

CONTRIBUȚII LA STUDIUL OBȚINERII ȘI A PROPRIETĂȚILOR UNOR DERIVAȚI AI PIRAZOLILOR

Teză destinată obținerii
titlului științific de doctor inginer
la
Universitatea "Politehnica" din Timișoara
în domeniul CHIMIE
de către

Ing. Sabina Violeta Nițu

Conducător științific:
Referenți științifici:

prof.univ.dr. Carol Csunderlik
prof.univ.dr. Ioan Oprean
prof.univ.dr.ing. Dan Ciubotariu
conf.univ.dr.ing. Mihai Medeleanu

Ziua susținerii tezei: 25.11.2010

Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

- | | |
|------------------------|---|
| 1. Automatică | 7. Inginerie Electronică și Telecomunicații |
| 2. Chimie | 8. Inginerie Industrială |
| 3. Energetică | 9. Inginerie Mecanică |
| 4. Ingineria Chimică | 10. Știința Calculatoarelor |
| 5. Inginerie Civilă | 11. Știința și Ingineria Materialelor |
| 6. Inginerie Electrică | 12. Ingineria sistemelor |

Universitatea „Politehnica” din Timișoara a inițiat seriile de mai sus în scopul diseminării expertizei, cunoștințelor și rezultatelor cercetărilor întreprinse în cadrul școlii doctorale a universității. Seriile conțin, potrivit H.B.Ex.S Nr. 14 / 14.07.2006, tezele de doctorat susținute în universitate începând cu 1 octombrie 2006.

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2010

Această publicație este supusă prevederilor legii dreptului de autor. Multiplicarea acestei publicații, în mod integral sau în parte, traducerea, tipărirea, reutilizarea ilustrațiilor, expunerea, radiodifuzarea, reproducerea pe microfilme sau în orice altă formă este permisă numai cu respectarea prevederilor Legii române a dreptului de autor în vigoare și permisiunea pentru utilizare obținută în scris din partea Universității „Politehnica” din Timișoara. Toate încălcările acestor drepturi vor fi penalizate potrivit Legii române a drepturilor de autor.

România, 300159 Timișoara, Bd. Republicii 9,
tel. 0256 403823, fax. 0256 403221
e-mail: editura@edipol.upt.ro

Cuvânt înainte

Teza de doctorat "Contribuții la studiul obținerii și a proprietăților unor derivați ai pirazolilor" a fost elaborată pe parcursul stagiului de doctorat în cadrul Facultății de Chimie Industrială și Ingineria Mediului, Universitatea „Politehnica” din Timișoara.

În contextul în care inelul pirazolic este un element structural frecvent întâlnit în moleculele multor clase de compuși cu aplicații în domeniul coloranților, agrochimicalelor și a compușilor poliheterociclici utilizați în medicină și farmacie (agenți antivirali, inhibitori de creștere a tumorilor etc), în teză s-au realizat sinteze de astfel de compuși pornind de la aminopirazoli, prin diazotare, cuplare cu diverse componente de cuplare și ciclizare.

Doresc să-i mulțumesc d-lui prof. Dr. Chim. Carol Csunderlik, sub conducerea căruia am elaborat această teză, pentru sprijinul și competența îndrumare pe care mi le-a acordat .

Imi exprim considerația, față de față de membrii comisiei de doctorat, dl. președinte al comisiei, prof. dr. Lucian Rusnac, decanul Facultății de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara și domnii prof. dr. Ioan Oprean de la Universitatea Babeș-Bolyai din Cluj Napoca, prof. Dr. Dan Ciubotariu de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Timișoara și conf. Dr. Mihai Medeleanu de la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara.

Deosebite mulțumiri doresc să adresez d-lui ș.l. dr. Ing. Vasile Nicolae Bercean de la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara pentru ajutorul și sprijinul științific și moral pe care mi l-a acordat pe perioada elaborării acestei teze

Timișoara, noiembrie 2010

Sabina Violeta Nițu

Familiei mele

Nițu, Sabina Violeta

CONTRIBUȚII LA STUDIUL OBTINERII ȘI A PROPRIETĂȚILOR UNOR DERIVAȚI AI PIRAZOLILOR

Teze de doctorat ale UPT, Seria 2, Nr. 12, Editura Politehnica, 2010, 258 pagini, 120 figuri, 11 tabele.

ISSN: 1842-8444

ISBN: 978-606-554-215-0

Cuvinte cheie:

compuși poliheterociclici, pirazolone, derivați fenolici

Rezumat:

Aminoderivații pirazolici și sărurile de diazoniu obținute prin diazotarea acestora formează clase de compuși cu important potențial sintetic utilizați fiind în obținerea de compuși poliheterociclici de tipul pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazinelor sau pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinelor, care au dovedit activitate biologică remarcabilă. Mulți dintre acești compuși au efecte antiinflamatorii, anticonvulsivante, antitumorale, antihyperglicemice sau insecticide.

În această teză s-au realizat reacțiilor de cuplare dintre clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu și : o serie de compuși metilenici (disponibili comercial sau sintetizați în laborator), o serie de 5-pirazolone-3-mono-, respectiv 1,3-disubstituite sintetizate în laborator și respectiv o serie fenoli și derivați fenolici (disponibili ca atare sau sintetizați conform datelor din literatură).

S-a realizat deasemenea reacția dintre clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu și 1,7-dihidroxinaftalen și studiul posibilităților de obținere ale unor compuși poliheterociclici de tipul pirazolo[5,1-c]nafto[1,2-e][1,2,4]triazinelor. Au fost obținuți doi compuși poliheterociclici pornind de la sarea de diazoniu de mai sus și 2,7-dihidroxinaftalen: 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-e]pirazolo[1,5-c][1,2,4]triazina și 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-e]pirazolo[1,5-c] [1,2,4]triazina. S-a realizat studiul solvatocromic al produșilor intermediari și finali și a fost studiată influența pH-ului asupra spectrelor UV-VIS ale produșilor astfel obținuți.

Au fost realizate reacțiile de ciclizare ale hidrazonelor sintetizate obținându-se patru compuși noi din clasa pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazinelor.

CUPRINS

	Cuprins	5
	Introducere	8
I	Date de literatură	9
I.1.	Introducere	9
I.2.	Săruri de diazoniu heterociclice	12
I.2.1.	Diazotarea aminelor heteroaromatice	12
I.2.2.	Reacții de diazotare ale unor aminoazoli	15
I.2.3.	Săruri de diazoniu ale aminopirazolilor	17
I.3.	Reacția de cuplare a sărurilor de diazoniu heteroaromatice	20
I.3.1.	Noțiuni generale	20
I.3.2.	Reacții de azocuplare cu compuși hidroxilici aromatici	21
I.3.2.1.	Considerații asupra mecanismului	21
I.3.2.2.	Reacții de cuplare ale sărurilor de pirazolildiazoniu cu derivați hidroxilici aromatici	23
I.3.3.	Reacții de azocuplare cu compuși cu grupe metilen activ	25
I.3.3.1.	Compuși metilenici utilizați în reacții de cuplare cu săruri de diazoniu heteroaromatice	25
I.3.3.1.	Mecanismul reacției de cuplare cu compuși cu metilen activ	28
I.3.4.	Reactivitatea diazoderivaților heterociclici	30
I.3.5.	Tautomeria fenilhidrazonelor	31
I.3.6.	Reacții de azocuplare cu derivați pirazolonici	34
I.3.7.	Realizarea azocuplării	36
I.3.8.	Reacția Japp Klingemann	36
I.3.8.1.	Considerații teoretice asupra reacției Japp-Klingemann	36
I.3.8.2.	Realizarea reacției Japp-Klingemann	43
I.4.	Utilizarea sărurilor de 5-pirazolil-diazoniu în sinteza pirazolo [5,1-c][1,2,4] triazolilor	44
I.5.	Utilizarea sărurilor de 5-pirazolil-diazoniu în sinteza pirazolo [5,1-c][1,2,4] triazinelor	48
I.5.1.	Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β -cetoacizi	49
I.5.2.	Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β -cetoesteri	50
I.5.3.	Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β -cianoesteri, β -dinitrili și alți β -nitriloderivați	50
I.5.4.	Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu α -cloroderivați	56
I.5.5.	Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β -dicetone	60
I.5.6.	Sinteza pirazolo [5,1-c][1,2,4]triazinelor prin reacții de cicloadiție a sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu compuși cu dublă legătură	61
I.5.7.	Sinteze de benzo[1,2-e]-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazine și nafto-pirazolo-triazine	61
	Bibliografie	64
II	Contribuții originale	67
II.1	Obținerea clorurii de 1 <i>H</i> -4-etoxicarbonil-3-metil-5-aminopirazol-5-il diazoniu	67
II.1.1.	Introducere	67
II.1.2.	Diazotarea clorhidratului 1 <i>H</i> -3-metil-4-etoxicarbonil-5-amino pirazolului	67
II.2.	Reacții de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși cu grupe metilen activ	68
II.2.1.	Introducere	68

II.2.2.	Prezentarea rezultatelor	69
II.2.3.	Rezultate și discuții	84
II.2.4.	Concluzii	94
II.3.	Reacții de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 5-pirazolone-3-substituite și -1,3-disubstituite	96
II.3.1.	Introducere	96
II.3.2.	Prezentarea rezultatelor	96
II.3.3.	Rezultate și discuții	102
II.3.4.	Concluzii	114
II.4.	Reacții de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși aromatici (fenoli, derivați fenolici și naftoli)	115
II.4.1.	Introducere	115
II.4.2.	Reacții de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu fenoli și derivați fenolici	116
II.4.2.1.	Prezentarea rezultatelor	116
II.4.2.1.1	Sinteza componentelor de cuplare fenolice	117
II.4.2.1.2	Realizarea reacțiilor de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu fenoli și derivați fenolici	119
II.4.2.2.	Rezultate și discuții	133
II.4.2.3.	Concluzii	142
II.4.3.	Încercări de obținere a unor naftaleno[1,2- <i>e</i>]pirazolo[5,1- <i>c</i>][1,2,4]triazine	144
II.4.3.1.	Introducere	144
II.4.3.2.	Rezultate și discuții	146
II.4.3.3.	Caracteristici spectroscopice și de tautomerism	150
II.4.3.3.1	Influența naturii solventului asupra spectrelor UV-VIS	151
II.4.3.3.2	Influența acizilor și bazelor asupra spectrelor UV-VIS	153
II.4.3.4.	Concluzii	155
II.5.	Sinteze de pirazolo[5,1- <i>c</i>]benzo[1,2,4]triazine, prin reacții de ciclizare a compușilor pirazol-5-il-azo-fenolici sintetizați	156
II.5.1.	Introducere	156
II.5.2.	Rezultate și discuții	156
II.5.3.	Concluzii	158
II.6.	Sinteze de pirazolo[5,1- <i>c</i>][1,2,4]triazine, prin reacții de ciclizare ale hidrazonelor sintetizate	160
II.6.1.	Introducere	160
II.6.2.	Rezultate și discuții	161
II.6.3.	Concluzii	168
III.	Parte experimentală	169
III.1.	Tehnici analitice	169
III.2.	Reacții de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși cu grupe metilen activ	170
III.3	Sintezele compușilor metilenici utilizați ca și componente de cuplare	178
III.4.	Reacții de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu 5-pirazolone	176
III.5.	Compuși 1- <i>H</i> -4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-fenolici	178
III.6.	Sinteza componentelor de cuplare fenolice	186
III.7.	Reacții de cuplare a clorurii de 1 <i>H</i> -4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu naftoli	188
III.8.	Reacții de ciclizare ale compușilor pirazol-5-il-azo-fenolici	191
III.9.	Reacții de ciclizare ale hidrazonelor la pirazolo[5,1- <i>c</i>][1,2,4]triazine	192

IV.	Concluzii	195
	Bibliografie	198
	Anexă	200
	Lista compușilor sintetizați	251
	Lista de lucrări	256

Introducere

Aminopirazolii au multiple utilizări ca atare (agenți de complexare în chimia compușilor metal-organici) și constituie puncte de plecare pentru sinteze de diverși coloranți azoici, produse farmaceutice și agrochimicale.

Aminoderivații pirazolici și sărurile de diazoniu obținute prin diazotarea acestora formează clase de compuși cu important potențial sintetic utilizați fiind în obținerea de compuși poliheterociclici, pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazine sau pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazine, care au dovedit activitate biologică remarcabilă. Mulți dintre acești compuși prezintă activitate antiinflamatorie, anticonvulsivantă, antitumorală, antihiperglicemiantă sau insecticidă.

Prin reacția de cuplare a sărurilor de diazoniu ale aminopirazolilor cu compuși metilenici urmată de ciclizarea produșilor de cuplare se pot obține pirazolo-triazine sau pirazolo-triazoli. Datele din literatură referitoare la acest domeniu sunt relativ puține și uneori contradictorii. Deasemenea, o categorie de compuși policiclici mai puțin studiați, din clasa pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazinelor, o reprezintă pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinele, respectiv pirazolo[5,1-c] nafto[1,2-e][1,2,4]triazinele.

În consecință, scopul tezei l-a constituit:

- studiul reacțiilor de cuplare ale clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși metilenici

- obținerea unor pirazol-5-il-azo-pirazol-5-one, prin cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu 5-pirazolone-3-mono-, respectiv 1,3-disubstituite

- studiul reacțiilor clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu fenoli și derivați fenolici și naftolici

- încercări de obținere ale unor pirazolo[5,1-c]triazine, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli, pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazine și pirazolo[5,1-c]nafto[1,2-e][1,2,4]triazine prin ciclizarea compușilor sintetizați.

Etapele prin care am urmărit realizarea scopului propus sunt:

- obținerea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu

- realizarea reacțiilor de cuplare dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu și o serie de compuși metilenici (disponibili comercial sau sintetizați în laborator)

- sinteza unei serii de 5-pirazolone-3-mono-, respectiv 1,3-disubstituite

- realizarea reacțiilor de cuplare dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu și pirazolonele sintetizate.

- realizarea reacțiilor de cuplare dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu și fenoli și derivați fenolici (disponibili ca atare sau sintetizați conform datelor din literatură) precum și studiul diverșilor substituenți asupra reacțiilor.

- realizarea reacției dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu și 1,7-dihidroxi-naftalen și studiul posibilităților de obținere ale unor compuși poliheterociclici de tipul pirazolo[5,1-c]nafto[1,2-e][1,2,4]triazinelor, precum și studiul solvatocromic al produșilor intermediari și finali.

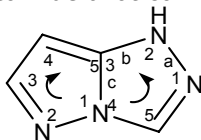
I. Date de literatură

I.1. Introducere

Inelul pirazolic este un element structural prezent în moleculele multor produse farmaceutice datorită importante sale activități biologice și a preparării relativ ușoare. Astfel, mulți derivați pirazolici prezintă importantă activitate anxiolitică, antiinflamatoare, antimicrobiană [1].

Aminopirazolii sunt derivați ai pirazolilor care se bucură de un larg interes datorită multiplelor utilizări ca liganzi în chimia compușilor metalo-organici, agenți de complexare, reactivi cu valoare sintetică pentru noi clase de compuși heterociclici policondenșați de tipul pirazolo-triazinelor și pirazolo-triazolilor, care la rândul lor prezintă acțiune biologică datorită căreia sunt utilizați în medicină și agricultură [2,3,4,5,6,7](schema 1).

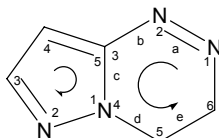
Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii (**I**) sunt compuși heterociclici cu nucleu pentaatomic condensate având un atom de azot comun [8].



(I)

Regulile actuale de nomenclatură ale acestor compuși stabilesc ordinea de numerotare a atomilor nucleului pirazolic, astfel încât heteroatomilor să le corespundă numere minime. În nucleul de bază, triazolic, legăturilor li se atribuie litere în ordine alfabetică, începând cu litera a, pentru legătura în care este implicat atomul de azot cu numărul 1 și mergând în sens opus celui de numerotare a atomilor din ciclul pirazolic. Astfel, în denumire, notația [5,1-c] indică faptul că legătura comună celor două nucleu este cea dintre atomii 1 și 5 din nucleul pirazolic și notată cu c în nucleul triazolic. În cea de-a doua paranteză [1,2,4] se indică pozițiile atomilor de azot din ciclul triazolic, atomi care se numerează astfel încât suma cifrelor cu care sunt notați heteroatomii să fie minimă [3].

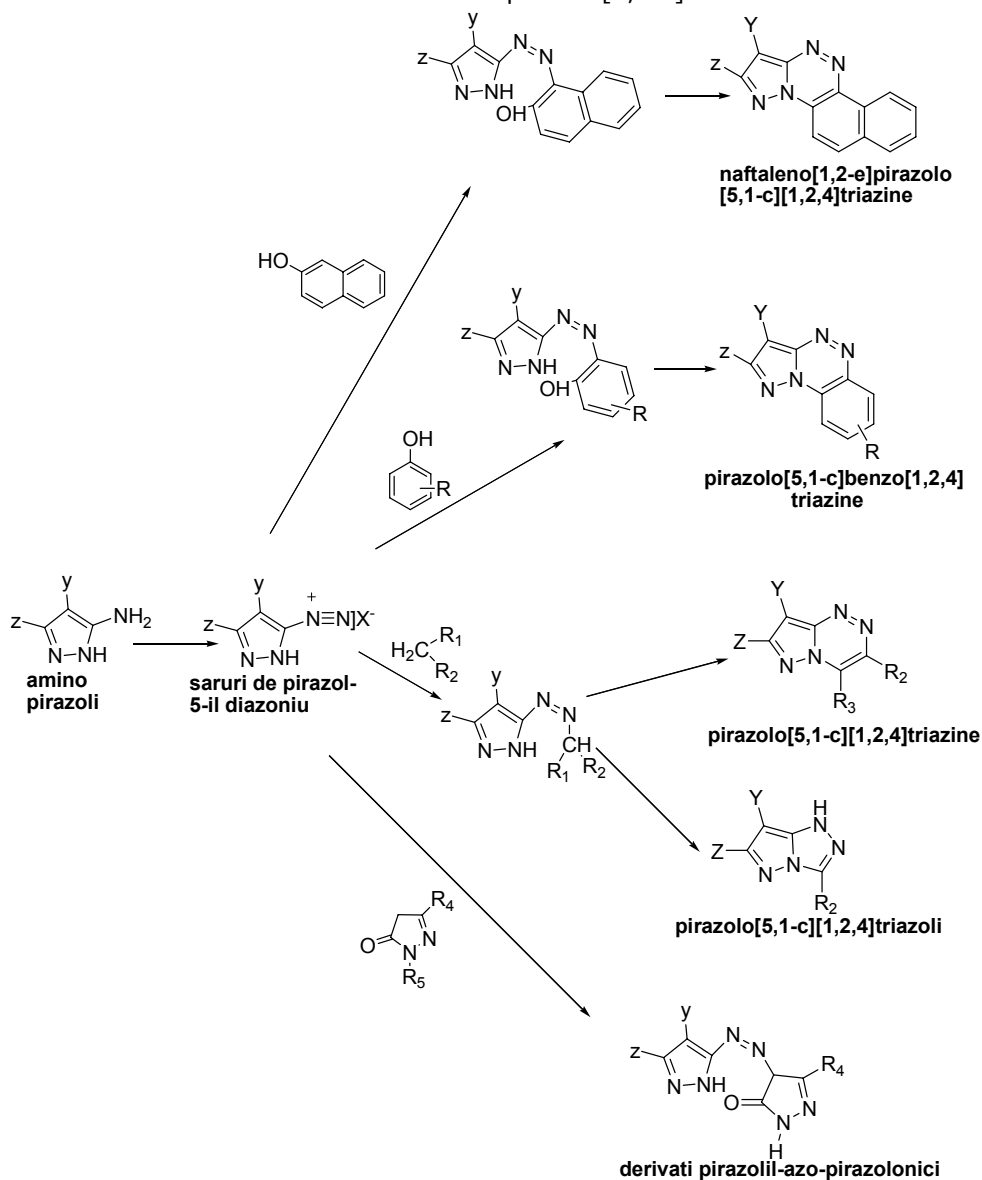
Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinele (**II**), sunt compuși heterociclici cu molecula formată dintr-un nucleu pirazolic și unul triazinic, condensate, având un atom de azot comun, cu formula :



(II)

Denumirea acestora se face pe baza regulilor specificate mai sus. Astfel, atomii ciclului pirazolic și respectiv triazinic se numerează în sensuri opuse, în așa fel,

Încât atomilor de azot să le corespundă cele mai mici numere. Numerotarea se începe întotdeauna de la un heteroatom. Între denumirile celor două heterocicluri, în paranteze drepte se specifică legătura comună indicând poziția acestuia prin numerele atomilor între care se găsește în ciclul pirazolic și respectiv prin litera ce îi corespunde în ciclul triazinic, respectiv în cea de-a doua paranteză pozițiile atomilor de azot în ciclul triazinic. Dacă atomii de azot ocupă pozițiile 1,3 și 5 acestea pot să nu fie specificate și să se folosească litera s care indică o distribuție simetrică a heteroatomilor. O astfel de denumire ar fi: pirazolo[5,1-c]-s-triazina.



schema 1

În unele surse bibliografice pirazolotriazinele care nu au o distribuție simetrică a atomilor de azot în nucleul triazinic se denumesc folosind prefixul "as" care ar sugera așezarea asimetrică a heteroatomilor (ex: pirazolo[5,1-c]-as-triazina), dar această denumire nu este suficient de exactă putând da naștere la confuzii în ceea ce privește așezarea atomilor de azot în inelul triazinic și din acest motiv trebuie evitată [9,10].

Activitatea biologică și efectele terapeutice ale pirazolilor condensați au motivat studiile unor cercetători în domeniul acestei clase de compuși [11,12,4,13,14].

Pirazolo-triazinele au activitate anticonvulsivantă fiind utilizate în prepararea medicamentelor pentru tratamentul diverselor forme de epilepsie¹⁶. Pirazolo[1,5][1,2,4]triazinele prezintă potențial ca inhibitori de creștere ai tumorilor și ca inhibitori ai virusului hepatitei C [17].

Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii sunt activi împotriva unor bacterii și fungi, având deasemenea avantajul unei toxicități reduse [18]. Numărul articolelor din literatura de specialitate referitoare la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli este redus, majoritatea informațiilor găsindu-se în brevete. Acestea sunt relevante pentru importanța lor practică în industria materialelor fotosensibile, ca formatori de culoare [19,20,21,22], la fabricarea tonerelor și cernelurilor colorate precum și a vopselelor pentru fibre proteice [23,24,25].

Sărurile de diazoniu rezultate prin diazotarea aminelor heterociclice corespunzătoare constituie precursori importanți pentru obținerea pirazolotriazolilor și a pirazolotriazinei. Grupa diazoniu legată de un nucleu heterociclic constituie un agent electrofil suficient de reactiv pentru a da reacții de cuplare cu compuși cu metilen sau metinil activ. În urma cuplării rezultă hidrazone care pot închide un ciclu triazinic prin reacția grupelor funcționale activatoare prezente în molecula cuplantei, (carbonil, alcoxycarbonil, nitril) cu grupa –NH – a heterociclicului pirazolic din sarea de diazoniu. Astfel, prin reacții de cuplare cu compuși cu metilen activ, derivați ai fenolului sau derivați pirazonici se obțin compuși intermediari, de tip hidrazonic, care ulterior pot fi ciclizați, așa cum se va arăta în continuare la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli sau pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine [5,26].

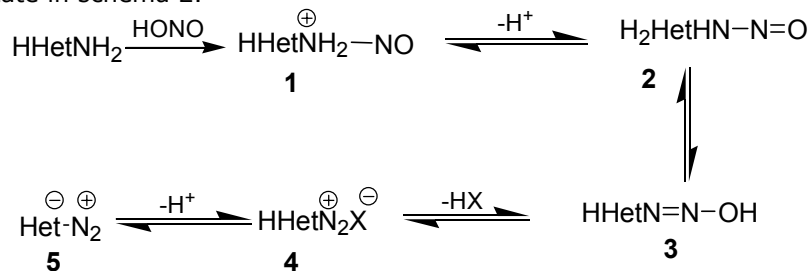
I.2. Săruri de diazoniu heterociclice

Sărurile de diazoniu heterociclice reprezintă o clasă de compuși cu potențial sintetic conferit de reactivitatea pe care o au ca agenți electrofili. Ele sunt precursori importanți în sinteza pirazolo[5,1-*c*]-as-triazinelor și a pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazolilor, motiv pentru care atenția cercetătorilor față de acestea a crescut încă din secolul trecut.

I.2.1. Diazotarea aminelor heteroaromatice

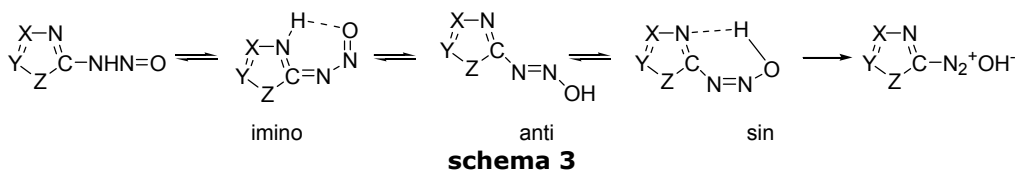
Diazotarea aminelor heteroaromatice a fost relativ puțin studiată și puține date sunt disponibile, în ciuda creșterii interesului pentru vopsele disperse pe bază de compuși diazoici heterociclici. Literatura nu menționează prea multe informații despre metodele de diazotare ale aminelor heterociclice, iar randamentele sunt în parte mici [27,28]. Cele mai multe informații sunt prezentate de Butler într-un review [29].

Echilibrele implicate în procesul de diazotare al aminelor heteroaromatice sunt prezentate în schema 2.

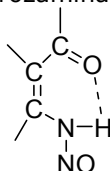


schema 2

Dificultățile care apar, sunt datorate în parte protonării inelului heterociclic, (în cazul în care acesta conține atomi de N), ceea ce scade nucleofilicitatea grupei aminice primare, precum și faptului că, spre deosebire de cazul aminelor aromatice propriu-zise, nu decurge complet, ci se stabilește un echilibru între amina heteroaromatică și ionul de diazoniu. Studii cinetice ale diazotării aminelor aromatice la acidități mari, în soluții de acid percloric 6,5M au demonstrat că etapa determinantă de viteză este reprezentată de atacul inițial al agentului de nitrozare asupra aminei protonate urmat de pierderea protonului din grupa NH_3^+ și migrarea agentului de nitrozare la azotul aminic. În cazul aminelor heteroaromatice, nitrozoaminele sunt relativ stabile, cu condiția ca soluția să nu fie foarte acidă. Datorită stabilității mai mari a nitrozaminelor primare heterociclice, comparativ cu a celor carbociclice, acestea au putut fi izolate direct din mediul de reacție, dovedind astfel faptul că acestea sunt intermediari în procesul de diazotare. Teoretic, nitrozaminele pot exista în oricare dintre formele tautomere prezentate în schema 3. Forma imino a fost exclusă de către toți cercetătorii care au izolat nitrozamine. În general, nitrozaminele prezintă absorbții la cca. $1500\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$ și respectiv la 2220 cm^{-1} , similar oximelor.



Substituenții atrăgători de electroni și inelele heterociclice atrăgătoare de electroni au acțiune stabilizatoare asupra nitrozoaminelor, probabil prin rezonanță. Această stabilizare este ilustrată și de observația că nitrozoaminele sunt omniprezente pentru azolii superiori. Prezența protonilor labili pe inelul heterociclic pare să favorizeze formele diazo în defavoarea nitrozaminelor. Cu mici excepții, nitrozaminele primare izolate au grupa nitrozamină legată direct de o unitate structurală $>C=N$. Atunci când grupa nitrozamină este legată de o unitate structurală $>C=C<$, carbonul din poziția α are un substituent capabil să stabilească legături de hidrogen, care stabilizează nitrozamina [29].

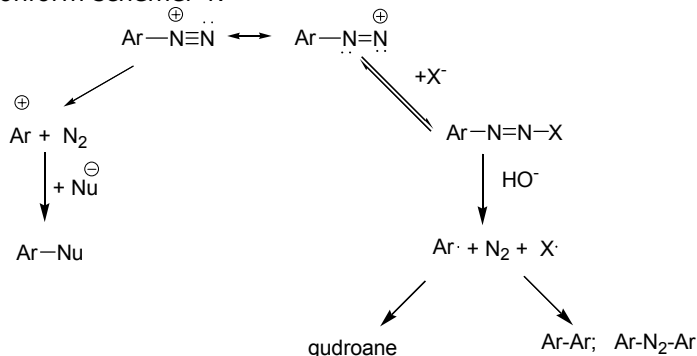


Condițiile de diazotare pot favoriza fie formarea nitrozaminei, fie pe cea a sării de diazoniu. Aciditatea mediului, în special, pare a fi hotărâtoare. Nitrozaminele sunt favorizate de acidități mai slabe, în timp ce acizii tari favorizează formarea sării de diazoniu. Izolarea nitrozaminelor primare stopează echilibrul diazotării la un punct anterior formării sării de diazoniu. Dacă izomeria deja stabilită pentru amine carbociclice primare se aplică și în cazul celor heterociclice, atunci un punct probabil de intrerupere a secvenței este stabilizarea sin diazohidroxidului prin legături intramoleculare de hidrogen. Protonii labili (prin tautomerie anulară) întrerup această stabilizare, permițând astfel formarea sării de diazoniu. Acizii tari, prin protonarea nu doar a părții nitrozaminice, dar și a azotului din heterociclu ar trebui să împiedice această stabilizare și să favorizeze formarea sării de diazoniu [28].

Prođuși 5 din schema 1 sunt diazocompuși, care sunt în general mai stabili decât celelalte specii și iau naștere fie la adaosul de baze, fie atunci când inelul aromatic posedă un atom de hidrogen suficient de acid pentru a fi cedat mediului, fapt ce se întâmplă adesea în cazul aminelor heterociclice. Natura produșilor formați la diazotarea multor amine primare heterociclice a fost mult timp marcată de un anumit grad de obscuritate deoarece în majoritatea cazurilor cercetătorii sunt preocupați de transformarea ulterioară a acestora în alți compuși prin reacții care au loc „in situ”, fără separare [29].

Oricum, termenul de produs de diazotare este oarecum impropriu deoarece soluția rezultată conține un număr din speciile **1-4** aflate în echilibru. Produsul de diazotare este considerat produsul care poate fi detectat și izolat sau punctul la care secvența de reacții din schema 1 se oprește în condiții particulare. Dificultăți suplimentare apar datorită faptului că în puține cazuri diazotarea aminelor heterociclice se realizează în condiții identice deși pentru caracterizarea condițiilor de diazotare, în majoritatea cazurilor se folosește generic termenul de mediu „puternic acid” [29].

Ionii de diazoniu heteroaromatici, ca și cei aromatici sunt pasibili de descompuneri [27] și sunt implicați în diverse echilibrice acido bazice, în funcție de pH-ul mediului, conform schemei 4:



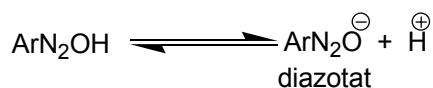
schema 4

Legătura C-N a ionului diazoniu se poate disocia heterolitic sau homolitic în funcție de structura ionului și condițiile de reacție. În mecanismul heterolitic se formează un cation aril cu reactivitate mare care reacționează cu solventul sau nucleofilul cel mai puternic din sistem. În apă se formează fenol. În prezența nucleofililor X^- descompunerea homolitică devine dominantă. Radicalii aril formați dau reacții de polimerizare formând un amestec complex.

Ionul diazoniu este acid Lewis: el este convertit în diazoacid prin adăugarea unui ion hidroxil. Diazohidroxidul cedează un proton formând anionul diazotat. Din aceste motive ionul diazoniu trebuie privit ca un acid dibazic [29] (schema 5).



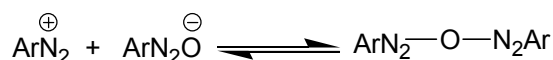
$$K_1 = \frac{[\text{ArN}_2\text{OH}][\text{H}^{\oplus}]}{[\text{ArN}_2^{\oplus}]}$$



$$K_2 = \frac{[\text{ArN}_2\text{O}^{\ominus}][\text{H}^{\oplus}]}{[\text{ArN}_2\text{OH}]}$$

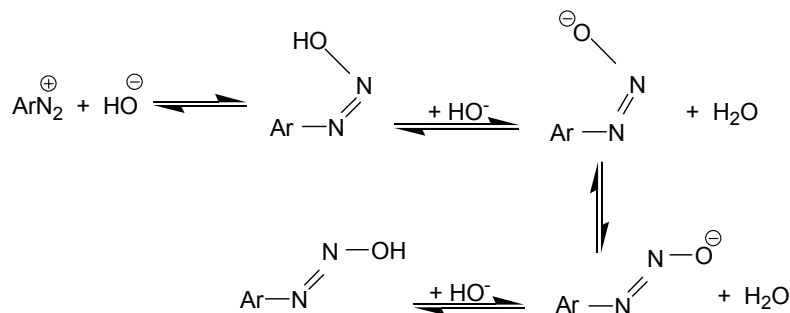
schema 5

Pentru majoritatea ionilor diazoniu, k_2 este mai mare decât k_1 de ≈ 1000 de ori în soluții apoase. Un echilibru suplimentar se stabilește între ionii diazoniu și diazotat care produce așa numitele diazoanhidride (schema 6).



schema 6

În plus, diazocompușii pot exista sub forma izomerilor sin-anti (schema 7).



schema 7

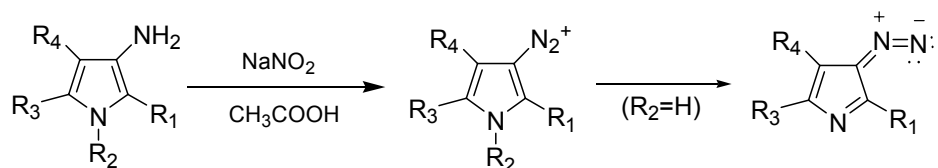
Stabilitatea sărurilor de diazoniu heterociclice variază în limite largi cu structura și posibilitățile de conjugare ale grupei diazoice cu sistemul de electroni n ai heterociclului. Astfel, la diazotarea unor amine heterociclice se obțin doar produșii de descompunere ai sărurilor de diazoniu, situație similară cu diazotarea aminelor alifatiche.

În funcție de bazicitatea grupei aminice, aminele heterociclice se pot diazota direct, în soluție apoasă acidă (de exemplu, 3-aminopiridina; 3-aminochinolina, 4-aminopirazolul) sau necesită pentru diazotare un mediu acid concentrat (2-amino-1,3,4-tiadiazolul sau 5-amino-1,2,4-diadiazolul). Aminele heterociclice slab bazice se comportă asemănător 2,4-dinitroanilinei. Ele se diazotează în acid sulfuric concentrat. După cum menționează Hodgson, Walker și Dauw (1949), adăugarea unui amestec de acid acetic și propionic este avantajoasă pentru diazotarea acestora [27]. Temperatura la care se realizează diazotarea trebuie să aibă valori sub 10°C.

Diazoacizii obținuți, instabili în mediu slab acid se descompun cu degajare de azot. Descompunerea acestora se produce mai ușor în acid clorhidric, sau bromhidric decât în acid sulfuric sau azotic.

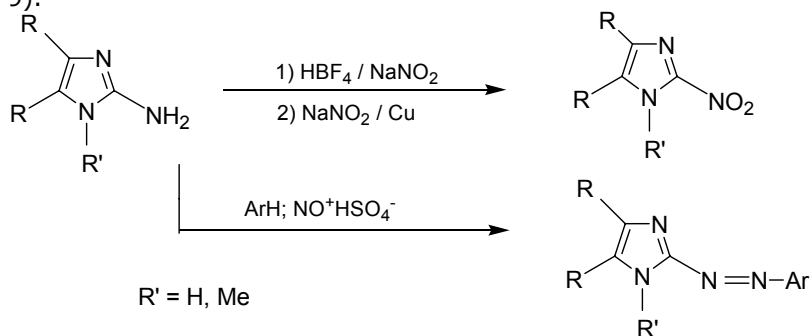
I.2.2. Reacții de diazotare ale unor aminoazoli

3-aminopirrolul se diazotează ușor cu azotit de sodiu în acid acetic, iar sarea de diazoniu obținută poate pierde ușor un proton pentru a forma 3-diazopirrolul [29].

a) $\text{R}_2 = \text{H}; \text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{Ph}$ b) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{Ph}$

schema 8

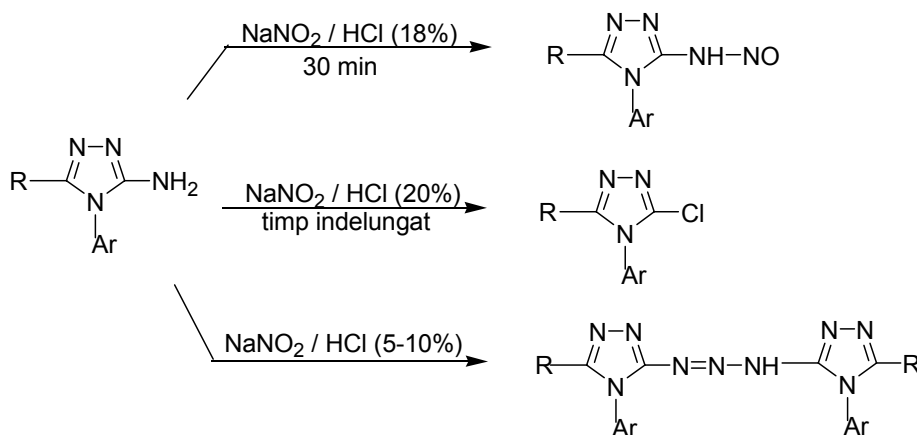
Aminoimidazoli se diazotează ușor prin tratare cu nitrit de sodiu în acid fluoroboric în scopul obținerii 2-nitroimidazolului (Azomycin) urmată de tratarea, fără separare, cu NaNO_2 și Cu pulbere, așa numita reacție nitro-Sandmeyer [30] (schema 9).



schema 9

Tratarea 2-amino-4,5-difenilimidazolilor 1-substituiți cu acid nitrozilsulfuric în prezența hidrocarburilor aromatice conduce la 2-arilazoimidazoli [29].

Încercarea realizării reacției de diazotare a aminotriazolilor 4-N-substituiți la diverse acidități ale mediului de reacție evidențiază modul în care concentrația acidului clorhidric și timpul de reacție influențează natura produșilor de reacție (schema 10) [31].

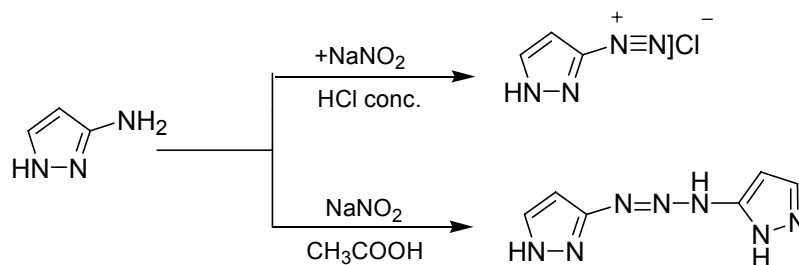


schema 10

I.2.3. Săruri de diazoniu ale aminopirazolilor

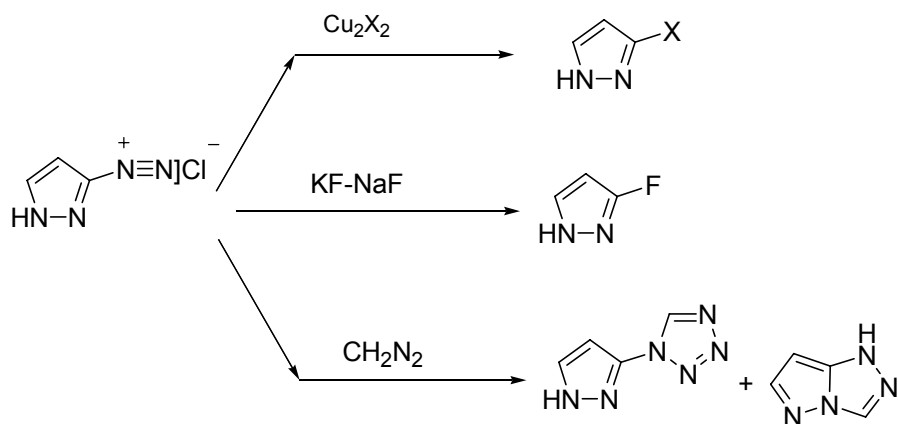
Prođușii reacțiilor de diazotare ale aminopirazolilor substituiți sau nu, depind de condițiile în care se realizează reacția.

Astfel diazotarea 1H-3-aminopirazolilor în prezența acizilor tari concentrați, de exemplu acid clorhidric sau fosforic conduce la sarea corespunzătoare de pirazol-3-il-diazoniu în timp ce în acid acetic are loc N-cuplarea, produsul reacției fiind diazoaminopirazolul [29] (schema 11).



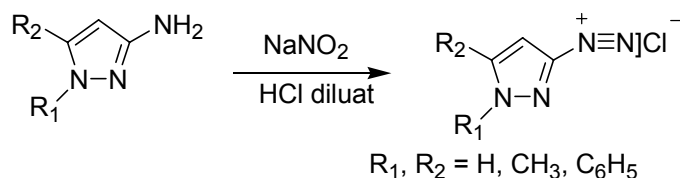
schema 11

Sărurile de diazoniu formate prezintă proprietăți normale, de cuplare și înlocuire a grupeii diazoice. Prin reacțiile Sandmeyer se obțin 3-halopirazolii iar prin încălzirea fluoroboraților de pirazol-3-il-diazoniu cu fluoruri ale metalelor alcaline se formează 3-fluoropirazolii; tratarea cu diazometan a sărurilor de diazoniu conduce la formarea tetrazolil-pirazolilor, alături de pirazolo[5,1-c]triazol [32;33] (schema 12).



schema 12

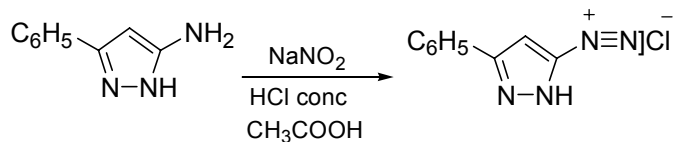
Literatura menționează realizarea diazotării 1*H*-3-aminopirazolilor 5-substituiți, în soluție apoasă diluată de acid clorhidric (schema 13), iar sărurile de diazoniu obținute au fost utilizate în reacții de cuplare fără separare prealabilă [34].



schema 13

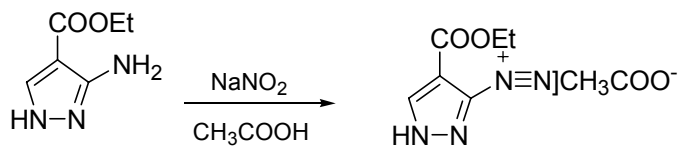
Diazotarea 4-aminopirazolilor în acizi tari conduce de asemenea la săruri de diazoniu. Astfel tratarea 4-amino-3,5-dimetilpirazolului cu acid azotos în acid clorhidric conduce la sarea de diazoniu corespunzătoare, cristalină și stabilă care ulterior a fost cuplată cu naftoli [29].

H.M.Elnagdi [6] realizează diazotarea 1*H*-3-fenil-5-aminopirazolului în soluție de acid acetic și acid clorhidric concentrat, cu soluție apoasă, diluată de azotit de sodiu (schema 14).



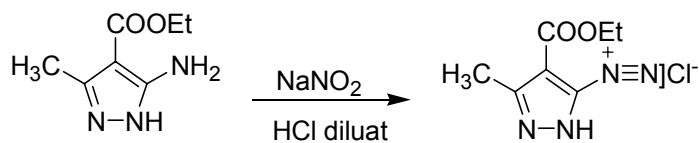
schema 14

Y.Kurasawa și colaboratorii săi au realizat diazotarea 1*H*-3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolului prezența acidului acetic, cu soluție de azotit de sodiu diluat, sarea de diazoniu rezultată nu a fost separată, soluția fiind utilizată ca atare [11] (schema 15).



schema 15

Diazotarea 1*H*-3-metil-4-etoxycarbonil-5-aminopirazolului, puțin menționată de literatură a fost realizată cu o soluție diluată de acid clorhidric [35] (schema 16).

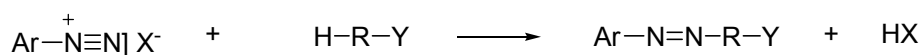


schema 16

I.3. Reacția de cuplare a sărurilor de diazoniu heteroaromatice

I.3.1. Noțiuni generale

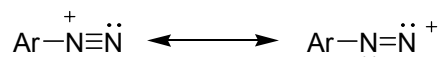
În general, reacția de azocuplare constă în substituția unui proton legat de un atom de carbon din molecula unei componente de cuplare aromatice sau alifatică cu o grupă arilazo provenită din molecula unui diazoderivat aromatic sau heteroaromatic, având ca rezultat formarea unui azoderivat, conform schemei 17:



schema 17

Ionii de arildiazoniu sunt reactanți electrofili relativ slabi, care pot realiza substituții (electrofile) la sisteme aromatice cu reactivitate mare (amine aromatice sau ioni fenoxid) precum și la substraturi alifatică care conțin grupe metilen activate de prezența în moleculă a unor grupe funcționale care prezintă efecte -I sau -E. Diazoderivatul realizează atacul electrofil asupra poziției cu densitate mărită de electroni din molecula componentei de cuplare. Azoderivații propriu-ziși se obțin prin cuplarea la un atom de carbon [28].

Forma în care reacționează diazoderivatul este ionul de diazoniu, care atinge concentrația maximă în mediu acid.



Reactivitatea ionilor de diazoniu în reacția de cuplare este mult influențată de natura substituenților din nucleul aromatic. Astfel, prezența substituenților atrăgători de electroni accentuează caracterul electrofil al ionului diazoniu. Influența substituenților este evidențiată în reacțiile cu componente de cuplare mai puțin reactive [27].

Reactivitatea sărurilor heterociclice de diazoniu variază pe un interval larg. Studii asupra reactivității diazoazolilor și sărurilor de diazoniu în reacții de C-cuplare au arătat că sărurile de diazoniu derivate din pirazol și imidazol sunt mult mai puțin reactive decât cele ale tiadiazolului și 1,2,4-triazolului, dar mai reactive decât compușii diazopirrolului și diazoindolului [36].

Studii recente au demonstrat o legătură între deplasările chimice ale protonilor localizați la inelele heteroatomice și reactivitatea diazoazolilor în reacții de C-cuplare. Astfel, cu cât semnalul protonului este localizat la câmpuri mai joase, cu atât reactivitatea sării de diazoniu în cuplare este mai mare. Această comportare reflectă scăderea densității electronice în sistemul heterociclic care în final are ca rezultat creșterea electrofilicității grupei diazoniu și a reactivității diazocompusului. Astfel, diazoimidazoli (δ_{H} 7,69 și 7,71) reacționează doar cu cele mai reactive azocomponente, în timp ce sărurile de triazol-3-diazoniu (δ_{H} 9,0) și 4-nitroimidazol-5-diazoniu (δ_{H} 8,43) reacționează cu o serie de derivați aromatici mult mai extinsă,

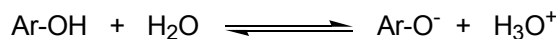
iar protonarea inelului heterociclic permite chiar prepararea de azocompuși cu arene simple [36].

I.3.2. Reacții de azocuplare cu compuși hidroxilici aromatici

I.3.2.1. Considerații asupra mecanismului

Mecanismul reacției de azocuplare a hidroxiderivaților aromatici este o substituție electrofilă aromatică bimoleculară (SE_2), având loc în două etape distincte.

Forma reactivă a cuplantelor fenolice este forma cea mai bazică, ionul fenolat.



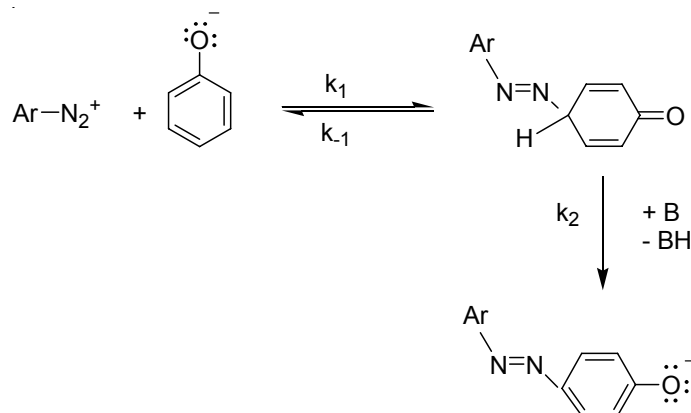
schema 18

Disocierea grupei hidroxil face posibilă extinderea conjugării p-n iar legătura C-O capătă caracter de dublă legătură. Densitatea de electroni la atomii de carbon din nucleul aromatic devine mai mare, fapt ce facilitează atacul ionului diazoniu. Studii cinetice au evidențiat creșterea vitezei reacției de cuplare de 10 ori la creșterea pH-ului cu o unitate, la alcalinități inferioare valorii pK_a de disociere a fenolului și constanța vitezei de reacție cu creșterea pH-ului la alcalinități superioare valorii pK_a a fenolului. Fenolul nedisociat are o viteză de cuplare de aproximativ $10^{10} - 10^{12}$ ori mai mică decât a ionului fenolat care rămâne neglijabilă chiar în mediu slab acid.

Etapa lentă, determinantă de viteză este reprezentată de atacul electrofil al ionului de diazoniu asupra poziției cu densitate mărită de electroni din molecula componentei de cuplare. O privire comparativă asupra centrelor cu densitate electronică mărită din molecula cuplantei relevă posibilitatea ca azocuplarea să se producă la heteroatomul grupei funcționale. Poziția în care se produce cuplarea este în ultimă instanță dictată de stabilitatea noii legături formate. În cazul fenolilor, produsul de C-cuplare este mai stabil decât cel de O-cuplare și în consecință se vor obține produși substituiți la nucleu. Obținerea de O-azoderivați este totuși posibilă în cazurile în care C-cuplarea este împiedicată din diverse motive.

În cazul C-cuplării, o pereche de electroni π din sextetul aromatic asigură formarea noii legături σ , cu pierderea temporară a caracterului aromatic și formarea intermediarului-complex σ . Această etapă este reversibilă și se ajunge la o stare de echilibru, intermediarul format având o concentrație constantă și redusă.

În cea de-a doua etapă, foarte rapidă, are loc scindarea protonului de la atomul de carbon atacat, sub influența unei baze din mediul de reacție, iar perechea de electroni prin care acesta a fost legat reface sextetul aromatic. Cea mai disponibilă bază prezentă în sistem, în condițiile în care se realizează cuplarea este apa, care captează protonul cu formarea ionului hidroniu. Ulterior, protonul poate fi cedat unor alte baze prezente în sistem: HO^- , CH_3COO^- , piridină etc. În cazul prezenței acestora în concentrații suficient de mari, acestea acceptă direct protonul. Mecanismul este prezentat sintetic în schema 19.



schema 19

Dacă, complexul intermediar este permanent prezent în timpul reacției în concentrații foarte mici raportat la reactanți și produși, mecanismul va fi descris de ecuația:

$$-\frac{d[\text{Ar-N}_2^+]}{dt} = [\text{Ar-N}_2^+][\text{fenolat}] \frac{k_1 k_2 [\text{B}]}{k_{-1} + k_2 [\text{B}]}$$

Când a doua etapă este mult mai rapidă decât prima $k_2[\text{B}] \gg k_{-1}$ coeficientul din membrul drept devine aproximativ egal cu k_1 . Constanta de viteză măsurată este deci independentă de k_2 , k_{-1} , și $[\text{B}]$.

În cazul în care $k_2[\text{B}] \ll k_{-1}$ viteza de reacție este direct proporțională cu $[\text{B}]$ și k_2 și invers proporțională cu k_{-1} .

În consecință ar trebui să existe reacții de azocuplare catalizate bazic și reacții care nu sunt influențate de tipul și concentrația bazelor adăugate atâta timp cât nu se iau în considerare preechilibrele. Atât cazurile extreme ($k_2[\text{B}] \gg k_{-1}$ cât și $k_2[\text{B}] \ll k_{-1}$) cât și situații intermediare între acestea au fost identificate în practică.

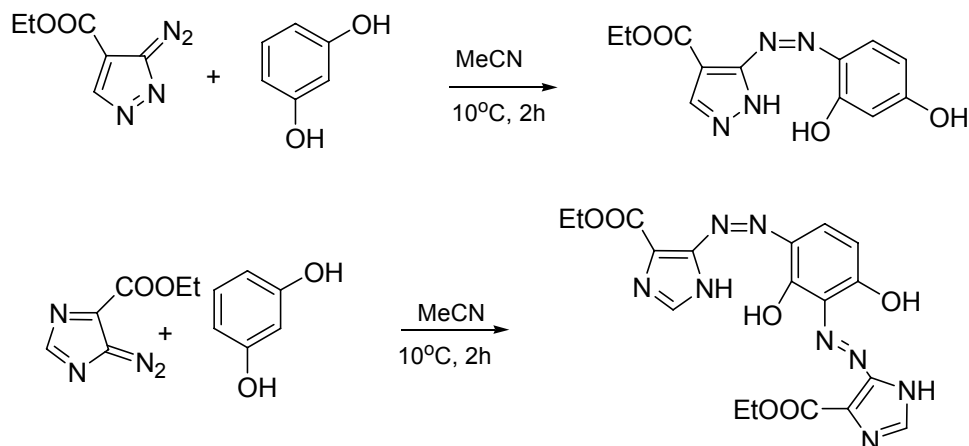
Toți acceptorii de protoni care sunt prezenți în sistem pot servi ca baze B. Adăosul de baze influențează viteza de reacție chiar când valoarea pH-ului rămâne neschimbată, exemplu clasic de cataliză așa numită general bazică. Efectul modificării concentrației ionilor de hidroxil asupra preechilibrelor este un caz de cataliză specific bazică. Preechilibrele nu sunt influențate de adăugarea altor baze (fără modificarea pH-ului). Acestea vor cataliza doar cuplarea numai când etapa determinantă de viteză este eliminarea protonului, având constanta de viteză k_2 .

În cazul reacțiilor de cuplare care sunt subiectul catalizei general bazice, alegerea unor baze adecvate face posibilă cataliza reacției fără deplasarea nefavorabilă a preechilibrelor. O bază foarte eficientă în acest sens este piridina, deoarece atomul de azot, centrul nucleofil al moleculei se găsește într-o poziție „expusă” în moleculă și poate ușor lega protonul cedat de complexul intermediar format în reacție.

În medii aprotice rapoartele vitezelor etapelor implicate în mecanismul reacției de azocuplare pot fi diferite. În prezența halogenurilor de alchilamoniu, ionii halogenură pot funcționa ca acceptori de protoni.

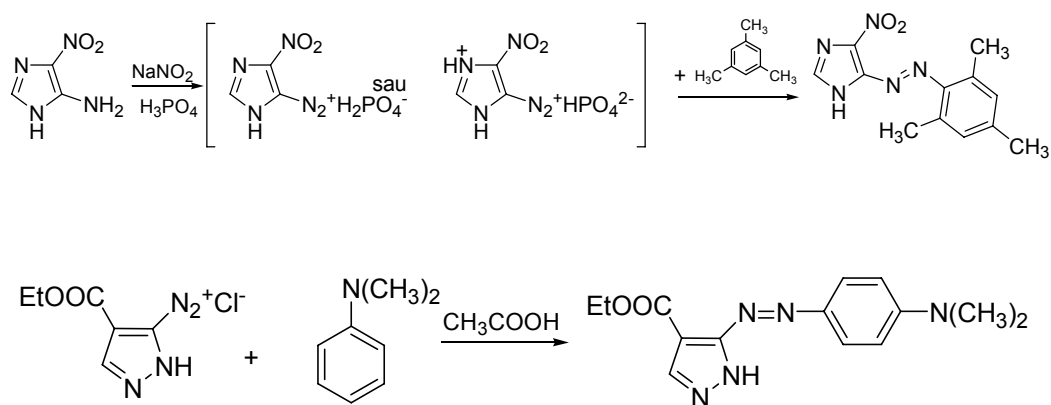
I.3.2.2. Reacții de cuplare ale sărurilor de pirazolidiazoniu cu compuși aromatici

În reacția cu resorcina, 4-etoxicarbonil-5-diazopirazolul formează doar produs de monocuplare, în timp ce 4-etoxicarbonil-5-diazoimidazolul formează atât produsul de monocuplare cât și cel de dicuplare [36] (schema 20).



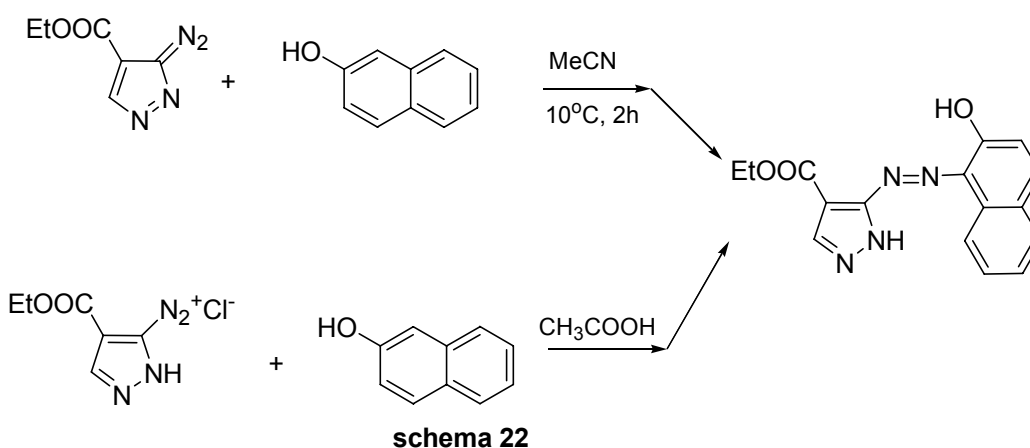
schema 20

În scopul îmbunătățirii reactivității sărurilor de diazoniu prin creșterea acidității mediului a fost realizată diazotarea în acid fosforic concentrat urmată de cuplarea cu azocompounde inerte (anisol, mesitilen, p-xilen, benzen) fără separarea sării de diazoniu. Rezultate pozitive s-au obținut doar pentru anisol și mesitilen, în timp ce în celelalte cazuri nu s-au format produși de azocuplare. Aceste rezultate sugerează faptul că reactivitatea sării de diazoniu crește probabil datorită protonării celui de-al doilea atom de azot din heterociclu [36].

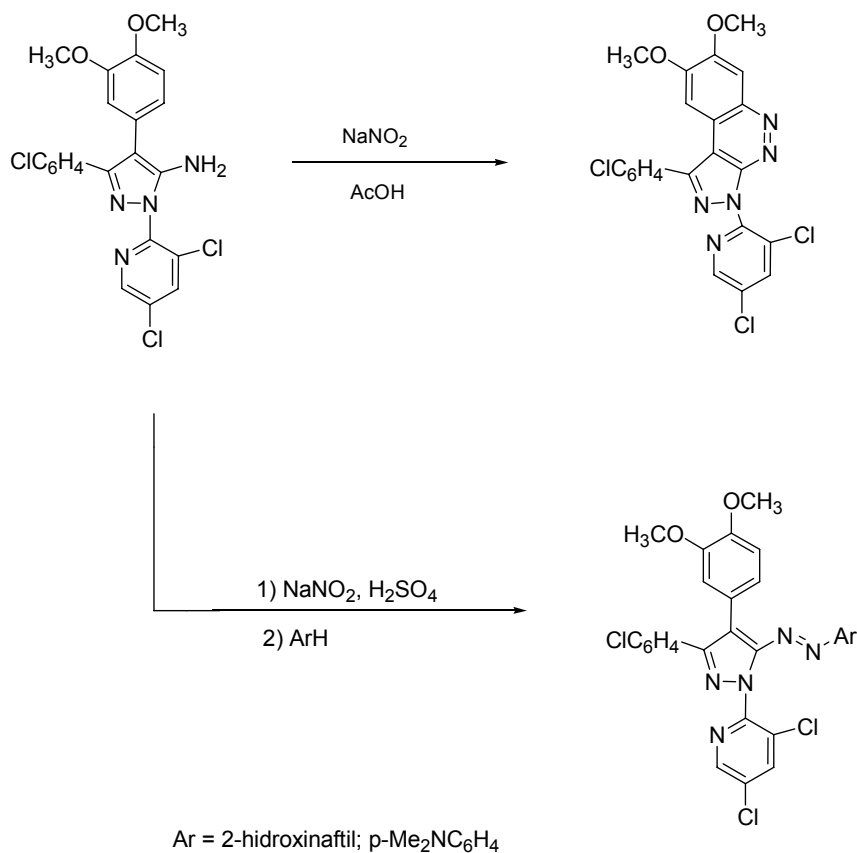


schema 21

4-etoxicarbonil-5-diazopirazolul a fost cuplat cu β -naftol, N,N-dimetilanilină, resorcină, 1,3,5-trimetoxibenzen și 1,3-dimetoxibenzen, fără probleme, la temperatura camerei, dar nu a putut fi cuplat nici la reflux în acid acetic glacial cu m- și p-cresol, în timp ce sărurile de 4-etoxicarbonil-imidazol-5-il diazoniu; 4,5-dicianoimidazol-2-il-diazoniu și 4-nitroimidazol-5-il-diazoniu au condus la produși de cuplare în aceste condiții. În general, sărurile de pirazolil- și imidazolildiazoniu prezintă reactivități comparabile în azocuplări, iar cele de 1,2,4-triazol-3-il-diazoniu sunt mult mai reactive, dând produși de cuplare chiar și cu componente puțin reactive, ca anisolul și mesitilenul.



După cum s-a arătat, 5-aminopirazolii, prin diazotare conduc la săruri de pirazo-5-il diazoniu, care formează derivați azoici prin reacții ulterioare de cuplare. Natura produșilor de diazotare, este uneori influențată considerabil de structura substituenților grefați pe inelul pirazolic, dar și modificarea condițiilor de reacție în timpul diazotării este uneori hotărâtoare în ceea ce privește structura produșilor de diazotare și posibilitățile lor de cuplare ulterioară. Un exemplu relevant în acest sens îl constituie diazotarea 5-aminopirazolului care are un substituent 3,4-dimetoxifenil în poziția 4, cu nitrit de sodiu în mediu de acid acetic. Pe măsură ce are loc diazotarea, grupa diazoniu formată realizează un atac electofil asupra substituentului 3,4-dimetoxifenil aflat pe același inel pirazolic, ceea ce face ca reacția să se oprească în acest stadiu, cuplarea ulterioară fiind imposibilă. Realizarea diazotării aceluiași 5-aminopirazol în prezența acidului sulfuric conduce la o sare de diazoniu stabilă care prin cuplare cu 2-hidroxinaftalina sau N,N-dimetilanilină formează azocompuși cu calități de coloranți pentru fibre naturale și sintetice [37].



schema 23

I.3.3. Reacții de azocuplare cu compuși cu grupe metilen activ

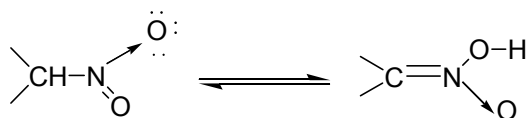
Reacția de cuplare a sărurilor de diazoniu heteroaromatice cu compuși cu metilen activ constituie o cale importantă de obținere a hidrazonelor. Reacția este condusă la temperatura camerei, în solvent protic, în mediu bazic. Cel mai adesea se utilizează acetatul de sodiu, dar a fost raportată și utilizarea hidroxidului de sodiu sau a piridinei [11].

I.3.3.1. Compuși metilenici utilizați în reacții de cuplare cu săruri de diazoniu heteroaromatice

Substanțele cu grupe metilen activ reprezintă o grupă importantă de componente de cuplare. În acești compuși, prezența unor substituenți cu efecte electronice -I (NO₂, COOR, CHO, CN etc) exercită asupra grupelor metilen sau metin o acțiune activantă, determinând polarizarea legăturii carbon-hidrogen, conferindu-

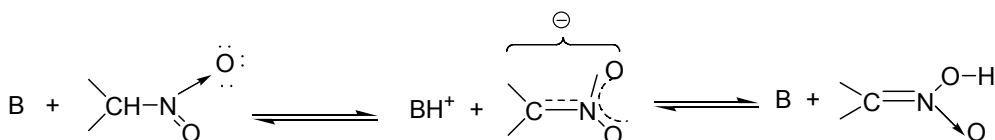
le capacitatea de a participa la reacții care au loc prin substituția unui atom de hidrogen de către un agent electrophil [27,28].

Grupa NO_2 are un efect activant asupra grupelor metilen din vecinătate spre deosebire de efectul contrar pe care îl are când se găsește legată de un nucleu aromatic. Compușii alifatici conținând grupa nitro se găsesc sub forma a doi tautomeri



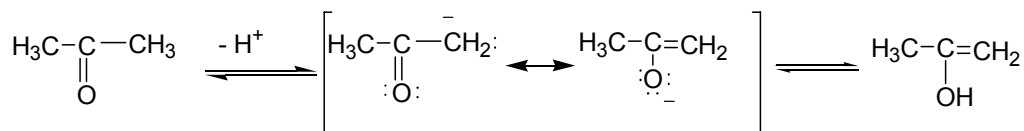
schema 24

Forma activă în reacțiile de substituție electrophilă este anionul comun al celor doi tautomeri, format prin cedarea unui proton unei baze



schema 25

Similar se comportă combinațiile carbonilice.

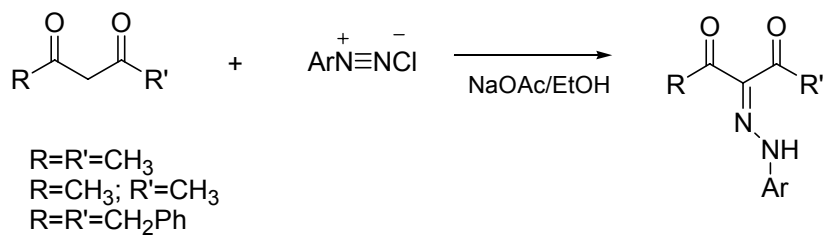


schema 26

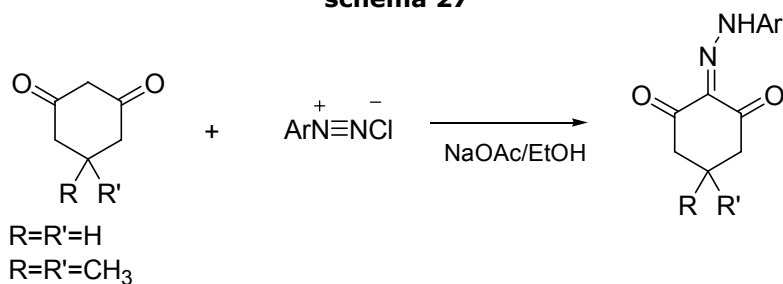
Reactivitatea combinațiilor carbonilice este foarte mică, echilibrul ceto-enolic fiind mult deplasat spre stânga. Reactivitatea cetonelor ca și componente de cuplare crește mult prin introducerea în moleculă a unor substituenți activanți, grupări cu efecte electronice -E. O ordine descrescătoare a efectului activant a acestor substituenți este [21]:



Acetilacetona, benzoilacetona, difenilpentandionă și alte 1,3-dicetone inclusiv unele cetone ciclice au fost cuplate cu săruri de diazoniu aromatice sau heteroaromatice în soluții etanolice în prezența acetatului de sodiu, [38] conform schemei 28:

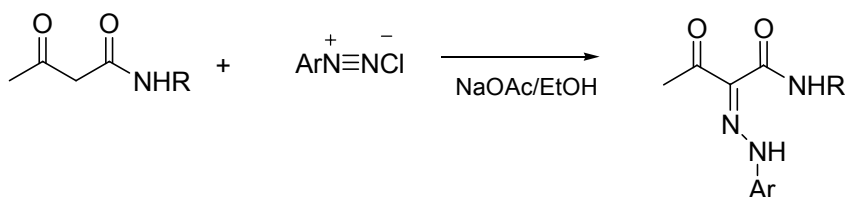


schema 27



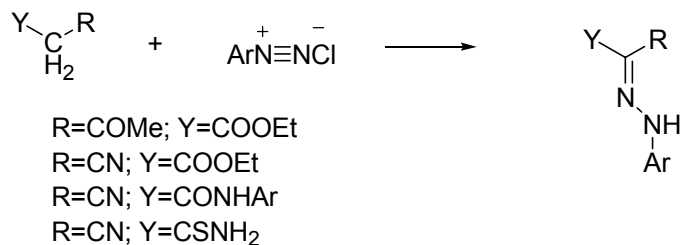
schema 28

Frecvent sunt folosite oxobutanamidele pentru obținerea de hidrazone pentru vopsele și pigmenți [38].



schema 29

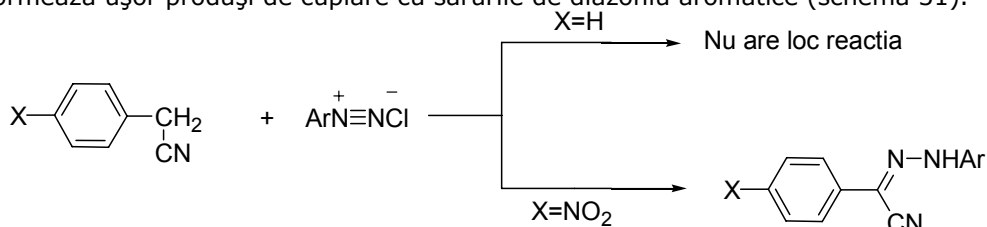
Acetoacetatul de etil, cianoacetatul de etil, benzoilacetonitrilul, cianoacetanilidele și cianotioacetamida cuplează ușor cu săruri de diazoniu aromatice în prezență de acetat de sodiu.



schema 30

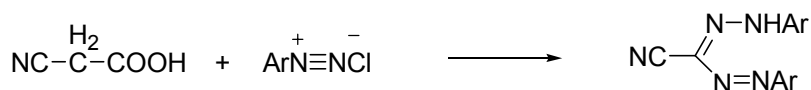
Grupele metilenice din acetonitril și fenilacetonitril nu sunt suficient de active față de sărurile de diazoniu aromatice pentru a da produși de cuplare, în

schimb derivați ai fenilacetoneitrilului, având substituenți cu efecte -E (NO₂) formează ușor produși de cuplare cu sărurile de diazoniu aromatice (schema 31).



schema 31

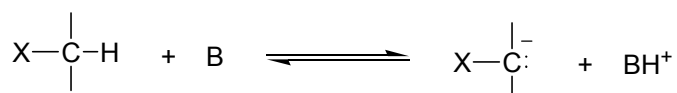
Incercările de cuplare a sărurilor de diazoniu aromatice cu acid cianacetic au condus la formazani [38].



schema 32

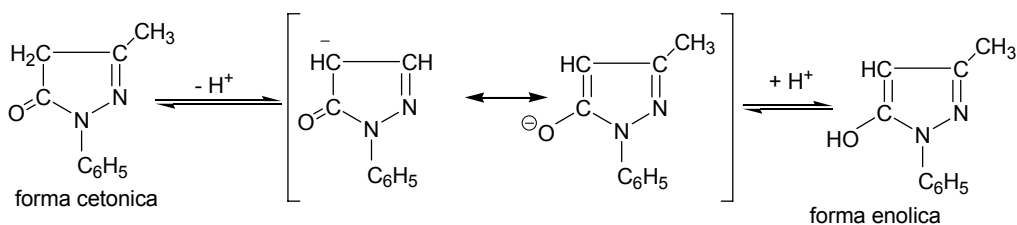
I.3.3.2. Mecanismul reacției de cuplare cu compuși cu metilen activ

Componentele metilenice participă la cuplare sub formă de anion, în cataliză bazică.



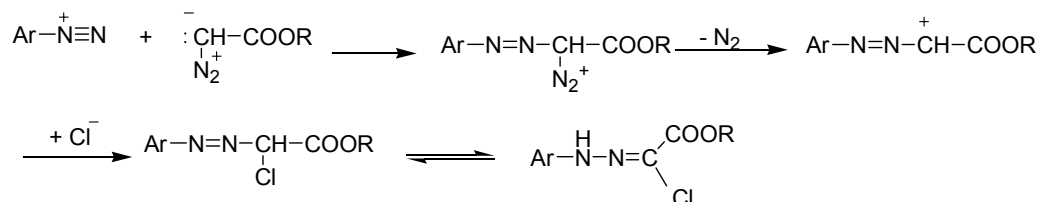
schema 33

Formarea anionului depinde de efectul inductiv atrăgător (-I) și efectul de conjugare (-E) al grupei activante X. Efectul inductiv (-I) mărește aciditatea grupei metilenice, iar efectul (-E) stabilizează prin conjugare anionul rezultat. Cuplantele care prezintă tautomerie ceto-enolică, acetoanilidele și derivații pirazolonici participă la reacție sub forma bazei conjugate comune a cetonei și enolului (schema 34) [27].



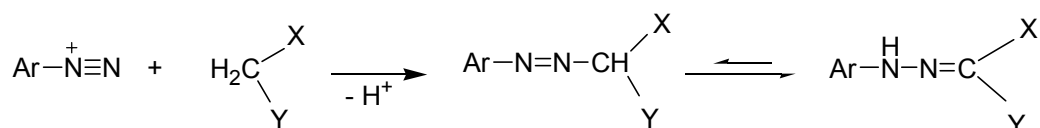
schema 34

Un substituent care activează puternic grupele metilenice este grupa diazo a cărei prezență are ca efect labilizarea legăturii C-H cu creșterea acidității acesteia, într-atât încât protonul este eliminat imediat cu formarea unui amfion (schema 35).



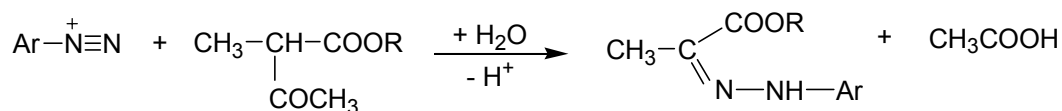
schema 35

Prođușii rezultați la cuplarea componentelor metilenice cu săruri de diazoniu sunt tautomeri cu hidrazonile carbonilderivaților corespunzători, echilibrul fiind deplasat considerabil în favoarea tautomerului hidrazonic și doar dacă gruparea activă inițială a avut un singur atom de hidrogen care a fost înlocuit la cuplare produsul final va fi numai sub formă azoică [27].



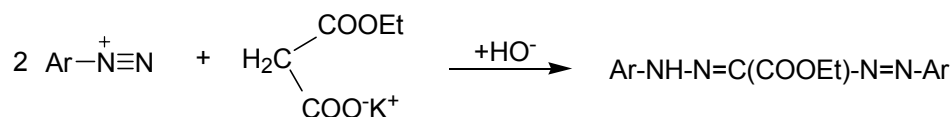
schema 36

Tendința de formare a fenilhidrazoniei este atât de mare, încât azoderivatul format, neionizabil pierde un rest acetyl pentru a o face posibilă.



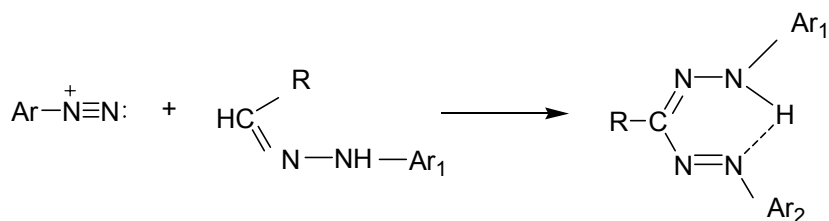
schema 37

Componentele de cuplare cu grupe metilen active au posibilitatea de a reacționa cu ioni arildiazoni formând bisazocompuși cristalini intens colorați în roșu din clasa formazanilor. Astfel se întâmplă în cazul cuplărilor cu acid malonic sau monoesterii acestuia.



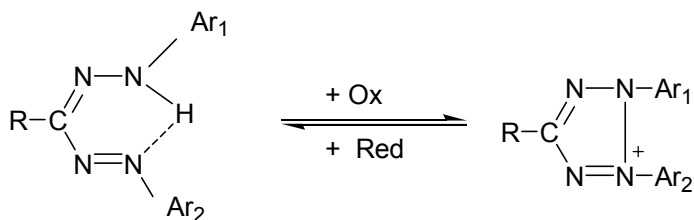
schema 38

Formazanii se formează și prin reacția arilhidrazonelor cu săruri de arildiazoni, conform schemei 39.



schema 39

Formazanii pot servi ca indicatori în cromatografia pe hârtie la identificarea substanțelor oxidante care îi oxidează la săruri de tetrazoliu incolore care pot fi reduse din nou cu ușurință [27].

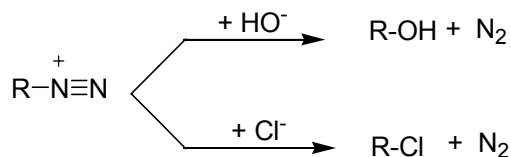


schema 40

I.3.4.Reactivitatea diazoderivaților heterociclici

Heterocicli prezintă un caracter aromatic mai slab decât derivații aromatici obișnuiți. Această diferență se reflectă și în comportamentul diferit al diazoderivaților heterociclici față de cei aromatici în reacția de azocuplare, în care primii au o reactivitate mărită. De exemplu, sărurile de diazoniu ale 2-aminotriazolilor sau 3-amino-1,2,4-triazolilor sunt comparabile ca reactivitate cu cele ale anilinelor substituite cu grupe puternic atrăgătoare de electroni cum ar fi 2,4 dinitroanilina[16].

Diazoderivații heterociclici sunt mai instabili decât diazoderivații aromatici și suferă mult mai ușor reacții de substituție nucleofilă a grupei azoice decât diazoderivații aromatici.

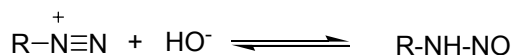


schema 41

Descompunerea are loc cu atât mai ușor cu cât concentrația acidului mineral în mediul de reacție este mai mică și se produce într-o măsură mai mare în acid clorhidric sau bromhidric decât în acid sulfuric sau azotic de aceeași concentrație.

Diazoderivații heterociclici sunt capabili să oxideze iodura la iod, ceea ce face imposibilă decelarea excesului de nitrit în soluție cu hârtia iodamidonată.

În mediu slab acid multe săruri de diazoniu heterociclice se transformă în nitrozamine inactivate pentru reacția de cuplare, având ca rezultat diminuarea randamentului.



schema 42

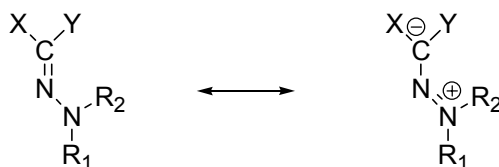
Deși unele cuplante (printre care și fenolii) în mediu acid sunt mai puțin active, diazoderivații heterociclici au o reactivitate electrofilă suficient de mare pentru a putea cupla cu acestea chiar în mediu puternic activ, unde cuplantele se găsesc în formă nedisociată, foarte puțin activă [16].

Studii ale reacțiilor diazocompușilor heterociclici cu componente de cuplare aromatice au arătat că formarea produsului azocuplării depinde de natura substituenților și de structura heterociclului.

Studiul reacțiilor de C-cuplare ale unor săruri heterociclice de diazoniu cu derivați fenolici au dus la concluzia că poziția grupei diazoniu în inelul heterociclic, spre deosebire de natura heterociclului, nu are o influență mare asupra reactivității.

I.3.5. Tautomeria fenilhidrazonelor

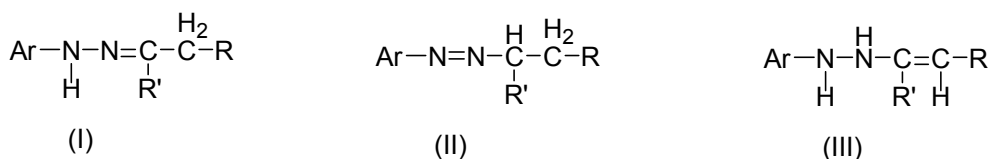
Hidrazonete substituie cu grupe funcționale (COOR, CN, COR) atrăgătoare de electroni sunt compuși extrem de importanți în industria vopselelor. Datorită conjugării atomul de carbon are o densitate crescută de electroni și în consecință o nucleofilicitate mărită (schema 43).



schema 43

Una din căile importante de obținere a hidrazonelor este reacția de cuplare a sărurilor de diazoniu aromatice sau heteroaromatice cu compuși cu grupe metilen activ[38].

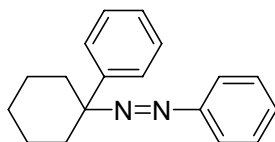
Prođușii reacției de cuplare pot exista sub forma mai multor forme tautomere: fenilhidrazonă (I), azocompuși (II) sau en-hidrazină (III), care la rândul lor, pot prezenta izomerie cis-trans. Această tautomerie, a constituit subiectul multor cercetări și studii experimentale, mai mult sau mai puțin relevante [39].



schema 44

Pentru a demonstra care este forma sub care există produșii de cuplare s-au făcut studii de spectroscopie IR, RMN și UV pentru diverse serii de compuși, iar rezultatele au fost comparate cu cele înregistrate pentru compuși etalon, care nu pot exista decât sub una dintre cele trei forme.

Gramaticakis a folosit ca etalon compusul IV care nu poate prezenta tautomerie și a concluzionat că fenilhidrazonile se găsesc în soluție în echilibru cu mici cantități de tautomer azoic [39]. Neajunsul acestui studiu a fost acela de a nu urmări evoluția în timp a transformărilor tautomere care au loc și a eșuat în a stabili dacă echilibrul tautomeric a fost atins.



(IV)

Arbuzov și Kitaev [39] au stabilit, din date polarografice că : fenilhidrazonile cetonelor alifatiche există în realitate sub formă en-hidrazinică în stare solidă și în soluții proaspete ; fenilhidrazonile aldehydelor și cetonelor aromatice există sub formă hidrazonică, iar tautomerismul decurge în soluție de la forma en-hidrazinică la hidrazonă și apoi forma azo. Concluziile lor au fost puse la îndoială de faptul că au folosit ca și referințe azobenzenul și fenilhidrazon benzaldehydei care au un puternic caracter aromatic

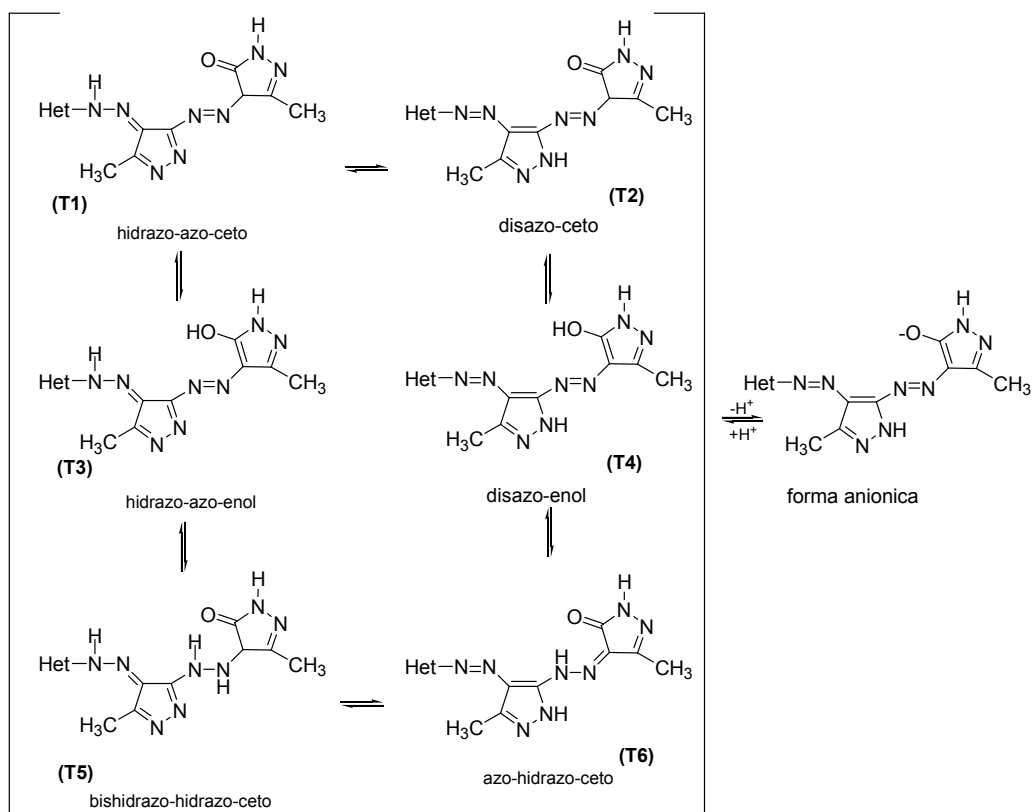
Studiul făcut de Curtin și Ursprung [40], folosind ca referință 2-metil-2-fenilazopropanul au demonstrat că spectrele pentru diverși compuși azoici (2-fenilazopropan, fenilazociclohexan și 1-fenilazopentan) a ajuns la concluzia că spectrele pentru toți compușii azoici investigați rămân constante în timp și deci în soluții neutre forma azo nu se tautomerizează [49].

S-a arătat [39], că fenilhidrazonile cetonelor și aldehydelor aromatice inițial există sub forma tautomerului hidzonic, dar transformarea în forma mai stabilă, tautomerul azo, este relativ rapidă în soluție. Nu s-au găsit dovezi pentru existența în soluții neutre a tautomerului en-hidrazinic.

Tautomerismul azo-hidrazo nu este de importanță majoră doar pentru producătorii de vopsele, dar și pentru alte domenii ale chimiei. Tautomerii prezintă nu doar culori diferite, dar și capacități tinctoriale diferite, și în consecință economice, precum și diferite proprietăți, cum ar fi rezistența la lumină. Karci [41] a făcut un studiu asupra echilibrului tautomeric în soluție pentru coloranți azoici obținuți prin cuplarea unei sări de 1H-pirazol-5-il-diazoniu cu pirazolone substituite. Teoretic, colorantul studiat poate exista sub forma a șase forme tautomere, hidrazo-azo-ceto, disazo-ceto, hidrazo-azo-enol, disazo-enol, dishidrazo-ceto, azo-hidrazo-

ceto (schema 45). Spectrele IR ale acestor compuși prezintă două benzi corespunzătoare grupei C=O la $1707-1630\text{cm}^{-1}$ și respectiv la $1681-1625\text{cm}^{-1}$. Aceasta sugerează faptul că acest compus nu poate exista sub forma tautomerilor disazo-enol și hidrazo-azo-enol în stare solidă. În general, datele spectrale au dus la concluzia că echilibrul tautomeric în derivații azo-pirazolonici este deplasat în favoarea formei hidrazonice în stare solidă [42,43].

Spectrele FT-IR ale coloranților prezintă de asemenea o bandă la $3281-3244\text{cm}^{-1}$, atribuită grupei (NH) imino.

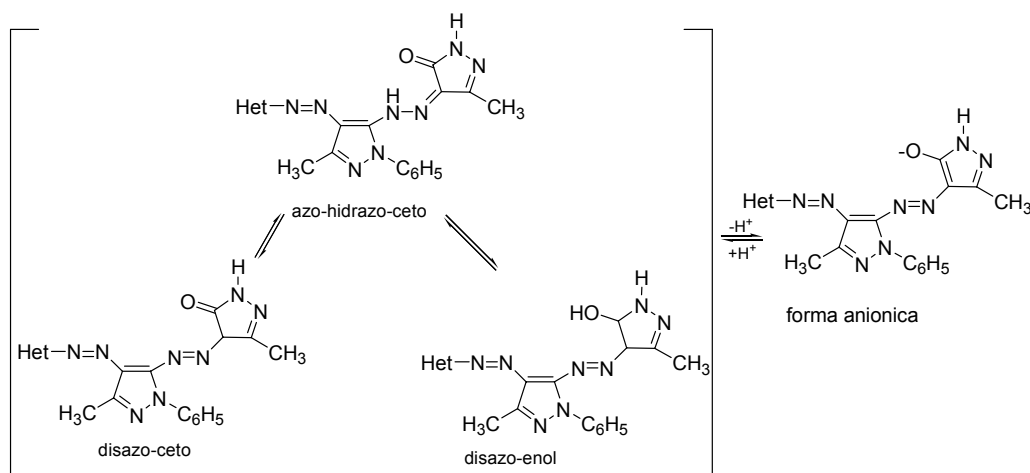


schema 45

Spectrele $^1\text{H-RMN}$ înregistrate în DMSO-d_6 la 25°C , prezintă două singlete la 2,13-2,17 și 2,72-2,74 ppm (CH_3 din inelul pirazolonici), două singlete la 2,55-2,60 și 2,89-2,90 ppm (CH_3 pirazolic), două picuri largi la 11,56-11,66 și 11,72-11,82 ppm pentru protonul din $-\text{NH}$ (formele azo și hidrazo ale inelului pirazolic), un pic larg la 13,38-13,62 ppm pentru din grupa $-\text{NH}$ (1-H al inelului pirazolonici) și două picuri largi la 13,68-13,72 și 13,80-13,90 ppm pentru protonii din grupele $-\text{NH}$ și $-\text{OH}$ (formele hidrazo și enol ale inelului pirazolonici). Din analiza acestor valori se poate concluziona că azocompușii există sub forma unui amestec de mai multe forme tautomere în DMSO [47]. Spectrele UV-VIS ale aceluiași compuși în DMSO , acetonitril, metanol și cloroform prezintă câte două maxime de absorbție, iar în DMF trei maxime de absorbție. Aceste rezultate sugerează faptul că ei există în aceste

soluții sub forma unui amestec de doi tautomeri, iar în DMF cele două forme tautomere pot coexista cu forma anionică.

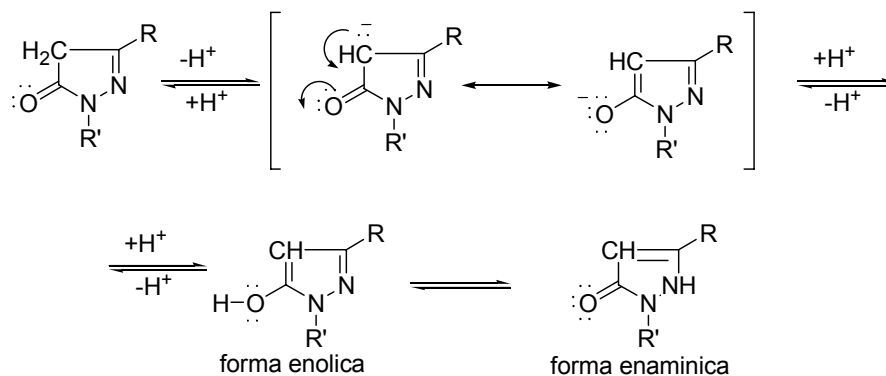
Compușii similari substituiți cu un radical fenil în poziția 1 a inelului pirazolic pot exista sub forma a trei tautomeri (schema 46). Aceștia prezintă în spectrele $^1\text{H-RMN}$ un singlet la 2,14-2,20ppm (CH_3 din inelul pirazolonic), un singlet la 2,54-2,60ppm (CH_3 pirazolic), un pic larg la 13,40-13,52 ppm corespunzător protonilor din $-\text{OH}$ sau $-\text{NH}$ (forme enol sau hidrazo a inelului pirazolonic) și unul la 13,66-13,75ppm (pentru protonii $-\text{NH}$ din inelul pirazolonic. Aceste date susțin existența coloranților predominant sub forma unui tautomer în DMSO. De asemenea, în spectrele UV-VIS compușii prezintă un singur maxim de absorbție atunci când sunt dizolvați în DMSO și două maxime de absorbție în DMF. Aceste date sunt în favoarea existenței lor sub forma unui singur tautomer în DMSO și a unui amestec de doi tautomeri sau un tautomer și formă anionică în DMF [41].



schema 46

I.3.6. Reacții de azocuplare cu derivați pirazolonici

Dintre compușii heterociclici care conțin o grupă metilenică activată de o grupă carbonil vecină, importanți sunt derivații de 5-pirazolonă: 3-metil-5-pirazolona, 1-aril-3-metil-5-pirazolona, 1-aril-3-carboxi-5-pirazolona, 1-aril-3-etoxicarbonil-5-pirazolona și derivații acestora substituiți la aril. La astfel de compuși forma "enolică" și anionul acesteia (în mediul alcalin) se află în proporție mare față de forma "cetonică", ceea ce îl face, pe acesta din urmă ușor cuplabil cu diazoderivați (schema 2).



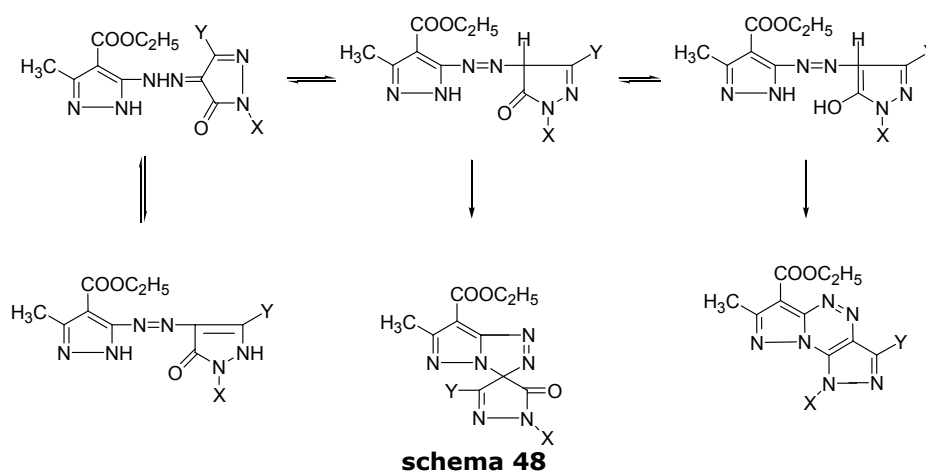
Prin cuplarea sărurilor de diazoniu ale diverselor amine aromatice cu pirazolone s-au obținut o gamă largă de coloranți azoici, pigmenți sau formatori de culoare colorați pentru fabricarea materialelor fotosensibile color.

Literatura prezintă un număr mare de coloranți azoici derivați din pirazoli sau pirazolone, însă numărul coloranților azoici proveniți din 3(5)-amino-pirazoli și pirazoli sau pirazolone este redus, probabil și datorită accesibilității reduse a materiilor prime. Aceștia sunt folosiți ca și componente ale cernelurilor și tonerilor [44,45,46,47,48,49], ale filmelor color [50,51], iar unii posedă activitate antimicrobiană și antifungică [52,53].

Obținerea acestora se face prin diazotarea 3(5)-amino-pirazolilor urmată de cuplare [44-49, 61] sau prin sinteză [54].

În literatură [55], este prezentată cuplarea sării de diazoniu a 1*H*-3-amino-pirazolului cu 1-fenil-3-metil-5-pirazolună.

Prođușii reacțiilor de cuplare a sărurilor de diazoniu cu diverse pirazolone mono- și disubstituite prezintă posibilități de tautomerizare azo-hidrazonică și ceto-enolică. Existența acestor tautomeri explică formarea produșilor de ciclizare a acestora la sisteme heterociclice policondensate de tip pirazolo-pirazolo-triazinice respectiv pirazolo-pirazolo-triazolice (schema 48).

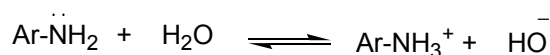
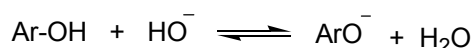


I.3.7. Realizarea azocuplării

Reactivitatea sărurilor de diazoniu heterociclice variază într-un interval larg. Astfel sărurile de pirolildiazoni nu pot fi cuplate nici chiar cu β -naftol în timp ce sărurile de imidazol-2-il-diazoni dau compuși de cuplare chiar și cu benzenul în acid fosforic 85%. Sărurile de diazoniu provenite de la pirazol au reactivitate comparabilă cu cele ale imidazolului [36].

La realizarea reacțiilor de azocuplare este necesar a se lua în considerare preechilibrele în care sunt implicați diazocompușii și componentele de cuplare.

Reactivitatea substratului nucleofil este mai mare în cazul anionului fenolat decât a fenolului nedisociat și respectiv a aminei libere, decât a ionului amoniu.



schema 49

În alegerea condițiilor în care se realizează azocuplarea trebuie ținut cont de preechilibrele în care sunt implicate diazotanta și componenta de cuplare. Valoarea pH-ului va fi aleasă în domeniul în care preechilibrele sunt deplasate pe cât posibil spre ionul diazoniu în cazul diazocomponentei și spre amina liberă în cazul cuplării cu amine, iar în cazul fenolului spre anionul fenolat.

În concluzie, fiecare pereche de componente de diazotare și cuplare are o zonă de pH optim pentru realizarea cuplării, delimitată de valorile de pH numeric egale cu valorile pK ale celor două componente. Astfel cuplările se realizează la pH cuprins între 7 și 9 în cazul enolilor și în jurul valorii pH = 9 pentru fenoli.

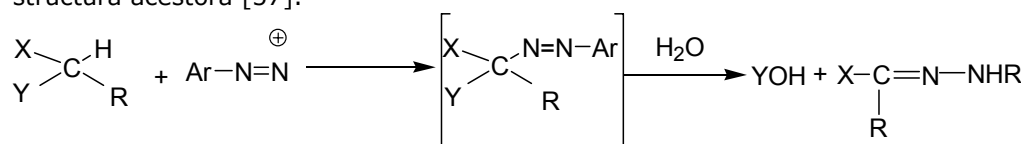
Creșterea temperaturii nu are o influență favorabilă asupra cuplării deoarece reacțiile de descompunere a diazoderivaților având o energie de activare mai mare decât a reacției de cuplare, vor fi favorizate într-o măsură mai mare decât cuplarea. Astfel la o creștere cu 10°C a temperaturii, în timp ce viteza cuplării crește de 2-4 ori, cea a descompunerii de 3,5 – 5,3 ori [27]. Viteza reacției de azocuplare și cea a descompunerii diazoderivatului sunt influențate în măsuri diferite de tăria ionică. În consecință adaosul de sare, în unele cazuri înaintea cuplării, în soluție are ca efect îmbunătățirea randamentului.

I.3.8. Reacția Japp-Klingemann

I.3.8.1. Considerații teoretice asupra reacției Japp-Klingemann

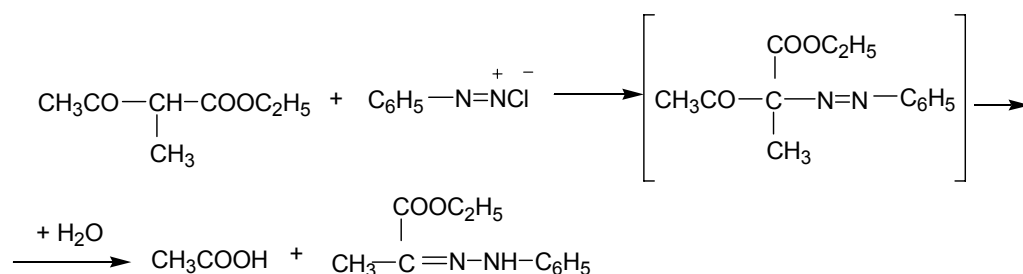
Reacția Japp-Klingemann constituie un caz special al reacției de cuplare a sărurilor de diazoniu cu compuși alifatici, fiind reacția dintre o sare de diazoniu și un carbon dintr-o grupă metinil activ, cu formarea unui azocompus instabil care suferă o scindare hidrolitică. Caracteristic acestor reacții este faptul că produșii obișnuiți rezultați la cuplare suferă solvoliză pe măsură ce se formează [26,56].

Deși producții scindării sunt considerați a fi hidrazoni, este greu de stabilit structura acestora [57].



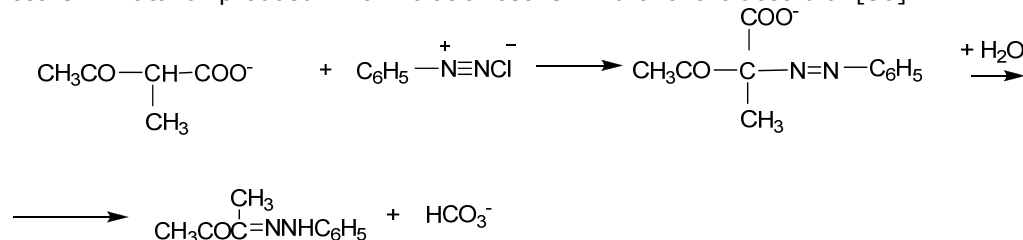
schema 50

În reacția dintre 2-metilacetoacetatul de etil și clorura de benzendiazoniu, Japp și Klingemann au obținut fenilhidrazona piruvatului de etil, grupa acetyl fiind scindată electrolitic din molecula produsului de cuplare instabil, cu rearanjarea azostructurii (schema 51).



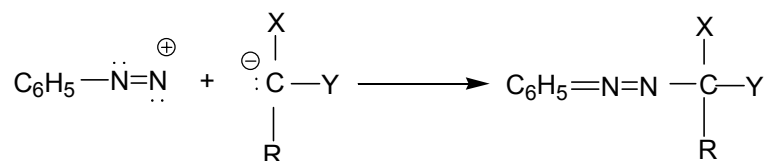
schema 51

Dacă același ester este supus în prealabil saponificării și sarea de sodiu rezultată este supusă reacției de cuplare cu clorura de benzendiazoniu, grupa carboxil a fost cea eliminată iar produsul final izolat a fost fenilhidrazona biacetilului [56].



schema 52

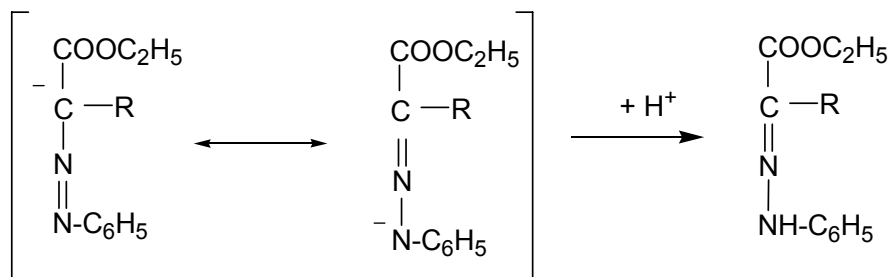
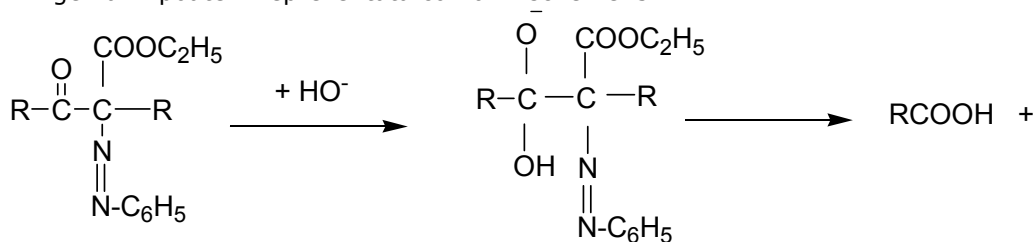
Prima etapă are loc fără dubiu prin același mecanism ca și cuplările cu compuși cu metilen activ și este probabil cel mai bine reprezentată ca și coligarea anionului unui compus cu grupă metilen activ și un cation diazoniu reprezentați ca purtând sarcini unitare, în schema 52.



schema 53

Deși produșii de scindare a reacției Japp-Klingemann sunt considerați a fi hidrazonile, a fost dificilă stabilirea structurii acestora, având în vedere că sunt posibile trei forme tautomere azo-, hidrazonă și en-hidrazină [57].

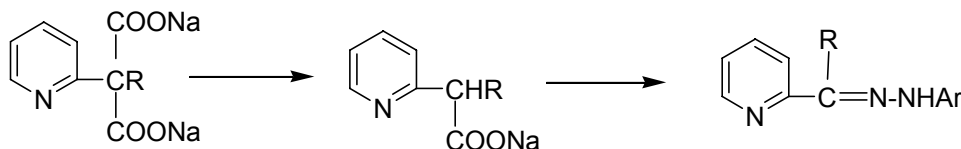
Cuplarea sării de diazoniu la un atom de carbon metinic conduce la un azocompus instabil care în urma scindării unei grupe fugace se rearanjează la o structură hidrazonică, în timp ce cuplarea cationului de diazoniu la un atom de carbon metilenic conduce la un produs relativ stabil care nu este un azocompus ci o hidrazonă [56]. Aparent, în ambele cazuri are loc conversia unui azocompus la o hidrazonă. Prin analogie cu scindarea nitrozoesterilor, a doua etapă a reacției Japp-Klingemann poate fi reprezentată conform schemei 5.



schema 54

În descompunerea produsului obținut prin cuplarea cu săruri ale cetoacizilor, anionul care dă naștere fenilhidrazoniei rezultă prin eliminarea de bioxid de carbon din anionul carboxilat.

Faptul că reacția de cuplare cu săruri ale β-cetoacizilor și acizilor malonici nu are loc prin directă înlocuire a grupeii carboxil este susținut de constatarea că sărurile acizilor malonici reacționează mult mai lent decât produșii lor de decarboxilare. Astfel, este probabil că sărurile să sufere decarboxilarea înainte de a reacționa cu sărurile de diazoniu [58].



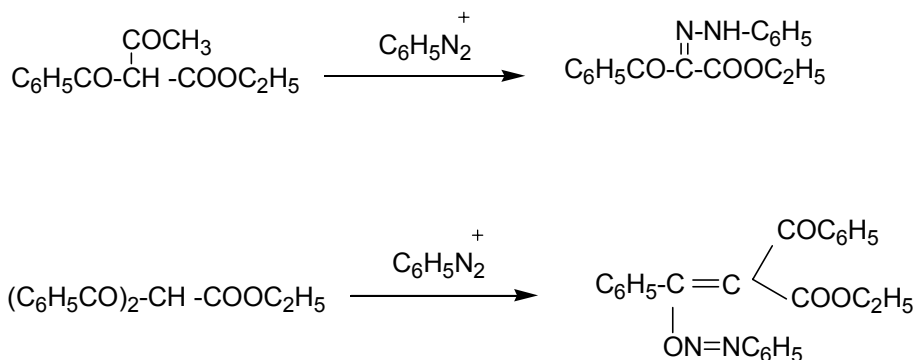
schema 55

Cei mai mulți compuși care dau reacția Japp-Klingemann pot fi grupați în câteva categorii:

- β-dicetone substituite
- β- cetoesteri aciclici sau ciclici
- esteri cianoacetici
- săruri ale acizilor cianoacetici, ale cetoacizilor.

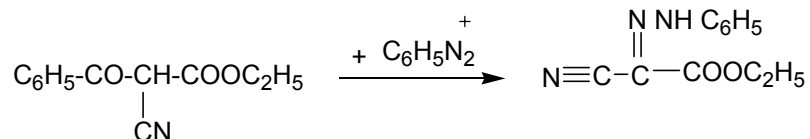
Scindarea produșilor de cuplare reprezintă aparent un caz special de scindare a dicetonelor, β-cetoesterilor și produșilor similari. Aproape în toate cazurile de cuplări cu β-cetoesteri s-a observat că grupa acil este mult mai labilă decât grupa carboxil, dar dacă înainte de cuplare grupa carbalcoxil este saponificată, atunci ionul carboxilat este eliminat preferențial grupei acil.

În scindarea Japp-Klingemann este de așteptat ca grupa formil să fie și mai labilă. Formilpropionatul de etil suferă reacția de scindare a grupei formil, cum este de așteptat și anumiți formil derivați ai cetonelor ciclice, cum ar fi 2-formil ciclohexanona suferă reacția cu pierderea grupei formil în condiții în care ar avea loc scindarea ciclului la acetilderivații corespunzători. Puține lucruri se cunosc despre scindarea grupelor acil aromatice, dar acestea par a fi mult mai ferm legate decât cele alifatic. α, α – dibenzoilcetona suferă reacția cu pierderea grupei acetil. În condiții similare (soluție tampon acetat de sodiu), dibenzoil acetatul de etil în reacție cu anilina diazotată conduce la formarea unui compus de O-azocuplare, iar benzoil acetoacetatul de etil, cu aceeași sare de diazoniu dă un produs de C-cuplare cu scindarea grupei acetil.



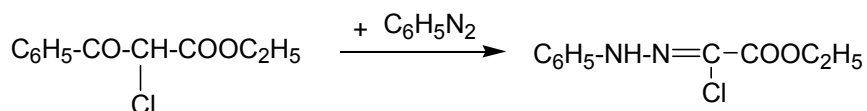
schema 56

În situațiile în care la carbonul metinic este legată o grupă benzoil și o grupă nitril, grupa benzoil se elimină preferențial grupei cian. Astfel benzoilcianacetatul de etil conduce prin cuplare la derivați ai acidului mezoxalic.



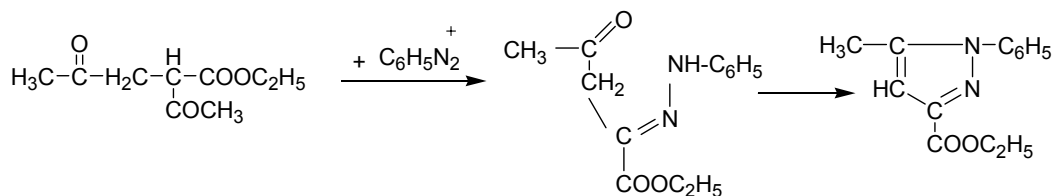
schema 57

Esterii unui mare număr de acizi acetoacetici sunt subiectul acestor reacții. Dacă atomii de Cl sau Br sunt prezenți ca cel de-al treilea substituent al grupei metinil, acești atomi de halogen nu sunt eliminați în timpul reacției dar apar în fenilhidrazone cu structură neobișnuită [59].



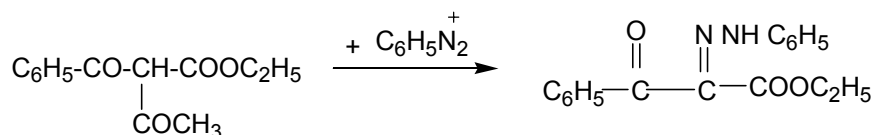
schema 58

Dacă substituentul din esterul acetoacetic conține o grupă carbonil atașată de primul atom de carbon, fenilhidrazona din reacția Japp-Klingemann va cicliza direct la pirazol.



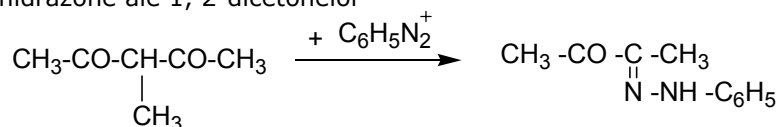
schema 59

Dacă esterul acetilacetic mai are un substituent acil, produsul cuplării va fi monofenil-hidrazona α , β -dicetoesterul. Astfel benzoilacetoacetatul reacționează conform schemei:



schema 60

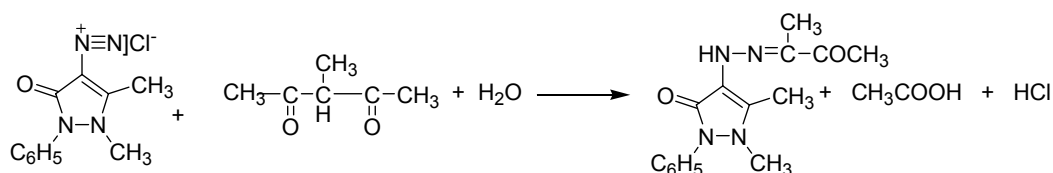
Dintre 1,3-dicetone, mai puțin disponibile decât esterii acidului acetoacetic, au fost examinate α -cloro-, α -metil- și α -etil-acetona. Producții sunt monofenilhidrazone ale 1, 2-dicetonelor



schema 61

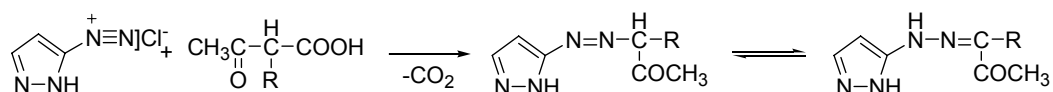
Același produs se obține din β -cetoesterii substituiți, ceea ce dovedește că grupa esterică este saponificată înaintea realizării cuplării.

Sărurile de diazoniu care au fost utilizate în reacțiile de tip Japp-Klingemann au fost cele derivate din anilină și producții săi de substituție, benzidine sau antipiridină. Sărurile de diazoniu heterociclice au fost mai puțin utilizate. Literatura menționează cuplarea câtorva săruri de diazoniu aromatice prin reacție Japp-Klingemann [59], printre care și a 3-metil-2,4-pentadionei cu săruri de diazoniu heterociclice (schema 62) [56].



schema 62

În cazul în care componenta de cuplare este un β -cetoacid, grupa acetyl nu este eliminată (schema 63), ci produsul suferă decarboxilare [5].

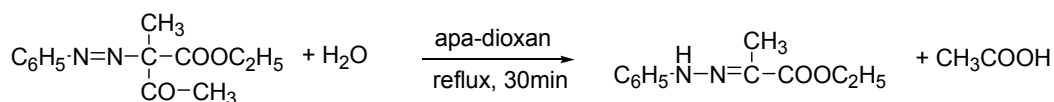


schema 63

Ar fi de așteptat ca sărurile de diazoniu care au în orto și para față de grupa diazoniu substituenți cu efecte $-E$, care accentuează caracterul de cation al ionului diazoniu să fie cele mai active în reacțiile de cuplare. Deși puține studii s-au realizat pe același compus cu grupă metinil activ cu mai multe săruri de diazoniu în condiții similare, s-a putut concluziona că randamentele în cazul anilinelor substituite sunt mai mari decât a anilinei.

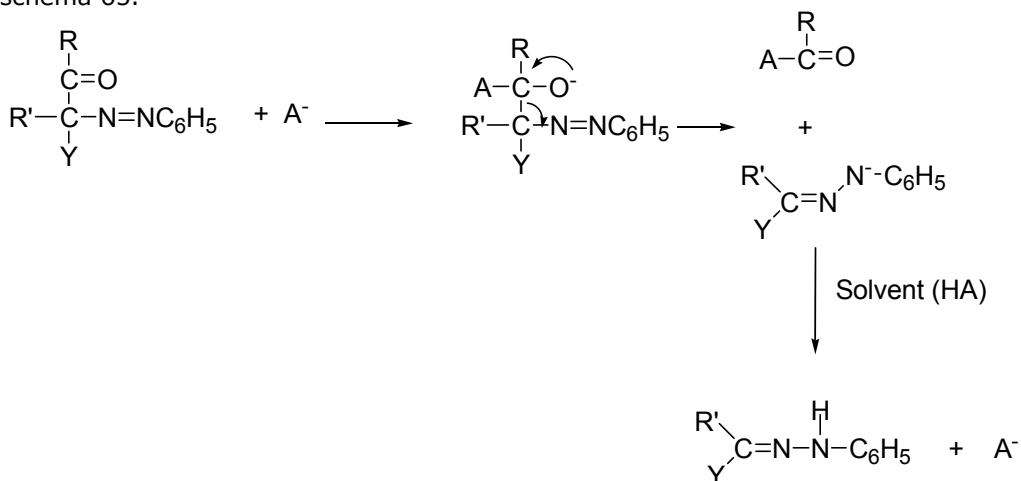
Deși se consideră că producții reacției de cuplare a sărurilor de diazoniu cu compuși cu grupe metinil activ sunt hidrazonile, este greu de stabilit structura acestora, aceasta având trei forme tautomere, azo, hidrazo și en-hidrazină. Aparent, atât în reacțiile de cuplare cu compuși cu metilen cât și cu metinil activ are loc transformarea azoderivaților obținuți inițial în hidrazonile. Pe de altă parte, au fost realizate reacții de conversie a hidrazonilor în azoderivați. Astfel, prin reacția cetofenilhidrazonului cu tetraacetatul de plumb se obține un azoacetat [57]. Cheng și Resnick au izolat și studiat câțiva azocompuși., intermediari în reacția Japp-

Klingeman și ulterior au realizat scindarea acestora cu apă, etanol, fenol și acid acetic. Datele spectroscopice au indicat maximele de absorbție ale grupelor fenilazo în regiunea 270-280nm. Azocompușii studiați reacționează ușor cu anilină l; a temperatura camerei fără catalizator, cu apă, etanol și acid acetic reacțiile au fost lente la temperatura camerei. Reacțiile azoderivaților cu apa au fost accelerate de prezența acizilor tari, iar bazele s-au dovedit catalizatori pentru reacțiile azoderivaților cu apă, etanol sau fenol. Producții reacțiilor nu au mai prezentat în spectrele UV banda caracteristică grupei fenilazo din zona 270-280nm, dar au în plus câte două benzi noi în intervalele 285-295 și respectiv 312-335nm. În plus, la compararea spectrelor produșilor de scindare a azocompușilor cu cele ale fenilhidrazonelor respective, preparate prin reacții de condensare ale fenilhidrazinei cu cetone, s-a observat că acestea nu prezintă diferențe și deci, prin reacția de scindare a grupelor acil din azocompuși s-au obținut structuri hidrazonice [57]. (schema 64).



schema 64

Faptul că forma hidrazo este mai stabilă decât azo a fost demonstrat în multe reacții de cuplare ale sărurilor de diazoniu cu compuși cu grupe metilen sau metinil active. Mecanismul posibil al scindării azocompușilor este prezentat în schema 65.



schema 65

Posibilitatea tautomerizării la en-hidrazină a compușilor de scindare există și nu a fost infirmată de datele experimentale [57], având în vedere că unii produși nu prezintă benzi în domeniul 285-295nm caracteristice grupei hidrazo.

I.3.8.2. Realizarea reacției Japp-Klingemann

Cele mai multe reacții Japp-Klingemann se realizează în mediu apos, la temperaturi scăzute, în jurul valorii de 0°C. În unele cazuri se adaugă etanol pentru creșterea solubilității. Soluțiile apoase sunt tamponate în mod uzual cu acetat de sodiu în cazul reacțiilor în care grupa scindată este o grupă acil [56,59]. În cazuri mai rare este menționată utilizarea piridinei în amestec cu apa. Literatura menționează cazuri în care aceste reacții se realizează în prezența bazelor tari. Astfel la obținerea fenilhidrazonei α -cetoadipatului de etil prin cuplarea ciclopentanon-2-carboxilaților cu săruri de diazoniu aromatice, Manske și Robinson indică folosirea hidroxidului de potasiu [56].

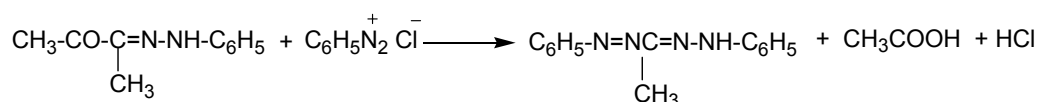
Pentru prepararea produsului similar din acidul m-aminobenzoic diazotat Koelsch a realizat cuplarea în soluție acidă și pentru a converti azocompusul astfel obținut în fenilhidrazona substituită l-a tratat cu soluție apoasă de carbonat de sodiu 7% la fierbere [60].

Alte cuplări s-au realizat fie în soluție acidă fie bazică și ca bază uneori s-a folosit etoxidul de sodiu.

La cuplările β -cetoesterilor cu săruri de diazoniu dacă se dorește scindarea grupei acil, soluția apoasă bazică de ester trebuie tratată imediat după preparare cu sare de diazoniu. Dacă soluția bazică se păstrează timp de 24 ore la 0°C, înaintea tratării cu sare de diazoniu, gruparea esterică este cea eliminată, iar produsul obținut va fi un derivat al 1,2-dicetonei [56].

Durata reacției variază cu activitatea grupei metinil de la câteva secunde la patru zile. În ceea ce privește separarea produsilor, aceasta este relativ simplă în cazurile când mediul de reacție este apos pentru că de regulă produsul se separă (precipită) și masa de reacție poate fi menținută sub agitare până ce nu își mai modifică aspectul [56].

Azocompușii care se formează uneori intermediar sunt uneori mai închiși la culoare, cel mai adesea sunt mai roșii decât arilhidrazonele. Acest fapt poate fi uneori un indiciu asupra cursului reacției. Cele mai multe reacții de tip Japp-Klingemann sunt realizate cu cantități echivalente de componentă metinică și sare de diazoniu. Utilizarea unui exces de sare de diazoniu reduce cantitatea de produs prin pierderea unei părți din acesta, în singura reacție secundară cu pondere importantă, formarea formazanilor (schema 66).



schema 66

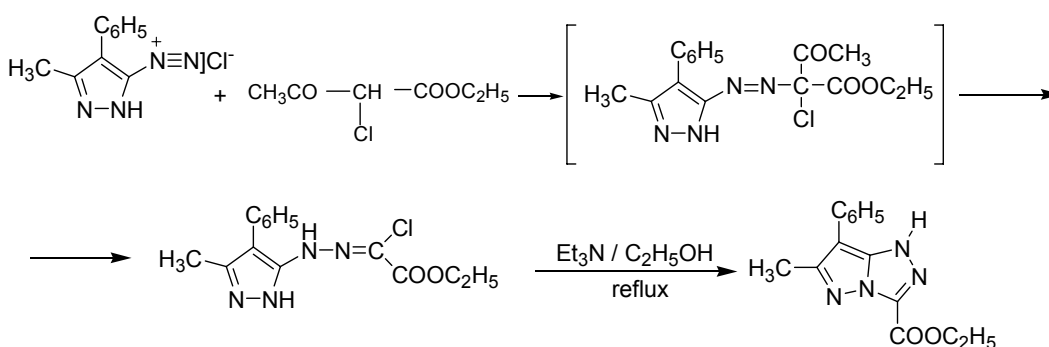
Un alt dezavantaj al utilizării sării de diazoniu în exces este cel al formării produsilor de descompunere al acestora, de regulă compuși colorați, la ridicarea temperaturii masei de reacție.

Producția reacției Japp-Klingemann se purifică prin recristalizare din alcool etilic, benzen sau în unele cazuri acid acetic, soluție 80% [56].

I.4. Utilizarea sărurilor de 5-pirazolil-diazoniu în sinteza pirazolo [5,1-c][1,2,4]triazolilor

Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii au fost utilizați inițial la fabricarea materialelor fotosensibile color [62,63], iar mai apoi în componența cernelurilor pentru imprimante cu jet și a tonerelor [64]. Unii dintre aceștia prezintă activitate biologică, fiind activi împotriva unor bacterii și fungi, având deasemenea avantajul unei toxicități reduse [6]. Informațiile din literatura de specialitate, referitoare la obținerea pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor pornind de la sărurile de diazoniu ale aminopirazolilor, deși puține ca număr sunt oarecum contradictorii, atât în ceea ce privește produșii obținuți cât și posibilitățile de separare ale acestora [59]. Astfel, unii cercetători susțin că hidrazonile rezultate la cuplarea sărurilor de diazoniu cu compuși cu metilen activ ciclizează chiar în timpul cuplării [77], iar alții afirmă că acestea pot fi separate și caracterizate [26,59].

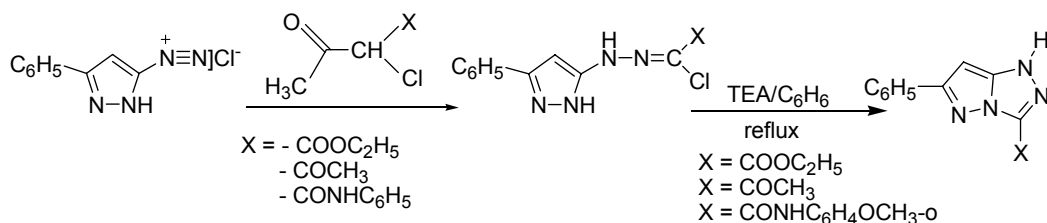
Reacția de cuplare a clorurii de 3-metil-4-fenilpirazol-5-il-diazoniu cu α -cloroacetilacetat de etil în alcool etilic în prezența acetatului de sodiu are loc cu scindarea grupării acetyl (reacție Japp-Klingemann) și formarea clorurii de etoxicarbonilmetano-(3-metil-4-fenil-pirazol-5-il)-hidrazonoil, produs care a fost separat și caracterizat (schema 67) [59].



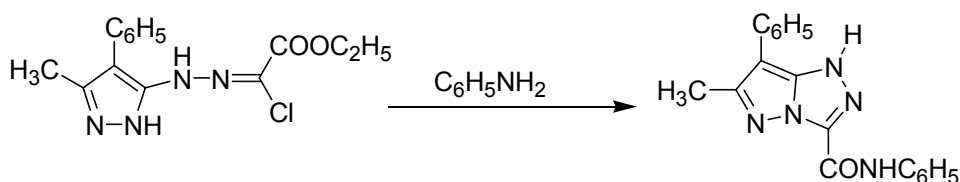
schema 67

Clorura de hidrazonoil se ciclizează intramolecular, cu obținerea de pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli substituiți, diferit în funcție de mediul în care are loc reacția. Astfel prin refluxare în mediu alcoolic în prezență de trietilamină sau de 2-aminopiridină se obține 3-etoxicarbonil-6-metil-7-fenil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul, cu randament de 70% [59].

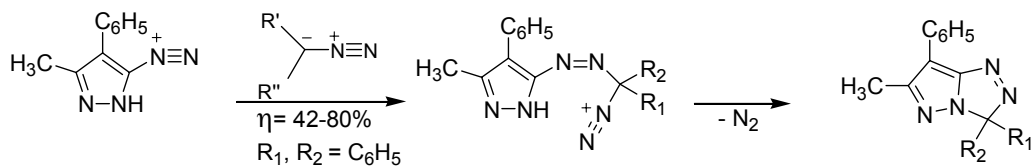
Reacțiile de cuplare ale clorurii de 3-fenilpirazol-5-il-diazoniu cu α -cloroderivați ai acetilacetonei, acetoacetatului de etil și aceto-o-anisidinei, decurg în soluție etanolică în prezență de acetat de sodiu cu scindarea grupei acetyl, iar hidrazonile obținute pot fi separate și în anumite condiții (reflux în benzen în prezență de trietilamină) conduc la pirazolo[5,1-c][1,2,4]-triazoli [59], conform schemei 68 :



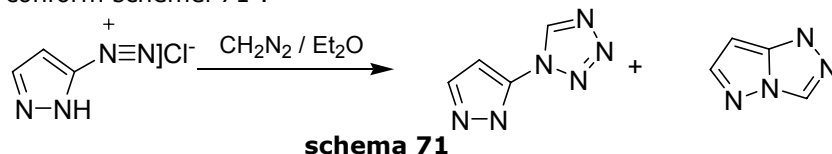
Refluxarea hidrazonelor rezultate la cuplare, în soluții apoase cu metilamină sau hidrazină conduce la formarea de pirazolo[1,5-c]-as-triazine. Reacția de cuplare a sării de diazoniu a 5-amino-3-metil-4-fenilpirazolului cu α -cloroacetoacetatul de etil are loc cu eliminarea grupei acetyl și formarea unei hidrazone (clorura de etoxicarbonilmetano-(3-metil-4-fenilpirazol-5-il)hidrazonoil), care prin reacție cu anilina în raport molar 1:1 la 100°C se ciclizează la 6-benzamido-2-metil-3-fenilpirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol cu randament de 70% [26]. (schema 69).



Similar, clorura de etoxicarbonilmetano-(3-metil-4-fenilpirazol-5-il)hidrazonoil, reacționează cu hidratul de hidrazină, fenilhidrazină, uree sau tiouree. Prin reacția 3-metil-4-fenil-5-diazo-pirazolilor cu diazoalcani în diclorometan la temperatura camerei timp de 2-24 h, se formează cu randamente de 42-87% 3H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (schema 70) [65].

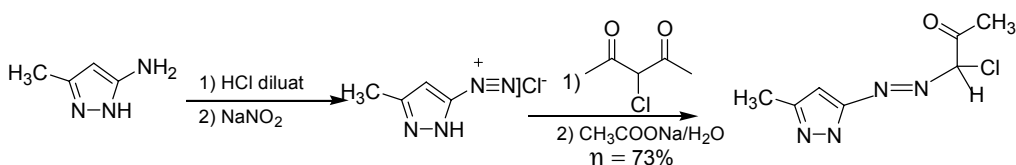


Inercarea de a obține pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol prin reacția dintre clorura de pirazolil-diazoniu cu diazometan a condus în principal la formarea în principal a tetrazolilpirazolului alături de cantități foarte mici (1%) de pirazolo [5,1-c][1,2,4] triazol [32], conform schemei 71 :



Reacțiile de acest tip sunt menționate în literatura de brevete pentru obținerea a numeroși pirazolo-triazoli [66].

Clorura de 1*H*-3-metilpirazol-5-il-diazoniu, obținută prin diazotarea 1*H*-3-metil-5-aminopirazolului în acid clorhidric diluat, formează prin reacția de cuplare cu 3-cloropentan-2,4-diona în soluție de izopropanol în prezența acetatului de sodiu la 15-17°C cu randament de 73% (1*H*-3-metil-pirazol-5-*H*)-azo-2-(2-cloro-acetona). În timpul reacției de cuplare are loc eliminarea grupei acetyl, reacție Japp-Klingemann (schema 72).

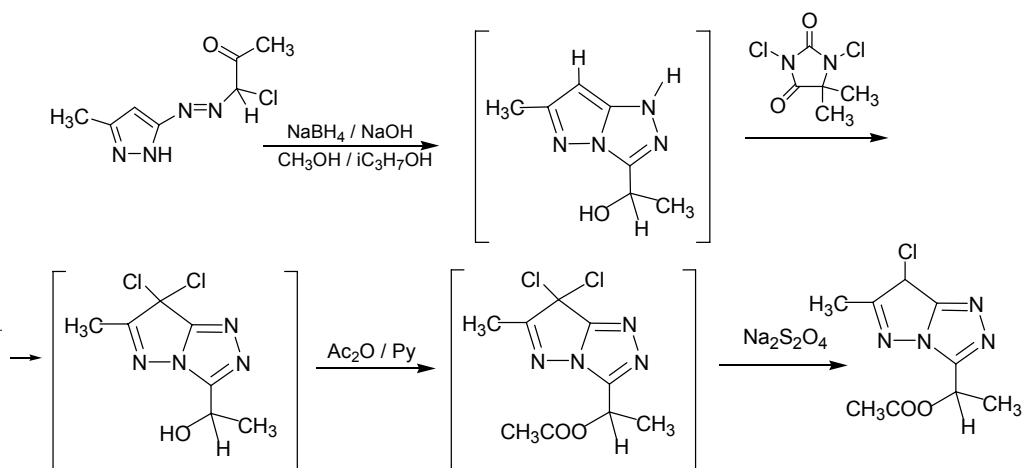


schema 72

La reducerea compusului azoic cu borohidruță de sodiu-hidroxid de sodiu în amestec alcool metilic-alcool izopropilic la temperaturi sub 35°C timp de 1h se formează 1*H*-3-(1-hidroxi-etil)-6-metil-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazolul, care se clorurează în continuare cu 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoină în CH_2Cl_2 la $t < 40^\circ\text{C}$ cu formare de 3-(1-hidroxi-etil)-6-metil-7,7-dicloro-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazol. Acesta se acetilează cu anhidridă acetică în prezența piridinei la $t < 30^\circ\text{C}$, la 3-(1-acetoxi-etil)-6-metil-7,7-dicloro-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazol.

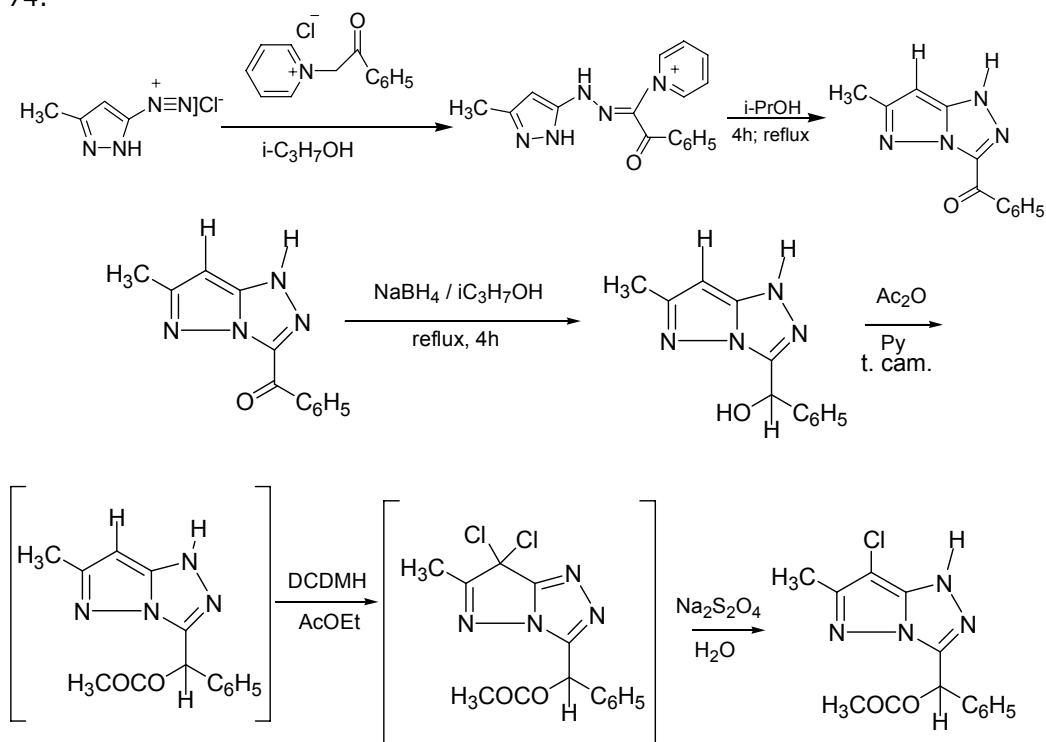
La reducerea selectivă cu soluție apoasă de ditionit de sodiu se formează (cu randament de 34% față de compusul azoic) 1*H*-3-(1-acetoxi-etil)-6-metil-7-cloro-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4] triazol (schema 73).

În mod asemănător, cuplarea Japp-Klingemann a clorurii de 1*H*-3-metil-5-pirazolil-diazoniu cu clorura de *N*-(2-oxo-fenil-etil)-piridiniu, în alcool izopropilic și amoniac la 15-17°C conduce cu randament de aproximativ 80% la clorură de 1-[(1*H*-3-metil-pirazol-5-il)-hidrazono]-(2-oxo-2-fenil)-etil-piridiniu.



schema 73

Prin refluxare în alcool izopropilic, timp de 4 ore aceasta conduce la 1H-3-benzoil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol, cu randament de 80%, conform schemei 74:



schema 74

Reducerea în continuare a 1H-3-benzoil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului cu NaBH₄ în alcool izopropilic, la temperaturi de 20-30°C conduce la formarea cu randament de 91% a 1H-3-(2-hidroxi-2-fenil)-etil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului. Acesta este clorurat cu 1,3-dicloro-5,5-dimetil hidantoină în acetat de etil la temperaturi sub 40°C.

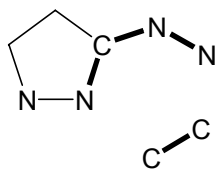
Produsul reacției de clorurare, 3-(1-hidroxibenzil)-6-metil-7,7-dicloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul se acetilează fără separare, cu anhidridă acetică în piridină, în prezența 4-N, N-dimetilaminopiridinei. Produsul acetilat se supune reducerii selective cu ditionit de sodiu în soluție apoasă la temperatura camerei, obținându-se 1H-3-(1-acetoxi-benzil)-6-metil-7chloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol.

I.5. Utilizarea sărurilor de pirazol-5-il-diazoniu în sinteza pirazolo [5,1-c][1,2,4]triazinelor

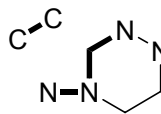
Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinele, alături de alți pirazoli condensați prezintă un interes persistent datorită potențialului lor biologic, antiinflamator, anxiolitic [69] și ca inhibitori de creștere ai tumorilor [4,5,67,69,70]. Datorită similitudinii structurale a azolo[1,2,4]triazinelor cu bazele nucleice [68], acestea pot acționa ca antimetaboliți, multe dintre ele prezentând acțiune antivirală. Compuși de tipul pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-7-onei sunt eficienți împotriva unui larg spectru de infecții virale [52].

Sistemul pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinic poate fi sintetizat prin două strategii diferite: ciclizarea inelului 1,2,4-triazinic pe un inel pirazolic existent (schema 75a), sau prin închiderea unui ciclu pirazolic pe un inel 1,2,4-triazinic (schema 75b). Prima variantă este în principal realizată în acord cu modelul [4+2], fragmentul N-C-N-N al inelului triazinic fiind furnizat de compusul pirazolic, iar fragmentul C-C provine dintr-un alt reactant [68]. Astfel, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinele, se pot obține din aminopirazoli substituiți sau nu, relativ simplu, prin diazotare, cuplare cu diverse azocuplante și închiderea ciclului triazinic, care se poate uneori produce chiar în condițiile și în timpul cuplării, sau prin încălzire în mediu acid sau bazic (schema 75).

Grupa diazoniu legată de un nucleu heterociclic constituie un agent electrophil suficient de reactiv pentru a da reacții de cuplare cu compuși cu metilen sau metinil activ. În urma cuplării, rezultă hidrazone care printr-o reacție de ciclizare, în funcție

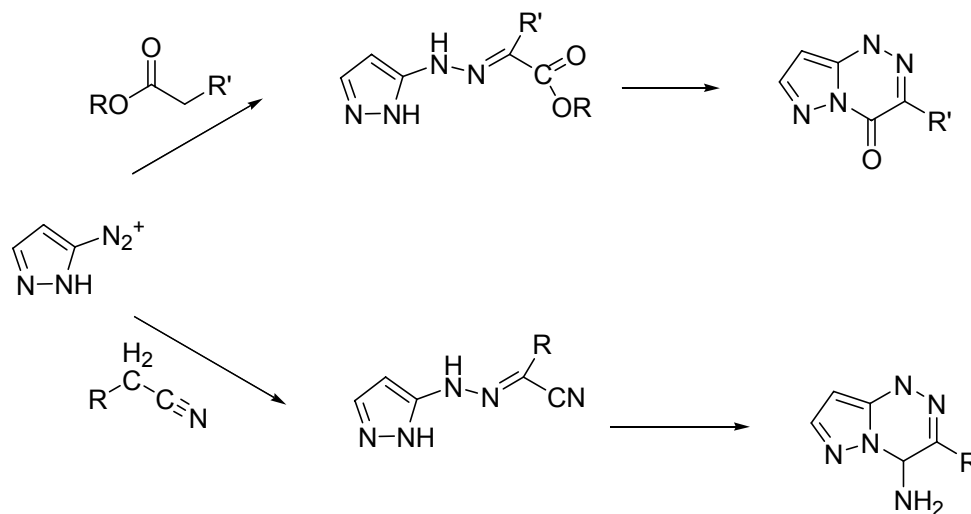


Schema 75 a) [4+2]



b) [3+2]

de condiții pot închide un ciclu triazinic prin reacția grupelor funcționale care activează grupările metilenice (carbonil, alcoxycarbonil, nitril) cu grupa -NH - a heterociclului din sarea de diazoniu (schema 76). Construcția sistemului pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinic are la bază reacția sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu compuși cu metilen activ, cel mai adesea derivați ai esterilor sau nitrililor acidului acetic cu formarea de pirazolilhidrazone care pot cicliza fie în condițiile reacției de cuplare, fie la încălzire suplimentară în mediu acid sau alcalin [68].

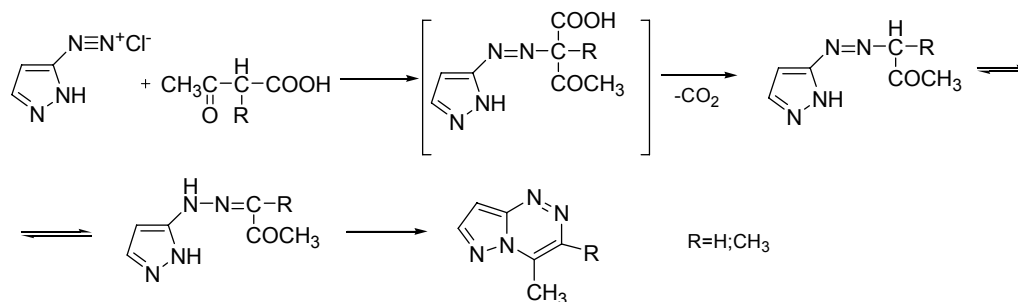


schema 76

Informațiile din literatura de specialitate privind obținerea de pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine pe această cale sunt oarecum contradictorii în privința succesiunii de etape prin care aceasta se realizează. Astfel, unii cercetători susțin că pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinele sunt produși direcți ai reacției de cuplare, fără posibilitatea separării hidrazonei intermediare [11,71,75,76], iar alții raportează faptul că produșii de cuplare, hidrazonele, au fost separate, caracterizate și ulterior ciclizate la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine [71,72,73].

I.5.1.Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β -cetoacizi

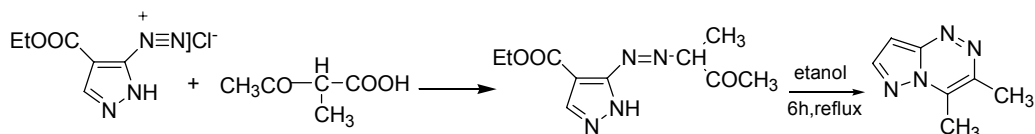
În situațiile în care grupa metilenică are ca substituent o grupă carboxil, produsul de cuplare suferă o decarboxilare spontană. Astfel, 3-aminopirazolul diazotat reacționează cu β -cetoacizi în soluție tampon formând compuși de cuplare care suferă decarboxilare spontană și sunt ciclizați la pirazolotriazine [5], prin reacția grupei acetil cu NH-ul pirazolic, conform schemei 77.



schema 77

Prin cuplarea acidului α -metilacetoacetic cu clorura de 4-etoxicarbonil-pirazol-3-il diazoniu, a fost obținut produsul 4-etoxicarbonil-pirazol-3-azo-2'-butan-

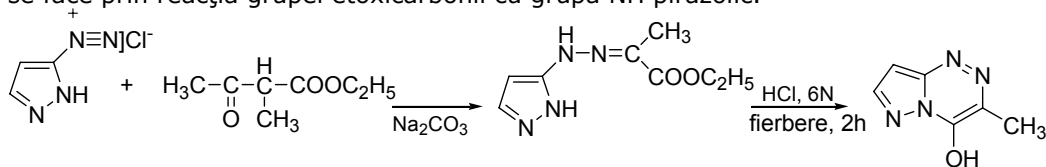
3'-onă, care a fost izolat, caracterizat și ciclizat la 8-etoxicarbonil-3,4-dimetilpirazolo[3,2-c]-as-triazină prin refluxare în etanol timp de 6h [5] (schema 78).



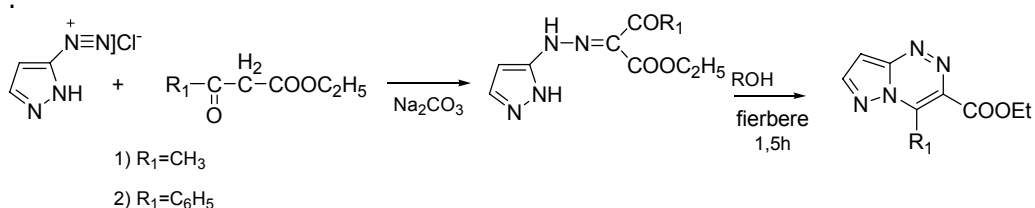
schema 78

I.5.2.Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β-cetoesteri

Cuplarea metilacetoacetatului de etil cu clorură de pirazol-3-il diazoniu, în prezența de carbonat de sodiu la 0°C, sub agitare timp de 3h și apoi păstrare la aceeași temperatură cinci zile, conduce la formarea unei hidrazone, cu eliminarea grupei acetyl, care ciclizează la 4-hidroxi-3-metilpirazolo[3,2-c]-as-triazină, prin fierbere în acid clorhidric 6N, timp de 2h [37] (schema 79). In acest caz ciclizarea se face prin reacția grupei etoxicarbonil cu grupa NH pirazolic.



Hidrazonile obținute prin cuplarea acetoacetatului și respectiv benzoilacetatului de etil cu clorură de pirazol-3-il diazoniu se ciclizează prin intermediul grupei acetyl, prin fierbere în alcooli timp de 1,5h, conducând la 4-etil și respectiv 4-fenil-pirazolo[3,2-c]-as-triazine [5].



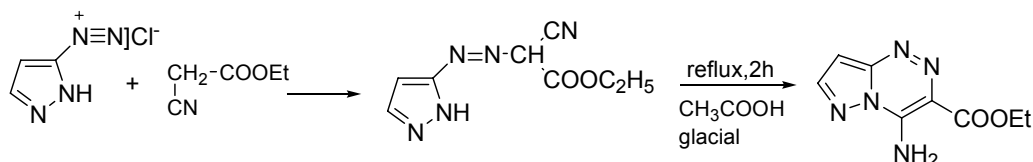
schema 80

I.5.3.Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β-cianoesteri, β-dinitrili și alți β-nitriloderivați

Prezența unei grupe CN în produșii de cuplare ai sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β-cianoesteri, β-dinitrili și alți β-nitriloderivați le conferă acestora posibilitatea închiderii unui ciclu triazinic prin reacția ei cu grupa NH din inelul pirazolic. In literatură sunt prezentate astfel de sinteze, reacția de ciclizare fiind

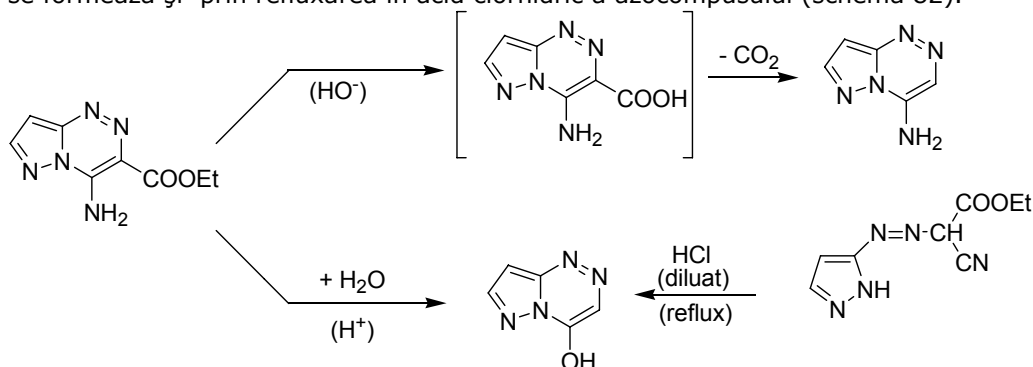
realizată în general în prezență de acizi, cel mai frecvent acid acetic la reflux, dar și acid sulfuric la rece.

Patridge și Stevens au obținut 3-etoxicarbonil-4-aminopirazolo[3,2-c]-as-triazina prin ciclizarea pirazol-3-il-azo-cianoacetatului de etil (obținut prin reacția de cuplare a clorurii de pirazol-3-il diazoniu cu cianoacetatul de etil), prin refluxare în acid acetic glacial timp de 2h (schema 81) [5].



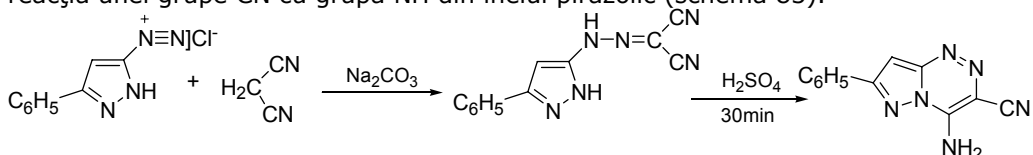
schema 81

Hidroliza alcalină a 3-etoxicarbonil-4-aminopirazolo[3,2-c]-as-triazinei conduce la un aminoacid instabil din care se obține amina corespunzătoare prin decarboxilare. Hidroliza acidă a aceluiași ester conduce la compusul hidroxilic care se formează și prin refluxarea în acid clorhidric a azocompusului (schema 82).



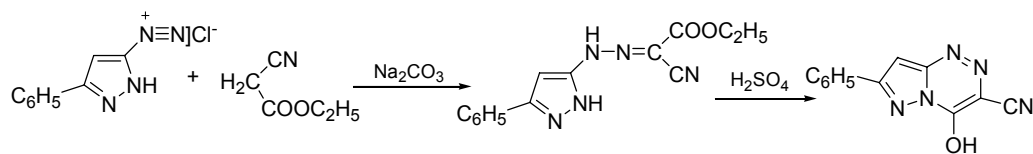
schema 82

Cuplarea clorurii de 3-fenil-pirazol-5-il-diazoniu cu malononitril conduce la hidrazone care ciclizează în prezență de acid sulfuric concentrat, la temperatura camerei, la pirazolo[5,1-c]-as-triazine [4]. Inchiderea ciclului triazinic se face prin reacția unei grupe CN cu grupa NH din inelul pirazolic (schema 83).

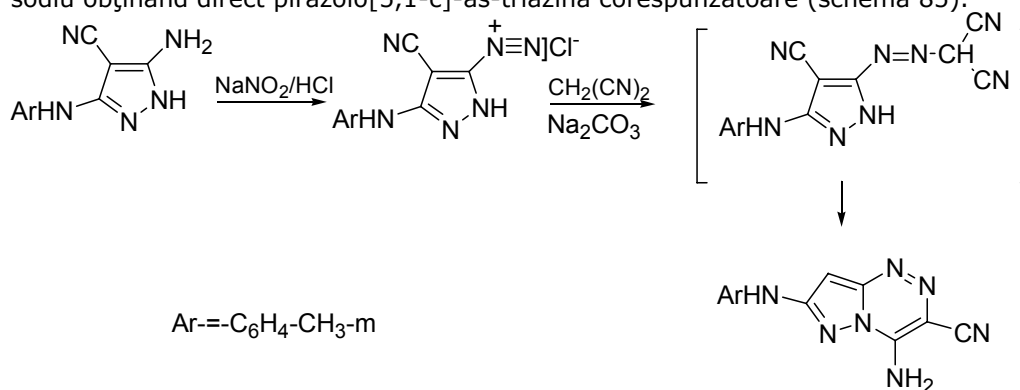


schema 83

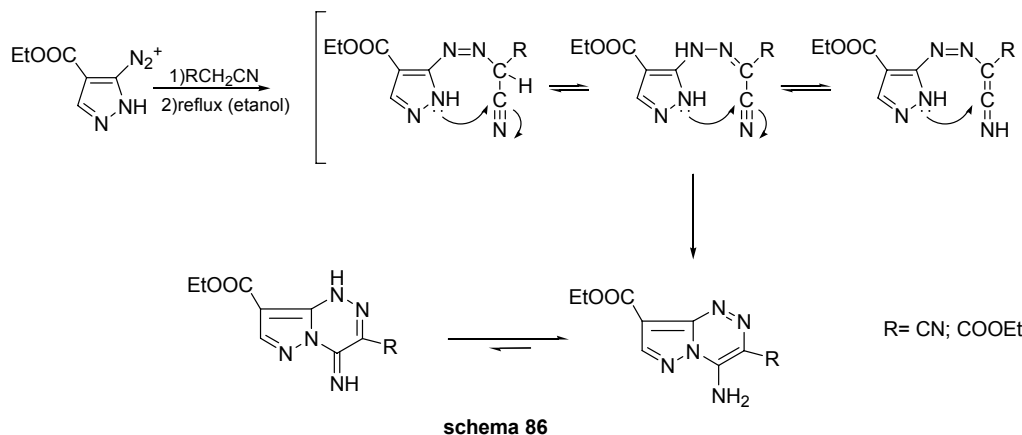
De remarcat că în cazul în care în molecula hidrazonei există și o grupare nitrilică și una esterică ciclizarea în prezență de acid sulfuric se face prin gruparea esterică. Astfel, ciclizarea (3-fenilpirazol-5-il)hidrazono-cianogloxiolatului de etil în acid sulfuric concentrat conduce la 2-fenil-6-ciano-7-hidroxipirazolo[5,1-c]-as-triazinei [59] (schema 84).



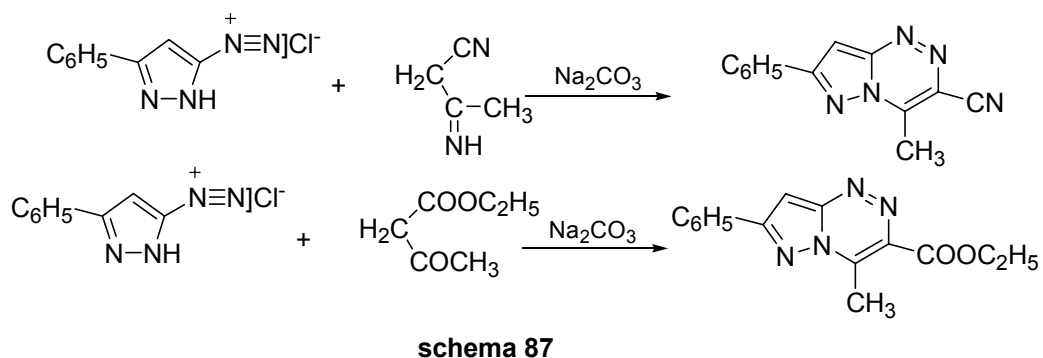
Zahran și colaboratorii [77] au realizat reacția de cuplare a clorurii de 3-(3-tolilamino)-4-ciano-pirazol-5-il-diazoniu cu malononitril în prezență de carbonat de sodiu obținând direct pirazolo[5,1-c]-as-triazina corespunzătoare (schema 85).



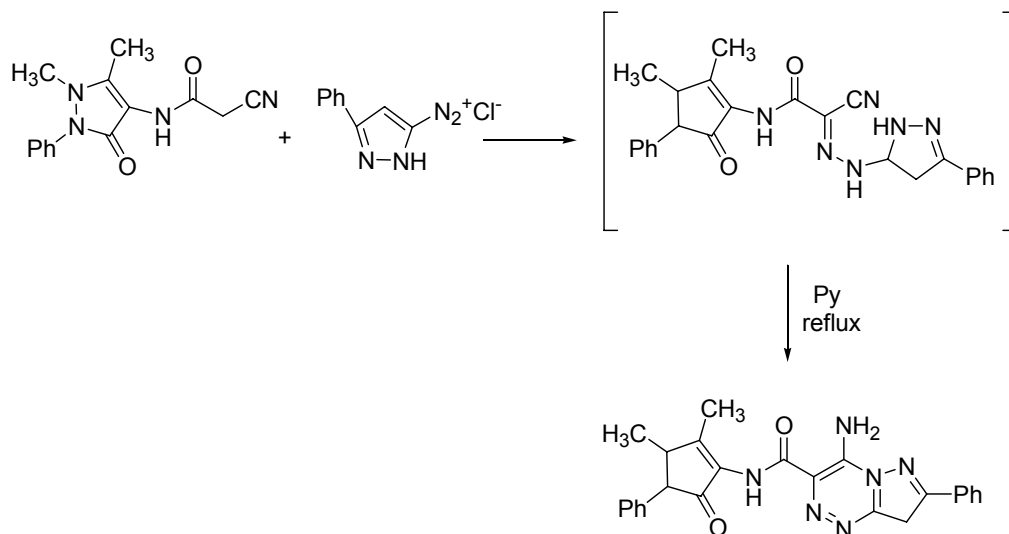
Kurasawa și colaboratorii [11] au sintetizat pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine 3,4 bifuncționale prin reacția clorurii de 4-etoxicarbonil-pirazol-5-il diazoniu și malonodinitril și respectiv cianacetat de etil în soluție apoasă de acid acetic urmată de ciclizarea azoderivatului, fără separare din mediu de reacție, prin adăugare de etanol și reflux pe baie de apă timp de 40 minute. În cazul malonodinitrilului masa de reacție a fost lăsată în repaus la temperatura camerei pentru a precipita 4-amino-3-ciano-8-etoxicarbonilpirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina sub formă de cristale aciculare incolore ca și complex etanolic. În cazul cianacetatului de etil solventul a fost evaporat la presiune scăzută, iar produsul a cristalizat.



La cuplarea clorurii de 3-fenil-pirazol-5-il-diazoniu cu 3-iminobutironitril sau acetoacetat de etil se obțin direct pirazolo[5,1-c]-as-triazinele corespunzătoare fără a putea fi izolate hidrazonele intermediare⁴(schema 87).

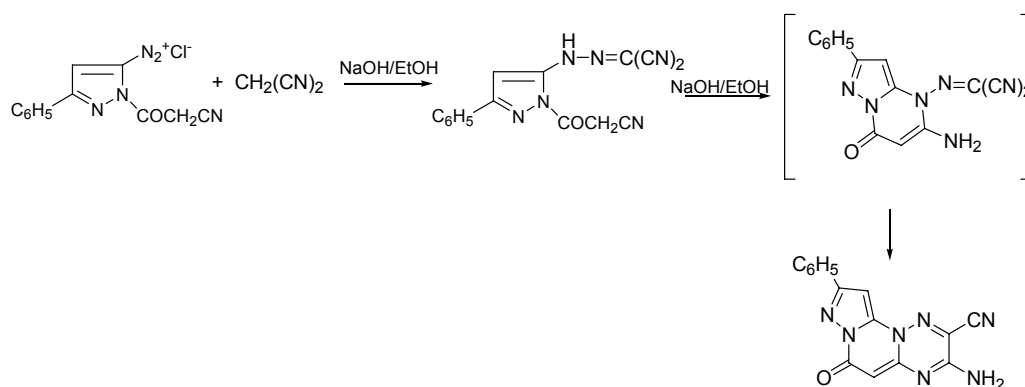


Prin reacția de cuplare a 2-ciano-[1,2-dihidro-1,5-dimetil-2-fenil-3-oxo-3H-pirazol-4-il]acetamidei cu clorură de 3-fenil-pirazol-5-il diazoniu în piridină, timp de 30 minute sub agitare la temperatura camerei, și diluare cu apă urmată de filtrare se obține derivatul pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazinic corespunzător, hidrazona intermediară nefiind izolată. Produsul se recristalizează din dimetilformamidă⁷⁸. Spectrul IR al produsului izolat prezintă trei benzi de absorbție la 3392, 3339, 3281 datorate funcțiilor NH și NH₂ alături de două benzi de absorbție ale grupeii carbonil, la 1670 și 1618 cm⁻¹.



schema 88

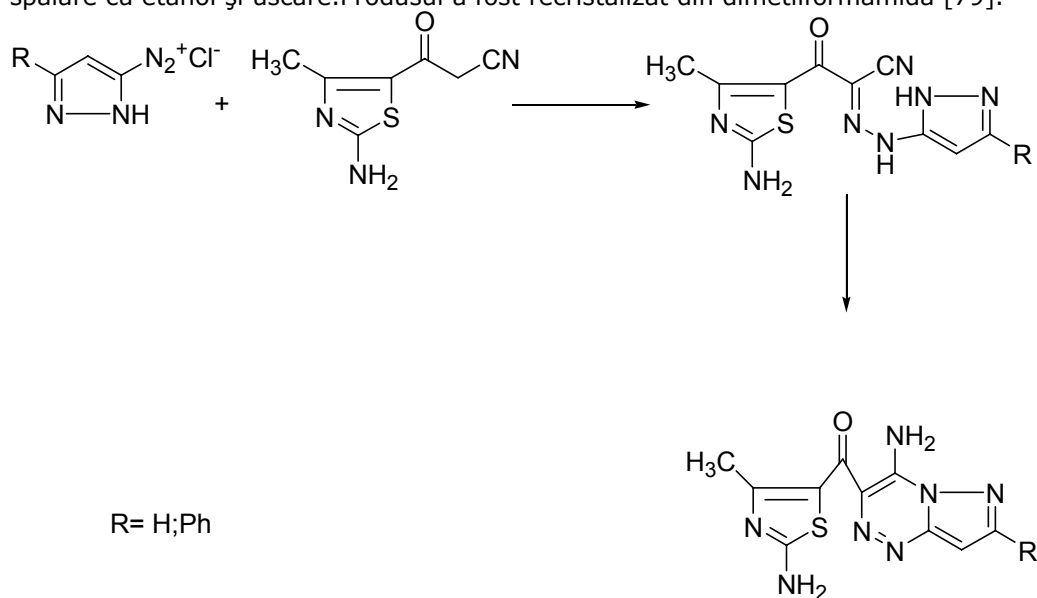
Prin diazotarea 1-(cianoacetil)-3-fenil-5-aminopirazolului urmată de cuplarea sării de diazoniu cu malononitril se obține un produs de cuplare a cărui structură hidrazonică a fost stabilită pe baza datelor analitice și spectrale (schema 89). Astfel, spectrul IR prezintă o bandă corespunzătoare vibrației de valență a grupei NH la $3460-3327\text{cm}^{-1}$ și trei benzi corespunzătoare vibrațiilor grupei CN la $2255, 2227-2220\text{cm}^{-1}$. Incălzirea în soluție de NaOH etanolic are ca efect ciclizarea hidrazonei cu formarea pirazolo[1,5-1,2]pirimidino[1,6][1,2,4]triazinei corespunzătoare [52].



schema 89

O altă sinteză de pirazolo[5,1-c]-1,2,4triazine a fost realizată prin reacția de cuplare a clorurii de 3-fenil-pirazol-5-il diazoniu cu 2-amino-4-metil-5-cianoacetil-tiazolilcetonă urmată de ciclizarea intramoleculară a hidrazonei intermediare. În urma reacției de cuplare s-a obținut 3-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-3-oxo-2-(3-fenil-1H-pirazol-5-il-hidrazono)propanitrilul (schema 90), care a fost separat și

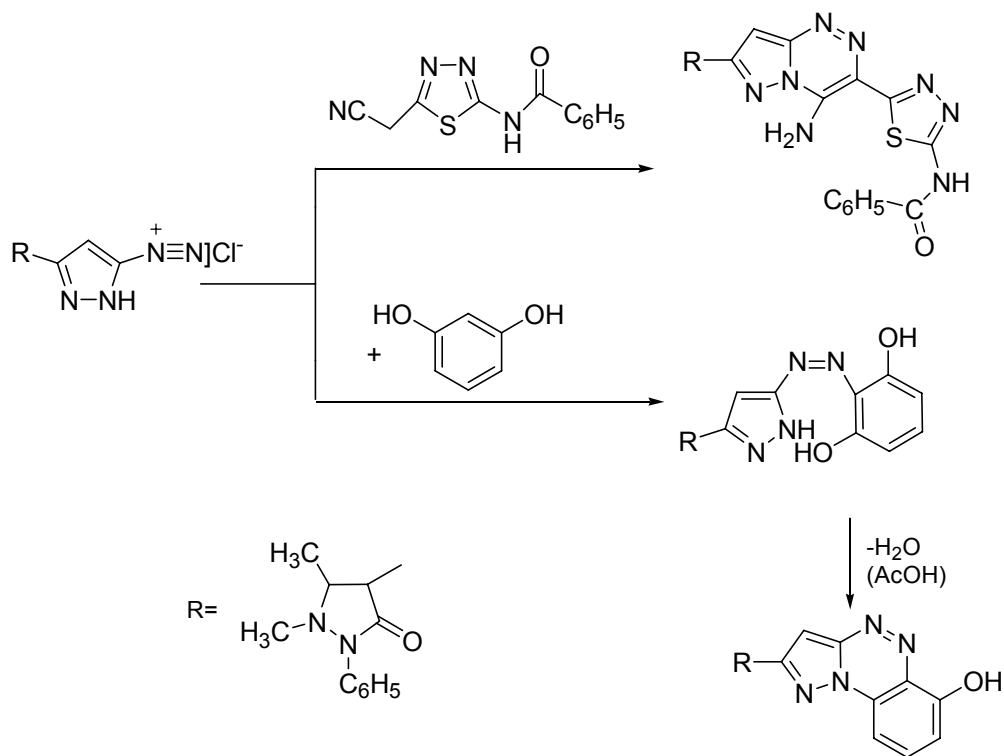
caracterizat. Pentru ciclizare, o soluție de hidrazonă în piridină (0,01 moli/25ml) a fost supusă refluxării timp de patru ore, răcită la temperatura camerei și turnată în apă acidulată cu HCl. Produsul solid a fost filtrat, spălat și recristalizat din dimetilformamidă. Într-o altă variantă, ciclizarea produsului de cuplare a fost realizată prin încălzire 30 de minute în baie de nisip, triturare cu etanol, filtrare, spălare cu etanol și uscare. Produsul a fost recristalizat din dimetilformamidă [79].



schema 90

Pentru realizarea reacției de cuplare dintre clorura de 3-fenil-pirazol-5-il diazoniu cu 2-amino-4-metilthiazolilcetonă, o soluție rece de sare de diazoniu a fost adăugată sub agitare, timp de 30 minute, într-o soluție etanolică, rece de componentă de cuplare, conținând acetat de sodiu. După completa adăugare, amestecul de reacție a fost menținut sub agitare încă cinci ore și apoi în baie de gheață, în repaos încă 24 ore. În final, amestecul se diluează cu apă rece și produsul solid, astfel format se filtrează, se spală pe filtru cu apă, se usucă și în final hidrazona se recristalizează din piridină [79].

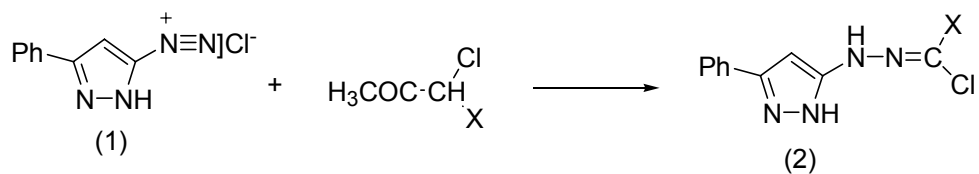
Prin reacția de cuplare a clorurii de 3-antipirină-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși cu metilen activ s-au obținut pirazolo[5,1-c]-as-triazine și pirazolo[5,1-c]-as-benzotriazine, fie direct, fie cu izolarea intermediarului azoic. Astfel, în cazul reacției cu rezorcina, se obține azoderivatul care ulterior se ciclizează prin refluxare în acid acetic glacial timp de 4h, la 4-(6-hidroxi-pirazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazin-2-il)-antipirina (schema 91). Structura produsului a fost stabilită pe baza dispariției benzii de absorbție a grupei NH în spectrul IR [79].

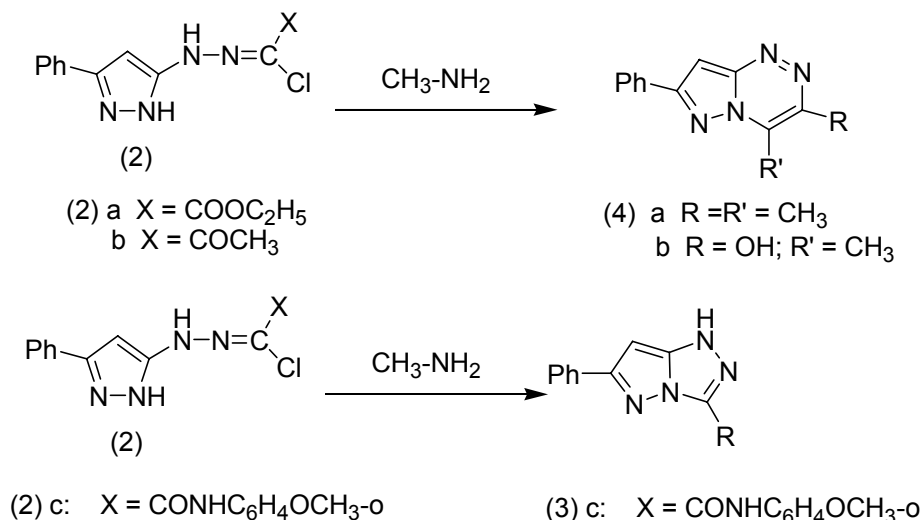


schema 91

I.5.4. Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu α -cloroderivați

Hidrazonile rezultate prin cuplarea clorurii de 3-fenilpirazol-5-il-diazoniu cu α -cloroderivați pot fi separate și ciclizează diferit în funcție de condițiile de reacție. Astfel, după cum se poate vedea în schema 92, în prezența hidratului de hidrazină sau metilamină în mediu protic compuşii (2a,b) formează derivați de pirazolo[1,5-c]-as-triazine, în timp ce în aceleași condiții, hidrazona (2c) conduce la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul corespunzător (3 c).

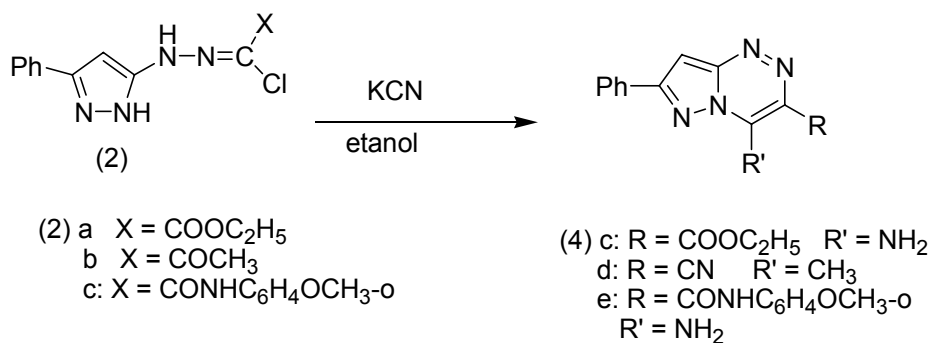




schema 92

Structurile produşilor reacţiilor au fost deduse şi confirmate din datele analitice şi spectrofotometrice. Astfel în spectrele IR ale compuşilor (4 a, b) nu apar benzile corespunzătoare grupelor carbonil esterice, acetilic sau anilidic, ci apare banda caracteristică grupei OH. Pe de altă parte posibilitatea de ciclizare a compuşilor 2 a-c cu implicarea grupei CH din poziţia 4 a ciclului pirazolic a fost eliminată pe baza spectrelor RMN ale produşilor care evidenţiază semnalul caracteristic protonului din grupa CH pirazolic [59].

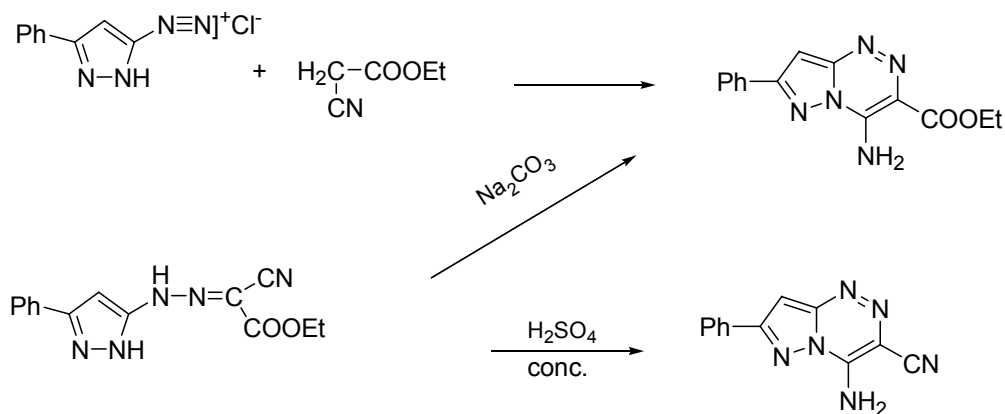
Tratarea compuşilor (2 a-c) cu cianură de potasiu în soluţie alcoolic-apoasă conduce la derivaţi ai pirazolo[1,5-c]-as-triazinelor (4c-e) (schema 93) .



schema 93

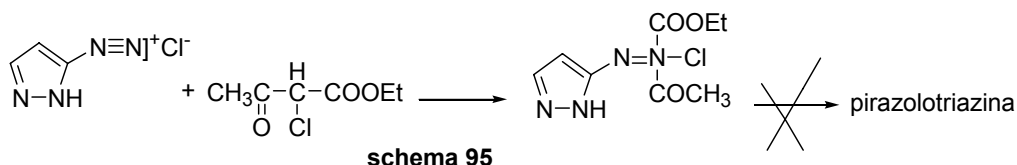
Compuşul (4c) poate fi sintetizat prin cuplarea aceleiaşi sări de diazoniu cu cianoacetat de etil în mediu bazic sau prin ciclizarea (3-fenilpirazol-5-il) hidrazonocianglioxalatului de etil în soluţie etanolică în prezenţă de carbonat de sodiu. În mediu de acid sulfuric concentrat, 3-fenilpirazol-5-il)hidrazonocianglioxalatul de etil formează prin ciclizare 2-fenil-6-ciano-7-

hidroxipirazolo[5,1-c]-as-triazină (schema 94). Structura produsilor obținuți prin reacții de ciclizare ale hidrazonelor depinde clar de condițiile în care are loc ciclizarea [59].



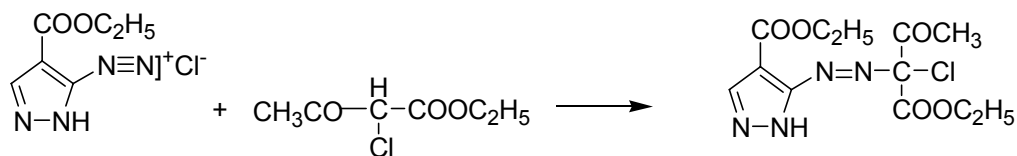
schema 94

Partridge și Stevens susțin că azocompusul rezultat prin cuplarea 3-aminopirazolului diazotat cu α -cloroacetoacetat de etil (schema 95) nu poate fi ciclizat [5].



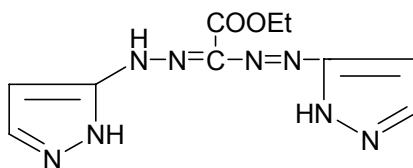
schema 95

În cazul reacției de cuplare a clorurii de pirazol-3-il-diazoniu cu α -cloroacetilacetatul de etil, Partridge și colaboratorii menționează că produsul nu poate fi ciclizat și grupa acetil este prezentă în structura acestuia, aceasta nefiind eliminată în timpul cuplării [5] (schema 96).

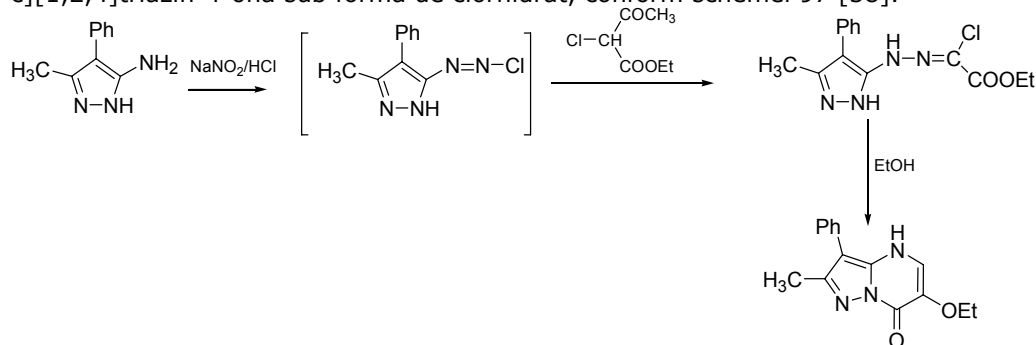


schema 96

Când etilmalonatul de potasiu cuplează cu 3-aminopirazolul diazotat se obțin produși de dicuplare [5], formazani, cu structura:

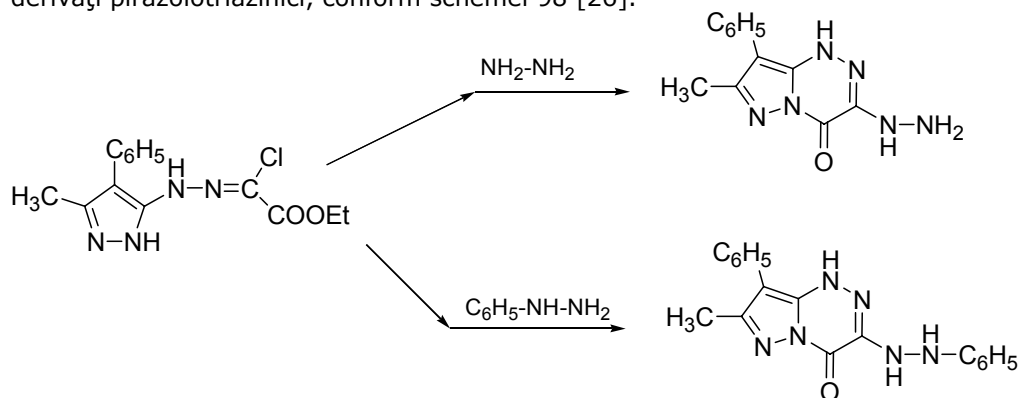


Ghozlan și colaboratorii [26] realizează reacția de cuplare sării de diazoniu a 5-amino-3-metil-4-fenilpirazolului cu α -cloroacetoacetatul de etil și susțin că aceasta are loc cu eliminarea grupei acetyl și formarea unei hidrazone (clorura de etoxicarbonilmetano-(3-metil-4-fenilpirazol-5-il)hidrazonoil), care prin refluxare în etanol timp de două ore se ciclizează la 6-etoxy-2-metil-3-fenilpirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-4-onă sub formă de clorhidrat, conform schemei 97 [38].



schema 97

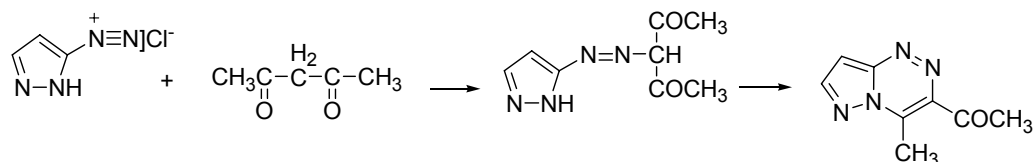
Prin reacția aceleiași hidrazone, clorura de etoxicarbonilmetano-(3-metil-4-fenilpirazol-5-il)hidrazonoil, cu hidrat de hidrazină sau fenilhidrazină se obțin derivați pirazolotriazinici, conform schemei 98 [26].



schema 98

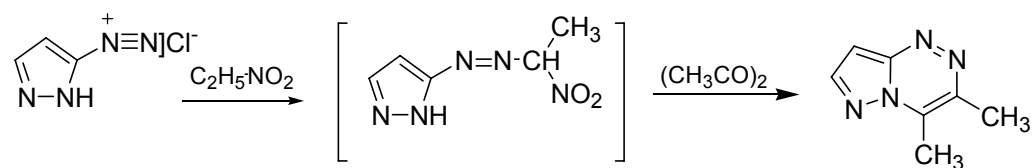
I.5.5. Reacții ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu β -dichetone

Prin reacția de cuplare a 2,4-pentandionei cu clorură de pirazol-3-il diazoniu, s-a obținut un azocompuls care ciclizează ușor pirazolotriazină (schema 99) [5].



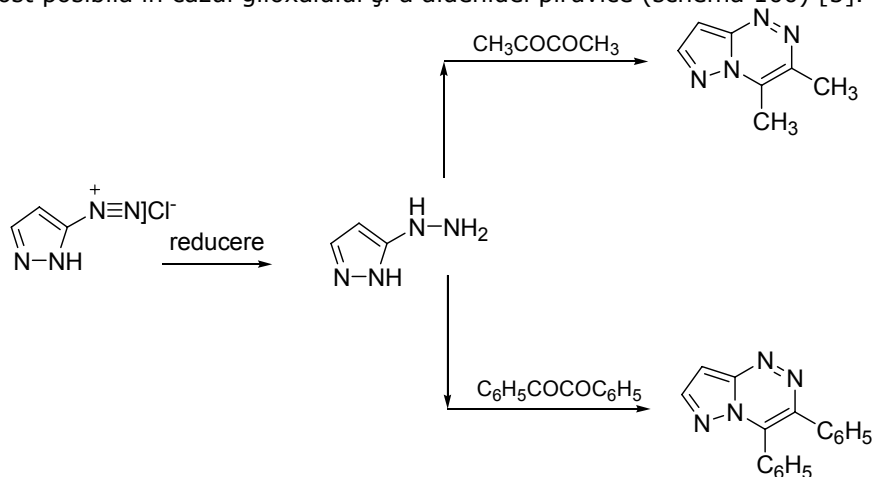
schema 99

Prin reacția 3-aminopirazolului diazotat cu nitroetanul s-a obținut un produs de cuplare instabil a cărui formulă a fost dedusă prin transformarea sa în 3,4-dimetilpirazolo[3,2-c]-as-triazină, prin reacție cu diacetilul în soluție apoasă acidă, conform schemei 100 [5].



schema 100

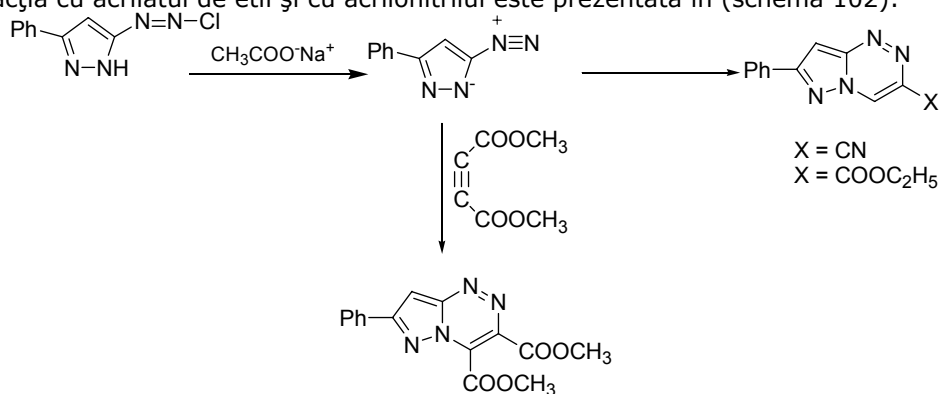
3,4-dimetilpirazolo[3,2-c]-as-triazina și 3,4-difenil-pirazolo[3,2-c]-as-triazina au fost obținute prin reducerea clorurii de pirazol-3-il-diazoniu la 3-hidrazinopirazol și condensarea acestuia cu α -dichetone, dar reacția de condensare nu a fost posibilă în cazul glioxalului și a aldehidei piruvică (schema 100) [5].



schema 101

I.5.6. Sinteza pirazolo [5,1-c][1,2,4]triazinelor prin reacții de cicloadiție a sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu compuși cu dublă legătură

Literatura menționează că sărurile de pirazol-3-diazoniu reacționează cu fenoli pentru a forma pirazolotriazine prin reacții de cicloadiție 1,4. Pe baza acestei observații, Elnagdi și colaboratorii au realizat reacția clorurii de 3-fenilpirazol-5-il-diazoniu cu o soluție saturată de acetat de sodiu, la temperatura camerei, transformând-o în diazoniubetaine [59]. Acestea au reacționat cu o varietate de compuși cu dublă legătură, în soluție etanolică, formând derivați de pirazolotriazină. Reacția cu acrilatul de etil și cu acrilonitrilul este prezentată în (schema 102):

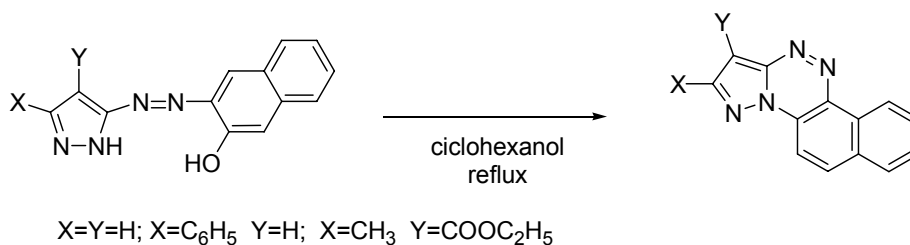


schema 102

I.5.7. Sinteze de benzo[1,2-e]-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazine și nafto-pirazolo-triazine

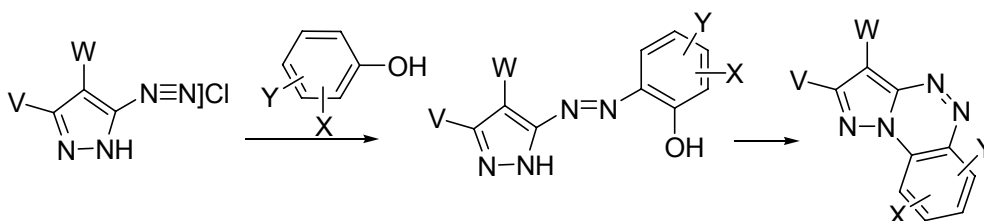
Reacțiile de cuplare ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu naftoli și derivați ai acestora sunt puțin menționate în literatura de specialitate. Compușii azoici obținuți prin aceste reacții de cuplare au fost ciclizați la nafto[2',1'-c]pirazolo-as-triazine (X=Y=H; X=C₆H₅, Y=H [80]; X=CH₃, Y=H[81],X=H, Y=CN [82], ,X=CH₃, Y=COOEt [83]) (schema 103).

Inchiderea ciclului triazinic s-a realizat prin refluxarea în ciclohexanol a produșilor de cuplare, condiții în care are loc eliminarea unei molecule de apă între grupa hidroxil naftolic și grupa NH a inelului pirazolic.



schema 103

O categorie de compuși relativ puțin studiată din clasa pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinelor o reprezintă pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinele, care se pot obține prin ciclizarea produșilor de cuplare a sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu fenoli (schema 104) [80].

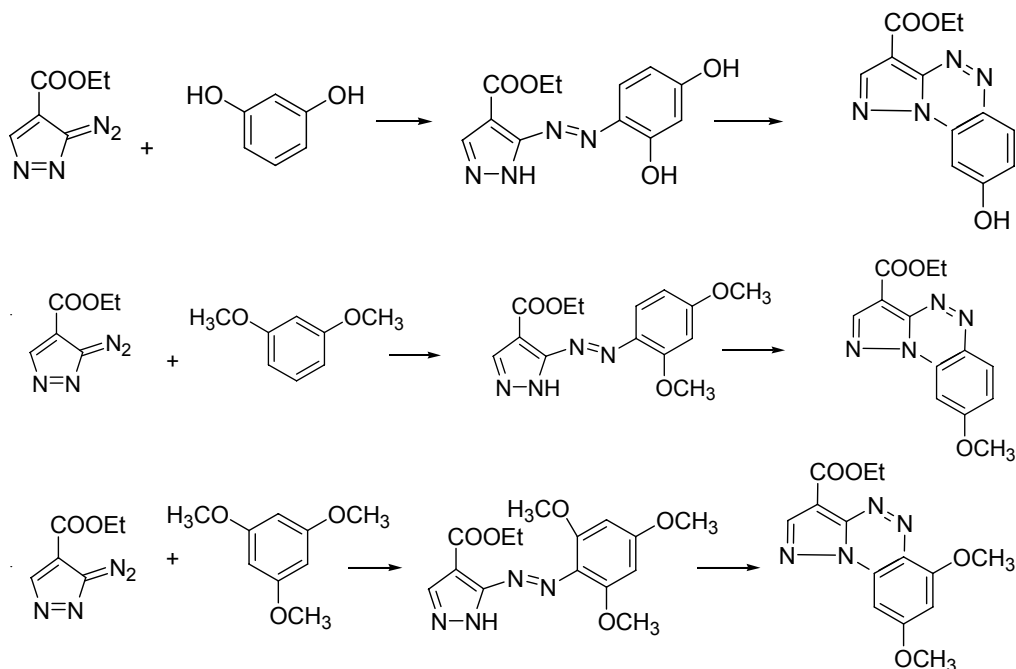


Schema 104. Obținerea pirazolo[5,1-c] benzo[1,2,4]triazinelor

Mai mult, în cadrul acestei clase, sunt foarte puțin studiați compuși funcționalizați în care substituenții V și W din schema 24 sunt $-\text{CH}_3$ și $-\text{COOC}_2\text{H}_5$.

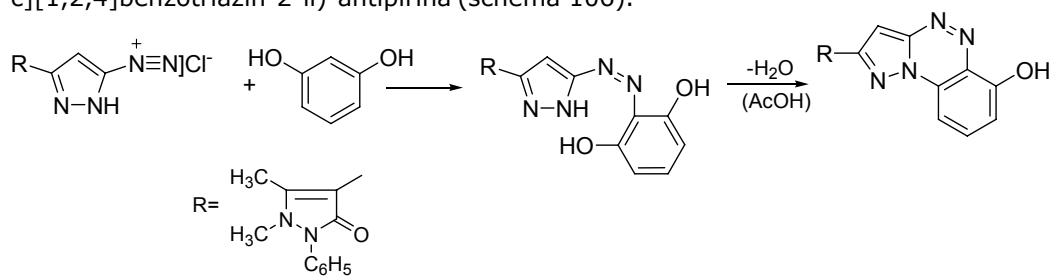
Anterior, s-a dovedit că în reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu fenoli reactivi (rezorcină, floroglucină), nu se pot izola compuși azoici corespunzători, din cauza ciclizării acestora la pirazolo[5,1-c]benzo[1,2-e][1,2,4]triazinele corespunzătoare [83].

Recent au fost publicate informații despre obținerea unor benzo(pirazolo)triazine prin reacția 5-diazopirazol-4-carboxilatului de etil cu rezorcină, 1,3-dimetoxibenzen, 1,3,5-trimetoxibenzen și 2-naftol la temperatura camerei, urmată de ciclizare [36] (schema 105).



schema 105

Prin reacția de cuplare a clorurii de 3-antipirinil-pirazol-5-il-diazoniu cu rezorcina, a fost obținut azoderivatul corespunzător, care ulterior a fost ciclizat prin refluxare în acid acetic glacial timp de 4h, la 4-(6-hidroxi-pirazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazin-2-il)-antipirina (schema 106).



S-a mai dovedit că la cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-pirazol-diazoniu cu fenolii reactivi (rezorcină, floroglucină) nu pot fi izolați produșii de cuplare ci doar produșii de ciclizare, derivați de benzo[1,2-e]-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazine [84].

Bibliografie

1. Hamza G. E., Elgemeie H.A., El-Fahham S.A. Ghozlan M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 57, 1650, **1984**.
2. Lopez. C., Claramunt. R. M., Trofimenko. S., Elguero. J., *Can. J. Chem.* 71, 678, **1993**.
3. Lang. S. A., Lee. V. J. „ Five Membered Ring Systems “ In „*Comprehensive heterocyclic chemistry*“ Vol. 5. Pergamon Press , Oxford, **1984**.
4. Elnagdi. M. H., Hamza. M. R., *J. Org. Chem.* 41, (24), 3781, **1976**.
5. Partidge. M. W., Stevens M.F., *J. Chem. Soc. (C)*, 1127, **1966**.
6. Elnagdi. M. H., *Tetrahedron* 30, 2791, **1974**.
7. Gavrilenko. B. B. , Miller. I. S., *J.Org. Chem.* 40, (19), 2720, **1975**.
8. Katritzky A.R.; Rees C.W.; Scriven E.V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, vol. 8, 125.
9. Purdela I., *Nomenclatura compuşilor organici*, Ed. Acad.R.S.R., Bucureşti, **1986**.
10. Bercean
11. Kurasawa.Y., Kanoh. M., Kamigaki.Y., *J. Het. Chem.* 25, 1015, **1988**.
12. Elnagdi. M. H., Kamal.U.S., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* 2663, **1982**.
13. Abbas-Temirek H.H., *Assiut.Univ. J. Of Chemistry*, 35, 37-44, **2006**.
14. Palmer M.H., Senga K., Kobe J., Robins R.K., O'Brien D.E., Albert A., *J. Heterocyclic Chem.*, 11, 691, **1974**.
15. Palmer M. H., Preston P. N., Stevens M. F. G., *Org. Mass. Spectrom.*, 5, 1085, **1971**.
16. Arnold T., Rostock A., H-I Lankau, US 6316448 B1, **2001**.
17. Novinson T.; Senga K.; Albert A.J. *J. Heterocyclic Chem.*, 11, 691 , **1974**.
18. Kato K.; Suzuki T.; Ishihara H. (*Konika Co., Japan*) JP 2002167305, **2002**.
19. Mura A. J. Jr.; Eiff S.L.; Russo G. M. (*Eastman Kodak Co.*) US 6348306, **2002**.
20. Roberts M.R.; Brown G. M. (*Eastman Kodak Co.*) DE 10064059, **2001**.
21. Yau W-L.; Thomas B. (*Eastman Kodak Co.*) US 6165653, **2000**.
22. Bose J. A.; Valente R.R.; Aimino D.; DeMejo D.D. (*Eastman Kodak Co.*) US 5998629, **1999**.
23. Vidal L.; Maubru M. (*L'Oreal, Fr.*) EP 923929, **1999**.
24. Kravtchenko S.; Lagrange A. (*L'Oreal, Fr.*) FR 2830192, **2003**.
25. Diehl D. R. Kapiamba M. C. Stanley W. (*Eastman Kodak Co.*) US 6197071, **2001**.
26. Ghozlan S. A., Hafez E. A., El-Bannany A.A., *Arch. Pharm.* (Weinheim) 320, 850, **1987**.
27. Zollinger H., „*Color Chemistry*“, Verlag Helvetica Chimica Acta, Postfach, CH-8042 Zurich, Switzerland, **2003**.
28. Floru L., Langfeld H.W., Tărăbăşanu-Mihailă C., „*Coloranţi azoici*“, Ed. Tehnică, Bucureşti, **1981**.
29. Butler R. N., *Chemical Reviews*, 75(2), 242, **1975**.
30. Houben-Weil, „*Methoden der Organischen Chemie*“, vol. X/1, G. Thieme, Stuttgart, p.836, **1971**.

31. Gehlen H., J. Dost, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 655, 144, **1963**.
32. Reimlinger H, Merenyl R., *Chem. Ber.*, 103, 3284, **1970**.
33. Reimlinger H., King G.D.S., Peiren M.A, *Chem. Ber*, 103, 2821, **1970**.
34. HOUBEN-WEYL „Methoden der Organischen Chemie“ , Band X/3 , Georg Thieme Verlag , Stuttgart, **1965**.
35. Beyer. H. , Wolter. G., *Chem. Ber.* 89, 1652, **1956**.
36. Sadchikova E. V., Mokrushin V. S., *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 54, 2, 354-365, **2005**.
37. Pavlov I. V., Kobrakov, K.I., Bogza S. L., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40, 7, **2004**.
38. Elassar A-Z A., Dib H.H, Al-Awadi N. A., M.H. Elnagdi, *Arkivok* (ii), 272-315, **2007**.
39. Rod O'Connor, *J.Org. Chem.*, 4375, **1961**.
40. Curtin Y., Ursprung J. A., *J.Org. Chem.*, 21, 1221, **1956**.
41. Karci F., Karci F., *Dyes and pygments*, 76, 147-157, **2008**.
42. Karci F., Ertan N., *Dyes and pygments*, 55, 99-108, (2002) ; Ertan N., Eyduran F., *Dyes and pygments*, 27, 317, **1995**.
43. Emandy A., Serban I., Bandula R., *Dyes and pygments*, 41, 63, **1999**.
44. EP 1847570 (Fuji Photo Film Co. **2005**)
45. US **2004** / 0129172 (Fuji Photo Film Co)
46. US **2004**/0040608 A1 (Keiichi Tateishi, K.; Toshiki Fujiwara, Makoto Yamada, I.).
47. EP 1 630 240 A1 (Fuji Photo Film Co., Ltd. **2003**)
48. US 3.515.715 (Eastman Kodak Co. **1967**)
49. EP 0492444 (Eastman Kodak Co. **1991**)
50. US 3227551 (Eastman Kodak Co. **1966**)
51. US 3005712 (Eastman Kodak Co. **1961**)
52. Wagnat W., Wardakhan, N., Louca, A. *J. Chil. Chem. Soc*, 52, 2, 1145, **2007**.
53. Karci, F., Sener, N., Yamac, M., Sener, I., Aykut Demircali , *Dyes and Pigments*, 80, 47, **2009**.
54. Al-Mousawi, S.M., El-Asasery, M. A., Al-Kanderi, N. H., *Arkivoc* (xvi), .268 **2008**.
55. Reimlinger H., Overstraeten A.V., *Ber.* 99, 3350, **1964**.
56. Phillips R.R., ‚Organic Reaction‘ John Wiley and Sons Inc., New York, vol.10, 2, **1959**.
57. Hsien Cheng Yao, Paul Resnieck, *J.A.C.S.*, 84, 3514, **1962**.
58. Frank A., Phillips R, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2804, **1949**.
59. Elnagdi M. H.; Elmoghayar , E. M. Kandeel, M.K.Ahmed-Ibrahim J. *Heterocyclic Chem.* 14, 227, **1977**.
60. Koelsch J., *J. Org. Chem.*, 8, 295, **1943**.
61. Dziomko, V. M., Berestevich, B. K., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, (3), 382, **1978**.
62. Bailey J., Knott E. B., Marr P.A. (Eastman Kodak Co.) Ger. 810462, **1971**.
63. Bailey J., Knott E. B., Marr P.A. (KodaK Ltd.) GB 1253933, **1969**.
64. Arakawa Jun. (Fuji Photo Film Co)EP 1136530, **2001**
65. Ege G., Gilbert K., *Tetrahedron Let.* 18, 1576, **1979**.
66. Kim C. K., Potenza J.C., Debelis F., Romanet R.F., (Eastman Kodak Co.), US5457210
67. Magda Barsy, *J. of Chinese Chem. Soc.*, 50, 1189, **2003**.

68. Rusinov V. L., Ulomski E. N., Chupakhin O.N., Charushin V. N., *Russian Chem. Bull.*, 57, 5, 985-1014, **2008**.
69. Costanzo A., Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Costagli C., Selleri S., *Biorg. Med. Chem.*, 45, 5710, **2002**.
70. Ciciani G., Coronello M., Selleri S., Cantore M, Failli P., Mini E., Costanzo A., *Biorg. Med. Chem.*, 16, 9409, **2008**.
71. Ezzat Mohamed Zayed, Said Ahmed Soliman Ghozlan, Abdel-Azim Hady Ibrahim, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, 115, 4, 431, **1984**.
72. Mohamed H. Elnagdi, Kamal U. Sadek, Fathy M. A. Galil, Sanaa M. E. Hassan, *Archiv der Pharmazie*, 321(12),851,**1988**.
73. Schmidt P., Druet J., *Helvetica Chimica Acta*, 39(3), 986, **1956**.
74. Slouka J., Bekárek V., Kubatá J., *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, 105, 3, 535, **1974**.
75. Ibrahim MKA, *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 11,(4),291,**1989**
76. Fati Karci, Fikret Karci, *Dyes and Pigments* 76, 97, **2008**.
77. Zahran M.A., Hassannien A.A., Emam H.A., El-Said M.Z., Ammar A., *Croatica Chemical Acta*, 70, (4), 1039, **1997**.
78. Farag A., Dawood M., Elmenoufy H.A., *Heteroatom Chemistry*, 15, 7, 508, **2004**.
79. Sayed S.M., Raslan M.A., Khalil M.A., Dawood K.M., *Heteroatom Chemistry*, 10, 5, **1999**.
80. Hans Reimlinger, Andre Van Overstreten, *Chem. Ber.* 99, 3350, **1966**.
81. . Dziomko V. M, Berestevich B. K. , *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14, 3, **1978**.
82. Ali Deeb, Medhat El-Mobayed, Abdel Naby Essawy, Adel Abd El-Hamid, Atef Mohamid Abd El-Hamid, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 55(3), 728, **1990**.
83. Bercean V.-N., Badea V., Nutiu R., *Revista de Chimie*, 53(7), 508, **2002**.
84. Ghani A, Elagamey A., *Arch. Pharm. Res.*, 10(3), 173, **1987**.

Capitolul II. Contribuții originale

II.1. Obținerea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu

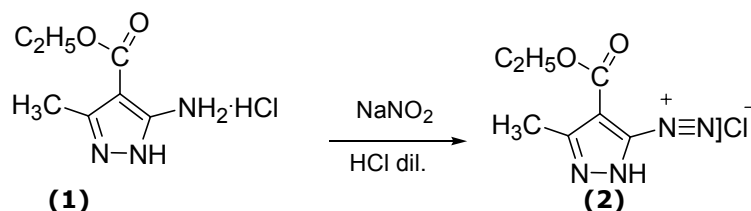
II.1.1. Introducere

Inelul pirazolic este un element structural întâlnit în numeroase produse farmaceutice. Acest fapt este datorat unei importante activități biologice și unei preparări relativ simple. Derivați ai pirazolului au demonstrat proprietăți anxiolitice [1] antiinflamatoare, antimicrobiene[2] și de inhibare a creșterii tumorilor [3].

Sărurile de diazoniu heterociclice, în general, reprezintă o clasă de compuși cu un important potențial sintetic conferit de reactivitatea pe care o au ca agenți electrofili. Prin reacții de azocuplare cu diverse clase de compuși acestea conduc la azoderivați cu aplicații practice directe ca și coloranți pentru fibre sintetice și naturale, sau care constituie precursori importanți pentru obținerea unei diversități de compuși policiclici cu nuclee condensate de tipul pirazolotriazolilor sau pirazolotriazinelor. Mulți dintre acești compuși posedă activitate biologică, datorită căreia și-au găsit aplicații în domeniul medicinei și farmaciei, iar alții sunt folosiți în industria materialelor fotografice.

II.1.2. Diazotarea clorhidratului 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-5-aminopirazolului

Diazotarea clorhidratului 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-5-aminopirazolului se realizează conform metodei descrise în literatură [4], cu NaNO₂ și HCl la temperaturi cuprinse în intervalul 0-5°C (schema 1), iar soluția obținută se folosește ca atare pentru reacții de cuplare cu mai multe tipuri de componenți de cuplare (fenoli și derivați fenolici, naftoli, compuși cu grupe metilen activ, respectiv pirazolone).



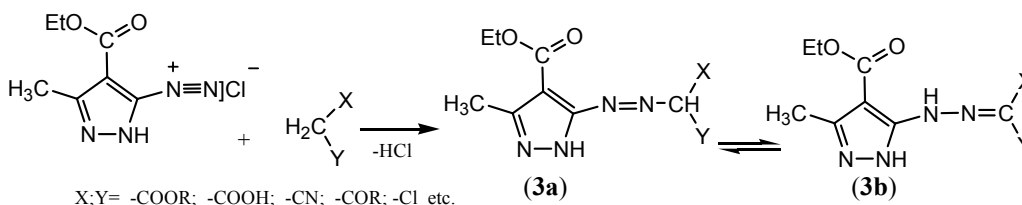
Schema 1. Diazotarea clorhidratului 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-5-aminopirazolului

Datorită stabilității reduse a sărurilor de diazoniu, soluția rezultată în urma diazotării a fost utilizată imediat pentru reacții de cuplare.

II.2. Reacții de cuplare ale clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși cu grupe metilen activ

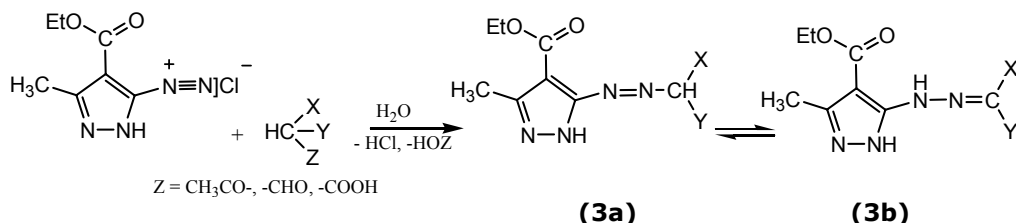
II.2.1. Introducere

Cuplarea sărurilor de diazoniu cu compuși cu metilen activ (schema 2), poate conduce la azoderivați (**3a**), sau la tautomerii acestora, hidrazonele corespunzătoare (**3b**). Substituenții prezenți în molecula compusului metilenic sunt grupe funcționale cu efecte electronice -E, -I, care au rolul de a activa grupa metilenică.



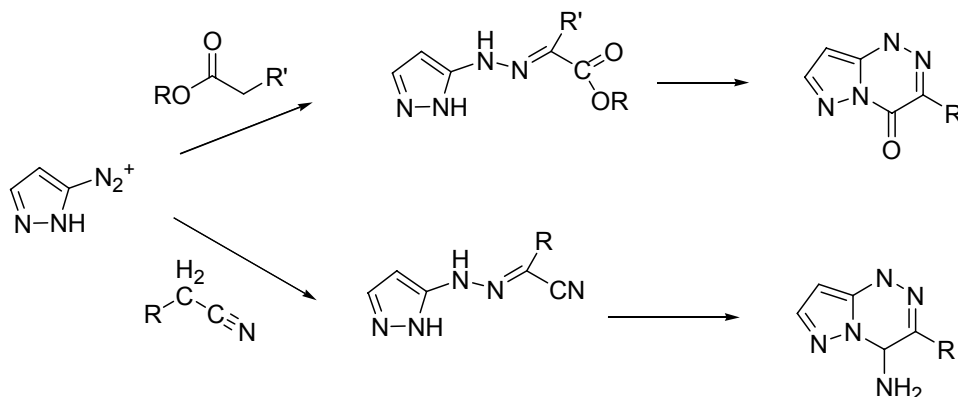
Schema 2. Reacția de cuplare a clorurii 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși cu grupe metilen activ

În unele cazuri, cuplările au loc cu eliminarea unor grupe (acetil, formil, carboxil), prin reacții de tip Japp-Klingemann. Aceste eliminări au loc de obicei atunci când cuplarea are loc la un atom de carbon cu trei substituenți (grupă metinică)⁵ (schema 3).

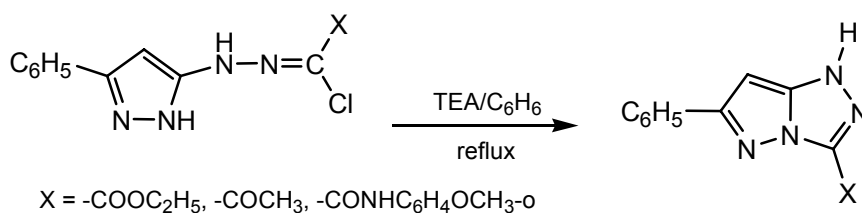


Schema 3. Reacție de cuplare Japp-Klingemann, cu eliminarea unei grupe acil sau carboxil

Produșii de cuplare ai sărurilor de diazoniu ale 5-aminopirazolilor cu compuși cu grupe metilen activ pot fi separați, sau ciclizați prin interacțiuni ale grupelor funcționale activate din componenta de cuplare și grupa NH din inelul pirazolic, obținându-se compuși heterociclici policondenșați de tipul pirazolo-triazinelor sau pirazolo-triazolilor. Astfel, sărurile de diazoniu provenite din 1*H*-5-aminopirazol, în urma cuplării cu diverși compuși cu grupe metilen activ conduc la combinații azoice sau hidrazone care pot fi ciclizate la pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine [6], (schema 4), sau pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazoli [7] (schema 5). Literatura menționează unele cazuri în care ciclizarea are loc chiar în timpul reacției de cuplare, fără posibilitatea de izolare a produsului de cuplare [44].



Schema 4. Posibilități de ciclizare a compușilor de cuplare a sărurilor de diazoniu ale pirazolilor cu compuși cu metilen active la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina

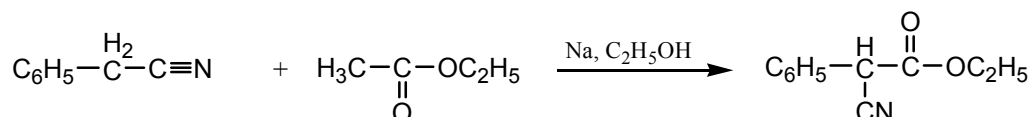


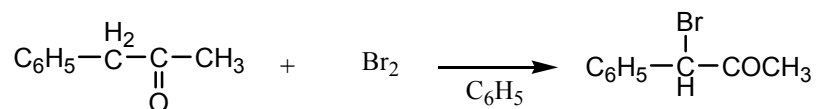
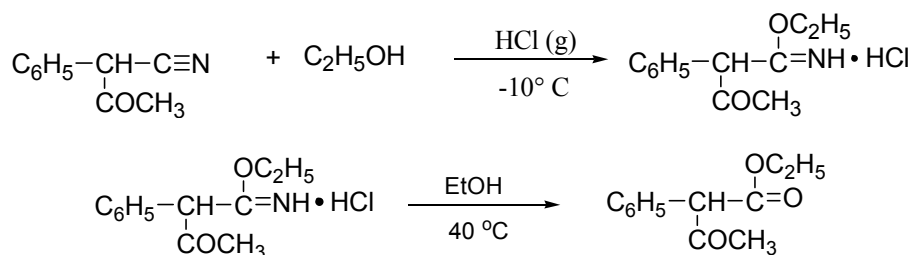
Schema 5. Posibilități de ciclizare a compușilor de cuplare a sărurilor de diazoniu ale pirazolilor cu compuși cu metilen active la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli

II.2.2. Prezentarea rezultatelor

În capitolul de față ne-am propus sinteza unor compuși azoici pornind de la clorura de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu prin reacții de cuplare cu compuși cu grupe metilen activ și studiul influenței diverșilor substituenți prezenți în structura componentelor de cuplare asupra cursului reacțiilor de cuplare.

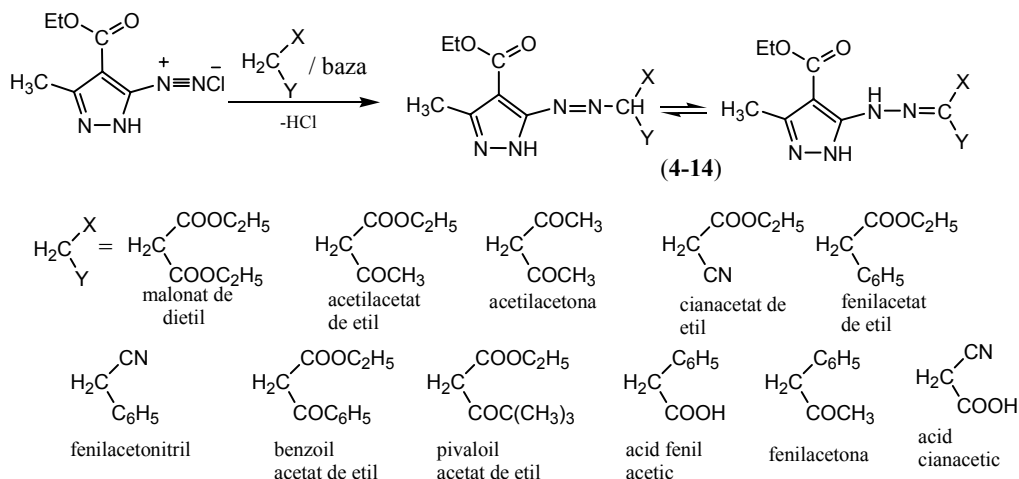
Au fost încercate reacțiile de cuplare ale clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**), cu un număr de 19 compuși cu grupe metilen activ, având diverși substituenți cu efecte activatoare -E, -I, iar rezultatele sunt prezentate în tabelul 1. Pentru realizarea acestor reacții s-au folosit componente de cuplare disponibile comercial, iar unele dintre ele au fost preparate în laborator: fenil-cianacetatul de etil [8]; 1-brom-1-fenil-acetona [9]; esterul etilic al acidului 2-fenil-3-oxo-butiric [10]. Reacțiile prin care au fost obținute componentele de cuplare sunt prezentate în schemele 6, 7 și 8.



Schema 6. Obținerea fenil-cianacetatului de etil**Schema 7.** Obținerea 1-bromo-1-fenil-acetonei.**Schema 8.** Obținerea esterului etilic al acidului 2-fenil-3-oxobutiric

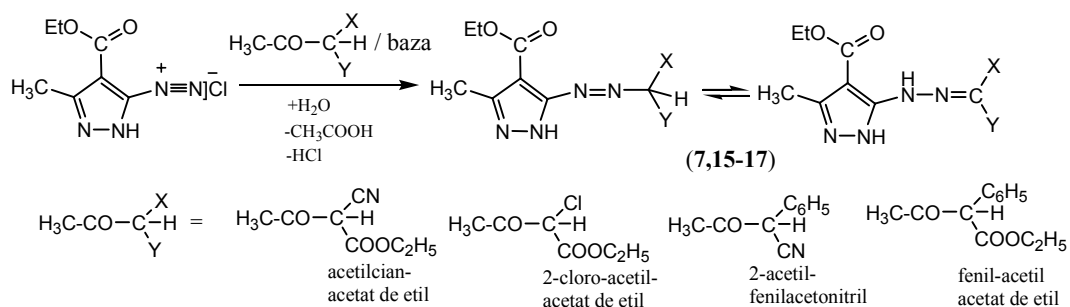
Reacțiile de cuplare ale clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**), cu compuși cu grupe metilen activ au fost realizate, în prezența bazelor: CH₃COONa în mediu apos-alcoolic, (varianta I), piridină (varianta II) sau NaOH în mediu apos-alcoolic (varianta III).

Ecuatiile reacțiilor de cuplare sunt prezentate în schemele 9,10,11.

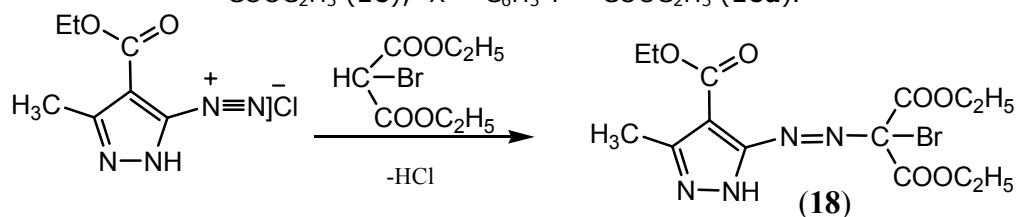
**Schema 9.** Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu compuși cu grupe metilen activ

X= -COOC₂H₅ Y= -COOC₂H₅ (**4**); X= -COOC₂H₅ Y= -COCH₃ (**5**); X= -COCH₃ Y= -COCH₃ (**6**); X= -COOC₂H₅ Y= -CN (**7**); X= -COOC₂H₅ Y= -C₆H₅ (**8**); X= -CN Y= -

C₆H₅ (**9**); X = -COC₆H₅ Y = -COOC₂H₅ (**10**); X = -COC(CH₃)₃ Y = -COOC₂H₅ (**11**);
X = -C₆H₅ Y = -COOH (**12**); X = -C₆H₅ Y = -COCH₃ (**13**); X = -CN Y = -COOH (**14**);



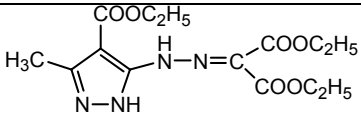
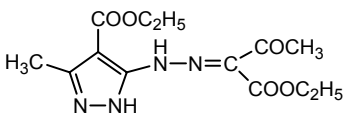
Schema 10. Reacția de cuplare a clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu compuși cu grupe metin activ, cu eliminare de grupe acetil (Japp-Klingemann). X = -CN Y = -COOC₂H₅ (**7**); X = -C₆H₅ Y = -CN (**15**) X = -Cl Y = -COOC₂H₅ (**16**); X = -C₆H₅ Y = -COOC₂H₅ (**16a**).

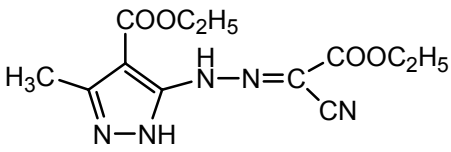
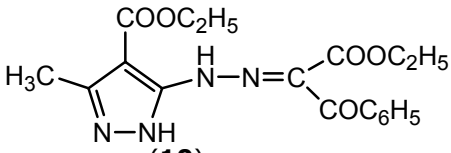


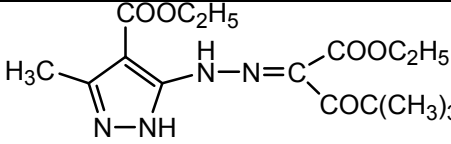
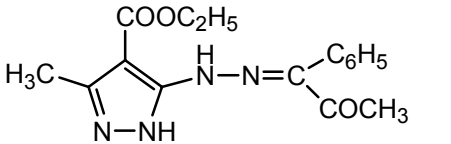
Schema 11. Reacția de cuplare a clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu bromomalonat de dietil

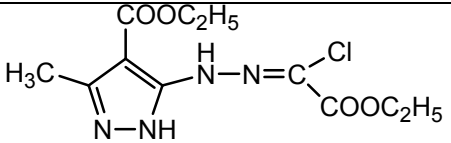
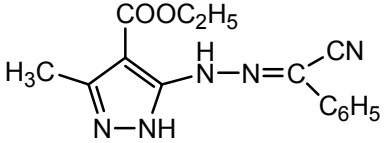
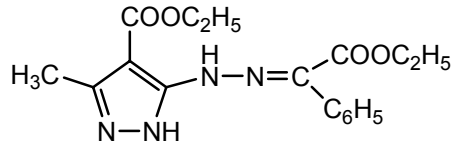
Variantele de lucru precum și rezultatele obținute sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

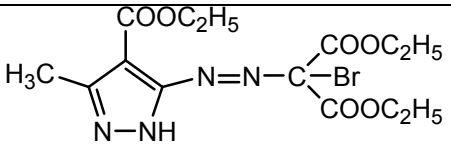
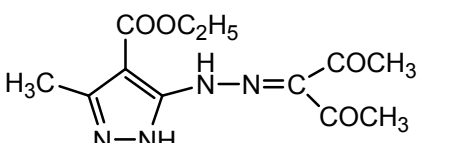
Tabelul 1. Compuși obținuți prin reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu compuși cu metilen activ

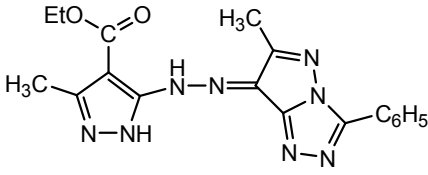
Nr	Varianta de sinteză	Compus obținut	Caracteristici			
			Aspect	η [%]	p.t. [°C]	CSS
1	(I)	 <p>1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono--malonat de dietil (4)</p>	Pulbere portocalie	70,5	136-138	1 spot
2	(I)	 <p>1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono-acetilacetat de etil (5)</p>	Pulbere galbenă	75,5	152-154	1 spot

3	(I)	 <p>(7) 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono- -cianacetat de etil</p>	Pulbere galbenă	68,2	121-123	1 spot
	(I)		Pulbere galbenă	74,8	122-124	1 spot
4	(I)	 <p>(10) 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono- -benzoiacetat de etil</p>	Pulbere alb-gălbuie	62,2	128-130	1 spot
5	(I)		Pulbere alb-gălbuie	59	104°C	1 spot

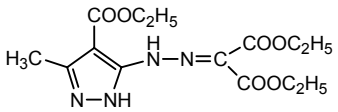
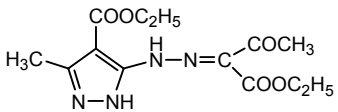
		 <p>(11) 1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono- -pivaloilacetat de etil</p>				
6	(I), (III)	Cuplarea nu are loc				
	(II)	 <p>(13) 1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono- -fenil-acetona</p>	Pulbere galben-portocalie	63,7	145-147	1 spot
7	(I)		Pulbere galbenă	72,3	187-189	1 spot

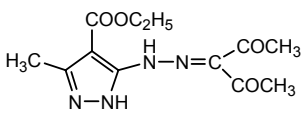
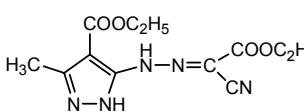
		 <p>(16) 1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono- -cloroacetat de etil</p>				
8		 <p>(15) 1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono- -fenil acetonitril</p>	Pulbere gălbuie	78,5	195- 197	1 spot
9	(II)	 <p>(16a) 1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-</p>	Pulbere galbenă	61	146- 148	1 spot

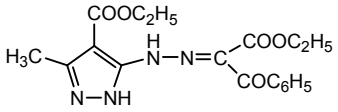
		5-il-hidrazono- -fenil acetat de etil				
10		 <p>(18) 1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-azo-bromomalonat de dietil</p>	Pulbere portocalie		160-163	1 spot
11	(I)	 <p>(6) 3-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono)-2,4-pentandiona</p>	Pulbere galbenă	60,5	140-142	
12	I, II, III	Cuplarea nu are loc				
13	I, II, III	Cuplarea nu are loc				

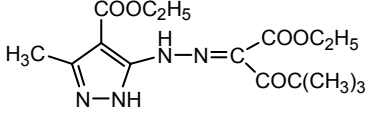
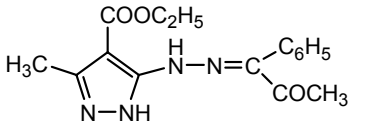
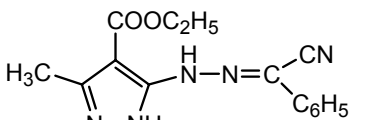
14	I, II, III	Cuplarea nu are loc				
15	I	Se obțin produși intens colorați în roșu, probabil formazani				
16	I, II, III	Cuplarea nu are loc				
17	I	Cuplarea nu are loc				
	II	Se obține un amestec de produși				
18	I	 (16b)	Pulbere gălbuie	92	220	1 spot

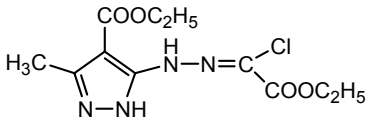
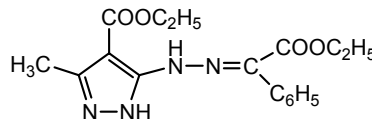
Tabelul 2. Caracterizarea spectroscopică a compușilor obținuți prin reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**), cu compuși cu grupe metilen activ

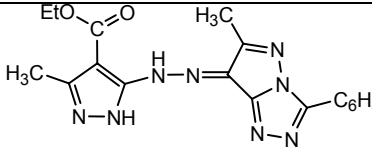
Nr	Compus obținut Formula moleculară Masa moleculară	MS M ⁺ (m/z)	UV-VIS λ [nm] ε x10 ⁻⁴	H ¹ -RMN	C ¹³ -RMN
1.	 <p>(4) C₁₄H₂₀N₄O₆; M=340,33</p>	340	211 (1,3) 238 (0,5) 287 (0,4) 352 (1,5)	13,3 (s, 1H, -N-H); 4,41-4,25(m, 6H, 5-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C(COOCH ₂ -CH ₃) ₂); 2,45(s, 3H, 3-C-CH ₃); 1,42-1,28 (m, 9H, 5-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C(COOCH ₂ -CH ₃) ₂).	164,1(-N=C- COOCH ₂ CH ₃); 163,5((- N=C-COOCH ₂ CH ₃); 150,4(5-C); 145,8(3- C); 122,9(-NH-N=C<); 97,7(4-C); 61,7(-N=C(COOCH ₂ - CH ₃) ₂); 61,7-N=C(COO CH ₂ -CH ₃) ₂); 60,4(4-C-COOCH ₂ -CH ₃); 14,4(4-C-COOCH ₂ CH ₃); 14,0(-N=C- (COOCH ₂ CH ₃) ₂); 12,1(3-C-CH ₃).
2.		---	209 (0,2) 237 (0,4) 333 (0,6)	10,86(s, 1H, N-H); 4,32(q,4H,Pyr- COOCH ₂ CH ₃ , (-N=C- COOCH ₂ CH ₃); 2,44(s, 3H, Pyr-CH ₃);	199,5(-CO-CH ₃); 163,3(N=C- COOCH ₂ CH ₃); 162,5(Pyr-COOCH ₂ CH ₃); 150,4(5-C); 138,8(3-

	(5) C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₅ ; M=310.31			2,25(s, 3H, -COCH ₃); 1,41-1,32(m, 6H, Pyr- COOCH ₂ CH ₃ ; -N=C- COOCH ₂ CH ₃);	CO); 133,3(-NH-N=C<); 93,12(4-C); 61,2(-N=C- COOCH ₂ CH ₃); 60,9(Pyr- COOCH ₂ CH ₃); 14,5(Pyr-COOCH ₂ CH ₃); 13,5(Pyr-CH ₃).
3.	 <p>(6) C₁₂H₁₆N₄O₄ ; M=280.28</p>	280	207 (-) 238 (2,6) 334 (1,4)	4,27(q, 2H,J=6,9Hz, -COOCH ₂ CH ₃); 2,40(s, 3H, -COCH ₃); 2,35(s, 3H, -COCH ₃); 2,13(3-C-CH ₃); 1,29(t,3H,J=6,9Hz, -COOCH ₂ CH ₃).	197,1(2C, -COCH ₃); 162,2 (-COOCH ₂ CH ₃); 149,5(5-C); 138,9(3- C); 138,1 (-NH-N=C-); 92,6(4-C); 59,2(-COOCH ₂ CH ₃); 26,6 (-CO-CH ₃); 24,4(-CO-CH ₃); 14,5(- COOCH ₂ CH ₃); 13,5(3-C-CH ₃)
4.	 <p>(7) C₁₂H₁₅N₅O₄ ; M=293.28</p>	293	212(1,4) 238 (-) 288(-) 351(2,0)	13,1 (s, 1H, -N-H); 10,92(s, 1H, 5-C-NH); 4,37-4,22(m, 4H, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C-COOCH ₂ -CH ₃); 2,42(s, 3H, -3-C-CH ₃); 1,37-1,28(m, 6H, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃);	163,6 (4-C- COOCH ₂ CH ₃); 159,9-N=C-COOCH ₂ - CH ₃); 149,7(5-C); 144,3 (3- C); 110,1(-CN); 107,8(-NH-N=C<);

				-N=C-COOCH ₂ -CH ₃).	97,9(4-C); 61,8(4C-COOCH ₂ -CH ₃); 60,3(-N=C-COOCH ₂ - CH ₃); 14,1(4-C- COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C- COOCH ₂ -CH ₃); 11,1(C- CH ₃).
5.	 <p>(10) C₁₈H₂₀N₄O₅ ; M=372.38</p>	---	203(2,5) 230(1,4) 333 (1,3)	13,1 (s, 1H, -N-H); 10,2(s, 1H, 5-C-NH); 4,34-4,22(m, 4H, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C-COOCH ₂ -CH ₃); 2,24 (s, 3H, -3-C-CH ₃); 1,31-1,28(m, 6H, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C-COOCH ₂ -CH ₃).	162,8 (4-C- COOCH ₂ CH ₃); 151,7-N=C-COOCH ₂ - CH ₃); 140,6(5-C); 138,9 (3- C); 125,7(3';5'C);128,74(4' C) 125,28(1'C); 93,4(4-C); 61,49(4-C-COOCH ₂ - CH ₃); 14,08(4-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; 13,9(3-C-CH ₃); 110,35(CN); 96,13(4-C); 12,85(3C- CH ₃) 60,65(4C-COOCH ₂ -CH ₃); 14,51(4-C-COOCH ₂ -CH ₃);
6.		---	210 (0,9) 236(1,1) 332(1,2)		

	 <p>(11) C₁₆H₂₄N₄O₅ ; M=352.39</p>				
7.	 <p>(13) C₁₆H₁₈N₄O₃ ; M=314.34</p>	314	-----	1,31(t,3H,-COOCH ₂ -CH ₃) 2,36 (s, 3H, -3-C-CH ₃); 1,87(s; -CO-CH ₃); 4,37 (q; -COOCH ₂ -CH ₃) 11,24(s, 2H, NH)	162,9 (4-C-COOCH ₂ CH ₃); 149-N=C; 142,36(5-C); 139,9 (3-C); 90,18(4-C); 59,32(4-C-COOCH ₂ -CH ₃); 25,2 (CO-CH ₃) 14,51(4-C-COOCH ₂ -CH ₃); 12,92(3C-CH ₃)
8.	 <p>(15) C₁₅H₁₅N₅O₂ ; M=297.31</p>	---	213(1,5) 239 (1,6) 350 (1,7)	10,35 (s, 2H, -N-H); 7,57(m, 6H, Ph) 4,26(q, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; 4.39(q, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃); CH ₃); 2,34 (s, 3H, -3C-CH ₃); 1,43(t, 3H, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃).	164 (4C-COOCH ₂ CH ₃); 142,2(3-C); 146,46(5-C); 131,24(C-CN);

9.	 <p>(16) M=302.71 C₁₁H₁₅ClN₄O₄</p>	302	210(1,3) 237(-) 333(0,8)	12,82 (s, 1H, -N-H); 9,93(s, 1H, 5-C-NH); 4,39(q, -N=C-COOCH ₂ -CH ₃); 4,26(q, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃); 2,4 (s, 3H, -3-C-CH ₃); 1,41-1,29(m, 6H, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C-COOCH ₂ -CH ₃).	164,0(4-C-COOEt); 158,77(N=C-COOEt); 150,6(5-C); 144(3-C); 117(4-C); 62,5(N=C-COO-CH ₂ -CH ₃); 59,94 (4-C-COO-CH ₂ CH ₃); 14,14(4-C-COOCH ₂ CH ₃); 14,05(COO-CH ₂ -CH ₃).
10.	 <p>(16a) M=344.37 C₁₇H₂₀N₄O₄</p>	---		1,01-1,38(m, 6H, 4-C-COOCH ₂ -CH ₃ ; -N=C-COOCH ₂ -CH ₃); 2,52 (s, 3H, -3-C-CH ₃); 3,96(2H;q; COOCH ₂ CH ₃); 4,25(2H;q; COOCH ₂ CH ₃); 7,36-7,55(m, 3H in Ph) 8,04-8,06(2H; in Ph) 9,53 1H; NH)	155,02 (-N=C-) 161,6 (N=C-COOC ₂ H ₅); 163,6 (4C-COOCH ₂ CH ₃); 155(5-C); 144,58(3C); 128-132 (Ph); 60,67(N=C-COO-CH ₂ -CH ₃); 59,27(4-C-COO-CH ₂ CH ₃); 14,42(-COOCH ₂ CH ₃); 14,18(N=C-COO-CH ₂ -CH ₃); 12,85(3-C-CH ₃)
11.		---		1,31(t,3H,COOCH ₂ -CH ₃); 1,92 (s, 3H, -3-C-CH ₃); 4,28(2H,q,COOCH ₂ -CH ₃); 7,39-7,59(m,3H, Ph) 8,32-8,43(2H, in Ph)	128,7(3''-C și 5''-C) 128,85(4''-C); 128,5(2''-C) 147,9(3-C); 157,12(5-C);

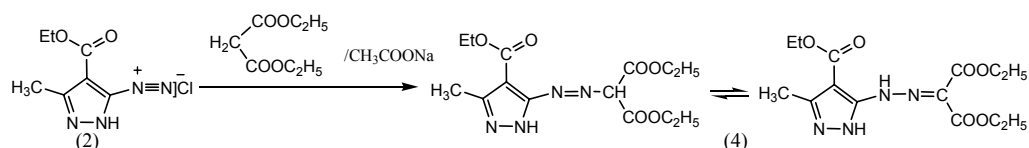
	 <p>(16b) C₁₈H₁₈N₈O₂ M=378.16</p>				165,13 (-COOCH ₂ CH ₃)
--	---	--	--	--	---

II.2.3. Rezultate și discuții

Prođușii de cuplare obținuți sunt substanțe solide de culoare galbenă sau portocalie, cu puncte de topire cuprinse în intervalul 128-197°C, iar randamentele pentru majoritatea reacțiilor de cuplare au valori între 62 – 78% (tabelul 1), excepție făcând cuplarea cu bromomalonat de dietil, care a decurs cu un randament de 28,4%.

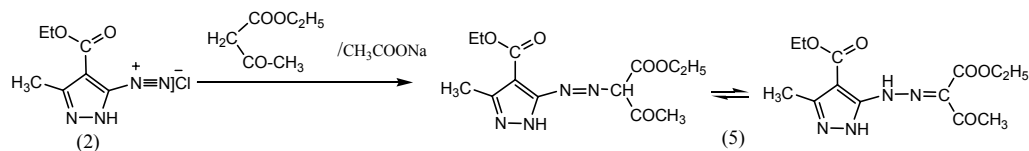
Reacțiile de cuplare ale clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu au avut loc doar în cazul compușilor, care au în moleculă substituenți cu acțiune suficient de activantă asupra grupeii metilenice. Așa cum reiese din tabelul 1 aceștia sunt : malonat de dietil, acetilacetat de etil, 2,4-pentandionă, cianoacetat de etil, benzoilacetat de etil, pivaloil acetat de etil, acid malonic, cianacetilacetat de etil, cloroacetilacetat de etil, α -acetil-fenilacetanitril.

În cazul compușilor metilenici, malonat de dietil, acetilacetat de etil, 2,4-pentandionă, cianoacetat de etil, benzoilacetat de etil, pivaloil acetat de etil și benzilmetilcetonă, în urma reacției de cuplare se formează compușii azoici așteptați, aflați însă sub forma tautomeră hidrazo.



Schema 12. Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu malonat de dietil

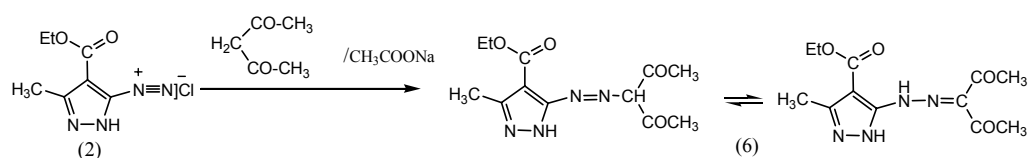
Cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu malonatul de dietil (schema 12) are loc cu ușurință, în mediu apos-alcoolic în prezență de acetat de sodiu, testul cu acid H confirmând faptul că sarea de diazoniu (**2**) s-a consumat complet după un timp foarte scurt de reacție (30 min.). În final, produsul de reacție (**4**), precipită și se separă prin filtrare și spălare cu apă. După uscare la temperatura camerei, cromatografia în strat subțire indică un singur spot și punct de topire unitar. Spectroscopia de masă confirmă structura compusului (**4**), prin valoarea picului molecular ($M^+(m/z) = 340$). Produsul prezintă patru maxime de absorbție în UV-VIS, din care $\lambda_{\text{max}} = 352\text{nm}$ este atribuită grupeii azo(hidrazo).



Schema 13. Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu acetilacetat de etil

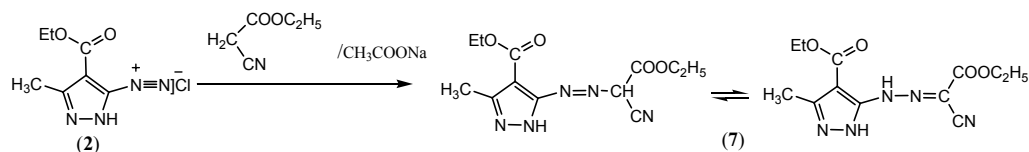
În cazul cuplării clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu acetilacetatul de etil (schema 13), reacția decurge cu ușurință în aceleași condiții, (acetat de sodiu, mediu apos-alcoolic, temperatură 0-10°C, timp de reacție

30 min.). Produsul de cuplare se separă în finalul reacției, sub forma unui precipitat galben, care prezintă un singur spot la cromatografierea în strat subțire și punct de topire unitar (152-154°C). Compusul (**5**) prezintă trei maxime de absorbție în spectrul UV-VIS ($\lambda_{\max.} = 209, 237, 333$ nm). Spectrul IR confirmă prezența grupelor funcționale din molecula compusului. Spectroscopia RMN, indică faptul că grupa acetyl nu s-a eliminat în cazul cuplării sării de diazoniu (**2**) cu acetilacetat de etil (schema 13), iar produsul de reacție se prezintă sub forma tautomeră hidrazo, fapt indicat de absența semnalului pentru carbonul cuaternar prin DEPT 135. Semnalele din spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$ confirmă structura indicată pentru produsul **5**: $^1\text{H-RMN}$ ($\delta_{\text{NHN}} = 7,19$ ppm, $\delta_{\text{NHpy}} = 11,81$ ppm, $\delta_{\text{COCH}_3} = 2,15$ ppm); $^{13}\text{C-RMN}$ ($\delta_{\text{COCH}_3} = 24,84$ ppm).



Schema 14. Reacția de cuplare a clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu acetilacetona

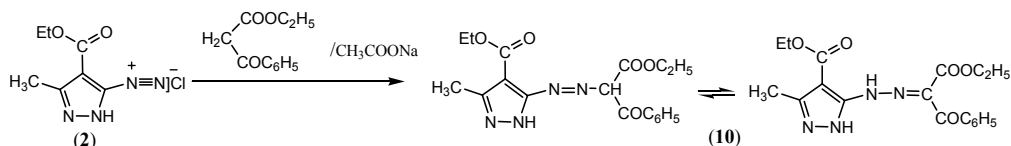
Acetilacetona s-a dovedit a fi o cuplantă foarte reactivă față de clorura de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**), reacția dintre acestea decurgând foarte ușor, în mediu apos alcoolic la 0-10°C în prezența acetatului de sodiu. Testul cu acid H indică practic consumarea completă a sării de diazoniu la cinci minute după adăugarea ei în soluția de cuplantă. Produsul uscat, prezentând un singur spot la cromatografa în strat subțire, este caracterizat prin punct de topire, unitar, 140-142°C. Spectrul UV-VIS prezintă trei maxime de absorbție ($\lambda_{\max.} = 207, 238, 334$ nm). Spectroscopia de masă, prin valoarea picului molecular ($M^+(m/z) = 280$) confirmă structura compusului (**6**) și faptul că în această reacție de cuplare nu se elimină nici una din cele două grupe acetyl existente în molecula cuplantei.



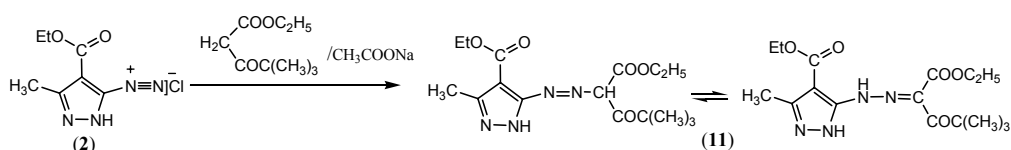
Schema 15. Reacția de cuplare a clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu cianacetat de etil

Reacția de cuplare a clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu cianacetatul de etil (schema 15), a fost realizată prin varianta (I), la temperatură sub 10°C, în mediu apos-alcoolic în prezența unei baze slabe (acetat de sodiu). Reactivitatea bună a cianacetatului de etil față de sarea de diazoniu (**2**) a fost confirmată prin timpul de reacție scurt (30 min) și randamentul bun de separare al produsului de cuplare (**7**) ($\eta = 68,2\%$). Produsul de cuplare este solid, de culoare galbenă, prezintă un singur spot în CSS și punct de topire unitar, p.t. = 121-123°C. Spectrul UV-VIS ilustrează prezența a patru maxime de absorbție ($\lambda_{\max.}$

= 212, 238, 288, 351). Structura este confirmată și de benzile din spectrul IR caracteristice grupelor funcționale prezente în molecula compusului (**7**) și de spectroscopia de masă care indică valoarea picului molecular ($M^+(m/z) = 293$).

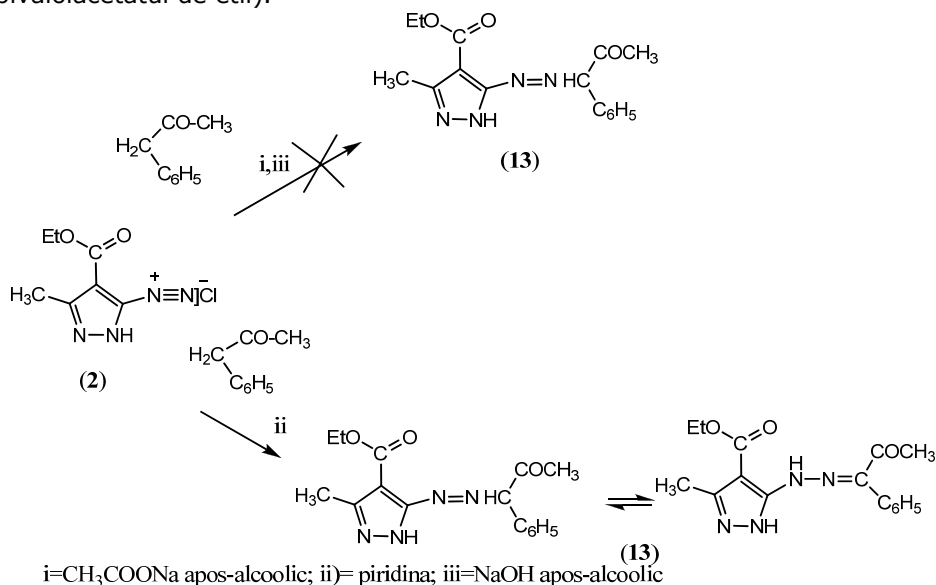


Schema 16. Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu benzoilacetat de etil



Schema 17. Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu pivaloilacetat de etil

Reacțiile de cuplare ale sării de diazoniu (**2**) cu benzoilacetatul de etil (schema 16) și respectiv pivaloilacetatul de etil (schema 17) au fost realizate în varianta I, în mediu apos alcoolic, la raport molar 1:1, în prezența acetatului de sodiu la temperaturi scăzute de sub 10°C. Reacțiile au decurs cu randamente bune ($\eta = 68,2\%$ pentru benzoilacetatul de etil și respectiv $\eta = 59\%$ pentru pivaloilacetatul de etil).

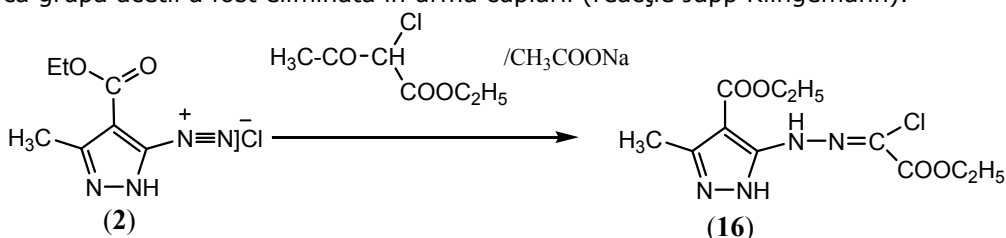


Schema 18. Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu benzil-metil-cetona

Fenilacetona (benzil-metil-cetona) nu a reacționat cu sarea dediazoniului (**2**) în mediu apos-alcoolic nici în varianta I, cu acetat de sodiu, nici în varianta III, în prezență de hidroxid de sodiu (schema 18). În ambele cazuri s-a prelungit timpul de reacție, dar produsul de cuplare nu s-a format nici după 24h, sarea de diazoniu fiind încă prezentă în mediul de reacție. Când amestecul de reacție a fost scos din baia de gheață și a ajuns la temperatura camerei, cuplanta s-a separat sub forma unei faze uleioase, nemiscibilă cu soluția de sare de diazoniu și după câteva ore testul cu acid H a confirmat absența sării de diazoniu, probabil aceasta s-a descompus în timp după creșterea temperaturii. În varianta III, reacția s-a realizat dizolvând cuplanta în piridină la 0-5°C și adăugând soluția apoasă de sare de diazoniu (**2**) în picături sub agitare. Produsul (**13**) se prezintă sub formă de pulbere galben-portocalie, cu un singur spot în CSS și punct de topire unitar, 145-147°C. Spectrul IR al compusului prezintă benzile caracteristice grupelor funcționale din molecula sa, iar spectroscopia MS confirmă structura prin valoarea picului molecular (m/z): ($M^+ = 314$). Structura hidrazonică a compusului (**13**) este confirmată de spectroscopia RMN, prin absența semnalului pentru carbonul cuaternar (prin DEPT 135), $^1\text{H-RMN}$ ($\delta_{\text{COCH}_3} = 1.87$ ppm), $^{13}\text{C-RMN}$ ($\delta_{\text{COCH}_3} = 25.2$ ppm).

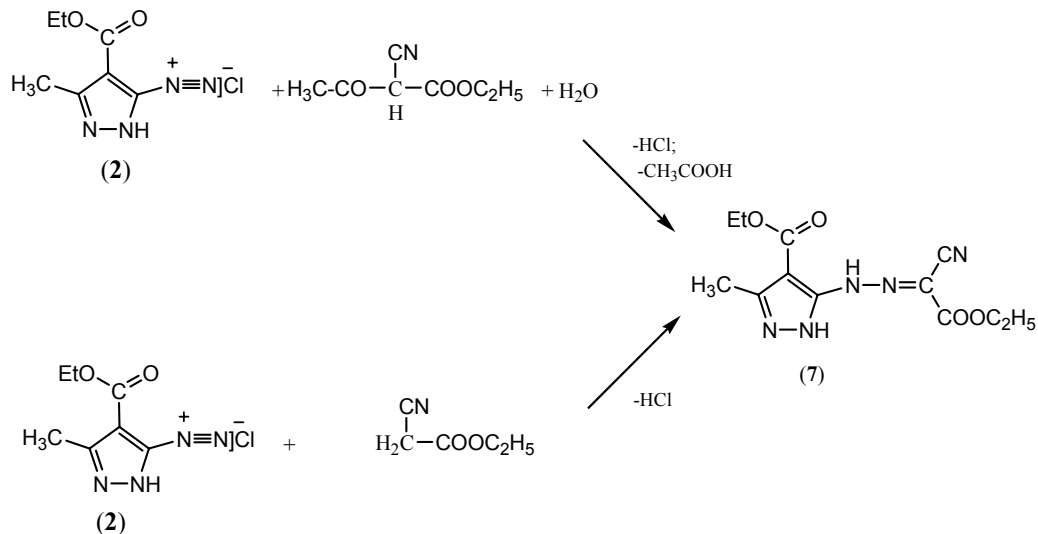
În cazul compușilor cu hidrogen activ trisubstituiți, care conțin o grupare acetyl (cloracetilacetatul de etil, cianacetilacetatul de etil, α -acetyl-fenilacetoni-tril și acetyl-fenilacetatul de etil), în urma reacției de cuplare are loc eliminarea acesteia (reacții de tip Japp Klingemann).

Reacția de cuplare a sării de diazoniu (**2**) cu cloracetilacetatul de etil, prezentată în schema 19, s-a realizat în varianta I (mediu apos-alcoolic, în prezență de CH_3COONa) și a decurs cu formarea produsului (**16**). Produsul, pulbere de culoare galbenă, prezintă un spot în CSS și punct de topire unitar 187-189°C. Spectrul de masă prezintă picul molecular (m/z): ($M^+ = 301$) ceea ce confirmă faptul că grupa acetyl a fost eliminată în urma cuplării (reacție Japp Klingemann).



Schema 19. Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniului (**2**) cu cloracetilacetatul de etil.

Reacția dintre sarea de diazoniu (**2**) și cianacetilacetatul de etil (schema 20), în prezență de acetat de sodiu, în mediu apos-alcoolic are loc cu eliminarea grupei acetyl, confirmată de faptul că produsul de cuplare în acest caz este identic cu cel al reacției dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniului (**2**) cu cianacetatul de etil (schema 13).



Schema 20. Cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (2) cu cianacetilacetat de etil și cianacetat de etil

Identitatea și structura compusului (7) format prin cele două reacții a fost dovedită prin spectrele de masă, care, prin picul molecular ($M^+=293$) confirmă formarea compusului de cuplare, spectrele IR (fig.3;4) în care se atribuie vibrațiile caracteristice grupelor funcționale din cele două componente ale reacției de cuplare, spectrele UV-VIZ care prezintă maxime de absorbție caracteristice grupei azo (hidrazo), spectrele ^1H -RMN (fig.1;2) și spectrele C^{13} -RMN (tab.2).

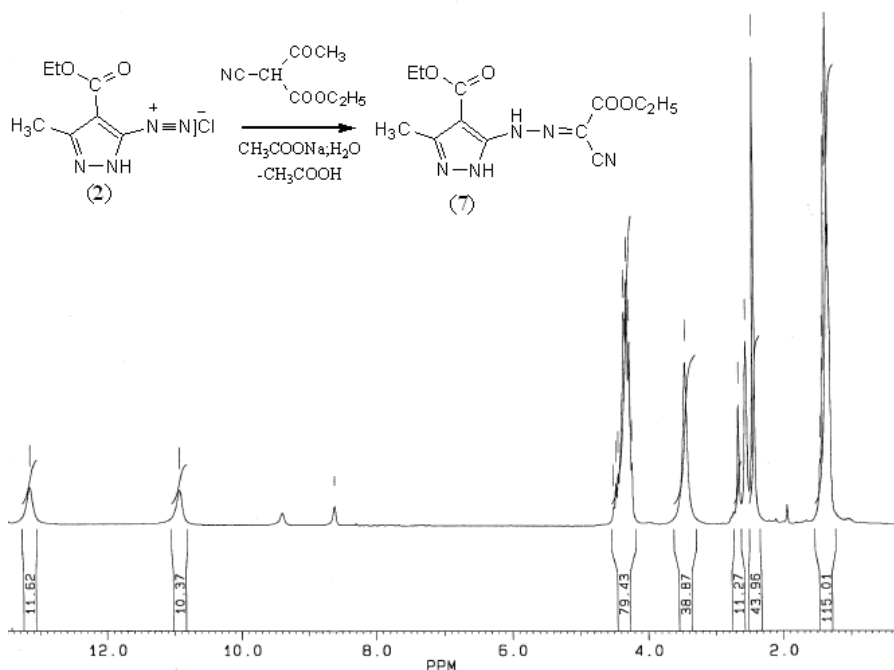


Fig.1. Spectrul ^1H -RMN al compusului (7) obținut din cian-acetilacetat de etil

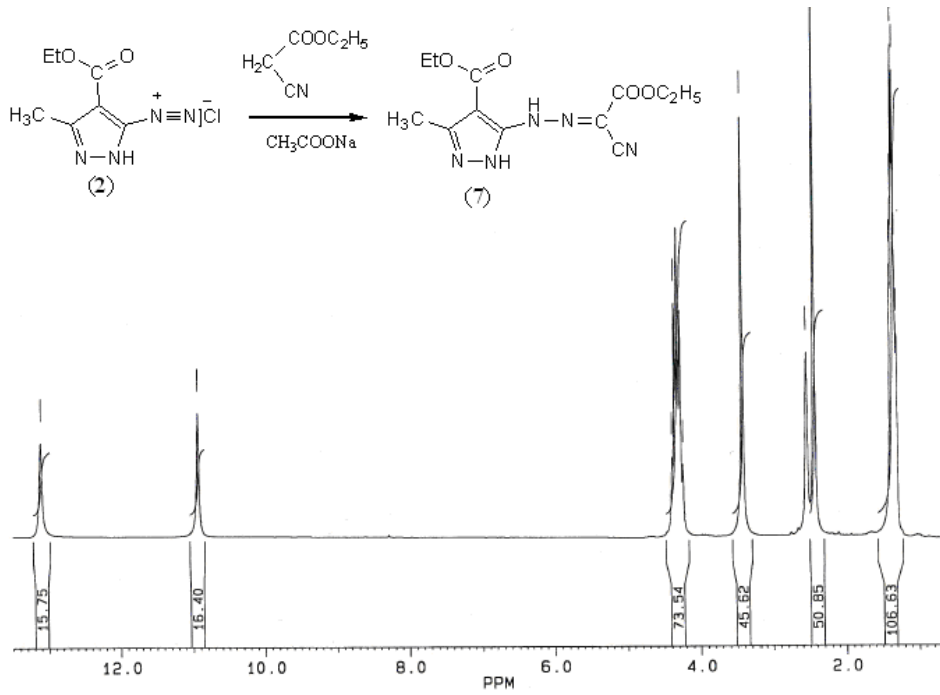


Fig.2. Spectrul ¹H-RMN al compusului (7) obținut din cianacetat de etil

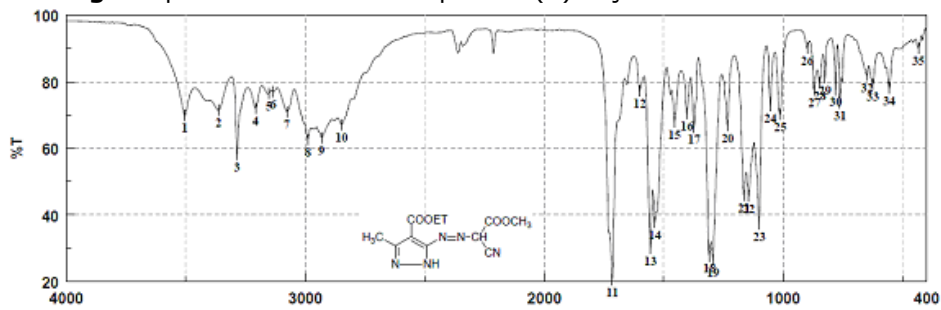


Fig 3. Spectrul IR al compusului (7) obținut din cianacetat de etil

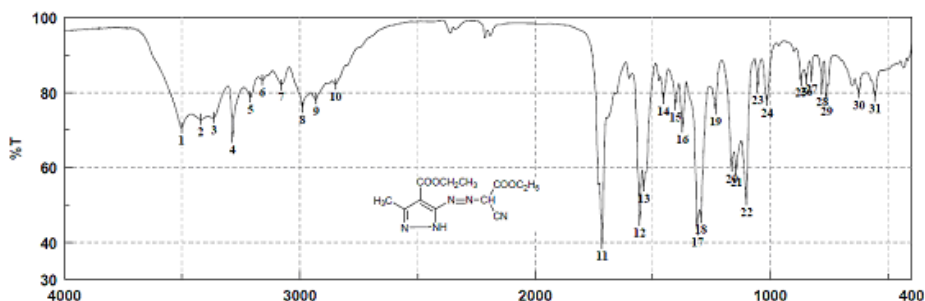


Fig.4. Spectrul IR al compusului (7) obținut din cian-acetilacetat de etil

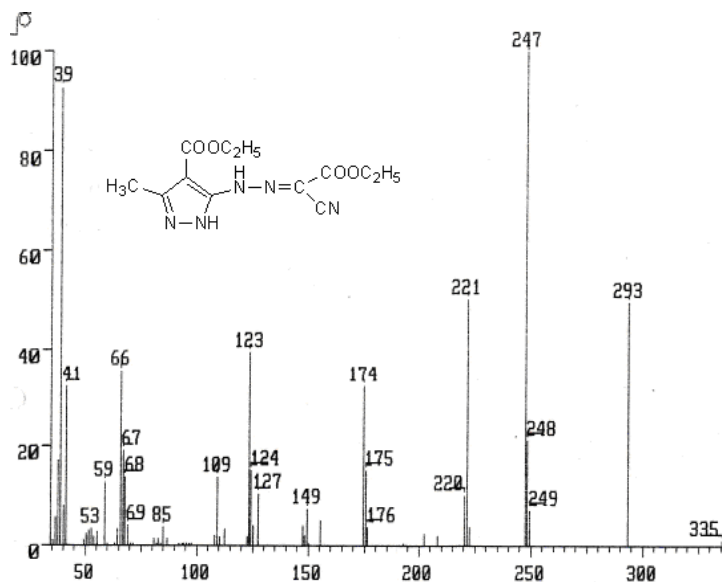
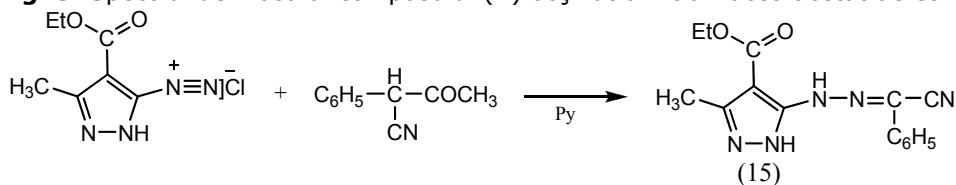


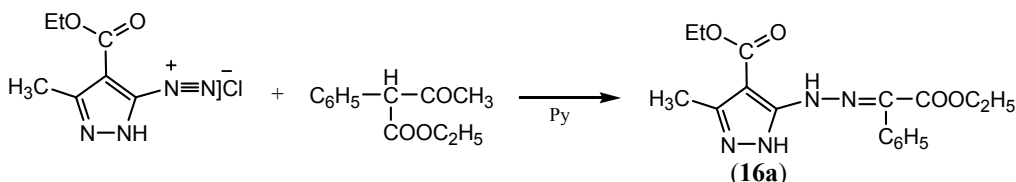
Fig. 5. Spectrul de masă al compusului (7) obținut din cian-acetilacetat de etil



Schema 21. Cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu α -fenil- α -acetil-acetonitril

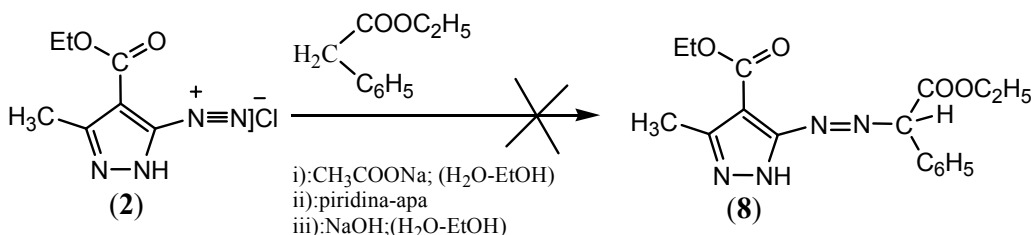
Reacția compusului (2) cu α -acetil-fenilacetonitril, prezentată în schema 21, a fost realizată în mediu de piridină, timpul de reacție necesar finalizării reacției fiind de 20 min. Structura compusului (15) a fost confirmată prin metode spectroscopice, care indică eliminarea grupei acetyl după cuplare, prin absența semnalului pentru protonii din grupa acetyl în spectrul $^1\text{H-RMN}$, și absența

semnalului pentru atomul de carbon din aceeași grupă în spectrul ^{13}C -RMN. Produsul de reacție se prezintă sub forma tautomeră hidrazo, fapt confirmat de absența semnalului pentru carbonul cuaternar prin DEPT 135.

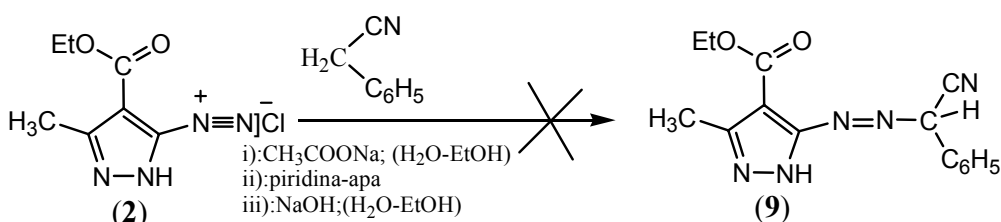


Schema 22. Cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu α -fenil- α -acetil-acetat de etil

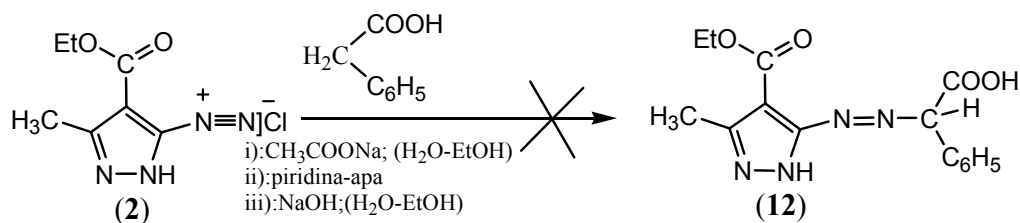
Fenil-acetilacetatul de etil a fost cuplat cu sarea de diazoniu (**2**) în piridină (varianta II), timpul de reacție necesar consumării sării de diazoniu fiind de 3h, interval după care testul cu acid H al amestecului de reacție a fost negativ. Reacția de cuplare, prezentată în schema 22, a decurs cu eliminarea grupei acetil și a condus la formarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono-fenilacetatului de etil (**17**). Structura produsului de reacție indicat este dovedită de prezența în spectrul ^1H -RMN al acestuia al semnalului protonului din grupa -NH-N- și absența semnalului pentru protonii grupei acetil. Deasemenea spectrul ^{13}C -RMN ilustrează absența semnalului pentru carbonul cuaternar.



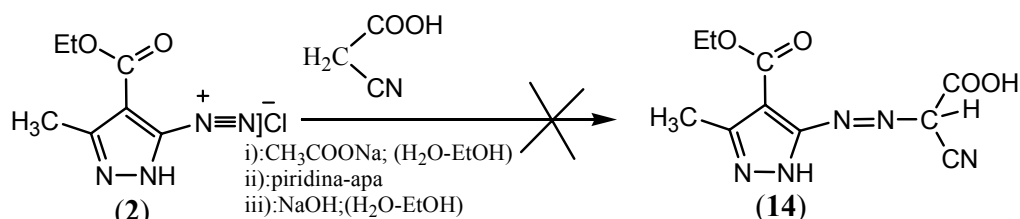
Schema 23. Cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metilpirazol-5-il-diazoniu cu fenilacetatul de etil



Schema 24. Cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metilpirazol-5-il-diazoniu cu fenilacetoneitrilul



Schema 25. Cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu acidul fenilacetic



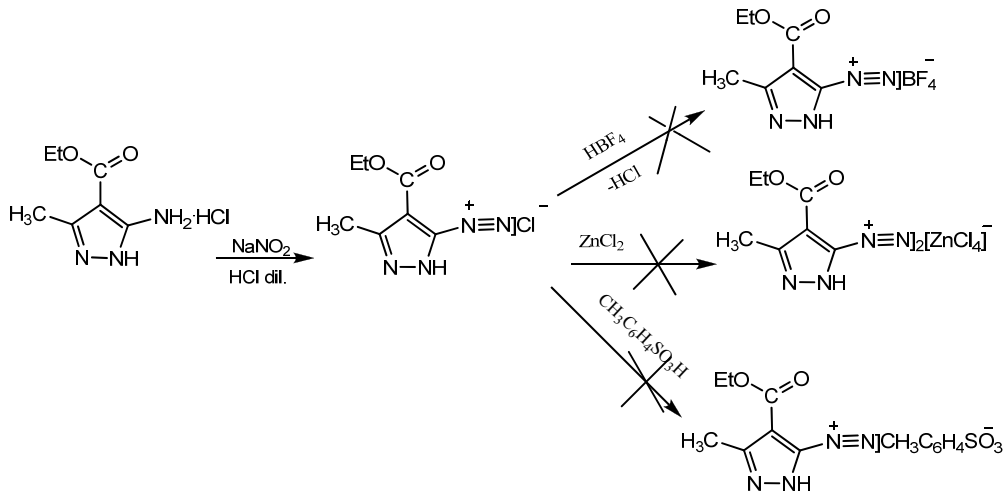
Schema 26. Cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu acidul cianacetic

Unele componente de cuplare nu au dovedit o reactivitate suficientă pentru a forma produși de cuplare cu clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu. Acest fapt se datorează probabil unei activări insuficiente a grupei metilenice de către grupele funcționale prezente în moleculă, dar, în anumite cazuri și unei solubilități insuficiente a componentelor de cuplare în mediul de reacție apos-alcoolic. Astfel, nu s-au reușit cuplările cu: fenilacetat de etil, fenilacetonitril, acid fenilacetic și acid cianacetic.

Pentru remedierea acestui inconvenient s-a încercat obținerea unor săruri de diazoniu solubile în mediu organic neapos, cum ar fi tetrafluoroborarii, sulfonații, etc.

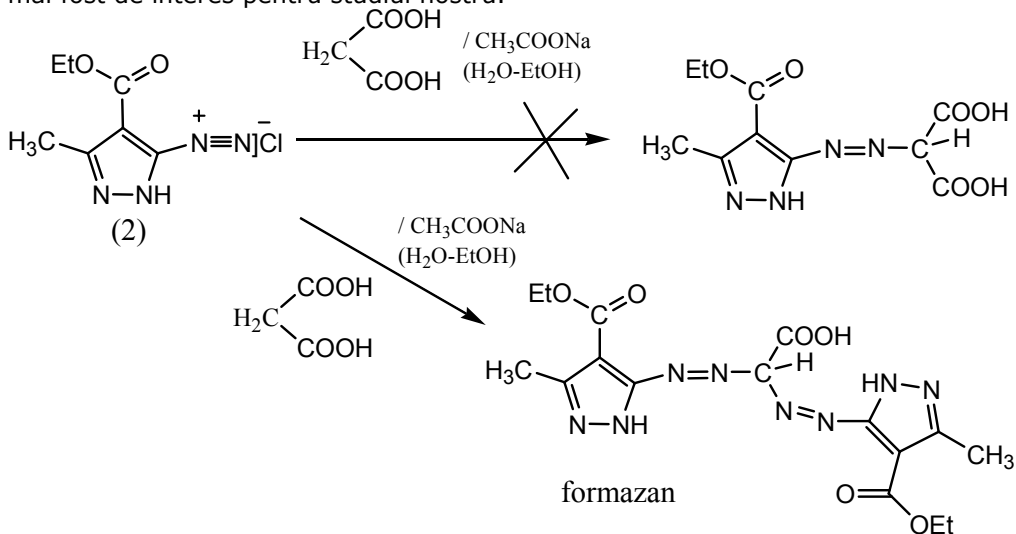
Astfel, am încercat obținerea acestor săruri de diazoniu în stare solidă, prin tratarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu acid tetrafluoroboric, acid *p*-toluensulfonic și respectiv clorură de zinc, conform schemei 27.

În nici unul din cazuri nu a avut loc precipitarea sărurilor respective și în consecință în reacțiile de cuplare s-a folosit doar soluția apoasă de clorură de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu.

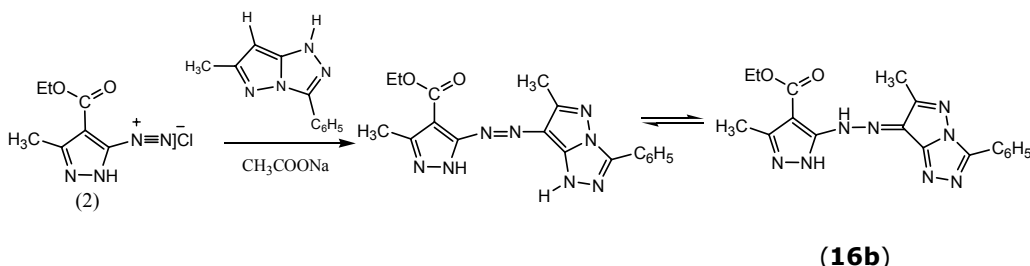


Schema 27. Încercări de obținere a unor săruri de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoni

Un caz aparte l-a constituit reacția clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoni (**2**) cu acid malonic (schema 28), în urma căreia s-au format produși colorați intens în roșu, probabil de tip formazan, a căror caracterizare nu a mai fost de interes pentru studiul nostru.



Schema 28. Cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu acidul malonic



Schema 29. Cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu 6-metil-3-fenil-1*H*-pirazolo[5,1-*a*][1,2,4]triazol

Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 6-metil-3-fenil-1*H*-pirazolo[5,1-*a*][1,2,4]triazol are loc rapid, cu randament de 92%, conform schemei 29.

II.2.4. Concluzii

Au fost realizate reacțiile de cuplare dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il diazoniu cu 19 compuși cu grupe metilen sau metin, activate de diverși substituenți cu efecte electronice -E , -I. Dintre compușii metilenici, trei au fost sintetizați în laborator, conform indicațiilor din literatură, restul fiind disponibili comercial. Clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il diazoniu a fost obținută prin diazotarea 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-5-aminopirazolului, în prezență de acid clorhidric la 0-5°C și folosită sub formă de soluție apoasă, în vederea realizării reacțiilor de cuplare.

La reacțiile de cuplare s-a lucrat în trei variante: mediu apos-alcoolic în prezență de acetat de sodiu (varianta I), în mediu piridină-apă (varianta II) și respectiv mediu apos-alcoolic în prezență de NaOH. În toate variantele de lucru temperatura a fost cuprinsă în intervalul 0-10°C.

Dintre componentele de cuplare utilizate, reactivitate suficientă pentru a da produși de cuplare cu clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il diazoniu au dovedit: malonatul de dietil, acetilacetatul de etil, 2,4-pentandiona, cianoacetatul de etil, benzoilacetatul de etil, pivaloilacetatul de etil, acidul malonic, benzilmetilcetona, cloroacetilacetatului de etil și α -acetil-fenilacetoneitrilului.

În cazul compușilor metilenici: malonat de dietil, acetilacetat de etil, 2,4-pentandionă, cianoacetat de etil, benzoilacetat de etil, pivaloil acetat de etil și benzilmetilcetona, în urma reacției de cuplare cu sarea de diazoniu (**2**) se formează compușii azoici așteptați, datele spectrale dovedind faptul că aceștia se prezintă sub forma tautomeră hidrazo.

Compușii metinici, trisubstituiți, care conțin o grupare acetyl (cloroacetilacetatul de etil, cianoacetilacetatul de etil, α -acetil-fenilacetoneitril și acetil-fenilacetatul de etil), reacționează ușor cu clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il diazoniu, în mediu apos-alcoolic în prezență de acetat de sodiu, dar în urma reacției de cuplare are loc eliminarea grupei acetyl, aceste reacții fiind cunoscute în literatură ca reacții Japp Klingemann. Astfel, prin reacția sării de diazoniu (**2**) cu cianoacetilacetatul de etil, datorită eliminării grupei acetyl în urma cuplării se obține un produs identic cu cel rezultat prin reacția de cuplare cu cianoacetatul de etil.

α -acetil-fenilacetoneitrilul nu a reacționat cu sarea de diazoniu (**2**) în mediu apos-alcoolic, ci doar în mediu apă-piridină și reacția de cuplare a decurs deasemenea cu pierderea grupei acetil. Deasemenea, fenil-acetilacetatul de etil a putut fi cuplat cu sarea de diazoniu (**2**) doar în prezență de piridină (variante II), reacția neavând loc în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu sau a hidroxidului de sodiu. În ultimele două variante componenta de cuplare s-a separat la sfârșitul reacției sub forma unei faze lichide uleioase, nemiscibilă cu mediul de reacție apos-alcoolic.

În cazul acidului malonic, reacția de cuplare a avut loc aproape spontan, cu formarea de formazani, (produși de dicuplare) intens colorați în roșu.

Fenilbromoacetatul de etil nu reacționează cu sarea de diazoniu în mediu apos-alcoolic în prezența bazelor (variantele I, III), ci doar în piridină, când deși sarea de diazoniu se consumă în totalitate destul de rapid, produsul s-a dovedit a fi un amestec de compuși neidentificabil prin spectroscopie RMN.

Reacțiile de cuplare nu au putut fi realizate, în nici una dintre cele trei variante, în cazul fenilacetatului de etil, fenilacetoneitrilului, acidului fenilacetic și acidului cianacetic. Această situație se explică printr-o activare insuficientă a grupei metilenice de către substituenții prezenți în moleculă, (C_6H_5 , CN, COOH) dar, în anumite cazuri și unei solubilități insuficiente a componentelor de cuplare în mediul de reacție apos-alcoolic. Pentru a reduce acest inconvenient, am încercat obținerea sării de diazoniu în stare solidă prin precipitare cu HF_4 , $ZnCl_2$ și respectiv $CH_3-C_6H_5-SO_3H$. În nici unul din cele trei cazuri nu a putut fi separată sarea de heterociclică de diazoniu în stare solidă și ca urmare a fost folosită sub forma de soluție apoasă proaspăt preparată.

Zece dintre cele nouăsprezece reacții de cuplare ale clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il diazoniu au condus la producții preconizate, cu randamente bune (62 – 78%). Aceștia se prezintă sub formă de pulberi solide, colorate în nuanțe de galben până la portocaliu, cu puncte de topire în intervalul 128-197°C După cum am arătat, aceștia au fost caracterizați prin metode fizico-chimice: P.T., CSS, spectroscopie MS, IR, UV-VIS, 1H -RMN și/sau ^{13}C -RMN. Metodele de analiză au confirmat identitatea produșilor de cuplare, faptul că aceștia se găsesc sub formă tautomeră hidrazo și nu au suferit procese de ciclizare în nici unul dintre cazuri, așa cum se menționează în literatura de specialitate pentru compuși asemănători.

Rezultatele obținute au dovedit faptul că există o strânsă legătură între între natura substituenților prezenți în moleculele componentelor de cuplare și reactivitatea acestora față de clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**). Astfel, reactivitate mare au dovedit compușii metilenici cu 2-3 grupe puternic activatoare: $-COCH_3$; $-COOC_2H_5$; Cl; $-CN$; $-COC_6H_5$. Prezența unei grupe fenil în molecula cuplantei metilenice a micșorat de fiecare dată atât solubilitatea acesteia în mediul de reacție cât și reactivitatea. Astfel, au prezentat reactivitate suficientă, pentru a forma produși de cuplare, compușii metilenici care au substituenți: $-C_6H_5$ și $-COOH$; $-C_6H_5$ și $-CN$; $-COOH$ și $-CN$ și respectiv $-C_6H_5$ și $-COOC_2H_5$.

Cei 9 compuși noi obținuți urmează a fi folosiți în încercări de ciclizare la produși policiclici de tip pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine sau pirazolo[5,1][1,2,4]triazoli.

II.3. Reacții de cuplare ale clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu 5-pirazolone-3-substituite și -1,3-disubstituite

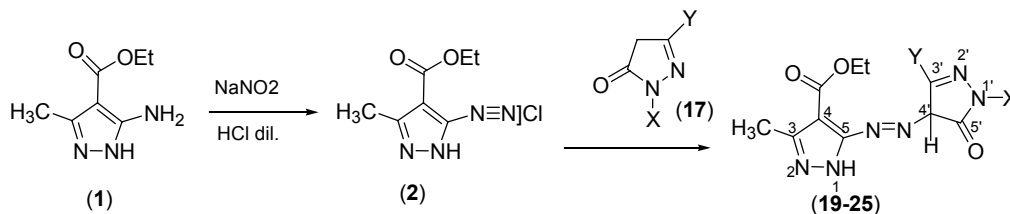
II.3.1. Introducere

Literatura prezintă un număr mare de coloranți azoici derivați din pirazoli sau pirazolone, însă numărul coloranților azoici proveniți din 3(5)-amino-pirazoli și pirazoli sau pirazolone este redus, probabil și datorită accesibilității reduse a materiilor prime.

Aceștia sunt folosiți ca și componente ale cernelurilor și tonerelor [11-16], iar unii posedă activitate antimicrobiană și antifungică [17,18]. Obținerea lor se face prin diazotarea 3(5)-amino-pirazolilor urmată de cuplare [11-16, 19,20] sau prin sinteză [21].

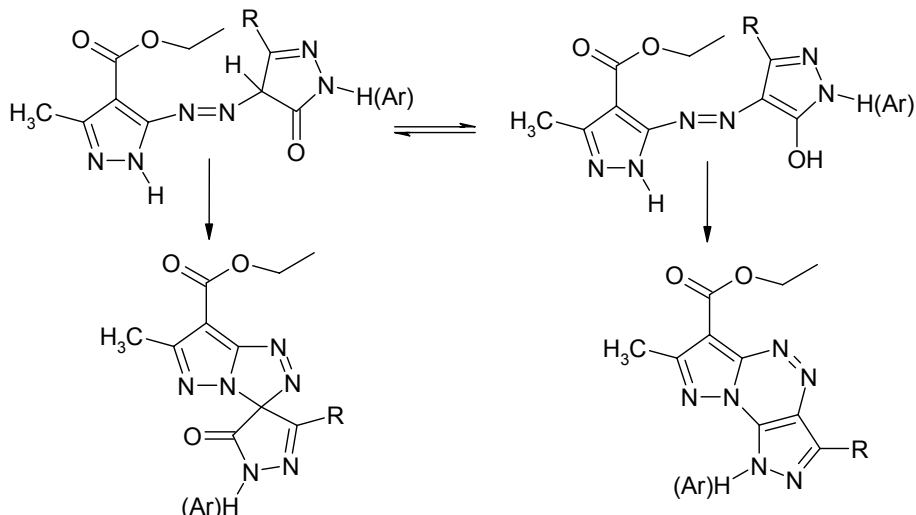
II.3.2. Prezentarea rezultatelor

Scopul sintezelor realizate l-a constituit obținerea unor noi 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-one (**19-26**), prin cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-5-pirazol-diazoniu (**2**) cu 5-pirazolone-3-mono-, respectiv 1,3-disubstituite(**17**) (schema 30), și studiul proprietăților acestora.



Schema 30. Cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-5-pirazol-diazoniu (**2**) cu 5-pirazolone-3-mono- și 1,3- disubstituite (**17**)

Prođuși sintetizați sunt coloranți azoici cu potențial de complexare al cationilor sau intermediari pentru sinteze de noi heterociclii policondenșați: pirazol-spiro-pirazolo[5,1-*c*]triazoli și pirazolo[3,2-*c*]pirazolo[3,4-*e*][1,2,4]triazine (Schema 31)



Schema 31. Posibilități de ciclizare ale compușilor 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-azo-5-pirazolonici

Diazotarea clorhidratului de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-5-aminopirazol (**1**) la clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-5-pirazolil-diazoniu (**2**) a fost prezentată anterior (cap. II.1.2.)

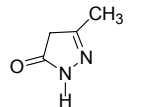
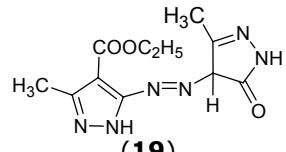
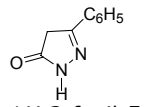
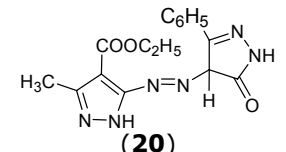
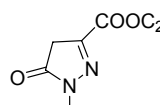
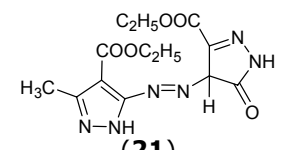
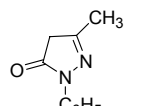
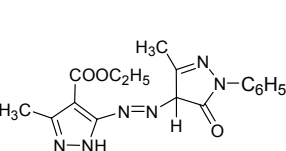
Derivații de pirazol au fost obținuți conform indicațiilor din literatură:

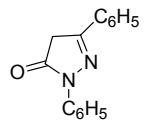
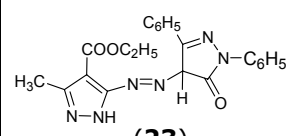
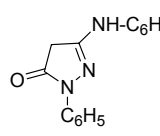
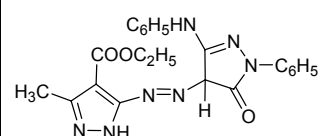
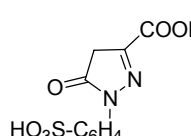
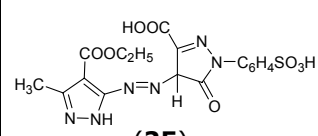
- 1*H*-5-amino-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazolul (**1**) [22]
- 5-metil-1,2-dihidro-pirazolin-3-onă (**17a**) [23]
- 5-fenil-1,2-dihidro-pirazolin-3-onă (**17b**) [24]
- esterul etilic al acidului 1*H*-2,5-dihidro-pirazol-5-oxo-3-carboxilic (**17c**) [25]
- 5-metil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-onă (**17d**) [26]
- 2,5-difenil-1,2-dihidro-pirazol-3-onă (**17e**) [27]
- 5-anilino-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-onă (**17f**) [28]
- 1*H*-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-2,5-dihidro-pirazol-5-onă (**17g**) [29].

Reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-5-pirazolil-diazoniu (**2**) cu pirazolonele (**17**) s-a realizat în mediu apos-alcoolic în prezența CH₃COONa și a NaOH la 0-5°C, la pH neutru-slab alcalin, iar compușii de cuplare au fost separați după acidularea amestecului de reacție și purificați prin recristalizare.

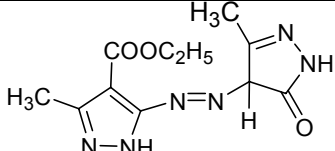
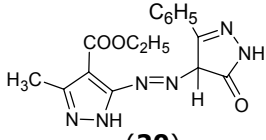
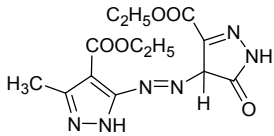
Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelele 3 și 4.

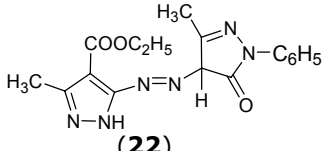
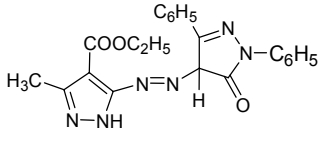
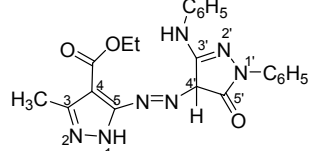
Tabelul 3. Compuși obținuți prin reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu compuși cu 5-pirazolone-3-mono, respectiv 1,3-disubstituie(**17**)

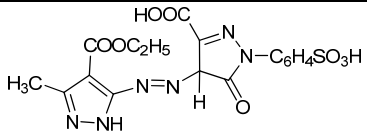
Nr	Pirazolona	Compus obținut	Caracteristici		
			Aspect	η [%]	p.t. [°C]
1	 <p>1<i>H</i>-3-metil-5-pirazolona (17a)</p>	 <p>(19) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-metil-5-pirazolona</p>	Pulbere amorfă, galbenă	79	294-298
2 4	 <p>1<i>H</i>-3-fenil-5-pirazolona (17b)</p>	 <p>(20) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-fenil-5-pirazolona</p>	Pulbere amorfă, portocalie	80	291-297
3 8	 <p>1<i>H</i>-3-etoxicarbonil-5-pirazolona (17c)</p>	 <p>(21) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-etoxicarbonil-5-pirazolona</p>	Pulbere amorfă, galbenă	94,5	221-224
4 2	 <p>1<i>H</i>-1-fenil-3-metil-5-pirazolona (17d)</p>	 <p>(22) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-1-fenil-3-metil-5-pirazolona</p>	Pulbere amorfă, portocalie	87	288-290

5	 <p>(17e) 1<i>H</i>-1,3-difenil-5-pirazolona</p>	 <p>(23) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-1,3-difenil-5-pirazolona</p>	Pulbere amorfă, portocalie	96,5	258-259°C
6	 <p>(17f) 1<i>H</i>-1- fenil-3-anilino-5-pirazolona</p>	 <p>(24) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-1-fenil-3-anilino-5-pirazolona</p>	Pulbere amorfă roșu-brună	79	290-294
7	 <p>(17g) 1<i>H</i>-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-5-pirazolona</p>	 <p>(25) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-5-pirazolona</p>	Pulbere amorfă, roșie	93	>340

Tabelul. 4 Date spectroscopice ale 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onelor sintetizate

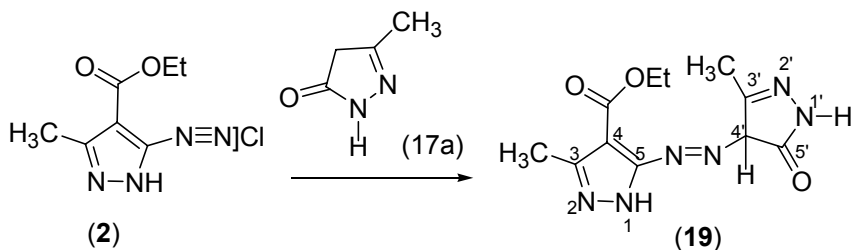
Nr. Crt.	Formula	Benzi caracteristice în IR [28] (cm ⁻¹)	UV-VIZ. λ_{\max} [nm] (ϵ)
1	 <p>(19) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-metil-5-pirazolona</p>	$\nu_{C-C} = 1093i; \nu_{C=C} = 1533i,$ $\nu_{C=O} = 1714i, 1671i;$ $\nu_{CH_3} = 2935s, 2986m;$ $\nu_{NH} = 3178m, 3080m,$ $\nu_{NH} = 3453m$ (pirazol) $\nu_{N=N} = 1438m; \nu_{C-N} = 1280i;$ $\nu_{C-O} = 1205i; \nu_{C-H} = 759i.$	216 (10100) ≈ 242 (-) 350 (11300) 401 (10800)
2	 <p>(20) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-fenil-5-pirazolona</p>	$\nu_{NH} = 3430s, 3193s; \nu_{Ar-H} = 3068s;$ $\nu_{C=O} = 1725m, 1690m;$ $\nu_{C=N} = 1667i, 1591s; \nu_{N=N} = 1449s;$ $\nu_{C-N} = 1277i; \nu_{C-O} = 1102m;$ $\nu_{C-H} = 755m;$ $\nu_{C-C} = 933i,$ $\nu_{C=C} = 1540m, \delta_{N-H} = 1593s,$ $\nu_{CH_3} = 2926s, 2993m,$ benzi caract. nucleu benzenic: 693i, 1513s, 1600s, 3067s	209 (19100) 222 (18800) ≈ 250 (-) 377 (15900)
3	 <p>(21) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-etoxicarbonil-5-pirazolona</p>	$\nu_{NH} = 3440s; 3195s; \nu_{Ar-H} = 3067s; \nu_{CH_3} = 2932m, 2981s;$ $\nu_{C=O} = 1717i, 1684i; \nu_{C=N} = 1547i;$ $\nu_{N=N} = 1441s; \nu_{C-N} = 1289m;$ $\nu_{C-O} = 1105m; \nu_{C-H} = 741m$ $\nu_{C-C} = 993i, \nu_{C=C} = 1540m,$	210 (13700) 241 (6200) 422 (15600)

4	 <p>(22) 4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-fenil-3-metil-5-pirazolona</p>	$v_{\text{NH}} = 3340\text{m}; 3195\text{m}; v_{\text{Ar-H}} = 3059\text{m};$ $v_{\text{CH}_3} = 2935\text{m}, 2981\text{s};$ $v_{\text{C=O}} = 1717\text{i}, 1684\text{i}; v_{\text{C=N}} = 1547\text{i};$ $v_{\text{N=N}} = 1441\text{s}; v_{\text{C-N}} = 1289\text{i};$ $v_{\text{C-O}} = 1105\text{m}; \gamma_{\text{C-H}} = 740\text{m}$ $v_{\text{C-C}} = 1000\text{i}; v_{\text{C-O}} = 1100\text{i}, 1140\text{i},$ $v_{\text{C=C}} = 1534\text{m}; \delta_{\text{N-H}} = 1587\text{s},$ benzi caract. nucleu benzenic: 690i, 1510s, 1594s, 3054s	209 (22700) 246 (28200) 379 (23000)
5	 <p>(23) 4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1,3-difenil-5-pirazolona</p>	$v_{\text{NH}} = 3253\text{m}; 3137\text{s}; v_{\text{Ar-H}} = 3063\text{s};$ $v_{\text{C=O}} = 1714\text{m}, 1661\text{i};$ $v_{\text{C=N}} = 1598\text{m}, 1541\text{i}; v_{\text{N=N}} = 1449\text{m};$ $v_{\text{C-N}} = 1281\text{m}; v_{\text{C-O}} = 1112\text{m};$ $\gamma_{\text{C-H}} = 761\text{m}$ $v_{\text{C-C}} = 953\text{i}; v_{\text{C=C}} = 1527\text{m},$ $\delta_{\text{N-H}} = 1587\text{s};$ $v_{\text{CH}_3} = 2960\text{s}, 2973\text{m},$ benzi caract. nucleu benzenic: 680i, 1480s, 1573s, 3053s	209 (29900) 271 (22300) 401 (17000)
6	 <p>(24) 4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-fenil-3-anilino-5-pirazolona</p>	$v_{\text{NH}} = 3340\text{m}; 3195\text{s};$ $v_{\text{Ar-H}} = 3059\text{m};$ $v_{\text{CH}_3} = 2935\text{m}, 2981\text{s};$ $v_{\text{C=O}} = 1717\text{i}, 1684\text{i}; v_{\text{C=N}} = 1547\text{i};$ $v_{\text{N=N}} = 1441\text{m}; v_{\text{C-N}} = 1289\text{i};$ $v_{\text{C-O}} = 1105\text{m}; \gamma_{\text{C-H}} = 771\text{m}$ $v_{\text{C-C}} = 1053\text{i}, v_{\text{C=C}} = 1653\text{s},$ benzi caract. nucleu benzenic: 680I, 1487s, 1527s, 1580m, 3080s.	210 (14400) 242 (13000) 271 (15600) 382 (14400)

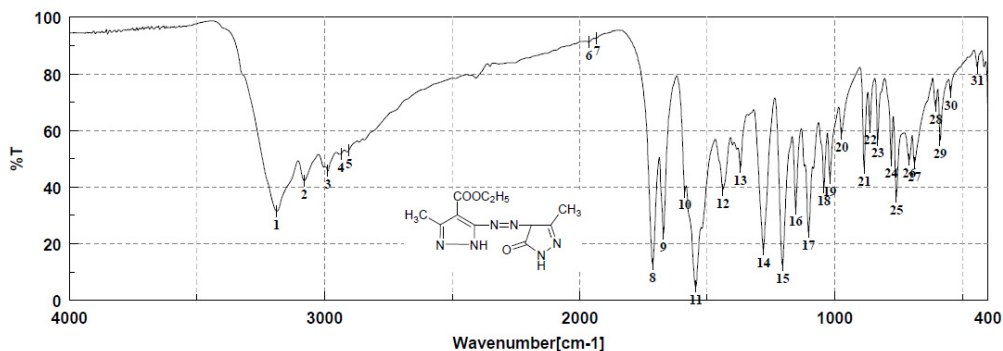
7	 <p>(25) 4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-5-pirazolona</p>	$\nu_{\text{NH}} = 3340\text{m}; 3196\text{i}; \nu_{\text{Ar-H}} = 3065\text{m}; \nu_{\text{CH}_3} = 2901\text{m}, 2987\text{m},$ $\nu_{\text{C=O}} = 1692\text{i}, 1625\text{i}; \nu_{\text{C=N}} = 1548\text{i}, 1500\text{i}$ $\nu_{\text{N=N}} = 1444\text{m}; \nu_{\text{C-N}} = 1309\text{m};$ $\nu_{\text{C-O}} = 1106\text{m}; \gamma_{\text{C-H}} = 778\text{i}$ $\nu_{\text{C-C}} = 1010\text{i}; \nu_{\text{C=C}} = 1533\text{m},$ benzi caract. nucleu benzenic: 727I, 1480s, 1600s, 3053s.	210 (7400) 262 (9600) 406 (7850)
---	---	--	--

II.3.3. Rezultate și discuții

Cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 5-pirazolone-3-substituite, respectiv 1,3-disubstituite are loc în mediu apos-alcoolic, în prezența acetatului de sodiu și hidroxidului de sodiu la un pH cuprins între 7,5 – 8, cu randamente cuprinse între 79-96%, produșii reacției de cuplare fiind coloranții azoici corespunzători sau hidrazonatele tautomere. Spectrele în IR prezintă vibrațiile caracteristice grupărilor funcționale din moleculă: $\nu_{\text{NH}} \sim 3400\text{m}$, $\nu_{\text{CH}_2} \sim 2900\text{m}$, $\nu_{\text{C=O}} \sim 1700\text{i}$ (ester), $\nu_{\text{C=O}} \sim 1650\text{i}$ (amida), $\nu_{\text{C=N}} \sim 1640\text{s}$ și $\nu_{\text{C=N}} \sim 1550\text{s}$ (ciclu pirazolic).



Schema 32. Cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 1H-3-metil-5-pirazolona



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3186.79	31.4230	2:	3079.76	42.2777	3:	2986.23	45.6790	4:	2935.13	51.6864
5:	2904.27	52.9764	6:	1963.18	91.3292	7:	1932.32	92.7068	8:	1714.41	12.8268
9:	1671.02	23.4498	10:	1588.09	38.4103	11:	1544.70	4.8414	12:	1438.64	39.0470
13:	1370.18	46.9452	14:	1279.54	18.0378	15:	1205.29	12.3946	16:	1153.22	32.4677
17:	1103.08	24.0840	18:	1042.34	39.9106	19:	1019.19	43.2016	20:	973.88	58.7946
21:	885.17	46.8012	22:	862.02	61.3767	23:	832.13	56.6650	24:	779.10	49.5722
25:	758.85	36.5730	26:	708.71	49.6011	27:	687.50	48.5227	28:	604.57	68.5794
29:	587.22	56.5717	30:	545.76	73.5753	31:	441.62	82.2674			

Fig. 6. Spectrul IR al compusului (**19**)

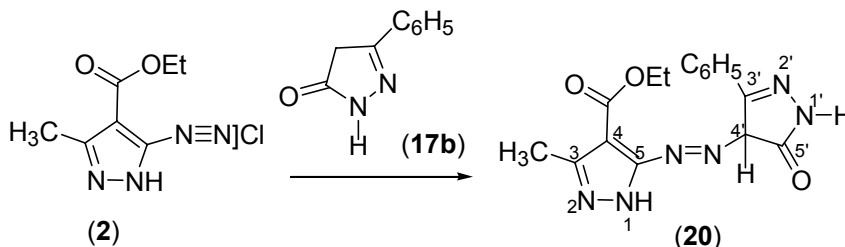
4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-3-metil-5-pirazolona (**19**) a fost obținută cu un randament de 79% prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 1H-3-metil-5-pirazolona (**17a**) în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu și a hidroxidului de sodiu.

Spectrul de masă, prin picul molecular de la 278 u.a.m. confirmă formarea compusului **19**.

În spectrul IR (figura 6) se regăesc vibrațiile caracteristice grupărilor din moleculă: $\nu_{\text{NH}} = 3187\text{m}$, 3080m ; $\nu_{\text{CH}_3} = 2935\text{s}$, 2986m ; $\nu_{\text{C=O}} = 1714\text{i}$, 1671i ; $\nu_{\text{N=N}} = 1438\text{m}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1280\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1205\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 759\text{i}$.

Confirmarea structurii compusului **19** este evidențiată prin deplasările chimice din spectrele

$^1\text{H-RMN}$: 4,30 (q, 2H, $J=7,0\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); 2,43 (s, 3H, 3-C-CH₃), 2,14 (s, 3H, 5-C-CH₃); 1,35 (t, 3H, $J=7,0\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); și $^{13}\text{C-RMN}$: δ_{C} 162,7 (C=O); 159,9 (2'-C); 149,8 (5-C); 146,7 (3-C); 145,1 (1'-C); 130,0 (1-C); 97,6 (4-C); 59,6 (-O-CH₂CH₃); 14,2 (-O-CH₂CH₃); 11,7 (-O-CH₂CH₃); 11,4 (5'-C-CH₃).

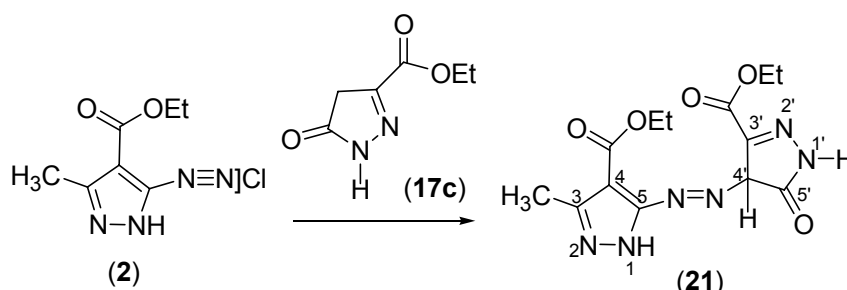


Schema 33. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 1*H*-3-fenil-5-pirazolona (**17b**)

4-(1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1*H*-3-fenil-5-pirazolona (**20**) a fost obținută cu un randament de 80% prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 1*H*-3-fenil-5-pirazolona (**17b**) în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu și a hidroxidului de sodiu.

Datorită solubilității reduse a compusului (**20**) în metanol spectrul de masă ESI-MS nu a putut fi efectuat. În spectrul IR se regăsesc vibrațiile caracteristice unor grupări din moleculă: $\nu_{\text{NH}} = 3430\text{s}, 3193\text{s}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3068\text{s}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1725\text{m}, 1690\text{m}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1667\text{i}, 1591\text{s}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1449\text{s}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1277\text{i}$;

$\nu_{\text{C-O}} = 1102\text{m}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 755\text{m}$. Tot datorită solubilității reduse a compusului **20** în DMSO, spectrele RMN nu au putut fi înregistrate.



Schema 34. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu 1*H*-3-etoxicarbonil-5-pirazolona (**17c**)

4-(1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1*H*-3-etoxicarbonil-5-pirazolona (**21**) a fost obținută cu un randament de 95% prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 1*H*-3-etoxicarbonil-5-pirazolona (**17c**) în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu și a hidroxidului de sodiu.

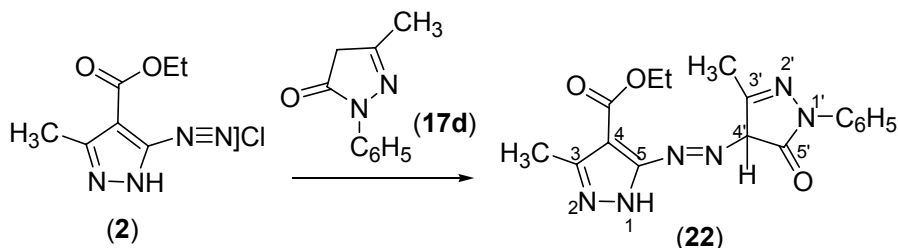
Datorită solubilității reduse a compusului în metanol spectrul de masă ESI-MS nu a putut fi efectuat.

În spectrul IR se regăsesc vibrațiile caracteristice unor grupări din moleculă: $\nu_{\text{NH}} = 3440\text{s}; 3195\text{s}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3067\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2932\text{m}, 2981\text{s}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1717\text{i}, 1684\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1547\text{i}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1441\text{s}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1289\text{m}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1105\text{m}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 741\text{m}$

Confirmarea structurii compusului (**21**) este evidențiată prin deplasările chimice din spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$:

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} : 14,08 (s, 1H, 1-N-H); 12,66 (s, 1H, 4'-NH), 4,34-4,29 (m, 4H, 4 C-COOCH₂CH₃, 5'-C-COOCH₂CH₃); 2,46 (s, 3H-CH₃); 1,37-1,30 (m, 6H, 4C-COOCH₂CH₃)

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} : 162,6 (5-C-C=O); 159,3 (5'-C-C=O); 149,4 (5-C); 144,9 (3-C); 138,3 (5'-C); 126,8 (2'-C); 98,6 (4-C); 98,5 (1'-C); 60,8 (-O-CH₂CH₃); 60,1 (-O-CH₂CH₃); 14,2 (-O-CH₂CH₃); 14,0 (-O-CH₂CH₃); 11,2 (-CH₃).



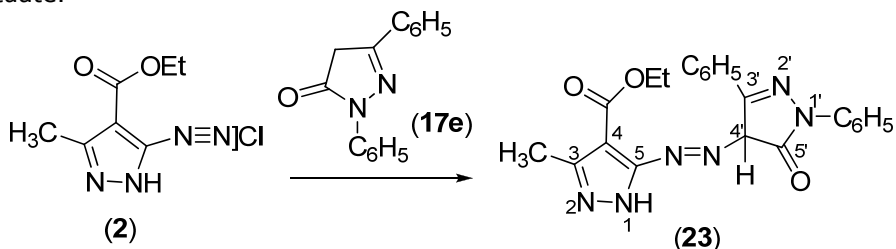
Schema 35. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu 1*H*-1-fenil-3-metil-5-pirazolona (**17d**)

4-(1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1*H*-1-fenil-3-metil-5-pirazolona (**22**) a fost obținută cu un randament de 87% prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 1*H*-1-fenil-3-metil-5-pirazolona (**17d**) în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu și a hidroxidului de sodiu.

Spectrul de masă, prin picul molecular de la 354 u.a.m. confirmă formarea compusului (**22**).

În spectrul IR se regăesc vibrațiile caracteristice unor grupări din moleculă: $\nu_{\text{NH}} = 3340\text{m}; 3195\text{m}; \nu_{\text{Ar-H}} = 3059\text{m}; \nu_{\text{CH}_3} = 2935\text{m}, 2981\text{s}; \nu_{\text{C=O}} = 1717\text{i}, 1684\text{i}; \nu_{\text{C=N}} = 1547\text{i}; \nu_{\text{N=N}} = 1441\text{s}; \nu_{\text{C-N}} = 1289\text{i}; \nu_{\text{C-O}} = 1105\text{m}; \gamma_{\text{C-H}} = 740\text{m}$

Datorită solubilității reduse a compusului **22** în DMSO, spectrele RMN nu au fost efectuate.



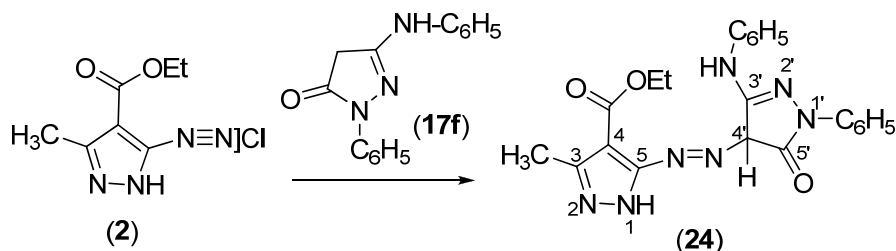
Schema 36. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu 1*H*-1,3-difenil-5-pirazolona (**17e**)

4-(1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1*H*-1,3-difenil-5-pirazolona (**23**) a fost obținută cu un randament de 96% prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 1*H*-1,3-difenil-5-pirazolona (**17e**) în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu și a hidroxidului de sodiu.

Spectrul de masă, prin picul molecular(+1) de la 417 u.a.m. confirmă formarea compusului (**23**).

În spectrul IR se regăesc vibrațiile caracteristice grupărilor din moleculă: $\nu_{\text{NH}} = 3253\text{m}; 3137\text{s}; \nu_{\text{Ar-H}} = 3063\text{s}; \nu_{\text{C=O}} = 1714\text{m}, 1661\text{i}; \nu_{\text{C=N}} = 1598\text{m}, 1541\text{i}; \nu_{\text{N=N}} = 1449\text{m}; \nu_{\text{C-N}} = 1281\text{m}; \nu_{\text{C-O}} = 1112\text{m}; \gamma_{\text{C-H}} = 761\text{m}$

Datorită solubilității reduse a compusului **23** în DMSO, spectrele RMN nu au fost efectuate.



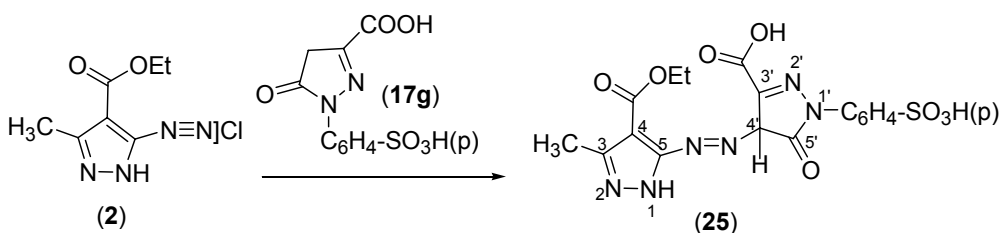
Schema 37. Cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (2) cu 1H-1-fenil-3-anilino-5-pirazolona (17f)

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-fenil-3-anilino-5-pirazolona (24) a fost obținută cu un randament de 79% prin cuplarea sării de diazoniu (2) cu 1H-1-fenil-3-anilino-5-pirazolona (17f) în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu și a hidroxidului de sodiu.

Spectrul de masă, prin picul molecular de la 431 u.a.m. confirmă formarea compusului (24). În spectrul IR se regăsesc vibrațiile caracteristice unor grupări din moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3340\text{m}; 3195\text{s}; \nu_{\text{Ar-H}} = 3059\text{m}; \nu_{\text{CH}_3} = 2935\text{m}, 2981\text{s}; \nu_{\text{C=O}} = 1717\text{i}, 1684\text{i}; \nu_{\text{C=N}} = 1547\text{i}; \nu_{\text{N=N}} = 1441\text{m}; \nu_{\text{C-N}} = 1289\text{i}; \nu_{\text{C-O}} = 1105\text{m}; \gamma_{\text{C-H}} = 771\text{m}$

Datorită solubilității reduse a compusului (24) în DMSO, spectrele RMN nu au fost efectuate.



Schema 38. Cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (2) cu 1H-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-5-pirazolona (17g)

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-5-pirazolona (25) a fost obținută cu un randament de 93% prin cuplarea sării de diazoniu (2) cu 1H-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-5-pirazolona (17g) în mediu apos-alcoolic în prezența acetatului de sodiu și a hidroxidului de sodiu.

Datorită solubilității reduse a compusului în metanol spectrul de masă ESI-MS nu a putut fi efectuat.

În spectrul IR se regăsesc vibrațiile caracteristice unor grupări din moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3340\text{m}; 3196\text{i}; \nu_{\text{Ar-H}} = 3065\text{m}; \nu_{\text{CH}_3} = 2901\text{m}, 2987\text{m}, \nu_{\text{C=O}} = 1692\text{i}, 1625\text{i}; \nu_{\text{C=N}} = 1548\text{i}, 1500\text{i}; \nu_{\text{N=N}} = 1444\text{m}; \nu_{\text{C-N}} = 1309\text{m}; \nu_{\text{C-O}} = 1106\text{m}; \gamma_{\text{C-H}} = 778\text{i}$

Datorită solubilității reduse a compusului (25) în DMSO, s-a efectuat doar spectrul ^1H -RMN (figura 7), care confirmă structura acestuia: 7,97 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$, 2'' -H, 6'' -H); 7,72 (d, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$, 3'' -H, 5''-H), 4,28 (q, 2H, $J=6,5\text{Hz}$, - CH_2CH_3); 2,42 (s, 3H, - CH_3); 1,29 (t, 3H, $J=6,5\text{Hz}$, - CH_2CH_3 (fig.6.).

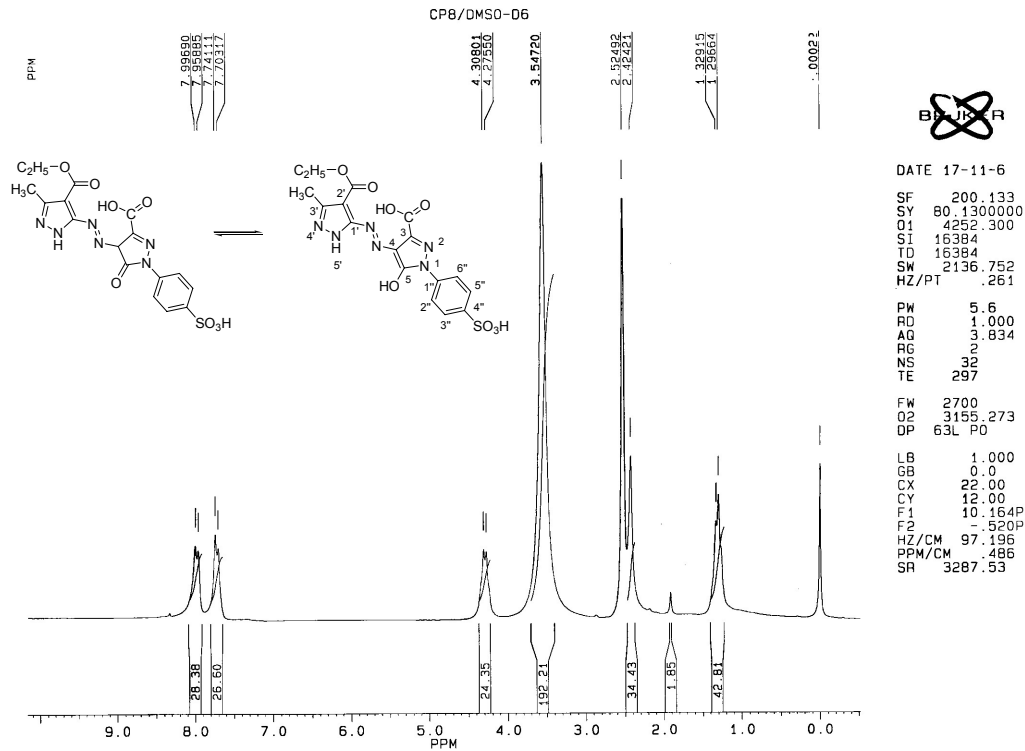
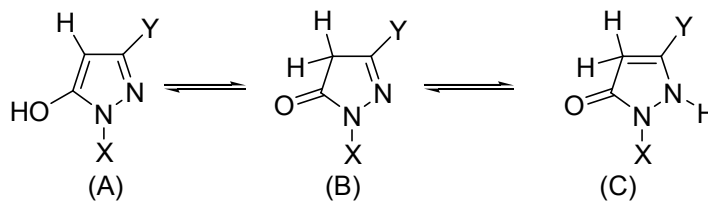
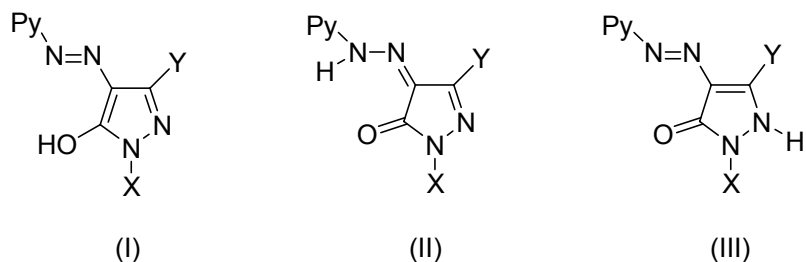


Fig. 7. Spectrul ¹H-RMN al compusului (25)

În spectrele UV-VIZ absorbția nucleelor pirazolice se situează în intervalul 209-216 nm, pentru celelalte absorbții, atribuirea fiind dificilă din cauza formelor tautomere pe care le prezintă ciclurile pirazolonice. Astfel, în cazul 5-pirazolonelor-1,3-disubstituite sunt posibile trei forme tautomere (A,B,C) (schema 39), din care derivă trei forme tautomere pentru compușii pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onici (I, II, III) (schema 40).

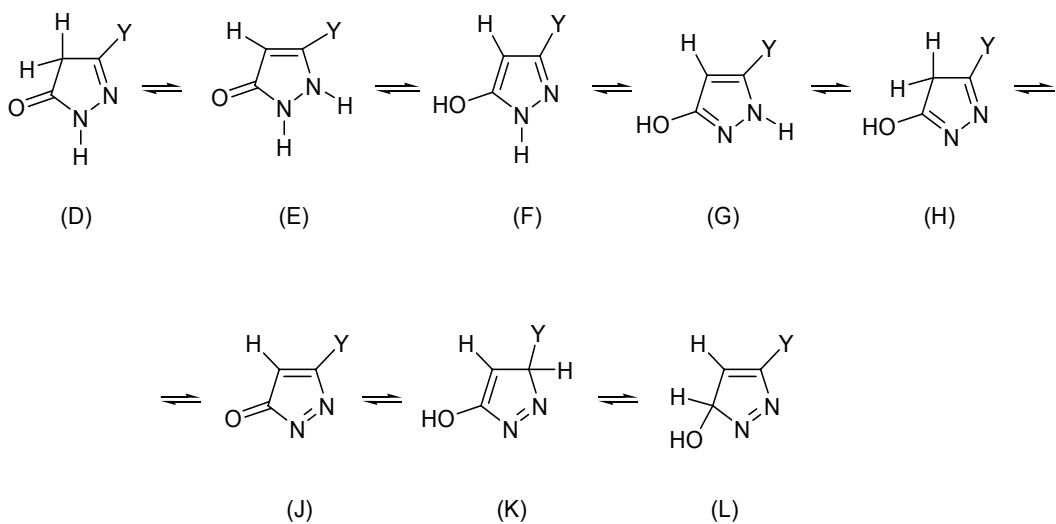


Schema 39: Forme tautomere ale 5-pirazolonelor-1,3-disubstituite

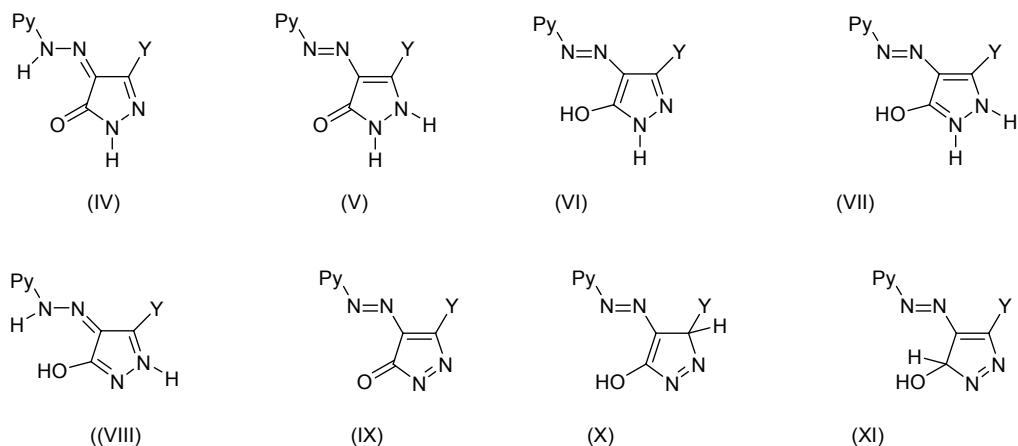


Schema 40: Forme tautomere ale compușilor pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onici

In cazul 1*H*-5-pirazolinelor-3-substituite, sunt posibile 8 forme tautomere (D-L) (schema 41), din care derivă opt forme tautomere pentru compușii pirazolil-azo-pirazol-5-onici(IV-XI) (schema 41):



Schema 41: Forme tautomere ale 5-pirazolinelor-3-substituite



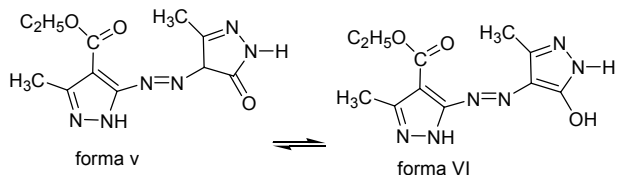
Schema 42 Forme tautomere ale compușilor pirazolil-azo-pirazol-5-onici(IV-XI)

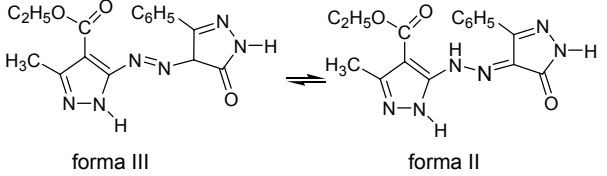
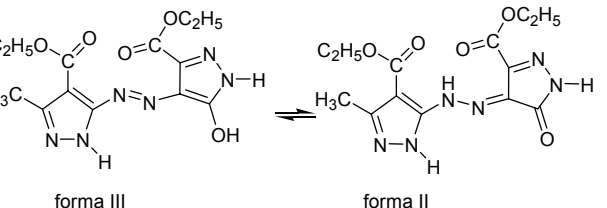
Studiile experimentale[30] și calculele prin metodele semiempirice ale chimiei teoretice [31,32] indică faptul că în stare solidă și în solvenți nepolari predomină forma „onă” (B,D), în timp ce în soluție apoasă și solvenți polari predomină forma enaminică (C,E) și forma enolică (A,F). Pentru forma hidrazo literatura [33] indică o absorbție specifică între 247-278 nm; în consecință, absorbția de la 240-271 nm ar putea fi atribuită formei tautomere hidrazo din formulele de forma II, IV, VIII.

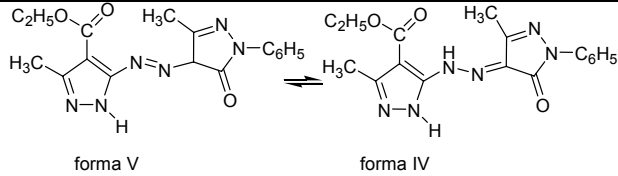
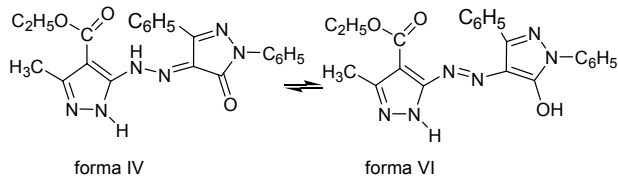
Absorbția de la 358-380 nm a compușilor studiați este cuprinsă între absorbția caracteristică grupeii azo din compușii alifatici (347 nm) și cei aromatici propriu-zisi (440 nm) [34].

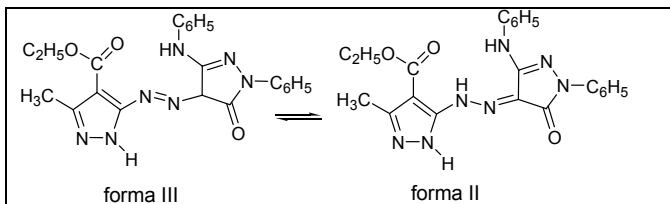
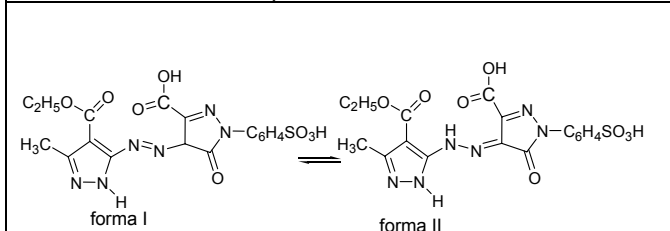
Conform acestor date se poate afirma că, în soluție metanolică, compușii azoici (**19-25**) se găsesc sub forma unui amestec de forme tautomere, prezentate în tabelul 6, cu absorbțiile caracteristice elementelor structurale și izomerilor sub forma cărora aceștia coexistă.

Tabelul 5 . Formele tautomere și absorbțiile UV-VIZ [λ_{\max} ($\epsilon \cdot 10^{-4}$)] ale coloranților 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onici (**19-25**)

Forma tautomeră	Ciclul pirazolic	Grupa hidrazo II	Grupa hidrazo IV	Grupa azo III,V	Grupa azo I, VI
 <p>(19) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-metil-5-pirazolona</p>	216 (1,01)			350 (1,13)	401 (1,08)
	209 (1,91)	250		377 (1,59)	

 <p>forma III</p> <p>forma II</p> <p>(20) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-fenil-5-pirazolona</p>					
 <p>forma III</p> <p>forma II</p> <p>(21) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1<i>H</i>-3-etoxicarbonil-5-pirazolona</p>	210 (1,37)	241 (0,62)			422 (1,56)
	209 (2,27)		246 (2,82)	379 (2,3)	

 <p>forma V forma IV</p> <p>(22) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)- azo-1<i>H</i>-1- fenil-3-metil-5-pirazolona</p>					
 <p>forma IV forma VI</p> <p>(23) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)- azo-1<i>H</i>-1,3- difenil-5-pirazolona</p>	209 (2,99)		271 (2,23)		401 (1,7)
	210 (1,44)	242 (1,3)	271 (1,56)	382 (1,44)	

 <p style="text-align: center;">forma III forma II</p> <p>(24) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)- azo-1<i>H</i>-1- fenil-3-fenilamino-5-pirazolona</p>					
 <p style="text-align: center;">forma I forma II</p> <p>(25) 4-(1<i>H</i>-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)- azo-1<i>H</i>-1-(4-sulfofenil)-3-carboxi-5-pirazolona</p>	210 (0,74)	262 (0,96)			406 (0,78)

II.3.4. Concluzii

În cadrul acestui capitol am realizat reacțiile de cuplare dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il diazoniu (**2**), cu un număr de șapte 5-pirazolone-3-mono-, respectiv 1,3-disubstituite (**17 a-f**), pe care le-am sintetizat în laborator conform indicațiilor disponibile în literatură. Reacțiile au fost realizate în mediu apos-alcoolic, în prezență de CH₃COONa și NaOH la temperaturi cuprinse în intervalul 0-5°C și timpi de reacție scurți (30-45min) și randamente de reacție bune (79-94,5%).

1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onele obținute (**19-25**) sunt compuși noi, care, datorită elementelor structurale prezente în moleculă prezintă multiple posibilități de tautomerizare (tabelul 5). Acestea prezintă proprietățile așteptate de coloranți azoici, fiind solide intens colorate în nuanțe de la galben la roșu-brun, cu puncte de topire relativ ridicate, de peste 220°C.

În spectrele UV-VIZ, produșii (**19-25**) prezintă 3-4 maxime de absorbție. Invariabil, unul dintre maximele de absorbție se situează în intervalul 209-210 nm, valori caracteristice inelului pirazolic, celelalte fiind dificil de atribuit, tocmai din cauza formelor tautomere pe care le pot prezenta.

Spectrele IR au confirmat existența grupelor funcționale din structurile compușilor prin vibrațiile caracteristice legăturilor din acestea.

Spectrele de masă au confirmat valoarea masei moleculare pentru compușii **19** și **22-25**, dar nu au putut fi înregistrate pentru compușii **20** și **21** care prezintă solubilitate insuficientă în metanol.

Structura 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onelor **19**, **21** și **25** a fost confirmată prin spectre RMN, acestea neputând fi însă înregistrate pentru compușii **20** și **22-24** datorită solubilității insuficiente în DMSO, care nu a permis realizarea unei concentrații necesare înregistrării spectrelor.

În concluzie, 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onele (**19-25**) sunt coloranți azoici noi, posibili intermediari în sinteze de noi compuși heterociclici policondenșați (pirazol-spiro-pirazolo[5,1-*c*]triazoli și pirazolo[3,2-*c*]pirazolo[3,4-*e*][1,2,4]triazine). Datorită structurii lor aparte prezintă proprietăți de complexare ale cationilor, ce urmează a fi investigate

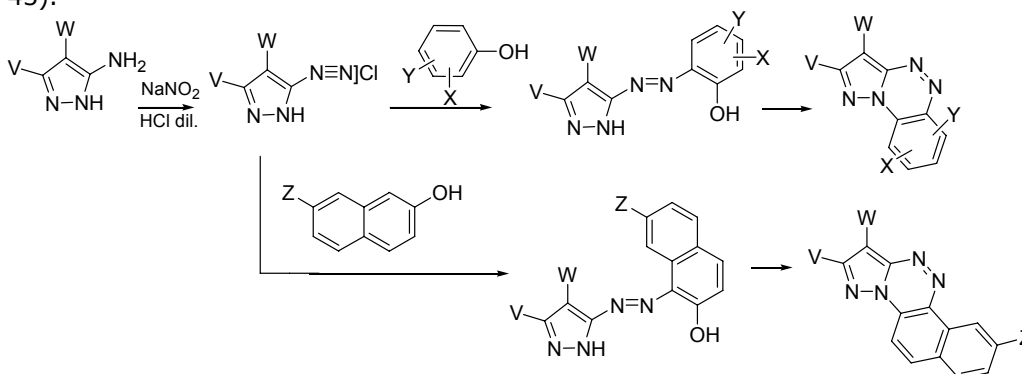
Conform datelor recente din literatura de specialitate [18], coloranții disazo-pirazolici prezintă mai multe forme tautomere, fapt confirmat și în cazul 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-onelor (**19-25**), care pot prezenta, în soluție metanolică una, două sau trei forme tautomere.

II.4. Reacții de cuplare a clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși aromatici (fenoli, derivați fenolici și naftoli)

II.4.1. Introducere

Compușii heterociclici policondenșați din clasa azolo-triazolilor sunt cunoscuți pentru acțiunea lor antibacteriană și antifungică [35], antimicrobiană [36], anticanceroasă [37] și antivirală [6].

O categorie de compuși policiclici mai puțin studiați, din clasa pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazinelor, o reprezintă pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinele, respectiv pirazolo[5,1-c]nafto[1,2-e][1,2,4]triazinele, care se obțin prin ciclizarea produșilor de cuplare a sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu fenoli, respectiv cu naftoli (schema 43).



Schema 43. Obținerea pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinelor și pirazolo[5,1-c]nafto[1,2-e][1,2,4]triazinelor din săruri de pirazol-5-il-diazoniu

Astfel, literatura face referire la produșii formați prin ciclizarea coloranților azoici obținuți prin cuplarea sărurilor de diazoniu ($V=W=H$; $V=H$, $W=C_6H_5$) cu fenoli, naftoli și 1,6(2,7)-dihidroxinaftaleni [38], sau din săruri de diazoniu de forma **2** ($W=H$, $V=CH_3$; $W=Br$, $V=CH_3$; $W=CN$, $V=H$) cu β -naftol.

Literatura prezintă un număr relativ mare de coloranți pirazolil-azo-fenolici, obținuți mai ales, prin cuplarea diverselor săruri de diazoniu aromatice sau heterociclice, în poziția reactivă (4) a compușilor pirazolici și 5-pirazolonici [39-44], dar și prin reacții de condensare [45-50].

Acești 4-aryl(hetaril)-azo-pirazoli sunt utilizați ca pigmenți și coloranți [41-49], agenți fluorescenți de albire [39], liganzi [40], [42-44], compuși cu activitate antimicrobiană [18,45,46], intermediari pentru sinteza sistemelor heterociclice policondensate [50].

În mod surprinzător, compușii azoici derivați din 3(5)-amino-pirazoli sunt extrem de puțin menționați în literatură, probabil și din cauza accesibilității limitate a acestora. Astfel, literatura cuprinde doar compuși azoici obținuți prin cuplarea sărurilor de diazoniu obținute din 3(5)-amino-pirazoli cu naftoli, fenoli sau cu eteri fenolici [38,51-53], respectiv compuși azoici obținuți prin cuplarea sării de diazoniu provenite din 3-metil-4-etoxicarbonil-5-amino-pirazol, cu fenoli, naftoli și derivați

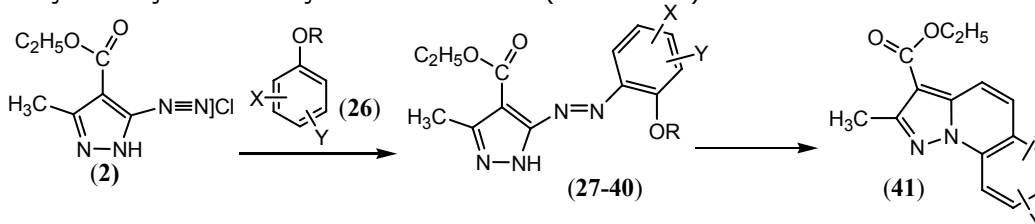
fenolici, publicate anterior de colectivul de sinteze organice din cadrul laboratorului de chimie organică [54,55]. Un caz singular îl reprezintă cuplarea intramoleculară a unui 1-aril-5-amino-pirazol-3,4-disubstituit, cu formarea unei pirazolo[3,4-c]cinoline [56].

Anterior s-a dovedit că în reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu fenoli reactivi (rezorcină, floroglucină), nu se pot izola compușii azoici corespunzători, din cauza ciclizării acestora la pirazolo[5,1-*c*]benzo[1,2-*e*] [1,2,4]triazinele corespunzătoare [54], iar recent s-a arătat că și coloranții azoici derivați din sarea de diazoniu a 1*H*-3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolului și eteri fenolici pot fi ciclizați la pirazolo[5,1-*c*]benzo[1,2-*e*] [1,2,4]triazinele corespunzătoare (schema 20) [53].

II.4.2. Reacții de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu fenoli și derivați fenolici

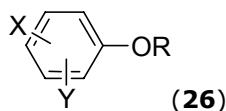
II.4.2.1. Prezentarea rezultatelor

În scopul studierii efectului substituenților greșiți pe nucleele fenolice asupra reacției de ciclizare la pirazolo[5,1-*c*]benzo[1,2-*e*] [1,2,4]triazine (**41**), am sintetizat noi compuși azoici (**27-40**), prin reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu fenoli și derivați fenolici (**26**), care conțin diverși substituenți nucleul benzenic (Schema 44).



Schema 44. Cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu fenoli și derivați fenolici

Structurile componentelor fenolice utilizate în reacțiile de cuplare, descrise de formula generală (**26**), sunt prezentate în tabelul 7:



Tabelul 7. Fenoli și derivați fenolici utilizați în reacții de cuplare

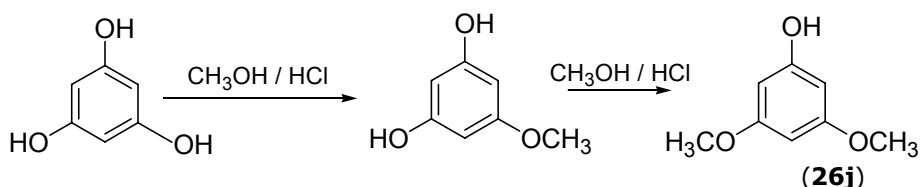
Nr. compus	Denumire	R	X	Y
26a	p-metilfenol	-H	4-CH ₃	-H
26b	p-terțbutilfenol	-H	4-C(CH ₃) ₃	-H
26c	acid p-hidroxibenzoic	-H	4-COOH	-H
26d	1,3-dimetoxibenzen	-CH ₃	3-OCH ₃	-H
26e	1,4-dibenziloxibenzen	-CH ₂ C ₆ H ₅	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	-H

26f	2,4-difluorofenol	-H	2-F	4-F
26g	p-hidroxi-benzoat de metil	-H	4-COOCH ₃	-H
26h	p-metoxi-N,N-dimetilanilină	-CH ₃	4-N(CH ₃) ₂	-H
26i	p-hidroxi-N,N-dimetilanilină (bromhidrat)	-H	4-NH(CH ₃) ₂]Br	-H
26j	3,5-dimetoxifenol	-H	3-OCH ₃	5-OCH ₃
26k	acid rezorcilic	-H	3-OH	4-COOH
26l	p-aminofenol	-H	4-NH ₂	-H
26m	p-hidroxi-benzoat de etil	-H	4-COOC ₂ H ₅	-H
26n	p-nitrofenol	-H	4-NO ₂	-H
26p	1,3,5-triacetiloxibenzen	-COCH ₃	3-OCOCH ₃	5-OCOCH ₃
26r	1,3,5-tribenziloxibenzen (tribenzilfloroglucină)	-CH ₂ C ₆ H ₅	3-OCH ₂ C ₆ H ₅	5-OCH ₂ C ₆ H ₅

II.4.2.1.1. Sinteza componentelor de cuplare fenolice

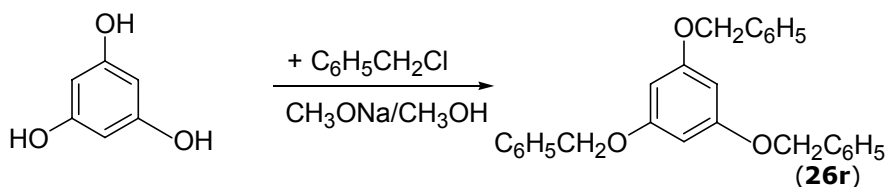
Compușii fenolici utilizați au fost produși comerciali (Merck, Fluka) utilizați ca atare, iar următorii au fost obținuți conform indicațiilor din literatură: 3,5-dimetoxifenolul [57], p-metoxi-N,N-dimetilanilina [58], p-hidroxi-N,N-dimetilanilina [59], acidul rezorcilic [60], p-hidroxi-benzoatul de metil [61], p-hidroxi-benzoatul de etil [62].

3,5-dimetoxifenolul a fost sintetizat din floroglucină prin eterificare cu metanol, în prezență de HCl gazos, care a fost generat din clorură de sodiu și acid sulfuric (schema 45)



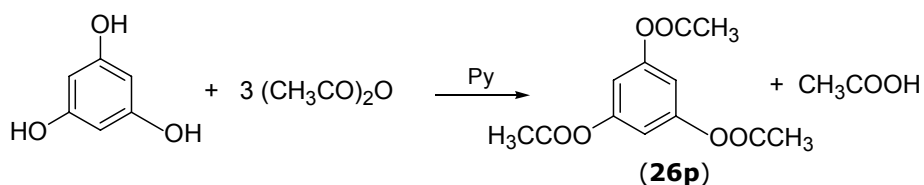
Schema 45. Obținerea 3,5-dimetoxifenolului

Fluoroglucina a fost alchilată cu clorură de benzil în prezență de metoxid de sodiu în metanol în vederea obținerii 1,3,5-tribenziloxibenzenului (schema 46).



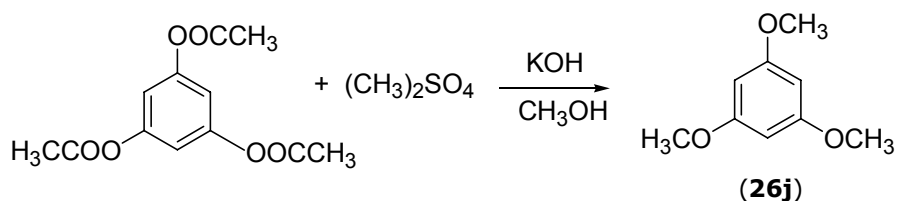
Schema 46. Obținerea 1,3,5-tribenziloxibenzenului

1,3,5-Triacetiloxibenzenul (triacetilfluoroglucina), a fost sintetizat prin reacția de acetilare a fluoroglucinei cu anhidridă acetică în prezență de piridină (schema 47).



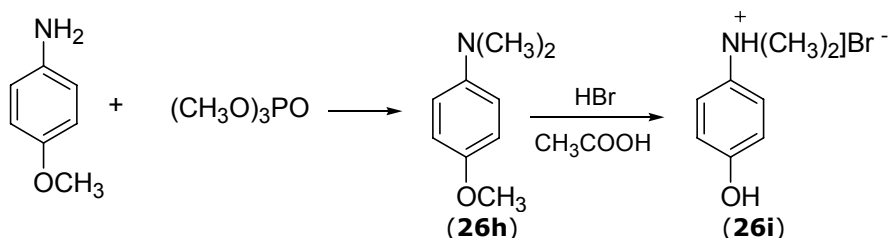
Schema 47. Obținerea triacetilfluoroglucinei

1,3,5-trimetoxibenzenul a fost sintetizat prin alchilarea triacetilfluoroglucinei cu sulfat de metil în prezență de hidroxid de potasiu în metanol (schema 48).



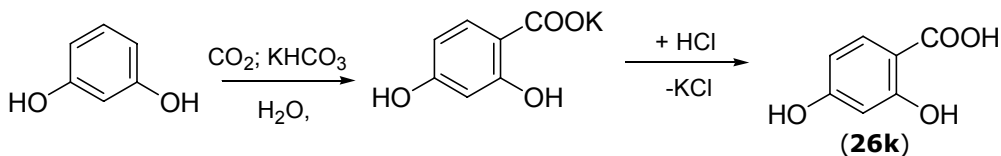
Schema 48. Sinteza 1,3,5-trimetoxibenzenului

p-Metoxi-N,N-dimetilanilina a fost obținută prin alchilarea p-metoxianilinei cu fosfat de trimetil. Produsul de alchilare a fost supus hidrolizei grupării eterice cu HBr și CH₃COOH (schema 49), obținându-se bromhidratul de p-hidroxi-N,N-dimetilanilină.



Schema 49. Sinteza bromhidratului de p-hidroxi-N,N-dimetilanilină.

Acidul resorcilic a fost obținut prin reacția dintre resorcină și CO₂ în prezență de KHCO₃, urmată de acidulăre cu acid clorhidric (schema 50).

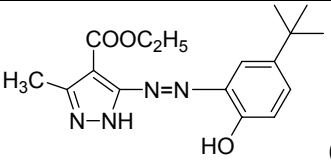
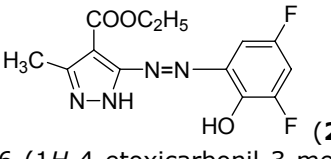
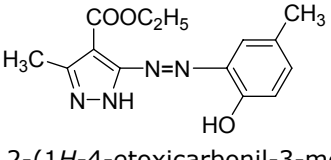


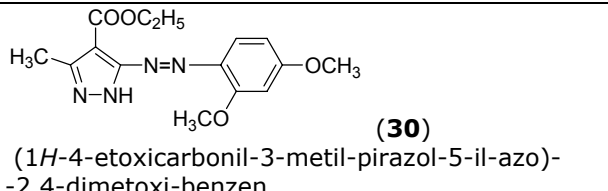
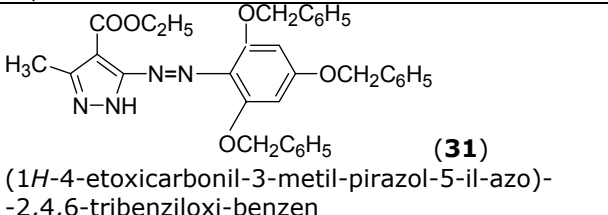
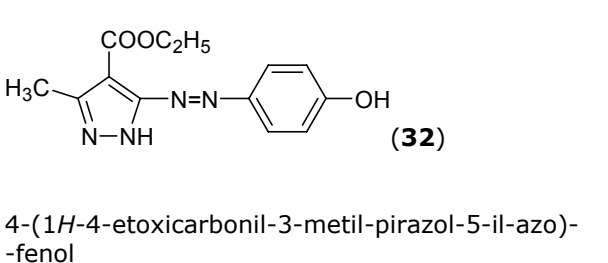
Schema 50. Sinteza acidului resorcilic

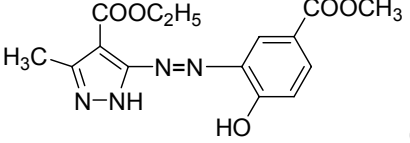
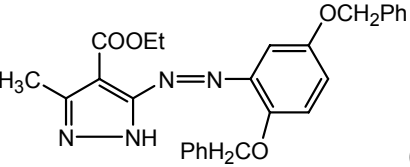
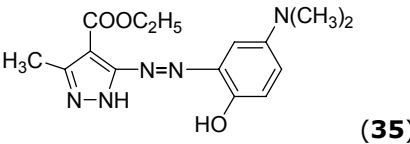
II.4.2.1.2. Realizarea reacțiilor de cuplare cu fenoli și derivați fenolici

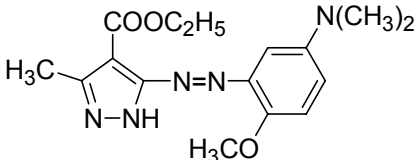
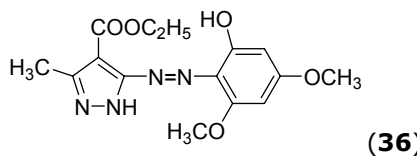
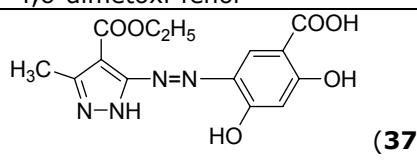
Reacțiile de cuplare a a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu fenoli și derivați fenolici(**26**) în mediu apos-alcoolic în prezență de NaOH la pH=10-11 (varianta I), sau apă-acetonă(izopropanol) în prezența piridinei (varianta II), pentru a asigura solubilitatea componentei de cuplare. Reacțiile au fost conduse la temperaturi de 0-5°C. Rezultatele obținute precum și caracterizarea compușilor sunt prezentate în tabelele 8 și 9.

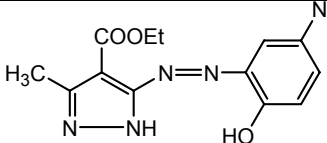
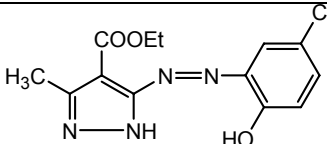
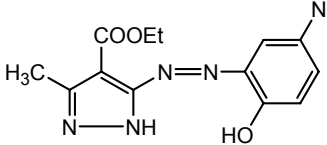
Tabelul 8. Structura și proprietățile compușilor azoici sintetizați

Nr	Varianta de sinteză	Compus azoic	Caracteristici			
			Aspect	η [%]	p.t. [°C]	CSS
1	(I)	 (27) 2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-t-butil-fenol	Pulbere verde-cachi	60	187-190	1 spot
2	(I)	 (28) 6-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-2,4-difluoro-fenol	Pulbere portocalie	29	250	1 spot
3	(I)	 (29) 2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-metil-fenol	Pulbere portocalie	50	193-195	1 spot

4	(II)	 <p style="text-align: center;">(30) (1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -2,4-dimetoxi-benzen</p>	Pulbere maronie	72	162- 165	1 spot
5	(II)	 <p style="text-align: center;">(31) (1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -2,4,6-tribenziloxi-benzen</p>	Pulbere cărămizie	63	115- 117	1 spot
6	(I)	 <p style="text-align: center;">(32) 4-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -fenol</p>	Pulbere maronie	34	216- 218	1 spot
7	(I)		Cristale vișinii	36	195- 197	1 spot

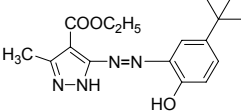
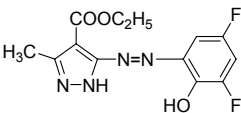
		 <p style="text-align: center;">(33)</p> <p>3-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -4-hidroxi-benzoat de metil</p>				
8	(I)	 <p style="text-align: center;">(34)</p> <p>(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -2,4-dibenziloxi-benzen</p>	pulbere roșie	59	118- 120	1 spot
9	(I)	 <p style="text-align: center;">(35)</p> <p>2-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -4-N,N-dimetilamino-fenol</p>	Pulbere roșu- cafenie	57,4	238- 242	1 spot
			Pulbere	60	228-	1 spot

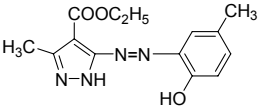
		 <p style="text-align: center;">(35a)</p> <p>2-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -4-<i>N,N</i>-dimetilamino-anisol</p>	cărămizie		234	
10	(I)	 <p style="text-align: center;">(36)</p> <p>2-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -4,6-dimetoxi-fenol</p>	Pulbere cărămizie	82	214- 217	
11	(I)	 <p style="text-align: center;">(37)</p> <p>Acid 3-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il- -azo)-4,6-dihidroxi-benzoic</p>	Pulbere cărămizie	68	215- 218	1 spot

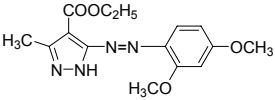
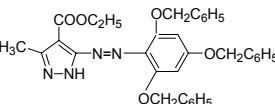
12	(I)	 <p style="text-align: center;">(38)</p> <p>2-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -4-amino-fenol</p>	Cristale negre	61	147- 150	1 spot
13	(I)	 <p style="text-align: center;">(39)</p> <p>3-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -4-hidroxi-benzoat de etil</p>	Pulbere cărămizie	36	192- 194	1 spot
14	(I)	 <p style="text-align: center;">(40)</p> <p>2-(1<i>H</i>-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)- -4-nitro-fenol</p>	Pulbere maronie	64	113- 116	1 spot

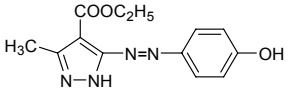
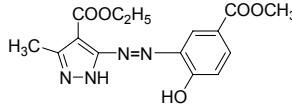
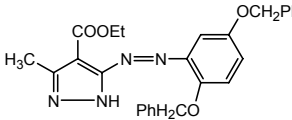
124 Contribuții originale – II.

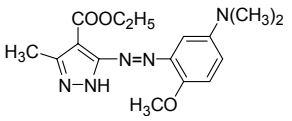
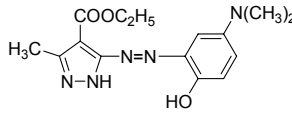
Tabelul 9. Structura și proprietățile compușilor azoici sintetizați

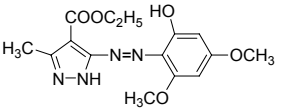
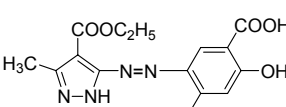
Nr	Compus obținut Formula moleculară Masa moleculară	MS M ⁺ (m/z)	UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$	H ¹ -RMN	C ¹³ -RMN
1	 <p>(27) C₁₇H₂₂N₄O₃; M=330.38</p>		396 513	12.93 (bs, 1H, >NH); 12.86 (bs, 1H, -OH); 7.75 (s, 1H, 6'-H); 7.41(dd, 1H, J _{4'-H, 3'-H} = 8.7Hz, J _{4'-H, 6'-H} =1.8Hz, 4'-H); 6.97 (d, 1H, J _{3'-H, 4'-H} =8.7Hz, 3'-H); 4.41 (q, 2H, J=7.1Hz, -O- CH ₂ CH ₃); 2.54 (s, 3H, 3-C-CH ₃); 1.41 (t, 3H, J=7.1Hz, - O-CH ₂ CH ₃); 1.28 (s, 9H, -C(CH ₃) ₃).	163.1 (>C=O); 156.0 (2'-C); 151.0 (2'-C); 142.9 (5- C); 137.9 (5'-C); 137.8 (3- C); 132.3 (6'-C); 129.8 (4'- C); 118.3 (3'-C); 107.7 (4- C); 107.5 (1'-C), 60.8(-O-CH ₂ CH ₃); 4.0 (-C(CH ₃) ₃); 31.2 (-C(CH ₃) ₃); 14.4 (3-C-CH ₃); 12.5 (-O-CH ₂ CH ₃).
2	 <p>(28) C₁₃H₁₂F₂N₄O₃; M= 310.26</p>		396 513	13.62 (bs, 1H, >NH); 12.52 (bs, 1H, -OH); 7.49 (bs, 1H, 6'-H); 7.19 (td, 1H, ³ J _{F,H} =8,0H z, ³ J _{4'-H, 6'-H} =2.9Hz; 4'-H); 4.34 (q, 2H, J=7.1Hz, - O-CH ₂ CH ₃); 2.54 (s, 3H, 3-C-CH ₃); 1.31(t, J=7.1Hz, -O-	162.5 (>C=O); 153,6 (dd, ¹ J _{5'-F} , 5'-C=238.5Hz, ³ J _{3'-F} , 5'-C=12.9Hz, 5'-C); 151.2 (dd, ¹ J _{3'-F} , 3'-C=244.5Hz, ³ J _{5'-F} , 3'-C=12.9Hz, 3'-C); 146.8 (5-C); 137.3 (3- C); 139.2 (dd, ² J _{3'-F} ,

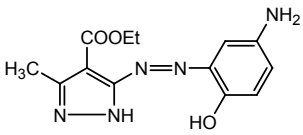
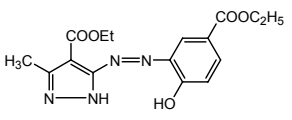
				CH ₂ CH ₃)	$2'-C = 58.5\text{Hz}$, $^4J_{5'-F}$, $2'-C = 4.0\text{Hz}$, $2'-C$); 108.9 (d, $J_{5'-F}$, $6'-C$); 108.1 (d, $J_{3'-F}$, $4'-C = J_{5'-F}$, $4'-C = 22.5\text{Hz}$, $4'-C$); $106.0-106.4$ (m, $1'-C$); 107.2 (4-C); 60.1 (-O-CH ₂ CH ₃); 14.0 (3-C-CH ₃); 11.6 (-O-CH ₂ CH ₃).
3.	 <p>(29) C₁₄H₁₆N₄O₃; M=288.3</p>		407	12.66 (bs, 1H, >NH); 6.70 (s, 1H, 6'-H), 7.21 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 4'-H) 6.91 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, 3'-H) 4.31 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$, -CH ₂ CH ₃); 2.51 (s, 3H, 5'-C-CH ₃) 2.34 (s, 3H, 3-C-CH ₃); 1.35 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$, -O-CH ₂ CH ₃).	162.6 (>C=O); 150.6 (2'-C); 146.8 (5-C); 137.7 (3-C); 134.9 (6'-C); 130.7 (4'-C) 128.7 (5'-C); 118.0 (3'-C) 106.9 (4-C), 101.1 (1'-C); 59.9 (-O-CH ₂ CH ₃); 19.9 (5'-C-CH ₃); 14.2 (3-C-CH ₃); 12.0 (-O-CH ₂ CH ₃).
			386 401	7.66 (d, 1H, $J_{6'-H,5'-H} = 9.0\text{Hz}$, 6'-H); 6.59 (d, 1H, $J_{3'-H,5'-H}$, 3'-H)	164.2 (>C=O); 63.2 (4'-C); 159.1 (2'-C); 145.7 (5-C)

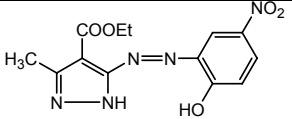
4.	 <p>(30) C₁₅H₁₈N₄O₄; M=318.33</p>			<p>1,8Hz, 3'-H); 6.57 (dd, 1H, J_{5'-H,6'-H}=9,0Hz, J_{5'-H,3'-H}=1,8Hz, 5'-H); 4.21(q,2H,J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃); 3.96 (s, 3H, 4'-C-OCH₃); 3.88 (s, 3H, 2'-C-OCH₃); 2.46 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz, (-O-CH₂CH₃)).</p>	<p>136.3 (3-C); 117.8 (6'-C); 106.2(5'-C);105.2(4-C); 98.8 (3'-C); 96.1 (1'-C); 59.5 (-O-CH₂CH₃); 55.9 (4'-C-OCH₃); 55.6 (2'-C-OCH₃); 15.3 (3-C-CH₃); 11.6 (-O-CH₂CH₃).</p>
5.	 <p>(31) C₃₄H₃₂N₄O₅; M= 576.64</p>		325 (7,65)		

6.	 <p>(32) C₁₃H₁₄N₄O₃; M= 274.28</p>	354 (17.1)	13.1 (bs, 1H, >NH); 7.78 (d, 2H, J=8.6Hz, 2'-H, 6'-H); 6.94 (d, 2H, J=8.6Hz, 3'-H, 5'-H); 4.22 (q, 2H, J=7.1Hz, -OCH ₂ CH ₃); 2.46 (s, 3H, 3-C-CH ₃); 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz, (-O-CH ₂ CH ₃)).	163.1 (>C=O); 161.5(4'-C); 1 45.7(5-C); 137.1 (3-C); 124,9 (2'-C, 6'-C); 115.8 (3'-C, 5'-C); 112.5 (1'-C); 105.1 (4-C); 59.5 (-O-CH ₂ CH ₃); 14.2 (3-C-CH ₃); 11.7 (-O-CH ₂ CH ₃).
7.	 <p>(33) C₁₅H₁₆N₄O₅ M=332.31</p>	393 (1,27)		
8.	 <p>(34) C₂₇H₂₆N₄O₄; M=470.52</p>	331 (3,45) 433 (3,54)	7.38-7.20 (m, 10H, 2x -OCH ₂ C ₆ H ₅), 6.88 (bs, 3H, 3'-H, 4'-H, 6'-H); 4.98(s, 4H, 2x -O-CH ₂ -); 4.36(q, 2H, J=7.0Hz, -O-CH ₂ CH ₃); 2.56 (s, 3H, 3-C-CH ₃); 1.39(t, 3H, J=7.0Hz, -O-CH ₂ CH ₃)	163.1 (>C=O); 152.5 (2'-C, 5'-C); 145.3 (5-C); 137.2 (3-C); 136.7 (1''-C); 127.9 (2''-C, 6''-C); 127.4 (4''-C); 127.3 (3''-C, 5''-C); 115.2 (3'-C, 4'-C, 6'-C); 69.9 (-O-CH ₂ -); 59.7 (-O-CH ₂ CH ₃);

					13.9 (3-C-CH ₃); 12.2 (-O-CH ₂ CH ₃)
9.	 <p>(35 a) C₁₆H₂₁N₅O₃ 331.37</p>	331(M), 302 [M29 (C ₂ H ₅ ')]			
10	 <p>(35) M=317.34 C₁₅H₁₉N₅O₃;</p>	317(M)28 8[M- 29 (C ₂ H ₅ ')]	341, (1,44)		
		ESI-MS 335 (M+1), 289	403,5 (2,54)	15,53(s, 1H, -NH); 6,05(d, 1H, J=2,1Hz, 5'- H); 5,97(d, 1H, J=2,1Hz, 3'-H)	167,7 (C=O); 162,6(4'- C); 161,9(6'-C); 159,7(2'- C);

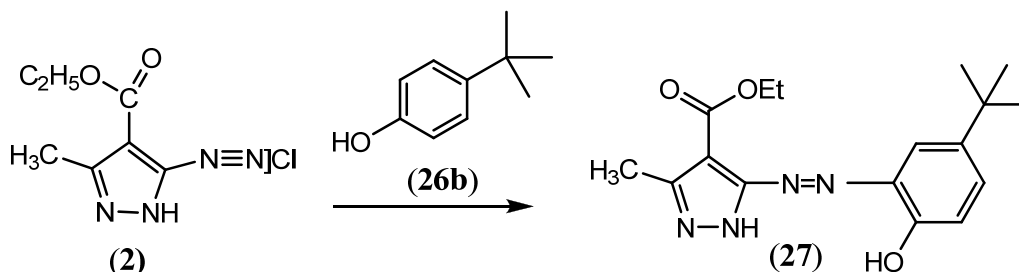
11.	 <p>(36) M=334.63</p> <p>$C_{15}H_{18}N_4O_5$</p>	<p>[M45(C_2H_5O)] GC-MS (M/z): 316 (M-18; 100%), 286[M'- 30; 13% (CH₂O- eteri arom. simpli)]27 1[M'-45; 32% (C₂H₅O ester etilic)], 244(M'- 72; 81%)</p>		<p>4,29(q, 2H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃); 3,8(s, 3H, -O-CH₃); 2,40(s, 3H, -CH₃); 1,31(t, 3H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃)</p>	<p>146,0(5-C); 144,1(3-C); 102,8(4-C); 5 9,9(-O-CH₂-CH₃); 56,0(-O-CH₃); 55,99(-O-CH₃); 14,2(-O-CH₂-CH₃); 11,6(-CH₃).</p>
12.	 <p>(37) M=334.28</p> <p>$C_{14}H_{14}N_4O_6$</p>	<p>335 (m+1), 289</p>	<p>399 (1,49)</p>		

		[M45 C ₂ H ₅ O ·] 245[(M- 45)-44 (CO ₂)			
13.	 (38) C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ ; M=289.29		389		
14.	 (39) C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₅ ; M=346.34		393 (0,22)		
15.			309 (1.31), 432 (0.864)		

	 <p>(40) M=319.27</p> <p>$C_{13}H_{13}N_5O_5$;</p>				
--	---	--	--	--	--

132 Contribuții originale – II.

II.4.2.2. Rezultate și discuții

**Schema 51.** Reacția de cuplarea sării de diazoniu (2) cu p-t-butilfenol

Prin cuplarea sării de diazoniu (2) cu p-t-butilfenol (26b) în soluție apoasă alcoolică de NaOH se formează, cu randament 60% compusul azoic 2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-t-butil-fenol (27).

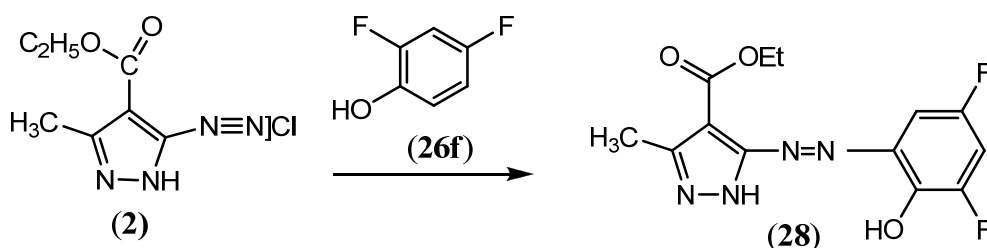
Acesta prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție caracteristică la 403 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3195\text{m}; 3126\text{m}; \nu_{\text{Ar-H}} = 3074\text{m}; \nu_{\text{CH}_3} = 2902\text{m}, 2964\text{m}, \nu_{\text{C=O}} = 1713\text{i}; \nu_{\text{C=N}} = 1589\text{m}; \nu_{\text{N=N}} = 1454\text{m}; \nu_{\text{C-N}} = 1309\text{m}; \nu_{\text{C-O}} = 1107\text{i}; \gamma_{\text{C-H}} = 789\text{m}.$

Confirmarea structurii compusului (27) este evidențiată prin deplasările chimice din spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$:

δ_{H} (CDCl_3 , 200MHz): 12.93 (bs, 1H, >NH); 12.86 (bs, 1H, -OH); 7.75 (s, 1H, 6'-H); 7.41 (dd, 1H, $J_{4'-\text{H}, 3'-\text{H}} = 8.7\text{Hz}, J_{4'-\text{H}, 6'-\text{H}} = 1.8\text{Hz}$, 4'-H); 6.97 (d, 1H, $J_{3'-\text{H}, 4'-\text{H}} = 8.7\text{Hz}$, 3'-H); 4.41 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); 2.54 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.41 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); 1.28 (s, 9H, -C(CH₃)₃).

δ_{C} (CDCl_3 , 50MHz): 163.1 (>C=O); 156.0 (2'-C); 151.0 (2'-C); 142.9 (5-C); 137.9 (5'-C); 137.8 (3-C); 132.3 (6'-C); 129.8 (4'-C); 118.3 (3'-C); 107.7 (4-C); 107.5 (1'-C), 60.8 (-O-CH₂CH₃); 34.0 (-C(CH₃)₃); 31.2 (-C(CH₃)₃); 14.4 (3-C-CH₃); 12.5 (-O-CH₂CH₃).

**Schema 52.** Cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 2,4-difluorofenol

Prin cuplarea sării de diazoniu (2) cu 2,4-difluorofenol (26f) în soluție apoasă alcoolică de NaOH se formează, cu randament 29%, compusul azoic 2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4,6-difluoro-fenol (28).

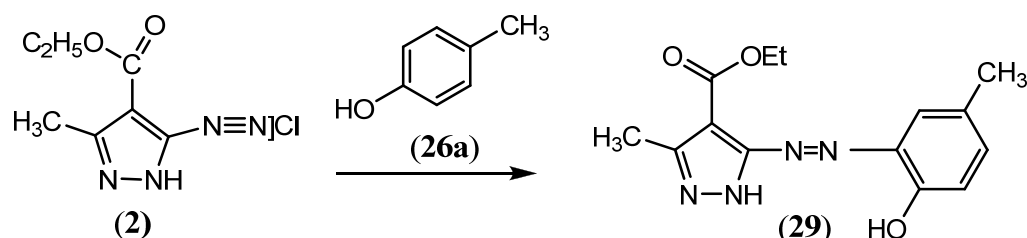
Compusul prezintă în spectrul VIS două maxime de absorbție la 396 și 513 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3216\text{m}, 3124\text{s}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3079\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2941\text{m}, 2910\text{m}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1711\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1637\text{s}, 1576\text{m}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1448\text{s}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1293\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 793\text{i}$

Confirmarea structurii compusului (**28**) este evidențiată prin deplasările chimice din spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$:

δ_{H} (CDCl_3 , 200MHz): 13.62 (bs, 1H, >NH); 12.52 (bs, 1H, -OH); 7.49 (bs, 1H, 6'-H); 7.19 (td, 1H, $^3J_{\text{F,H}}=8,0\text{Hz}$, $^3J_{4'-\text{H}, 6'-\text{H}}=2.9\text{Hz}$; 4'-H); 4.34 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); 2.54 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.31 (t, $J=7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃)

δ_{C} (CDCl_3 , 50MHz): 162.5 (>C=O); 153,6 (dd, $^1J_{5'-\text{F}, 5'-\text{C}}=238.5\text{Hz}$, $^3J_{3'-\text{F}, 5'-\text{C}}=12.9\text{Hz}$, 5'-C); 151.2 (dd, $^1J_{3'-\text{F}, 3'-\text{C}}=244.5\text{Hz}$, $^3J_{5'-\text{F}, 3'-\text{C}}=12.9\text{Hz}$, 3'-C); 146.8 (5-C); 137.3 (3-C); 139.2 (dd, $^2J_{3'-\text{F}, 2'-\text{C}}=58.5\text{Hz}$, $^4J_{5'-\text{F}, 2'-\text{C}}=4.0\text{Hz}$, 2'-C); 108.9 (d, $J_{5'-\text{F}, 6'-\text{C}}=22.5\text{Hz}$, 6'-C); 108.1 (d, $J_{3'-\text{F}, 4'-\text{C}}=J_{5'-\text{F}, 4'-\text{C}}=22.5\text{Hz}$, 4'-C); 106.0-106.4 (m, 1'-C); 107.2 (4-C); 60.1 (-O-CH₂CH₃); 14.0 (3-C-CH₃); 11.6 (-O-CH₂CH₃).



Schema 53. Cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 4-metilfenol

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 4-metilfenol (**26a**) în soluție apoasă alcoolică de NaOH se formează, cu randament 50%, compusul azoic 2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-metil-fenol (**29**).

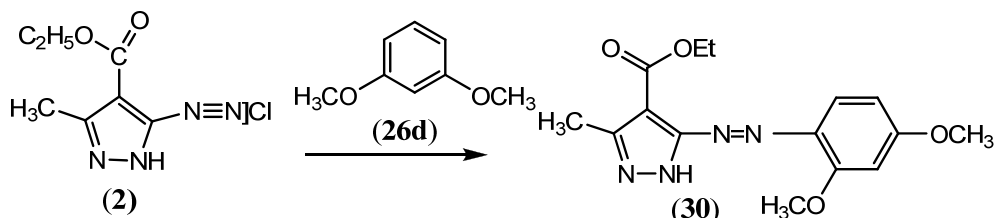
Compusul prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 407 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3222\text{s}, 3136\text{m}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3079\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2979\text{m}, 2953\text{s}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1711\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1620\text{m}, 1582\text{m}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1441\text{m}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1287\text{s}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1105\text{s}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 785\text{m}$.

Structura compusului (**29**) este confirmată prin deplasările chimice din spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$:

δ_{H} (DMSO-d_6 , 200MHz): 12.66 (bs, 1H, >NH); 6.70 (s, 1H, 6'-H), 7.21 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 4'-H); 6.91 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, 3'-H); 4,31 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); 2.51 (s, 3H, 5'-C-CH₃); 2.34 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.35 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃).

δ_{C} (DMSO-d_6 , 50MHz): 162.6 (>C=O); 150.6 (2'-C); 146.8 (5-C); 137.7 (3-C); 134.9 (6'-C); 130.7 (4'-C); 128.7 (5'-C); 118.0 (3'-C); 106.9 (4-C), 101.1 (1'-C); 59.9 (-O-CH₂CH₃); 19.9 (5'-C-CH₃); 14,2 (3-C-CH₃); 12.0 (-O-CH₂CH₃).



Schema 54. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 1,3-dimetoxibenzen

Prin cuplarea sării de diazoniu (2) cu 1,3-dimetoxibenzen (26d) în soluție apoasă alcoolică de NaOH se formează, cu randament 72%, compusul azoic (1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-2,4-dimetoxibenzen (30).

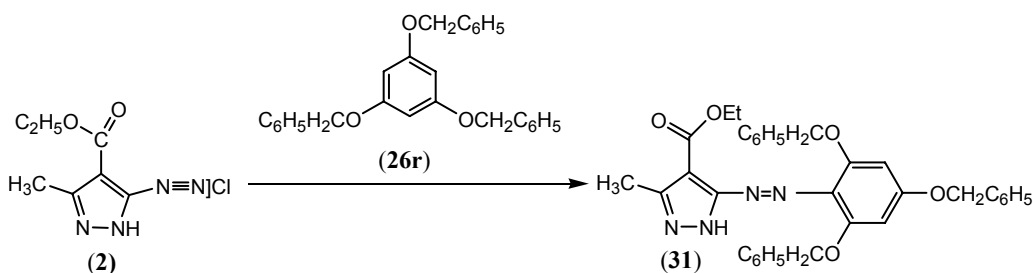
Compusul prezintă în spectrul VIS două maxime de absorbție la 386 și 401 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3194\text{s}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3065\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2928\text{s}, 2953\text{s}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1704\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1597\text{i}, 1551\text{m}$;
 $\nu_{\text{N=N}} = 1457\text{m}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1280\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1105\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 788\text{m}$.

Structura compusului (30) este confirmată prin deplasările chimice din spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$:

δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 7.66 (d, 1H, $J_{6'-\text{H}, 5'-\text{H}} = 9.0\text{Hz}$, 6'-H); 6.59 (d, 1H, $J_{3-\text{H}, 5'-\text{H}} = 1,8\text{Hz}$, 3'-H); 6.57 (dd, 1H, $J_{5'-\text{H}, 6'-\text{H}} = 9,0\text{Hz}$, $J_{5'-\text{H}, 3'-\text{H}} = 1,8\text{Hz}$, 5'-H); 4.21 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); 3.96 (s, 3H, 4'-C-OCH₃); 3.88 (s, 3H, 2'-C-OCH₃); 2.46 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.26 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$, (-O-CH₂CH₃)).

δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 164.2 (>C=O); 163.2 (4'-C); 159.1 (2'-C); 145.7 (5-C); 136.3 (3-C); 117.8 (6'-C); 106.2 (5'-C); 105.2 (4-C); 98.8 (3'-C); 96.1 (1'-C); 59.5 (-O-CH₂CH₃); 55.9 (4'-C-OCH₃); 55.6 (2'-C-OCH₃); 15.3 (3-C-CH₃); 11.6 (-O-CH₂CH₃).

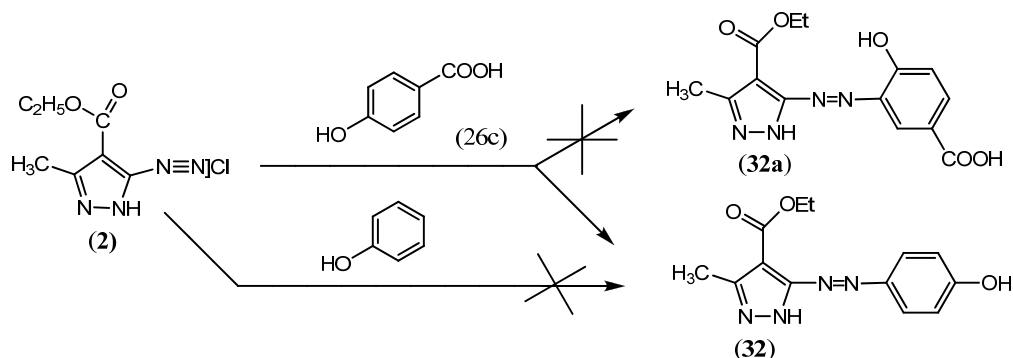


Schema 55. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 1,3,5-tribenzilfluoroglucină

Prin cuplarea sării de diazoniu (2) cu 1,3,5-tribenzilfluoroglucină, în soluție apoasă alcoolică de NaOH se formează, cu randament de 63%, compusul azoic (1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-2,4,6-tribenziloxibenzen (31).

UV-VIZ $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}]$ ($\epsilon \times 10^{-4}$): 325(7,65)

IR (KBr): 593s, 701s, 781s, 978m, 1018m, 1106s, 1166m, 1237m, 1309m, 1371m, 1443m, 1496m, 1568s, 1711s, 2933i, 2979i, 3259i, 3423m.



Schema 56. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu acidul *p*-hidroxibenzoic

Așa cum era de așteptat, în cazul cuplării clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu acidul *p*-hidroxibenzoic (**26c**), substituția electrofilă are loc în poziția 4 față de grupa hidroxil, cu eliminarea grupei carboxil. Produsul acestei reacții a fost 4-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-fenolul (**32**), obținut cu randament de 34% și NU acidul 3-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-hidroxi-benzoic (**32a**).

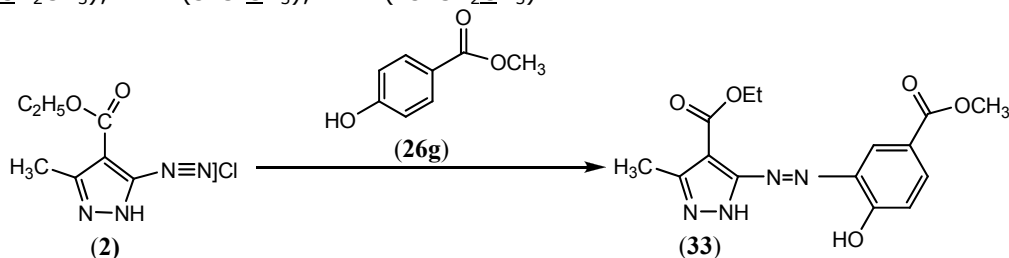
De remarcat că produsul azoic **32** nu a putut fi obținut prin cuplarea directă a sării de diazoniu (**2**) cu fenolul (schema 27).

Compusul (**32**) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 354 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3189\text{i}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3072\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2982\text{m}$, 2935m , $\nu_{\text{C=O}} = 1703\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1591\text{i}$, 1561m ; $\nu_{\text{N=N}} = 1467\text{m}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1285\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1117\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 787\text{m}$.

δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 13.1 (bs, 1H, >NH); 7.78 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$, 2'-H, 6'-H); 6.94 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$, 3'-H, 5'-H); 4.22 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$, -O-CH₂CH₃); 2.46 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.26 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$, (-O-CH₂CH₃)).

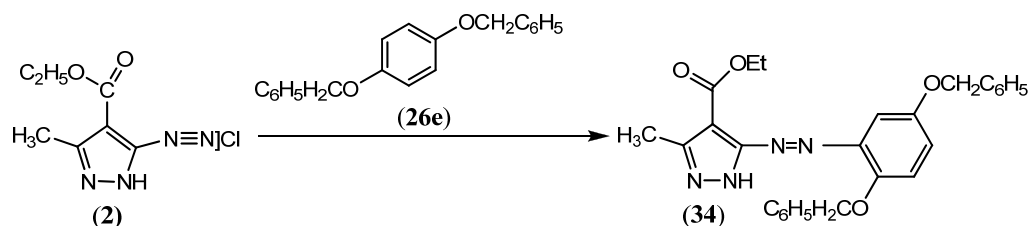
δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 163.1 (>C=O); 161.5(4'-C); 145.7(5-C); 137.1 (3-C); 124,9 (2'-C, 6'-C); 115.8 (3'-C, 5'-C); 112.5 (1'-C); 105.1 (4-C); 59.5 (-O-CH₂CH₃); 14.2 (3-C-CH₃); 11.7 (-O-CH₂CH₃).



Schema 57. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 4-hidroxibenzoat de metil

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 4-hidroxibenzoat de metil (**26g**) se formează, cu randament 82% (varianta I) și cu randament 36% (varianta II), compusul azoic 3-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-hidroxibenzoat de metil (**33**).

Compusul prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 393 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă: $\nu_{\text{NH}} = 3270\text{i}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2983\text{m}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1685\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1607\text{i}$, 1588m ; $\nu_{\text{N=N}} = 1437\text{i}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1280\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1195\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 772\text{m}$

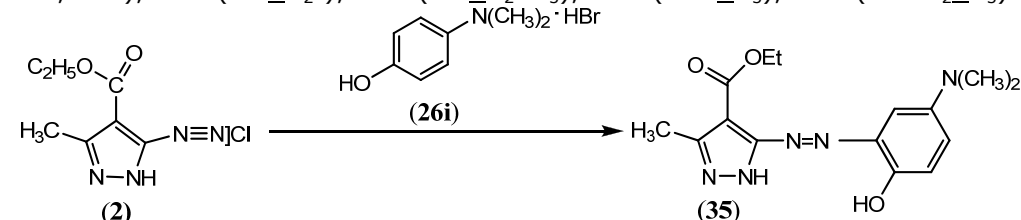


Schema 58. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 1,4-dibenziloxibenzen

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 1,4-dibenziloxibenzen (**26e**) în soluție apoasă alcoolică de NaOH se formează, cu randament 59% compusul azoic 2-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-1,4-dibenzilozi benzen (**34**).

δ_{H} (CDCl_3 , 200MHz): 7.38-7.20 (m, 10H, 2x $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.88 (bs, 3H, 3'-H, 4'-H, 6'-H); 4.98 (s, 4H, 2x $-\text{OCH}_2-$); 4.36 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 2.56 (s, 3H, 3-C- CH_3); 1.39 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)

δ_{C} (CDCl_3 , 50MHz): 163.1 ($>\text{C}=\text{O}$); 152.5 (2'-C, 5'-C); 145.3 (5-C); 137.2 (3-C); 136.7 (1''-C); 127.9 (2''-C, 6''-C); 127.4 (4''-C); 127.3 (3''-C, 5''-C); 115.2 (3'-C, 4'-C, 6'-C); 69.9 ($-\text{OCH}_2-$); 59.7 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 13.9 (3-C- CH_3); 12.2 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)



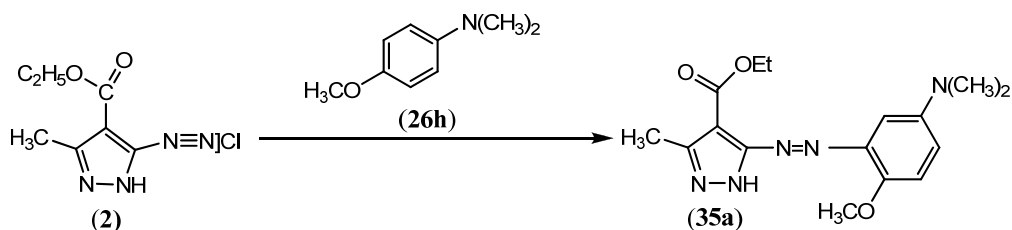
Schema 59. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu bromhidrat de 4-*N,N*-dimetilamino-fenol

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu bromhidrat de 4-*N,N*-dimetilamino-fenol (**26i**) în soluție apoasă alcoolică de NaOH se formează, cu randament 57% compusul azoic 2-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-*N,N*-dimetilamino-fenol (**35**).

Formarea compusului azoic este confirmată de picul molecular de la 317 u.a.m. și fragmentarea (M-29) caracteristică esterilor etilici din spectrul de masă ESI-MS.

Compusul (**35**) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 341 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3199\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2981\text{m}$, 2935m , $\nu_{\text{C=O}} = 1713\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1583\text{s}$, 1555s ; $\nu_{\text{N=N}} = 1447\text{m}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1255\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1106\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 778\text{m}$



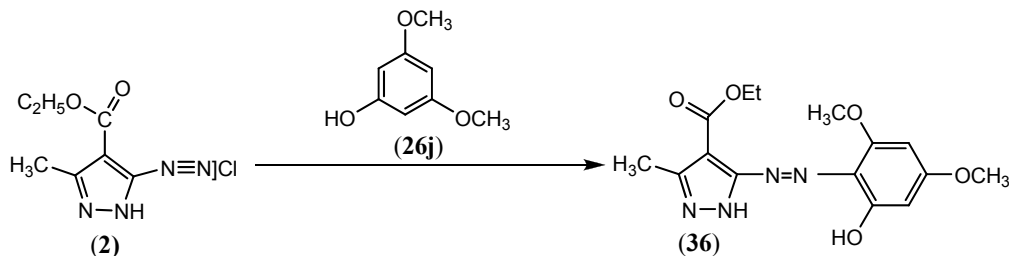
Schema 60. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 4-*N,N*-dimetilamino-anisol

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 4-*N,N*-dimetilamino-anisol (**26h**) în soluție de acetonă în prezența piridinei, se formează, cu randament 60% compusul azoic 2-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-*N,N*-dimetilamino-anisol (**35a**).

Formarea compusului azoic este confirmată de picul molecular de la 331 u.a.m. și fragmentarea (M-29) caracteristică esterilor etilici din spectrul de masă ESI-MS.

Compusul (**35**) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 343 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3189\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2979\text{m}, 2838\text{m}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1705\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1611\text{m}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1441\text{i}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1248\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1107\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 789\text{m}$



Schema 61. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 3,5-dimetoxifenol

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 3,5-dimetoxifenol (**26j**) se obține, cu randament de 72% (varianta I în mediu apos-alcoolic în prezența NaOH) și 82% (varianta II în soluție de acetonă în prezența piridinei), compusul azoic 2-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-3,5-dimetoxi-fenol (**36**).

Compușii obținuți prin cele două variante de sinteză prezintă puncte de topire practic identice: 214-217°C, respectiv 213-216°C.

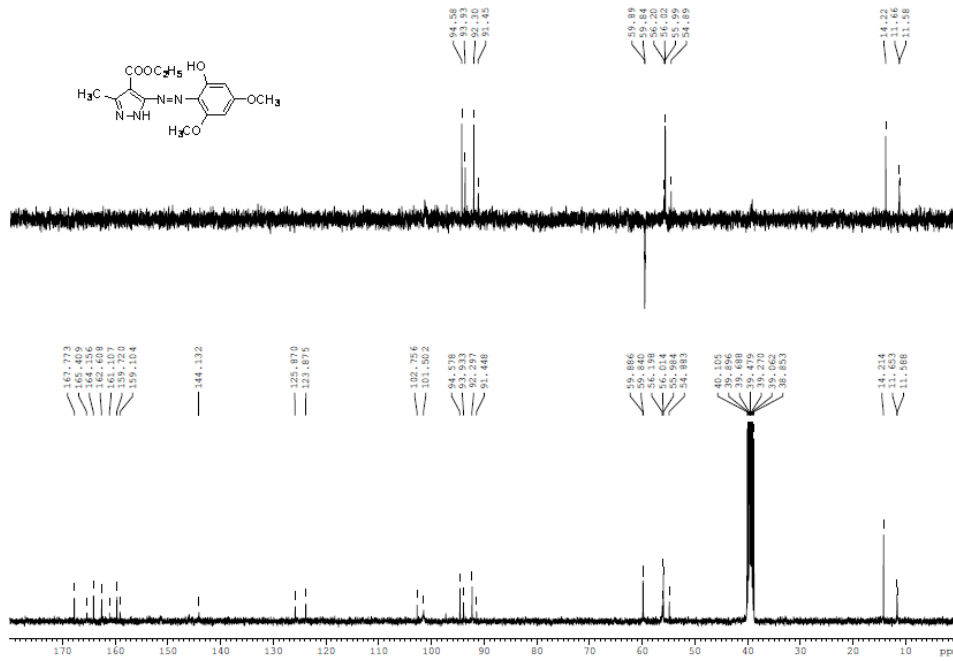


Fig. 8. Spectrul ^{13}C -RMN DEPT al compusului (36)

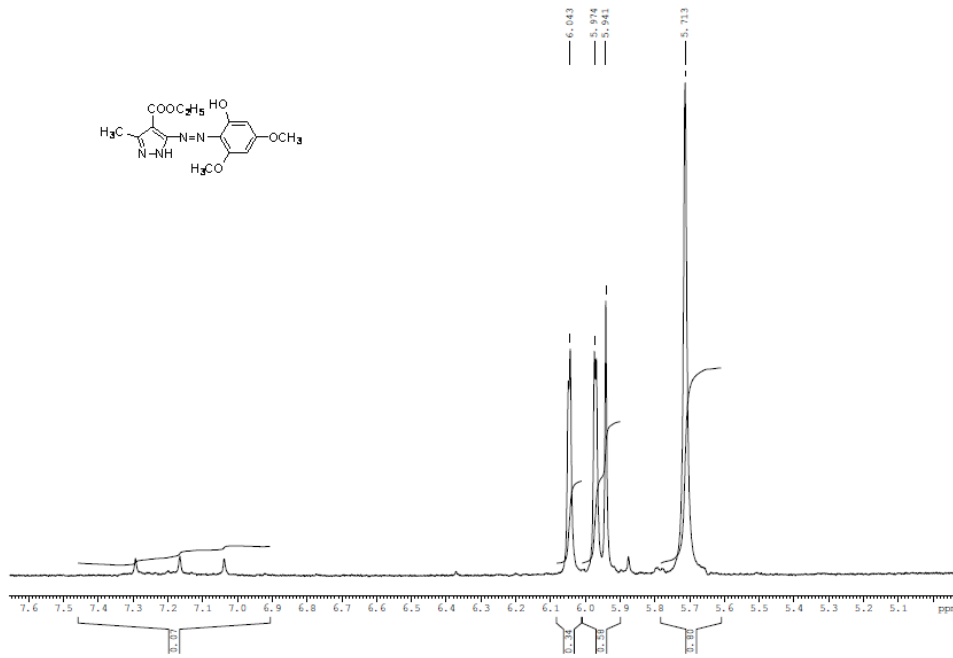


Fig. 9. Spectrul ^1H -RMN al compusului (36)

Formarea compusului azoic (**36**) este confirmată în ambele variante de sinteză de picul molecular (+1) de la 335 u.a.m. și fragmentarea (M-45) caracteristică esterilor etilici din spectrul de masă ESI-MS. Alt argument în favoarea formării compusului azoic (**36**) este comportarea acestuia în spectrometrul de masă GC-MS în care se observă mai clar scindările caracteristice: 316(M-18; 100%), 286[M'-30; 13% (CH₂O-eteri aromatici simpli)], 271[M'-45; 32%(C₂H₅O ester etilic)], 244(M'-72; 81%).

Este de remarcat faptul că datorită temperaturii ridicate la care a avut loc eluarea, NU se observă picul molecular al compusului ci doar picul M-18 care este explicabil după cum se va arăta la capitolul III.

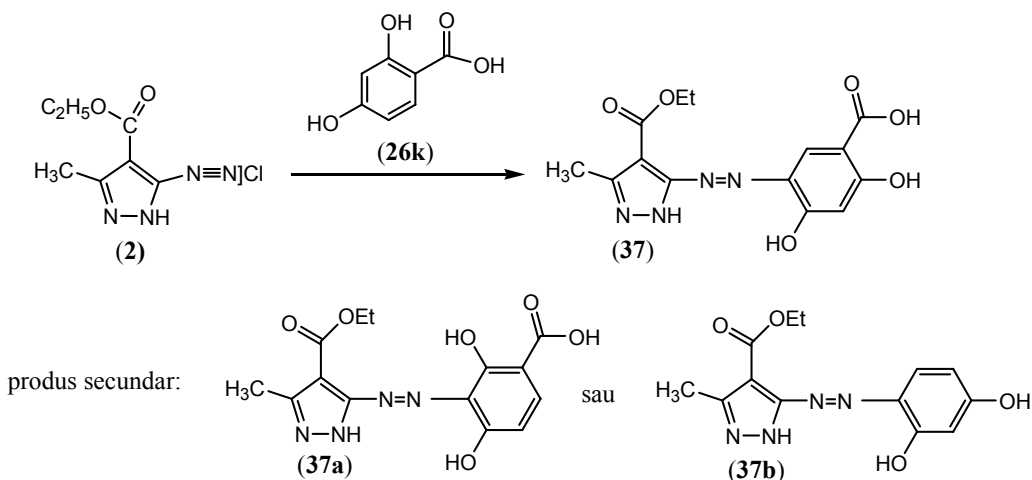
Compusul (**36**) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 403 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3255\text{m}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3062\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2985\text{m}, 2938\text{m}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1683\text{m}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1595\text{m}$, 1540i ; $\nu_{\text{N=N}} = 1445\text{m}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1282\text{s}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1124\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 786\text{s}$

Argumentele cele mai convingătoare ale formării compusului (**36**) sunt aduse de deplasările chimice caracteristice din spectrele RMN (figurile 8 și 9).

¹H-RMN δ_{H} (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 15,53(s, 1H, -NH); 6,05(d, 1H, J=2,1Hz, 5'-H); 5,97(d, 1H, J=2,1Hz, 3'-H); 4,29(q, 2H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃); 3,8(s, 3H, -O-CH₃); 2,40(s, 3H, -CH₃); 1,31(t, 3H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃)

¹³C-RMN δ_{C} (DMSO-*d*₆, 50 MHz): 167,7 (C=O); 162,6(4'-C); 161,9(6'-C); 159,7(2'-C); 146,0(5-C); 144,1(3-C); 102,8(4-C); 59,9(-O-CH₂-CH₃); 56,0(-O-CH₃); 55,99(-O-CH₃); 14,2(-O-CH₂-CH₃); 11,6(-CH₃).



Schema 62. Cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu acid rezorcilic

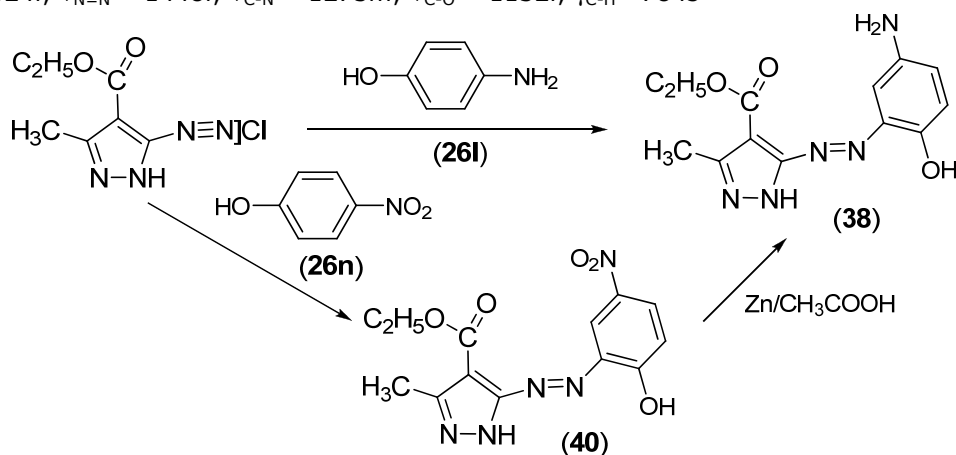
Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu acid rezorcilic (**26k**) în mediu apos-alcoolic, în prezența de NaOH se formează alături de produsul principal (**37**), mici cantități de produs secundar. Acesta este, fie izomerul de poziție (**37a**), fie produsul de cuplare cu eliminarea grupei carboxil (**37b**). În acest caz, produsul de reacție a fost purificat pe coloană cromatografică cu silicagel, folosind ca eluent acetatul de etil. Aceeași reacție, în condiții mai puțin bazice, în prezență de piridină a condus cu

randament de 68%, compusul azoic acid 5-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-2,4-dihidroxi benzoic (**37**).

Formarea compusului azoic este confirmată de picul molecular (M+1) de la 335u.a.m. și fragmentarea caracteristică din spectrul de masă ESI-MS. (M/Z): 289[M-45(C₂H₅O⁻), 245[(M-45)-44(CO₂)].

Compusul (**37**) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 399 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

$\nu_{\text{NH}} = 3255\text{m}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3064\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2983\text{s}, 2936\text{s}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1685\text{m}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1518\text{m}, 1524\text{i}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1448\text{i}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1275\text{m}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1132\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 784\text{s}$



Schema 63. Cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (2) cu p-amino-fenol și cu p-nitro-fenol

La cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu p-nitrofenol în mediu apos-alcoolic, în prezență de NaOH, se formează cu randament 64% compusul azoic 2-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-nitro-fenol (**40**).

Compusul (**40**) prezintă în spectrul VIS două maxime de absorbție la 309 și 432nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă:

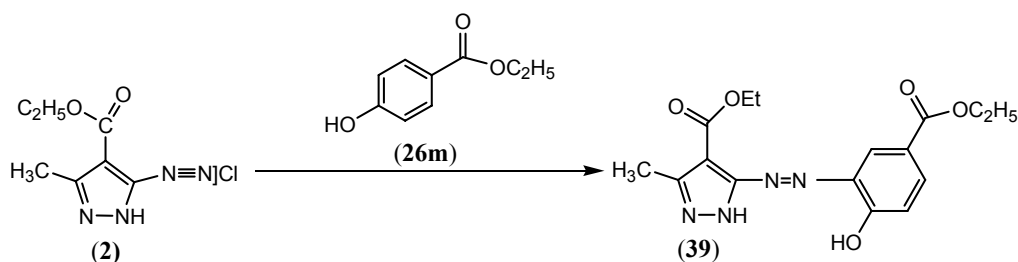
$\nu_{\text{NH}} = 3319\text{m}$; $\nu_{\text{Ar-H}} = 3064\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2979\text{m}, 2932\text{m}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1684\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1566\text{i}, 1519\text{i}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1445\text{i}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1292\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1165\text{i}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 789\text{m}$

În cazul cuplării p-aminofenolului cu clorura de diazoniu (**2**) se obține un compus de culoare neagră prin ambele variante de cuplare; compusul are puncte de topire similare, 147-150°C (desc)(varianta A) și 147-152°C (varianta B).

Acest compus prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 389 nm și considerăm că NU este produsul așteptat al reacției, 2-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-amino-fenolul (**38**), având culoare neagră, probabil datorită oxidării grupei aminice.

Am încercat obținerea aceluiași azoderivat prin reducerea grupei nitro din compusul azoic (**40**) cu zinc / acid acetic. Reacția de reducere a azoderivatului (**40**) a fost condusă la reflux în metanol până la absența spotului corespunzător materiei prime (CSS). Deși la finalul reducerii filtrarea masei de reacție a condus la o soluție clară de culoare verde care prezenta un singur spot diferit de al

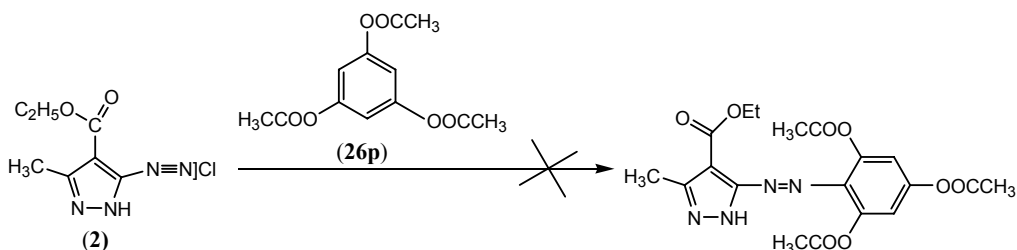
compusului supus reducerii, atunci când s-a evaporat solvenul sub vid, culoarea s-a închis ajungând în final la un produs solid negru, asemănător cu cel obținut prin cuplarea directă a sării de diazoniu (**2**) cu p-aminofenolul, fapt care sugerează ușurința cu care acesta se oxidează.



Schema 64. Cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu 4-hidroxibenzoat de etil

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 4-hidroxibenzoat de etil (**26m**) în soluție apoasă-alcoolică în prezența NaOH se formează, cu randament 96%, compusul azoic 3-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-hidroxibenzoat de etil (**39**).

Compusul prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 393 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă: $\nu_{\text{NH}} = 3219\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_3} = 2978\text{m}, 2930\text{m}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1673\text{i}$; $\nu_{\text{C=N}} = 1607\text{i}, 1591\text{m}$; $\nu_{\text{N=N}} = 1446\text{i}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1288\text{i}$; $\nu_{\text{C-O}} = 1108\text{m}$; $\gamma_{\text{C-H}} = 771\text{m}$



Schema 65. Cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu 1,3,5-triacetoxibenzen

La cuplarea clorurii de 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu 1,3,5-triacetoxibenzen, s-a format un amestec maroniu, rășinos din care NU s-a reușit izolarea azoderivatului dorit, probabil datorită faptului că în condițiile baze necesare cuplării are loc hidroliza grupelor acetiloxi.

II.4.2.3. Concluzii

S-au realizat reacțiile dintre clorura de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il diazoniu cu 16 componente de cuplare de tip fenolic (fenoli și derivați fenolici), care conțin diverși substituenți pe nucleul benzenic. Nouă dintre compușii utilizați la cuplare au fost disponibili comercial, iar pentru a compara influența și a altor substituenți asupra reactivității și posibilităților ulterioare de ciclizare am sintetizat alți șapte compuși fenolici. Aceștia sunt: 3,5-dimetoxifenolul, p-metoxi-N,N-

dimetilanilina, p-hidroxi-N,N-dimetilanilina, acidul resorcilic, p-hidroxibenzoatul de metil și p-hidroxibenzoatul de etil.

Clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il diazoniu (**2**) a fost obținută prin diazotarea 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-5-aminopirazolului, în prezență de acid clorhidric la 0-5°C și folosită sub formă de soluție apoasă, în vederea realizării reacțiilor de cuplare. Pentru a asigura solubilitatea compușilor fenolici în mediul de reacție, acestea au fost în prealabil dizolvați în etanol, i-propanol sau acetonă. Mediul bazic necesar cuplărilor a fost asigurat prin utilizarea NaOH respectiv a piridinei. Practic am lucrat în două variante: în mediu apos-alcoolic în prezență de NaOH la pH=10-11 (variante I), sau apă-acetonă(izopropanol) în prezență piridinei (variante II), în ambele variante temperatura de reacție fiind cuprinsă în intervalul 0-5°C. Rapoartele molare la care s-a lucrat sunt sare de diazoniu (**2**):compus fenolic: NaOH(Py) de 1:1:3.

Reacțiile de cuplare ale clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il diazoniu (**2**) cu fenoli și derivați fenolici au avut loc în majoritatea cazurilor cu formarea azoderivaților corespunzători, care prezintă proprietăți de coloranți azoici. Dintre cei șaisprezece compuși utilizați la realizarea reacțiilor de cuplare cu sarea de diazoniu **2**, paisprezece au condus la produșii azoici așteptați. Aceștia sunt substanțe solide intens colorate, cel mai adesea în nuanțe de portocaliu sau roșu cărămiziu (excepție produsul **27** care este verde), cu puncte de topire unitare, cuprinse în intervalul 115-250°C, având valori λ_{max} în intervalul 340-404 nm, valori caracteristice acestei clase de compuși.

Produșii obținuți au fost caracterizați prin metode fizico-chimice (p.t., CSS, spectroscopie MS, IR, UV-VIS, ¹H-RMN și/sau ¹³C-RMN) care atestă puritatea și structura lor.

Randamentele de reacție au fost cuprinse între 37-82%, valori mai ridicate obținându-se în cazul compușilor: 1,3-dimetoxibenzen, 3,5-dimetoxifenol, 1,3,5-tribenziloxibenzen și acidului rezorcilic, fapt ce indică faptul că prezența substituenților -OCH₃, -OCH₂C₆H₅, și -OH pe nucleul fenolic facilitează cuplarea în poziția orto față de OH-ul fenolic. În aceste cazuri produșii de cuplare au precipitat în finalul reacției fiind separați după o prealabila acidulare prin filtrare.

Prin cuplarea sării de diazoniu (**2**) cu 3,5-dimetoxifenol (**26j**) se obține, cu randament de 72% în cazul variantei I (în mediu apos-alcoolic în prezența NaOH) și 82% în cazul variantei II (în mediu apă-acetonă în prezența piridinei), compusul azoic 2-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-3,5-dimetoxi-fenol (**36**). Compușii obținuți prin cele două variante de sinteză prezintă puncte de topire practic identice: 214-217°C, respectiv 213-216°C și caracteristici spectroscopice practic identice.

În cazurile p-hidroxibenzoatului de metil și respectiv p-hidroxibenzoatului de etil, prezența grupelor esterice (-COOCH₃ și -COOC₂H₅) în molecula cuplantelor nu este benefică din punct de vedere al randamentului de reacție, care este relativ scăzut (36%). De menționat că în aceste cazuri produsul de reacție nu precipită la acidularea în final a masei de reacție, ceea ce impune separarea acestuia prin extracții repetate cu solvent organic urmate de evaporare, operații care ele însele diminuează randamentele în produs.

Radicalii alchil (-CH₃ sau t-C₄H₉) în poziția 4 față de OH-ul fenolic al cuplantelor, (p-metilfenol și p-t-butilfenol) micșorează solubilitatea produșilor de cuplare în mediul apos-alcoolic în care are loc reacția favorizând precipitarea compusului azoic și facilitând separarea acestora, randamentele finale fiind relativ bune (50 respectiv 60%),

În cazul acidului p-hidroxibenzoic (**26c**) substituția electrofilă a avut loc în poziția 4 față de grupa hidroxil, cu eliminarea grupei carboxil. Astfel, produsul acestei reacții a fost 4-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-fenolul (**32**), produs care, teoretic, s-ar obține la cuplarea aceleiași sări de diazoniu (**2**) în poziția para a fenolului.

Nu s-a reușit obținerea 1*H*-5-(5-amino-2-hidroxi-fenilazo)-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazolului (**38**) prin reacția de cuplare directă a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu p-aminofenolul și nici prin cuplarea aceleiași sări de diazoniu (**2**), cu p-nitrofenol urmată de reducerea cu Zn și CH₃COOH, în ambele cazuri obținându-se un produs solid de culoare neagră care nu prezintă caracteristicile azoderivatului cu formula (**38**). De menționat faptul că produsul de cuplare al sării de diazoniu (**2**) cu p-nitrofenol, (**40**) are culoare roșie-cărămizie, iar prin reducere conduce la un compus care, la finalul reacției are culoare verde și care se colorează în negru în timpul evaporării la vid, probabil datorită oxidării.

La cuplarea 1,3,5-triacetoxibenzenului (**26p**) cu clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-5-pirazolil-diazoniu (**2**), nu s-a reușit izolarea produsului azoic, deoarece în condițiile de pH alcalin necesare realizării reacției de cuplare s-a produs hidroliza grupelor acetoxi din molecula cuplantei fenolice.

Reacția dintre acidul rezorcilic și clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il diazoniu este influențată de natura bazei utilizată. Astfel, în prezența hidroxidului de sodiu se formează alături de produsul așteptat de cuplare (**37**), un produs secundar, posibil izomerul de poziție (**37a**), sau produsul unei cuplări cu decarboxilare (**37b**). Purificarea compusului (**37**) s-a realizat prin cromatografie pe coloană.

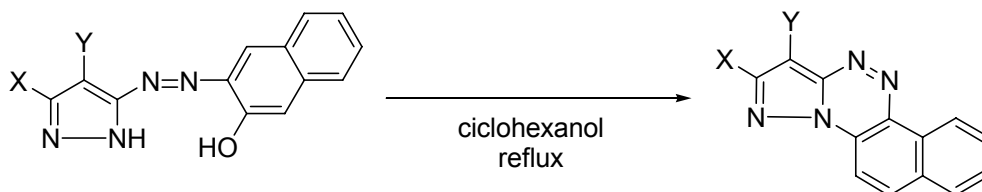
Realizarea aceleiași reacții de cuplare în condiții mai puțin bazice, în prezență de piridină a condus doar la acid 3-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4,6-dihidroxibenzoic(**37**).

Structura produșilor de cuplare dintre clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il diazoniu cu compușii fenolici (**26**) fiind confirmată, ei pot fi folosiți pentru încercări de ciclizare la benzo-[1,2-*e*]pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]-triazine.

II.4.3. Încercări de obținere a unor naftaleno[1,2-*e*]pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine

II.4.3.1. Introducere

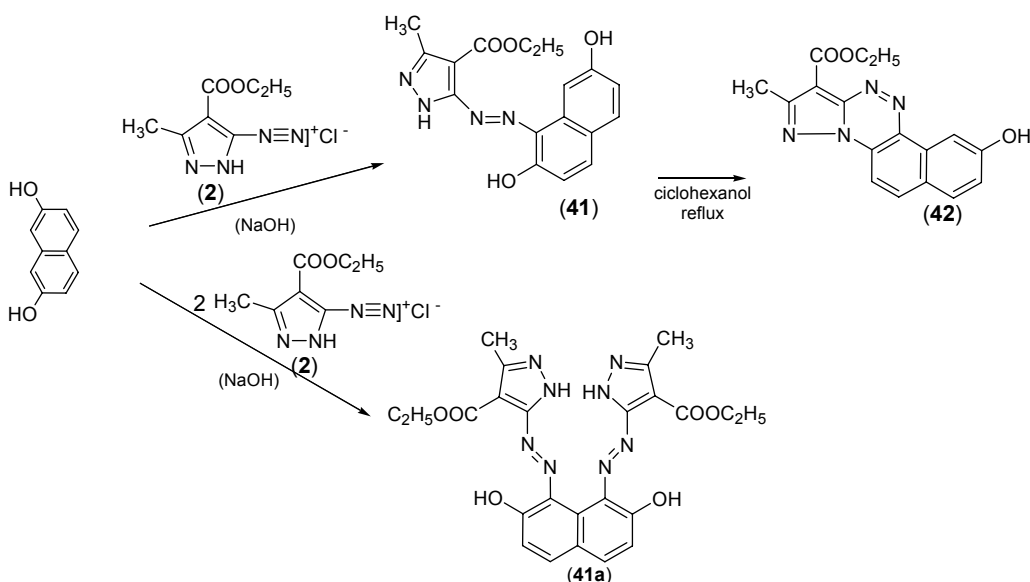
Reacțiile de cuplare ale sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu naftoli și derivați ai acestora sunt puțin menționate în literatura de specialitate. Compușii azoici obținuți prin aceste reacții de cuplare au fost ciclizați la nafto[2',1'-*c*]pirazolo-as-triazine {X=Y=H [38]; X=C₆H₅, Y=H[38], X=CH₃, Y=H [63], X=H, Y=CN [64], X=CH₃, Y=COOEt [54] (schema 66). Închiderea ciclului triazinic s-a realizat prin refluxarea în ciclohexanol a produșilor de cuplare, condiții în care are loc eliminarea unei molecule de apă între grupa hidroxil naftolic și grupa NH a inelului pirazolic.



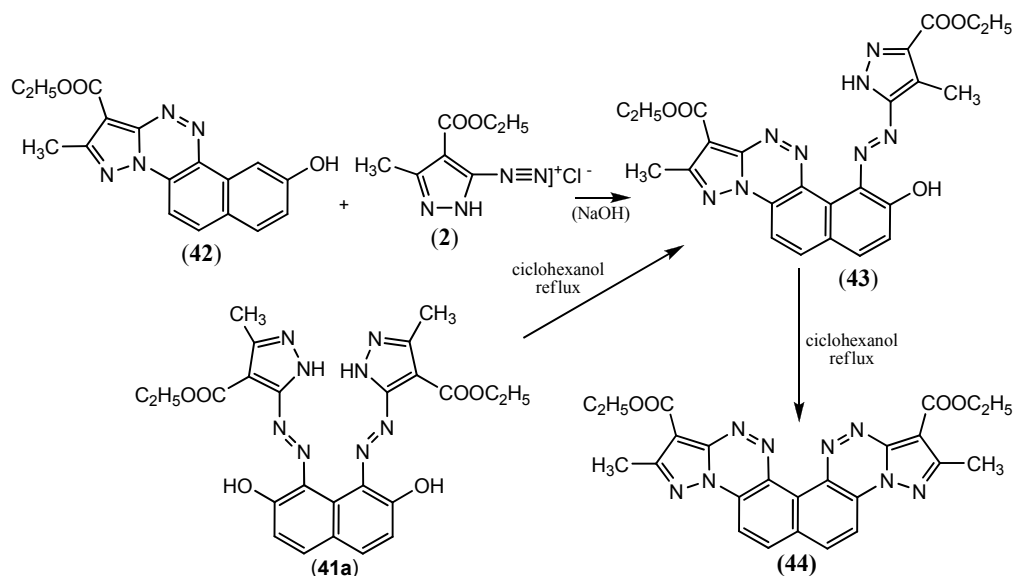
X=Y=H; X=C₆H₅ Y=H; X=CH₃ Y=COOC₂H₅

Schema 66 Posibilități de sinteză a unor naftaleno[1,2-*e*]pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine

Datorită posibilităților de funcționalizare ulterioare ale grupei -COOC₂H₅ prezente pe nucleul pirazolic, în lucrarea de față ne-am propus sinteza și caracterizarea unor noi coloranți pirazolil-azo-naftoici (**41,41a**) (schema 21) derivați din 1,7-dihidroxi-naftalen ca un prim pas în studiul ciclizării acestora la pirazolo[5,1-*c*]nafto[1,2-*e*][1,2,4]triazine (**42-44**) (schema 67, 68).



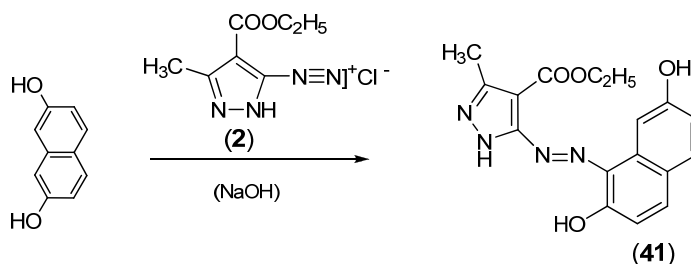
Schema 67. Sinteza coloranților pirazolil-azo-naftoici și a 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazinei (**42**)



Schema 68. Obținerea unor pirazolo[5,1-c]nafto[1,2-e][1,2,4]triazine

II.4.3.2. Rezultate și discuții

1-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2,7-dihidroxi-naftalenul (**41**) a fost obținut cu un randament de 91% prin cuplarea a sării de diazoniu (**2**) cu 2,7-dihidroxi-naftalina, în raport molar 1:1, în soluție apoasă în prezență de hidroxid de sodiu (schema 69).

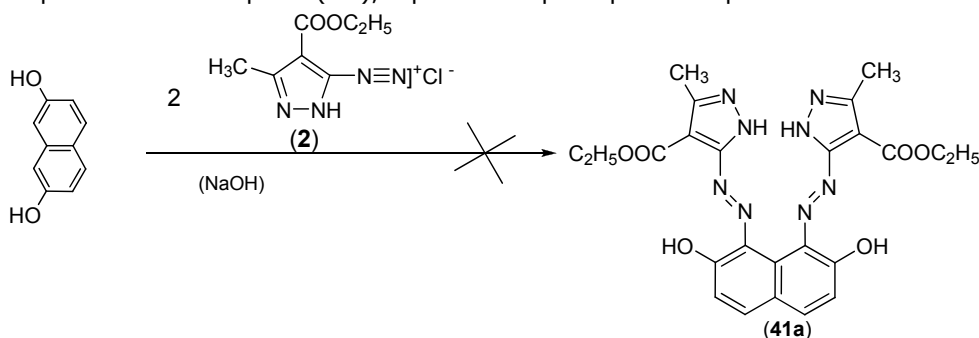


Schema 69. Reacția de cuplare dintre sarea de diazoniu (**2**) și 2,7-dihidroxi-naftalina

Compusul (**41**) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 459 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă: $\nu_{\text{NH}}=3476\text{s}$; $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_3}=2929\text{s}$; $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}=2988\text{m}$; $\nu_{\text{C=O}}=1668\text{m}$; $\nu_{\text{C=N}}=1610\text{s}$; $\nu_{\text{N=N}}=1404\text{s}$; $\nu_{\text{C-O}}=1200\text{i}$; cm^{-1} . Spectrele RMN confirmă structura compusului (**41**).
 $^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,4(t, 3H, 4-C-COO-CH₂-CH₃); 2,49(s, 3H, 3-C-CH₃); 4,36(q, 2H, 4-C-COO-CH₂-CH₃); 6,84(d, 1H, 6'-CH); 6,89(s, 1H, 8'-CH); 7,57(d, 1H, 5'-CH); 7,75(d, 1H, 4'-CH); 9,63(s, 1H, -OH); 10,24(s, 1H, -NH).

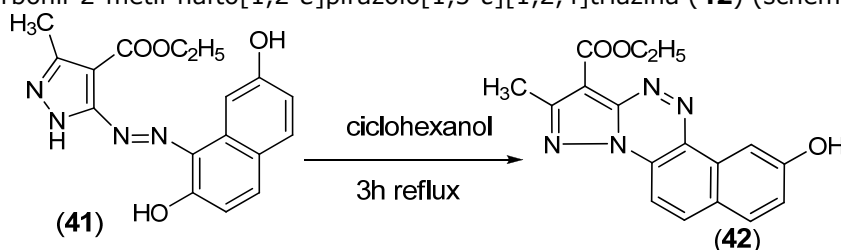
^{13}C -RMN δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,25 (COO-CH₂CH₃); 59,83(COO-CH₂-CH₃); 107,08(8'-C); 115,4(6'-C); 121,97(3'-C); 121,06(10'-C); 122,37(1'-C); 135,17(9'-C); 136,7(3-C); 142,59(4-C); 155,5(5-C); 159,1(7'-C); 162,6(C=O); 177,91(2'-C).

Încercarea de obținere a produsului de dicuplare, 1,8 -bis[(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo]-2,7-dihidroxi-naftalenului (**41a**), folosind un raport molar sare diazoniu (**2**):2,7-dihidroxi-naftalen de 2:1, în soluție apoasă de NaOH, nu a condus la rezultatul scontat. Produsul de reacție a fost în majoritate compusul de monocuplare (**41**), fapt dovedit prin spectroscopie RMN.



Schema 70. Reacția de obținere a 1,8 -bis[(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo]-2,7-dihidroxi-naftalenului (**41a**)

Încălzirea în ciclohexanol la reflux a 1-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2,7-dihidroxi-naftalenului (**41**) conduce cu randament de 96% la 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazina (**42**) (schema 21).



Schema 71. Reacția de obținere a 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazinei

Compusul (**42**) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 418 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice unor grupări prezente în moleculă: $\nu_{\text{NH}}=3435\text{s}$; $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_3}=2931\text{s}$; $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}=2980\text{m}$; $\nu_{\text{C=O}}=1706\text{i}$; $\nu_{\text{N=N}}=1473\text{s}$; $\nu_{\text{C-O}}=1209\text{m}$; $\gamma_{\text{NH}}=781\text{s cm}^{-1}$

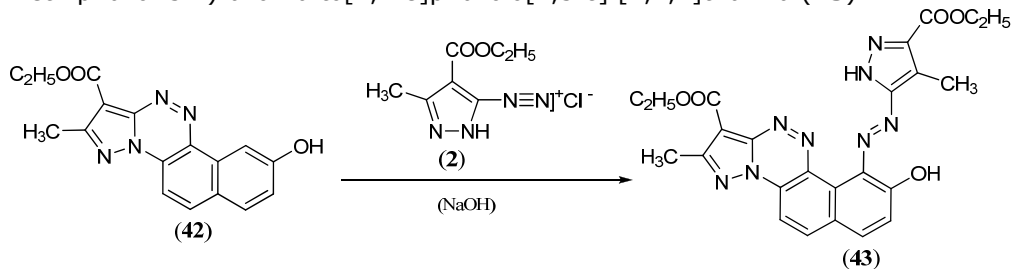
Spectrele RMN (figurile 10 și 11) confirmă structura compusului (**42**).

^1H -RMN δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,414(t, 3H, -OCH₂CH₃); 2,52(s, 3H, -CH₃); 4,4(q, 2H, -O-CH₂CH₃); 7,35(d, 1H, 3-C-H); 8,4(d, 1H, 5-C-H); 8,6(s, 1H, 1-C-H); 10,88(s, 1H, -OH).

^{13}C -RMN δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,27(-O-CH₂-CH₃); 14,44(-CH₃); 59,91(-O-CH₂-CH₃); 102,32(4'-C); 105,31(1-C); 107,5(4-C); 119,45(3-C); 123,46(7-C); 124,89(10-C); 131(6-C); 138(5-C); 145,6(3'-C); 155(5'-C); 159(2-C); 161(C=O).

Prin cuplarea 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazinei (**42**) cu sarea de diazoniu (**2**) în soluție apoasă de NaOH, se

formează cu randament de 94% 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-*e*]pirazolo[1,5-*c*] [1,2,4]triazina (**43**).



Schema 72. Reacția 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazinei (**42**) clorura de pirazol-5-il-diazoniu (**2**)

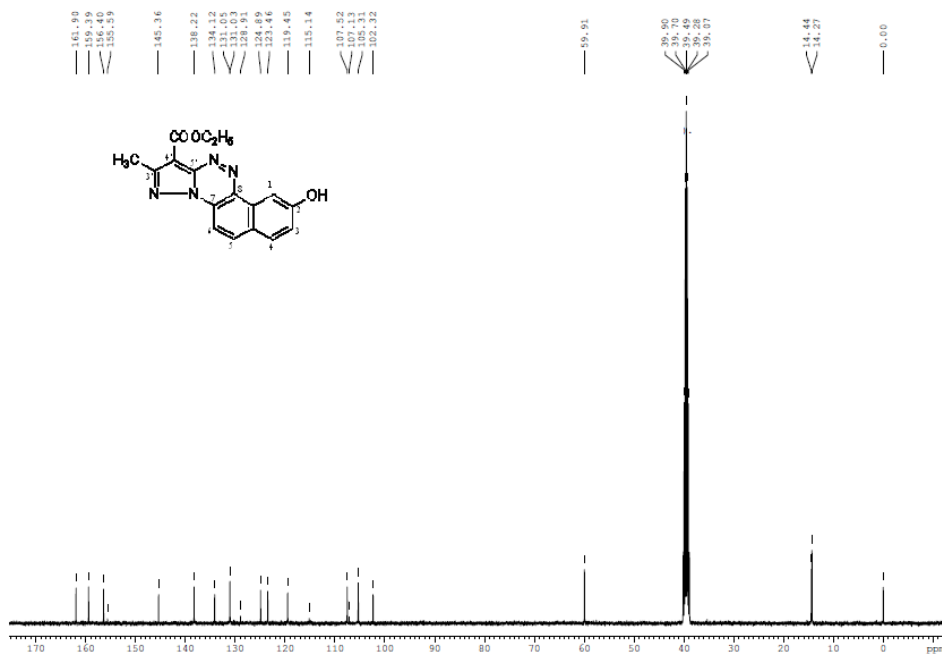


Fig. 10. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (**42**)

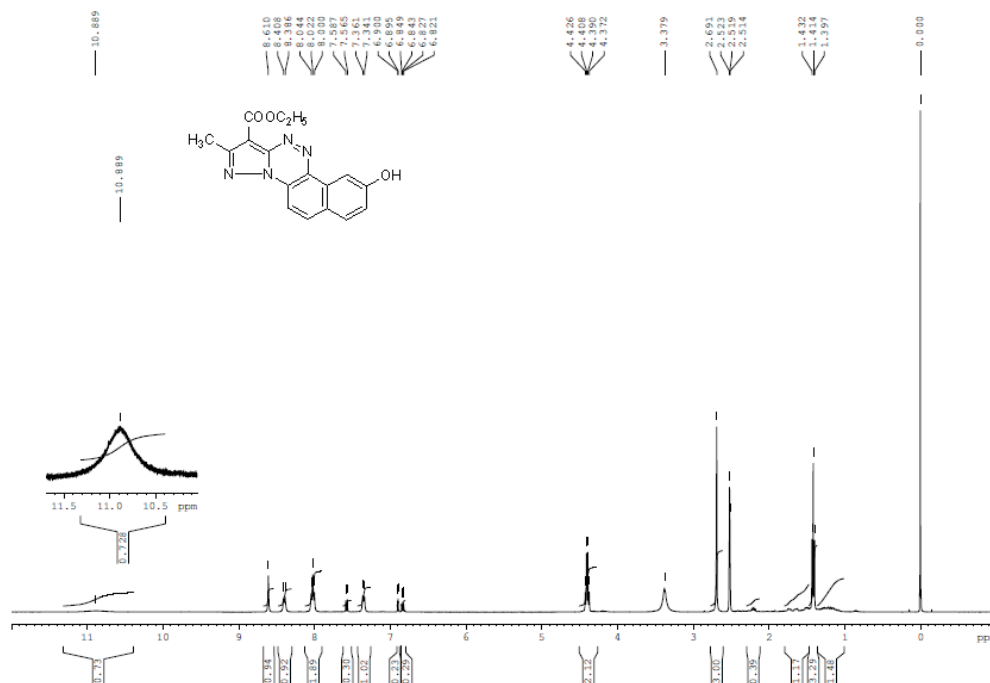


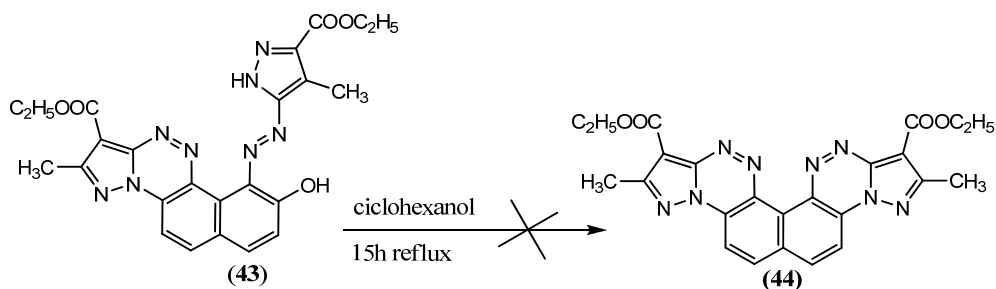
Fig. 11. Spectrul ^1H -RMN al compusului (42)

Compusul (43) prezintă în spectrul VIS un maxim de absorbție la 418 nm, iar în spectrul IR sunt prezente vibrațiile caracteristice grupărilor prezente în moleculă: $\nu_{\text{NH}}=3435\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3}=2931\text{s}$; $\nu_{\text{C=O}}=1616\text{m}$; $\nu_{\text{N=N}}=1473\text{m}$; $\delta_{\text{OH}} + \gamma_{\text{CH}_2}=1374\text{m}$; $\nu_{\text{C-O}}=1117\text{i}$ cm^{-1} . Structura compusului (43) este confirmată de spectrele RMN:

^1H -RMN δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,25(t, 3H, 4'-COO-CH₂-CH₃); 1,39(t, 3H, 4-COO-CH₂-CH₃); 2,51(s, 3H, 3'-C-CH₃); 2,68(s, 3H, 3-C-CH₃); 4,17(q, 2H, 4'-COO-CH₂-CH₃); 4,37(q, 2H, 4-COO-CH₂-CH₃); 6,41(d, 1H, 11-C-H); 7,31(d, 1H, 14-C-H); 8,38(d, 1H, 13-C-H); 10,12(s, 1H, -N-H); 10,72(s, 1H, -O-H).

^{13}C -RMN δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,28(3-C-CH₃); 14,504(-COO-CH₂-CH₃); 59,9(4-COO-CH₂-CH₃); 4'-COO-CH₂-CH₃); 102,47(4-C); 105,3(16-C); 107,18(13-C); 119,51(15-C); 123,78(12-C); 125,03(3'-C-CH₃); 131,2(11-C); 134,34(13-C); 138,39(8-C); 145,62(3'-C); 159,36((4-COO-CH₂-CH₃); 162,04(4'-COO-CH₂-CH₃);

Încercarea de ciclizare a compusului azoic (43) la compusul poliheterociclic (44) nu a avut loc prin reflux în ciclohexanol, nici la prelungirea timpului de reacție la 15 ore.

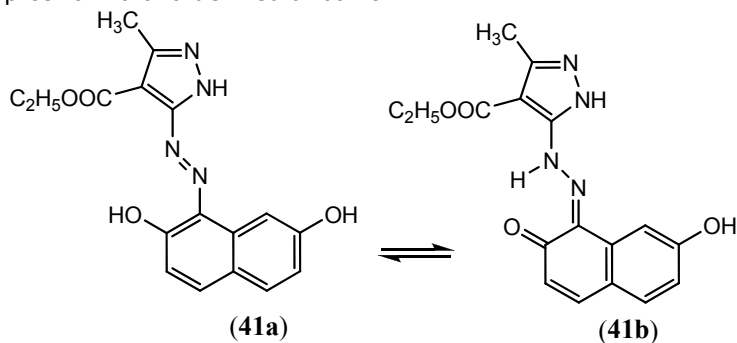


Schema 73. Încercare de ciclizare a 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-*e*]pirazolo[1,5-*c*] [1,2,4]triazina (43).

II.4.3.3. Caracteristici spectroscopice și tautomerism

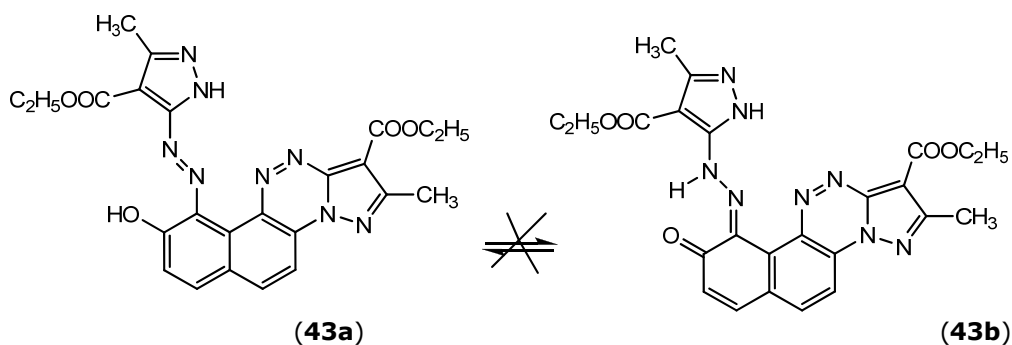
Azoderivatul 1-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-(-2,7-dihidroxi-naftalen)

(41) poate prezenta două forme tautomere, azo (41a) și hidrazo (41b), prezentate în schema 74. Forma hidrazo ar trebui să fie favorizată de mediul neutru sau slab acid, în timp ce forma azo de mediul bazic.



Schema 74. Tautomeria azo-hidrazo a colorantului pirazolil-azo-naftolic (41)

În ceea ce privește compusul (43), nu este probabilă tautomerizarea (schema 75).



Schema 75.

II.4.3.3.1. Influența naturii solventului asupra spectrelor UV-VIS

În scopul studierii influenței solventului asupra echilibrului tautomic al acestor coloranți am realizat un studiu solvatocromic pentru compușii **(41)**, **(42)** și **(43)**. În acest scop am înregistrat spectrele de absorbție în domeniul 350-600nm, în solvenți cu polarități diferite (metanol, acetonitril, dimetilformamidă, cloroform, acid acetic și hexan), pentru soluții cu concentrații cuprinse între 10^{-6} - 10^{-8} M, valorile λ_{\max} fiind prezentate în tabelul 9, iar curbele de absorbție pentru fiecare din compușii studiați sunt prezentate comparativ în figurile:12, 13, 14.

Tabelul 10. Efectul solventului asupra valorilor λ_{\max} (nm) de absorbție, pentru compușii sintetizați

Compu sul	λ_{\max} (nm)					
	Metanol	Acetonitril	Dimetil- formamidă	Hexan	Clorofor m	Ac. acetic
(41)	425	424; 457	429; 465	392; 458	433; 441	453
(42)	418	355; 399	417	392; 458	400	417
(43)	418	410	417	392	416	417

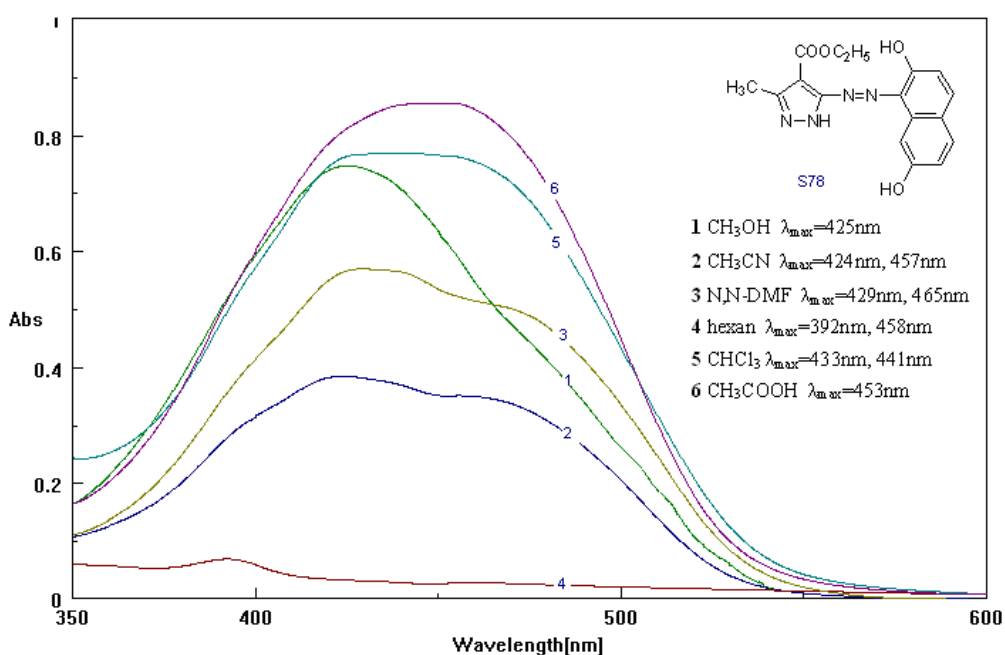


Figura 12. Efectul solventului asupra λ_{\max} al compusului 1-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2,7-dihidroxi-naftalen (**41**)

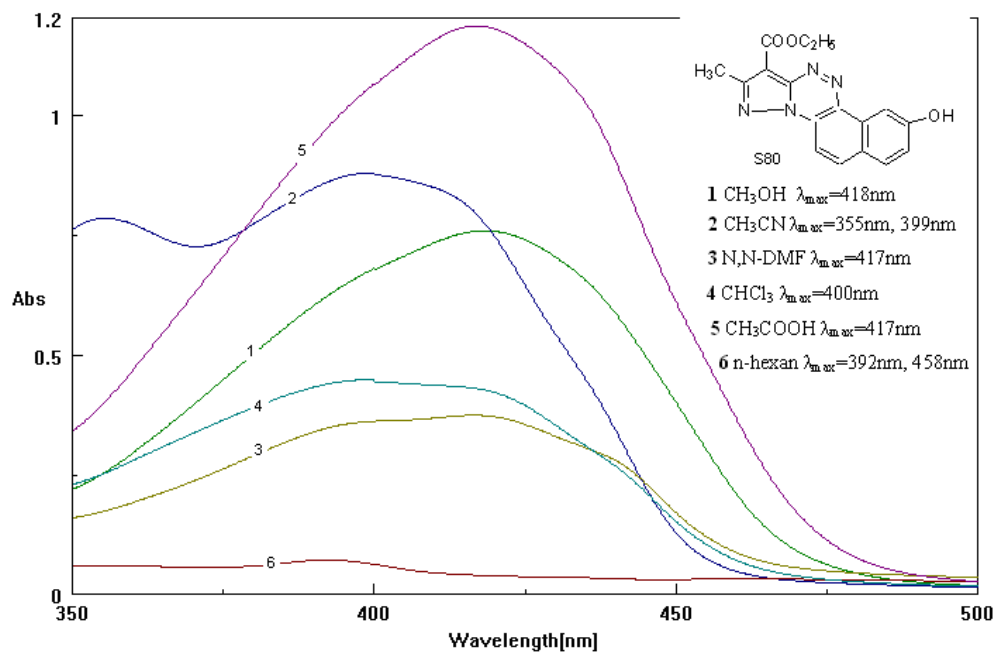


Figura 13. Efectul solventului asupra λ_{max} al compusului 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-e]pirazolo[1,5-c][1,2,4]triazina (**42**)

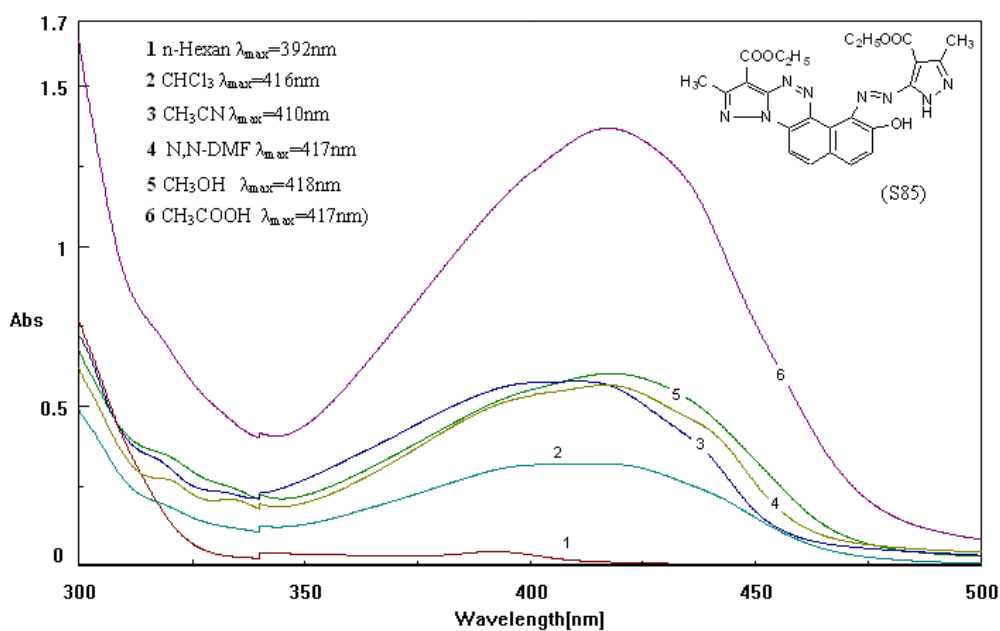


Figura 14. Efectul solventului asupra λ_{max} al compusului 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-e]pirazolo[1,5-c][1,2,4]triazina (**43**)

II.4.3.3.2. Influența acizilor și bazelor asupra spectrelor UV-VIS

Pentru a investiga efectul acizilor și bazelor asupra spectrelor de absorbție UV-VIS ale soluțiilor compușilor **(41)**, **(42)** și **(43)**, am înregistrat spectrele de absorbție ale acestora în soluție metanolică, în soluție metanolică alcalinizată prin adaos de soluție NaOH 5% și respectiv în soluție metanolică acidulată cu soluție HCl 15%. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 11 și în figurile 15,16 și 17.

Tabelul 11. Efectul acizilor și bazelor asupra λ_{\max} (nm)

Compusul	λ_{\max} (nm)			
	Metanol	CH ₃ OH+ NaOH (dil.)	CH ₃ OH+ NaOH (conc.)	CH ₃ OH+ HCl dil.
(41)	425	496	504	420
(42)	418	506	509	419
(43)	418	353; 507	354; 509	418

Spectrele de absorbție ale compușilor **(41)**, **(42)** și **(43)** în metanol sunt puternic influențate de adaosul de baze (sol. NaOH), cu deplasări batocrome semnificative ale valorilor λ_{\max} pentru toți compușii. Adaosul de acizi (sol. HCl) în soluțiile metanolice ale acestor compuși influențează într-o măsură nesemnificativă spectrele acestora, efectul fiind concretizat în deplasări hipsocrome foarte mici ale valorilor λ_{\max} .

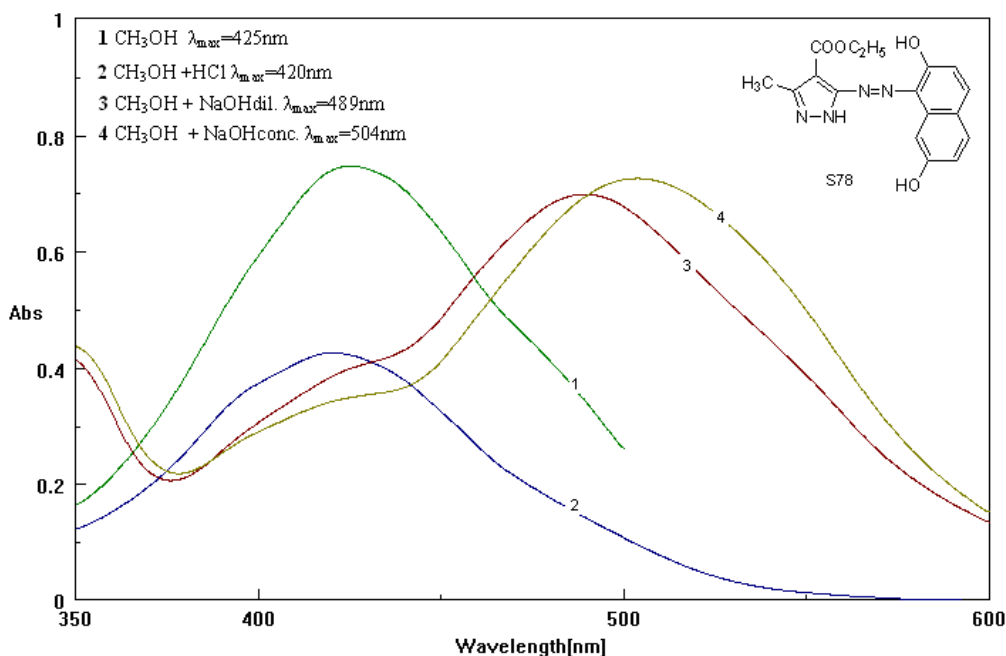


Figura 15. Efectul pH-ului asupra λ_{\max} al compusului 1-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2,7-dihidroxi-naftalen (**41**)

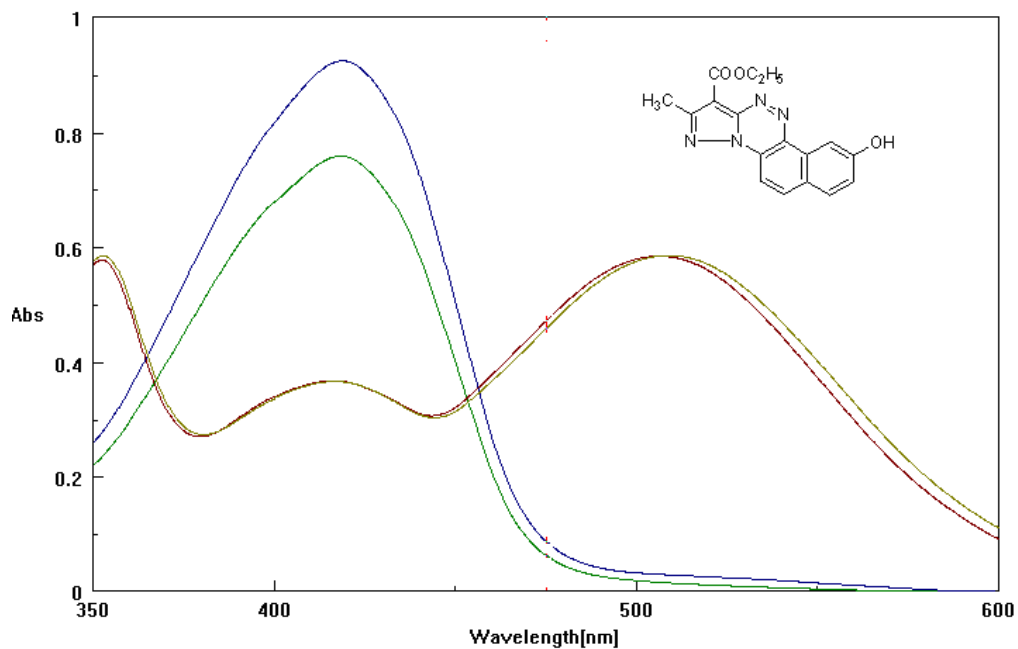


Figura 16. Efectul pH-ului asupra λ_{\max} al compusului 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-e]pirazolo[1,5-c][1,2,4]triazina (**42**)

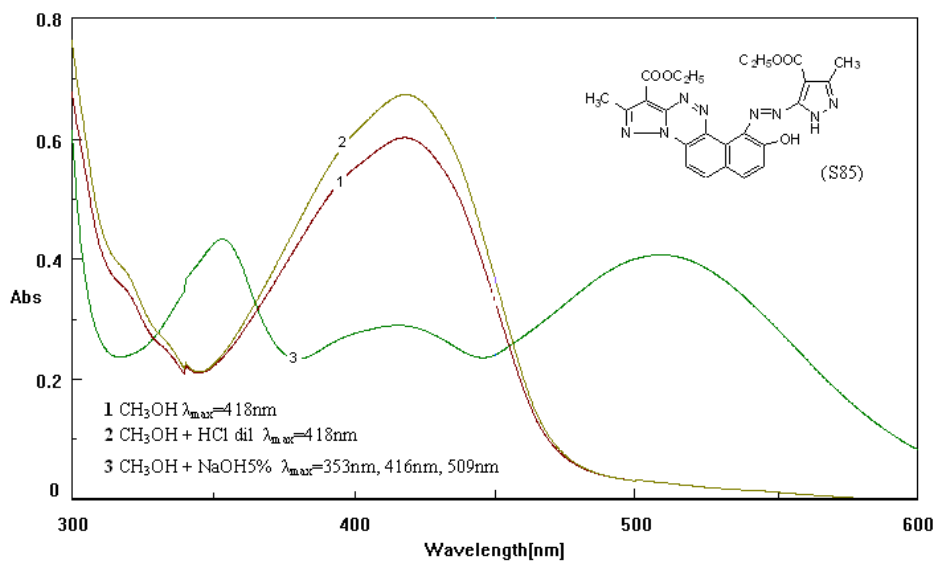
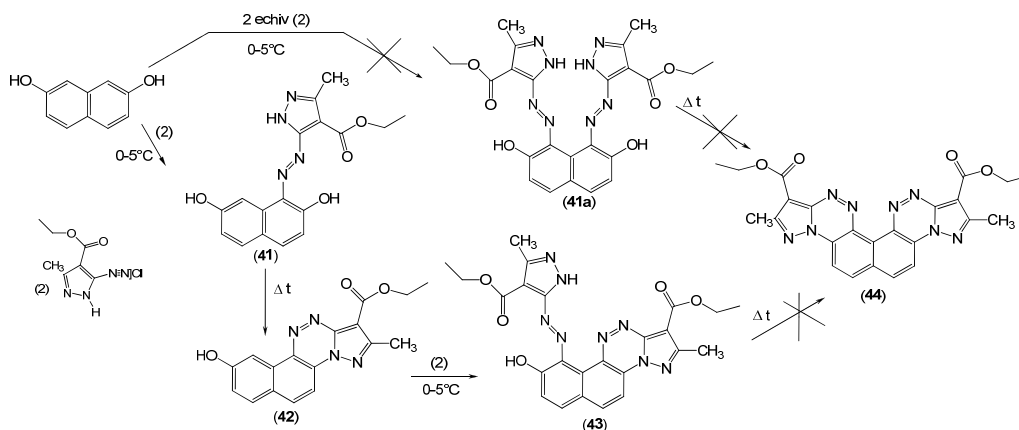


Figura 17. Efectul pH-ului asupra λ_{\max} al compusului 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-e]pirazolo[1,5-c][1,2,4]triazina (**43**)

II.4.3.4. Concluzii

Încercările de obținere a compușilor azoici derivați din 2,7-dihidroxi-naftalen și clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) precum și încercările de ciclizare ale compușilor azoici sunt prezentate în schema de mai jos.



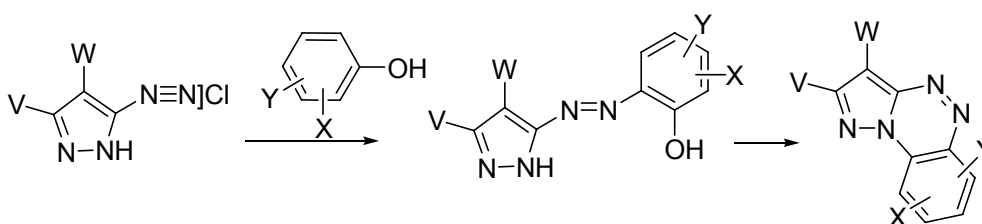
Schema 76. Compuși poliheterociclici derivați din 2,7-dihidroxi-naftalen și clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**)

- prin cuplarea 2,7-dihidroxi-naftalenului cu clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) în raport molar 1:1, se formează colorantul azoic 1-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2,7-dihidroxi-naftalen (**41**)
- prin cuplarea 2,7-dihidroxi-naftalenului cu clorura de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) în raport molar 1:2, nu se formează colorantul azoic 1,8-bis[(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo]-2,7-dihidroxi-naftalenul (**41a**)
- prin încălzirea în ciclohexanol la reflux a colorantului azoic 1-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2,7-dihidroxi-naftalen (**41**) se formează produsul de ciclizare 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazina (**42**)
- prin cuplarea clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazina (**42**), se formează compusul azoic 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazina (**43**)
- prin încălzirea în ciclohexanol la reflux a colorantului azoic 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazina (**43**) NU se produce ciclizarea la compusul poliheterociclic (**44**)
- spectrele de absorbție ale compușilor (**41**), (**42**) și (**43**) NU sunt influențate nesemnificativ de schimbarea polarității solventului
- spectrele de absorbție ale compușilor (**41**), (**42**) și (**43**) în metanol sunt puternic influențate de adaosul de baze (sol. NaOH), cu deplasări batocrome semnificative ale valorilor λ_{\max} pentru toți compușii. Adaosul de acizi (sol. HCl) în soluțiile metanolice ale acestor compuși influențează într-o măsură nesemnificativă spectrele acestora, efectul fiind concretizat în deplasări hipsocrome foarte mici ale valorilor λ_{\max} .

II.5. Sinteze de pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazine, prin reacții de ciclizare ale compușilor pirazol-5-il-azo-fenolici

II.5.1. Introducere

O categorie de compuși relativ puțin studiată din clasa pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazinelor o reprezintă pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinele, care se pot obține prin ciclizarea produșilor de cuplare a sărurilor de pirazol-5-il diazoniu cu fenoli (schema 77) [38].



Schema 77. Obținerea pirazolo[5,1-c] benzo[1,2,4]triazinelor

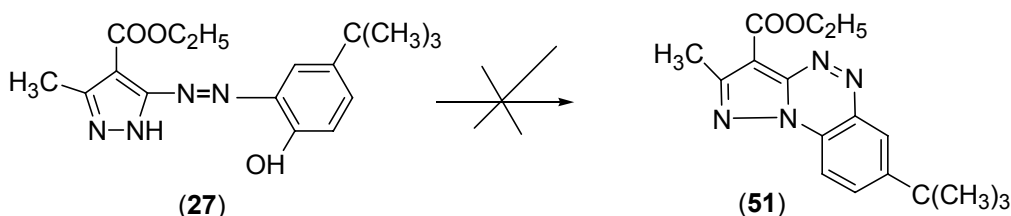
Mai mult, în cadrul acestei clase, sunt foarte puțin studiați compușii funcționalizați în care substituenții V și W din schema 24 sunt $-\text{CH}_3$ și $-\text{COOC}_2\text{H}_5$.

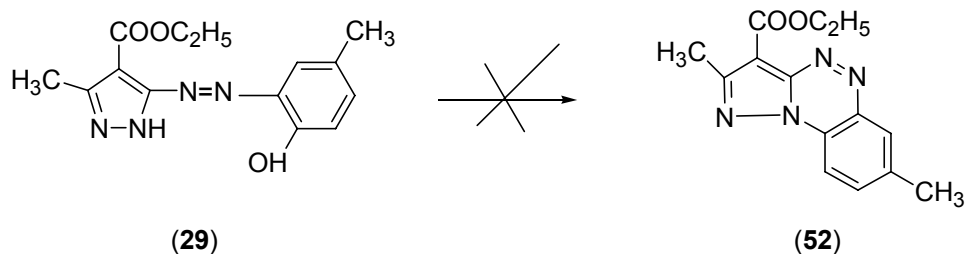
Anterior, s-a dovedit că în reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu fenoli reactivi (rezorcină, floroglucină), nu se pot izola compușii azoici corespunzători, din cauza ciclizării acestora la pirazolo[5,1-c]benzo[1,2-*e*] [1,2,4]triazinele corespunzătoare [54], iar recent s-a arătat că și coloranții azoici derivați din sarea de diazoniu a 1*H*-3-amino-4-etoxicarbonil-pirazolului și eterii fenolici pot fi ciclizați la pirazolo[5,1-c]benzo[1,2-*e*] [1,2,4]triazinele corespunzătoare [53].

II.5.2. Rezultate și discuții

În scopul ciclizării derivaților azoici care au fost obținuți prin reacții de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu fenoli substituiți, aceștia au fost refluxați în ciclohexanol sau acid acetic glacial, cu sau fără catalizatori, condițiile de reacție fiind prezentate în tabelul.

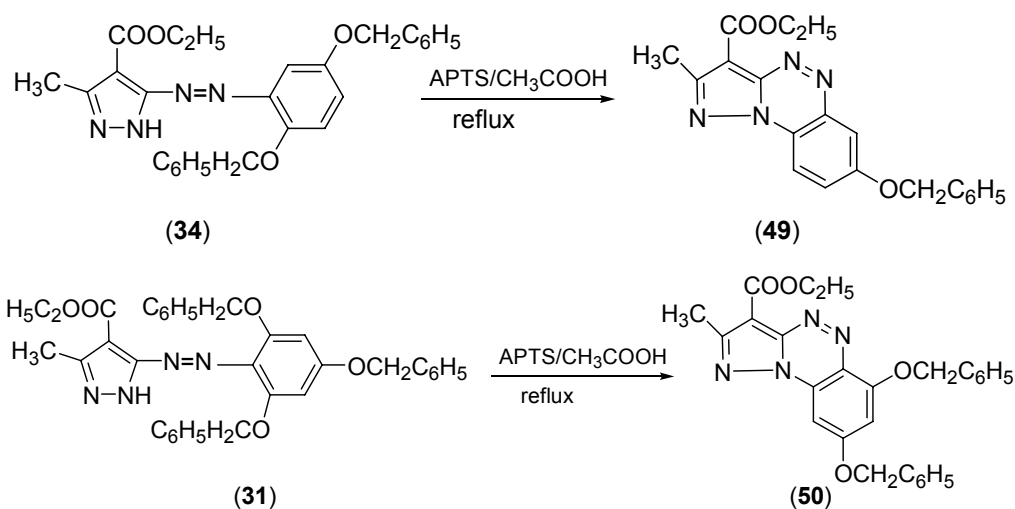
Pentru ciclizarea compușilor (**27**) și (**29**), la pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinele (**51**) și respectiv (**52**) (schema 78), s-a refluxat o cantitate de 0,001 moli compus azoic în 15ml ciclohexanol, timp de 6h, dar cromatografierea masei de reacție la finalul perioadei de reflux a indicat în ambele cazuri faptul că reacția nu a avut loc, pe cromatograme fiind prezent de fiecare dată doar spotul corespunzător materiei prime.





Schema 78. Încercări de ciclizare ale compușilor (27) și (29)

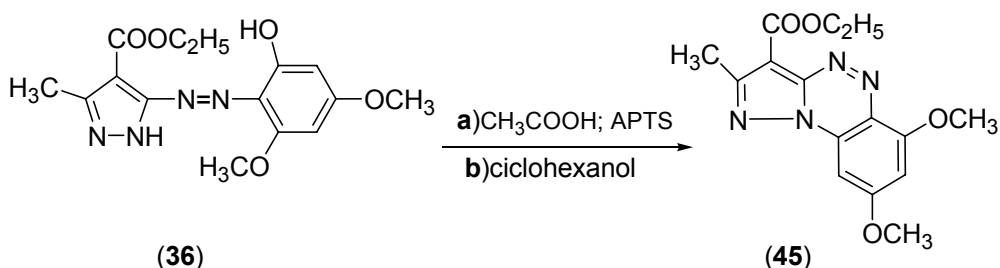
S-a încercat ciclizarea azoderivaților (34) și (31), care au ca substituenți ai nucleului benzenic două respectiv trei grupe benziloxi, prin reflux în acid acetic glacial în prezență de acid p-toluensulfonic la raport molar azoderivat: APTS = 10:1 (schema 78). După 6h de reflux se constată prin CSS formarea unui produs de reacție și prezența în urme a materiei prime supuse ciclizării. Reacția nu este totală nici după 10h de reflux.



Schema 79. Reacțiile de ciclizare ale compușilor (34) și (31)

Am realizat reacția de ciclizare a 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-5-(2-hidroxi-4,6-dimetoxi-fenilazo)-pirazolului (36) în două variante: în ciclohexanol la reflux și respectiv în acid acetic glacial la reflux în prezență de acid p-toluensulfonic, în vederea obținerii pirazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazinei (45) (schema 80). Ciclizarea compusului (36) în acid acetic în prezență de acid p-toluensulfonic, la raport molar azoderivat : APTS = 10:1, a fost condusă inițial la temperatura de 90°C sub agitare, conform indicațiilor din literatură, dar după 3h, cromatograma în strat subțire a amestecului de reacție a fost identică cu a materiei prime, indicând faptul că reacția nu a avut loc. Din cauza acestui fapt, temperatura a fost ridicată

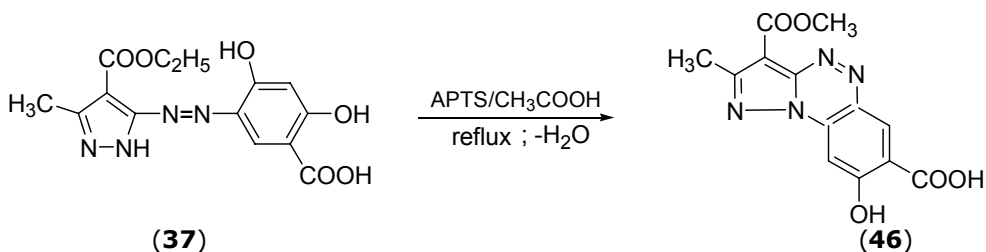
până la reflux și timpul de reacție a fost prelungit cu încă 3ore. In final, CSS a evidențiat un singur spot cu Rf ușor diferit de al compusului supus ciclizării. Aspectul cromatogramelor nu s-a mai modificat nici la prelungirea în continuare a duratei reacției. La răcirea amestecului de reacție produsul precipită și se separă prin filtrare.



Schema 80. Obținerea 6,8-dimetoxi-3-etoxicarbonil-2-metil-benzo[1,2-e]pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (45)

Ciclizarea compusului (36) în ciclohexanol la reflux a fost urmărită prin CSS, probele fiind efectuate la intervale de 1h. Încă după primul interval de 1h, a fost evidențiată formarea unui produs prin prezența pe cromatograma masei de reacție a unui spot suplimentar față de cel al compusului (36) supus reacției de ciclizare. Ciclizarea a fost completă după 20h de reflux în ciclohexanol.

Ciclizarea compusului 37 s-a încercat prin reflux în ciclohexanol în prezența chinolinei, timp de 6h.



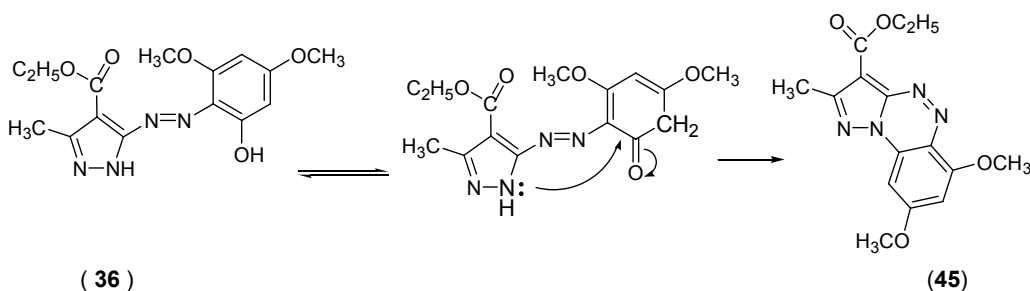
Schema 81. Obținerea 6-carboxi-8-hidroxi-3-etoxicarbonil-2-metil-benzo[1,2-e]pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (46)

II.5.3. Concluzii

Încercările de ciclizare ale compușilor pirazol-5-il-azo-fenolici, prin refluxare în alcool ciclohexilic, nu au condus la compușii pirazolo[5,1-c]benzo[1,2-e][1,2,4]triazinici corespunzători în cazurile în care pe nucleul fenolic au fost prezente grupe cu efect -E (-COOH), sau chiar grupe cu efect +I [-CH₃, -C(CH₃)₃]. Aceasta arată că aceste grupări nu asigură apariția formelor tautomere cetonice, care să permită atacul nucleofil al grupei -NH- pirazolic pentru a face posibilă ciclizarea.

Încercarea de ciclizare a azocompusului (36) a condus la pirazolo[5,1-c]benzo[1,2-e][1,2,4]triazina corespunzătoare datorită prezenței pe nucleul fenolic a unor substituenți cu efecte electronice +E și +I, în acest caz fiind vorba de -OH și

respectiv $-\text{OCH}_3$. Efectele electronice ale acestor substituenți s-au dovedit suficient de puternice pentru a stabiliza forma cetonică, așa cum s-a arătat anterior în cazul compușilor cu două sau trei grupe $-\text{OH}$ pe nucleul benzenic⁵⁴ și a permite atacul nucleofil al grupei NH pirazolic asupra acestuia (schema 29), într-o manieră similară cu mecanismul reacției Bücherer.



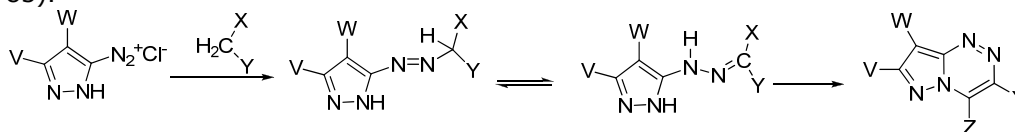
Schema 82. Reacția de ciclizare a 1*H*-5-(4,6-dimetoxi-2-hidroxi-fenilazo)-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazolului (36)

Inercarea de a cicliza 1*H*-5-(4,6-dimetoxi-2-hidroxi-fenilazo)-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazolului (36), printr-o metodă recent apărută în literatura de specialitate [53], a condus la un compus identic cu cel rezultat prin refluxare în ciclohexanol. Valoarea λ_{max} din spectrul VIS al compusului ciclizat (45), este diferită de λ_{max} a compusului supus ciclizării. În spectrul IR al produsului de ciclizare vibrația de valență caracteristică grupei amino ($\nu_{\text{NH}} = 3255 \text{ cm}^{-1}$) nu mai este prezentă, ceea ce indică faptul că ciclizarea a avut loc. Ciclizarea este confirmată și de prezența picului molecular în spectrele GC-MS și $M+1$ în spectrele ESI-MS precum și de faptul că semnalul corespunzător grupei $-\text{NH}-$ din ciclul pirazolic ($\delta_{\text{H}} = 15.53 \text{ p.p.m}$), nu mai apare în spectrul $^1\text{H-RMN}$ al produsului ciclizat (45).

II.6. Sinteze de pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine și pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli prin reacții de ciclizarea ale compușilor pirazol-5-il-azo-metilenici

II.6.1. Introducere

Așa cum s-a arătat, o modalitate de sinteză a pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinelor constă în cuplarea unei sări de diazoniu a aminopirazolului cu compuși cu grupe metilen activ urmată de ciclizarea hidrazoniei formate (schema 83).



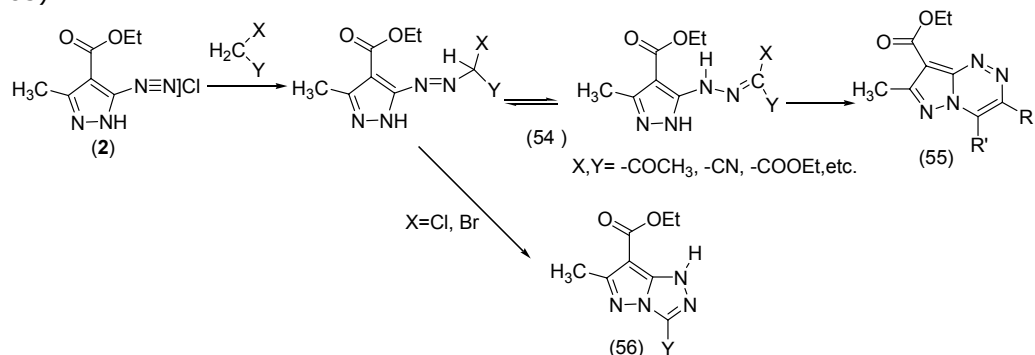
Schema 83. Modalitate de sinteză a pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinelor

Informațiile din literatura de specialitate privind obținerea de pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine pe această cale sunt oarecum contradictorii în privința succesiunii de etape prin care aceasta se realizează. Astfel, unii cercetători susțin că pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinele sunt produșii direcți ai reacției de cuplare, fără posibilitatea separării hidrazoniei intermediare, iar alții raportează faptul că produșii de cuplare, hidrazoniele, au fost separate, caracterizate și ulterior ciclizate la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine. Astfel, pentru substituții: V=-H, -CH₃, W= -CN și componente de cuplare malonodinitril și cianacetat de etil [65], V=-C₆H₅, W= -CN și componente de cuplare acetilacetona și 2-cloroacetilacetat de etil [66], V= W=H și componente de cuplare cianacetat de etil și 2-cloroacetilacetat de etil [67], V= -H, W= -COOC₂H₅ și componenta de cuplare acid 2-acetil-propionic [67], H₅, W= -H și componente de cuplare cianacetat de etil și 2-cloroacetilacetat de etil [7]. V=-CH₃, W= -H și componentă de cuplare cianacetamidă N-substituită [69], V=-CH₃, W= -C₆H₅ și componenta de cuplare 2-cloro-acetilacetat de etil [70] se afirmă posibilitatea izolării hidrazonelor intermediare urmată de ciclizare, în timp ce pentru: V=W= -H și componenta de cuplare acid acetilacetic [67]. V=-C₆H₅, W= -CN și componente de cuplare malonodinitril și cianacetat de etil [66], V=-C₆H₅, W= -NO₂ și componenta de cuplare benzoilacetonitril [68], V= -H, W= -COOC₂H₅ și componenta de cuplare malonodinitril și cianacetat de etil [71], V=-CH₃, W= -N=N-C₆H₅ și componente de cuplare malonodinitril și cianacetat de etil [44] se afirmă ciclizarea directă la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine fără posibilitatea izolării hidrazonelor intermediare.

Aceste date contradictorii și faptul că clorura de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il diazoniu (V=-CH₃, W= -COOC₂H₅) (**2**) nu este menționată în aceste reacții, ne-au determinat să realizăm reacția acesteia cu diferite componente de cuplare. După cum s-a arătat în capitolul II.2. în urma acestei reacții de cuplare se formează, în toate cazurile, compusul azoic, aflat sub forma tautomerului hidrazo. În acest capitol sunt prezentate încercările de ciclizare ale unora dintre aceste hidrazone.

II.6.2. Rezultate și discuții

În funcție de natura substituenților X, Y ai componentei metilenice, prin interacțiunea acestora cu gruparea -NH- a compușilor pirazolici (**54**) se pot forma pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine (**55**) sau pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (**56**) (schema 83):



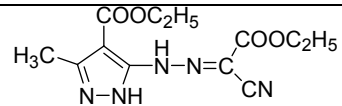
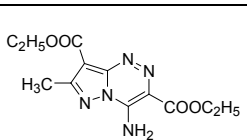
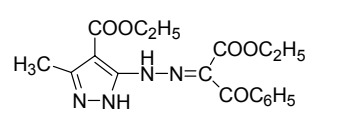
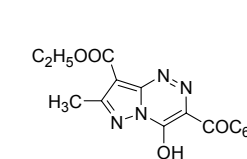
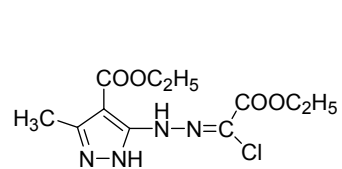
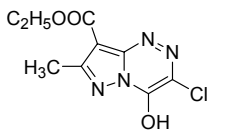
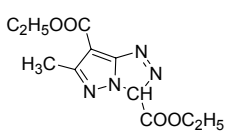
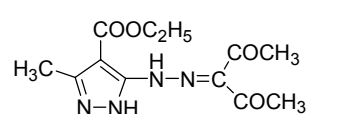
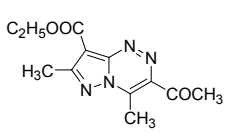
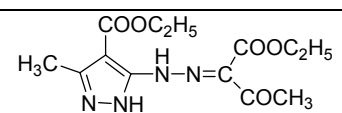
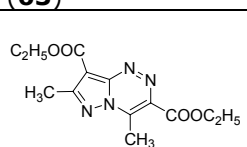
Schema 84. Obținerea pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinelor și a pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor prin ciclizarea compușilor pirazol-5-il-azo-metilenici

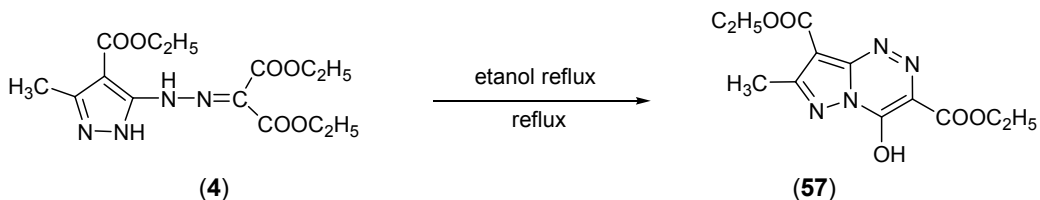
Pentru formarea ciclului triazinic este necesar ca substituenții X,Y să fie grupe funcționale capabile să reacționeze cu grupa -NH- a nucleului pirazolic. De asemenea, în funcție de condițiile de reacție poate reacționa unul sau altul dintre substituenții X, Y, celălalt substituent rămânând neschimbat.

Pentru formarea ciclului triazolic este necesară prezența unui atom de halogen în compusul azoic (**54**), în urma ciclizării, celălalt substituent rămânând neschimbat, pe nucleul triazolic. Condițiile de realizare ale reacțiilor de ciclizare a compușilor (**54**) sunt prezentate în tabelul 11.

Tabelul 11 . Producții și condițiile de reacție la ciclizarea hidrazonelor

Nr. crt	Formula compusului supus ciclizării	Formula produsului de ciclizare	Condițiile de reacție (solvent, temperatură, timp, catalizator)
1.	<p>(4)</p>	<p>(57)</p>	(varianta Ia) -reflux în etanol t = 3h
			(varianta Ib) -reflux în etanol; -cat. Na ₂ CO ₃ ; t = 6h
2.		<p>(58)</p>	(varianta Ia) -reflux în etanol, 15 ore.

			(varianta IIa) -reflux în acid acetic glacial
		(59)	(varianta IIb) -reflux în soluție de HCl 6N
3.			(varianta Ib) -reflux în etanol, -cat. Na ₂ CO ₃ -t = 6h
		(60)	
4.			(varianta Ic) -reflux în etanol, -cat. piridină
		(61)	
			-reflux în acid acetic -cat. KI+CH ₃ COONa -reflux în benzen
		(62)	-reflux în benzen, -cat. trietilamină -reflux în benzen - dimetilaminopiridină -tributilamină, 100°C
5.			(varianta Ia) -reflux în etanol, 15h.
		(63)	-reflux în benzen
6.			(varianta Ia) -reflux în etanol, 6h
	(5)	(64)	

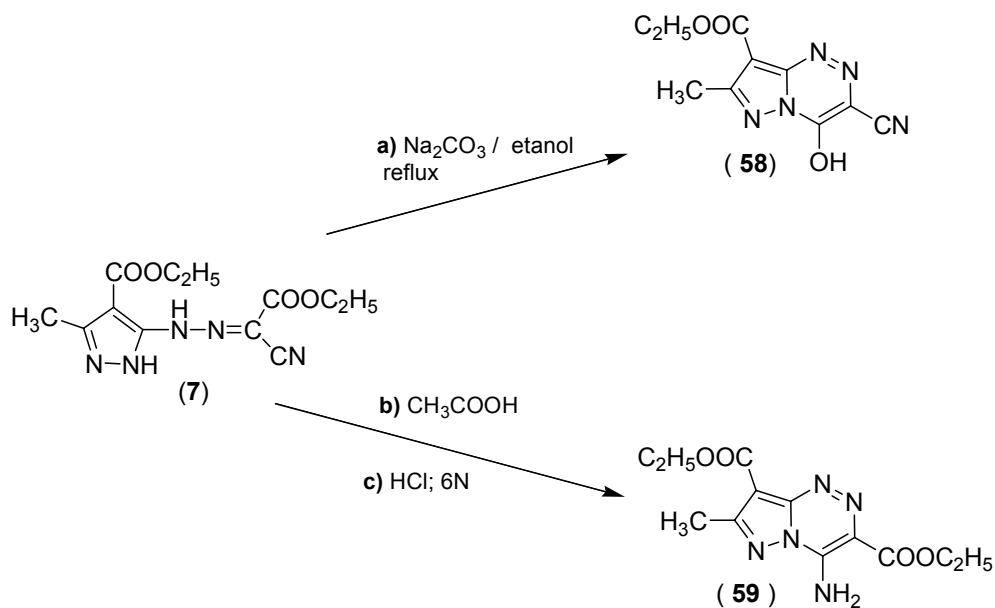


Schema 85. Sinteza 3,8-dietoxicarbonil-4-hidroxi-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (**57**).

Pentru sinteza 3,8-dietoxicarbonil-4-hidroxi-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina (**57**), hidrazona (**4**) a fost refluxată în etanol timp de 3h, finalul reacției fiind controlat pric CSS. Deoarece spectrul de masă al compusului indica prezența în urme a materiei prime (nedetectate prin CSS), s-a prelungit timpul de reflux la 6 ore, dar nici în acest caz nu s-a reușit definitivarea reacției. Sinteza a fost reluată în etanol la reflux, în prezența Na_2CO_3 , timp de reacție de 6h, când s-a obținut cu randament de 78% 3,8-dietoxicarbonil-4-hidroxi-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (**57**), sub formă de pulbere galbenă. Produsul cu p.t.= 148-150°C, prezintă în spectrul IR benzile caracteristice grupelor funcționale din moleculă, iar în domeniul vizibil al spectrului două maxime de absorbție la $\lambda_{\text{max}} = 238; 326 \text{ nm}$. Spectrele RMN confirmă deasemenea structura compusului (**57**):

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,06(t, 3H, 4-C-COO-CH₂-CH₃); 1,39(t, 3H, 8-C-COO-CH₂-CH₃); 2,52(s, 3H, 3-C-CH₃); 4,31(q, 2H, 4-C-COO-CH₂-CH₃; 8-C-COO-CH₂-CH₃);

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,34(3C-CH₃); 14,68(8-C-COO-CH₂-CH₃); 15,13(4-C-COO-CH₂-CH₃); 56,69 (4-C-COO-CH₂-CH₃); 59,72 (8-C-COO-CH₂-CH₃); 97,84(4-C); 129,75(8-C); 148,32(5-C); 159,97(3-C); 163,97(4C-COO-CH₂CH₃); 164,34(8-COOCH₂CH₃).



Schema 86. Posibilități de ciclizare ale 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-azocianacetatului de etil

Pentru ciclizarea hidrazonei (7) există două posibilități:

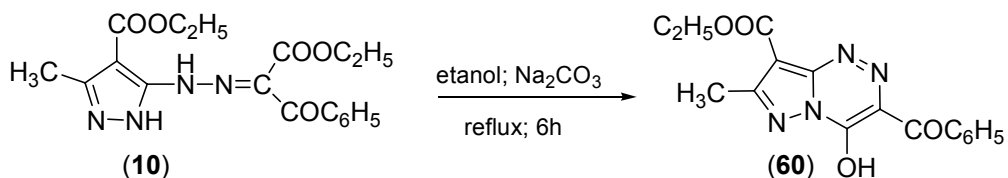
- prin intermediul grupei esterice (reacție de amidare în mediu alcalin) cu formarea 2-ciano-4-hidroxi-8-etoxicarbonil-7-metil- pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazinei(58) (varianta a)

- prin intermediul grupei nitril (reacție de adiție la tripla legătură carbon-azot, în mediu acid) cu formarea 4-amino-3,8-dietoxicarbonil-7-metil-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazinei (59)(variantele b,c)

Prin refluxarea hidrazonei (7) în alcool etilic în prezența carbonatului de sodiu anhidru se formează, după 11 ore de reflux (control CSS), cu randament 77%, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazina (58), care prezintă caracteristici diferite de cele ale materiei prime: p.t.=175-177°C, față de 132-134°C al hidrazonei (7). Compusul (58), solid de culoare galbenă prezintă în spectrul IR vibrațiile caracteristice grupelor din moleculă, iar în spectrul de absorbție în domeniul vizibil, $\lambda_{\text{max}} = 234$ și 314nm. Spectrul de masă confirmă structura produsului (58) prin valoarea picului molecular MS (*m/z*): 247.

Prin refluxarea hidrazonei (7) în acid acetic se formează, după 3 ore de reflux (control CSS), cu randament 79% pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazina (59). Produsul prezintă caracteristici diferite de cele ale materiei prime: Rf diferit la cromatografia în strat subțire, p.t.=205-206°C, față de 132-134°C al hidrazonei (7).

Compusul de culoare galbenă, prezintă în domeniul vizibil al spectrului două maxime de absorbție la valori $\lambda_{\text{max}} = 227; 332$ nm, iar în spectrul IR prezintă vibrațiile caracteristice grupărilor funcționale din moleculă.



Schema 87. Sinteza 3,8-dietoxicarbonil-4-fenil-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (**60**).

Prin refluxarea hidrazoni (**10**) în alcool etilic în prezența carbonatului de sodiu anhidru se formează, după 6 ore de reflux (control CSS), cu randament 83% pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina (**60**). Produsul prezintă caracteristici diferite de cele ale materiei prime, (p.t.=238-240°C, față de 128-130°C al materiei prime) și absorbției în domeniul vizibil la valori $\lambda_{\max} = 243$ și 372. Spectrele $^1\text{H-RMN}$ (figura 18) și $^{13}\text{C-RMN}$ confirmă deasemenea structura pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (**60**).

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,32(t, 3H, O-CH $_2$ -CH $_3$); 2,51(s, 3H, 3C-CH $_3$); 4,30(q, 2H, O-CH $_2$ -CH $_3$); 7,46-8,38 (m, 5H, -C $_6$ H $_5$).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,41(3C-CH $_3$); 14,88(8-C-COO-CH $_2$ -CH $_3$); 60,65 (4-C-COO-CH $_2$ -CH $_3$); 97,84(4-C); 127,61(8-C-COC $_6$ H $_5$); 129,88(3'-C,5'-C), 131,95(2'-C, 6'-C),136,4(4'-C); 139,48(1'-C), 148,46(5-C); 151,53(3-C); 154,97(4C-COO-CH $_2$ CH $_3$); 163,34(9-C-OH); 192-CO-C $_6$ H $_5$).

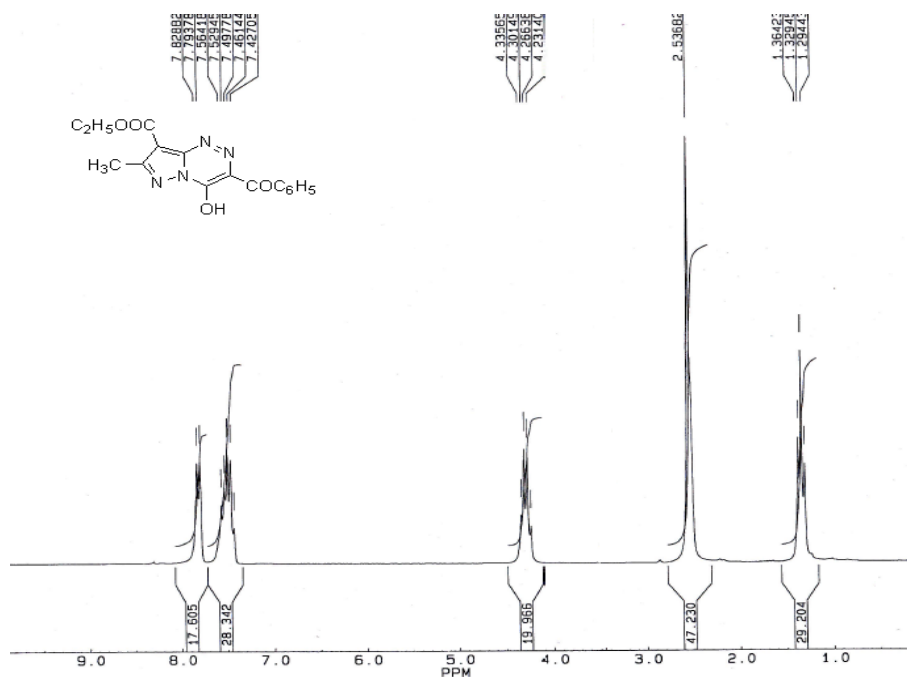
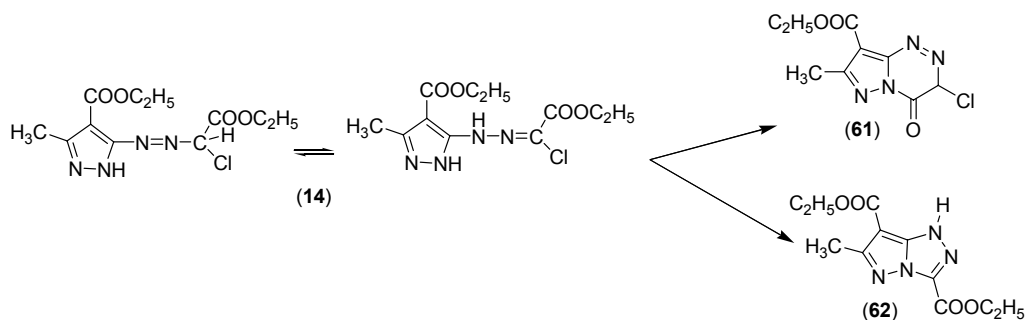


Fig. 18. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ al compusului (**60**)



Schema 88. Posibilități de ciclizare ale 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-cloroacetatului de etil (**14**)

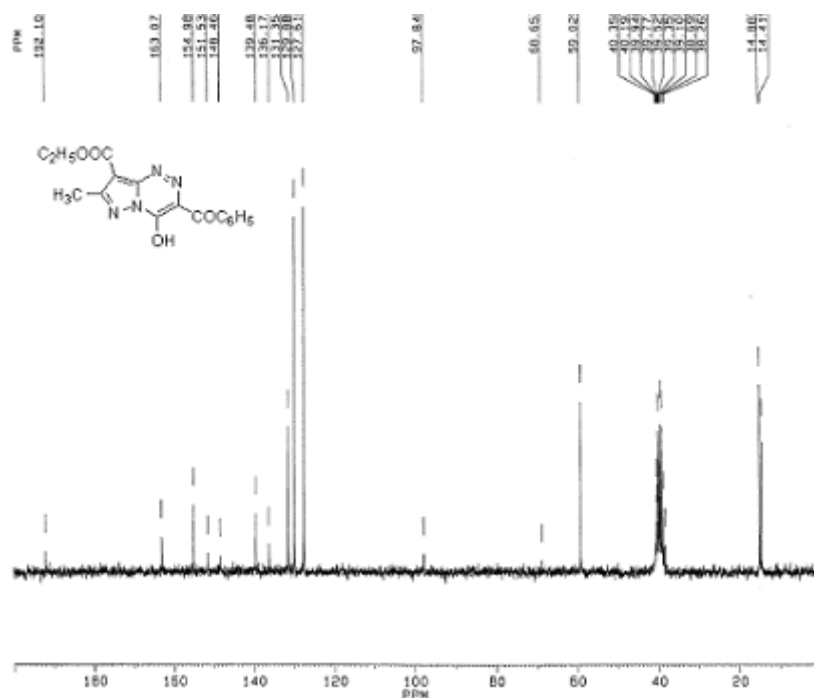


Fig. 99. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (**60**)

În cazul hidrazoniei (**14**) există două posibilități de ciclizare:

- prin reacția grupei -NH- pirazolice cu gruparea esterică a componentei de cuplare, cu formarea 3-cloro-8-etoxicarbonil-4-oxo-7-metil-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazinei (**61**)

- dehidroclorurare în prezența bazelor, cu formarea 1*H*-3,7-dietoxicarbonil-6-metil-pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazolului (**62**)

Prin încălzirea la reflux, în benzen, timp de 6 ore a hidrazoniei (**14**), aceasta rămâne, în mod surprinzător, netransformată (R_f nemodificat la CSS).

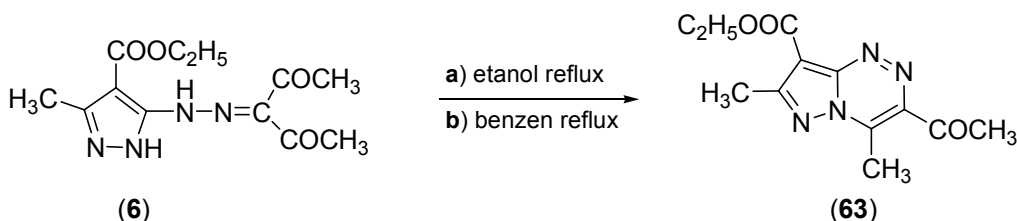
La refluxarea hidrazoniei (**14**) în benzen, în prezența trietilaminei, timp de 6 ore, se formează un compus cu R_f foarte apropiat de cel al materiei prime, ceea ce

a făcut practic imposibilă purificarea produsului prin cromatografie pe coloană. Am încercat îndepărtarea hidrazonei (14) nereacționate prin spălarea produsului brut cu HCl diluat, dar produsul a fost și el extras în faza apoasă acidă, probabil sub forma de clorhidrat.

La refluxarea hidrazonei (14) în etanol, în prezența de piridină, în raport molar Py:(14)=1:1,2, după 12 ore se constată (CSS) încă prezența materiei prime. De menționat că valorile Rf ale compușilor (14) și (62) sunt foarte apropiate și nu am reușit găsirea unui eluent care să realizeze separarea pe coloana cromatografică.

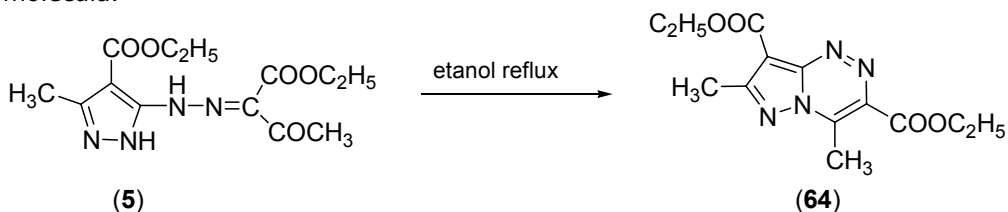
În cea de-a treia variantă am folosit tributilamina ca mediu de reacție și catalizator bazic pentru ciclizare, temperatura de reacție fiind de 100°C. În acest caz, materia primă a fost consumată complet, tributilamina a fost îndepărtată la vid, dar datorită volatilității scăzute a acesteia, purificarea produsului nu a fost completă, acesta mai având urme de tributilamină.

La reluarea reacției în benzen în prezență de dimetilaminopiridină în raport molar hidrazonă:DMAP=1:3, după 9 ore de reflux se formează un amestec. CSS evidențiază prezența a doi compuși diferiți de hidrazona supusă ciclizării și a catalizatorului (DMAP)care, nu poate fi separat prin cromatografie pe coloană.



Schema 89. Sinteza 3-acetil-8-etoxicarbonil-4-metil-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (63).

Încercarea de ciclizare a hidrazonei (6), s-a realizat prin refluxarea acesteia în etanol (variantea Ia) (schema 89), când se formează produs de reacție, evidențiat prin cromatografie în strat subțire, compusul hidrazonic se consumă în timp, dar reacția nu este totală nici la prelungirea duratei acesteia la 15h. Compusul (63) precipită la turnare în apă rece, se filtrează și se usucă, rezultând o pulbere de culoare galbenă, cu punct de topire 190-192°C mult diferit de al hidrazonei (6), cu maxime de absorbție în domeniul vizibil la λ_{\max} =240, 309 și 348. Spectrul IR al pirazolotriazinei (63) prezintă benzile caracteristice grupelor funcționale din moleculă.



Schema 90. Sinteza 3,8-dietoxicarbonil-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (64).

Hidrazona (5), ciclizează relativ ușor, prin refluxare în etanol 5h, obținându-se cu randament de 61,5% produsul (64), solid de culoare gălbuie, cu p.t.=132-

135°C, cu maxime de absorbție în domeniul vizibil la valori $\lambda_{\max} = 242; 304$ și 347nm și benzi caracteristice grupelor funcționale în spectrul IR. Spectrul de masă al produsului (**64**) confirmă structura sa prin valoarea picului molecular la **MS**, (m/z): 292.

II.6.3. Concluzii

Reacțiile de ciclizare ale hidrazonelor, sintetizate prin reacții de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu compuși cu grupe metilen activ, au condus în majoritatea cazurilor la pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazinele dorite, dar acestea nu decurg întotdeauna cantitativ, nici chiar la durate de reacție prelungite și în unele cazuri o parte din hidrazonul supus ciclizării se regăsește în final alături de produsul de ciclizare. Purificarea produsilor de ciclizare este în general dificilă datorită faptului că atât hidrazonul supus ciclizării cât și pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazinele rezultate prin ciclizare au în mare parte aceleași grupe funcționale în molecule, diferă foarte puțin din acest punct de vedere, ceea ce le conferă proprietăți fizice și chimice asemănătoare și puține diferențe care ar putea fi exploatate în scopul separării și purificării produsilor. Astfel, de multe ori, după cum s-a arătat, la cromatografierea în strat subțire a masei reacțiilor de ciclizare, folosind diverși eluenți, nu se evidențiază faptul că alături de produsul ciclizat se mai găsește și hidrazonă neciclizată, sau diferențele de *R_f* între hidrazonă și produsul său de ciclizare sunt foarte mici și nu permit separarea pe coloană cromatografică, sau aceasta necesită volume mari de solvenți.

Utilizarea catalizatorilor bazici, la ciclizarea hidrazonului (**14**), la pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazolul (**62**) a avut efect pozitiv asupra reacțiilor, dar a pus probleme de separare la finalul reacțiilor. Astfel, trietilamina, mai volatilă a fost îndepărtată ușor prin distilare sub vid, dar nu a fost suficient de activă ca și catalizator. Tributilamina a fost utilizată atât ca mediu de reacție cât și pentru efectul catalitic, s-a dovedit eficientă, dar având punct de fierbere ridicat este greu de îndepărtat prin distilare, iar spălările acide pentru îndepărtarea sub formă de clorhidrat nu au avut rezultate bune, deoarece soluțiile acide, chiar și diluate solubilizează și hidrazonul și produsul ciclizat. Deși s-au încercat multe variante de sinteză, pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazolul (**62**) nu a putut fi separat și purificat pentru a fi caracterizat.

Prin ciclizarea hidrazonelor sintetizate în cadrul cap. II.2. s-au obținut patru pirazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine, prezentate mai sus (**54**), (**60**), (**63**) și (**64**).

III. PARTE EXPERIMENTALĂ

III.1. Tehnici analitice

Solvenții: Reactivii utilizați au fost produși comerciali (Merk, Fluka), utilizați ca atare.

RMN: Spectrele de rezonanță magnetică (^1H -RMN și ^{13}C -RMN) s-au înregistrat la un spectrometru Bruker AC200 la 25°C în CDCl_3 , folosind ca referință TMS. Valorile deplasărilor chimice (δ) în spectrele ^1H -RMN se exprimă în ppm (pentru CDCl_3 $\delta=7,27\text{ppm}$), iar constantele de cuplare (J) se exprimă în Hz. Abrevierile utilizate pentru multiplitatea semnalelor sunt: s (singlet), d (dublet), t (triplet), c (cuartet) și m (multiplet).

IR: Spectrele IR s-au realizat pe un spectrofotometru FT-IR Jasco 410. Probele s-au preparat în pastilă de KBr.

SM: Spectrele de masă s-au realizat la un spectrometru Varian FINNIGAN MAT212 care operează la 54eV. Mostrele s-au introdus printr-o sondă încălzită la temperatură cuprinse în intervalul 30-280°C. Fragmentetele detectate se exprimă în m/e (intensitate relativă).

UV-VIS. Spectrele electronice au fost înregistrate cu spectrofotometru Jasco V-530.

Cromatografia în strat subțire : (TLC) s-a efectuat pe plăci de silicagel Merk 60F₂₅₄. Eluenții folosiți au fost amestecuri de solvenți : acetat de etil:benzen=1 :1(vol) sau metanol:benzen=7 :3.

Punctele de topire : Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Böetius PHMK (veb Analytic Dresden)

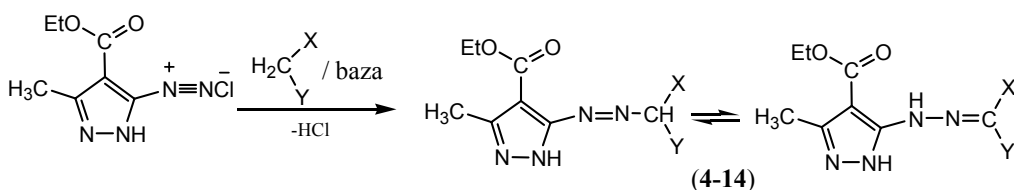
Diverse :

Evaporarea solvenților s-a realizat cu un evaporator Büchi R 110.

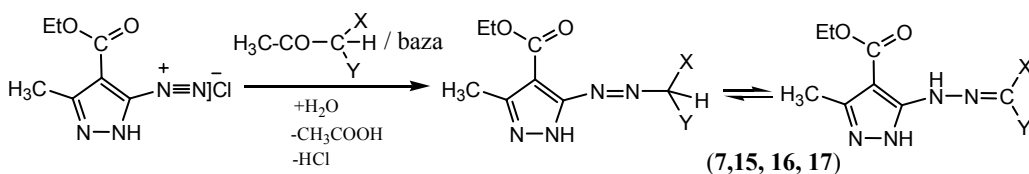
Evoluția reacțiilor s-a urmărit calitativ prin cromatografie în strat subțire pe plăcuțe de silicagel Merk 60F₂₅₄, de 0,22mm grosime. Detectarea compușilor s-a realizat prin expunerea plăcii la o lampă de UV ($\lambda=254\text{ nm}$) și au fost revelați cu vapori de I_2 sau cu revelator de Mostain (20g molibdat amonic tetrahidrat, 0,4g sulfat de ceriu și 400 ml acid sulfuric).

III.2. Reacția de cuplare a clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși cu grupe metilen activ

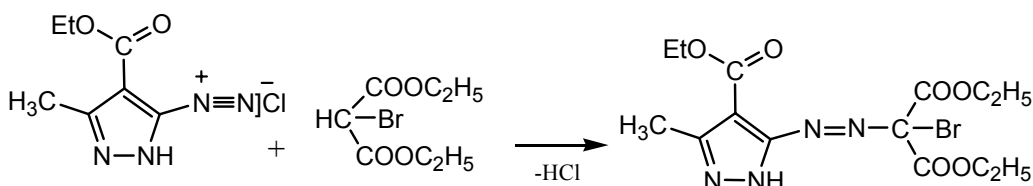
Prezentarea produșilor de cuplare a clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu compuși cu grupe metilen activ



X = -COOC₂H₅ Y = -COOC₂H₅ (**4**); X = -COOC₂H₅ Y = -COCH₃ (**5**); X = -COCH₃ Y = -COCH₃ (**6**); X = -COOC₂H₅ Y = -CN (**7**); X = -COOC₂H₅ Y = -C₆H₅ (**8**); X = -CN Y = -C₆H₅ (**9**); X = -COC₆H₅ Y = -COOC₂H₅ (**10**); X = -COC(CH₃)₃ Y = -COOC₂H₅ (**11**); X = -C₆H₅ Y = -COOH (**12**); X = -C₆H₅ Y = -COCH₃ (**13**); X = -CN Y = -COOH (**14**);



Schema 10. Reacția de cuplare a clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu compuși cu grupe metin activ, cu eliminare de grupe acetyl (Japp-Klingemann). X = -CN Y = -COOC₂H₅ (**7**); X = -C₆H₅ Y = -CN (**15**); X = -Cl Y = -COOC₂H₅ (**16**); X = -C₆H₅ Y = -COOC₂H₅ (**17**)



Mod de lucru general

Varianta I

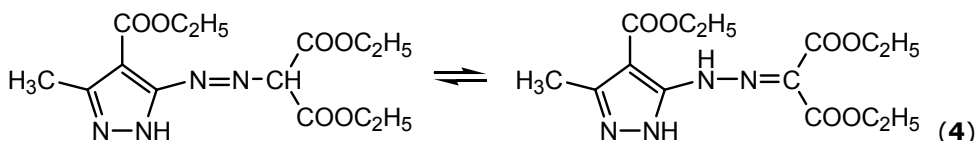
Se dizolvă 0,005 moli compus metilenic în 10ml etanol și soluția obținută se amestecă cu o soluție formată din 0,03moli (2,46g) CH₃COONa și 5ml H₂O. Soluția obținută se răcește pe baie de gheață și în aceasta se picură sub agitare soluția de sare de diazoniu proaspăt preparată. Pe măsura adăugării sării de diazoniu precipită produsul de cuplare. După adăugarea întregii cantități de soluție de sare de diazoniu, masa de reacție se menține sub agitare până nu se mai evidențiază prezența acesteia în mediul de reacție la testul cu acid H. Precipitatul se filtrează, se spală pe filtru și se usucă la temperatura camerei.

Varianta II

0.005 moli compus metilenic se dizolvă în 5 ml piridină, într-un pahar Berzelius de 50 ml prevăzut cu agitator magnetic. Se agită 5 min, se răcește la 0-5° C și se adaugă soluția de sare de diazoniu proaspăt preparată (0,005 moli), în picături timp de 15 min. Se menține 1-3 h sub agitare, până se constată absența sării de diazoniu prin verificare cu acid H.. Amestecul de reacție diluează cu 50 ml apă, se filtrează și se spală cu apă. Precipitatul obținut se suspendă în hexan, apoi se filtrează și se lasă la uscat la temperatura camerei.

Varianta III

Într-un pahar Berzelius de 200 ml prevăzut cu agitator magnetic se introduc 60 ml soluție NaOH 20%, 50 ml apă, 50 ml EtOH, 0.02 moli compus metilenic. Amestecul se răcește la 0-5° C, sub agitare și se adaugă în picături soluția de sare de diazoniu, proaspăt preparată (0,02 moli), timp de 15 min. Amestecul de reacție se menține sub agitare încă 1h. În final se verifică absența sării de diazoniu cu acid H. Dacă sarea de diazoniu a fost consumată, masa de reacție se neutralizează cu acid acetic și se aduce la pH= 5.5. Suspensia obținută se diluează cu 100 ml apă, se filtrează, se spală pe filtru cu apă și se usucă la temperatura camerei.

1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-dietilmalonat

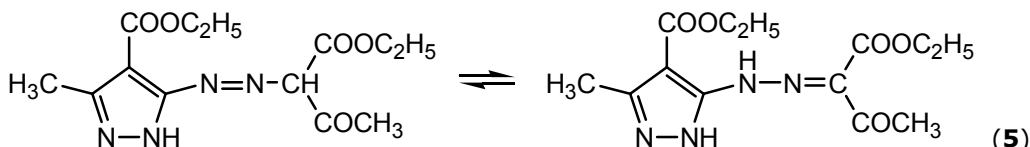
Pulbere de culoare porocalie; $\eta=70,5$ (varianta I); **p.t.**136-138°C

UV-VIS λ [nm] $\varepsilon \times 10^{-4}$: 211 (1,3), 238 (0,5), 287 (0,4), 352 (1,5)

I.R.446s, 481m, 572s, 600s, 681s, 700s, 730s, 745s, 784i, 805m, 880s, 924s, 1021i, 1056m, 1110i, 1130i, 1157i, 1201i, 1265i, 1283i, 1307i, 1346i, 1407i, 1451m, 1473i, 1533i, 1666i, 1686i, 1704i, 2837m, 2904m, 2935m, 2987i, 3060m, 3128m, 3194m, 3282m, 3355m, 3448m.

¹H-RMN(200MHz; CDCl₃): 13,3 (s, 1H, -N-H); 4,41-4,25(m, 6H, 5-C-COOCH₂-CH₃;-N=C(COOCH₂-CH₃)₂); 2,45(s, 3H, 3-C-CH₃); 1,42-1,28 (m, 9H, 5-C-COOCH₂-CH₃; -N=C(COOCH₂-CH₃)₂).

¹³C-RMN(50MHz; CDCl₃): 164,1(-N=C-COOCH₂CH₃); 163,5((-N=C-COOCH₂CH₃); 150,4(5-C); 145,8(3-C); 122,9(-NH-N=C<); 97,7(4-C); 61,7(-N=C-(COOCH₂-CH₃)₂); 61,7-N=C(COOCH₂-CH₃)₂); 60,4(4-C-COOCH₂-CH₃); 14,4(4-C-COOCH₂CH₃); 14,0(-N=C-(COOCH₂CH₃)₂); 12,1(3-C-CH₃).

1-H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-azo-acetilacetat de etil

Pulbere de culoare galbenă; $\eta= 75,5\%$ (varianta I); **p.t.**152-154° C

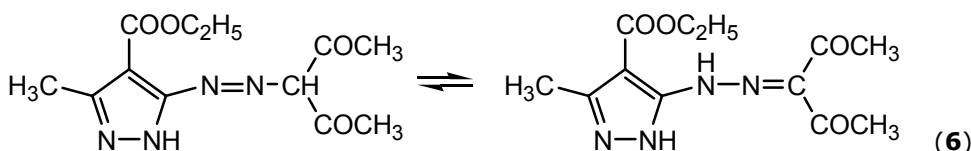
UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 209 (0,2), 237 (0,4), 333 (0,6)

I.R. 412s, 448s, 673s, 728s, 784s, 840s, 878s, 945m, 1017s, 1053i, 1071m, 1138i, 1175m, 1192i, 1244m, 1317i, 1371m, 1444s, 1476m, 1557i, 1606m, 1679i, 1714m, 2872s, 2904s, 2935s, 2984s, 3196m, 3261m, 3290m.

¹H-RMN (200MHz; DMSO-*d*₆): 10,86(s, 1H, N-H); 4,32(q, 4H, Pyr-COOCH₂CH₃, (-N=C-COOCH₂CH₃); 2,44(s, 3H, Pyr-CH₃); 2,25(s, 3H, -COCH₃); 1,41-1,32(m, 6H, Pyr-COOCH₂CH₃; -N=C-COOCH₂CH₃);

¹³C-RMN (50MHz; DMSO-*d*₆): 199,5(-CO-CH₃); 163,3(N=C-COOCH₂CH₃); 162,5(Pyr-COOCH₂CH₃); 150,4(5-C); 138,8(3-CO); 133,3(-NH-N=C<); 93,12(4-C); 61,2(-N=C-COOCH₂CH₃); 60,9(Pyr-COOCH₂CH₃); 14,5(Pyr-COOCH₂CH₃); 13,5(Pyr-CH₃).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-azo-acetilacetonă



Pulbere de culoare galbenă; $\eta=60,5\%$; (varianta I); **p.t.**140-142° C;

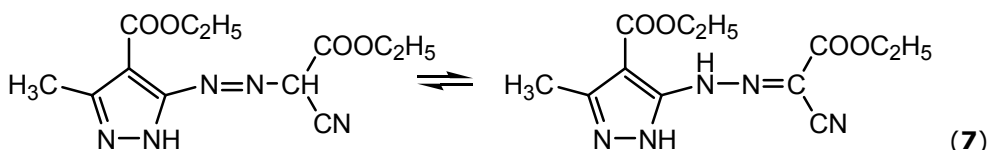
UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 207(-), 238 (2,6), 334(1,4)

I.R. 418s, 448s, 517s, 596s, 663s, 735s, 782m, 849s, 877s, 897s, 943m, 1023s, 1039s, 1069m, 1127i, 1159m, 1186i, 1241m, 1317i, 1357m, 1369m, 1445m, 1461s, 1474m, 1557i, 1603m, 1669i, 1692i, 2971s, 2872s, 2940s, 2982s, 3191m, 3295i, 3427s.

¹H-RMN (200MHz; DMSO-*d*₆): 4,27(q, 2H, J=6,9Hz, -COOCH₂CH₃); 2,40(s, 3H, -COCH₃); 2,35(s, 3H, -COCH₃); 2,13(3-C-CH₃); 1,29(t, 3H, J=6,9Hz, -COOCH₂CH₃).

¹³C-RMN (50MHz; DMSO-*d*₆): 197,1(2C, -COCH₃); 162,2 (-COOCH₂CH₃); 149,5(5-C); 138,9(3-C); 138,1 (-NH-N=C-); 92,6(4-C); 59,2(-COOCH₂CH₃); 26,6 (-CO-CH₃); 24,4(-CO-CH₃); 14,5(-COOCH₂CH₃); 13,5(3-C-CH₃)

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-azo-cianacetatde etil



Pulbere de culoare galbenă; $\eta=68,2\%$; (varianta I); **p.t.**121-123° C (din cianacetat de etil)

Pulbere de culoare galbenă; $\eta=74,8\%$; (varianta I); **p.t.** 122-124° C (din acetil-cianacetat de etil)

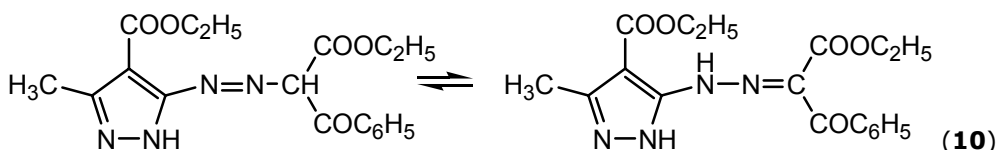
UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 212(1,4), 238 (-), 288(-), 351(2,0)

I.R. 435s, 556s, 625s, 650s, 763s, 825s, 847s, 871s, 900s, 1013m, 1054m, 1101i, 1145i, 1165i, 1233m, 1294i, 1309i, 1373m, 1403m, 1455m, 1538i, 1555i, 1601s, 1715i, 2847m, 2931m, 2989m, 3077s, 3135s, 3153s, 3208s, 3285m, 3363s, 3504s.

¹H-RMN(200MHz; CDCl₃): 13,1 (s, 1H, -N-H); 10,92(s, 1H, 5-C-NH); 4,37-4,22(m, 4H, 4-C-COOCH₂-CH₃; -N=C-COOCH₂-CH₃); 2,42(s, 3H, -3-C-CH₃); 1,37-1,28(m, 6H, 4-C-COOCH₂-CH₃; -N=C-COOCH₂-CH₃).

¹³C-RMN(50MHz; CDCl₃): 163,6 (4-C-COOCH₂CH₃); 159,9 (-N=C-COOCH₂-CH₃); 149,7(5-C); 144,3 (3-C); 110,1(-CN); 107,8(-NH-N=C<); 97,9(4-C); 61,8(4-C-COOCH₂-CH₃); 60,3(-N=C-COOCH₂-CH₃); 14,1(4-C-COOCH₂-CH₃; -N=C-COOCH₂-CH₃); 11,1(C-CH₃).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono-benzoilacetat de etil



Pulbere de culoare alb-gălbui; $\eta=62,2\%$; (varianta I); p.t.128-130° C

UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 203 (2,5), 230 (1,4), 333 (1,3)

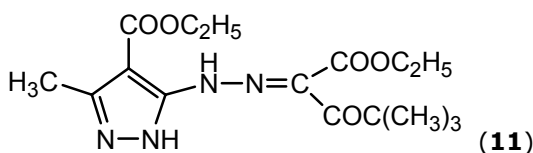
I.R. 408s, 676s, 695s, 713s, 759s, 785s, 841s, 911s, 949m, 1024s, 1073s, 1115i, 1137m, 1181m, 1203m, 1239m, 1323i, 1372m, 1394s, 1446s, 1474s, 1558i, 1604m, 1675i, 1720i, 2904s, 2935s, 2983s, 3191s, 3264m.

¹H-RMN(200MHz; CDCl₃): 13,1 (s, 1H, -N-H); 10,2(s, 1H, 5-C-NH); 4,34-4,22(m, 4H, 4-C-COOCH₂-CH₃; -N=C-COOCH₂-CH₃); 2,24 (s, 3H, -3-C-CH₃); 1,31-1,28(m, 6H, 4-C-COOCH₂-CH₃; -N=C-COOCH₂-CH₃).

¹³C-RMN(50MHz; CDCl₃): 162,8 (4-C-COOCH₂CH₃); 151,7-N=C-COOCH₂-CH₃); 140,6(5-C); 138,9 (3-C); 125,7(3';5'C);128,74(4'C); 125,28(1'C); 93,4(4-C); 61,49(4-C-COOCH₂-CH₃);

14,08(4-C-COOCH₂-CH₃; 13,9(3-C-CH₃); 110,35(CN); 96,13(4-C); 60,65(4C-COOCH₂-CH₃); 14,51(4-C-COOCH₂-CH₃);12,85(3C-CH₃).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono-pivaloilacetat de etil

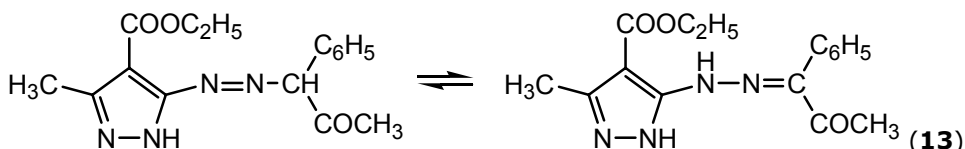


Pulbere alb-gălbui; $\eta=59\%$; p.t.102-104° C

I.R. 785m, 1055s, 1109m, 1130i, 1157i, 1201i, 1264m, 1307i, 1346s 1380m, 1406m, 1451s, 1472s, 1532i, 1666i, 1686i, 2785s, 2834s, 2987s, 3059s, 3194s, 3284s, 3449s

UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 210 (0,9); 236(1,1); 332(1,2).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono-fenil-acetona



Pulbere galben-portocalie; $\eta= 63,7\%$ (varianta II); p.t.= 145-147 °C.

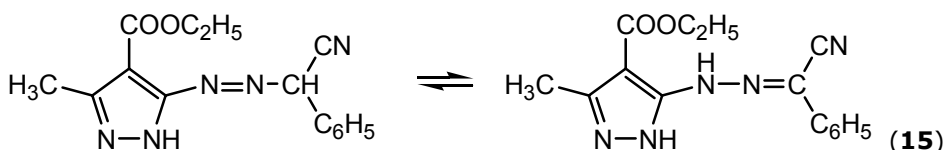
I.R. 656s, 780s, 944m, 1063m, 1189i, 1237m, 1321m, 1563i, 1580i, 1609i, 1671i, 1707m, 1889s, 2867s, 2904m, 2932m, 2980m, 3090m, 3186m, 3313i.

¹H-RMN: 1,31(t, 3H, -COOCH₂-CH₃); 2,36 (s, 3H, -3-C-CH₃); 1,87(s; -CO-CH₃); 4,37 (q; -COOCH₂-CH₃); 11,24(s, 2H, NH).

¹³C-RMN: 162,9 (4-C-COOCH₂CH₃); 149-N=C; 142,36(5-C); 139,9 (3-C); 90,18(4-C); 59,32(4-C-COOCH₂-CH₃); 5,2 (CO-CH₃); 14,51(4-C-COOCH₂-CH₃); 12,92(3C-CH₃).

MS, (m/z): (M⁺ = 314).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-azo-fenilacetonitril



Pulbere de culoare gălbuie; $\eta = 78,5\%$; (varianta); p.t. 195-197 °C

I.R. 519i, 763i, 876m, 1020m, 1100i, 1190i, 1226m, 1282i, 1319s, 1374m, 1552i, 1593m, 1711i, 1810s, 1968s, 2025s, 2209m, 2855m, 2925m, 2978m, 3082m, 3308i, 3404s.

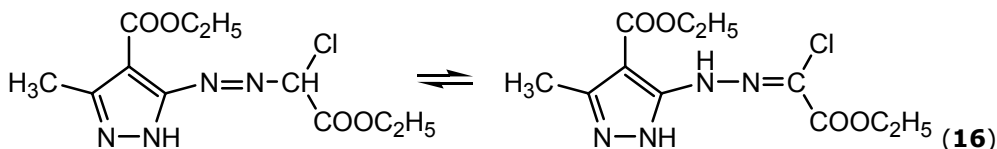
UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 213(1,5); 239 (1,6); 350 (1,7)

¹H-RMN(200MHz; CDCl₃): 10,35 (s, 2H, -N-H); 7,57(m, 6H, Ph) 4,26(q, 4-C-COOCH₂-CH₃);

4,39(q, 4-C-COOCH₂-CH₃); 2,34 (s, 3H, -3C-CH₃); 1,43(t, 3H, 4-C-COOCH₂-CH₃; -N=C-COOCH₂-CH₃).

¹³C-RMN(50MHz; CDCl₃): 164 (4C-COOCH₂CH₃); 142,2(3-C); 146,46(5-C); 131,24(C-CN);

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono-cloroacetat de etil



Pulbere de culoare galbenă; $\eta = 72,3\%$ (varianta I); p.t. 187-189° C

MS: M=302

UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 210 (1,3), 237 (-), 333 (0,8)

I.R. 487s, 513s, 582s, 656s, 739s, 752s, 787s, 806s, 867s, 1022m, 1069m, 1137i, 1157i, 1281i, 1298i, 1344m, 1370m, 1389m, 1419m, 1454m, 1476m, 1548i, 1572m, 1674i, 1713i, 1730m, 2857m, 2919m, 2987m, 3022s, 3076s, 3137s, 3194s, 3284m, 3372s, 3510s.

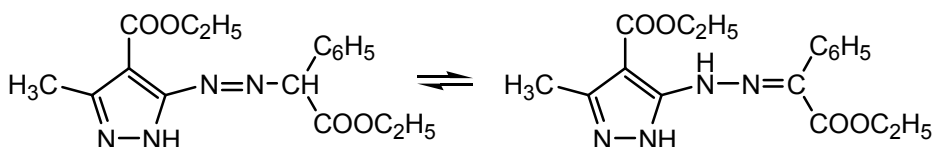
¹H-RMN(200MHz; CDCl₃): 12,82 (s, 1H, -N-H); 9,93(s, 1H, 5-C-NH); 4,39(q, -N=C-COOCH₂-CH₃); 4,26(q, 4-C-COOCH₂-CH₃); 2,4 (s, 3H, -3-C-CH₃); 1,41-1,29(m, 6H, 4-C-COOCH₂-CH₃; -N=C-COOCH₂-CH₃).

¹³C-RMN(50MHz; DMSO): 164,0(4-C-COOEt); 158,77(N=C-COOEt); 150,6(5-C); 144(3-C);

117(4-C); 62,5(N=C-COO-CH₂-CH₃); 59,94 (4-C-COO-CH₂CH₃); 14,14(4-C-COOCH₂CH₃);

14,05(COO-CH₂-CH₃).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-hidrazono-fenil acetat de etil (16a)



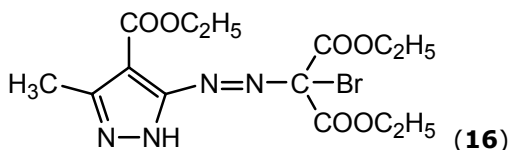
Pulbere galbenă; $\eta=61\%$; (varianta II); p.t.146-148 °C

I.R. 656s, 702m, 732s, 786m, 919s, 966s, 1022m, 1059m, 1077m, 1147m, 1215m, 1247m, 1281m, 1305i, 1331i, 1371i, 1392m, 1444m, 1551i, 161i, 1643i, 1680i, 1705i, 1733i, 2859m, 2933m, 2977m, 3346m, 3272m.

¹H-RMN(200MHz; CDCl₃): 1,01-1,38 (m, 6H,4C-COOCH₂-CH₃,-N=C-COOCH₂-CH₃); 2,52 (s, 3H, -3-C-CH₃); 3,96(2H;q; COOCH₂CH₃); 4,25(2H;q; COOCH₂CH₃); 7,36-7,55(m, 3H in Ph); 8,04-8,06(2H; in Ph); 9,53 1H; NH).

¹³C-RMN(50MHz; CDCl₃): 155,02 (-N=C-); 161,6 (N=C-COOC₂H₅);163,6 (4C-COOCH₂CH₃); 155(5-C); 144,58(3C); 128-132 (Ph); 60,67(N=C-COO-CH₂-CH₃); 59,27(4-C-COO-CH₂CH₃); 14,42(-COOCH₂CH₃);14,18(N=C-COO-CH₂-CH₃).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-azo-dietil-bromo-malonat

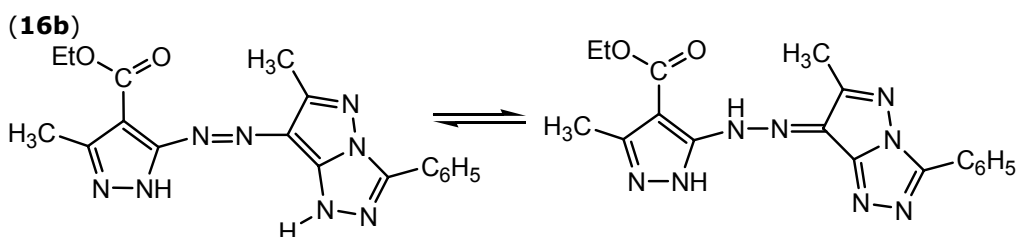


Pulbere de culoare maro roșcat; $\eta=28,4\%$; (varianta II); p.t.160-163° C

UV-VIS λ [nm] $\epsilon \times 10^{-4}$: 211 (2,5), 237 (-), 287 (-), 354 (1,2)

I.R. 480s, 585s, 655s, 749s, 786m, 860s, 1020m, 1060m, 1112m, 1136i, 1157i, 1278i, 1346s, 1369m, 1389m, 1418s, 1453m, 1474s, 1546i, 1671i, 1710i, 1755m, 2855s, 2914s, 2986m, 3072s, 3135s, 3263s, 3368s, 3507s.

RMN: amestec de compuși



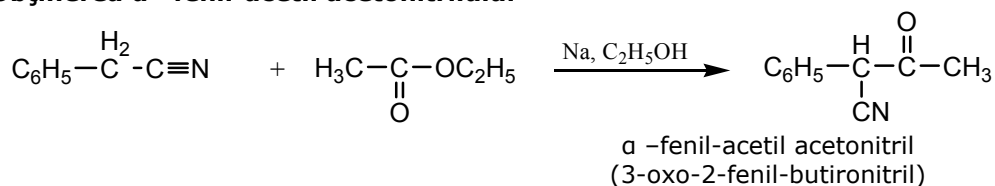
Pulbere gălbuie; $\eta=92\%$; (varianta I); p.t.220-221 °C

¹H-RMN(200MHz; CDCl₃):1,31(t,3H,COOCH₂-CH₃); 1,92 (s, 3H, -3-C-CH₃); 4,28 (2H,q,COOCH₂-CH₃); 7,39-7,59(m,3H, Ph); 8,32-8,43(2H, in Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz; CDCl_3): 128,7(3''-C și 5''-C); 128,85(4''-C); 128,5 (2''-C); 147,9(3-C); 157,12(5-C); 165,13 (-COOCH₂CH₃).

III.3. Sintezele compușilor metilenici utilizați ca și componente de cuplare

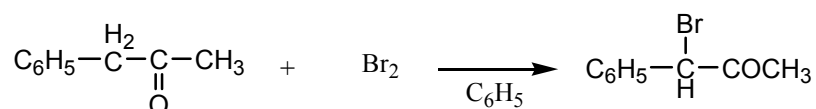
Obținerea α -fenil-acetil acetionitrilului



Într-un balon cu trei găuri prevăzut cu agitator mecanic, refrigerent, tub de clorură de calciu se introduc 55 ml EtOH, apoi 4.26 g sodiu metallic în bucați mici. După dizolvarea sodiului, la soluția de etoxid de sodiu, se adaugă repede, la reflux, sub agitare un amestec format din 0.15 moli fenilacetionitril (18 g) și 0.23 moli acetat de etil (20.3 g, 23,22 ml, $d = 0.9 \text{ g/cm}^3$). Se refluxează 2h sub agitare. Amestecul de reacție se lasă la răcit peste noapte.

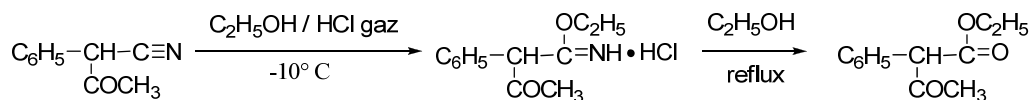
A doua zi sarea de sodiu a fenil-acetil-acetionitrilului se răcește la -10°C și se agită timp de 2 h, după care se filtrază, se spală pe filtru cu 4 x 20 ml eter etilic. Precipitatul se dizolvă în 100 ml apă, se răcește la 0°C și se acidulează lent cu 7 ml AcOH. Precipitatul obținut se filtrează, se spală cu 4 x 20 ml apă, și se lasă la uscat la temperatura camerei. Se obține 12,3 g produs de culoare albă. ; $\eta=54\%$.

Obținerea 1-brom-1-fenil-acetonei.



Într-un balon cu trei găuri, prevăzut cu agitator mecanic, pâlnie de picurare, și sistem de absorbție a gazelor se introduc 100 ml benzen și 18.5 ml fenilacetone. Se pornește agitare și se picura prin pâlnie timp de 1 h, 7.21 ml brom. După adăugarea bromului se îndepartează acidul bromhidric format timp de 2-3 h prin barbotare de aer uscat. Soluția obținută de culoare galben deschis (lacrimogenă) se pune la rotavapor pentru îndepartarea benzenului. După îndepartarea benzenului se obține un lichid de culoare verzui-negru, care se folosește ca atare.

Obținerea esterului etilic al acidului 2-fenil-3-oxobutiric



Intr-un balon cu trei gâturi prevăzut cu agitator mecanic, tub de barbotare al acidului clorhidric gazos și tub cu CaCl_2 conectat printr-un furtun la un vas de absorbția gazelor, se introduc 30g 2-fenil-2-acetil-acetonitril, 80 ml EtOH, se încălzește pentru dizolvare și amestecul se răcește la -10°C . Acidul clorhidric se generează într-un alt balon în care se introduc 58,5 g NaCl, umezită cu 20 ml HCl concentrat, prevăzut cu o pâlnie de picurare din care se picură 55 ml H_2SO_4 concentrat. Se încălzește balonul de generare al HCl și acidul sulfuric se adaugă în picături în timp de două ore. HCl format se barbotează în balonul de reacție până la saturarea masei de reacție care se menține 6 ore sub agitare, după care se lasă peste noapte la temperatura camerei. Masa de reacție se neutralizează prin turnare în fir subțire într-o soluție preparată din 38g Na_2CO_3 , 200 ml apă, și 200 g gheață. După topirea gheții soluția iminoeterică se extrage cu 4x 100 ml eter etilic, extractul eteric se spală cu 4x 50 ml NaCl. Extractele finale se reunesc într-un vas la rece.

Într-un pahar se prepară o soluție din 10,2 ml H_2SO_4 concentrat, 132 ml apă, și 282 g gheață mărunțită foarte fin. Amestecul se agită până când pe pereții paharului se depune gheață. Jumătate din această soluție se adaugă soluției de iminoester în pâlnie de separare, se agită exact 15 secunde și se extrage (se obține strat eteric 1 și soluție acidă 1). Soluția de acid care a rămas se adaugă în două porțiuni la soluția eterică, se agită de fiecare dată 15 secunde și se extrage (se obține strat eteric 2 și soluție acidă 2). Soluția acidă 1 a sulfatului iminoesterului se încălzește 1.5 h la 50°C pentru hidroliza la ester. În timpul încălzirii se separă două straturi. Această soluție se amestecă cu soluția eterică 1 de la extracție. Se mai face extracție cu 2x24 ml eter etilic (se obține stratul eteric 3 și soluție acidă 3). Soluția eterică 3 se spală cu o soluție formată din 19 ml apă și soluția acidă 2 care a rămas de la extracție. Soluția acidă se încălzește la $80-90^\circ \text{C}$ timp de 45 min. Extractele eterice se reunesc, se spală cu o soluție formată din: 50 g soluție NaCO_3 5%, 50 ml apă, se anhidriază cu 4 g Na_2SO_4 , și se distilă eterul.

După distilarea eterului se face fracționare la vid: se colectează fracțiunea cu p_f de $152-157^\circ \text{C}$ la 17 mmHg.

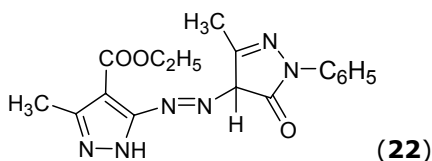
III.4. Reacții de cuplare ale clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu 5-pirazolone-3-substituite și -1,3-disubstituite

Mod de lucru general

La o soluție de 0,02 moli cuplantă în 40 ml etanol și 0,0062 moli NaOH și 0,02 moli CH₃COONa în 40 ml apă se adaugă în picături, sub agitare, la 0-5°C, soluția sării de diazoniu proaspăt preparată din 0,02 moli clorhidrat de 1H-3-metil-4-etoxi-carbonil-5-aminopirazol. Suspensia colorată formată se lasă la perfectat timp de o jumătate de oră. Suspensia colorată formată s-a diluat cu apă și s-a acidulat cu acid clorhidric până la pH = 1 – 1,5. După filtrare și uscare, produsele a căror puritate nu a fost corespunzătoare au fost recristalizate din alcool etilic absolut. Evoluția cuplării s-a controlat cu soluție alcalină de acid "H" prin metoda în aureolă.

Caracterizarea produșilor sintetizați

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-fenil-3-metil-5-pirazolona



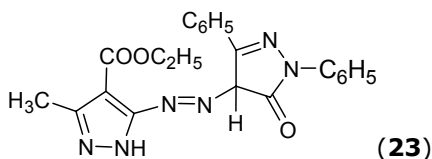
Pulbere galbenă; **p.t.** = 288-289°C; η = 87%

ESI-MS (M/z): 354(M)

UV-VIZ λ max[nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 209 (2,27), 246 (2,82), 379 (2,3)

IR (KBr): 472s, 635s, 691s, 740m, 771m, 834m, 864s, 886s, 999m, 1036m, 1105m, 1163m, 1216i, 1289i, 1388m, 1441m, 1547i, 1684i, 1717i, 1957s, 2842m, 2871m, 2935m, 2981m, 3059m, 3133m, 3195m, 3340m, 3554s.

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1,3-difenil-5-pirazolona



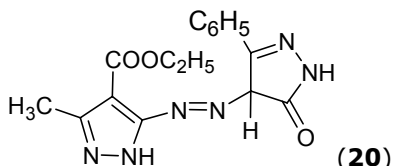
Pulbere portocalie; **p.t.** = 258-259°C; η = 96%

ESI-MS (M/z); 417 (M+1)

UV-VIZ λ max[nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 209 (2,99) ; 271(2,23) ; 401(1,7)

IR (KBr): 489s, 578s, 631s, 651s, 666m, 686m, 714s, 761m, 786m, 914s, 958i, 1002s, 1053m, 1112m, 1141i, 1172i, 1243m, 1281m, 1339i, 1361s, 1387m, 1415s, 1449m, 1494i, 1522m, 154i, 1598m, 1661i, 1714s, 1945s, 2835s, 2903s, 29412s, 2979s, 3063s, 3137s, 3253m.

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-3-fenil-5-pirazolona

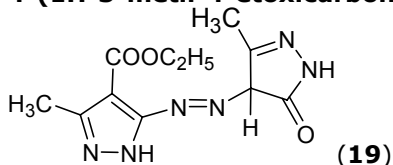


Pulbere portocalie; **p.t.**=230-240°C (transf ace) 291-293°C; η = 80%

UV-VIZ λ max[nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 209 (1,91), 222 (1,88), 377 (1,59)

IR (KBr): 492s; 621s; 657s; 691s; 755m; 887s; 947m; 1027s; 1060s; 1075s; 1102m; 1143m; 1164s; 1216i; 1277i; 1371s; 1449s; 1493m; 1537i; 1591s; 1667i; 1690m; 1725m; 3068s; 3190s; 3430s.

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-3-metil-5-pirazolona



Pulbere galbenă, **p.t.**=294-298°C; η = 79%

ESI-MS (M/z): 279(M+1) (1,5torr); 278(M) (1,6torr)

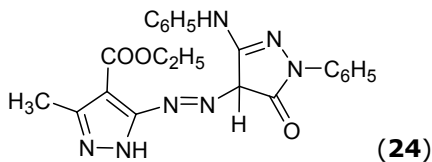
UV-VIZ λ max[nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 216(1,01) ; 350(11,3) ; 401(1,08)

IR (KBr): 442s, 546s, 587m, 605s, 687m, 709m, 759i, 779m, 832m, 862m, 885m, 973m, 1019m, 1042m, 1103i, 1153i, 1205i, 1280i, 1370m, 1438m, 1544i, 1588m, 1671i, 1714i, 1932s, 1963s, 2904m, 2935m, 2986m, 3080m, 3187m.

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200MHz): 4,30 (q, 2H, $J=7,0$ Hz, -O-CH₂CH₃); 2,43 (s, 3H, 3-C-CH₃), 2,14 (s, 3H, 5-C-CH₃); 1,35(t, 3H, $J=7,0$ Hz, -O-CH₂CH₃);

¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 50MHz): 162,7(C=O); 159,9(2'-C); 149,8(5-C); 146,7(3-C); 145,1(1'-C); 130,0(1'-C); 97,6(4-C); 59,6(-O-CH₂CH₃); 14,2 (-O-CH₂CH₃); 11,7(-O-CH₂CH₃); 11,4(5'-C-CH₃)

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-fenil-3-fenilamino-5-pirazolona



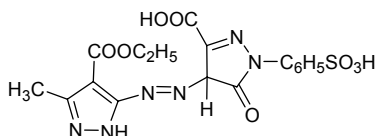
Pulbere roșu-brună; η = 79%; **p.t.**= 290-294°C;

ESI-MS (M/z): 431(M)

UV-VIZ λ max[nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 210 (1,44), 242 (1,3), 271 (1,56), 382 (1,44)

IR (KBr): 472s, 635s, 691s, 740m, 771m, 834m, 864s, 886s, 999m, 1036m, 1105m, 1163m, 1216i, 1289i, 1388m, 1441m, 1547i, 1684i, 1717i, 1957s, 2842m, 2871m, 2935m, 2981m, 3059m, 3133m, 3195m, 3340m, 3554s.

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-1-(4-sulfopenil)-3-carboxi-5-pirazolona



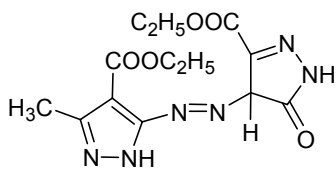
Pulbere roșie; $\eta = 93\%$; **p.t.** $>340^{\circ}\text{C}$

UV-VIZ $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}]$ ($\epsilon \times 10^{-4}$): 210(0,74); 262(0,96); 406(0,78)

IR (KBr): 568m, 634m, 685m, 739i, 778i, 838m, 921m, 1006i, 1038i, 1063m, 1130i, 1197i, 1275m, 1309m, 1348i, 1386m, 1410m, 1444m, 1500i, 1548i, 1625i, 1692i, 1913s, 2835s, 2901m, 2987m, 3065m, 3110m, 3196i, 3440.

δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 7,97 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$, 2'' -H, 6'' -H); 7,72 (d, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$, 3'' -H, 5''-H), 4,28 (q, 2H, $J=6.5\text{Hz}$, -CH₂CH₃); 2,42 (s, 3H, -CH₃); 1,29 (t, 3H, $J=6,5\text{Hz}$, -CH₂CH₃).

4-(1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il)-azo-1H-3-etoxicarbonil-5-pirazolona



Pulbere galbenă. **p.t.** = $221-224^{\circ}\text{C}$; $\eta = 94,5\%$

UV-VIZ $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}]$ ($\epsilon \times 10^{-4}$): 210 (1,37), 241 (0,62), 422 (1,56)

IR (KBr): 472s. 635s, 691s, 741m, 771m, 834s, 863s, 886s, 998m, 1036s, 1105m, 1163m, 1216m, 1289m, 1388s, 1441m, 1501m, 1547i, 1684i, 1717i, 2794m, 2842m, 2871m, 2932m, 2981s, 3067m, 3133m, 3195m, 3340s, 3554s.

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO- d_6 , 400MHz): 14,08 (s, 1H, 1-N-H); 12,66(s, 1H, 4'-NH), 4,34-4,29 (m, 4H, 4 C-COOCH₂CH₃, 5'-C-COOCH₂CH₃); 2,46(s, 3H-CH₃); 1,37-1,30 (m, 6H, 4C-COOCH₂CH₃)

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} (DMSO- d_6 , 100MHz): 162,6 (5-C-C=O); 159,3(5'-C-C=O); 149,4 (5-C) 144,9 (3-C); 138,3(5'-C); 126,8(2'-C); 98,6(4-C); 98,5(1'-C); 60,8(-O-CH₂CH₃); 60,1(-O-CH₂CH₃); 14,2 (-O-CH₂CH₃); 14,0(-O-CH₂CH₃); 11,2(-CH₃).

III.5. Compuși 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-fenolici

Mod de lucru general

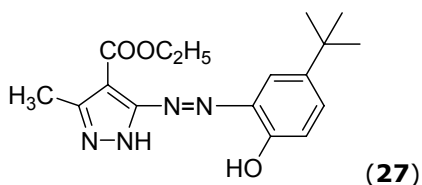
Varianta I

La o soluție de 5mmoli de fenol în 5mL etanol și 18ml sol. NaOH 5% se picătură cu agitare, la 0-5°C, soluția sării de diazoniu. Soluția(suspensia) colorată formată (pH=10-11) se menține jumătate de oră la temperatura camerei, se diluează cu 10mL apă și se aduce la pH = 1 cu HCl 15%, iar suspensia formată se filtrează. Producții de cuplare au fost purificați prin recristalizare.

Varianta II

La o soluție de 5mmoli de fenol în 10mL acetonă sau 10 mL izopropanol și 3 ml piridină, se picătură cu agitare, la 0-5°C, soluția sării de diazoniu. Soluția colorată formată se menține jumătate de oră la temperatura camerei, se diluează cu 10mL apă, se aduce la pH = 1 cu HCl 15% și se filtrează sau se extrage cu 3x10mL cloroform. Soluția cloroformică se spală succesiv cu 2x5 mL HCl 2M, 5 mL apă, se anhidriază cu Na₂SO₄, apoi se distilă la sec. Producții au fost purificați prin recristalizare.

1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-1(2-hidroxi-5-tertbutilbenzen)



Culoare verde-cachi ; (varianta I) η=60%

p.t.187-190°C

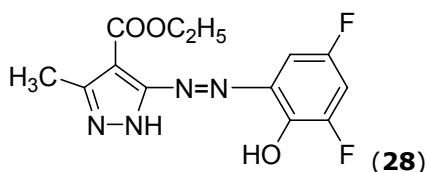
UV-VIZ λ max [nm] (ε x10⁻⁴): 403(7,29)

IR (KBr): 409s, 489s, 625m, 789m 808m,825m, 895s, 958s, 1012s,1072s,1107i,1185m,1212m,1278m,1295m,1366s,1410s,1454m,1514i,1557s, 1589m,1619s1713i, 1913s, 2867m, 2902m, 2964i, 3074m, 3126m, 3195m

UV-VIS λ max [nm] (ε x10⁻⁴): 403(7.29)

δ_H (CDCl₃, 200MHz): 12.93 (bs, 1H, >NH); 12.86 (bs, 1H, -OH); 7.75 (s, 1H, 6'-H); 7.41 (dd, 1H, J_{4'-H, 3'-H}=8.7Hz, J_{4'-H, 6'-H}=1.8Hz, 4'-H); 6.97 (d, 1H, J_{3'-H, 4'-H}=8.7Hz, 3'-H); 4.41 (q, 2H, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃); 2.54 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.41 (t, 3H, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃); 1.28 (s, 9H, -C(CH₃)₃).

¹³C-RMN(50MHz; DMSO): 163.1 (>C=O); 156.0 (2'-C); 151.0 (2'-C); 142.9 (5-C); 137.9 (5'-C); 137.8 (3-C); 132.3 (6'-C); 129.8 (4'-C); 118.3 (3'-C); 107.7 (4-C); 107.5 (1'-C), 60.8 (-O-CH₂CH₃); 34.0 (-C(CH₃)₃); 31.2 (-C(CH₃)₃); 14.4 (3-C-CH₃); 12.5 (-O-CH₂CH₃).



1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-azo-1-(2-hidroxi-3,5-diflorobenzen)

Culoare portocalie; (varianta I); η=29%

P.T. 250°C (232-235°C se reduce masa și se modifică structura)

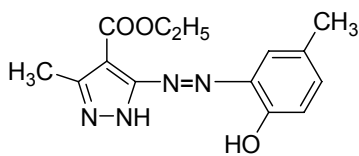
UV-VIS λ max [nm] (ε x10⁻⁴): 513 (5.56); 395.5(5.16)

IR (KBr): 418s, 445s,512s, 568s, 594s, 657s, 694s, 742m, 793i, 835s, 861m, 902s, 992m, 1014s, 1073m, 1110m, 1135i, 1165s, 1195s, 1264m, 1293i, 1351s, 1368s, 1402s, 1424m, 1448s, 1517i, 1576s, 1637s, 1711i, 2873s, 2910s, 2941s, 1992s, 3079s, 3124s, 3216m.

¹H-RMN δ_H (CDCl₃, 200MHz): 13.62 (bs, 1H, >NH); 12.52 (bs, 1H, -OH); 7.49 (bs, 1H, 6'-H); 7.19 (td, 1H, ³J_{F,H}=8,0Hz, ³J_{4'-H, 6'-H}=2.9Hz; 4'-H); 4.34 (q, 2H, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃); 2.54 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.31 (t, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃)

¹³C-RMN (50MHz; DMSO): 162.5 (>C=O); 153.6 (dd, ¹J_{5'-F, 5'-C}=238.5Hz, ³J_{3'-F, 5'-C}=12.9Hz, 5'-C); 151.2 (dd, ¹J_{3'-F, 3'-C}=244.5Hz, ³J_{5'-F, 3'-C}=12.9Hz, 3'-C); 146.8 (5-C); 137.3 (3-C); 139.2 (dd, ²J_{3'-F, 2'-C}=58.5Hz, ⁴J_{5'-F, 2'-C}=4.0Hz, 2'-C); 108.9 (d, J_{5'-F, 6'-C}=22.5Hz, 6'-C); 108.1 (d, J_{3'-F, 4'-C}=J_{5'-F, 4'-C}=22.5Hz, 4'-C); 106.0-106.4 (m, 1'-C); 107.2 (4-C); 60.1 (-O-CH₂CH₃); 14.0 (3-C-CH₃); 11.6 (-O-CH₂CH₃).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazolil-5-azo-1-{2hidroxi,-5-metilbenzen}



(29)

Pulbere porocalie; (varianta I); η =50%; p.t.193-195°C

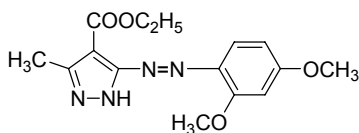
IR (KBr): 692s, 760s, 785m, 806m, 870s, 901s, 961s, 1027s, 1068s, 1105i, 1154m, 1204m, 1269i, 1287i, 1308s, 1347s, 1375s, 1409m, 1441m, 1507i, 1582m, 1620s, 1715i, 1857s, 1913s, 2860s, 2953s, 2979m, 3079s, 3136m, 3222i.

UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 406,5(6.55)

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200MHz): 12.66 (bs, 1H, >NH); 6.70 (s, 1H, 6'-H), 7,21 (d, 1H, J=8.5Hz, 4'-H); 6.91 (d, 1H, J=8,5Hz, 3' -H); 4,31 (q, 2H, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃); 2.51 (s, 3H, 5'-C-CH₃); 2.34 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃).

¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 100MHz): 162.6 (>C=O); 150.6 (2'-C); 146.8 (5-C); 137.7 (3-C); 134.9 (6'-C); 130.7 (4'-C); 128.7 (5'-C); 118.0 (3'-C); 106.9 (4-C), 101.1 (1'-C); 59.9 (-O-CH₂CH₃); 19.9 (5'-C-CH₃); 14,2 (3-C-CH₃); 12.0 (-O-CH₂CH₃).

1H-4-etoxicarbonil- 3-metil-pirazol-5-il-azo-1-{2,4-dimetoxibenzen}



(30)

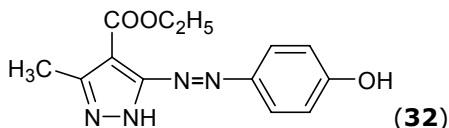
Culoare maro; η =72%; p.t.162-165°C

IR (KBr): 698s, 723s, 788s, 831s, 910s, 942ss, 999m, 1018i, 1065m, 1105i, 1129i, 1170m, 1214i, 1251i, 1280i, 1339s, 1399s, 1437m, 1457m, 1472m, 1497i, 1551m, 1597i, 1704i, 1907s, 2840s, 2928s, 2985s, 3065s, 3194s, 3512s.

UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 401(3.17); 386 (3.74)

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200MHz): 7.66 (d, 1H, J_{6'-H, 5'-H}=9.0Hz, 6'-H); 6.59 (d, 1H, J_{3'-H, 5'-H}=1,8Hz, 3'-H); 6.57 (dd, 1H, J_{5'-H, 6'-H}=9,0Hz, J_{5'-H, 3'-H}=1,8Hz, 5'-H); 4.21 (q, 2H, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃); 3.96 (s, 3H, 4'-C-OCH₃); 3.88 (s, 3H, 2'-C-OCH₃); 2.46 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.26 (t, 3H, J=7.1Hz, -O-CH₂CH₃).

¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 100MHz): 164.2 (>C=O); 163.2 (4'-C); 159.1 (2'-C); 145.7 (5-C); 136.3 (3-C); 117.8 (6'-C); 106.2 (5'-C); 105.2 (4-C); 98.8 (3'-C); 96.1 (1'-C); 59.5 (-O-CH₂CH₃); 55.9 (4'-C-OCH₃); 55.6 (2'-C-OCH₃); 15.3 (3-C-CH₃); 11.6 (-O-CH₂CH₃).

4-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-fenol

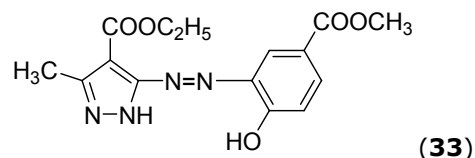
Pulbere maro; (varianta I) $\eta=34\%$; **p.t.**=216-218°C.

IR (KBr): 787m,824m, 849i, 1018m,1061m, 1117i, 1137i, 1205m, 1247i, 1285i, 1311i, 1369m, 1409m, 1467m, 1506i, 1561m, 1591i, 1604i, 1683i, 1703i,1907s, 2013s, 2859m, 2935m, 2982m, 3072m, 3122m, 3189i.

UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 354 (17.1)

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200MHz): 13.1 (bs, 1H, >NH); 7.78 (d, 2H, *J*=8.6Hz, 2'-H, 6'-H); 6.94 (d, 2H, *J*=8.6Hz, 3'-H, 5'-H); 4.22 (q, 2H, *J*=7.1Hz, -O-CH₂CH₃); 2.46 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.26 (t, 3H, *J*=7.1Hz, (-O-CH₂CH₃)).

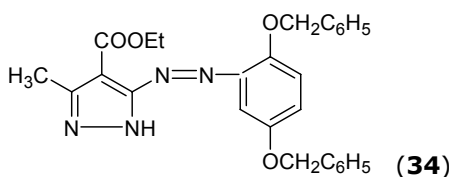
¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 100MHz): 163.1 (>C=O); 161.5(4'-C); 145.7(5-C); 137.1 (3-C); 124.9 (2'-C, 6'-C); 115.8 (3'-C, 5'-C); 112.5 (1'-C); 105.1 (4-C); 59.5 (-O-CH₂CH₃); 14.2 (3-C-CH₃); 11.7 (-O-CH₂CH₃).

3-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-hidroxi-benzoat de metil

Cristale de culoare vișinie; (varianta I); $\eta=36\%$; p.t.= 195-196°C

UV-VIZ -393 (1,18)

IR:3269,7i, 2983,3m; 2129,9s; 1918,8s; 1684,5i; 1607,4i; 1588i; 1514,8i; 1436,7i; 1375,96m; 1317,25i; 1280,5i; 1234,2i; 1194,7i; 11678,6i; 772i; 700m; 636,9m; 619m; 511m; 426s.

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazolil-5-azo-1-[2,5-dibenziloxibenzen]

Culoare roșie; (varianta I); $\eta=59\%$ **p.t.**118-120°C

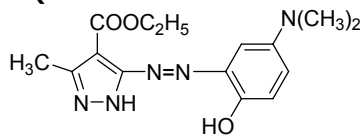
IR(KBr): 696i, 732i, 779m, 812i, 849s, 874s, 916m, 1019i, 1082s, 1108m, 1153s, 1236i, 1260m, 1285m, 1380m, 1424s, 1454m, 1468m, 1508i, 1585s, 1710m, 1840s, 1889s, 1957s, 2023s, 2360s, 2862m, 2901m, 2938s, 2980s, 3033s, 3046s,3062s, 3115s, 3217s.

UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 331(3.45), 433(3.54)

¹H-RMN δ_H (CDCl₃, 200MHz): 7.38-7.20 (m, 10H, 2x -OCH₂C₆H₅), 6.88 (bs, 3H, 3'-H, 4'-H, 6'-H); 4.98 (s, 4H, 2x -O-CH₂-); 4.36 (q, 2H, *J*=7.0Hz, -O-CH₂CH₃); 2.56 (s, 3H, 3-C-CH₃); 1.39 (t, 3H, *J*=7.0Hz, -O-CH₂CH₃)

¹³C-RMN δ_C (CDCl₃, 50MHz): 163.1 (>C=O); 152.5 (2'-C, 5'-C); 145.3 (5-C); 137.2 (3-C); 136.7 (1''-C); 127.9 (2''-C, 6''-C); 127.4 (4''-C); 127.3 (3''-C, 5''-C); 115.2 (3'-C, 4'-C, 6'-C); 69.9 (-O-CH₂-); 59.7 (-O-CH₂-CH₃); 13.9 (3-C-CH₃); 12.2 (-O-CH₂-CH₃)

2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-N,N-dimetilamino-fenol



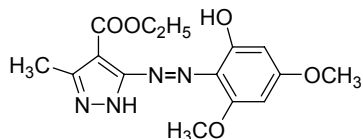
(35)

Pulbere roșie-maronie; (varianta I); $\eta=57,4\%$; **p.t.**238-242° C

ESI-MS (M/z): 317 (M), 288 [M-29(C₂H₅:)]

UV-VIS: λ [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 341 (1.44)

IR (KBr): 3199m, 2981m, 1713i, 1583s, 1555s, 1505m, 1447m, 1380s, 1323s, 1255i, 1171s, 1106i, 1020s, 945s, 876s, 836s, 778m.



(36)

2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4,6-dimetoxi-fenol

Pulbere cărămizie; (varianta I); $\eta=82\%$; **p.t.**214-217° C

ESI-MS (M/z): 335.3 (M+1), 289 [M-45 (C₂H₅O:)]

Cristale roșu-cărămizii; (varianta II); p.t. 213-216°C

ESI-MS (M/z): 335 (M+1), 289 [M - 45 (C₂H₅O:)]

GC-MS (M/z): 316 (M-18; 100%), 286 [M'-30; 13% (CH₂O)], 271 [M'-45; 32% (C₂H₅O etil ester)], 244 (M'-72; 81%)

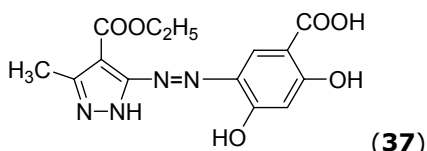
UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 403.5 (2.54)

IR (KBr): 3427m, 3255m, 3062m, 2985m, 2938m, 2361s, 1683m, 1636i, 1595m, 1540i, 1445m, 1410m, 1282s, 1230m, 1205m, 1157m, 1124i, 1056s, 1015s, 933s, 869s, 833s, 786s, 695s, 667s, 605s, 574s, 544s, 526s, 514s.

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200MHz): 15,53(s, 1H, -NH); 6,05(d, 1H, J=2,1Hz, 5'-H); 5,97(d, 1H, J=2,1Hz, 3'-H) 4,29(q, 2H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃); 3,8(s, 3H, -O-CH₃); 2,40(s, 3H, -CH₃);

1,31(t, 3H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃).

δ_C (DMSO-*d*₆, 50MHz): 167,7 (C=O); 162,6(4'-C); 161,9(6'-C); 159,7(2'-C); 146,0(5-C); 144,1(3-C); 102,8(4-C); 59,9(-O-CH₂-CH₃); 56,0(-O-CH₃); 55,99(-O-CH₃) 14,2(-O-CH₂-CH₃); 11,6(-CH₃).

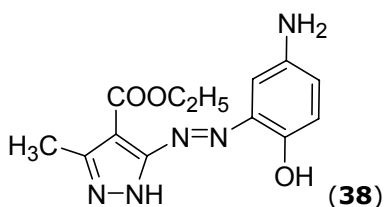
Acid 3-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4,6-dihidroxi-benzoic

Pulbere caramizie; (metoda I); $\eta=82\%$; **p.t.**215-218°C

ESI-MS (M/z): 335 (M+1), 289 [M-45 (C₂H₅O[·])], 245 [(M-45)-44 (CO₂)]

UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 399 (1.49)

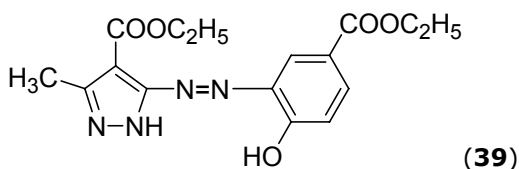
IR (KBr): 3422s, 3064s, 2983s, 2936s, 2879s, 1685m, 1618m, 1524i, 1458i, 1275m, 1231m, 1132i, 1109i, 1063s, 1012s, 784s, 752s, 679s.

2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-amino-fenol

Cristale negre; (metoda I); $\eta=82\%$; **p.t.**147-150°C

UV-VIS : λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 389 (-)

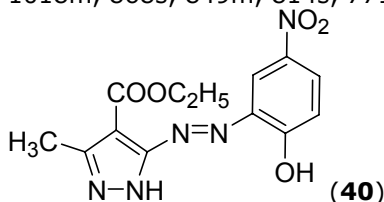
IR (KBr): 3427m, 2931m, 2856m, 1703i, 1616m, 1552i, 1449m, 1417i, 1306m, 1206m, 1138m, 1086m, 1023s, 966s, 806s, 181s, 681s, 603s.

3-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-hidroxi-benzoat de etil

Pulbere rosu-caramizie. ; (varianta I) $\eta=36\%$; **p.t.**192-194°C

UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 393 (0.22)

IR (KBr): 3853s, 3764s, 3219i, 2978m, 2930m, 2906m, 1918s, 1673i, 1607i, 1591i, 1521m, 1477m, 1446i, 1371i, 1316i, 1288i, 1240i, 1169i, 1139i, 1108m, 1018m, 868s, 849m, 814s, 771i, 699s, 638s, 620s, 506s, 426s.

**2-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo)-4-nitro-fenol**

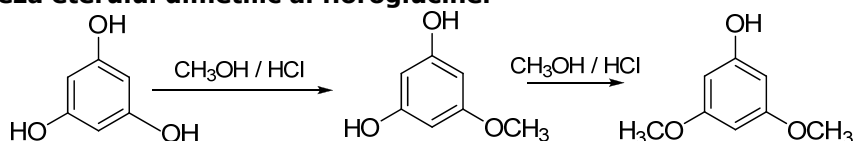
Pulbere maronie. ; (varianta I) ; $\eta=64\%$; **p.t.**112-116°C;

UV-VIS λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 309 (1.31), 432 (0.864)

IR (KBr): 3319m, 2979m, 2932m, 1684i, 1566i, 1519i, 1445m, 1369m, 1335i, 1292i, 1236i, 1165i, 1106i, 1021i, 978m, 881s, 851s, 789m, 754s, 640s, 477s.

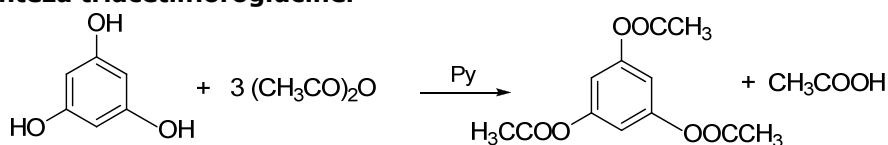
III.6. Sinteza componentelor de cuplare fenolice

Sinteza eterului dimetilic al floroglucinei



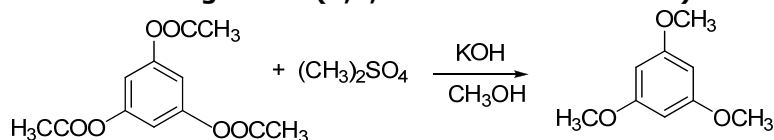
Intr-un balon de 250 ml cu trei gaturi prevazut cu un tub de barbotare a acidului clorhidric si termometru se introduc 18,9g fluoroglucina dizolvată în 150 ml metanol. Acidul clorhidric se generează într-un balon cu două gături prevăzute cu refrigerent și pâlnie de picurare. În balonul de generare a acidului clorhidric se introduc 88g NaCl și 50 ml HCl, iar în pâlnia de picurare se introduc 85 ml H₂SO₄. Balonul se încălzește la flacăra unui bec de gaz, iar HCl generat se trece printr-un vas de H₂SO₄ concentrat și se barbotează în balonul de reacție. Masa de reacție se saturează cu HCl și se lasă 12 ore la după care se distilă la sec. Reziduul se dizolvă în eter etilic, se spală cu apă și se usucă pe Na₂SO₄ anhidru. Se evaporă eterul la vid și se distilă la 15 mmHg. Punctul de fierbere 161- 164°C.

Sinteza triacetilfloroglucinei



Intr-un flacon Erlenmeyer se introduc 12g floriglucină anhidră, se adaugă în 50ml anhidridă acetică, se agită ușor pentru omogenizare și se mai adaugă 0,5ml piridină. Amestecul rezultat se încălzește ușor, iar când începe reacția se autoîncălzește și capătă aspect de soluție limpede. După 10-15 minute, se răcește și precipită produsul acetat. Se diluează cu 40ml H₂O, se filtrează și se spală cu apă. Se obțin 23g precipitat ($\eta=92\%$) cu punct de topire P.T.101-103°C.

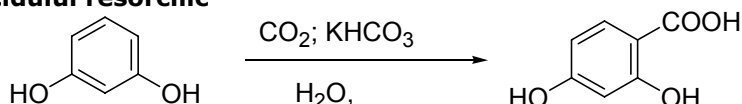
Sinteza trimetilfloroglucinei (1,3,5-trimetoxibenzenului)



12g triacetilfloriglucină se suspendă în 150ml metanol, într-un balon de 2l, răcit pe baie de apă. Amestecul rezultat se menține sub agitare energetică până când

temperatura devine mai mică de 20°C, după care se adaugă în picături patru porții (4x14ml) de dimetilsulfat. Alternativ se adaugă soluție KOH 50% în vederea menținerii pH-ului la valori bazice. După adăugarea celei de-a doua porții de sulfat de dimetil se încălzește amestecul la reflux. În final, se adaugă 200ml apă, iar suspensia rezultată de culoare maronie se filtrează, precipitatul se spală pe filtru cu puțină apă și se usucă. Se obțin 3g precipitat bej ($\eta=31\%$).

Sinteza acidului resorcilic



Într-un balon de 250 ml prevăzut cu refrigerent de reflux se încălzește o soluție formată din 40g (0,36 moli) rezorcină, 200g (2 moli) KHCO_3 și 400 ml H_2O , care este încălzită lent pe baie de apă 4 ore. Balonul se așează pe o flacără 30 de minute, timp în care un debit de CO_2 este trecut prin soluție în timpul încălzirii.

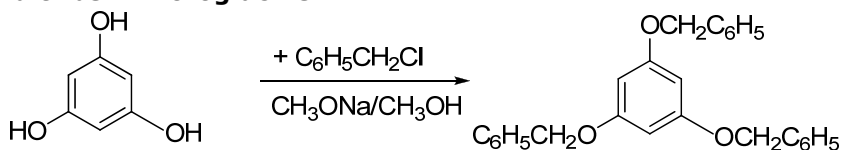
În timp ce soluția este fierbinte se acidulează cu 180 cc HCl ($\rho = 1,19$) printr-o pâlnie de separare cu un tub ce dirijează acidul la fundul flaconului; aceasta previne formarea unui strat de acid deasupra soluției neutralizate. Balonul este lăsat să se răcească la temperatura camerei și apoi este răcit în baie de gheață. Acidul resorcilic cristalizează în prisme care sunt aproximativ incolore, dar care în contact cu aerul devin roz datorită impurificării cu mici cantități de rezorcină.

Randamentul în acid brut este de 225 g. Prin extracția lichidului cu eter de mai multe ori se recuperează 35g acid resorcilic și ceva rezorcină. Acidul resorcilic este extras din eter prin agitare cu soluție de bicarbonat de sodiu. Soluția apoasă este acidulată cu HCl și din nou extrasă cu eter. Eterul este apoi evaporat, iar acidul resorcilic rămâne intens colorat și trebuie recristalizat de mai multe ori din apă caldă și decolorat cu cărbune.

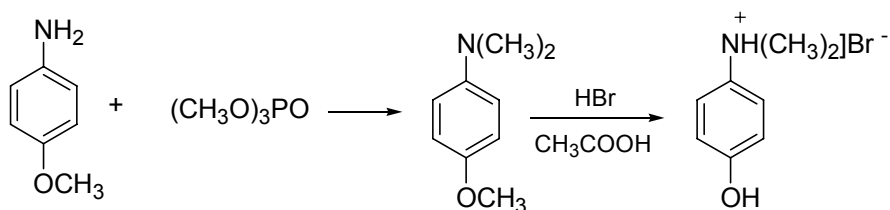
Acidul brut (260- 270g) este dizolvat într-un litru de apă, fiert cu 25g Norite, filtrat la cald și cristalizat prin răcire într-un amestec de gheață-sare și agitate riguros.

Se obține produsul cristalin, incolor (P.T.216-217°C).

Sinteza tribenzilfloglucinei



Intr-un balon de 100ml cu un gât se dizolvă 12,6g (0,1moli) floglucină anhidră în 50ml methanol. Se adaugă 8,5ml soluție metoxid de sodiu (0,004mol/ml) și se agită pe baie de apă rece. Se adaugă în picături 20g (0,165 moli) clorură de benzil, se adaptează refrigerentul de reflux răcit cu apă și se refluxează 2h. Se obține o soluție limpede de culoarea coniacului. După răcire se evaporă la sec. Reziduul obținut se dizolvă în chloroform, se spală cu soluție de hidroxid de sodiu 5% și cu apă, se usucă cu clorură de calciu anhidră și se evaporă cloroformul.

Sinteza p-hidroxi-N,N-dimetilaminofenolului**1. Alchilarea p-anisidinei**

Intr-un balon de 2l echipat cu un refrigerent de aer, deasupra căruia este montat un refrigerent de apă se încălzesc cantități echimolare de amină și trimetil fosfat (CH₃O)₃PO. Încălzirea se face foarte lent, la flacără până ce aerul din balon capătă un aspect cețos. În acest moment flacără se îndepărtează și reacția exotermă se lasă să se desfășoare. Aceasta decurge extrem de viguros și masa din balon începe să refluxeze. Când refluxul încetează, în balon sunt prezente două straturi și culoarea devine mai deschisă. În continuare se refluxează două ore. După hidroliza timp de o oră a amestecului de reacție cu o soluție formată din 66g NaOH și 500ml apă, se adaugă 500-800cm³ apă și se agită puțin în scopul evitării cristalizării fosfatului de sodiu. Amina se extrage cu eter etilic de două trei ori. Extractul eteric se usucă cu sulfat de sodiu și eterul se evaporă la presiune redusă după care, amina se distilă la presiune atmosferică.

Obs: 20,05g p-anisidină; 23g trimetilfosfat; balon de 1l, când în balon apare o ceață se scoate flacără și reacția decurge energetic timp de 10 min. Se reîncepe încălzirea timp de 2h, timp în care fierberea are loc cu răbufniri. După răcire se hidrolizează dimetilfosfatul nereacționat cu o soluție formată din 22g NaOH și 166ml apă, refluxând 1h. Se adaugă 200ml apă pentru a împiedica cristalizarea Na₃PO₄. Se lasă până a doua zi și cristalizează amina dialchilată. Se filtrează și se recristalizează din etanol. Se obțin 6g N,N-dimetilanisidină.

2. Hidroliza N,N-dimetilanisidinei

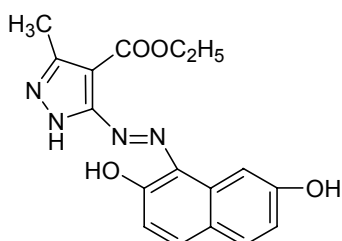
Intr-un balon cu fund rotund prevăzut cu refrigerent de reflux răcit cu apă, tubușor cu CaCl₂ conectat la un vas cu soluție de NaOH pentru captarea vaporilor acizi, se introduc 150g CH₃COOH glacial, în care se dizolvă 25g N,N-dimetilanisidină. În soluția obținută se adaugă 250ml HBr (ρ = 1,49g/cm³). Amestecul rezultat se refluxează 4h și apoi se evaporă la vid. Reziduul maroniu rezultat se dizolvă în 350ml apă și se decolorează prin fierbere cu cărbune activ. Se extrage cu 100ml eter. După evaporarea eterului se obțin 2g produs solid.

III.7. Reacții de cuplare a clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu naftoli**Cuplarea clorurii de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu cu naftoli****Mod de lucru general**

0,005 moli compus naftolic se dizolvă într-o soluție formată din 10ml apă și 0,91 g NaOH. Amestecul obținut se răcește pe baie de gheață sub 10°C, sub agitare și i se

adaugă în picături soluția de sare de diazoniu, timp de 15 minute. După adăugarea întregii cantități de soluție de sare de diazoniu masa de reacție se mai agită 30 de minute pentru perfectarea reacției. În final se acidulează cu o soluție de HCl 2M până la pH=5. Suspensia obținută se filtrează și precipitatul se spală cu apă pe filtru și se usucă.

1-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-(-2,7-dihidroxi-naftalen) (41)



Pulbere culoare cărămidă ($\eta = 91\%$), p.t.= 306-308°C

UV-VIS(metanol) λ [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 459 nm (1,51)

IR(KBr): Pulbere culoare caramizie

IR: $\nu_{\text{NH}}=3476\text{s}$; $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_3}=2929\text{s}$; $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}=2988\text{m}$; $\nu_{\text{C=O}}=1668\text{m}$; $\nu_{\text{C=N}}=1610\text{s}$; $\nu_{\text{-N=N-}}=1404\text{s}$; $\nu_{\text{C-O}}=1200\text{i}$; cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,4(t, 3H, 4-C-COO-CH₂-CH₃); 2,49(s, 3H, 3-C-CH₃); 4,36(q, 2H, 4-C-COO-CH₂-CH₃); 6,84(d, 1H, 6'-CH); 6,89(s, 1H, 8'-CH); 7,57(d, 1H, 5'-CH); 7,75(d, 1H, 4'-CH); 9,63(s, 1H, -OH); 10,24(s, 1H, -NH).

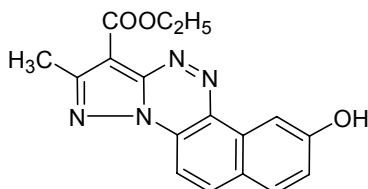
$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,25 (COO-CH₂-CH₃); 59,83(COO-CH₂-CH₃); 107,08(8'-C); 115,4(6'-C); 121,97(3'-C); 121,06(10'-C); 122,37(1'-C); 135,17(9'-C); 136,7(3-C); 142,59(4-C); 155,5(5-C); 159,1(7'-C); 162,6(C=O); 177,91(2'-C).

Ciclizarea compușilor pirazol-5-il-azo-naftolici

Mod de lucru

Într-un balon de 50ml, prevăzut cu refrigerent de reflux, se dizolvă o cantitate de 0,001 moli compus azoic în 15ml ciclohexanol și se refluxează timp de 6h. Finalul ciclizării se verifică prin cromatografie în strat subțire. Amestecul de reacție se răcește, iar produsul precipitat se separă prin filtrare, se spală și se usucă.

3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-e]pirazolo[1,5-c][1,2,4]triazina (42)



Pulbere kaki ($\eta = 96\%$) p.t.= 280-282°C

IR(KBr): 3462s, 2938s, 1707i, 1616m, 1554m, 1472m, 1412s, 1376s, 1285s, 1209m, 1169i, 1118i, 838s, 492s.

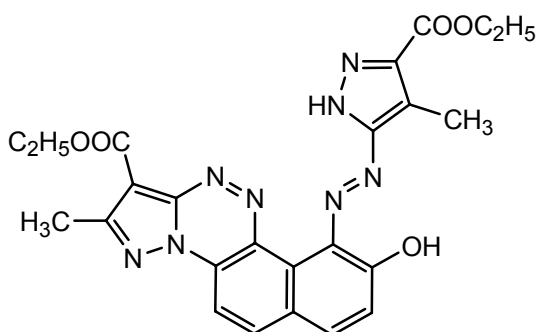
$\nu_{\text{NH}}=3435\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{as}}=2931\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s}}=2980\text{m}$; $\nu_{\text{C=O}}=1706\text{i}$; $\nu_{\text{-N=N-}}=1473\text{s}$; $\nu_{\text{C-O}}=1209\text{m}$; $\nu_{\text{NH}}=781\text{s cm}^{-1}$

UV-VIS(metanol) λ ($\epsilon \times 10^{-4}$): 418 (0.89)

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,414(t, 3H, -OCH₂CH₃); 2,52(s, 3H, -CH₃); 4,4(q, 2H, -O-CH₂CH₃); 7,35(d, 1H, 3-C-H); 8,4(d, 1H, 5-C-H); 8,6(s, 1H, 1-C-H); 10,88(s, 1H, -OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,27(-O-CH₂-CH₃); 14,44(-CH₃); 59,91(-O-CH₂-CH₃); 102,32(4'-C); 105,31(1-C); 107,5(4-C); 119,45(3-C); 123,46(7-C); 124,89(10-C); 131(6-C); 138(5-C); 145,6(3'-C); 155(5'-C); 159(2-C); 161(C=O).

3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1H-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azonafto[2,1-e]pirazolo[1,5-c] [1,2,4]triazina [43]



Pulbere kaki închis ($\eta = 94 \%$) p.t.= 288-291°C

IR(KBr): $\nu_{\text{NH}}=3435\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_3}=2931\text{s}$; $\nu_{\text{C=O}}=1616\text{m}$; $\nu_{\text{-N=N-}}=1473\text{m}$; $\delta_{\text{OH}} + \nu_{\text{CH}_2}=1374\text{m}$;

$\nu_{\text{C-O}}=1117\text{i cm}^{-1}$

UV-VIS(metanol) λ ($\epsilon \times 10^{-4}$): 418 (1,61)

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO- d_6 , 200MHz): 1,25(t, 3H, 4'-COO-CH₂-CH₃); 1,39(t, 3H, 4-COO-CH₂-CH₃); 2,51(s, 3H, 3'-C-CH₃); 2,68(s, 3H, 3-C-CH₃); 4,17(q, 2H, 4'-COO-CH₂-CH₃); 4,37(q, 2H, 4-COO-CH₂-CH₃); 6,41(d, 1H, 11-C-H); 7,31(d, 1H, 14-C-H); 8,38(d, 1H, 13-C-H); 10,12(s, 1H, -N-H); 10,72(s, 1H, -O-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 14,28(3-C-CH₃); 14,504(-COO-CH₂-CH₃); 59,9(4-COO-CH₂-CH₃); 4'-COO-CH₂-CH₃); 102,47(4-C); 105,3(16-C); 107,18(13-C); 119,51(15-C); 123,78(12-C); 125,03(3'-C-CH₃); 131,2(11-C); 134,34(13-C); 138,39(8-C); 145,62(3'-C); 159,36((4-COO-CH₂-CH₃); 162,04(4'-COO-CH₂-CH₃);

III.8. Reacții de ciclizare a compușilor pirazol-5-il-azo-fenolici

Mod de lucru general

Varianta I

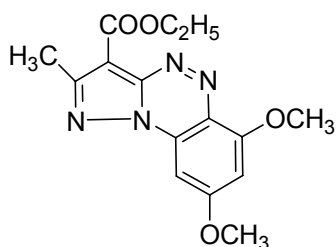
Intr-un balon de 50ml, prevăzut cu refrigerent de reflux, se dizolvă o cantitate de 0,001 moli compus azoic în 15ml ciclohexanol și se refluxează timp de 6h. Amestecul de reacție se răcește, iar produsul precipitat se separă prin filtrare, se spală și se usucă.

Varianta II

O cantitate de 2mmoli derivat pirazol-5-il-azo-fenolic se dizolvă în 10ml acid acetic glacial. Se adaugă 0,2mmoli (0.0344g) acid p-toluensulfonic și se refluxează 6h. Soluția obținută se răcește și produsul se extrage cu 20ml eter. Extractul organic se spală cu apă, se usucă cu CaCl₂ anhidră, iar solventul s-a evaporat la vid.

6,8-dimetoxi-3-etoxicarbonil-2-metil-benzo[1,2-e]pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (45)

C₁₅H₁₆N₄O₄; M=316,12



Pulbere cărămie; η = 87,5% (varianta I), η = 94% (varianta II); **p.t.** 210-214°C.

UV-VIZ λ max [nm] ($\epsilon \times 10^{-4}$): 394(1.991) (varianta I); 395(1,953) (varianta II).

IR (varianta I): 3435s, 3062s, 2981s, 1727m, 1706m, 1620i, 1557i, 1472m, 1379m, 1273m, 1209i, 1174m, 1129m, 1087s, 1031s, 850s, 766s.

IR (varianta II): 3421s, 3054s, 2980s, 2934s, 1730m, 1707m, 1621i, 1557i, 1472m, 1449m, 1418s, 1378m, 1308s, 1273s, 1208i, 1173m, 1127i, 1086m, 1031s, 940s, 912s, 849s, 786s, 765s, 655s.

ESI-MS (M/z): 317(M+1), 289,1(M-28; H₂C=CH₂), 288(M-29; H₂C=CH₂ + H⁺)

GC-MS(M/z): 316 (M100%), 286 [M-30; 13% (CH₂O)], 271[M-45; 32%(C₂H₅O⁺)]

IR(KBr):

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 7,10 (d, 1H, J=1,5Hz, 10H); 6,76(d, 1H, J=1,5Hz, 12-H); 4,39(q, 2H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃); 4,08(s, 6H, -O-CH₃); 2,70(s, 3H, -3-C-CH₃); 1,38(t, 3H, J=7,1Hz, -O-CH₂-CH₃).

¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): 162,2 (>C=O); 159,3 (11-C); 155,6 (13-C); 155,5(5-C); 144,6(3-C); 137,5(9-C); 125,4(8-C); 99,2(12-C), 99,1(10-C); 92,8(4-C); 59,9(-O-CH₂-CH₃); 56,6(2x-O-CH₃); 14,5(-O-CH₂-CH₃); 14,2(3-C-CH₃)

III.9. Reacții de ciclizare a compușilor pirazol-5-il-azo-metilenici la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazine

Mod de lucru general

Varianta (Ia)

Intr-un balon de 50ml, prevăzut cu refrigerent de reflux, se dizolvă o cantitate de 0,001 moli compus azoic în 15ml ciclohexanol și se refluxează timp de 6h. Amestecul de reacție se răcește, iar produsul precipitat se separă prin filtrare, se spală și se usucă.

Varianta (Ib)

O cantitate de 0,002moli hidrazonă se dizolvă în 15ml etanol, se adaugă 0,005moli Na_2CO_3 și amestecul se încălzește la reflux, unde se menține timp de 6h, sau după caz până la consumul total al hidrazonei supuse ciclizării (control CSS). Amestecul de reacție se răcește și produsul solid rezultat se filtrează și spală cu apă pe filtru după care se usucă.

Varianta (Ic)

Intr-un balon de 50ml, prevăzut cu refrigerent de reflux, se dizolvă o cantitate de 1,25 mmoli compus azoic într-o soluție formată din 1,5mmoli piridină (varianta Ic) și 10ml etanol absolut. Amestecul rezultat se refluxează timp de 6h, se răcește și se toarnă în apă sub agitare. Suspensia formata se filtrează și produsul solid se spală cu apă și apoi cu soluție 5%HCl și în final din nou cu apă, după care se usucă la temperatura camerei.

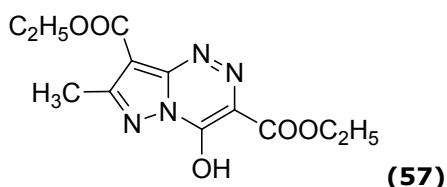
Varianta (IIa); (IIb)

Intr-un balon de 50ml, prevăzut cu refrigerent de reflux, se dizolvă o cantitate de 2mmoli hidrazonă în 10ml CH_3COOH glacial (varianta IIa) respectiv în 15ml sol 6N HCl (varianta IIb). Amestecul de reacție se refluxează timp de 6h, se răcește și se neutralizează cu soluție Na_2CO_3 , cre se adaugă sub agitare. Dacă produsul precipită se filtrează, iar în cazul în care precipitatrea nu are loc, se fac extracții repetate cu acetat de etil (3x5ml), după care solventul se evaporă la vid iar produsul se recrystalizează din etanol.

Caracterizarea pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinelor sintetizate

3,8-dietoxicarbonil-4-hidroxi-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$; M=294.26



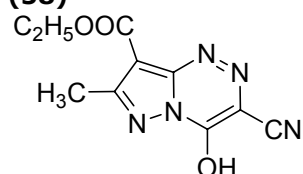
Pulbere galbenă; $\eta = 78 \%$; (varianta I); p.t. = 148-150°C

IR(KBr): 786s, 1021s, 1056s, 1135i, 1160i, 1203i, 1266m, 1308i, 1382m, 1532m, 1684m, 1709s, 2989s, 3185s, 3269s, 3462s.

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200MHz): 1,06(t, 3H, 4-C-COO-CH₂-CH₃); 1,39(t, 3H, 8-C-COO-CH₂-CH₃); 2,52(s, 3H, 3-C-CH₃); 4,31(q, 2H, 4-C-COO-CH₂-CH₃; 8-C-COO-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN δ_C (DMSO- *d*₆, 50MHz):14,34(3C-CH₃); 14,68(8-C-COO-CH₂-CH₃); 15,13(4-C-COO-CH₂-CH₃); 56,69 (4-C-COO-CH₂-CH₃); 59,72 (8-C-COO-CH₂-CH₃); 97,84(4-C); 129,75(8-C); 148,32(5-C); 159,97(3-C); 163,97(4C-COO-CH₂CH₃); 164,34(8-COOCH₂CH₃).

2-ciano-4-hidroxi-8-etoxicarbonil-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (58)



C₁₀H₉N₅O₃; M= 247.21

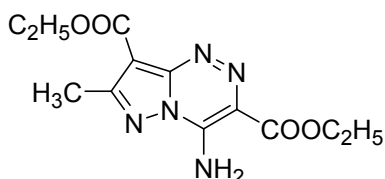
Pulbere galbenă ; η = 77% (varianta Ia); **p.t.**=175-177°C

MS (m/z): 247

UV-VIS(metanol) λ (ε x10⁻⁴): 234;314

IR(KBr): 615s, 736s, 789m, 840s, 1090i, 1157i, 1190i, 1223m, 1306m, 1329i, 1375m, 1407m, 1473i, 1542i, 1638i, 1696i, 2225s 2983m, 3217m, 3374m.

4-amino-3,8-dietoxicarbonil-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (59)

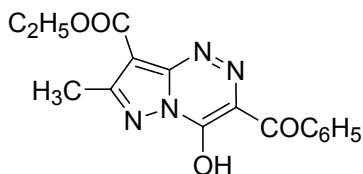


Pulbere gălbuie; η = 79 %; **p.t.** = 205-206°C

IR(KBr): 642m, 796m, 840s, 925s, 968s, 1024m, 1092m, 1147i, 1220s, 1271m, 1305i, 1333i, 1372i, 1429m, 1550i, 1639i, 1709i, 2359s, 2935s, 2982s, 3426i.

UV-VIS(metanol) λ (ε x10⁻⁴): 227;332.

3,8-dietoxicarbonil-4-fenil-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (60)



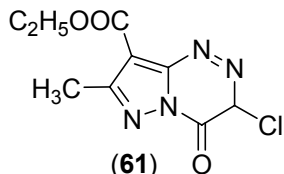
Pulbere gălbuie; (varianta Ib); η = 63 %; **p.t.** = 238-240°C

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200MHz): 1,32(t, 3H, O-CH₂-CH₃); 2,51(s, 3H, 3C-CH₃); 4,30(q, 2H, O-CH₂-CH₃); 7,46-8,38 (m, 5H, -C₆H₅).

¹³C-RMN δ_C (DMSO- *d*₆, 50MHz): 14,41(3C-CH₃); 14,88(8-C-COO-CH₂-CH₃); 60,65 (4-C-COO-CH₂-CH₃); 97,84(4-C); 127,61(8-C-COC₆H₅); 129,88(3'-C,5'-C),

131,95(2'-C, 6'-C),136,4(4'-C); 139,48(1'-C), 148,46(5-C); 151,53(3-C); 154,97(4C-COO-CH₂CH₃); 163,34(9-C-OH); 192-CO-C₆H₅).

3-cloro-8-etoxicarbonil-4-oxo-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (61)



C₉H₉ClN₄O₃; M=256,25

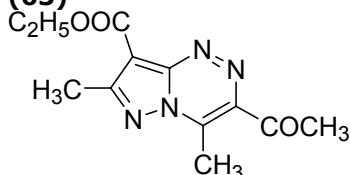
Pulbere albă-bej; η = 49%; (varianta Ic); p.t.=199-201°C

MS, (m/z): 256

IR(KBr): 605s, 772m, 797s,854s, 920m, 1006s, 1103i, 1120m, 1188i, 1327i, 1388s, 1488s, 1547s, 1622i, 1680i, 2360s, 2740s, 2953s, 3127s, 3425s.

MS, (m/z): 256.

3-acetil-8-etoxicarbonil-4-metil-7-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (63)



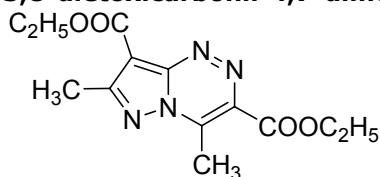
C₁₂H₁₄N₄O₃; M=262,16

Pulbere galbenă; η = 54%; p.t. = 190-192°C

UV-VIZ λ max [nm]: 240, 309, 348.

IR(KBr): 607s, 781s, 1024s, 1098m, 1150i, 1225s, 1150i, 1225s, 1314i, 1372s, 1445s, 1560i, 1602m, 1682i, 2933s, 2981s, 3307m.

3,8-dietoxicarbonil-4,7-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazinei (64)



C₁₃H₁₆N₄O₄; M=292,29

Pulbere culoare gălbuie, η = 61,5% (varianta Ia); p.t.=132-135°C.

UV-VIZ λ max [nm]: 242; 304; 347

IR. 664s, 713s, 781s, 852s, 1055m, 1105i, 1228m, 1320i, 1371m, 1474s, 1563i, 1608m, 1678m, 1715m, 2982s, 3297s.

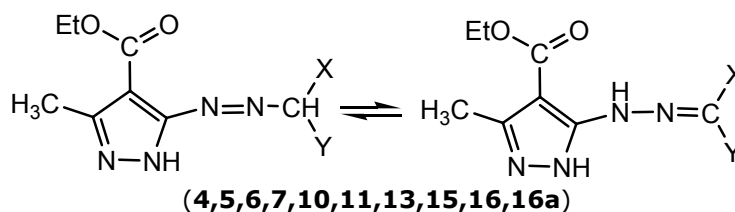
MS, (m/z): 292.

IV. CONCLUZII FINALE

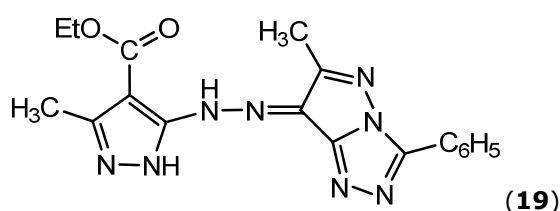
Teza de doctorat cu titlul "CONTRIBUȚII LA STUDIUL OBȚINERII ȘI A PROPRIETĂȚILOR UNOR DERIVAȚI AI PIRAZOLILOR" a avut ca scop:

- studiul reacțiilor de cuplare ale clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu(**2**) și compuși metilenici
- obținerea unor pirazol-5-il-azo-pirazol-5-one, prin cuplarea clorurii de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-5-pirazol-diazoniu cu 5-pirazolone-3-mono-, respectiv 1,3-disubstituite
- studiul reacțiilor clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu cu fenoli și derivați fenolici și naftolici
- încercări de obținere de pirazolo[5,1-*c*]triazine, pirazolo[5,1-*c*]benzo[1,2,4]triazine și pirazolo[5,1-*c*]nafto[1,2-*e*][1,2,4]triazine prin ciclizarea compușilor sintetizați.

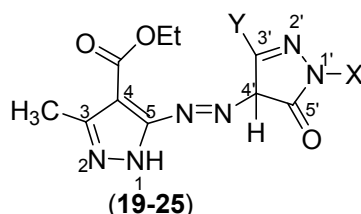
În cadrul lucrărilor efectuate s-au realizat reacțiile dintre clorura de 1*H*-3-metil-4-etoxicarbonil-pirazol-5-il-diazoniu(**2**) și un număr de 19 compuși cu grupe metilen activ, dintre care 3 au fost sintetizate în laborator. S-au obținut un număr de 11 compuși azoci, care au fost caracterizați fizico-chimic și s-au dovedit a fi sub forma tautomeră hidrazo.



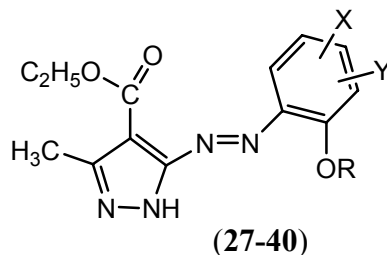
De asemenea s-a efectuat reacție dintre sarea de diazoniu (**2**) și 6-metil-3-fenil-1*H*-pirazolo[5,1-*a*][1,2,4]triazol, obținându-se compusul de cuplare:



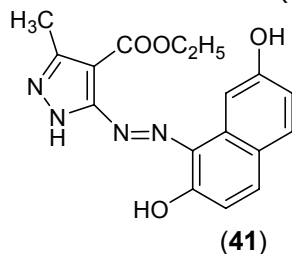
Au fost sintetizați un număr de șase 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-azo-pirazol-5-one (**19-25**) cu formula generală:



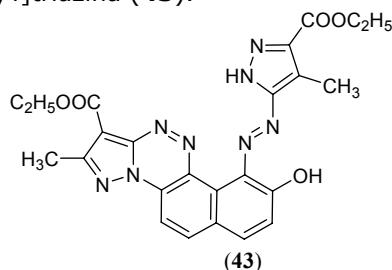
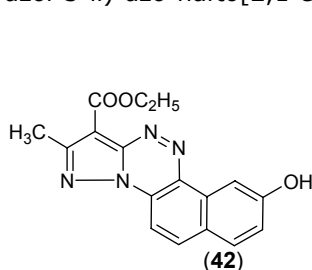
Au fost sintetizați un număr de paisprezece compuși pirazol-5-il-azo-fenolici (**27-40**) prin reacția de cuplare a clorurii de 1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il-diazoniu (**2**) cu fenoli și derivați fenolici (**26**).



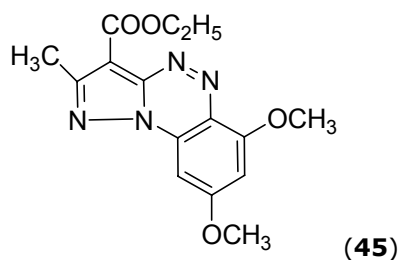
S-a obținut 1-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2,7-dihidroxi-naftalenul (**41**) prin reacția dintre sarea de diazoniu (**2**) și 2,7-dihidroxi-naftalen.



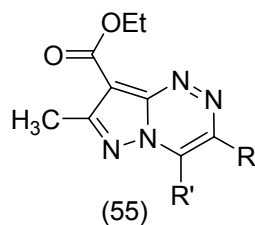
Au fost obținuți doi compuși poliheterociclici pornind de la sarea de diazoniu (**2**) și 2,7-dihidroxi-naftalen: 3-etoxicarbonil-2-metil-nafto[1,2-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazina (**42**) și 3-etoxicarbonil-2-metil-6-(1*H*-4-etoxicarbonil-3-metil-pirazol-5-il)-azo-nafto[2,1-*e*]pirazolo[1,5-*c*][1,2,4]triazina (**43**).



A fost obținut un compus din clasa pirazolo[5,1-*c*]benzo[1,2,4]triazinelor (**45**):



Au fost realizate reacțiile de ciclizare ale hidrazonelor sintetizate în cadrul cap. II.2. la pirazolotriazinele corespunzătoare obținându-se patru compuși noi **(55)** :



A fost efectuat un studiu solvatocromic asupra a trei compuși(**41,42,43**) derivați din clorura de pirazol-5-il-diazoniu (**2**) și 2,7-dihidroxi-naftalen. În cadrul acestuia s-au urmărit influența polarității solventului și respective al acizilor și bazelor asupra absorbțiilor acestor compuși și implicit asupra formelor sub care aceștia există în soluție.

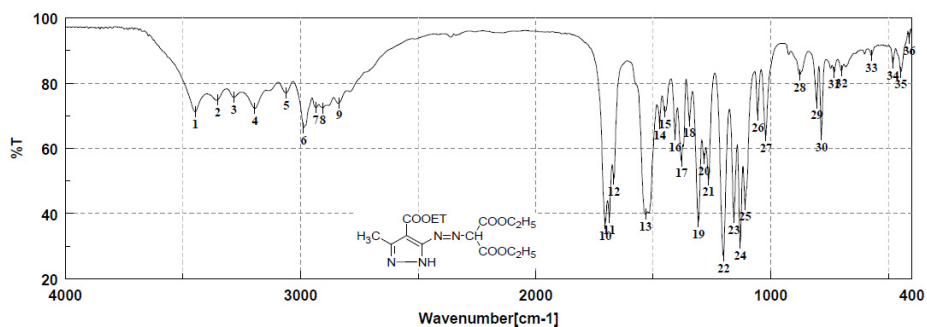
Bibliografie

1. Athina G., Eugeni B., John D., Dmitri F., *Biorg. Med. Chem.*, 12, 6559, **2004**.
2. Adnan A. B., Tarek A. A., *Biorg. Med. Chem.*, 12, 1935, **2004**.
3. Wardakhan W.W., Louca N. J. *Chil. Chem. Soc.*, 2, 1145-1149, **2007**.
4. Buthler, R.N. *Chemical Reviews*, 75, 2, 242, **1975**.
5. H. Zollinger, "Color Chemistry", Verlag Helvetica Chimica Acta, Postfach, CH-8042 Zurich, Switzerland, **2003**.
6. Rusinov V. L., Ulomskii, E. N. Chupakhin, O. N. Charushinb V. N., *Russian Chemical Bulletin*, 57, 5, 985, **2008**.
7. Elnagdi M. H.; Elmoghayar, E. M. Kandeel, M.K.Ahmed-Ibrahim J. *Heterocyclic Chem.* 14, 227, **1977**.
8. * * *, *Organic Synthesis*, coll, vol. 2, p487, <http://www.org-sin.org/>.
9. * * *, *Organic Synthesis*, coll, vol. 3, p343, <http://www.org-sin.org/>.
10. * * *, *Organic Synthesis*, coll, vol. 2, p284, <http://www.org-sin.org/>.
11. EP 1847570 (Fuji Photo Film Co. **2005**).
12. US **2004** / 0129172 (Fuji Photo Film Co.)
13. US **2004**/0040608 A1 (Keiichi Tateishi,K.; Toshiki Fujiwara, Makoto Yamada, I.)
14. EP 1 630 240 A1 (Fuji Photo Film Co., Ltd. **2003**).
15. US 3.515.715 (Eastman Kodak Co. **1967**).
16. EP 0492444 (Eastman Kodak Co. **1991**).
17. Wagnat, W., Wardakhan, N., Louca, A. J. *Chil. Chem. Soc.*, 52, 2, 2007.
18. Karci, F., Sener, N., Yamac, M., Sener, I., Aykut Demircali, *Dyes and Pigments*, 80, 47 **2009**.
19. Karci, F., Karci, F., *Dyes and Pigments* 76, 147, **2008**.
20. Dziomko, V. M., Berestevich, B. K., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 3, 382, **1978**.
21. Al-Mousawi, S.M., El-Asasery, M. A., Al-Kanderi, N. H., *Arkivoc* (xvi), 268, 2008.
22. Beyer, H., Wolter G., Lemke, H., *Chem. Ber.*, 89, 2550, **1956**.
23. Carpino, L.A., *J. Am. Chem. Soc.* 80, 599, **1958**.
24. Curtius, TH., *J. prakt. Chem.* 50, 2, 515, **1894**.
25. Rotenburg V., *Chem. Ber.* 25, 3442, **1982**.
26. Michael, A. *J. Am. Chem. Soc.* 14, 519.
27. Shaw, G., Sugowdz, G., *J. Chem. Soc.*, 665, **1954**
28. Weissberger, A., PORTER, D., *J. Am. Chem. Soc.* 85, 732, 1943.
29. Anschutz, R., *Ann.*, 294, 232, **1896**.
30. Katritzky, A.R., Maine F.W., *Tetrahedron* 20, 299, **1964**.
31. Deschamps, J., Arriau, J., Parmentier, P., *Tetrahedron*, 27, 5779, 1971.
32. Arriau, J., Deschamps, J., Teyseyre J., *Tetrahedron*, 30(10), 1225, **1974**.
33. O'Connor, R., *J. Org. Chem.* 26, 4375, **1961**.
34. Nenițecu C. D., *Chimie organică*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, Ed. VII, **1980**.
35. Hatem A. Abdel-Aziz, Nehal A. Hamdy, Issa M. I. Fakhr, Ahmad M. Farag, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45, 4, Pages 1033, **2008**.
36. T. Novinson, T. Okabe, R. Robins, T.R. Matthews, *J. of Med. Chem.*, 19, (4), 517; **1976**.

37. G. Ciciani, M. Coronello, G. Guerrini, S. Selleri, M. Cantore, P. Failli, E. Mini, A. Costanzo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**, 9409, **2008**.
38. Hans Reimlinger, Andre Van Overstreten, *Chem. Ber.* **99**, 3350, **1966**.
39. Rangnekar, D. W., Tagdiwala, P. V., *Dyes and Pigments*, **6**, 289, **1986**.
40. U.S. Patent 4234479, Bayer Act. 18 nov. **1980**.
41. Ghoneim, M.M., EL-Desoky, H.S., Amer S.A., Rizk, H.F., Habazy, A.D., *Dyes and Pigments*, **77**, 493, **2008**.
42. Uraev, A.I., Vasilchenko I.S., Borodkin, G.S., Borodkina, I.G., Vlasenko, V.G., Burlov, A.S., Diraeva, L.N., Lyssenko, K.A., Antipin, M.YU., Garnovskii, A.D., *Russian Chemical Bulletin*, **54**, 3, 633, **2005**.
43. Burlov, A.S., Uraev, A.I., Ikorskii V.N., Nikolaevski, S.A., Koshchienko, YU., Vasilchenko I.S., Garnovskii, D.A., Vlasenko, V.G., Zubavichus, YA. V., Diraeva, L.N., Garnovskii, A.D., *Russian Journal of general Chemistry*, **78**, (6), 1230, **2008**.
44. Karci, F., Karci, F., *Dyes and Pigments*, **76**, 97, **2008**.
45. Prashant, S.S., Prashant, R.L., Barati V.B., *Synthetic Communications*, **35**, , 2169 **2005** .
46. Garg, H. G., Arora Veena, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **61**,130, **2006**.
47. Ergenc, N., Durgun, B. Otuk, G., *Pharmazie*, **47**(7), 495, **1992**.
48. Hamzacebi, M., Rollas, S., Kusucguzell, G., Kaymakcioglu, B., *Arkivok*, (xii), **2008**,188.
49. Karci, F., *Coloration Tehnology*, **121**, 2006, p. 275-280
50. Shawali, A. S., Mosselhi, M., Altablwy, M.A., Farghaly, T.A., Tawfig, N.M., *Tetrahedron*, **64**, 5524, **2008**.
51. H. Reimlinger, A.van Overstraeten, HG Viehe, *Chem.Ber.* **94**, 1036, **1961**.
52. A. G. Elagamey, *Arch. Pharm. Res.*, **10** (3), 173, **1987**.
53. Sadchikova E. V., Mokrushin V. S., *Russian Chem. Bull.*, **54**, 2, 354, **2005**.
54. Bercean, V., Badea, V., Nuțiu, R. *Revista de Chimie*, **53** nr. 7, 508, **2002**.
55. Sabina Nitu, Vasile-Nicolae Bercean, Valentin Badea, Andreea-Anda Creanga, Carol Csunderlik. *Revista de Chimie*, **56**(12), 1352, **2008**.
56. Pavlov, I.V., Kobrakov, K.I., Bogza, S.L., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **40**,7, **2004**.
57. K. Frendenberg, *Annalen der Chemie*, **442**, , 318, **1925**.
58. D. G. Thomas, J. H. Billman, Ch. E. Davis, *J.Amer.Chem.Soc.*, **68**, 895, **1946**.
59. Slotta, Behnisch, *J. fur Prakt. Chem*, [2], 135, 225, **1932**.
60. Nierenstein, M., Clibbens, D.A, *Organic Syntheses*, Coll. **2**,557, **1943**.
61. *** *Beilstein Handbuch der organischen chemie* Ed. IV, J. Springer Verlag, Berlin, **10**, 158, II 95.
62. ****Beilstein Handbuch der organischen chemie* Ed. IV, J. Springer Verlag, Berlin, **10**, 159, I, 72; II 96.
63. V. M. Dziomko, B. K. Berestevich, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **14**, **3**, **1978**
64. Ali Deeb, Medhat El-Mobayed, Abdel Naby Essawy, Adel Abd El-Hamid and .Atef Mohamid Abd El-Hamid, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **55**(3), 728, **1990**
65. Mohamed H. Elnagdi, Kamal U. Sadek, Fathy M. A. Galil, Sanaa M. E. Hassan, *Archiv der Pharmazie*, **321**(12) 851, **1988**.
66. Ezzat Mohamed Zayed, Said Ahmed Soliman Ghozlan, Abdel-Azim Hady Ibrahim, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, **115**, **4**, 431, **1984**.
67. P. Schmidt, J. Druey, *Helvetica Chimica Acta*, **39**(3), 986, **1956**.

68. Mohamed Hilmy Elnagdi, Mohamed Riffat Hamza Elmoghayar, Ezzat Mohamed Kandeel, Mohamed Kamal Ahmed Ibrahim, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 14(2), 227, **1977**
69. J. Slouka, V. Bekárek and J. Kubatá, Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly, 105(3), 535, **1974**.
70. Said A. S. Ghozlan, Ebtisam A. A. Hafez, Afaf A. A. El-Bannany, *Archiv der Pharmazie* 769, 320, **1987**.
71. Yoshihisa Kurasawa, Megumi Kanoh, Yumiko Kamigaki, Mari Okiyama, Atsushi Takada, Yoshihisa Okamoto, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 25(3), 1015, **1988**.
72. Nitu, S.V., Bercean, V.-N., Badea, V., Csunderlik, C., *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. Timisoara*, 53 (67) 1-2, **2008**.
73. Nițu S.V., Bercean V.-N., Ledeti I., Badea V., Csunderlik C., *XXX-th Romanian Chemistry Conference*, oct. 2008, Călimănești-Căciulata, Romania, PSI-45.
74. Bercean V.N., Nițu S. V., Badea V., Nicolescu A, Csunderlik C., *Rev Chim.* **61**, (4), 2010, p. 364-367.
75. Bercean V.N., Nițu S. V., Badea V. Ordodi L., Csunderlik C., in press. *Rev. Chim*, **62**, 2011 (adev. Nr. 41/20.09.2010).

ANEXĂ



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3447.13	71.1888	2:	3352.64	74.9011	3:	3284.18	75.7015	4:	3193.54	72.2831
5:	3060.48	77.0653	6:	2986.23	66.3409	7:	2935.13	72.6264	8:	2905.24	72.4007
9:	2834.85	73.9795	10:	1703.80	37.0598	11:	1686.44	38.7483	12:	1667.16	50.6931
13:	1533.13	39.8266	14:	1472.38	67.6796	15:	1450.21	71.3135	16:	1406.82	64.2659
17:	1379.82	56.2003	18:	1346.07	68.5115	19:	1307.50	37.4639	20:	1283.39	56.7215
21:	1265.07	50.4199	22:	1201.43	27.0060	23:	1157.08	38.7954	24:	1130.08	31.0363
25:	1109.83	42.8565	26:	1055.84	70.3070	27:	1021.12	63.8746	28:	876.49	82.6364
29:	805.13	74.0033	30:	784.89	64.2070	31:	729.92	83.3880	32:	700.03	83.8200
33:	571.79	88.5082	34:	481.15	86.2188	35:	447.40	83.4619	36:	411.73	93.7508

Fig. 1. Spectrul IR al compusului (4)

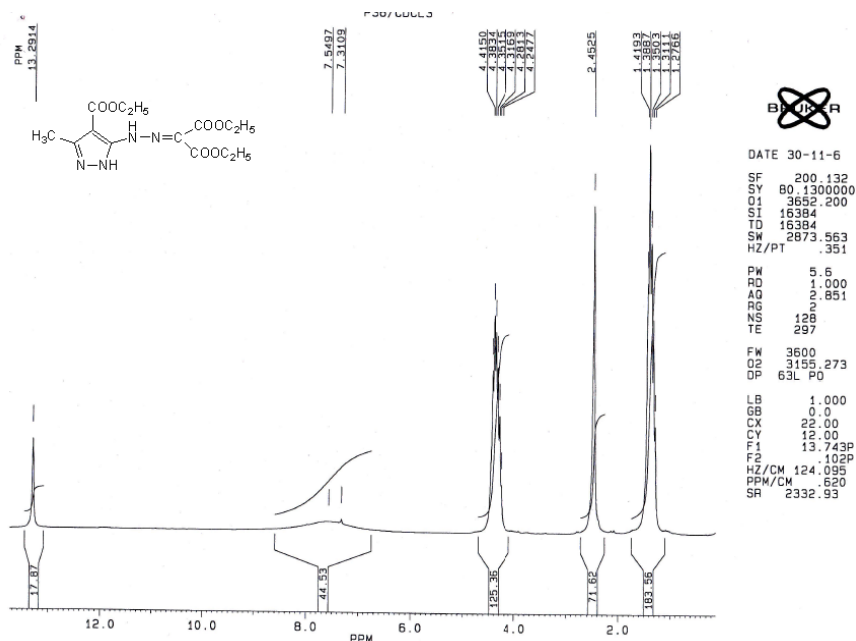


Fig. 2. Spectrul ¹H-RMN al compusului (4)

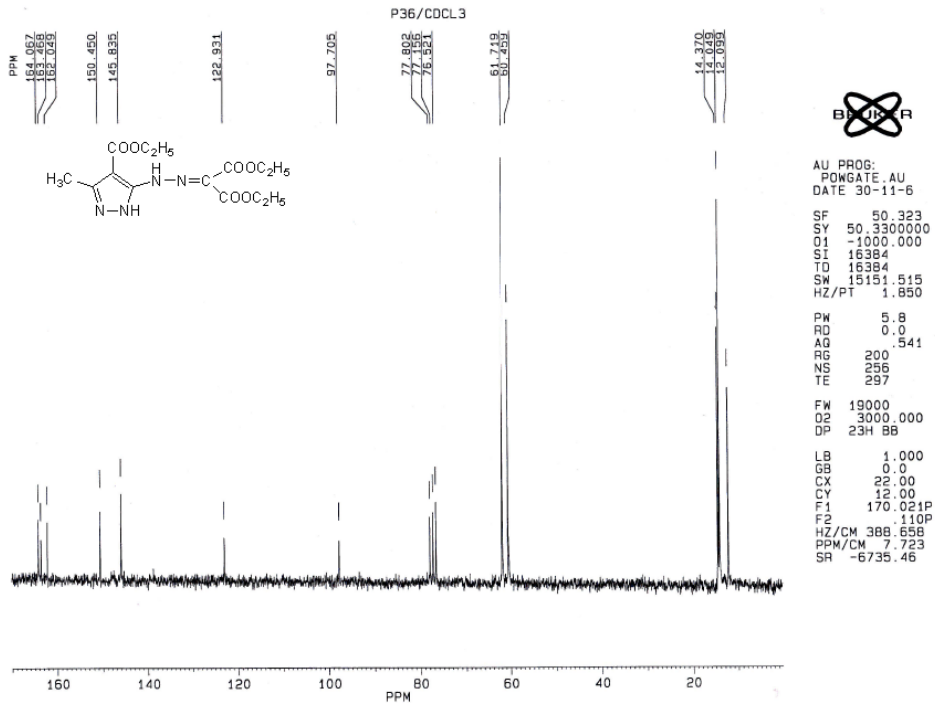


Fig. 3. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (4)

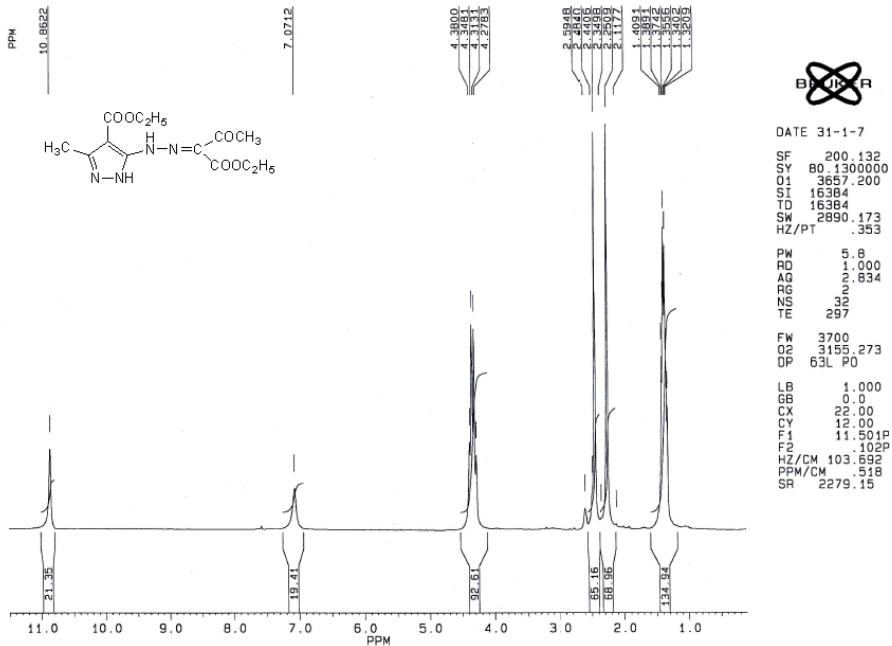
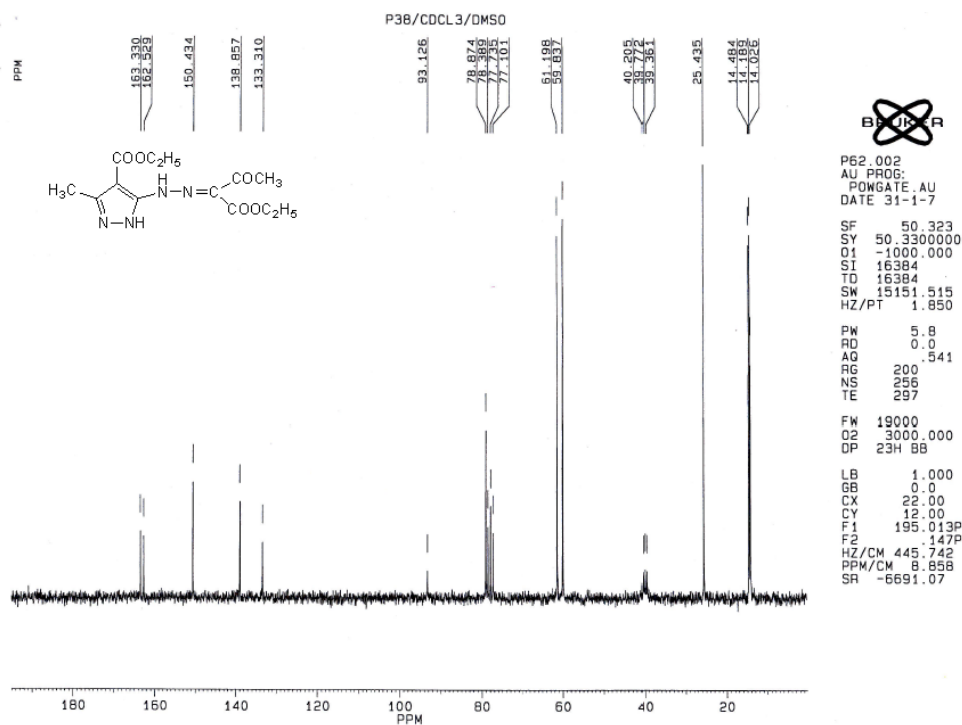
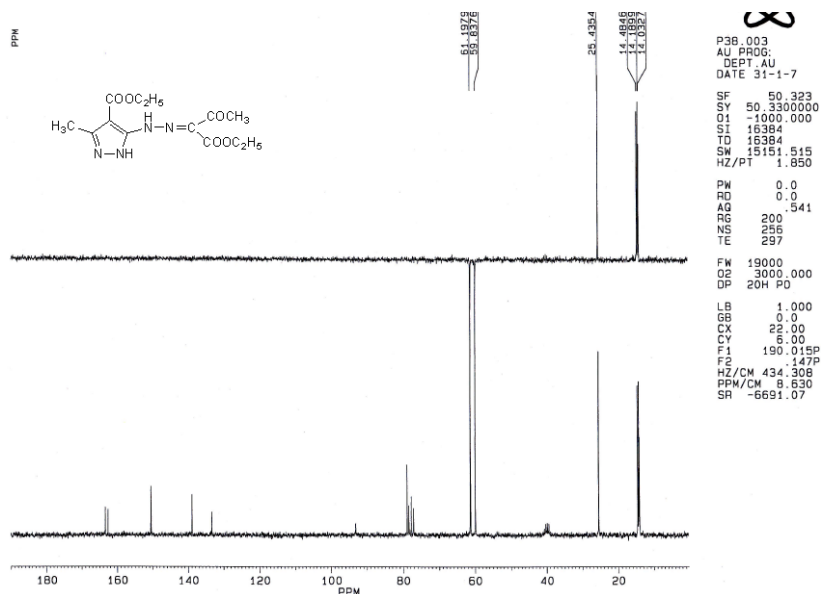
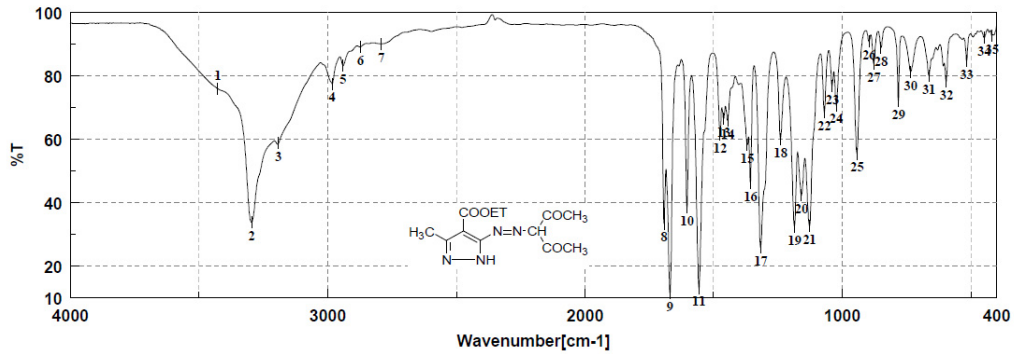


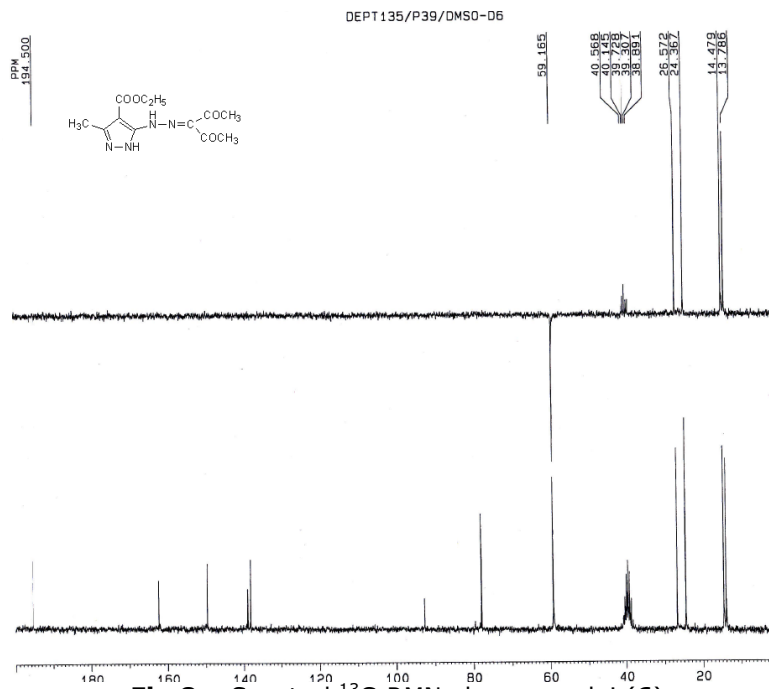
Fig. 4. Spectrul ^1H -RMN al compusului (5)Fig. 5. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (5)Fig. 6. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (5)



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3426.89	75.9788	2:	3295.75	33.7950	3:	3190.65	58.7291	4:	2982.37	77.5467
5:	2939.95	83.2519	6:	2872.45	89.1499	7:	2791.46	90.1261	8:	1692.23	33.3593
9:	1669.09	11.3072	10:	1603.52	38.3896	11:	1557.24	12.9730	12:	1474.31	61.5439
13:	1460.81	66.5966	14:	1445.39	65.8991	15:	1369.21	58.1975	16:	1356.68	46.2243
17:	1317.14	25.7422	18:	1240.00	60.0524	19:	1186.01	32.3569	20:	1159.01	42.2421
21:	1127.19	32.4548	22:	1069.33	68.3926	23:	1039.44	76.8312	24:	1023.05	70.6879
25:	943.02	55.4530	26:	896.74	90.8347	27:	877.45	83.8369	28:	849.49	88.9408
29:	781.99	72.1031	30:	734.75	81.2927	31:	663.39	80.1402	32:	595.90	78.3684
33:	516.83	84.7122	34:	448.37	92.0319	35:	418.48	92.6617			

Fig. 7. Spectrul IR al compusului (6)

Fig.8. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (6)

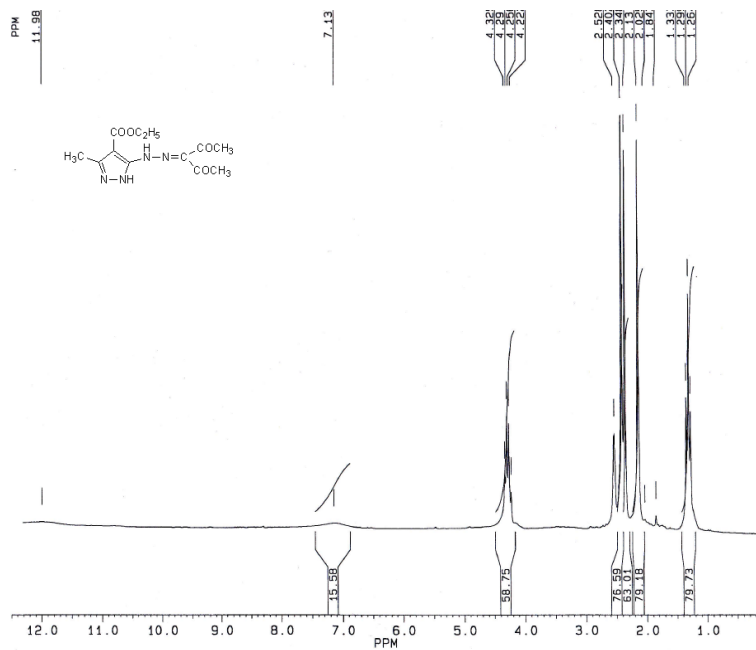


Fig. 9. Spectrul ¹H-RMN al compusului (6)

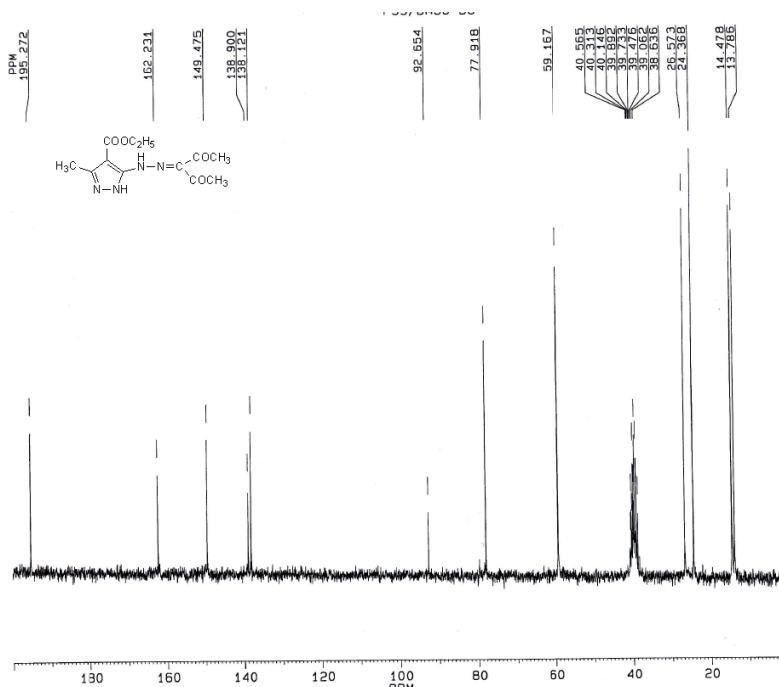


Fig. 10. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (6)

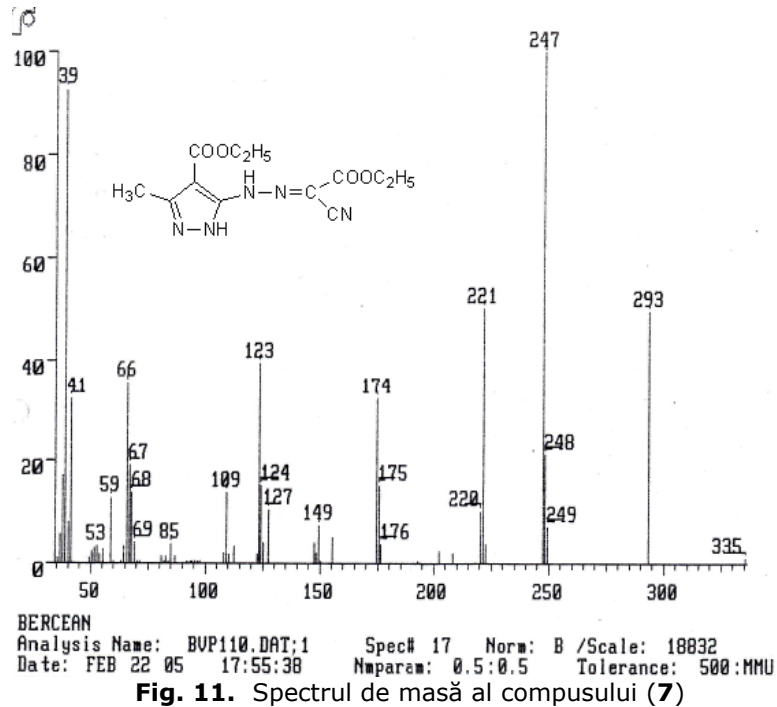


Fig. 11. Spectrul de masă al compusului (7)

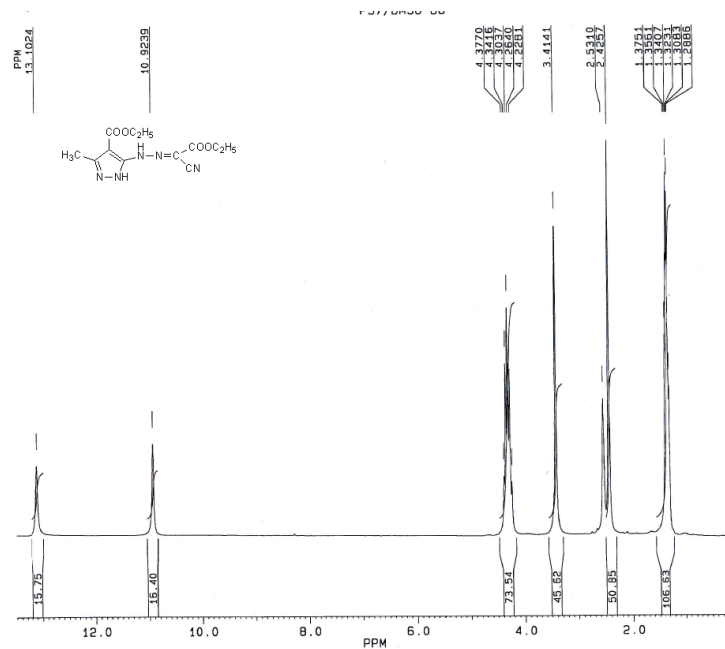


Fig. 12. Spectrul ¹H-RMN al compusului (7) obținut din cianacetat de etil

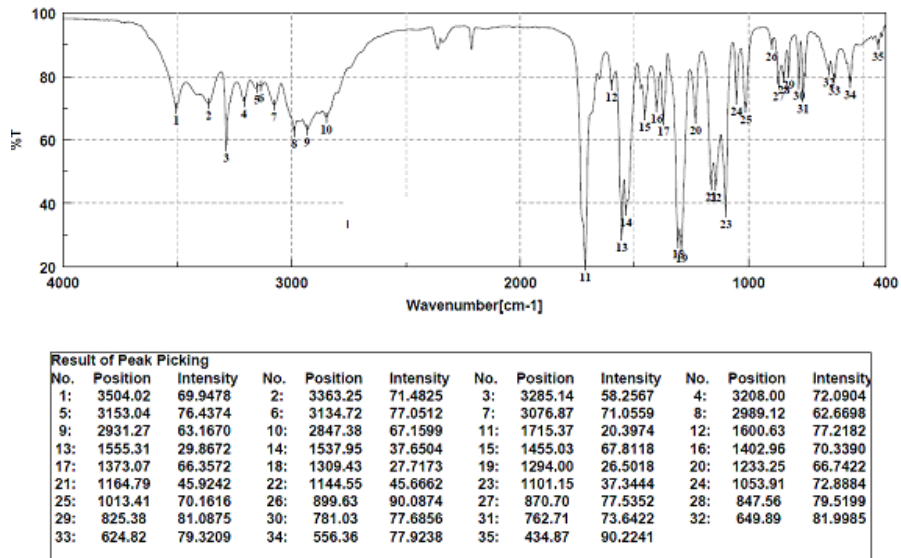
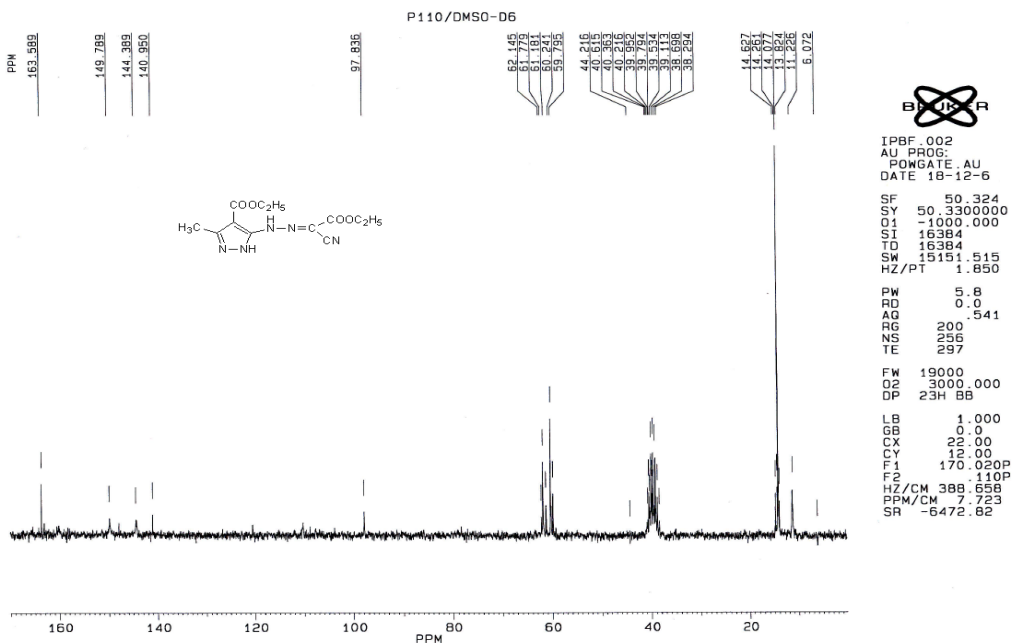


Fig. 15. Spectrul IR al compusului (7)

Fig.16. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (7) obținut din acetil-cianacetat de etil

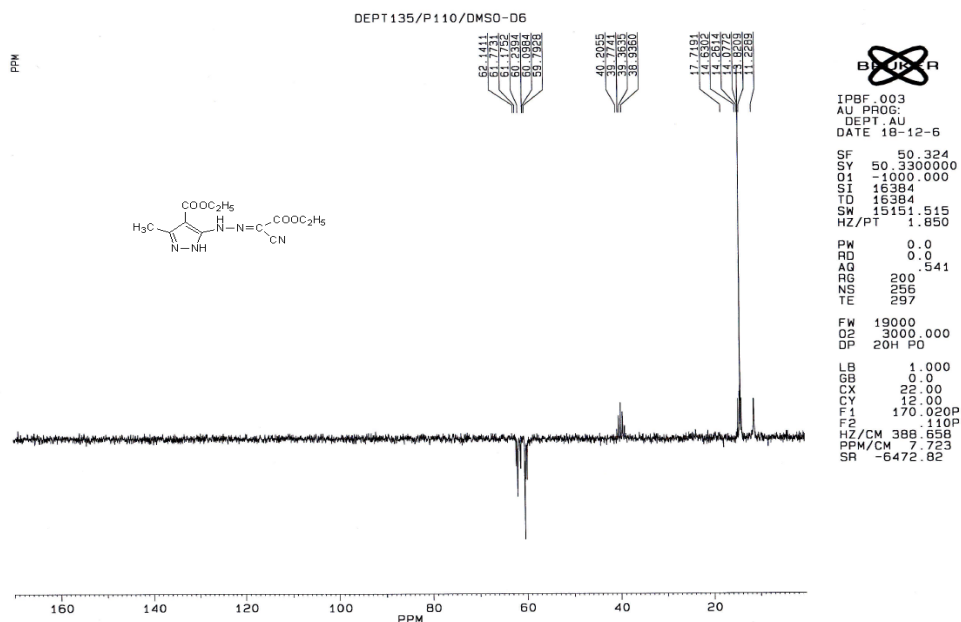
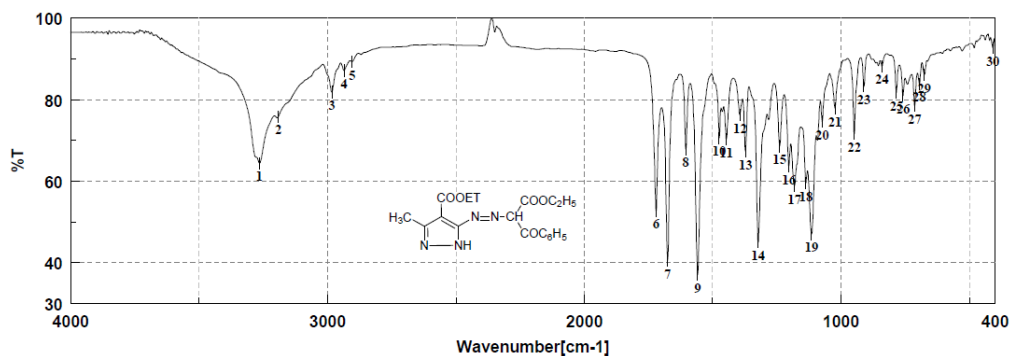
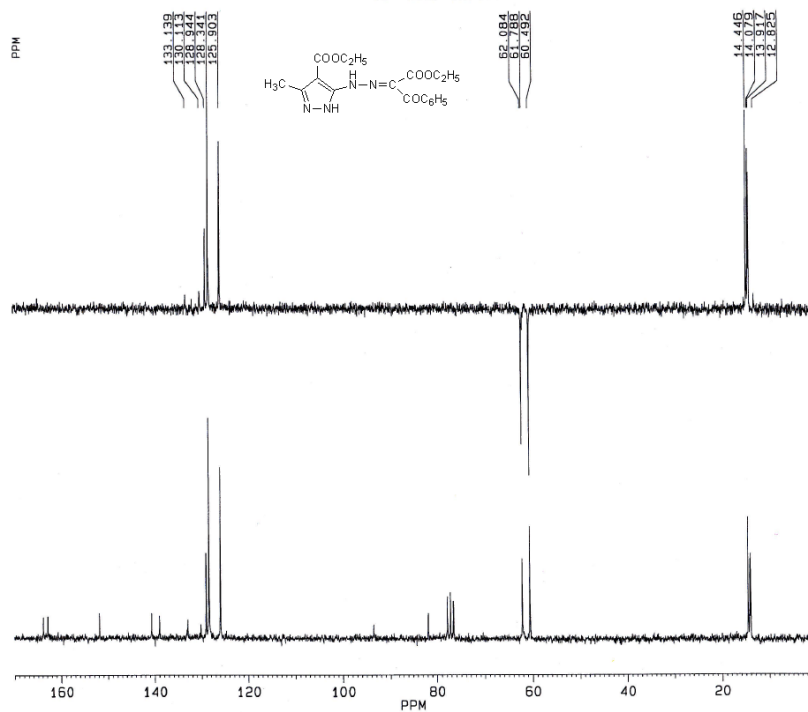
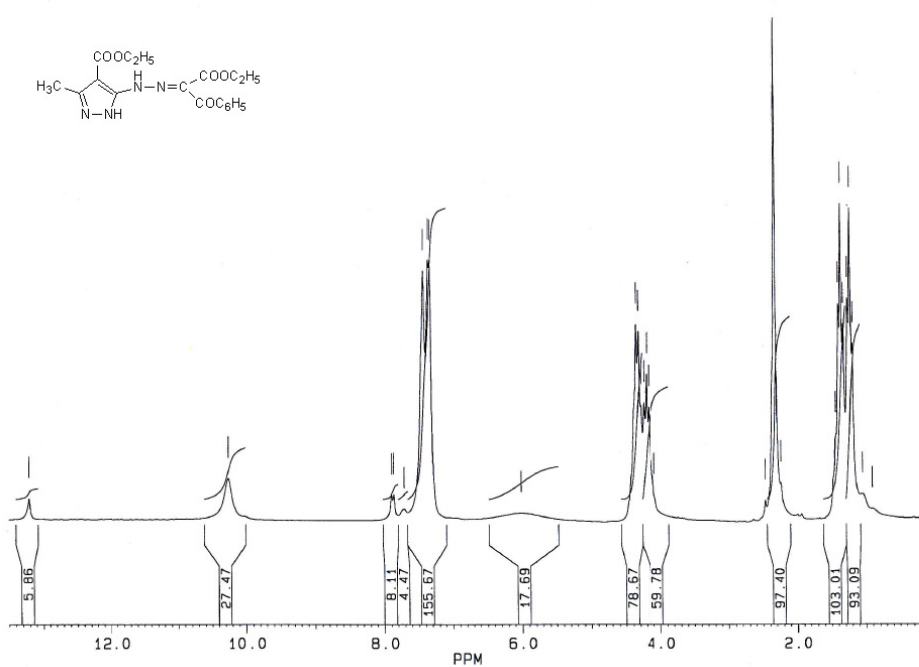


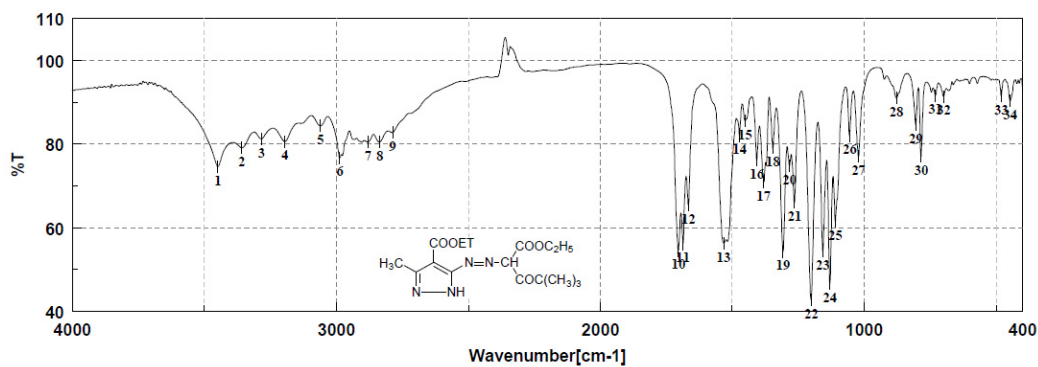
Fig.17. Spectrul ¹³C-RMN DEPT135 al compusului (7) obținut din acetil-cianacetat de etil



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3263.93	64.4218	2:	3190.65	75.8654	3:	2983.34	81.8773	4:	2935.13	87.1551
5:	2904.27	89.3341	6:	1720.19	52.7580	7:	1674.87	40.5158	8:	1604.48	67.8667
9:	1558.20	37.0114	10:	1474.31	70.6152	11:	1446.35	70.3196	12:	1394.28	76.2937
13:	1372.10	67.3093	14:	1322.93	44.9842	15:	1239.04	68.5693	16:	1203.36	63.6908
17:	1181.19	58.7785	18:	1136.83	59.5643	19:	1114.65	46.9926	20:	1073.19	74.5602
21:	1024.02	77.8800	22:	948.81	71.5332	23:	911.20	83.2040	24:	840.81	88.2770
25:	784.89	81.8039	26:	758.85	80.9513	27:	713.53	78.5378	28:	695.21	83.8521
29:	675.93	86.1023	30:	408.83	92.8159						

Fig. 18. Spectrul IR al compusului (10)





Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3449.06	74.5678	2:	3358.43	79.0797	3:	3284.18	81.2430	4:	3194.51	80.5909
5:	3059.51	84.3375	6:	2987.20	76.6677	7:	2880.17	80.4332	8:	2834.85	80.5115
9:	2785.67	82.7985	10:	1703.80	54.5416	11:	1686.44	56.1391	12:	1666.20	65.4673
13:	1532.17	56.3240	14:	1472.38	81.9949	15:	1451.17	85.5227	16:	1406.82	76.2165
17:	1380.78	70.9143	18:	1346.07	79.0606	19:	1307.50	54.2387	20:	1283.39	74.8339
21:	1264.11	65.9915	22:	1201.43	42.7470	23:	1157.08	54.3964	24:	1130.08	46.5715
25:	1109.83	61.4749	26:	1055.84	81.9653	27:	1022.09	77.0206	28:	878.42	91.0659
29:	805.13	84.5360	30:	784.89	77.0527	31:	729.92	91.6274	32:	700.03	91.3773
33:	481.15	91.5004	34:	447.40	90.3499						

Fig. 21. Spectrul IR al compusului (11)

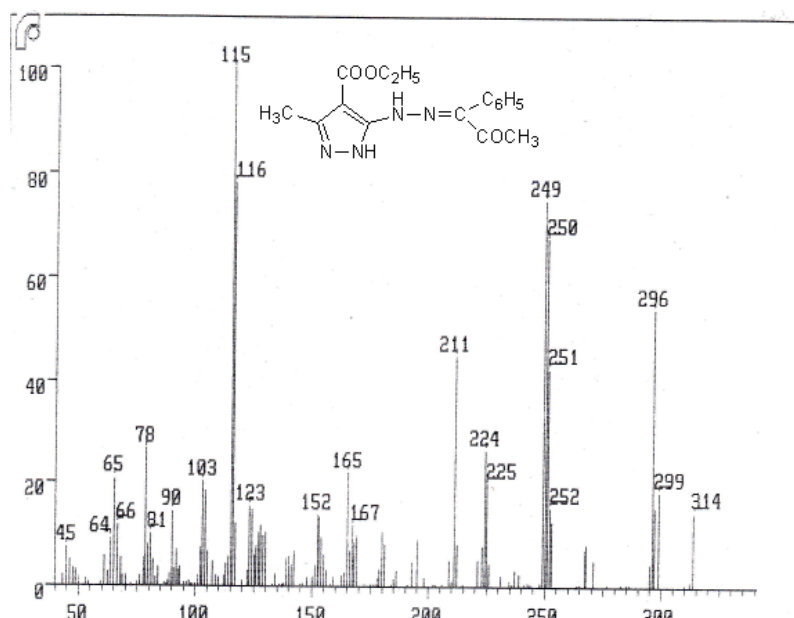


Fig. 22. Spectrul de masă al compusului (13)

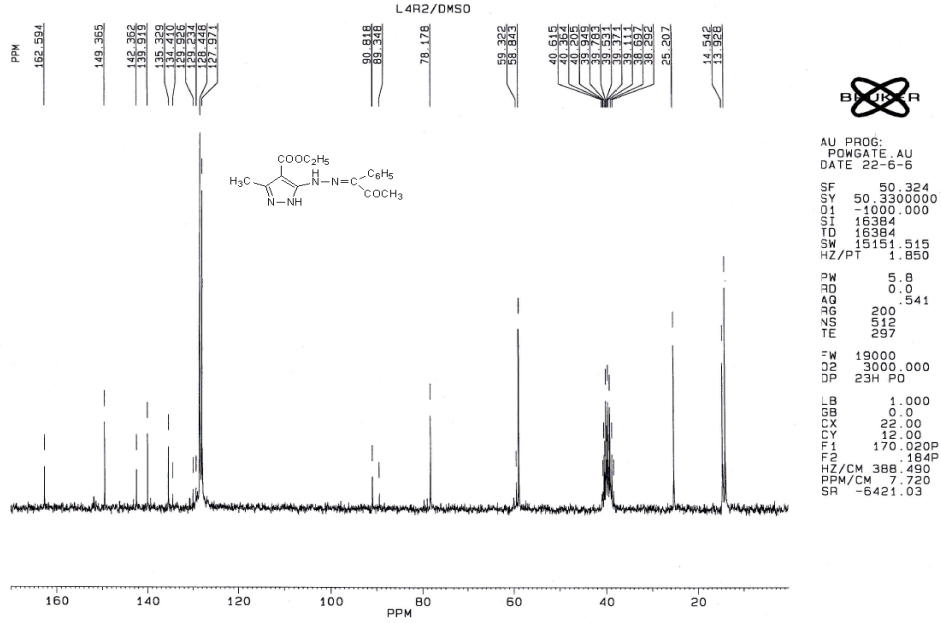


Fig. 23. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (13)

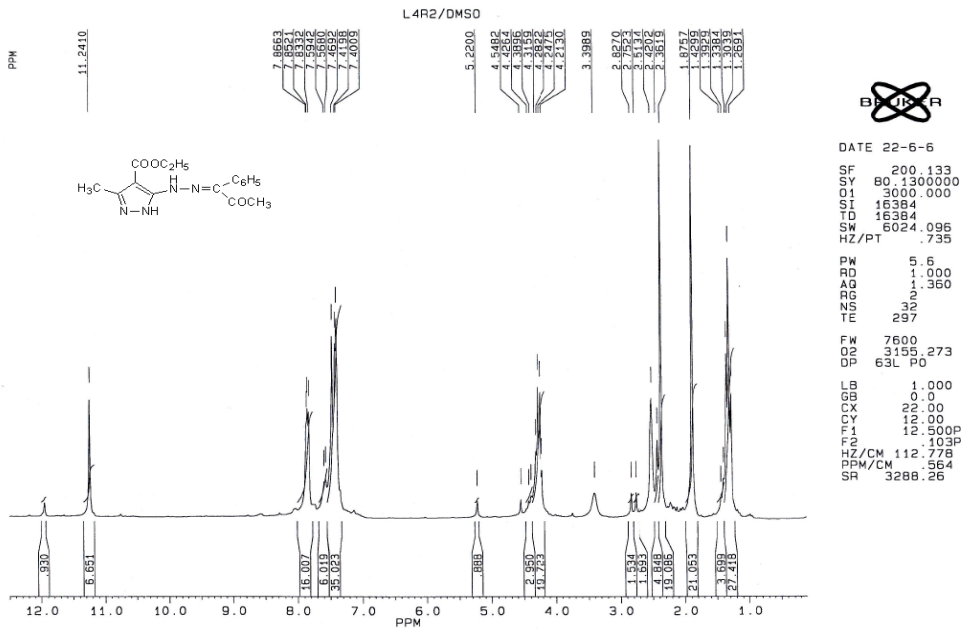


Fig. 24. Spectrul ¹H-RMN al compusului (13)

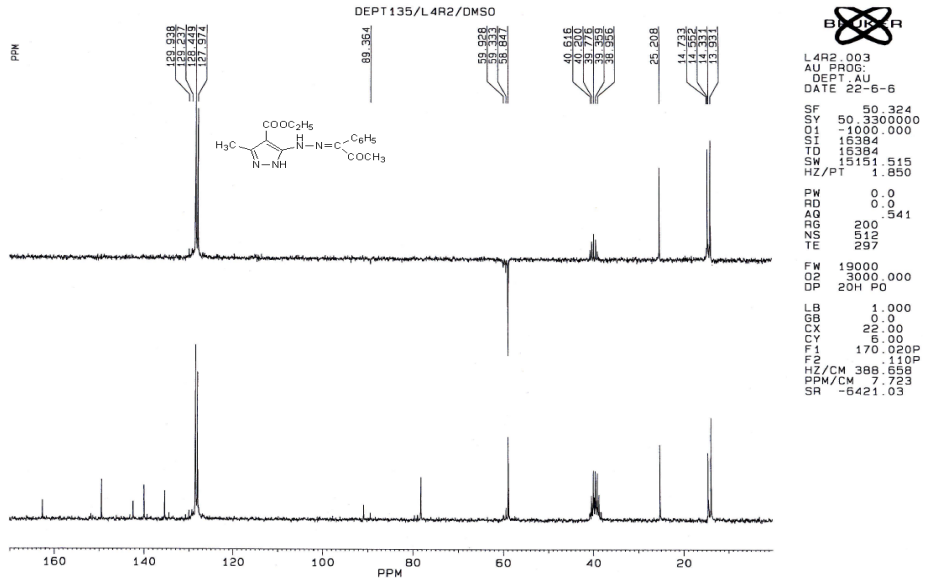


Fig. 25. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (13)

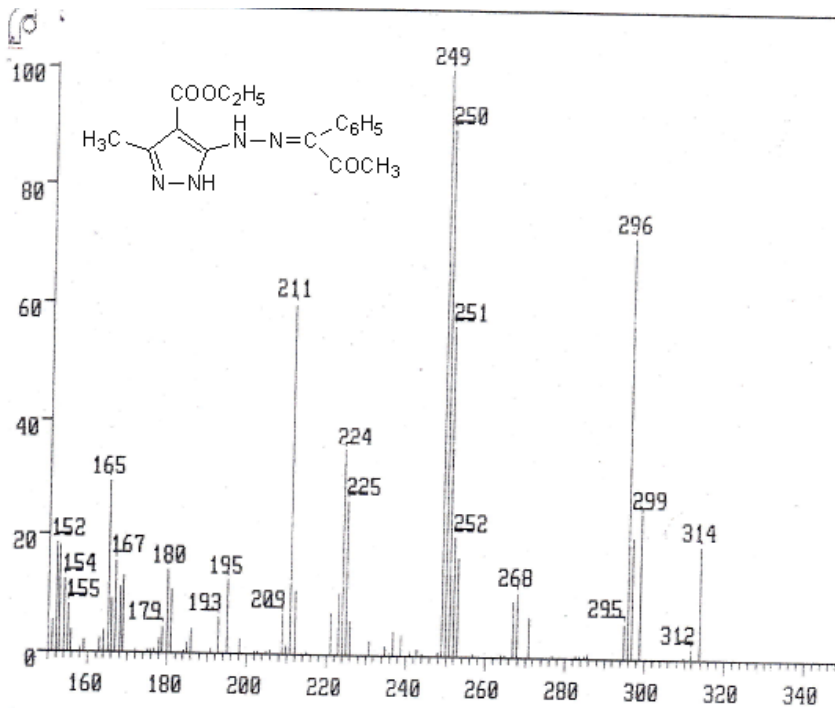


Fig. 26. Spectrul de masă al compusului (13)

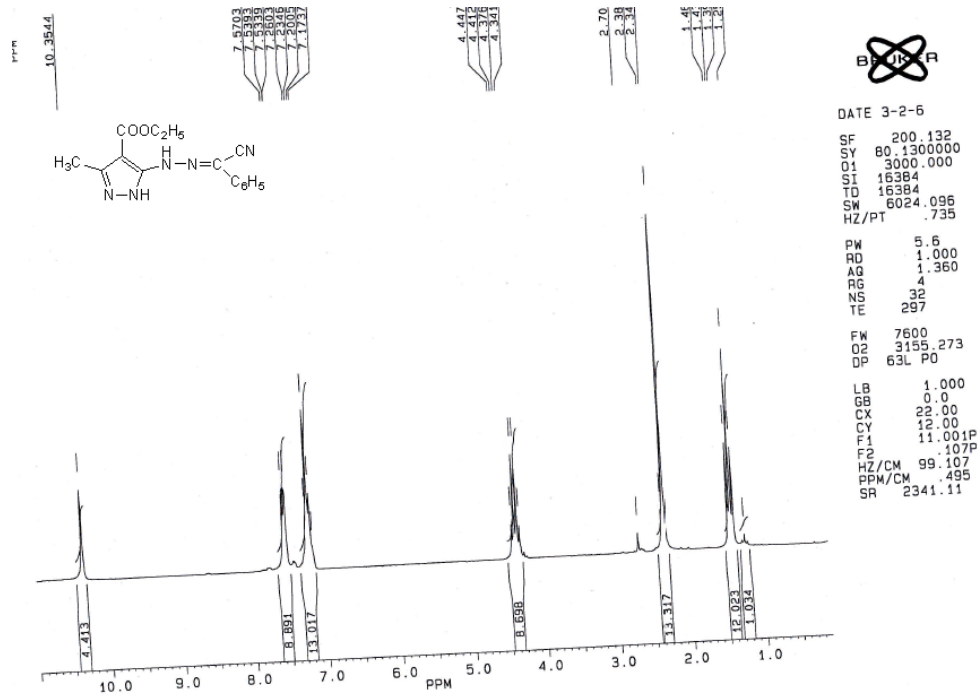


Fig. 27. Spectrul ¹H-RMN al compusului (15)

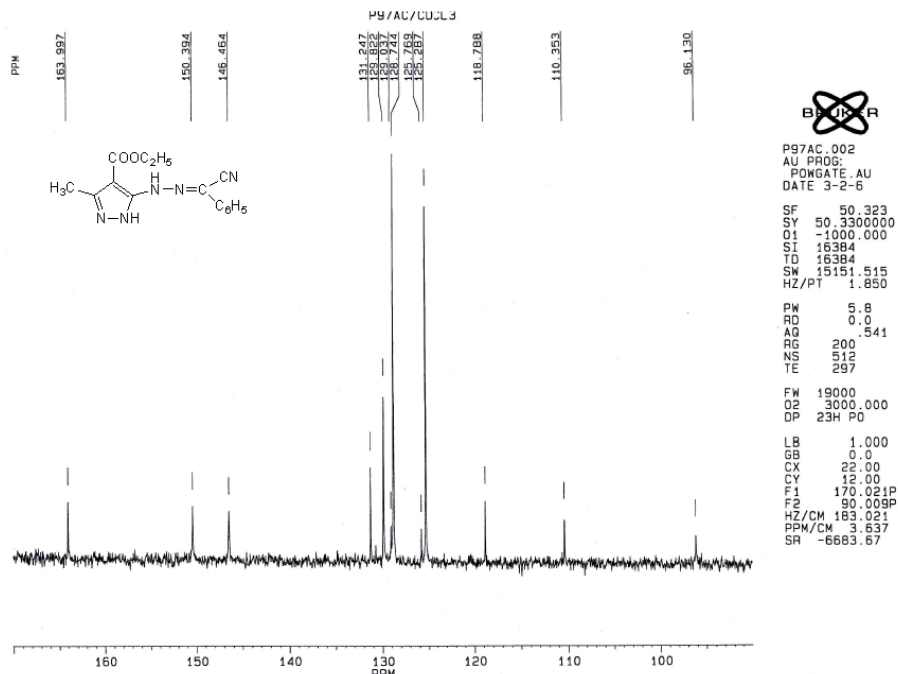
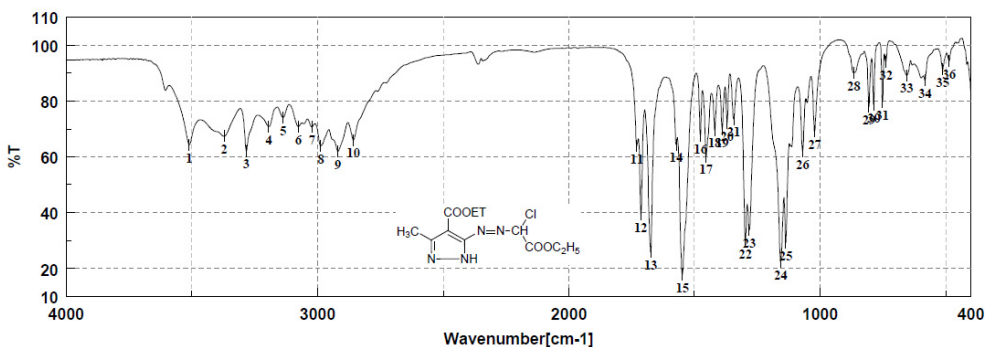


Fig. 28. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (15)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3509.81	64.3289	2:	3371.92	67.3604	3:	3283.21	62.0881	4:	3193.54	70.8219
5:	3136.65	74.1488	6:	3075.90	70.8922	7:	3021.91	70.7667	8:	2987.20	63.8938
9:	2918.73	61.9798	10:	2857.02	66.0682	11:	1729.83	63.9257	12:	1713.44	39.2741
13:	1673.91	25.9072	14:	1572.66	64.3777	15:	1548.56	17.7859	16:	1476.24	67.6549
17:	1454.06	60.0685	18:	1419.35	69.6566	19:	1389.46	69.8621	20:	1370.18	72.0316
21:	1344.14	73.5206	22:	1297.86	29.7534	23:	1281.47	33.7425	24:	1157.08	22.4372
25:	1136.83	29.3096	26:	1069.33	61.9230	27:	1022.09	68.9815	28:	866.85	90.1574
29:	806.10	77.9079	30:	786.81	78.7951	31:	752.10	79.6442	32:	738.60	93.8814
33:	655.68	89.2506	34:	582.40	87.4774	35:	512.97	91.3309	36:	486.94	94.2498

Fig. 29. Spectrul IR al compusului (16)

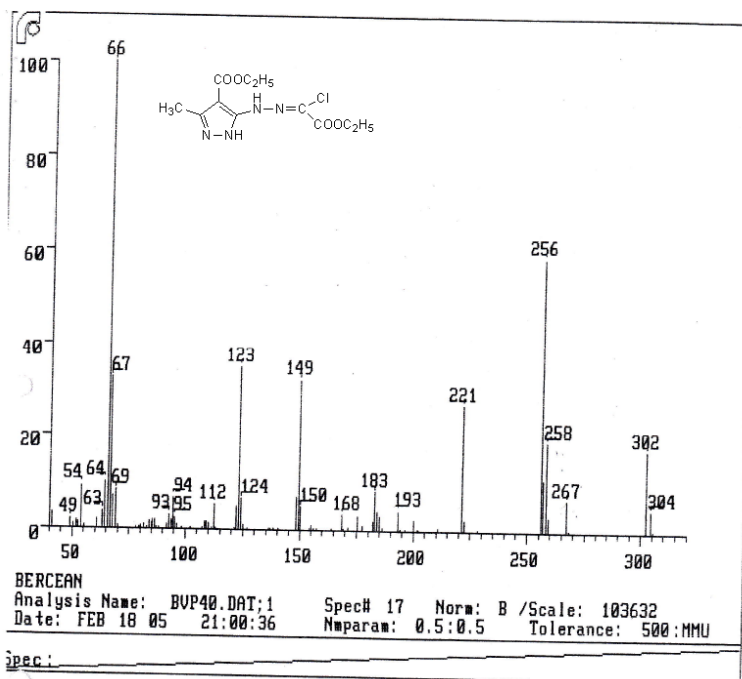


Fig. 30. Spectrul de masă al compusului (16)

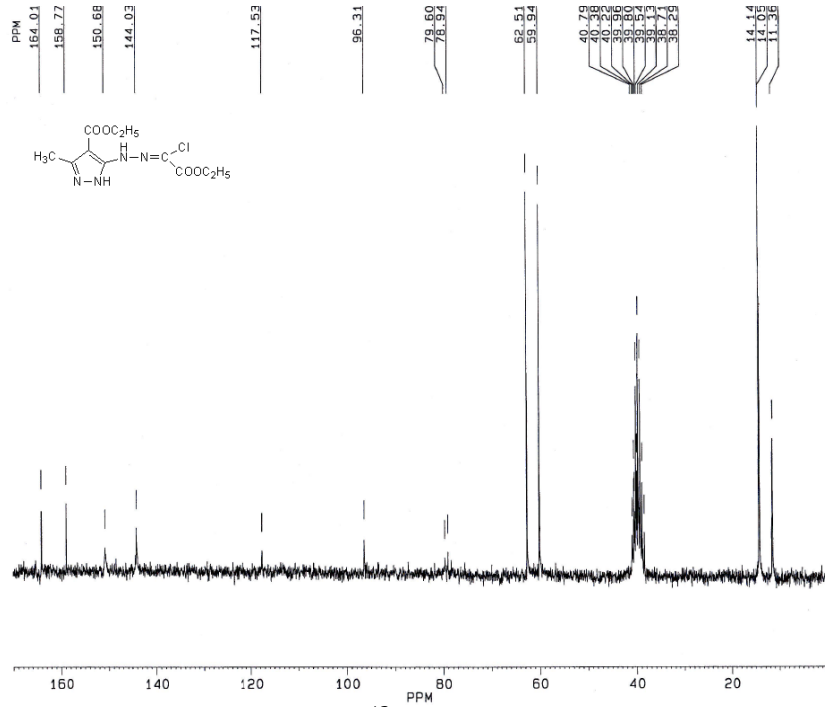


Fig. 31. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ al compusului (16)

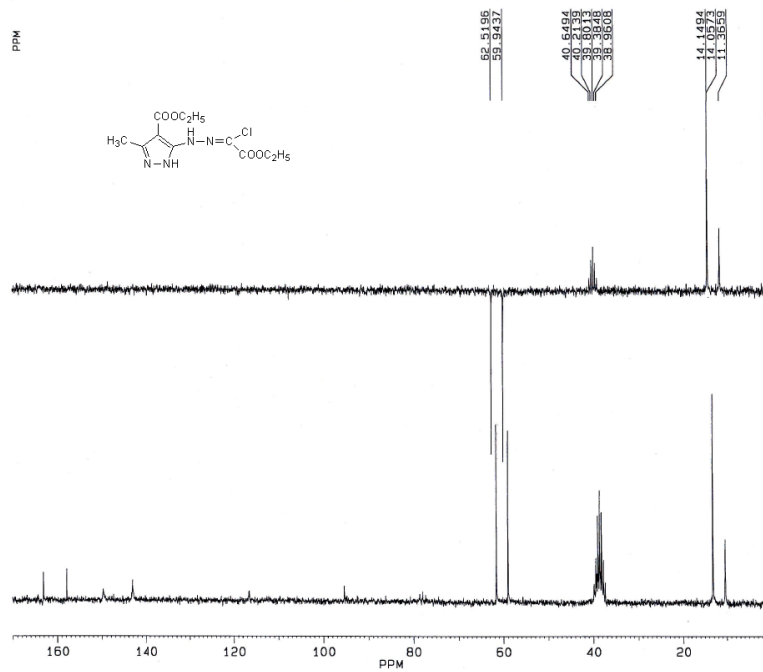


Fig. 32. Spectrul $^{13}\text{C-RMN DEPT 135}$ al compusului (16)

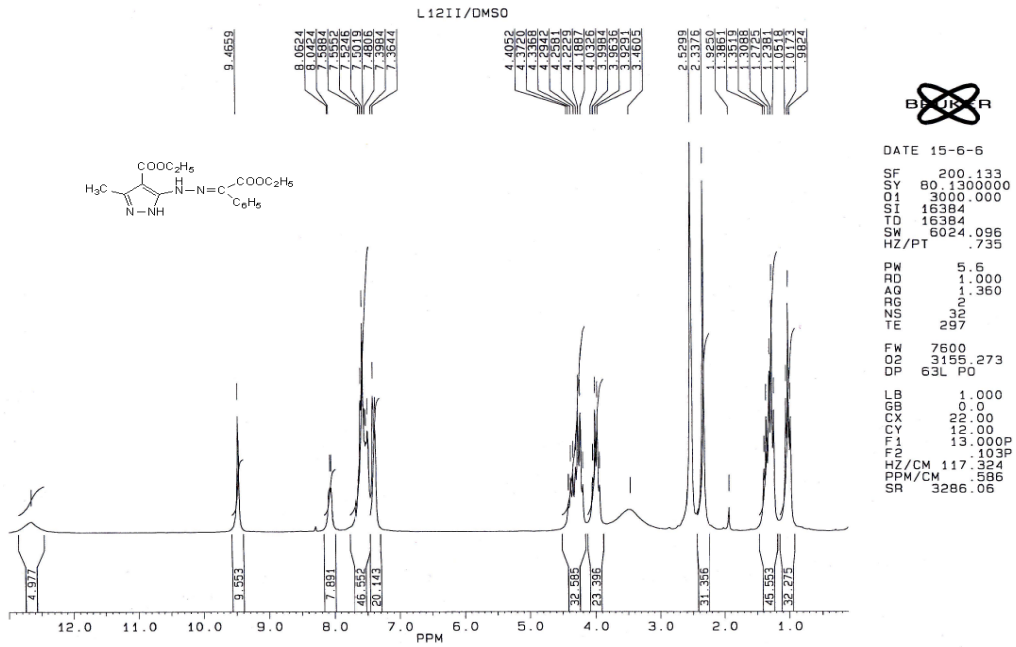


Fig. 33. Spectrul ¹H-RMN al compusului (16a)

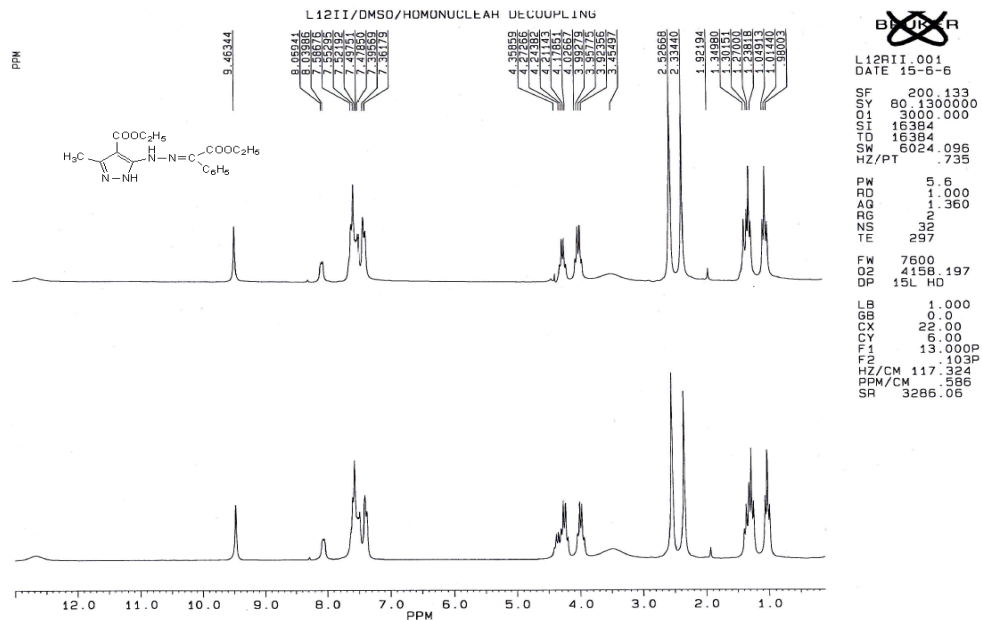
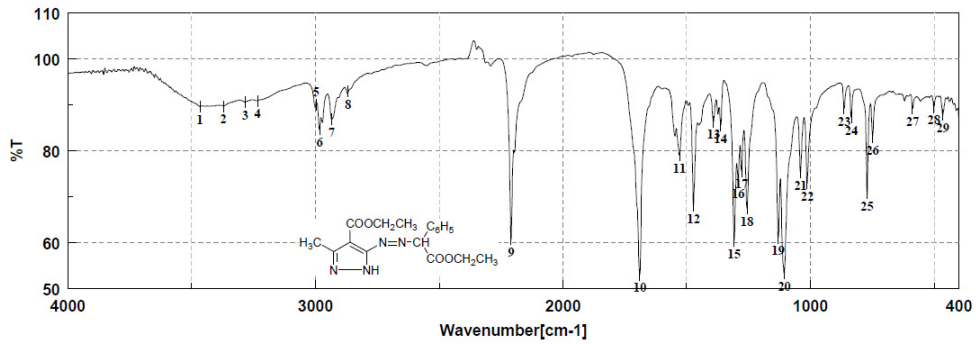


Fig. 34. Spectrul ¹H-RMN al compusului (16a)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3466.42	89.6695	2:	3370.96	89.7514	3:	3284.18	90.5898	4:	3234.04	90.9120
5:	2996.84	90.0715	6:	2983.34	84.6476	7:	2934.16	86.8839	8:	2866.67	92.8851
9:	2209.06	60.6815	10:	1689.34	53.0208	11:	1529.27	79.0592	12:	1472.38	68.0196
13:	1391.39	86.3774	14:	1362.46	85.4647	15:	1308.46	60.3964	16:	1292.07	73.3832
17:	1278.57	75.5658	18:	1256.40	67.4077	19:	1130.08	61.0142	20:	1105.98	53.2494
21:	1040.41	75.1802	22:	1013.41	72.9250	23:	863.95	89.1901	24:	835.03	87.2418
25:	771.39	70.7697	26:	749.21	83.0191	27:	587.22	89.2438	28:	501.40	89.5221
29:	465.72	87.8775									

Fig. 35. Spectrul IR al compusului (16a)

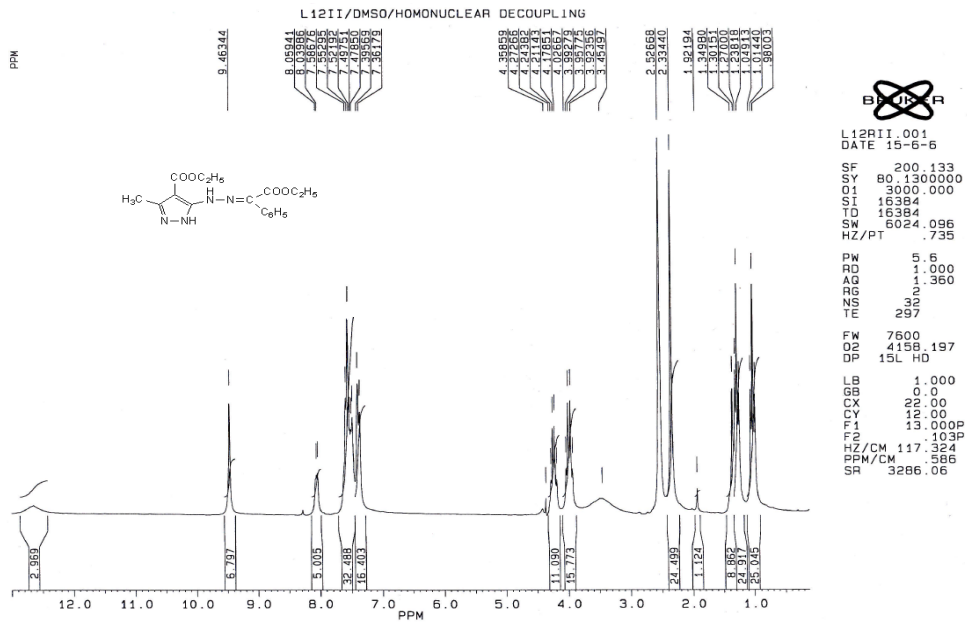


Fig. 36. Spectrul ¹H-RMN al compusului (16a)

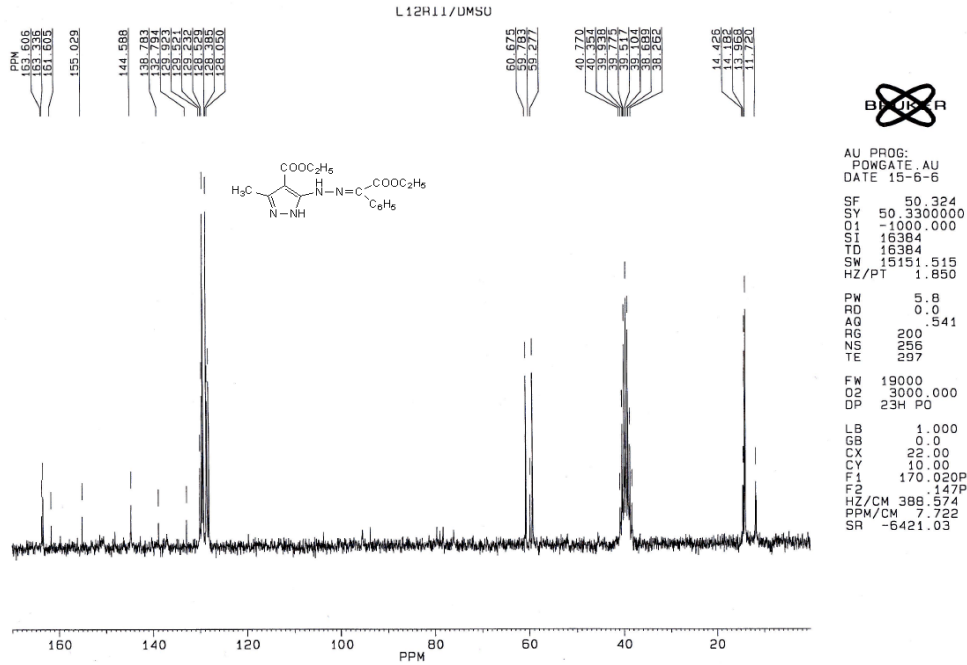


Fig. 37. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (16a)

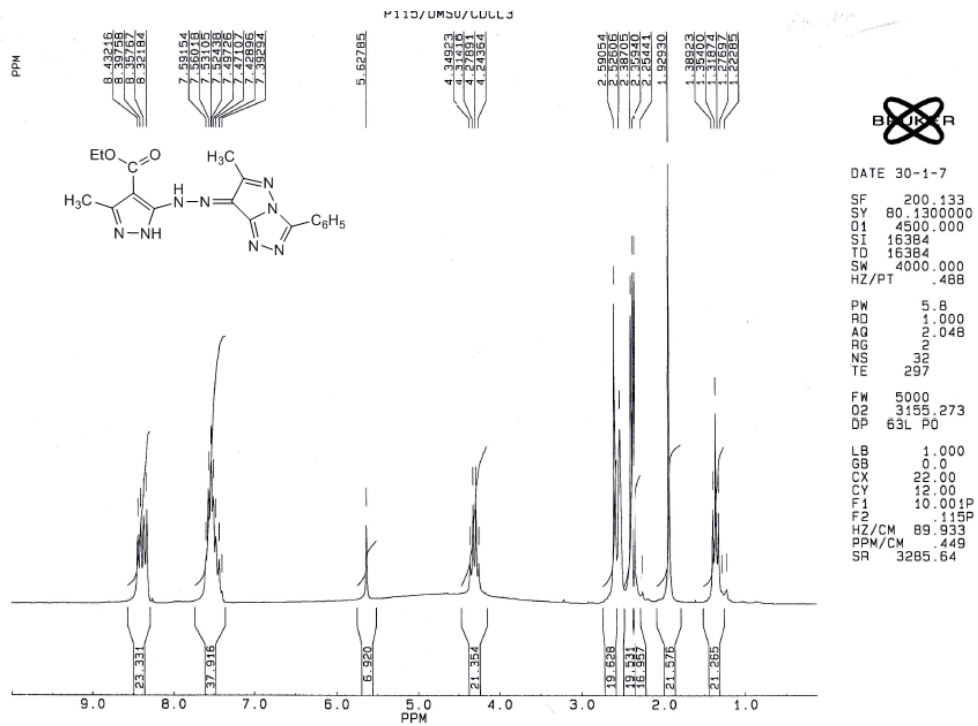


Fig. 38. Spectrul ¹H-RMN al compusului (16b)

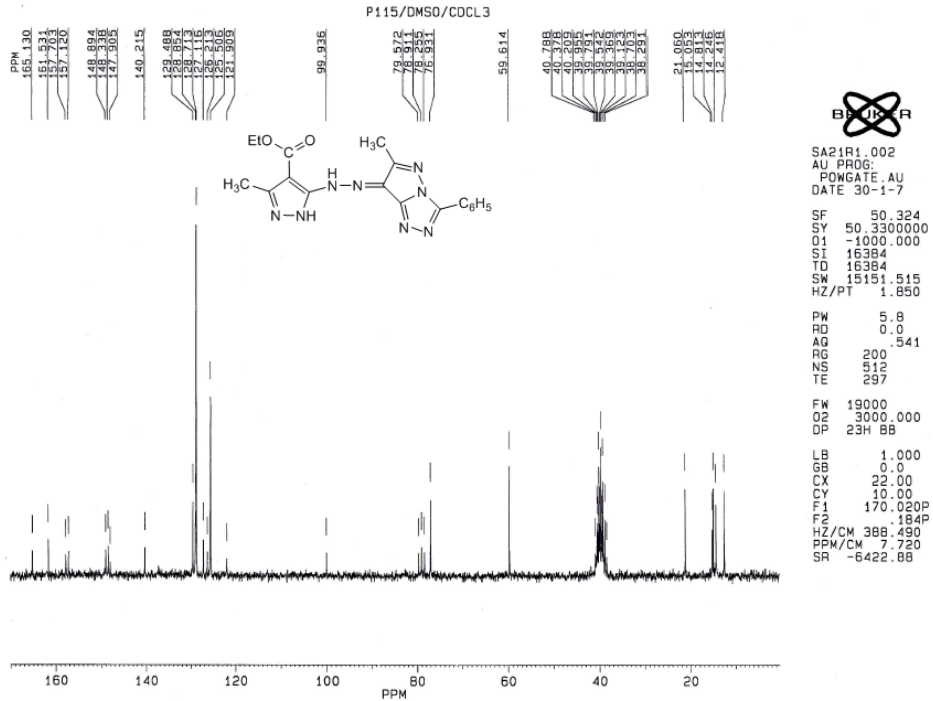
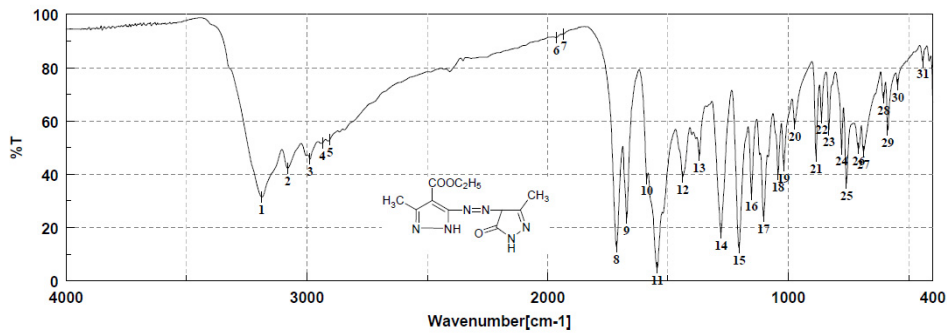
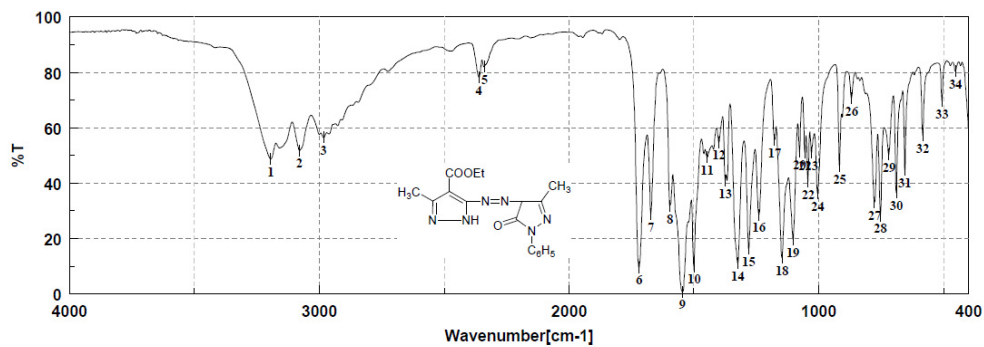


Fig. 39. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (16b)



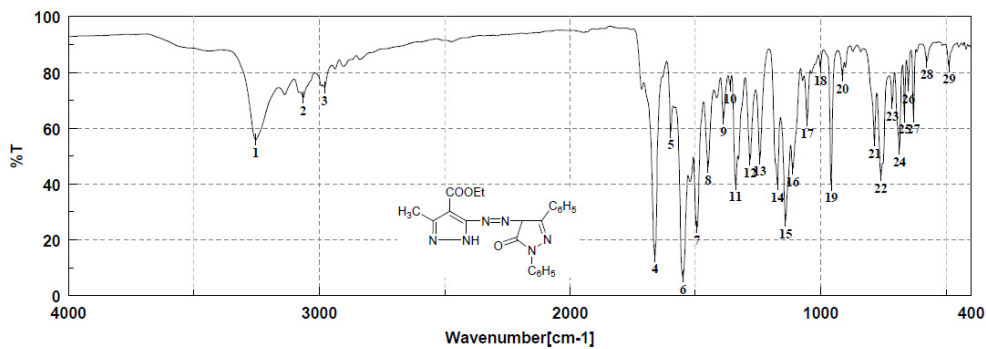
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3186.79	31.4230	2:	3079.76	42.2777	3:	2986.23	45.6790	4:	2935.13	51.6864
5:	2904.27	52.9764	6:	1963.18	91.3292	7:	1932.32	92.7068	8:	1714.41	12.8268
9:	1671.02	23.4498	10:	1588.09	38.4103	11:	1544.70	4.8414	12:	1438.64	39.0470
13:	1370.18	46.9452	14:	1279.54	18.0378	15:	1205.29	12.3946	16:	1153.22	32.4677
17:	1103.08	24.0840	18:	1042.34	39.9106	19:	1019.19	43.2016	20:	973.88	58.7946
21:	885.17	46.8012	22:	862.02	61.3767	23:	832.13	56.6650	24:	779.10	49.5722
25:	758.85	36.5730	26:	708.71	49.6011	27:	687.50	48.5227	28:	604.57	68.5794
29:	587.22	56.5717	30:	545.76	73.5753	31:	441.62	82.2674			

Fig.40. Spectrul IR al compusului (19)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3193.54	48.7049	2:	3078.80	51.7969	3:	2982.37	56.4289	4:	2360.44	78.2321
5:	2339.23	82.2157	6:	1719.23	9.6380	7:	1671.98	28.8302	8:	1595.81	31.8550
9:	1545.67	0.7586	10:	1499.38	9.9344	11:	1446.35	49.3410	12:	1400.07	54.7890
13:	1374.03	40.8047	14:	1323.89	10.9472	15:	1280.50	16.2846	16:	1239.04	28.5560
17:	1176.36	55.7195	18:	1147.44	12.9658	19:	1103.08	19.6430	20:	1077.05	51.3267
21:	1055.84	51.0329	22:	1043.30	40.6587	23:	1028.84	50.9973	24:	1004.73	36.3673
25:	916.99	46.1173	26:	868.77	70.7131	27:	776.21	33.1255	28:	753.07	28.1975
29:	719.32	50.3837	30:	689.43	36.6021	31:	655.68	44.6832	32:	583.36	57.3325
33:	507.19	69.6006	34:	453.19	80.3882						

Fig.41. Spectrul IR al compusului (22)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3253.32	55.8731	2:	3063.37	70.9643	3:	2978.52	74.6137	4:	1661.37	14.2412
5:	1597.73	58.7302	6:	1549.52	6.7764	7:	1493.60	24.5088	8:	1449.24	46.1632
9:	1387.53	63.5409	10:	1361.50	75.3859	11:	1339.32	40.0828	12:	1281.47	48.7591
13:	1242.90	49.1696	14:	1172.51	39.9183	15:	1140.69	26.8615	16:	1111.76	45.4419
17:	1053.91	62.8586	18:	1001.84	81.8794	19:	958.45	39.6969	20:	914.09	78.8836
21:	785.85	55.5513	22:	760.78	43.1302	23:	714.50	68.9372	24:	686.53	52.4967
25:	666.29	64.2514	26:	650.86	75.2928	27:	630.61	64.1782	28:	577.58	83.8836
29:	488.87	82.3230									

Fig. 42. Spectrul IR al compusului (23)

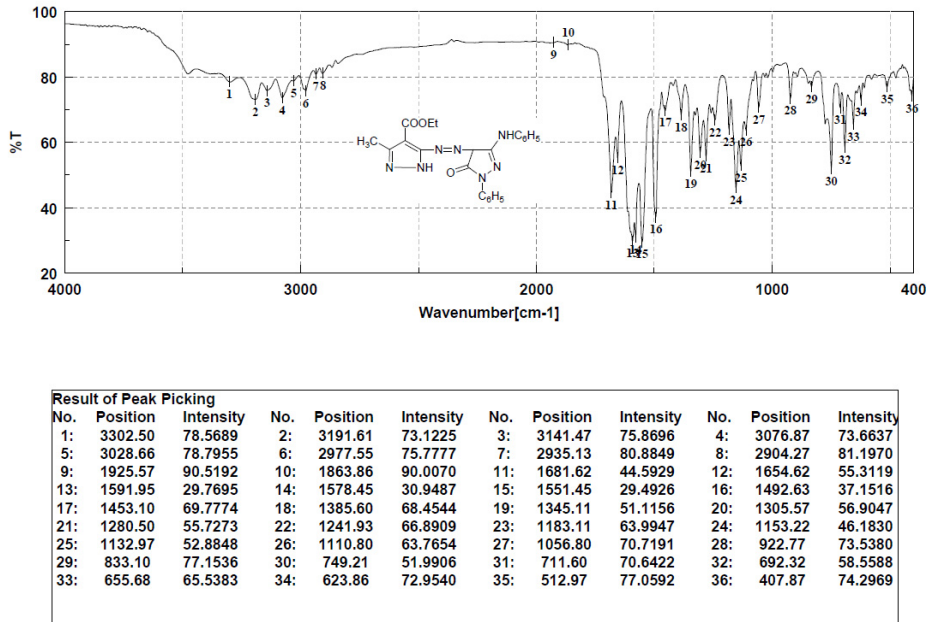


Fig. 43. Spectrul IR al compusului (24)

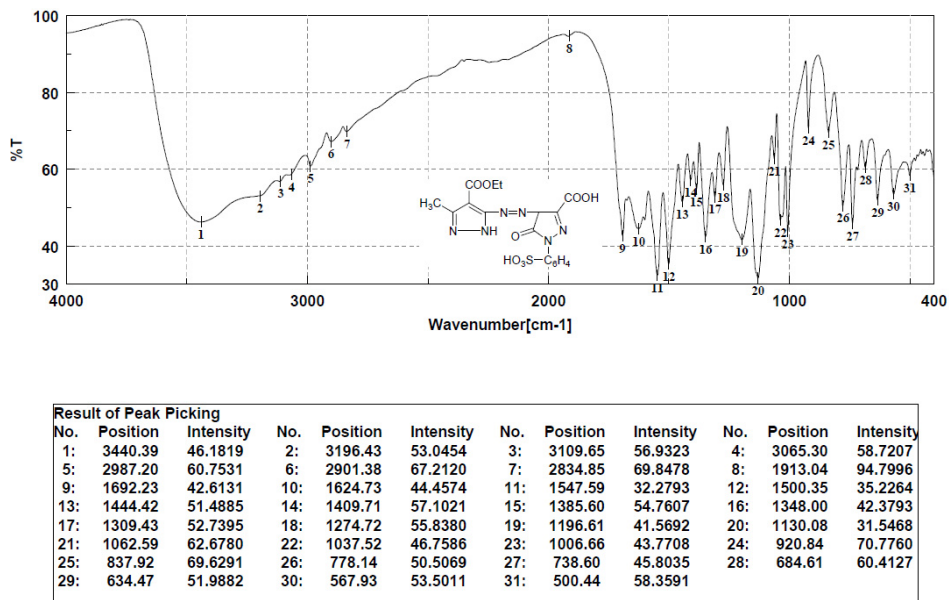


Fig. 46. Spectrul IR al compusului (25)

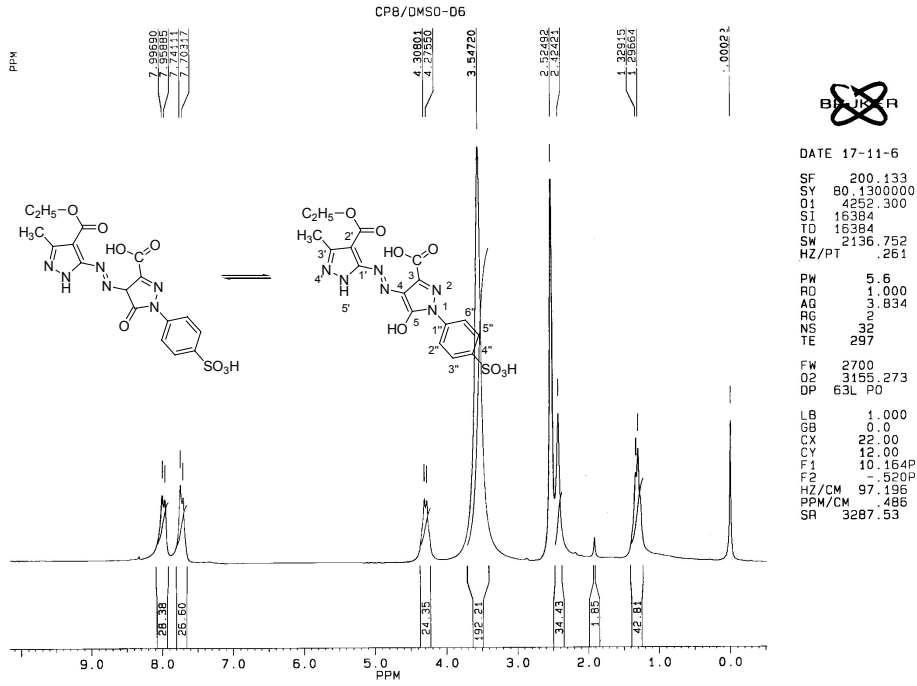


Fig. 47. Spectrul ¹H-RMN al compusului (25)

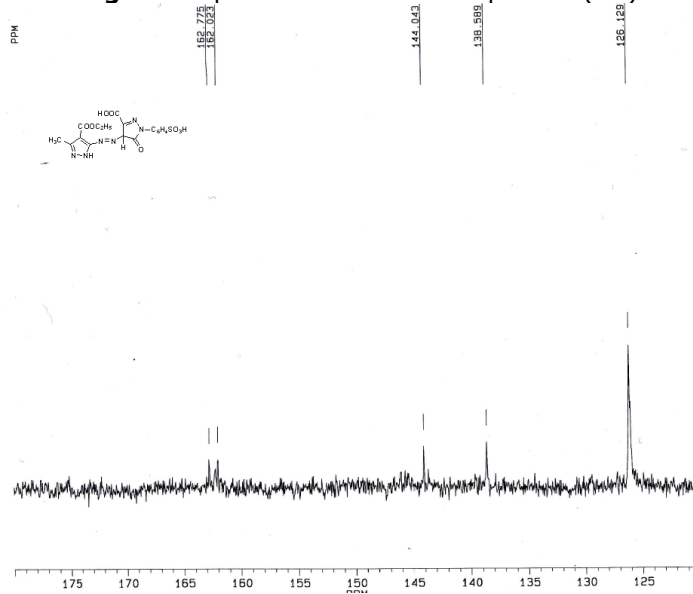


Fig. 48. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (25)

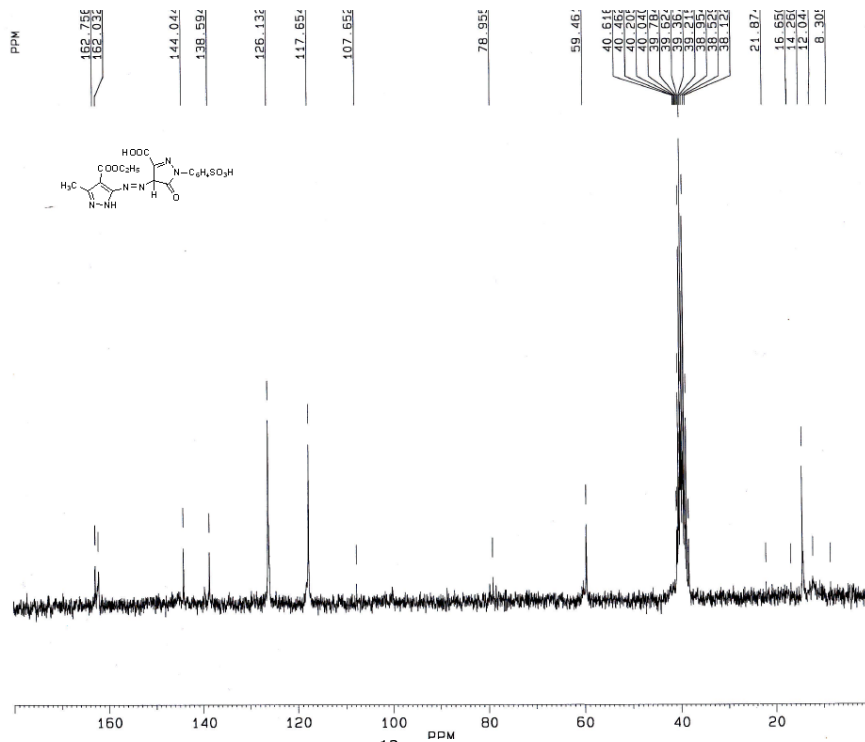


Fig. 49. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (25)

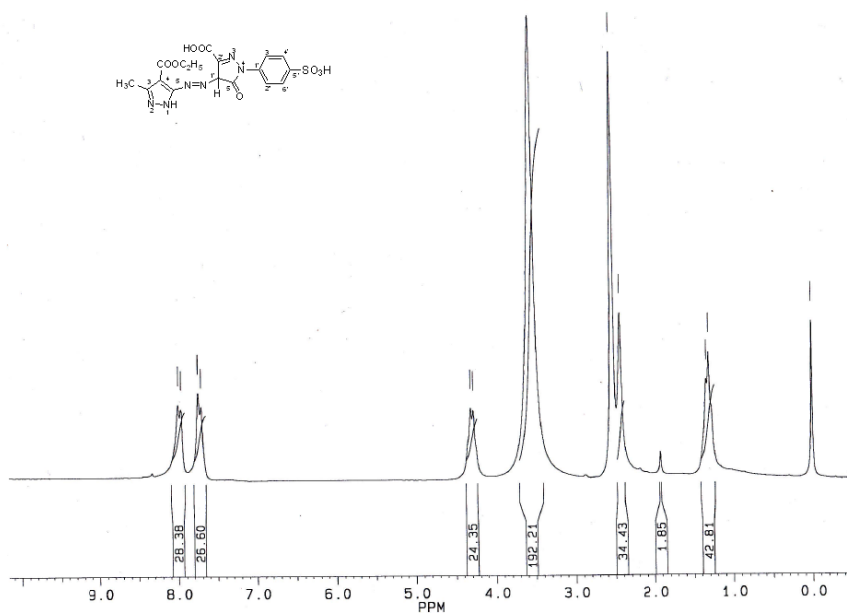
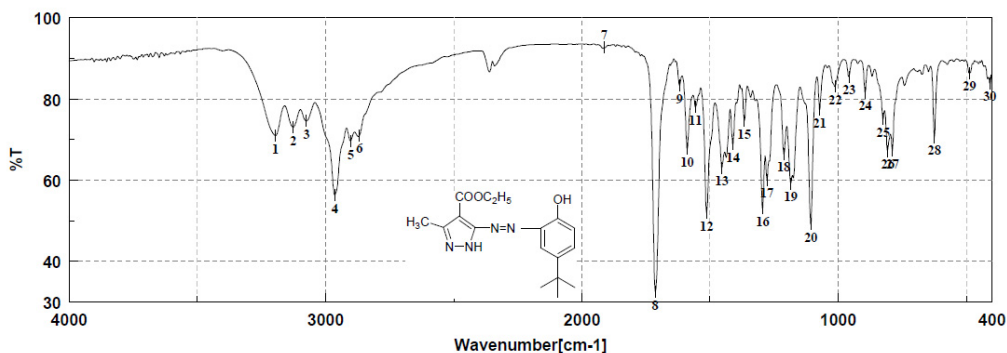
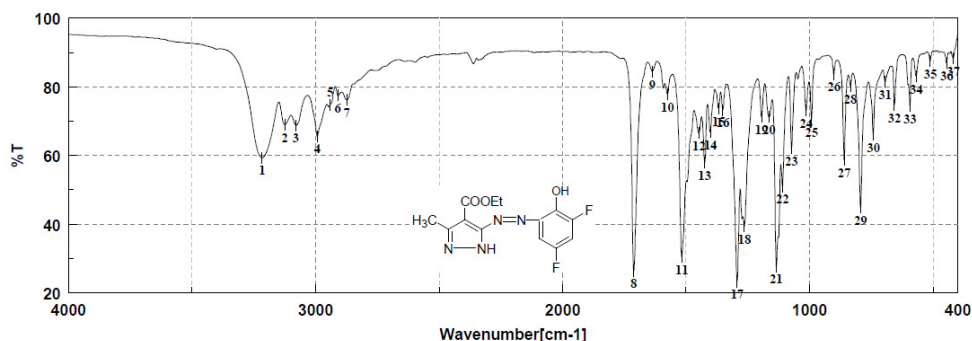


Fig. 50. Spectrul ¹H-RMN al compusului (25)



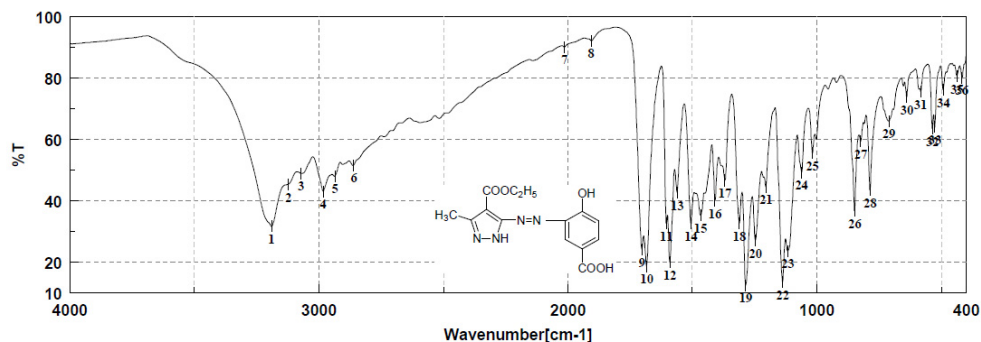
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3195.47	70.9674	2:	3126.04	73.0534	3:	3073.98	74.5854	4:	2964.05	56.3558
5:	2902.34	69.6544	6:	2866.67	71.0728	7:	1913.04	92.6051	8:	1713.44	32.5117
9:	1618.95	83.3709	10:	1589.06	67.7564	11:	1557.24	77.9564	12:	1513.85	51.9362
13:	1454.06	63.0822	14:	1410.67	68.8768	15:	1366.32	74.6571	16:	1294.97	53.0455
17:	1277.61	60.0616	18:	1212.04	66.4336	19:	1185.04	59.1391	20:	1106.94	49.1337
21:	1072.23	77.3548	22:	1012.45	83.0309	23:	958.45	85.4703	24:	894.81	81.6395
25:	825.38	75.0086	26:	808.03	67.1779	27:	788.74	67.3043	28:	624.82	70.6153
29:	488.87	86.3528	30:	408.83	83.9106						

Fig. 51. Spectrul IR al compusului (27)



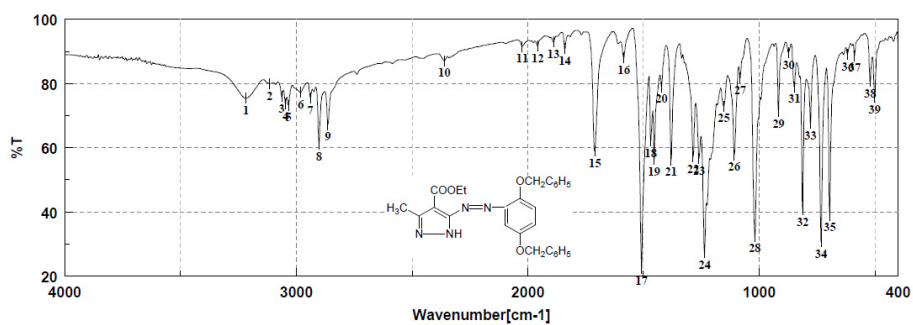
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3215.72	59.3179	2:	3124.12	68.9441	3:	3078.80	68.8074	4:	2992.02	65.6760
5:	2940.91	74.7342	6:	2910.06	77.4703	7:	2873.42	76.2498	8:	1711.51	26.4018
9:	1637.27	84.4755	10:	1575.56	77.8175	11:	1517.70	30.3819	12:	1448.28	66.4950
13:	1424.17	57.8726	14:	1402.00	66.7748	15:	1368.25	73.7050	16:	1350.89	73.2447
17:	1293.04	23.2658	18:	1264.11	39.4433	19:	1194.69	71.1980	20:	1164.79	71.2308
21:	1134.90	27.7168	22:	1109.83	51.0264	23:	1073.19	62.0225	24:	1014.37	73.0606
25:	992.20	70.4305	26:	901.56	83.7453	27:	860.10	58.6989	28:	835.03	80.2967
29:	793.56	44.8611	30:	742.46	66.0486	31:	694.25	81.5292	32:	656.64	74.7193
33:	593.97	74.4133	34:	568.90	83.1668	35:	512.01	87.5779	36:	445.48	86.9152
37:	418.48	88.2071									

Fig. 52. Spectrul IR al compusului (28)



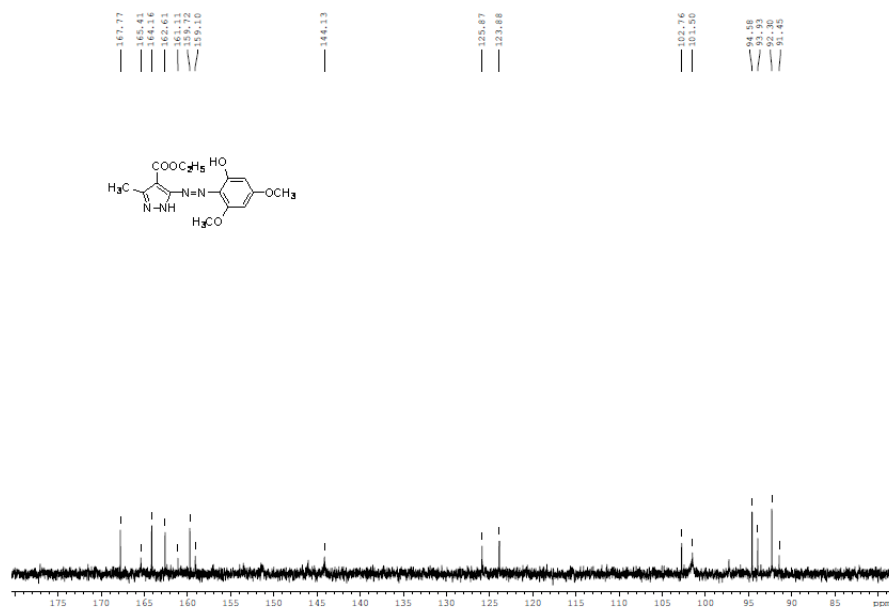
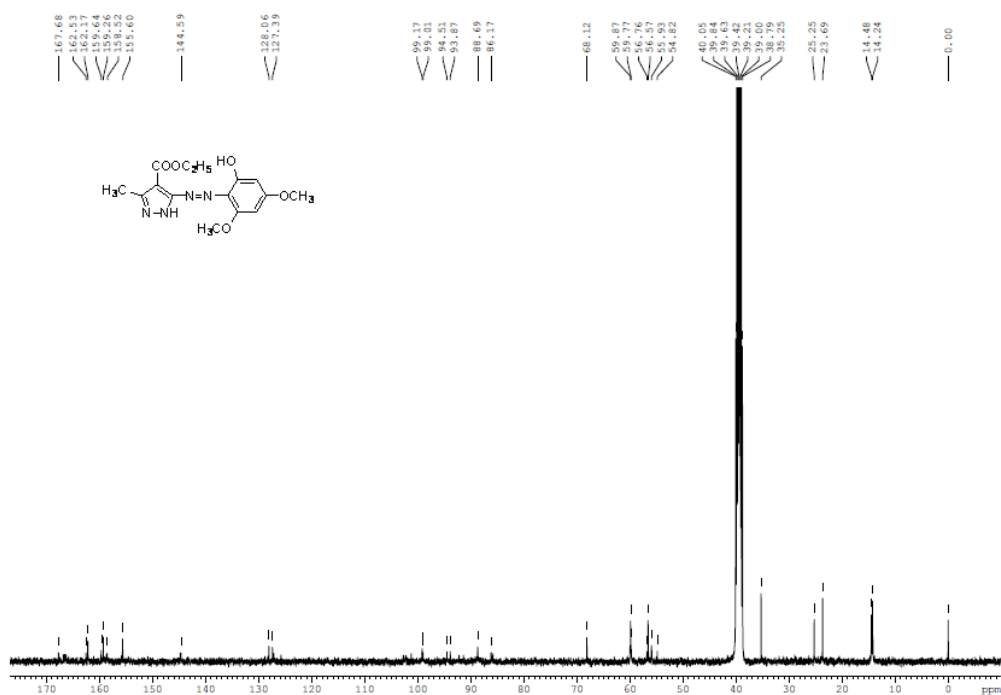
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3189.68	31.6677	2:	3122.19	45.4309	3:	3072.05	48.9599	4:	2982.37	43.1326
5:	2935.13	48.1213	6:	2859.92	51.6779	7:	2013.32	90.1752	8:	1907.25	92.3325
9:	1702.84	24.1887	10:	1683.55	18.6971	11:	1604.48	32.5629	12:	1590.99	19.8465
13:	1561.09	42.7541	14:	1506.13	32.6435	15:	1466.60	35.3627	16:	1408.75	39.9718
17:	1369.21	46.7024	18:	1311.36	32.7203	19:	1285.32	12.5245	20:	1246.75	27.0813
21:	1205.29	44.5701	22:	1137.80	13.5894	23:	1117.55	23.6215	24:	1061.62	49.3148
25:	1018.23	55.5553	26:	848.53	36.7943	27:	824.42	59.4963	28:	786.81	43.4674
29:	711.60	66.0676	30:	639.29	73.9846	31:	583.36	75.7663	32:	536.11	63.6402
33:	526.47	64.0470	34:	492.72	76.2252	35:	437.76	80.7509	36:	417.51	80.1872

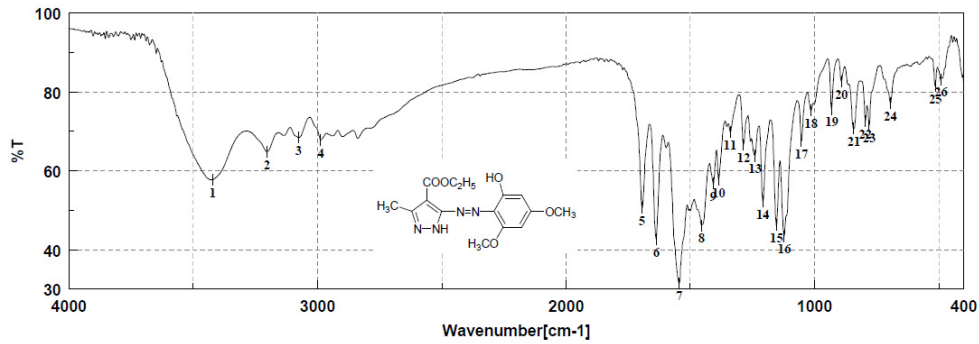
Fig. 53. Spectrul IR al compusului (32)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3216.68	75.4422	2:	3115.44	80.0054	3:	3062.41	75.9539	4:	3046.01	73.6766
5:	3033.48	73.2579	6:	2980.45	77.1885	7:	2938.98	75.5483	8:	2901.38	61.1558
9:	2862.81	67.2640	10:	2360.44	87.1210	11:	2023.93	91.5593	12:	1957.39	91.7761
13:	1888.93	92.9571	14:	1839.76	90.8293	15:	1710.55	58.8962	16:	1585.20	88.0656
17:	1508.06	22.3668	18:	1468.53	62.1528	19:	1454.06	56.3882	20:	1422.24	79.0256
21:	1380.78	56.1993	22:	1285.32	57.1516	23:	1260.25	56.6691	24:	1236.15	27.1898
25:	1153.22	72.9752	26:	1107.90	57.7672	27:	1082.83	81.7148	28:	1019.19	32.4094
29:	916.99	71.3085	30:	873.60	89.5843	31:	848.53	79.0250	32:	812.85	40.7566
33:	779.10	67.6288	34:	732.82	30.6213	35:	696.18	39.0275	36:	619.04	89.1520
37:	588.18	88.6767	38:	520.69	80.6214	39:	501.40	75.6395			

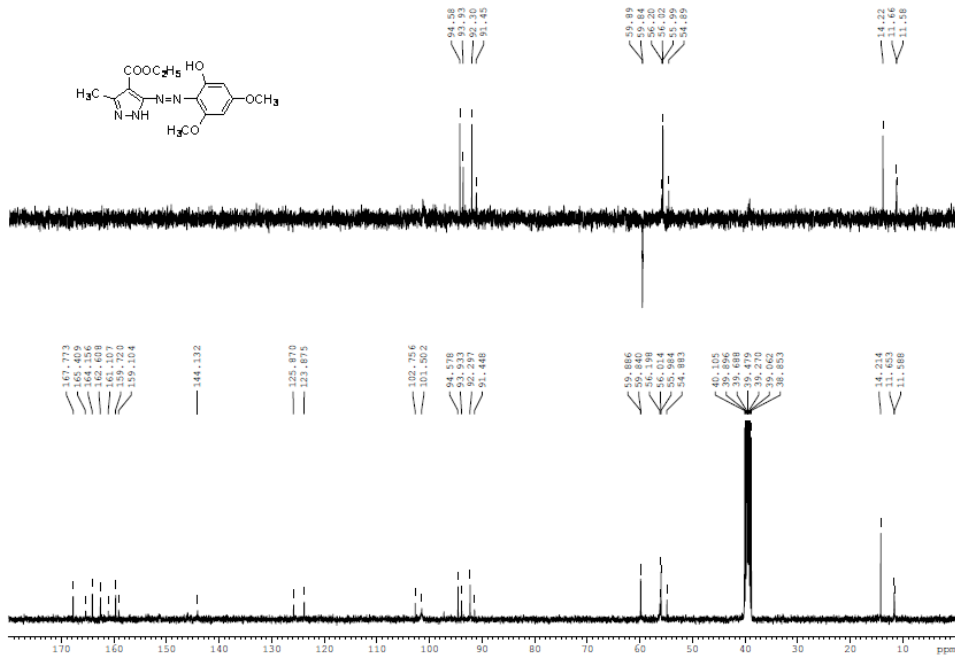
Fig. 54. Spectrul IR al compusului (34)

Fig. 55. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (36)Fig. 56. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (36)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3421.10	57.6729	2:	3203.18	64.8479	3:	3074.94	68.4930	4:	2986.23	67.8428
5:	1694.16	50.5891	6:	1637.27	42.6152	7:	1543.74	31.4917	8:	1455.03	46.1491
9:	1407.78	56.8191	10:	1385.60	57.7136	11:	1339.32	69.8398	12:	1286.29	66.6180
13:	1240.00	63.8179	14:	1208.18	52.1648	15:	1153.22	46.2105	16:	1122.37	43.4041
17:	1052.94	67.5785	18:	1014.37	75.3286	19:	931.45	75.7318	20:	891.92	82.7283
21:	841.78	70.7659	22:	795.49	72.5130	23:	780.06	71.5315	24:	695.21	77.1485
25:	514.90	81.5121	26:	492.72	83.2545						

Fig. 57. Spectrul IR al compusului (36)

Fig. 58. Spectrul ¹³C-RMN DEPT135 al compusului (36)

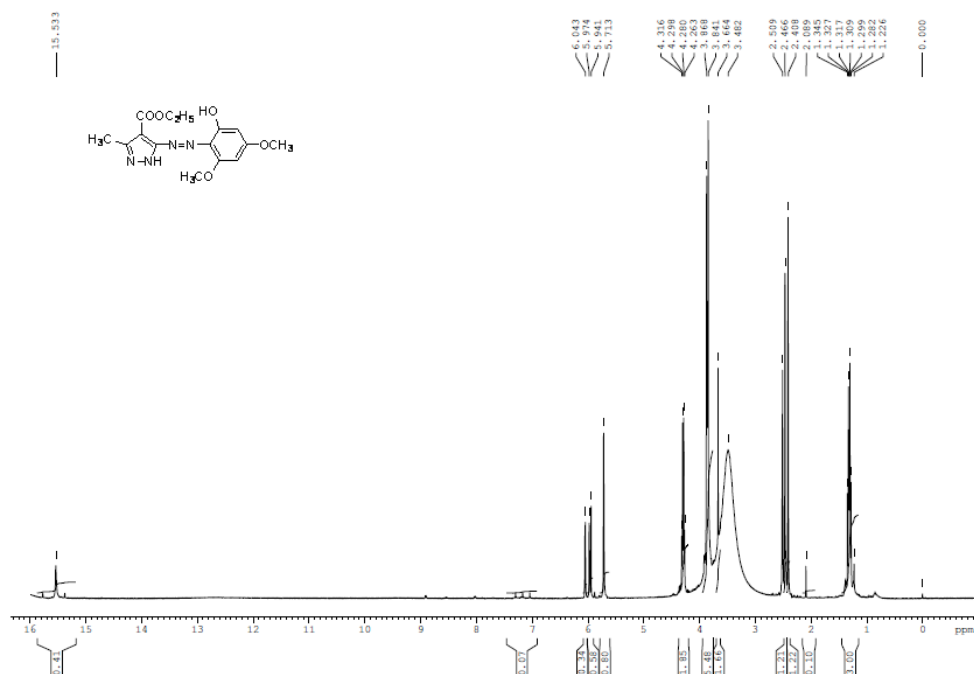


Fig. 59. Spectrul ¹H-RMN al compusului (36)

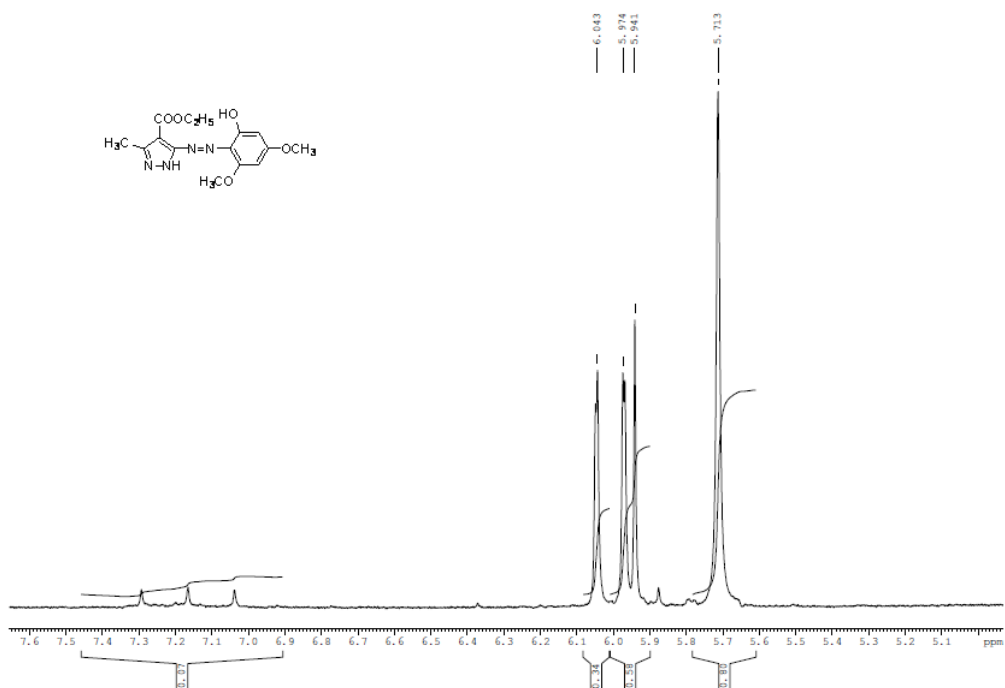
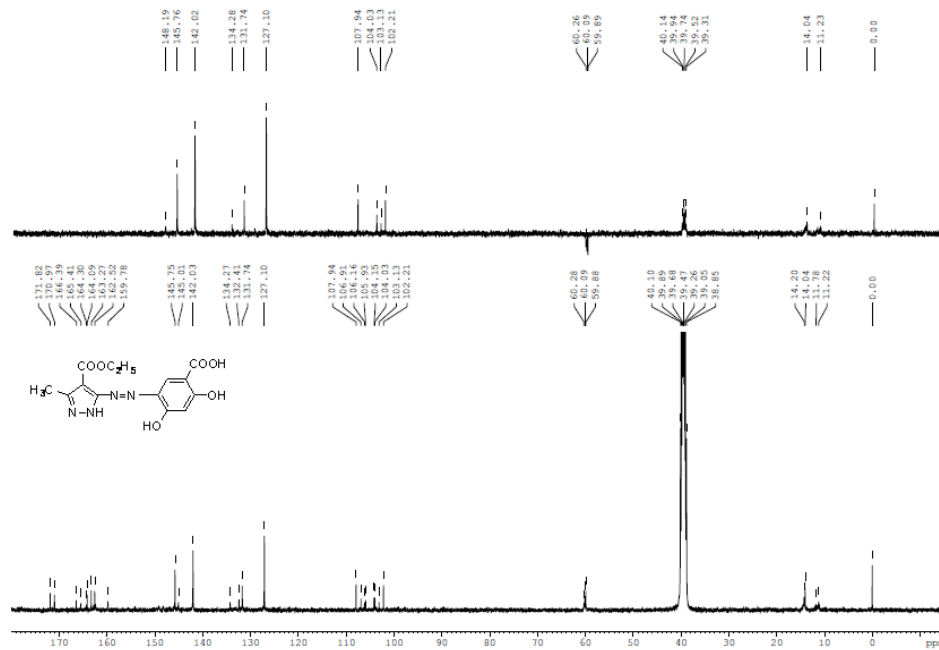
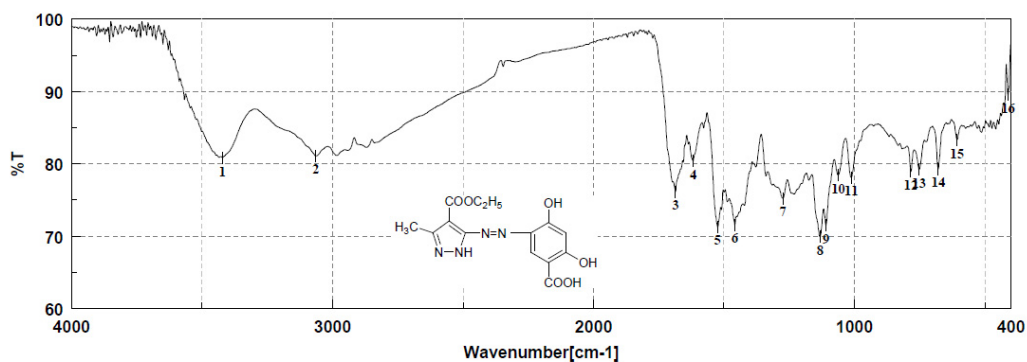
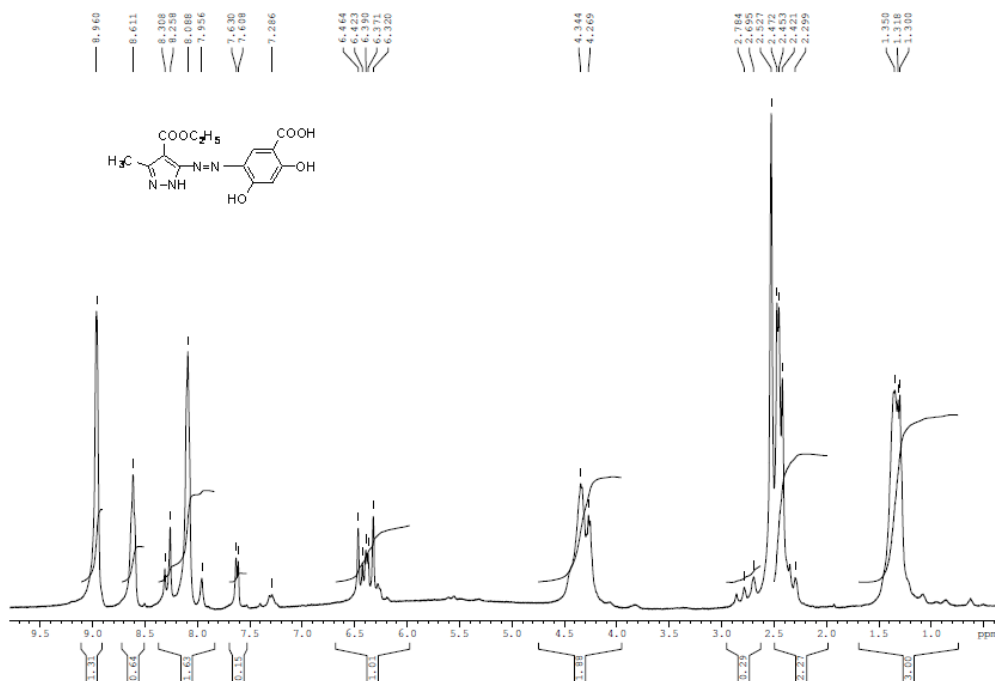


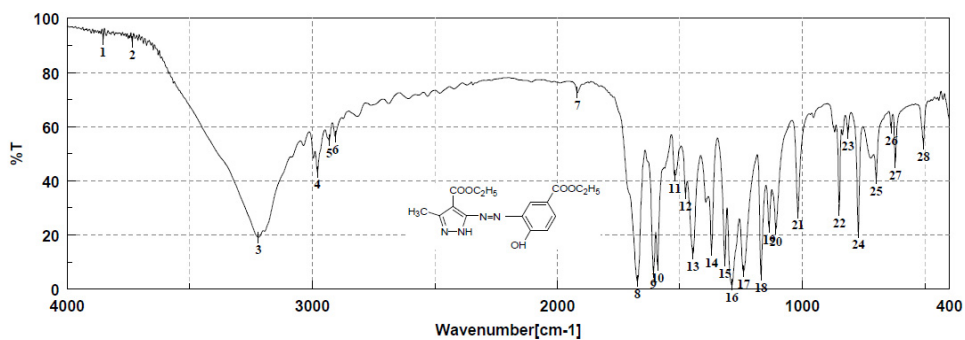
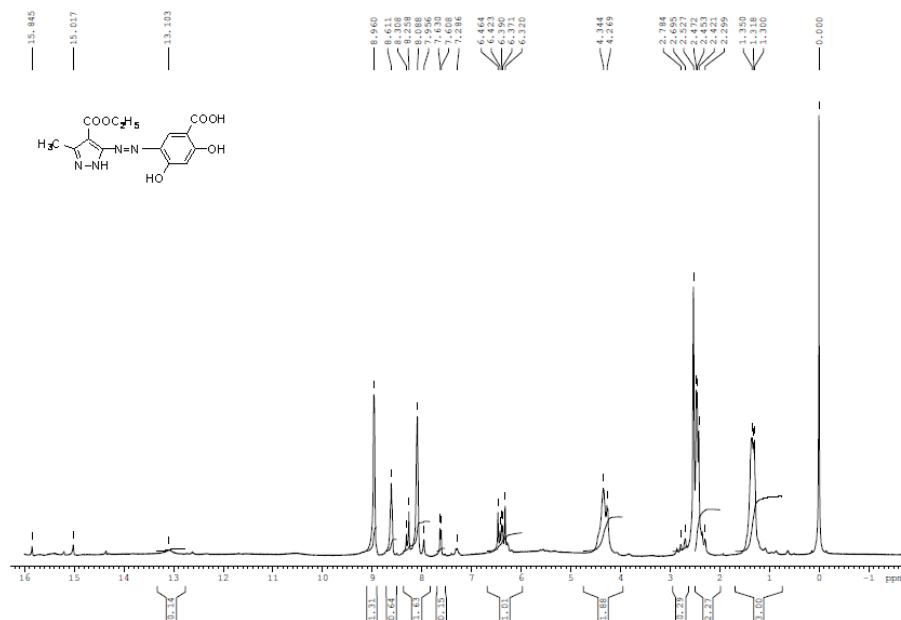
Fig. 60. Spectrul ^1H -RMN al compusului (36)**Fig. 61.** Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (37)**Fig. 62.** Spectrul ^{13}C -RMN DEPT135 al compusului (37)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3422.06	80.8526	2:	3064.33	81.0963	3:	1685.48	76.1611	4:	1617.98	80.3836
5:	1524.45	71.2739	6:	1457.92	71.5787	7:	1274.72	75.2423	8:	1132.01	69.9131
9:	1108.87	71.5171	10:	1062.59	78.4592	11:	1012.45	78.1080	12:	783.92	78.9172
13:	752.10	79.2361	14:	678.82	79.3195	15:	606.50	83.3421	16:	411.73	89.5648

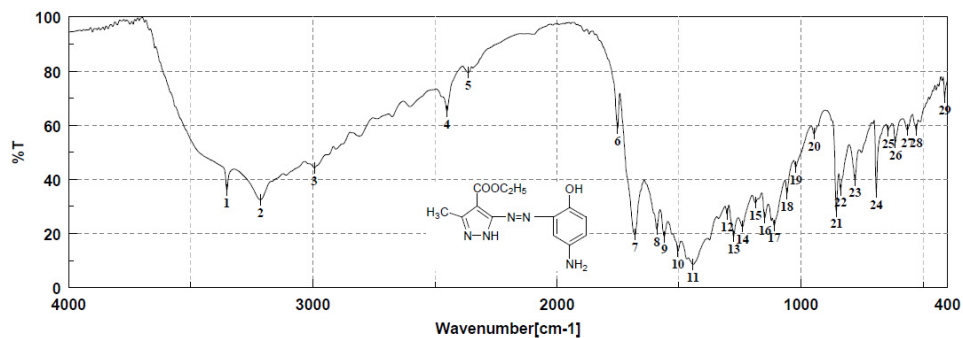
Fig. 63. Spectrul IR al compusului (37)

Fig. 64. Spectrul ¹H-RMN al compusului (37)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3853.08	92.2236	2:	3734.48	91.1861	3:	3219.58	19.1233	4:	2978.52	43.3304
5:	2930.31	54.9867	6:	2906.20	56.3548	7:	1917.86	72.5708	8:	1672.95	2.9519
9:	1607.38	6.3919	10:	1590.99	8.8507	11:	1521.56	41.9298	12:	1477.21	35.3993
13:	1446.35	13.0642	14:	1371.14	14.3330	15:	1316.18	10.5503	16:	1288.22	1.4620
17:	1240.00	6.5082	18:	1168.65	5.3114	19:	1135.87	22.7794	20:	1107.90	22.1474
21:	1018.23	28.1894	22:	849.49	29.0504	23:	813.81	57.6600	24:	771.39	21.0611
25:	699.07	40.9437	26:	638.32	59.4886	27:	620.97	46.7876	28:	506.22	53.7250

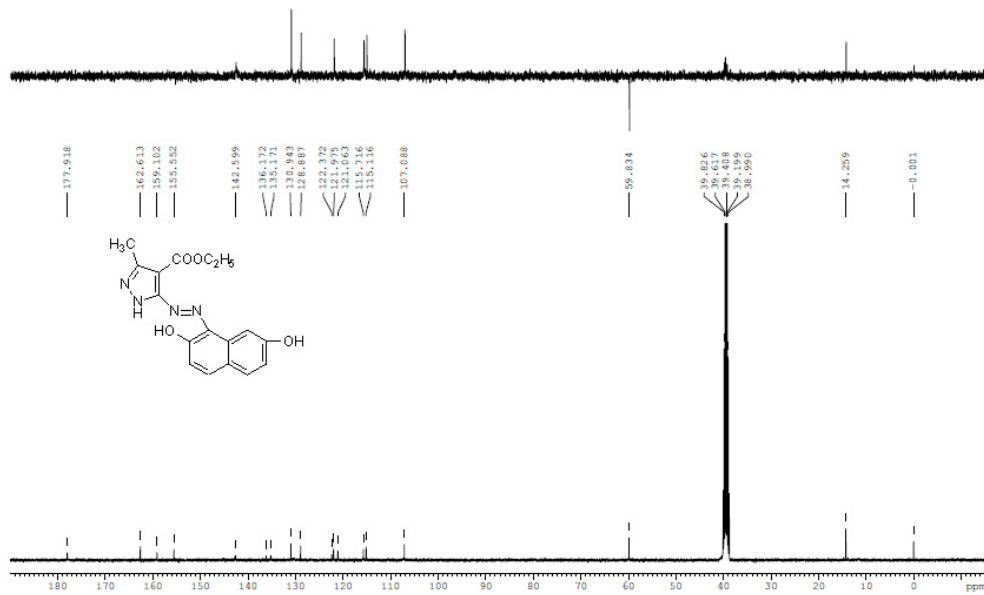
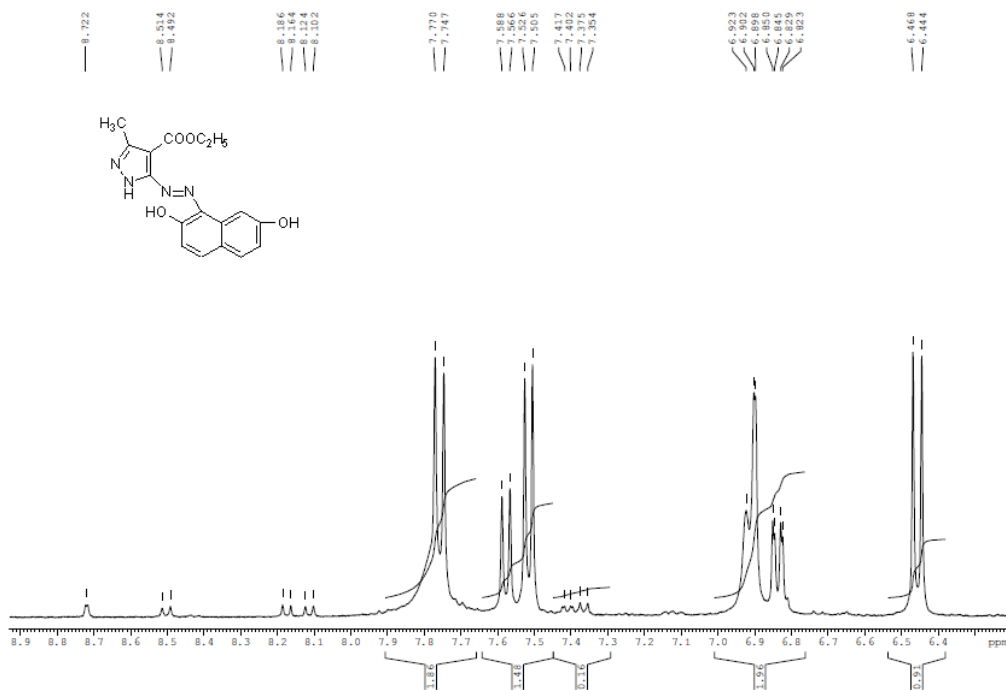
Fig. 66. Spectrul IR al compusului (39)

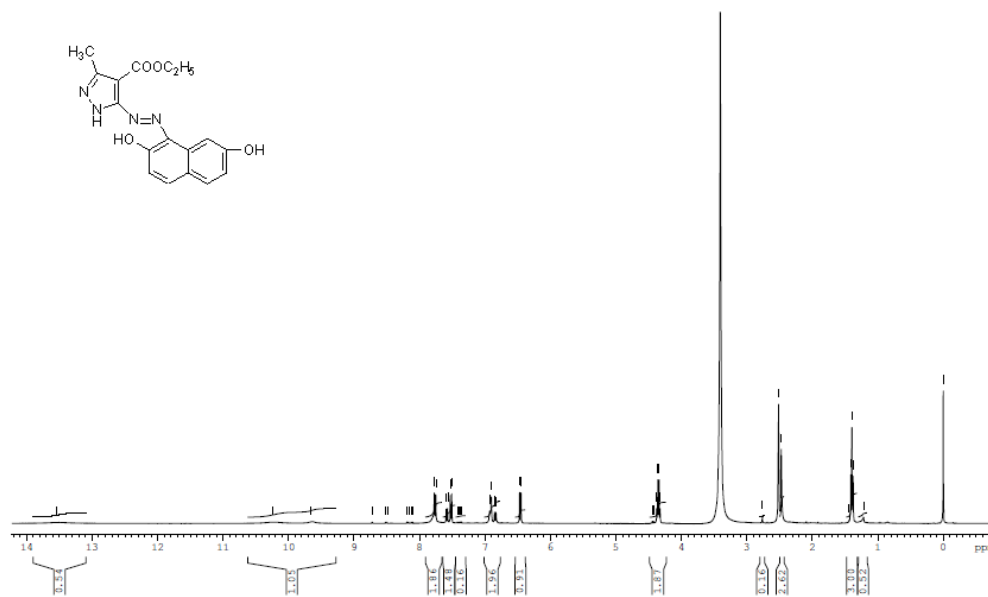
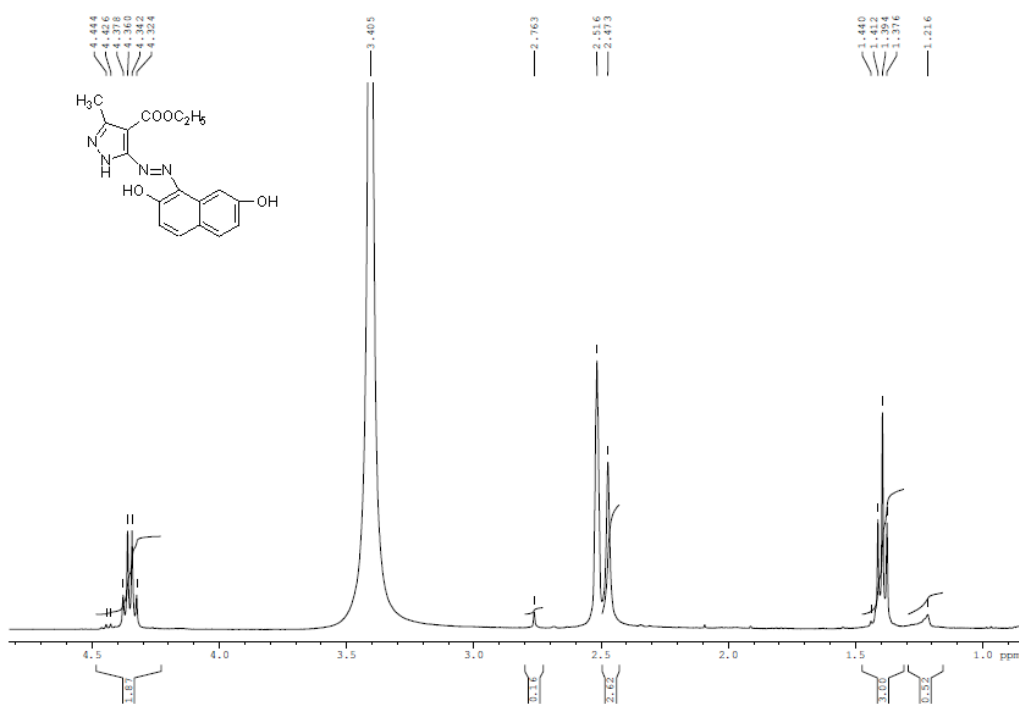


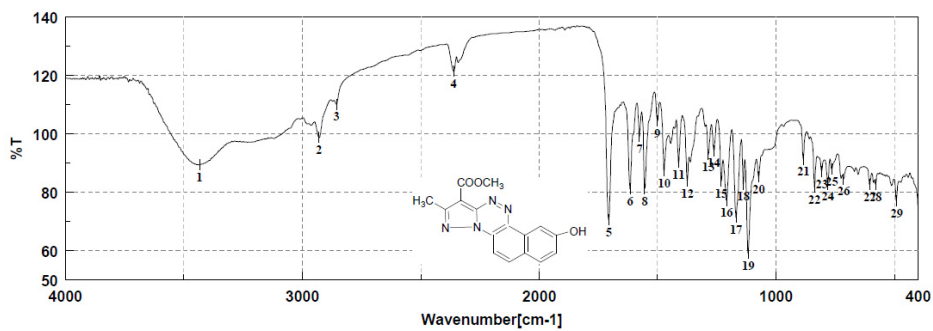
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3351.68	35.8502	2:	3214.75	32.4400	3:	2992.98	44.1784	4:	2450.12	65.0836
5:	2363.34	79.4157	6:	1751.05	58.9547	7:	1680.66	19.5564	8:	1590.99	21.5305
9:	1560.13	18.7327	10:	1504.20	13.3043	11:	1442.49	8.5346	12:	1302.68	27.1829
13:	1275.68	18.8292	14:	1240.00	22.4010	15:	1186.97	31.3212	16:	1148.40	25.7690
17:	1109.83	23.0214	18:	1057.76	34.6753	19:	1021.12	44.5730	20:	946.88	56.7773
21:	855.28	28.1839	22:	837.92	36.1460	23:	779.10	39.6874	24:	692.32	35.3348
25:	643.14	58.0078	26:	613.25	53.6948	27:	564.08	58.2621	28:	528.40	58.1641
29:	411.73	70.3568									

Fig. 67. Spectrul IR al compusului (38)

Fig.68. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (41)

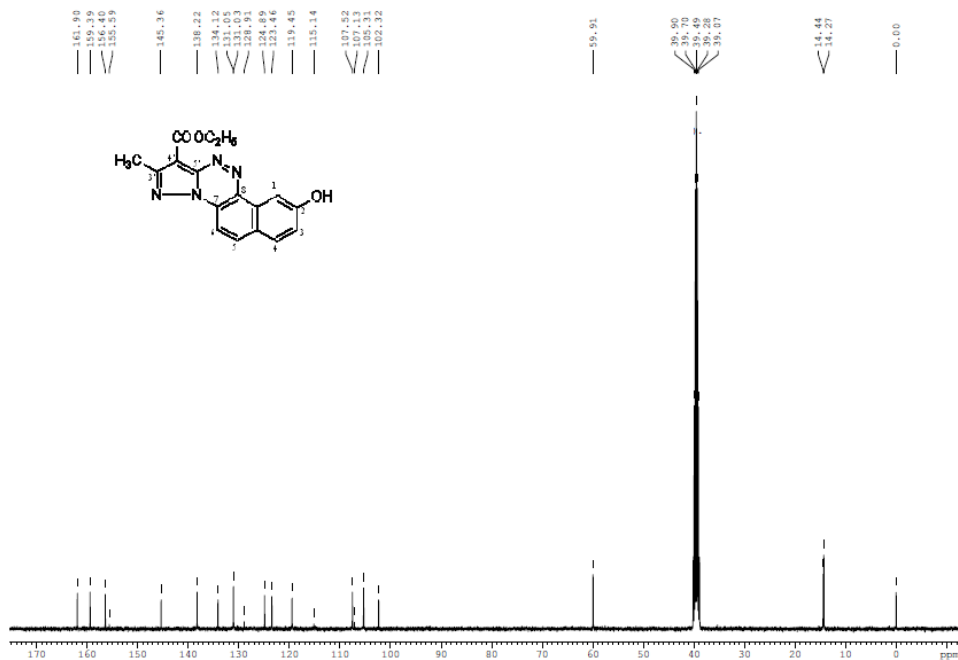
Fig. 69. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (41)Fig. 70. Spectrul ^1H -RMN al compusului (41)

Fig. 71. Spectrul ^1H -RMN al compusului (41)Fig. 72. Spectrul ^1H -RMN al compusului (41)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3433.64	89.3454	2:	2928.38	98.7804	3:	2855.10	110.1623	4:	2360.44	121.4388
5:	1706.69	70.5140	6:	1616.06	81.1090	7:	1576.52	99.1080	8:	1554.34	81.2835
9:	1500.35	104.4689	10:	1472.38	87.3501	11:	1411.64	90.2058	12:	1375.00	83.8725
13:	1285.32	92.9158	14:	1262.18	94.2317	15:	1231.33	83.8606	16:	1209.15	77.1474
17:	1168.65	71.5097	18:	1137.80	82.7971	19:	1117.55	59.0489	20:	1073.19	85.1758
21:	885.17	91.3445	22:	837.92	81.9159	23:	808.03	87.1797	24:	781.99	82.8108
25:	765.60	87.8829	26:	714.50	84.5763	27:	604.57	82.6960	28:	580.47	82.6663
29:	491.76	76.9592									

Fig. 75. Spectrul IR al compusului (42)

Fig. 76. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (42)

Parameter Set: OCOSY45qs-BBI-41. (AV III 08.12.19 TS 2.1PL3).
 Operator: MM
 User: V.Badea & S.Nitu
 Registry No.: 530
 Sample Changer no:
 Sample name: S 80
 Filtrata

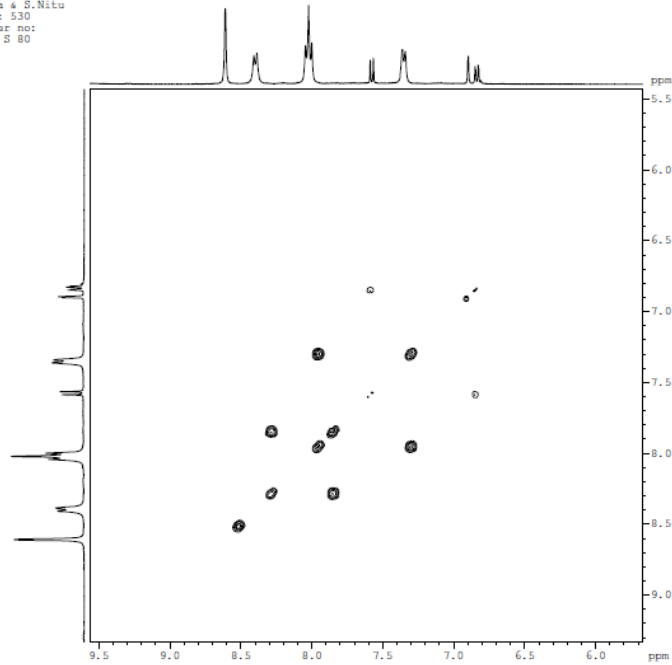


Fig. 77. Spectrul 2D COSY al compusului (42)

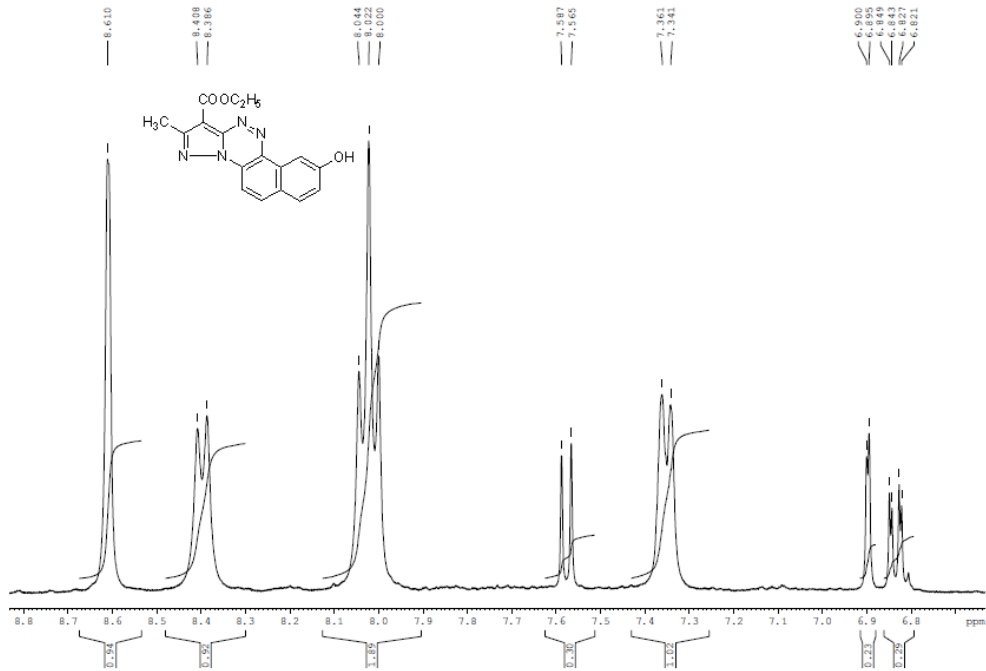


Fig. 78. Spectrul ¹H-RMN al compusului (42)

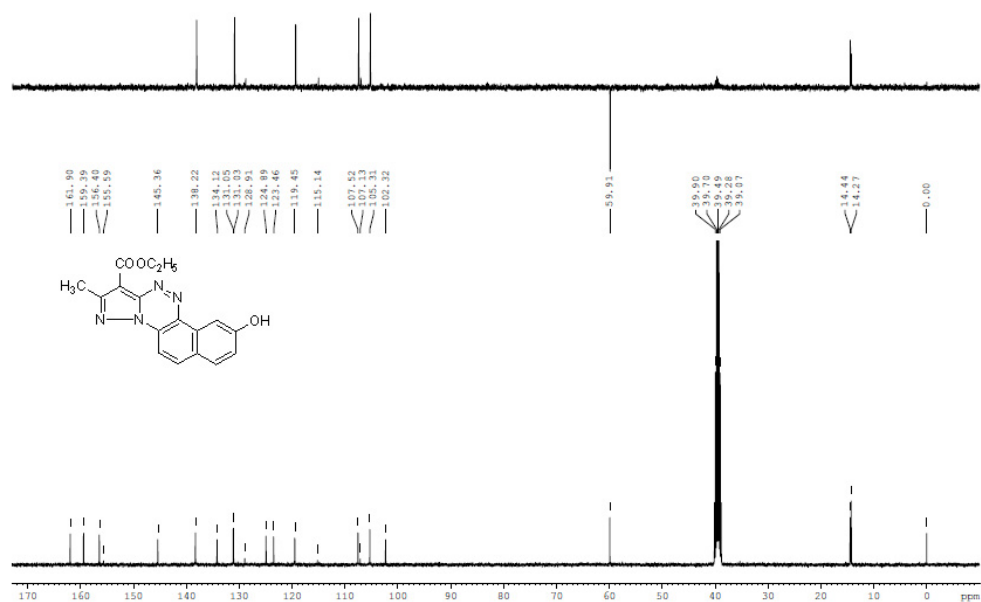


Fig. 79. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (42) (dept 135)

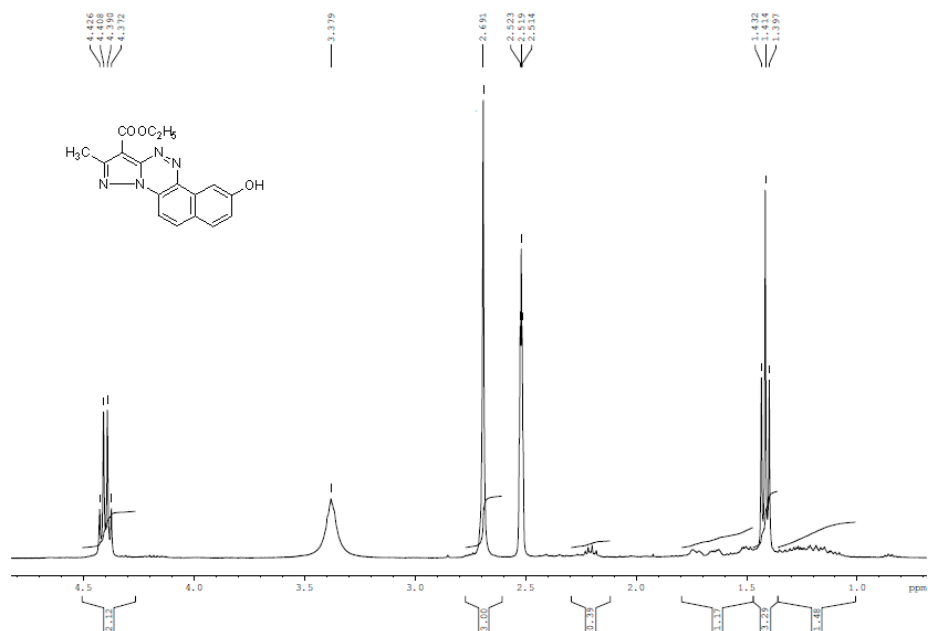
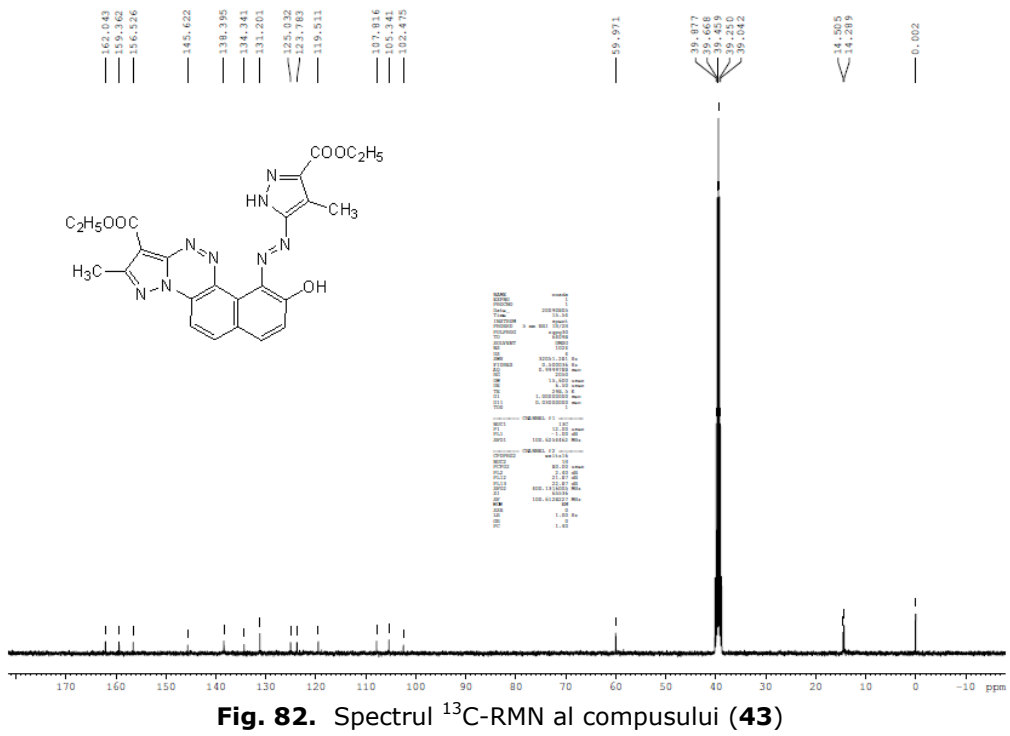
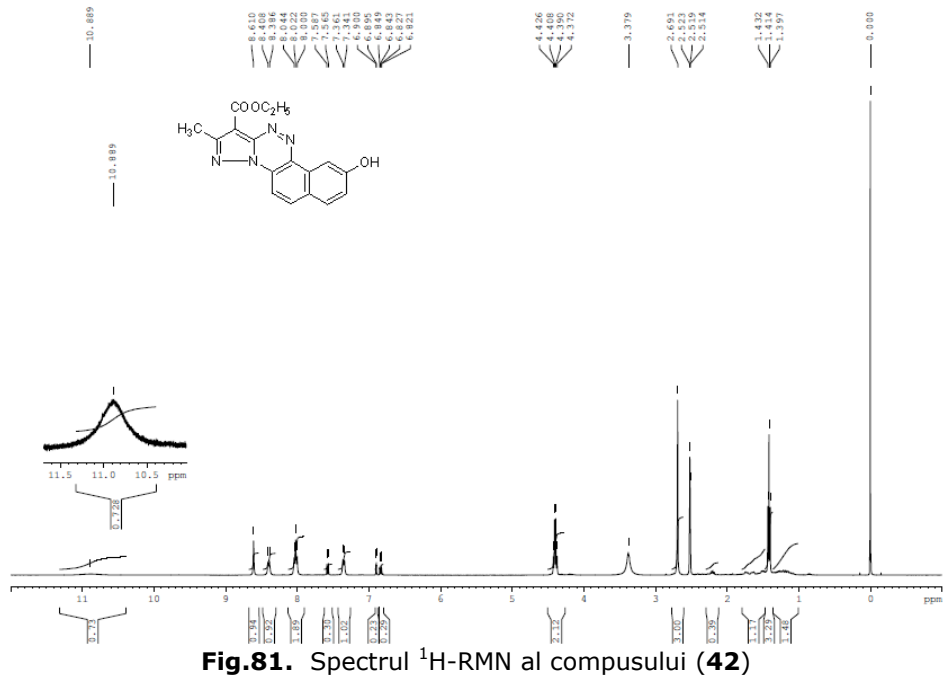
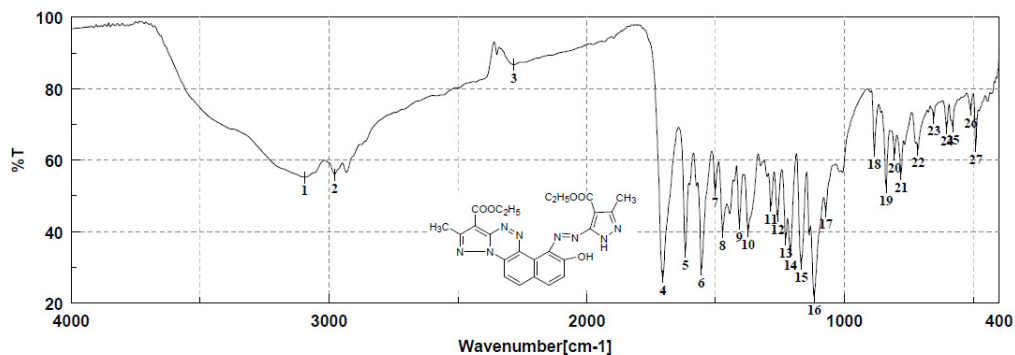


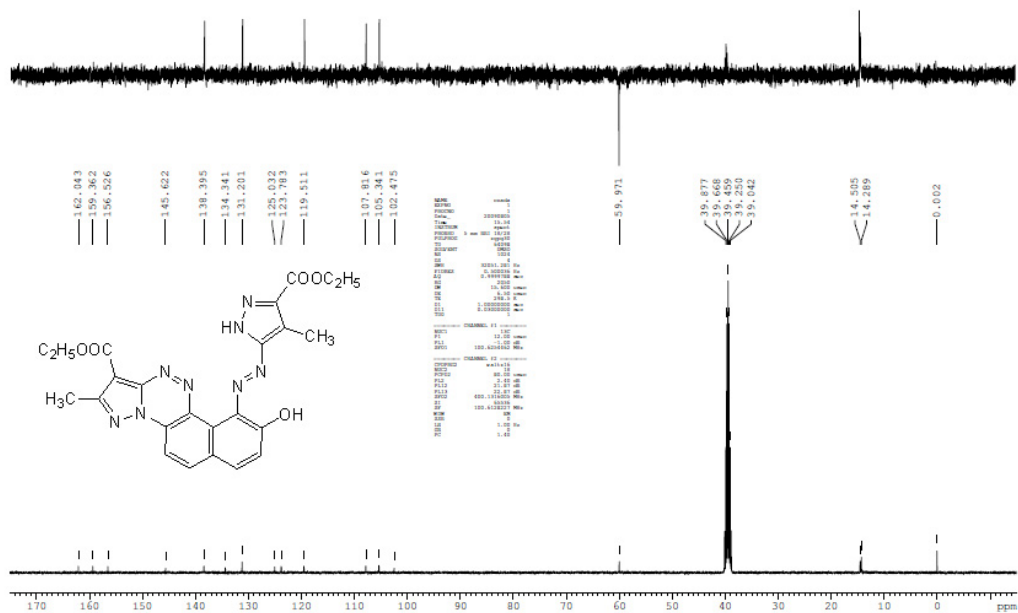
Fig. 80. Spectrul ^1H -RMN al compusului (42)

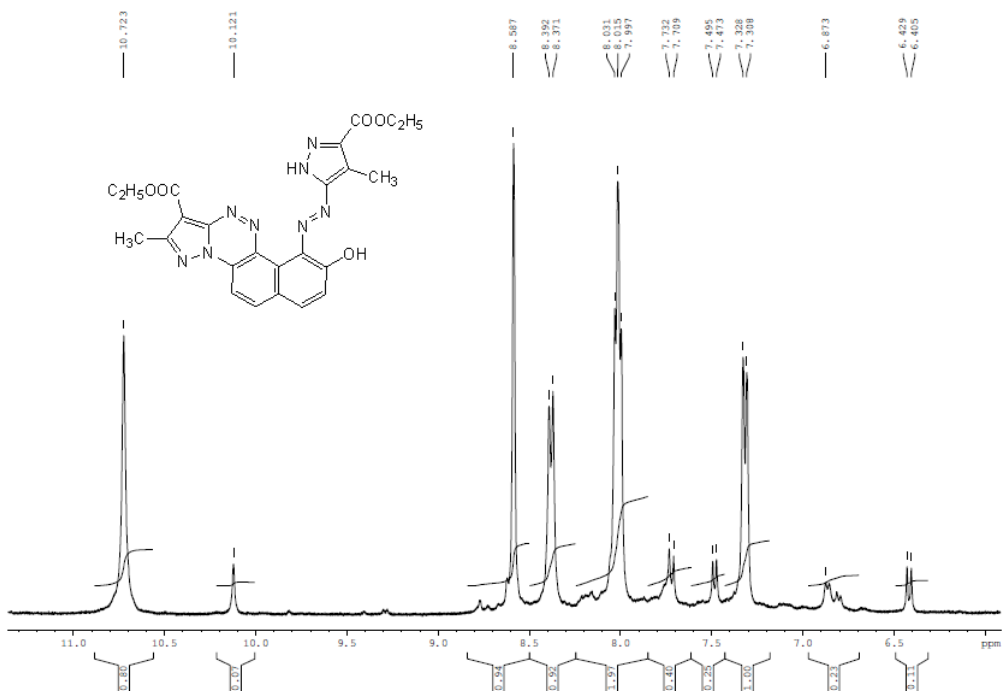
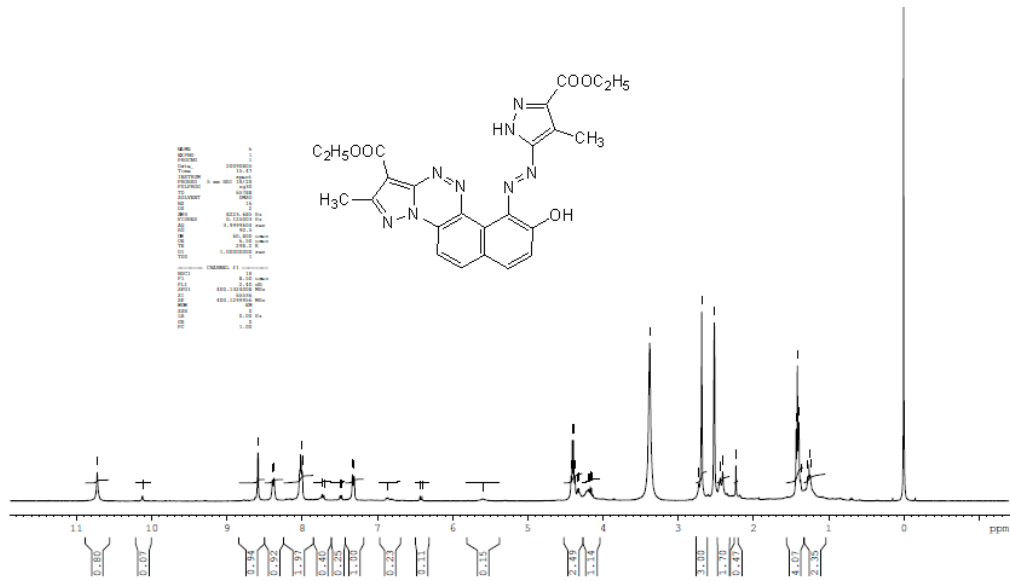


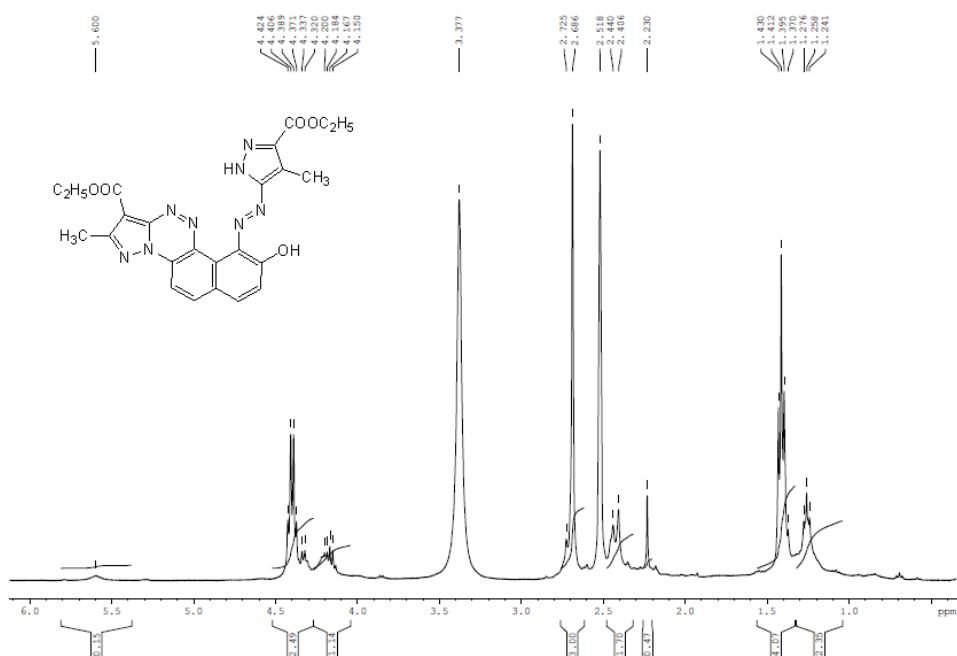
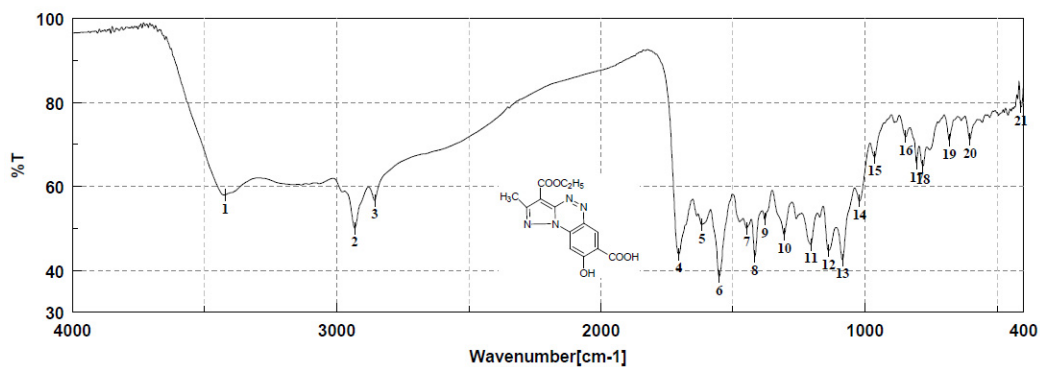


Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3094.23	55.2220	2:	2977.55	55.9392	3:	2282.34	86.7321	4:	1704.76	27.2337
5:	1617.02	34.4172	6:	1555.31	29.4818	7:	1501.31	51.7382	8:	1473.35	39.8742
9:	1407.78	42.3203	10:	1374.03	40.0547	11:	1285.32	47.1676	12:	1259.29	44.2804
13:	1227.47	37.8678	14:	1210.11	34.4488	15:	1167.69	31.0260	16:	1117.55	21.8912
17:	1072.23	45.7746	18:	884.20	62.6484	19:	838.88	52.5295	20:	806.10	61.6738
21:	781.03	56.0960	22:	715.46	63.0362	23:	653.75	71.9352	24:	603.61	69.0348
25:	580.47	69.4689	26:	511.04	74.0710	27:	490.79	63.9873			

Fig. 83. Spectrul IR al compusului (43)

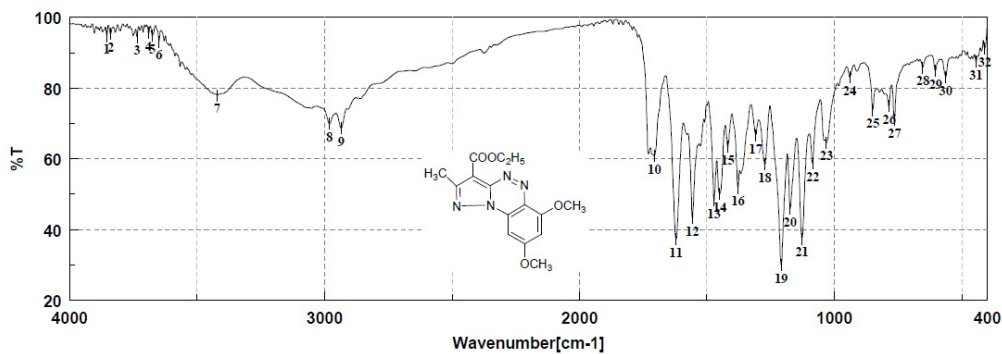
Fig. 84. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (43)



Fig. 87. Spectrul 1H -RMN al compusului (43)

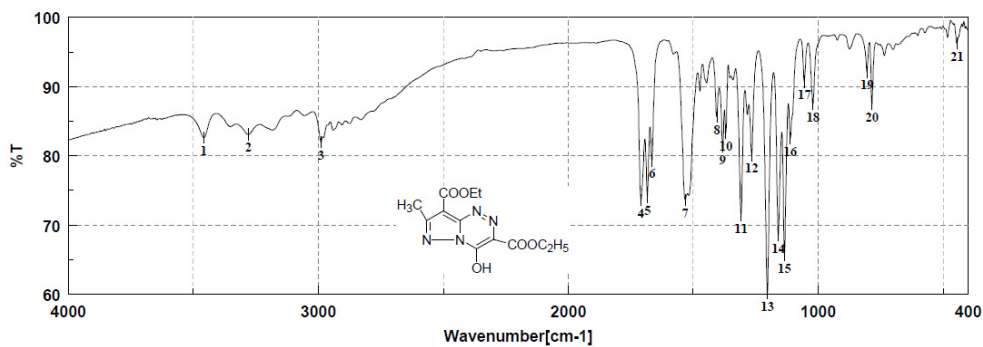
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3422.06	57.9416	2:	2931.27	50.0247	3:	2856.06	56.6611	4:	1704.76	43.8234
5:	1617.98	50.8198	6:	1551.45	38.4532	7:	1448.28	50.0073	8:	1416.46	43.2728
9:	1378.85	52.1032	10:	1305.57	48.4794	11:	1205.29	46.1374	12:	1137.80	44.6604
13:	1085.73	42.4799	14:	1021.12	56.4792	15:	963.27	66.9731	16:	845.63	71.8643
17:	805.13	65.5619	18:	780.06	64.8793	19:	681.71	70.9998	20:	603.61	71.1434
21:	410.76	78.9046									

Fig. 88. Spectrul IR al compusului (46)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3854.04	94.7591	2:	3838.61	95.3433	3:	3735.44	94.4458	4:	3690.12	95.5841
5:	3675.66	94.7717	6:	3648.66	93.1876	7:	3421.10	77.9927	8:	2980.45	69.9039
9:	2934.16	68.6868	10:	1706.69	60.7567	11:	1620.88	37.2867	12:	1557.24	43.2069
13:	1472.38	48.1171	14:	1449.24	50.0494	15:	1418.39	63.3375	16:	1377.89	51.7353
17:	1308.46	66.7016	18:	1272.79	58.4425	19:	1208.18	29.9053	20:	1173.47	45.9667
21:	1127.19	37.4359	22:	1085.73	58.7304	23:	1030.77	64.6129	24:	940.13	83.1208
25:	849.49	73.8335	26:	785.85	74.9349	27:	764.64	70.8943	28:	653.75	85.8602
29:	603.61	84.8893	30:	563.11	83.1880	31:	444.51	87.4551	32:	410.76	91.2209

Fig. 89. Spectrul IR al compusului (45)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3457.74	82.6161	2:	3280.32	83.0966	3:	2989.12	81.9407	4:	1708.62	73.6047
5:	1683.55	74.0066	6:	1665.23	79.3191	7:	1532.17	73.6002	8:	1405.85	85.6588
9:	1381.75	81.3573	10:	1369.21	83.3450	11:	1308.46	71.3232	12:	1266.04	80.0758
13:	1203.36	60.1507	14:	1159.97	68.4984	15:	1134.90	65.6352	16:	1111.76	82.5490
17:	1055.84	90.7012	18:	1021.12	87.4776	19:	805.13	92.1289	20:	785.85	87.5191
21:	445.48	96.1810									

Fig. 90. Spectrul IR al compusului (57)

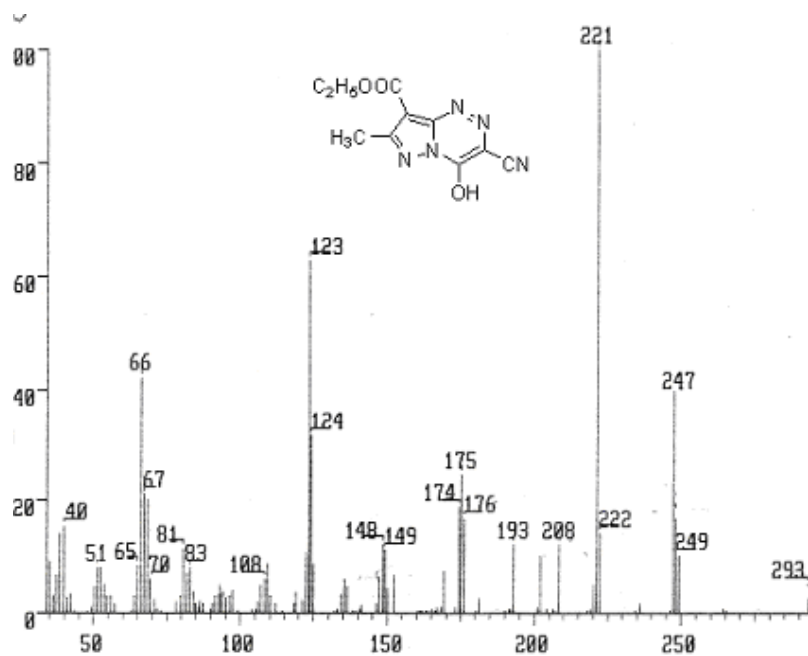
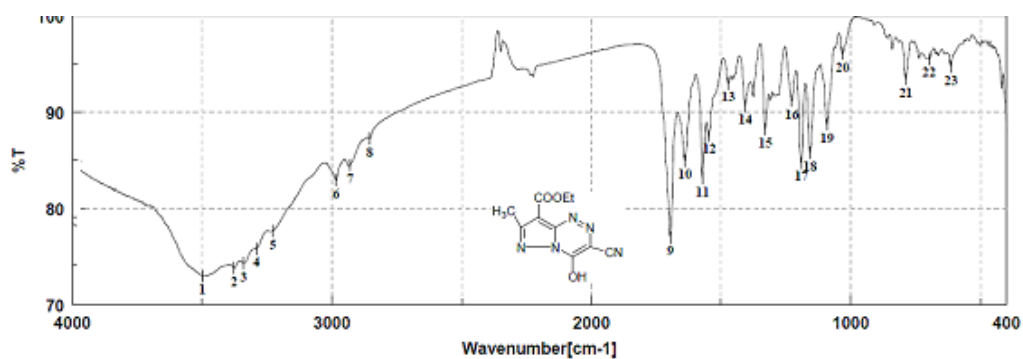


Fig. 91. Spectrul de masă al compusului (58)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3498.24	72.9828	2:	3376.75	73.8157	3:	3340.10	74.3536	4:	3289.96	75.8468
5:	3227.29	77.6526	6:	2984.30	82.9550	7:	2928.38	84.5183	8:	2854.13	87.2911
9:	1695.12	76.9967	10:	1639.20	84.9817	11:	1571.70	83.1539	12:	1545.67	87.5935
13:	1472.38	93.0139	14:	1406.82	90.6602	15:	1329.68	88.2505	16:	1227.47	91.2180
17:	1190.83	84.7424	18:	1157.08	85.7572	19:	1091.51	88.7325	20:	1032.69	96.0818
21:	788.74	93.4683	22:	699.07	95.5586	23:	615.18	94.7629			

Fig. 92. Spectrul IR al compusului (58)

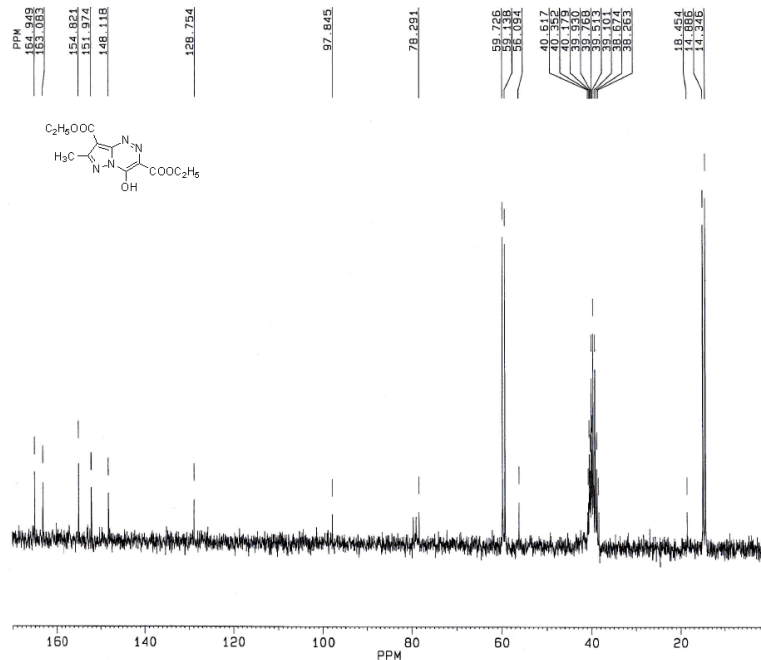


Fig. 93. Spectrul ¹H-RMN al compusului (57)

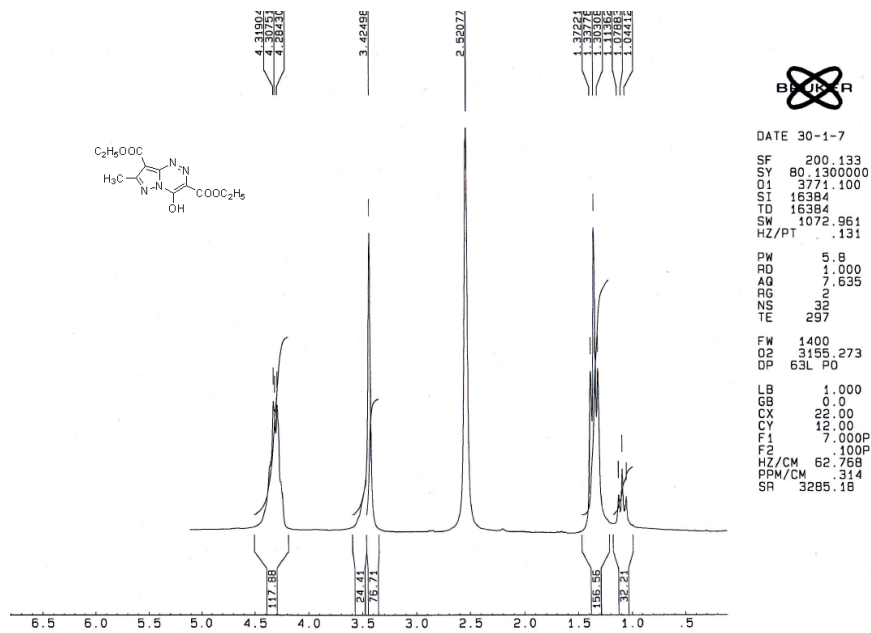
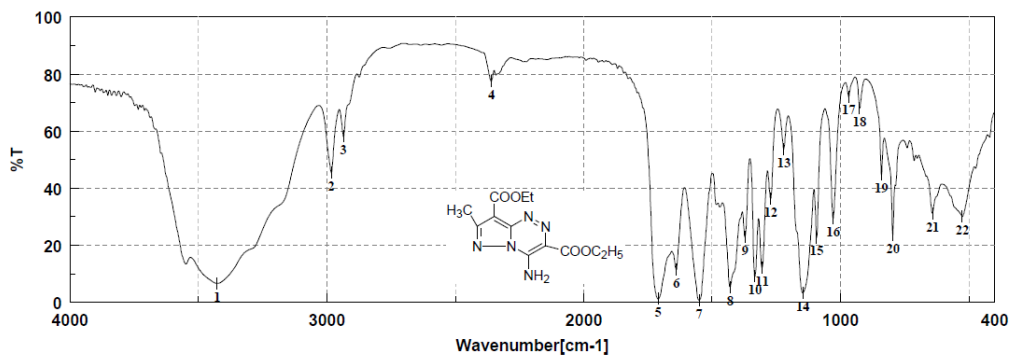
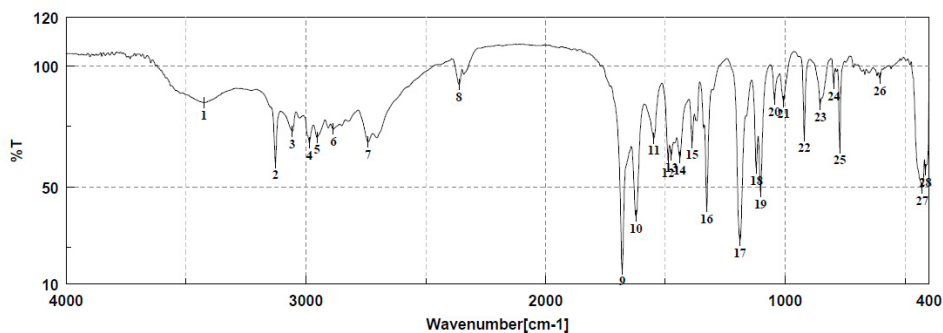


Fig. 94. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (57)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3426.89	6.5616	2:	2982.37	45.3882	3:	2935.13	58.1335	4:	2359.48	77.5791
5:	1709.59	1.1717	6:	1639.20	11.4442	7:	1550.49	0.7074	8:	1429.96	5.3467
9:	1372.10	22.8446	10:	1333.53	9.0357	11:	1305.57	12.0007	12:	1271.82	36.3534
13:	1220.72	53.6929	14:	1147.44	3.2299	15:	1092.48	22.6484	16:	1028.84	29.4442
17:	968.09	72.0726	18:	925.66	68.0976	19:	840.81	44.6614	20:	796.46	23.6364
21:	642.18	31.1756	22:	525.51	30.0296						

Fig. 95. Spectrul IR al compusului (59)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3424.96	84.9004	2:	3127.01	60.1495	3:	3055.66	73.0640	4:	2985.27	68.3559
5:	2953.45	70.5521	6:	2884.99	73.9326	7:	2740.35	68.6493	8:	2360.44	92.4017
9:	1679.69	16.2254	10:	1622.80	38.0252	11:	1547.59	70.2096	12:	1488.78	60.8749
13:	1475.28	63.2677	14:	1439.60	62.1898	15:	1388.50	68.4833	16:	1327.75	42.1014
17:	1188.90	28.0639	18:	1120.44	57.8014	19:	1103.08	48.0863	20:	1045.23	86.2620
21:	1006.66	85.3515	22:	920.84	71.3892	23:	854.31	84.1448	24:	797.42	92.7160
25:	772.35	66.2521	26:	605.54	94.9399	27:	430.05	49.5424	28:	415.58	57.0769

Fig. 96. Spectrul IR al compusului (61)

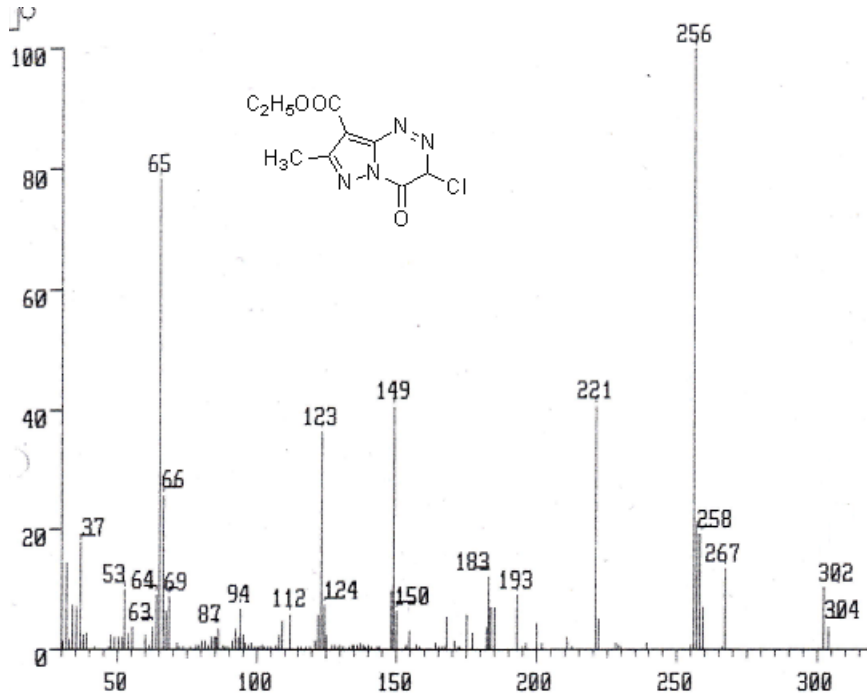


Fig. 97. Spectrul MS al compusului (61)

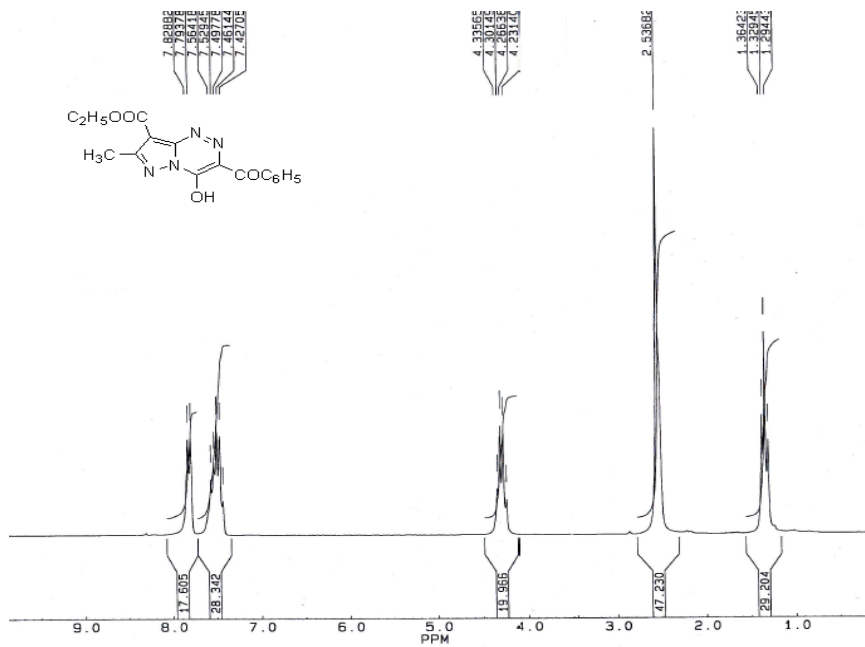


Fig. 98. Spectrul ¹H-RMN al compusului (60)

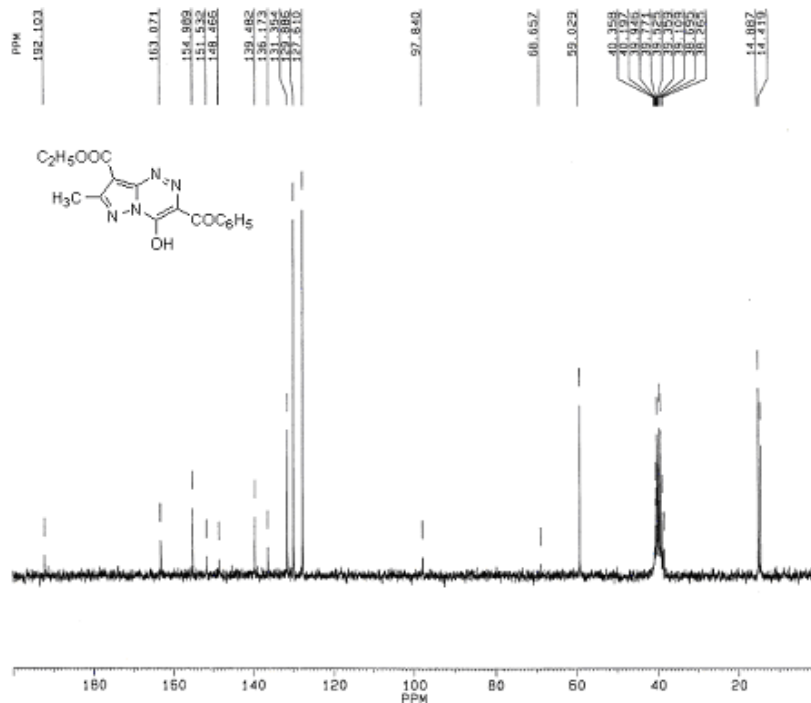
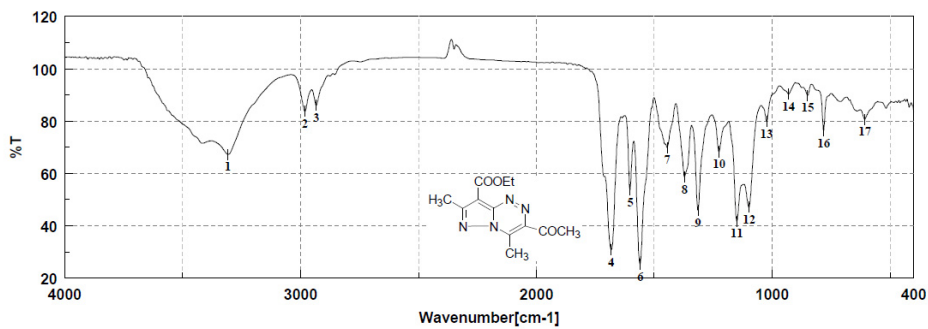


Fig. 99. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (60)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3307.32	67.2485	2:	2981.41	83.6426	3:	2933.20	85.9959	4:	1682.59	30.7755
5:	1602.56	53.8465	6:	1560.13	25.1732	7:	1445.39	69.9419	8:	1372.10	58.6641
9:	1314.25	45.8741	10:	1225.54	68.3027	11:	1149.37	41.7155	12:	1098.26	47.1023
13:	1024.02	79.8717	14:	930.49	90.3097	15:	849.49	89.8316	16:	781.99	76.3119
17:	607.47	80.6915									

Fig. 100. Spectrul IR al compusului (63)

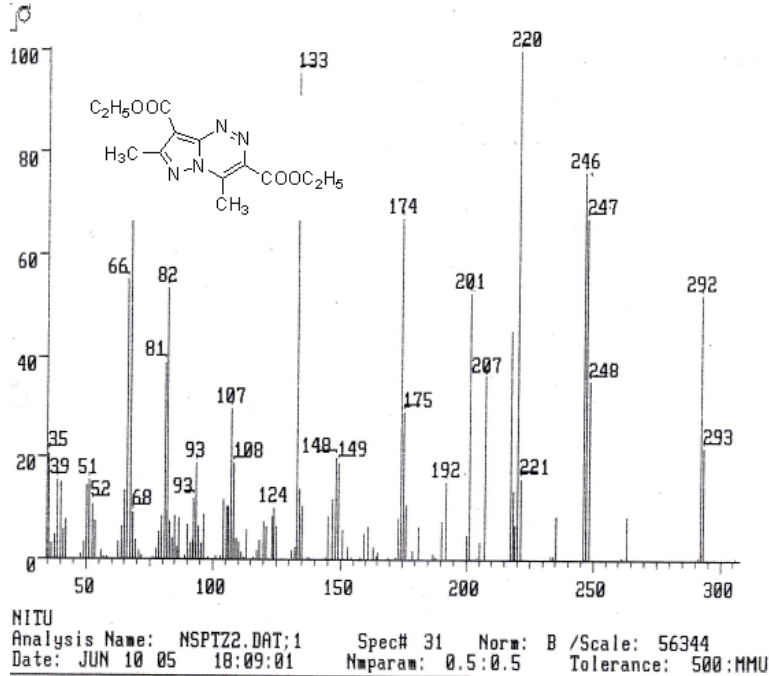
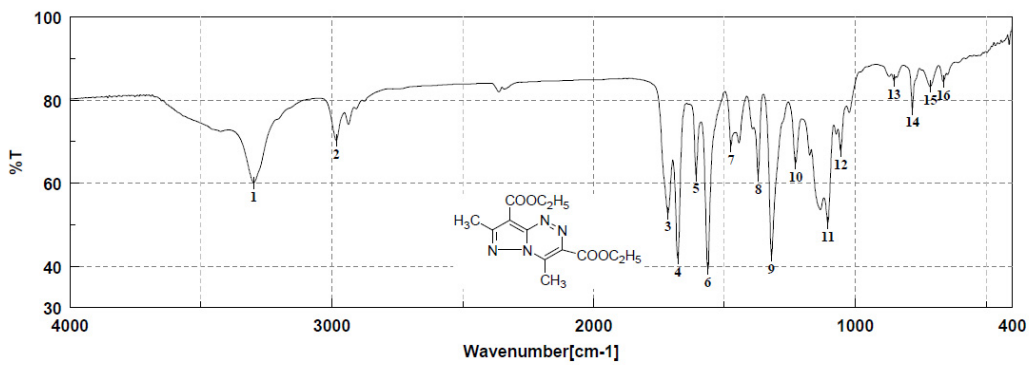


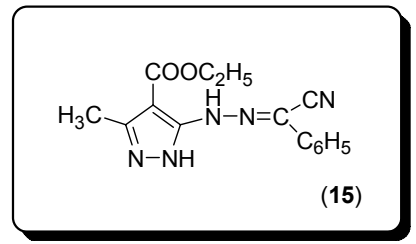
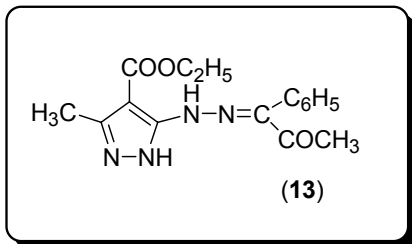
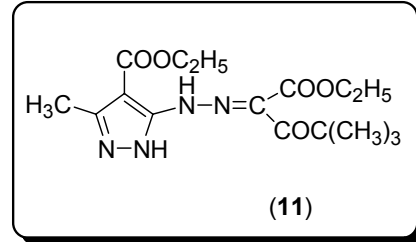
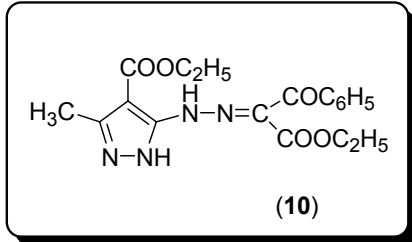
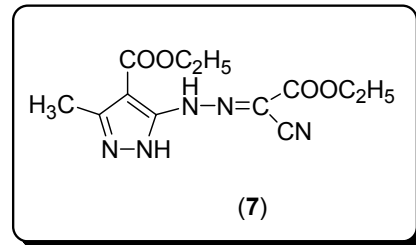
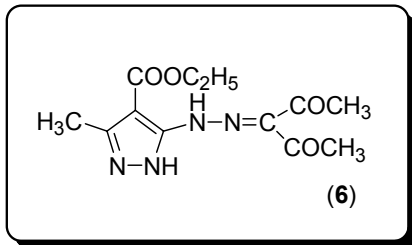
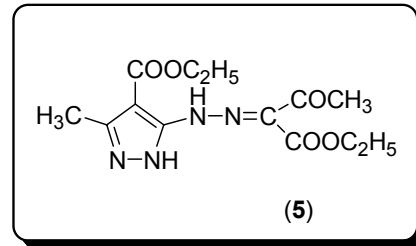
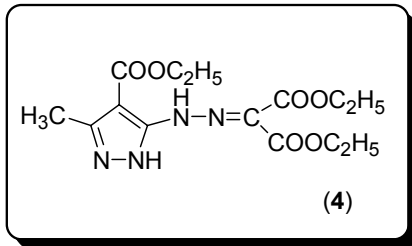
Fig. 101. Spectrul de masă al compusului (64)

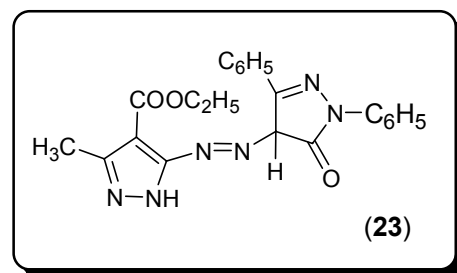
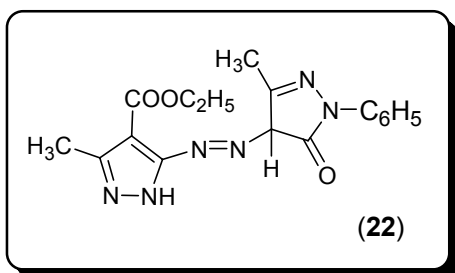
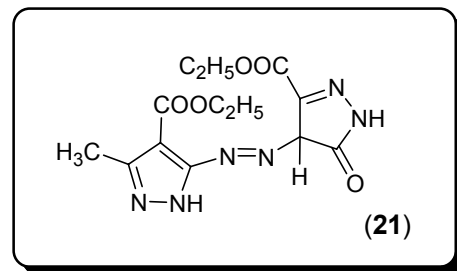
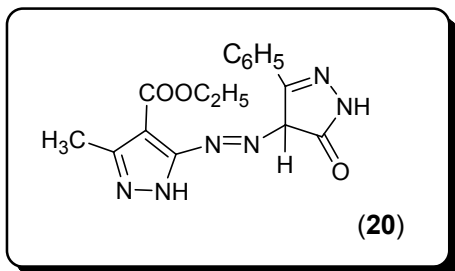
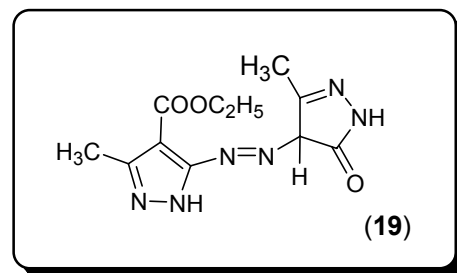
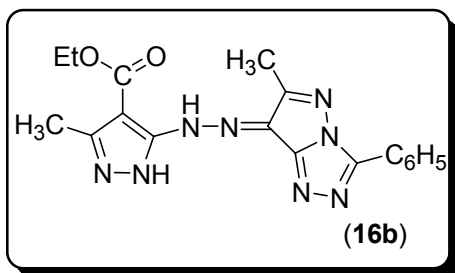
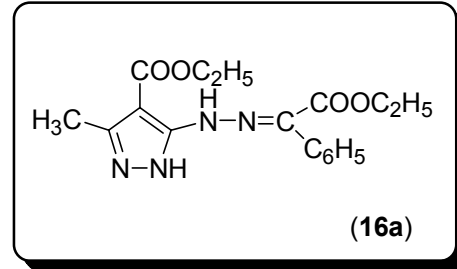
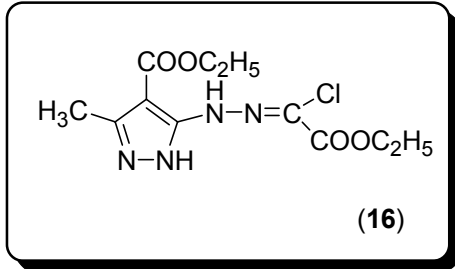


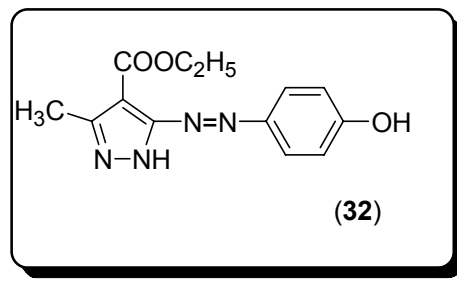
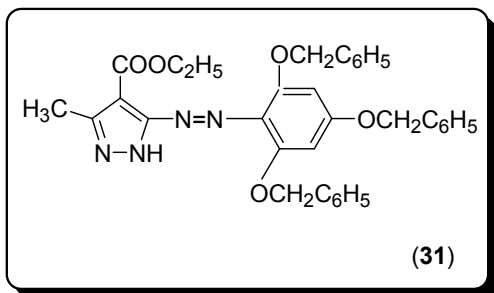
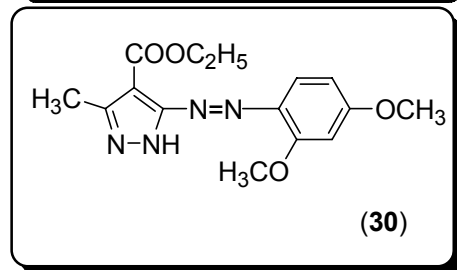
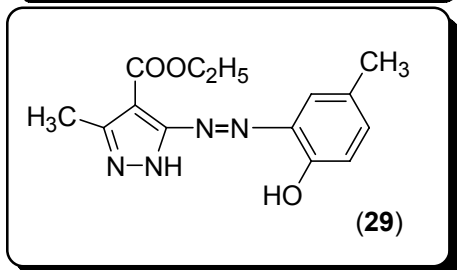
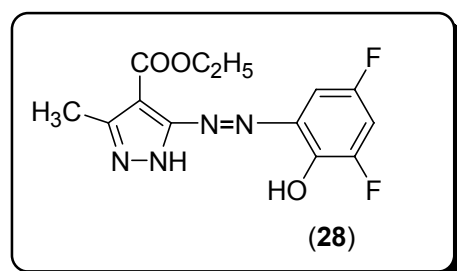
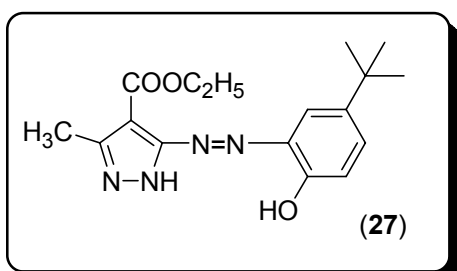
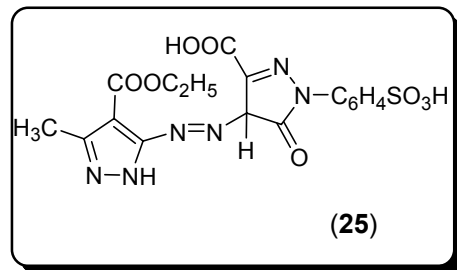
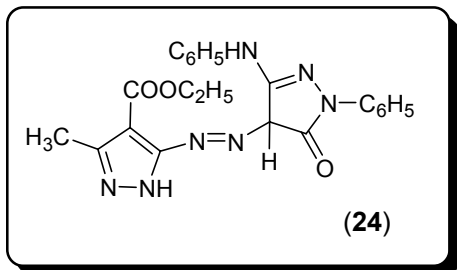
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3297.68	60.0946	2:	2982.37	70.2956	3:	1715.37	52.7395	4:	1677.77	41.8709
5:	1608.34	61.8898	6:	1563.02	39.3388	7:	1474.31	68.9666	8:	1371.14	61.8647
9:	1320.04	42.5530	10:	1228.43	64.7717	11:	1105.01	50.3990	12:	1055.84	67.8306
13:	852.38	84.8080	14:	781.99	77.9725	15:	713.53	83.3303	16:	663.39	84.5463

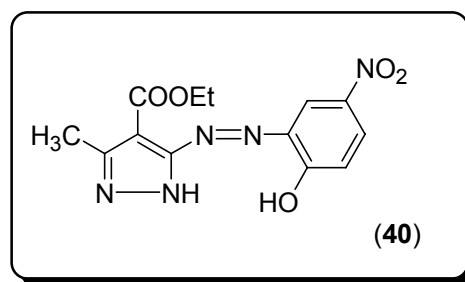
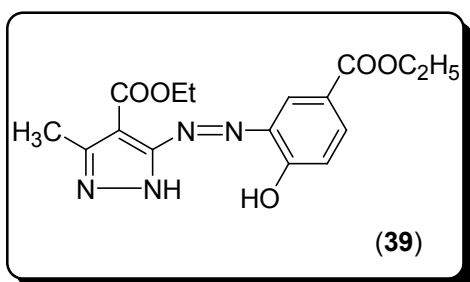
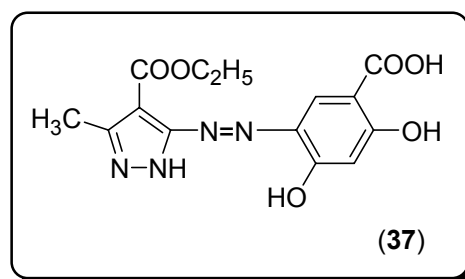
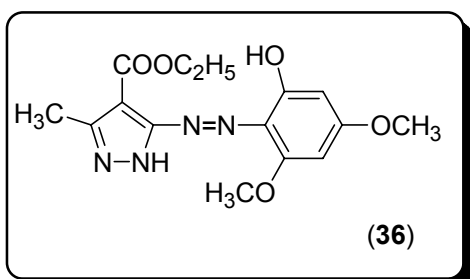
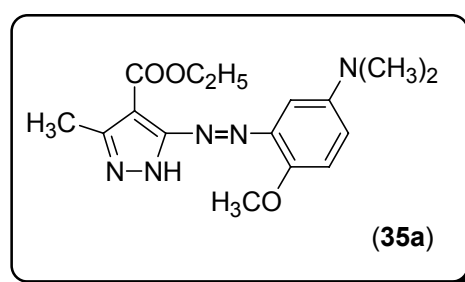
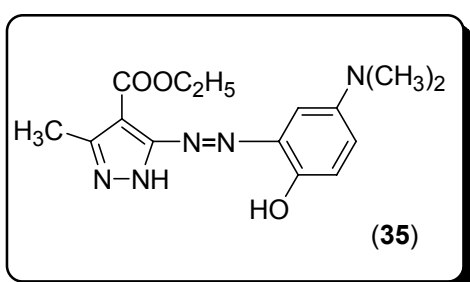
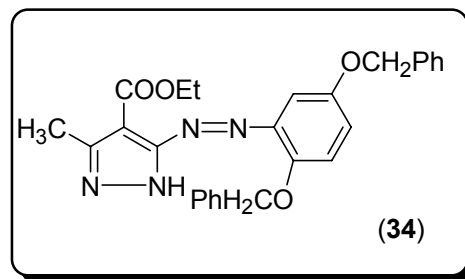
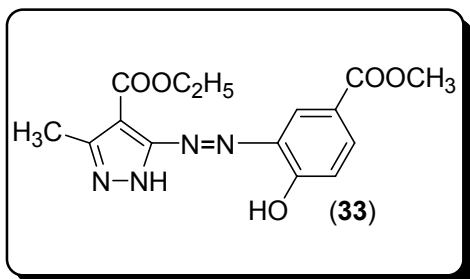
Fig. 102. Spectrul IR al compusului (64)

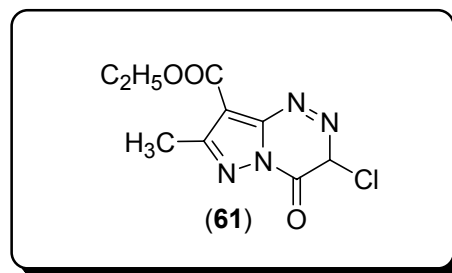
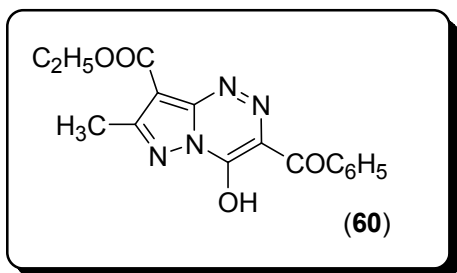
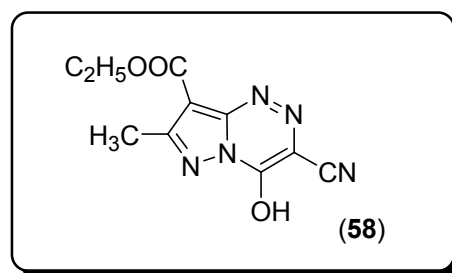
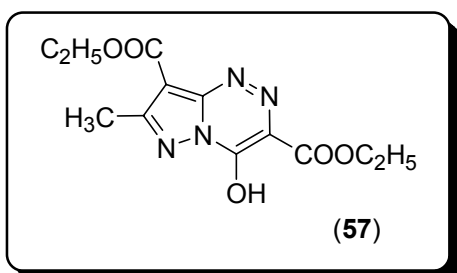
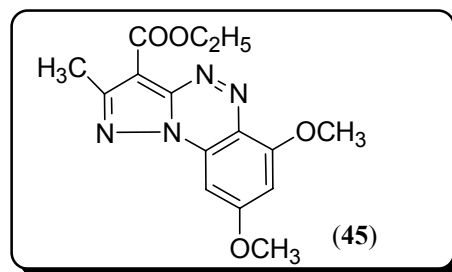
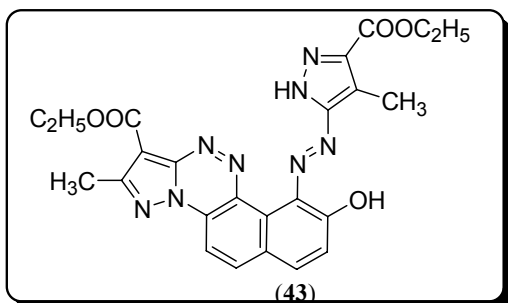
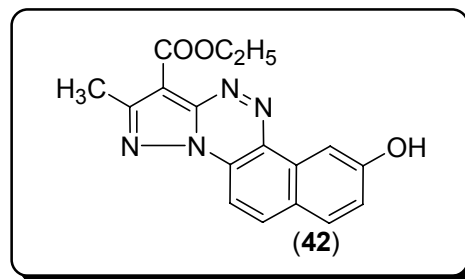
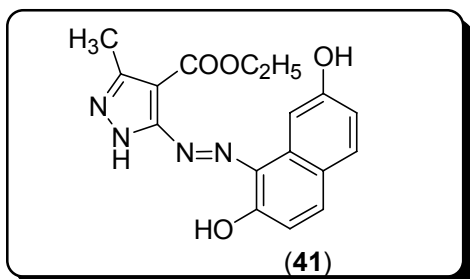
Lista compuşilor sintetizați











Lista de lucrări

Lucrari cotate ISI

1. **Nitu, S.V.**, Bercean, V.-N., Badea, V., Creanga, A.-A., Csunderlik, C., „Azoic compounds obtained from 1H-5-amino-4-ethoxycarbonyl-3-methyl-pyrazole and phenols or phenolic derivatives”, *Revista de Chimie* **59** (12), 1352-1354, 2008.
2. Bercean V.N., **Nițu S. V.**, Badea V., Nicolescu A, Csunderlik C. New Azo Compounds Derived from 1H-5-amino-4-ethoxycarbonyl-3-methyl-pyrazole and 3-mono- or 1,3-disubstituted pyrazol-5-ones, *Rev Chim.* **61**, (4), 2010, p. 364-367.
3. Bercean V.N., **Nițu S. V.**, Badea V. Ordodi L., Csunderlik C., „Azo compounds derived from 1H-5-amino-4-ethoxycarbonyl-3-methyl-pyrazole and phenols or phenolic derivatives and possibilities of their cyclization to pyrazolo[5,1-c]benzo[1,2-e][1,2,4]triazines, in press. *Rev. Chim*, **62**, 2011. (acceptat spre publicare, adev. Nr. 41/20.09. 2010)

Lucrari in reviste fara cotate ISI

1. **Nitu, S.V.**, Bercean, V.-N., Badea, V., Csunderlik, C., Azoic Compounds Obtained from 1H-4-ethoxycarbonyl-3-methyl-5-amino-pyrazole and 1,3-disubstituted 1H-pirazol-5-ones, *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. Timisoara*, **53** (67) 1-2, 2008.

Participări la conferințe

1. **Nițu S.V.**, Bercean V.-N., Ledeti I., Badea V., Csunderlik C., “Noi coloranți pirazolil-azo-fenolici complexabili, intermediari în sinteza pirazolo[5,1-c]benzo[1,2-e][1,2,4]triazinelor” , *XXX-th Romanian Chemistry Conference*, oct. 2008, Călimănești-Căciulata, Romania, PSI-45.
2. **Nitu, S.V.**, Bercean, V.-N., Badea, V., Csunderlik, C., „Azoic Compounds Obtained from 1H-4-ethoxycarbonyl-3-methyl-5-amino-pyrazole and 1,3-disubstituted 1H-pirazol-5-ones”, *International Conference on Chemistry and chemical Engineering*, Timișoara, May 28-30, 2008, p. 312.