

Este exemplar corresponde a redação final da Tese, defendida por Silvio do Desterro Cunha, e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 06 de outubro de 1993.

Albert James Kascheres

REAÇÕES DE ALQUILFENILCICLOPROPENONAS COM DIAZÓIS:

REATIVIDADE E ESTUDO DE ORBITAIS MOLECULARES

Silvio do Desterro Cunha 914
Tese de Mestrado

Orientador: Prof^o. Dr. Albert James Kascheres

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

REAÇÕES DE ALQUILFENILCICLOPROPENONAS COM DIAZÓIS:

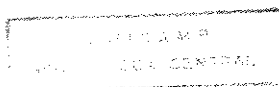
REATIVIDADE E ESTUDO DE ORBITAIS MOLECULARES

Silvio do Desterro Cunha

Tese de Mestrado

Orientador: Prof^o. Dr. Albert James Kascheres

Campinas, setembro de 1993



Dedico este trabalho aos meus melhores amigos, os meus mais sinceros incentivadores, aqueles que acreditaram em mim de forma pura e integral, tornando possível minha formação acadêmica: Nete e Zeca Cunha (mainha e painho) e também Sandro, Il e Silvan (meus irmãos). Sem o amor deles tudo seria mais difícil, quiçá impossível.

AGRADECIMENTOS

Um trabalho desta natureza, apesar do (de)mérito ser do autor, não é fruto do trabalho de um eremita. Uma teia de ações o torna viável, de forma que o autor deseja registrar seus agradecimentos:

- Ao Prof^o. Dr. Albert James Kascheres, por ter aceito ser meu orientador, cumprindo seu papel com empenho e competência ímpares, transpondo o limite do relacionamento puramente profissional e, com isto, tornando a convivência com sua pessoa um aprendizado perene em Química e em valores humanos. Por tudo isto, e pela iniciação no fascinante mundo da reatividade química, o meu mais sincero muito obrigado.
- A Carlos Kleber e Gilvan, companheiros do aluguel, saudades e festas, por terem proporcionado um ambiente fraternal nesta aventura longe de casa.
- A Fabíola, Regina e Tereza, pela solidariedade e carinho nos meus difíceis primeiros momentos.- A Cíntia, Marcão, Jair, Nunes e Marcia, companheiros diários de trabalho, pela convivência agradável dentro do grupo.
- A Luciana Jansen, pela paciência e boa vontade com que me ensinou a trabalhar com o programa de cálculos MOPAC.
- A Cida, Técnica de Laboratório, que com seu trabalho tornou o meu mais ágil. Também a Vanda e Chico que, quando necessário, ajudaram prontamente.
- Aos companheiros do segundo andar do bloco D, pelo dia-a-dia de conversas, festas, discussões e tudo mais.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela bolsa concedida.
- Ao Instituto de Química da UNICAMP, por ter proporcionado condições de estudar e trabalhar numa instituição onde o único sério entrave, quando houve, foi o meu intelecto.
- A Celso e Neila, pela força computacional na redação da tese.
- Ao Prof^o. Miguel Fascio, do Instituto de Química da UFBA, que exerceu papel fundamental na minha formação durante a graduação, incentivando-me no estudo da Química Orgânica e convencendo-me que a Pós-graduação seria uma experiência enriquecedora e agradável. Ele estava certo.

SUMÁRIO

Resumo	x
Abstract	xi
1- Introdução	1
1.1 - Reatividade e padrão de reação de alquilfenilciclopropenonas	2
1.2 - Objetivo	5
2 - Resultado e Discussão	5
2.1 - Síntese das alquilfenilciclopropenonas	5
2.2 - Reações de alquilfenilciclopropenonas com pirazóis	9
2.3 - Reações de alquilfenilciclopropenonas com imidazol	17
2.4 - Estudos de regioquímica	21
2.4.1 - Estudo da regioquímica do dímero da metilfenilciclopropenona	21
2.4.2 - Estudo da regioquímica da 3,6-difenil-4-metil-2-pirona	25
2.5 - Aplicação da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira às reações de ciclopropenonas com nucleófilos nitrogenados	28
2.5.1 - Seleção do método de cálculo mecânico-quântico para ciclopropenonas	30
2.5.2 - Formulação do modelo de reatividade para alquilfenilciclopropenonas	31
3 - Conclusão	42
4- Experimental	44
4.1 - Síntese da isopropilfenilciclopropenona	44
4.2 - Reação entre 1-fenil-4-metil-1-penteno-3-ona e 1,2-etanoditiol	44
4.3 - Reação entre isopropilfenilciclopropenona e 3,5-dimetil-pirazol	45
4.4 - Reação entre metilfenilciclopropenona e ortofenilenodiamina, na presença de pirazol	46
4.5 - Reação entre isopropilfenilciclopropenona e ortofenilenodiamina, na presença de pirazol	46
4.6 - Reação entre metilfenilciclopropenona e 2,3-diamino-piridina, na presença de pirazol	47
4.7 - Reação entre metilfenilciclopropenona e imidazol	48
4.8 - Reação entre isopropilfenilciclopropenona e imidazol	48
4.9 - Reação entre metilfenilciclopropenona e ortofenilenodiamina, na presença de imidazol	49
4.10 - Reação de dimerização da metilfenilciclopropenona	49

4.11 - Reação de dimerização da isopropilfenilciclopropenona	50
4.12 - Síntese da 3,6-difenil-4-metil-2-pirona	50
4.13 - Síntese a 3,6-difenil-4-isopropil-2-pirona	51
5 - Espectros	52
6 - Referências Bibliográficas	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tentativas de interceptação do intermediário 22a-c	12
Tabela 2: Reações de alquilfenilciclopropenonas com pirazóis	13
Tabela 3: Reações de alquilfenilciclopropenonas com ortofenilenodiamina na presença de pirazol	14
Tabela 4: Atribuição de ^{13}C e ^1H para 29a-b	16
Tabela 5: Reações de MFC com ortofenilenodiamina na presença de imidazol	20
Tabela 6: Atribuição de ^{13}C e ^1H e dados do COLOC para os dímeros 36a-b	24
Tabela 7: Atribuição de ^{13}C e ^1H para as pironas 38 e 39	26
Tabela 8: Comparação dos parâmetros estruturais da ciclopropenona obtidos por métodos <i>ab initio</i> , semi-empíricos e experimental	32
Tabela 9: Comparação dos parâmetros estruturais calculados e experimentais para diarilciclopropenonas	33
Tabela 10: Parâmetros eletrônicos calculados pelo método AM1 para alquilfenilciclopropenonas	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fragmentado RMN de ^{13}C e ^1H de 29a-b	16
Figura 2: COLOC do dímero 36a da MFC	23
Figura 3: (a) Espectro de próton de 38 (b) Espectro de NOE diferencial de 38	27
Figura 4: Diferenças de energia LUMO-HOMO da IFC e os diazóis	32

LISTA DE ESPECTROS

E1: IV (filme) da isopropilfenilciclopropenona	52
E2: RMN ^1H (CCl_4) da isopropilfenilciclopropenona	52

E3: IV (KBr) de 21-22	53
E4: RMN de ^1H (CCl_4) de 21-22	53
E5: RMN de ^{13}C (CCl_4) de 21-22	55
E6: DEPT de 135° de 21-22	56
E7: DEPT de 90° de 21-22	56
E8: IV (KBr) de 26b	57
E9: RMN ^1H (CCl_4) de 26b	57
E10: IV (KBr) da 2-metil-3-benzil-quinoxalina(27a)	58
E11: RMN ^1H (CCl_4) da 2-metil-3-benzil-quinoxalina(27a)	58
E12: IV (KBr) da 2-isopropil-3-benzil-quinoxalina(27b)	59
E13: RMN ^1H (CCl_4) da 2-isopropil-3-benzil-quinoxalina(27b)	59
E14: RMN ^{13}C (CCl_4) da 2-isopropil-3-benzil-quinoxalina(27b)	60
E15: RMN de ^1H (CCl_4) de 30	60
E16: IV (filme) dos triazanaftalenos 29a-b	61
E17: RMN de ^1H (CDCl_3) dos triazanaftalenos 29a-b	61
E18: RMN de ^{13}C dos triazanaftalenos 29a-b	62
E19: DEPT de 135° dos triazanaftalenos 29a-b	63
E20 DEPT de 90° dos triazanaftalenos 29a-b	63
E21: HETCOR dos triazanaftalenos 29a-b	64
E22: COLOC dos triazanaftalenos 29a-b	66
E23: COSY dos triazanaftalenos 29a-b	70
E24: IV (KBr) da amida 32	72
E25: RMN de ^1H da amida 32	72
E26: RMN de ^{13}C da amida 32	73
E27: DEPT da amida 32	73
E28: IV do dímero 36a da MFC	74
E29: RMN de ^{13}C do dímero 36a da MFC	74
E30: RMN de ^{13}C do dímero 36a da MFC	75
E31: COLOC do dímero 36a da MFC	76
E32: IV do dímero 36b da IFC	79
E33 RMN de ^1H dímero 36b da IFC	79
E34 RMN de ^{13}C dímero 36b da IFC	80
E35: DEPT dímero 36b da IFC	81
E36: COLOC dímero 36b da IFC	82
E37: RMN de ^{13}C da pirona 38	86
E38: DEPT de 135° pirona 38	86

E39: DEPT de 90° da pirona 38	86
E40 : HETCOR da pirona 38	87
E41: COLOC da pirona 38	88
E42: IV da pirona 39	91
E43: RMN de ^1H da pirona 39	91
E44: RMN de ^{13}C da pirona 39	92
E45: DEPT da pirona 39	93

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

PF - Ponto de Fusão
IV - espectro de infravermelho
RMN de ^1H - ressonância magnética nuclear de proton
RMN de ^{13}C - ressonância magnética nuclear de carbono
δ - deslocamento químico em ppm
ppm - partes por milhão
COLOC - correlation via long-range coupling
DEPT - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
COSY - correlation spectroscopy
HETCOR - heterocorrelation
NOE - Nuclear Overhouse Effect
MFC - metilfenilciclopropenona
IFC - isopropilfenilciclopropenona
THF - tetrahidrofurano
MCPBA - ácido metacloroperbenzóico
Ph - radical fenila
Ar - radical arila
Et - radical etila
Me - radical metila
^iPr - radical isopropila
^tBu - radical terbutila
TOMF - Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira
HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MNDO - Modified Neglect of Diatomic Overlap

PM3 - Parametric Method Number 3

AM1 - Austin Model 1

CNDO - Complete Neglect of Diatomic Overlap

Ref - referência

mg - miligrama

mL - mililitro

h - hora

min - minuto

E - espectro

s - singleto

sl - singleto largo

d - dubleto

dd - duplo dubleto

t - tripleto

q - quarteto

hp - hepteto

m - multipletto

RESUMO

REAÇÕES DE ALQUILFENILCICLOPROPENONAS COM DIAZÓIS: REATIVIDADE E ESTUDO DE ORBITAIS MOLECULARES

Alquilfenilciclopropenonas(1) comportam-se como eletrófilos ambidentados cujo padrão de reatividade é considerado complexo. As reações com pirazol mostraram-se eficientes na síntese de heterocíclicos nitrogenados. Este trabalho estuda as reações de 1 com imidazol, o efeito do grupo alquila na reatividade e curso da reação, o que fica evidenciado pelos rendimentos menores com o aumento do grupo alquila, e estuda-se outras reações com pirazol. Cálculos de orbitais moleculares (AM1) foram realizados e a aplicação da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira e os dados experimentais sugerem que a regiosseletividade nas reações de alquilfenilciclopropenonas e nucleófilos, os nitrogenados em particular, pode ser entendida da seguinte forma: 1) nucleófilos duros reagem por controle de cargas, atacando a carbonila de 1 e clivando a ligação CO-Cfenil; nucleófilos moles reagem no carbono C-alquil substituído e a reação é controlada pelos orbitais moleculares de fronteira, desde que o nucleófilo tenha capacidade de transferir próton ou estabilizar um carbânion incipiente no carbono C-alquil.

REACTIONS OF ALKYLPHENYLCYCLOPROPENONES WITH DIAZOLES: REACTIVITY AND MOLECULAR ORBITAL STUDY

Alkylphenylcyclopropenones(1) behave as ambident electrophiles with complex reactivity. Reactions of 1 with pirazoles have been efficient in the synthesis of heterocyclic compounds that contain nitrogen.

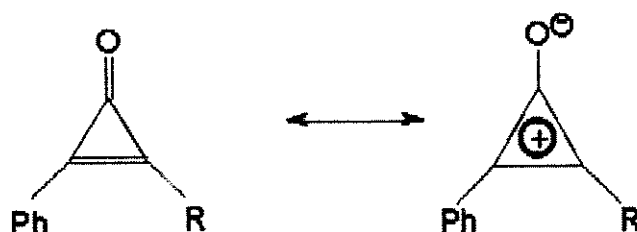
This work studies reactions of 1 with imidazole, the alkyl group effect on the reactivity and on the reaction pathway. In addition, other reactions with pyrazole are studied. Molecular orbital calculations (AM1) are done and the application of the Frontier Molecular Orbital Theory in the experimental observations suggests that regioselectivity in the reactions of alkylphenylcyclopropenones with nucleophiles, mainly N-nucleophiles, can be understood in the following way: 1) hard nucleophiles react under charge-controlled effect, attacking the carbonyl carbon site and breaking the CO-C_{phenyl} bond of 1; 2) soft nucleophiles react under frontier orbital-controlled effects, attacking the C-alkyl carbon of 1 if the nucleophile has the capacity for proton transferring or stabilize the incipient carbanion at the C-alkyl carbon.

"Fatos são o ar da ciência. Sem eles, um cientista não progride. Sem eles, suas teorias são meras suposições vãs. Mas quando estiver observando, experimentando, não se contete com a superfície das coisas. Não se transforme num mero anotador de dados, mas tente penetrar no mistério da sua origem."

Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936)
Fisiologista russo.

1 - INTRODUÇÃO

O potencial da química das ciclopropenonas(1) tem atraído a atenção de vários grupos de pesquisa nas últimas três décadas, desde que foi sintetizada pela primeira vez¹. O anel de três membros, insaturado e carbonilado, possui alta energia de tensão anelar² (cerca de 70Kcal/mol), mas o caráter aromático que a forma dipolar(2) confere ao anel é o responsável pela estabilidade do sistema, e remota da especulação acerca da aromaticidade do anel, sugerida pela regra de Hückel, a síntese com sucesso do primeiro membro obtido, a difenilciclopropenona(1a).



1a R = Ph

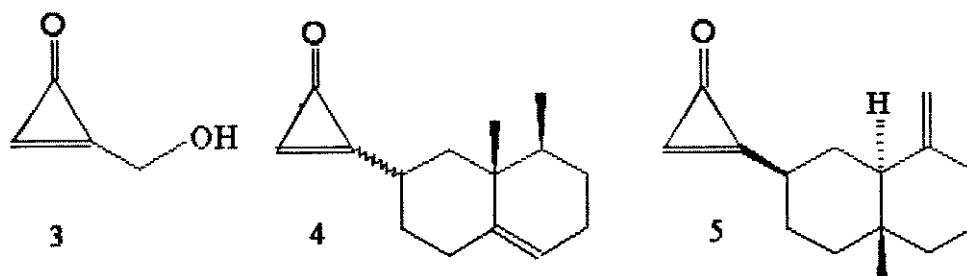
1b R = CH₃

1c R = ⁱPropil

1d R = ^tButil

2

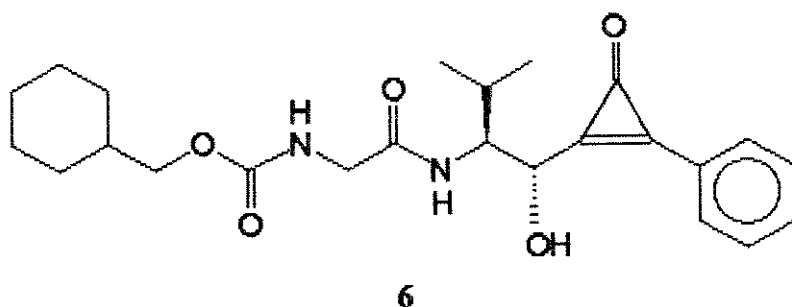
As propriedades eletrônicas e estruturais, seu comportamento químico e potencial sintético, atribuem à química das ciclopropenonas relevância notável¹. A ocorrência de ciclopropenonas na natureza³ (compostos 3 a 5) torna seu estudo ainda mais atraente. Dos compostos naturais, o antibiótico penitricina(3), de origem microbiológica^{3a}, merece destaque, pois apresenta atividade citotóxica e moderada atividade contra uma larga faixa de bactérias Gran-positivas e Gran-negativas⁴. Por sua vez, os compostos 4 e 5 são encontrados em três gêneros da família de plantas compositas^{3b,c}.



Recentemente, diarilciclopropenonas foram empregadas como componentes de polímeros sensíveis à luz para fotografias, e em processos fototermográficos⁵.

Alguns aspectos bioquímicos referentes às ciclopropenonas são dignos de nota. Desde o início do estudo da química da difenilciclopropenona, observou-se que o contato desta substância com a pele provoca uma forte reação alérgica, sensibilizando a derme⁶. Curiosamente, há registro do emprego de **1a** no tratamento tópico de certas doenças da pele⁷, como a *alopecia areata*⁸. Um outro estudo demonstrou que **1a** é estimuladora da atividade da enzima epóxido hidrase sobre substratos como benzo[a]pireno, e a ação da epóxido hidrase sobre hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs) converte-os em suas formas efetivamente carcinogênicas. **1b** não apresentou nenhuma atividade neste sentido.

O desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para ciclopropenonas¹⁰ permitiu o acesso a derivados quirais como **6**, que é inibidor da papaína¹¹ (arquetipo da cisteína proteinase). Acredita-se que a atividade de **6** é devido à presença do anel ciclopropenona, mas seu modo de ação não é perfeitamente entendido, fato atribuído à complexa reatividade das ciclopropenonas.



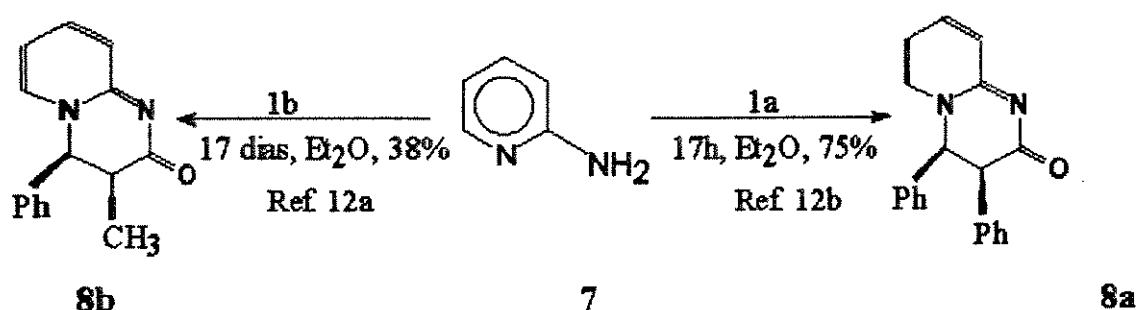
1.1 - REATIVIDADE E PADRÃO DE REAÇÃO DE CICLOPROPENONAS

As ciclopropenonas podem ser divididas em três categorias, dependendo da natureza dos substituintes do anel: dialquil, arilalquil e diarilciclopropenonas. Uma comparação da reatividade e do padrão de reação entre estas categorias é pertinente, mas, por escassez de dados, far-se-á somente entre as duas últimas categorias.

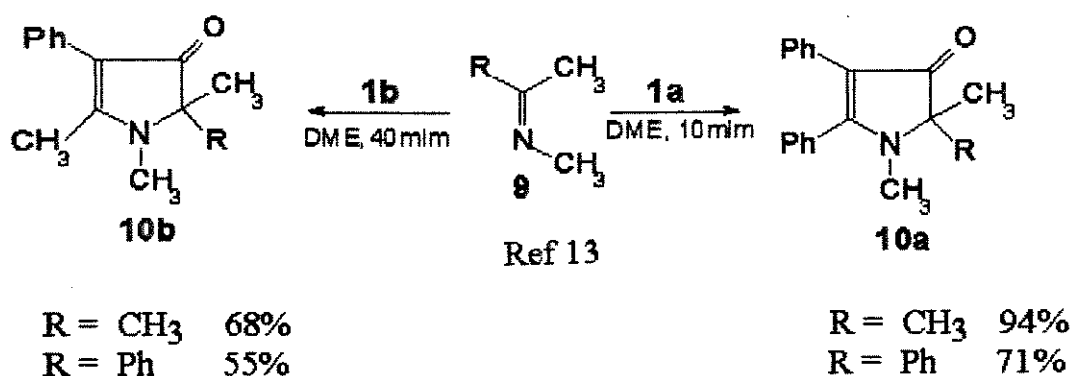
A complexa reatividade das ciclopropenonas reside no fato destas comportarem-se como eletrófilos ambidentados, com um centro duro no carbono da carbonila e outros centros moles nos carbonos da dupla ligação.

Alquilfenilciclopropenonas são menos reativas que diarilciclopropenonas, o que fica evidenciado nas reações em que o padrão de reação é mantido: os rendimentos menores podem ser tidos como indicativos da menor reatividade, principalmente se o tempo de reação é significativamente maior, quando comparados com as reações das

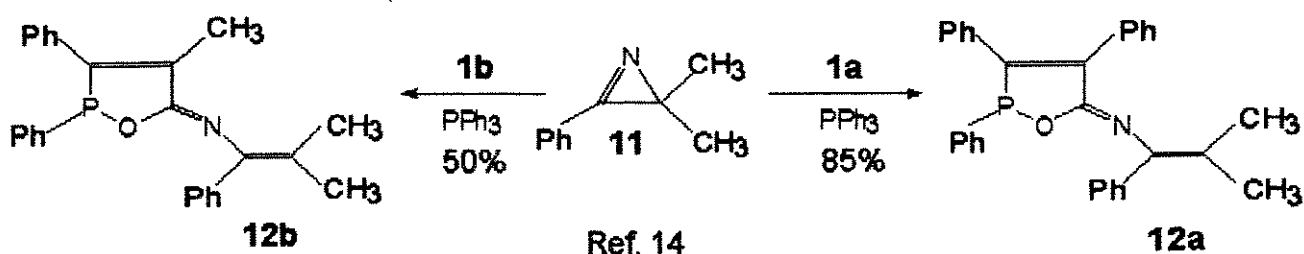
diarilciclopropenonas. Assim, a reação de **1a** e **1b** com 2-amino-piridina(**7**) ocorre com o mesmo padrão, mas o rendimento com **1b** é menor:



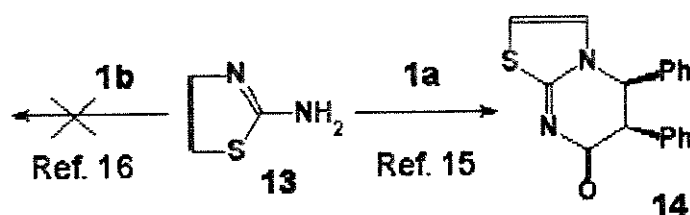
Nas reações de iminas(**9**) com **1b** e **1a**, formam-se pirrolinonas análogas, mas os rendimentos são menores para **1b**:



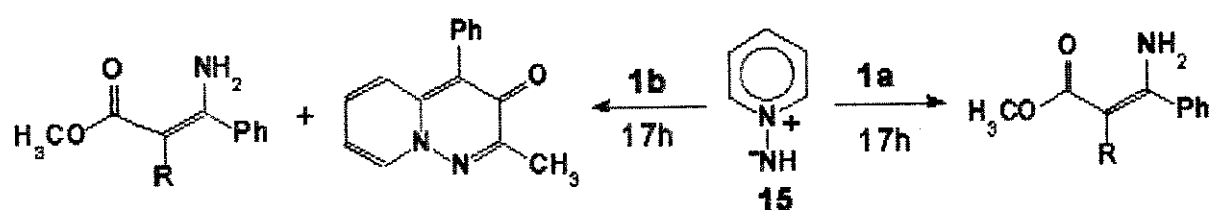
Outro exemplo da menor reatividade de **1b** vem da reação com 3,3-dimetil-2-fenil-1-azirina(**11**), na presença de trifetilfosfina:



Há situações em que a menor reatividade das alquilfenilciclopropenonas fica evidente, como na reação com 2-amino-tiazol(**13**), que não ocorre para **1b** nas condições em que **1a** reage:



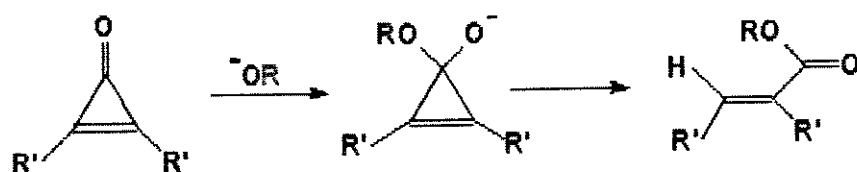
Um outro extremo da diferença de reatividade entre diaril e alquilfenilciclopropenonas emerge das reações em que o padrão de reatividade não é mantido, isto é, nas mesmas condições reacionais formam-se produtos diferentes, a depender da ciclopropenona empregada. Por exemplo, na reação de 1a e 1b com o ílide de piridina 15, formam-se compostos completamente não relacionados:



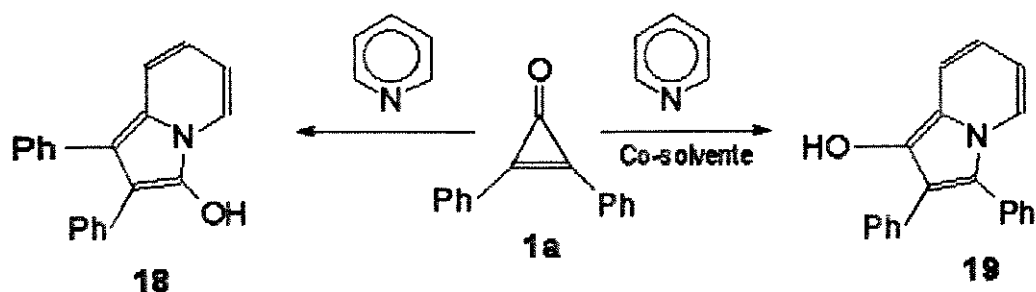
Ref 17

16b	R = CH ₃	17	16a	R = Ph
MeOH	31%	67%		95%
CH ₂ Cl ₂	--	95%		

Todas as reações acima referem-se a nucleófilos moles. Com nucleófilos duros, como íons hidróxido, alcóxido e carboxilato, a reação dá-se no carbono da carbonila¹⁸:



Já há muito tempo a reatividade de ciclopropenonas com nucleófilos nitrogenados é considerada complexa¹⁹, sendo até mesmo tidas como obscuras as razões que influenciam a posição de ataque ao anel por estes nucleófilos. Mesmo no caso de diarilciclopropenonas como 1a, a posição de ataque não é completamente entendida, sendo o caso mais intrigante as reações com piridina²⁰, pois quando esta é usada como solvente forma-se o 3-indolizinol(18), e na presença de um co-solvente o produto é o 1-indolizinol(19):



As alquilfenilciclopropenonas apresentam reatividade diferencial nos carbonos C-alquil e C-fenil substituídos e a possibilidade de quebrar a ligação CO-Calquil ou CO-Cfenil, como as reações acima ilustram. Vê-se, pois, que a questão da reatividade é ainda mais complexa nestes sistemas. A inexistência de um estudo que procure entender as razões da complexa reatividade das alquilfenilciclopropenonas limita sobremaneira o entendimento da química e, em última instância, da bioquímica¹¹ das ciclopropenonas.

1.2 - OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho são estudar as reações de alquilfenilciclopropenonas com diazóis (pirazol e imidazol), avaliando-se o efeito do volume do grupo alquil na reatividade e curso das reações, e propor um modelo para o padrão de reatividade apresentada, através da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira.

2 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

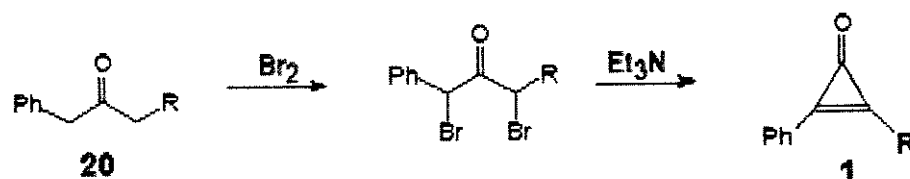
2.1 - SÍNTESE DAS ALQUILFENILCICLOPROPENONAS

Elegeram-se como alquilfenilciclopropenonas de estudo a metilfenilciclopropenona(1b), a isopropilfenilciclopropenona(1c) e a tercbutilfenilciclopropenona(1d). Dessa forma, o espectro de volume do grupo alquila $t\text{butil} > i\text{propil} > \text{metil}$ cobre os extremos de impedimento estérico e os efeitos na reatividade e padrão de reação podem ser então avaliados.

Das metodologias sintéticas disponíveis para ciclopropenonas, a desenvolvida por Breslow²¹, que usa a reação de Favorskii modificada, é a mais adequada para se trabalhar em macro escala (mais barata e menos perigosa, pois não usa bases fortes).

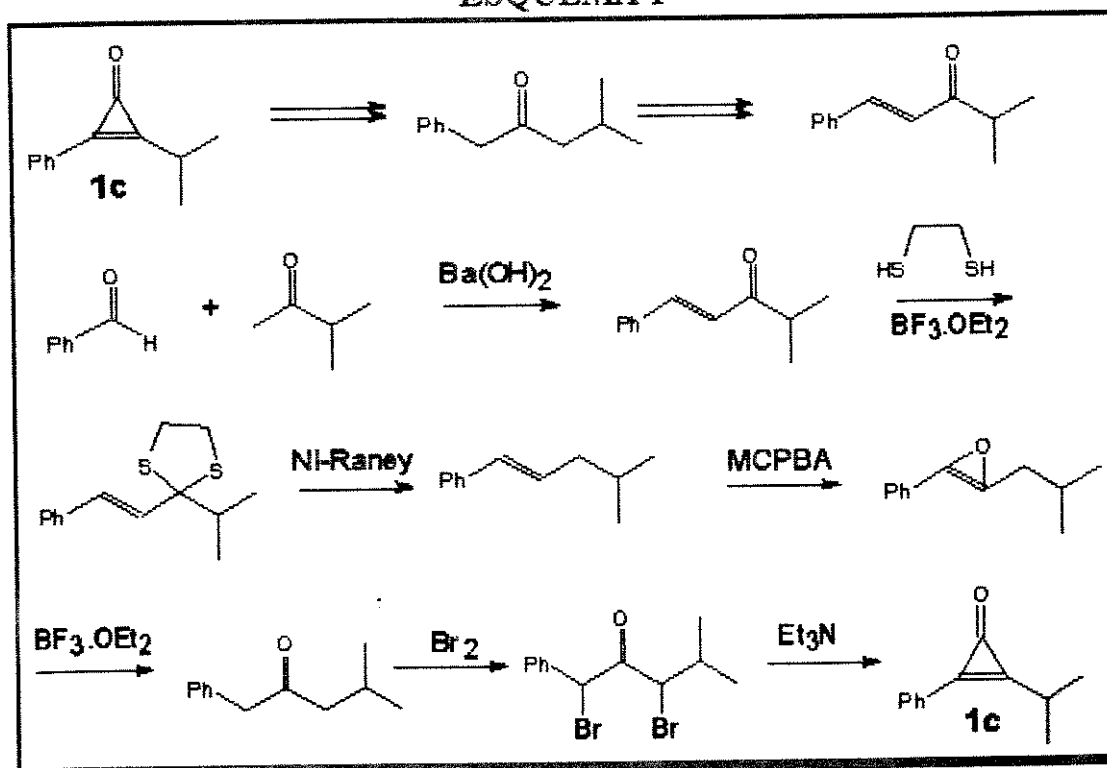
Esta metodologia, entretanto, apresenta como limitação rendimentos relativamente baixos (~ 40%), sendo necessário empregar massas grandes dos materiais de partida. Todavia, as vantagens mencionadas acima superam significativamente a questão do rendimento.

O método de Favorskii modificado baseia-se na eliminação de duas moléculas de HBr de uma cetona dibromada:



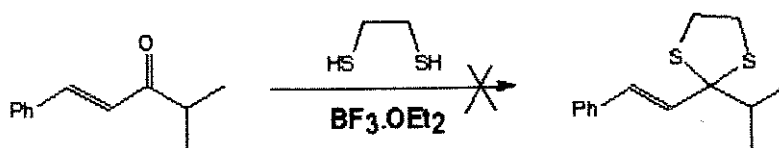
Para a síntese de 1b, 1c e 1d, faz-se necessário o uso da cetona 20 correspondente, com R igual a CH₃, ípropil e tbutil, respectivamente. A síntese de 1b encontra-se descrita na literatura²²; para 1c, apesar de existirem estudos com este composto²³, não há a descrição de sua síntese. Por este motivo, a síntese de 1c será elaborada neste trabalho. O plano sintético apresentado no Esquema 1 teve como base a disponibilidade dos reagentes no laboratório para a execução da síntese em larga escala (a síntese da benzil-isobutíloetona já se encontra na literatura²⁴, mas a rota sintética é completamente diferente da apresentada aqui).

ESQUEMA 1



A condensação aldólica entre a 3-metil-2-butanona e o benzaldeído²⁵ procedeu com 62% de rendimento, e a reação posterior com o 1,2-etanoditiol forneceu um sólido branco, PF 134-136°C, cujo espectro de IV não apresentou a banda intensa em 1625 cm^{-1} , típica de olefina conjugada a anel aromático, como seria de se esperar caso o tiocetal correspondente tivesse se formado (cetona α,β -insaturadas são convenientemente protegidas com 1,2-etanoditiol²⁶, mas caso a cetona não seja impedida o suficiente, a adição 1,4 pode competir, tanto por catálise ácida quanto básica²⁷).

O RMN de ^{13}C revela a presença de treze carbonos distintos, sendo, pela análise do DEPT, duas metilas, quatro metilenos, cinco carbonos metínicos e dois carbonos quaternários. Com estes dados já se pode descartar a formação do tiocetal como sendo o produto:



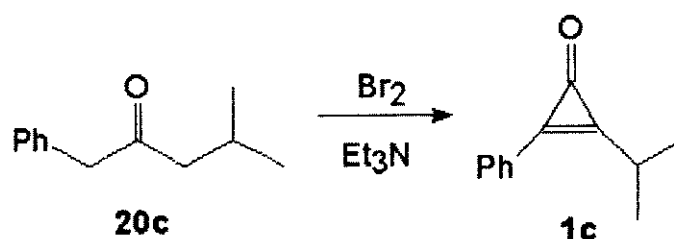
O RMN de ^1H apresentou as seguintes características:

- δ 0,89 e 1,06 dubletes referentes a 3 prótons cada;
- δ 2,03 multipeto simétrico correspondendo a 1 próton;
- δ 2,21 multipeto não simétrico referente a 2 prótons;
- δ 2,37 e 2,56 duplos dubletes correspondendo a 1 próton cada;
- δ 3,14 multipeto simétrico referente a 4 prótons;
- δ 3,90 duplo dublete correspondendo a 1 próton;
- δ 7,21 singlete referente a 5 prótons.

A análise elementar do produto obtido forneceu como composição centesimal C 61% e H 7,0%, da qual se obtém a proporção entre carbono e hidrogênio na fórmula molecular mínima C_5H_7 .

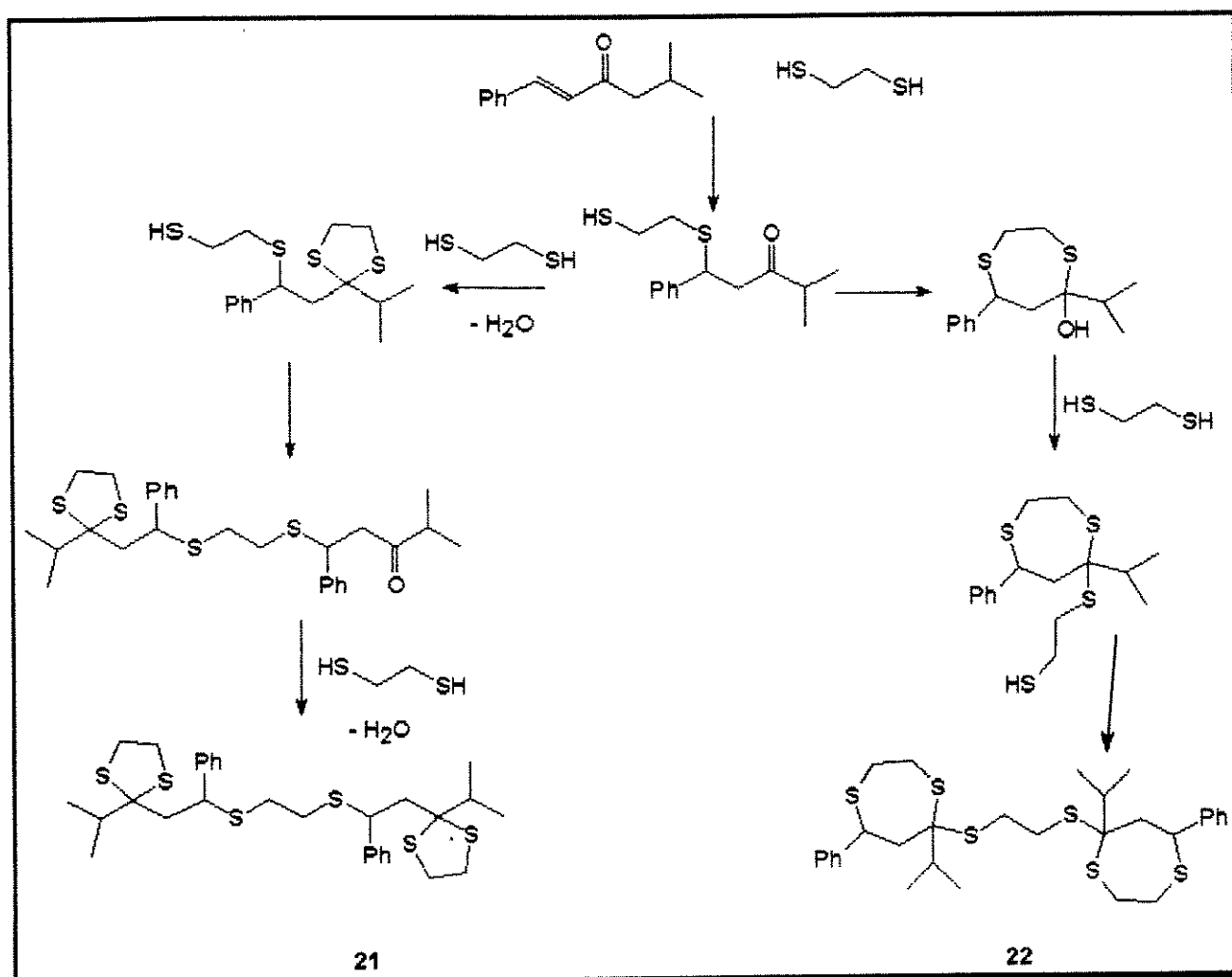
A análise conjunta destes dados permite propor duas estruturas possíveis (21 e 22) para o produto da reação, ambas com fórmula molecular mínima $\text{C}_5\text{H}_7\text{S}$, em 52% de rendimento. O Esquema 2 mostra os prováveis mecanismos de formação para 21 e 22.

O plano sintético apresentado no Esquema 1 foi abandonado face aos resultados mencionados acima, e partiu-se para a síntese de 1c via a cetona 20c ($\text{R} = \text{i}^\circ\text{propil}$), usando a metodologia já descrita na literatura²⁴. A bromação de 20c seguida de eliminação de HBr forneceu 1c em 34,5% de rendimento.



Neste ponto, resta a síntese da ^tbutilfenilciclopropenona(1d). Não há nenhum trabalho na literatura química acerca de 1d, e sua síntese encontra-se mencionada apenas em uma das revisões sobre ciclopropenonas. O autor relata a obtenção de 1d pelo método de Favorskii modificado, em 65% de rendimento. Entretanto, a referência relativa à síntese de 1d naquela revisão menciona que o trabalho não foi publicado^{1b}.

ESQUEMA 2



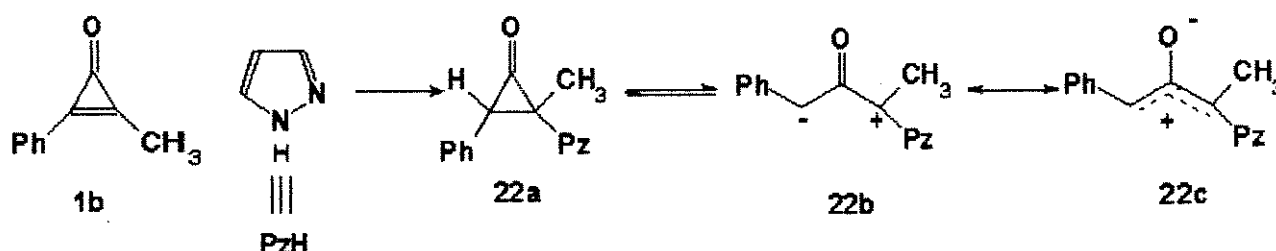
A síntese de **1d** requer a obtenção da cetona **20d** (R = *t*butil), o que foi conseguido em 48% de rendimento, usando-se a mesma técnica descrita para **1c**. A bromação de **20d** catalisada por ácido ou luz forneceu brutos de reação cujos espectros de próton foram idênticos (superponíveis). Tentativas de se obter a *t*butilfenilciclopropenona tratando-se este bruto com Et₃N não tiveram êxito.

O espectro de DEPT do bruto da bromação de **20d** revelou a presença de carbonos metilênicos da cetona original, e vários outros sinais de CH₂ que podem estar relacionados à monobromação de **20d**. Dessa forma, a metodologia de Favorskii não é adequada à síntese de **1d**, pois a dibromação não ocorre em extensão apreciável, nas condições aqui estudadas.

O volume do grupo *i*propila proporciona impedimento estérico apreciável quando comparado à metila, o que permite entender o efeito estérico no curso das reações e na reatividade das alquilfenilciclopropenonas, de modo que a não obtenção de **1d** não constitui sério entrave neste sentido.

2.2 - REAÇÕES DE ALQUILFENILCICLOPROPENONAS COM PIRAZÓIS

Correa Filho, em sua tese de mestrado²⁸, mostrou a viabilidade de se obter heterocíclicos nitrogenados pela reação de metilfenilciclopropenona-MFC(**1b**) com pirazol. A etapa chave é a interceptação do intermediário ciclopropanona(**22a**) proposto, que pode estar em equilíbrio com **22b-c** (o trapeamento de **22a** forneceu uma série de heterocíclicos²⁸, mostrados no Esquema 3):

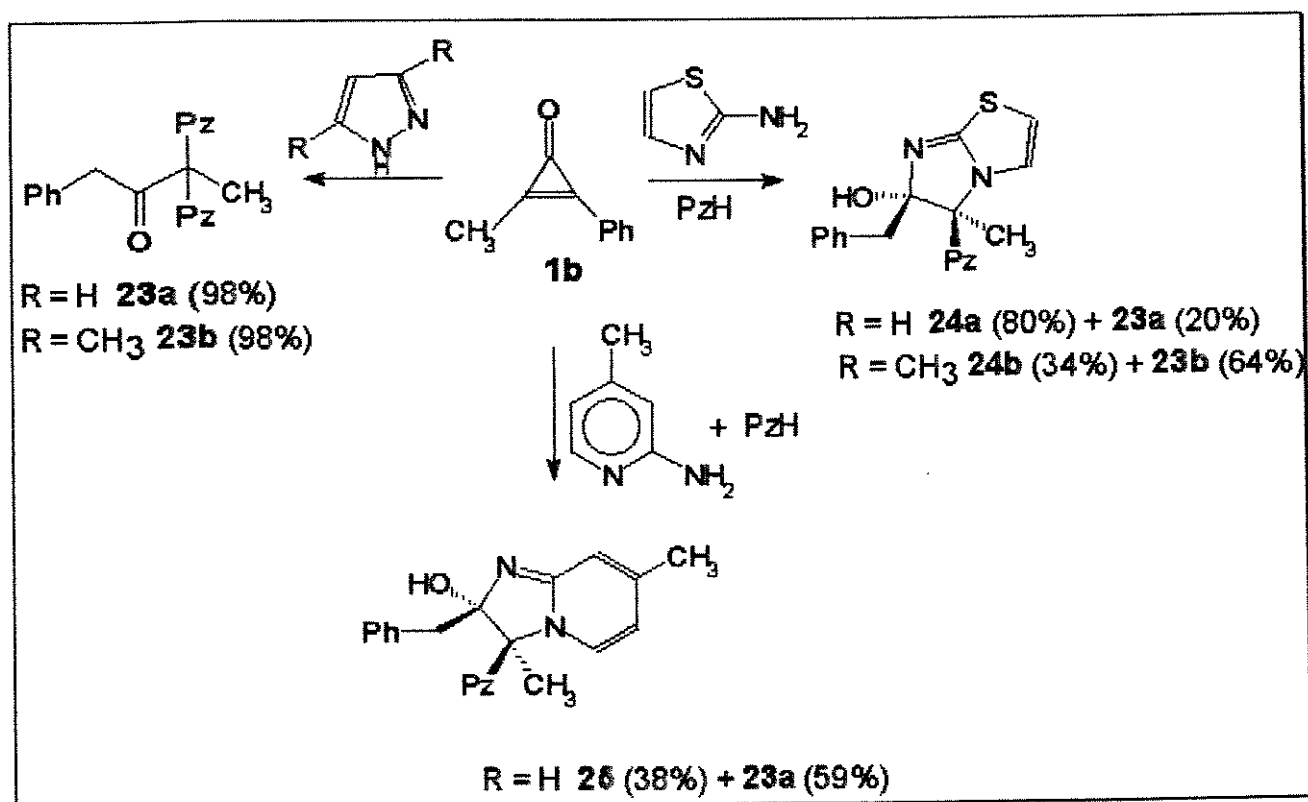


A formação do intermediário ciclopropanona só é possível devido à capacidade do pirazol de transferir próton, mantendo sua heteroaromaticidade numa estrutura tipo benzenóide no intermediário.

Resolveu-se estender a reação da MFC a outros trapeadores a fim de se obter novos heterocíclicos, nas condições já estabelecidas²⁸ (éter etílico, temperatura ambiente, 3 dias e quantidades equimolares dos reagentes).

Como os trapeadores mostrados no Esquema 3 levaram à formação do heterocíclico, mas também da cetona **23a-b**, devido ao ataque de outra molécula do pirazol ao intermediário **22a**, decidiu-se testar derivados de pirazol com grupos desativadores, intentando-se diminuir a reatividade dos mesmos e facilitar a interceptação de **22a** pelo trapeador empregado. O 3,5-difenil-pirazol atende a este requisito, mas mostrou-se extremamente pouco reativo frente à MFC: em éter etílico não forneceu a cetona análoga a **23** mesmo deixando-se reagir por 6 dias; em refluxo de dioxano, por 3 dias, recuperou-se o pirazol de partida. Outro derivado desativado, o 3(5)-metil-5(3)-trifluorometil-pirazol, formou uma mistura complexa de difícil caracterização. Por causa destes resultados, optou-se por testar outros trapeadores usando o próprio pirazol como nucleófilo, mas a interceptação não se deu, como mostram os dados da Tabela 1.

ESQUEMA 3



Tentativas de interceptar **22a** através de reações de cicloadição [4+2] resultaram na recuperação do material de partida, não se observando nem mesmo formação da cetona **23a**. Uma explicação plausível para este fato é que deve estar havendo complexação do pirazol com os dienos empregados, evitando a reação com MFC.

Para se obter dados a respeito do volume do grupo alquil na reatividade, submeteu-se a *i*-propilfenilciclopropenona-IFC(1c) às reações já descritas para MFC

com pirazol e com 3,5-dimetil-pirazol. Os resultados encontram-se na Tabela 2, onde são apresentados também os dados para MFC²⁸, a título de comparação.

A cetona **26b** pôde ser identificada facilmente, comparando-se seus dados espectrais com os da cetona **23b**: prótons benzílicos em δ 4,05 (singlete), prótons do anel do pirazol em δ 5,72 (singlete) e banda de carbonila no IV em 1731 cm^{-1} (δ 3,90; δ 5,70 e 1742 cm^{-1} para **23b**²⁸, respectivamente), além da completa concordância dos demais sinais.

Os dados apresentados na Tabela 2 já mostram um efeito do volume do grupo alquil na reatividade. Para uma conversão comparável de ambas ciclopropenonas é necessário um tempo maior para IFC. Na reação com pirazol, a formação de **26a** é muito lenta e pôde ser monitorada pelos sinais dos prótons benzílicos, bem característicos, presentes no espectro de RMN de ^1H do bruto da reação. A formação de **26a** numa outra reação que será estudada abaixo, forneceu material para identificação por comparação com **23a**: δ 3,53 para os prótons benzílicos, δ 6,30 para um dos prótons do anel do pirazol e banda de carbonila no IV em 1738 cm^{-1} (δ 3,60; δ 6,25 e 1739 cm^{-1} para **23a**²⁸, respectivamente).

A diferença de comportamento entre pirazol e 3,5-dimetil-pirazol com IFC pode ser entendida pelo fato de que pirazol é menos básico que o 3,5-dimetil-pirazol (pK_a 2,5 e 4,1, respectivamente²⁹), o que, por sua vez, pode ser relacionado com a menor reatividade do pirazol frente a IFC.

A dificuldade na escolha do trapeador reside no fato de que este não deve reagir com a ciclopropenona de partida, e deve ser capaz de interceptar o intermediário **22a** antes que uma segunda molécula de pirazol o faça. Sabe-se que anilina não reage com ciclopropenonas^{12b}, o que sugere a ortofenilenodiamina como trapeador.

Quantidades equimolares de MFC, ortofenilenodiamina e pirazol foram solubilizadas em éter etílico e, após 4 dias, o espectro de IV da mistura reacional não apresentou bandas características da MFC; por purificação via cromatografia em coluna isolou-se a cetona **23b** em 15% de rendimento e, como produto principal, um sólido escuro, PF $52-53^\circ\text{C}$, cujo IV não apresentou banda de carbonila. A análise elementar deste sólido forneceu como composição centesimal C 82,35%, H 5,77% e N 12,20%, que corresponde à fórmula molecular mínima $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$. O espectro de RMN de ^1H apresentou as seguintes características:

δ 2,50 e 4,25 singletes referentes a 3 e 2 prótons, respectivamente;

δ 7,13 multipeto correspondente a 5 prótons;

δ 7,25 e 7,88 multipeto referente a 2 prótons cada.

Tabela 1
Tentativas de interceptação do intermediário 22a-c

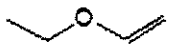
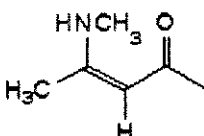
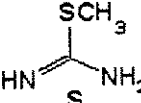
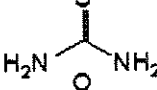
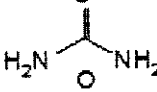
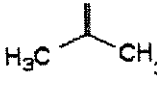
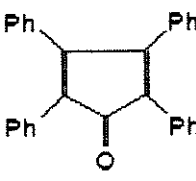
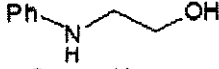
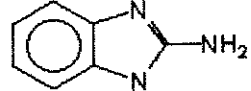
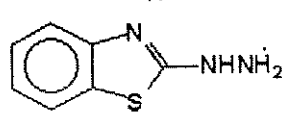
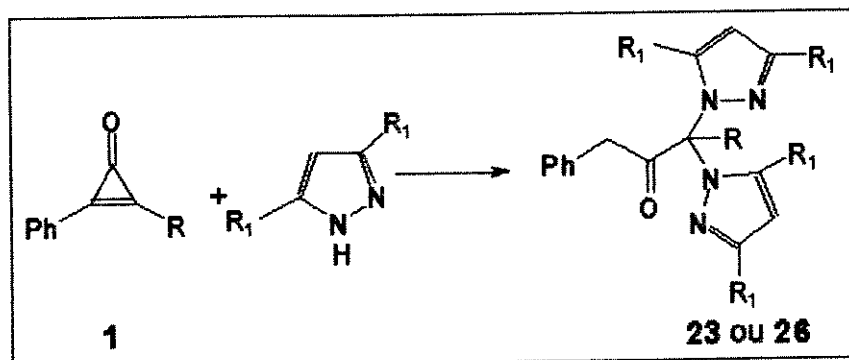
Trapeador	Solvente	Resultado
	Et ₂ O	23a
	Et ₂ O	23a
	Et ₂ O	23a
	Et ₂ O	mistura complexa
	THF	23a
	dioxano	reagentes
	acetona	23a
	Et ₂ O	23a
	Et ₂ O	reagentes
	Et ₂ O	reagentes
	Et ₂ O	reagentes
	Et ₂ O	mistura complexa
	THF	mistura complexa
	dioxano	mistura complexa

Tabela 2
Reações de alquifenilciclopropenona com pirazóis.



R	R ₁	Tempo (dias)	Rendimento (%)	Produto
i ^o propil	CH ₃	5	93	26b
CH ₃	CH ₃	3	98	23b ²⁸
CH ₃	H	3	98	23a ²⁸
i ^o propil	H	3 e 8 ^a		26a

a) com 3 dias a proporção entre IFC e 26a foi 3:1, mudando para 2:1 em 8 dias.

Ficou evidente pelo RMN de ¹H que não houve incorporação de pirazol no produto. Com o conjunto de dados chega-se à 2-benzil-3-metil-quinoxalina(27a) como sendo o produto principal. Para avaliar o papel do pirazol na reação, fêz-se uma reação controle com quantidades equimolares de MFC e ortofenilenodiamina, da qual os reagentes foram recuperados, indicando que na formação de 27a o pirazol exerce papel fundamental, gerando o intermediário ciclopropanona, que é então interceptado pelo trapeador usado. Estas idéias estão apresentadas no Esquema 4, onde o mecanismo de formação de 27a é proposto.

A aromatização do sistema é a força motriz para a eliminação do pirazol. Esta não incorporação de pirazol sugere que talvez não sejam necessárias quantidades equimolares para a reação ocorrer. O uso de quantidades variadas de pirazol e a extensão da reação à IFC foram estudadas e os resultados são apresentados na Tabela 3.

Pelos dados, pode-se aferir que, se não se faz necessário o uso de quantidades equimolares de pirazol para a formação da quinoxalina, é preciso um tempo maior para que se tenha rendimentos comparáveis. A menor reatividade da IFC também manifesta-se, pois a quinoxalina 27b é formada em menor rendimento, mesmo com tempo de reação maior.

ESQUEMA 4

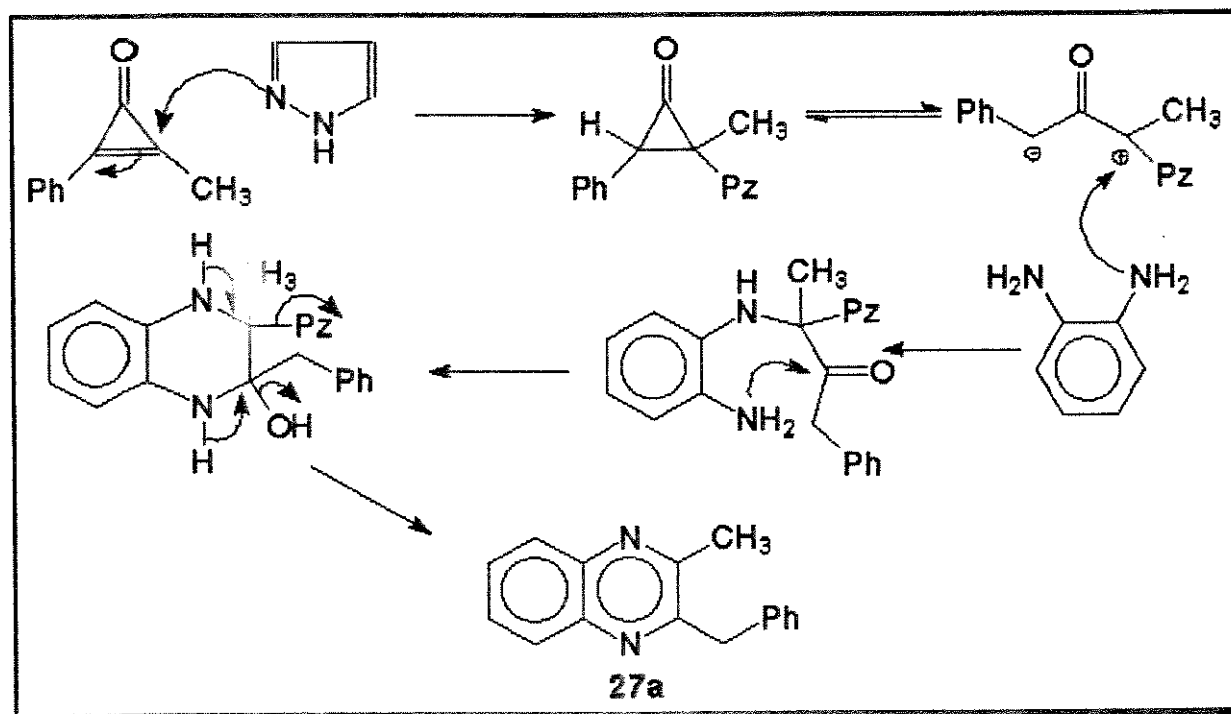
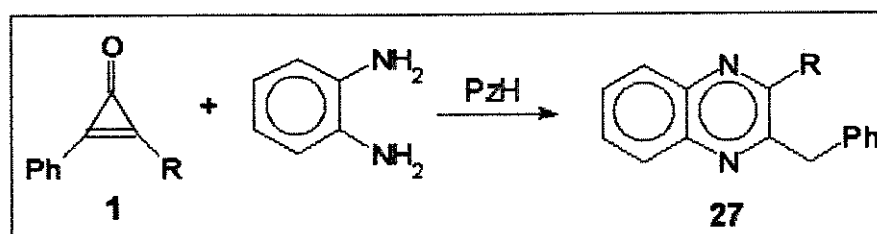


Tabela 3

Reações de alquilfenilciclopropenonas com ortofenolenodiamina, na presença de pirazol.

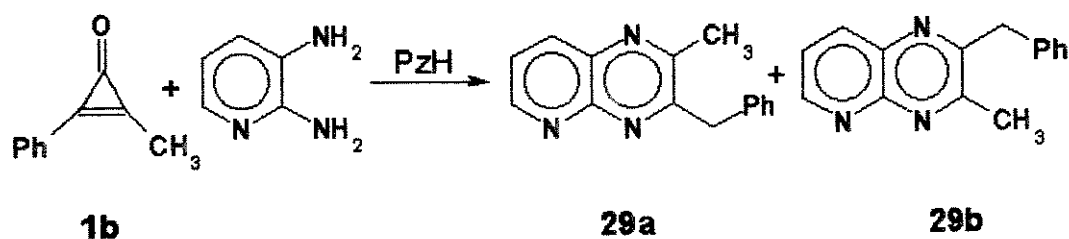


R	Quantidade de pirazol	Tempo (dias)	Rendimento (%)	Produto
CH ₃	equimolar	4	80	27a
CH ₃	1 cristal	4	30	27a
i-propil	equimolar	8	54	27b

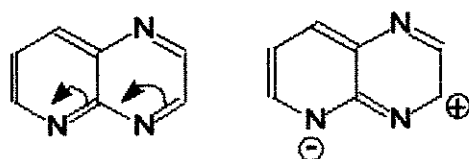
Na reação onde 27a é o produto majoritário, há formação de 23a em 15% de rendimento. Na reação análoga para IFC obteve-se como subproduto um óleo cujos

dados espectrais são concordantes para a cetona **26a**, análoga a **23a**, em 12,5% de rendimento.

Para avaliar o comportamento de um sistema não simétrico que possa formar anéis condensados, estudou-se a reação entre MFC e 2,3-diamino-piridina, na presença de pirazol. Os dados até aqui reunidos permitem um certo grau de previsão quanto ao comportamento da reação. Deve haver a interceptação da ciclopropanona intermediária preferencialmente pelo grupo amina da posição 3 da 2,3-diamino-piridina, pois este é o mais nucleofílico (a proximidade do nitrogênio do anel com o grupo amina da posição 2 desativa este último), e a interceptação deve ocorrer pelo carbono C-metil substituído da MFC, como ocorre nas reações com pirazol (a interceptação do intermediário ciclopropanona pelo nitrogênio do anel e pelo grupo amino da posição 2 da 2,3-diamino-piridina não é uma rota muito eficiente, pois não compete apreciavelmente com a interceptação pelo pirazol, como mostram os dados do Esquema 3). Assim, reagiu-se MFC com a 2,3-diamino-piridina, na presença de pirazol (quantidades equimolares) em dioxano, por 5 dias, resultando na formação dos triazanaftalenos **29a-b**, cuja separação não foi possível por cromatografia em coluna. O mecanismo de formação dos triazanaftalenos é análogo ao das quinoxalinas.



A proporção dos regioisômeros foi 2:1. Pela análise dos espectros de ^1H e de ^{13}C da mistura, **29a** é o majoritário (Figura 1). A metila de **29a** absorve em campo mais alto que a de **29b**, e o metileno de **29a** absorve em campo mais baixo que o de **29b**, efeitos devidos à conjugação extensiva dos dois nitrogênios situados do mesmo lado do metileno em **29a**, e da metila em **29b** (a Tabela 4 apresenta a atribuição para os carbonos e os prótons de **29a-b**):



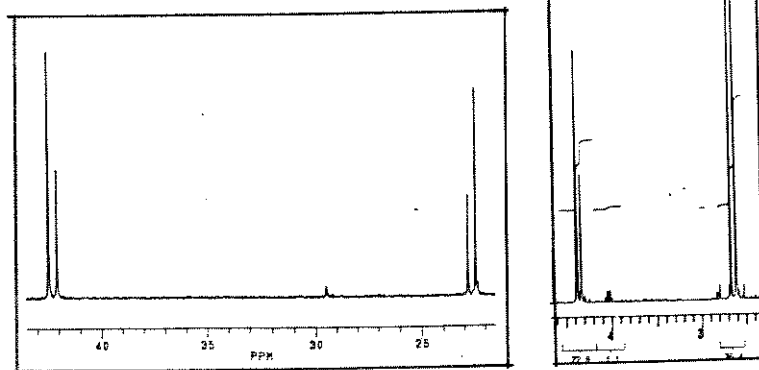
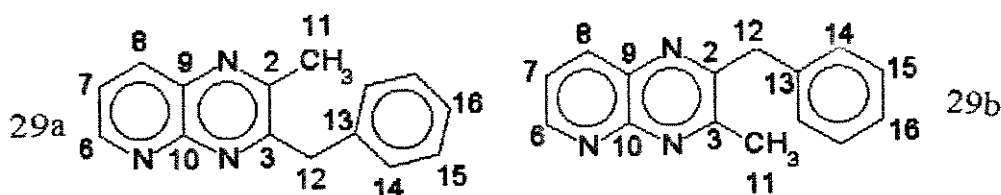


Figura 1: Fragmentos dos RMN de ^1H e de ^{13}C de 29a + 29b.

Tabela 4
Atribuição de ^{13}C e ^1H para 29a-b.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)		$\delta^1\text{H}$ (ppm)	
	29a	29b	29a	29b
2	154,08s	155,37s		
3	157,54s	156,42s		
6	151,84d	151,02d	8,99m	8,99m
7	123,64d	123,45d	7,55dd (J = 8 e 4Hz)	7,55dd (J = 8 e 4Hz)
8	136,68d	136,96d	8,20dd (J = 8 e 2Hz)	8,27dd (J = 8 e 2Hz)
9	135,79s	135,43s		
10	149,84s	150,02s		
11	22,44q	22,81q	2,61s	2,67s
12	42,45t	42,05t	4,38s	4,33s
13	136,55s	136,90s		
14	128,71d	128,52d	7,12-7,27m	7,12-7,27m
15	128,33d	126,41d	7,12-7,27m	7,12-7,27m

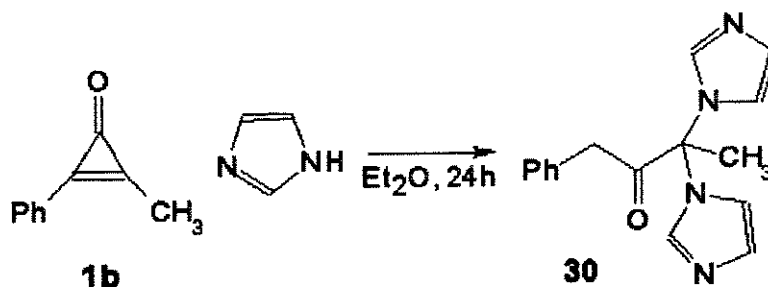
Do exposto até aqui, vê-se que o efeito do grupo alquil nas reações de alquilfenilciclopropenonas com pirazóis que possuem a capacidade de transferir próton e manter uma estrutura tipo benzenóide, se não afeta o padrão da reação (a reação dá-se no carbono C-alquil substituído, como já observado²⁸), o faz para a reatividade, sendo

que a mudança do grupo alquila de metila para ípropila diminui a reatividade da ciclopropenona, embora a razão desta menor reatividade, se por motivos eletrônicos ou puramente estéricos, ainda merece atenção.

2.3 - REAÇÕES DE ALQUILFENILCICLOPROPENONAS COM IMIDAZOL

Com o objetivo de entender o comportamento das alquilfenilciclopropenonas frente aos diazóis, é oportuno estudar algumas reações entre MFC, IFC e imidazol, já que este último apresenta, como o pirazol, capacidade de transferir próton e manter sua heteroaromaticidade nas reações em que um intermediário análogo a 22a-c pode ocorrer. Além disso, sabe-se que imidazol é mais básico que pirazol (pK_a 7,0 e 2,5, respectivamente²⁹), devendo ser mais nucleofílico, o que deve exercer influência na velocidade ou, até mesmo, no curso das reações.

Dessa forma, deixou-se reagir MFC com imidazol (proporção 1:2) em éter etílico; em alguns minutos a solução turvou e começou a separar um óleo laranja escuro. Após 24h, a evaporação do solvente forneceu um óleo, insolúvel em éter de petróleo, CCl_4 , CH_2Cl_2 e Et_2O , mas solúvel em $CHCl_3$, cujo IV não apresentou bandas da ciclopropenona de partida, mas sim banda de cetona em 1740 cm^{-1} , e o RMN de 1H mostrou absorções em $\delta 2,34$ (siglete de 3 prótons, CH_3) e em $\delta 3,72$ (singleto de 2 prótons referentes a CH_2 benzílicos), dados que permitem atribuir a estrutura 30 ao composto, que formou-se quantitativamente, sendo, portanto, análogo à cetona 23a:



Tentativas sucessivas de purificar 30, por várias técnicas, para se obter uma amostra analítica que fornecesse espectros mais limpos, levaram a completa decomposição do material (o que também ocorre em alguns dias). Derivação química com 2,4-dinitrofenilhidrazina e semicarbazida também foram infrutíferas.

Na reação de MFC com imidazol o comportamento é o mesmo observado com pirazol (ataque no carbono C-metil) e a maior nucleofilicidade do imidazol é aferida,

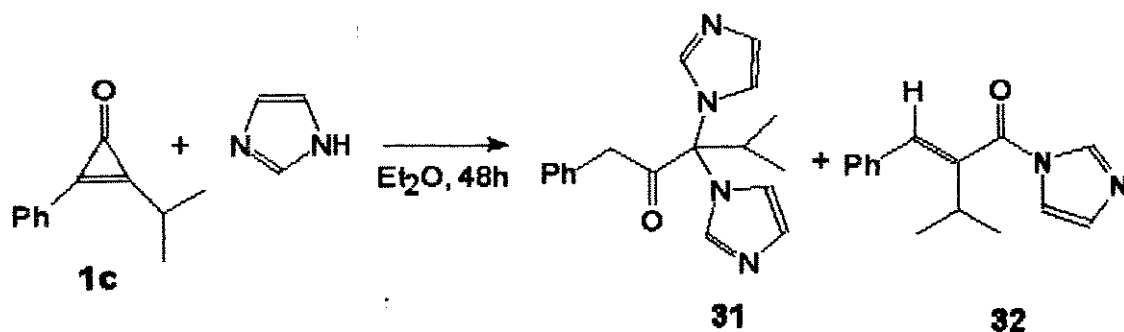
pois a formação de **30** requer 24h contra as 72h necessárias na mesma reação com pirazol, para se ter rendimentos comparáveis.

Reagiu-se IFC com imidazol em éter etílico, e o **IV** mostrou consumo total da ciclopropenona em 48h. Após 24h começou a separar um óleo laranja escuro; evaporação do solvente e análise do RMN de ^1H do bruto da reação mostrou que se tratava de uma mistura de dois produtos na proporção 1:1 pelas integrações das metilas correspondentes. Lavagens repetidas com éter etílico resultaram no óleo laranja escuro com as mesmas características de solubilidade e purificação apresentadas por **30**, e cujo IV mostrou banda em 1740 cm^{-1} e o RMN de ^1H absorções em $\delta 1,00$ (dublete referente a 6 prótons, $2\times\text{CH}_3$ da i propila) e $\delta 3,28$ (multiplete de 1 próton, CH da i propila) e em $\delta 3,49$ (singleto referente a 2 prótons benzílicos), características análogas ao da cetona **26a** (1738 cm^{-1} , $\delta 0,87$; $3,38$ e $3,53$, respectivamente), de forma que trata-se da cetona **31** (49% de rendimento) devido à incorporação de duas moléculas de imidazol no carbono C- i propil substituído.

Evaporação do éter etílico da lavagem de **31** forneceu um óleo escuro, do qual uma amostra analítica, que cristalizou lentamente (PF $61-63^\circ\text{C}$), apresentou banda de carbonila em 1702 cm^{-1} e as seguintes características no RMN de ^1H :

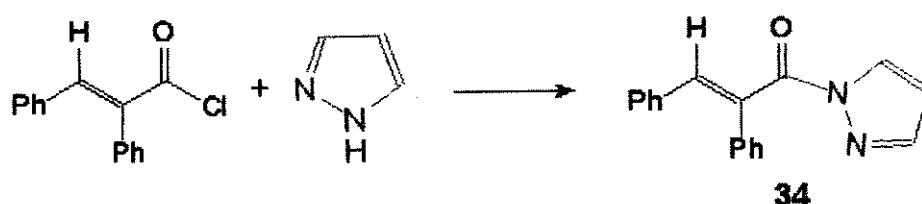
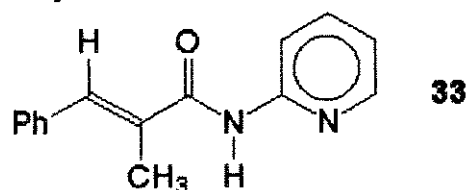
- $\delta 1,24$ dublete referentes a 6 prótons;
- $\delta 2,87$ multiplete correspondente a 1 próton;
- $\delta 6,76$ singleto referente a 2 prótons;
- $\delta 7,07-7,23$ multiplete correspondendo a 6 prótons;
- $\delta 7,64$ singleto largo referente a 1 próton.

Por sua vez, o espectro de RMN de ^{13}C revelou a existência de doze carbonos distintos, sendo, pela análise do DEPT, um CH_3 , oito CH_2 e três carbonos quaternários. A análise conjunta dos dados permite chegar à amida **32** como sendo o produto da reação, em 48% de rendimento.



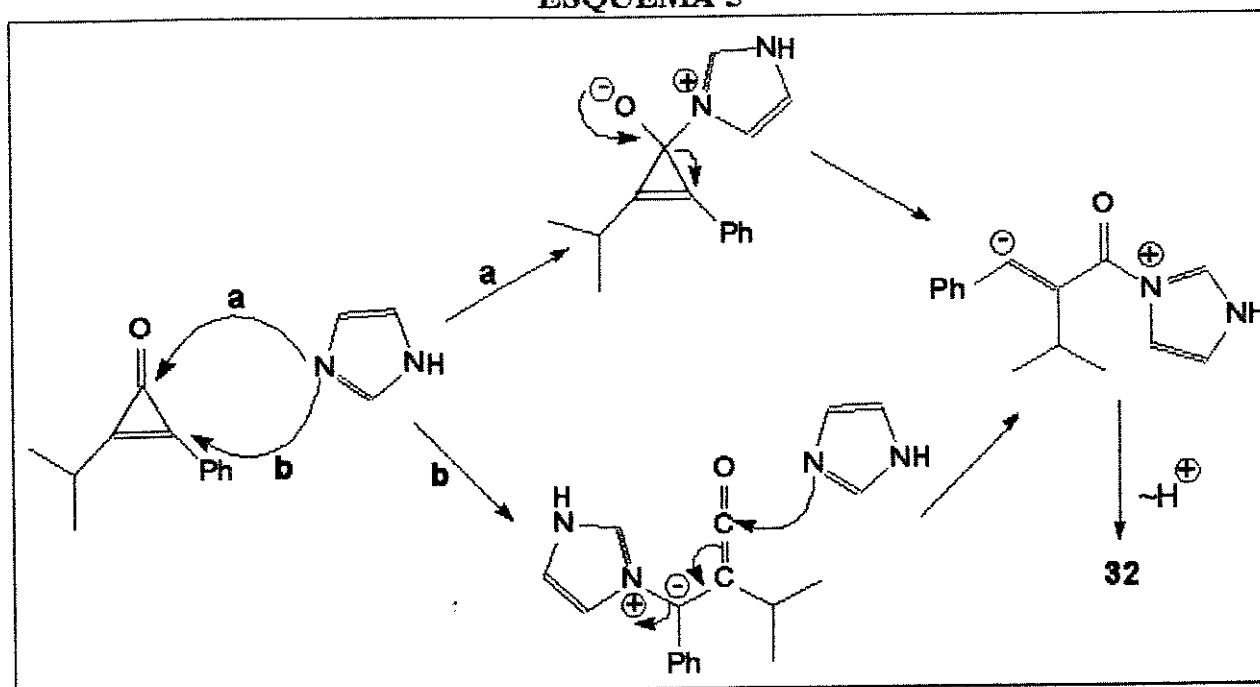
Quanto à geometria da ligação dupla em **32** e à regioquímica dos grupos fenila e i propila, alguns fatos corroboram a estrutura apresentada. O próton olefínico no derivado **33** do ácido α -metilcinâmico^{12a} absorve na região dos prótons aromáticos ($\delta 7,20-7,40$), e o mesmo ocorre no composto isolado da evaporação do éter da lavagem;

a banda de carbonila de amida do N-(α -fenil-cinamoil)-pirazol(34), preparado a partir do cloreto de α -fenil-cinamoila e pirazol, é em 1698 cm^{-1} , comparável ao do composto obtido. O perfil e a simetria do sinal do próton metínico da *i*propila também estão mais de acordo com a regioquímica apresentada em 32.



A formação da cetona 31 dá-se pelo mesmo mecanismo de 23a (ataque no carbono C-metil substituído com formação do intermediário ciclopropanona que sofre um segundo ataque de outra molécula do diazol empregado). O Esquema 5 apresenta o mecanismo de formação para 32.

ESQUEMA 5



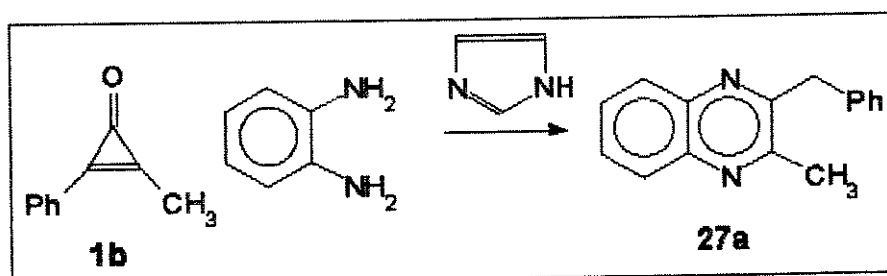
Reações controle no sentido de trapear o ceteno formado pelo caminho *b*, usando-se anilina em excesso ou metanol como solvente, apresentaram espectros de próton do bruto idênticos ao da reação na ausência destas substâncias. A não

interceptação de um provável ceteno intermediário não exclui, todavia, a participação do caminho *b*; sugere, no máximo, a maior nucleofilicidade do imidazol quando comparado à anilina e metanol, mas digno de nota é o fato da literatura reportar a interceptação de cetenos pelos mesmos trapeadores em condições semelhantes às aqui estudadas¹⁷.

Por outro lado, alguns fatos favorecem o caminho *a* como sendo o mais razoável. O argumento do impedimento estérico proporcionado pelo grupo *isopropila* não explica, isoladamente, a mudança do sítio de ataque para o carbono C-fenil, gerando o intermediário ceteno pelo caminho *b*, pois, nas reações com pirazóis, o ataque dá-se sempre no carbono C-alkil, e já que pirazóis podem ser considerados nucleófilos moles, se o impedimento estérico operasse sozinho, esperar-se-ia, aqui também, mudança no curso da reação, com o pirazol atacando o outro centro mole da IFC, que é o carbono C-fenil substituído. A não ocorrência deste fato requer que a natureza do diazol empregado seja levada em consideração. A maior nucleofilicidade do imidazol deve estar associada a um aumento no seu caráter duro (a questão da dureza-moleza dos diazóis será discutida no item 2.5.2), de forma que passa a situar-se no campo dos nucleófilos de caráter intermediário duro-mole. A conjugação dos fatores impedimento estérico e incremento do caráter duro do imidazol desloca o sítio de ataque para a carbonila da IFC, originando a dualidade duro-mole de sítio de ataque.

A inerente maior nucleofilicidade do imidazol comparado a pirazol também revela-se nas reações em que a ortofenilenodiamina é usada como trapeador, cujos dados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5
Reações de MFC com ortofenilenodiamina,
na presença de imidazol.



Quantidade de imidazol	Tempo (dias)	Rendimento (%)
equimolar	2	96
1 cristal	4	96

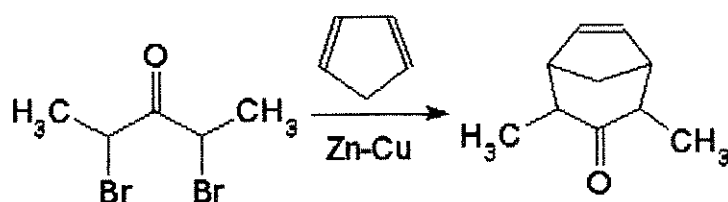
A comparação da Tabela 5 com a Tabela 3 mostra que, para quantidades equimolares, o rendimento é superior e o tempo de reação é duas vezes menor quando imidazol é empregado como nucleófilo para gerar o intermediário ciclopropanona, e mesmo em quantidades catalíticas, mantendo-se o tempo de reação constante para ambos os diazóis, o rendimento é incomparavelmente superior para imidazol, devido a sua maior nucleofilicidade.

Imidazol pode, então, substituir perfeitamente o pirazol nas reações descritas entre este último e MFC, como as apresentadas no Esquema 3 e as aqui estudadas, proporcionando melhor rendimento em tempo menor, desde que a purificação do composto não seja dificultada excessivamente, como, por exemplo, em 30.

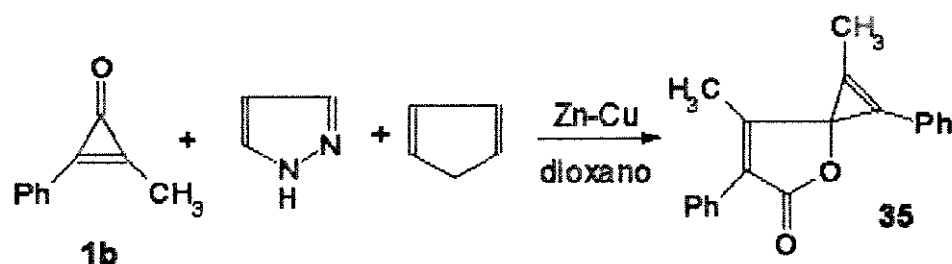
2.4 - ESTUDOS DE REGIOQUÍMICA

2.4.1 - ESTUDO DA REGIOQUÍMICA DO DÍMERO DA METILFENILCICLOPROPENONA

Nas reações de pirazol e imidazol com MFC, o intermediário ciclopropanona **22a** pode estar em equilíbrio com o cátion oxalila **22c**, para o qual existe uma metodologia de interceptação eficiente quando seu precursor é uma cetona α,α' -dihalogenada³⁰. Esta metodologia baseia-se na cicloadição [4+2], geralmente de furano ou ciclopentadieno com o cátion oxalila, na forma de seu enolato metálico:



Assim, deixou-se reagir MFC com pirazol na presença de excesso de ciclopentadieno, nas condições de interceptação de cátion oxalila, mas não houve o trapeamento e sim a formação de um sólido cujos dados espectrais são inteiramente concordantes para o dímero da MFC³¹, em 55% de rendimento:



A literatura química já havia reportado a formação deste mesmo dímero quando MFC foi tratada com CuBr_2 ³¹, de forma que a metodologia de interceptação de cátion oxalila parece incompatível com MFC, pois a interceptação não compete com a dimerização (é bem provável que o intermediário ciclopropanona, e por consequência o cátion oxalila, nem chegue a se formar devido aos mesmos motivos aludidos para as outras tentativas de interceptação via cicloadições). A reação foi repetida com MFC e CuCl e o dímero foi obtido com 66% de rendimento.

A dimerização da MFC também é observada termicamente³², e em ambas as situações a formação de **35** requer a quebra homo ou heterolítica da ligação CO-Cmetil da MFC com formação de um radical ou ânion sobre o carbono C-metil. Entretanto, do ponto de vista mecanístico, esperar-se-ia que a quebra da ligação CO-Cfenil fosse mais favorável, pois o radical ou ânion incipiente seria estabilizado pela fenila, como ocorre nas reações de MFC com nucleófilos duros¹.

A regioquímica de **35** foi determinada originalmente pela análise do espectro de ultra-violeta e comparação com as absorções de crotonolactonas³¹. Devido às considerações mecanísticas elaboradas acima, resolveu-se reexaminar a regioquímica de **35** usando técnicas bidimensionais de RMN, particularmente a técnica de correlação heteronuclear a longa distância, COLOC³³ (Figura 2).

Um ponto conveniente para iniciar a análise espectral é o carbono carbonílico. Este apresenta correlação (3J) com prótons da metila em $\delta 2,06$, que é a metila sobre o anel da lactona. Tal correlação não seria esperada caso a regioquímica fosse aquela apresentada em **35**. Esta observação, juntamente com a correlação (3J) do carbono espiro com apenas uma metila (a do anel ciclopropeno) e não com as duas metilas como seria esperado para **35**, define a regioquímica como sendo a mostrada em **36a**. Os carbonos C-5 e C-6 são facilmente distinguíveis com base na correlação (3J) de C-5 com prótons aromáticos (H-12). Da mesma forma, C-3 pôde ser atribuído pela correlação (3J) com prótons aromáticos (H-8) e com a metila do anel da lactona. Nesta mesma linha de raciocínio a atribuição dos carbonos restantes dá-se diretamente (Tabela 6).

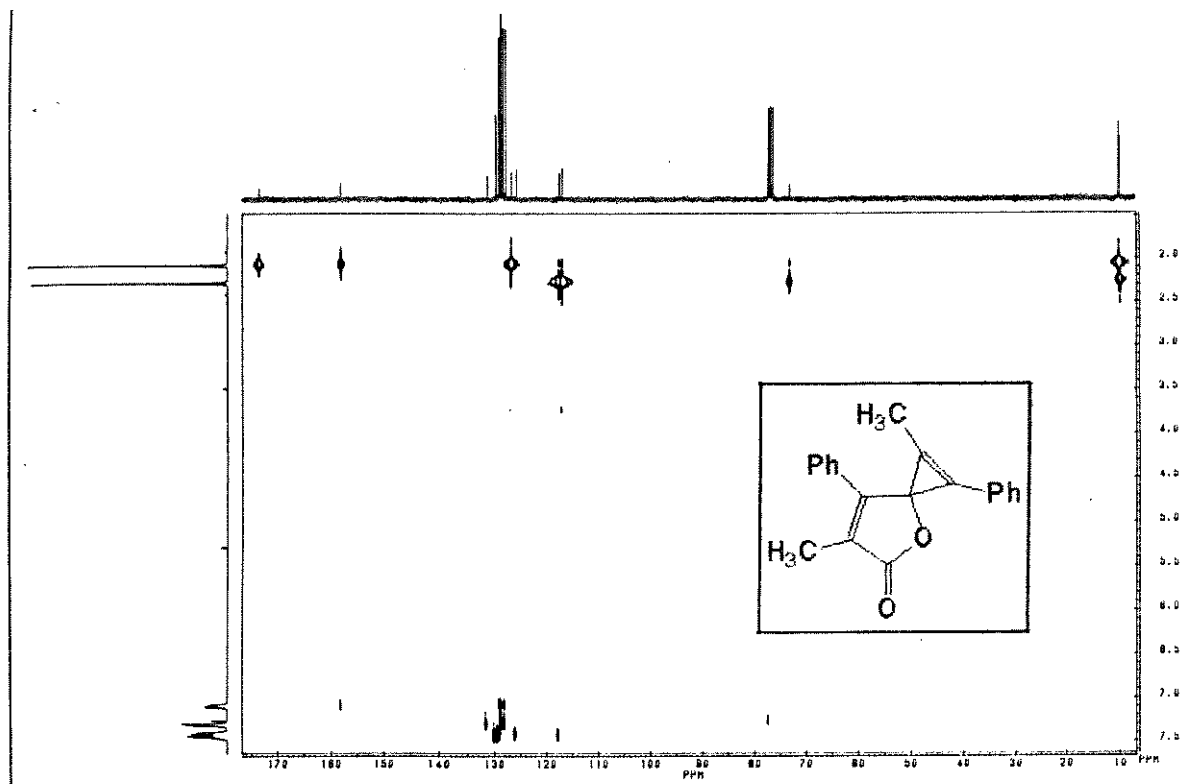
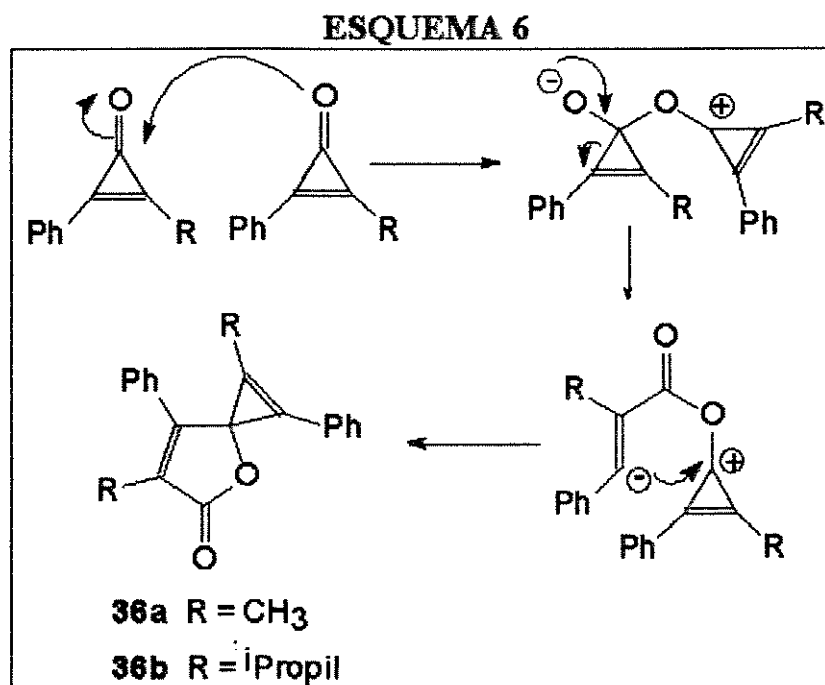


Figura 2: COLOC do dímero da MFC.

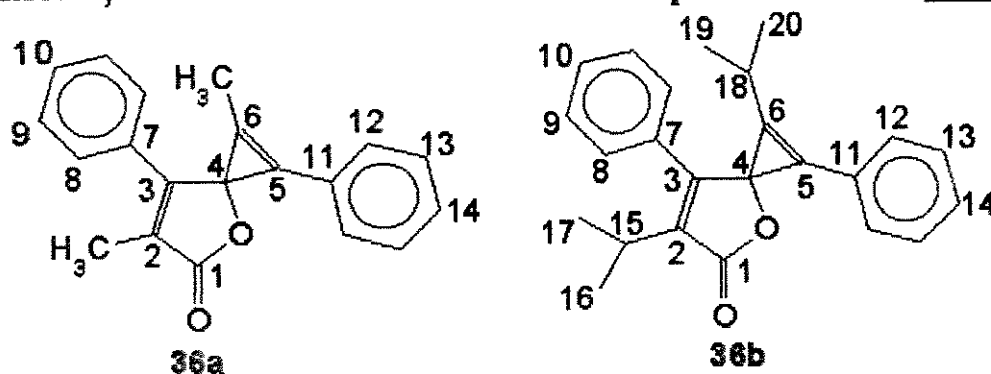
O Esquema 6 mostra o mecanismo de formação para **36a**, onde o oxigênio da MFC ataca o carbono carbonílico de uma segunda molécula de MFC (esta idéia do oxigênio de ciclopropenona atacar carbonilas tem sido usada para substratos como anidrido acético³⁴).



Submeteu-se a IFC à mesma reação de dimerização na presença de CuCl, que forneceu **36b** em 48% de rendimento. A regioquímica foi estabelecida comparando-se seus dados de ¹³C com os de **36a**. Apesar do COLOC de **36b** não apresentar a correlação entre o carbono da carbonila e o próton metínico do fragmento isopropila do

anel da lactona, os deslocamentos químicos dos carbonos são extremamente concordantes com os de **36a**, havendo os efeitos γ esperados: δ 168,97 da carbonila de **36b** e para o carbono β à carbonila e ligado à fenila, δ 155,80 (δ 173,52-C1 e δ 158,11-C3 em **36a**). A atribuição dos carbonos e prótons de **36b** encontra-se na Tabela 6.

Tabela 6
Atribuição de ^{13}C e ^1H e dados de COLOC para os dímeros **36a-b**.

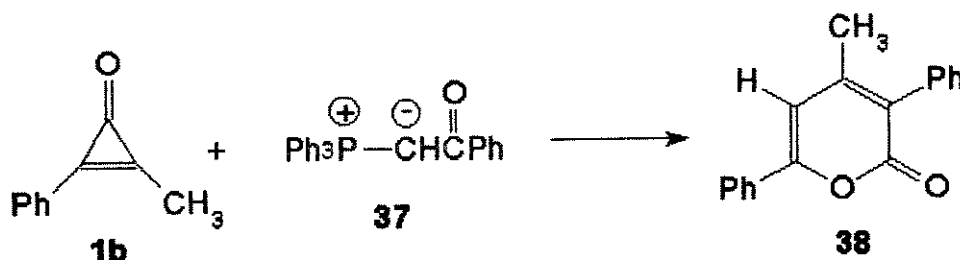


Posição	δ ^{13}C (ppm)		δ ^1H (ppm)		COLOC	
	36a	36b	36a	36b	36a	36b
1	173,52s	168,97			2,06	
2	127,02s	135,98s			2,06	1,27 e 1,32
3	158,11s	155,80s			2,06 e 7,07-7,10	6,93-6,99
4	73,42s	71,73s			2,27	
5	117,68s	115,36s			2,27 e 7,39-7,44	
6	117,12s	125,70s			2,27	1,11 e 1,17
7	131,51s	131,99s			7,29-7,32	7,21-7,27
8	128,55d	127,93d	7,07-7,10m	6,93-6,99m	7,12-7,32	7,21-7,27 e 6,93-6,99
9	128,05d	127,93d	7,29-7,32m	7,21-7,27m	7,07-7,10 e 7,29-7,32	7,21-7,27 e 6,93-6,99
10	128,89d	128,04d	7,29-7,32m	7,21-7,27m		
11	126,01s	126,35s			7,39-7,44	7,33-7,47
12	129,00d	128,73d	7,39-7,44m	7,33-7,47m		7,33-7,47
13	129,38d	129,17d	7,39-7,44m	7,33-7,47m		7,33-7,47
14	129,98d	129,32d	7,39-7,44m	7,33-7,47m		7,33-7,47
15	10,08q	25,93d	2,06s	2,81-2,92m		1,11-1,17
16	9,87q	20,66q	2,27s	1,32d (J = 6,9Hz)		
17		20,73 q		1,27 (J = 6,9Hz)		
18		25,89d		2,81-2,92m		1,32 e 1,27
19		20,79 q		1,17 (J = 6,9Hz)		
20		20,85 q		1,11 (J = 6,9Hz)		

A correção da regioquímica para o dímero da MFC³⁵ e a verificação do mesmo comportamento de quebra da ligação CO-Cfenil com a IFC lançam mais luz sobre a química das ciclopropenonas não simétricas, estabelecendo uma generalidade de comportamento frente a nucleófilos duros, que é o ataque na carbonila e ruptura da ligação CO-Cfenil.

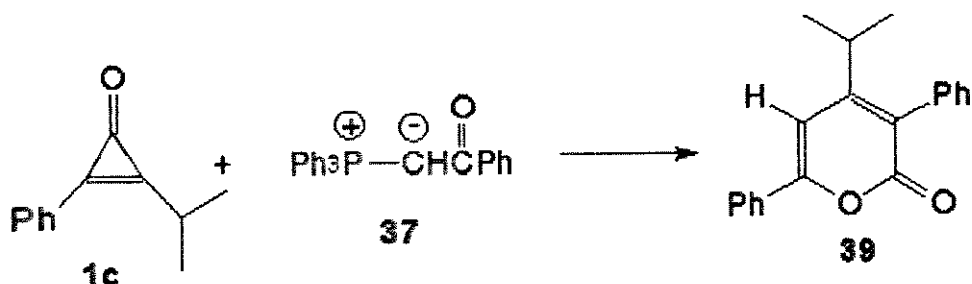
2.4.2 - ESTUDO DA REGIOQUÍMICA DA 3,6-DIFENIL-4-METIL-2-PIRONA

Na reação de MFC com o trifenilfosfônio-enolbetaina(37), reporta-se que a regioquímica da 3,6-difenil-4-metil-2-pirona(38) resultante se dá com a metila β à carbonila, devido a quebra da ligação CO-Cmetil³⁶. Como o estudo da regioquímica do dímero da MFC mostrou que nucleófilos duros atacam a carbonila, resultando na quebra da ligação CO-Cfenil, torna-se oportuno uma reinvestigação da regioquímica de 38, a fim de esclarecer o comportamento desta classe de ciclopropenonas frente a ilídeos.



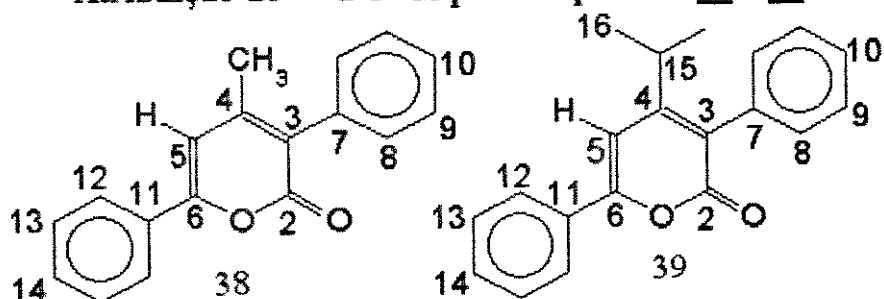
Submeteu-se 38 à técnica COLOC de RMN bidimensional; neste espectro, há uma correlação nítida (³J) entre os prótons da metila e o carbono metínico de 38, o que favorece a regioquímica apresentada como correta, mas como há também uma correlação entre a metila e o carbono carbonílico, correspondendo a um acoplamento do tipo ⁴J, o experimento NOE diferencial (Figura 3) foi realizado, irradiando-se os prótons da metila e observando-se aumento do sinal do próton metínico da pirona, corroborando indubitavelmente a regioquímica como sendo a apresentada em 38.

A IFC reage com 37 de forma análoga à MFC, mas devido a sua menor reatividade o tempo de reação foi cinco dias e o rendimento 36% (20h e 56% para MFC³⁶):

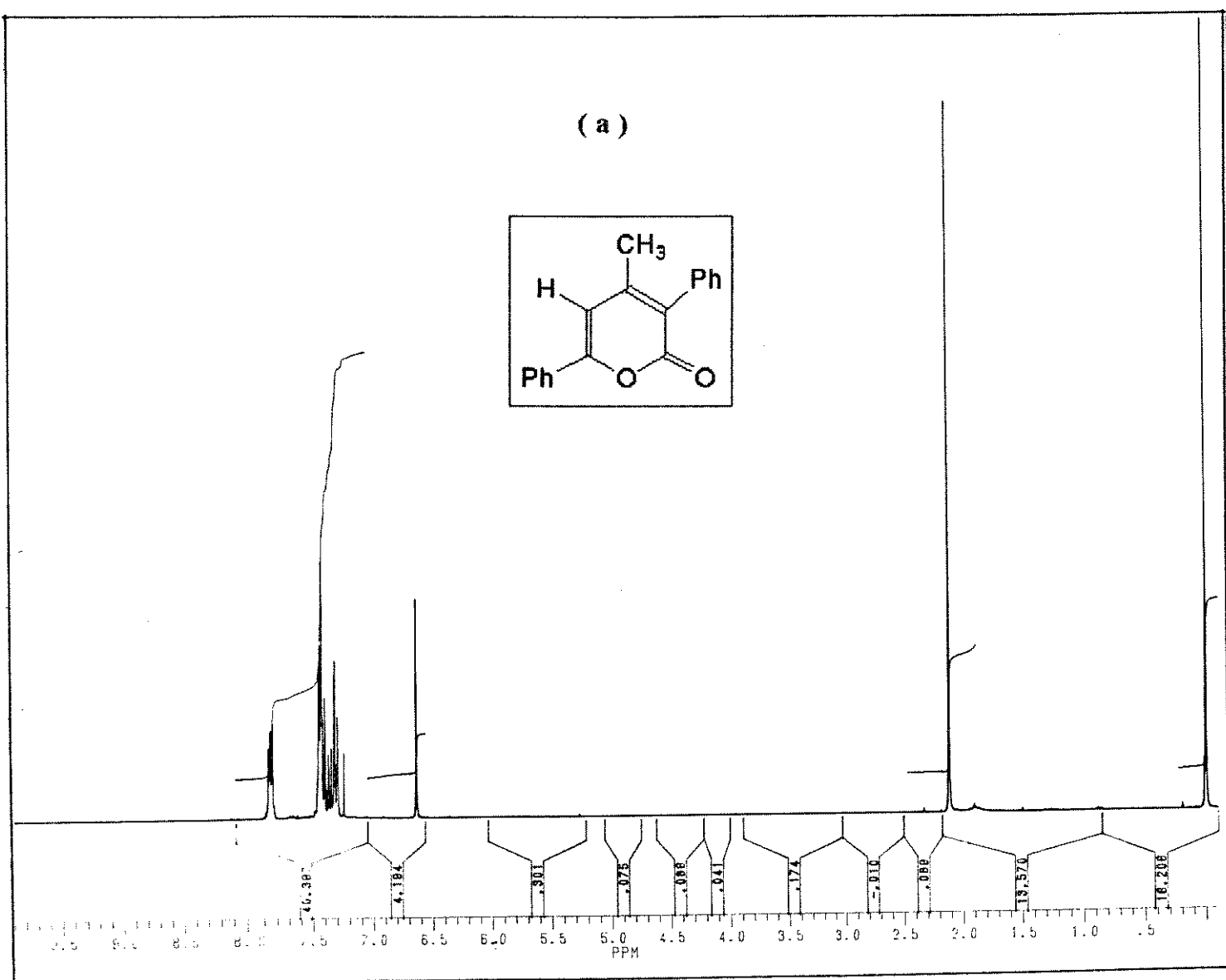
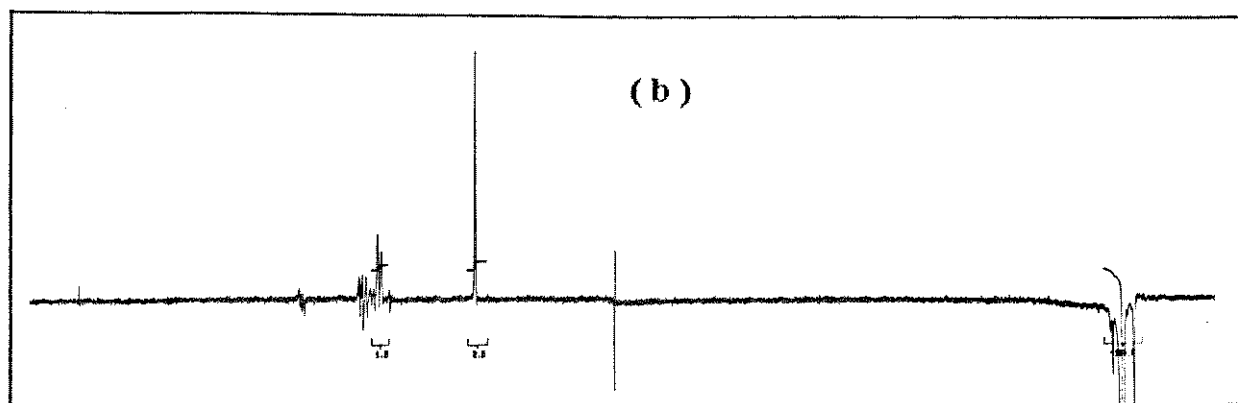


A regioquímica de **39** fica evidenciada pelo efeito γ que o grupo *i*propila introduz quando comparado a **38**: efeito γ no carbono metínico de **39**, δ 100,38 (105,27 em **38**) e também no carbono α à carbonila, δ 123,28 (124,31 em **38**) e efeito β no carbono ligado à *i*propila, δ 159,27 (151,31 em **38**). A Tabela 7 apresenta a atribuição dos carbonos e dos prótons de **38** e **39**. O mecanismo proposto para a formação de **38**, bem como as implicações da sua regioquímica para o entendimento da química das alquilfenilciclopropenonas serão discutidos oportunamente no tópico 2.5.2.

Tabela 7
Atribuição de ^{13}C e ^1H para as pironas **38** e **39**.



Posição	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)		$\delta^1\text{H}$ (ppm)	
	38	39	38	39
2	162,32s	163,23s		
3	124,31s	123,28s		
4	151,31s	159,27s		
5	105,27d	100,38d	6,64s	6,74s
6	157,65s	161,22s		
7	134,02s	134,22s		
8	129,94d	130,07d	7,30-7,47m	7,36-7,49m
9	128,35d	128,74d	7,30-7,47m	7,36-7,49m
10	127,99d	128,25d	7,30-7,47m	7,36-7,49m
11	131,33s	131,83s		
12	128,89d	129,42d	7,30-7,47m	7,26-7,30m
13	125,51d	125,78d	7,84-7,87m	7,26-7,30m
14	130,57d	130,82d	7,30-7,47m	7,26-7,30m
15	20,71q	30,48d		2,89m
16		21,78q		1,15dd (J = 6,9Hz)



**Figura 3: (a) Espectro de proton de 38
(b) Espectro de NOE diferencial de 38.**

2.5 - APLICAÇÃO DA TEORIA DOS ORBITAIS MOLECULARES DE FRONTEIRA ÀS REAÇÕES DE CICLOPROPENONAS COM NUCLEÓFILOS NITROGENADOS

Para racionalizar os fatos observados nos tópicos anteriores, lançou-se mão da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (TOMF). A TOMF assume que as interações favoráveis entre os orbitais, durante os estágios iniciais de uma reação bimolecular, resultam na estabilização do estado de transição. Isto é particularmente verdade para reações exotérmicas em que, segundo o postulado de Hammond, o estado de transição ocorre no estágio inicial da reação, sendo energética e geometricamente semelhante aos reagentes. Nesta análise, fica implícito que os produtos são formados sob controle cinético³⁷.

A natureza do controle de uma reação, se por cargas ou por orbitais de fronteira, pode ser avaliada através da equação que estima a reatividade química³⁷ (comumente chamada de equação de reatividade química):

$$\Delta E = -\sum_{ab} (q_a + q_b)\beta_{ab}S_{ab} + \sum_{k<l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}} + \sum_r^{\text{occ.}} \sum_s^{\text{unocc.}} - \sum_s^{\text{occ.}} \sum_r^{\text{unocc.}} \frac{2(\sum_{ab} c_{ra}c_{sb}\beta_{ab})^2}{E_r - E_s}$$

onde:

ΔE é a variação de energia devido à interação dos reagentes.

q_a e q_b são as populações eletrônicas nos orbitais a e b .

β e S são as integrais de ressonância e de sobreposição.

Q_k e Q_l são as cargas totais nos átomos k e l .

ϵ é a constante dielétrica local.

R_{kl} é a distância entre os átomos k e l .

c_{ra} é o coeficiente do orbital atômico a no orbital molecular r , onde r se refere ao orbital molecular de uma molécula e s ao da outra.

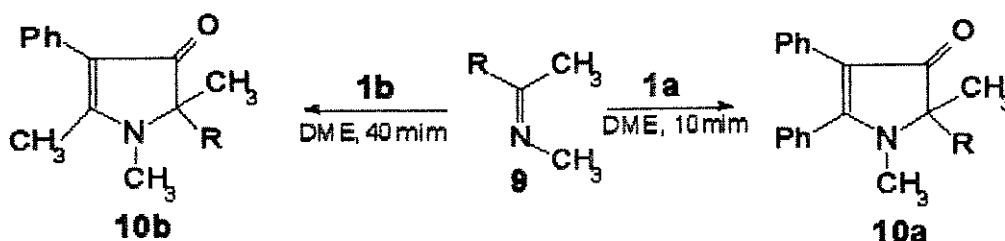
$E_r(s)$ é a energia do orbital molecular $r(s)$.

O primeiro termo da equação contribui de forma muito similar para cada caminho possível que uma reação pode tomar, não representando, portanto, aspectos de reatividade diferencial, e é ignorado na análise da TOMF porque esta baseia-se justamente em aspectos desta natureza. O segundo termo representa as interações entre íons ou espécies fortemente polares. O terceiro termo representa a interação entre orbitais ocupados e desocupados dos reagentes. A interação mais efetiva é a HOMO-LUMO, pois aqui o decréscimo de energia é mais significativo. A análise deste termo determina a natureza do controle. Quando $E_r - E_s$ é muito grande há pouca transferência

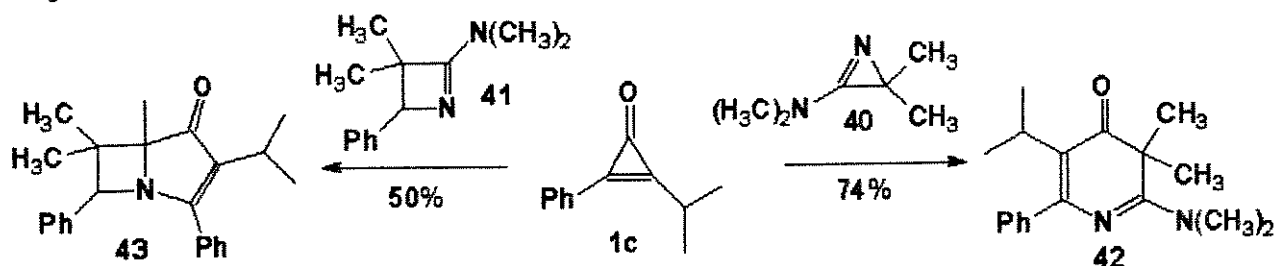
de elétrons, o terceiro termo contribui pouco para a estabilização das interações e a reação é dita sob controle de cargas. Quando $E_T - E_S$ é pequena os orbitais de fronteira são quase degenerados e há forte transferência de elétrons, o terceiro termo passa a predominar e a reação é dita sob controle dos orbitais de fronteira.

A análise requer, portanto, o conhecimento dos valores de cargas líquidas, coeficientes e energias de HOMO/LUMO das alquilfenilciclopropenonas, de modo a favorecer o tipo de controle que predomina e os sítios de ataque preferencial. O único trabalho na literatura que apresenta dados desta natureza é um cálculo CNDO/2 para MFC³⁸, e fornece apenas os valores de cargas líquidas: 0,000 para o C-metil(C1), -0,014 para o C-fenil(C2) e 0,276 para o carbono da carbonila(C3).

Alguns autores usaram estes valores para explicar dados de reações. Por exemplo, Eicher¹³ alude a controle por cargas para reações de iminas com MFC, onde o ataque se dá no carbono C-metil:



A explicação formulada para o ataque no C-metil baseia-se nas cargas relativas entre C1 e C2 da MFC, que sugere C1 como sendo mais eletrofílico. Heimgartner também tenta explorar o argumento de controle por cargas nas reações de IFC com 2-dimetilamino-2H-azirina(40)^{23b,c} e 2-amino-1-azetidina(41)^{23a}, mesmo observando reação no carbono C-fenil:



A abordagem de controle por cargas para as reações acima é completamente inadequada, pois se o controle fosse por este fator o sítio de ataque preferencial seria o carbono da carbonila das alquilfenilciclopropenonas, e o controle por cargas é mais adequado quando as espécies reagentes possuem características mais próximas de espécies duras, o que não é o caso nas reações mencionadas. Mais ainda, não existe, necessariamente, proporcionalidade entre a carga eletrônica total que um cálculo apresenta com a densidade eletrônica nos orbitais de fronteira, uma vez que em

compostos orgânicos a carga eletrônica total de um átomo está distribuída por vários orbitais moleculares de energias diferentes³⁹.

Portanto, se o controle da reação não é pelo termo de cargas da equação de reatividade, as cargas não são adequadas para favorecer o sítio de ataque preferencial. As reações de alquilfenilciclopropenonas com nucleófilos nitrogenados devem ser controladas pelos orbitais moleculares de fronteira, e só o conhecimento dos coeficientes pode lançar luz sobre a questão da regioquímica de ataque.

Como estes dados não são disponíveis, faz-se necessário usar um método de cálculo mecânico-quântico adequado para o sistema ciclopropenona. O método CNDO/2 não deve ser o mais indicado para esta finalidade, pois são bem conhecidas as suas limitações, tais como a inadequação para reproduzir geometria molecular e calor de formação, não sendo um procedimento satisfatório para estudar caminhos de reações, mesmo qualitativamente^{40,41}.

2.5.1 - SELEÇÃO DO MÉTODO DE CÁLCULO MECÂNICO-QUÂNTICO PARA CICLOPROPENONAS

O número de átomos presentes nas alquilfenilciclopropenonas torna proibitivo o uso de métodos *ab initio* de cálculo para se obter as grandezas necessárias à racionalização dos dados. Por outro lado, os métodos semi-empíricos atingiram um bom nível de precisão, aliando economia, pois requerem menos tempo de cálculo, podendo ser aplicados a moléculas grandes. A discussão mais profunda sobre a validade, vantagens e desvantagens dos métodos semi-empíricos no estudo de reações orgânicas encontra-se numa série de artigos recentes⁴², notadamente os de autoria de Dewar.

Dos métodos semi-empíricos disponíveis, resolveu-se testar o MNDO⁴³, por ser o método de segunda geração que mostrou-se mais abrangente⁴¹, o AM1⁴⁴ e PM3⁴⁵, que são métodos de terceira geração onde muitas falhas foram corrigidas^{42d}. É bem possível que as grandezas fornecidas pelos três métodos de cálculo, para as ciclopropenonas no estado fundamental, permitam a racionalização, já que se trata da comparação relativa de coeficientes, energias, etc. entre moléculas de uma mesma classe de compostos. Entretanto, a seleção do método define qual é o mais confiável, e incursões futuras no estudo de estado de transição de reações particulares de ciclopropenonas serão beneficiadas deste estudo prévio.

A validade de um método semi-empírico para estudar uma classe de compostos é aferida tanto pela reprodução de propriedades físicas experimentais, quanto pela concordância com dados de cálculos *ab initio*, na falta ou incerteza das propriedades físicas experimentais^{41,42d}. Um dos critérios largamente aceito para selecionar um

método semi-empírico no estudo de compostos orgânicos é o calor de formação^{41,42d}. O único membro das ciclopropenonas que teve seu calor de formação estudado foi a difenilciclopropenona(1a), mas os valores presentes na literatura não são concordantes entre si, variam com a técnica calorimétrica empregada e com as considerações teóricas envolvidas⁴⁶ (os valores encontrados são $75,5\pm4$, $75,93\pm2$, 86 ± 4 , $87,5\pm5$ e $97,2\text{Kcal/mol}$). Tal situação não credencia o calor de formação experimental como critério de seleção do método semi-empírico (os valores calculados são: MNDO $80,57$, PM3 $80,64$ e AM1 $91,84\text{Kcal/mol}$).

Um outro critério na seleção do método de cálculo é a reprodução dos parâmetros estruturais^{41,42d}. A Tabela 8 apresenta os parâmetros estruturais para a ciclopropenona, calculados por vários métodos *ab initio* a diferentes níveis de precisão, e por métodos semi-empíricos (MNDO, AM1 e PM3), e os valores determinados experimentalmente. Os dados do cálculo AM1 são os mais concordantes com os valores experimentais. Este método mostrou-se, inclusive, melhor do que alguns dos métodos *ab initio* comparados.

A comparação feita na Tabela 8 pode ser estendida a sistemas mais complexos, o que é feito na Tabela 9, onde se compara parâmetros estruturais calculados para diarilciclopropenonas cujos dados de raio-X são disponíveis. Na média, é o método AM1 que melhor reproduz as propriedades estruturais das ciclopropenonas, e foi o método escolhido para realizar os cálculos para as alquilfenilciclopropenonas.

A Tabela 10 sumaria os dados eletrônicos obtidos pelo tratamento AM1 para as ciclopropenonas de interesse. Todos os cálculos foram feitos pelo pacote MOPAC versão 6.0, e a palavra chave PRECISE foi usada no processo de otimização da geometria, não havendo, na construção da matriz Z, restrição de geometria.

2.5.2 - FORMULAÇÃO DO MODELO DE REATIVIDADE PARA ALQUILFENILCICLOPROPENONAS

As diferenças de energia de LUMO das ciclopropenonas e HOMO dos diazóis, calculadas pelo método AM1 e apresentadas na Figura 4, situam-se dentro da faixa de valores observados para controle pelos orbitais de fronteira em reações de cicloadição [4+2] e 1,3-dipolares³⁷ ($8,0\text{-}9,5\text{eV}$), o que reforça a idéia da inadequação do argumento de controle por cargas para reações entre alquilfenilciclopropenonas e nucleófilos nitrogenados.

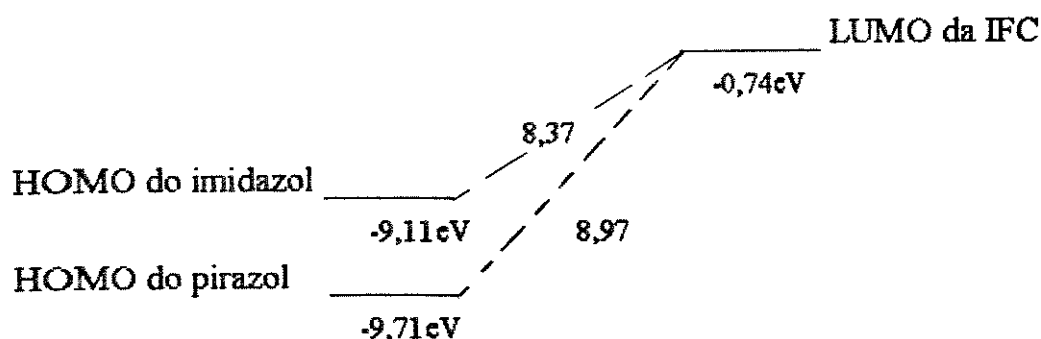
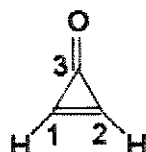


Figura 4: Diferenças de energia LUMO-HOMO da IFC e os diazóis

Tabela 8

Comparação dos parâmetros estruturais da ciclopropenona, obtidos por métodos *ab initio*, semi-empíricos e experimental†.



Parâmetro	4-31G	6-31G**	6-31G*	MP2/6-31G	CISD/6-31G*	MNDO	PM3	AM1	Exp.
C1-C2	1,334 -0,015	1,328 -0,021	1,327 -0,022	1,352 0,003	1,337 -0,012	1,359 0,010	1,344 -0,005	1,349 0,000	1,349 ±0,003
C1-C3	1,429 -0,003	1,412 -0,011	1,412 -0,011	1,436 0,013	1,422 -0,001	1,465 0,042	1,435 0,012	1,437 0,014	1,423 ±0,005
C1-H	1,062 -0,017	1,071 -0,008	1,071 -0,008	1,084 0,005	1,078 0,001	1,064 -0,015	1,076 -0,003	1,073 -0,006	1,079 ±0,002
C3-O	1,209 -0,003	1,188 -0,024	1,190 -0,022	1,213 -0,001	1,202 -0,010	1,206 -0,006	1,200 -0,012	1,214 0,002	1,212 ±0,006
∠HC1C2	152,3 8,0	152,8 8,5	154,2 0,9	144,1 -0,2	144,8 0,5	149,0 4,7	147,7 3,4	148,9 4,9	144,3 ±0,1

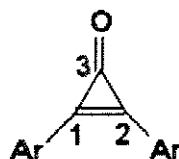
† em cada linha, o primeiro número é o valor do parâmetro e o número embaixo deste é o erro com relação ao experimental; distâncias em angstroms e ângulos em graus.

4-31G e 6-31G**: A. Komornicki, C.E. Dykstra, M.A. Vicente e L. Radon, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, **103**, 1652.

6-31G* e CISD/6-31G*: C.A. Jacobs, J.C. Brahms, W.P. Daley, K. Bern e M.D. Harmony, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 115.

MP2/6-31G** e experimental: S W. Staley, T.D. Norden, W. H. Taylor e M.D. Harmony, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**, 7641.

Tabela 9
Comparação dos parâmetros estruturais calculados
e experimentais para diarilciclopropenonas†.



Parâmetro	Difenilciclopropenona				Bis(p-Clfenil)ciclopropenona			
	Raio-X ^a	AMI	PM3	MNDO	Raio-X ^b	AMI	PM3	MNDO
C1-C2	1,349	1,369	1,355	1,374	1,368	1,360	1,354	1,374
		0,011	0,006	0,025		-0,008	-0,014	0,006
C1-C3	1,417	1,468	1,437	1,466	1,418	1,438	1,438	1,467
		0,021	0,020	0,049		0,020	0,020	0,049
C3-O	1,225	1,214	1,200	1,207	1,217	1,214	1,200	1,206
		-0,011	-0,025	-0,018		-0,003	-0,017	-0,011
C1-Ar	1,447	1,417	1,426	1,436	1,447	1,417	1,425	1,436
		-0,030	-0,021	-0,011		-0,030	-0,022	-0,011
∠C1C2C3	61,6	61,8	61,9	62,1	61,2	61,8	61,9	62,1
		0,2	0,3	0,5		0,6	0,7	0,9
∠C1C3C2	56,9	56,4	56,2	55,9	57,7	56,4	56,2	55,8
		-0,5	-0,7	-1,0		-1,3	-1,5	-1,9
∠OC3C2	151,5	151,8	151,9	152,1				
		0,3	0,4	0,6				
∠ArC2C1	150,6	150,6	147,7	150,2	149,1	150,5	142,8	150,2
		0,0	-2,9	-0,5		1,4	-1,3	1,1
Φ*	2,2	0,1	0,6	22,3				
		-2,1	-1,6	20,1				

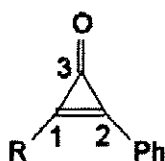
† o primeiro número é o valor do parâmetro e o número embaixo deste é o erro com relação ao experimental; distâncias em angstroms e ângulos em graus.

a) H. Tsukada, H. Shimanouch e Y. Sasada, *Chem. Lett.* 1974, 639.

b) K. Peter e H. G. v. Schnering, *Chem. Ber.* 1985, 118, 2147.

* ângulo de torção médio C1-Ar, C2-Ar.

Tabela 10
Parâmetros eletrônicos calculados pelo método AM1 para
alquilfenilciclopropenonas



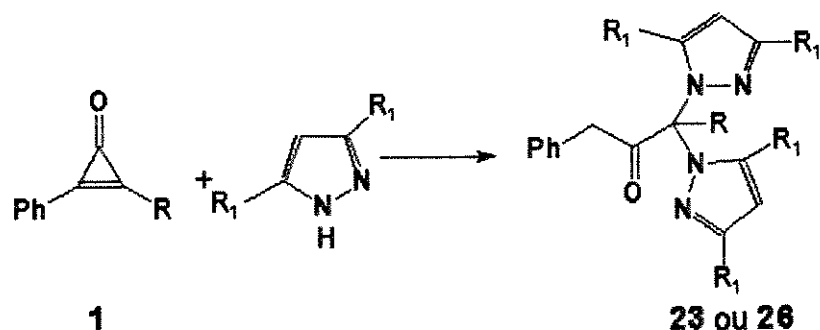
	Coeficientes no LUMO				Coeficientes no HOMO			
R	1	2	3	4	1	2	3	4
H	-0,494	0,445	-0,088	0,074	-0,444	-0,240	-0,058	0,275
Me	-0,501	0,439	-0,079	0,066	-0,436	-0,298	0,071	0,290
iPr	0,498	-0,436	0,083	-0,069	0,439	0,289	-0,068	-0,289
tBu	-0,497	-0,433	0,083	-0,070	0,438	0,291	0,069	0,289
Ph	-0,455	0,455	0,000	-0,000	-0,348	-0,348	-0,084	0,270

	Carga líquida				Energia (eV)		ΔH°_f
R	1	2	3	4	LUMO	HOMO	Kcal/mol
H	-0,19	-0,11	0,28	-0,27	-0,82	-9,54	70,71
Me	-0,14	-0,11	0,28	-0,27	-0,76	-9,29	59,86
iPr	-0,13	-0,11	0,28	-0,27	-0,74	-9,32	49,82
tBu	-0,12	-0,11	0,28	-0,27	-0,71	-9,29	47,27
Ph	-0,10	-0,11	0,28	-0,27	-1,14	-8,90	91,84

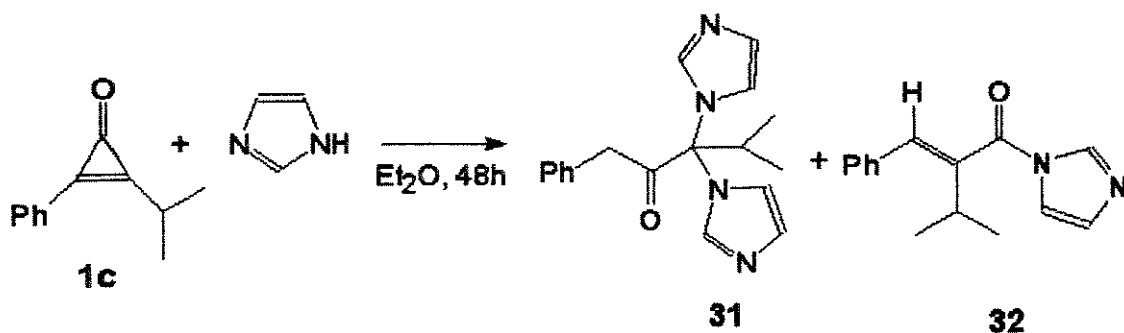
Cabe notar que as cargas nos carbonos C-metil(C1) e C-fenil(C2) da MFC pelo método CNDO/2 são C1 0,000 e C2 -0,014, enquanto que pelo cálculo AM1 são C1 -0,14 e C2 -0,11, sugerindo tendências contrárias de centro eletrofílico, o que também reforça a inadequação do controle por cargas, mencionado por Eicher¹³, para as reações de iminas com MFC, e do método CNDO/2 para estudar as ciclopropenonas.

Assim, o controle das reações de alquilfenilciclopropenonas com nucleófilos nitrogenados deve se dar pelos orbitais de fronteira, sendo os coeficientes no LUMO o fator determinante do sítio de ataque preferencial. A Tabela 10 mostra que o coeficiente é maior nos carbonos C-alkil substituídos das alquilfenilciclopropenonas, sendo este o sítio de ataque preferencial por parte de nucleófilos moles, o que explica satisfatoriamente os resultados das reações entre MFC e os diazóis: a reação ocorre no carbono C-metil substituído. Com IFC e pirazóis as reações seguem o mesmo comportamento. A menor reatividade da IFC com relação à MFC deve originar-se principalmente no impedimento estérico proporcionado pelo grupo isopropila, visto que a diferença de energia de LUMO das duas é pequena, mas ainda no sentido de menor

reatividade para a IFC, agindo sinergicamente com o impedimento estérico para diminuir a reatividade.



A reação de IFC com imidazol em parte segue o mesmo comportamento da MFC, mas observa-se reação também na carbonila, o que pode ser entendido devido ao aumento do caráter duro do imidazol, como já discutido no item 2.3. Resta, entretanto, discutir a questão da dureza-moleza dos diazóis. Classificar uma molécula orgânica como dura ou mole não é uma tarefa fácil, pois o conceito de dureza carece ainda de bases físicas mais sólidas³⁹, apesar de esforços recentes para estabelecer uma escala de dureza⁴⁷.

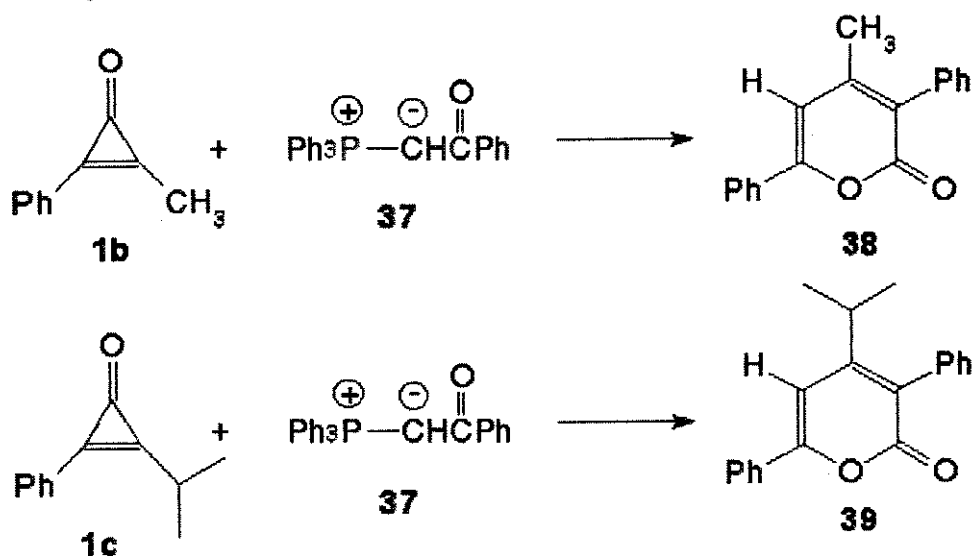


A classificação do imidazol como nucleófilo de caráter intermediário duro-mole, apesar de arbitrária, explica a mudança do sítio de ataque na IFC. Outra suposição que pode justificar esta mudança é a reversibilidade da reação com imidazol devido ao congestionamento estérico proporcionado pelo grupo isopropila da IFC, de forma que a reação na carbonila passa a ser governada por fatores termodinâmicos, fugindo do escopo da TOMF.

De modo geral, as reações com diazóis e alquilfenilciclopropenonas ocorre no carbono C-alquil substituído, e a capacidade dos diazóis de transferir próton, mantendo sua heteroaromaticidade numa estrutura tipo benzenóide, estabiliza o intermediário ciclopropanona, levando a produtos de quebra da ligação Calquil-Cfenil na ciclopropenona de partida.

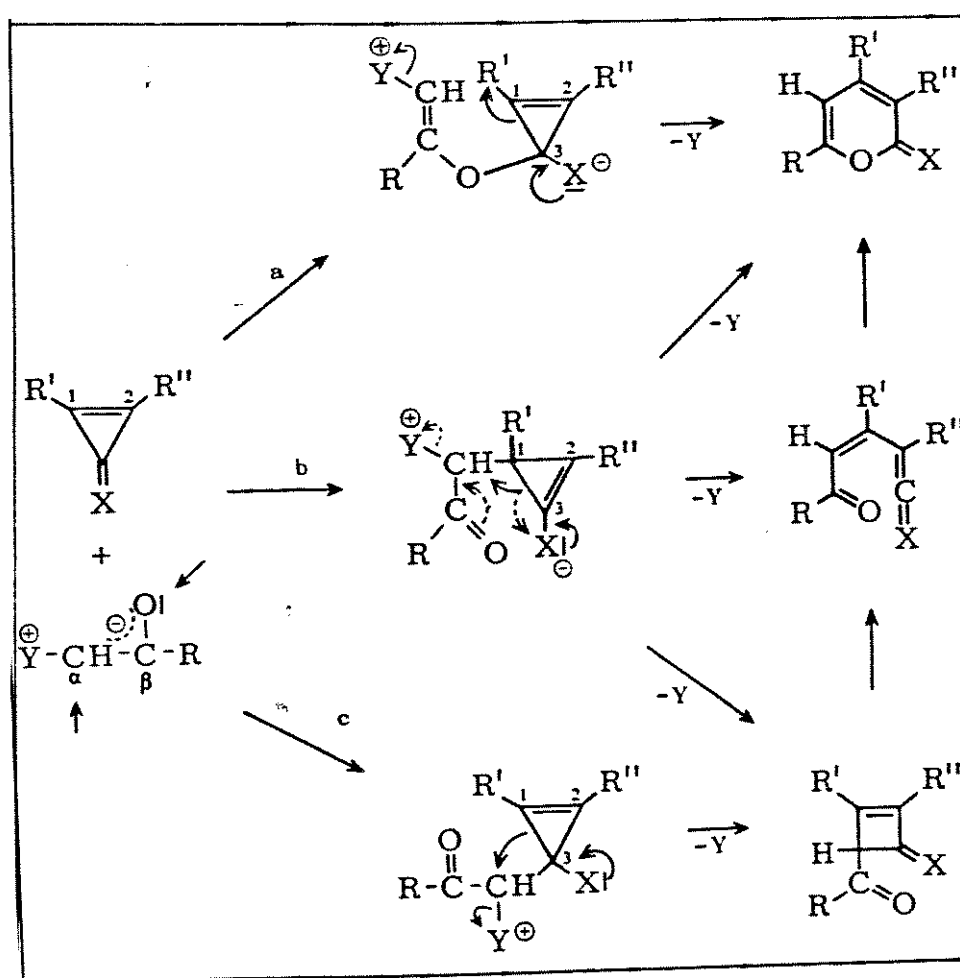
Com nucleófilos duros a reação é controlada pelo termo de carga da equação de reatividade e há quebra da ligação CO-Cfenil da ciclopropenona de partida, pois o ânion (ou radical) incipiente é estabilizado pela fenila, como mostram as reações de dimerização de MFC e IFC, por exemplo.

Cabe, nesta altura, comentar o mecanismo de formação das pironas **38** e **39**, e as implicações da quebra da ligação CO-Calquil na química das alquilfenilciclopropenonas.

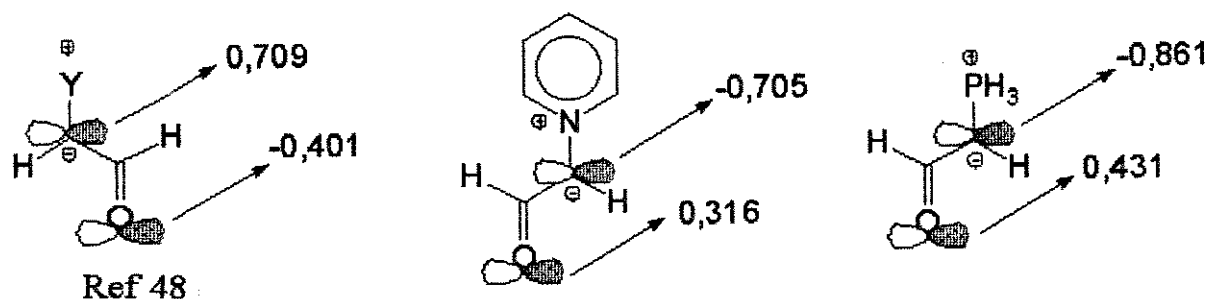


Eicher³⁶ propõe três mecanismos possíveis para a formação de **38** (Esquema 7).

ESQUEMA 7



Pode-se favorecer qual caminho é o mais adequado com base nas observações anteriores. Pelo caminho *a*, a reação inicia-se com o ataque do oxigênio do ilídeo 37 na carbonila da MFC, o que vai de acordo com a preferência duro-duro, mas a ligação que se quebra é a CO-Cmetil, que não é favorável para este tipo de ataque, pelos mesmos motivos já discutidos na formação do dímero da MFC, de forma que o caminho *a* não parece ser o mais adequado. O caminho *c* apresenta as mesmas limitações do caminho *a* com relação ao sítio de ataque e ligação que se quebra, e incorpora o ataque de um centro mole a um centro duro, também parecendo não ser o mais adequado. O caminho *b*, por sua vez, mantém a preferência mole-mole do controle pelos orbitais moleculares de fronteira que explica o sítio de ataque, pois cálculos da literatura⁴⁸, e outros aqui realizados, mostram que no HOMO de ilídeos o coeficiente é maior no carbono α à carbonila:

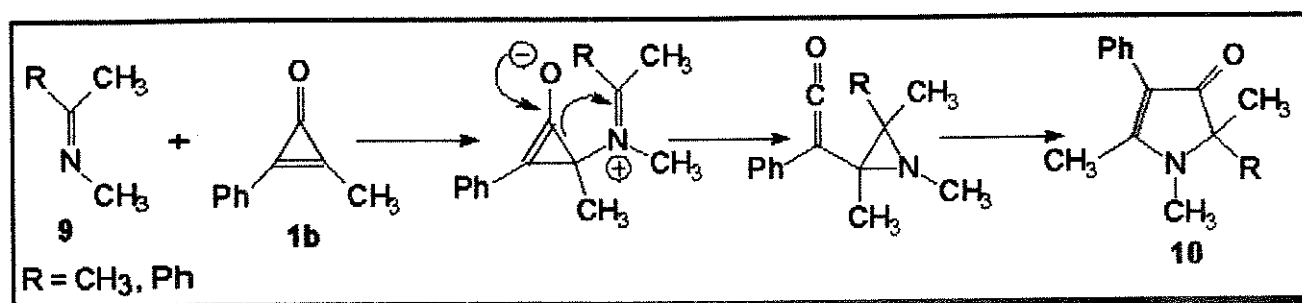


O caminho *b* também concorda com os estudos feitos por Anh e colaboradores⁴⁹ sobre os fatores que controlam a regioseletividade das adições de ilídeos a cetonas α,β -insaturadas. Nestes estudos, Anh conclui que com ilídeos estabilizados, onde a carga pode ser dispersada, a reação é controlada pelos orbitais moleculares de fronteira, e a adição 1,4 é predominante. Por isto, deve ser o caminho *b* que governa o curso da reação de formação das pironas 38 e 39. A quebra da ligação CO-Cmetil, neste caso, deve estar associada à incapacidade do nucleófilo de transferir próton, estabilizando a ciclopropanona intermediária, como acontece com os diazóis. A presença do grupo Y^+ (trifenilfosfina) no nucleófilo deve estabilizar o carbânio incipiente que se forma no carbono C-alkil, e sua eliminação assiste a quebra da ligação CO-Calkil.

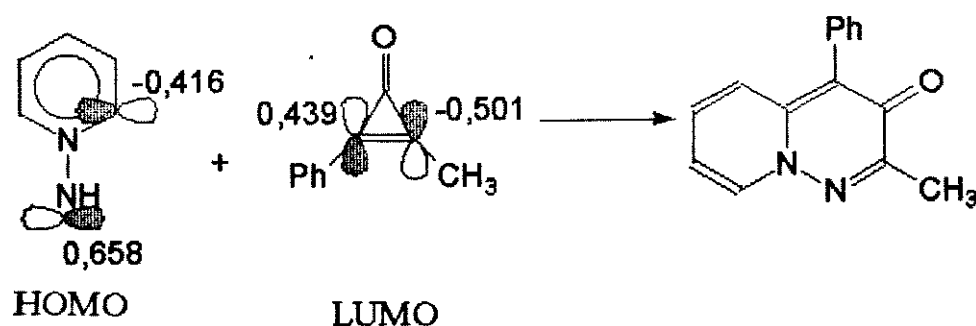
Os argumentos usados ao longo deste trabalho, elaborados com base no cálculo AM1, seu comportamento com nucleófilos (nucleófilos nitrogenados em particular), no que tange à questão do sítio de ataque e sua relação com a ligação que se quebra na alquilfenilciclopropenona, bem como a natureza do controle (se por cargas ou por orbitais de fronteira) e a natureza do nucleófilo (duro ou mole), podem ser aplicados a outras reações já registradas na literatura e cujo comportamento não era entendido, isto é, as causas últimas para o ataque dá-se em um determinado sítio e ocorrer a quebra de uma determinada ligação podem ser melhor entendidos aplicando-se os argumentos aqui elaborados. Assim, a bem conhecida menor reatividade das alquilfenilciclopropenonas com relação à difenilciclopropenona frente a nucleófilos,

ilustrada no item 1.1, origina-se na menor energia do LUMO da última (Tabela 10), resultando na menor diferença de energia LUMO da ciclopropanona-HOMO do nucleófilo e, portanto, maior reatividade. Até o presente estudo, a razão desta diferença de reatividade não era perfeitamente clara.

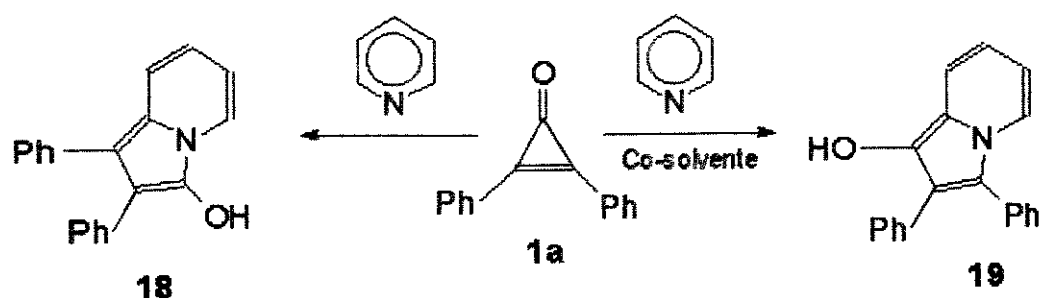
Na reação de iminas com MFC¹³, o ataque é no carbono C-metil e a ligação que se quebra é a CO-Cmetil, o que está de acordo com a idéia de controle pelos orbitais de fronteira; a quebra da ligação é justificada pela incapacidade do nucleófilo de transferir próton (da mesma forma que o ílideo **37** nas reações de formação das pironas **38** e **39**), e da possibilidade de formar um intermediário aziridina que estabiliza o carbânion incipiente no carbono C-alquil:



Nucleófilos moles incapacitados de transferir próton, como o ílideo **37** e a imina **9**, por exemplo, seguem a preferência de sítio mole de ataque e a reação é controlada pelos orbitais de fronteira. A capacidade de estabilizar o carbânion incipiente no carbono C-alquil, pela saída de um grupo abandonador adequado ou pela formação de um intermediário estável, é que determina a quebra da ligação CO-Calquil e a predominância do controle cinético na reação. Na reação da MFC com o ílideo de piridina **15**¹⁷, o nucleófilo tem a capacidade de transferir próton, mantendo sua heteroaromaticidade em uma estrutura tipo benzenóide no intermediário ciclopropanona, da mesma forma que os diazóis aqui estudados, levando a produto de quebra da ligação Cmetil-Cfenil da MFC; a reação pode ocorrer também via cicloadição [4+2], ainda sob controle dos orbitais de fronteira, e os coeficientes no HOMO do ílideo vão de acordo com a regioquímica do produto.

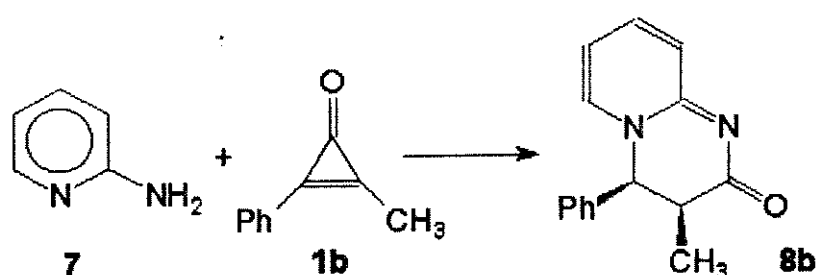


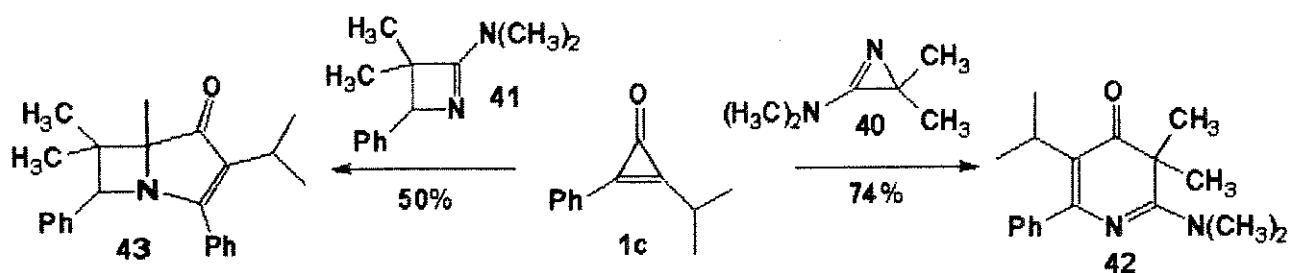
Reações de diarilciclopropenonas em que há efeito do solvente no curso da reação, também podem ser racionalizadas com as idéias aqui apresentadas, como é o caso da reação entre piridina e difenilciclopropenona(1a)²⁰:



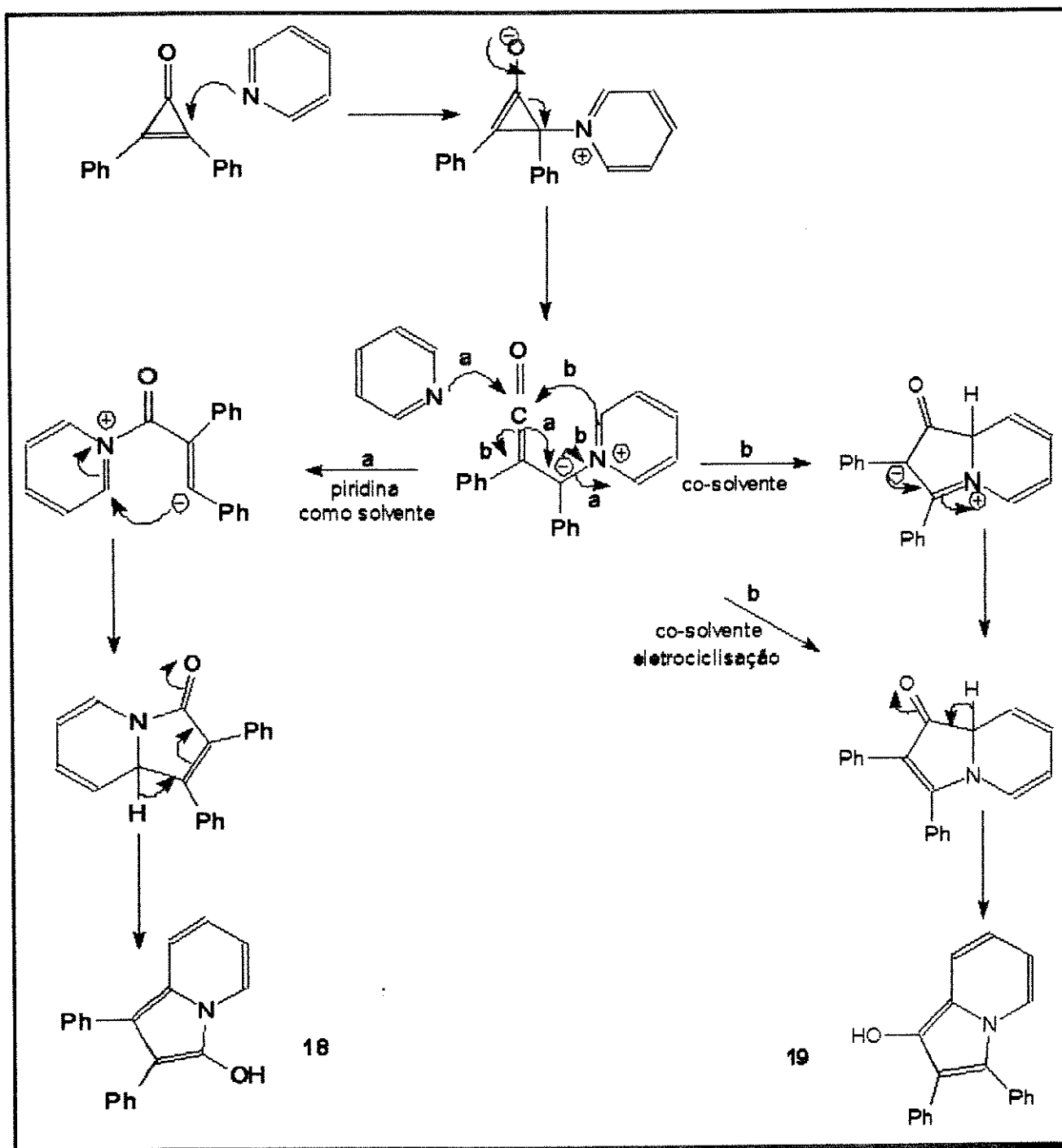
A piridina comporta-se como nucleófilo mole, reagindo no centro mole de 1a (um dos carbonos da ligação dupla). A interceptação do ceteno intermediário por outra molécula de piridina é possível quando o nucleófilo é usado como solvente, enquanto que na presença do co-solvente a interceptação é feita intramolecularmente. O mecanismo apresentado no Esquema 8 reúne estas idéias.

As reações de nucleófilos nitrogenados que possuem um grupo amino na posição α representam o único caso de nucleófilos nitrogenados em que o padrão de sítio de ataque dos diazóis não é seguido^{12,23}. A preferência mole-mole ainda persiste, mas o sítio de ataque é o carbono C-fenil substituído, de forma que o controle para este tipo de nucleófilo deve ser termodinâmico. O motivo do controle termodinâmico predominar deve residir na não manutenção de uma estrutura tipo benzenóide pela transferência de próton ou mesmo pela incapacidade de transferir próton aliada a não formação de um intermediário que estabilize o carbânio incipiente no carbono C-alkil, condições necessárias para estabilizar os intermediários oriundos do ataque no carbono C-alkil, tornando este caminho irreversível e favorecendo o controle cinético. Entretanto, a inexistência de dados sobre reações entre MFC, 40 e 41 limita o entendimento do efeito do volume do grupo alkil no curso destas reações.





ESQUEMA 8

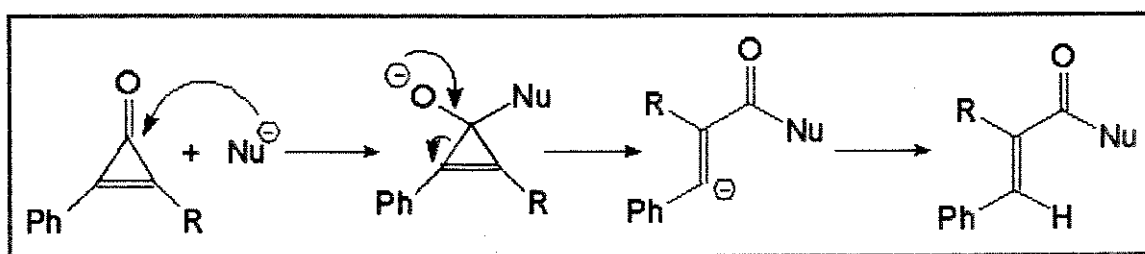


Nesta mesma linha de raciocínio outras reações de ciclopropanonas com nucleófilos podem ser satisfatoriamente racionalizadas, como já vem sendo feito nas reações com enaminonas e enaminothionas, por exemplo⁵⁰. Os argumentos aqui elaborados, usando considerações de dureza-moleza e a Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira parecem adequados para a racionalização das reações de ciclopropanonas com nucleófilos. Entretanto, deve ser enfatizado que o tratamento teórico de reatividade é um problema complexo e, em geral, os cálculos são realizados para as moléculas no estado gasoso, onde os efeitos de solventes não são considerados. Além disso, há várias razões para existir falhas na abordagem da TOMF. Ela deriva da Teoria de Perturbação de Segunda Ordem, e reduz a expressão total da estabilização por interações eletrônicas, que inclui todos orbitais moleculares ocupados e desocupados dos reagentes, às interações dos orbitais de fronteira³⁷. Apesar da interação HOMO-LUMO ser maior que as outras, não há, a priori, razões para que a TOMF sozinha explique quantitativamente a reatividade de um determinado sistema. A descrição das interações eletrônicas estabilizantes também não leva em consideração efeitos estéricos, que exercem papel importante em muitas reações. Embora qualquer modelo de reatividade derivado da TOMF seja aproximado e tenha que ser aplicado cautelosamente na racionalização dos fatos, a TOMF parece ser ainda a maneira mais simples de se fazer tal racionalização. Se usada com cuidado e com conhecimento de suas limitações, a TOMF representa uma ferramenta valiosa. Não parece haver outra teoria que possa ser aplicada tão facilmente e que supra as necessidades de Químicos experimentais de forma tão convincente.

3 - CONCLUSÃO

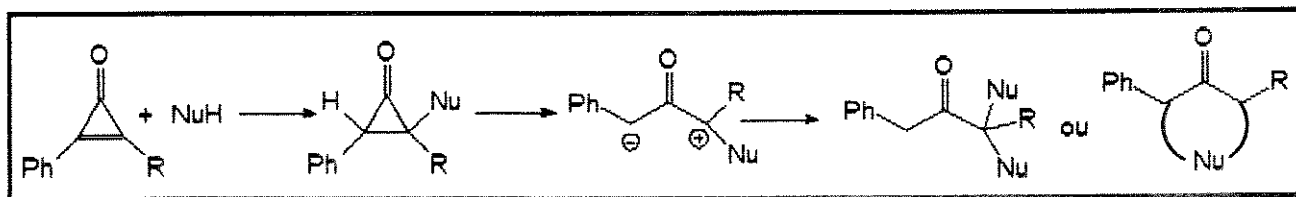
O aumento do volume do grupo alquila diminui a reatividade das alquilfenilciclopropenonas, e nas reações destas com nucleófilos, principalmente com os nitrogenados, a regioquímica pode ser entendida da seguinte forma (a sugestão de intermediários do tipo cargas localizadas é apenas para facilitar a representação):

1 - Nucleófilos duros reagem por controle de cargas, atacando a carbonila e clivando a ligação CO-Cfenil da ciclopropenona original:

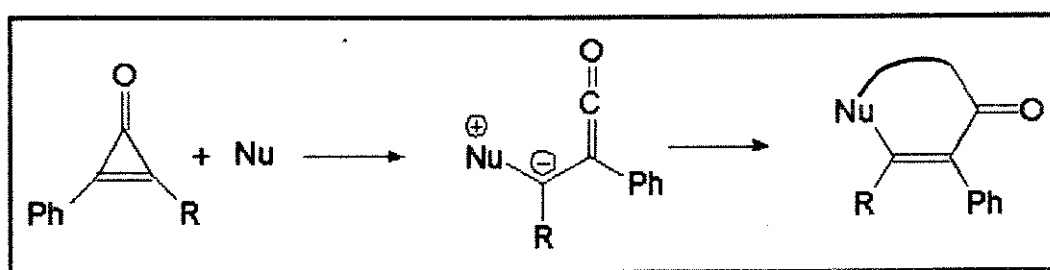


2 - Nucleófilos moles reagem por controle dos orbitais de fronteira, e o sítio de ataque é função da natureza do nucleófilo;

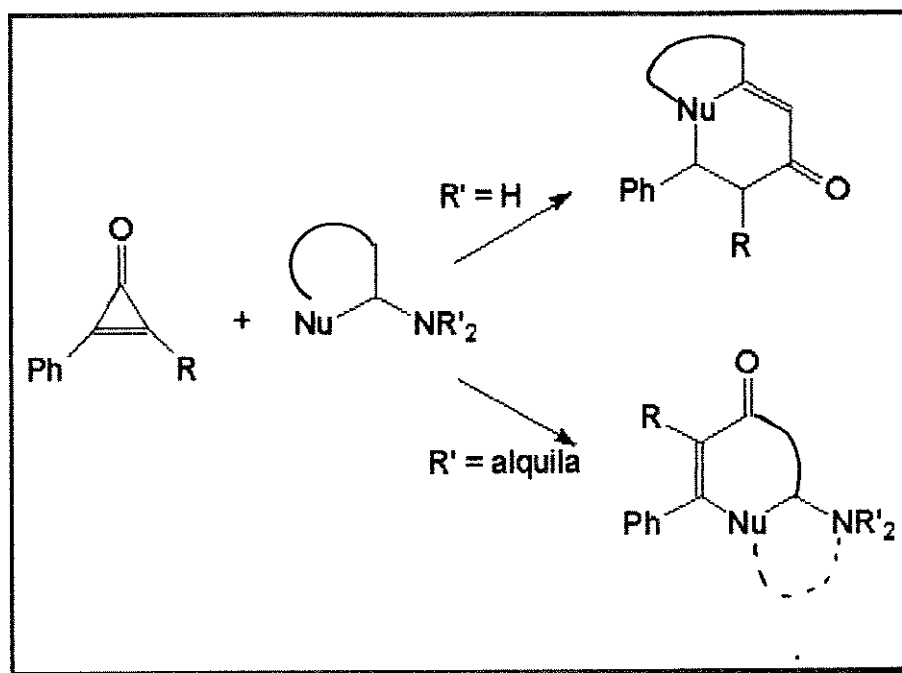
2.1 - Se o nucleófilo tiver capacidade de transferir próton, mantendo uma estrutura tipo benzenóide, o sítio de ataque é o carbono C-alquil substituído, e há clivagem da ligação Calquil-Cfenil da ciclopropenona original:



2.2 - Se o nucleófilo não tiver capacidade de transferir próton, o sítio de ataque é o carbono CO-Calquil da ciclopropenona original:



3 - Nucleófilos nitrogenados com um grupo amino na posição α mantêm a preferência por sítio mole, mas a reação no carbono C-álquil é reversível e o controle da reação é, então, termodinâmico, sendo o carbono C-fenil o sítio de ataque, e há quebra da ligação CO-Cfenil da ciclopropenona original:

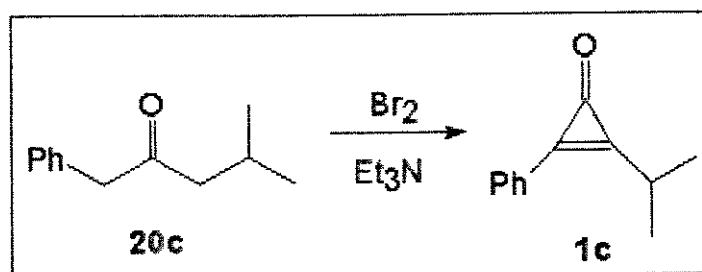


4 - EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini 300MHz e Bruker AC-300 PFT-NMR. Os espectros de IV foram obtidos em um instrumento Perkin-Elmer 1600 (FTIR). As análises elementares foram realizadas em um aparelho Analisador Elementar PE-2400, pelo Instituto de Química da UNICAMP. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Hoover-Unimelt, e não foram corrigidos.

4.1 - SÍNTESE DA ISOPROPILFENILCICLOPROPENONA(1c)

Adaptada da Ref. 22.

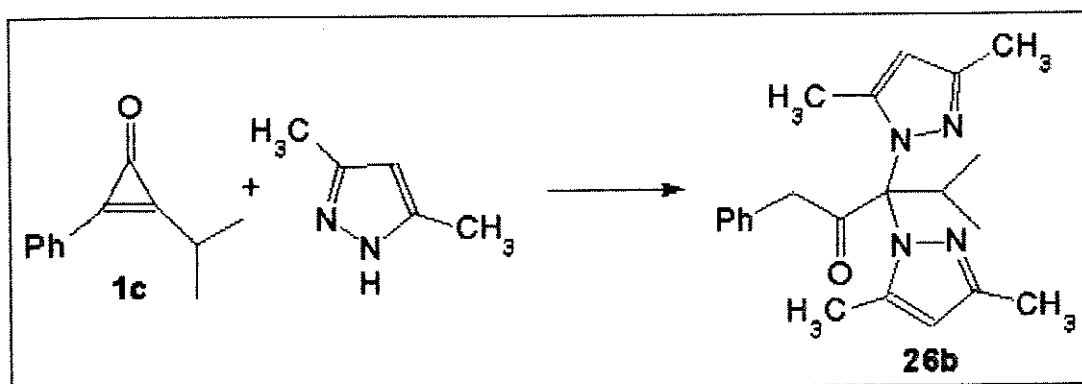


A uma solução de 29,30g (0,17mol) da 4-metil-1-fenil-2-pentanona(20c) em 250mL de clorofórmio e 9mL de ácido acético glacial adicionou-se, gota-a-gota e sob agitação, 51,82g (16,8mL, 0,33mol) de bromo em 150mL de clorofórmio. A solução amarela resultante foi despejada em 265mL de água e tratada com sulfito de sódio, adicionando-se pequenas porções até haver descolorimento da fase orgânica. Deixou-se em repouso por duas horas. Separou-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se, e o solvente foi evaporado. O resíduo amarelo da evaporação foi dissolvido em 130mL de cloreto de metileno e a solução gotejada lentamente e com agitação à uma solução de 58,08g (80mL, 0,57mol) de trietilamina em 90mL de cloreto de metileno. Deixou-se agitar por mais uma hora e lavou-se com 130mL de HCl 3N. Resfriou-se a fase orgânica em banho de gelo e juntou-se, lentamente e com agitação, uma solução previamente resfriada de 25mL de H_2SO_4 concentrado e 12,5mL de água. A fase inferior do ácido foi separada e despejada em 4,5L de água gelada. Neutralizou-se com NaHCO_3 e extraiu-se com quatro porções de 120mL de cloreto de metileno. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio, o solvente evaporado, resultando em 10,00g de 1c (34,5%) na forma de um óleo amarelo. IV (filme): 1846, 1618, 1448, 773 e 692cm^{-1} . RMN de ^1H (CCl_4/TMS): δ 1,44(6H, d, 7,0Hz); 3,15(1H, hp, 7,0Hz); 7,45-7,48(3H, m); 7,74-7,77(2H, m). RMN de ^{13}C : δ 20,22t; 27,54d; 123,89s; 128,80d; 130,95d; 131,47d; 153,20s; 154,66s; 159,63s.

4.2 - REAÇÃO ENTRE 1-FENIL-4-METIL-1-PENTENO-3-ONA E 1,2-ETANODITIOL

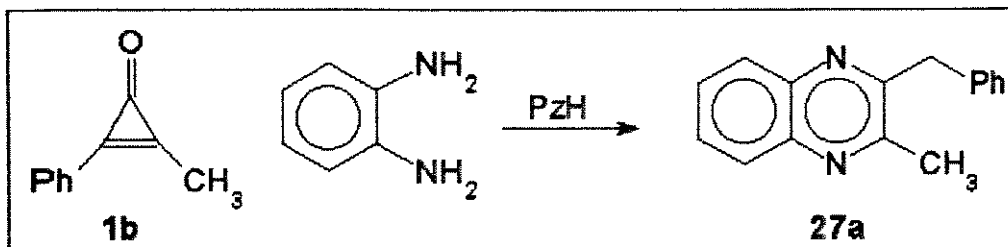
107,15mg (0,62mmol) da 1-fenil-4-metil-1-penteno-3-ona e 155,8mg (1,66mmol, 0,1mL) de etanoditiol foram misturados e resfriados em banho de gelo. Adicionou-se 2mL de trifluoreto de boroeterato e deixou-se reagir por 30min. Ao término deste tempo, diluiu-se com 10mL de etanol absoluto. Formou um óleo branco que foi separado do sobredanante por decantação e solubilizado em cloreto de metileno. Adição de éter de petróleo resultou na precipitação de um sólido branco, PF 134-136 °C, caracterizado como sendo **21** ou **22** (95,10 mg, 52%). Análise elementar calculada para $C_{15}H_{21}S_3$: C 60,6%, H 7,1%. Obtida: C 61,0%, H 7,0%. IV (KBr): 1490, 1451 cm^{-1} . RMN de 1H (CCl_4/TMS), fragmento mínimo: δ 0,89(3H, d, $J = 6,6Hz$), 1,06(3H, d, $J = 6,6Hz$), 2,03(1H, hp, $J = 6,6Hz$), 2,17-2,27(2H, m), 2,37(1H, dd, $J = 15$ e 4,9Hz), 2,56(1H, dd, $J = 15$ e 6,6Hz), 3,15(4H, AA'BB'), 3,90(1H, dd, $J = 6,6$ e 4,8Hz), 7,21(5h, s). RMN de ^{13}C , fragmento mínimo: δ 19,63q; 19,77q; 31,13t; 38,14d; 39,77t; 39,99t; 47,39d; 48,08t; 76,63s; 126,98d; 128,19d; 128,35d; 143,53s.

4.3 - REAÇÃO ENTRE ISOPROPILFENILCICLOPROPENONA E 3,5-DIMETILPIRAZOL



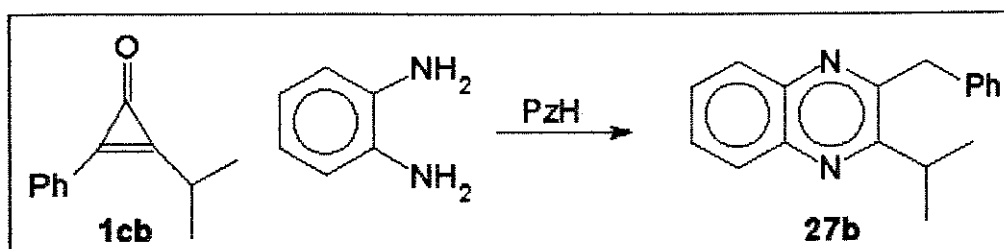
87,59mg (0,5mmol) de isopropilfenilciclopropenona e 97,62mg (1,0mmol) de 3,5-dimetilpirazol foram deixados reagir em 5mL de éter etílico, à temperatura ambiente, por 5 dias. Evaporação do solvente e purificação por cromatografia em coluna de florisil resultou em 128,13mg de **26b** (93%) como um óleo viscoso (benzeno como eluente) que cristalizou lentamente. PF 86-88°C, IV (KBr): 1731, 1560, 1340 cm^{-1} . RMN de 1H (CCl_4/TMS): δ 1,15(6H, d, $J = 7,0Hz$), 1,60(6H, s), 2,17(6H, s), 3,79-3,87(1H, hp, $J = 7,0Hz$), 4,07(2H, sl), 5,72(2H, s), 7,14-7,32(5H, m). Recuperou-se 24,76mg do pirazol de partida (benzeno/éter 1:1).

4.4 - REAÇÃO ENTRE METILFENILCICLOPROPENONA E ORTOFENILENODIAMINA, NA PRESENÇA DE PIRAZOL



75,25mg (0,5mmol) da metilfenilciclopropenona e 53,31mg (0,5mmol) de ortofenilenodiamina foram deixados reagir na presença de 34mg (0,5mmol) de pirazol, em éter etílico à temperatura ambiente, por 4 dias. A evaporação do solvente formou um óleo laranja que foi purificado por cromatografia em coluna de florisil (benzeno como eluente), resultando na obtenção de 92,75mg (80%) da 2-metil-3-benzil-quinoxalina (27a) como um óleo amarelo que cristalizou lentamente, PF 54-55°C. IV (KBr): 1595, 1560, 1478cm⁻¹. RMN de ¹H (CCl₄/TMS): 8,2,50(3H, s), 4,24(2H, s), 7,13(5H, m), 7,52(2H, m), 7,88(2H, m). Análise elementar calculada para C₁₆H₁₄N₂: C 82,05, H 5,98 e N 11,97. Obtida: C 82,35, H 5,77 e N 12,20%. Isolou-se 19,06mg (15%) da cetona 23a (IV 1740cm⁻¹), que eluiu nas frações posteriores, ainda com benzeno como solvente. A mesma reação, na presença de um cristal de pirazol, forneceu, em 4 dias, a quinoxalina 27a em 30% de rendimento.

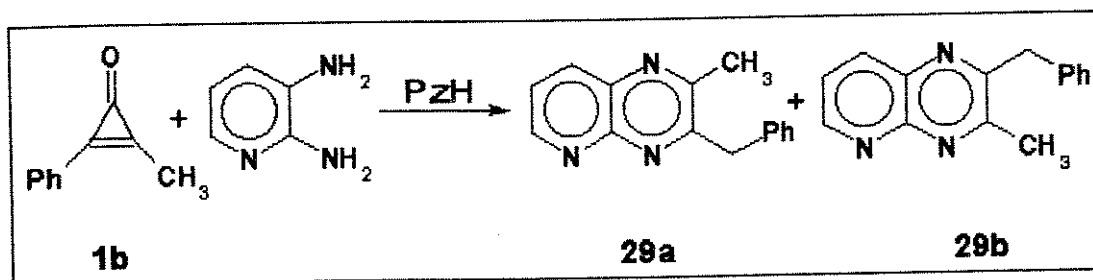
4.5 - REAÇÃO ENTRE ISOPROPILFENILCICLOPROPENONA E ORTOFENILENODIAMINA, NA PRESENÇA DE PIRAZOL



89,44mg (0,5mmol) da isopropilfenilciclopropenona e 55,70mg (0,5mmol) de ortofenilenodiamina foram deixados reagir na presença de 34,53mg (0,5mmol) de pirazol, em éter etílico à temperatura ambiente, por 8 dias. A evaporação do solvente formou um óleo laranja que foi purificado por cromatografia em coluna de florisil (benzeno como eluente), resultando em 118,86mg de um óleo amarelo contaminado com um subproduto. Purificação por cromatografia em camada delgada resultou em 73,68% (54%) da 2-isopropil-3-benzil-quinoxalina (27b), como um óleo amarelo que cristalizou

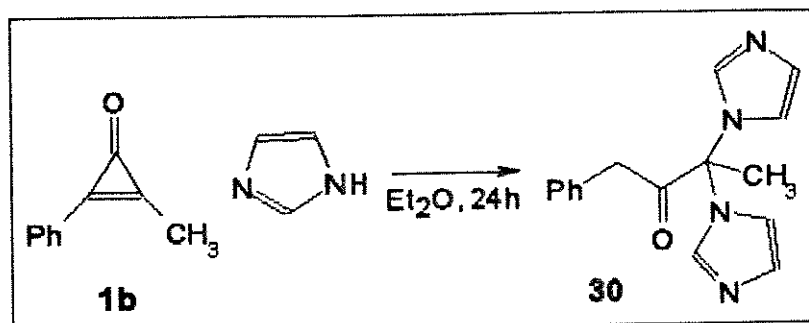
lentamente, PF 47-48°C. IV (KBr): 1603, 1566cm⁻¹, RMN de ¹H (CCl₄/TMS): δ 1,18(6H, d, J = 6,6Hz), 3,35(1H, hp, J = 6,6Hz), 4,38(2H, s), 7,11-7,20(5H, m), 7,57,-7,59(2H, m) e 7,93-8,00(2H, m), RMN de ¹³C: δ 21,87q; 31,60d; 41,93t; 126,38d; 128,19d; 128,34d; 128,43d; 128,63d; 128,86d; 128,96d; 138,39s; 140,95s; 141,66s; 153,52s; 160,98s, e de 18,48mg (12,5%) da cetona **26a**, IV (filme) 1738cm⁻¹, RMN de ¹H (CCl₄) δ 0,87(6H, d, J = 6,6Hz), 3,36(1H, m), 3,53(2H, s), 6,30(2H, s), 6,97(2H, m), 7,06-7,19(3H, m) e 7,52-7,56(4H, m).

4.6 - REAÇÃO ENTRE METILFENILCICLOPROPENONA E 2,3-DIAMINO-PIRIDINA, NA PRESENÇA DE PIRAZOL



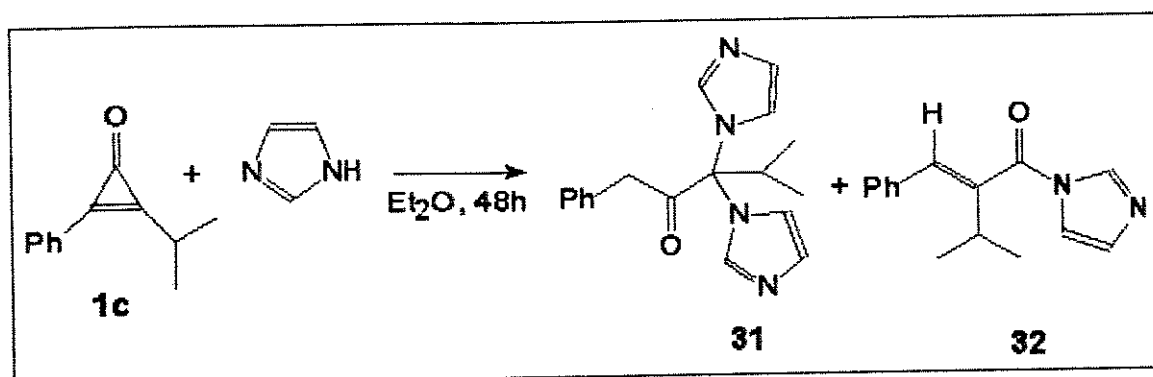
65,33mg (0,5mmol) de metilfenilciclopropenona e 63,29mg (0,5mmol) de 2,3-diamino-piridina foram deixados reagir na presença de 37,61mg (0,5mmol) de pirazol em dioxano, à temperatura ambiente, por 5 dias. A evaporação do solvente formou um óleo preto que foi purificado por cromatografia em coluna de florizil, resultando em 9,88 (8,0%) da cetona **23a** (benzeno/éter 4:1 como eluente) e 45,99mg (43%) da mistura de triazanaftalenos regioisômeros **29a-b** (éter como eluente). IV (filme): 1597, 1559, 1453 e 790cm⁻¹. RMN de ¹H (CDCl₃): **29a** δ 2,61(3H, s), 4,38(2H, s), 7,12-7,27(5H, m), 7,55(1H, dd, J = 8 e 4Hz), 8,20(1H, dd, J = 8 e 2Hz) e 8,99(1H, m); **29b** δ 2,67(3H, s), 4,33(2H, s), 7,12-7,27(5H, m), 7,55(1H, dd, J = 8 e 4Hz), 8,27(1H, dd, J = 8 e 2Hz), 8,99(1H, m). RMN de ¹³C : **29a** δ 22,44q; 42,45t; 123,64d; 128,33d; 128,71d; 135,79s; 136,55s; 136,68d; 149,84s; 151,84d; 154,08s e 157,54s; **29b** δ 22,81q; 42,05t; 123,45d; 126,41d; 128,52d; 135,43s; 136,90s; 136,96d; 150,02s; 152,02d; 155,37s e 156,42s.

4.7 - REAÇÃO ENTRE METILFENILCICLOPROPENONA E IMIDAZOL



75,05mg (0,5mmol) de metilfenilciclopropenona e 71,07mg (1,0mmol) de imidazol foram deixados reagir em 5mL de éter etílico, à temperatura ambiente, por 2 dias. Após alguns minutos a solução turvou e começou a separar um óleo laranja escuro. Evaporação do solvente forneceu 30 quantitativamente, cuja purificação por cromatografia levou a completa decomposição. IV (filme): 1740cm⁻¹. RMN de ¹H (CCl₄/TMS): δ2,34(3H, s), 3,37(2H, s), 6,84(2H, s), 7,08(2H, d, J = 5,4Hz), 7,18(2H, s), 7,28-7,37(3H, m), 7,58(2H, s).

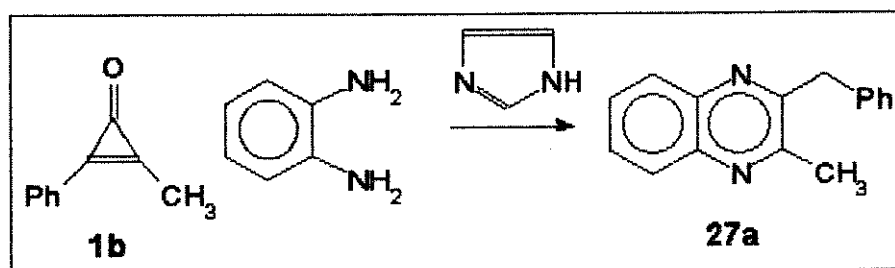
4.8 - REAÇÃO ENTRE ISOPROPILFENILCICLOPROPENONA E IMIDAZOL



94,84mg (0,55mmol) de isopropilfenilciclopropenona e 69,52mg (1,02mmol) de imidazol foram deixados reagir em 5mL de éter etílico, à temperatura ambiente, por 2 dias. Após alguns minutos a solução turvou e começou a separar um óleo laranja escuro. Separação do sobrenadante forneceu 83,22mg (49%) da cetona 31. IV: 1740cm⁻¹. RMN de ¹H (CDCl₃/TMS): δ1,00(6H, d, J = 6,6Hz), 3,28(1H, m), 3,49(2H, s), 6,88(2H, s), 6,96-6,99(2H, m), 7,16(2H, s), 7,25-7,30(3H, m) e 7,74(2H, s). Evaporação do sobrenadante forneceu um óleo que foi purificado por cromatografia em

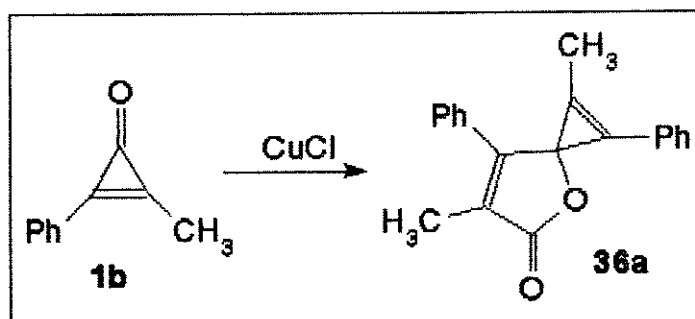
coluna de florisil, fornecendo 63,81mg (48%) da amida **32** (benzeno/éter 4:1 como eluente) na forma de um sólido, PF 61-63°C. IV (KBr): 1703cm⁻¹. RMN de ¹H (CCl₄/TMS): δ1,24(6H, d, J = 6,6Hz), 2,87(1H, hp, J = 6,6Hz), 6,76(2H, s), 7,07-7,23(6H, m), 7,64(1H, sl). RMN de ¹³C: δ21,31q; 34,12d; 115,38d; 128,20d; 128,40d; 128,59d; 130,04d; 130,98d; 134,55s; 136,72d; 141,06s; 167,23s.

4.9 - REAÇÃO ENTRE METILFENILCICLOPROPENONA E ORTOFENILENODIAMINA, NA PREÇESA DE IMIDAZOL



71,39mg (0,5mmol) de metilfenilciclopropenona e 52,75mg (0,5mmol) de ortofenilenodiamina foram deixados reagir na presença de 34,26 (0,5mmol) de imidazol, em éter etílico, à temperatura ambiente, por 2 dias. Evaporação do solvente e lavagens com tetracloreto de carbono forneceu 111,37mg (96%) de **27a**. A mesma reação, na presença de 1 cristal de imidazol, forneceu, em 4 dias, a quinoxalina **27a** em 96% de rendimento.

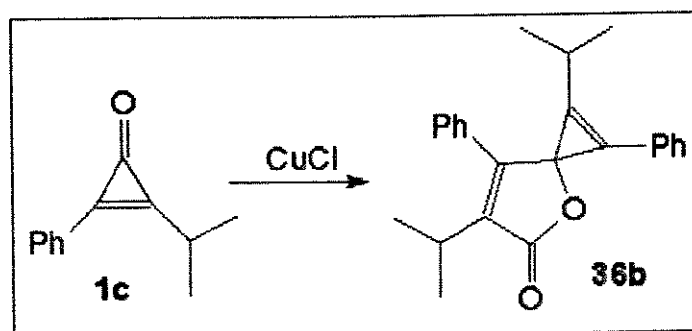
4.10 - REAÇÃO DE DIMERIZAÇÃO DA METILFENILCICLOPROPENONA



Uma suspensão de metilfenilciclopropenona (77,0mg; 0,5mmol) e CuCl (21,7mg; 0,2mmol), em dioxano (5mL), foi deixada agitar por uma noite, à temperatura ambiente. A solução azul resultante foi diluída com 5mL de cloreto de metileno, filtrada, lavada com água (2x10mL) e secada com sulfato de magnésio. A remoção do solvente sob pressão reduzida forneceu um sólido amarelo que foi triturado com éter de petróleo,

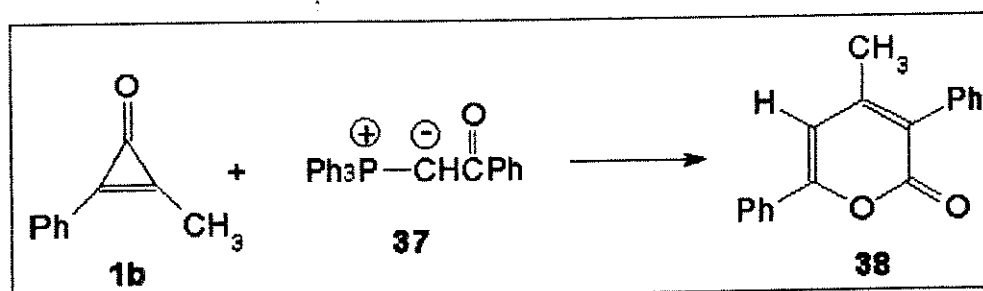
resultando em 51,5mg (66%) de **36a**, na forma de um sólido incolor. PF 166-168°C. IV (KBr): 1731cm⁻¹. RMN de ¹H (CDCl₃/TMS): δ2,06(3H, s), 2,27(3H, s), 7,07-7,10(2H, m), 7,29-7,32(3H, m) e 7,39-7,44(5H, m). RMN de ¹³C: δ9,87q; 10,08q; 73,42s; 117,112s; 117,68s; 126,01s; 127,02s; 128,05d; 128,55d; 128,89d; 129,00d; 129,38d; 129,98d; 131,51s; 158,11s e 173,52s.

4.11 - REAÇÃO DE DIMERIZAÇÃO DA ISOPROPILFENILCICLOPROPENONA



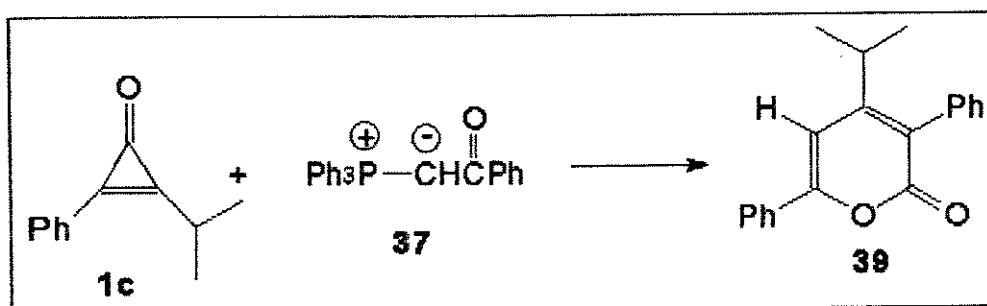
Uma suspensão de isopropilfenilciclopropenona (86,18mg, 0,5mmol) e CuCl (14,24mg, 0,1mmol), em dioxano (4mL), foi deixada agitar por uma noite, à temperatura ambiente. A solução foi diluída com 5mL de cloreto de metileno, filtrada, extraída e lavada com água (2x10mL) e secada com sulfato de magnésio. A remoção do solvente sob pressão reduzida resultou em um sólido que foi purificado por cromatografia em coluna de florissil, fornecendo 41,48mg (48%) de **36b** (benzeno como eluente), na forma de um óleo que cristalizou lentamente, PF 103-105°C. IV: 1726cm⁻¹. RMN de ¹H (CCl₄/TMS): δ1,11(3H, d, J = 6,9Hz), 1,17(3H, d, J = 6,9Hz), 1,27(3H, d, J = 6,9Hz), 1,32(3H, d, J = 6,9Hz), 2,81-2,92(2H, m), 6,93-6,99(2H, m), 7,21-7,27(3H, m) e 7,33-7,47(5H, m). RMN de ¹³C: δ20,66q; 20,73q; 20,79q; 20,85q; 25,89d; 25,93d; 71,73s; 115,36s; 125,70s; 126,35s; 127,93d; 128,04d; 128,73d; 129,17d; 129,32d; 131,99s; 135,98s; 155,80s e 168,97s.

4.12 - SÍNTESE DA 3,6-DIFENIL-4-METIL-2-PIRONA(38)



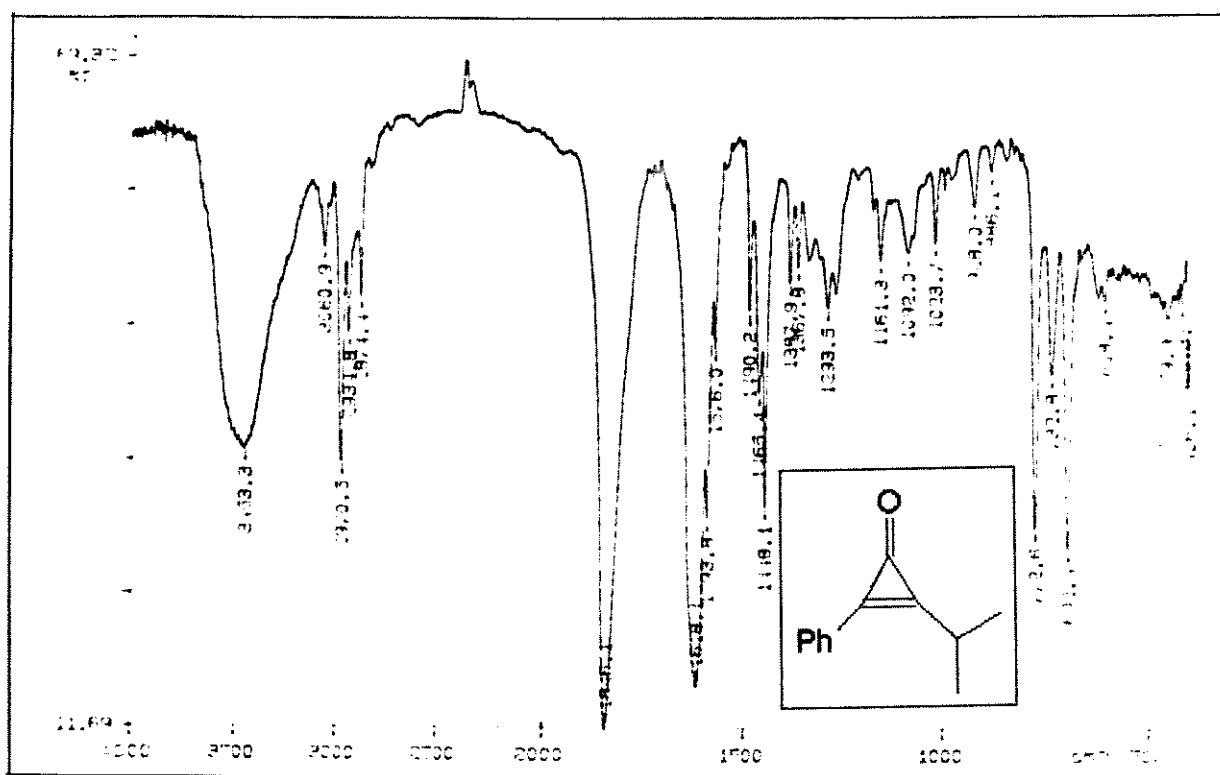
95,89mg (0,70mmol) da metilfenilciclopropenona e 246,05mg (0,65mmol) da trifenilfosfônio-enolbetaína **37** foram deixados reagir em refluxo de benzeno (5,5mL), por 20h. Evaporação do solvente resultou em um óleo que foi solubilizado em um volume mínimo de cloreto de metileno e tratado com éter de petróleo, fornecendo 80,8mg (46%) de **38** na forma de um sólido, PF 145-146°C. IV (KBr): 1685, 1625 e 1590cm⁻¹. RMN de ¹H (CDCl₃/TMS): δ2,12(3H, s), 7,30-7,47(8H, m) e 7,84-7,87(2H, m). RMN de ¹³C: δ20,17q; 105,27d; 124,31s; 125,51d; 127,99d; 128,35d; 128,89d; 129,94d; 130,57d; 131,33s; 134,02s; 151,31s; 157,65s e 162,32s.

4.13 - SÍNTESE DA 3,6-DIFENIL-4-ISOPROPIL-2-PIRONA(**39**)

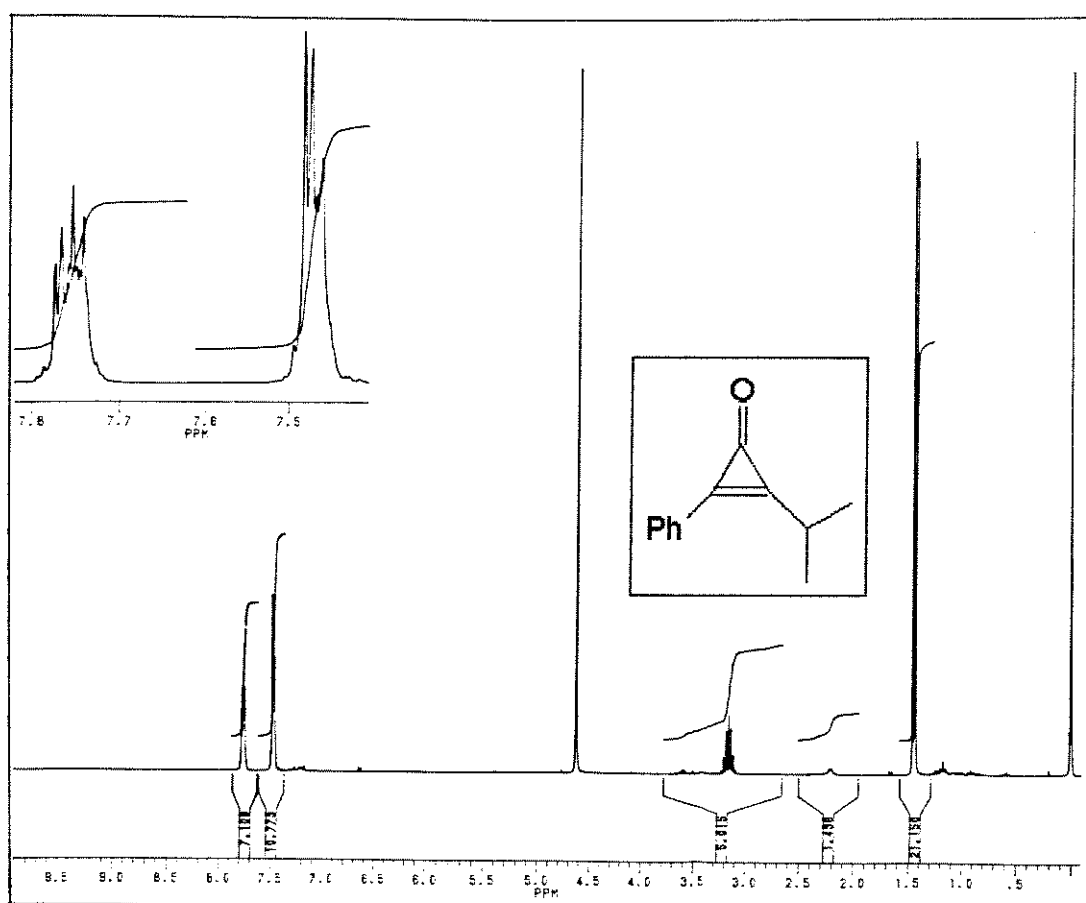


100,15mg (0,58mmol) da isopropilfenilciclopropenona e 196,76mg (0,52mmol) da trifenilfosfônio-enolbetaína **37** foram deixadas reagir em refluxo de benzeno (5,5mL), sob atmosfera de nitrogênio, por 5 dias. Evaporação do solvente e purificação por cromatografia em coluna de florisil forneceu 35,96mg (36%) de **39** como um sólido pastoso (benzeno como eluente). IV (filme): 1716, 1629 e 1544cm⁻¹. RMN de ¹H (CDCl₃/TMS): δ1,15(6H, d, J = 6,9Hz), 2,89(1H, m), 6,74(1H, s), 7,26-7,30(3H, m), 7,36-7,49(5H, m) e 7,87-7,90(2H, m). RMN de ¹³C: δ21,78q; 30,48d; 100,38d; 123,28s; 125,78d; 128,25d; 128,74d; 129,42d; 130,07d; 130,82d; 131,83s; 134,22s; 159,27s; 161,22s e 163,23s.

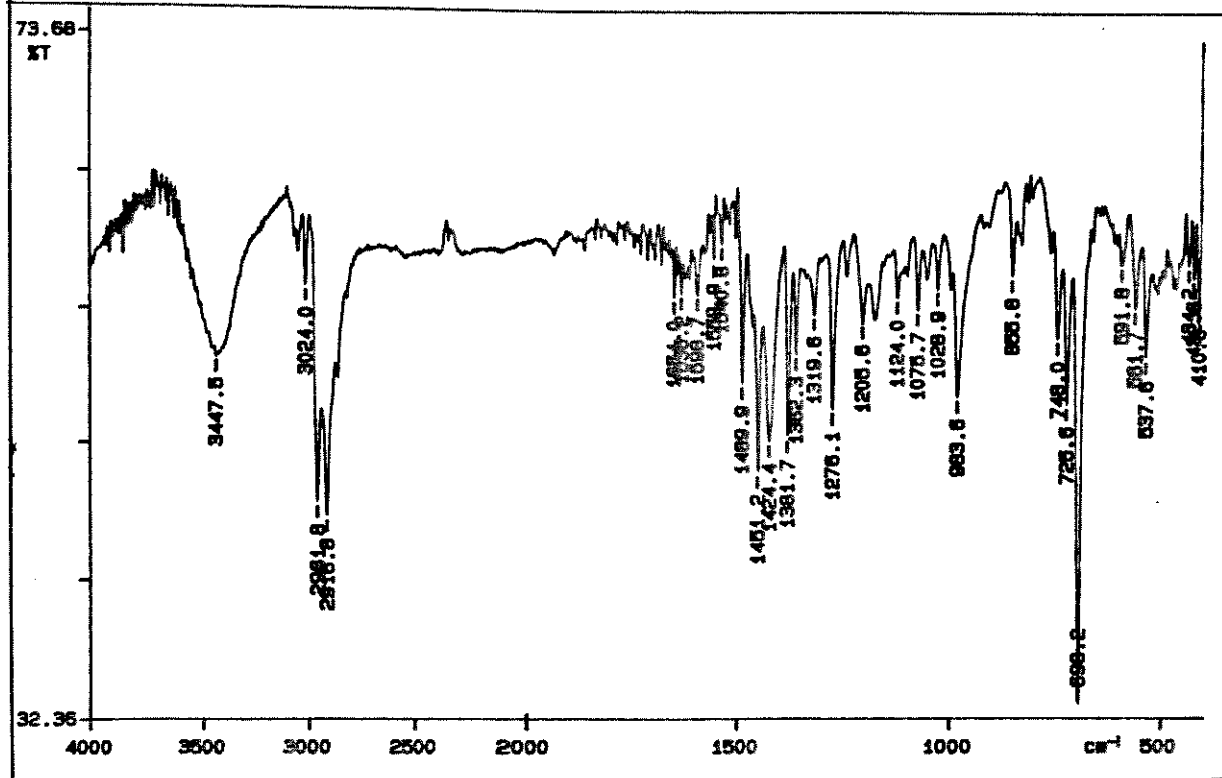
ESPECTROS



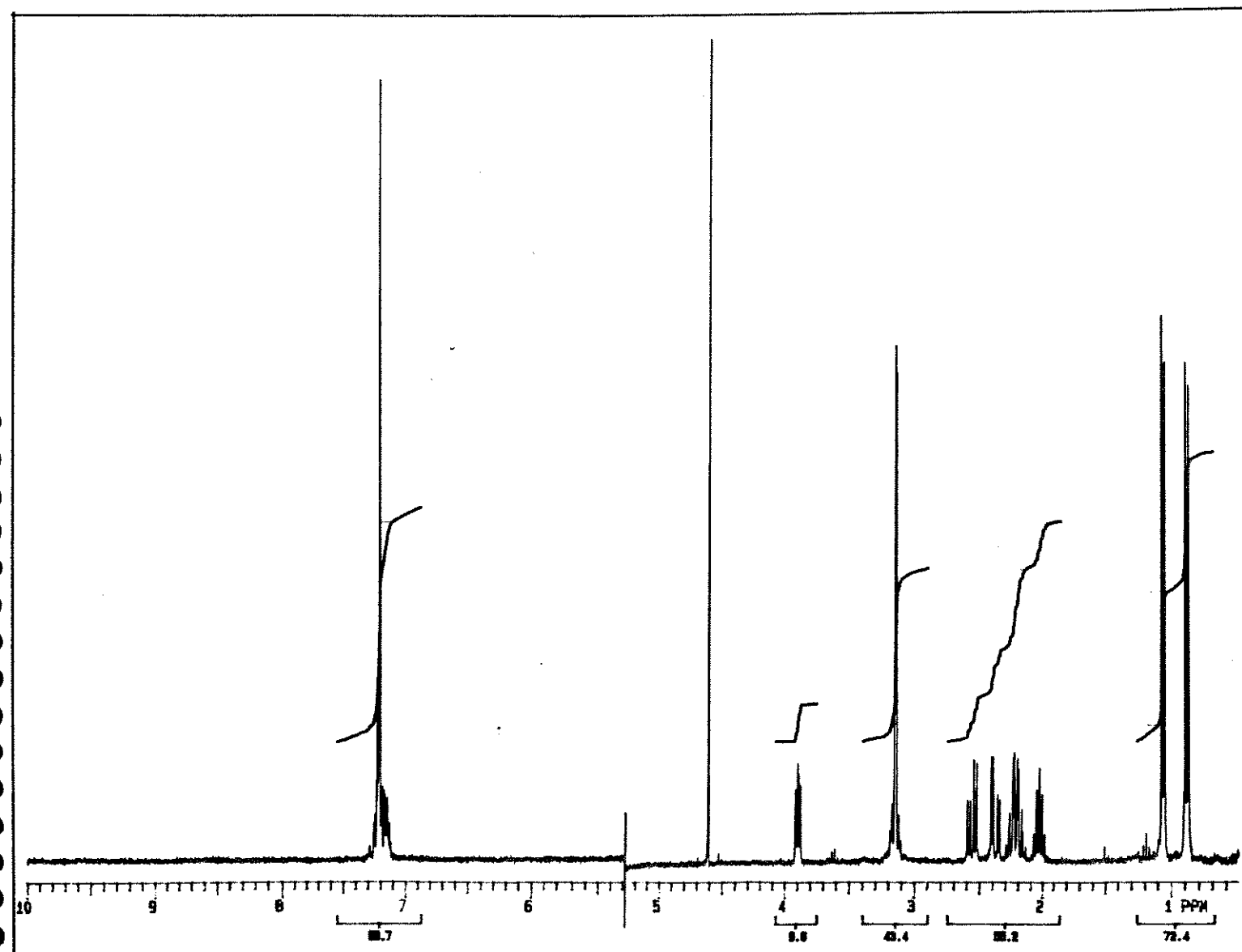
E1 IV (filme) da isopropilfenilciclopropenona(1c)



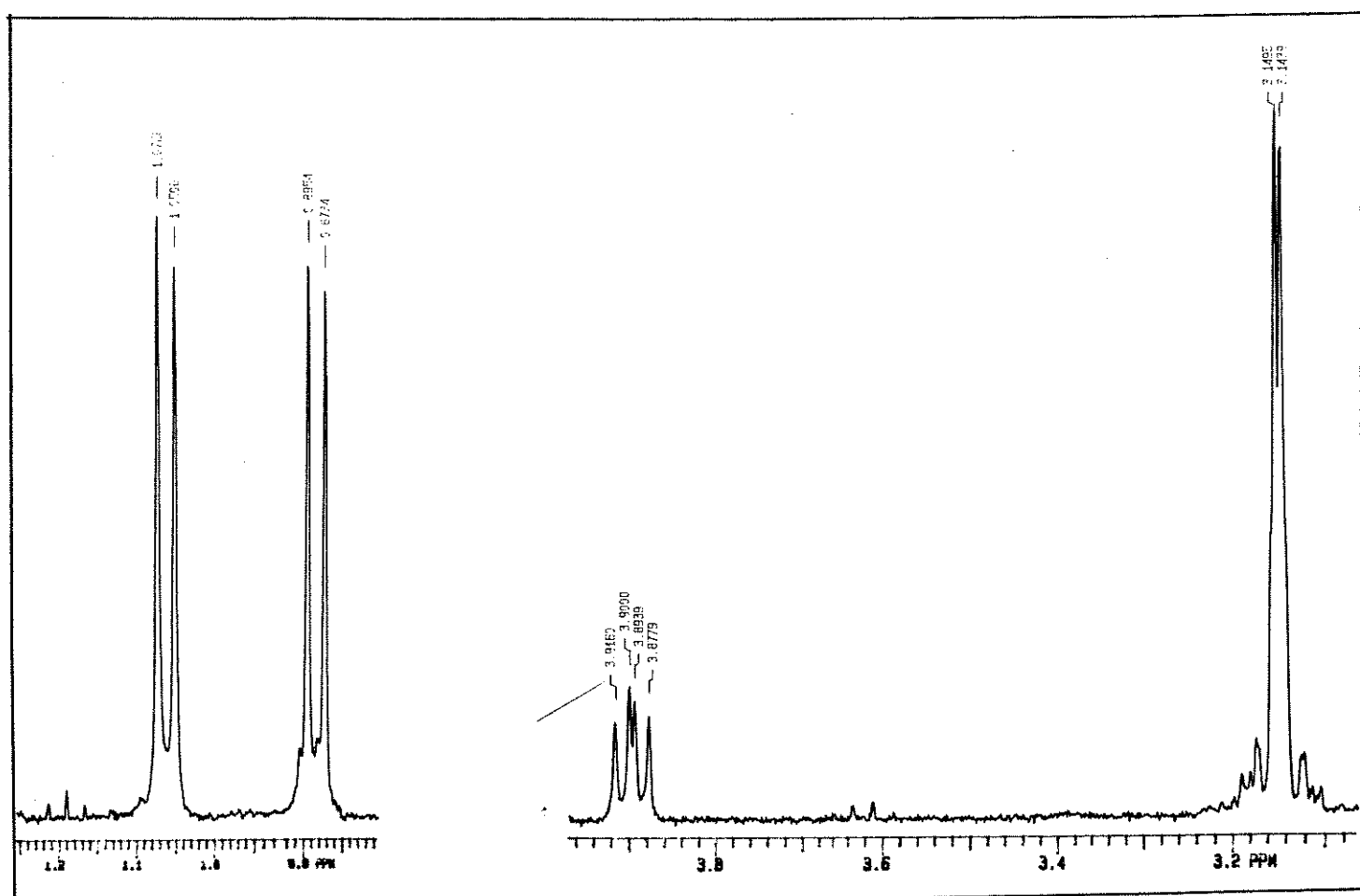
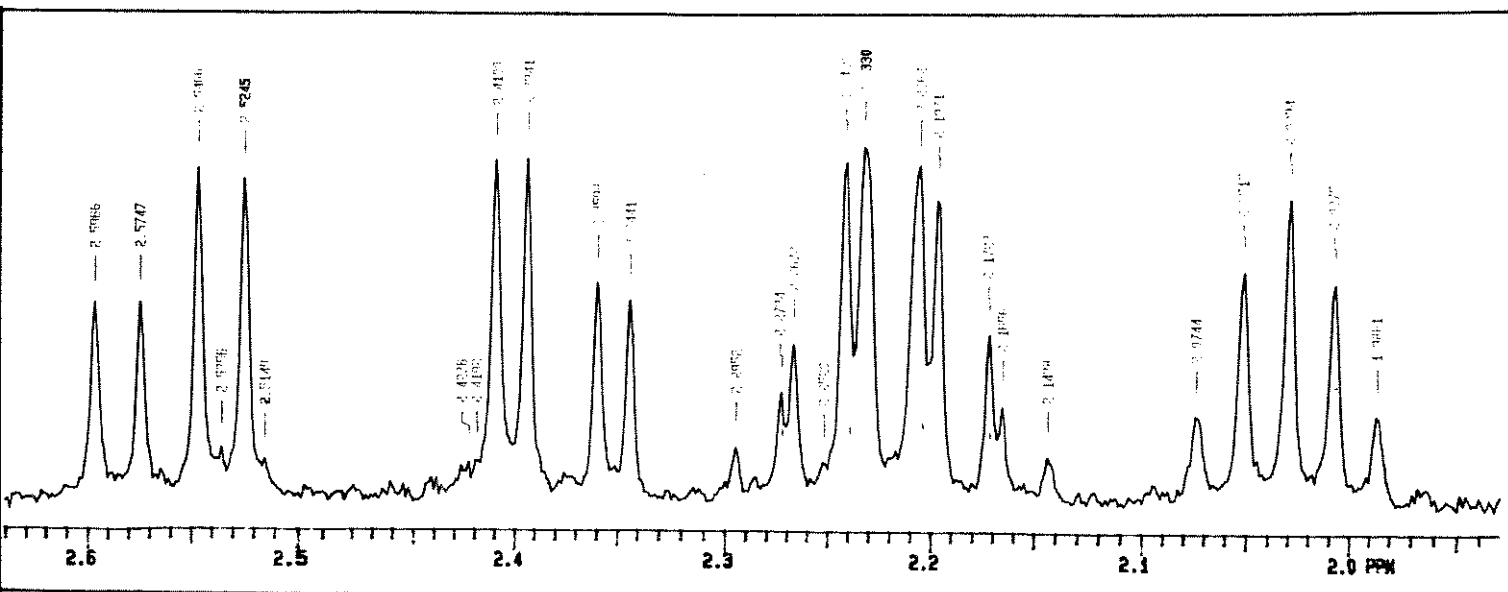
E2 RMN de ¹H (CCl₄) da isopropilfenilciclopropenona(1c)



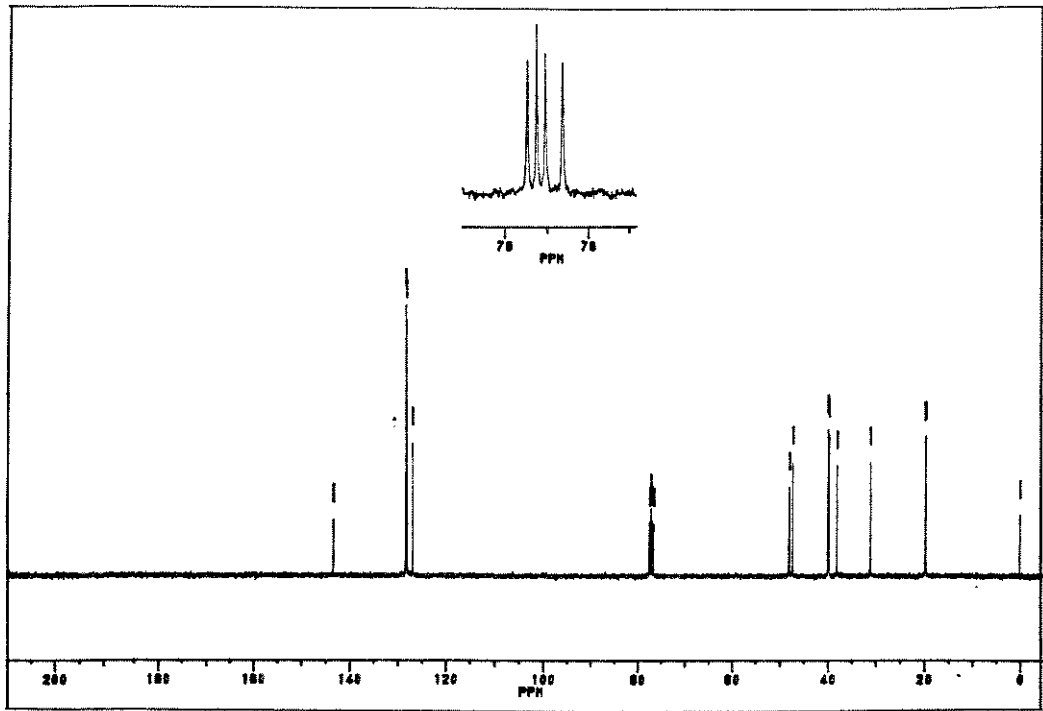
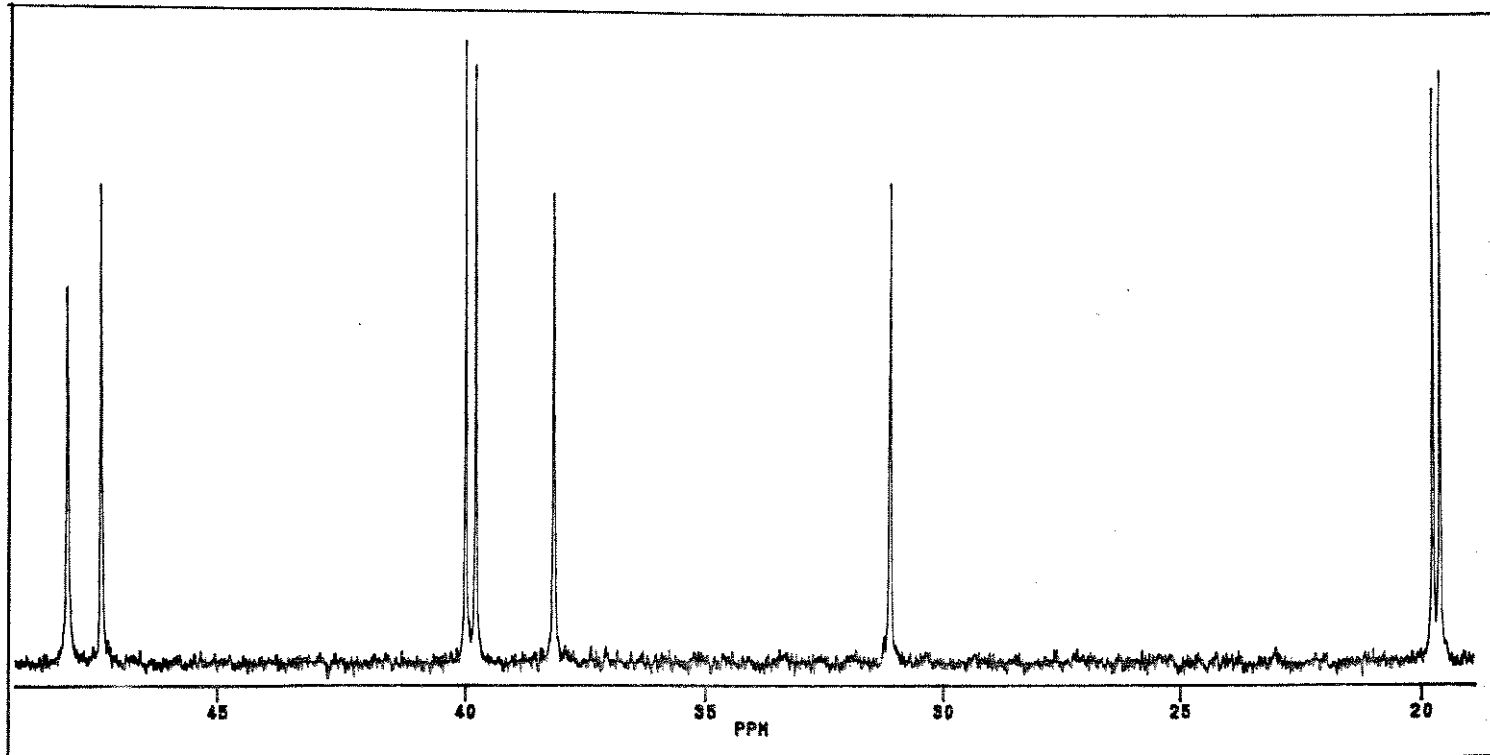
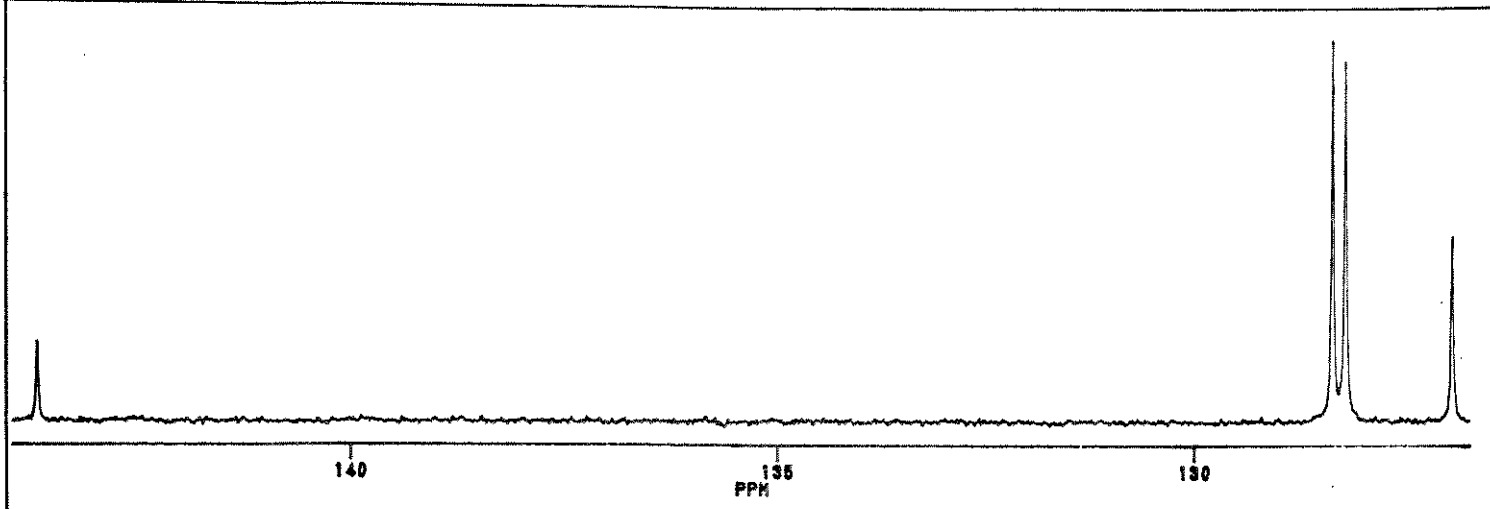
E3: IV (KBr) de 21-22



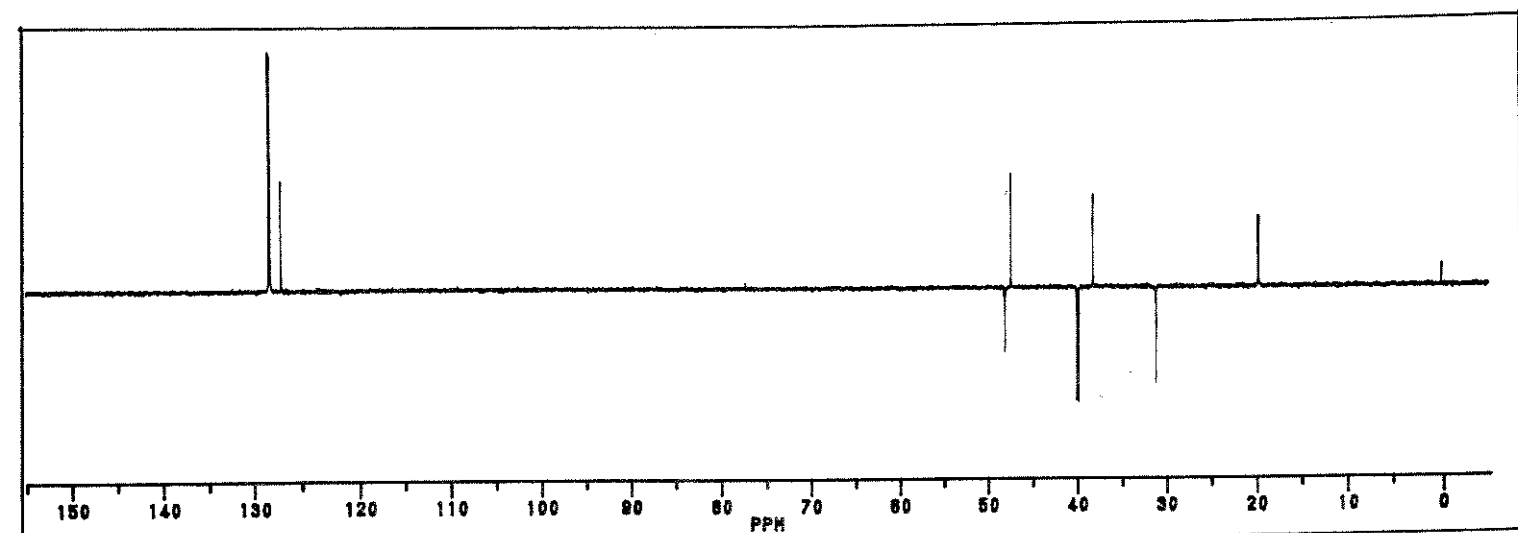
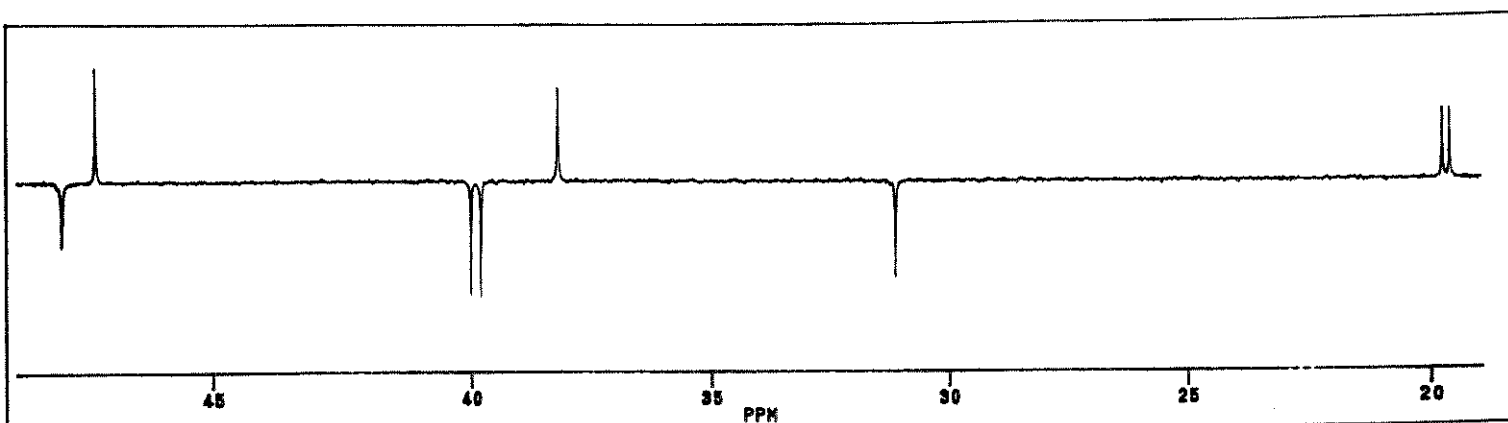
E4: RMN de ^1H (CCl_4) de 21-22



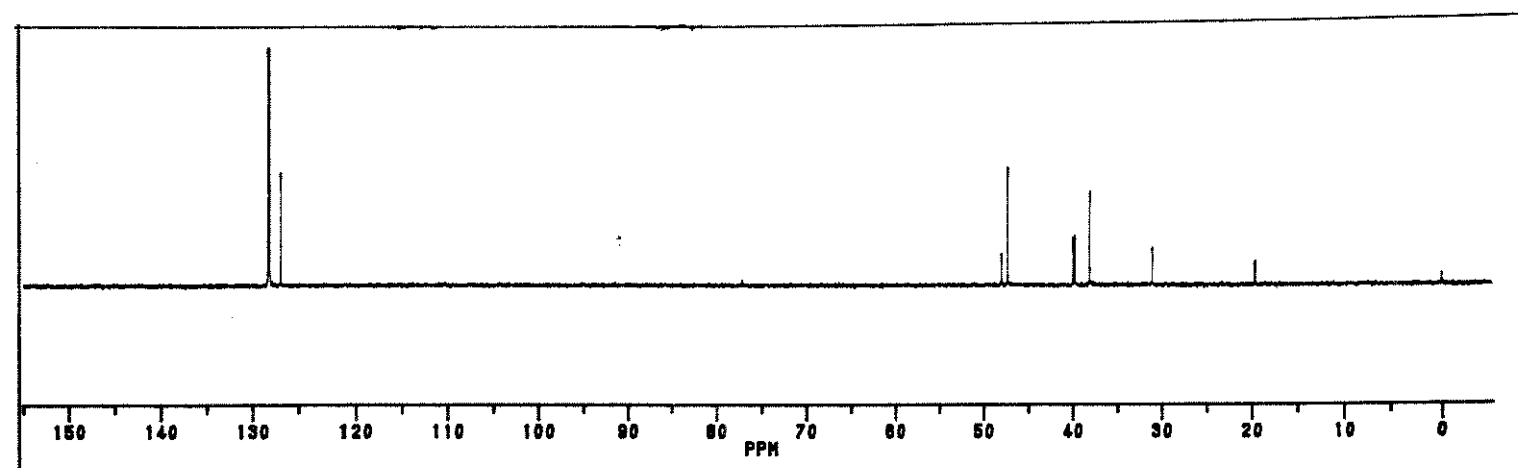
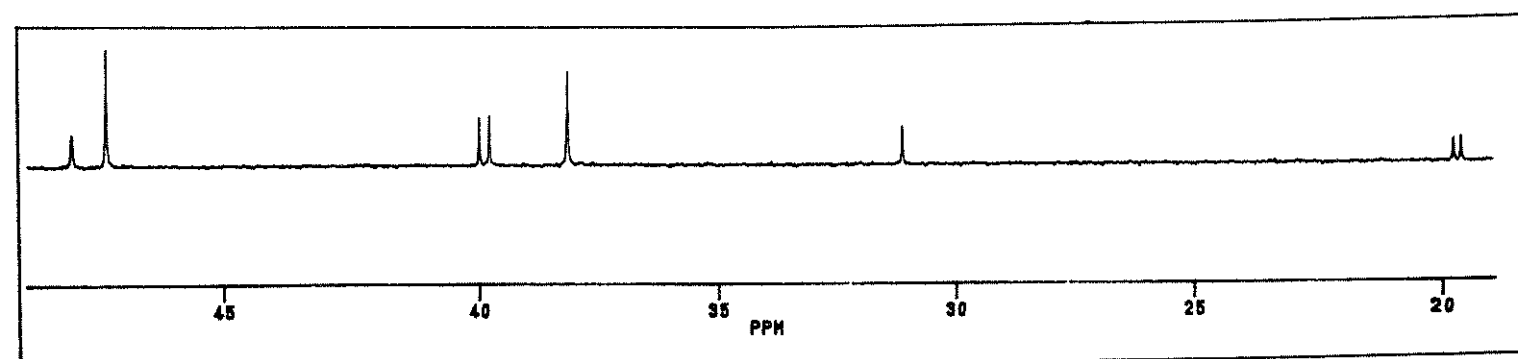
Expansão de E4



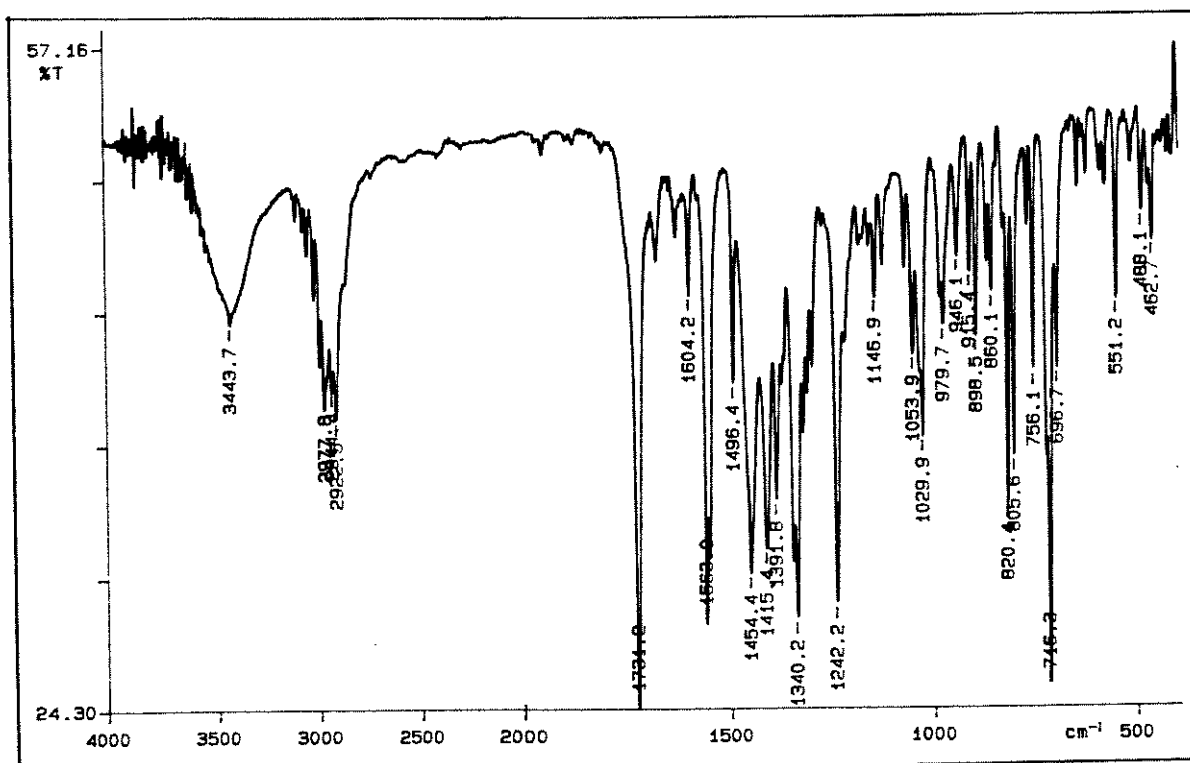
E5: RMN de ^{13}C (CCl_4) de 21-22



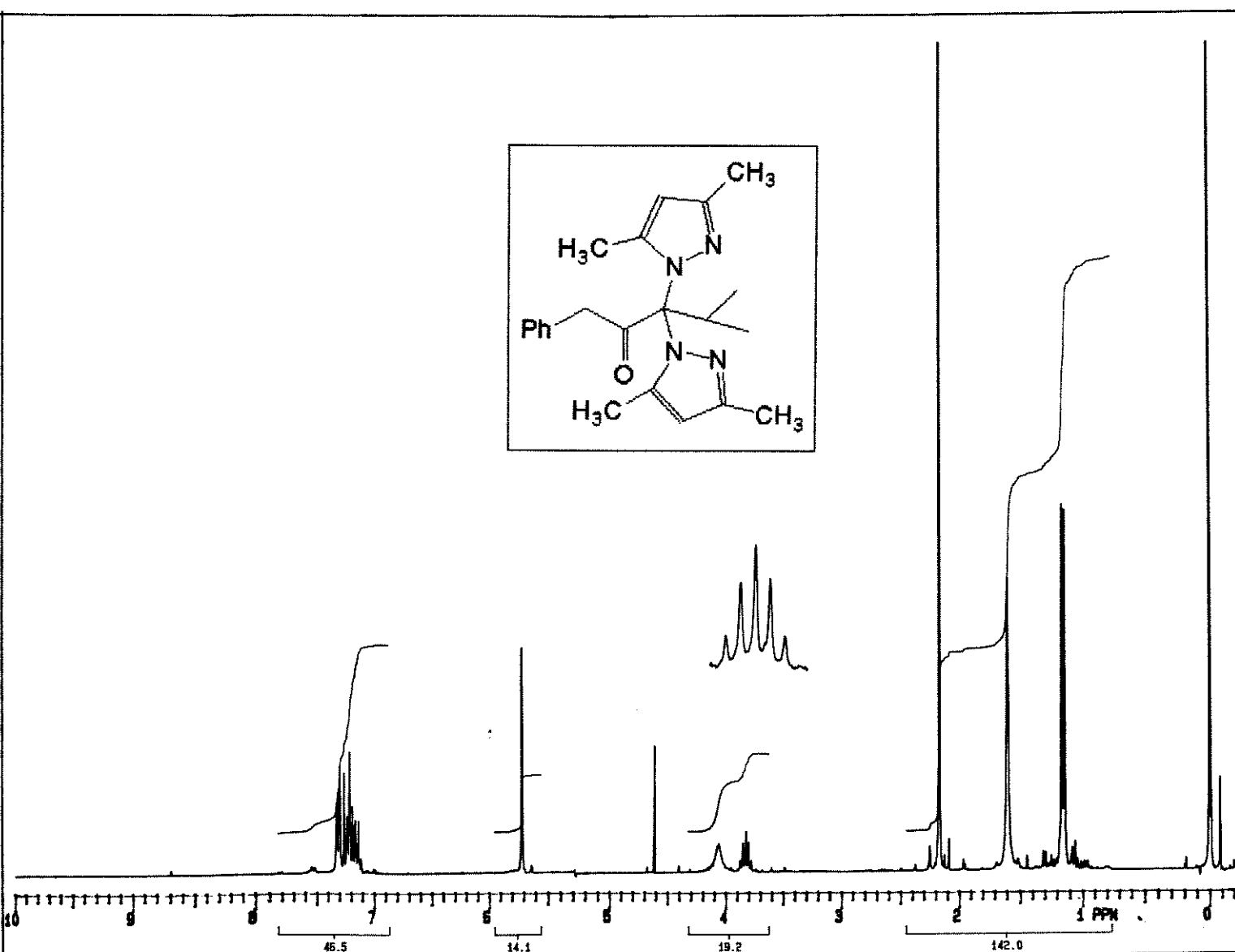
E6: DEPT de 135° de 21-22



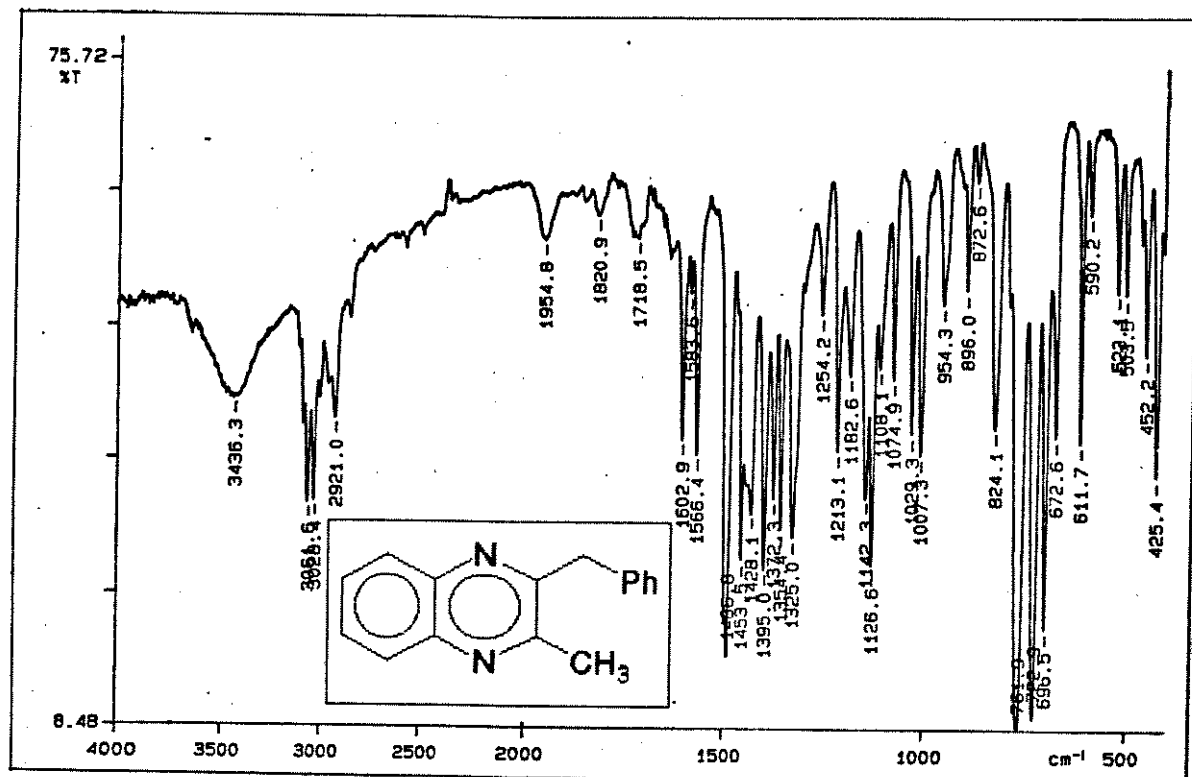
E7: DEPT de 90° de 21-22



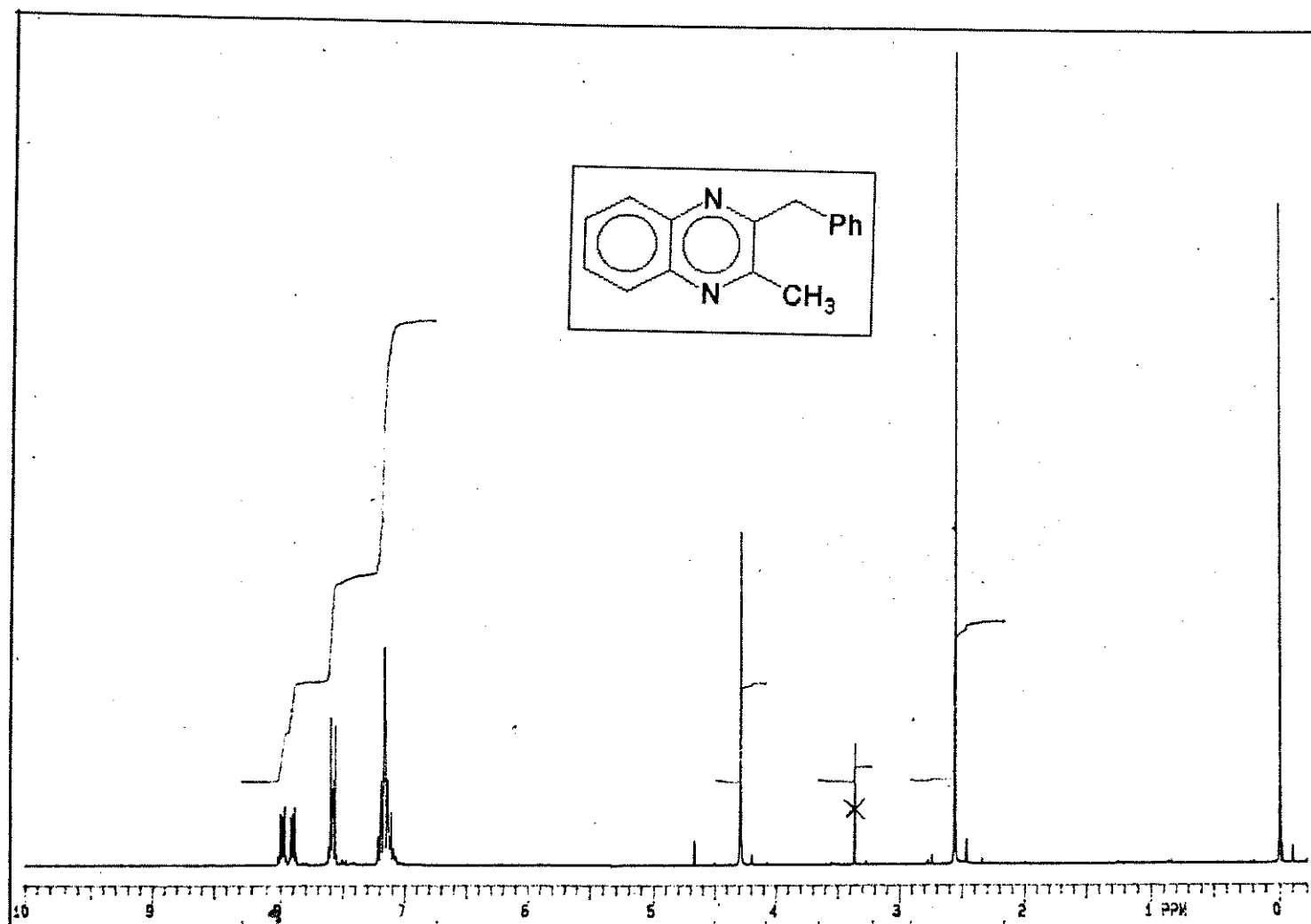
E8: IV (KBr) de 26b



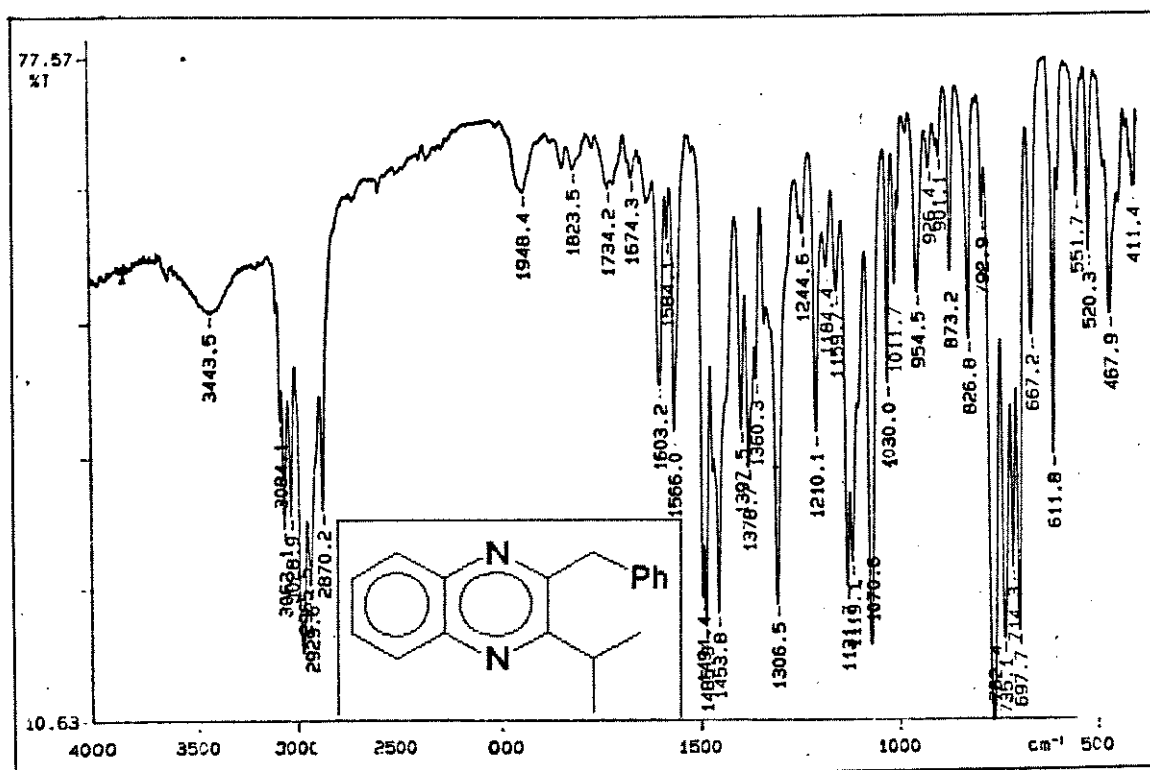
E9: RMN ^1H (CCl_4) de 26b



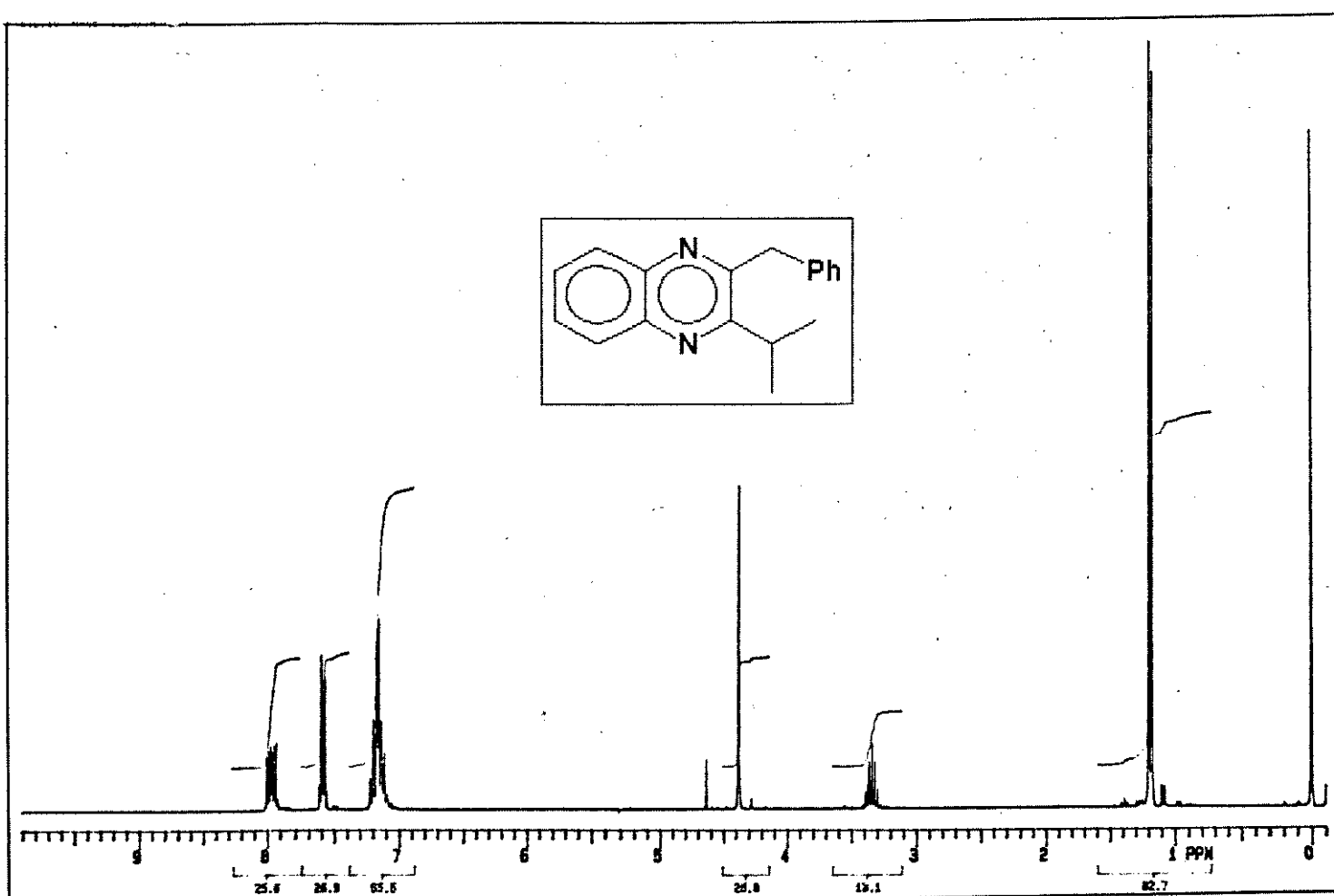
E10: IV (KBr) da 2-metil-3-benzil-quinoxalina(27a)



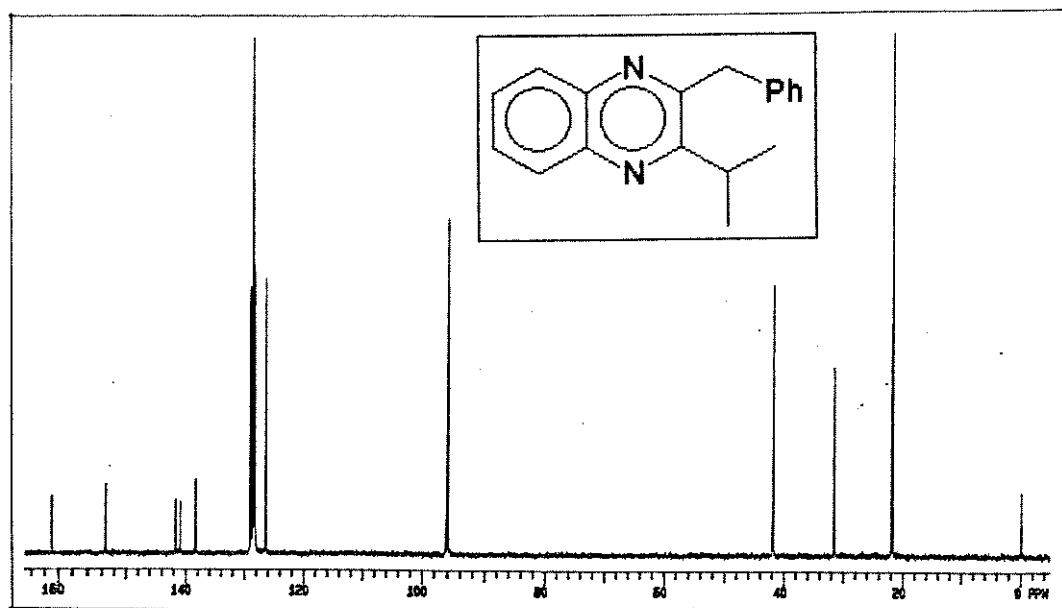
E11: RMN ¹H (CCl₄) da 2-metil-3-benzil-quinoxalina(27a)



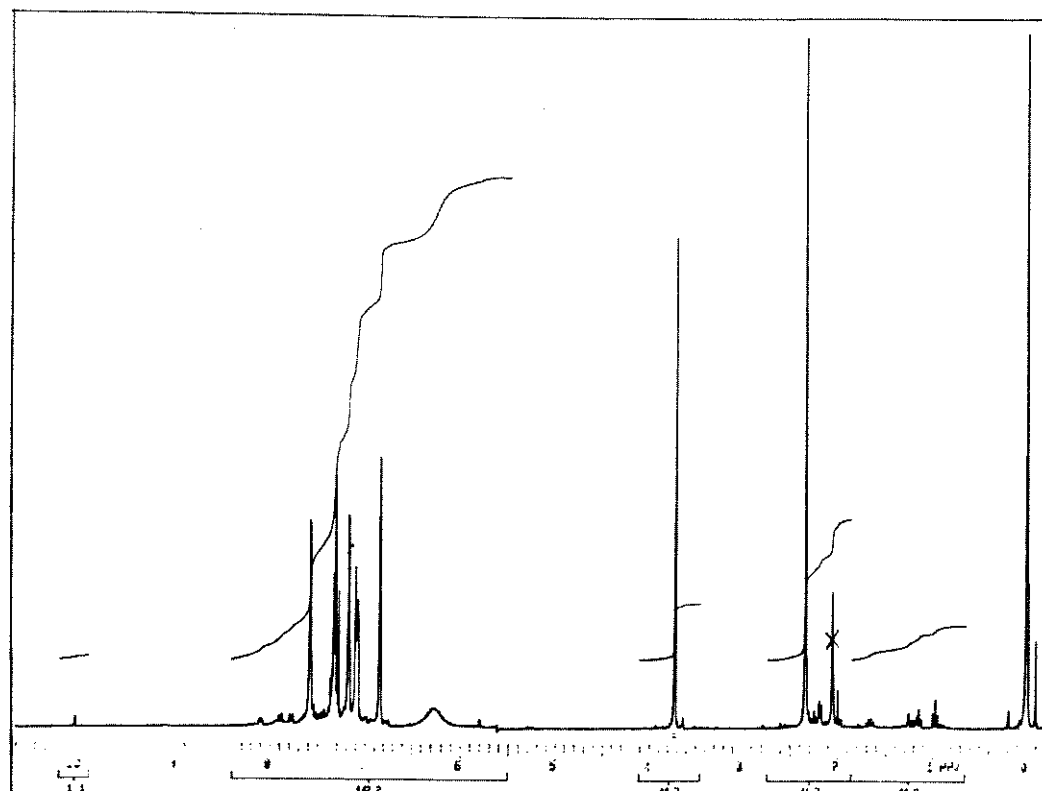
E12: IV (KBr) da 2-isopropil-3-benzil-quinoxalina(27b)



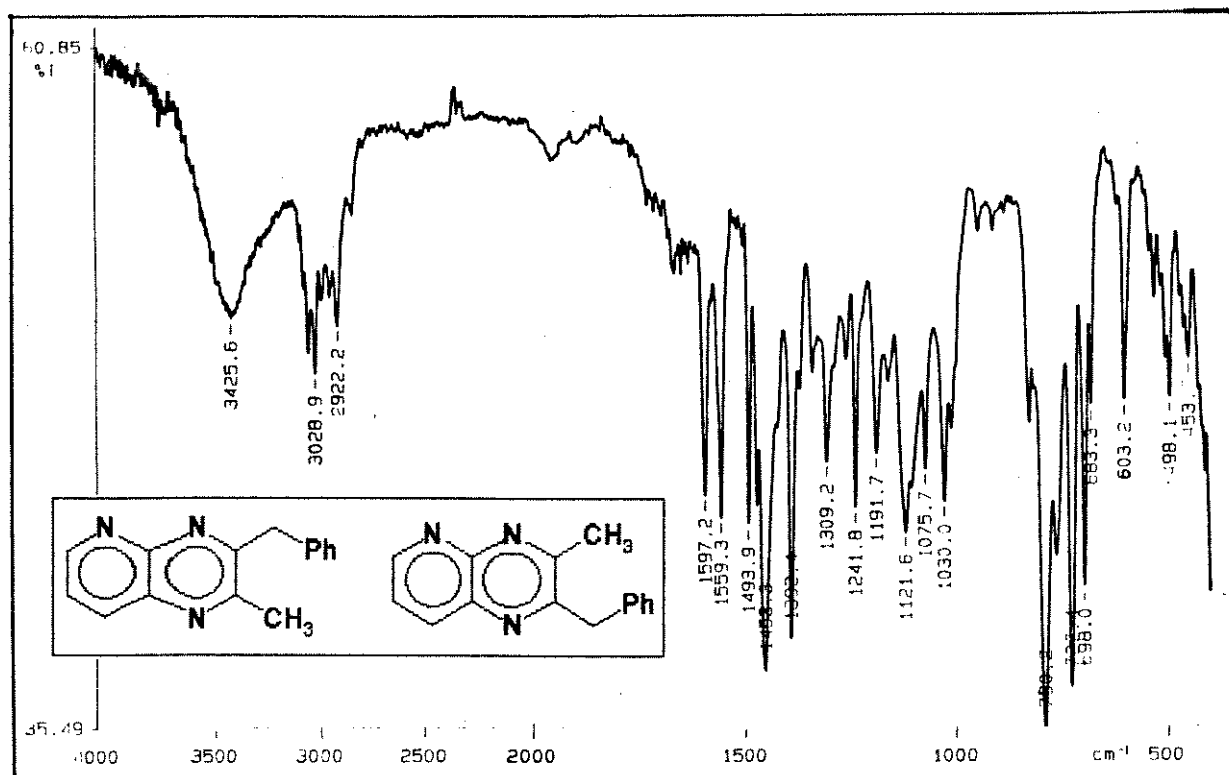
E13: RMN ^1H (CCl_4) da 2-isopropil-3-benzil-quinoxalina(27b)



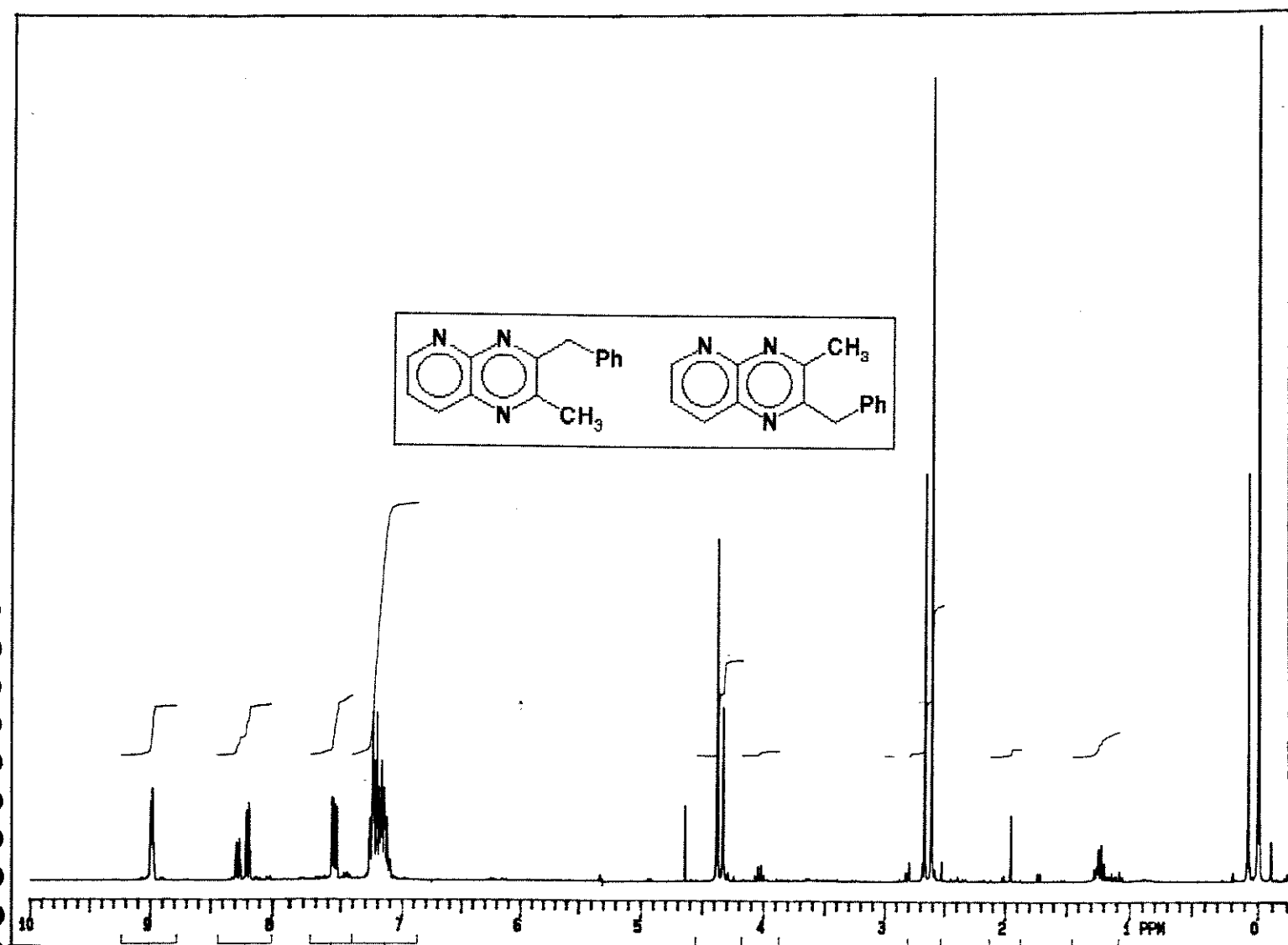
E14: RMN ^{13}C (CCl_4) da 2-isopropil-3-benzil-quinoxalina(27b)



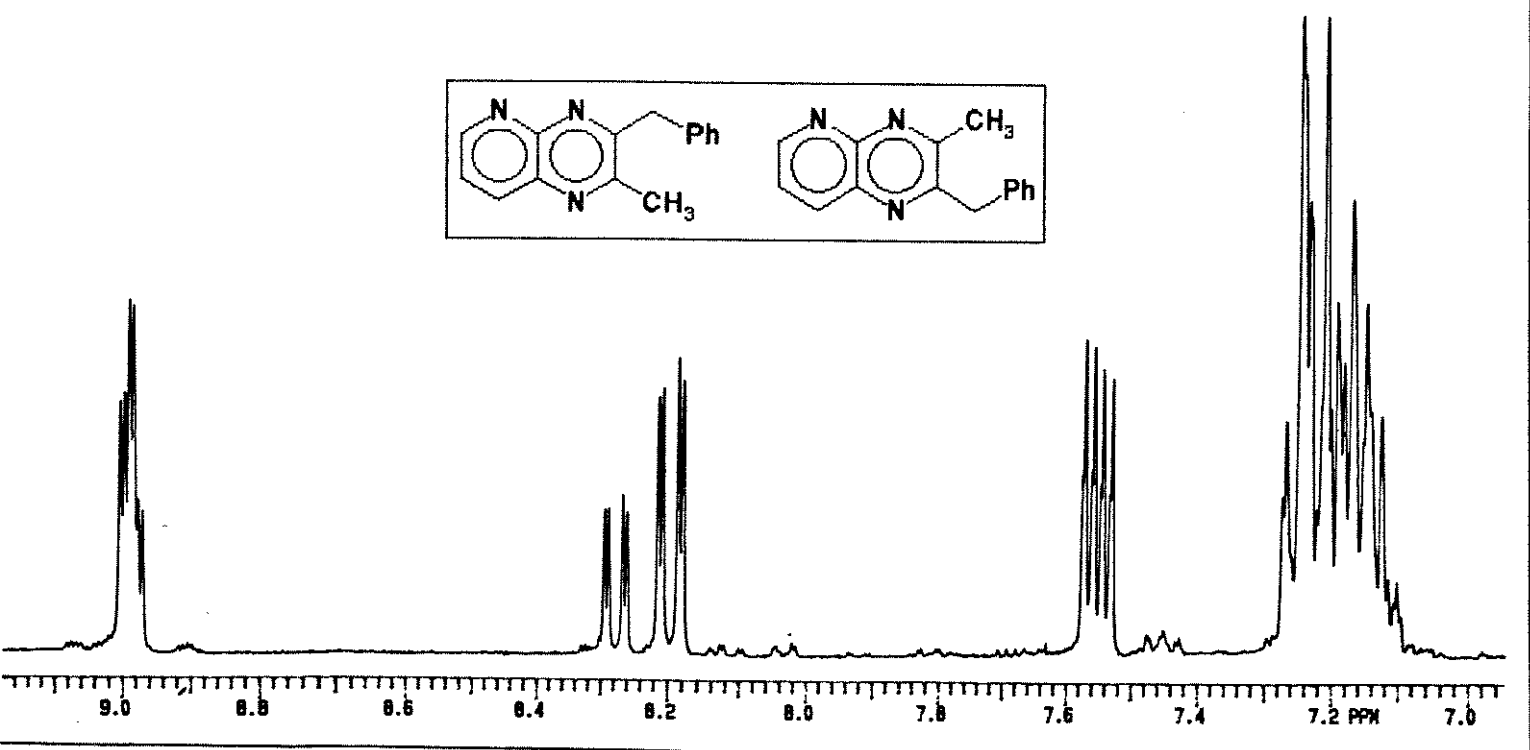
E15: RMN de¹H (CCl₄) de 30



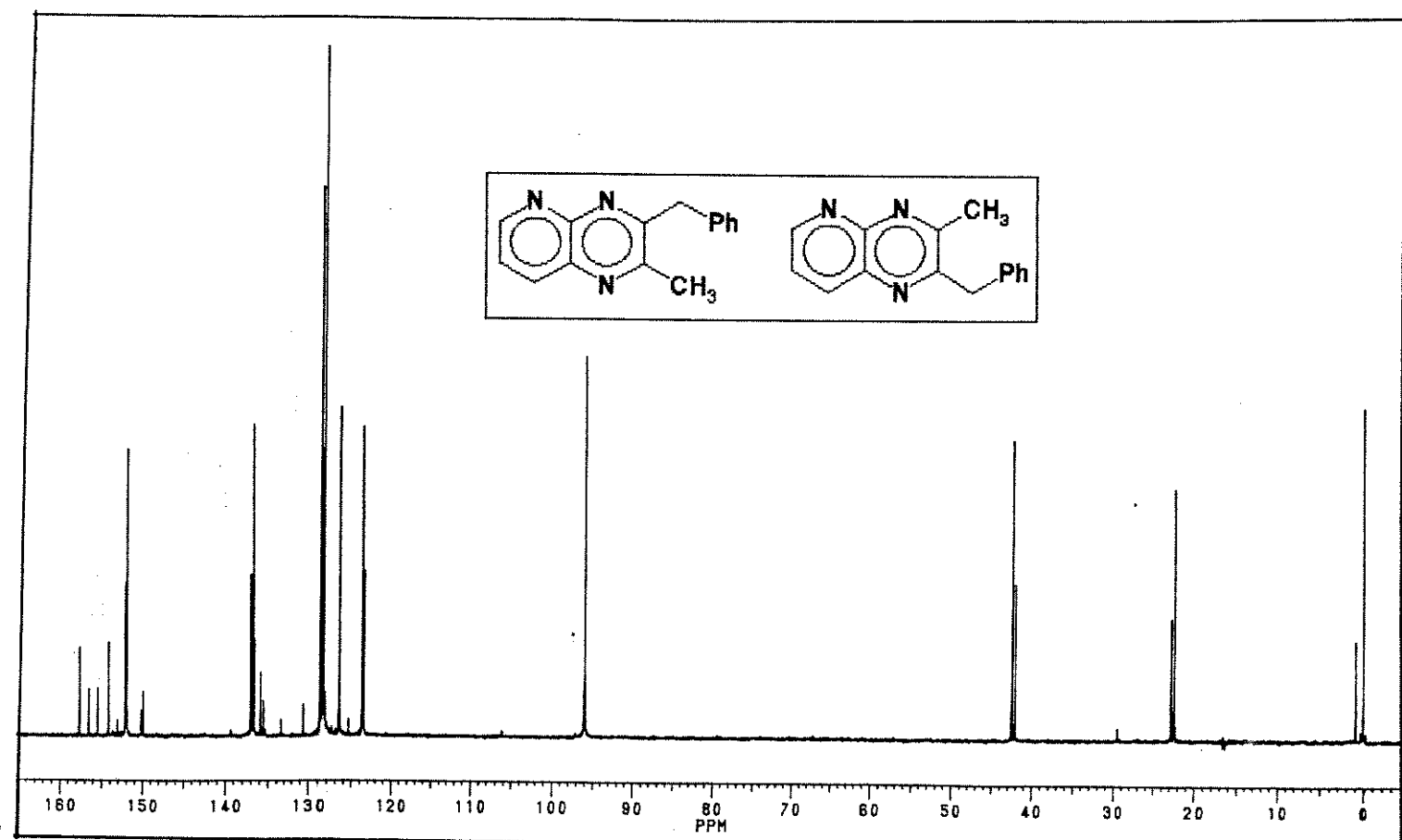
E16: IV (filme) dos triazanaftalenos 29a-b



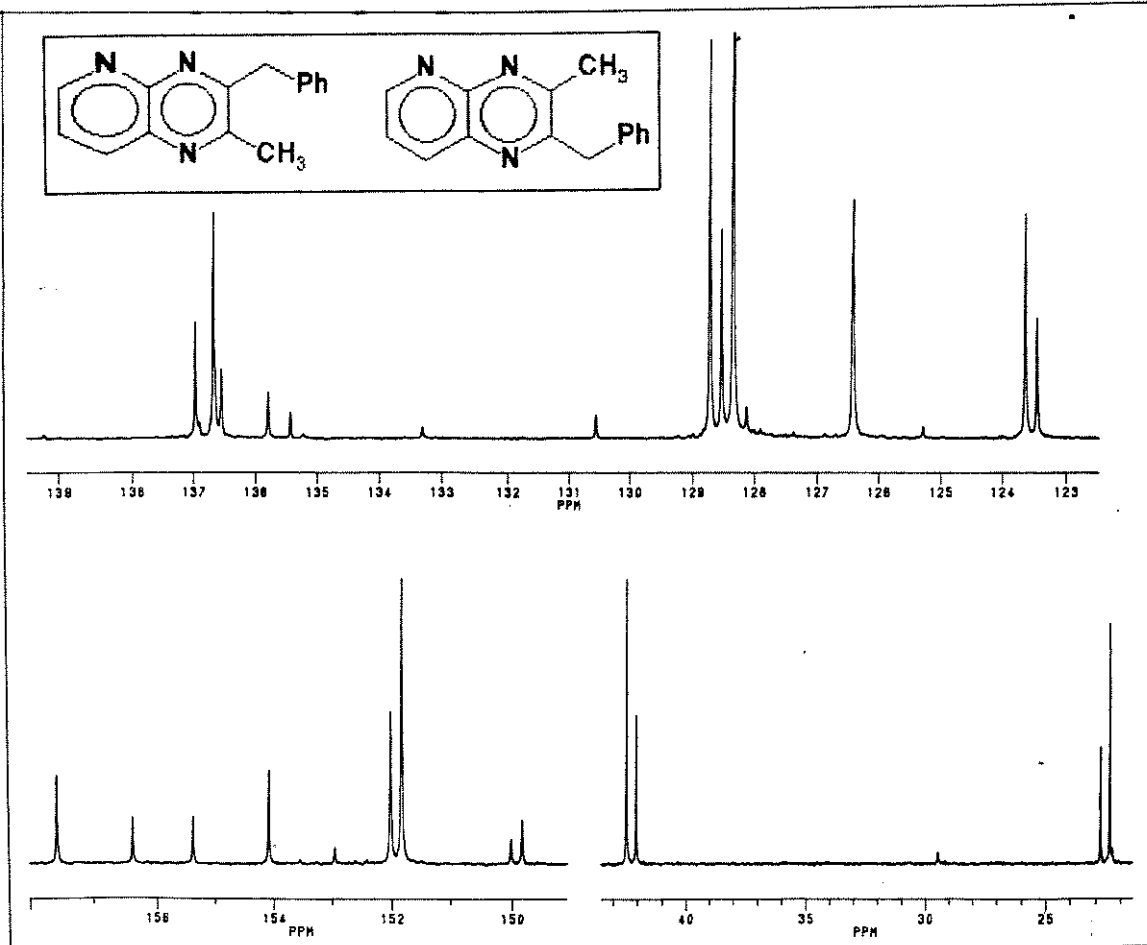
E17: RMN de ¹H (CDCl₃) dos triazanaftalenos 29a-b



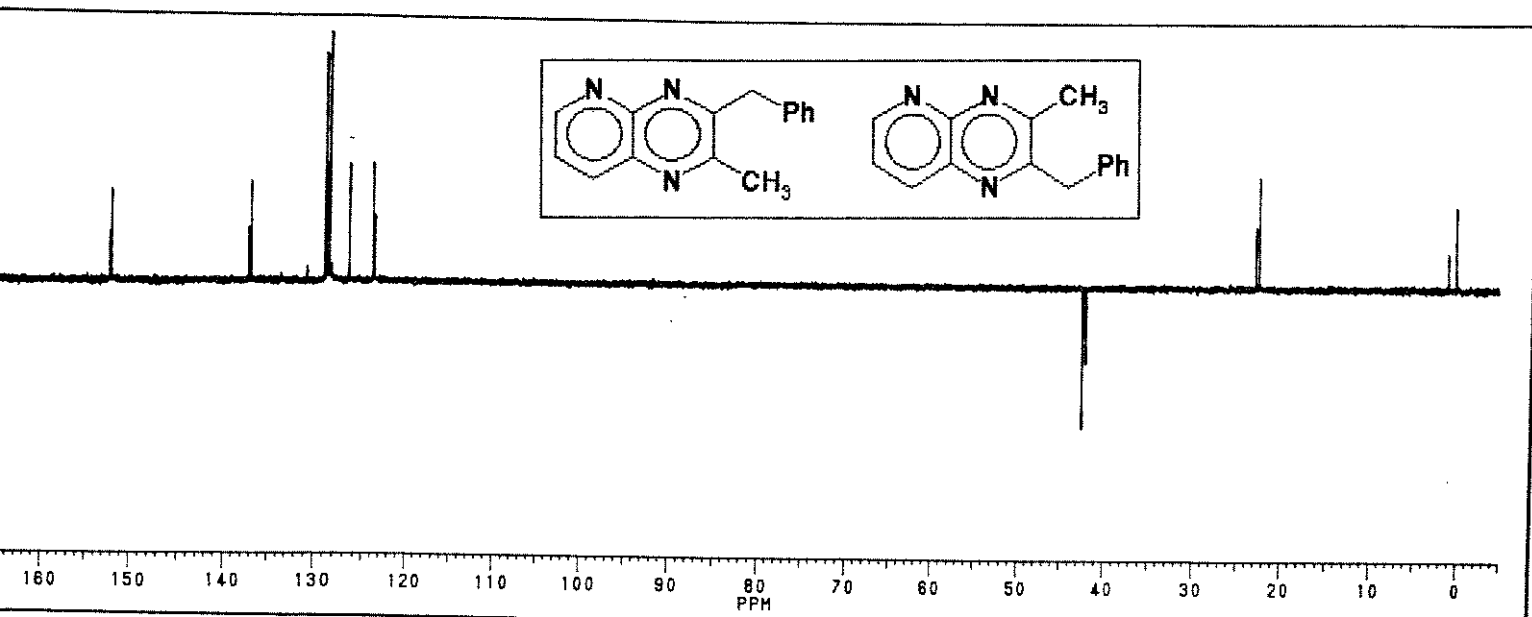
Expansão de E17



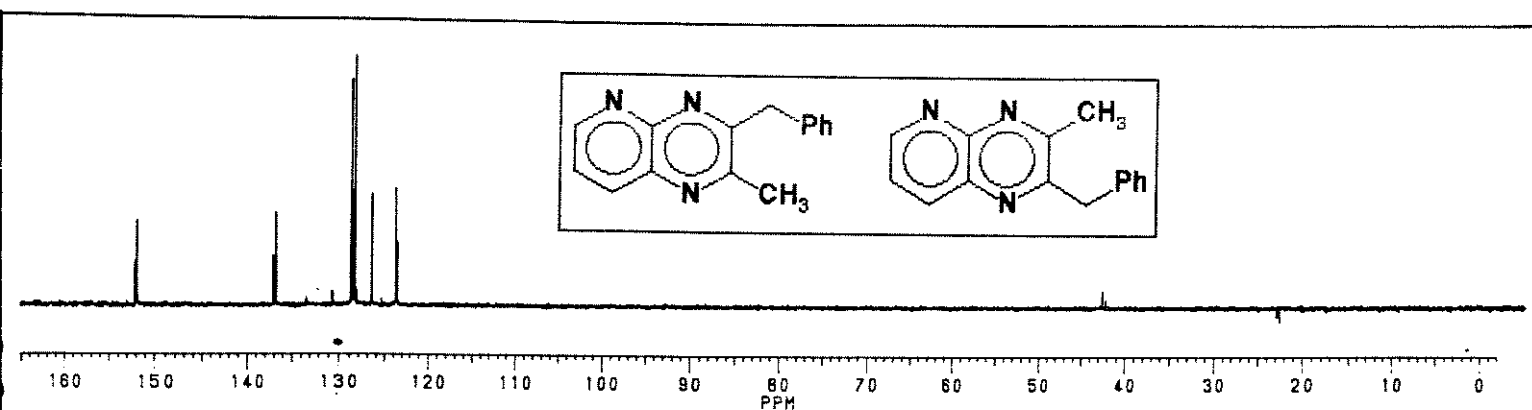
E18: RMN de ^{13}C dos triazanaftalenos 29a-b



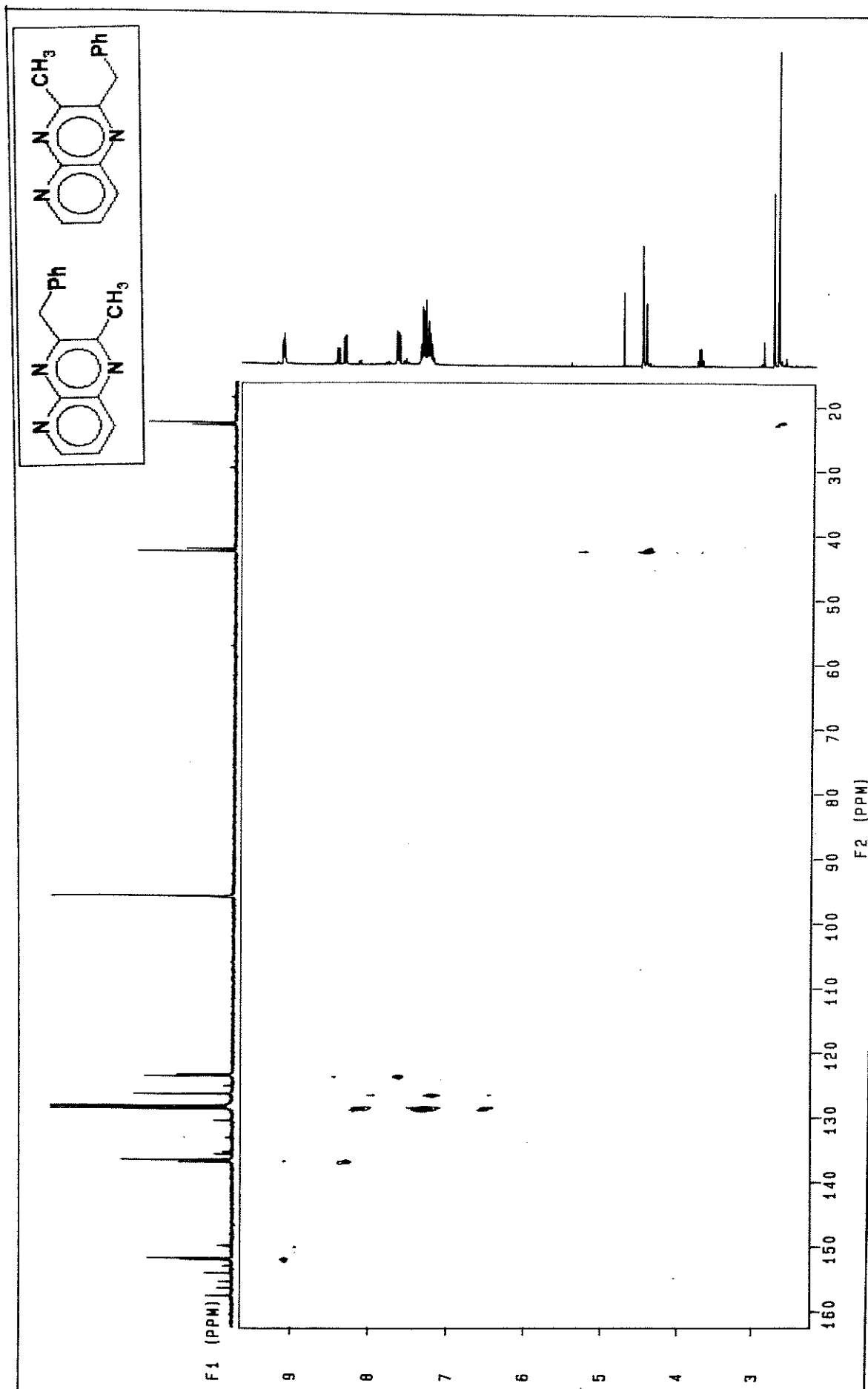
Expansão de E18



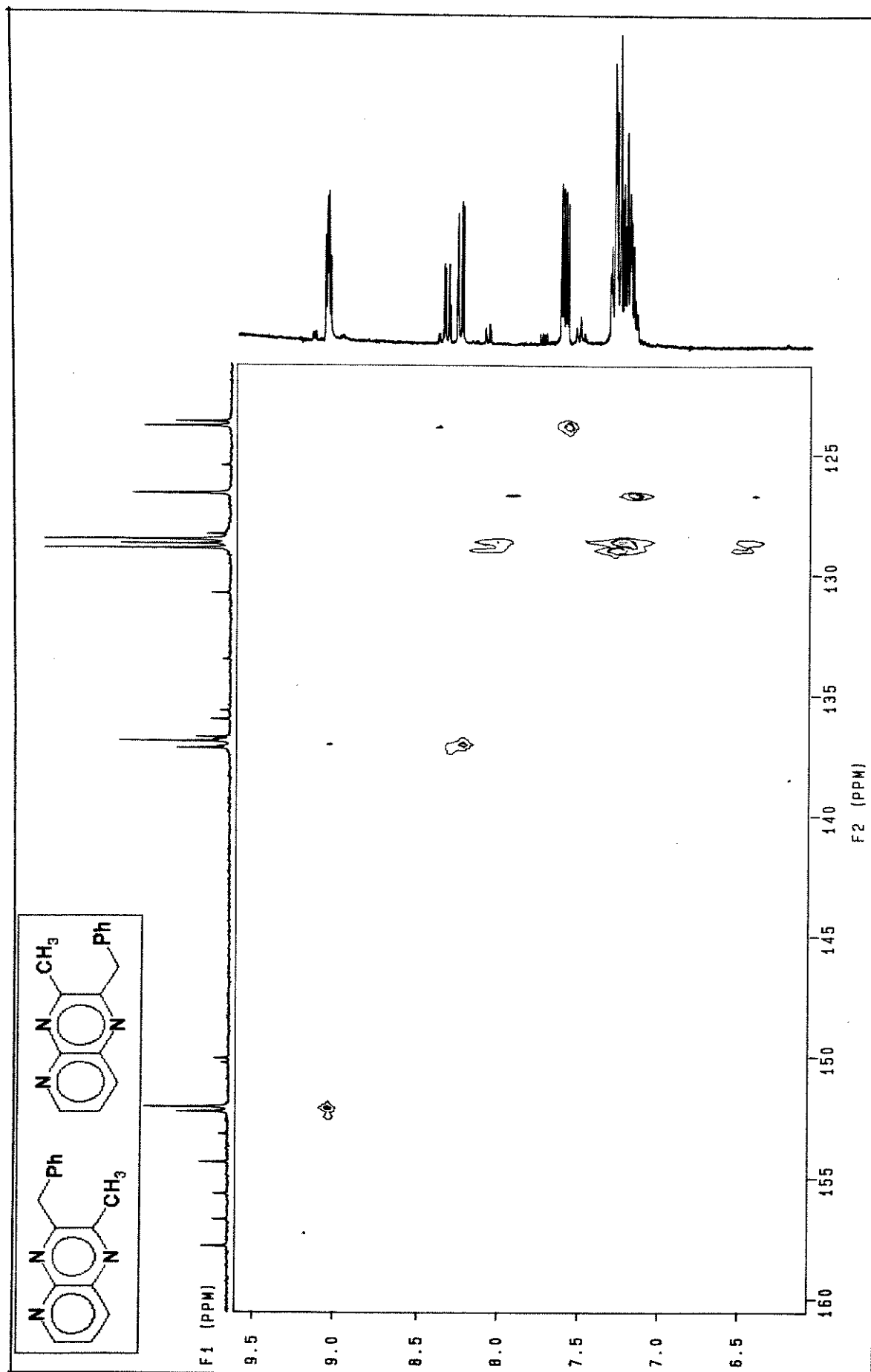
E19: DEPT de 135° dos triazanaftalenos 29a-b



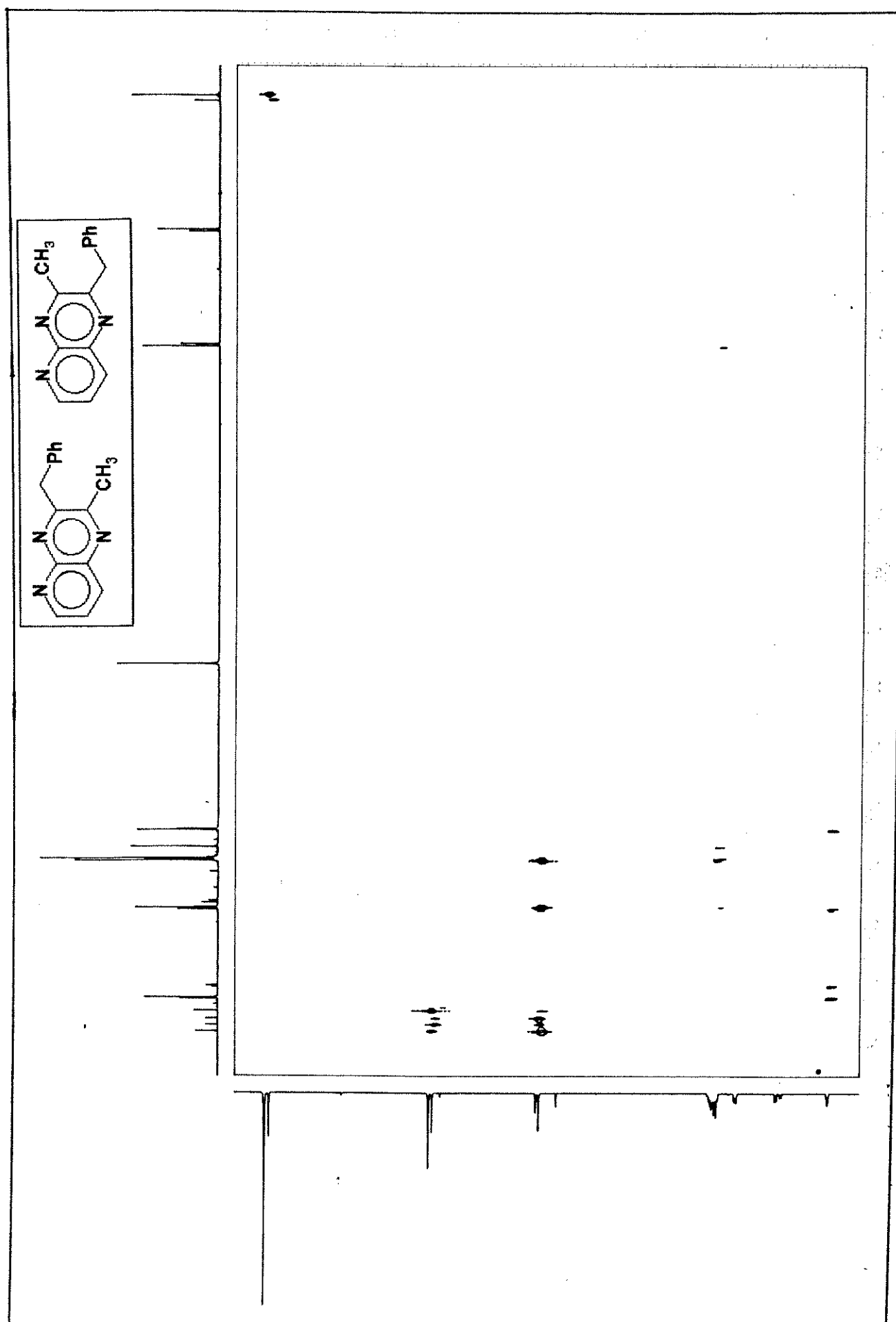
E20 DEPT de 90° dos triazanaftalenos 29a-b



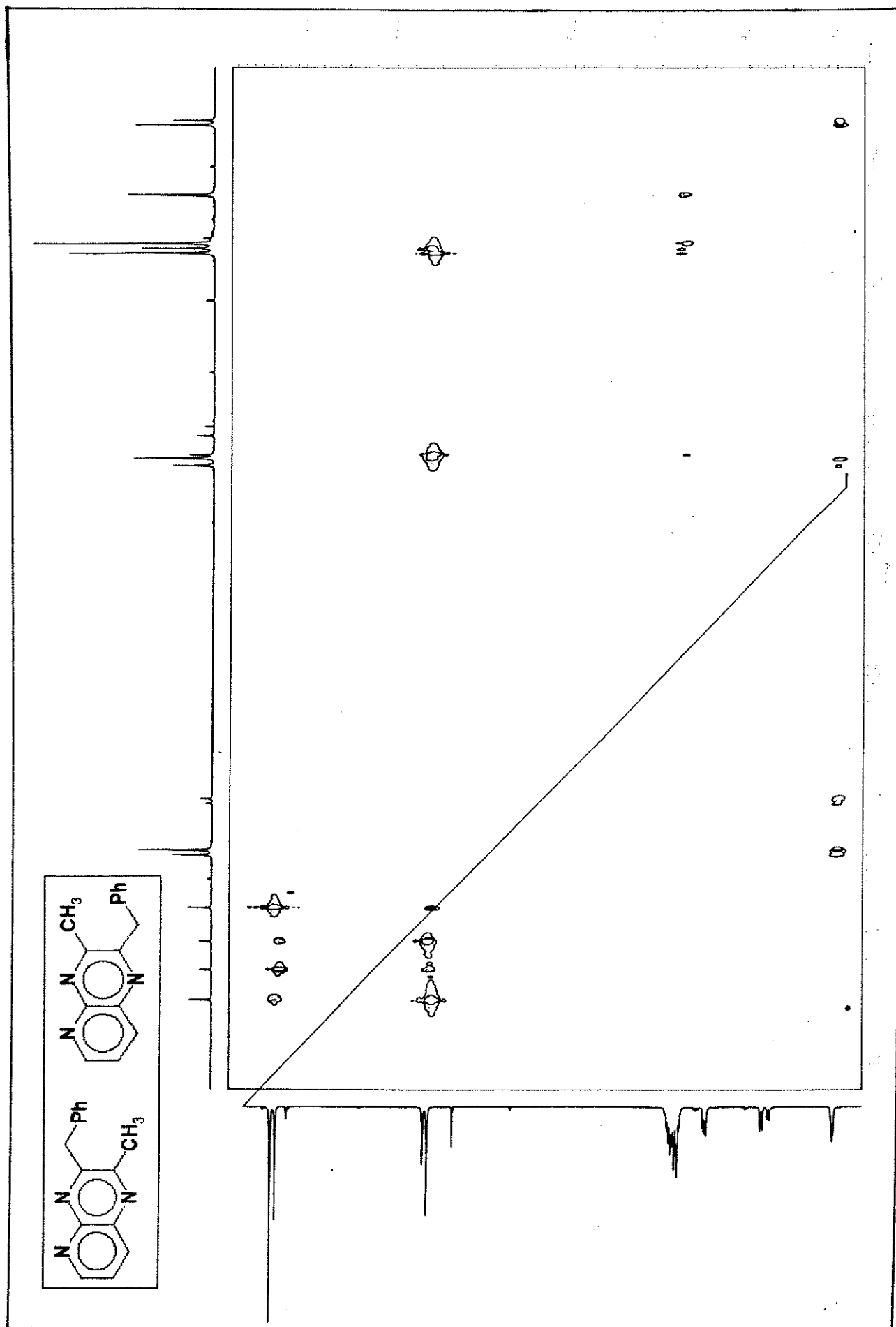
E21: HETCOR dos triazanaftalenos 29a-b



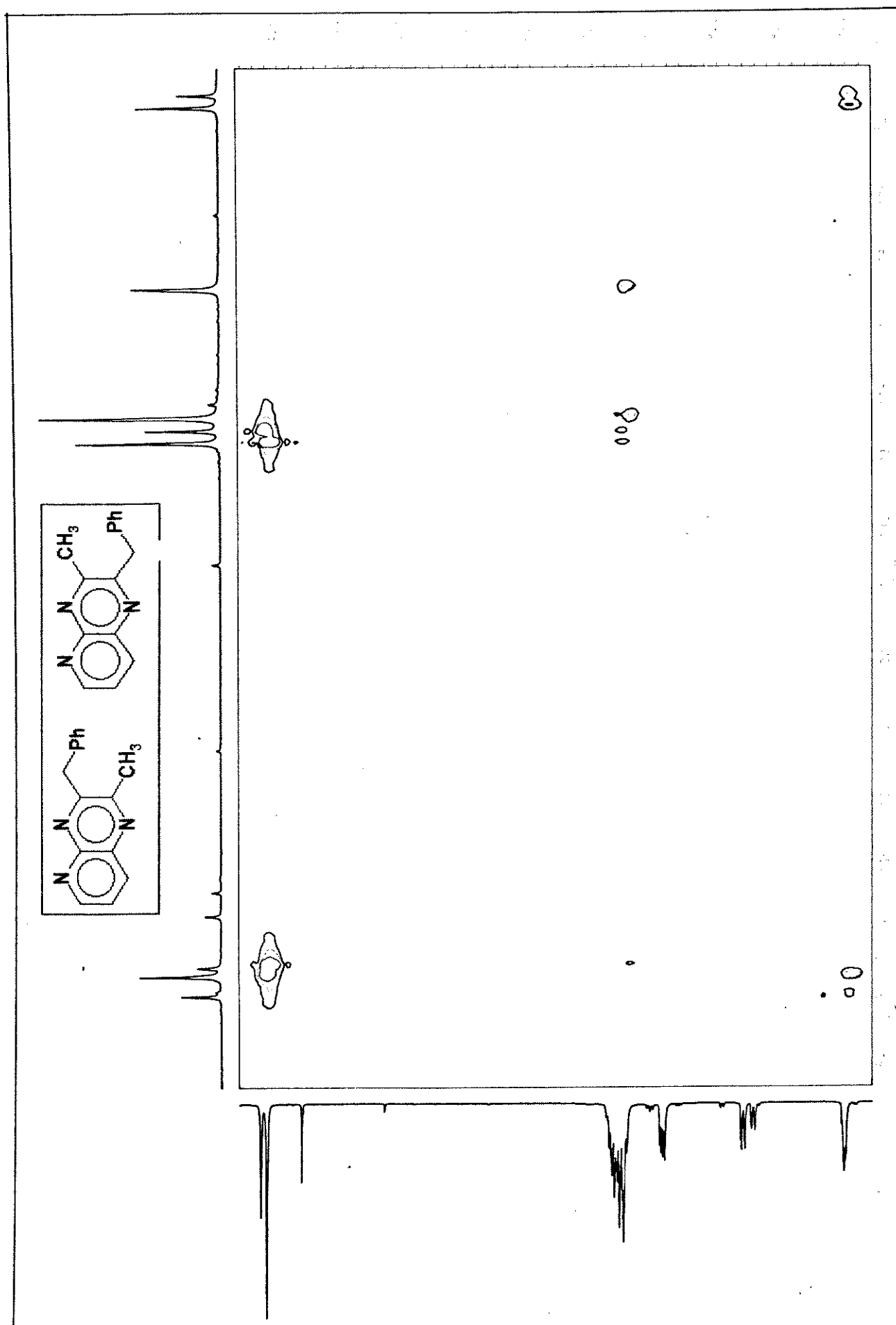
Expansão de E21



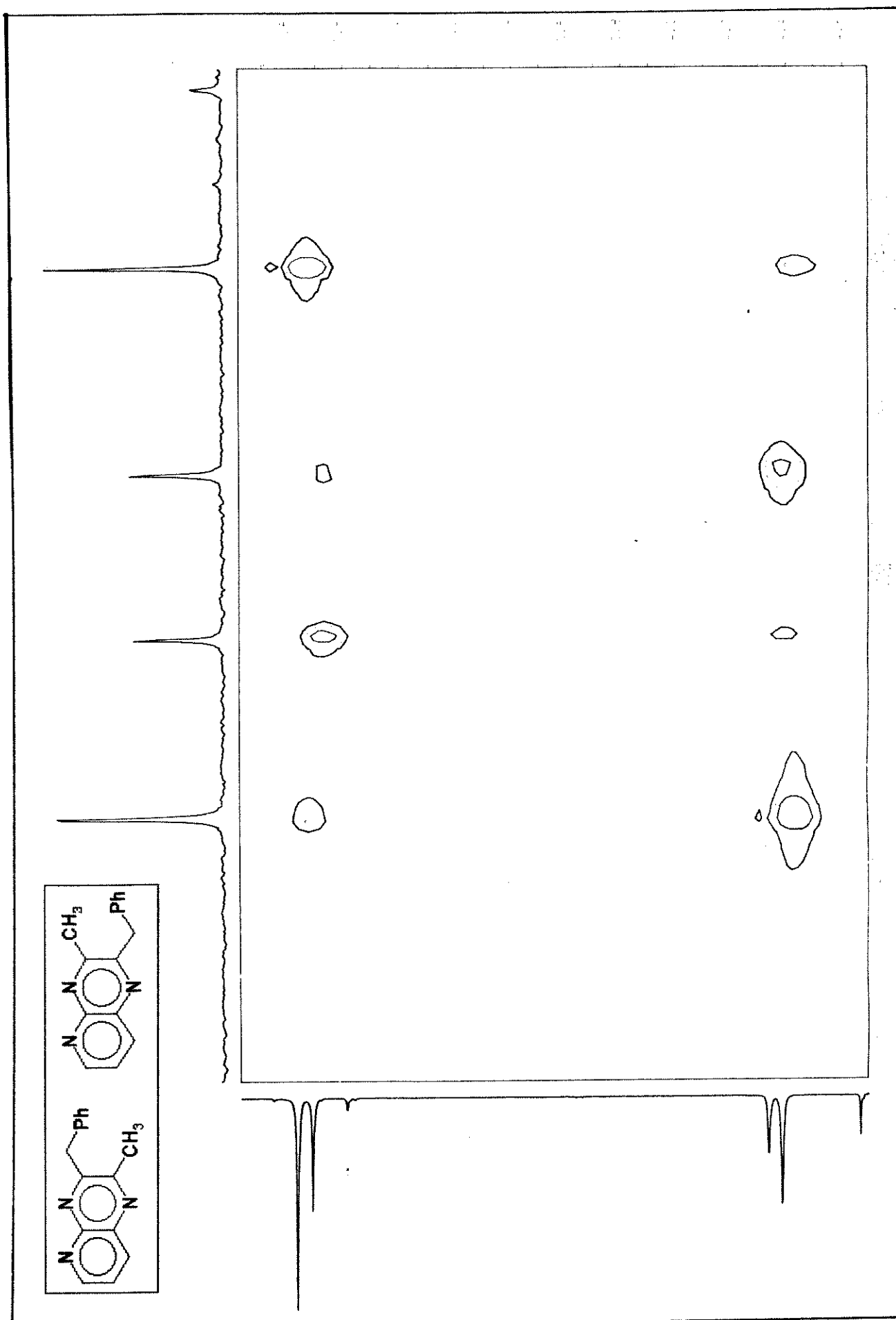
E22: COLOC dos triazanaftalenos 29a-b



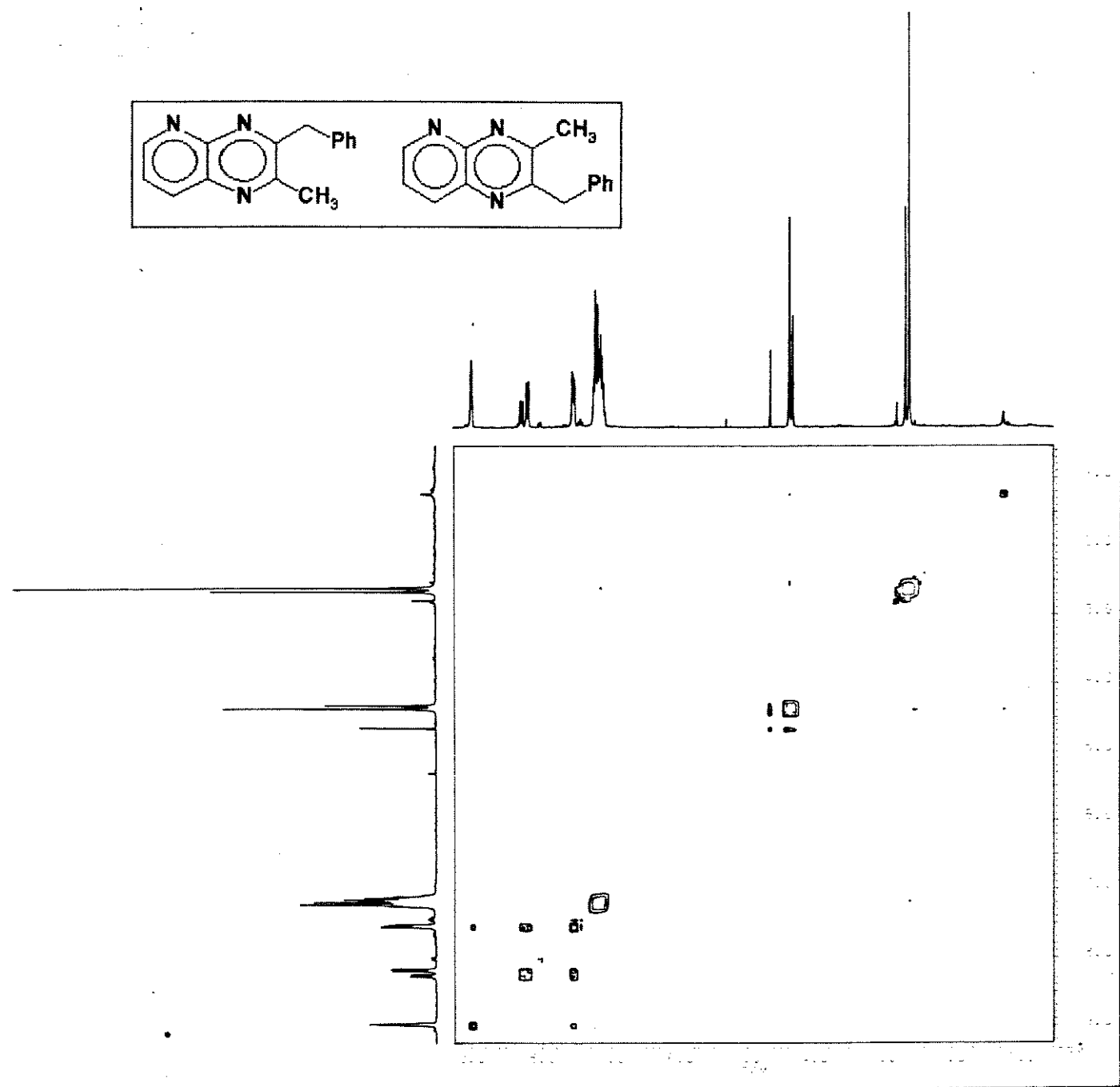
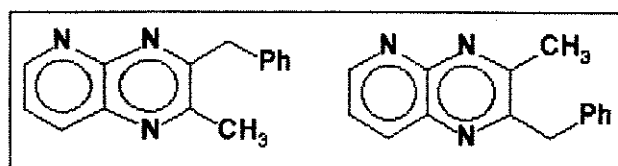
Expansão de E22



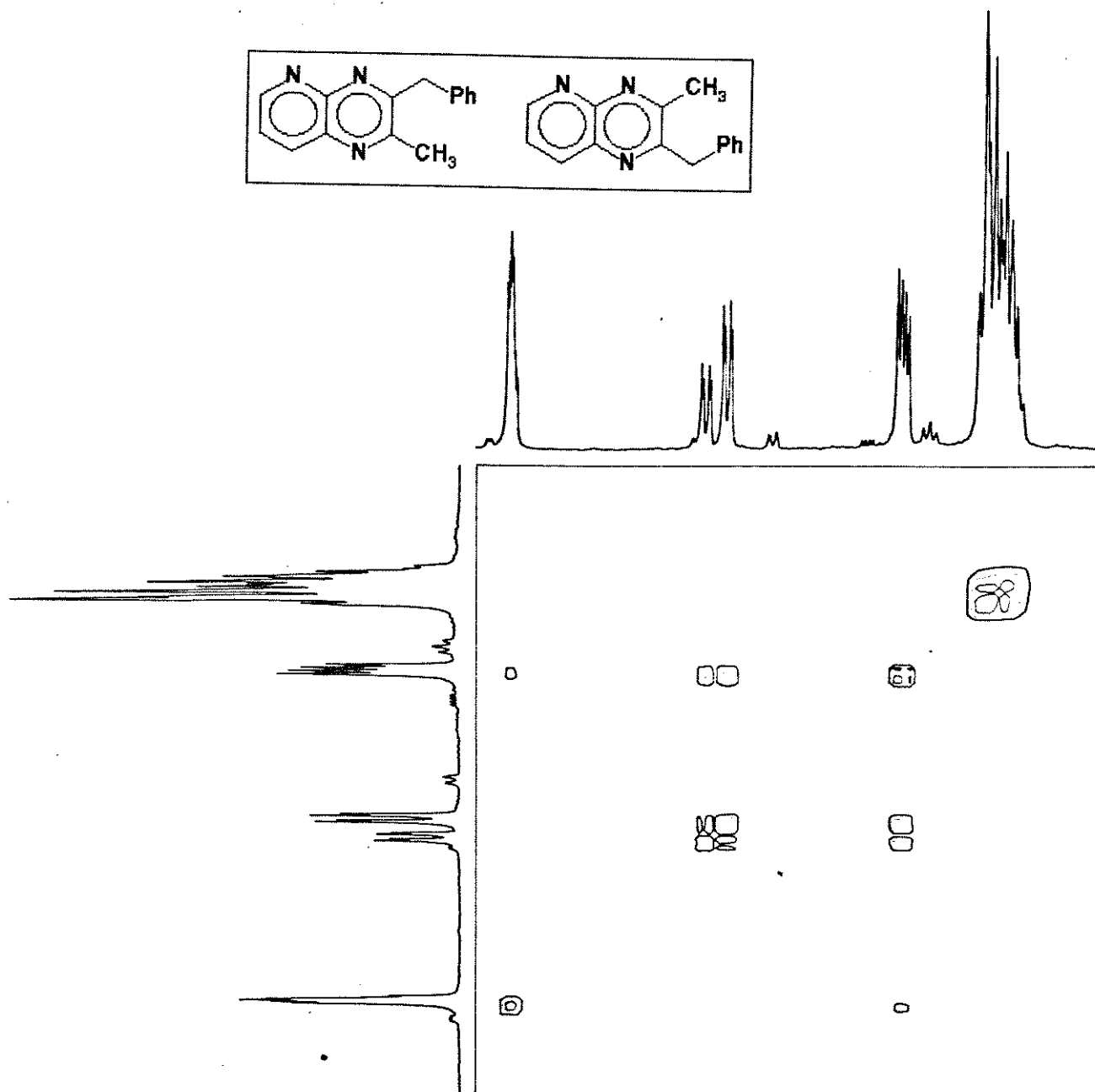
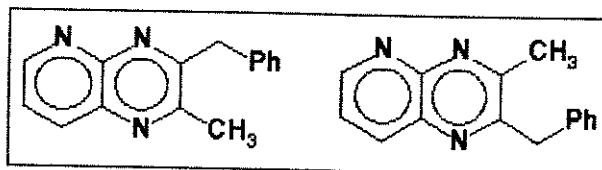
Expansão de E22



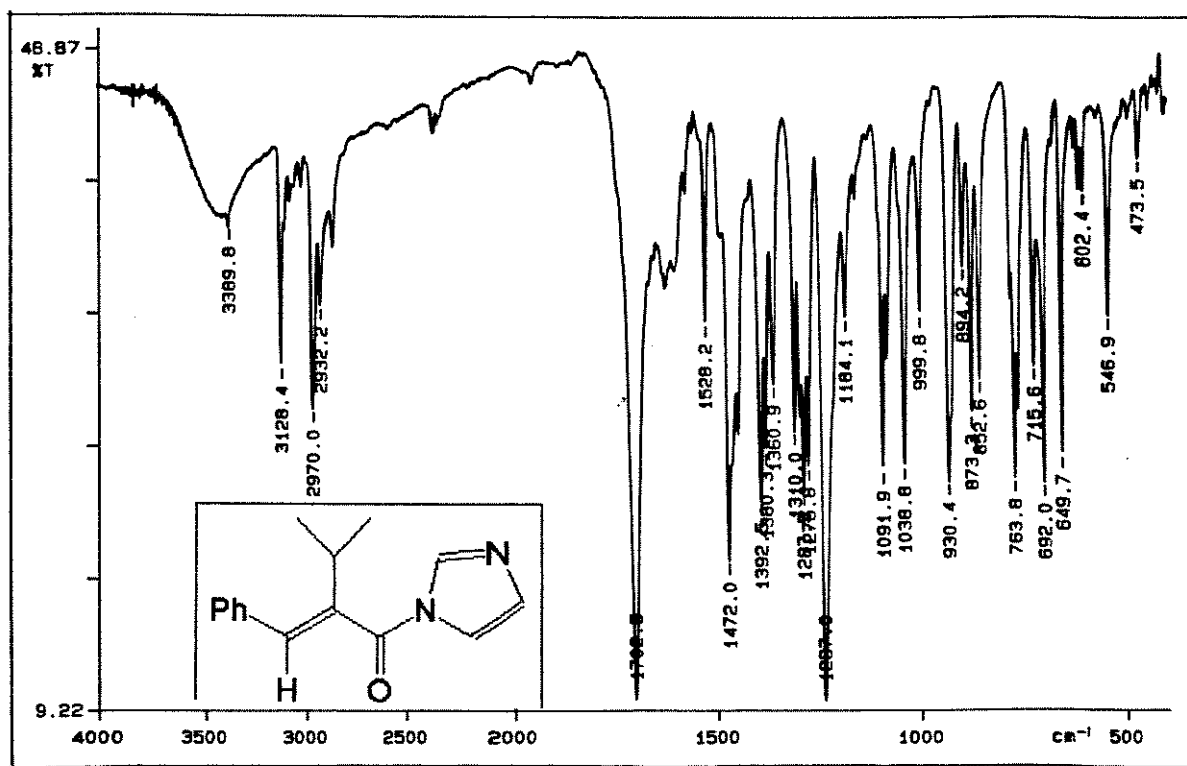
Expansão de E22



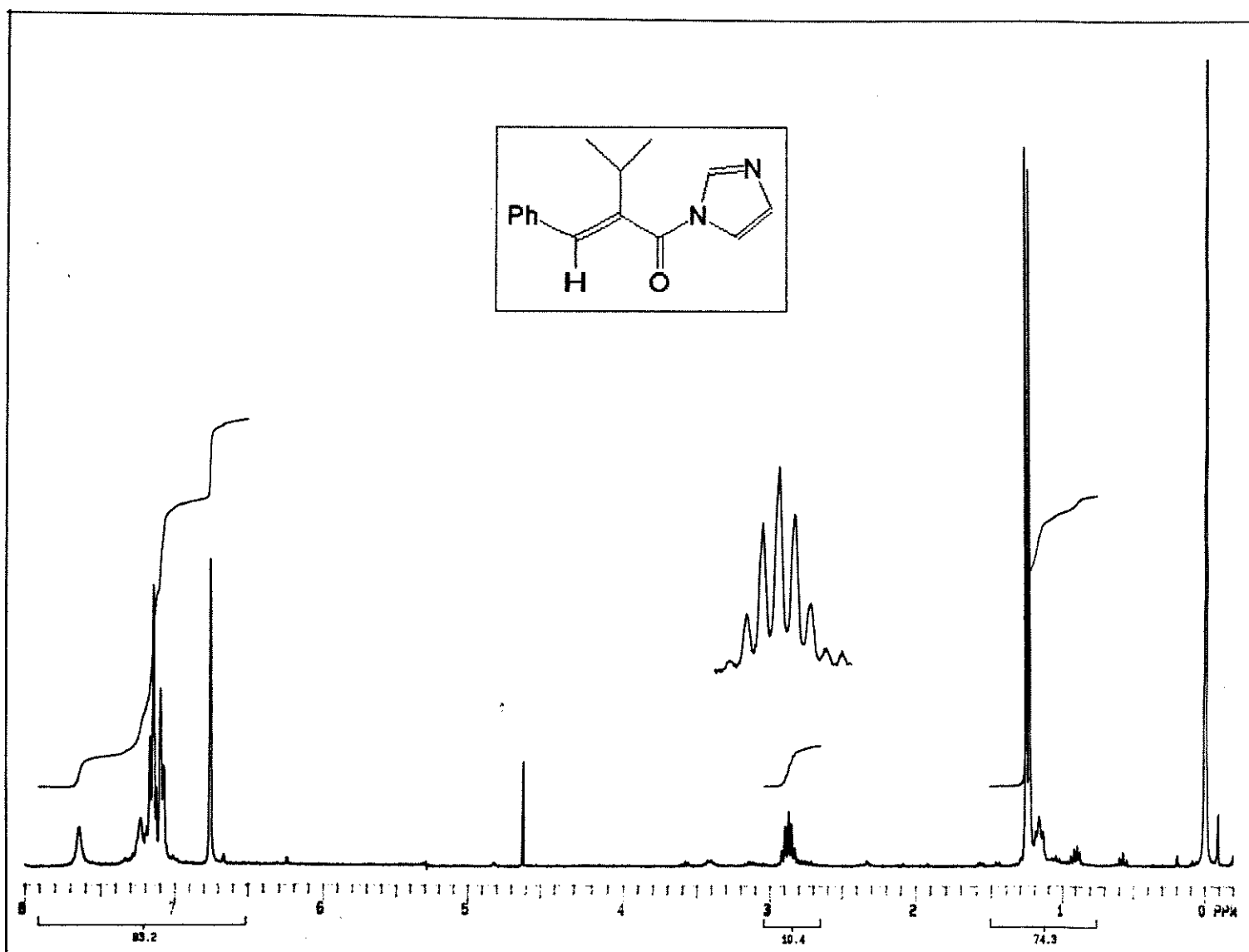
E23: COSY dos triazanaftalenos 29a-b



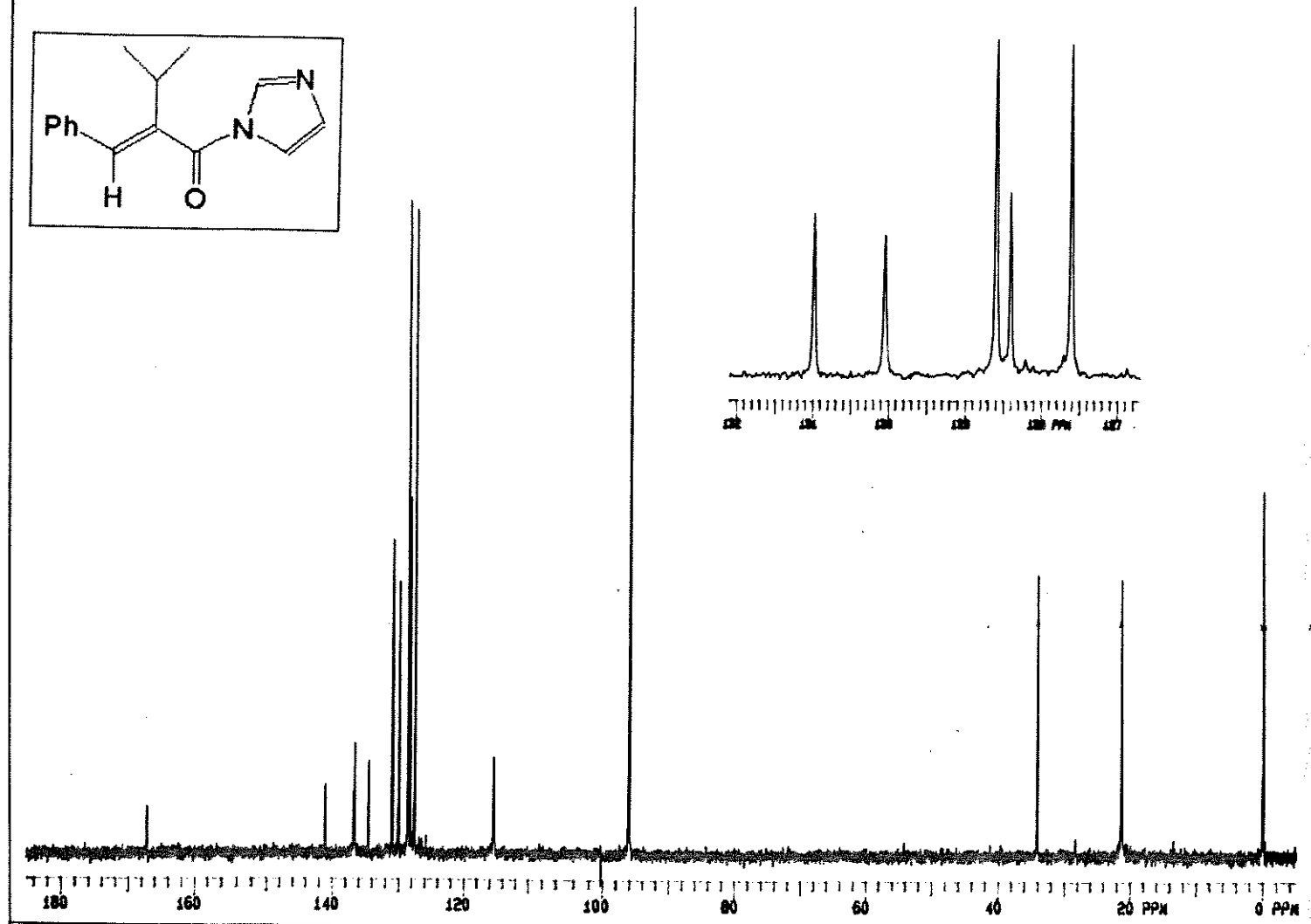
Expansão de E23



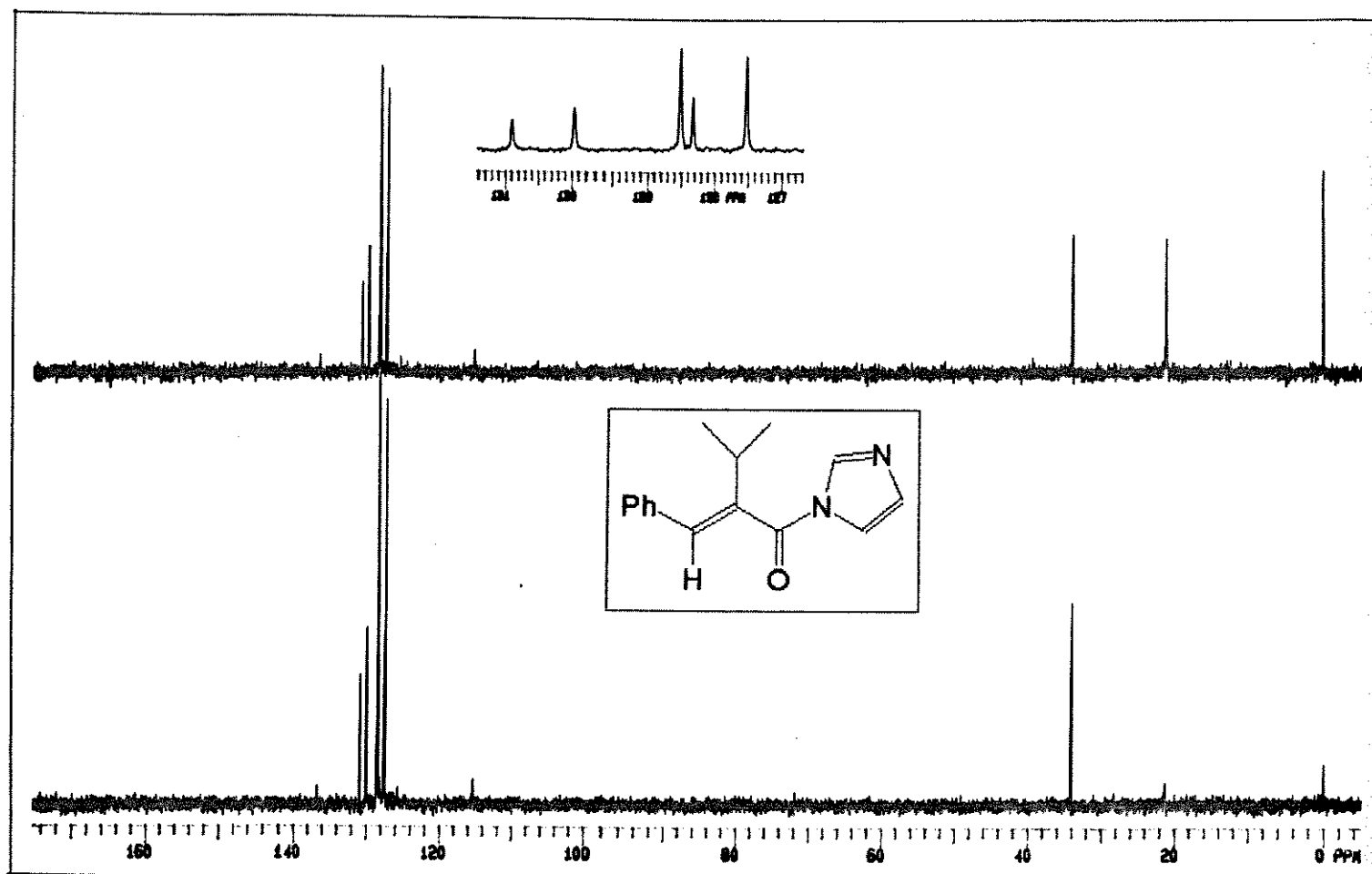
E24: IV (KBr) da amida 32



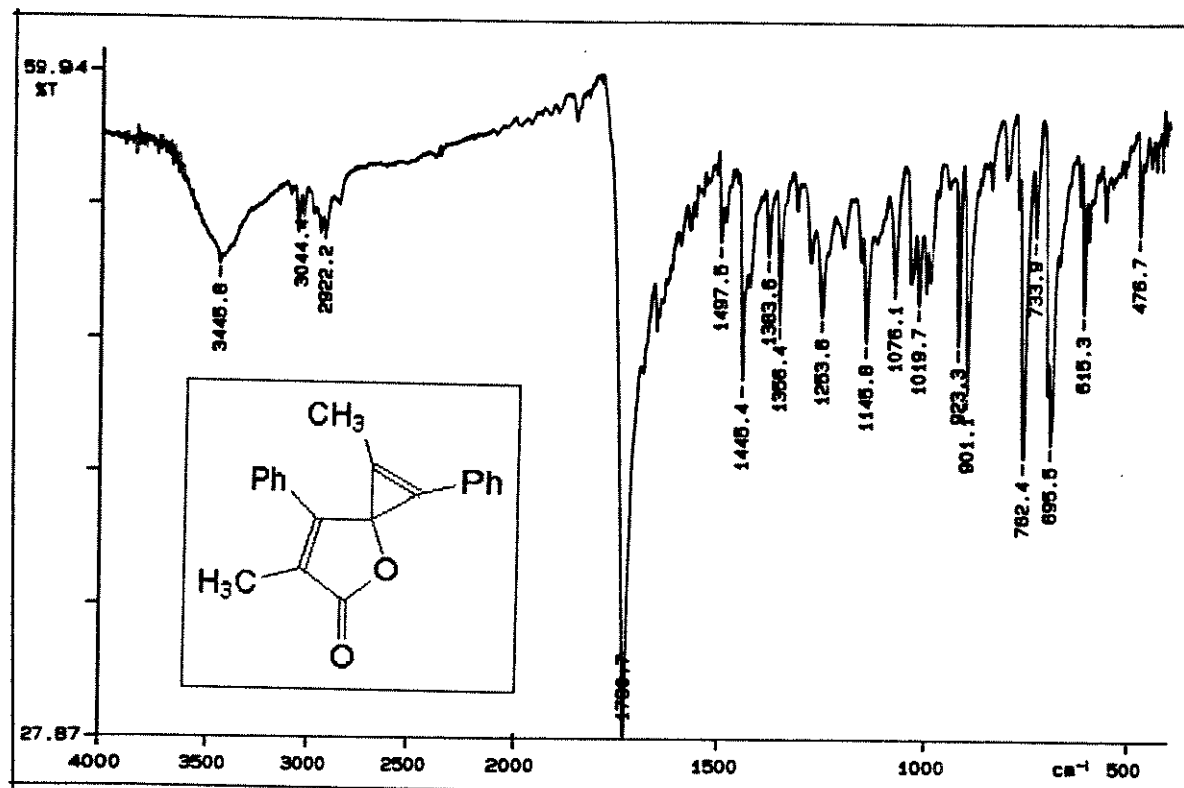
E25: RMN de ¹H da amida 32



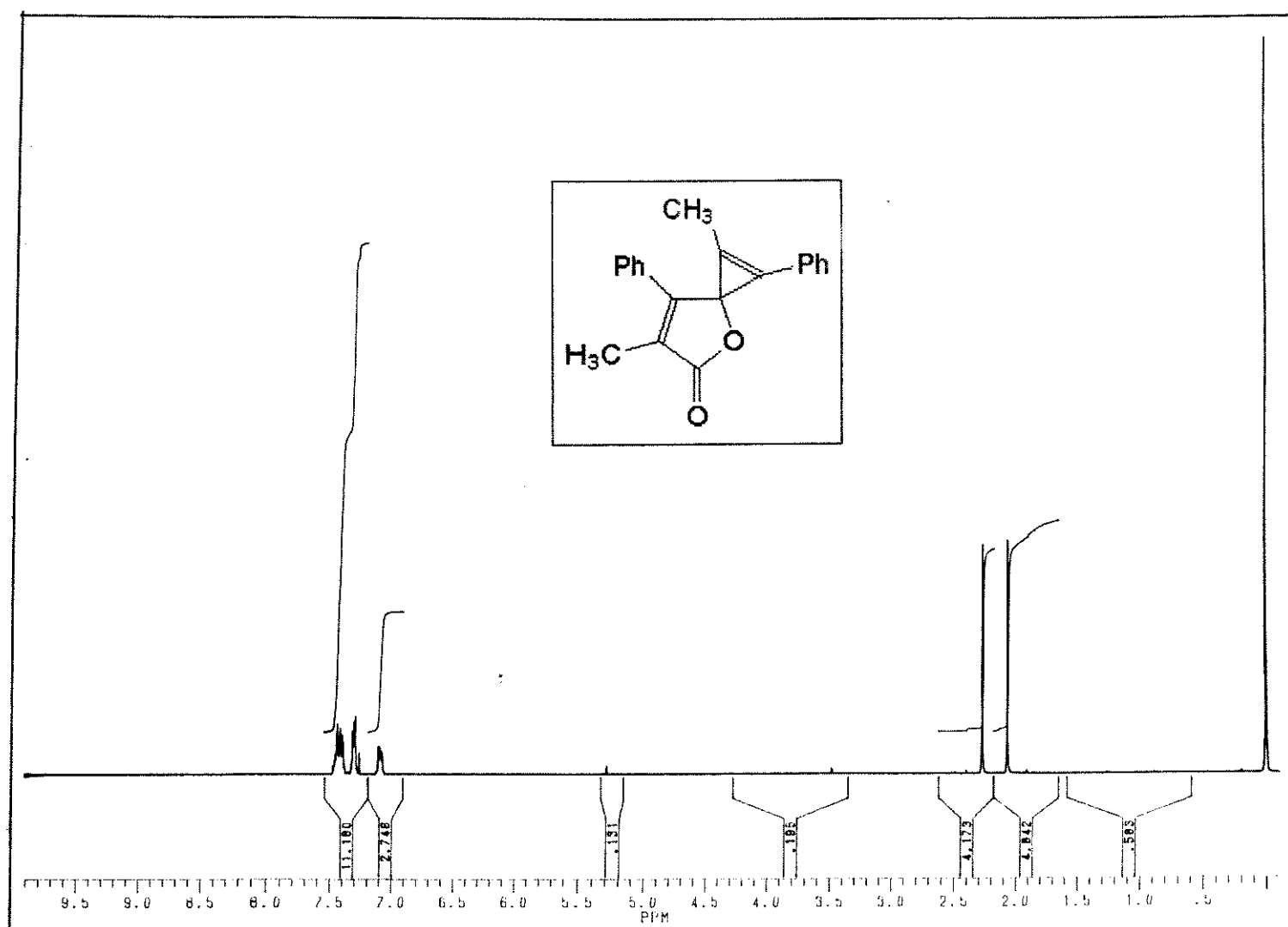
E26: RMN de ¹³C da amida 32



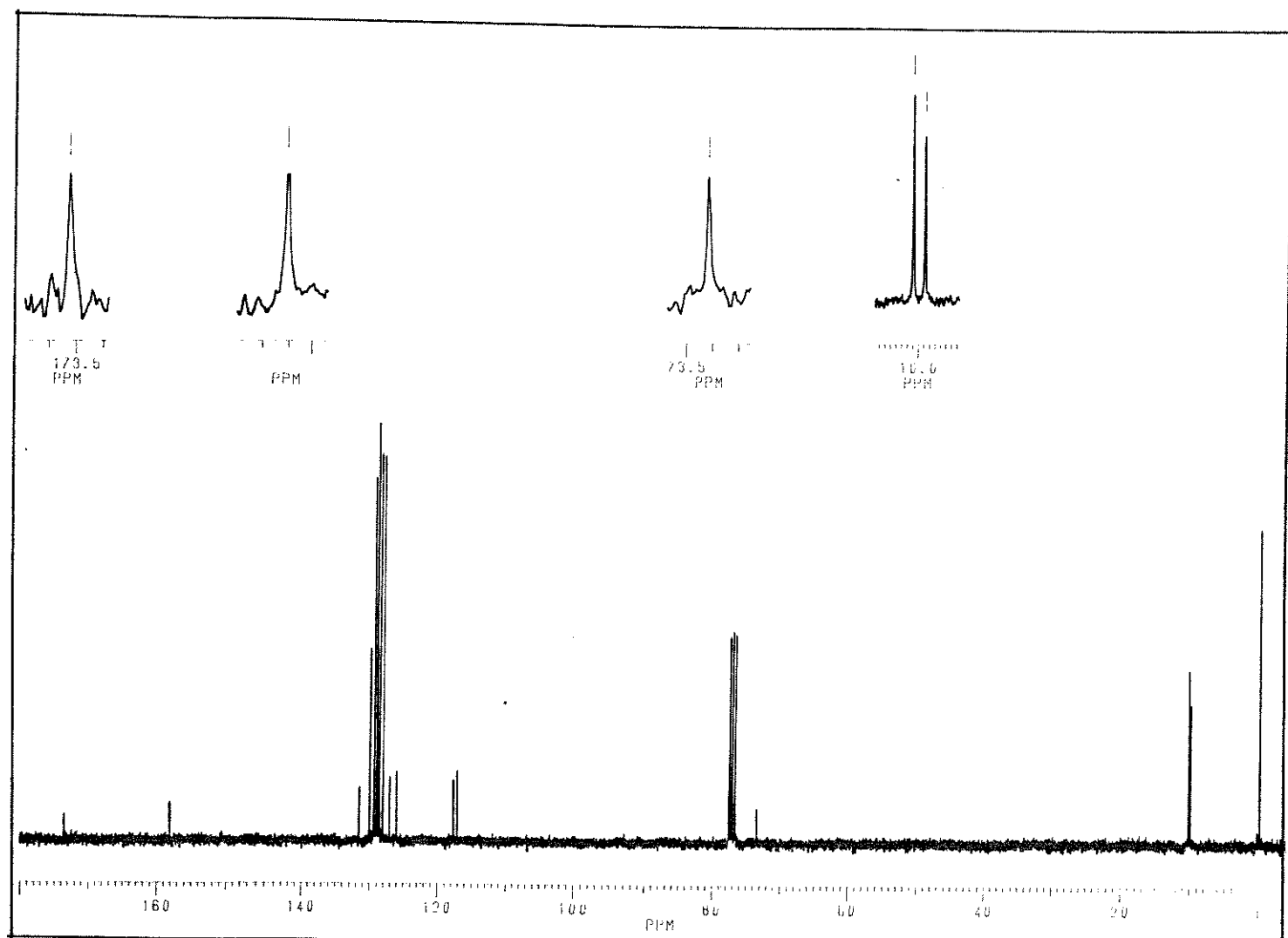
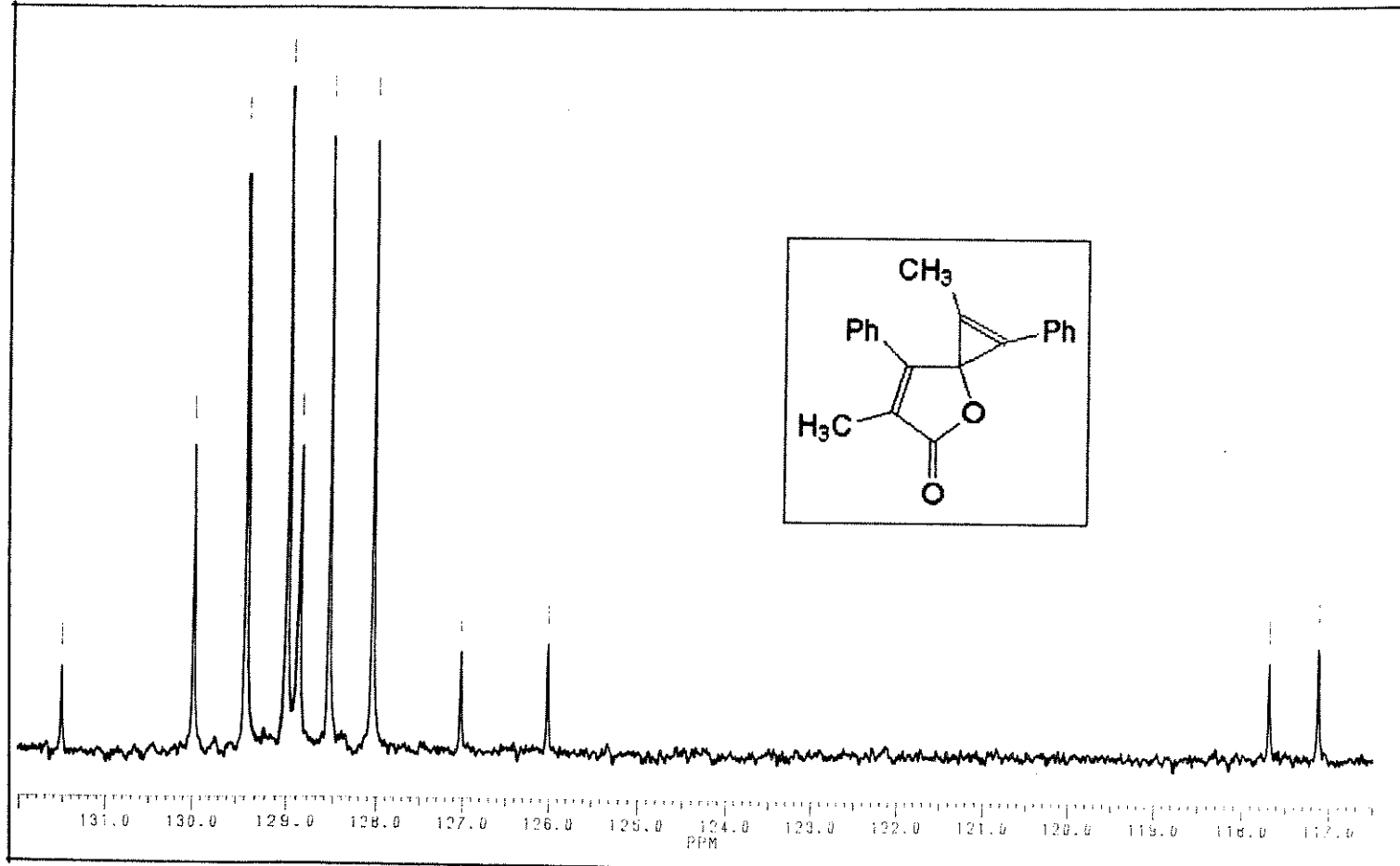
E27: DEPT da amida 32



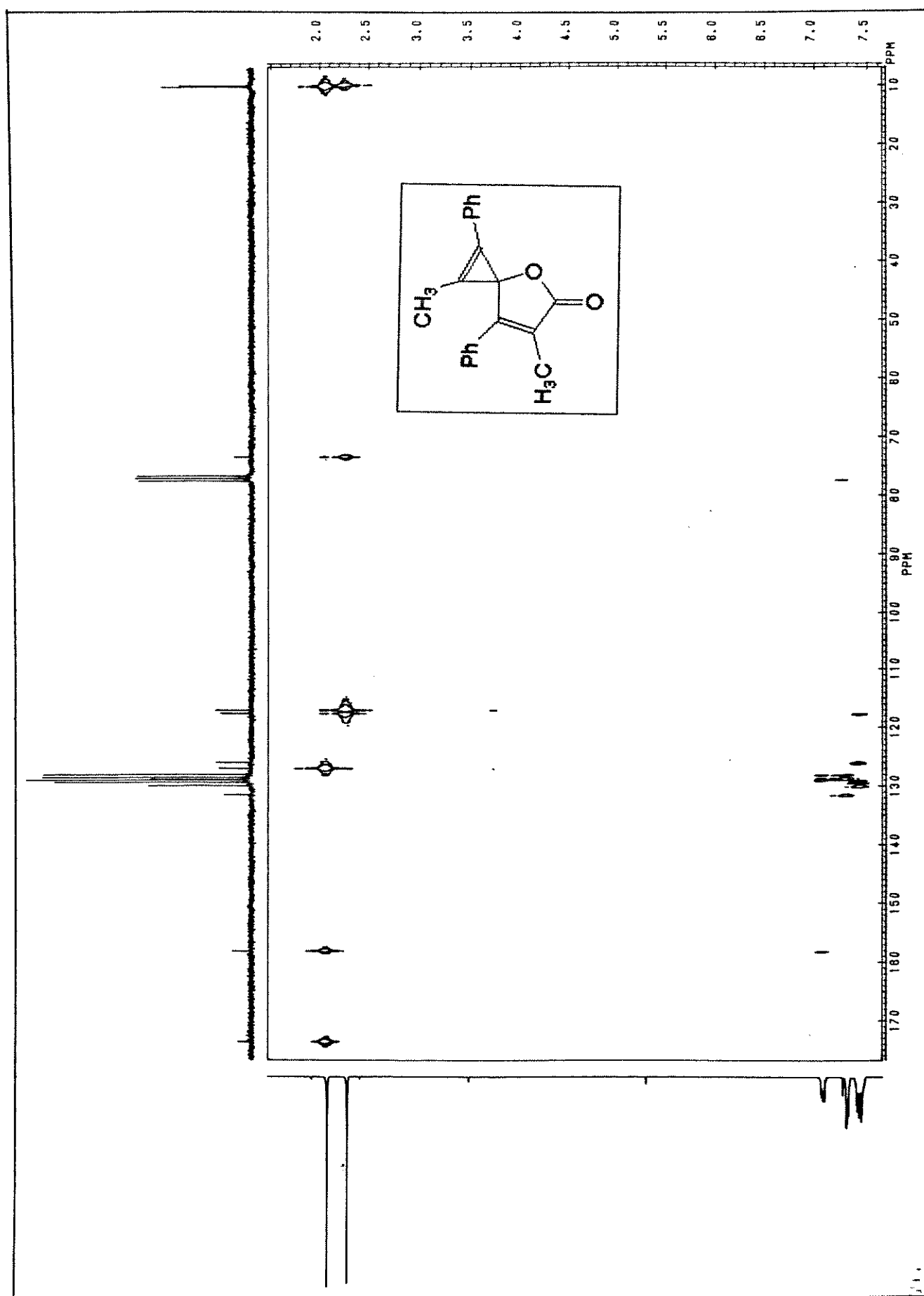
E28: IV do dímero 36a da MFC



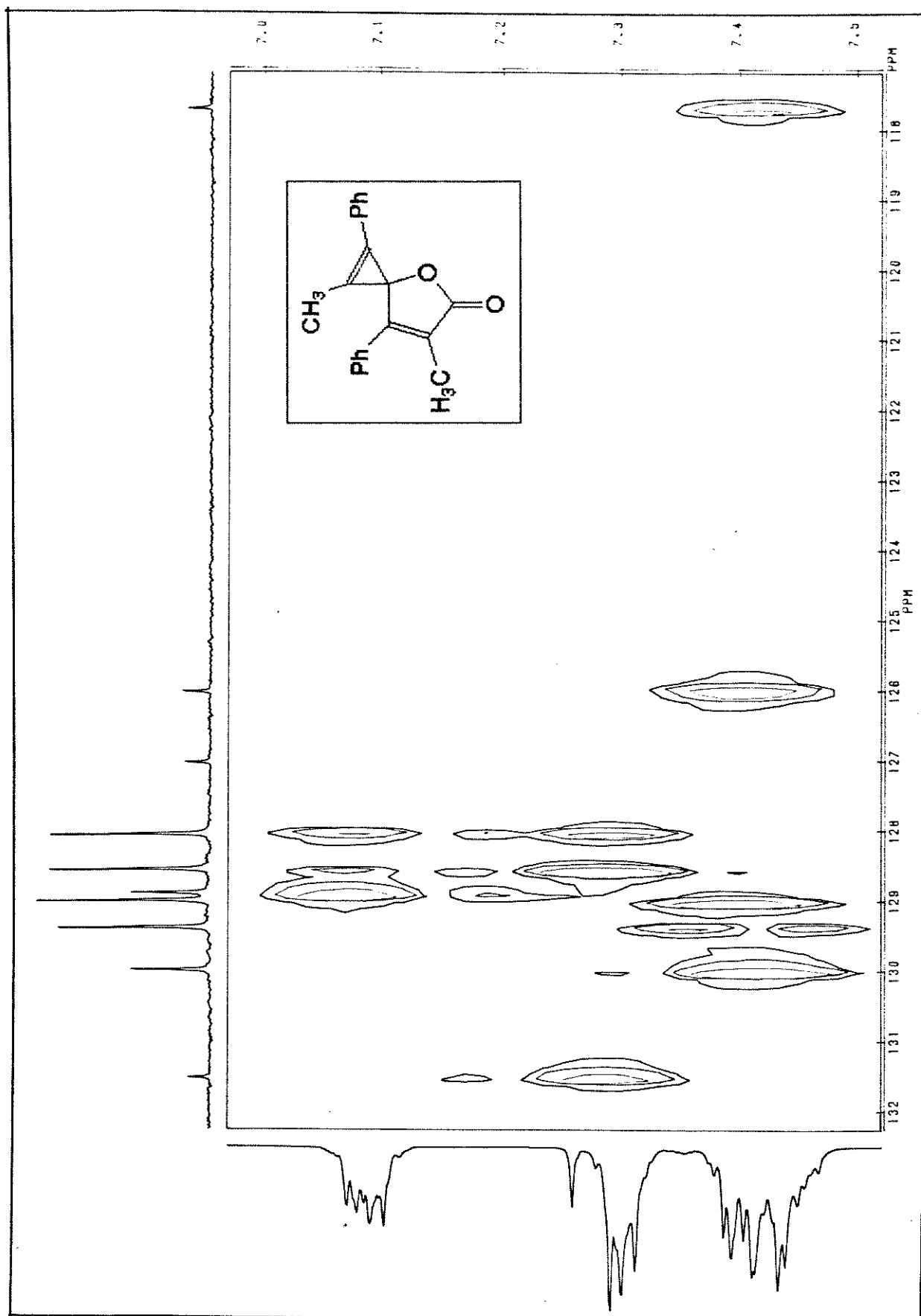
E29: RMN de ¹H do dímero 36a da MFC



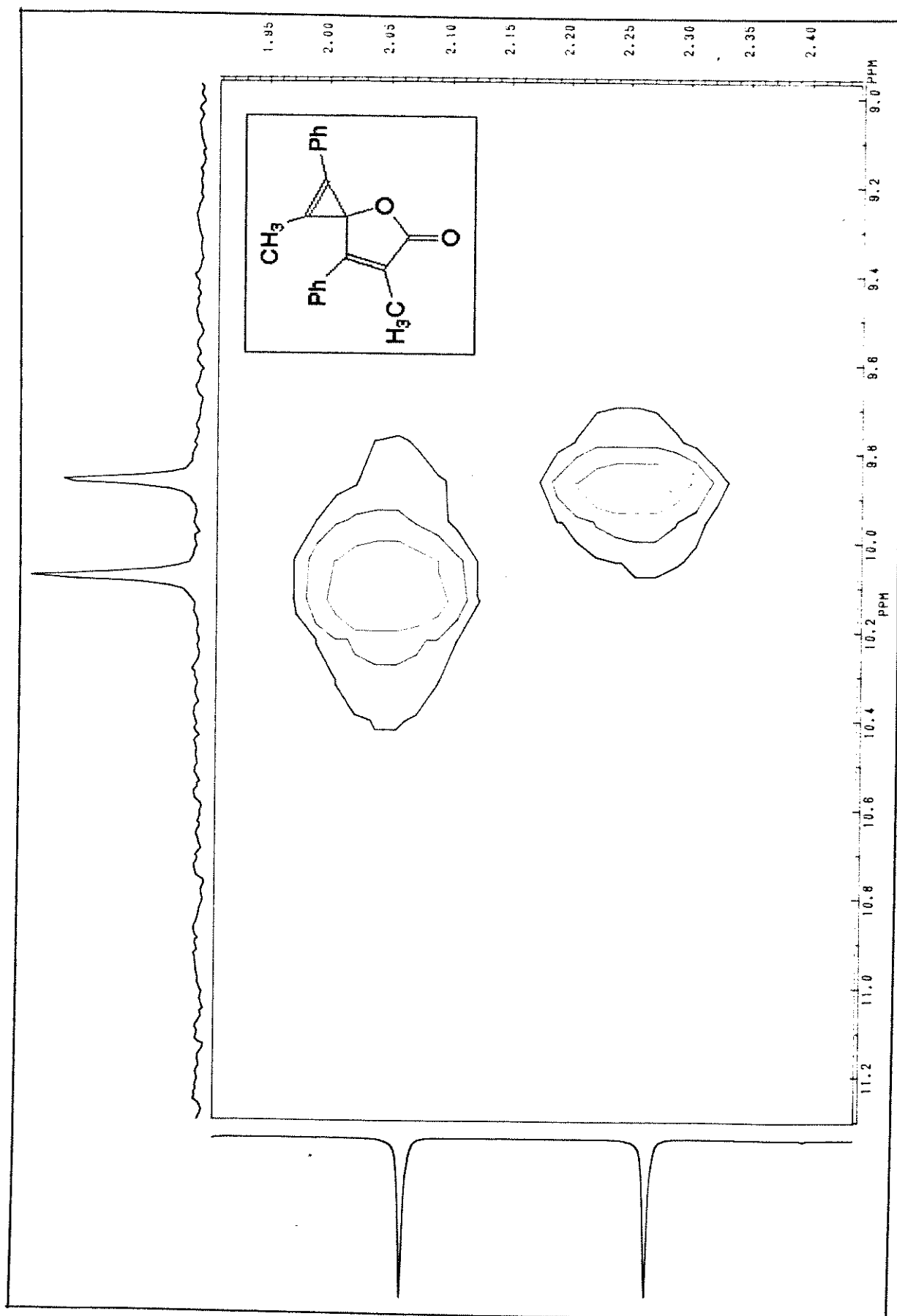
E30: RMN de ^{13}C do dímero 36a da MFC



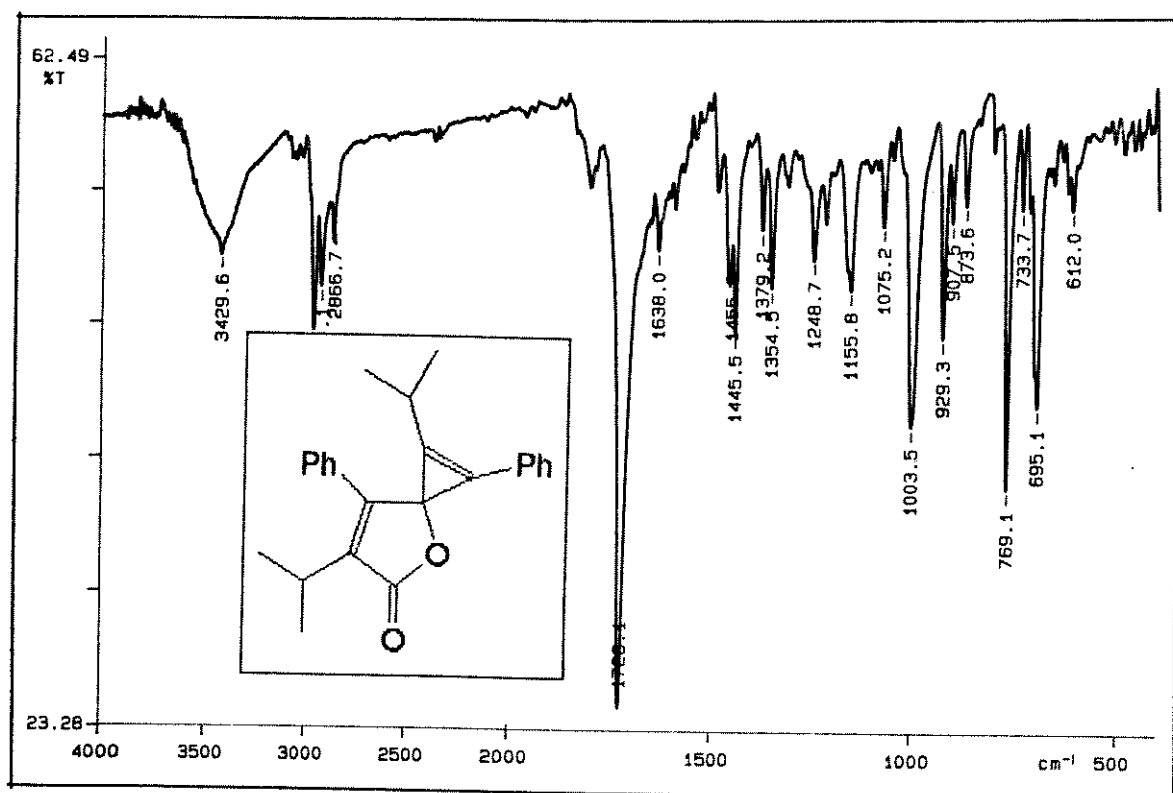
E31: COLOC do dimero 36a da MFC



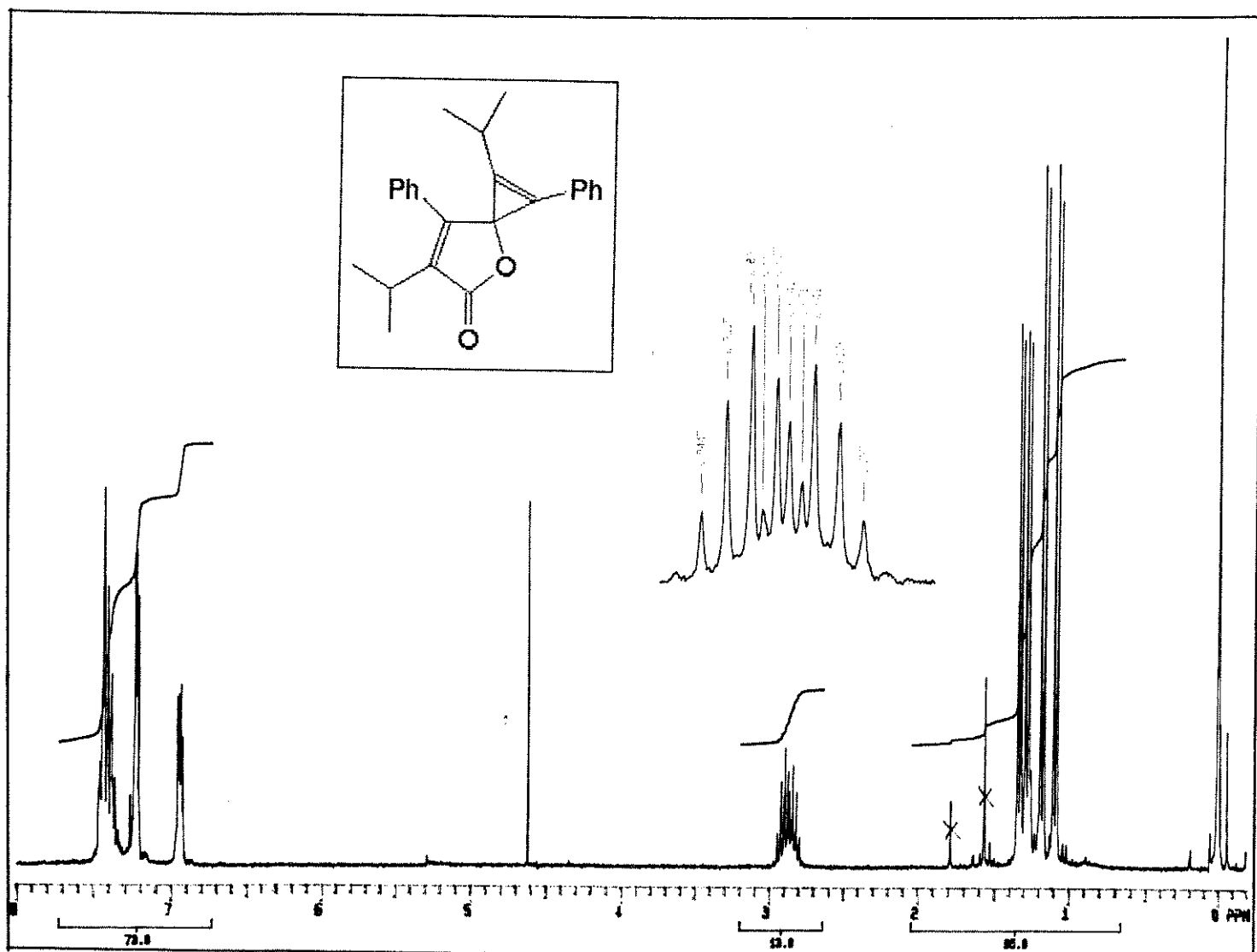
Expansão de E31



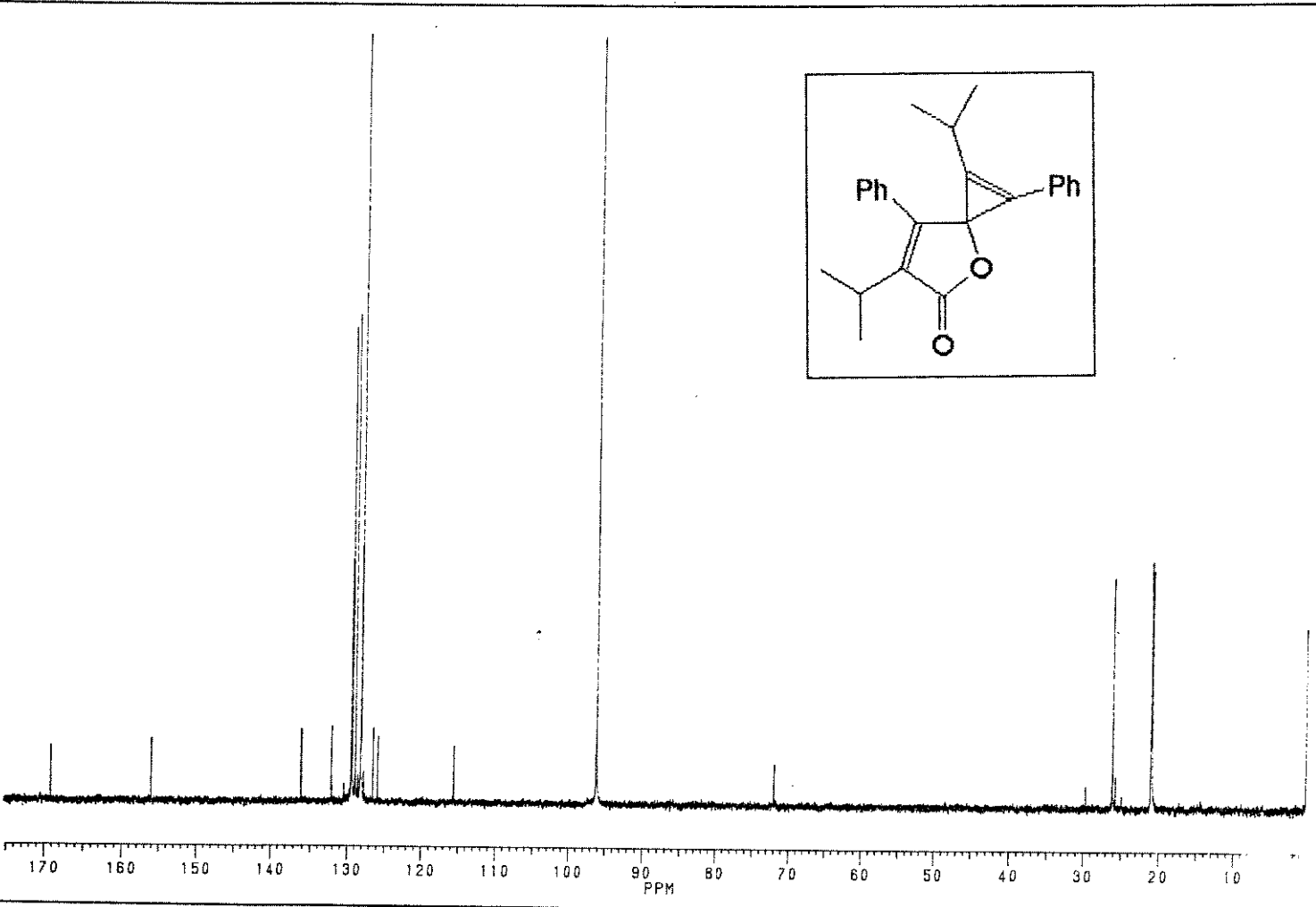
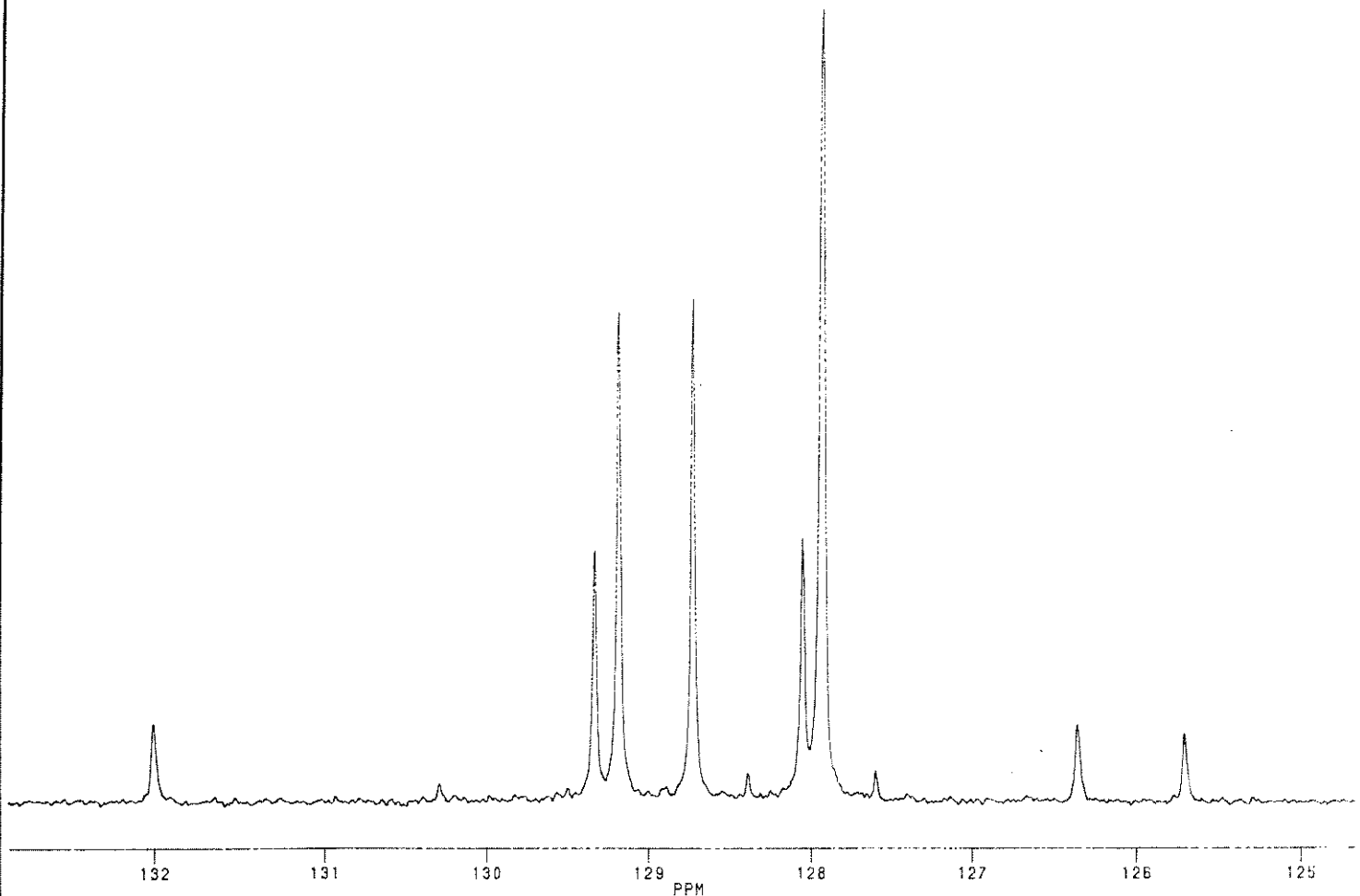
Expansão de E31

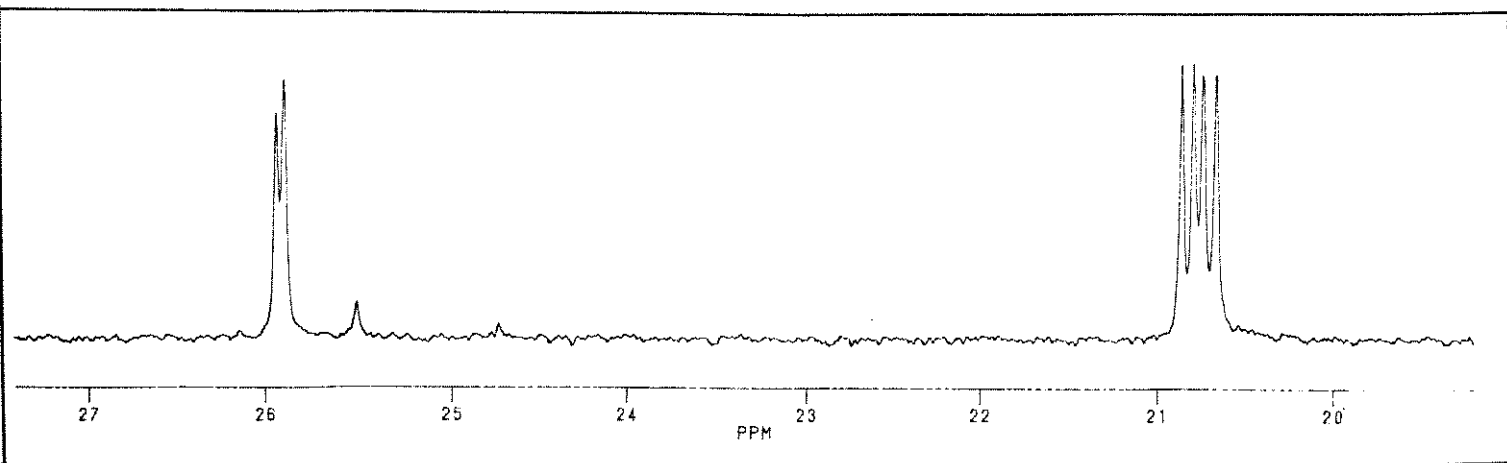


E32: IV do dimero 36b da IFC

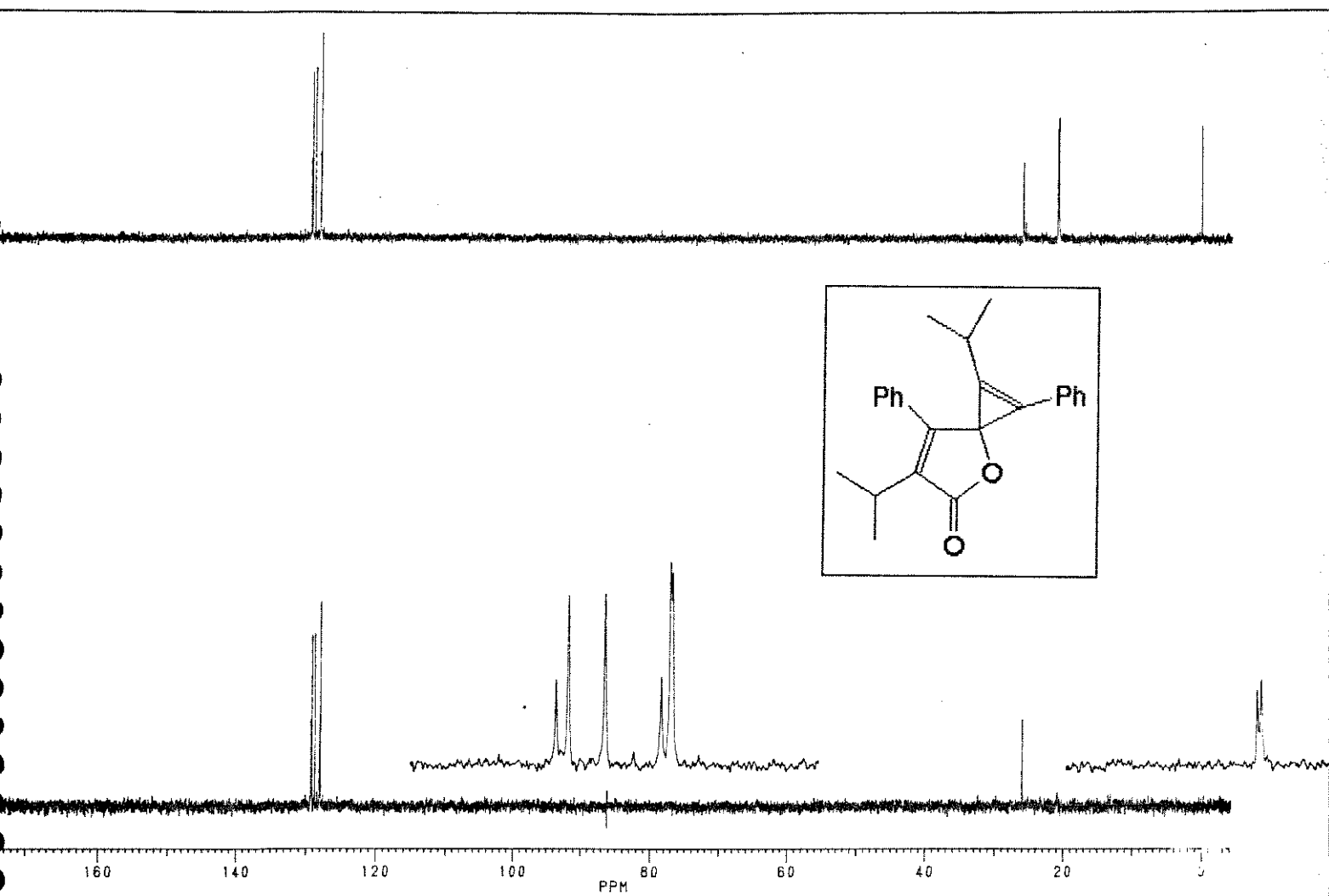


E33 RMN de ¹H dimero 36b da IFC

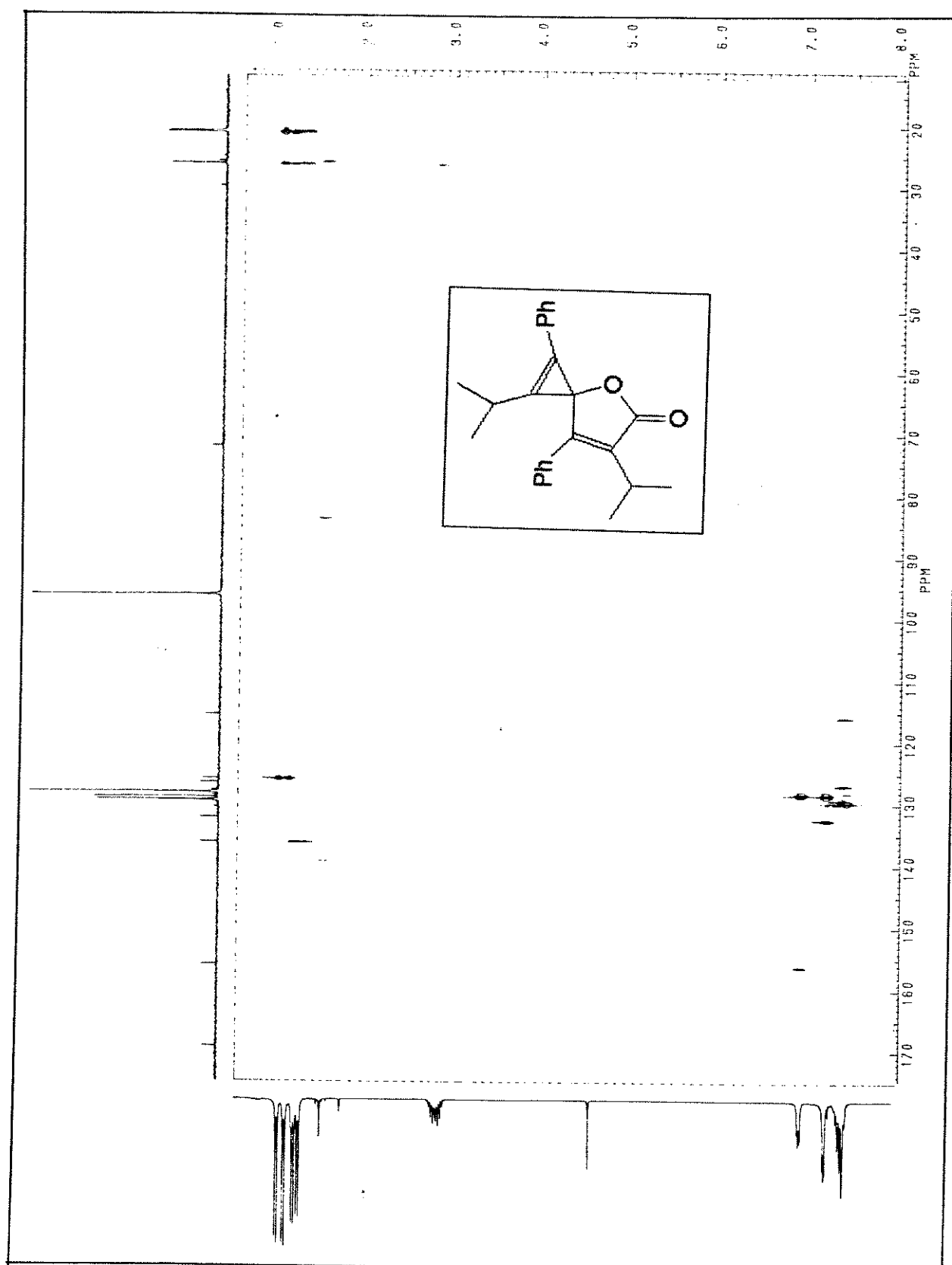




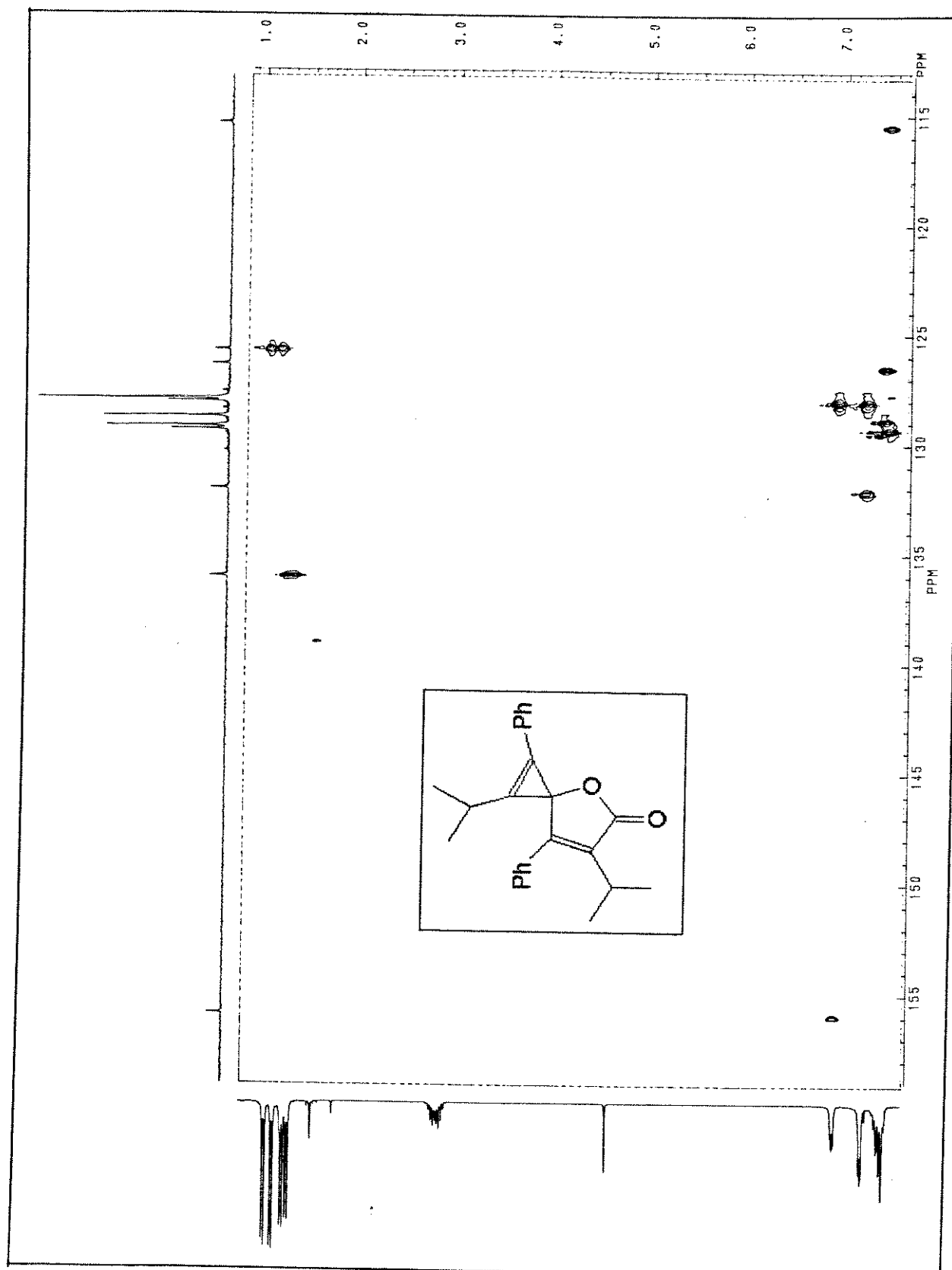
Expansão de E34



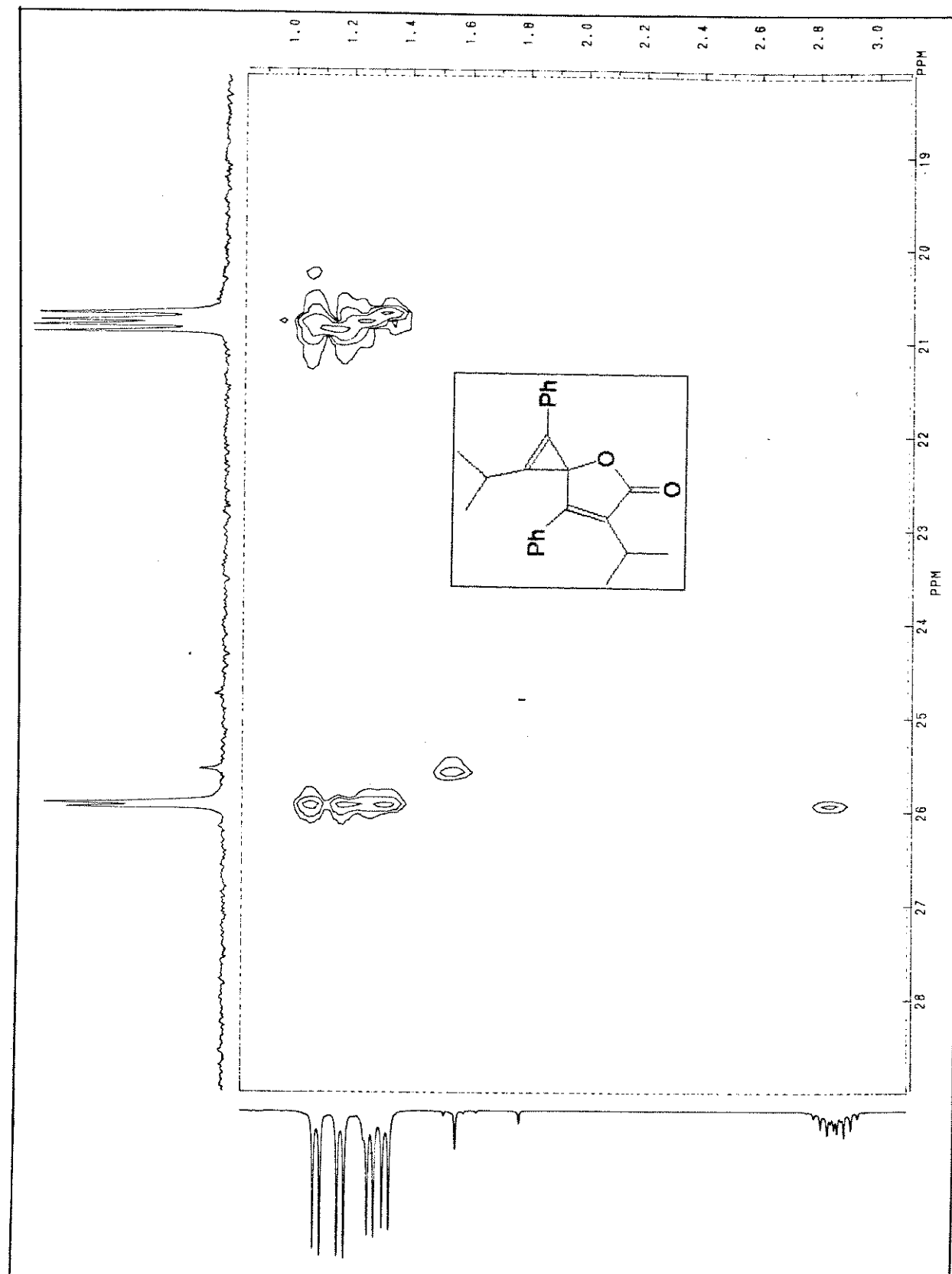
E35: DEPT dímero 36b da IFC

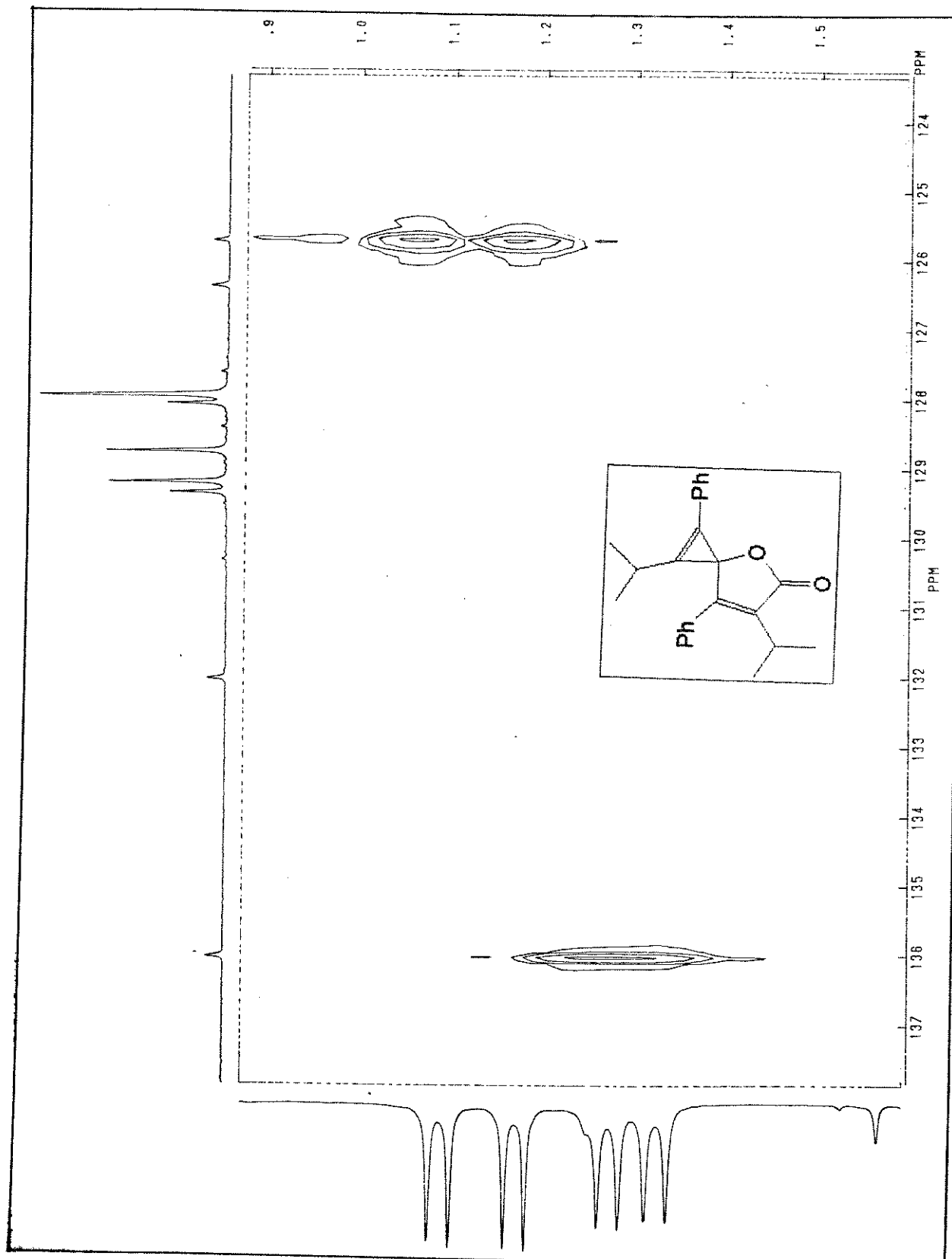


E36: COLOC dímero 36b da IFC

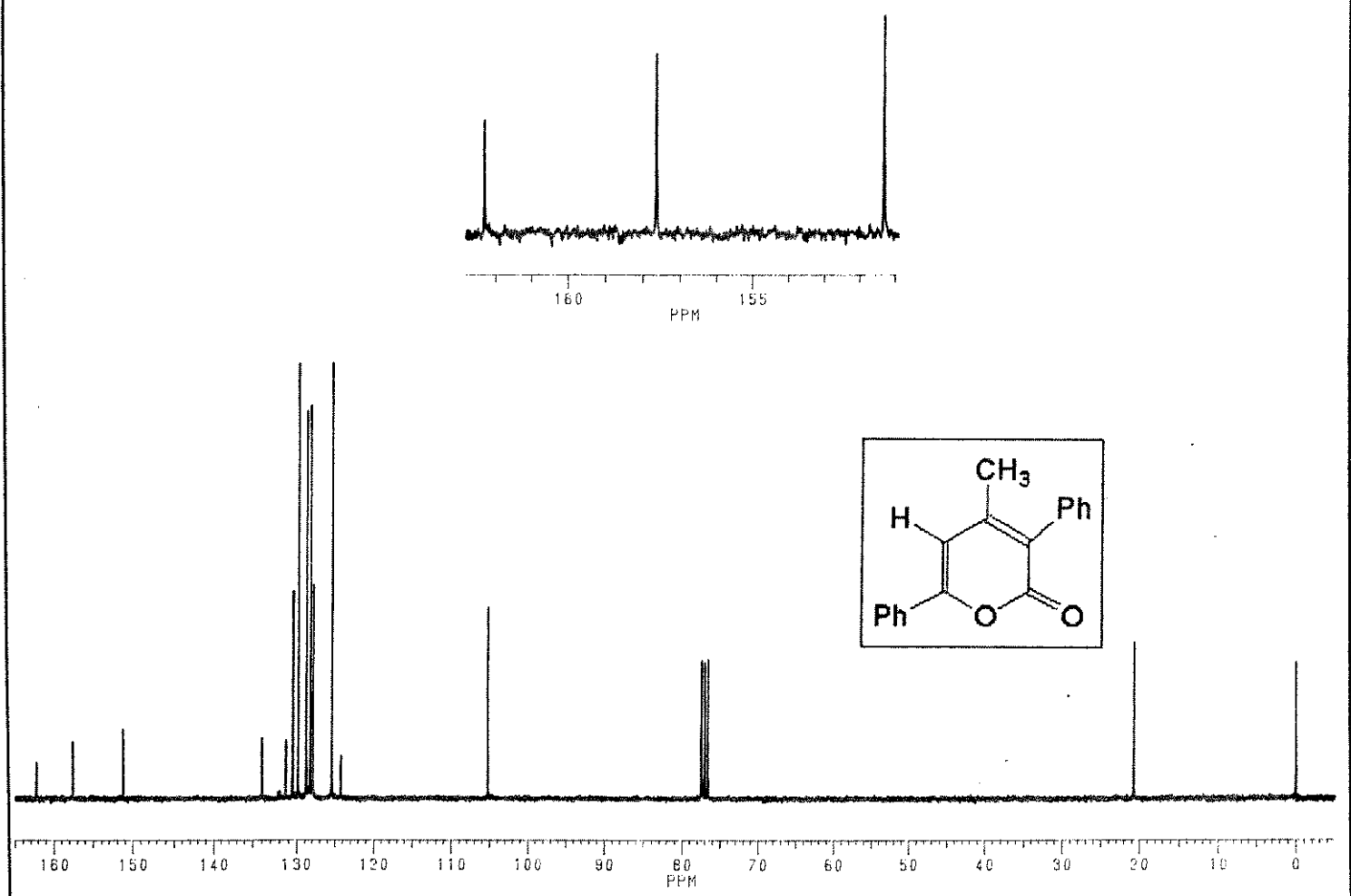


Expansão de E36

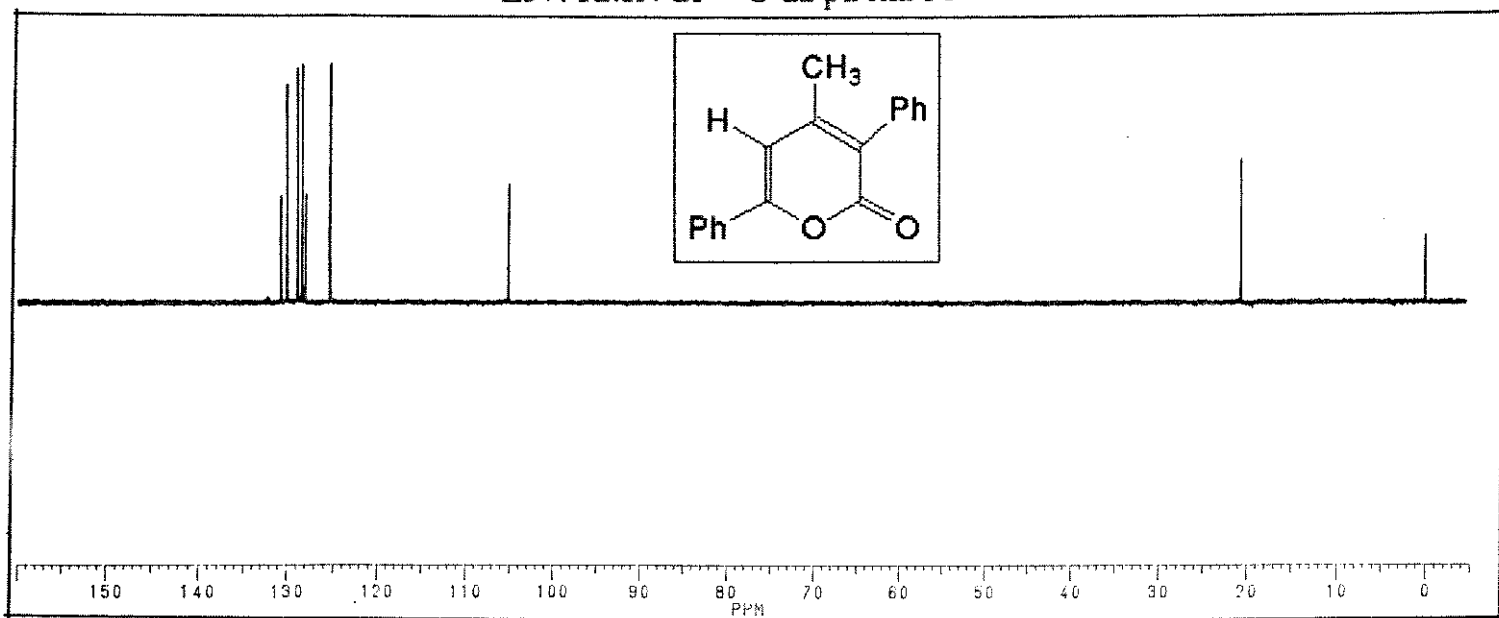




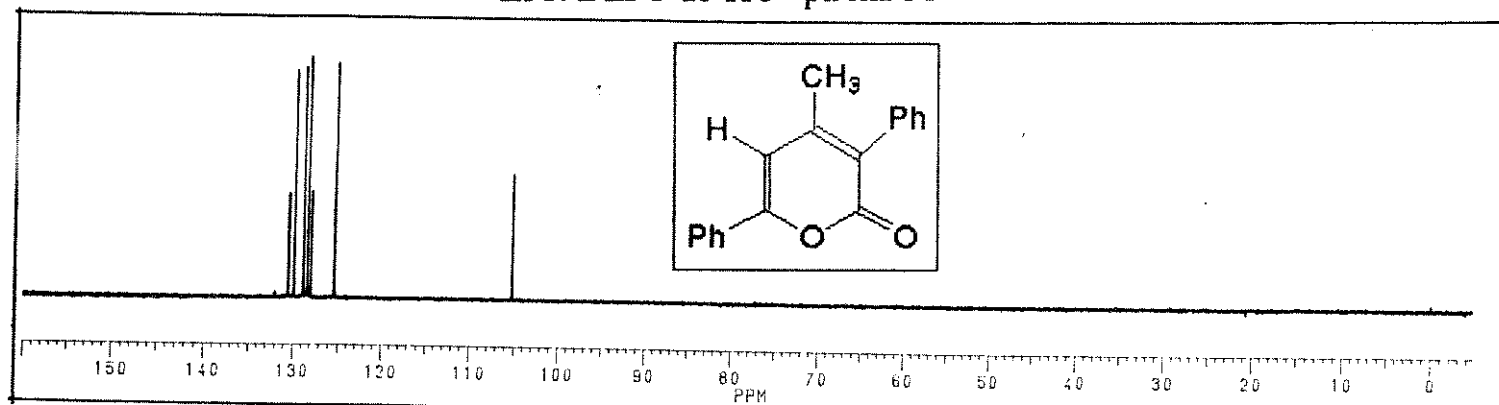
Expansão de E36



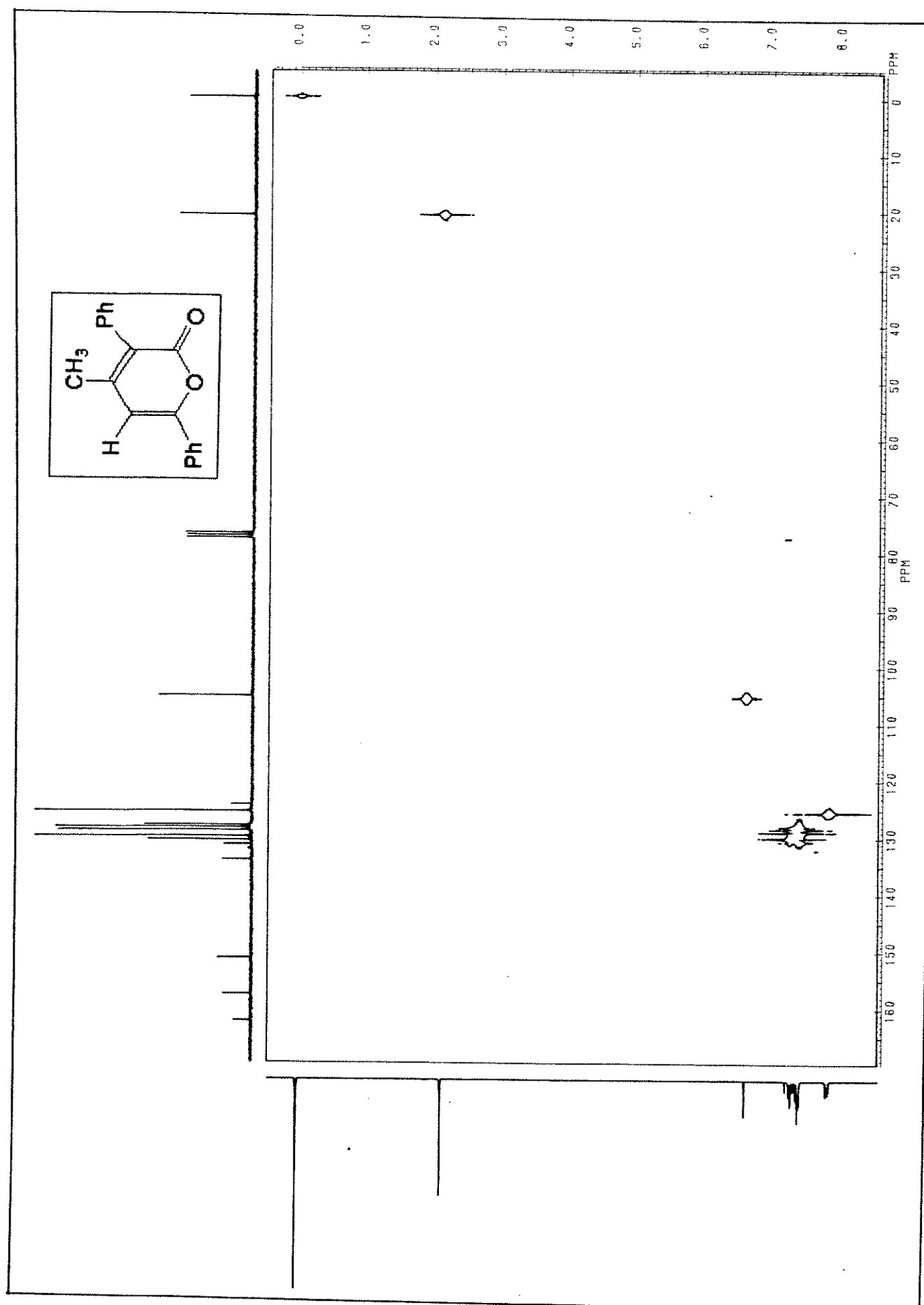
E37: RMN de ^{13}C da pirona 38



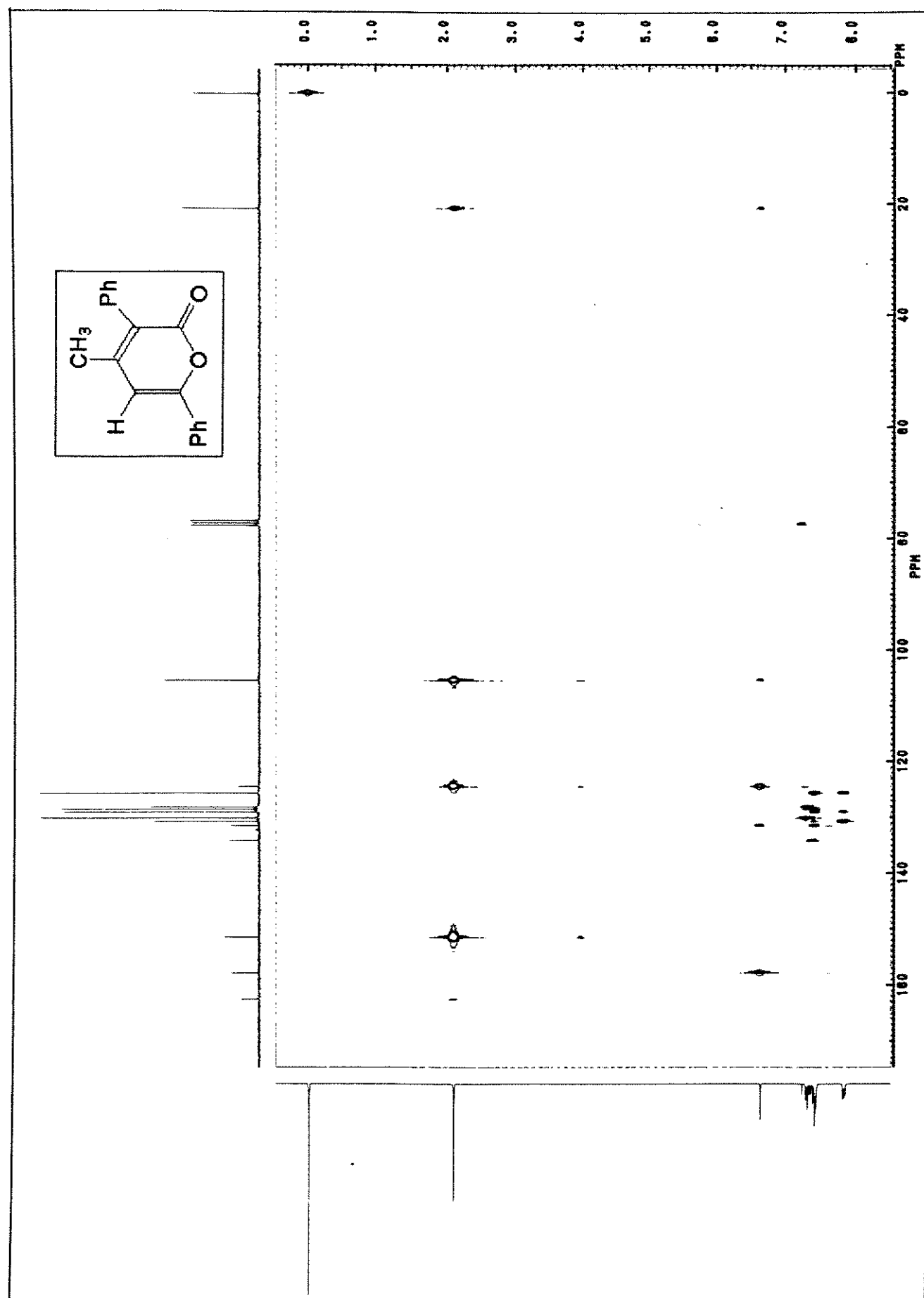
E38: DEPT de 135° pirona 38



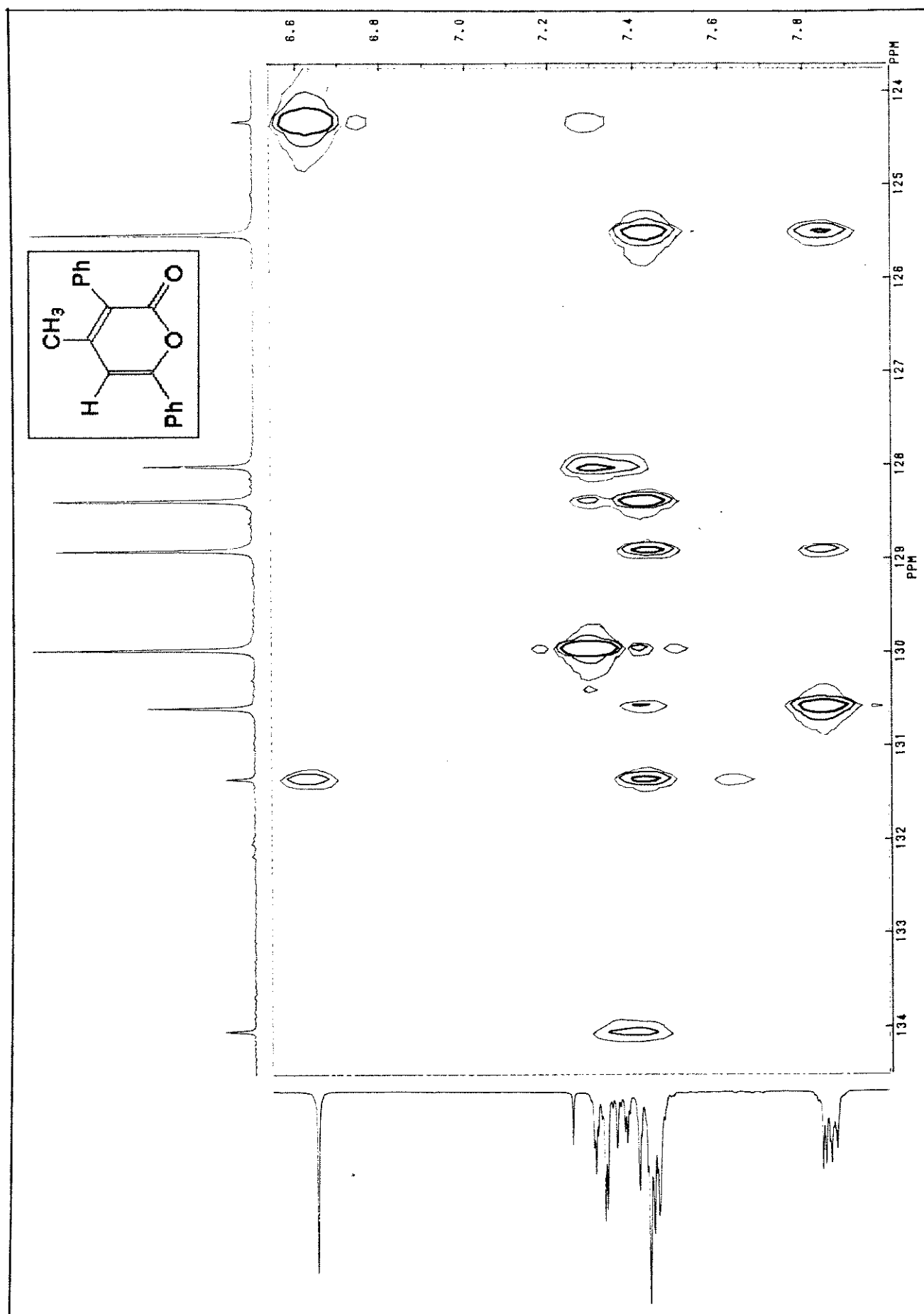
E39: DEPT de 90° da pirona 38



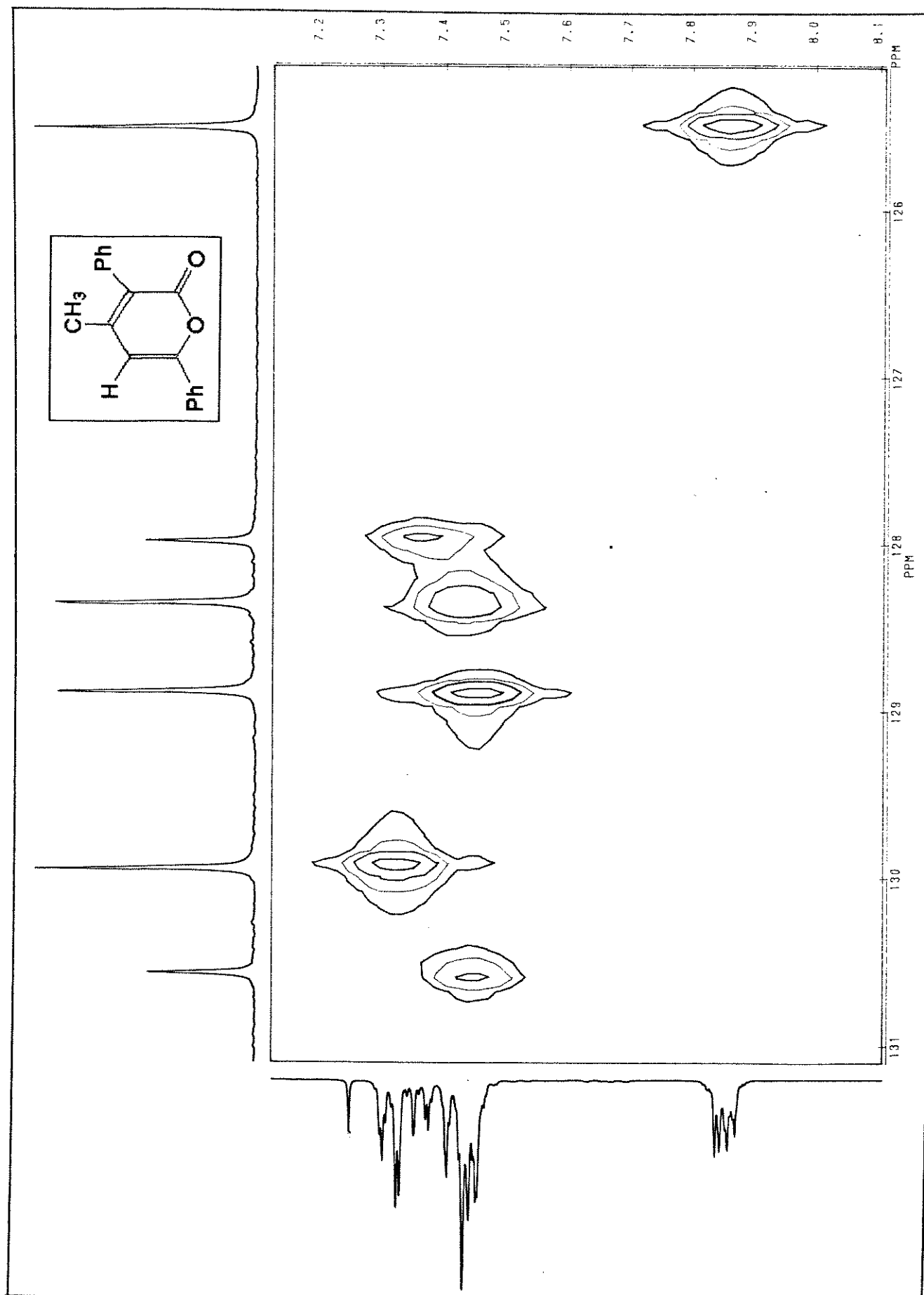
E40 : HETCOR da pirona 38



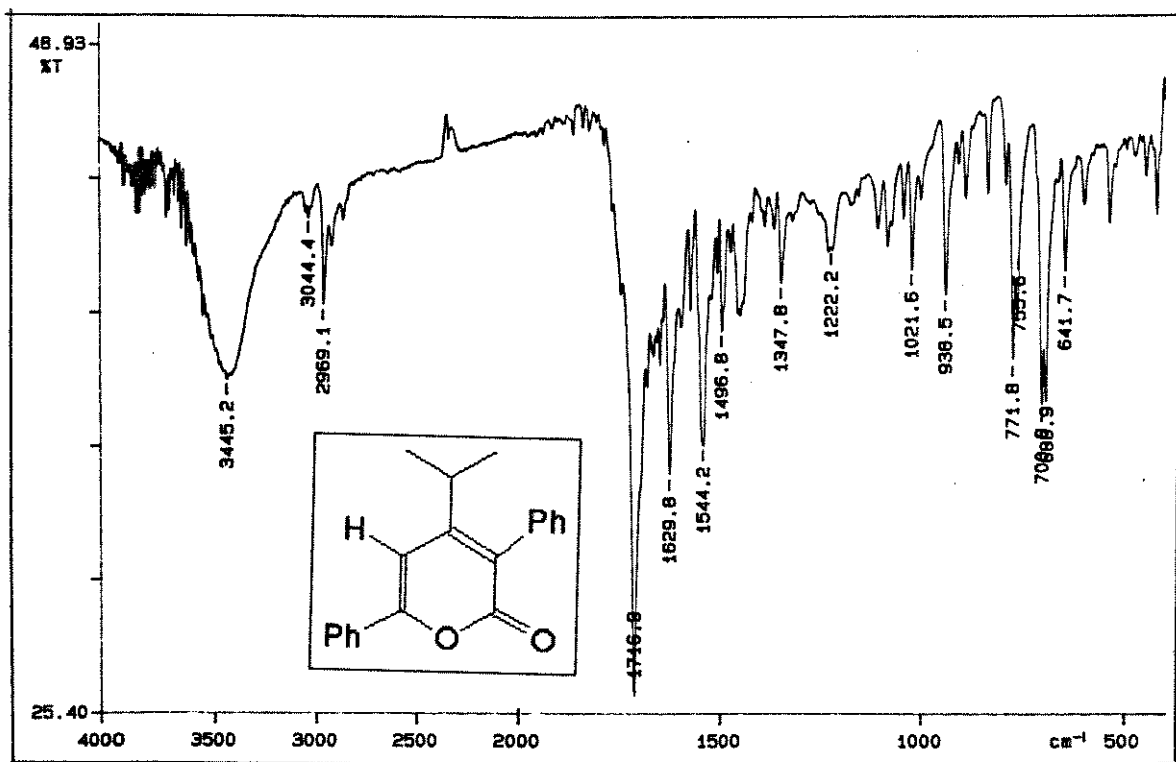
E41: COLOC da pirona 38



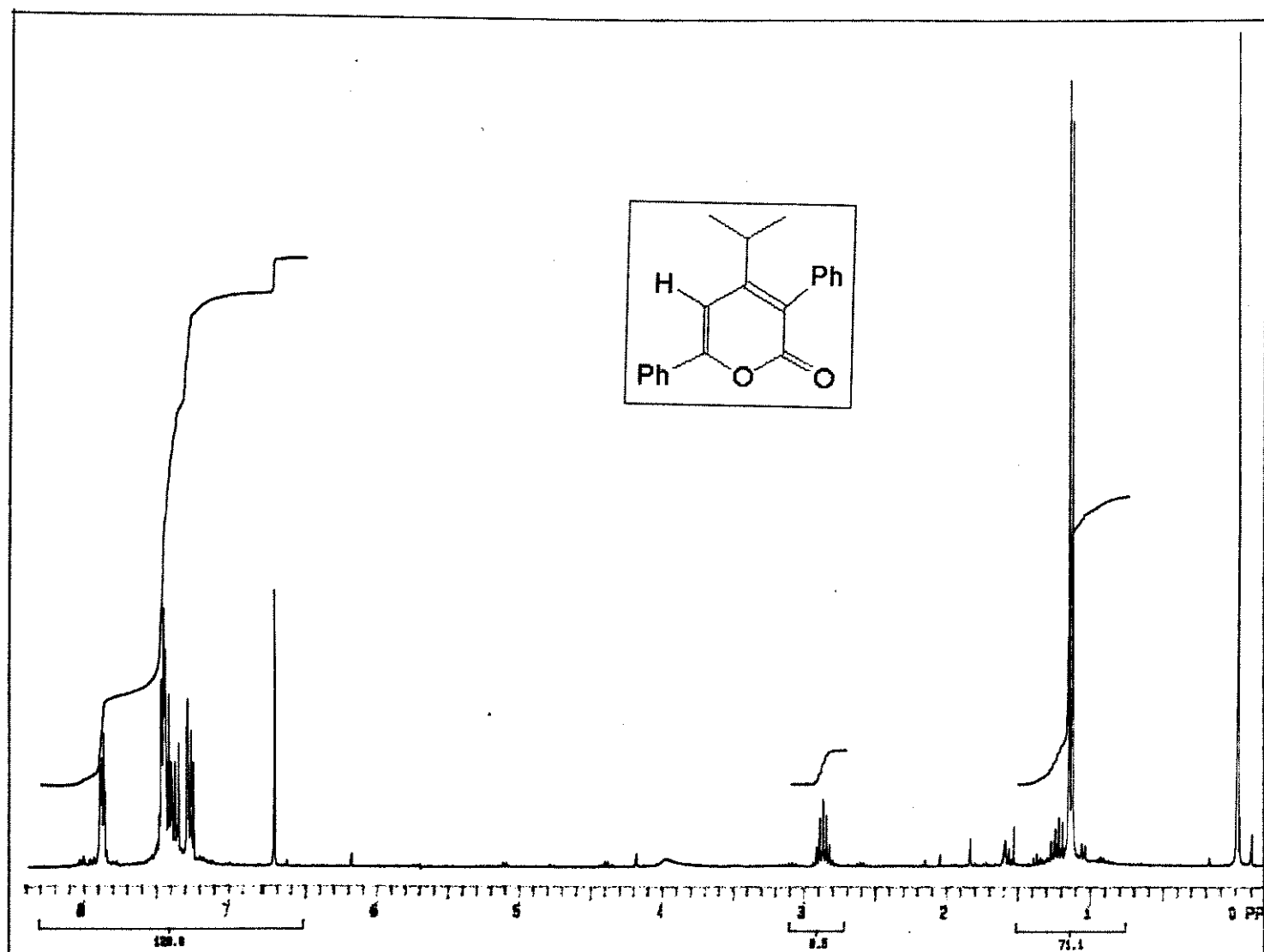
Expansão de E41



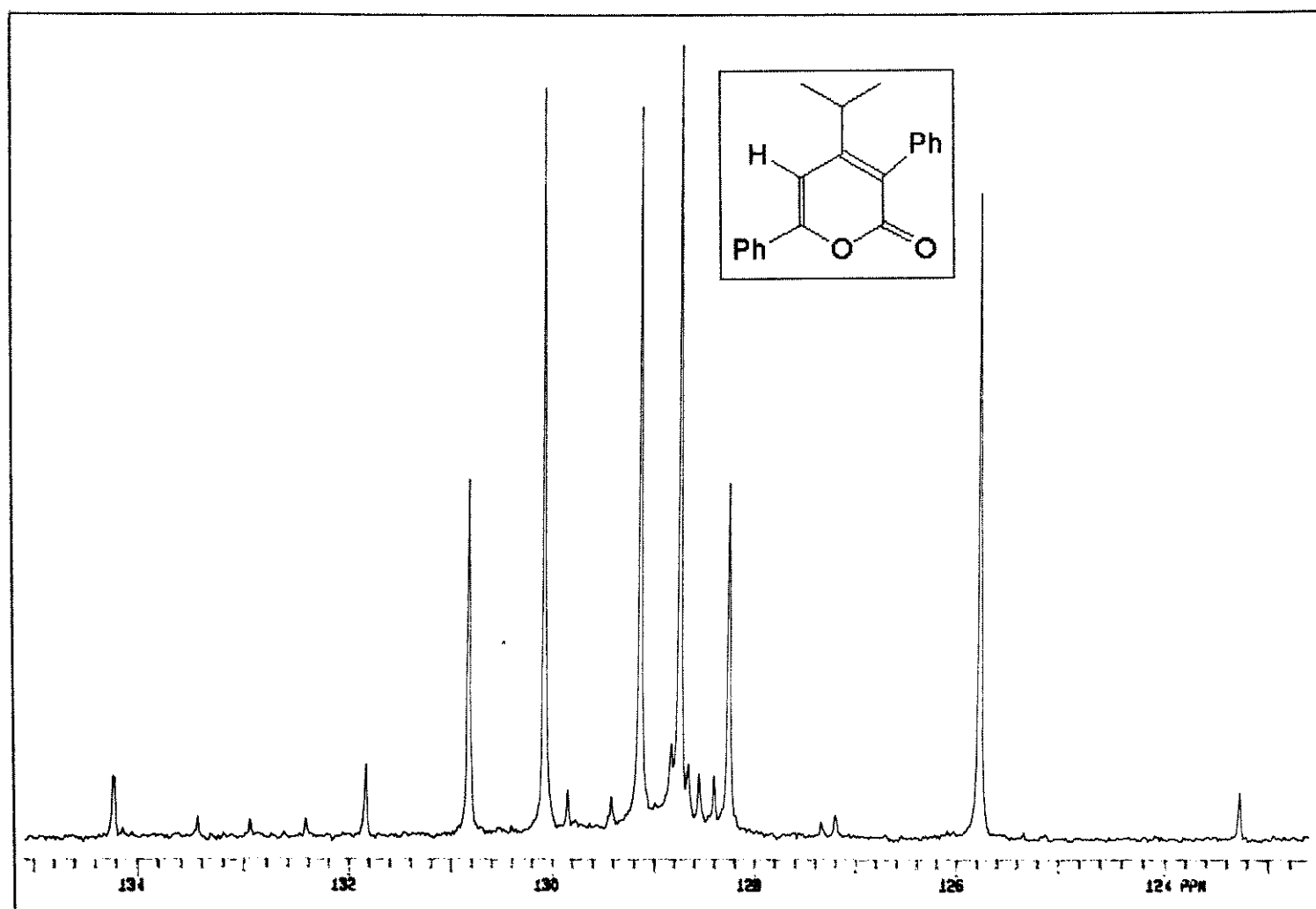
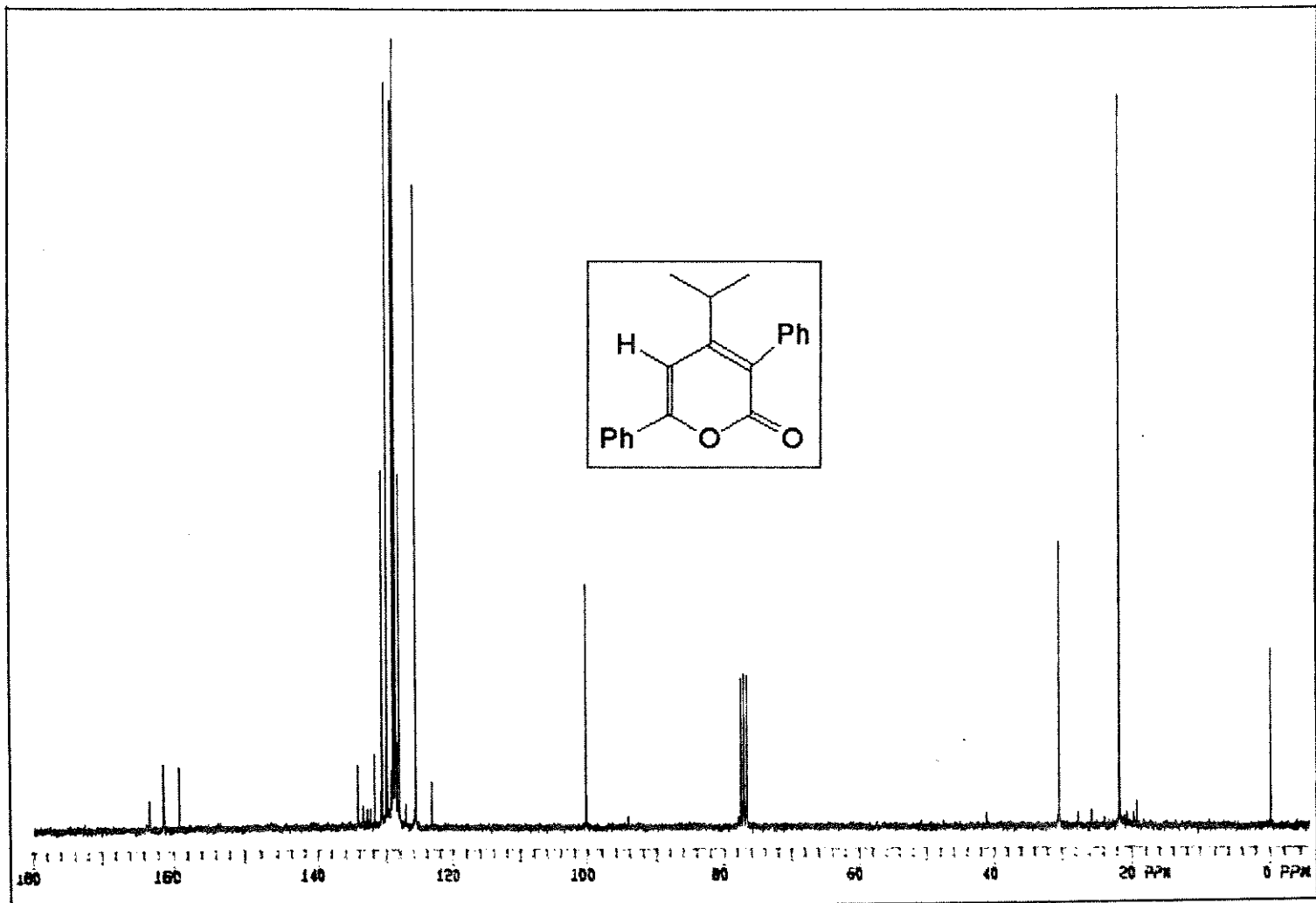
Expansão de E41

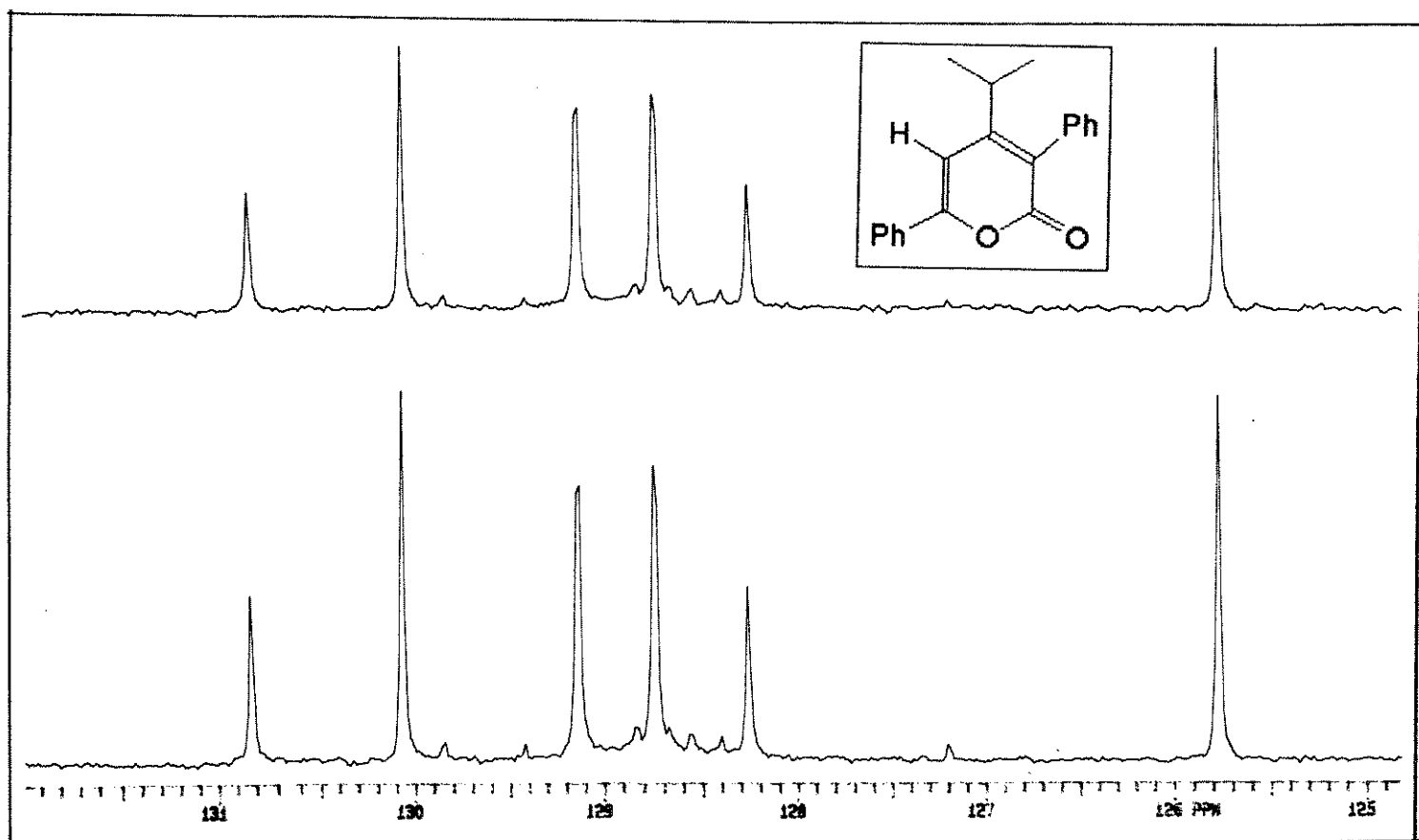


E42: IV da pirona 39

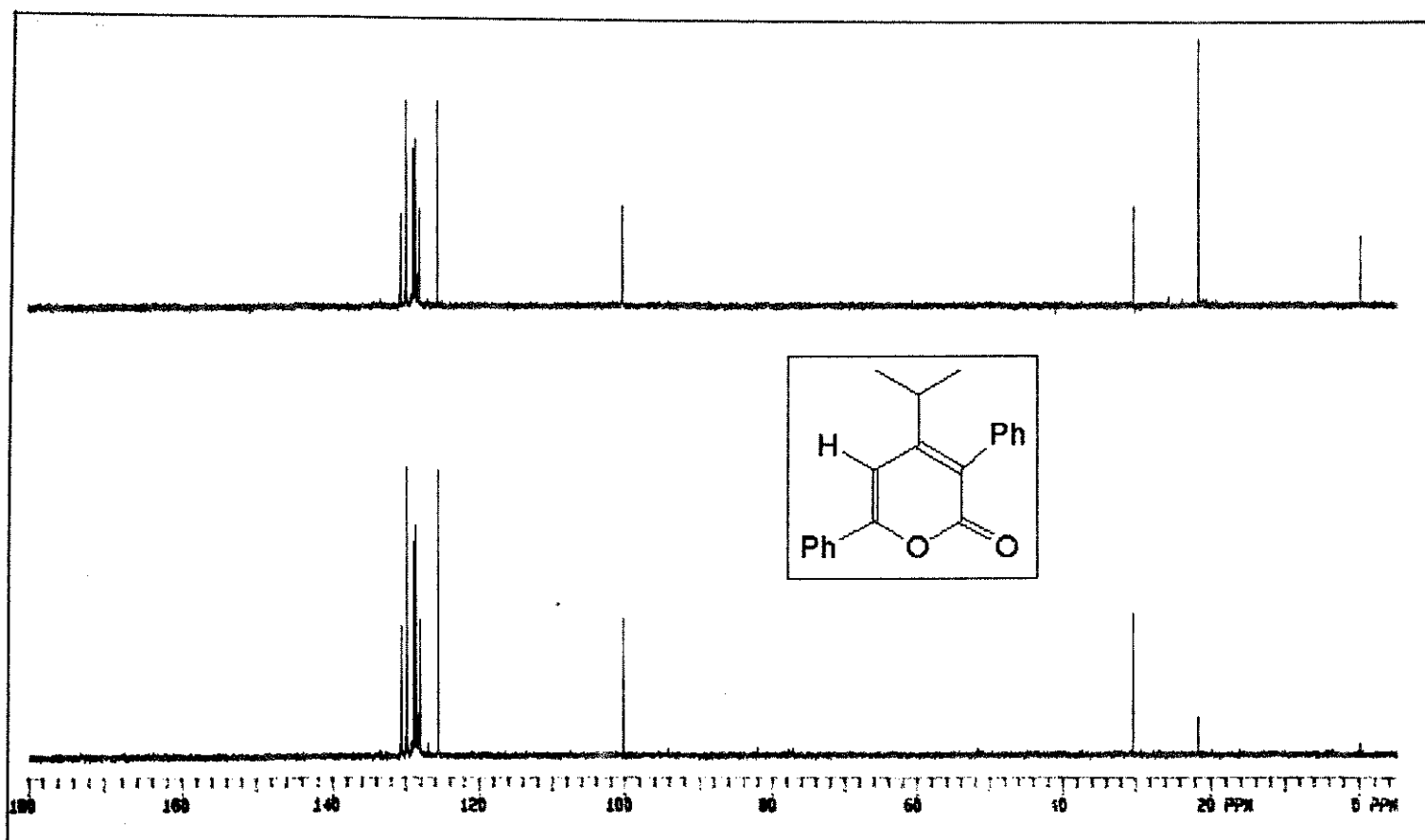


E43: RMN de ^1H da pirona 39





Expansão de E44



E45: DEPT da pirona 39

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 (a) K. T. Potts e J. S. Baum, *Chem. Rev.* 1974, 74, 189. (b) T. Eicher e J. Weber, *Top. Curr. Chem.* 1975, 52, 1. (c) M. L. Deem, *Syntheses* 1982, 701. (d) B. Harton e M. G. Barwell, "Cyclopropenes", em "The Chemistry of Cyclopropyl Group", Z. Rappoport Ed., John Wiley & Sons, New York, 1987, p. 1223. (e) W. E. Billups e A. W. Moorehead, "Cyclopropenyl Compounds", *ibid.*, p. 1533.
- 2 A. Greenberg, R. P. T. Tomkins, M. Dobrovolsky e J. F. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6855.
- 3 (a) T. Okuda, Y. Yoneyama, A. Fujiwara e T. Furumai, *J. Antibiotics* 1984, 37, 712. (b) F. Bohlmann, J. Jakupovic, L. Mueller e A. Schurter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981, 20, 292. (c) F. Bohlmann e C. Zdero, *Phytochemistry* 1989, 28, 1653.
- 4 H. Tokuyama, M. Isaka, E. Nakamura, R. Ando e Y. Morinaka, *J. Antibiotics*, 1992, 45, 1148.
- 5 Ref. 1d, p. 1226.
- 6 (a) R. Breslow e J. Posner, *Org. Synth* 1967, 47, 62. (b) B. M. Housen e J. Stute, *Chem. Ind.* 1980, 699.
- 7 *Chem. Abstr.* 1983, 98: 59919h.
- 8 *Alopécia areata*: queda de cabelo devido, normalmente, a fatores emocionais(stress), chegando a ser total; pode ser associada à doença auto-imune; modos de terapia recentes incluem a indução de alergia ou dermatite de contato. F. Parker, "Skin Diseases", em "Cecil Textbook of Medicine", Part XXV, J. B. Wyngaarden, L. H. Smith Jr. e J. C. Bennett Eds., 19 ed., vol 2, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1992, p. 2325-2326.
- 9 V. S. Ganu e W. L. Alworth, *Biochemistry* 1978, 17, 2876.
- 10 M. Isaka, S. Ejiri e E. Nakamura, *Tetrahedron* 1992, 48, 2045.
- 11 R. Ando, Y. Morinaka, H. Tokuyama, M. Isaka e E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 1174.
- 12 (a) A. Kascheres, C. Kascheres, J. A. R. Rodrigues e A. R. A. Santana, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3546. (b) A. Kascheres e J. A. R. Rodrigues, *J. J. Org. Chem.* 1975, 40, 1440.
- 13 T. Eicher, J. L. Weber e G. Chatila, *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1203.
- 14 A. Kascheres, A. C. Joussef e H. C. Duarte, *Tetrahedron Lett.* 1983, 1837.
- 15 A. Kascheres, J. L. Reyes e S. M. Fonseca, *Heterocycles* 1984, 22, 2529.
- 16 A. Kascheres, J. Correa Filho e S. Cunha, *Tetrahedron* 1993, 49, 381.

- 17 (a) A. Kascheres, D. Marchi Jr. e J. A. R. Rodrigues, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2892. (b) A. Kascheres e D. Marchi Jr., *J. C. S. Chem. Comm.* 1976, 275. (c) A. Kascheres e D. Marchi Jr., *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2895.
- 18 Ref. 1b, p 66.
- 19 Ref 1b, p 67.
- 20 D. H. Wadsworth, S. L. Bender, D. L. Smith, H.R. Luss e C. H. Weider, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4639.
- 21 R. Breslow, J. Posner e A. Krebs, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 234.
- 22 A. Krebs e J. Breckwoldt, *Tetrahedron Lett.* 1969, 3797.
- 23 (a) F. Stierli, R. Prewo, J. H. Bieri e H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 1366. (b) J. H. bieri, R. Prewo e H. Heimgartner, *Chimia* 1982, 36, 7. (c) S. Chaloupka e H. Heimgartner, *ibid.* 1978, 32, 468.
- 24 E. H. Sund e H. R. Henze, *J. Chem. Eng. Data* 1970, 15, 200.
- 25 A. Garcia-Raso, B. Campaner, J. V. Sinistea e J. M. Marino, *An. Quim. Ser. C.* 1981, 77, 222.
- 26 F. Sondheimer e S. Wolfe, *Can. J. Chem.* 1959, 37, 1870.
- 27 J. Romo, M. Romero, C.Djerassi e G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 1528.
- 28 J. Correa Filho, Tese de Mestrado 1992, UNICAMP.
- 29 J. Catalán e J. Elguero, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1983, 1869.
- 30 J. Mann, *Tetrahedron* 1986, 42, 4611.
- 31 S. S. Dehmlow e E. V. Dehmlow, *Z. Naturforschung., B: Anorg. Chem., Org. Chem.* 1975,30b, 404.
- 32 K. Matsumoto, Y. Ikemi, S. Hashimoto, H. S. Lee e Y. Okamoto, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3729.
- 33 H. Kessler, G. Griesinger, J. Zarbock e H. R. Loosli, *J. Mag. Reson.* 1984, 57, 331.
- 34 A. S. Kende e P. T. Izzo, *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 4162.
- 35 S. Cunha e A. Kascheres, *J. Heterocyclic Chem.* 1993, 30, 567.
- 36 T. Eicher, E. v. Angerer e A. M. Hansen, *Leibigs Ann. Chem.* 1971, 746, 102.
- 37 I. Fleming, "Frontier Orbital and Organic Chemical Reactions", John Wiley & Sons, London, 1976.
- 38 H. L. Ammon, *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7093.
- 39 G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 223.
- 40 M. J. S. Dewar, *Top. Curr. Chem.* 1971, 23, 1.
- 41 T. Clark, "A Handbook of Computational Chemistry", John Wiley & Sons, New York, 1985.
- 42 (a) M. J. S. Dewar, C. Jie e J. Yu, *Tetrahedron* 1993, 49, 5003. (b) M. J. S. Dewar, *Org. Mass Spectrom.* 1993, 28, 303. (c) M. J. S. Dewar, *Int. J. Quantum*

- Chem.* 1992, 44, 427. (d) J. J. P. Stewart, "Semiempirical Molecular Orbital Methods", em "Reviews in Computational Chemistry", K. B. Lipkowitz e D. B. Boyd Eds., VCH Publishers, Inc., New York, 1990.
- 43 M. J. S. Dewar e W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 4899.
- 44 M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy e J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 3902.
- 45 J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* 1989, 10, 209 e 221.
- 46 H. E. Davis, N. L. Allinger e D. W. Rogers, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 3601.
- 47 R. G. Parr e R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512.
- 48 M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, E. Imai, K. Tanaka, K. Kimura, Y. Haschimoto, S. Inayaki, N. Goto e M. Kido, *J. Chem. Soc. Perkin 1* 1987, 2531.
- 49 (a) M. Cossentini, B. Deschamps, N. T. Anh e J. Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.* 1973, 527.
- 50 A. Kascheres, C. Kascheres e A. C. H. Braga, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1702.