

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Investigation of Structural Effects on the Reactivity of Heterocyclic Bioactive Compounds

Luís Miguel Teodoro Frija

Tese de Doutoramento em Química
Área de especialização: Química-Orgânica

Thesis Supervisor: Prof.^a Doutora Maria de Lurdes dos Santos Cristiano
(Professora Associada com Agregação na Universidade do Algarve)

Co-Supervisor: Prof. Doutor Rui Fausto Martins Ribeiro da Silva Lourenço
(Professor Catedrático na Universidade de Coimbra)

TÍTULO DA TESE (Português): Investigação de Efeitos Estruturais na Reactividade de
Compostos Heterocíclicos Bioactivos

2008

Abstract

In the course of this investigation, structural effects on the reactivity of a series of heterocyclic compounds, in particular tetrazole and benzisothiazole derivatives, submitted to different chemical environments, were explored.

The photochemistry of several representative tetrazoles was considered in solution and for the compounds trapped in a rigid matrix of solidified argon at cryogenic temperatures. UV-excitation resulted in photofragmentation of tetrazoles with a wide range of exit channels. Important mechanistic questions concerning the photodecomposition of allyl-tetrazolyl derivatives in different solvents were answered, and new synthetic methodologies for the preparation of heterocyclic compounds, such as pyrimidinones or oxazines, from allyl-tetrazoles, were developed.

For the matrix-isolated compounds, since the obtained fragments in general stay in the matrix cage where they are formed, no subsequent cross-reactions involving species resulting from photolysis of different reactant molecules can occur. This fact introduced a useful simplification for the interpretation of the reaction mechanisms. FT-IR spectroscopy provided experimental frequencies and intensities of characteristic absorptions of the matrix-isolated chemical species, both for reagents and photoproducts. The analysis of experimental data was assisted by their direct comparison with the vibrational spectra theoretically calculated for the single molecule in vacuum. Spectroscopic characterization of a number of relatively unusual or highly reactive molecules, formed from photolysis of matrix-isolated tetrazoles, is presented for the first time.

Novel tetrazolyl and benzisothiazolyl naphthylmethyl ethers were synthesized and the development of experimental conditions for their palladium-catalysed hydrogenolysis, using a hydrogen donor or molecular hydrogen, was carried out successfully. Structural effects on the reactivity of the heteroaromatic ethers were investigated. Furthermore, new benzisothiazole-tetrazolyl derivatives differing on the spacer-group used for linkage of the two heterocyclic systems were designed, produced and tested as multidentate ligands in coordination reactions with transition-metal complexes.

Keywords: Tetrazoles; Benzisothiazoles; Photochemistry; Matrix-isolation; DFT calculations; FT-IR spectroscopy; Hydrogenolysis; Nitrogen-ligands.

Resumo

A grande maioria dos avanços alcançados no que respeita à compreensão das funções dos sistemas bioquímicos, manipulação genética, actividade enzimática ou detecção de anticorpos, a um nível molecular, assentam sobre os princípios fundamentais por que se rege a Química, especialmente na reactividade dos compostos heterocíclicos. Este domínio da química, que representa a área mais abrangente da Química Orgânica em número de compostos sintetizados, é particularmente interessante para os químicos médicos/terapêuticos. Neste sentido, o conhecimento da reactividade de determinados compostos heterocíclicos torna-se especialmente importante, uma vez que, em muitas situações, permite compreender mecanismos químicos primários associados a processos biológicos vitais. Por outro lado, são inúmeros os sistemas heterocíclicos que fazem parte da composição dos mais variados e sofisticados produtos com que nos deparamos na sociedade actual, contribuindo em muitos casos para um aumento dos padrões da qualidade de vida.

A investigação realizada e descrita nesta tese focalizou diversas relações de estrutura-actividade abrangendo várias moléculas pertencentes a duas importantes classes de compostos heterocíclicos: tetrazoles e benzisotiazoles. No decurso do trabalho foram explorados diversos mecanismos de reacção envolvendo estes derivados, e nalguns casos desenvolveram-se novas metodologias de síntese para produção de outros heterociclos.

O anel de tetrazole não substituído é constituído por quatro átomos de azoto, que representam 80% do peso total da molécula, um átomo de carbono e dois átomos de hidrogénio. De entre os heterociclos de azoto conhecidos, e estáveis termodinamicamente, o tetrazole é o que maior percentagem de azoto contém na estrutura. Adicionalmente, o fragmento tetrazolílico, $-CN_4H$, possui acidez semelhante ao grupo ácido carboxílico, $-CO_2H$, sendo no entanto mais estável metabolicamente a pH fisiológico. Atendendo a tal facto, têm vindo a ser desenvolvidas no seio de vários grupos de investigação, novas metodologias de síntese visando a substituição do grupo ácido $-CO_2H$ pelo grupo $-CN_4H$, em moléculas com actividade biológica. Na realidade, o número de patentes e publicações relacionadas com o uso de derivados de tetrazole para fins terapêuticos tem vindo a aumentar rapidamente, cobrindo uma vasta área de aplicações. O anel de tetrazole pode ser encontrado com alguma frequência na estrutura

química de vários medicamentos, tais como antibióticos, antialérgicos, anti-hipertensivos ou anticonvulsivos. Analogamente, este heterociclo foi inserido na estrutura química de fármacos utilizados no tratamento do cancro e do HIV/SIDA. No campo da agricultura, diversos derivados de tetrazole têm encontrado aplicação como herbicidas, fungicidas ou reguladores de crescimento de plantas. Devido à sua elevada entalpia de formação, a decomposição do anel de tetrazole resulta na libertação de duas moléculas de azoto e de uma quantidade de energia significativa. Deste facto resulta que alguns derivados tetrazolílicos sejam utilizados em explosivos, em componentes de propulsão para mísseis ou na indústria automóvel enquanto geradores de gás para *air-bags*. Adicionalmente, várias são as moléculas que, tendo por base o anel de tetrazole, possuem boa capacidade de coordenação, formando complexos estáveis com diferentes iões metálicos. Esta característica tem sido utilizada com algum sucesso em química analítica, para remoção de metais pesados de líquidos, e em determinados sistemas químicos desenvolvidos para a protecção de metais contra a corrosão.

Os derivados benzisotiazolílicos estudados no decurso desta investigação têm todos por base a estrutura da sacarina (1,2-benzisotiazol-3-ona 1,1-dióxido). Tal como os derivados de tetrazole, também os derivados de sacarina possuem aplicações práticas importantes. Estes heterociclos têm sido particularmente utilizados em agricultura, integrados na estrutura química de vários venenos com actividade como herbicidas, fungicidas ou pesticidas. No entanto, são igualmente conhecidas algumas aplicações de derivados de sacarina em medicina.

Em conclusão, a escolha de um conjunto representativo de derivados tetrazolílicos e benzisotiazolílicos para objecto de estudo, no âmbito do projecto de doutoramento aqui descrito, deveu-se, em grande medida, ao facto deste tipo de compostos possuírem aplicações em áreas de extrema relevância económica e social, tais como a agricultura, a medicina, a indústria ou o ambiente. Este facto, aliado à enorme versatilidade evidenciada por estas duas classes de compostos heterocíclicos do ponto de vista molecular, resultou num efeito sinérgico no que concerne à motivação para a exploração de reacções químicas que envolvam estas moléculas e que de alguma maneira possam vir a contribuir para um conhecimento mais profundo das suas propriedades. Segue-se uma descrição sumária dos temas abordados nos vários capítulos que constituem esta tese.

No Capítulo um, são evidenciadas algumas das características físico-químicas mais relevantes para um conjunto representativo de derivados de tetrazole e benzisotiazole, juntamente com a descrição das principais técnicas experimentais utilizadas no decurso da investigação.

O Capítulo dois reporta-se ao estudo da fotoquímica de seis derivados alil-tetrazolílicos, três alil-tetrazolonas e três éteres alil-tetrazolílicos, em solução. As alil-tetrazolonas foram fotolizadas em metanol, 1-propanol, 1-hexanol, acetonitrilo e ciclohexano, com recurso a uma lâmpada de mercúrio de baixa pressão ($\lambda = 254 \text{ nm}$; 16 W). As cinéticas das reacções de fotodecomposição das tetrazolonas foram seguidas por HPLC e espectrofotometria de absorção UV-Vis e os fotoprodutos foram identificados por GC-MS. Durante este estudo, para todas as tetrazolonas e solventes utilizados, apenas foi reconhecido um canal fotoquímico primário, correspondente à clivagem de duas ligações simples no anel de tetrazole, dando origem à eliminação de azoto molecular, e à formação de 3,4-dihidro-pirimidinonas substituídas na posição 6. Em acetonitrilo e ciclohexano, registou-se subsequente fotoclivagem das pirimidinonas, com formação dos fotoprodutos secundários fenil-isocianato, anilina e 1,1-fenilpropenil-isocianato. Em contrapartida, nas soluções alcoólicas não foi detectada qualquer degradação dos fotoprodutos primários, mesmo após prolongamento da irradiação por um período relativamente alargado, o que possibilitou o isolamento destes derivados com rendimentos bastante elevados. A foto-estabilidade apresentada pelas 3,4-dihidro-pirimidinonas nas várias soluções alcoólicas é atribuída a uma eficiente supressão do estado excitado via transferência reversível de protão, processo este facilitado por estabilização pelo solvente resultante da formação de pontes de hidrogénio. No decurso deste estudo verificou-se ainda a existência de uma correlação entre a viscosidade dos solventes utilizados e a velocidade de fotodecomposição das alil-tetrazolonas, sendo que para solventes mais viscosos a velocidade registada foi menor. Por outro lado, o acréscimo da concentração de oxigénio dissolvido em solução conduziu a um aumento da velocidade de formação das pirimidinonas. Atendendo a este facto, pensa-se que o intermediário associado ao processo primário de fotodecomposição das alil-tetrazolonas deverá partir de um estado tripleto, o qual, após conversão T-S (acelerada pelo oxigénio), conduz à formação das 3,4-dihidro-pirimidinonas.

Dando sequência ao estudo da fotoquímica de derivados de tetrazole em solução, procedeu-se à fotólise dos éteres alil-tetrazolílicos em metanol, acetonitrilo e ciclohexano. Os mecanismos de fotodegradação para cada um destes compostos foram analisados tendo por base os fotoprodutos observados após irradiação ($\lambda = 254 \text{ nm}$; 16 W) e resultados obtidos através de fotólise por relâmpago. Paralelamente ao observado para a fotólise das alil-tetrazolonas, também para os éteres alil-tetrazolílicos apenas foi identificado um canal primário de fotodegradação, no decurso do qual o anel de tetrazole sofre clivagem, conduzindo à libertação de azoto molecular e à formação de 1,3-oxazinas. Tendo em conta que as 1,3-oxazinas podem apresentar-se em duas formas tautoméricas, isto é, com o grupo NH servindo de ponte entre os anéis fenilo e oxazina ou com a ponte -N= a servir de ligação entre anéis, foram realizados cálculos de estrutura electrónica (DFT(B3LYP)/6-31G(d,p)) a fim de determinar qual dos tautómeros seria mais relevante para a fotólise das oxazinas em solução. Com base nos resultados destes cálculos, foi possível concluir que a contribuição de ambas as estruturas de oxazina para a fotólise é igualmente importante. O prolongamento do tempo de exposição dos éteres alil-tetrazolílicos à radiação ultravioleta conduziu à degradação das oxazinas primárias e à conseqüente formação de uma série de fotoprodutos secundários, entre os quais fenilo vinil-hidrazinas, enaminas, anilina e fenil-isocianato. A absorção transiente detectada no decurso do estudo de fotodegradação dos éteres, mediante utilização da técnica de fotólise por relâmpago, é atribuída à formação de biradicaís-1,3, no estado tripleto. Os biradicaís-1,3 são depois convertidos em biradicaís-1,6 via transferência de protão que, após cruzamento intersistemas sofrem decaimento para dar origem aos produtos. Durante o estudo da fotólise dos éteres alil-tetrazolílicos em solução foi ainda verificado que os efeitos da natureza do solvente na distribuição dos fotoprodutos, assim como nas cinéticas de decomposição dos reagentes, são pouco importantes.

O Capítulo 3 encontra-se dividido em três partes principais, cada uma delas agrupando tetrazoles semelhantes do ponto de vista estrutural: *Parte I*, 5-alcoxi-1-fenil-tetrazoles; *Parte II*, 2-metil-2H-tetrazol-5-amina; e *Parte III*, 1-fenil-tetrazolonas. Este capítulo relata os resultados obtidos no estudo da fotoquímica destes derivados tetrazolílicos, com recurso à técnica de isolamento em matriz sólida de árgon (tipicamente à temperatura de 10 K) acoplada à espectroscopia de infra-vermelho com transformada de Fourier (FTIR), combinada com cálculos de estrutura electrónica.

Numa primeira abordagem, investigou-se a fotoquímica dos derivados 5-metoxi-1-fenil-1*H*-tetrazole (5MPT) e 5-etoxi-1-fenil-1*H*-tetrazole (5EPT) isolados numa matriz criogénica de árgon. De entre os derivados tetrazolílicos estudados no decurso desta investigação, os alcoxi-tetrazoles 5MPT e 5EPT são os que apresentam uma fotoquímica mais simples. Esta constatação pode ser justificada atendendo ao facto de estes dois compostos não possuírem átomos de hidrogénio lábeis directamente ligados ao anel de tetrazole ou aos seus substituintes, e ainda pelo reduzido número de conformações estáveis em que podem ser encontrados.

Cálculos teóricos (DFT(B3LYP)/6-311++G(d,p)) realizados para o derivado 5MPT revelaram a existência de um único mínimo na superfície de energia potencial para a molécula no estado fundamental. Na estrutura de energia mínima, o ângulo diedro entre os dois anéis do 5MPT, fenilo e tetrazole, é de aproximadamente 30°, encontrando-se o grupo metoxilo no mesmo plano do anel de tetrazole. De acordo com o previsto teoricamente, apenas uma espécie molecular (estrutura de energia mínima) foi observada experimentalmente aquando da deposição do 5MPT na matriz sólida de árgon. Adicionalmente, foram calculadas as frequências vibracionais para esta estrutura e traçado o seu espectro vibracional teórico. A comparação do espectro calculado com o espectro vibracional obtido experimentalmente para o composto isolado na matriz permitiu constatar uma elevada concordância entre ambos, levando a concluir que a espécie depositada na matriz tem, com toda a probabilidade, estrutura idêntica à calculada. A irradiação do 5MPT *in situ* ($\lambda > 235$ nm) originou a decomposição unimolecular do composto, conduzindo sobretudo à produção de metilcianato e fenilazida, com esta última a reagir posteriormente para dar origem ao 1-aza-1,2,4,6-cicloheptatetraeno como produto final. Observou-se ainda experimentalmente a formação de 3-metoxi-1-fenil-1*H*-diazireno, produto resultante da eliminação directa de azoto molecular a partir do 5MPT.

Um estudo semelhante ao descrito para o 5MPT foi realizado para o derivado 5-etoxi-1-fenil-1*H*-tetrazole (5EPT). Cálculos de estrutura electrónica (DFT(B3LYP)/6-311++G(d,p)) realizados para este derivado revelaram a existência de três mínimos na superfície de energia potencial para a molécula no estado fundamental. Estes três mínimos, correspondentes a três conformações distintas do composto, encontram-se bastante próximos energeticamente e estão separados por barreiras de energia consideravelmente baixas (inferiores a 4 kJ mol⁻¹). A técnica de isolamento em matriz criogénica inerte permite reduzir o número dos estados conformacionais que contribuem

para a população total do composto depositado a baixas temperaturas (fenómeno designado por “arrefecimento conformacional”), desde que os diferentes confórmeros se encontrem separados por barreiras energéticas pequenas (abaixo de 10 kJ mol^{-1}). No caso do 5EPT, a provável ocorrência de “arrefecimento conformacional” conduziu à observação de um único confórmero (estrutura de mais baixa energia) para o composto depositado na matriz de árgon. Na estrutura de energia mínima do 5EPT, o ângulo diedro entre os dois anéis, fenilo e tetrazole, é de aproximadamente 30° , com o grupo etoxilo sensivelmente no mesmo plano do anel de tetrazole e o mais afastado possível do substituinte fenilo. De modo análogo ao observado para o 5MPT, a irradiação do 5EPT *in situ* ($\lambda > 235 \text{ nm}$) induziu a decomposição unimolecular do composto. Como fotoprodutos primários foram identificados o etilcianato, a fenilazida e o 3-etoxi-1-fenil-1*H*-diazireno. Os dois diazirenos anti-aromáticos gerados durante os processos de fotodecomposição dos derivados 5MPT e 5EPT nunca tinham sido detectados anteriormente, pelo que a caracterização espectroscópica por infra-vermelho destas duas espécies foi realizada pela primeira vez no decurso deste trabalho.

Dando continuidade à investigação da fotoquímica de tetrazoles isolados em matrizes criogénicas inertes, considerou-se o estudo do derivado 2-metil-2*H*-tetrazole-5-amina (2MTA). Contrariamente aos alcoxi-tetrazoles analisados, o 2MTA é uma molécula susceptível de apresentar tautomerismo. Tal facto encontra-se associado à transferência de hidrogénio do grupo amina para três posições distintas do anel de tetrazole, possibilitando assim a formação de três pares de tautómeros possuindo um grupo substituinte imina (ou aminida) NH em posição 5. Cálculos de estrutura electrónica (DFT(B3LYP)/6-311++G(d,p)) realizados para o 2MTA revelaram que todos os possíveis tautómeros do composto possuem energias relativas superiores a 100 kJ mol^{-1} , comparativamente à sua estrutura de energia mínima, pelo que, a população dessas espécies em fase gasosa aquando da deposição do composto na matriz, deverá ser desprezável. A comparação do espectro vibracional calculado para a estrutura de energia mínima do 2MTA com o espectro obtido experimentalmente para o composto isolado em árgon a 10 K permitiu concluir a inexistência de outras espécies tautoméricas na matriz. Por sua vez, a irradiação *in situ* ($\lambda > 235 \text{ nm}$) do composto isolado na matriz levou à identificação de três processos fotoquímicos primários: (1) formação do tautómero mesoiónico 3-metil-1*H*-tetrazole-5-aminida; (2) eliminação de azoto molecular, com produção de 1-metil-1*H*-diazireno-3-amina; e (3) clivagem do

anel de tetrazole para produzir azida e cianamida. Analogamente foram detectados e caracterizados espectroscopicamente os fotoprodutos secundários metilenimina e ácido isocianídrico.

Ainda no âmbito da investigação da estrutura e da fotoquímica de tetrazoles isolados em matrizes criogénicas, foram estudados mais dois derivados: a 1-fenil-tetrazolona (PT) e a 1-fenil-4-alil-tetrazolona (PAT).

Tal como descrito anteriormente para o 2-metil-2*H*-tetrazole-5-amina (2MTA), a 1-fenil-tetrazolona pode apresentar-se em diferentes formas tautoméricas, espécies essas envolvidas num equilíbrio tautomérico ceto-enólico. Por outro lado, a molécula de 1-fenil-4-alil-tetrazolona (PAT) não possui átomos de hidrogénio lábeis, o que simplifica o sistema em termos de tautomerismo. No entanto, deste mesmo derivado (PAT), faz parte um grupo substituinte bastante flexível, o grupo alílico ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), que contribui bastante para o aumento da complexidade conformacional da molécula.

De entre as cinco estruturas mais plausíveis calculadas para a 1-fenil-tetrazolona (dois tautómeros cetónicos, uma forma olato mesoiónica e dois confórmeros do tautómero hidroxilado), apenas o tautómero mais estável, 1-fenil-1,4-dihidro-5*H*-tetrazol-5-ona, foi observado experimentalmente para a molécula depositada em matriz de argon. A irradiação *in situ* ($\lambda > 235$ nm) da 1-fenil-tetrazolona levou à identificação de três processos fotoquímicos primários para o composto isolado na matriz: (1) eliminação de azoto molecular para formar 1-fenil-3-diaziridinona; (2) clivagem das ligações $\text{C}_{(5)}-\text{N}_{(1)}$ e $\text{N}_{(3)}-\text{N}_{(4)}$ do anel de tetrazole, com produção de fenilazida e ácido isociânico; e (3) clivagem das ligações $\text{N}_{(1)}-\text{N}_{(2)}$ e $\text{N}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$ do anel de tetrazole, com consequente formação de fenilisocianato e azida. Adicionalmente, foi ainda caracterizado um outro fotoproduto, o 1,2,4,6-cicloheptatetraeno, resultante de processos de fotodecomposição secundários.

De modo semelhante ao descrito para a 1-fenil-tetrazolona, a irradiação *in situ* ($\lambda > 235$ nm) da 1-fenil-4-alil-tetrazolona conduziu à identificação de três canais de fotodegradação: (1) produção de fenilazida e alilisocianato, com a fenilazida a perder N_2 num processo secundário para produzir 1-aza-1,2,4,6-cicloheptatetraeno; (2) formação de fenilisocianato e alilazida; e (3) eliminação de N_2 conduzindo à formação de 1-alil-2-fenil-3-diaziridinona, com este composto a reagir posteriormente para originar 1-alil-2-benzimidazolona. A fotoquímica da 1-fenil-4-alil-tetrazolona isolada em matriz criogénica de argon é substancialmente diferente da registada em solução, onde se observou única e exclusivamente a formação de 3,4-dihidro-pirimidinona.

O Capítulo quatro descreve a síntese de um conjunto de éteres naftilmetílicos, de tetrazole e benzisotiazole, e o desenvolvimento de uma metodologia para a hidrogenólise da ligação C–O nesses derivados, através de um processo catalítico heterogéneo usando paládio em suporte de carbono e um dador de hidrogénio, ou hidrogénio molecular. No decurso deste trabalho, avaliou-se a eficiência dos dois heterociclos electrão-atractores, tetrazole e benzisotiazole, enquanto nucleófilos neste tipo de reacções. Dos resultados obtidos ficou claro que os heterociclos tetrazole e benzisotiazole reagem de modo desigual quando utilizados como agentes derivatizantes na hidrogenólise de álcoois naftilmetílicos. Verificou-se ainda que a natureza dos solventes utilizados nas reacções, assim como a introdução de grupos substituintes próximos da ligação éter, são factores que fruem influência na reactividade dos éteres naftilmetílicos. A diferença na reactividade dos éteres foi interpretada com base na diferente interacção destes compostos com a superfície catalítica.

Na segunda parte do Capítulo quatro são expostas estratégias de síntese inovadoras visando a produção de moléculas que associem na sua estrutura as unidades heterocíclicas tetrazole e benzisotiazole, com o intuito último de poderem ser testadas como ligandos de azoto multidentados em reacções de coordenação com complexos de metais de transição. Até à data, foram sintetizados com sucesso três novos derivados benzisotiazole-tetrazolílicos. Adicionalmente, efectuaram-se reacções preliminares compreendendo estas moléculas enquanto ligandos multidentados, em reacções de coordenação com complexos de manganês(II) e ferro(II). Com base nos resultados obtidos, foi possível inferir que as novas estruturas produzidas possuem potencial evidente para aplicação em química de coordenação.

Palavras-chave: Tetrazoles; Benzisotiazoles; Fotoquímica; Isolamento em matrizes criogénicas; Cálculos de estrutura electrónica DFT; Espectroscopia vibracional FTIR; Hidrogenólise; Ligandos de azoto.

Acknowledgements

Although this section appearing only a few pages after the title page, it is the last component of the entire thesis to be written. Possibly this is because in my mind it is the most important part. There are many people who are responsible in some way for helping me to get this point in my life, and I hope this section truly expresses my gratitude.

I would like to thank Professor M. Lurdes S. Cristiano, my thesis supervisor, for providing me with the opportunity to work on a fascinating project that has been a constant source of intellectual stimulation. I sincerely appreciate her professional guidance and care she has taken to help me successfully matriculate in a Ph.D. program at University of Algarve. I am particularly in her debt for proofreading every page of this thesis (except this one) with her expert eye and for having such a contagious love of Organic Chemistry.

My deep appreciation is extended to Professor Rui Fausto Lourenço, my thesis co-supervisor, for giving me the opportunity to work in his lab at University of Coimbra. His enthusiasm is truly inspiring. I greatly appreciate his profound knowledge in chemistry and his persistent questioning of results since this has allowed me to become a more critical thinker. I am also very grateful to Professor Rui Fausto for his great efforts in correcting this thesis word by word in a very short time.

I have learned from my supervisors that time is the most valuable resource and getting the best and most from the limited resources with the maximum efficiency is the ultimate goal.

Sincere thanks to Dr. Igor Reva and Dr. Andrea Gómez-Zavaglia for the precious advice regarding research work during a great part of the investigation and by the stimulating collaboration. The influence of Dr. Reva and Dr. Andrea, both scientists and friends, provided me a great deal of motivation. Their enthusiasm for chemistry is contagious.

Professor Igor V. Khmelinskii always has the student's best interest in mind, and his tireless efforts to make graduate school life more enjoyable deserve special acknowledgment. Thank you very much Professor Igor for all the transmitted knowledge!

The network of friends that I have established during these years in the Chemistry Department of the University of Algarve is one of the greatest rewards. For this I can never thank the following people enough (in no particular order): Rute Domingos, Nuna Araújo, Edite Veríssimo, Daniela Coelho, Néelson Martins, Emanuel Guimarães, David Gago, Emanuel Morgado and Rui Loureiro (thank you Rui, Nuna and Edite for all the NMR and mass spectra obtained at University of Liverpool).

Alike, I have been fortunate to meet many wonderful people during my time in the Chemistry Department of the Coimbra University, and in particular I would like to wish Susana Jarmelo, Susy Lopes, Ana Borba, Susana Breda, Carlos Serpa, Luís Duarte and Alcides Simão all the best in the future.

I owe a debt of gratitude to my parents, José and Oriolinda, for their unending support and encouragement. Thank you so much, you are wonderful parents, and I wouldn't be where I am today without you.

Finally, I would like to thank my best friend and wife, Marisa, for her friendship, her love, and her patience. Being married to a graduate student is not easy, but she has supported me throughout the process, encouraging me to do the best that I can. I couldn't have done it without you!

Preface

Parts of this thesis have been adapted or excerpted from articles co-written by the author.

“Novel Efficient Synthesis of 3,4-Dihydro-6-substituted-3-phenylpyrimidin-2(1*H*)-ones” **Frija, L. M. T.**; Khmelinskii, I. V.; Cristiano, M. L. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6757.

“Palladium-Catalysed Reduction of Heteroaromatic Naphthyl Ethers: Structural Effects on Reactivity” **Frija, L. M. T.**; Cristiano, M. L. S.; Guimarães, E. M. O.; Martins N. C.; Loureiro, R. M. S.; Bickley, J. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242*, 241.

“Molecular Structure, Vibrational Spectra and Photochemistry of 2-Methyl-2*H*-Tetrazol-5-Amine in Solid Argon” Gómez-Zavaglia, A.; Reva, I. D.; **Frija, L.**; Cristiano, M. L.; Fausto, R. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, *109*, 7967.

“Mechanistic Investigations into the Photochemistry of 4-Allyl-tetrazolones in Solution; A New Approach to the Synthesis of 3,4-Dihydro-pyrimidinones” **Frija, L. M. T.**; Khmelinskii, I. V.; Cristiano, M. L. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3583.

“Photochemistry of 1-Phenyl-Tetrazolone Isolated in Solid Argon” Gómez-Zavaglia, A.; Reva, I. D.; **Frija, L.**; Cristiano, M. L.; Fausto, R. *J. Photochem. Photobiol. A.* **2006**, *179*, 243.

“Infrared Spectrum and UV-Induced Photochemistry of 5-Methoxy-1-Phenyl-Tetrazole Isolated in Solid Argon” Gómez-Zavaglia, A.; Reva, I. D.; **Frija, L.**; Cristiano, M. L.; Fausto, R. *J. Photochem. Photobiol. A* **2006**, *180*, 175.

“Photochemistry and Vibrational Spectra of Matrix-Isolated 5-Ethoxy-1-Phenyl-1*H*-Tetrazole” **Frija, L. M. T.**; Reva, I. D.; Gómez-Zavaglia, A.; Cristiano, M. L.; Fausto, R. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, *111*, 2879.

“UV-induced photochemistry of matrix-isolated 1-phenyl-4-allyl-tetrazolone (1-phenyl-4-(prop-2-enyl)-tetrazol-5-one)” **Frija, L. M. T.**; Reva, I. D.; Gómez-Zavaglia, A.; Cristiano M. L.; Fausto, R. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 1170.

“Photochemistry of 5-Allyloxy-tetrazoles in Solution: Steady-state and Laser Flash Photolysis Study” **Frija, L. M. T.**; Khmelinskii, I. V.; Cristiano, M. L. S.; Reva, I. D.; Serpa, C.; Fausto, R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1046.

“Synthesis of new benzisothiazole-tetrazolyl derivatives and their application as potential polydentate ligands” **Frija, L. M. T.**; Loureiro R. M. S.; Fausto, R.; Cristiano, M. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *submitted*.

Table of Contents

Abstract	iii
Resumo	iv
Acknowledgements	xii
Preface	xiv
CHAPTER 1. Introduction and Background	1
1.1. Tetrazoles	4
1.1.1. Physico-chemical Properties	6
1.1.2. Pharmacological Properties	21
1.1.3. Synthetic Methods	26
1.1.4. Tetrazoles as Metal Complexation Agents; Some Catalytic Applications	30
1.1.5. Photochemistry	35
1.2. Benzisothiazoles (Saccharin Derivatives)	37
1.3. Matrix Isolation / FT-IR Spectroscopy	40
1.4. Computational Chemistry / Molecular Modelling	44
1.4.1. <i>Ab initio</i> Molecular Orbital Theory	45
1.5. References	54
CHAPTER 2. Photochemistry of Allyl-Tetrazolyl Derivatives in Solution	62
2.1. Introduction	63
2.2. Mechanistic Investigations into the Photochemistry of 4-Allyl-tetrazolones in Solution: A New Approach to the Synthesis of 3,4-Dihydro-pyrimidinones	67
2.2.1. Photolysis of 1-Phenyl-4-(prop-2-enyl) tetrazole-5-one	68
2.2.2. Photolysis of 4-(1-Methylprop-2-enyl)-tetrazole-5-one and 1-Phenyl-4-(1-phenylprop-2-enyl)-tetrazole-5-one	73
2.2.3. Photolysis Quantum Yields and the Mechanism of Primary Reactions	76
2.2.4. The Effect of Solvent Viscosity	77
2.2.5. Effect of Oxygen on the Photoreactivity	79
2.2.6. Conclusions	82
2.3. Photochemistry of 5-Allyloxy-tetrazoles: Steady-state and Laser Flash Photolysis Study	84
2.3.1. Steady-state Photolysis: Photoreactivity and Photoproduct Distribution	84
2.3.2. Laser Flash Photolysis and Mechanistic Considerations	97
2.3.3. Conclusions	100
2.4. Experimental Section	102
2.5. References	109

CHAPTER 3: Reactivity of Matrix-Isolated Tetrazolyl Derivatives: Photochemistry, Molecular Structure and Vibrational Spectra	112
Part I. Photochemistry and Vibrational Spectra of 5-Alkoxy-1-phenyl-tetrazoles	115
3.1.1. Introduction	115
3.1.2. Infrared Spectrum and UV-induced Photochemistry of Matrix-isolated 5-Methoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -tetrazole	118
3.1.3. Photochemistry and Vibrational Spectra of Matrix-isolated 5-Ethoxy-1-phenyl-1 <i>H</i> -tetrazole	133
3.1.4. Experimental Section	153
3.1.5. References	157
Part II. Molecular Structure, Vibrational Spectra and Photochemistry of 2-Methyl-2<i>H</i>-tetrazol-5-amine in Solid Argon	160
3.2.1. Introduction	160
3.2.2. Results and Discussion	162
3.2.3. Experimental Section	178
3.2.4. References	180
Part III. Photochemistry and Vibrational Spectra of 1-Phenyl-tetrazolones Derivatives	182
3.3.1. Introduction	182
3.3.2. Photochemistry of 1-Phenyl-tetrazolone Isolated in Solid Argon	184
3.3.3. UV-induced Photochemistry of Matrix-isolated 1-Phenyl-4-allyl-tetrazolone	204
3.3.4. Experimental Section	217
3.3.5. References	219
CHAPTER 4: Synthesis and Catalytic Applications of Derivatives of Tetrazole and Benzisothiazole	222
Part I. Palladium-catalysed Reduction of Heteroaromatic Naphthyl Ethers: Structural Effects on Reactivity	224
4.1.1. Introduction	224
4.1.2. Results and Discussion	227
4.1.3. Experimental Section	235
4.1.4. References	243
Part II. Synthesis of new benzisothiazole-tetrazolyl derivatives for potential application as nitrogen ligands	245
4.2.1. Introduction	245
4.2.2. Results and Discussion	247
4.2.3. Experimental Section	253
4.2.4. References	257

CHAPTER 5: Concluding Remarks	259
APPENDIX A	S1(A)-S17(A)
APPENDIX B	S1(B)-S29(B)
APPENDIX C	S1(C)-S10(C)
APPENDIX D	S1(D)-S22(D)
<i>Curriculum Vitae</i>	(CV)1-(CV)3