


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

UNICAMP

"ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR
RODINEI AUGUSTI E APROVADO PELA COMISSÃO JULGADORA"

Campinas, 16 de Março de 1990



Prof^a Dr^a Concetta Kascheres

ESTUDO DA REATIVIDADE DE α -DIAZOCETONAS
HETEROCÍCLICAS FRENTE A ENAMINONAS. OBTEN-
ÇÃO DE TRIAZÓIS.

Rodinei Augusti

TESE DE MESTRADO

1990

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Concetta Kascheres

A meus pais, Rubens e Rosa e a
Maria do Carmo (Nêga)

AGRADECIMENTOS

- À direção do Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas;
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos auxílios concedidos;
- Ao Centro de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelos auxílios concedidos;
- A UNICAMP, pela bolsa de incentivo acadêmico concedida;
- Aos funcionários do Instituto, pelo apoio técnico;
- A Eliete e Eliene, pela permissão do uso da impressora;
- A Nilde, pela confecção das figuras;
- Aos colegas de laboratório: Regina, Gina, Luciana, Marcos, Cláudio, Aparecido, Rita, Joana, Conceição, Maurício, Luzia, Inêz, Herrera, Lúcia, Adriana, Claudete, Ilze e Telma, pela amizade e favores prestados;
- Aos amigos da turma de 83 do IQ, pelo incentivo;

- Em especial à Prof^a. Dr^a. Concetta Kascheres, pelo incentivo constante, pela dedicada e paciente orientação e pela amizade demonstrados no transcorrer deste trabalho.

ÍNDICE

Figuras.....	i
Tabelas.....	iii
Espectros.....	v
Símbolos e Abreviações.....	viii
Resumo.....	ix
Abstract.....	x
CAPÍTULO 1 - Introdução e Objetivos.....	11
1.1- Enaminonas e α -Diazocetonas.....	11
1.2- Objetivos do Trabalho.....	11
CAPÍTULO 2 - Preparação dos reagentes.....	13
2.1- Preparação das α -diazocetonas.....	13
2.1.1- Preparação da α -diazocetona 12.....	13
2.1.2- Preparação da α -diazocetona 13.....	14
2.1.2- Preparação da α -diazocetona 11.....	14
2.2- Preparação das enaminonas.....	15
CAPÍTULO 3 - Reações da α -Diazocetona 11 com as Enaminonas 2. Tentativa de Confirmação da Estrutura do Composto 10.....	16
3.1- Tentativa de confirmação da estrutura de 10.....	16
3.2- Reações da α -diazocetona 11.....	19

CAPÍTULO 4 - Reações das α -Diazocetonas 12 e 13 com as Enaminonas 2 e 6. Obtenção de Triazóis.....	25
4.1- Reações com a α -diazocetona 12.....	25
4.1.1- Reações das enaminonas acíclicas 2 com a α -diazocetona 12.....	25
4.1.2- Reações das enaminonas cíclicas 6 com a α -diazocetona 12.....	31
4.1.3- Resumo dos resultados das reações de 12 com as enaminonas 2 e 6.....	34
4.1.4- Espectro de UV dos triazóis 17.....	35
4.1.5- Análise dos resultados.....	35
4.2- Reações com a α -diazocetona 13.....	41

CAPÍTULO 5 - Cálculos Teóricos Utilizando os Métodos Semi-Empíricos AM-1 e HAM/3.....	42
5.1- Informações gerais.....	42
5.2- Resultados.....	43
5.2.1- α -diazocetonas 9, 11 e 12.....	43
5.2.2- Enaminonas acíclicas 2.....	46
5.3- Análise dos resultados.....	50
5.4- Enaminonas cíclicas 6.....	55
5.5- Análise dos resultados.....	59

CAPÍTULO 6 - Conclusão.....	60
-----------------------------	----

CAPÍTULO 7 - Parte Experimental.....	61
7.1- Informações gerais.....	61
7.1.1- Reagentes e métodos.....	61

7.1.2-	Aparelhos.....	62
7.2-	Preparação das α -diazocetonas.....	63
7.2.1-	Preparação da 3-diazo-1,3 dihidro- 1-metil-2H-indol-2-ona (11).....	63
7.2.1.1-	Preparação da N-metil isatina (11a).....	63
7.2.1.2-	Preparação da 3-tosilidrazona de N-metil isatina (11b).....	63
7.2.1.3-	Preparação da α -diazocetona 11.....	64
7.2.2-	Preparação da 3-diazo-benzo-[b]- tiofeno-2(3H) ona (12).....	64
7.2.2.1-	Preparação do cloreto de oxalila.....	64
7.2.2.2-	Preparação da tioisatina (12a).....	65
7.2.2.3-	Preparação da 3-tosilidrazona de tioisatina (12b).....	65
7.2.2.4-	Preparação da α -diazocetona 12.....	66
7.2.3-	Preparação da 1-diazo-nafto-[2,1-b]- furano-2(1H)-ona (13).....	66
7.2.3.1-	Preparação de 1,2-dihidronafto [2,1-b]-furano-1,2-diona (13a).....	66
7.2.3.2-	Preparação da 1-tosilidrazona de 1,2-dihidronafto [2,1-b]-furano- 1,2-diona (13b).....	67
7.2.3.3-	Preparação da α -diazocetona 13.....	68
7.3-	Preparação das enamionas.....	68
7.3.1-	Preparação da 4-(metil-amino)-3- penteno-2-ona (2a).....	68

7.3.2-	Preparação do 3-(metil-amino)-2-	
	butenoato de etila (2b).....	69
7.3.3-	Preparação da 4-(t-butil-amino)-3-	
	penteno-2-ona (2c).....	69
7.3.4-	Preparação do 3-(t-butil-amino)-2-	
	butenoato de etila (2d).....	70
7.3.5-	Preparação da 4-amino-3-penteno-	
	2-ona (2e).....	70
7.3.6-	Preparação da 3-amino-5,5-dimetil-	
	2-ciclohexenona (6a).....	71
7.3.7-	Preparação da 5,5 dimetil-3-metil-	
	amino-2-ciclohexenona (6b).....	71
7.4-	Reações da α -diazocetona 11.....	72
7.4.1-	Reação com a enaminona 2a. Obtenção	
	do composto 16.....	72
7.4.2-	Reação com a enaminona 2a em	
	acetonitrila.....	73
7.4.3-	Reação com a enaminona 2e.....	73
7.5-	Redução do composto 10.....	73
7.6-	Reações da α -diazocetona 12.....	74
7.6.1-	Reação com a enaminona 2a.....	74
7.6.2-	Determinação da estequiometria na	
	reação com a enaminona 2a.....	75
7.6.3-	Reação com a enaminona 2b.....	76
7.6.4-	Reação com a enaminona 2c.....	77
7.6.5-	Reação com a enaminona 2d.....	78
7.6.6-	Reação com a enaminona 6a.....	79

7.6.7- Reação com a enaminona 6b.....	80
7.7- Reações da α -diazocetona 13.....	81
7.7.1- Reação com a enaminona 2a.....	81

APÊNDICE 1

Determinação da fórmula elementar através da análise de cluster.....	82
---	----

BIBLIOGRAFIA.....	83
-------------------	----

ESPECTROS.....	88
----------------	----

FIGURAS

- Figura 1 - Centros sujeitos ao ataque eletrofílico e nucleofílico em enaminonas.....1
- Figura 2 - Quatro isômeros geométricos possíveis em enaminonas.....3
- Figura 3 - Efeito anisotrópico desprotetor da carbonila sobre o próton aromático presente em 10b e ausente em 10a.....16
- Figura 4 - Possíveis cicloadições 1,3 dipolares da α -diazocetona 11 com a enaminona 2a.....20
- Figura 5 - Exemplo de cicloadição 1,3 dipolar com rearranjo sigmatrópico [1,5] em α -diazocetonas.....21
- Figura 6 - Interpretação do espectro de massa do composto 16a.....24
- Figura 7 - Representação espacial da α -diazocetona 12 com geometria otimizada pelo método AM-1.....43
- Figura 8 - Representação dos coeficientes quadráticos da α -diazocetona 12 no HOMO e no LUMO.....45
- Figura 9 - Representação espacial da enaminona 2a com geometria otimizada pelo método AM-1.....46

Figura 10 - Representação dos coeficientes quadráticos da enaminona 2a no HOMO e no LUMO.....	48
Figura 11 - Diagrama dos níveis de energia dos HOMOs e LUMOs das enaminonas 2 (por HAM/3) e das α -diazocetonas 9, 11, 12 (por AM-1).....	49
Figura 12 - Interação do LUMO de 12 com o HOMO de 2a.....	50
Figura 13 - Interação do HOMO de 9 ou 11 com o LUMO de 2a.....	53
Figura 14 - Representação espacial da enaminona 6a com geometria otimizada pelo método AM-1.....	55
Figura 15 - Representação dos coeficientes quadráticos da enaminona 6a no HOMO e no LUMO.....	57
Figura 16 - Diagrama dos níveis de energia dos HOMOs e LUMOs das enaminonas 6 (por HAM/3) e α -diazocetona 12 (por AM-1).....	58

TABELAS

Tabela 1 - Resumo dos resultados obtidos nas reações da α -diazocetona 12 com as enaminonas 2 e 6.....	34
Tabela 2 - Máximos de absorção (λ_{max}) dos triazóis 17.....	35
Tabela 3 - Energias de HOMOs e LUMOs das α -diazocetonas 9, 11, 12 obtidas pelo método AM-1.....	44
Tabela 4 - Coeficientes dos HOMOs e LUMOs e cargas totais das α -diazocetonas 9, 11, 12 obtidos pelo método AM-1.....	44
Tabela 5 - Energias de HOMOs e LUMOs das enaminonas 2 obtidas pelo método HAM/3.....	46
Tabela 6 - Coeficientes dos HOMOs e LUMOs e cargas totais das enaminonas 2 obtidos pelo método HAM/3.....	47
Tabela 7 - Energia dos HOMOs de 2 e rendimentos dos triazóis 17.....	52
Tabela 8 - Energias de HOMOs e LUMOs das enaminonas 6 obtidas pelo método HAM/3.....	56

Tabela 9 - Coeficientes dos HOMOs e LUMOs e cargas

totais das enaminonas 6 obtidos pelo método

HAM/3.....56

ESPECTROS

Espectro 01 - RMN ¹ H do composto 10a,b.....	89
Espectro 02 - EM do composto 10c,d.....	90
Espectro 03 - IV do composto 10c,d.....	90
Espectro 04 - RMN ¹ H do composto 10c,d.....	90
Espectro 05 - EM do composto 16a,b.....	91
Espectro 06 - RMN ¹ H do composto 16a,b.....	91
Espectro 07 - IV do composto 16a,b.....	91
Espectro 08 - RMN ¹ H do composto 17a.....	92
Espectro 09 - IV do composto 17a.....	92
Espectro 10 - EM do composto 17a.....	92
Espectro 11 - EM do composto 18.....	93
Espectro 12 - RMN ¹ H do composto 18.....	93
Espectro 13 - IV do composto 18.....	93
Espectro 14 - EM do composto 19.....	94
Espectro 15 - IV do composto 19.....	94
Espectro 16 - RMN ¹ H do composto 19.....	94
Espectro 17 - EM do composto 17b.....	95
Espectro 18 - RMN ¹ H do composto 17b.....	95
Espectro 19 - IV do composto 17b.....	95
Espectro 20 - EM do composto 17c.....	96
Espectro 21 - RMN ¹ H do composto 17c.....	96
Espectro 22 - IV do composto 17c.....	96
Espectro 23 - EM do composto 17d.....	97
Espectro 24 - RMN ¹ H do composto 17d.....	97
Espectro 25 - IV do composto 17d.....	97
Espectro 26 - EM do composto 17e.....	98
Espectro 27 - RMN ¹ H do composto 17e.....	98

Espectro 28 - IV do composto 17e.....	98
Espectro 29 - EM do composto 17f.....	99
Espectro 30 - RMN ¹ H do composto 17f.....	99
Espectro 31 - IV do composto 17f.....	99
Espectro 32 - UV do composto 17a.....	100
Espectro 33 - UV do composto 17b.....	100
Espectro 34 - UV do composto 17c.....	101
Espectro 35 - UV do composto 17d.....	101
Espectro 36 - UV do composto 17e.....	102
Espectro 37 - UV do composto 17f.....	102
Espectro 38 - RMN ¹ H da α -diazocetona 11.....	103
Espectro 39 - IV da α -diazocetona 11.....	103
Espectro 40 - IV do composto 12b.....	104
Espectro 41 - IV da α -diazocetona 12.....	104
Espectro 42 - RMN ¹ H da α -diazocetona 12.....	104
Espectro 43 - IV do composto 13b.....	105
Espectro 44 - RMN ¹ H do composto 13b.....	105
Espectro 45 - IV da α -diazocetona 13.....	106
Espectro 46 - RMN ¹ H da α -diazocetona 13.....	106
Espectro 47 - IV da enaminona 2a.....	107
Espectro 48 - RMN ¹ H da enaminona 2a.....	107
Espectro 49 - IV da enaminona 2b.....	108
Espectro 50 - RMN ¹ H da enaminona 2b.....	108
Espectro 51 - IV da enaminona 2c.....	109
Espectro 52 - RMN ¹ H da enaminona 2c.....	109
Espectro 53 - IV da enaminona 2d.....	110
Espectro 54 - RMN ¹ H da enaminona 2d.....	110
Espectro 55 - RMN ¹ H da enaminona 2e.....	111

Espectro 56 - IV da enaminona 2e.....	111
Espectro 57 - IV da enaminona 6a.....	112
Espectro 58 - IV da enaminona 6b.....	112
Espectro 59 - RMN ¹ H da enaminona 6b.....	112

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

- Ac = Grupo acetil
- acac = Grupo acetil acetionato
- AE = Análise elementar
- CC = Cromatografia de coluna
- CCD = Cromatografia de camada delgada
- d = Sinal duplo
- EM = Espectro de massa
- HOMO = Orbital molecular ocupado de mais alta energia
- IV = Espectro de absorção na região infravermelha
- l = Sinal largo
- LUMO = Orbital molecular desocupado de menor energia
- m = Sinal múltiplo
- M = íon molecular
- m/z = Razão massa/carga
- p.e. = Ponto de ebulição
- p.f. = Ponto de fusão
- ppm = Parte por milhão
- q = Sinal quádruplo
- RMN¹H = Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- s = Sinal simples
- t = Sinal triplo
- TFA = Ácido trifluoroacético
- TMS = Tetrametil-silano
- Ts = Grupo p-tolueno-sulfonil
- UV = Espectro de absorção na região ultravioleta

RESUMO

As reações da 3-diazo-1,3-dihidro-1-metil-2H-indol-2-ona (11) com as enaminonas acíclicas $\text{RCOCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^1\text{R}^2$ (2) (2a: $\text{R}=\text{R}^1=\text{Me}$; $\text{R}^2=\text{H}$ e 2e: $\text{R}=\text{Me}$; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$) forneceram o composto 16 (16a: 2-acetil-1,6-dimetil-pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-ona ou 16b: 1-acetil-2,6-dimetil-pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-ona) em baixos rendimentos. O composto 16 é análogo ao composto 10 formado previamente. A tentativa de confirmação da estrutura do composto 10 (10a: 2-acetil-1-metil-pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-ona ou 10b: 1-acetil-2-metil-pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-ona), através da análise espectroscópica do produto reduzido, não forneceu resultados definitivos.

As reações da 3-diazo-benzo [b]-tiofeno-2(3H)-ona (12) com as enaminonas acíclicas 2 (2a-d) e cíclicas 6 (6a-b) forneceram os triazóis 17, através de uma transferência inédita de N_2 da α -diazocetona 12 para as enaminonas 2 e 6. Os rendimentos variaram de acordo com os substituintes ligados ao nitrogênio e à carbonila das enaminonas.

A teoria dos orbitais moleculares de fronteira forneceu explicações coerentes para a diferença de comportamento verificada entre a α -diazocetona 12 e seus análogos 11 e 9 (9: 3-diazo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona). Além do mais, foi possível explicar a diferença de rendimento observada na obtenção dos triazóis 17. Desse modo, esta teoria mostrou-se útil na investigação dos vários aspectos envolvidos nesta reação.

ABSTRACT

The reactions of 3-diazo-1,3-dihydro-1-methyl-2H-indol-2-one (11) with acyclic enaminones $R\text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^1\text{R}^2$ (2) (2a: $R=R^1=\text{Me}$; $R^2=\text{H}$ and 2e: $R=\text{Me}$; $R^1=R^2=\text{H}$) provided compound 16 (16a: 2-acetyl-1,6-dimethylpyrazol-[1,5c]-quinazoline-5(6H)-one or 16b: 1-acetyl-2,6-dimethylpyrazol-[1,5c]-quinazoline-5(6H)-one) in low yields, which is analogous to compound 10 formed previously. Structure confirmation of compound 10 (10a: 2-acetyl-1-methylpyrazol-[1,5c]-quinazoline-5(6H)-one or 10b: 1-acetyl-2-methylpyrazol-[1,5c]-quinazoline-5(6H)-one) by spectroscopic analysis of the reduced compound, did not provide definitive results.

The reactions of 3-diazo-benzo-[b]-thiophen-2(3H)-one (12) with acyclic 2 (2a-d) and cyclic 6 (6a-b) enaminones provided triazoles 17, through novel N_2 transference from diazoketone 12 to enaminones 2 and 6. The yields varied depending on the nitrogen or carbonyl substituents.

Frontier molecular orbital theory provided coherent explanations about differences in behavior between diazoketone 12 and its analogous 11 and 9 (9: 3-diazo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one). In fact, it was possible to explain the difference in yields observed in the triazole synthesis. Thus, this theory proved to be useful in the investigation of several aspects involved in this reaction.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 ENAMINONAS E α -DIAZOCETONAS

Enaminonas¹ e α -diazocetonas² são compostos que ultimamente vem apresentando um crescente interesse devido, principalmente, a facilidade de preparação e numerosas aplicações sintéticas.

ENAMINONAS constituem uma classe de compostos que contém o sistema conjugado $O=C-C=C-N$. A diversificada reatividade deste sistema está relacionada ao fato da existência de três posições vulneráveis ao ataque eletrofílico e duas ao ataque nucleofílico (figura 1)

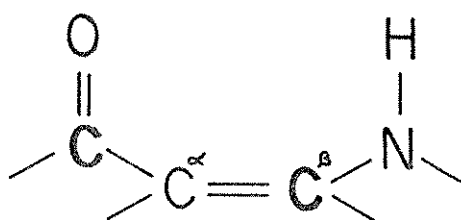
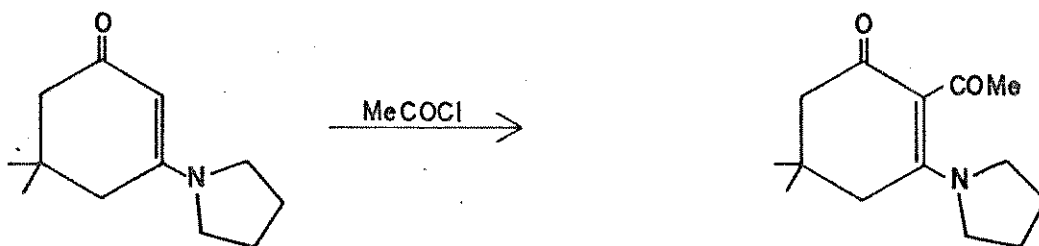


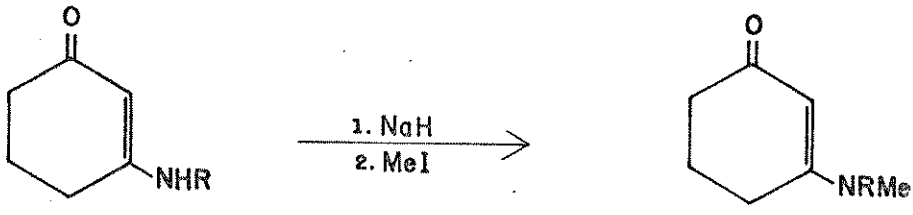
FIGURA 1: Centros sujeitos ao ataque eletrofílico (O, C α , N) e nucleofílico (C=O, C β) em enaminonas.

Os tipos de reações envolvendo enaminonas são exemplificados abaixo:

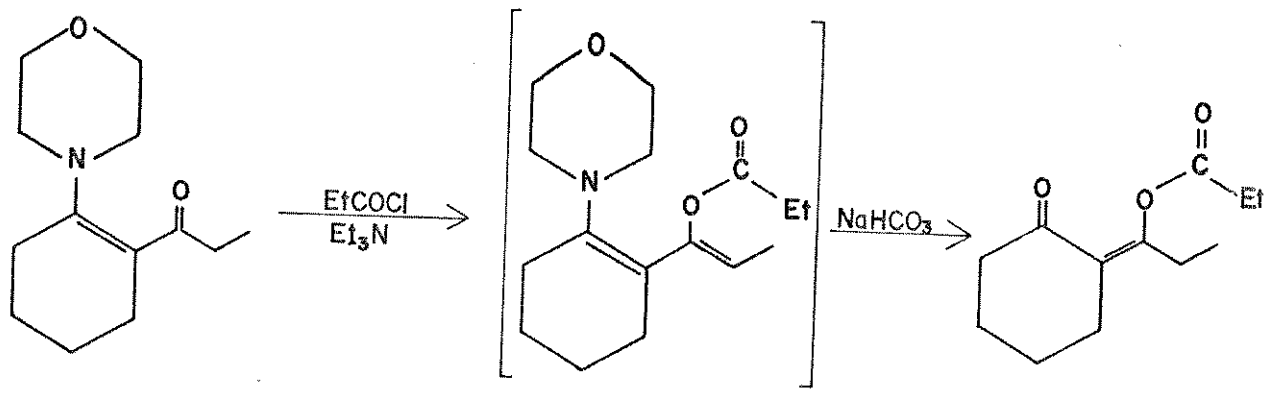
- ataque eletrofílico no C α ³



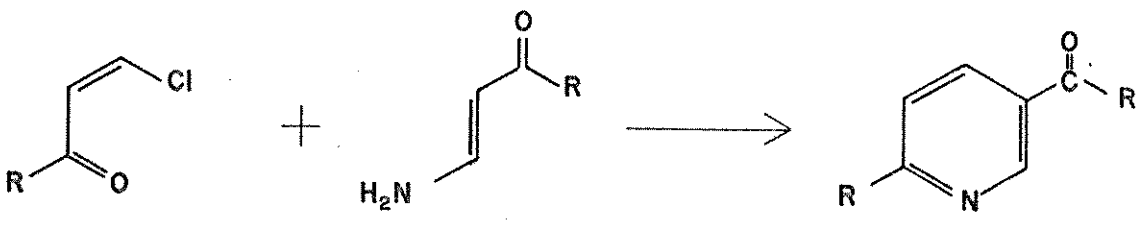
- ataque eletrofílico no nitrogênio⁴



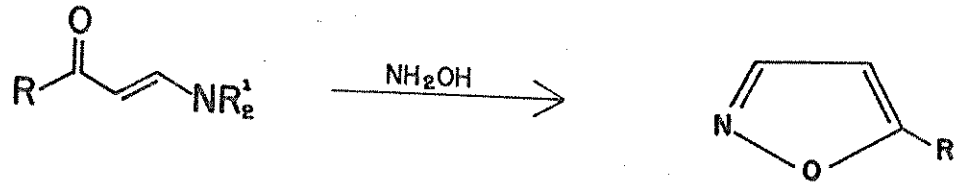
- ataque eletrofílico no oxigênio⁵



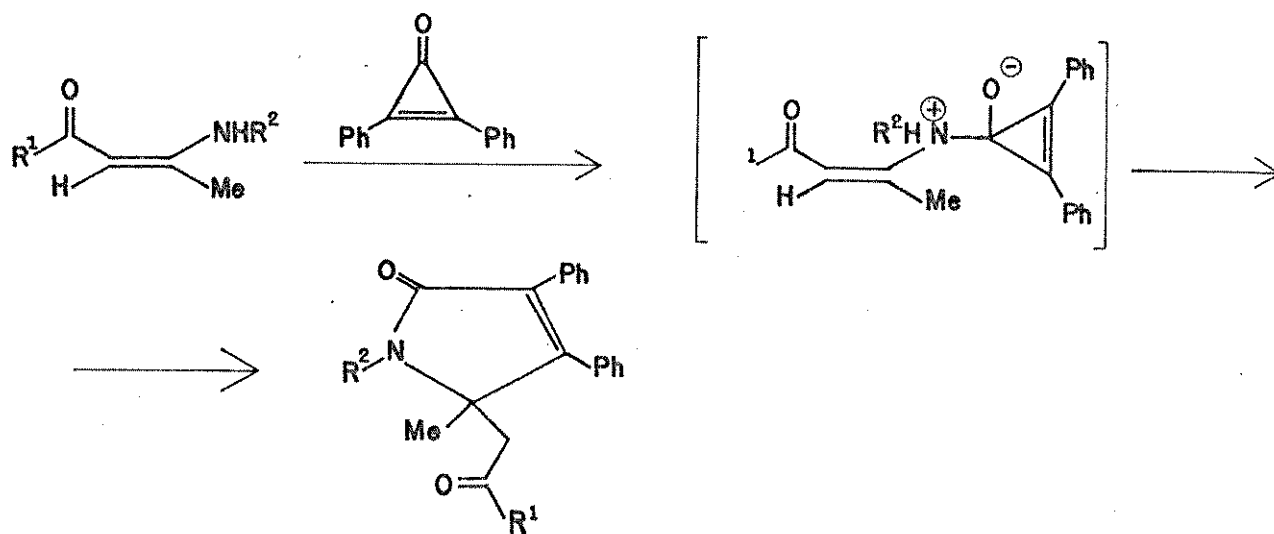
- ataque eletrofílico no nitrogênio e no carbono α 1,6



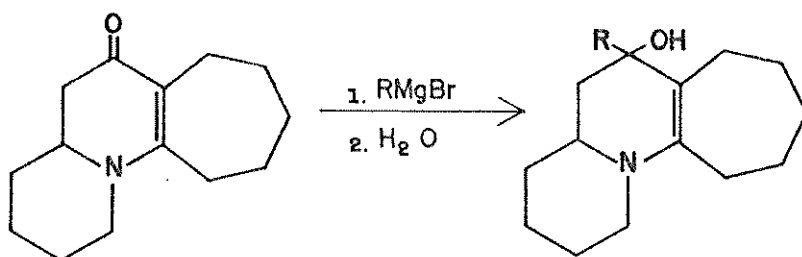
- ataque nucleofílico no carbono β e na carbonila^{1,6}



- ataque eletrofílico no nitrogênio e nucleofílico no carbono β ⁷



- ataque nucleofílico na carbonila⁸



A reatividade das enaminonas também é afetada pela sua forma (conformação e configuração) (figura 2) e a natureza de seus substituintes⁹.

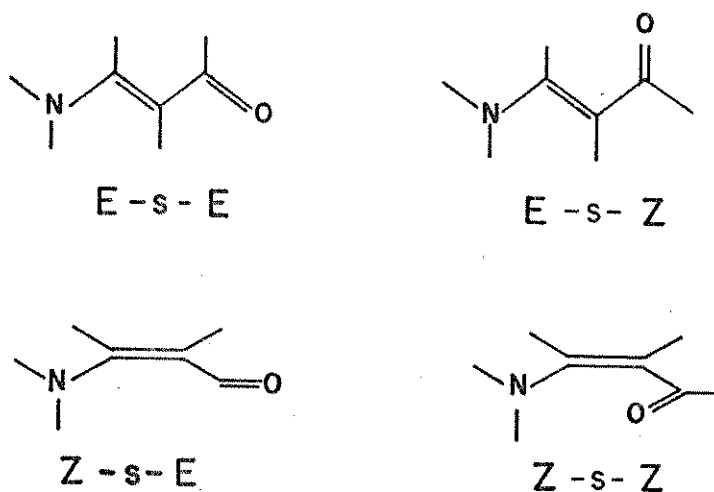
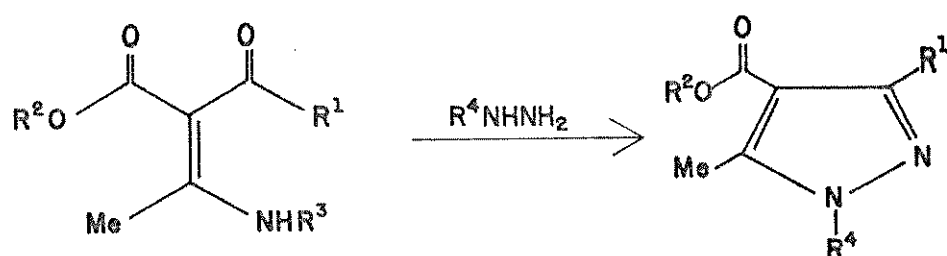
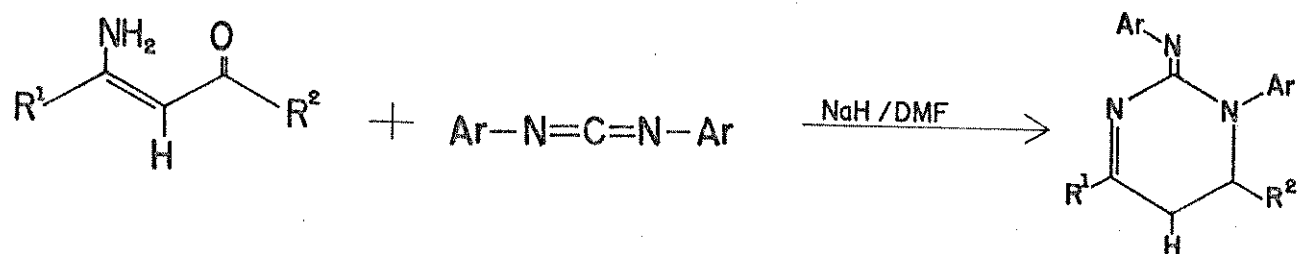
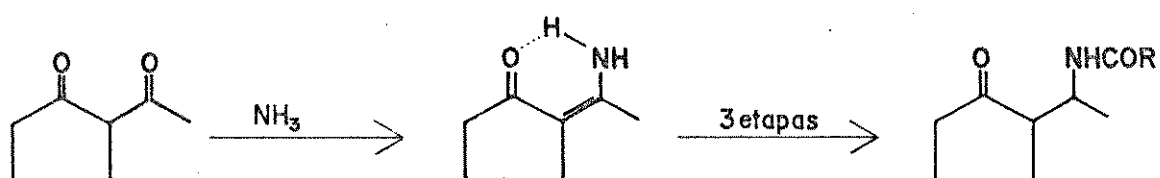


FIGURA 2: Quatro isômeros geométricos possíveis em enaminonas.

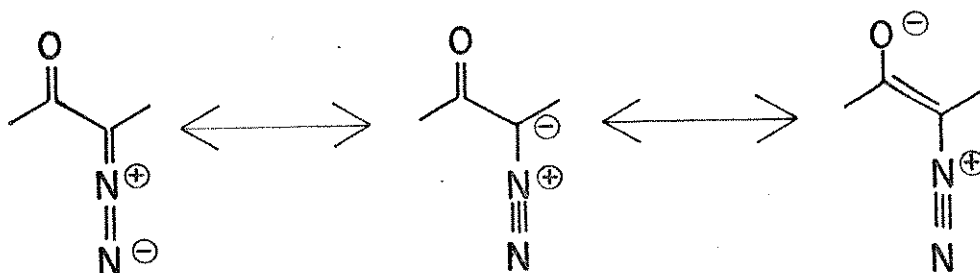
As principais aplicações sintéticas de enaminonas estão relacionadas com a obtenção de heterocícl^os nitrogenados¹⁰:



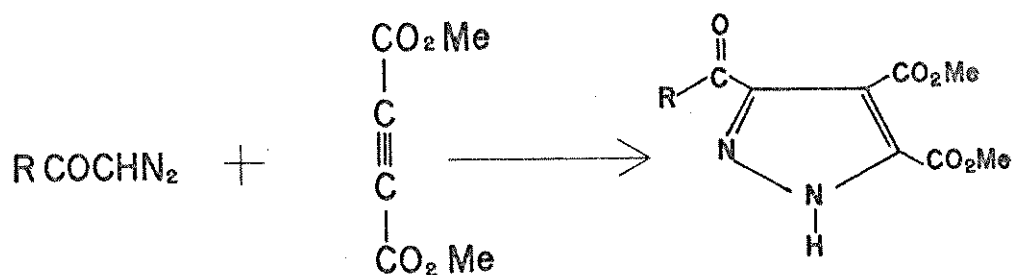
e na participação em rotas sintéticas como intermediários reativos¹¹:



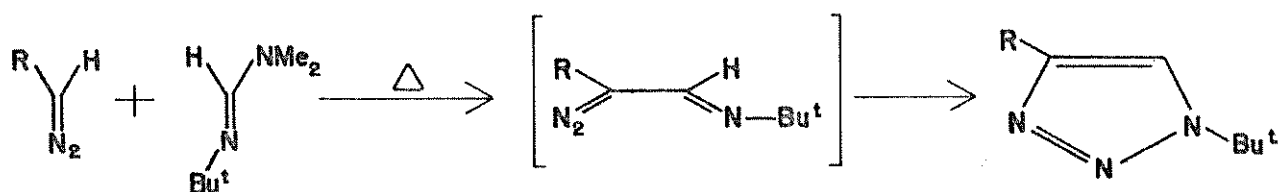
α -DIAZOCETONAS são compostos contendo o sistema conjugado $O=C-C=N=N$. As principais formas de ressonância são as seguintes:



Suas reações características estão relacionadas com a perda ou não de nitrogênio molecular. Quando reagem sem perda de nitrogênio podem formar produtos de cicloadições intermoleculares (adição 1,3 dipolar)¹²:



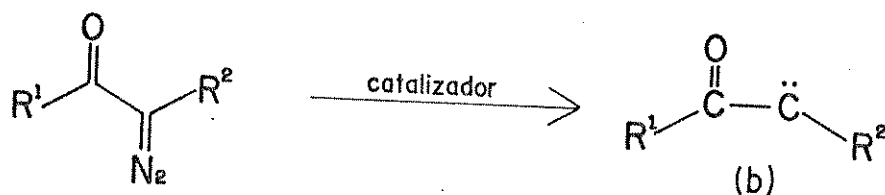
ou cicloadições intramoleculares¹³:



Quando as α -diazocetonas reagem com perda de N_2 , obtém-se um dos seguintes intermediários: cetenos ou cetocarbenos.

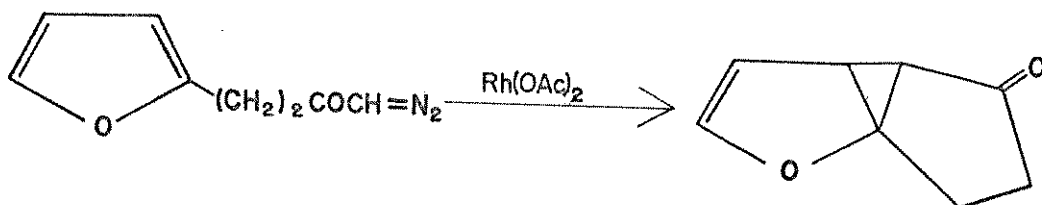
Os cetenos (espécie a), são gerados a partir de α -diazocetonas através do rearranjo de Wolff².

Os catalisadores (geralmente cobre e sais de cobre e ródio) aceleram a decomposição de α -diazocetonas (eliminação de nitrogênio) e estabilizam o intermediário cetocarbeno formado (espécie b) por complexação¹⁶.

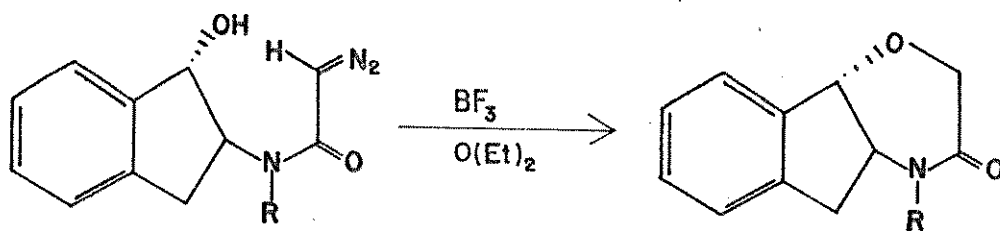


Estes intermediários podem se inserir em diversas ligações, tais como:

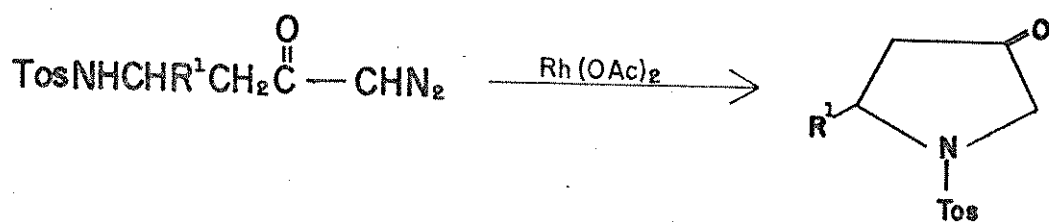
- ligação C=C 17,



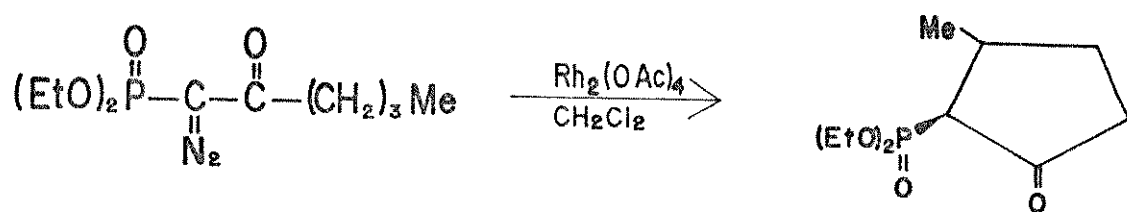
- ligação O-H 18,



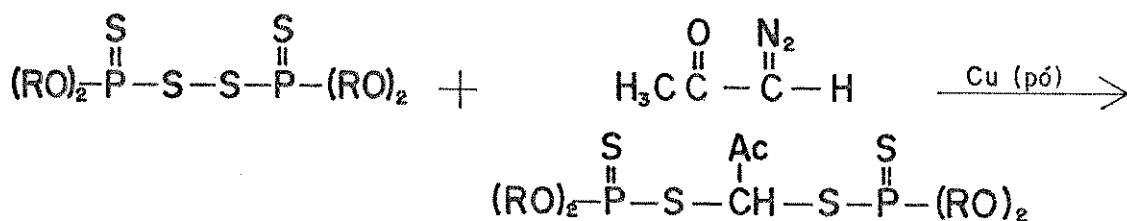
- ligação N-H 19,



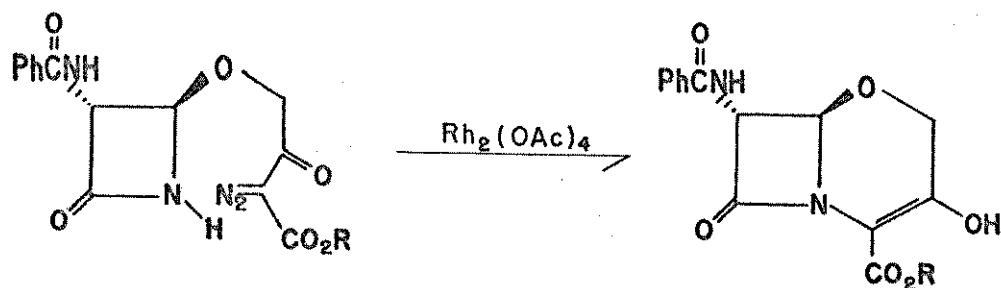
- ligação C-H 20,



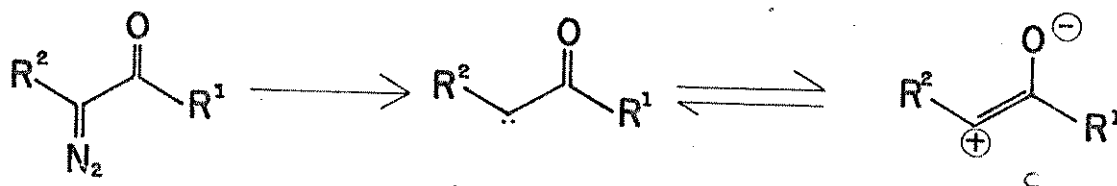
- ligação S-S 21



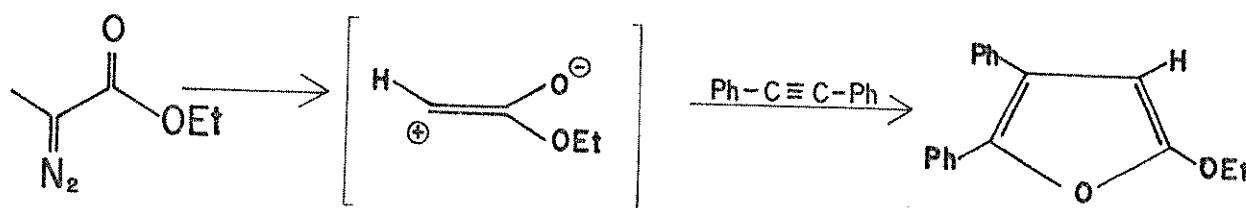
Exemplo de utilização deste intermediário pode ser observado numa das etapas de síntese de antibióticos da classe "oxacephen"²²,



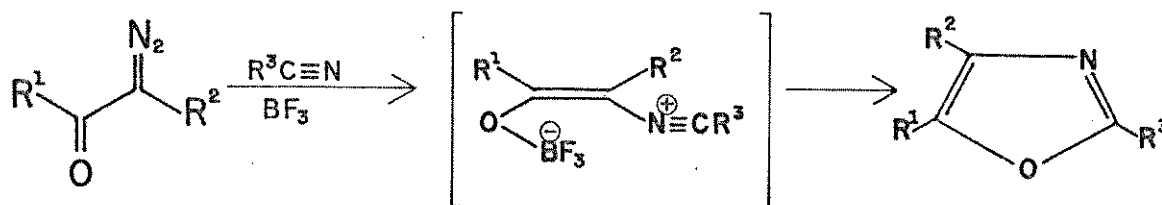
Os cetocarbonos podem também fornecer produtos de adição 1,3 dipolar através da espécie c:



Dessa maneira obtém-se furanos²³,

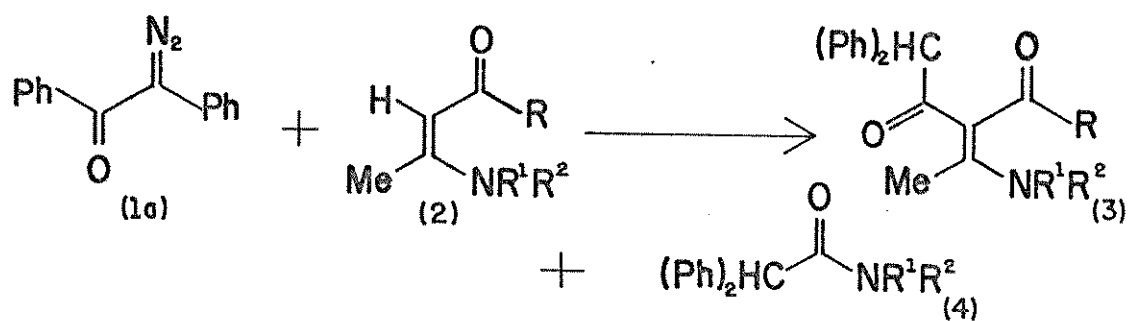


e oxazóis²⁴,

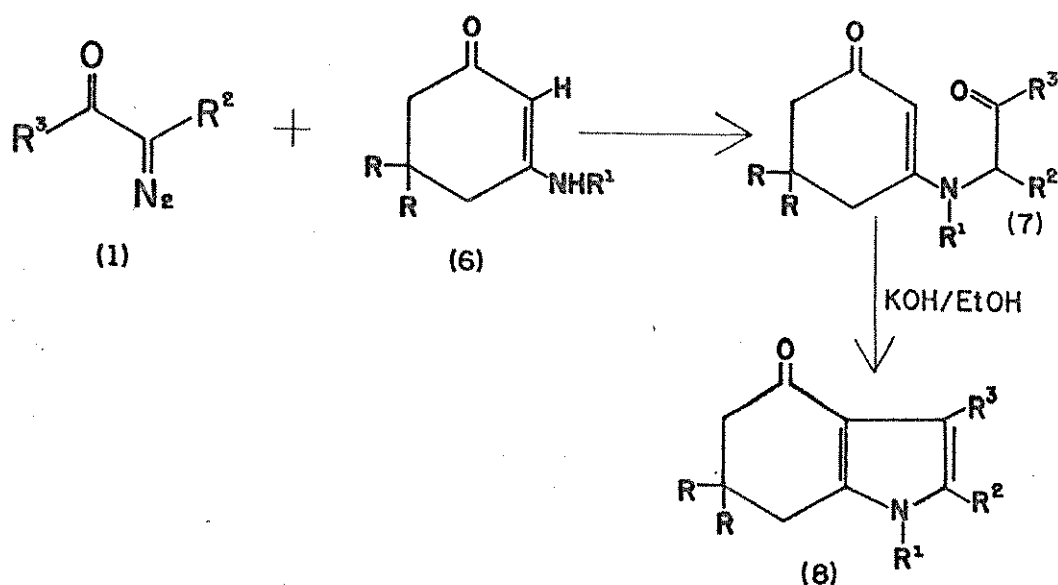
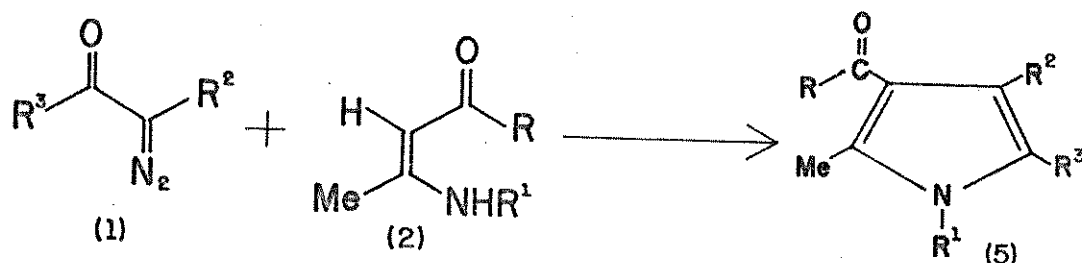


Apesar da grande versatilidade demonstrada por α -diazocetonas e enaminonas em sínteses, apenas recentemente encontram-se estudos envolvendo estes dois compostos.

Nosso grupo de trabalho^{9a} realizou reações entre a α -diazocetona **1a** e as enaminonas **2** em cloreto de metileno, temperatura ambiente e ausência de catalisadores. Houve a formação do difenilceteno, gerado "in situ" pela decomposição térmica da α -diazocetona **1a** e rearranjo de Wolff, que reagiu com as enaminonas no carbono α e/ou no nitrogênio, gerando os produtos **3** e/ou **4**, respectivamente.

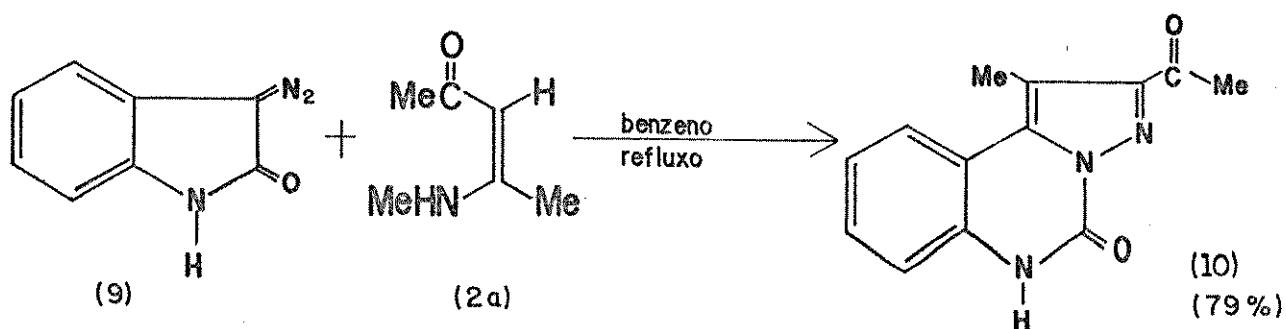


Num trabalho posterior, nosso grupo^{16,25} realizou reações de α -diazocetonas com enaminonas na presença do catalisador $\text{Cu}(\text{acac})_2$. Neste caso, a reação dos cetocarbenos (gerados "in situ" pela decomposição das α -diazocetonas 1 e estabilizados pelo catalisador) no carbono α e no nitrogênio das enaminonas, levou a obtenção dos produtos 5 e 8, respectivamente. Esta reação se constitui num novo método de síntese de pirróis.



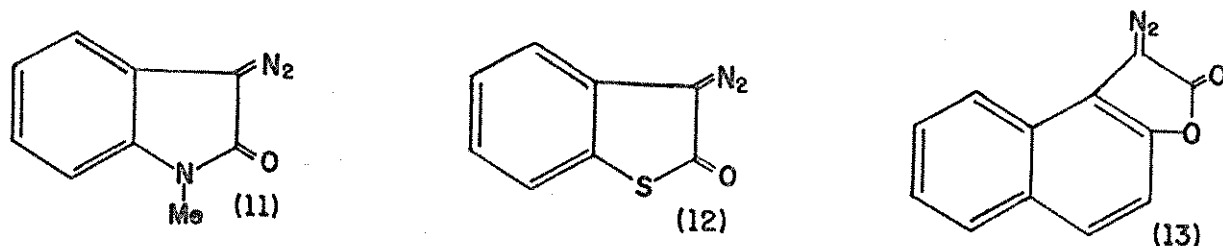
1.2 OBJETIVOS DO TRABALHO

Num estudo anterior, nosso grupo de trabalho verificou que a reação da α -diazocetona cíclica 9 com a enaminona 2a forneceu o produto 10 (proveniente de uma cicloadição 1,3 dipolar de 9 em 2a seguida de rearranjo sigmatrópico [1,5])^{9a}.



Este produto 10 pertence a uma classe de compostos (pirazolo-quinazolinonas) que apresenta atividade biológica no combate a inflamações e alergias. As várias referências encontradas²⁶ sobre a preparação de pirazolo-quinazolinonas envolvem a reação de α -diazocetonas com acetilenos ativados. A possibilidade da utilização de enaminonas na síntese destes compostos originou o presente trabalho.

Como plano geral de pesquisa, estudamos o comportamento das α -diazocetonas 11, 12, 13 frente a enaminonas para testar a generalidade desta reação.



Com isso, pudemos averiguar também o efeito do heteroátomo na reatividade destas α -diazocetonas.

Além do mais, para verificarmos se a teoria dos orbitais moleculares de fronteira poderia ser útil para explicar possíveis diferenças em reatividade, realizamos cálculos teóricos de orbitais moleculares.

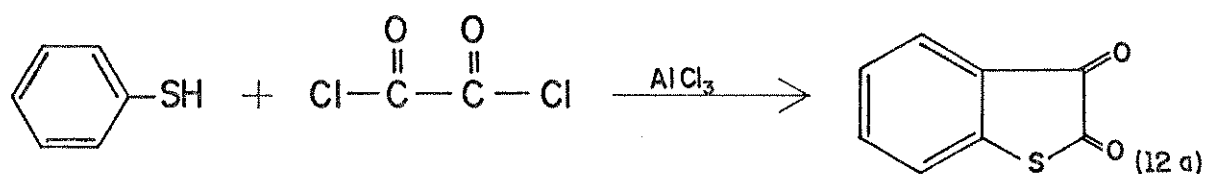
CAPÍTULO 2

PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

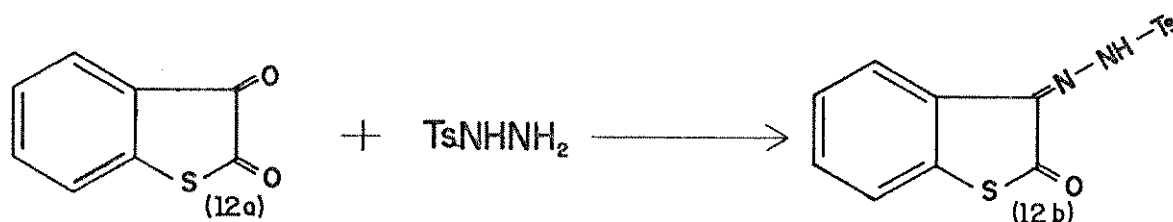
2.1 PREPARAÇÃO DAS α -DIAZOCETONAS2.1.1 Preparação da α -diazocetona 12

Para a preparação de 12 seguimos a seguinte rota sintética:

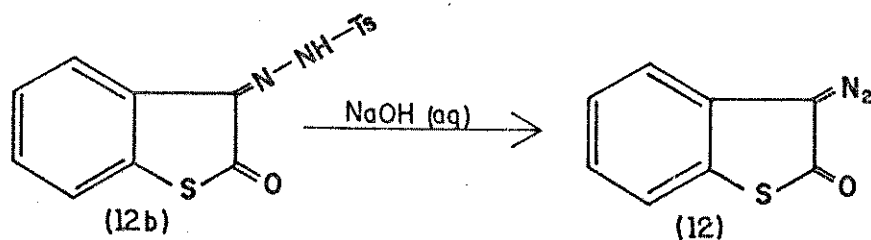
I) obtenção da tioisatina (12a) a partir da reação de tiofenol e cloreto de oxalila com cloreto de alumínio como catalisador²⁷:



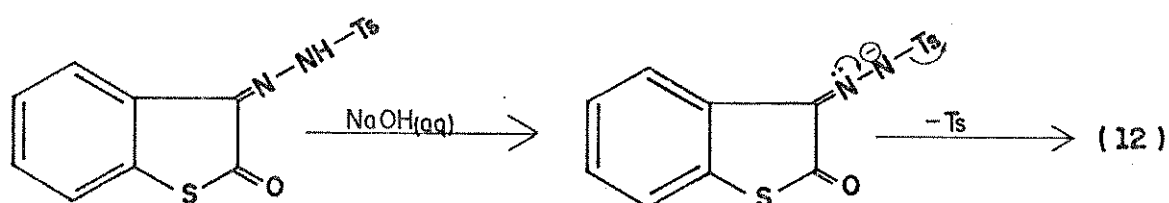
II) obtenção da 3-tosilidrazona de tioisatina (12b) pela reação de 12a com tosilidrazina²⁸.



III) obtenção de 12 tratando-se 12b sob condições básicas²⁸.

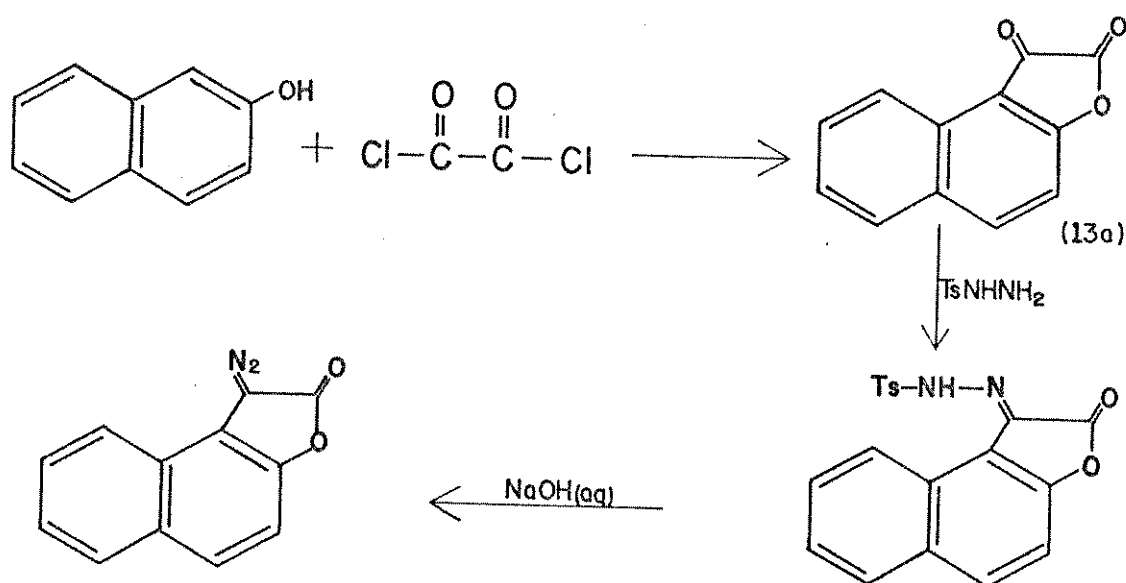


O mecanismo desta última etapa envolve a retirada do próton ligado ao nitrogênio pela base, com conseqüente eliminação do grupo tosi-la.



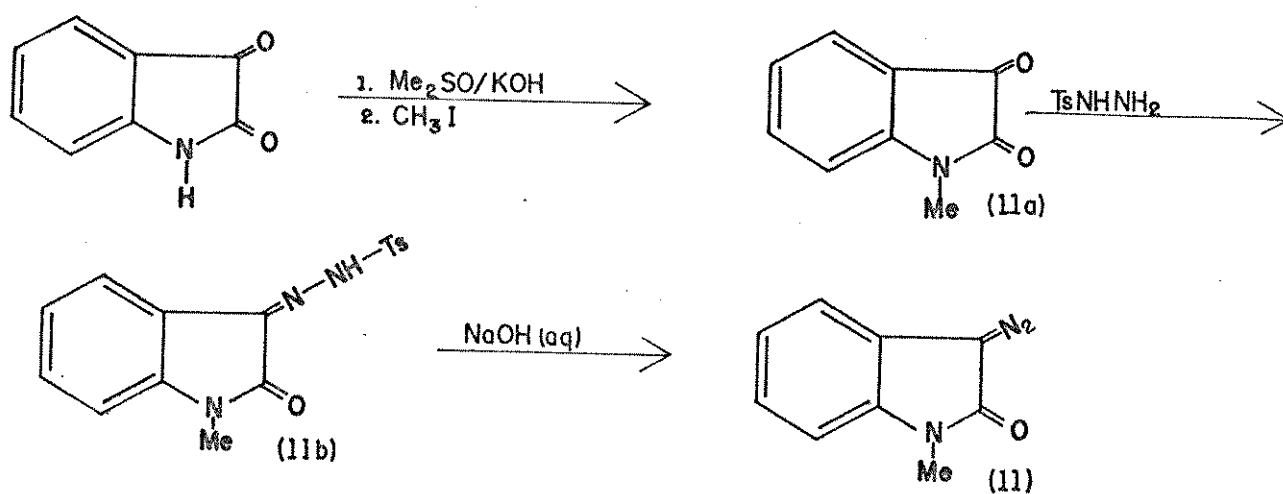
2.1.2 Preparação da α -diazocetona 13

A α -diazocetona 13 foi preparada numa rota sintética similar àquela utilizada para 12. Assim, temos os seguintes passos²⁹.



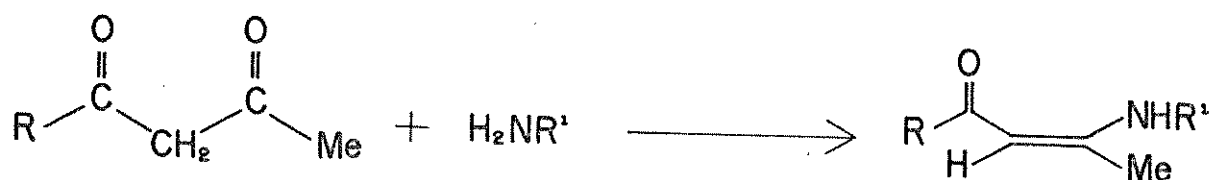
2.1.3 Preparação da α -diazocetona 11

A síntese de 11 envolveu os seguintes passos³⁰

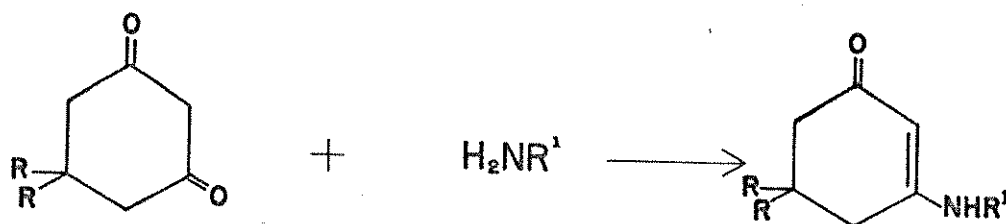


2.2 PREPARAÇÃO DAS ENAMINONAS

As enaminonas 2 e 6 foram preparadas através da reação de β -dicedetonas com amônia ou amins apropriadas^{9a}.



- (2 a) $\text{R}=\text{R}^1=\text{Me}$
 b) $\text{R}=\text{OEt}$; $\text{R}^1=\text{Me}$
 c) $\text{R}=\text{Me}$; $\text{R}^1=\text{Bu}^t$
 d) $\text{R}=\text{OEt}$; $\text{R}^1=\text{Bu}^t$
 e) $\text{R}=\text{Me}$; $\text{R}^1=\text{H}$



- (6 a) $\text{R}=\text{Me}$; $\text{R}^1=\text{H}$
 b) $\text{R}=\text{Me}$; $\text{R}^1=\text{Me}$

CAPÍTULO 3

REAÇÕES DA α -DIAZOCETONA 11 COM AS ENAMINONAS 2
 TENTATIVA DE CONFIRMAÇÃO DA ESTRUTURA DO COMPOSTO 10

3.1 TENTATIVA DE CONFIRMAÇÃO DA ESTRUTURA DE 10

O produto 10, obtido a partir da reação da α -diazocetona 9 com a enaminona 2a e descrito num estudo anterior por nosso grupo de trabalho^{9a}, apresenta dados espectroscópicos que não permitem que se chegue a uma conclusão definitiva a respeito de sua estrutura.

Assim, o espectro de massa apresenta um fragmento em $m/z = 172$ (7%) que foi atribuído à perda, pelo íon molecular, de uma molécula de CH_3COCN que indica a estrutura 10a como mais provável^{9a}.

Porém, o espectro de RMN^1H (espectro $\emptyset 1$)^{9a} apresenta um sinal na região aromática (7,6 ppm - 1 H) que se encontra em campo mais baixo que os demais (6,8 - 7,2 ppm - 3 H)^{9a}. Um modelo molecular deste composto indica que isto pode estar ocorrendo devido ao efeito anisotrópico desprotetor da carbonila do grupo acetil sobre um dos prótons aromáticos. Este efeito só poderia ser observado na estrutura 10b (figura 3)

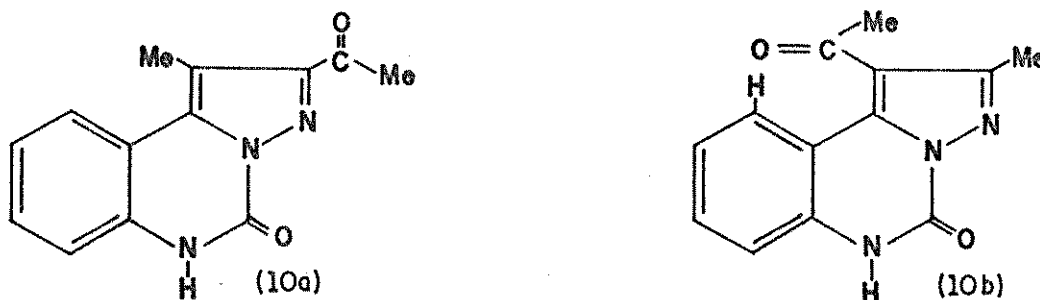
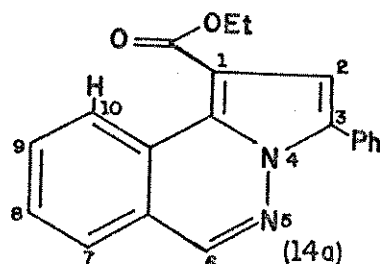
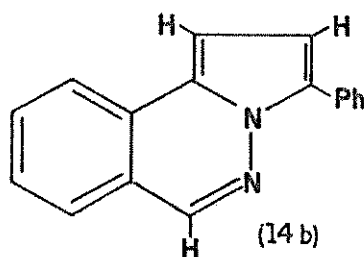


FIGURA 3: Efeito anisotrópico desprotetor da carbonila sobre o próton aromático presente em 10b e ausente em 10a

Esse efeito sugerido está baseado em exemplos similares descritos na literatura por Potts e outros³¹ que averiguaram que o sistema 14a apresenta, no espectro de RMN¹H, o próton C10-H absorvendo em 9,68-10,02 ppm, enquanto os demais prótons aromáticos absorvem na faixa de 7,32-8,10 ppm.



Porém, quando 14a é hidrolisado e descarboxilado originando 14b, os prótons aromáticos passam a absorver numa faixa mais restrita (7,15-8,23 ppm). Os autores atribuíram esta diferença de deslocamento do próton C10-H ao efeito anisotrópico desprotetor da carbonila.



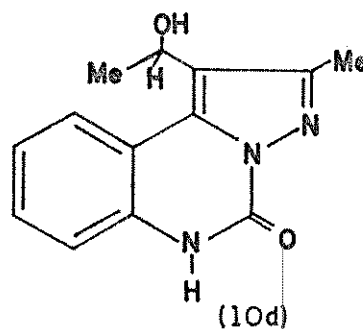
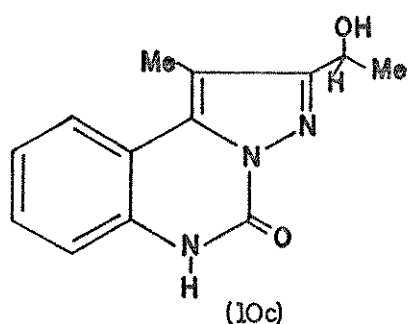
De acordo com o exposto acima, ocorreu-nos a idéia de reduzir a carbonila cetônica de 10. Com isso esperávamos, caso a estrutura correta fosse 10b, obter uma faixa de absorção mais restrita dos prótons aromáticos no espectro de RMN¹H do composto reduzido.

Fizemos esta redução utilizando boroidreto de sódio. Obtivemos, como produto, um sólido incolor (p.f. = 254,0-255,0 °C) que apresentou, no espectro de massa, (espectro 02) um íon molecular com $m/z = 243$ (87%).

O espectro de IV (espectro 03) apresentou uma banda larga entre 3600 e 3200 cm^{-1} referente à ligação O-H e uma banda a 1705 cm^{-1} referente a uma carbonila de amida.

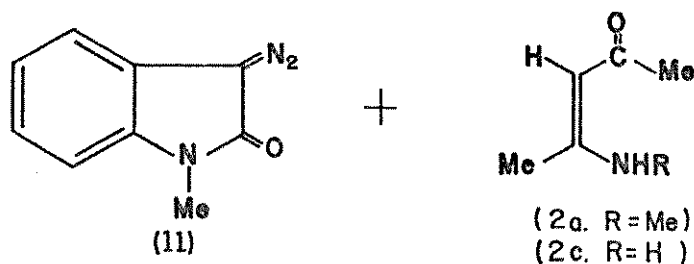
O espectro de RMN^1H (espectro 04) mostrou um dublete a 1,9 ppm (3H), um singlete a 2,7 ppm (3H) e um quarteto a 6,4 ppm (1H). Os prótons aromáticos apresentaram dois sinais: entre 7,3 e 7,9 ppm (3H) e a 8,2 ppm (1H).

Estes dados indicam que houve a redução pretendida. Portanto, as estruturas possíveis para este composto reduzido são 10c e 10d oriundos de 10a e 10b, respectivamente.



O espectro de RMN^1H (espectro 04) mostra que mesmo após a redução, um dos prótons aromáticos continua absorvendo em campo mais baixo que os demais. Este efeito, que neste caso não pode ser atribuído à anisotropia da carbonila, deve estar sendo causado por indução eletrônica.

Desse modo, se o espectro obtido mostrasse uma faixa de absorção restrita para os prótons aromáticos, a estrutura 10d (e, conseqüentemente, 10b) seria determinada inequivocamente. Com o resultado obtido, porém, não se pode dizer com certeza qual das estruturas é a correta, embora 10c (e 10a) sejam as mais prováveis.

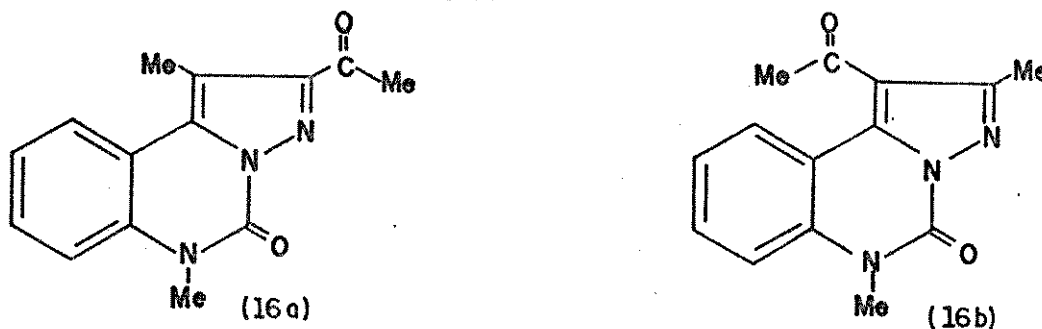
3.2 REAÇÕES DA α -DIAZOCETONA 11

A reação da α -diazocetona 11 com a enaminona 2a em benzeno seco (e depois tolueno) forneceu, após separação por cromatografia de coluna, um sólido incolor (p. f. = 288,0–290,0°C) como produto. O espectro de massa (espectro 05) apresentou um íon molecular com $m/z = 255$ (84%), indicando a formação de um aduto [1+1] menos NH_2CH_3 e fragmentos principais em $m/z = 240$ (7%) correspondente à perda do radical $\cdot\text{CH}_3$; em $m/z = 212$ (100%) correspondente à perda do radical $\text{H}_3\text{CCO}\cdot$ (ou $\cdot\text{CH}_3$ e CO) e em $m/z = 43$ (37%) correspondente ao íon CH_3CO^+ .

O espectro de RMN^1H (espectro 06) apresentou um sinal simples a 2,7 ppm correspondente a seis prótons de dois grupamentos metila; um sinal simples a 3,8 ppm devido a um grupamento metila ligado a nitrogênio e sinais múltiplos entre 7,3 e 8,2 ppm relativos a prótons aromáticos. A integração destes picos forneceu a proporção 6:3:4 respectivamente.

O espectro de IV (espectro 07) apresentou duas absorções de carbonila em 1685 e 1720 cm^{-1} .

Baseado nestas informações e no estudo anterior de nosso grupo de trabalho^{9a}, sugerimos duas possíveis estruturas (16a e 16b) para este produto. O rendimento foi de 12%.



O mecanismo proposto^{9a} envolve, inicialmente, uma cicloadição 1,3 dipolar seguida de uma perda de NH_2CH_3 com a formação de 15a e 15b (figura 4)

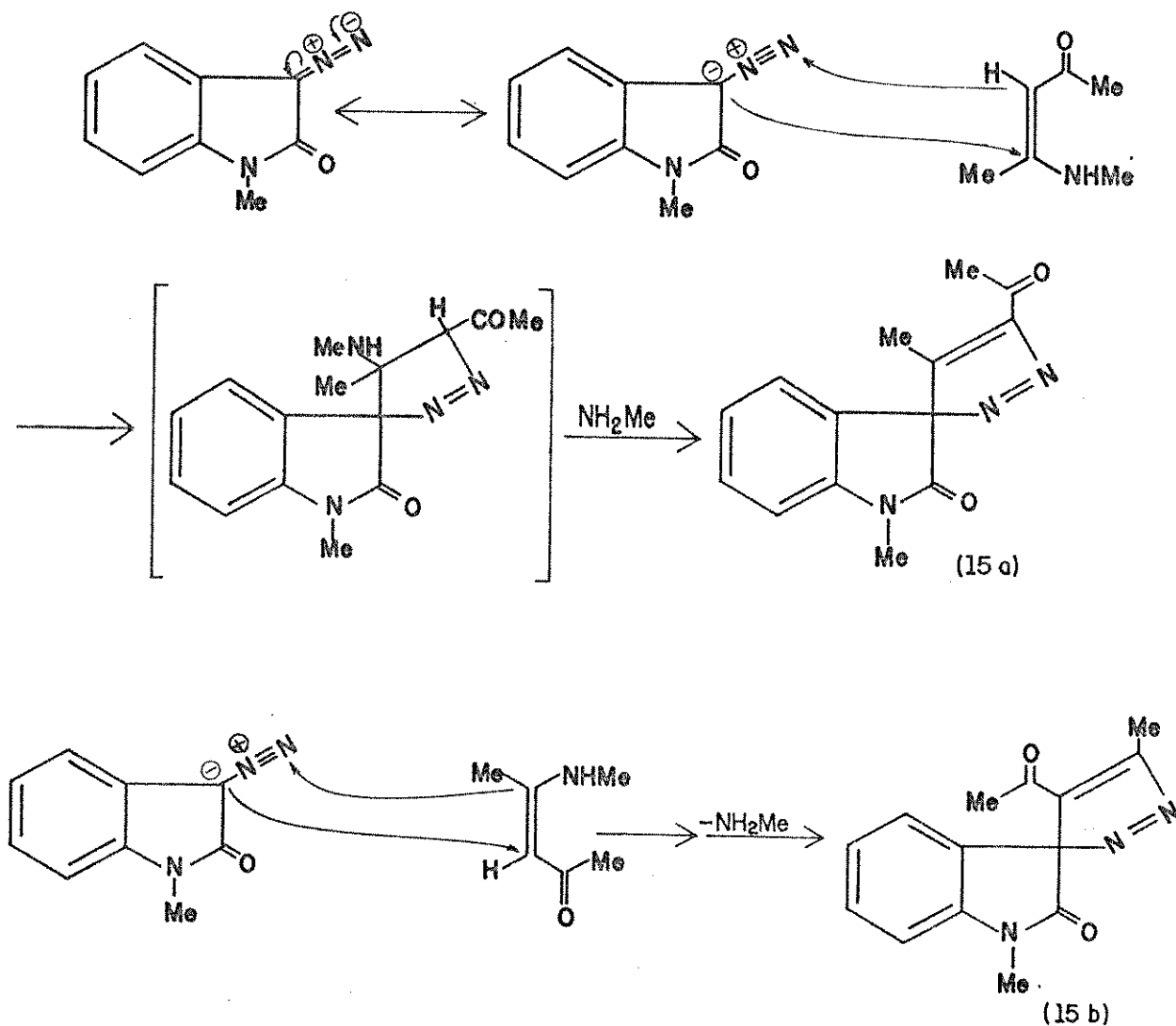


FIGURA 4: Possíveis cicloadições 1,3 dipolares da α -diazocetona 11 com a enaminona 2a

É conhecido que compostos similares a 15a e 15b são normalmente instáveis originando rearranjos sigmatrópicos, como nos exemplos abaixo³² (figura 5):

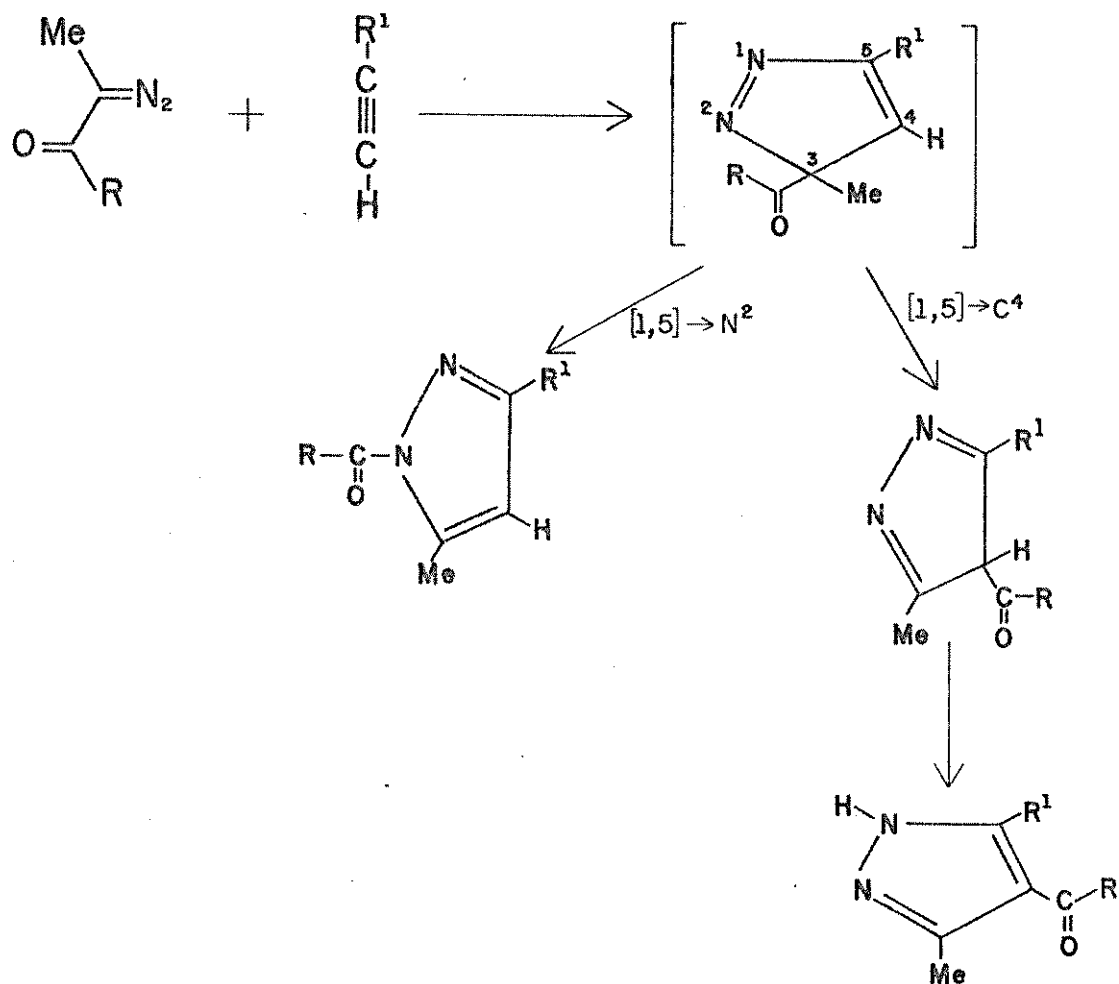
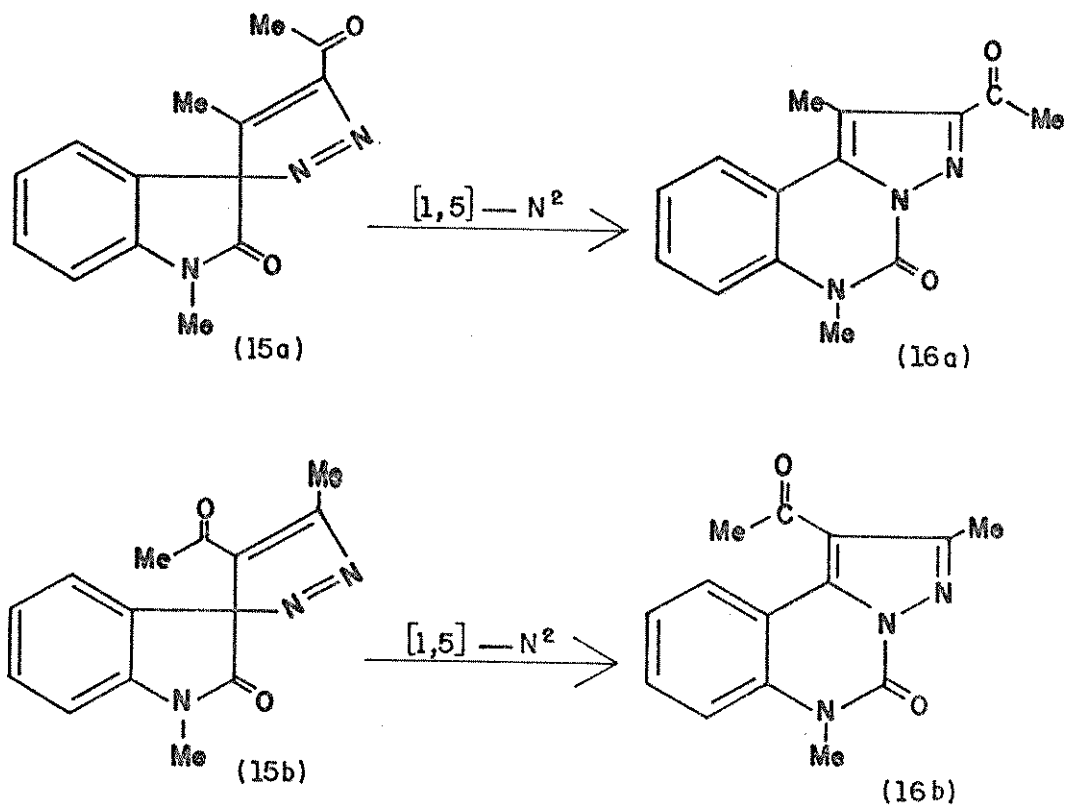


FIGURA 5: Exemplo de cicloadição 1,3 dipolar com rearranjo sigmatrópico [1,5] em α -diazocetonas

Com base nestes exemplos, podemos dizer que a formação de 16 a partir de 15 se dá, então, através de uma migração do grupo carboxiamida em um rearranjo sigmatrópico $[1,5] \rightarrow N^2$.



Novamente aqui, os dados espectroscópicos não são suficientes para se definir com segurança qual dos produtos (16a ou 16b) foi obtido. Pela análise do espectro de massa (espectro 05), observamos um fragmento em $m/z = 186$ (7%) que foi atribuído à perda, pelo íon molecular, de uma molécula de CH_3COCN que indica a estrutura 16a como mais provável (figura 6).

Já o espectro de RMN^1H (espectro 06) apresenta um sinal na região aromática (8,2 ppm - 1H) que se encontra em campo mais baixo do que os demais. Conforme discutido anteriormente, este efeito pode estar sendo causado pela anisotropia da carbonila e, neste caso, a estrutura mais coerente seria 16b.

A reação da α -diazocetona 11 com a enaminona 2e, nas mesmas condições anteriores forneceu o mesmo produto 16. Neste caso, o rendimento foi de 9%.

Com o intuito de melhorar estes rendimentos, refizemos a reação da α -diazocetona 11 com a enaminona 2a em acetonitrila como solvente. Obtivemos o mesmo produto 16, mas o rendimento continuou insatisfatório (11%).

Em vista destes resultados pouco satisfatórios, resolvemos abandonar as reações com a α -diazocetona 11 mesmo porque, concomitantemente, obtínhamos resultados melhores e mais interessantes com a α -diazocetona 12.

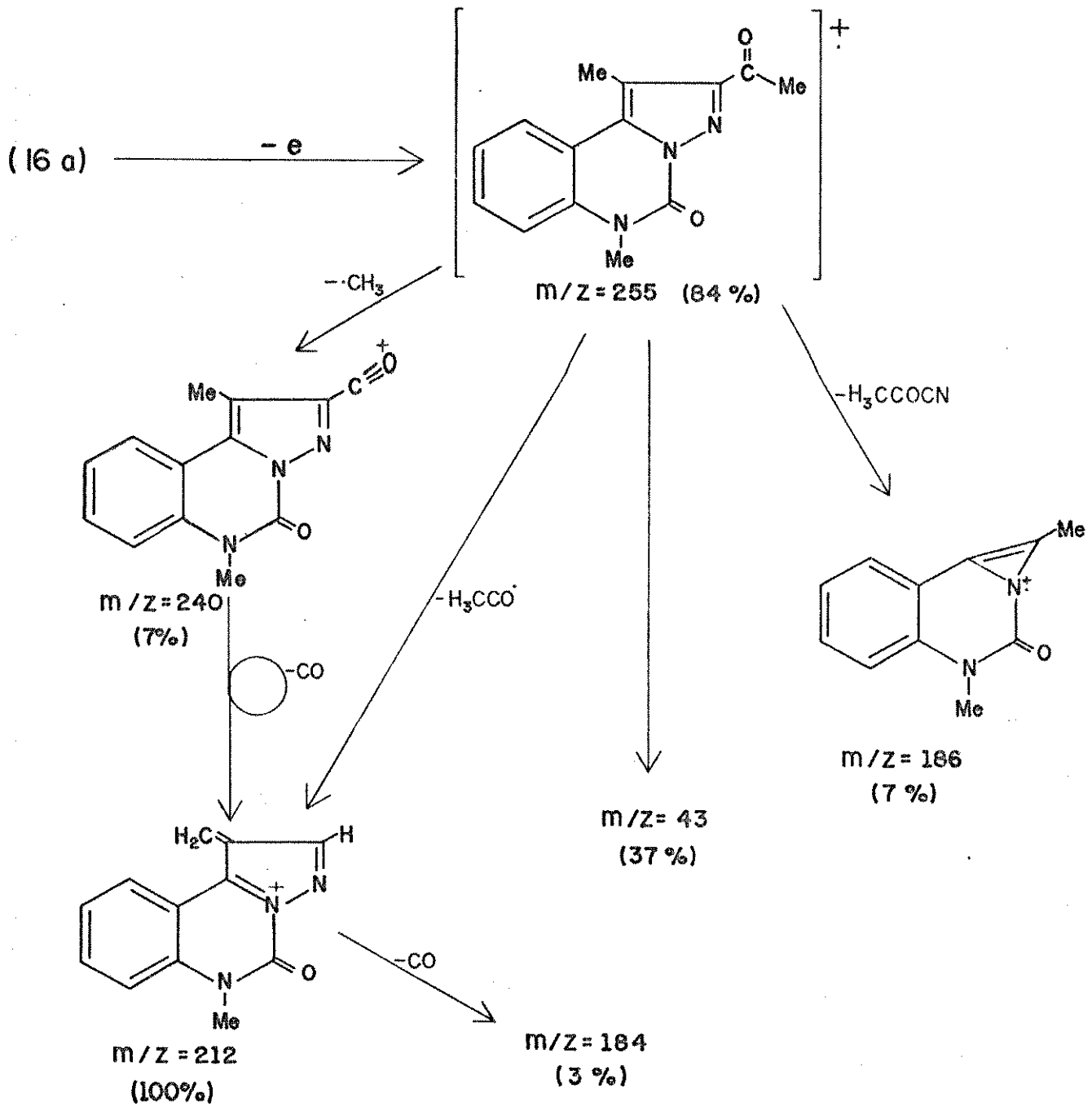
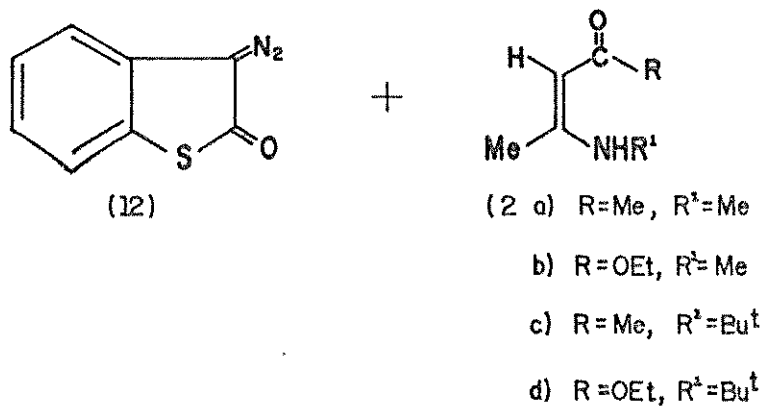


FIGURA 6: Interpretação do espectro de massa do composto 16a
(espectro 05)

CAPÍTULO 4

REACÇÕES DAS α -DIAZOCETONAS 12 E 13 COM AS ENAMINONAS 2 E 6.

OBTENÇÃO DE TRIAZÓIS

4.1- REACÇÕES COM A α -DIAZOCETONA 124.1.1. Reações das enaminonas acíclicas 2 com a α -diazocetona 12

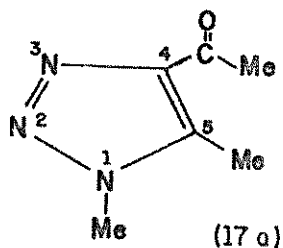
Inicialmente, a reação da α -diazocetona 12 com a enaminona 2a em benzeno (e depois em tolueno) forneceu, após separação por cromatografia de coluna, dois produtos. O primeiro, um sólido incolor (p.f. = 108,0-110,0 °C) apresentou, no espectro de RMN¹H (espectro 08), três singletes a 2,5, 2,7 e 4,0 ppm e com integração 1:1:1 respectivamente, indicando a presença de três metilas desacopladas. A ausência de sinais de prótons aromáticos neste espectro indica que o anel aromático de 12 não se incorporou a este produto.

O espectro de IV (espectro 09) apresentou uma banda a 1680 cm⁻¹ característica de carbonila conjugada.

O espectro de massa (espectro 10) mostrou um íon molecular de m/z = 139 (100%), correspondente ao peso molecular da enaminona (113 u.m.a.), mais N₂ (28 u.m.a.) e menos H₂ (2 u.m.a.). Os fragmentos principais indicaram a perda do radical \cdot CH₃ (m/z = 124 - 10%) e do

radical $\text{MeCO}\cdot$ ($m/z = 96 - 28\%$). Uma característica importante deste espectro é que estes fragmentos citados perdem 28 u.m.a., fato este que não pode ser atribuído simplesmente à perda de CO.

Analisando estas informações sugerimos 17a como uma possível estrutura para este composto. O rendimento foi de 20%.



O triazol 17a (inérito) é formado surpreendentemente através de uma transferência de N_2 da α -diazocetona 12 para a enaminona 2a. Os dois nitrogênios (N^2 , N^3) são provenientes de 12, enquanto o fragmento $\text{N}(\text{Me})\text{C}^5(\text{Me})\text{C}^4(\text{COMe})$ é proveniente de 2a.

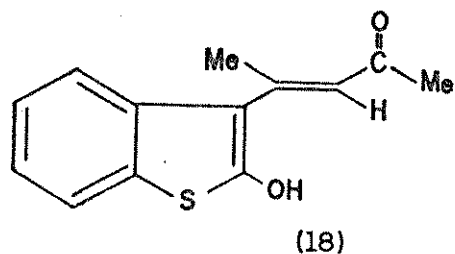
A comparação do espectro de RMN^1H de 17a com espectros de triazóis análogos encontrados na literatura³³ mostrou boa concordância, indicando que realmente isolamos este composto.

O segundo produto, também um sólido incolor (p.f. 155,6-157,0 °C) apresentou, no espectro de massa (espectro 11), um íon molecular com $m/z = 232$ (100%) referente ao peso molecular da enaminona 2a (113 u.m.a), mais a α -diazocetona 12 (176 u.m.a.) menos N_2 (28 u.m.a.) e NCH_3 (29 u.m.a.).

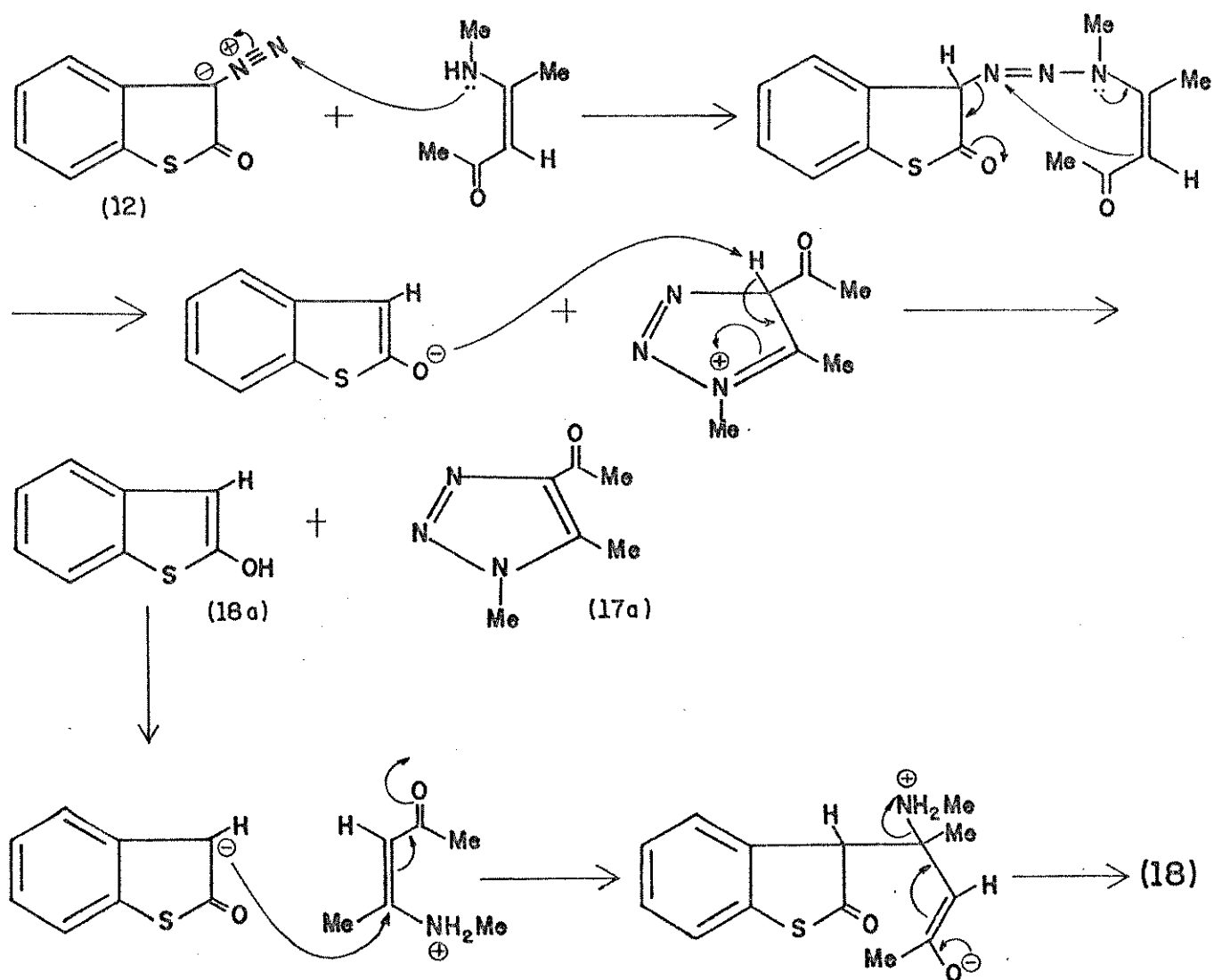
O espectro de RMN^1H (T.F.A.) (espectro 12) mostrou três singletes a 2,4, 3,0 e 7,6 ppm com integração 3:3:5 respectivamente.

O espectro de IV (espectro 13) apresentou uma banda a 3400 cm^{-1} (O-H) e outra banda a 1670 cm^{-1} referente a uma carbonila conjugada.

Pela análise destas informações sugerimos a estrutura 18 para este produto, com rendimento de 21%.



A formação destes dois produtos (17a e 18) nesta reação, nos levou a sugerir o seguinte mecanismo:



Por este mecanismo observamos, inicialmente, um ataque eletrofílico no nitrogênio da enaminona com a conseqüente formação do triazol e do intermediário 18a. Este intermediário, por sua vez, reage com uma outra molécula de enaminona originando o produto 18.

Desta forma, concluímos que a proporção estequiométrica correta entre os reagentes deve ser dois moles de enaminona para um mol de diazo.

Para testar tal conclusão, refizemos a reação entre 12 e 2a nas proporções 1:1 (reação a) e 1:2 (reação b). Resolvemos, também, utilizar tolueno como solvente já que a reação com benzeno se mostrou muito lenta.

Os resultados obtidos confirmaram nossa teoria, pois o rendimento do triazol 17a dobrou na reação b em comparação com a reação a (32% a 14% respectivamente).

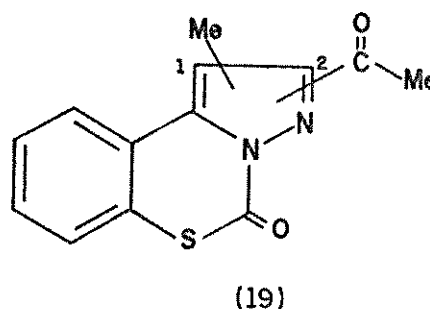
Porém, não mais conseguimos obter o produto 18, nem mesmo em tentativas posteriores. Em compensação, passamos a isolar um outro sólido incolor (p.f. = 190,7-191,8 °C) que apresentou, no espectro de massa (espectro 14), um íon molecular com $m/z = 258$ (34%) que indica a formação de um aduto [1+1] menos NH_2CH_3 . Os fragmentos principais são relativos à perda do radical $\cdot\text{CH}_3$ com $m/z = 243$ (1%) e a perda do radical $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ (ou $\cdot\text{CH}_3$ e CO) com $m/z = 215$ (16%).

O espectro de IV (espectro 15) apresentou uma banda a 1690 cm^{-1} relativa a uma carbonila em conjugação.

O espectro de RMN^1H (espectro 16) mostrou dois singletes a 2,75 ppm (3H) e a 2,80 ppm (3H), um sinal entre 7,3 e 7,5 ppm (3H) e um multiplete a 8,3 ppm (1H).

A análise destes espectros nos leva a concluir que este produto é análogo aos compostos 10 e 16 descritos no capítulo anterior. Sendo

assim, sugerimos a estrutura 19 para este composto, com rendimentos de 3% (reação a) e 7% (reação b).



Novamente aqui, a posição dos grupos metila e acetila não pôde ser determinada inequivocamente somente com as informações obtidas nos espectros. Observamos, no espectro de RMN¹H (espectro 16), um dos sinais aromáticos em campo mais baixo que os demais, indicando a possibilidade do efeito anisotrópico da carbonila e, conseqüentemente, o grupo acetila na posição 1.

Porém, no espectro de massa (espectro 14), notamos um pico com $m/z = 189$ (3%) que foi atribuído à perda, pelo íon molecular, de uma molécula de CH_3COCN . Isto somente é coerente com o grupo acetila na posição 2.

Para testar a generalidade desta reação resolvemos usar as enaminonas acíclicas 2b, 2c e 2d. A proporção estequiométrica otimizada (1 mol da α -diazocetona 12 para 2 moles da enaminona) foi utilizada nestas reações.

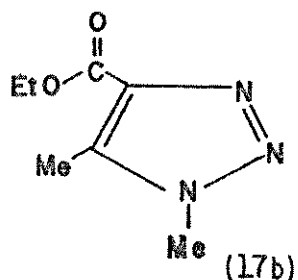
A reação da α -diazocetona 12 com a enaminona 2b forneceu como produto, um óleo incolor que apresentou, no espectro de massa (espectro 17), um íon molecular com $m/z = 169$ (12%) correspondente ao peso molecular da enaminona (143 u.m.a.), mais N_2 (28 u.m.a.) e menos H_2 (2 u.m.a.). Neste espectro, observamos um pico a $m/z = 124$ (20%) relativo à perda, pelo íon molecular, do radical etoxila.

O espectro de RMN¹H (espectro 18) apresentou um triplete a 1,4

ppm (3H), um singlete a 2,5 ppm (3H), um singlete a 3,9 ppm (3H) e um quarteto centrado em 4,3 ppm (2H).

O espectro de IV (espectro 19) mostrou uma banda em 1720 cm^{-1} característica de carbonila de éster conjugada.

A análise destes resultados nos levou a sugerir a estrutura 17b para este produto (análogo a 17a). O rendimento foi de 58%.

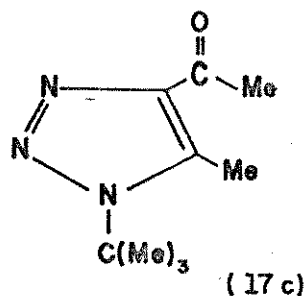


A reação de 12 com a enaminona 2c forneceu como produto, um sólido incolor (p.f. = $62,0-63,4\text{ }^{\circ}\text{C}$). O espectro de massa (espectro 20) mostrou um íon molecular com $m/z = 181$ (25%) correspondente ao peso molecular da enaminona (155 u.m.a.), mais N_2 (28 u.m.a.) e menos H_2 (2 u.m.a.).

O espectro de RMN^1H (espectro 21) apresentou três singletes a 1,7 ppm (9H), 2,6 ppm (3H) e 2,8 ppm (3H).

O espectro de IV (espectro 22) mostrou uma banda a 1680 cm^{-1} referente a uma carbonila em conjugação.

Os dados fornecidos por estes espectros indicaram que este produto é análogo aos anteriores (17a e 17b). Portanto, sugerimos a estrutura 17c para este composto. O rendimento foi de 47%.

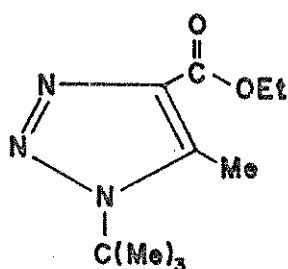


A reação de 12 com a enaminona 2d forneceu como produto, um óleo incolor. O espectro de massa (espectro 23), apresentou um íon molecular com $m/z = 211$ (28%) correspondente ao peso molecular da enaminona (185 u.m.a.), mais N_2 (28 u.m.a.) e menos H_2 (2 u.m.a.).

O espectro de RMN^1H (espectro 24) mostrou um triplete centrado em 1,4 ppm (3H) e um quarteto a 4,2 ppm (2H) característicos do grupamento etoxila. Além disso observamos dois singletes a 1,7 ppm (9H) e a 2,7 ppm (3H).

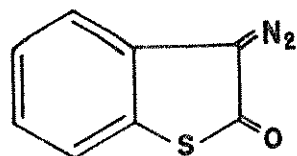
O espectro de IV (espectro 25) apresentou uma banda a 1710 cm^{-1} característica de carbonila de éster conjugada.

Estes dados indicaram que este produto é análogo aos anteriores (17a, 17b, 17c). A estrutura 17d foi, então, sugerida. O rendimento foi de 77%.

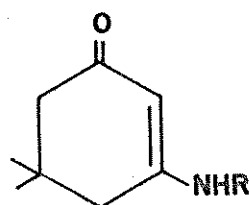


(17d)

4.1.2 Reações das enaminonas cíclicas 6 com a α -diazocetona 12



(12)



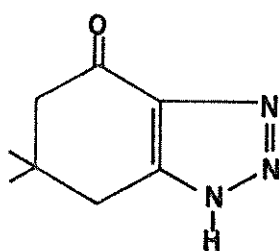
(6) a) R = H
b) R = Me

A reação da α -diazocetona 12 com a enaminona 6a em benzeno sob refluxo forneceu, após separação por cromatografia de coluna, um sólido incolor (p.f. = 139,0-140,0 °C) como produto. O espectro de massa (espectro 26) apresentou um íon molecular com $m/z = 165$ (29%) que corresponde ao peso molecular da enaminona (139 u.m.a.), mais N_2 (28 u.m.a.) e menos H_2 (2 u.m.a.). Além disso temos os seguintes fragmentos principais: $m/z = 150$ (59%) relativo à perda do radical $\cdot CH_3$; $m/z = 109$ (100%) relativo à perda de 2-metilpropeno e $m/z = 53$ (68%) proveniente de $m/z = 109$ pela perda de CO e N_2 .

O espectro de RMN¹H (espectro 27) mostrou três singletes a 1,2, 2,6 e 2,9 ppm e um sinal largo a 7,2 ppm, com integração 6:2:2:1 respectivamente. Pela adição de D_2O , o sinal largo a 7,2 ppm desapareceu.

O espectro de IV (espectro 28) mostrou uma banda a 3220 cm^{-1} referente à vibração da ligação N-H e a 1680 cm^{-1} devido a uma carbonila conjugada.

Estas informações nos permitiram concluir que este composto é análogo aos anteriores (17). A estrutura 17e foi, então, sugerida. O rendimento foi de 59%.



(17e)

A reação da α -diazocetona 12 com a enaminona 6b forneceu, nas mesmas condições anteriores, um sólido incolor (p.f. = 131,3-131,8 °C) como produto.

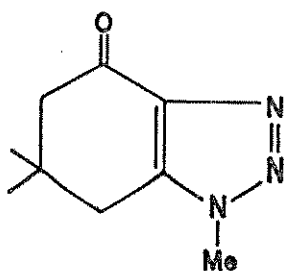
O espectro de massa (espectro 29) mostrou um íon molecular com $m/z = 179$ (12%) correspondente ao peso molecular da enaminona (153

u.m.a.), mais N_2 (28 u.m.a.) e menos H_2 (2 u.m.a.).

O espectro de RMN^1H (espectro 30) apresentou quatro singletes a 1,1 ppm (6H), 2,4 ppm (2H), 2,7 ppm (2H) e 3,9 ppm (3H).

O espectro de IV (espectro 31) mostrou uma banda a 1680 cm^{-1} referente a uma carbonila conjugada.

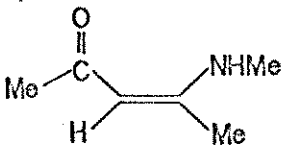
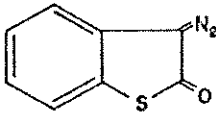
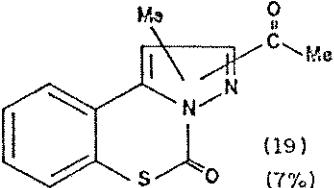
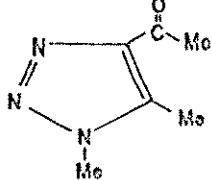
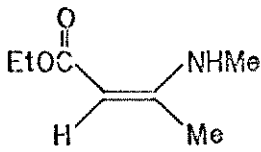
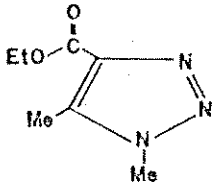
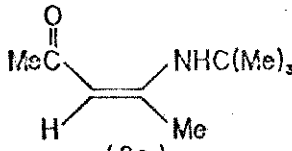
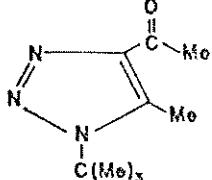
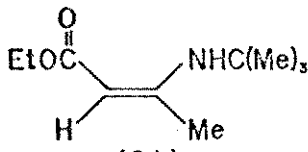
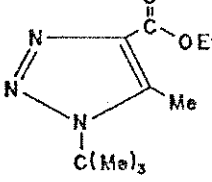
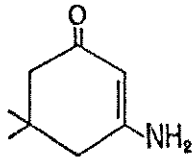
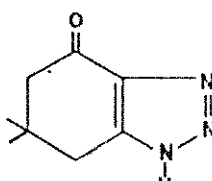
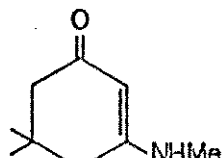
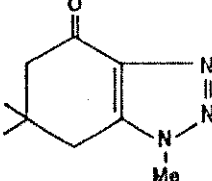
Com base nestas informações sugerimos a estrutura 17f para este produto. O rendimento foi de 19%.



(17 f)

4.1.3 Um resumo das reações da α -diazocetona 12 com as enaminonas 2 e 6 é apresentado na tabela 1

TABELA 1: Resumo dos resultados obtidos nas reações da α -diazocetona 12 com as enaminonas 2 e 6.

ENAMINONA	α -DIAZOCETONA	PRODUTOS (RENDIMENTOS %)
 <p>(2a)</p>	 <p>(12)</p>	 <p>(19) (7%)</p>  <p>(17a) (32%)</p>
 <p>(2b)</p>	(12)	 <p>(17b) (58%)</p>
 <p>(2c)</p>	(12)	 <p>(17c) (47%)</p>
 <p>(2d)</p>	(12)	 <p>(17d) (77%)</p>
 <p>(6a)</p>	(12)	 <p>(17e) (59%)</p>
 <p>(6b)</p>	(12)	 <p>(17f) (19%)</p>

4.1.4 Espectros de UV dos triazóis 17

Segundo Hartzel e Benson³⁴, o espectro de UV de triazóis substituídos apresenta um máximo de absorção (λ_{max}) em comprimentos de onda maiores que 210 nm. Os dados obtidos para os triazóis 17 estão de acordo com esta afirmação, como pode ser visto na tabela 2. Isto vem a ser um dado a mais na confirmação de suas estruturas.

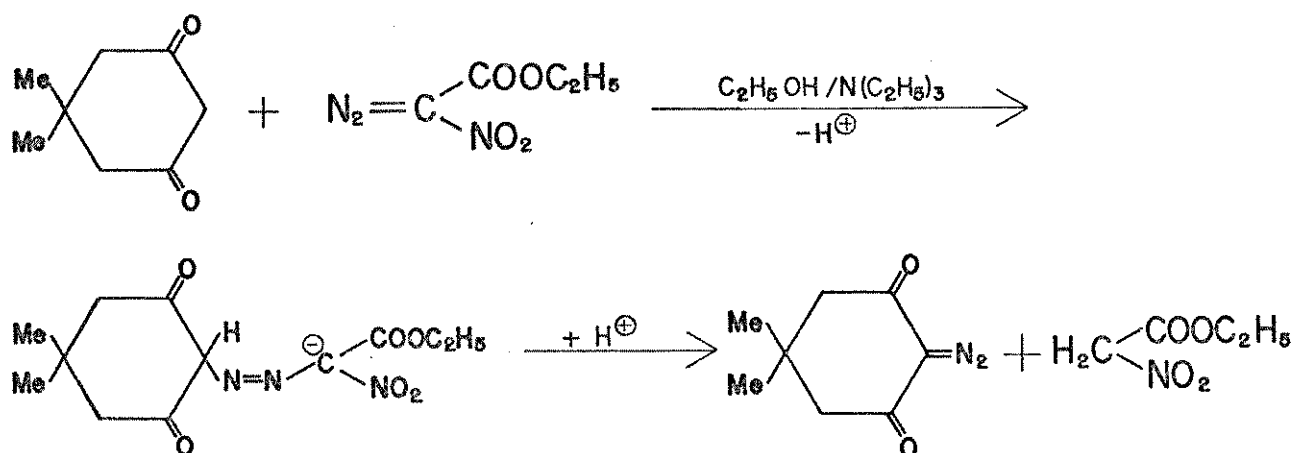
TABELA 2: Máximos de absorção (λ_{max}) dos triazóis 17

TRIAZOL	ESPECTRO	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$
17a	32	238.8
17b	33	217.8
17c	34	242.7
17d	35	217.1
17e	36	248.3
17f	37	242.2

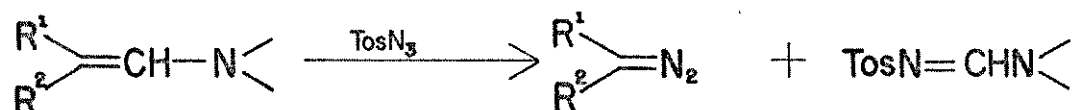
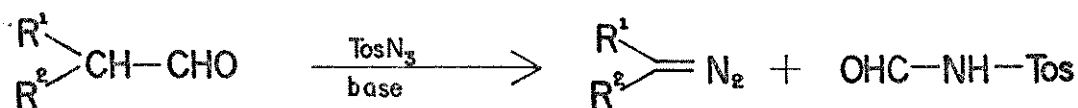
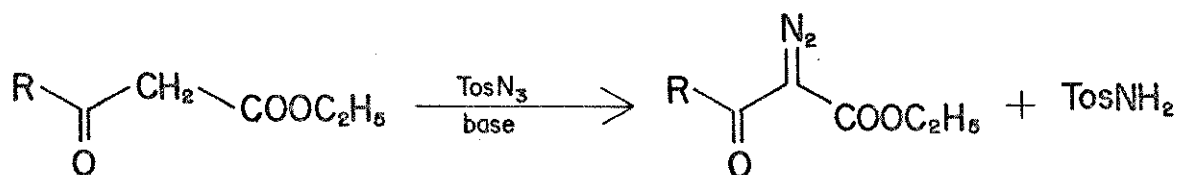
4.1.5 Análise dos resultados

4.1.5.1 Os resultados obtidos mostraram que a α -diazocetona 12 reage com as enaminonas 2 e 6 formando os triazóis 17 (inéditos) pela transferência de N_2 . Este é o primeiro exemplo no qual uma diazocetona transfere N_2 para formar um composto heterocíclico. O único exemplo de transferência de N_2 por uma diazocetona envolve o trabalho de Schollkopf e colaboradores³⁵ que observaram que diazonitroacetato reage com 1,1 dimetil 3,5 ciclohexanodiona, transferindo o grupamento diazo. É necessário, porém, a presença de base e a existência de um grupo eletrofílico (no caso NO_2) que estabilize o intermediário, para

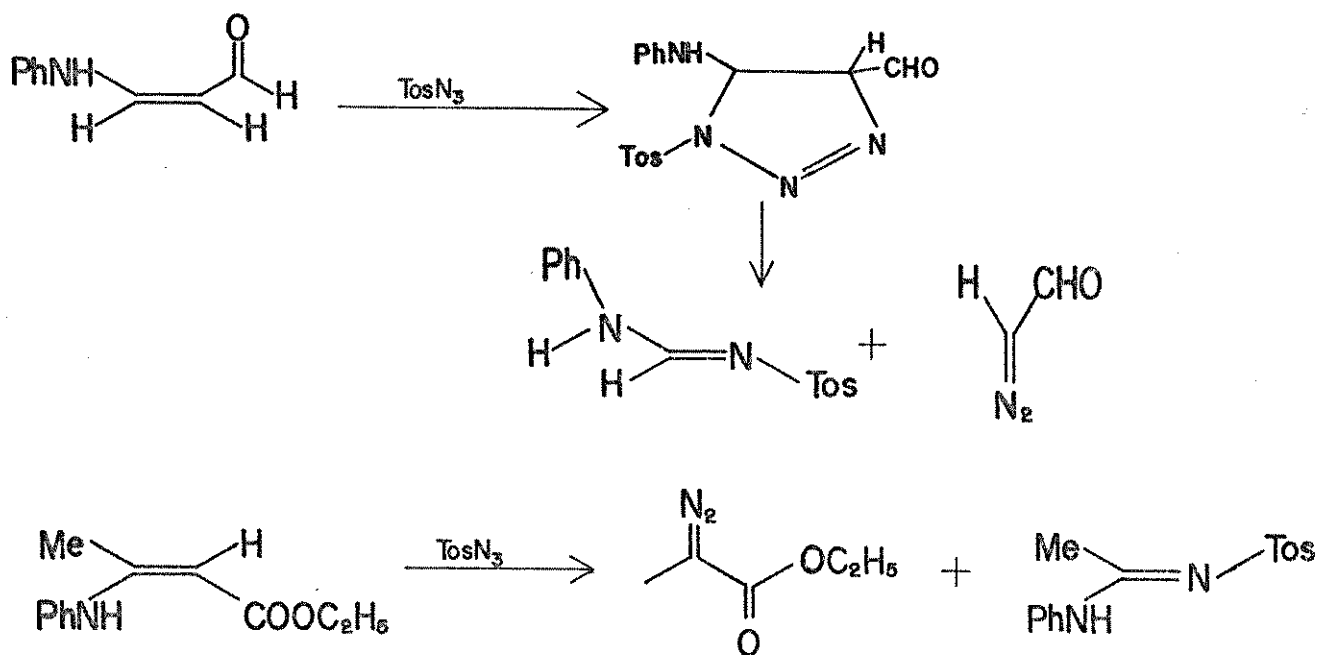
que a reação ocorra.



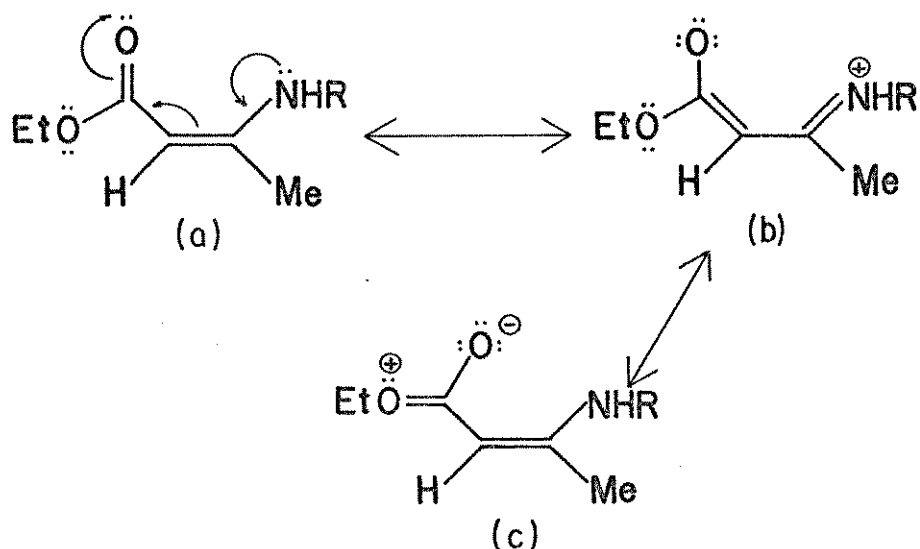
É conhecido que os principais reagentes utilizados para a transferência do grupo diazo (N_2), são as azidas. Normalmente, os grupos aceptores são aqueles contendo metileno reativo, compostos α -acil carbonílico e enaminas². Estas reações requerem a presença de base.



A possibilidade de obtermos triazóis em reações entre azidas e enaminonas (de uma maneira análoga aos resultados descritos) foi descartada devido aos vários exemplos encontrados na literatura que mostraram que a reação entre estas duas espécies geram produtos provenientes de uma adição 1,3 dipolar das azidas nas enaminonas³⁶.

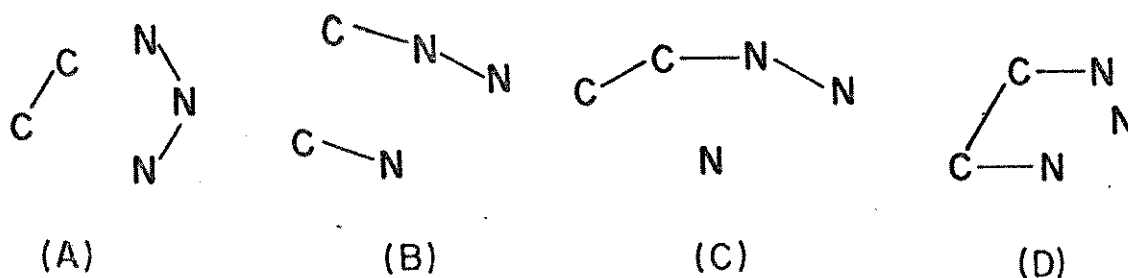


4.1.5.2 Através da análise dos resultados apresentados na tabela 1, observamos um maior rendimento nas reações envolvendo enaminocetóesteres (2b e 2d) em comparação com as enaminocetonas correspondentes (2a e 2c). Classicamente, isso pode ser explicado através das formas de ressonância dos enaminocetóesteres mostrados a seguir. A estrutura de ressonância g (ausente em enaminocetonas) contribui para uma maior densidade eletrônica no nitrogênio, que tem assim seu par de elétrons não compartilhado menos deslocalizado pelo sistema conjugado O=C-C=C-N. Isto permite um ataque nucleofílico mais efetivo, fazendo com que os rendimentos sejam maiores.

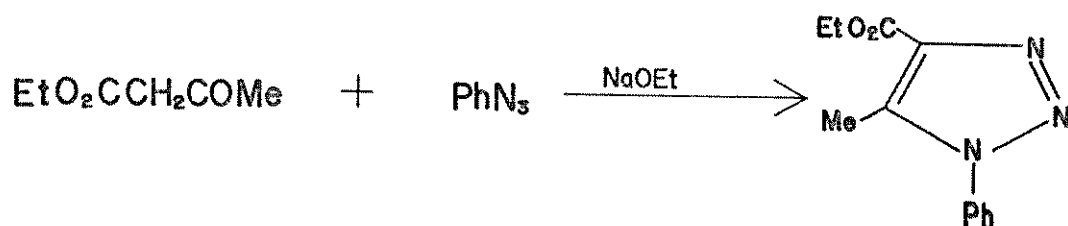
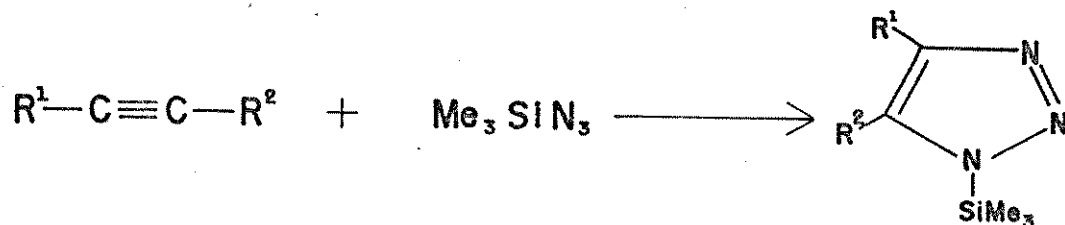


4.1.5.3 O mecanismo inicialmente proposto para esta reação, não se mostrou totalmente coerente com os dados obtidos posteriormente. Devido a não reprodutibilidade da obtenção de 18 e também devido ao fato de não termos conseguido isolar nenhum produto análogo a 18 nas reações com as outras enaminonas 2 e 6, não podemos afirmar que um dos passos da reação envolve o intermediário 18a. O esclarecimento completo deste mecanismo exige estudos posteriores.

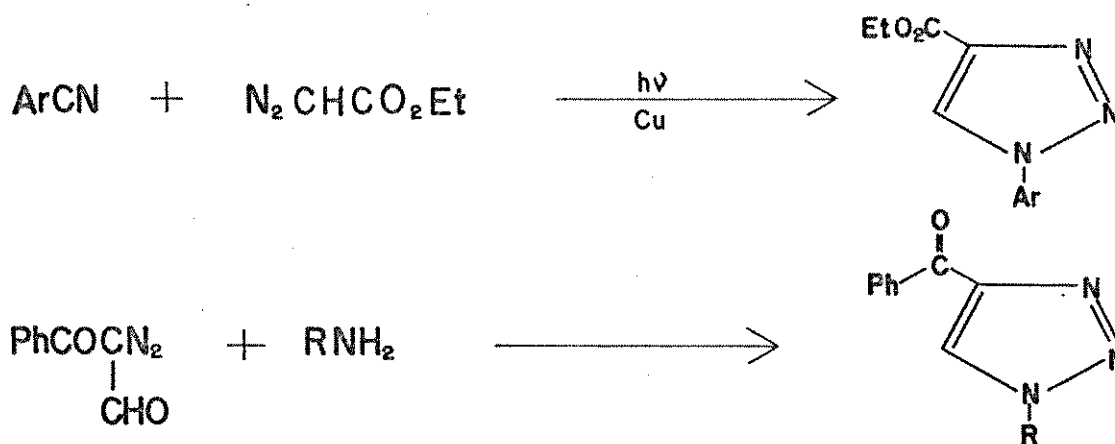
4.1.5.4 As reações investigadas neste trabalho constituem um método inédito de síntese de triazóis. Os métodos conhecidos de síntese desta classe de compostos envolvem ciclizações dos tipos (A) a (D) 37.



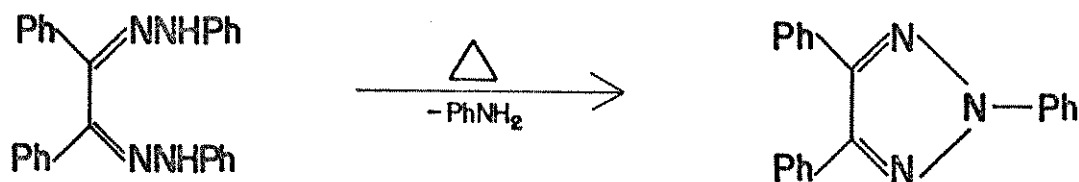
As ciclizações do tipo A envolvem, principalmente, reações de azidas com acetilenos e com compostos contendo metileno reativo^{37,38}.



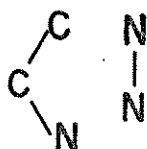
As ciclizações do tipo B e C podem ser exemplificadas através da reação de α -diazocetonas com isonitrilas³⁹ e aminas⁴⁰ respectivamente.



As ciclizações do tipo D ocorrem através de hidrazinas e hidroxilaminas derivadas de α -dicetonas⁴¹.



O método de obtenção de triazóis descrito neste trabalho, constitui um novo tipo de ciclização (E), como pode ser visto abaixo.



(E)

Numa comparação preliminar com os métodos existentes (ciclizações de A a D) podemos destacar algumas vantagens do nosso método, que estão relacionadas com a possibilidade de obtenção de produtos sem a presença de isômeros e a possibilidade de obtenção em bons rendimentos, de triazóis N-substituídos com grupos volumosos. Além disso, os reagentes de partida são estáveis e facilmente acessíveis.

A importância dos triazóis pode ser refletida no grande número de extensas revisões publicadas³⁷. Entre suas inúmeras aplicações destacam-se as seguintes: vasodilatores⁴², inseticidas⁴³, reguladores de crescimento de plantas⁴⁴, antiinflamatórios⁴⁵, antialérgicos⁴⁶, herbicidas⁴⁷, bactericidas⁴⁷, depressores do apetite de insetos⁴⁸, fungicidas⁴⁹, inibidores da síntese de prostaglandina⁵⁰, anticonvulsantes⁵¹, clareadores (indústria têxtil)³⁷ e aditivos em polímeros³⁷.

4.2 REAÇÕES COM A α -DIAZOCETONA 13

A reação da α -diazocetona 13 com a enaminona 2a em benzeno sob refluxo, forneceu uma mistura complexa de difícil caracterização. Obteve-se apenas traços do triazol 17a. Em vista deste resultado pouco animador, resolvemos interromper, ao menos temporariamente, o estudo das reações da α -diazocetona 13.

CAPÍTULO 5

CÁLCULOS TEÓRICOS UTILIZANDO OS MÉTODOS
SEMI-EMPÍRICOS AM-1 E HAM/35.1 INFORMAÇÕES GERAIS

Os cálculos para as enaminonas 2 e 6 foram realizados anteriormente por nosso grupo de trabalho^{16,52}. Nestes cálculos, durante a elaboração dos dados de entrada, foi utilizada, para as enaminonas 2, a forma quelada Z-s-Z que é a forma predominante nestes sistemas, segundo estudos de IV, UV e RMN^{1H}⁵³. Já para as enaminonas cíclicas 6 foi utilizada a forma E-s-E, pois estas moléculas estão fixas nesta configuração.

Para o cálculo destas enaminonas foi utilizado o método semi-empírico HAM/3, que é um método parametrizado para fornecer resultados mais exatos para os valores de energia de HOMO e LUMO. A otimização da geometria destas moléculas foi feita através do método semi-empírico AM-1, já que o HAM/3 não faz esta otimização.¹⁶

Para a α -diazocetona 12, não pudemos utilizar o método HAM/3, devido a impossibilidade de se aplicar o mesmo em moléculas contendo átomos de enxofre. Então, e por uma questão de comparação, os cálculos com todas as α -diazocetonas estudadas (9, 11 e 12) foram feitos através do método semi-empírico AM-1.

5.2 RESULTADOS

5.2.1 α -Diazocetonas 9, 11 e 12

As geometrias otimizadas das α -diazocetonas, pelo método AM-1, mostram um sistema planar, como pode ser observado na figura 7.

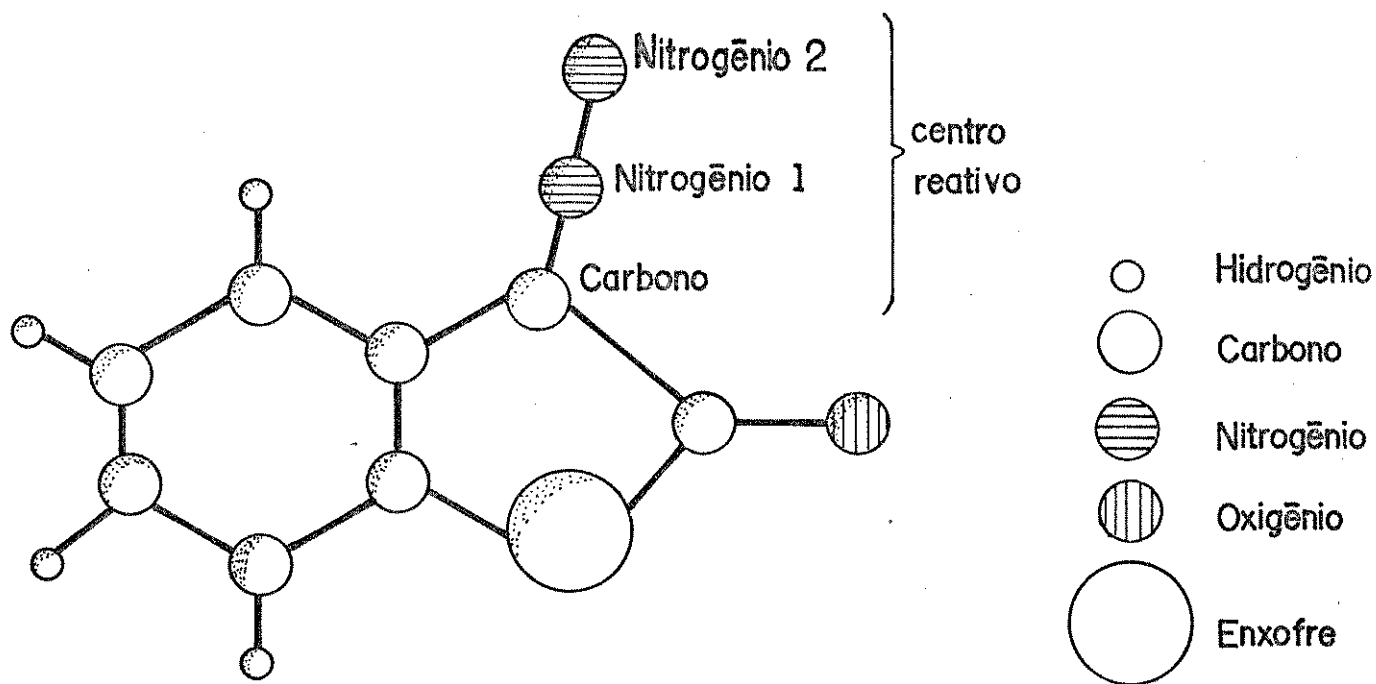


FIGURA 7: Representação espacial da α -diazocetona 12 com geometria otimizada pelo método AM-1

Os resultados obtidos para as energias de HOMOs e LUMOs das α -diazocetonas são apresentados na tabela 3.

TABELA 3: Energias de HOMOs e LUMOs das α -diazocetonas

9, 11, 12 obtidas pelo método AM-1

Energia /eV		
-diazocetona	LUMO	HOMO
9	-0,587	-8,563
11	-0,539	-8,510
12	-0,827	-8,877

Os coeficientes do HOMO e do LUMO e cargas totais nos centros reativos (C=N=N ; carbono, nitrogênio 1 e nitrogênio 2 respectivamente) são apresentados na tabela 4.

TABELA 4: Coeficientes dos HOMOs e LUMOs e cargas totais das

 α -diazocetonas 9, 11, 12 obtidos pelo método AM-1

COEFICIENTES DO HOMO			
-DIAZOCETONA	C	N1	N2
9	0,447	0,135	-0,359
11	0,417	0,128	-0,337
12	0,483	0,128	-0,361
COEFICIENTES DO LUMO			
9	0,218	-0,522	0,487
11	0,221	-0,522	0,486
12	0,203	-0,540	0,514
CARGAS TOTAIS			
9	-0,281	0,205	0,037
11	-0,281	0,205	0,035
12	-0,312	0,209	0,060

Uma representação esquemática para os coeficientes quadráticos da α -diazocetona 12 pode ser observada na figura 8.

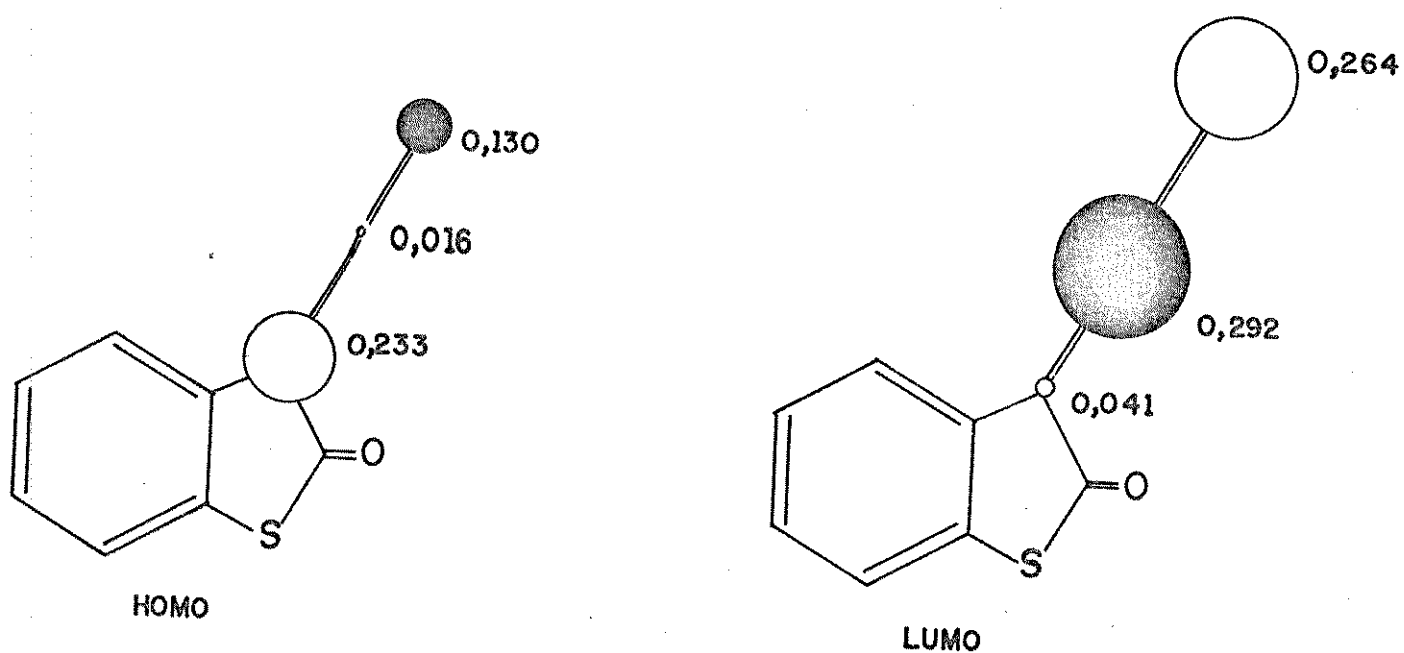


FIGURA 8: Representação dos coeficientes quadráticos das α -diazocetonas 12 no HOMO e no LUMO

5.2.2 Enaminonas acíclicas 2

Os resultados de otimização de geometria por AM-1, mostraram que as enaminonas acíclicas 2 possuem um sistema conjugado praticamente planar, como pode ser observado na figura 9.16

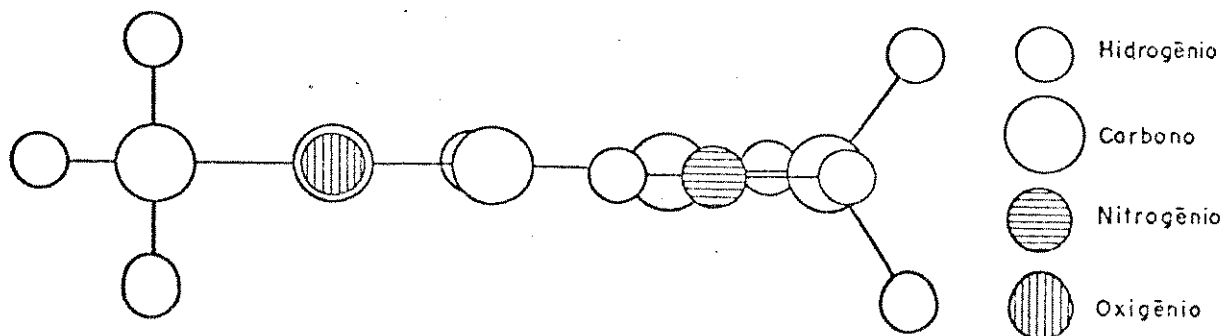


FIGURA 9: Representação espacial da enaminona 2a com geometria otimizada pelo método AM-1.

Com os dados fornecidos por esta otimização de geometria, foram obtidas as energias dos HOMOs e LUMOs pelo método HAM/3. Estes valores são apresentados na tabela 5.16

TABELA 5: Energias de HOMOs e LUMOs das enaminonas 2 obtidas pelo método HAM/3.

2	Energia/eV	
	LUMO	HOMO
a	0,270	-8,020
b	0,280	-7,863
c	-0,143	-7,902
d	-0,041	-7,824

Os coeficientes do HOMO e do LUMO e cargas totais das enaminonas 2 são mostrados na tabela 6.16

TABELA 6: Coeficientes dos HOMOs e LUMOs e cargas totais das enaminonas 2 obtidos pelo método HAM/3

COEFICIENTES DO HOMO					
2	O	C=O	C	C	N
a	0,389	-0,089	-0,624	-0,219	0,588
b	0,333	-0,089	-0,626	-0,224	0,598
c	0,397	-0,084	-0,628	-0,247	0,565
d	0,339	-0,077	-0,632	-0,253	0,575
COEFICIENTES DO LUMO					
a	-0,475	0,552	0,218	-0,640	0,390
b	-0,409	0,482	0,302	-0,679	0,390
c	-0,474	0,551	0,209	-0,642	0,387
d	-0,410	0,484	0,292	-0,680	0,388
CARGAS TOTAIS					
a	-0,446	0,277	-0,162	0,074	-0,180
b	-0,484	0,501	-0,121	0,048	-0,193
c	-0,456	0,269	-0,158	0,080	-0,142
d	-0,490	0,500	-0,114	0,066	-0,153

Uma representação esquemática para os coeficientes quadráticos da enaminona 2a pode ser observada na figura 10.

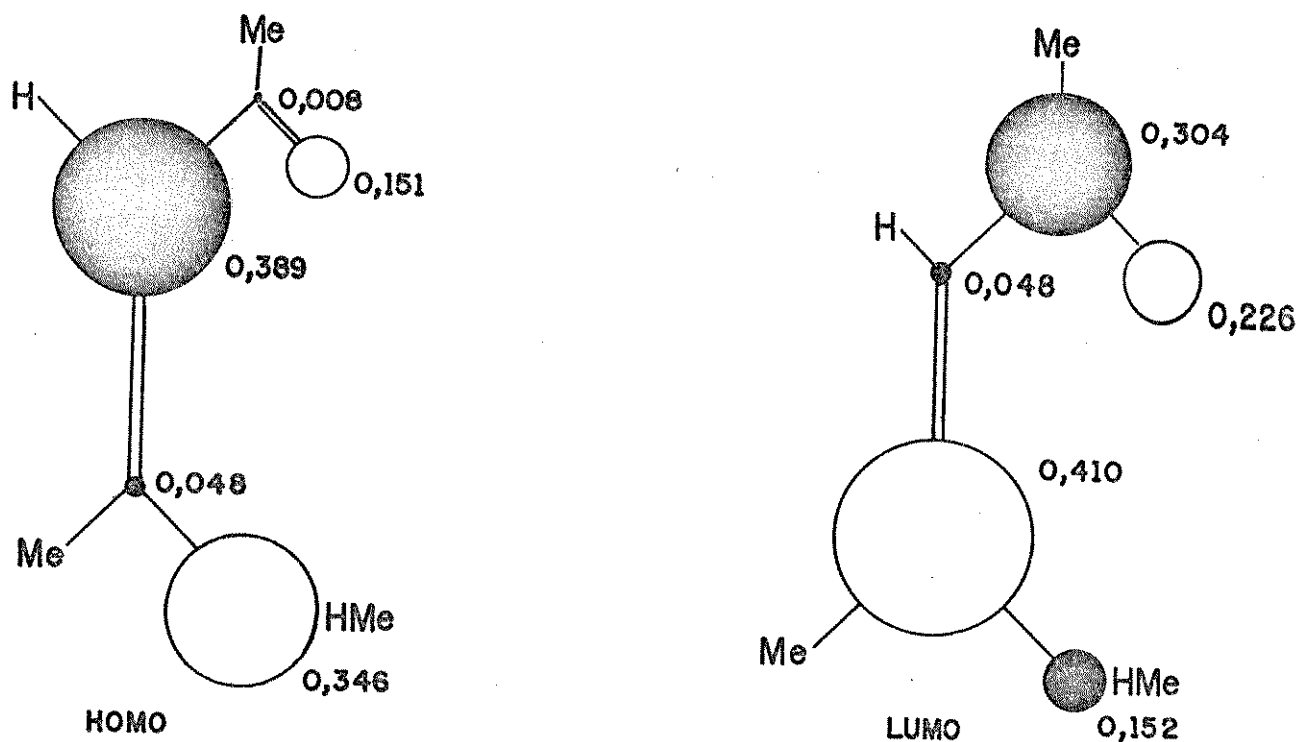


FIGURA 10: Representação dos coeficientes quadráticos da enaminona 2a no HOMO e no LUMO

A figura 11 mostra, comparativamente, os níveis de energia de HOMOs e LUMOs das enaminonas 2 e α -diazocetonas estudadas.

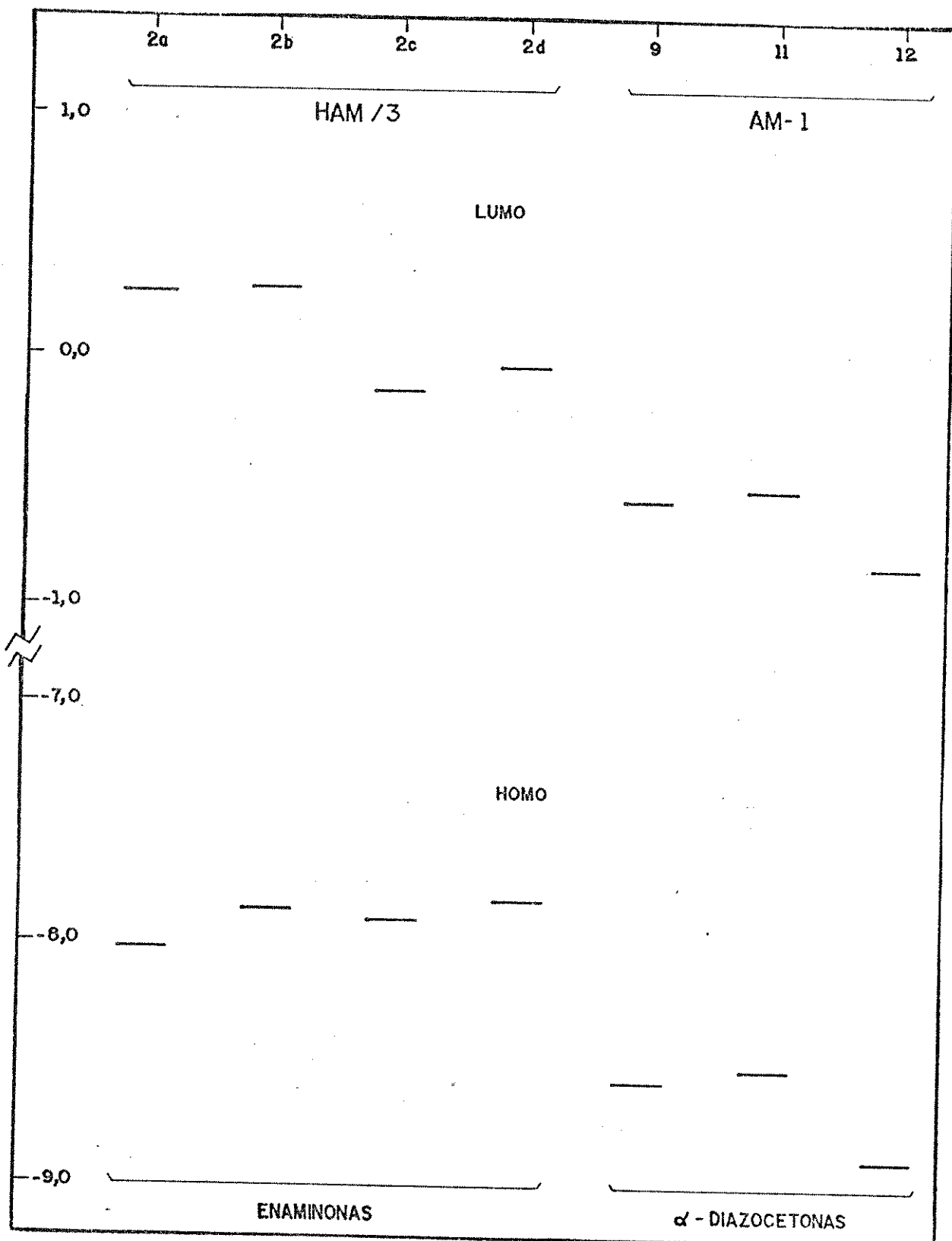


FIGURA 11: Diagrama dos níveis de energia dos HOMOs e LUMOs das enaminonas 2 (por HAM/3) e das α -diazocetonas 9, 11, 12 (por AM-1).

5.3 ANÁLISE DOS RESULTADOS

5.3.1 Os dados obtidos para os valores de energia de HOMOs e LUMOs (figura 11) sugerem que a reação da α -diazocetona 12 com as enaminonas 2, pode ocorrer através da interação do LUMO de 12 com o HOMO de 2, já que a combinação inversa HOMO/LUMO leva a uma diferença maior de energia.

O LUMO de 12 possui os maiores coeficientes nos dois nitrogênios (N1 e N2) (tabela 4 e figura 8) enquanto que o HOMO das enaminonas 2 possui os maiores coeficientes no carbono α e no nitrogênio (tabela 6 e figura 10). Então, de acordo com a teoria dos orbitais moleculares de fronteira, uma aproximação inicial destas moléculas leva a uma interação preferencial nestes sítios (figura 12) provocando, consequentemente, a formação dos triazóis 17 observada.

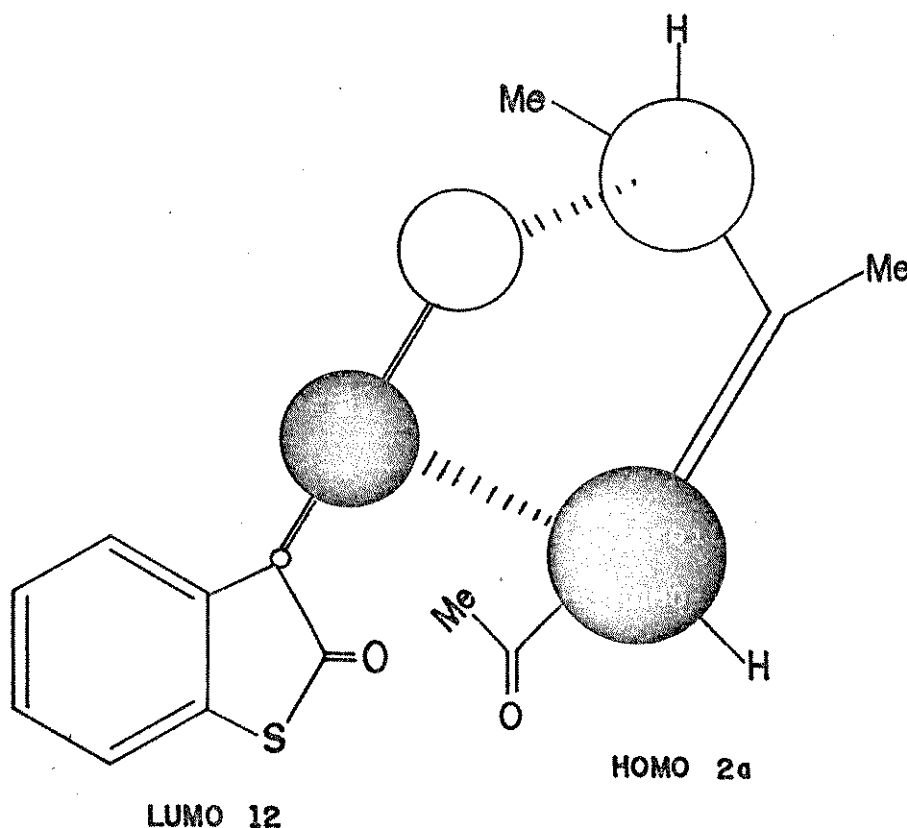


FIGURA 12: Interação do LUMO de 12 com o HOMO de 2a

Esta interação também é favorecida por uma atração coulômbica (embora este fator seja de pequena importância neste caso), já que os dois sítios envolvidos de **12** (N1 e N2) possuem carga positiva, enquanto que os dois sítios de **2** (C α e N) possuem carga negativa (tabelas 4 e 6).

A aproximação das moléculas como representada na figura 12, permite que o sítio reativo de maior coeficiente de **12** (N1) interaja com o sítio de maior coeficiente de **2a** (C α) e o sítio de menor coeficiente de **12** (N2) interaja com o sítio de menor coeficiente de **2a** (N). Segundo Fleming⁵⁴, esta interação é favorecida em relação à inversa. Além disso, um modelo molecular mostra que esta aproximação leva a um mínimo de impedimento estérico pois, neste caso, não ocorre a interação desfavorável do anel benzênico de **12** com os grupos ligados ao nitrogênio de **2a**.

O mecanismo inicialmente proposto para a formação dos triazóis **17** (capítulo 4) envolve, numa primeira etapa, um ataque nucleofílico do nitrogênio da enaminona no nitrogênio 2 da α -diazocetona e, numa etapa posterior, um ataque nucleofílico do C α de **2** no nitrogênio 1 de **12**. Este mecanismo se mostrou coerente com a interação inicial destas moléculas representada na figura 12.

Nestas reações de **12** com **2**, notamos que existe uma correlação direta entre os rendimentos dos triazóis obtidos e o valor de energia dos HOMOs de **2**. De acordo com a teoria dos orbitais moleculares de fronteira⁵⁴, um aumento na energia destes HOMOs implica uma maior reatividade das enaminonas (figura 11), fazendo com que os rendimentos, conseqüentemente, sejam maiores. Os dados experimentais confirmam esta previsão teórica, como pode ser visto na tabela 7.

TABELA 7: Energia dos HOMOs de 2 e rendimentos dos triazóis 17

2	ENERGIA DO HOMO/eV	RENDIMENTO DOS TRIAZÓIS 17
a	-8,020	32%
b	-7,863	58%
c	-7,902	47%
d	-7,824	77%

De fato, a obtenção de triazóis a partir de 2c e 2d foi prevista deste modo. Esperávamos, porém, que fatores estéricos viessem a afetar o rendimento destas reações ou até mesmo inviabilizá-las, o que não ocorreu. Desta maneira, e já que estas reações parecem não ser afetadas drasticamente por estes fatores estéricos, estamos diante da possibilidade de se prever a ocorrência ou não deste tipo de reação (e ter uma noção do rendimento), apenas analisando o valor de energia do HOMO da enaminona análoga a 2. Além do mais, é coerente se argumentar que a utilização de uma α -diazocetona com um LUMO de mais baixa energia que 12, deve aumentar o rendimento destas reações. Isto pode ser conseguido, por exemplo, através da adição de um substituinte retirador de elétrons no anel benzênico de 12.

5.3.2 Nas reações envolvendo as α -diazocetonas 9 e 11, observamos que estes compostos reagem através de uma cicloadição 1,3 dipolar com as enaminonas (capítulo 3). Na figura 11, podemos notar que o HOMO e o LUMO de 9 e 11 são de mais alta energia que os orbitais correspondentes de 12. Estes dois fatos nos levaram a sugerir que 9 e 11 podem reagir através do HOMO, numa interação com o LUMO das enaminonas 2 (figura 13), embora a combinação inversa (LUMO/HOMO res-

pectivamente) ainda possua uma diferença menor de energia de acordo com os cálculos.

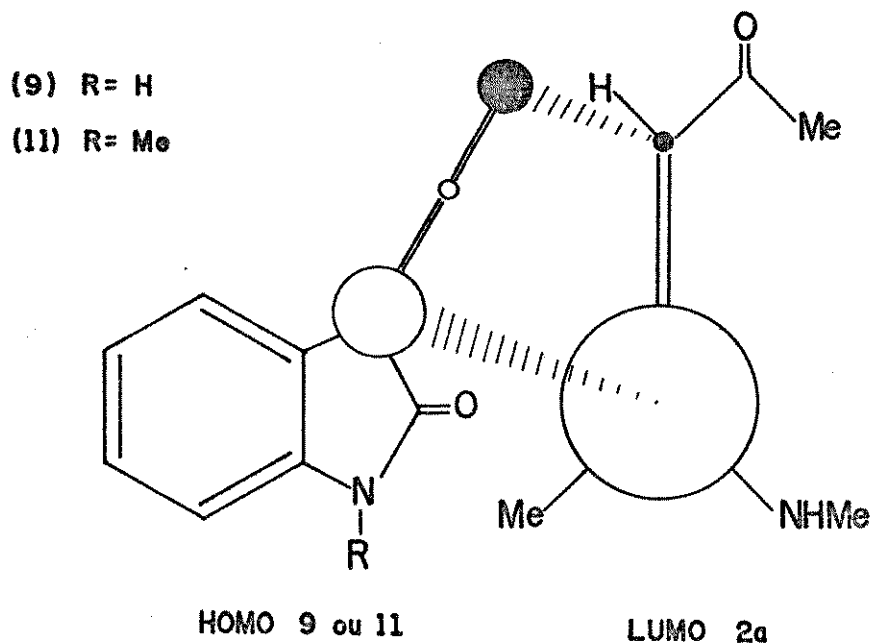


FIGURA 13: Interação do HOMO de 9 ou 11 com o LUMO de 2a

A aproximação das moléculas como representada na figura 13 leva a formação dos produtos 10a e 16a (capítulo 3). Esta aproximação permite que haja uma interação do tipo coeficiente maior - coeficiente maior e coeficiente menor - coeficiente menor que é favorecida em relação à interação inversa⁵⁴. Esta aproximação é favorecida também por uma atração coulômbica (tabelas 4 e 6). Então a obtenção dos produtos 10b e 16b, provenientes de uma aproximação inversa à mostrada na figura 13, não é favorecida por nenhum desses fatores. Isto vem a ser um argumento a mais para a escolha das estruturas 10a e 16a preferivelmente a 10b e 16b, conforme discutido no capítulo 3.

Neste ponto, vale ressaltar que a α -diazocetona 12 pode se comportar de maneira idêntica a seus análogos 9 e 11. Um dos produtos obtidos na reação de 12 com a enaminona 2a (composto 19) é análogo aos compostos 10 e 16. Neste caso, podemos levantar uma hipótese a respeito da ausência de produtos análogos a 19 na reação de 12 com as outras

enaminonas 2. O HOMO de 2a possui energia mais baixa que o HOMO das demais enaminonas 2 (figura 11); talvez este fato permita que 2a reaja também através de seu LUMO, ocasionando a formação de 19. Outro aspecto a ser ressaltado é que como a diferença de energia de HOMO (2a)/LUMO (12) é menor que a combinação inversa, era esperado que o rendimento de 17a fosse maior que de 19, como foi constatado experimentalmente.

5.4 Enaminonas Cíclicas

Os resultados obtidos na otimização de geometria das enaminonas cíclicas 6 pelo método AM-1, mostraram um nitrogênio não planar¹⁶, que pode ser visto através da representação espacial da enaminona 6a mostrada na figura 14. Isto indica, para o nitrogênio, uma hibridação entre sp^2 e sp^3 , o que deve acarretar uma menor conjugação de seu par de elétrons não compartilhados pelo sistema conjugado da enaminona

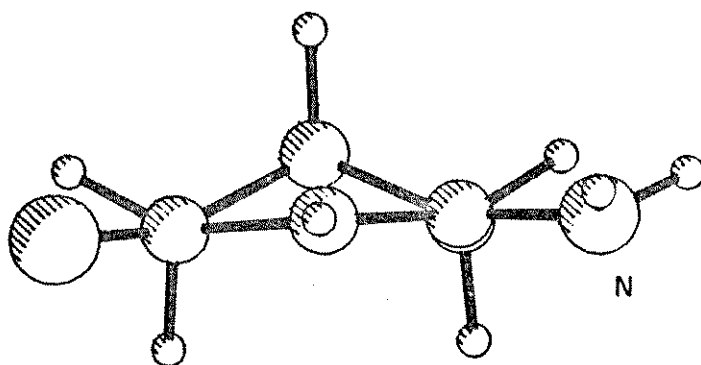


FIGURA 14: Representação espacial da enaminona 6a com geometria otimizada pelo método AM-1.

Com esta otimização de geometria, foi possível obter as energias dos HOMOs e LUMOs pelo método HAM/3. Estes valores estão apresentados na tabela 8¹⁶.

TABELA 8: Energias de HOMOs e LUMOs das enaminonas **6** obtidas pelo método HAM/3

Energia/eV		
6	LUMO	HOMO
a	-0,248	-8,372
b	-0,296	-8,131

Os coeficientes do HOMO e do LUMO e cargas totais das enaminonas **6** são mostradas na tabela 916.

TABELA 9: Coeficientes dos HOMOs e LUMOs e cargas totais das enaminonas **6** obtidas pelo método HAM/3

COEFICIENTES DO HOMO					
6	O	C=O	C	C	N
a	0,431	-0,055	-0,599	-0,310	0,554
b	0,392	-0,063	-0,595	-0,274	0,592
COEFICIENTES DO LUMO					
a	-0,488	0,535	0,280	-0,646	0,319
b	-0,485	0,532	0,270	-0,644	0,336
CARGAS TOTAIS					
a	-0,407	0,285	-0,114	0,055	-0,167
b	-0,412	0,280	-0,108	0,061	-0,210

Uma representação esquemática para os coeficientes quadráticos da enaminona 6a pode ser vista na figura 15.

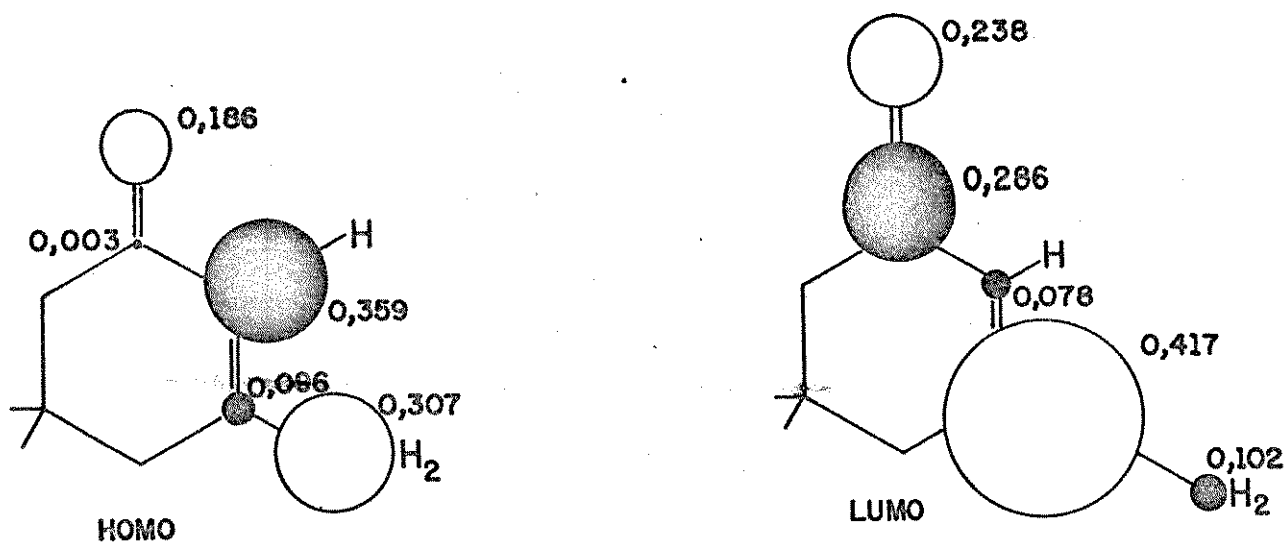


FIGURA 15: Representação dos coeficientes quadráticos da enaminona 6a no HOMO e no LUMO.

A figura 16 mostra os níveis de energia de HOMOs e LUMOs das enaminonas 6 e α -diazocetona 12.

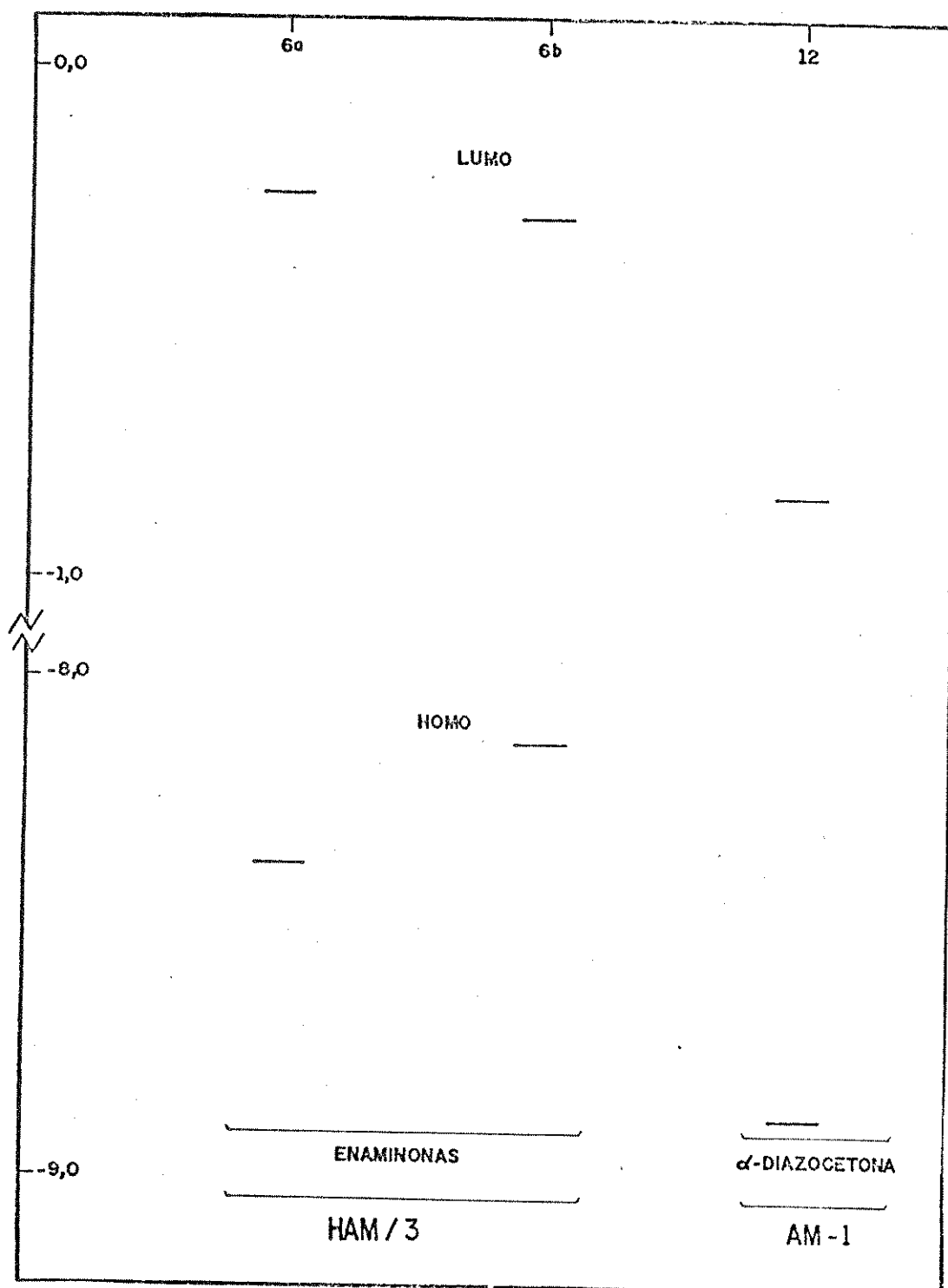


FIGURA 16: Diagrama dos níveis de energia dos HOMOs e LUMOs das enaminonas 6 (por HAM/3) e α -diazocetona 12 (por AM-1).

5.5 ANÁLISE DOS RESULTADOS

O comportamento das enaminonas cíclicas **6** é idêntico às enaminonas acíclicas **2** em reações frente à α -diazocetona **12**. A formação de triazóis observada pode ser explicada de maneira análoga às enaminonas acíclicas **2**.

Contudo observamos, neste caso, uma reatividade diferente daquela prevista pelos cálculos teóricos. Embora a enaminona N-Me substituída **6b** possua um HOMO de maior energia do que a enaminona primária **6a**, obtivemos um maior rendimento para esta última. A possibilidade do ataque no nitrogênio de **6b** estar sendo inibido pelo impedimento estérico do grupo metila deve ser descartada, devido a pequena influência de fatores estéricos nesta reação verificada anteriormente.

Um resultado similar a este foi obtido por nosso grupo de trabalho em um estudo anterior^{16,52}. Foi verificado que a enaminona **6b** não reage com difenilceteno, ao passo que **6a** fornece um produto de inserção no nitrogênio em alto rendimento. Não foi encontrada uma justificativa que explique, satisfatoriamente, esta diferença de comportamento entre as enaminonas **6a** e **6b**.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÃO

As reações das enaminonas acíclicas 2 e cíclicas 6 com a α -diazocetona 12, forneceram um novo método de síntese de triazóis. A transferência de diazo verificada nesta reação é um comportamento pouco conhecido e explorado de α -diazocetonas.

Os resultados dos cálculos teóricos efetuados mostraram que a teoria dos orbitais moleculares de fronteira pode ser usada para explicar a diferença de comportamento entre a α -diazocetona 12 e seus análogos 9 e 11 em reações frente as enaminonas 2 e 6.

Esta teoria também foi capaz de explicar a diferença de rendimento observada nas reações de 12 com as enaminonas 2 tornando-se, desse modo, um instrumento útil na previsão de reações envolvendo compostos análogos.

CAPÍTULO 7

PARTE EXPERIMENTAL

7.1- INFORMAÇÕES GERAIS7.1.1- Reagentes e métodos

O benzeno e tolueno secos foram obtidos através do tratamento com cloreto de cálcio anidro (24 horas) seguido de refluxo e destilação em presença de sódio metálico.

As reações realizadas foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD) e espectroscopia de IV (através da verificação da intensidade da banda na região de 2100 cm^{-1} , característica do grupo diazo).

Nas separações cromatográficas realizadas em coluna foram utilizadas alumina neutra, sílica ou florisil em quantidade em torno de vinte vezes maior do que a mistura inicial e utilizados como eluentes misturas de hexano, cloreto de metileno e metanol, iniciando com uma mistura de cloreto de metileno/hexano 1:5 e com aumento sucessivo da polaridade até cloreto de metileno/metanol 1:1.

Nas separações cromatográficas realizadas em camada delgada (CCD) foi utilizado gel de sílica HF₂₅₄ (Merck) distribuído sobre placas de vidro de 20x5 cm, eluente clorofórmio e reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm) e/ou por pirólise com solução de ácido sulfúrico/metanol 1:1.

Todos os produtos sólidos obtidos, quando não especificado, foram recristalizados com cloreto de metileno e hexano.

7.1.2-Aparelhos

Os pontos de fusão (p. f.) foram determinados em aparelho Reichert (placa de aquecimento acoplada a microscópio) e não sofreram correções.

Os espectros de absorção na região infravermelha (IV) foram obtidos em aparelho Perkin-Elmer modelo 399B, sendo utilizada como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos em aparelho Varian modelo T-60 ou Bruker modelo AW-80. Os solventes utilizados são especificados caso a caso. Os deslocamentos químicos são fornecidos em unidades ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros de massa (EM) por impacto de elétrons foram obtidos em um modelo Varian modelo MAT-311A com geometria Nier-Johnson reversa e voltagem nominal de 70 eV.

A determinação das fórmulas elementares foi realizada através da análise da composição isotópica na região do íon molecular no espectro de massa. O programa utilizado (Análise de Cluster) é de autoria de Claudimir Lúcio do Lago.⁶²

7.2-PREPARAÇÃO DAS α -DIAZOCETONAS

7.2.1-Preparação da 3-diazo-1,3 dihidro-1-metil -2H-indol-2-ona (11)

7.2.1.1-Preparação da N-metil isatina (11a).^{30a}

Misturou-se 3.0 g (0.02 mol) de isatina (9a), 2.5 ml de iodeto de metila (0.04 mol) e 1.94 g de hidróxido de potássio (0.035 mol) em 40 ml de dimetil sulfóxido seco. Agitou-se por duas horas, quando se adicionou água em excesso. Extraiu-se com cloreto de metileno, lavou-se com grande quantidade de água e secou-se esta fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se cristais laranja (2.9 g, 90% de rendimento).

p. f. = 125-128°C (lit. ^{30a} 131-30°C)

7.2.1.2-Preparação da 3-tosilidrazona de N-metil isatina (11b).^{30b}

Dissolveu-se 2.1 g (0.013 mol) de N-metil isatina (11a) em 50 ml de metanol sob refluxo. Então, adicionou-se lentamente 2.5 g de tosilidrazina (0.013 mol) e esperou-se que o sistema atingisse a temperatura ambiente, quando houve a precipitação de um sólido amarelo. Filtrou-se e lavou-se este sólido com porções de metanol frio e deixou-se secar ao ar. Obteve-se, deste modo, 3.9 g do composto 11b (91% de rendimento).

p. f. = 183-80°C dec. (lit. ^{30b} 192-50°C dec.)

7.2.1.3-Preparação da α -diazocetona 11.30b

Dissolveu-se 3.9 g (0.012 mol) de 3-tosilidrazona de N-metil isatina (11b) em 300 ml de cloreto de metileno. Adicionou-se, então, 100 ml de uma solução de hidróxido de sódio 0.14 M (0.014 mol) e agitou-se, a temperatura ambiente, por duas horas. Após isso, a mistura reacional foi aquecida, sob refluxo de cloreto de metileno, por duas horas e meia. Separou-se a fase orgânica e secou-se com cloreto de cálcio anidro; filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se 1.7 g do produto bruto. Para purificação, fez-se uma coluna de alumina neutra utilizando-se, como eluente, uma mistura de 80% de CH_2Cl_2 e 20% de hexano. Desta forma obteve-se cristais laranja (0.79 g ; 38% de rendimento)

p. f. = 90-200 (lit. 30b 84-900C)

RMN¹H (espectro 38) (CCl_4/TMS): 3.3(3H,s); 6.5-7.2(3H,m)

IV (espectro 39) (KBr): 2100, 1680

7.2.2-Preparação da 3-diazo-benzo-[b]-tiofeno-2(3H)-ona

7.2.2.1-Preparação do cloreto de oxalila. 55

Misturou-se 30.9 g (0.34 mol) de ácido oxálico (pulverizado e seco) com 131.0 g de pentacloreto de fósforo (0.63 mol), num sistema protegido da umidade externa. Deixou-se em repouso por dois dias, quando se observou a liquefação da massa reagente. Fez-se uma destilação, recolhendo-se o líquido na faixa de 60 a 1000C. Para purificação, fez-se uma nova destilação recolhendo-se o produto na faixa de

63-68°C. Desta forma obteve-se 19.5 g de um líquido incolor (45% de rendimento).

p.e. = 64°C (lit. 55 63.5°C)

7.2.2.2-Preparação da tioisatina (12a)²⁷

Tiofenol (6.8 g; 4.5 ml; 0.06 mol) e cloreto de oxalila (26.3 g; 17.5 ml; 0.2 mol) foram misturados e deixados agitando por três dias. O excesso de cloreto de oxalila foi removido por destilação entre 55-60°C. O resíduo foi dissolvido em dissulfeto de carbono, formando uma solução amarela. Adicionou-se 9 g de cloreto de alumínio anidro, aos poucos e a temperatura ambiente. Depois de uma hora adicionou-se água, produzindo um precipitado cor de laranja. Este sólido foi extraído com 200 ml de cloreto de metileno (100 ml x 2) e a fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente quase que totalmente e adicionou-se hexano. Houve a formação de um precipitado que foi isolado por filtração. Desta forma, obteve-se 3.0 g de cristais laranja (30% de rendimento).

p.f. = 119-121°C (lit. 27 120.7-120.8°C)

7.2.2.3-Preparação da 3-tosilidrazona de tioisatina (12b)²⁸

Adicionou-se tosilidrazina (1.9 g; 0.01 mol) a uma solução de tioisatina 12a (1.6 g; 0.01 mol) em metanol (80 ml) sob refluxo. Imediatamente houve a formação de um sólido amarelo. Agitou-se a solução, a temperatura ambiente, por algumas horas. Após, filtrou-se e lavou-se

o sólido obtido com metanol. Desta forma isolou-se 2.3 g de cristais amarelos (69% de rendimento)

p. f. = 175-80°C (lit. 28 176°C)

IV (espectro 40) (KBr): 3200, 1660, 1360, 1170

7.2.2.4-Preparação da α -diazocetona 12.28

Dissolveu-se 2.0 g (0.006 mol) da 3-tosilidrazina de tioisatina (12b) em 100 ml de cloreto de metileno. Adicionou-se, então, 80 ml de solução de hidróxido de sódio 0.02 M (0.016 mol) e agitou-se, a temperatura ambiente, por quatro horas. Após, separou-se a fase orgânica e secou-se a mesma com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se um sólido marron claro que foi recristalizado com cloreto de metileno e hexano. Desta forma, foram obtidos 0.69 g de cristais laranja (67% de rendimento).

p. f. = 68-90°C (lit. 28 68°C)

IV (espectro 41) (KBr): 2130, 1640

RMN¹H (espectro 42) (CCl₄/TMS): 7.0-7.6 (4H, m)

7.2.3-Preparação da 1-diazo-nafto-[2,1-b]-furano-2(1H)-ona

7.2.3.1-Preparação de 1,2-dihidronafto-[2,1-b]- -furano-1,2-diona (13a). 29a

Dissolveu-se 5.4 g (0.038 mol) de β -naftol em 100 ml de dissulfeto de carbono e adicionou-se 5.0 g (0.039 mol) de cloreto de oxalila. Agitou-se por uma hora, acoplou-se um condensador de refluxo ao

sistema e adicionou-se cloreto de alumínio, quando se observou um notável aquecimento. Agitou-se por mais duas horas e deixou-se em repouso, a temperatura ambiente, por vinte e quatro horas. Houve a formação de um sólido amarelo que foi filtrado e recristalizado com cloreto de metileno e hexano. Desta forma obteve-se 6.0 g de cristais laranja (89% de rendimento).

p. f. = 182-40°C (lit. 29a 180-190°C)

7.2.3.2-Preparação da 1-tosilidrazona de 1,2-dihidro-nafto-[2,1-b]-furano-1,2-diona (13b). 29b

Dissolveu-se 6.6 g (0.033 mol) do composto 13a em 120 ml de dioxano seco e adicionou-se 6.5g (0,035 mol) de tosilidrazina. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por uma hora e a seguir refluxou-se por mais de uma hora. Após resfriamento, adicionou-se água destilada ocorrendo imediatamente a precipitação de um sólido amarelo. Filtrou-se por sucção e o sólido retido foi recristalizado com etanol. Obteve-se desta forma 5,8 g (0,016 mol; 47% de rendimento) de cristais amarelos.

p. f. = 198-200°C dec. (lit. 29b 200-202°C dec.)

IV (espectro 43) (KBr): 3240, 1760, 1360, 1160

RMN¹H (espectro 44) (CDCl₃/TMS): 2,4 (3H,s); 7,1-8,1

(10H,m); 8,6 (1H,d).

7.2.3.3-Preparação da α -diazocetona 13.29b

Dissolveu-se 5.8 g (0.016 mol) do composto 13b em 350 ml de cloreto de metileno e adicionou-se 170 ml de solução de hidróxido de sódio 0.1 M (0.017 mol). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente por duas horas e, então, aqueceu-se brandamente por duas horas e meia. Resfriou-se e separou-se a fase orgânica, que foi seca com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob vácuo (sem aquecimento) obtendo-se um sólido marron. Para a purificação, fez-se uso de uma coluna de alumina neutra e éter como eluente; após a evaporação do solvente obteve-se 0,94 g (28% de rendimento) de um sólido rosado.

p.f. = 148-150°C dec. (lit. 29b 143-5°C dec.)

IV (espectro 45) (KBr): 2100, 1750

RMN¹H (espectro 46) (CDCl₃/TMS): 7.2-8.1 (6H, m)

7.3-PREPARAÇÃO DAS ENAMINONAS

7.3.1-Preparação da 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona (2a). 56

Acetil-acetona (7.0 ml; 0.068 mol) foi colocada em um banho de gelo e adicionado 8 ml de metil-amina (40% em água), lentamente e com agitação. Ocorreu a formação de um sólido branco que se transformou em um óleo amarelo com aquecimento a 40-50°C. A água foi evaporada e o óleo destilado a vácuo, sendo obtidos 6.4 g (84% de rendimento) de um líquido incolor, que cristalizou a temperatura ambiente.

p.e. = 117-120°C/17 mmHg

IV (espectro 47) (fluorolube): 1620, 1580

RMN¹H (espectro 48) (CCl₄/TMS): 1.9 (6H,s); 3.0 (3H,d);
4.9 (1H,s); 10.9 (1H,l)

7.3.2-Preparação do 3-(metil-amino)-2-butenato de etila (2b). 57

Acetoacetato de etila (10 ml; 0.079 mol) foi colocado em um banho de gelo e a este adicionado metil-amina (15 ml do hidrato a 40%), lentamente e com agitação. A água foi evaporada e o líquido restante destilado a vácuo, sendo obtidos 7.1 g (63% de rendimento) de um líquido incolor.

p.e. = 62-50°C/4 mmHg (lit. 57 133°C/50 mmHg)

IV (espectro 49) (filme): 3200, 1650, 1610

RMN¹H (espectro 50) (CCl₄/TMS): 1.2 (3H,t); 1.9 (3H,s)
2.9 (3H,d); 4.0 (2H,q)
4.4 (1H,s); 8.4 (1H,l)

7.3.3-Preparação da 4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona (2c). 58

Acetil-acetona (5.0 ml; 0.056 mol) foi colocada em uma ampola em banho de gelo e adicionado lentamente 10 ml de t-butil-amina. Ocorreu a formação de um sólido branco. A ampola foi fechada e aquecida a 80°C por quatro dias; ocorreu a formação de um líquido escuro. O excesso de t-butil-amina foi evaporado e o líquido destilado a vácuo, sendo obtidos 3.5 g de um líquido incolor (40% de rendimento).

p.e. = 95-70°C/4 mmHg (lit. 58 127°C/7 mmHg)

IV (espectro 51) (filme): 1610

RMN¹H (espectro 52) (CCl₄/TMS): 1.4 (9H,s); 1.9 (3H,s);
2.0 (3H,s); 4.8 (1H,s);
11.6 (1H,l)

7.3.4-Preparação do 3-(t-butil-amino)-2-butenato de etila (2d).^{9a}

Acetoacetato de etila (20.0 ml; 0.16 mol) e 30 ml de t-butil-amina foram aquecidos em uma ampola fechada por cinco dias a temperatura de 70-80°C. A t-butil-amina em excesso foi evaporada e o óleo restante foi purificado por cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo utilizado como eluente uma mistura hexano-10% CH₂Cl₂. Foram obtidos 6.5 g (22% de rendimento) de um líquido incolor.

IV (espectro 53) (filme): 1620, 1650

RMN¹H (espectro 54) (CCl₄/TMS): 1.2 (3H,t); 1.4 (9H,s);
2.1 (3H,s); 4.0 (2H,q);
4.3 (1H,s); 9.1 (1H,l)

7.3.5-Preparação da 4-amino-3-penteno-2-ona (2e).⁵⁹

Amônia gasosa foi passada através da acetil-acetona (10.0 ml; 0.097 mol) aquecida a 50-60°C em um balão contendo um condensador. Ocorreu a formação imediata de um sólido branco, que foi se transformando em um óleo amarelo claro, enquanto que a amônia continuou a ser passada sobre a mistura. Depois de não haver mais sólido presente, a amônia foi novamente passada por alguns minutos através do óleo formado. O óleo foi destilado a vácuo, sendo obtido 8.0 g (83% de rendimento) de um óleo incolor, que cristalizou a temperatura ambiente.

p. e. = 63-50°C/4 mmHg (lit. ⁵⁹ 74-50°C/6 mmHg)

RMN¹H (espectro 55) (CCl₄/TMS): 1.84 (3H, s); 1.87 (3H, s)
 4.9 (1H, s); 6.5 (1H, l);
 10.0 (1H, l)

IV (espectro 56) (fluorolube): 3330, 3150, 1620, 1530

7.3.6-Preparação da 3-amino-5,5-dimetil-2-ciclohexenona (6a). ⁶⁰

À uma solução de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (5.8 g; 0.042 mol) em benzeno (40 ml) sob refluxo, foi borbulhada amônia por três horas. A água formada foi removida continuamente em um coletor Dean-Stark. Após evaporação do solvente, o produto obtido foi dissolvido em cloreto de metileno (250 ml) à quente. Após separação da parte insolúvel, a solução foi concentrada e em seguida resfriada, ocorrendo a cristalização de um sólido amarelo claro (2.8 g; 49% de rendimento).

p. f. = 164-50°C (lit. ⁶⁰ 164-50°C)

IV (espectro 57) (KBr): 3160, 1550

7.3.7-Preparação da 5,5 dimetil-3-metil-amino-2-ciclohexenona(6b). ⁶¹

5,5 dimetil-1,3-ciclohexanodiona (2.5 g; 0.018 mol) foi dissolvida em benzeno (5 ml) saturado com metil-amina (por extração de uma solução aquosa a 40% da amina). A solução foi refluxada por seis horas, sendo a água formada removida continuamente através de um coletor Dean-Stark. Após este período, foi adicionado mais benzeno saturado com metil-amina (5 ml) e o refluxo mantido por mais três horas. Com o resfriamento da solução, ocorreu a cristalização do produto, que foi filtrado e recristalizado com CH₂Cl₂/hexano. Foi obtido um sólido bege claro (1.61 g; 59% de rendimento).

p. f. = 150-152°C (lit. ⁶¹ 152-3°C)

IV (espectro 58) (KBr): 3240, 3040, 1590, 1520

RMN¹H (espectro 59) (CDCl₃/TMS): 1.1 (6H, s); 2.2 (2H, s);
2.3 (2H, s); 2.8 (3H, d);
5.1 (1H, s); 6.4 (1H, l)

7.4-REAÇÕES DA α -DIAZOCETONA 11

Procedimento geral: A enaminona 2 (1.0 mmol) e a α -diazocetona 11 (1.0 mmol) foram dissolvidas em um solvente escolhido (30 ml) e a solução refluxada. As reações foram acompanhadas por CCD e por espectroscopia de IV (através da verificação da banda na região de 2100 cm⁻¹, característica do grupo diazo). Após evaporação do solvente, os produtos foram separados por cromatografia em coluna de alumina.

7.4.1-Reação com a enaminona 2a. Obtenção do composto 16.

Foi obtido um sólido incolor (30.0 mg; 12% de rendimento).

Duração da reação: 120 horas (tolueno)

Eluente: CH₂Cl₂

p. f. = 288-290°C

IV (espectro 07) (KBr): 1720, 1690, 1485, 1340, 1310,
1200, 750

RMN¹H (espectro 06) (CDCl₃/TMS): 2.7 (6H, s); 3.8 (3H, s);
7.3-8.2 (4H, m)

EM (espectro 05)-m/z (%): 256 (14), 255 (84), 240 (7),
213 (20), 212 (100), 186 (7),
184 (3), 43 (37).

7.4.2-Reação com a enaminona 2a em acetonitrila.

Foi obtido um sólido incolor (11% de rendimento) com os dados físicos idênticos aos descritos no item 7.4.1.

Duração da reação: 192 horas (acetonitrila)

7.4.3-Reação com a enaminona 2e.

Foi obtido um sólido incolor (9% de rendimento) com os dados físicos idênticos aos descritos no item 7.4.1.

Duração da reação: 240 horas (tolueno)

7.5-REDUÇÃO DO COMPOSTO 10

Dissolveu-se 52.1 mg (0.2 mmol) do composto 10 em 10 ml de etanol. Adicionou-se 8 mg de boroidreto de sódio e agitou-se por 21 horas. Evaporou-se o solvente e neutralizou-se com uma solução de cloreto de amônia 10% (até cessar o desprendimento de H₂). Extraiu-se com três porções de 20 ml de CH₂Cl₂ e secou-se esta fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente obtendo-se, deste modo, 36.7 mg (70% de rendimento) de cristais incolores.

p. f. = 254-50C

IV (espectro 03) (KBr): 3400, 1705, 1600, 1345, 1370, 745

RMN¹H (espectro 04) (TFA/TMS): 1.9 (3H,d); 2.7 (3H,s);

6.4 (1H,q); 7.3-8.2 (4H,m)

EM (espectro 02)-m/z (%): 244 (14), 243 (87), 229 (15),
 228 (100), 226 (15), 225 (24),
 224 (9), 200 (19), 198 (8),
 43 (10).

7.6-REAÇÕES DA α -DIAZOCETONA 12

7.6.1-Reação com a enaminona 2a.

A enaminona 2a (117 mg; 1 mmol) e a α -diazocetona 12 (174 mg; 1 mmol) foram dissolvidas em 30 ml de benzeno. Refluxou-se por 96 horas, quando o espectro de IV revelou, ainda, a presença da α -diazocetona: Então, trocou-se o solvente por tolueno e refluxou-se por mais 72 horas, quando se notou o término da reação. A separação por cromatografia de coluna (alumina) forneceu, como produto, dois sólidos incolores: 17a e 18.

17a (28 mg, 20% de rendimento)

Eluente: CH₂Cl₂

p. f. = 108-110°C (hexano)

IV (espectro 09) (KBr): 1680, 1560, 1355, 950, 740

RMN¹H (espectro 08) (CDCl₃/TMS): 2.5 (3H,s); 2.7 (3H,s);
 4.0 (3H,s).

EM (espectro 10)-m/z (%): 140 (8); 139 (100); 124 (10),
 111 (13); 96 (28); 83 (5);
 69 (12); 68 (40); 56 (79);
 54 (30); 45 (14); 43 (46);
 42(27).

AE: Apêndice 1

18 (48.2 mg; 21% de rendimento)

Eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1

p. f. = 155-70°C

IV (espectro 13) (KBr): 3400, 3220, 1670, 1425, 1390, 940,
760

RMN¹H (espectro 12) (TFA/CH₂Cl₂): 2.4 (3H, s); 3.0 (3H, s);
7.6 (5H, s)

EM (espectro 11)-m/z (%): 233 (15); 232 (100); 231 (13);
230 (59); 217 (34); 189 (28);
188 (27); 187 (70); 163 (11);
162 (22); 161 (16); 160 (15);
59 (19); 45 (46); 43 (91).

7.6.2-Determinação da estequiometria na reação com a enaminona 2a.

7.6.2.1- A enaminona 2a (225 mg; 2 mmol) e a α -diazocetona 12

(176 mg; 1 mmol) foram dissolvidas em 30 ml de tolueno e a solução refluxada por 67 horas, quando se observou o término da reação. Na separação por cromatografia de coluna (florisil), foi isolada uma fração principal que eluiu com CH₂Cl₂/MeOH 19:1. A purificação desta fração por CCD (CHCl₃) forneceu, como produto, dois sólidos incolores: 17a e 19.

17a (44.5 mg; 32% de rendimento)

Os dados físicos são idênticos aos descritos no item 7.6.1

19 (17.8 mg; 7% de rendimento)

p. f. = 190.7-191.8°C

IV (espectro 15) (KBr): 1690, 1280, 1195, 935, 775

RMN¹H (espectro 16) (CDCl₃/TMS): 2.75 (3H,s); 2.80 (3H,s);
7.4-7.6 (3H,m); 8.3 (1H,m)
EM (espectro 14)-m/z (%): 259 (6); 258 (34); 243 (1);
230 (6); 215 (16); 189 (3);
188 (8); 187 (46); 43 (100).

7.6.2.2-A enaminona 2a (113 mg; 1 mmol) e a α -diazocetona 12

(176 mg; 1 mmol) foram dissolvidas em 30 ml de tolueno e a solução refluxada por 72 horas, quando se observou o término da reação. Na separação por cromatografia de coluna, foi isolada uma fração principal que eluiu com CH₂Cl₂/MeOH 19:1. A purificação desta fração por CCD (CHCl₃) forneceu, como produto, dois sólidos incolores: 17a e 19.

17a (19.5 mg; 14% de rendimento)

Os dados físicos são idênticos aos descritos no item 7.6.1

19 (7.2 mg; 3% de rendimento)

Os dados físicos são idênticos aos do item 7.6.2.1

7.6.3-Reação com a enaminona 2b.

A enaminona 2b (207 mg; 1.5 mmol) e a α -diazocetona 12 (121 mg; 0.7 mmol) foram dissolvidas em 30 ml de tolueno e a solução refluxada por 120 horas, quando se constatou o término da reação. Na separação por cromatografia de coluna (alumina), foi isolada uma fração que eluiu com CH₂Cl₂/MeOH 49:1. A purificação desta fração por cromatografia de coluna (sílica) forneceu, como produto, um óleo incolor (17b).

17b (67.4 mg; 58% de rendimento)

IV (espectro 19) (filme): 2980, 1720, 1220, 1180, 1090

RMN¹H (espectro 18) (CCl₄/TMS): 1.4 (3H,t); 2.5 (3H,s);
3.9 (3H,s); 4.3 (2H,q)

EM (espectro 17)-m/z (%): 170 (1); 169 (12); 125 (3),
124 (20); 114 (4); 113 (58);
112 (10); 98 (5); 97 (38);
96 (23); 85 (3); 84 (13);
83 (8); 82 (12); 81 (3); 80 (5);
69 (18); 68 (42); 67 (14);
56 (100); 55 (9); 54 (18);
43 (27); 42 (65).

AE: Apêndice 1

7.6.4-Reação com a enaminona 2c.

A enaminona 2c (138.2 mg; 0.9 mmol) e a α -diazocetona 12 (88 mg; 0.5 mmol) foram dissolvidos em 30 ml de benzeno e a solução refluxada por 360 horas, quando se verificou o término da reação. Na separação por cromatografia de coluna (florisil), foi isolada uma fração principal que eluiu com CH₂Cl₂/MeOH 49:1. A purificação desta fração por CCD (CHCl₃) forneceu, como produto, um sólido incolor (17c).

17c (42.3 mg; 47% de rendimento)

p.f. = 62.0-63.4°C (hexano)

IV (espectro 22) (KBr): 2980, 1680, 1550, 1410, 1210, 950

RMN¹H (espectro 21) (CCl₄/TMS): 1.7 (3H,s); 2.6 (1H,s);
2.8 (1H,s)

EM (espectro 20)-m/z (%): 182 (3); 181 (25); 166 (4);
 138 (2); 126 (7); 125 (5);
 110 (12); 97 (45); 96 (39);
 82 (12); 57 (100); 56 (18);
 55 (29); 54 (23); 43 (75);
 41 (65).

AE: Apêndice 1

7.6.5-Reação com a enaminona 2d.

A enaminona 2d (381 mg; 2.1 mmol) e a α -diazocetona 12 (176 mg; 1 mmol) foram dissolvidas em 30 ml de benzeno e a solução refluxada por 216 horas, quando se observou o término da reação. Na separação por cromatografia de coluna (florisil), foi isolada uma fração que eluiu com CH₂Cl₂/MeOH 19:1. Esta fração foi purificada pelo tratamento com CH₂Cl₂/hexano (as impurezas precipitam e o composto permanece em solução). Deste modo, isolou-se um óleo incolor (17d) como produto.

17d (163.3 mg; 77% de rendimento)

IV (espectro 25) (filme): 2980, 1710, 1560, 1420, 1210,
 1145, 1060, 845, 785

RMN¹H (espectro 24) (CCl₄/TMS): 1.4 (3H,t); 1.7 (9H,s);
 2.7 (3H,s); 4.3 (2H,q)

EM (espectro 23)-m/z (%): 212 (4); 211 (28); 197 (4);
 196 (34); 168 (6); 166 (7);
 156 (5); 155 (4); 150 (3);
 140 (4); 128 (3); 127 (18);
 110 (23); 99 (7); 98 (9);
 96 (7); 94 (4); 84 (5); 83 (42);

82 (6); 81 (4); 71 (12); 70 (6);
 58 (7); 57 (100); 56 (13);
 55 (14); 54 (15); 53 (8),
 43 (22); 42 (27); 41 (49).

AE: Apêndice 1

7.6.6-Reação com a enaminona 6a.

A enaminona 6a (144 mg; 1 mmol) e a α -diazocetona 12 (93.1 mg; 0.53 mmol) foram dissolvidas em 30 ml de benzeno e a solução refluxada por 360 horas, quando se verificou o término da reação. Na separação por cromatografia de coluna (alumina), foi isolada uma fração que eluiu com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1. Esta fração foi purificada através de uma recristalização com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$; desta forma, obteve-se um sólido incolor (17e) como produto. Além disso, recuperou-se 52% da enaminona de partida (que eluiu com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1).

17e (51.2 mg; 59% de rendimento)

p. f. = 139.0-140.0°C

IV (espectro 28) (KBr): 3220, 2960, 1680, 1520, 1370,

1240, 635

RMN¹H (espectro 27) (CDCl_3/TMS): 1.2 (6H, s); 2.6 (2H, s);

2.9 (6H, s); 7.2 (1H, l)

EM (espectro 26)-m/z (%): 166 (3); 165 (29); 151 (5);

150 (59); 122 (25); 110 (10);

109 (100); 95 (5); 94 (25);

82 (6); 81 (9); 67 (11);

57 (20); 56 (13); 55 (18);

54 (12); 53 (68); 52 (29),
43 (19); 41 (27).

AE= Apêndice 1

7.6.7-Reação com a enaminona 6b.

A enaminona 6b (306 mg; 2 mmol) e a α -diazocetona 12 (175 mg; 1 mmol) foram dissolvidas em 30 ml de benzeno e a solução refluxada por 192 horas, quando se constatou o final da reação. Na separação por cromatografia de coluna (florisil), isolou-se uma fração que eluiu com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1. A purificação desta fração por CCD (CHCl_3) forneceu um sólido incolor (17f) como produto. Além disso, recuperou-se 42% da enaminona de partida (que precipitou ao término da reação).

17f (33.8 mg, 19% de rendimento)

p.f. = 131.3-131.8°C

IV (espectro 31) (KBr): 2950, 1680, 1500, 1395, 1265,
1040, 720, 700, 630

RMN¹H (espectro 30) (CDCl_3/TMS): 1.1 (6H,s); 2.4 (2H,s);
2.7 (2H,s); 3.9 (3H,s)

EM (espectro 29)-m/z (%): 180 (1); 179 (12); 164 (0.3);
150 (0.9); 136 (4); 108 (6);
96 (5); 82 (4); 68 (11);
67 (100); 66 (23); 55 (14);
43 (9); 41 (16).

AE: Apêndice 1

7.7-REAÇÕES DA α -DIAZOCETONA 13

7.7.1-Reação com a enaminona 2a.

A enaminona 2a (113 mg; 1 mmol) e a α -diazocetona 13 (210 mg) foram dissolvidas em 30 ml de benzeno e a solução refluxada por 192 horas, quando se verificou o término da reação. Na separação por cromatografia de coluna (alumina), obteve-se frações constituídas por misturas complexas, donde se conseguiu detectar, apenas, traços do triazol 17a.

APÊNDICE 1

Determinação da fórmula elementar através
da análise de cluster

Tabela 10: Determinação da fórmula elementar dos triazóis 17
através da análise de seus clusteres.

Composto	Fórmula Elementar	Diferença entre o cluster teórico e o cluster obtido experimentalmente
17a	$C_6H_9N_3O$	0.16%
17b	$C_7H_{11}N_3O_2$	3.67%
17c	$C_9H_{15}N_3O$	0.17%
17d	$C_{10}H_{17}N_3O_2$	0.36%
17e	$C_8H_{11}N_3O$	0.30%
17f	$C_9H_{13}N_3O$	0.18%

BIBLIOGRAFIA

- 1-J.V. Greenhill, Chem. Soc. Rev., 6, 277 (1977).
- 2-M. Regitz e G. Maas, "Diazo Compounds: Properties and Synthesis", Academic, Orlando (FLA) (1986).
- 3-G.H. Alt e A.J. Speziale, J. Org. Chem., 29, 798 (1964).
- 4-J.V. Greenhill, J. Chem. Soc. (B), 299 (1969)
- 5-S. Hunig, E. Benzing e E. Lucke, Chem. Ber., 90, 2833 (1957).
- 6-N.K. Kochetkov, Bull. Akad. Sci. USSR Div. Chem. Sci., 37 (1954).
- 7-C. kascheres, A. Kascheres e P.S.H. Pilli, J. Org. Chem., 45, 5340 (1980).
- 8-A.J. Meyers e S. Singh, Tetrahedron Lett., 5319 (1967).
- 9-(a) M.N. Eberlin, "Estudo das Reações de α -Diazocetonas com Enaminonas", Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas (1984). (b) L. Kozerski, Tetrahedron, 32, 1299 (1976). (c) A. Maquestiau, J.J. Vanden Eynde e M. Monclus, Bull. Soc. Chim. Belg., 94(8), 575 (1985).
- 10-(a) A. Kotoh, D. Sagane, Y. Omote e C. kashima, Synthesis, 409 (1983). (b) P. Plath e W. Rohr, Synthesis, 318 (1982)
- 11-J.V. Greenhill, M. Ramli e T. Tomassini, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 558 (1975).
- 12-V. Mosk, Chem. Abstr., 110, 114745s (1989).
- 13-M. Regitz e W. Schoder, Synthesis, 178 (1985).
- 14-F. Arndt e B. Eistert, Chem. Ber., 68, 200 (1935)
- 15-(a) E. Voigt e H. Meier, Chem. Ber., 110, 2242 (1977). (b) L. Horner e E. Spietschka, Chem. Ber., 88, 934 (1955).

- 16-M.N. Eberlin, "Estudo das Reações de α -Diazocetonas com Enaminonas. Reatividade e Utilidades Sintéticas. Novo Método de Síntese de Pirróis", Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas (1988).
- 17-A. Padwa, T.J. Wisnieff e E.J. Walsh, J. Org. Chem., 54, 299 (1989).
- 18-D.E. McClure, P.K. Lumma, B.H. Arison, J.H. Jones e J.J. Baldwin, J. Org. Chem., 48, 2675 (1983).
- 19-A. Saba e A. Selva, Heterocycles, 27(4), 867 (1988).
- 20-B. Corbel, D. Hernot, J.P. Haelters e G. Sturtz, Tetrahedron Lett., 28(52), 6605 (1987).
- 21-B.A. Khaskin, O.D. Sheluchenko, N.A. Torgasheva e A.S. Ishmuratov, J. Gen. Chem. USSR, 58(1), 923 (1988).
- 22-D. Habich e W. Hartwig, Tetrahedron, 40, 3667 (1984).
- 23-H. Meier e K.P. Zeller, Angew. Chem., 14, 32 (1975).
- 24-T. Ibata e R. Sato, Chemistry Lett., 1129 (1978).
- 25-M.N. Eberlin e C. Kascheres, J. Org. Chem., 53, 2084 (1988).
- 26-(a) A.J. Katner, Patente U.S. US3,897,434, Chem. Abstr., 84, 44113 (1976). (b) B.R. Voght, Patente Ger. Offen. 2,726,389, Chem. Abstr., 88, 121240 (1978).
- 27-C. Kascheres, "Espectrometria de Massa de α -Cetosilidrazonas e p-Toluenosulfonilidrazina; Pirólise de p-Toluenosulfonilidrazina", Tese de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas (1975).
- 28-W. Ried e R. Dietrich, Chem. Ber., 94, 387 (1961).
- 29-(a) M. Gina e V. de Franciscis, Gazz. Chim. Ital., 54, 509 (1924). (b) W.M. Horpool e G.D. Khandelval, J. Chem. Soc. (C), 3328 (1971).

- 30-E.J. Moriconi e J.J. Murray, J. Org. Chem., **29**, 3577 (1964)
- 31-K.T. Potts, K.G. Bordeaux, W.R. Kuehning e R.L. Salsbury,
J. Org. Chem., **50(10)**, 1666 (1985).
- 32-M.F. Neumann e C. Büchecker, Tetrahedron Lett., 2069 (1976).
- 33-(a) P. Battioni, L. Vo-Quang e Y. Vo-Quang, Bull. Soc. Chim. Fr.,
I, 415 (1978). (b) L. Birkofer e P. Wegner, Chem. Ber., **100**,
3485 (1967).
- 34-L.W. Hartzel e F.R. Benson, J. Amer. Chem. Soc., **76**, 667 (1954).
- 35-U. Schollkopf, P. Tonne, H. Schafer e P. Markusch,
Liebigs Ann. Chem., **722**, 45 (1969).
- 36-(a) Z. Arnold, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 299 (1967). (b)
M. Regitz e G. Himbert, Liebigs Ann. Chem., **734**, 70
(1970).
- 37-M. Sainsbury, "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", IV(D),
2^a ed., Elsevier, New York (1985).
- 38- L. Birkofer e A. Ritter, Angew. Chem., **4**, 417 (1965).
- 39-M. Muramatsu, N. Obata e T. Takizawa, Tetrahedron Lett.,
2133 (1973).
- 40- F.N. Stojanovic e Z. Arnold, Coll. Czech. Chem. Comm., **32**, 2155
(1967).
- 41-(a) D.Y. Curtain e N.E. Alexandrov, Tetrahedron, **19**, 1697 (1963).
(b) R.F. Coles e C.F. Hamilton, J. Amer. Chem. Soc., **68**, 1799
(1946).
- 42-J.S. Webb e A.S. Tomcufcik, Patente U.S. US2,714,110, Chem. Abstr.
50, 12116d (1955).
- 43-M. Inamori, T. Horii, T. Shimazu e M. Sugaya, Patente Eur.
Pat. Appl. EP285,893, Chem. Abstr., **110**, 154303c (1989).

- 44-K. Luerssen, Sterol. Biosynth. Inhib., 305 (1988), Chem. Abstr., 110, 227044f (1989).
- 45-Z.K. Abd El-Samie, M.I. Al-Ashmawi e B. Abd El-Fattah, Egypt J. Pharm. Sci., 29, 251 (1988), Chem. Abstr., 110, 231589e (1989).
- 46-(a) D.R. Buckle e H. Smith, Patente Eur. Pat. Appl. EP34,004, Chem. Abstr., 96, 35265z (1982). (b) D.R. Buckle e C.J.M. Rockell, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 627 (1982). (c) D.R. Buckle, D.J. Outred, C.J.M. Rockell, H. Smith e B.A. Spicer, J. Med. Chem., 26(2), 251 (1983).
- 47-A. Da Settimo, O. Livi, G. Biagi, G. Primofiore e G. Masoni, Farmaco Ed. Sci., 37(11), 728 (1982), Chem. Abstr., 98, 53790n (1983).
- 48-F. Reisser, Patente Belg. BE893,815, Chem. Abstr., 99, 70735m (1983).
- 49-F.E. Nielsen, E.B. Pedersen e M. Begtrup, Liebigs Ann. Chem., 11, 1848 (1984).
- 50-G. Biagi, M. Ferreti, O. Livi, V. Scartoni, A. Lucacchini e M. Mazzoni, Farmaco Ed. Sci., 41(5), 388 (1986), Chem. Abstr., 105, 54111s (1985).
- 51-R. Meier, Patente Eur. Pat. Appl., EP229,011, Chem. Abstr., 107, 198336h (1987).
- 52-M.N. Eberlin, Y. Takahata e C. Kascheres, J. Mol. Struct., aceito para publicação (no prelo).
- 53-(a) C. Kashima, H. Aoyama, Y. Yamamoto, T. Nishio e K. Yamada, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 665 (1975). (b) A. Gómez Sánchez, M. Tena Aldave e U. Scheidegger, J. Chem. Soc. (C), 2570 (1968). (c) N.M.D. Brown e D.C. Nonhebel, Tetrahedron, 24, 5655 (1968). (d) D. Smith e P.J. Taylor, Spectrochim. Acta,

32A, 1477 (1976). (e) A. Gómez Sánchez, A.M. Valle e J. Bellanato, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 15 (1973). (f) G.O. Dudek, J. Org. Chem., 30, 548 (1965) e referências contidas.

54-I. Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley, Chichester (1976).

55-Staudinger, Chem. Ber., 41, 3563 (1908).

56-G.O. Dudek e R.H. Holm, J. Am. Chem. Soc., 84, 2691 (1962).

57-J. Decombe, Ann. Chim. Paris, 18, 81 (1932), Chem. Abstr., 27, 2135 (1933).

58-R.V. Singh e J.P. Tandon, J. Indian Chem. Soc., 57, 864, (1980).

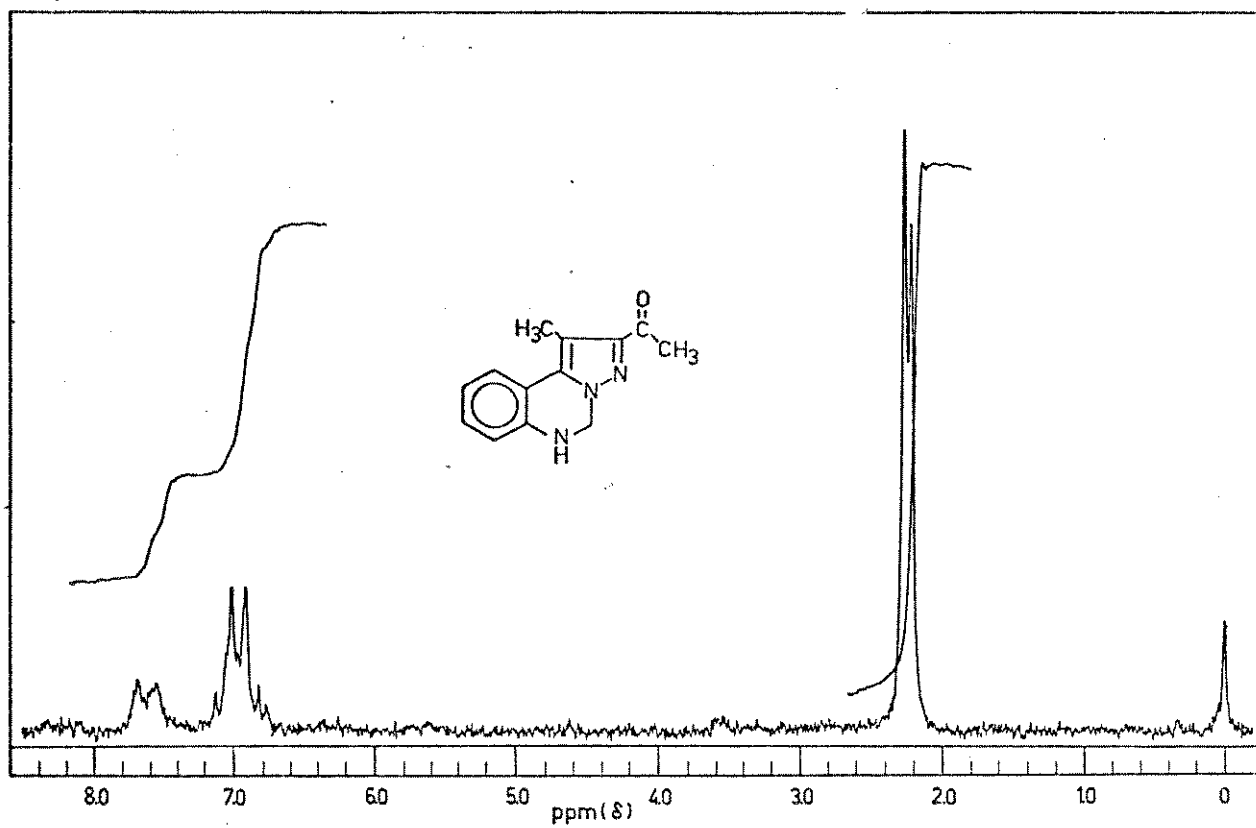
59-M.J. Lacey, Austr. J. Chem., 23, 841 (1970).

60-J.V. Greenhill, J. Chem. Soc. (C), 2699 (1971).

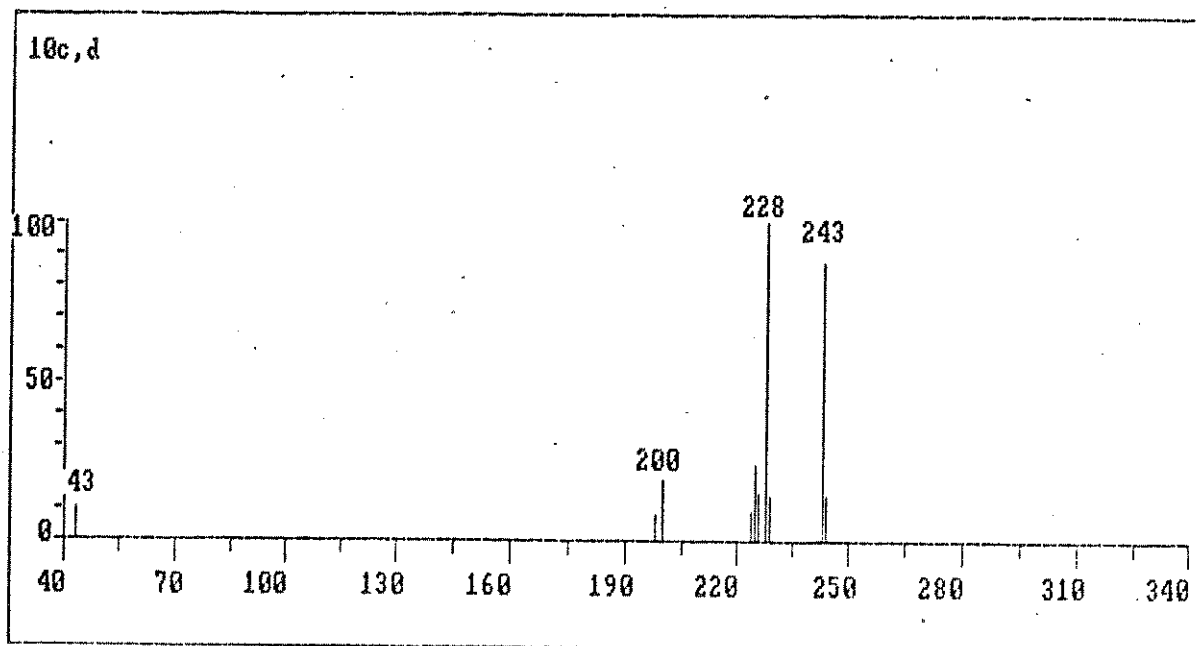
61-O. Neilands, Kim. Ser., 577 (1964), Chem. Abstr., 62, 10348, (1965).

62-C.L. do Lago, Relatório de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas (1988).

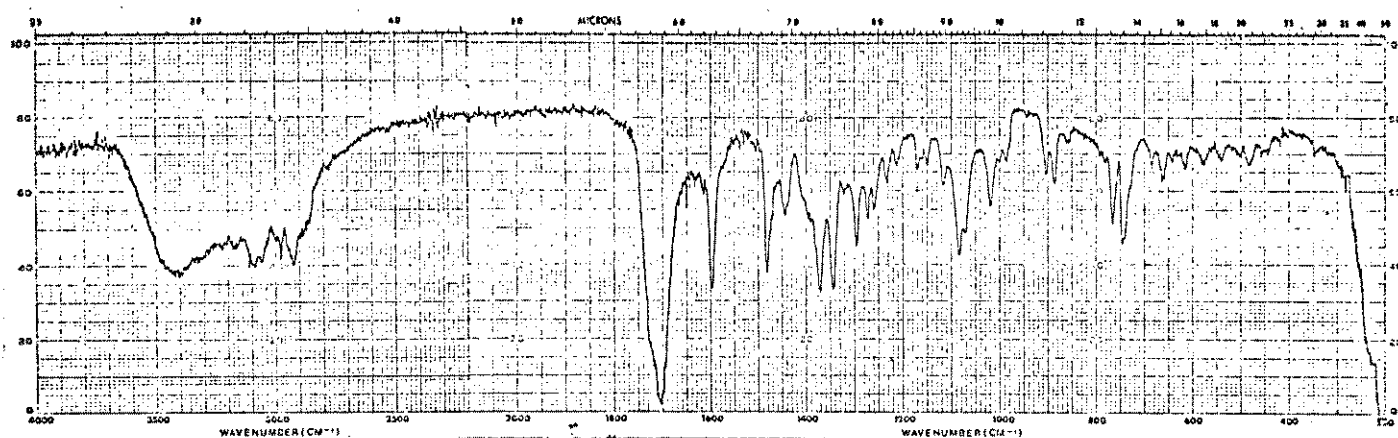
ESPECTROS



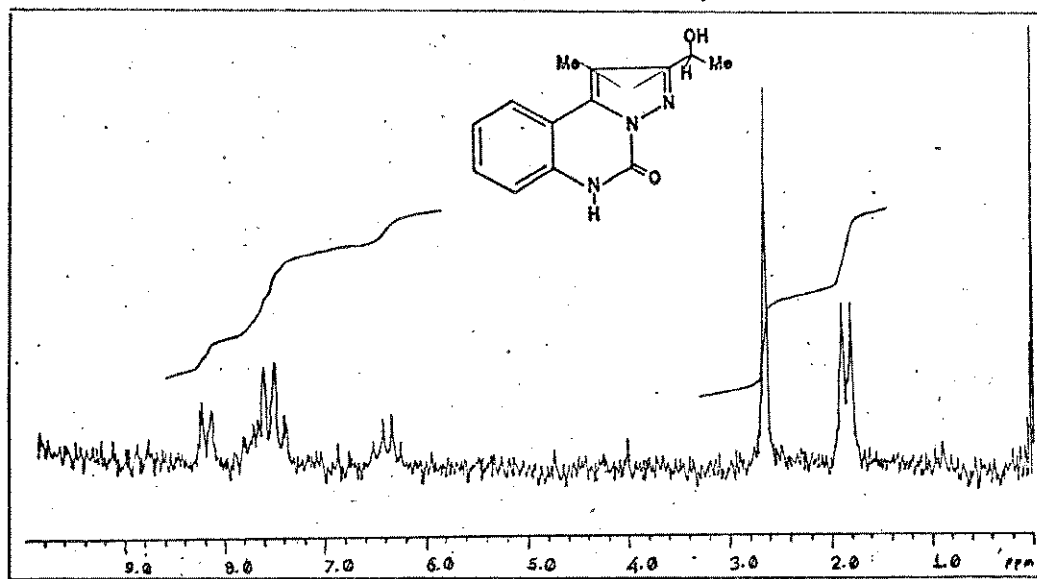
01-Espectro de RMN^1H do composto 10a,b (TFA)



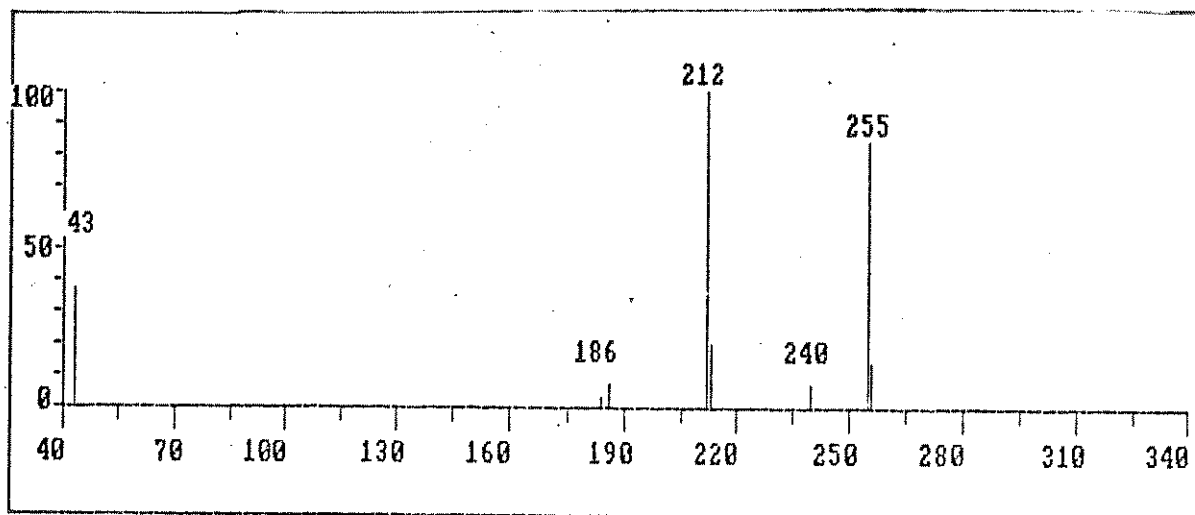
02-Espectro de massa do composto 10c, d (70 eV)



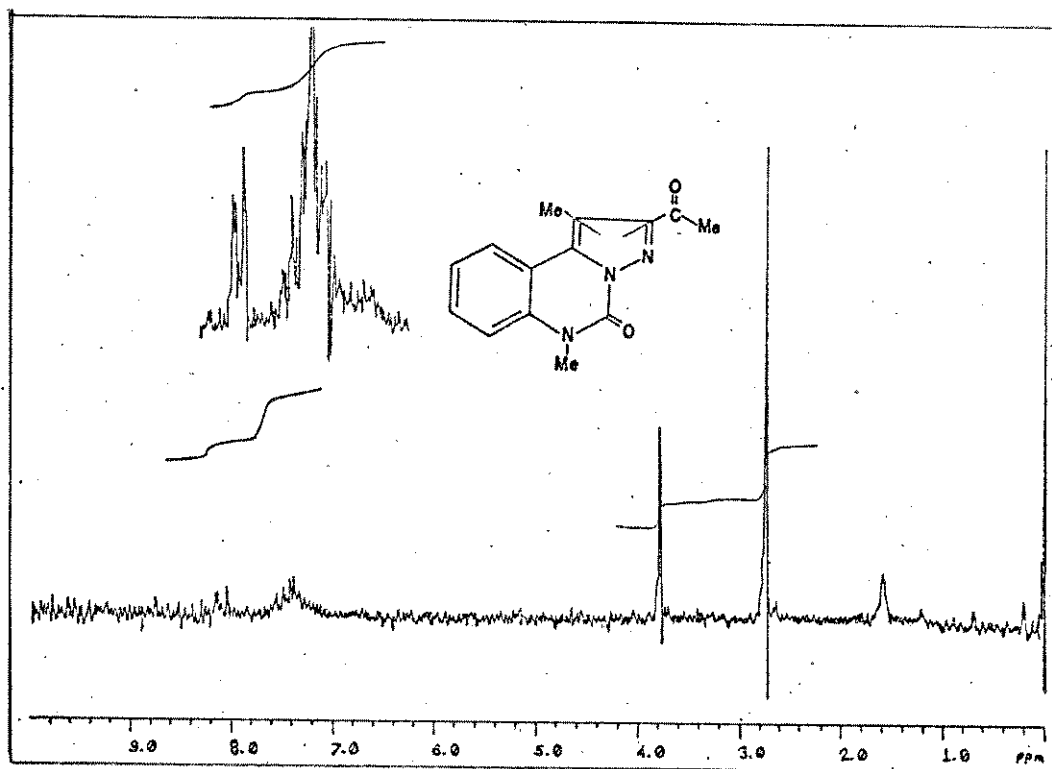
03-Espectro de IV do composto 10c, d (KBr)



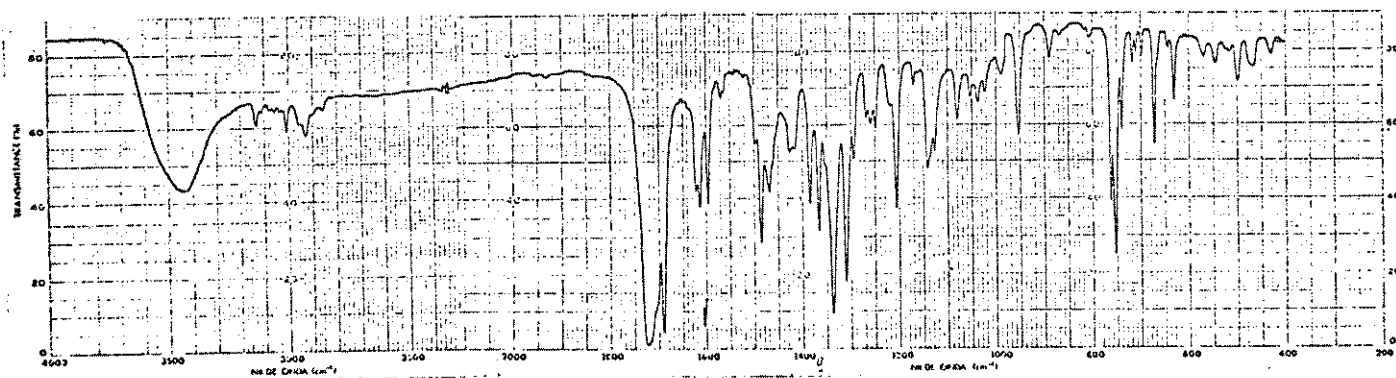
04-Espectro de RMN¹H do composto 10c, d (TFA)



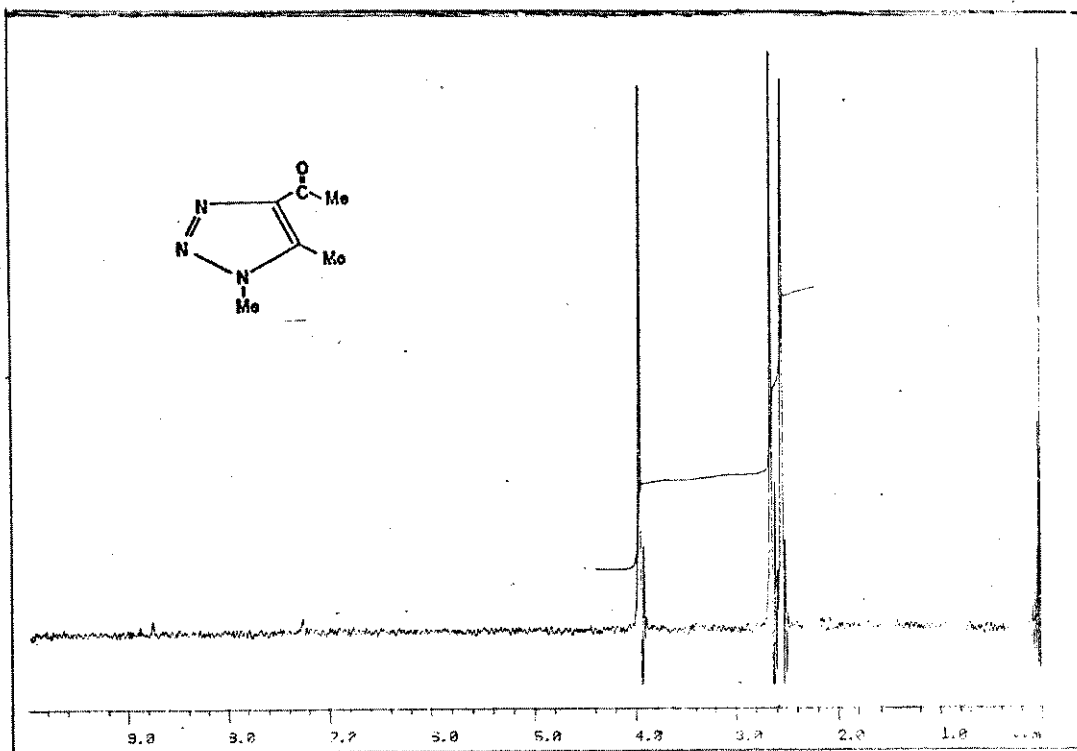
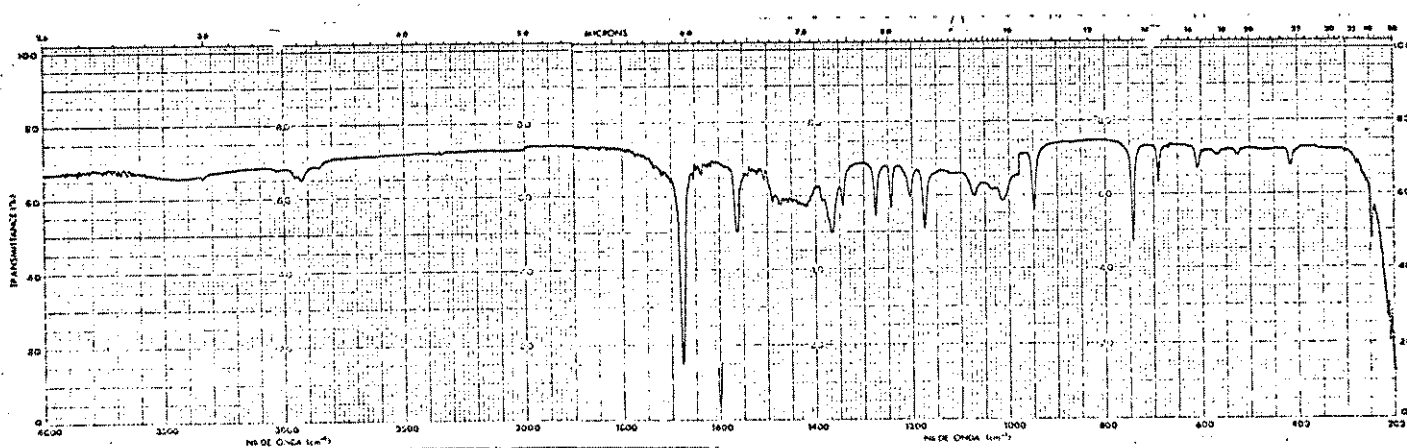
05-Espectro de massa do composto 16a,b (70 eV)



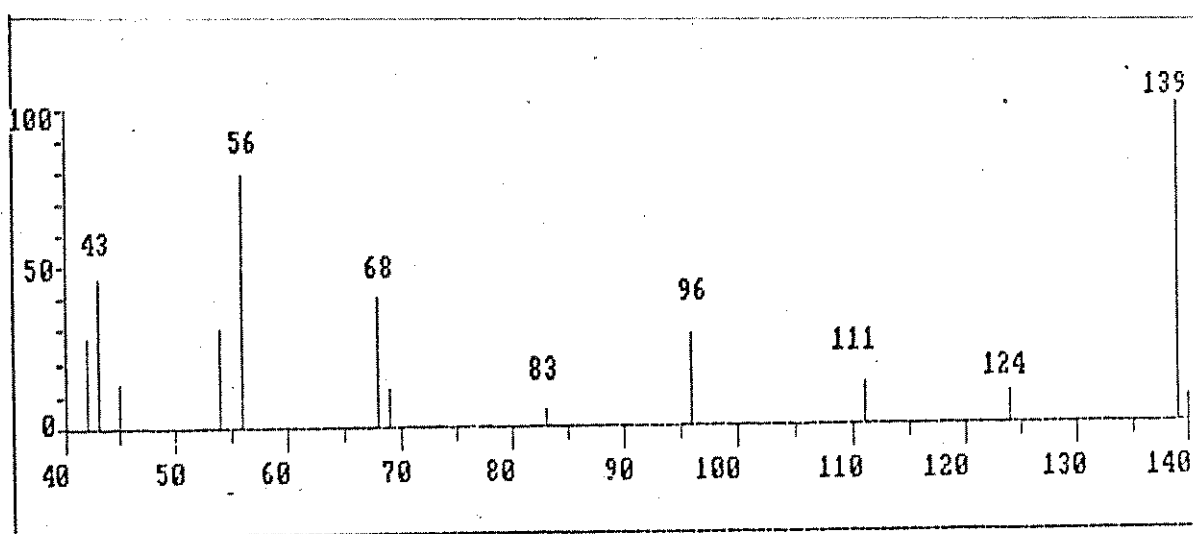
06-Espectro de RMN¹H do composto 16a,b (CDCl₃)



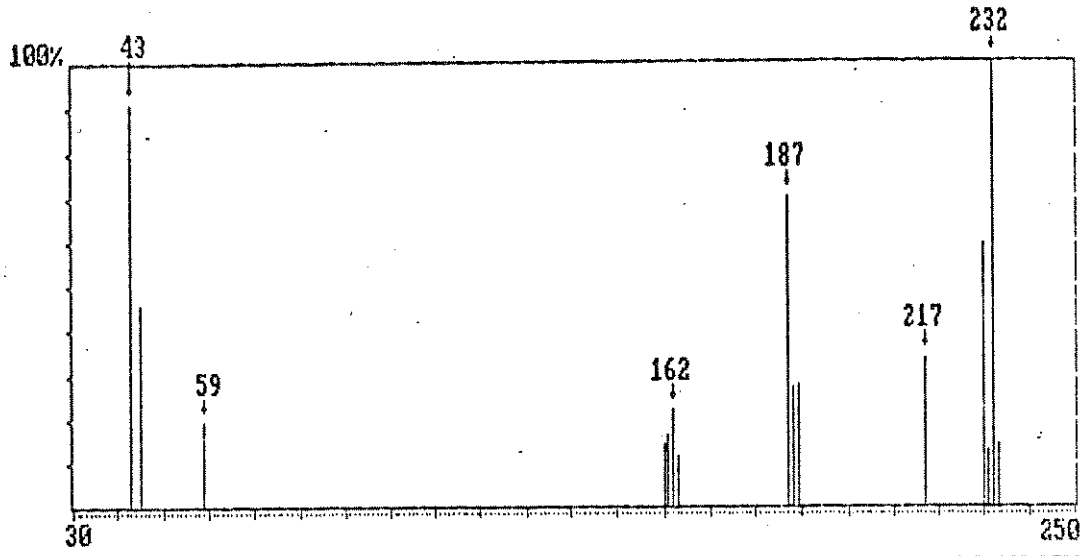
07-Espectro de IV do composto 16a,b (KBr)

08-Espectro de RMN¹H do composto 17a (CDCl₃)

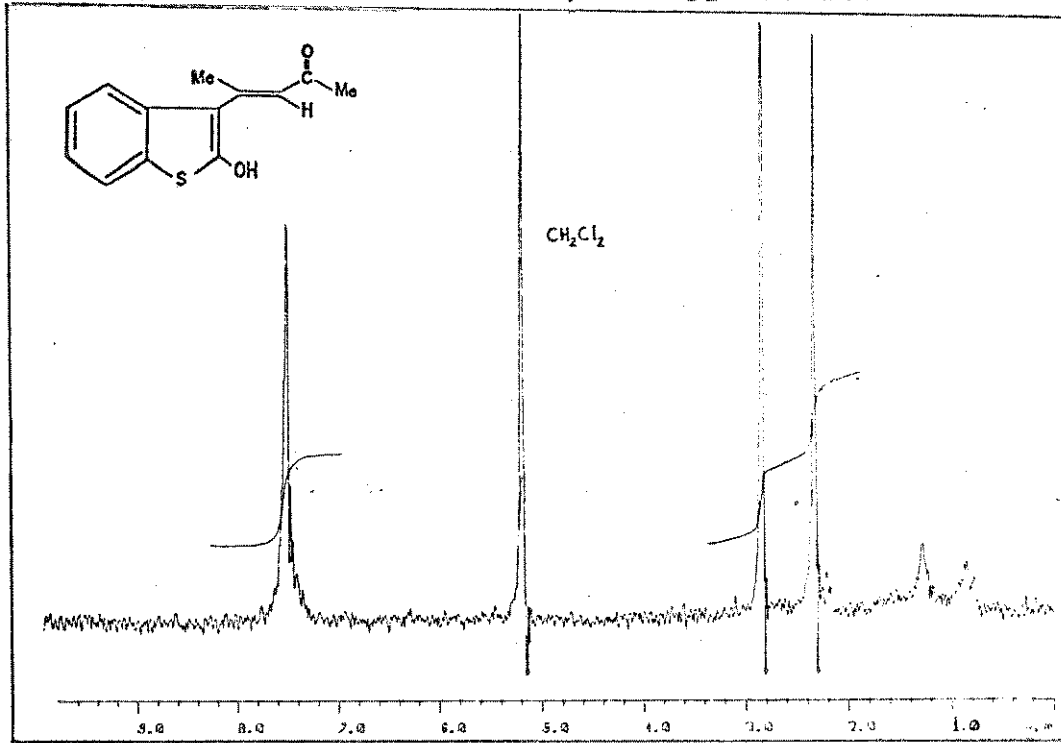
09-Espectro de IV do composto 17a (KBr)



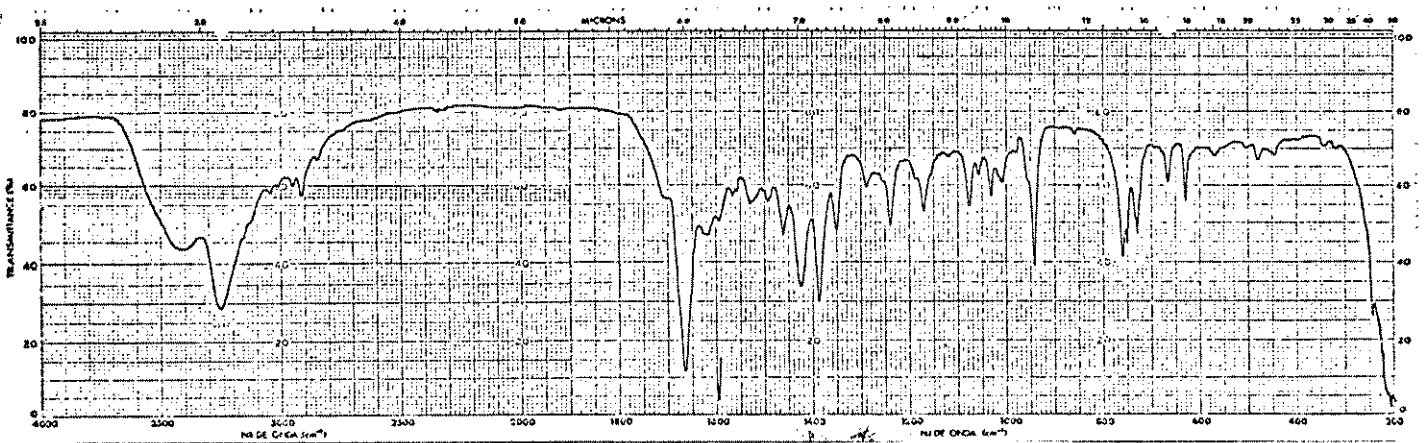
10-Espectro de massa do composto 17a (70 eV)



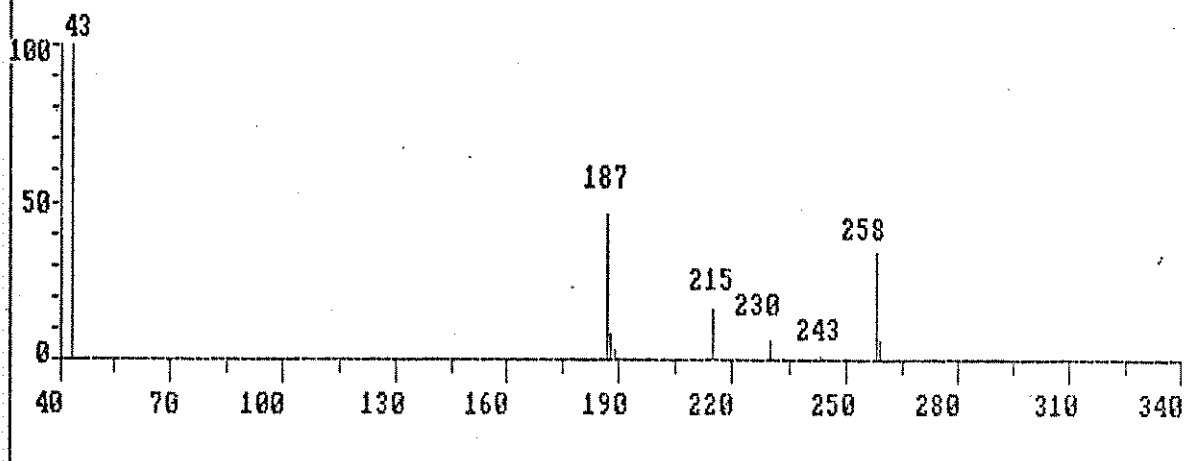
11-Espectro de massa do composto 18 (70 eV)



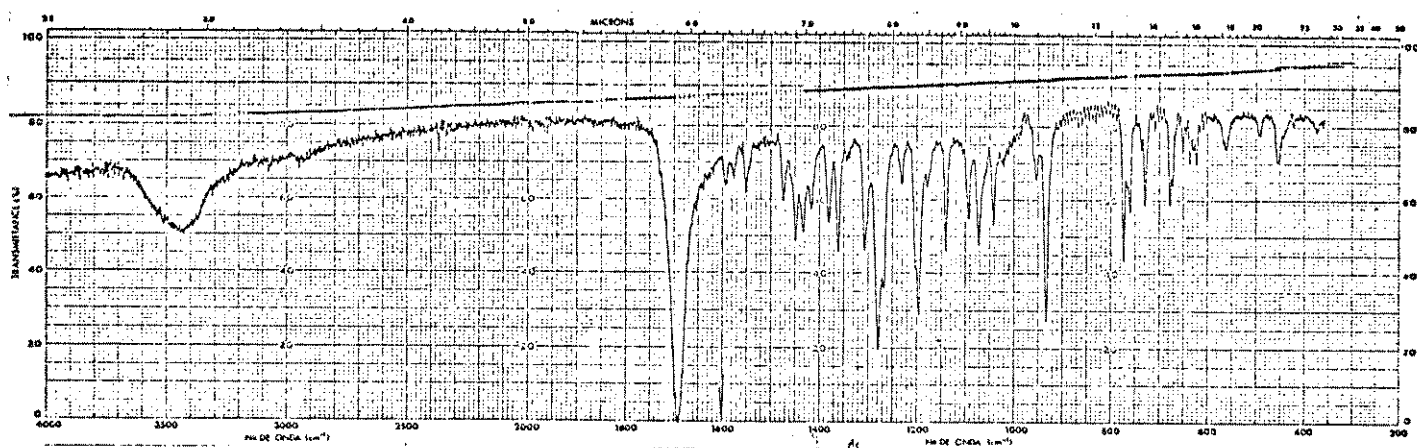
12-Espectro de RMN¹H do composto 18 (TFA)



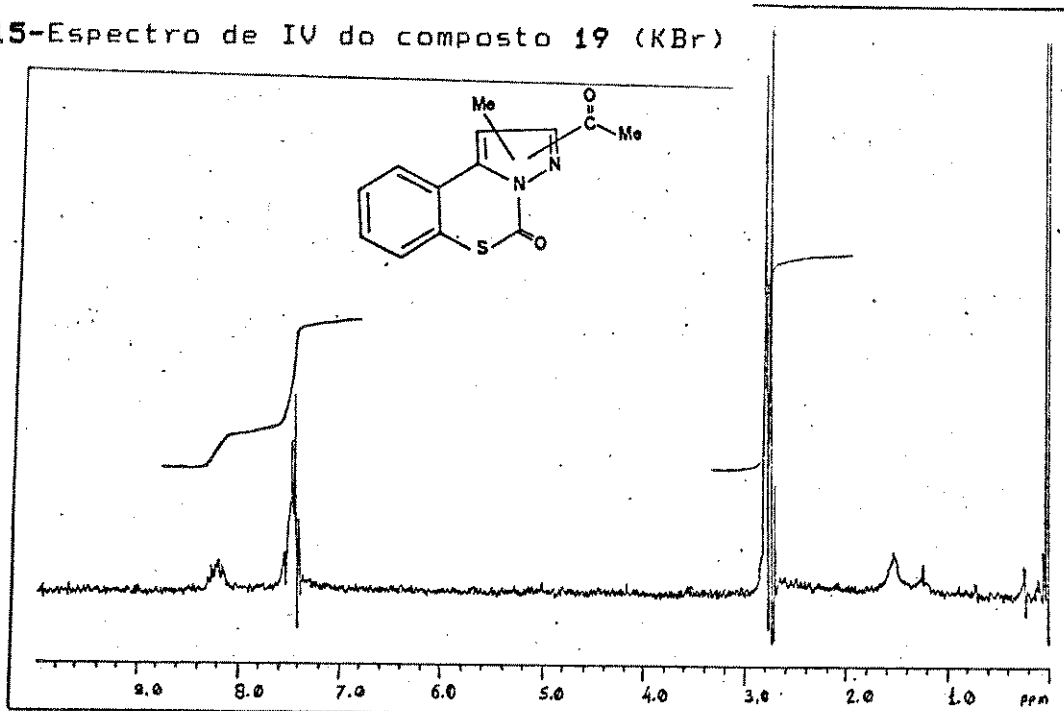
13-Espectro de IV do composto 18 (KBr)



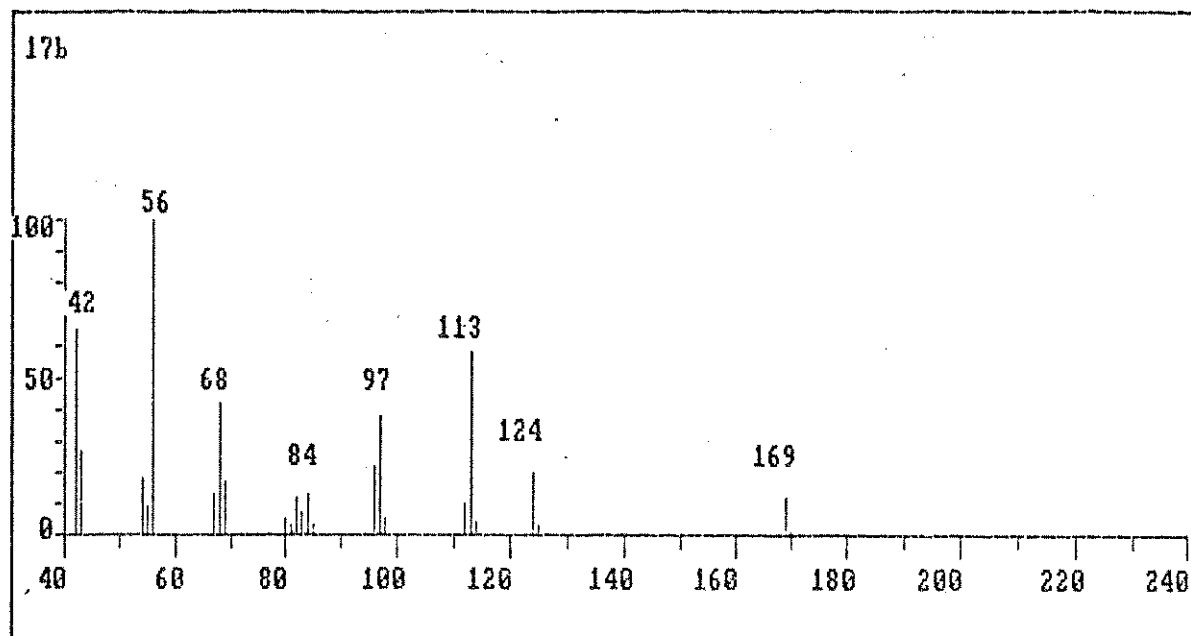
14-Espectro de massa do composto 19 (70 eV)



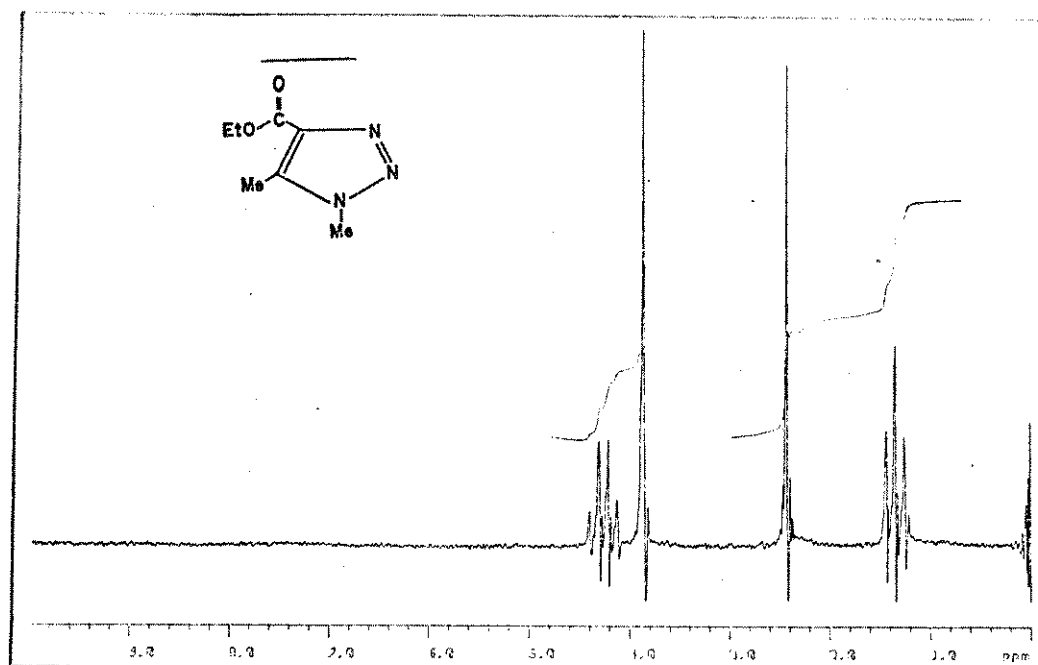
15-Espectro de IV do composto 19 (KBr)



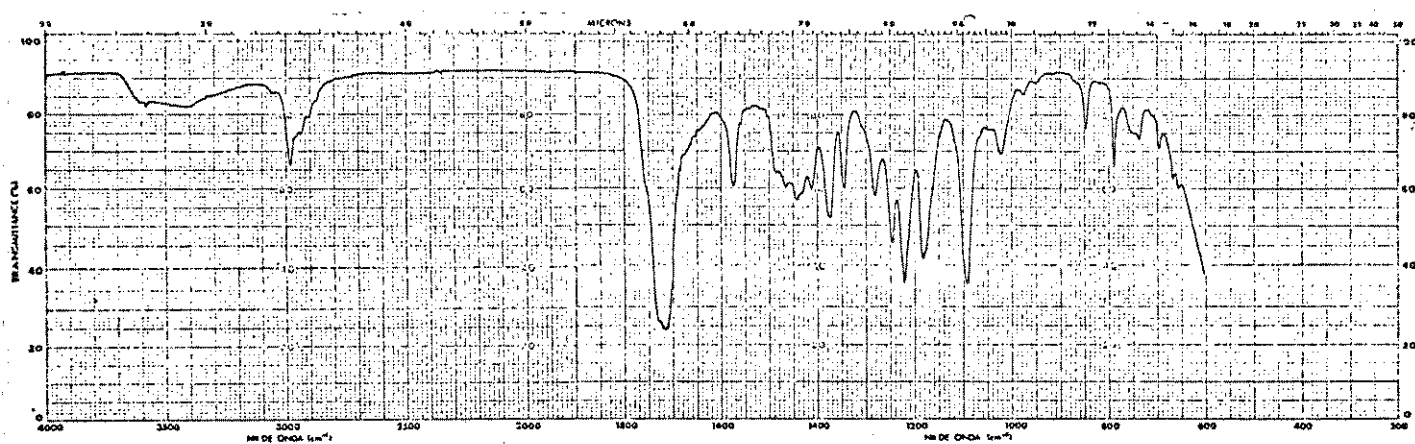
16-Espectro de RMN¹H do composto 19 (CDCl₃)



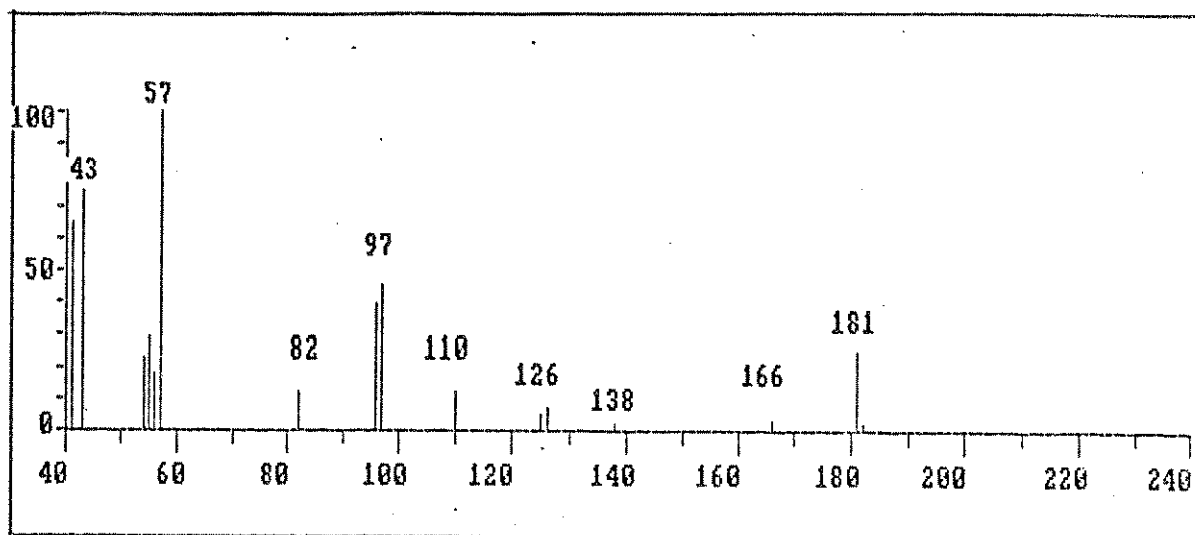
17-Espectro de massa do composto 17b (70 eV)



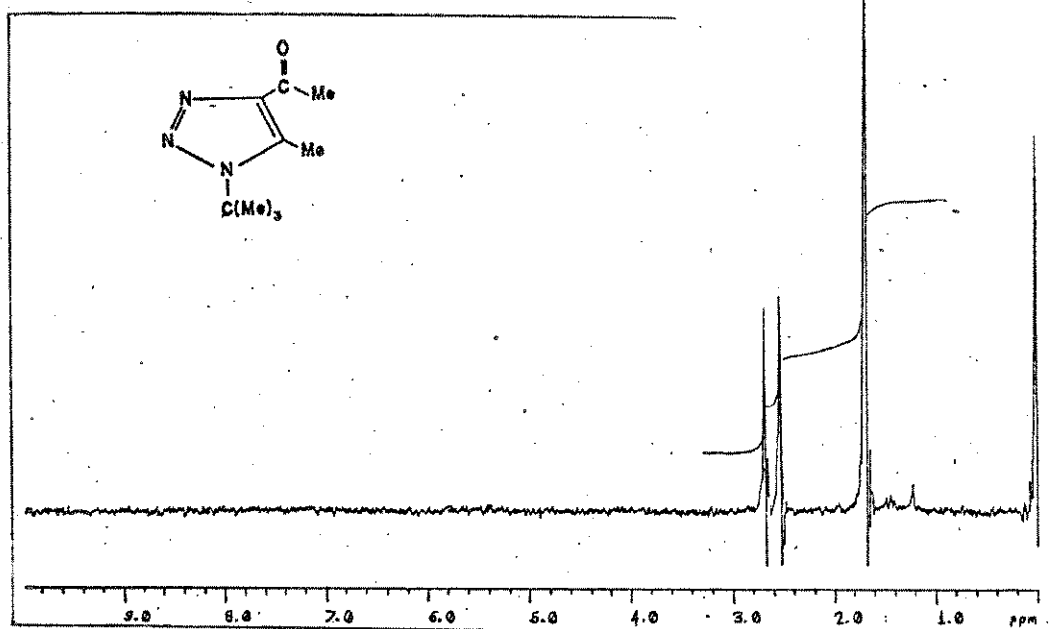
18-Espectro de RMN¹H do composto 17b (CCl₄)



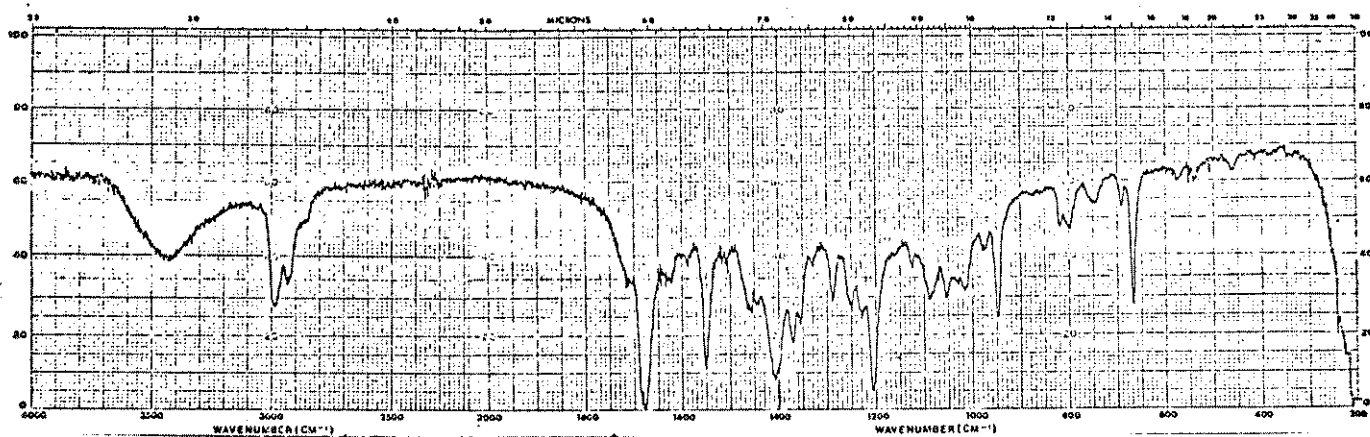
19-Espectro de IV do composto 17b (filme)



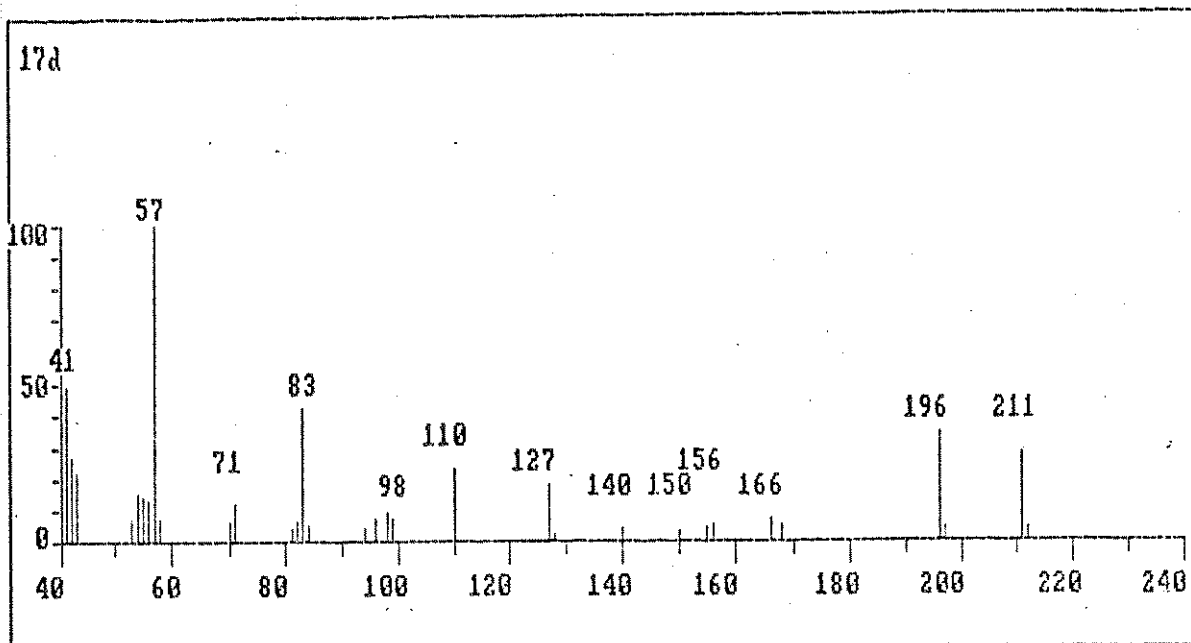
20-Espectro de massa do composto 17c (70 eV)



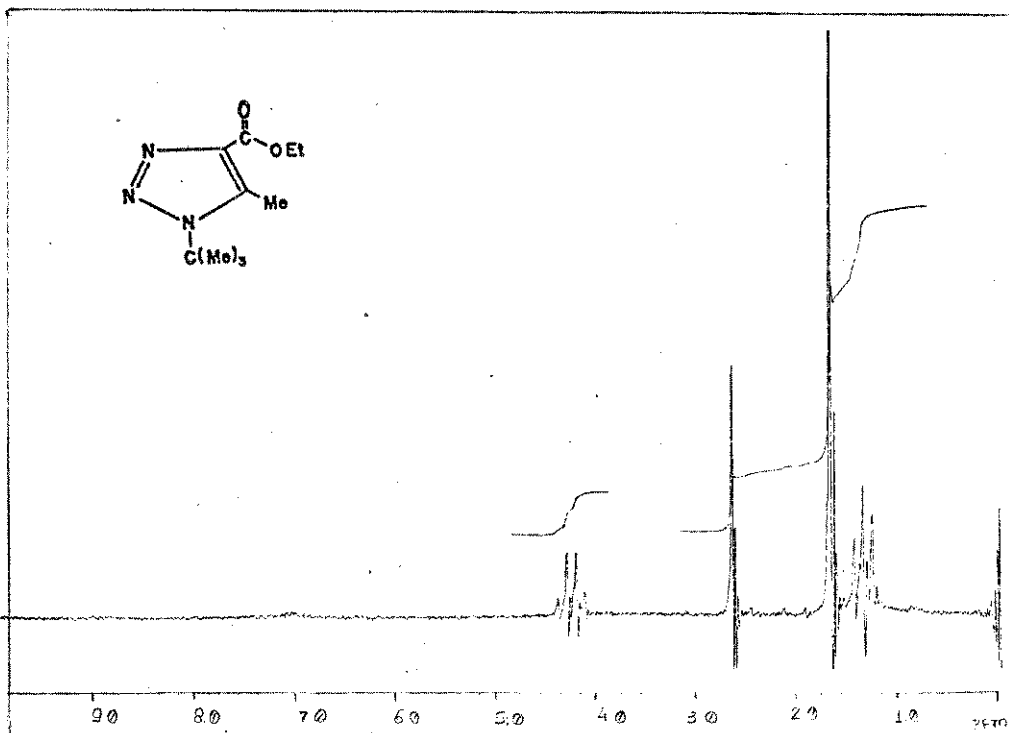
21-Espectro de RMN¹H do composto 17c (CCl₄)



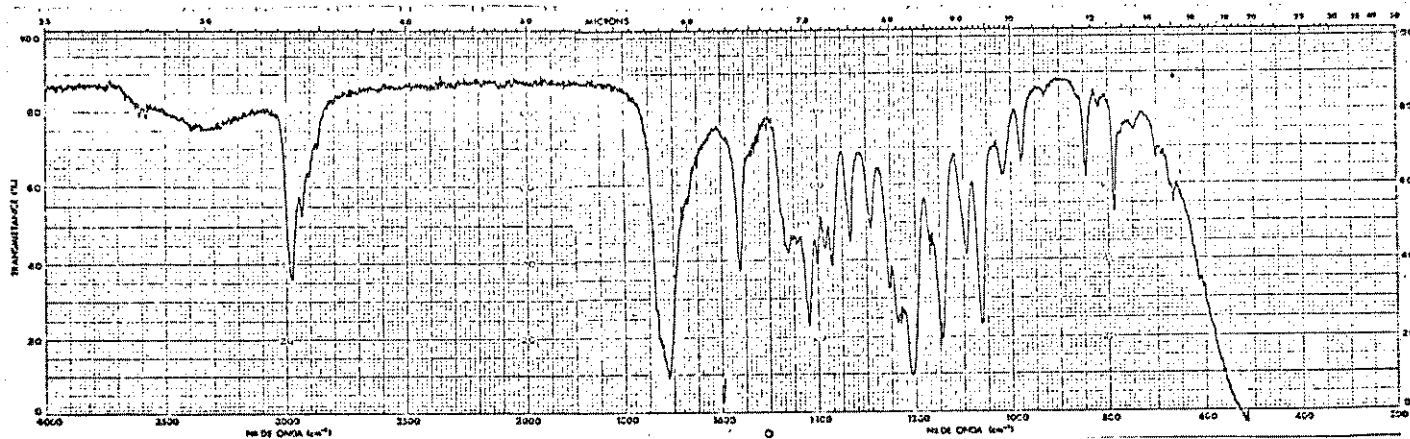
22-Espectro de IV do composto 17c (KBr)



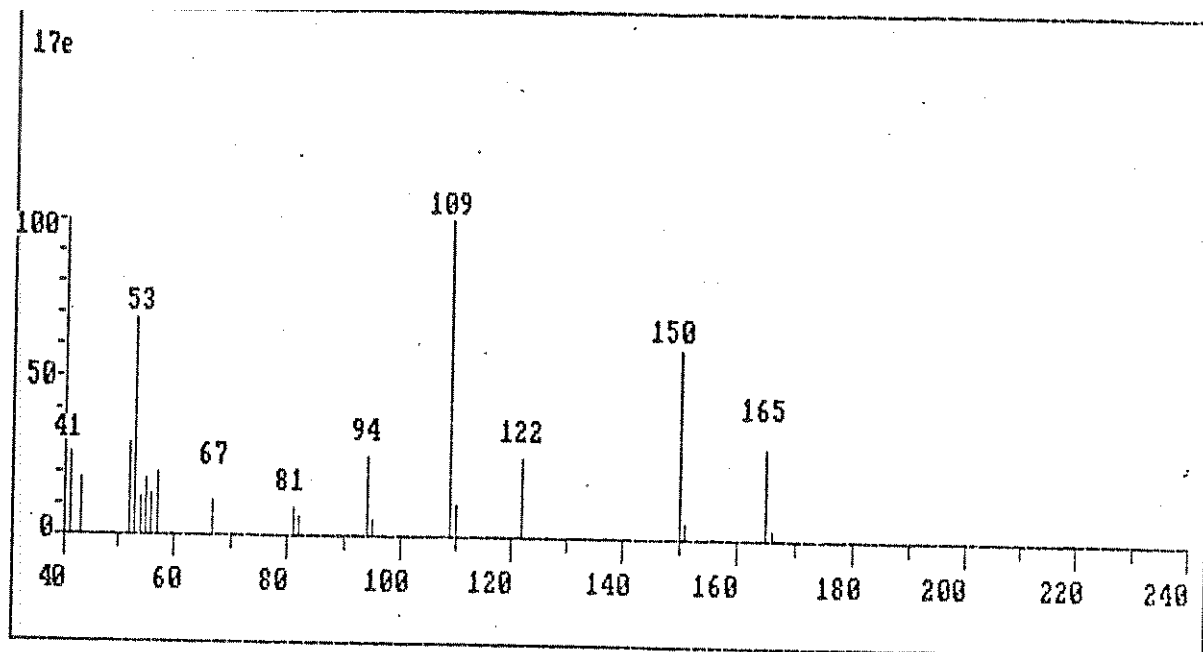
23-Espectro de massa do composto 17d (70 eV)



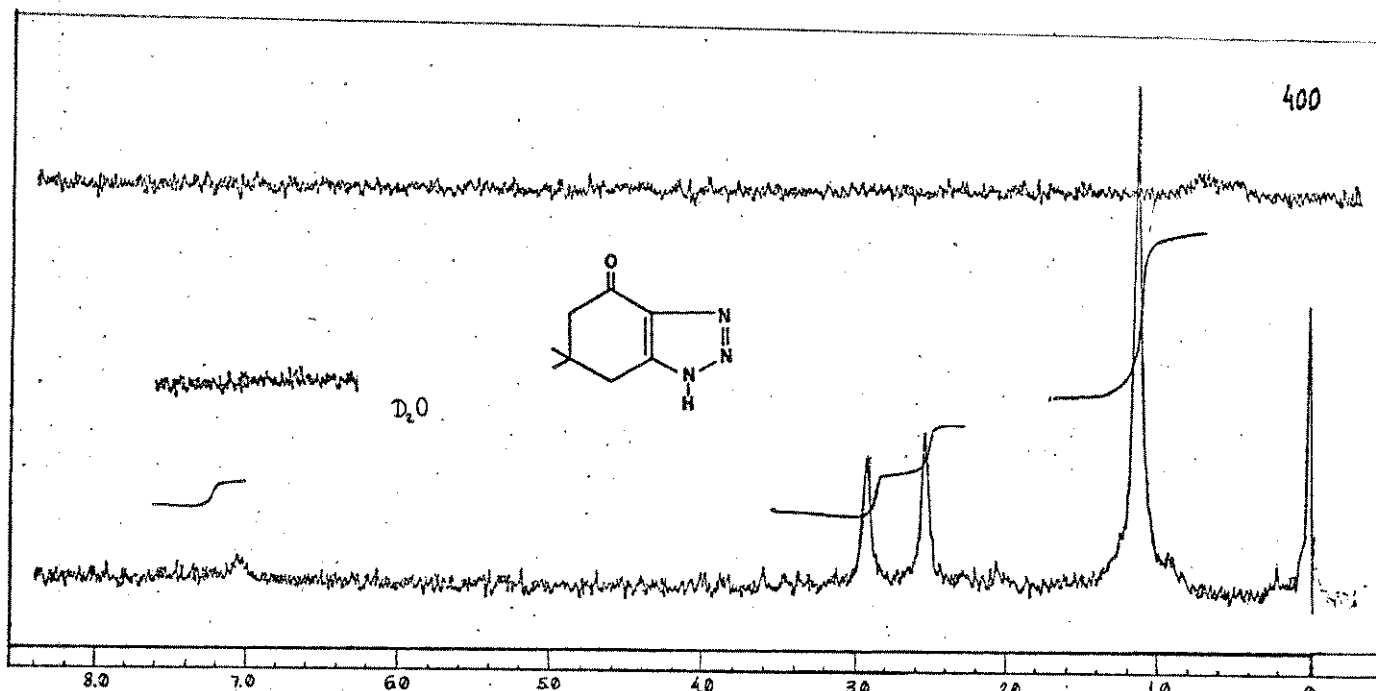
24-Espectro de RMN¹H do composto 17d (CCl₄)



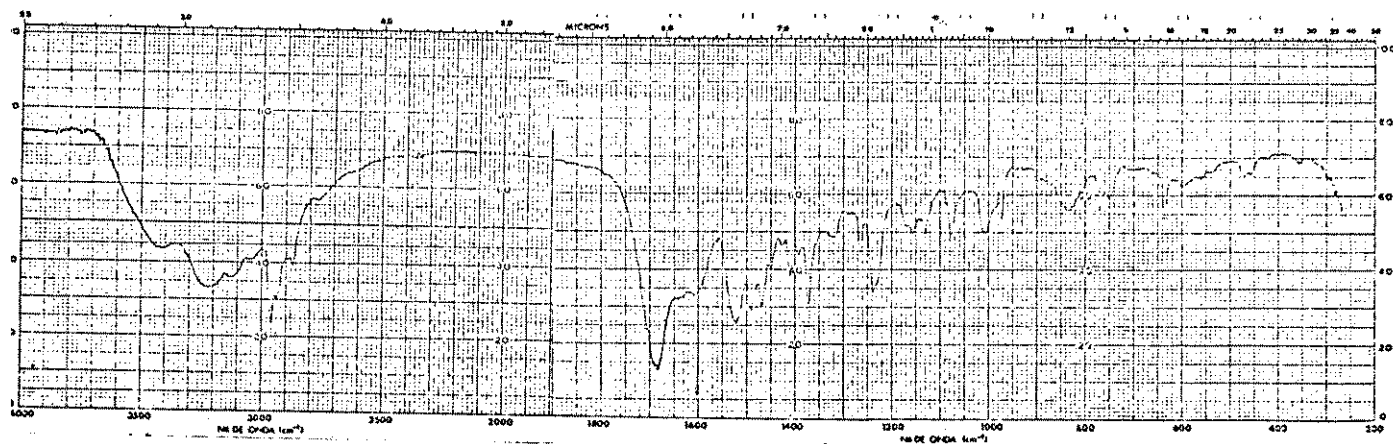
25-Espectro de IV do composto 17d (filme)



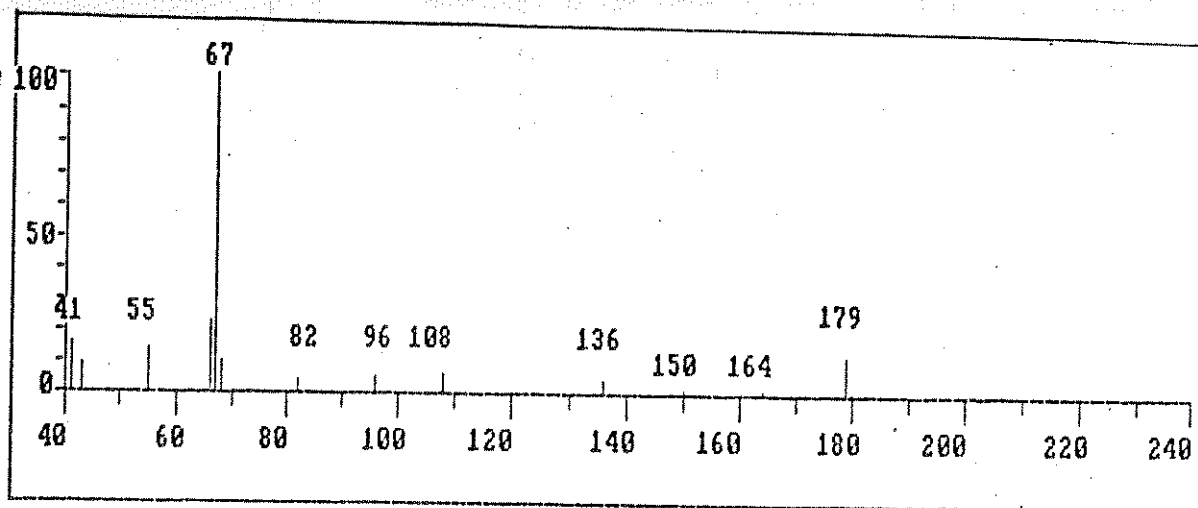
26-Espectro de massa do composto 17e (70 eV)



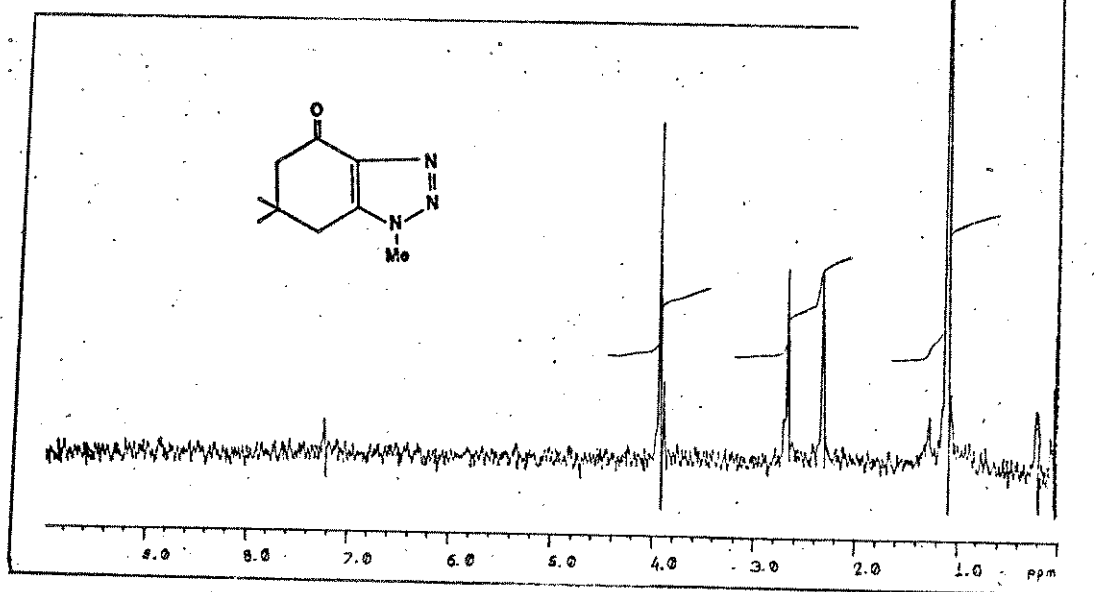
27-Espectro de RMN¹H do composto 17e (CDCl₃)



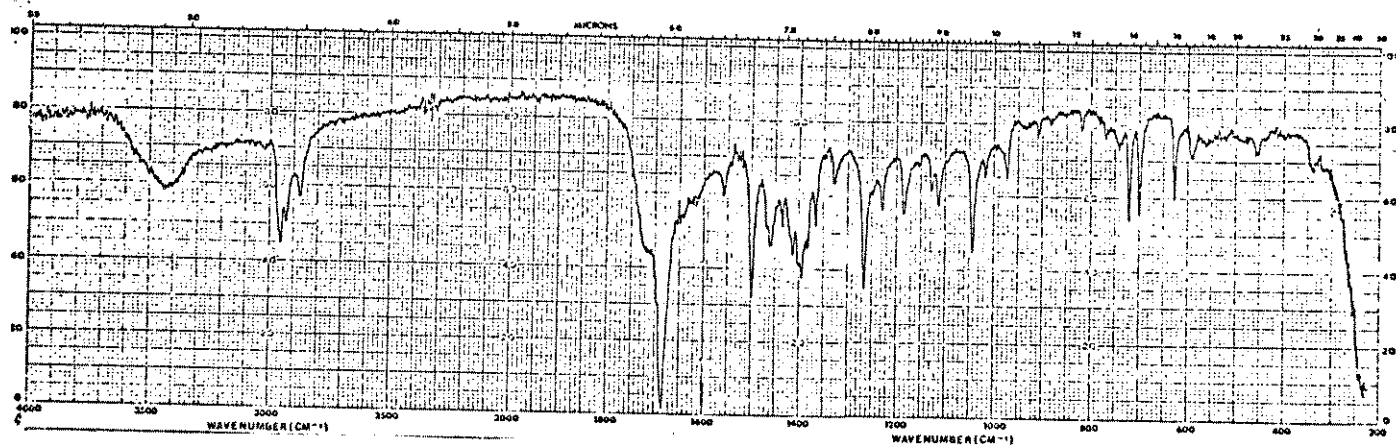
28-Espectro de IV do composto 17e (KBr)



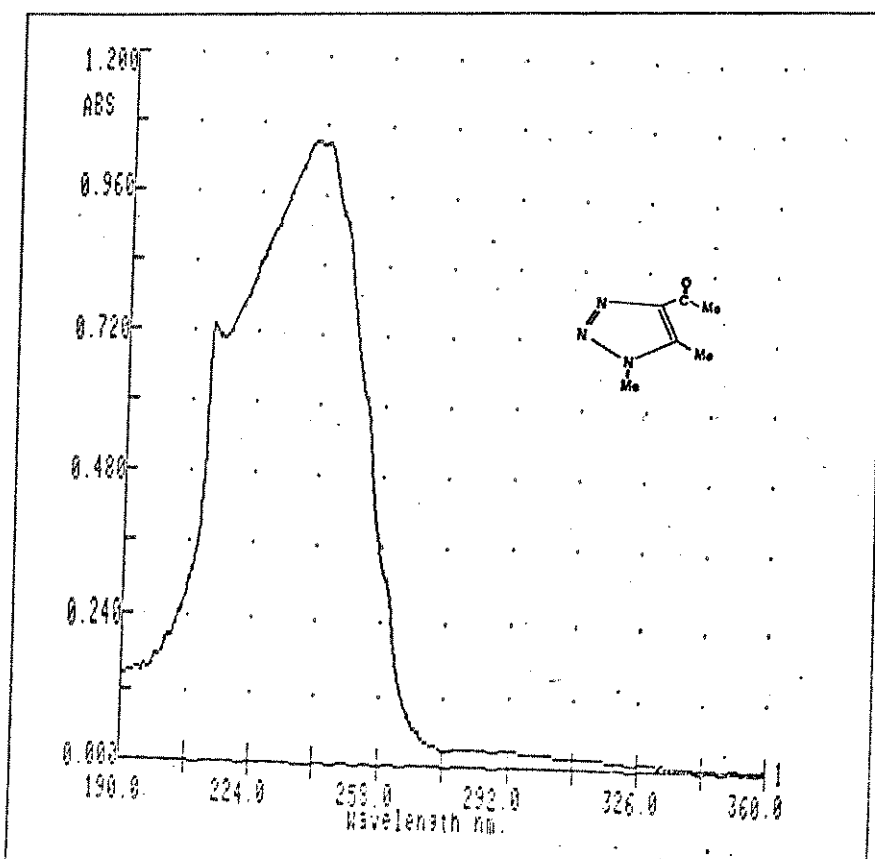
29-Espectro de massa do composto 17f (70 eV)



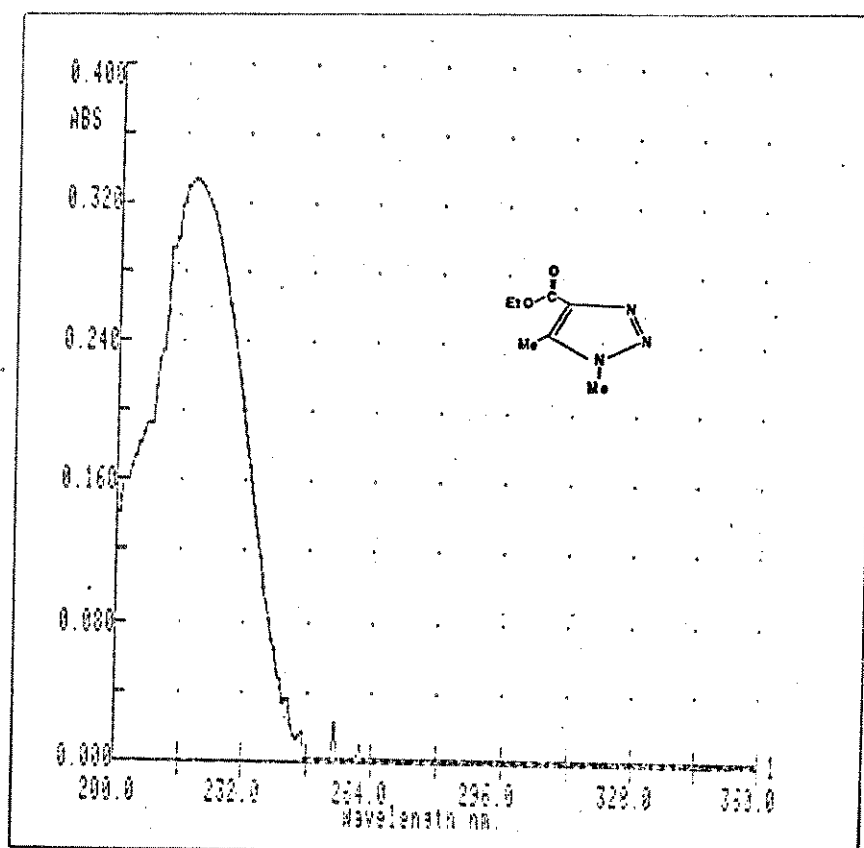
30-Espectro de RMN¹H do composto 17f (CDCl₃)



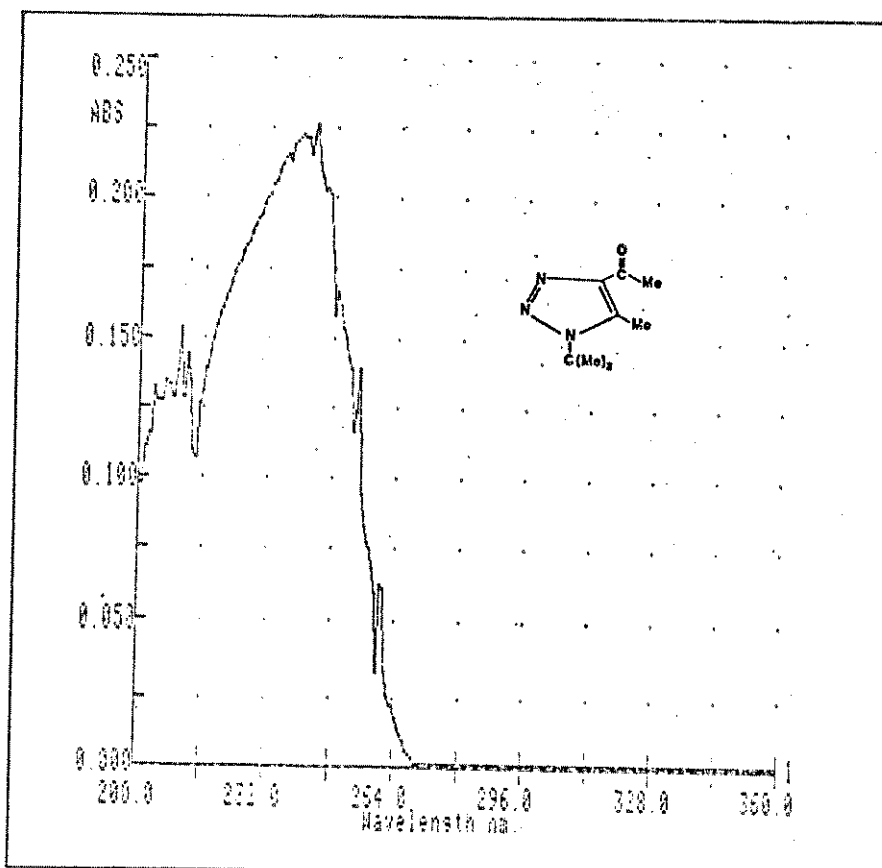
31-Espectro de IV do composto 17f (KBr)



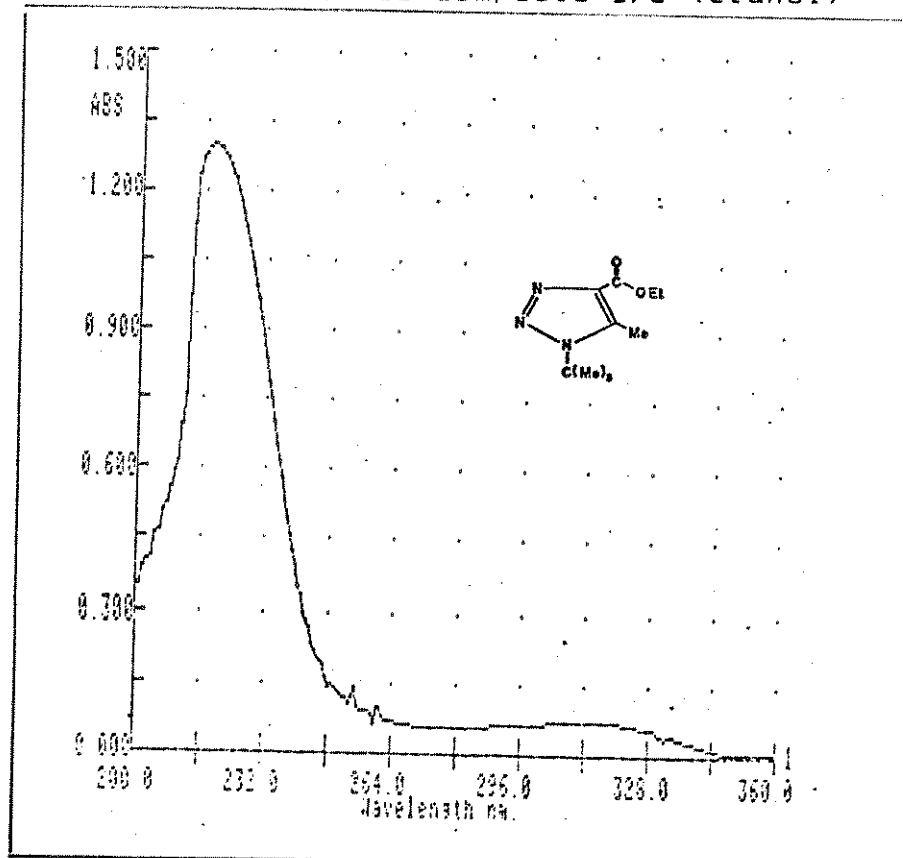
32-Espectro de UV do composto 17a (etanol)



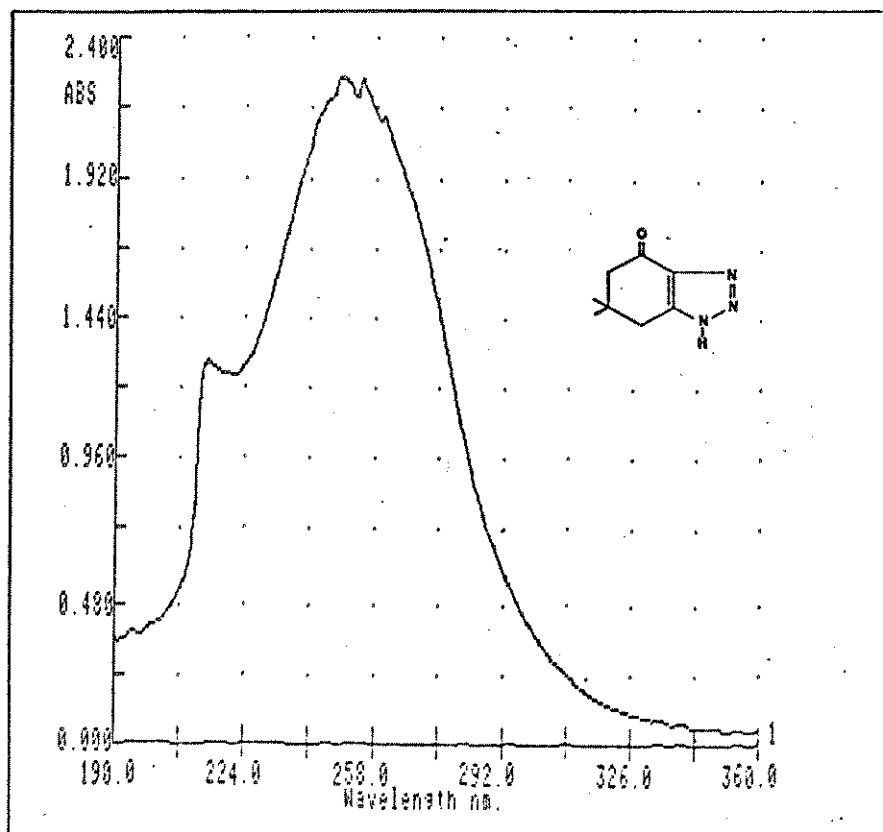
33-Espectro de UV do composto 17b (etanol)



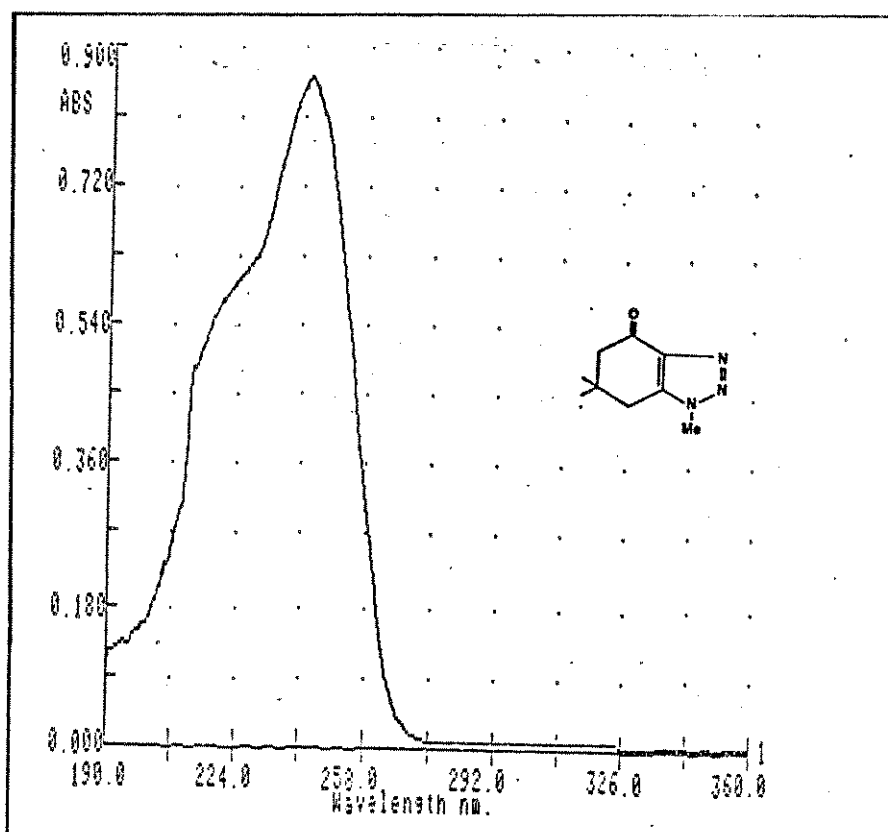
34-Espectro de UV do composto 17c (etanol)



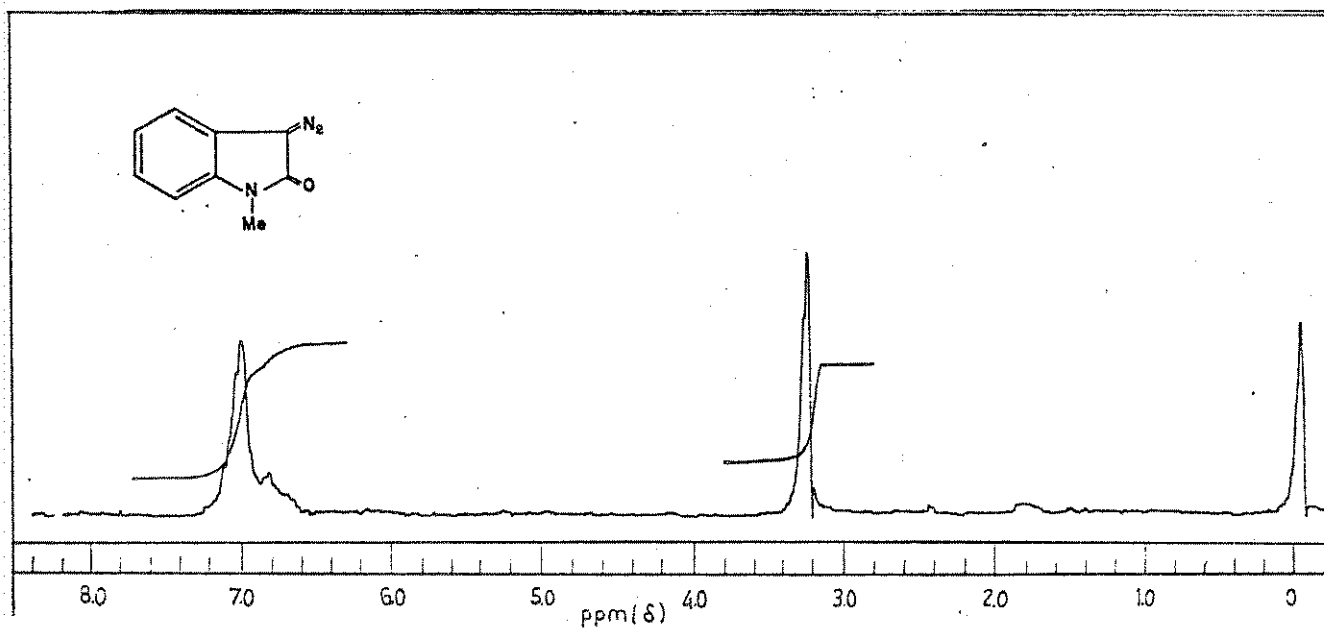
35-Espectro de UV do composto 17d (etanol)



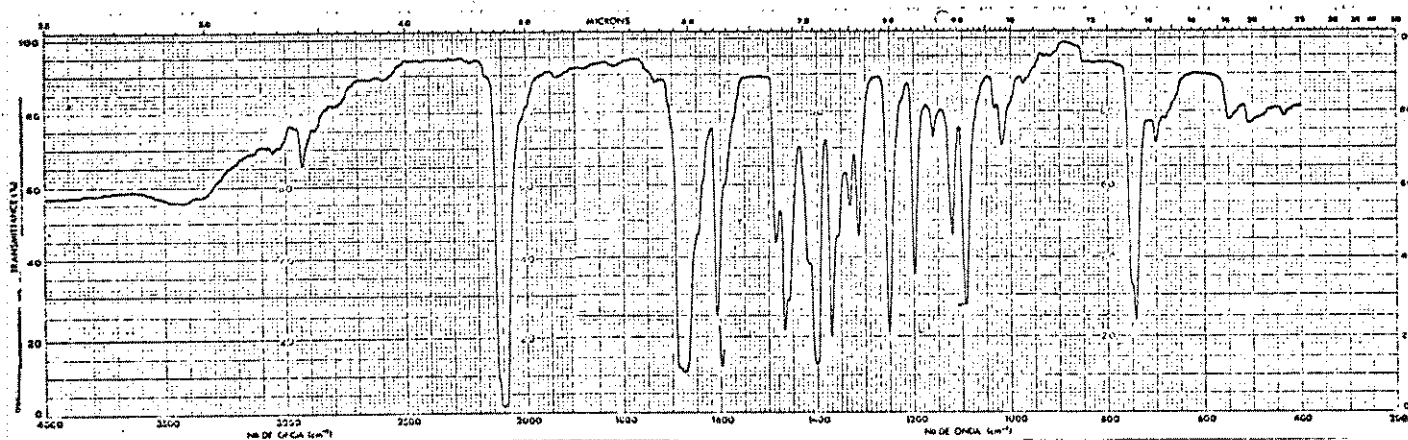
36-Espectro de UV do composto 17e (etanol)



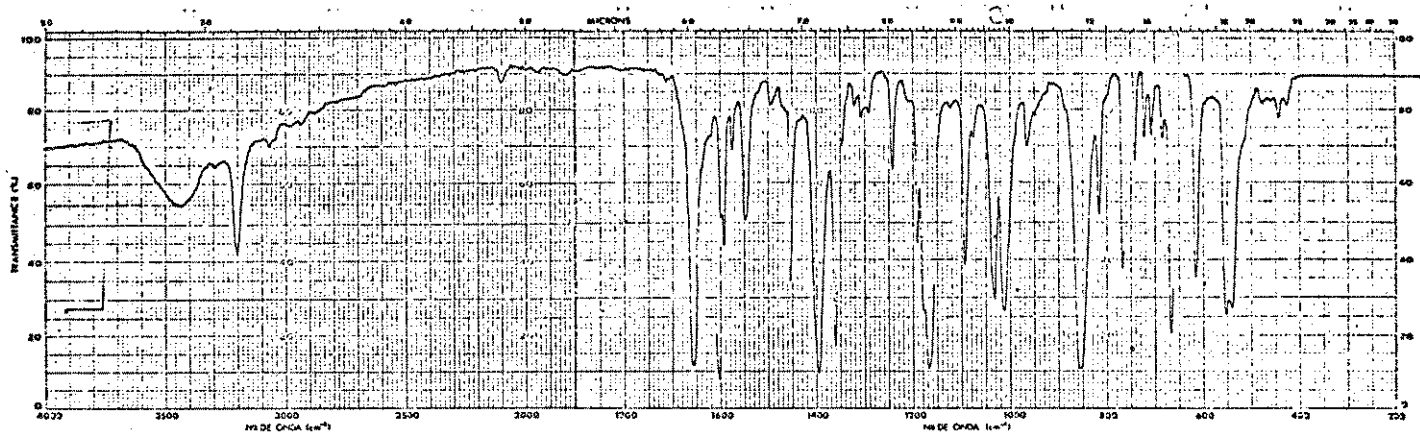
37-Espectro de UV do composto 17f (etanol)



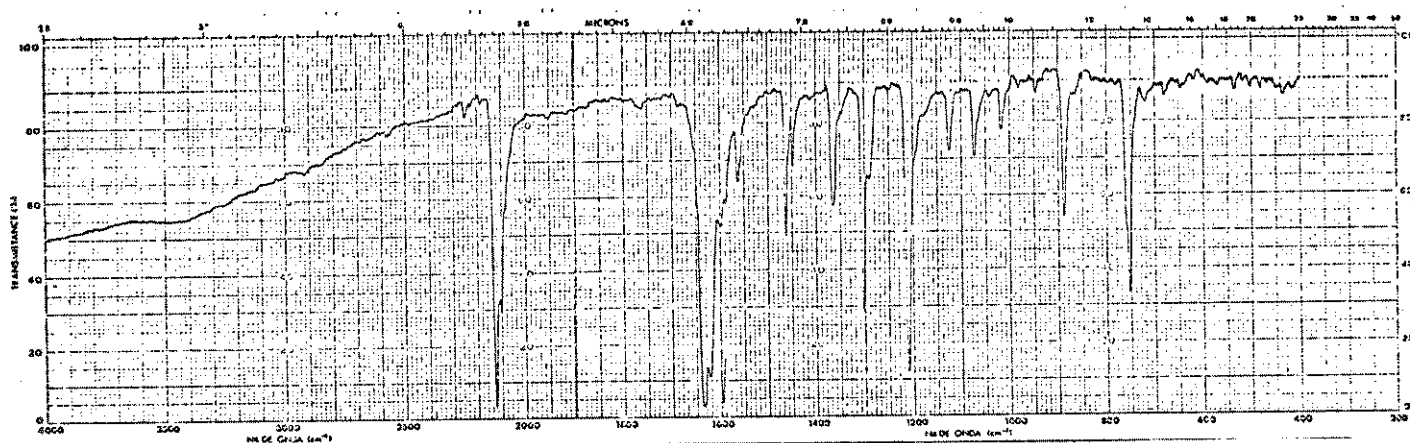
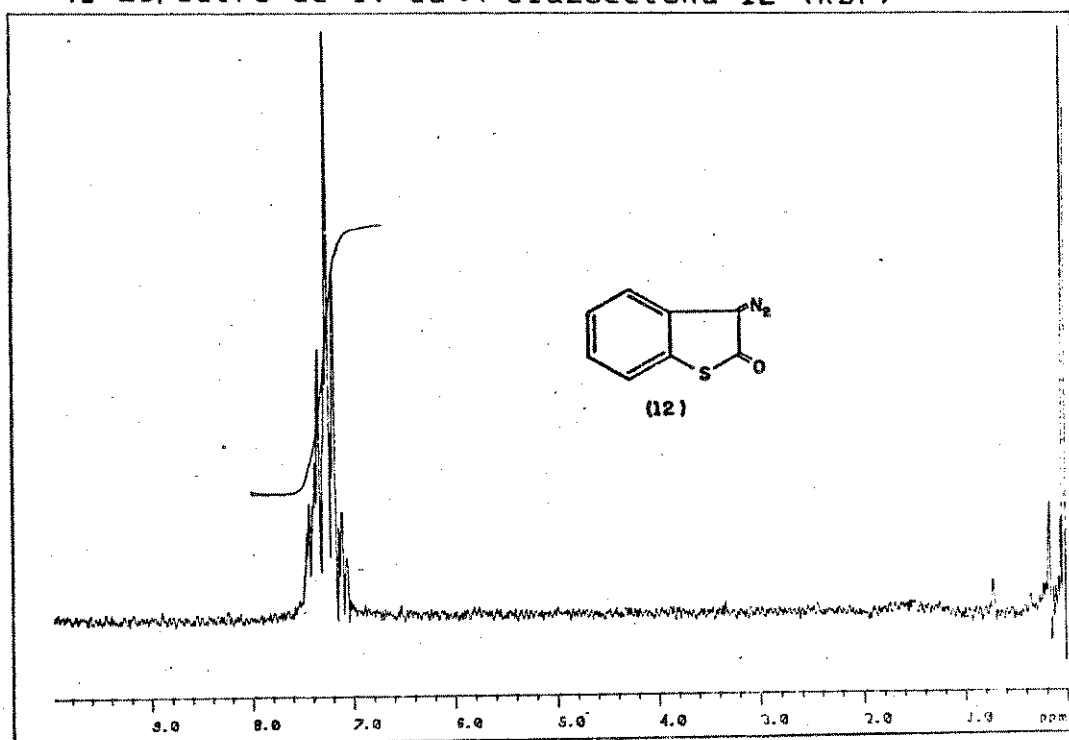
38-Espectro de RMN¹H da α -diazocetona 11 (CCl₄)

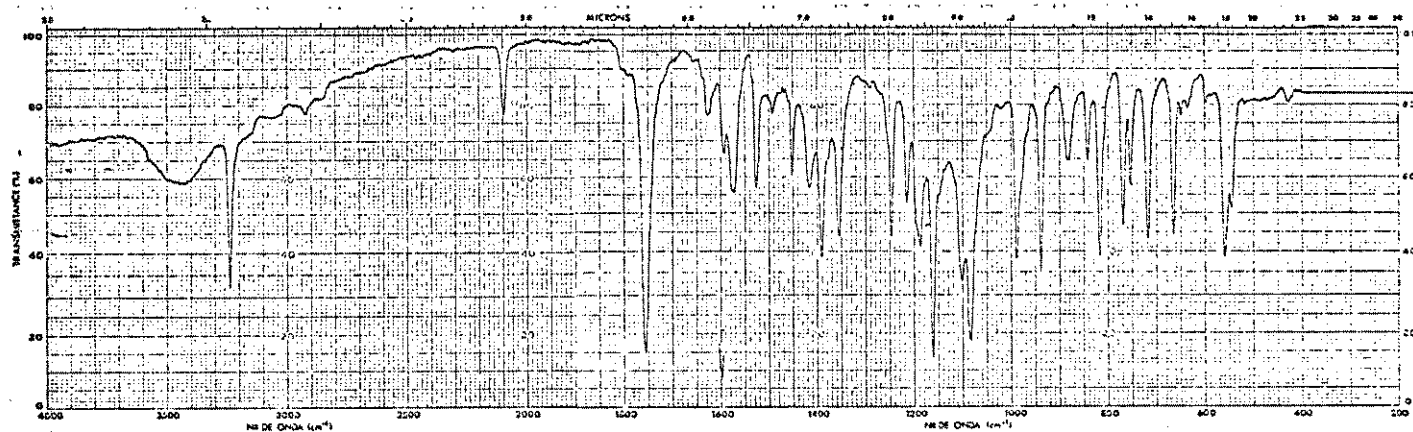


39-Espectro de IV da α -diazocetona 11 (KBr)

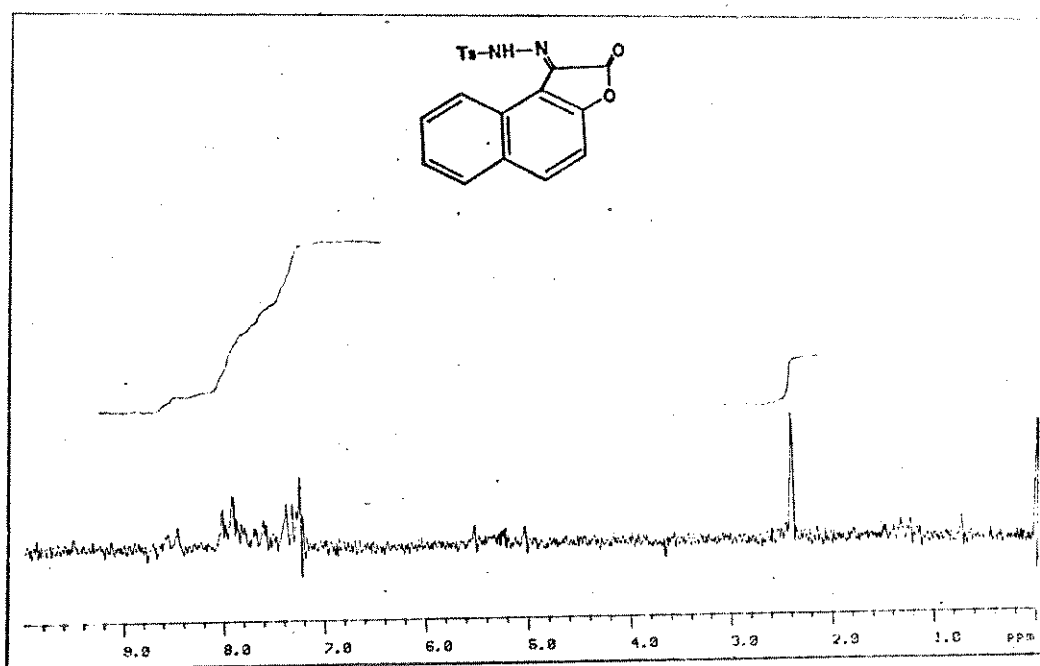


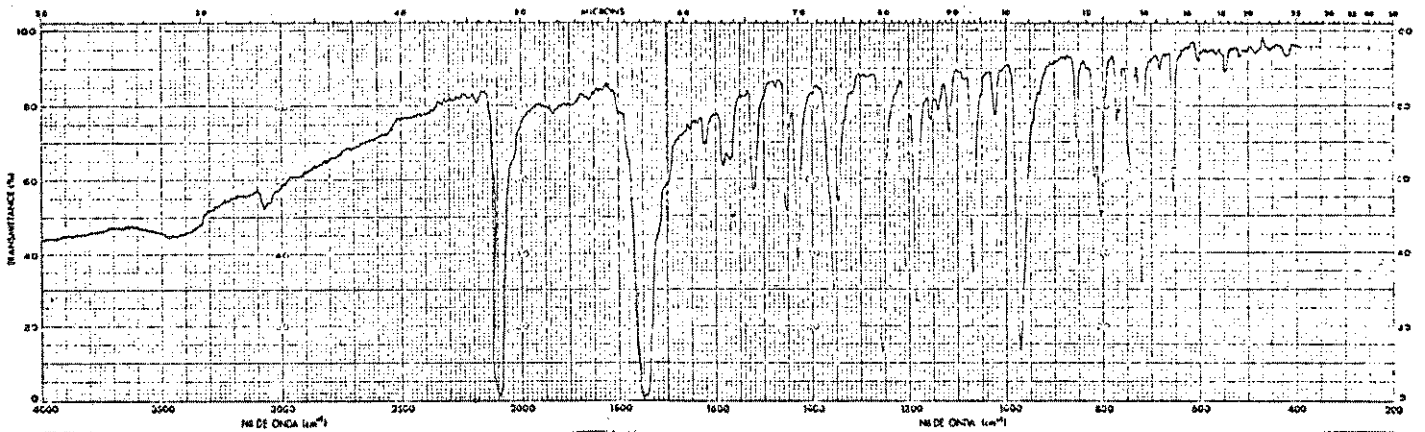
40-Espectro de IV do composto 12b (KBr)

41-Espectro de IV da α -diazocetona 12 (KBr)42-Espectro de RMN¹H da α -diazocetona 12 (CCl₄)

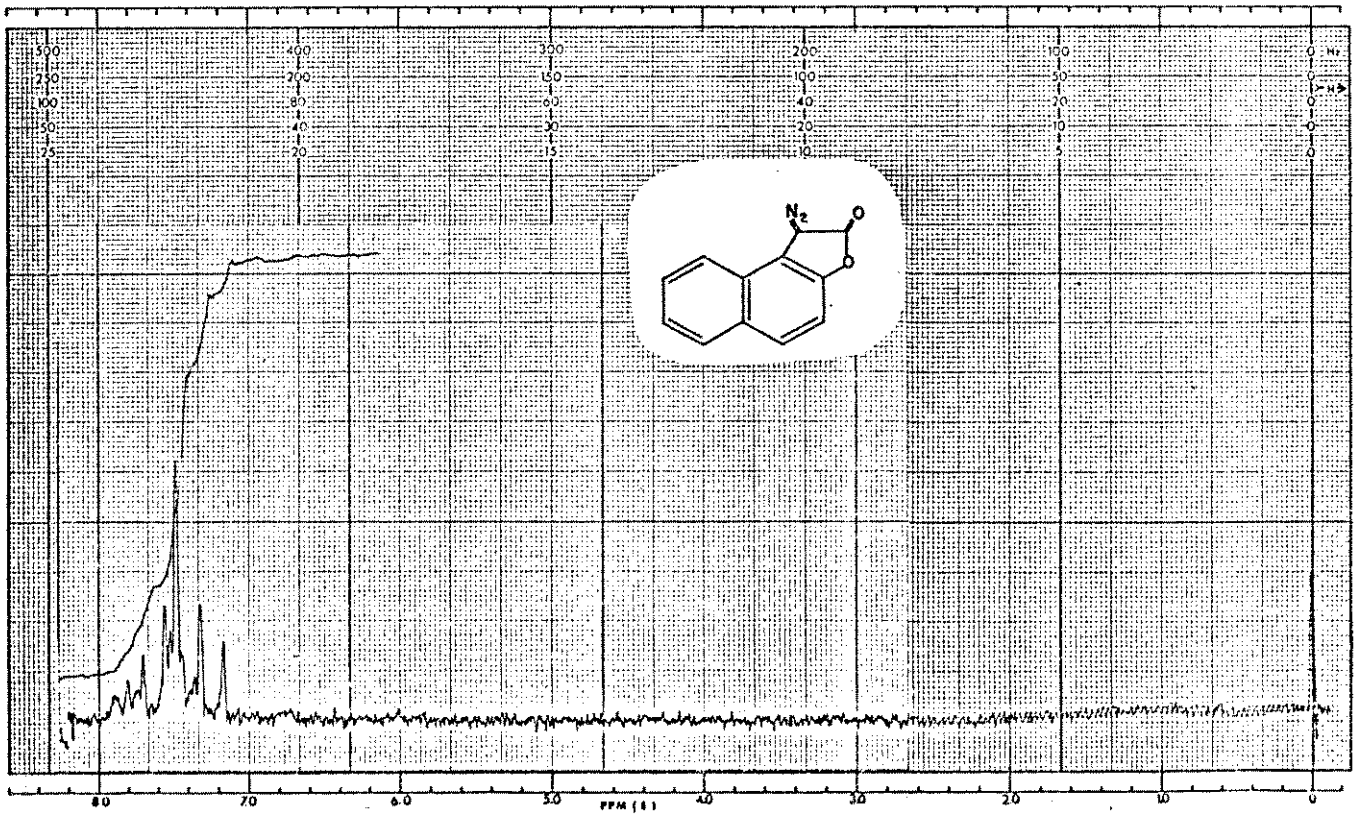


43-Espectro de IV do composto 13b (KBr)

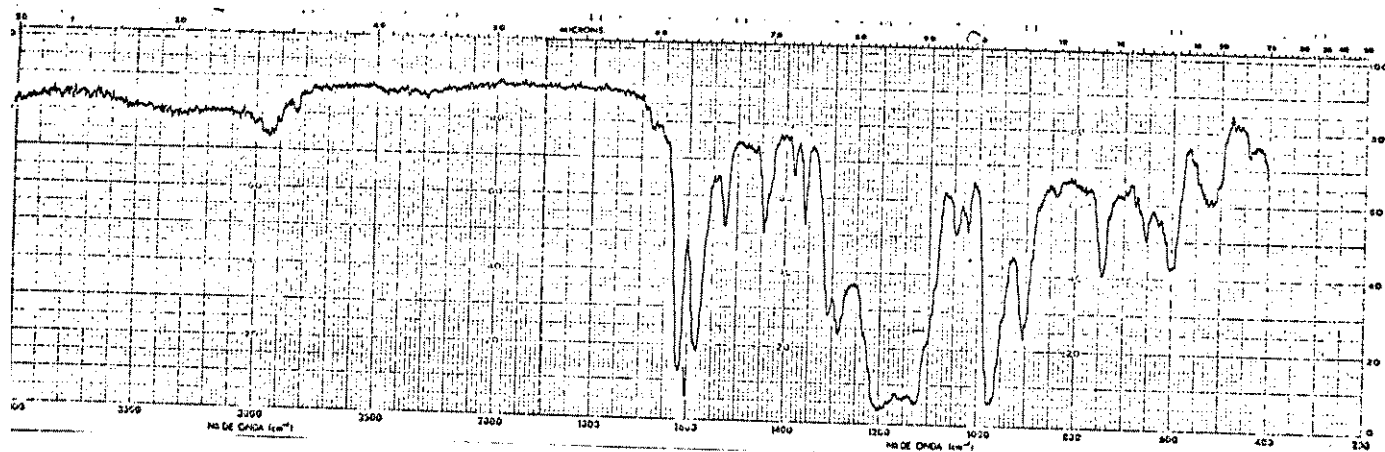
44-Espectro de RMN¹H do composto 13b (CDCl₃)



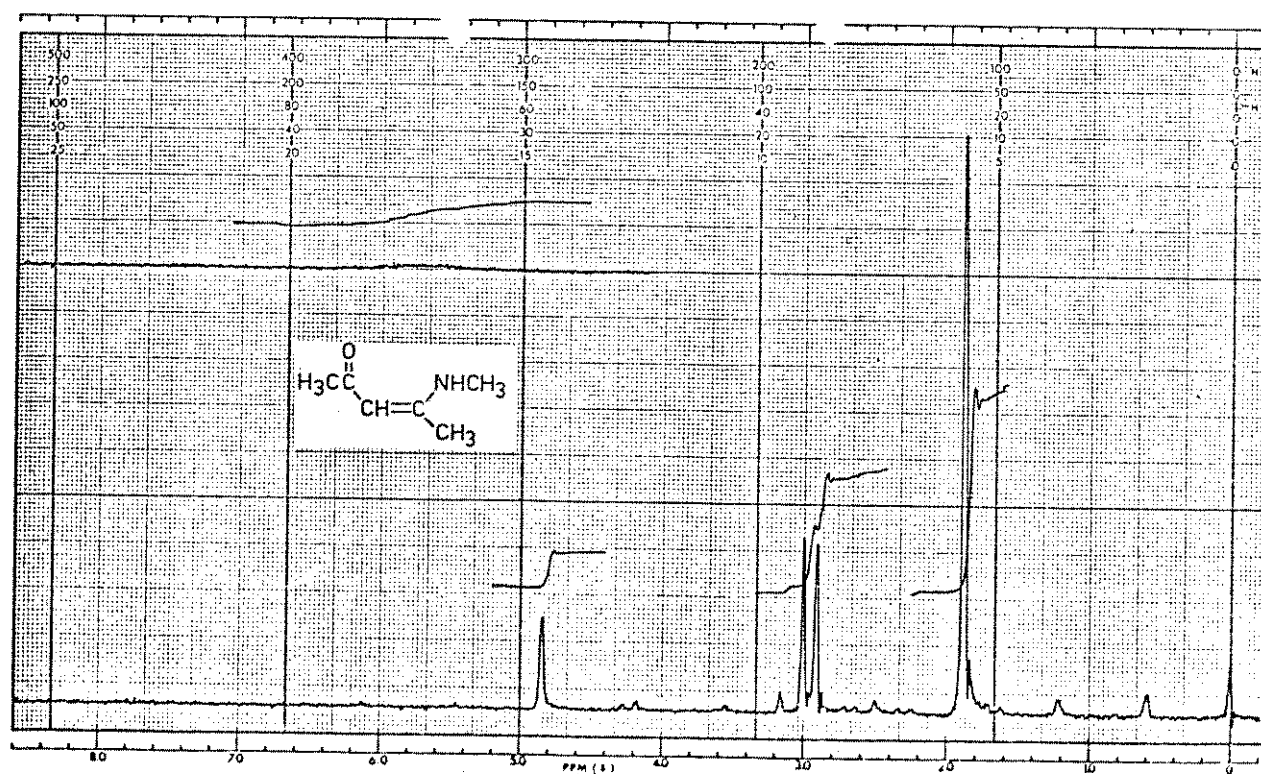
45-Espectro de IV da α -diazocetona 13 (KBr)



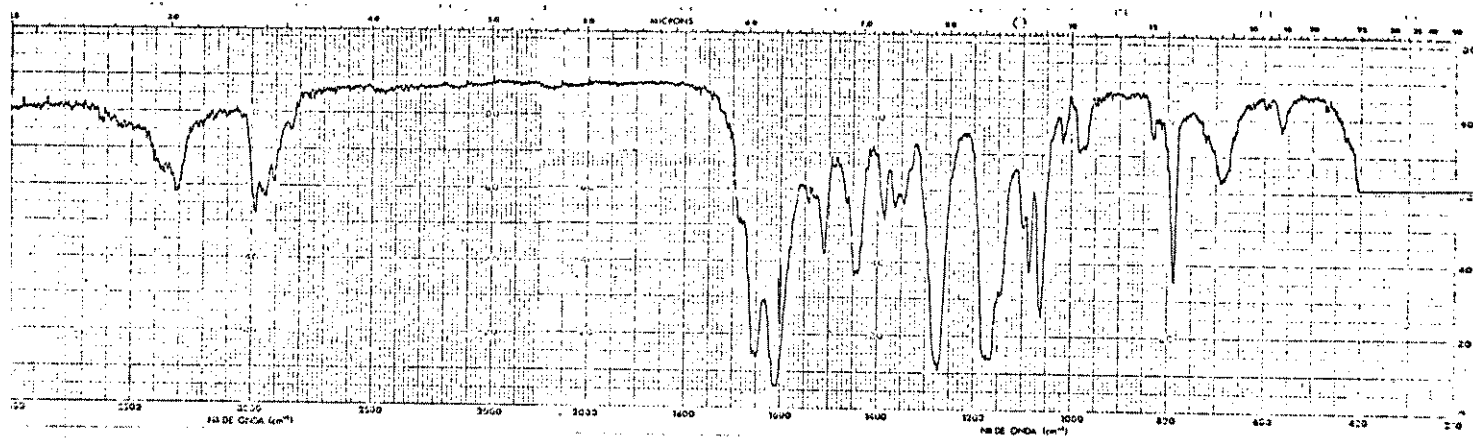
46-Espectro de RMN¹H da α -diazocetona 13 (CDCl₃)



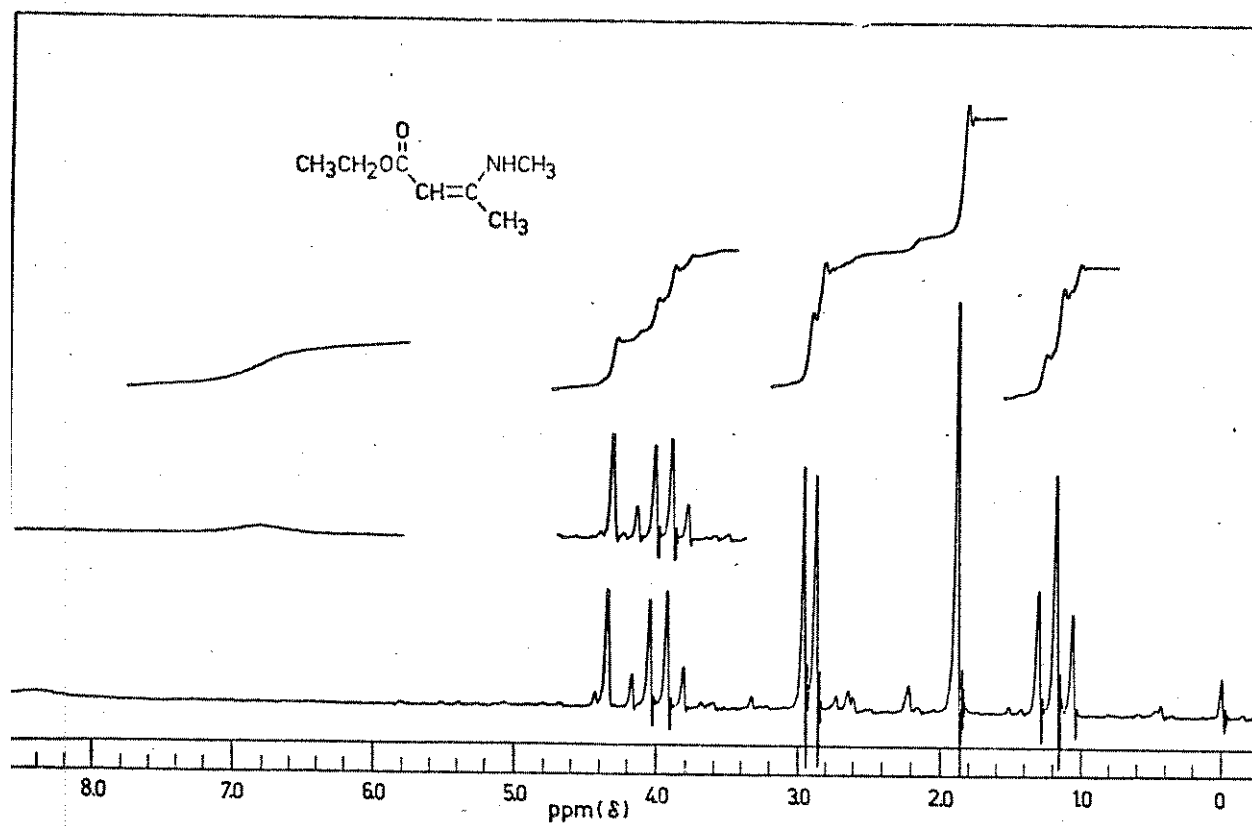
47-Espectro de IV da enaminona 2a (fluorolube)

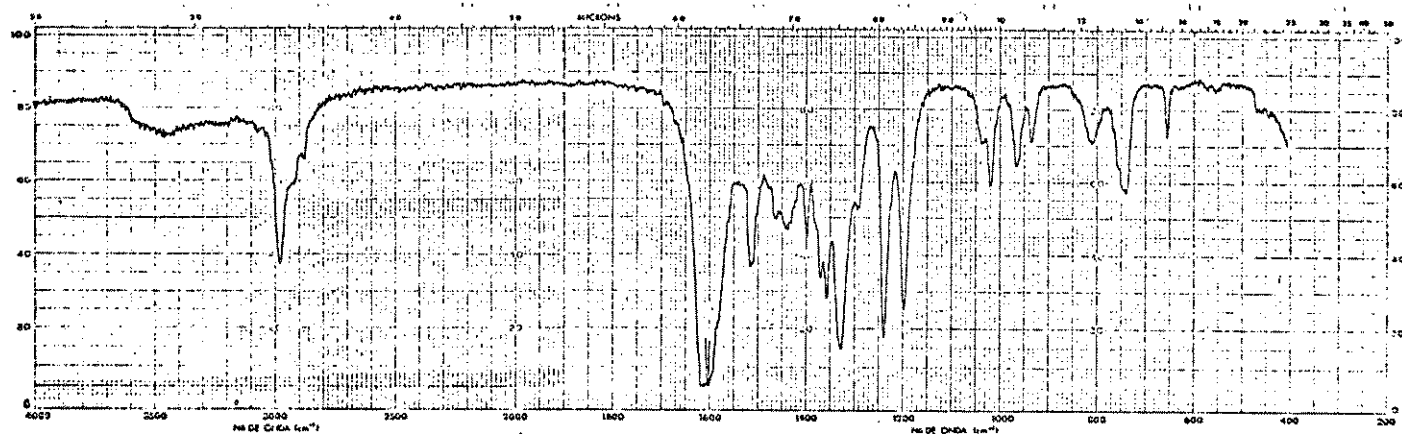


48-Espectro de RMN¹H da enaminona 2a (CCl₄)

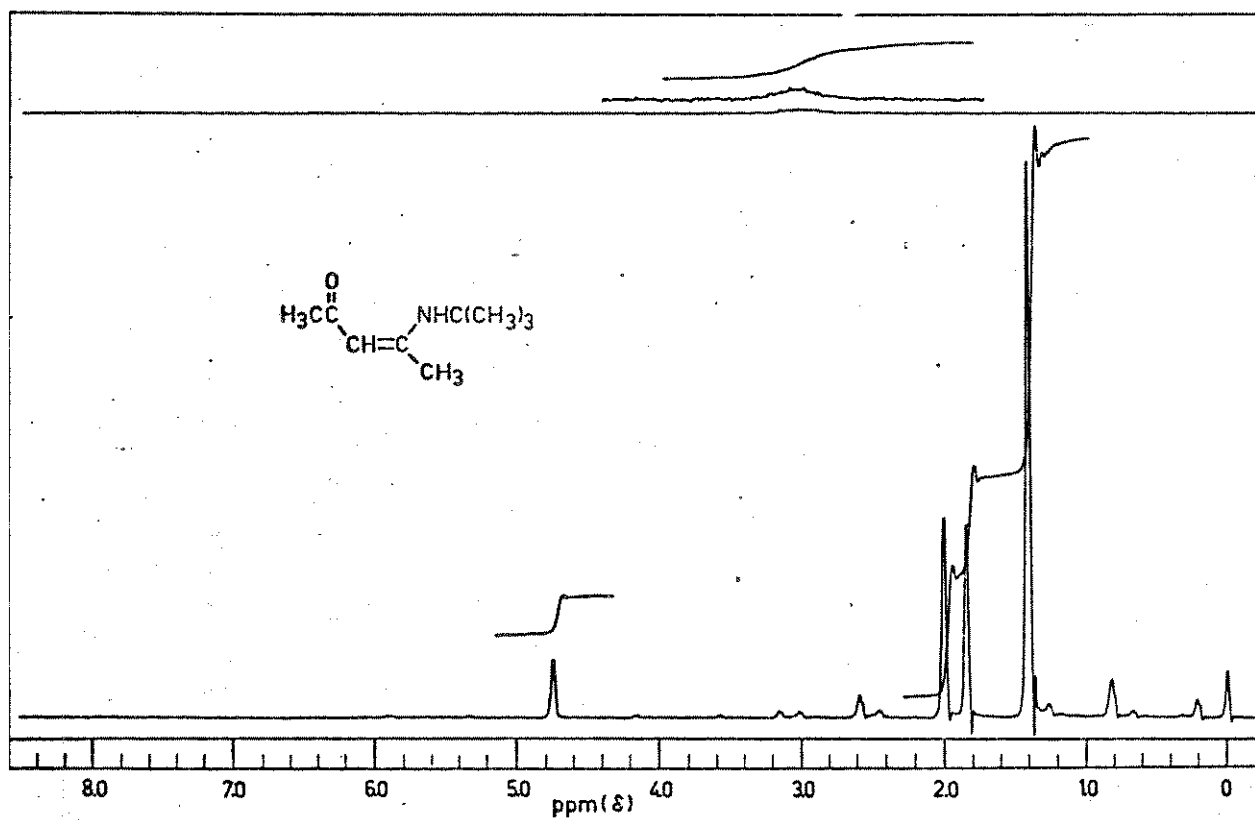


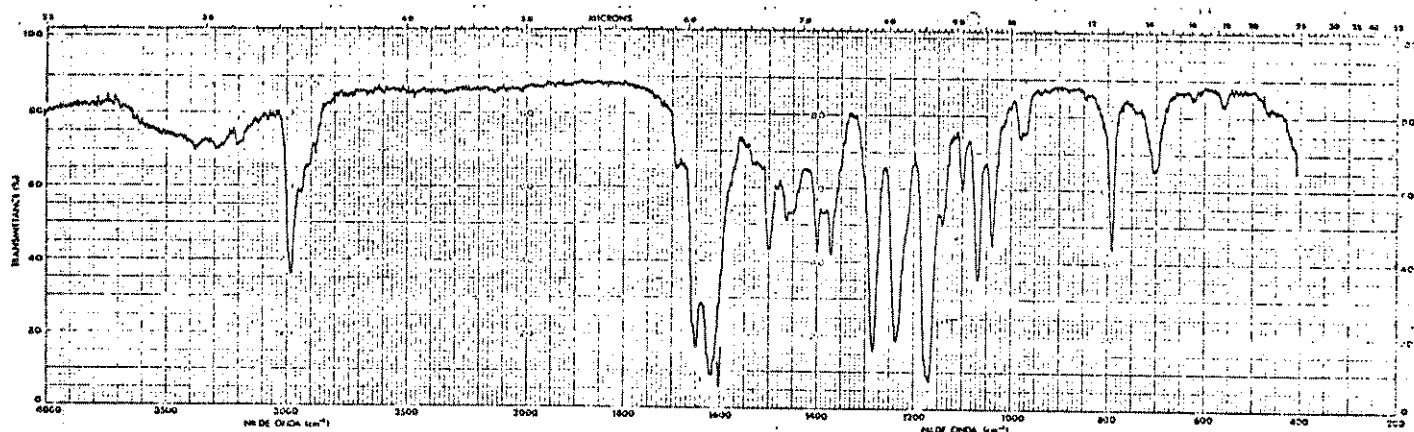
49-Espectro de IV da enaminona 2b (filme)

50-Espectro de RMN¹H da enaminona 2b (CCl₄)

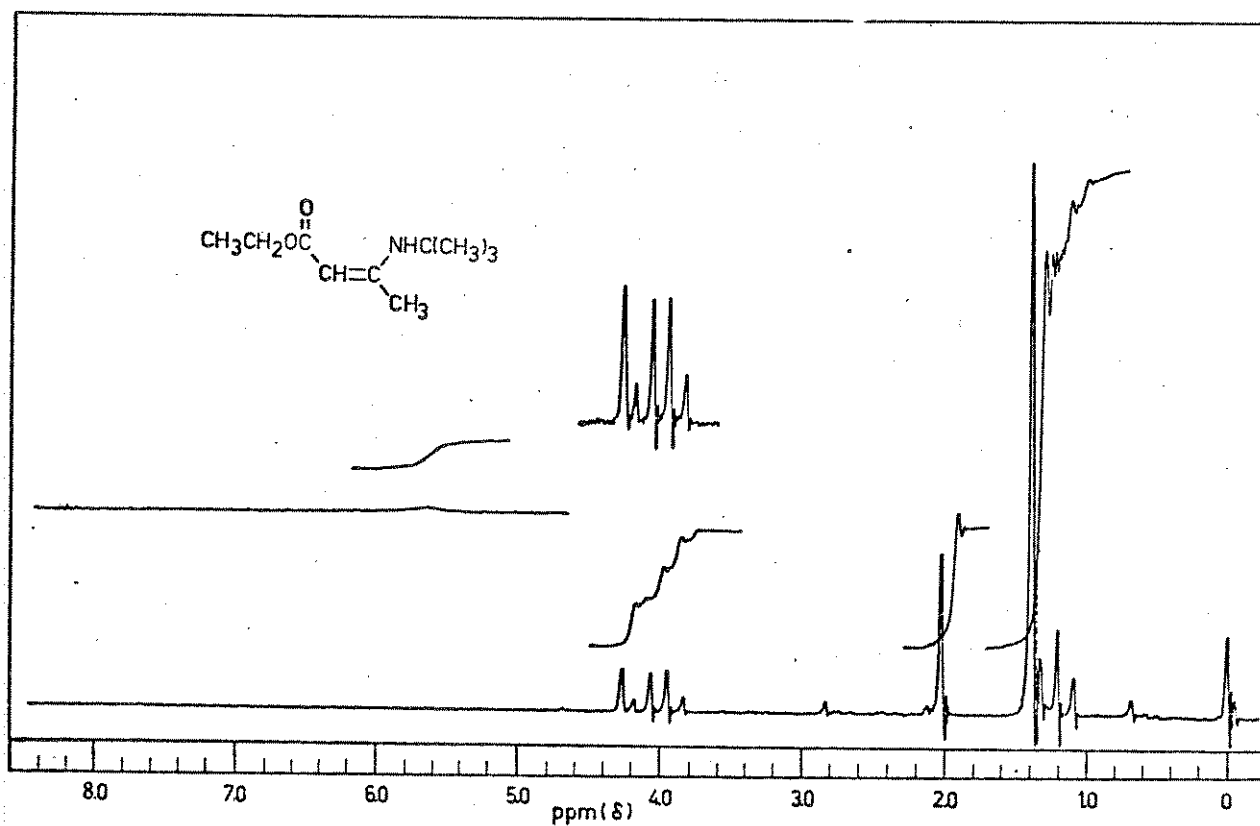


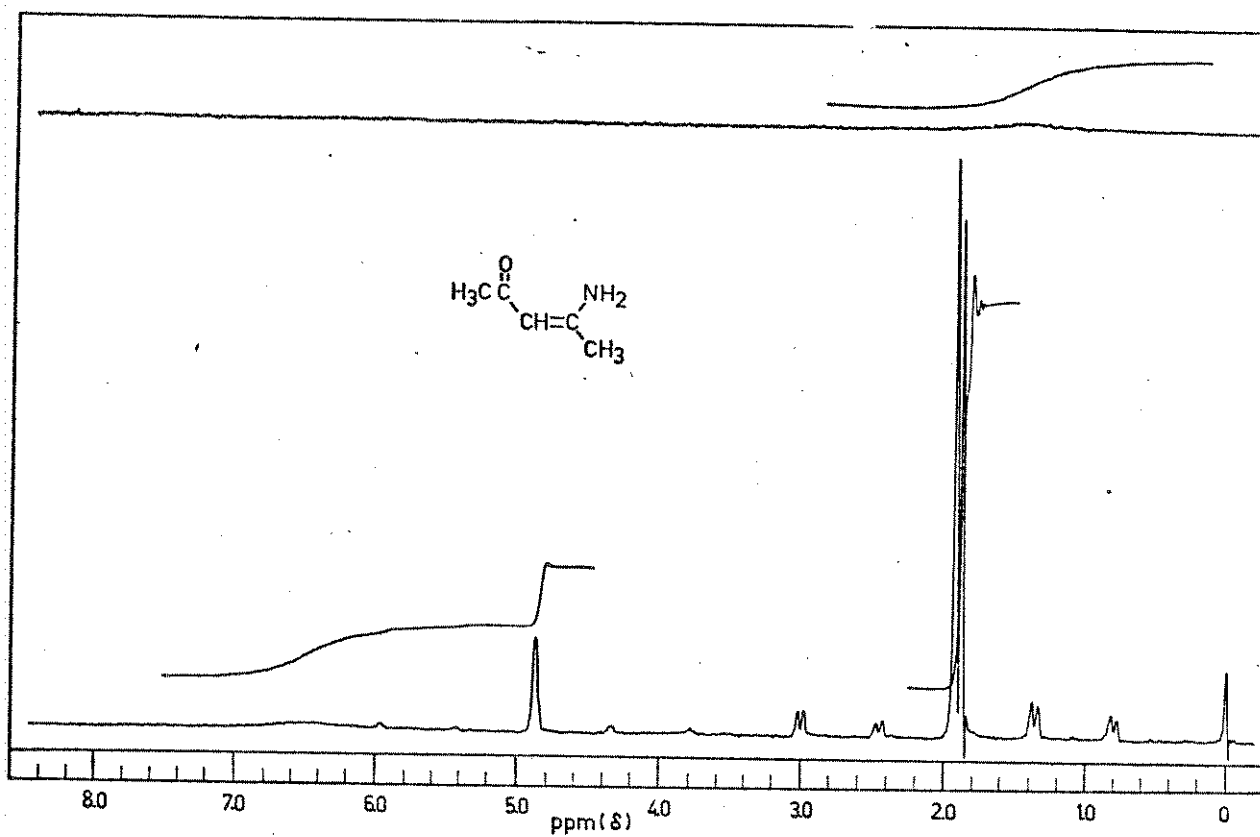
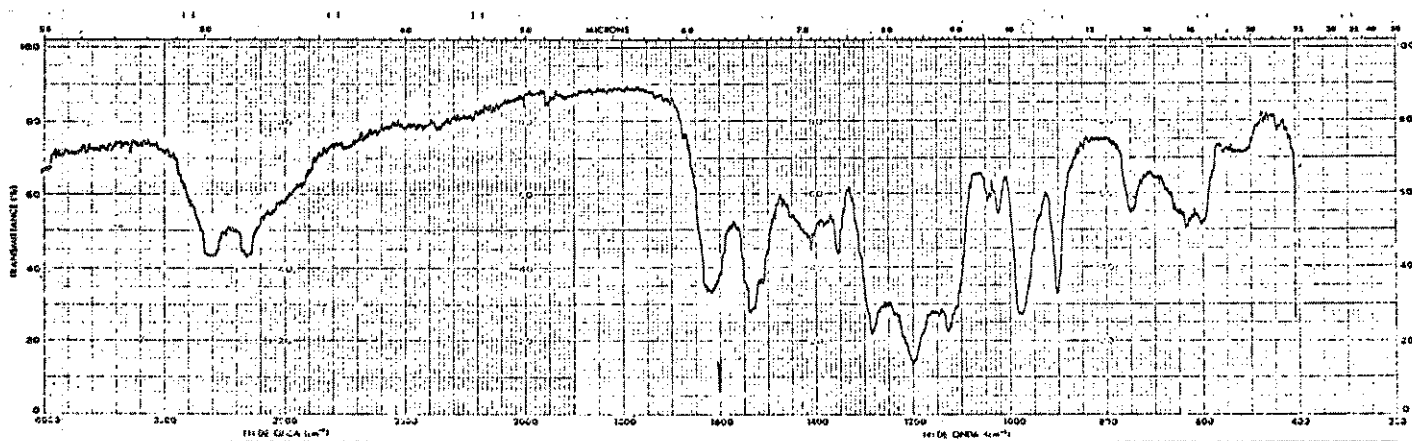
51-Espectro de IV da enaminona 2c (filme)

52-Espectro de RMN¹H da enaminona 2c (CCl₄)

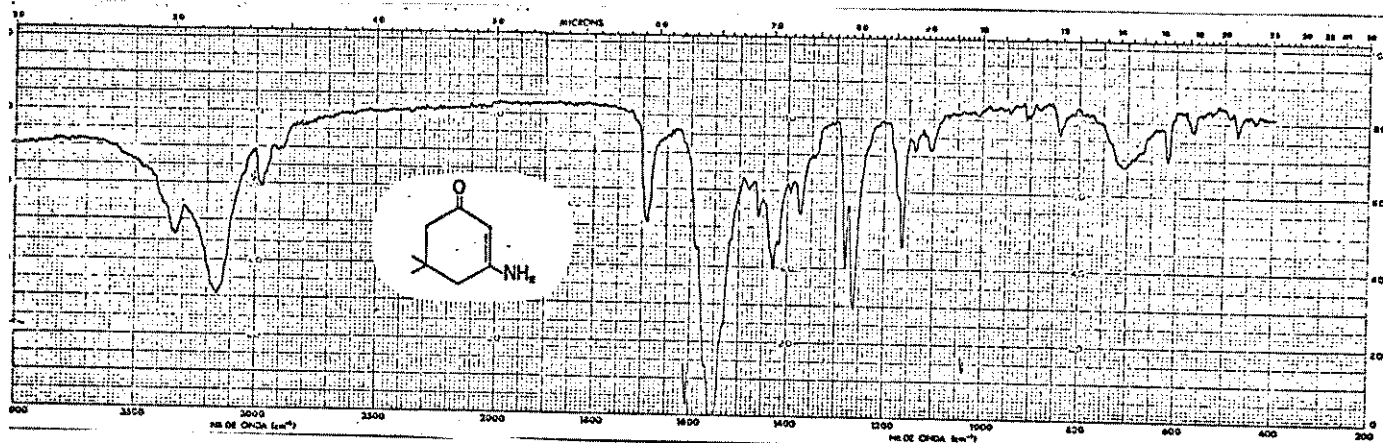


53-Espectro de IV da enaminona 2d (filme)

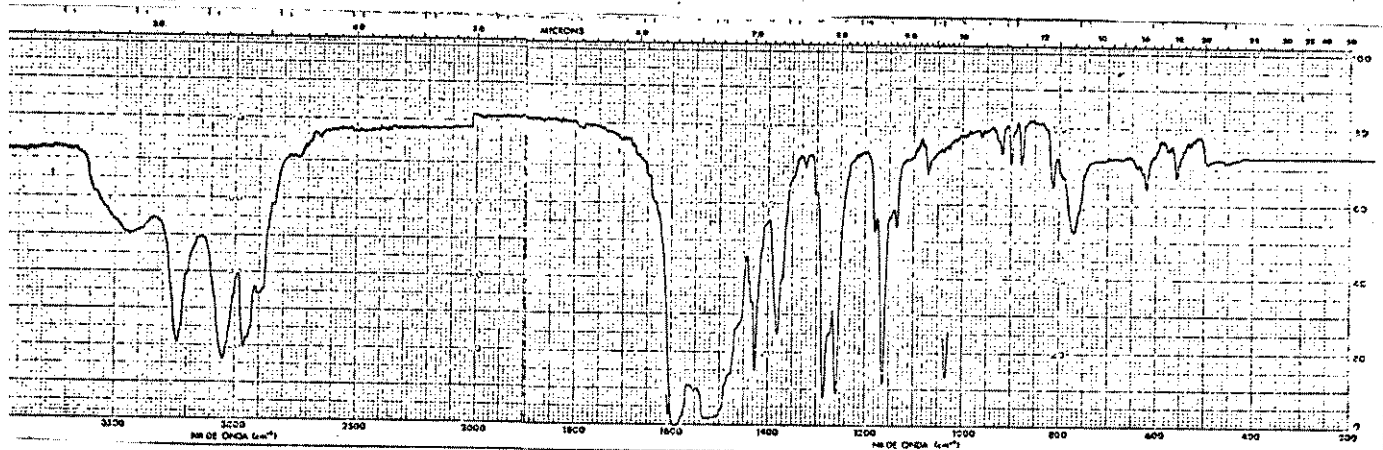
54-Espectro de RMN¹H da enaminona 2d (CCl₄)

55-Espectro de RMN¹H da enaminona 2e (CCl₄)

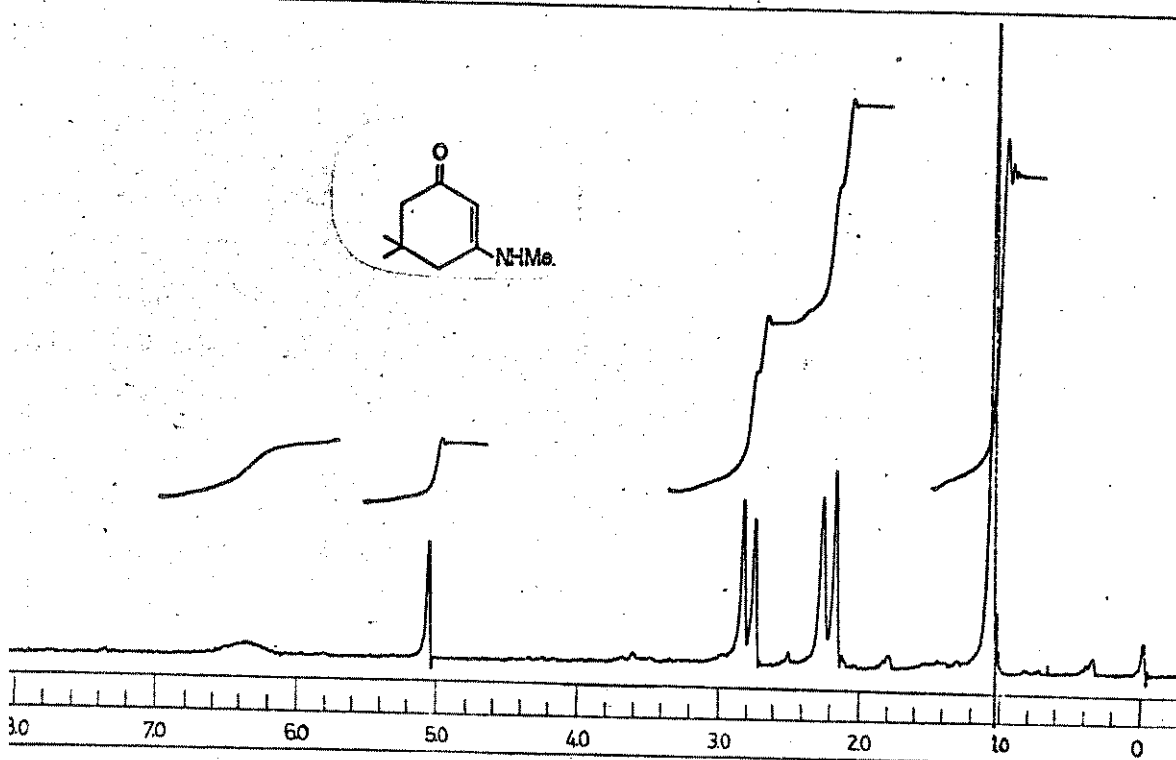
56-Espectro de IV da enaminona 2e (fluorolube)



57-Espectro de IV da enaminona 6a (KBr)



58-Espectro de IV da enaminona 6b (KBr)

59-Espectro de RMN¹H da enaminona 6b (CDCl₃)