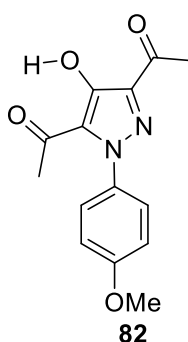
**Rendimento global:** 73%

**IV:** 2920, 1666, 1624, 1489, 1373, 1350, 1303, 1265, 1195, 1161, 1053, 968, 925, 798, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,37 (3H, s); 2,48 (3H, s); 2,60 (3H, s); 7,20 - 7,21 (2H, d, J= 8 Hz); 7,30 – 7,32 (2H, d, 8 Hz); 14, 81 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 20,9 ( $\text{CH}_3$ ); 26,6 ( $\text{CH}_3$ ); 31,6 ( $\text{CH}_3$ ); 116,2 (CH); 130,2 (CH); 132,8 (C); 136,0 (C); 139,2 (C); 197,1 (C); 197,8 (C).

**PF:** 99,2-100,7°C



Acetilacetona: 1 mmol (104  $\mu$ L); acetato de amônio: 1 mmol (0,0745 g); sílica: 15 mol% (0,0083 g); anidrido acético: 6 mL; acetato de sódio: 2 mmol (0,2482 g); sal de arenodiazônio 1 mmol (0,2937 g); trietilamina: 1 mmol (140  $\mu$ L); DMAP: 0,0081g.

**Purificação:** 5x extrações com diclorometano. O produto foi evaporado à pressão reduzida com 2 mL de tolueno a fim de evaporar todo o anidrido e água residual. Coluna filtrante: (seringa de 50 mL, preenchida com sílica até 30 mL). Volume do solvente: 9:1 (hexano: acetato) 200 mL; 7:3 (hexano: acetato) 100 mL.

**Cor:** Sólidos amarelos

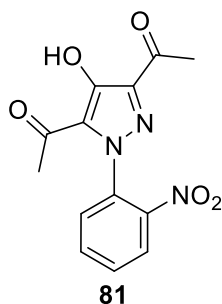
**Rendimento global:** 43%

**IV:** 2924, 1670, 1519, 1365, 1323, 1246, 1199, 1180, 1033, 929, 825  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ :** 2,36 (3H, s); 2,45 (3H, s); 3,76 (3H, s); 6,97-9,99 (2H, d, J= 9 Hz); 7,49-7,51 (2H, d, J= 9Hz); 14,36 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$ :** 26,7 ( $\text{CH}_3$ ); 31,4 ( $\text{CH}_3$ ); 55,8 ( $\text{CH}_3$ ); 115,2 (CH); 118,2 (CH); 132,8 (C); 135,5 (C); 157,8 (C); 196,4 (C); 196,5 (C).

**PF:** 97, 3 – 99, 5  $^\circ\text{C}$



Acetilacetona: 2 mmol (204  $\mu\text{L}$ ); acetato de amônio: 2 mmol (0,1622 g); sílica: 15 mol% (0,0542 g); anidrido acético: 7 mL; acetato de sódio: 4 mmol (0,4963 g); sal de arenodiazônio 2 mmol (0,4772 g); trietilamina: 1 mmol (280  $\mu\text{L}$ ).

**Purificação:** Coluna filtrante (seringa de 50 mL, preenchida com sílica até 30 mL). Proporção de solvente 9:1 (hexano: acetato) 200 mL.

**Rendimento global:** 6%

**Cor:** amarelo escuro.

**IV:** 3448, 1685, 1643, 1489, 1334, 1303, 1265, 1165, 1134, 929, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,54 (3H, s); 2,64 (3H, s); 7,24 – 7,26 (1H, J= 7 Hz); 7,70 - 7,73 (1H, t, J= 7 Hz); 8,122 – 8,139 (1H, d, J= 8,5 Hz); 8,26 – 8,28 (1H, d, J= 8,5 Hz); 15,45 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  em ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26, 7 ( $\text{CH}_3$ ); 31, 6 ( $\text{CH}_3$ ); 117, 2 (CH); 124, 0 (CH); 126, 1 (CH); 135, 8 (CH); 136, 3 (C); 138, 4 (C); 197, 0 (C); 197, 1 (C).

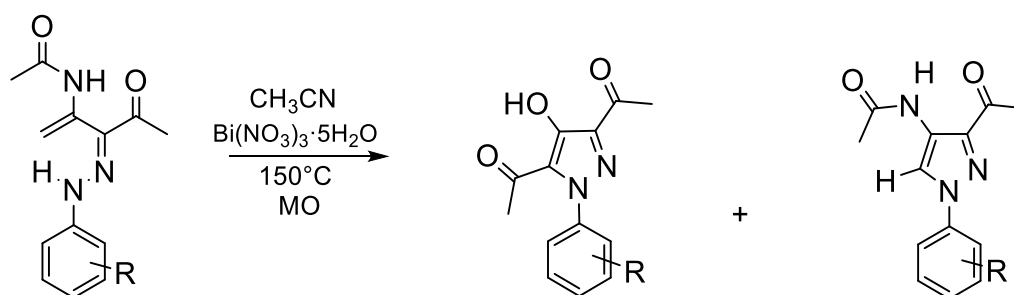
**PF:** 182,0 – 183, 8  $^\circ\text{C}$

---

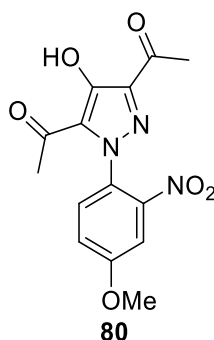
### 5.3 Síntese de pirazóis

#### 5.3.1 Nitrato de bismuto penta-hidratado como promotor

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foi adicionado 0,5 mmol do azadieno respectivo e em seguida 0,25 mmol do nitrato de bismuto penta-hidratado, por último, 5 mL de acetonitrila é adicionado. As seguintes condições são empregadas no micro-ondas: temperatura 150°C, pressão 170 W, pré-mixer de 30 segundos, tempo de reação 10 minutos. Após o termino da reação, o sobrenadante foi separado do precipitado por decantação com o auxílio de uma centrífuga. O sobrenadante foi transferido para um balão de 25 mL e a acetonitrila evaporada à pressão reduzida.



R= *o*-nitro; 2-nitro-4-metoxi; 3,4-dicloro; 2-nitro-4-cloro



Azadieno: 0,1544 g

Nitrato de bismuto penta-hidratado: 0,1215 g

**Purificação:** Lavagens com metanol até surgir um precipitado amarelo.

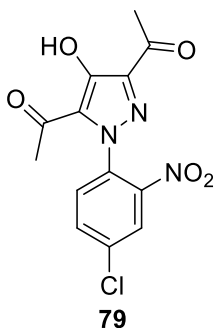
**Cor:** amarelo

**IV:** 1681, 1651, 1504, 1481, 1415, 1357, 1296, 1165, 1026, 929, 802, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,52 (3H, s); 2,62 (3H, s); 3,90 (3H, s); 7,30-7,30 (1H, dd, J= 3 e 9 Hz); 7,70-7,69 (1H, d, J=3 Hz); 7,05-7,03 (1H, d, J= 9Hz); 15,525 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26,7 ( $\text{CH}_3$ ); 26,8 ( $\text{CH}_3$ ); 56,1 ( $\text{CH}_3$ ); 108,1 (CH); 118,7 (CH); 124,4 (CH); 132,3 (C); 135,5 (C); 136,1 (C); 156,1 (C); 196,9 (C).

**PF:** 146,5-148,8  $^\circ\text{C}$



Azadieno: 0,2675 g

Nitrato de Bismuto Penta-hidratado: 0,1983 g

**Purificação:** Lavagens com metanol até surgir um precipitado amarelo. Em seguida coluna filtrante de 50 mL preenchida até os 25 mL com sílica. Solvente: 200 ml de hexano/acetado na proporção de 9:1.

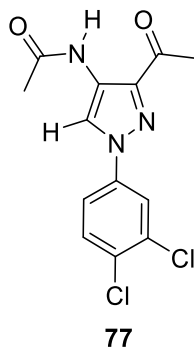
**Cor:** amarelo

**Rendimento global:** 21%

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,53 (3H, s); 2,64 (3H, s); 7,64-7,67 (1H, dd, J= 2,5 e 9 Hz); 8,07-8,08 (1H, d, J= 9Hz); 8,26-8,26 (1H, d, J=2,5Hz); 15,41 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26,8 ( $\text{CH}_3$ ); 31,8 ( $\text{CH}_3$ ); 118,6 (CH); 125,7 (CH); 128,8 (C); 129,3 (C); 130,9 (C); 136,0 (CH); 136,5 (C); 137,1 (C); 196,9 (C); 197,3 (C).

**PF:** 218- 221, 1  $^\circ\text{C}$



Azadieno: 0,1588 g

Nitrato de Bismuto Penta-hidratado: 0,1138 g

**Purificação:** Em seguida coluna filtrante de 50 mL preenchida até os 25 mL com sílica. Solvente: 100 ml de hexano/acetado na proporção de 9:1. 100 mL 8:2.

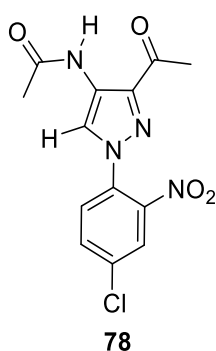
**Cor:** amarelo

**Rendimento global:** 21%

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,42 (3H, s); 2,55 (3H, s); 7,19-7,21 (1H, dd, J= 2,5 e 9 Hz); 7,47-7,49 (1H, d, J= 9Hz); 7,52-7,52 (1H, d, J=2,5Hz);11,71 (1H, s) 15,41 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26,2 ( $\text{CH}_3$ ); 26,2 ( $\text{CH}_3$ ); 115,5 (CH); 117,7 (CH); 125,8 (CH); 129,6 (C); 131,4 (C); 134,1 (CH); 140,6 (C); 163,0 (C); 171,0 (C); 198,8 (C).

**PF:**195,2-197,9 °C



Azadieno: 0,2675 g

Nitrato de Bismuto Penta-hidratado: 0,1983 g

**Purificação:** Lavagens com metanol até surgir um precipitado amarelo. Em seguida coluna filtrante de 50 mL preenchida até os 25 mL com sílica. Solvente: 200 ml de Hexano/Acetado na proporção de 8:2

**Cor:** amarelo

**Rendimento global:** 32%

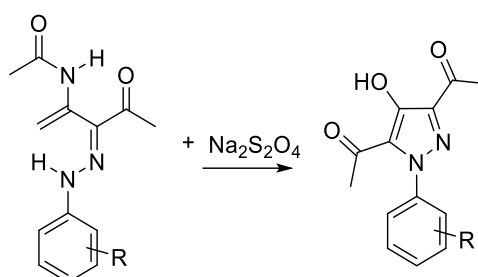
**IV:** 2920, 2850, 1670, 1573, 1535, 1504, 1373, 1246, 1118, 960, 948, 821, 810, 767, 678, 636  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,22 (3H, s); 2,55 (3H, s); 7,57-7,58 (1H, d,  $J= 8,5$  Hz); 7,68-7,70 (1H, dd,  $J= 2$  e 8,5Hz); 7,92 - 7,92 (1H, d,  $J=2$ Hz); 8,55 (1H, s); 9,40 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 23, 7 ( $\text{CH}_3$ ); 26,5 ( $\text{CH}_3$ ); 121,7 (CH); 125,3 (C); 125,6 (CH); 126,9 (CH); 131,4 (C); 133,2 (C); 135,1 (C); 140,2 (C); 168,1 (C); 197,3 (C).

**PF:** 196,3 – 198,2  $^\circ\text{C}$

### 5.3.2 Ditionito de sódio



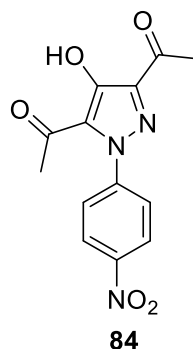
Em um balão de 25 ml foi adicionado o 1,3-azadieno (quantidade em mmol), em seguida, foi adicionado 3 mL de DMSO e o ditionito foi adicionado em frações da seguinte forma:

**Para reação em 50 h:** A primeira fração (1 eq) no início da reação, a segunda fração (0,5 eq.) após 24 h e a terceira fração (0,5 eq) após 48 h, totalizando 50 h de reação, pois após a adição do último equivalente, esperou-se 2 h para retirar a reação do sistema de refluxo.

Houve reações em que o ditionito não foi fracionado.

Após o início da primeira fração de ditionito de sódio a reação foi colocada no sistema de refluxo a 100  $^\circ\text{C}$  e mantida nesta temperatura até o final da reação. A

reação foi retirada do refluxo e observado um precipitado amarelo ao qual foi filtrado à vácuo.



Azadieno: 0,0739 g (0,25 mmol)

Ditionito de sódio: 0,0522 g (início); 24 horas (0,0277 g); 48 horas (0,0273 g).

DMSO: 3 mL.

**Cor:** Amarelo.

**Rendimento global para 0,25 mmol:** 88%

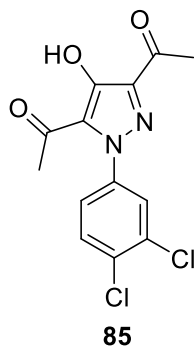
**Rendimento global para 0,3 mmol:** 91%

**IV:** 1670, 1651, 1597, 1519, 1516, 1357, 1334, 1311, 1292, 1261, 1211, 1165, 1111, 852, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,52 (3H, s); 2.63 (3H, s); 7,48-7,50 (2H, d,  $J = 9,5$  Hz); 8,31-8,29 (2H, d,  $J=9,5$  Hz); 14,51 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26,6 ( $\text{CH}_3$ ); 31,8 ( $\text{CH}_3$ ); 115,8 (CH); 119,3 (C); 125,3 (C); 125,7 (CH); 135,060 (C); 144, 5 (C); 146,6 (C); 196,7 (C); 198,7 (C).

**PF:** 178,4-180,3  $^\circ\text{C}$



Azadieno: 0,0872 g (3 mmol).

Ditionito de sódio: 0,0553 g (início); 24 horas (0,0297 g); 48 horas (0,0282 g).

DMSO: 3 ML

**Cor:** Amarelo

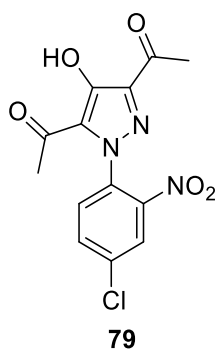
**Rendimento:** 87%

**IV:** 1674, 1631, 1516, 1477, 1415, 1361, 1311, 1261, 1192, 1126, 933, 783, 617  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,48 (3H, s); 2,60 (3H, s); 7,19-7,21 (1 H, dd, J= 2 e 9 Hz); 7,46-7,44 (1H, d, J= 9 Hz); 7,51-7,52 (1H, d, J= 2 Hz); 14, 56 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26,61 ( $\text{CH}_3$ ); 31,6 ( $\text{CH}_3$ ); 115,4 (CH); 117,6 (CH); 128,9 (C); 131,2 (CH); 133,9 (C); 133,9 (C); 133,9 (C); 141,0 (C); 196,7 (C); 198, 4 (C).

**PF:** 144,8 – 145,3  $^{\circ}\text{C}$



Azadieno: 0,1325 (0,4 mmol)

Ditionito de sódio: 0,0699 g (início), após 24 h 0,0648 g. (para esta reação foi utilizada um 1mmol de ditionito).

DMSO: 3 mL

**Cor:** sólidos amarelos mostarda.



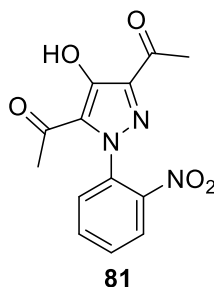
**Rendimento:** 76%

**IV:** 3101,3070, 1681, 1566, 1500, 1361, 1338, 1284, 1261, 1161, 1141, 1111, 894, 756, 609  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,53 (3H, s); 2,64 (3H, s); 7,65-7,67 (1 H, dd,  $J= 2,5$  e 9 Hz); 8,07-8,09 (1H, d,  $J= 9$  Hz); 8.25-8.26 (1H, d,  $J= 2,5$  Hz); 15, 40 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26,7( $\text{CH}_3$ ); 31,7 ( $\text{CH}_3$ ); 118,2 (C); 118,6 (CH); 125,6 (CH); 125,8 (C); 129,3 (C); 135,9 (CH); 136,0 (C); 136,5 (C); 137,1 (C); 196,8 (C); 197,3 (C).

**PF:** 218,0 – 220,18  $^\circ\text{C}$



Azadieno: 0,3011g (1 mmol)

Ditionito de sódio: 0,1824 (Não houve fracionamento)

Tempo de reação: 24 h

DMSO: 5 mL.

**Cor:** Laranja

**Rendimento:** 77%

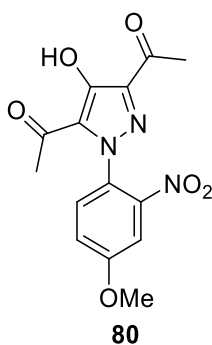
**IV:** 1681, 1643, 1604, 1573, 1489, 1357, 1296, 1265, 1165, 1134, 929, 786, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,55 (3H, s); 2.64 (3H, s); 7,24-7,27 (1H, t,); 7,70-7,73 (1H, t,  $J=8$  e 15,5 Hz); 8,112-8,139 (1H, d,  $J= 8$  Hz); 8,26-8,28 (1H, d,  $J= 8$  Hz); 15,45 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 26,6 ( $\text{CH}_3$ ); 31,8 ( $\text{CH}_3$ ); 115,8 (CH); 119,3 (CH); 125,4 (CH); 125,8 (C); 135,0 (CH); 144, 6 (C); 146,6 (C); 196,7 (C); 198, 7 (C).

**Rendimento global: 77%**

**PF:** 170,1 – 172,8 °C



Azadieno: 0,3713 g (1 mmol)

Ditionito de sódio: 0, 2085 g (Não houve fracionamento)

Tempo de reação: 24 h

DMSO: 5 mL.

**Cor:** vermelhos

**Rendimento global:** 35%

**IV:** 1681, 1651, 1573, 1504, 1481, 1415, 1342, 1296, 1276, 1192, 1165, 1134, 1026, 929, 802, 756, 740, 613  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO).**  $\delta$ : 2,44 (3H, s); 2,50 (3H, s); 3,86 (3H, s); 7,47-7,50 (1H, dd, J = 3 e 9 Hz); 7,65-7,66 (1H, d, J=3 Hz); 8,07-8,05 (1H, d, J=9); 15,09 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO)**  $\delta$ : 27,0 ( $\text{CH}_3$ ); 31,6 ( $\text{CH}_3$ ); 56,5 ( $\text{CH}_3$ ); 108,6 (CH); 119,2 (CH); 124,9 (CH); 132,1 (C); 135,8 (C); 136,1 (C); 156,0 (C); 196,9 (C).

**PF:** 170,1 – 172,8 °C

### 5.3.3 Bismutato de sódio

Em um balão de 25 mL foi adicionado 0,0345g do azadieno, logo depois, foi adicionado 0,0279 g de bismutato de sódio e 3 mL de DMSO, o agente oxidante foi adicionado em 3 etapas.



**Rendimento:** 3%

**IV:**2865, 1639, 1568, 1514, 1357, 1332, 1296, 1269, 1234, 1188, 1124, 1062, 1026, 927, 756, 705 cm<sup>-1</sup>.

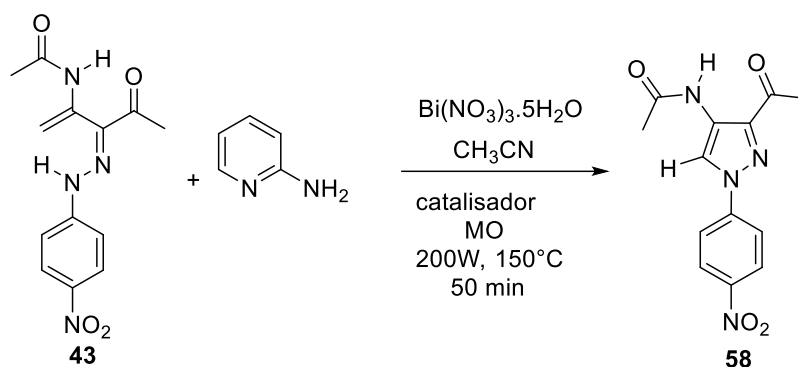
**RMN de <sup>1</sup>H (DMSO).** δ: 2,15 ( 3H, s); 2,45 (3H, s); 3,92 ( 3H, s); 7,40-7,42 (1H,dd, J = 3 e 9 Hz); 7,68-7,68 (1H, d, J=3 Hz); 7,82-8,84 ( 1H , J= 9 Hz); 8,61 (1H, s); 9,54 ( 1H, s).

**RMN de <sup>13</sup>C (DMSO) δ:** 23,6 (CH<sub>3</sub>); 26,8 (CH<sub>3</sub>); 57,0 (CH<sub>3</sub>); 110,8 (CH); 123,4 (CH); 124,2 (CH); 125,3 (C); 128,4 (CH); 140,0 (C); 145,5 (C); 159,9 (C); 168,4 (C); 195,7 (C).

**Decomposição:** 180°C

### 5.3.4 Aminopiridina

Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foram adicionados: 0,5mmol (0,2898g) do azadieno, em seguida 1,5 mmol (0,1701g) de aminopiridina e por último 20 mol% mmol (0.048g) de nitrato de bismuto penta-hidratado. Tempo de rampa:10 min. Tempo total de reação: 50 min temperatura da reação: 150°; potência: 200W.



**Rendimento:** 5%

**IV:** 1685, 1660, 1595, 1544, 1330, 1309, 1249, 1109, 1058, 956, 852, 817, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 2,1 (3H, s); 2,6 (3H, s); 7,96-7,9 (2H, d,  $J=9$  Hz); 8,35-8,37 (2H, d,  $J=9$  Hz); 8,84 (1H, s); 9,42 (1H, s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 23,8 ( $\text{CH}_3$ ); 26,6 ( $\text{CH}_3$ ); 119,0 (CH); 125,3 (CH); 125,9 (C); 126,3 (CH); 140,2 (C); 143,8 (C); 146,3 (C); 168,1 (C); 197,4 (C).

**PF:** 197,9 – 200°C

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALINEZHAD, Heshmatollah et al. Nano-SiO<sub>2</sub> catalyzed synthesis of  $\beta$ -enaminones under solvent free conditions. *Monasth Chem.*, v. 147, n. 9, p.1591-1596, 1 mar. **2016**.
2. ARANTES, Ana Carolina C; BIANCHI, Maria Lucia. Heteropoliácidos: Utilização na Produção de Biodiesel e Bioetanol e Aproveitamento de Glicerol. *Quim. Nova*, v. 5, n. 5, p.959-972, 1 maio **2013**.
3. ARRANASI, A. Orazio; FILIPPONE, Paolino; SERRA-ZANETTI, Franco. Polyfunctionalized Pyrrole and Pyrazole. In: A ATTANASI, Orazio; FILIPPONE, Paolino; FILIPPONE, Paolino. Polyfunctionalized Pyrroles and Pyrazoles from Conjugated Azoalkenes. Università di Urbino, Piazza della Repubblica. Cap. 1. p. 1-20.
4. AZARIFAR, Davood; MALEKI, Behrooz. Microwave-Assisted Aromatization of 1,3,5-Trisubstituted 2-Pyrazolines by Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 5H<sub>2</sub>O, as a Novel and Convenient Oxidizing Agent. *Synth. Commun.* v. 35, n. 19, p.2581-2585, out. **2005**.
5. BANDYOPADHYAY, Debasish; MALDONADO, Stephanie; BANIK, Bimal K.. A Microwave-Assisted Bismuth Nitrate-Catalyzed Unique Route Toward 1,4-Dihydropyridines. *Mol*, v. 17, n. 3, p.2643-2662, 5 mar. **2012**.
6. BIENAYMÉ, Hugues et al. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. *Chem, Eur. J. Weinheim*, p. 3321-3329. jun. **2000**.
7. Figueredo, L.J.O., Kascheres, C. "Quinone diazides and enaminones as a source of new azo compounds with potential nonlinear optical properties". *J. Org. Chem.* 62, 1164. **1997**.

8. GAO, Wen-chao et al. Copper (II)-Catalyzed Four-Component Oxysulfonylation/Diazenylation: Synthesis of  $\alpha$ -Arylhydrazo- $\beta$ -keto Sulfones. *J. Org. Chem.* v. 83, n. 19, p.11956-11962, 5 set. **2018**.
9. GÓMEZ, Carlos Mario Meléndez et al. Synthesis of 2,3-di( $\omega$ -hydroxyalkyl)quinolines from anilines and cyclic enols using sequential cycloaddition/aromatization reactions. *Tetrahedron Lett.*, v. 59, n. 1, p.22-25, jan. **2018**.
10. GROENENDAAL, Bas; RUIJTER, Elco; ORRU, Romano V. A., 1-Azadienes in cycloaddition and multicomponent reactions towards N-heterocycles. *Chem Commun.*, n. 43, p.5474-5489, 2008.
11. GU, Zheng et al. Synthesis of chiral  $\gamma$ -aminophosphonates through the organocatalytic hydrophosphonylation of azadienes with phosphites. *Org. Chem. Front.*, v. 5, n. 7, p.1148-1151, **2018**.
12. HENZ, Mariane Marinho. Preparação, Caracterização e Aplicações de Heteropoliácidos Modificados com Estanho. 2016. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Federal de Brasília, **2016**. Cap. 1.
13. HOLMAN, A, David; BENNET, Dennis W. A multicomponent Kinetics Study of the Anaerobic Decomposition of Aqueous Sodium Dithionite. *Chem. Soc.*, v. 98, p.13300-13307, 1 ago. **1994**.
14. MANTENUTO, Serena et al. Divergent Construction of Pyrazoles via Michael Addition of N-Arylhydrazones to 1,2-Diaza-1,3-dienes. *Org. Lett.*, v. 17, n. 8, p.2014-2017, 9 abr. **2015**.
15. MAKAROV, Sergei V. Recent trends in the chemistry of sulfur-containing reducing agents. *Russ. Chem. Rev.*, v. 70, n. 10, p.885-895, 31 out. **2001**.

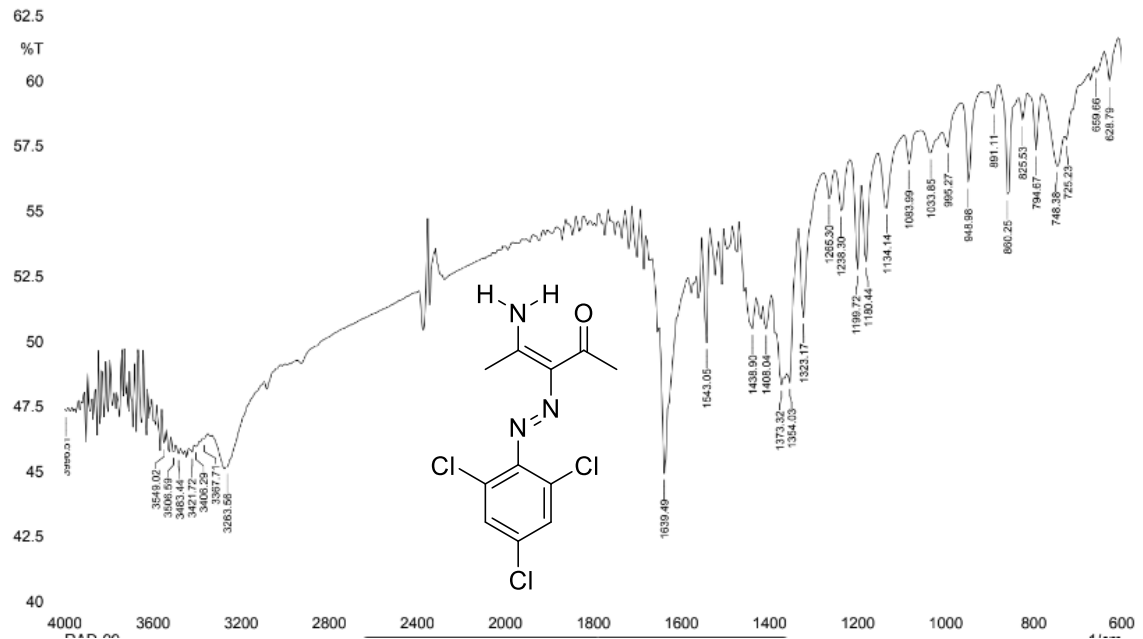
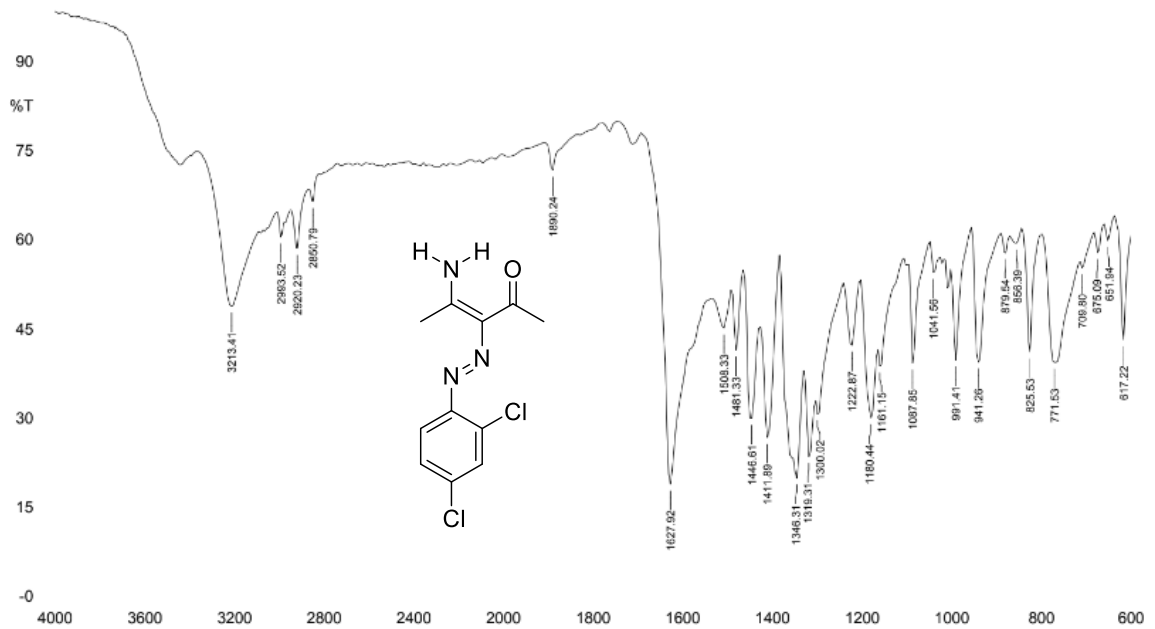
16. MAKAROV, Sergei V.; SILAGHI-DUMITRESCU, Radu. Sodium dithionite and its relatives: past and present. *J. Sulfur. Chem*, v. 34, n. 4, p.444-449, ago. **2013**.
17. MARQUES, Marcelo Volpato; BECK, Tula; SÁ, Marcus Mandolesi. Reações Multicomponentes de Biginelli e de Mannich nas Aulas de Química Orgânica Experimental. Uma Abordagem de Conceitos da Química Verde. **Quim. Nova**, Universidade Federal de Santa Catarina, v. 35, n. 8, p.1696-1699, 3 jul. 2012.
18. MARQUES, Monique Ferreira. *Síntese, estudo estrutural e reatividade de azoenaminonas obtidas a partir de enaminonas cíclicas*. 2012. 211 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, **2012**. Cap. 1.
19. NASCIMENTO, Melise Lemos. *Síntese, reatividade e solvatocromismo de 1,3-azadienos obtidos via reações multicomponentes de enaminonas*. 2012. 84 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Instituto de Química/ufba, Universidade Federal da Bahia, Salvador, **2012**. Cap. 1.
20. NEYT, Nicole C; RILEY, Darren L. Mild and selective reduction of aldehydes utilising sodium dithionite under flow conditions. *J. Org. Chem.*, v. 14, p.1529-1536, 22 jun. **2018**.
21. OGATA, Y.; Kawasaki, A. Mechanistic aspects of the Strecker aminonitrile synthesis. *Chem. Soc. .*, **1971**, 325.
22. PARVATKAR, Prakash T. et al. Microwave-induced bismuth(III)-catalyzed synthesis of linear indoloquinolines. *Tetrahedron Letters.*, v. 58, n. 30, p.2948-2951, jul. **2017**.
23. PREETI, Preeti; SINGH, Krishna Nand. Multicomponent reactions: a sustainable tool to 1,2- and 1,3-azoles. *Org. Biomol. Chem.*, v. 16, n. 47, p.9084-9116, **2018**.
24. KAPPE, C. Oliver. 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron*, v. 49, n. 32, p.6937-6963, ago. **1993**.

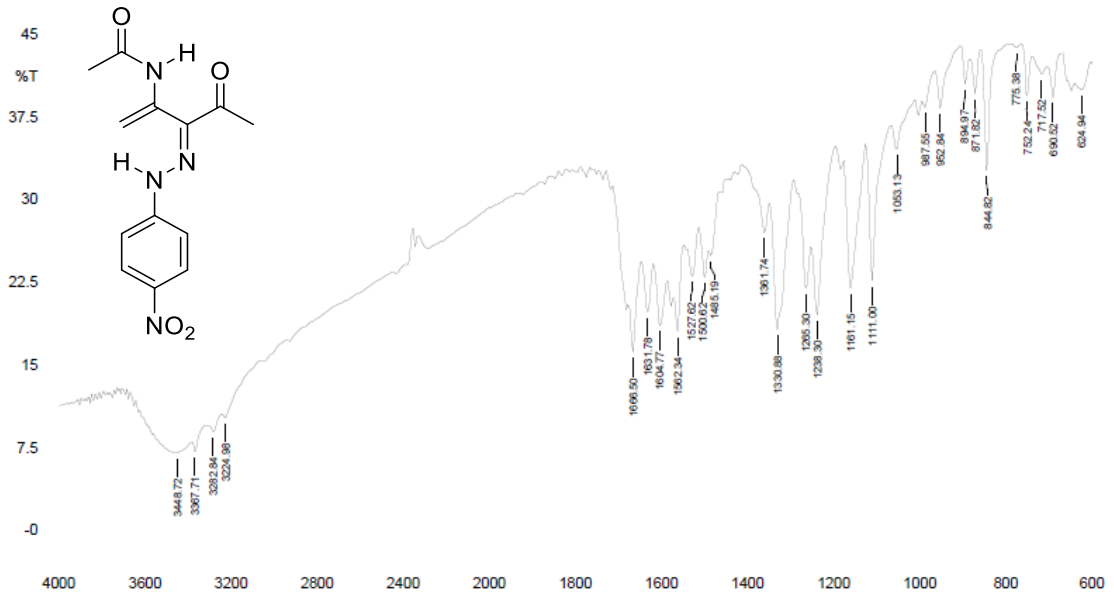
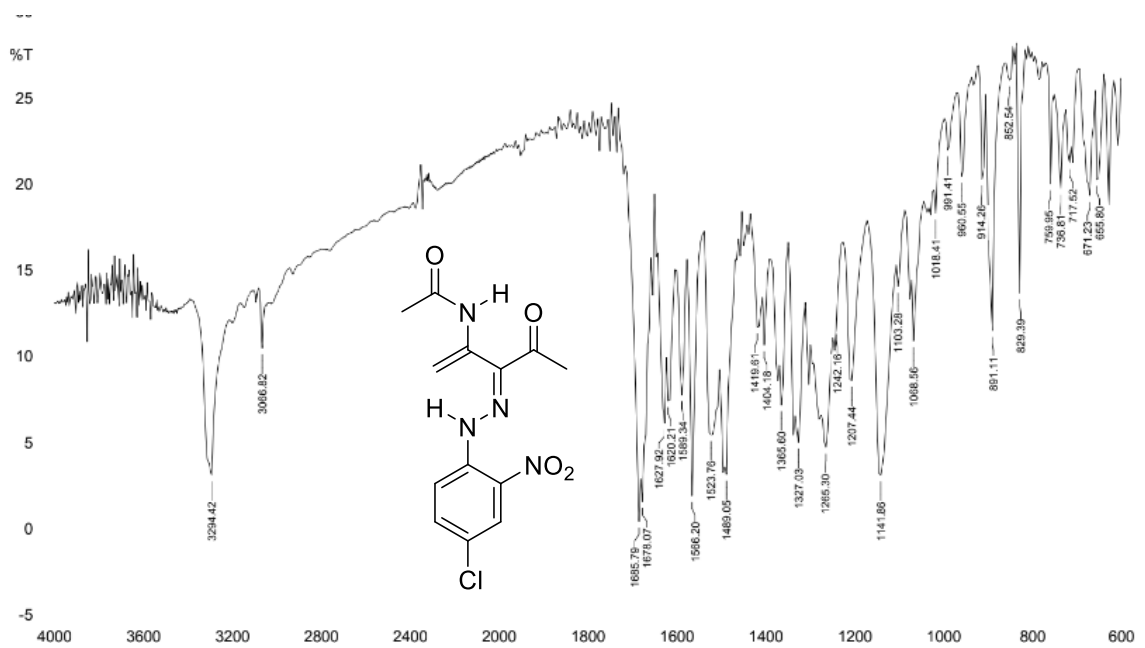
25. RAVI, P. et al. A Simple and Environmentally Benign Nitration of Pyrazoles by Impregnated Bismuth Nitrate. *J Heterocycl Chem.*, v. 50, n. 6, p.1322-1327, 9 set. **2013**.
26. RAVI, P.; TEWARI, Surya P. Facile and environmentally friendly synthesis of nitropyrazoles using montmorillonite K-10 impregnated with bismuth nitrate. *Catal Commun.*, v. 19, p.37-41, mar. **2012**.
27. ROCHA, Valéria Alves. Síntese e estudo estrutural de Azoenaminonas. 2006. 111 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, **2006**. Cap. 1.
28. ROGÉRIO, Kamilla Rodrigues et al. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. *Quim. Nova.*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, v. 8, n. 6, p.1934-1962, dez. **2016**.
29. RUIJTER, Eelco; SCHEFFELAAR, Rachel; ORRU, Romano V. A., Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. *Angew Chem. Int. Ed.*, v. 50, n. 28, p.6234-6246, 27 jun. **2011**.
30. SCHMITZ, Ernest; LUTZE, Gerhard; HUBNER, Petra. Ring Transformations of Pyrazoles via Azo-olefins. *Bull. Soc. Belg.*, Berlin, v. 101, n. 1, p.61-64, nov. **1991**.
31. SHAABAN, Saad; ABDEL-WAHAB, Bakr F. Groebke-Blackburn-Bienaymé Multicomponent React: Emerging Chemistry for Drug Discovery. *Mol Divers*, v. 1, n. 1, p.1-22, maio **2015**.
32. ŠIMŮNEK, Petr; LYČKA, Antonín; Macháček, Vladimír. Synthesis, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>15</sup>N NMR Study of Azo Coupling Products from Enaminones. *Eur. J. Org. Chem.*, v. 2002, n. 16, p.2764-2769, ago. **2002**.
33. STRECKER, Adolf. The artificial synthesis of lactic acid and a new homologue of glycine. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75, 27.

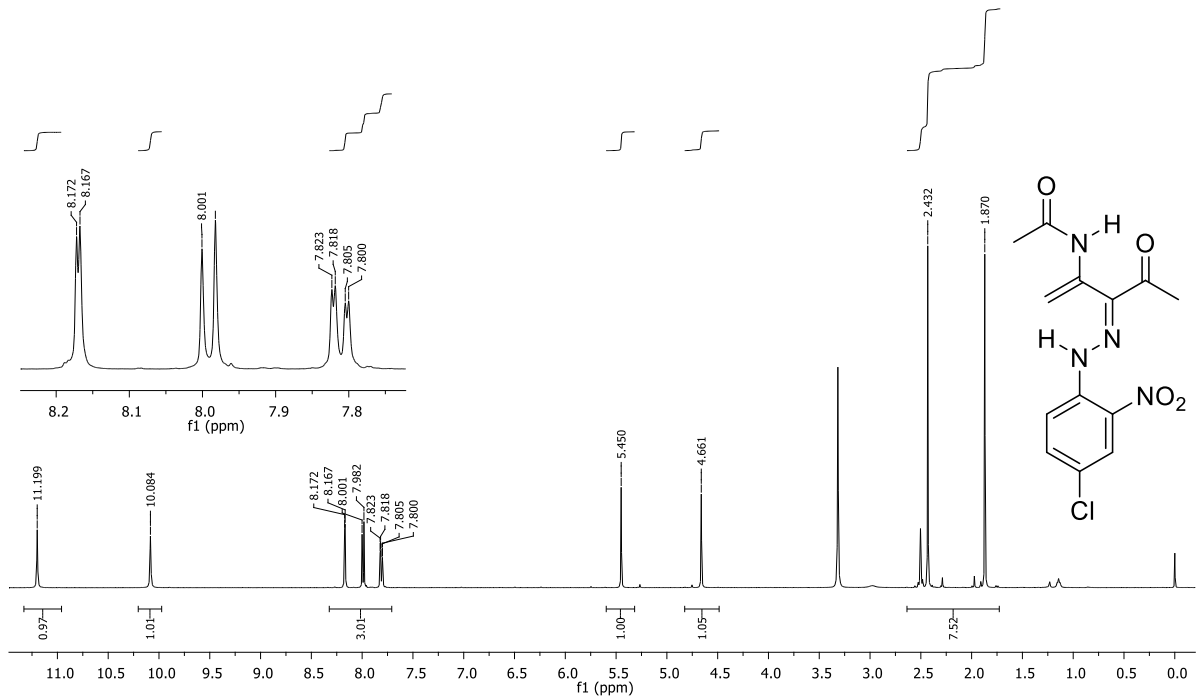


34. TSENG, Ching-chun et al. ZnCl<sub>2</sub>-Catalyzed Aza-Diels-Alder Reaction for the Synthesis of 1H-Pyrazolo [3,4-b]pyridine-4,5-dicarboxylate Derivatives. *J. Org. Chem.*, v. 2018, n. 13, p.1567-1571, 9 abr. **2018**.
35. UGI; B, Wener; A, Domling. The Chemistry of isocyanides, thei Multicomponent Reaction and their Libraries. *Mol*, University Of Muchen/ Institute Of Organic Biochemistry, v. 66, n. 53, p.53-66, ago. **2003**.
36. VIEIRA, Johannes G de; KELLOGG, Richard M. Reduction of Aldehydes and Ketones by Sodium Dithionite. *Chem. Soc.*, Nijenborgh, p.4126-4129, 12 mar. **1980**.
37. XU, Shangjie et al. The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols—A Mechanistic Study (DMAP=4-(Dimethylamino) pyridine). *Eur. J. Org. Chem.*, v. 11, n. 16, p.4751-4757, 5 ago. **2005**.
38. YU, Sisi et al. Synthesis of Piperidine Derivatives by Rhodium- Catalyzed Tandem Reaction of N-Sulfonyl-1,2,3-Triazole and Vinyl Ether. *Advanced Synthesis & Catalysis*. v. 360, n. 11, p.2125-2130, 16 abr. **2018**.

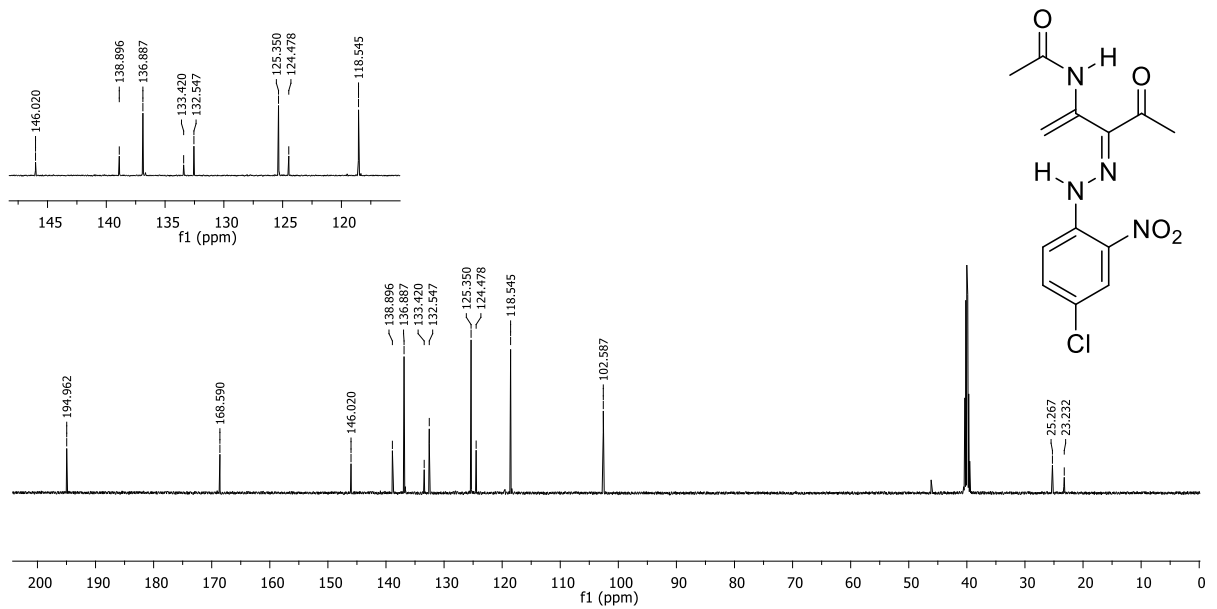
## 7 ANEXOS

Espectro de infravermelho (KBr) composto **66**Espectro de infravermelho (KBr) molécula **67**

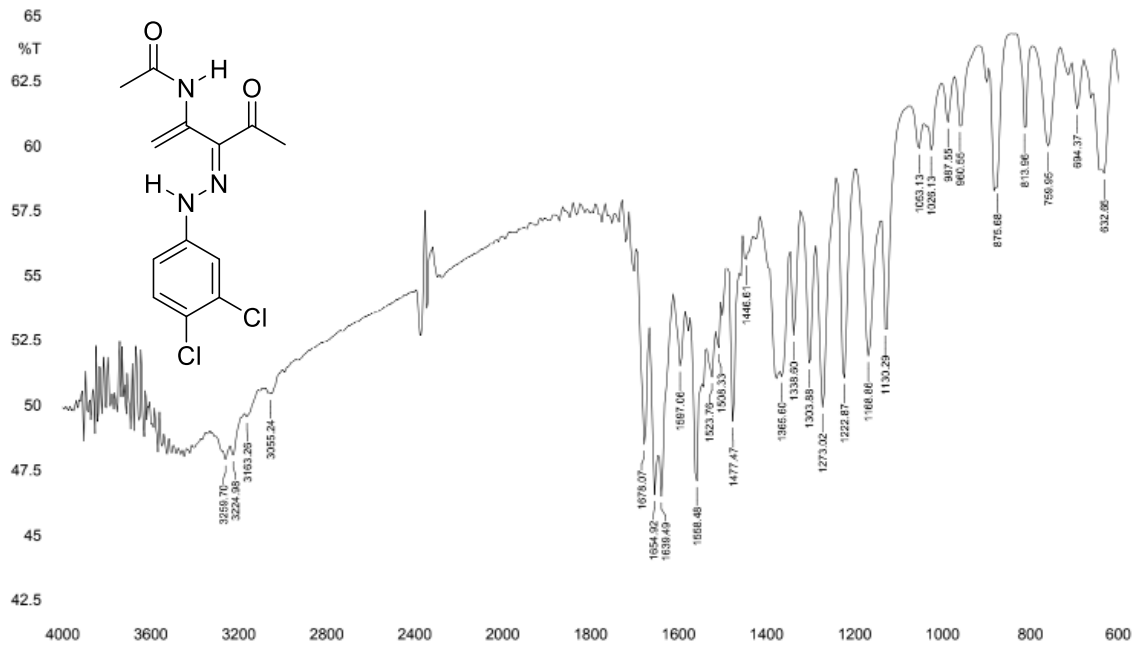
Espectro de infravermelho (KBr) composto **43**Espectro de infravermelho (KBr) composto **62**



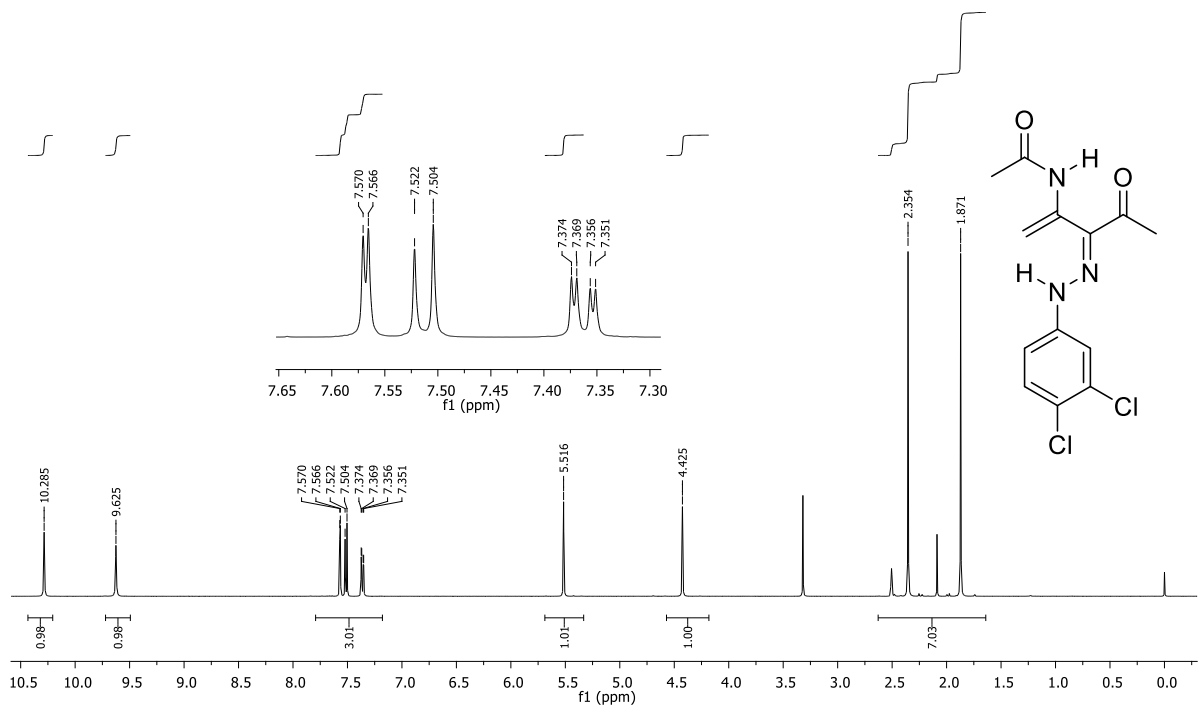
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) composto **62**

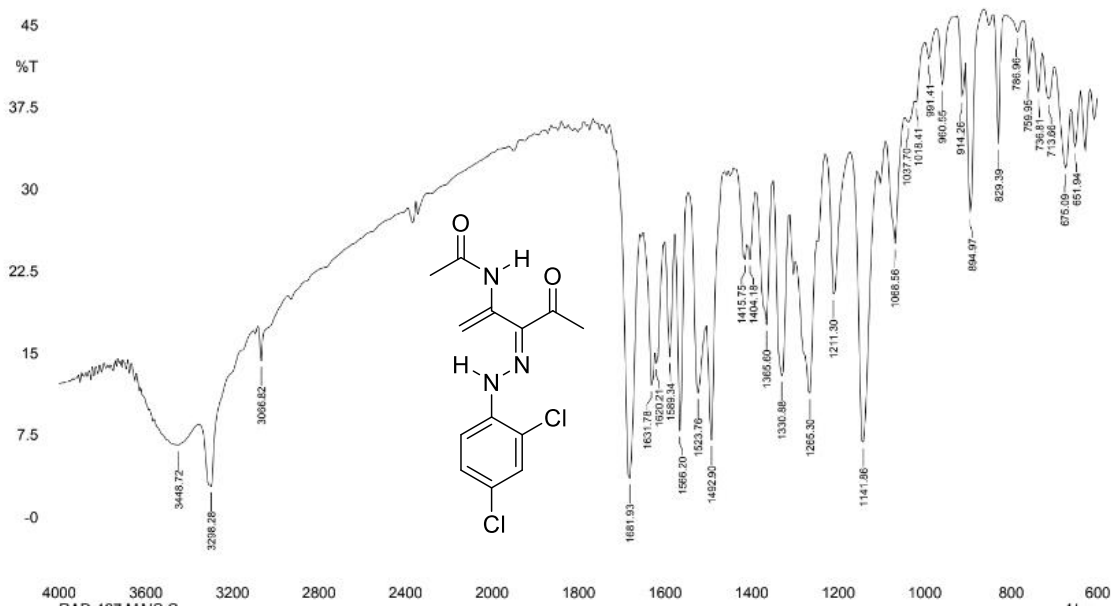
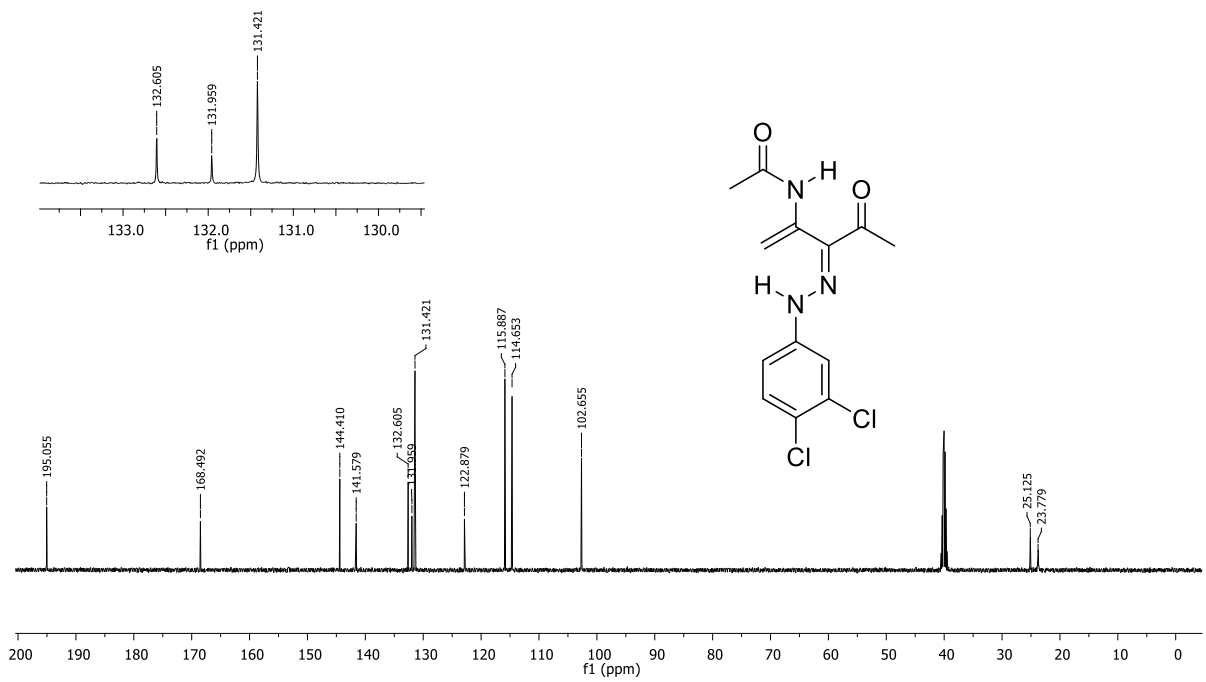


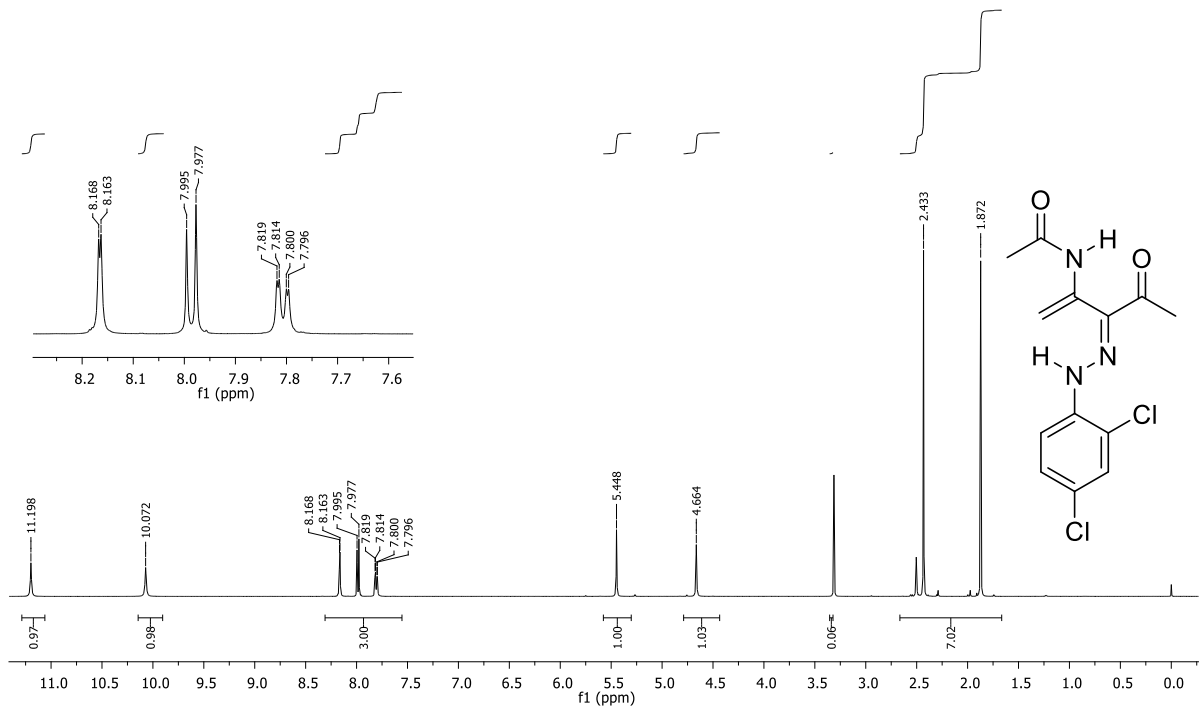
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) composto **62**



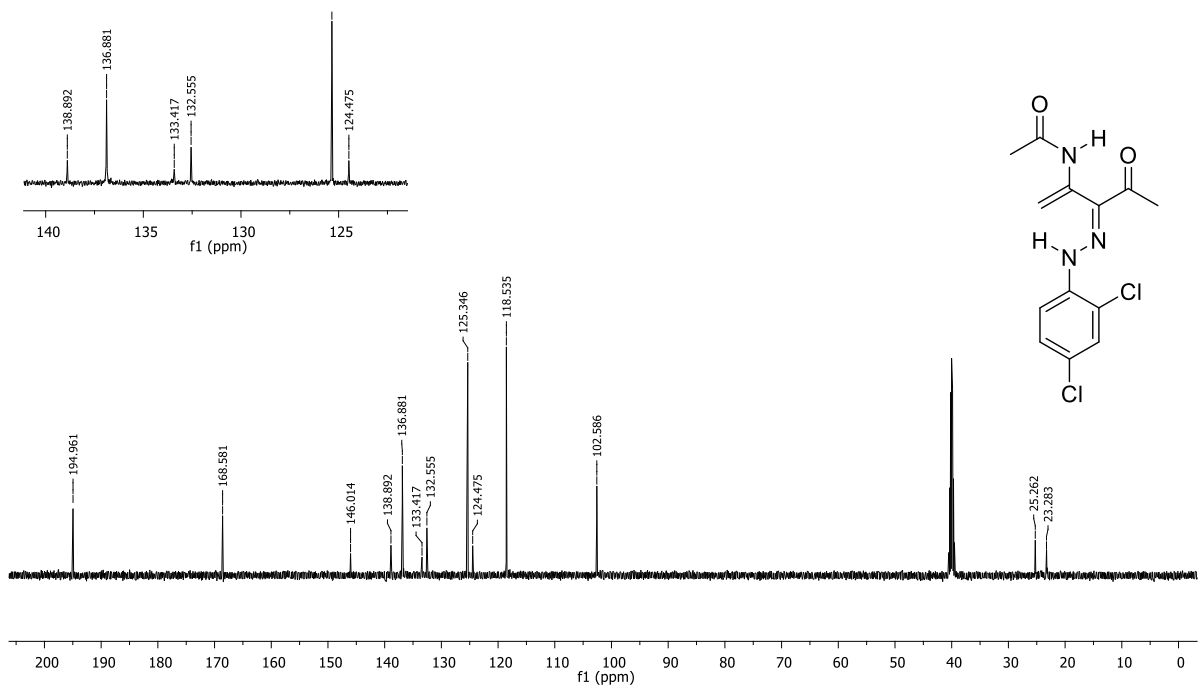
Espectro de infravermelho (KBr) composto 51

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) composto 51

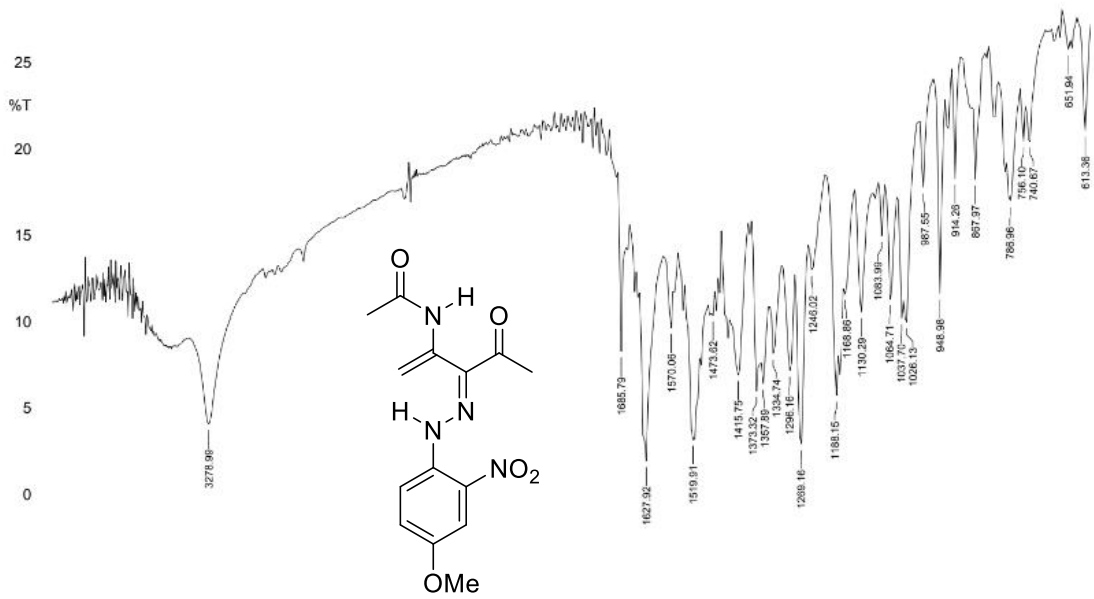




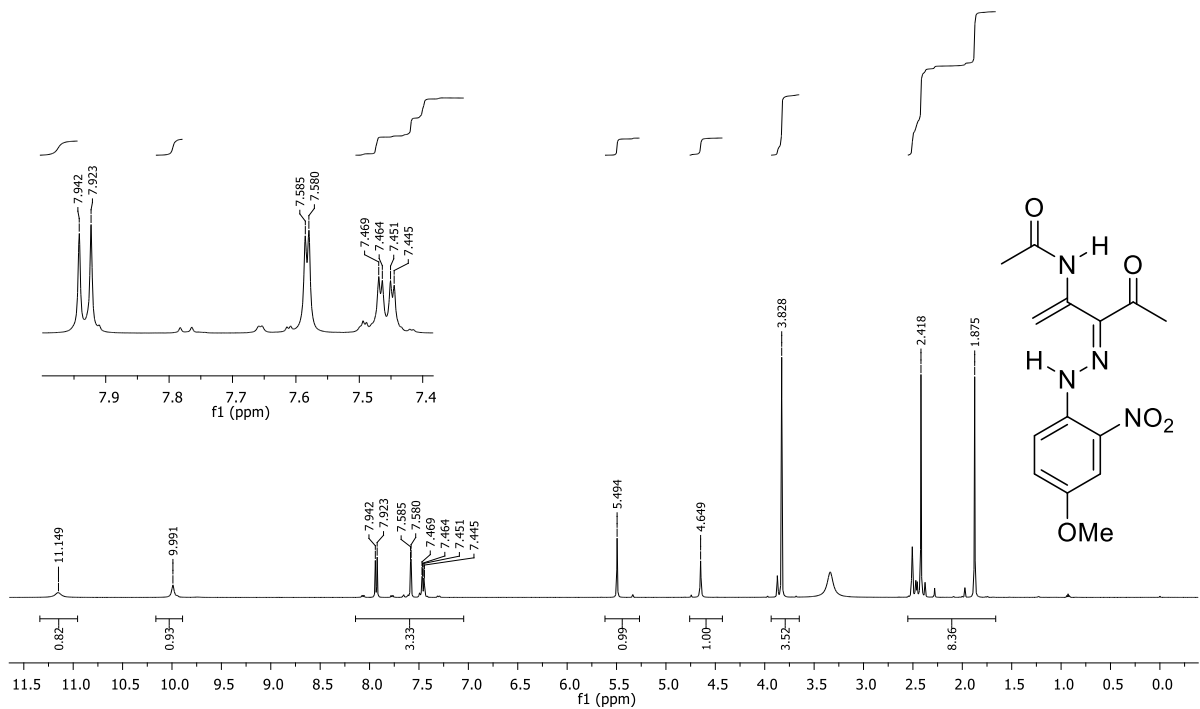
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) composto **68**



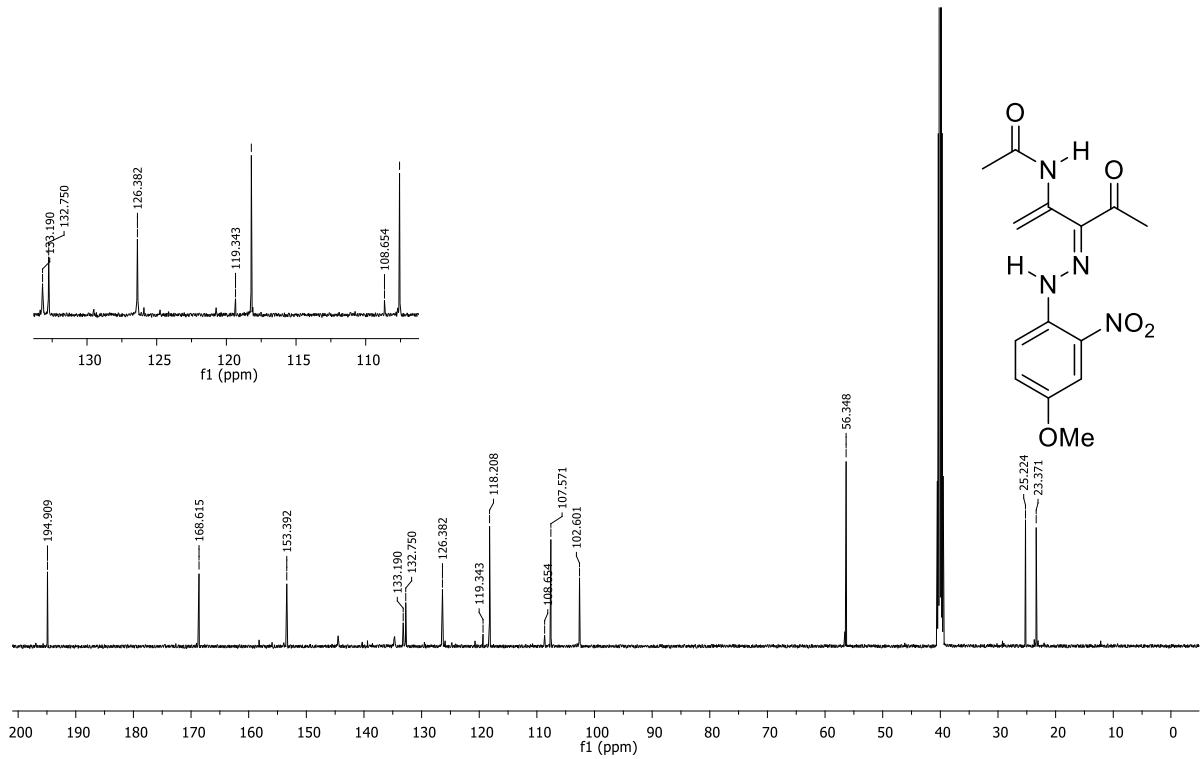
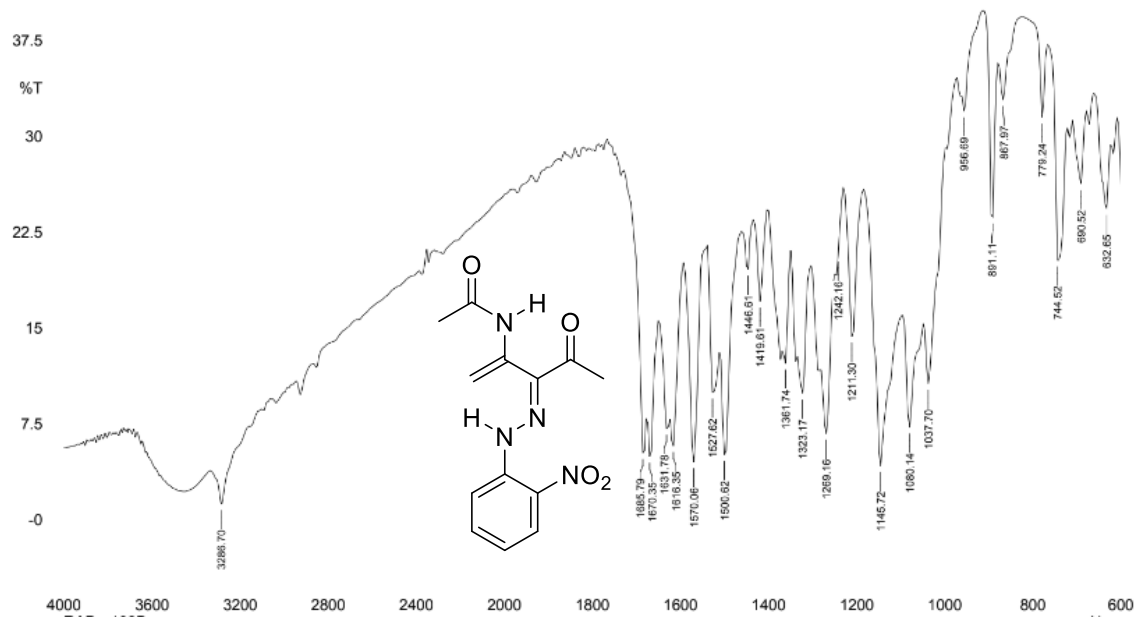
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) composto **68**

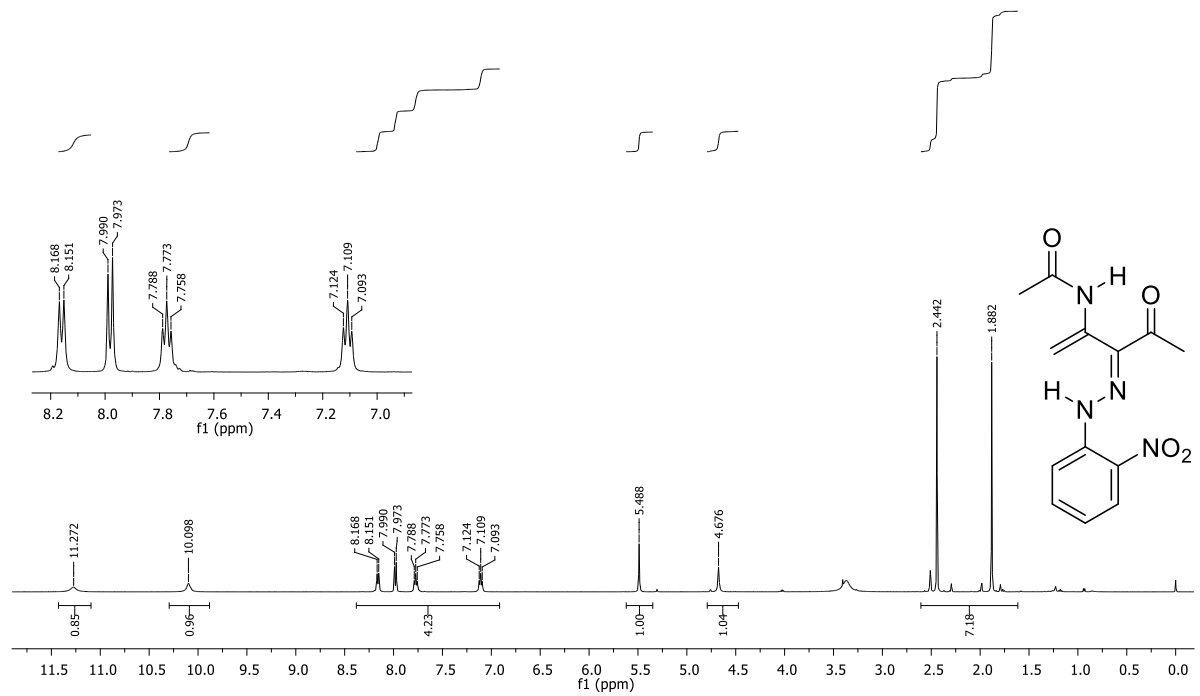


Espectro de infravermelho (KBr) composto **50**

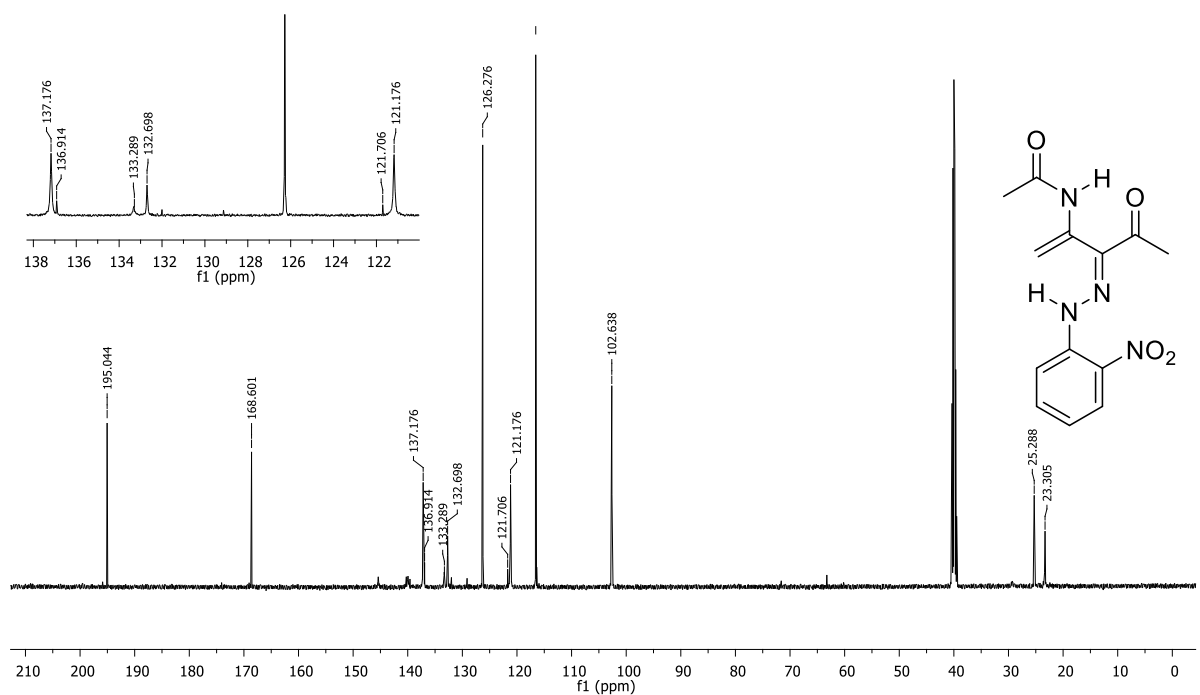




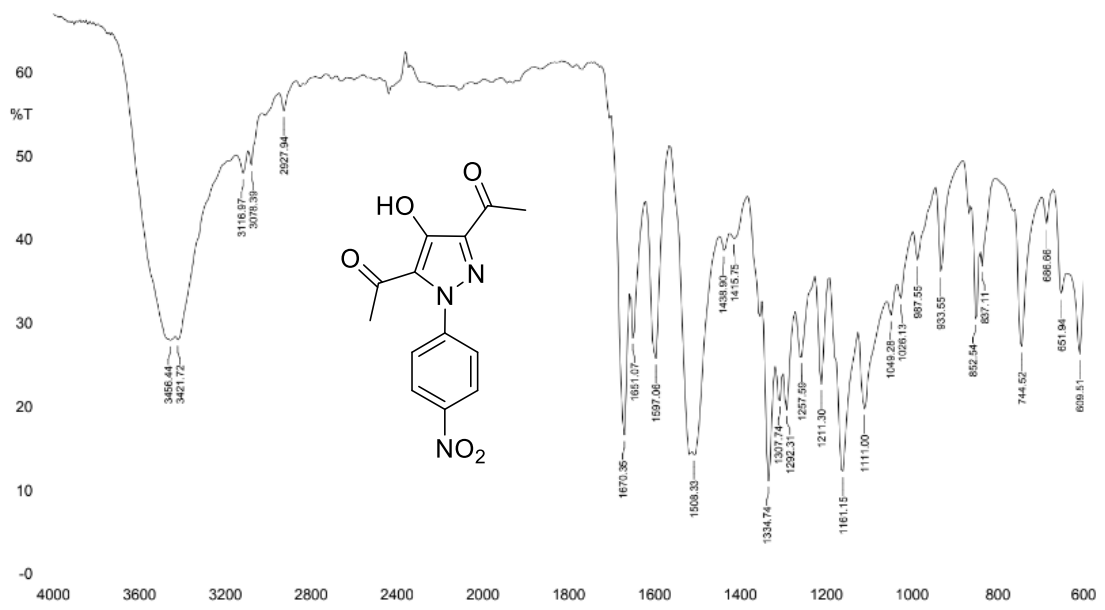
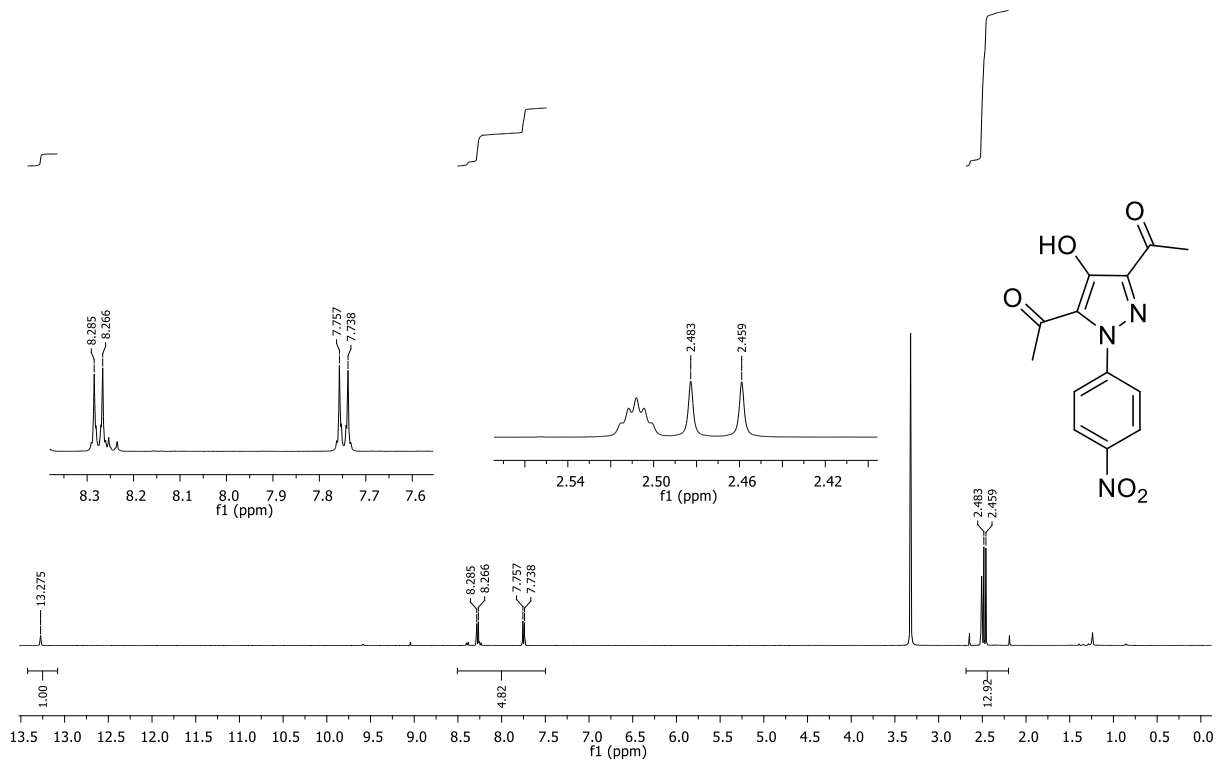
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) composto **50**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) composto **50**Espectro de infravermelho (KBr) composto **63**

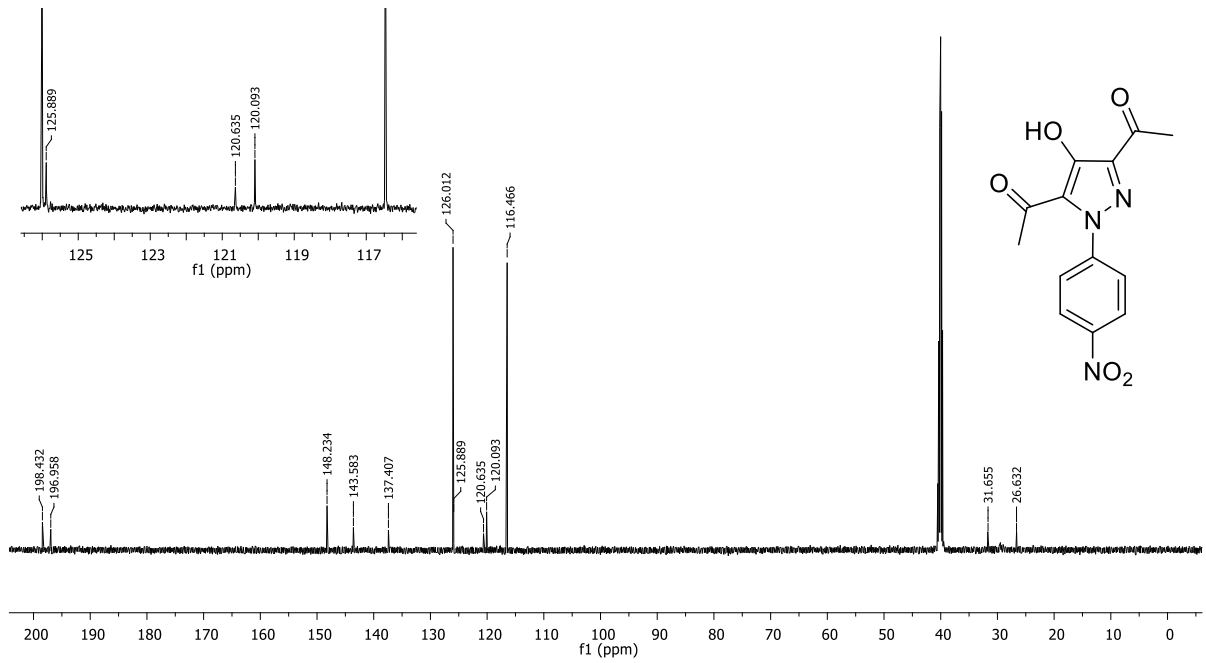
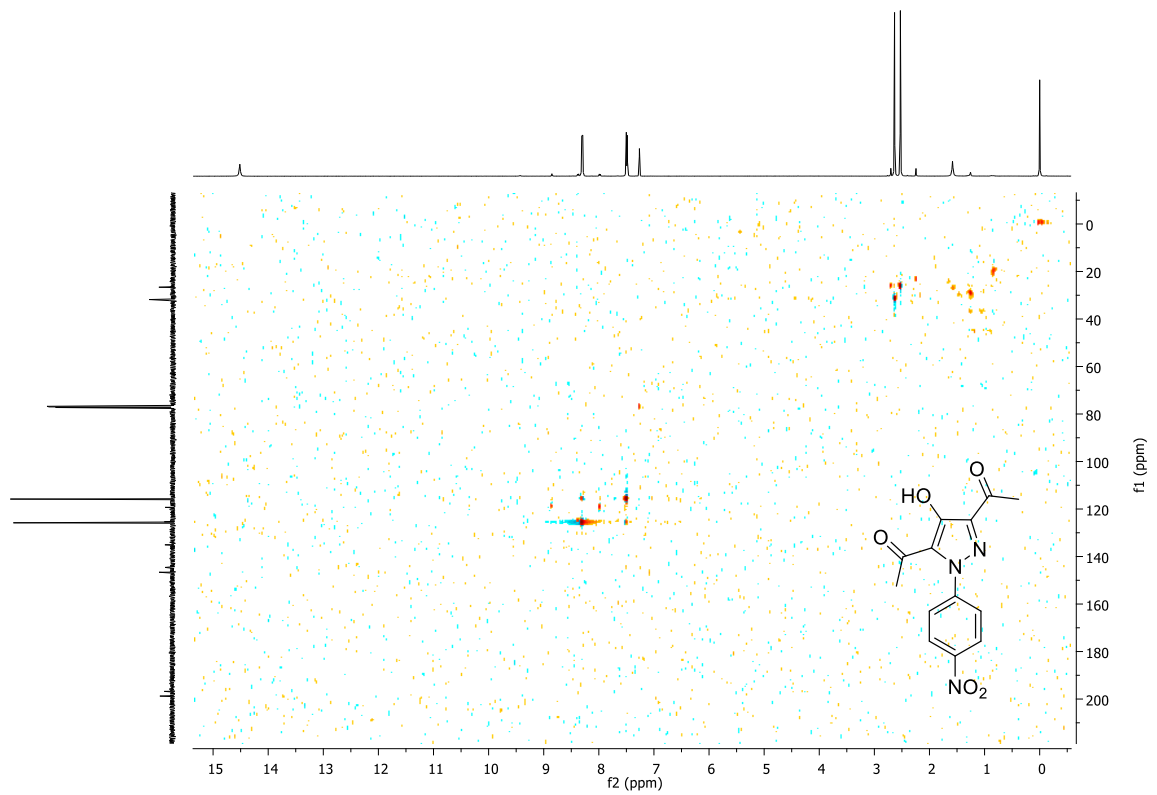


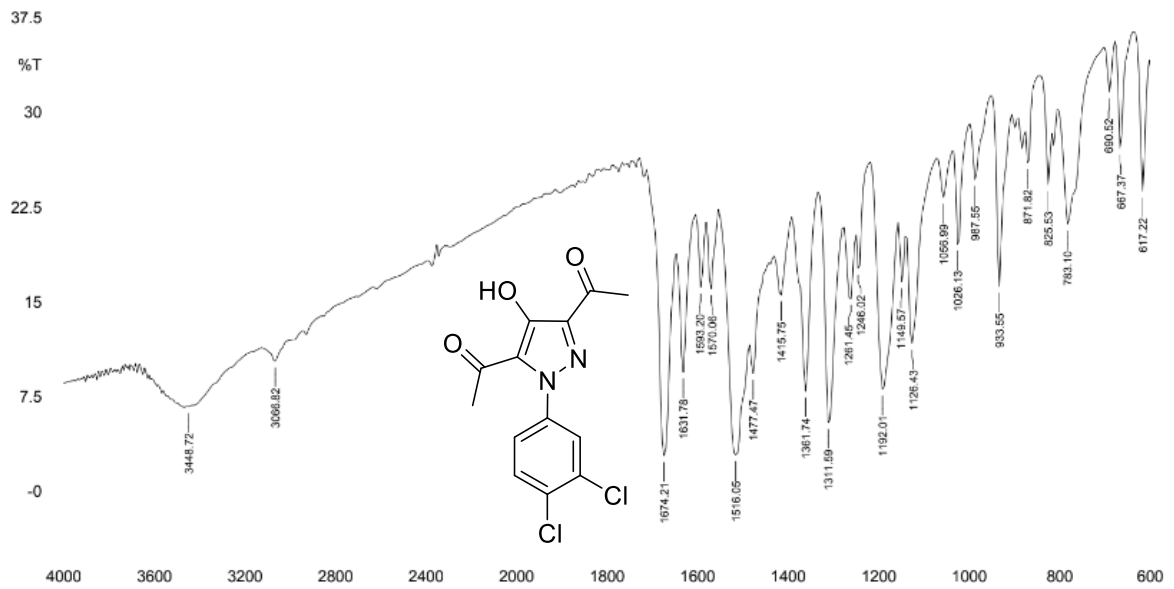
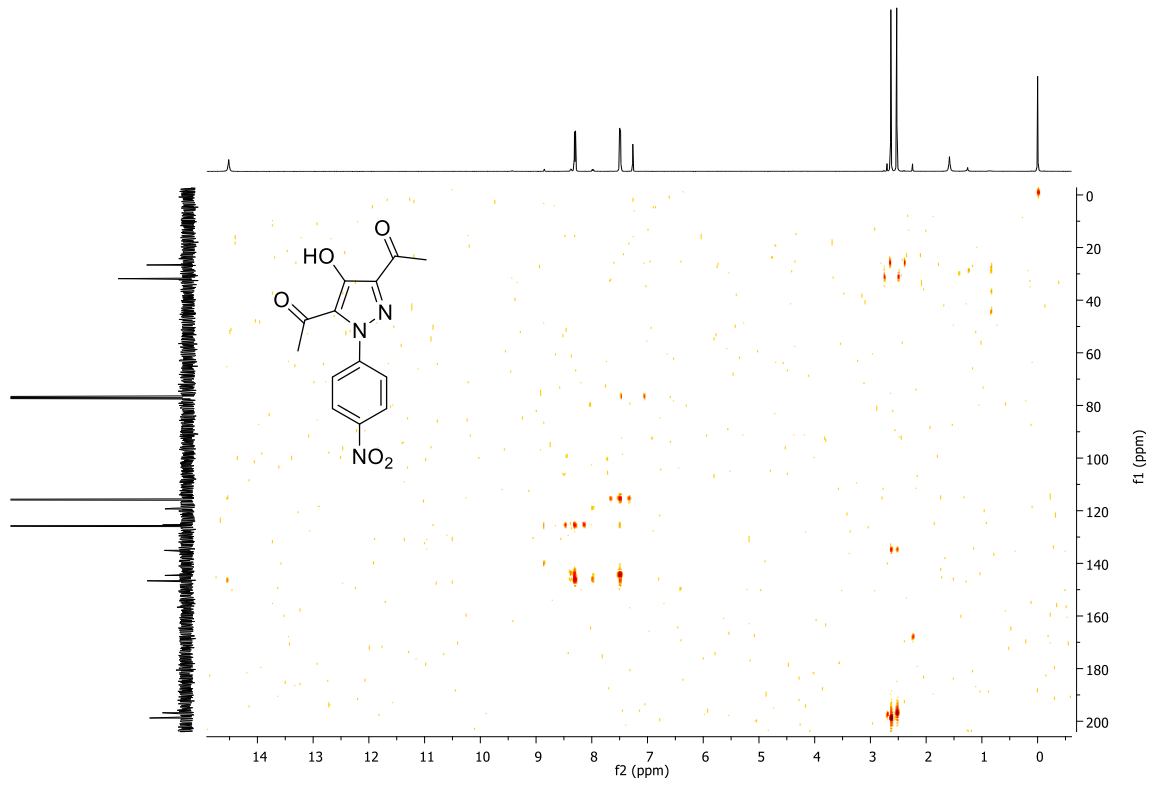
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) composto **63**

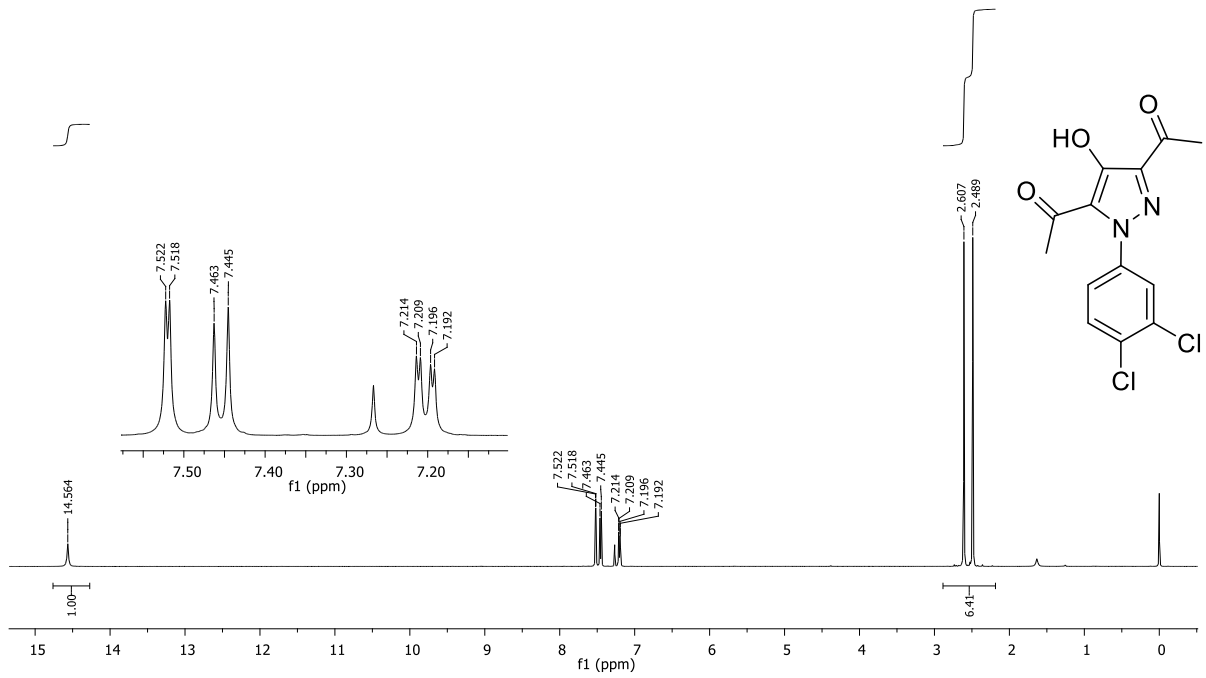


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) composto **63**

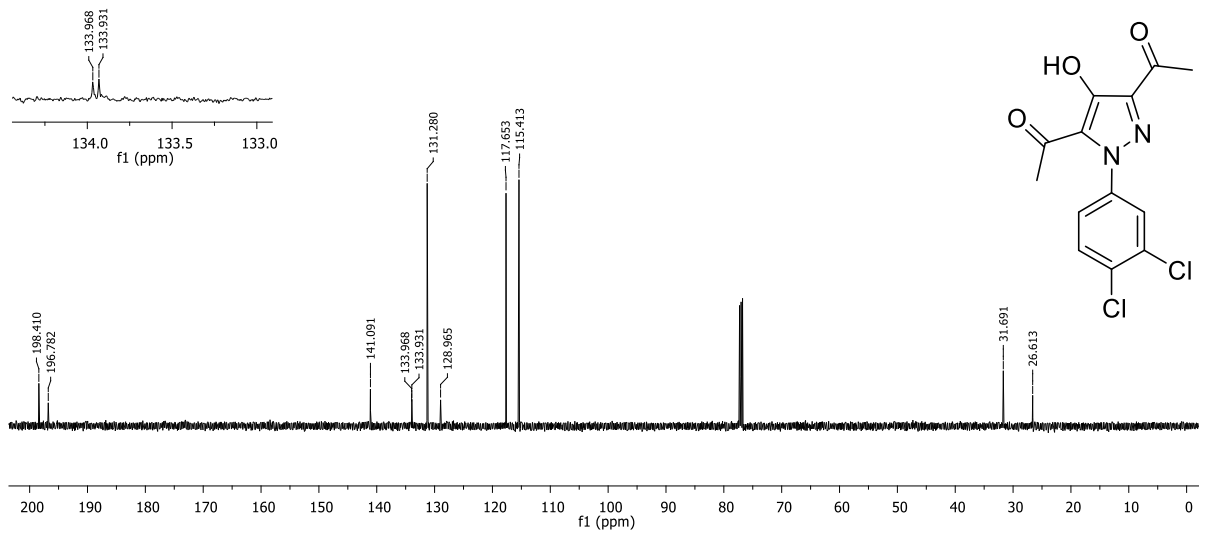
Espectro de infravermelho (KBr) composto **84**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) composto **84**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) composto **84**Espectro bidimensional HSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **84**

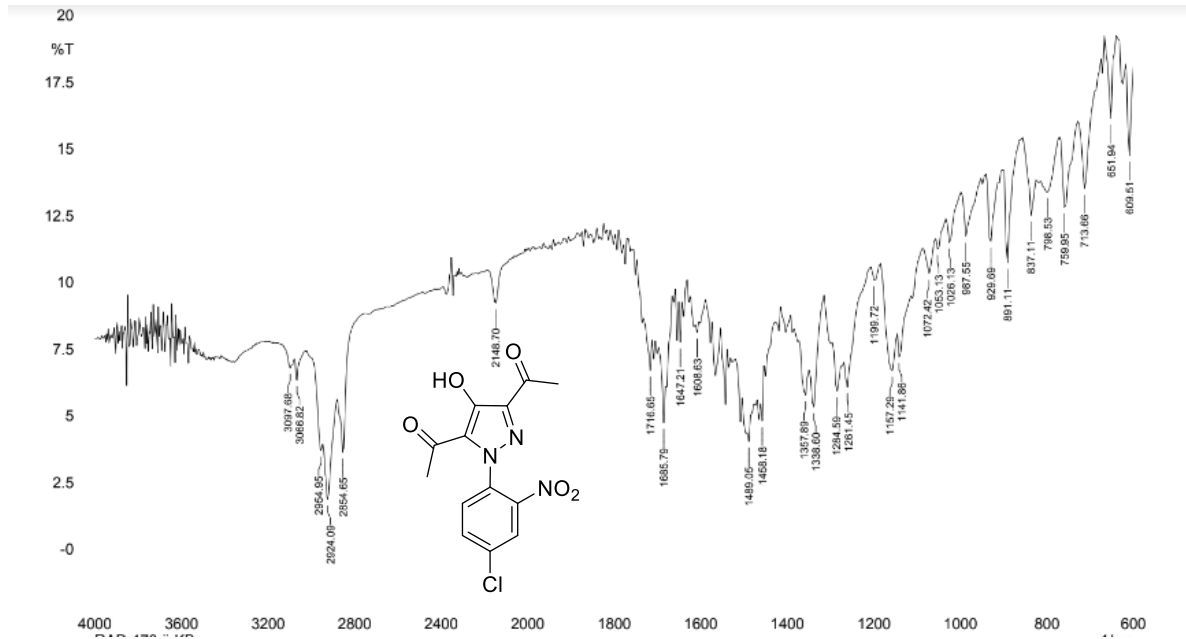




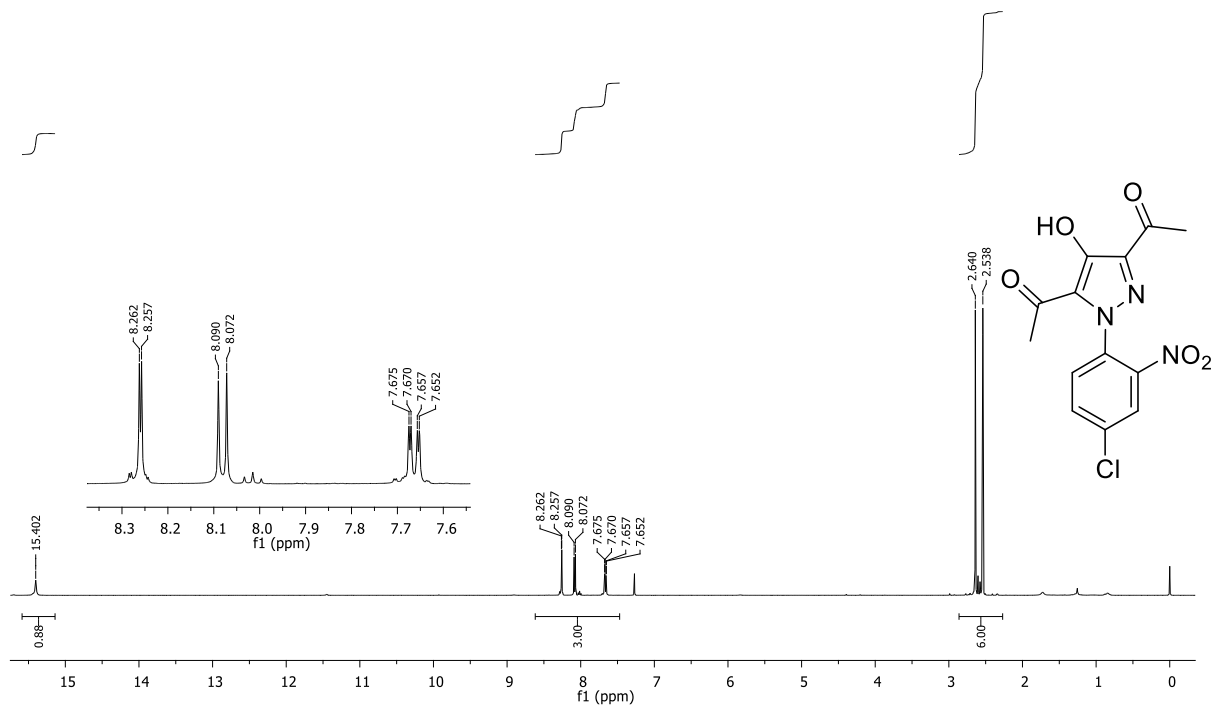
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **85**



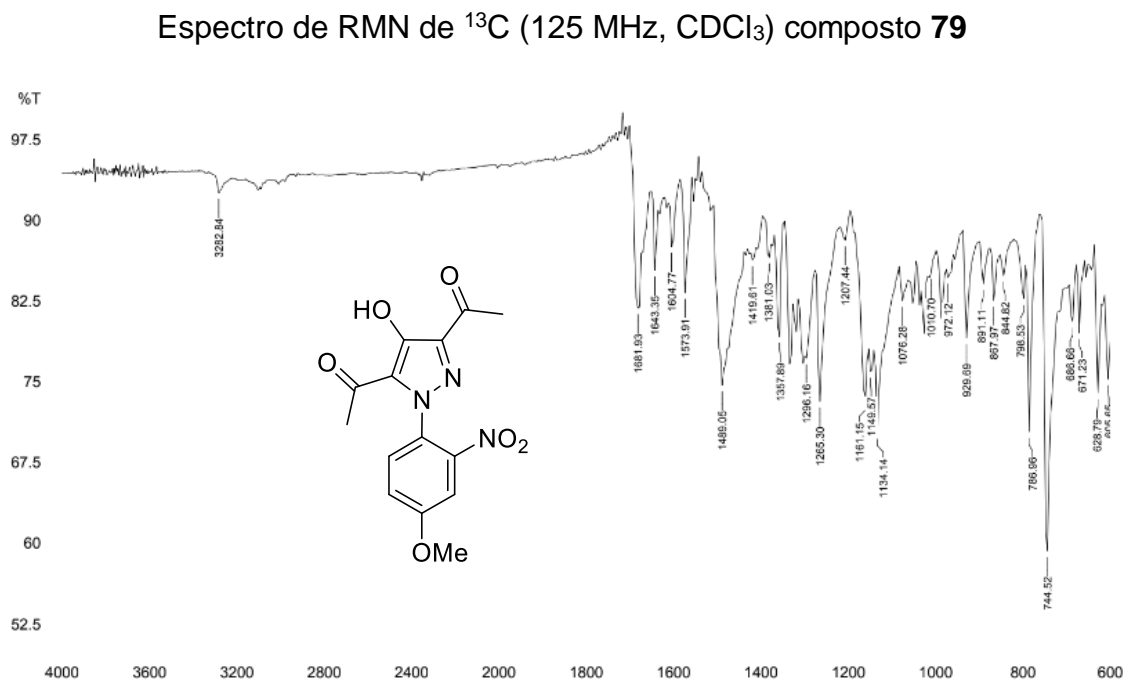
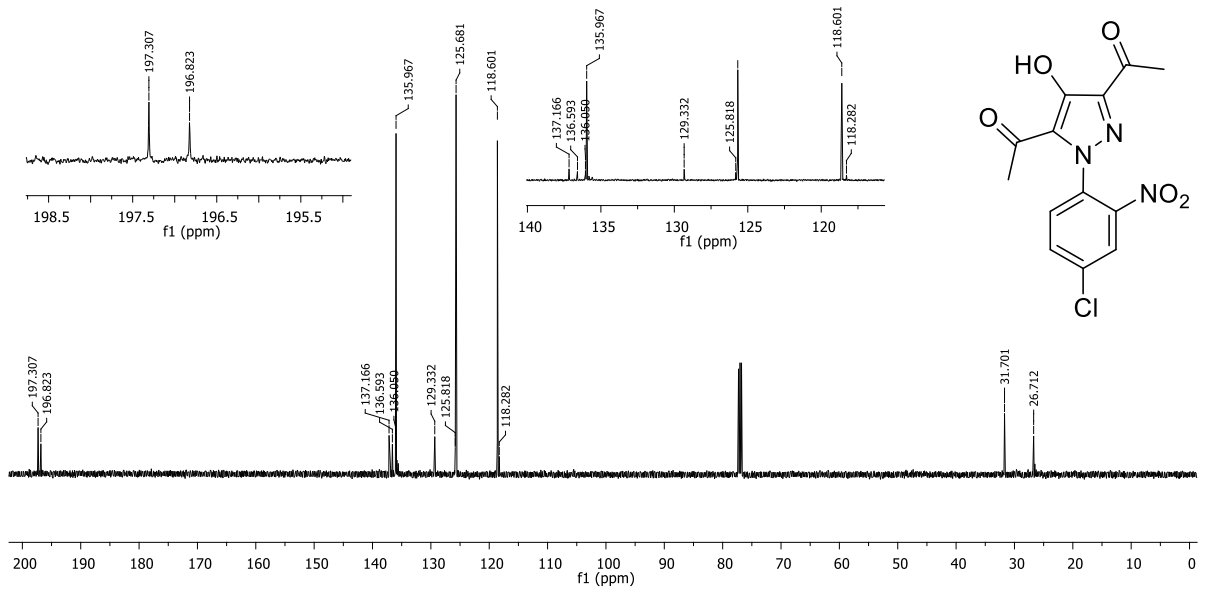
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **85**



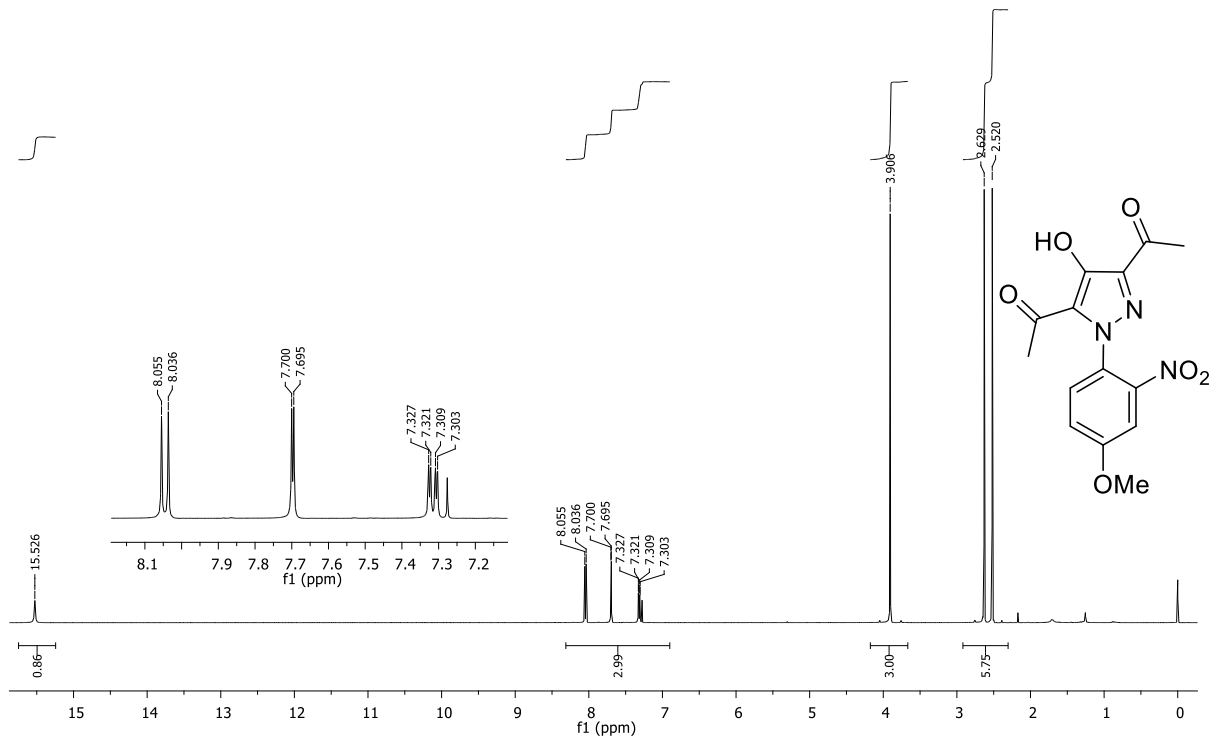
Espectro de infravermelho (KBr) composto **79**



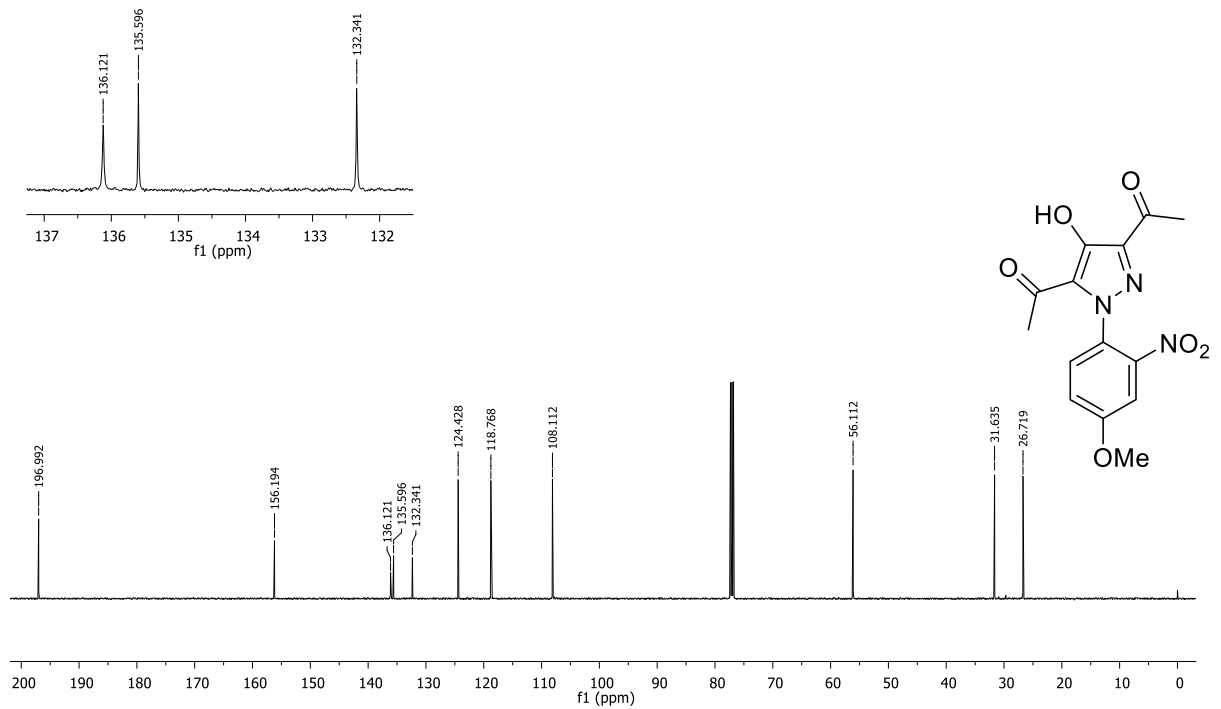
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **79**



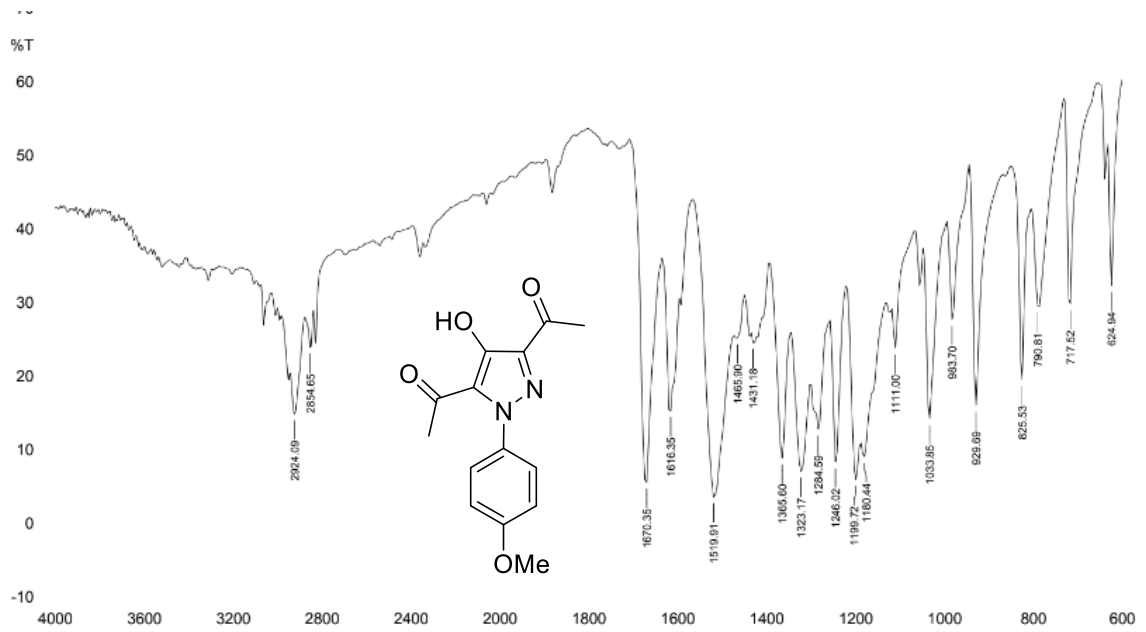




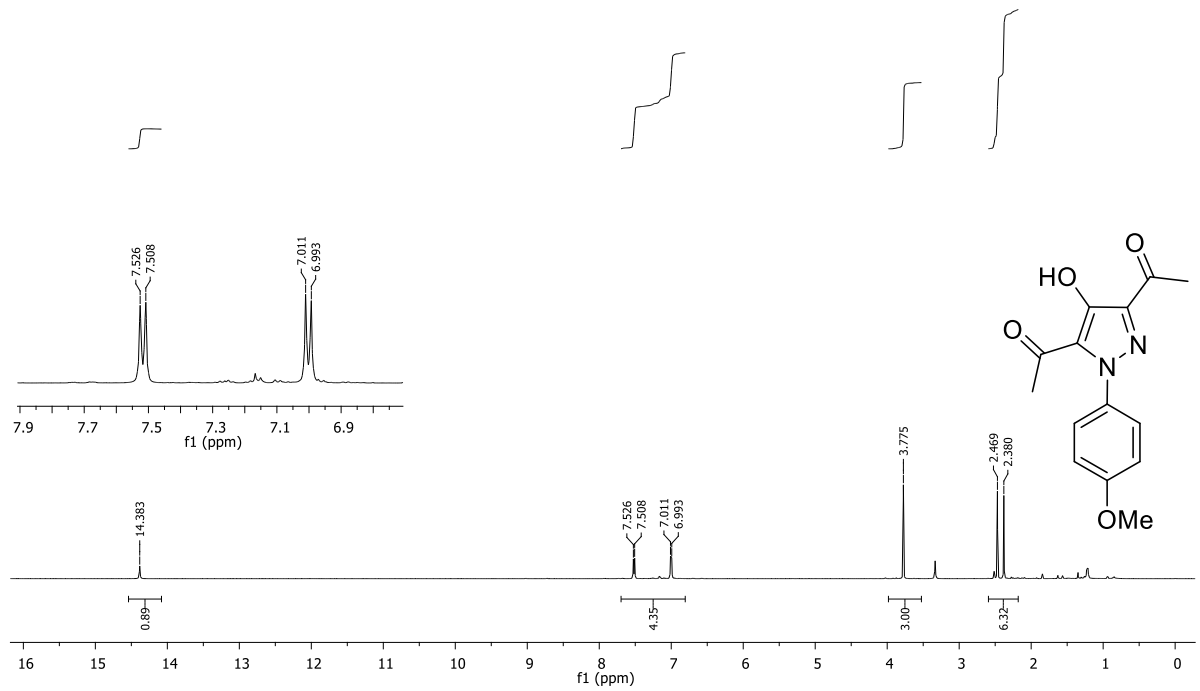
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **80**



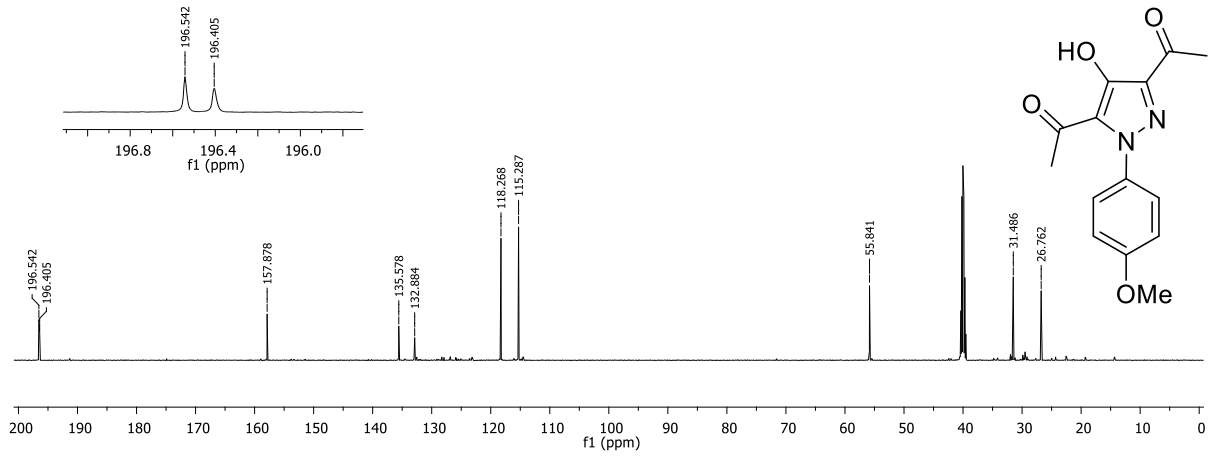
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **80**



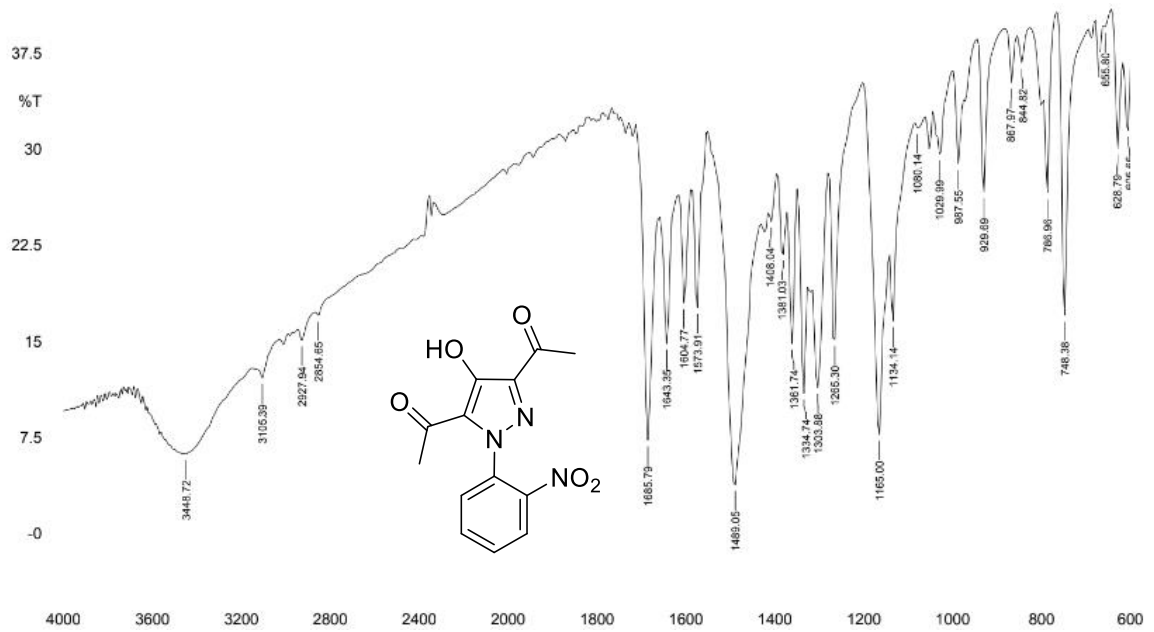
Espectro de infravermelho (KBr) composto **82**



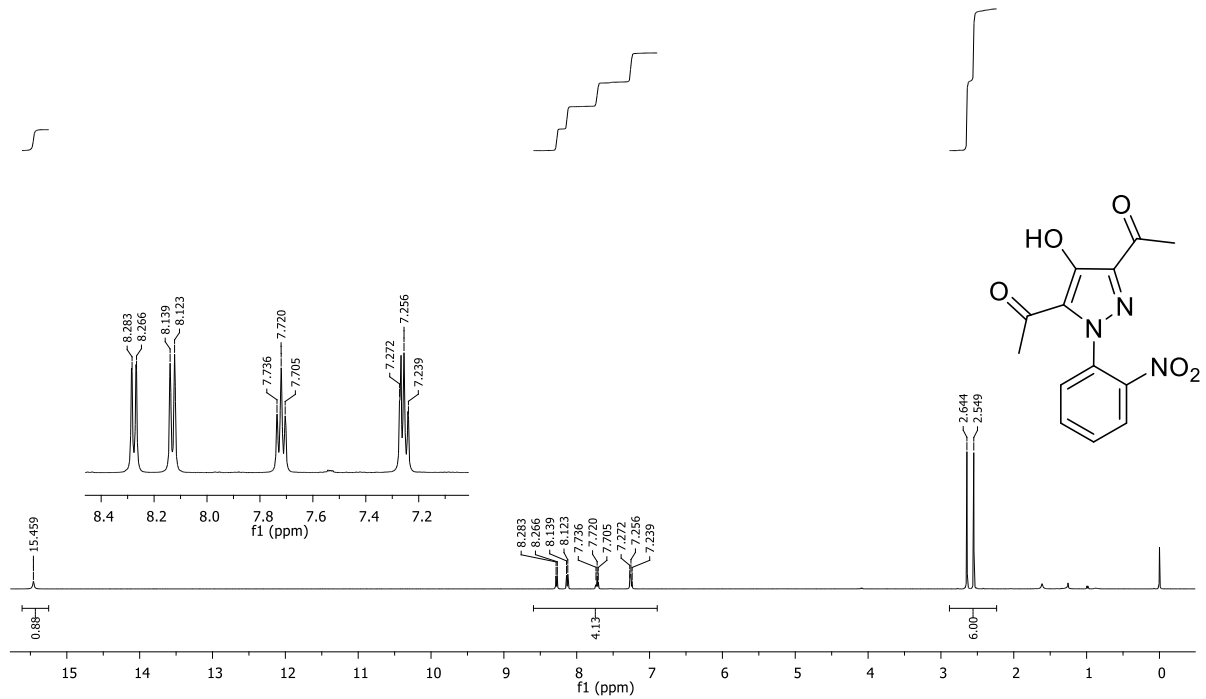
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) composto **82**



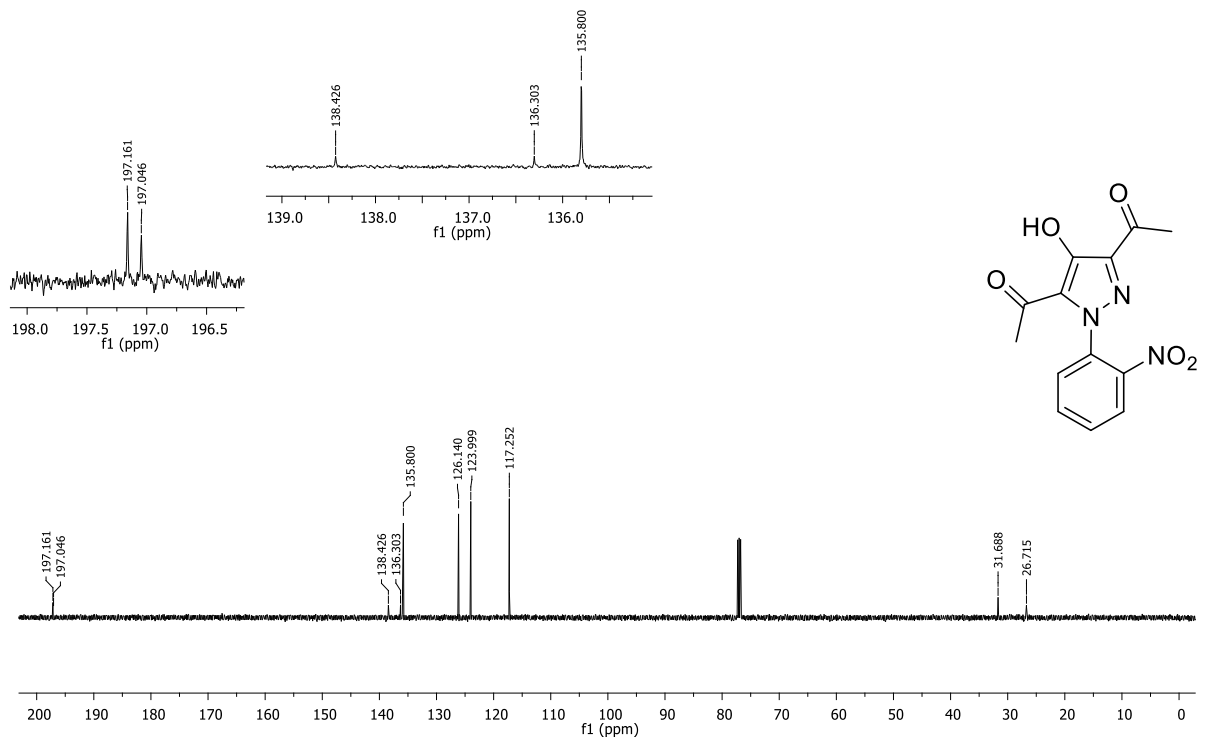
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) composto **82**



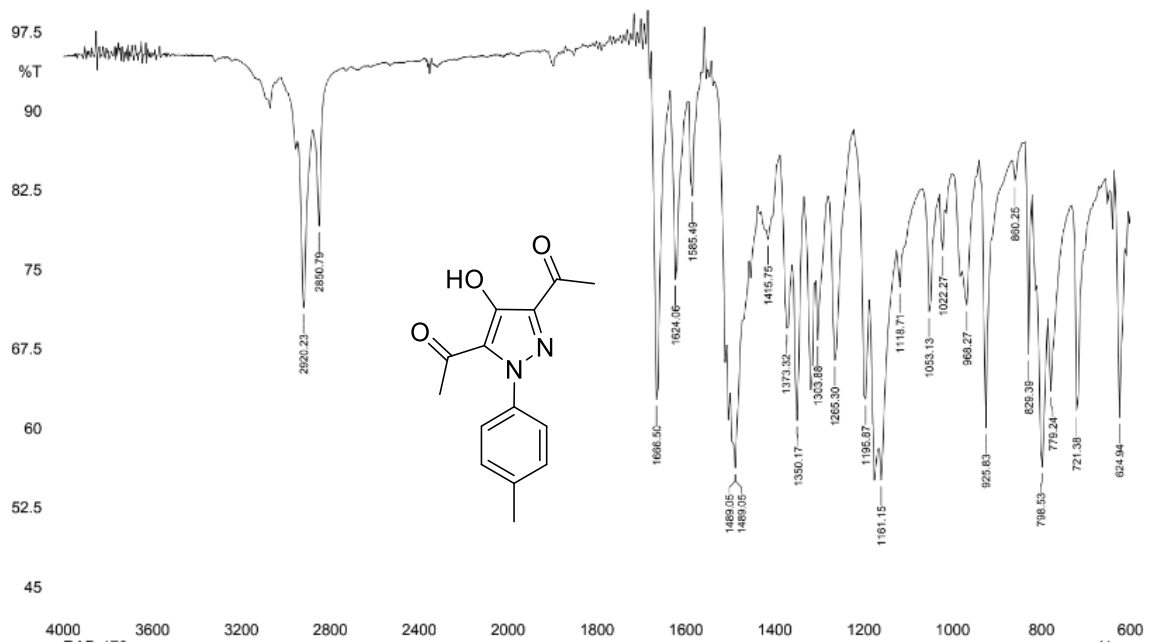
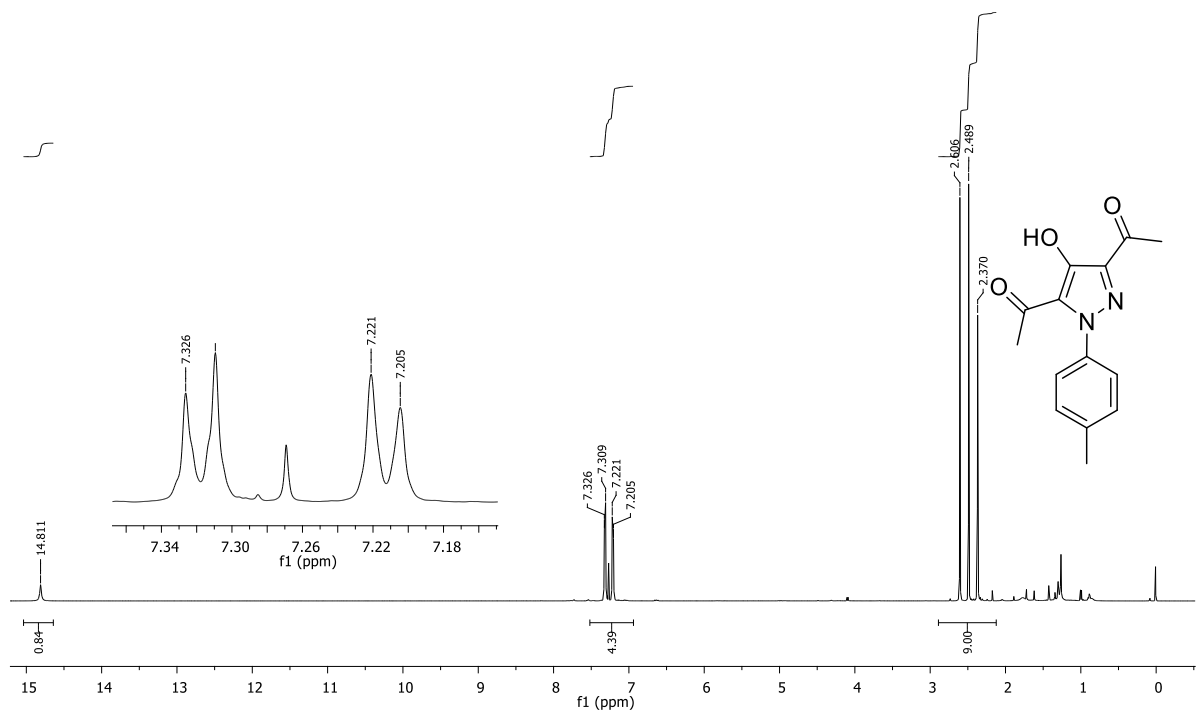
Espectro de infravermelho (KBr) composto **79**

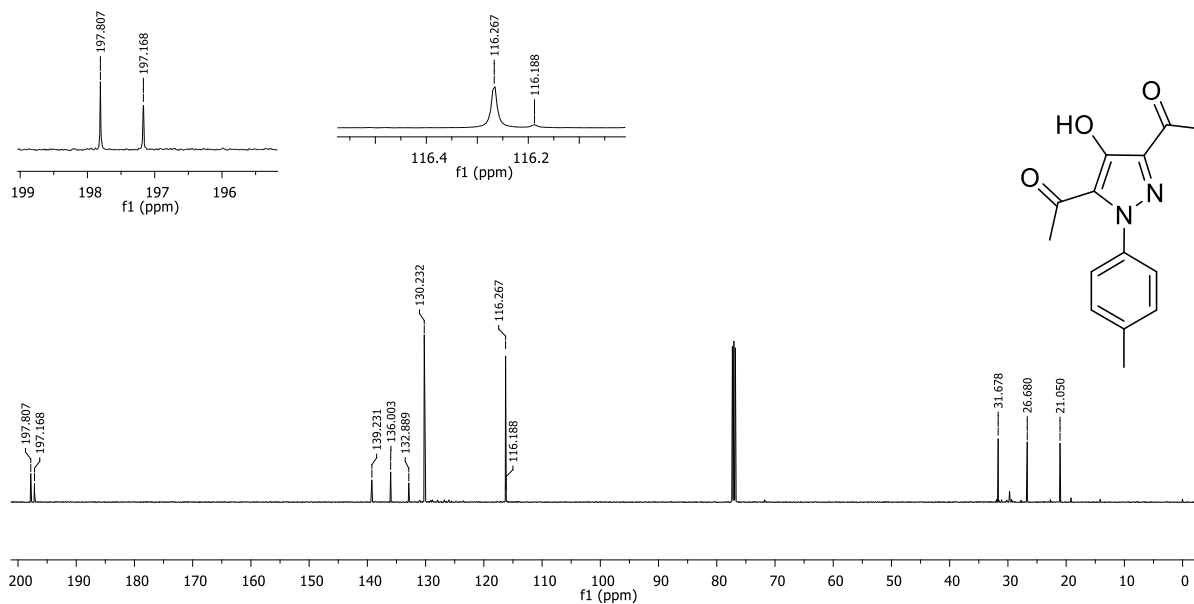


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **79**

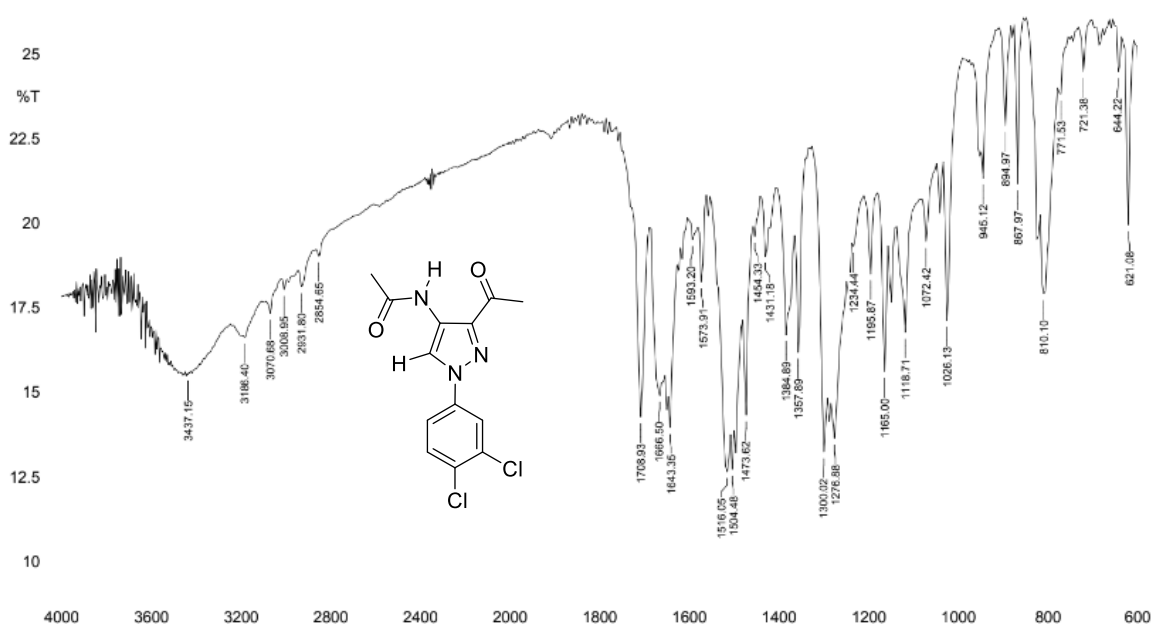


Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **79**

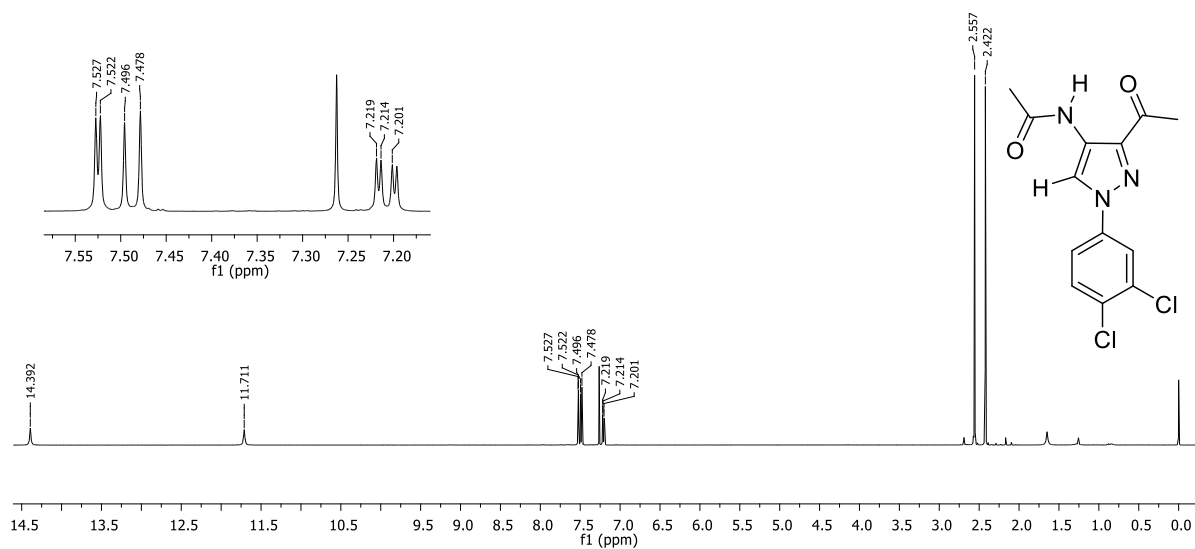
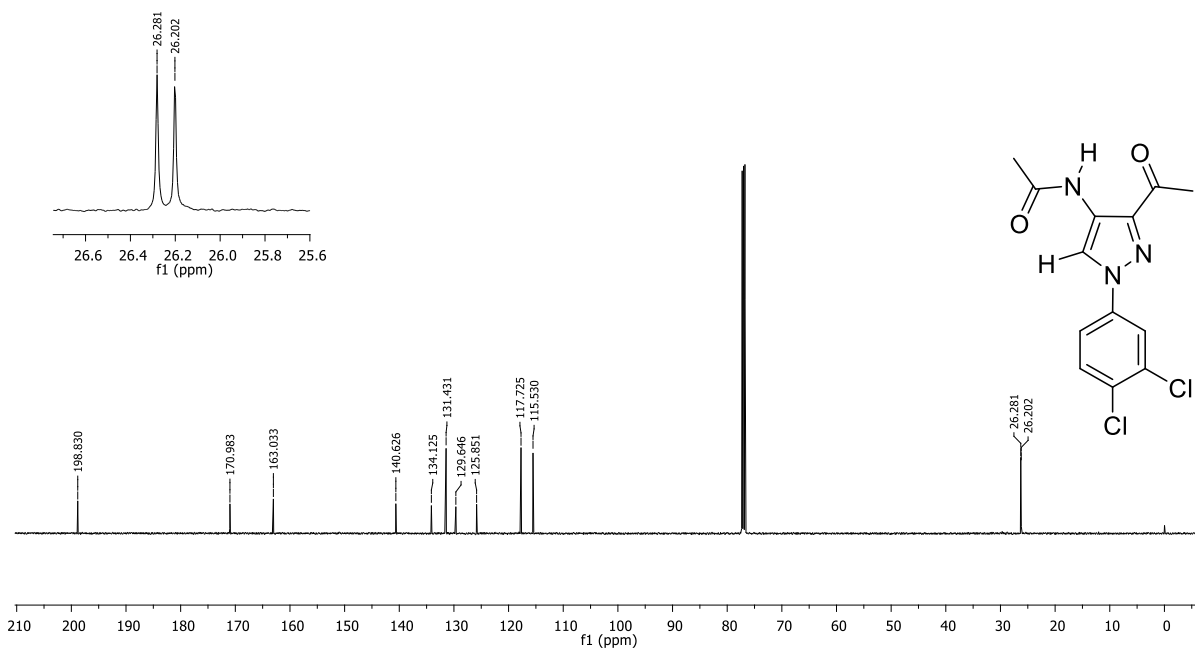
Espectro de infravermelho (KBr) composto **83**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **83**

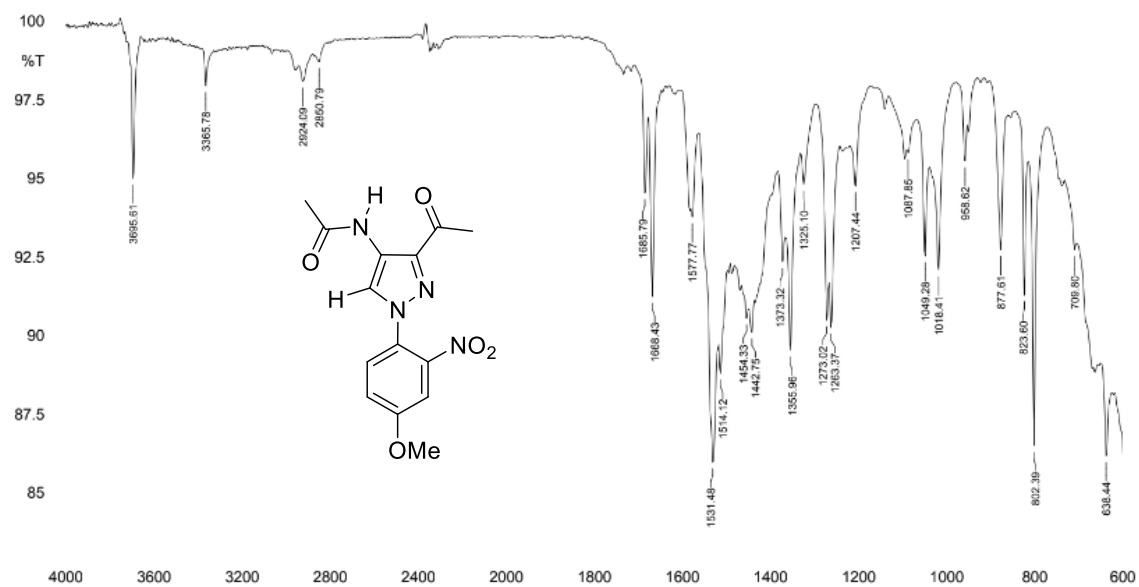
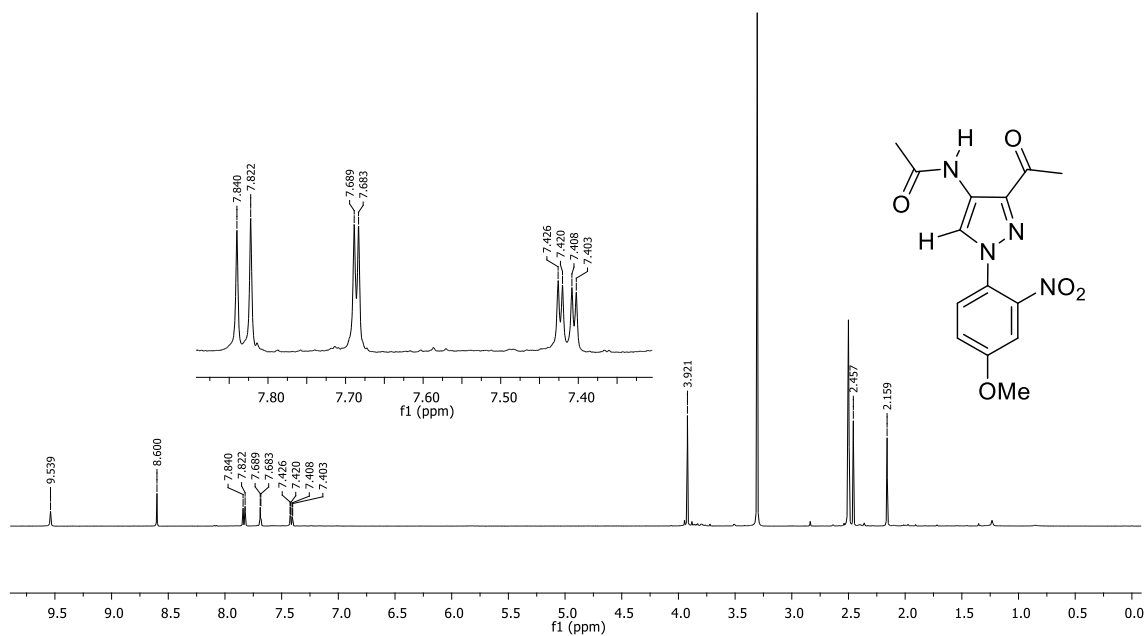


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **83**

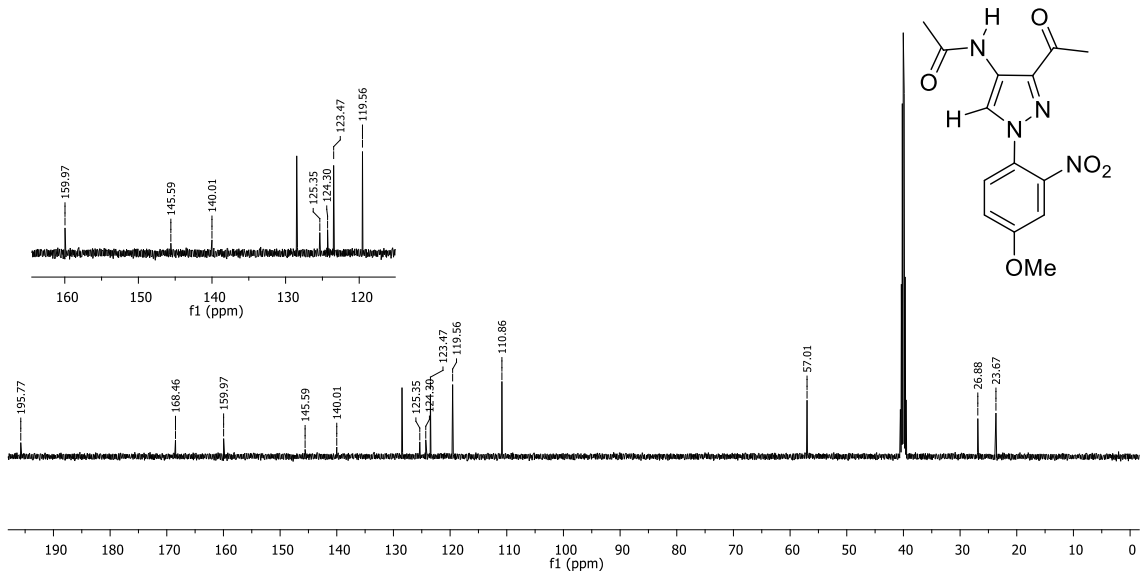
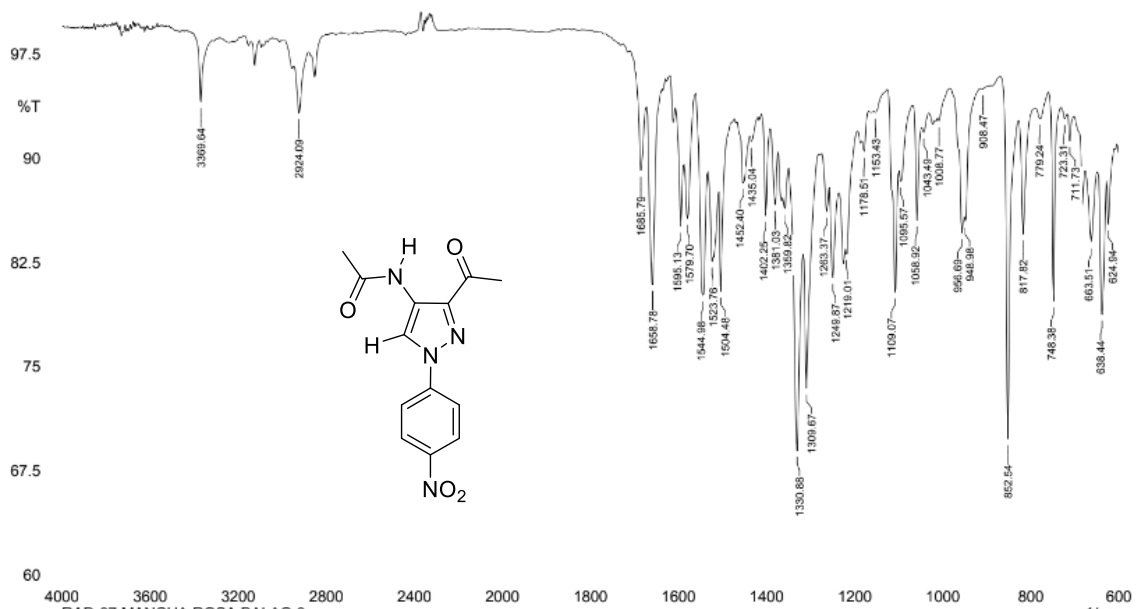


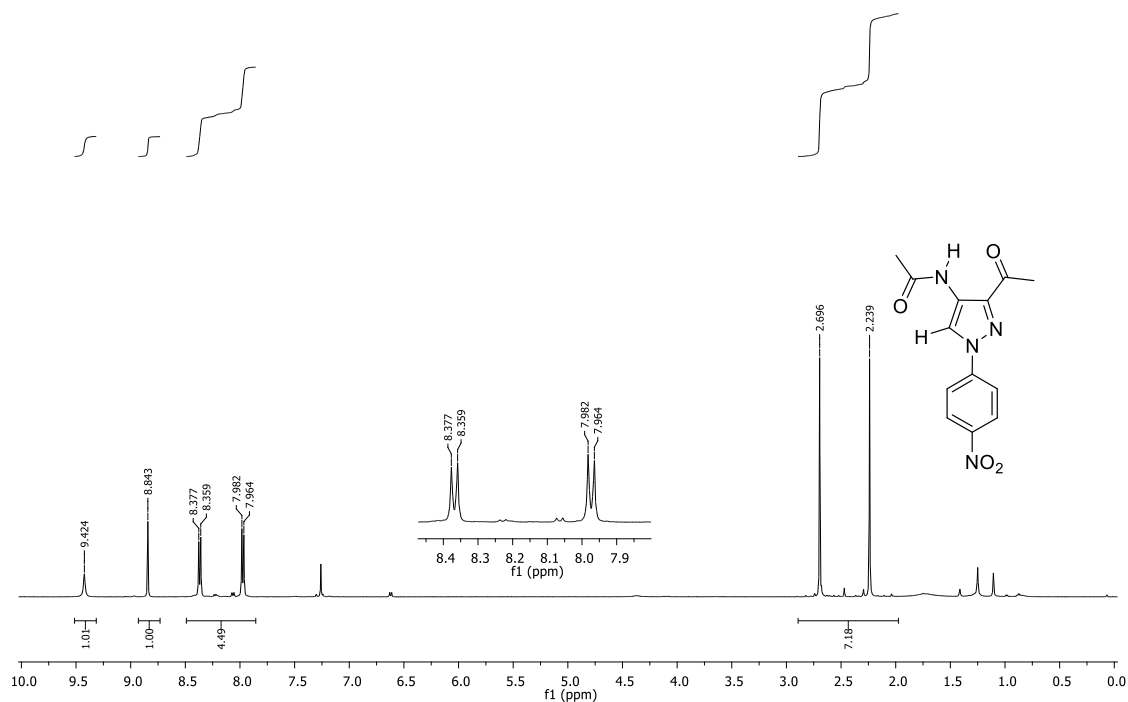
Espectro de infravermelho (KBr) composto **77**

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **77**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **77**

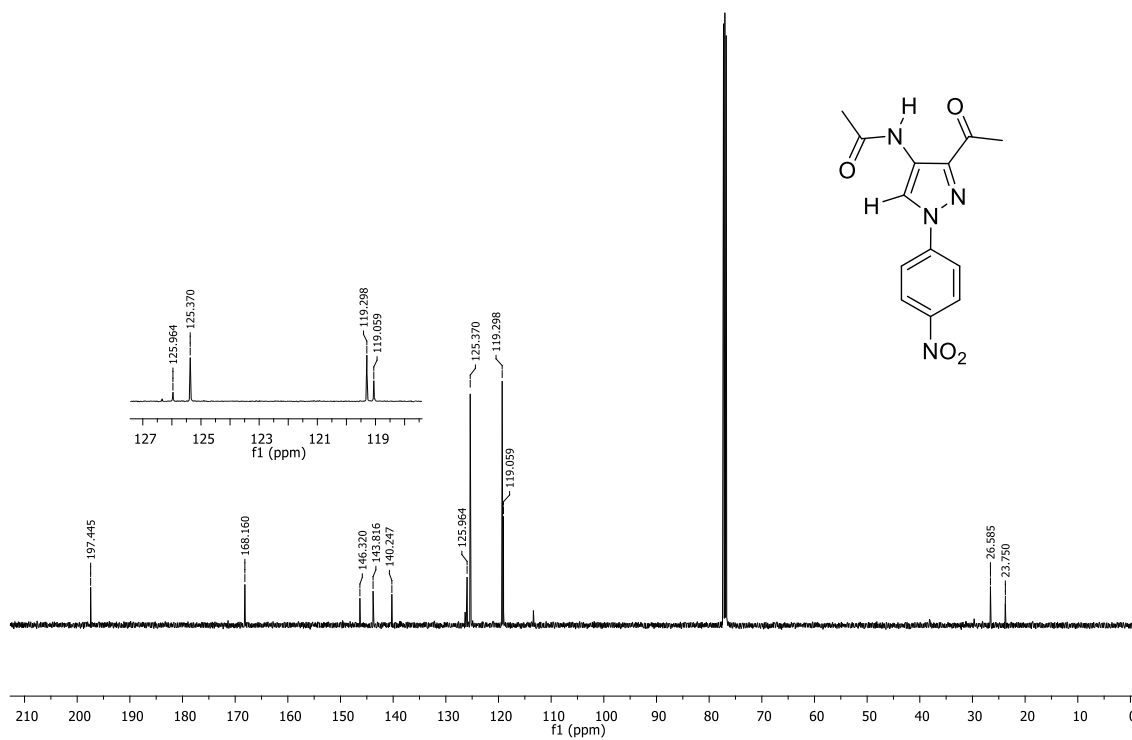
Espectro de infravermelho (ATR) composto **75**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) composto **75**



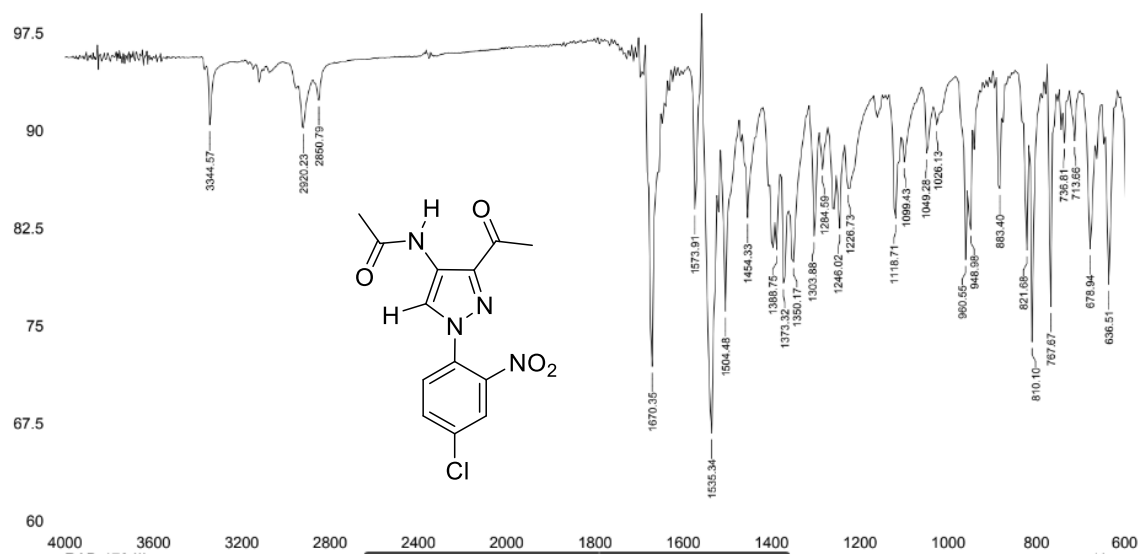
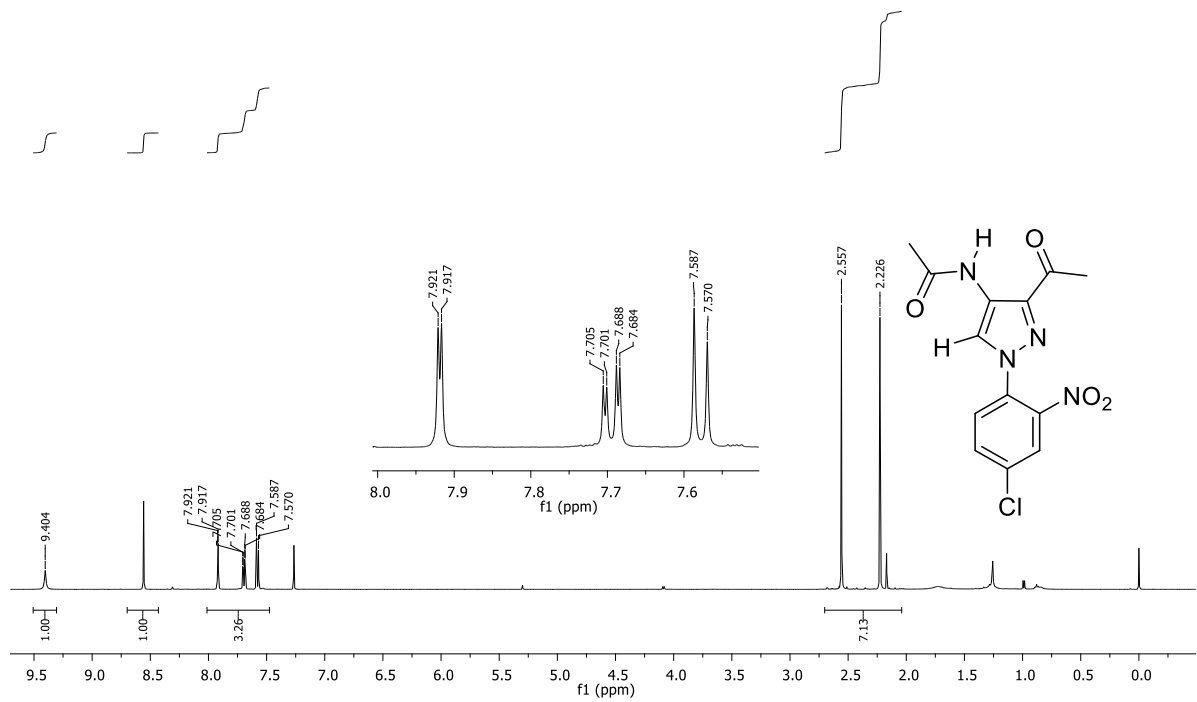
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO) composto **75**Espectro de infravermelho (ATR) composto **58**

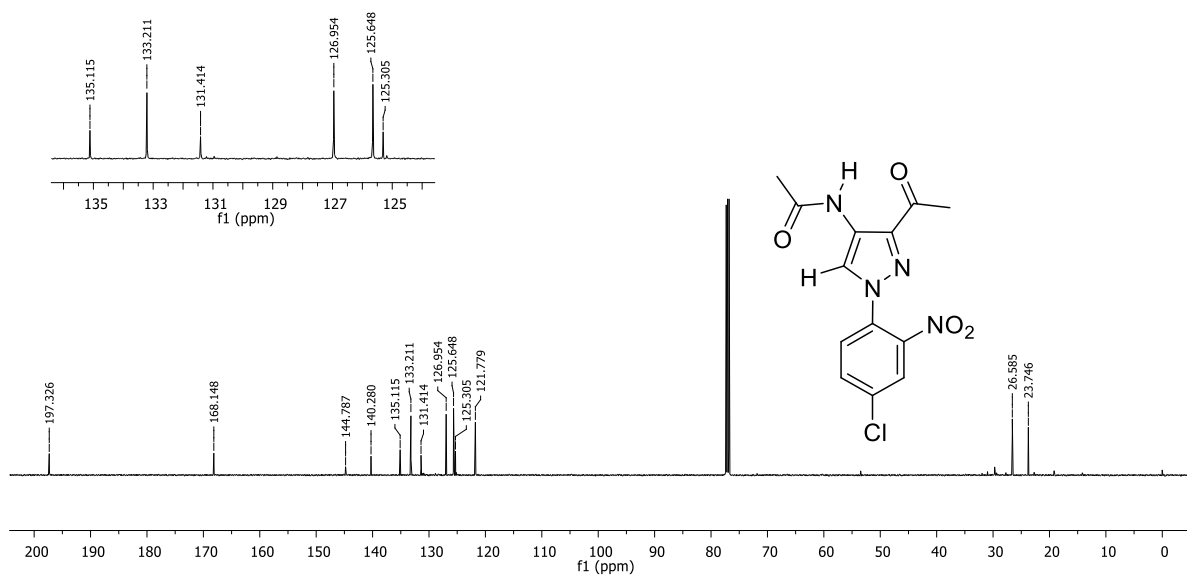


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **58**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **78**

Espectro de infravermelho (ATR) composto **78**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) composto **78**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) composto **78**