

Ing. VALENTIN BADEA

**SINTEZE ȘI PROPRIETĂȚI ÎN CLASA
HETEROCICLILOR CU 1-4 ATOMI DE AZOT**

TEZĂ DE DOCTORAT

TEZĂ
BIBLIOTECĂ INDUSTRIALĂ
n. volum 644.697
- 369 E

Conducător științific:
Prof. Dr. Chim. CAROL CSUNDERLIK

TIMIȘOARA 2004

CUPRINS

Capitolul I. Reacții de N-alchilare și N-acilare ale azolilor.	1
1. Introducere.	1
2. N-Alchilarea azolilor. Considerații asupra mecanismului de reacție.	5
3. N-alchilarea pirazolului și 1,2,4-triazolului. Reactivitate și metode de sinteză.	13
I. N-alchilarea prin reacții de substituție.	13
A. Alchilarea cu halogenuri de alchil sau aril și compuși înrudiți.	13
B. Alchilarea cu alcooli.	37
C. Alchilarea cu acetalul dimetilformamidei.	37
D. Alchilarea prin alte reacții de substituție.	38
II. N-Alchilarea prin reacții de adiție.	38
A. Adiția la legătura dublă C=O.	38
B. Adiția la C=NR ₂ ⁺ (reacție de tip Mannich).	40
C. Adiții la dubla legătură C=C și la tripla legătură C≡C.	40
III. N-Alchilarea utilizând cataliza prin transfer interfazic.	44
4. N-acilarea 1,2,4-triazolului.	49
Bibliografie.	52
Capitolul II. Metode de sinteză și reacții ale pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	56
1. Introducere.	56
2. Metode de sinteză ale pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	57
A. Metode care utilizează derivați ai pirazolului.	57
A.1. Utilizarea 5-hidrazino-pirazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	57
A.2. Utilizarea sărurilor de 5-pirazolil-diazoniu în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	65
A.3. Utilizarea 5-amino-pirazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	69
B. Metode care utilizează derivați ai 4-amino-1,2,4-triazolului.	
B.1. Utilizarea 3,4-diamino-1,2,4-triazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	73
B.2. Utilizarea 4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor și a 4-amino-5-tioxo-1,2,4-triazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	75
C. Alte metode.	80
3. Reacțiile pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.	83
A. Reacții de halogenare.	83
B. Reacții de reducere.	85
C. Reacții la carbonul 7-C.	85

D. Reacții de acilare.	87
E. Reacții de obținere a coloranților stirilici și cianinici.	88
F. Reacții de obținerea coloranților azometinici.	90
Bibliografie.	92
Capitolul III. Contribuții proprii.	94
Scopul părții originale.	94
A.1. Sinteza și caracterizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(arilidenhidrazino)-pirazolilor.	95
A.2. Ciclizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazinopirazolilor la 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli.	121
A.3. Hidroliza-decarboxilarea 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolilor la 1H-3-aril-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli și obținerea coloranților azometinici corespunzători.	147
B. Sinteza 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor pornind de la 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-aroilhidrazino-pirazoli.	167
C. Acilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului și a 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului.	177
D. Alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului și a 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului.	197
E. Cuplarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului și a 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului cu săruri de diazoniu aromatice.	245
Concluzii.	263
Bibliografie	265

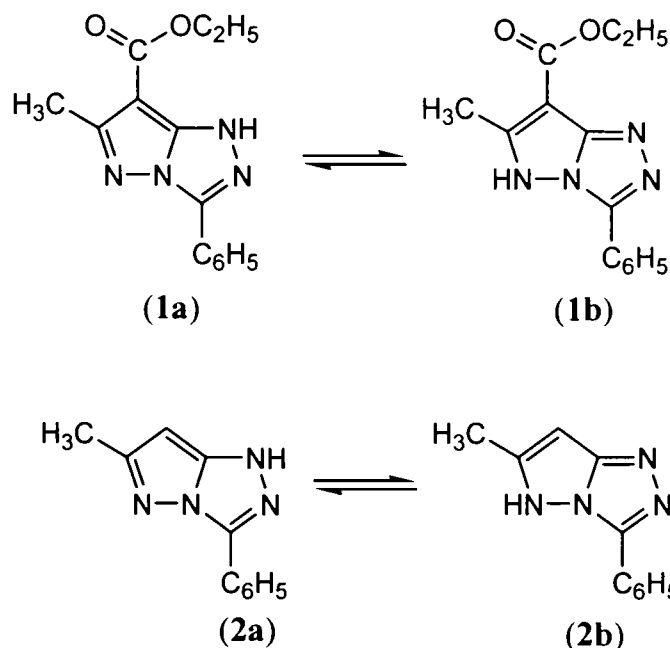
CAPITOLUL I.

REAȚII DE N-ALCHILARE ȘI N-ACILARE ALE AZOLILOR.

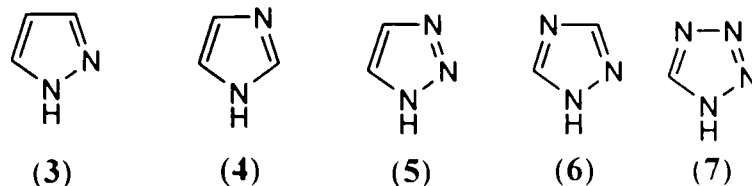
1. Introducere.

Sistemul heterociclic din 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**1a**) și respectiv din 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**2a**) poate fi considerat a fi format dintr-un heterociclu pirazolic condensat cu un heterociclu 1,2,4-triazolic. Având în vedere faptul că teoretic structura (**1a**) este în echilibru tautomic cu structură (**1b**) și structura (**2a**) cu structura (**2b**) se poate considera că N-alchilarea acestui heterociclu condensat pirazolo[3,2-c]-s-triazolic presupune N-alchilarea fie la un ciclu s-triazolic (structurile **1a** și **2a**) fie la un ciclu pirazolic (structurile **1b** și **2b**). Din cauză că în literatura de specialitate nu se găsește nici o referire în legătură cu N-alchilarea și respectiv N-acilarea heterociclului pirazolo[3,2-c]-s-triazolic și ținând cont de tautomeria prezentată anterior s-a considerat necesar să se realizeze un studiu de literatură referitor la N-alchilarea separată a pirazolului și respectiv a 1,2,4-triazolului.

Deși această metodă simplificatoare, care în acest caz presupune reducerea unui sistem mai complicat despre care nu există date și nu poate fi "rezolvat" ca atare la două sisteme mai simple despre care se găsesc multe date și care fiecare în mod separat este "rezolvat", a condus în multe cazuri după cum se va vedea din partea experimentală la multe analogii comune referitoare la reactivitate, nu se poate spune că per ansamblu conduce la rezolvarea deplină a problemei.



Pirazolul și 1,2,4-triazolul sunt heterociclii cu N care fac parte din clasa azolilor. Azolii sunt heterociclii aromatici cu cinci atomi în ciclu conținând unul sau mai mulți heteroatomi din care cel puțin unul trebuie să fie azot. Teoretic azolii sunt derivați din furan, tiofen sau pirol prin înlocuirea uneia sau mai multor grupe -CH- cu atomi de azot asemănători cu cei din piridină. Cei care conțin ca heteroatomi numai atomi de N pot fi considerați că provin din pirol. Azolii obținuți în acest mod sunt: pirazolul (**3**), imidazolul (**4**), 1,2,3-triazolul (**5**), 1,2,4-triazolul (**6**) și tetrazolul (**7**).



Comparativ cu pirolul azolii de mai sus sunt considerabil mai puțin reactivi într-o reacție de substituție electrofilă ca rezultat al introducerii în nucleu a unuia sau mai multor atomi de azot cu efect electronic atrăgător [1], [2].

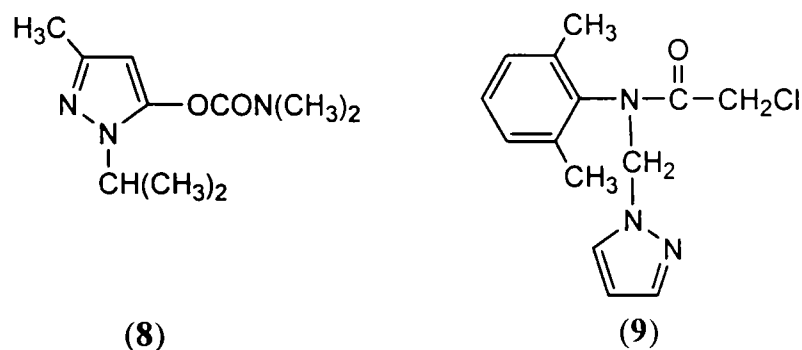
Inelele azolice prezintă două tipuri de atomi de azot cu efecte electronice distincte: un atom de azot de tip pirolic (cu efect electronic respingător) și unul sau mai mulți atomi de azot de tip piridinic (cu efect electronic atrăgător). Atomii de azot de tip piridinic, implicați într-o legătură dublă, au caracter nucleofil și de aceea sunt pozițiile preferate pentru un atac electrofil în azolii neutrii. Deprotonarea ulterioară sau concertată, care poate urma unui astfel de atac, ușurează mai departe această reacție conducând la produși de reacție neutrii. În plus dezactivarea internă a inelului azolic în cazul substituției electrofile poate fi compensată prin deprotonarea azolului înaintea atacului electrofil [1], [2].

Sunt cunoscute astfel numeroase exemple de atacuri electrofile la atomul de azot din ciclul aromatic azolic ca de exemplu: alchilarea, acilarea, nitrarea, aminarea, stanilarea, complexarea metalică, formarea de sare și oxidarea.

În această lucrare se va urmări să se discute cât mai pe larg procesul de N-alchilare din punct de vedere al mecanismului precum și metodele de sinteză ale N-alchil pirazolului și respectiv 1,2,4-triazolului.

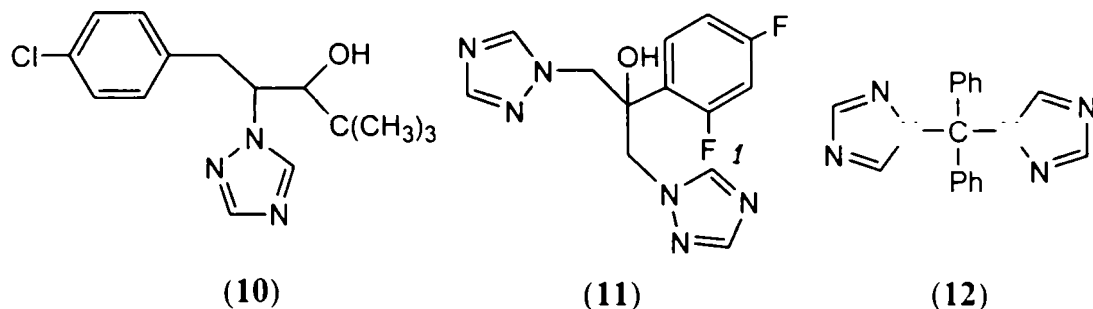
N-Alchil azolii sunt produși importanți atât în chimie cât și în biochimie ca produși intermediari de sinteză sau datorită rolului lor de substanțe biologice active. Din acest motiv înțelegerea din punct de vedere teoretic a factorilor care contribuie la obținerea lor este foarte importantă în orice strategie de sinteză.

Exemple clasice, ale importanței din punct de vedere biologic, de N-alchil azoli (pirazoli și s-triazoli) sunt derivații N-alchilați ai pirazolului cu activitate în special insecticidă și ierbicidă și N-alchil-1,2,4-triazolii care au fost găsiți a fi fungicide și antimicotice foarte eficiente. Isolanul (8) (1-izopropil-3-metil-5-pirazolil)-N,N-dimetilcarbammat este utilizat ca insecticid de contact și respirație cu acțiune sistemică pentru combaterea păduchilor de plante (*Aphis pomi*)[3], iar metazaclorul (9) este un ierbicid selectiv ce poate fi aplicat înainte sau după răsărire[4].



Paclobutrazolul (10), 1-t-butil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-2-(4'-clorobenzil)etanol, a fost primul regulator de creștere cu spectru larg introdus în agricultură și care de asemenea posedă o activitate fungicidă foarte bună [5], fluconazolul (11) este un antimicotic sistemic cu spectru larg (*Candida*

Albicans, Criptococ, etc)[6], iar bistriazolul (12) obținut din 1,2,4-triazol și diclorodifenilmetan este un potențial iebicid [7].



Azoli N-alchilați prezintă o importanță considerabilă ca intermediari în sinteza chimică. Deseori când ai de a face cu azoli N-nesubstituiți ca substrat pentru diferite reacții, problemele care pot apare sunt : solubilitatea scăzută a substratului în solvenții uzuali, dificultatea izolării și purificării produșilor de reacție, formarea produșilor secundari de reacție sau chiar completa nereacționare.

Metodele de sinteză ale N-alchilazolilor fiind destul de variate, într-o circumstanță dată, metoda aleasă trebuie să rezolve pe lângă problemele de reactivitate, și pe cele de selectivitate (dacă se dorește) și regioselectivitate. În consecință generalizarea multora dintre procedeele de alchilare devine sever limitată datorită faptului că azoli pot exista în diferite forme tautomere ce depind de mediul de reacție și acestea determină de la început calea de reacție și într-un grad considerabil regioselectivitatea alchilării.

Lăsând de-o parte regioselectivitatea, alchilările pot fi clasificate într-un mod foarte simplu în două tipuri de bază: (i) acelea care implică reacția bazei libere (condiții "neutre") și (ii) acelea care implică reacția anionilor azolilor obținuți prin deprotonare (condiții "bazice"). Alchilările bazei libere, în solvent sau ca atare, sunt caracterizate în general de reacții incomplete (chiar și unde reactantul este în exces) și reacții secundare (în special la temperaturi înalte) care dau azoli cuaternarizați ca produși secundari. Deși proporția reacțiilor secundare poate fi redusă prin alegerea unui solvent adecvat (etanolul favorizează cuaternarizarea [8], în timp ce solvenții aprotici o minimizează [9]) randamentele globale în produșii doriți sunt deseori scăzute în ciuda utilizării condițiilor de reacție necesare obținerii produsului dorit.

Alchilarea azolilor deprotonați este de departe cea mai utilizată metodă pentru a obține azoli N-alchilați. Sunt necesare condiții de reacție mai blânde datorită nucleofilicității mai mari a anionului de azol iar susceptibilitatea unor reacții secundare este mult redusă. De obicei anionul este generat și alchilat fără a fi izolat, într-o sinteză într-o singură etapă. Reacția tipică presupune adăugarea agentului de alchilare la substratul predizolvat într-o soluție alcalină, de obicei hidroxidul sau alcoxidul unui metal alcalin într-un solvent polar. Deși randamentele sunt în general mai mari decât acelea obținute la alchilările în mediu neutru ele rămân încă departe de a fi cantitative. Aceasta este în special evident în sistemele de reacții unde agenții de alchilare sunt instabili în prezența bazei și/sau solvenți hidroxilici (de exemplu: halogenurile de alchil secundare și terțiare).

Halogenurile, sulfații, tosiilații de alchil (și alchil substituit) și diazoalcanii sunt cei mai frecvenți agenți de alchilare pe când agenții de alchilare mult mai reactivi ca fluoro sulfonații de alchil, tetrafluoroborarii de trialchiloxoni, alchil triflații (trifluorometan sulfonații) și mesilații (metansulfonați) [10], [11] sunt utilizați când reactivitatea substratului este mică ca de exemplu la cuaternarizarea azolilor. Mult mai recent trialchilfosfații [12], [13], sărurile de alcoxifosfoniu [14], alchil cianoformiați [15] și dialchilcarbonați [16] au fost utilizați, îmbunătățind mult randamentele și înlăturând din limitările impuse de substrat.

Cataliza prin transfer interfazic în prezența unui catalizator de transfer interfazic adecvat permite creșterea considerabilă a randamentelor în produs N-monoalchilat în condiții blânde (temperatura camerei). Condițiile catalizei prin transfer interfazic presupun un sistem eterogen lichid-lichid de obicei o soluție apoasă de alcalii și un solvent organic nepolar cu o sare cuaternară de alchilamoniu ca și catalizator. Sistemele solid-lichid utilizează baze în stare solidă, anhidre și catalizatori în solvenți nehidroxilici care sunt în special folosiți pentru alchilarea substraturilor ce poartă grupe funcționale sensibile la hidroliză [de exemplu: terț-butoxid de potasiu în eter anhidru cu catalizator eter coroață 18-coroață-6 [17] și hidroxid de sodiu în toluen anhidru (sau carbonat de potasiu în xilen) cu tetrabutilamoniu hidrogensulfat [18]. Similar alchilările cu o bază suspendată și realizată în absența catalizatorilor de transfer interfazic au condus la îmbunătățiri apreciable ale randamentelor de reacție (de exemplu hidroxid de potasiu în acetonă [19] sau în dimetilsulfoxid [20]).

Randamente mai mari au fost obținute separând etapele de deprotonare și alchilare întrucât contactul dintre agentul de alchilare și baze (soluția apoasă alcalină) în condițiile transferului interfazic, deși redusă, există. Searcy și colab. au obținut sărurile cristaline de tetraalchilamoniu ale nitroimidazolului care după ce au fost izolate au fost tratate cu compuși halogenați în solvenți anhidri neprotici (ca de exemplu: dimetilformamidă, dioxan și cloroform) [21]. Randamentele în nitroimidazolii monoalchilați obținuți prin această metodă depășesc considerabil pe acelea obținute prin cataliză de transfer interfazic sau pe calea tradițională a sării alcaline a azolului. Separarea etapelor de deprotonare și de substituție nucleofilă (Schema 1) permite un control mai mare asupra condițiilor de reacție și a problemelor asociate procesului de alchilare (ca de exemplu: monoselectivitatea). În cele mai multe cazuri aceste probleme pot fi rezolvate utilizând o combinație adecvată de: agent alchilare, solvent, timp de reacție, temperatură. Pot fi astfel trasate condițiile necesare pentru a realiza o alchilare selectivă printr-o selectare adecvată a acestor parametrilor de reacție. Aceasta poate fi exemplificată de metilarea imidazolului care reprezintă un exemplu clasic de dificultăți întâlnite. Tratarea sării imidazolului cu un echivalent de iodură de metil în diclormetan la 20°C dă 1-metilimidazol cu un randament de numai 19% întrucât compusul alchilat suferă mai departe o reacție de cuaternizare conducând la iodură de 1,3-dimetilimidazoliu. Înlocuirea diclormetanului cu metanol reduce gradul de dimetilare și 1-metilimidazolul se obține cu un randament de 65%. Dacă reacția este realizată la -25°C selectivitate alchilării este și mai mult crescută și se obține 1-metilimidazol cu un randament de 80%. Aceleași principii se pot aplica și în cazul acilării și silylării azolilor [2].

Acești parametri de reacție posedă proprietăți sau potențiale de reacție care pot fi aproximativ aditive. În cursul studiului sistematic al alchilării sării de sodiu izolate a azolului, aceste potențiale de alchilare au fost cuantificate prin normalizare la unități pKa (pe baza unei cifre arbitrare acordate iodurii de metil) și sunt corelate cu valorile pKa ale azolului astfel că monoalchilarea are loc cu un randament de 75% dacă următoarea relație este satisfăcută:

$$20 - [P_a(\text{RX}) + P_a(\text{solv.}) + P_a(t) + P_a(T)] \leq pK_a(\text{azol})$$

unde termenii P_a sunt potențiale de alchilare ale agentului de alchilare, solventului, timpului de reacție și respectiv temperaturii [22]. Similar, dialchilarea (cuaternarizarea) are loc dacă:

$$20 - [P_q(\text{RX}) + P_q(\text{solv.}) + P_q(t) + P_q(T)] \leq pK_{\text{BH}^+}(\text{alchilazol})$$

unde termenii P_q sunt potențialele de cuaternarizare analoge. Potențialele de alchilare și cuaternarizare pentru agenții de metilare [iodură de metil (arbitrar) și dimetilsulfat], agenții de benzilare (clorură-, bromură-, iodură de benzil] și solvenții (diclormetan, acetonitril, metanol și dimetilformamidă) în condițiile de reacție "standard" (20°C timp de 72 ore) sunt tabelati în articolul respectiv [22].

Schema 1.



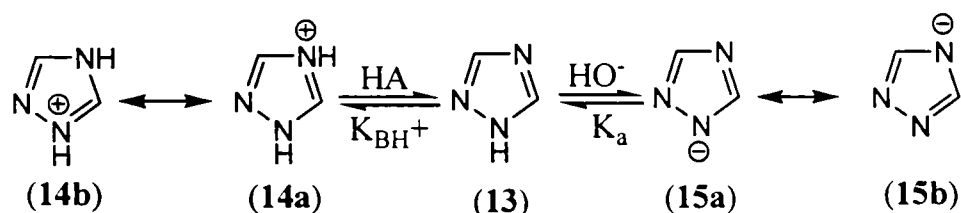
Dialchilarea este astfel evitată asigurându-ne că diferența 20 minus suma potențialelor de alchilare este mai mică decât pK_{BH^+} al alchilazolului. În acele situații unde 20 minus suma potențialelor de reacție se apropie inevitabil de pK_{BH^+} al alchilazolului (de exemplu unde diferența pK dintre anionul de azol și alchilazol este mică) cuaternarizarea poate fi minimizată utilizând cantități stoichiometrice de agent de alchilare, un solvent care solubilizează complet anionul de azol și prin utilizarea celor mai mici posibile sume ale potențialelor de reacție.

În sintezele de N-alchilazoli din substraturi ambidente, alchilarea poate conduce la un amestec de produși izomeri acolo unde doar unul dintre produși este regiospecific dorit. Un control substanțial asupra distribuției produșilor de reacție poate fi realizată considerând efectele condițiilor de reacție asupra regioselectivității. Oricum în multe cazuri produsul dorit este izomerul mai puțin favorizat din punct de vedere cinetic (sau termodinamic) indiferent de condițiile de alchilare și ca urmare reacția este de fapt regiospecifică în formarea celui de-al doilea izomer. În astfel de cazuri această regioselectivitate poate fi utilizată avantajos în prepararea produsului dorit utilizând o strategie de sinteză ce implică blocarea regiospecifică (protejare) a locului preferat de alchilare fie prin coordonare cu un cation, fie prin substituirea cu o grupă potrivită. Ultima metodă este descrisă făcându-se referire la strategia N-alchilării azolilor utilizând o grupă protectoare p-metoxibenzil [1], [2].

2. Considerații asupra mecanismului de reacție.

Mecanismul reacțiilor de alchilare, care în general decurge ca o substituție electrofilă (SE) atunci când se consideră drept substrat azolul, este dependent de condițiile de reacție iar calea de reacție este determinată de speciile reactante. Azolii nesubstituiți la azot, aceia care conțin o grupare NH liberă, prezintă proprietăți acido-bazice și pot exista în soluție ca specii neutre (**13**) sau ca specii ionice stabilizate prin conjugare: cationul obținut prin protonare și reprezentat prin structurile limită (**14a**) și (**14b**) și respectiv anionul obținut prin deprotonare, reprezentat prin structurile limită (**15a**) și (**15b**) (Schema 2).

Schema 2.



Speciile reactante prezente în soluție sunt dependente de valorile pK_a și pK_{BH^+} ale azolului, care depind mai ales de: 1) structura electronică a azolului însuși și în parte de natura și poziția oricărui substituent grefat pe inelul aromatic; 2) proprietățile de solvatare ale mediului de reacție. Constantele de bazicitate și aciditate ale azolilor nesubstituiți sunt redată în Tabelul 1. Excluzând pentru moment participarea substituenților se observă că avem de a face cu două efecte electronice datorate “aza substituenților” (atomii de azot anulari) care afectează intens bazicitatea. Primul, un efect mezomeric ce conduce la creșterea densității de electroni la atomul de azot tip piridinic și prin

aceasta conduce la creșterea bazicității și al doilea, un efect inductiv atrăgător de electroni care acționează în opoziție cu primul, datorat electronegativității atomilor de azot.

Când atomii de azot din inelul azolic sunt în pozițiile 1,2 ca în pirazol (3) acționează predominant efectul inductiv, iar când sunt în pozițiile 1,3 acționează predominant efectul mezomeric ca în imidazol (4). Ca urmare stabilizarea prin conjugare a cationului de imidazoliu este mai mare decât în cazul cationului de pirazoliu.

Tabelul 1. Valorile pK_a și pK_{BH^+} ale azolilor în apă [1].

Nr. Crt	Compusul	pK_a	pK_{BH^+}
1	Imidazol	14,17	6,95
2	Benzimidazol	12,9	5,69
3	Pirazol	14,21	2,52
4	Indazol	13,8	1,39
5	1,2,3-Triazol	9,26	1,17
6	Benzotriazol	8,2	-
7	1,2,4-Triazol	10,04(10,26 [23])	2,45(2,19 [23])
8	Tetrazol	4,86	-3,01

Efectul stabilizării prin conjugare a cationului asupra bazicității se observă comparând valoarea pK_{BH^+} pentru imidazol (~7,0) cu cea pentru pirazol (2,5). Se observă de asemenea că introducerea unui nou atom de azot în inelul azolic determină scăderea bazicității și o creștere corespunzătoare a acidității explicabile prin efectul inductiv atrăgător de electroni al acestor atomi [24]; valoarea pK_{BH^+} pentru tetrazol este negativă (-3,0). Deoarece o nucleofilicitate mare poate să fie rezultatul unei bazicității ridicate, bazicitatea poate deveni astfel o măsură cantitativă utilă a reactivității azolilor cu reactanți electrofilii. Din acest motiv este așteptată o tendință de descreștere a reactivității azolilor, în reacțiile ce decurg printr-un mecanism de substituție electrofilă, odată cu creșterea numărului de atomi de azot din ciclu. Substituenții de la atomii de carbon din ciclu contribuie și ei la modificarea bazicității. Sustituenții cu efect donor de electroni ca alchiloxi, amino și într-un grad mai mic grupele alchil, cresc densitatea de electroni la atomii de azot și prin aceasta determină creșterea bazicității. Aceasta este o consecință a efectului electronic mezomer și de aceea se manifestă cel mai intens în pozițiile α și γ . Scăderea bazicității are loc datorită substituenților cu efect atrăgător de electroni ca de exemplu: nitro, carboxi și halogeno, al căror efect este în mare măsură inductiv atrăgător și de aceea acționează mai intens din poziția α . Condensarea cu un nucleu benzenic (anelarea) conduce la descreșterea ușoară a bazicității, scăzând valoarea pK_{BH^+} cu aproximativ 1,5 pK unități [25]; pK_{BH^+} pentru benzimidazol este 5,69 în timp ce pentru indazol este 1,39. Câteva valori pK_a pentru imidazoli substituiți comparativ cu imidazolul sunt redată în Tabelul 2.

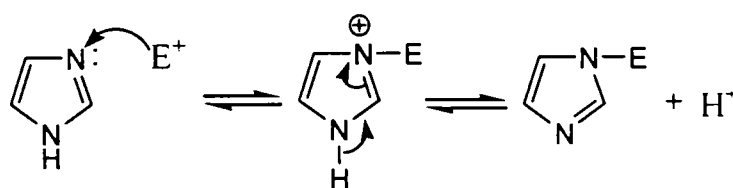
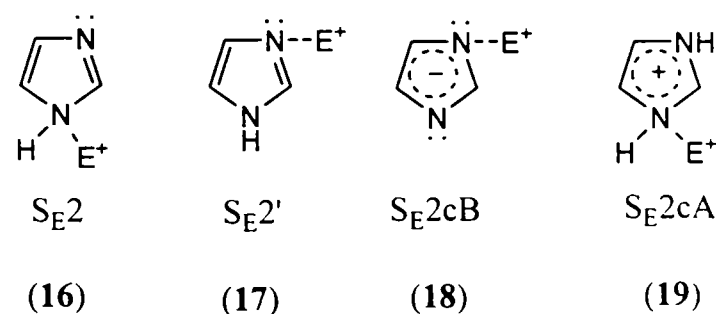
Tabelul 2. Valorile pK_a și pK_{BH^+} ale unor imidazoli substituiți [24].

Nr. Crt	Compusul	pK_a	pK_{BH^+}
1	Imidazol	14,17	7,0
2	2-Metilimidazol	-	7,86
3	2,4-Dimetilimidazol	-	8,36
4	2-Fenilimidazol	13,4	6,39
5	3-Nitroimidazol	9,3	-0,05

Dintre toți azolii, mecanismul de alchilare la imidazol a fost cel mai intens studiat. Datorită faptului că imidazolii sunt cei mai bazici membrii din seria azolilor ei sunt cei mai susceptibili unui atac din partea agenților electrofili. Modul cum reacționează este determinat de natura speciilor reactante în condiții specifice de reacție. Deci teoretic pot fi prevăzute patru stări de tranziție, (16)-(19): două reprezintă căi de reacție posibile pentru imidazolul neutru (S_{E2} , $S_{E2'}$), una pentru baza conjugată (S_{E2cB}) și una pentru acidul conjugat (S_{E2cA}) [26].

Ultima stare de tranziție, (19) poate fi ignorată imediat deoarece o substituție electrofilă la un cation, în cazul nostru cationul de imidazoliu, nu poate avea loc teoretic și nici nu există date de literatură care ar putea confirma această reacție. Atacul electrofil la atomul de N din gruparea -NH anulară, care să decurgă după un mecanism S_{E2} , este defavorizat deoarece necesită întreruperea conjugării aromatice în starea de tranziție. Din acest motiv se poate concluziona că, deoarece starea de tranziție de tipul (16) poate fi eliminată, alchilarea la imidazolii neutrii decurge numai după un mecanism $S_{E2'}$ (Schema 3). Derivații N-monoalchilați obținuți pot fi alchilați mai departe de-a lungul acestui proces pentru a forma produși cuaternarizați.

Schema 3.



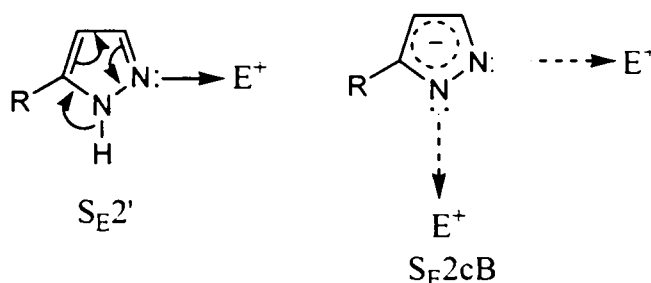
Mecanismul $S_{E2'}$

Pirazolii și indazolii, fiind 1,2-diazoli, prezintă o scădere însemnată a bazicității comparativ cu 1,3-diazolii și în consecință sunt mai puțin reactivi față de reactanții electrofili. Cu toate acestea N-alchilarea se produce ușor și este poate cea mai studiată dintre toate reacțiile din seria pirazolilor [27-29]. Pirazolii au fost alchilați utilizând halogenuri de alchil, halogenuri de alchil substituite (de exemplu: alchil bromoacetați), dialchilsulfați, arene sulfonate și diazometan. Mai recent trialchilfosfați [12], [13] și dialchil acetali dimetilformamidei [30], au fost utilizați pentru a prepara N-alchilpirazoli cu randamente bune. Pirazolii nesimetrice ca și imidazolii nesimetrice, pot conduce la apariția a doi produși N-alchilați izomeri.

Mecanismul alchilării la pirazoli nu a fost tratat însă cu suficientă atenție. În mediu neutru reacția probabil urmează un proces de tip $S_{E2'}$ în timp ce în condiții alcaline puternice este aproape sigur că reacția decurge prin intermediul anionului pirazolat într-un proces de tip S_{E2cB} (Schema 4), la fel ca și la imidazoli.

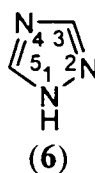
În timp ce aciditățile la imidazol și pirazol în soluție sunt comparabile, pirazolul este o bază mult mai slabă ca rezultat direct al poziționării vicinale a atomilor de azot anulari. Fără a lua în calcul natura tautomerică a substratului neutru efectele electronice ale substituenților de pe ciclu în pirazolii N-nealchilați urmează exact o relație Hammett [31], [32]. Grupele atrăgătoare de electroni sunt astfel dezactivante și atacul direct trebuie să aibe loc la atomul de azot îndepărtat, în timp ce grupele respingătoare de electroni activează azolii la un atac electrofil și cresc nucleofilicitatea la atomul de azot vicinal. Substituenții și agenții de alchilare voluminoși vor direcționa alchilarea la atomul de azot cel mai îndepărtat care este și cel mai puțin împiedicat steric.

Schema 4.



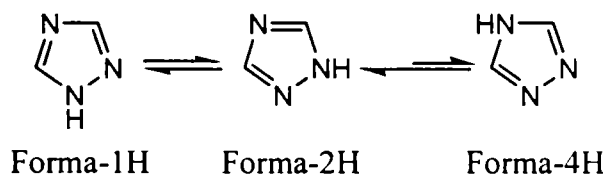
În mediu bazic efectele electronice și sterice nu sunt influențate de tautomerie sau de probabilitatea redusă a cuaternarizării. Totuși cuaternarizarea pirazolilor în condițiile S_{E2cB} (cataliză bazică) poate fi luată în calcul datorită scăderii însemnate a bazicității observată după realizarea N-substituției.

1,2,4-Triazolul cunoscut și sub denumirea de *s*-triazol pentru a fi deosebit de izomerul 1,2,3-triazol denumit *v*-triazol, prezintă un moment dipol în fază gazoasă de 2,72 D iar în dioxan de 3,27 D.



Spectrul $^1\text{H-RMN}$ al 1,2,4-triazolului prezintă un semnal CH la $\delta=8,17$ ppm și un semnal NH la $\delta=15,1$ ppm. În spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ (în metanol- d_4) se observă de asemenea un singur semnal la $\delta=147,4$ ppm. Ca urmare a tautomeriei ce are loc în inelul *s*-triazolului (Schema 5) este vorba de o medie a semnalelor pentru H-3 și H-5 și respectiv pentru C-3 și C5. De exemplu la -34°C semnalul $^1\text{H-RMN}$ de la 8,17 ppm pentru protonul legat de carbon, CH, se despică în două semnale $\delta=7,92$ ppm pentru H-3 și $\delta=8,85$ ppm pentru H-5 [50].

Schema 5.



În 1,2,4-triazol fiecare atom de carbon este legat de doi atomi de azot. Ca urmare a acestui fapt apare o scădere a densității de electroni π la atomii de carbon și o creștere corespunzătoare a densității de electroni π la atomii de N din ciclu.

Din analiza caracterului acido-bazic reiese că 1,2,4-triazolul este o bază slabă $pK_a=2,19$, iar protonarea se face la atomul de azot N-4. La atomii de azot nesubstituiți, 1,2,4-triazolii sunt NH acizi și dau săruri greu solubile de Cu și de Ag. Ca și acid 1,2,4-triazolul are un $pK_a=10,26$ [1], [50].

^f 1,2,4-Triazolul se poate considera că se găsește într-un echilibru tautomic între forma -1H și forma -3H în care hidrogenul este transferat de la azotul de tip hidrazinic la azotul de tip piridinic. Spectrele de microunde arată că în fază gazoasă 1,2,4-triazolul se întâlnește doar în forma tautomică 1-H, la fel cum reiese și din studiile teoretice de tip *ab initio*. În soluție în schimb cele două forme (-1H și -3H) sunt în echilibru tautomic așa cum reiese și din spectrele ¹H-RMN la temperatură joasă [23], [50].

Introducerea celui de-al treilea azot în inelul azolic conduce la reducerea reactivității față de un atac electrofil, deși orientarea lui N-4 în poziția β și față de N-1 și față de N-2 reduce influența efectului inductiv și ca urmare bazicitatea 1,2,4-triazolului în soluție apoasă este numai ușor mai mică decât aceea a pirazolului (Tabelul 1). În timp ce alte N-substituții electrofile sunt dificil de realizat la 1,2,4-triazol (de exemplu nitrarea, sulfonarea și oxidarea) reacțiile de N-alchilare au loc ușor, mai ales în mediu bazic unde substratul este prezent ca anion.

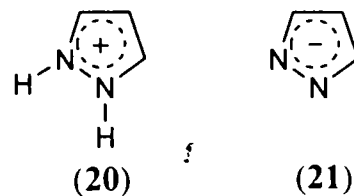
Alchilările obișnuite ale 1,2,4-triazolilor se realizează în condiții bazice cu halogenuri de alchil și alil sau în condiții neutre cu diazometan, permițând (în general, nu în mod exclusiv) substituția la N-1 mai mult decât la N-4 [44], [45]. Rapoartele diferă funcție de natura agentului de alchilare și solvent, dar frecvent se găsesc în domeniul 2,3:1 până la 19:1. În mod clar odată ce pozițiile 3- sau 5- sunt substituite simetria ciclului este pierdută și regioselectivitatea alchilării este complicată prin diferența ce rezultă dintre N-1 și N-2 cauzată aproape în egală măsură de efectele sterice și electronice.

Alchilarea selectivă la 1,2,4-triazolii substituiți și nesubstituiți la N-1 sau N-2 preferențial față de N-4 este riguros stabilită în literatură [46-49] și poate fi atribuită unor factori de control cinetic. Substituția este statistic favorizată la atomii de azot vicinali dar mult mai important este că nucleofilicitatea lor este crescută față de N-4 datorită α -efectului. Creșterea reactivității lor nucleofilice este controlată de asemenea și de caracteristicile de solvatare ale mediului de reacție. În domeniul determinării mecanismului de reacție la N-alchilarea la 1,2,4-triazoli mai ales în mediu neutru s-a lucrat destul de puțin. Bentley și colab. au sugerat însă că regioselectivitatea este controlată termodinamic și nu cinetic [47].

Substituții alchil de la atomii de azot din ciclul azolilor, pot influența bazicitatea dar gradul de influență depinde de apropierea azotului alchilat de azotul din ciclu care se protonează [33]. De exemplu N-metilarea are un efect mic asupra bazicității imidazolului ($pK_{BH^+}=6,90$ față de imidazol $pK_{BH^+}=6,95$) și un efect mai semnificativ asupra bazicității pirazolului ($pK_{BH^+}=1,79$ față de pirazol $pK_{BH^+}=2,52$) [7]. Această diferență dintre cei doi diazoli este atribuită împiedicării sterice la solvatarea cationului de pirazoliu datorită grupării N-metil adiacente [31].

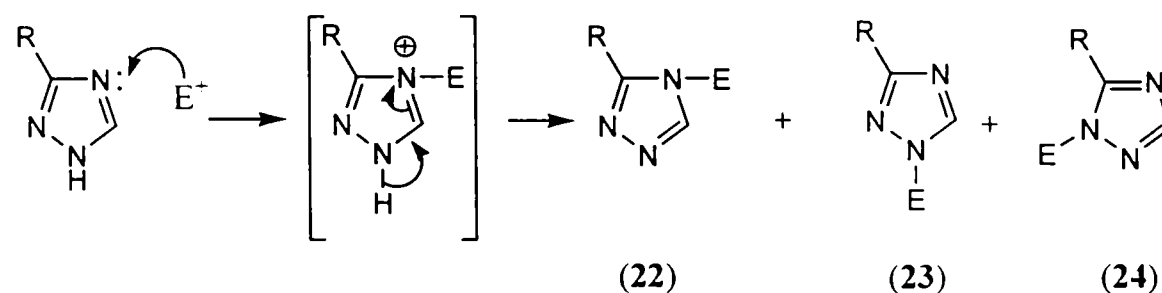
Natura solventului contribuie de asemenea semnificativ la bazicitatea azolilor. Bazicitatea (și opusul ei aciditatea) pot fi privite într-un mod alternativ: sensul echilibrului acido-bazic este determinat într-o mare măsură de efectele electrostatice de respingere fie dintre perechea de centrii NH^+/NH^+ adiacenți din acidul conjugat al pirazolului (cationul de pirazoliu) (20) fie dintre perechile de electroni neparticipanți adiacente din anionul de pirazoliu (baza conjugată) (21) sau de atracție între NH și perechea de electroni neparticipanți de la atomul de azot adiacent în pirazol (specia neutră) (3) [23,34]. Solvatarea în solvenți polari (solvenți hidroxilici) conduce însă la atenuarea

acestor efecte într-un grad care depinde de natura solventului. Astfel bazicitatea imidazolului crește substanțial de la apă la acetonitril [1].



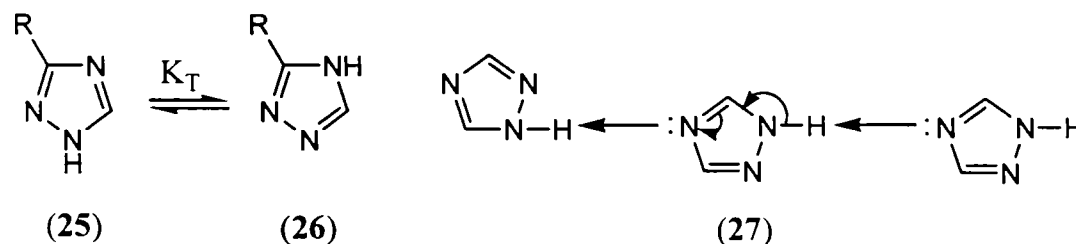
Pirazolul și respectiv 1,2,4-triazolul luați în discuție în această lucrare conțin doi și respectiv trei atomi de azot care sunt de două tipuri din punct de vedere electronic. În speciile neutre N-substituite, atacul electrofil este de așteptat să se producă la perechea de electroni dispusă ortogonal ce aparține atomului de azot legat printr-o legură dublă. Atacul la grupa NH tip pirolică este netipic după modul în care ar putea avea loc discontinuitatea sistemului aromatic π în starea de tranziție. Alchilarea este frecvent însoțită de pierderea unui proton de la grupa NH fie într-o etapă ulterioară fie într-un proces concertat (Schema 6). Orientarea reactantului electrofil pentru obținerea produselor de reacție (22), (23) sau (24) depinde de echilibrul tautomic al reactantului azolic.

Schema 6.



Tautomerismul anular (Schema 7) presupune un schimb de proton rapid între cei doi atomi de azot anulari, ușurat fie de solvent ca în cazul solventilor protici neutri ca de exemplu apa, fie prin participarea intramoleculară a altor molecule de azoli (27) ca în solventii neutrii aprotici.

Schema 7.

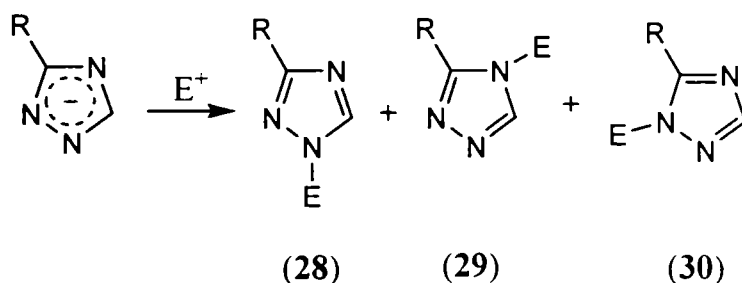


Cu excepția imidazolilor și pirazolilor nesubstituiți sau simetric substituiți la derivații azolici în soluție în general predomină unul dintre tautomeri ($K_T \neq 1$, unde $K_T = 25/26$). Echilibrul tautomic depinde de o serie de factori ca natura și poziția substituenților și în particular în cazul triazolului (1,2,3- și 1,2,4-) și tetrazolului de efectele electrostatice de vecinătate și de efectele de câmp asociate solventilor. În soluție, dacă amândoi tautomerii formează un cation comun, tautomerul cel mai puțin bazic predomină. În general tautomerul predominant este acela cu cel mai mare moment dipol datorită creșterii stabilizării prin solvatare [35].

Alchilarea azolilor nesimetrice conduce la formarea a mai mult decât un produs monoalchilat, indiferent de mecanismul după care are loc S_E2' sau S_E2cB . Orientarea în produșii de reacție depinde potențial de mai mulți factori: 1) condițiile de reacție și deci mecanismul de reacție; 2) efectele sterice și electronice ale substituenților greșiți pe ciclu; 3) structura agentului alchilant; 4) tautomeria azolului; 5) efectele formării și descompunerii sării cuaternare.

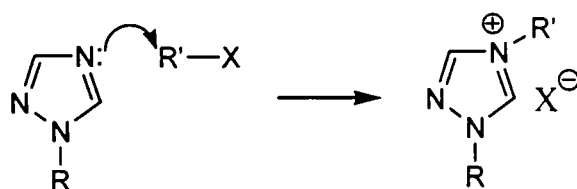
Astfel când considerăm alchilarea bazei libere, orientarea către produsul (22), (23) sau (24) poate rezulta din reacția tautomerului majoritar și/sau minoritar, funcție de reactivitatea f'ecărui față de agentul electrol. Pe de altă parte, în cazul alchilării în mediu bazic (Schema 8) astfel încât $pH > pK_a$ al derivatului azolic, specia reactantă este forma mezomerică a anionului ambident și orientarea preponderentă către unul din produsele (28), (29) sau (30) depinde de factorii sterici și electronici datorăți substituenților de pe ciclul azolic și acelea ale agentului alchilant. În acest caz efectele cuaternarizării sunt reduse iar efectele tautomerice sunt eliminate datorită formării anionului stabilizat prin mezerie. Comparându-l cu baza liberă anionul conjugat este considerat mult mai susceptibil față de un atac al unui reactant electrol. Din acest motiv, în special, alchilarea în mediu bazic este o cale de sinteză mult mai utilizată pentru obținerea azolilor N-alchilați.

Schema 8.



Azoli care sunt deja substituiți la un atom de azot anular pot suferi mai departe substituția tipică cu halogenuri de alchil pentru a forma săruri cuaternare (Schema 9). Deoarece azoli N-monoalchilați au bazicitatea comparabilă cu cea a azolilor din care provin sub formă de bază liberă, cuaternizarea predomină în reacția de alchilare ce are loc în medii neutre, mai ales când este folosit un exces de agent alchilant. Imidazoli sunt mult mai reactivi decât pirazoli datorită gradului mai mare de stabilizare atribuit orientării 1,3 a atomilor de azot. Cuaternizarea la triazoli și tetrazol are loc mai greu și de aceea necesită utilizarea unor agenți alchilanți mai puternici (mai reactivi). De exemplu 1,2,3-triazolul 1-substituit poate fi cuaternarizat cu p-toluensulfonat de metil, în timp ce același compus 2-substituit poate fi cuaternarizat eficient numai cu fluorosulfonat de metil [11].

Schema 9.

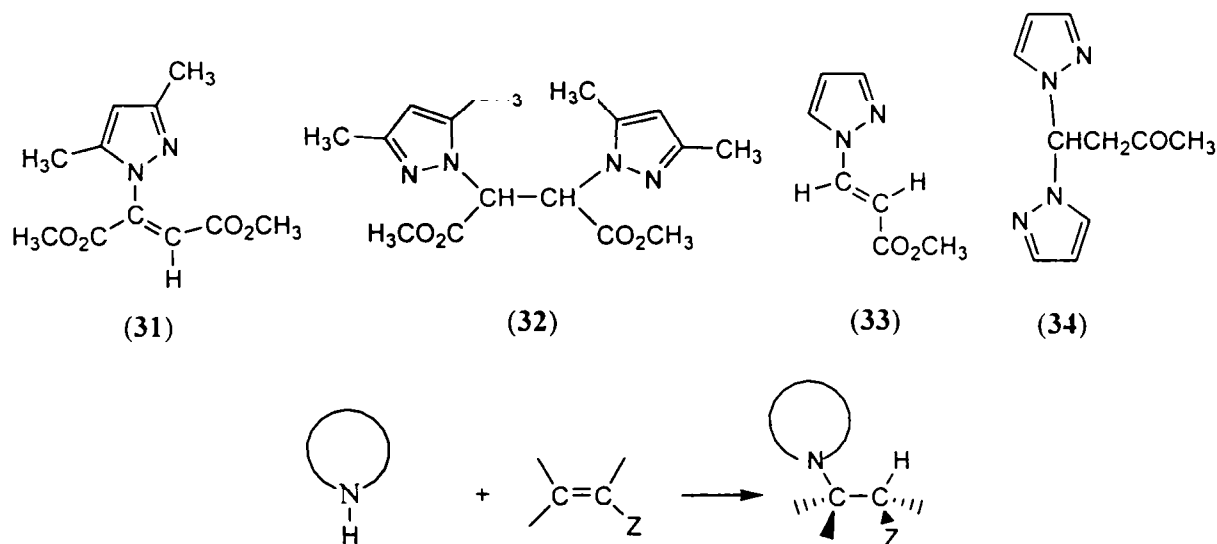


Azoli N-nesubstituiți pot suferi alchilare substitutivă via adăția Michael prin reacția cu compuși nesaturați suficient de activați pentru un atac nucleofil. Un astfel de proces este ilustrat în Schema 10, unde Z este o grupă activantă. De exemplu pirazoli și imidazoli N-nesubstituiți participă cu ușurință la reacția de adăție cu esteri acetilencarboxilici și dicarboxilici [37] și cu

acrilonitrilul [38] pentru a forma produşii de adiţie corespunzătorii. Deşi cataliză acidă sau bazică a fost utilizată pentru a favoriza adiţia, aceasta nu se dovedeşte în multe cazuri absolut necesară.

În multe cazuri, ca şi în cel al adiţiei azolilor la compuşii acetilenici, condiţiile de reacţie fac ca această reacţie de adiţie să fie netipică faţă de mecanismul de alchilare care urmează o cale simplă de adiţie electrofilă. Pirazolul reacţionează cu dimetil acetilendicarboxilatul (DMAD) în tetraclorură de carbon pentru a rezulta preponderent în raport de 1:1 produsul de adiţie cis (31) care reacţionează mai departe cu DMAD, în eter conţinând mici cantităţi de metoxid de sodiu, pentru a rezulta produsul de adiţie stereospecific (32) în raport de 2:1. Reactivul (DMAD) în acest caz conţine o legătură triplă carbon-carbon activată iar cele două reacţii de adiţie pot avea loc succesiv deoarece alchena intermediară este suficient de reactivă. În absenţa catalizei bazice rezultă atât produsul (32) cât şi compusul izomer al acestuia [39]. Reacţia pirazolului cu propinolat de metil în condiţii neutre conduce la compusul (33) în timp ce în condiţii bazice este izolat aductul în raport de 2:1 [39]. Pe de altă parte când pirazolul reacţionează cu metil-etinilcetonă se formează produsul de adiţie 1,1-dipirazolilbutanona (34) în raport de 2:1, când dubla adiţie la substrat are loc la acelaşi atom de carbon [40].

Schema 10.

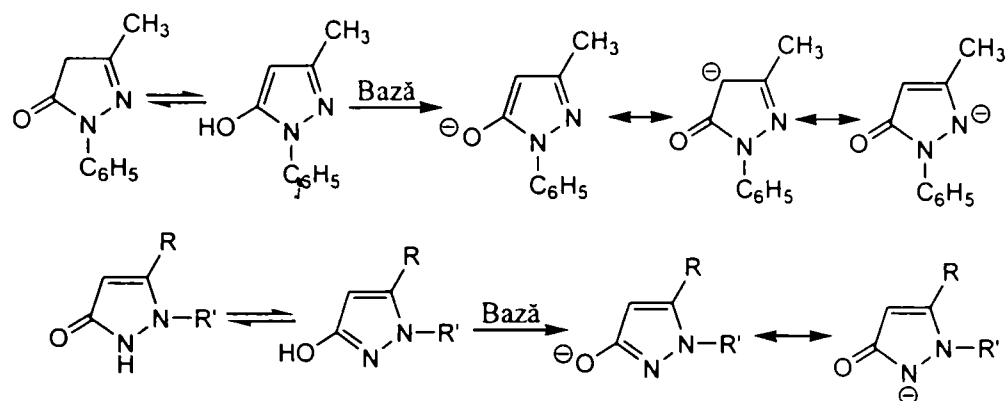


4-Nitroimidazolul N-substituit a fost regiospecific preparat cu randamente aproape cantitative prin tratarea substratului nesubstituit cu reactant Michael adecvat (de exemplu: acrilonitril, acid acrilic, metil-vinilcetonă, acrilat de etil) în solvent la temperatură ridicată indiferent de condiţiile de reacţie (randamente aproape cantitative au fost obţinute în DMSO-piridină la 135-140°C) [41].

Deşi această discuţie se referă numai la N-alchilarea azolilor la atomul de azot anular, trebuie menţionat că se observă deseori şi alchilarea competitivă exociclică la substituenţii grefaţi pe ciclu, în mod special aceia ce conţin centrii cu azot, oxigen sau sulf şi mai puţin frecvent la atomul de carbon anular.

Alchilarea la pirazolone a fost intensiv studiată, în special în legătură cu sinteza antipirinei (2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-onă) şi a analogilor săi. Existenţa tautomeriei în 1,3-dialchil-5-onă înseamnă că alchilarea în mediu bazic (de exemplu: metilarea la 3-metil-1-fenilpirazol-5-onă) poate conduce la produşi substituiţi la N-, O- şi chiar la atomul de azot anular (Schema 11) [1]. Alchilarea izomerului 1,5-dialchilpirazol-3-onă în aceleaşi condiţii conduce numai la derivaţii N-alchil şi O-alchil deoarece C-4 este mai puţin activat pentru un atac electrofil (Schema 11).

Schema 11.



Studii de alchilare la imidazoli [42] au găsit că imidazoli substituți în poziția 2-reacționează cu agenți de alchilare slabi electrofili în condiții alcaline pentru a conduce cu randamente modeste la derivați 4(5)-alchilați împreună cu produșii N-alchilați. Proporția C-alchilării s-a observat că depinde de caracterul slab sau puternic al agentului de alchilare; așa cum este de așteptat electrofilii slabi favorizează C-substituția în timp ce electrofilii puternici favorizează N-substituția. Reacția 2,2'-bis-imidazolului cu bromură de benzil dă 16% produs C-alchil și 23% produs N-alchil, în timp ce reacția cu clorură de p-metoxibenzil dă 31% și respectiv 20%. Similar la alchilarea în condiții bazice a pirolonelor N-substituite [43], raportul C-alchilării față de O-alchilare este crescut prin utilizarea unor electrofilii slabi și a unor solvenți puțin polari. De exemplu iodura de metil în tetrahidrofuran conduce la 100% C,C-dimetilare, în timp ce p-toluensulfonatul de metil în dimetilimidazolidinonă (DMI) conduce cu un randament de 100% la produsul O-metilat.

3. N-alchilarea pirazolului și 1,2,4-triazolului. Reactivitate și metode de sinteză.

I. N-alchilarea prin reacții de substituție.

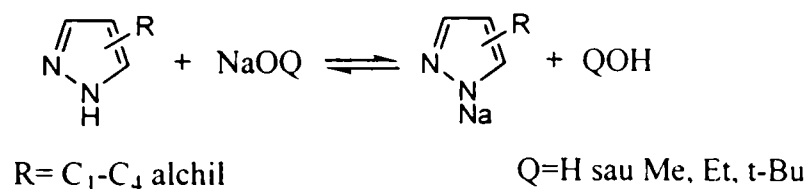
A. Alchilarea cu halogenuri de alchil sau aril și compuși înrudiți.

În mediu bazic alchilarea pirazolului poate fi realizată prin reacționarea într-un solvent adecvat a sării alcaline a pirazolului cu agenții de alchilare care sunt în general halogenuri de alchil (clorură, bromură sau iodură de alchil). Sărurile alcaline ale pirazolilor sunt obținute fie prin reacționarea metalelor alcaline (Na, K) cu pirazoli în topitură sau într-un solvent inert (toluen, dioxan) la o temperatură în jur de 105°C, fie prin reacția acestora cu alcoxi alcalini ca metoxid, etoxid, terț-butoxid de sodiu sau potasiu sau chiar cu hidroxizi alcalini, de sodiu, de potasiu sau de litiu într-un alcool alifatic corespunzător (metanol, etanol, terț-butanol) [51].

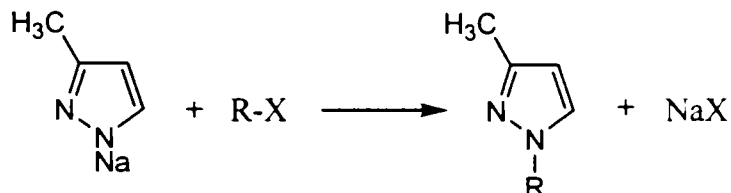
Pirazoli substituți cu grupe cu efect puternic atrăgător de electroni ca de exemplu grupe caboxi esterice sau nitro pot forma cu ușurință săruri alcaline ca urmare a caracterului acid crescut al grupei N-H. În schimb pirazoli substituți cu grupe alchil, cu efect inductiv atrăgător de electroni, au un caracter acid mai slab și decât pirazolul ca atare astfel că formarea sării alcaline este mult îngreunată [51].

De exemplu N-alchilarea alchil-pirazolilor în prezența metoxidului de sodiu în alcool metilic cu halogenuri de alchil poate conduce la pirazoli N-alchilați cu randamente scăzute dacă înainte de a adăuga agentul de alchilare nu se elimină foarte bine alcoolul metilic (Schema 12). Explicația constă probabil în faptul că în alcool se stabilește un echilibru între sarea alcalină a pirazolului și pirazol, iar deplasarea echilibrului spre dreapta are loc prin eliminarea alcoolului respectiv.

Schema 12.



N-Alchilarea 4-metilpirazolului s-a realizat utilizând un raport molar de 1-2 baza față de 4-metilpirazol și cu un exces de agent de alchilare de până la 5 moli. obținându-se astfel N-alchil-4-metilpirazol cu conversii și randamente de peste 80% (Tabelul 3). Alchilarea 3-metilpirazolului cu clorură de metil a condus la un amestec de izomeri dialchilați 1,3-dimetil- respectiv 1,5-dimetilpirazol într-un raport de 1:1,7 cu o conversie de 93% și un randament de 92% față de 3-metilpirazol. Reacția de alchilare s-a realizat utilizând drept bază NaOH/MeOH, la temperatura camerei, în THF timp de 2 ore [51].



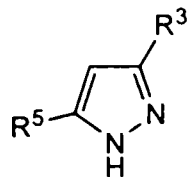
Tabelul 3. N-Alchilarea 4-metilpirazolului [51].

Nr. Crt.	R	X	Bază	Temp.(°C), Timp(h)	Solvent	η(%)
1	Me	J	Na	100-105°C, 3h	Toluen	87
2	Me	J	Na	Reflux, 2h	Dioxan	88
3	Me	J	MeONa/MeOH	T.C., 4h	THF	94
4	Me	J	NaOH/MeOH	T.C., 5h	THF	97
5	Et	Br	NaOH/MeOH	40°C, 14,5h	THF	89
6	i-Pr	J	NaOH/MeOH	40°C, 33h	THF	83
7	Me	Cl	NaOH/MeOH	50-55°C, 9h	Clorbenzen	98
8	Me	Cl	NaOH/MeOH	50-55°C, 18h	MeOBu-t	92
9	Me	Cl	NaOH/MeOH	50-55°C, 3,5h	1,2-Dimetoxibenzen	99

Rezultatele obținute de Grimmett și colab. [28] la metilarea diferiților pirazoli 3(5)-substituiți și 3,5-disubstituiți (Tabelul 4) cu dimetil sulfat în metoxid de sodiu arată că factorii sterici sunt mai importanți decât factorii electronici. Astfel există o preferință pentru atacul la cel mai puțin împiedicat steric azot chiar și în cazul când există un efect electronic puternic care acționează în sens invers (favorizează atacul la azotul cel mai împiedicat steric. De exemplu 3-nitropirazolul este metilat în mediu bazic pentru a da 1-metil-3-nitropirazolul într-un raport apropiat de 4:1 (1,3-:1,5-), în timp ce 3-nitro-5-fenipirazolul prezintă o distribuție inversă a izomerilor cu formarea predominantă a 1-metil-5-nitro-3-fenilpirazolului (Tabelul 4). Efectele electronice ale para-substituenților la metilarea în mediu bazic a 3(5)-arilpirazolilor au fost de asemenea examinate. Cu efecte sterice constante, utilizând o relație Hammett, se ajunge la concluzia că efectele inductive sunt mai importante și acea reacție este facilitată de efectele respingătoare de electroni de la ciclul aril. Grupele atrăgătoare de electroni cresc proporția de 1,3-izomer în timp ce reversul este adevărat

pentru grupele respingătoare de electroni. Raportul produșilor izomeri (1,3-:1,5-) este cuprins între 2,50 (metil) și 5,00 (nitro).

Alchilarea 4-metilpirazolului cu dimetil sulfat în soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2N conduce la 1,4-dimetilpirazol (util în agricultură ca ierbicid) cu un randament de 50% [52], la fel și alchilarea 3(5)-metilpirazolului cu iodură de metil în prezența metoxidului de sodiu în metanol conduce la un amestec de 1,3-dimetilpirazol și 1,5-dimetilpirazol în raport de 1:1,1 cu un randament de 33% față de 3-metilpirazol [53].



Tabelul 4. Rapoartele izomerilor^a la pirazolii N-substituiți prin alchilare.

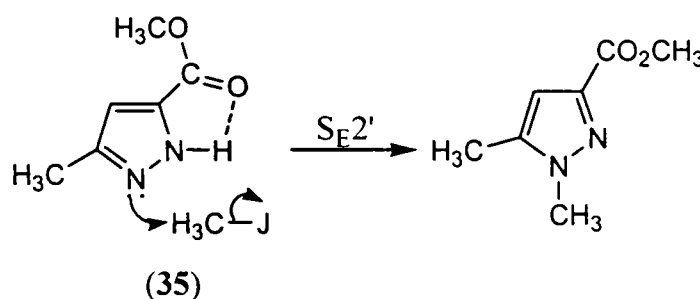
Substituenți		Condiții de reacție		
R ₃	R ₅	Me ₂ SO ₄ /MeOH ^b	Me ₂ SO ₄ /NaOMe ^c	CH ₂ N ₂ /MeCN
Et	H	1,47	0,40	1,07
Ph	H	6,25	3,16; 3,74 ^d	1,48
Ph	Me	4,97	3,17	0,86
NO ₂	H	1,25 ^e	4,10 ^e ; 3,90 ^d	0,56
NO ₂	Ph	0,01	0,45	0,15

^a 1,3-izomer: 1,5-izomer (calculate prin analiza g.l.c.). ^b Condiții neutre.

^c Condiții bazice. ^d Metilare cu MeI/NaNH₂ [54]. ^e Numai analiza RMN.

În alchilarea în mediu neutru a pirazolilor substituiți natura tautomerică a substratului nu poate fi ignorată așa cum este indicat în rezultatele metilării 3(5)-nitropirazolului cu dimetilsulfat în metanol (Tabelul 4). Un raport puțin în favoarea 1,3-izomerului este obținut deși amândouă efectele electronice și sterice favorizează predominanța aproape completă a 1-metil-3-nitropirazolului. Tautomerul majoritar în condițiile de reacție este probabil cel mai puțin bazic și cel mai puțin reactiv (tautomerul 3-nitro), și în procesul S_E2', reacția acestui tautomer va da produsul 1-metil-5-nitro. Complet diferit față de metilarea în mediu neutru a 4-nitroimidazolului reacția tautomerului majoritar este compensată de efectele care explică raportul produșilor observat. Efectele sterice sunt din nou determinante; metilarea în mediu neutru a 3-nitro-5-fenilpirazolului conduce aproape în exclusivitate la 1-metil-5-nitro-3-fenilpirazol. Un exemplu al influenței tautomerice asupra orientării în produsul de reacție este alchilarea la 5-metilpirazol-3-carboxilat de metil cu iodură de metil [55] unde se observă că predomină formarea produsului 1,5-dimetil. Aceasta se explică prin reacția tautomerului majoritar (35) care este stabilizat printr-o interacțiune necovalentă dintre hidrogenul de tip aminic și funcțiunea carbonil (Schema 13).

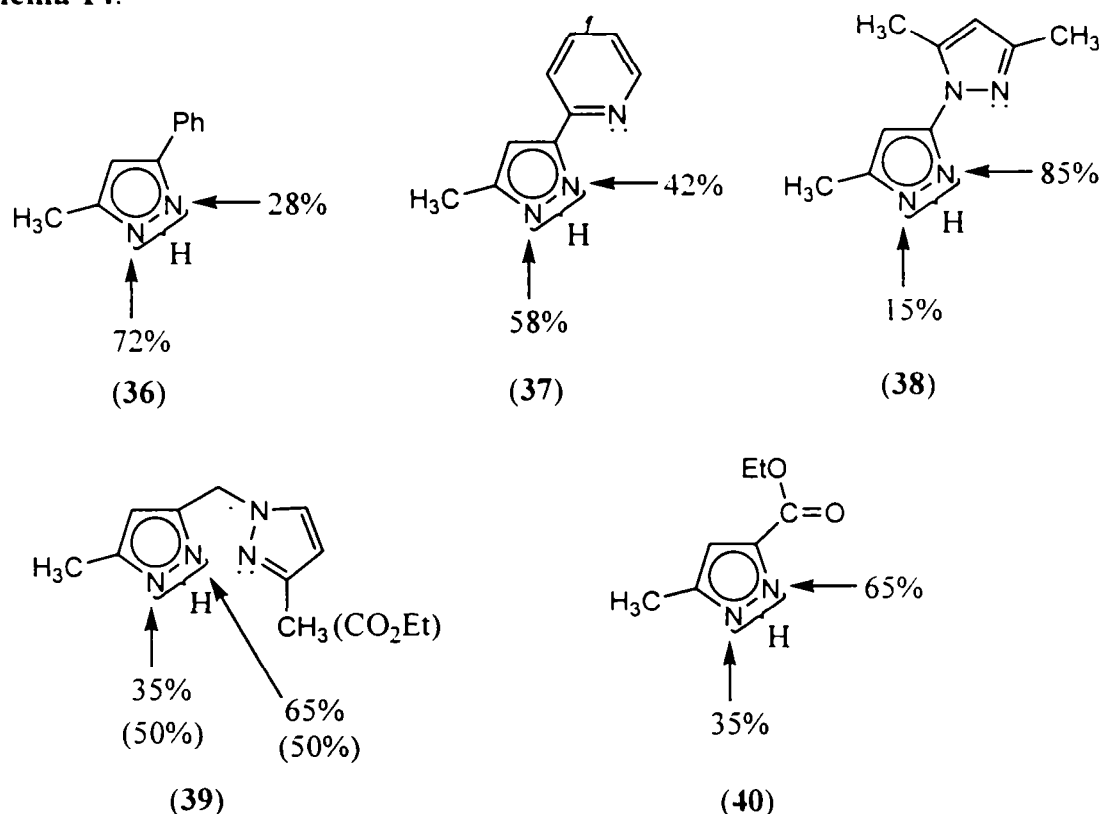
Schema 13.



Oricum, Tarrago și colab. [56] au obținut rezultate diferite la benzilarea etil esterului în mediu neutru. S-a obținut un amestec din amândoi izomerii în care produsul 1-benzil-3-metil

predomină. 1,9:1(40). Interpretarea acestor rezultate împreună cu rapoartele produșilor obținuți la benzilarea unor alți pirazoli 5-metil-3-substituiți conduce la următoarea concluzie: alchilarea produce izomerul cel mai puțin împiedicat steric chiar dacă substituentul posedă o pereche de electroni neparticipanți (în poziția orto-) în imediata vecinătate a atomului de azot adiacent (37) (Schema 14).

Schema 14.



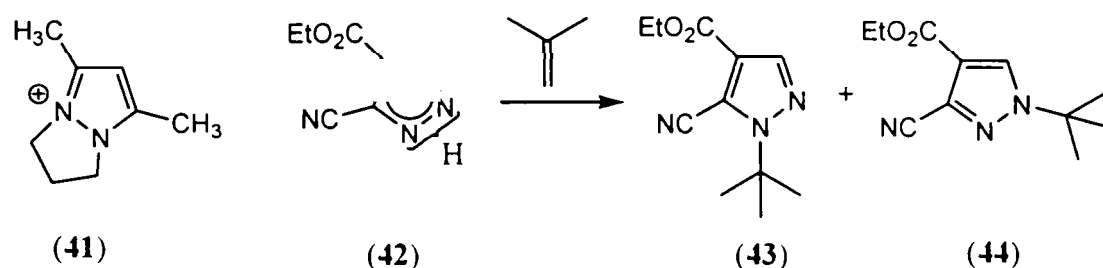
Într-un mod similar cu α -efectul, efectele perechii de electroni nevicinale (de la substituent) acționând de la distanță fac să apară o creștere a nucleofilicității la atomul de azot din apropiere și acționează probabil în sensul stabilizării stării de tranziție a reacției de alchilare (formula 36 cu formula 37). Astfel în condiții neutre orice stabilizare datorată unui tip de tautomer corespunzând formulei (35) prin legături de hidrogen apare a fi compensată de reactivitatea crescută a celui alt tautomer conferită de efectul „cooperant” al perechii de electroni neparticipanți (de la substituent).

Cuaternarizarea la pirazoli, și deci posibilitatea apariției sării cuaternare intermediare este redusă în comparație cu imidazoli, și poate fi luată în considerare în mod real numai pentru alchilarea în mediu neutru. Bazicitatea pirazolilor scade însemnat odată ce substratul a suferit N-alchilarea [57]. Aglomerarea sterică la atomul de azot cu caracter nucleofil adiacent reduce substanțial proporția și ușurința cuaternarizării. Proporțiile cuaternarizării la N-arilpirazoli cu dimetil sulfat la sulfolan sunt date în literatură [58]. Când s-au comparat cu rezultatele obținute în studii analoge la N-arilimidazoli s-a găsit că efectele electronice ale N-substituentului asupra ratei de cuaternizare sunt mai mari în pirazoli așa cum poate este de așteptat considerând α -poziția centrului la care are loc cuaternarizarea. În acest caz s-a găsit că 1-fenilimidazolul este de aproximativ 4000 ori mai reactiv decât 1-fenilpirazolul la cuaternizare [58]. Posibilitatea implicării sării cuaternare ca intermediar în alchilarea pirazolului în condiții neutre a fost investigată de Grimmer și colab. [28]. În timp ce rezultatele lor nu au scos în evidență această implicare, ei totuși nu au exclus această posibilitate. Cuaternarizarea poate de asemenea fi efectuată prin reacția cu un agent alchilant dublu ce formează derivați pirazolici condensați. Pirazolidino[1,2-a]pirazoli (41) pot fi preparați prin reacția pirazolilor corespunzători cu 1,3-dicloropropan sau 1-cloro-3-propanol [59].

Referitor la discuția rolului mediului de reacție în orientare la produși, a fost studiat efectul acizilor Lewis asupra regiocimiei alchilării [60]. 5(3)-Cianopirazol-4-carboxilatul de etil (**42**) a fost alchilat cu izobutenă în acetonitril, în prezența catalitică a acidului tosolic(4-metil-benzensulfonic) monohidrat pentru a conduce la 1-t-butil-5-cianopirazol-4-carboxilatul de etil (**43**) cu o regioselectivitate ridicată. Raportul 5-ciano esterului (**43**) față de 3-ciano ester (**44**) depășește 90:1 (Schema 15).

Efectele acizilor Lewis au fost urmărite de-a lungul reacției și Țapoartele dintre compușii (**43**):(**44**) obținuți au fost următoarele: clorură de aluminiu (1:99), trifluorură de bor în eter (1:23), clorură stanică (1:2) și clorură de zinc (10:1). Se observă o corelare clară ce există între Țaria acidului Lewis și regioselectivitatea la alchilare; modificarea regioselectivității observată în prezența acizilor Lewis tari indică că se produce o coordinare puternică între acidul Lewis și perechea de electroni neparticipanți ca rezultat al alchilării directe la atomul de azot adiacent. Astfel s-a dedus că tautomerul majoritar (**42**) are hidrogenul iminic legat de atomul de azot cel mai îndepărtat de substituenți. Această concluzie este susținută mai departe de rezultatele metilării în mediu bazic cu iodură de metil în care izomerul cu aceeași orientare ca (**44**) predomină într-o proporție de 3-4:1.

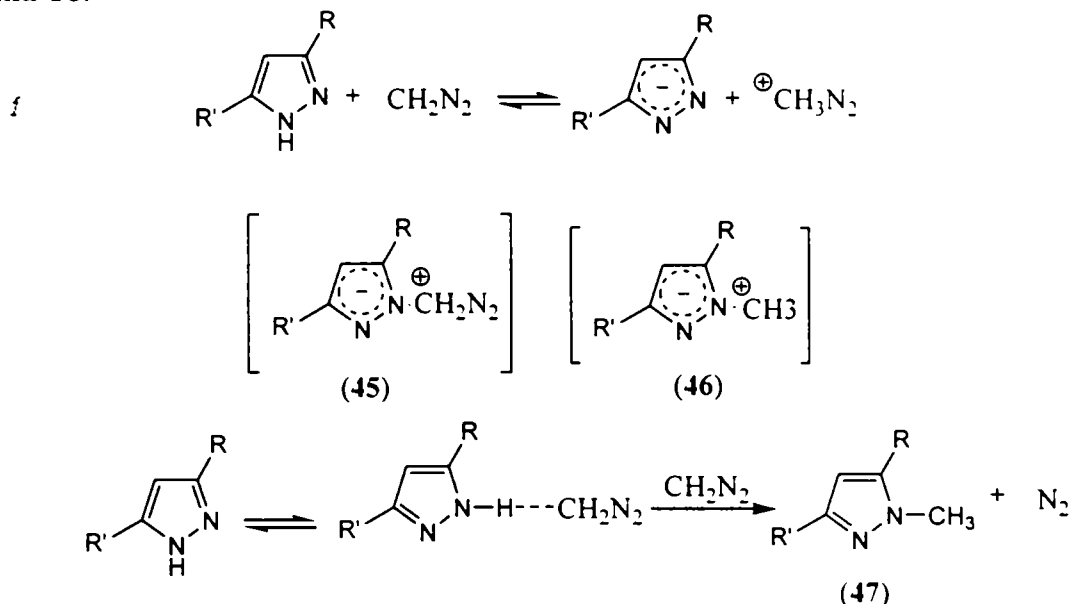
Schema 15.



Diazometanul a fost folosit de asemenea la metilarea pirazolilor. Studii anterioare au sugerat că orientarea la metilare pare să favorizeze atomul de azot adiacent substituentului cu efect electronic atrăgător. N-Metilarea la o serie de pirazol-3-carboxilați de metil substituiți în pozițiile 4-sau 5- cu grupe fenil sau în poziția 5- cu o grupă metil are loc în principal lângă grupa esterică [55]. Rapoartele produșilor de reacție prezintă totuși variații la modificarea condițiilor de reacție [61], [62]. Mecanismul pentru alchilarea cu diazometan este puțin cunoscut dar se poate presupune că el implică reacția anionului heterociclic cu cationul de metildiazoniu rezultat (Schema 16). Mecanismul diferă de $S_{E2'}$ în cazul alchilării cu diazometan. Una dintre interpretările mecanismului sugerează că metilarea implică un transfer de proton de la substrat (pirazolul în acest caz) la diazometan pentru a genera cationul de metildiazoniu (Schema 16), care poate forma apoi perechea ionică solvatată (**45**) sau (**46**) cu o orientare electrostatică bine definită [63]. Dacă metilarea are loc prin intermediul amfionului (**46**) conform unui mecanism S_N1 orientarea este determinată predominant de interacțiunile electrostatice dintre cationul de metil și atomul cu densitatea de electroni cea mai mare (nu neaparat cu cel mai nucleofil) din anionul mezomeric. Pe de altă parte, un mecanism S_N2 prin intermediul amfionului (**45**) prezintă o etapă determinantă de viteză dependentă de nucleofilicitatea anionului ambident. Astfel, orientarea în produsul de reacție depinde de caracteristicile S_N din starea de tranziție care sunt într-o mare măsură determinate de mediul de reacție. Interpretarea clasică a lui metilării cu diazometan [64] se bazează pe postulatul "metilării directe" prin care hidrogenul acid este înlocuit direct de grupa metil. Astfel, în cazul metilării azolice, raportul izomeric este dependent de aciditatea dinamică a tautomerilor; acela cu cea mai mare aciditate dinamică formează cea mai mare proporție de produs (Schema 16). Se observă din Schema 16 că metilarea cu diazometan are loc preferențial la atomul de N adiacent cu un substituent

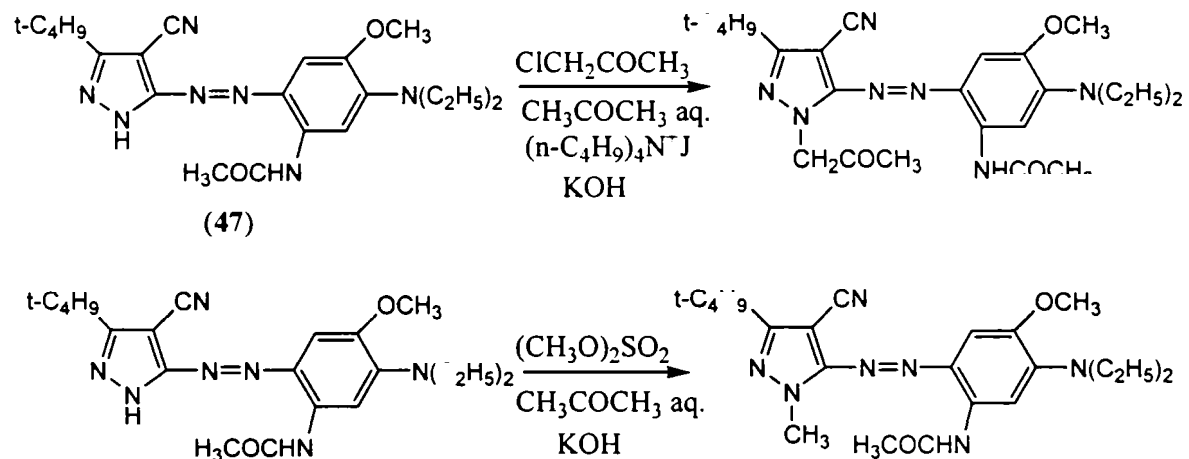
cu efect electronic atrăgător. Mecanismul metilării cu diazometan necesită studii în continuare, întrucât teoria nu explică satisfăcător rezultatele disponibile în literatură.

Schema 16.



Se înțelege că acest proces ar trebui să conducă la apariția unei distribuții a produșilor similară cu aceea găsită în alchilarea S_E2cB , dar acesta este un caz rar. Rezultatele la metilarea cu diazometan în acetonitril sunt prezentate în Tabelul 5. Metilarea la 3-nitropirazol, de exemplu, produce majoritar 1-metil-5-nitro-izomerul complet invers față de reacția în mediu bazic cu dimetilsulfat. În absența grupelor puternic atrăgătoare de electroni pare că există numai o foarte mică specificitate în orientarea alchilării. Gruparea fenil orientează metilarea mai mult la atomul de azot mai puțin împiedicat steric dar nu la fel ca în condiții neutre sau bazice. Astfel efectele sterice par a fi prezente, dar acestea sunt mici în comparație cu alchilarea cu dimetilsulfat.

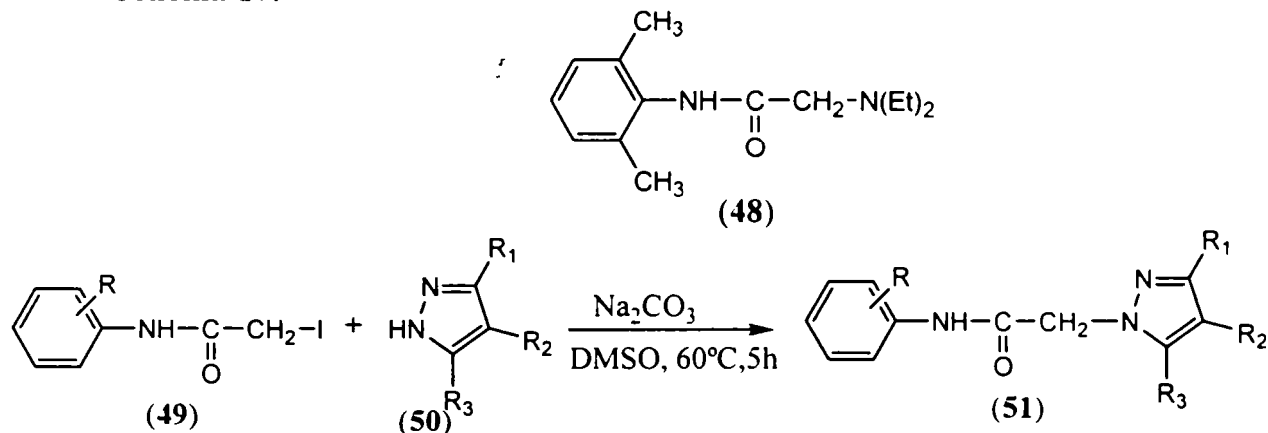
N-alchilarea nucleului pirazolic din colorantului azoic următor 5-acetamido-4(3-t-butil-4-ciano-5-pirazolilazo)-2-metoxi-N,N-dietilanilina (47), util în industria textilă, cerneluri pentru imprimnte, filtre fotografice etc, a fost realizată cu cloroacetona și respectiv dimetilsulfat, în acetonă apoasă utilizând drept bază, hidroxid de potasiu [65].



În dorința de a obține derivați analogi ai lidocainei (anestezic local) (48) s-a realizat N-alchilarea pirazolului și a derivaților (49) săi cu 2-iodoacetanilide (50) divers substituie pe nucleul aromatic în prezența carbonatului de sodiu în DMSO. S-au obținut astfel 15 compuși noi, 2-(pirazol-1-

il)acetanilide (**51**), cu acțiune anestezică locală mai slabă decât lidocaina (de până la 70% față de lidocaină dar cu o toxicitate mult mai mică), prezentați în Tabelul 5, conform Schemei de reacție 17 de mai jos [66].

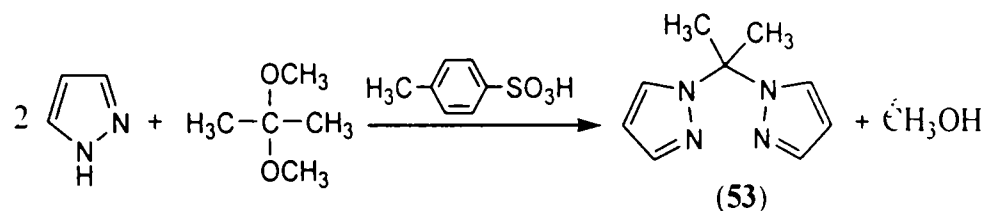
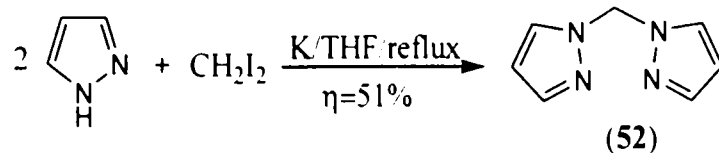
Schema 17.



Tabelul 5. Producții de N-alkilare ai pirazolului cu 2-iodoacetanlide aril-substituie, (**51**).

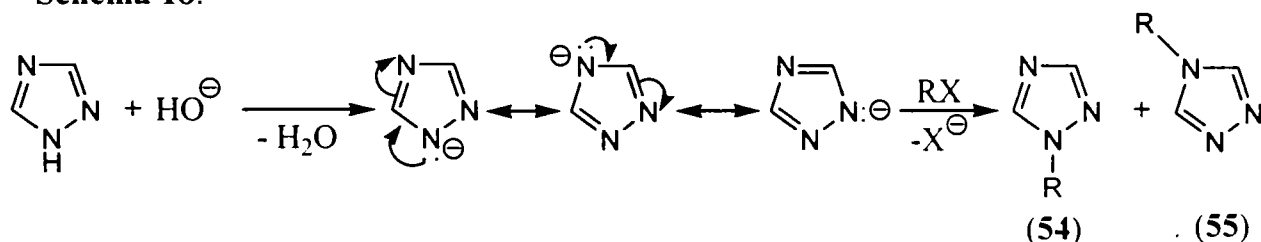
Nr. Crt	Compus				η (%)
	R	R ₁	R ₂	R ₃	
1	2'-Me	H	H	H	54,5
2	2'-Me	Me	H	Me	36,2
3	2'-Me	Me	I	Me	53
4	2'-Me	Me	NO ₂	Me	46,35
5	2'-Me	Ph	H	Me	56,8
6	3'-Me	H	H	H	46,5
7	3'-Me	Me	H	Me	79,5
8	3'-Me	Me	I	Me	54,5
9	3'-Me	Me	NO ₂	Me	38,5
10	3'-Me	Ph	H	Me	23,4
11	4'-Me	H	H	H	40,1
12	4'-Me	Me	H	Me	52,5
13	4'-Me	Me	I	Me	65,6
14	4'-Me	Me	NO ₂	Me	43,9
15	4'-Me	Ph	H	Me	20,2

Sinteza bis-(pirazol-1-il)alcanilor (**52**) și (**53**) a fost realizată cu iodură de metil când se obține 1-[(1H-pirazol-1-il)metil]-1H-pirazol și cu 2,2-dimetoxipropan folosind drept catalizator acidul p-toluensulfonic când se obține 1-[1-metil-1-(1H-pirazol-1-il)-etil]-1H-pirazol [67].



În cazul 1,2,4-triazolilor pozițiile preferate de reacție electrolifile sunt atomii de azot neutrii sau atomii de azot ce conțin o sarcină negativă prin transformarea în anioni de 1,2,4-triazolat. Prin reacția dimetilsulfatului cu sarea de sodiu a 1,2,4-triazolului în acetonitril se obține cu o conversie de 100% un amestec 1-Me- (54) și 4-Me-1,2,4-triazol (55) într-un raport de 8,8:1[50]. Procedeele utilizate la N-alchilarea derivaților 1,2,4-triazolului sunt prezentate pe scurt în Tabelul 6. Se observă că N-alchilarea cu halogenuri de alchil decurge cu randamente ridicate în prezența bazelor (Schema 18).

Schema 18.

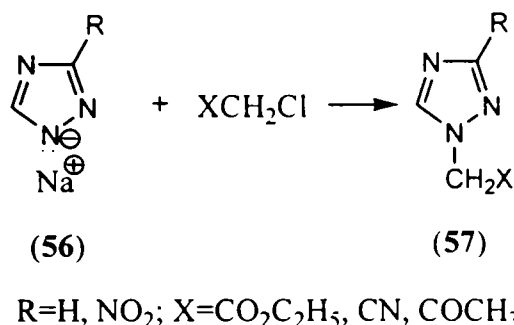


Tabelul 6. Alchilarea 1,2,4-triazolului cu halogenuri de alchil.

Nr. Crt.	Halogenuri de alchil utilizate: R în R-X sau X-R-X	Baza	η (%)	Lit.
1	-H ₂ CCOC(CH ₃) ₃ -CH ₂ CN -CH(COOEt)CH(CH ₃) ₂ -CH(COOEt)(CH ₂) ₃ CH ₃	EtONa/EtOH MeONa/MeOH NaH/DMF NaH/DMF	- - - -	[68]
2	-CH ₂ CN -CH ₂ COCH ₃	EtONa/DMF	40	[69]
3	-Bu	KOH/Bu ₄ N ⁺ Br ⁻	83	[70]
4	-CH ₂ CH=CH ₂ -CH ₂ C(Me)=CH ₂	EtONa/NH ₄ J	20-90	[71]
5	-CH ₂ COOR	-	-	[72]
6	-CH ₂ COOEt -CH ₂ Ph, -(CH ₂) _n Me, n=7,13	K ₂ CO ₃ /polietilenglicol /eter-18-coroană-6 /Bu ₄ N ⁺ J ⁻	-	[73]
7	-Me(CH ₂) ₃ Br	K ₂ CO ₃ /polietilenglicol (M=600)	88	[74]
8	-CH ₂ CH ₂ Cl -CH ₂ CH ₂ OH	KOH (NaOH)/ dioxan (benzen) /PhCH ₂ Et ₃ N ⁺ Cl ⁻	36-92	[75]
9	-CH(OPh)COC(CH ₃) ₃	K ₂ CO ₃ /acetonă	-	[76], [77]
10	-COOEt	1,2,4-Triazol/THF	80	[88]

Alchilarea 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de alchil activate este o cale comodă de sinteză a derivaților triazolici având în poziția α a lanțului terminal o grupare funcțională reactivă. Inițial această reacție a fost studiată doar pentru cazurile esterilor halogenoacetici [78]. S-a observat că prin reacția cloroacetonitrilului și a cloracetonei cu sarea de sodiu a 1,2,4-triazolilor (56), divers substituiți în poziția 3, se formează 1-alkil-3-R-1,2,4-triazoli (Schema 19) [69].

Schema 19 .



Formarea doar a unui izomer este confirmată de datele spectroscopiei ^1H -RMN, în care se găsește doar un semnal singlet al grupei metilenice [69]. Deplasarea acestuia depinde de efectele substituenților atât din catena laterală cât și din poziția 3 a ciclului triazolic. Randamentele în produși alchilați depinde de natura agentului de alchilare și scad în seria X: $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 > \text{CN} > \text{COCH}_3$.

Alchilarea triazolului poate fi realizată și simultan cu O-alchilarea la un fenol prin folosirea unui derivat dihalogenat geminal activat. De exemplu N-alchilarea simultană a 1,2,4-triazolului cu O-alchilarea a 4-clorofenolului în prezență de K_2CO_3 , prin tratare cu dicloropinacolona [76].

Din punct de vedere al utilității, alchilarea în condiții neutre este mai puțin utilizată. Orientarea alchilării în acest caz este de obicei inversată în sensul că N_4 -alchilarea conduce la obținerea produsului majoritar. Alchilarea comparativă la amino-1,2,4-triazoli N-nesubstituiți în mediu neutru și bazic este prezentată în literatură [49], [79]. Reacția în mediu neutru la 5-amino-3-fenil-1,2,4-triazol cu iodură de metil dă un amestec de produși constând din toți trei izomerii N-alchil cu compusul N_4 -metil- în cea mai mare proporție; raportul N-1: N-2: N-4, este 35:20:45 cu un randament global de 30% [79]. În același timp la reacția anionului de triazolat, metilarea are loc predominant la N_1 și N_2 , raportul fiind acum de 55:40:5 iar randamentul global 70% [79]. Similar metilarea în condiții neutre la 3-halotriazoli cu dimetil sulfat dă un amestec de N_1 , N_2 și N_4 -metil produși dintre care ultimul rezultă cu un randament de până la 60% [80]. Preponderența N_4 -alchilării poate fi bine explicată în termenii reacției tautomerului majoritar conform unui proces de tip $\text{S}_{\text{E}}2'$.

Schema 20.



Amândouă studiile teoretice [81] și experimentale [82] ale tautomerismului prototropic arată că tautomerii N_1 -H și N_2 -H sunt preferați tautomerului N_4 -H (Schema 20).

Efectele substituenților în orientarea N-alchilării în produși au fost studiate atent de Uda și colab. [44], [45] la metilarea a 25 de 1,2,4-triazoli nesubstituiți, 3-monosubstituiți și 3,5-disubstituiți

(cu iodură de metil în mediu de hidroxid de sodiu și cu diazometan în metanol), fiind urmărită în special distribuția izomerică [44]. În aproape toate cazurile metilarea are loc la N₁ așa cum este de așteptat din cauza nucleofilicității ambidente; toate rapoartele N₁(N₂):N₄ depășesc 4:1 (Tabelul 7). În particular, proporția mică de produs N₄-alchilat s-a întâlnit în substraturile 3,5-disubstituite datorită efectelor sterice ce acționează din ambele poziții adiacente lui N₄. Efectele sterice depășesc în importanță efectele electronice în controlul alchilării la N₁ și N₂ în triazoli nesimetrice. Efectele electronice sunt dominante în două tipuri de substraturi: în acei triazoli 3,5-disubstituiți unde efectele sterice ale substituenților sunt comparabile; și de asemenea destul de interesant în acelea care au substituenți, în poziția orto locului de legare de heterociclu, ce posedă o pereche de electroni neparticipanți.

Tabelul 7. Rapoartele izomerilor la alchilarea 1,2,4-triazolilor substituiți și nesubstituiți

R ₃	R ₅	Condiții ^a	Rapoarte ^b	Condiții ^a	Rapoarte ^b
H	H	A	4,8:1	B	6,7:1
CH ₃	CH ₃	A	9:1	B	13,2:1
Ph	Ph	A	49:1	B	99,0:1
CH ₃	H	A	3,5:3,2:1	B	5,1:5,0:1
SCH ₃	H	A	4,8:2,5:1	B	5,0:5,1:1
i-C ₃ H ₇	H	A	9,3:4,0:1	B	10,8:8,2:1
Ph	H	A	13,0:6,0:1	B	15,5:8,5:1
α-Piridil	H	A	3,4:2,8:1	B	0,9:3,9:1
β-Piridil	H	A	25,0:7,3:1	B	23,7:8,7:1
Ph	SCH ₃	A	11,2:7,8:1	B	14,8:9,3:1
p- NO ₂ C ₆ H ₄	SCH ₃	A	16,5:7,5:1	B	22,7:9,7:1
α-Piridil	SCH ₃	A	2,1:4,0:1	B	0,9:4,3:1
β-Piridil	SCH ₃	A	10,2:5,5:1	B	16,3:7,8:1
NO ₂	H	C	^c	D	23:3:1
H	H	E	5,7:1	F	2,3:3:1
H	H	G	^c	-	-

Note: ^aCondiții de reacție: (A) MeI în soluție apoasă de NaOH [44]; (B) CH₂N₂ în metanol [44]; (C) Me₂SO₄ în soluție apoasă de NaOH [81]; (D) DMF dimetil acetal în toluen [82]; (E) PhCH₂Cl în xilen (condiții de transfer de fază) [83]; (F) Ph₂CCl în xilen (condiții de transfer de fază) [83]; (G) Ph₃CCl în xilen (condiții de transfer de fază) [83].

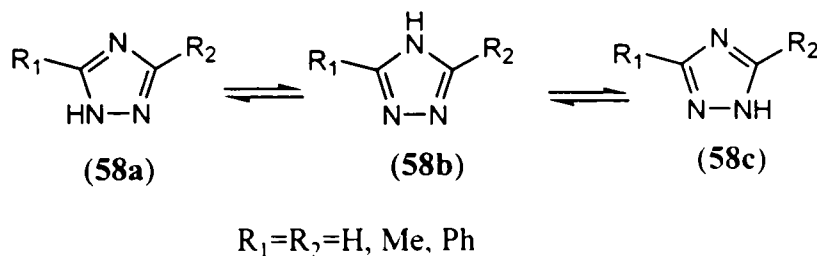
^b Rapoartele izomerilor pentru triazoli simetrici nesubstituiți sunt N-1:N-4-alchil. Rapoartele pentru triazoli nesimetrice sunt N-1:N-2:N-4-alchil.

^c Numai izomer N-1-alchil.

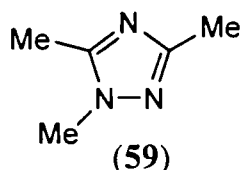
În 3-α-piridil- și 3-α-piridil-5-substituit-1,2,4-triazol a fost observată o creștere anormală a proporției metilării în poziția 2. Aceasta se poate explica prin efectul electrostatic al perechii de electroni neparticipanți propusă de Tarago [56] la pirazolii substituiți. Astfel, este de așteptat o creștere a nucleofilicității a atomului de azot adiacent N₂ și la N₄ ce explică preponderența 2-metilării și creșterea 4-metilării. Utilizarea diazometanului ca agent de metilare conduce la rapoarte foarte asemănătoare cu acelea obișnuite în reacțiile iodurii de metil în mediu bazic cu excepția derivațiilor 3-(α-piridil) care prezintă o tendință mai ridicată către 2-metilare. Tautomerii 2-H sunt preferați în astfel de cazuri și se presupune că, cationul de metil diazoniu este „capturat” preferențial de N₂ în cooperare cu atomul de azot din poziția α a radicalului -piridil [45].

Alchilarea 1,2,4-triazolului, a 3,5-dimetil- sau a 3,5-difenil-1,2,4-triazolului conduce la obținerea, în principal sau aproape în exclusivitate, a 1-alchil-1,2,4-triazolului care derivă din structurile tautomere identice (58a)=(58c) ceea ce sugerează distribuția inegală a protonului între atomii de azot N₁ și N₄ fără însă a dovedi de care protonul este mai strâns legat [84].

Schema 21.



Metilarea 3,5-dimetiltriazolului cu diazometan sau prin tratarea sării de sodiu a acestuia cu iodură de metil conduce la obținerea cu randamente bune a 1,3,5-trimetiltriazolului (59) fără urme de 3,4,5-trimetiltriazol.



Etilarea 3,5-dimetil-1,2,4-triazolului cu diazoetan conduce la 1-etil-3,5-dimetiltriazol cu randamente aproape cantitative. Tratarea sării de sodiu a 3,5-dimetil-1,2,4-triazolului cu iodură de etil conduce la același compus majoritar ca mai înainte însoțit de mici cantități dintr-un triazol trialchilat izomer care a fost identificat a fi 4-etil-3,5-dimetil-1,2,4-triazol[84].

Sarea de sodiu a 3,5-difenil-1,2,4-triazolului reacționează cu iodura de metil și conduce numai la 1-metil-3,5-difenil-1,2,4-triazol. S-a observat că 4H-1,2,4-triazolii trisubstituiți au puncte de topire și respectiv puncte de fierbere mai ridicate decât izomerii 1H-1,2,4-triazol trisubstituiți[84].

Metilarea sării de sodiu a 1,2,4-triazolului cu iodura de metil duce la obținerea 1-metil-1,2,4-triazol așa cum au demonstrat studiile lui Pelizzari și Soldi din 1905 [84].

Tabelul 8. Alchilarea triazolului și a triazolilor disubstituiți [84].

Nr. Crt	Triazol	Agent de alchilare	Produs obținut	η (%)
1	3,5-Dimetiltriazol	Diazometan/eter	1,3,5-Trimetiltriazol	81
2	3,5-Dimetiltriazol	MeI/ sarea de Na	1,3,5-Trimetiltriazol	81
3	3,5-Dimetiltriazol	Diazoetan/eter	1-Etil-3,5-dimetiltriazol	93
4	3,5-Dimetiltriazol	EtI/sarea de Na	1-Etil-3,5-dimetiltriazol 4-Etil-3,5-dimetiltriazol	58 1
5	3,5-Difeniltriazol	MeI/ sarea de sodiu	1-Metil-3,5-difeniltriazol	63
6	Triazol	MeI/ sarea de Na	1-Metil-1,2,4-triazol	78

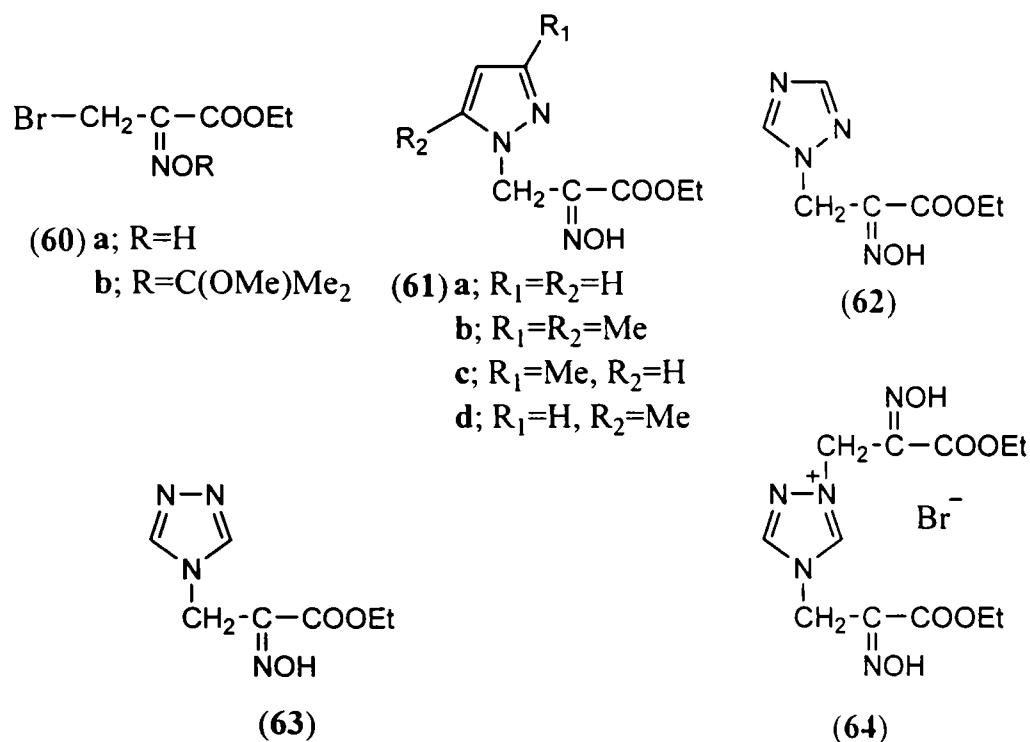
Utilizarea α-halogeno oximelor ca agenți de alchilare a fost studiată prin reacția 3-bromo-2-hidroxiimino propanoatului de etil (60a) (oxima bromopiruvatului de etil) cu pirazol, 3-metilpirazol, 3,5-dimetilpirazol și 1,2,4-triazol. Vitezele de reacție diferă funcție de heterociclii utilizați iar

produșii obținuți sunt mono-și dialchilați. Oxima O-alchilată (**60b**) reacționează mult mai încet cu 3,5-dimetilpirazolul decât oxima (**60a**). Reacțiile de alchilare au fost realizate prin dizolvarea oximei și a unui exces (2-5 moli) din heterociclul azolic corespunzător în diclormetan sau acetonitril la temperatura camerei. Reacția pirazolului cu oxima (**60a**) este mult accelerată prin adăugarea unei baze externe ca de exemplu bicarbonat de sodiu. Toți azolii cu grupe NH libere dau produși mono-alchilați: compuși (**61**)-(**63**). Diazolii simetrici dau oximele așteptate (**61a**), și (**61b**) care au fost obținute cu randamente de peste 50%. 3-Metilpirazolul da un amestec de izomeri (**61c**) și (**61d**) în raport de de 1,56:1 cu randamente bune (Tabelul 9). 1,2,4-Triazolul dă ambele oxime posibile (**62**) și (**63**) (produșii de N-alchilare la N₁ și respectiv N₄) care au fost izolate și separate. S-a dovedit a fi dificilă îndepărtarea 1,2,4-triazolului nereacționat din amestecul rezultat în urma reacției ceea ce a condus la scăderea randamentului reacției. Au fost izolată de asemenea și sarea cuaternară (**64**) de la 1,2,4-triazol prin reacționarea tip de două săptămâni în THF a 1,2,4-triazolului cu oxima (**60a**)(Schema 22) [85].

Tabelul 9. Alchilarea azolilor cu α -halogeno oxime [85].

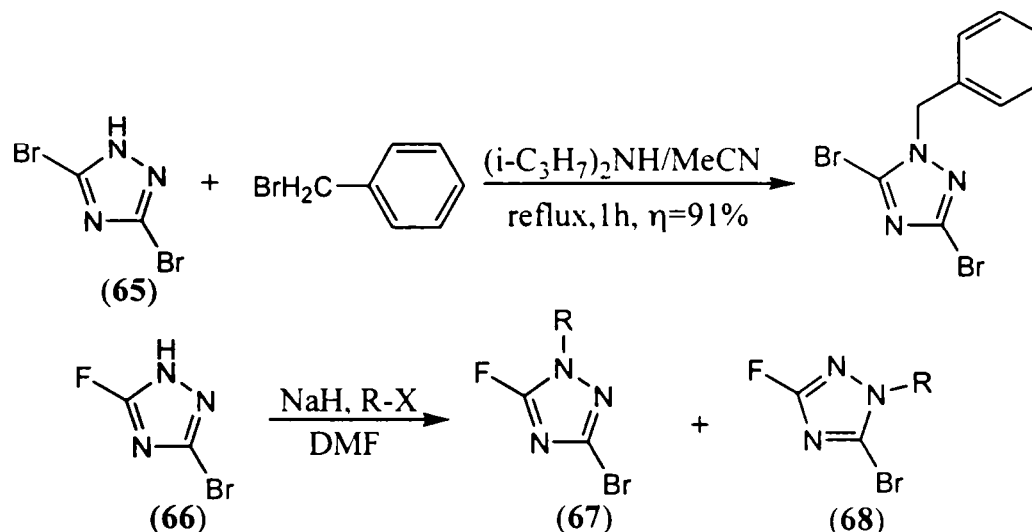
Nr. Crt.	Azol	pK _a	Timp de reacție (h)		η (%)
			(60a)	(60b)	
1	3,5-Dimetilpirazol	4.12	0.5	48	(61b) 65%
2	3-Metilpirazol	3.32	24		(61c)/(61d)=1,56:1 76%
3	Pirazol	2.52	72		(61a) 57%;
4	Pirazol	2.52	0.16		(61a) 85% (Na ₂ CO ₃)
5	1,2,4-Triazol	2.27	72		(62)/(63)=1:1 36%

Schema 22.



N-Alchilarea 3,5-dihalo-1,2,4-triazolului ca o etapă intermediară în obținere 3- sau 5- fluoro-1,2,4-triazolului N-alchilat, intermediar utilizat în sinteza ulterioară a unor compuși biologic activi, conduce la un singur produs de reacție în cazul 3,5-dibromo-1,2,4-triazolului (1) și la un amestec de doi izomeri, în cazul 3-bromo-5-fluoro-1,2,4-triazolului (2), într-un raport prezentat în Tabelul 10 (Schema 23) [86].

Schema 23.

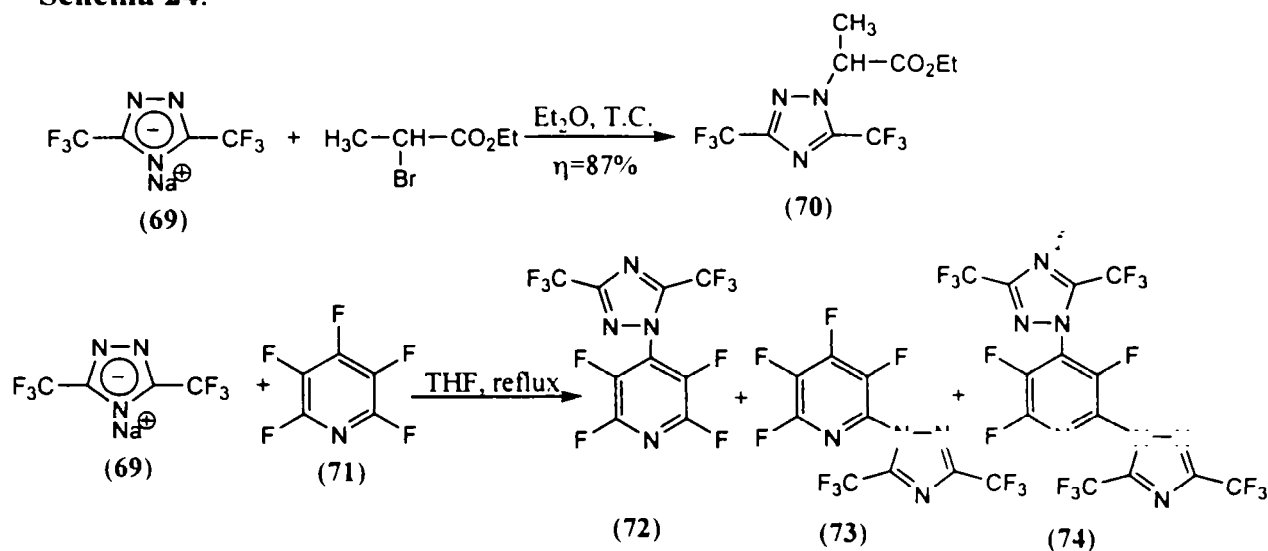


Tabelul 10. Producții de N-alchilare ai 3-bromo-5-fluoro-1,2,4-triazolului [86].

Nr. Crt	R	X	Temp(°C)	(67)/(68)	η (%) (68)
1	Me	J	-5	15:85	46
2	CH_2Ph	Metansulfonat	T.C.	30:70	62
3	$3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$	Br	T.C.	25:75	51

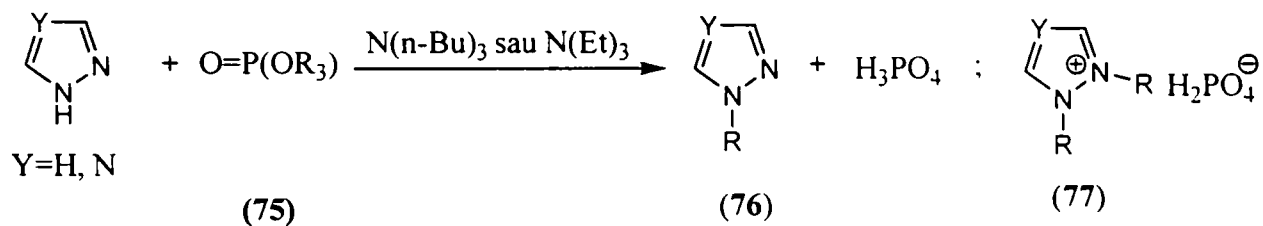
Sarea de sodiu a 4H-3,5-bis(trifluorometil)-1,2,4-triazolului (69) (preparată prin tratarea cu Na în dietil eter sau în THF), stabilizată prin conjugare, suferă reacția de alchilare la atomul de azot N_1 datorită nucleofilicității mai mari a legăturii $\text{N}_1\text{-N}_2$ față de N_4 . Astfel prin tratarea acesteia cu α -bromoacetat de etil la temperatura camerei în dietil eter rezultă 1-carboetoximetil-3,5-bis(trifluorometil)-1,2,4-triazol (70) ($\eta=87\%$) în timp ce cu pentafluoropiridină (71) în THF la reflux dă un amestec format din 4-[3,5-bis(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]tetrafluoropiridină (72) (19%), 2-[3,5-bis(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]tetrafluoropiridină (73) (5%) și 2,4-bis[3,5-bis(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]trifluoropiridină (74) (6%) toți trei obținuți prin atacul lui N_1 triazolic la nucleul piridinic (Schema 24) [87].

Schema 24.



S-a studiat N-alchilarea pirazolului și 1,2,4-triazolului utilizând ca agent de alchilare trialchilfosfatul (75). Metoda generală de obținere constă în încălzirea unui amestec de trialchilfosfat cu heterociclul corespunzător într-un raport molar de 1:3. Producții de reacție sunt izolați prin distilare sau recristalizare după neutralizare amestecului rezultat în urma reacției. Ca produs secundar de reacție poate rezulta sarea cuaternară (77) ceea ce face ca randamentul în produsul monoalchilat (76) să scadă. Randamentul în (76) poate fi crescut în schimb considerabil prin utilizarea unei amine terțiare (trietilamină sau tributilamină) care probabil elimină formarea sării cuaternare a heterociclului (Schema23). Condițiile de reacție și rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 11 [89].

Schema 23.

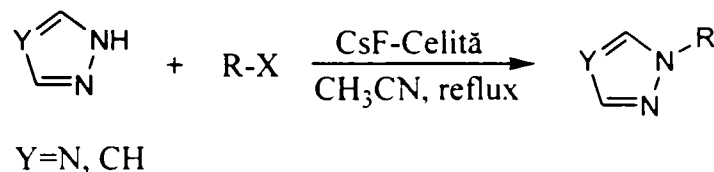


Tabelul 11. Producții de reacție ai pirazolului și 1,2,4-triazolului cu trialchilfosfat [89].

Nr. Crt	Substrat	(RO) ₃ PO	Amină terțiară	Temp. (°C)	Timp de reacție (h)	η (%)
1	Pirazol	Me	-	150	0,5	74
2	Pirazol	Me	N(n-Bu) ₃	150	0,5	90
3	Pirazol	Et	N(n-Bu) ₃	150	0,5	89
4	Pirazol	n-Bu	N(n-Bu) ₃	150	0,5	80
5	1,2,4-Triazol	Me	-	160	1	41
6	1,2,4-Triazol	Me	N(Et) ₃	85	5	54
7	1,2,4-Triazol	Et	N(Et) ₃	85	5	55
8	1,2,4-Triazol	n-Bu	N(n-Bu) ₃	150	2	36

N-Alchilarea pirazolului și a 1,2,4-triazolului s-a putut realiza de asemenea utilizând drept bază solidă fluorură de cesiu depusă pe un suport de celită (CsF-Celită) într-un raport molar CsF-Celită/heterociclu=1,5/1,099 (Schema 24). Alchilarea pirazolului a decurs cu randamente bune atât cu clorură cât și cu bromură de benzil, în schimb în cazul 1,2,4-triazolului s-au obținut randamente mici (Tabelul12) [89].

Schema 24.

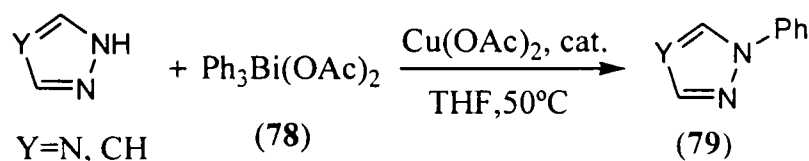


Tabelul 12. N-Alchilarea pirazolului și 1,2,4-triazolului utilizând CsF-Celită ca bază.

Nr. Crt.	Y	R	X	η%
1	CH	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	96
2	CH	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	82
3	N	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	44
4	N	C ₆ H ₅ CH ₂	Br	32

N-Arilarea directă a heterocicliilor, în vederea obținerii heterocicliilor N-ariilați biologic activi cu randamente ridicate este foarte dorită în prezent. Acesta poate fi realizată prin trei metode: a) p-toliltriacetat de Pb/acetat cupric, catalizator), b) trifenilbismut bistrifluoroacetat/trifluoroacetat cupric,catalizator, c)acid arilboronic/acetat cupric, stoichiometric/piridină/site moleculare de 4Å. Prima metodă presupune utilizarea compușilor organometalici ai Pb care sunt toxici iar cea de a treia necesită un exces de diacetat cupric(1,5 echivalenți în general). Cea de a doua metodă limitată doar pentru N-arilarea indolului, a fost modificată prin înlocuirea trifenilbismut bistrifluoroacetatului cu trifenilbismut diacetat (78) și extinsă și la alți heterociclii: pirazol , 1,2,4-triazol. Reacția are loc în prezența numai a cantităților catalitice de diacetat cupric, în condiții atmosferice dar prin protejare față de umiditatea din aer. În cazul heterocicliilor mai puțin nucleofili, cum este 1,2,4-triazolul, au fost obținute randamente bune după adăugarea a 2 echivalenți molari de TMG (N,N,N',N'-tetrametilguanidină). Procesul de N-arilare utilizând drept catalizator diacetat cupric, se consideră că decurge în două etape: în prima etapă are formarea complexului [heterociclu-Cu-aril] apoi în cea de a doua are loc cuplarea ligandului din acest complex Cu(III) cu formarea compusului N-arilat. Acest mecanism este susținut de studii recente care exclud participarea intermediarilor aril radicalici. S-au obținut astfel N-fenilpirazol și N-fenil-1,2,4-triazol (79) cu randamente bune (Tabelul13) conform schemei de reacție de mai jos (Schema 25) [90].

Schema 25.

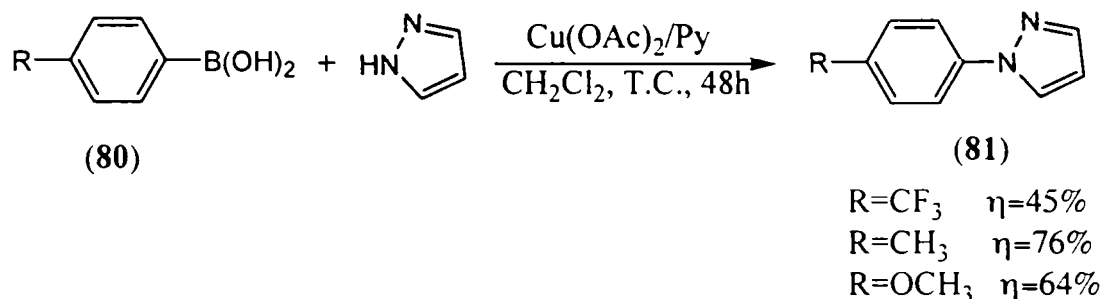


Tabelul 13. Fenilarea pirazolului și a 1,2,4-triazolului cu $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$.

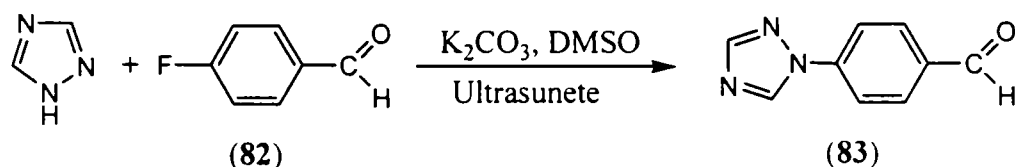
Nr. Crt.	Y	Condiții de reacție	η (%)
1	CH	$\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ (1,1 echiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,1 echiv.), 17h	44
2	N	i) $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ (1,1 echiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,2 echiv.), TMG (2 echiv.), 24h ii) $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ (1,1 echiv.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,2 echiv.), 48h	60

Sinteza heterociclorilor N-ariilați (**81**), utilizând acizii arilboronici (**80**) se realizează în prezența acetatului cupric și piridină. Se utilizează un raport molar acid arilboronic/heterociclu/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ /piridina= 2:1:1,5:2. În cazul heterociclorilor mai nucleofili (imidazol, benzimidazol, pirazol) reacția decurge în general cu randamente satisfăcătoare (60-88%), în schimb pentru nucleofili mai slabi ca 1,2,4-triazol, sau tetrazol reacția are loc cu randamente mici (6% pentru 1,2,4-triazol cu acid p-tolilboronic) (Schema 26) [91].

Schema 26.



Arilarea 1,2,4-triazolului cu 4-fluorobenzaldehidă (**82**) ce conduce la 4-(1,2,4-triazol-1-il)benzaldehydă (**83**), printr-un mecanism de substituție nucleofilă aromatică $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, a fost realizată în DMSO în prezența K_2CO_3 , prin tratare cu ultrasunete timp de 15 minute cu un randament de 49%. Spre deosebire de reacția realizată prin încălzire termică (100°) și agitare magnetică timp de 5h în cazul tratării cu ultrasunete (20 kHz, 300W) se observă un efect exotermic foarte rapid, temperatură urcând brusc la $100-140^\circ\text{C}$ (prelungirea ultrasonării 10-15 min nu conduce la creșteri ulterioare ale temperaturii), iar timpul de reacție se reduce la 15 min [92].

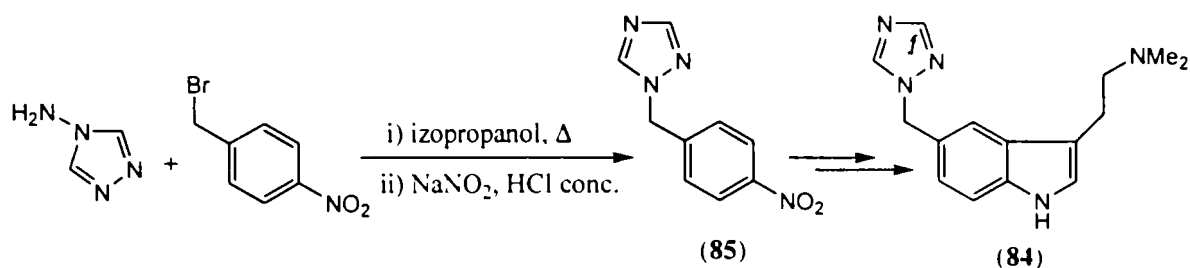


Dupa s-a menționat și până acum nucleul 1,2,4-triazolic N-alchilat este foarte răspândit în cadrul diferitelor substanțe biologic active farmaceutic sau în agricultură. Din acest motiv alchilarea regioselectivă a nucleului 1,2,4-triazolic este foarte importantă, deoarece după cum se știe majoritatea procedurilor de N-alchilare a triazolului conduc la amestecuri de izomeri ce se găsesc în diferite raporturi [93].

Obținerea 4-nitrobenzil-1,2,4-triazolului (**85**), un intermediar pentru Rizatriptan (**84**) (un medicament ce este prescris în migrena acută) se poate face în două etape pornind de la 4-aminotriazol (alchilare cu bromură de 4-nitrobenzil urmată de eliminarea grupei amino prin

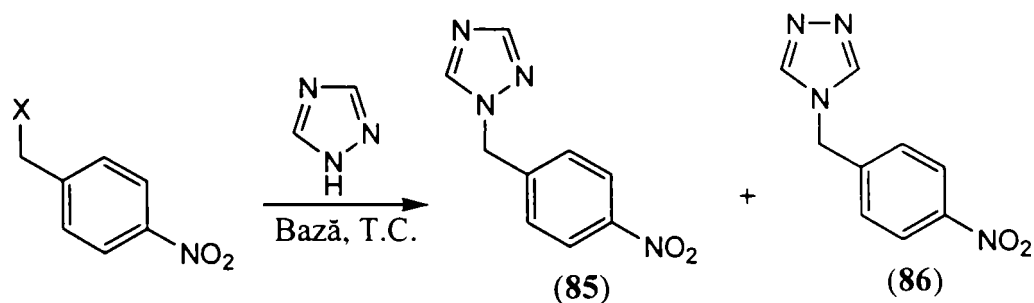
diazotare) cu un randament total de peste 90% sau într-o singură etapă (cu reactivi mai ieftini) prin N-alchilarea 1,2,4-triazolului direct cu bromură de 4-nitrobenzil dar cu un randament de 52 % când ar rezulta se pare doar un singur izomer (N₁-alchilat) (Schema27) [93].

Schema 27.



Reluarea alchilării 1,2,4-triazolului cu bromură de 4-nitrobenzil în DMF, NaH la temperatura camerei, a condus la obținerea unui amestec de izomeri N₁- (85) și N₄-alchilat (86) într-un raport de 90:10. Reluarea din nou a reacției cu modificarea bazei utilizate (K₂CO₃, Cs₂CO₃, DBU, LiOH, NaOH, tetrametilguanidină) sau prin modificarea electrolitului (X=Cl, Br) sau a solventului (MeOH, THF, Toluen, CH₃CN) nu a condus la o modificare însemnată a raportului în care se obțin cei doi izomeri (±2%) (Schema 28). Raportul în care se găsește cei doi izomeri fiind constant indiferent de cât timp ar dura reacția a putut fi astfel exclusă ipoteza ca acest raport ar fi rezultatul unui echilibru ce s-ar stabili în mediu de reacție [93].

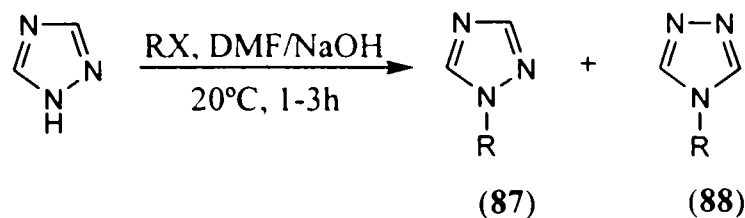
Schema 28.



Condițiile optime de sinteză care au fost găsite pentru obținerea 4-nitrobenzil-1,2,4-triazolului sunt: DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă) (1,2 echiv.), clorură de 4-nitrobenzil (1 echiv.), triazol (1,1 echiv.) și THF. S-a obținut astfel un raport izomeric de 90:10 cu un randament de 93%. S-a observat că prin spălări succesive cu apă se modifică raportul izomerilor în favoarea izomerului (85), (85)/(86)=98:2. Această solubilitate a izomerului (86) în apă a făcut probabil posibilă neobservarea în N-alchilarea menționată anterior a formării unui amestec de izomeri [93].

Katritzky și colaboratorii au relatat N-alchilarea 1,2,4-triazolului cu randamente de 55-90% în cazul halogenurilor primare și 38% pentru halogenuri secundare. Metoda presupune alchilarea a 1 echiv. de triazol cu 1 echiv. de agent de alchilare în prezența a 4 echiv. NaOH solid, fin măcinat, în DMF (Schema 29). Se relatează astfel alchilarea regioselectivă a 1,2,4-triazolului cu excepția bromurii de benzil și a trifenilmetanului (Tabelul 14) [94].

Schema 29.



Tabelul 14. Sinteza N-alkil-1,2,4-triazolilor (87) și (88) după Katritzki și colab.

Nr. Crt.	RX	Timp de reacție (h)	(4)/(5)	η(%)
1	PrJ	1,0	100:0	65
2	BuBr	2,0	100:0	55
3	EtMeCHBr	3,0	100:0	38
4	EtO ₂ CCH ₂ Cl	1,0	100:0	70
5	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	1,0	100:0	75
6	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	2,0	94:6	85
7	(C ₆ H ₅) ₃ CCl	2,0	60:40	90

Reluarea reacțiilor de N-alkilare în sistemul DMF/NaOH, relatat de Katritzki colab., a condus în schimb la obținerea unui raport izomeric (87)/(88) de aproximativ 90:10 în mediul de reacție (Tabelul 15). În schimb după spălările succesive cu apă ce sunt necesare în procesul de izolare a produșilor de reacție s-a observat că raportul izomeric s-a modificat așa cum a fost menționat și anterior, în favoarea izomerului majoritar (87), adică izomerul N₁-alkilat. Se pare că acesta este și motivul din care cauză au rezultat N-alkilările regioselective prezentate, în Tabelul 14, de către Katritzki și colab., deoarece precipitarea produsului N-alkilat a fost făcută prin turnarea în apă, urmată de spălări repetate cu apă [93].

Tabelul 15. Prezentarea raporturilor izomerice (87)/(88) în sistemul NaOH/DMF

Nr. Crt.	RX	(87)/(88) [94]	(87)/(88) după izolare[93]	(87)/(88) din amestecul de reacție ^{a,b} [93]
1	PrJ	100:0	>99:1	88:12
2	BuBr	100:0	98:2	91:9
3	EtMeCHBr	100:0	96:4	90:10
4	EtO ₂ CCH ₂ Cl ^c	100:0	-----	-----
5	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	100:0	98:2	94:6

^a Raport izomeric determinat pe baza analizei H¹-RMN a amestecului de reacție.

^b Toate reacțiile au fost realizate la 20°C sub atmosferă de hidrogen.

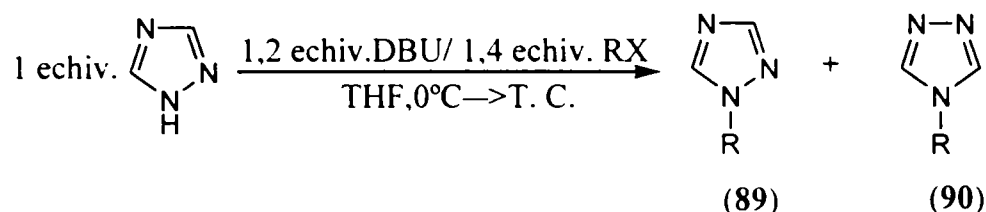
^c Nu a fost observată formarea produsului de reacție așteptat, chiar și la 0°C, probabil datorită reacției competitive de hidroliză.

Pentru sinteza 1-etil-1,2,4-triazolului utilizarea sistemului NaOH/DMF nu a fost utilă deoarece au apărut dificultăți în separarea produsului de reacție, solubil în apă și volatil, de DMF. Utilizarea sistemului DBU/THF a condus la obținerea cu un randament de 88% a unui amestec de izomeri în raport de 90:10 în favoarea N₁-etilat. Avantajul acestei metode constă în faptul că DBU·HX precipită din amestecul de reacție și poate fi ușor îndepărtat prin filtrare. Evaporarea THF

a condus la un produs brut din care a fost separat prin distilare 1-etil-1,2,4-triazolul, în stare pură, cu un randament de 78% [93].

Comparativ cu alte metode de alchilare utilizarea DBU ca bază este o metodă de sinteză simplă, practică de N-alchilare a 1,2,4-triazolului (Schema 30). Această metodă de N-alchilare realizată cu o varietate de agenți de alchilare la 1,2,4-triazol a condus la obținerea cu randamente bune și cu o regioselectivitate variind de la 86:14 până la 94:6 (Tabelul 16) [93].

Schema 30.



Tabelul 16. Raportul izomeric (89)/(90) la N-alchilare în sistemul DBU/THF.

Nr. Crt.	RX	(89)/(90) ^a	η izolare (89) ^b (%)
1	MeJ	90:10	76
2	EtJ	90:10	78
3	EtBr	92:8	75
4	PrJ	92:8	80
5	Me ₂ CHJ	89:11	77
6	BuBr	89:11	85
7	EtMeCHBr	90:10	55
8	CH ₂ =CHCH ₂ Br	88:12	81
9	EtO ₂ CCH ₂ Cl	91:9	69
10	EtO ₂ CC ₂ H ₄ Br	90:10	78 ^c
11	EtO ₂ CC ₃ H ₆ Br	94:6	88
12	EtO ₂ CC ₄ H ₈ Br	91:9	83
13	BnCl	86:14	77
14	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	89:11	82 ^d
15	(C ₆ H ₅) ₃ CCl	92:8	100

^a Raport izomeric determinat pe baza analizei H¹-RMN a amestecului de reacție.

^b Randamentul de izolare al izomerului (89) după distilare.

^c S-a format acrilat de etil în timpul reacției, care s-ar putea să fi participat ca agent de alchilare.

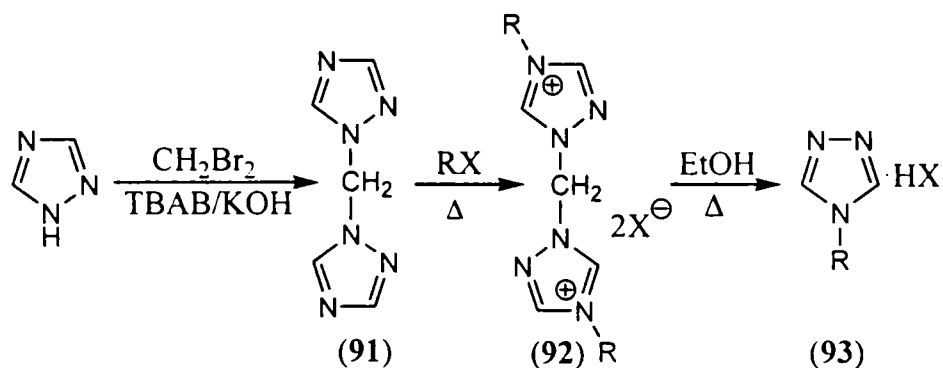
^d Randament după izolare prin cromatografie de gel.

Sinteza regioselectivă a 1,2,4-triazolului 4-substituit poate fi realizată prin două metode principale: i) sinteza inelului heterociclic din compuși aciclici substituiți și ii) blocarea atomului de azot N₁ urmată de cuaternizare și scindarea grupei protectoare de la atomul de azot N₁. Sinteza dificilă de multe ori a compușilor aciclici adecvați face ca prima metodă să prezinte în general o importanță practică scăzută. A doua metodă este mult mai răspândită și utilizează ca grupe protectoare tritol, benzil, fenacil, acil. Un neajuns al celei de a doua metode este selectivitatea scăzută și randamentele scăzute în etapa de N-protejare la fel ca și labilitatea grupei protectoare în condițiile reacției de cuaternizare. Recent grupa 2-cianoetil s-a dovedit eficientă ca grupă protectoare deși etapa de deprotejare necesită condiții puternic bazice [95].

O nouă metodă de preparare regioselectivă a 1,2,4-triazolului 4-substituit (**93**) se bazează pe alchilarea bis(1,2,4-triazol-1-il)metanului care poate fi privit ca inele de 1,2,4-triazol protejate printr-o punte metilenică. Această metodă de protejare este compatibilă cu condiții alcaline puternice deoarece hidroxizi alcalini sunt folosiți în etapa de preparare a bis(1,2,4-triazol-1-il)metanului iar deprotonarea cu n-butilitiu poate fi realizată fără ca grupa alchil să fie afectată [95].

Prima etapă a acestei metode constă în sinteza bis(1,2,4-triazol-1-il)metanului (**91**) care se realizează în condiții de cataliză prin transfer interfazic fără solvent, în prezența bromurii de tetrabutilamoniu (TBAB). Apoi are loc alchilarea dorită prin încălzirea bis(1,2,4-triazol-1-il)metanului cu un exces de agent de alchilare (bromură, iodură sau tosilat) când se obține sare dublă de azoliu cu un randament ridicat (**92**). Excesul de agent de alchilare este îndepărtat prin distilare sau prin adăugarea unui solvent potrivit, urmată de filtrare și evaporarea solventului (Schema 31).

Schema 31.



Tosilații de alchil au fost utilizați în locul halogenurilor de alchil acolo unde a fost necesară evitarea unui posibil atac nucleofil din partea anionului. Anionii bromură și iodură pot ataca nucleofil puntea metilenică din bis(pirazol-1-il)metan conducând astfel la scindarea ei. Cu bromurile de alchil foarte reactive (benzil, alil, propargil) scindarea punții metilenice nu a fost observată și au fost obținuți compușii (**92**) cu randamente satisfăcătoare. Iodurile de butil și octil permit de asemenea obținerea compușilor (**92**) cu randamente bune deși a fost observată formarea unor cantități variabile de iodură de 1,4-dialchil-1,2,4-triazoliu. S-a observat că pentru introducerea grupelor alchil primare tosilatii de alchil sunt cea mai bună alegere conducând la reacții lipsite de produși secundari și randamente ridicate, aproape cantitative (Tabelul 17). În schimb pentru introducerea grupelor alchil secundare este necesară utilizare iodurilor acestora deoarece tosilatii secundari suferă reacții de eliminare în condițiile de reacție date, iar pentru a obține randamente satisfăcătoare (65%) timpul de reacție a fost mărit la 15 zile. Etapa de deprotejare se realizează prin refluxarea sării de bisazoliu (**2**) în etanol timp de 5 zile sau în butanol timp de 5-12 h, în ambele variante cu randamente cantitative. Cuaternizarea mărește capacitatea azolului de acționa ca o grupare fugace, în timp ce puntea metilenică ce leagă acum două nuclee de azoliu este acum un centru foarte reactiv pentru un atac nucleofil chiar și din partea unor nucleofili slabi cum sunt alcoolii [95].

Tabelul 17. Condițiile și randamentele de obținere a sărurilor de 1,1'-metilenbis(1,2,4-triazoliu) 4,4'-disubstituite (92).

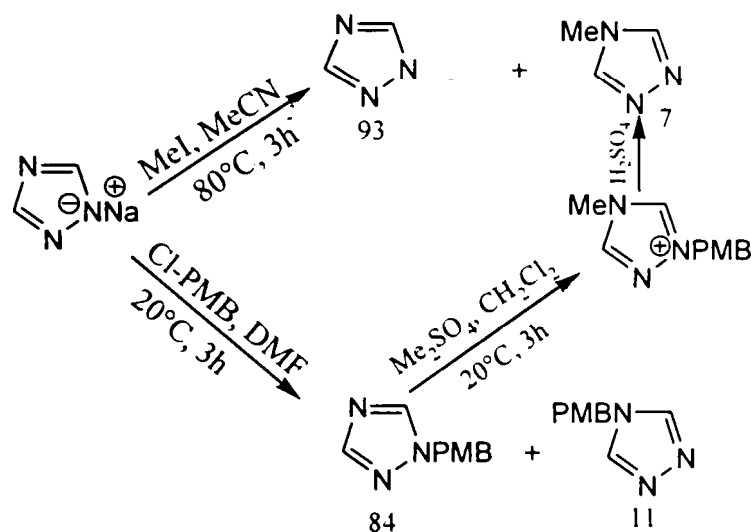
Nr.Crt.	R	X	Timp (h)	Temp (°C)	η(%)
1	Metil	TsO	24	90	>99
2	Etil	TsO	24	90	>99
3	Butil	TsO	24	90	>99
4	Butil	J	7	130	80
5	Octil	TsO	48	90	72
			7	130	70
6	Octil	J	7	130	70
7	Hexadecil	TsO	120	90	92
			5	140	90
8	Alil	Br	120	70	78
9	Propargil	Br	120	90	71
10	Benzil	Br	24	130	99
11	Izopropil	J	360	90	65

În cazul în care monoalchilarea conduce la doi izomeri, raportul în care apar cei doi este influențat de condițiile de reacție. De exemplu tratarea sării de sodiu a 1,2,4-triazolului cu dimetil sulfat în diclormetan conduce la la 1- și 4-metil-1,2,4-triazol într-un raport de 4,5:1 în timp ce utilizarea iodurii de metil în metanol conduce la un raport al celor doi izomeri de 11,3:1. Astfel se obține 1-metil-1,2,4-triazol cu un randament ridicat în timp ce 4-metil-1,2,4-triazolul se obține de fiecare dată cu un randament mai scăzut [2].

Atunci când unul dintre izomeri este produsul principal la N-alchilarea azolilor , această regioselectivitate poate fi folosită în avantajul celui de-al doilea izomer care se obține în cantitate mai mică. Acesta se realizează prin N-alchilarea cu o grupă protectoare, apoi se realizează dialchilarea urmată de înlăturarea grupei protectoare.

Astfel clorura de p-metoxibenzil a fost folosită cu succes la prepararea 4-metil-1,2,4-triazolului. În prima etapă 1,2,4-triazolul este alchilat cu clorură de p-metoxibenzil (Cl-PMB) când se obține un amestec de izomeri N₁- și N₄-alchilați (84:11). Izomerul N₄-alchilat cristalizează în condițiile de reacție și este îndepărtat, iar izomerul N₁-alchilat este dialchilat în continuare cu dimetilsulfat la sarea cuaternară, iar apoi grupare protectoare, metoxibenzil, de la N₁ este scindată prin tratare cu acid sulfuric concentrat. Se obține astfel selectiv 4-metil-1,2,4-triazolul (Schema 32) [2].

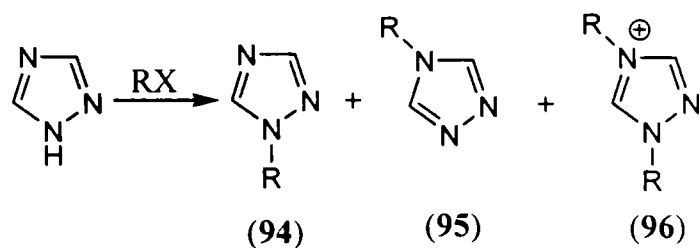
Schema 32.



Alchilarea 1,2,4-triazolului poate fi efectuată și în absența solventului. Aceasta presupune fie condiții bazice și catalizator de transfer de fază fie încălzire cu microunde sau clasic în absența bazelor [70]. Aceste tehnici de alchilare de obicei furnizează randamente și selectivități bune.

Rezultatele obținute în alchilarea 1,2,4-triazolului în prezența bazelor cu CTI (catalizator de transfer interfazic, TBAB) fără solvent au arătat că tăria bazei și natura radicalului alchil au influență asupra raportului izomeric N_1 -/ N_2 - al produșilor de reacție (Schema 33).

Schema 33.



N-4 Alchilarea este favorizată de halogenuri mai reactive în timp ce LiOH și KF/Al_2O_3 , ca baze, favorizează în același timp atât N-4 alchilarea cât și cuaternarizarea [70].

Alchilarea atât în absența solventului cât și a bazei se realizează prin încălzire prin metode convenționale într-o baie cu ulei sau cu microunde utilizând un cuptor casnic cu microunde și este controlată de echilibrul tautomeric anular. Alchilarea 1,2,4-triazolului în absența solventului, cu încălzire în baie de ulei, conduce la creșterea proporției de produs cuaternarizat comparativ cu condițiile în prezența CTI (Tabelul 18; exemplul 2 comparativ cu 1, 6 cu 4, 9 cu 8 și 12 cu 11) [70].

Iradieră cu microunde produce două tipuri de efecte specifice, în afara celui termic, comparativ cu încălzirea clasică în aceleași condiții de timp și temperatură:

- o creștere a reactivității care face ca reacția să se producă (Tabelul 18; exemplul 7 comparativ cu 5),

- o modificare a selectivității în reacția cu clorură de benzil, când prin încălzire clasică se obține numai compusul cuaternarizat, iar prin iradiere cu microunde se obține numai compusul N₁-alchilat (exemplul 12 comparativ cu 14).

Tabelul 18. Alchilarea 1,2,4-triazolului în absența solventului [70].

Nr. crt.	RX	CTI ^a t(h) (T°C)	Încălzire convențională t(h), (T°C)	Încălzire cu microunde: W, T(min), (T°C) ^d	(94)/(95)/(96) ^b	η ^c (%)
1.	C ₁₆ H ₃₃ Br	36, 80			96/4/0	83
2.	C ₁₆ H ₃₃ Br		24, 120		0/0/100	33
3.	C ₁₆ H ₃₃ Br			780, 3, 137	nu reacționează	0
4.	C ₈ H ₁₇ Br	24, 80			93/7/0	84
5.	C ₈ H ₁₇ Br		1,5 min, 130		nu reacționează	0
6.	C ₈ H ₁₇ Br		1, 120		42/28/30	-
7.	C ₈ H ₁₇ Br			780, 1,5, 130	72/0/25	44
8.	C ₄ H ₉ Br	24, 80			92/8/0	83
9.	C ₄ H ₉ Br		1, 120		43/37/20	-
10.	C ₄ H ₉ Br			780/5/90	nu reacționează	0
11.	PhCH ₂ Cl	24, 80			87/13/0	74
12.	PhCH ₂ Cl		5 min, 165		0/0/100 ^e	73
13.	PhCH ₂ Cl		1, 120		Descompunere	-
14.	PhCH ₂ Cl			450, 5, 165	100/0/0	70

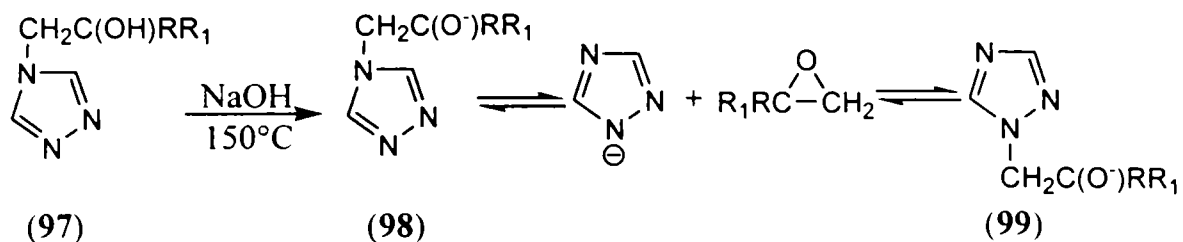
^a 1,2,4-triazol/RX /Bază=1:1,1:2,3 (raport molar); ^b determinat prin H¹-RMN și GC; ^c raportat la 1,2,4-triazol; ^d temperatura finală; ^e împreună cu descompunerea.

Efectul specific al microundelor poate determina creșterea vitezei de alchilare la atomul de azot N-1 ceea ce conduce la consumarea clorurii de benzil și de aceea la suprimarea cuaternarizării. În concluzie tehnicile de alchilare în absența solventului sunt utile la alchilarea 1,2,4-triazolului datorită faptului că:

- randamentele sunt cel puțin comparabile cu acelea obținute prin metode clasice.
- selectivitatea poate fi realizată prin tehnici adecvate. Iradierea cu microunde are efecte specifice asupra alchilării 1,2,4-triazolului conducând la selectivități și randamente comparative cu cele convenționale în aceleași condiții de lucru [70].

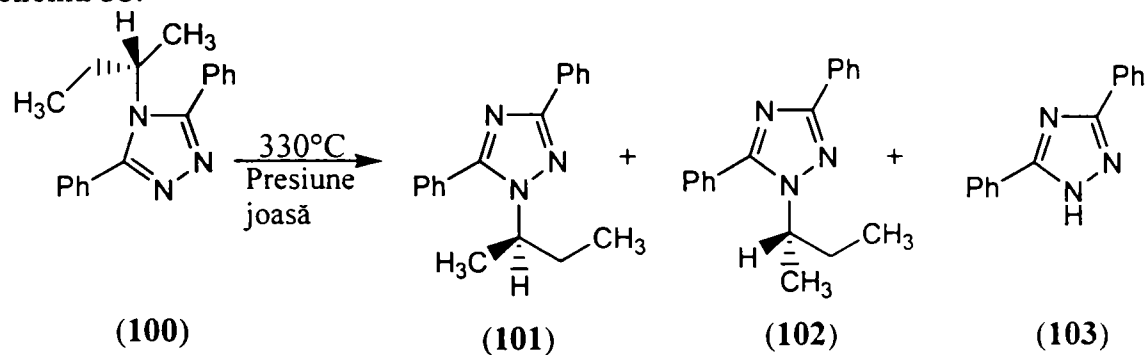
Continuând studiile lui Lantzsch și Reubke asupra izomerizării termice în cataliză bazică (N₄-alchil la N₁-alchil) la β-hidroxietiltriazoli [96], Bentley și colab. au efectuat studii cinetice și de echilibru utilizând aceleași transpoziții ale β,β-difenil-β-hidroxietiltriazol și a altor β-hidroxietil derivați (97) în condiții similare [47]. În toate exemplele s-a găsit că la 150°C în prezența unei baze tari, izomerizarea se apropie de un amestec de echilibru constând din 99,4 ± 0,2% N₁-alchil derivat (99) și 0,6% produs N₄-alchilat (98). Rezultatele lor par să indice că reacțiile în cataliză bazică se produc prin substituția nucleofilă a anionului de triazol în procesul de disociere-recombinare sub control termodinamic (Schema 34). Mai departe a fost găsit că poziția de echilibru este puțin dependentă de grupa alchil, iar prezența radicalului hidroxietil nu este absolut necesară pentru a realiza izomerizarea. Oricum, transpoziția a fost observată numai la grupele N-alchil ce conțin grupe funcționale cu efect electronic puternic atrăgător.

Schema 34.



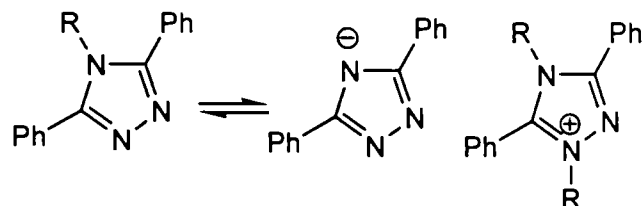
În sprijinul acestei concluzii sunt studiile lui Carlen's despre transpozițiile termice la 4-*alchil*-3,5-difenil-1,2,4-triazoli chirali în absența catalizei bazice [97]. Termoliza 4-*{(S)-(+)-2-butil}*-3,5-difenil-1,2,4-triazolului (100), la presiune redusă, dă un amestec de izomeri: 1-*{(R)-(-)-2-butil}*-3,5-difenil-1,2,4-triazol (101) și enantiomerul 1-*{(S)-(+)-2-butil}*- (102) (randament global de 37%) împreună cu o cantitate apreciabilă de 3,5-difenil-1,2,4-triazol N-nesubstituit (103) (43%) (Schema 35).

Schema 35.



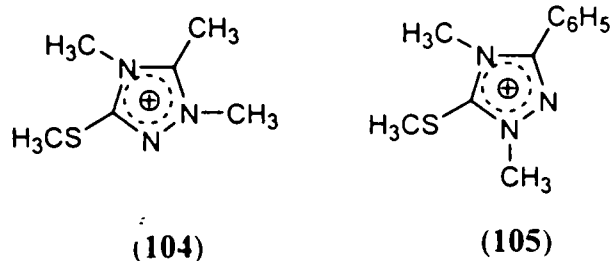
Prezența racemizării, asociată cu transpoziția, într-un procent de cca. 30% și reacția însoțită de formarea unui produs de eliminare (103) sunt semne clare ale unui proces de disociere controlat termodinamic. În condiții termice s-a sugerat astfel că acest proces se desfășoară după două tipuri de mecanisme: printr-un mecanism mono- sau bimolecular ce implică perechi de ioni, (Schema 36) sau printr-o reacție de substituție printr-un mecanism nucleofilic bimolecular ca cea sugerată de Bentley și colab. [47].

Schema 36.



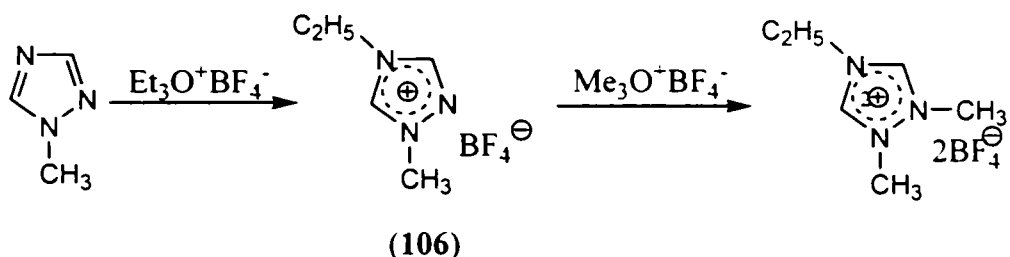
Mecanismul perechii de ioni presupune cuaternizarea și ulterior descompunerea pentru a produce izomerul N₁-alchil termodinamic favorizat. Cuaternizarea 1,2,4-triazolilor are loc, de obicei, cu halogenuri de alchil sau alchil p-toluensulfonați, iar N-substituenții sunt orientați în pozițiile 1,3-. Astfel, un triazol alchilat la N₁- este cuaternizat la N₄- și vice versa. În mod clar, cuaternizarea la un triazol nesimetric N₄-substituit conduce la două săruri cuaternare diferite. Astfel 4,5-dimetil-3-metiltio-1,2,4-triazolul reacționează cu iodură de metil pentru a produce sarea de triazoliu (104) [98], în timp ce metilarea la 4-metil-3-metiltio-5-fenil-1,2,4-triazol cu dimetil sulfat conduce la sarea cuaternară (105) (Schema 37) [99].

Schema 37.



Alchilarea mai departe a sării cuaternare de 1,2,4-triazoliu pentru a da produsul dicuaternizat este posibilă dacă sarea intermediară este suficient de reactivă sau dacă este utilizat un agent de alchilare reactiv. Astfel, 4-etil-1-metil-1,2,4-triazoliu tetra fluoroboratul (106) este dicuaternizat cu trimetiloxonium tetrafluoroborat [100] (Schema 38).

Schema 38.

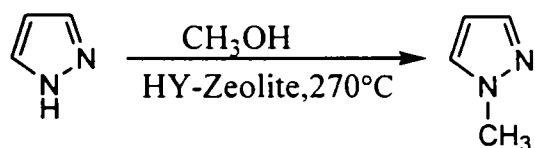


Contribuția procesului de cuaternizare-descompunere la distribuția globală a izomerilor N-monoalchilați nu a fost încă elucidată. În mediu bazic, un asemenea proces poate fi probabil ignorat (a fost observată chiar ruperea inelului triazolic în urma tratării sării de triazoliu cu alcalii concentrate) [98]. În condiții neutre probabilitatea unui asemenea proces este crescută dar nu suficientă întrucât alchilările de acest fel au loc cu randamente globale scăzute în produșii doriți.

B. Alchilarea cu alcooli.

O modalitate eficientă de a obține N-alchil pirazol în industrie o reprezintă alchilarea pirazolului cu alcooli, utilizând drept catalizatori aluminosilicați cristalini sau aluminofosfați cristalini. Reacția de alchilare cu metanol are loc la temperatura de 270-300°C, pe un catalizator de aluminosilicat cristalin, cu o conversie a pirazolului de 100% și cu un randament în N-metilpirazol de 100% raportat la pirazolul introdus (Schema 39) [101].

Schema 39.

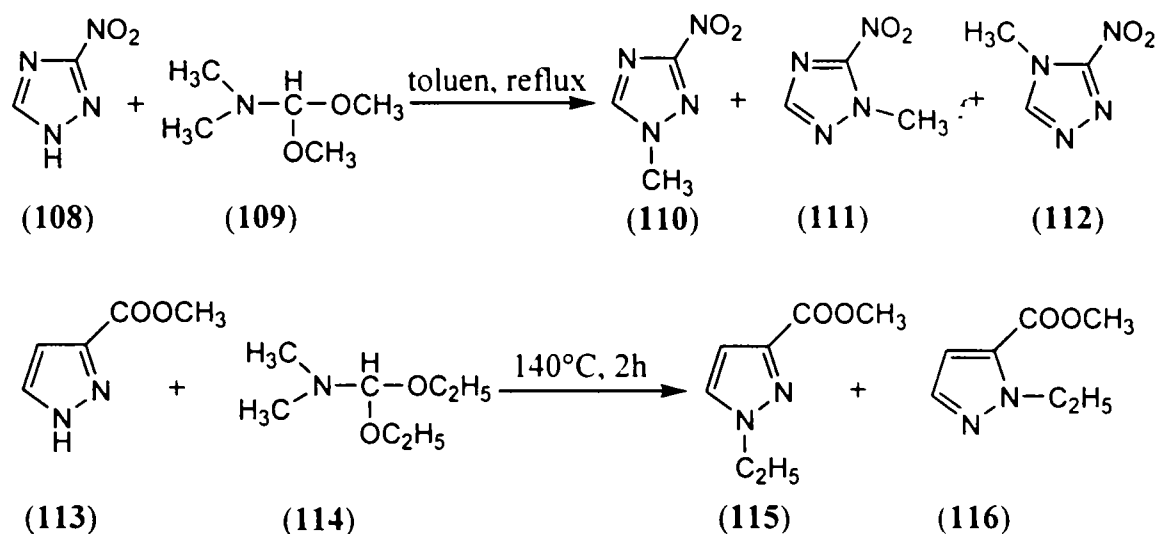


C. Alchilarea cu acetalul dimetilformamidei.

Alchilarea 3-nitro-1,2,4-triazolului (108) cu dimetil acetalul dimetilformamidei (109), într-un raport molar (108)/(109)=1:6, timp de 1h, a condus la obținerea unui amestec de trei izomeri N-alchilați: 1-metil-3-nitrotriazol (69%) (110), 1-metil-5-nitrotriazol (9%) (111) și 4-metil-3-nitrotriazol (3%) (112) [102]. Alchilarea 3-metoxycarbonil-pirazolului (113) cu dietil acetalul dimetilformamidei (114) a condus la un amestec de doi izomeri N-alchilați: 1-etil-3-

metoxycarbonilpirazol (41%) (**115**) și 1-etil-5-metoxycarbonilpirazol (36%) (**116**) (Schema 40) [30].

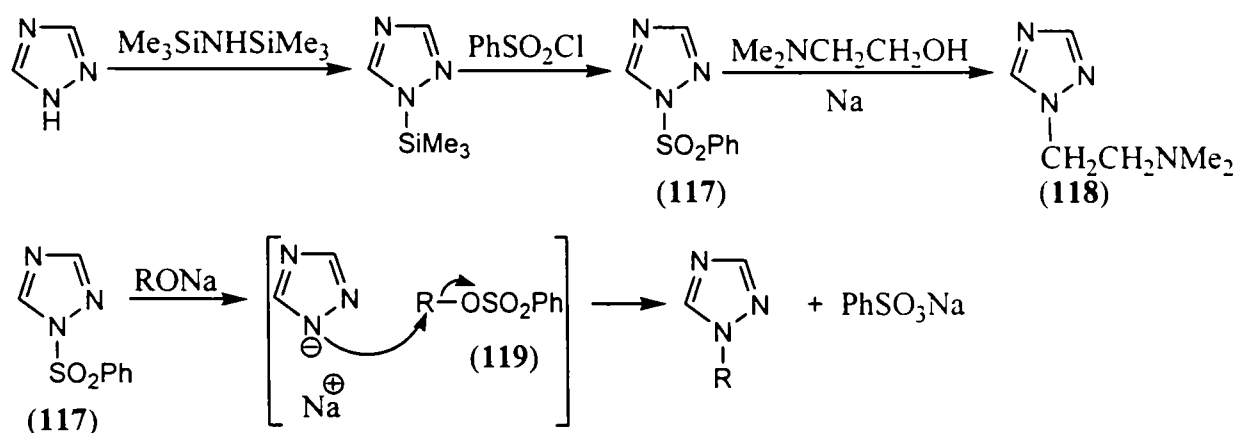
Schema 40.



D. Alchilarea prin alte reacții de substituție.

Reacția 1-benzensulfonil-1,2,4-triazolului (**117**) cu 2-(N,N-dimetilamino)etanol în THF la reflux permite obținerea produsului alchilat 1-[2-(N,N-dimetilamino)etil-1,2,4-triazol (**118**) cu un randament de 61% (Schema 41). Produsul secundar de reacție format, acidul benzensulfonic, este îndepărtat prin spălare cu apă. Mecanismul formării N-alchil-1,2,4-triazolului (**118**) presupune obținerea inițială a benzensulfonatului de alchil (**119**) prin atacul nucleofil al anionului alcoxid asupra atomului de sulf din (**117**) iar apoi substituția nucleofilă a benzensulfonatului cu triazolat de sodiu care conduce la produsul final (**118**) [103].

Schema 41.



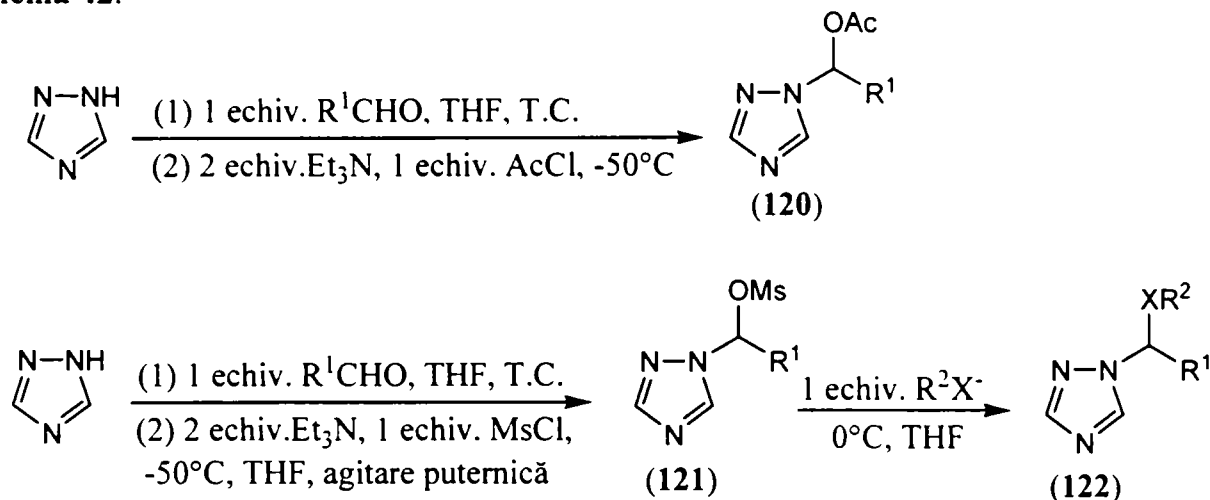
II. N-Alchilarea prin reacții de adiție.

A. Adiția la legătura dublă C=O.

Reacția dintre aldehide alifatică, 1,2,4-triazol și clorură de acetyl conduce regiospecific la α -esterii (**120**), care prin substituția nucleofilă ulterioară a grupei acetat va duce la obținerea derivaților triazolului cu activitate biologică în agricultură. Din păcate grupa acetat nu este o grupare fugace

foarte bună în reacțiile de substituție nucleofilă. Din acest motiv s-a înlocuit clorura de acetyl cu clorură de mesil(clorura acidului metansulfonic), când s-au obținut regiospecific α -mesilații 1-alchil-1,2,4-triazolului (121). Reacțiile dintre 1,2,4-triazol și aldehydele alifătice R^1CHO urmate de reacția cu clorură de metansulfonil (MsCl) în prezența trietilaminei în THF la -50°C conduce regiospecific la mesilații (121) cu randamente bune (Tabelul 19). Reacția a mers bine pentru derivații substituți ai glioxalului în schimb nu a avut loc cu benzaldehidă (Schema 42) [104].

Schema 42.



Pentru obținerea compușilor (122), mesilații (121) pot fi utilizați ca atare, *in situ*, fără nici o problemă. Se adaugă astfel soluțiile lor în THF peste soluțiile în THF ale alcoxizilor, ariloxizilor sau ale tiolaților la 0°C , când are loc substituția nucleofilă a ionului mesilat și obținerea cu randamente bune (Tabelul 119) ale compușilor biologic activi (122) [104].

Tabelul 19. Randamentele de obținere ale derivaților mesilați (121) și ale derivaților triazolului (122).

Nr. Crt.	R^1	$\eta^a(\%)$ (121)	R^2	X	$\eta^c(\%)$ (122)
1	Et	>95	Me	O	70
2	n-Pr	>95	p-MeOC ₆ H ₄	O	82
3	i-Pr	>95	p-MeOC ₆ H ₄	S	72
4	t-Bu	60			
5	PhCH ₂	>95	t-Bu	S	18
6	PhCO	60 ^b			
7	t-BuCO	80 ^b	Ph	S	56
8	Ph	0			
9	Et		Ph	O	54
10	Et		p-BrC ₆ H ₄	O	66
11	Et		Ph	S	76
12	n-Pr		Ph	S	70
13	n-Pr		t-Bu	S	67
14	i-Pr		2-naftil	S	71
15	i-Pr		Ph	S	66
16	t-BuCO		i-Pr	S	64

^a Determinat din spectrele H^1 -RMN, față de 1,2,4-triazol.

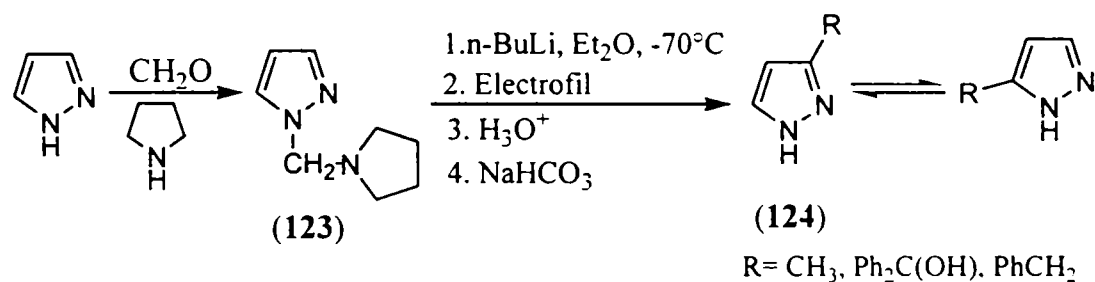
^b Randament determinat față de hemiaminalul intermediar izolat.

^c Randamentul produsului izolat, față de 1,2,4-triazol.

B. Adiția la $C=NR_2^+$ (reacție de tip Mannich).

1-(1-Pirolidinometil)pirazolul (**123**) obținut în condițiile reacției Mannich din pirazol, aldehydă formică (sol.37%) și pirolidina cu un randament de 56% , a fost supus reacției de litiere prin tratare cu n-butillitiu în eter etilic la $-70^\circ C$. Carbanionul rezultat, la atomul de carbon din poziția 5-(3-) de pe nucleul pirazolic, reacționează cu diverși electrofili (iodură de metil, difenilcetonă, bromură de benzil). Mai departe are loc hidroliza în cataliză acidă cu acid clorhidric 2N a grupării N-protectoare, pirolidinometil, iar apoi soluția este neutralizată cu bicarbonat de sodiu. Se obțin astfel produșii 3(5)-substituiți ai pirazolului[3-metilpirazol, (pirazol-3-il)difenilmetanol, 3-benzilpirazol] (**124**) cu randamente bune, între 45-55% (Schema 43) [105].

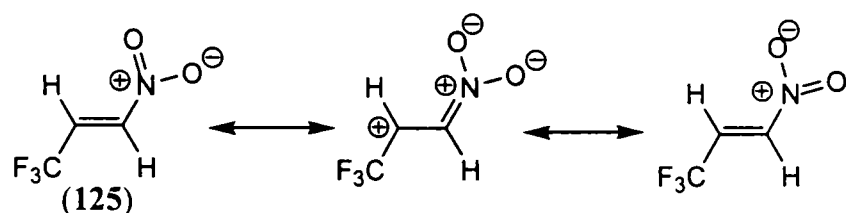
Schema 43.



C. Adiții la dubla legătură $C=C$ și la tripla legătură $C\equiv C$.

Monoalchilarea azolilor având caracter nucleofilic diferit, prin adiția de tip Michael la duble legături activate, a fost studiată în reacția cu trans-3,3,3-trifluoro-1-nitropropenă (**125**), care este un agent de alchilare cu deficit de electroni. Trans-3,3,3-trifluoro-1-nitropropenă, poate fi considerată ca un "acceptor de tip Michael" foarte reactiv care este atacată de nucleofili regioselectiv numai la atomul de carbon 2, conform structurilor limită prezentate în Schema 44 [106].

Schema 44.



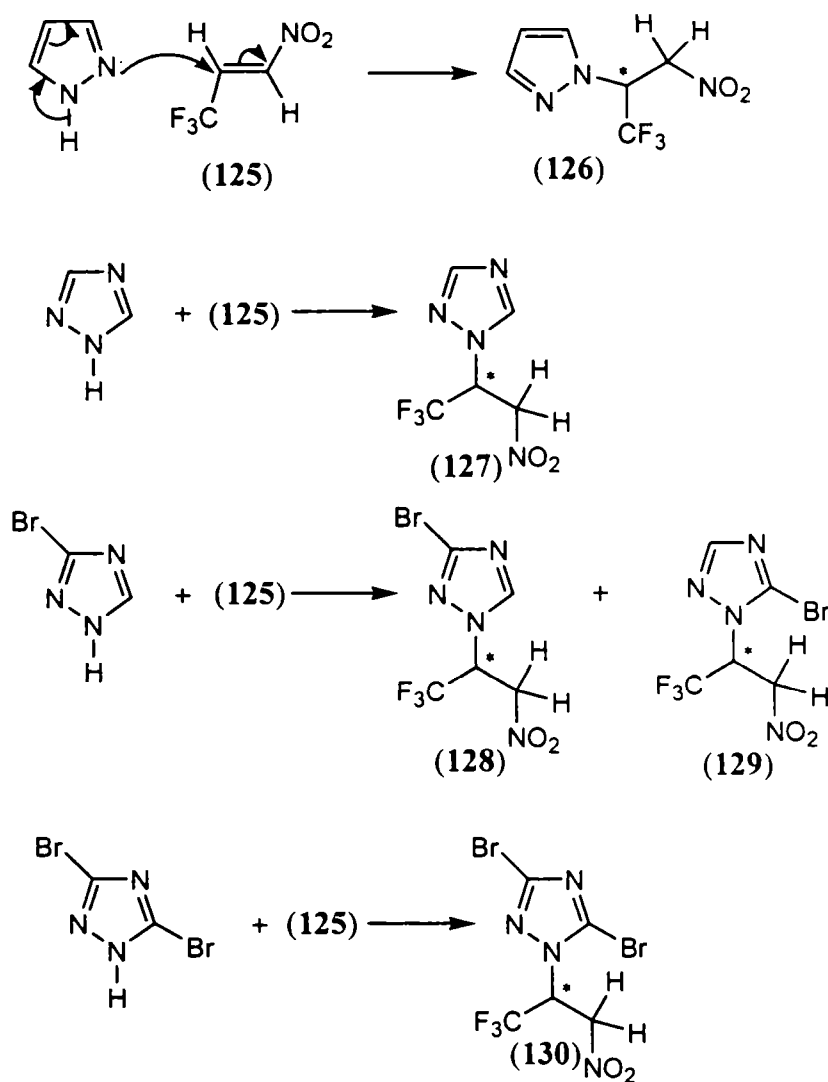
Au fost aleși pentru a studia reactivitatea și regioselectivitatea acestei reacții de alchilare următorii azoli: pirazol , 1,2,4-triazol , 3-bromo-1,2,4-triazol, 3,5-dibromo-1,2,4-triazol (în această ordine scăzând și nucleofilicitatea acestora).

Acești azoli aleși pot fi alchilați cu trans-3,3,3-trifluoro-1-nitropropenă fără adausul vreunui catalizator. Azolii mai nucleofili, pirazolul și 1,2,4-triazol , reacționează ușor în condiții moderate

(temperaturi în jur de 20°C) pe când ceilalți doi, mai slabi nucleofili, necesită timpi îndelungați de reacție (24-48 h) în autoclavă la temperaturi în jur de 120°C (argon, 70 bar). Reacția de alchilare a azolilor menționați cu alchena (125) decurge regioselectiv la atomul de carbon trifluorosubstituit (C₂-) al acesteia. Acest atom de carbon este cel mai electrophil datorită efectului mezomeric exercitat de grupa NO₂. Atacul electrophil al alchenei are loc la atomul de carbon de tip piridinic din nucleul pirazolic sau triazolic [106].

Cei patru azoli menționați sunt alchilați în exclusivitate numai la atomul de N al nucleului azolic și conduc la produșii de reacție (126), (127), (128), (129) și (130) cu randamente bune și moderate (Tabelul 20). Cu excepția monobromoderivatului triazolic care conduce la obținerea a doi izomeri (128) și (129) ceilalți dau numai câte un produs de reacție. De asemenea fiecare produs obținut este format dintr-o pereche de enantiomeri (conține un atom de C asimetric) (Schema 45).

Schema 45.



Tabelul 20. Producții de alchilare a azolilor cu trans-3,3,3-trifluoro-1-nitropropenă [106].

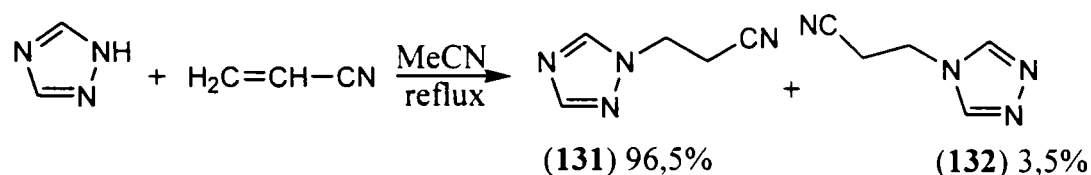
Nr. Crt.	Substrat	Produs de reacție	η (%)
1	Pirazol	1-(1-Trifluorometil-2-nitroetil)-1H-piazol (126)	71,4
2	1,2,4-Triazol	1-(1-Trifluorometil-2-nitroetil)-1,2,4-triazol (127)	66,4
3	3-Bromo-1,2,4-triazol	3-Bromo-1-(1-trifluorometil-2-nitroetil)-1,2,4-triazol (128)	50
		5-Bromo-1-(1-trifluorometil-2-nitroetil)-1,2,4-triazol (129)	10
4	3,5-Dibromo-1,2,4-triazol	3,5-Dibromo-1-(1-trifluorometil-2-nitroetil)-1,2,4-triazol (130)	30

Azoli N-substituiți prezintă proprietăți farmacologice valoroase în principal datorită capacității atomului de azot nealchilat, din nucleu, de a coordina atomul de fier din citocromul P-450 al enzimelor. Funcție de modul de substituție al inelului azolic, azolii cu un atom de azot mai puțin împiedecat steric (de exemplu imidazolii 1,5-disubstituiți) au fost găsiți a fi mult mai activi decât izomerii 1,4-disubstituiți.

Alchilarea 1,2,4-triazolului conduce de cele mai multe ori la amestecuri de produși 1-și 4-substituiți într-un raport ce depinde de agentul de alchilare și condițiile de lucru. Pentru o obținere numai produși 4-substituiți ai 1,2,4-triazolului este necesară protejarea în prealabil a atomului de azot N₁. Aceasta se poate face prin acilare, care este de obicei mult mai regiospecifică decât alchilarea sau utilizând produșii de adiție Michael (mai nucleofili decât 1,2,4-triazolul) ai 1,2,4-triazolului la duble legături activate (reacție de asemenea cu regiospecificitate ridicată), când se obțin în principal produși N₁-alchilați [107].

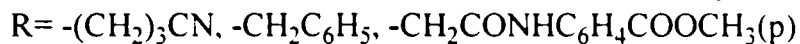
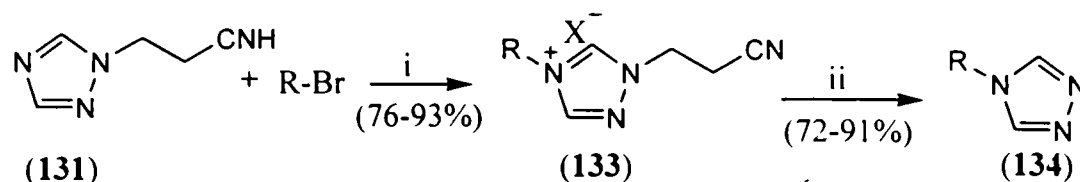
Prin adiția 1,2,4-triazolului la acrilonitril se obține 1H-1,2,4-triazol-1-propannitrilul (**131**), dar și produsul secundar de adiție 4H-1,2,4-triazol-4-propannitrilul (**132**) într-un procent de numai 3,5% (Schema 46) [107].

Schema 46.



Produsul de adiție Michael (**131**) este cuaternizat prin reacționare cu halogenuri de alchil. Sărurile cuaternare (**133**) separate și caracterizate se supun unei reacții de eliminare de tip Hofmann prin tratare cu baze tari (NaOH aq. sau MeONa/MeOH) la temperatura camerei când se obțin numai produșii N₄-alchilați ai 1,2,4-triazolului (**134**) (Schema 47).

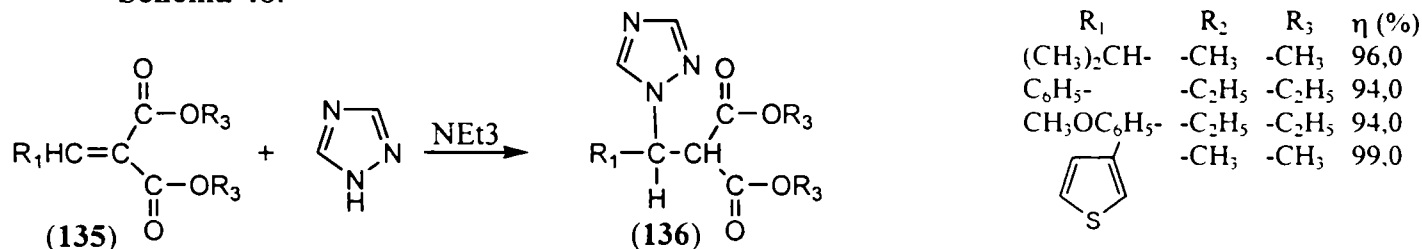
Schema 47.



Condiții de reacție: i) MeCN sau MeNO₂/NaI cat., reflux
ii) NaOH/aq sau MeONa/MeOH, T.C.

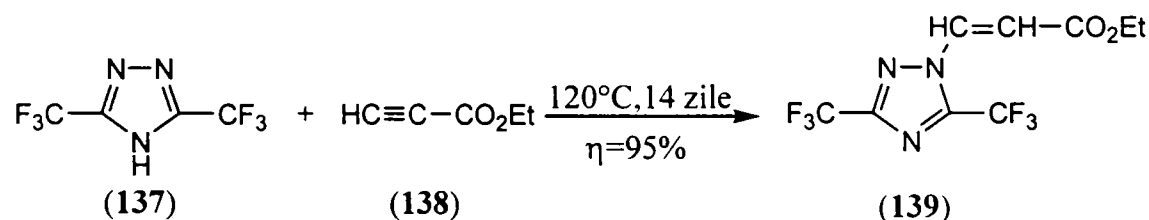
N-Alchilarea 1,2,4-triazolului prin adăugarea la dubla legătură C=C a dialchil alchilidenmalonatului (135) (Schema 48) are loc în prezența trietilaminei în solvent anhidru (metanol, acetonă, acetonitril) la temperatura camerei sau ușoară încălzire (50°-60°) cu obținerea produsilor (136) [108].

Schema 48.



Reacția 4H-3,5-bis(trifluorometil)-1,2,4-triazolului (137) [obținut din 2,5-bis (trifluorometil) oxadiazol și amoniac] cu propinoat de etil (138) a fost realizată pentru a se determina dacă acest triazol este suficient de nucleofil pentru o adăugare de tip Michael și dacă atacul la substrat are loc la atomul N₁- sau la N₄-. Un amestec de (137) și etil propinoat încălzit în vid în tub închis la 120°C timp de 14 zile dă aductul Michael, 3-[1H-3,5-bis(trifluorometil)-1,2,4-triazol-1-il]acrilat de etil (139) (η=95%), ca un amestec din cei doi diastereoizomeri (E) și (Z) (raport molar de 46:49), care au fost separați prin „flash” cromatografie uscată pe coloană (engleză: DCFC). Reacția are loc în exclusivitate la atomul de azot N₁- din nucleul triazolic probabil datorită grupelor CF₃, din pozițiile 3 și 5, care datorită efectului puternic atrăgător de electroni fac ca nucleofilicitatea azotului N₄- să scadă și pe de altă parte produc și o împiedicare sterică la acest atom (Schema 49)[87].

Schema 49.



III. N-Alchilarea utilizând cataliza prin transfer interfazic

Metodele curente de N-alchilare a heterociclurilor aromatice presupun utilizarea unor baze foarte reactive (Na, K, NaNH₂, alcoolați de sodiu sau K), a unor solvenți anhidrii (acetonă, acetonitril, dimetilformamidă, dioxan, amoniac lichid etc.) și în unele cazuri chiar a unei atmosfere inerte. Cu toate precauțiile luate au loc curent reacții secundare (cuaternizări [109], C-alchilări [17]), iar de multe ori selectivitatea proceselor este redusă [110].

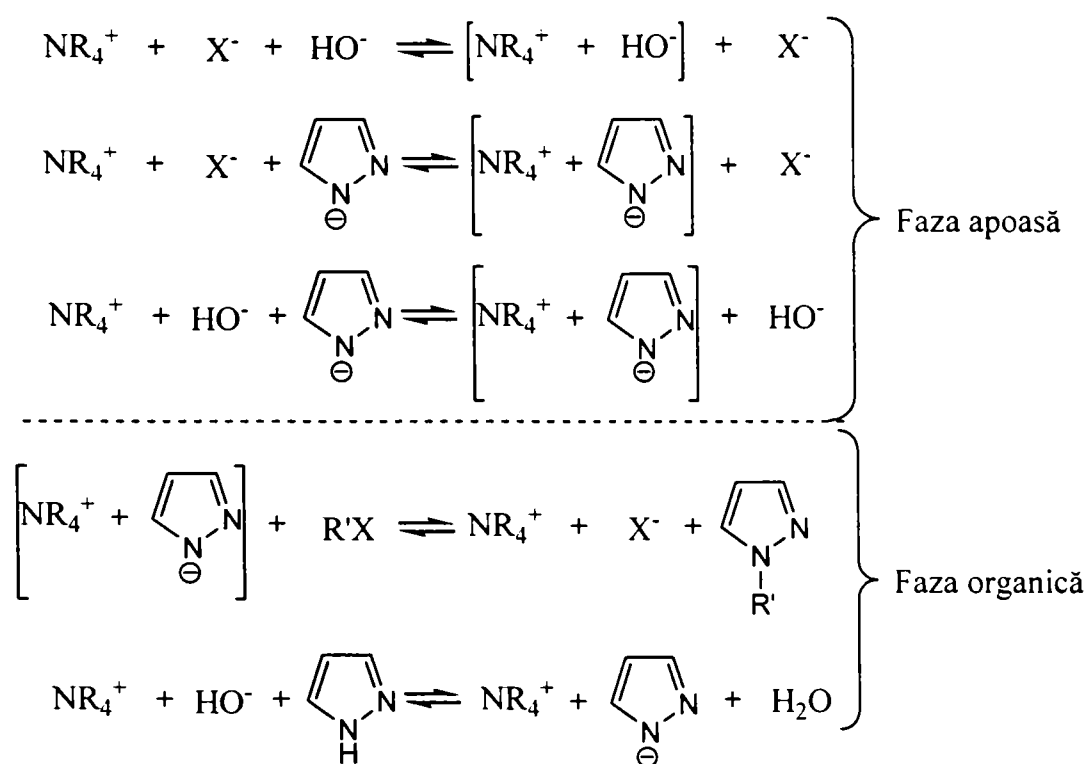
Catalizatorii de transfer interfazic (halogenurile de tetraalchil amoniu, eteri coroană, polietilen glicol [73]) simplifică mult tehnică de lucru: se poate renunța la atmosfera inertă și se utilizează baze obișnuite (hidoxizi și carbonați alcalini) sub formă solidă sau soluții apoase concentrate. Se evită astfel reacțiile de C-alchilare [17] și în mare parte cele de cuaternizare [109].

Cataliza prin transfer de fază aplicată la N-alchilarea compușilor heterociclici aromatici permite obținerea derivaților N-alchilați corespunzători cu randamente bune. Funcție de fazele prezente în mediul de cataliza prin transfer de fază poate fi împărțită în lichid-lichid și solid-lichid.

Schematic principiul catalizei prin transfer de fază lichid-lichid constă dintr-un sistem bifazic conținând o soluție apoasă a unui hidroxid de amoniu cuaternar (obținut "in situ" prin reacția unei sări cuaternare de amoniu cu o soluție de hidroxid alcalin concentrat) și o soluție organică a agentului alchilant (halogenură de alchil de exemplu) și a substratului (heterociclul aromatic supus alchilării) care este pus în reacție prin agitare și încălzire. La sfârșitul timpului de reacție amestecul de reacție este răcit și lăsat în repaus. Faza organică conținând produsul N-alchilat este apoi separată și tratată în mod corespunzător [109].

Este foarte probabil ca mecanismul general al reacției să fie următorul în cazul alchilării pirazolului prin cataliză de transfer interfazic (CTI) lichid-lichid (Schema 50) [109].

Schema 50.



S-a realizat astfel alchilarea pirazolului utilizând halogenuri de alchil în prezența catalizatorului de bromură de tetrabutilamoniu cu randamente bune (Tabelul 21) [109].

Tabelul 21. N-Alchilarea pirazolului prin CTI [109].

Nr. Crt.	Substrat	Halogenură	Timp de reacție (h)	η (%)
1	Pirazol	1-Bromobutan	2,45	71
2	Pirazol	Clorură de benzil	2,45	76
3	Pirazol	Bromociclopentan	3	25
4	Pirazol	Bromură de t-butil	3	0
5	Pirazol	Bromură de dodecil	2,45	4
6	Pirazol	Iodură de metil	1	86 [17]

Din Tabelul 21 se observă că în cazul utilizării halogenurilor de alchil cu un lanț hidrocarbonat lung randamentele sunt foarte scăzute iar în cazul halogenurii terțiare reacția nu a avut loc.

În ciuda unor avantaje evidente ale procesului de cataliză prin transfer de fază lichid-lichid descrise mai sus câteva dezavantaje micșorează aplicabilitatea generală a acestui procedeu. De exemplu când se utilizează ioduri de alchil ca agenți de alchilare pentru obținerea unui produs N-alchilat cu un randament satisfăcător este necesară utilizarea catalizatorului de transfer de fază în cantități stoichiometrice; în plus sunt și un număr de solvenți în care în mod obișnuit sărurile cuaternare de amoniu sunt insolubile și nu pot fi folosiți (de exemplu dietileterul) deoarece este de așteptat ca reacția să nu poată avea loc [17]. Și în final un alt dezavantaj este faptul că grupele funcționale atașate de heterocicli, sensibile la hidroliză în prezența soluțiilor apoase de hidroxizi, este de așteptat să nu reziste procedurii de alchilare prin CTI în prezența sărurilor cuaternare de amoniu [17].

De aceea s-a încercat dezvoltarea unei metode generale de N-alchilare a heterociclorilor ce posedă un hidrogen acid. O astfel de metodă poate beneficia de avantajele CTI lichid-lichid și ar putea fi înlăturate dezavantajele expuse mai sus prin utilizarea CTI solid-lichid (eteri coroană ca și catalizator de transfer de fază și a terț-butoxidului de potasiu ca și bază). Rezultatele alchilării prin CTI solid-lichid indică că pot fi utilizați o varietate mare de agenți de alchilare folosind ca și catalizator eterul 18-coroană-6. Pot fi utilizați ca solvenți în acest procedeu: pentan, benzen, dietileter, etc.. S-a ales ca solvent în acest caz dietileterul deoarece are un punct de fierbere scăzut și poate fi ușor îndepărtat și deoarece poate fi disponibil ușor în formă anhidră. Alchilarea în acest mod a pirazolului a condus la obținerea N-metilpirazolului cu un randament de 86% (Tabelul 21, exemplul 6) [17].

N-Alchilarea prin CTI solid-lichid poate fi realizată la 1,2,4-triazol utilizând baze obișnuite ca: hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu sau carbonat de potasiu (Tabelul 22).

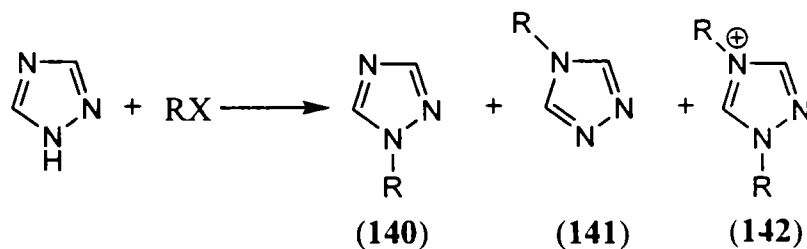
Tabelul 22. N-Alchilarea heterociclorilor aromatice prin CTI solid-lichid în prezența hidroxizilor alcalini sau a carbonatului de potasiu.

Heterociclu	Agent de alchilare R-X (X=Cl, Br, J)	Catalizator de transfer de fază	Bază	Solvent	η %	Lit.
1,2,4-Triazol	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	polietilenglicol	K_2CO_3	-	88	[74]
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{PhCH}_2\text{Et}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$	NaOH Sau KOH	Dioxan sau benzen	36- 92	[75]
	$-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $-\text{CH}_2\text{COOEt}$ $-\text{CH}_2\text{COCMe}_3$	eter 18-coroană-6; $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$; $\text{PhCH}_2\text{Me}_3\text{N}^+\text{J}^-$; polietilenglicol	K_2CO_3	acetat de etil	-	[73]

În cazul utilizării KOH ca și bază s-a observat că apa formată în timpul reacției nu concurează reacția de alchilare [111]. S-a presupus astfel că apa rămâne adsorbită pe complexul potasiu-eter coroață și va fi eliberată când reacția este terminată. De fapt când reacția are loc într-un aparat Dean-Stark apa a putut fi îndepărtată azeotropic numai după 1-2h de la adăugarea bromurii de benzil [111].

Rezultatele obținute la N-alchilarea 1,2,4-triazolului prin CTI solid-lichid în absența solventului arată că numai puterea bazei utilizate în special datorită efectului cationului și natura lanțului alchilic influențează raportul izomeric N_1 -/ N_4 -. N_4 -Alchilarea este favorizată de halogenurile mai reactive, în timp ce LiOH și $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ca baze favorizează atât N_4 - alchilarea cât și cuaternizarea. Aceste rezultate pot fi explicate considerând că reacția are loc simultan cu baza liberă și prin intermediul anionului (Schema 51, Tabelul 23) [70].

Schema 51.



Tabelul 23. N-Alchilarea 1,2,4-triazolului prin CTI în absența solventului.

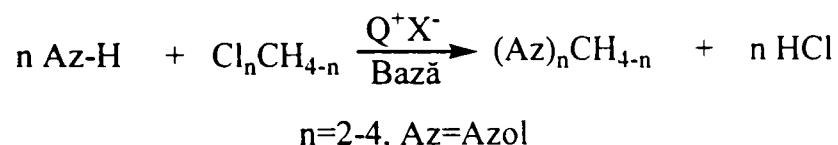
Nr. crt.	RX	Bază	T(°C)	(140)/(141)/(142)
1	BuBr	KOH	TC ^a	91/9/0
2	BuBr	KOH	80	92/8/0
3	BuBr	K ₂ CO ₃	TC	83/17/0
4	BuBr	K ₂ CO ₃	80	85/15/0
5 ^b	BuBr	KOBu ^t	TC	82/18/0
6	BuBr	LiOH ^c	80	74/14/12
7 ^d	BuBr	KF/Al ₂ O ₃ (1:2)	TC	70/0/26
8	BuBr	KF/Al ₂ O ₃ (1:6)	TC	93/7/0
9	BuCl	KOH	TC	91/10/0
10	C ₆ H ₅ Cl	KOH	TC	84/16/0
11	C ₆ H ₅ Cl	KOH	80	87/13/0
12	C ₆ H ₅ Cl	K ₂ CO ₃	80	84/16/0

Raport molar: 1,2,4-triazol:bază:RX=1:2,3:1,1; catalizator TBAB 2%; timp de reacție 24h.

^a Temperatura camerei; ^b Raport molar 1:1,2:1,1; ^c H₂O 10%; ^d Raport molar 1:1,7:1

Sinteza de poliazolilmetani a fost realizată în condițiile catalizei prin transfer interfazic (CTI) conform Schemei de reacție 52.

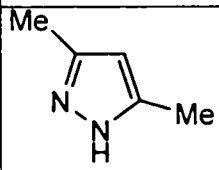
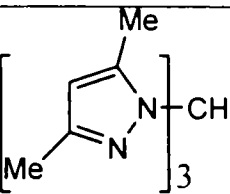
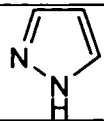
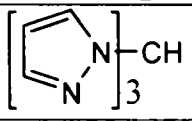
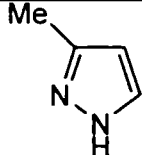
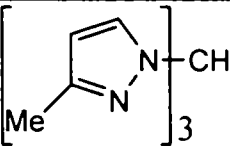
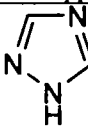
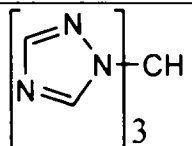
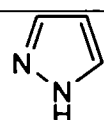
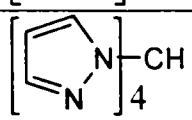
Schema 52.



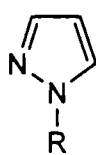
Sinteza de N,N'-diazolilmetani se poate face prin CTI lichid-lichid (L-L) (NaOH 50%) sau solid-lichid (S-L) (KOH-K₂CO₃) prin reacția azolului corespunzător cu CH₂Cl₂ în prezența bisulfatului de tetrabutilamoniu (TBAB). Aceste condiții nu sunt adecvate însă și pentru sinteza de N,N',N''-triazolilmetani întrucât generează diclorocarbenă a cărei reacție cu azolul decurge cu mărirea nucleului azolic și devine reacția principală. Pentru a evita însă generarea de carbenă și implicit această reacție secundară s-a utilizat numai K₂CO₃ în loc de un amestec KOH-K₂CO₃. Chiar și în aceste condiții se generează urme de de diclorocarbenă (1,5%), dar reacția de substituție nucleofilă, a anionului azolat cu CHCl₃ decurge cu randamente ridicate (Tabelul 24). Reacționând în schimb sarea de sodiu a azolului cu CHCl₃, în aceleași condiții de CTI S-L, dar fără bază, s-au obținut rezultate slabe. De asemenea s-a observat că N,N'-diazolilmetanii nu se pot obține numai cu K₂CO₃ ca bază [112].

Procedul a fost aplicat și pentru sinteză tetrapirazolilmetanului (45%) utilizând K₂CO₃/KOH ca bază și reacționând pirazolul cu CCl₄ (Tabelul 24).

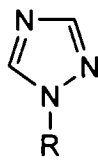
Tabelul 24. Poliazolilmetani randamente de obținere [112].

Nr. Crt.	Substrat	Produs	Randament (%)	
			Brut ^a	Izolare
1			71,5	30
2			b	24
3			72	62
4			62	42
5			45	20

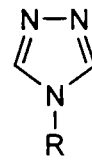
N-alkilarea pirazolului și a 1,2,4-triazolului în condiții de cataliză prin transfer interfazic solid-lichid (CTI S-L) a fost realizată cu clorură de benzil, difenilmetil și tritol. Alchilarea se realizează utilizând cantități echimoleculare de reactanți (azol/agent de alchilare= 1:1), bromură sau sulfat de tetrabutilamoniu drept catalizator, K_2CO_3/KOH sau Na ca baze și xilen ca solvent. În cazul 1,2,4-triazolului N-alkilarea, așa cum era de așteptat, a condus la obținerea a doi izomeri, care sunt produșii alchilați la N₁- (144) și la N₂- (145) într-un raport în care predomină primul (Tabelul 25) [87].



(143)



(144)



(145)

- a: R= $-CH_2C_6H_5$
 b: R= $-CH(C_6H_5)_2$
 c: R= $-C(C_6H_5)_3$

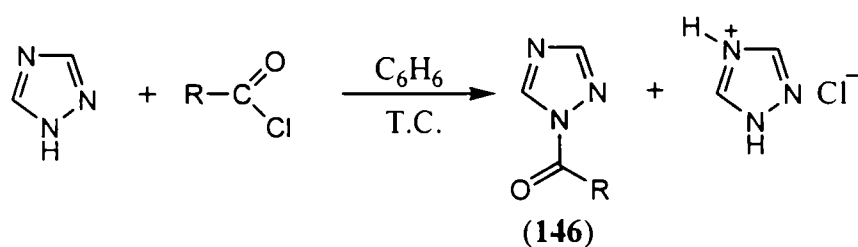
Tabelul 25. Producții de N-alkilare și regioselectivitatea alchilării pirazolului și 1,2,4-triazolului [87].

Nr. Crt.	Substrat	Agent de alchilare	η (%)	Raport zomeric (144)/(145)
1	Pirazol	$\text{ClCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	80	
2	Pirazol	$\text{ClCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	70	
3	Pirazol	$\text{ClC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	55	
4	1,2,4-Triazol	$\text{ClCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	88	17:3
5	1,2,4-Triazol	$\text{ClCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	34	7:3
6	1,2,4-Triazol	$\text{ClC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	57	0

4. N-acilarea 1,2,4-triazolului.

Derivații 1-acilați ai 1,2,4-triazolului au fost obținuți prin reacționarea unui echivalent de clorura de acil cu doi echivalenți de triazol în benzen la temperatura camerei (T.C).. Ei s-au dovedit a fi instabili la păstrare așa că au fost preparați doar înainte de fi supuși etapei de piroliză (Schema 53) [113].

Schema 53.

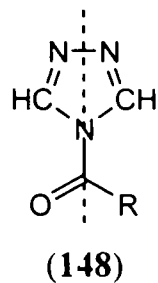
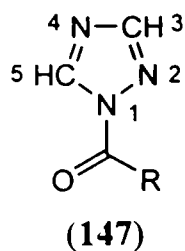


R= Ph, Me, acrilolil, crotonil, metacrilolil, ciclopropilcarbonil, metiloaxalil

În cazul compușilor acilați (146) studiul ionizării prin impact electronic în spectrometrul de masă a condus la observarea a două căi de fragmentare pentru toți compușii acilați ai 1,2,4-triazolului: una fiind α -scindarea care conduce la apariția ionului aciliu R-CO^+ iar alta fiind decarbonilarea ionului molecular $[\text{M-CO}]^+$. Ultima cale de fragmentare se pare a fi generală pentru toate azolidele indiferent de natura substituentului N-acil [114].

Usurința cu care are loc hidroliza acil derivaților triazolului chiar în prezența umezelii atmosferice la s-triazol și la acidul corespunzător (în cazul carbonildi-s-triazolului la dioxid de carbon) poate fi atribuit caracterului aromatic al nucleului triazolic și exclude posibilitatea utilizării metodelor chimice uzuale pentru determinarea poziției de substituție a grupării acil la atomii N_1 - sau N_4 -. Astfel reducerea cu hidrură de litiu și aluminiu a N-acetiltriazolului conduce la s-triazol și la acetaldehidă. Așa cum alchilarea are loc predominant la atomul N_1 - al nucleului triazolic este de așteptat ca și acilarea să se producă în aceeași poziție [115].

Verificarea poziției de acilarea s-a făcut pe baza deplasărilor chimice σ din spectrele H^1 -RMN ale acil derivaților și a unor substanțe model corespunzătoare. s-Triazolul 1-substituit (147) nu are nici un plan de simetrie pe când cel 4-substituit (148) are unul. De aici se poate trage concluzia că este de așteptat ca gruparea carbonil din acil să conducă la dezecranarea preferențială a protonului legat de C_5 în cazul structurii (147), ceea ce va conduce la valori σ mai mari pentru acest proton , pe când în cazul structurii (148) efectul de dezecranare să se manifeste în mod egal pentru ambii protoni legați de C_3 și C_5 ceea ce va conduce la valori σ egale [115].

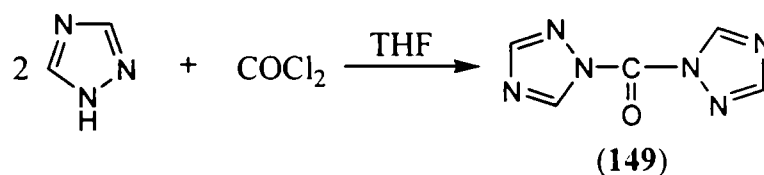


Tabelul 26. Valorile deplasărilor chimice σ pentru derivații s-triazolului.

Nr. Crt.	Derivații s-triazolului	Deplasarea chimică σ în spectrele H^1 -RMN	
		C_3	C_5
1	s-Triazol	8,18	8,18
2	4-Amino-s-triazol	8,27	8,27
3	N-acetil-s-triazol	8,03	8,95
4	N,N'-Carbonildi-s-triazol	8,18	9,37
5	1,3-Difenil-s-triazol		1,65
6	1,5-Difenil-s-triazol	2,08	

Din valorile prezentate în tabelul de mai sus se poate afirma că N-acil-s-triazolii prezentați sunt 1-acetil-s-triazol [(147), R=Me] și respectiv 1,1'-carbonildi-s-triazol [(148), R= 1-s-triazolil].

Sinteza 1,1'-carbonildi-s-triazol (149) poate fi realizată prin reacționarea triazolului cu fosgen în THF într-un raport molar de 4:1 [116].



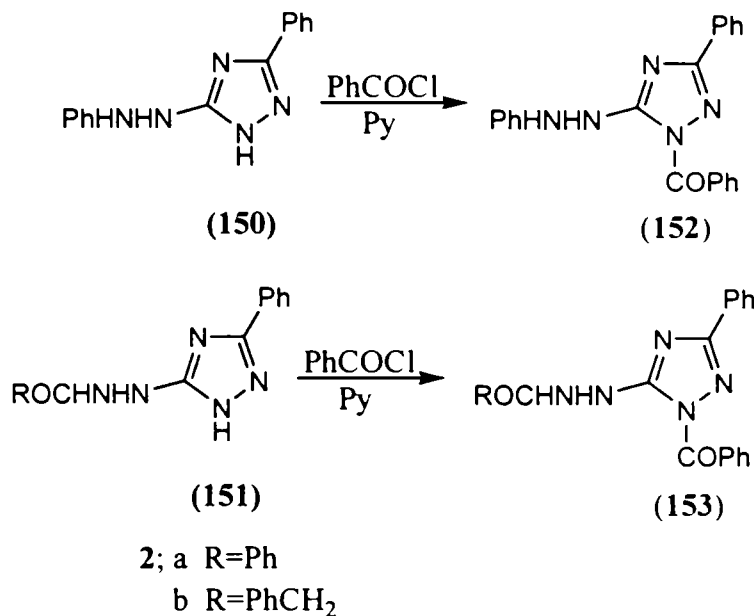
Acilarea 3,5-dimetil-1,2,4-triazolului cu anhidridă acetică sau tratarea sării sale de potasiu cu clorură de acetil conduce la același acetiltriazol. Grupa acetil din acetildimetiltriazol este hidrolizată cu ușurința chiar de apa din atmosferă, iar acetil-1,2,4-triazolul ca atare este chiar mai sensibil la umezeala atmosferică. Acetilarea 3,5-difeniltriazolului prin diferite metode conduce la același acetildifeniltriazol, care este mai rezistent la hidroliza datorată umezelii atmosferice decât acetil derivații anteriori dar grupa acetil este scindată la tratarea cu acid picric (Tabelul 27) [84].

Tabelul 27. Acilarea triazolui și a triazolilor disubstituiți.

Nr. Crt.	Triazol	Agent de alchilare	Produs obținut	η (%)
1	3,5-Dimetiltriazol	Anhidridă acetică	1-Acetil-3,5-dimetiltriazol	84
2	3,5-Dimetiltriazol	CH_3COCl /sarea de K	1-Acetil-3,5-dimetiltriazol	60
3	3,5-Difeniltriazol	Anhidridă acetică	1-Acetil-3,5-difeniltriazol	93
4	3,5-Difeniltriazol	CH_3COCl /sarea de Na	1-Acetil-3,5-difeniltriazol	45
5	Triazol	Anhidridă acetică	1-Acetil-1,2,4-triazol	79
6	Triazol	CH_3COCl /sarea de Na	1-Acetil-1,2,4-triazol	19

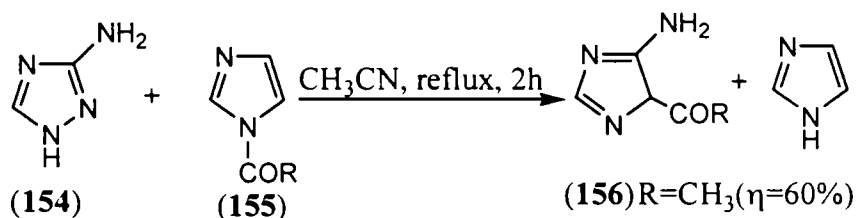
N-Acilarea nucleului 1,2,4-triazolic substituit din 3-fenil-5-fenilhidrazino-1,2,4-triazol (**150**) și 3-fenil-5-fenilacilhidrazino-1,2,4-triazol (**151**), a fost realizată prin tratarea cu clorură de benzoil la 5°C, într-un raport stoichiometric, utilizând drept catalizator și solvent în același timp piridina. S-au obținut produșii (**152**) și (**153**) cu randamente de 86% și respectiv de 85% (Schema 54) [117].

Schema 54.



Acilarea 3-amino-1,2,4-triazolului (amitrol, **154**) cu clorură de acil sau cu anhidridă acetică conduce la amestecuri de compuși mono- și diacetilați. Acilarea amitrolului cu N-acetilimidazol (**155**) conduce la 2-acetil-3-amino-1,2,4-triazol (**156**) fără formarea altor izomeri chiar și cu un exces mare de de agent de acilare. Procedeu este identic și pentru acilarea cu analogi superiori ai acetilului (hexanoil, nonanoil, decanoil, dodecanoil) cu excepția că în aceste cazuri s-au folosit cantități stoichiometrice de reactivi pentru a preîntâmpina formarea de cantități mai mari de acizi grași, greu de îndepărtat (Schema 55) [118].

Schema 55.



Bibliografie

1. Benjes, P.A.; Grimmett, M.R. *N-Alkylation of nitrogen azoles. Advances in detailed reaction mechanisms*, JAI Press-Inc. **1994**, vol. 3, 199.
2. Begtrup, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97(8-9), 573.
3. Avram, Margareta *Antidăunători*, Ed. Academiei R.S.România, București **1974**.
4. *** *Pesticide dictionary*, Farm Chemicals Hand Book, **1991**.
5. Baker, D. R.; Fenyes, J. G.; Moberg, W. K.; Cross, B. *ACS Symposium series 355, American Chemical Society*, Washington DC, **1987**, 302.
6. Dăescu, C. *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, **1994**, p. 67-68, 132-133, 219-232, 281-285.
7. Regel, E.; Buchel, K. H.; Schmidt, R. R.; Eue, L. GB 1269619, **1972** (C.A. **1972**, 77, 5477).
8. Godefroi, E. F.; Heeres, J.; van Cutsem, J.; Janssen, P. A. J. *J. Med. Chem.* **1969**, 12, 784 (C.A. **1969**, 71, 112862e).
9. Mixich, G.; Thiele, K. *Arzneim. Forsch.* **1979**, 29, 1510 (C.A. **1980**, 92, 94298c).
10. Hodges, J. C. *Synthesis* **1987**, 20.
11. Klutchko, S.; Hodges, J. C.; Blankley, C. J.; Colbry, N. L. *J. Het. Chem.* **1991**, 28, 97.
12. Hayashi, M.; Hisanga, Y.; Yamauchi, K. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 791
13. Yamauchi, K.; Kinoshita, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2506.
14. Searcey, M.; Pye, P. L.; Lee, J. B. *Chem. Ind.* **1989**, 569.
15. Prhac, M.; Kobe, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1925.
16. Lissel, M.; Schmidt, S.; Neumann, B. *Synthesis* **1986**, 382.
17. Guida, W. C.; Mathre, D. J. *J. Org. Chem* **1980**, 45, 3172.
18. Cuadro, A. M.; Matia, M. P.; Garcia, J. L.; Vaquero, J. J.; Alvarez- Builla, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 535.
19. Kikugawa, Y. *Synthesis* **1981**, 124.
20. Chapman, D. R.; Reed, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3033.
21. Searcey, M.; Pye, P. L.; Lee, J. B. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1309.
22. Begtrup, M.; Larsen, P. *Acta. Chem. Scand.* 1990, 44, 1050.
23. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3, p.1-33, Vol. 4, p.128-141., Pergamon, **1996**.
24. Bacaloglu, R.; Csunderlik, C. *Curs de chimie organică*, Lito Institutul Politehnic "Traian Vuia": Timișoara, 1980, vol. IV, p. 780.
25. Catalan, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Laynez, J.; Menendez, M. ș.a. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4105.
26. Grimison, A.; Ridd, J. H.; Smith, B. V. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1352.
27. Behr, L. C.; Fusco, R.; Jarboe, C. H. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1967**, 22, 1.
28. Grimmet, M. R.; Lim, K. H. R.; Weavers, R. T. *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2203.
29. Kost, A. N.; Grandberg, I. I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, 6, 347.
30. Bulychev, Y. N.; Preobrazhenskaya, M. N.; Chernyshev, A. I.; Esipov, S. E. *Khim. Geterosikl. Soedin.*, **1988**, 7, 914.
31. Elguero, J.; Gonzalez, E.; Jaquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 5009.
32. Elguero, J.; Gonzalez, E.; Jaquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 207.
33. Catalan, J.; Elguero, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1869.
34. Taft, R. W.; Anvia, F.; Taagepera, M.; Catalan, J.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3237.

35. Karelson, M. M.; Katritzky, A. R.; Szafran, M.; Zerner, M. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 195.
36. Begtrup, M.; Poulson, K. V. *Acta Chem. Scand.* 1971, **25**, 2087.
37. Acheson, R. M.; Elmore, N. F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1978**, 23, 265.
38. Yamuchi, M.; Masui, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 1480.
39. Reimlinger, H.; Mousselois, C.H. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 1805.
40. Hoffmann, S.; Mühle, E. *Z. Chem.* **1968**, 8, 458.
41. Bhujanga Rao, A. K. S.; Gundu Rao, C.; Singh, B. B. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3702.
42. Whitten, J.P.; Matthews, D. P.; McCarthy, J. R.; Barbuch, R. J. *J. Het. Chem.* **1988**, 25, 1845.
43. Hunter, G. A.; McNab, H.; Monahan, L.C.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3245.
44. Uda, M.; Hisazumi, Y.; Sato, K.; Kubota, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 3103.
45. Kubota, S.; Uda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 955.
46. Astleford, B. A.; Goe, G. L.; KeaY, J. G.; Scriven, E. F. V. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 731.
47. Bentley, T. W.; Jones, V. H.; Wareham, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4013.
48. Mitra, R. B.; Muljiani, Z.; Padhye, A. M.; Desphande, S. R. *Ind. J. Chem.* **1986**, 25B, 92(*C.A.* **1987**, 106, 84494g).
49. Barascut, J. L.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1849.
50. Eicher, T.; Hauptmann, S. *Chemie der Heterocyclen*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1994**.
51. Murakami, H.; Yamamoto, S.; Iwasawa, Y.; Suzuki, F.; Hashiba, I. (Nissan Chemical Industries Ltd) EP 0454307, **1991**.
52. Huttel, R.; Schon, M. E. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1959**, 625, 55.
53. von Auwers, K.; Hollmann, H. *Chemische Berichte*, **1926**, 59, 1282.
54. Roe, A. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2195.
55. von Auwers, K.; Breyhan, T. *J. Prakt. Chem.* **1935**, 143, 259.
56. Tarrago, G.; Ramdani, A.; Elguero, J.; Espada, M. *J. Het. Chem.* **1980**, 17, 137.
57. Catalan, J.; Elguero, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1869.
58. Deady, L. W.; McLoughlin, R. G.; Grimmet, M. R. *Aust. J. Chem.* **1975**, 28, 1861.
59. Elguero, J.; Fruchier, A.; Jaquier, R. R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2064.
60. Beck, J. R.; Aikins, J.; Lynch, M. P.; Rizzo, J. R.; Tao, E. V. P. *J. Het. Chem.* **1989**, 26, 3.
61. Witiak, D. T.; Lu, M. C. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4451.
62. Witiak, D. T.; Sinha, B. K. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 501.
63. Gompper, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, 2, 245.
64. Arndt, F. *Abhandl. Braunschweig. Wiss. Ges.* **1956**, 8, 1 (*C. A.* **1959**, 53, 35a).
65. Chapman, D. D. (Eastman Kodak Company) EP 0492444, **1991**.
66. Iovu, M.; Zalaru, Cristina; Dumitraşcu, F.; Drăghici, C.; Cristea, E. *Il Farmaco*, **2000**, 55, 362.
67. Hill, M. S.; Mahon, M. F.; McGinley, J. M. G.; Molloy, K. C. *Polyhedron* **2001**, 20, 1995-2002.
68. Balasubramanyan, S.; Shepard, M. C.; Crowley, J. P. (Imperial Chemical Industries Ltd.) *Patent Germania* DT 2638470, **1976**.
69. Terpigorev, A. N. ş.a. *Zh. Org. Khim.* **1982**, 18(2), 463.
70. Abenhaim, D.; Diez-Barra, E.; dela Hoz, A.; Loupy, A.; Sanchez- Migallon, A. *Heterocycles* **1994**, 38, 793 (citată în 287).
71. Stożki, A. A.; Lebedev, H. P.; Fomina, V. V. *Zh. Org. Khim.* **1983**, 19(8), 1750.
72. Ostapkovich, A. M.; Kofman, T. P.; Lisitsyna, L.V. *Khim. Khim. Tekhnol.* **1979**, 22(4), 402 (*C.A.* **1979**, 91, 157666y).
73. Hongkui, Z.; Liao, L.; Guo, Q. *Yonji Huaxue* **1986**, 2, 108 (*C.A.* **1986**, 105, 226456b).
74. Hongkui, Z.; Liao, L.; Guo, Q. *Patent China* 85.102.995, **1987** (*C.A.* **1988**, 109, 211055d).

75. Attaryan, G. V.; Pogosyan, O. S. *Zh. Prikl. Khim., Leningrad* **1986**, 59(6), 1296 (C.A. **1987**, 106, 196333).
76. Krämer, W.; Stölzer, C.; Büchel, K. H.; Meiser, W. *Patent Germania* DT 2401715, **1974**.
77. Kezhong, W.; Rufen, C.; Yon, H. *Hebei Shifan Daxue Xuebao, Ziram Kexueban* **1992**, 16(3), 59.
78. Ainsworth, C.; Jones, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 651.
79. Butler, R. N.; McEvoy, T.; Alcaide, E.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2886.
80. Patent Germania (Est) 111074, **1975** (C.A. **1975**, 84, 31078).
81. Bagal, L. I.; Pevzner, M. S.; Sheludyakova, N. I.; Kerusov, V. M. *Khim. Geterosykl. Soedin.* **1970**, 265 (C.A. **1970**, 72, 111384).
82. Middleton, R. W.; Monney, H.; Parrick, J. *Synthesis* **1984**, 740.
83. Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Garceran, R. *Heterocycles* **1985**, 23, 2895.
84. Atkinson, M.R.; Polya, J.B. *J. Chem. Soc.* **1954**, 141.
85. Gilchrist, T. L.; Stretch, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1987**, 2235.
86. Zumbunn, A. *Synthesis*, **1998**, 1357.
87. Abdul-Ghani, M.; Tipping, A. E. *Journal of Fluorine Chemistry* **1990**, 48, 149.
88. Staab, H. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609, 83.
89. Hayat, S.; Rahman, A.; Choudhary, M. I.; Khan, K. M.; Schumann, W.; Bayer, E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9951.
90. Fedorov, A. Y.; Finet, J.-P. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 2747.
91. Lam, P.Y.S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, Jessica; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 2941.
92. Magdolen, P.; Meciarova, Maria; Toma, S. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4781.
93. Bulger, P. G.; Cottrell, I. F.; Cowden, C. J.; Davies, A. J.; Dolling, U.-H. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1297.
94. Katritzki, A. R.; Kuzmierkiewicz, W.; Greenhill, J. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1991**, 110, 373.
95. Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Rodriguez-Curiel, R. I.; Tejada, J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2253.
96. Lantsch, R.; Reubke, K.-J. (Bayer AG) DE 3342693, **1983** (C.A. **1985**, 103, 87889p).
97. Carlsen, P. H. J.; Gautun, O. R. *Acta. Chem. Scand.* **1990**, 44, 485.
98. Duffin, G.F.; Kendall; Waddington, H. R. *Chem. Ind. (London)* **1954**, 1458.
99. Hünig, S.; Oette, K. H. *Liebigs Annalen* **1961**, 641, 94.
100. Curphey, T. J.; Prasad, K. J. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2259.
101. Ono, Y. (Nissan Chemical Industries Ltd) EP 0749963, **1996**.
102. Middleton, R. W.; Monney, H.; Parrick, J. *Synthesis* **1984**, 740.
103. Katritzki, A. R.; Zhang, Gui-Fen; Pernak, J.; Fan, Wei-Qiang *Heterocycles* **1993**, 36, 1253.
104. Smith, K.; Small, A.; Hutchings, M. G. *Synlett* **1991**, 485.
105. Katritzki, A. R.; Rewcastle, G. W.; Fan, Wei-Qiang *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5685.
106. Klenz, O.; Evans, R.; Miethchen, R.; Michalik, M. *Journal of Fluorine Chemistry*, **1997**, 81, 205.
107. Horvath, A. *Synthesis* **1983**, 1183.
108. Mildenberger, H.; Maier, T.; Sachse, B. (Hoescht AG) DE 2836945, **1978**.
109. Dou, H.; Metzger, J.; *Bull. Soc. Chim. France* **1976**, 11-12, 1861.
110. Luca, C.; Tănase, I.; Josceanu, A. M. *Aplicații ale chimiei supramoleculare*, Ed. Tehnică, București, **1996**, p.200-209.
111. Santaniello, E.; Farachi, C.; Ponti, F. *Synthesis* **1979**, 617
112. Julia, S.; del Mazo, J. M.; Avila, L. *Organic Preparations and Procedure Int.* **1984**, 16, 299.

113. Iwasaki, S. *Helvetica Chimica Acta* **1976**, 59, 2739.
114. Maquestiau, A.; Flammang, R.; Ben Abdelouahab, F.-B.; *Heterocycles* **1989**, 29, 103.
115. Potts, K.T.; Crawford, T. H. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2631.
116. Staab, H. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609, 75.
117. Woodruff, M.; Polya, J. B. *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 2447.
118. Look, M.; White, L. R. *J. Agr. Food Chem.* **1972**, 20, 824.

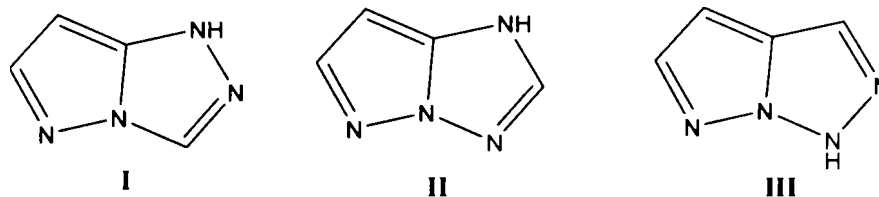
CAPITOLUL II.

METODE DE SINTEZĂ ȘI REACȚII ALE PIRAZOLO[5,1-c][1,2,4]TRIAZOLILOR

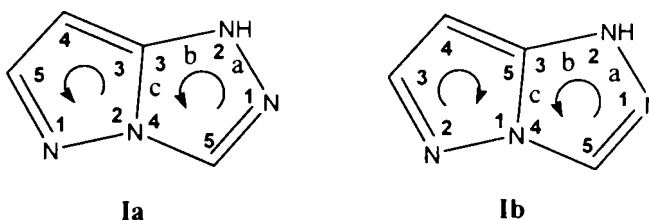
1. Introducere.

Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii fac parte din categoria sistemelor (5.5) biciclice condensate, avînd un atom de azot comun [1].

Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii (I) sunt izomeri cu pirazolo[1,5-b][1,2,4] triazolii(II) și cu pirazolo[1,5-c][1,2,3] triazolii(III).



Pentru pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (Ib) literatura dinaintea de 1980 folosește denumirea de pirazolo[3,2-c][1,2,4]triazoli (Ia).



Ordinea în care sunt indicatele cifrele componentului condensat (pirazolului) corespunde direcției în care sunt indicate literele care precizează laturile componentului de bază (triazolului) [2]. Numerotarea atomilor componentului condensat se face astfel încât heteroatomii să aibe cele mai mici numere, doar sensul de numerotare fiind diferit în cele două denumiri.

Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii au fost sintetizați pentru prima dată în jurul anilor 1965 la firma Eastman Kodak[3], [4], [5], fiind folosiți ca formatori de culoare magenta sau sensibilizatori cromatici la fabricarea materialelor fotosensibile color pe bază de halogenuri de argint.

Literatura referitoare la pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli este mai ales literatura de brevete, numărul articolelor din revistele de specialitate fiind relativ mic.

Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii sunt utilizați ca formatori de culoare în materiale fotosensibile color pe bază de halogenuri de argint [6], [7], [8], [9], [10], [11] în compoziția cernelurilor și a tonerelor color[12], [13], [14], ca și componentă în vopselele pentru fibre proteice [15], [16], [17] ca substanțe cu acțiune antibacteriană și antifungică, cu toxicitate redusă [18].

2. Metode de sinteză ale pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.

Metodele de sinteză descrise în literatură pentru sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor, se pot clasifica în următoarele categorii:

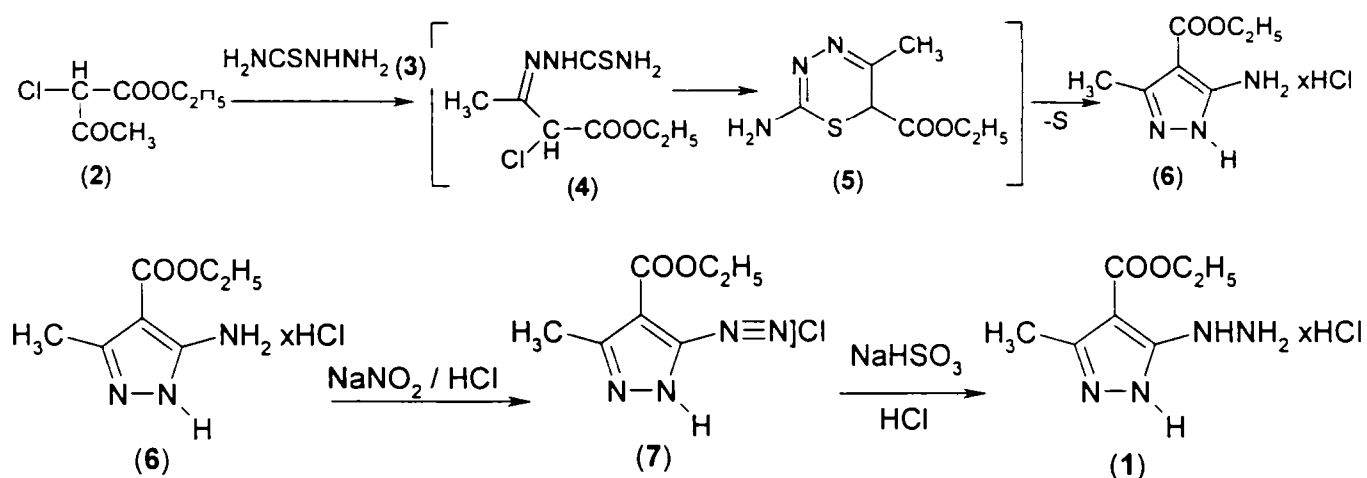
- A. Metode care utilizează derivați ai pirazolului.
- B. Metode care utilizează derivați ai 4-amino-1,2,4-triazolului.
- C. Alte metode.

A. Metodele care utilizează derivați ai pirazolului, pornesc de la: 5-hidrazino-pirazoli, săruri de pirazolil-5-diazoniu și 5-amino-pirazoli.

A.1. Utilizarea 5-hidrazino-pirazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.

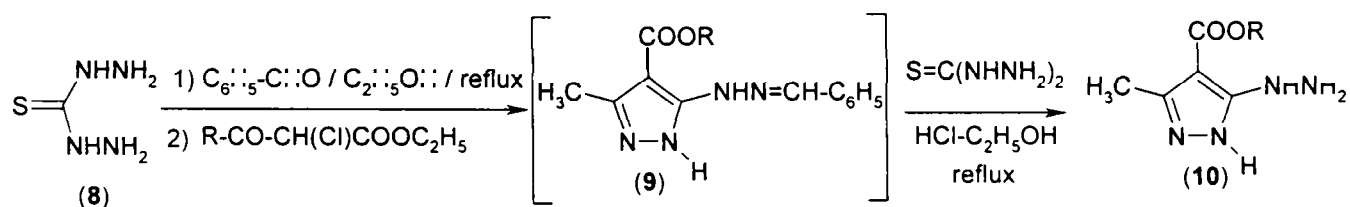
1H-3-Metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolul (1) se obține prin următoarea succesiune de reacții [19]: tiosemicarbazona α -cloroacetilacetatului de etil (4), formată prin tratarea tiosemicarbazidei (3), la 0°C, cu α -cloro-acetilacetat de etil (2), la încălzire la reflux, în soluție alcoolică, ciclizează la 2-amino-5-metil-6-etoxicarbonil-1,3,4-tiadiazina (5), care trece, prin eliminare de sulf în 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-amino-pirazol (6). Acesta, prin diazotare și reducerea sării de diazoniu prin metoda Fischer (sulfite-bisulfite), conduce la 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazol (1), cu un randament de ~50% (față de tiosemicarbazidă) (Schema 1).

Schema 1.



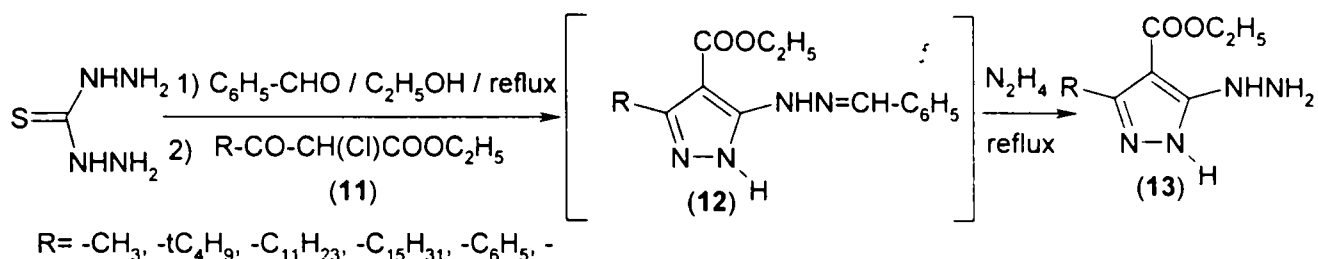
1H-3-Metil-4-alcoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolii (10) se obțin prin condensarea succesivă a tiocarbonhidrazidei (8) cu benzaldehidă și α -cloro-acetilacetat de alchil (R= Me, Et, Pr, Bu, Ph) în mediu alcoolic la reflux, urmată de tratarea hidrazonei obținute (9) cu tiocarbonhidrazidă în mediu HCl-alcoolic la reflux [20] (Schema 2).

Schema 2.



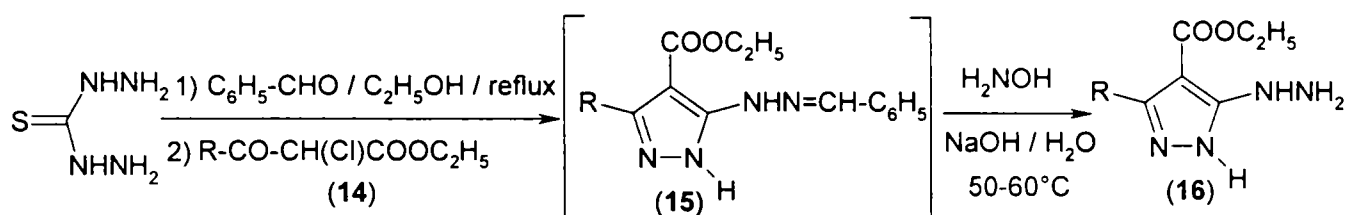
1H-3-alkil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolii (13) se obțin prin condensarea succesivă a tiocarbonhidrazidei cu benzaldehida și α -cloro- β -ceto-esteri (11), urmata de hidrazinoliza 1H-3-alkil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazino-pirazolilor (12) [21] (Schema 3).

Schema 3.



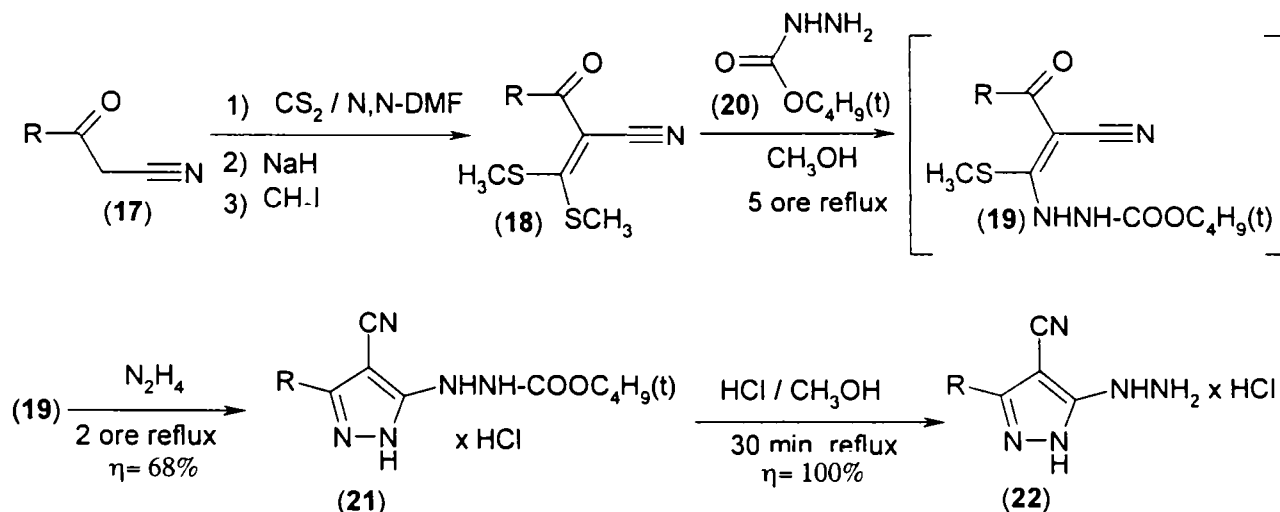
În mod similar se obțin 1H-3-alkil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolii (16), în care R = H, alkil, alchenil, cicloalchil, aril, heterociclicil, prin tratarea hidrazonelor (15) cu o soluție apoasă-alcoolică de H₂NOH și NaOH la 50-60°C [22] (Schema 4).

Schema 4.



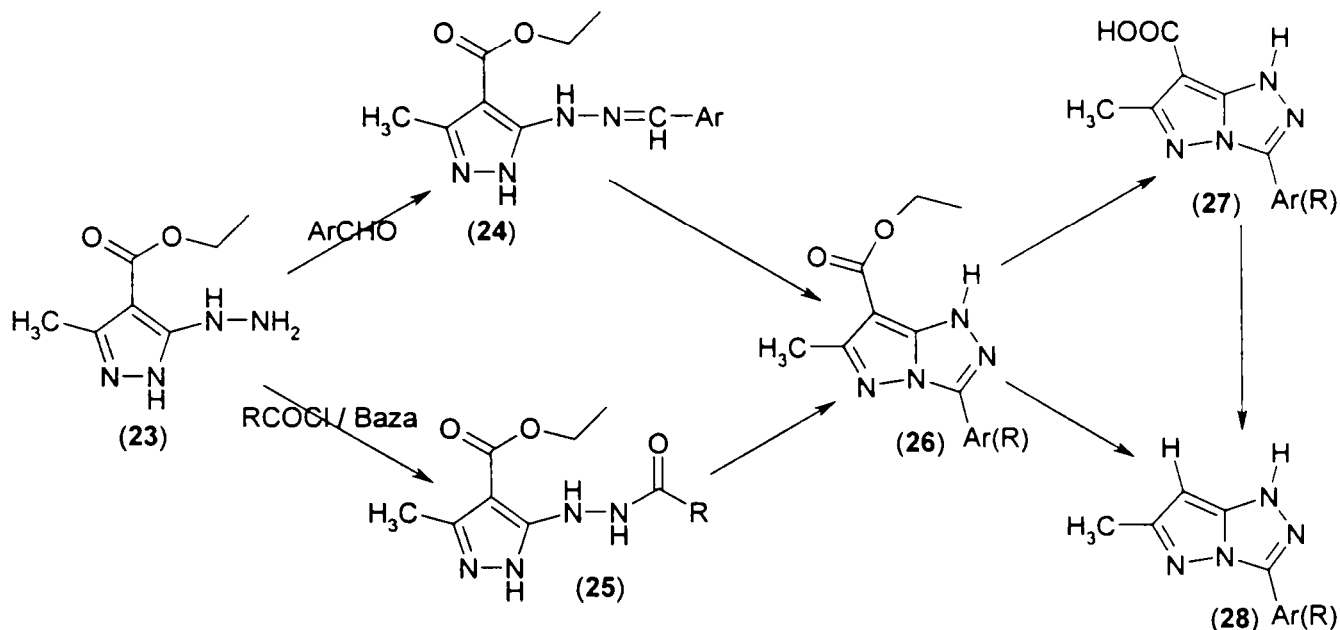
La tratarea nitrililor acizilor β -cetonici (17) cu CS₂ în N,N-dimetilformamidă și hidrură de sodiu, urmată de metilare cu iodură (sulfat) de metil, se formează 2-acil-3,3-bis(metilmercapto)acrilonitrilul (18). La reacția succesivă a acestuia cu carbazat de t-butil (20) în alcool metilic (5 ore la temperatura camerei) și hidrat de hidrazină (2 ore la reflux) se formează cu un randament de 68% 1H-3-alkil-4-ciano-5-t-butoxicarbonil-hidrazino-pirazol (21). Prin hidroliză cu HCl în alcool metilic (30 minute la reflux) se formează cu randament de 100% clorhidratul de 1H-3-alkil-4-ciano-5-hidrazino-pirazol (22) [23] (Schema 5).

Schema 5.



1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolul (23) este folosit la obținerea 1H-3-alchil (aril)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor (26), în două variante de sinteză prezentate în Schema 6 [24].

Schema 6.

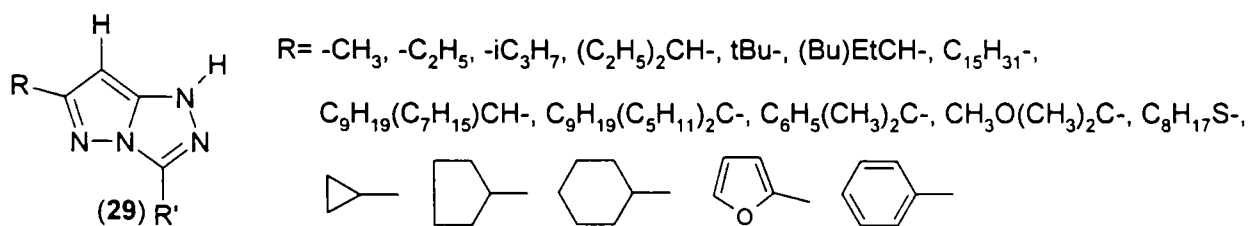


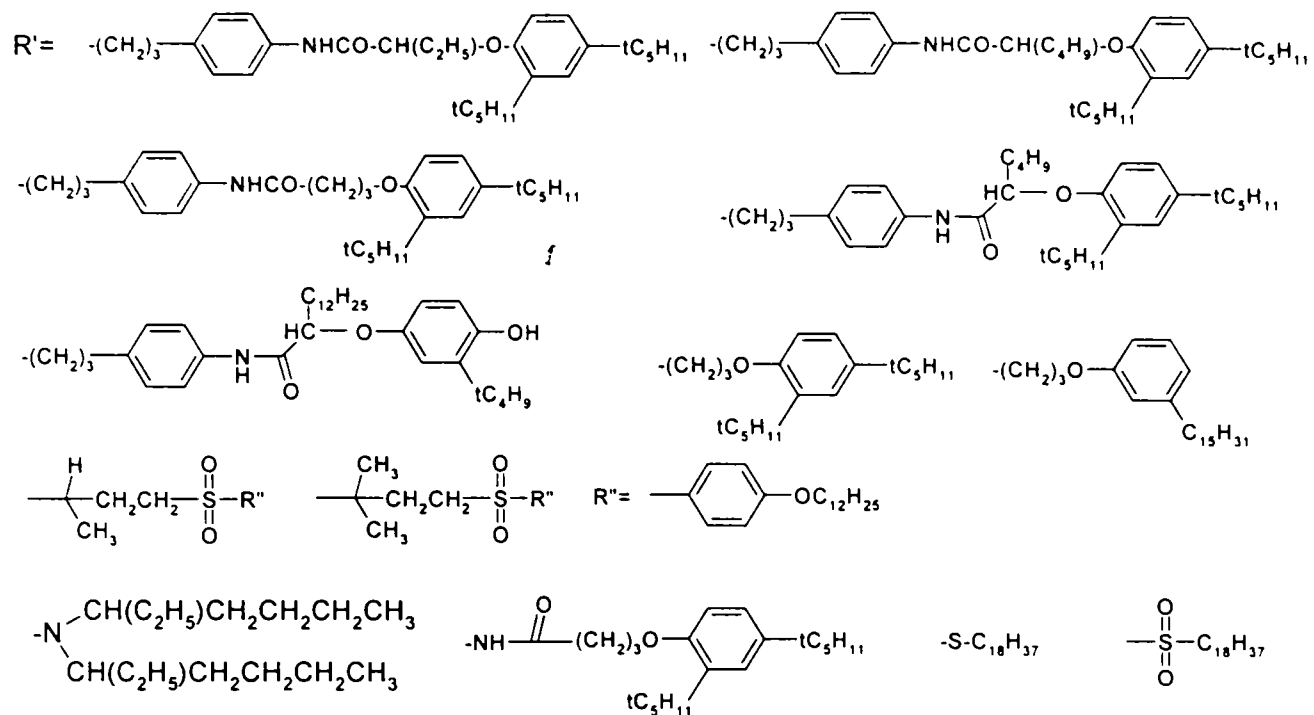
A.1.1. Pentru a obține pirazolo-triazolul (26) cu substituenți R = alchil, 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolul (23) se acilează cu cloruri de acil în prezența piridinei, iar 1H-3-metil-4-etoxi-carbonil-5-acilhidrazino-pirazolul (25) format, se ciclizează cu POCl₃ în mediu de benzen sau toluen, la reflux, la 1H-3-alchil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (26). Acesta, se poate transforma în 1H-3-alchil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (28), prin hidroliză la 1H-3-alchil-6-metil-7-carboxi-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (27), urmată de decarboxilare, sau direct, prin hidroliză-decarboxilare într-o singură etapă. Această ultimă variantă este indicată în literatură pentru compuși în care gruparea 6-metil este înlocuită cu grupări alchil superior (C₁₁ și C₁₅) [21] (Schema 6).

Această metodă de sinteză de mai sus este menționată în brevete de invenție pentru obținerea unor pirazolo-triazoli 3,6,7-trisubstituiți cu o mare varietate de substituenți.

a) În patentul japonez [25] sunt prezentați compuși de forma (29) (Schema 7):

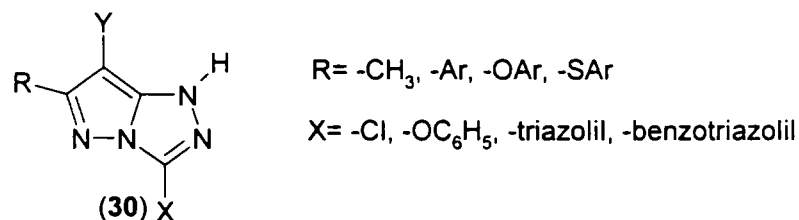
Schema 7.





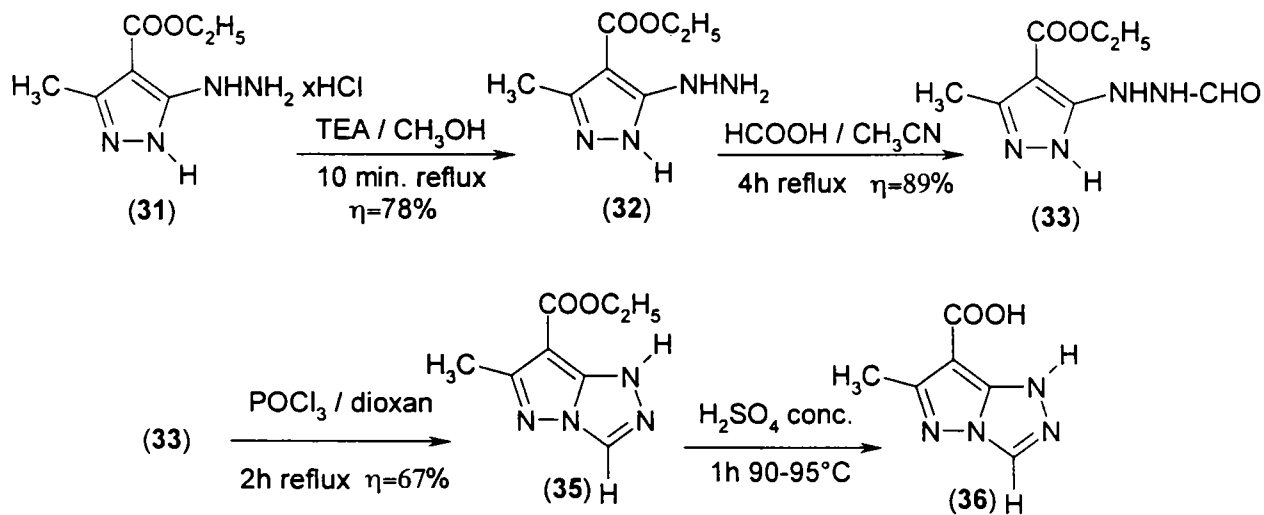
b) În patentul Kodak [26] se revendică compușii de forma (30) obținuți prin succesiunea de reacții de mai jos (Schema 8), (Schema 9).

Schema 8.



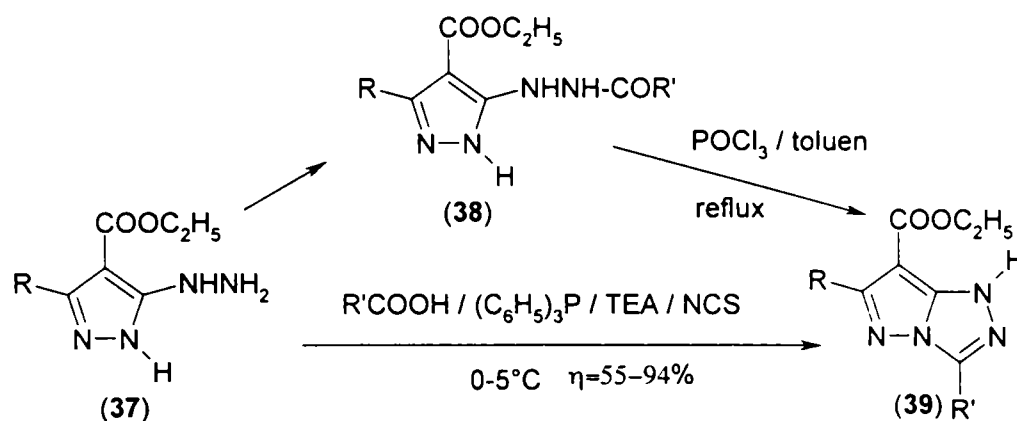
Y = $-COOCH_3, -COOCH_2CH_2Ar, -COOC_2H_5, -CH_2C_6H_5, -CONHAr, -CH_2NHCOR, -CH_2NHCOAr$

Schema 9.



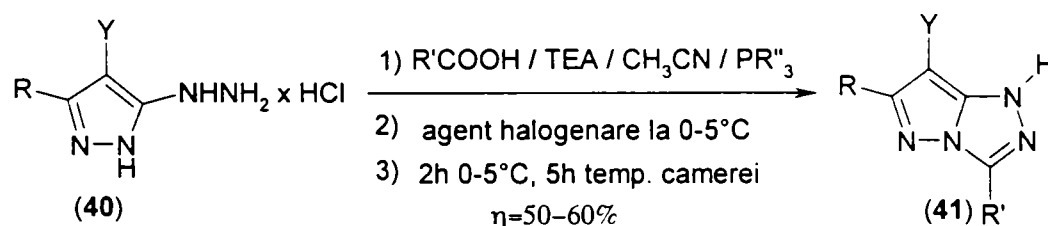
c) În patentul american Fuji [27] se prezintă obținerea pirazolo-triazolilor-3,6,7-trisubstituiți (39) prin ciclizarea hidrazidelor (38) cu oxiclорură de fosfor în toluen la reflux, sau prin reacția directă a hidrazino-pirazolului cu acizi carboxilici în prezența trifenilfosfinei, a trietilaminei și a N-cloro-succinimidei la 0-5°C (Schema 10).

Schema 10.



d) Această metodă de ciclizare directă a 5-hidrazino-pirazolilor (40) cu acizi carboxilici este generalizată prin folosirea ca agenți de halogenare a Cl₂, Br₂, CCl₄, CBr₄, N-clorosuccinimidei, N-bromo-succinimidei, N-cloro-imidazolidin-2,5-dionei și a diverși compuși cu fosfor trivalent [28] (Schema 11).

Schema 11.



R = -CH₃, -C₂H₅, -tC₄H₉, -C₆H₅, -OC₂H₅, -OC₄H₉, -OCH(CH₃)₂

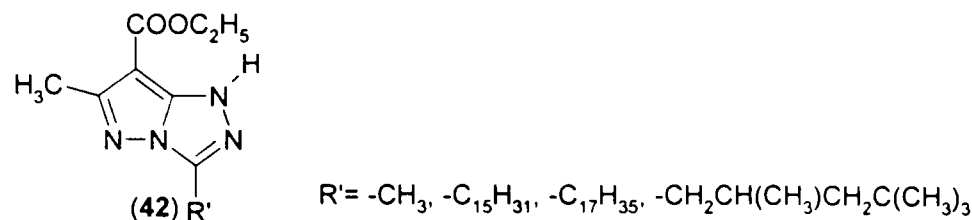
R' = -CH₃, -C₇H₁₅, -(CH₂)₃Ar, -(CH₂)₃Het, -(CH₂)₃OAr, -(CH₂)₃SO₂Ar

Y = -COOC₂H₅, -Cl, -Br, -SAr, -OAr, -imidazolil, -SR,

PR''₃ = (C₆H₅)₃P, (Me₂N)₃P, Me₃P, Et₃P, (MeO)₃P, (EtO)₃P, (C₆H₅O)₃P

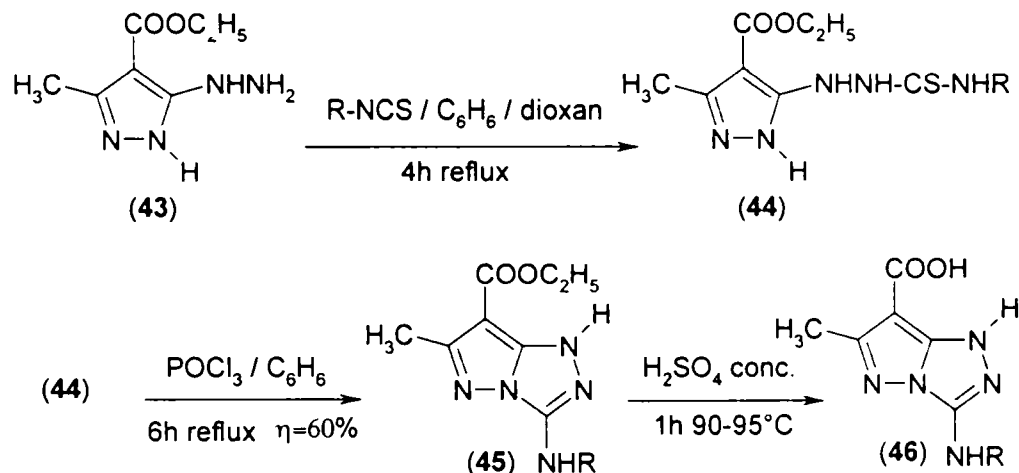
e) În patentul englezesc Kodak [29] se revendică obținerea pirazolo-triazolilor-3,6,7-trisubstituiți (42) prin ciclizarea hidrazidelor de tipul (38) cu oxiclорură de fosfor în benzen la reflux (Schema 12).

Schema 12.



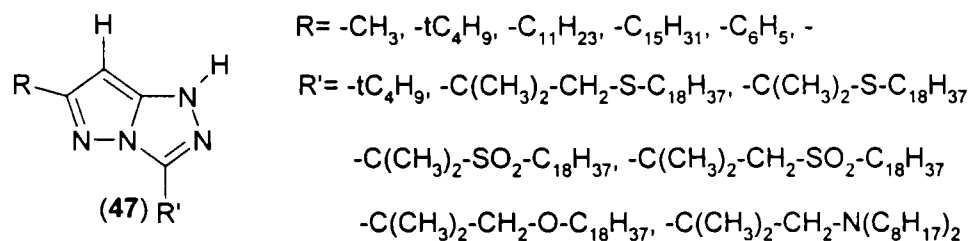
f) O variantă interesantă a acestei metode este ciclizarea cu POCl₃ în benzen la reflux a tiosemicarbazidelor 1,4-disubstituite (44) obținute prin adiția hidrazino-pirazolului (43) la alchil(aril)izotiocianați prin care se obțin pirazolo[3,2-c]s-triazoli (45) având substituenți alchil(aril)amino în poziția 3 (R=n-butil, fenil) [29] (Schema 13).

Schema 13.



g) Prin acilarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino pirazolului (43) cu cloruri de acil în cloroform, în prezența de trietilamină, urmată de ciclizarea hidrazidelor formate cu POCl₃ în toluen la reflux se obțin pirazolo-triazolii-3,6-disubstituiți (47) [21] (Schema 14):

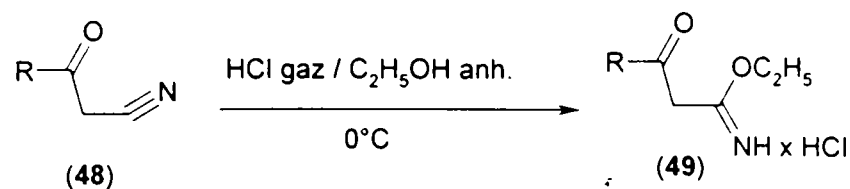
Schema 14.



h) O metodă de sinteză cu totul deosebită, utilizează ca materii prime β-ceto-nitrili pentru a obține 1H-3-alkil(aril)-4-etoxicarbonil-5-hidrazino pirazoli [30].

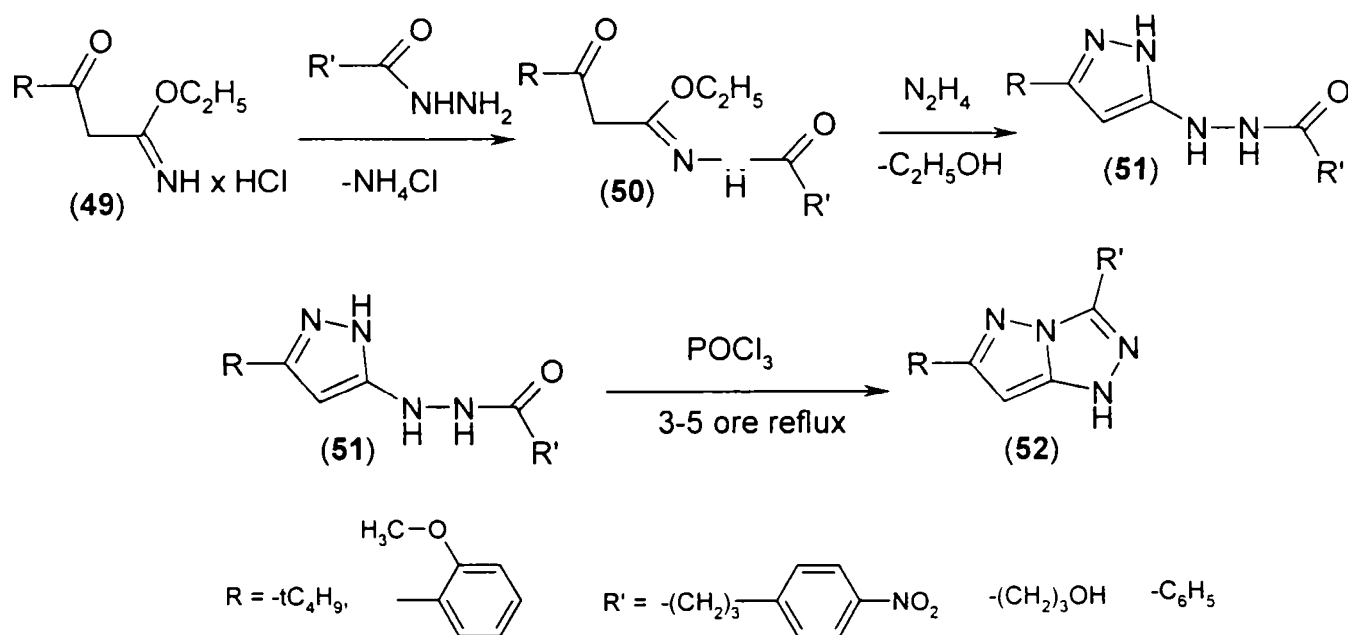
Prin tratarea β-ceto-nitrililor (48) cu acid clorhidric gazos în alcool etilic anhidru, la -0°C se formează clorhidrații de imino-eteri (49) (Schema 15).

Schema 15.



La tratarea acestora (49) cu hidrazide ale acizilor carboxilici (alifatici sau aromatici) în alcool etilic la temperatura camerei (~16 ore) se formează acil-hidrazono-eterii-β-ceto-nitrililor (50), care, fără a fi separați sunt tratați cu hidrat de hidrazină. Acil-hidrazino-pirazolii (51) formați sunt extrași din mediul de reacție și fără a fi purificați, sunt ciclizați prin încălzire cu acid sulfuric concentrat, cu pentoxid de fosfor, sau cu oxiclorigură de fosfor la reflux (3-5ore). Randamentul global față de clorhidratul imino-eterului este ~ 60% (Schema 16).

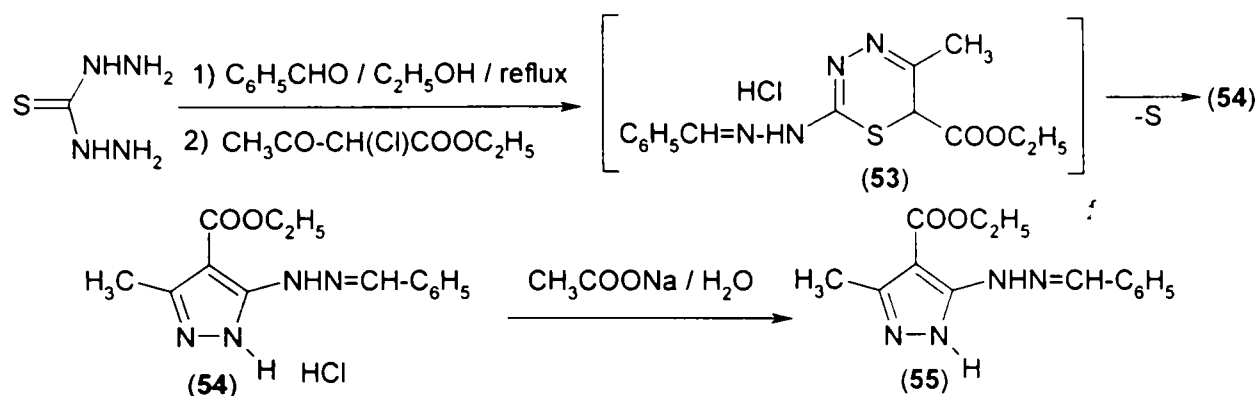
Schema 16.



A.1.2. Pentru obținerea pirazolo-triazolilor de tipul (26) cu substituenți aril(Ar), hidrazino-pirazolul (23) reacționează cu benzaldehide substituie, formând 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazino-pirazolii (24), care prin acțiunea bromului în mediu de acid acetic, în prezența acetatului de sodiu anhidru, sau prin acțiunea tetraacetatului de plumb în mediu de acid acetic se ciclizează la 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli [31]. Aceștia, sunt transformați în 1H-3-aril-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli (28) prin hidroliză la 1H-3-aril-6-metil-7-carboxi-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli (27) urmată de decarboxilare, sau direct, prin hidroliză cu decarboxilare (Schema 6).

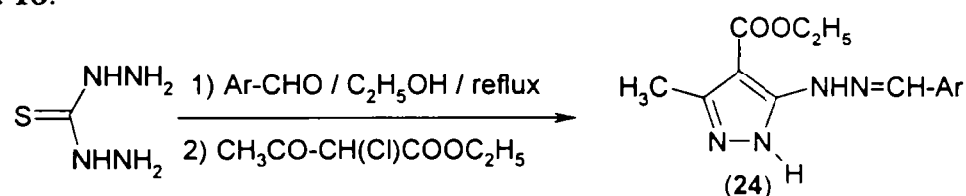
Clorhidratul 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzilidenhidrazino-pirazolului (54) se poate obține și prin condensarea succesivă a tiocarbonhidrazidei cu benzaldehida și α-cloro-acetilacetat de etil în mediu etanolic la reflux, cu randament de 60%. Baza liberă (55) se pune în libertate cantitativ, cu acetat de sodiu în soluție apoasă [60] (Schema 17).

Schema 17.



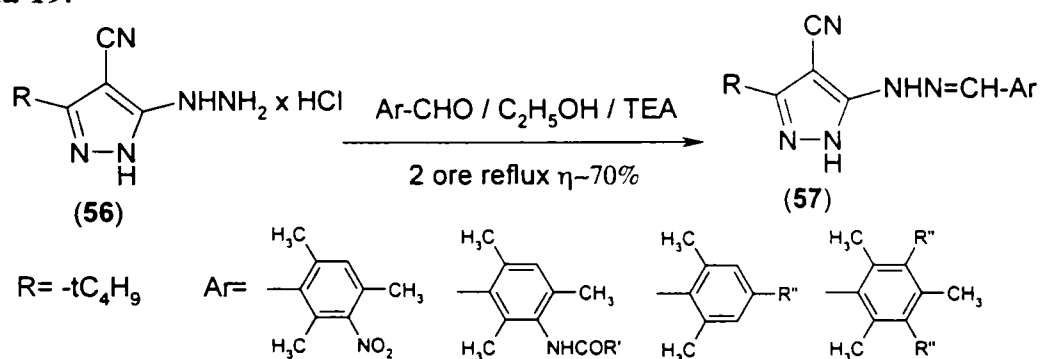
Această metodă a fost aplicată la obținerea unor 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazino-pirazoli (**24**) prin condensarea succesivă a tiocarbonhidrazidei cu benzaldehide substituie și α -cloro-acetilacetat de etil în mediu etanolic la reflux [32] (Schema 18).

Schema 18.



Condensarea clorhidratului 1H-3-alkil-4-ciano-5-hidrazino-pirazolului (**56**) cu benzaldehide substituie se realizează în alcool etilic la reflux, în prezența trietilaminei, și conduce la 1H-3-alkil-4-ciano-5-ariliden-hidrazino-pirazoli (**57**) cu randament de ~70% [23] (Schema 19).

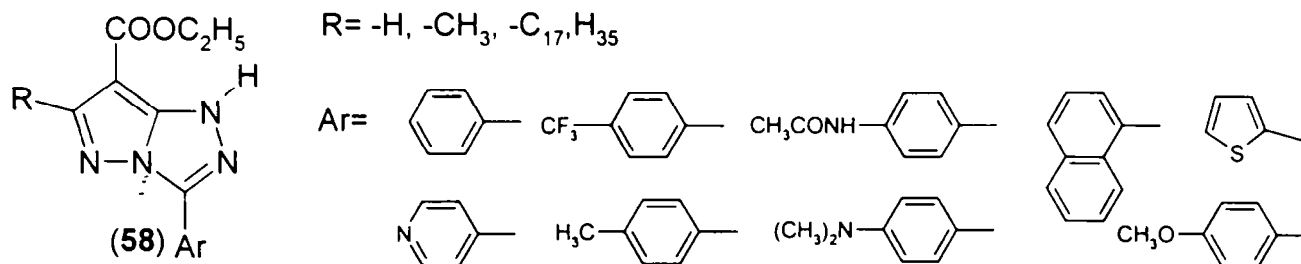
Schema 19.



Literatura de patente revendică obținerea a numeroși compuși prin ciclizarea hidrazonelor de tipul (**24**) divers substituie în poziția 3 a ciclului pirazolic. Astfel se obțin:

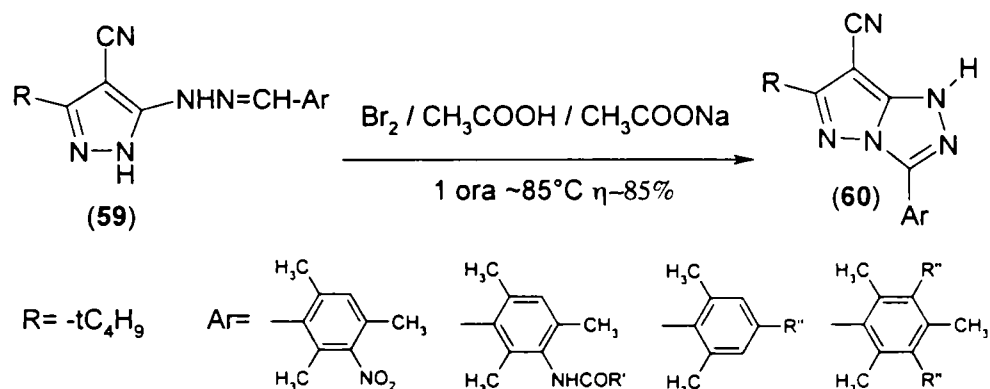
a) 1H-3-aril-6-alkil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolii (**58**) [29] (Schema 20)

Schema 20.



b) La tratarea 1H-3-alkil-4-ciano-5-ariliden-hidrazino-pirazolilor (59) cu soluție de brom în acid acetic în prezența acetatului de sodiu la temperatura camerei (urmată de menținere o oră la ~80°C) se formează cu randamente de ~ 85% 1H-3-aryl-6-t-butil-7-ciano-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (60) [23] (Schema 21).

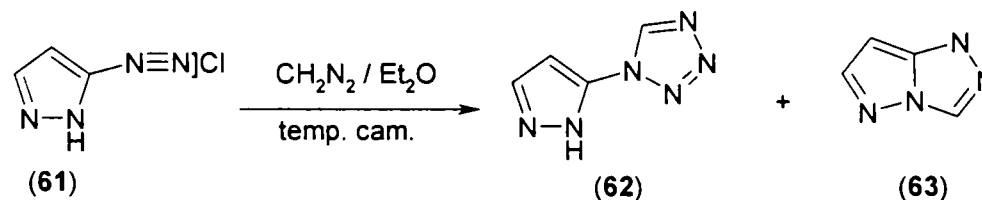
Schema 21.



A2. Utilizarea sărurilor de 5-pirazolil-diazoniu în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.

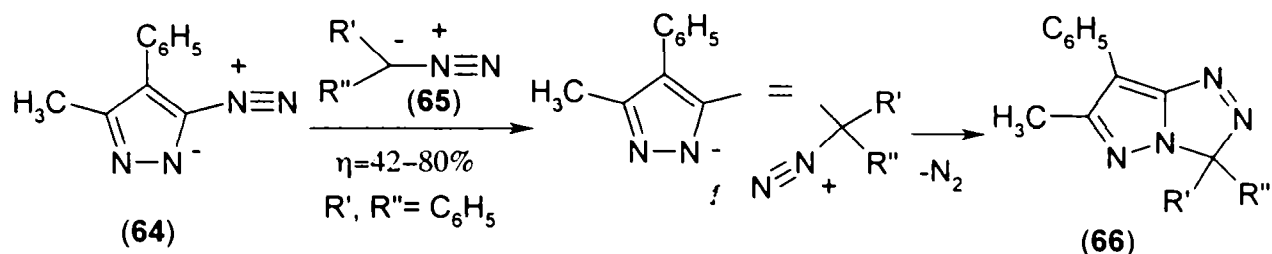
A.2.1. La tratarea clorurii de 3(5)-pirazolil-diazoniu (61) cu diazometan în soluție eterică la temperatura camerei, se formează 3(5)-tetrazolil-1-pirazol (62) și cu un randament de 1% pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (63) [33] (Schema 22).

Schema 22.



A.2.2. Prin reacția 3-metil-4-fenil-5-diazo-pirazolilor (64) cu diazoalcani (65), în diclorometan, la temperatura camerei timp de 2-24 ore, se formează, cu randamente de 40-87% 3H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (66) [34] (Schema 23).

Schema 23.



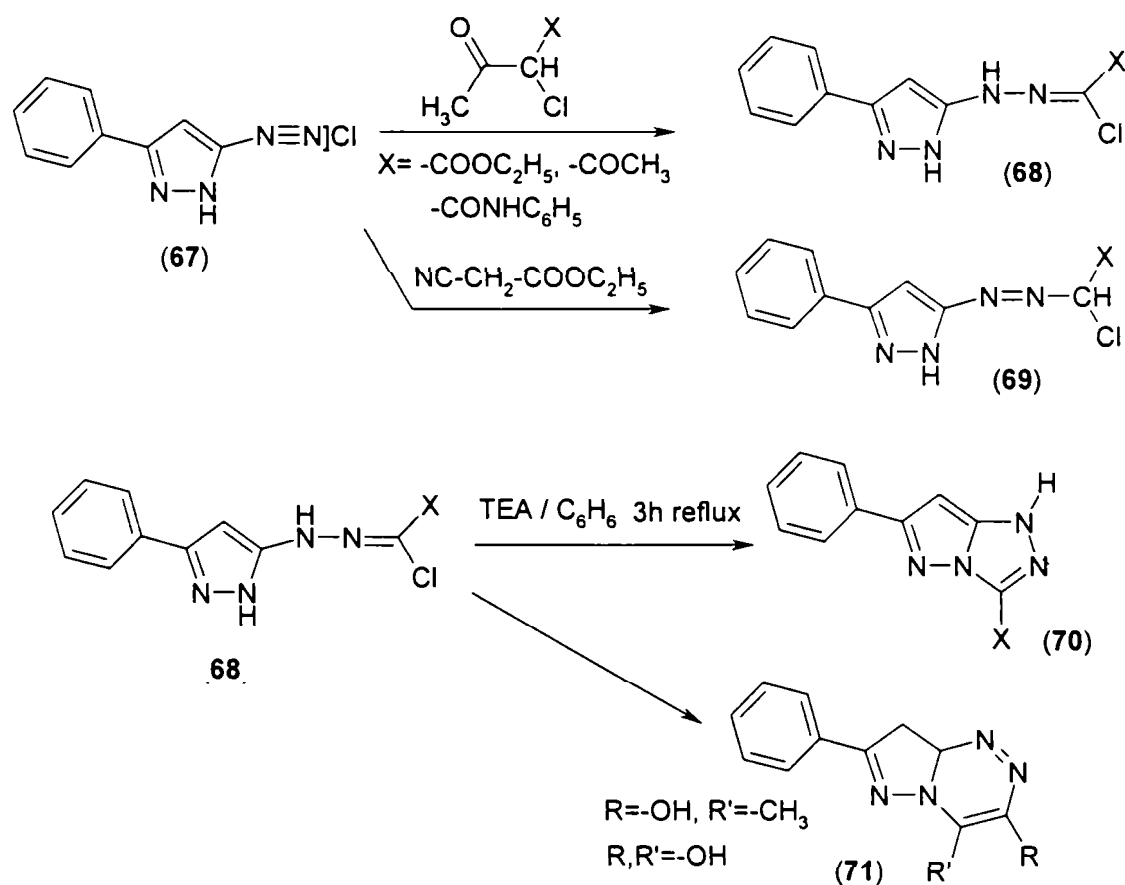
A.2.2. La cuplarea clorurii de 1H-3-fenil-5-pirazolil-diazoniu (67) cu compuși carbonilici α -clorurați, în mediu apos, în prezența acetatului de sodiu, se formează compuși cu structură hidrazonică (68) și (69), atribuită prin spectroscopie IR [35] (Schema 24).

La refluxarea hidrazonelor (68) cu trietilamină în mediu de benzen timp de 3 ore, se formează pirazolo-triazolii (70) cu randamente de 80-85%. Posibilitatea ciclizării în poziția 4 a ciclului pirazolic a fost eliminată prin prezența semnalului caracteristic pentru protonul $-\text{CH}$ -pirazolic în spectrul ^1H -RMN (nu se dau date).

La refluxarea hidrazonelor (68) în mediu apos cu metilamină, hidrazină sau cianură de potasiu se formează pirazolo[1,5-c]-as-triazine (71).

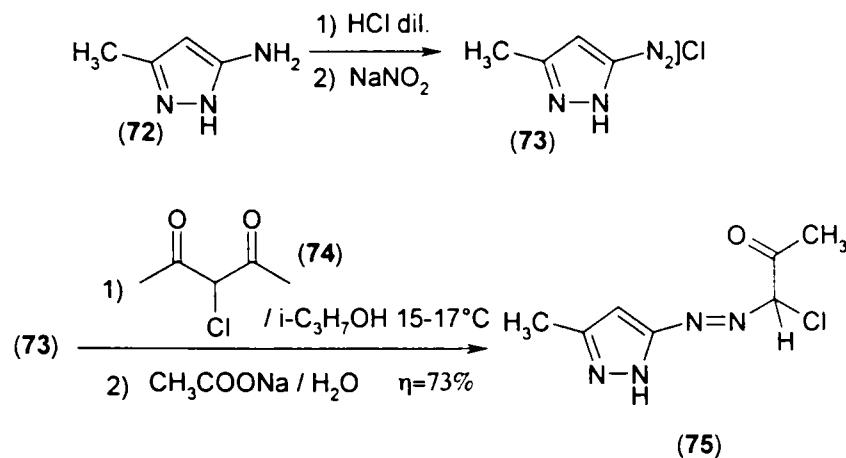
Similar, ciclizarea hidrazonelor (68) cu H_2SO_4 conc. conduce la pirazolo[1,5-c]-as-triazine (71).

Schema 24.



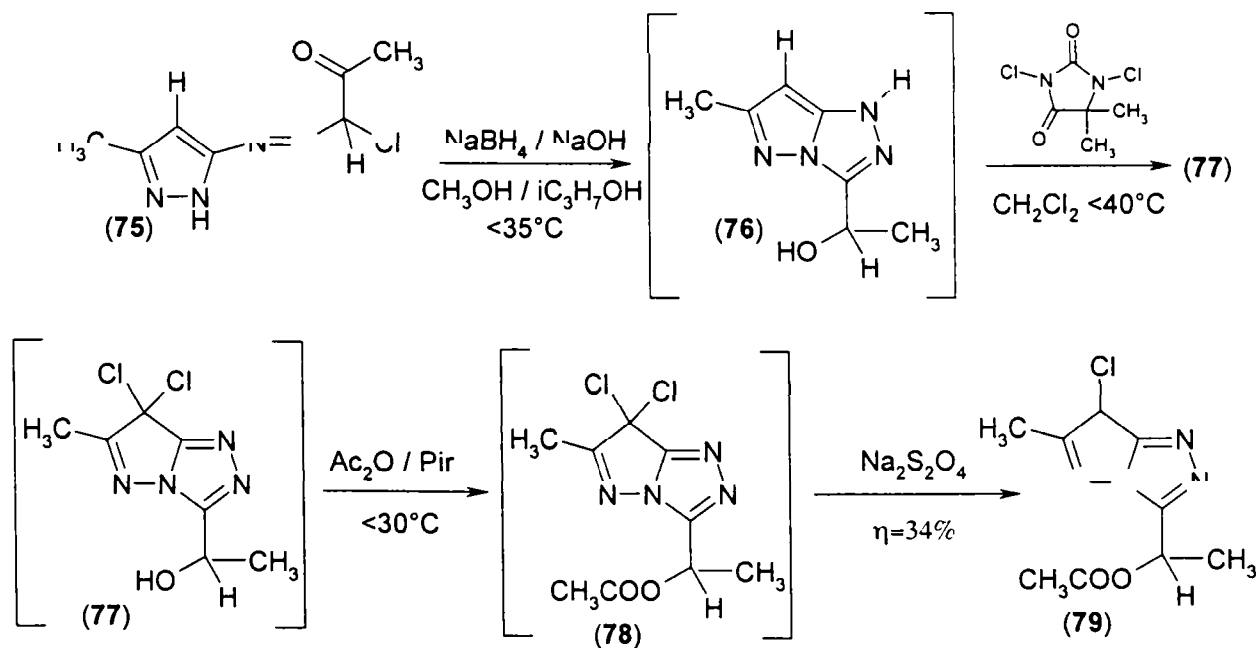
Acest tip de reacții este menționat în literatura de brevete pentru obținerea a numeroși pirazolo-triazoli. Clorura de 1H-3-metil-5-pirazolil-diazoniu (73) obținută prin diazotarea 1H-3-metil-5-amino-pirazolului (72) în HCl diluat, formează printr-o reacție de cuplare de tip Japp-Klingemann cu 3-cloropentan-2,4-diona (74) în soluție de alcool izopropilic în prezența acetatului de sodiu la 15-17°C, cu randament de 73%, (1H-3-metil-pirazol-5-il)-azo-2-(2-cloro-acetona) (75) [36] (Schema 25):

Schema 25.



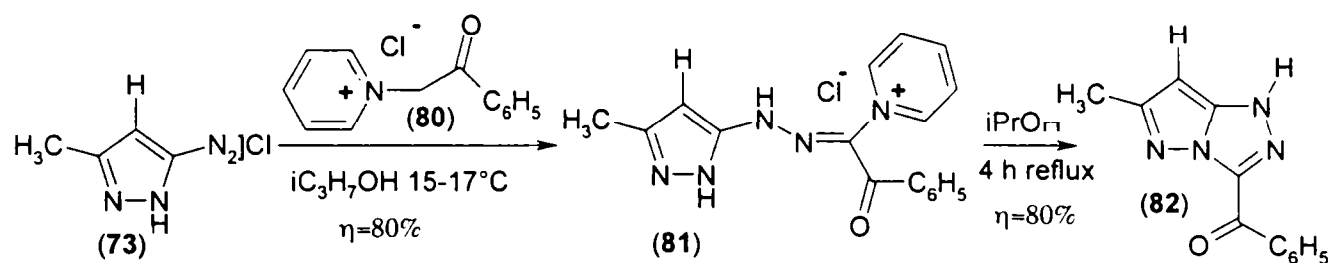
La reducerea compusului azoic (75) cu borohidruță de sodiu-hidroxid de sodiu în alcool metilic-alcool i-propilic la temperaturi mai mici de 35°C și perfectare 1 oră, se formează 1H-3-(1-hidroxi-etil)-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (76), care, fără purificare, este clorurat cu 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina în CH₂Cl₂ la temperaturi mai mici de 40°C, cu formarea 3-(1-hidroxi-etil)-6-metil-7,7-dicloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (77). Și acest intermediar, fără a fi separat, este acetilat cu anhidridă acetică în prezența piridinei (și a 4-N,N-dimetilamino-piridinei) la t<30°C, la 3-(1-acetoxi-etil)-6-metil-7,7-dicloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (78); prin reducerea selectivă a compusului diclorurat cu ditionit de sodiu apos se formează (randament 34% față de compusul azoic) 1H-3-(1-acetoxi-etil)-6-metil-7-cloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (79) (Schema 26).

Schema 26.



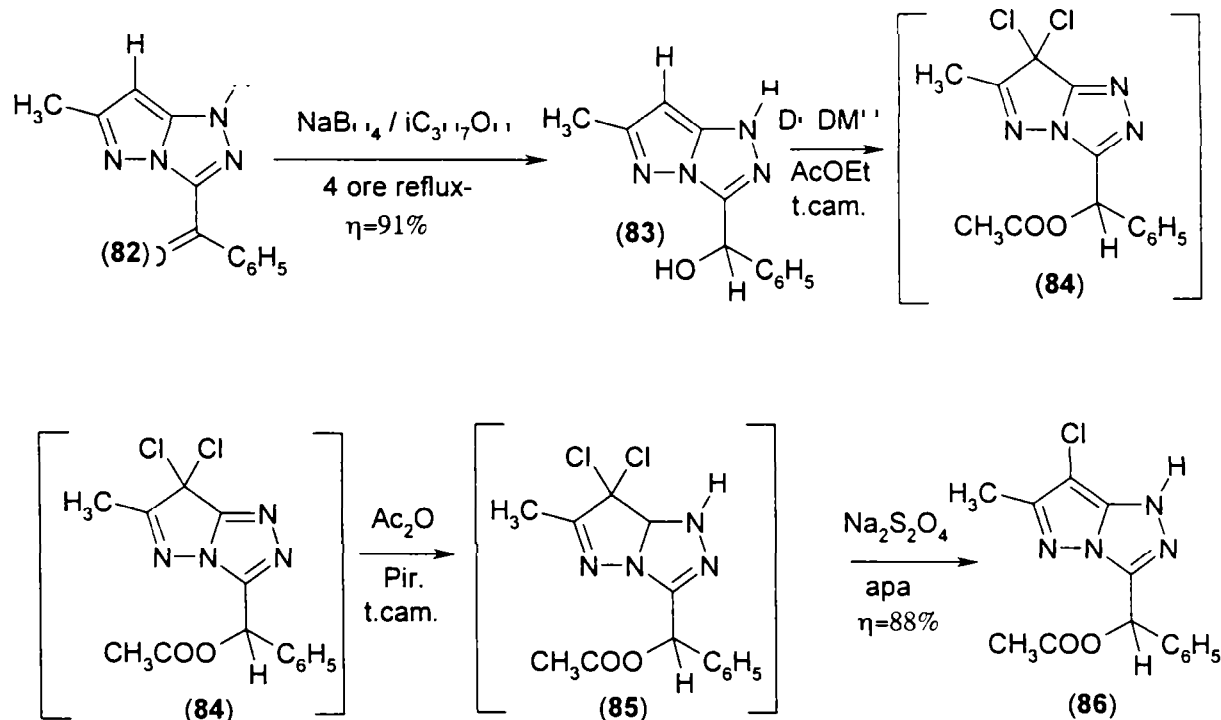
În mod asemănător, prin cuplarea de tip Japp-Klingemann a clorurii de 1H-3-metil-5-pirazolil-diazoniu (**73**) cu clorura de N-(2-oxo-fenil-etil)-piridiniu (**80**), în amoniac-alcool izopropilic la 15-17°C se formează, cu randament de 80%, clorura de 1-[(1H-3-metil-pirazol-5-il)-hidrazono]-(2-oxo-2-fenil)-etil-piridiniu (**81**). La încălzirea acesteia 4 ore la reflux cu alcool izopropilic, se formează, cu randament de 80% 1H-3-benzoil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**82**) (Schema 27).

Schema 27.



La reducerea 1H-3-benzoil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (**82**) cu NaBH_4 în alcool izopropilic la 20-30°C se formează, cu randament de 91%, 1H-3-(2-hidroxi-2-fenil)-etil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (**83**). Acesta este clorurat cu 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (DCDMH) în acetat de etil la $t < 40^\circ\text{C}$, cu formarea 3-(1-hidroxi-benzil)-6-metil-7,7-dicloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (**84**), care, fără a fi izolat, este acetilat cu anhidridă acetică în piridină, în prezența 4-N,N-dimetilamino-piridinei, la temperatura camerei la 3-(1-acetoxi-benzil)-6-metil-7,7-dicloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (**85**). Acest intermediar, de asemenea neizolat, este redus selectiv cu ditionit de sodiu apos la temperatura camerei la 1H-3-(1-acetoxi-benzil)-6-metil-7-cloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (**86**) (Schema 28).

Schema 28.

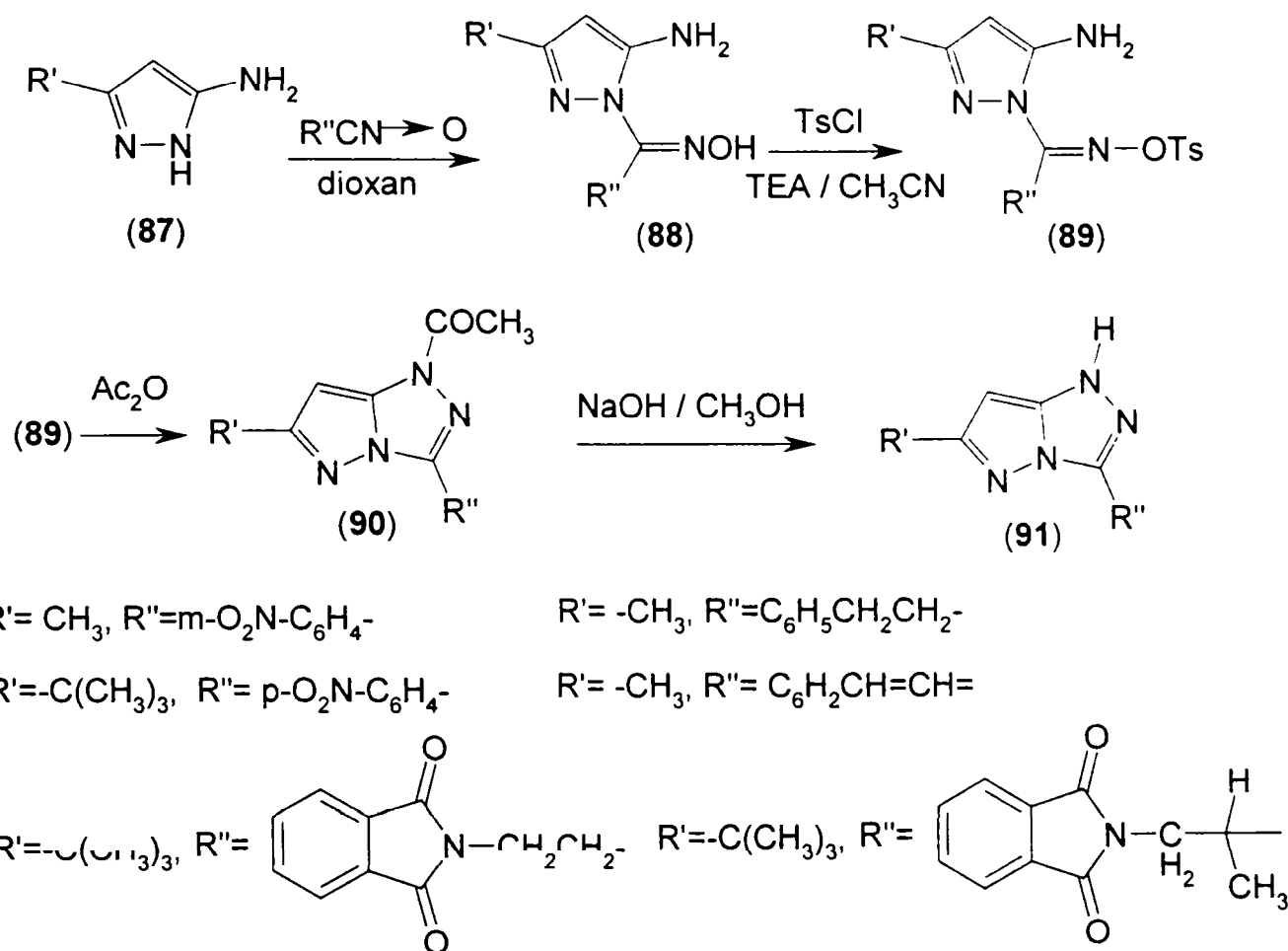


A.3. Utilizarea 5-amino-pirazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.

A.3.1. Prin reacția 1H-3-alkil-5-amino-pirazolului (87) cu nitriloxizi (obținuți in situ prin tratarea α -clorooximelor cu trietilamină în mediu de dioxan), la temperatura camerei, se formează, cu randamente de 20-80%, 1-(1-hidroxiimino-alkil)-3-alkil-5-amino-pirazoli (88).

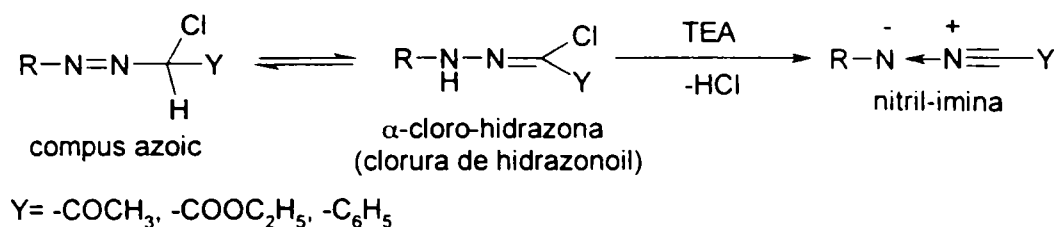
Prin reacția acestora cu clorura de tosil, în mediu de acetonitril, în prezența trietilaminei la temperatura camerei, se formează, cu randamente de 40-97% compuși O-tosilați corespunzători (89). La tratarea acestor 5-amino-3-alkil-1-(p-tosiloximino)-pirazoli (89) cu anhidridă acetică timp de 5 minute la reflux, se obțin, cu randamente de 47-86%, 5-acetamido-3-alkil-1-(p-tosiloximino)-pirazoli (90). Prin refluxarea 5-acetamido-3-alkil-1-(p-tosiloximino)-pirazolilor (90) cu hidroxid de sodiu în metanol se obțin 1H-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii-3,6-disubstituiți (91), cu randamente de 66-96% [37] (Schema 29).

Schema 29.



A.3.2. Reacția 5-amino-pirazolilor cu clorurile de hidrazonoil (sau hidrazone α -clorurate) are loc în moduri diferite, în funcție de structura acestora precum și în funcție de substituenții prezenți în poziția 4 a nucleului pirazolic, obținându-se diverse clase de compuși pirazolici condensați (Schema 30). În toate aceste reacții, desfășurate în cataliză bazică, se formează nitrilimine foarte reactive.

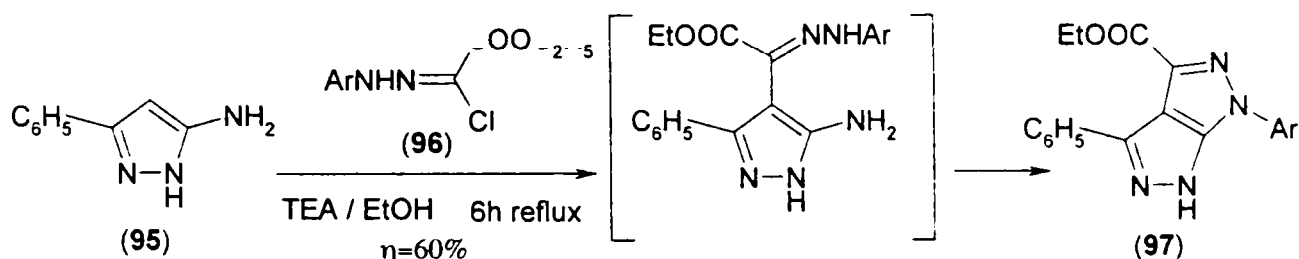
Schema 30.



A.3.2.1. În cazul în care 5-amino-pirazolii nu conțin substituenți în poziția 4, clorurile de hidrazonoil având substituenți $\text{Y} = -\text{COCH}_3$ și $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ conduc la pirazolo[3,4-b]pirazine (92), pirazolo[1,5-a]imidazoli (93) respectiv la pirazolo[4,5-c]pirazoli (94) [38]. [39].

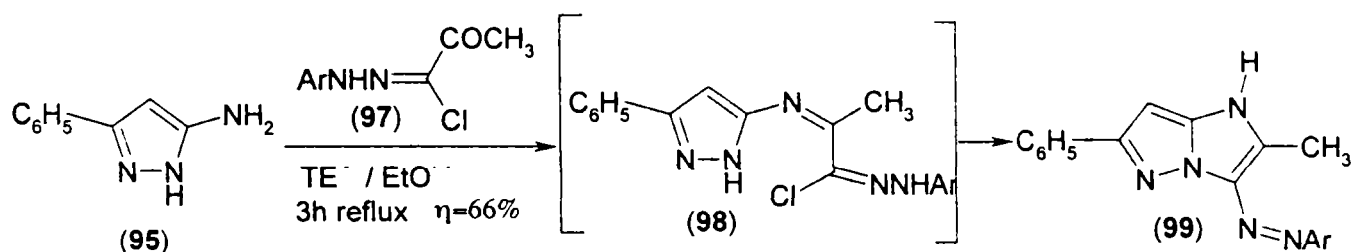
Astfel la refluxarea 1H-3-fenil-5-amino-pirazolului (95) cu α -cloro-arilhidrazono-glioxilat de etil (96) în alcool etilic în prezența trietilaminei, se formează cu randament de 60% 1H-3-fenil-5-etoxicarbonil-7-aril-pirazolo[4,5-c]pirazol (97). Formarea acestuia a fost confirmată și de absența semnalului cu $\delta=6,1$ ppm din spectrul ^1H -RMN, caracteristic protonului din poziția 5 a nucleului pirazolo-pirazolic [39] (Schema 31).

Schema 31.



În mod asemănător, la reacția 1H-3-fenil-5-amino-pirazolului (95) și a 1H-3-fenil-5-hidroxi-pirazolului (96) cu α -cloro-arilhidrazona aldehidei piruvice (97) în mediu de alcool etilic în prezența trietilaminei, la reflux, se formează cu randament de 66% 1H-2-metil-3-fenilazo-6-fenil-imidazolo[1,2-b]pirazol (99) [68]. În acest caz formarea produsului a fost confirmată și prin prezența semnalului cu $\delta=6,3$ ppm din spectrul ^1H -RMN, caracteristic protonului din poziția 4 a nucleului pirazolic [40] (Schema 32).

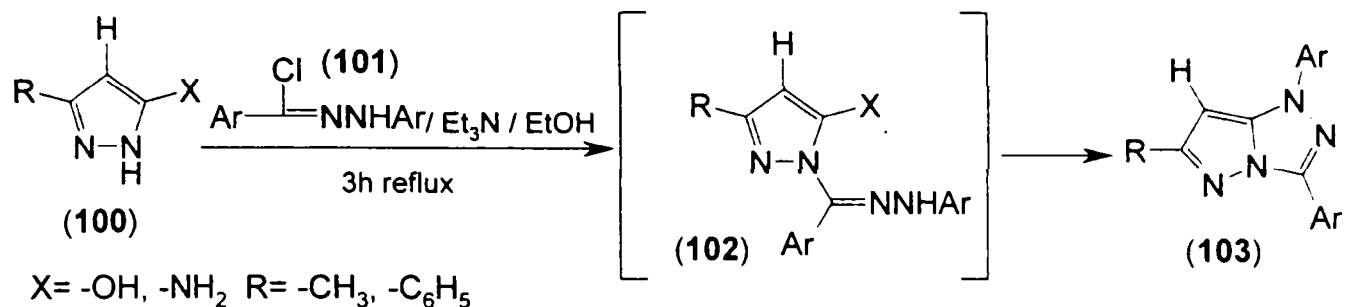
Schema 32.



În mod diferit se comportă, în reacțiile cu 5-amino(hidroxi)-pirazolii (100), α -cloro-arilhidrazona benzaldehidei (N-fenil-benzohidrazonoil clorura) (101). Astfel, prin reacția 5-amino (sau hidroxi)-5-metil (fenil)-pirazolului (100) cu N-fenil-benzohidrazonoil clorura (101) în mediu

etanolic, în prezența trietilaminei, se obțin, cu randament de 74-91% 1,3-difenil-6-metil(fenil)pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (103) [40] (Schema 33).

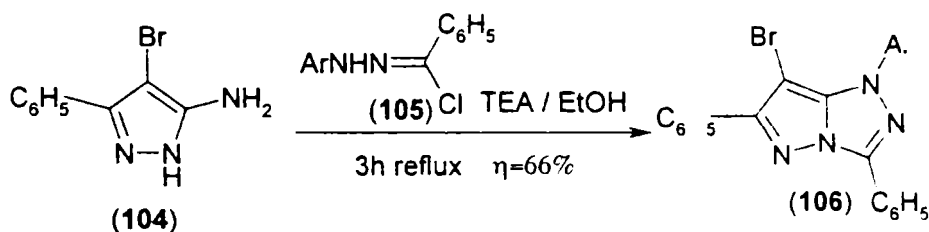
Schema 33.



A.3.2.2. Reacția 5-amino-pirazolilor 4-substituiți cu clorurile de hidrazonoil conduce în toate cazurile la derivați de pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol.

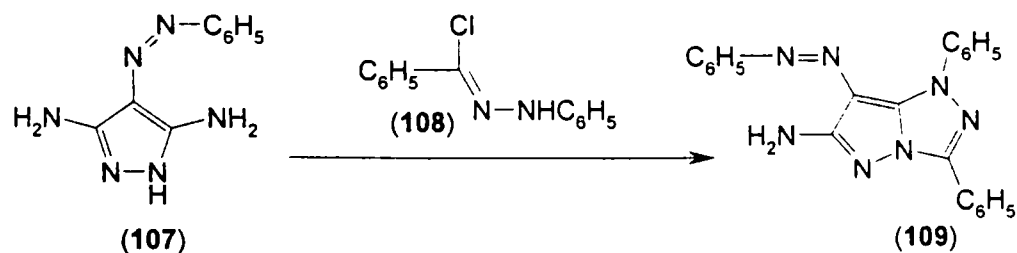
Prin reacția 1H-3-fenil-4-bromo-5-amino-pirazolului (104) cu clorura de hidrazonoil (105) în mediu de alcool etilic și trietilamină la reflux se obține cu randament de 60% 1,3,6-trifenil-7-bromo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (106) [38] (Schema 34).

Schema 34.



Prin reacția 3,5-diamino-5-fenilazo-pirazolului (107) cu clorura de hidrazonoil (108) (α -cloro-N-fenilhidrazona benzaldehidei), în mediu de dioxan, în prezența trietilaminei, timp de 5 ore la reflux, se formează, cu randament de 60%, 1,3-difenil-6-amino-7-fenilazopirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (109) [41] (Schema 35).

Schema 35.

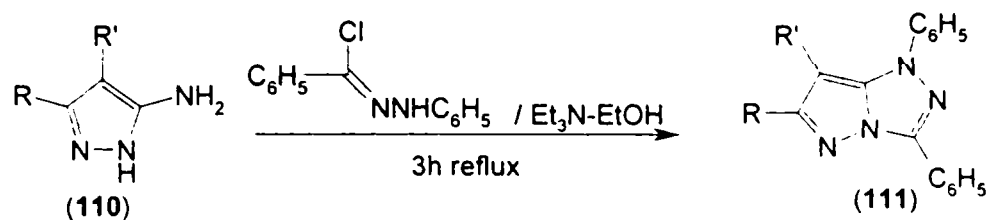


Prin reacția N-fenil-benzohidrazonoil clorurii (108) cu 5-amino-pirazoli-3,4-disubstituiți (110), în mediu de etanol în prezența trietilaminei, timp de 3 ore la reflux, se formează, cu

randamente de 24-85% 1,3-difenil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii-6,7-disubstituiți (111) [42] (Schema 36). Se presupune că reacția decurge printr-un mecanism de adiție 2+3 dipolară.

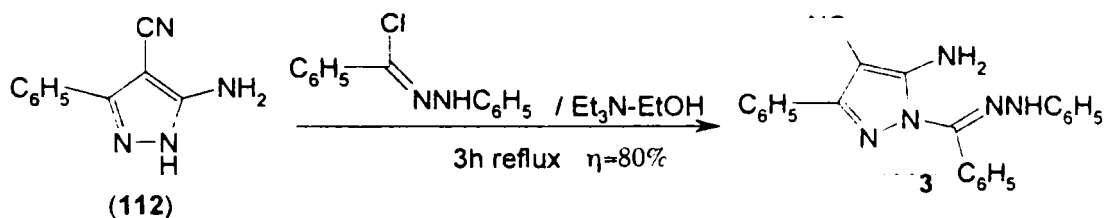
În cazul reacției N-fenil-benzohidrazonoil clorurii cu 3-fenil-4-ciano-5-amino-pirazol (112) se poate izola produsul alchilat la atomul de azot pirazolic (113) (Schema 37).

Schema 36.



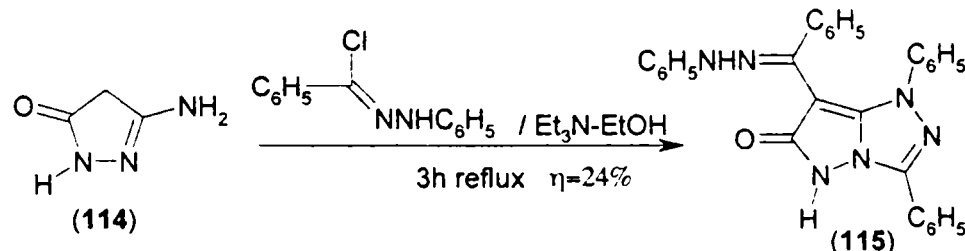
- a) R = -CH₃, R' = -C₆H₅, b) R = -C₆H₅, R'' = -2-benzotriazolil,
c) R = -NH₂, R'' = -N=N-C₆H₅, d) R = -C₆H₅, R'' = -H

Schema 37.



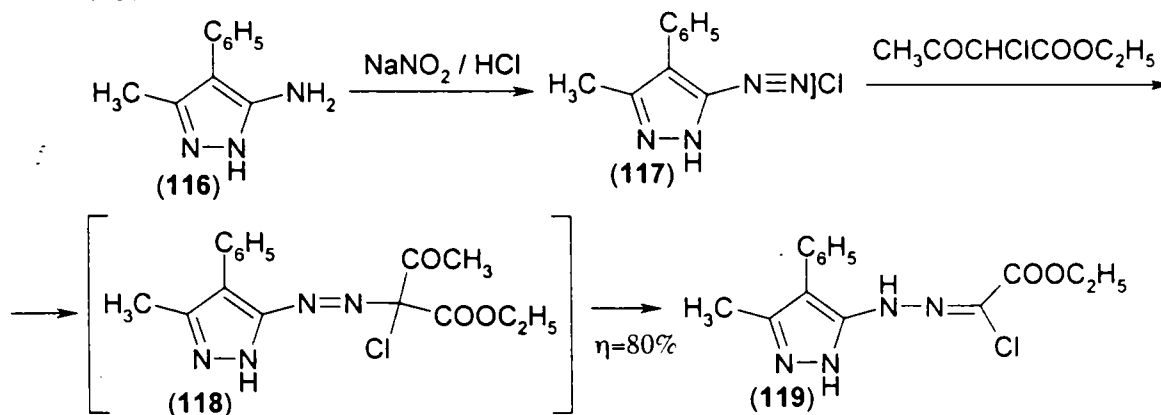
În mod asemănător decurge și condensarea N-fenil-benzohidrazonoil clorurii cu 3-amino-5-pirazolona (114), cu formarea, cu randament de 24% a 1,3-difenil-7-[1-(N-fenilhidrazono)-1-fenil-metil]-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol-6-unei (115) [38], [42] (Schema 38).

Schema 38.



Prin diazotarea 5-amino-3-metil-4-fenil-pirazolului (116) și cuplarea sării de diazoniu formate (117) cu α -cloro-acetilacetat de etil în mediu de etanol, în prezența acetatului de sodiu, se formează, în urma scindării Japp-Klingemann a compusului azoic format intermediar (118), cu randament de 80%, etoxicarbonilmetano-(3-metil-4-fenil-pirazol-5-il)-hidrazonoil clorura (119) [43] (Schema 39).

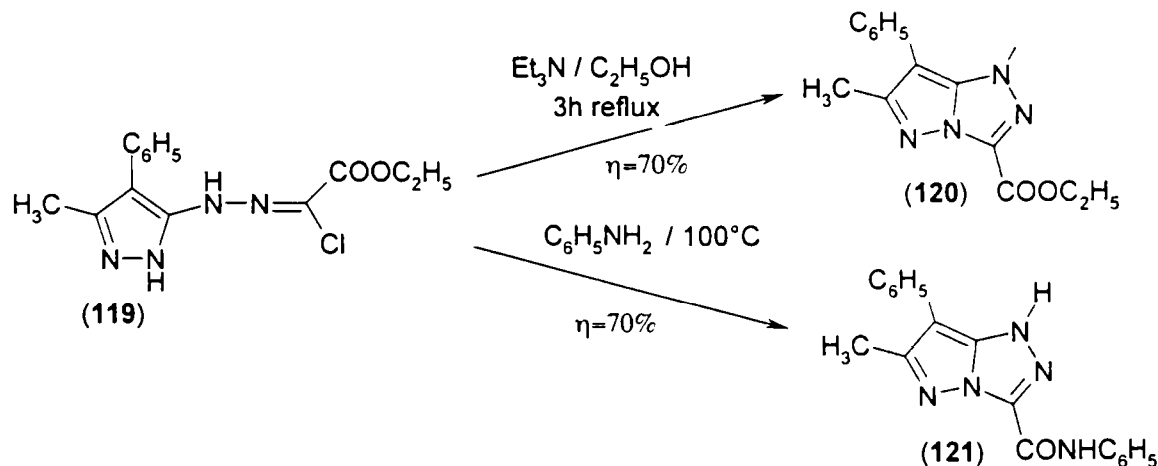
Schema 39.



Prin încălzirea hidrazonoil clorurii (119) în mediu bazic, se formează pirazolo[5,1-c][1,2,4]-triazoli substituiți astfel :

- la încălzire cu 2-aminopiridină sau cu trietilamină în mediu alcoolic la reflux, rezultă, cu randament 70%, 3-etoxicarbonil-6-metil-7-fenil- pirazolo[5,1-c][1,2,4]-triazol (120)
- la încălzire cu anilină timp de 3 ore la 100°C, se formează cu randament 70%, 3-benzamido-6-metil-7-fenil- pirazolo[5,1-c][1,2,4]-triazol (121) (Schema 40).

Schema 40.



B. Metode care utilizează derivați ai 4-amino-1,2,4-triazolului.

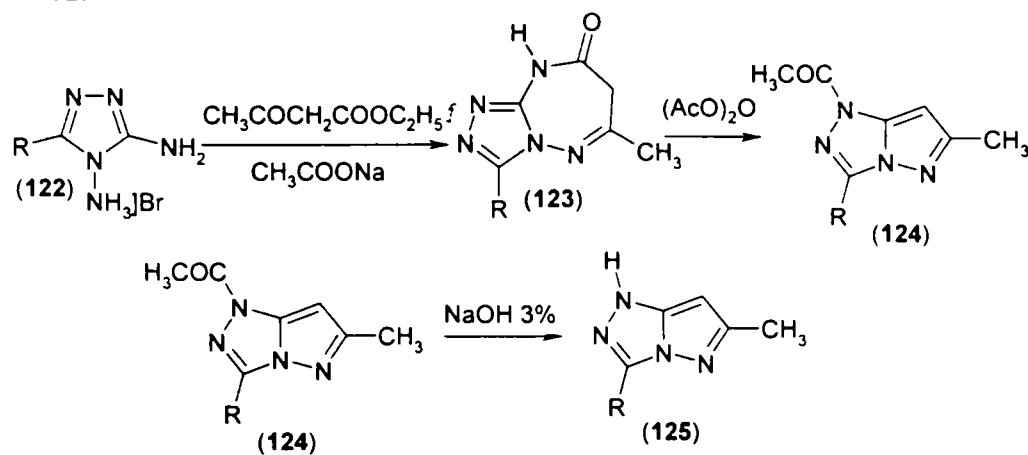
Ca derivați ai triazolului se utilizează: 3,4-diamino-1,2,4-triazoli [78] și 4-amino-5-tioxo-1,2,4-triazoli [5]

B.1. Utilizarea 3,4-diamino-1,2,4-triazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.

La condensarea acetilacetatului de etil cu bromhidrat de 5-alkil-3,4-diamino-1,2,3-triazoli (122) în prezența acetatului de sodiu timp de trei ore la reflux, se obțin, cu randamente de 76% (R=H), respectiv 65%(R=CH₃) 6-metil-7,8-dihidro-9H-1,3,4-triazolo[4,3-b][1,2,4]triazepin-8-one (123). Prin refluxarea acestora timp de o oră cu anhidridă acetică se formează, prin contracția ciclului triazepinic (și eliminarea unei molecule de acid cianic) 1-acetil-6-metil- pirazolo[5,1-

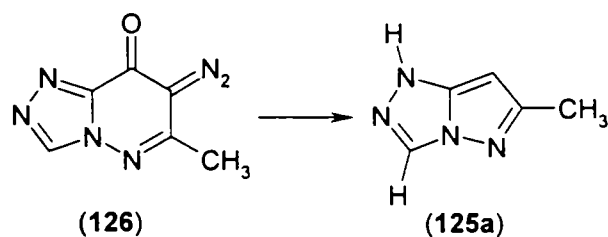
c)[1,2,4]triazoli-3-substituiți, cu randamente de 57% (R=H), respectiv 60% (R=CH₃) (**124**). Hidroliza compușilor N-acetilați cu soluție NaOH 3%, conduce cu randamente de 63% la 6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli-3-substituiți corespunzători (**125**) [44], [61] (Schema 41).

Schema 41.

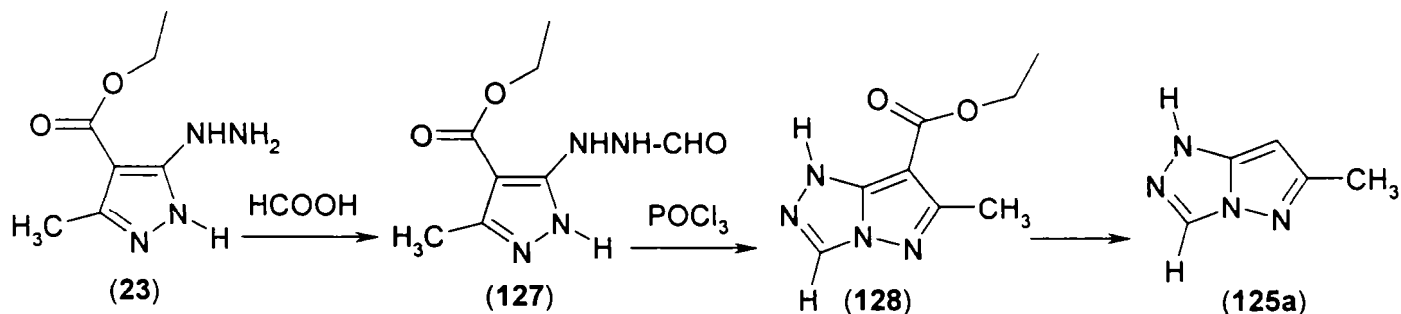


Compușii astfel obținuți sunt identici cu 1H-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**125a**) obținut prin fotoliza diazocetonei (**126**) urmată de decarboxilare [45] (Schema 42), respectiv cu 1H-3,6-dimetil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**125a**) obținut din 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazol (**23**), prin condensare cu acid formic, ciclizare cu oxichelură de fosfor în benzen la reflux, urmată de hidroliză și decarboxilare [46] (Schema 43).

Schema 42.



Schema 43.



În sprijinul structurii acestor compuși sunt aduse datele spectroscopice ¹H-RMN (Tabelul 1, 2).

Tabelul 1. Spectrele ¹H-RMN ale 1-acetil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor-3-substituiți (δ ppm)

Produs	Solvent	6-CH ₃	N-COCH ₃	3-R	7-H
(124a)	CDCl ₃	2,38	2,60	8,15	6,10
R=H	DMSO-d ₆	2,32	2,57	9,09	6,08
(124b)	CDCl ₃	2,38	2,55	2,57	6,06

R=CH ₃	DMSO-d ₆	2,33	2,55	2,57(d)	6,06
-------------------	---------------------	------	------	---------	------

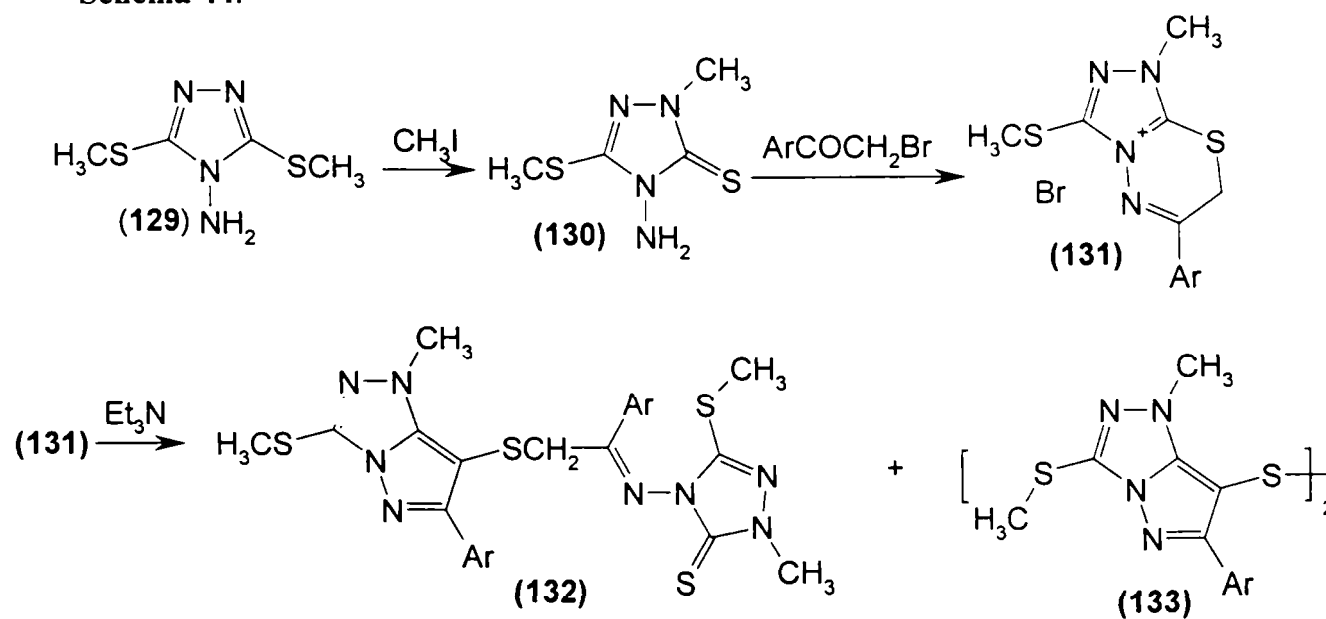
Tabelul 2. Spectrele ¹H-RMN ale 1-H-6-metil- pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor-3-substituiți (δ ppm)

Produs	Solvent	6-CH ₃	5-NH	3-R	7-H
(125a)	CDCl ₃	2,40		8,14	5,55
R=H	DMSO-d ₆	2,26	12,0	8,71	5,55
(125b)	CDCl ₃	2,40	10,1	2,60	5,50
R=CH ₃	DMSO-d ₆	2,26	12,2	2,46	5,51

B.2. Utilizarea 4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor și a 4-amino-5-tioxo-1,2,4-triazolilor în sinteza pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.

B.2.1. 4-Amino-1-metil-3-metilmercapto-4,5-dihidro-1,2,4-triazolul (130) format la tratarea 4-amino-3,5-bisdimetilmercapto-1,2,4-triazolului (129) cu iodură de metil, reacționează cu bromuri de fenacil în alcool metilic la reflux, formând bromuri de [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiaziniu (131) cu randamente de 64-98%. Încălzirea acestor săruri cu trietilamină în alcool etilic timp de 6 ore la reflux, conduce la un amestec de doi compuși separabili prin cristalizare fracționată: compușii 7-triazolil-iminometilen(fenil)metiltio-pirazolo[5,1-c][1,2,4] triazolici (132) se formează cu randamente de 58-90% iar 1-metil-3-metilmercapto-6-fenil- pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolil-7-disulfurile (133) cu randamente de 8-26%. [47] (Schema 44).

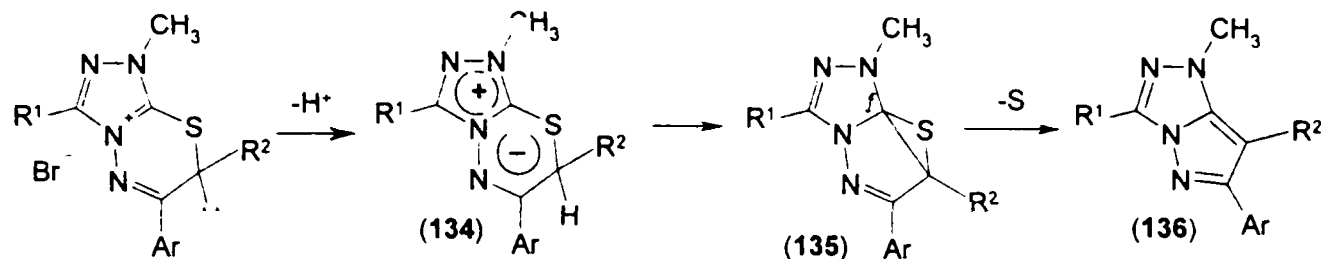
Schema 44.



Explicația formării acestui amestec este: la tratarea sării de [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiaziniu (131) cu trietilamină se formează un compus mezoionic (134) ce se transformă într-un compus tiiranic instabil [48]. La scindarea ciclului tiiranic, în cazul în care R²=H se pot forma cei doi compuși cu conținut de sulf (132) și (133).

Dacă R²=alchil, compusul tiiranic (135) se scindează cu eliminare de sulf formând un pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol-7-substituit (136) (Schema 45).

Schema 45.



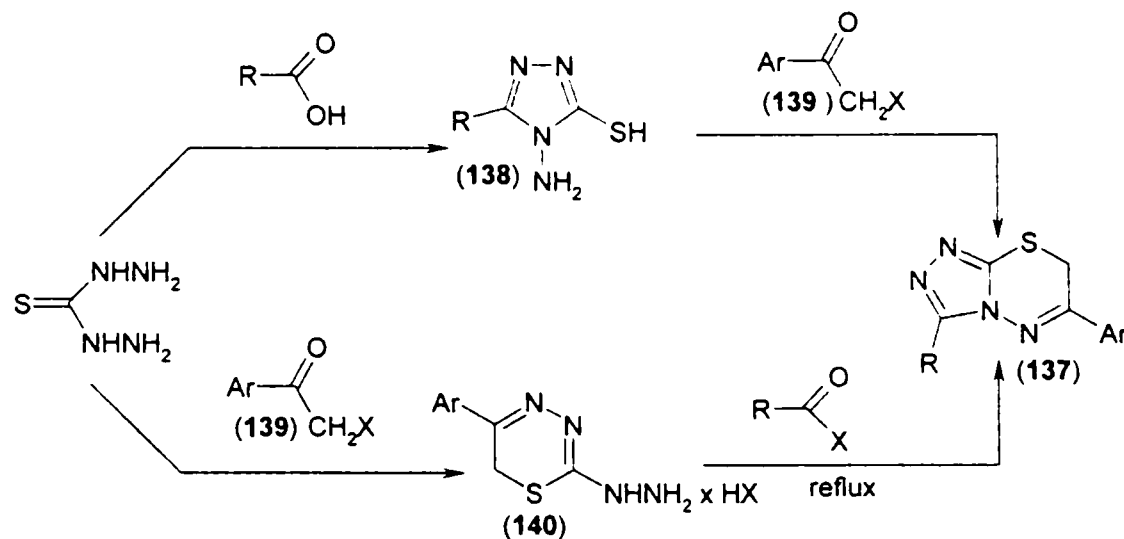
Astfel în cazul în care bromurile de fenacil conțin un substituent alchil la grupa metilen, la scindarea intermediarului tiiranic se formează doar pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul-7-substituit (136) cu randamente de 50-65% [47] (Schema 45).

O variantă a acestei metode, obține [1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazinele (137) prin două căi de sinteză [49] (Schema 46):

-prin acțiunea acizilor carboxilici asupra tiocarbonhidrazidei se formează 3-mercapto-4-amino-5-alkil-1,2,4-triazolul (138), care este tratat cu halogenuri de fenaciliu (139);

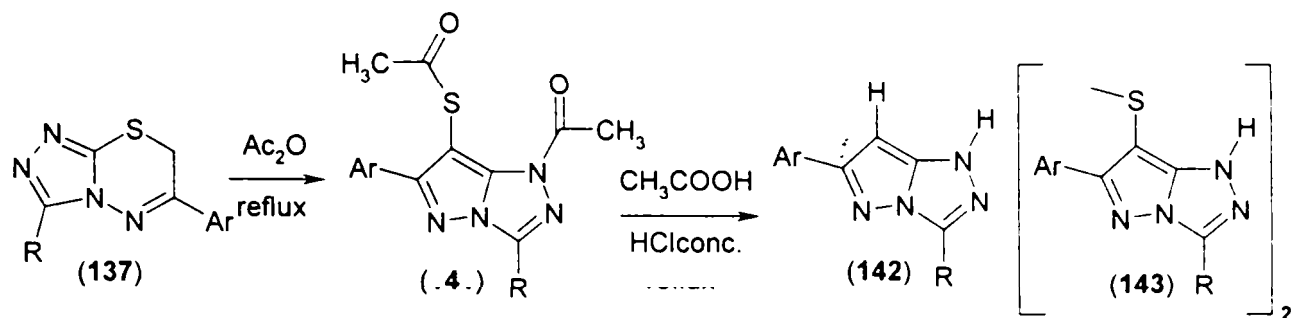
-prin acțiunea halogenurilor de fenaciliu (139) asupra tiocarbonhidrazidei se formează 2-hidrazino-5-aryl-1,3,4-tiadiazina (140), care este acilată cu halogenuri de acil la încălzire.

Schema 46.



Eliminarea sulfurului din compușii [1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazinici (137) astfel obținuți se realizează prin refluxare cu anhidridă acetică, urmată de hidroliza cu acid acetic-acid clorhidric a 1-acetil-3-alkil-6-aryl-7-acetiltio-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor formați (141) (Schema 47):

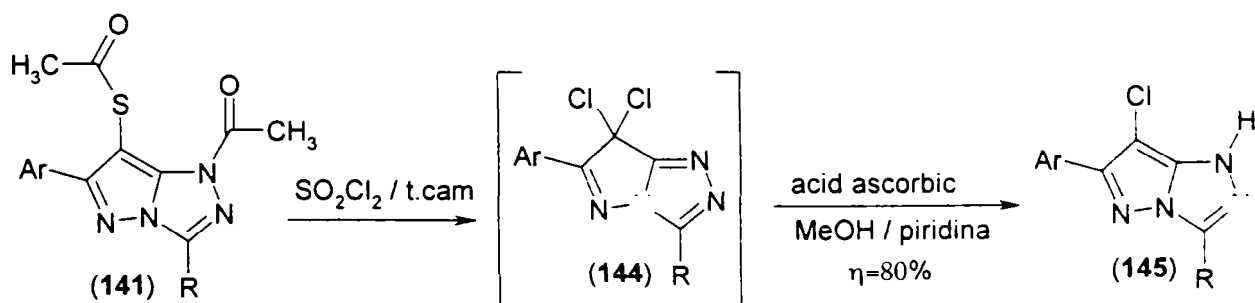
Schema 47.



Deficiența acestei metode o constituie prezența ca impurități a compușilor cu sulf (143) dificil de îndepărtat și care afectează nefavorabil proprietățile de sensibilizare cromatică a materialelor fotosensibile în care se folosesc acești compuși. Pentru îndepărtarea urmelor de compuși cu sulf, sunt revendicate mai multe metode.

Astfel la tratarea 1-acetil-3-alkil-6-aryl-7-acetylthio-pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor (141) cu agenți de halogenare (clor, brom, clorură de sulfură, bromură de sulfură, la temperaturi cuprinse între temp. camerei și 100°C) conduce la 7,7-dicloro(bromo)-3-alkil-6-aryl-pyrazolo[5,1c][1,2,4]triazoli (144), din care prin tratare cu un agent reducător (ditiionit de sodiu, sau acid ascorbic în metanol-piridină) se formează 1-H-3-alkil-6-aryl-7-cloro(bromo)-pyrazolo[5,1c][1,2,4]triazoli (145) [50] (Schema 48):

Schema 48.



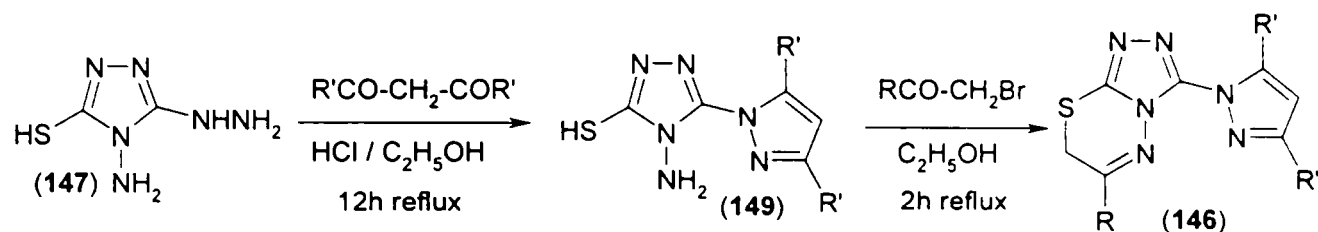
Restrângerea de ciclu a compușilor [1,2,4]triazolo[1,3,4]-tiadiazinici (146) este folosită la sinteza unor pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli-3,6-disubstituiți cu nuclee azolice (pirazolice și pirolice) în poziția 3. Folosind 3-hidrazino-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol (147) se obțin pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli-3,6-disubstituiți cu nuclee pirazolice în poziția 3, iar folosind 3,4-diamino-5-mercapto-1,2,4-triazol (148) se obțin pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli-3,6-disubstituiți cu nuclee pirolice în poziția 3 [11].

Pentru obținerea pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli-3,6-disubstituiți cu nuclee pirazolice în poziția 3 sunt indicate două variante de sinteză.

a) Prin tratarea 3-hidrazino-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolului (147) cu 1,3-dicetone, în mediu de HCl-alcool etilic la reflux, se formează 3-(3,5-dialkil-pirazol-1-il)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli (149), care la tratare cu bromo-metil-cetone (bromuri de fenacil) în alcool etilic la

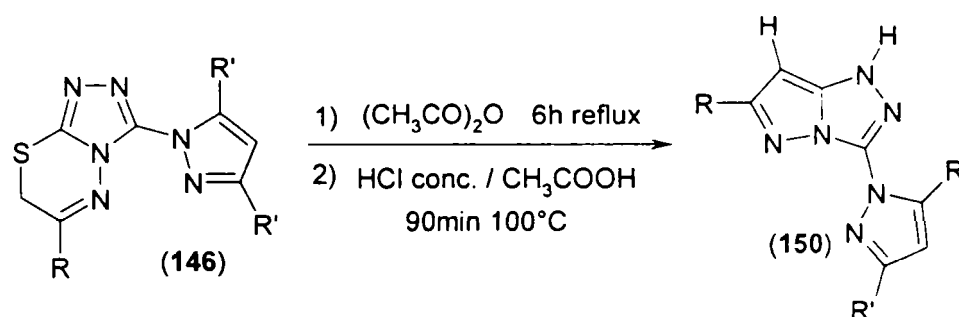
reflux. formează 6-alkil-3-(3,5-dialchil-pirazol-1-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazine (146) (Schema 49).

Schema 49.



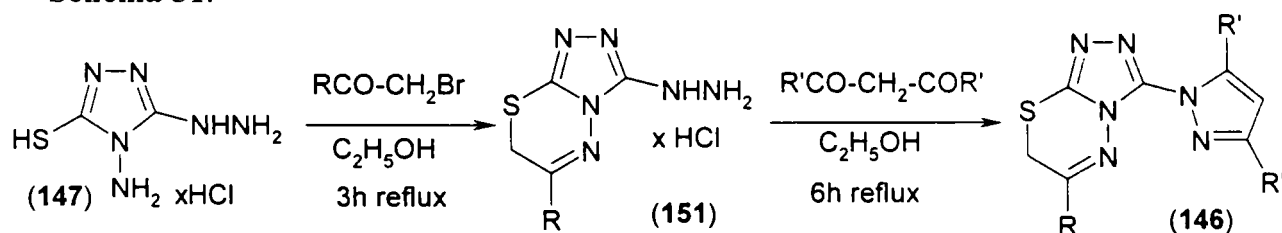
La încălzirea triazolo-tiadiazinelor (146) cu anhidridă acetică 6 ore la reflux, urmată de încălzire cu HCl conc.-acid acetic, se formează 1H-3-(3,5-dialchil-pirazol-1-il)-6-alkil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (150) (Schema 50).

Schema 50.



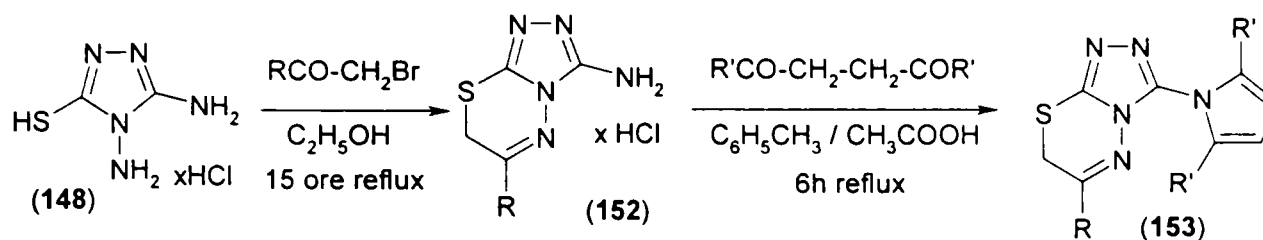
b) La tratarea clorhidratului de 3-hidrazino-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol (147) cu bromo-metil-cetone în alcool etilic la reflux, se formează 6-alkil-3-hidrazino-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazine (151). La tratarea acestora cu 1,3-dicetone se formează aceleași 6-alkil-3-(3,5-dialchil-pirazol-1-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazine (146) ca la varianta a) (Schema 51).

Schema 51.



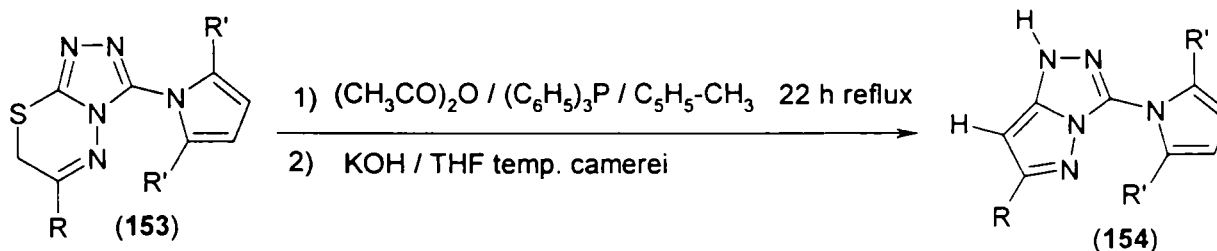
Pentru obținerea pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor-3,6-disubstituiți cu nuclee pirolice în poziția 3 se refluxează timp de 15 ore 3,4-diamino-5-mercapto-1,2,4-triazolul (148) cu bromo-metil-cetona în alcool etilic. 7H-3-Amino-6-alkil-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazina formată (152) este refluxată 6 ore cu o 1,4-dicetonă în toluen în prezența acidului acetic (distilare azeotropă a apei), cu formarea 6-alkil-3-(2,5-dialchil-pirazol-1-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazinei (153) (Schema 52).

Schema 52.



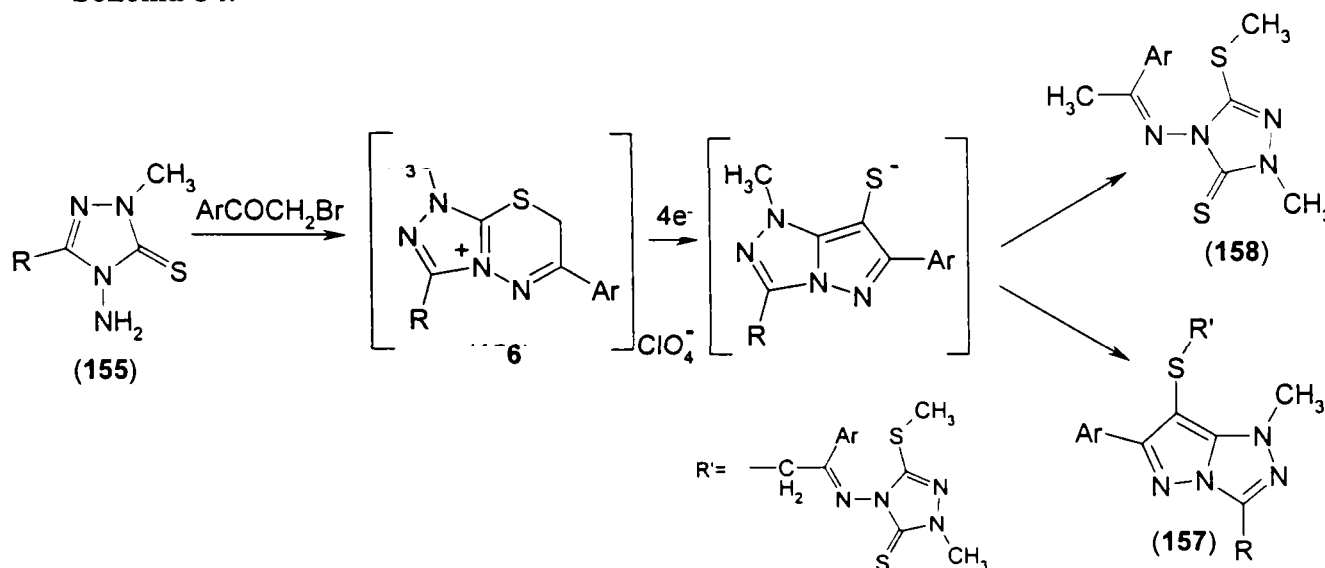
Transformarea acesteia (153) în 1H-3-(2,5-dialchil-pirol-1-il)-6-alkil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (154) se realizează prin refluxare timp de 22 ore cu anhidridă acetică în toluen, în prezența trifenilfosfinei, urmată de tratare cu hidroxid de potasiu în THF la temperatura camerei (Schema 53).

Schema 53.



Metoda poate fi extinsă la obținerea pirazolilor condensați, prin electroliza sărurilor de 1,3,4-tiadiaziniu condensate, cu electrozi de platină, în mediu de N,N-dimetilformamidă în celule cu membrană poroasă. Astfel, prin reducerea percloratului de [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiaziniu (156), se formează, cu randament de 63-78% pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (157), alături de o hidrazonă a triazolului (158) [51] (Schema 54).

Schema 54.

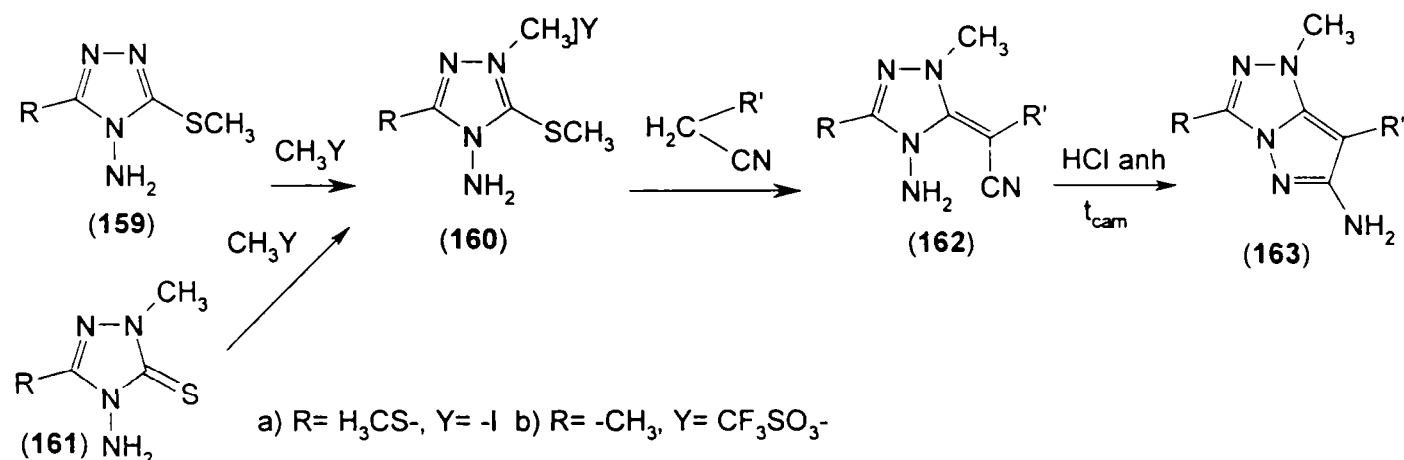


Prin acțiunea iodurii de metil asupra 4-amino-3,5-bis-metil-1,2,4-triazolului (159) se

formează iodura de 4-amino-1-metil-3,5-bis-metiltio-1,2,4-triazoliu (**160a**). Similar, prin acțiunea trifluorometansulfonatului de metil asupra 4-amino-1,3-dimetil-1,2,4-triazol-5-tionei (**161**) în mediu de clorură de metilen, la temperatura camerei, se formează, cu randament de 76% trifluorometansulfonatul de 4-amino-1,3-dimetil-5-metiltio-1,2,4-triazoliu (**160b**).

Tratarea acestor săruri de triazoliu cu acetonitrili substituiți cu grupe "activante" (grupe cu efect -E) ($-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$) în mediu etanolic în prezența pirolidinei, la temperatura camerei, conduce, cu randamentele de 20-73% la enamine (**162**) [(4-amino-1-metil-3-metil(metiltio)-5-(1-ciano-1-alkil)-metilen-1,2,4-triazoli)]. La tratarea acestor enamine cu acid clorhidric gazos în soluție de dioxan, se formează, cu randamente de 73-83%, 1-metil-3-alkil-6-amino-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (**163**) [52] (Schema 55).

Schema 55.

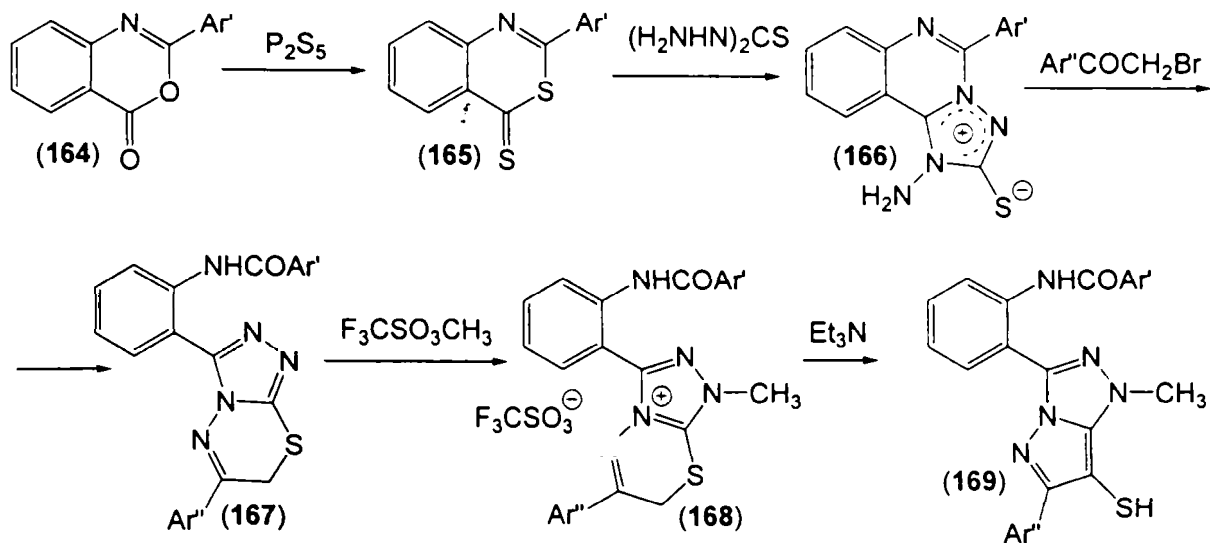


C. Alte metode

C.1. La tratarea 2-aryl-3,1-benzoxazin-4-onei (**164**) cu P_2S_5 se formează 2-aryl-4-tioxo-1,3-benzotiazina(**165**). La reacția acesteia cu tiocarbonhidrazina în alcool etilic în prezența trietilaminei, timp de 4-18 ore la reflux, se formează, cu randamente de 73-78% compuși mezoionici: hidroxizii de 1-amino-5-aryl-2-mercapto-1,3,4-triazolo[3,2-c]chinazolinu (**166**). Prin alchilarea acestora cu iodură de metil în alcool etilic la reflux, timp de 2-3 ore, se formează, cu randamente de 82-85%, compușii S-metilați corespunzători.

Reacția compușilor mezoionici cu bromuri de fenacil în alcool etilic, în prezența acidului clorhidric, timp de 12-24 ore la reflux, conduce cu randamente de 60-75% la 7H-6-(o-aroilamino)fenil-3-aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazine(**167**). Tratarea acestora cu trifluorometansulfonat de etil în clorură de metilen, timp de 2 ore la $40-50^\circ\text{C}$, conduce cu randamente de 75-95% la trifluorometansulfonați de 3-aryl-6-(o-aroilamino)fenil-7-metil-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiaziniu (**168**). Încălzirea acestor săruri de diazinu cu alcool etilic în prezența trietilaminei conduce, cu randamente de 63-90% la 1-metil-3-(o-aroilamino)fenil-6-aryl-7-mercapto-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (**169**) [53] (Schema 56).

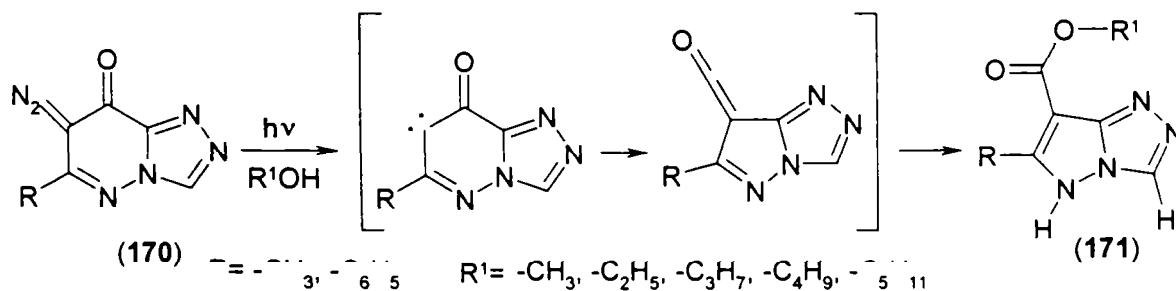
Schema 56.



C.2. Prin acțiunea radiațiilor UV ($\lambda=254\text{nm}$) asupra 6-metil(fenil)-7-diazo-s-triazolo[4,3-b]piridazinei (170) în mediu alcoolic, se formează cu randamente de 47-82% 6-metil(fenil)-pirazolo[3,2-c]-s-triazolo-7-carboxilați de alchil (171) (radicalul R^1 provine din alcoolul folosit ca mediu de reacție) [54] (Schema 57).

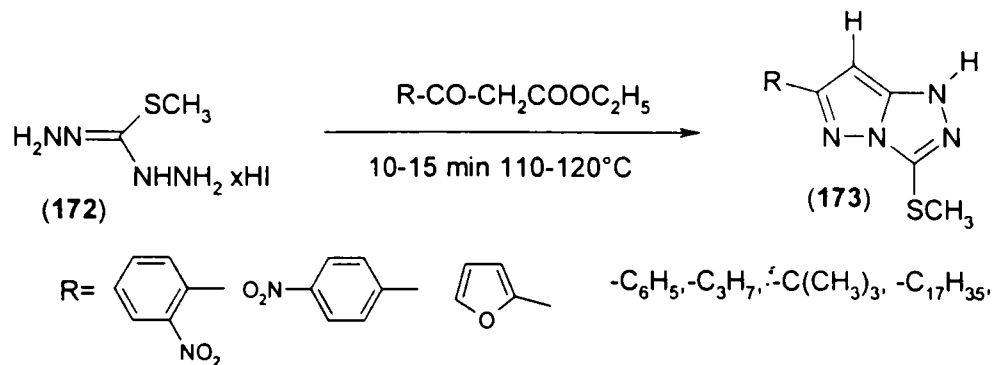
Structura compușilor (171) obținuți este confirmată de spectrele $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (se dă δ pentru 3-H (s), 6-R, R^1 și NH (s)). Pentru compușii obținuți se indică forma tautomeră 5-N-H.

Schema 57.



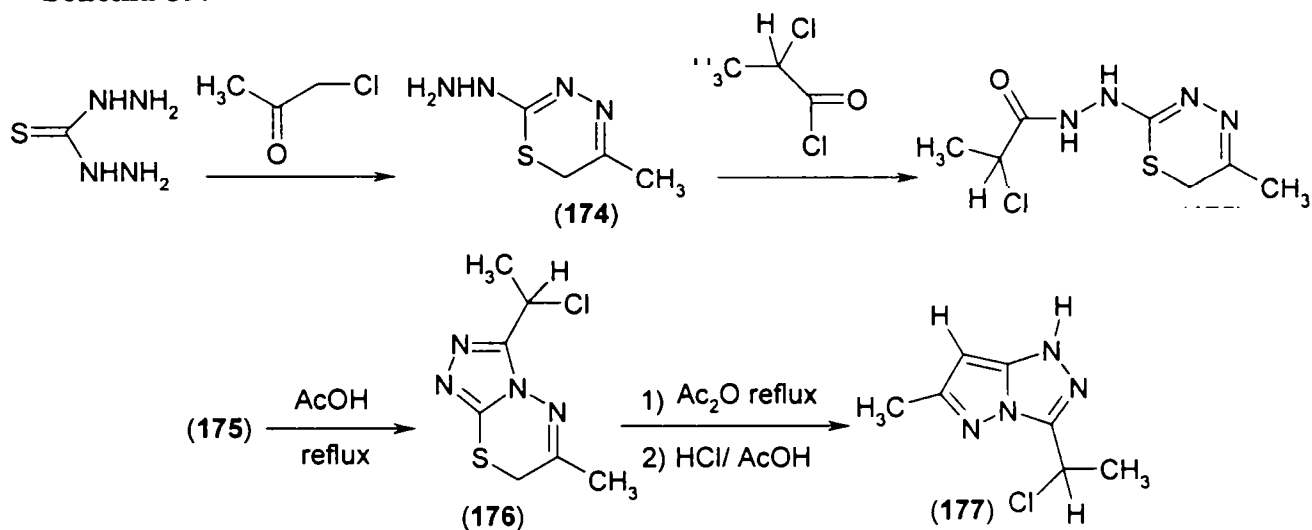
C.3. La încălzirea 10-15 minute la $110-120^\circ\text{C}$ a sărurilor S-alkil-tiocarbonhidrazidei cu esteri β -cetonici (172) se formează, cu randamente acceptabile 1H-3-alkiltio-6-alkil(aril)-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli (173) [4], [24] (Schema 58).

Schema 58.



C.4. Condensarea tiocarbonhidrazidei cu cloroacetonă conduce la 2-hidrazino-5-metil-1,3,4-tiadiazină (174), prin acilarea căreia cu clorura acidului 2-cloropropionic se formează 2-(2-cloropropionil)-hidrazino-5-metil-1,3,4-tiadiazină (175), care la încălzire în acid acetic formează 3-metil-6-(2-cloro)-propil-[1,2,4]triazolo[5,4-b][1,3,4]tiadiazina (176). La refluxarea 3-metil-6-(2-cloro)-propil-[1,2,4]triazolo[5,4-b][1,3,4]tiadiazinei (176) cu anhidridă acetică, urmata de refluxare cu HCl / acid acetic se formează 1H-3-(2-cloro)-propil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (177) [36] (Schema 59).

Schema 59.

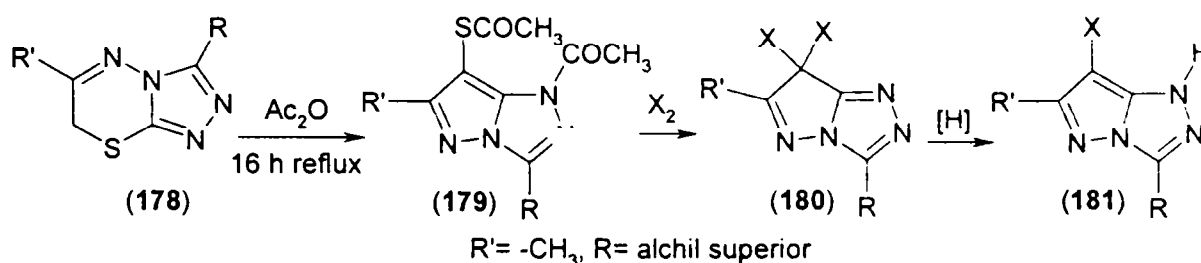


3. Reacțiile pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor.

A. Reacții de halogenare.

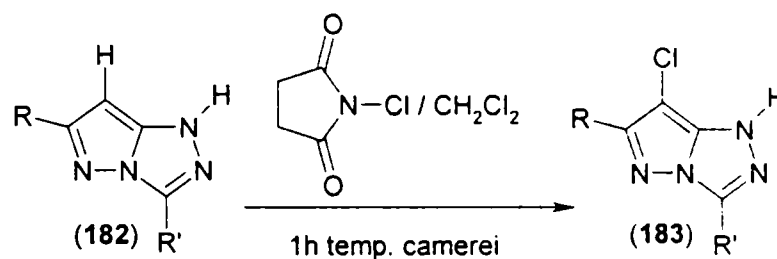
Prin tratarea 1-acil-7-aciltio-1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilor-3,6-disubstituiți (179) obținuți prin refluxarea timp de 16 ore cu anhidridă acetică a 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazinelor-3,6-disubstituite (178) cu agenți de halogenare (Cl_2 , Br_2 , SO_2Cl_2 , SO_2Br_2) la temperatura camerei, se formează 1H-7,7-dihalogeno-1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazoli-3,6-disubstituiți (180). Prin acțiunea agenților reducători blânzi (acid ascorbic, ditionit de sodiu) se obțin, cu randament global de ~80%, 1H-7-halogeno-1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazoli-3,6-disubstituiți (181) [50] (Schema 60).

Schema 60.



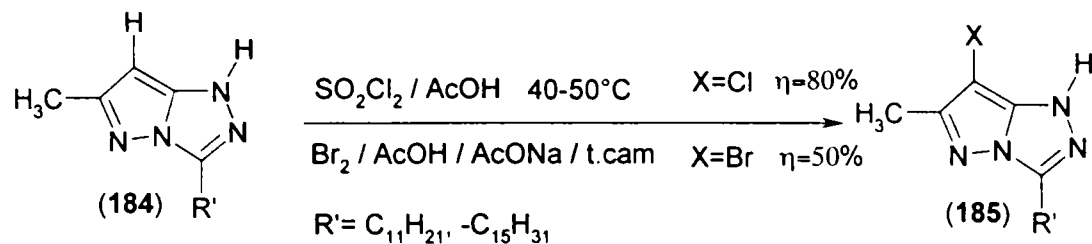
Prin tratarea pirazolo-triazolilor-3,6-disubstituiți (182) cu N-cloro-succinimidă în CH_2Cl_2 la temperatura camerei [21] sau în acid acetic [11], se obțin 1H-7-cloro-pirazolo-triazoli-3,6-disubstituiți (183) (Schema 61).

Schema 61.



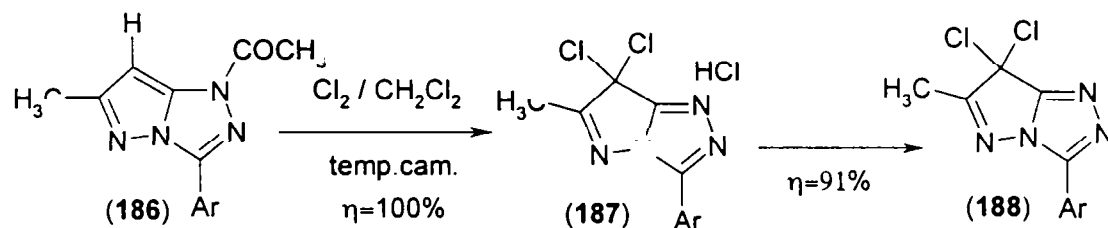
Prin acțiunea clorurii de sulfură în mediu de acid acetic, la $40\text{-}50^\circ\text{C}$, asupra pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor-3,6-disubstituiți (184) se formează, cu randamente mari 7-cloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli-3,6-disubstituiți (185a). Acțiunea bromului în condiții similare, conduce, cu randamente de ~50% la 7-bromo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli-3,6-disubstituiți (185b) [29] (Schema 62).

Schema 62.



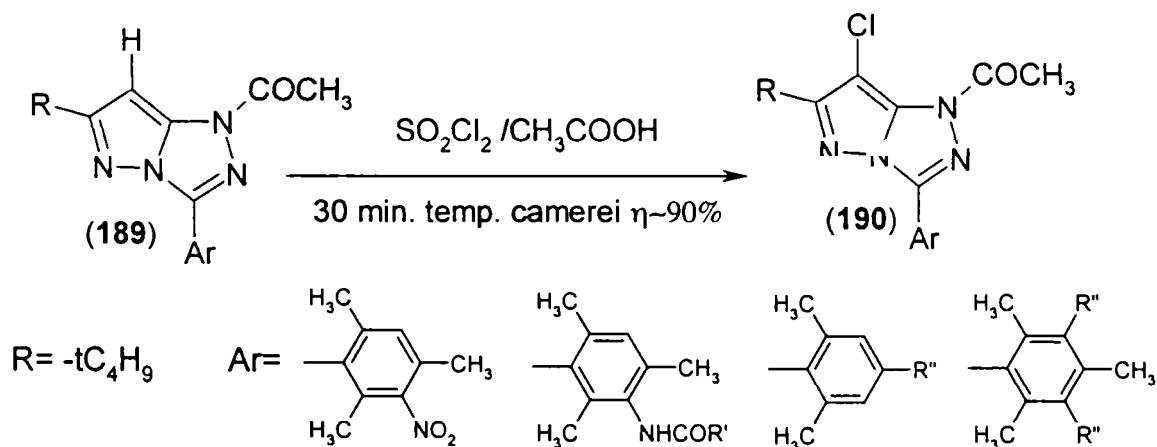
La tratarea 1-acetil-3-aryl-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (186) cu clor în clorură de metilen la temperatură camerei, se formează, cu randament de 100%, clorhidrat de 7,7-dicloro-3-aryl-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (187), care la recristalizare din acetonitril trece cu randament de 91% în 7,7-dicloro-3-aryl-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (188) [55] (Schema 63).

Schema 63.



Acțiunea clorurii de sulfură în acid acetic asupra 1-acetil-3-aryl-6-t-butil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor (189), la temperatura camerei, conduce cu randament de $\sim 90\%$ la 1-acetil-3-aryl-6-t-butil-7-cloro-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (190) [23] (Schema 64).

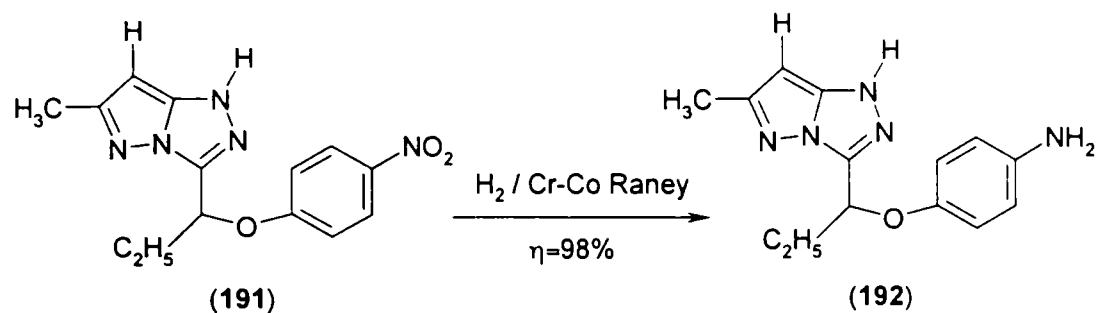
Schema 64.



B. Reacții de reducere.

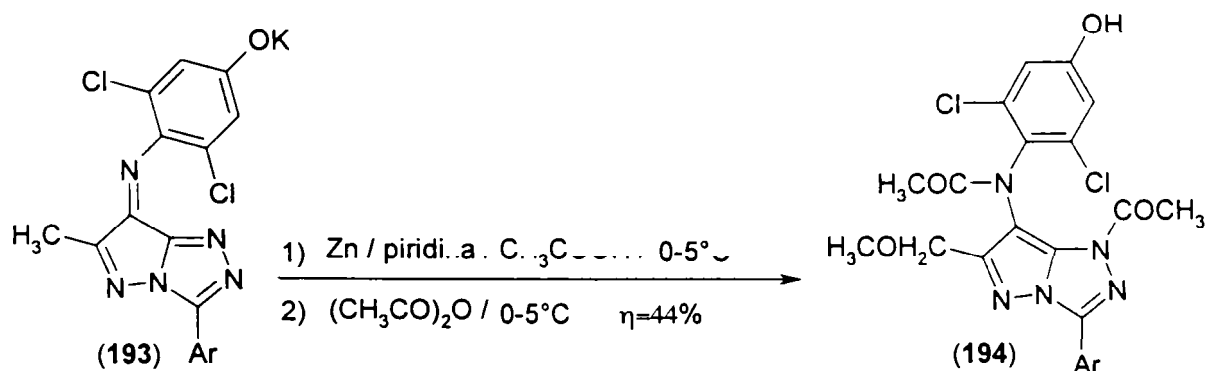
Nucleele pirazolice și triazolice din pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli nu sunt hidrogenate prin acțiunea hidrogenului molecular în prezența aliajului Cr-Co Raney. Astfel grupele nitro aflate pe nucleul benzenic pot fi reduse la amino[26] (Schema 65):

Schema 65.



Coloranții azometinici derivați din pirazolo-triazoli (193) pot fi reduși la amine secundare (194), în mediu de acid acetic-anhidridă acetică, la temperaturi scăzute [56] (Schema 66).

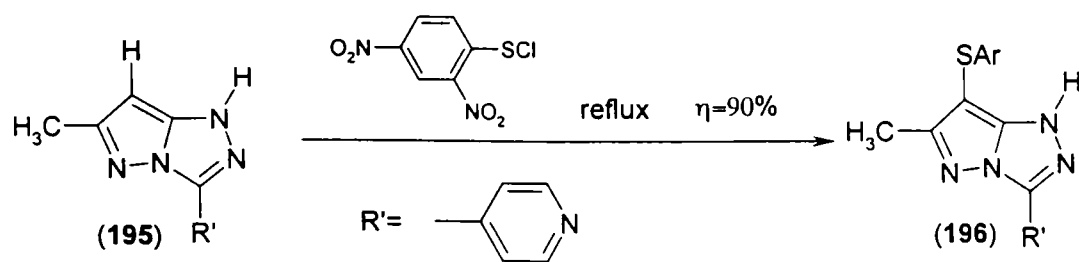
Schema 66.



C. Reacții la carbonul 7-C.

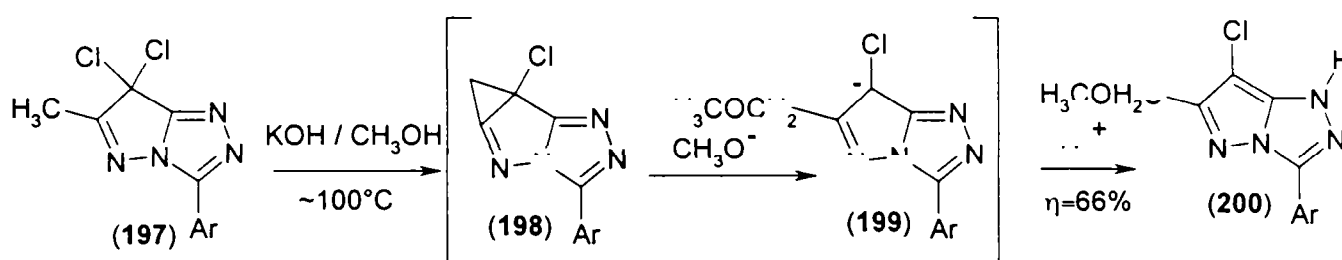
Prin acțiunea clorurilor de sulfenil (195) asupra pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor-3,6-disubstituiți în benzen, la reflux, se formează tioeterii corespunzători (196) [29] (Schema 67).

Schema 67.



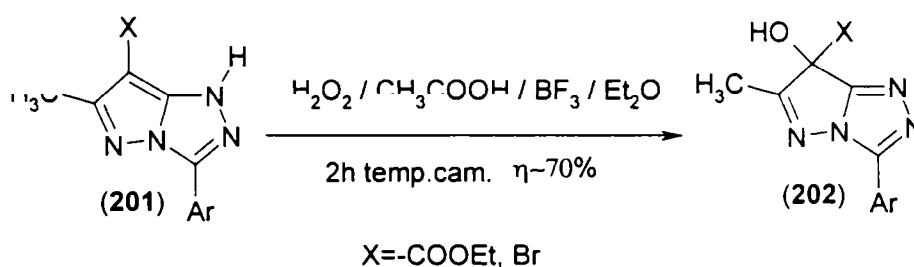
La tratarea 7,7-dicloro-3-aryl-6-metil-pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazolului (**197**) cu hidroxid de potasiu în metanol la $\sim 100^{\circ}\text{C}$, se formează, surprinzător, 1H-3-aryl-6-metoximetil-7-cloro-pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazol (**200**) [55]. Formarea acestuia nu poate fi explicată decât prin formarea intermediară a compusului cu inel ciclopropanic condensat cu ciclul pirazolo-triazolic (**198**) (Schema 68).

Schema 68.



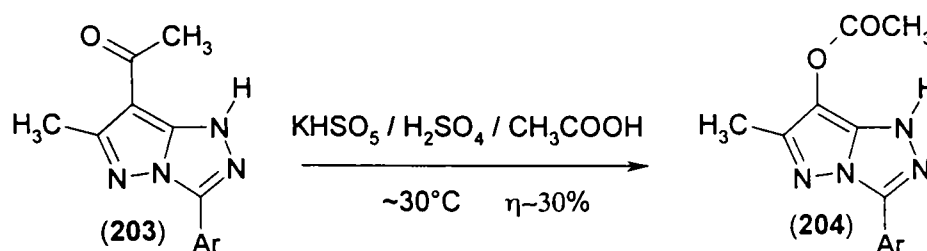
La tratarea 1-H-3-aryl-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (**201a**) sau a 1-H-3-aryl-6-metil-7-bromo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (**201b**) cu apă oxigenată în mediu de acid trifluoroacetic în prezența trifluorurii de bor, se formează 3-aryl-6-metil-7-hidroxi-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazolul (**202a**), respectiv 1-H-3-aryl-6-metil-7-bromo-7-hidroxi-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**202b**), cu randamente de $\sim 70\%$ [55] (Schema 69).

Schema 69.



Oxidarea 1H-7-acetil-3-aryl-6-metil-pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazolului (**203**) cu persulfat de potasiu în acid acetic la $\sim 35^{\circ}\text{C}$ conduce cu randament de $\sim 30\%$ la 1H-7-acetoxi-3-aryl-6-metil-pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazol (**204**) [57] (Schema 70).

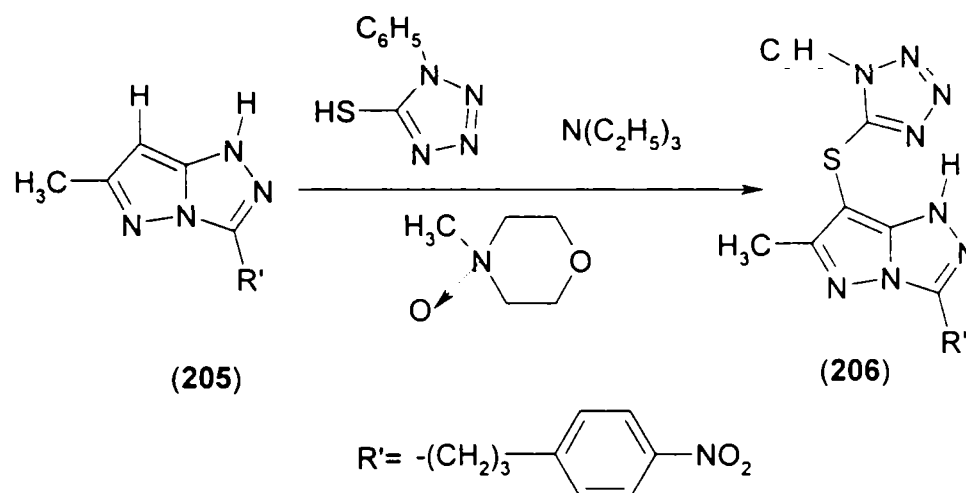
Schema 70.



La tratarea 1H-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor-3-substituiți (**205**) cu 1-fenil-5-mercapto-tetrazol (sau cu alți mercaptani) în prezența trietilamnei și a N-metil-morfolin-N-oxidului,

se formează 1H-7-(1-fenil-tetrazol-5-tio)-6-metil-3-[3-(4-nitrofenil)propil]-pirazolo[5,1-c]-[1,2,4] triazol (206). Folosind această metodă se evită etapa intermediară de obținere a pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor halogenați în poziția 7 [58] (Schema 71).

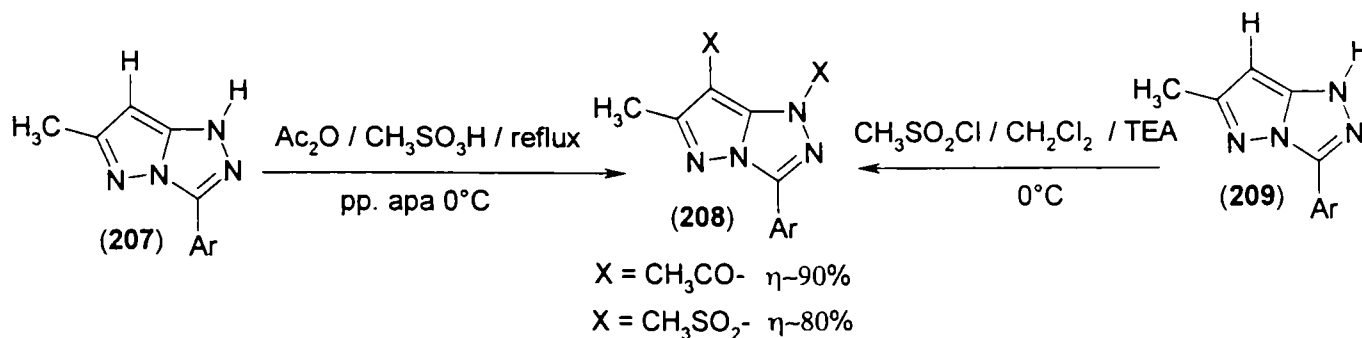
Schema 71.



D. Reacții de acilare.

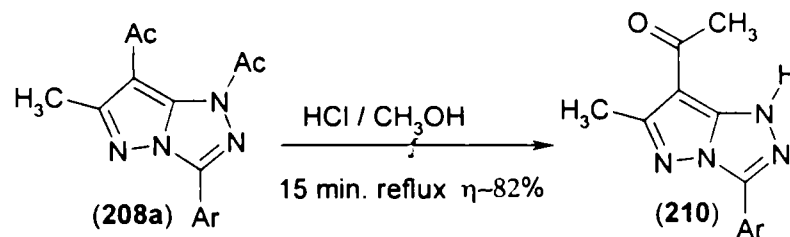
La refluxarea timp de 2 ore a 1-H-3-aril-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]pirazolului (207) cu anhidridă acetică, în prezența acidului metansulfonic, urmată de precipitare în apă la 0°C, se formează cu randament de 90%, 1,7-diacetil-3-aril-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (208a) [57]. Similar, la tratarea 1-H-3-aril-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (209) cu clorură de metansulfonil în clorură de metilen, în prezența TEA, la 0°C, se formează 1,7-dimetilsulfonil-3-aril-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (208b) (Schema 72).

Schema 72.



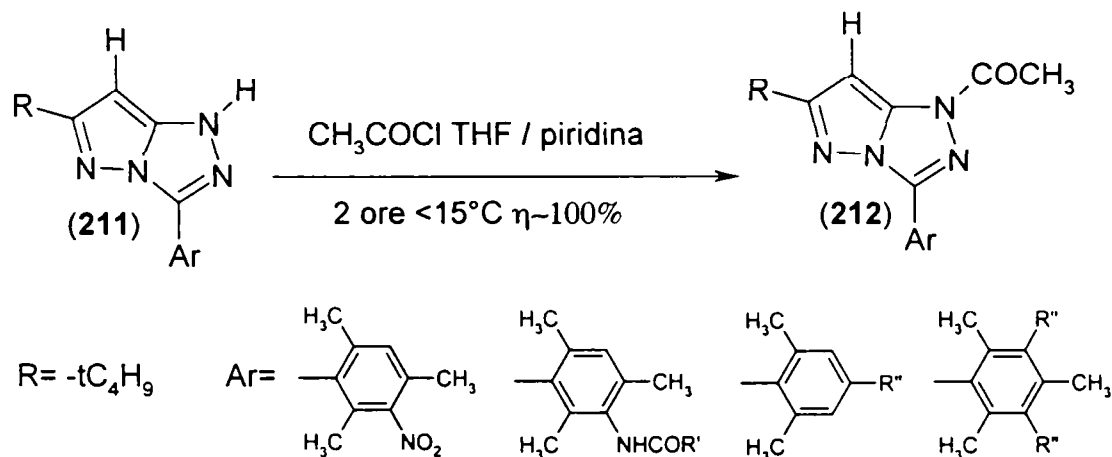
Tratarea 1,7-diacetil-3-aril-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (208a) cu acid clorhidric în metanol, la reflux, conduce, prin hidroliza grupei amidice din poziția 1, cu randament de 82% la 1H-7-acetil-3-aril-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (210) [57] (Schema 73).

Schema 73.



Acetilarea 1H-3-aril-6-t-butil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor (**211**) cu clorură de acetyl în THF, în prezența piridinei la temperaturi mai mici de 15°C conduce la 1-acetil-3-aril-6-t-butil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (**212**), cu randamente cantitative [23] (Schema 74).

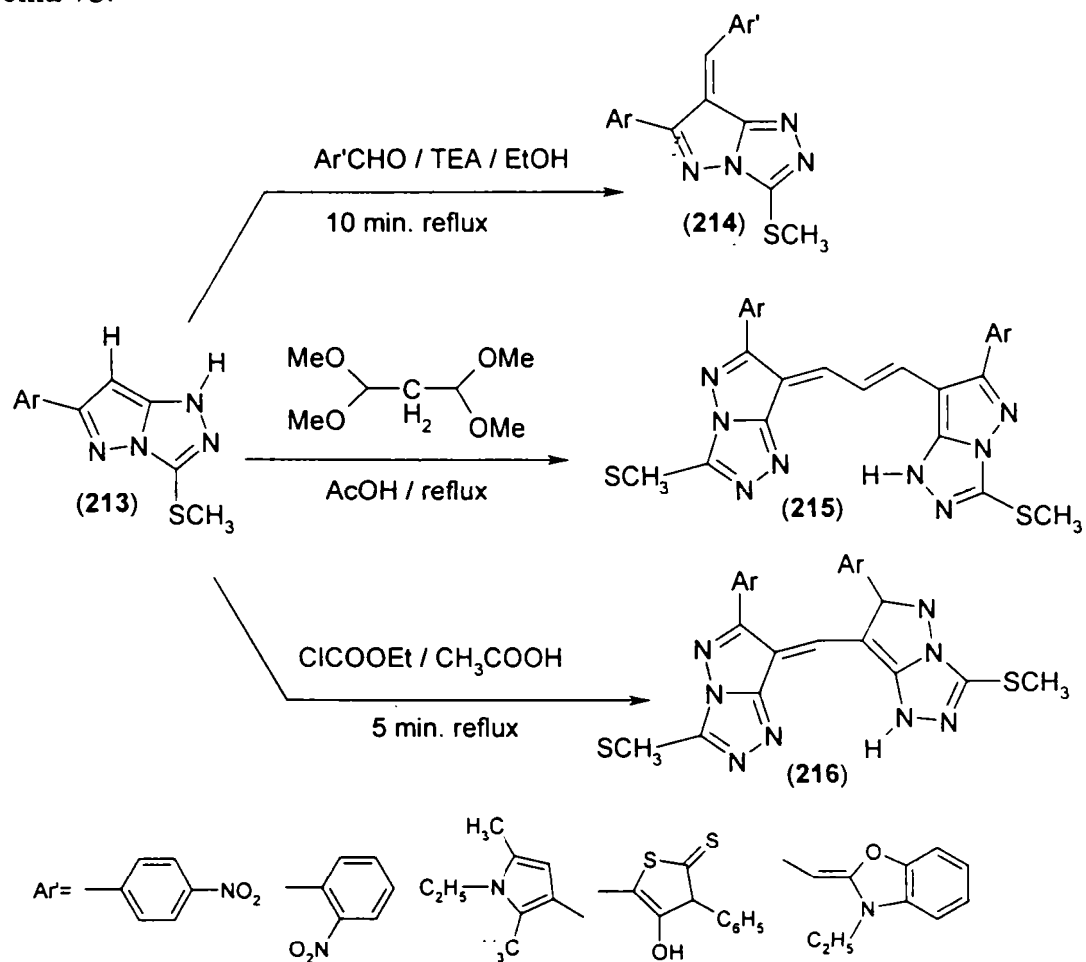
Schema 74.



E. Reacții de obținere a coloranților stirilici și cianinici.

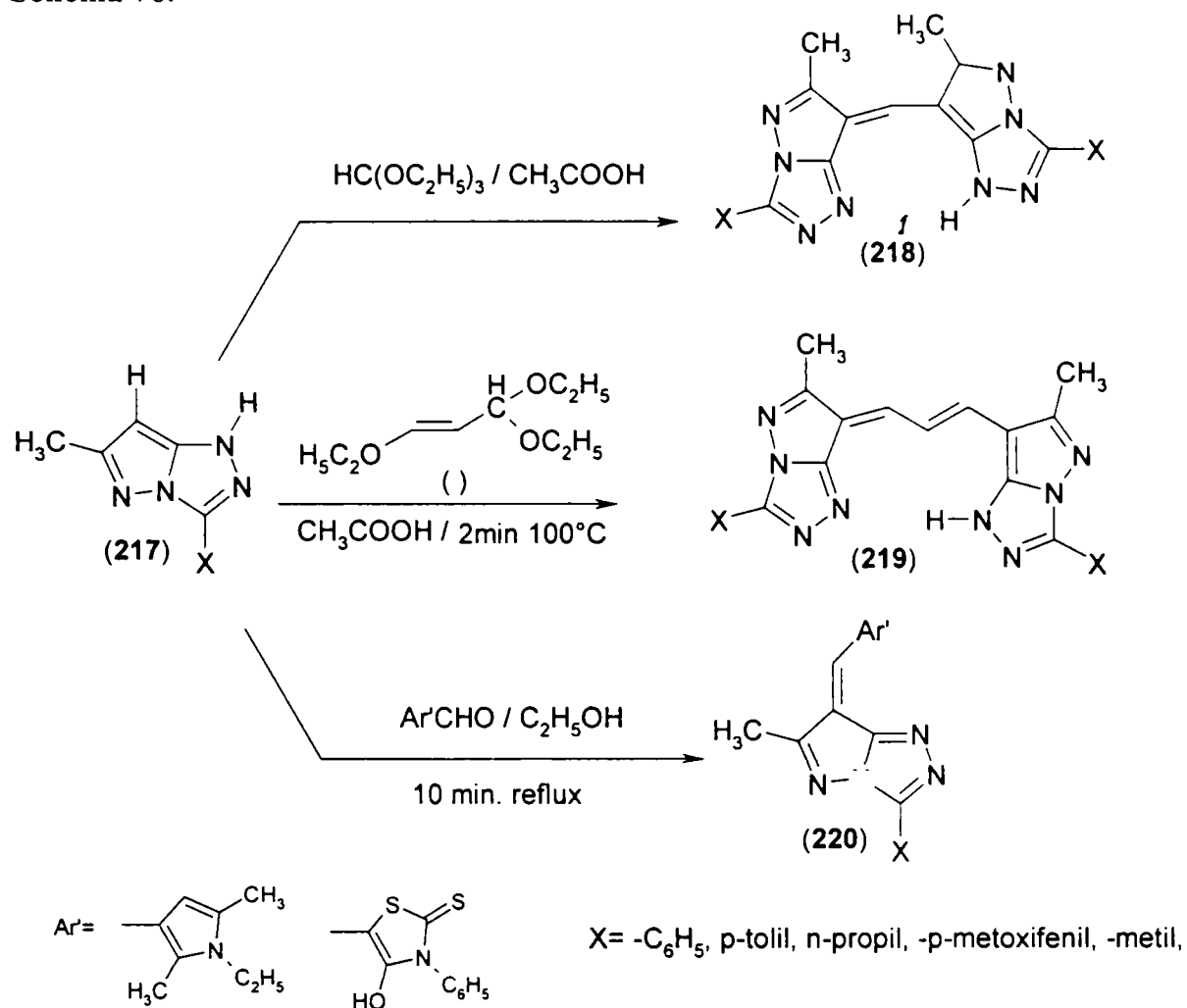
Pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii-3,6-disubstituiți (**213**) formează cu ușurință, la tratare cu aldehide, sau cu dialdehide, în mediu alcoolic în prezența TEA, sau în acid acetic, la reflux, coloranți cianinici [4]. Cu cloroformiați se formează “pirazolo-triazolo-metilen-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli” (**216**) (Schema 75).

Schema 75.



Coloranți similari se obțin și din alți 1H-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli-3,6-disubstituiți (217) la tratare cu ortoformiat de etil în acid acetic, cu diacetalul β -etoxi-acroleinei în acid acetic, sau cu aldehide heterociclice în alcool la reflux [56] (Schema 76).

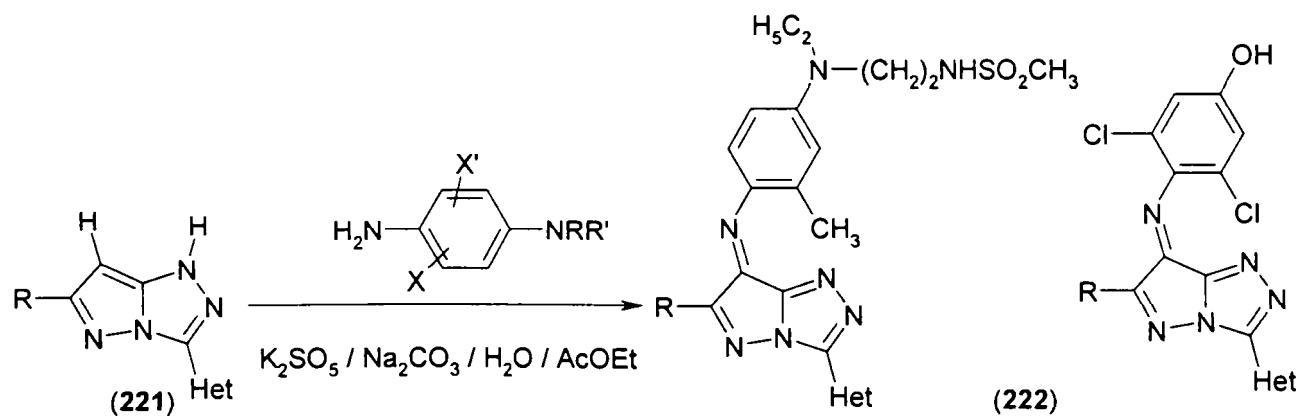
Schema 76.



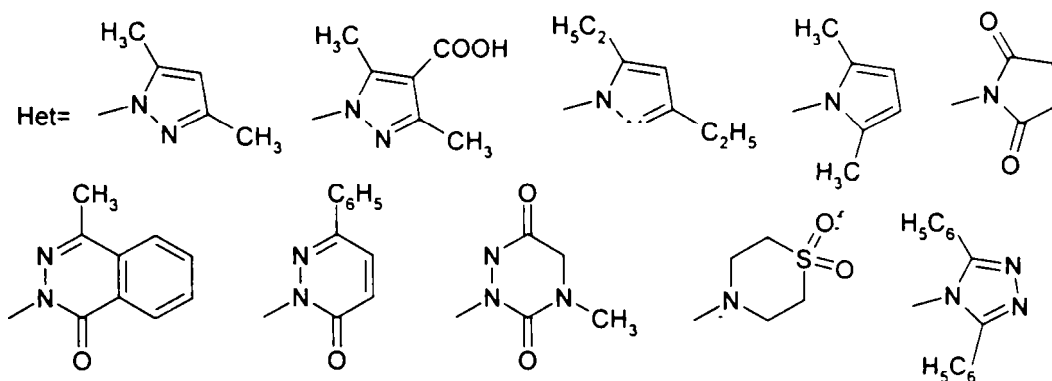
F. Reacții de obținerea coloranților azometinici.

Prin acțiunea persulfatului de potasiu, în soluție apoasă de Na_2CO_3 și acetat de etil, asupra pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor-3-6-disubstituiți (221) se formează coloranți azometinici (222) (Schema 77)[11].

Schema 77.

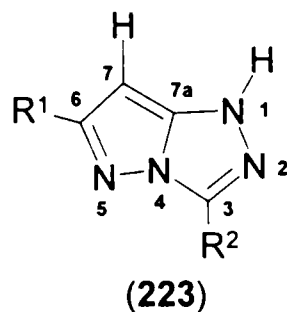


R = -CH₃, -C₆H₅, -OCH₃, -tC₄H₉, -COOC₂H₅.



Date spectroscopice ¹³C-RMN.

Deplasările chimice (δ) ale atomilor de carbon din spectrele ¹³C-RMN pentru patru pirazolo[3,2-c]-s-triazoli sunt prezentate în Tabelul 3. Se indică doar existența formei tautomere 1-N-H [59].



Tabelul 3. Date ¹³C-RMN pentru pirazolo-triazolii (223).

	R ¹ =CH ₃ , R ² =H	R ¹ =CH ₃ , R ² =CH ₃	R ¹ =C ₆ H ₅ , R ² =H	R ¹ = C ₆ H ₅ , R ² = CH ₃
7a-C	157,1	156,8	158,7	158,4
7-C	76,4	76,9	74,3	74,8
6-C	147,4 <u>CH₃</u> 14,6	147,7 <u>CH₃</u> 14,6	147,5 C ₆ H ₅ *	147,8 C ₆ H ₅ **
3-C	123,7	136,4 <u>CH₃</u> 9,3	129	136,5 <u>CH₃</u> 9,5

C₆H₅ * 1'-C: 134,2; 2'-C, 6'-C: 125,9; 3'-C, 5'-C:128,7; 4'-C:128,3

C₆H₅ ** 1'-C: 134,2; 2'-C, 6'-C: 125,8; 3'-C, 5'-C:128,6; 4'-C:128,2

Bibliografie

1. Katritzky, A. R.; Rees, C.W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, , vol.8. p.125.
2. ****Nomenclatura compușilor organici* (sub îngrijirea și adaptarea dr. D. Purdela), Editura Academiei RSR, București **1986**.
3. Bailéy, J.; Knott, E. B.; Marr, P. A. (Eastman Kodak Co.) Ger 1810462, **1971**.
4. Bailey, J. (Kodak Ltd.) GB 1334515, **1970**.
5. Bailey, J.; Knott, E. B.; Marr, P. A. (Kodak Ltd.) GB 1253933, **1969**.
6. Mura, A. J. Jr.; Eiff, S. L.; Russo, G. M. (Eastman Kodak Co.) US 6348306, **2002**.
7. Roberts, M. R.; Yau, Hwei-Ling; Brown, G. M. (Eastman Kodak Co.) DE 10064059, **2001**.
8. Yau, Hwei-Ling; Thomas, B. (Eastman Kodak Co.) US 6165653, **2000**.
9. Romanet, R. F.; Burns, P. A.; Fischer, S. M.; Spara, P. P.; Balasubramanian, R. P.; Lincoln, D. G.; Kapp, D. L. (Eastman Kodak Co.) EP 936500, **1999**.
10. Bose, J. A.; Valente, R. R.; Aimino, D.; DeMejo, D. D. (Eastman Kodak Co.) US 5998629, **1999**.
11. Diehl, D. R.; Mbiya, K.; Cowan, S. W. (Eastman Kodak Co.) EP 1014185, **1999**.
12. Deardurff, L. A.; White, J. D.; Lincoln, C. (Hewlett-Packard Co.) EP 1188805, **2002**.
13. Arakawa, J. (Fuji Photo Film Co.) EP 1136530, **2001**.
14. Komamura, T.; Onishi, A.; Tanaka, T.; Nakayama, Y.; Honda, M.; Miura, N. (Konica Corporation Japan) EP 763569, **1997**.
15. Vidal, L.; Maubru, M. (L'oreal, Fr.) EP 923929, **1999**.
16. Kravtchenko, S.; Lagrange, A. (L'Oreal, Fr.) FR 2830192, **2003**.
17. Diehl, D. R.; Kapiamba, M. C.; Stanley, W. (Eastman Kodak Co.) US 6197071, **2001**.
18. Kato, K.; Suzuki, T.; Ishihara, H. (Konica Co., Japan) JP 2002167305, **2002**.
19. Beyer, H.; Wolter, G. *Chem Ber.* **1956**, 89, 1652.
20. Fanghaenel, E.; Grossmann, N.; Pfeifer, U.; Ruehl, H. (VEB Filmfabrik Wolfen, Fotochemisches Kombinat, Ger. Dem. Rep.) DD 259399, **1988**.
21. Nakayama, N. (Konishiroku Photo Co., Japan) EP 182617, **1999**.
22. Mizukura, N.; Kawashima, Y.; Nakagawa, S.; (Konishiroku Photo Industry Co., Japan) JP 62138474, **1987**.
23. Buckland, P. R.; Leyshon, L. J. (Eastman Kodak Co.) EP 200354, **1986**.
24. Bailey, J. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1977**, 2047.
25. Shuji, K.; Shinji, Y.; Yutaka, K.; Kosaku, M.; Kenji, K. (Konishiroku Photo Co., Japan) EP 207794, **1986**.
26. Mylroie, V. L. (Eastman Kodak Co.) WO 9217455, **1992**.
27. Yuki, M. (Fuji Photo Film Co.) US 5214149, **1994**.
28. Yuki, M. (Fuji Photo Film Co.) US 5284958, **1994**.
29. Bailey, J.; Knott, E. B.; Marr, P. A. (Kodak Ltd.) GB 1252418, **1967**.
30. Romanet, R. F.; Fischer, S. M. (Eastman Kodak Co.) GB 2310209, **1996**.
31. Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, John Willey&sons Inc., NewYork **1977**, vol. 3.
32. Bercean, V. N.; Birău, M.; Csunderlik, C. *Comunicare la a-XXII-a Sesiune de Comunicări Stiințifice*, Olănești-Vâlcea, 23-25 oct. **1996**.
33. Reimlinger, H.; Mereny, R. *Chem Ber.* **1970**, 103, 3284.
34. Ege, G.; Gilbert, K. *Tetrah. Letters* **1979**, 18, 1567.
35. Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. F. H.; Kandeel, E. M.; Ibrahim, M. K. A. *J. Het. Chem.* **1977**, 14, 227.

36. Kim, C. K.; Potenza, J. C.; Debellis, F.; Romanet, R. F. (Eastman Kodak Co.) US 5457210, **1995**.
37. Kirschke, K.; Wolff, M.; Ramm, M.; Lutze, G.; Schulz, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1037.
38. Elfahhan, H. A.; Abdel-Latif, F. F.; Mohamed, S. K. *Indian J. Chem.* 29B, **1990** 381.
39. Ibrahim, M. K. A.; El-Gharib, M. S.; Elmoghayer, M. R. H. *J. Indian Chem. Soc.* **1988**, 194.
40. Elfahhan, H. A.; Sadek, K. U.; Elgemeie, G. E. H.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2663.
41. Abed, M. M.; Hafez, E. A. A.; Mustafa, M. E. *Monatshefte fur Chemie* **1985**, 116, 223.
42. Elgemeie, G. E. H.; Elfahhan, H. A.; Ghozlan, S. A. S.; Elnagdi, M. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 1650.
43. Gozlan, S. A. S.; Hafez, E. A. A.; El-Bannany, A. A. A. *Arch. Pharm (Weinheim)* **1987**, 320, 850.
44. Claramunt, R. M.; Fabrega, J. M.; Elguero, J. J. *Het. Chem.* **1974**, 11(5), 751.
45. Becker, H. G. O.; Böttcher, H. *J. prakt. Chem.* **1971**, 314, 55.
46. Fukunaga, H.; Kanagawa, H. (Fuji Photo Film Co., Japan) EP 342637, **1989**.
47. Alajarin, M.; Molina, P.; Perez de Vega, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *Chemica Scripta* **1985**, 25, 230.
48. Schmidt, R. R.; Hoth, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 33.
49. Kim, C.; Lamicela, W. N.; Holcomb, D. A. (Eastman Kodak Co.) US 5055586, **1991**.
50. Kyu, K. C.; Debellis, F. (Eastman Kodak Co.) EP 672667, **1995**.
51. Molina, P.; Velasco, M. D.; Argues, A. *Tetrahedron* **1990**, 46(16), 5797.
52. Molina, P.; Alajarin, M.; Vilaplana, M. J. *Heterocycles* **1985**, 23(3), 641.
53. Molina, P.; Valcarcel, M. V.; *J. Het. Chem.* **1986**, 23, 43.
54. Stanovnik, B.; Tišler, M.; Kim, B.; Kovač, I. *J. Het. Chem.* **1979**, 16, 195.
55. Goddard, J. D. *J. Het. Chem.* **1987**, 24, 291.
56. Bailey, J.; Landon, W.; Mijovic, M. V.; Hillson, H. J. (Kodak Ltd.) GB 2061537, **1981**.
57. Robert, W. A.; Maggiulli, C. A. (Eastman Kodak Co.) US 4914209, **1990**.
58. Wright, C. W.; Potenza, J. C.; Leary, J. E. Jr.; Kim, C. K. (Eastman Kodak Co., USA) US 5405969, **1995**.
59. Faure, R.; Vincent, E.-J.; Claramunt, R.-M.; Elguero, J. *Org. Magn. Resonance* **1977**, 9(9), 508.
60. Beyer, H.; Wolter, G.; Lemke, H. *Chem Ber.* **1956**, 89, 2550.
61. Essassi E. M.; Lavergne J. P.; Viallefont Ph.; Daunis J. *J. Het. Chem.* **1975**, 12, 661.

CAPITOLUL III. CONTRIBUȚII PROPRII.

Scopul părții originale.

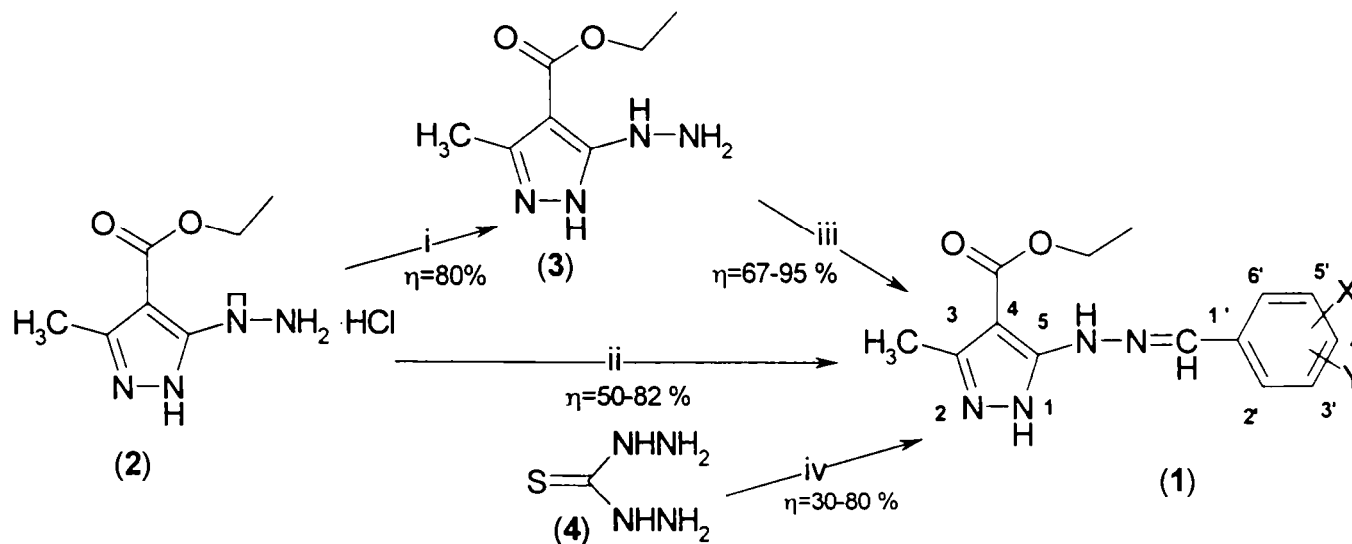
Deși numărul 1H-pirazolo-triazolilor 3,6-disubstituiți respectiv 3,6,7-trisubstituiți prezentați și revendicați mai ales în literatura de brevete este impresionant de mare, metodele de sinteză ale sistemului pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolic și reacțiile de funcționalizare ale acestuia sunt foarte reduse la număr.

În consecință scopul părții originale l-a constituit găsirea unei căi noi sau alternative de sinteză ale sistemului pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolic, dar mai ales studiul reacțiilor de funcționalizare ale acestuia, domeniu practic neabordat în literatura de specialitate. Dintre reacțiile de funcționalizare s-au realizat în principal reacții de acilare, reacții de alchilare și reacții de cuplare cu săruri de diazoniu.

A1. Sinteza și caracterizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(arilidenhidrazino)-pirazolilor.

Hidrazonul (1), conform datelor de literatură, se pot obține prin condensarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (3), cu benzaldehide substituie, în benzen, cu distilarea azeotropă a apei [1] sau din tiocarbonhidrazidă (4) prin tratare succesivă cu α -cloro-acetilacetat de etil și benzaldehide substituie [2], [3] (Schema 1).

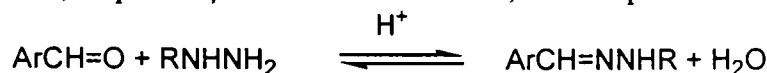
Schema 1. Sinteza 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazino-pirazolilor (1)



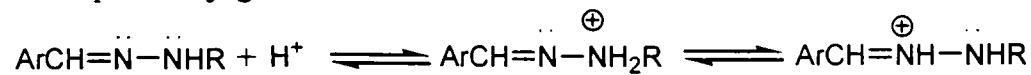
Condiții de reacție: i= $N(C_2H_5)_3$ / CH_3OH reflux [1];
 ii= X, Y- C_6H_4 -CHO (5) / C_2H_5OH / reflux 2-4 ore ;
 iii= Ar-CHO / C_6H_6 / reflux 3 ore [1];
 iv= $CH_3COCH(Cl)COOC_2H_5$ / ArCHO / C_2H_5OH / reflux,

- | | | |
|---|--|---|
| a) X=2-OCH ₃ , Y=H | b) X=2-OH, Y=H | c) X=4-OH, Y=H |
| d) X=2-OH, Y=4-OH | e) X=2-OCH ₃ , Y=4-OCH ₃ | f) X=4-OCH ₃ , Y=H |
| g) X=3-OH, Y=H | h) X=4-OH, Y=3,5-(t-C ₄ H ₉) ₂ | i) X=3-OC ₆ H ₅ , Y=H |
| j) X=4-Br, Y=H | k) X=4-CF ₃ , Y=H | l) X=H, Y=H |
| m) X=4-O ₂ N | n) X=2-Cl, Y=H | o) X=3-Cl, Y=H |
| p) X=4-N(CH ₃) ₂ | r) X=3-F, Y=4-F | s) Ar=4'-C ₆ H ₄ N |

Cea mai utilizată metodă de obținere a hidrazonelor este însă reacția directă dintre aldehide și hidrazine, în mediu aprotic, în prezența catalizatorilor acizi, cu îndepărtarea azeotropă a apei [4].



Pe de altă parte, este cunoscută și rezistența la hidroliză în mediu acid a hidrazonelor, datorată stabilizării prin conjugare a cationului format:



Folosind această proprietate, am realizat sinteza 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazino-pirazolilor (1a-g, 1j-s), într-un mod original, prin reacția directă a clorhidratului 1H-3-

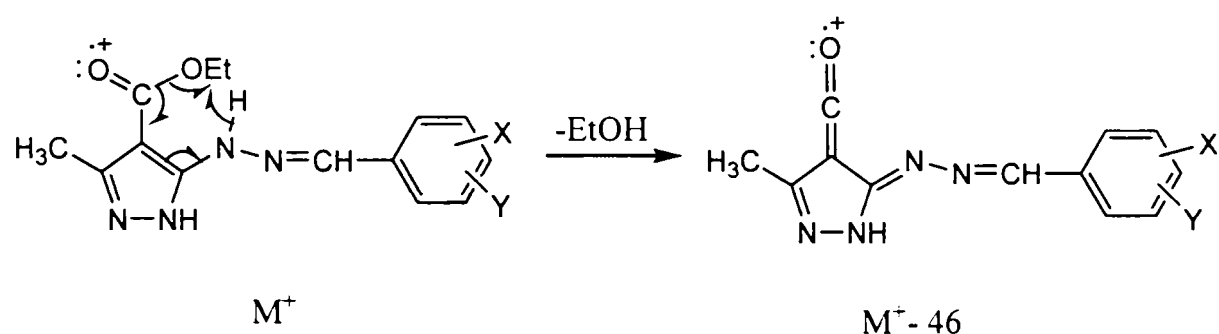
metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (2) cu benzaldehide substituie (5), în mediu alcoolic anhidru.

Prin această metodă cu caracter general, au fost obținute un număr de 16 hidrazone, dintre care 12 compuși noi. Dintre acestea, hidrazonele (11-m,p) sunt menționate în literatură, fără a fi însă complet caracterizate. S-a dovedit astfel că reacția directă a clorhidratului 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (2) cu benzaldehide substituie (5), în mediu alcoolic anhidru, constituie o metodă simplă și eficientă, de sinteză a 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazino-pirazolilor.

Structura compușilor (1a-g, 1j-s) obținuți, a fost confirmată prin spectrometrie de masă, IR, $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$.

Din analiza spectrelor de masă se observă la fiecare hidazona pierderea fragmentului cu masa de 46 u.a.m, fragment ce corespunde moleculei neutre de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Pierderea acestui fragment se datorează așa numitului "efect orto" întâlnit în special în cazul acizilor carboxilici sau derivaților acestora ce au în poziția orto o grupa ce conține hidrogen [15]. Cei doi substituenți permit realizarea unei stări de tranziție sub forma unui ciclu de șase atomi ce ușurează pierderea fragmentului sub forma unei molecule neutre, care în acest caz este molecula de etanol, conform schemei de fragmentare de mai jos (Schema 2).

Schema 2



În spectrele de masă ale compușilor ce conțin atomi de Cl (1n și 1o) și atomi de Br (1j) au fost puse în evidență și picurile izotopice M și M+2, datorate izotopilor naturali ai clorului ^{35}Cl și ^{37}Cl , aflate într-un raport de aproximativ 3 : 1 și respectiv izotopilor naturali ai bromului ^{79}Br și ^{81}Br , în raport de aproximativ 1 : 1, în concordanță cu raspândirea naturală a acestor izotopi.

În cazul compușilor ce conțin F (1k și 1r) au fost puse în evidență și determinate cuplajele geminale $^2\text{J}_{\text{C-F}}$ și vicinale $^3\text{J}_{\text{C-F}}$ ce apar în spectrele $^{13}\text{C-RMN}$ între atomii de carbon și fluor.

Partea experimentală [5] [16].

Clorhidratul 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (2) a fost obținut conform metodei descrise în literatură[2]. Benzaldehidele utilizate Ar-CHO (5a-g, 5j-s) au fost produși comerciali (Fluka, Maybridge), fiind utilizate ca atare.

Punctele de topire au fost efectuate la un aparat Böetius PHMK (Veb-Analytik Dresden) iar cromatografia în strat subțire s-a realizat pe plăci de silicagel 60F₂₅₄ Merck, folosind ca eluent benzen :acetat de etil=1:1(v/v). Spectrele de masă au fost determinate la un instrument Varian FINNIGAN MAT 212 la 54eV.

Spectrele IR au fost efectuate în pastilă în KBr la spectrofotometrul JascoFT /IR-410 iar spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$ au fost înregistrate la un spectrometru Bruker 200DPX, la 25°C în

DMSO sau CDCl_3 (funcție de solubilitatea hidrazonelor respective) folosind ca referință TMS, deplasările chimice fiind exprimate în ppm iar constantele de cuplaj în Hz.

Mod de lucru

Un amestec format din 25 mmol clorhidrat de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazol (2), 25 mmol benzaldehidă substituită (5) și 75 ml alcool etilic absolut, se încălzește la reflux timp de 2-4 ore (control cromatografic). Soluția turbidă formată se filtrează la cald cu cărbune activ, iar filtratul se diluează brusc cu 75 ml apă rece (0-5°C). Suspensia formată se filtrează, iar produsul brut se recristalizează dintr-un solvent potrivit.

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(2-metoxi-benzilidenhidrazino)-pirazol (1a). Pulbere albă, p.t.=197-199°C ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); randament 76%.

IR(KBr): 3303, 3223, 2982, 2927, 1679, 1607, 1571, 1543, 1489, 1464, 755, 475 cm^{-1} ;

^1H -RMN[DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 12,35(sl, 1H, -NHpyr); 10,18(sl, 1H, -NH-N=); 8,57(s, 1H, -N=CH-); 8,10(d, $J_{6'5'}=7,2$, 6'-H); 7,33(td, 1H, $J_{4'5'}=J_{4'3'}=8,5$, $J_{4'6'}=1,5$, 4'-H); 7,06-6,93(m, 2H, 3'-H, 5'-H); 4,22(q, 2H, $J=7,0$, O-CH₂-CH₃); 3,83(s, 3H, -OCH₃); 2,28(s, 3H, -CH₃); 1,28(t, 3H, $J=7,0$, O-CH₂-CH₃);

^{13}C -RMN[DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 163,70(C=O); 157,2(2'-C); 149,68(3-C); 146,75(5-C); 137,83(-N=CH-); 130,46(4'-C); 125,95(6'-C); 123,20(5'-C); 120,68(1'-C); 111,72(3'-C); 91,87(4-C), 58,97(O-CH₂-CH₃); 55,73(-OCH₃); 14,66(-CH₃); 14,05(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=302(M^+ , 86%); 256($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 49%); 225(256-OCH₃, 43%); 213(256-(CH₃+CO), 100%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(2-hidroxi-benzilidenhidrazino)-pirazol (1b). Pulbere albă, p.t.=208-210°C; randament 60%.

IR(KBr): 3314, 3170, 3077, 2978, 2935, 2906, 1666, 1618, 1567, 1533, 1489, 785, 747, 469 cm^{-1} ;

^1H -RMN[DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 9,94(s, 1H, -NHpyr); 8,48(s, 1H, -N=CH-); 7,56(d, 1H, $J_{6'5'}=7,2$, H_{6'}); 7,34(td, 1H, $J_{4'5'}=J_{4'3'}=7,6$, $J_{4'6'}=1,6$, 4'-H); 6,89-6,83(m, 2H, 3'-H, 5'-H); 4,23(q, 2H, $J=7,0$, O-CH₂-CH₃); 2,34(s, 3H, -CH₃); 1,30(t, $J=7,0$, 3H, O-CH₂-CH₃);

^{13}C -RMN[DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 163,75(C=O); 156,56(2'-C); 151,25(3-C); 147,50(5-C); 142,28(-N=CH-); 130,06(4'-C); 128,47(6'-C); 119,93(5'-C); 119,30(1'-C); 116,24(3'-C); 92,81(4-C); 59,29(O-CH₂-CH₃); 14,58(-CH₃); 12,84(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=288(M^+ , 100%); 242($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 53%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-hidroxi-benzilidenhidrazino)-pirazol (1c). Pulbere albă, p.t.=212-216°C (CH_3OH); randament 46%.

IR(KBr): 3533, 3483, 3325, 3241, 3097, 2977, 2933, 1660, 1606, 1546, 1515, 1452, 834, 785, 527 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 12,28(sl, 1H, -NHpyr); 9,85(sl, -OH); 8,15(s, 1H, -N=CH-); 7,60(d, 2H, $J_{2'3'}=8,3$, 2'-H, 6'-H); 6,79(d, 2H, $J_{3'2'}=8,3$, 3'-H, 5'-H); 4,21(q, 2H, $J=7,0$, O-CH₂-CH₃); 2,27(s, 3H, -CH₃); 1,28 (t, 3H, $J=7,0$, O-CH₂-CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 163,87(C=O); 158,7(4'-C); 149,8(3-C); 146,56(5-C); 143,05(-N=CH-); 128,48(2'-C, 6'-C); 126,13(1'-C); 115,61(3'-C, 5'-C); 91,87(4-C); 59,00(O-CH₂-CH₃); 14,61(-CH₃); 14,37(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=288(M^+ , 100%); 242($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 72%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(2,4-dihidroxi-benzilidenhidrazino)-pirazol (1d). Pulbere crem. p.t.=270-272°C (C₂H₅OH) ; randament 78%.

IR(KBr): 3358, 3207, 3110, 2986, 2935, 1676, 1625, 1595, 1539, 1513, 1465, 849, 777, 471 cm⁻¹;

¹H-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 12,40(sl, 1H, -NHpyr); 9,79(s, 1H, -N=CH-); 9,62(sl, 1H, -NH-N=); 8,33(s, 1H, 6'-H); 7,29(sl, -OH); 6,34-6,3(m, 2H, 3'-H, 5'-H); 4,22(q, 2H, J=7,0, O-CH₂-CH₃); 2,32 (s, 3H, -CH₃); 1,28(t, 3H, O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 163,91(C=O); 159,64(4'-C); 158,32(2'-C); 150,31(3-C) ; 146,81(5-C); 143,58(-N=CH-); 130,14(6'-C); 111,67(1'-C); 107,51(5'-C); 102,74(3'-C); 93,43(4-C); 59,20(O-CH₂-CH₃); 14,53(-CH₃); 13,12(O-CH₂-CH₃) ;

MS(54eV): m/e=304(M⁺, 100%); 258(M⁺-C₂H₅OH, 51%) ; 241(258-OH, 8,6%) ; 230(258-CO, 30%)

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(2,4-dimetoxi-benzilidenhidrazino)-pirazol (1e). Pulbere gălbuie, p.t.=180-182°C; randament 55%.

IR(KBr):3337, 3292, 2989, 2923, 2837, 1712, 1634, 1608, 1576, 1503, 1462, 832, 811, 779, 472 cm⁻¹;

¹H-RMN[CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 9,30(s, 1H, -NHpyr); 8,11(s, 1H, -N=CH-); 7,72(d, 1H, J_{6,5}=8,38, 6'-H); 6,43-6,36(m, 2H, 5'-H, 3'-H); 4,29(q, 2H, J=7,1, O-CH₂-CH₃); 3,78(s, 6H, -OCH₃); 2,39(s, 3H, -CH₃); 1,35(t, 3H, J=7,1 O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN[CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 165,16(C=O); 162,06(4'-C); 158,67(2'-C); 150,47(3-C); 149,27(5-C); 138,63(-N=CH-); 127,07(6'-C); 115,64(1'-C); 105,47(5'-C); 97,98(3'-C); 92,19(4-C); 59,57(O-CH₂-CH₃); 55,42(-OCH₃); 55,33(-OCH₃); 14,45(-CH₃); 14,08(O-CH₂-CH₃) ;

MS(54eV): m/e=332(M⁺, 87%); 286(M⁺-C₂H₅OH, 46%) ; 258(286-CO, 9%) ; 255(286-OCH₃, 9%) ; 243(286-(CH₃+CO),100%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-metoxi-benzilidenhidrazino)-pirazol (1f). Pulbere alb-crem, p.t.=170-173°C (CH₃OH) ; randament 53%.

IR(KBr): 3379, 3304, 3225, 3065, 2982, 2929, 2846, 1663, 1612, 1544, 1511, 1445, 831, 782, 530 cm⁻¹;

¹H-RMN[CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 9,31(sl, 1H, -NH-pyr); 8,80(s, 1H, -NH-N=); 7,73(s, 1H, -N=CH-); 7,52(d, 2H, J_{2,3}'=6,9, 2'-H, 6'-H); 6,85(d, 2H, J_{3,2}'=6,9, 3'-H, 5'-H); 4,30(q, 2H, J=7,1, O-CH₂-CH₃) ; 3,80(s, 3H, -OCH₃); 2,40(s, 3H, -CH₃); 1,36(t, 3H, J=7,1, O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN[CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 165,13(C=O); 160,75(4'-C); 150,50(3-C); 149,12(5-C); 142,34(-N=CH-); 128,23(2'-C, 6'-C); 126,74(1'-C); 114,09(3'-C, 5'-C); 92,55(4-C); 59,71(O-CH₂-CH₃); 55,28(-OCH₃); 14,43(-CH₃); 13,97(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=302(M⁺, 71%); 256(M⁺-C₂H₅OH, 61%) ; 213(256-(CH₃+CO), 100%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(3-hidroxi-benzilidenhidrazino)-pirazol (1g). Pulbere albă, p.t.=186-188°C (CH₃OH); randament 50%.

IR(KBr): 3587, 3228, 3065, 2982, 2932, 1658, 1597, 1546, 1452, 781, 715, 687, 458 cm⁻¹ ;

¹H-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 10,22(sl, 1H, -NHpyr); 8,23(s, 1H, -N=CH-); 7,21-7,18(m, 3H, 2'-H, 5'-H, 6'-H); 6,82-6,76(m, 1H, 4'-H); 5,72(bs,-OH); 4,24(q, 2H, J=7,0, O-CH₂-CH₃) ; 2,33(s, 3H, -CH₃); 1,29(t, 3H, J=7,0, O-CH₂-CH₃);

^{13}C -RMN[DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 163,40(C=O); 157,73(3'-C); 149,95(3-C); 147,78(5-C); 143,98(-N=CH-); 136,11(1'-C); 129,70(5'-C); 118,11(6'-C); 116,63(4'-C); 113,45(2'-C); 92,50(4-C); 59,49(O-CH₂-CH₃); 14,53(-CH₃); 13,38(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=288(M⁺, 100%); 226(M⁺-C₂H₅OH, 74%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-bromo-benzilidenhidrazino)-pirazol (1j). Pulbere albă, randament 71,22 %.

IR(KBr): 3316, 3134, 3095, 3034, 2977, 2929, 1674, 1610, 1548, 1484, 1347, 1277, 1131, 814, 780, 507 cm⁻¹;

^1H -RMN[DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 10,16 (sl, 1H, -NHpyr); 8,24 (s, 1H, -N=CH-); 7,71 (d, 2H, J_{3'2'}=8,5, 3'-H, 5'-H); 7,58 (d, 2H, J_{2'3'}=8,5, 2'-H, 6'-H); 4,21 (q, 2H, J=7,0, O-CH₂-CH₃); 2,29 (s, 3H, -CH₃); 1,28 (t, 3H, J=7,0, O-CH₂-CH₃)

^{13}C -RMN[DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 163,43 (C=O); 149,40(3-C); 147,41(5-C); 141,22(N=CH-); 134,16(1'-C); 131,47(3'-C, 5'-C); 128,43 (2'-C, 6'-C); 122,01(4'-C); 92,29(4-C); 59,02(O-CH₂-CH₃); 14,36((-CH₃)); 13,59(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=352((M+2)⁺, 50%); 350(M⁺-C₂H₅OH, 49%); 306((M+2)⁺-C₂H₅OH, 72%); 304(M⁺-C₂H₅OH, 63%);

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-trifluorometil-benzilidenhidrazino)-pirazol (1k). Pulbere albă, p.t.=203-206°C; randament 82%.

IR(KBr): 3304, 3173, 3124, 3074, 2987, 2911, 1674, 1600, 1553, 1452, 1269, 833, 788, 511 cm⁻¹;

^1H -RMN[Acetonă-d₆, δ (ppm), J (Hz)]: 9,70(sl, -NHpyr); 8,21(s, 1H, -N=CH-); 7,85(d, 2H, J_{2'3'}=8,2, 2'-H, 6'-H); 7,58(d, 2H, J_{3'2'}=8,2, 3'-H, 5'-H); 4,14(q, 2H, J=7,1, O-CH₂-CH₃); 2,21(s, 3H, -CH₃); 1,21(t, 3H, J=7,1, O-CH₂-CH₃);

^{13}C -RMN[Acetonă-d₆, δ (ppm), J (Hz)]: 165,00(C=O); 151,56(3-C); 148,43(5-C); 141,14(-N=CH-); 140,05(1'-C); 137,81(4'-C); 126,17(d, J_{3'-C} F=4,18; 3'-C, 5'-C); 127,74(2'-C, 6'-C); 120,30(-CF₃); 91,95(4-C); 59,92(O-CH₂-CH₃); 14,67(-CH₃); 13,91(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=340(M⁺, 63%); 294(M⁺-C₂H₅OH, 100%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzilidenhidrazino-pirazol (1l). Pulbere albă, p.t.=165-167°C (C₂H₅OH) (Lit[1]=167°C); randament 70%.

IR(KBr): 3490, 3414, 3313, 3058, 2979, 2932, 2907, 1665, 1611, 1595, 1548, 1448, 782, 753, 691 cm⁻¹;

^1H -RMN [CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]: 9,42(sl, -NHpyr); 9,31(sl, 1H, -NH-N=); 7,73(s, 1H, -N=CH-); 7,51(dd, 2H, J_{2'3'}=5,9, J_{2'4'}=2,4, 2'-H, 6'-H); 7,30-7,24(m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 4,29(q, 2H, J=7,1 O-CH₂-CH₃); 2,41(s, 3H, -CH₃); 1,35(t, 3H, J=7,1, O-CH₂-CH₃);

^{13}C -RMN [CDCl₃, δ (ppm), J(Hz)]: 164,71(C=O); 150,69(3-C); 147,98(5-C); 142,79(-N=CH-); 133,91(1'-C); 129,44 (4'-C); 128,49 (2'-C, 6'-C); 126,81 (3'-C, 5'-C); 93,48(4-C); 60,05 (O-CH₂-CH₃); 14,38(-CH₃); 13,14(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=272(M⁺, 76%); 226(M⁺-C₂H₅OH, 100%) .

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-nitro-benzilidenhidrazino)-pirazol (1m). Pulbere portocalie, p.t.=283-286°C (CH₃OH) (Lit[1]=285-286°C); randament 77%.

IR(KBr): 3469, 3302, 3084, 2983, 2917, 1678, 1618, 1596, 1574, 1511, 1448, 850, 779, 505 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 12,52(s, -NHpyr); 10,48(s, -NH-N=); 8,37(s, 1H, -N=CH-); 8,25 (d, 2H, J_{3'2'}=8,6, 3'-H, 5'-H); 8,00(d, 2H, J_{2'3'}=8,6, 2'-H, 6'-H); 4,27(q, 2H, J=7,1, c); 2,30(s, 3H, -CH₃); 1,30(t, 3H, J=7,1, O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 163,75(C=O); 150,62(3-C); 148,18(4'-C); 146,75(5-C); 143,12(-N=CH-); 136,87(1'-C); 127,18(2'-C, 6'-C); 124,08(3'-C, 5'-C); 92,50(4-C); 59,37(O-CH₂-CH₃); 14,57(-CH₃); 14,25(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=317(M⁺, 49%); 271(M⁺-C₂H₅OH, 100%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(2-cloro-benzilidenhidrazino)-pirazol (1n). Pulbere gălbuie, p.t.=209-211°C (C₂H₅OH), (Lit[1]=212°C); randament 78%.

IR(KBr): 3289,3131, 3090, 2977, 2925, 1667,1611, 1586, 1550, 1475, 782, 749,455 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 12,47(sl, -NHpyr); 10,48(sl, -NH-N=); 8,69(s,1H, -N=CH-); 8,29(d, 1H, J_{6'5'}=8,9, 6'-H); 7,48-7,44(m, 1H, 3'-H); 7,42-7,30(m, 2H, 5'-H, 4'-H); 4,23(q, 2H, J=7,1, O-CH₂-CH₃); 2,29(s,3H,-CH₃); 1,29(t, 3H, J=7,1, O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 163,69(C=O); 154,37(3-C); 147,50(5-C); 138,05(-N=CH-); 132,52(2'-C); 132,35(4'-C); 130,31(1'-C); 129,78(3'-C); 127,36(6'-C); 127,15(5'-C); 93,12(4-C); 59,12(O-CH₂-CH₃); 14,36(-CH₃); 14,37(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=308(M⁺+2, 26%); 306(M⁺, 71%); 262(M⁺+2 -C₂H₅OH, 31%); 260(M⁺-C₂H₅OH, 84%); 225(262-Cl³⁷, 260-Cl³⁵, 100%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(3-cloro-benzilidenhidrazino)-pirazol (1o). Pulbere crem, p.t.=170-172°C (CH₃OH); randament 53%.

IR(KBr): 3432, 3303, 3170, 3121, 3066, 3004, 2975, 2907, 1671, 1608, 1555, 1534, 1453, 785, 726, 682, 438 cm⁻¹;

¹H-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 12,52(sl, 1H, -NHpyr); 10,22(sl, 1H, -NH-N=); 8,24(s, 1H, -N=CH-); 7,99(s, 1H, 2'-H); 7,62-7,58(m, 1H, 6'-H); 7,46-7,34(m, 2H, 4'-H, 5'-H); 4,22(q, 2H, J=7,0, O-CH₂-CH₃); 2,28(s, 3H, -CH₃); 1,28(t, 3H, J=7,0 O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 163,78(C=O); 150,62(3-C); 147,50(5-C); 140,68(-N=CH-); 137,40(3'-C); 133,84(1'-C); 133,55(4'-C); 128,65(5'-C); 125,89(2'-C); 125,56(6'-C); 93,00(4-C); 59,12(O-CH₂-CH₃); 14,58(-CH₃); 13,97(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=308(M⁺+2, 26%); 306(M⁺, 72%); 262(M⁺+2 -C₂H₅OH, 33%); 260(M⁺-C₂H₅OH, 100%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-N,N-dimetilamino-benzilidenhidrazino)-pirazol(1p). Pulbere albă, p.t.=198-200°C; randament 60%.

IR(KBr): 3297, 3237, 2980, 2928, 2899, 2812, 1665, 1606, 1540, 1526, 1479, 821, 783, 530 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J(Hz)]: 9,16(sl, 1H, -NHpyr); 7,71(s, 1H, -N=CH-); 7,47(d, 2H, J_{2'3'}=8,8, 2'-H, 6'-H); 6,65(d, 2H, J_{3'2'}=8,8, 3'-H, 5'-H); 4,29(q, 2H, J=7,1, O-CH₂-CH₃); 2,98(s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,39(s, 3H, -CH₃); 1,36(t, 3H, J=7,1, O-CH₂-CH₃);

¹³C-NMR [CDCl₃, δ(ppm), J(Hz)]: 165,17(C=O); 151,31(3-C); 150,34(5-C); 149,76(4'-C); 143,60(-N=CH-); 128,12(2'-C, 6'-C); 121,75(1'-C); 111,84(3'-C, 5'-C); 91,98(4-C); 59,56(O-CH₂-CH₃); 40,16[-N(CH₃)₂]; 14,47(-CH₃); 14,30(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=315(M⁺, 100%); 269(M⁺-C₂H₅OH, 70%).

1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(3,4-difluoro-benzilidenhidrazino)-pirazol (1r). Pulbere albă, p.t.=202-205°C (C₂H₅OH) ; randament 64%.

IR(KBr): 3315, 3076, 3047, 2986, 2913, 1668, 1610, 1550, 1515, 1436, 880, 826, 783, 456 cm⁻¹;

¹H-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 10,22(s, 1H, -NHpyr); 8,27(s, 1H, -N=CH-); 8,00(dd, 1H, J_{6',5'}=8,3; J_{6',F}=5,3; 6'H); 7,49-7,38(m, 2H, 2'-H, 5'-H); 4,25(q, 2H, J=7,0, O-CH₂-CH₃); 2,27(s, 3H, -CH₃); 1,28(t, 3H, J=7,0, O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 163,74(C=O); 153,12(3-C); 152,5(4'-C); 149,48(3'-C); 147,79(5-C); 139,99(-N=CH-); 133,08(d, J_{1'-C} F=6,2; 1'-C); 124,35(6'-C); 117,75(d, J_{2'-C} F=17,36, 2'-C); 114,44(d, J_{5'-C} F=18,2; 5'-C); 92,22(4-C); 59,09(O-CH₂-CH₃); 14,55(-CH₃); 14,06(O-CH₂-CH₃);

MS(54eV): m/e=308(M⁺, 72%); 262(M⁺-C₂H₅OH, 100%) ; 234(262-CO, 24%)

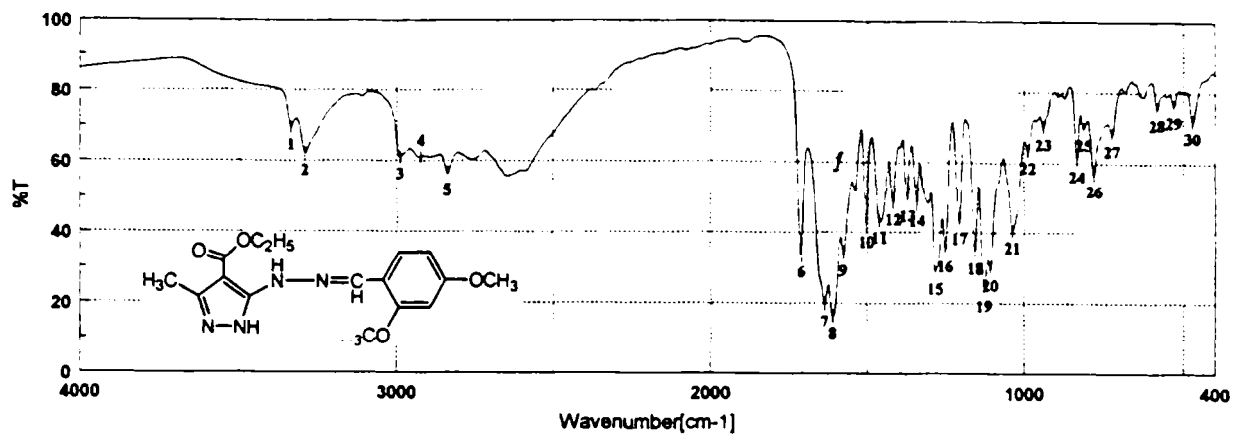
1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-piridinil-metilenhidrazono)-pirazol (1s). Pulbere galben intens, p.t.=241-245°C (CH₃COOC₂H₅) ; randament 76%.

IR(KBr): 3425, 3201, 2987, 2935, 1657, 1606, 1577, 1537, 1505, 1447, 1375, 786, 529 cm⁻¹;

¹H-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 10,7(s, 1H, -NHpyr); 8,69(d, 2H, J_{3',2'}=5,9, 3'-H, 5'-H); 8,34(s, 1H, -N=CH-); 7,96(d, 2H, J_{2',3'}=5,9, 2'-H, 6'-H); 4,23(q, 2H, J=7,0, O-CH₂-CH₃); 2,31(s, 3H, -CH₃); 1,29(t, 3H, J=7,1, O-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN[DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 163,66(C=O); 151,56(3-C); 149,37(5-C); 146,90(1'-C); 145,86(3'-C, 5'-C); 137,40(-N=CH-); 121,62(2'-C, 6'-C); 93,50(4-C); 59,40(O-CH₂-CH₃); 14,54(-CH₃); 13,53(O-CH₂-CH₃);

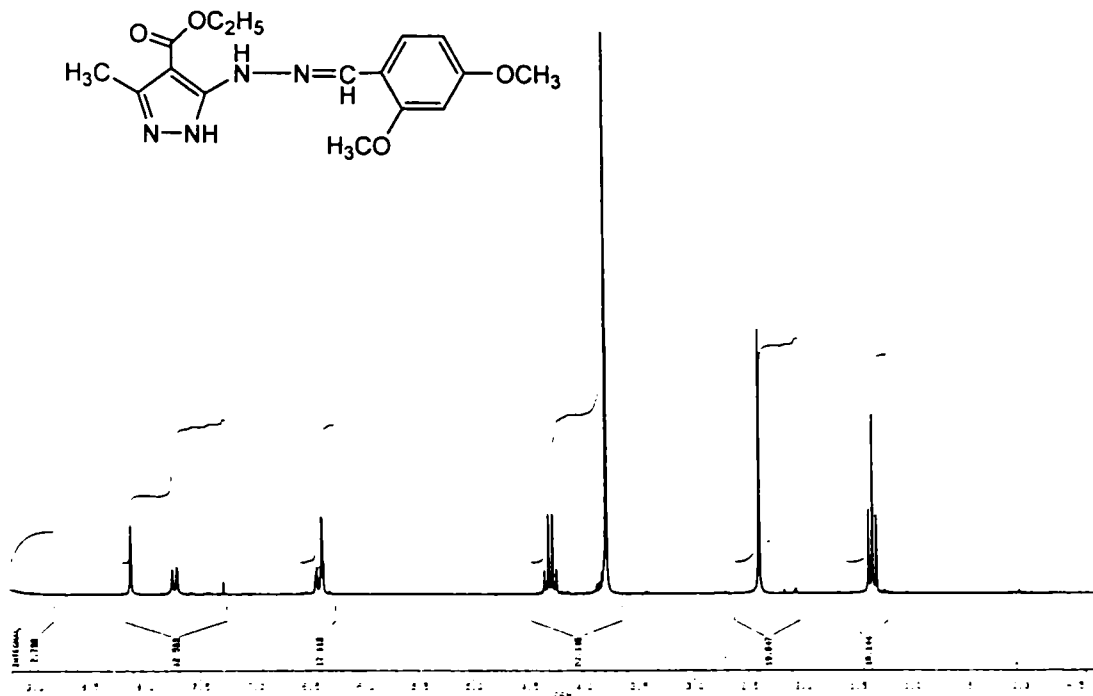
MS(54eV): m/e=273(M⁺, 65%); 227(M⁺-C₂H₅OH, 100%).



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3337.21	69.2846	2:	3291.89	62.0223	3:	2989.12	60.9180	4:	2922.59	61.0992
5:	2838.77	56.4112	6:	1712.48	33.4897	7:	1634.38	19.4091	8:	1608.34	16.1186
9:	1575.56	33.7842	10:	1503.24	41.9314	11:	1461.76	43.1357	12:	1418.39	48.2717
13:	1374.03	49.2953	14:	1344.14	47.9897	15:	1284.36	28.6974	16:	1252.54	35.0894
17:	1208.18	42.8372	18:	1159.01	34.4592	19:	1130.08	23.8722	20:	1109.83	29.7219
21:	1038.48	40.5300	22:	987.38	63.3045	23:	939.18	69.8078	24:	832.13	60.8111
25:	810.92	69.8966	26:	779.10	56.5497	27:	722.21	68.1388	28:	582.40	75.5479
29:	530.33	76.3443	30:	471.51	71.8421						

SPC1



1H NMR (400 MHz, CDCl₃)
 δ 7.82 (d, 2H, ArH), 7.52 (d, 2H, ArH), 6.82 (s, 1H, NH), 6.72 (s, 1H, NH), 6.52 (s, 1H, NH), 6.42 (s, 1H, NH), 6.32 (s, 1H, NH), 6.22 (s, 1H, NH), 6.12 (s, 1H, NH), 6.02 (s, 1H, NH), 5.92 (s, 1H, NH), 5.82 (s, 1H, NH), 5.72 (s, 1H, NH), 5.62 (s, 1H, NH), 5.52 (s, 1H, NH), 5.42 (s, 1H, NH), 5.32 (s, 1H, NH), 5.22 (s, 1H, NH), 5.12 (s, 1H, NH), 5.02 (s, 1H, NH), 4.92 (s, 1H, NH), 4.82 (s, 1H, NH), 4.72 (s, 1H, NH), 4.62 (s, 1H, NH), 4.52 (s, 1H, NH), 4.42 (s, 1H, NH), 4.32 (s, 1H, NH), 4.22 (s, 1H, NH), 4.12 (s, 1H, NH), 4.02 (s, 1H, NH), 3.92 (s, 1H, NH), 3.82 (s, 1H, NH), 3.72 (s, 1H, NH), 3.62 (s, 1H, NH), 3.52 (s, 1H, NH), 3.42 (s, 1H, NH), 3.32 (s, 1H, NH), 3.22 (s, 1H, NH), 3.12 (s, 1H, NH), 3.02 (s, 1H, NH), 2.92 (s, 1H, NH), 2.82 (s, 1H, NH), 2.72 (s, 1H, NH), 2.62 (s, 1H, NH), 2.52 (s, 1H, NH), 2.42 (s, 1H, NH), 2.32 (s, 1H, NH), 2.22 (s, 1H, NH), 2.12 (s, 1H, NH), 2.02 (s, 1H, NH), 1.92 (s, 1H, NH), 1.82 (s, 1H, NH), 1.72 (s, 1H, NH), 1.62 (s, 1H, NH), 1.52 (s, 1H, NH), 1.42 (s, 1H, NH), 1.32 (s, 1H, NH), 1.22 (s, 1H, NH), 1.12 (s, 1H, NH), 1.02 (s, 1H, NH), 0.92 (s, 1H, NH), 0.82 (s, 1H, NH), 0.72 (s, 1H, NH), 0.62 (s, 1H, NH), 0.52 (s, 1H, NH), 0.42 (s, 1H, NH), 0.32 (s, 1H, NH), 0.22 (s, 1H, NH), 0.12 (s, 1H, NH), 0.02 (s, 1H, NH).



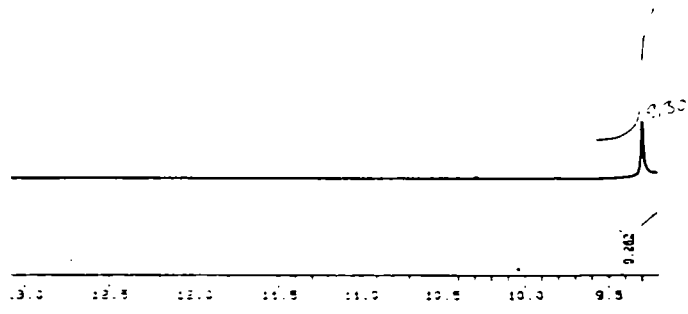
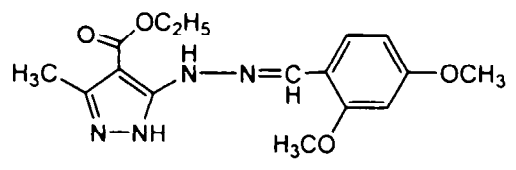
SE1715.119
 AU PROD:
 X00 AU
 DATE 17-9-2
 TIME 10:25

SA MA MCIC997
 SA NO SE17 119
 SOLVENT CDCl3
 SF 200.132
 SF0 200.130
 SF2 200.130
 SFZ 200.132
 SY 200.0
 S1 331.3
 T0 32768
 T1 4032.258
 T2 4032.258
 HZ/PT 0.248
 Y0 0.0

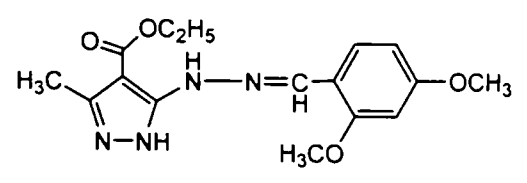
P 0.0
 A 0.0
 B 4.063
 R 4
 S 24
 T 207

OR 155.0
 OF 12
 PR 124
 SC 0.100
 CS 0.0
 CL 0.0
 CH 0.0
 CF 2
 CI 18.00
 CT 19.20
 F1 8.20
 F2 8.20
 DC -1.000
 KC/CM 57.182
 PPM/CM 3.288
 S1 2337.64

D1 1.0000000
 PO 2.80
 RBA
 P 0.0
 OF 0.0
 OR 155.00
 PR 24
 SC 2



SPC1



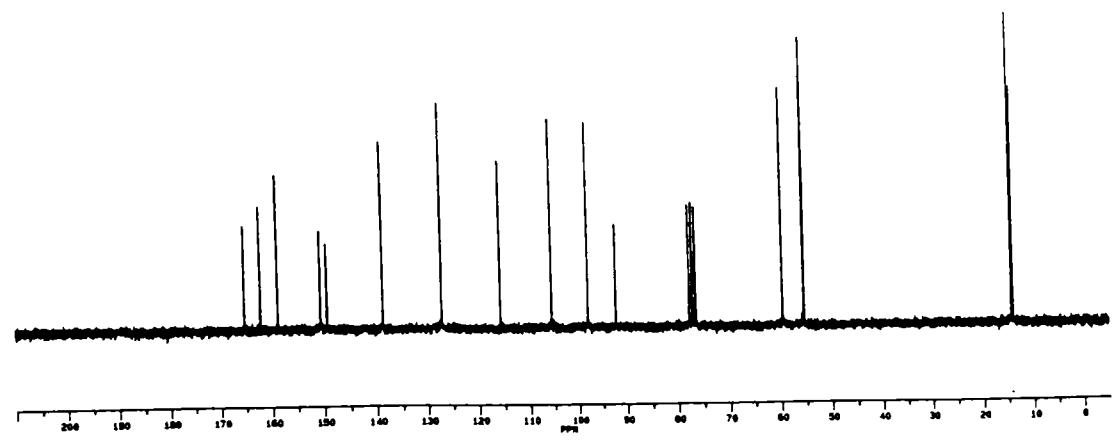
SE1715.119
 AU PROD:
 X00 AU
 DATE 17-9-2
 TIME 10:25

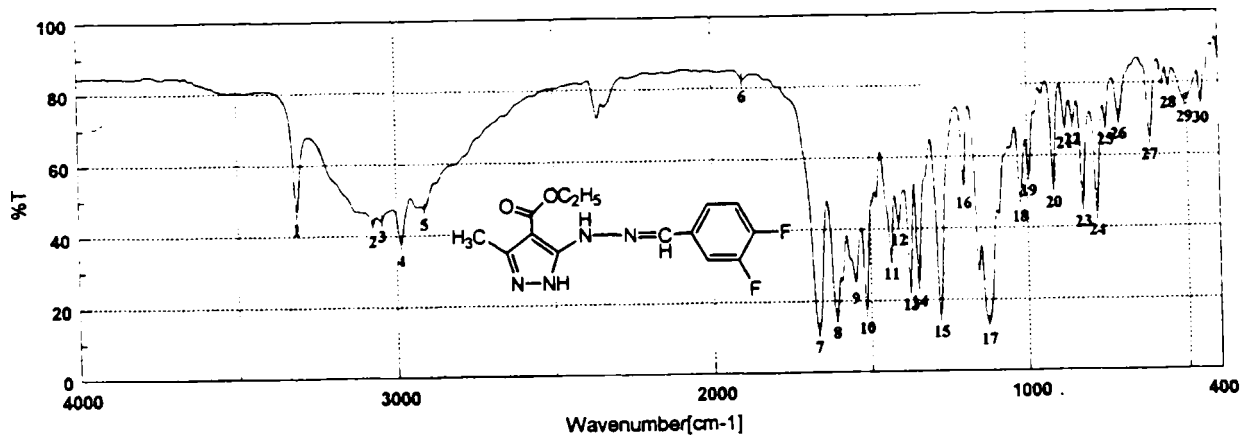
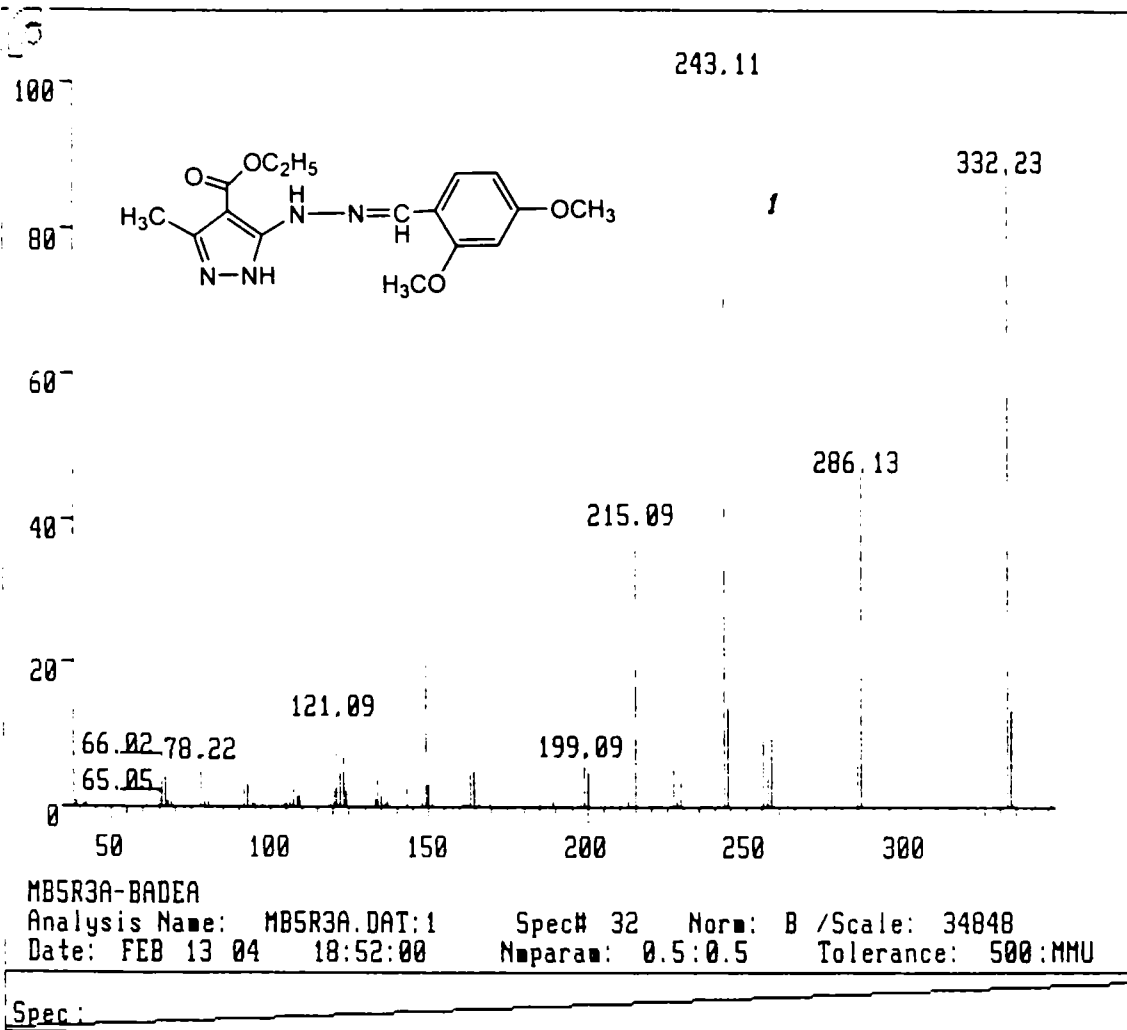
SA MA MCIC997
 SA NO SE17 119
 SOLVENT CDCl3
 SF 200.132
 SF0 200.130
 SF2 200.130
 SFZ 200.132
 SY 200.0
 S1 331.3
 T0 32768
 T1 4032.258
 T2 4032.258
 HZ/PT 0.248
 Y0 0.0

P 0.0
 A 0.0
 B 4.063
 R 4
 S 24
 T 207

OR 155.0
 OF 12
 PR 124
 SC 0.100
 CS 0.0
 CL 0.0
 CH 0.0
 CF 2
 CI 18.00
 CT 19.20
 F1 8.20
 F2 8.20
 DC -1.000
 KC/CM 57.182
 PPM/CM 3.288
 S1 2337.64

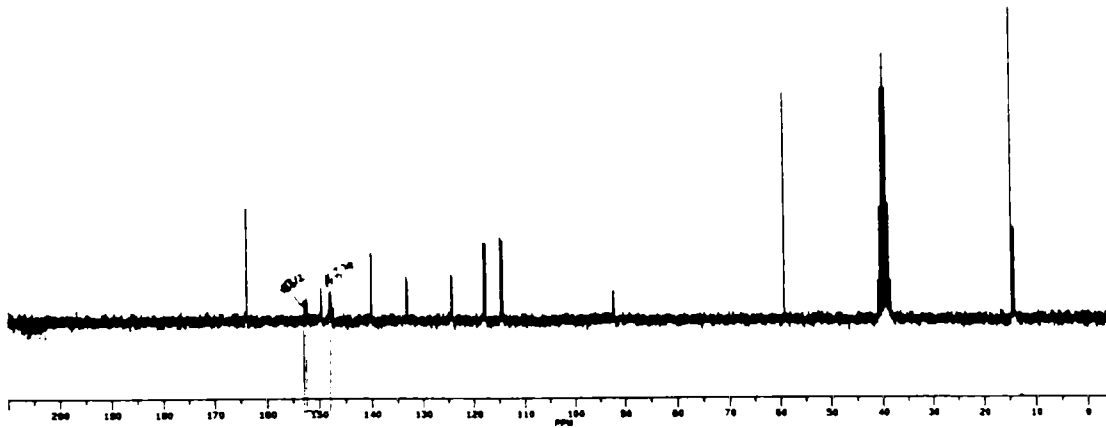
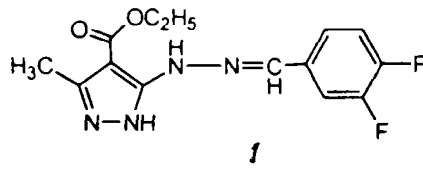
D1 1.0000000
 PO 2.80
 RBA
 P 0.0
 OF 0.0
 OR 155.00
 PR 24
 SC 2



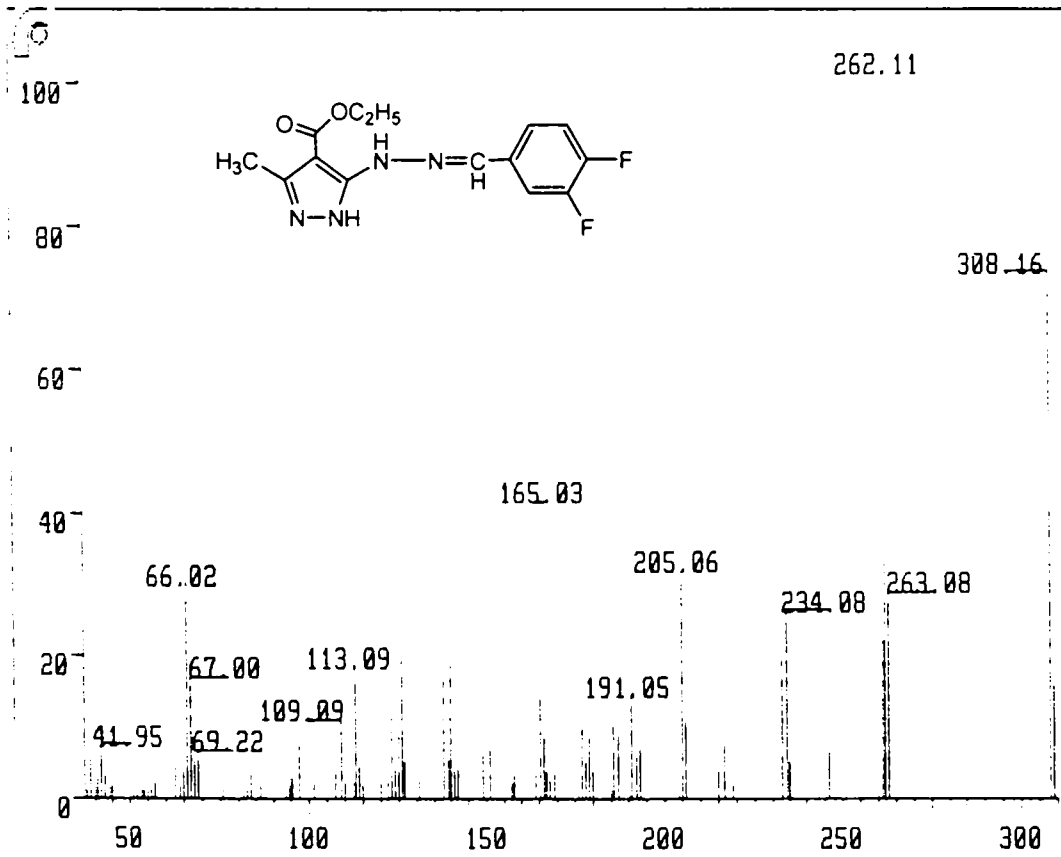


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3315.03	46.7042	2:	3075.90	43.0724	3:	3048.98	44.5640	4:	2986.23	37.6864
5:	2912.95	47.6903	6:	1901.47	82.3510	7:	1668.12	11.6677	8:	1610.27	15.6440
9:	1550.49	25.3032	10:	1514.81	17.0450	11:	1435.74	32.0890	12:	1410.67	41.6512
13:	1375.00	23.5181	14:	1348.96	24.2434	15:	1281.47	15.6187	16:	1204.33	51.5969
17:	1129.12	13.5032	18:	1024.02	47.7588	19:	998.05	54.8293	20:	917.95	51.4527
21:	880.35	68.0104	22:	856.24	69.0811	23:	826.35	48.0157	24:	782.98	43.8864
25:	753.07	69.0096	26:	712.57	70.4829	27:	616.15	64.5862	28:	557.33	78.8885
29:	507.19	74.9814	30:	458.08	74.5909						

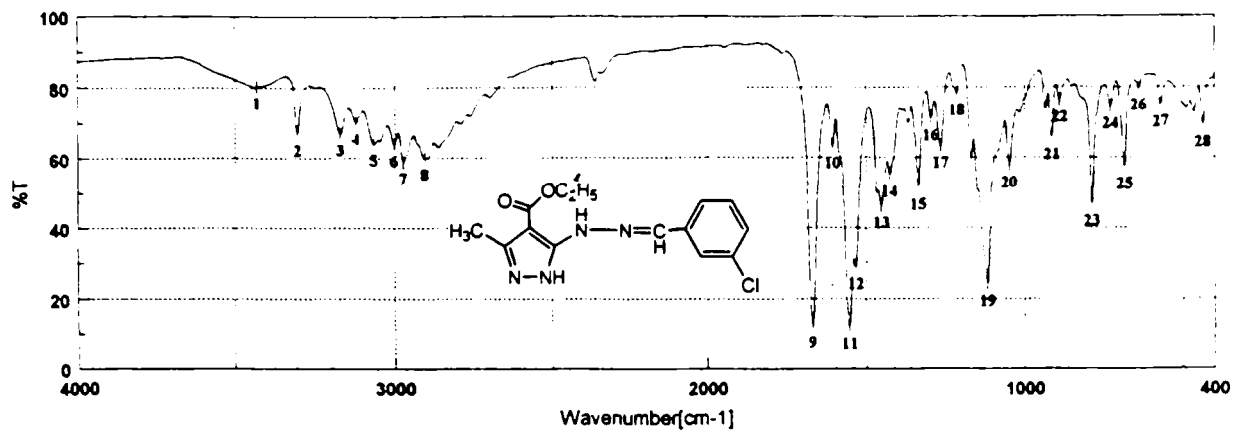


1.200
 1.180
 1.160
 1.140
 1.120
 1.100
 1.080
 1.060
 1.040
 1.020
 1.000
 0.980
 0.960
 0.940
 0.920
 0.900
 0.880
 0.860
 0.840
 0.820
 0.800
 0.780
 0.760
 0.740
 0.720
 0.700
 0.680
 0.660
 0.640
 0.620
 0.600
 0.580
 0.560
 0.540
 0.520
 0.500
 0.480
 0.460
 0.440
 0.420
 0.400
 0.380
 0.360
 0.340
 0.320
 0.300
 0.280
 0.260
 0.240
 0.220
 0.200
 0.180
 0.160
 0.140
 0.120
 0.100
 0.080
 0.060
 0.040
 0.020
 0.000



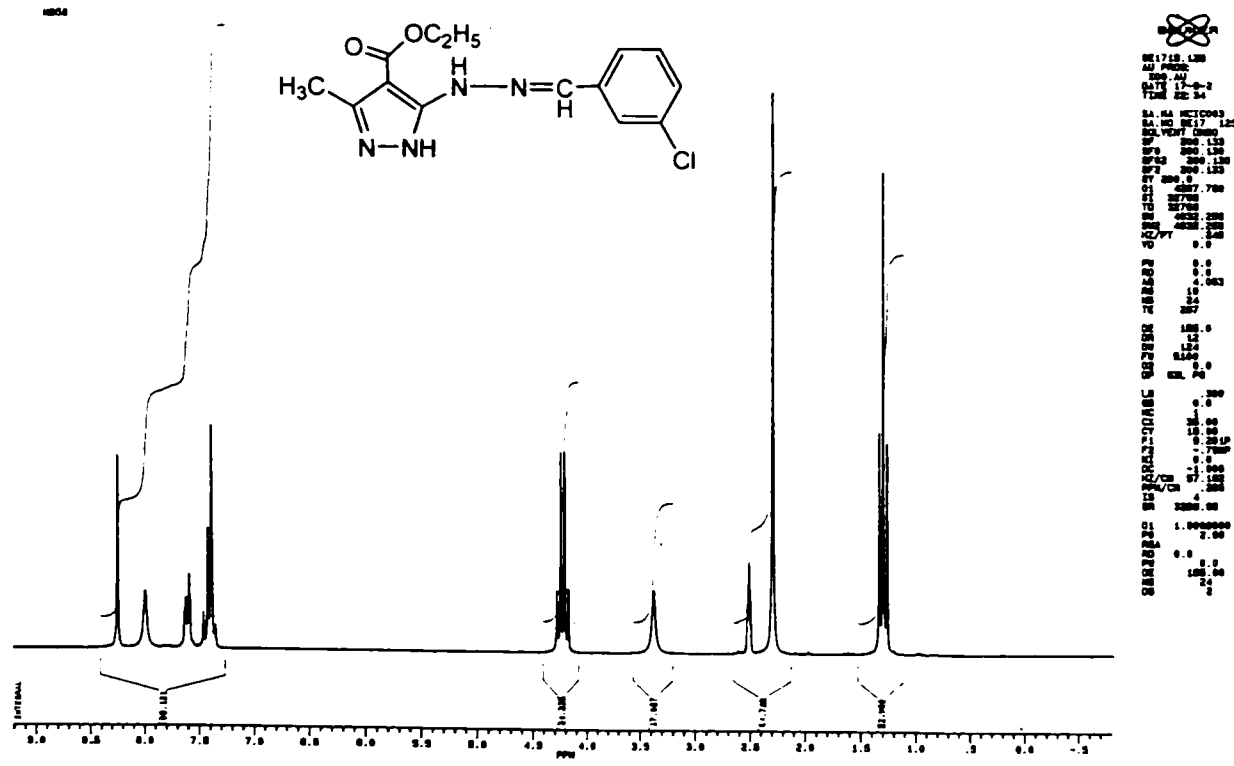
MB63-BADEA
 Analysis Name: MB63.DAT:1 Spec# 40 Norm: B /Scale: 115411
 Date: FEB 18 04 15:08:55 Nparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

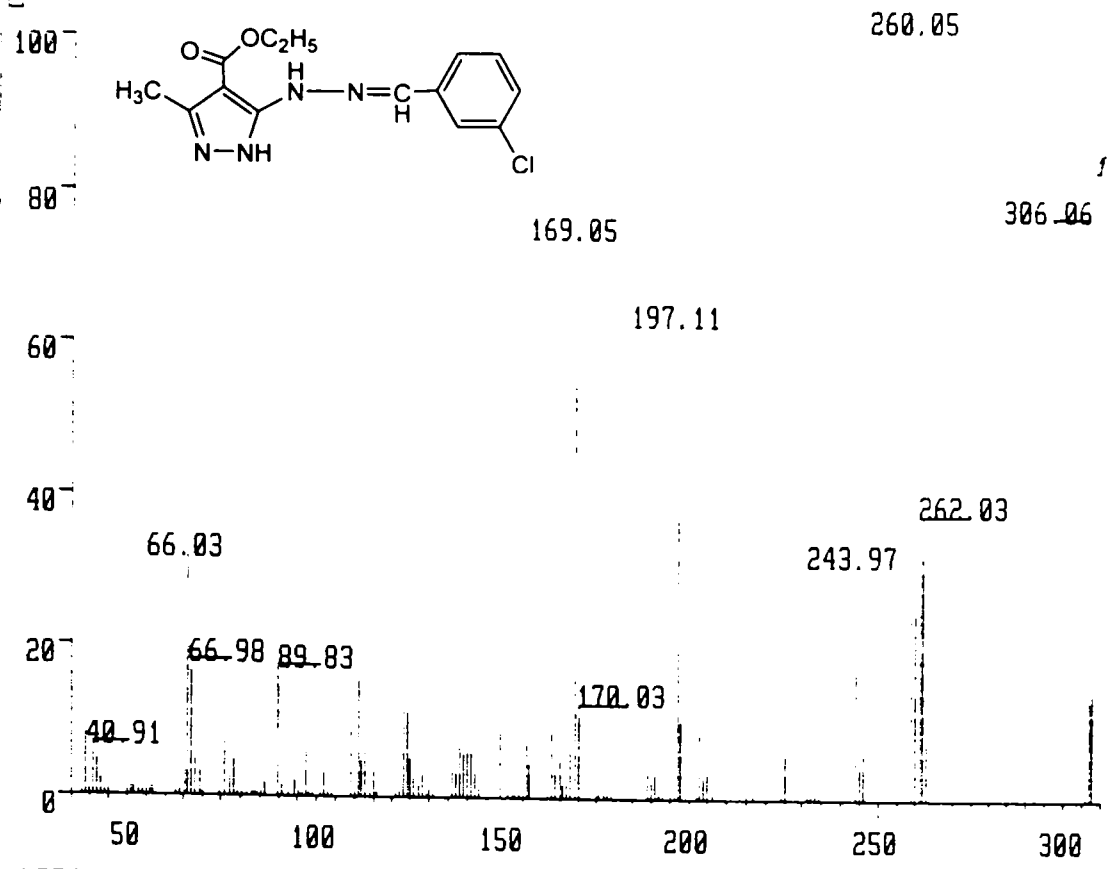
Spec:



Result of Peak Picking

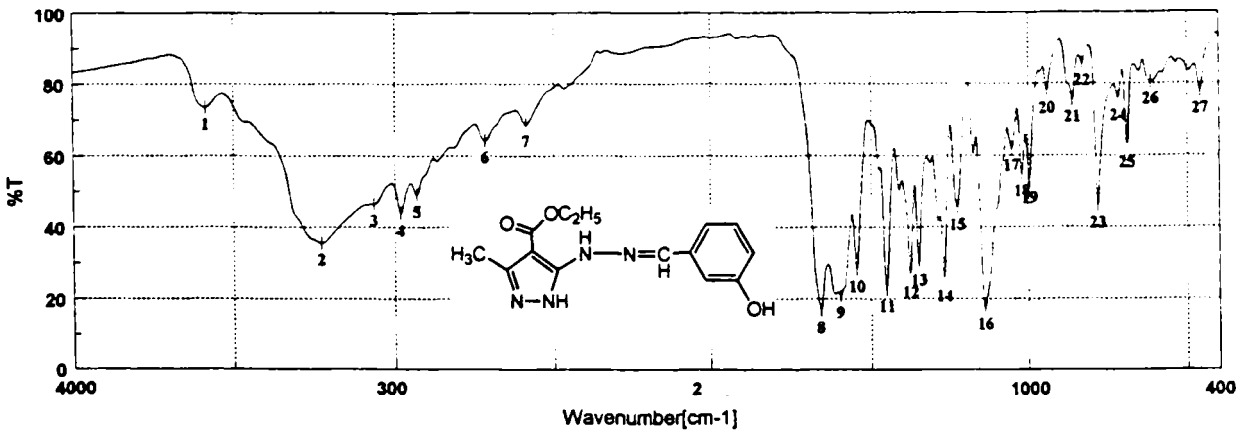
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3431.71	80.3700	2:	3302.50	66.6823	3:	3170.40	66.8774	4:	3121.22	70.1590
5:	3066.26	64.0121	6:	3003.59	63.8155	7:	2974.66	58.7510	8:	2907.16	59.9161
9:	1671.02	12.2365	10:	1606.34	63.0085	11:	1555.31	11.8844	12:	1534.10	28.9449
13:	1453.10	46.1052	14:	1427.07	55.0950	15:	1336.43	51.3654	16:	1296.89	71.1302
17:	1267.00	63.1225	18:	1215.90	78.2626	19:	1118.51	24.0054	20:	1050.05	57.6530
21:	914.09	65.5550	22:	888.06	76.2905	23:	784.89	46.6237	24:	726.07	74.5217
25:	681.71	57.3083	26:	637.36	79.6988	27:	568.90	74.9660	28:	437.76	69.0161





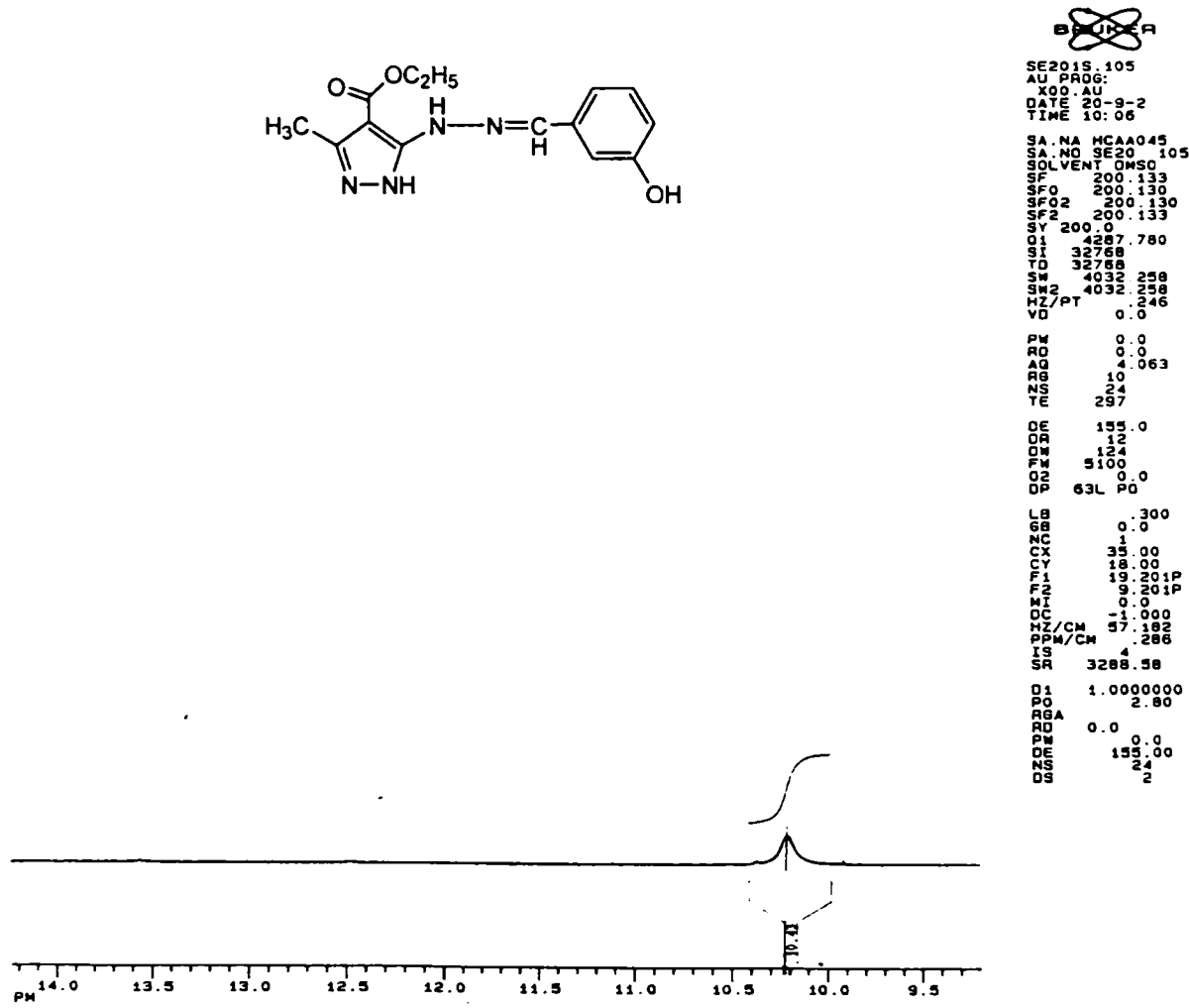
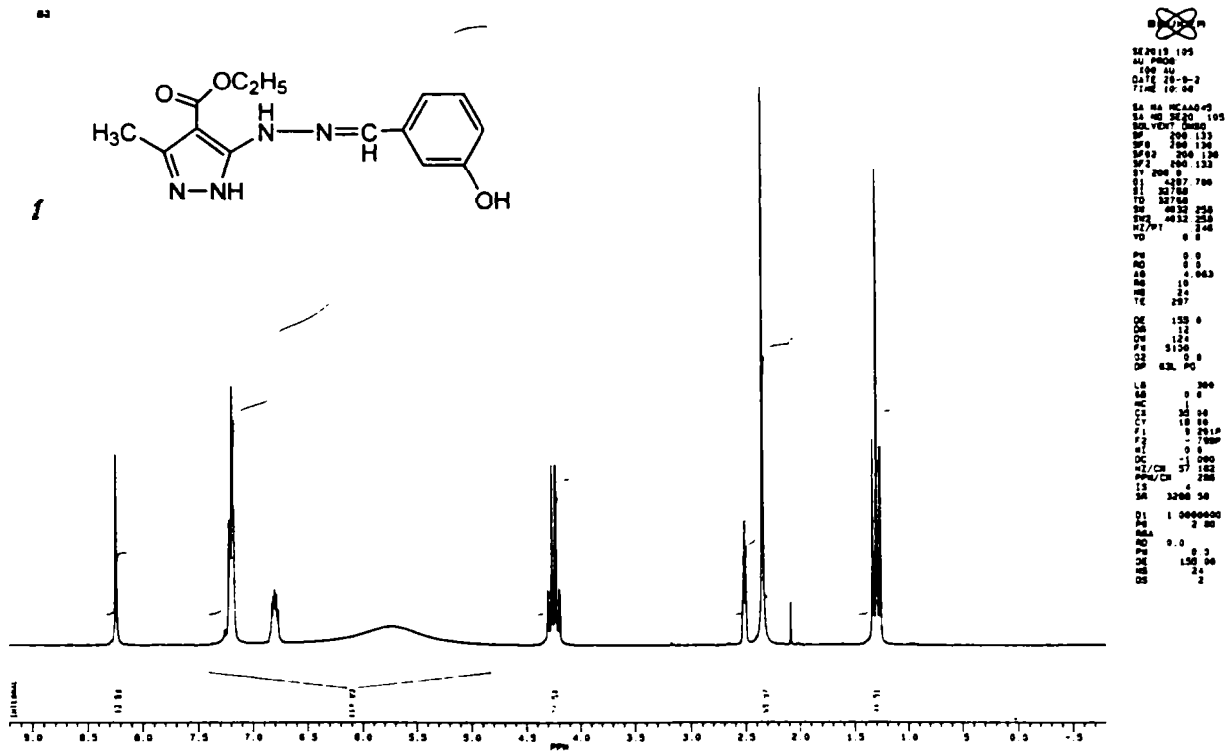
MB58A-BADEA
 Analysis Name: MB58A.DAT:1 Spec# 40 Norm: B /Scale: 109936
 Date: FEB 19 04 14:01:56 Nparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

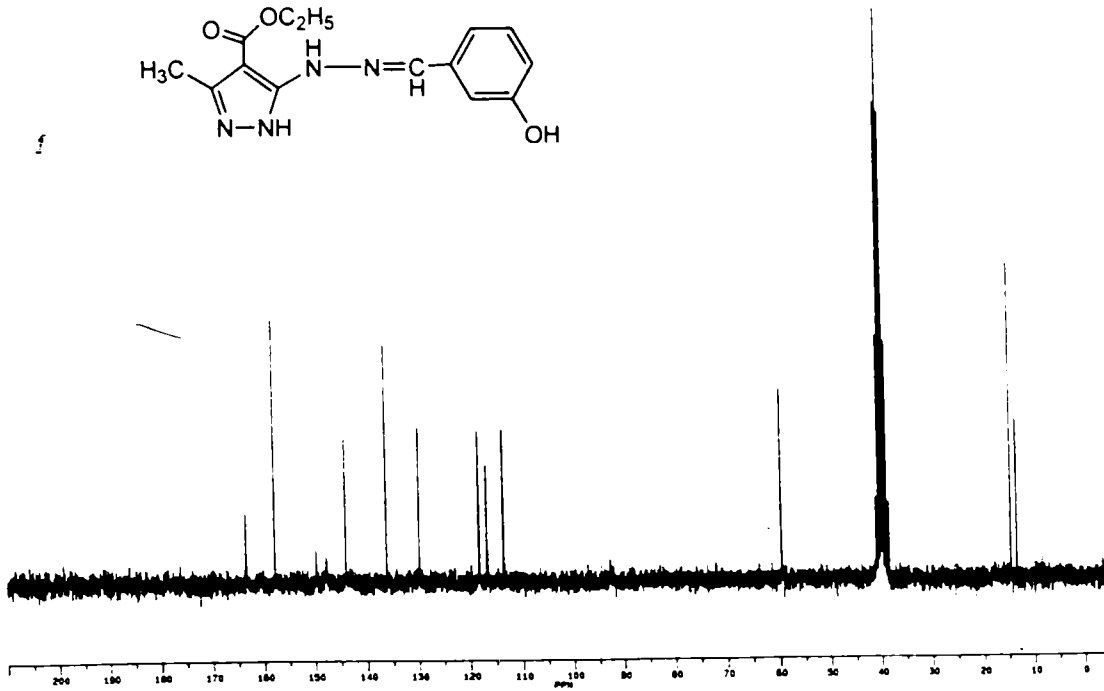
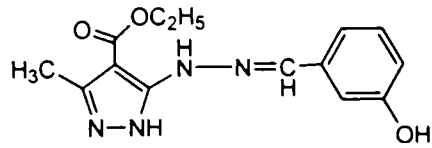
Spec:



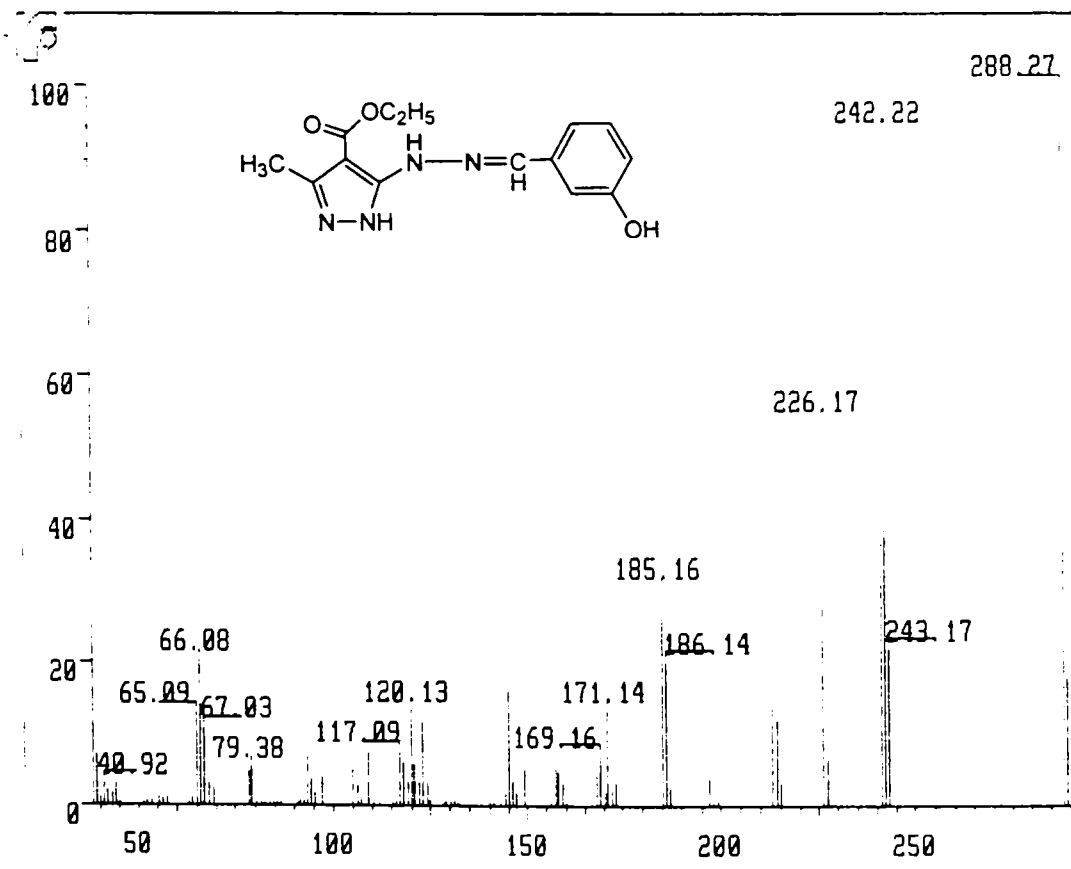
Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3586.95	73.5076	2:	3228.25	35.5055	3:	3085.30	48.4438	4:	2982.37	43.8068
5:	2932.23	49.0327	6:	2716.25	64.1347	7:	2587.04	68.7237	8:	1858.48	18.5554
9:	1598.77	20.7519	10:	1545.87	27.9523	11:	1452.14	22.8162	12:	1378.93	28.5384
13:	1349.83	29.7704	14:	1289.90	25.3701	15:	1227.47	45.3998	16:	1139.72	17.5359
17:	1053.91	81.9241	18:	1021.12	54.7482	19:	997.02	52.7867	20:	941.09	77.8388
21:	880.10	75.5184	22:	828.28	85.5733	23:	781.03	45.7823	24:	715.48	75.8478
25:	687.50	62.7382	26:	612.29	80.4885	27:	458.01	77.7969			

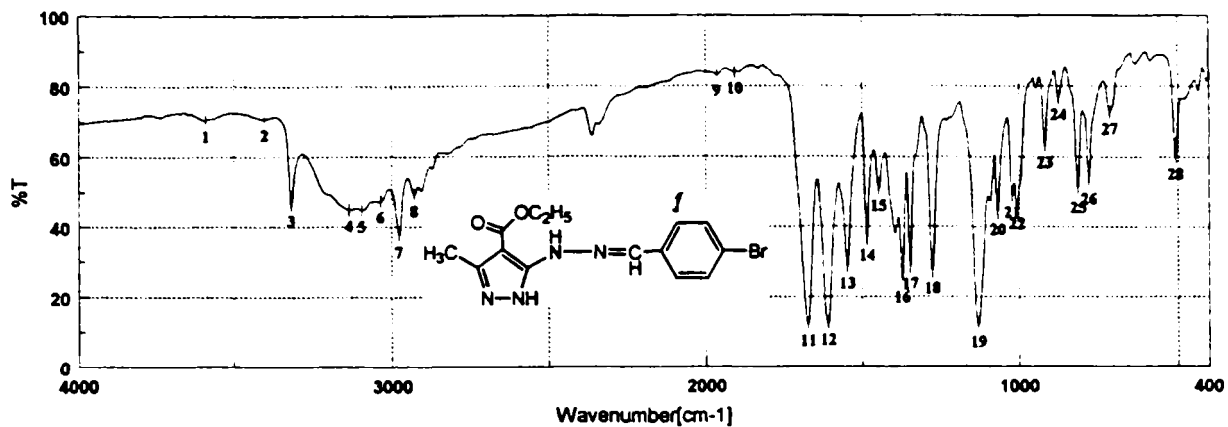




Chemical Shift (ppm)	Integration
10.5	0.3
8.2	0.3
7.8	0.3
7.5	0.3
7.2	0.3
6.8	0.3
6.5	0.3
6.2	0.3
5.8	0.3
5.5	0.3
5.2	0.3
4.8	0.3
4.5	0.3
4.2	0.3
3.8	0.3
3.5	0.3
3.2	0.3
2.8	0.3
2.5	0.3
2.2	0.3
1.8	0.3
1.5	0.3
1.2	0.3
0.8	0.3

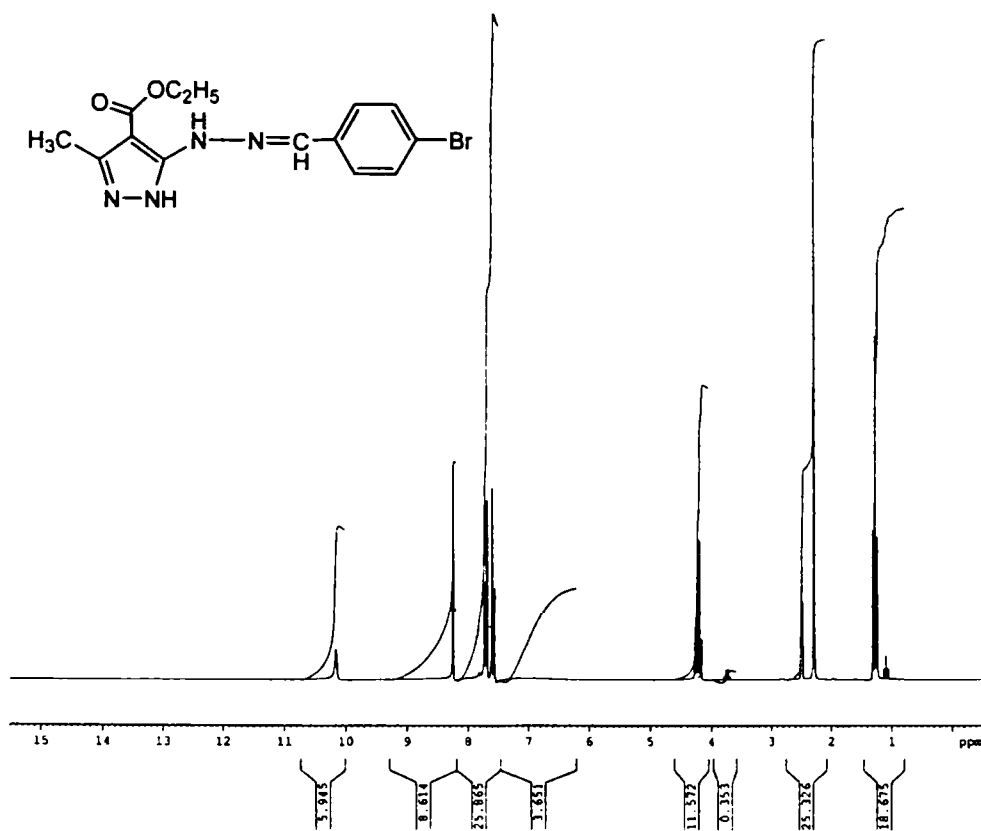


MB55B1
 Analysis Name: MB55B1.DAT:1 Spec# 29 Norm: B /Scale: 39328
 Date: FEB 10 04 20:08:52 Nparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU
 Spec: _____



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3589.84	70.4659	2:	3401.82	70.8403	3:	3318.98	48.4000	4:	3134.72	44.9140
5:	3085.19	44.7189	6:	3034.44	47.4026	7:	2977.55	37.4395	8:	2929.34	49.1410
9:	1963.18	83.2687	10:	1907.25	84.0349	11:	1874.87	12.0982	12:	1810.27	12.3113
13:	1548.58	28.3937	14:	1484.92	36.4915	15:	1447.31	50.6817	16:	1372.10	24.4669
17:	1347.03	28.2872	18:	1277.81	28.9425	19:	1131.05	11.7825	20:	1068.37	43.8362
21:	1022.09	48.9221	22:	1006.66	45.6259	23:	918.91	83.0344	24:	875.52	76.5982
25:	814.78	50.2527	26:	780.06	52.7078	27:	715.48	72.6204	28:	507.19	59.8610

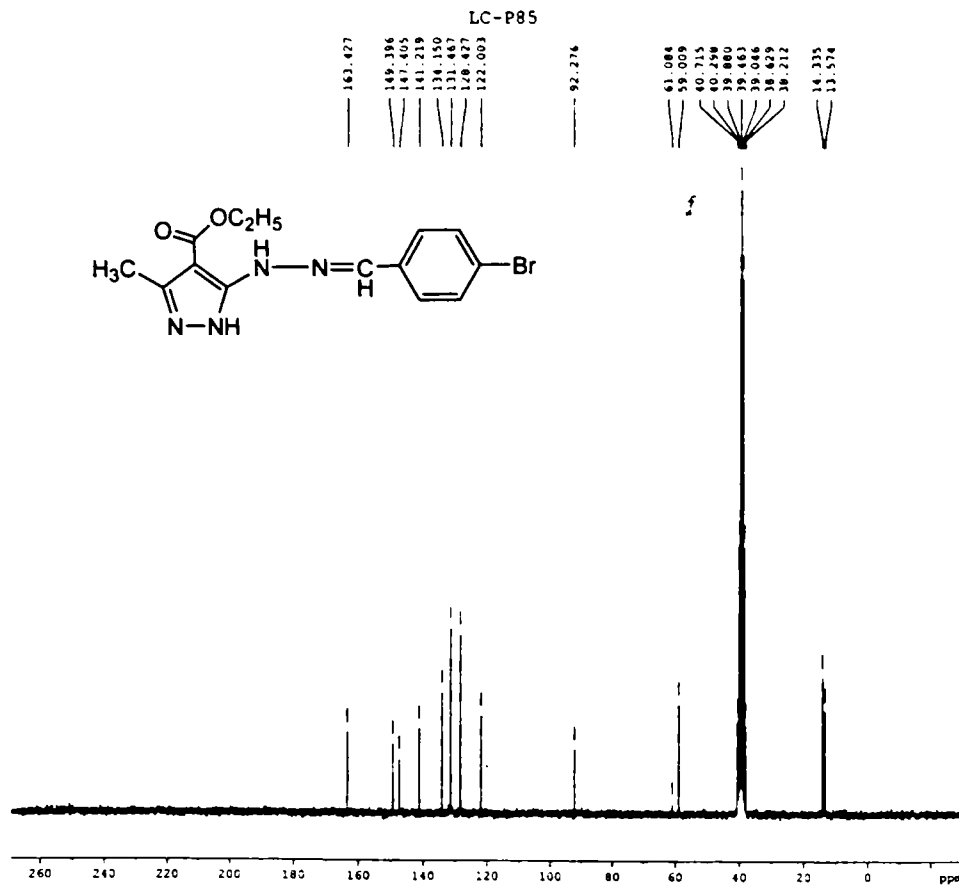


Current Data Parameters
 USER khesl
 NAME LC-PS5
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040619
 Time 3.24
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 3205.128 Hz
 FIDRES 0.097813 Hz
 AQ 5.1118579 sec
 RG 512
 OH 156.300 usec
 DE 6.30 usec
 TE 300.3 K
 D1 1.0000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 13.70 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 200.135010 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 200.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.30



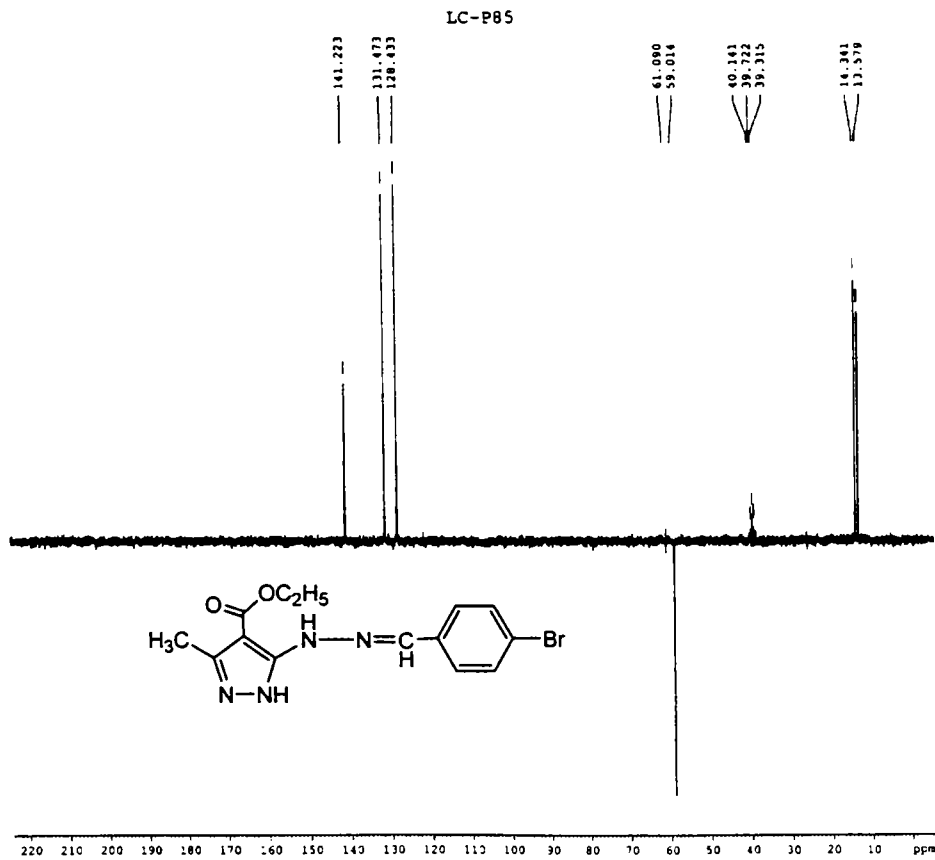
Current Data Parameters
 USER kneal
 NAME LC-P85
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040619
 Time_ 4.28
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1024
 DS 0
 SWH 15060.241 Hz
 FIDRES 0.229801 Hz
 AQ 2.1758451 sec
 RG 203.2
 DW 33.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.50000000 sec
 d11 3.00000000 sec
 d12 0.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 9.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 50.3287677 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 96.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 16.72 dB
 PL13 17.00 dB
 SFO2 200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227542 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



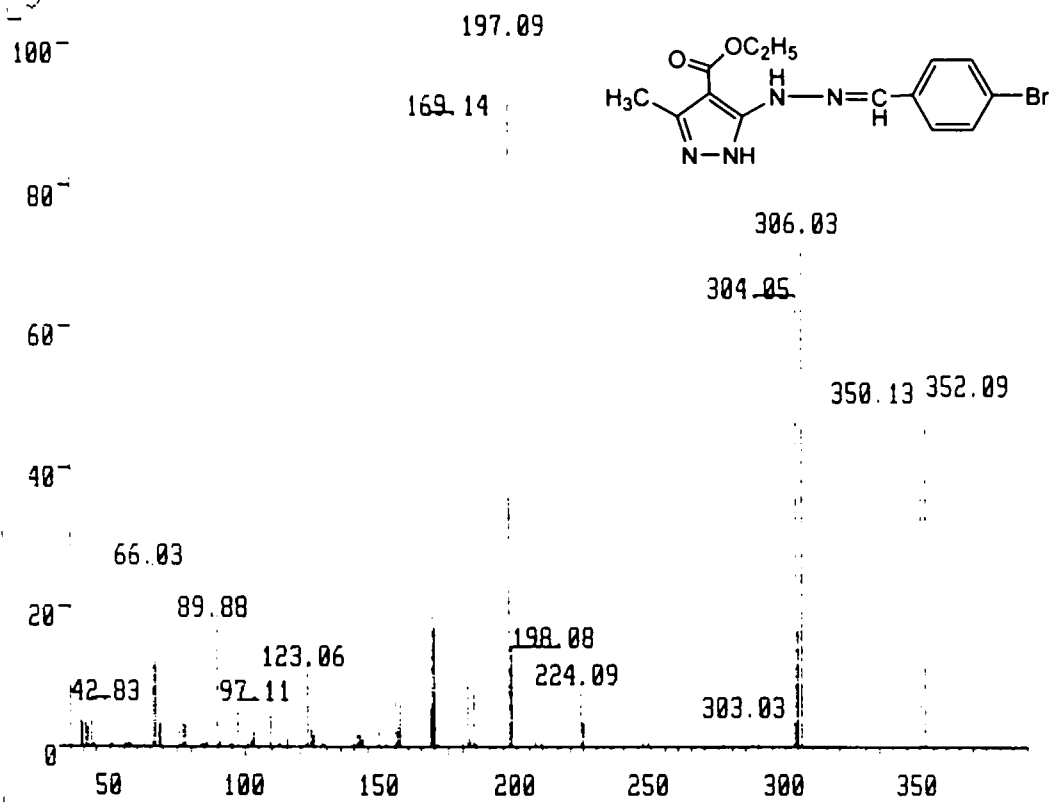
Current Data Parameters
 USER kneal
 NAME LC-P85
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040619
 Time_ 4.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Dual 13C/
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1024
 DS 4
 SWH 11574.074 Hz
 FIDRES 0.176606 Hz
 AQ 2.8312051 sec
 RG 16384
 DW 43.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 INST2 145.000000
 D1 1.50000000 sec
 d2 0.00344828 sec
 d12 0.00002000 sec
 DELTA 0.00001146 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 9.00 usec
 P2 18.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 50.3282645 MHz

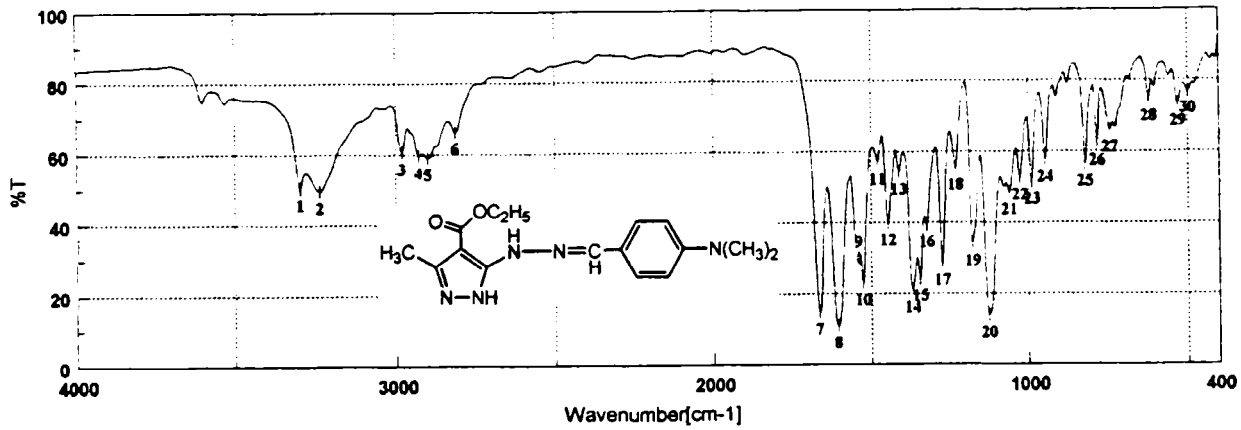
----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P3 14.00 usec
 P4 28.00 usec
 PCPD2 96.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 16.72 dB
 SFO2 200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 50.3227542 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



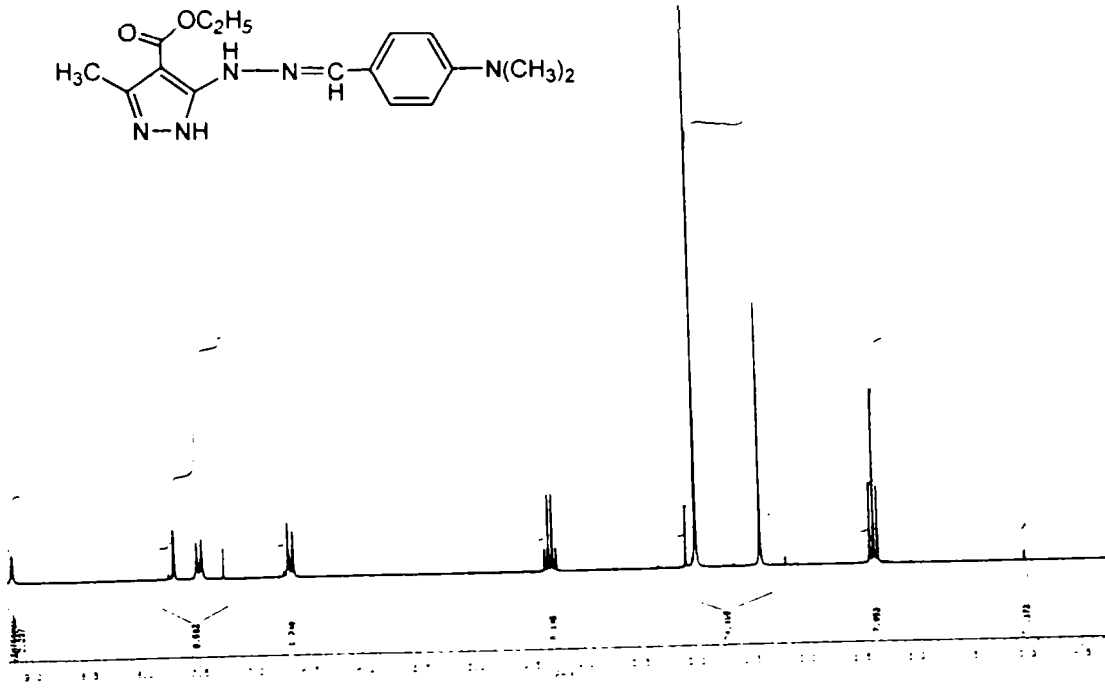
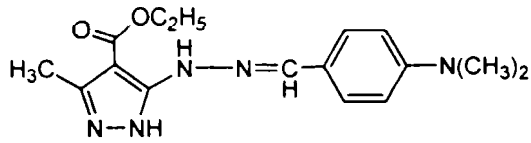
ALFA6-BADEA
 Analysis Name: ALFA6.DAT:1 Spec# 25 Norm: B /Scale: 24400
 Date: FEB 24 04 20:10:29 Nparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

Spec:



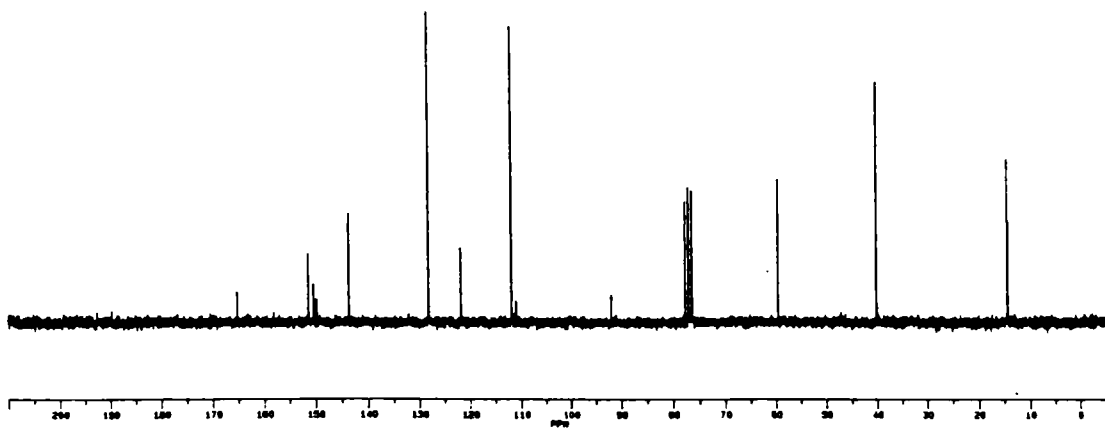
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3298.71	50.8199	2:	3236.93	49.8897	3:	2980.45	60.5482	4:	2928.38	59.5605
5:	2899.45	59.0825	6:	2811.70	66.2187	7:	1665.23	14.5371	8:	1606.41	10.7824
9:	1539.88	30.0332	10:	1520.38	22.9508	11:	1479.13	57.1495	12:	1446.35	39.9141
13:	1411.64	54.2385	14:	1370.18	20.9512	15:	1346.07	24.1659	16:	1324.86	39.3018
17:	1275.68	28.6067	18:	1232.29	55.4103	19:	1179.26	34.0053	20:	1127.19	13.7390
21:	1061.62	48.5110	22:	1026.91	52.7114	23:	989.30	51.4991	24:	946.88	57.7080
25:	820.56	56.5146	26:	782.96	62.2137	27:	743.42	65.9332	28:	621.93	74.6928
29:	530.33	73.2803	30:	498.51	76.8542						

SPC2

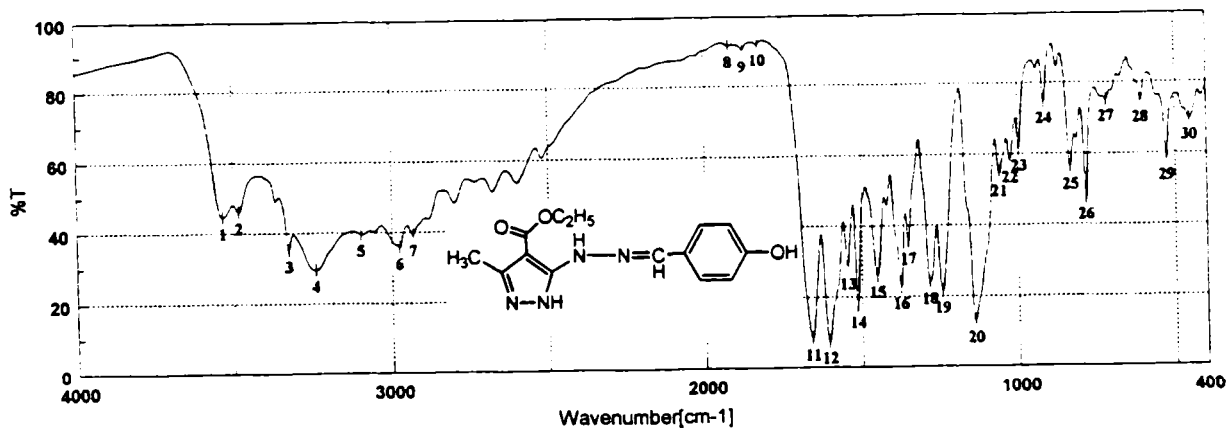
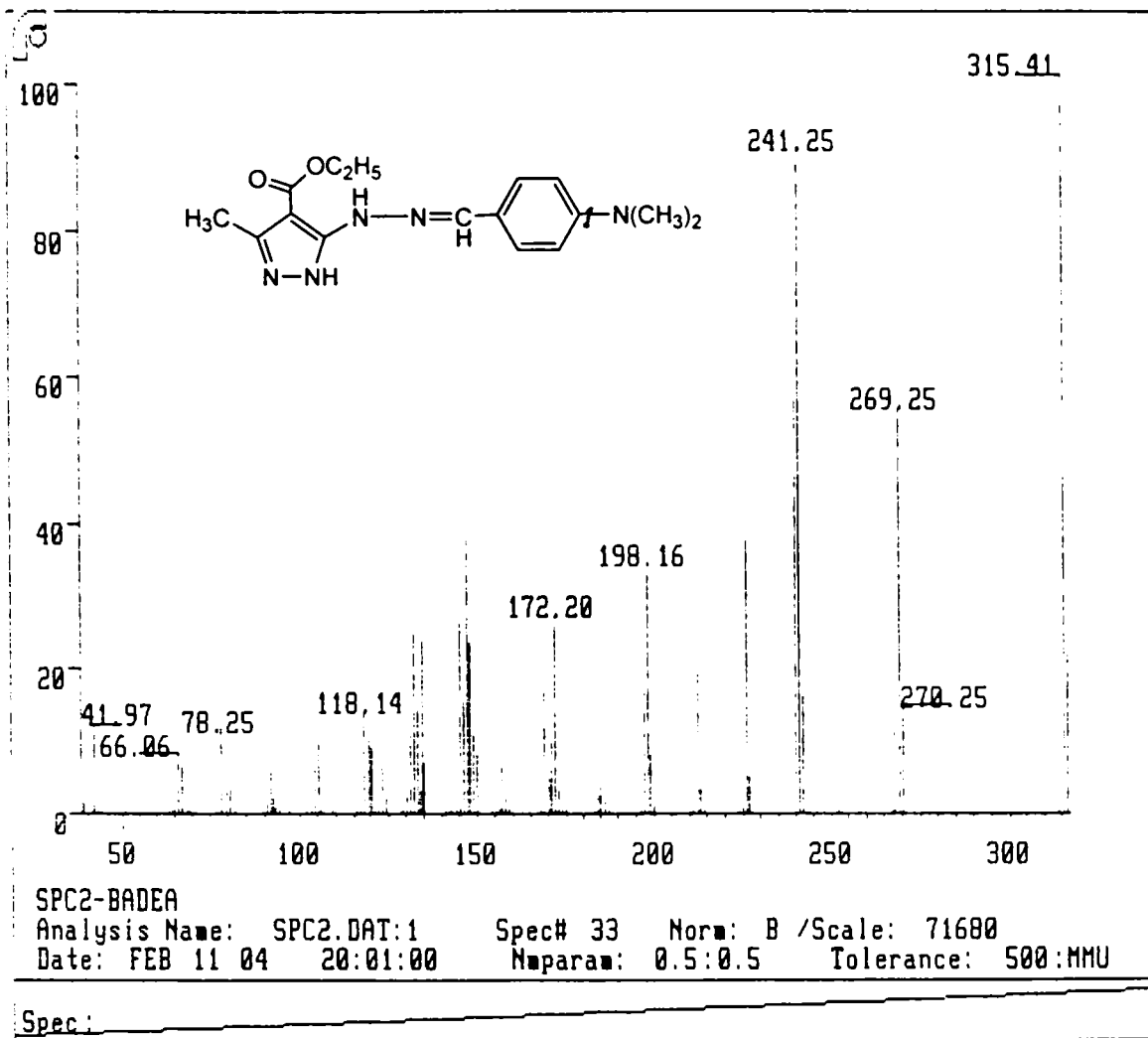


SPC2

SPC

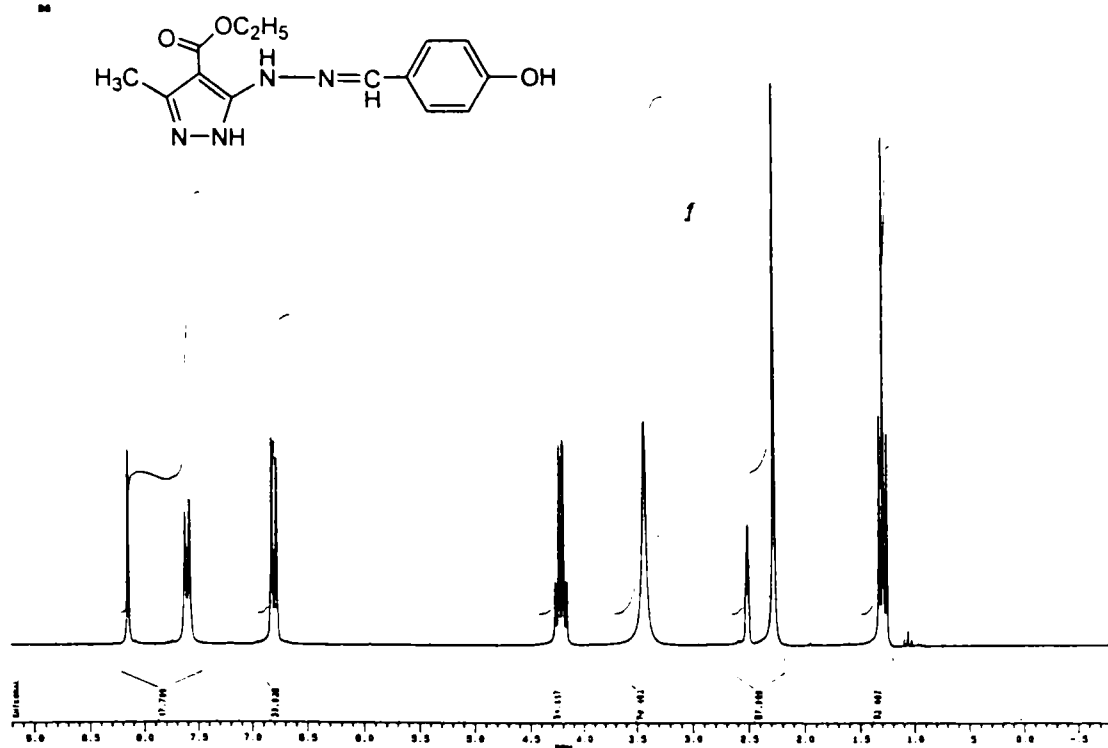


SPC

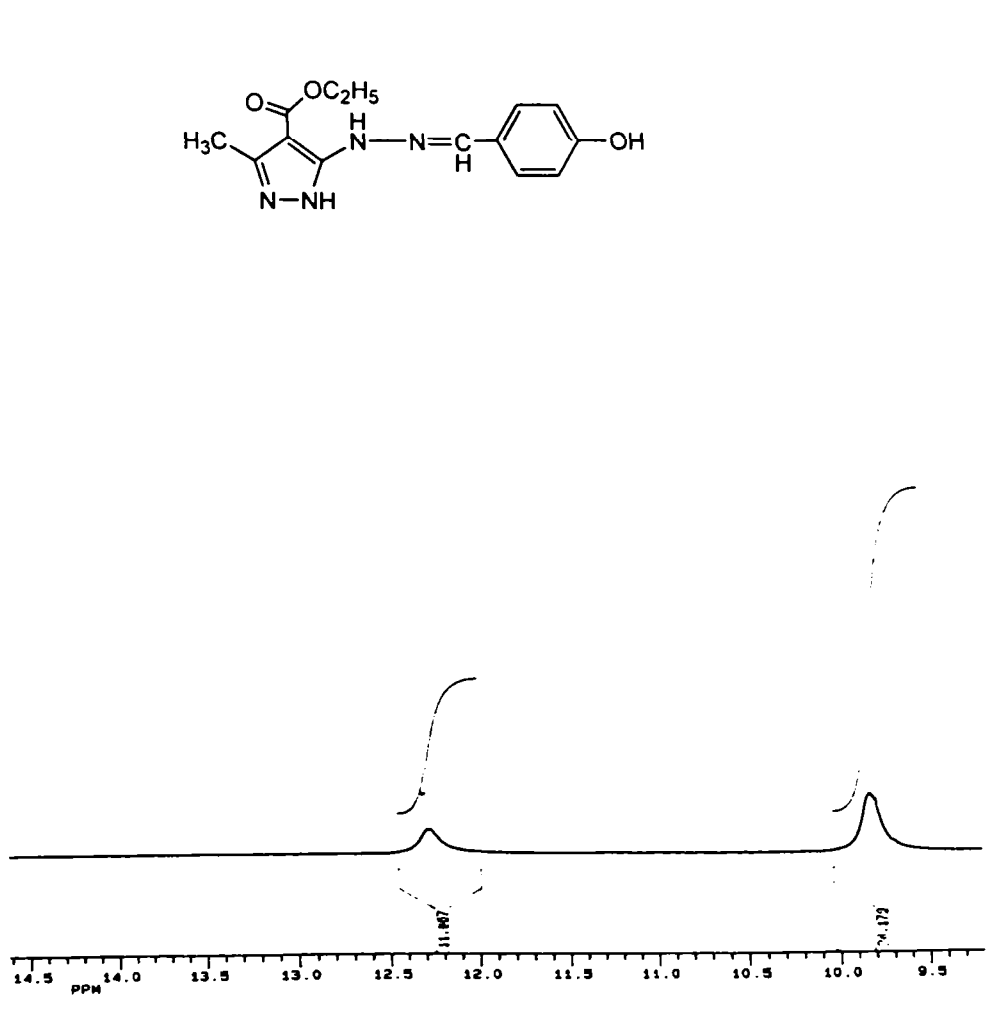


Result of Peak Picking

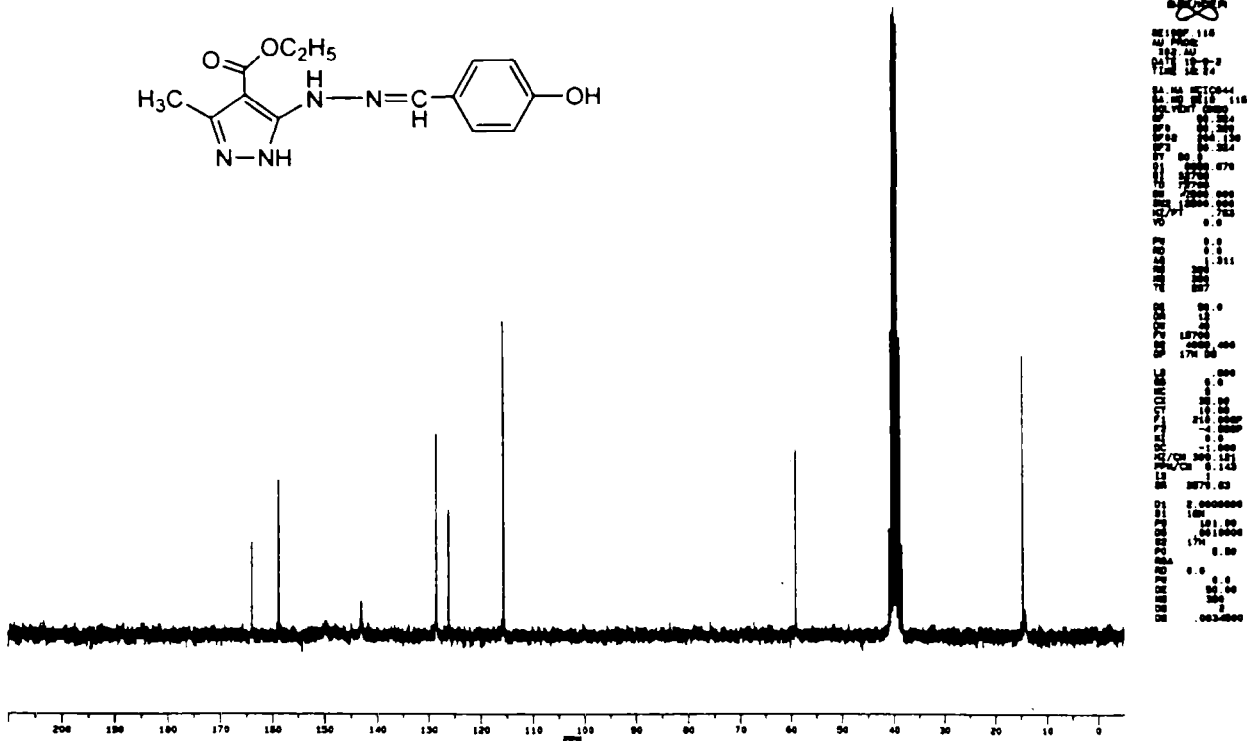
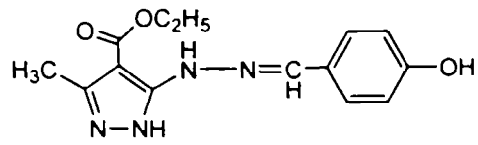
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3532.95	44.5026	2:	3482.81	48.0281	3:	3324.68	35.1685
4:	3240.79	29.4281	5:	3097.12	39.4517	6:	2978.59	35.7581
7:	2933.20	39.3423	8:	1918.79	91.5118	9:	1875.43	90.2841
10:	1826.28	92.0514	11:	1860.41	8.2568	12:	1608.41	7.3297
13:	1545.87	28.2724	14:	1514.81	17.4092	15:	1452.14	25.9158
16:	1375.98	22.6252	17:	1351.88	35.2702	18:	1284.36	23.9441
19:	1243.88	21.3089	20:	1139.72	12.9698	21:	1060.66	54.2749
22:	1025.94	58.2016	23:	997.02	61.3739	24:	916.02	74.7130
25:	834.06	56.0199	26:	784.89	47.4788	27:	719.32	75.1242
28:	608.43	74.7677	29:	527.44	58.3700	30:	453.19	69.5662



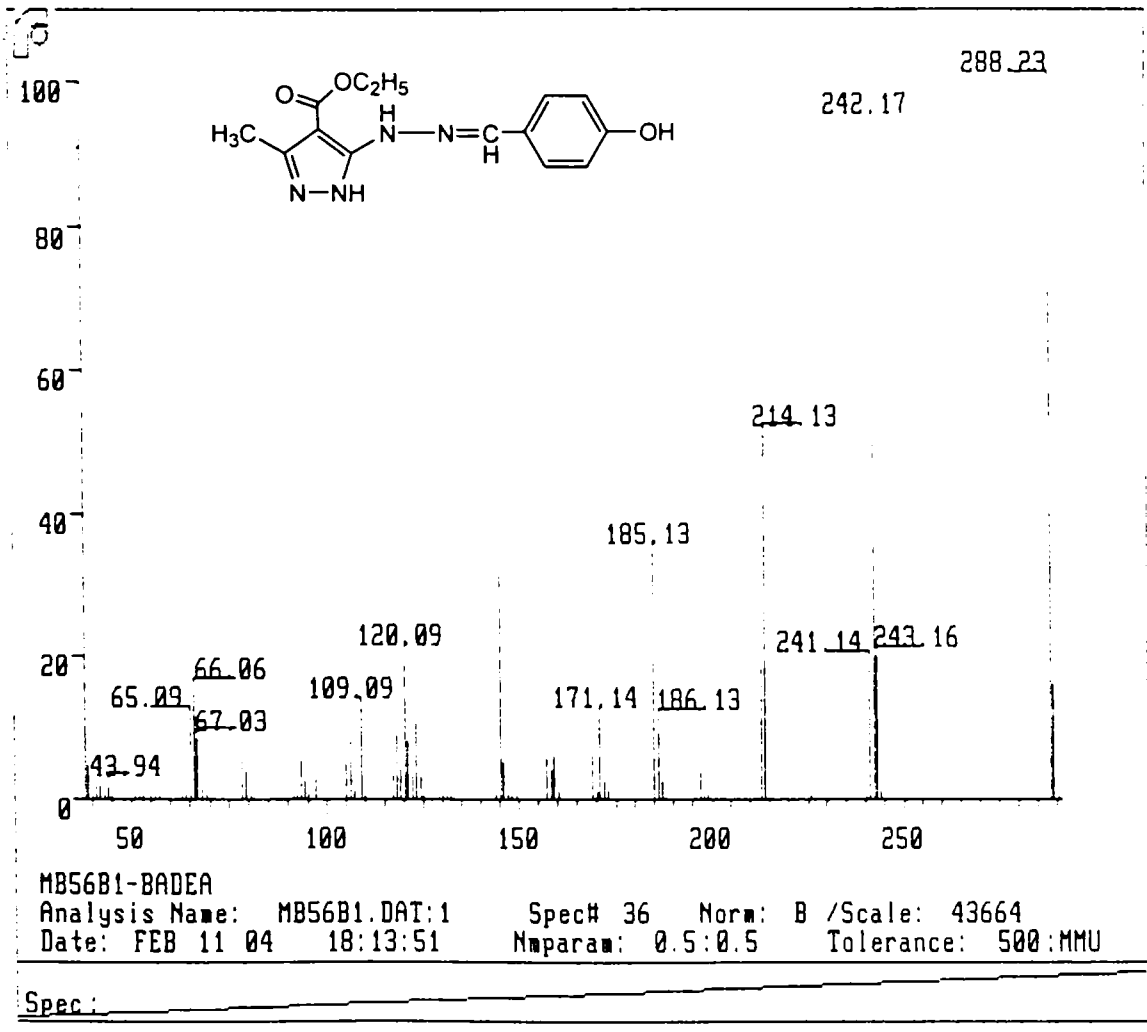
3.35 ppm 1H
 3.30 ppm 1H
 3.25 ppm 1H
 3.20 ppm 1H
 3.15 ppm 1H
 3.10 ppm 1H
 3.05 ppm 1H
 3.00 ppm 1H
 2.95 ppm 1H
 2.90 ppm 1H
 2.85 ppm 1H
 2.80 ppm 1H
 2.75 ppm 1H
 2.70 ppm 1H
 2.65 ppm 1H
 2.60 ppm 1H
 2.55 ppm 1H
 2.50 ppm 1H
 2.45 ppm 1H
 2.40 ppm 1H
 2.35 ppm 1H
 2.30 ppm 1H
 2.25 ppm 1H
 2.20 ppm 1H
 2.15 ppm 1H
 2.10 ppm 1H
 2.05 ppm 1H
 2.00 ppm 1H
 1.95 ppm 1H
 1.90 ppm 1H
 1.85 ppm 1H
 1.80 ppm 1H
 1.75 ppm 1H
 1.70 ppm 1H
 1.65 ppm 1H
 1.60 ppm 1H
 1.55 ppm 1H
 1.50 ppm 1H
 1.45 ppm 1H
 1.40 ppm 1H
 1.35 ppm 1H
 1.30 ppm 1H
 1.25 ppm 1H
 1.20 ppm 1H
 1.15 ppm 1H
 1.10 ppm 1H
 1.05 ppm 1H
 1.00 ppm 1H
 0.95 ppm 1H
 0.90 ppm 1H
 0.85 ppm 1H
 0.80 ppm 1H
 0.75 ppm 1H
 0.70 ppm 1H
 0.65 ppm 1H
 0.60 ppm 1H
 0.55 ppm 1H
 0.50 ppm 1H
 0.45 ppm 1H
 0.40 ppm 1H
 0.35 ppm 1H
 0.30 ppm 1H
 0.25 ppm 1H
 0.20 ppm 1H
 0.15 ppm 1H
 0.10 ppm 1H
 0.05 ppm 1H



12.00 ppm 11.067
 9.80 ppm 74.179

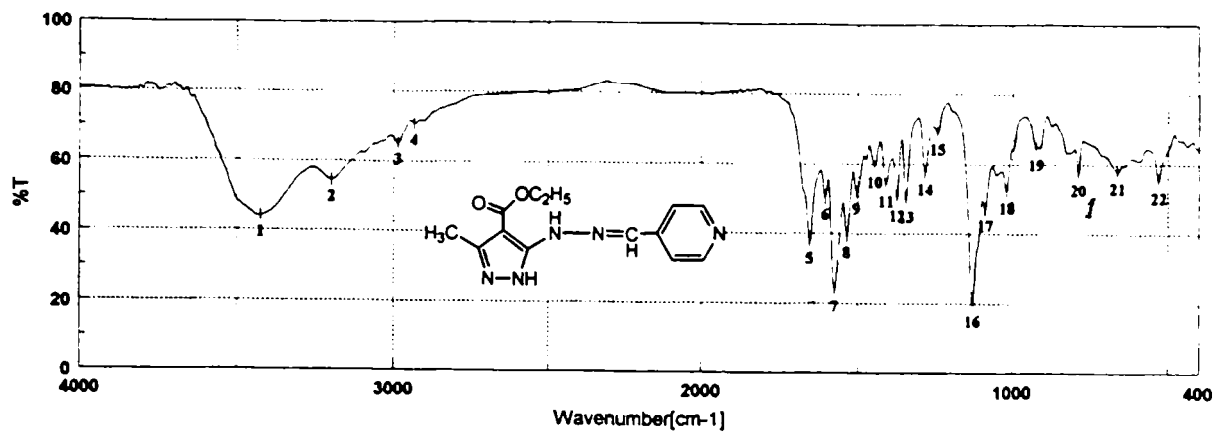


100%
 80%
 60%
 40%
 20%
 0%
 0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200
 ppm



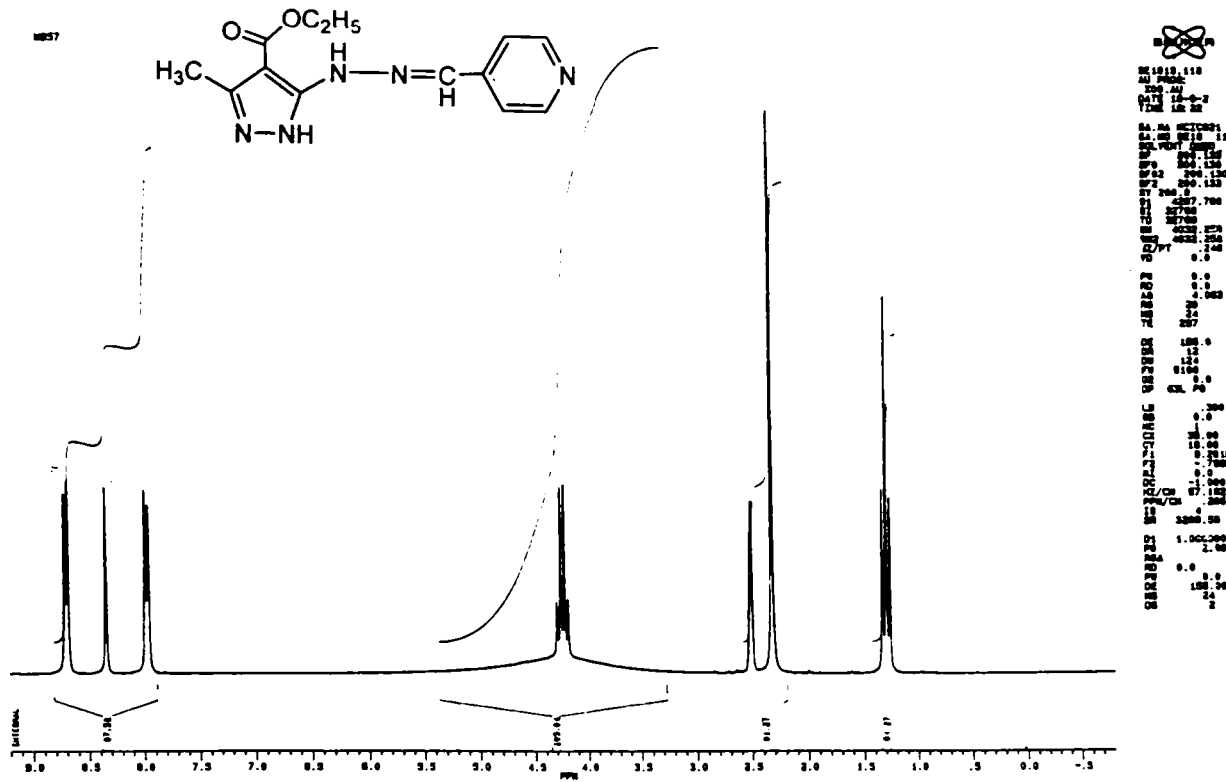
MB56B1-BADEA
 Analysis Name: MB56B1.DAT:1 Spec# 36 Norm: B /Scale: 43664
 Date: FEB 11 04 18:13:51 Mparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

Spec:



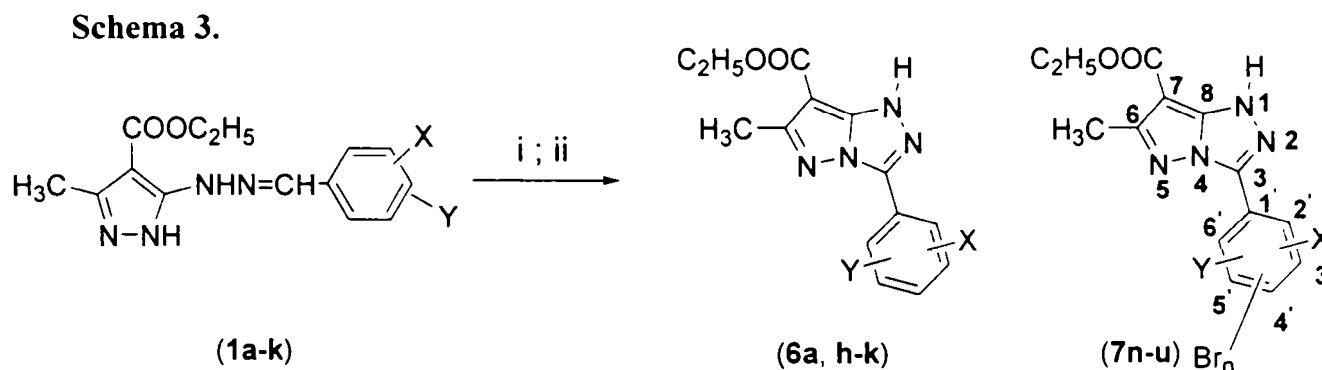
Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3424.96	44.0747	2:	3201.28	54.4584	3:	2987.20	65.1425	4:	2935.13	70.7540
5:	1856.55	37.5834	6:	1808.41	50.1668	7:	1576.52	23.8558	8:	1536.99	39.2370
9:	1505.17	51.8588	10:	1447.31	59.3767	11:	1410.67	54.0173	12:	1375.00	49.8588
13:	1346.07	49.4497	14:	1284.36	57.3288	15:	1243.86	68.8971	16:	1130.08	19.6010
17:	1089.58	48.9880	18:	1020.18	52.1568	19:	924.70	64.5533	20:	785.85	57.2172
21:	659.54	57.8154	22:	529.36	55.1582						



A2. Ciclizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazinopirazolilor la 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli.

1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolii (6) și (7), divers substituiți la nucleul benzeic din poziția 3, se pot obține prin acțiunea bromului în acid acetic în prezența acetatului de sodiu anhidru [1] sau prin acțiunea tetra acetatului de plumb în acid acetic [6] asupra 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenehidrazino-pirazolilor (1) (Schema 3).



Condiții de reacție: i = Br₂ / CH₃COOH / CH₃COONa
ii = Pb(CH₃COO)₄ / CH₃COOH

- | | | |
|--|--|---|
| a) X=2-OCH ₃ , Y=H | b) X=2-OH, Y=H | c) X=4-OH, Y=H |
| d) X=2-OH, Y=4-OH | e) X=2-OCH ₃ , Y=4-OCH ₃ | f) X=4-OCH ₃ , Y=H |
| g) X=3-OH, Y=H | h) X=4-OH, Y=3,5-(t-C ₄ H ₉) ₂ | i) X=3-OC ₆ H ₅ , Y=H |
| j) X=4-Br, Y=H | k) X=4-CF ₃ , Y=H | |
| n) X=2-OCH ₃ , Y=H, Br _n =3,5-Br | o) X=2-OH, Y=H, Br _n =3,5-Br ₂ | |
| p) X=4-OH, Y=H, Br _n =3,5-Br ₂ | r) X=3-OH, Y=H, Br _n =2,4,6-Br ₃ | |
| s) X=2-OH, Y=4-OH, Br _n =3,5-Br ₂ | t) X=4-OCH ₃ , Y=H, Br _n =3-Br | |
| u) X=2-OCH ₃ , Y=4-OCH ₃ , Br _n =5-Br | | |

Acțiunea bromului asupra 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazino-pirazolilor (1) în acid acetic în prezența acetatului de sodiu anhidru conduce la pirazolo-triazolii (6i-k), nebromurați la nucleul benzeic, în cazul substituenților care micșorează densitatea de electroni la nucleul aromatic : X=3-OC₆H₅ (1i), 4-Br (1j) și 4-CF₃ (1k). Chiar și în cazul care avem substituenți care măresc densitatea de electroni la nucleul aromatic (1h, X=4-OH, Y=3,5-t-Bu₂), dar dacă pozițiile activate sunt blocate de către substituenți, se obțin tot pirazolo-triazoli nebromurați la nucleul benzeic (6h). În cazul grupelor donoare de electroni (OH, OCH₃), utilizând un exces de brom, în prezența unui exces calculat de acetat de sodiu anhidru se obțin pirazolo-triazolii (7n-u) bromurați la nucleul aromatic. Bromurarea are loc numai în pozițiile activate (cu densitate mărită de electroni) libere. În cazul grupelor hidroxi, toate pozițiile activate libere sunt bromurate, în schimb în cazul grupelor metoxi numai una din poziții este bromurată [7].

În cazul hidrazonei (1a) prin acțiunea numai a unui echivalent de brom are loc numai ciclizarea la pirazolo-triazolul (6a) fără a avea loc bromurarea la nucleul benzeic, pe când prin acțiunea a doi echivalenți de brom pe lângă ciclizare are loc și introducerea unui atom de brom pe nucleul benzeic și se obțin pirazolo-triazolul (7n) și mici cantități de (6a). Cele două picuri

moleculare din spectrul de masă M+2 și M de la 380 și 378 u.a.m, în raport de aproximativ 1:1, confirmă monobromurarea.

Acțiunea unui singur echivalent de brom asupra hidrazonei (**1f**) conduce la obținerea unui amestec format din hidrazonă neciclizată (**1f**), produs ciclizat dar nebromurat și din pirazolo-triazolul (**7t**) produs ciclizat și monobromurat. Utilizarea în schimb a doi echivalenți de brom duce la obținerea compusului (**7t**) însoțit de mici cantități de pirazolo-triazol ciclizat dar nebromurat. Monobromurarea compusului (**7t**) este confirmată de cele două picuri moleculare M+2 și M de la 380 și 378 u.a.m, în raport de aproximativ 1:1, iar spectrele ¹H-RMN și respectiv ¹³C-RMN confirmă structura compusului (**7t**).

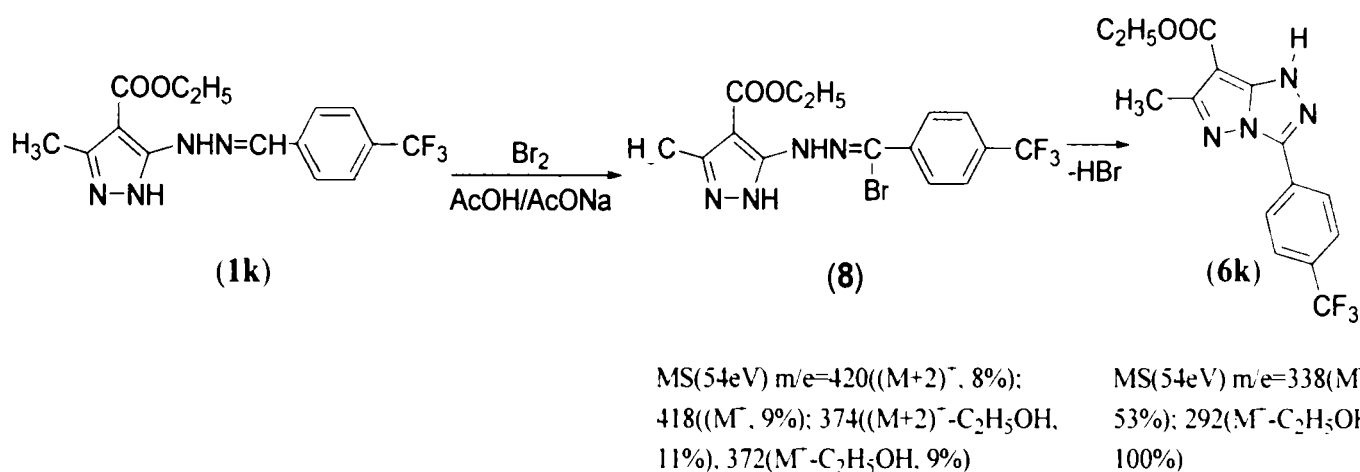
La fel, prin acțiunea unui singur echivalent de brom asupra hidrazonei (**6e**) se obține un amestec format din materie primă neciclizată, pirazolo-triazol nebromurat și respectiv pirazolo-triazol monobromurat (**7u**), pe când utilizarea a doi echivalenți de brom conduce numai la pirazolo-triazolul monobromurat (**7u**). Spectrul de masă confirmă prin cele două picuri moleculare M+2 și M de la 410 și respectiv 408 u.a.m., în raport de aproximativ 1:1, monobromurarea iar spectrele ¹H-RMN și ¹³C-RMN confirmă structura compusului (**7u**).

În cazul compușilor (**1b-d, g**), care conțin grupe hidroxi, utilizarea numai a unui echivalent de brom conduce la un amestec de compuși. Utilizarea a trei echivalenți de brom pentru hidrazonă (**1b-d**) conduce la compușii dibromurați (**7o, 7p, 7s**), iar utilizarea a patru echivalenți de brom în cazul hidrazonei (**1g**) la compusul tribromurat (**7r**). Dibromurarea a fost confirmată prin cele trei picuri moleculare M+4, M+2 și M, aflate într-un raport al intensităților relative de aproximativ 1: 2 :1, la 446, 444, și 442 u.a.m pentru (**7o**) și (**7p**) și la 462, 460, 458 u.a.m. pentru (**7s**) iar tribromurarea prin cele patru picuri moleculare M+6, M+4, M+2 și M, într-un raport al intensităților relative de 1 :3 :3 :1, la 526, 524, 522 și 520 pentru (**7r**). Structura celor patru compuși (**7o-s**) a fost de asemenea confirmată prin spectroscopie ¹H-RMN și respectiv ¹³C-RMN [7].

Ciclizarea hidrazonei (**1k**) cu doi echivalenți de brom a condus la obținerea majoritară a pirazolo-triazolului (**6k**) confirmat prin picul molecular M de la 338 u.a.m.. Alături de acesta, se observă în spectrul de masa prezența, în cantități mai mici, a unui compus monobromurat cu M+2 și M la 420 și 418 u.a.m. care probabil este hidrazona bromurată la atomul de carbon hidrazonic (**8**). Bromurarea la carbonul hidrazonic și nu la alt atom este confirmată și de absența totală a semnalului de la 8,21 ppm pentru protonul legat de acesta, din spectrul ¹H-RMN al amestecului obținut la ciclizarea hidrazonei (**1k**). Această hidrazonă bromurată se presupune a fi intermediarul etapei de ciclizare a hidrazonei la pirazolotriazolul (**6k**) (Schema 4).

Extrapolând, deși nu sunt și alte date care să confirme, probabil ciclizarea acestor hidrazono-pirazoli la pirazolo-triazoli prin acțiunea bromului are loc prin această hidrazonă monobromurată, intermediară (mai mult sau mai puțin stabilă), și care în cazul de mai sus s-a dovedit a fi stabilă și astfel decelabilă (ca "impuritate") prin spectroscopie de masă. Putem astfel considera închiderea ciclului triazolic ca fiind un proces de N-alchilare a pirazolului cu un derivat bromurat obținut intermediar.

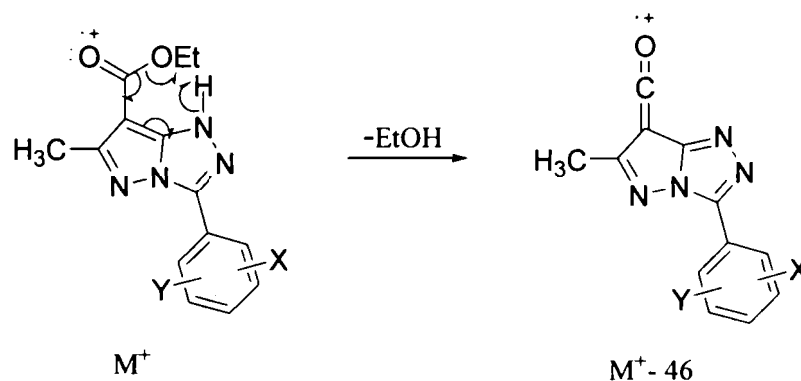
Schema 4.



Ciclizarea hidrazonului (**1j**) a fost realizată și prin reacția cu tetraacetat de Pb în acid acetic dar spre deosebire de ciclizarea prin acțiunea bromului când s-a obținut pirazolo-triazolul pur (**6j**), în acest caz acesta (**6j**) a fost obținut impurificat cu compuși cu masa moleculară mai mare (probabil produși de condensare), confirmare adusă prin spectrometrie de masă.

Din analiza spectrelor de masă a pirazolo-triazolilor obținuți, se observă la fel ca și în spectrele de masă ale hidrazonelor din care provin, pierderea fragmentului cu masa de 46 u.a.m. fragment ce corespunde moleculei neutre de C_2H_5OH . Pierderea acestui fragment se datorează și în acest caz "efectului orto" ce permite realizarea unei stări de tranziție sub forma unui ciclu de șase atomi ce ușurează pierderea fragmentului sub forma unei molecule de etanol, conform schemei de fragmentare de mai jos (Schema 5).

Schema 5.



Partea experimentală [7]

Cromatografia în strat subțire s-a realizat pe plăci de silicagel 60 sau 60 F₂₅₄ Merck, folosind ca eluent benzen :acetat de etil=1:1(v/v) și au fost vizualizate cu iod sau în lumină UV. Punctele de topire au fost determinate pe un aparat Bötius PHMK (Veb-Analytik Dresden). Spectrele de masă au fost realizate la un instrument Varian FINNIGAN MAT 212 la o energie de ionizare de 54eV.

Spectrele IR au fost efectuate în pastilă în KBr la spectrofotometrul JascoFT /IR-410 iar spectrele ¹H-RMN și ¹³C-RMN au fost înregistrate la un spectrometru Bruker DRX 400 (dacă nu

există altă specificație), la 25°C în DMSO folosind ca referință TMS, deplasările chimice fiind exprimate în ppm iar constantele de cuplaj în Hz.

Toți reactivii și solvenții folosiți au fost de puritate analitică și au fost utilizați ca atare.

Mod de lucru

Sinteza 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolilor (6a, h-k) și (7n-u) prin acțiunea bromului în mediu de acid acetic-acetat de sodiu anhidru :

La o soluție de 5 mmoli 1H-3-metil-4- etoxicarbonil-5-arilidenhidrazono-pirazol (1a-k) în 15-25 ml acid acetic se adaugă :

-10 mmoli acetat de sodiu anhidru pentru compusul 1h, 1i, 1j, 1k, 1a→6a

-20 mmoli acetat de sodiu anhidru pentru compușii 1a→7n, 1f, 1e;

-30 mmoli acetat de sodiu anhidru pentru compușii 1b, 1c, 1d ;

-40 mmoli acetat de sodiu anhidru pentru compusul 1g.

După dizolvarea amestecului prin încălzire ușoară, acesta se răcește la temperatura camerei (în baie de apă) și se picură timp de 10-15 min. :

-5 mmoli Br₂ în 5 ml soluție acid acetic pentru compusul 1h, 1i, 1j, 1k, 1a→6a;

-10 mmoli Br₂ în 10 ml soluție acid acetic pentru compușii 1a→7n, 1f, 1e;

-15 mmoli Br₂ în 15 ml soluție acid acetic pentru compușii 1b, 1c, 1d ;

-20 mmoli Br₂ în 20 ml soluție acid acetic pentru compusul 1g.

Suspensia formată se aduce la temperatura camerei și se menține timp de 30 min., iar apoi se încălzește la 100°C timp de 1h (pe baie de apă). După răcire la temperatura camerei suspensia se filtrează pentru a obține compușii 7n,o,r-u și 6i,k, respectiv soluția se precipită în apă și prin filtrare se obțin compușii 6h, 6j și 7p.

Sinteza 1H-3-(4-bromo)-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (6j) prin acțiunea tetra-acetatului de plumb asupra hidrazono-pirazolului corespunzător:

La o suspensie de 10mmoli 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-bromo-benzilidenhidrazino)-pirazol (1j) în 30 ml acid acetic se adaugă sub agitare 10mmoli Pb(OAc)₄, cu răcire dacă este nevoie. Se lasă 1h la perfectat apoi se introduce cărbune activ în vederea decolorării. Amestecul rezultat se filtrează iar filtratul obținut este precipitat în apă sub agitare.

1H-3-(5-bromo-2-metoxi)-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (7n)

Pulbere albă, randament 78%; p.t.=186-188 °C (acid acetic).

IR (KBr): 3227, 3077, 3037, 2978, 2929, 2909, 2843, 1715, 1627, 1596, 1501, 1275, 1217, 1159, 771, 727, 689 cm⁻¹;

MS(54eV): m/e=380((M+2)⁺, 64%); 378(M⁺, 66%); 349(M⁺-OC₂H₅, 22%); 334((M+2)⁺-C₂H₅OH, 55%); 332(M⁺-C₂H₅OH, 48%).

1H-3-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol

(7o) Pulbere albă, randament 88%; p.t.=300-302 °C (acid acetic).

IR (KBr): 3190, 3071, 2990, 2971, 1655, 1626, 1322, 1258, 1233, 1187, 1178, 1094, 1045, 1018, 870, 645, cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)] 10,61 (sl,1H, NH); 8,58 (d, H, J=2,0, 6'-H); 8,01 (d,1H, J=2,0, 4'-H), 4,34 (q, 2H, J=7.1, CH₃-CH₂-O); 3,35 (sl,1H, OH); 2,60 (s, 3H, CH₃-6-C); 1,42 (t, 3H, J=7.1, CH₃-CH₂-O);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 162,99 (C=O); 160,83 (2'-C); 152,73 (8-C); 148,79 (6-C); 137,35 (4'-C); 129,54 (6'-C); 114,02 (1'-C); 112,92 (5'-C); 112,03 (3'-C); 88,71 (7-C), 59,83 (CH₃-CH₂-O), 15,22 (CH₃-6-C); 14,85 (CH₃-CH₂-O), (Bruker DPX 300);

MS(54eV): m/e=446((M+4)⁺, 44%); 444((M+2)⁺, 58%); 442(M⁺, 24%); 400((M+4)⁺-C₂H₅OH, 76%); 398((M+2)⁺-C₂H₅OH, 100%); 396(M⁺-C₂H₅OH, 46%).

1H-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (7p) Pulbere slab violetă, randament 84%; p.t.=213-215°C (etanol).

IR (KBr): 3470, 3256, 3078, 2980, 2932, 1702, 1658, 1621, 1326, 1232, 1172, 1103, 887, 685, 652, cm⁻¹; ¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 10,58 (sl,1H, NH); 8,11(s, 2H, 2'-H, 6'-H); 8,00 (sl,1H, OH); 4,23 (q, 2H, J=7,1, CH₃-CH₂-O); 2,28 (s,3H, CH₃-6-C); 1,30 (t, 3H, J=7,1, CH₃-CH₂-O);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 161,43 (C=O); 159,00 (6-C); 151,00 (8-C); 137,00 (3-C); 129,46 (2'-C, 6'-C); 122,50 (1'-C); 112,17 (3'-C, 5'-C); 82,5 (7-C); 59,08 (CH₃-CH₂-O); 14,51 (CH₃-6-C); 14,37 (CH₃-CH₂-O);

MS(54eV): m/e=446((M+4)⁺, 33%); 444((M+2)⁺, 38%); 442(M⁺, 18%); 400((M+4)⁺-C₂H₅OH, 82%); 398((M+2)⁺-C₂H₅OH, 100%); 396(M⁺-C₂H₅OH, 31%).

1H-3-(3,5-dibromo-2,4-dihidroxi-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (7s) Pulbere maronie, randament 75%; p.t.=302-305 °C (etanol).

IR (KBr): 3493, 3263, 3188, 2988, 2935, 1651, 1616, 1322, 1213, 1174, 1105, 1026, 851, 775, 698, 657, 605 cm⁻¹;

¹³C-NMR [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 161,74 (C=O); 159,47 (6-C); 153,50 (2'-C); 152,95 (8-C); 146,68 (4'-C); 136,56 (3-C); 128,71 (6'-C); 118,77 (1'-C); 104,37 (5'-C); 101,11 (3'-C); 86,75 (7-C); 59,09 (CH₃-CH₂-O); 14,33 (CH₃-6-C); 14,32 (CH₃-CH₂-O), (Bruker AC 200);

MS(54eV): m/e=462((M+4)⁺, 26%); 460((M+2)⁺, 59%); 458(M⁺, 27%); 433((M+4)⁺-OC₂H₅, 3%); 431((M+2)⁺-OC₂H₅, 6%); 429(M⁺-OC₂H₅, 2%); 416((M+4)⁺-C₂H₅OH, 51%); 414((M+2)⁺-C₂H₅OH, 100%); 412(M⁺-C₂H₅OH, 50%).

1H-3-(5-bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (7u) Pulbere albă, randament 60%; p.t.=222-224°C (etanol).

IR (KBr): 3430, 3151, 2978, 2938, 2845, 1700, 1619, 1605, 1506, 1369,1277, 1210, 1160, 1096, 1021, 814, 773, 693 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 7,75(s, 1H, 6'-H); 6,82(s, 1H, 3'-H); 4,30 (q, 2H, J=7,1, CH₃-CH₂-O); 3,95 (s, 3H, CH₃-O); 3,88 (s, 3H, CH₃-O); 2,32 (s, 3H, CH₃-6-C); 1,29 (t, 3H, J=7,1, CH₃-CH₂-O);

¹³C-NMR [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 162,63(C=O); 161,54 (4'-C); 158,45 (2'-C); 153,02 (3-C); 151,90 (8-C), 148,15 (6-C), 132,05 (6'-C); 131,89 (3'-C); 113,60 (1'-C); 100,75 (5'-C); 88,65 (7-C); 59,61 (CH₃-CH₂-O); 56,92 (CH₃O); 56,25 (CH₃O); 15,31 (CH₃-6-C); 13,10 (CH₃-CH₂-O);

MS(54eV): m/e=410((M+2)⁺, 89%); 408(M⁺, 90%); 381((M+2)⁺-OC₂H₅, 9%); 379(M⁺-OC₂H₅, 10%); 364((M+2)⁺-C₂H₅OH, 67%); 362(M⁺-C₂H₅OH, 60%).

1H-3-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (7t) Pulbere gri deschis randament, 80%; p.t.=196-198 °C (acid acetic); MS m/z: 378, 380(M⁺);

IR (KBr): 3209, 3000, 2972, 2933, 2833, 1649, 1626, 1504, 1321, 1252, 1175, 1098, 1021,1001, 915, 831, 739, 609 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 13,90 (s,1H, NH); 8,48 (d,1H, J=2,0, 2'-H); 8,27 (dd, 1H, J=8,8, 2,0, 6'-H), 7,33 (d, 1H, J=8,8, 5'-H); 4,24 (q, 2H, J=7,1, CH₃-CH₂-O); 3,95 (s, 3H, CH₃O); 2,58 (s,3H, CH₃-6-C); 1,33 (3H, t, J=7,1, CH₃-CH₂-O);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 162,06 (C=O); 159,15 (6-C); 156,80 (4'-C); 147,89 (8-C); 137,05 (3-C); 130,00 (2'-C); 126,85 (6'-C); 118,84 (1'-C); 113,04 (5'-C); 111,01 (3'-C); 86,67 (7-C); 59,02 (CH₃-CH₂-O); 56,47 (CH₃-O); 14,48 (CH₃-6-C); 13,52 (CH₃-CH₂-O);

MS(54eV): m/e=380((M+2)⁺, 39%); 378(M⁺, 39%); 351((M+2)⁺-OC₂H₅, 5%); 349(M⁺-OC₂H₅, 5%); 334((M+2)⁺-C₂H₅OH, 100%); 332(M⁺-C₂H₅OH, 99%).

Mici cantități din izomerul 1H-3-(2-bromo-4-metoxi)-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol au fost puse în evidență, în spectrul RMN la 400MHz.

1H-3-(3-hidroxi-2,4,6-tribromo-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol

(7r) Pulbere albă, randament 50%.

IR (KBr): 3497, 3173, 3074, 3005, 2940, 1660, 1616, 1328, 1223, 1181, 1117, 1094, 1016, 867, 778, 688, cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 10,78 (sl, 1H, NH); 8,10 (s, 1H, 5'-H); 3,38 (sl, 1H, OH); 2,72 (q, 2H, J=7,1, CH₃-CH₂-O); 2,42 (s, 3H, CH₃-6-C); 1,28 (t, 3H, J=7,1, CH₃-CH₂-O);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 161,96 (C=O); 159,28 (6-C); 151,54 (3'-C); 147,11 (8-C); 137,60 (3-C); 134,94 (5'-C); 127,49 (1'-C); 116,21 (6'-C); 116,17 (4'-C); 114,49 (2'-C); 87,00 (7-C); 59,14 (CH₃-CH₂-O), 14,55 (CH₃-6-C), 14,55 (CH₃-CH₂-O). (Bruker AC 200)

MS(54eV): m/e= 526((M+6)⁺, 34%); 524((M+4)⁺, 49%); 522((M+2)⁺, 42%); 520(M⁺, 13%); 480((M+6)⁺-C₂H₅OH, 43%); 478((M+4)⁺-C₂H₅OH, 35%); 476((M+2)⁺-C₂H₅OH, 25%); 474(M⁺-C₂H₅OH, 7%).

1H-3-(4-hidroxi-3,5-di-t-butil-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol

(6h) Pulbere gălbuie, randament 95%; p.t.=253-256 °C (benzen-eter de petrol.);

IR (KBr): 3605, 3447, 3144, 2958, 2909, 2874, 1713, 1669, 1622, 1319, 1240, 1223, 1198, 1159, 1099, 1024, 889, 815 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 13,69 (s, 1H, NH); 9,83 (s, 1H, OH); 8,21 (s, 2H, 2'-H, 6'-H); 4,30 (q, 2H, J=7,1, CH₃-CH₂-O); 2,50 (s, 3H, CH₃-6-C); 1,46 (s, 18H, t-Bu); 1,33 (t, 3H, J=7,1, CH₃-CH₂-O);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 162,21 (C=O); 158,78 (6-C); 156,00 (4'-C), 147,94 (8-C); 139,39 (3'-C); 139,36 (3-C); 122,92 (6'-C); 116,60 (1'-C); 86,41 (7-C); 58,96 (CH₃-CH₂-O); 34,69 (C-Me₃); 30,04 (C-Me₃), 14,80 (CH₃-6-C); 14,50 (CH₃-CH₂-O).

MS(54eV): m/e=398(M⁺, 50%); 383(M⁺-CH₃, 8%); 369(M⁺-OC₂H₅, 4%); 352(M⁺-C₂H₅OH, 100%).

Mici cantități (până la 5%) din compusul dezalchilat și monobromurat 1H-3-(3-bromo-4-hidroxi-5-t-butil)-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol au fost puse în evidență în spectrul RMN la 400 MHz și de asemenea în spectrul de masa.

1H-3-(2-metoxi-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (6a) Pulbere

galben deschis, randament 95%, p.t.=150-155 (desc.).

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 7,94 (dd, 1H, J=7,6, J=1,4, 6'-H); 7,51-7,45(td, 1H, J=7,9, J=1,6, 4'-H); 7,19 (d, 1H, 3'-H); 7,10 (t, 1H, J=7,6, 3'-H); 4,17 (q, 2H, J=7,1, CH₃-CH₂-O); 3,82 (s, 3H, CH₃-O); 2,41 (s, 3H, CH₃-6-C); 1,25 (t, 3H, J=7,1, CH₃-CH₂-O);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 162,89 (C=O); 157,78 (6-C); 157,15 (2'-C); 150,98 (8-C); 136,72 (3-C); 130,76 (4'-C); 129,93 (6'-C); 120, 25 (5'-C); 115,65 (1'-C); 112,53 (3'-C); 85,41 (7-C); 58,19 (CH₃-CH₂-O); 55,77 (CH₃-O); 14,86 (CH₃-6-C); 14,58 (CH₃-CH₂-O) (Varian Gemini 300MHz);

MS(54eV): m/e=300(M⁺, 100%); 271(M⁺-OC₂H₅, 12%); 254(M⁺-C₂H₅OH, 72%).

1H-3-(3-fenoksi-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (6i) Pulbere
cafenie, randament 95%; p.t.=152-157°C.

IR (KBr): 3313, 3109, 2982, 2930, 1662, 1624, 1583, 1489, 1160, 1256, 837, 753, 603 cm⁻¹.

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 8,08 (d, 1H, J=7,9, 6'-H); 7,9 (s, 1H, 2'-H); 7,59 (t, 1H, J=7,9, 5'-H); 7,43 (t, 2H, J=7,7, 3''-H, 5''-H); 7,08 (m, 4H, 4'-H, 2''-H, 6''-H, 4''-H); 4,22 (q, 2H, J=7,1, CH₃-CH₂-O); 2,45 (s, 3H, CH₃-6-C); 1,29 (t, 3H, J=7,1, CH₃-CH₂-O);

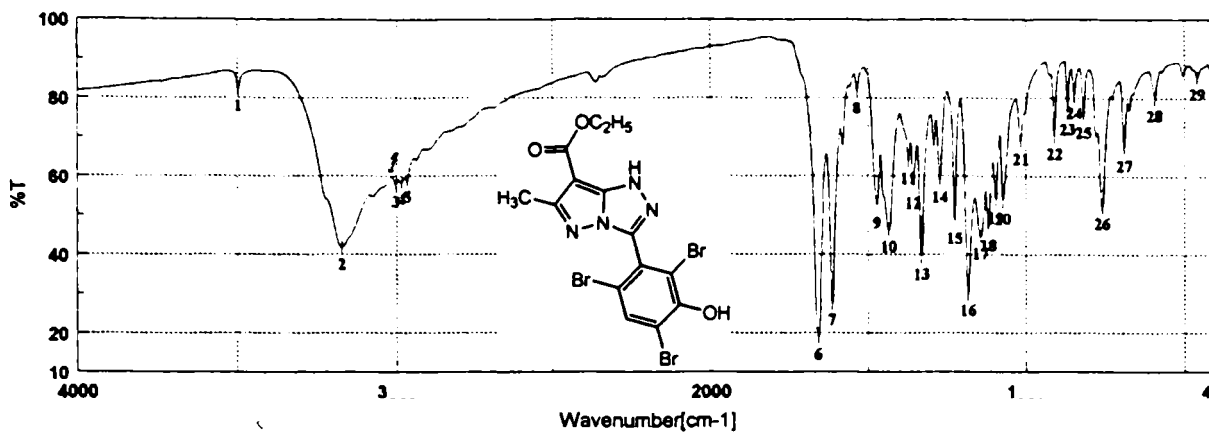
¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 162,06 (C=O); 157,25 (3'-C); 156,01(1''-C); 148,05 (8-C); 137,82(3-C); 130,87(5'-C); 130,15 (3''-C, 5''-C); 126,81 (1'-C); 123,98 (4''-C); 120,76 (6'-C); 120,17 (4'-C); 119,06 (2''-C, 6''-C); 115,39 (2'-C); 86,75 (7-C); 59,08 (CH₃-CH₂-O); 14,47 (CH₃-6-C); 14,47(CH₃-CH₂-O) (Varian Gemini 300MHz);

MS(54eV): m/e=362,09(M⁺, 60%); 316(M⁺-C₂H₅OH, 100%).

1H-3-(4-bromo-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (6j) Pulbere
galben deschis, randament 80 %; p.t.=239-241°C.

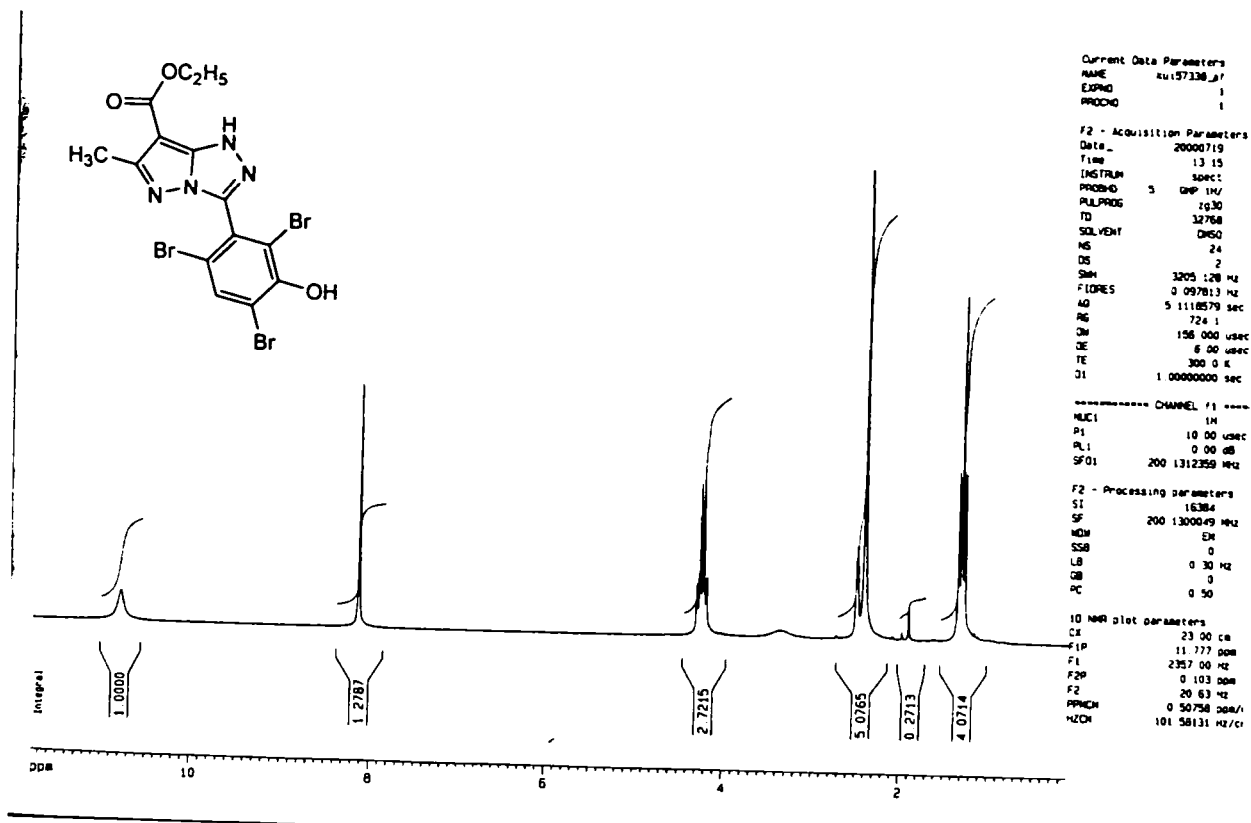
IR (KBr): 3179, 2983, 2935, 1663, 1634, 1536, 1489, 1442, 1327, 1234, 1179, 1074, 828, 746, 501 cm⁻¹.

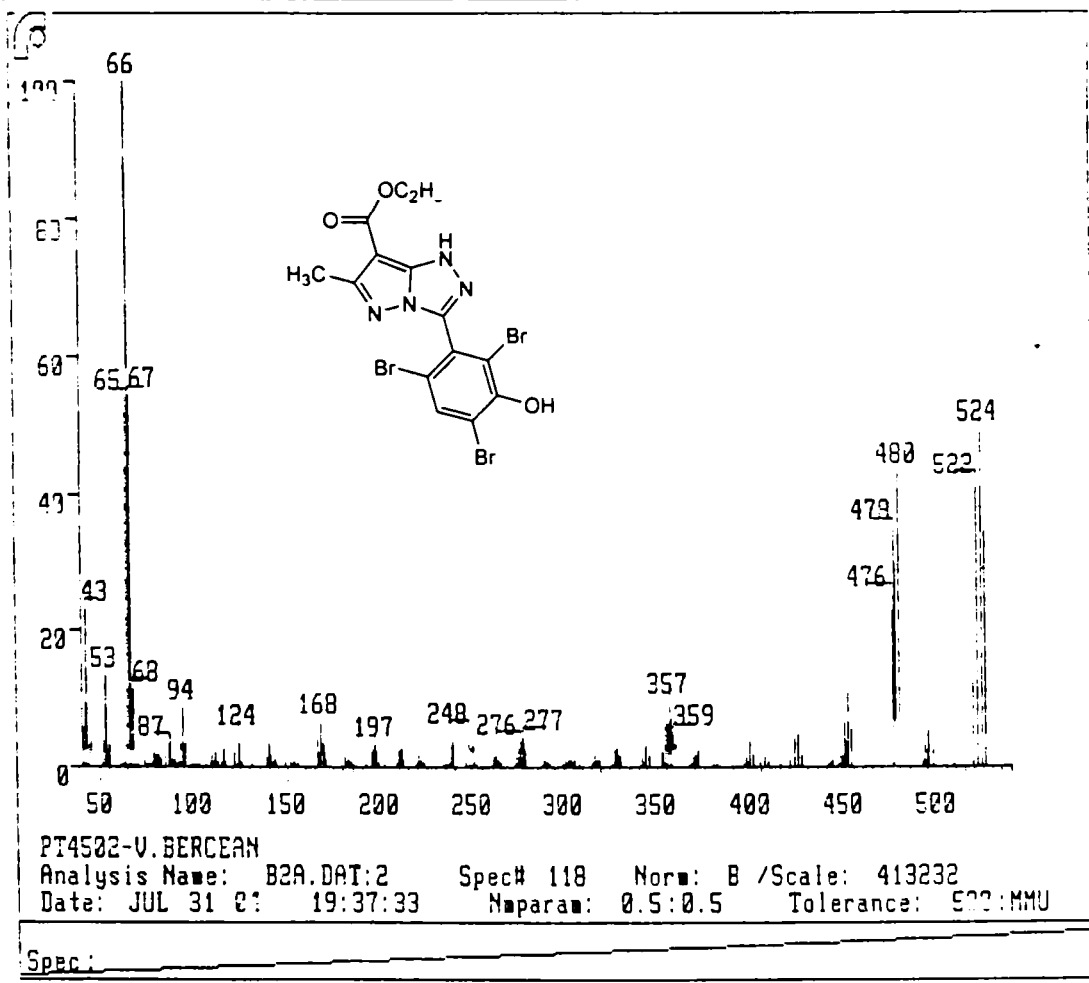
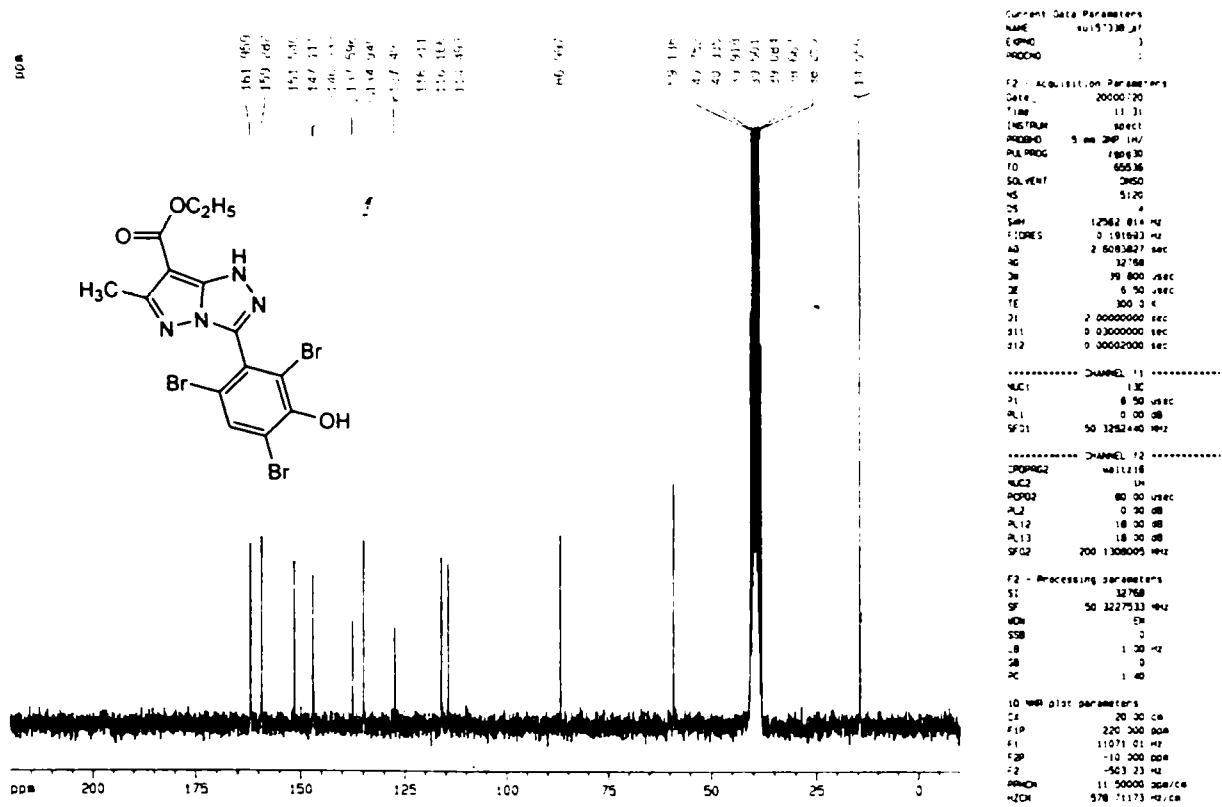
MS(54eV): m/e=350((M+2)⁺, 45%); 348(M⁺, 43%); 321((M+2)⁺-OC₂H₅, 3%); 319(M⁺-OC₂H₅, 4%); 304((M+2)⁺-C₂H₅OH, 98%); 302(M⁺-C₂H₅OH, 100%).

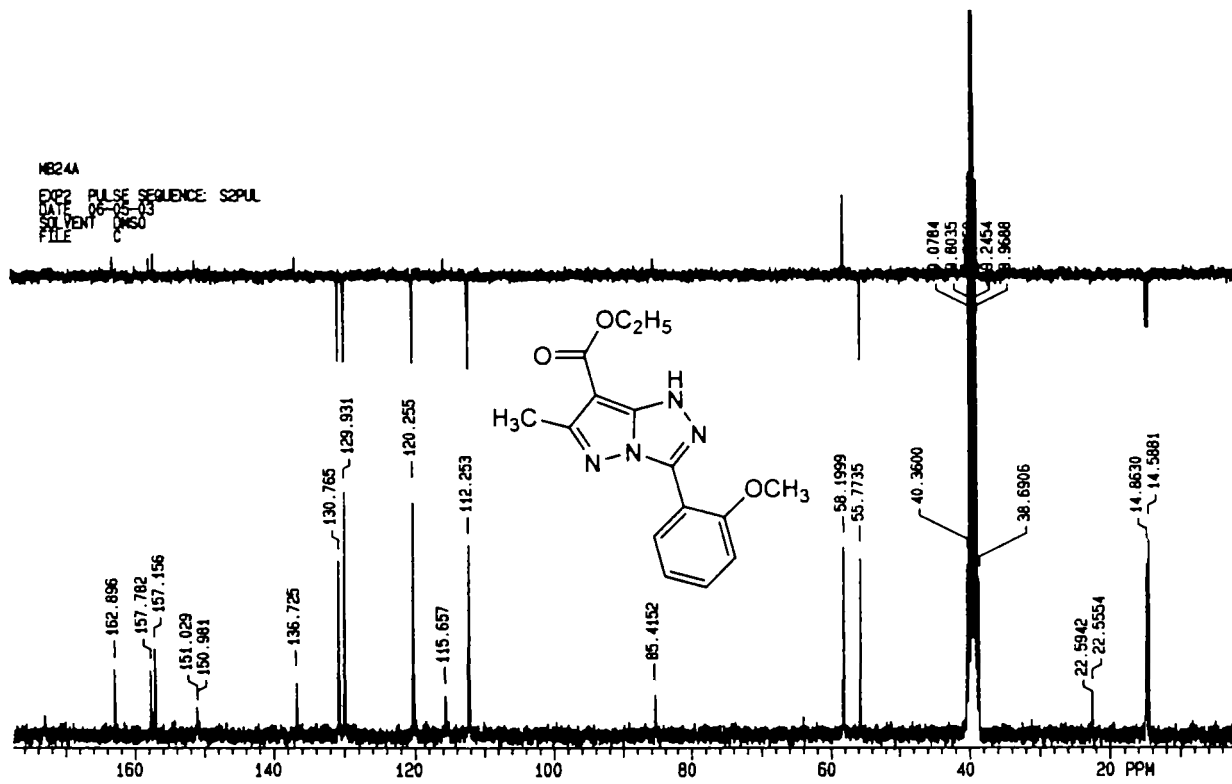
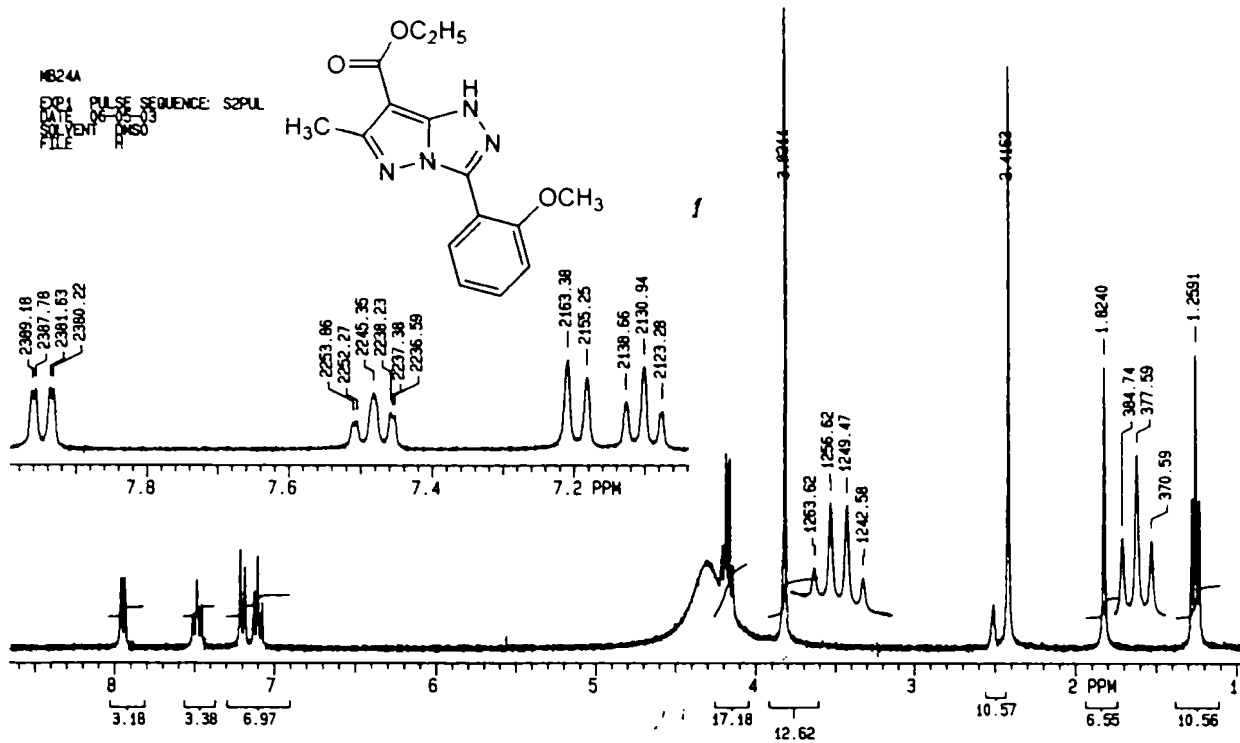


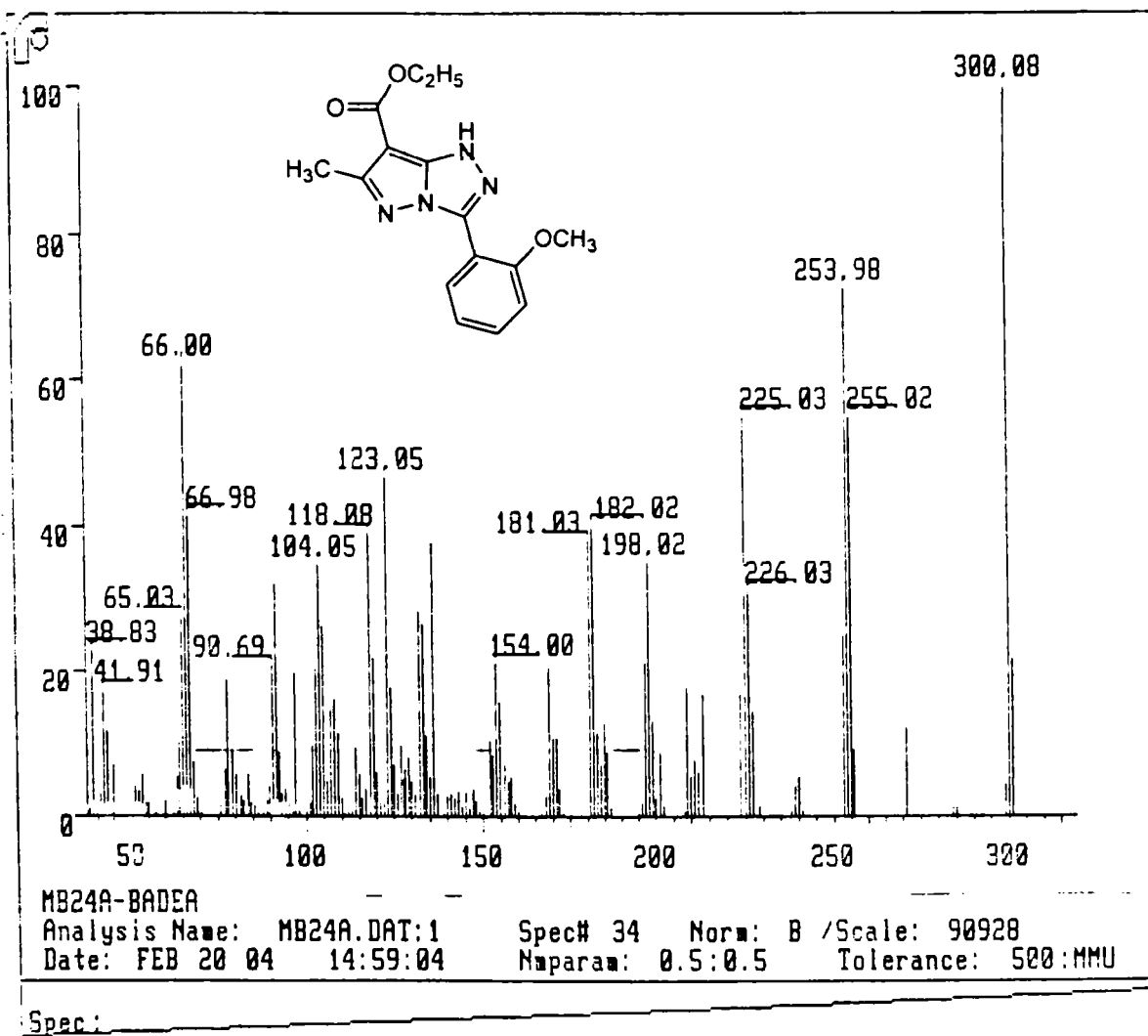
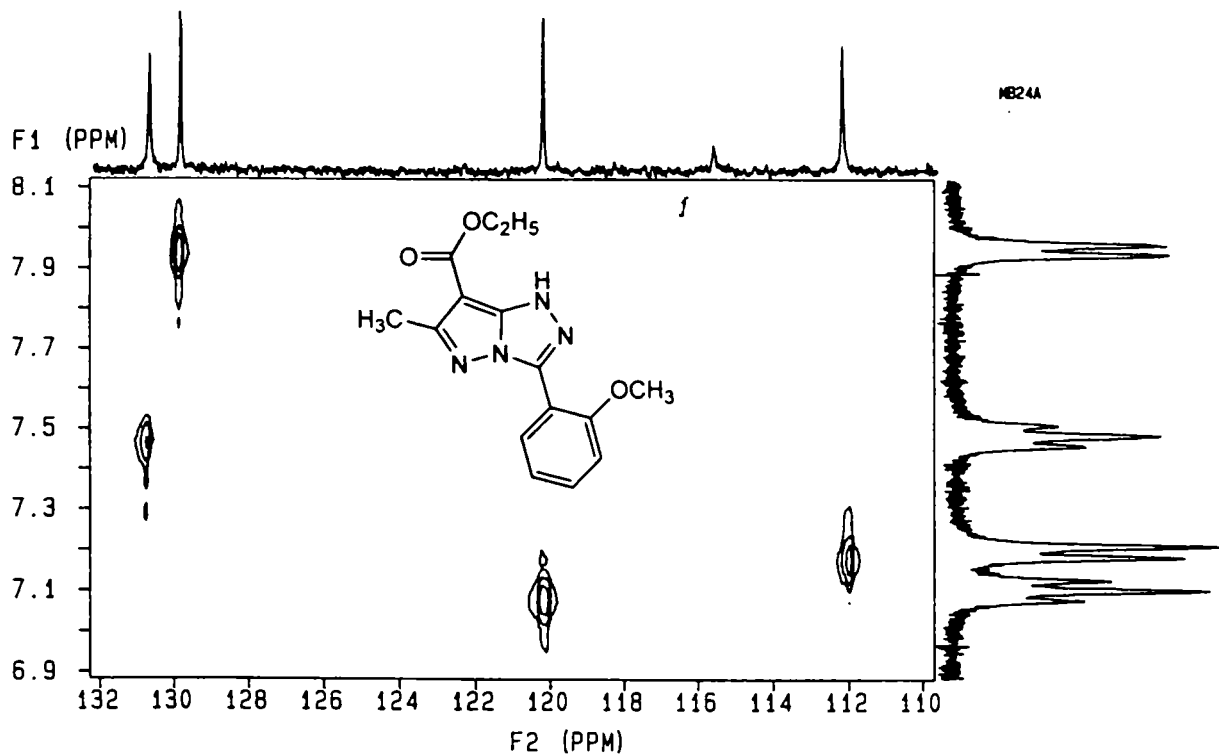
Result of Peak Picking

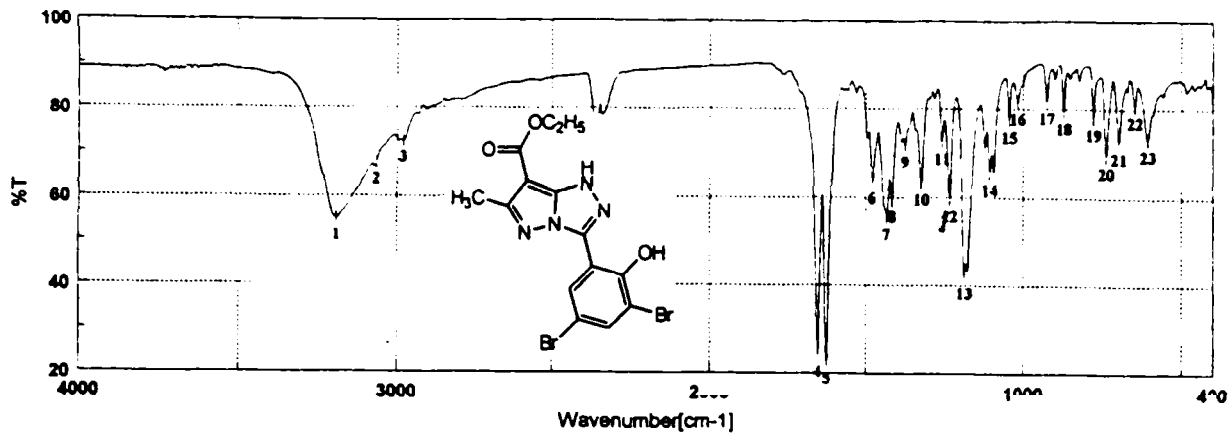
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3497.27	82.1196	2:	3173.29	41.6690	3:	3003.59	57.5688	4:	2985.27	58.2940
5:	2967.91	58.7894	6:	1660.41	18.8784	7:	1616.08	27.4163	8:	1536.02	81.5064
9:	1471.42	52.1648	10:	1433.82	48.1663	11:	1371.14	63.5748	12:	1355.71	57.2590
13:	1328.71	39.0885	14:	1270.86	58.8188	15:	1223.61	48.3143	16:	1181.19	29.9454
17:	1142.62	44.3979	18:	1117.55	48.5745	19:	1094.40	53.4456	20:	1072.23	53.3064
21:	1016.30	68.5706	22:	910.24	69.9126	23:	867.81	78.2445	24:	848.60	80.4230
25:	816.71	75.3986	26:	758.85	52.1544	27:	688.48	66.9546	28:	592.04	79.7672
29:	458.01	85.2594									





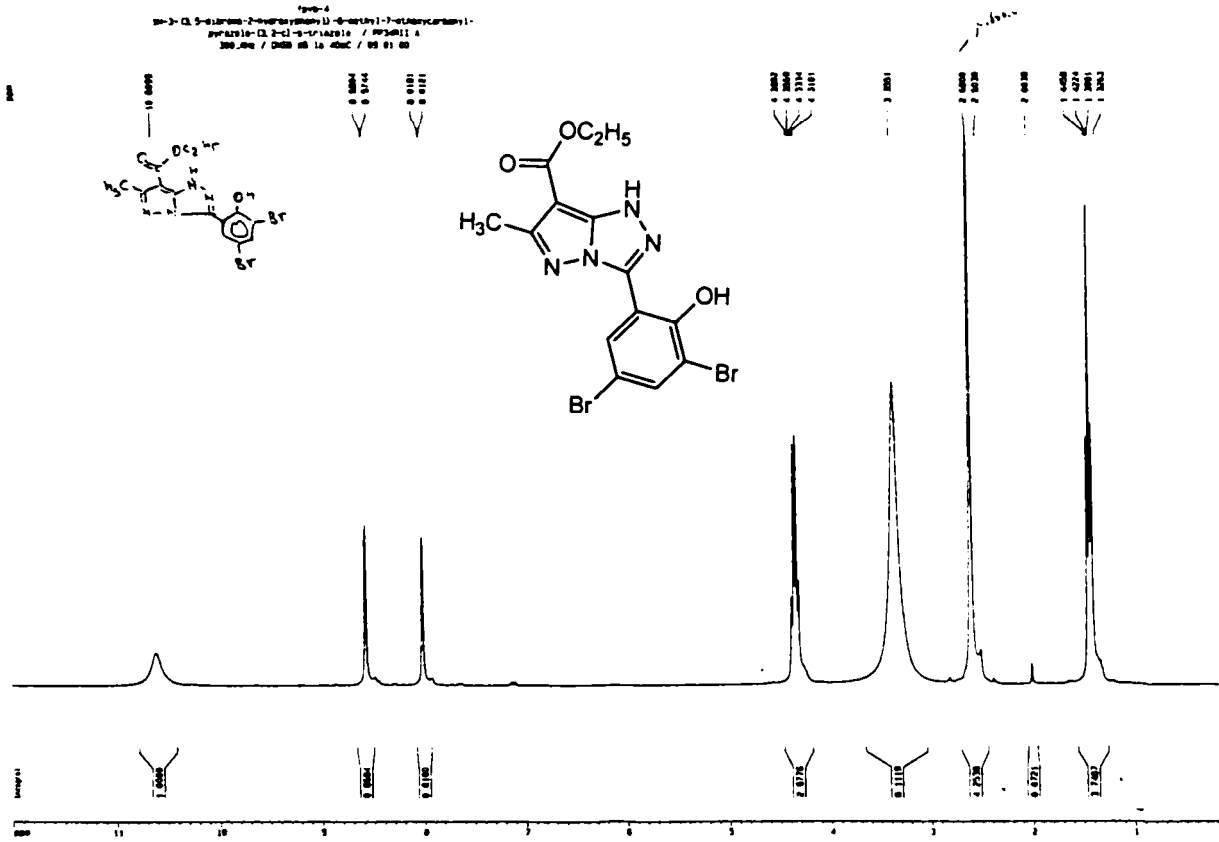


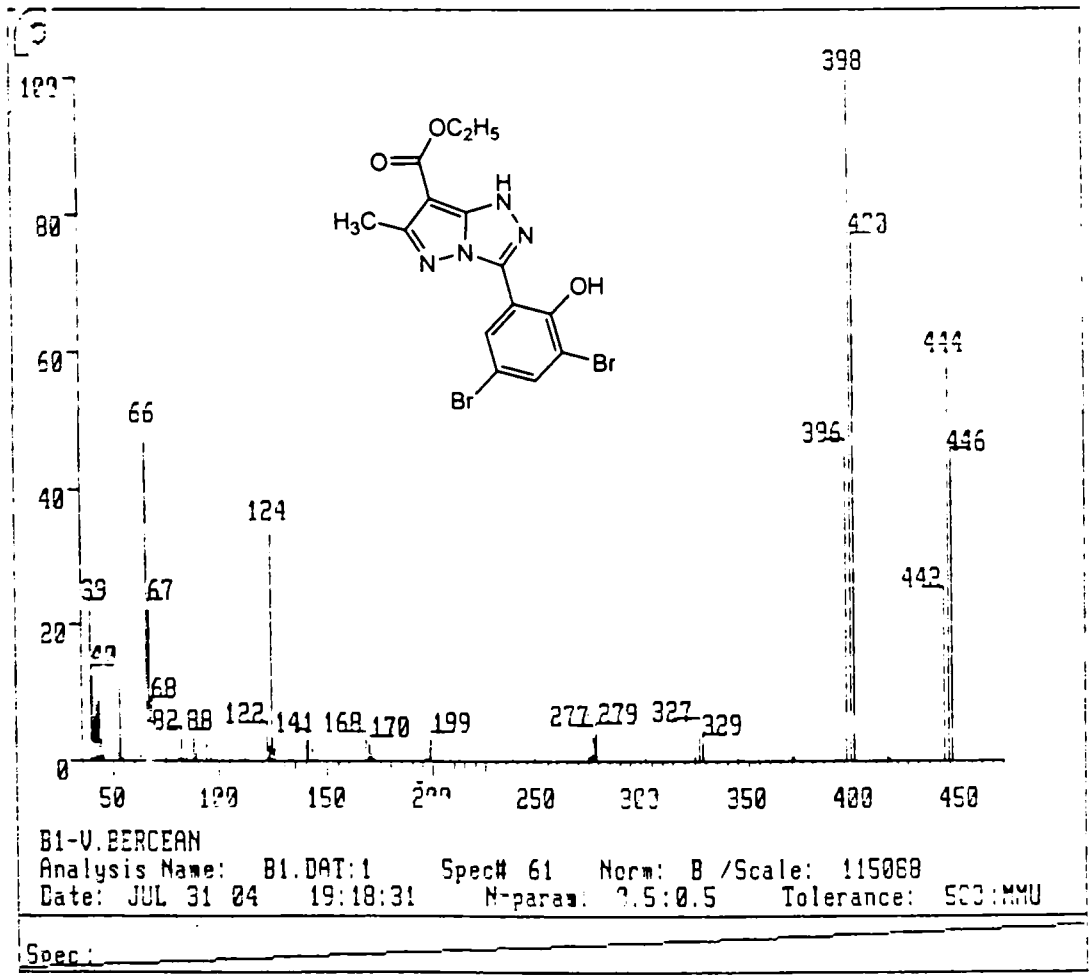
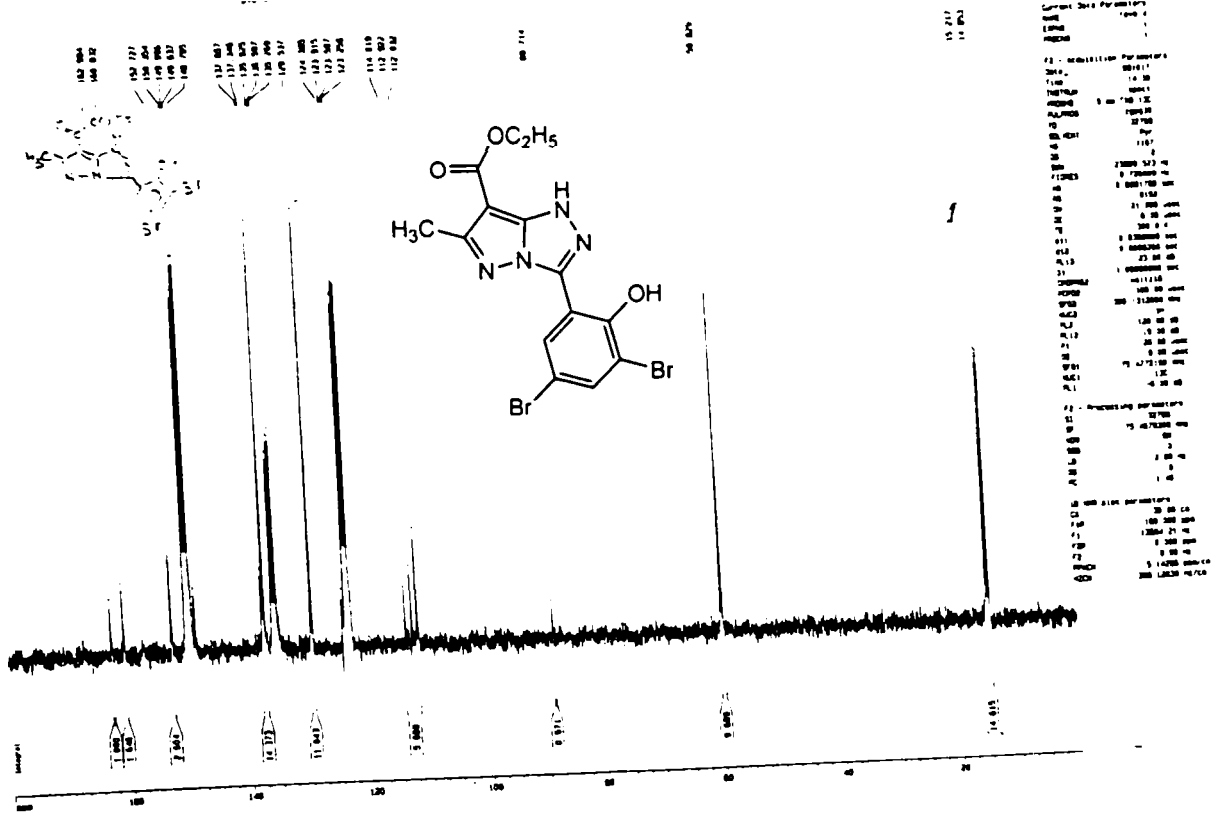


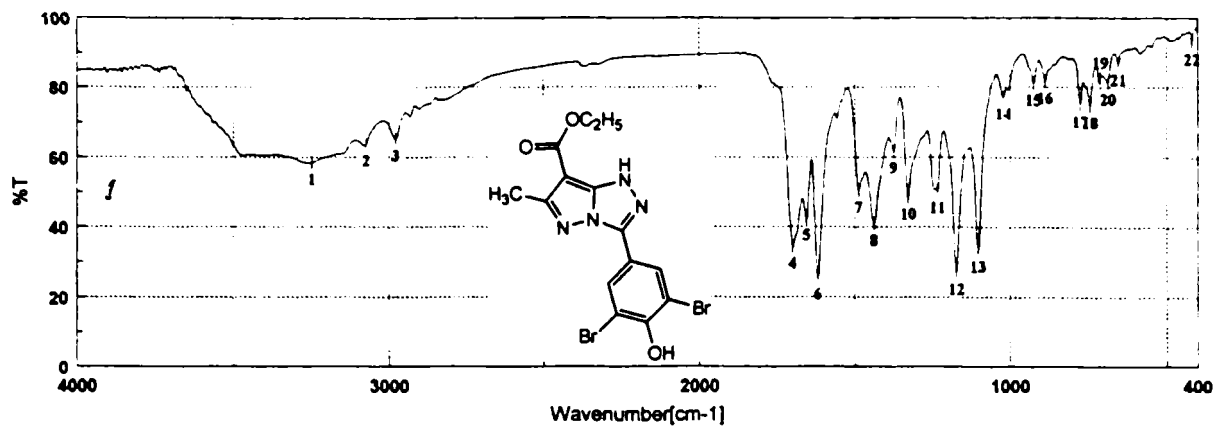


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3190.85	54.7977	2:	3066.26	67.4701	3:	2981.41	72.4925	4:	1655.59	24.1484
5:	1626.66	22.0630	6:	1479.13	63.5303	7:	1433.82	55.3115	8:	1416.46	59.2608
9:	1374.03	71.6310	10:	1322.93	63.1729	11:	1256.32	72.3175	12:	1233.25	59.4751
13:	1187.94	41.9250	14:	1106.94	65.4099	15:	1045.23	77.3233	16:	1018.23	81.5201
17:	924.70	81.5455	18:	870.70	79.3598	19:	776.21	78.0019	20:	735.71	69.2100
21:	695.21	72.5684	22:	645.07	80.8053	23:	604.57	73.1841			

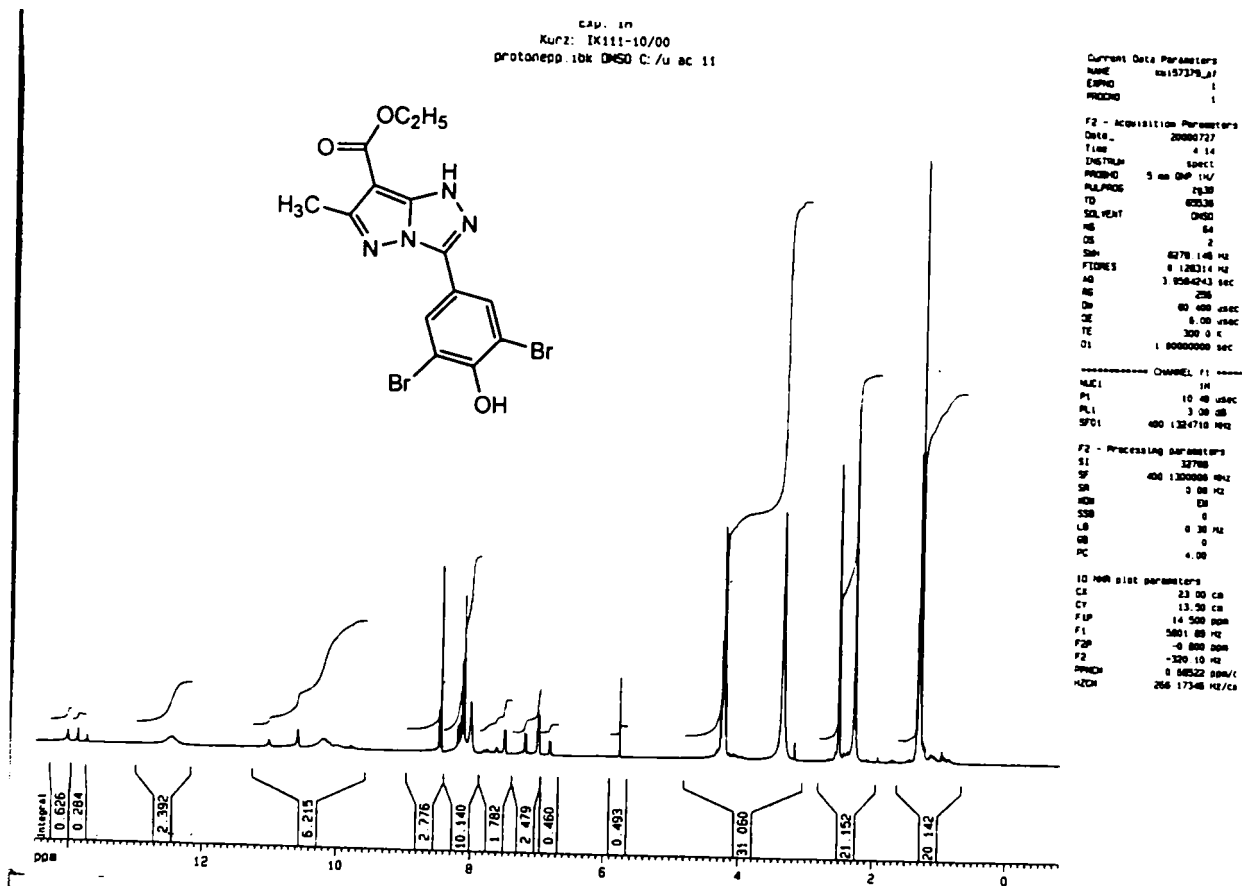


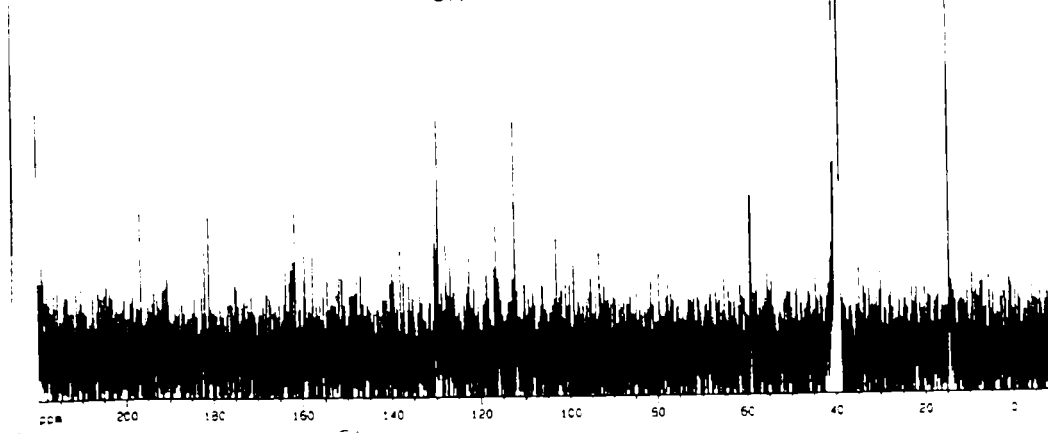
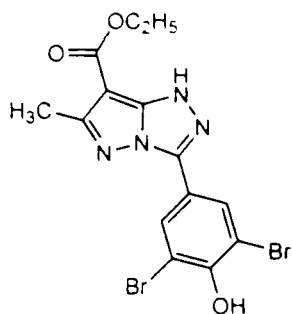




Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3248.50	58.2995	2:	3074.94	63.5666	3:	2980.45	65.0973
5:	1658.48	42.2787	6:	1621.84	25.3867	7:	1487.81	50.2409
9:	1374.03	61.5309	10:	1326.79	48.2438	11:	1232.29	50.2008
13:	1103.06	33.3483	14:	1022.09	77.1403	15:	924.70	80.6981
17:	774.28	74.8560	18:	742.48	74.5758	19:	709.68	82.5081
21:	652.79	86.8029	22:	419.44	92.5770	20:	685.57	81.2464

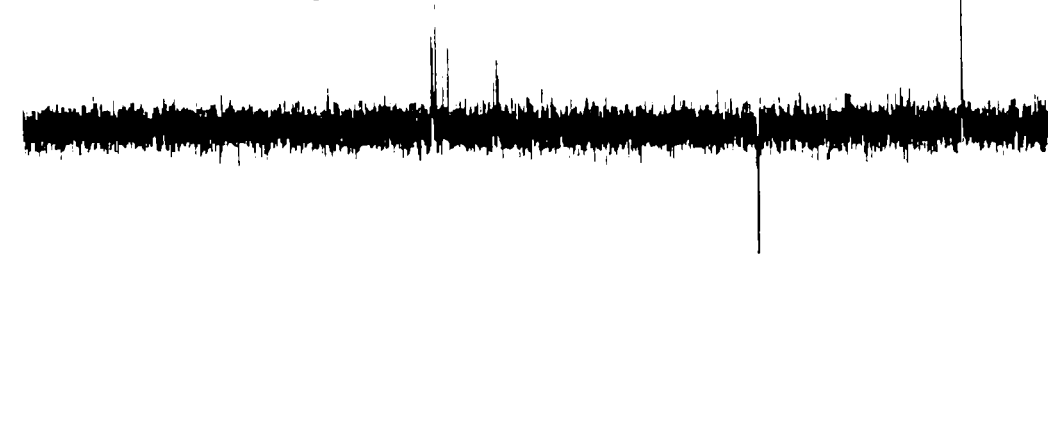
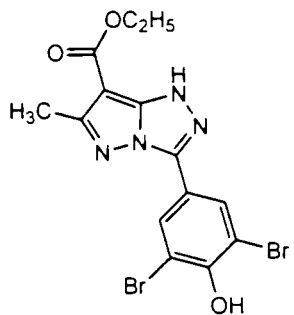




KUP2 1411110.00
 C:\Koden\130\130.D 141110.11

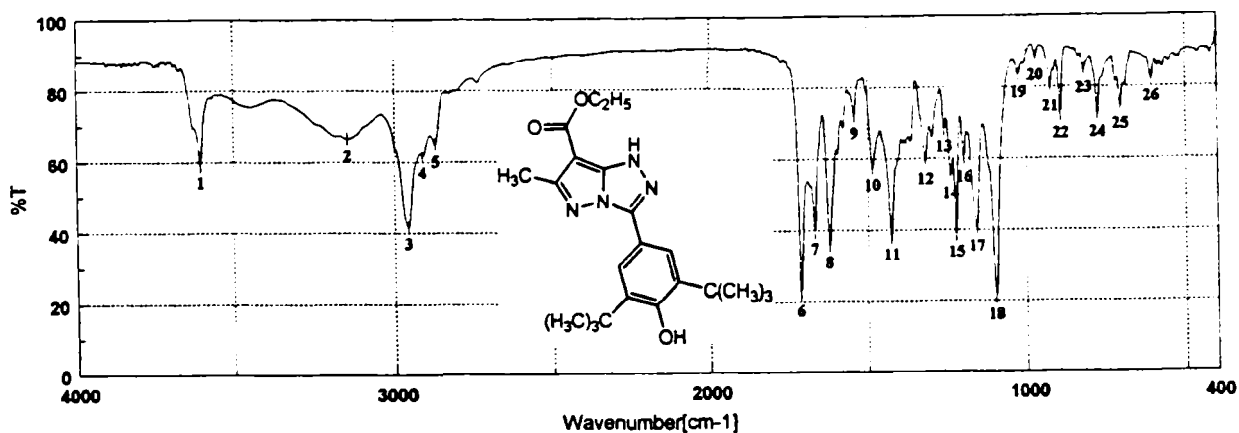
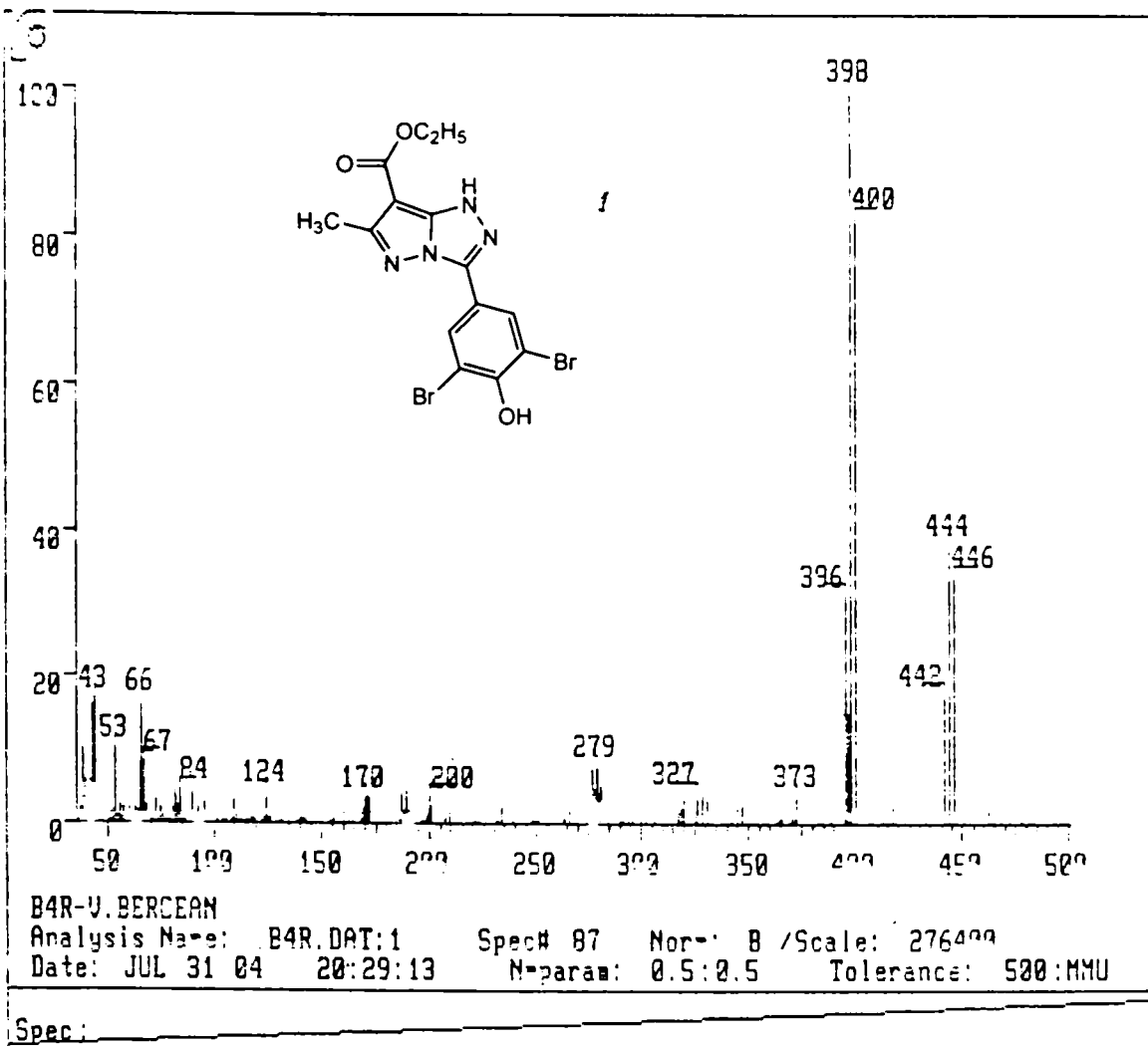
```

Current Data Parameters
NAME      K151719.D
EXPNO    2
PROCNO   1
----- Acquisition Parameters
Date_    20021217
Time     8:38
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm JNP-1H
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        4
DS        4
SWH       24875.521 Hz
F2RES     2.89786 Hz
AQ        2.6345973 sec
RG         4096
SQ         20.30 usec
PC         6.30 usec
TE        300.2 K
D1        2.0000000 sec
D2        1.0257143 sec
D12       0.0000000 sec
DELTA    0.0001337 sec
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1        10.50 usec
PL1       0.00 dB
PL12      22.50 dB
PL13      22.50 dB
SF12      400.116009 MHz
----- CHANNEL f2 -----
CPROG2    zgpg30
NUC2       1H
P2         11.10 usec
PL2        0.00 dB
PCPG2      85.30 usec
PL12       3.00 dB
PL13       22.50 dB
SF12      400.116009 MHz
F2 - Processing Parameters
SI         65536
SF         100.618223 MHz
SR         93.27 Hz
WDW        EM
SSB         0
LB         1.30 Hz
GB         0
PC         1.40
D0 - NMR list parameters
D1         23.30 usec
D2         7.50 usec
P1P        220.000 dB
F1         22134.82 Hz
F2P        110.000 dB
F2         11006.13 Hz
PRNCH      10.0000000 dB
M2CH      1008.12823 Hz
  
```



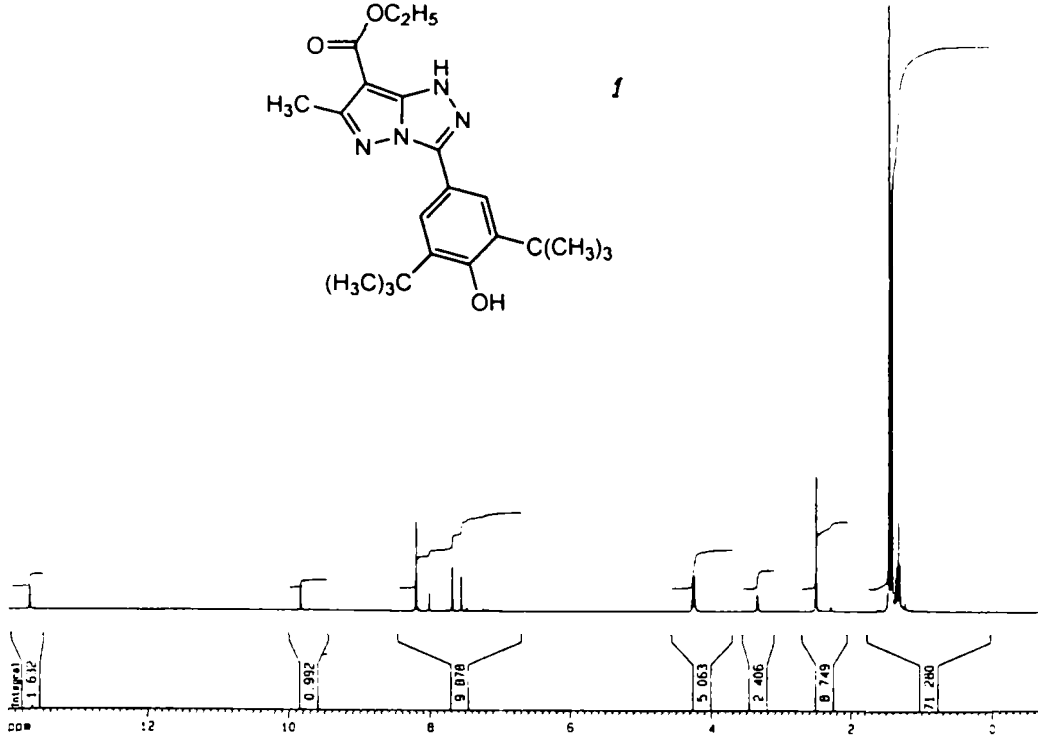
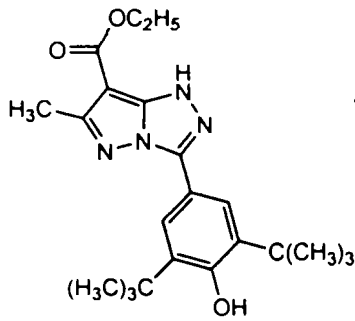
```

Current Data Parameters
NAME      K151719.D
EXPNO    2
PROCNO   1
----- Acquisition Parameters
Date_    20021217
Time     8:51
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm JNP-1H
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        4
DS        4
SWH       24875.521 Hz
F2RES     2.89786 Hz
AQ        2.6345973 sec
RG         4096
SQ         20.30 usec
PC         6.30 usec
TE        300.2 K
D1        2.0000000 sec
D2        1.0257143 sec
D12       0.0000000 sec
DELTA    0.0001337 sec
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1        10.50 usec
PL1       0.00 dB
PL12      22.50 dB
PL13      22.50 dB
SF12      400.116009 MHz
----- CHANNEL f2 -----
CPROG2    zgpg30
NUC2       1H
P2         11.10 usec
PL2        0.00 dB
PCPG2      85.30 usec
PL12       3.00 dB
PL13       22.50 dB
SF12      400.116009 MHz
F2 - Processing Parameters
SI         65536
SF         100.618223 MHz
SR         93.27 Hz
WDW        EM
SSB         0
LB         1.30 Hz
GB         0
PC         1.40
D0 - NMR list parameters
D1         23.30 usec
D2         7.50 usec
P1P        220.000 dB
F1         22134.82 Hz
F2P        110.000 dB
F2         11006.13 Hz
PRNCH      10.0000000 dB
M2CH      1008.12823 Hz
  
```



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3605.27	58.8476	2:	3144.37	66.4473	3:	2958.27	41.6376	4:	2913.91	61.7319
5:	2873.42	64.7799	6:	1713.44	22.1286	7:	1689.09	39.3224	8:	1622.80	35.8389
9:	1542.77	71.7144	10:	1485.88	57.3661	11:	1428.03	37.9138	12:	1319.07	58.9465
13:	1280.25	68.0219	14:	1240.00	54.9996	15:	1223.81	38.5340	16:	1198.54	59.4885
17:	1159.97	40.0883	18:	1099.23	21.0143	19:	1024.98	83.2671	20:	970.02	68.1372
21:	922.77	79.2396	22:	889.99	71.6658	23:	815.74	84.4098	24:	773.32	71.9433
25:	701.00	74.2692	26:	604.57	81.9681						



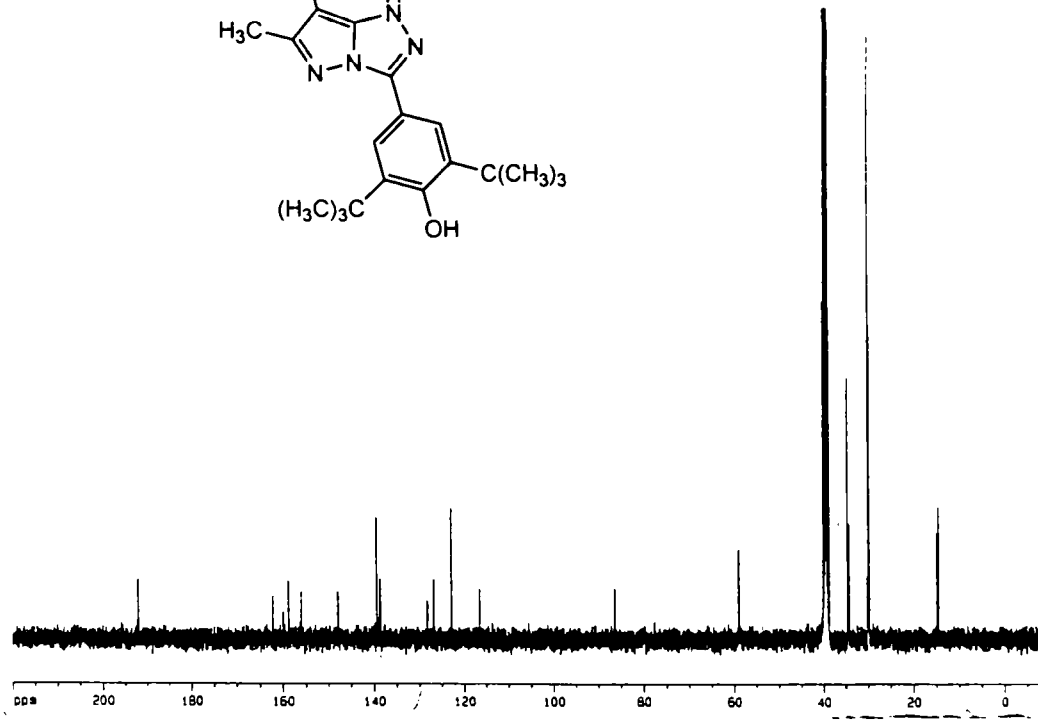
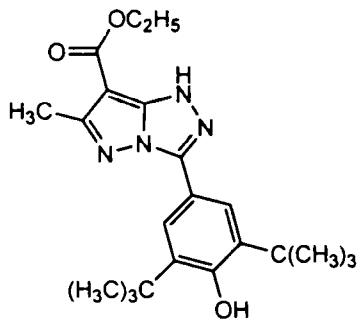
Current Data Parameters
 NAME ku157380_17
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 2000127
 Time 7:10
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 64
 DS 2
 SWH 8278.148 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 30.5
 DR 90.400 usec
 DE 8.00 usec
 TE 300.2 K
 D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 10.00 usec
 PL1 3.00 dB
 SFO1 400.124710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1246000 MHz
 SR 0.08 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 8.30 Hz
 GB 0
 PC 4.00

10 MHz plot parameters
 CA 23.00 cm
 CY 13.50 cm
 F1P 14.000 dBm
 F1 5601.82 Hz
 F2P -0.000 dBm
 F2 -1370.10 Hz
 MICH 3.64348 dBm/c
 MZCM 257.47498 Hz/c



Current Data Parameters
 NAME ku157380_17
 EXPNO 2
 PROCNO 1

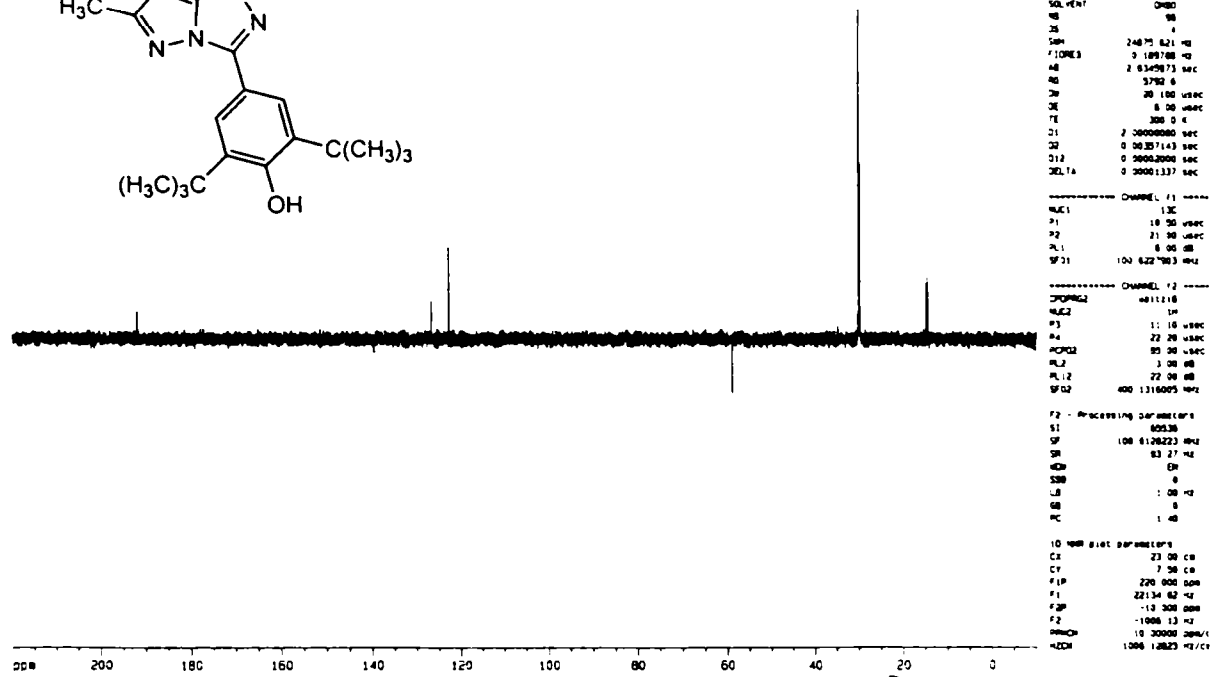
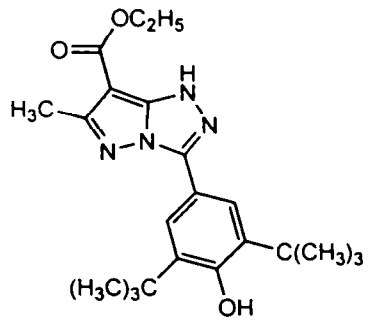
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 2000127
 Time 10:12
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 131072
 SOLVENT DMSO
 NS 64
 DS 4
 SWH 24875.621 Hz
 FIDRES 0.189768 Hz
 AQ 2.6345873 sec
 RG 1824
 DR 20.100 usec
 DE 8.00 usec
 TE 300.2 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D12 0.0002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 10.50 usec
 PL1 8.00 dB
 SFO1 100.6227963 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 NUC2 1H
 P2 85.00 usec
 PL2 3.00 dB
 PL12 22.00 dB
 PL13 22.00 dB
 SFO2 400.1316085 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6228185 MHz
 SR 80.46 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

10 MHz plot parameters
 CA 23.00 cm
 CY 13.50 cm
 F1P 220.000 dBm
 F1 22134.82 Hz
 F2P -10.000 dBm
 F2 -1000.13 Hz
 MICH 10.00000 dBm/c
 MZCM 1006.12811 Hz/c



Current Data Parameters
 NAME: K1111-11/00
 EXPNO: 3
 PROCNO: 1

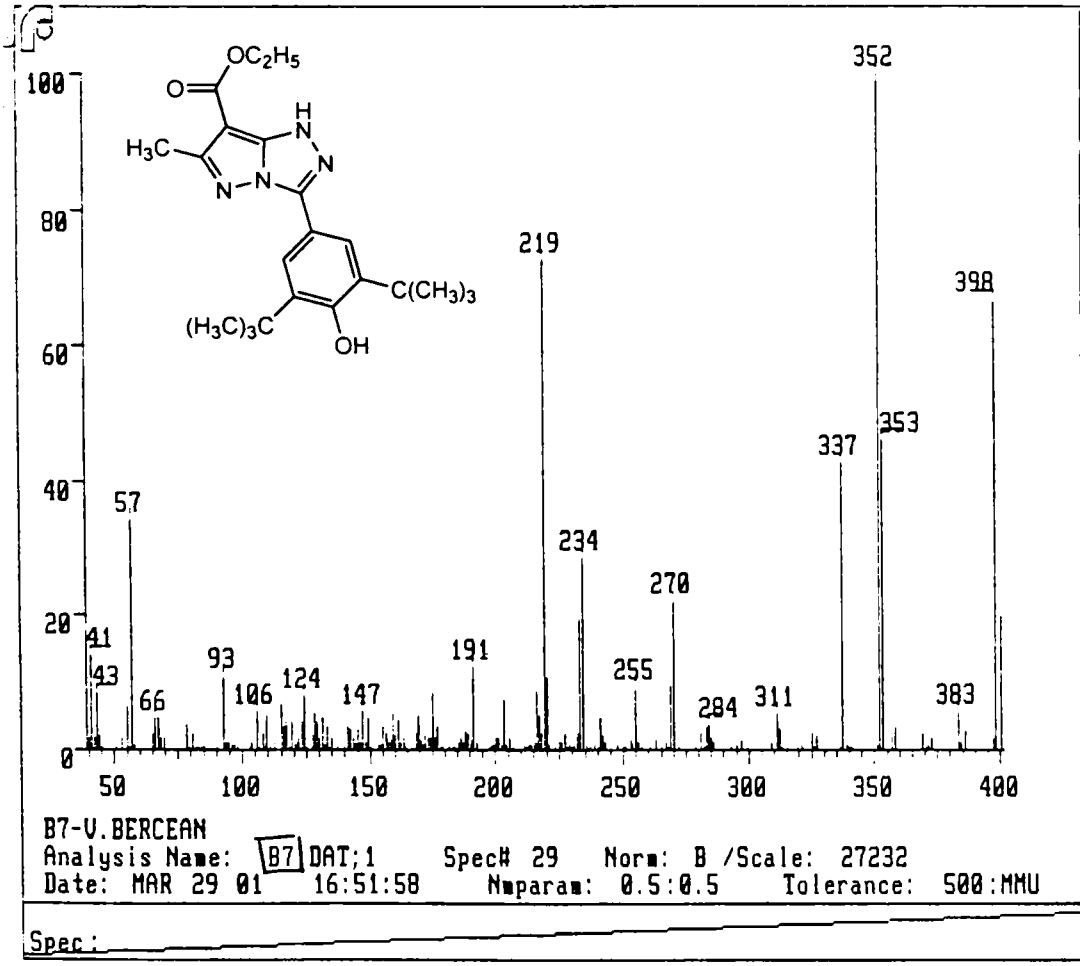
F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20000727
 Time: 8:38
 INSTRUM: spect
 PROCNO: 5
 PULPROG: zgpg30
 TO: 1318.72
 SOLVENT: DMSO
 NS: 66
 DS: 4
 SWH: 24875.821 Hz
 FIDRES: 0.189788 Hz
 AQ: 2.6349873 sec
 RG: 5792.6
 DB: 20.180 usec
 DE: 8.00 usec
 TE: 300.0 K
 D1: 2.0000000 sec
 D2: 0.5037143 sec
 D12: 0.0003000 sec
 DELTA: 0.0001337 sec

===== Channel f1 =====
 NUC1: 13C
 P1: 18.00 usec
 P2: 21.00 usec
 PL1: 8.00 dB
 SFO1: 100.6227803 MHz

===== Channel f2 =====
 CPDPRG2: waltz16
 NUC2: 1H
 P3: 11.00 usec
 P4: 22.00 usec
 P5: 22.00 usec
 PL2: 3.00 dB
 PL3: 22.00 dB
 SFO2: 400.1316005 MHz

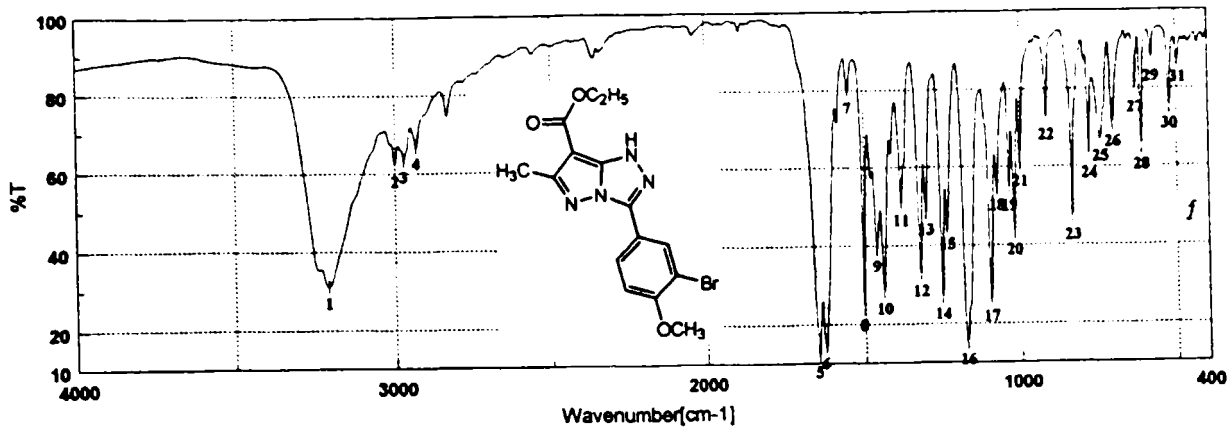
F2 - Processing parameters
 SI: 60536
 SF: 100.6126223 MHz
 SR: 83.27 Hz
 GB: 0
 SB: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.40

10 MHz bit parameters
 CX: 23.00 cm
 CY: 7.00 cm
 F1P: 220.000 cm
 F1: 221.00 Hz
 F2P: -13.000 cm
 F2: -1006.13 Hz
 PWDW: 10.00000 cm
 HXCN: 1006.1823 Hz/cm



B7-V.BERCEAN
 Analysis Name: B7 DAT:1 Spec# 29 Norm: B /Scale: 27232
 Date: MAR 29 01 16:51:58 Nuparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

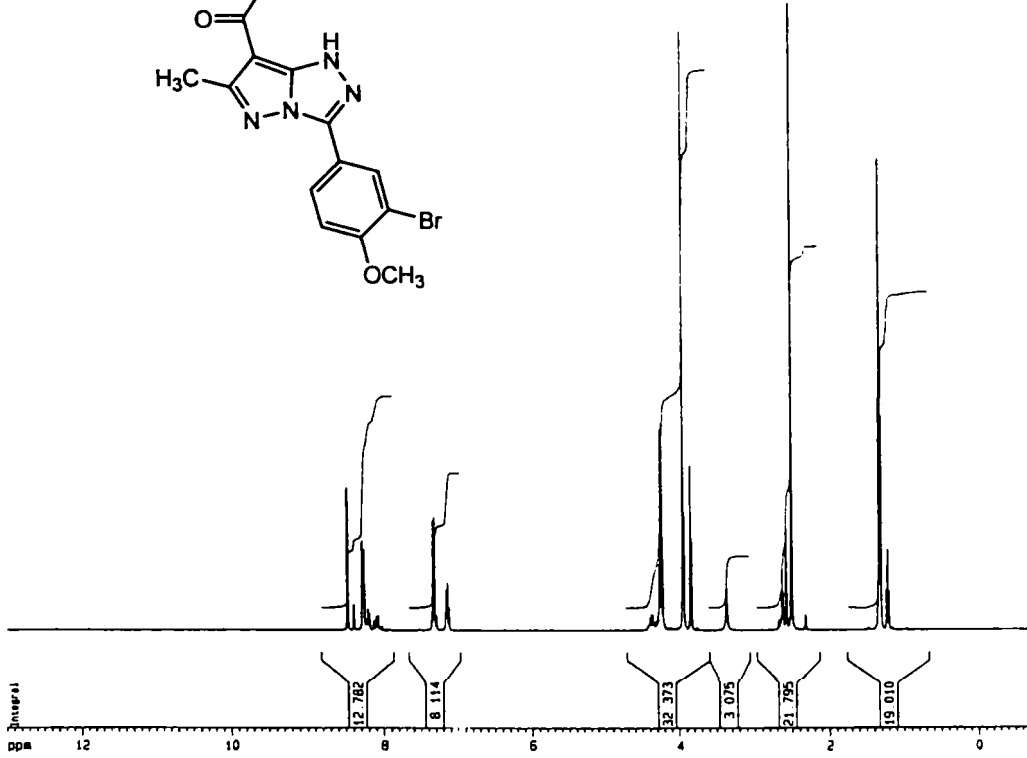
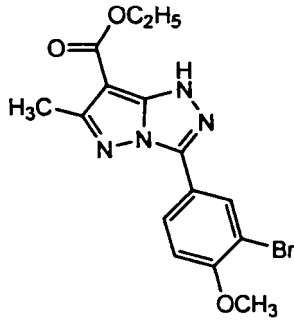
Spec: _____



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3209.93	31.1069	2:	3000.69	62.1065	3:	2972.73	63.3093	4:	2933.20	66.6923
5:	1649.80	12.0486	6:	1627.63	14.2379	7:	1551.45	79.3824	8:	1504.20	23.9572
9:	1461.78	39.0189	10:	1438.64	28.2097	11:	1382.71	50.6438	12:	1321.96	32.5784
13:	1303.64	48.1903	14:	1252.54	26.7673	15:	1238.15	44.4543	16:	1175.40	14.9530
17:	1098.26	28.0919	18:	1077.05	54.3523	19:	1037.52	54.2442	20:	1021.12	43.0283
21:	1001.84	60.5395	22:	915.08	72.3812	23:	831.17	48.6714	24:	776.21	62.4396
25:	739.57	66.8775	26:	700.03	70.5184	27:	627.72	79.1795	28:	609.40	64.5821
29:	576.81	87.2650	30:	520.69	74.8866	31:	494.85	66.9461			

Kurz: IK111-9/00
 protonepp.lib DMSO C: /u ac 10



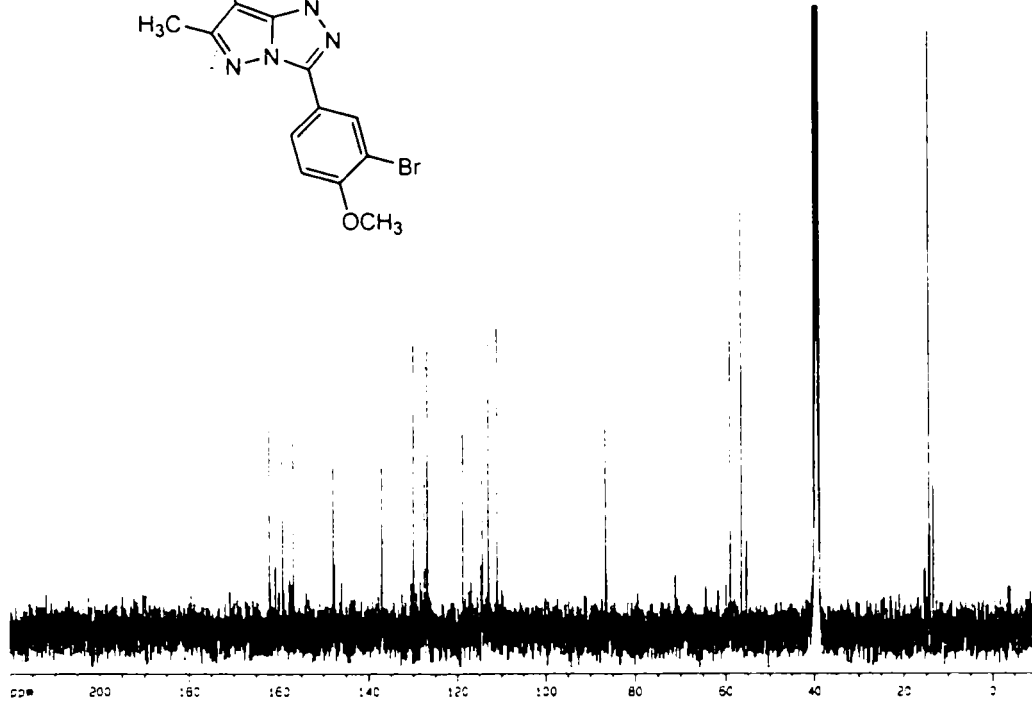
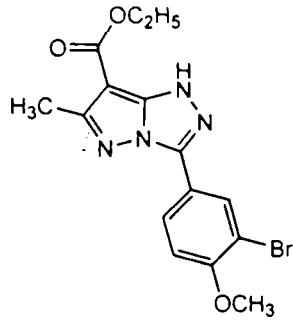
Current Data Parameters
 NAME: ku157378_17
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20000727
 Time: 1:20
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm QNP 1H/
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: DMSO
 NS: 64
 DS: 2
 SWH: 6278.146 Hz
 FIDRES: 0.126314 Hz
 AQ: 3.9584243 sec
 RG: 263.2
 DR: 60.480 dB
 DE: 6.00 dB
 FE: 300.0 Hz
 DI: 1.00000000 sec

Channel f1
 NUC1: 1H
 P1: 10.00 dB
 PL1: 3.00 dB
 SFO1: 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 400.1300000 MHz
 SN: 0.00 Hz
 DS: 0
 SSB: 0
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 PC: 4.30

ID: 1000 plot parameters
 CA: 23.00 cm
 CY: 13.50 cm
 FIP: 13.000 ppm
 FI: 5201.68 Hz
 FIP: -0.800 ppm
 F2: -330.10 Hz
 FWHM: 0.60000 ppm/c
 HZCM: 240.07803 Hz/c



Current Data Parameters
NAME K111718.d1
EXPNO 2
PROCNO 1

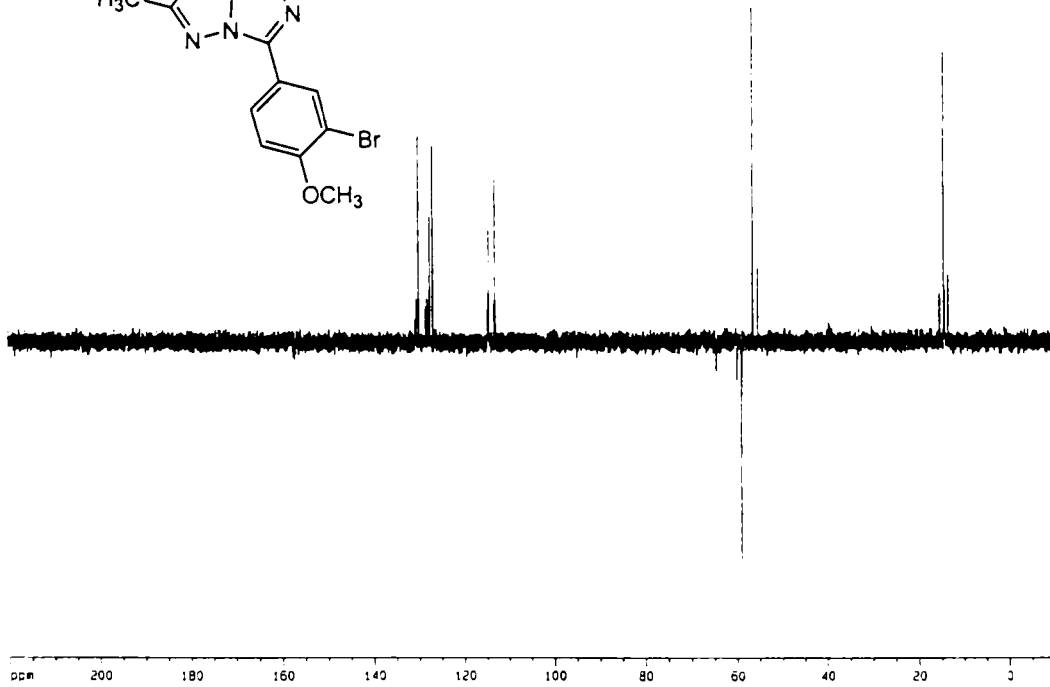
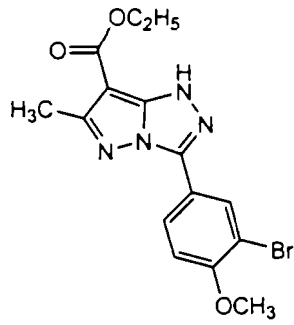
F2 Acquisition Parameters
Date_ 20000727
Time 2.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 360
DS 4
SWH 24875.621 Hz
FIDRES 0.189786 Hz
AQ 2.6349873 sec
RG 1290.2
SN 20.156 uspc
DS 6.20 uspc
TE 300.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0000000 sec
D12 0.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.50 uspc
PL1 0.20 dB
SFO1 100.6227003 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPROG2 zgpg30
NUC2 1H
P2 11.10 uspc
PL2 1.30 dB
PL12 22.20 dB
PL13 22.20 dB
SFO2 400.1316009 MHz

F2 Processing parameters
SI 65536
SF 100.6126223 MHz
SR 93.27 Hz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CR 23.00 cm
CY 7.50 cm
F1P 220.300 ppm
F1 22134.62 Hz
F2P -10.300 ppm
F2 -1006.13 Hz
APWCH 10.00000 ppm/s
AZCH 1006.12623 Hz/cx



Current Data Parameters
NAME K111718.d1
EXPNO 1
PROCNO 1

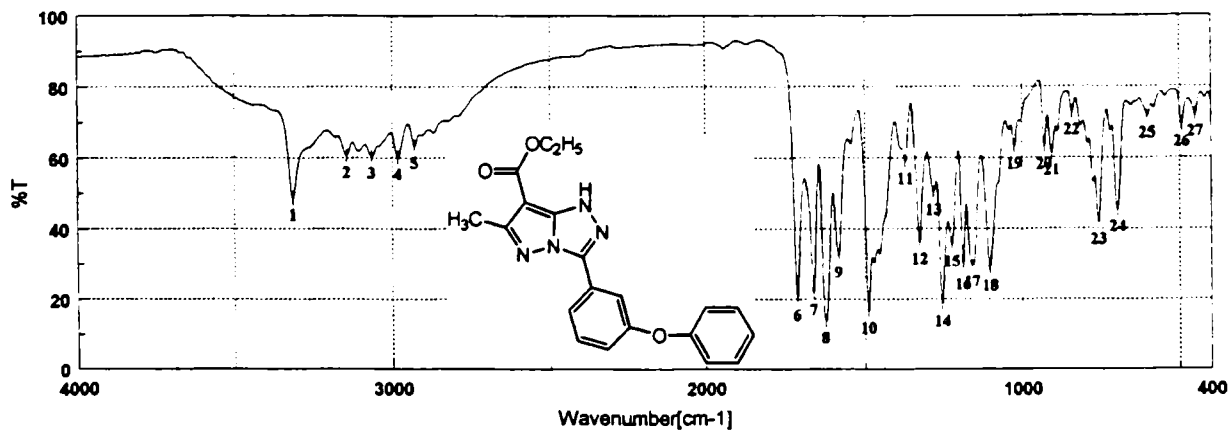
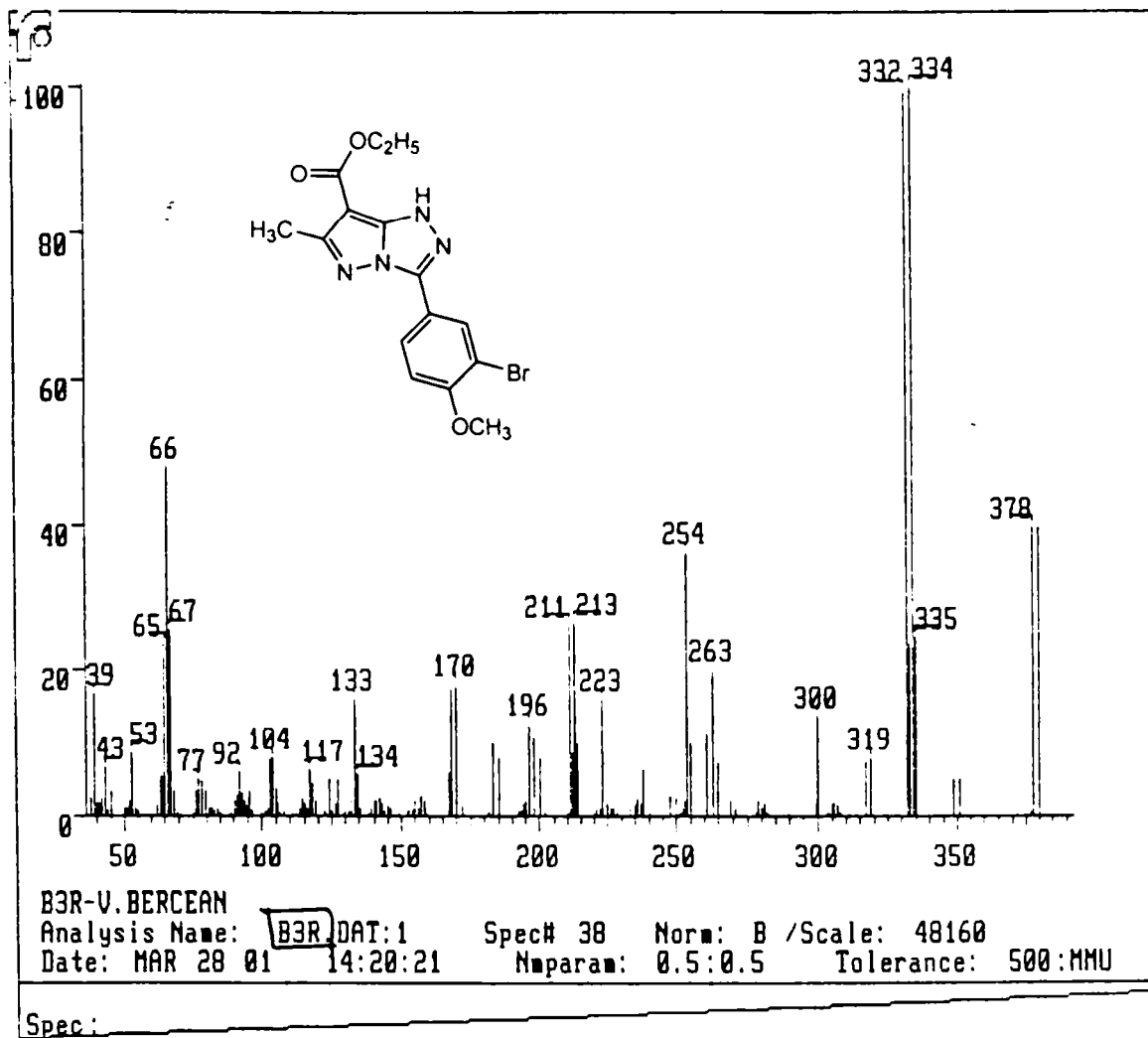
F2 Acquisition Parameters
Date_ 20000727
Time 4.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 360
DS 4
SWH 24875.621 Hz
FIDRES 0.189786 Hz
AQ 2.6349873 sec
RG 1290.2
SN 20.156 uspc
DS 6.20 uspc
TE 300.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0000000 sec
D12 0.0000000 sec
DELTA 0.0001337 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.50 uspc
PL1 0.20 dB
SFO1 100.6227003 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPROG2 zgpg30
NUC2 1H
P2 11.10 uspc
PL2 1.30 dB
PL12 22.20 dB
PL13 22.20 dB
SFO2 400.1316009 MHz

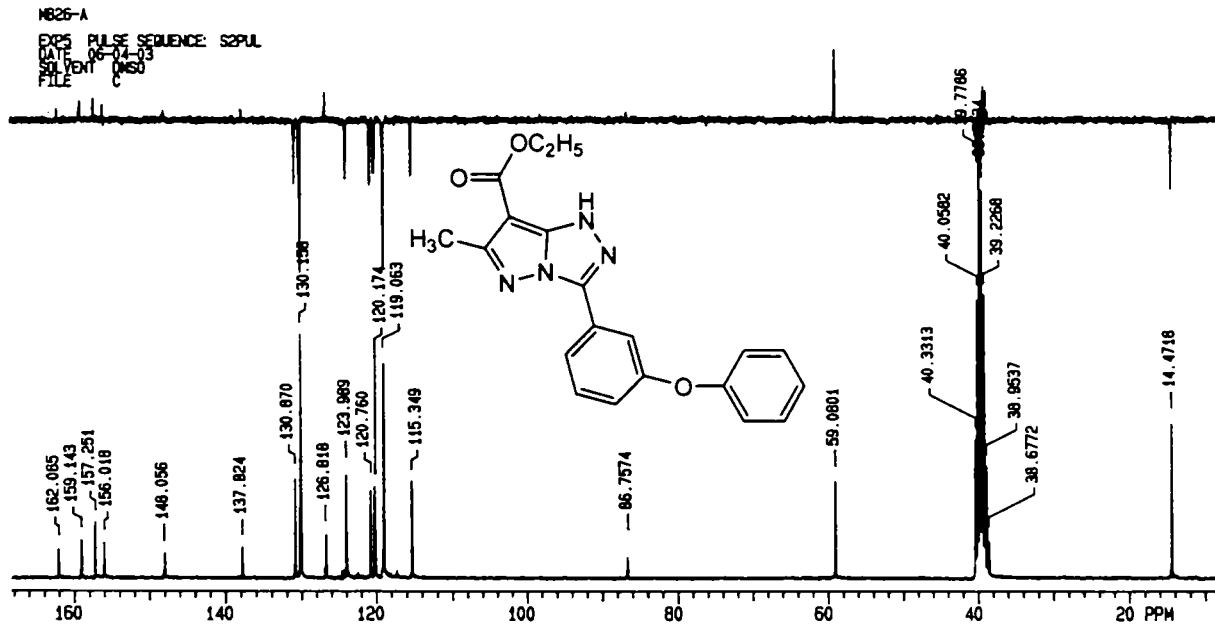
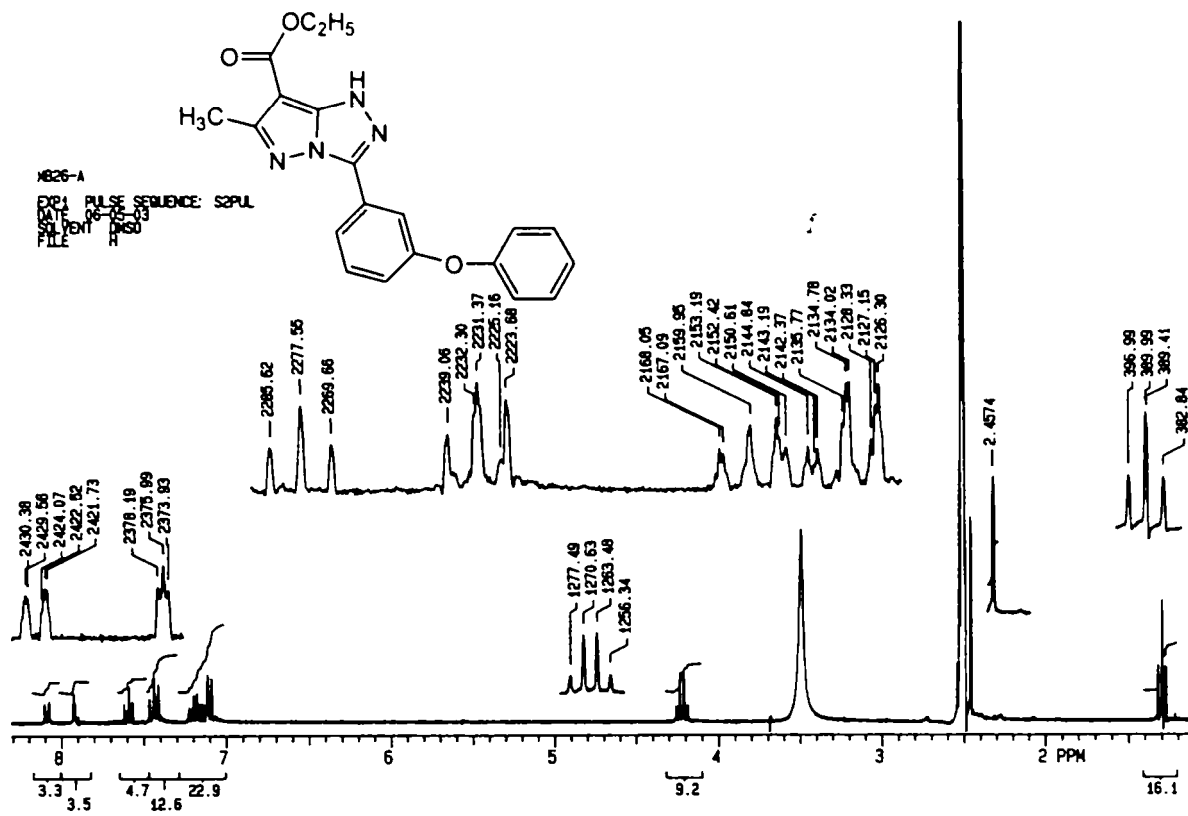
F2 Processing parameters
SI 65536
SF 100.6126223 MHz
SR 93.27 Hz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

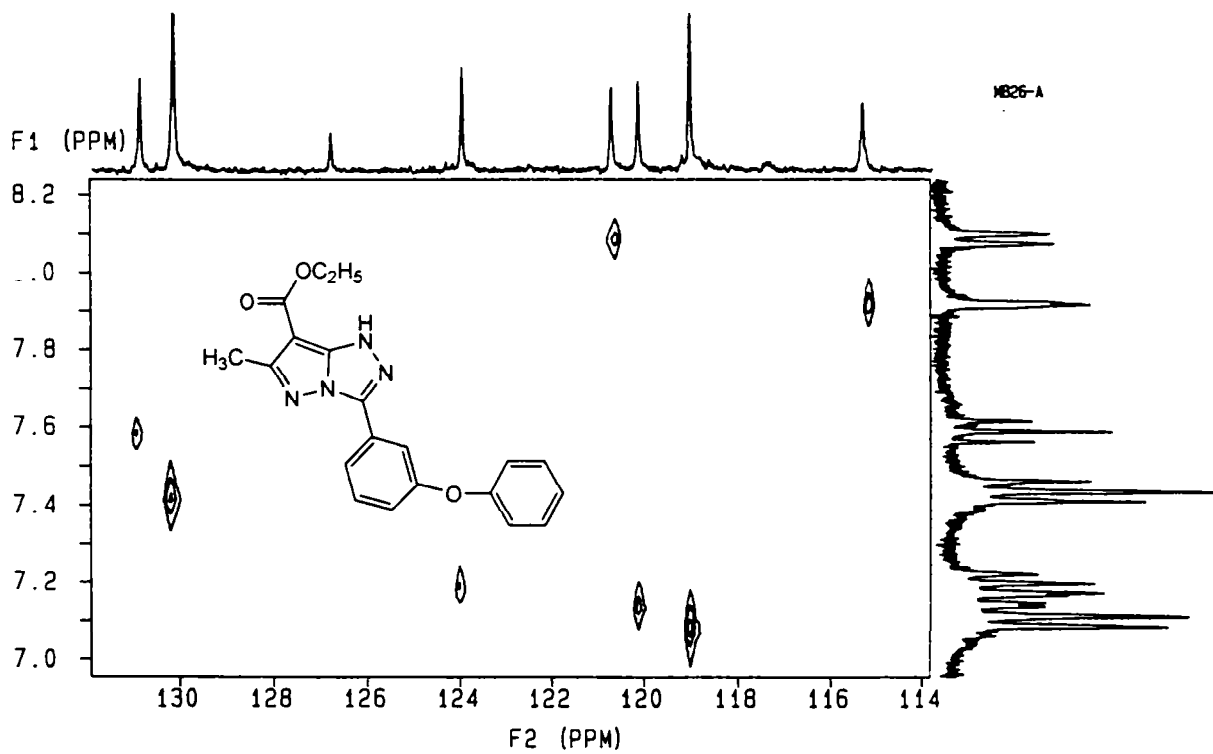
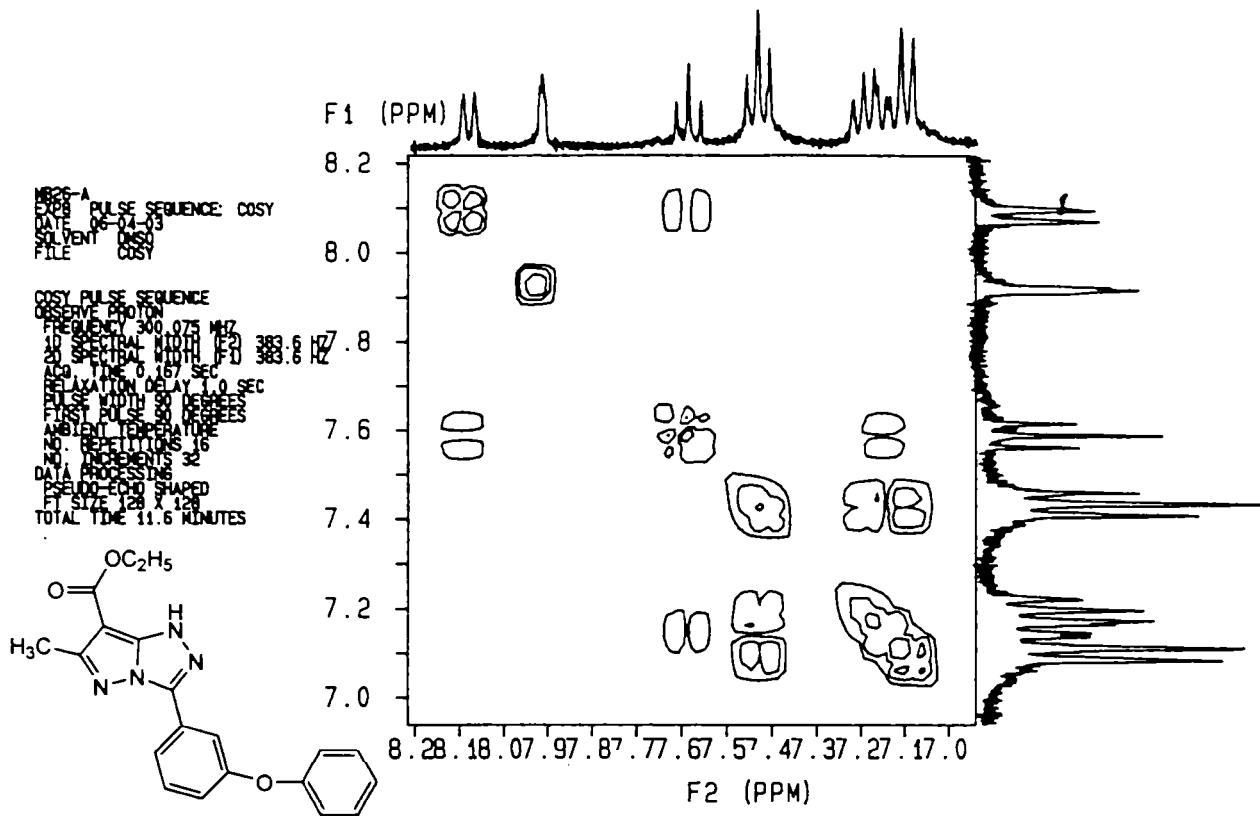
1D NMR plot parameters
CR 23.00 cm
CY 7.50 cm
F1P 220.300 ppm
F1 22134.62 Hz
F2P -10.300 ppm
F2 -1006.13 Hz
APWCH 10.00000 ppm/s
AZCH 1006.12623 Hz/cx

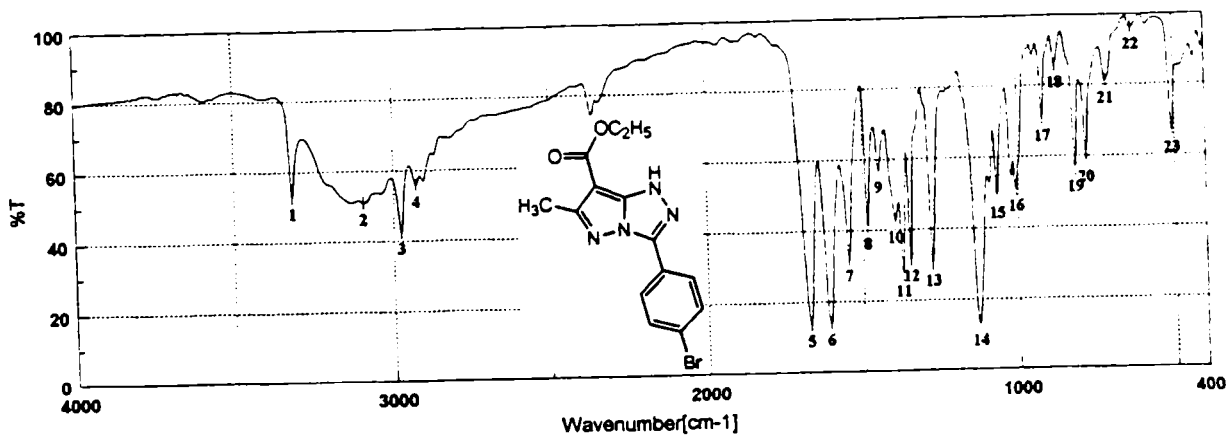
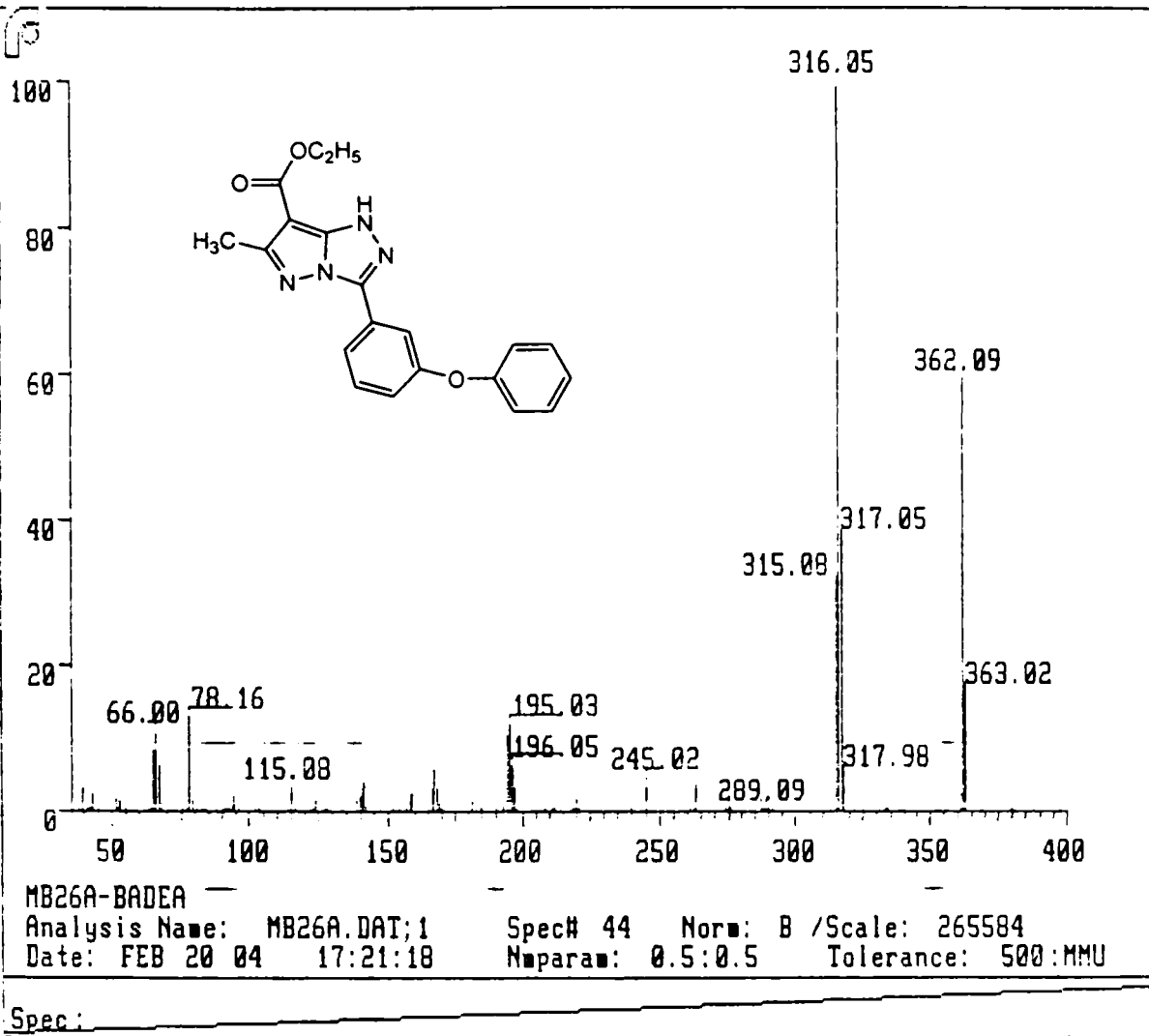


Result of Peak Picking

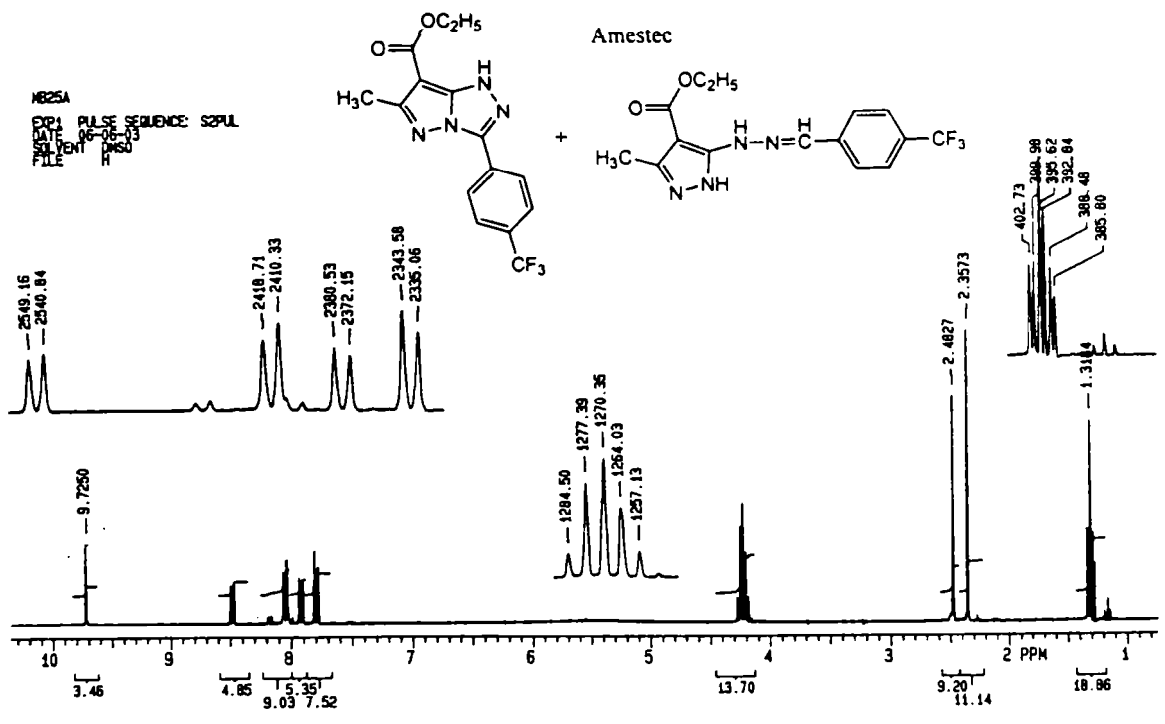
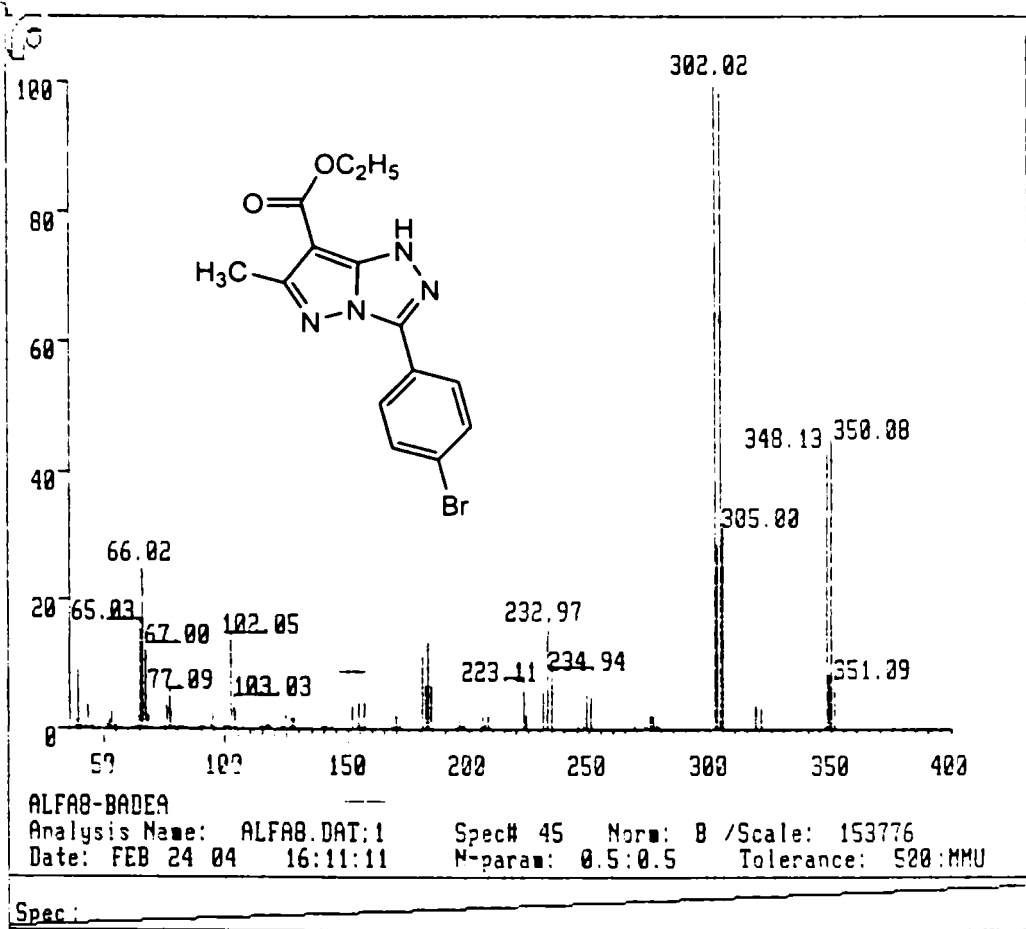
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3313.11	48.5751	2:	3144.37	60.5443	3:	3065.30	60.3403	4:	2982.37	60.0938
5:	2930.31	63.2178	6:	1712.48	20.0343	7:	1662.34	21.5380	8:	1624.73	13.5845
9:	1583.27	32.2474	10:	1489.74	18.4985	11:	1372.10	58.8271	12:	1327.75	36.1439
13:	1283.39	50.0351	14:	1256.40	18.3412	15:	1224.58	35.3795	16:	1189.86	28.7490
17:	1160.94	29.4571	18:	1104.05	28.4236	19:	1024.96	63.0289	20:	927.59	62.8075
21:	903.49	61.1768	22:	837.92	72.5170	23:	753.07	41.6789	24:	693.28	45.3190
25:	599.75	71.6225	26:	491.76	69.1968	27:	450.30	72.0006			

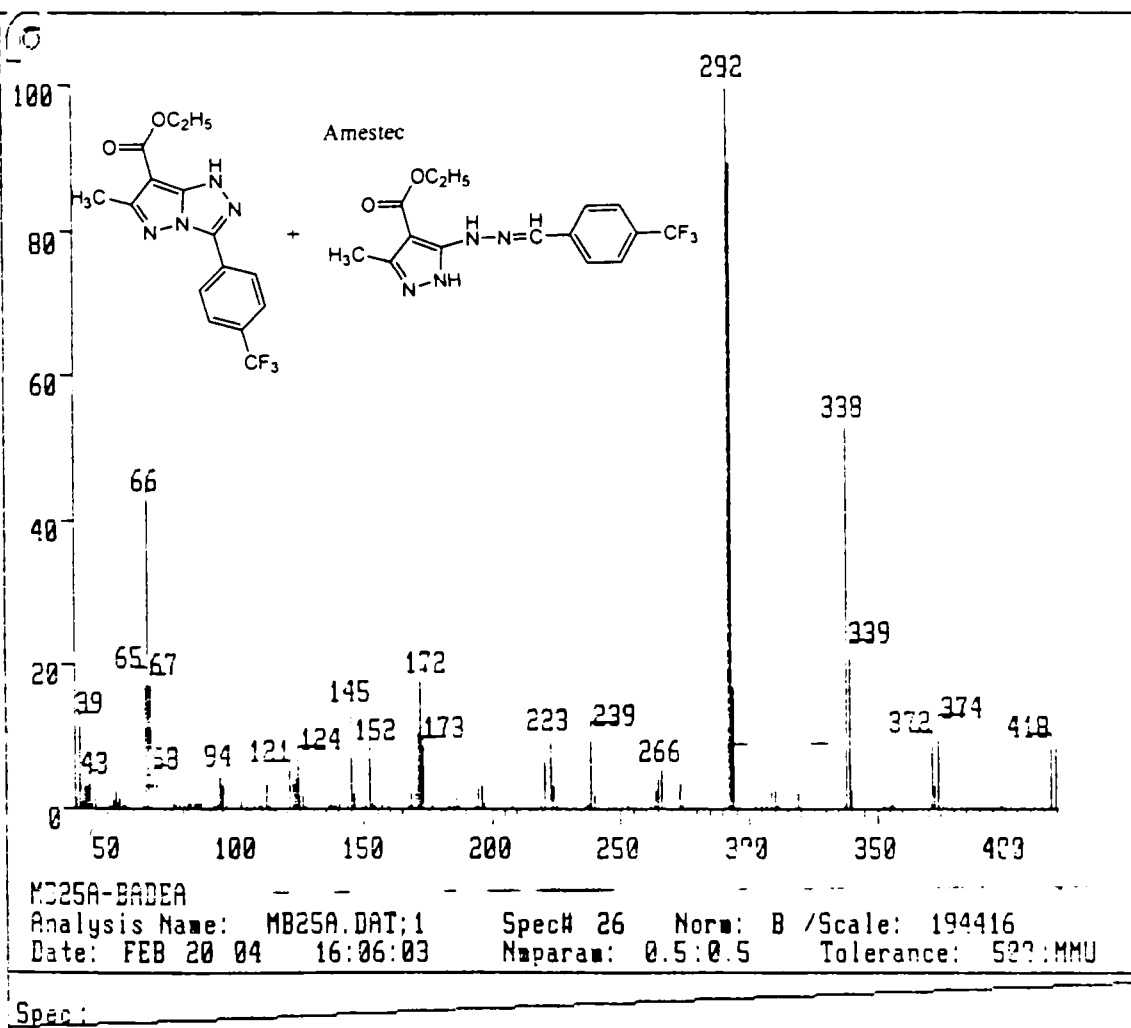
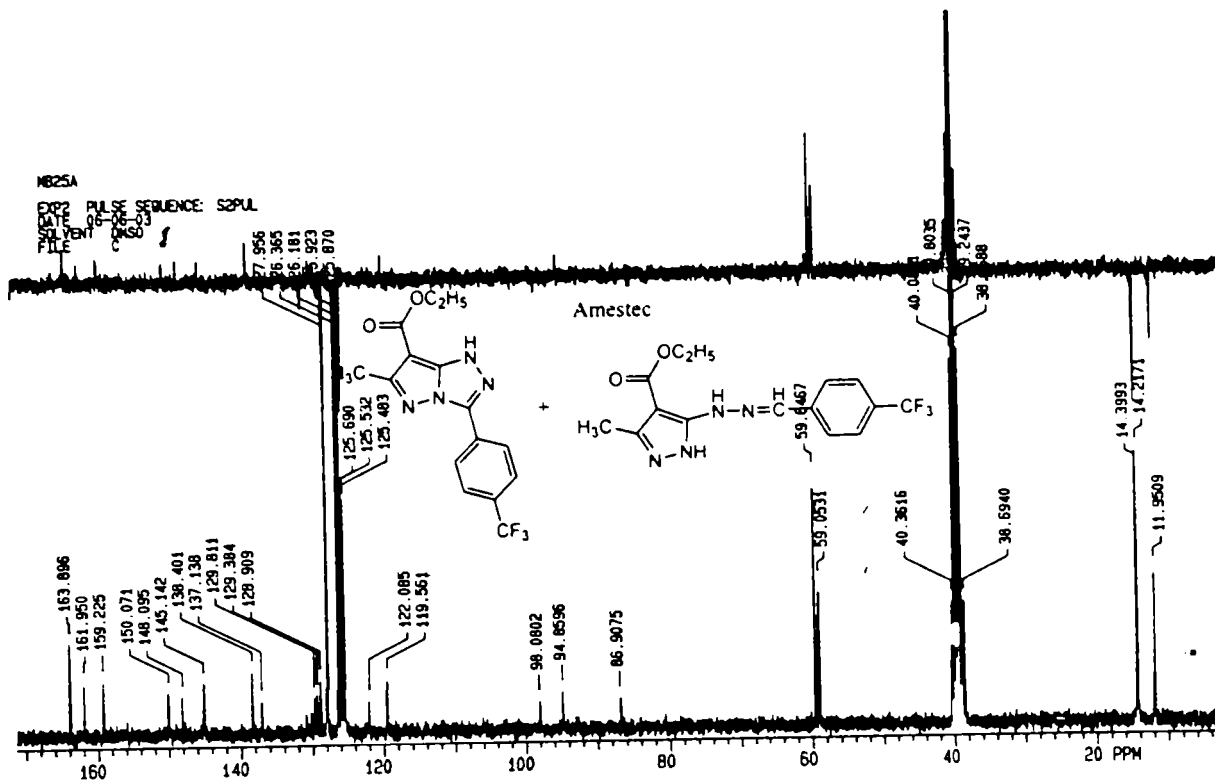






Result of Peak Picking								
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3318.96	52.8865	2:	3095.19	50.8882	3:	2977.55	42.5455
5:	1674.87	13.5920	6:	1610.27	13.8236	7:	1548.56	31.8642
9:	1447.31	56.8265	10:	1395.25	42.6243	11:	1372.10	27.4154
13:	1277.61	30.1645	14:	1131.05	13.1748	15:	1068.37	48.9893
17:	918.91	70.3531	18:	875.52	85.4597	19:	814.78	58.0368
21:	715.46	80.9096	22:	632.54	96.2939	23:	507.19	66.5738
						4:	2929.34	55.8192
						8:	1484.92	40.9292
						12:	1347.03	31.8668
						16:	1006.66	50.9822
						20:	780.06	58.7569

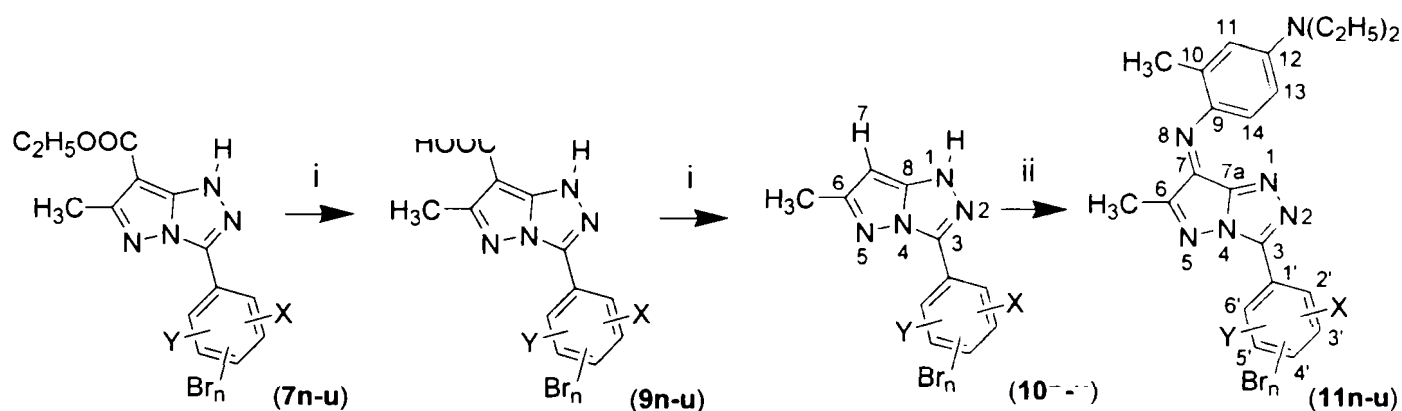




A3. Hidroliza-decarboxilarea 1H-3-aryl-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolilor la 1H-3-aryl-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli și obținerea coloranților azometinici corespunzători.

Grupa etoxicarbonil din 1H-3-aryl-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolii (**7n-u**), divers substituiți la nucleul benzenic din poziția 3, a fost eliminată prin hidroliză-decarboxilare, iar 1H-3-aryl-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolii (**10**) rezultați au fost transformați în coloranții azometinici 3-aryl-6-metil-7-(2-metil-4-dietilamino-fenil)-imino-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**11**) prin reacția de cuplare oxidativă cu 2-metil-4-N,N-dietilamino-anilina (**12**) în mediu alcalin apos în prezența $K_3Fe(CN)_6$ (Schema 6) [7].

Schema 6.



Condiții de reacție: i= H_2SO_4 80% / CH_3COOH 4-6 h reflux
ii=2,4-(CH_3)(NEt_2) $C_6H_3NH_2$ (**12**) / $K_3Fe(CN)_6$ / $NH_4OH-C_2H_5OH$

- | | |
|------------------------------------|--|
| k) X=4- CF_3 , Y=H, $Br_n=0$ | n) X=2- OCH_3 , Y=H, $Br_n=5-Br$ |
| o) X=2-OH, Y=H, $Br_n=3,5-Br_2$ | p) X=4-OH, Y=H, $Br_n=3,5-Br_2$ |
| r) X=3-OH, Y=H, $Br_n=2,4,6-Br_3$ | s) X=2-OH, Y=4-OH, $Br_n=3,5-Br_2$ |
| t) X=4- OCH_3 , Y=H, $Br_n=3-Br$ | u) X=2- OCH_3 , Y=4- OCH_3 , $Br_n=5-Br$ |

Hidroliza și decarboxilarea (**7n-u**) la compușii (**10n-u**) s-a realizat într-o singură etapă prin refluxarea timp de 4-6 ore într-o soluție de H_2SO_4 80% în acid acetic, metodă utilizată în literatură pentru hidroliza-decarboxilarea 1H-3-aryl-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolilor nebromurați pe nucleul benzenic, divers substituit, din poziția 3 [1], [8].

Compușii (hidrolizați și decarboxilați) noi obținuți (**10n-u**) au fost caracterizați prin puncte de topire, spectrometrie de masă, care confirmă gradul de bromurare, spectroscopie IR, 1H -RMN și ^{13}C -RMN. Cuplarea acestora cu 2-metil-4-N,N-dietilamino-anilina în prezență hexacianoferatului (III) de potasiu în mediu apă-etanol-amoniac a condus la noi coloranți azometinici (**11**). Coloranții azometinici obținuți au fost caracterizați prin spectrometrie de masă, spectroscopie IR, 1H -RMN și ^{13}C -RMN care confirmă structura acestora. Pentru coloranți au fost măsurate lungimile de undă ale maximelor de absorbție λ_{max} (nm) în vizibil și au fost determinați coeficienții molari de extincție ϵ la λ_{max} .

Încercarea de a realiza hidroliza grupei esterice, fără decarboxilare, prin încălzirea numai cu acid sulfuric concentrat la $100^\circ C$ [1], urmată de precipitare în amestec apă-gheață (metodă descrisă

în literatura ca având loc fără decarboxilare), prin care s-ar fi putut obține acizii (**9n-u**) a condus tot la compușii (**10n-u**). Compușii (**10n-u**) astfel obținuți fiind impurificați cu esterii inițiali (**7n-u**) conform determinărilor prin spectrometrie de masă și spectroscopie IR. Se poate astfel observa ușurința decarboxilării în mediu de acid sulfuric concentrat a acizilor (**9n-u**).

Hidroliza-decarboxilarea la compusul (**10t**) nu a putut fi realizată și deci nici colorantul azometinic (**11t**) nu a fost obținut, iar sinteza colorantului (**11s**) nu a fost încununată de succes.

Partea experimentală [7]

Cromatografia în strat subțire s-a realizat pe plăci de silicagel 60 sau 60 F₂₅₄ Merck, folosind ca eluent benzen :acetat de etil=1:1(v/v) și au fost vizualizate cu iod sau în lumină UV. Punctele de topire au fost determinate pe un aparat Bötius PHMK (Veb-Analytik Dresden). Spectrele de masă au fost realizate la un instrument Varian FINNIGAN MAT 212 la o energie de ionizare de 54eV.

Spectrele IR au fost efectuate în pastilă în KBr la spectrofotometrul JascoFT /IR-410 iar spectrele ¹H-RMN și ¹³C-RMN au fost înregistrate la un spectrometru Bruker DRX 400 (dacă nu există altă specificație), la 25°C în DMSO folosind ca referință TMS, deplasările chimice fiind exprimate în ppm iar constantele de cuplaj în Hz. Spectrele UV-VIZ au fost înregistrate pe un spectrometru M40 Karl Zeiss Jena, în metanol.

Toți reactivii și solvenții folosiți au fost de puritate analitică și au fost utilizați ca atare.

Mod de lucru

Sinteza 1H-3-aril-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolilor (10n-u) prin hidroliză-decarboxilare într-o singură etapă:

Un amestec format din 1mmol ester 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**7n-u**) în 8 mL acid acetic și 2mL H₂SO₄ 80% se refluxează timp de 4-7 ore (control prin CSS în benzen/acetat de etil 1:1). Amestecul de reacție rezultat se toarnă în 50 mL apă, se filtrează iar filtratul obținut este neutralizat cu o soluție de NaOH 10%. Suspensia obținută în urma neutralizării se filtrează iar precipitatul obținut se recristalizează dacă este cazul.

Hidroliza 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolilor (10n-u) în acid sulfuric concentrat:

Un amestec de 10 mmoli ester (**10n-u**) în 10 mL H₂SO₄ conc. se menține cu agitare timp de 1h la 100°C, pe baie de apă; soluția formată se răcește și se picură, cu agitare în 250 g gheață. Suspensia formată se filtrează, iar precipitatul se spală cu apă până la pH neutru.

Pentru purificare produsul brut se dizolvă în soluție Na₂CO₃ 5%. Soluția formată se decolorează la cald cu cărbune activ și după filtrare se neutralizează cu acid acetic. Produsul separat prin filtrare se usucă la vid.

Sinteza coloranților azometinici: 3-aril-6-metil-7-(2-metil-4-dietilamino-fenil)-imino-pirazolo-[3,2-c]-s-triazolilor (11n-u):

La o soluție obținută din 1 mmol 1H-3-aril-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**5n-u**), 1,1 mmoli 2-metil-4,4-dietilamino-anilină (**7**) în 15-20 mL etanol, se picură cu agitare la temperatura camerei o soluție formată din 4,4 mmoli K₃[Fe(CN)₆] în 10 mL apă și 2 mL hidroxid de amoniu 25%. După 30 minute de perfectare, sub agitare la temperatura camerei, amestecul de reacție se toarnă în 100 mL apă și se filtrează. Coloranții (**11n-u**) obținuți se recristalizează din acetat de etil-eter de petrol.

1H-3-(4-trifluorometil-fenil)-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (10k) Pulbere maronie.
randament 82%; p.t.=177-181°C (acid acetic 50%).

IR (KBr): 3204, 3138, 3093, 3004, 2916, 2831, 1610, 1510, 1482, 1379, 1163, 1124, 1019, 845, 720, 506 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 8,58 (d, 2H, J=8,0, 3'-H, 5'-H); 7,98 (d, 2H, J=8,0, 2'-H, 6'-H); 5,74 (s, 1H, 7-H); 2,35 (s, 3H, -CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 157,46 (6-C); 148,33 (8-C); 135,9 (3-C); 129,75 (4'-C); 125,94 (2'-C, 6'-C); 125,87 (3'-C, 5'-C); 125,69 (1'-C); 122,10 (-CF₃); 77,42 (6-C); 14,70 (-CH₃).
(Varian Gemini 300MHz).

1H-3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (10n) Pulbere albă.
randament 59%.

IR (KBr): 3429, 3220, 3155, 3105, 3074, 3021, 2968, 2928, 2897, 2838, 1611, 1506, 1261, 1185, 1085, 1020, 810, 801, 695, 630, 563 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃ cu CF₃COOH, δ(ppm), J (Hz)]: 7,87 (d, 1H, J=2,50, 6'-H); 7,33 (dd, 1H, J=2,50, J=9,0, 4'-H); 7,03 (d, 1H, J=9,0, 3'-H); 6,27 (sl, 1H, 7-H); 3,95 (s, 3H, CH₃-O); 2,55 (s, 3H, CH₃-6-C);

¹³C-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 161,65 (2'-C); 156,35 (6-C); 154,50 (4'-C); 148,12 (8-C); 137,49 (3-C); 133,03 (6'-C); 120,21 (1'-C); 114,14 (3'-C); 108,88 (5'-C); 82,26 (7-C); 57,00 (CH₃-O-2'-C); 12,64 (CH₃-6-C);

MS(54eV): m/e=308((M+2)⁺, 62%); 306(M⁺, 51%).

3-(5-bromo-2-metoxi-fenil)-6-metil-7-(2-metil-4-dietilamino-fenil)-imino-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (11n)

UV-VIZ: λ_{max}= 558nm (ε=5,9x10⁴);

IR (KBr): 3072, 2969, 2932, 2873, 1617, 1521, 1462, 1393, 1337, 1248, 1199, 1118, 866, 825, 805 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 9,22 (d, 1H, J=9,50, 14-H); 7,96 (d, 1H, J=2,50, 6'-H); 7,55 (dd, 1H, J=2,50, J=8,90, 4'-H); 6,93 (d, 1H, J=8,90, 3'-H); 6,79 (dd, 1H, J=3,00, J=9,50, 13-H); 6,63 (d, 1H, J=3,00, 11-H); 3,89 (s, 3H, CH₃-O); 3,51 (q, 4H, J=7,10, -N-CH₂-CH₃); 2,57 (s, 3H, CH₃-6-C); 2,49 (s, 3H, CH₃-10-C); 1,27 (t, 6H, J=7,10, N-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 168,09 (7-C); 156,94 (2'-C); 153,00 (3-C); 151,62 (7a-C); 148,59 (6-C); 146,19 (12-C); 142,20 (9-C); 135,20 (10-C); 134,34 (4'-C); 133,74 (6'-C); 127,05 (14-C); 116,75 (1'-C); 113,59 (3'-C); 112,80 (5'-C); 112,57 (11-C); 110,40 (13-C); 56,28 (CH₃-O); 45,01 (CH₃-CH₂-N); 19,45 (CH₃-10-C); 12,88 (CH₃-CH₂-N); 12,66 (CH₃-6-C);

MS(54eV): m/e=482((M+2)⁺, 100%); 480(M⁺, 86%); 467((M+2)⁺-CH₃, 53%); 465(M⁺-CH₃, 45%).

1H-3-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (10o) Pulbere albă.
randament 90%; p.t.=235-237 °C (etanol-apă).

IR (KBr): 3595, 3407, 3143, 3075, 2976, 2927, 1607, 1237, 1188, 1103, 1032, 860, 730, 717, 693, 618, 556 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃ cu CF₃COOH, δ(ppm), J (Hz)]: 7,92 (d, 1H, J=2,50, 6'-H); 7,89 (d, 1H, J=2,50, 4'-H); 6,29 (s, 1H, 7-H); 2,57 (s, 3H, CH₃-6-C);

¹³C-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 161,48 (2'-C); 155,10 (6-C); 149,05 (4'-C); 148,31 (8-C); 138,82 (3-C); 131,60 (6'-C); 119,80 (1'-C); 114,38 (5'-C); 108,49 (3'-C); 86,05 (7-C); 12,30 (CH₃-6-C);

MS(54eV): m/e= 374((M+4)⁺, 53%); 372((M+2)⁺, 100%); 370(M⁺, 55%);

3-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-6-metil-7-(2-metil-4-dietilamino-fenil)-imino-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (11o)

UV-VIZ: λ_{\max} =576nm (ϵ =7,9x10⁴);

IR (KBr): 3074, 2973, 2930, 2873, 1617, 1518, 1450, 1332, 1245, 1201, 1118, 866, 842, 807, 748, cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]: 9,10 (d,1H, J=9,35, 14-H); 8,51 (d,1H, J=2,35, 6'-H); 7,76 (d,1H, J=2,35, 4'-H); 6,82 (dd,1H, J=9,35, J=2,90, 13-H); 6,62 (d,1H, J=2,90, 11-H); 3,51 (q, 4H, N-CH₂-CH₃); 2,57 (s,3H, CH₃-6-C); 1,29 (t, 6H, J=7,10, N-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN [CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]: 167,90 (7-C); 160,00 (2'-C); 152,82 (3-C); 149,30 (7a-C); 148,20 (6-C); 144,63 (12-C); 141,03 (9-C); 137,02 (4'-C); 135,80 (10-C); 128,49 (6'-C); 127,57 (14-C); 119,10 (1'-C); 113,18 (13-C); 112,20 (11-C); 111,30 (5'-C); 111,05 (3'-C); 45,67 (CH₃-CH₂-N); 19,92 (CH₃-10-C); 13,41 (CH₃-CH₂-N); 13,27 (CH₃-6-C);

MS(54eV): m/e= 548((M+4)⁺, 32%); 546((M+2)⁺, 53%); 544(M⁺, 28%); 533((M+4)⁻-CH₃, 11%); 531((M+2)⁺-CH₃, 21%); 529(M⁺-CH₃, 12%).

1H-3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (10p) Pulbere maro, randament 41%;

IR (KBr): 3612, 3488, 3381, 3142, 3078, 2990, 2923, 1601, 1243, 1163, 1095, 1041, 881, 813, 741, 678, .558 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃ cu CF₃COOH, δ (ppm), J (Hz)]: 8,02 (s, 2H, 2'-H, 6'-H); 6,26 (s,1H, 7-H); 2,56 (s,3H, CH₃-6-C);

¹³C-RMN [CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]: 162,10 (4'-C); 156,50 (6-C); 153,30 (3-C); 149,10 (8-C); 130,67 (2'-C, 6'-C); 120,31 (1'-C); 108,99 (3'-C, 5'-C); 86,81 (7-C); 12,67 (CH₃-6-C);

MS(54eV): m/e= 374((M+4)⁺, 63%); 372((M+2)⁺, 100%); 370(M⁺, 51%).

3-(3,5-dibromo-4-hidroxi-fenil)-6-metil-7-(2-metil-4-dietilamino-fenil)-imino-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (11p)

UV-VIZ: λ_{\max} =572nm (ϵ = 3,5x10⁴);

IR (KBr): 3074, 2973, 2927, 1698, 1617, 1518, 1452,1339, 1244, 1197, 1114, 866, 840, 806, 745, 682 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]: 8,98 (d,1H, J=9,30, 14-H); 7,84 (s, 2H, 2', 6'-H), 6,83 (dd,1H, J=9,30, J=2,90, 13-H); 6,60 (d,1H, J=2,90, 11-H); 3,51 (q, 4H, J=7,10, N-CH₂-CH₃), 2,55 (s, 3H, CH₃-6-C); 2,53 (s, 3H, CH₃-10-C); 1,28 (t, 6H, J=7,10, N-CH₂-CH₃);

¹³C-RMN [CDCl₃, δ (ppm), J (Hz)]: 165,85 (7-C); 163,20 (4'-C); 152,80 (3-C); 151,60 (7a-C); 148,70 (6-C); 146,50 (12-C); 142,31 (9-C); 134,93 (10-C); 130,82 (2'-C, 6'-C); 126,80 (14-C); 119,50 (1'-C); 112,80 (11-C); 111,85 (3'-C, 5'-C); 109,85 (13'-C); 45,10 (CH₃-CH₂-N); 19,40 (CH₃-10-C); 12,81 (CH₃-CH₂-N); 12,65 (CH₃-6-C);

MS(54eV): m/e= 548((M+4)⁺, 4%); 546((M+2)⁺, 26%); 544(M⁺, 4%).

1H-3-(3-hidroxi-2,4,6-tribromo-fenil)-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (10r) Pulbere roz deschis, randament 40%;

IR (KBr): 3556, 3320, 3159, 3074, 2980, 2928, 1599, 1335, 1225, 1176, 1099,1065, 1014, 866, 754, 725 684, 656 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃ cu CF₃COOH, δ (ppm), J (Hz)]: 7,90 (s,1H, 5'-H); 6,27 (s,1H, 7-H); 2,56 (s,3H, CH₃-6-C);

^{13}C -RMN [CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J (Hz)]: 164,10 (3'-C); 155,37 (6-C); 150,77 (3-C); 147,64 (8-C); 135,81 (5'-C); 124,01 (1'-C); 120,20 (6'-C); 115,31 (4'-C); 108,87 (2'-C); 85,90 (7-C); 12,81 (CH_3 -6-C);

MS(54eV): m/e= 454((M+6) $^+$, 33%); 452((M+4) $^+$, 99%); 450((M+2) $^+$, 100%); 448(M $^+$, 39%)

3-(3-hidroxi-2,4,6-tribromo-fenil)-6-metil-7-(2-metil-4-dietilamino-fenil)-imino-pirazolo [3,2-c]-s-triazol (11r)

UV-VIZ: $\lambda_{\text{max}}=553\text{nm}$ ($\epsilon=4,8 \times 10^4$);

IR (KBr): 3466, 3367, 3073, 2972, 2927, 1664, 1616, 1518, 1437, 1385, 1250, 1199, 1117, 866, 844, 813, 682 cm^{-1} .

^1H -RMN [CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J (Hz)]: 9,05 (d, 1H, $J=9,30$, 14-H); 8,15 (s, 1H, 5'-H); 6,78 (dd, 1H, $J=9,30$, $J=2,90$, 13-H); 6,56 (d, 1H, $J=2,90$, 11-H); 3,50 (q, 4H, $J=7,10$, N- CH_2 -CH $_3$); 2,55 (s, 3H, CH $_3$ -6-C); 1,27 (t, 6H, $J=7,10$, N-CH $_2$ -CH $_3$);

^{13}C -RMN [CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J (Hz)]: 164,25 (7-C); 163,10 (3'-C); 53,05 (3-C); 148,95 (7a-C); 148,35 (6-C); 144,52 (12-C); 143,50 (1'-C); 141,10 (9-C); 136,25 (5'-C); 135,76 (10-C); 127,60 (14-C); 118,76 (6'-C); 113,20 (13-C); 112,20 (11-C); 111,75 (4'-C); 110,20 (2'-C); 45,52 (CH $_3$ -CH $_2$ -N); 19,85 (CH $_3$ -10-C), 13,45 (CH $_3$ -CH $_2$ -N); 13,25 (CH $_3$ -6-C);

MS(54eV): m/e= 628((M+6) $^+$, 4%); 626((M+4) $^+$, 20%); 624((M+2) $^+$, 17%); 622(M $^+$, 1%)

1H-3-(3,5-dibromo-2,4-dihidroxi-fenil)-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (10s) Pulbere neagră, randament 76%; p.t. 145-147 °C (etanol-apă).

IR (KBr): 3585, 3350, 3140, 3073, 2993, 2927, 1605, 1324, 1212, 1100, 1018, 891, 775, 695, 647 cm^{-1} ;

^1H -RMN [CDCl_3 cu CF_3COOH , $\delta(\text{ppm})$, J (Hz)]: 7,67 (s, 1H, 6'-H); 6,31 (s, 1H, 7-H); 2,55 (s, 3H, CH $_3$ -6-C);

^{13}C -RMN [CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$, J (Hz)]: 167,62 (4'-C); 161,50 (2'-C); 156,42 (6-H), 154,82 (3-C); 146,20 (8-C); 135,43 (6'-C); 115,32 (1'-C); 106,77 (5'-C); 101,20 (3'-C); 87,21 (7-C); 13,24 (CH $_3$ -6-C);

MS(54eV): m/e= 390((M+4) $^+$, 45%); 388((M+2) $^+$, 100%); 386(M $^+$, 49%).

1H-3-(5-bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (10u) Pulbere gri, randament 83%; p.t.=240-242 °C (etanol).

IR (KBr): 3368, 3061, 2941, 2838, 2749, 1605, 1280, 1213, 1173, 1092, 1017, 890, 818, 689, 550 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO, $\delta(\text{ppm})$, J (Hz)]: 7,26 (s, 1H, 6'-H); 6,61 (s, 1H, 3'-H); 5,56 (s, 1H, 7-H); 3,98 (s, 3H, CH $_3$ -O), 3,91 (s, 3H, CH $_3$ -O); 2,43 (s, 3H, CH $_3$ -6-C);

^{13}C -RMN [DMSO, $\delta(\text{ppm})$, J (Hz)]: 162,00 (4'-C); 157,00 (2'-C); 156,50 (6-C); 132,54 (6'-C); 132,50 (3'-C); 108,50 (1'-C); 98,28 (5'-C); 76,57 (7-C); 56,33 (CH $_3$ -O); 56,32 (CH $_3$ -O); 14,58 (CH $_3$ -6-C) (Bruker DPX 300);

MS(54eV): m/e= 338((M+2) $^+$, 97%); 336(M $^+$, 100%); 323((M+2) $^+$ -CH $_3$, 34%); 321(M $^+$ -CH $_3$, 35%).

3-(5-bromo-2,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-7-(2-metil-4-dietilamino-fenil)-imino-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (11u)

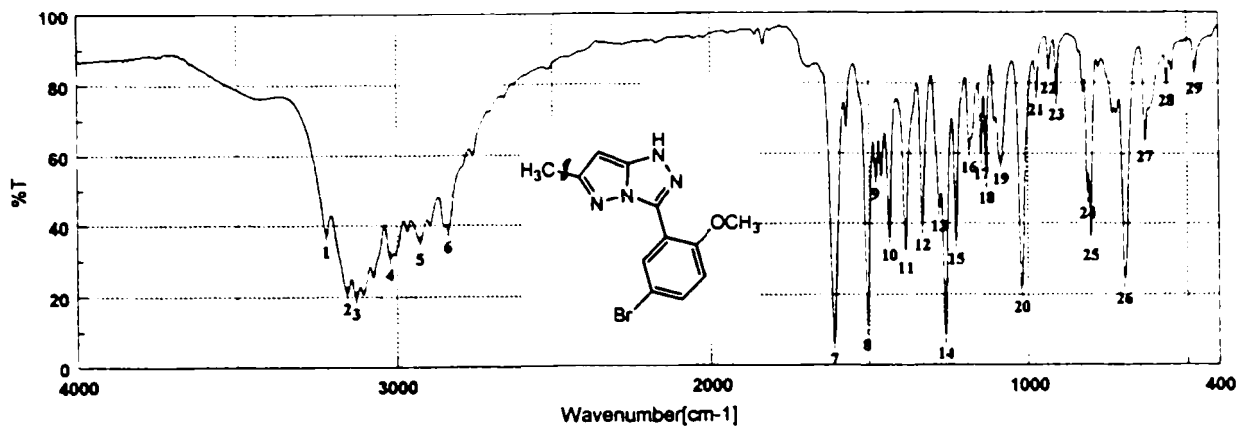
UV-VIZ: $\lambda_{\text{max}}=576\text{ nm}$;

IR (KBr): 3073, 2973, 2933, 1604, 1521, 1377, 1339, 1247, 1200, 1120, 866, 841, 807, 683 cm^{-1} ;

^1H -RMN [CDCl_3 , δ (ppm), J (Hz)]: 9,08 (d, 1H, $J=9,35$, 14-H); 7,32 (s, 1H, 6'-H); 6,90 (dd, 1H, $J=9,30$, $J=2,90$, 13-H); 6,72 (s, 1H, 3'-H); 6,57 (d, 1H, $J=2,90$, 11-H); 3,98 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,51 (q, 4H, $J=7,10$, N- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 2,53 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-10-C}$); 2,43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-6-C}$); 1,28 (t, 6H, $J=7,10$, N- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3);

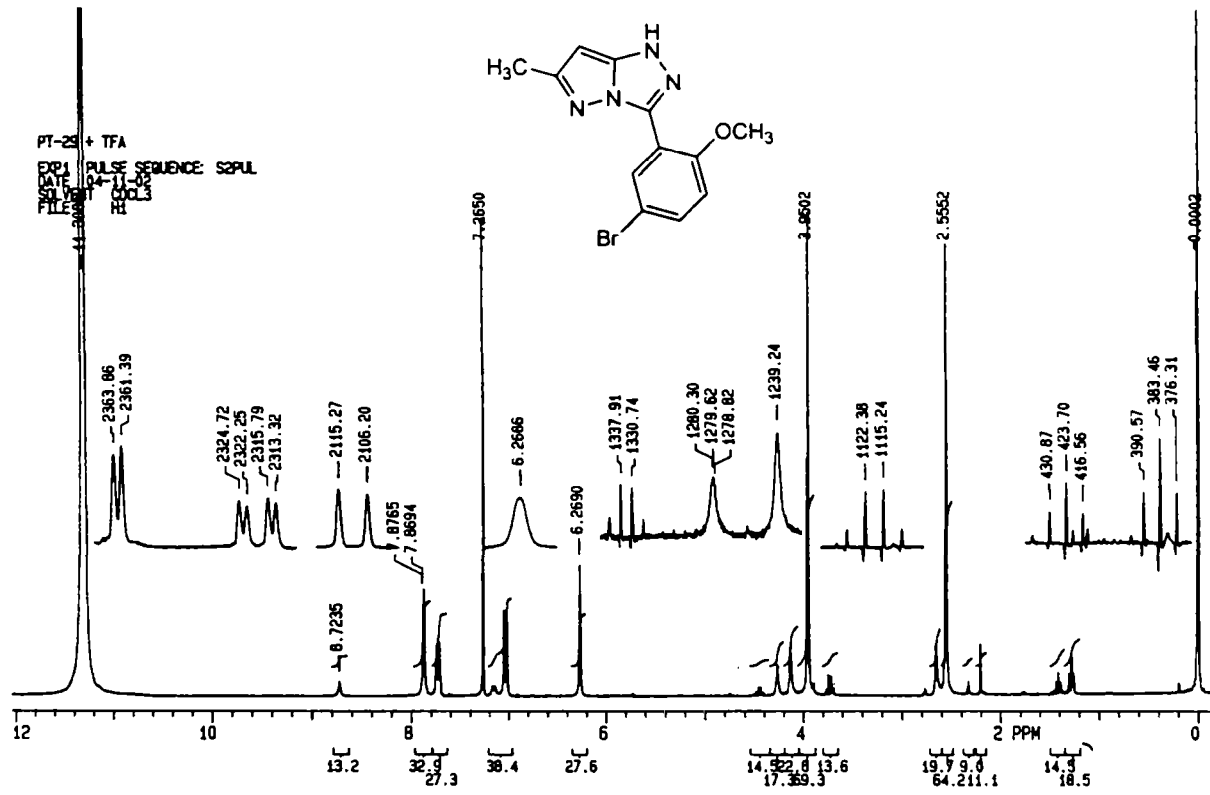
^{13}C -RMN [CDCl_3 , δ (ppm), J (Hz)]: 163,25 (7-C); 162,85 (4'-C); 157,43 (2'-C); 152,23 (3-C); 151,94 (7a-C); 148,22 (6-C); 146,73 (12-C); 142,11 (9-C); 135,22 (10-C); 132,68 (6'-C); 132,33 (3'-C); 125,47 (14-C); 112,63 (1'-C); 111,81 (11-C); 109,90 (13-C); 99,19 (5'-C); 57,05 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 56,32 ($\text{CH}_3\text{-O}$); 45,14 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$); 19,36 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-10-C}$); 13,90 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-N}$); 13,21 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-6-C}$);

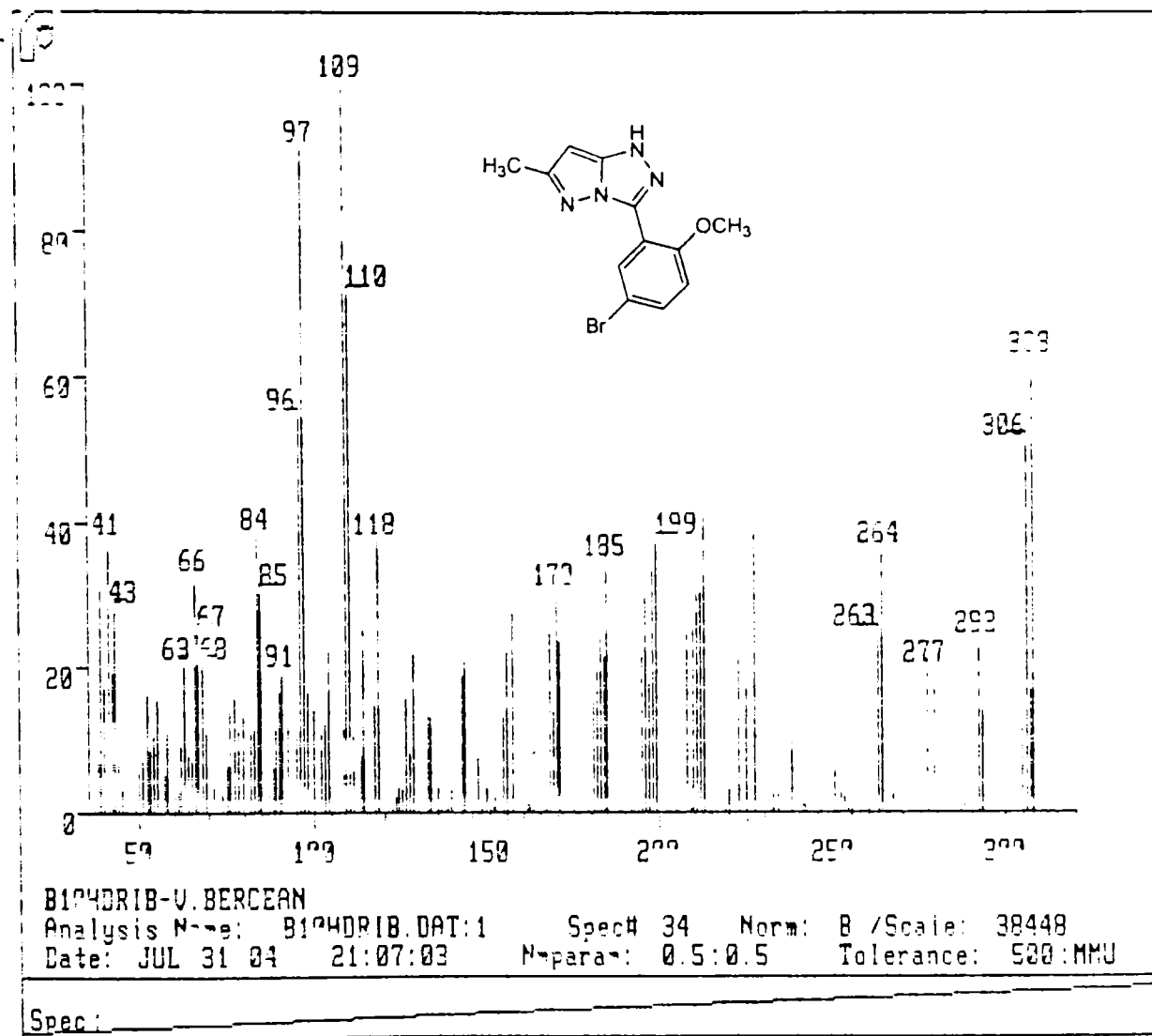
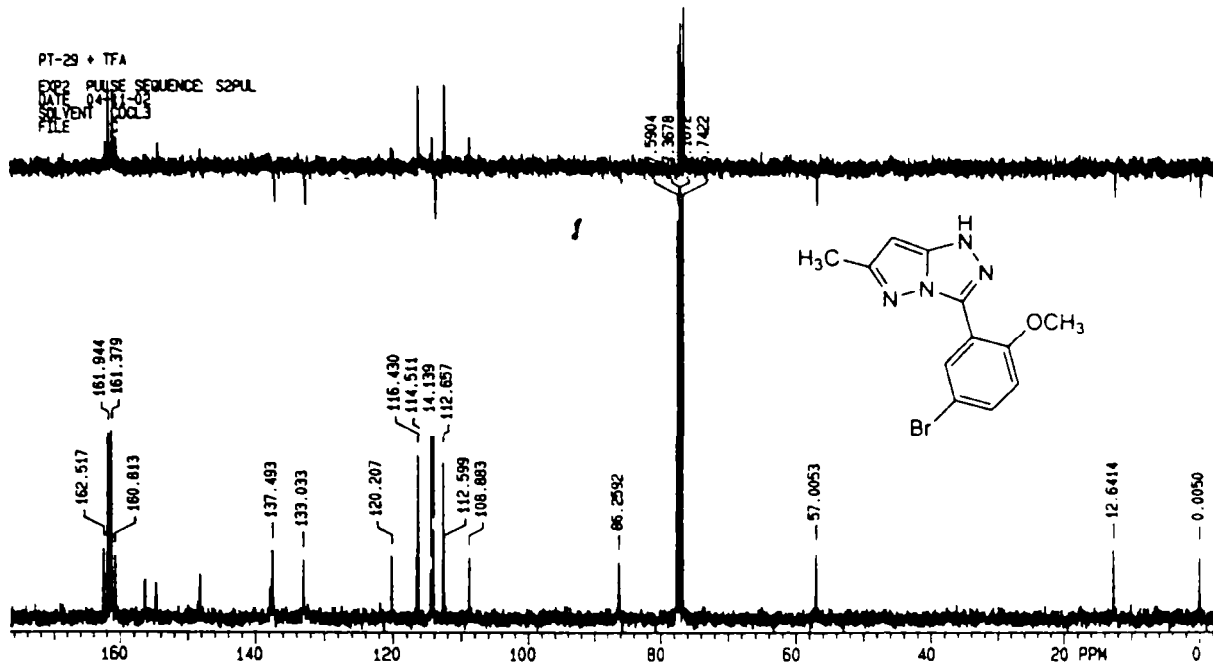
MS(54eV): $m/e=$ 512($(\text{M}+2)^+$, 100%); 510(M^+ , 58%); 497($(\text{M}+2)^+ \text{-CH}_3$, 61%); 495($\text{M}^+ \text{-CH}_3$, 29%).

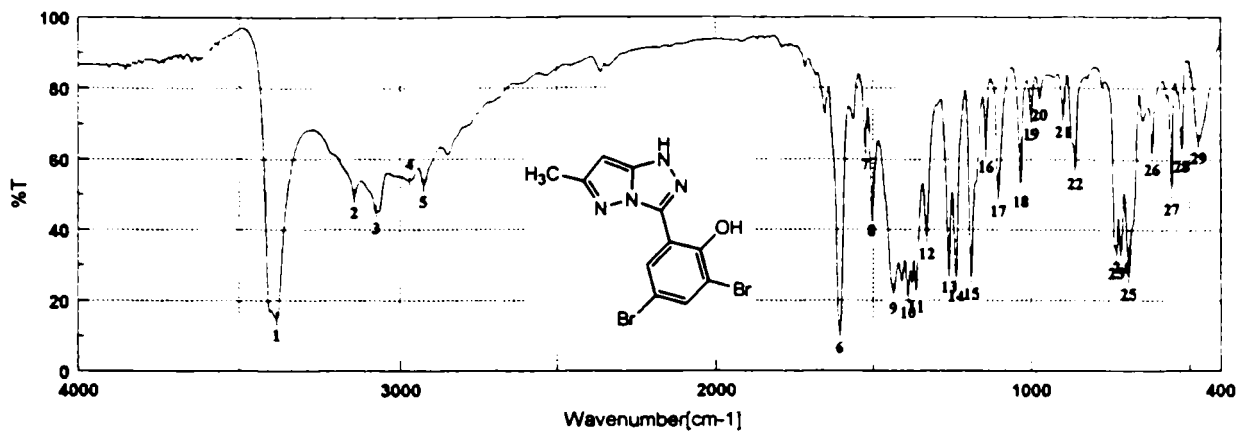


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3220.54	37.3040	2:	3155.94	21.1854	3:	3127.97	19.7302	4:	3021.91	31.0015
5:	2928.38	35.2865	6:	2838.70	38.5565	7:	1611.23	6.1873	8:	1508.13	10.3411
9:	1478.17	52.9851	10:	1436.71	35.6814	11:	1385.60	32.1364	12:	1332.57	38.5577
13:	1280.50	43.7752	14:	1261.22	7.9798	15:	1227.47	34.5931	16:	1185.04	60.6744
17:	1147.44	58.7310	18:	1130.08	51.8951	19:	1085.73	57.3286	20:	1020.16	21.0904
21:	971.95	77.1021	22:	933.38	83.0947	23:	908.31	75.6586	24:	810.92	47.5287
25:	801.28	35.5467	26:	695.21	23.3411	27:	630.61	63.7815	28:	563.11	79.6582
29:	475.37	83.0533									

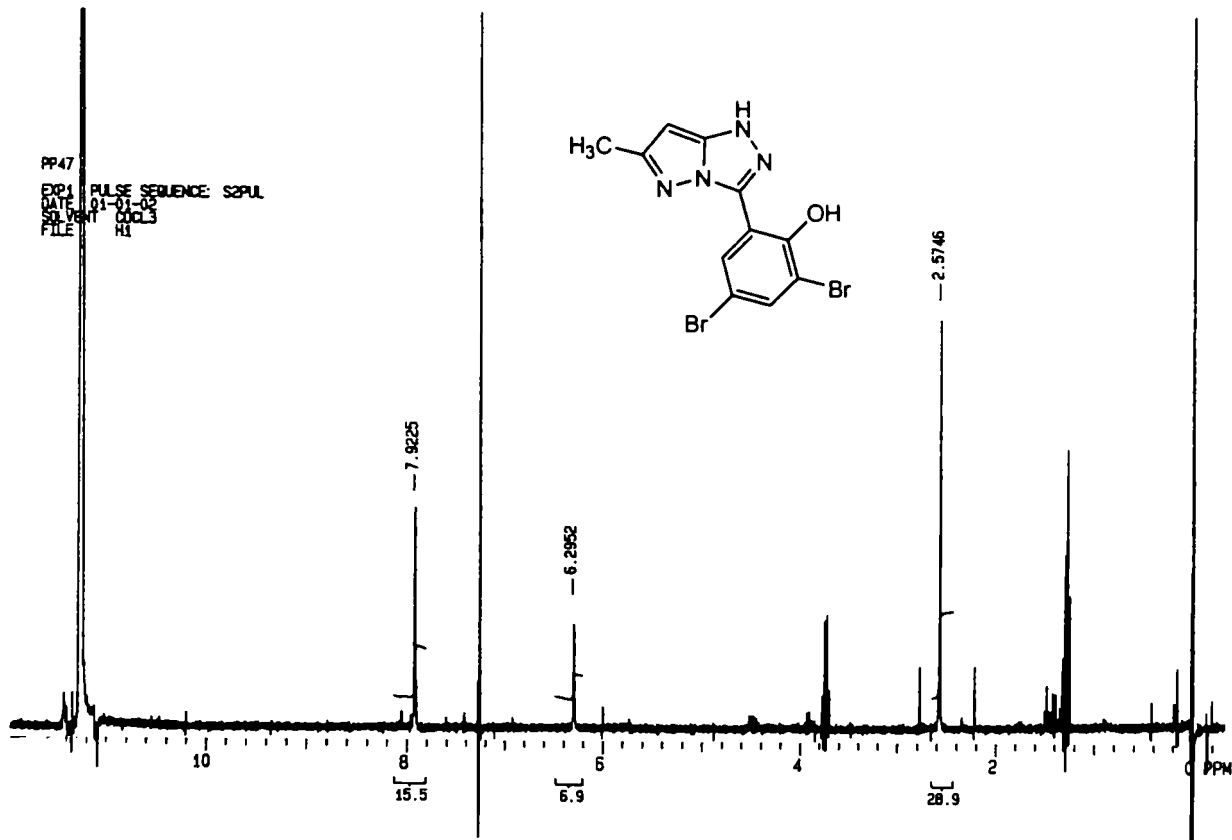


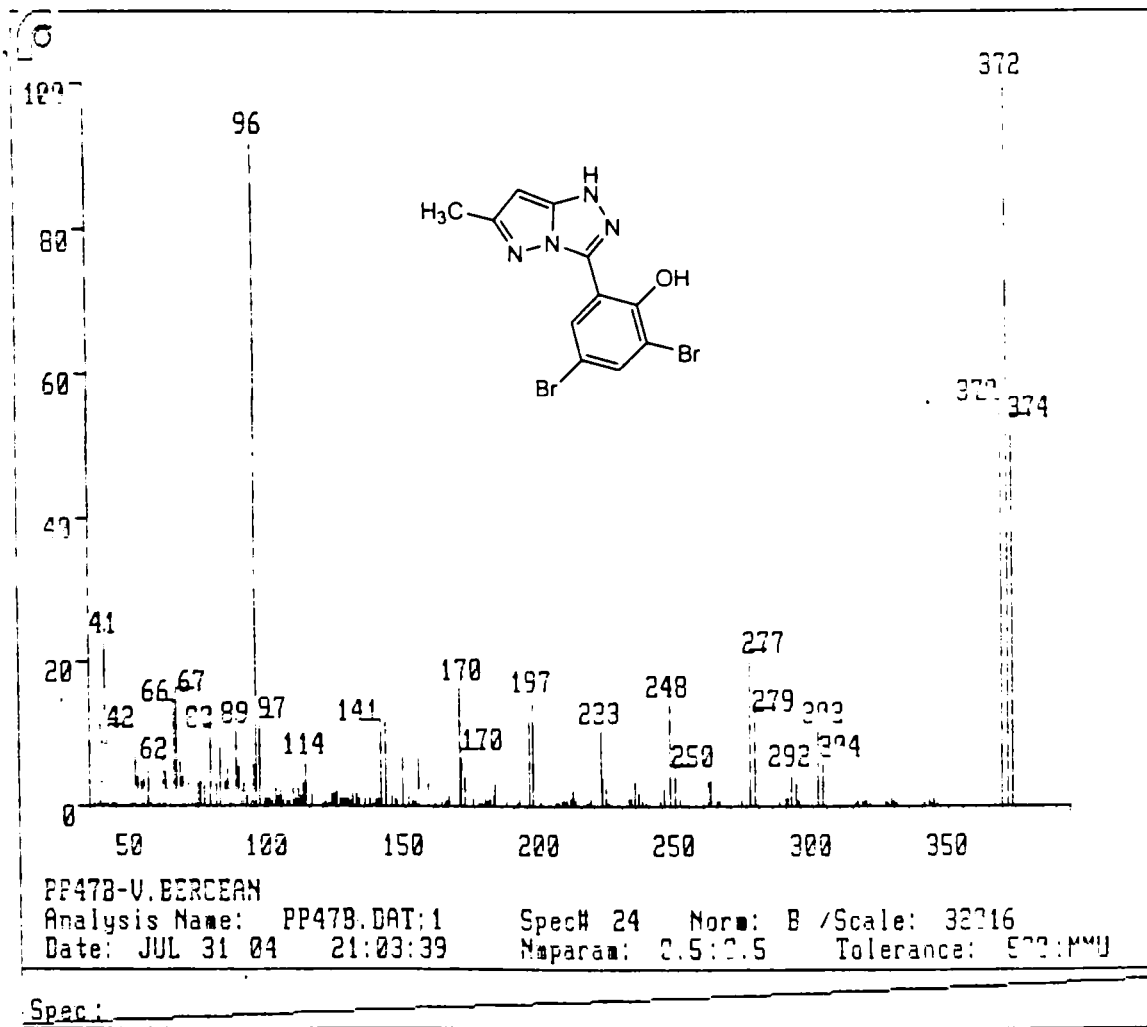
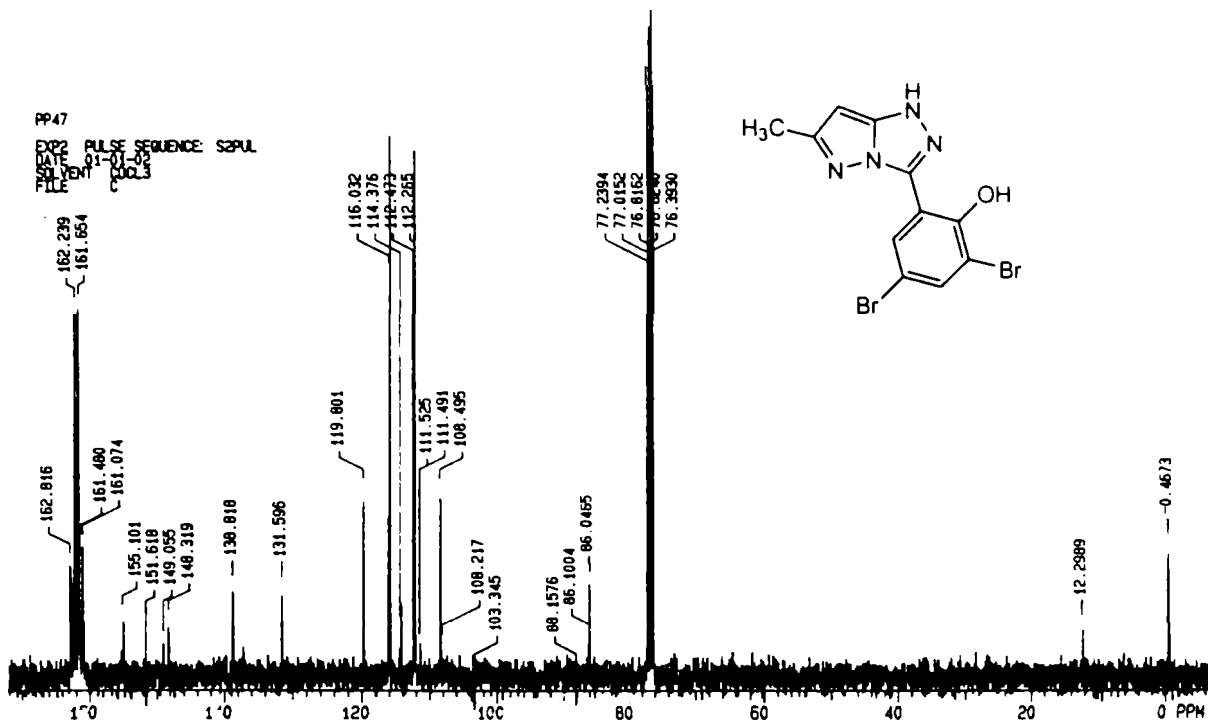


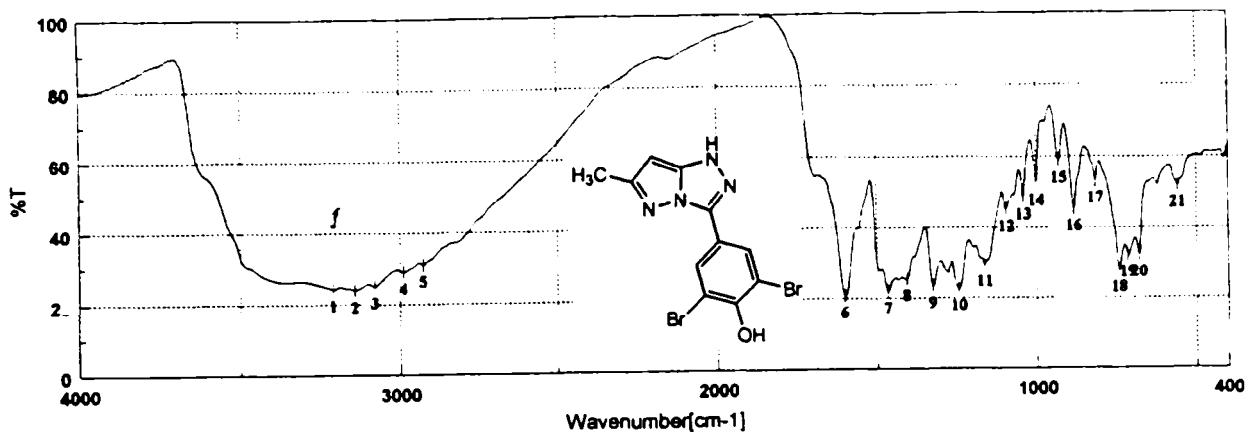


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3384.46	14.8411	2:	3143.40	49.4129	3:	3075.90	44.9559	4:	2971.77	54.1054
5:	2927.41	52.5238	6:	1807.38	11.2131	7:	1524.45	63.1684	8:	1504.20	44.3542
9:	1435.74	22.3911	10:	1389.48	21.2584	11:	1383.43	22.8157	12:	1329.68	37.7032
13:	1259.29	28.1827	14:	1237.11	25.7021	15:	1188.90	28.3647	16:	1141.65	62.4705
17:	1103.08	50.0137	18:	1032.69	52.6977	19:	998.95	71.8509	20:	971.95	77.2521
21:	898.67	72.4272	22:	880.10	57.8075	23:	730.89	32.2805	24:	717.39	33.9968
25:	693.28	26.4408	26:	618.07	61.8552	27:	556.38	50.5419	28:	523.58	62.8864
29:	470.55	65.2391									

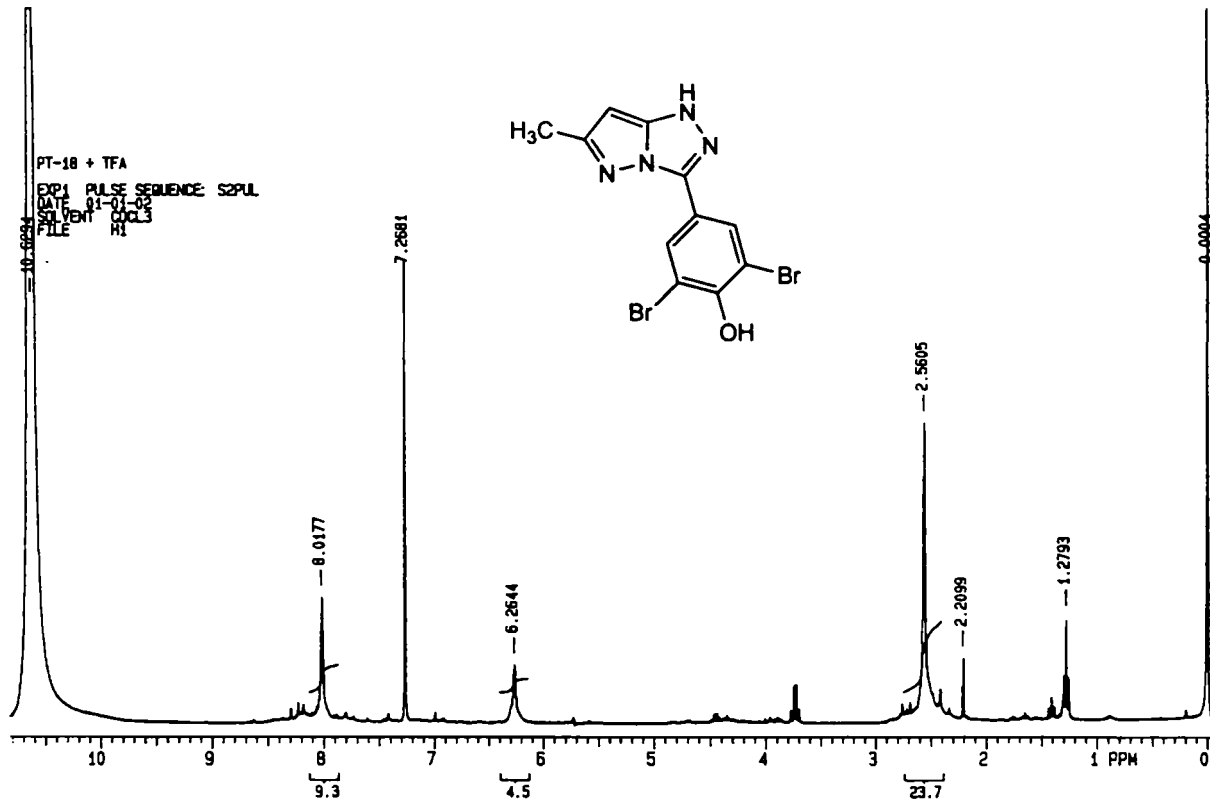


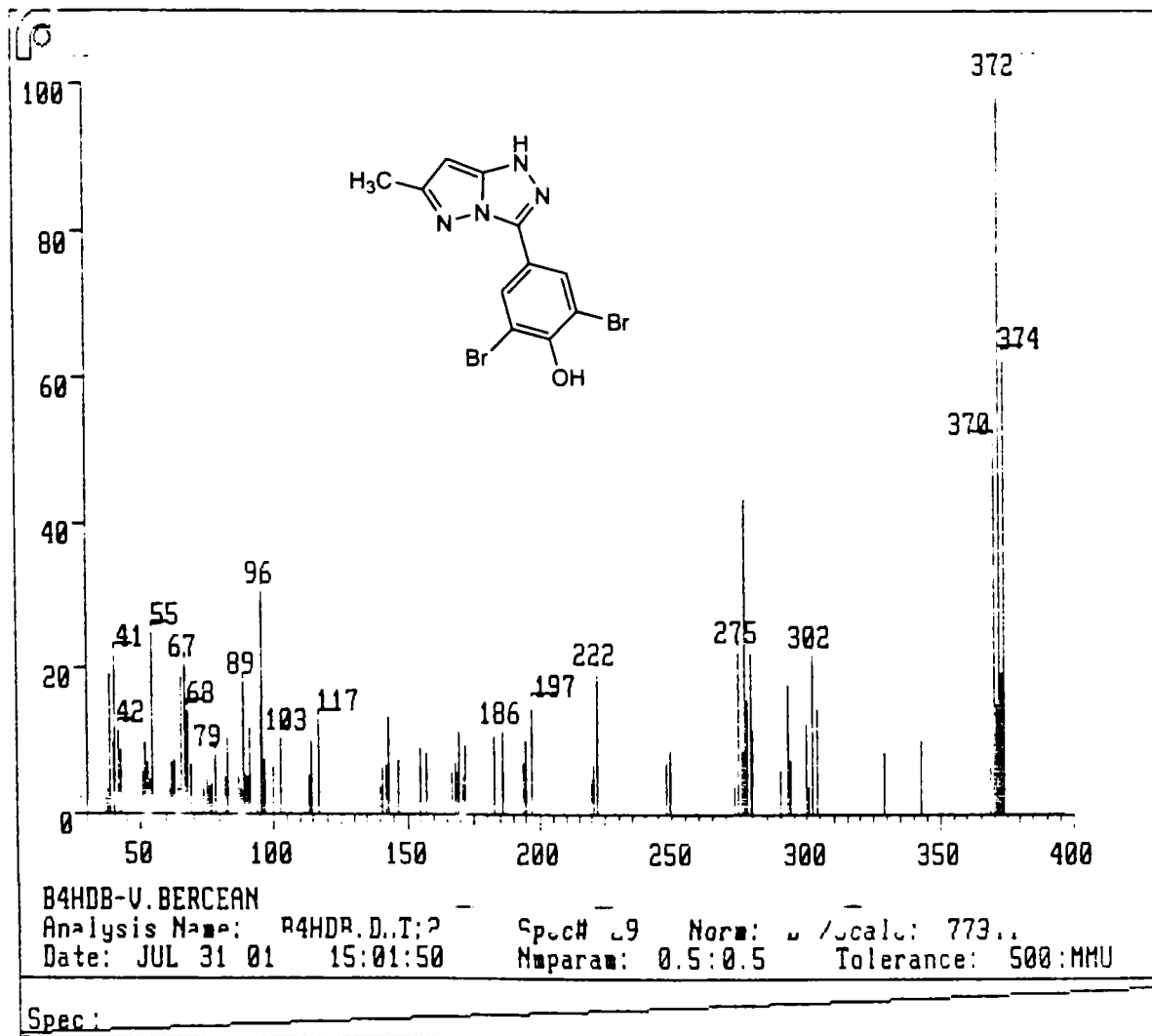
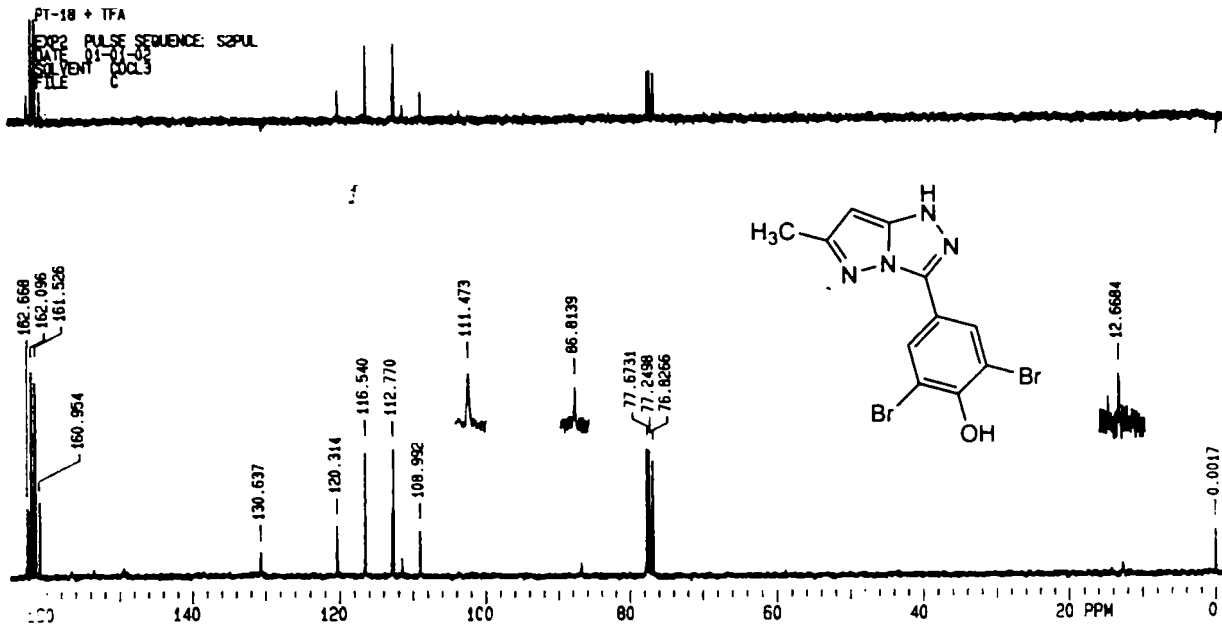


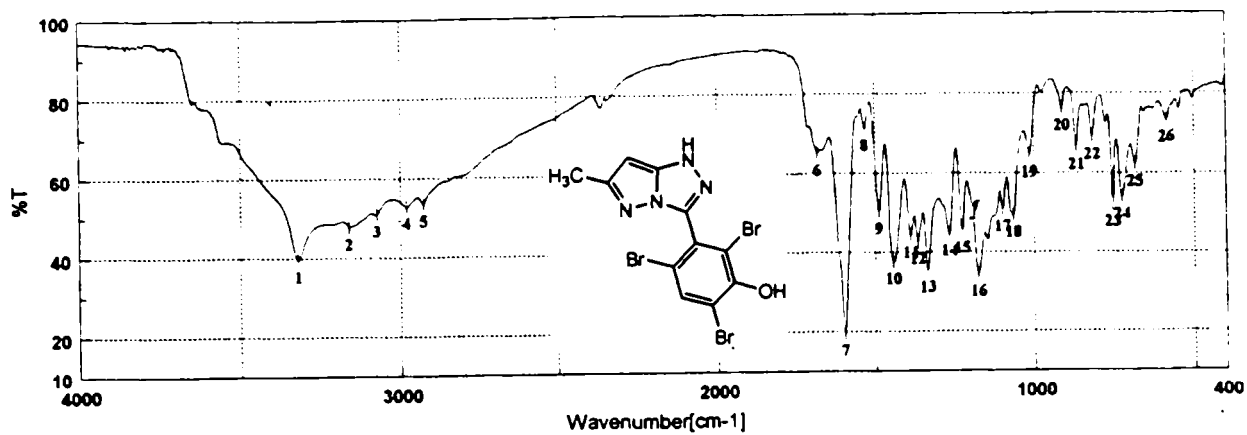


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3209.93	24.2152	2:	3142.44	23.8194	3:	3079.76	24.9271	4:	2990.09	29.0748
5:	2927.41	30.9818	6:	1601.59	20.6466	7:	1485.63	21.9214	8:	1405.85	25.3658
9:	1323.89	23.2426	10:	1243.86	22.5879	11:	1163.83	29.3590	12:	1095.37	44.9848
13:	1041.37	48.2538	14:	1000.87	52.3115	15:	829.52	58.6484	16:	881.31	45.0863
17:	813.81	52.8551	18:	741.50	27.6118	19:	714.50	31.9402	20:	678.82	32.0126
21:	558.29	51.7195									

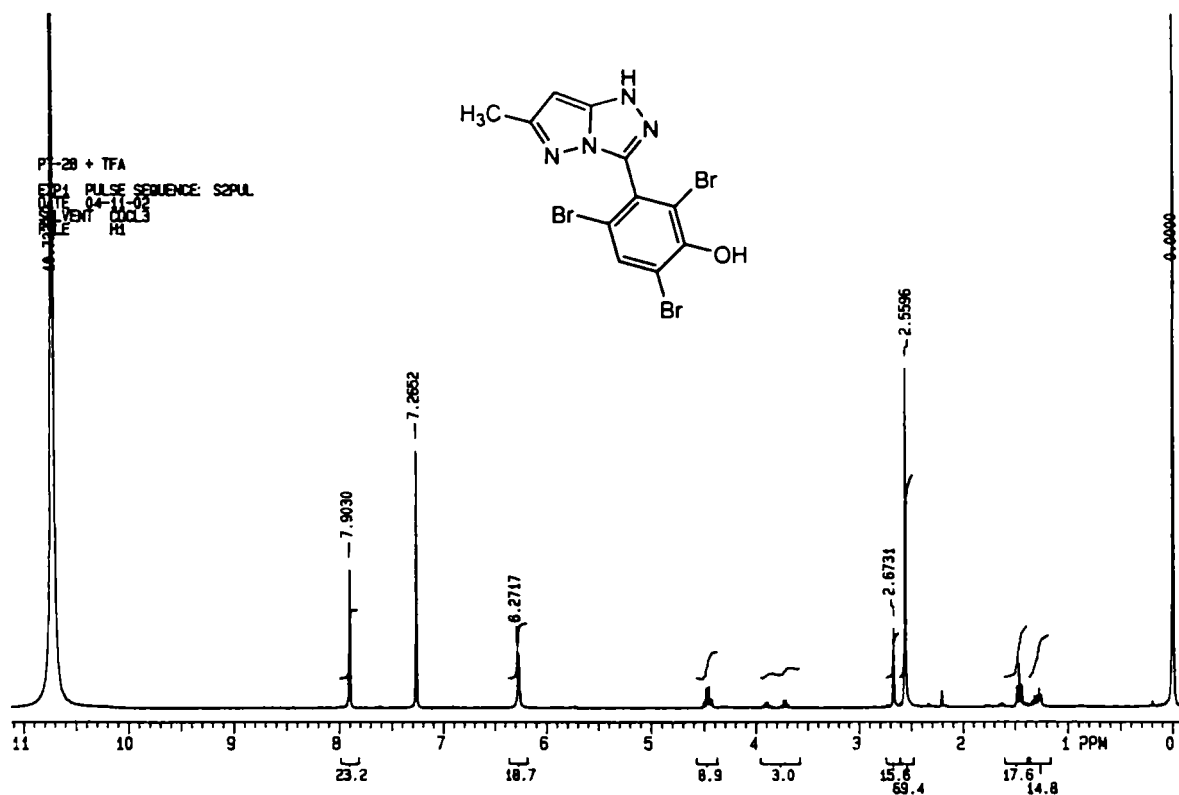


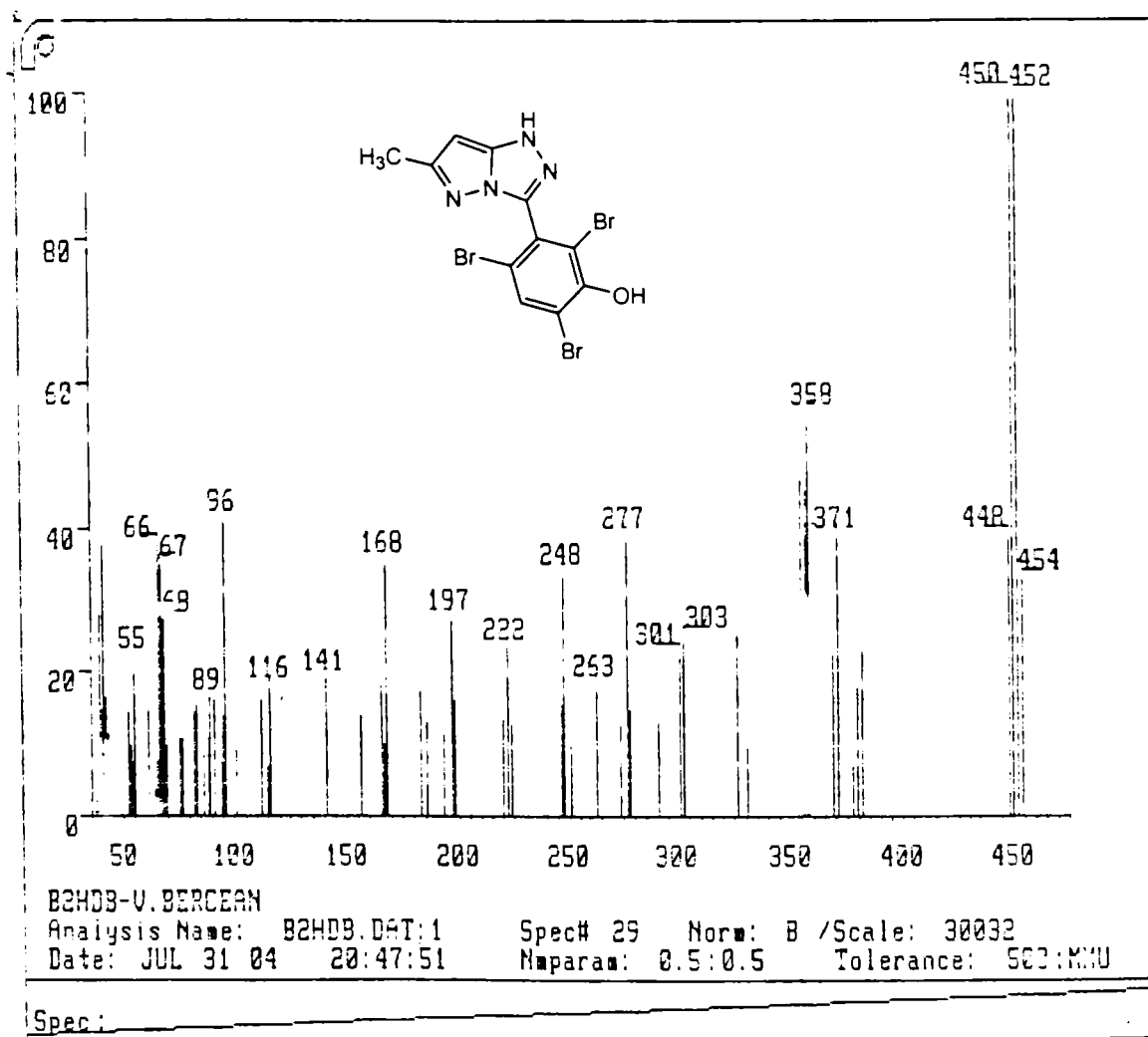
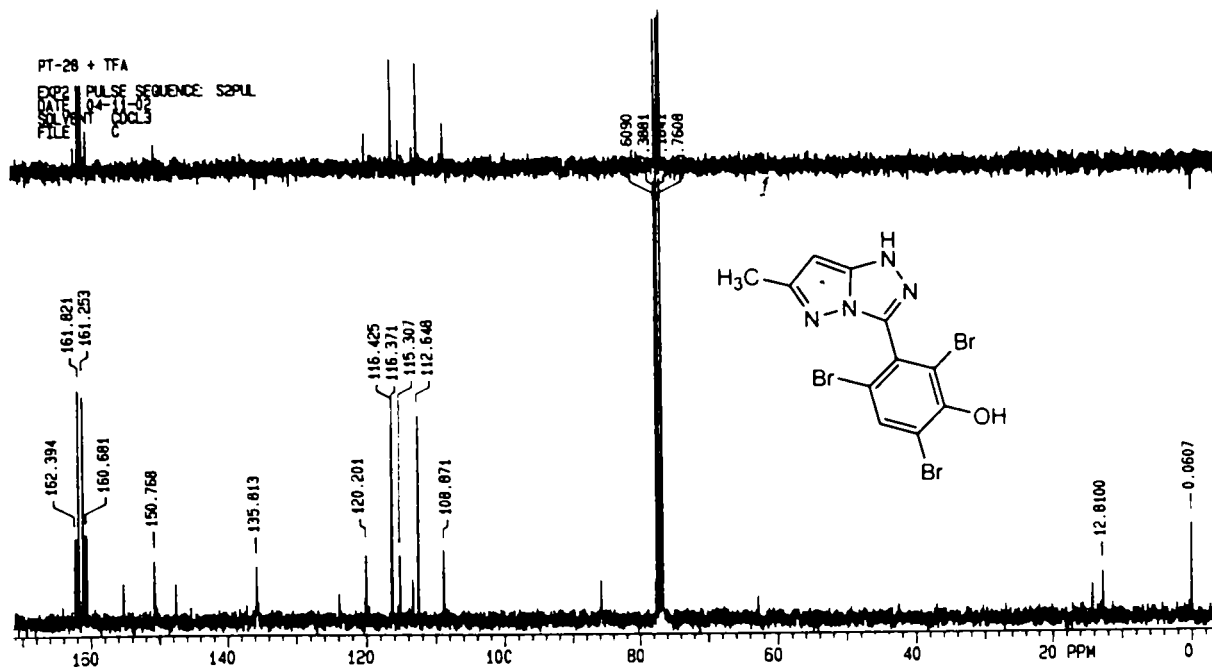


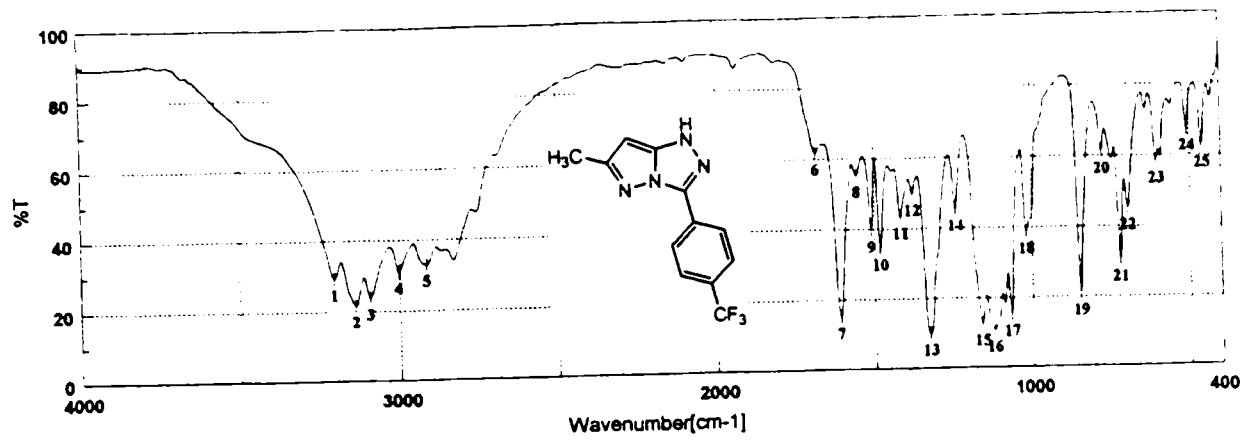


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3320.82	39.5930	2:	3160.78	47.6818	3:	3074.94	50.8278
5:	2927.41	53.4103	6:	1683.55	65.0021	7:	1599.66	19.4048
9:	1487.81	50.2341	10:	1443.46	37.5760	11:	1388.50	44.1472
13:	1335.46	35.3873	14:	1267.00	44.8423	15:	1225.54	45.2611
17:	1099.23	50.8560	18:	1065.48	49.2562	19:	1014.37	64.4828
21:	866.85	68.3695	22:	816.71	68.9121	23:	754.03	51.8941
25:	684.61	62.1576	26:	585.29	73.2785			

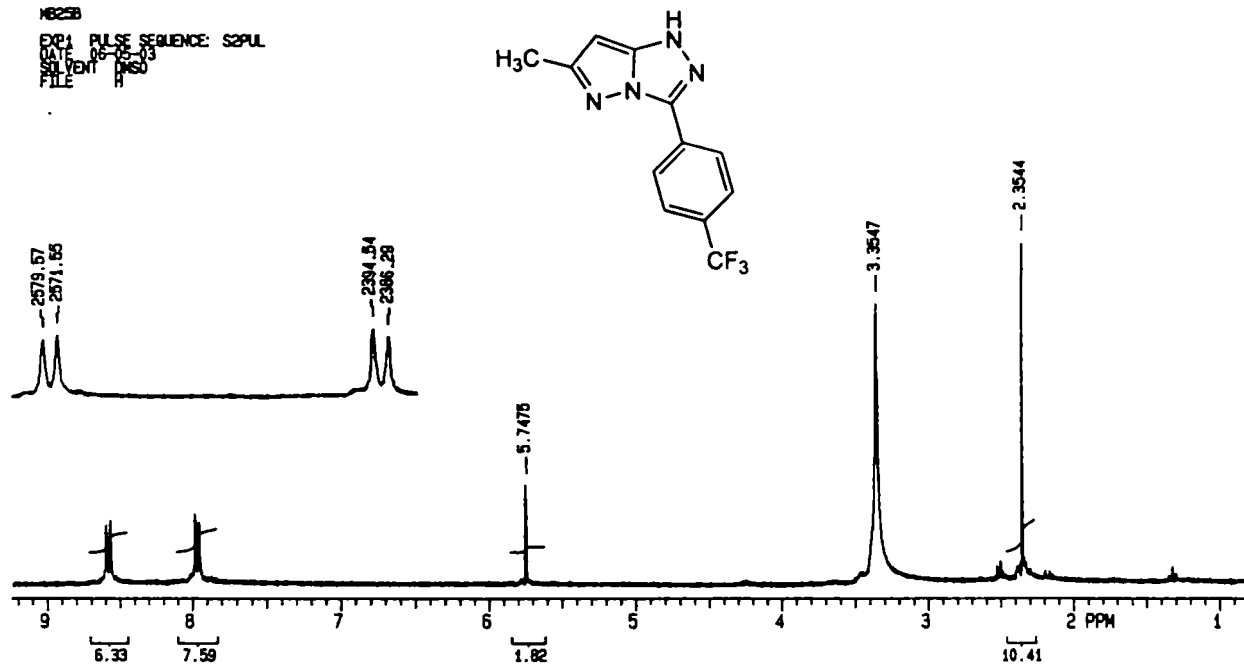


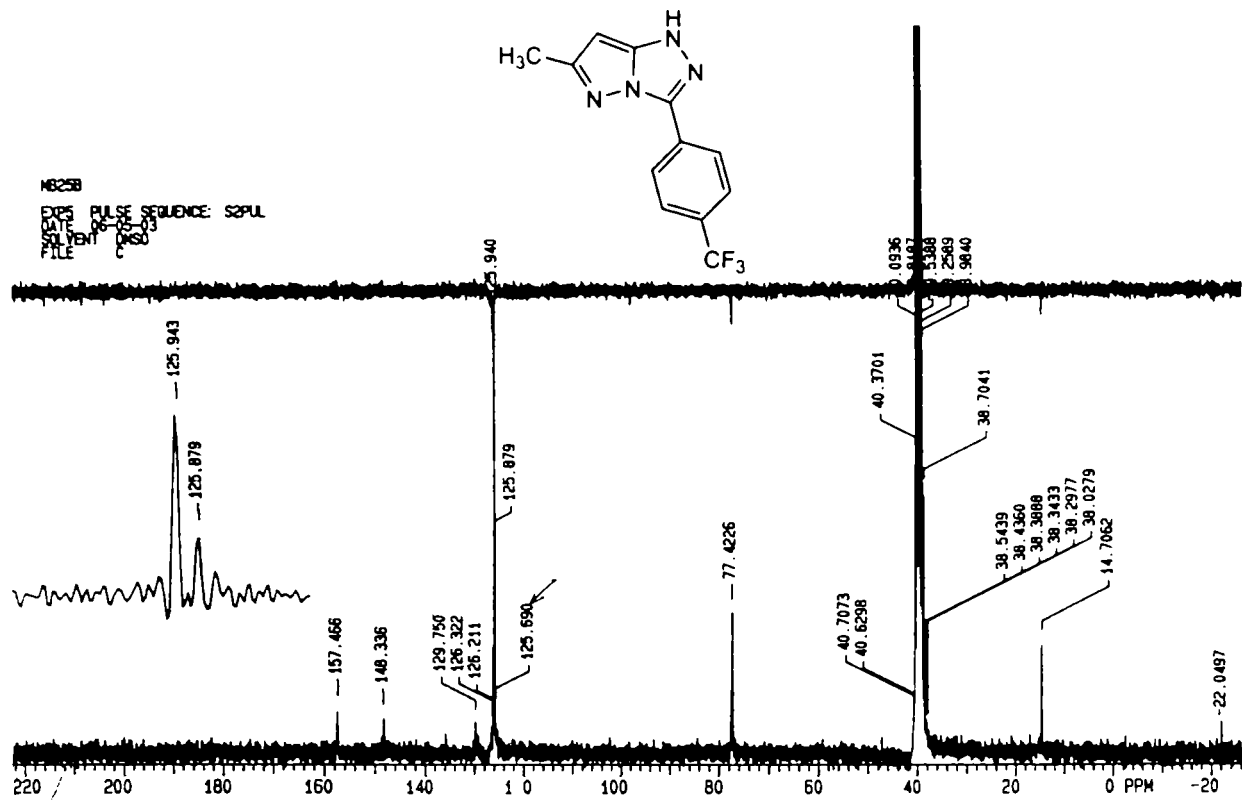


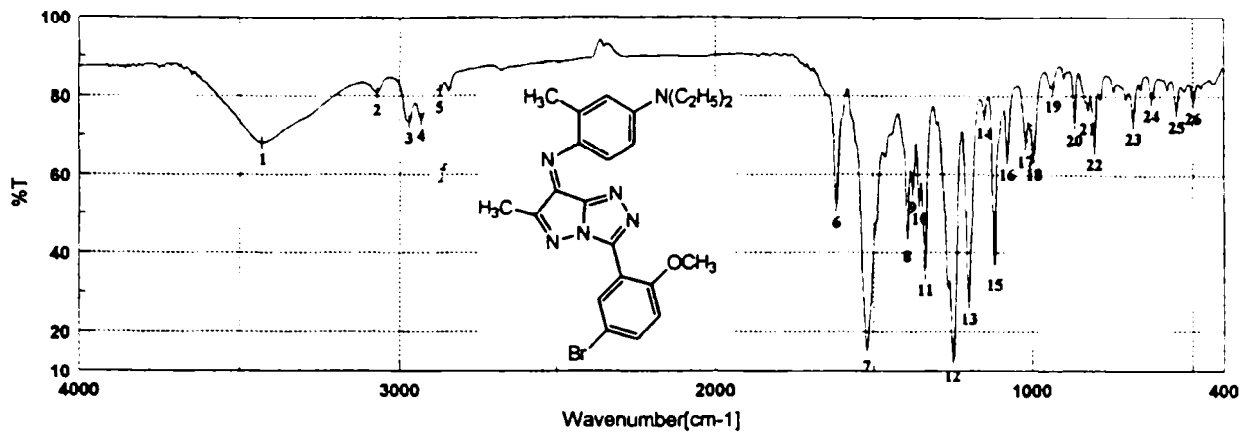


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3204.15	29.2473	2:	3138.58	21.6588	3:	3093.28	23.7464
5:	2916.81	32.9598	8:	1883.55	61.7174	7:	1810.27	14.9137
9:	1510.95	39.5254	10:	1482.03	34.4669	11:	1417.42	43.3657
13:	1327.75	10.0237	14:	1243.86	45.3323	15:	1163.83	12.6090
17:	1069.33	15.0728	18:	1019.19	38.6484	19:	845.63	20.7571
21:	720.28	30.3832	22:	695.21	45.1831	23:	604.57	58.2827
25:	458.98	62.4852				24:	506.22	67.2487

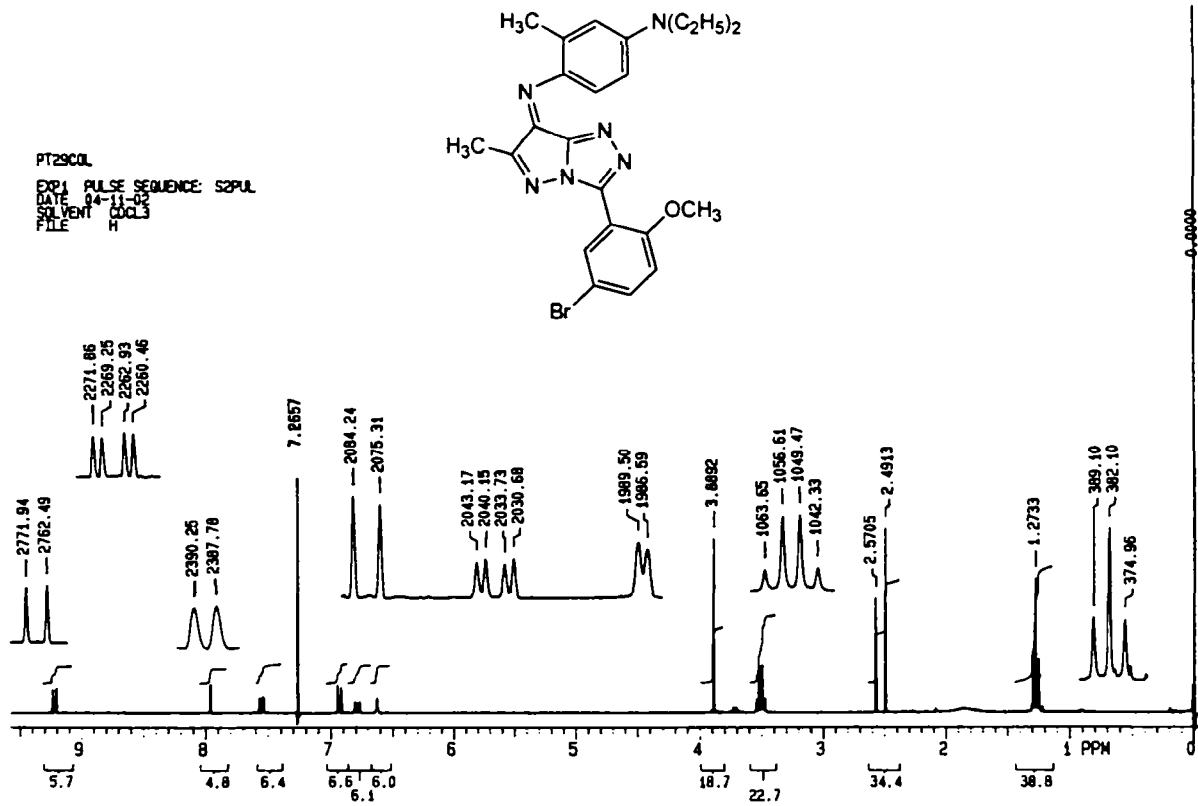


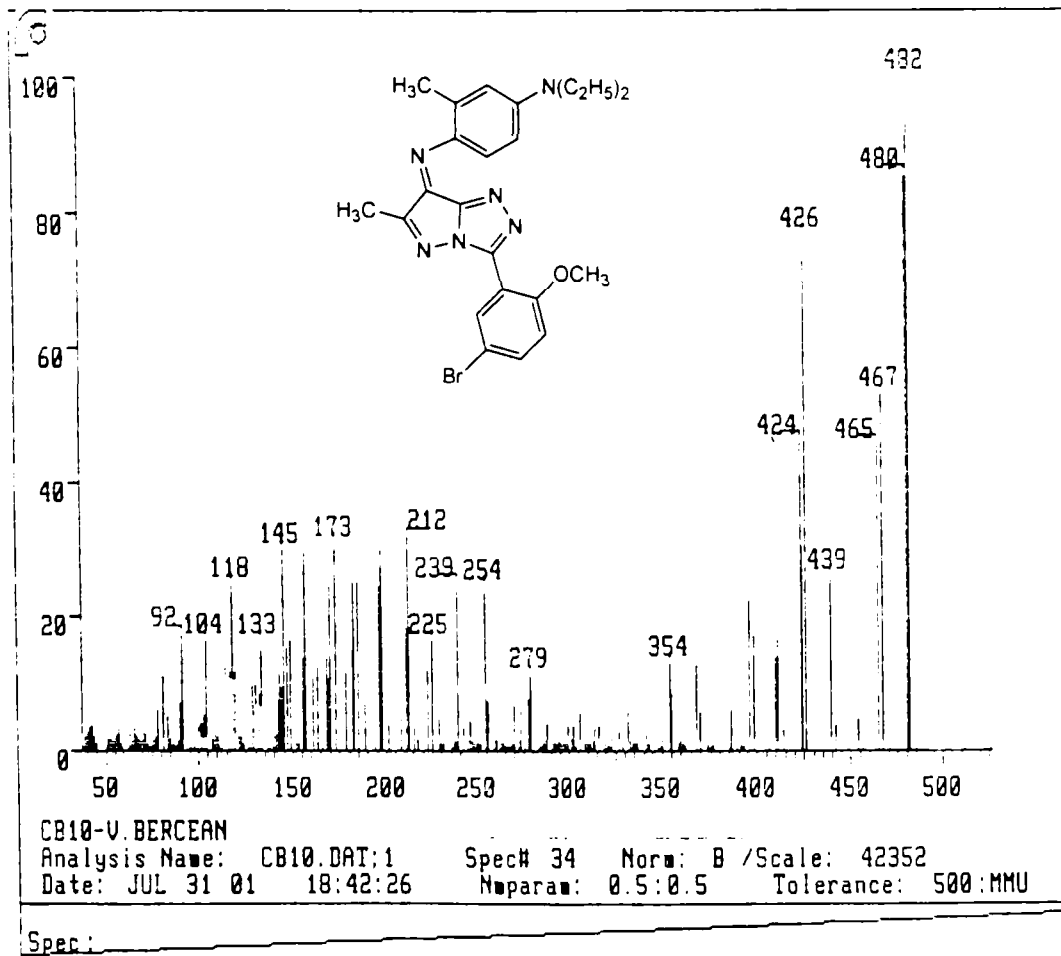
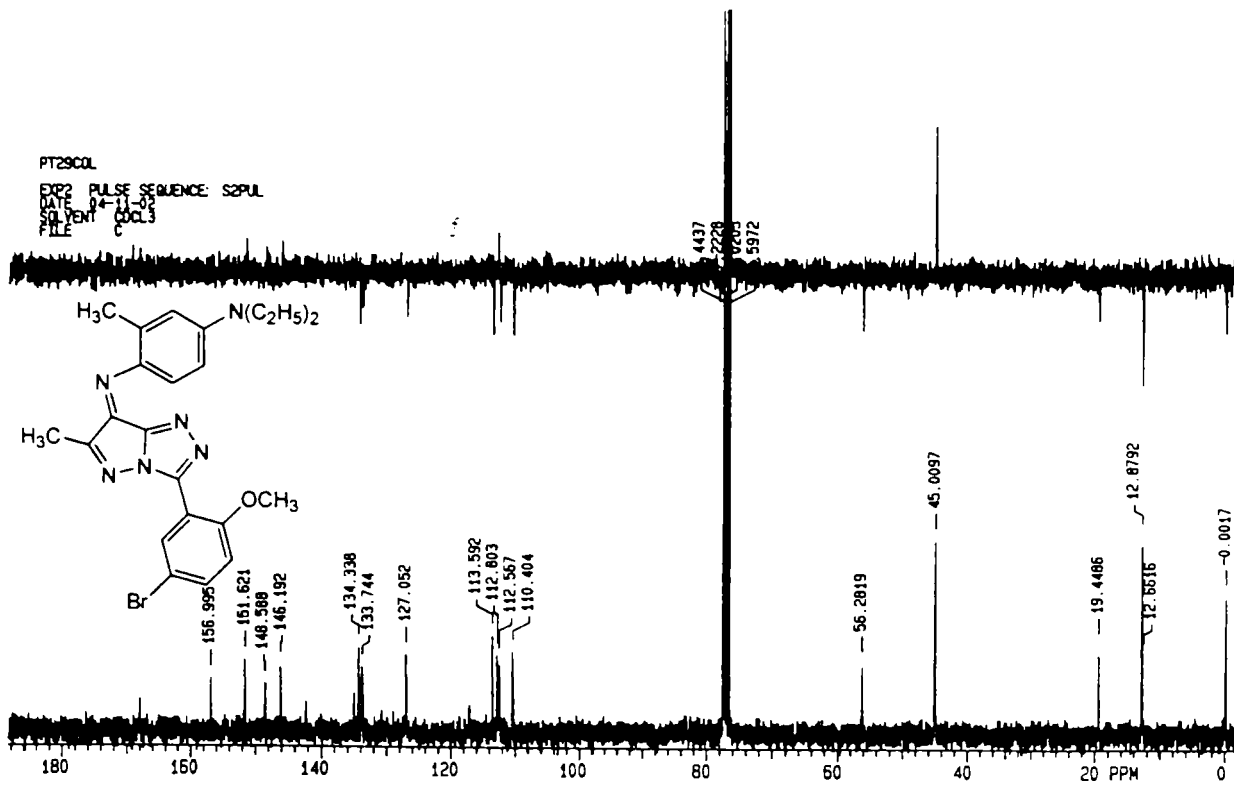


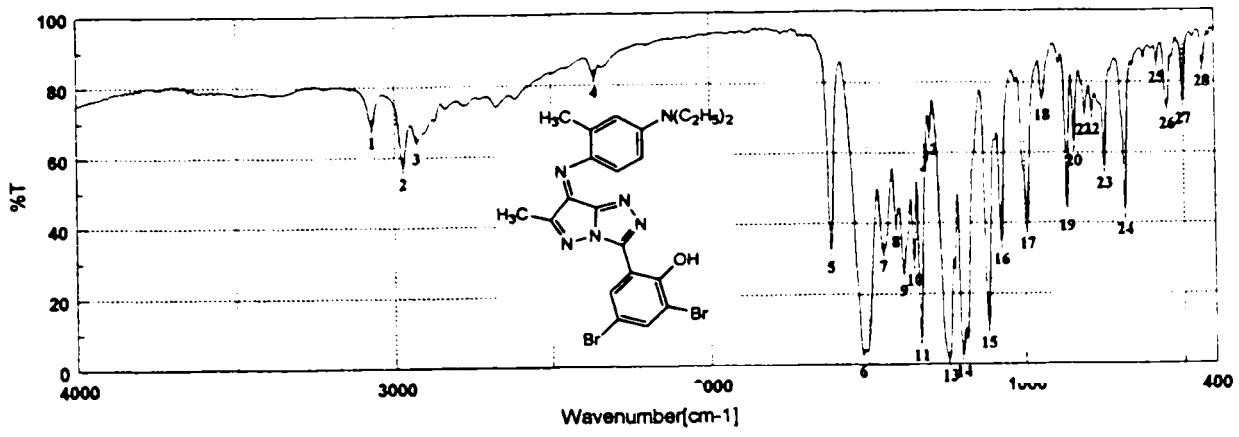


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3428.81	68.0806	2:	3071.08	80.6478	3:	2969.84	73.4052	4:	2932.23	74.0393
5:	2873.42	81.3748	8:	1817.02	51.6862	7:	1521.56	15.5002	8:	1393.32	43.1930
9:	1375.00	55.7348	10:	1354.75	52.7224	11:	1337.39	34.7178	12:	1248.68	12.9257
13:	1199.51	27.3683	14:	1151.29	74.8720	15:	1118.51	38.1241	18:	1077.05	64.3628
17:	1019.19	87.8090	18:	993.16	64.5043	19:	934.34	81.5963	20:	866.85	72.9668
21:	825.38	75.9996	22:	805.13	66.9861	23:	684.81	73.4499	24:	627.72	79.3697
25:	550.58	76.4891	26:	497.54	78.7955						

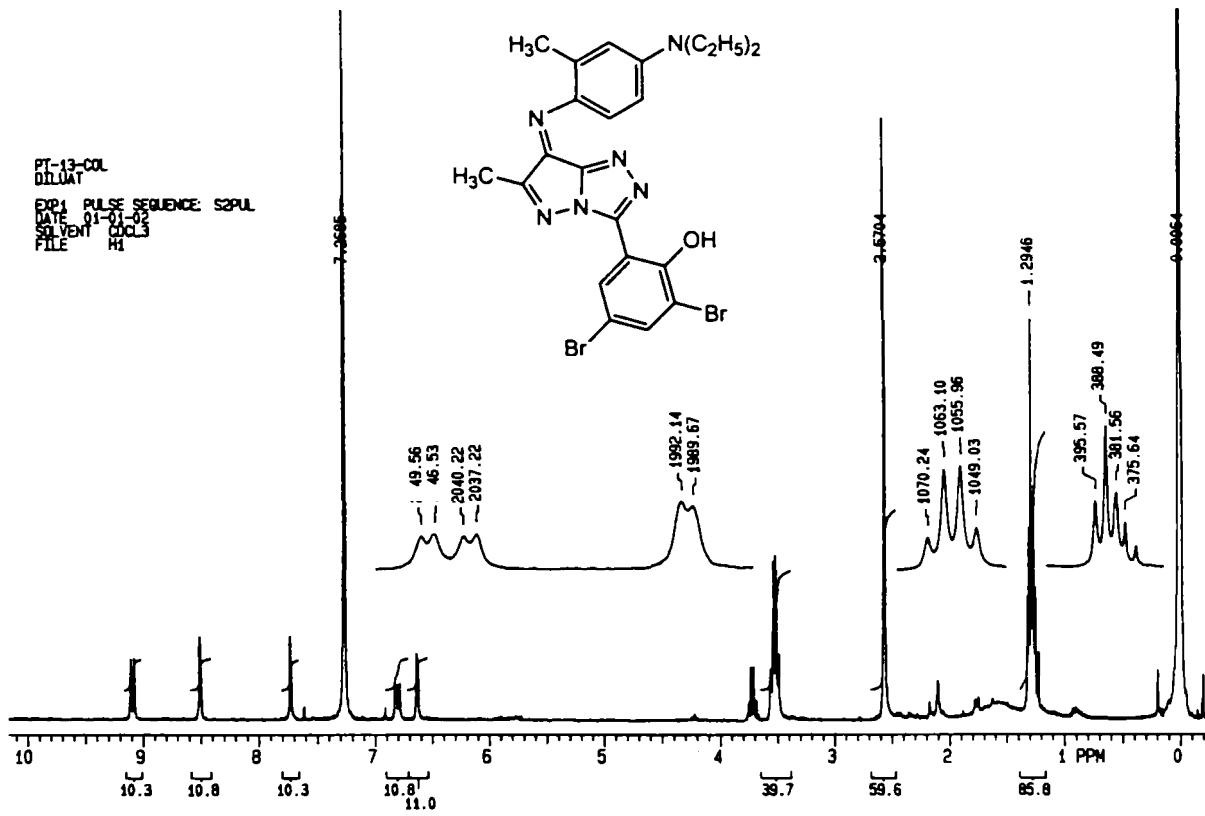




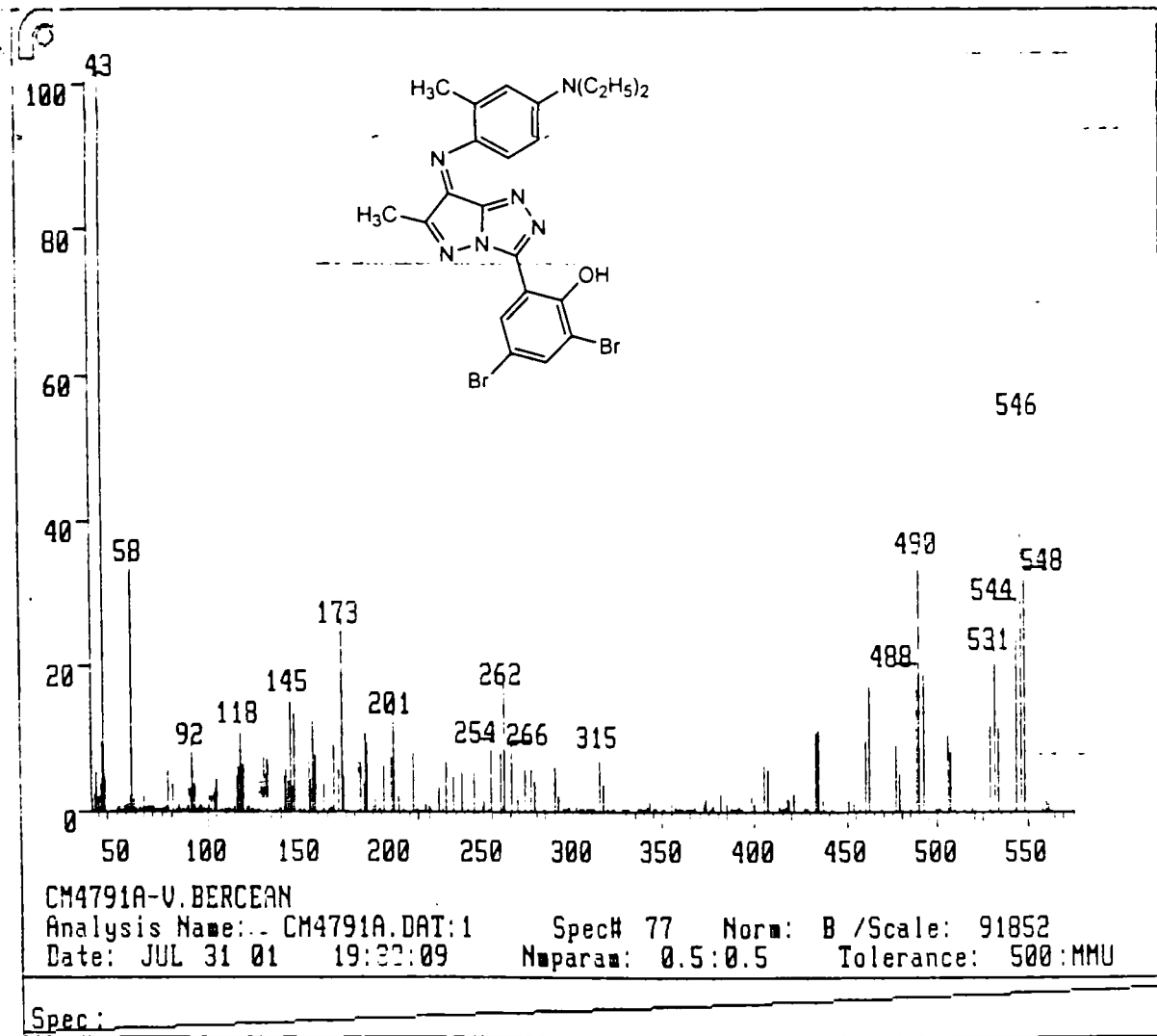
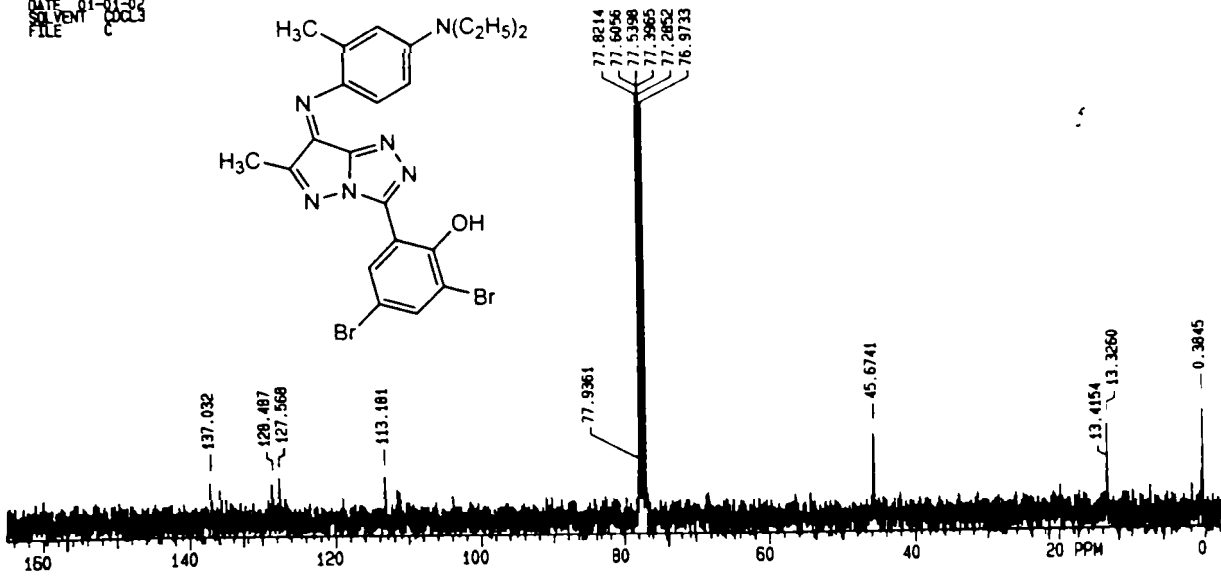


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3073.01	68.8942	2:	2973.70	57.1896	3:	2930.31	64.2830	4:	2381.41	82.4913
5:	1617.98	32.2500	6:	1518.67	2.7480	7:	1450.21	32.4362	8:	1409.71	39.3334
9:	1385.60	25.4720	10:	1352.82	28.5530	11:	1331.61	7.2538	12:	1300.75	65.5083
13:	1243.86	1.5263	14:	1200.47	2.5627	15:	1118.51	10.8228	16:	1078.08	34.3202
17:	993.16	38.7524	18:	943.02	75.2205	19:	866.85	43.7134	20:	842.74	62.2231
21:	808.99	71.1449	22:	786.81	71.1898	23:	748.25	55.8859	24:	684.61	42.7190
25:	582.40	85.7944	26:	549.61	72.6575	27:	499.47	74.0580	28:	437.76	84.7197



EXP2 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE: 01-01-02
SOLVENT: CDCl3
FILE: C

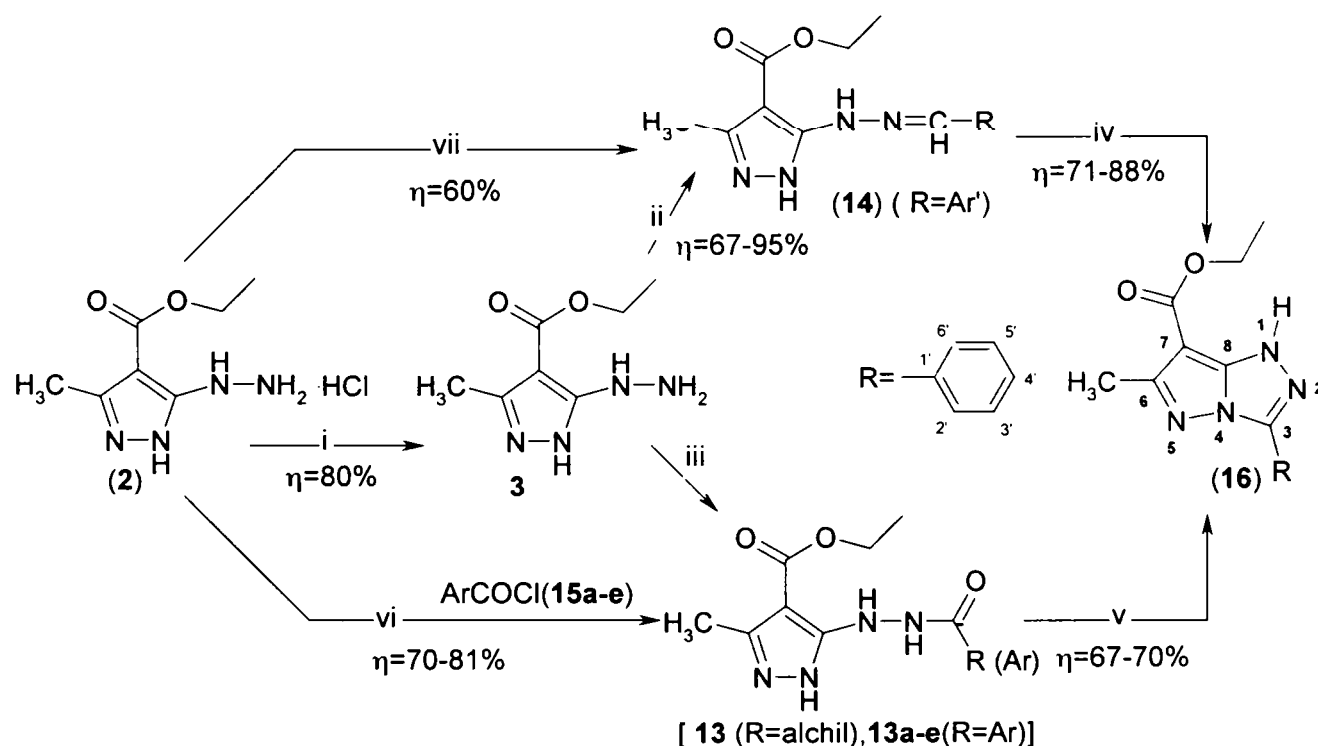


B. Sinteza 1H-3-aryl-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor pornind de la 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-aroilhidrazino-pirazoli.

Pentru 1H-3-aryl(alchil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii (16), căile de sinteză prezentate în literatură sunt distincte pentru compușii cu substituenți alchil, respectiv aril [1] (Schema 7). Astfel 1H-3-alchil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolii (16) (R=alchil) sunt obținuți prin ciclizarea la reflux, cu POCl₃ în benzen sau toluen, a 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-acilhidrazino-pirazolilor (13) obținuți, la rândul lor, prin acilarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (3) cu halogenuri de acil, în prezența trietilaminei.

Deoarece acizii benzoici substituiți sunt mai accesibili decât benzaldehidele substituite și deoarece ciclizarea hidrazilor de forma (13) nu conduce la produși secundari, așa cum se întâmplă la ciclizarea unor hidrazone de forma (14) cu brom [7], varianta de ciclizare a aroilhidrazino-pirazolilor (13 R=Ar) la pirazolo-triazolii corespunzători (16) pare avantajoasă. Din acest motiv am studiat sinteza 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (16a) prin succesiunea de etape de sinteză (2)→(13a)→(16a), metodă prezentată în literatură doar pentru sinteza de compuși de tipul 3-alchil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (16), deci care au substituenți alchil în poziția 3.

Schema 7.



Condiții de reacție: i=N(C₂H₅)₃ / CH₃OH/ reflux [1],
 ii=ArCHO/ C₆H₆/reflux 3 ore [1],
 iii= RCOCl / N(C₂H₅)₃ / solvent [1],
 iv= Br₂ / CH₃COOH / CH₃COONa [1],
 v= POCl₃ / C₆H₆ / reflux[1],
 vi= ArCOCl (15a-e) / solvent aprotic / bază organică,
 vii= ArCHO/alcool anhidru/ reflux[5]

Ar= C₆H₅- (16a, 13a, 15a); 2-Cl-C₆H₄- (13b, 15b); 4-Cl-C₆H₄- (13c, 15c);
 4-Cl-C₆H₄-O-CH₂- (13d, 15d); 2,4-Cl₂-C₆H₃-O-CH₂- (13e, 15e).

Sinteza 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzoilhidrazino-pirazolului (**13a**) s-a realizat, urmând indicațiile cu caracter general din literatură pentru sinteza hidrazidelor, prin tratarea directă a clorhidratului 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (**3**) cu clorură de benzoil în prezența unui exces de bază organică (piridină, trietilamină) în diverși solvenți, la temperatura camerei urmată de încălzire la reflux, cu control cromatografic al desfășurării reacției.

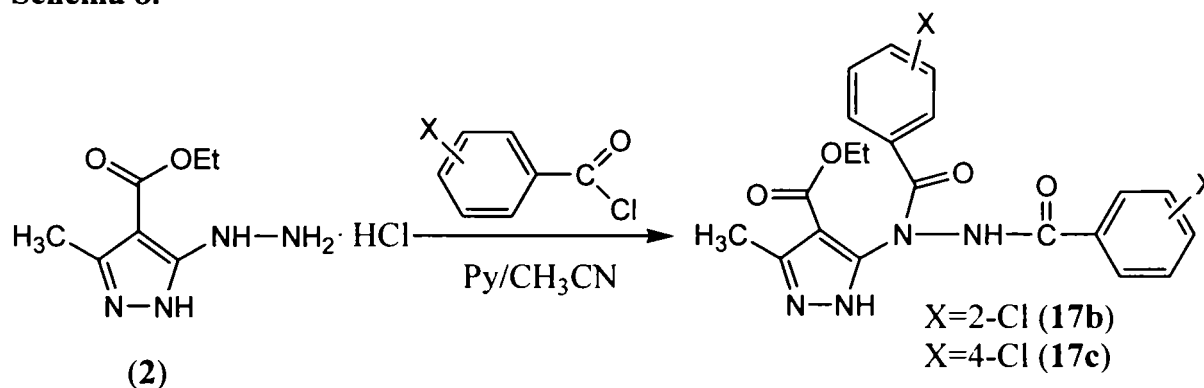
Ciclizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzoilhidrazino-pirazolului (**13a**) s-a realizat cu oxiclurură de fosfor în benzen sau toluen, la reflux, cu control cromatografic al desfășurării reacției. Produsul obținut, 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**16a**), este identic ca punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectrometrie de masă, spectroscopie IR și RMN cu produsul sintetizat conform indicațiilor din literatură, prin succesiunea de etape (**2**)→(**3**)→(**14a**)→(**16a**) (Schema 7) [1]. Randamentul în produs (**16a**) obținut prin varianta de sinteză realizată (**2**→**13a**→**16a**) este de 47-56%, față de 38-66% pentru varianta din literatură (**2**→**3**→**14a**→**16a**) [9].

Deoarece condițiile de lucru și randamentele în cele două variante de sinteză sunt comparabile, rămâne avantajul folosirii acizilor benzoici substituiți, existenți într-o varietate mult mai mare decât benzalhidele substituie; în plus această variantă evită reacțiile secundare de bromurare a nucleului benzenic din poziția 3, ce au loc la ciclizarea unor hidrazone (**14**) la 1H-3-aryl-7-etoxicarbonil pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli (**16**).

Folosind rețeta optimizată de obținere a 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzoilhidrazino-pirazolului (**13a**) s-a încercat sinteza hidrazidelor (**13b-e**).

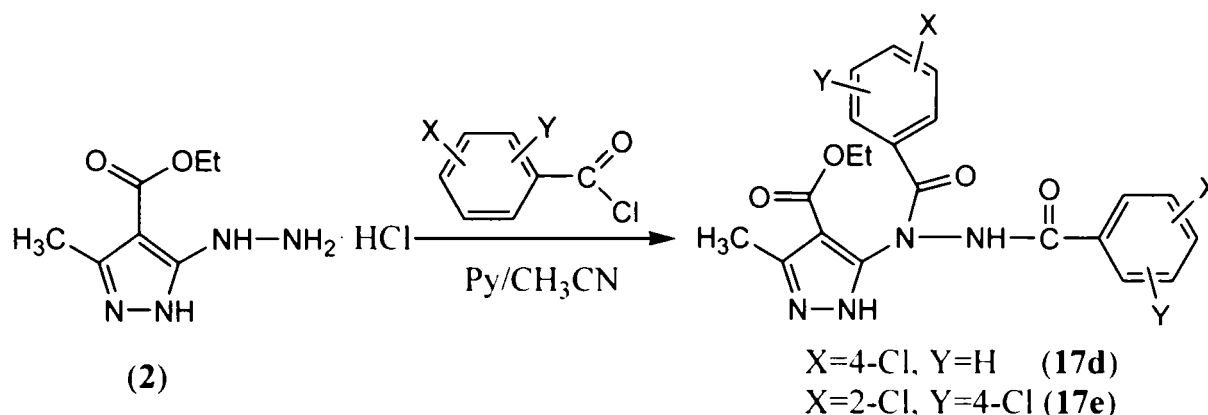
Tratatarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (**3**) cu clorură de 2-cloro-benzoil și respectiv 4-cloro-benzoil, datorită reactivității mai mari decât a clorurii de benzoil, a condus însă la obținerea hidrazidelor acilate (**17b**) și (**17c**), cu clorurile acide corespunzătoare (Schema 8). Obținerea hidrazidelor acilate (**17b**) și (**17c**) este dovedită prin spectrometrie de masă, prin picurile moleculare M+4, M+2 și M de la 464, 462, 460 u.a.m. într-un raport de aproximativ de 1:6:9, conform distribuției naturale a izotopilor clorului ³⁵Cl și ³⁷Cl [9].

Schema 8.



Tratatarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (**3**) cu clorură de 4-clorofenoxi-acetil și respectiv 2,4-diclorofenoxi-acetil a condus la obținerea unui amestec format din hidrazidele corespunzătoare (**13d**) și (**13e**) și produșii de acilare ai acestora (**17d**) și (**17e**) (Schema 9), ceea ce reiese din spectrometria de masă [9].

Schema 9.



Partea experimentală [9]

Majoritatea reactivilor utilizați au fost produși comerciali (Merck, Fluka) utilizați ca atare; clorurile de benzoil au fost produși comerciali (**15a,b**) sau au fost preparate din acizii corespunzători și clorură de tionil, urmată de distilare în vid (**15c-e**). Clorhidratul 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazolului (**2**) a fost preparat pornind de la tiosemicarbazidă și α -cloroacetilacetat de etil urmând indicațiile din literatură [2].

Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Bötius PHMK (Veb Analytik Dresden), iar cromatografia în strat subțire s-a efectuat pe plăci de silicagel 60F₂₅₄ Merck, folosind ca eluent benzen:metanol=7:3(v/v). Spectrele de masă au fost determinate la un instrument Varian FINNIGAN MAT212 la 54eV. Spectrele IR (pastilă KBr) au fost înregistrate la spectrofotometrul Jasco FT/IR-410. Spectrele ¹H- și ¹³C-RMN au fost înregistrate la un spectrometru Bruker 200DPX la 25°C în CDCl₃, folosind ca referință TMS, deplasările chimice fiind exprimate în ppm iar constantele de cuplaj în Hz.

Mod de lucru

(vi) Sinteza 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzoilhidrazino-pirazolului (**13a**)

a) La o suspensie de 0,005mol clorhidrat de hidrazino-pirazol (**2**) în 10 mL CH₃CN se adaugă 1,2 mL piridină, apoi se picură la temperatura camerei o soluție de 0,005 mol clorură de benzoil (**15a**) în 5 mL CH₃CN. După 30 minute de perfectare la temperatura camerei se încălzește la reflux timp de o oră. Soluția formată se răcește și se precipită în 200 ml apă; după ajustarea la pH~4, suspensia se filtrează. Se obține un produs alb cu p.t.=190-193°C (randament 70%).

Cromatografia în strat subțire indică produs practic pur.

MS(54eV): m/e=288(27,42%, M⁺); 242(2,66%, M⁺-EtOH); 105(100%, ⁺O=C-C₆H₅)

IR(KBr): 3303, 3268, 3166, 3060, 2992, 2897, 1678, 1661, 1543, 1509, 1479, 1299, 1132, 734, 692 cm⁻¹

b) La o suspensie de 0,005 mol clorhidrat de hidrazino-pirazol (**2**) în 15 mL acetat de etil se adaugă 0,011 mol trietilamină, apoi se picură la temperatura camerei o soluție de 0,005 mol clorură de benzoil (**15a**) în 5 mL acetat de etil. După 60 minute de perfectare la temperatura camerei se încălzește la reflux timp de o oră. Din suspensia formată se distilă solventul la presiune redusă, iar reziduiul se suspendă la rece în 50 mL HCl 5%. După filtrare și recristalizare din etanol se obține o

pulbere alb-gălbui (randament 82%) cu p.t.=188-192°C. Cromatografia în strat subțire indică produs relativ pur.

c) La o soluție de 0,005 mol clorhidrat de hidrazino-pirazol (**2**) în 15 mL N,N-dimetilformamidă se adaugă 1,2 mL piridină, apoi se picură la temperatura camerei o soluție de 0,005 mol clorură de benzoil (**15a**) în 5 ml N,N-dimetilformamidă. După 60 minute de perfectare la temperatura camerei se încălzește la ~80°C timp de o oră. Soluția formată se toarnă în 200 mL apă și se aduce la pH~4 cu HCl 15%. După filtrare, produsul brut se recrystalizează din etanol. Se obține o pulbere albă-slab crem (randament 70%) cu p.t.=187-190°C. Cromatografia în strat subțire indică produs relativ pur.

(v) *Ciclizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzoilhidrazino-pirazolului (13a) la 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (16a)*

a) O soluție de 0,005 moli hidrazidă (**13a**) și 0,02 moli POCl₃ în 25 mL benzen se încălzește la reflux timp de 8 ore. După distilarea la sec la presiune redusă, rezidiul solid se recrystalizează din alcool etilic; se obține o pulbere cafenie (randament 74%) cu p.t.=170-175°C. După a doua recrystalizare (randament 70%) se obține p.t.= 173-176°C. Cromatografia în strat subțire indică produs relativ pur.

b) Se dizolvă 0,003moli hidrazidă (**13a**) și 0,006moli POCl₃ în 15mL toluen. Se refluxează timp de 8 ore cu control cromatografic al desfășurării reacției. După răcire, amestecul de reacție se spală cu apă, cu soluție diluată de NaHCO₃ și se anhidrizează cu sulfat de sodiu. După distilarea solventului, rezidiul se recrystalizează din etanol. Se obțin 0,4g (randament 47%) pulbere albă cu p.t.=175-176°C (C₂H₅OH) (lit. 176°C) [1];

1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (16a)

IR(KBr): 3147, 2980, 2927, 1668, 1622, 1500, 1486, 1453, 1325, 1233, 1175, 839, 765, 688 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 12,13 (sl, 1H, -NH); 8,45-8,40 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,57-7,44 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4,42 (q, 2H, J=7,1, O-CH₂CH₃); 2,62 (s, 3H, 6-C-CH₃); 1,39 (t, 3H, j=7,1, O-CH₂CH₃);

¹³C-RMN[CDCl₃, δ(ppm)]: 163,85 (C=O); 160,09 (6-C); 149,01(8-C); 140,02 (3-C); 130,48 (4'-C); 128,83 (3'-C, 5'-C); 126,65 (2'-C, 6'-C); 125,12 (1'-C); 87,99 (7-C); 60,12 (-O-CH₂CH₃); 15,08 (6-C-CH₃); 14,57 (-O-CH₂CH₃).

MS(54eV): m/e= 270(M⁺, 56%); 241(M⁺-C₂H₅, 2%); 224(M⁺-C₂H₅OH, 100%)

(vi) *Sinteza 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-aroilhidrazino-pirazolilor (13b-e)*

La o suspensie de 0,05 moli clorhidrat de 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazol (**2**) în 50 mL CH₃CN se adaugă 0,11 moli piridină și se agită 30 minute la temperatura camerei, după care se picură 0,05 moli clorură acidă dizolvată în 20 mL CH₃CN. Se perfectează la temperatura camerei până la consumarea materiilor prime și se încălzește la reflux 30-90 minute (control cromatografic). Se precipită în 500ml apă și se acidulează cu HCl 15% până la pH~4. Se filtrează și se recrystalizează dintr-un solvent potrivit.

Analiza prin spectrometrie de masă indica formarea produsului dibenzoilat **1-H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-[N,N'-bis(2-cloro-benzoil)-hidrazino]-pirazol (17b)**. Pulbere albă, p.t.=157-161°C (MeOH), randament 40%;

IR(KBr): 3321, 3269, 3066, 2985, 1700, 1668, 1593, 1524, 1472, 1250, 1146, 755 cm^{-1} ;

MS(54eV): $m/e=464(3.46\%, (M+4)^+)$; $462(14.46\%, (M+2)^+)$; $460(19.6\%, M^+)$; $415(1.46\%, M^+-OC_2H_5)$; $141(55.42\%, ^+O=C-C_6H_4Cl^{37})$; $139(100\%, ^+O=C-C_6H_4Cl^{35})$.

Analiza prin spectrometrie de masă indica formarea produsului dibenzoilat **1-H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-[N,N'-bis(4-cloro-benzoil)-hidrazino]-pirazol (17c)**. Pulbere albă, p.t.=159-161°C (MeOH), randament 52%;

IR(KBr): 3309, 3263, 3097, 3059, 2988, 2922, 1784, 1701, 1649, 1591, 1524, 1485, 1345, 1257, 1146, 838 cm^{-1} ;

MS(54eV): $m/e=465(0.19\%, (M+4+1)^+)$; $462(10.08\%, (M+2)^+)$; $460(12.57\%, M^+)$; $415(1.90\%, M^+-OC_2H_5)$; $141(45.81\%, ^+O=C-C_6H_4Cl^{37})$; $139(100\%, ^+O=C-C_6H_4Cl^{35})$.

1-H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-cloro-fenoxi-acetil)-hidrazino-pirazol (13d). Analiza prin spectrometrie de masă indică amestec de compuși, mono- și diacilat.

Monoacilat (**13d**): MS(54eV): $m/e=354(14.86\%, (M+2)^+)$; $352(39.14\%, M^+)$; $143(36.24\%, CH_2=O^+-C_6H_4Cl^{37})$; $141(100\%, CH_2=O^+-C_6H_4Cl^{35})$; $113(54.5\%, ^+C_6H_5Cl^{37})$; $111(75.67\%, ^+C_6H_5Cl^{35})$.

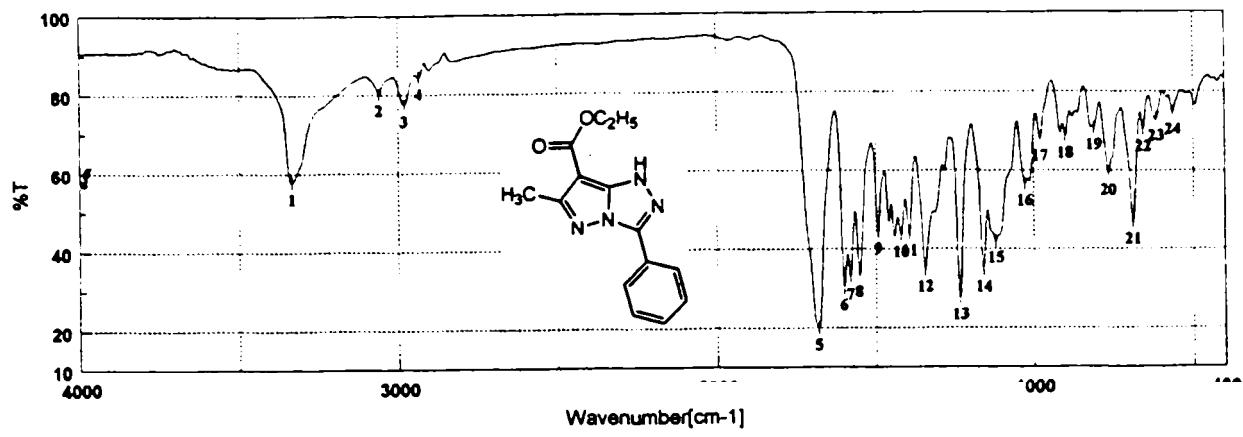
Diacilat (puțin)(**17d**): MS(54eV): $m/e=520(29.51\%, M^+)$, $523(5.09\%, (M+2+1)^+)$.

1-H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(2,4-dicloro-fenoxi-acetil)-hidrazino-pirazol (13e).

Analiza prin spectrometrie de masă indică amestec de compuși, mono- și diacilat.

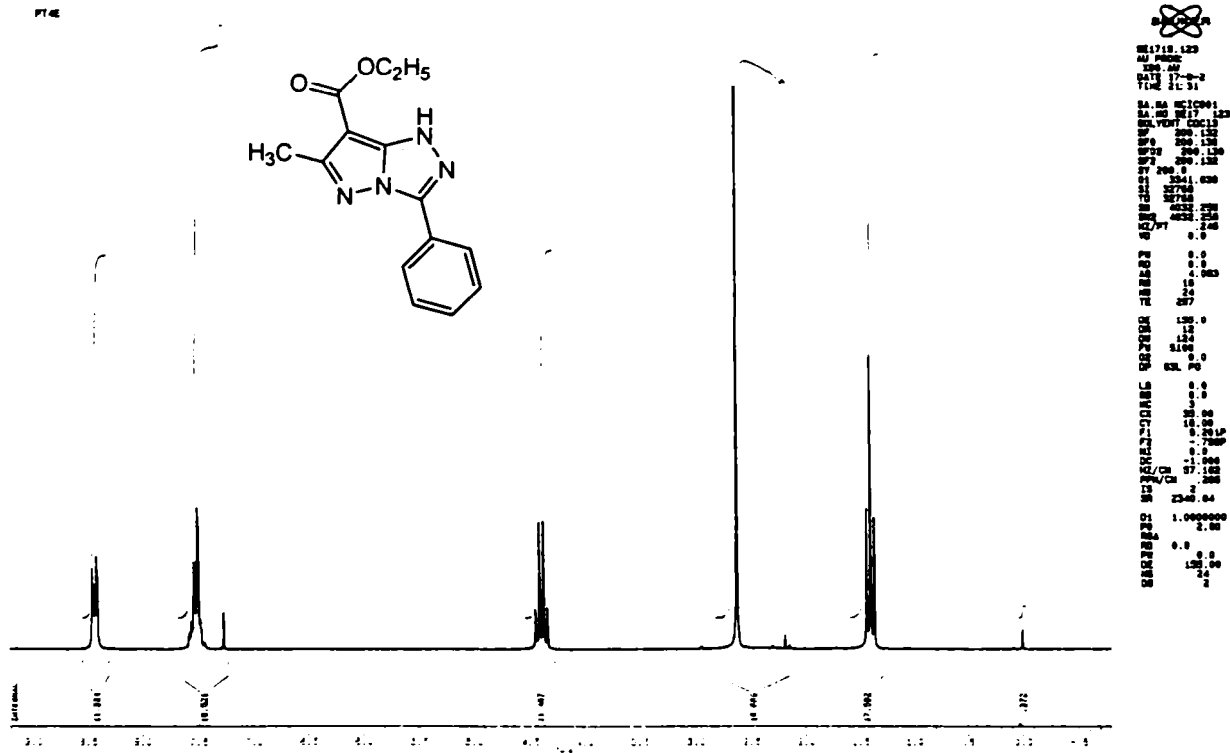
Monoacilat (**13e**): MS(54eV): $m/e=388(30.37\%, (M+2)^+)$, $386(36.88\%, M^+)$; $177(27.38\%, CH_2=O^+-C_6H_3Cl^{35}Cl^{37})$; $175(42.5\%, CH_2=O^+-C_6H_3Cl^{35}Cl^{35})$.

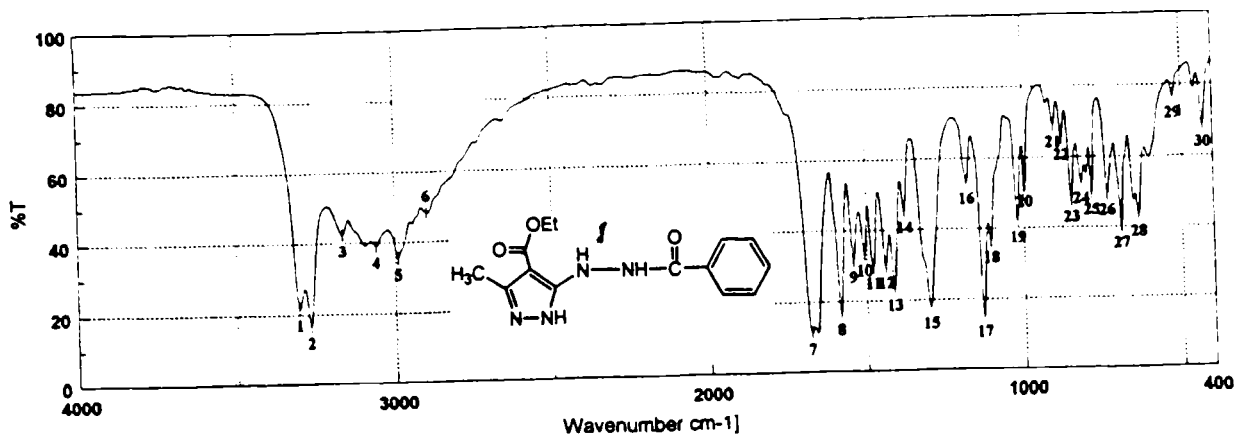
Diacilat (puțin) (**17e**): MS(54eV): $m/e=589(15.98\%, (M+1)^+)$, $591(8.29\%, (M+2+1)^+)$.



Result of Peak Picking

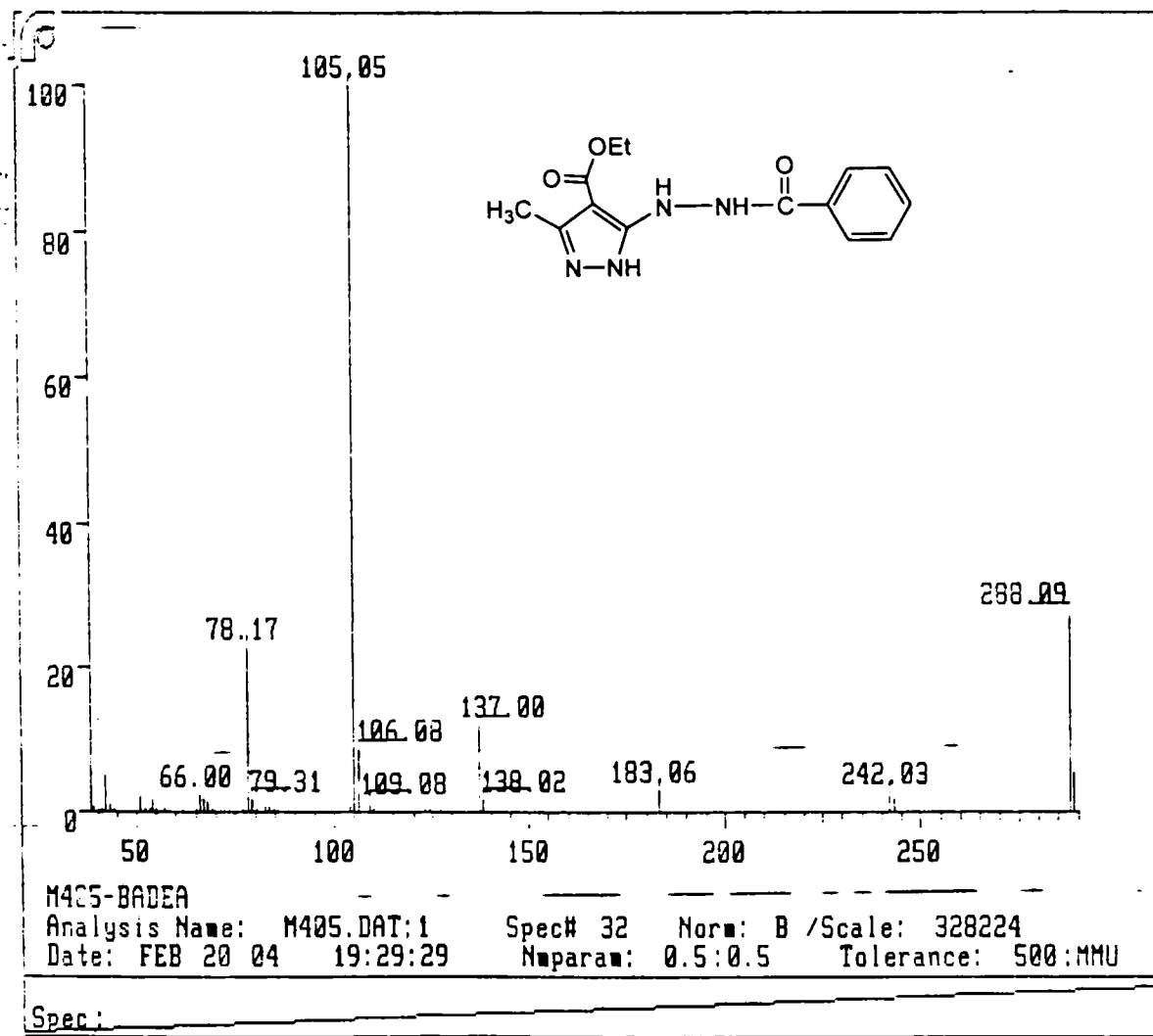
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3336.25	57.7123	2:	3080.48	80.2691	3:	2981.41	77.3688	4:	2936.09	84.3524
5:	1683.55	19.9405	6:	1601.59	29.9652	7:	1582.31	32.6561	8:	1553.38	33.3347
9:	1492.63	44.2757	10:	1419.35	43.5179	11:	1393.32	43.8386	12:	1343.18	34.7423
13:	1232.29	27.5993	14:	1159.01	34.7227	15:	1120.44	42.0008	16:	1027.87	56.5624
17:	979.66	68.0050	18:	900.59	68.6352	19:	809.96	70.8245	20:	765.60	59.1968
21:	689.43	46.6857	22:	656.64	70.3790	23:	615.16	73.0668	24:	563.11	74.6692

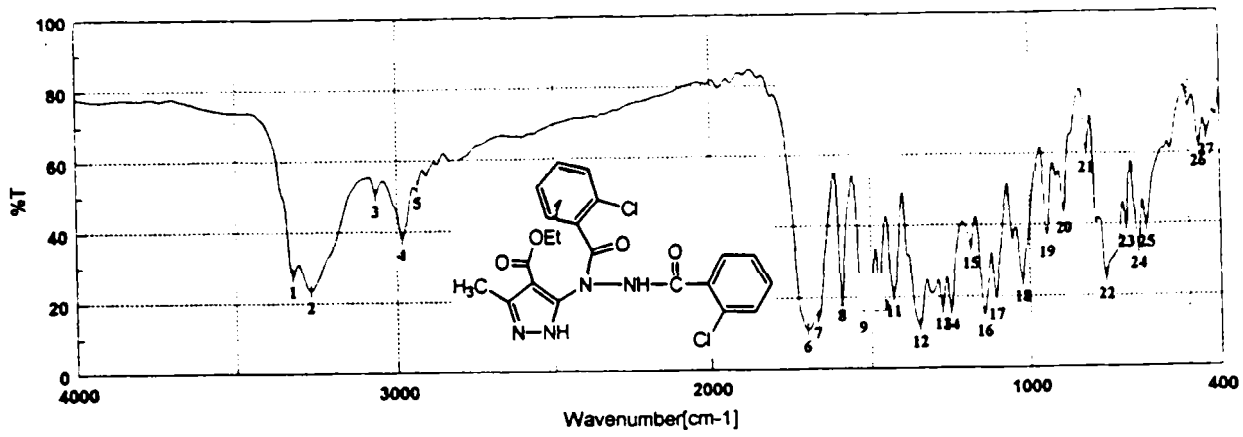




Result of Peak Picking

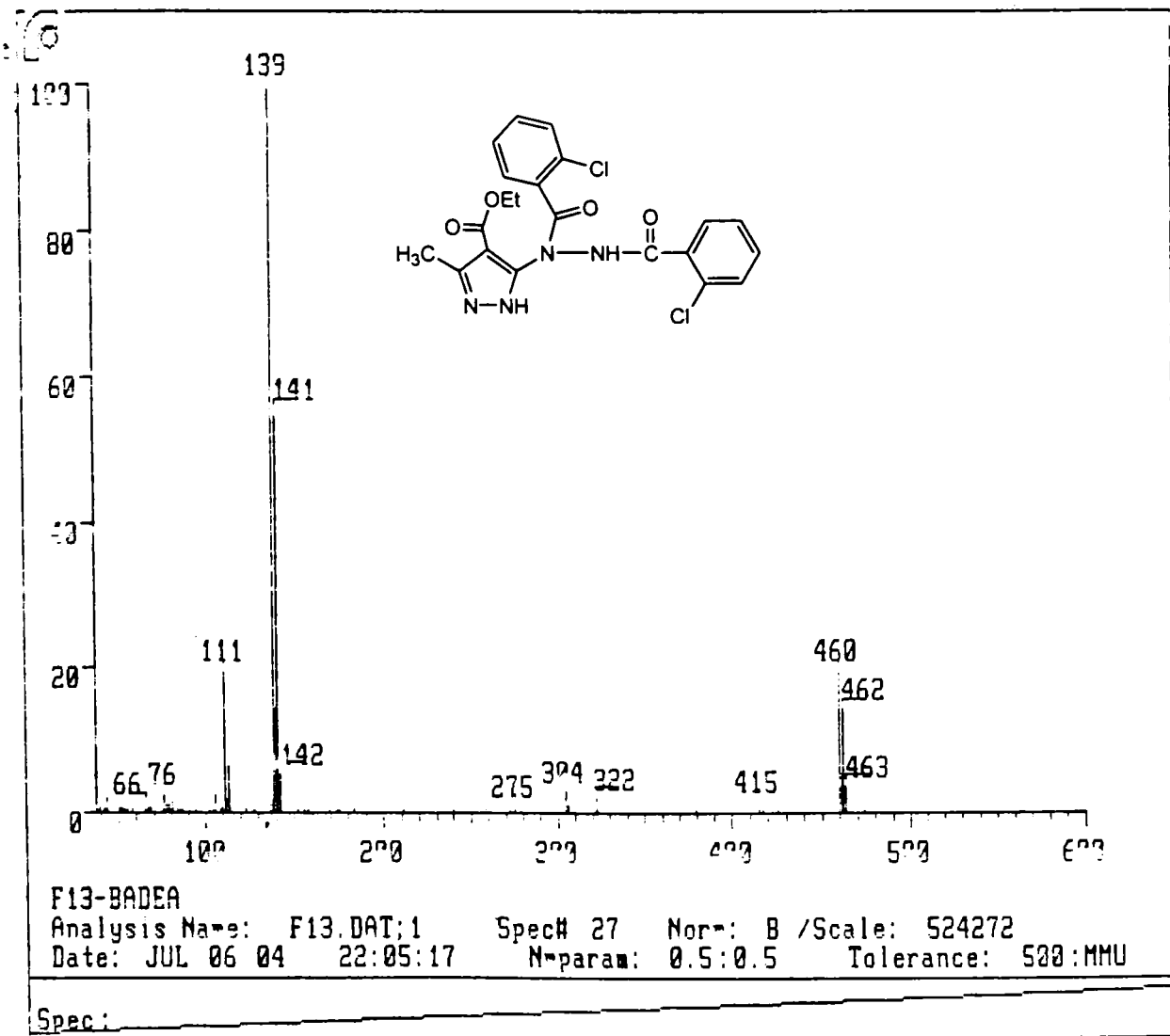
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3303.48	21.7554	2:	3288.75	18.6995	3:	3166.54	42.3234
5:	2992.02	35.4320	6:	2900.41	48.5808	7:	1678.73	11.2073
9:	1543.74	31.4353	10:	1508.06	33.3528	11:	1479.13	29.6776
13:	1413.57	23.3544	14:	1378.85	45.3050	15:	1299.79	18.0767
17:	1132.01	15.3687	18:	1105.98	36.3872	19:	1021.12	42.1096
21:	903.49	68.9626	22:	877.45	65.3614	23:	848.53	47.6625
25:	784.89	49.7159	26:	734.75	49.5591	27:	692.32	40.0697
29:	523.58	76.7158	30:	431.01	66.4459			





Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3323.71	27.8763	2:	3268.75	23.4971	3:	3066.26	50.3237	4:	2984.30	37.9701
5:	2938.09	52.7166	6:	1999.94	10.8785	7:	1668.12	14.5741	8:	1591.95	19.4762
9:	1525.42	18.2375	10:	1472.38	22.3921	11:	1431.89	20.7742	12:	1348.96	11.9919
13:	1278.65	18.8977	14:	1249.65	16.8747	15:	1186.97	33.9518	16:	1145.51	14.9040
17:	1108.87	19.4798	18:	1024.02	24.4402	19:	945.91	36.8783	20:	890.95	43.4237
21:	817.87	60.3797	22:	755.96	24.9644	23:	691.36	39.4335	24:	653.75	33.5918
25:	628.68	39.4274	26:	465.72	82.1730	27:	441.62	65.2075			



F13-BADEA

Analysis Name: F13.DAT;1

Spec# 27

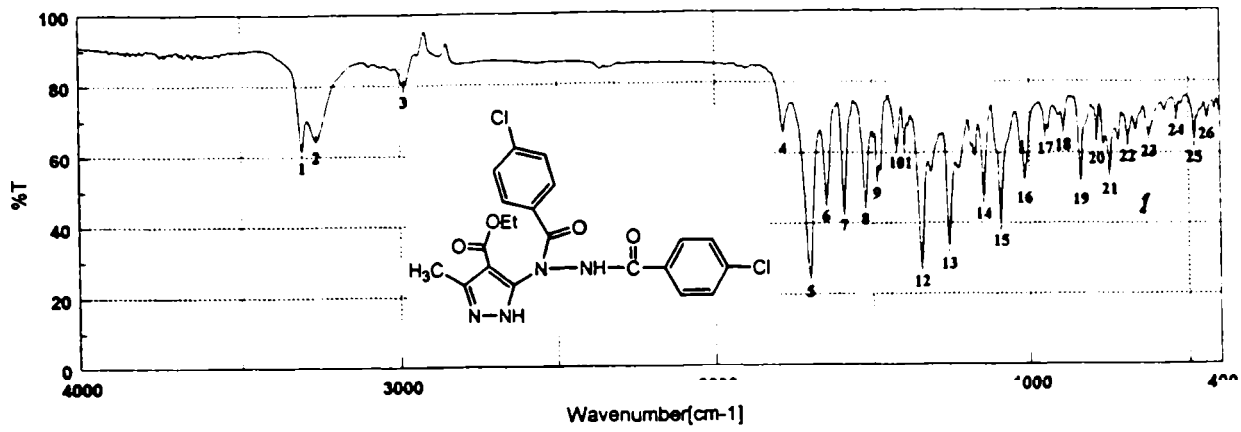
Norm: B /Scale: 524272

Date: JUL 06 04 22:05:17

M-param: 0.5:0.5

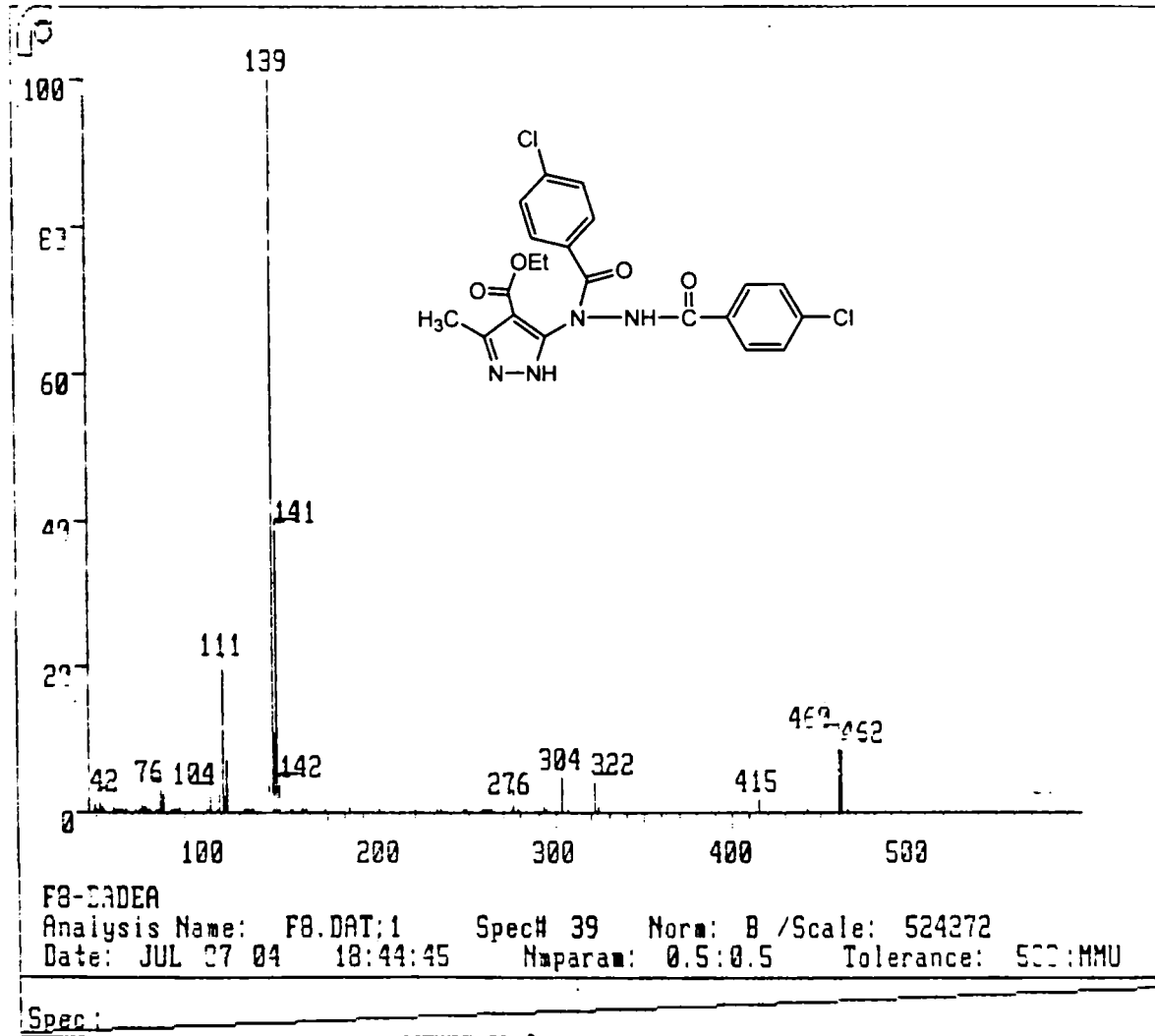
Tolerance: 500:MMU

Spec:



Result of Peak Picking

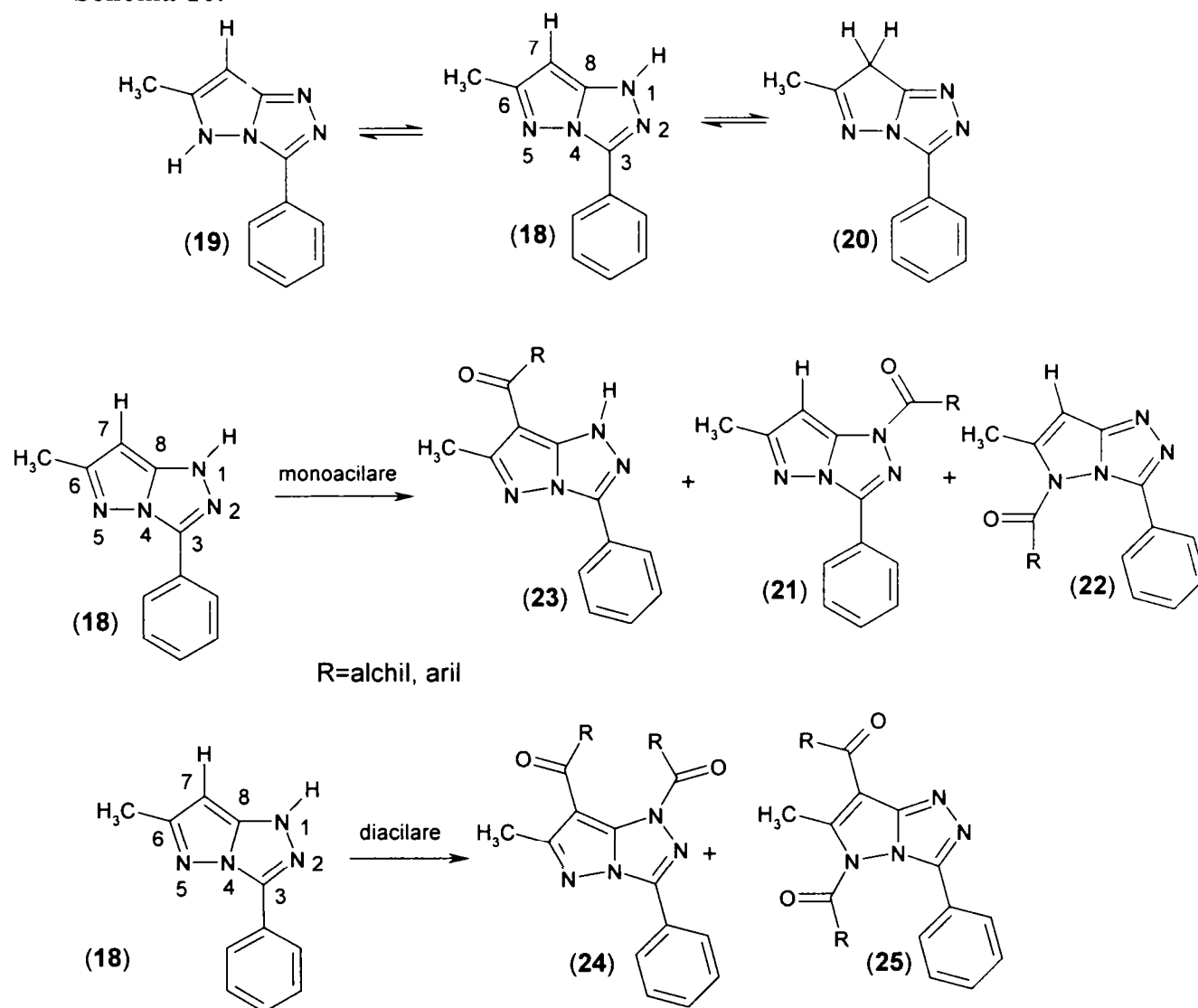
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3309.25	81.7201	2:	3283.93	64.8455	3:	2988.18	79.8957	4:	1784.80	65.9013
5:	1700.81	25.3016	6:	1649.80	48.6227	7:	1591.95	43.8747	8:	1524.45	45.7754
9:	1485.88	53.2271	10:	1423.21	61.8042	11:	1399.10	61.6527	12:	1345.11	28.1052
13:	1257.36	32.9980	14:	1148.47	47.3254	15:	1082.48	39.5451	16:	1018.30	51.8057
17:	949.77	65.7098	18:	892.88	66.7851	19:	837.92	51.3548	20:	787.78	62.9468
21:	747.28	54.2889	22:	690.39	63.5773	23:	622.89	64.9517	24:	537.08	70.7880
25:	481.15	63.2873	26:	441.62	69.8307						



C. Acilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului și a 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului.

Deoarece sistemul pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolic se poate prezenta teoretic sub forma a trei tautomeri (18), (19), (20), monoacilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (18) poate conduce, la trei produși diferiți: produsul acetat la atomul de carbon 7-C (21), care, din punct de vedere funcțional este o cetonă și compuși acetilați la atomul de azot 1-N (22) sau 5-N (23), care pot fi considerați ca hidrazide (Schema 10) [10].

Schema 10.



7H-1-acil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (21)

7H-5-acil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (22)

1H-7-acil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (23)

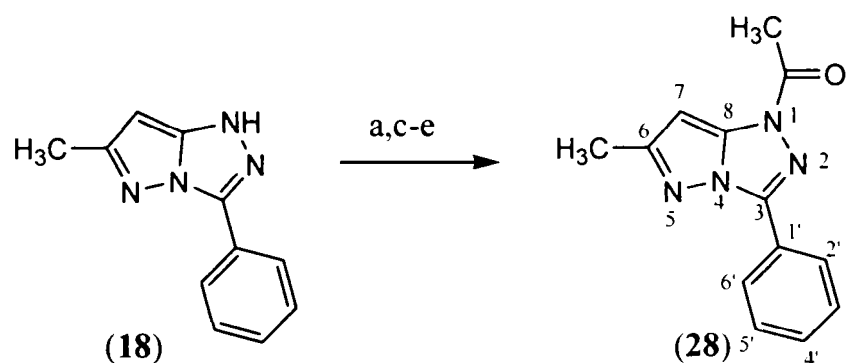
Pentru a verifica experimental în ce condiții decurge și unde are loc acilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazolului (18) s-a realizat mai întâi acetilarea acestui substrat în mai multe variante: cu anhidridă acetică, cu anhidridă acetică în prezența H₂SO₄ conc., cu clorură de

acetil în piridină, cu clorură de acetil în tetrahidrofuran, cu clorură de acetil în tetrahidrofuran în prezența n-tributilaminei, urmărind cromatografic desfășurarea reacției și compoziția amestecului de reacție comparativ cu materia primă. Rețeta optimă de acetilare a fost folosită ulterior la obținerea a doi derivați benzoilați (**26**) și (**27**) [10].

Acetilarea cu anhidridă acetică la reflux precum și cu clorură de acetil în prezență de n-tributilamină a 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazolului (**18**) a condus la obținerea unui singur produs de reacție 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazolului (**28**) fără urme de materie primă. În schimb acetilarea cu clorură de acetil în tetrahidrofuran fără adaos de tributilamină drept catalizator și respectiv doar în piridină a condus la obținere produsului de N-acetilare (**28**) însoțit de materie primă nereacționată (Schema 11) [10].

Ca urmare deoarece 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazolul (**18**) reacționează complet cu clorura de acetil în prezența n-tributilaminei și parțial în absența bazelor sau în prezența piridinei, rezultă că nucleul pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolic posedă, prin grupele -NH- din nucleul triazolic sau pirazolic caracter bazic, situat, din punct de vedere calitativ, între piridină și n-tributilamină.

Schema 11.



- a) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}/5\text{min}/\text{reflux}$
- c) $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{Py}/50^\circ\text{C}$
- d) $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{THF}/\text{t.cam.}$
- e) $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{THF}/\text{TBA}/\text{t.cam.}$

Pentru a încerca o elucidare a poziției în care are loc acetilare am realizat pentru compusul monoacetilat al 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului, spectrele 2-D: $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ COSY: HETCOR (HMQC) și $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC.

Din spectrele $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY se observă prezența unei cuplaj de intensitate foarte mică între protonii grupei metil 6-C- CH_3 și protonul 7-H. Acest cuplaj la distanță $^4J_{\text{HH}}$ este teoretic mult mai probabil în cazul izomerului (**22**, $\text{R}=\text{CH}_3$) monoacilat la atomul de azot 5-N, în care există o dublă legătură între protonii 6-C și 7-C, când se poate interpreta ca un cuplaj de tip alilic. Deoarece cuplajul este foarte puțin intens am putea trage concluzia că este probabil ca acest compus monoacetilat (**28**) să fie într-o proporție foarte mică și sub forma izomerului (**22**, $\text{R}=\text{CH}_3$) (acetilat la atomul de azot 5-N).

Din spectrul $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC se observa următoarele cuplaje proton-carbon la distanță $^2J_{\text{C}=\text{O}}$, $^2J_{6-\text{C}, 6-\text{C}-\text{CH}_3}$, $^2J_{6-\text{C}, 7-\text{H}}$, $^3J_{8-\text{C}, 6-\text{C}-\text{CH}_3}$, $^3J_{3-\text{C}, 2',6'-\text{H}}$, $^3J_{1'-\text{C}, 3',5'-\text{H}}$, $^3J_{3-\text{C}, 2',6'-\text{H}}$, $^3J_{2'-\text{C}, 6'-\text{H}}$, $^3J_{6'-\text{C}, 2'-\text{H}}$, $^3J_{4'-\text{C}, 2',6'-\text{H}}$.

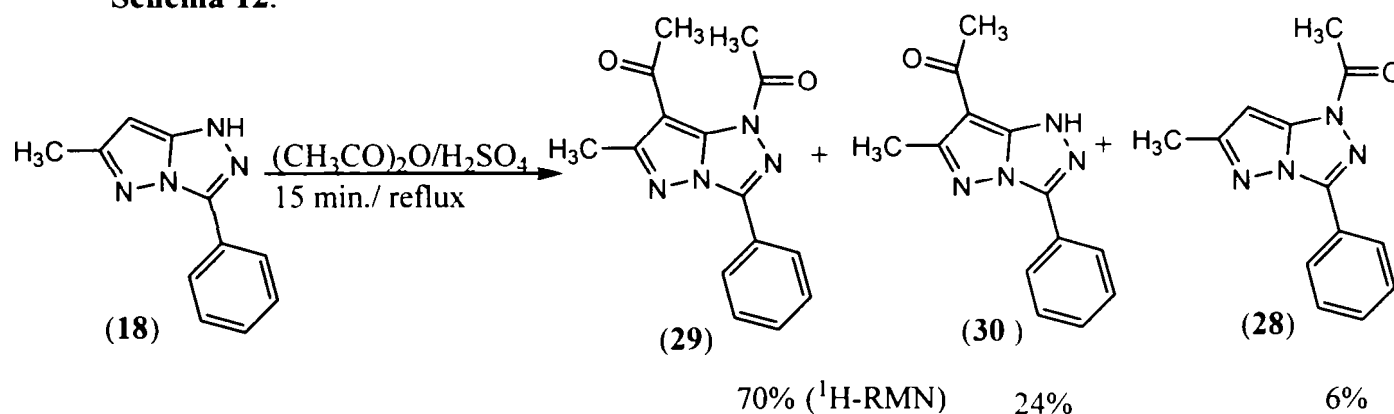
Ca urmare a prezenței în continuare în spectrul ^1H -RMN al compusului acetilat a semnalului pentru protonul 7-H și a dispariției semnalului de la 12,31 ppm corespunzător protonului legat de azot -N-H putem afirma că a avut loc o N-acetilare în cazul variantelor a, c-e. N-Acetilarea este

confirmată și de modul de fragmentare al compusului obținut când se observă ruperea fragmentului de masa 42 u.a.m. ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$), specific modului de fragmentare pentru N-acetil derivați.

Acetilarea cu anhidridă acetică în prezența H_2SO_4 conc. a condus la obținere unui amestec format (conform $^1\text{H-RMN}$) din compus diacetilat 1,7-diacetil-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**29**) într-o proporție de ~70%, compus monoacetilat la carbon 1H-7-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**30**) într-o proporție de ~24% și compus monoacetilat la azot 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**28**) într-o proporție de 6% (Schema 12).

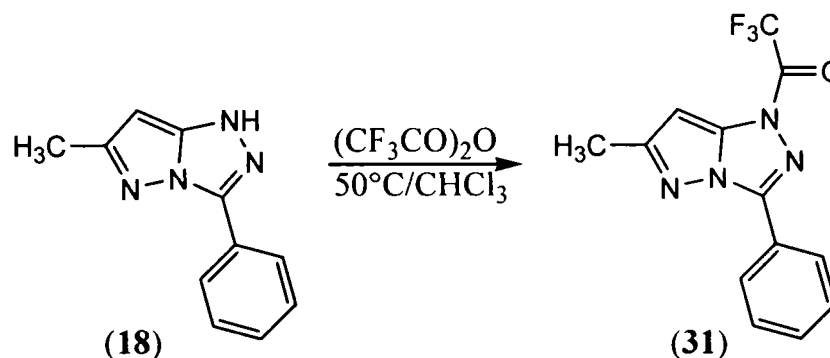
Din spectrul de masă al acestui amestec de compuși rezultat, se observă picurile moleculare pentru compușii monoacetați și respectiv diacetați de la 240 uam și respectiv 282 u.a.m. De asemenea se observă ruperea fragmentului de masa 15 (CH_3) din picul molecular de la 240 u.a.m. cu formarea picului de la 225 u.a.m. (fragmentare specifică cetonelor) care poate avea loc numai în cazul compușilor acetați la carbon (**29**) sau (**30**), compuși care prezintă o structură de tip cetonă.

Schema 12.



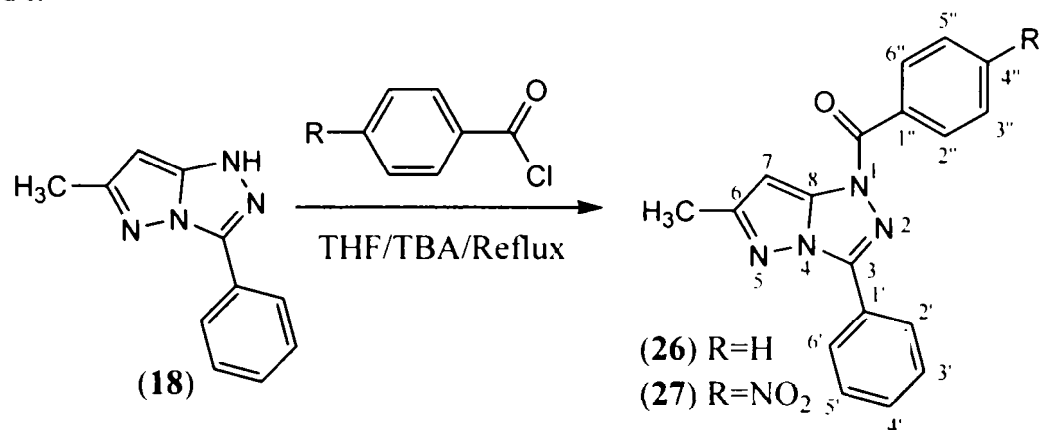
Reacția 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului cu anhidrida trifluoroacetică conduce la produsul de reacție unitar monotrifluoroacetilat (**31**), instabil însă în timp (probabil datorită umidității atmosferice). Spectrul de masă confirmă obținerea compusului trifluoroacetilat prin picul molecular de la 294 u.a.m. și prin picul de la 225 u.a.m. ce rezultă din picul molecular prin pierderea fragmentului CF_3 de masa 69 (Schema 13).

Schema 13.



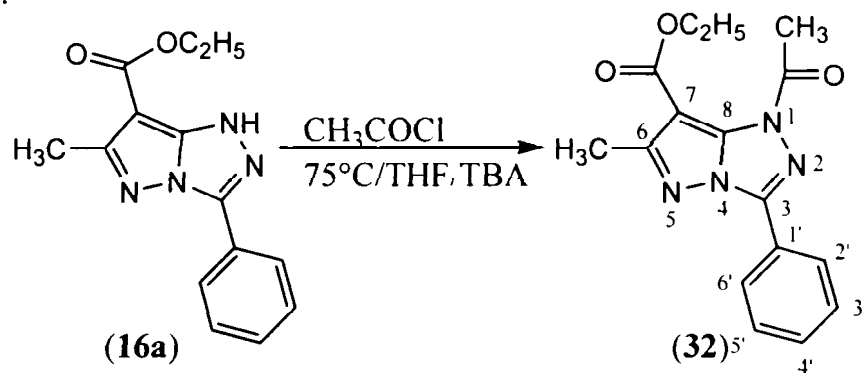
Reacția 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului cu clorura de benzoil și respectiv cu clorura de 4-nitrobenzoil în tetrahidrofuran folosind drept catalizator n-tributilamina conduce la produșii benzoilați corespunzători (**26**) și (**27**) (Schema 14).

Schema 14.



Acetilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**16a**) cu clorură de acetyl în prezența n-tributilaminei a condus la obținerea produsului 1-acetyl-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**32**), care a fost caracterizat prin spectroscopie IR, ¹H- și ¹³C-RMN (Schema 15). Spectrometria de masă confirmă ruperea fragmentului (CH₂=C=O) de 42 u.a.m. din picul molecular de la 312 u.a.m., fragmentare specifică N-acetilderivaților.

Schema 15.



Partea experimentală

Reactivii utilizați au fost produși comerciali (Merck, Fluka) utilizați ca atare, iar 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazolul (**18**) a fost preparat din 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-hidrazino-pirazol (**16a**) [11], conform metodei din literatură [1].

Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Bötius PHMK (Veb Analytik Dresden), iar cromatografia în strat subțire s-a efectuat pe plăci de silicagel 60 F₂₅₄ Merck, folosind ca eluent benzen:metanol=7:3(v/v). Spectrele IR au fost efectuate în pastilă de KBr la spectrofotometrul Jasco FT/IR-410. Spectrele ¹H- și ¹³C-RMN au fost înregistrate la un spectrometru Bruker 200DPX sau Bruker DRX 400 la 25°C în CDCl₃ sau DMSO, folosind ca referință TMS, deplasările chimice fiind exprimate în ppm iar constantele de cuplaj în Hz. Spectrele de masă au fost determinate la un instrument Varian FINNIGAN MAT212 la 54 eV.

Mod de lucru

Acilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazolului (18)

1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazolul (18)[2]: Pulbere albă-crem cu p.t.=214-217°C (lit. 216-217°C);

IR (KBr): 3147, 2980, 2927, 1668, 1622, 1500, 1486, 1453, 1325, 1233, 1175, 1100, 1068, 1008, 765, 688, 578 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO+TFA, δ (ppm), J (Hz)]: 12,31 (sl, N-H); 8,41-8,35 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,58-7,44 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 5,68 (s, 1H, 7-C-H); 2,32 (s, 3H, -CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO+TFA, δ (ppm)]: 157,48 (6-C); 148,90 (8-C); 137,89 (3-C); 130,11 (4'-C); 129,22 (3'-C, 5'-C); 126,45 (1'-C); 126,10 (2'-C, 6'-C); 77,91 (7-C); 14,79 (-CH₃), (Varian Gemini 300MHz).

a) Acetilarea cu anhidridă acetică [10]

5 Mmol 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (18) și 5 mL anhidridă acetică se încălzesc la reflux timp de 5 minute. Soluția formată se răcește și se toarnă în 15 mL apă. După filtrare, spălare cu apă și uscare se obțin 0,8 g precipitat alb.

1-Acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (28), randament 67%, p.t.=161,5-163°C.

IR(KBr): 3162, 3063, 2984, 2929, 1722, 1596, 1578, 1543, 1489, 1326, 1317, 1154, 1112, 958, 747, 692 (cm^{-1});

^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,46-8,44(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,67-7,65(m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 6,20(s, 1H, 7-C-H); 2,65(s, 3H, CH₃-C=O); 2,40(s, 3H, 6-C-CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 167,68 (C=O); 159,70 (6-C), 145,05 (8-C), 140,94 (3-C); 132,66 (4'-C), 130,10 (3'-C, 5'-C), 127,95 (2'-C, 6'-C); 124,97(1'-C); 86,81(7-C); 21,65(CH₃-C=O); 15,54(6-C-CH₃), Bruker DRX 400;

MS(54eV): m/e=240(M⁺, 21,36%); 198(M⁺-CH₂=C=O, 100%).

b) Acetilarea cu anhidridă acetică în prezența H₂SO₄ conc.

2,5 Mmol 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (18), 10 mL anhidridă acetică și 0,03 mL H₂SO₄ conc. se încălzesc timp de 15 minute la reflux. Soluția formată se răcește și se toarnă în 50 mL apă cu gheață. După filtrare, spălare cu apă și uscare se obțin 0,55 g precipitat alb, randament 91%, cu p.t.=116-120°C; CSS= 2 spoturi, amestec produs monoacetilat și diacetilat.

Monoacetilat (28, 29): MS(54eV): m/e=240(M⁺, 55%); 198 (M⁺-CH₂=C=O, 4%)

Diacetilat, **1,7-diacetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (29)** :

MS(54eV): m/e=282(M⁺, 5%); 240(M⁺-CH₂=C=O, 55%); 225([240]⁺-CH₃, 100%); 197([240]⁺-CH₃C=O, 9%)

Diacetilat, **1,7-diacetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (29)**: ^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,50-8,45 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,59-7,26 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 2,77(s, 3H, 7-C-C(=O)-CH₃); 2,56(s, 3H, -N-C(=O)-CH₃); 2,52(s, 3H, 6-C-CH₃), Bruker 200DPX .

Din spectrul ¹H-RMN se observă că avem un amestec format din trei compuși în următoarele proporții: ~70% compus diacetilat (**29**); ~24% compus monoacetilat la carbonul 7-C, 1H-7-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**30**); ~6% compus monoacetilat la azot 1-N, 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**28**).

c) *Acetilarea cu clorură de acetil în mediu de piridină*

La o soluție de 2.5 mmol 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**18**) în 7,5 mL piridină se adaugă, în picături, la temperatura camerei, 15 mmol clorură de acetil. După o oră de perfectare la 50°C, soluția formată se răcește și se precipită în 50 mL apă cu gheață. Produsul separat după filtrare, spălare cu apă și uscare, conține materie primă nereacționată, alături de produs monoacetilat (CSS).

d) *Acetilarea cu clorură de acetil în mediu de tetrahidrofuran*

La 2,5 mmol 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**18**) în 10 mL tetrahidrofuran se adaugă în picături, la temperatura camerei, 3,3 mmol clorură de acetil. După o oră de perfectare la temperatura camerei se precipită în 50 mL apă cu gheață. Produsul separat după filtrare, spălare cu apă și uscare, conține materie primă nereacționată, alături de produs monoacetilat (CSS).

e) *Acetilare cu clorură de acetil în mediu de tetrahidrofuran, în prezența n-tributilaminei*

La 2,5 mmol 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazol (**18**) și 5 mmol n-tributilamină în 10 mL tetrahidrofuran se adaugă în picături, la temperatura camerei, 3,3 mmol clorură de acetil. După o oră de perfectare la temperatura camerei, soluția rezultată se spală succesiv cu 5 mL apă, 5 mL HCl 5%, 5 mL Na₂CO₃ 5%, 5 mL apă și se anhidrizează cu Na₂SO₄anh.. După filtrare și distilarea solventului, rezidul solid se recrystalizează din alcool etilic. Se obțin 0,38 g cristale alb-roz, randament 63% cu p.t.= 160,5-162,5°C, CSS=1 spot; MS(54eV): m/e= 240(M⁺); IR(KBr): identic cu produsul de la varianta a).

f) *Acilarea cu anhidridă trifluoroacetică în cloroform*

Într-un balon se introduc 0,5 g (2,52 mmoli) 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazol și 20 mL cloroform. La acest amestec se picură în 7-8 minute la temperatura camerei o soluție formată din 1,2 mL (0,81 mmoli) anhidridă trifluoroacetică și 4 mL cloroform.

După 30 de minute agitare la temperatura camerei și 30 de minute încălzire la 50°C se obține o soluție limpede de culoare roz, se îndepărtează solventul în vid la rotavapor iar precipitatul roz rezultat se suspendă în 100 mL apă, după care se filtrează. Precipitatul obținut se usucă la etuvă și se obțin 0,46 g produs uscat cu un randament de 61,9%. Cromatografia în strat subțire a produsului rezultat a arătat că produsul conține încă urme de materie primă (produsul se descompune în timp).

3-Fenil-6-metil-1-trifluoroacetil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (31) (p.t = 183-186°C)
MS(54eV): m/e= 294(M⁺, 10%); 225(M⁺-CF₃, 61%).

g) *Acilarea cu clorură de benzoil în tetrahidrofuran.* [10]

La o soluție de 5,04 mmoli 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazol și 5,78 mmoli n-tributilamină în 20 mL tetrahidrofuran se adaugă în picături 5,89 moli clorură de benzoil. Masa de reacție se menține la temperatura camerei timp de 60 minute, după care se încălzește 3 ore la reflux. Soluția se diluează cu 25 mL acetat de etil și se spală în porțiuni cu 30 mL apă. Se anhidrizează cu Na₂SO₄, iar pentru a elimina Na₂SO₄ din soluție, se filtrează pe filtru creț, după care filtratul obținut se distilă la vid; se recrystalizează din alcool etilic. Se obțin 0,82 g produs, randament 53,8 %; p.t.=121-124°C.

1-Benzoil-3-fenil-6-metil-7-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (26)

IR(KBr): 3151, 3061, 3033, 3007, 2912, 1692, 1593, 1579, 1543, 1494, 1462, 1336, 1164, 1109, 792, 765, 698, 687 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 8,51-8,46(m, 2H, 2''-H, 6''-H); 8,32-8,27 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,69-7,50(m, 6H, 3''-H, 5''-H, 3'-H, 5'-H, 4''-H, 4'-H); 6,29(s, 1H, 7-C-H); 2,51(s, 3H, -CH₃);

¹³C-RMN[CDCl₃, δ(ppm)]: 163,12(C=O); 159,59(6-C); 145,96(8-C); 141,87(3-C); 132,91(1''-C), 131,51(4''-C); 131,17(2''-C, 6''-C); 130,88(4'-C); 128,88(3''-C, 5''-C); 128,18(3'-C, 5'-C), 127,7(2'-C, 5'-C), 124,61(1'-C); 87,53(7-C); 15,09(-CH₃), Bruker 200DPX;

MS(54eV): m/e= 302(M⁺, 25%); 197(M⁺- C₆H₅C=O, 3%), 105(C₆H₅C=O⁺, 100%).

h) *Acilarea cu clorură de p-nitro-benzoil în tetrahidrofuran.* [10]

La o soluție formată din 2,52 mmoli 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo-[5,1-c][1,2,4]triazol (18) și 6,04 mmoli n-tributilamină în 20 mL tetrahidrofuran se adaugă în picături sub continuă agitare o soluție formată din 5,54 mmoli clorură de para-nitro-benzoil în 6 mL tetrahidrofuran.

Soluția formată se menține sub agitare la temperatura camerei timp de 60 minute și 60 minute la reflux, după care se precipită în 100 mL apă și se filtrează. Precipitatul obținut se suspendă 30 minute în 50 mL Na₂CO₃ 5%. Se obține o pulbere slab gălbuie, randament 82,7 %; p.t.=195-200°C.

1-(4-Nitrobenzoil)-3-fenil-6-metil-7-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (27)

IR(KBr):3147, 3109, 1697, 1594, 1524, 1495, 1465, 1425, 1350, 1337, 1108, 792, 765, 698, 687 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 8,50-8,37(m, 6H, 2''-H, 6''-H, 3''-H, 5''-H, 2'-H, 6'-H); 7,59-7,53(m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 6,35(s, 1H, 7-C-H); 2,53(s, 3H, -CH₃).

¹³C-RMN[CDCl₃, δ(ppm)]: 166,25(C=O); 160,00 (6-C); 154,06(4''-C); 145,62(8-C); 140,87(3-C); 136,56(1''-C); 132,15(2''-C, 6''-C); 131,97(4'-C); 129,01(3'-C, 5'-C); 127,80(2'-C, 6'-C); 124,37(1'-C); 123,24(3''-C, 5''-C); 88,08 (7-C); 15,11(CH₃), Bruker 200 DPX.

Acetilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo-[3,2-c]-s-triazolului (16a).

Într-o soluție formată din 0,68 g (2,52 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (16a), 10 mL tetrahidrofuran (THF) și 0,96 mL (4,03 mmoli) tributilamină se adaugă în picături sub continuă agitare 0,27 mL (3,78 mmoli) clorură de acetyl.

Soluția limpede de culoare galben-brun astfel obținută se încălzește pe baia de ulei sub agitare timp de 1ora și jumătate, astfel încât temperatura maximă în baia de ulei să fie 75°C. Balonului în care se află soluția i se atașează un refrigerent de reflux și tubușor de CaCl₂. Soluția se

spală succesiv cu 10 mL apă, 10 mL HCl 5%, 10 mL apă, apoi se anhidrizează cu Na₂SO₄. După filtrare, se distilă la vid soventul și produsul se recristalizează din alcool metilic. Se obțin 0,63 g (2,0 moli) produs pur (CSS) cu un randament de 80,3 % .

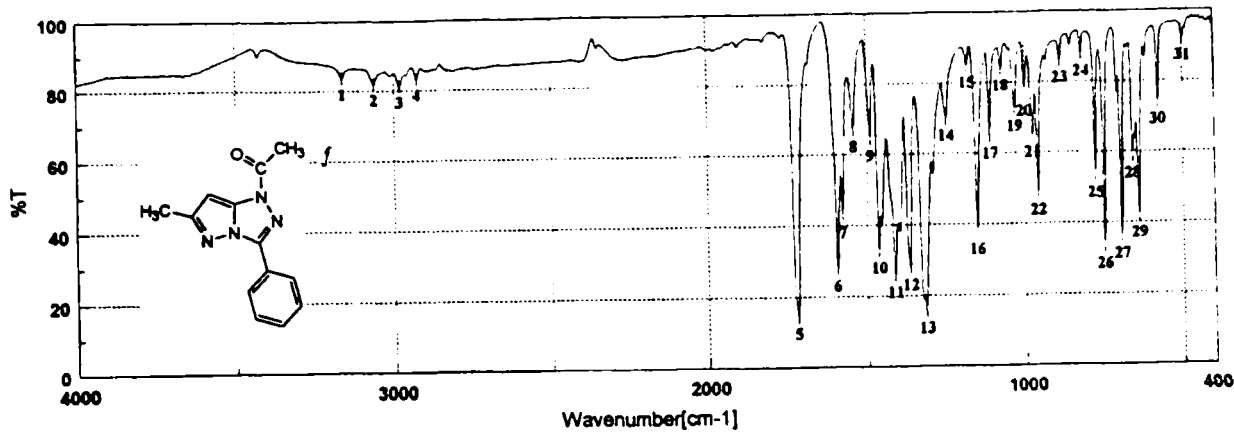
1-Acetil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (32) Pulbere albă, randament 80,3%; p.t.=94-97°C (metanol).

IR(KBr): 3059, 2974, 2900, 1746, 1701, 1595, 1578, 1549, 1495, 1327, 1247, 1158, 763, 689, 640 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 8,37-8,34 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,64-7,61(m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4,22 (q, 2H, J=7,1, -O-CH₂CH₃); 2,65 (CH₃-C=O); 2,44 (6-C-CH₃); 1,28 (t, 3H, J=7,1, -O-CH₂CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm)]: 165,75 (CH₃-C=O); 162,03 (O=C-O-C₂H₅); 158,88 (6-C); 142,57 (8-C); 139,86 (3-C); 131,83 (4'-C); 129,08 (3'-C, 5'-C); 127,05 (2'-C, 6'-C); 123,51 (1'-C); 94,35(7-C); 60,03 (-O-CH₂CH₃), 21,49 (CH₃-C=O); 14,20 (6-C-CH₃); 14,13 (-O-CH₂CH₃).

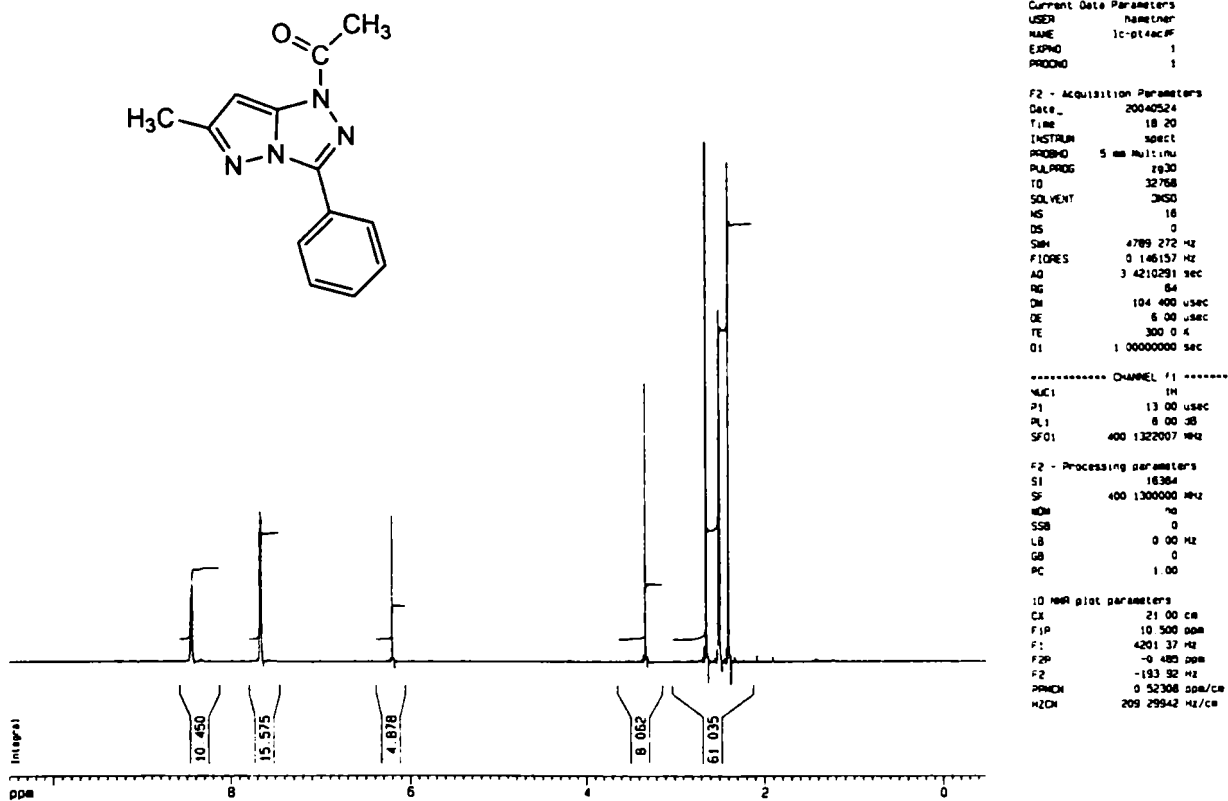
MS(54eV): m/e= 312 (M⁺, 6 %); 270 (M⁺-CH₂=C=O, 80%).



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity			
1:	3160.78	83.7978	2:	3063.37	82.0802	3:	2983.34	81.3458	4:	2928.38	83.3408	5:	1722.12	14.2382
6:	1595.81	27.7144	7:	1578.45	42.6049	8:	1542.77	66.7743	9:	1488.78	64.2528	10:	1464.87	32.6158
11:	1414.53	25.7497	12:	1388.32	27.7275	13:	1317.14	15.5325	14:	1249.65	69.7282	15:	1183.11	84.8561
16:	1154.19	37.8693	17:	1111.78	64.8823	18:	1075.12	83.7711	19:	1031.73	72.2316	20:	999.91	78.4515
21:	974.84	64.8189	22:	958.45	48.5268	23:	885.17	65.8985	24:	818.71	87.8063	25:	775.24	53.1912
26:	747.28	33.2182	27:	692.32	35.8925	28:	656.84	58.6213	29:	637.38	41.8337	30:	575.65	73.6842
31:	496.58	91.8580												

LC-PT4AC



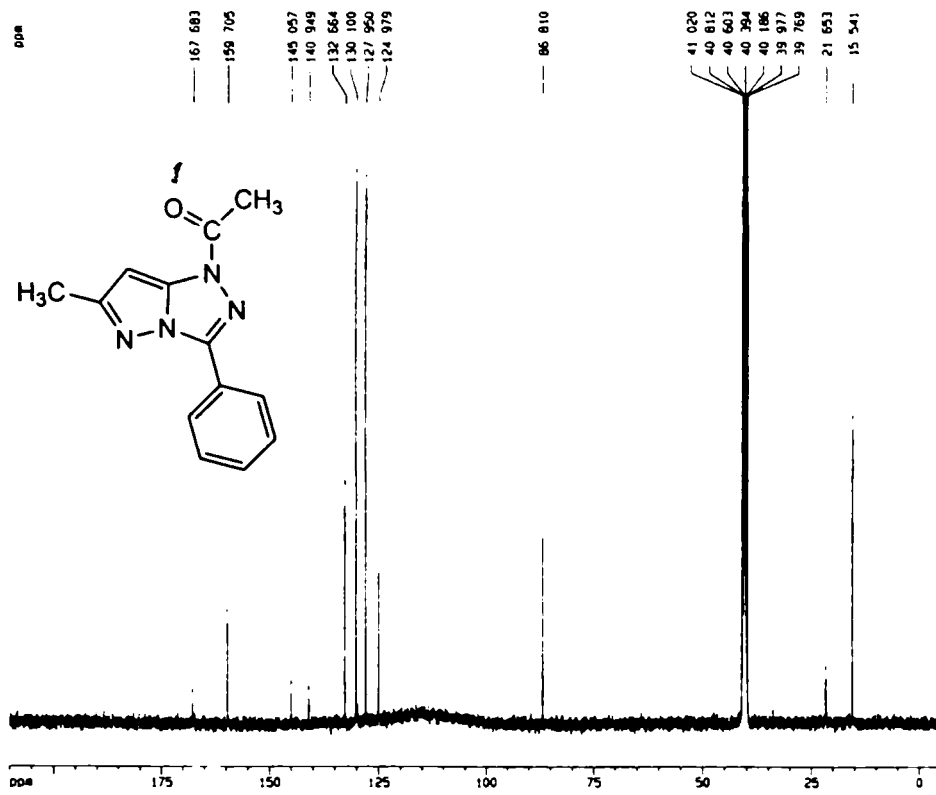
Current Data Parameters
 USER Name: user
 NAME lc-pt4ac#
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040524
 Time 18 20
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinu
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SSB 4789.272 Hz
 FIDRES 0.146157 Hz
 AQ 3.4210291 sec
 RG 64
 DI 104.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 O1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PL1 8.00 dB
 SF01 400.132007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 400.130000 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 21.00 cm
 FIP 10.500 ppm
 F1 4201.37 Hz
 F2P -0.483 ppm
 F2 -193.92 Hz
 PRMCH 0.52308 ppm/cm
 HZCH 209.29942 Hz/cm



Current Data Parameters
 USER NAME: LC-PT4AC
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20040525
 Time: 1:41
 INSTRUM: spect
 PROCNO: 5
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: DMSO
 NS: 5218
 DS: 4
 SWH: 25125.629 Hz
 FIDRES: 0.383387 Hz
 AQ: 1.3042164 sec
 RG: 32768
 DR: 19.300 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 300.3 K
 D1: 1.5000000 sec
 D11: 0.0300000 sec
 D12: 0.0002000 sec

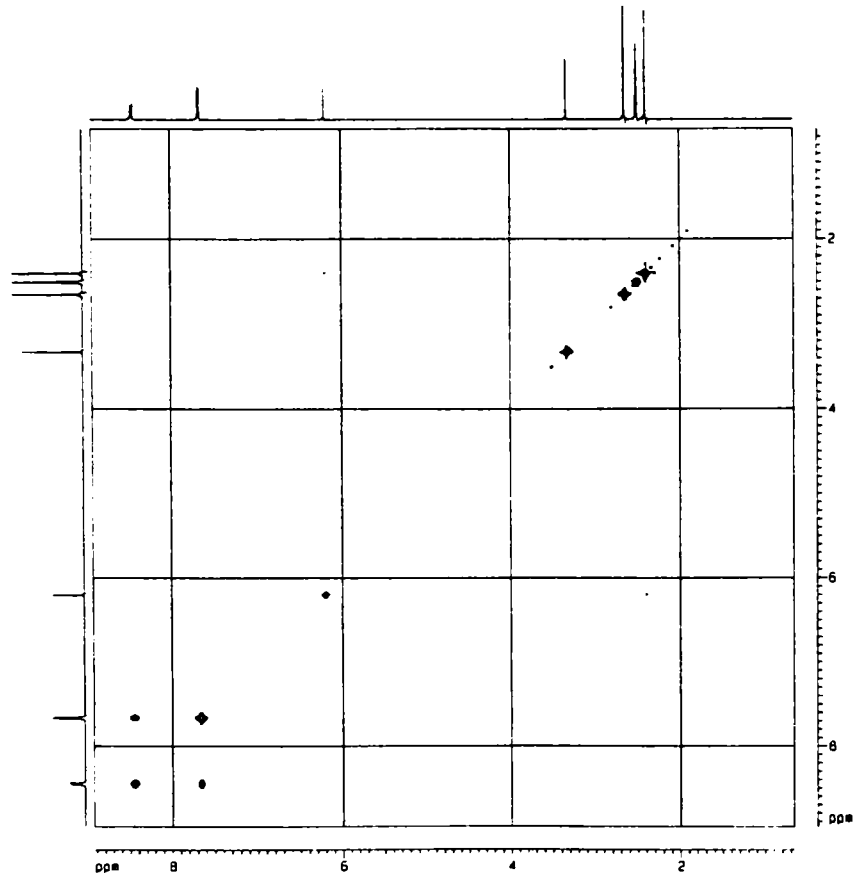
----- CHANNEL f1 -----
 NUC1: 13C
 P1: 15.50 usec
 PL1: 0.00 dB
 SF01: 100.6231858 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2: waltz16
 NUC2: 1H
 P2P22: 105.00 usec
 PL2: 6.00 dB
 PL12: 26.00 dB
 PL13: 26.00 dB
 SF02: 400.1316025 MHz

F2 - Processing Parameters
 SI: 32768
 SF: 100.6127290 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.70

10 MHz plot parameters
 CA: 21.00 cm
 F1P: 210.000 ppm
 F1: 21129.67 Hz
 F2P: -5.000 ppm
 F2: -53.57 Hz
 FWHM: 10.23610 ppm/cm
 HZCM: 1030.08276 Hz/cm

21-11-1007



Current Data Parameters
 USER NAME: LC-PT4AC
 EXPNO: 5
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20040525
 Time: 1:40
 INSTRUM: spect
 PROCNO: 5
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: DMSO
 NS: 5218
 DS: 4
 SWH: 25125.629 Hz
 FIDRES: 0.383387 Hz
 AQ: 1.3042164 sec
 RG: 32768
 DR: 19.300 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 300.3 K
 D1: 1.5000000 sec
 D11: 0.0300000 sec
 D12: 0.0002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1: 13C
 P1: 15.50 usec
 PL1: 0.00 dB
 SF01: 100.6231858 MHz

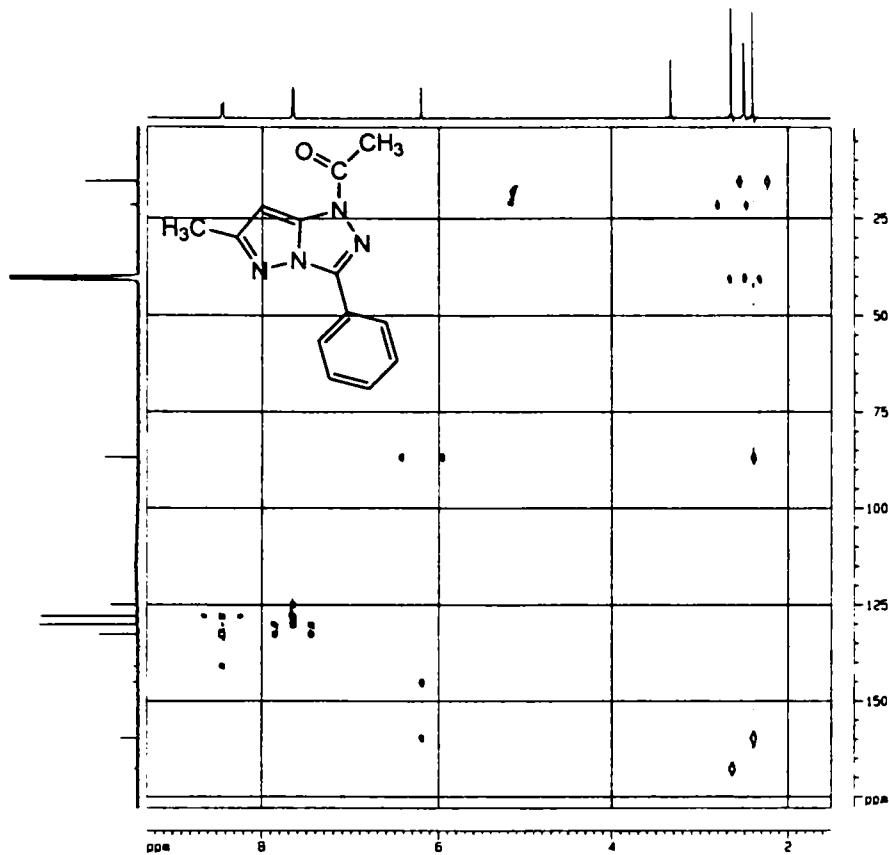
----- CHANNEL f2 -----
 P18: 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
 NS: 1
 TD: 256
 SF01: 400.1316025 MHz
 FWHM1: 17.133663 Hz
 SN: 11.500 dB

F2 - Processing Parameters
 SI: 1824
 SF: 400.1316025 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.46

F1 - Processing Parameters
 SI: 1824
 SF: 400.1316025 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.46

10 MHz plot parameters
 CA: 15.00 cm
 CB: 15.00 cm
 F1P: 0.500 ppm
 F1: 207.781 MHz
 F2P: 0.500 ppm
 F2: 207.781 MHz
 F1L: 0.500 ppm
 F1H: 0.500 ppm
 F2L: 0.500 ppm
 F2H: 0.500 ppm
 FWHM: 0.50143 ppm/cm
 F1WHM: 209.64304 Hz/cm
 F2WHM: 0.50143 ppm/cm
 HZCM: 276.25000 Hz/cm



Current Data Parameters

NAME: PT4AC
EXPNO: 1
PROCNO: 1
PROCPS: 1

F2 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F1

F1 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F2

F2 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F3

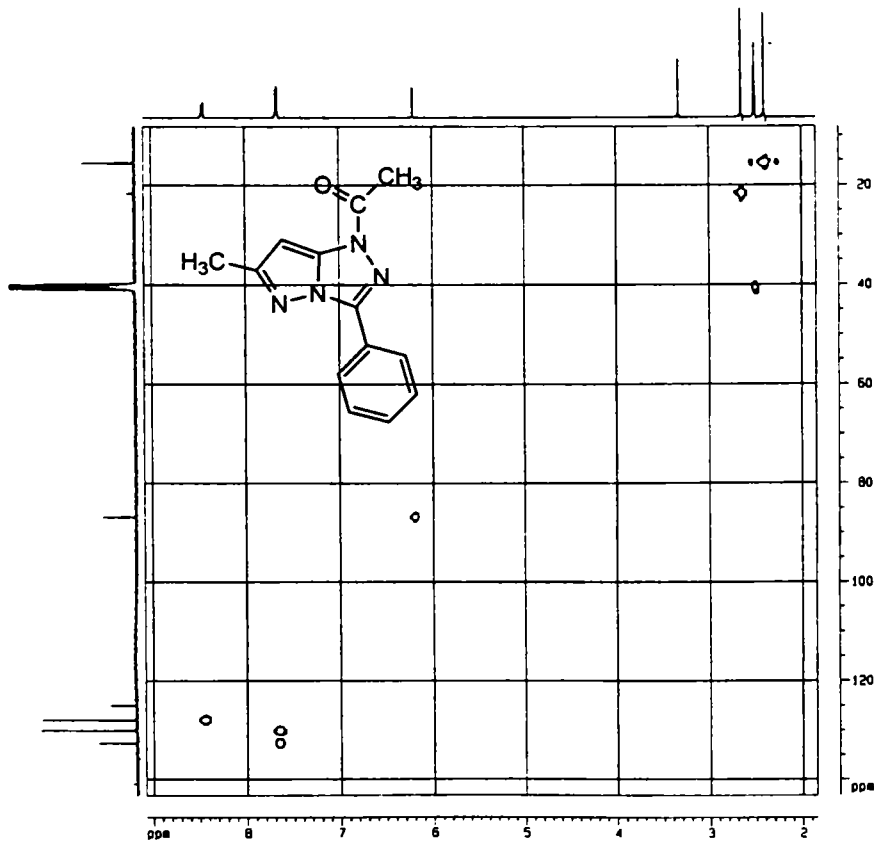
F3 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F4

F4 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400



Current Data Parameters

NAME: PT4AC
EXPNO: 1
PROCNO: 1
PROCPS: 1

F2 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F1

F1 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F2

F2 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F3

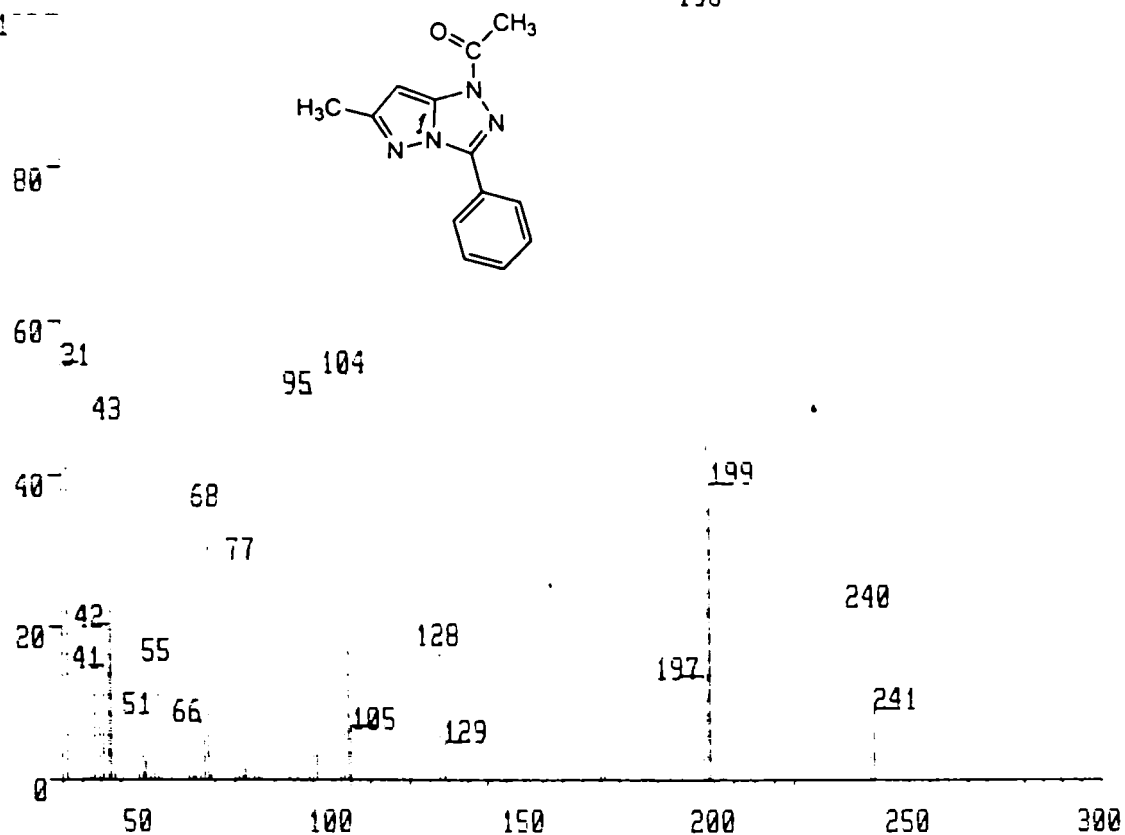
F3 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400

Channels: F4

F4 - Acquisition Parameters

NO: 2048
AQ: 4.500000
RG: 320.000000
SFO: 400.146400
FIDRES: 0.375000
AQRES: 0.000595
SFRF: 400.146400
NUC1: 13
NUC2: 13
PULP: 8.000000
SFL: 400.146400
SFO: 400.146400



PT4AC-U. BERCEAN

Analysis Name: PT4AC.DAT:1

Spec# 30

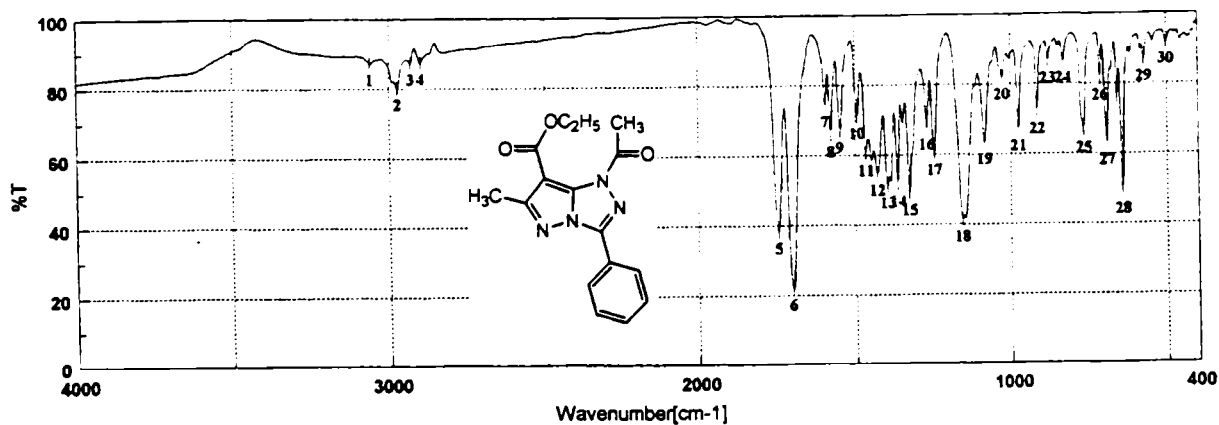
Norm: B /Scale: 390896

Date: AUG 07 04 17:38:40

Mparam: 0.5:0.5

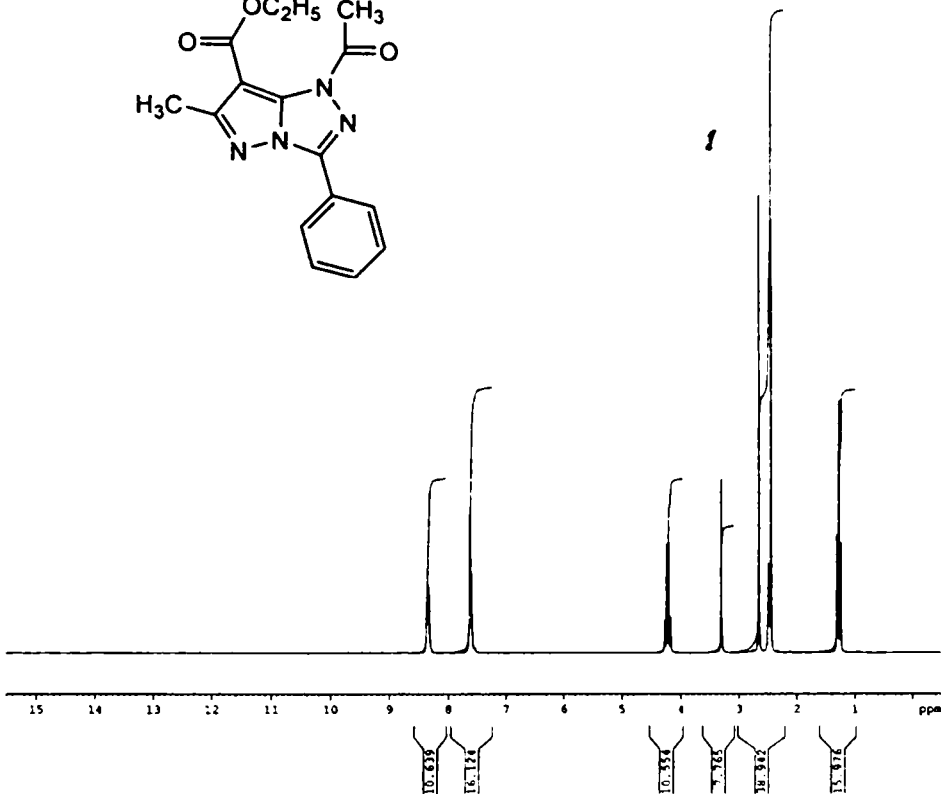
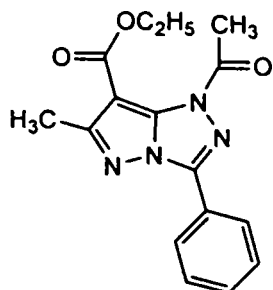
Tolerance: 500:MMU

Spec:



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity			
1:	3061.44	87.2522	2:	2974.66	80.1403	3:	2931.27	87.2998	4:	2900.41	87.4520	5:	1746.23	38.2246
6:	1701.87	21.8282	7:	1595.81	74.2941	8:	1578.45	65.6787	9:	1549.52	66.7428	10:	1495.53	71.0073
11:	1487.56	60.2788	12:	1430.92	54.6495	13:	1398.14	51.0568	14:	1365.35	51.4241	15:	1327.75	48.8803
16:	1271.82	87.5913	17:	1247.72	80.3624	18:	1158.04	41.2141	19:	1085.73	63.3332	20:	1027.87	81.8495
21:	974.84	67.1652	22:	914.09	71.8450	23:	877.45	86.3164	24:	828.28	86.4405	25:	763.67	66.3137
26:	711.60	81.3748	27:	689.43	62.9773	28:	640.25	48.8632	29:	571.79	86.6987	30:	500.44	91.5537



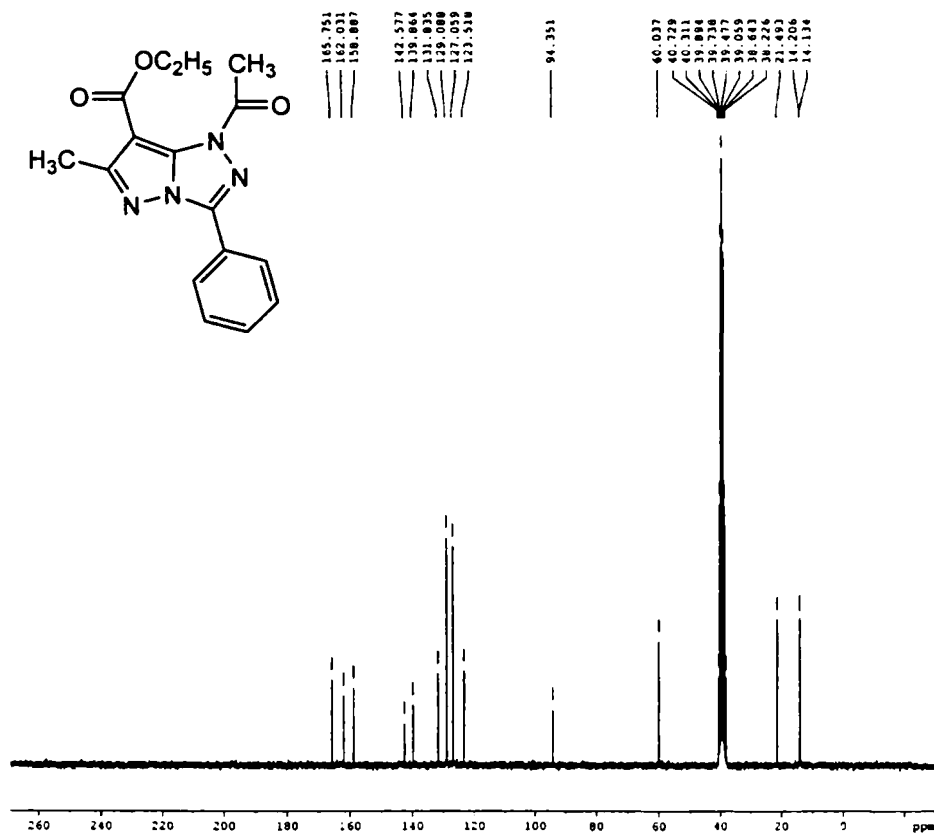
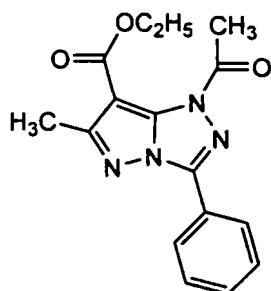
```

Current Data Parameters
USER      kneal
NAME      PT4EAc
EXPMO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date      20040622
Time      21.52
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Dui: 13C/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         3
SWH        3205.128 Hz
FIDRES     0.097803 Hz
AQ         5.1118579 sec
RG         574.7
DM         156.000 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1        13.70 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      200.1315013 MHz

F2 - Processing parameters
SI        16384
SF        200.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```



```

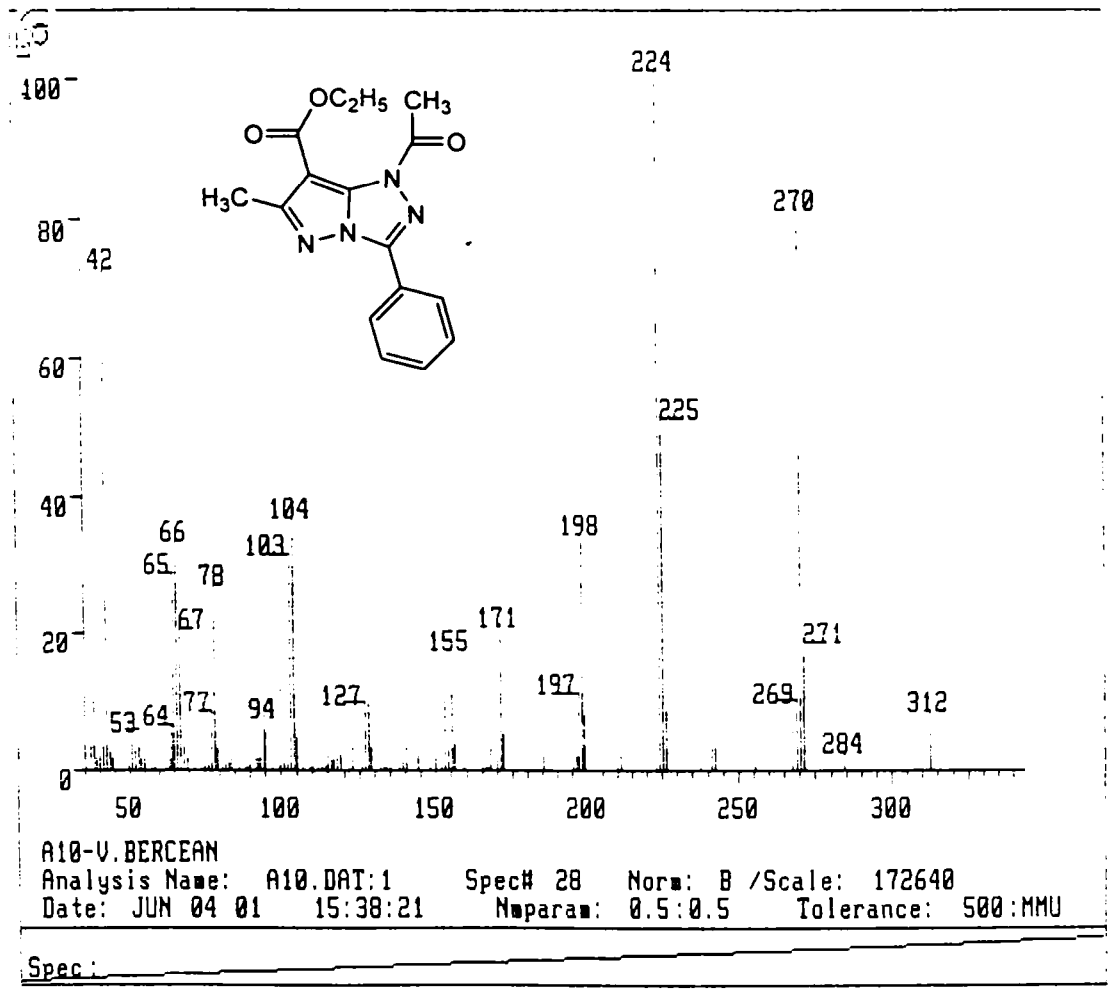
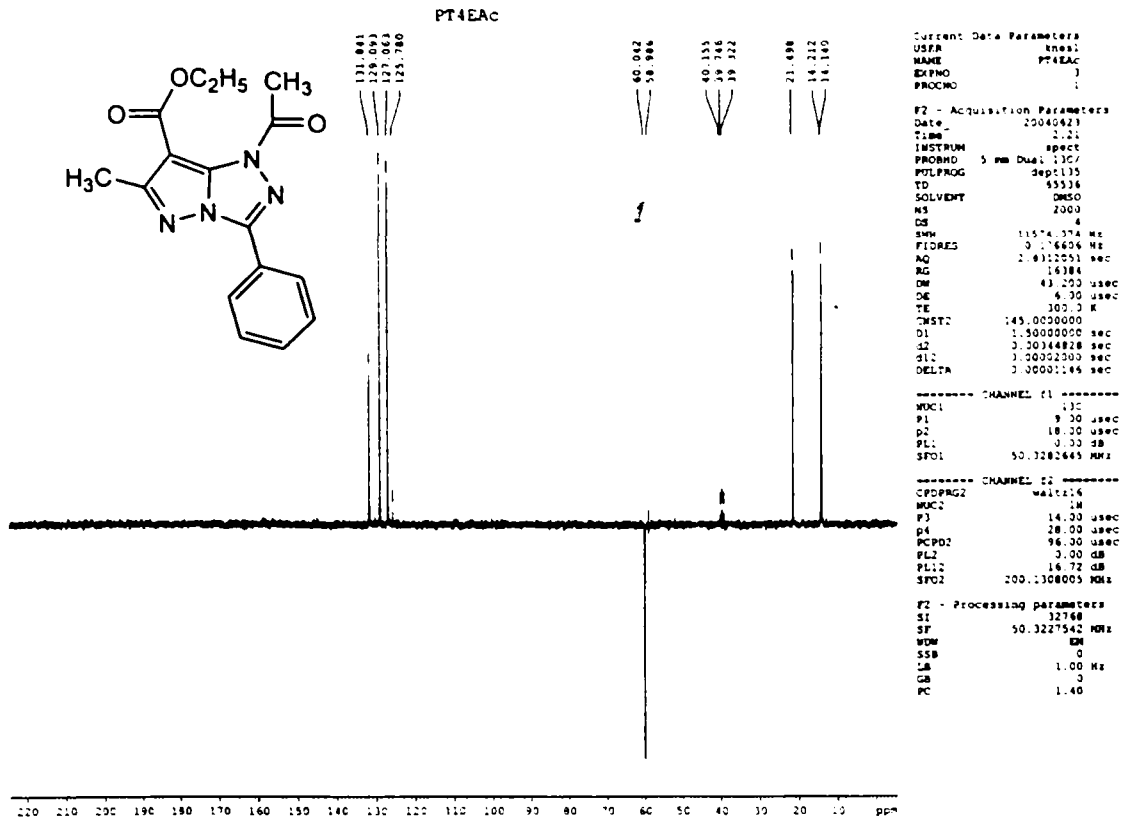
Current Data Parameters
USER      kneal
NAME      PT4EAc
EXPMO     2
PROCNO    1

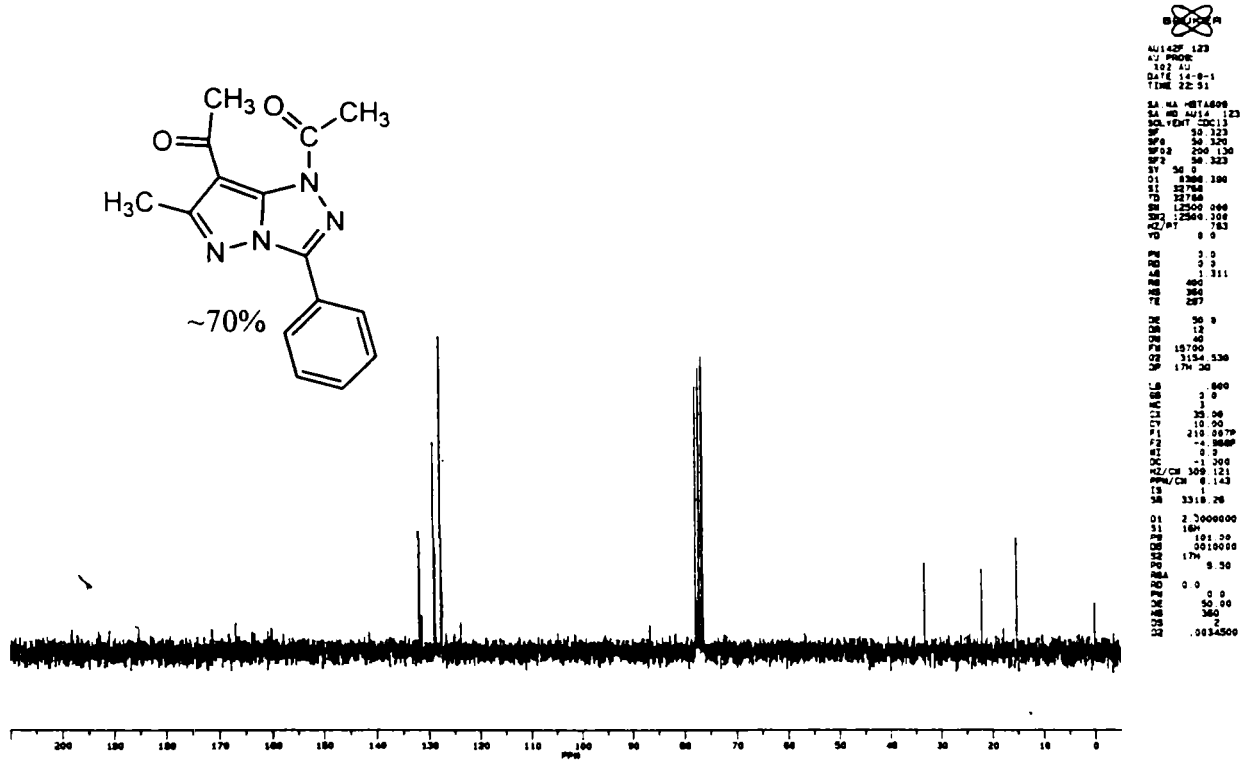
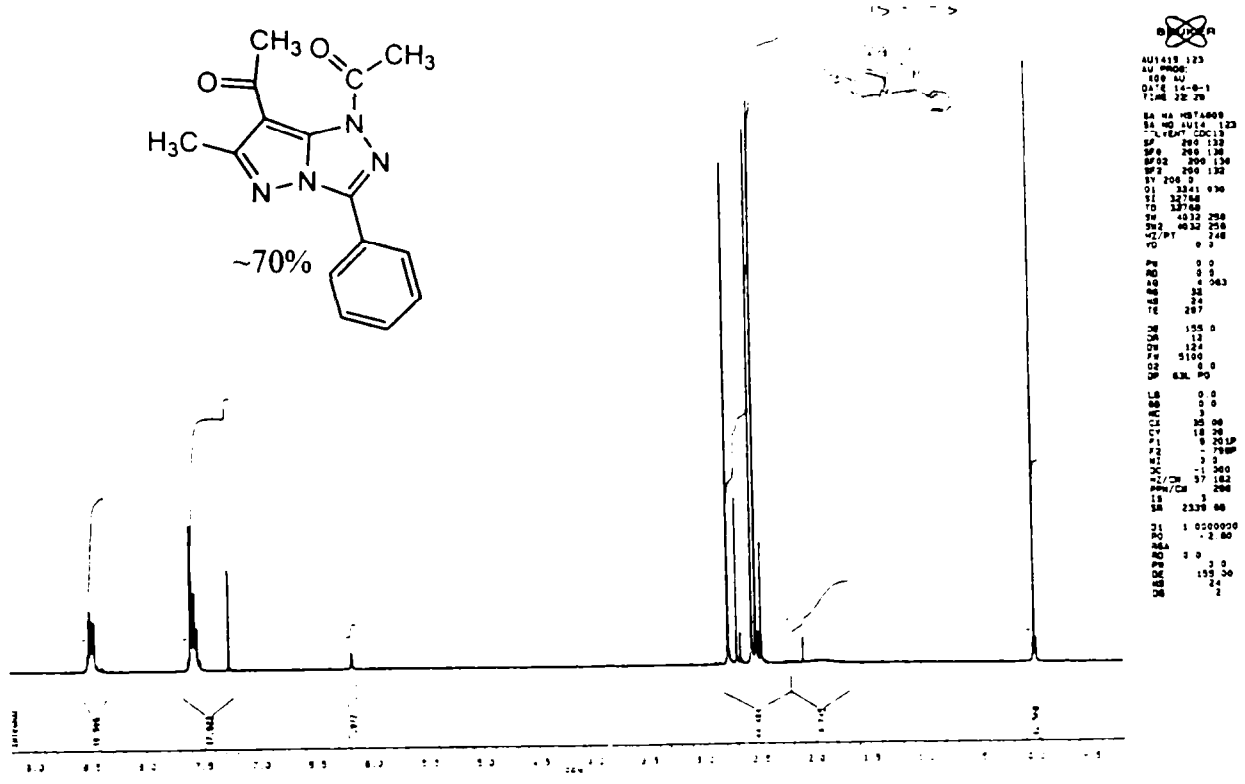
F2 - Acquisition Parameters
Date      20040622
Time      23.55
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Dual 13C/
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         2000
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.229801 Hz
AQ         2.1758451 sec
RG         256
DM         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.50000000 sec
d11        0.03000000 sec
d12        0.00002000 sec

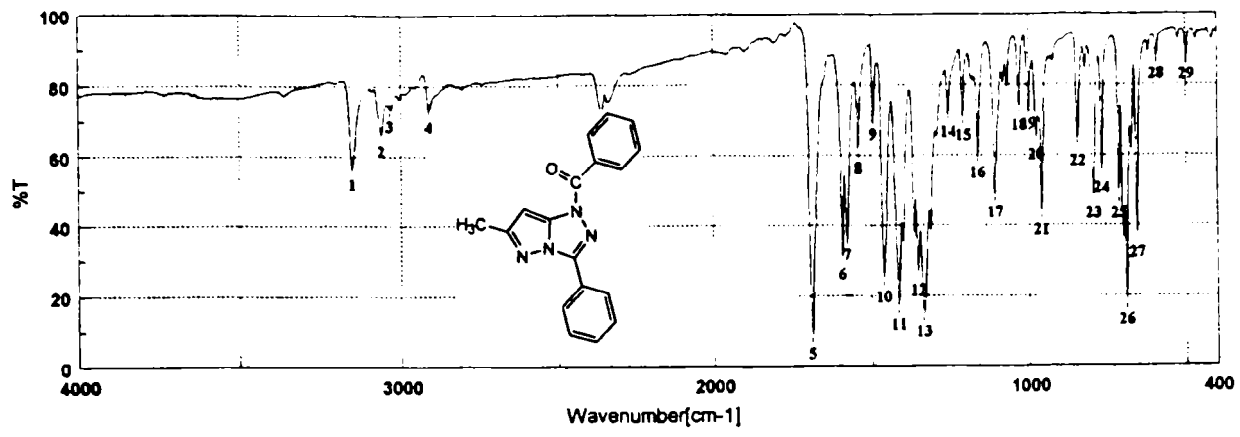
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1         9.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      50.3207677 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD02    96.00 usec
PL2       0.00 dB
PL12      16.72 dB
PL13      17.00 dB
SFO2      200.1308005 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        50.3227542 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```

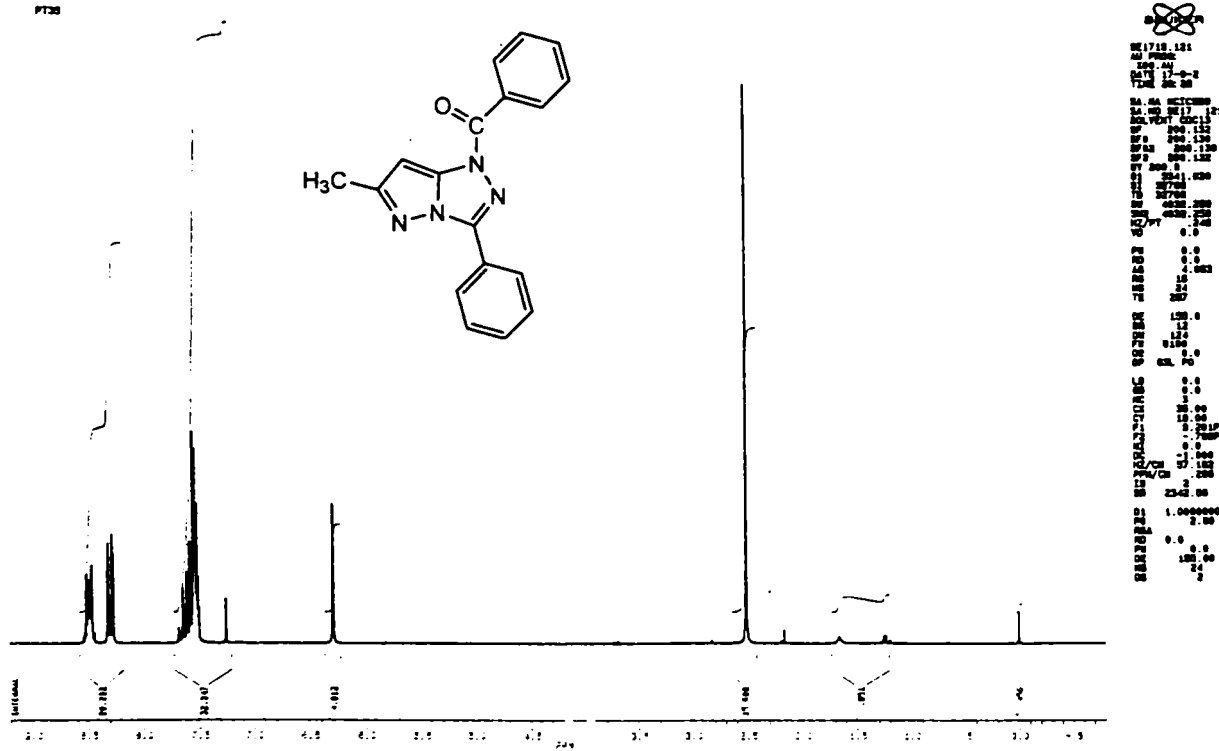



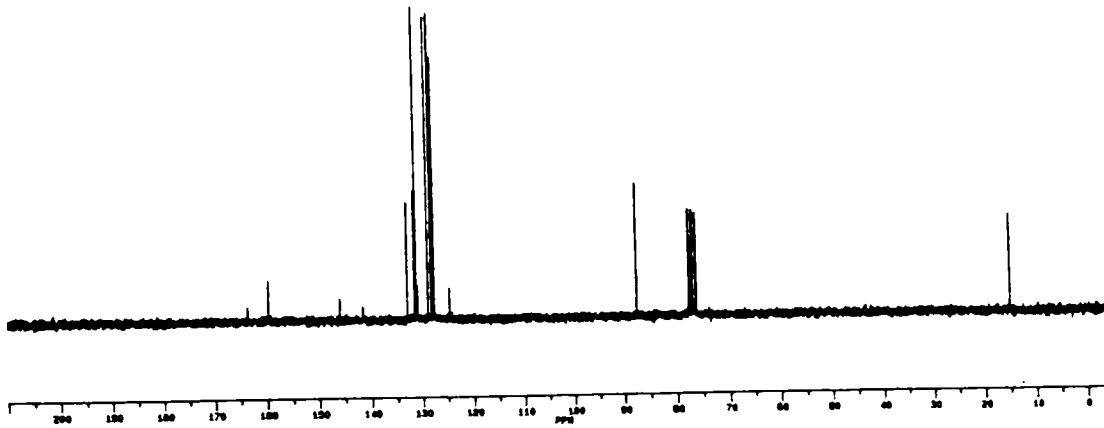
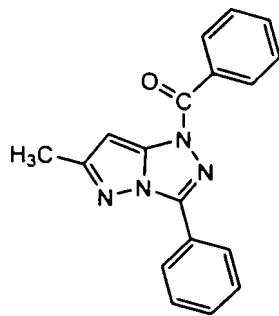




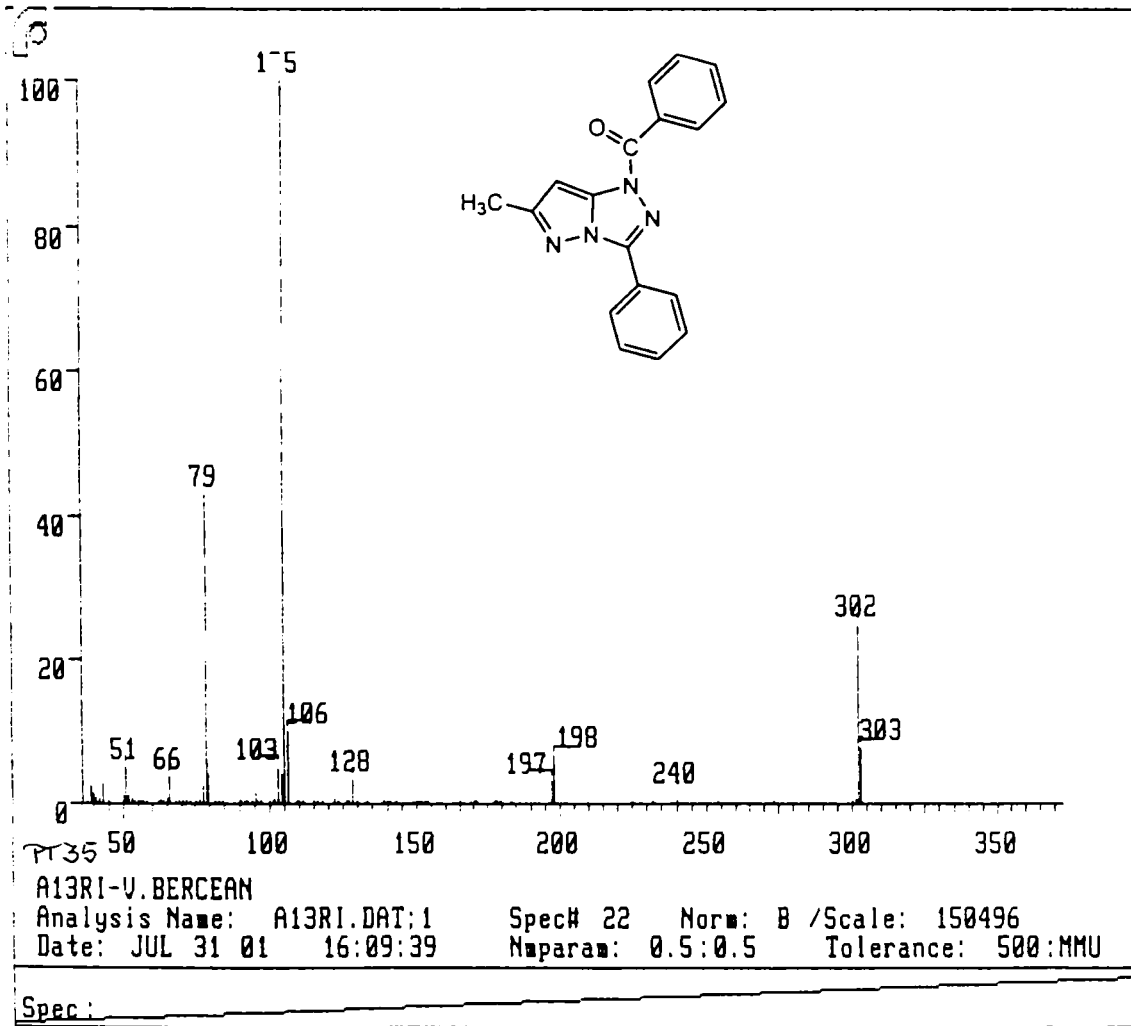
Result of Peak Picking

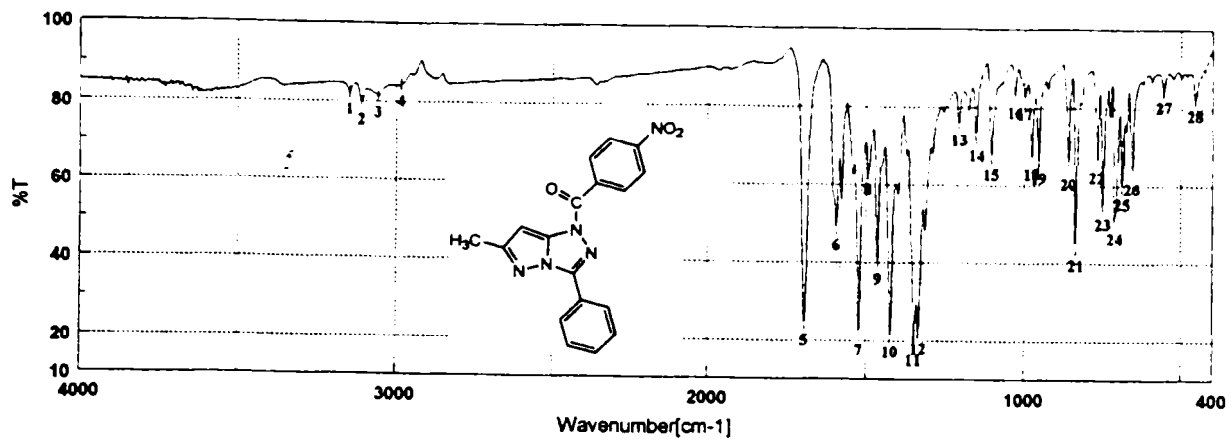
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3151.11	56.5113	2:	3081.44	66.1744	3:	3034.44	73.2846	4:	2911.99	73.0223	5:	1692.23	8.3070
6:	1592.91	30.7379	7:	1579.41	36.2946	8:	1542.77	60.7708	9:	1493.60	70.4881	10:	1462.74	24.3988
11:	1415.49	16.6830	12:	1353.78	26.3348	13:	1336.43	14.5030	14:	1256.40	71.2119	15:	1210.11	70.3324
16:	1163.83	59.8749	17:	1108.87	48.3859	18:	1032.69	73.1010	19:	1002.80	73.4478	20:	978.70	64.8724
21:	960.38	43.4139	22:	842.74	62.9554	23:	792.60	48.0597	24:	765.60	55.2348	25:	711.60	48.0572
26:	687.50	17.8274	27:	653.75	36.8563	28:	592.04	87.6881	29:	496.58	87.3958			





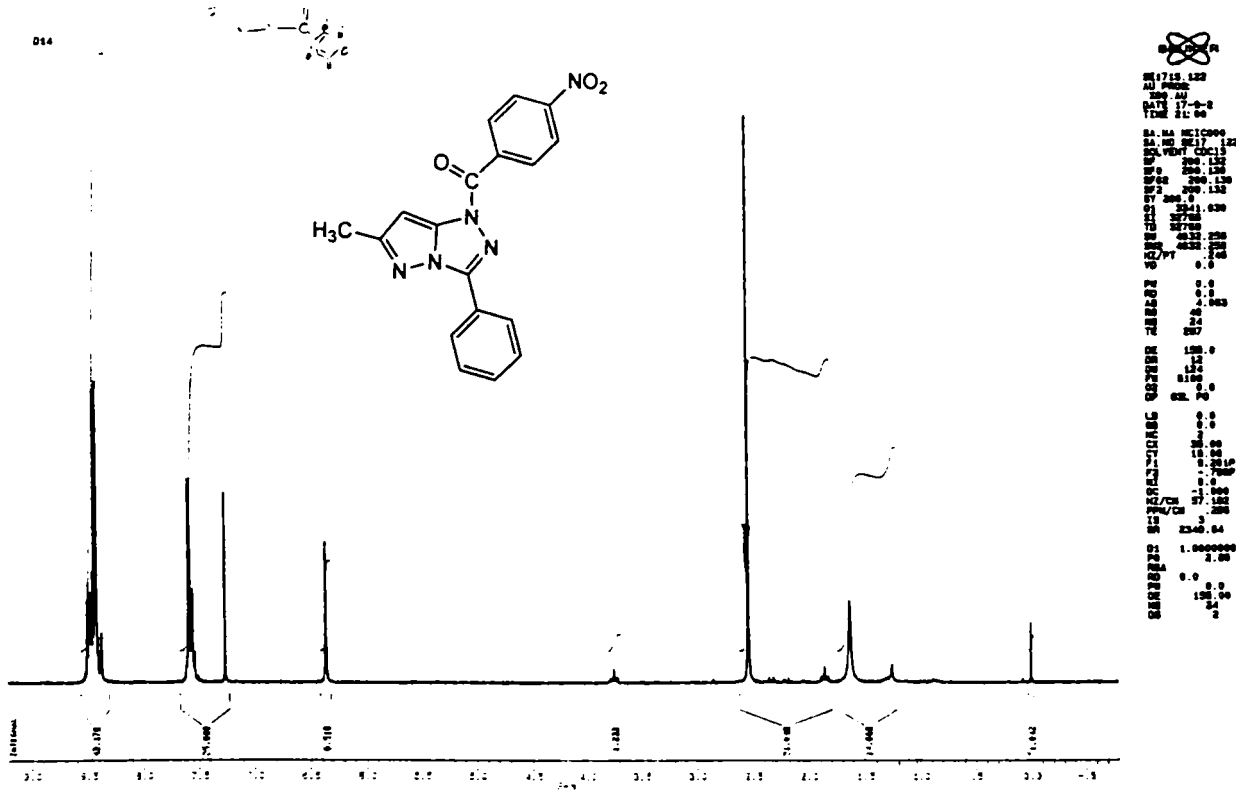
13C NMR (CDCl3) δ: 170.0, 160.0, 150.0, 140.0, 135.0, 130.0, 125.0, 120.0, 115.0, 110.0, 105.0, 100.0, 95.0, 90.0, 85.0, 80.0, 75.0, 70.0, 65.0, 60.0, 55.0, 50.0, 45.0, 40.0, 35.0, 30.0, 25.0, 20.0, 15.0, 10.0, 5.0, 0.0.

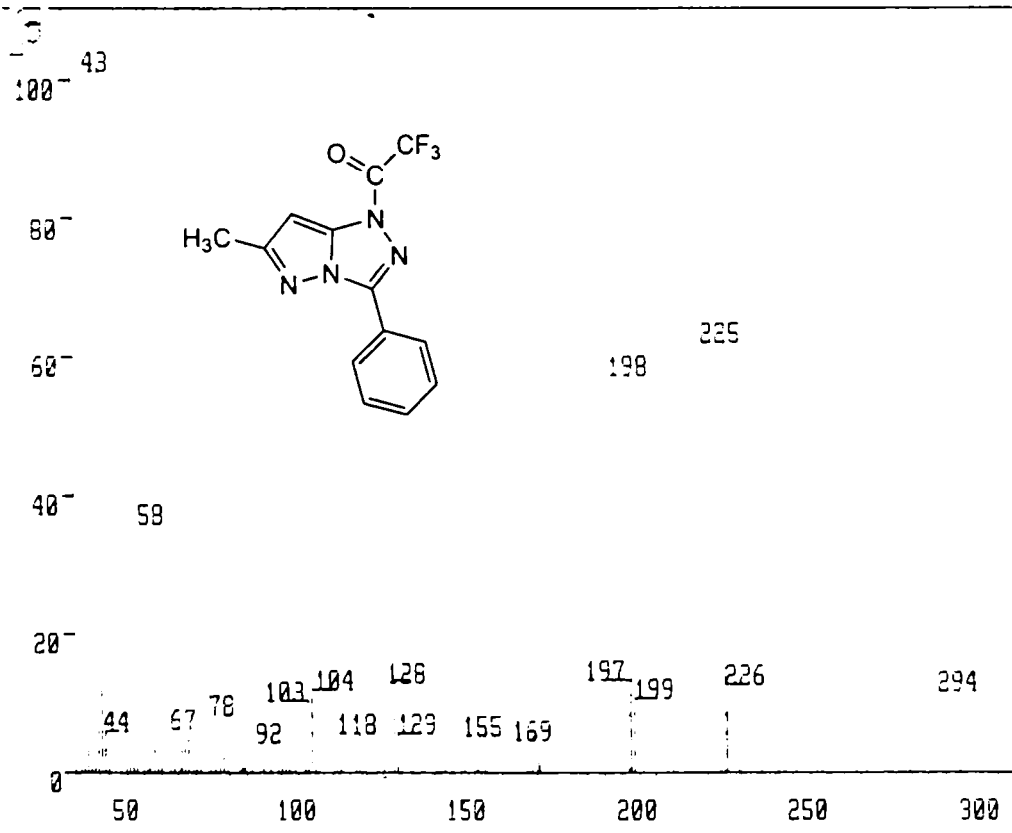
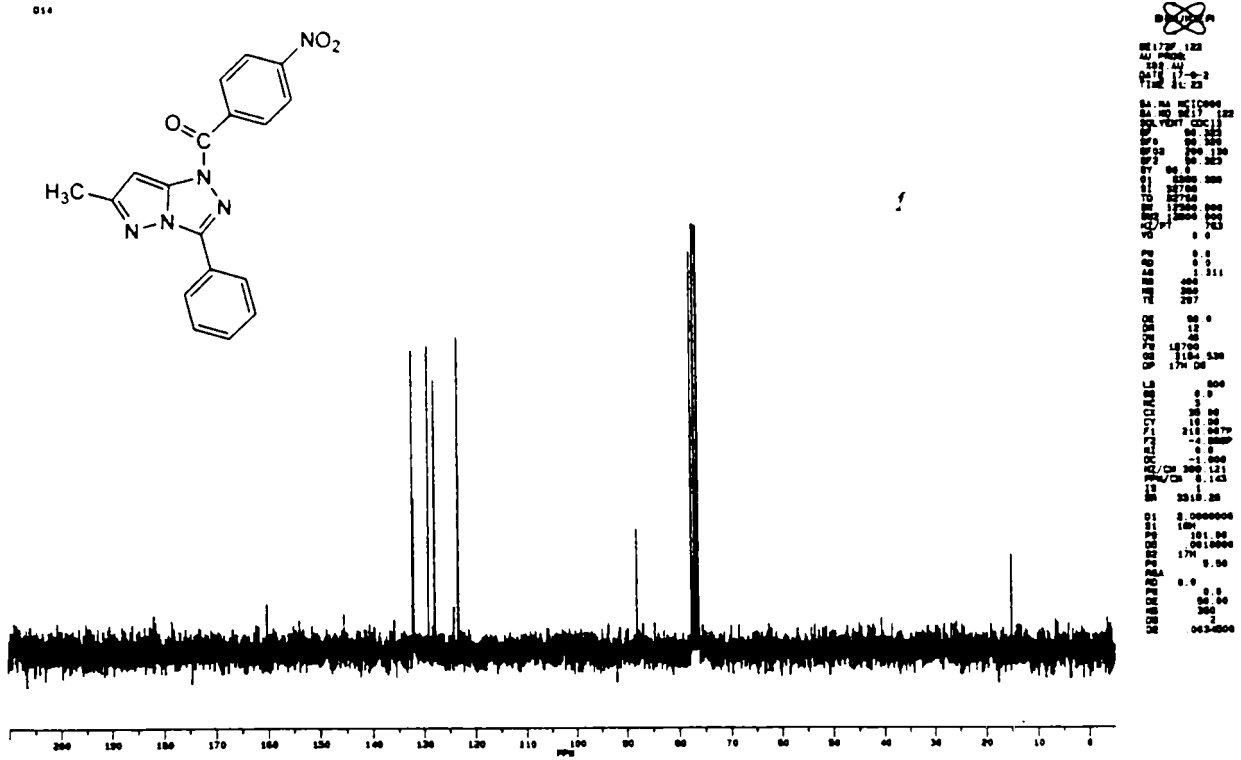




Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3147.26	82.1433	2:	3109.65	79.4953	3:	3057.58	81.4015	4:	2985.27	84.3489	5:	1697.05	24.2365
6:	1594.84	48.6637	7:	1523.49	21.7518	8:	1493.60	62.9799	9:	1484.67	40.0249	10:	1425.14	21.3489
11:	1350.89	19.1748	12:	1337.39	22.1009	13:	1209.15	75.6987	14:	1155.15	71.8381	15:	1106.94	67.0109
16:	1030.77	82.9264	17:	999.91	82.6590	18:	977.73	67.1168	19:	954.59	66.1334	20:	858.17	64.5978
21:	833.10	43.6926	22:	784.64	66.3552	23:	745.35	54.2761	24:	707.75	50.6121	25:	683.64	59.3853
26:	651.82	63.3420	27:	554.43	84.4902	28:	455.12	82.3808						

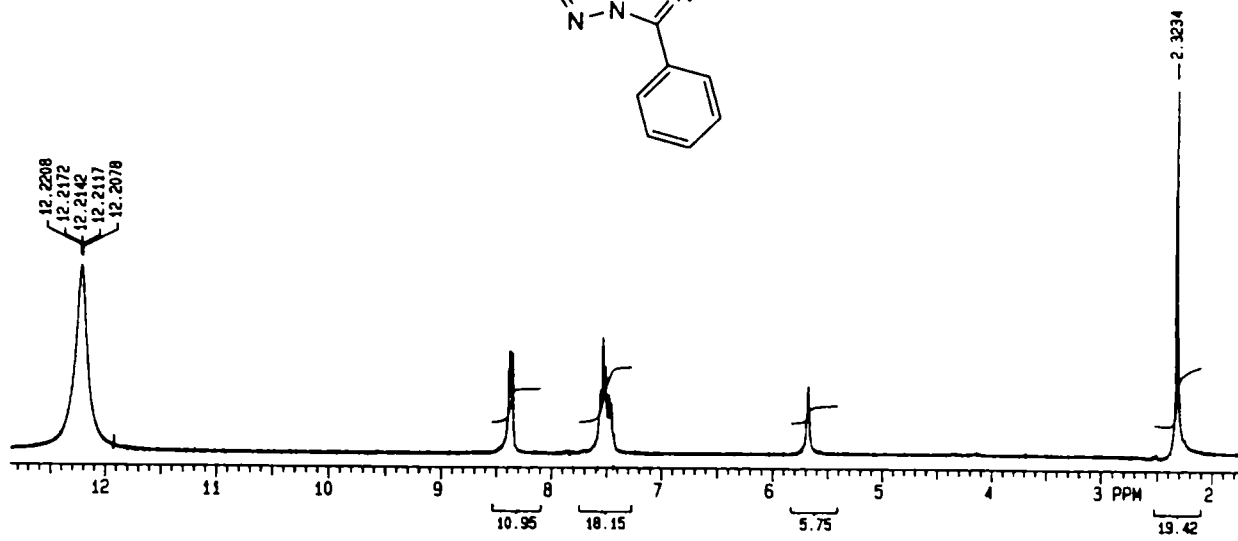
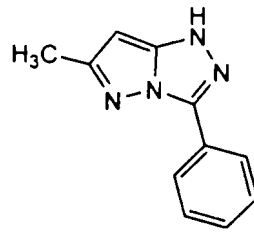




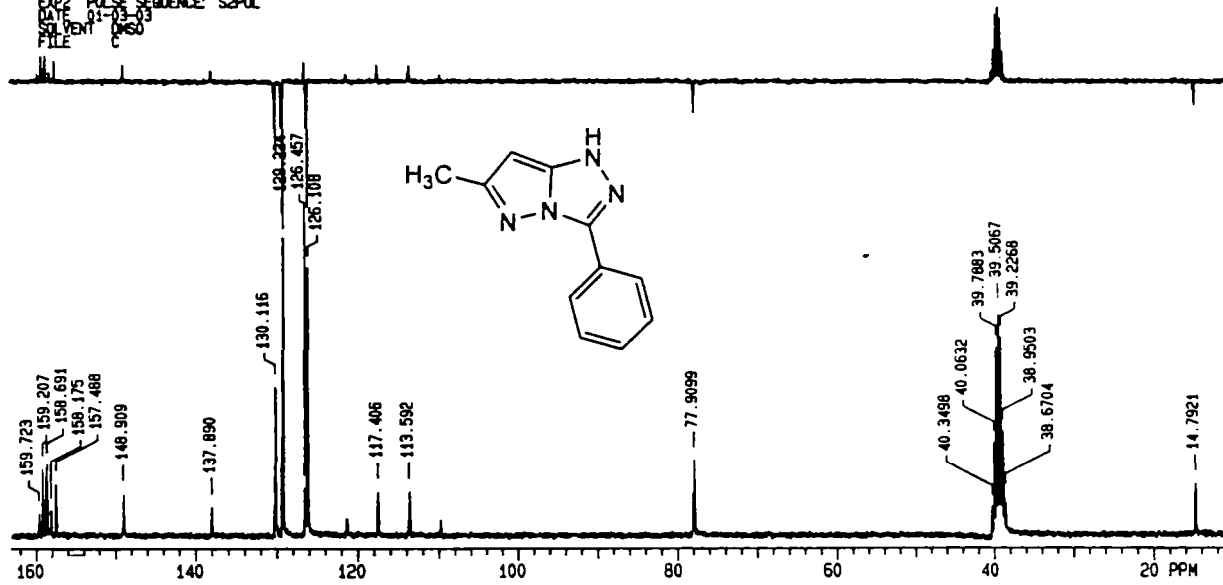
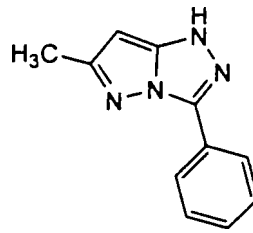
PT31A15-V.BERCEAN
 Analysis Name: PT31A15.DAT:1 Spec# 16 Norm: 8 /Scale: 215479
 Date: AUG 07 04 16:59:55 Nmpara: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

Spec

PT-4+TFA
EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE: 01-03-03
SOLVENT: DMSO
FILE: H



PT-4+TFA
EXP2 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE: 01-03-03
SOLVENT: DMSO
FILE: C



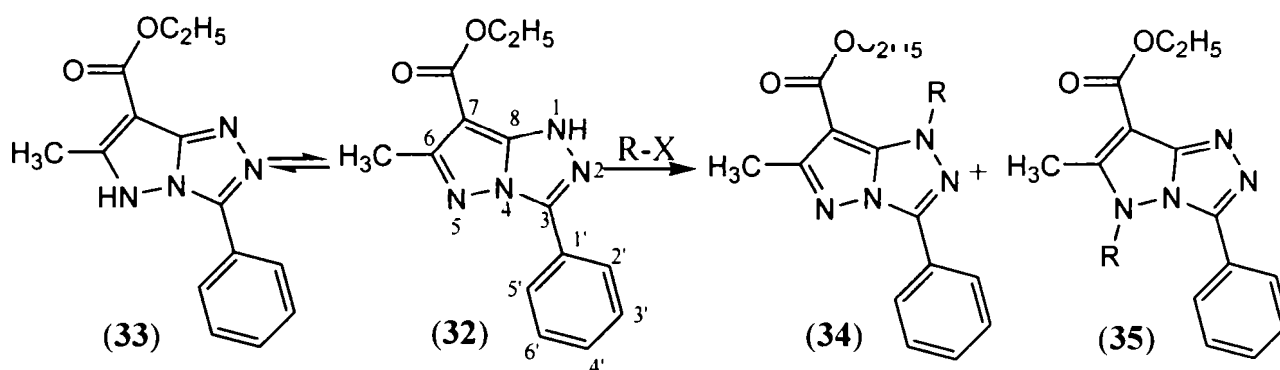
D. Alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului și a 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului.

Scopul acestei părți experimentale l-a constituit studiul comportării 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului și a 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului în reacțiile de alchilare, în special în reacțiile de N-alchilare.

Literatura de specialitate conține foarte puține date despre sinteza și proprietățile 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului, respectiv 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului și referiri extrem de puține la reacțiile de alchilare ale acestora. Rețetele folosite pentru N-alchilarea ciclului pirazolo-triazolic sunt rețete adaptate de exemplu de la N-alchilarea 1,2,4-triazolului[12] sau chiar a benzimidazolului [13].

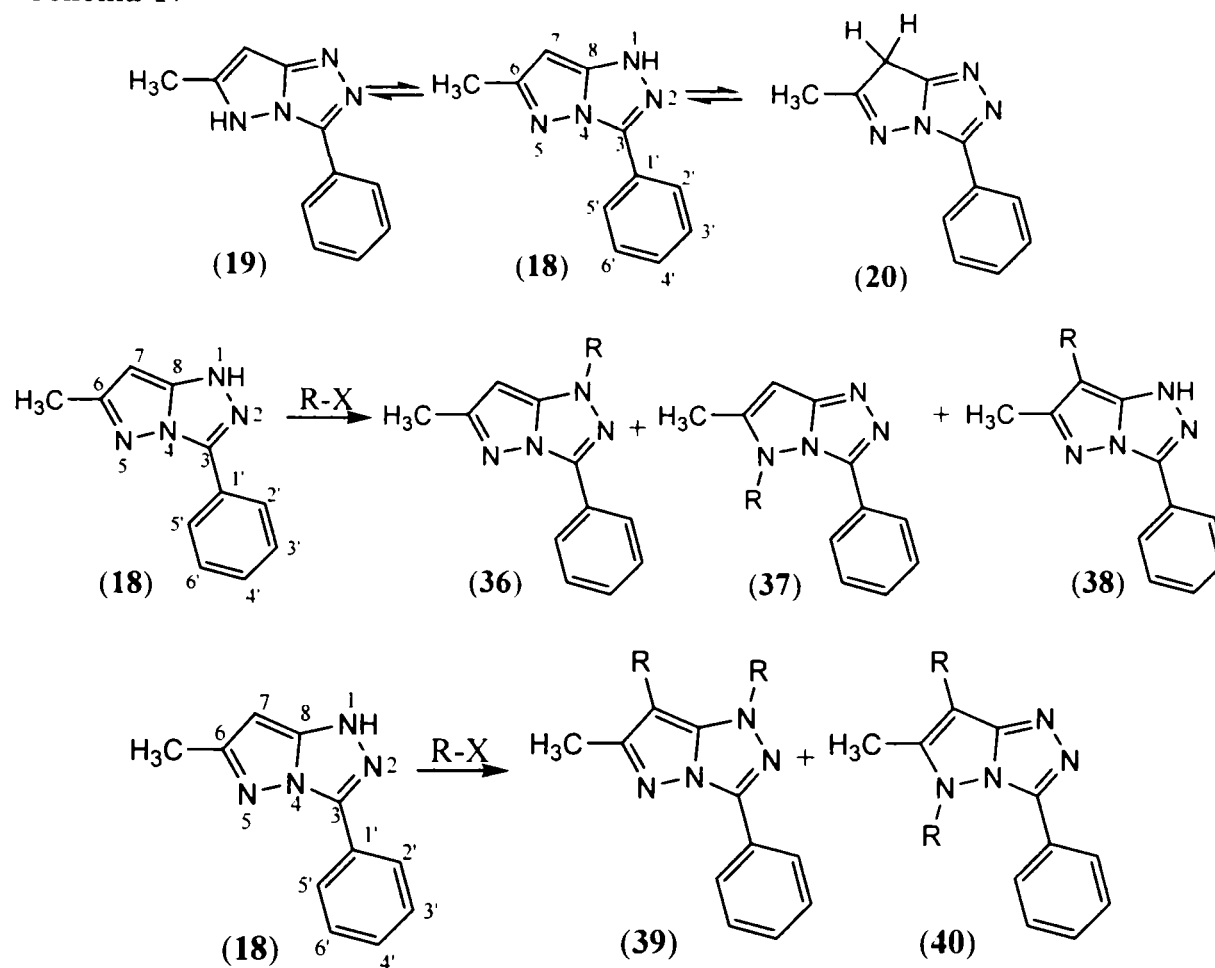
Prin N-alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului datorită echilibrului tautomic teoretic posibil între cele două forme tautomere (32) și (33) este posibilă formarea a doi produși izomeri (34) și (35) (Schema 16):

Schema 16.



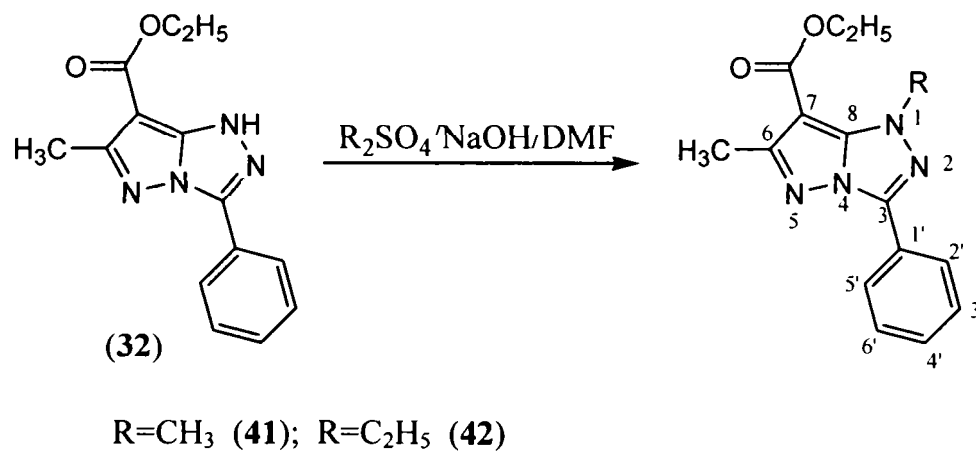
În cazul 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului există, teoretic, trei forme tautomere posibile în echilibru tautomic (18), (19) și (20). Datorită absenței grupei etoxicarbonil în acest caz, la fel ca și în cazul acilării, este posibilă formarea pe lângă cei doi compuși izomeri ce rezultă teoretic în urma N-alchilării (36) și (37) și a compusului C-alchilat la carbonul 7-C (38). De asemenea este posibilă și formarea produșilor dialchilați la azot și la carbon 1-N și 7-C (39) și respectiv 5-N și 7-C (40) (Schema 17).

Schema 17



Alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului cu dietilsulfat și respectiv dimetilsulfat în dimetilformamida folosind drept bază NaOH în exces [12], a condus la obținerea cu randamente foarte bune a compușilor 1-N-etil (41) și respectiv a compusului 1-N-metil (42) (Schema 18).

Schema 18.



Pentru a încerca elucidarea poziției în care are loc N-alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului, s-au realizat pentru compusul N-metilat (**41**) și pentru cel N-etilat de mai sus (**42**) spectrele 2-D: ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C COSY: HETCOR (HMQC), ^1H - ^{13}C HMBC.

Pentru compusul N-metilat (**41**) se observă din spectrul 2-D ^1H - ^{13}C HMBC cuplajul proton-carbon la distanță $^3J_{8-\text{C}, 1-\text{N}-\text{CH}_3}$ între carbonul 8-C și protonii de la gruparea metil N-CH₃, cuplaj posibil numai în cazul în care alchilarea are loc la atomul de azot 1-N. În cazul în care metilarea s-ar produce la atomul de azot 5-N acest cuplaj nu ar mai fi posibil deoarece ar fi un cuplaj la distanță, minim peste patru legături 4J , cuplaj care nu poate fi observat teoretic în spectrul ^1H - ^{13}C HMBC. De asemenea tot în cazul în care metilarea ar avea loc în poziția 5-N ar trebui să fie vizibil cuplajul $^3J_{6-\text{C}, 5-\text{N}-\text{CH}_3}$, cuplaj inexistent în spectrul ^1H - ^{13}C HMBC. Ca urmare putem să concluzionăm că N-metilarea a avut loc numai la atomul de azot 1-N și deci echilibrul tautomic în timpul N-metilării este deplasat complet spre forma tautomeră (**32**).

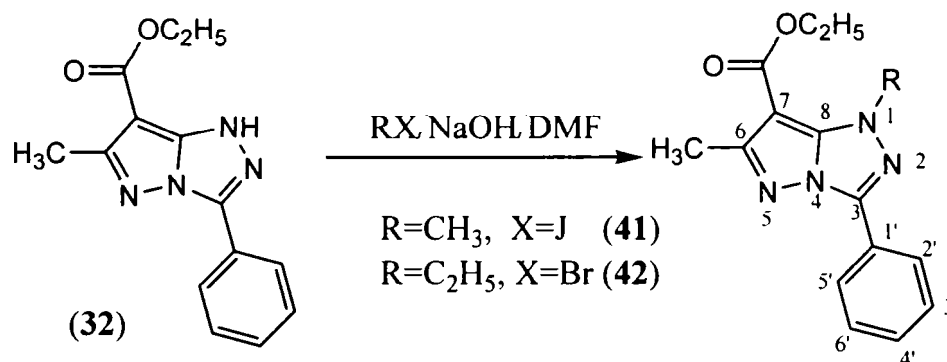
Alte cuplaje proton-carbon la distanță ce se observă în spectrul ^1H - ^{13}C HMBC al 1-metil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**41**) sunt: $^2J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, -\text{OCH}_2\text{CH}_3}$, $^2J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, -\text{OCH}_2\text{CH}_3}$, $^2J_{\text{OCH}_2\text{CH}_3, -\text{OCH}_2\text{CH}_3}$, $^2J_{6-\text{C}, 6-\text{C}-\text{CH}_3}$, $^3J_{\text{C}=\text{O}, \text{OCH}_2\text{CH}_3}$, $^3J_{7-\text{C}, 6-\text{C}-\text{CH}_3}$, $^3J_{3-\text{C}, 2',6'-\text{H}}$, $^3J_{4-\text{C}, 2',6'-\text{H}}$, $^3J_{2'(6')-\text{C}, 6'(2')-\text{H}}$, $^3J_{2',6'-\text{C}, 4'-\text{H}}$, $^3J_{1'-\text{C}, 3',5'-\text{H}}$, $^3J_{3'(5')-\text{C}, 5'(3')-\text{H}}$.

Alchilarea cu dietilsulfat conduce tot la produsul de N-alchilare 1-etil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**42**) confirmată la fel ca și mai înainte prin prezența cuplajului proton-carbon la distanță $^3J_{8-\text{C}, 1-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3}$, și prin absența cuplajului $^3J_{6-\text{C}, 5-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3}$. În cazul acestui compus (**42**) sunt vizibile în spectrul ^1H - ^{13}C HMBC aceleași cuplaje la distanță ca și în cazul compusului 1-N-metil (**41**), iar în plus apar cuplajele datorate grupei 1-N-etil $^2J_{\text{NCH}_2\text{CH}_3, -\text{NCH}_2\text{CH}_3}$, $^2J_{\text{NCH}_2\text{CH}_3, -\text{NCH}_2\text{CH}_3}$.

În spectrele de masă acelor doi compuși de mai sus (**41**) și (**42**) se observă: că picurile moleculare sunt și picuri de bază ceea ce denotă fie că se formează foarte ușor fie că sunt stabile sau ambele, fragmentarea specifică esterilor aromatici M-OC₂H₅ și respectiv cea prin transpoziție de tip McLafferty M-CH₂=CH₂.

Alchilarea cu halogenuri de alchil în aceleași condiții ca mai sus a condus la aceași compuși 1-N-metil (**41**) și respectiv 1-N-etil (**42**) (Schema 19).

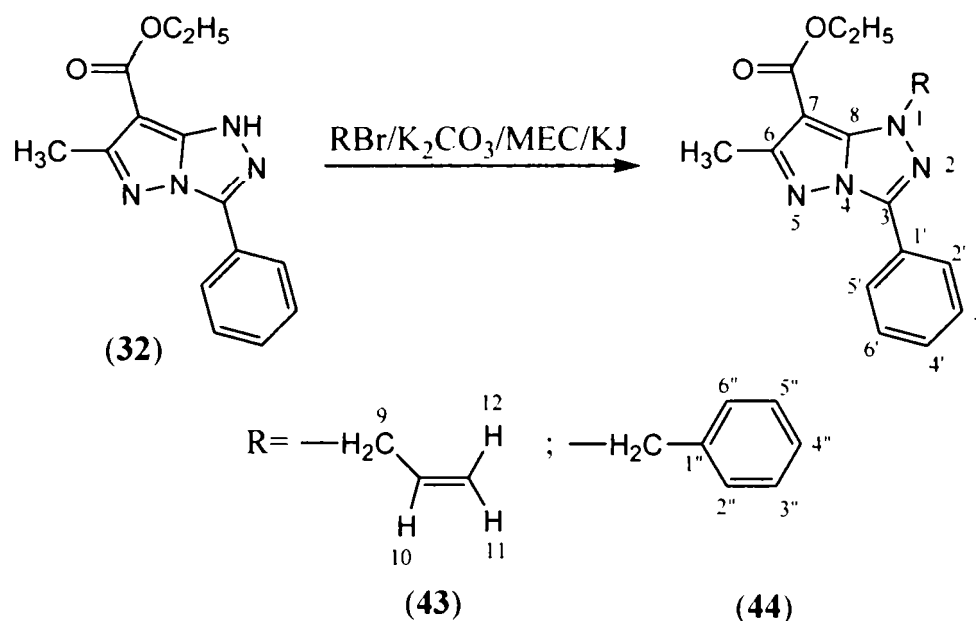
Schema 19.



Ca urmare a faptului că alchilarea cu bromură de alil în dimetilformamidă și exces de NaOH a decurs cu randamente foarte mici (~2%) s-a realizat alchilarea cu bromură de alil în metil-etil-cetonă, în prezență de K₂CO₃ drept bază și KJ drept catalizator. S-a obținut astfel 1-alil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolul (**43**) cu randamente foarte bune. Alchilarea la atomul de azot 1-N este dovedită prin prezența cuplajului la distanță proton-carbon în spectrul ^1H - ^{13}C HMBC $^3J_{8-\text{C}, 1-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$, și prin absența cuplajului $^3J_{6-\text{C}, 5-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$. În plus pe lângă

cuplajele la distanță întâlnite și la compușii anteriori se observă cuplajele la distanță specifice grupării alil: ${}^2J_{9-C, 1-N-CH_2-CH=CH_2}$, ${}^2J_{10-C, 9-H}$, ${}^3J_{11,12-C, 9-H}$ (Schema 20). Din spectrul ${}^1H-{}^1H$ COSY se observă cuplajele proton-proton $J_{10-H, 9,11,12-H}$ din gruparea alil care au putut fi chiar și măsurate.

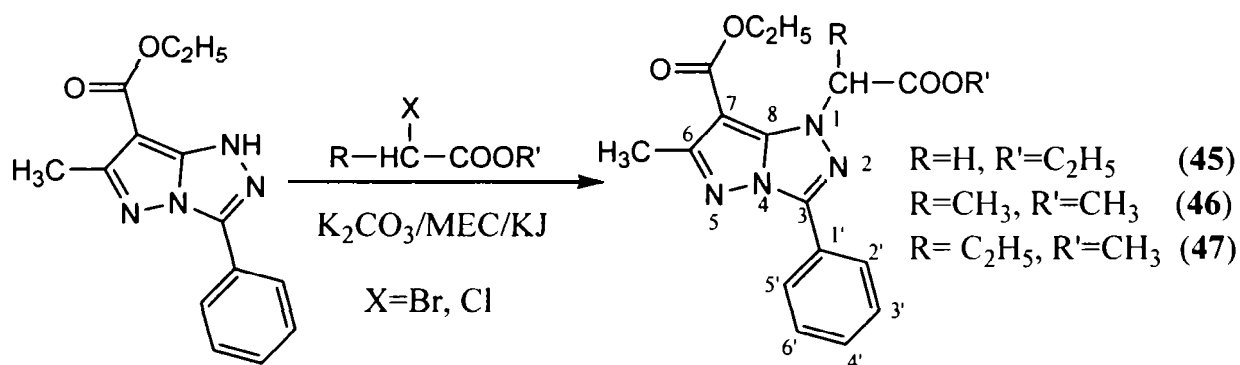
Schema 20.



Obținerea 1-benzil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (44) prin alchilarea cu bromură de benzil conform Schemei 20 s-a făcut cu randamente bune. Din spectrul de masă se observă pierderea radicalului benzil din picul molecular $M^+ - CH_2C_6H_5$ și respectiv formarea cationului de tropiliu $C_7H_7^+$ (91 u.a.m), care este și pic de bază, specific derivaților benzilați.

Alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului cu α -halogenoalcanoatii de alchil, în metil-etil-cetonă, în prezență de K_2CO_3 și catalizator de KJ, a condus la obținerea compușilor 1-N-alchilați conform schemei de reacție de mai jos (Schema 21).

Schema 21.

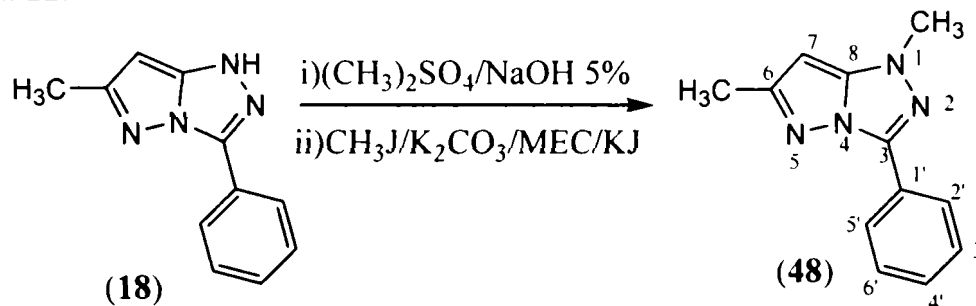


Obținerea numai a izomerului 1-(etoxicarbonil-metil)-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (45) prin alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului cu α -bromo-acetatul de etil este dovedită prin existența cuplajului la distanță proton-

carbon în spectrul ^1H - ^{13}C HMBC $^3J_{8-\text{C}, 1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5}$, și prin absență cuplajului $^3J_{6-\text{C}, 5-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5}$. Se mai observă cuplajele la distanță $^2J_{1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5, 1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5}$ și $^3J_{1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5, 1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5}$, pe lângă cele obișnuite prezentate și la compușii anteriori.

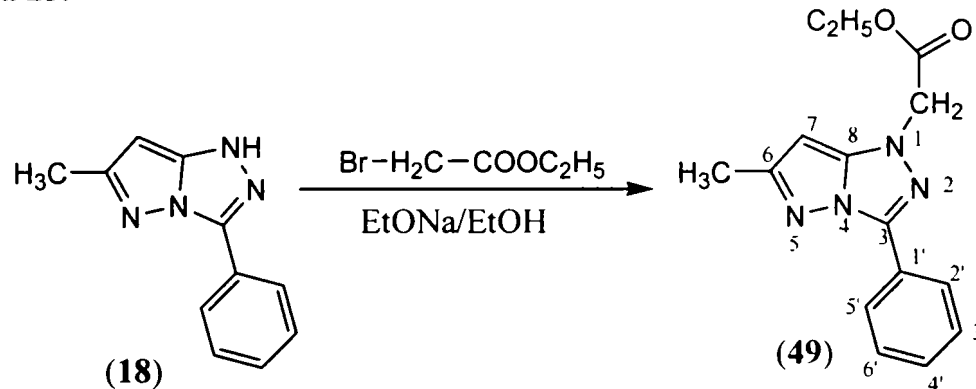
Alchilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**18**) cu dimetilsulfat în prezență de soluție NaOH 5%, fie cu iodură de metil în metil-etil-cetonă în prezență de K_2CO_3 și KJ a condus la același compus N-alchilat 1-metil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**48**) (Schema 22). Absență alchilării la atomul de carbon 7-C este dovedită prin deplasarea chimică corespunzătoare protonului 7-C-H de la 5,72 ppm din spectrul ^1H -RMN.

Schema 22.



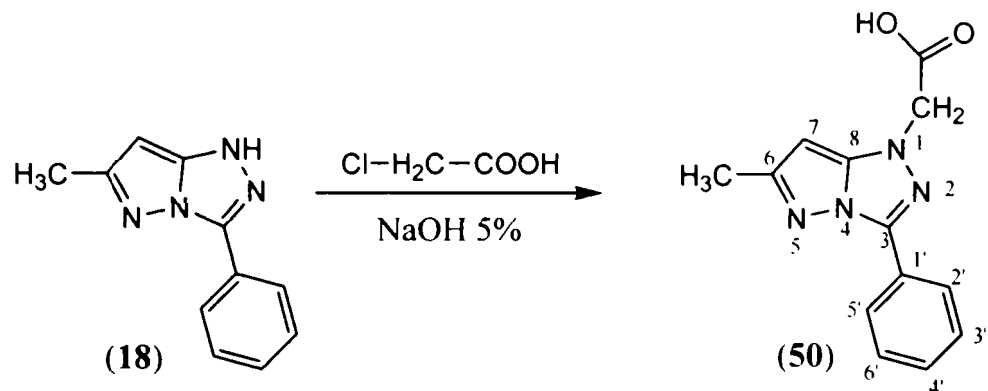
Alchilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**18**) cu α -bromo-acetat de etil în prezență de EtONa/EtOH a condus la compusul N-alchilat 1-(etoxicarbonil-metil)-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**49**) (Schema 23). N-alchilarea este dovedită la fel ca și mai înainte prin semnalul de la 5,75 ppm corespunzător protonului 7-C-H. Spectrul de masă confirmă N-alchilarea prin picul molecular $M=284$ u.a.m., dar de asemenea este confirmată și dialchilarea într-o proporție foarte mică prin picul molecular de la $M=370$ u.a.m.

Schema 23.



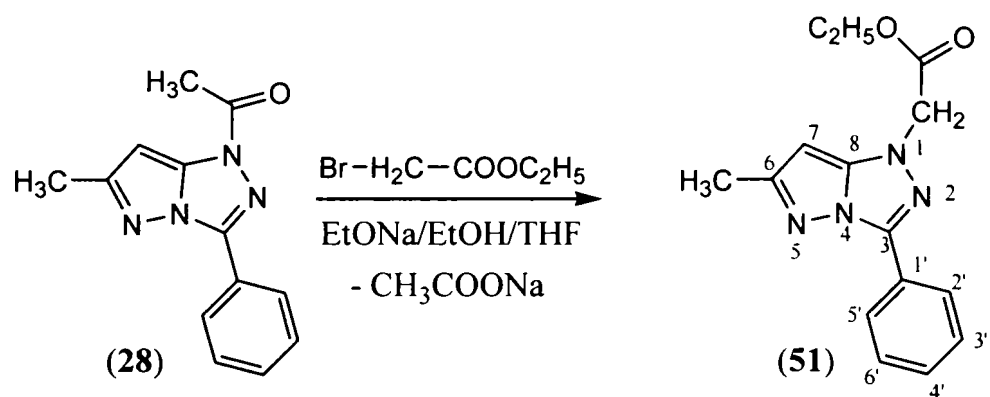
Alchilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**18**) cu acid cloracetic în prezență de NaOH 5% la un pH=8-9 a condus la compusul N-alchilat 1-(carboxi-metil)-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**50**) (Schema 24). N-alchilarea este dovedită prin semnalul de la 5,75 ppm corespunzător protonului 7-C-H din spectrul ^1H -RMN. 1-N-alchilarea este dovedită de prezența cuplajului proton-carbon la distanță $^3J_{8-\text{C}, 1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}}$, și prin absență cuplajului $^3J_{6-\text{C}, 5-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}}$ în spectrul ^1H - ^{13}C HMBC. Se mai observă cuplajele la distanță $^2J_{8-\text{C}, 7-\text{H}}$, $^2J_{6-\text{C}, 7-\text{H}}$, $^2J_{1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}, 1-\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}}$ și $^3J_{7-\text{C}, 6-\text{C}-\text{CH}_3}$, pe lângă cele obișnuite prezentate și la compușii 1-N-alchilați ai 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului. Din spectrul de masa se observă fragmentarea specifică acizilor carboxilici M^+-45 ($M^+-\text{COOH}$).

Schema 24.

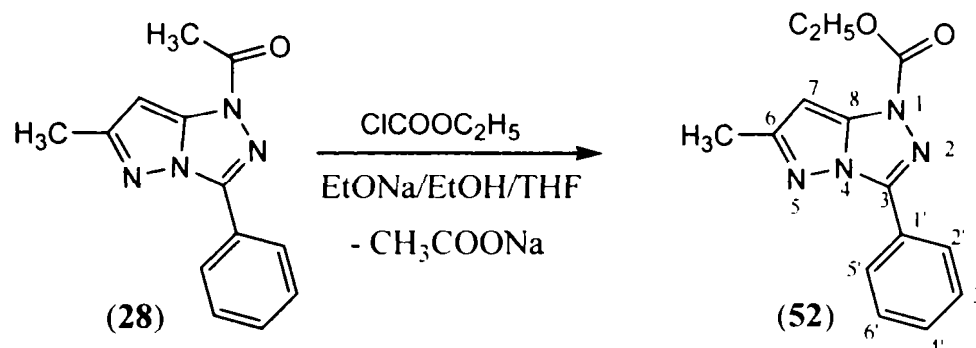


Alchilarea 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**28**) cu α -bromo-acetat de etil și respectiv cu cloroformiat de etil în prezență de EtONa/EtOH a condus la compușii N-alchilați 1-(etoxicarbonil-metil)-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**51**) și respectiv 1-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**52**) (Schema 25), (Schema 26). Se observă că în timpul alchilării are loc și dezacetilarea când se obțin produșii de alchilare nu ai 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**28**) ci ai 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**18**). N-Alchilarea am putea-o demonstra în acest caz prin existența aceleași scheme de fragmentare în spectrele de masă ale compușilor obținuți prin alchilarea cu α -bromo-acetat de etil atât a 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**18**), când rezultă cu siguranță derivatul N-alchilat, cât și a derivatului său acetilat 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**28**). Se observă de asemenea diferență între schema de fragmentare a 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (**32**) comparativ cu schema de fragmentare pentru compusul (**52**), obținut prin alchilarea cu cloroformiat de etil a 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului, ceea ce ne îndemnă să presupunem că probabil sunt diferiți.

Schema 25.

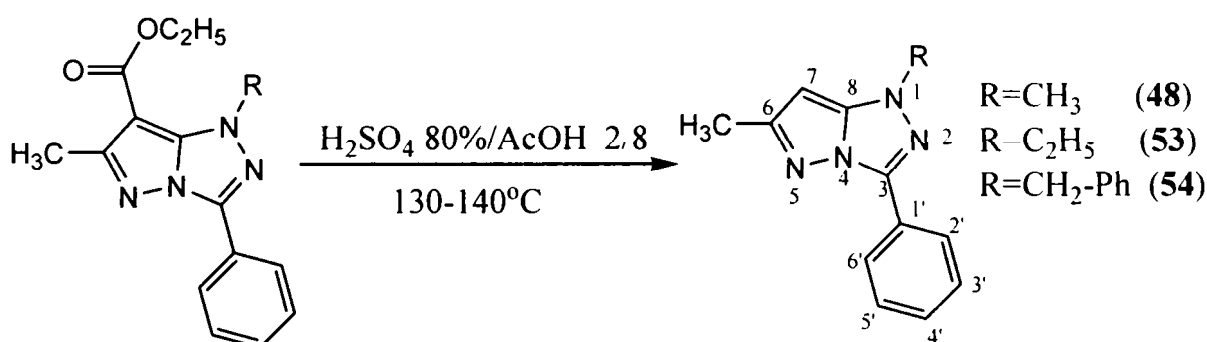


Schema 26.



Hidroliza-decarboxilarea într-o singură etapă a 1-alkil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolilor prin încălzirea acestora la 130-140°C într-un amestec de H₂SO₄ 80%/AcOH 2/8 a condus la obținerea produșilor N-alkilați, 1-alkil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolii (Schema 27). Compusul 1-metil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (48) obținut pe această cale este identic cu cel obținut prin N-alkilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (18) cu dimetilsulfat sau cu iodură de metil. S-au obținut și 1-etil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolul (53) caracterizat prin spectrometrie ¹H- și ¹³C-RMN și de masă și respectiv 1-benzil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolul (54) caracterizat numai prin spectrometrie de masă. Spectrul de masă al compusului 1-benzil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol prezintă ca pic de bază picul de la 91 u.a.m. ce corespunde cationului tropiliu C₇H₇⁺, specific derivaților benzilați.

Schema 27.



Partea experimentală

Reactivii utilizați au fost produși comerciali (Merck, Fluka) și utilizați ca atare. Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Bötius PHMK (Veb Analytik Dresden), iar cromatografia în strat subțire s-a efectuat pe plăci de silicagel 60 F₂₅₄ Merck, folosind ca eluent benzen:acetat de etil=1:1(v/v). Spectrele IR au fost efectuate în pastilă de KBr la spectrofotometrul Jasco FT/IR-410. Spectrele ¹H- și ¹³C-RMN au fost înregistrate la un spectrometru Bruker DRX 400 sau Varian Gemini 300MHz la 25°C în DMSO, folosind ca referință TMS, deplasările chimice fiind exprimate în ppm iar constantele de cuplaj în Hz. Spectrele de masă au fost determinate la un instrument Varian FINNIGAN MAT212 la 54 eV.

Mod de lucru

Alchilarea 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (32).

a) Alchilarea cu dietilsulfat în dimetilformamidă în prezență de hidroxid de sodiu.

Într-un balonaș de 25 mL prevăzut cu refrigerent și tubușor de clorură de calciu se introduc 10 mL dimetilformamidă (DMF) și 0,4g (10mmoli) NaOH. Se agită timp de 30 de minute la temperatura camerei până la dizolvare. După dizolvare se adaugă 0,675 g (2,5 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 0,36 mL (2,75 mmoli) Et₂SO₄ sub agitare și se continuă reacția timp de 1h. Masa de reacție obținută se precipită în 20-30 mL apă și se filtrează. Se obțin 0,566 g produs cu un randament de 75%. După recristalizare din hexan (randament recristalizare 45%) se obține un produs pur (CSS) cu p.t.=112-114°C.

1-etil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (42), randament 75%, p.t.=112-114°C.

IR(KBr): 3060, 2978, 2933, 2910, 1679, 1598, 1489, 761, 688 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 8,38-8,36 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,53-7,43 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 4,66 (q, 2H, J=7,1, -N-CH₂CH₃); 4,33 (q, 2H, J=7,1, -O-CH₂CH₃); 2,61 (s, 3H, 6-C-CH₃); 1,50 (t, 3H, J=7,1, 1-N-CH₂CH₃); 1,39 (t, 3H, J=7,1, -O-CH₂CH₃);

¹³C-RMN [CDCl₃, δ(ppm)]: 163,24 (C=O); 160,94 (6-C); 147,09 (8-C), 138,85 (3-C); 130,18 (4'-C); 128,80 (3'-C, 5'-C); 126,48 (2'-C, 6'-C); 125,36 (1'-C); 88,09 (7-C); 59,68 (-O-CH₂CH₃); 46,01 (1-N-CH₂CH₃); 15,69 (6-C-CH₃); 15,50 (-N-CH₂CH₃); 14,45 (-O-CH₂CH₃) (Bruker DRX 400);

MS(54eV): m/e= 298 (M⁺, 100%); 283 (M⁺-CH₃, 6%); 270 (M⁺-H₂C=CH₂, 9%); 253 (M⁺-OC₂H₅, 25%)

b) Alchilarea cu dimetilsulfat în dimetilformamidă în prezență de hidroxid de sodiu.

Într-un balonaș de 25 mL prevăzut cu refrigerent și tubușor de clorură de calciu se introduc 10 mL dimetilformamidă (DMF) și 0,4g (10mmoli) NaOH. Se agită timp de 30 de minute la temperatura camerei până la dizolvare. După dizolvare se adaugă 0,675 g (2,5 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 0,26 mL (2,75 mmoli) Me₂SO₄ și se continuă agitarea timp de 1h.

Masa de reacție obținută se precipită în 20-30 mL apă și se filtrează. Se obțin 0,67 g produs cu un randament de 92%. După recristalizare din hexan (randament recristalizare 56%) se obține un produs pur (CSS) cu p.t.=138-139°C.

1-metil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (41), randament 92%, p.t.=138-139°C.

IR(KBr): 3065, 2980, 2937, 2909, 1677, 1609, 1492, 775, 688 cm⁻¹;

¹H-RMN [CDCl₃, δ(ppm), J (Hz)]: 8,36-8,34 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,53-7,43 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4,32 (q, 2H, J=7,1, -O-CH₂CH₃); 4,23 (s, 3H, 1-N-CH₃); 2,60 (s, 3H, 6-C-CH₃); 1,39 (t, 3H, J=7,1, -O-CH₂CH₃);

^{13}C -RMN [CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$]: 163,24 (C=O), 160,99 (6-C); 147,82 (8-C); 138,78 (3-C); 130,25 (4'-C); 128,82 (3'-H, 5'-H); 126,45 (2'-H, 6'-H); 125,20 (1'-C); 88,13 (7-C); 59,70 (-O- CH_2CH_3); 37,95 (1-N- CH_3); 15,63 (6-C- CH_3); 14,48 (-O- CH_2CH_3) (Bruker DRX 400);

MS(54eV): m/e= 284 (M^+ , 100 %); 269 (M^+ - CH_3 , 2%); 256 (M^+ - $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, 21%); 239 (M^+ - OC_2H_5 , 37%).

c) *Alchilarea cu iodură de metil în dimetilformamidă în prezență de hidroxid de sodiu.*

Într-un balonaș de 10 mL prevăzut cu refrigerent și tubușor de clorură de calciu se introduc 5 mL dimetilformamidă (DMF) și 0,1g (2,5 mmoli) NaOH. Se agită timp de 30 de minute la temperatura camerei până la dizolvare. După dizolvare se adaugă 0,1 g (0,37 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 0,023 mL (0,37mmoli) CH_3I și se continuă agitarea timp de 1h. Masa de reacție obținută se precipită în 10-15 mL apă și se filtrează. Se obțin 0,08 g (0,28 mmoli) produs pur (CSS) cu un randament de 76,5%. Produsul recristalizat din hexan are p.t.=138-139°C, identic cu produsul obținut prin varianta b), la fel spectrele de masă și cele ^1H - și ^{13}C -RMN sunt identice.

Se obține **1-metil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (41)**.

d) *Alchilarea cu bromură de etil în dimetilformamidă în prezență de hidroxid de sodiu.*

Într-un balonaș de 10 mL prevăzut cu refrigerent și tubușor de clorură de calciu se introduc 5 mL dimetilformamidă (DMF) și 0,1g (2,5mmoli) NaOH. Se agită timp de 30 de minute la temperatura camerei până la dizolvare. După dizolvare se adaugă 0,1 g (0,37 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 0,058 mL (0,77 mmoli) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ și se continuă agitarea timp de 1h. Masa de reacție obținută se precipită în 20 mL apă și se filtrează. Se obțin 0,07 g (0,23mmoli) produs pur (CSS) cu un randament de 62%. Produsul recristalizat din hexan are p.t.=112-116°C, identic cu produsul obținut prin varianta a). Spectrul de masă este identic cu cel al compusului obținut la varianta a).

Se obține **1-etil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (42)**.

e) *Alchilarea cu bromură de alil în dimetilformamidă în prezență de hidroxid de sodiu.*

Într-un balonaș de 10 mL prevăzut cu refrigerent și tubușor de clorură de calciu se introduc 5 mL dimetilformamidă (DMF) și 0,1g (2,5mmoli) NaOH. Se agită timp de 30 de minute la temperatura camerei până la dizolvare. După dizolvare se adaugă 0,1 g (0,37 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 0,058 mL (0,67 mmoli) bromură de alil și se continuă agitarea timp de 1h. Masa de reacție obținută se precipită în 20 mL apă și se filtrează. Se obțin 0,002 g (0,0064 mmoli) produs (**43**) (CSS-prezinta urme de materie primă) cu un randament de 2%.

f) *Alchilarea cu bromură de alil în butanonă în prezență de carbonat de potasiu anh. și iodură de potasiu.*

Într-un balonaș de 25 mL prevăzut cu refrigerent și tubușor de clorură de calciu se introduc 15 mL butanonă(metil-etil-cetonă), 0,24 mL (2,77 mmoli) bromură de alil și 0,34g (2,0mmoli) KI fin mojarată. Se încălzește la 50°C și se menține la această temperatură până la dizolvare. După aceea se adaugă 0,364g (2,6 mmoli) de K_2CO_3 fin mojarată și 0,5g (1,85 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și se încălzește la 70°C timp de 4ore.

Masa de reacție obținută se filtrează iar filtratul se evaporă la sec în rotavapor. Precipitatul obținut în urma evaporării la sec, se reia cu 20 mL acetat de etil, soluția ce rezultă se spală de două ori cu câte 10 mL de apă și se usucă pe Na_2SO_4 anh. După evaporarea acetatului de etil se obțin 0,5g (1,6 mmoli) produs cu un randament de 86,5%. În urma recristalizării din hexan se obțin 0,23g (0,74 mmoli) produs pur (CSS) (randament de recristalizare 46%) cu p.t.=94-97°C.

1-alil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (43), randament 86,5%, p.t.=94-97°C.

IR(KBr): 3084, 3061, 2981, 2935, 1678, 1643, 1599, 1490, 763, 685 cm^{-1} ;

^1H -RMN [CDCl_3 , δ (ppm), J (Hz)]: 8,39-8,36 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,53-7,44 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 6,12-6,02 (qt, 1H, $J_{10\text{-H}, 9\text{-H}}=5,6$, $J_{10\text{-H}, 11\text{-H}}=12,2$, 10-H); 5,26-5,21 (m, 4H, 2x 9-H, 11-H, 12-H); 4,33 (q, 2H, $J=7,1$, -O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 2,61 (s, 3H, 6-C- CH_3); 1,39 (t, 3H, $J=7,1$, -O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

^{13}C -RMN [CDCl_3 , δ (ppm)]: 163,19 (C=O); 160,96 (6-C); 147,46 (8-C); 139,25 (3-C); 132,64 (10-C); 130,32 (4'-C); 128,81 (3'-C, 5'-C); 126,61 (2'-H, 6'-H); 125,32 (1'-C); 118,15 (11,12-C); 88,35 (7-C); 59,76 (-O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 52,74 (9-C); 15,68 (6-C- $\underline{\text{CH}_3}$); 14,49 (-O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$) (Bruker DRX 400);

MS(54eV): m/e= 310(M^+ , 100 %); 283 (M^+ - $\text{CH}_2=\text{CH}$, 8%); 281 (M^+ - C_2H_5 , 13%); 265 (M^+ - OC_2H_5 , 23%).

g) Alchilarea cu bromură de benzil în butanonă în prezență de iodură de potasiu și carbonat de potasiu.

Într-un balonaș de 25 mL prevăzut cu refrigerent și tubușor de clorură de calciu se introduc 12 mL butanonă (metil-etilcetonă), 0,23 mL (1,93 mmoli) bromură de benzil și 0,27g (1,63 mmoli) KI fin mojarată. Se încălzește 50°C și se menține la această temperatură până la dizolvare. După aceea se adaugă 0,27g (1,9 mmoli) K_2CO_3 fin mojarată și 0,4g (1,48 mmoli) 1H-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și se încălzește la 70°C timp de 4 ore.

Masa de reacție obținută se filtrează iar filtratul se evaporă la sec în rotavapor. Precipitatul obținut în urma evaporării la sec, se reia cu 20 mL acetat de etil, soluția ce rezultă se spală de două ori cu câte 10 mL de apă și se usucă pe Na_2SO_4 anh. După evaporarea acetatului de etil se obțin 0,53g (1,35 mmoli) produs cu un randament de 91%. În urma recristalizării din hexan se obțin 0,41g (1,13 mmoli) produs pur (CSS) (randament de recristalizare 61,5%) cu p.t.=145-147°C.

1-benzil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (44), randament 91%, p.t.=145-147°C.

IR(KBr): 3064, 2981, 2936, 2910, 1682, 1601, 1489, 1543, 767, 712, 692 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,32-8,29 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,62-7,53 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 7,39-7,28 (m, 5H, 2''-H, 6''-H, 3''-H, 5''-H, 4''-H); 5,81 (s, 2H, - CH_2 -Ph); 4,23 (q, 2H, $J=7,1$, -O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 2,53 (s, 3H, 6-C- CH_3); 1,21 (t, 3H, $J=7,1$, -O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 162,21 (C=O); 160,14 (6-C); 150,05 (8-C); 138,42 (3-C); 136,73 (1''-C); 130,78 (4'-C); 129,17 (3'-C, 5'-C); 128,73 (2''-H, 6''-H); 127,80 (4''-C); 127,23 (3''-C, 5''-C); 126,09 (2'-H, 6'-H); 124,53 (1'-C); 96,75 (7-C); 59,60 (-O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$); 53,18 (- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph); 15,37 (6-C- $\underline{\text{CH}_3}$); 14,17 (-O- $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$) (Varian Gemini 300MHz);

MS(54eV): m/e= 360 (M^+ , 64%); 331 (M^+ - C_2H_5 , 5%); 315 (M^+ - OC_2H_5 , 9%); 269 (M^+ - $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 7%); 91 (C_7H_7^+ , 100%).

h) *Alchilarea cu α -bromo-acetat de etil.*

La o soluție formată din 2,5 mmoli 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol în 5mL metil-etil-cetonă se adaugă 2,75 mmoli K_2CO_3 . La suspensia formată se adaugă 0,3mL (2,625 mmoli) $BrCH_2COOC_2H_5$ în picături timp de 1 minut apoi se încălzește timp de 1h, pe baie de ulei, la 40°C, cu agitare. Se face control cromatografic și se observă urme mici de materie primă. Se mai adaugă 0,1mL (0,9 mmol) de $BrCH_2COOC_2H_5$ și se lasă la perfectare până la definitivarea reacției timp de 3h (CSS).

Soluția obținută se precipită în 50mL apă, se filtrează și se usucă. Prin recristalizare din metanol se obțin 0,78 mmoli produs pur (CSS) cu un randament total de 31%, cu p.t.=103-105°C.

1-(etoxicarbonil-metil)-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (45),
randament 31,42%, p.t.=103-105°C.

IR(KBr): 3063, 2992, 2972, 2934, 1751, 1701, 1605, 1543, 1494, 1453, 1227, 1125, 1094, 768, 690 cm^{-1} ;

1H -RMN [$CDCl_3$, δ (ppm), J (Hz)]: 8,38-8,36 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,53-7,45 (m, 3H, 3'H, 5'-H, 4'-H); 5,36 (s, 2H, 1-N- CH_2); 4,29 (q, 2H, $J=7,1$, (7-C) -O- CH_2CH_3); 4,24 (q, 2H, $J=7,1$, (1-N) -O- CH_2CH_3); 2,61 (s, 3H, 6-C- CH_3); 1,36 (t, 3H, $J=7,1$, (7-C) -O- CH_2CH_3); 1,27 (t, 3H, $J=7,1$, (1-N) -O- CH_2CH_3);

^{13}C -RMN [$CDCl_3$, δ (ppm)]: 167,56 (- $CH_2-C=O$); 163,11 (7-C- $C=O$); 160,91 (6-C); 148,24 (8-C); 139,67 (3-C); 130,53 (4'-C); 128,82 (3'-C, 5'-C); 126,74 (2'-H, 6'-H); 124,53 (1'-C); 88,87 (7-C); 61,86 ((1-N)-O- CH_2CH_3); 59,81 ((6-C) -O- CH_2CH_3); 51,91 (1-N- CH_2 -); 15,48 (6-C- CH_3); 14,36 ((1-N) -O- CH_2CH_3); 14,09 ((7-C) -O- CH_2CH_3) (Bruker DRX 400);

MS(54eV): m/e= 356 (M^+ , 49%); 328 (M^+ - $CH_2=CH_2$, 1%); 311 (M^+ - OC_2H_5 , 9%); 283 (M^+ - $COOC_2H_5$, 100%).

i) *Alchilarea cu α -cloro-propionat de metil.*

La un amestec format din 0,88 mmoli α -cloro-propionat de metil în 5 mL butanonă se adaugă 0,88 mmoli KJ și se încălzește la temperatura de 50-60°C timp de 10 min. Se adaugă apoi 0,8 mmoli de 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 0,8 mmoli K_2CO_3 .

Se refluxează timp de 4h, se face control cromatografic care indică existență materiei prime nereacționate total. Se mai adaugă încă 3mL butanona, 0,4 mmoli K_2CO_3 , 0,66 mmoli NaI și 0,78 mmoli α -clor propionat de metil, se refluxează cu agitare până la definitivarea reacției timp de încă 4h (CSS). Se precipită prin turnarea în 50 mL apă, se filtrează și se obțin 0,36 mmoli produs cu p.t.=153-155°C.

1-(1-metoxicarbonil-etil)-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (46),
randament 45%, p.t.= 153-155°C.

IR(KBr): 3069, 2978, 2959, 2928, 2872, 1754, 1680, 1605, 1546, 1490, 1214, 1157, 1117, 768, 691 cm^{-1} ;

1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,30-8,27 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,61-7,54 (m, 3H, 3'H, 5'-H, 4'-H); 6,02 (q, 1H, $J=7,2$, 1-N- $CH<$); 4,19 (q, 2H, $J=7,0$, -O- CH_2CH_3); 3,66 (s, 3H, -O- CH_3); 2,48 (s, 3H, 6-C- CH_3); 1,83 (d, 3H, $J=7,2$, $CH_3-CH<$); 1,25 (t, 3H, $J=7,0$, -O- CH_2CH_3);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 170,15 (> $CH-C=O$); 162,08 (7-C- $C=O$); 159,91 (6-C); 147,19 (8-C); 138,08 (3-C); 130,78 (4'-C); 129,08 (3'-C, 5'-C); 126,04 (2'-H, 6'-H); 124,38 (1'-C); 88,22

(7-C): 59,59 (-O-CH₂CH₃); 57,39 (-O-CH₃); 52,74 (>CH-CH₃); 15,79 (6-C-CH₃); 15,17 (>CH-CH₃); 14,09 (-O-CH₂-CH₃) (Varian Gemini 300MHz);

MS(54eV): m/e= 356 (M⁺, 46%); 311 (M⁺- OC₂H₅, 7%); 297 (M⁺- COOCH₃, 100%);

j) *Alchilarea cu α-bromo-propionat de metil.*

La un amestec format din 2,5 mmoli 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 10 mL metil-etil-cetonă se adaugă 2,625 mmoli α-bromo-propionat de metil și 2,75 mmoli K₂CO₃. Se încălzește la reflux cu agitare timp de 4h până la definitivarea reacției (CSS). Amestecul de reacție se precipită în 50 mL apă și se filtrează. Se obțin 1,25 mmoli produs (46) identic cu cel obținut la varianta i) (IR, spectrometrie de masă)

k) *Alchilarea cu α-bromo-butirat de metil.*

La un amestec format din 2,625 mmoli α-bromo-butirat de metil și 10 mL metil-etil-cetonă se adaugă 2,6 mmoli KJ și se încălzește la 50°C timp de 10min. Se adaugă apoi 2,5 mmoli 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 2,75 mmoli K₂CO₃. După 8h de reflux se precipită prin turnare în apă și se filtrează. Se obțin 0,8 mmoli produs.

1-(1-metoxicarbonil-propil)-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (47), randament 30%.

MS(54eV): m/e= 370 (M⁺, 45%); 325 (M⁺- OC₂H₅, 5%); 311 (M⁺- COOCH₃, 100%).

Alchilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (18).

a) *Alchilarea cu dimetilsulfat în prezența soluției de NaOH 5%.*

La un amestec format din 0,5 mmoli 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol și 2,15 mmoli (CH₃)₂SO₄ se adaugă prin picurare la temperatura camerei, cu agitare 5,8 mL (7,7 mmoli NaOH) soluție NaOH 5%. Se refluxează timp de 4h, după care se extrage cu 20 mL acetat de etil. Stratul organic se spală succesiv cu 10 mL apă, 10 mL soluție NaOH 5% și din nou cu 10 mL apă. După cele trei spălări se anhidrifică stratul organic pe Na₂SO₄ anh., și se evaporă la vid în rotavapor. Se obțin 0,34 mmoli produs pur cu p.t.=62-63°C.

1-metil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (48), randament 68 %, p.t.= 62-63°C.

IR(KBr): 3127, 3059, 2926, 1606, 1467, 1080, 765, 690 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 8,35-8,32 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,60-7,47 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5,72 (7-C-H); 3,85 (s, 3H, 1-N-CH₃); 2,32 (s, 3H, 6-C-CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm)]: 157,40 (6-C); 148,64 (8-C); 136,59 (3-C); 129,78 (4'-C); 128,99 (3'-H, 5'-H); 125,69 (1'-C); 125,45 (2'-H, 6'-H); 77,25 (7-C); 36,51 (1-N-CH₃); 14,85 (6-C-CH₃) (Varian Gemini 300MHz);

MS(54eV): m/e= 212(M⁺, 100%).

b) *Alchilarea cu iodură de metil în butanonă în prezența K₂CO₃.*

La un amestec format din 0,5 moli 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol, 8 mL butanonă și 1mmol K₂CO₃ se adaugă sub agitare la max 40°C 2 mmoli CH₃I. După 5 h de încălzire la max 40°C și agitare se toarnă amestecul în 20 mL apă și se extrage cu 20 mL acetat de etil. Stratul de acetat etil după trei spălări succesive cu 10 mL apă, 10 mL soluție NaOH 5% și din nou cu 10 mL apă, se anhidrifică pe Na₂SO₄ anh., și se evaporă la vid în rotavapor. Se obțin 0,25 mmoli produs pur, identic cu cel obținut la varianta a) (CSS), cu p.t.=62-63°C.

Se obține **1-metil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (48)**.

c) *Alchilarea cu α-bromo-acetat de etil.*

Peste un amestec obținut prin solvatarea a 0,42 g (2,52 mmoli) 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol în 3 mL (2,52 mmoli EtONa) soluție etanolică de EtONa de concentrație 20 g/L se picură, sub agitare și răcire cu baie de apă, o soluție obținută prin solvatarea a 0,3 mL (2,52 mmoli) α-bromo-acetat de etil în 3 mL etanol absolut. După perfectarea reacției la temperatura camerei timp de 2h, se diluează amestecul de reacție cu 10 mL de apă și se extrage cu 3x10mL acetat de etil. Stratul de acetat de etil separat se spală succesiv cu de 3x5 mL soluție NaOH 5% și apoi cu 2x5 mL apă. Se anhidrifică pe Na₂SO₄ anh. și se evaporă solventul la vid în rotavapor.

1-(etoxicarbonil-metil)-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (49).

IR(KBr): 3059, 2982, 2935, 1739, 1617, 1537, 1472, 1219, 1107, 1024, 765, 692 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 8,38-8,35 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,61-7,52 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 5,75 (s, 1H, 7-C-H) 5,19 (s, 2H, 1-N-CH₂-); 4,17 (q, 2H, J=7,1, -O-CH₂CH₃); 2,34 (s, 3H, 6-C-CH₃); 1,20 (t, 3H, J=7,1, -O-CH₂CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm)]: 167,72 (-CH₂-C=O); 157,64 (6-C); 148,79 (8-C); 137,48 (3-C); 130,15 (4'-C); 129,03 (3'-C, 5'-C); 125,72 (2'-H, 6'-H); 125,39 (1'-C); 78,38 (7-C); 61,35(-O-CH₂CH₃); 50,59 (1-N-CH₂-); 14,82 (6-C-CH₃); 14,00 (-O-CH₂CH₃) (Varian Gemini 300MHz);

MS(54eV): m/e= 284 (M⁺, 100%); 211 (M⁺-COOC₂H₅, 93%). Se observă și urme de produs dialchilat cu picul molecular M=370 uam.

d) *Alchilarea cu acid cloroacetic.*

La un amestec format din 2,5 mmoli (0,24g) ClCH₂COOH dizolvat în 1 mL apă și 2 g gheață, se picură sub agitare 2 mL soluție NaOH 5%. La soluția de ClCH₂COONa obținută, se adaugă o soluție obținută prin dizolvarea a 2,5 mmoli (0,5g) 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol în 1mL soluție NaOH 10%. Se încălzește la 80-90°C și se menține pH-ul între 8 și 9 (control de pH cu hârtie indicatoare) prin adăugare de soluție de NaOH 5% până la definitivarea reacției (control prin CSS). Spre sfârșitul reacție pH-ul este lăsat să devină mai alcalin și se mai încălzește timp de 0,5 h la 80-90°C. Amestecul de reacție se filtrează, filtratul se acidulează cu HCl 15% la pH 2-3 și se filtrează din nou. Se obțin 1,45 mmoli produs. Se purifică prin reprecipitare sau prin recristalizare din etanol-apă.

1-(carboxi-metil)-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (50), randament 48,00%.

IR(KBr): 3065, 2992, 2953, 1712, 1608, 1475, 1214, 1108, 765, 716, 690 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 13,17 (sl, 1H, -COOH); 8,38-8,35 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,60-7,47 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5,75 (7-C-H); 5,06 (s, 2H, 1-N-CH₂-); 2,35 (s, 3H, 6-C-CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 169,01 (C=O); 157,47 (6-C); 148,78 (8-C); 137,21 (3-C); 129,99 (4'-C); 128,95 (3'-H, 5'-H); 125,62 (2'-H, 6'-H); 125,43 (1'-C); 78,20 (7-C); 50,64 (1-N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -); 14,75 (6-C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) (Bruker DRX 400);

MS(54eV): m/e= 256 (M^+ , 100%); 211 (M^+ -45, 69%).

Alchilarea 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului (28).

a) *Alchilarea cu α -bromo-acetat de etil.*

Peste un amestec format din 0,1 g (0,41 mmoli) 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol în 3 mL tetrahidrofuran și 1,25 mL (0,41 mmoli EtONa) soluție etanolică de EtONa de concentrație 8 g/L se adaugă, sub agitare, 0,047 mL (0,41 mmoli) α -bromo-acetat de etil. După un reflux ușor timp de 2h, se diluează amestecul de reacție cu 15 mL de apă și se extrage cu 2x10mL acetat de etil. Stratul de acetat de etil separat se spală succesiv cu de 2x5 mL soluție NaOH 5% și apoi cu 2x5 mL apă. Se usucă pe Na_2SO_4 anh. și se evaporă solventul la vid în rotavapor. Produsul obținut, analizat prin spectrometrie de masa s-a dovedit a fi un amestec format dintr-un compus monoalchilat majoritar și unul dialchilat.

1-(etoxicarbonil-metil)-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (51)

MS(54eV): m/e= 284 (M^+ , 96%); 256 (M^+ - $\text{CH}_2=\text{CH}_2$, 3%); 211 (M^+ - COOC_2H_5 , 100%).

b) *Alchilarea cu cloroformiat de etil.*

Peste un amestec format din 0,05 g (0,2 mmoli) 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol în 3 mL tetrahidrofuran și 0,25 mL (0,2 mmoli EtONa) soluție etanolică de EtONa de concentrație 20 g/L se adaugă, sub agitare, 0,02 mL (0,2 mmoli) cloroformiat de etil. După un reflux ușor timp de 2h, se diluează amestecul de reacție cu 10 mL de apă și se extrage cu 2x10mL acetat de etil. Stratul de acetat de etil separat se spală succesiv cu de 2x5 mL soluție NaOH 5% și apoi cu 2x5 mL apă. Se usucă pe Na_2SO_4 anh. și se evaporă solventul la vid în rotavapor. Se obțin 0,4 g produs cu un randament de 64%.

1-(etoxicarbonil)-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (52)

MS(54eV): m/e= 270 (M^+ , 84%); 225 (M^+ - OC_2H_5 , 9%); 198 ($(\text{M}+1)^+$ -73, 100%); 197 (M^+ - COOC_2H_5 , 36%).

Hidroliza-decarboxilarea 1-alchil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului.

Un amestec format din 1,54 mmoli 1-alchil-7-etoxicarbonil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol în 10 mL soluție H_2SO_4 80%/AcOH 2/8 (v/v) se refluxează la 130-140° C până la definitivarea reacției timp de 17h-20h (control CSS). Soluția formată se precipită în 100 mL apă cu agitare, se neutralizează cu Na_2CO_3 până la pH neutru. Se lasă la agitare 4h și jumătate și se extrage cu 3x15 mL acetat de etil. Stratul de acetat de etil separat se anhidrifică pe Na_2SO_4 anh. și se distilă la vid, la sec, la rotaevaporator.

1-etil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (53), randament 76 %, p.t.= 63-65°C.

IR(KBr): 3134, 3058, 2981, 2934, 1598, 1469, 1191, 1081, 765, 692 cm^{-1} ;

¹H-RMN [DMSO, δ(ppm), J (Hz)]: 8,36-8,33 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,59-7,46 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5,74 (7-C-H); 4,17(q, 2H, J=7,2, -CH₂CH₃); 2,32 (s, 3H, 6-C-CH₃); 1,40 (t, 3H, -CH₂CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ(ppm)]: 157,24 (6-C); 147,62 (8-C); 136,56 (3-C); 129,74 (4'-C); 128,94 (3'-H, 5'-H); 125,76 (1'-C); 125,48 (2'-H, 6'-H); 77,53 (7-C); 44,77 (-CH₂-CH₃); 14,80 (6-C-CH₃); 13,59 (-CH₂-CH₃); (Varian Gemini 300MHz);

MS(54eV): m/e= 226 (M⁺, 100%); 211 (M⁺- CH₃, 9%); 197 (M⁺- C₂H₅, 9%)

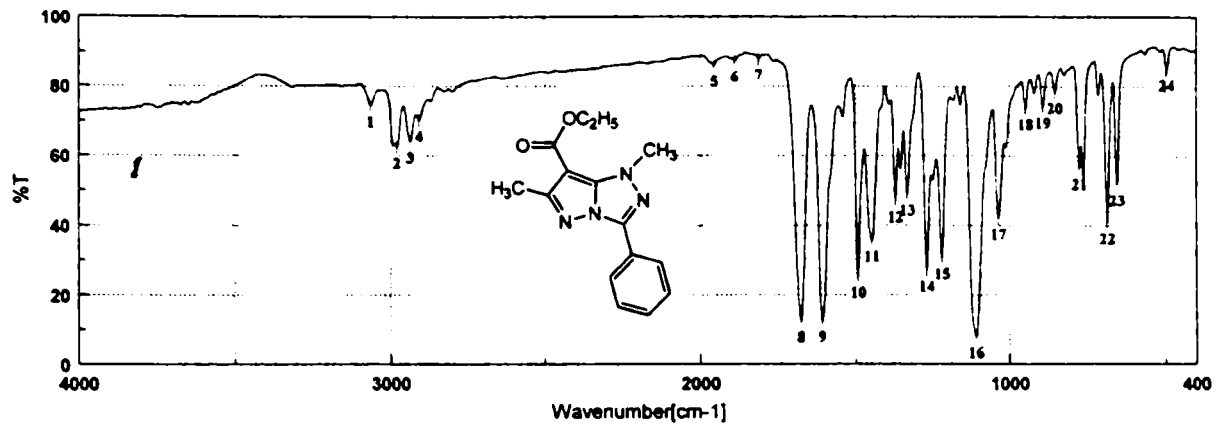
1-metil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (48), randament 66%, p.t.= 61-63°C.

IR(KBr): 3126, 3059, 2928, 1605, 1467, 1080, 765, 691 cm⁻¹;

MS(54eV): m/e= 212 (M⁺, 100%). Produs identic cu cel obținut la alchilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolului, cu dimetil sulfat.

1-benzil-3-fenil-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (54).

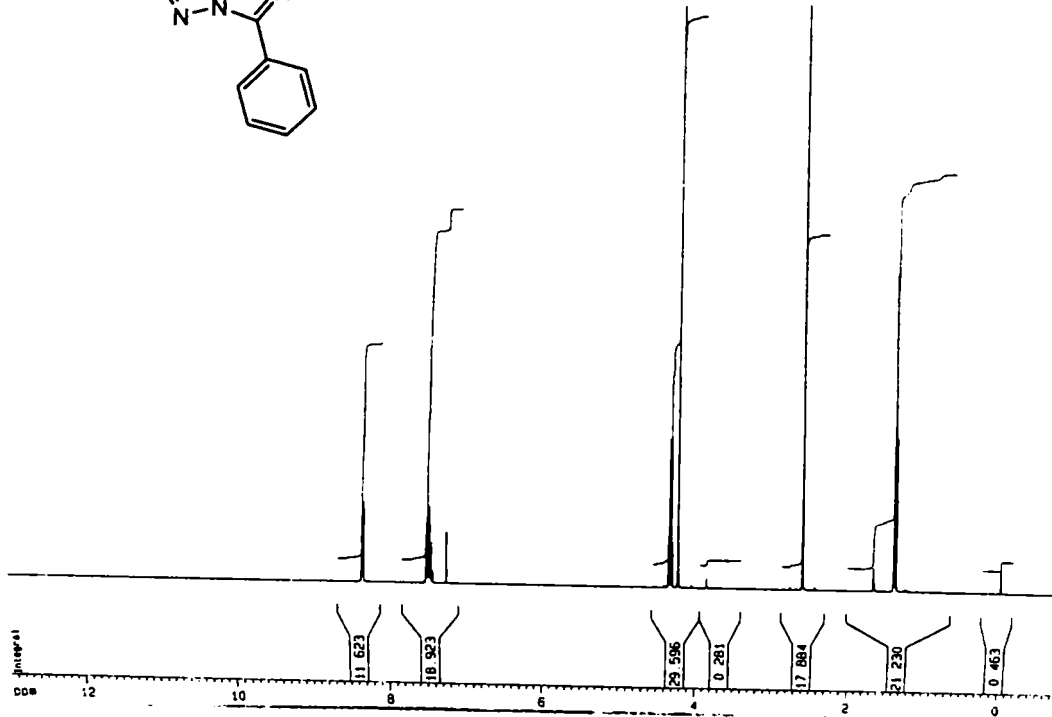
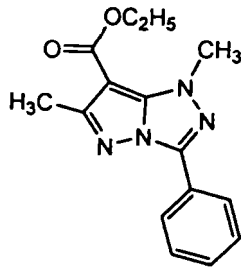
MS(54eV): m/e= 288 (M⁺, 55%); 197 (M⁺-C₆H₅CH₂, 10%); 91 (C₇H₇⁺, 100%)



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3065.30	74.3531	2:	2980.45	82.4210	3:	2937.08	63.9824
5:	1956.43	88.2589	6:	1889.90	87.5275	7:	1812.76	68.0303
9:	1609.31	12.6007	10:	1492.63	25.2663	11:	1447.31	35.6497
13:	1332.57	48.8753	14:	1269.90	27.0922	15:	1220.72	30.7298
17:	1036.55	42.0298	18:	947.84	73.7591	19:	891.92	74.3217
21:	775.24	56.5977	22:	686.53	40.9130	23:	654.71	51.8867
						24:	495.62	85.2661

Exp: 1M Cap111a: CAA-X5
 protoned ibx CDC13 (C:\u) ac 30



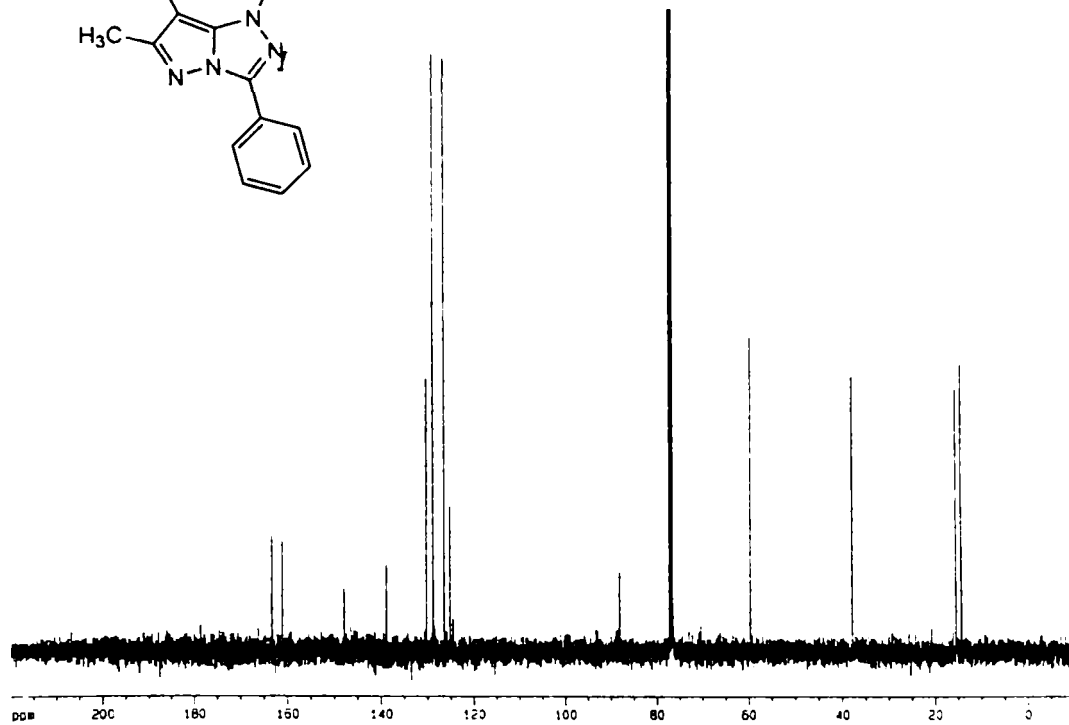
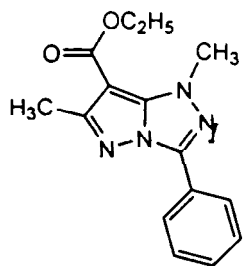
Current Data Parameters
 NAME: caa0409_p
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20030608
 Time: 23:58
 INSTRUM: spect
 PROBRG: 5 nm 2DP 1M-13
 PULPROG: zgpg30
 TD: 65536
 SOLVENT: CDC13
 NS: 2
 DS: 64
 SFO: 6278148 Hz
 FIDRES: 0.126314 Hz
 AQ: 3.9584243 sec
 RG: 101.5
 SR: 80400 Hz
 DE: 6.07 usec
 TE: 300.2 K
 SI: 1.00000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1: 1H
 P1: 10.00 usec
 PL1: 0.00 dB
 SFO1: 400.1324710 MHz

F2 - Processing Parameters
 SI: 32768
 SF: 400.130158 MHz
 SR: 15.64 MHz
 WCP: 0
 SSB: 0
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 PC: 4.08

10 MHz plot parameters
 CX: 23.00 cm
 CY: 13.50 cm
 FIP: 13.000 000
 F1: 5201.98 MHz
 F2: -0.800 000
 FZ: -320.10 MHz
 PPM/CX: 3.60000 000/c
 XZC: 240.07803 MHz/c



Current Data Parameters
NAME c13cdsh_10k
EXPNO 1
PROCNO 1

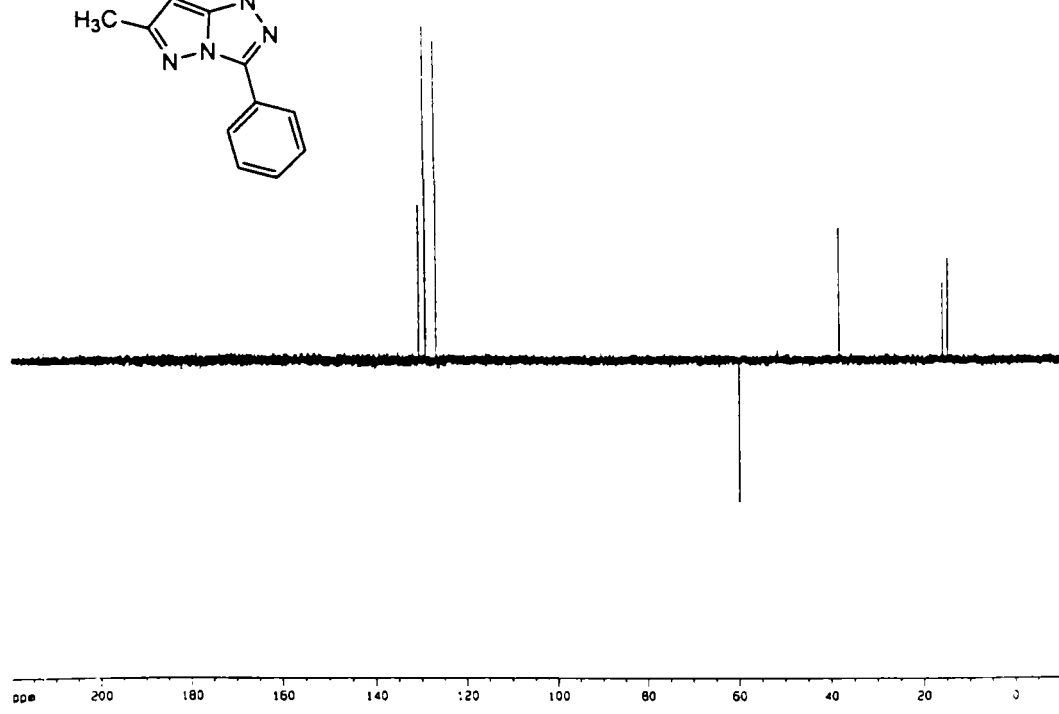
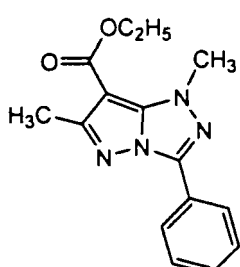
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130629
Time 11:13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm ZNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC 13
NS 4
DS 4
SWH 24875.521 Hz
FIDRES 0.189786 Hz
AQ 2.5345973 sec
RG 1024
SR 20.000 usec
SE 5.00 usec
TE 300.2 K
DVT2 1:45 0000000
S1 2.0000000 sec
S2 0.2034428 sec
S12 0.0000000 sec
S13 0.0000000 sec
S14 0.0000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 9.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 101.6227603 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 32.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 17.00 dB
PL13 17.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6127712 MHz
SR 42.18 Hz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F2 - NMR list parameters
C1 23.00 CH
C7 13.50 CH
F1P 220.300 ppm
F1 22134.81 Hz
F2P -10.300 ppm
F2 -1006.13 Hz
DWDW 10.00000 ppm
H2C 1006.12782 Hz/c



Current Data Parameters
NAME c13cdsh_10k
EXPNO 1
PROCNO 1

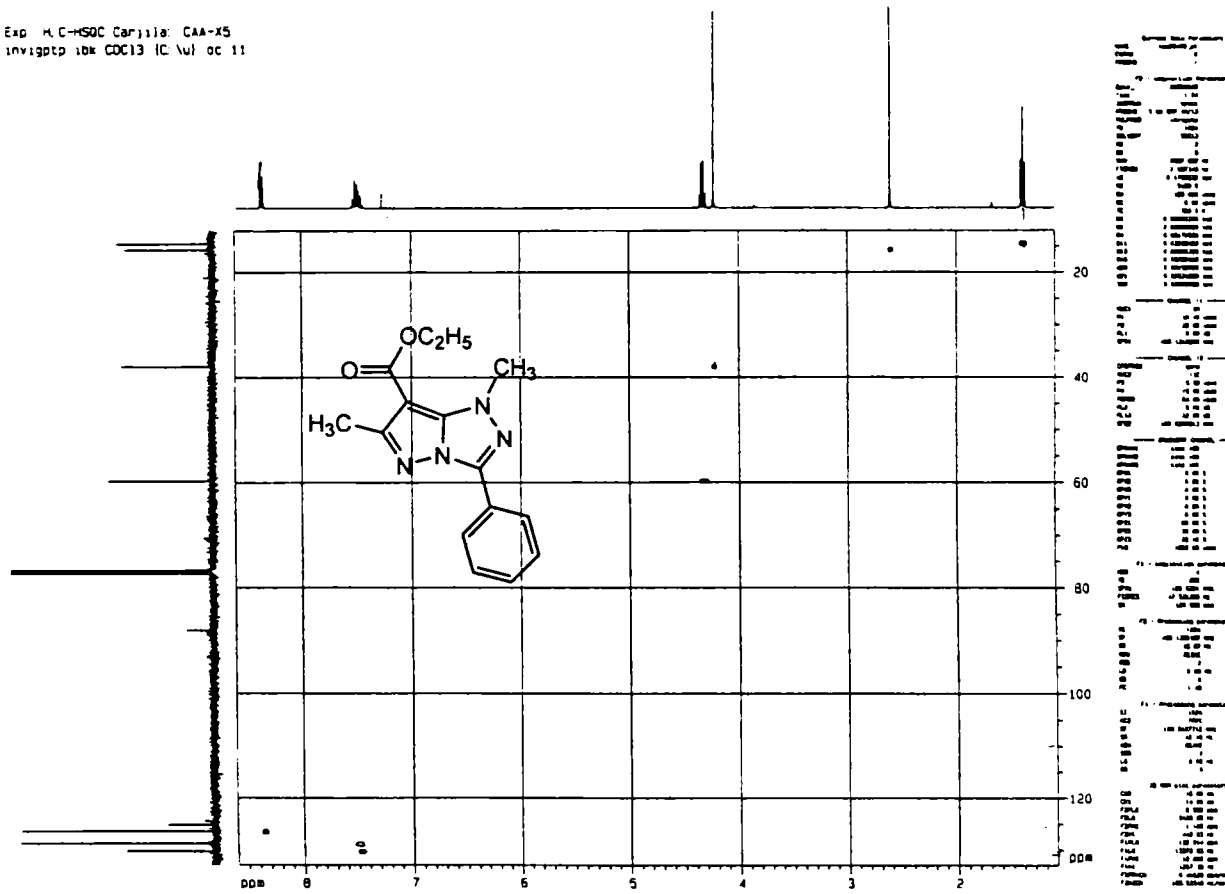
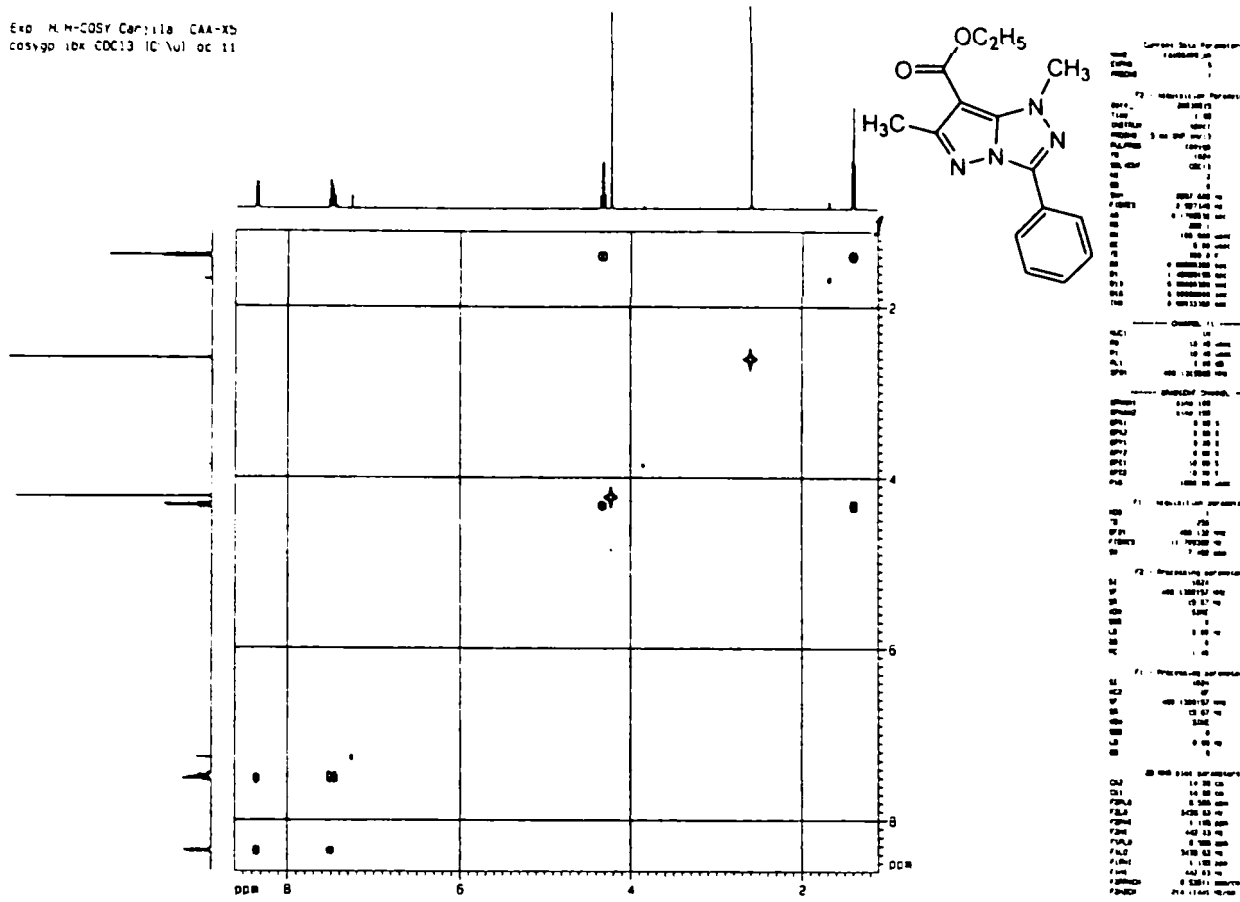
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130629
Time 11:28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm ZNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDC 13
NS 4
DS 4
SWH 24875.521 Hz
FIDRES 0.189786 Hz
AQ 2.5345973 sec
RG 1024
SR 20.000 usec
SE 5.00 usec
TE 300.2 K
DVT2 1:45 0000000
S1 2.0000000 sec
S2 0.2034428 sec
S12 0.0000000 sec
S13 0.0000000 sec
S14 0.0000000 sec

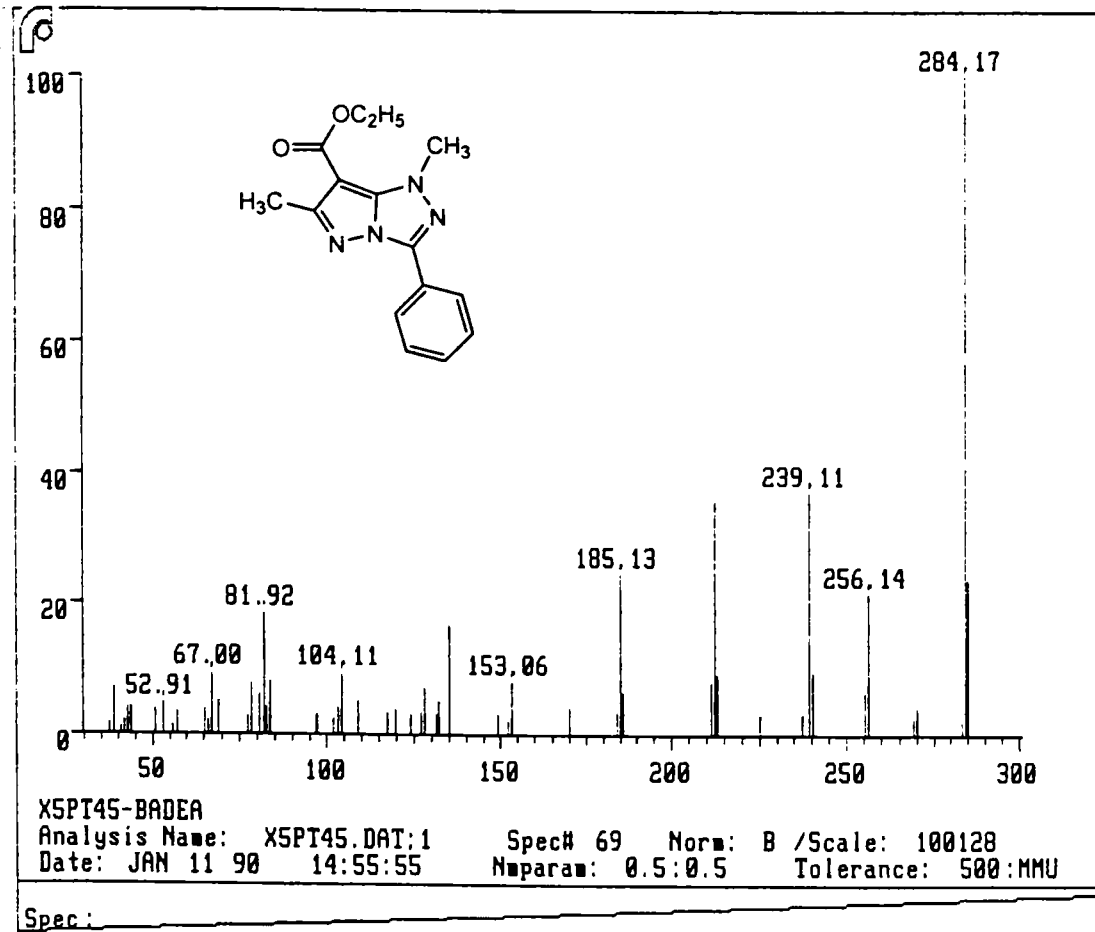
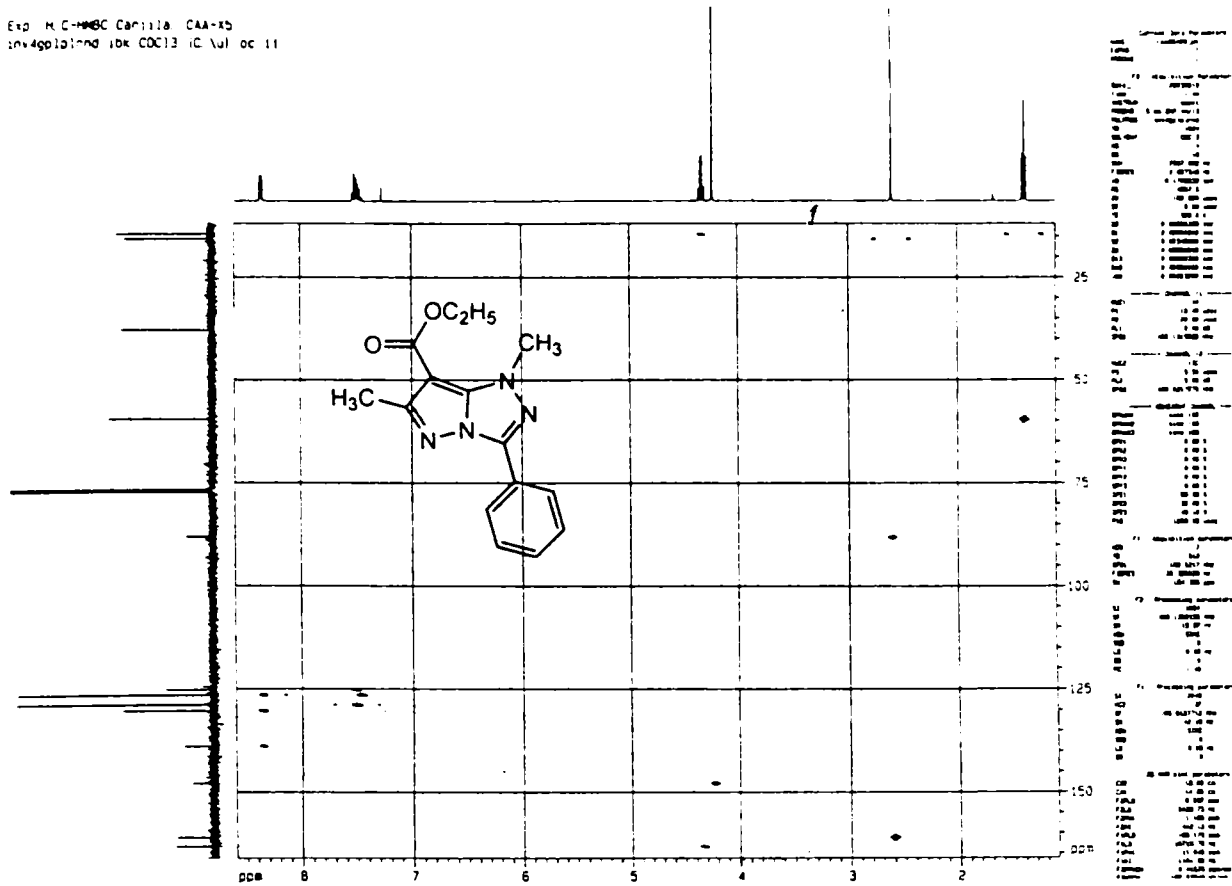
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 9.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 100.6227603 MHz

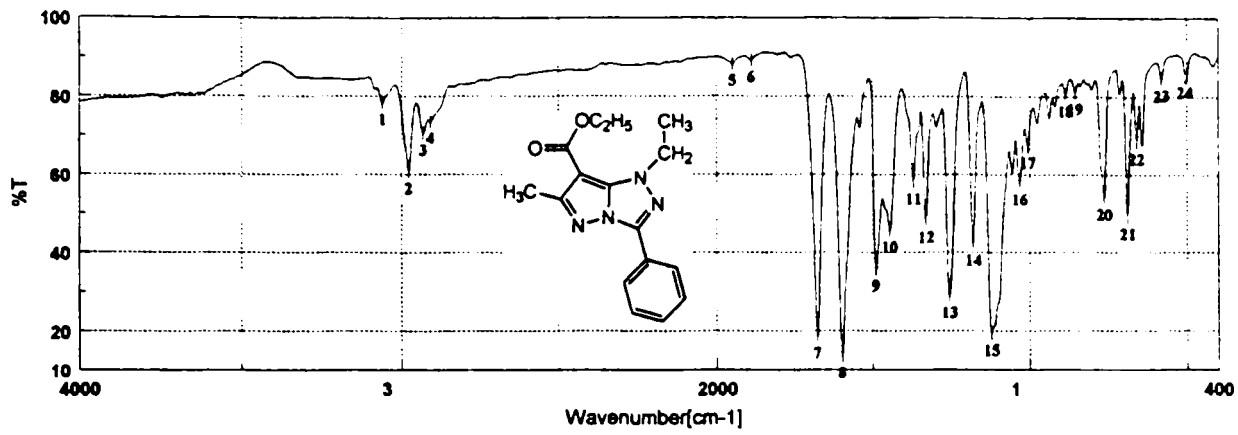
***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 32.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 17.00 dB
PL13 17.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 100.6127656 MHz
SR 36.62 Hz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F2 - NMR list parameters
C1 23.00 CH
C7 13.50 CH
F1P 220.300 ppm
F1 22134.81 Hz
F2P -10.300 ppm
F2 -1006.13 Hz
DWDW 10.00000 ppm
H2C 1006.12782 Hz/c



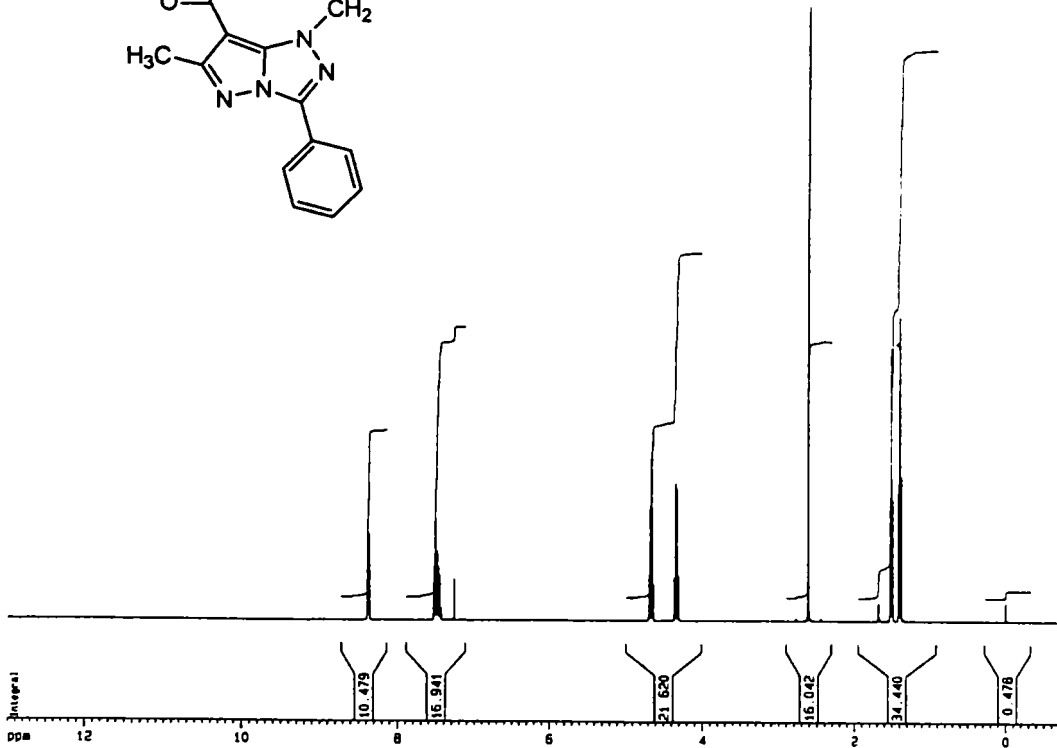
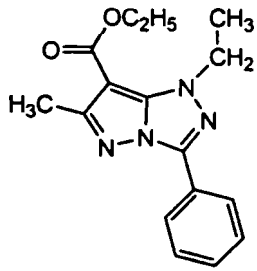




Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3060.48	78.3015	2:	2978.52	80.6615	3:	2933.20	70.3955	4:	2910.06	73.4341
5:	1948.72	88.1168	6:	1888.93	89.1145	7:	1679.69	18.4569	8:	1598.70	13.3580
9:	1489.74	35.7075	10:	1445.39	45.5182	11:	1369.21	57.8336	12:	1329.68	47.9850
13:	1255.43	28.7667	14:	1180.22	42.1361	15:	1122.37	19.2912	16:	1032.89	57.7325
17:	1006.66	67.2271	18:	885.17	80.4012	19:	855.28	81.0272	20:	781.74	53.9013
21:	688.46	48.9252	22:	659.54	68.3102	23:	580.47	84.4523	24:	506.22	85.4370

Exp IM Carjila CAA-x4
 protonepp.ibx CDC13 (C:\u) ac 29



```

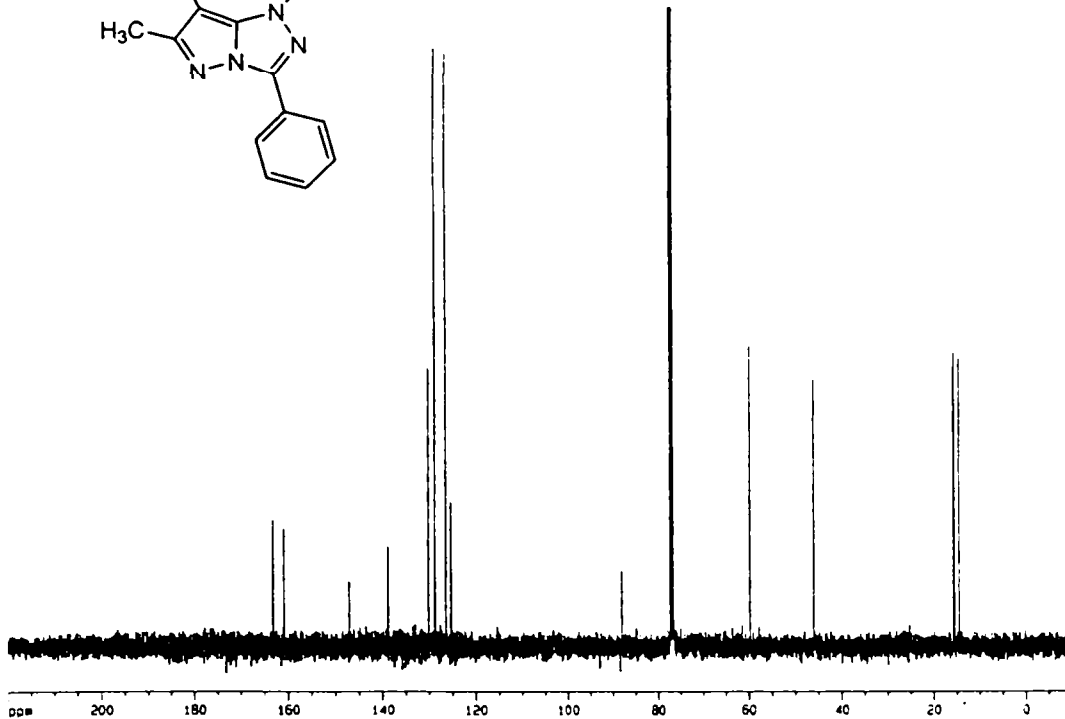
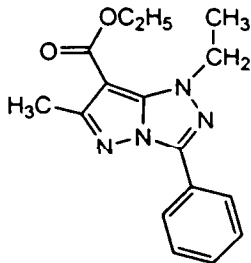
Current Data Parameters
NAME      cca06408.gp
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130608
Time     21:15
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD        65536
FIDRES   0.126110 Hz
AQ        3.9284243 sec
RG         60.0
DS         2
SFO      400.146 MHz
FIDRES   0.126110 Hz
AQ        3.9284243 sec
RG         60.0
DS         2
SFO      400.146 MHz
FIDRES   0.126110 Hz
AQ        3.9284243 sec
RG         60.0
DS         2
SFO      400.146 MHz

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1     101.625101 MHz

F2 - Processing Parameters
SI        32768
SF        400.146157 MHz
SR        13.73 MHz
HDC       CH
SSB       0
LB        0.30 MHz
GB        0
PC        4.00

1D NMR list parameters
CA        23.00 cm
CY        13.50 cm
F1P       13.000 ppm
F1        5201.68 MHz
F2P       -10.000 ppm
F2        -520.10 MHz
PPMCH    0.60000 ppm/c
HZDCH    240.07803 MHz/cm
  
```



```

Current Data Parameters
NAME      caa64c8_29
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20030628
Time     23 30
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD        131072
SOLVENT  CDCl3
NS        960
DS        4
SWH       24875.621 Hz
FIDRES    0.189786 Hz
AQ        2.6349973 sec
RG         2580 3
SQ         20.100 usec
SR         8.00 usec
TE        300.3 K
SI         2.0000000 sec
SFO1      100.627903 MHz

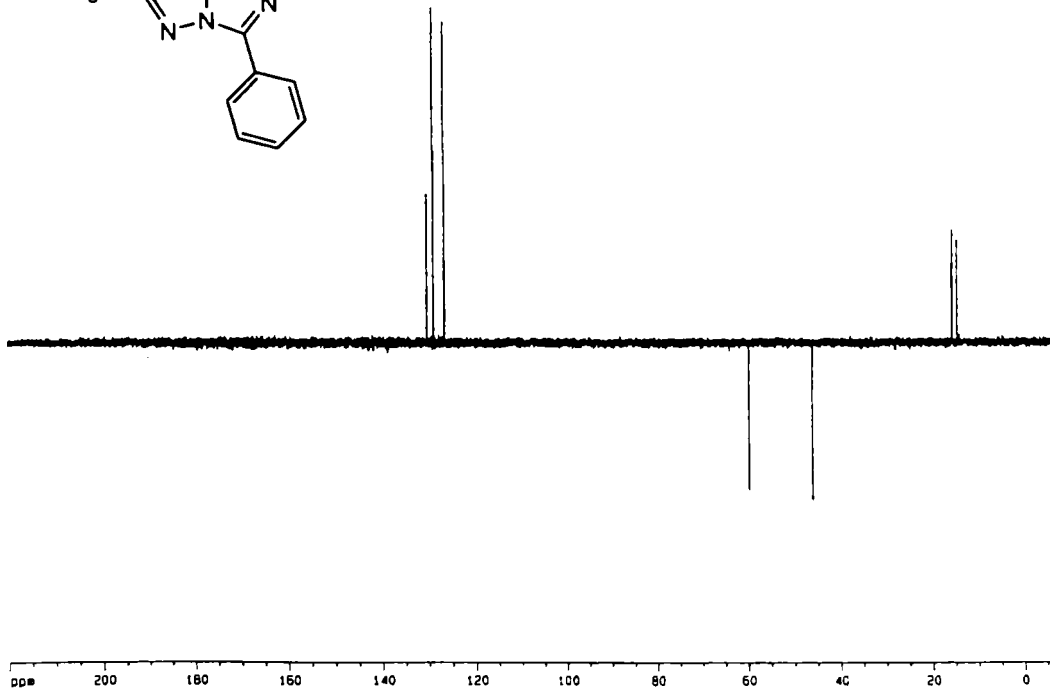
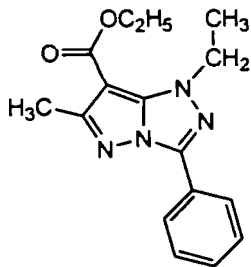
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         9.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1      100.627903 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PCPD2     82.30 usec
PL2        0.00 dB
PL12       17.00 dB
PL13       17.00 dB
SFO2      400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         55036
SF         100.612714 MHz
SR         42.38 Hz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

LO - HETAL parameters
CX         23.00 cm
CY         13.50 cm
F1P        220.000 ppm
F1         22134.81 Hz
F2P        -10.000 ppm
F2         -1006.13 Hz
NUC1CH    10.00000 ppm/c
NUC2CH    1006.12782 Hz/c
  
```

1



```

Current Data Parameters
NAME      caa64c8_29
EXPNO    3
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20030628
Time     23 46
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD        131072
SOLVENT  CDCl3
NS        960
DS        4
SWH       24875.621 Hz
FIDRES    0.189786 Hz
AQ        2.6349973 sec
RG         2580 3
SQ         20.100 usec
SR         8.00 usec
TE        300.3 K
SI         1.45000000 sec
SFO1      100.627903 MHz

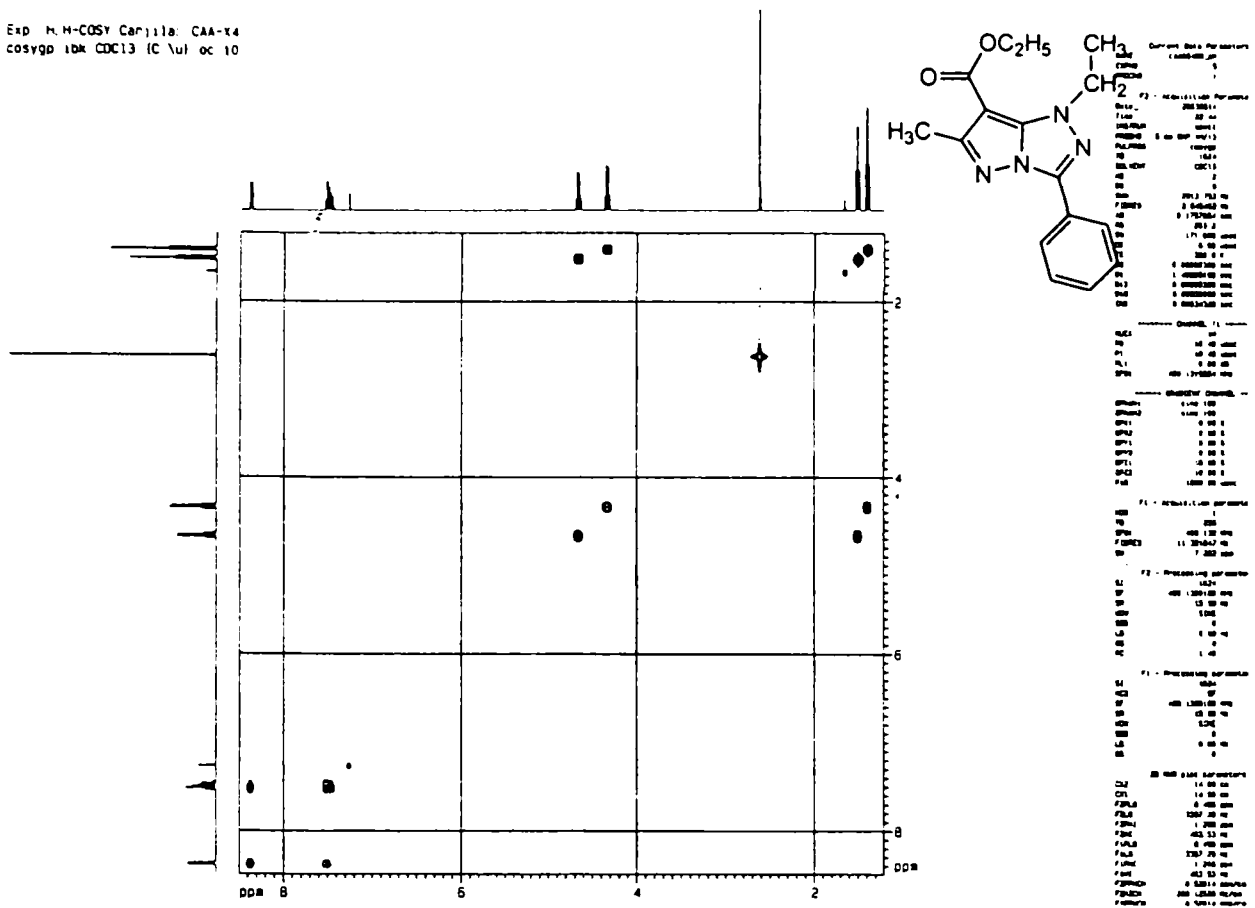
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         9.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1      100.627903 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PCPD2     10.20 usec
PL2        0.00 dB
PL12       17.00 dB
PL13       17.00 dB
SFO2      400.1316005 MHz

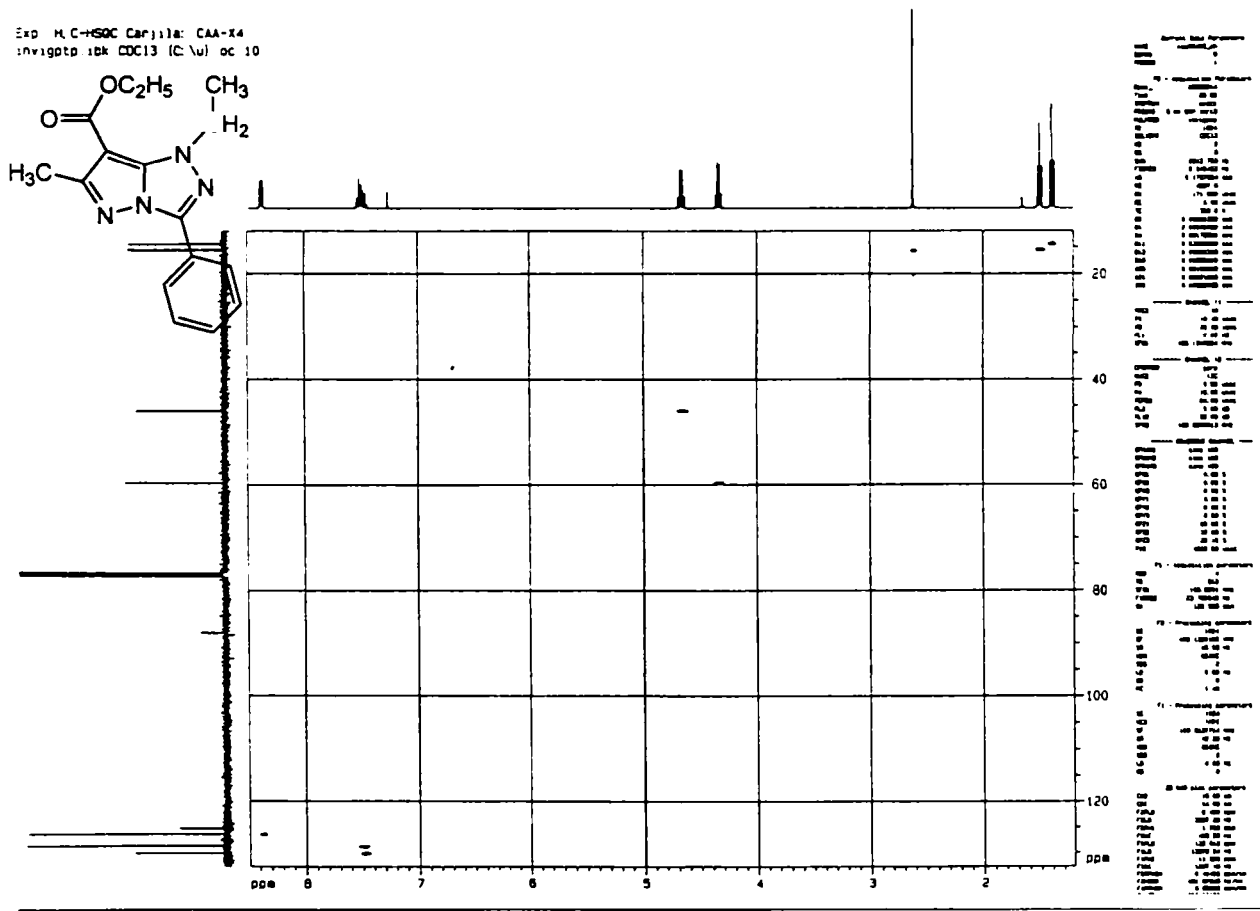
F2 - Processing parameters
SI         55036
SF         100.612705 MHz
SR         36.62 Hz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

LO - HETAL parameters
CX         23.00 cm
CY         7.50 cm
F1P        220.000 ppm
F1         22134.81 Hz
F2P        -10.000 ppm
F2         -1006.13 Hz
NUC1CH    10.00000 ppm/c
NUC2CH    1006.12782 Hz/c
  
```

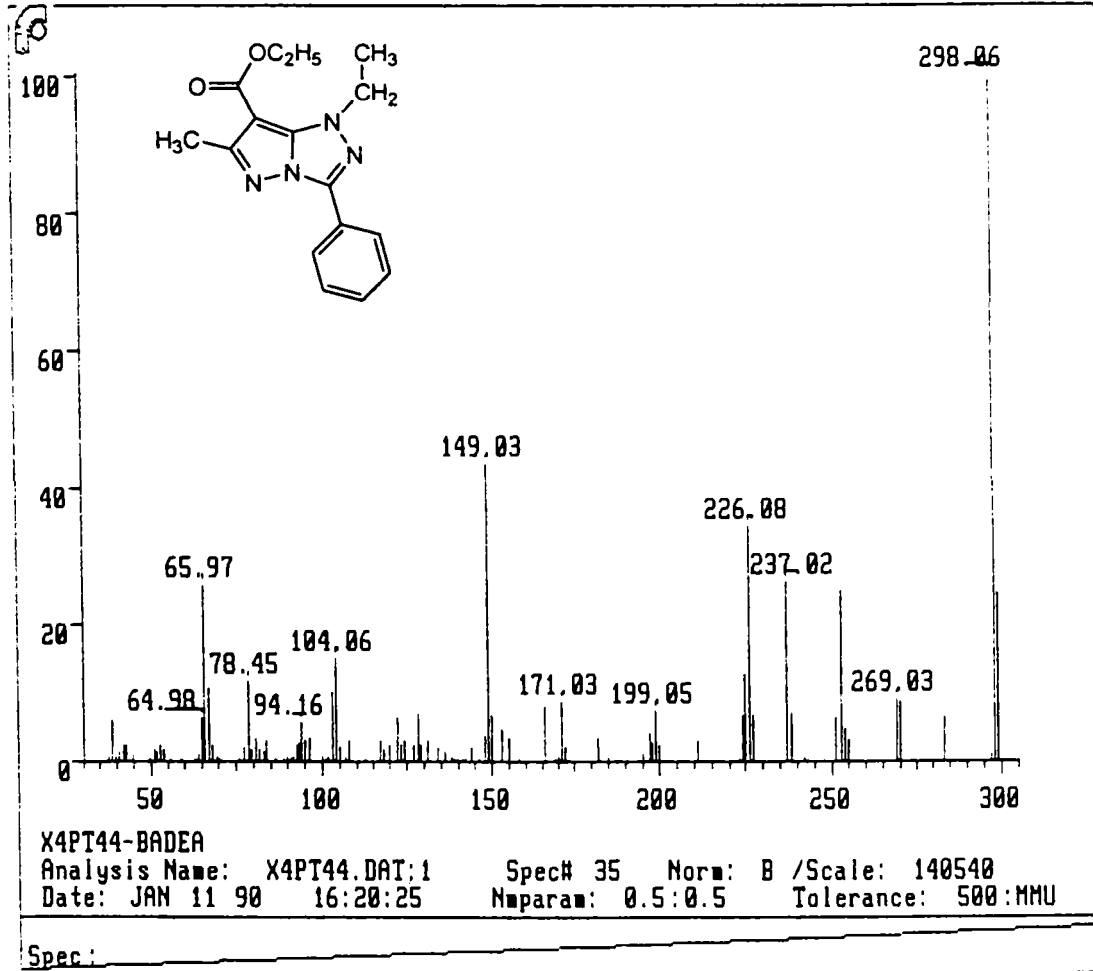
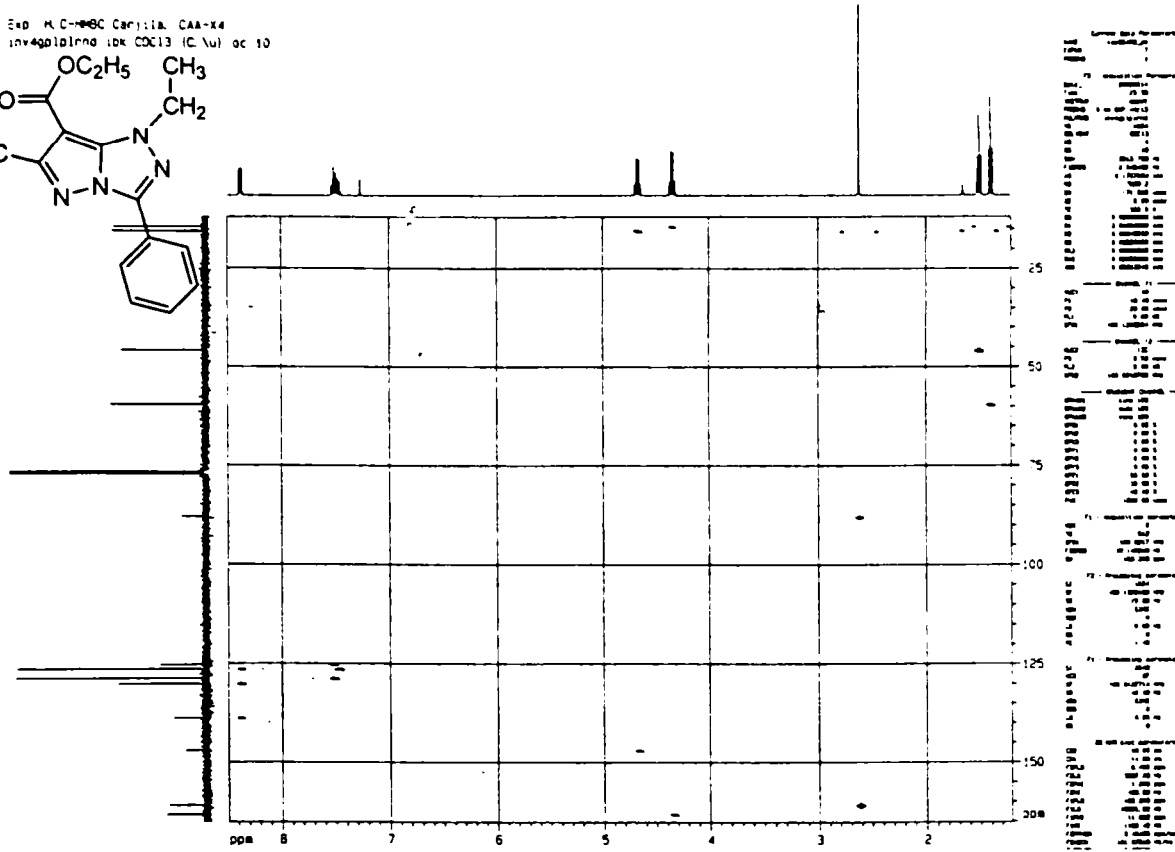
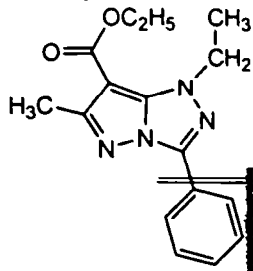
Exp. M. H-COSY Carj11a: CAA-X4
cosygp ibk CDC13 (C 1u) oc 10

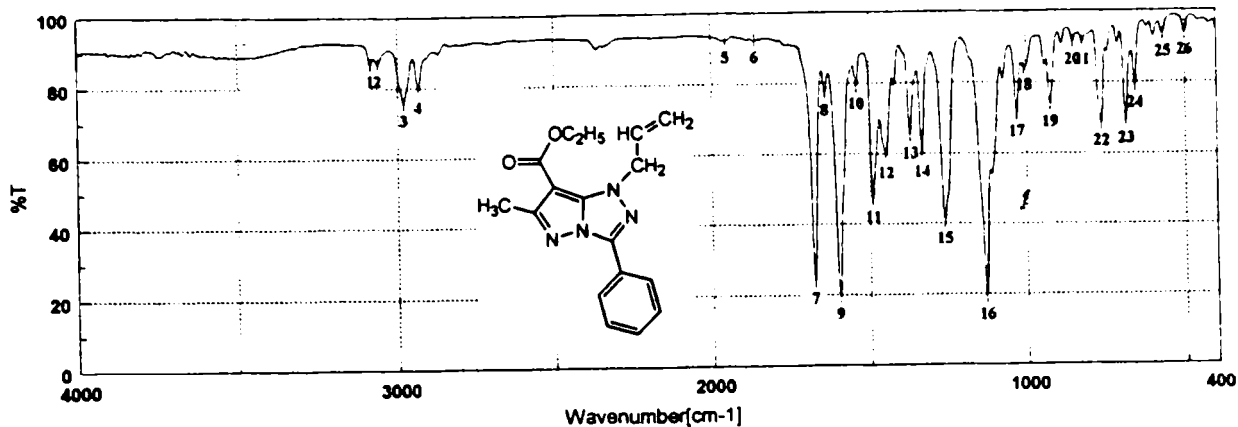


Exp. M. C-HSQC Carj11a: CAA-X4
hvsqtp ibk CDC13 (C 1u) oc 10



Exp. M.C.-MBC Car: 11A, CAA-X4
Inv: 401017nd 10K COC13 (C. V.) ac 10

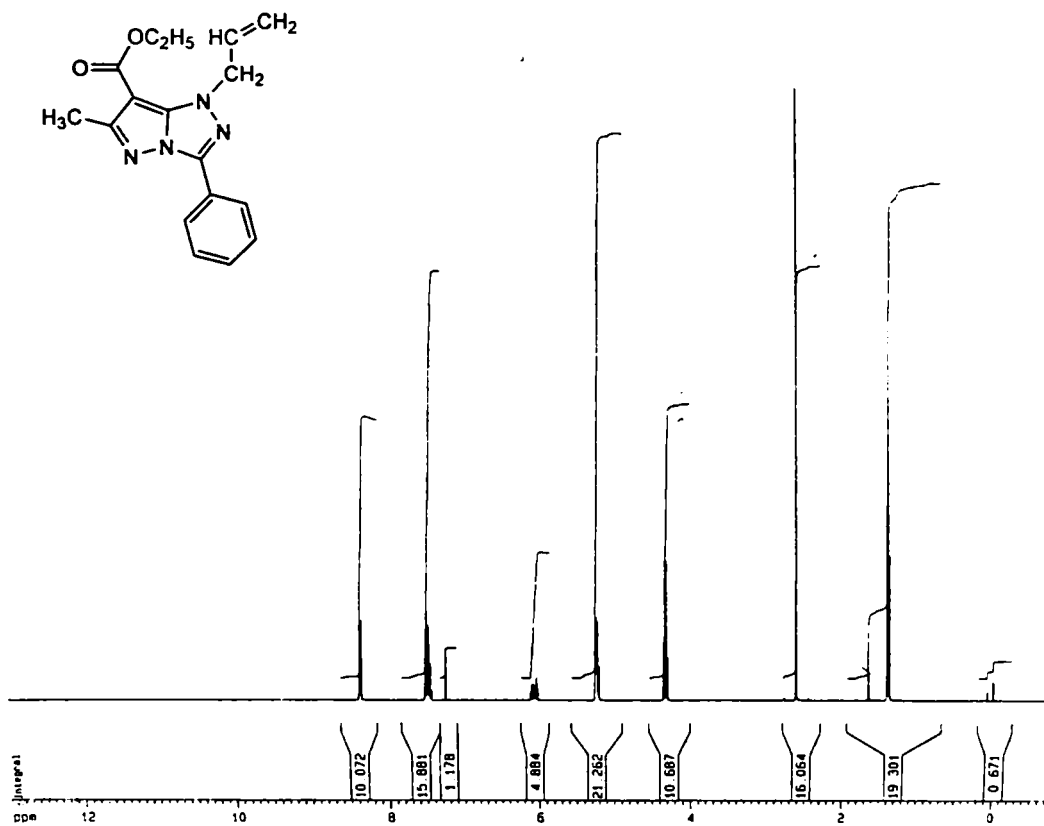




Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity			
1:	3084.58	86.7718	2:	3061.44	86.8768	3:	2981.41	75.5664	4:	2935.13	79.2453	5:	1953.54	92.2796
6:	1863.86	92.2338	7:	1678.73	23.6401	8:	1643.05	77.0768	9:	1599.66	19.2553	10:	1542.77	78.9277
11:	1490.70	48.7151	12:	1448.28	59.2727	13:	1369.21	64.8390	14:	1331.61	59.5882	15:	1261.22	40.4825
16:	1131.05	19.0125	17:	1030.77	70.9483	18:	1006.66	84.0150	19:	924.70	73.5412	20:	851.42	91.2023
21:	821.53	91.0196	22:	763.87	68.2370	23:	685.57	68.9810	24:	655.68	78.9031	25:	568.90	93.2485
26:	499.47	93.6215												

Exp. 1M Carjila CAA-19
 protonexp idk CDC13 (C. W) ac 31



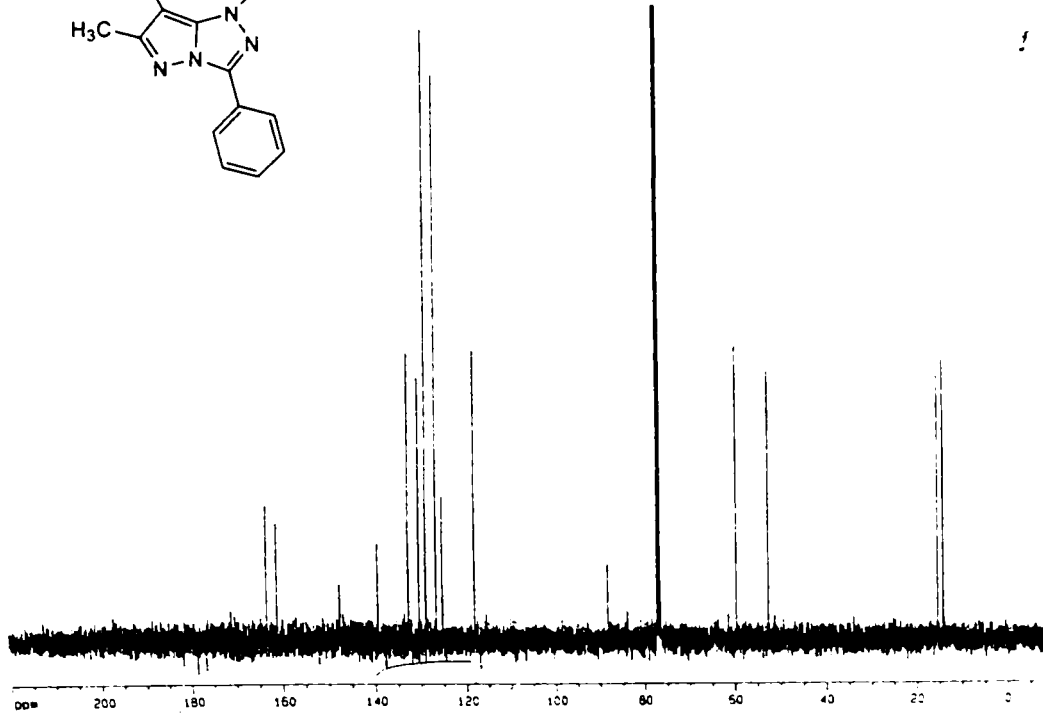
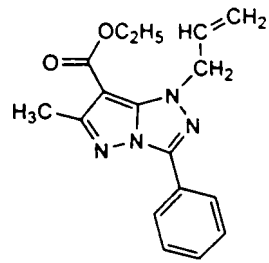
Current Data Parameters
 NAME caa06410_m
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030809
 Time 2:41
 INSTRUM spect
 PROCNO 5 on QNP 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 64
 DS 2
 SWH 6278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.3584243 sec
 RG 101.6
 SW 80.488 sec
 DE 8.00 sec
 FE 308.0 C
 DI 1.0000000 sec

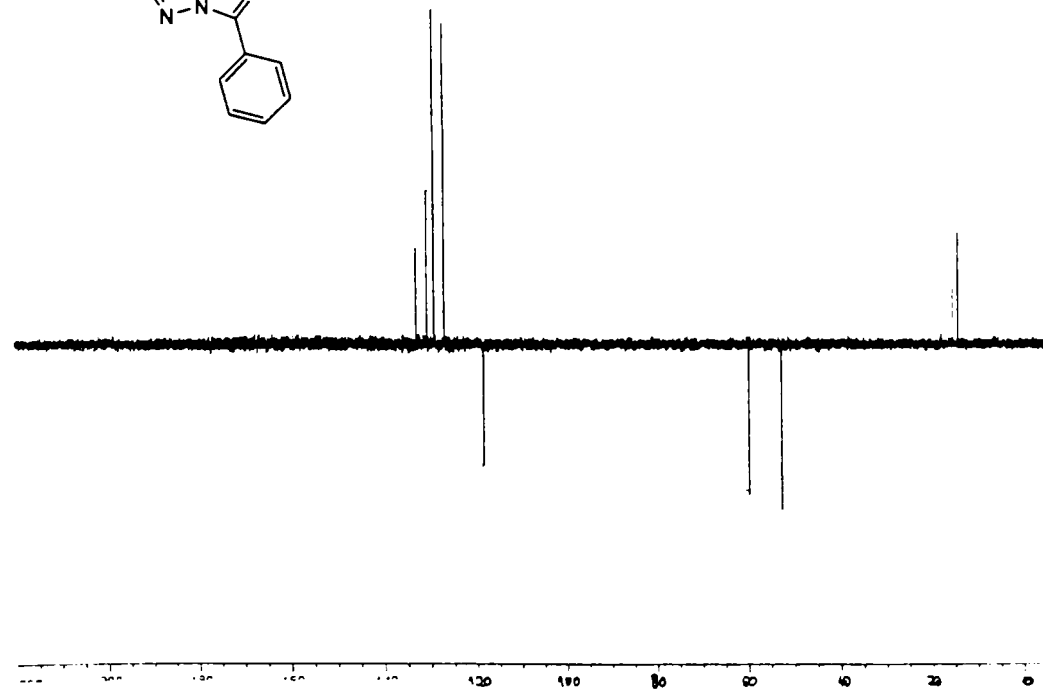
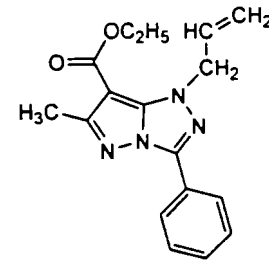
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13
 P1 18.40 sec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1308167 MHz
 SR 16.66 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 4.00

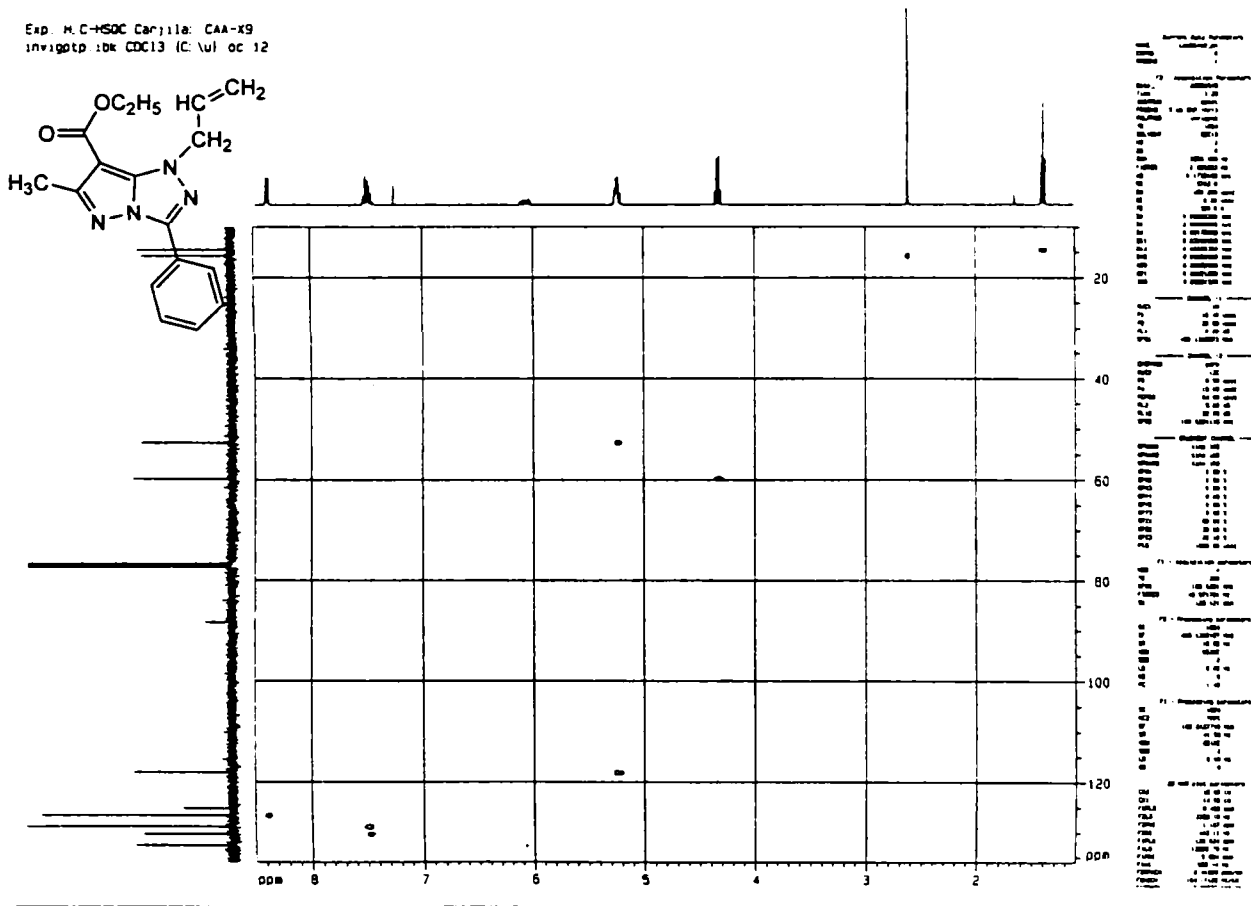
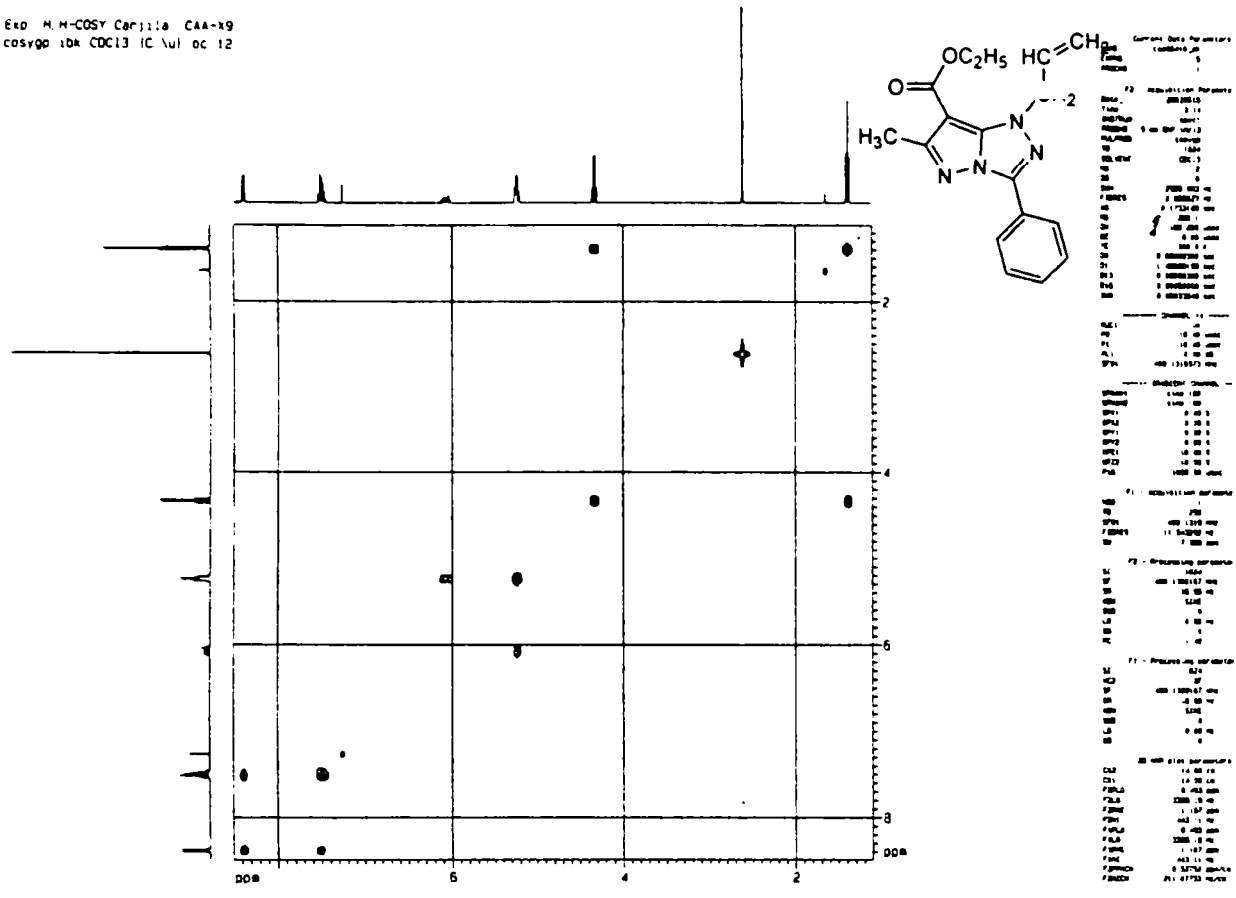
1D NMR list parameters
 CX 23.08 cm
 CY 13.50 cm
 FIP 13.000 ppm
 F1 5201.68 Hz
 F2P -0.800 ppm
 F2 -320.18 Hz
 SFO1 0.60000 ppm/c
 HZCX 240.07803 Hz/cm

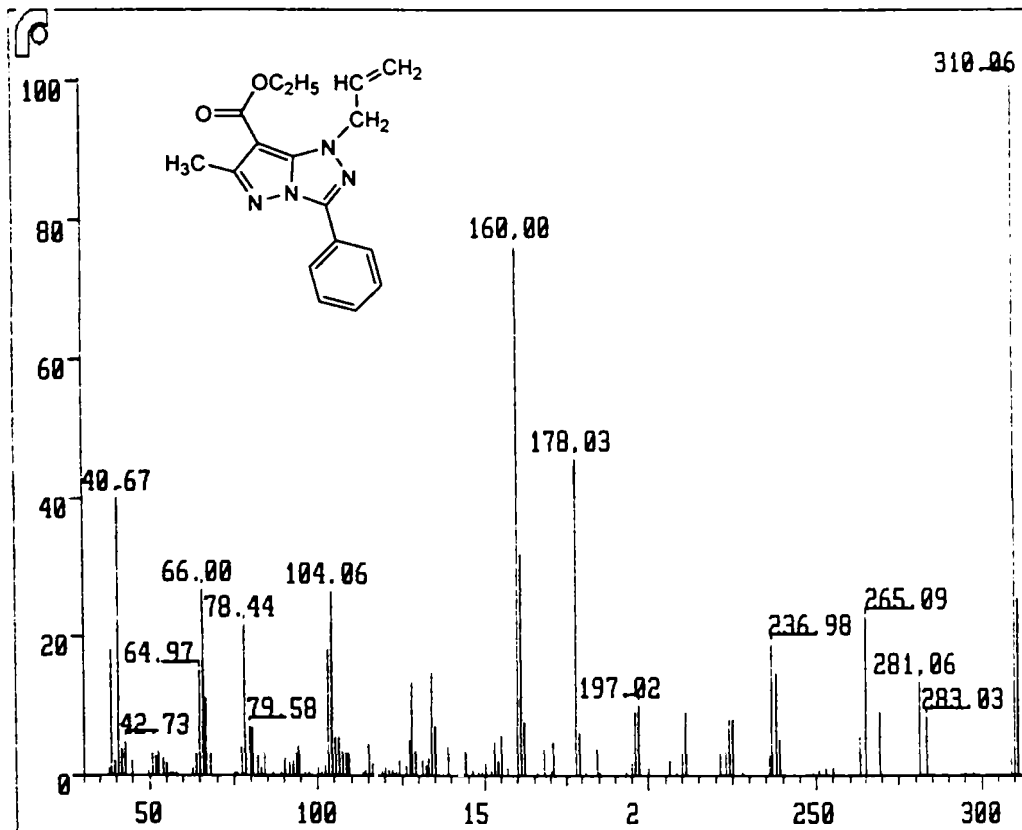
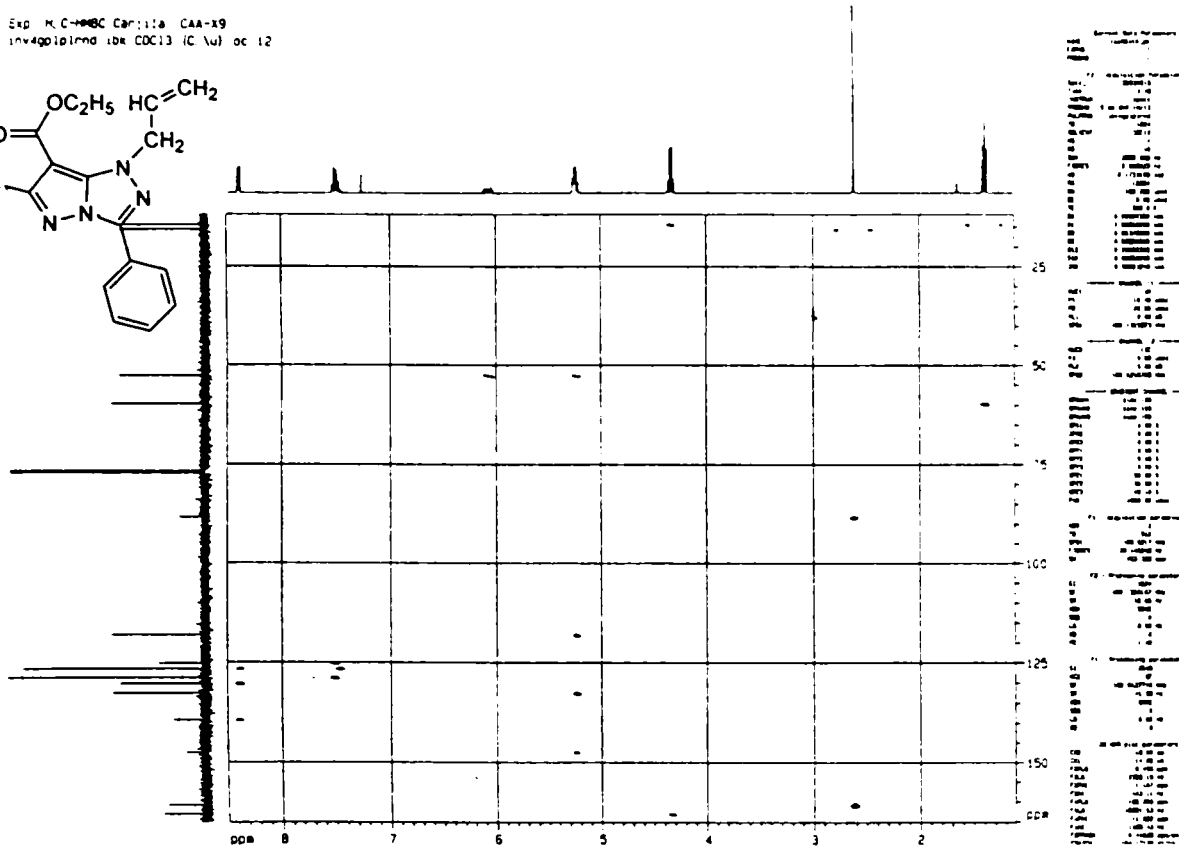
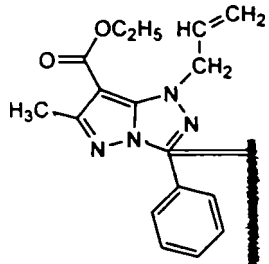


Current Data Parameters
 NAME c446412.D
 F2PRG2
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030609
 Time 9:58
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 131272
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 4
 SWH 24879.521 Hz
 FIDRES 0.189788 Hz
 AQ 2.6345973 sec
 RG 1625.5
 DR 20.100 usec
 DE 8.00 usec
 TE 300.2 K
 DMS2 145.000000 sec
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.00000000 sec
 D12 0.00000000 sec
 ***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 9.90 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.6227903 MHz
 ***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 13.20 usec
 PL2 0.00 dB
 PL3 17.20 dB
 PL4 17.20 dB
 SFO2 400.146005 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127773 MHz
 SR 41.39 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 B 1.30 Hz
 ZB 0
 GC 1.40
 IO NMR list parameters
 CA 23.00 cm
 CY 7.50 cm
 F1P 220.300 ppm
 F1 22134.81 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -1006.13 Hz
 ANCH 10.0000 ppm/c
 ZCH 1006.1262 Hz/c



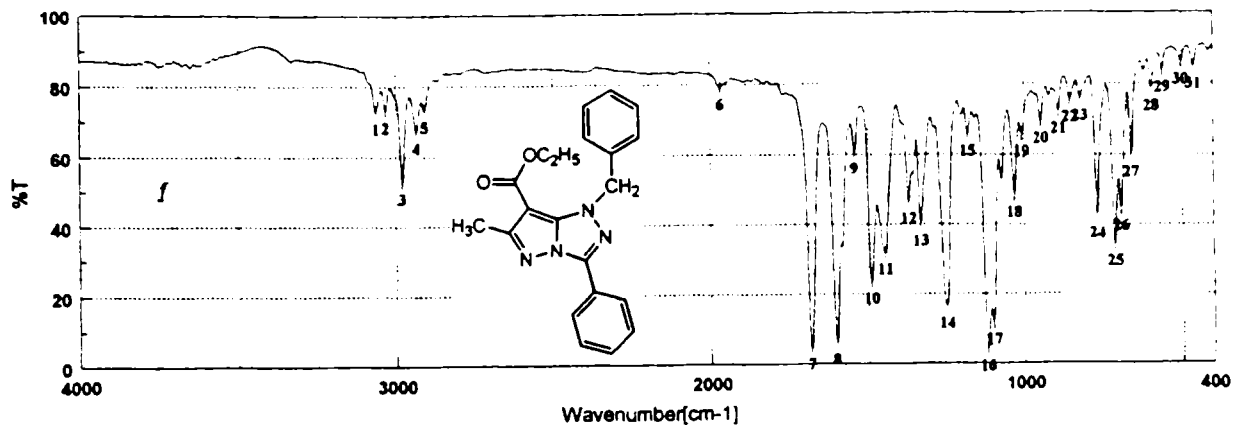
Current Data Parameters
 NAME c446412.D
 F2PRG2
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030609
 Time 9:12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 131272
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 4
 SWH 24879.521 Hz
 FIDRES 0.189788 Hz
 AQ 2.6345973 sec
 RG 1625.5
 DR 20.100 usec
 DE 8.00 usec
 TE 300.2 K
 DMS2 145.000000 sec
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.00000000 sec
 D12 0.00000000 sec
 D13 0.0001222 sec
 ***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 9.90 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.6227903 MHz
 ***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 10.20 usec
 P3 20.40 usec
 P4 92.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL3 17.20 dB
 SFO2 400.146005 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6127558 MHz
 SR 36.62 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 B 1.30 Hz
 ZB 0
 GC 1.40
 IO NMR list parameters
 CA 23.00 cm
 CY 7.50 cm
 F1P 220.300 ppm
 F1 22134.81 Hz
 F2P -10.000 ppm
 F2 -1006.13 Hz
 ANCH 10.0000 ppm/c
 ZCH 1006.1262 Hz/c





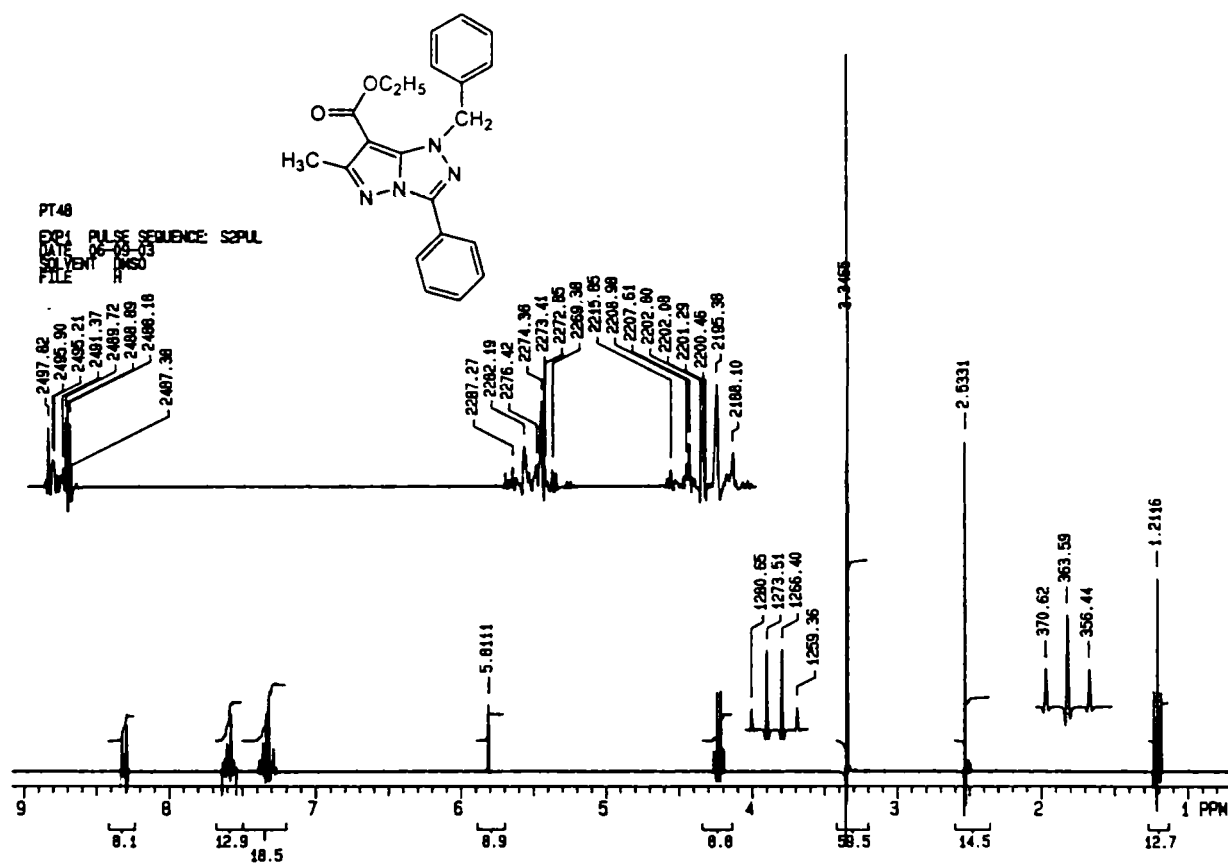
X11PT47-BADEA
Analysis Name: X11PT47.DAT:1 Spec# 28 Norm: B /Scale: 116741
Date: JAN 11 90 17:03:27 Nparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

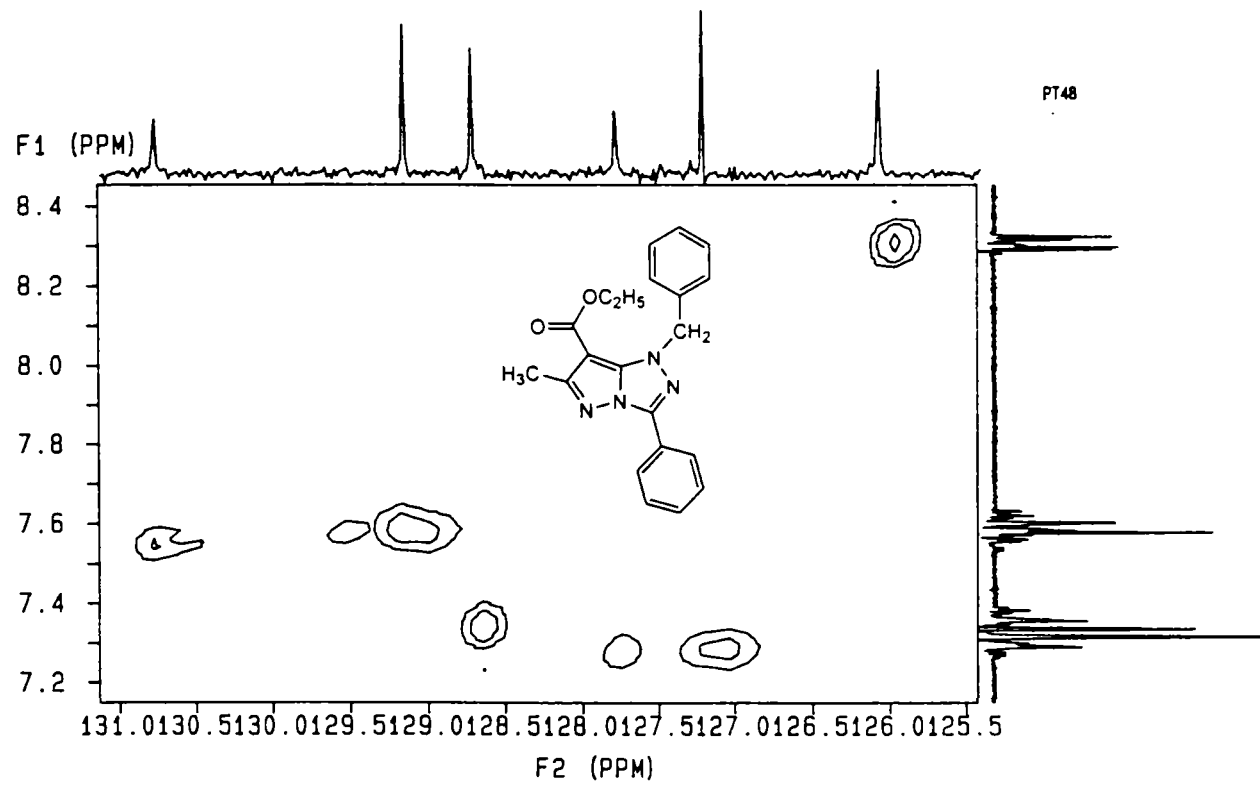
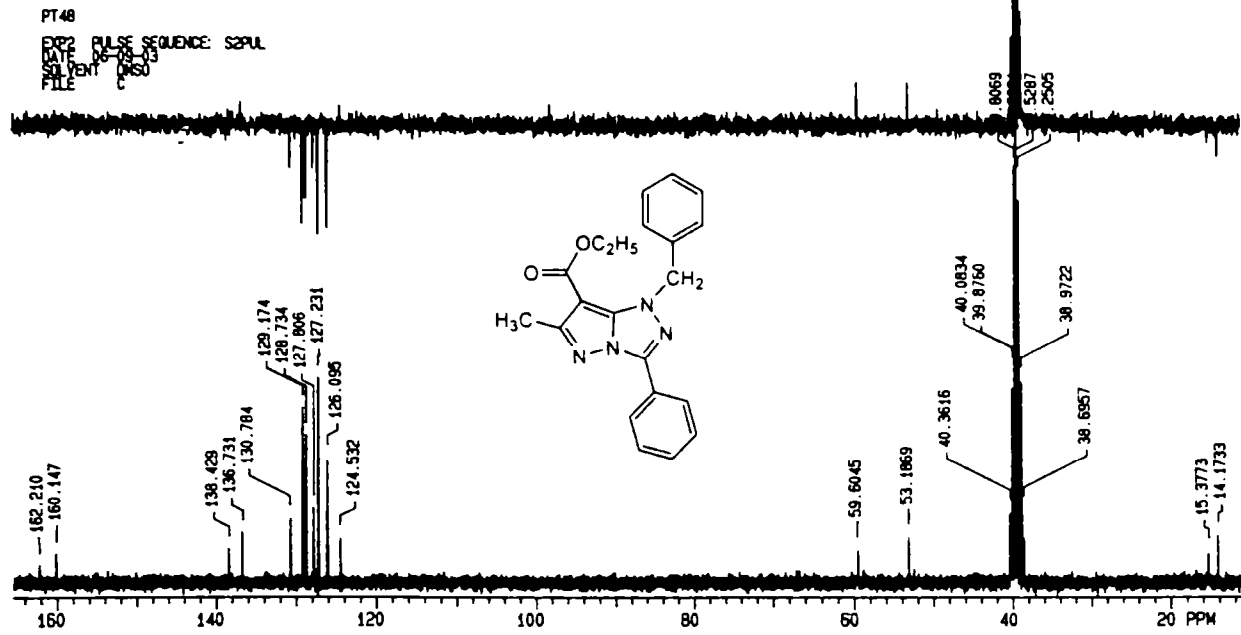
Spec:

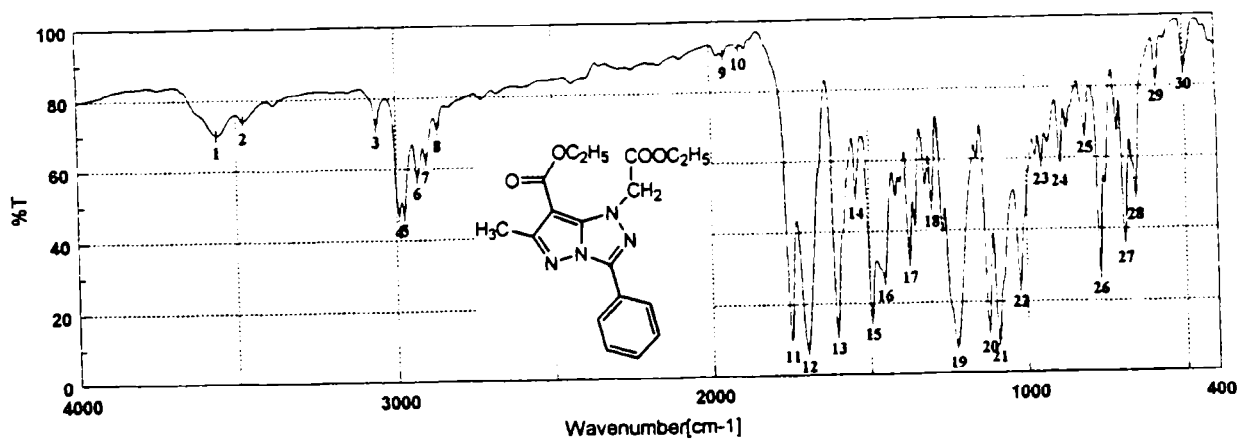
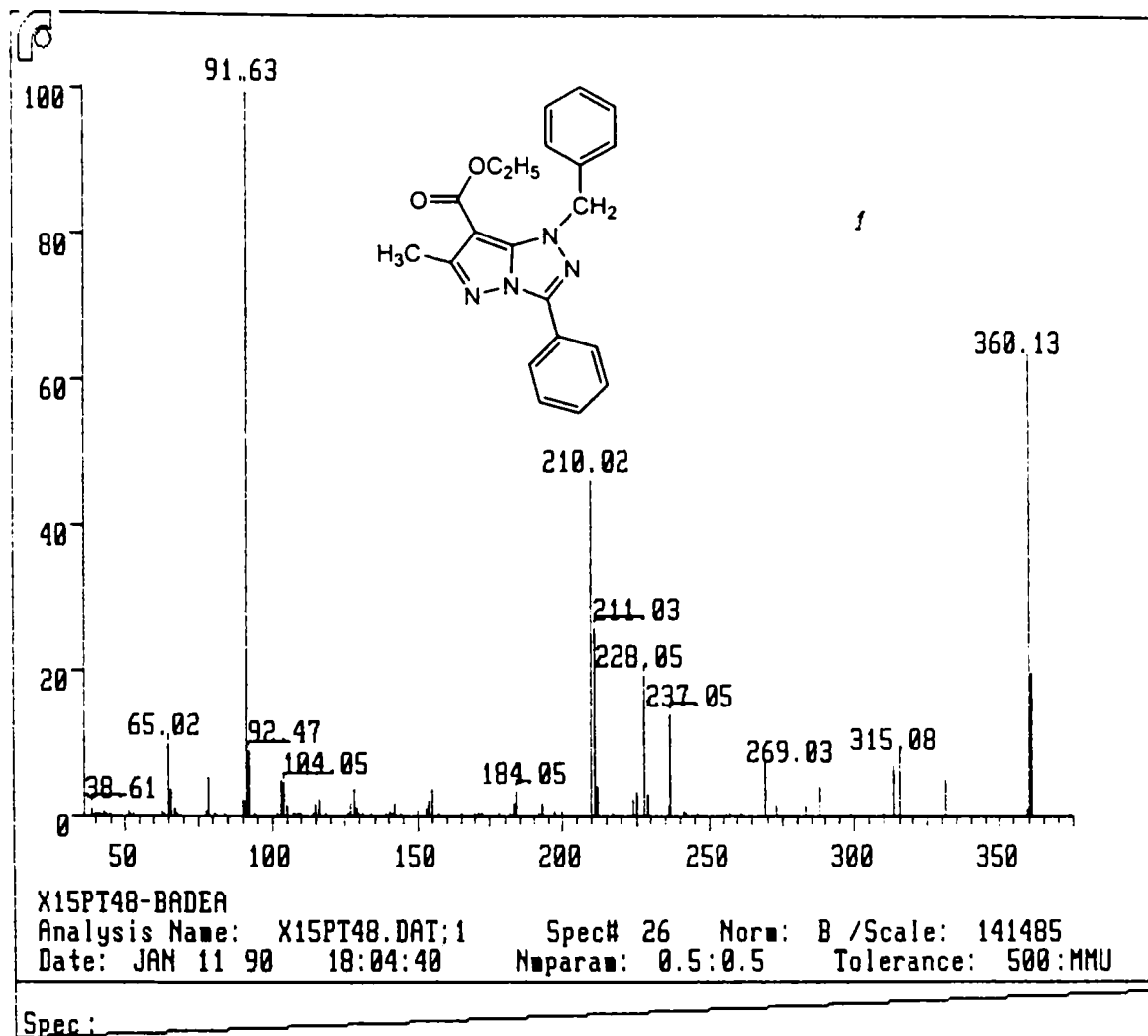


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity			
1:	3064.33	72.6272	2:	3033.48	72.9977	3:	2981.41	52.5920	4:	2936.09	87.0646	5:	2910.08	73.1547
6:	1967.04	78.9566	7:	1682.59	4.6407	8:	1601.59	6.1601	9:	1543.74	80.5862	10:	1489.74	23.3409
11:	1446.35	31.6921	12:	1371.14	46.3965	13:	1332.57	39.8913	14:	1250.61	16.3798	15:	1181.19	65.8809
16:	1120.44	4.0807	17:	1100.19	11.7192	18:	1031.73	48.2097	19:	1007.62	85.4798	20:	945.91	89.2226
21:	889.99	71.9447	22:	852.38	75.3014	23:	820.58	75.6558	24:	767.53	42.2048	25:	712.57	34.0483
26:	692.32	44.3303	27:	659.54	59.7699	28:	595.90	78.4330	29:	561.18	83.6838	30:	501.40	85.8299
31:	461.67	84.6217												

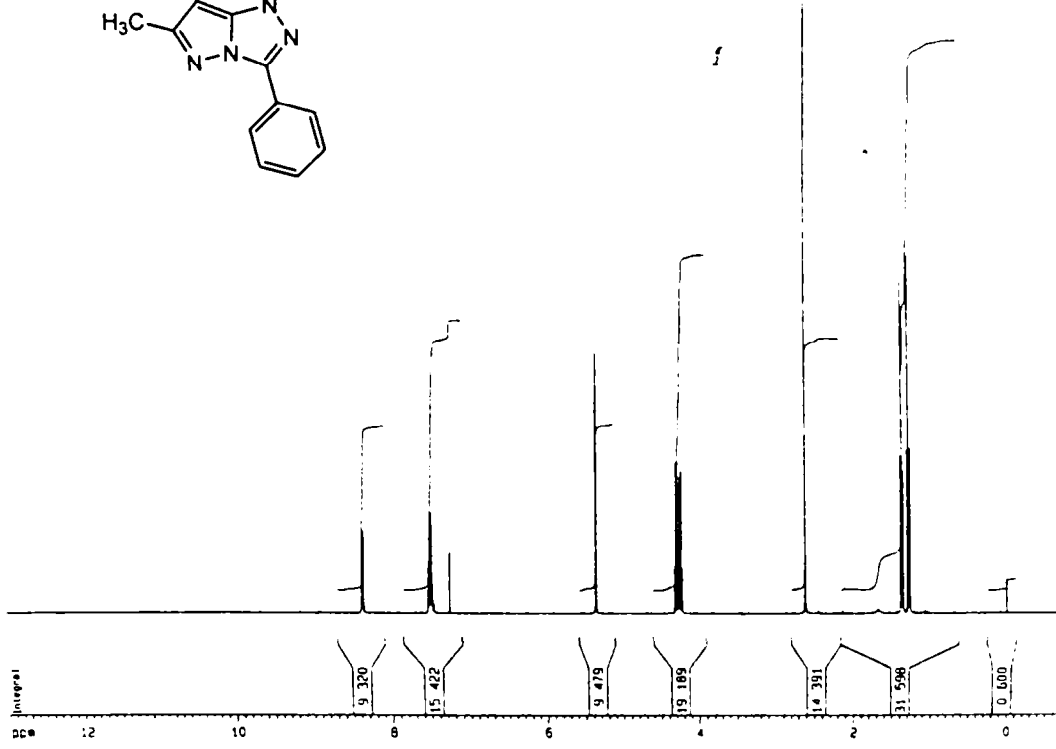
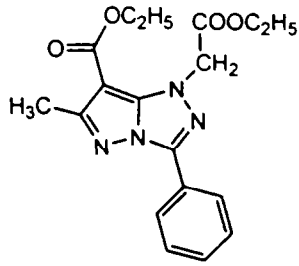






Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3581.88	69.9905	2:	3478.95	73.9066	3:	3062.41	72.2439	4:	2992.02	47.0131
6:	2933.20	57.6211	7:	2908.20	62.1857	8:	2869.58	70.9001	9:	1955.47	90.2898
11:	1751.05	10.1443	12:	1700.91	6.9748	13:	1604.48	11.9881	14:	1542.77	49.8341
16:	1452.14	26.6227	17:	1373.07	31.7587	18:	1301.72	47.1394	19:	1225.54	7.4596
21:	1093.44	9.1836	22:	1023.05	24.5553	23:	951.70	58.5738	24:	892.88	58.0361
28:	788.49	27.9000	27:	889.43	36.4566	28:	655.68	48.5259	29:	586.25	81.5796
									30:	497.54	84.9642



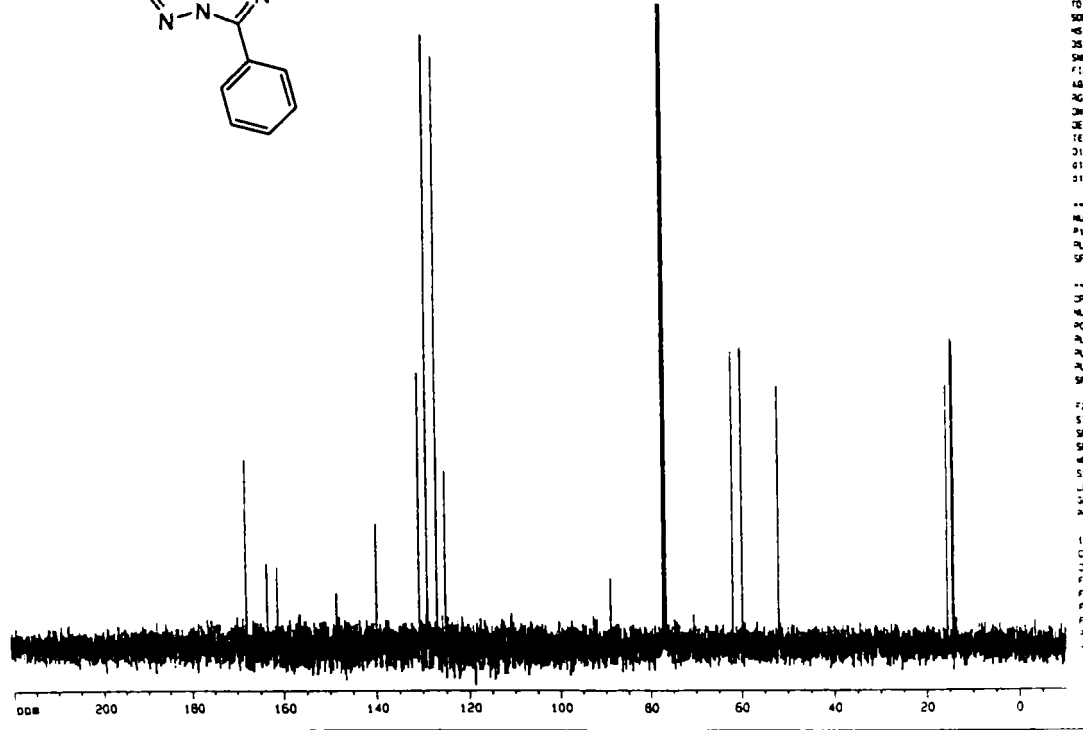
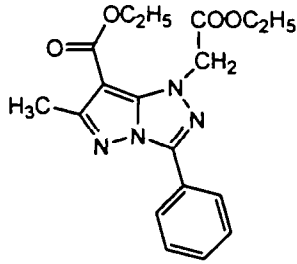
Current Data Parameters
 NAME caaA411_01
 EPRNO 1
 PROCNM 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030810
 Time 8 21
 INSTRUM spect
 PROCNO 5 of 2MP (M)13
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 64
 DS 2
 SWH 6270.46 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.956443 sec
 RG 60.5
 DR 90.400 usec
 DE 8.00 usec
 TE 300.2 K
 D1 1.30000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 18.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300181 MHz
 SR 18.12 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 GB 0.30 Hz
 SC 0
 PC 4.00

1D NMR plot parameters
 CX 23.30 cm
 CY 13.50 cm
 FID 13.000 cm
 F1 5201.88 Hz
 F2 -10.400 cm
 F3 -120.10 Hz
 FWHM 0.60000 cm
 XZC 240.37803 Hz



Current Data Parameters
 NAME caaA411_01
 EPRNO 2
 PROCNM 1

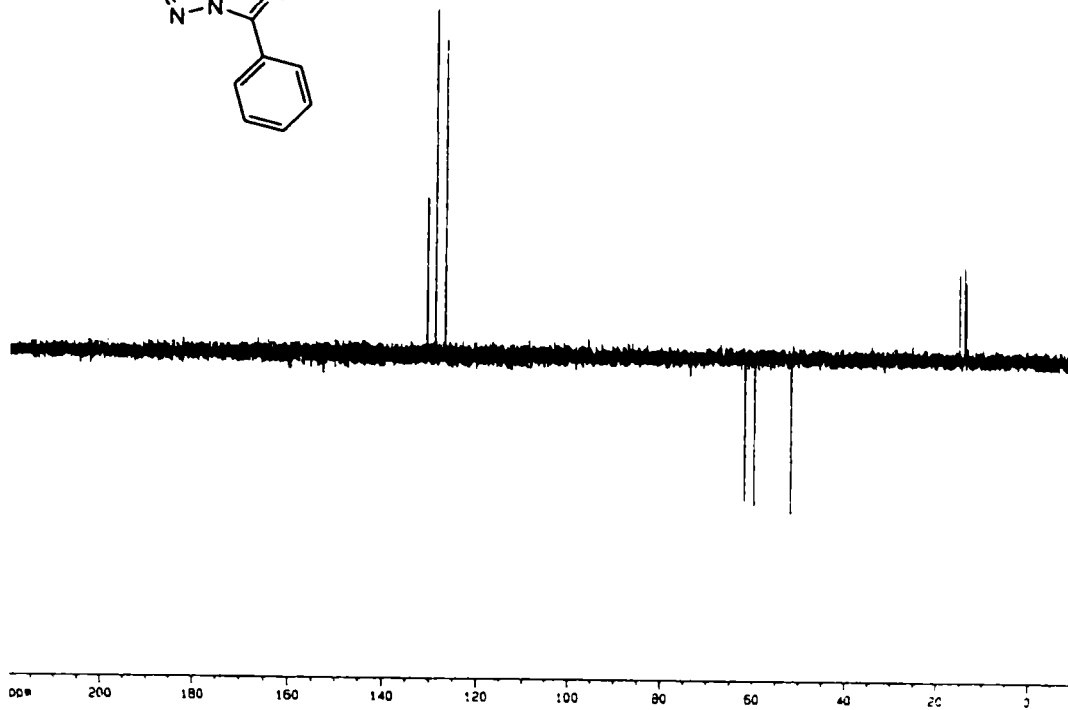
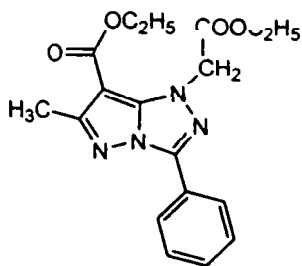
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030810
 Time 8 43
 INSTRUM spect
 PROCNO 5 of 2MP (M)13
 PULPROG zgpg30
 TD 131072
 SOLVENT CDC13
 NS 831
 DS 4
 SWH 24879.621 Hz
 FIDRES 0.189786 Hz
 AQ 2.8345873 sec
 RG 20.48
 DR 20.100 usec
 DE 5.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.30000000 sec
 D11 0.30000000 sec
 D12 0.30000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 13C
 P1 9.50 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.6227903 MHz

***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 mlt116
 NUC2 1H
 PPRG2 92.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 17.00 dB
 SFO2 400.1316075 MHz

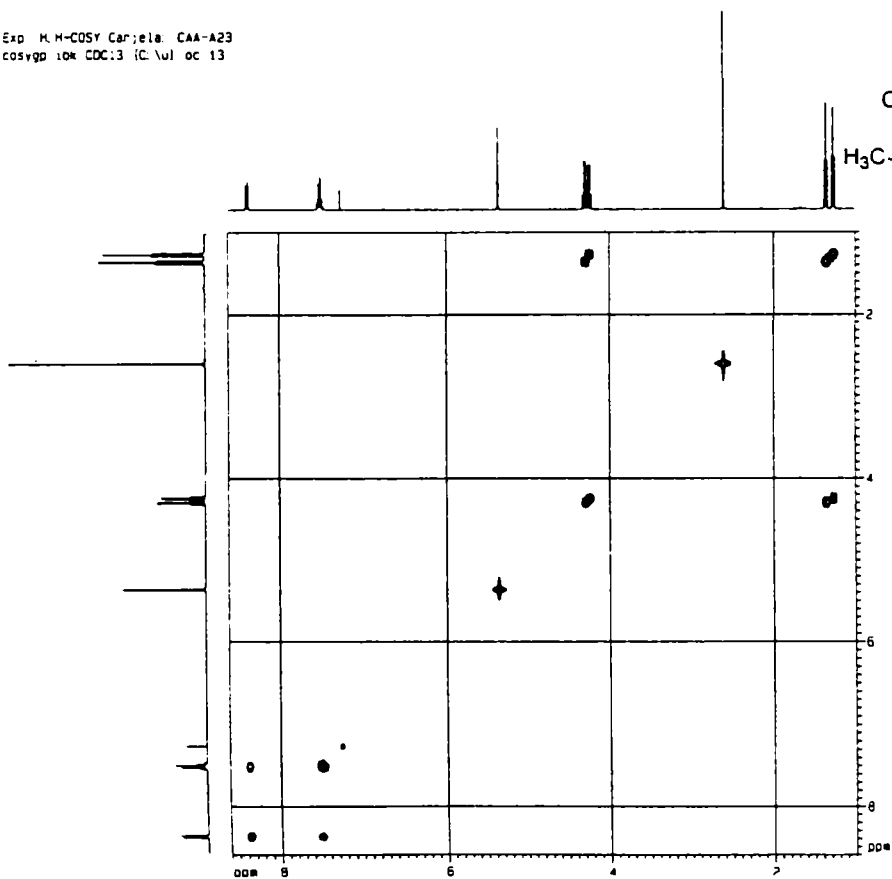
F2 - Processing parameters
 SI 55036
 SF 100.6127714 MHz
 SR 42.45 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 GB 1.00 Hz
 SC 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CX 23.30 cm
 CY 13.50 cm
 FID 220.000 cm
 F1 22134.31 Hz
 F2 -10.300 cm
 F3 -1006.13 Hz
 XZC



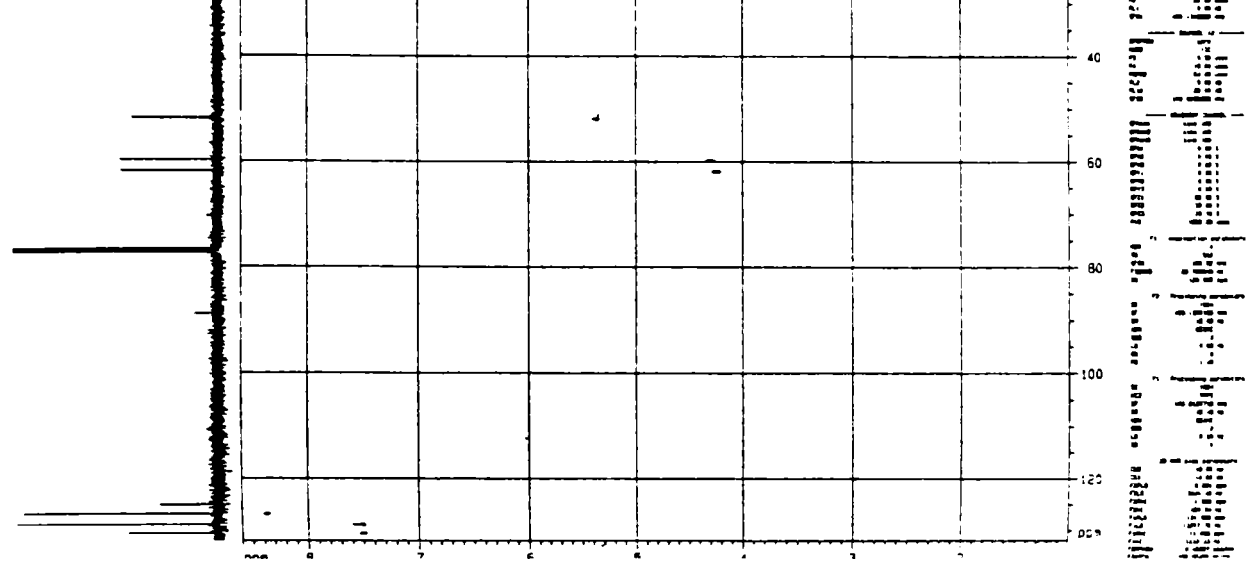
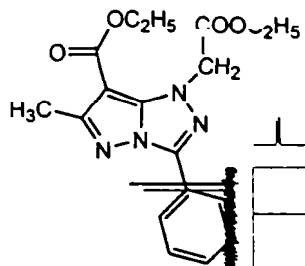
Current Data Parameters
 NAME c088411_01
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080117
 Time 9:47
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO (1H/13
 PULPROG zgpg30
 TO 131372
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 4
 SWH 24875.621 Hz
 FIDRES 0.189788 Hz
 AQ 2.6349873 sec
 RG 630
 DQ 20.100 usec
 DE 6.30 usec
 TE 300.2 K
 CHFT2 1P5 3000000
 SI 2 3000000 sec
 SF 8 8014678 sec
 SFL 0 30002000 sec
 XELTA 3 30001222 sec
 ----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 9.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.627803 MHz
 ----- CHANNEL f2 -----
 CHPROG2 zgpg30
 NUC2 1H
 P2 12.00 usec
 PL2 0.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 2
 SF 100.617856 MHz
 SW 36.62 MHz
 DS 4
 SSB 0
 GB 1.00 Hz
 CB 0
 XC 1.00
 ID 1000 plot parameters
 Cl 23.00 cm
 Cls 7.50 cm
 F10 220.000 ppm
 F1 221.3481 Hz
 F20 -18.000 ppm
 F2 -1206.13 Hz
 FWHM 12.000000 ppm
 FCR 1006.12762 MHz/cm

Exp H-H-COSY Carjela CAA-A23
 cosygp tbn CDC13 (C 1ul oc 13

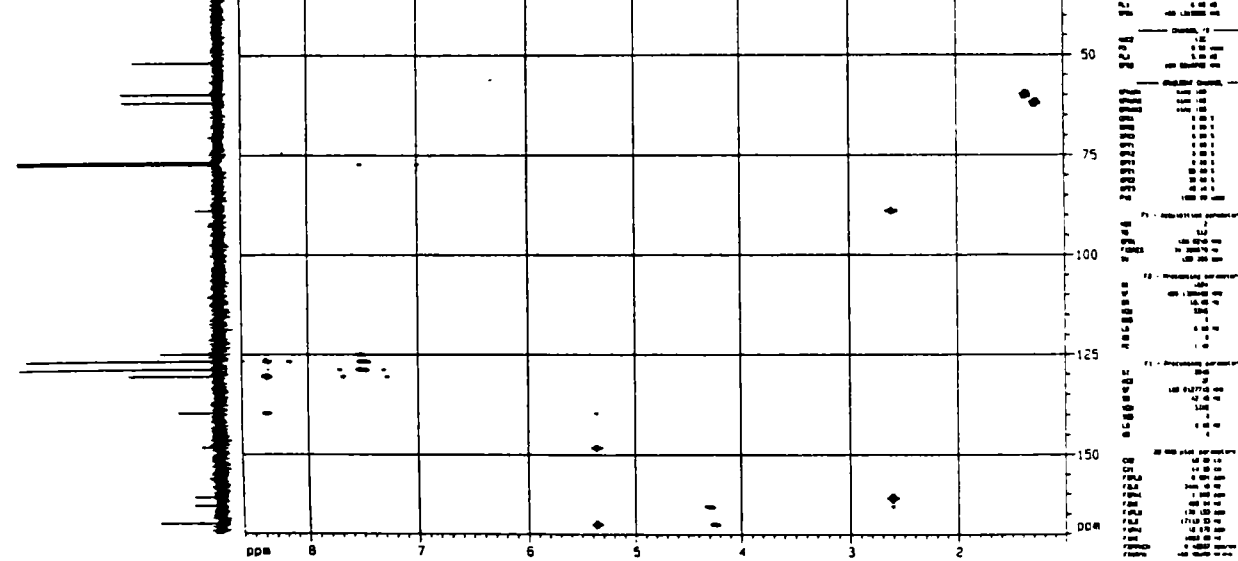
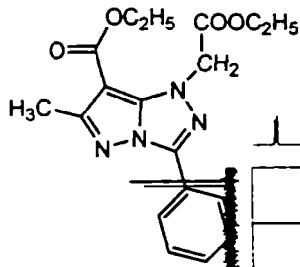

CC1=NC2=C(C(=O)OCC)N(CCN2C3=CC=CC=C3)C1

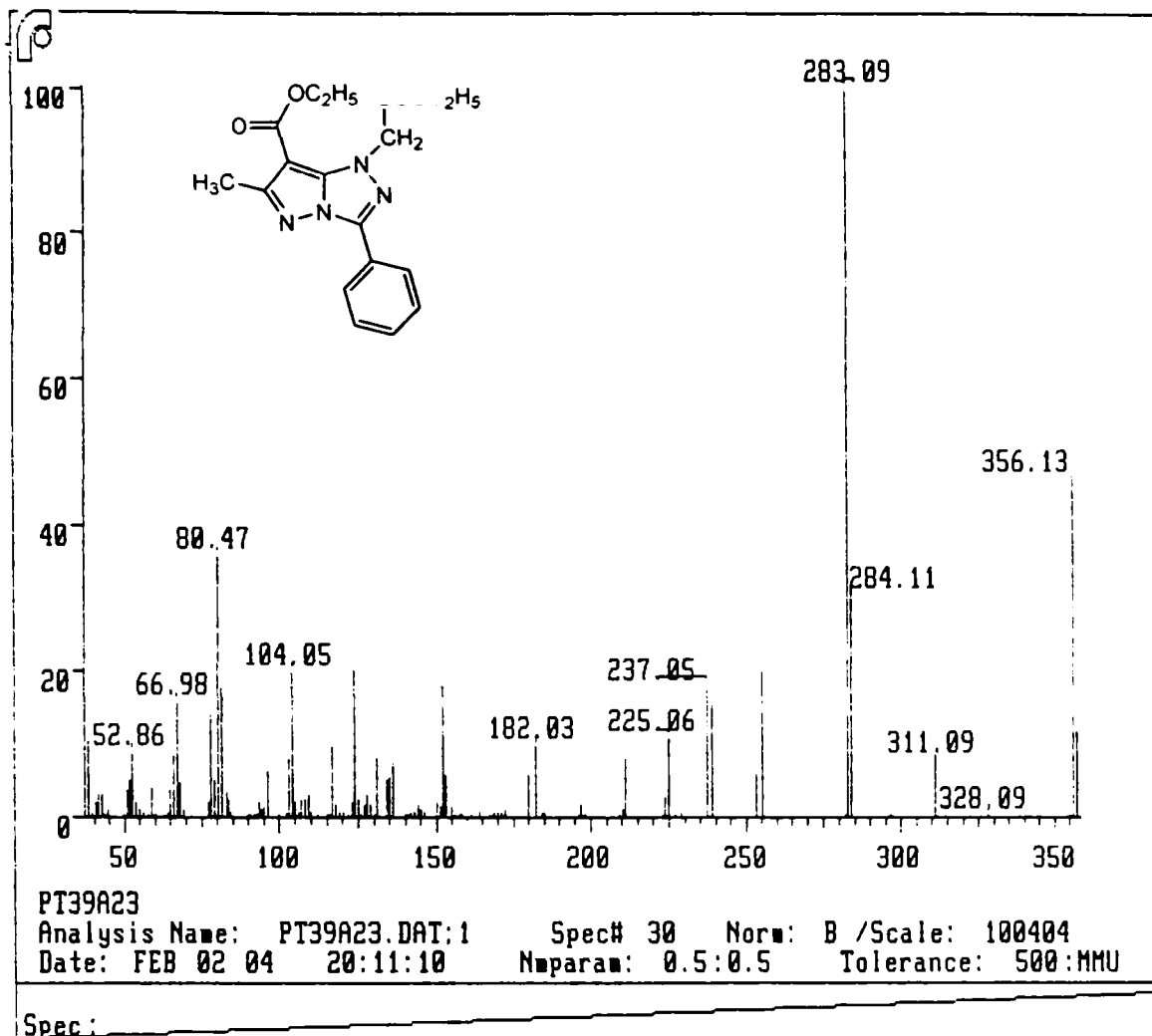
Current Data Parameters
 NAME c088411_01
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080117
 Time 9:47
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO (1H/13
 PULPROG zgpg30
 TO 131372
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 4
 SWH 24875.621 Hz
 FIDRES 0.189788 Hz
 AQ 2.6349873 sec
 RG 630
 DQ 20.100 usec
 DE 6.30 usec
 TE 300.2 K
 CHFT2 1P5 3000000
 SI 2 3000000 sec
 SF 8 8014678 sec
 SFL 0 30002000 sec
 XELTA 3 30001222 sec
 ----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 9.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 100.627803 MHz
 ----- CHANNEL f2 -----
 CHPROG2 zgpg30
 NUC2 1H
 P2 12.00 usec
 PL2 0.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 2
 SF 100.617856 MHz
 SW 36.62 MHz
 DS 4
 SSB 0
 GB 1.00 Hz
 CB 0
 XC 1.00
 ID 1000 plot parameters
 Cl 23.00 cm
 Cls 7.50 cm
 F10 220.000 ppm
 F1 221.3481 Hz
 F20 -18.000 ppm
 F2 -1206.13 Hz
 FWHM 12.000000 ppm
 FCR 1006.12762 MHz/cm

Exp. M.C-MSQC Carjela CAA-A23
invigato idk CDC13 (C) ul oc 13

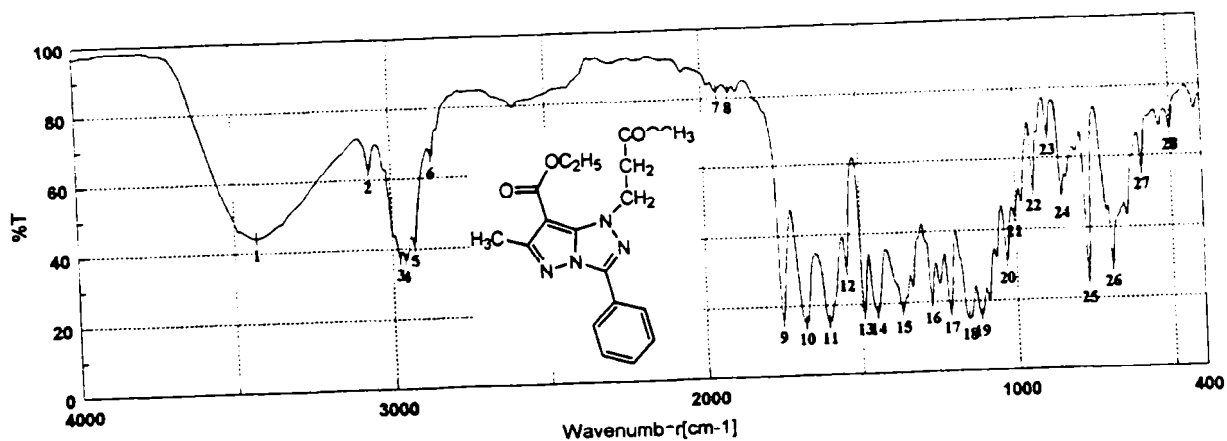


Exp. M.C-MSQC Carjela CAA-A23
invigato idk CDC13 (C) ul oc 27

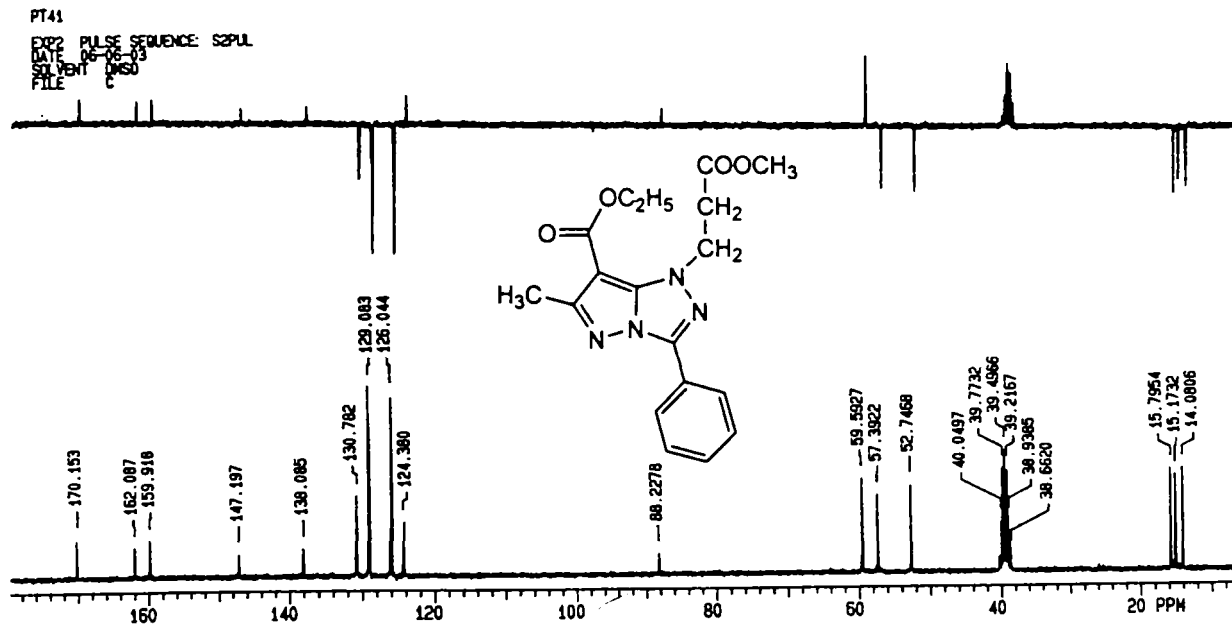
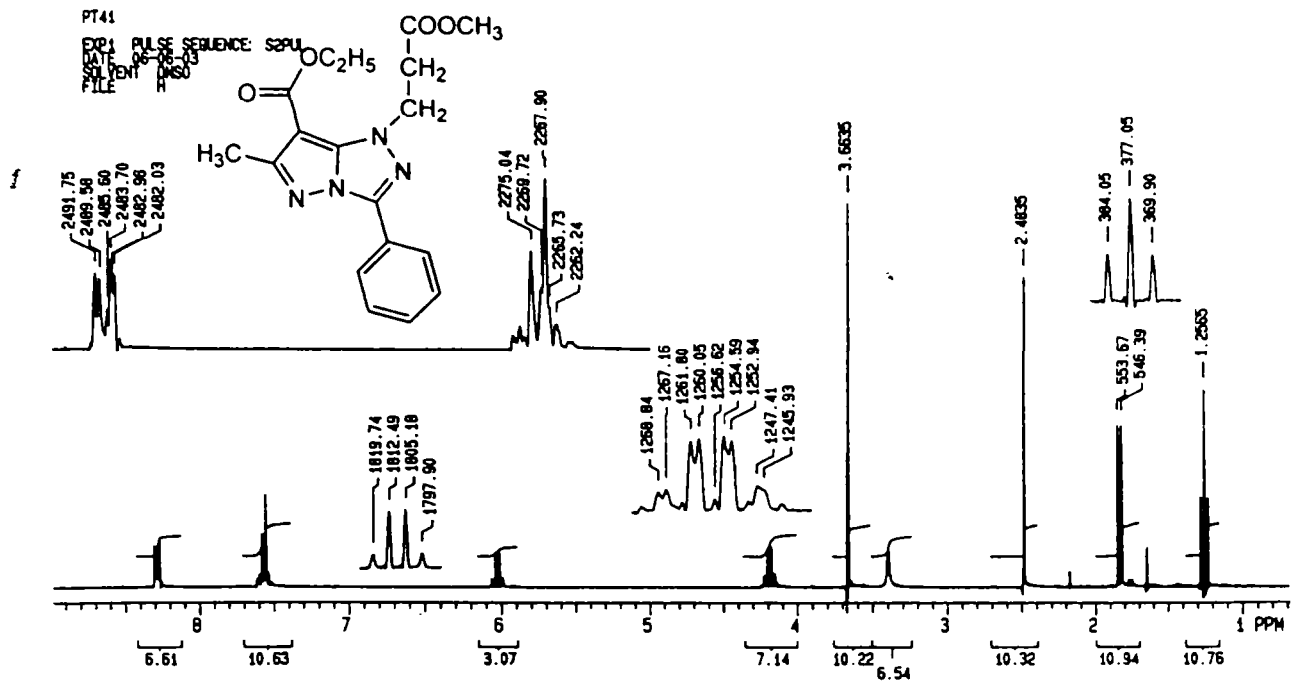


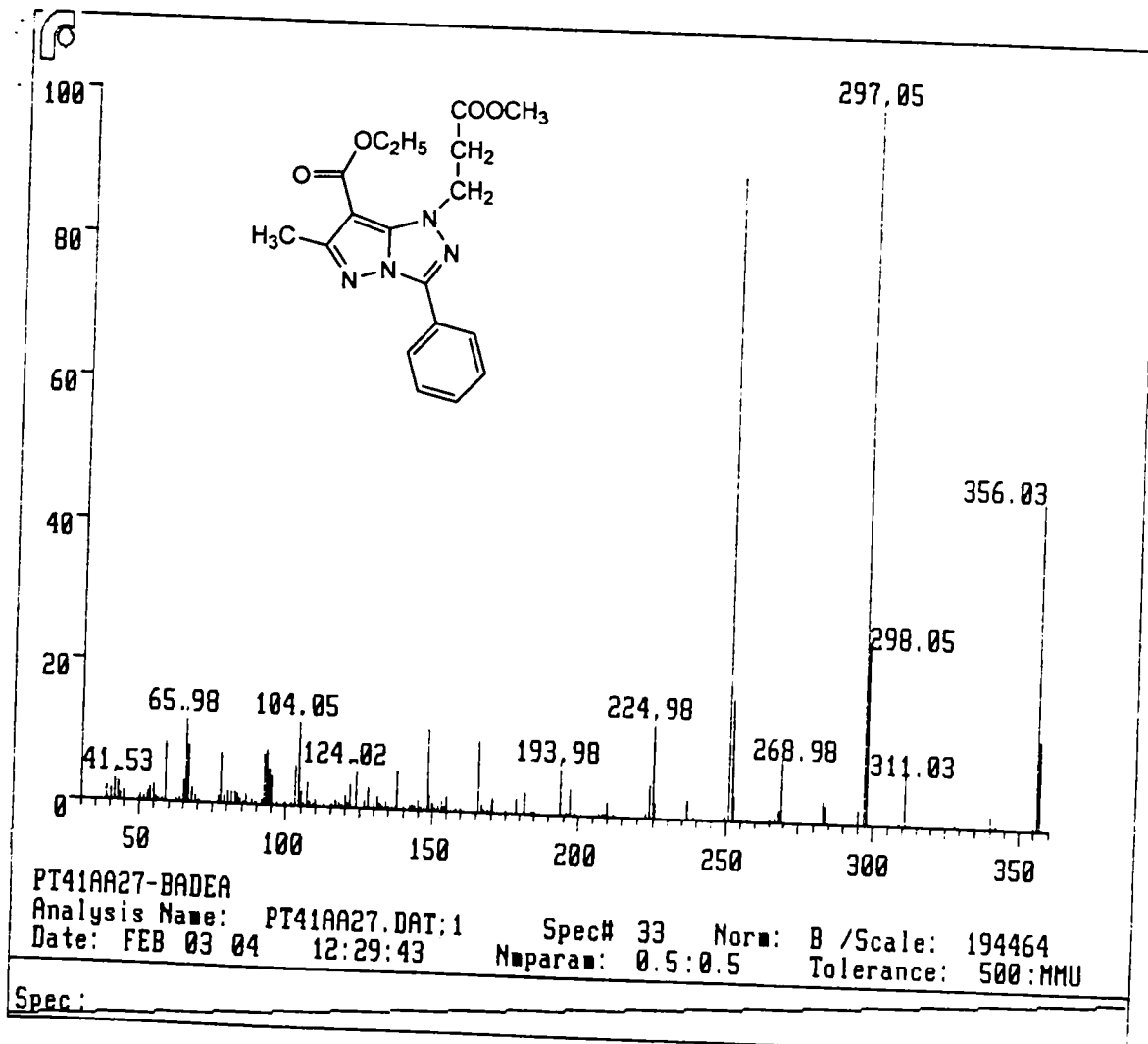
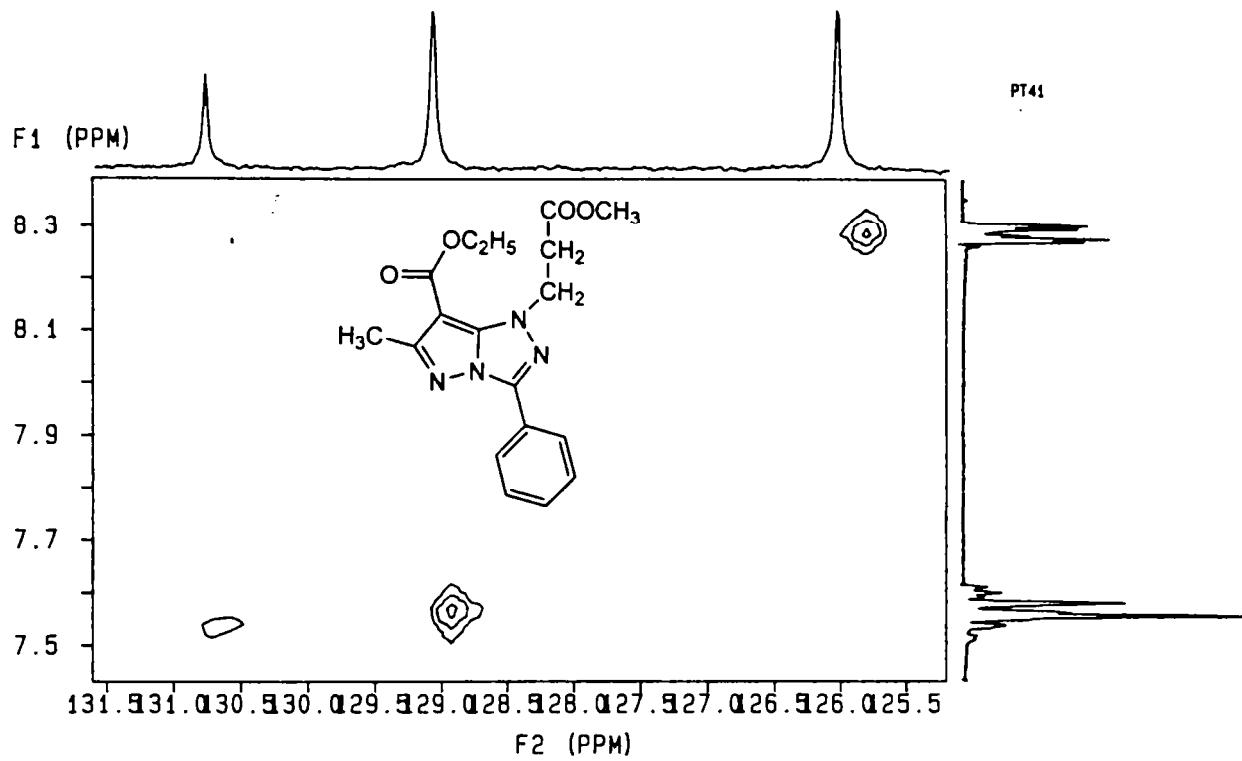


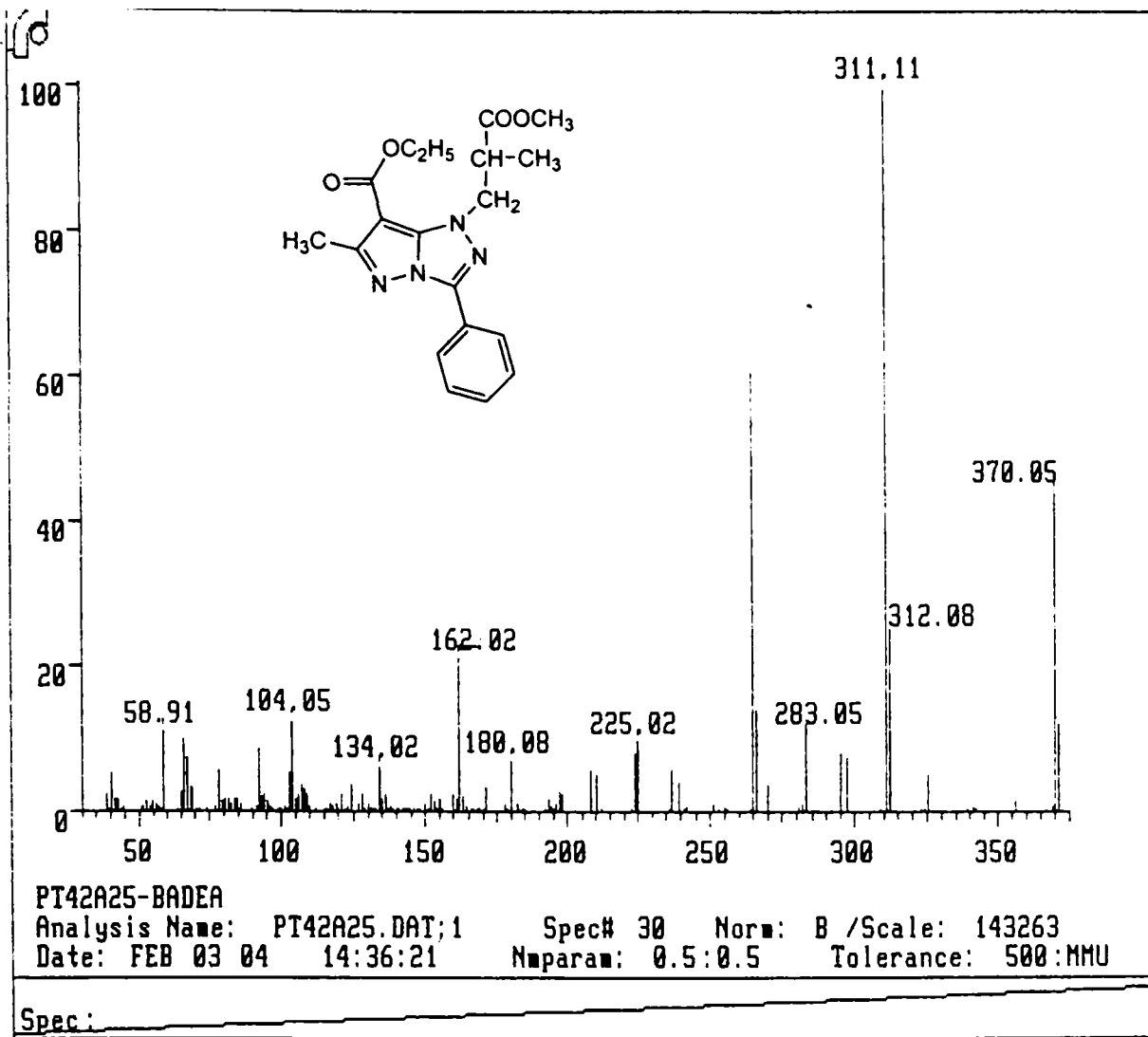
Spec:



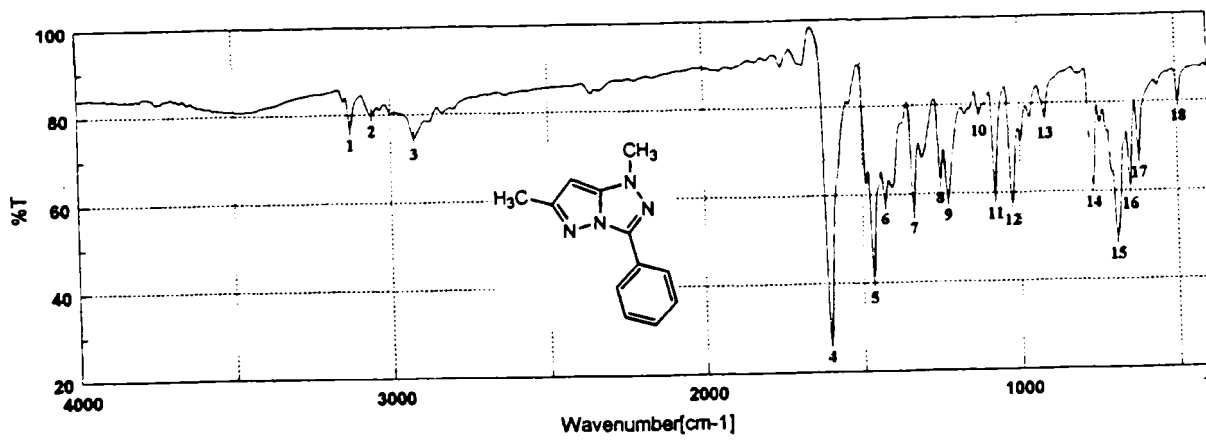
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3428.78	44.2518	2:	3069.16	62.5824	3:	2977.55	37.3459	4:	2959.23	36.7821
6:	2871.49	65.9921	7:	1950.64	82.0961	8:	1913.04	81.8111	9:	1754.90	15.8461
11:	1805.45	15.1489	12:	1548.83	29.9772	13:	1490.70	17.4824	14:	1449.24	17.4561
16:	1274.72	19.9644	17:	1214.93	17.0016	18:	1157.08	15.0339	19:	1117.55	15.9422
21:	1005.70	44.0512	22:	942.06	51.2857	23:	891.92	68.9109	24:	850.45	48.9483
26:	691.38	29.1727	27:	593.00	56.5419	28:	499.47	67.4743	25:	768.49	24.7363





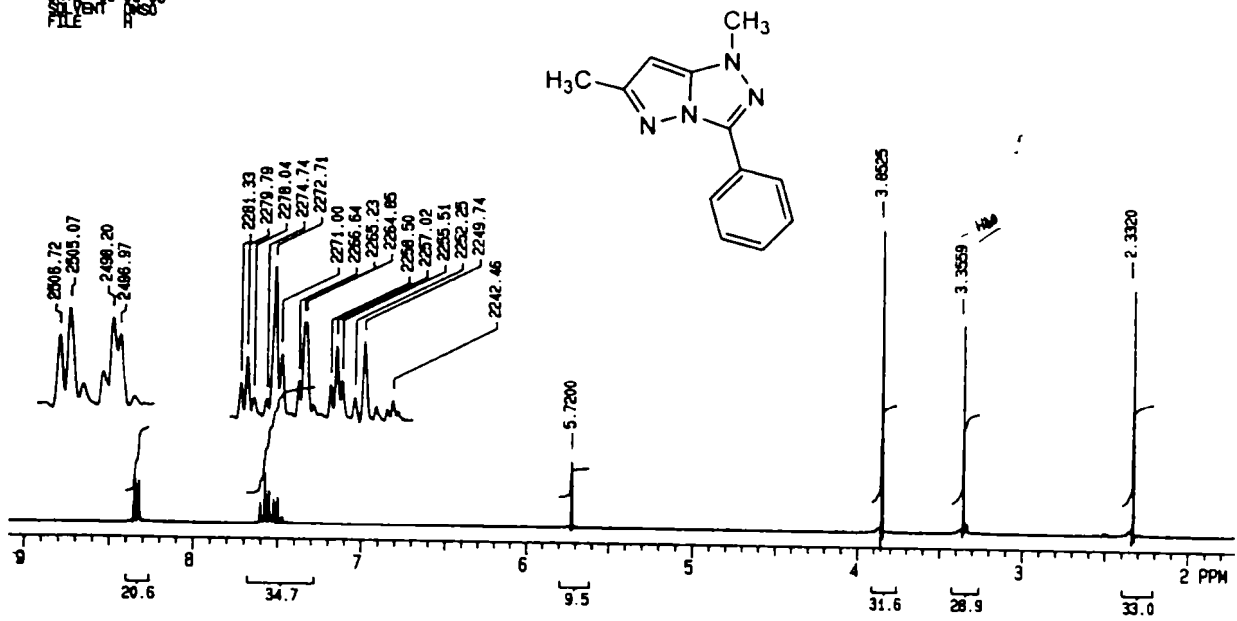


Spec: _____

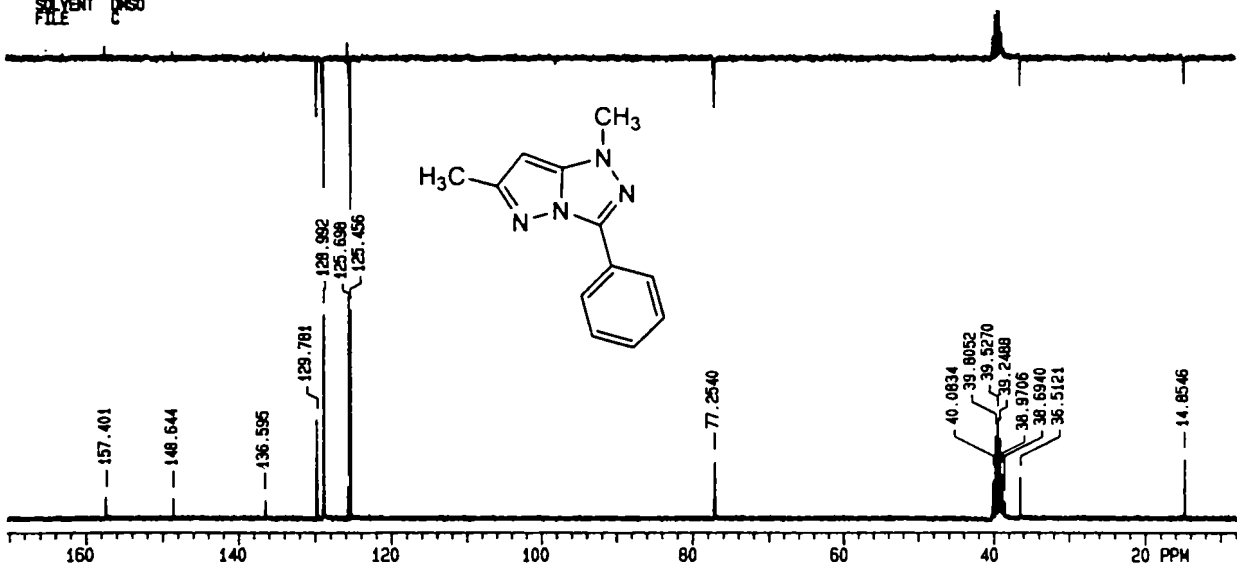


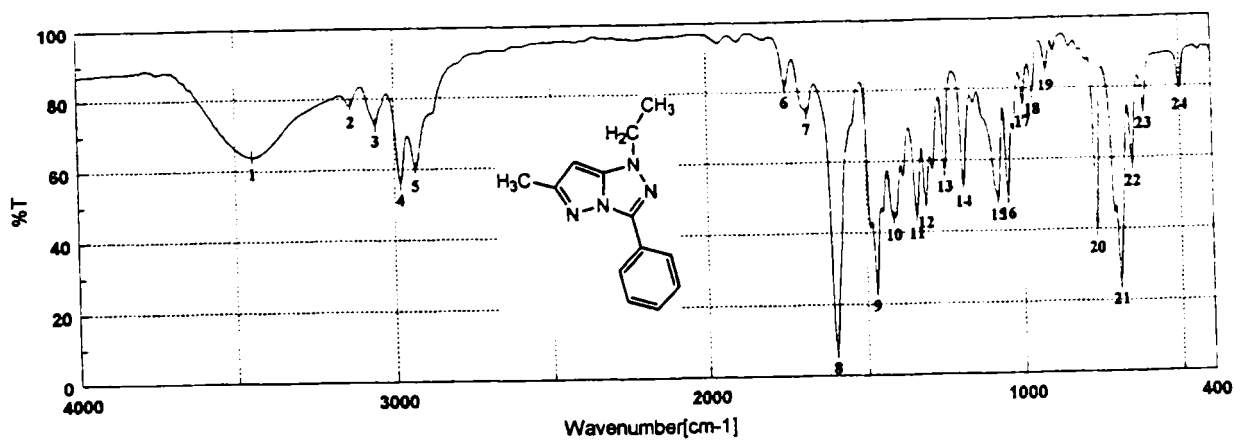
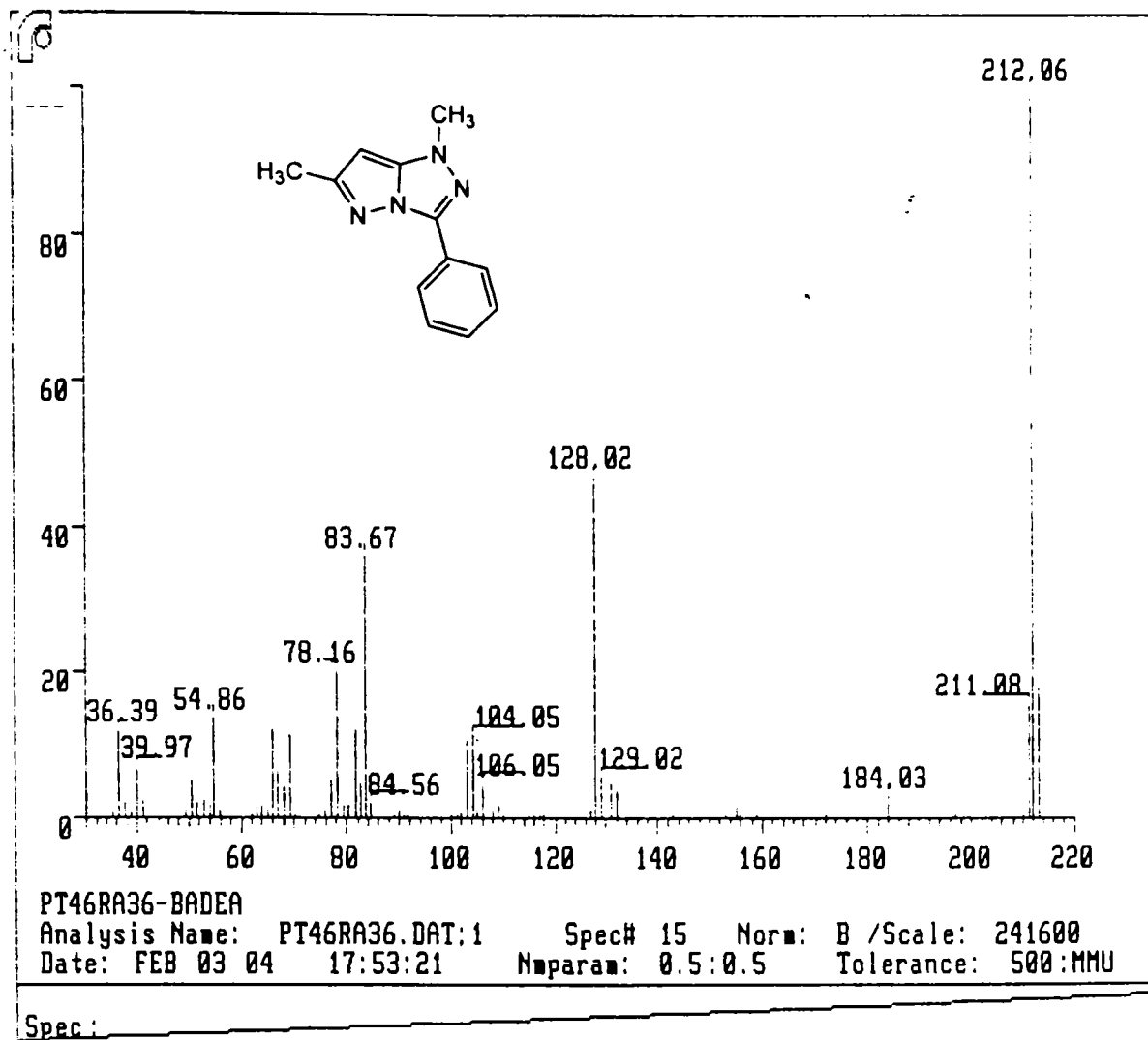
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3127.01	76.8743	2:	3059.51	80.0473	3:	2926.45	74.6671	4:	1606.41	27.2617
5:	1428.99	58.1702	6:	1330.36	55.8622	7:	1253.50	62.7509	8:	1230.36	58.8399
9:	1080.91	59.0589	10:	1026.91	57.5383	11:	918.91	76.8605	12:	785.60	61.2901
13:	647.96	60.7692	14:	619.04	67.7534	15:	493.69	80.2504	16:		
17:			18:			19:			20:		

PT-46
EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE: 06-08-03
SOLVENT: DMSO
FILE: C



PT-46
EXP2 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE: 06-08-03
SOLVENT: DMSO
FILE: C

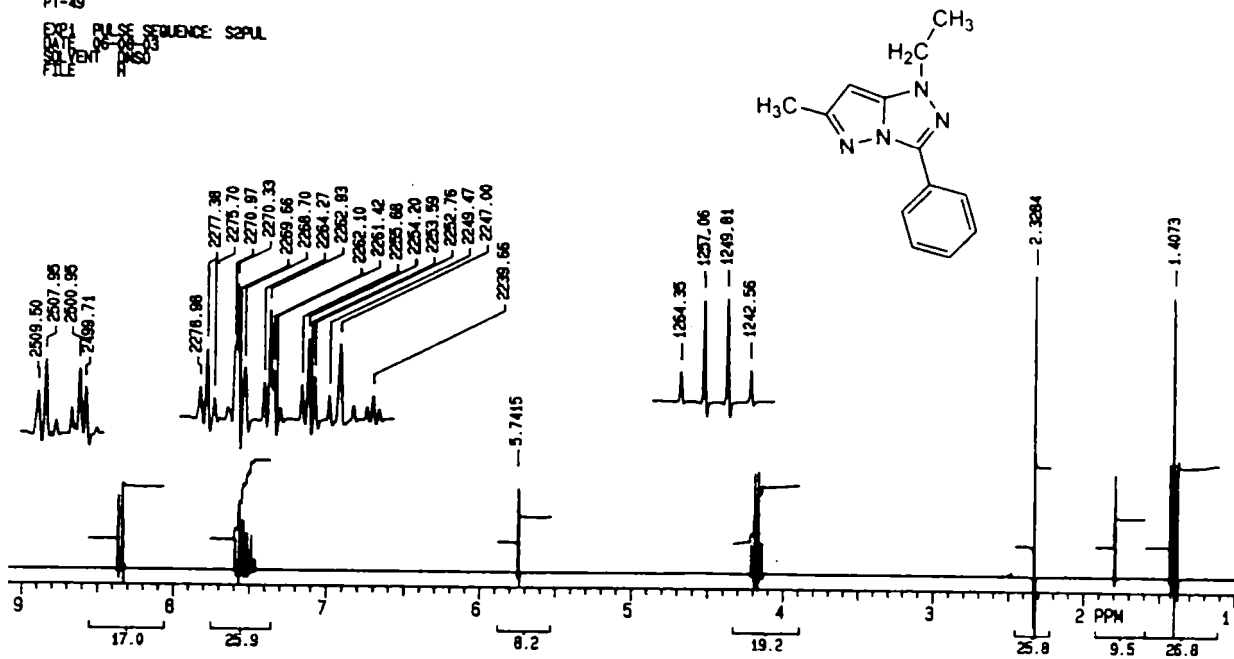




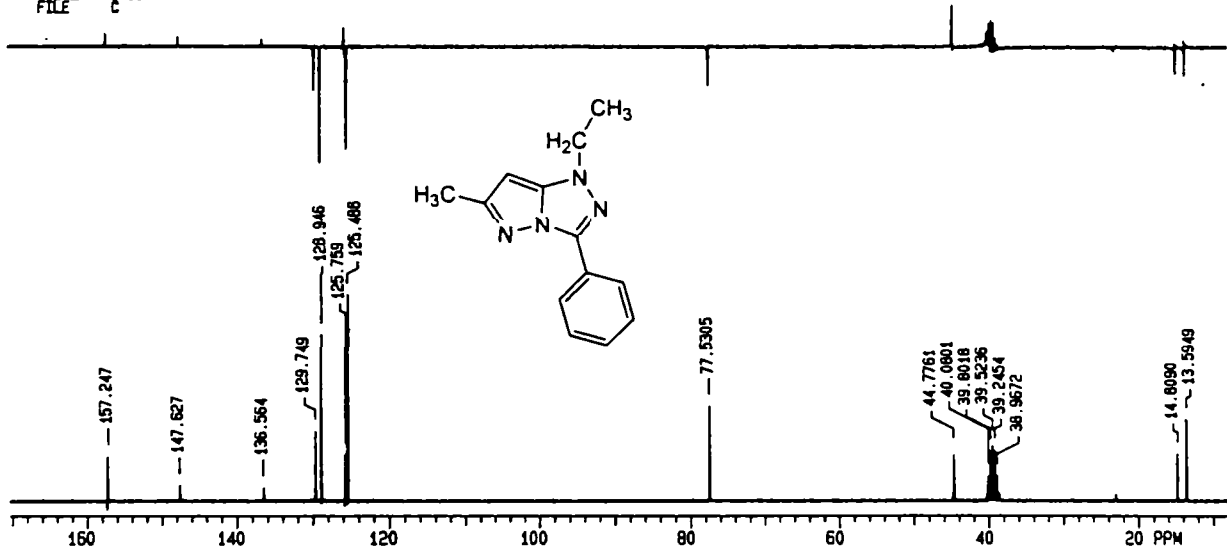
Result of Peak Picking

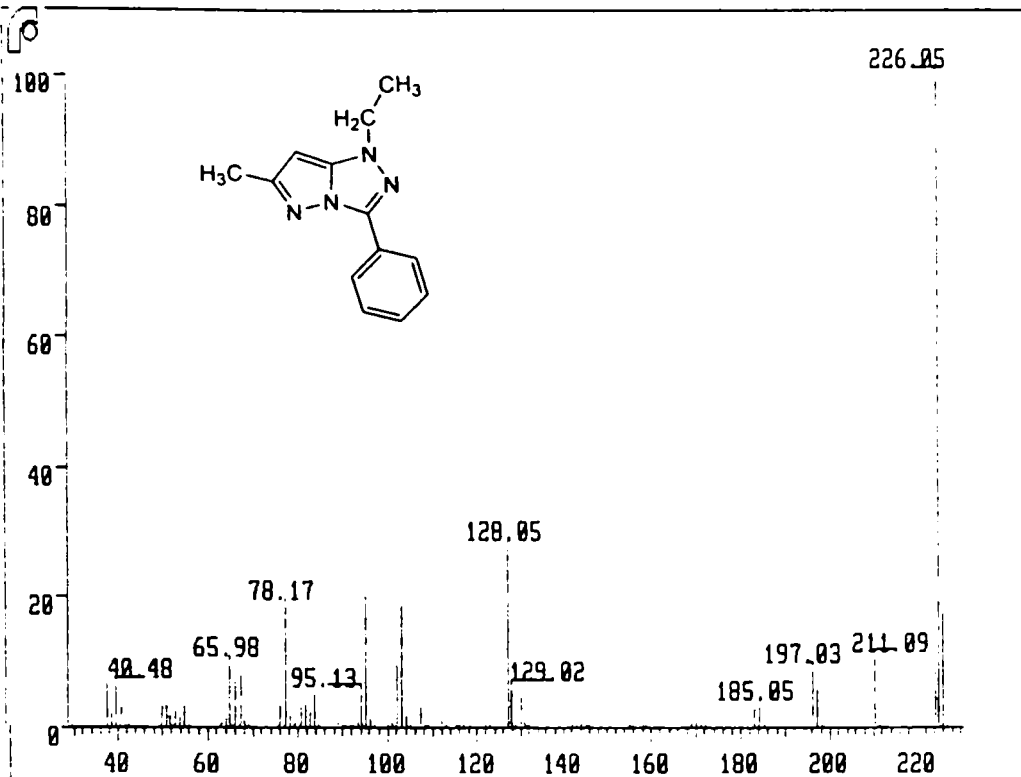
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity			
1:	3448.17	63.7814	2:	3134.72	78.1354	3:	3058.55	72.8151	4:	2981.41	58.0168	5:	2934.16	60.0085
6:	1752.01	81.7111	7:	1684.52	73.9258	8:	1598.70	6.7898	9:	1489.49	24.1154	10:	1413.57	44.0138
11:	1340.28	44.2946	12:	1311.38	47.2628	13:	1250.61	57.3114	14:	1191.79	53.0143	15:	1081.87	49.1909
16:	1050.05	49.4061	17:	999.91	75.2382	18:	969.05	78.7213	19:	923.74	85.3825	20:	765.60	39.4449
21:	692.32	24.9043	22:	650.86	58.0911	23:	614.22	74.1553	24:	499.47	79.1736			

PT-49
EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 06-28-03
SOLVENT DMSO
FILE



PT-49
EXP2 PULSE SEQUENCE: S2PUL
DATE 06-28-03
SOLVENT DMSO
FILE

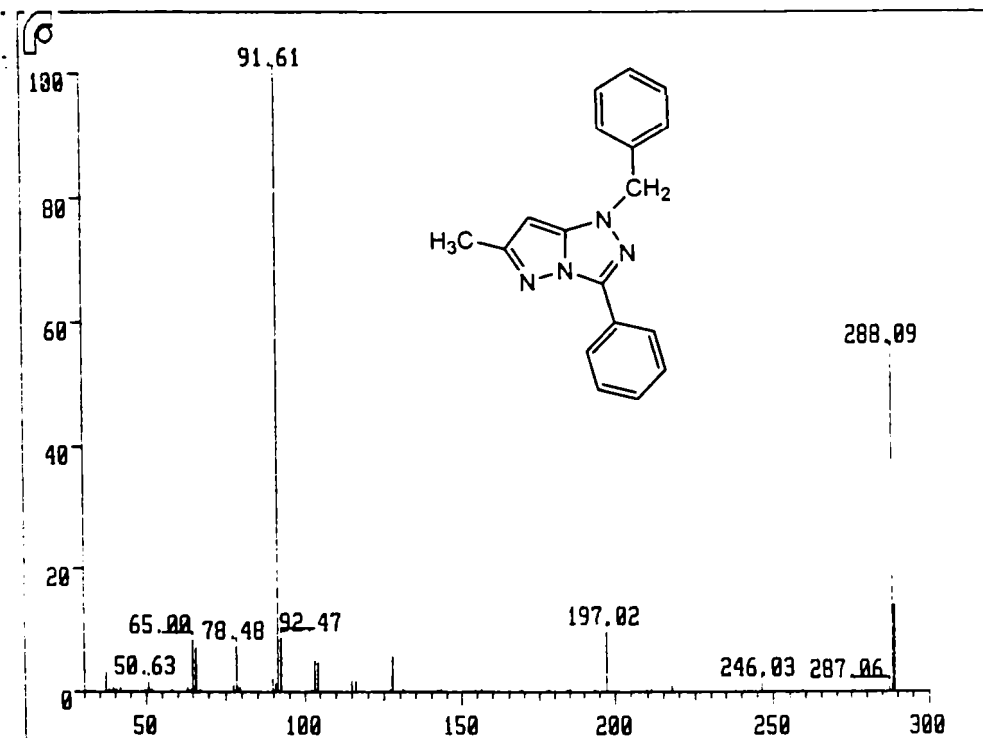




PT49A37-BADEA

Analysis Name: PT49A37.DAT:1 Spec# 20 Norm: B /Scale: 196448
 Date: FEB 03 04 18:35:16 Mparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

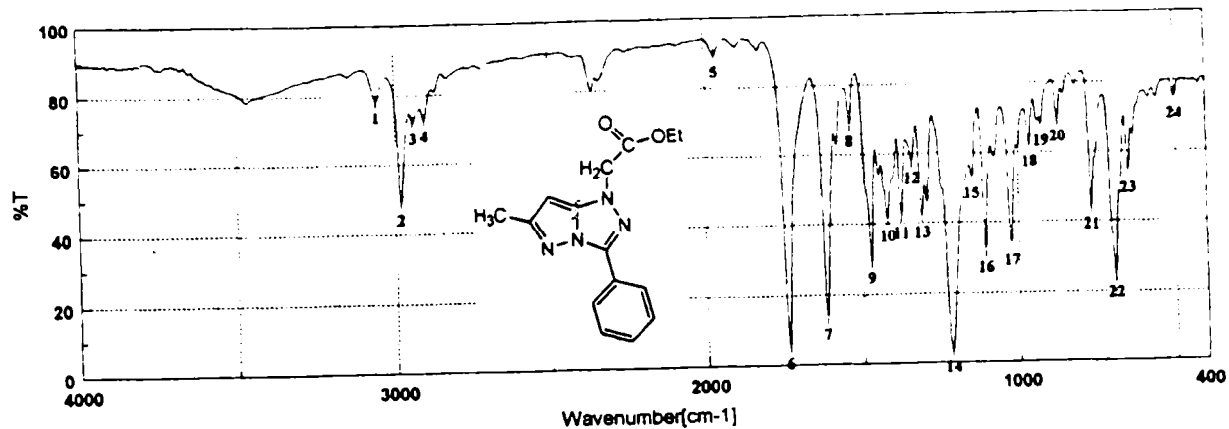
Spec:



PT51-BADEA

Analysis Name: PT51.DAT:1 Spec# 40 Norm: B /Scale: 183504
 Date: JAN 11 98 18:50:36 Mparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

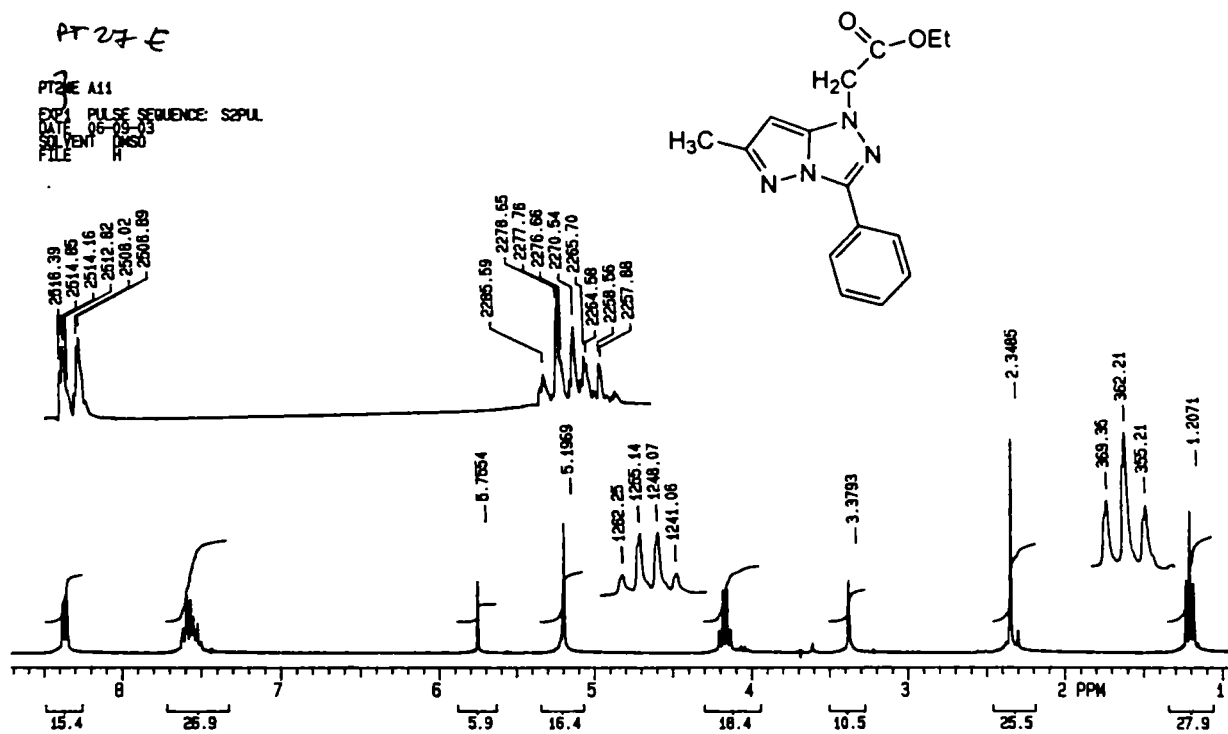
Spec:



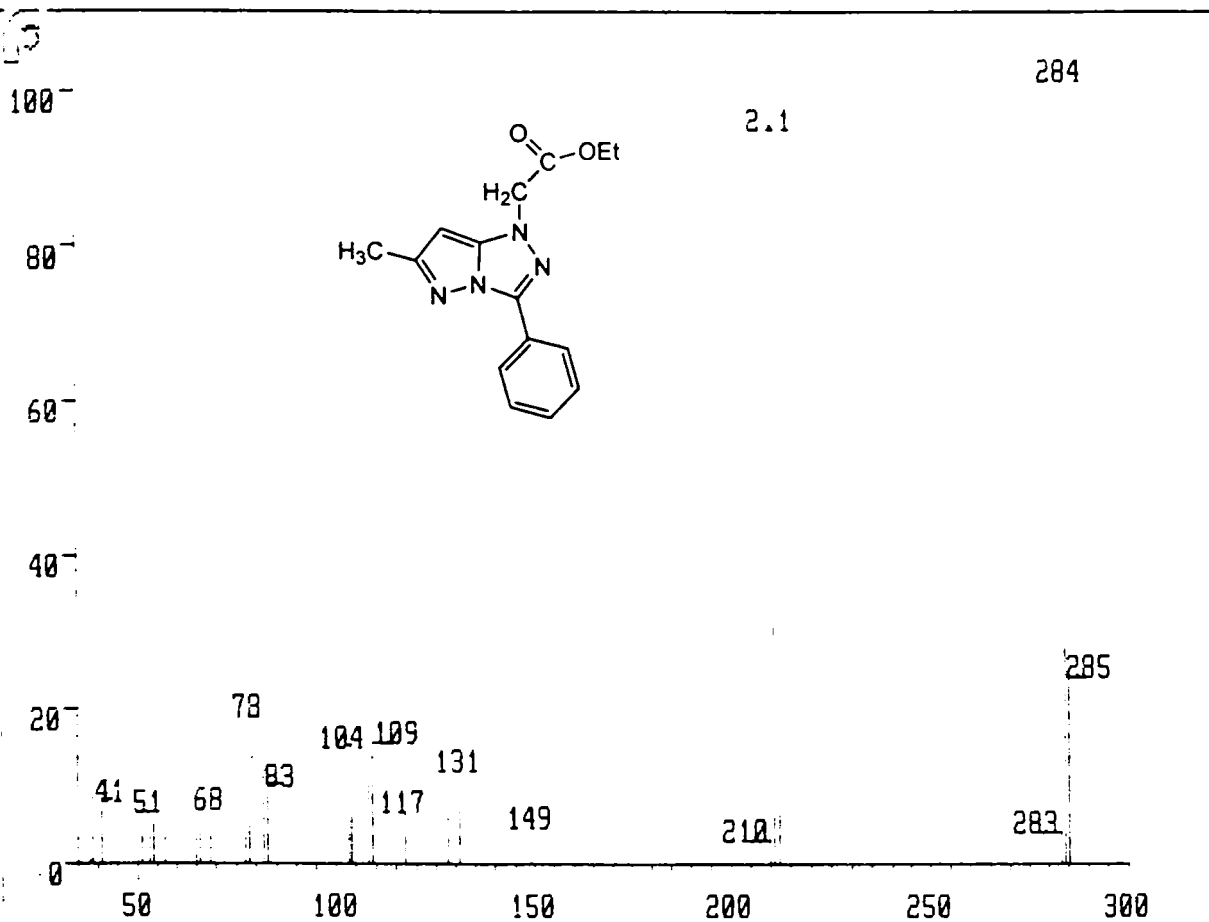
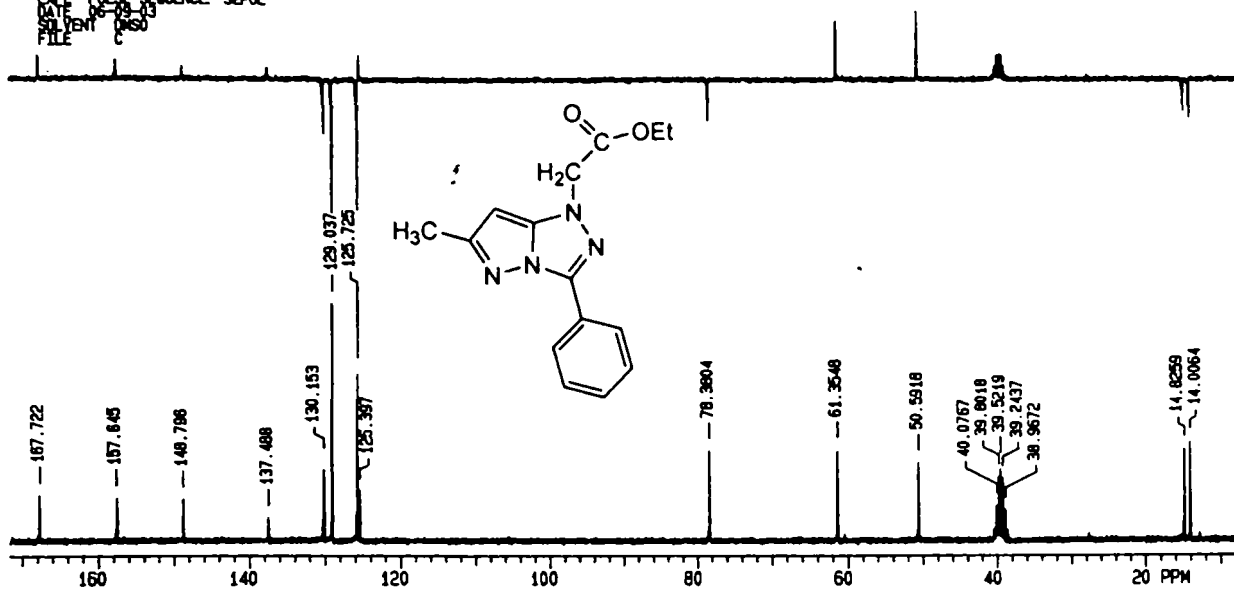
Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity			
1:	3059.51	78.4679	2:	2982.37	48.7209	3:	2942.84	71.9397	4:	2907.16	72.7258	5:	1987.04	89.3148
6:	1739.48	5.1753	7:	1617.02	13.4031	8:	1537.95	68.5273	9:	1472.38	29.2907	10:	1420.32	41.3125
11:	1375.98	42.0191	12:	1341.25	57.8239	13:	1310.39	42.0728	14:	1219.78	3.4984	15:	1150.33	53.0338
16:	1107.90	32.0163	17:	1024.98	33.8581	18:	963.27	61.9759	19:	924.70	67.9660	20:	870.70	69.1980
21:	785.60	43.8686	22:	682.32	24.4313	23:	648.93	54.0909	24:	499.47	75.2935			

□ □

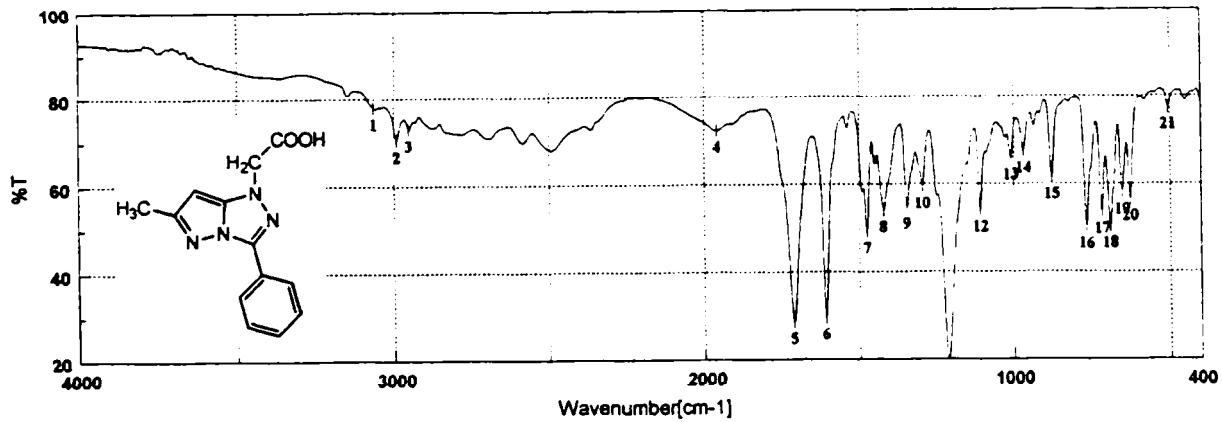
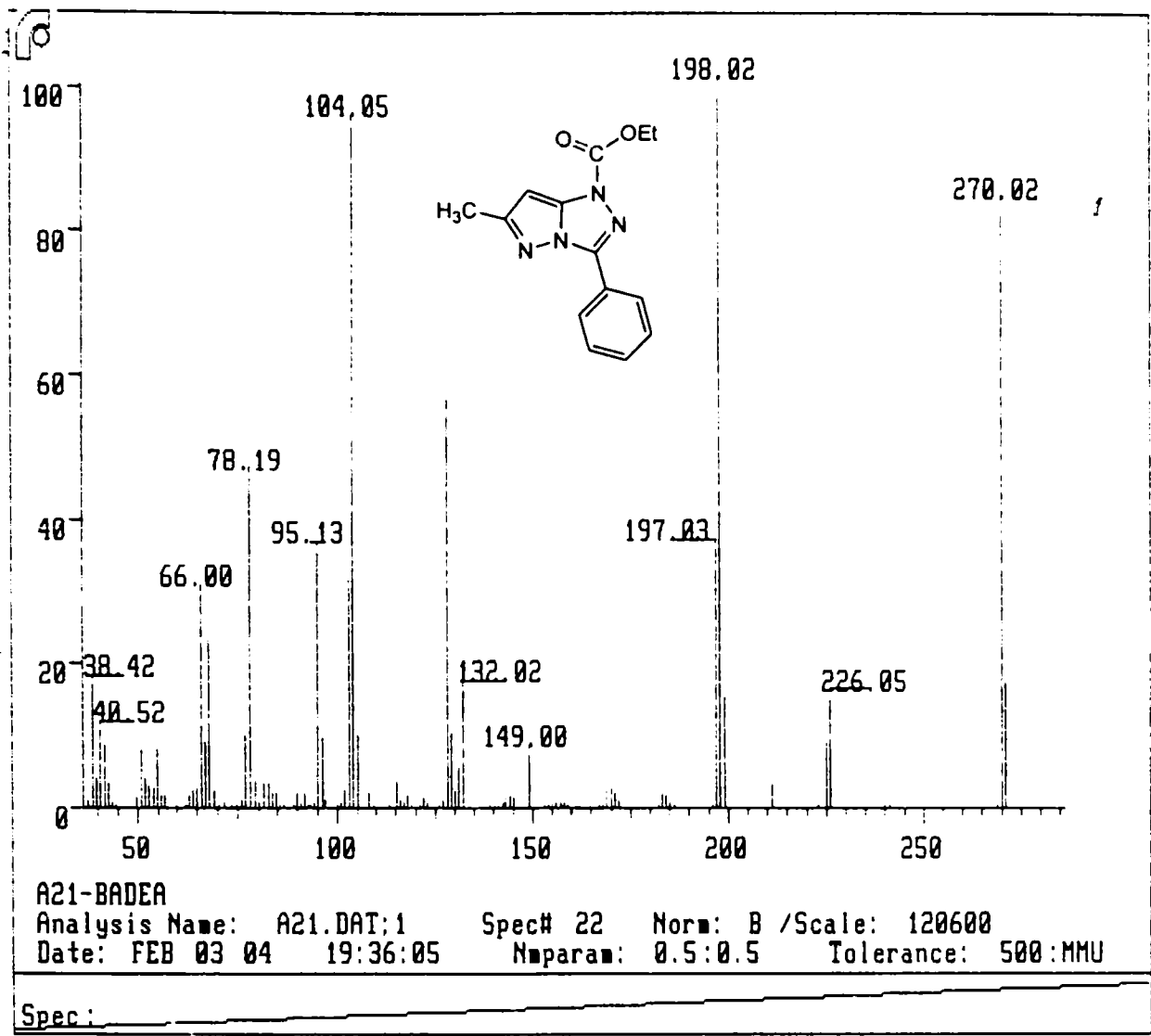


PT24E A11
 EXP2 PULSE SEQUENCE: S2PUL
 DATE: 06-09-03
 SOLVENT: CDCl3
 FILE: C



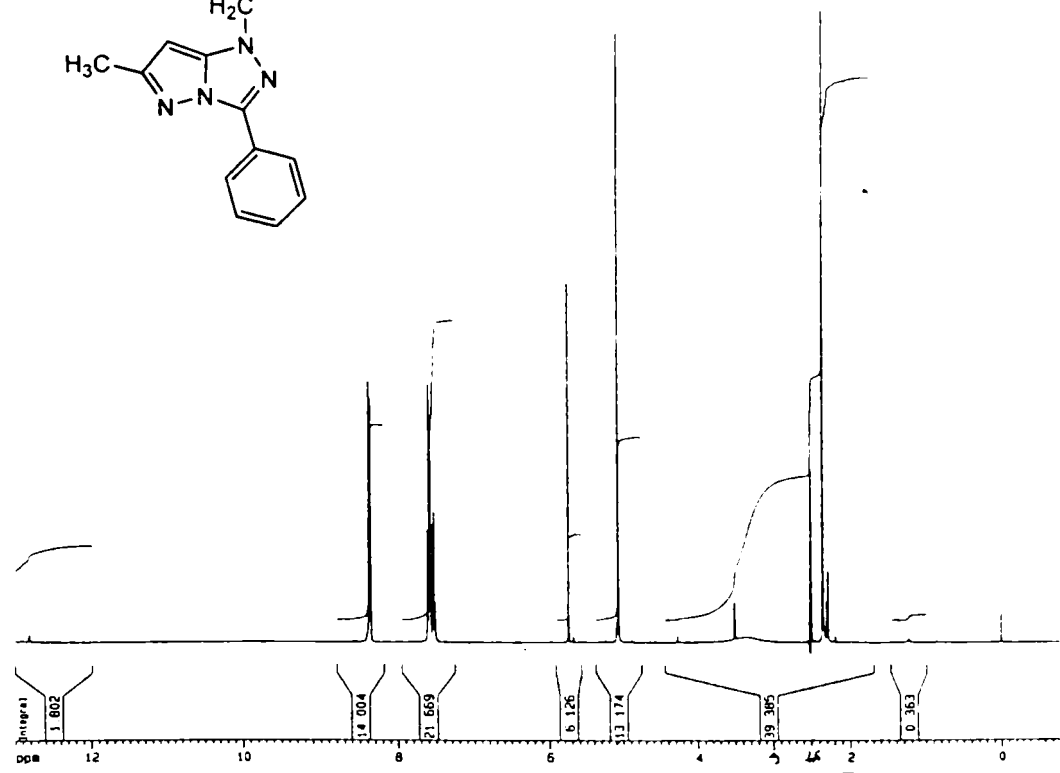
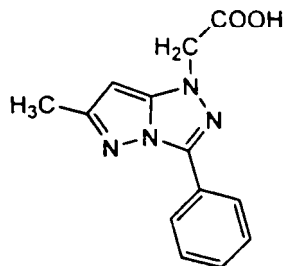
A11-V. BADEA
 Analysis Name: A11.DAT:1 Spec# 16 Norm: B /Scale: 34386
 Date: AUG 07 04 17:57:23 Nparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

Spec:



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3085.30	77.9495	2:	2992.02	70.4089	3:	2953.45	72.9855	4:	1959.32	72.3101
5:	1712.48	28.6166	6:	1608.34	29.5823	7:	1475.28	49.0863	8:	1422.24	54.0300
9:	1347.03	54.7483	10:	1296.89	59.4015	11:	1214.93	20.0887	12:	1108.87	54.0645
13:	1000.55	65.9083	14:	989.05	67.4777	15:	876.49	61.4448	16:	851.82	58.0200
17:	826.75	58.5215	18:	772.581	□	19:	716.43	53.6307	20:	690.39	50.4222
21:	505.28	77.2581									



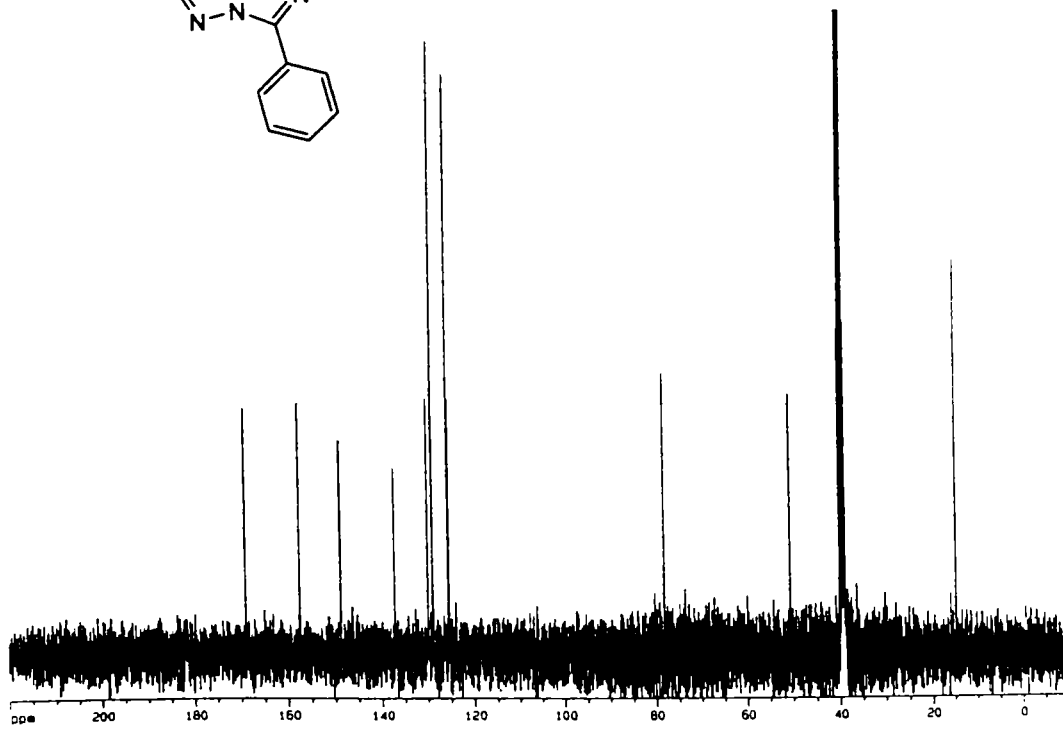
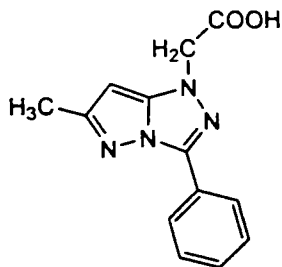
Current Data Parameters
 NAME caa6174.jn
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030605
 Time 14:59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 6
 DS 4
 SWH 6278.146 Hz
 FIDRES 3.126314 Hz
 AQ 3.9584213 sec
 RG 143.7
 DR 60.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.3 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SF01 400.132410 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.130048 MHz
 SR 4.77 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 3
 PC 4.00

1D NMR plot parameters
 CS 23.00 cm
 CY 13.50 cm
 FIP 13.000 ppm
 FI 5201.55 Hz
 FQP -0.800 ppm
 FZ -520.18 Hz
 PRNCH 1.50000 ppm
 HZCH 240.07803 Hz/cm



Current Data Parameters
 NAME caa6174.jn
 EXPNO 2
 PROCNO 1

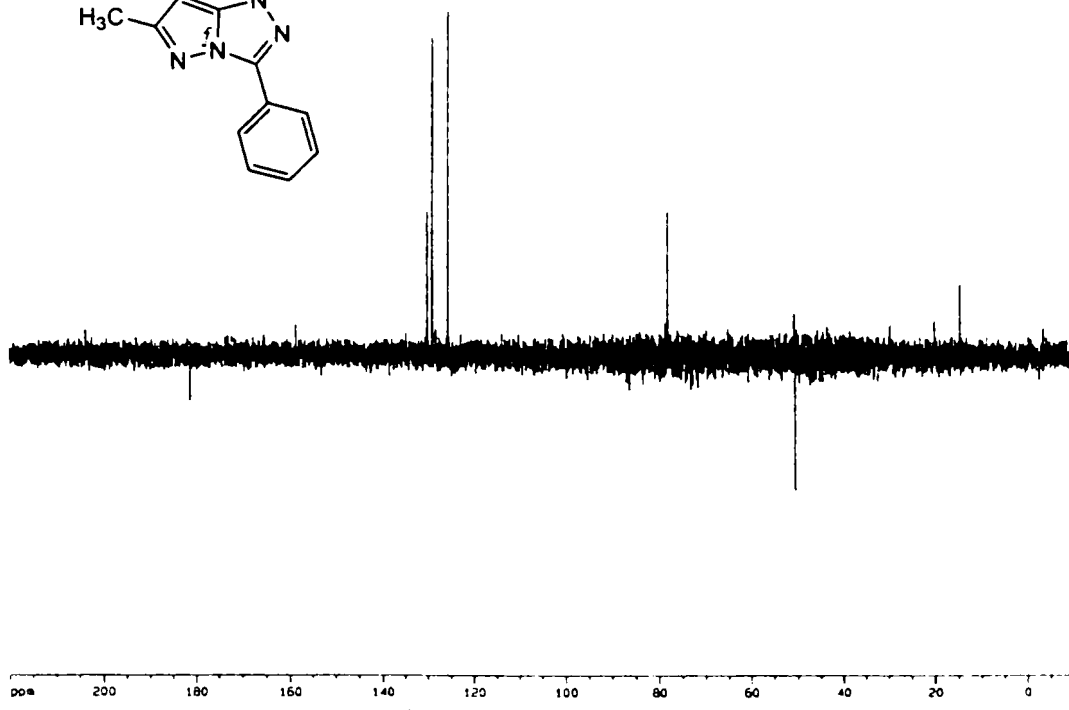
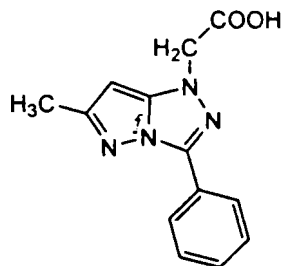
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20030605
 Time 15:21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 131072
 SOLVENT DMSO
 NS 4
 DS 4
 SWH 24875.521 Hz
 FIDRES 2.189786 Hz
 AQ 2.6345973 sec
 RG 20.48
 DR 20.100 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.3 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.30000000 sec
 d12 0.00002000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 3.80 usec
 PL1 4.00 dB
 SF01 100.6227903 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PPRG2 92.00 usec
 PL2 0.00 dB
 PL12 17.00 dB
 PL13 17.00 dB
 SF02 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 100.6126218 MHz
 SR 92.82 Hz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

1D NMR plot parameters
 CS 23.00 cm
 CY 13.50 cm
 FIP 220.000 ppm
 FI 22134.82 Hz
 FQP -10.000 ppm
 FZ -1000.13 Hz
 PRNCH 10.00000 ppm
 HZCH 1006.12623 Hz/cm



Current Data Parameters
 NAME caa6617a.jn
 F2PRG 1
 PROCNO 1

F2 Acquisition Parameters
 Date_ 20030605
 Time 15 43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 131072
 SOLVENT DMSO
 NS 208
 DS 4
 SWH 24875.621 Hz
 FIDRES 0.189788 Hz
 AQ 2.6349973 sec
 RG 1024
 DR 20.100 usec
 DE 8.00 usec
 TE 300.2 K
 CMB12 145.2000000
 D1 2.0000000 sec
 D2 8.0000000 sec
 d12 0.0000000 sec
 DELTA 3.0001222 sec

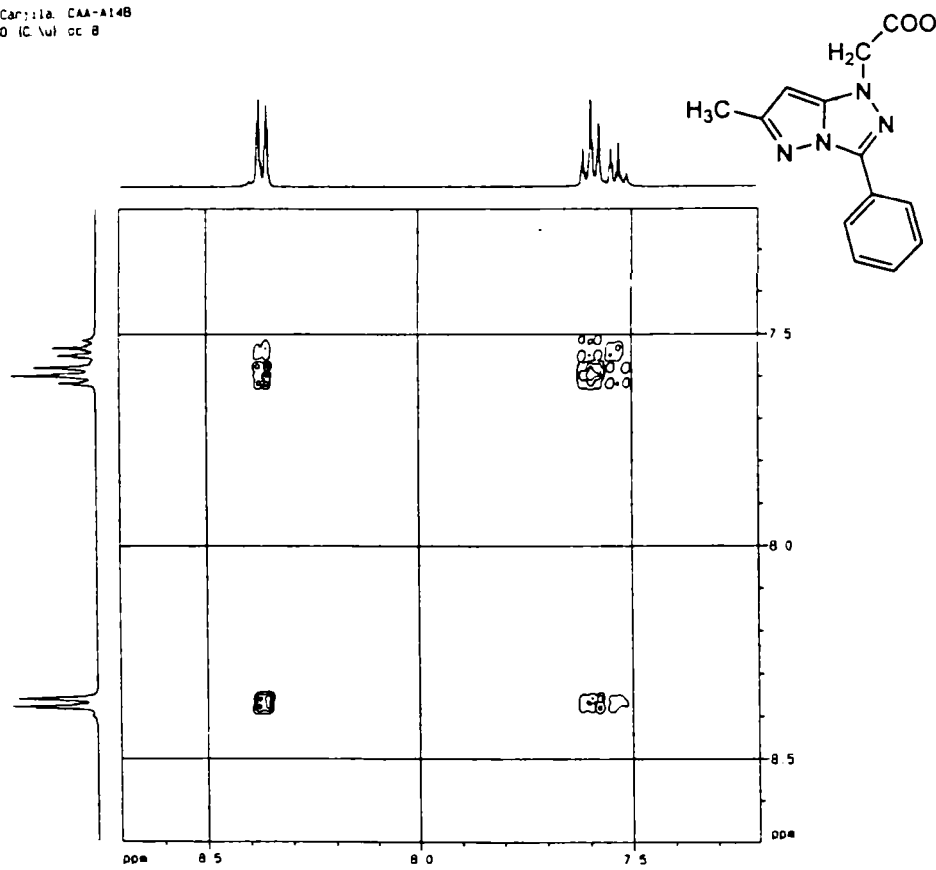
----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 9.00 usec
 PL1 15.00 dB
 RF1 125.7603 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P3 10.20 usec
 PL3 20.40 dB
 RF3 500.136095 MHz

F2 Processing parameters
 SI 800.36
 SF 100.626223 MHz
 SR 53.27 Hz
 GB 0
 LB 1.30 Hz
 RB 0
 WC 1.40

1D NMR list parameters
 C1 23.00 ca
 C2 7.50 ca
 F1P 220.000 MHz
 F1 221.482 MHz
 F2P -10.000 MHz
 F2 -1008.13 Hz
 PRACH 16.00000 MHz/c
 HZC# 1308.12821 MHz/c

Exp H,H-COSY Car:11a CAA-A14B
 cosygp idk DMSO (C Nu) uc 8



Current Data Parameters
 NAME caa6617a.jn
 F2PRG 1
 PROCNO 1

F2 Acquisition Parameters
 Date_ 20030611
 Time 8 16
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO 1H/13
 PULPROG zgpg30
 TD 131072
 SOLVENT DMSO
 NS 208
 DS 4
 SWH 24875.621 Hz
 FIDRES 0.189788 Hz
 AQ 2.6349973 sec
 RG 1024
 DR 20.100 usec
 DE 8.00 usec
 TE 300.2 K
 CMB12 145.2000000
 D1 2.0000000 sec
 D2 8.0000000 sec
 d12 0.0000000 sec
 DELTA 3.0001222 sec

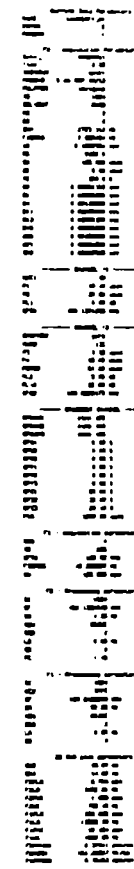
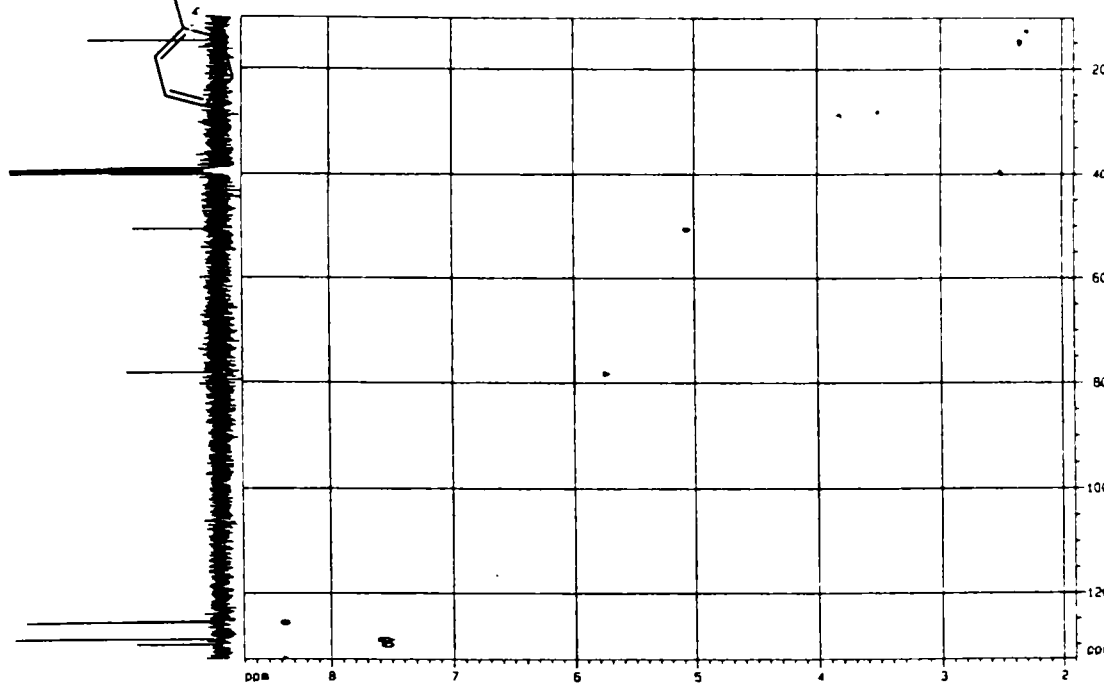
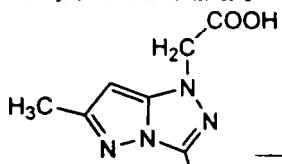
----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 9.00 usec
 PL1 15.00 dB
 RF1 125.7603 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P3 10.20 usec
 PL3 20.40 dB
 RF3 500.136095 MHz

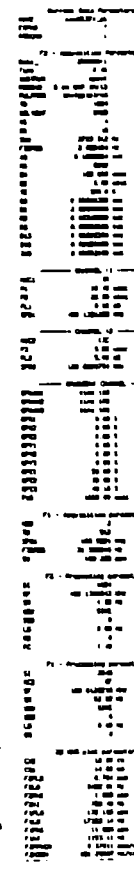
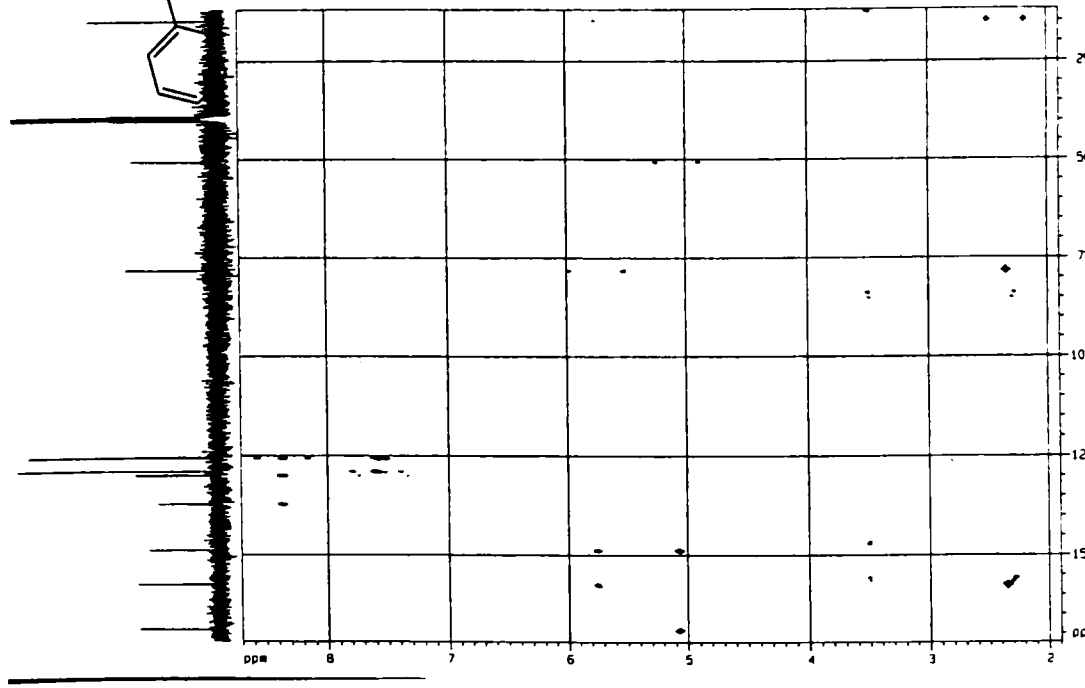
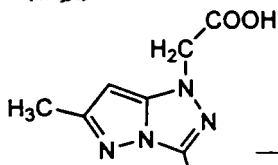
F2 Processing parameters
 SI 800.36
 SF 100.626223 MHz
 SR 53.27 Hz
 GB 0
 LB 1.30 Hz
 RB 0
 WC 1.40

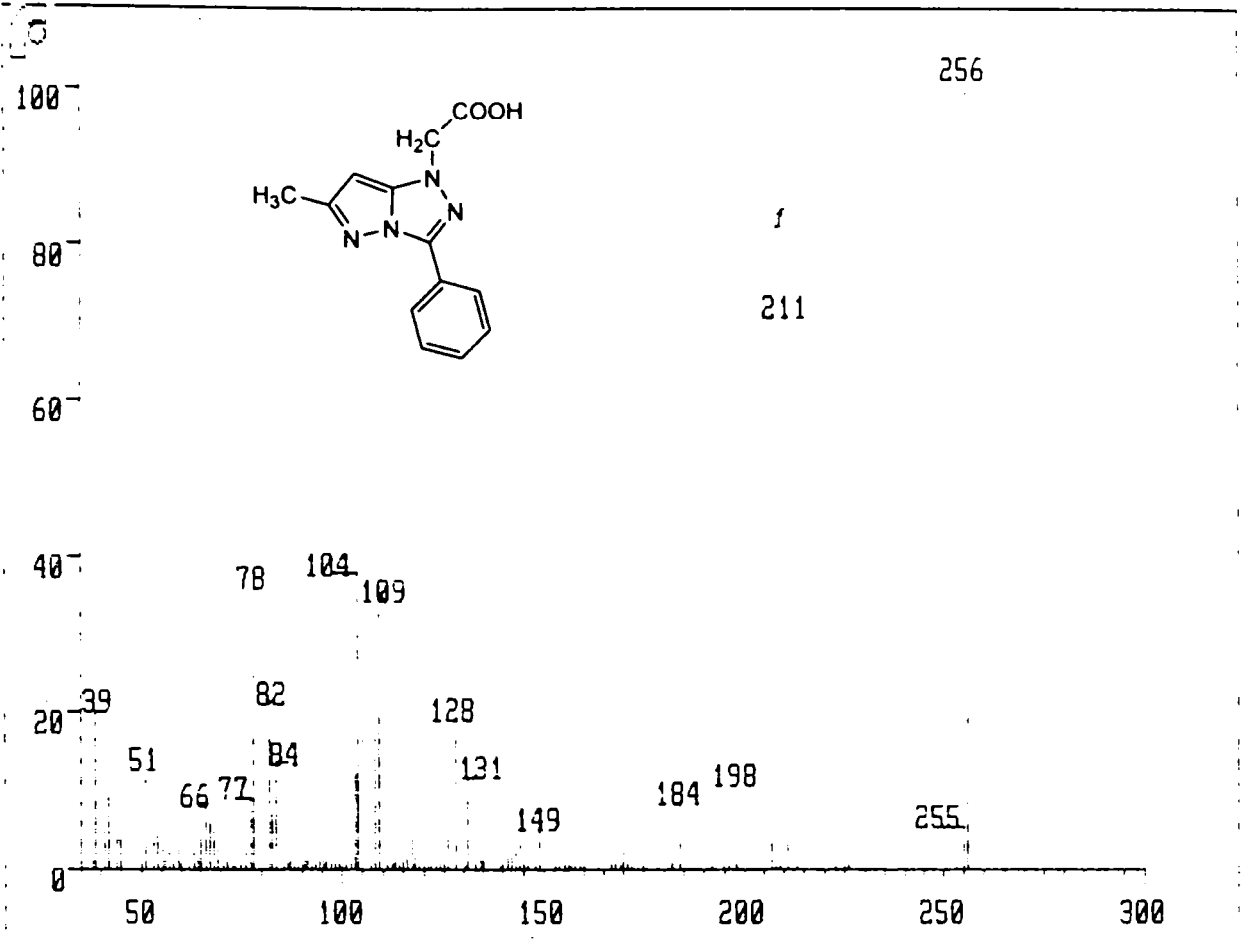
1D NMR list parameters
 C1 23.00 ca
 C2 7.50 ca
 F1P 220.000 MHz
 F1 221.482 MHz
 F2P -10.000 MHz
 F2 -1008.13 Hz
 PRACH 16.00000 MHz/c
 HZC# 1308.12821 MHz/c

Exp. H.C-HSQC Carjila. CAA-A14B
invigotd :dk DMSO IC \ul oc B



Exp. H.C-HBC Carjila. CAA-A14B
inv4gpi1rno :dk DMSO IC \ul oc B





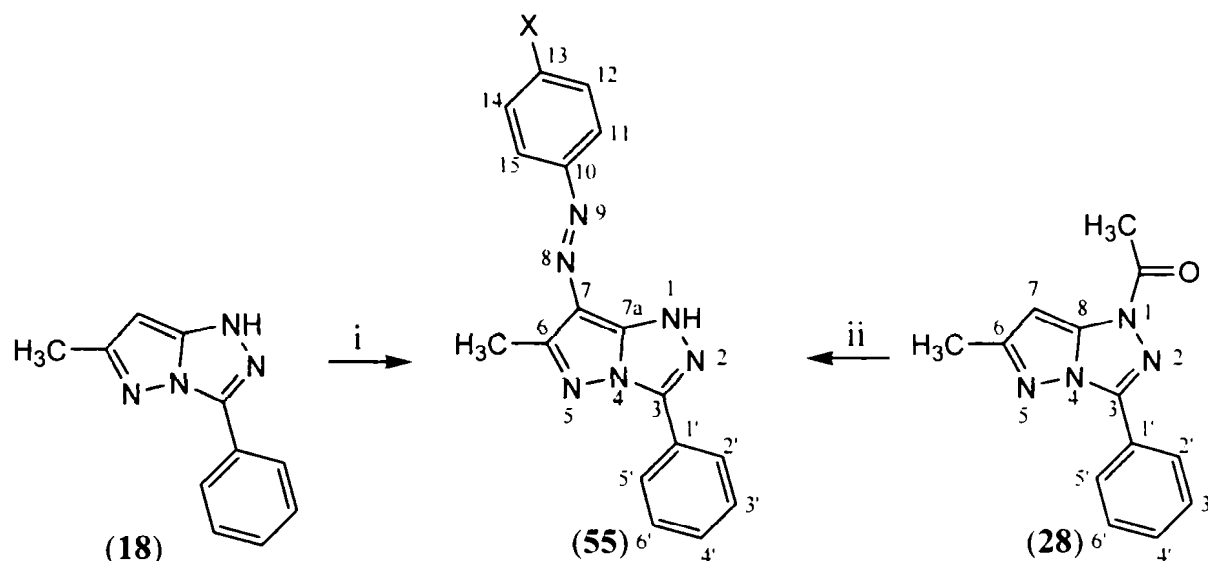
PT27AA14-V. BERCEAN
 Analysis Name: PT27AA14.DAT:1 Spec# 22 Norm: B /Scale: 23463
 Date: AUG 07 04 18:04:04 Nparam: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

Spec: _____

E. Cuplarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului și a 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului cu săruri de diazoniu aromatice.

Dacă în cazul reacțiilor de acilare respectiv alchilare s-a constatat ușurința cu care 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**18**) reacționează cu electrofilii cu carbon la atomul de azot 1-N, în schimb în cazul reacțiilor de cuplare se constată că electrofilii cu azot (sărurile de diazoniu aromatice), reacționează cu ușurința la atomul de carbon 7-C al sistemului pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolic (Schema 28).

Schema 28.



X = H (**55a**); X=NO₂ (**55b**); X=SO₃H (**55c**); X=CH₃ (**55d**); X=Cl (**55e**); X=OCH₃ (**55f**)

i = Ar-N₂]Cl / C₂H₅OH-H₂O-AcONa [14],

ii = Ph-N₂]Cl / C₂H₅OH-H₂O-NaOH 5%

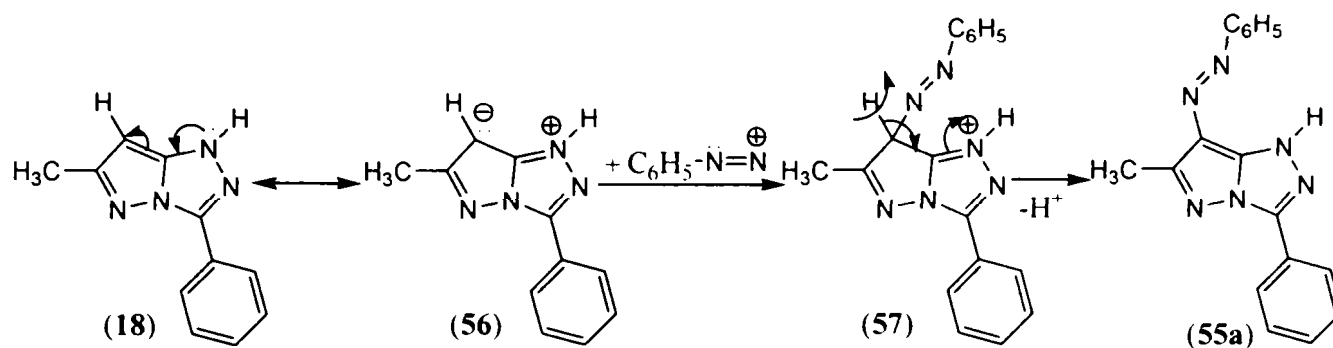
Astfel 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**18**) reacționează cu sărurile de fenil diazoniu la atomul de carbon 7-C cu formarea compușilor de cuplare la acest atom, adică a coloranților azoici (**55**).

Coloranților azoici obținuți li s-a determinat lungimea de undă a maximului de absorbție λ_{\max} și de asemenea coeficienții molari de extincție ϵ la λ_{\max} , care au valori de ordinul 10⁴. Compușii de cuplare obținuți au fost caracterizați prin spectroscopie IR, ¹H-RMN și ¹³C-RMN.

S-a observat că atât 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**18**) cât și 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**28**) formează, prin cuplare cu clorura de fenil-diazoniu, în mediu ușor alcalin, același compus, adică 1H-3-fenil-6-metil-7-fenil-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (**55a**). Se constată astfel că grupa acetil de la atomul de azot 1-N din compusul (**28**) este eliminată cu ușurință la cuplarea cu clorura de fenil-diazoniu.

Cuplarea pirazolo-triazolului (**18**) cu clorura de fenil-diazoniu în mediu neutru sau slab alcalin, decurge probabil după un mecanism de substituție electrofilă aromatică la atomul de carbon 7-C, poziție activată și prin intermediul efectului mezomer donor de electroni al atomului de azot 1-N (Schema 29):

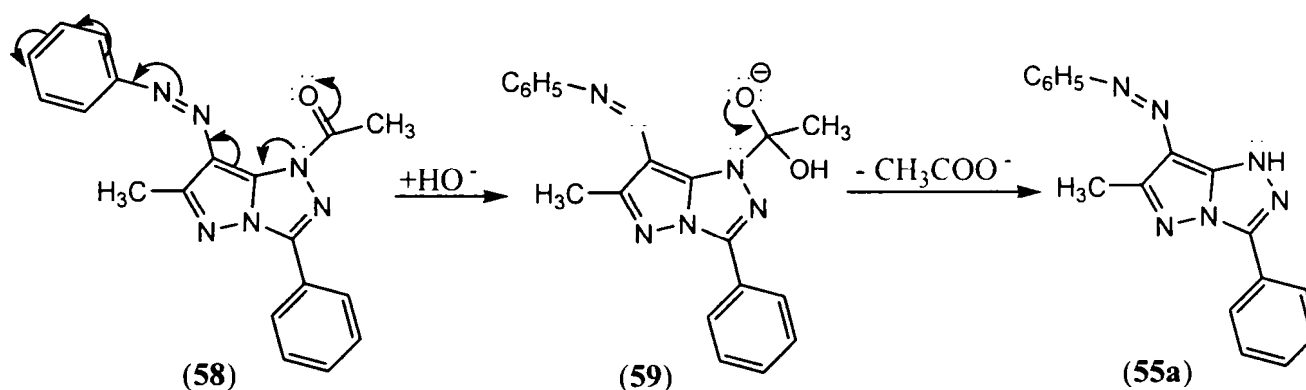
Schema 29.



În mediu slab alcalin reacția este probabil ușor favorizată prin acceptarea cu ușurință a protonului care este expulzat în urma cuplării.

Având în vedere mediul slab alcalin în care are loc cuplarea 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (28) cu clorura de fenil diazoniu și știind ușurință cu care grupa acetil poate fi hidrolizată și de asemenea faptul că sarea de diazoniu este un reactant electrophil slab este posibil ca mai întâi să aibe loc reacția de hidroliză a grupei acetil și apoi reacția de cuplare tot cu 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolul (18). La fel de bine însă grupa acetil poate să reziste hidrolizei alcaline, să aibe loc cuplarea și abia apoi să fie eliminată grupa acetil, eliminare favorizată și de efectul mezomer atrăgător de electroni al grupei fenil-azo (Schema 30).

Schema 30.



Identitatea dintre cei doi coloranții azoici obținuți prin cuplarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului și respectiv 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4] triazolului cu clorura de fenil diazoniu este dovedită prin aceeași lungime de undă a maximului de absorbție $\lambda_{\max}=401,1$ nm, aceeași valoare a picului molecular ($M=302$ u.a.m.) precum și de aceeași schemă de fragmentare în spectrele de masă. În ambele spectre de masă se observă ruperea din picul molecular a fragmentelor de 77 u.a.m. și 105 u.a.m. care corespund radicalului fenil (C_6H_5 și respectiv fenil-azo ($C_6H_5-N=N$)).

Partea experimentală

Reactivii utilizați au fost produși comerciali (Merck, Fluka) utilizați ca atare.

Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Böetius PHMK (Veb Analytik Dresden), iar cromatografia în strat subțire s-a efectuat pe plăci de silicagel 60F₂₅₄ Merck, folosind ca eluent benzen:metanol=7:3 (v/v). Spectrele de masă au fost determinate la un instrument Varian FINNIGAN MAT212 la 54eV. Spectrele IR au fost efectuate în pastilă de KBr la spectrofotometrul Jasco FT/IR-410 iar cele în UV-VIZ la spectrofotometrul Karl Zeiss Jena M40 în soluție de metanol. Spectrele ¹H- și ¹³C-RMN au fost înregistrate la un spectrometru Bruker Avance 300 la 25°C în DMSO, folosind ca referință TMS, deplasările chimice fiind exprimate în ppm iar constantele de cuplaj în Hz.

Mod de lucru

Obținerea 1H-3-fenil-6-metil-7-aryl-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolilor(55a-f) din 1H-3-fenil-6-metil-pirazol[5,1-c][1,2,4]triazol (18)

Se diazotează o soluție formată din 2,5 mmol anilină sau anilină substituită, 0,77 ml HCl conc. și 1ml apă cu o soluție de 2,53 mmol NaNO₂ în 0,6 ml apă. Soluția de diazoniu obținută este adăugată la 0-5°C la un amestec format din 2,53 mmol pirazolo-triazol (18), 12,75 mmol CH₃COONa, 1 ml apă și 10 ml etanol. Colorantul azoic format se extrage cu 25 ml acetat de etil și soluția formată se spală succesiv cu soluție NaOH 5% și apă. După anhidrizare cu Na₂SO₄, decantare și evaporarea acetatului de etil se obțin coloranții azoici (55a-f), care prezintă puritate cromatografică.

1H-3-fenil-6-metil-7-fenil-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (55a) Pulbere galben-portocalie, randament 80% [14].

UV-VIZ : λ_{\max} [nm] ($\epsilon \times 10^4$): 401,1 (1,98)

IR(KBr): 3374, 3064, 2918, 1558, 1520, 1493, 1462, 1408, 1334, 1317, 1281, 1125, 762, 737, 684 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,35-8,31(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,64-7,60(m, 2H, 12-H, 14-H); 7,53-7,46(m, 2H, 3'-H, 5'-H); 7,40-7,33(m, 3H, 11-H, 13-H, 15-H); 7,16-7,09(m, 1H, 4'-H), 2,54(s, 3H, -CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ (ppm)]: 155,38(6-C); 150,75(7a-C); 147,18(13-C); 138,68(3-C); 128,80(11-C, 12-C, 14-C, 15-C); 128,49(10-C); 127,88(4'-C); 125,68(1'-C); 124,82(3'-C, 5'-C); 120,28(2'-C, 6'-C); 119,44(7-C); 13,12(-CH₃) (Bruker DPX200).

MS(54eV): m/e= 302(M⁺, 100%); 225(M⁺-C₆H₅, 45%); 197(M⁺-C₆H₅-N=N, 31%).

1H-3-fenil-6-metil-7-(4-nitro-fenil)-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (55b) Pulbere cărămizie, randament 80%;

UV-VIZ: λ_{\max} [nm] ($\epsilon \times 10^4$): 433,8 (2,083)

IR(KBr): 3193, 3072, 2996, 2904, 1574, 1539, 1509, 1397, 1336, 1250, 1207, 861, 772, 748, 688 cm⁻¹;

¹H-RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,38-8,30(m, 4H, 2'-H, 6'-H, 12-H, 14-H); 7,91-7,86(m, 2H, 11-H, 15-H); 7,65-7,53(m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 2,66(s, 3H, -CH₃);

¹³C-RMN [DMSO, δ (ppm)]: 158,31(6-C); 148,19(7a-C); 144,20(13-C); 139,15(3-C); 129,61(4'-C); 128,88(3'-C, 5'-C); 125,94(10-C); 125,67(2'-C, 6'-C); 125,38(1'-C); 124,87(11-C, 15-C); 121,36(7-C); 120,45(12-C, 13-C); 12,54(-CH₃).

1H-3-fenil-6-metil-7-(4-sulfo-fenil)-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (55c) Pulbere galbenă, randament 38%;

UV-VIZ: λ_{\max} [nm] ($\epsilon \times 10^4$): 405,6 (1,192)

IR(KBr): 3533, 3214, 3053, 2984, 2897, 1563, 1533, 1495, 1399, 1265, 1187, 1122, 840, 762, 697, 610, 562 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,48-8,44(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,83-7,76(m, 4H, 11-H, 15-H, 12-H, 14-H); 7,72-7,61(m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 2,75(s, 3H, -CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 157,98(6-C); 152,47(13-C); 147,67(7a-C); 138,61(3-C); 138,56(10-C); 130,48(4'-C); 129,03(3'-C, 5'-C); 126,39(2'-C, 6'-C); 126,07(11-C, 15-C); 124,98(1'-C); 120,24(12-C, 14-C); 118,50(7-C); 12,52(-CH₃).

1H-3-fenil-6-metil-7-(4-tolil)-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (55d) Pulbere cărămizie, randament 86%;

UV-VIZ: λ_{\max} [nm] ($\epsilon \times 10^4$): 376,9, 404,3 (2,474);

IR(KBr): 3275, 3178, 3072, 3028, 2918, 1563, 1519, 1506, 1463, 1413, 1332, 1266, 1123, 816, 764, 738, 686, 509 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,37-8,33(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,57-7,49(m, 4H, 12-H, 14-H, 3'-H, 5'-H); 7,41-7,35(m, 1H, 4'-H); 7,22-7,19(m, 2H, 11-H, 15-H); 2,56 (s, 3H, 13-C-CH₃), 2,34 (s, 3H, 6-C-CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 157,55(6-C); 152,64(13-C); 147,87(7a-C); 137,99(3-C); 134,46(10-C); 129,11(3'-C, 5'-C); 128,55(11-C, 15-C); 128,06(1'-C); 127,68(4'-C); 124,57(2'-C, 6'-C); 120,02(12-C, 14-C); 118,77(7-C); 20,65(13-C-CH₃); 12,64(6-C-CH₃).

1H-3-fenil-6-metil-7-(4-cloro-fenil)-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (55e) Pulbere maronie, randament 76%;

UV-VIZ: λ_{\max} [nm] ($\epsilon \times 10^4$): 401,1 (2,53);

IR(KBr): 3220, 31830, 3059, 2978, 2891, 1571, 1533, 1485, 1399, 1360, 1257, 831, 767, 686, 506 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,40-8,36(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,78-7,73(m, 2H, 12-H, 14-H); 7,64-7,56(m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 7,53-7,50(m, 2H, 11-H, 15-H); 2,65(s, 3H, -CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 158,08(6-C); 151,89(7a-C); 140,64(13-C); 138,52(3-C); 131,45(4'-C); 129,88(11-C, 15-C); 128,91(3'-C, 5'-C); 125,76(2'-C, 6'-C); 125,60(1'-C); 122,22(12-C, 14-C); 118,65(7-C); 12,49(-CH₃).

1H-3-fenil-6-metil-7-(4-metoxi-fenil)-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (55f) Pulbere roșie (AcOH), randament 67%;

UV-VIZ: λ_{\max} [nm] ($\epsilon \times 10^4$): 401,1 (3,182);

IR(KBr): 3343, 3178, 3065, 2996, 2947, 2904, 1698, 1598, 1563, 1503, 1400, 1241, 1177, 829, 765, 689, 513 cm^{-1} ;

^1H -RMN [DMSO, δ (ppm), J (Hz)]: 8,39-8,35(m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7,77-7,72(m, 2H, 12-H, 14-H); 7,63-7,51(m, 3H, 3'-H, 5'-H, 4'-H); 7,06-7,01(m, 2H, 12-H, 14-H); 3,80(s, 3H, -OCH₃); 2,64(s, 3H, 6-C-CH₃);

^{13}C -RMN [DMSO, δ (ppm)]: 159,57(6-C); 156,91(13-C); 146,80(7a-C); 138,31(3-C); 125,95(1'-C); 125,02(10-C); 130,33(4'-C); 128,99(3'-C, 5'-C); 126,00(2'-C, 6'-C); 122,49(11-C, 15-C); 117,76(7-C); 114,13(12-C, 14-C); 55,26(-OCH₃); 12,42(6-C-CH₃).

Obținerea 1H-3-fenil-6-metil-7-fenil-azo-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului(55a) din 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazol (28)[10]

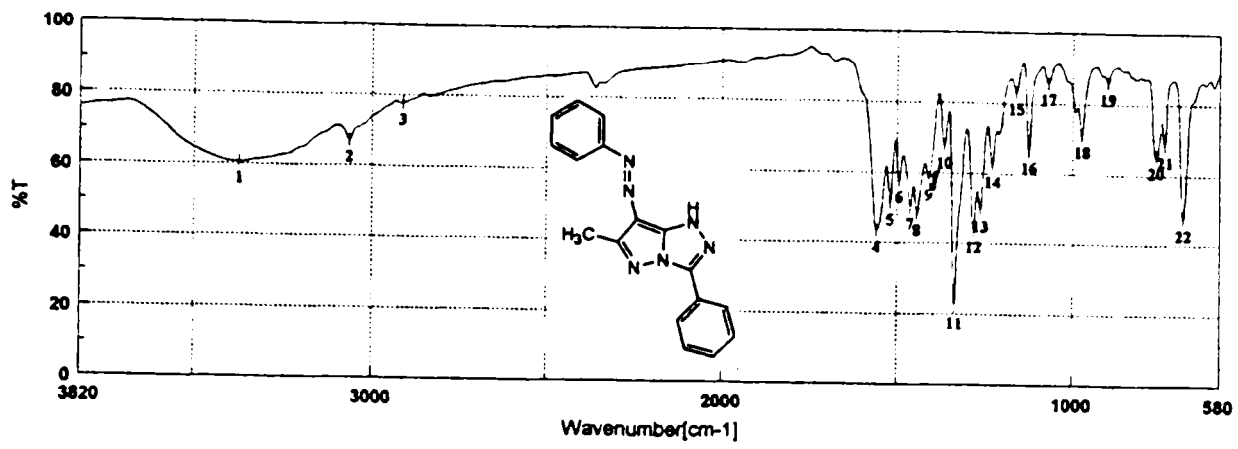
La o soluție formată din 1 mmol 1-acetil-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c] [1,2,4]triazol(28) în 12.5 mL dimetilformamidă și 2,5mL NaOH 5%, se adaugă la 0-5°C soluția de sare de diazoniu preparată din 1,05 mmol anilină 3,15 mmol HCl 32% și 1mL H₂O cu 1,1 mmol NaNO₂ / 0,3 mL apă.

Suspensia gălbuie, fină, formată se agită 15min. după care se alcalinizează cu Na₂CO₃ 5%, se mai agită 15 minute, după care se filtrează. Se obține un precipitat galben (randament 85%), identic cromatografic cu compusul (55a) obținut la varianta a).

UV-VIZ(CH₃OH): λ_{\max} =401,1nm;

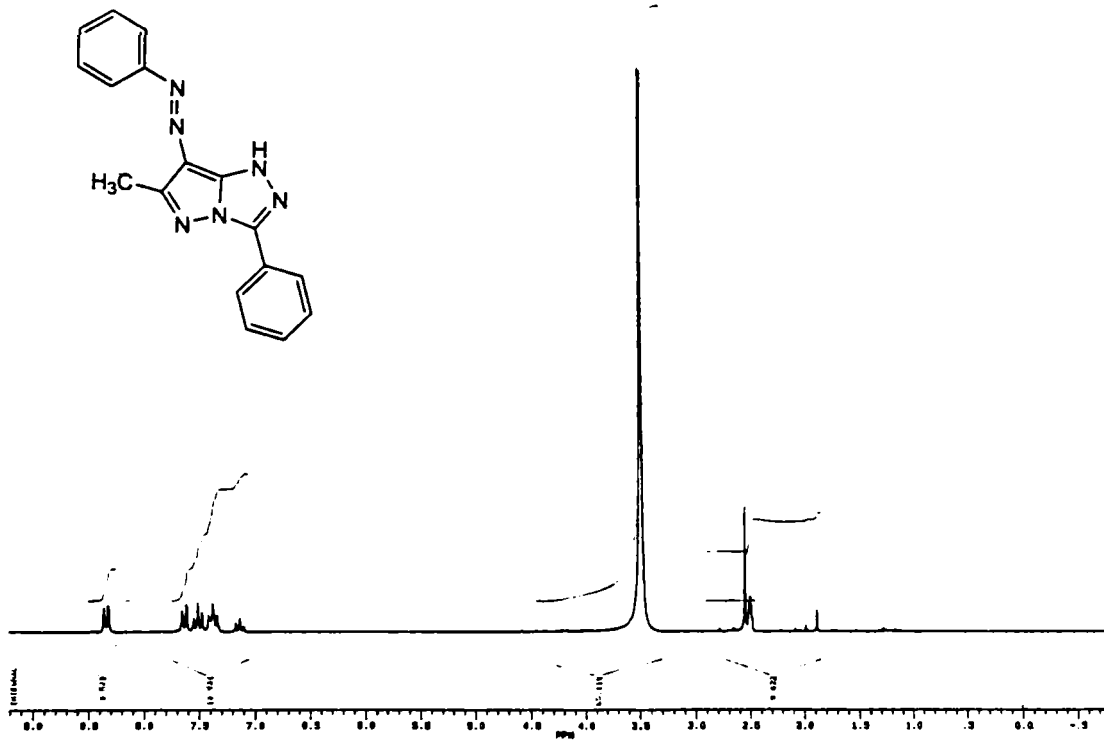
IR(KBr): 3345, 3190, 3065, 2897, 1597, 1563, 1533, 1494, 1400, 1368, 1366, 1262, 767, 719, 686, 553 cm⁻¹;

MS(54eV): m/e= 302 (M⁺, 100%); 225(M⁺-C₆H₅, 43%); 197(M⁺- C₆H₅-N=N, 32%).



Result of Peak Picking

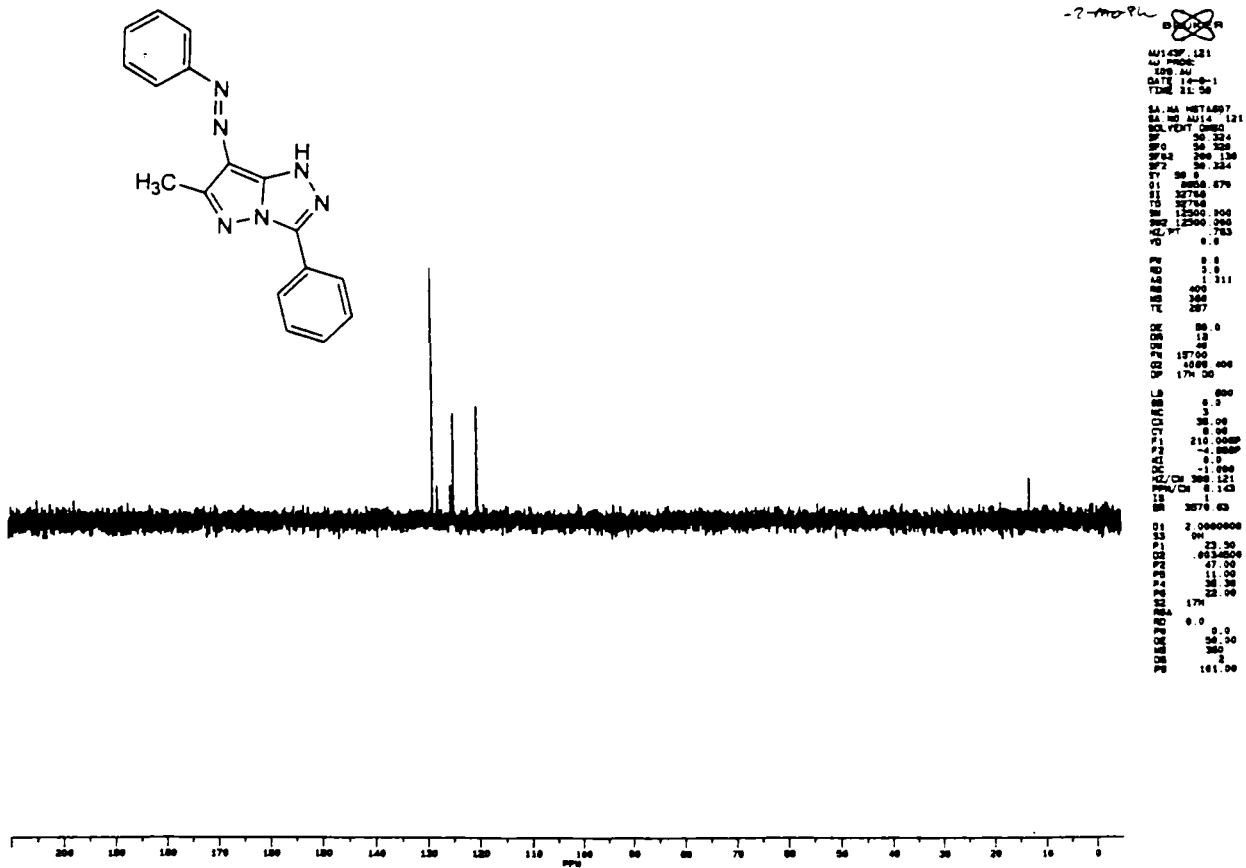
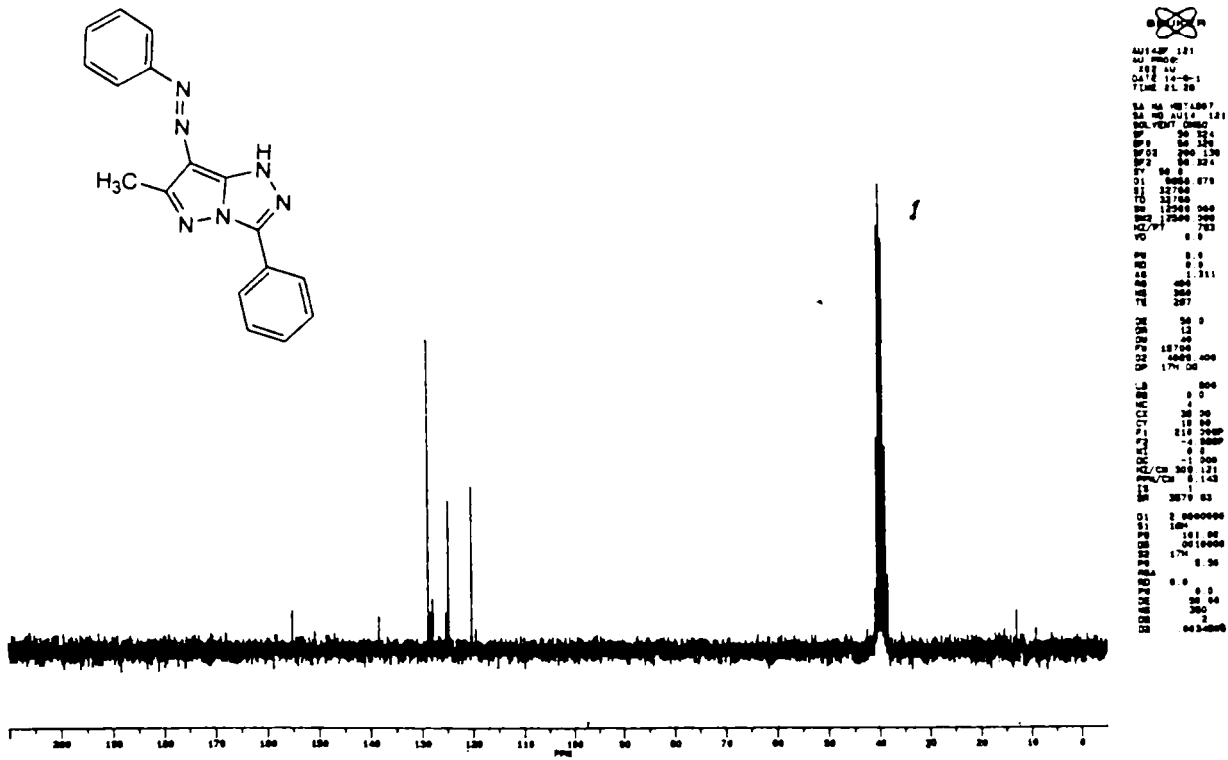
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3373.85	60.5011	2:	3064.33	67.0586	3:	2911.99	77.7053	4:	1558.20	43.4151
5:	1519.63	51.1181	6:	1493.60	57.5463	7:	1461.78	50.0410	8:	1442.49	48.2020
9:	1408.75	58.2834	10:	1364.39	67.4478	11:	1334.50	22.0368	12:	1281.47	43.5018
13:	1262.18	49.3953	14:	1228.43	62.2841	15:	1181.90	63.1151	16:	1125.26	66.4028
17:	1070.30	85.8425	18:	973.88	71.0711	19:	899.83	85.9988	20:	762.71	65.3666
21:	737.64	68.4492	22:	684.61	47.5471						

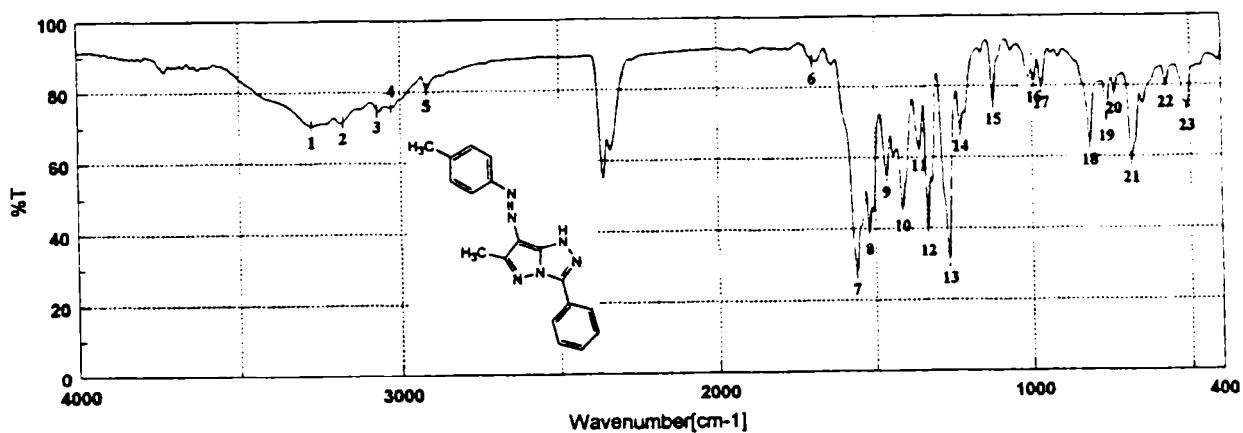
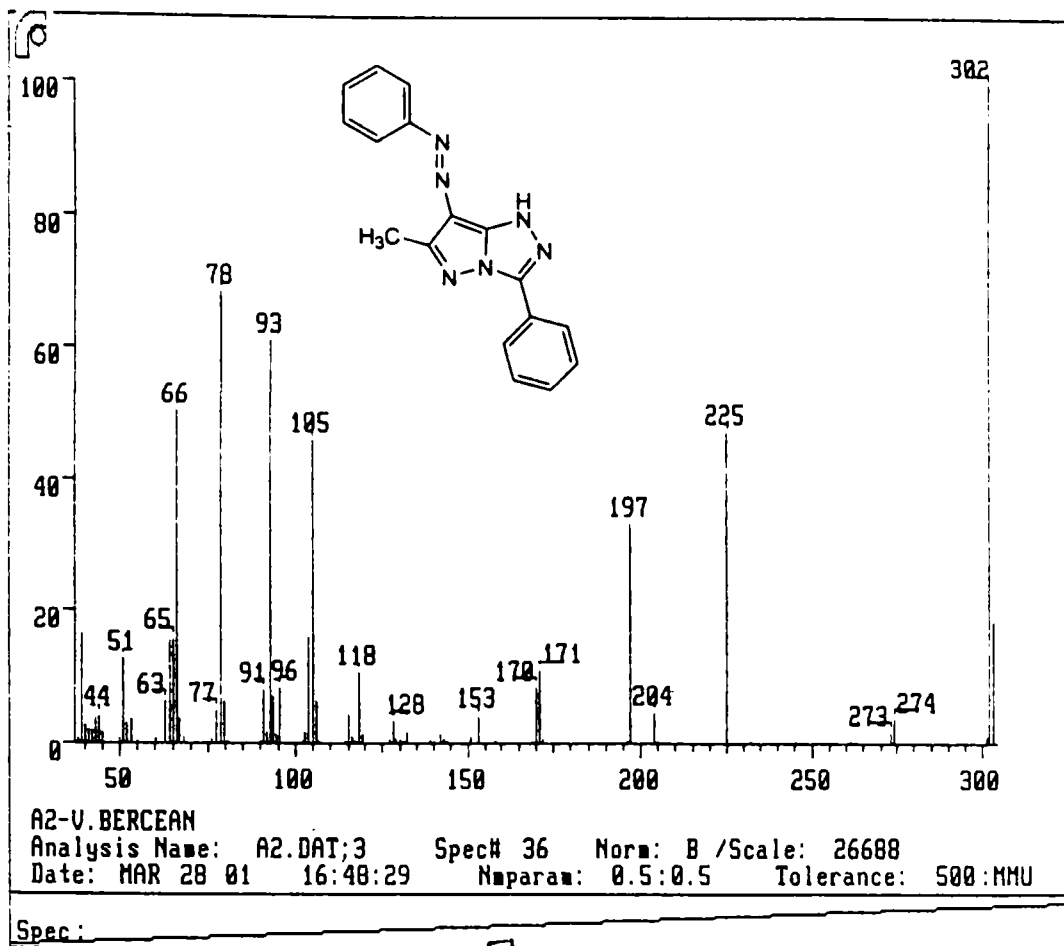


```

AU1412.121
AU 0902
100 AU
DATE 14-0-1
TIME 21:08
SI 66 487.487
SI 65 411.121
SI 64 267.089
SI 63 260.133
SI 62 258.136
SI 61 268.136
SI 60 268.133
SI 59 268.0
SI 58 257.706
SI 57 257.689
SI 56 257.689
SI 55 257.689
SI 54 257.689
SI 53 257.689
SI 52 257.689
SI 51 257.689
SI 50 257.689
SI 49 257.689
SI 48 257.689
SI 47 257.689
SI 46 257.689
SI 45 257.689
SI 44 257.689
SI 43 257.689
SI 42 257.689
SI 41 257.689
SI 40 257.689
SI 39 257.689
SI 38 257.689
SI 37 257.689
SI 36 257.689
SI 35 257.689
SI 34 257.689
SI 33 257.689
SI 32 257.689
SI 31 257.689
SI 30 257.689
SI 29 257.689
SI 28 257.689
SI 27 257.689
SI 26 257.689
SI 25 257.689
SI 24 257.689
SI 23 257.689
SI 22 257.689
SI 21 257.689
SI 20 257.689
SI 19 257.689
SI 18 257.689
SI 17 257.689
SI 16 257.689
SI 15 257.689
SI 14 257.689
SI 13 257.689
SI 12 257.689
SI 11 257.689
SI 10 257.689
SI 9 257.689
SI 8 257.689
SI 7 257.689
SI 6 257.689
SI 5 257.689
SI 4 257.689
SI 3 257.689
SI 2 257.689
SI 1 257.689
SI 0 257.689
SI -1 257.689
SI -2 257.689
SI -3 257.689
SI -4 257.689
SI -5 257.689
SI -6 257.689
SI -7 257.689
SI -8 257.689
SI -9 257.689
SI -10 257.689
SI -11 257.689
SI -12 257.689
SI -13 257.689
SI -14 257.689
SI -15 257.689
SI -16 257.689
SI -17 257.689
SI -18 257.689
SI -19 257.689
SI -20 257.689
SI -21 257.689
SI -22 257.689
SI -23 257.689
SI -24 257.689
SI -25 257.689
SI -26 257.689
SI -27 257.689
SI -28 257.689
SI -29 257.689
SI -30 257.689
SI -31 257.689
SI -32 257.689
SI -33 257.689
SI -34 257.689
SI -35 257.689
SI -36 257.689
SI -37 257.689
SI -38 257.689
SI -39 257.689
SI -40 257.689
SI -41 257.689
SI -42 257.689
SI -43 257.689
SI -44 257.689
SI -45 257.689
SI -46 257.689
SI -47 257.689
SI -48 257.689
SI -49 257.689
SI -50 257.689
SI -51 257.689
SI -52 257.689
SI -53 257.689
SI -54 257.689
SI -55 257.689
SI -56 257.689
SI -57 257.689
SI -58 257.689
SI -59 257.689
SI -60 257.689
SI -61 257.689
SI -62 257.689
SI -63 257.689
SI -64 257.689
SI -65 257.689
SI -66 257.689
SI -67 257.689
SI -68 257.689
SI -69 257.689
SI -70 257.689
SI -71 257.689
SI -72 257.689
SI -73 257.689
SI -74 257.689
SI -75 257.689
SI -76 257.689
SI -77 257.689
SI -78 257.689
SI -79 257.689
SI -80 257.689
SI -81 257.689
SI -82 257.689
SI -83 257.689
SI -84 257.689
SI -85 257.689
SI -86 257.689
SI -87 257.689
SI -88 257.689
SI -89 257.689
SI -90 257.689
SI -91 257.689
SI -92 257.689
SI -93 257.689
SI -94 257.689
SI -95 257.689
SI -96 257.689
SI -97 257.689
SI -98 257.689
SI -99 257.689
SI -100 257.689

```

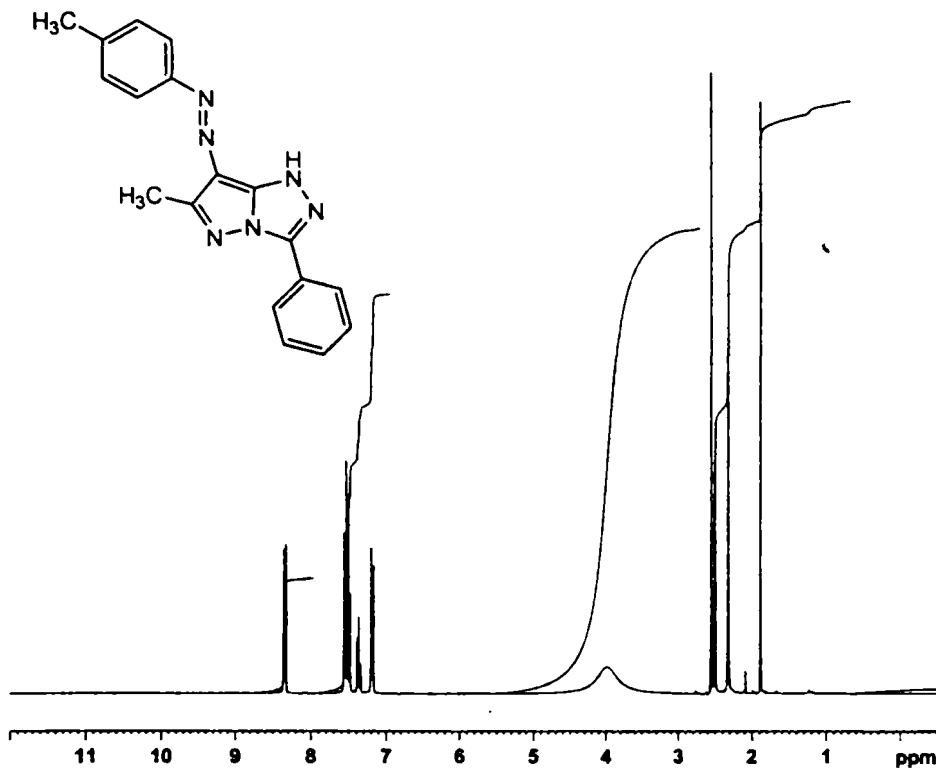




Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3275.50	70.6064	2:	3178.11	71.5647	3:	3072.05	74.7376	4:	3028.66	75.8324
5:	2918.73	80.7576	6:	1698.96	87.0823	7:	1563.02	27.5808	8:	1519.63	38.8673
9:	1483.71	54.8782	10:	1413.57	45.4311	11:	1359.57	62.3871	12:	1332.57	38.4320
13:	1286.04	30.8640	14:	1227.47	67.6688	15:	1123.33	75.4194	16:	993.16	81.5067
17:	970.02	79.7918	18:	816.71	63.6523	19:	764.64	70.2810	20:	738.60	78.1321
21:	686.53	58.6858	22:	577.58	79.7842	23:	509.12	73.1080			

XL 79635.0



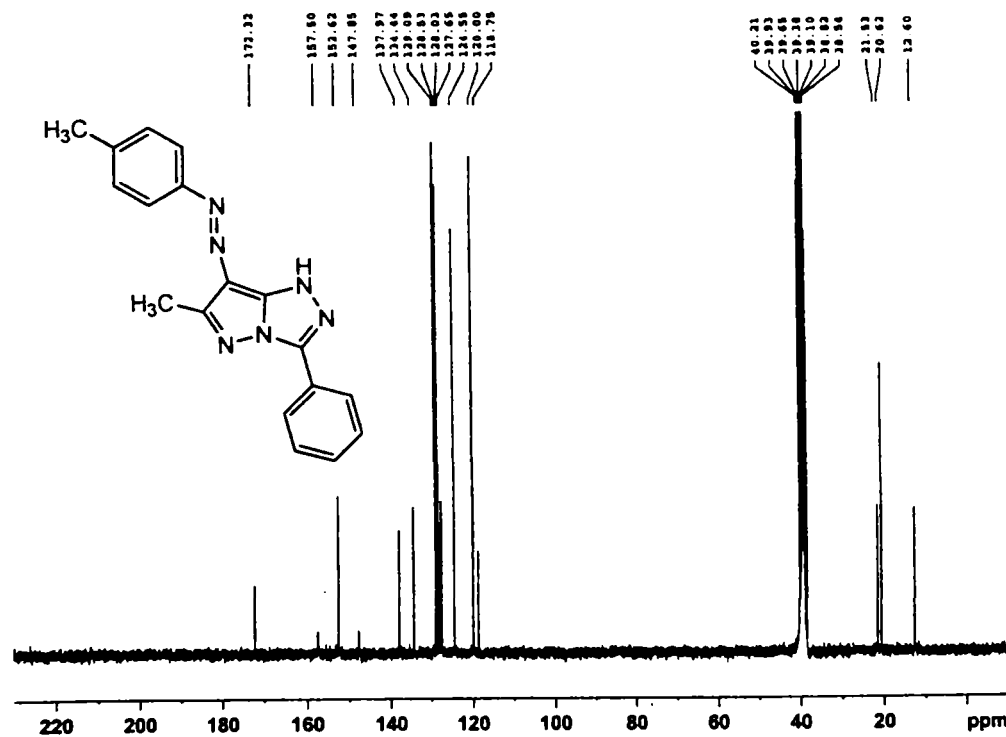
Current Data Parameters
 NAME Jul23-2002
 EXPR0 10
 PROC0 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020723
 Time 9.51
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8992.806 Hz
 FIDRES 0.137219 Hz
 AQ 3.6438513 sec
 RG 287.4
 DM 55.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUCL 13
 P1 8.00 usec
 PL1 2.00 dB
 SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 12768
 SF 300.1300002 MHz
 MDW 5M
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

XL 79635.1



Current Data Parameters
 NAME Jul23-2002
 EXPR0 11
 PROC0 1

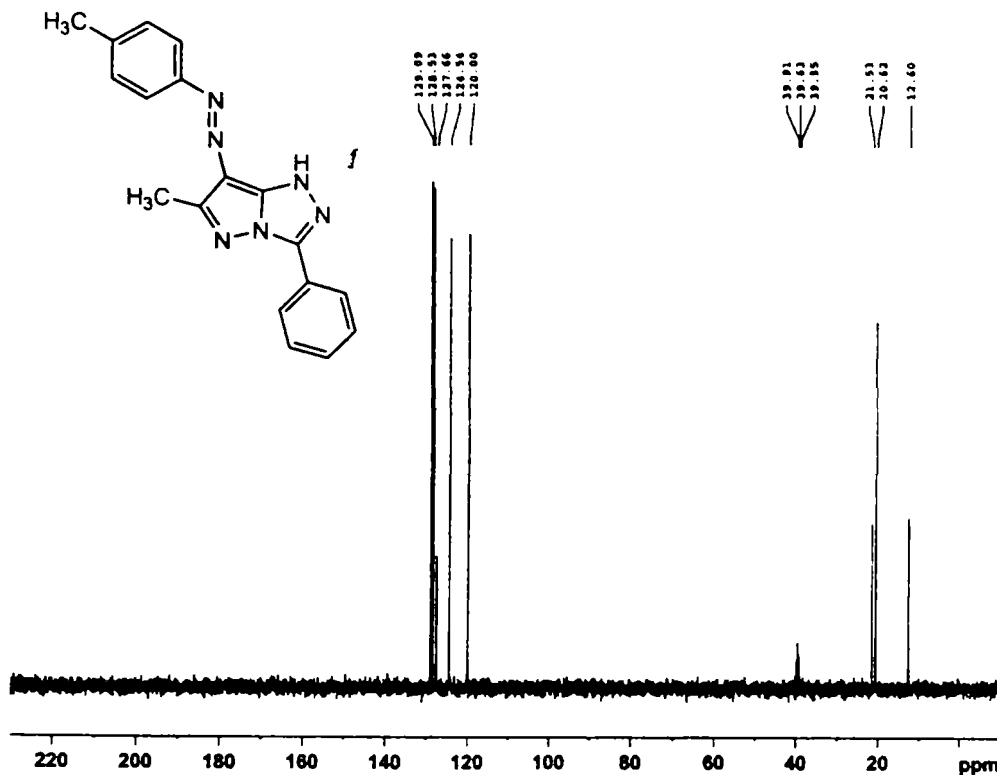
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020723
 Time 21.42
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1600
 DS 4
 SWH 24154.590 Hz
 FIDRES 0.368578 Hz
 AQ 1.3564532 sec
 RG 10321.3
 DM 20.780 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.02000000 sec
 d12 0.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUCL 13C
 P1 7.00 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 75.4783145 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUCL 13
 P1P2 120.00 usec
 PL1 2.00 dB
 PL12 27.00 dB
 PL13 29.00 dB
 SFO2 300.1312085 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 12768
 SF 75.4677819 MHz
 MDW 5M
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

XL 79635 2



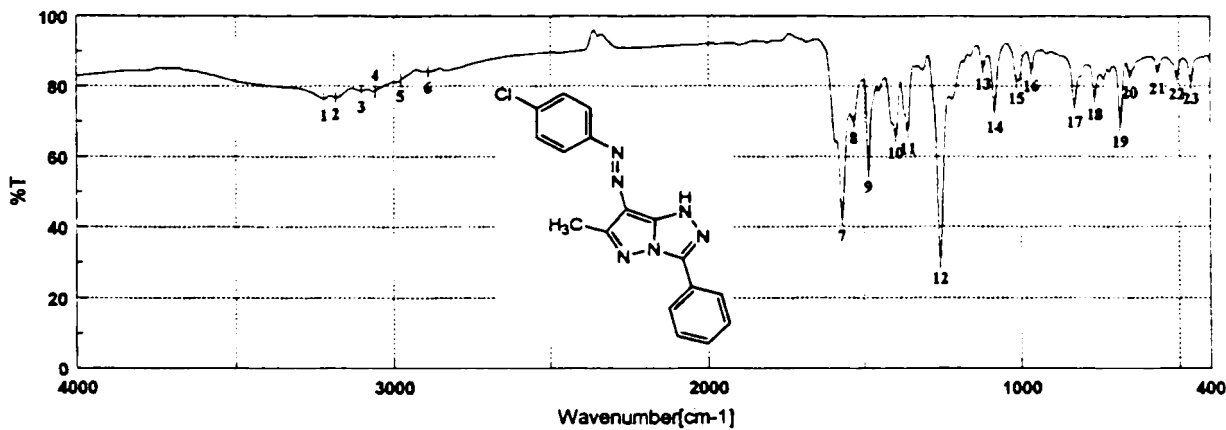
Current Data Parameters
 NAME Jul21-2002
 EXPNO 33
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020723
 Time 22.28
 INSTRUM spect
 FREQMHZ 500.136119
 PULPROG dept135
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 600
 DS 4
 SWH 24154.590 Hz
 FIDRES 0.168570 Hz
 AQ 1.3566452 sec
 RG 16384
 DR 20.769 usec
 DE 6.09 usec
 TR 300.0 s
 CMT3 143.000000
 D1 2.0000000 sec
 d2 0.0014820 sec
 d12 0.0002000 sec
 DELTA 0.0000040 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 7.40 usec
 PL1 14.00 dB
 SFO1 75.4781145 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CHOPROG waltz16
 NUC2 1H
 P2 8.00 usec
 PL2 19.00 dB
 SFO2 400.1464010 MHz

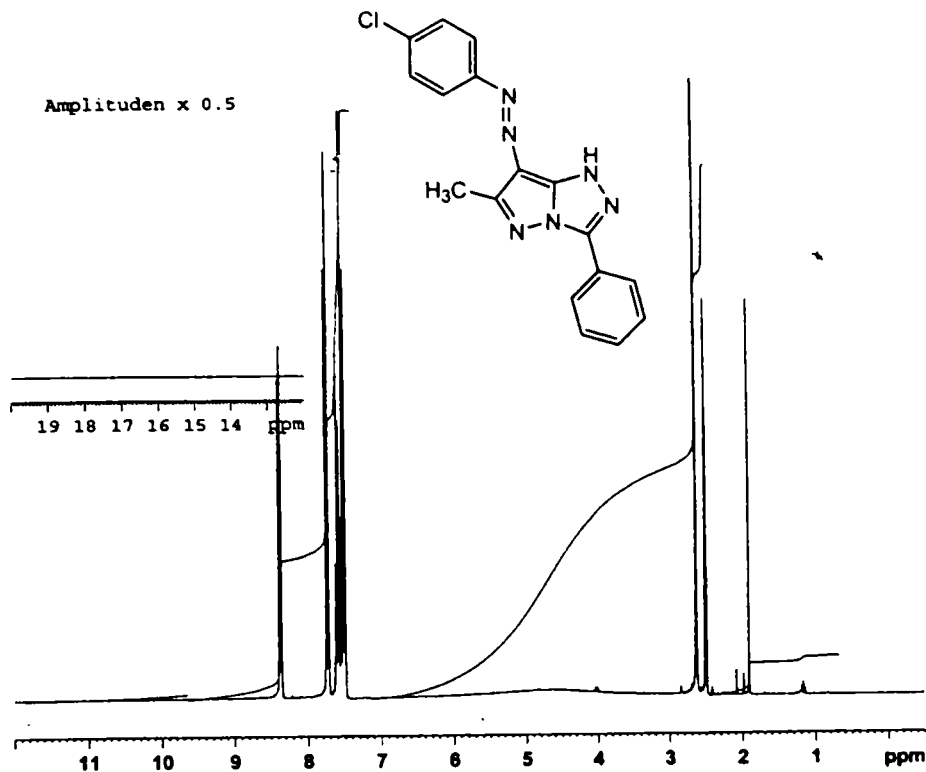
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677819 MHz
 SW 4000.000
 LB 0
 GB 1.00 Hz
 CB 1.42



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3220.54	76.3284	2:	3183.90	76.6448	3:	3102.90	78.7228	4:	3059.51	78.7289
5:	2978.52	81.8550	6:	2891.74	84.1952	7:	1571.70	41.9033	8:	1533.13	69.8103
9:	1485.88	56.0180	10:	1399.10	65.6529	11:	1360.53	66.8797	12:	1257.36	30.0022
13:	1121.40	65.3069	14:	1084.78	72.9947	15:	1015.34	81.2015	16:	969.05	84.7303
17:	831.17	74.4270	18:	787.53	76.6215	19:	686.53	68.9748	20:	655.68	82.7319
21:	587.93	84.0104	22:	508.22	82.4048	23:	480.90	81.0449			

YL 79636.0



Current Data Parameters
 NAME Jul23-2002
 EXPNO 40
 PROCNO 1

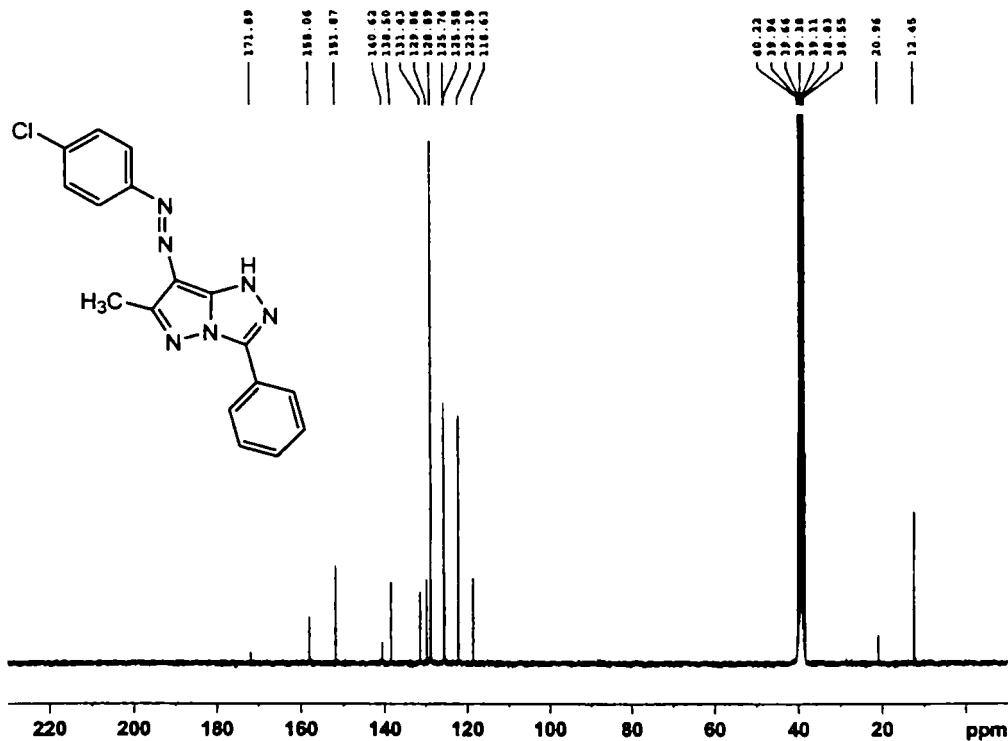
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020723
 Time_ 9.57
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8992.806 Hz
 FIDRES 0.137219 Hz
 AQ 3.6438515 sec
 RG 362
 DW 55.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 2.00 dB
 SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300004 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Costea A 18, 28 mg in 0.9 ml DMSO-d6, C13

YL 78636.1



Current Data Parameters
 NAME Jul23-2002
 EXPNO 41
 PROCNO 1

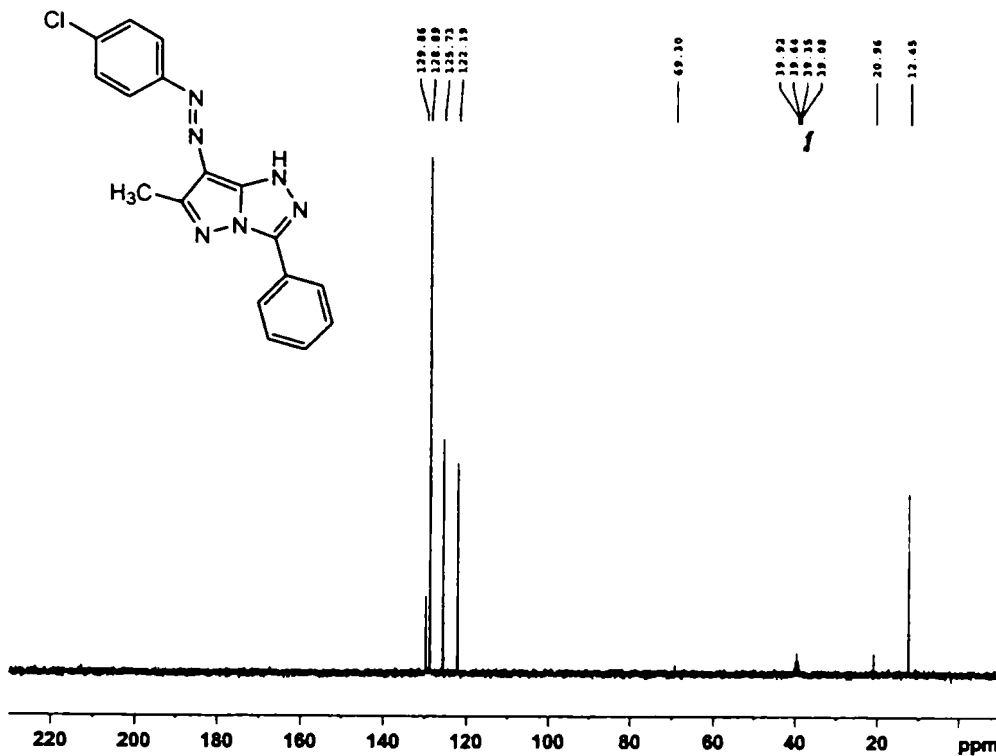
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020724
 Time_ 1.33
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1600
 DS 4
 SWH 24154.590 Hz
 FIDRES 0.168970 Hz
 AQ 1.3564452 sec
 RG 5140.4
 DW 20.700 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.00001000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 7.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 75.4783145 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPROG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 120.00 usec
 PL2 2.00 dB
 PL12 27.00 dB
 PL13 29.00 dB
 SFO2 300.1312003 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677919 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

XL 79636.2



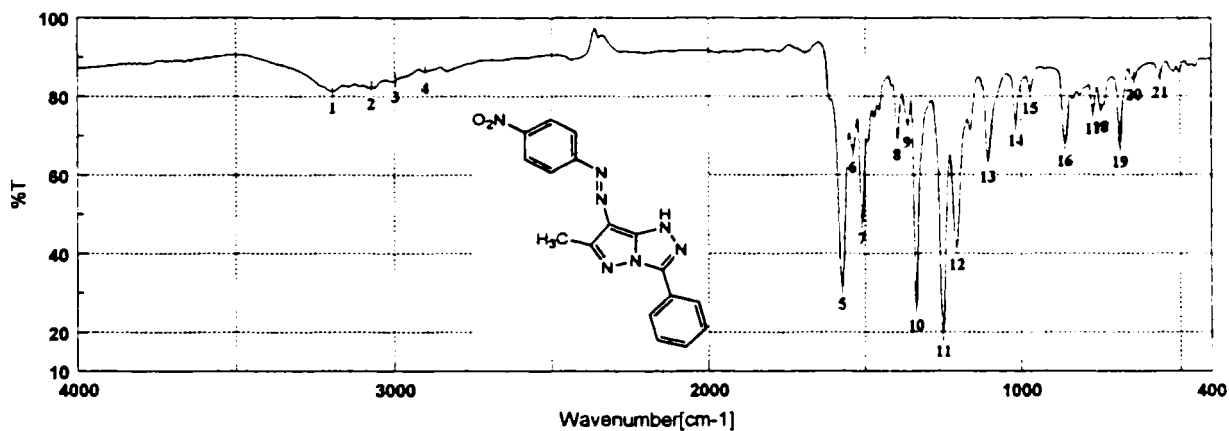
Current Data Parameters
 NAME Jul23-2002
 EXPNO 42
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020724
 Time 3.41
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm QNP 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 800
 DS 4
 SWH 24154.590 Hz
 FIDRES 0.368570 Hz
 AQ 1.3566431 sec
 RG 16384
 DR 10.700 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.2 K
 CHTF2 145.0000000
 D1 2.00000000 sec
 d2 0.00100000 sec
 d12 0.00000000 sec
 DELTA 0.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 7.40 usec
 PL1 14.00 dB
 SFO1 75.478145 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 8.00 usec
 PL2 16.00 dB
 SFO2 300.1312003 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677819 MHz
 NS 800
 DS 4
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 CB 0
 PC 1.40

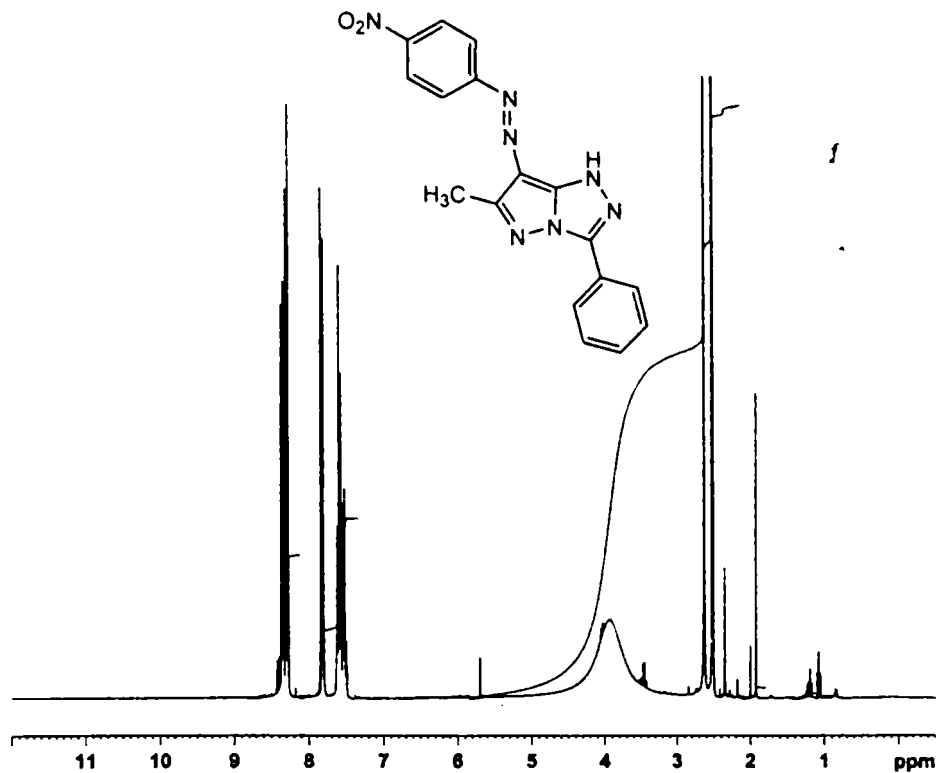


Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3193.54	81.2612	2:	3072.05	82.2167	3:	2996.64	84.1266	4:	2904.27	86.3391
5:	1574.59	31.2899	6:	1539.88	65.9847	7:	1509.99	47.9936	8:	1397.17	69.2347
9:	1364.39	72.4429	10:	1336.43	25.8366	11:	1250.81	19.3311	12:	1207.22	41.3565
13:	1108.94	63.6492	14:	1017.27	72.9081	15:	971.95	81.0859	16:	861.05	67.6671
17:	772.35	75.7713	18:	748.25	76.2908	19:	688.46	67.4878	20:	643.14	84.5905
21:	562.15	85.2188									

Costea A 8 35mg in 0.8ml DMSO-d6, Ref.: TMS

Universitaet Regensburg
NWP IV, Chemie/Pharmazie
Zentrale Analytik MMR
Gerat: Avance 300



Current Data Parameters
NAME Jul08-2002
EXPNO 430
PROCNO 1

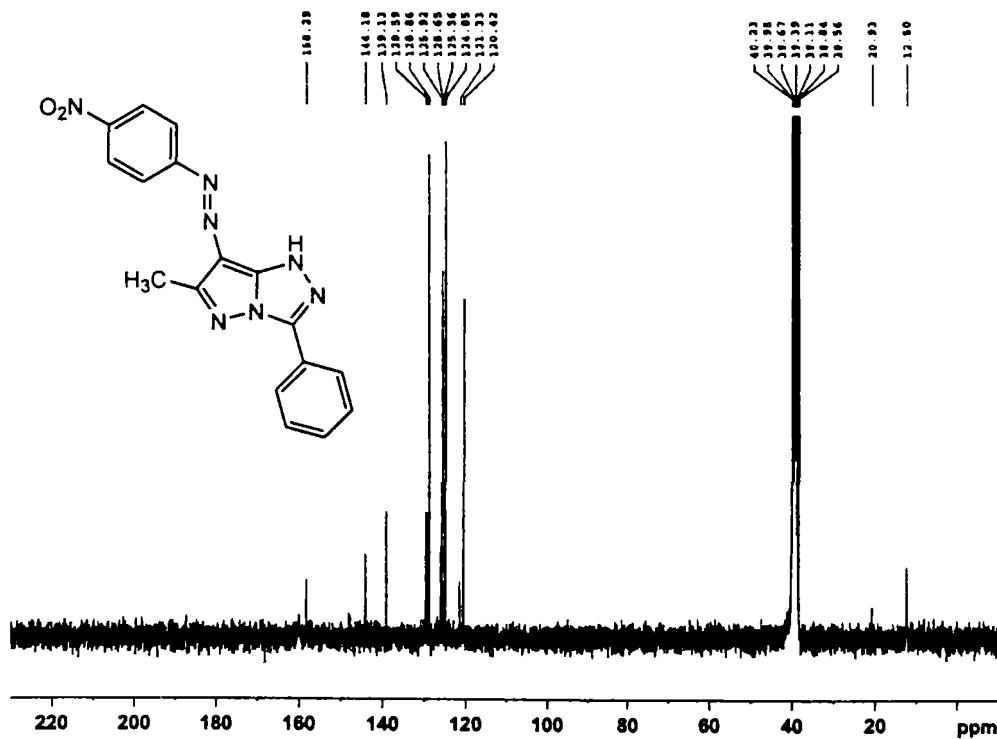
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20020708
Time_ 16.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 8992.836 Hz
FIDRES 0.137219 Hz
AQ 3.6438515 sec
RG 456.1
DN 55.600 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 8.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1299943 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Costea A 8 35mg in 0.8ml DMSO-d6, 13C

Universitaet Regensburg
NWP IV, Chemie/Pharmazie
Zentrale Analytik MMR
Gerat: Avance 300
KL 120.1



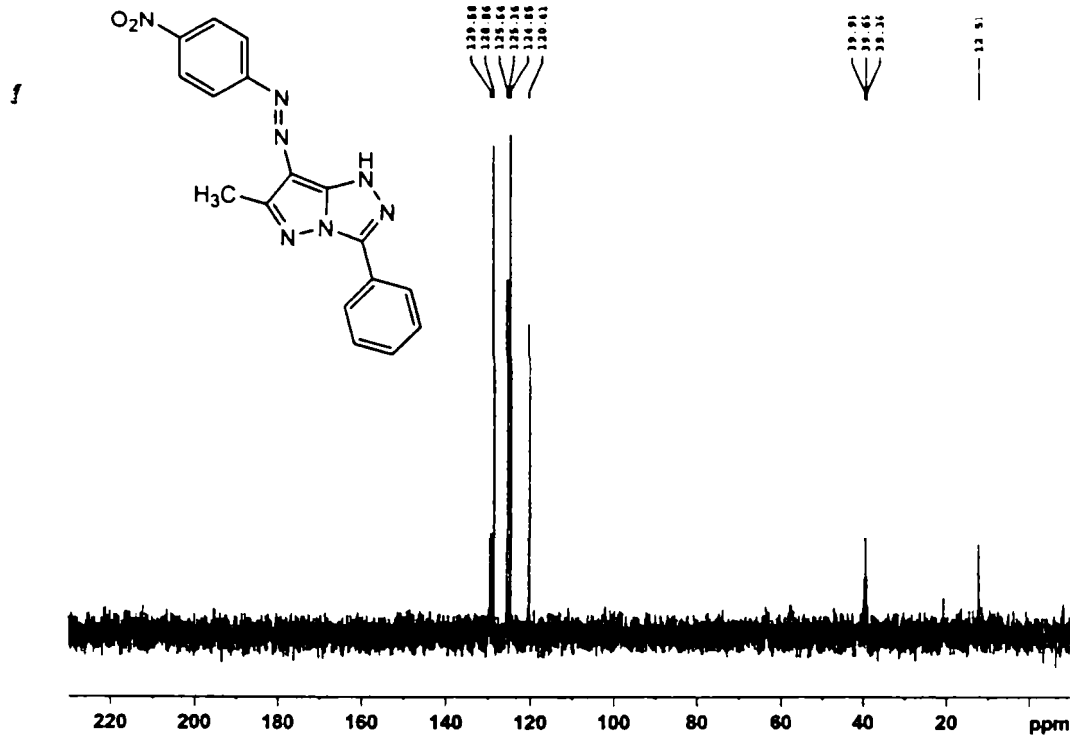
Current Data Parameters
NAME Jul08-2002
EXPNO 431
PROCNO 1

F1 - Acquisition Parameters
Date_ 20020708
Time_ 20.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 3948
DS 4
SWH 24154.590 Hz
FIDRES 0.168575 Hz
AQ 1.1566452 sec
RG 5140.6
DN 20.780 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.01000000 sec
d12 0.04002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 7.40 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 75.4781143 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 130.00 usec
PL1 2.00 dB
PL12 27.00 dB
PL13 29.00 dB
SFO2 300.1312095 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677915 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



```

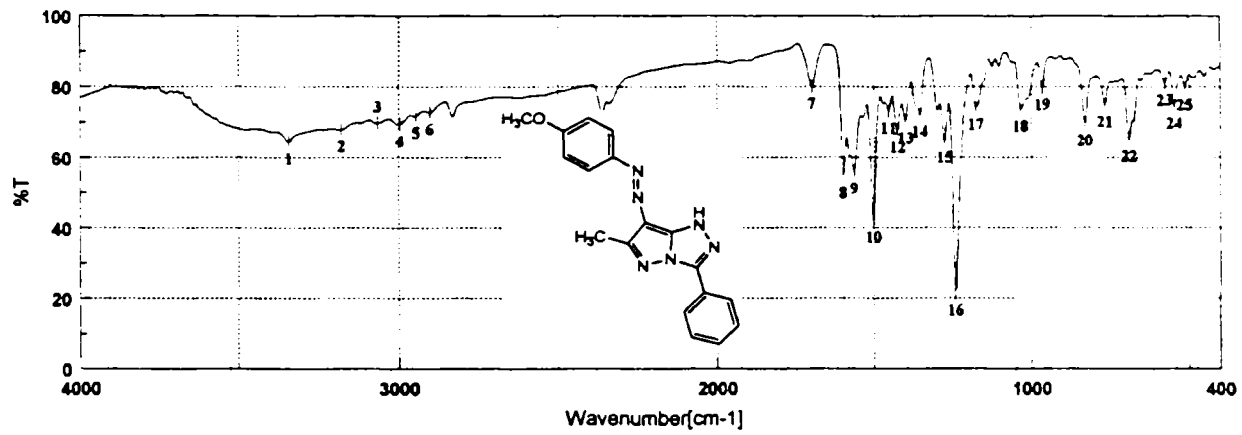
Current Data Parameters
NAME          Jul08-2002
EXPNO         432
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20020706
Time          20:49
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            512
DS            4
SWH           24154.590 Hz
FIDRES        0.348570 Hz
AQ            1.3566532 sec
RG            16384
DSW           20.700 usec
DE            6.39 usec
TE            300.2 K
CMT2          145 8000000
D1            2.0000000 sec
S2            0.00144238 sec
d12           0.00602000 sec
DELTA         0.00000043 sec

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          13C
P1            7.40 usec
PL1           14.00 dB
PL2           0.00 dB
SFO1          75.4781145 MHz

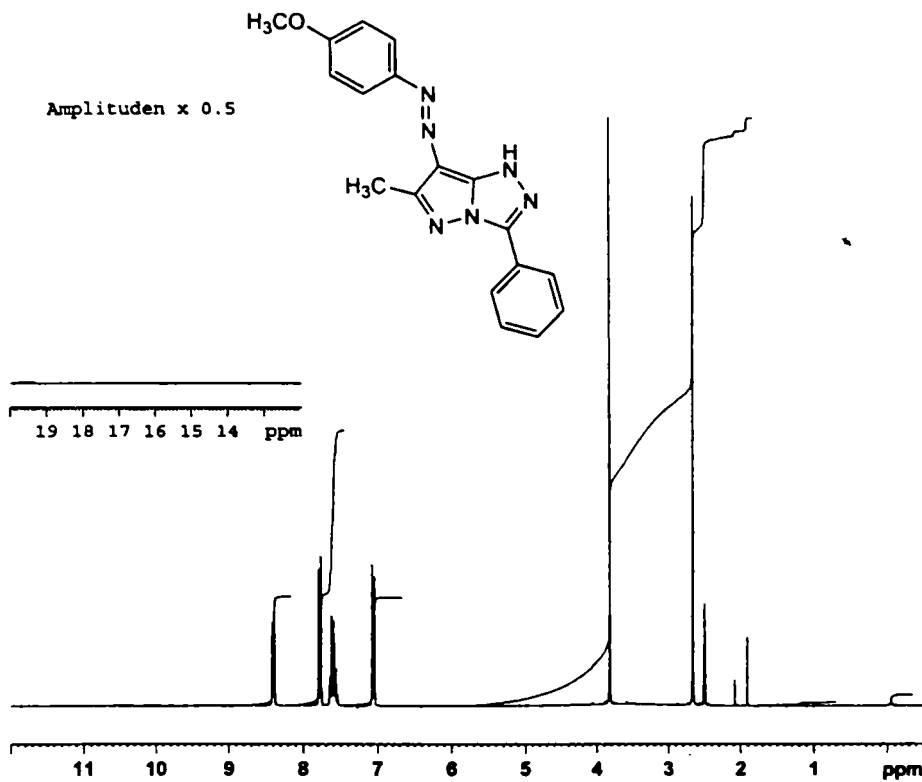
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2       waltz16
NUC2          13C
P2            8.00 usec
PL2           16.00 dB
PCPD2         120.00 usec
PL3           2.00 dB
PL4           27.00 dB
SFO2          100.6281600 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            75.4677913 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3343.96	64.3471	2:	3178.11	67.8315	3:	3065.30	69.8854	4:	2996.84	69.3698
5:	2947.68	71.7754	8:	2904.27	72.8300	7:	1898.98	79.8320	6:	1598.70	54.5557
9:	1563.99	55.7551	10:	1503.24	42.0901	11:	1454.06	72.9661	12:	1426.10	67.6780
13:	1400.07	70.2013	14:	1354.75	72.1041	15:	1276.65	64.6107	16:	1241.93	21.2347
17:	1177.33	74.0423	18:	1035.59	73.5745	19:	966.16	79.6788	20:	829.24	69.5320
21:	785.80	74.8090	22:	689.43	65.1300	23:	576.61	80.9113	24:	548.72	74.3690
25:	512.97	79.6367									

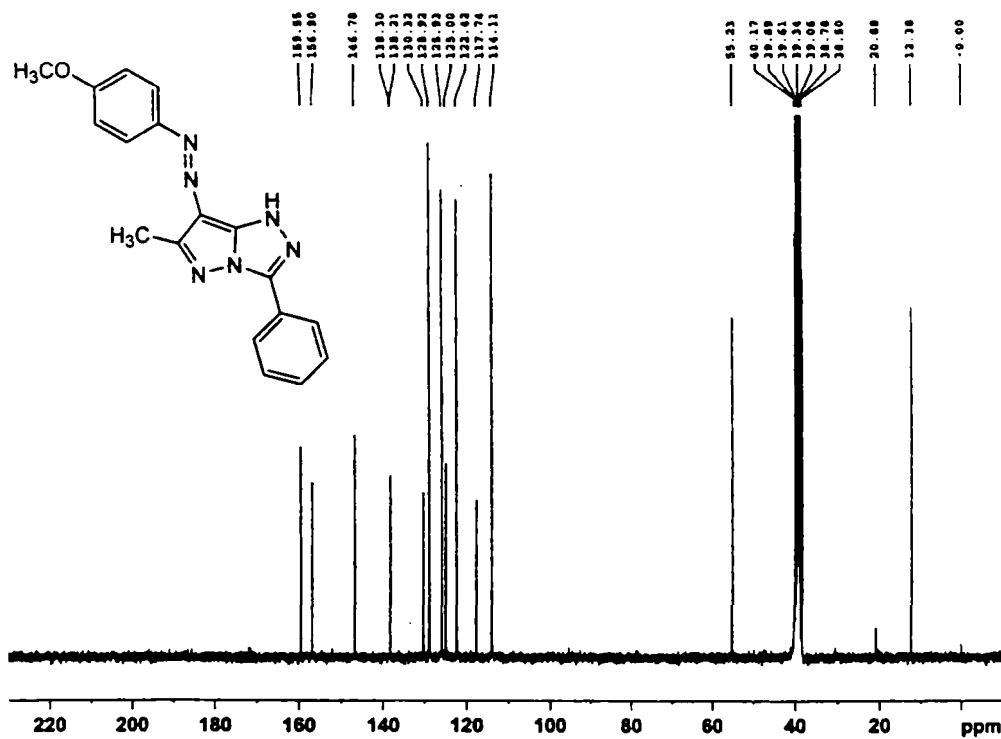


Current Data Parameters
 NAME Jul22-2002
 EXPR0 50
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020721
 Time 10.04
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65516
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8992.806 Hz
 FIDRES 0.137219 Hz
 AQ 3.6438515 sec
 RG 322.5
 DM 55.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 100.0 K
 D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUCL 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 2.00 dB
 SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300006 MHz
 MDW 0
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Current Data Parameters
 NAME Jul22-2002
 EXPR0 51
 PROCNO 1

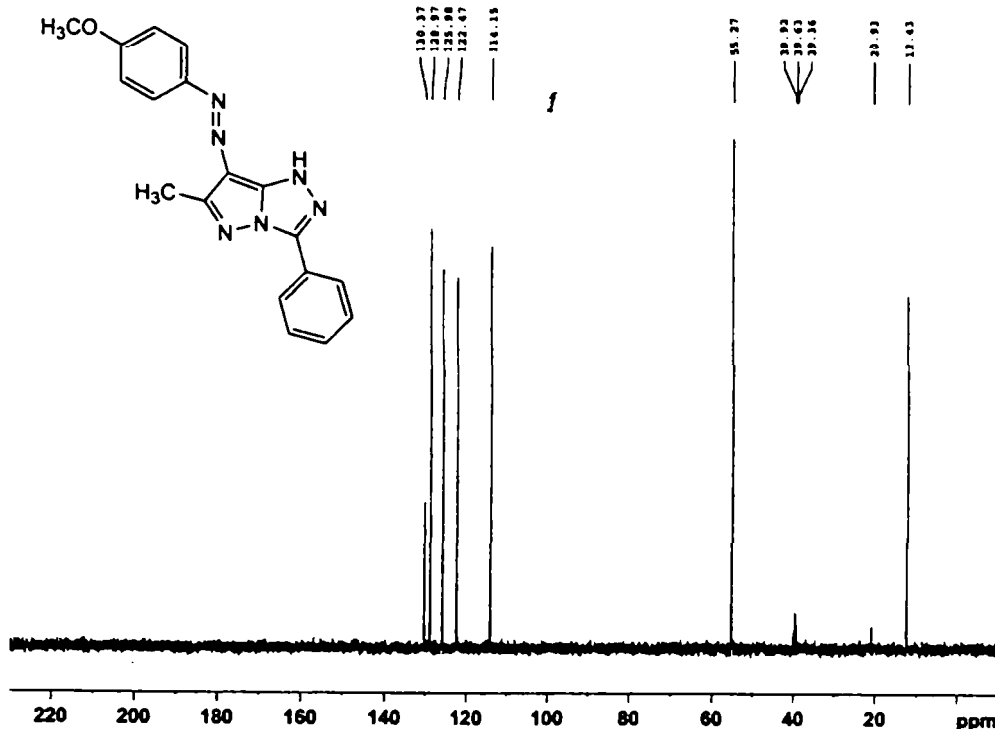
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020724
 Time 6.18
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65516
 SOLVENT DMSO
 NS 4
 DS 4
 SWH 24154.190 Hz
 FIDRES 0.348570 Hz
 AQ 1.3564533 sec
 RG 2580.3
 DM 20.700 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.00002000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUCL 13C
 P1 7.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 75.4783145 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUCL 1H
 PCPD2 120.00 usec
 PL2 3.00 dB
 PL12 27.00 dB
 PL13 25.00 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677955 MHz
 MDW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

XL 79637.2



```

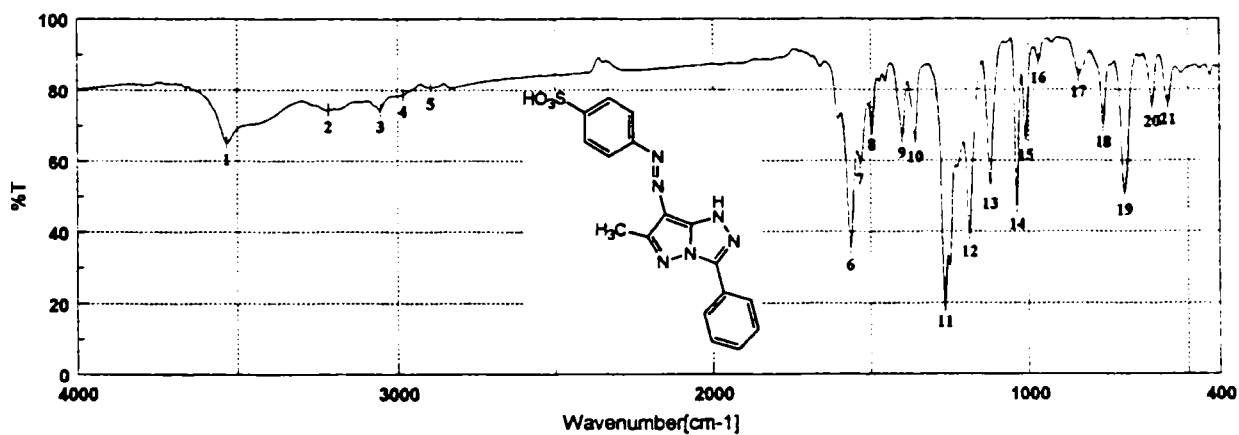
Current Data Parameters
NAME      Jul22-2002
EXPNO    52
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20020724
Time     6.54
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm DUL 13C-1
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       6
DS       4
SWH      24154.590 Hz
FIDRES   0.366578 Hz
AQ       1.356652 sec
RG       14384
RO       20.700 usec
DE       6.98 usec
TE       300.2 K
CMT3     145.0000000
D1       2.0000000 sec
d2       0.0034032 sec
d13      0.0000200 sec
DELTA    0.0000094 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1       7.00 usec
PC1      14.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1     75.478145 MHz

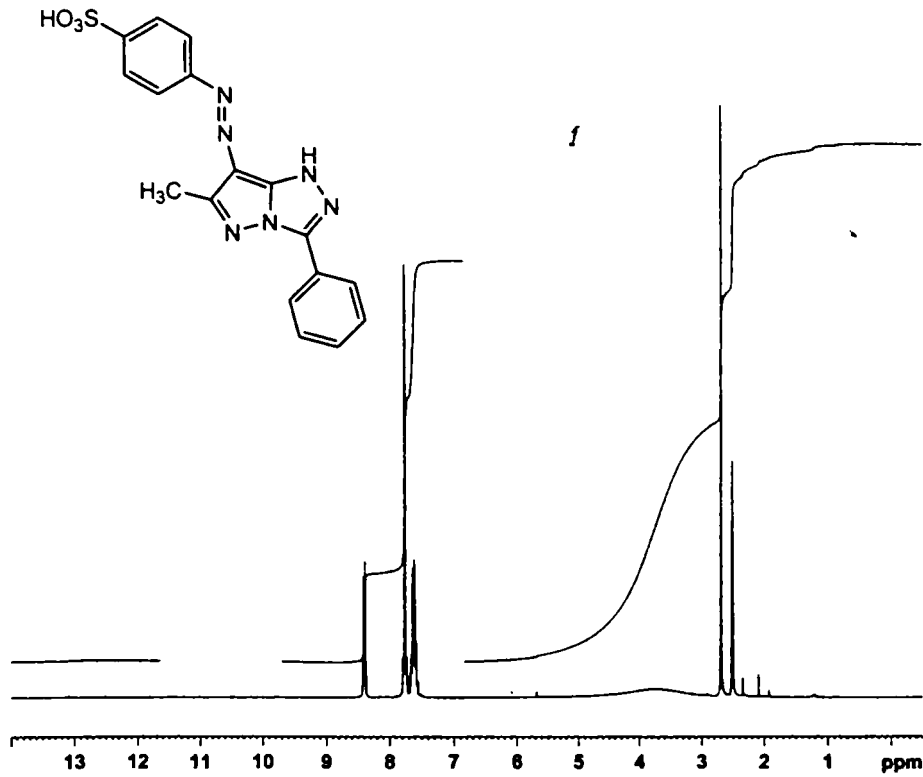
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
P2       6.00 usec
PC2      16.00 usec
PL2      120.00 usec
PL12     2.00 dB
PL13     17.00 dB
SFO2     100.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       75.4677919 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3532.95	65.0330	2:	3214.75	74.3104	3:	3053.73	74.4182	4:	2984.30	78.6758
5:	2897.52	80.7862	6:	1583.99	35.2902	7:	1533.13	59.2501	8:	1495.53	69.1690
9:	1399.10	66.7867	10:	1358.60	65.7883	11:	1265.07	19.3948	12:	1187.94	38.9990
13:	1122.37	52.5468	14:	1037.52	48.8752	15:	1009.55	66.2018	16:	969.05	67.9794
17:	840.81	64.0112	18:	782.71	69.8352	19:	697.14	50.8695	20:	610.38	75.7219
21:	562.15	76.3063									



Current Data Parameters
 NAME Jul09-2002
 EXPNO 20
 PROCNO 1

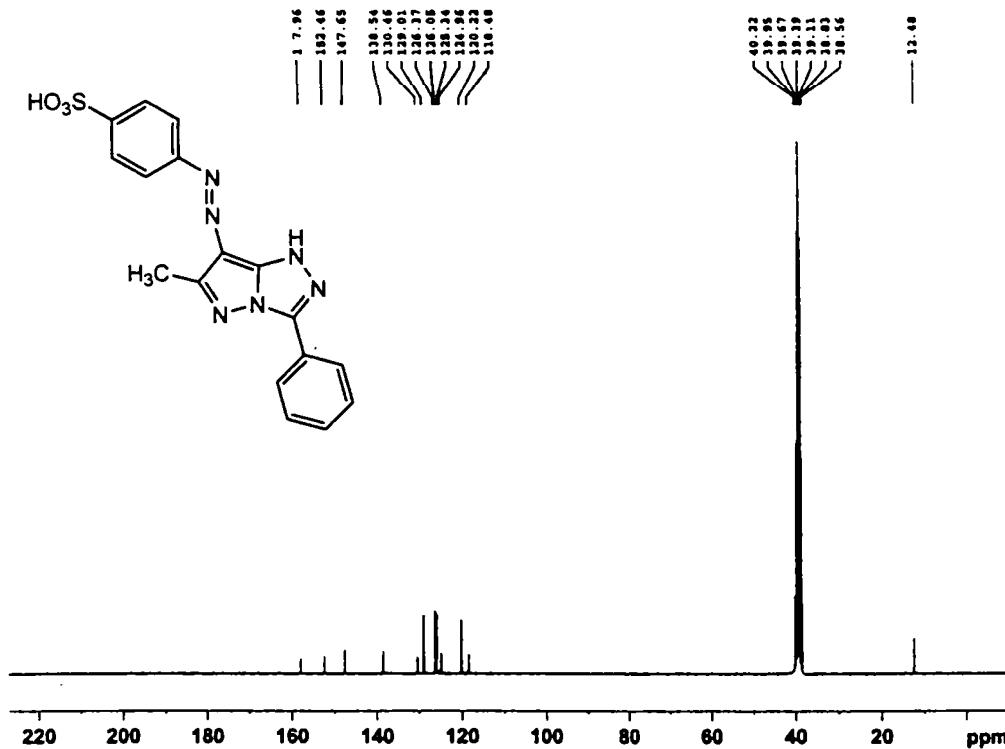
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020709
 Time_ 9.55
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8992.806 Hz
 FIDRES 0.137219 Hz
 AQ 1.6418515 sec
 RG 362
 W 55.6 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 2.00 dB
 SFO1 300.1315007 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299962 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.70 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Costea A9 36mg in 0.9ml DMSO-d6, 13C

7



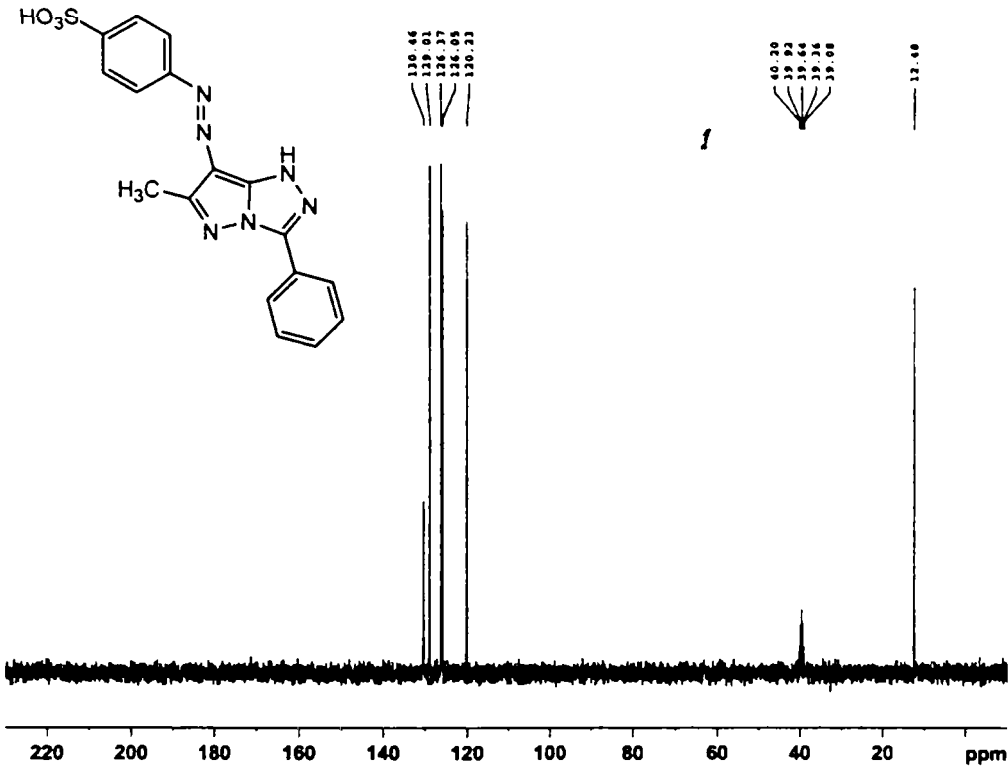
Current Data Parameters
 NAME Jul09-2002
 EXPNO 21
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020709
 Time_ 22.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 4096
 DS 4
 SWH 24154.590 Hz
 FIDRES 0.164576 Hz
 AQ 1.1564452 sec
 RG 5792.6
 W 28.788 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 2.0000000 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.0400000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 7.40 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 75.4781145 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 120.00 usec
 PL2 2.00 dB
 PL12 27.00 dB
 PL13 29.00 dB
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677919 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Current Data Parameters
 NAME Jul09-2002
 EXPNO 23
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020709
 Time 23:17
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SFO 125.760
 SOLVENT DMSO
 NS 800
 DS 4
 SWH 24154.500 Hz
 FIDRES 0.166570 Hz
 AQ 1.3564532 sec
 RG 10204
 DW 20.700 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 CREST2 145.000000
 D1 3.0000000 sec
 d2 0.0100000 c
 d12 0.0000000 sec
 DELTA 0.0000000 sec

----- CHANNEL f1 -----
 NUC1 13C
 P1 7.40 usec
 P2 14.80 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 75.478145 MHz

----- CHANNEL f2 -----
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P3 0.00 usec
 P4 14.00 usec
 PCPD2 120.00 usec
 PL3 2.00 dB
 PL4 27.00 dB
 SFO2 300.1311005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 12768
 SF 75.4677819 MHz
 NH 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Concluzii

Teza de doctorat cu tema " Sinteze și proprietăți în clasa heterociclicilor cu 1-4 atomi de azot" conține descrierea sintezelor și proprietăților fizico-chimice pentru un număr de 69 de compuși din care 62 sunt noi: 21 de compuși aparțin clasei 1H-pirazolilor 3,4,5-trisubstituiți iar 48 de compuși aparțin sistemului heterociclic condensat pirazolo[3,2-c]-s-triazolic 3,6-disubstituit, 3,6,7-trisubstituit și respectiv 1,3,6,7-tetrasubstituit.

• În domeniul compușilor pirazolici:

➤ Au fost sintetizați și caracterizați din punct de vedere fizico-chimic 16 compuși 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazinopirazoli (**1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1j, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o, 1p, 1r, 1s**). 4 dintre aceștia sunt menționați în literatura de specialitate dar nu sunt complet caracterizați (**1l, 1m, 1n, 1p**) [1], iar 12 sunt compuși noi (**1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1j, 1k, 1o, 1r, 1s**) [5], [16].

➤ Au fost sintetizați și caracterizați 5 compuși noi 1H-4-etoxicarbonil-3-metil-5-aroilhidrazinopirazoli (**13a, 17b, 17c, 13d, 13e**) și s-a reușit obținerea 1H-3-fenil-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului (**16a**) prin ciclizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-benzoilhidrazino-pirazolului, care reprezintă o nouă variantă de sinteză pentru ciclul pirazolo-triazolic [9].

• În domeniul compușilor pirazolo[3,2-c]-s-triazolici:

➤ Prin ciclizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazinopirazolilor au fost obținuți și caracterizați 11 compuși 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli (**7n, 7o, 7p, 7r, 7s, 7t, 7u, 6h, 6a, 6i, 6j**) din care 2 sunt menționați în literatură (**7o, 7s**) [8], iar 9 sunt compuși noi (**7n, 7p, 7r, 7t, 7u, 6h, 6a, 6i, 6j**) [7].

➤ Din 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazolii sintetizați au fost obținuți prin hidroliză-decarboxilare într-o singură etapă, 7 compuși noi 1H-3-aril-6-metil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli (**10k, 10n, 10o, 10p, 10r, 10s, 10u**) din care 5 au putut fi transformați în coloranți azometinici noi (**11n, 11o, 11p, 11r, 11u**) complet caracterizați prin metode spectroscopice [7].

➤ S-a pus în evidență reacția de bromurare a nucleului benzenic activat divers substituit și s-a determinat gradul de bromurare al acestuia în timpul ciclizării 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazinopirazolilor (**1a-g**) la 1H-3-aril-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazoli (**7n-u**) [7].

➤ S-a pus în evidență, prin spectrometrie de masa, apariția ca intermediar al ciclizării 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-(4-trifluorometil-benzilidenhidrazino)-pirazolului (**1k**) la 1H-3-(4-trifluorometil-fenil)-6-metil-7-etoxicarbonil-pirazolo[3,2-c]-s-triazol (**6k**), a compusului bromurat la atomul de carbon hidrazonic (**8**).

➤ S-a demonstrat că acetilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului decurge diferit în funcție de condițiile de lucru: astfel în prezența catalizatorilor bazici (sau în absența catalizatorilor) acetilarea are loc la atomul de azot 1-N și într-o proporție foarte mică probabil și la atomul de azot 5-N, în timp ce în cataliză acidă se formează compuși monoacilați la atomii 1-N sau 7-C și respectiv compuși 1-N și 7-C diacilați (**29**) [10].

➤ S-au obținut 5 compuși noi (**26, 27, 28, 31, 32**) acilați la atomul de azot 1-N și un compus nou diacilat la atomii de azot 1-N și respectiv carbon 7-C (**29**), care au fost caracterizați prin metode spectroscopice.

➤ S-a stabilit că alchilarea sistemului pirazolo[3,2-c]-s-triazolic în mediu alcalin decurge în exclusivitate la atomul de azot 1-N și s-au obținut 13 compuși alchilați noi (**41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53**) care au fost caracterizați prin metode spectroscopice.

➤ Reacția de cuplare a 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului cu săruri de diazoniu decurge în exclusivitate la atomul de carbon 7-C [14]. Au fost obținuți și caracterizați complet prin metode spectroscopice 5 coloranți azoici noi (**55b, 55c, 55d, 55e, 55f**).

O parte din rezultatele obținute au fost publicate iar o altă parte sunt în curs de publicare astfel:

- Au fost publicate 2 articole (*Arkivoc* **2002**(ii),133 și *Revista de Chimie* **2003**, 54(6). 533) referitoare la obținerea unor noi pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazoli și a coloranților azometinici derivați din aceștia și la cuplarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului cu săruri de diazoniu.
- Au fost comunicate 2 lucrări (*Communication at 11th Physical Chemistry Conference with International Participation ROMPHYSICHEM*, Timișoara, September 2 - 5, **2003** și 10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, 3rd - 6th September **2003**, Vienna, Austria) referitoare la acilarea 1H-3-fenil-6-metil-pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolului și la obținerea și caracterizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazinopirazolilor.
- Au fost trimise spre publicare 2 articole (*Revista de Chimie* **2004**) referitoare la obținerea și caracterizarea 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilidenhidrazinopirazolilor și a 1H-3-metil-4-etoxicarbonil-5-arilhidrazinopirazolilor.
- Sunt în curs de publicare 3 lucrări referitoare la alchilarea și acilarea sistemului pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazolic precum și la obținerea coloranților azoici și azometinici derivați din pirazolo-triazoli.

Bibliografie

1. Bailey, J. *J.Chem.Soc.Perkin Trans I*. **1977**, 18, 2047.
2. Beyer, H.; Wolter, G. *Chem. Ber.* **1968**, 89, 1652.
3. Bercean, V. ; Birău, M. ; Csunderlik, C. *Comunicare la a-XXII-a Sesiune de Comunicări Stiințifice*, Olănești-Vâlcea, 23-25 oct.**1996**.
4. Smith, P.A.S. *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, W.A.Benjamin, Inc. New York, **1965**, vol. II, p.171.
5. Bercean, V. ; Badea, V. ; Csunderlik, C. *Rev. de chimie* **2005**, 56, în curs de publicare.
6. Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, John Wiley & Sons Inc. New-York, **1977**, vol.3, p. 319.
7. Csunderlik, C.; Bercean, V. N.; Peter, F.; Badea, V. *Arkivoc* **2002**(ii),133.
8. Bercean, V. N. *Teză Doctorat* **1998**, Universitatea "Politehnica" din Timișoara.
9. Bercean, V.N.; Badea, V.; Csunderlik, C. *Rev de chimie* **2004**, 55(12), 1016.
10. Bercean, V. N.; Badea, V.; Venter, Monica; Medeleanu, M. *Communication at the 11th Physical Chemistry Conference with International Participation ROMPHYSICHEM*, Timișoara, September 2 - 5, **2003**.
11. Beyer, H.; Wolter, G. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 2250.
12. Katritzki, A. R.; Kuzmierkiewicz, W.; Greenhill, J. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1991**, 110, 369.
13. Irving, H.; Weber, O. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2296.
14. Bercean, V. N.; Badea, V.; Iorga, R.; Csunderlik, C. *Revista de Chimie* **2003**, 54(6), 533.
15. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Sixth Edition, John Wiley & Sons, Inc. ,**1998**.
16. Costea, L. V.; Bercean, V. N.; Badea, V.; Țăranu, I. *Communication at the 10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, 3rd - 6th September **2003**, Vienna, Austria.
www.bdshc.org/getabstract.asp?code=PO-37