



I N S T I T U T O D E Q U Í M I C A

SÍNTESES DE HETEROCÍCLICOS CONDENSADOS POR
REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO DE CICLOPROPENONAS.
3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-onas.

DÉCIO MARCHI JÚNIOR
Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. ALBERT JAMES KASCHERES

M 332 S

332s

336/BC

Campinas
1976

À Darcy, Maurício e Cristiane

O AUTOR DESEJA EXPRESSAR OS SEUS AGRADECIMENTOS

- ao Prof. Dr. Jayr de Paiva Campello, pela oportunidade de ingressar na carreira científico-acadêmica;
- aos Diretores do Instituto de Química Prof. Dr. Giuseppe Cilento e Prof. Dr. Jayr de Paiva Campello pelas facilidades ímpares de trabalho oferecidas;
- aos Profs. Drs. Joseph Miller e Riva Moscovici, pelas análises elementares efetuadas;
- ao Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues;
- ao Sr. Nelson Jorge Nahas;
- às funcionárias do laboratório Magali I. C. Teixeira e Ana Rita A. Santana;
- ao Prof. Dr. C. H. Williams e Sr. Roberto Siqueira Camargo; à Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), pelos auxílios concedidos;

a todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para a execução deste trabalho.

Em especial, ao Prof. Dr. ALBERT JAMES KASCHERES, pelo apoio durante a execução deste trabalho.

P A R T E D O I S : - R E S U L T A D O S E D I S C U S S Ã O

C A P Í T U L O I V

REAÇÕES DA METILFENILCICLOPROPENONA COM ILÍDEOS N-IMINO
PIRIDÍNEOS

	Páginas
IV.1 - Síntese dos reagentes	29
IV.2 - Reação com o iodeto de N-amino piridíneo(XXXIV)em me- tanol	30
IV.3 - Identificação da fração solúvel em éter de petróleo..	30
IV.3.1 - Observações experimentais	34
IV.3.2 - Síntese independente de uma mistura dos com- postos (LXII) e (LXVI)	34
IV.3.3 - Mecanismo de formação do α metil- β -amino - <u>trans</u> cinamato de metila (LXII)	37
IV.3.4 - Mecanismo da hidrólise ácida do α -metil- β - amino <u>trans</u> cinamato de metila (LXII).....	39
IV.3.5 - Comparação entre a posição de reação observa- da na metilfenilciclopropenona com as indica- das na literatura.....	40
IV.4 - Possibilidades de estrutura para o produto obtido, na fração insolúvel em éter de petróleo.....	45
IV.5 - Reação com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) em cloreto de metileno	47
IV.6 - Reação com o iodeto de N-amino 2,6-dimetilpiridíneo - (LXXXVIIIe) em cloreto de metileno.....	51
IV.7 - Determinação da configuração dos hidrogênios nas po- sições C-4 e C-4a do composto (LXXXVII).....	53
IV.8 - Redução do composto deshidrogenado (LXXXVI).....	56
IV.9 - Mecanismo da redução de (LXXXVI).....	58
IV.10 - Experiências de reações químicas com o composto des- hidrogenado (LXXXVI).....	59
IV.11 - Esquema das reações efetuadas.....	60
IV.12 - Mecanismo da formação do 2-metil-4-fenil-3H-pirido - [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI)	60

IV.13	- Exemplos de reações de adição 1,3-dipolares do reagente N-imino piridíneo (XXXIII) e de ciclopropenonas....	60
IV.14	- Reações com derivados metílicos do sistema N-imino piridíneo, em cloreto de metileno.....	64
IV.15	- Dados espectrais dos derivados metílicos da 2-metil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI).....	66
IV.16	- O sistema pirido [1,2-b] piridazina (CV).....	70
IV.17	- Resumo das observações - possibilidades	73

C A P Í T U L O V

REAÇÕES DA DIPROPILCICLOPROPENONA COM ILÍDEOS N-IMINO PIRIDÍNEOS

V.1	- Síntese da dipropilciclopropenona (IX).....	75
V.2	- Reação com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) em metanol.....	75
V.3	- Reações com derivados metílicos do sistema N-imino piridíneo.....	79
V.4	- Dados espectrais dos derivados metílicos da 2,4-dipropil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CXIV).....	80
V.5	- Conclusão.....	81

C A P Í T U L O VI

REAÇÕES DO 2,3-DIFENILTIRENO 1,1-DIÓXIDO (CXV) COM ILÍDEOS N-IMINO PIRIDÍNEOS

VI.1	- Um sistema eletrofílico	82
VI.2	- Efeitos eletrônicos.....	82
VI.3	- Possibilidade de cicloadição 1,3-dipolar.....	84
VI.4	- Reação com ilídeos de piridíneo.....	85
VI.5	- Exemplos de reações nucleofílicas.....	86
VI.6	- Síntese do 2,3-difeniltireno 1,1-dióxido (CXV).....	88
VI.7	- Reação do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) com o 2,3-difenil tireno 1,1-dióxido (CXV).....	88
VI.8	- Reações de derivados metílicos do sistema N-imino pi-	

	ridíneo com o 2,3-difeniltiireno 1,1-dióxido (CXV).....	90
VI.9	- Dados espectrais dos pirazol [1,5-a] piridinas(CXXVII)	92
VI.10	- Efeitos de 3-substituintes sôbre a orientação nas reações de cicloadição 1,3-dipolares.....	94
VI.11	- Conclusão.....	96

C A P Í T U L O V I I

OUTRAS REAÇÕES DA METILFENILCICLOPROPENONA

VII.1	- O reagente carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI)....	98
VII.2	- Síntese do carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI)...	99
VII.3	- Reação da metilfenilciclopropenona (LXI) com o carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI).....	99
VII.4	- Reação da metilfenilciclopropenona (LXI) com o cianoacetato de etila.....	102

P A R T E T R Ê S

E X P E R I M E N T A L

1.	Síntese da metilfenilciclopropenona (LXI).....	109
2.	Síntese do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV).....	111
3.	Síntese do iodeto de N-amino-2-metilpiridíneo (LXXXVIIIa)	112
4.	Síntese do iodeto de N-amino-3-metilpiridíneo (LXXXVIIIb).....	113
5.	Síntese do iodeto de N-amino-4-metilpiridíneo (LXXXVIIIc).....	114
6.	Síntese do iodeto de N-amino-2,6 dimetilpiridíneo(LXXXVIIIe).....	115
7.	Síntese do iodeto de N-amino-3,5-dimetilpiridíneo(LXXXVIIIId).....	116
8.	Reação do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) com a metilfenilciclopropenona (LXI) em metanol, na presença da trietilamina.....	117
9.	Hidrólise ácida do α -metil- β -amino <u>trans</u> cinamato de metila(LXII)	119
10.	Síntese do α -bromo propionato de metila.....	120
11.	Reação da benzonitrila com o α -bromo propionato de metila.....	121
12.	Reação do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) com a metilfenilciclopropenona (LXI), em cloreto de metileno, na presença da trieti-	

	lamina	122
13.	- Refluxo em benzeno do aduto 1:1 (LXXXVII).....	124
14.	- Procedimento da redução do 2-metil-4-fenil-3H-pirido - [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI) com borohidreto de sódio.....	125
15.	- Procedimentos das reações da metilfenilciclopropenona (LXI), em cloreto de metileno, na presença da trietil <u>a</u> mina	
	15.1 - Reação com o iodeto de N-amino-2,6-dimetilpiridíneo (LXXXVIIIe).....	126
	15.2 - Reação com o iodeto de N-amino-2-metilpiridíneo(LXXXVIIIa)	127
	15.3 - Reação com o iodeto de N-amino-3-metilpiridíneo(LXXXVIIIb)	129
	15.4 - Reação com o iodeto de N-amino-4-metilpiridíneo(LXXXVIIIc)	131
	15.5 - Reação com o iodeto de N-amino-3,5-dimetilpiridíneo (LXXXVIIIId).....	133
16.	- Síntese da dipropilciclopropenona (IX) a partir da di-n-butilcetona	134
17.	- Procedimento das reações da dipropilciclopropenona(IX), em metanol, na presença da trietilamina	
	17.1 - Reação com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV).....	135
	17.2 - Reação com o iodeto de N-amino-2-metilpiridíneo(LXXXVIIIa)	136
	17.3 - Reação com o iodeto de N-amino-3-metilpiridíneo(LXXXVIIIb)	137
	17.4 - Reação com o iodeto de N-amino-4-metilpiridíneo(LXXXVIIIc)	138
18.	- Síntese do 2,3-difeniltiireno 1,1-dióxido (CXV).....	139
19.	- Procedimento das reações do 2,3-difeniltiireno 1,1 di <u>o</u> xido (CXV), em metanol, na presença da trietilamina	
	19.1 - Reação com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV).....	141
	19.2 - Reação com o iodeto de N-amino-2-metilpiridíneo(LXXXVIIIa)	142
	19.3 - Reação com o iodeto de N-amino-3-metilpiridíneo(LXXXVIIIb)	143
	19.4 - Reação com o iodeto de N-amino-4-metilpiridíneo(LXXXVIIIc)	144
	19.5 - Reação com o iodeto de N-amino-3,5-dimetilpiridíneo (LXXXVIIIId).....	145
20.	- Síntese do bromo ciano acetato de etila.....	146
21.	- Síntese do carboetoxicianometilídeo piridíneo(CXXXI)..	147
22.	- Reação do carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI) - com a metilfenilciclopropenona em cloreto de metileno, na presença da trietilamina.....	148

23.	- Reação do ciano acetato de etila com a metilfenilciclo_	
	propenona (LXI) em anidrido acético.....	149

R E S U M O	150
-------------------	-----

B I B L I O G R A F I A	151
-------------------------------	-----

ÍNDICE NUMÉRICO DE ESQUEMAS, TABELAS E FIGURAS

ESQUEMA Página

I	2
II	5
III	6
IV	7
V	7
VI	9
VII	11
VIII	13
IX	14
X	15
XI	16
XII	17
XIII	18
XIV	19
XV	21
XVI	23
XVII	24
XVIII	25
XIX	25
XX	27
XXa	28
XXI	29
XXII	32
XXIII	36
XXIIIa	36
XXIV	38
XXV	39
XXVI	41
XXVII	42
XXVIII	42
XXIX	44
XXX	44

ESQUEMA Página

XXXI	46
XXXII	50
XXXIII	52
XXXIV	53
XXXV	54
XXXVI	57
XXXVII	59
XXXVIII	61
XXXIX	62
XL	62
XLI	63
XLII	64
XLIII	72
XLIV	75
XLV	76
XLVI	84
XLVII	85
XLVIII	86
XLIX	87
L	88
LI	89
LII	90
LIII	95
LIV	98
LV	99
LVI	101
LVII	104
LVIII	107

T A B E L A Pāgina

I	49
II	55
III	65
IV	66
V	68
VI	68
VII	69

F I G U R A Pāgina

1	158
2	159
3	160
4	161
5	162
6	163
7	164
8	165
9	166
10	167
11	168
12	169
13	170
14	171
15	172
16	173
17	174
18	175
19	176
20	177
21	178
22	179
23	180
23a	181
24	182
25	183
26	184
27	185
28	186

T A B E L A Pāgina

VIII	78
IX	79
X	79
XI	80
XII	80
XIII	92

F I G U R A Pāgina

29	187
31	188
32	189
33	190
34	191
35	192
36	193
37	194
38	195
39	196
40	197
41	198
42	199
43	200
44	201
45	202
46	203
47	204
48	205
49	206
50	207
51	208
52	209
53	210
54	211
55	212
56	213
57	214
58	215
59	216

ABREVIações E MÉTODOS UTILIZADOS

R M P	Ressonância Magnética Protônica
I V	Espectro na região do infravermelho
E M	Espectro de massa
U V	Espectro na região do ultravioleta

p p m	partes por milhão
δ	deslocamento químico em ppm referente a TMS(tetrametilsilano).
λ	comprimento de onda
ϵ	coeficiente de extinção molar (absortividade molar)
pf	ponto de fusão
pe	ponto de ebulição

A multiplicidade na RMP está representada:

s	absorção simples
d	absorção dupla
t	absorção tripla
(nH)	número de prótons correspondentes à integração

As intensidades das absorções no I.V. estão representadas:

s = forte; m = média; w = fraca

Os espectros de R.M.P. foram tirados em CDCl_3 , usando tetrametilsilano como referência.

Os espectros na região do infravermelho, quando não especificados, devem ser entendidos como obtidos pelo método da pastilha de KBr.

P A R T E U M

I N T R O D U Ç Ã O

CAPÍTULO I

CICLOPROPENONAS^{1,2}

I.1 - Importância em sínteses orgânicas

Desde 1959, ano em que as ciclopropenonas tornaram-se disponíveis para investigações em laboratório, um considerável volume de informações sobre este sistema, acumulou-se em numerosas publicações espalhadas pela literatura química.

O seu comportamento químico particular e o seu grande potencial para aplicações em sínteses orgânicas, tornam o estudo das ciclopropenonas muito atrativo.

Embora variadas, a maior parte de suas reações encontram-se no campo das reações de adição e a sua mais recente utilização está sendo efetuada na crescente área das reações de cicloadição.

I.2 - Histórico

Desde a descoberta do benzeno por Faraday em 1825, a teoria dos sistemas cíclicos insaturados atraiu o interesse dos químicos orgânicos, de modo cada vez mais acentuado.

O enunciado da regra $(4n+2)$ em 1931, por E.Huckel³, significou um marco nesta evolução. A regra $(4n+2)$ pode ser formulada da seguinte maneira:

"Sistemas planos monocíclicos com átomos hibridizados trigonalmente e que contêm $(4n+2)$ elétrons π , possuem uma acentuada estabilidade eletrônica".

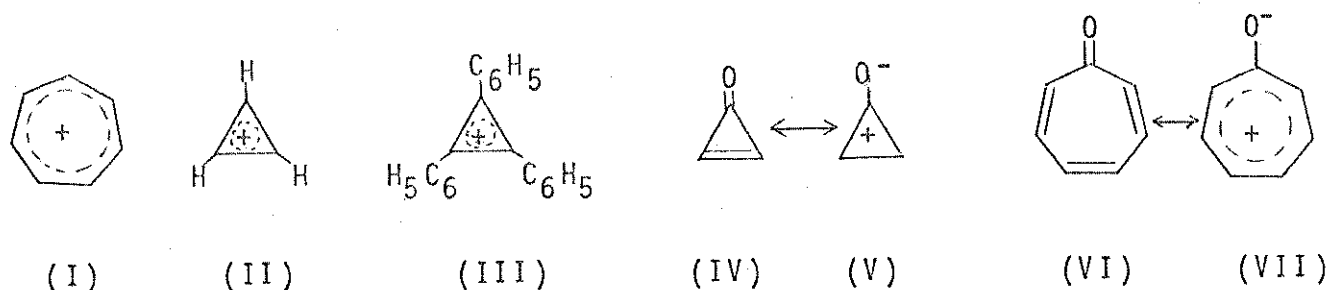
Com isto não somente se caracterizou a posição particular, já conhecida, do benzeno, através de raciocínios teóricos quânticos, mas também se fizeram previsões quantitativas sobre a estabilidade de sistemas ainda não sintetizados.

A obtenção do cátion tropílio^{4,5,6} (I) e a concordância entre as propriedades previstas e as observadas, foi admitida como uma comprovação da regra de Huckel, para o caso $n = 1$.

A primeira menção da estabilidade teoricamente prevista do sistema com $n = 0$, o cátion ciclopropenílio (II), que têm dois elétrons π num sistema com três átomos de carbono, se deve a Roberts, Streitwieser e Regan⁷.

A síntese por Breslow^{8,9} do sal trifenilciclopropenílio (III) confirmou, pelo menos qualitativamente, a estabilidade dessas substâncias.

Cálculos subsequentes de orbitais moleculares, para uma variedade de sistemas ciclopropenílios, incluindo a ciclopropenona (IV) e sua forma com carga deslocalizada (V), indicavam que as ciclopropenonas deveriam ser "aromáticas", sendo as análogas, num sistema de dois elétrons π , da tropona (VI) no sistema de seis elétrons π .



ESQUEMA 1

A síntese da difenilciclopropenona (VIII) em 1959, independentemente por Breslow¹⁰ e por Vol'pin¹¹ e sua relativa estabilidade térmica, forneceram a verificação da utilidade e importância da teoria de Huckel para se fazer previsões experimentais.

Entretanto, a indicação da "aromaticidade" das ciclopropeno-

nas, por analogia com as troponas, torna-se crítica.

Isto é particularmente verdadeiro, se considerarmos as definições de aromaticidade que dependem de um entendimento de deslocalização de elétrons e de distribuição de carga na molécula não perturbada¹².

De fato, a tropona (VI) é comumente classificada como um composto, possuindo caráter aromático, como resultado de uma significativa contribuição da estrutura de ressonância cíclica deslocalizada (VII), para o estado fundamental.

Entretanto, Bertelli e Andrews¹³, numa reavaliação dessa questão, indicam que a tropona (VI) tem comprimentos de ligação dentro do intervalo encontrado para compostos poliolefínicos normais, concluindo que o caráter dipolar das troponas, têm sido muito superestimado.

- Nas próximas secções vamos apreciar como se apresenta a questão análoga para as ciclopropenonas.

I.3 - Características físicas

A discussão das propriedades físicas das ciclopropenonas, é importante para o entendimento da sua atividade química.

É, geralmente, admitido que a grande estabilidade dos cations ciclopropenílios (II) e (III), permite supor uma acentuada participação do ion dipolar, a forma com carga deslocalizada (V), no estado fundamental das ciclopropenonas.

Para se comprovar a validade desta admissão, procura-se apoiar nas suas propriedades físicas.

I.3.1 - Momentos Dipolares

Elevados momentos dipolares (refs.11,14,15,16), foram obser-

vados para diversas ciclopropenonas.

O momento dipolar da dipropilciclopropenona (IX) é de $4,78 \text{ D}^{17}$, que é menor que o valor $5,14 \text{ D}^{14}$ da difenilciclopropenona; mas isto, provavelmente não significa uma estrutura menos polar para as alquilciclopropenonas. O momento dipolar do composto difenílico seria maior, mesmo com uma menor contribuição das formas de ressonância com cargas separadas, desde que a deslocalização nos anéis fenílicos aumentam o comprimento do dipolo.

Os momentos dipolares de cetonas simples, aromáticas e alifáticas, incluindo a ciclopropanona¹⁸, estão no intervalo $2,8 \pm 0,2 \text{ D}^{19}$.

Desde que os momentos dipolares das ciclopropenonas são maiores em relação a cetonas simples, considera-se isto como evidência para uma considerável separação de carga no grupo carbonílico, que é expressa em termos de uma contribuição da estrutura dipolar (V), ao estado fundamental.

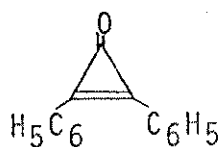
Contrário a esta avaliação, Tobey²⁰ argumenta que os aumentos dos momentos observados nas ciclopropenonas, meramente refletem um aumento da distância entre os centros carregados negativa (átomo de oxigênio) e positivamente (meio do anel de três membros), comparados ao grupo carbonílico com um aumento dipolar de $2,8 \pm 0,2 \text{ D}$.

Esta hipótese é questionada pelos resultados de Amon²¹ que cita o aumento significativo de separação de carga nas ciclopropenonas, como aparentemente devido à insaturação do anel de três membros (baseado em cálculos CNDO/2).

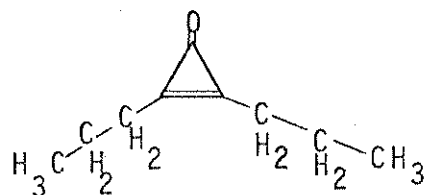
Isto significa que a magnitude da carga não pode ser somente uma função do grupo carbonílico.

I.3.2 - Basicidade

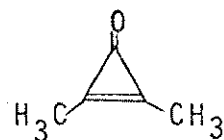
As ciclopropenonas são bem mais básicas do que outras cetonas α, β -insaturadas; os valores H_0 de Hammett, para os quais em solução aquosa, a metade da cetona está protonada, foram determinados:



(VIII)



(IX)



(X)

Ho — 2,5¹⁴

— 1,9¹⁵

— 1,5²²

ESQUEMA II

Uma comparação entre a difenil (VIII) e a dipropilciclopropenona (IX), mostrou que a dipropil era a mais básica²³. Mostra-se aqui a mesma influência de substituintes que nos cátions ciclopropenílios.

Nota-se também que os momentos dipolares e as basicidades das ciclopropenonas não são correlatas.

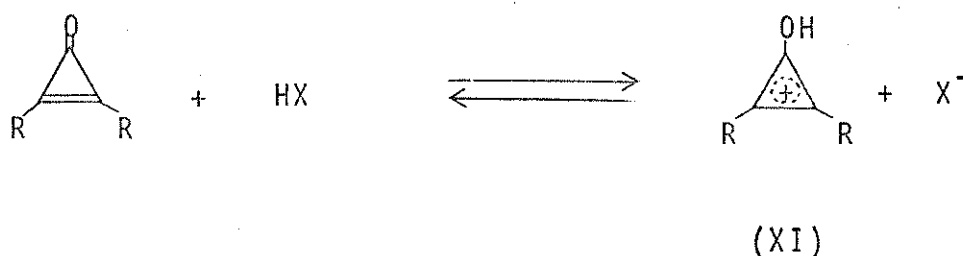
A elevada basicidade das ciclopropenonas é frequentemente usada para seu isolamento e purificação^{11,23,24}.

A dipropilciclopropenona (IX) foi extraída completamente de uma solução de tetracloreto de carbono com uma solução, de igual volume, de HCl 12 N e 50% foi extraído com ácido 6 N.

Por outro lado, apenas 50% da difenilciclopropenona (VIII), foi extraída com ácido 12 N²³.

Foram estudadas as basicidades relativas de uma série de ciclopropenonas dissubstituídas e as porcentagens de extração por HCl concentrado indicam que as dialquilciclopropenonas são as mais fortemente básicas.

A elevada basicidade das ciclopropenonas também é mostrada pela sua pronta conversão em sais hidroxíciclopropenílios (XI).



ESQUEMA III

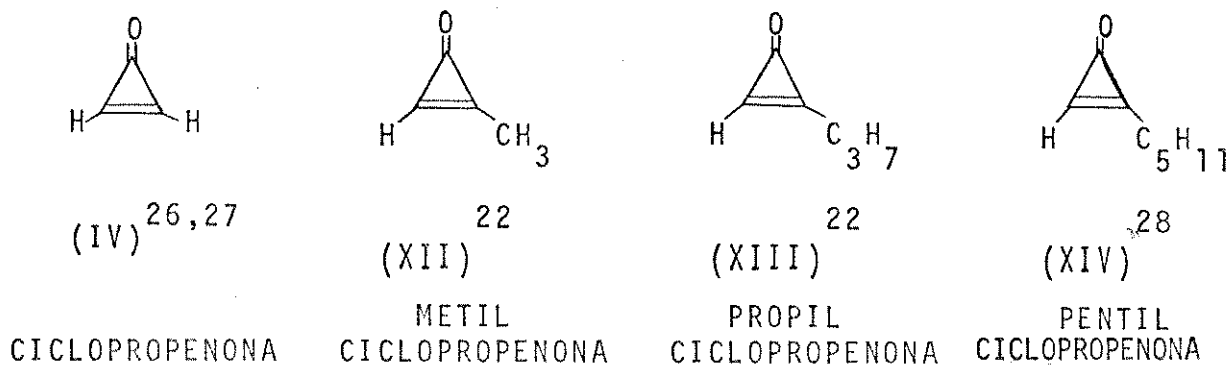
Estes sais podem ser obtidos no estado cristalino e serem reconvertidos em ciclopropenonas com bases fracas ou termicamente¹¹.

Tobey²⁰ achou desejável atribuir a basicidade das ciclopropenonas mais à polarizabilidade da molécula do que a sua intrínseca polaridade, a qual para este autor, não é necessariamente incomum.

Ele argumenta que a habilidade de uma molécula de ciclopropenona deslocalizar uma carga positiva formal colocada no anel (por protonação), sobre três átomos de carbono via (V) (isto é, a molécula é altamente polarizável) deve tornar a molécula mais básica do que a acetona. Esta última, numa primeira aproximação, pode somente deslocalizar a carga positiva sobre um átomo de carbono.

I.3.3 - Espectros de Ressonância Magnética Protônica

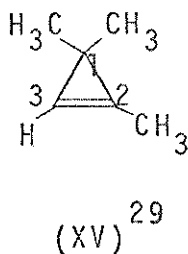
Os deslocamentos químicos dos prótons do anel das ciclopropenonas (Esquema IV), indicam que está presente na molécula, uma determinada corrente anelar.



δ (prótons do anel)	{	9,08	8,66	8,68	8,47
-------------------------------------	---	------	------	------	------

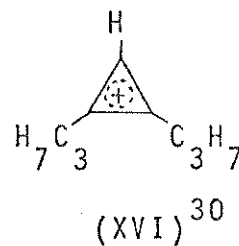
ESQUEMA IV

Êstes deslocamentos químicos devem ser comparados com os dos compostos (XV) e (XVI).



1,1,2 - trimetil
ciclopropeno

δ (prótons do anel)	{	6,66
-------------------------------------	---	------



cátion dipropil
ciclopropenílio

10,42

ESQUEMA V

Isto mostra que os anéis dessas ciclopropenonas exercem um efeito de desproteção maior do que um anel ciclopropeno, mas menor do que o de um cátion ciclopropenílio.

Antes da síntese das ciclopropenonas acima, os espectros de RMP das dialquilciclopropenonas, foram usados para identificar as características estruturais.

Na dipropilciclopropenona (IX), a separação entre os sinais para a ressonância dos prótons metilênicos (α e β ao anel) é de 0,85 ppm (Fig.15), que é um valor similar ao observado nos correspondentes ciclopropenos covalentes. Entretanto, a diferença em deslocamento químico desses prótons metilênicos não é tão elevada como aquela verificada para sais alquilciclopropenílios (1,27 - 1,30 ppm)³⁰.

Então, pelo menos para essas dialquilciclopropenonas, o anel de três membros corresponde ao de um ciclopropeno covalente e difere marcadamente de um anel ciclopropenílio, positivamente carregado.

Êsses exemplos indicam que, dependendo da substituição no anel, as características das ciclopropenonas se assemelham mais às dos ciclopropenos ou às do anel ciclopropenílio.

I.3.4 - Espectros na região do infravermelho

Com exceção da ciclopropenona não substituída²⁷ (IV), todas as ciclopropenonas (refs.10,14,22,23), apresentam duas bandas no espectro I.V., nas regiões 1800-1875 e 1600-1660 cm^{-1} e são consideradas indicativas da presença do núcleo das ciclopropenonas.

Tem havido controvérsias na literatura sobre a atribuição dessas bandas, tendo sido indicado que a banda entre 1800-1875 cm^{-1} , seria proveniente de uma vibração no anel, enquanto que a banda entre 1600-1660 cm^{-1} seria devida a um modo de estiramento da carbonila^{31,32}, indicando elevado caráter de ligação simples.

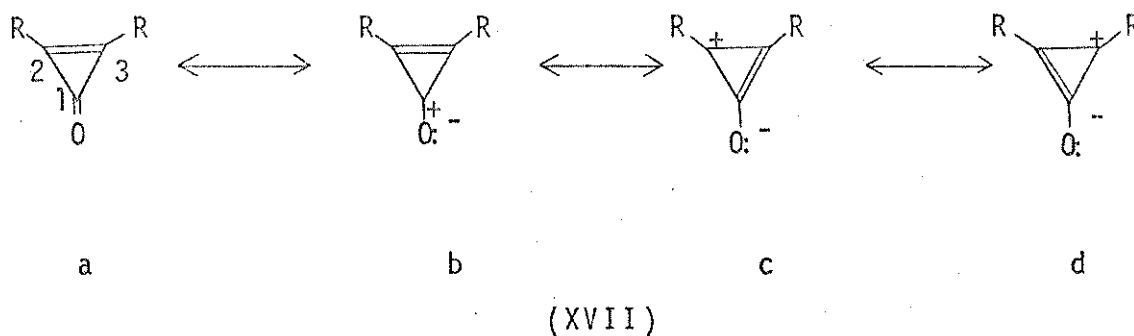
Entretanto, uma interpretação mais satisfatória é que os dois modos de estiramento da carbonila e da olefina estão acoplados³³, ocorrendo uma mistura das duas frequências.

I.4 - Conclusão

A discussão das propriedades físicas das ciclopropenonas indica as particularidades importantes deste sistema, que podem auxiliar no entendimento de sua atividade química.

Os valores observados refletem uma apreciável deficiência eletrônica nos átomos de carbono do anel de três membros das ciclopropenonas, em parte alguma deslocalização de carga positiva e uma pequena corrente anelar.

Então, as ciclopropenonas não são aparentemente, completamente "deslocalizadas" e podem ser consideradas como um híbrido de ressonância (XVII) das contribuições a - d, que diferem em energia e não são simplesmente "misturadas" com pesos iguais, como estava implícito no simbolismo (V).



ESQUEMA VI

As contribuições dessas formas canônicas são refletidas pela variedade de reações apresentadas por um sistema tão simples.

Especialmente importantes são as reações de adição, desde que existem três possíveis posições de adição: ao grupo carbonílico; à dupla ligação ou aos átomos de carbono C-2 e C-3 do núcleo das ciclopropenonas.

Estas reações são frequentemente acompanhadas por rearran-

jos, comumente com abertura do anel de três membros, num processo simultâneo ou por etapas.

— Devido à deficiência eletrônica nos átomos de carbono do anel, encontram-se muitas reações com sistemas nucleofílicos.

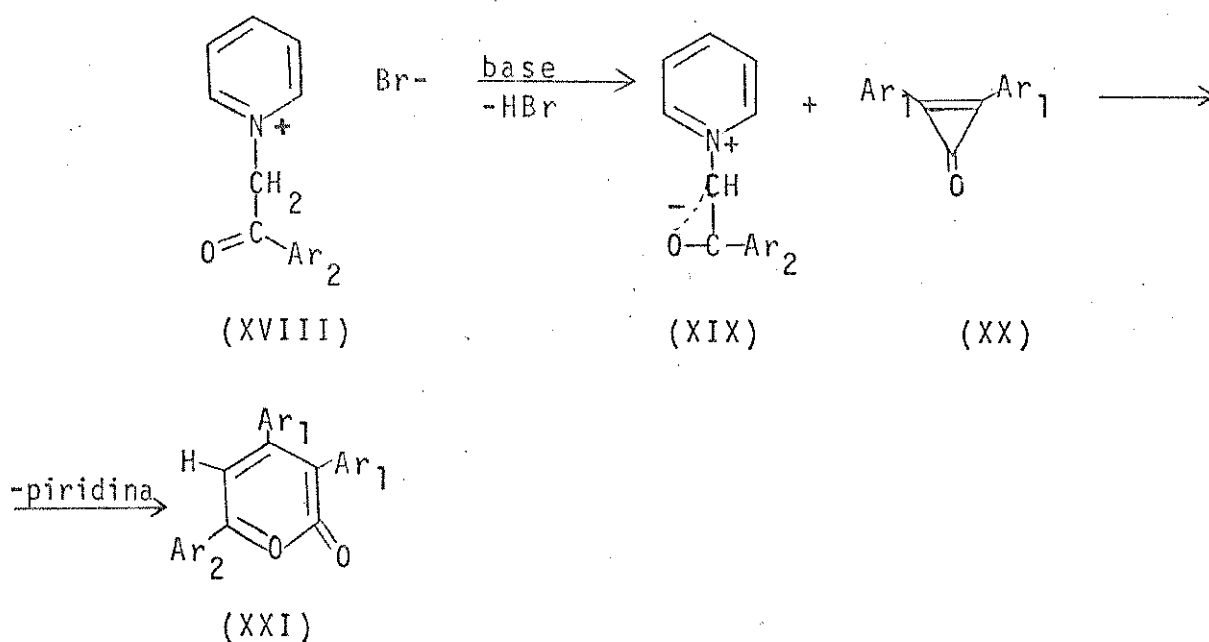
CAPÍTULO II
REAÇÕES DA DIFENILCICLOPROPENONA (VIII) COM ILÍDEOS
DE PIRIDÍNEO

II.1 - Reações com o brometo de fenacilpiridíneo (XVIII) e N-alcoxi-carboniliminopiridíneos (XXV).

Nos últimos anos ficou demonstrada a importância das ciclopropenonas na química orgânica, devido a sua utilização numa grande variedade de reações orgânicas.

A química mais recente desses compostos envolve a utilização das ciclopropenonas em reações de cicloadição com uma grande variedade de substratos, entre estes os ilídeos de piridíneo.

Foi relatado por Eicher e Hansen^{34,35} a reação de diarilciclopropenonas (XX) com o brometo de fenacil piridíneo (XVIII) em metanol, na presença da diisopropiletilamina, obtendo-se a 3,4,6 triaril-2-pirona (XXI) com 70-95% de rendimento.



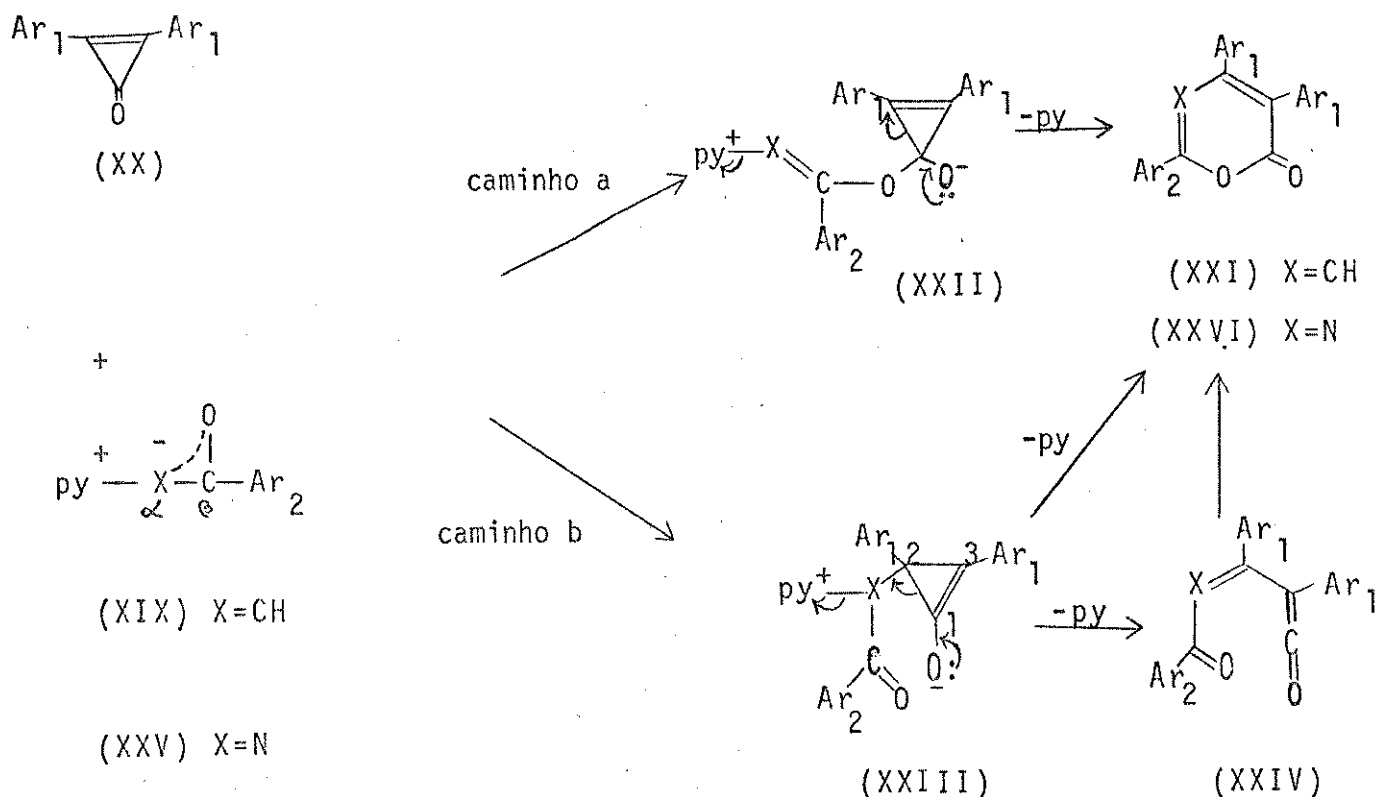
A piridíneo enolbetaina (XIX) é um reagente ambidente, com a carga negativa localizada sobre o átomo de carbono ou do oxigênio.

A possibilidade de reação da diarilciclopropenona (XX), é melhor mostrada pelas estruturas dipolares (correspondentes a XVII b, c, d - R = Aril)^{24,14}.

Os átomos de carbono do anel de três membros são eletrofílicos e a parte exocíclica da molécula, o átomo de oxigênio, é um centro nucleofílico, resultando um sistema ambidente.

Nas especulações mecanísticas descritas em sua publicação preliminar³⁴, Eicher e Hansen consideraram que, de acordo com a maneira de reação de (XX) com nucleófilos³⁶, seria mais provável supor para a reação do Esquema VII, um ataque nucleofílico do átomo de oxigênio da piridíneo enolbetaina (XIX) sobre o átomo de carbono da carbonila da diarilciclopropenona (XX) (Esquema VIII, caminho a).

Entretanto, consideram uma outra alternativa (Esquema VIII, caminho b), onde ocorreria um ataque nucleofílico do átomo de carbono α da enolbetaina (XIX) sobre um átomo de carbono da dupla ligação de (XX), seguido da formação de um ceteno (XXIV) e ciclização deste ao produto (XXI). Evidências obtidas posteriormente³⁵ por estes autores favoreciam este caminho.

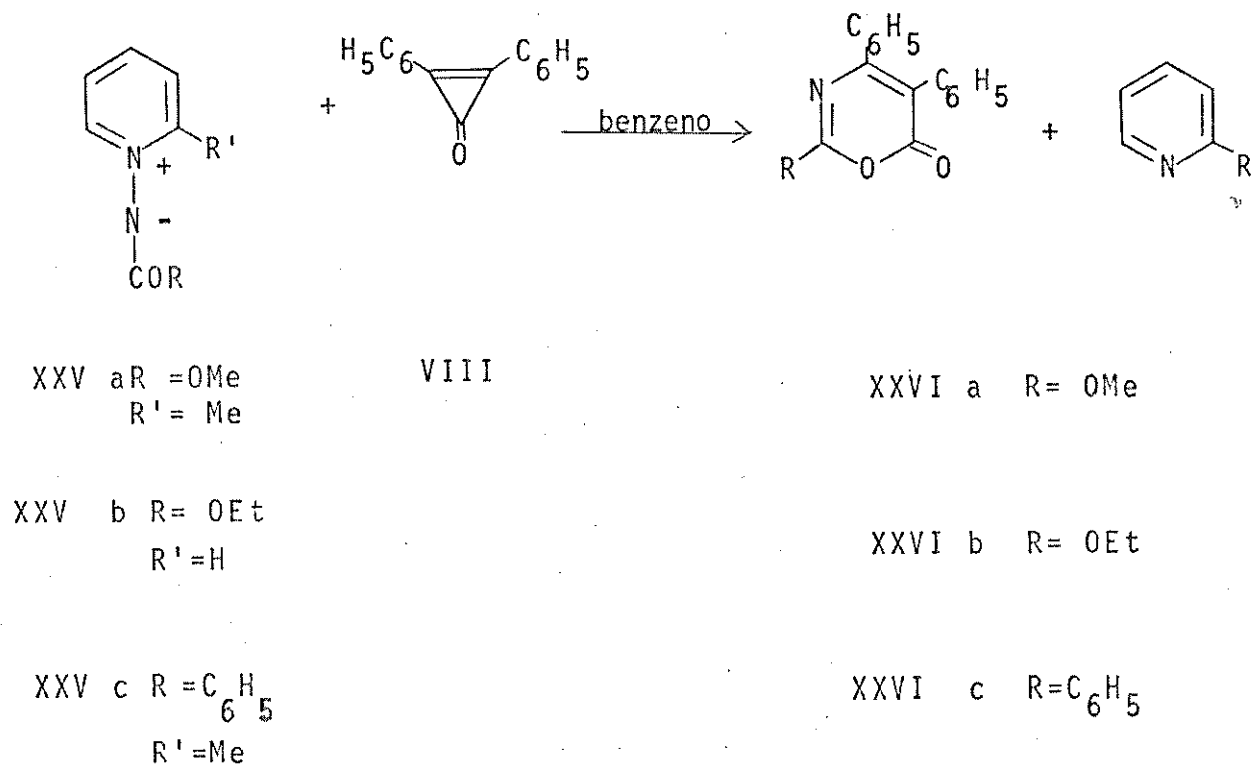


ESQUEMA VIII

Esta reação foi efetuada usando-se metanol como solvente e (considerando a possibilidade do caminho b) o fato de não se ter isolado um produto de solvólise do ceteno (XXIV), seria justificável, pois um processo intramolecular de ciclização (XXIV) $\longrightarrow$ (XXI) deveria ser mais rápido que a possível reação intermolecular de adição do solvente ao ceteno (XXIV).

A não interceptação do ceteno (XXIV), permite supor também a possibilidade de (XXI) provir diretamente de (XXIII).

— Sasaki e colaboradores³⁷ estudando reações de ilídeos de N-alcoxicarboniliminopiridíneos (XXV a, b, c), com a difenilciclopropanona (VIII) em benzeno, obtiveram derivados da 1,3 oxazina (XXVI a, b, c).

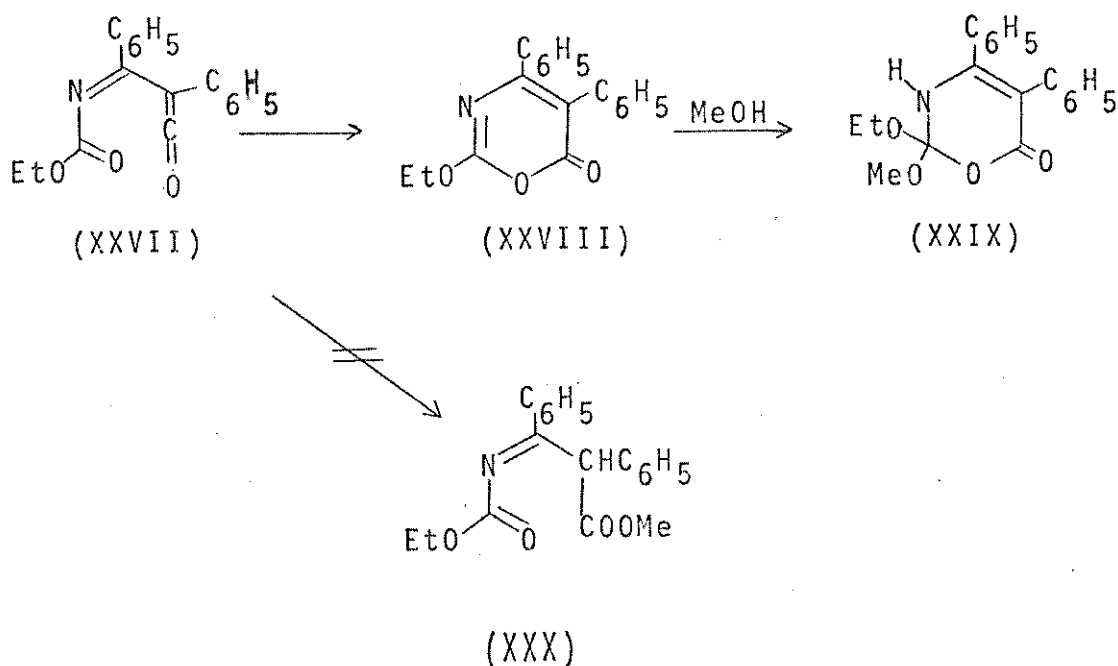


ESQUEMA IX

Na especulação mecanística consideraram os caminhos a e b, sugeridos por Eicher e Hansen (Esquema VIII) com um ataque nucleofílico inicial dos N-ilídeos à dupla carbonílica da difenilciclopropenona (VIII) ou à dupla ligação carbono-carbono, respectivamente, seguida por um rearranjo dando derivados da 1,3-oxazina (XXVI a,b,c).

Entretanto, também aqui, uma tentativa de interceptar o ceteno intermediário (XXVII), que se formaria pelo caminho b, usando-se metanol na reação de (XXVa) com a difenilciclopropenona (VIII), não foi bem sucedida.

Obteve-se o composto (XXVIII) acompanhado por uma pequena quantidade de (XXIX), ao invés do composto esperado (XXX) (Esquema V).



ESQUEMA X

Após tratar (XXVIII) com metanol em refluxo, o composto (XXIX) foi obtido quantitativamente.

Salienta-se que essas reações envolvem uma etapa chave de ciclização, na qual o oxigênio carbonílico original do ilídeo é transformado no oxigênio do anel da oxazina (XXVI a, b, c) ou da pirona (XXI).

Pareceu-nos pois interessante considerar o que ocorreria numa reação de (VIII) com um ilídeo de nitrogênio que não tivesse a unidade carbonílica na sua estrutura.

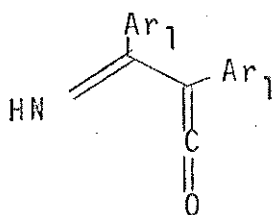
— Poderíamos supor a provável formação de um ceteno com uma estrutura como a (XXXI).

Num meio de reação em solvente protônico, teríamos a possibilidade de reação intermolecular com este provável ceteno (XXXI) ou o processo intramolecular de ciclização.

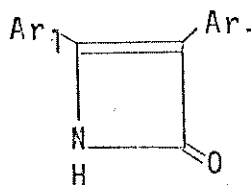
Mas agora temos uma probabilidade muito menor de se efetuar a ciclização, porque as extremidades do esqueleto não são tão próximas, para que os grupos possam se combinar (como pode ser visto

em modelos).

Também um ceteno como o (XXXI), se se ciclizasse, conduziria à formação de um anel de 4 membros, que pode ter 4 elétrons π (XXXII), o que é um processo desfavorável.



(XXXI)



(XXXII)

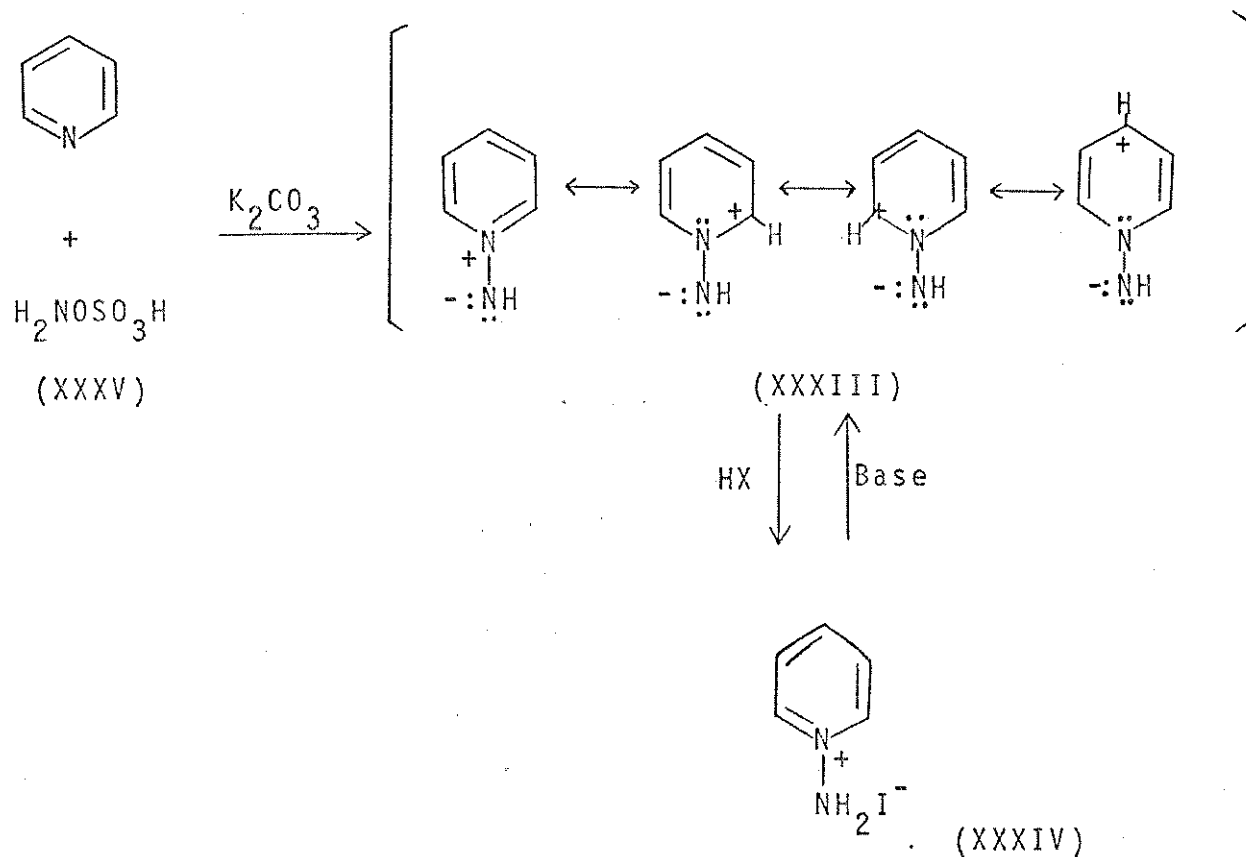
ESQUEMA XI

Portanto, a possível reação intermolecular do ceteno com um solvente protônico seria mais competitiva nesta situação.

II.2 - O ílideo N-IMINO PIRIDÍNEO (XXXIII)

Isto nos motivou a estudar o sistema N-imino piridíneo - (XXXIII) (refs. 38,39,40,41,42,43,44).

Este ílideo (XXXIII) foi posto em evidência, mas não isolado, pelo tratamento do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) com uma base⁴⁴:



ESQUEMA XII

O sal XXXIV é preparado^{38,39} de modo conveniente, a partir da piridina com o ácido o-sulfônico da hidroxilamina (XXXV) e precipitação com ácido iodídrico.

Huisgen⁴⁴ relata que quando se agita o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) em dimetilformamida com hidróxido ou carbonato de potássio, origina-se uma forte cor azul na solução que provavelmente não se deve a XXXIV.

A suposta existência em solução do imino piridíneo (XXXIII) permite escrever as estruturas canônicas correspondentes, que indicam a possibilidade de ataque nucleofílico do nitrogênio imino a sistemas eletrofílicos.

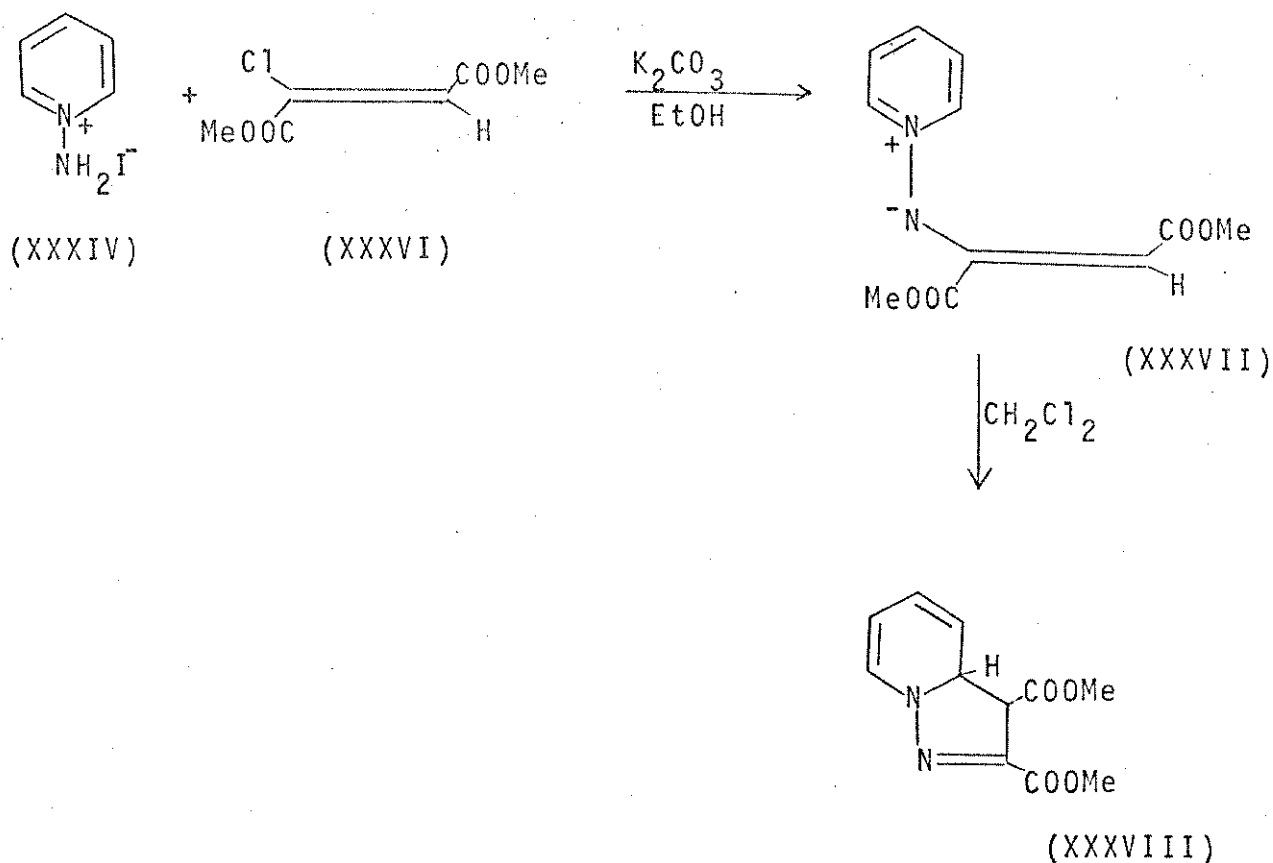
II.3 - Exemplo de reação nucleofílica com o N-imino piridíneo (XXXIII)

O iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) e o dimetil 1-clorofumarato (XXXVI), foram tratados⁴⁵ com excesso de carbonato de potássio em etanol, à temperatura ambiente por 1 hora.

O ídido N-viniliminopiridíneo (XXXVII), um composto cristalino, estável, foi obtido com 87% de rendimento.

Em solventes como clorofórmio, cloreto de metileno e tetracloreto de carbono, eles isomerizam intramolecularmente, fornecendo o cicloaduto correspondente (XXXVIII).

Temos, então, precedência para reação nucleofílica deste sistema.



II.4 - Reações efetuadas entre a difenilciclopropenona (VIII) e haletos de N-amino piridíneos em solventes protônicos

Investigamos^{46,47} algumas reações do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) com a difenilciclopropenona (VII) em meio protônico, na presença de uma amina terciária (a trietilamina e a diisopropiltilamina foram igualmente efetivas).

Uma solução metanólica desses reagentes desenvolveu uma coloração amarela, depois de algumas horas à temperatura ambiente.

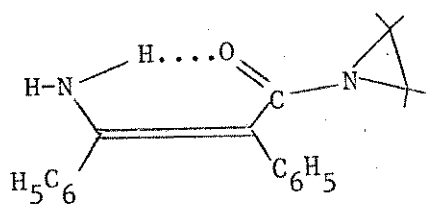
Depois de 18 horas, o metanol foi evaporado e o resíduo foi purificado por extração e precipitação, fornecendo o composto (XXXIX) (Esquema XV) como um sólido cristalino (P.F. = 113-114°C), com 97% de rendimento.

A estrutura deste composto inédito, o α -fenil- β -amino trans cinamato de metila (XXXIX) foi indicada por seus dados espectrais.

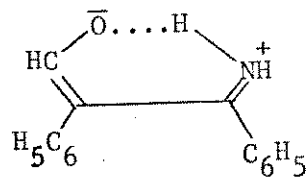
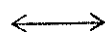
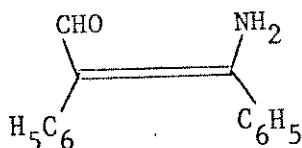
Uma hidrólise ácida suave de (XXXIX) forneceu o éster metílico do ácido fenilbenzoil-acético⁴⁸ (XL) (Esquema XV).

Enaminas primárias análogas a (XXXIX) foram descritas por Dehmlo⁴⁹ (XLI) (Esquema XX) e por Toda⁵⁰ (XLII) (Reação de VIII com NH_3).

Estes autores indicam para esses compostos, a configuração com as fenilas em cis mostrando na fórmula estrutural a formação de ponte de hidrogênio.



X L I



X L I I

ESQUEMA XIV

Evidências foram apresentadas⁵⁰, sugerindo que o isômero com as fenilas em trans, se formado na reação, deveria ser esperado a isomerizar rapidamente em solução.

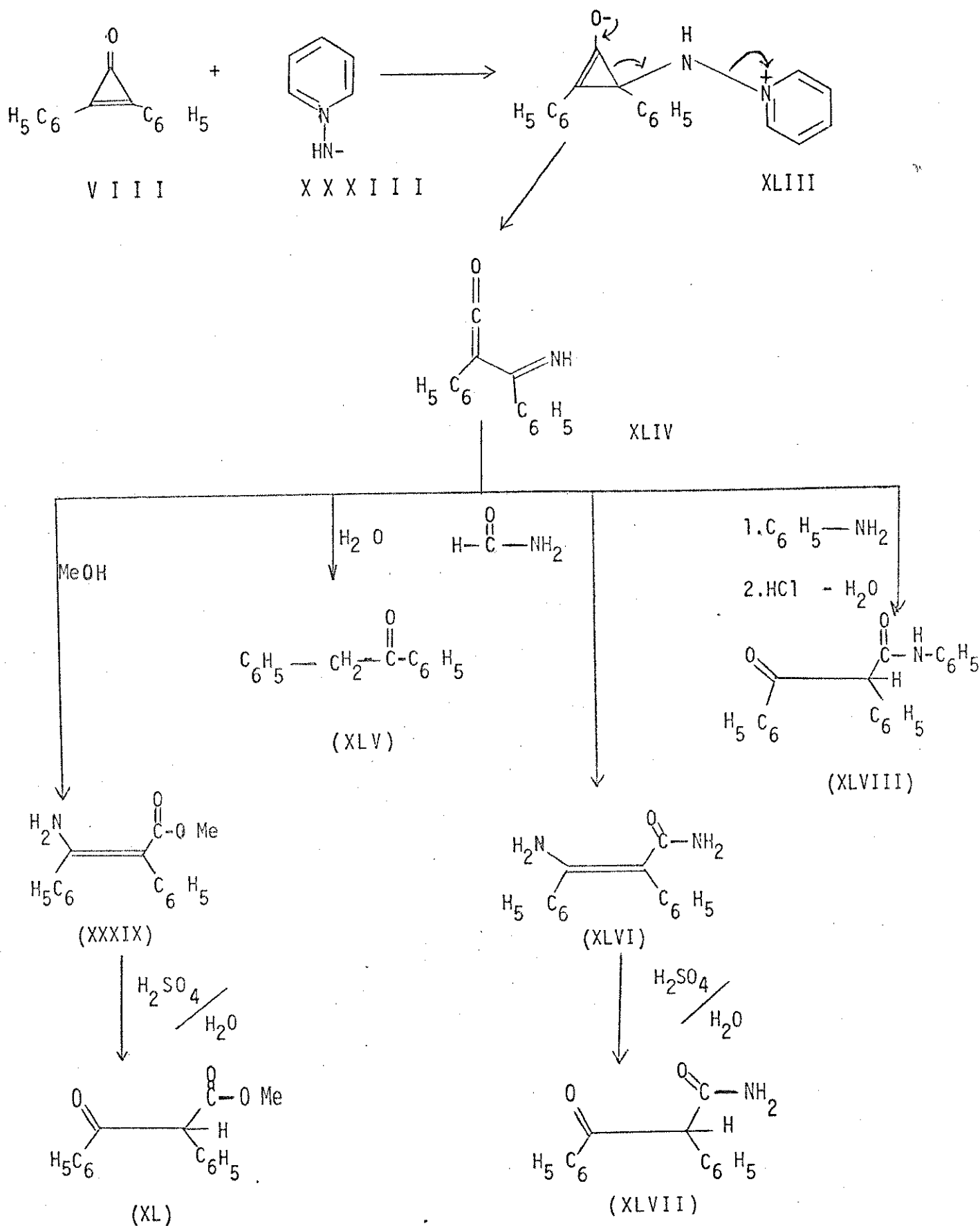
Na reação em metanol, usando-se ao invés do iodeto, o cloreto de N-amino piridíneo ou o iodeto de N-amino 2,6-dimetil piridíneo (LXXXVIII e) obteve-se o mesmo composto (XXXIX), com igual rendimento.

Entretanto, verificamos que na ausência de base, não ocorre reação dentro do tempo usual (18 horas), recuperando-se os reagentes.

— A formação de (XXXIX) neste estudo, pode ser visualizada como ocorrendo por meio de uma adição 1,2 ou 1,4 do metanol a um intermediário iminoceteno (XLIV), formado por uma adição conjugada inicial de (XXXIII) no anel eletrofílico de (VIII).

A aplicabilidade geral da reação foi demonstrada considerando vários meios protônicos.

Assim, a reação em dioxano aquoso forneceu a desoxibenzoína (XLV, 30% rend), o esperado produto resultante da adição da H_2O a (XLIV) seguida de descarboxilação.



A reação em formamida produziu a amida (XLVI) (50%), presumivelmente via uma descarbonilação do aduto da formamida sob as condições da reação.

A estrutura de (XLVI) foi confirmada por uma hidrólise ácida que conduziu a β -ceto amida conhecida^{51,52} (XLVII).

Alguma quantidade de desoxibenzoína (XLV) sempre acompanhou a formação de (XLVI) e provavelmente provém da presença de traços de água na formamida.

Finalmente, a reação em anilina, seguida de um tratamento com HCl concentrado, forneceu diretamente o produto de hidrólise - (XLVIII) (57%), do qual existe descrita^{51,53} uma preparação alternativa.

II.5 - Possibilidades de reações com outras ciclopropenonas

Os nossos resultados das reações da difenilciclopropenona, com o sistema N-imino piridíneo, indicou a conveniência de se conhecer o comportamento de outras ciclopropenonas nesta situação.

Uma ciclopropenona assimetricamente substituída, das quais não existem muitos exemplos, seria particularmente interessante para o nosso estudo, por apresentar diferentes posições de reação.

Também as dialquilciclopropenonas, que apresentam maior estabilidade (menor reatividade) que as diarilciclopropenonas, seriam interessantes para verificarmos o comportamento diante do reagente.

Algumas reações dessas ciclopropenonas disubstituídas, serão consideradas no próximo capítulo.

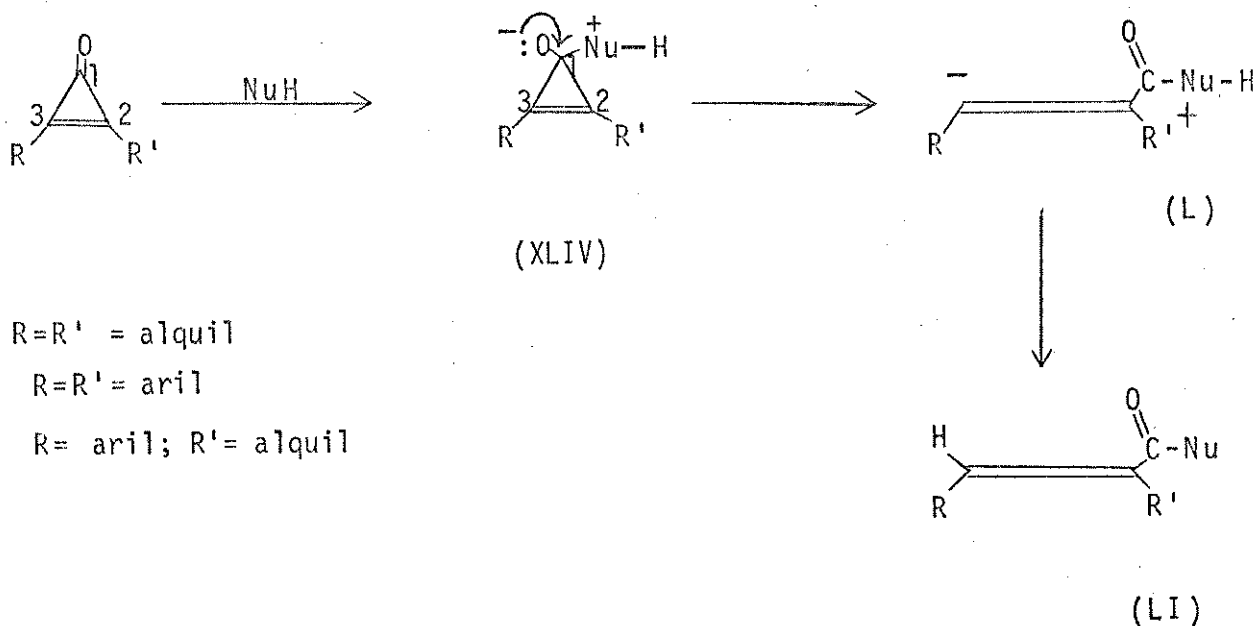
CAPÍTULO III

COMPARAÇÃO ENTRE AS REATIVIDADES DE NUCLEÓFIOS COM DIARIL, DIALQUIL E ALQUILARILCICLOPROPENONAS.

III.1 - Hidrólise alcalina

A hidrólise das ciclopropenonas, com solução de hidróxido de sódio ou de potássio, conduz à abertura do anel, dando os correspondentes ácidos α,β -insaturados (LI, Nu=OH) (refs. 14, 22, 23, 15, 24, 54).

Presumivelmente, a reação se inicia pela adição do íon hidróxido ao carbono carbonílico (Esquema XVI, Nu=OH), seguindo-se a abertura do anel do intermediário (XLIX) e transferência de próton para C₃, completando o processo.



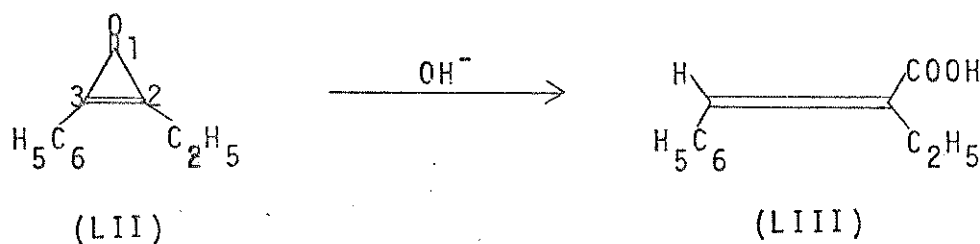
As dialquilciclopropenonas são mais estáveis à base do que as diarilciclopropenonas²³, uma propriedade análoga à sua estabilidade térmica.

Clivou-se 90% da difenilciclopropenona (VIII), depois de 3 min., a 31°C em uma solução etanólica 0,1 N de hidróxido de sódio, enquanto que a dipropilciclopropenona (IX) foi recuperada sem nenhuma mudança depois de 1 hora, sob as mesmas condições de hidrólise.

Esta diferença pode ser atribuída ao maior efeito de estabilização, exercido pelos grupos fenilas, no estado de transição da hidrólise²³.

— Da reação da etilfenilciclopropenona (LII) (Esquema XVII), com NaOH à temperatura ambiente durante 5 horas⁵⁵, obteve-se o ácido α -etil-trans-cinâmico (LIII), indicando que a abertura do anel se deu entre os átomos de carbono C₁-C₃ da ciclopropenona.

O intermediário correspondente a (LIII), sofrerá uma clivagem preferencial para fornecer a mais estável das duas espécies possíveis de carbânions - aquela estabilizada por conjugação pela fenila.

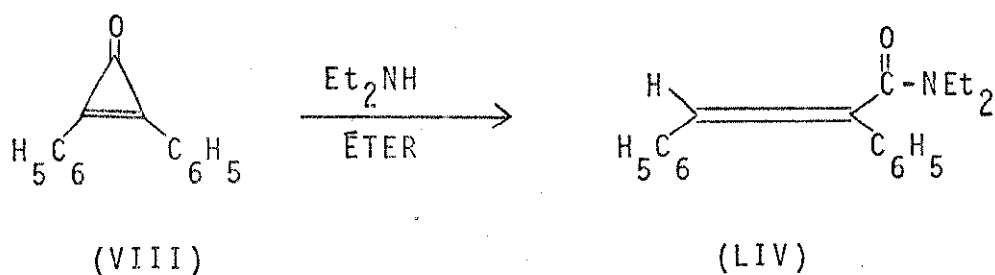


ESQUEMA XVII

III.2 - Nucleófilos de nitrogênio

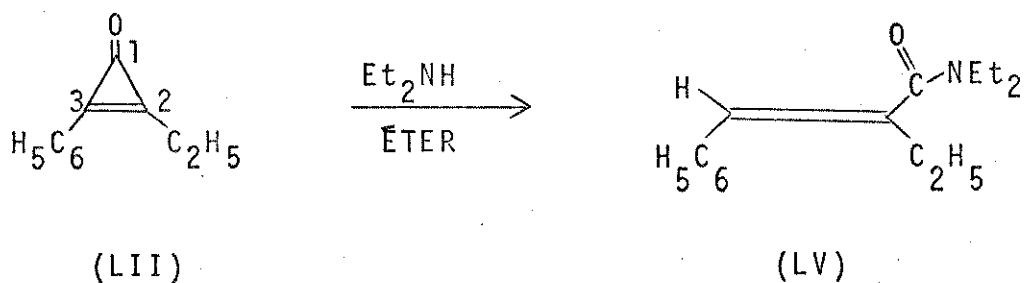
A ação de nucleófilos de nitrogênio, sobre o grupo carbonila das ciclopropenonas, também conduz a produtos com abertura do anel.

A adição da dietilamina à difenilciclopropenona (VIII) forneceu (LIV) com bom rendimento.⁵⁶



ESQUEMA XVIII

A 2-etil-3-fenilciclopropenona (LII) com a dietilamina também produz o produto esperado (LV)⁵⁵ com 75% de rendimento.



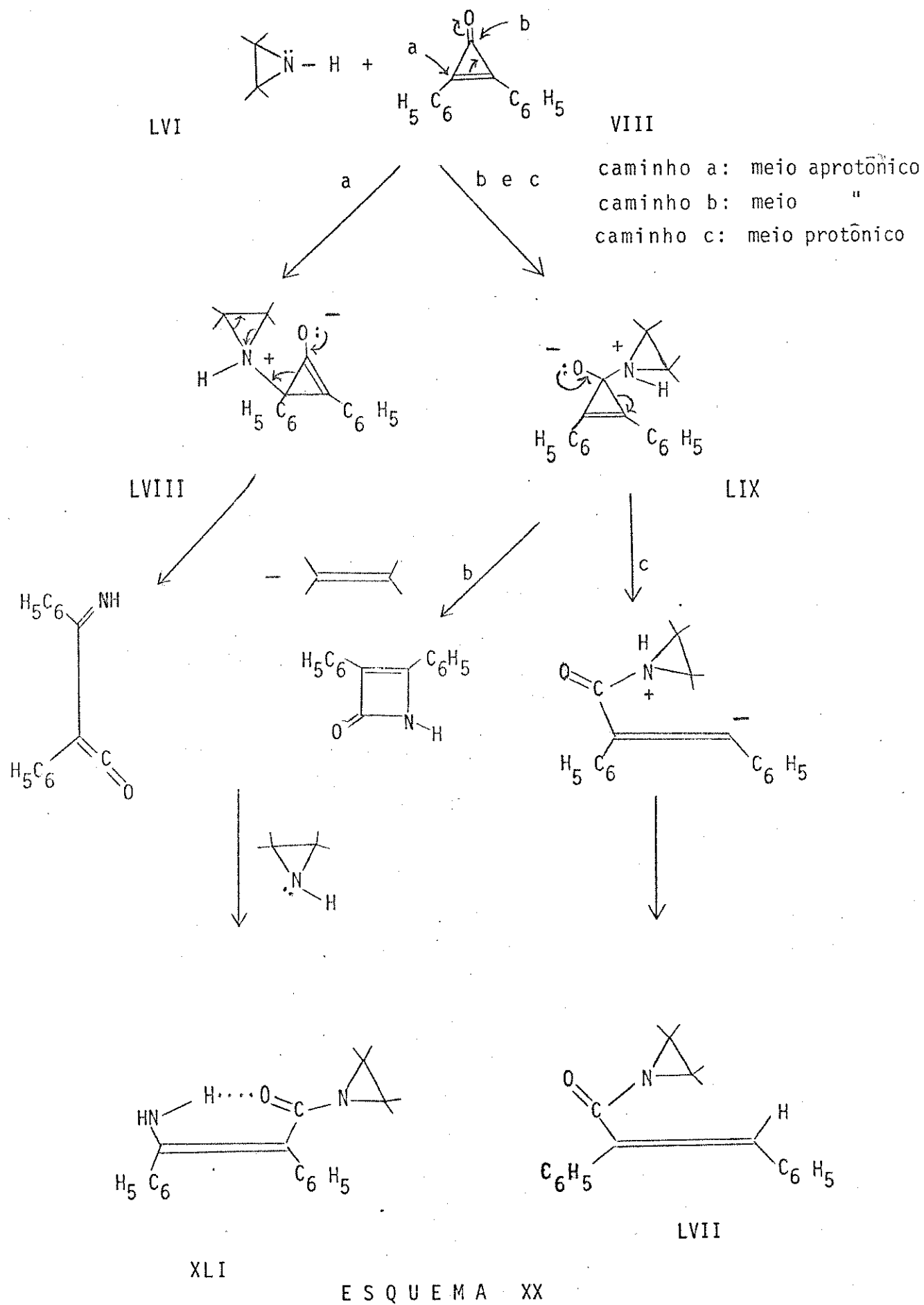
ESQUEMA XIX

Para a formação dos compostos (LIV) e (LV) podemos admitir um mecanismo como o da hidrólise alcalina (Esquema XVI, Nu = NEt₂).

A reação entre a aziridina (LVI) e a difenilciclopropenona (VIII) foi elucidada por Dehmlow⁵⁶. Num meio aprotônico, duas moléculas de aziridina reagem com a difenilciclopropenona, eliminando etileno e formando a enamino amida (XLI), enquanto que num meio protônico, uma molécula de aziridina reage formando exclusivamente o composto (LVII) (Esquema XX). Os dois produtos resultam da quebra da ligação C₁-C₂.

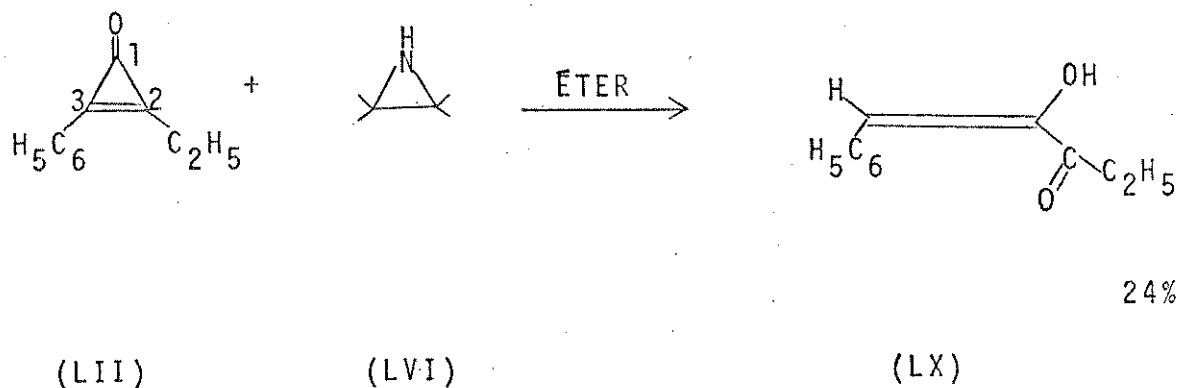
Esses resultados foram interpretados em termos de um mecanismo de abertura do anel do intermediário (LIX), com transferência de próton favorecida por solvente protônico (caminho c), enquanto que num solvente aprotônico prevalece uma expansão do anel de (LIX) (caminho b).

Podemos considerar também o caminho a, em meio aprotônico, onde ocorreria uma abertura do anel de (LVIII), o intermediário resultante de um ataque conjugado ao carbono da dupla ligação.



Por outro lado, a 2-etil-3 fenilciclopropenona (LII) com a aziridina produz⁵⁵ o produto (LX), sem nitrogênio e parece envolver rompimento da ligação C_2-C_3

ESQUEMA XXa



A dipropilciclopropenona (IX) não reagiu⁵⁶ com a aziridina, em éter, mesmo depois de uma exposição prolongada à temperatura ambiente.

III.3 - Conclusão

Poucas reações foram efetuadas com ciclopropenonas assimetricamente substituídas e vimos um caso em que a difenil e alquil-fenil seguem caminhos diferentes. As dialquilciclopropenonas são as menos reativas diante de nucleófilos.

P A R T E D O I S

R E S U L T A D O S E D I S C U S S Ã O

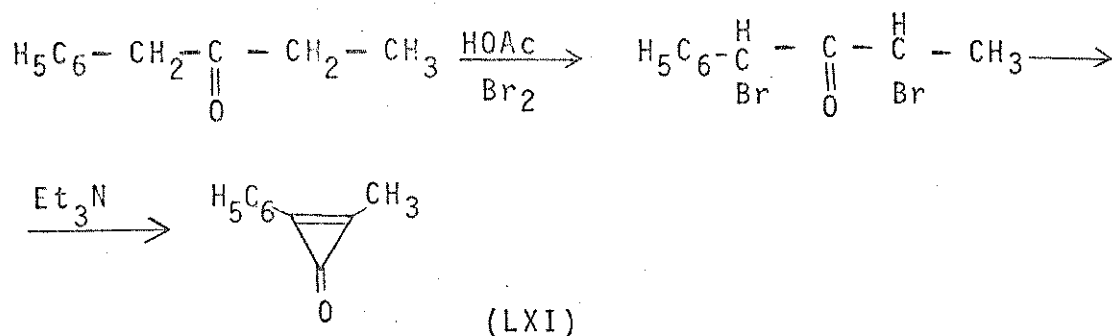
CAPÍTULO IV

REAÇÕES DA METILFENILCICLOPROPENONA COM ILÍDEOS
N-IMINO PIRIDÍNEOS

IV.1 - Síntese dos reagentes

Para as reações que se seguem usamos a metilfenilciclopropenona (LXI), preparada adaptando-se o método de Breslow^{24,14}, descrito para a síntese da difenilciclopropenona (VIII), e o de Dehm-low⁵⁵ para a síntese da etilfenilciclopropenona (LII).

A partir da 1-fenil-2-butanona, em solução de clorofórmio e na presença de ácido acético glacial, efetuou-se uma bromação e o resíduo obtido, foi tratado com trietilamina, para eliminação de HBr.



ESQUEMA XXI

A metilfenilciclopropenona (LXI) foi extraída do meio da reação com H_2SO_4 - 50%, aproveitando-se assim a elevada basicidade desse composto para o seu isolamento.

Este é um sólido branco, que obtivemos com ponto de fusão $72-73^\circ\text{C}$ (lit.⁵⁷ $72-73^\circ\text{C}$).

Os sais, iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) e seus derivados metilados no anel piridínico, foram preparados de acordo com o método de Gösl^{38,39} (Esquema XII).

IV.2 - Reação com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) em metanol.

Investigamos a reação da metilfenilciclopropenona (LXI) com o iodeto de N-amino piridíneo (XXIV) em metanol, na presença da trietilamina.

Esta solução desenvolve uma coloração marron avermelhada, depois de algumas horas à temperatura ambiente.

Depois de 16 horas em reação, evaporou-se o metanol num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água, obtendo-se um resíduo sólido oleoso avermelhado.

Separaram-se os sais por extração com éter etílico e o tratamento do resíduo resultante, com éter de petróleo, forneceu um óleo amarelo na parte solúvel e um sólido alaranjado na parte insolúvel.

IV.3 - Identificação da fração solúvel em éter de petróleo

A elucidação estrutural da fração solúvel em éter de petróleo, um óleo amarelo, foi baseada nas propriedades espectrais e reações químicas.

O espectro R.M.P. (Fig. 2) mostrou os seguintes valores de absorção:

- a) em δ 1,60 (s, 3 H), que tentamos caracterizar referindo-nos a tabelas de deslocamentos químicos para o grupo - CH₃. Este valor está dentro das seguintes regiões características⁵⁸:



ou numa subdivisão mais específica



O sinal de ressonância observado pode pois ser relacionado a um desses tipos de grupamentos.

- b) em δ 3,69 (s, 3H), correspondente à região de ressonância de um grupamento $-\text{OCH}_3$ (3,24 a 4,02)⁵⁸, ou mais especificamente de um éster metílico $-\underset{\textstyle \text{O}}{\underset{\textstyle ||}{\text{C}}} - \text{OCH}_3$ (3,57 a 3,96)⁵⁸;

- c) na região entre δ 5,8 a 7,0, tem-se uma banda larga com integração de dois prótons.

- d) em δ 7,30 (s, 5H), correspondente à região de ressonância de prótons aromáticos, sugerindo a presença do grupo $-\text{C}_6\text{H}_5$;

O espectro I.V. em CHCl_3 (Fig. 32) mostrou as absorções principais em:

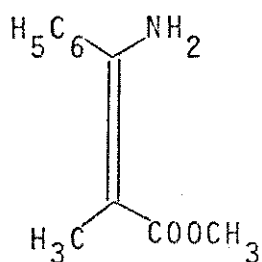
- a) 3492 (m) e 3316 (m) cm^{-1} , correspondentes a $\sim \text{NH}_2$ ⁶⁰.

- b) 1660 (s) cm^{-1} e 1600 (s) cm^{-1} .

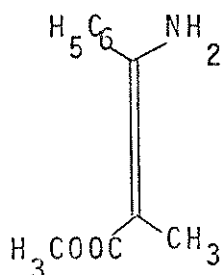
O E.M. indicou um pico molecular correspondente a m/e 191.

Tem-se um número ímpar para o peso molecular, o que equivale dizer pela "regra do nitrogênio"⁵⁹, que se a molécula em estudo tiver nitrogênio, este deve estar em número ímpar. Êste resultado é coerente com a presença de um grupo $-\text{NH}_2$ no composto.

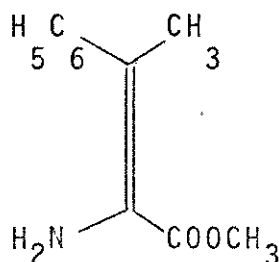
— Os grupos indicados pelos dados espectrométricos acima, permitem sugerir as seguintes possibilidades para a estrutura deste composto:



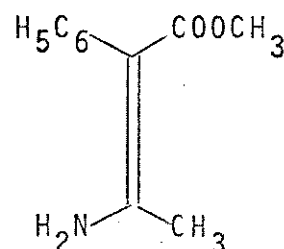
(LXII)



(LXIII)



(LXIV)



(LXV)

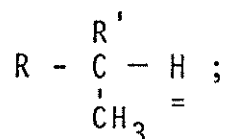
ESQUEMA XXII

O rendimento obtido foi de 31%.

— Efetuamos uma hidrólise ácida deste composto, tratando-se uma amostra desse material, em solução de CDCl_3 , em um tubo de R.M.P., com algumas gotas de uma solução de H_2SO_4 a 10%. Isto resultou na formação do α -benzoil propionato de metila (LXVI), evidenciado pelo seu espectro R.M.P. (Fig. 3).

De fato, foram observados os seguintes valores:

- em δ 1,50 (d, 3H, J 7,0) dentro da região característica, numa classificação geral, de uma metila $\text{CH}_3\text{C}-$ (δ 0,77 a 1,88)⁵⁸. Como o sinal de ressonância aparece como uma absorção dupla, devemos ter o grupamento $\text{CH}_3-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, sendo que a constante de acoplamento observada é típica para prótons em carbonos saturados vizinais⁵⁹.
- em δ 3,62 (s, 3H), típico para éster metílico ($-\text{C}-\text{OCH}_3$ δ 3,57 a 3,96)⁵⁸.
- em δ 4,42 (q, 1H, J 7,0) correspondente a um próton no grupamento



d) na região entre δ 7,20 a 8,10 (m, 5 H) correspondente a prótons aromáticos.

— Isolando-se o α -benzoilpropionato de metila (LXVI), um óleo incolor, obtivemos o seu espectro I.V. em $CHCl_3$ (Fig. 33), ressaltando as absorções principais:

a) em $1735 (s) \text{ cm}^{-1}$ correspondente a $\gamma \text{ C}=\text{O}$ de um grupo éster;

b) em $1690 (s) \text{ cm}^{-1}$, correspondente a $\gamma \text{ Ar}-\overset{\text{R}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}=\text{O}$

O E.M. mostrou o pico mais alto correspondente a m/e 192.

— A formação do α -benzoilpropionato de metila (LXVI), na hidrólise ácida, permite sugerir para o composto da fração solúvel em éter de petróleo, a estrutura do α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII).

Indicamos a forma trans, pelas mesmas razões indicadas para o composto (XXXIX), na secção II.4. Nota-se também que o valor indicado⁶⁰ para a absorção de uma cetona α, β insaturada fica em 1675 cm^{-1} ; mas para um grupo $-\overset{\text{NH}_2}{\text{C}}=\text{C}-\text{CO}-$, quan-

do ligado por ponte de hidrogênio intramolecular, o valor de absorção está em 1615 cm^{-1} , a frequência diminuindo pois de 60 cm^{-1} .

Para um grupo $-\text{C}=\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ a absorção é indicada em 1720 cm^{-1} .

Para o composto (LXII), temos uma banda em $1660(s) \text{ cm}^{-1}$, com diminuição da frequência da mesma ordem anterior. Supomos pois que isto se deve a uma formação de ponte de hidrogênio intramolecular, o que só é possível na forma trans, para o α -metil- β -amino cinama-

to de metila (LXII).

Hã coincidência de valôres de absorção no I.V. deste composto (LXII), com os do α -fenil- β -amino trans cinamato de metila (XXXIX), que obtivemos anteriormente (sec.II.4).

Para este composto (XXXIX) as absorções principais estão em 3490(m), 3304(m), 1660(s) e 1600(s) cm^{-1} .

IV.3.1 - Observações experimentais

- A formação do α -benzoilpropionato de metila (LXVI) f o i notada no resíduo da reação em estudo, quando não se obteve os espectros logo em seguida.

Verificamos que a transformação (LXII) $\longrightarrow$ (LXVI) ocorre gradativamente, quando se deixa (LXII) em um frasco aberto, em contacto com a atmosfera (ácida) do laboratório.

O α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII), resistiu à tentativa de hidrólise alcalina com o álcali de Claisen (solução de hidróxido de potássio em metanol), à temperatura ambiente, p o r um dia.

Notamos a mesma estabilidade a álcali com o composto(XXXIX).

IV. 3.2 - Síntese independente de uma mistura dos compostos(LXII)e (LXVI).

Utilizando um procedimento alternativo, descrito por Kagan e Suen⁶¹, sintetizamos uma mistura dos compostos (LXII) e (LXVI).

A partir do ácido propiônico, preparamos o α -bromopropionato de metila^{62,63}, com o qual fizemos a chamada reação de Blaise(reação de Reformatzky sôbre as nitrilas), com a benzonitrila (Esquema XXIII).

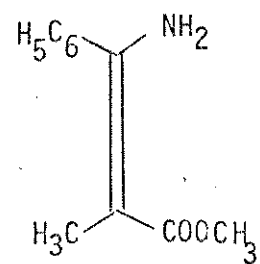
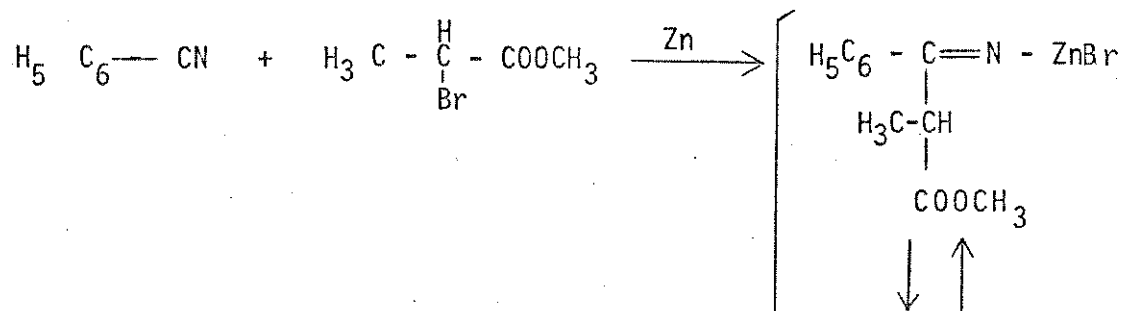
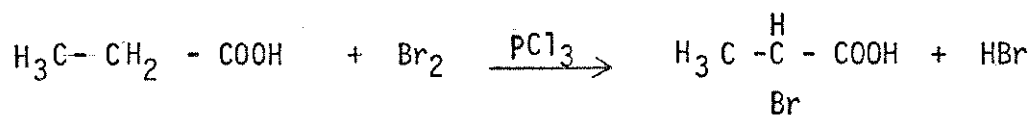
Postula-se a formação de um derivado imino-halo-zincato - (LXVII), o qual com uma leve hidrólise sulfúrica, efetuada de modo a evitar a precipitação dos sais de zinco, conduz a uma mistura do

β -ceto éster (LXVI) e de sua enamina (LXII).

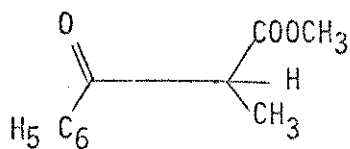
Kagan e Suen evidenciaram, para a reação da benzonitrila com o α -bromopropionato de etila, a presença da enamina na mistura pelo I.V. (nujol) (NH_2 a $3450\text{-}3350\text{ cm}^{-1}$) e por benzoilação pelo cloreto de benzoila, na presença de piridina (Esquema XXIIIa), obtendo-se a oxazona (LXVIII).

Os espectros da mistura de produtos (LXII) e (LXVI) obtidos após a hidrólise suave, estão indicados, o de RMP (Fig. 5) e o de IV (Fig. 34).

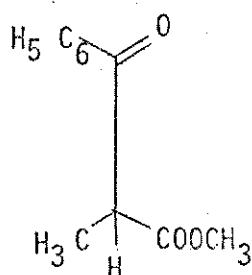
A hidrólise completa com H_2SO_4 - 10% levou ao β -ceto éster (LXVI).



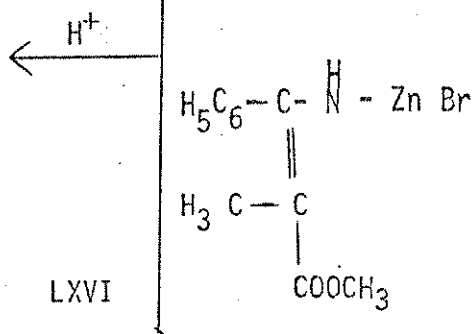
LXII

 $\text{H}_2\text{SO}_4 = 10\%$ 

LXVI

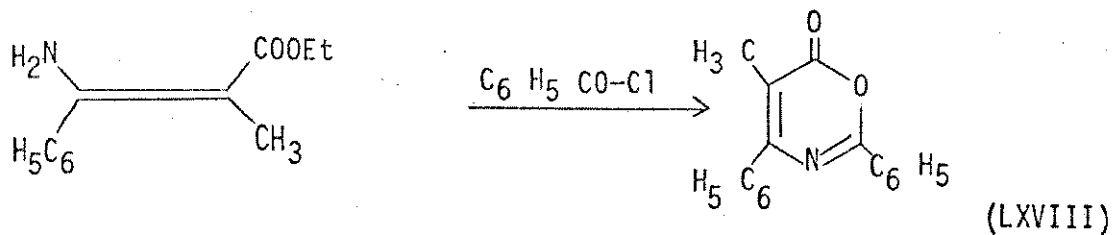


LXVI



LXVII

ESQUEMA XXIII



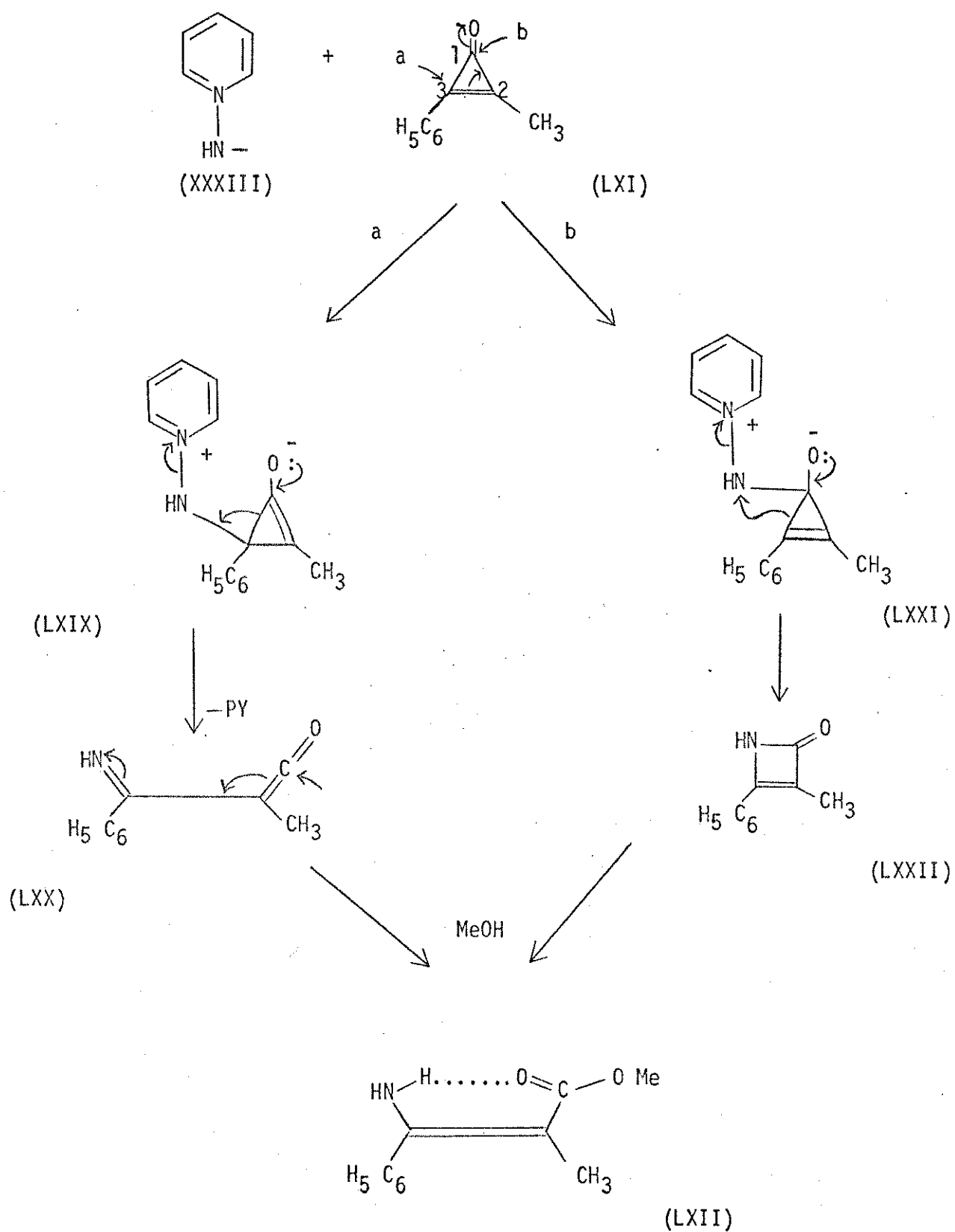
ESQUEMA XXIIIa

IV.3.3 - Mecanismo de formação do α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII).

A especulação mecanística leva-nos a sugerir dois possíveis caminhos para a formação do composto (LXII) (Esquema XXIV): o caminho a, onde temos o ataque nucleofílico do nitrogênio de (XXXIII) sobre o átomo de carbono C-3 onde está ligada a fenila em (LXI); abertura do anel entre C₁-C₃, formando-se o ceteno (LXX), o qual reage com o metanol dando o produto (LXII).

Pelo caminho b, consideramos um ataque do nitrogênio de (XXXIII) sobre o átomo de carbono da carbonila de (LXI), expansão do anel deste envolvendo quebra da ligação C₁-C₃, formando-se uma azetina (LXXII), composto cíclico de quatro membros, possivelmente com quatro elétrons π , que seria um sistema bastante instável.

Favorecemos o caminho a que é análogo ao mecanismo proposto para a reação da difenilciclopropenona com XXXIII (Esquema XV, p.21).



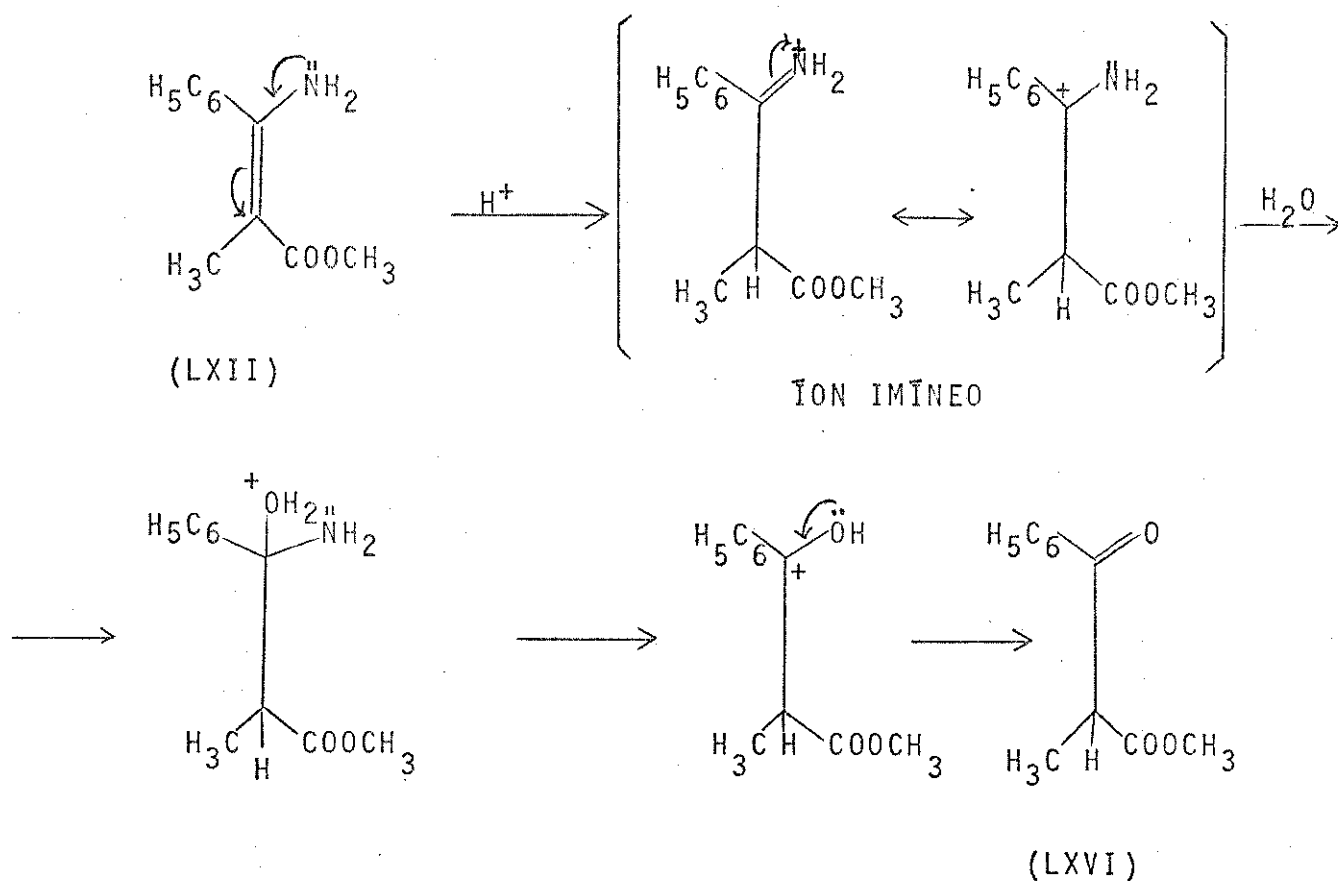
ESQUEMA XXIV

IV. 3.4 - Mecanismo da hidrólise do α -metil- β -amino-trans cina-
mato de metila (LXII)

Foi proposto¹⁰⁴ que a hidrólise ácida de enaminas envolve conversão a íons imíneos, os quais são esperados a sofrerem hidrólise rapidamente, desde que existe uma forma com carga positiva no carbono.

De fato, eles reagem com água à temperatura ambiente¹⁰⁵.

Podemos pois supor para a hidrólise ácida de (LXII) o mecanismo (Esquema XXV):

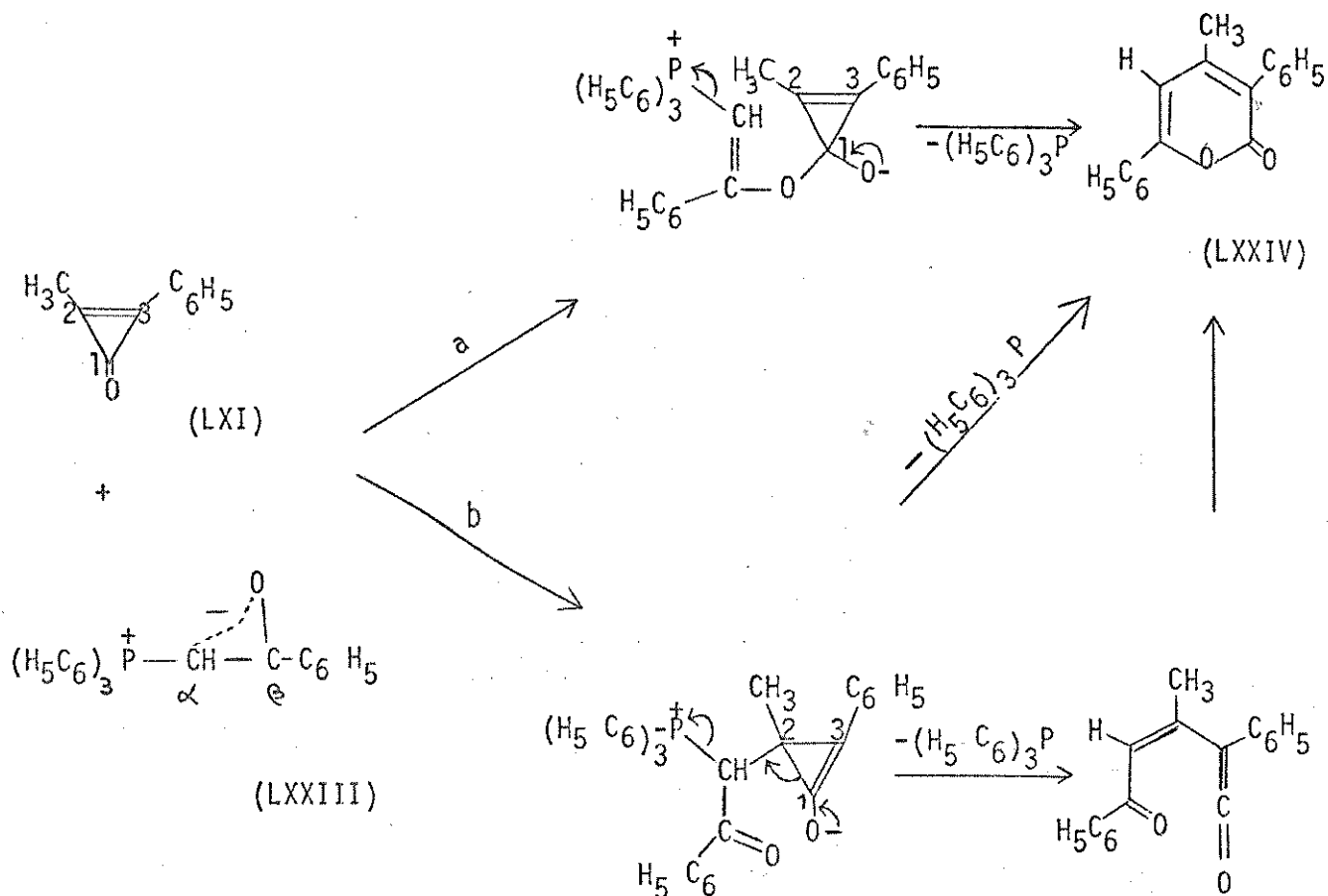


ESQUEMA XXV

IV. 3.5 - Comparação entre a posição de reação observada na metilfenilciclopropenona com as indicadas na literatura.

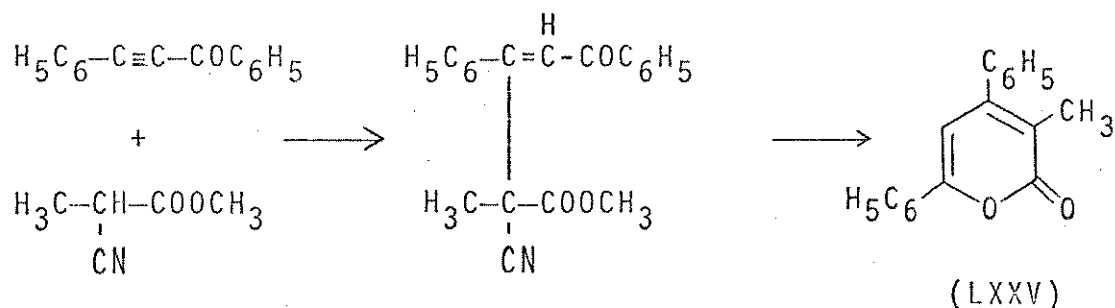
Embora existam muitos exemplos de reações da difenilciclopropenona com ilídeos, pouco trabalho foi realizado com as alquilciclopropenonas.

De modo diferente do que sugerimos na secção anterior, Eicher indica para as reações da metilfenilciclopropenona com ilídeos de fósforo³⁵ (LXXIII) e com enaminas⁶⁴ (LXXVI), que os caminhos mecânicos, de acordo com o produto encontrado, ocorrem com um ataque nucleofílico no átomo de carbono C-2, onde está ligada a metila, ou no átomo de carbono da carbonila, com a abertura do anel se processando entre os átomos C₁ - C₂ (Esquemas XXVI e XXVIII).



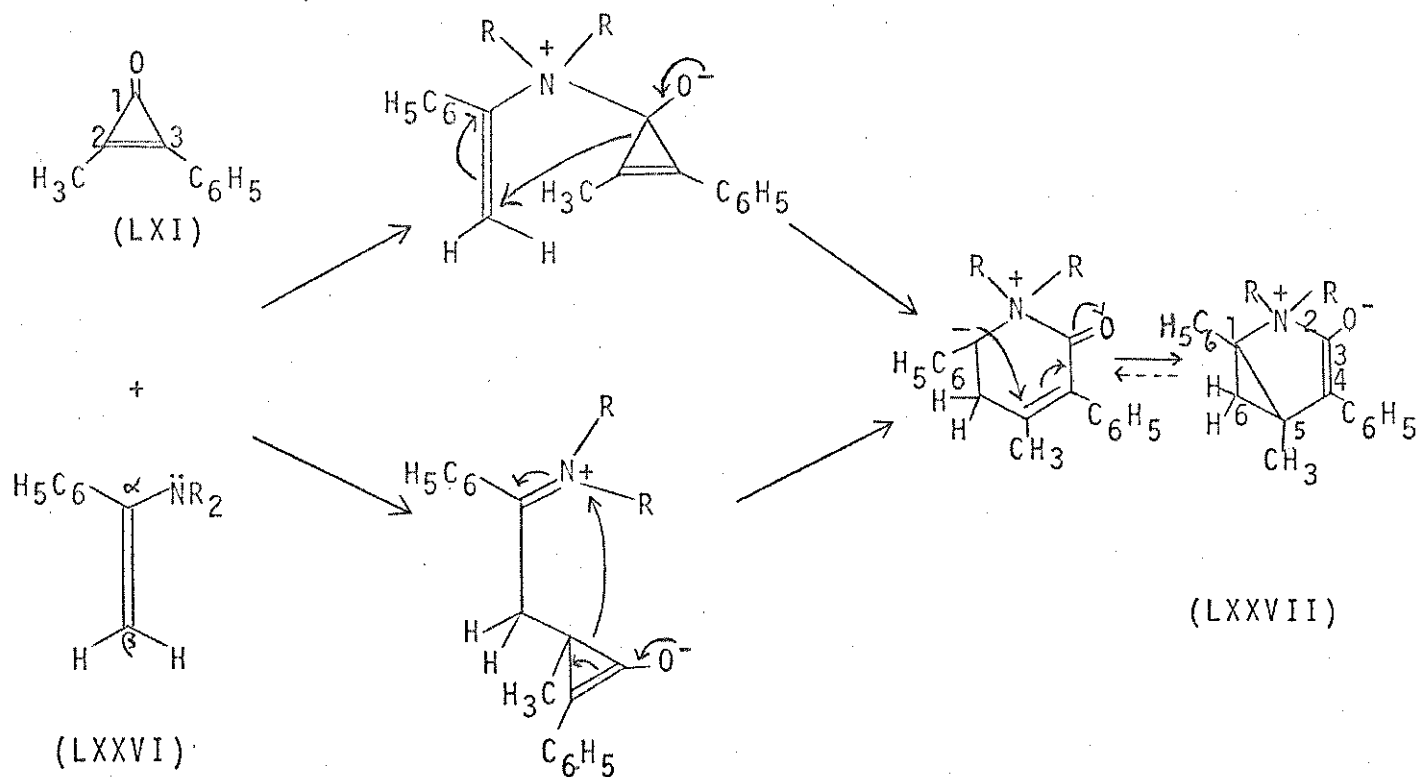
ESQUEMA XXVI

É conveniente salientar que para a reação do Esquema XXVII Eicher concluiu que se forma a 4-metil-3,6 difenil-2-pirona(LXXIV), de maneira indireta, isto é, usou os resultados espectrais (I.V., R.M.N. e U.V.) mas a atribuição desta estrutura foi feita porque o ponto de fusão do produto encontrado (145-146°C) não foi coincidente com o do isômero 3-metil-4,6-difenil-2-pirona (LXXV)(P.F.=113°C), obtido por Kohler e Barret⁶⁵ por uma reação de condensação (Esquema XXVII).



ESQUEMA XXVII

— Para as reações com enaminas⁶⁴(LXXVI), propôs-se o mecanismo do Esquema XXVIII.



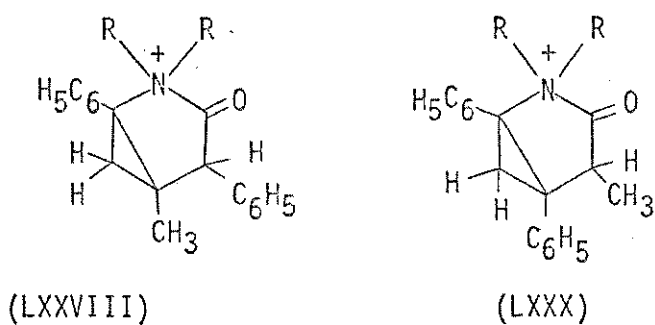
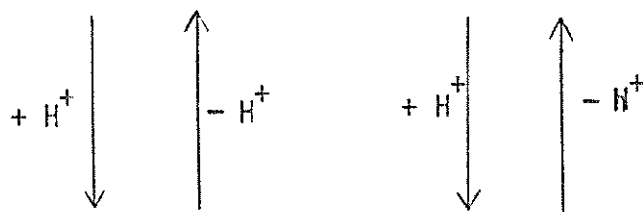
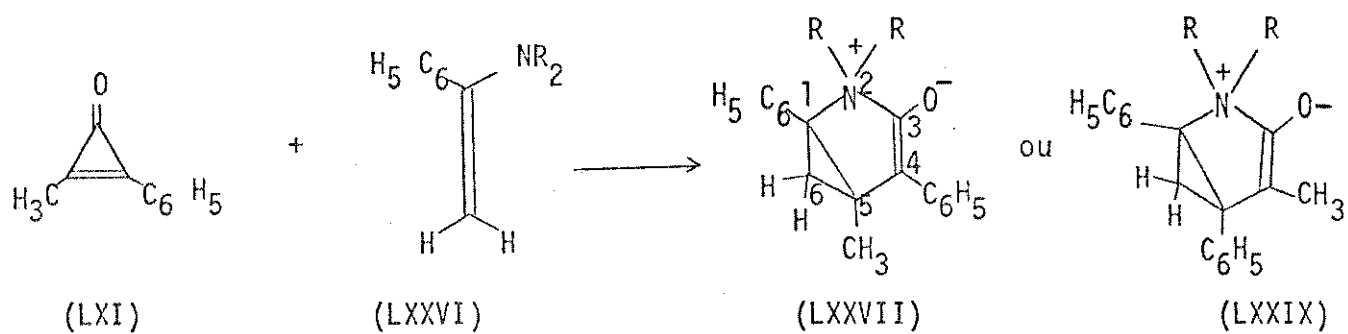
ESQUEMA XXVIII

A posição do -CH_3 no átomo C-5 da estrutura (LXXVII) foi indicada baseando-se em informações dos espectros R.M.P.

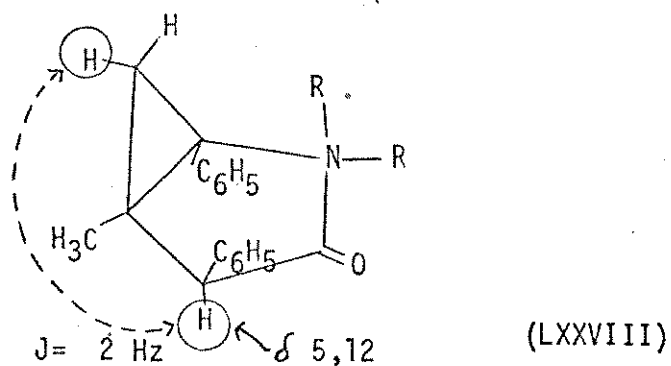
Protonando-se o composto (LXXVII) (Esquema XXIX), por dissolução em ácido trifluoracético, a posição do grupo metílico em C-5 fica evidenciada:

- Têm-se o próton benzílico (RMP : δ 5,12 ppm, C- α ao grupo $\text{C}=\text{O}$) em (LXXVIII) (Esquema XXX) envolvido em um acoplamento W com um dos CH do ciclopropano ($J = 2 \text{ Hz}$). Entretanto, não ocorre desdobramento do grupo CH_3 , pelo contrário, este aparece como uma absorção simples.

Para as espécies protonadas, só a estrutura (LXXVIII) corresponde a esses valores e não a estrutura (LXXX).



ESQUEMA XXIX



ESQUEMA XXX

C o n c l u s ã o

— Êstes exemplos, que são os únicos casos relatados de reações nucleofílicas com a metilfenilciclopropenona, comparados com a reação que estudamos de formação do α -metil- β -amino trans cina-mato de metila (LXII), estão indicando que as posições de reação nesta ciclopropenona podem variar, conduzindo à ruptura do anel em diferentes ligações. Ainda não existem dados suficientes para determinar os motivos destas diferenças.

IV. 4 - Possibilidades de estrutura para o produto obtido na fração insolúvel em éter de petróleo.

A investigação da fração insolúvel em éter de petróleo (da reação da secção IV.2), um sólido alaranjado, sugeriu a existência de um composto instável.

Acompanhando-se o espectro R.M.P. deste material com o tempo, verificou-se o desaparecimento de certas bandas e um aumento em intensidade de outras.

Refluxou-se então, todo o material desta fração, em benzeno por 17 horas, isolando-se desse meio, um sólido amarelo estável, de PF = 201 - 203°C.

A integração do espectro R.M.P. (Fig. 6) correspondeu a um total de 12 hidrogênios, mostrando os seguintes valores de deslocamentos químicos:

2,48 (s, 3H); dentro da região do grupamento
 $\text{CH}_3 - \overset{|}{\text{C}} = (1,59 \text{ a } 2,68)^{58};$

6,64 (m, 1H)	} prôtons olefínicos e/ou aromáticos
7,20 (m, 2H)	
7,42 (s, 5H)	
8,18 (d, 1H)	

O E.M. mostrou o pico mais alto correspondente a m/e 236.

Este valor corresponde ao peso molecular de um aduto 1:1, menos 2 hidrogênios, entre o imino piridíneo (XXXIII) e a metilfenilciclopropenona (LXI).

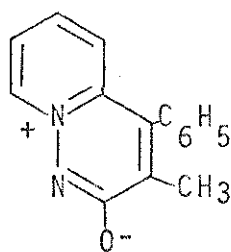
Esta sugestão é coerente com o número de prótons mostrado pela integração do espectro R.M.P., indicando que aqui a piridina foi incorporada ao produto, ao contrário da formação do composto - (LXII), onde ocorreu eliminação da piridina.

De fato, a análise elementar deste composto deshidrogenado calculada para $C_{15}H_{12}N_2O$ resultou em

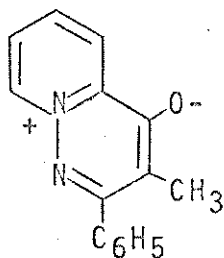
76,25 % C ; 5,12 % H e 11,86 % N e os valores encontrados

76,15 % C ; 5,26 % H e 11,89 % N.

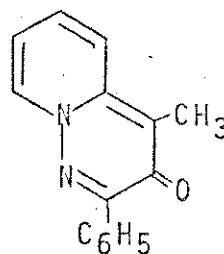
Êsses dados permitem que algumas estruturas possam ser consideradas para este composto deshidrogenado, todas inéditas:



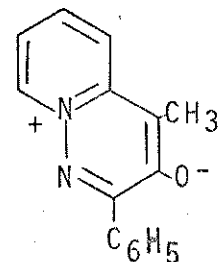
(LXXXI)



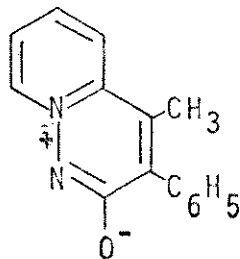
(LXXXIII)



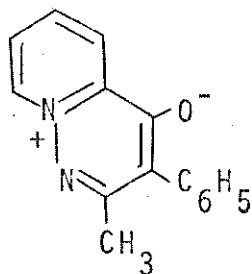
(LXXXV)



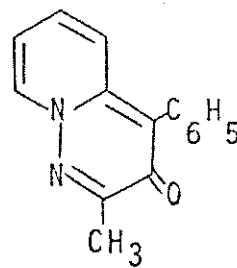
(LXXXVa)



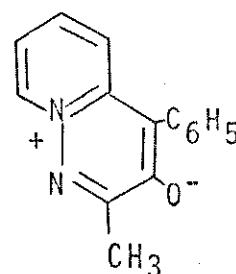
(LXXXII)



(LXXXIV)



(LXXXVI)



(LXXXVIa)

O espectro I.V. (Fig. 35) mostrou bandas de absorção em 1642(m), 1600(s), 1580(s), 1530(s) e 1495(s) cm^{-1} , que parecem revelar a existência de uma estrutura com cargas separadas ou a contribuição desta ao híbrido de ressonância.

IV. 5 - Reação com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) em cloreto de metileno.

Como a reação do N-imino piridíneo (XXXIII) com a metilfenilciclopropenona em metanol, levou a uma mistura de dois produtos, um deles (LXII) indicando a participação do solvente protônico, decidimos investigar essa reação em um meio aprótico, para evitar a formação de (LXII), facilitando a purificação do outro composto.

Usando o cloreto de metileno como solvente, efetuamos reações na presença da trietilamina, à temperatura ambiente.

Realizamos essas reações em dois diferentes tempos: uma durante 65 horas e a outra durante 17 horas.

Os produtos resultantes dessas reações foram isolados evaporando-se o solvente, separando-se os sais por extração com éter etílico e passando-se esse material através de uma coluna de sílica-gel.

O material que eluiu rapidamente da coluna, usando-se como solvente benzeno-cloreto de metileno (80:20 V/V), era um sólido alaranjado.

Nas frações em que se aumentou a polaridade do eluente, usando-se misturas de éter etílico-cloreto de metileno (80:20 V/V), obteve-se um sólido amarelo (P.F. = 201-203°C), identificado como sendo o mesmo composto deshidrogenado (Esquema XXXI) obtido na reação em metanol.

O sólido alaranjado eluido inicialmente, apresentou as seguintes características:

a) sob aquecimento em uma placa de Kofler para determinação do seu ponto de fusão, os cristais amorfos do composto fundiam entre -

135-137°C, cristalizando-se em seguida na forma de agulhas, que fundiam finalmente a 201-203°C;

- b) acompanhando-se com o tempo os espectros de R.M.P. de uma amostra do sólido alaranjado, notou-se o desaparecimento gradativo das suas bandas características e o aparecimento no espectro de novas bandas de absorção, correspondentes às do composto deshidrogenado. Ao fim de três dias a transformação era completa;
- c) o sólido alaranjado puro, deixado permanecer à temperatura ambiente, durante algumas semanas, transformou-se quantitativamente no composto deshidrogenado;
- d) refluxando-se uma solução do sólido alaranjado em benzeno, durante 16 horas, obteve-se o composto deshidrogenado quantitativamente.

Essas observações permitem concluir que o sólido alaranjado é um composto instável, precursor do composto deshidrogenado.

Comparando-se os rendimentos das reações realizadas em tempos diferentes, verificamos que na reação conduzida durante 65 horas, obteve-se 17% do produto instável e 60% do composto deshidrogenado, com um rendimento total de 77%.

Na reação que durou 17 horas, obteve-se 69% do produto instável e 27% do composto deshidrogenado, sendo o rendimento total de 96%.

Êsses resultados indicam que a reação quando conduzida durante um tempo mais longo, fornece um rendimento total menor, indicando que nêsse meio a transformação do produto instável para o composto deshidrogenado, não é completa, fornecendo outros produtos de decomposição não identificados.

O espectro I.V. do produto instável (Fig. 37), mostrou as absorções principais em 1680, 1655, 1610, 1592, 1545 e 1506 cm^{-1} , todas com forte intensidade.

A banda em 1680 cm^{-1} sugere uma cetona α, β -insaturada ou in. ina⁶⁰.

O espectro R.M.P. (Fig. 7) mostrou os valores (δ):

- 2,12 (s, 3H)
- 3,75 (d, 1H, $J = 18,0 \text{ Hz}$)
- 5,05 (m, 3H)
- 5,95 (m, 1H)
- 6,80 (d, 1H, $J = 7,0 \text{ Hz}$)
- 7,0 - 7,5 (m, 5H)

Agitando-se uma amostra do produto instável, em solução de CDCl_3 , com D_2O , verificou-se por R.M.P. que não ocorreu troca, indicando a inexistência de um próton lábil ($-\text{NH}$ ou $-\text{OH}$) no composto.

Também pelo espectro I.V. em CHCl_3 (Fig. 38) verifica-se que não ocorre absorção nas regiões características desses grupos $-(3200 - 3700 \text{ cm}^{-1})$.

Os valores de integração do espectro R.M.P. correspondem ao número de hidrogênios de um aduto 1:1 entre o imino piridíneo (XXXIII) e a metilfenilciclopropenona (LXI), que seria o intermediário correspondente ao composto deshidrogenado.

Êstes dados permitem indicar para este intermediário, uma possibilidade de estrutura, entre as correspondentes consideradas para o composto deshidrogenado (Esquema XXXI). Esta estrutura (LXXXVII) é a correspondente a (LXXXVI), que representa um sistema heterocíclico desconhecido.

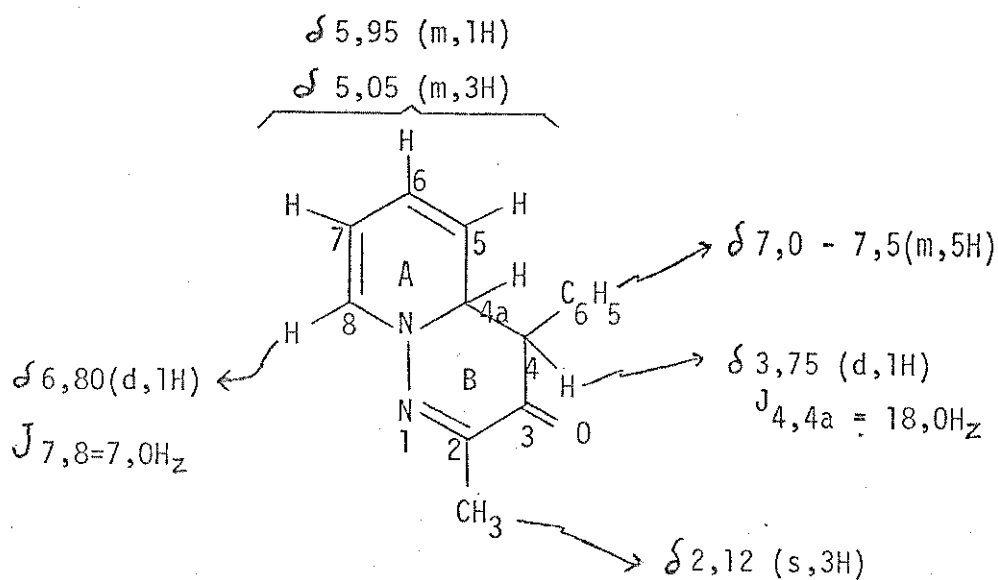
No Esquema XXXII indicamos a estrutura (LXXXVII) e fazemos as atribuições aos sinais de R.M.P.

Atribuímos o sinal em δ 2,12 aos prótons do CH_3 ligado à posição C-2; isto está dentro dos valores de deslocamentos químicos de CH_3 ligado a carbono insaturado (Tabela I):

TABELA I		δ
Deslocamentos químicos para prótons CH_3 ⁵⁸	$\text{CH}_3 - \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} -$	0,77 - 1,88
	$\text{CH}_3 - \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} - \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} -$	0,79 - 1,10
	$\text{CH}_3 - \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} - \text{N}$	0,95 - 1,23
	$\text{CH}_3 - \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} =$	1,59 - 2,68
	$\text{CH}_3 - \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} = \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} -$	1,59 - 2,14
	$\text{CH}_3 - \overset{\textstyle }{\underset{\textstyle }{\text{C}}} = \text{O}$	1,95 - 2,68

O sinal deste grupo $-\text{CH}_3$ aparece como uma absorção simples, indicando a inexistência de prótons vicinais.

Para o anel A, podemos atribuir o δ 6,80 ao próton na posição C-8, pois além de estar em campo mais baixo que os outros prótons, explicado por estar adjacente ao átomo de nitrogênio, este sinal também aparece como uma absorção dupla, indicando acoplamento com apenas um outro próton.



ESQUEMA XXXII
Atribuições aos sinais de RMP
do composto (LXXXVII).

Os outros hidrogênios do anel A, incluindo o H na posição C-4a devem apresentar um sinal de ressonância mais complexo, devido as suas vizinhanças com mais de um próton.

Fica pois o sinal em δ 3,75 atribuído ao próton em C-4, indicando que a absorção dupla com uma elevada constante de acoplamento, deve ocorrer entre os Hs de C-4 e C-4a.

Para confirmar isto pensamos em substituir o H de C-4a por

outro grupo que não acoplasse com o H de C-4. O sinal deste próton deveria então aparecer como uma absorção simples.

IV. 6 - Reação com o iodeto de N-amino 2,6-dimetil piridíneo (LXXXVIIIe) em cloreto de metileno.

O isolamento do intermediário (LXXXVII) na reação anterior, fez supor a possibilidade de se obter intermediários em reações com outros derivados do sistema N-imino piridíneo (XXXIII).

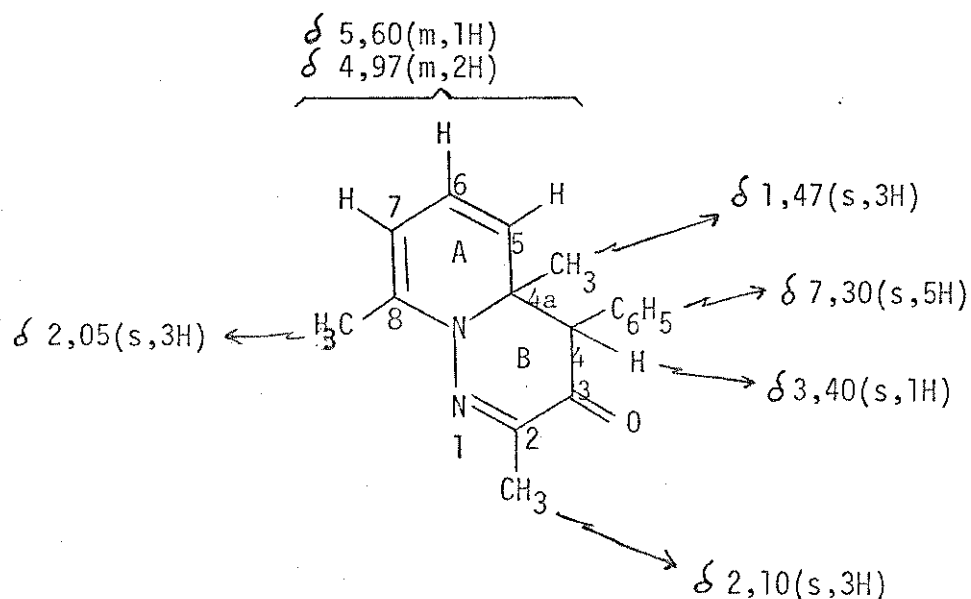
Com a intenção de confirmar a atribuição do sinal de R.M.P. do próton na posição C-4 do intermediário (LXXXVII), procedemos à reação com o iodeto de N-amino 2,6-dimetilpiridíneo (LXXXVIIIe) preparado pelo mesmo método de Gösl^{38,39} (Esquema XII), a partir de 2,6 lutidina.

A reação foi processada em cloreto de metileno, na presença da trietilamina, durante 38 dias, à temperatura ambiente.

O resíduo obtido pela evaporação do solvente, foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica gel, isolando-se um óleo laranja avermelhado, com 19% de rendimento.

A estrutura é indicada pelo espectro R.M.P. (Fig. 8):

- a) em δ 1,47 (s, 3H), mostrando um grupo $\text{CH}_3-\text{C} \equiv$ (para o grupamento $\text{CH}_3-\text{C} \equiv$ a região de ressonância está entre δ 0,77 - 1,88⁵⁸);
- b) em δ 2,05 (s, 3H) e em δ 2,10 (s, 3H), correspondentes a dois grupos - CH_3 , provavelmente de um fragmento $\text{CH}_3-\text{C} =$ (faixa comum de absorção entre δ 1,59 - 2,68⁵⁸);
- c) δ 3,40 (s, 1H), indicando um próton não acoplado;
- d) em δ 4,97 (m, 2H) e em δ 5,60 (m, 1H), atribuídos aos prótons do anel A;
- e) em δ 7,30 (s, 5H), relacionados aos prótons aromáticos do grupo $-\text{C}_6\text{H}_5$.



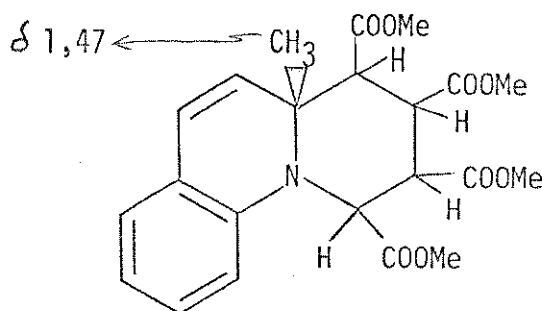
ESQUEMA XXXIII

Atribuições aos sinais de R.M.P.
do composto(LXXXIX)

Êsses valôres são coerentes com os resultados anteriores, confirmando que o grupo metila do anel B deve estar ligado na posição C-2.

É interessante que o valor δ 3,40, atribuído ao próton na posição C-4, aparece em campo mais alto do que o próton em C-4 de (LXXXVII), provavelmente devido a um efeito de proteção do $-\text{CH}_3$ em C-4a.

Observa-se, em particular, que uma absorção simples em δ 1,47 deve provir de um grupo metílico em C-4a, desde que prótons metílicos ligados a um átomo de carbono saturado como este C-4a, deve aparecer em campo bem alto, como é dado na literatura; por exemplo⁶⁶:



XC

O composto (LXXXIX) demonstrou instabilidade às tentativas de cristalização ou a uma exposição excessiva à coluna cromatográfica, fornecendo produtos de decomposição não identificados.

IV.7 - Determinação da Configuração dos hidrogênios nas posições C-4 e C-4a do composto (LXXXVII).

O valor de deslocamento químico em δ 3,75, que atribuímos ao próton na posição C-4 de (LXXXVII), aparece como uma absorção dupla, indicando o acoplamento com outro próton, com uma constante de acoplamento de $18,0 \text{ Hz}$.

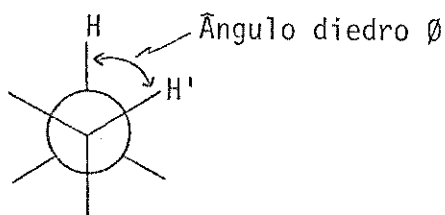
Admitimos que o acoplamento se dá com o próton vicinal na posição C-4a, cujo sinal aparece sobreposto aos sinais de outros prótons, constituindo uma absorção múltipla.

Construindo modelos Dreiding para a estrutura (LXXXVII) vemos que temos nas conformações mais estáveis, ou um ângulo de aproximadamente 180° , na situação em que os dois prótons de C-4 e C-4a, estão na posição axial-axial (trans) ou um ângulo de aproximadamente 60° , na situação equatorial-axial (cis).

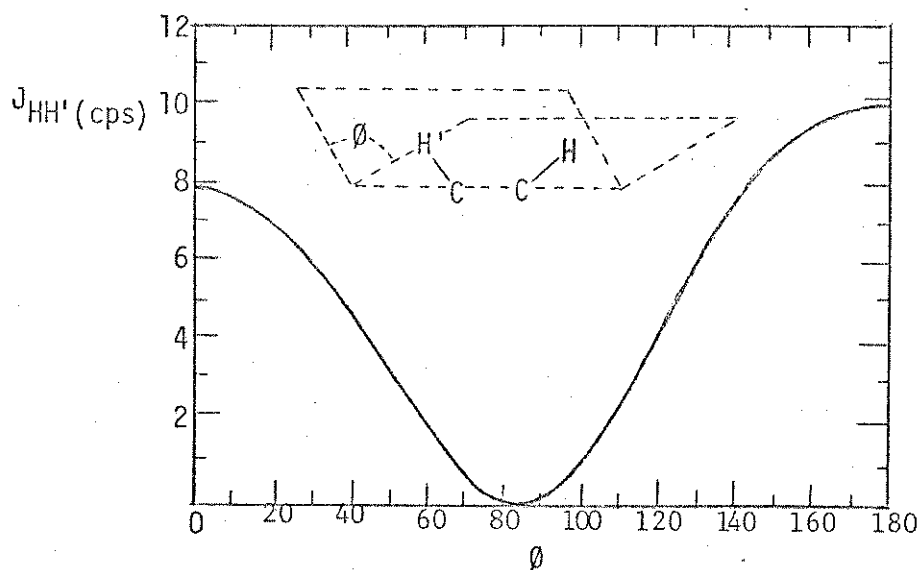
O acoplamento entre prótons em átomos de carbono vicinais,

num sistema rígrado, depende primariamente, e é diretamente proporcional ao ângulo diedro ϕ entre os planos onde estão localizados esses prótons, no caso $H-C_4-C_{4a}$ e $C_4-C_{4a}-H$:

Este ângulo pode ser visualizado por uma vista ao longo da



ligação entre os átomos de carbono vicinais e pela perspectiva do Esquema XXXV, onde também mostramos a relação calculada entre o ângulo diedro e constantes de acoplamento vicinais, devida a Karplus^{67,68}, que enfatiza serem esses cálculos apenas aproximações e não levam em consideração fatores como substituintes eletronegativos, os ângulos de ligação e comprimentos de ligação.



ESQUEMA XXXV

Relação entre ângulo diedro e constante de acoplamento para prótons vicinais

Deduções de ângulos diedros a partir de constantes de acoplamento medidas, são efetuadas de modo seguro somente por compara-

ção com compostos prõximamente relacionados.

Esta correlação tem sido muito útil em ciclopentanos e ciclohexanos.

As relações observadas entre o ângulo diedro e a constante de acoplamento para prõtons vicinais, em anéis de ciclohexano condensados, obedecem os seguintes valores⁵⁹:

J observado (H_z)	
axial-axial	8 - 14
axial-equatorial	1 - 7
equatorial-equatorial	1 - 7

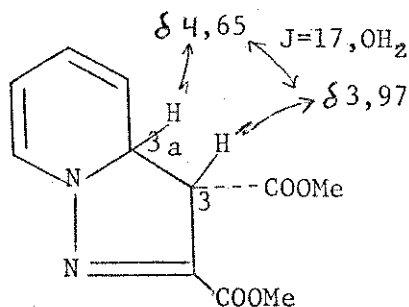
TABELA II

Esses intervalos, embora representem constantes de acoplamento em fragmentos comumente encontrados, de fato, não são representativos⁶⁹ e devem ser vistos como um aspecto geral.

Pela tabela acima, vemos que um valor de $J = 18,0 H_z$ é incomum, sendo uma constante de acoplamento ($J_{4, 4a}$) muito elevada para ser acomodada em qualquer outro modo que não seja na relação axial-axial (trans).

Para se confirmar a atribuição estereoquímica, procuramos nos referir a constantes de acoplamento vicinais, em compostos prõximamente relacionados, de estereoquímica conhecida.

Sasaki e colaboradores⁴⁵ relataram o valor de uma constante de acoplamento de $17,0 H_z$ para os prõtons vicinais nas posições C-3 e C-3a, do composto XCI.



X C I

Os valores de deslocamento químico em δ 3,97 e δ 4,65, foram indicados para os prótons em C-3 e C-3a respectivamente, sendo atribuída para estes a configuração cis, coerentes com os modelos Dreiding dessa estrutura.

Em ciclopentanos, os valores observados de J estão em geral ao redor de 8 Hz para prótons cis vicinais (correspondentes a um ângulo de aproximadamente 0°) e ao redor de 0 Hz para prótons trans vicinais (correspondente a um ângulo de aproximadamente 90°)⁵⁹.

Então, neste caso, fatores de eletronegatividade e ordem de ligação devem contribuir para o alto valor da constante, resultante de um acoplamento a 0° . No composto (LXXXVII) temos uma situação semelhante, com a constante máxima ocorrendo com acoplamento em um ângulo de 180° .

IV.8 - Redução do composto deshidrogenado (LXXXVI)

A redução com hidreto de lítio e alumínio em éter seco, à temperatura ambiente, durante 20 horas, resultou numa complexa mistura de produtos, não identificados.

Entretanto, o tratamento de (LXXXVI) com borohidreto de sódio em etanol, à temperatura ambiente, conduziu a um composto definido.

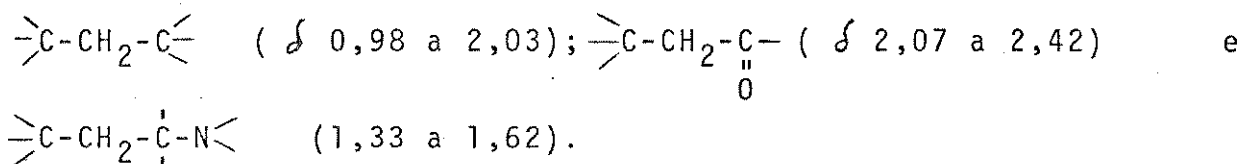
Esta redução foi efetuada por um tempo prolongado (21 dias), renovando-se cada sete dias a quantidade de reagente.

Após o procedimento de extração e com a purificação por passagem em uma coluna cromatográfica de sílica gel, obteve-se um sólido branco (P.F. = $164-166^\circ\text{C}$), com 61% de rendimento.

O espectro de R.M.P. (Fig. 9) mostrou os deslocamentos químicos (δ):

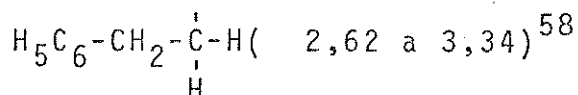
a) 1,10 – 2,20 (m, 4H), que foram relacionados à ressonância de prótons metilênicos⁵⁸.

Tabelas⁵⁸ indicam para os deslocamentos químicos de prótons $-\text{CH}_2$:



b) 2,36 (s, 3H), correspondente a um grupo $\text{CH}_3\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{=}$ (ver Tabela I).

c) 2,63(t, 2H, $J=6\text{H}_z$), sugerindo um grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ dentro do intervalo característico para um grupo



d) 4,15(t, 2H, $J=6\text{H}_z$) que corresponde a $\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2\text{(Y=grupo eletronegativo)}$.

As tabelas indicam para o grupamento $\text{-}\overset{\cdot}{\underset{|}{\text{C}}}\text{-CH}_2\text{-O-}$ uma faixa de ressonância entre 3,36 a 4,48.

e) 7,05 a 7,45 (m, 5 H); região essa de prótons aromáticos.

Êsses valores fazem supôr que ocorreu uma redução no anel piridínico.

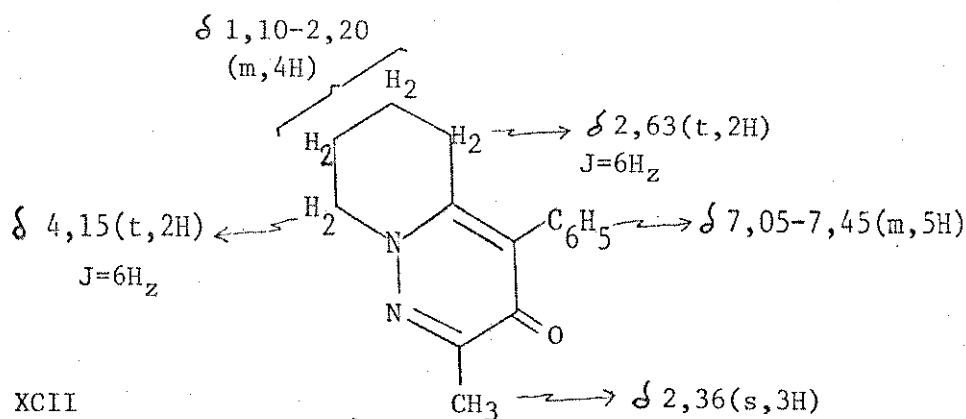
— O espectro de massa mostrou o pico mais alto em m/e 240, que corresponde a uma fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$.

A análise elementar é concordante com isto:

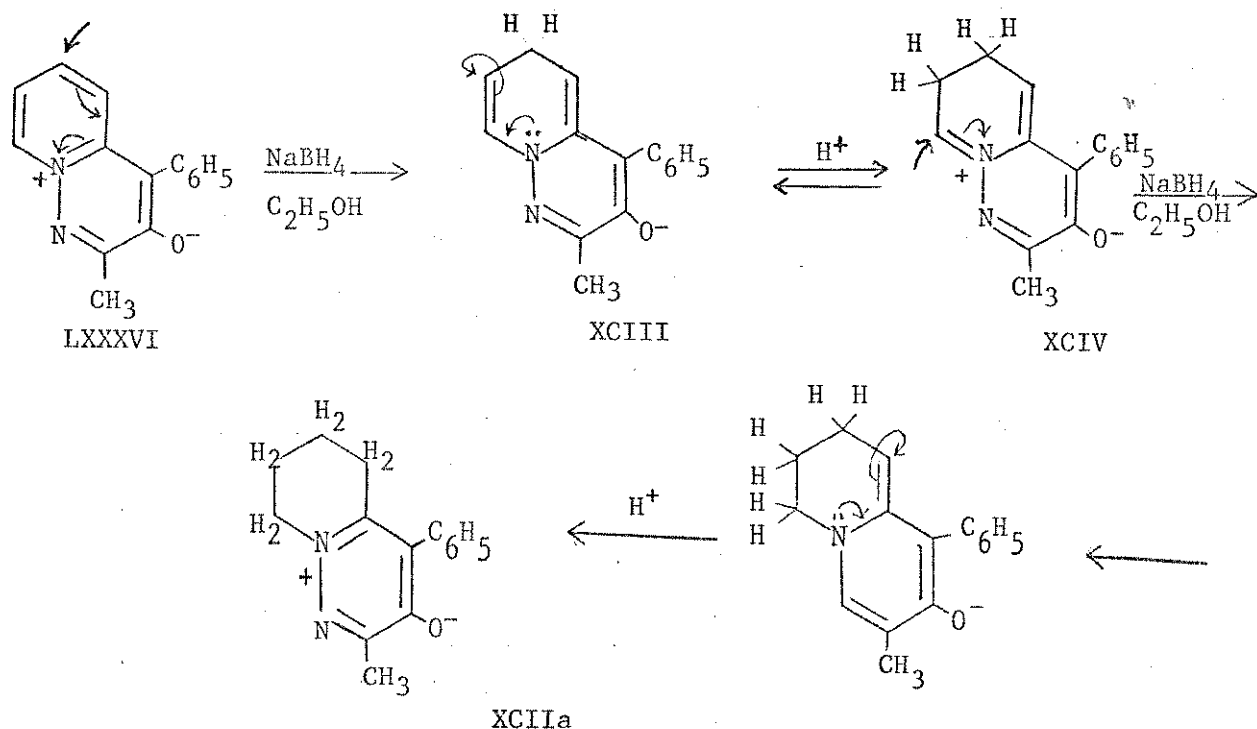
Calculada: 74,97% C ; 6,71% H e 11,66% N.

Encontrada: 74,97% C ; 6,78% H e 11,83% N.

Devemos ter, portanto, a estrutura (XCII) indicada no Esquema XXXVI.



ESQUEMA XXXVI
Atribuições aos sinais de R.M.P.
do composto (XCII)



ESQUEMA XXXVII

IV.10 - Experiências de reações químicas com o composto deshidrogenado (LXXXVI).

Diversas reações químicas foram experimentadas com o composto deshidrogenado (LXXXVI).

Este composto resistiu à tentativa de hidrólise alcalina com o álcali de Claisen (solução de KOH em metanol), à temperatura ambiente, durante 50 horas, sendo recuperado quantitativamente.

Entretanto, de uma hidrólise alcalina, em etanol sob refluxo, durante 42 horas, recuperou-se 85% do material inicial; o restante consistiu de produtos de decomposição não identificados.

Do mesmo modo, colocando-se o composto deshidrogenado (... LXXXVI) em uma solução de H_2SO_4 -10% em dioxano, por 20 horas, à temperatura ambiente, não se conseguiu hidrolisar essa substância, recuperando-a completamente.

Entretanto, voltando-se o material a uma solução idêntica à anterior e deixando-se em refluxo por 42 horas, recuperou-se 70 % do composto de partida, não se identificando o material restante.

IV.11 - Esquema das reações efetuadas.

Para melhor visualização resumimos as reações efetuadas no Esquema XXXVIII, condizente com a estrutura do composto desidrogenado (LXXXVI), o 2-metil-4-fenil - 3H - pirido [1,2-b] piridazin-3-ona.

IV.12 - Mecanismo da formação do 2-metil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin -3-ona (LXXXVI).

A reação de formação do 2-metil-4-fenil-3H- pirido [1,2-b]piridazin -3-ona (LXXXVI) pode se processar (Esquema XXXIX, caminho a) via uma inicial cicloadição 1,3-dipolar do N-imino piridíneo (XXXIII) com a metilfenilciclopropenona (LXI), seguida por uma transferência de próton no aduto tricíclico primário (CI).

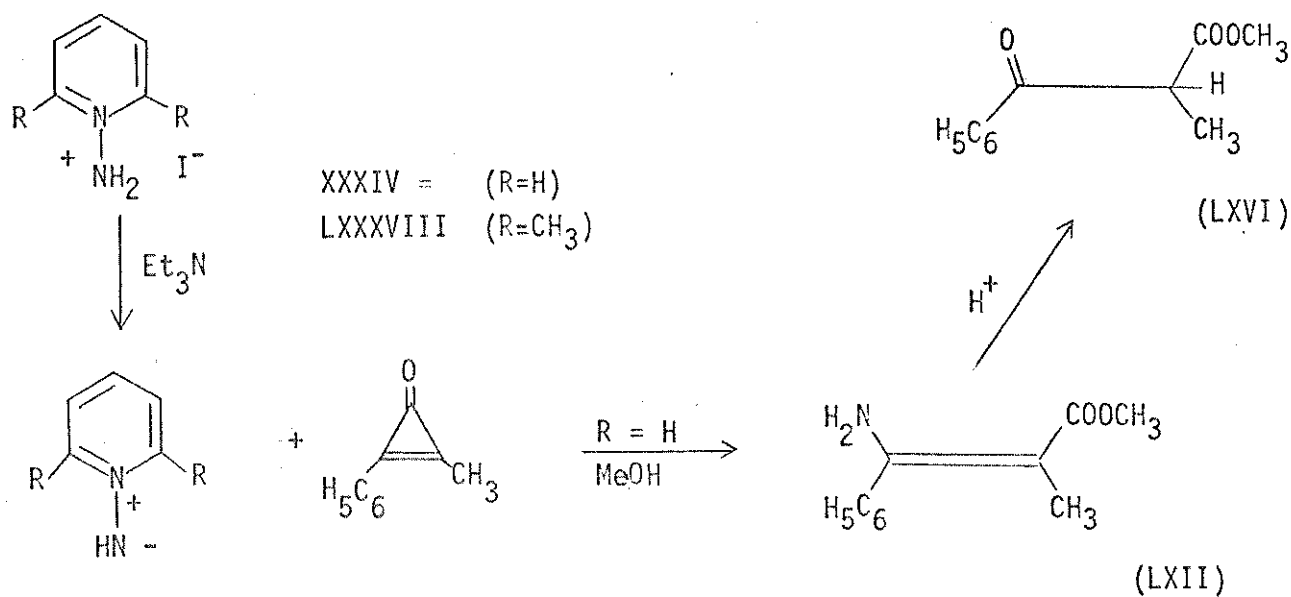
O intermediário (LXXXVII) sofre uma oxidação levando a (LXXXVI).

Uma rota alternativa (caminho b), conduzindo a (LXXXVI), envolve uma adição nucleofílica inicial do N-imino piridíneo (XXXIII) à metilfenilciclopropenona, seguido por uma ciclização da espécie 1,5-dipolar (CII) levando ao aduto tricíclico (CI) ou uma ciclização 1,5-dipolar do ilídeo (CIII) conduzindo ao intermediário (LXXXVII).

IV.13 - Exemplos de reações de adição 1,3-dipolares do reagente N-imino piridíneo (XXXIII) e de ciclopropenonas.

Existem precedências para reações 1,3-dipolares desses sistemas:

Huisgen⁴⁴ efetuou uma reação de (XXXIII) com excesso do es-



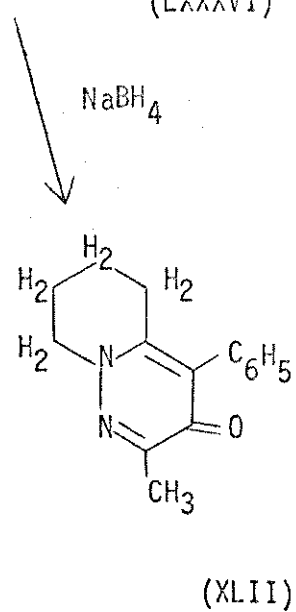
XXXIII; R = H LXI

XCV; R = CH₃

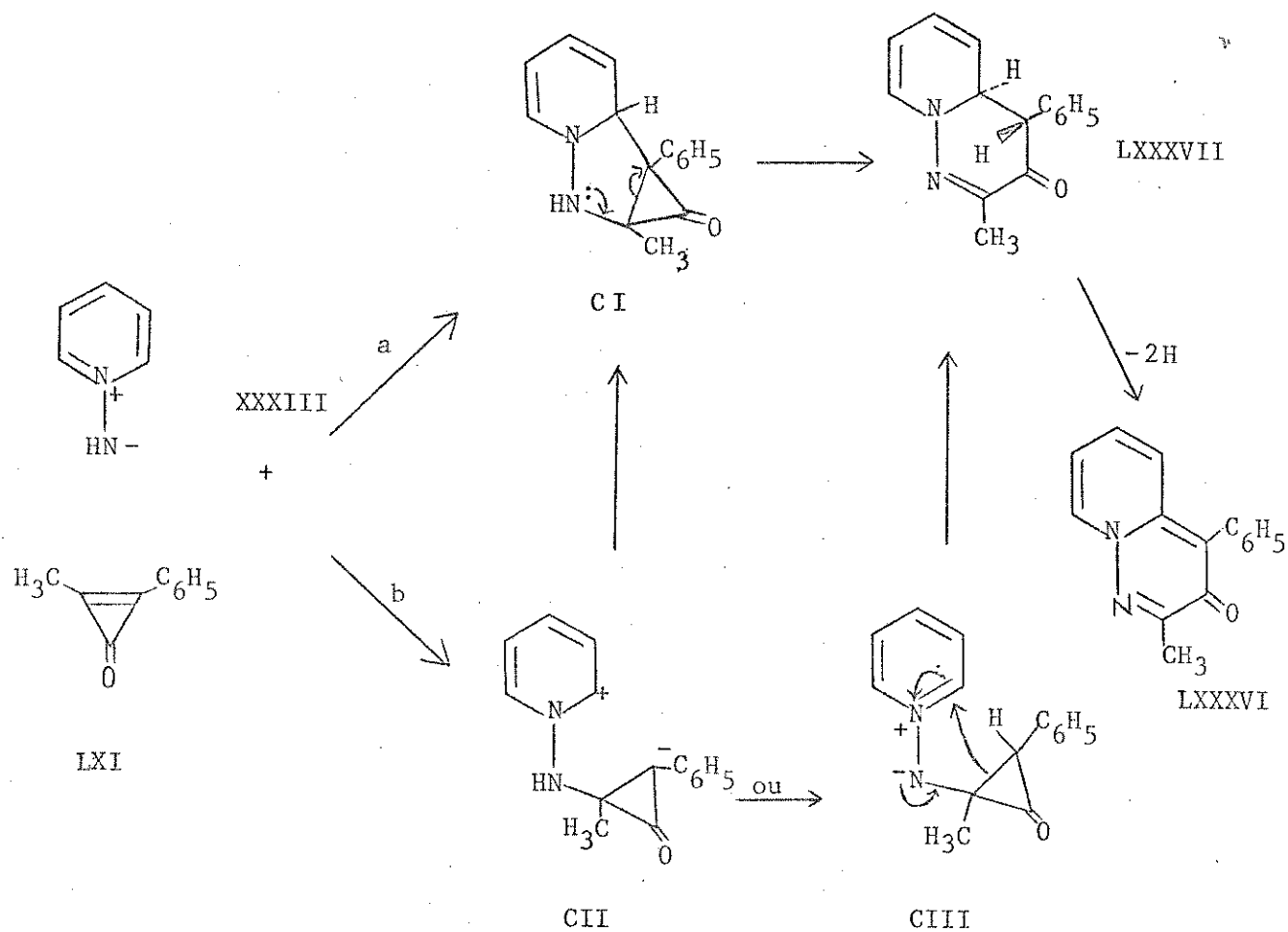


LXXXVII; R = H

LXXXIX; R = CH₃

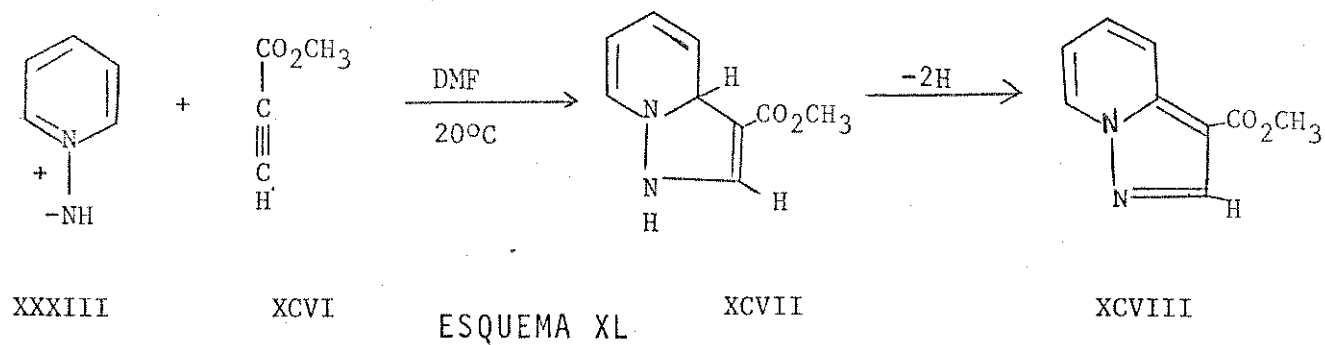


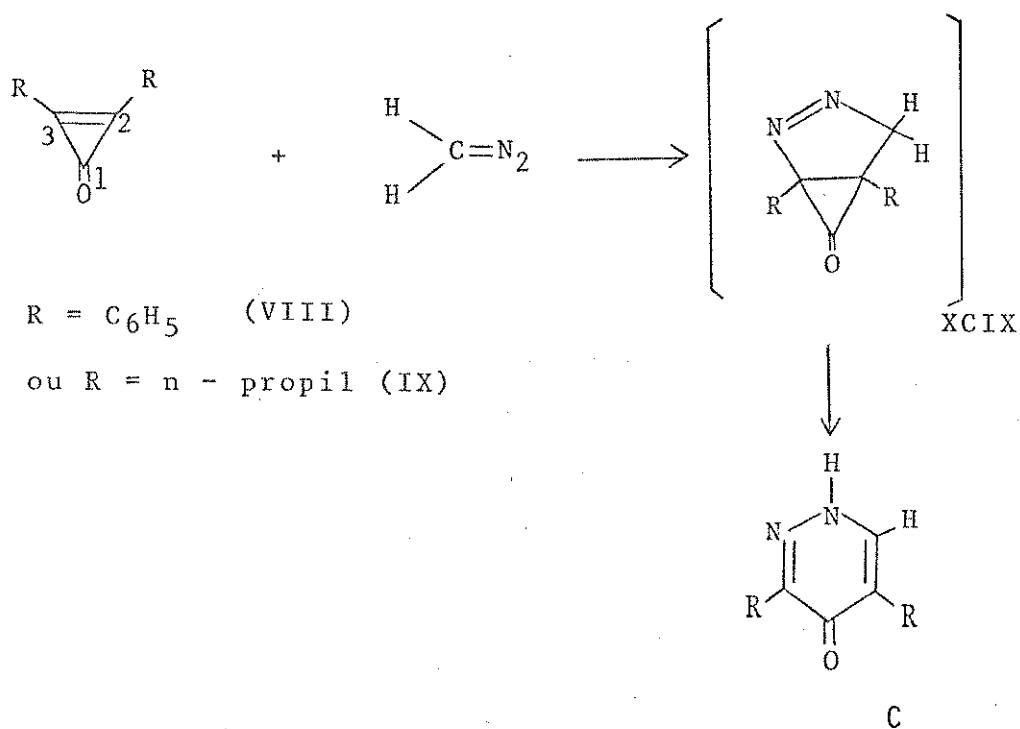
ESQUEMA XXXIX



ter metílico do ácido propiônico (XCVI). (ESQUEMA XL)

A reação foi indicada como se processando através do aduto (XCVII), não isolado, fornecendo (XCVIII) com 34% de rendimento.





R = C_6H_5 (VIII)

ou R = n - propil (IX)

- a) R = C_6H_5
b) R = n - propil

ESQUEMA XLI

— O diazometano reage com a difenilciclopropenona¹⁴ (VIII) e com a dipropilciclopropenona⁷² (IX) fornecendo piridazinonas (C).

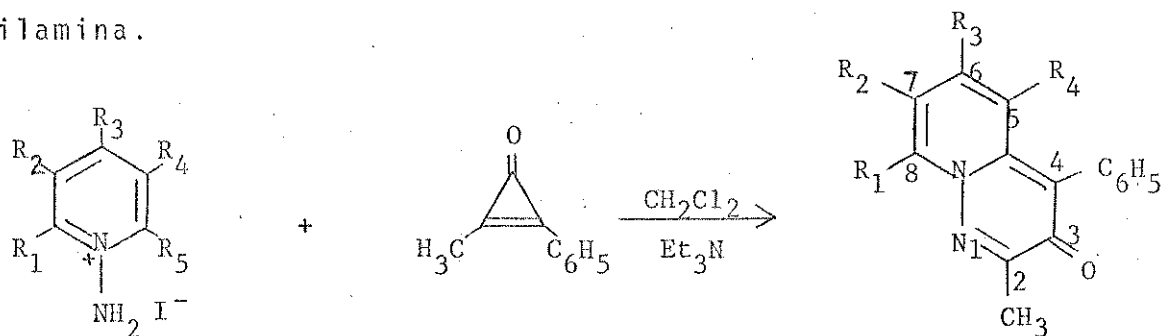
Como nesses produtos os carbonos da ciclopropenona onde estão ligados os substituintes aparecem separados, a reação parece ser uma cicloadição do 1,3-dipolo à ligação $\text{C}_2\text{-C}_3$ do anel de três membros. Uma subsequente abertura do anel do intermediário (XCIX), conduz aos produtos (ESQUEMA XLI)

IV.14 - REAÇÕES COM DERIVADOS METÁLICOS DO SISTEMA N-IMINO PIRIDÍNEO, EM CLORETO DE METILENO

Para mostrar a aplicabilidade da reação e determinar as constantes espectrométricas, outros derivados do sistema imino piridíneo, com a metila nas diferentes posições do anel, foram postos a reagir com a metilfenilciclopropenona.

Os sais, iodetos de N-amino picolíneos e lutidíneos foram preparados pelo método de Gösl^{38,39}, introduzindo-se modificações apenas quanto à maneira de recristalização, como pode ser visto na parte experimental.

Assim, efetuaram-se essas reações em cloreto de metileno, à temperatura ambiente, durante 17 horas, sempre na presença da trietilamina.



$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$ (LXXXVIIIa)

$R_2 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$ (LXXXVIIIb)

$R_3 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H}$ (LXXXVIIIc)

$R_2 = R_4 = \text{CH}_3$; $R_1 = R_3 = R_5 = \text{H}$ (LXXXVIIIId)

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$ (CIVa)

$R_2 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}$ (CIVb)

$R_4 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ (CIVc)

$R_3 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}$ (CIVd)

$R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_3 = \text{H}$ (CIVe)

ESQUEMA XLII

Os produtos obtidos são todos sólidos amarelos, isolados por passagem do resíduo da reação em colunas cromatográficas de sílica gel.

No caso da reação com (LXXXVIIIb), os dois isômeros (CIVb) e (CIVc) foram obtidos.

Nessas reações não se isolou os adutos intermediários puros, pois pela passagem através de colunas de sílica-gel obtiveram-se frações que eluem rapidamente, com solventes de baixa polaridade, consistindo de uma mistura (do intermediário e do composto deshidrogenado respectivos) que com exposição ao ambiente forneceu apenas o composto deshidrogenado correspondente.

Das mesmas colunas obteve-se, com solventes de alta polaridade, o correspondente composto deshidrogenado puro.

O rendimento total da reação foi calculado como sendo a soma dessas frações (TABELA III).

Para o composto (CIVe) obtiveram-se produtos apenas nas frações com solventes de alta polaridade, consistindo do composto deshidrogenado, não se notando a presença do intermediário respectivo.

PRODUTO	RENDIMENTO(%)	PONTO DE FUSÃO(°C)
CIVa	62	171-173
CIVb	40 } 59 19 }	142-144
CIVc		160-162
CIVd	71	142-144
CIVe	22	165-167

T A B E L A I I I

		% C	% H	% N
Calculado para os derivados monometílicos ($C_{16}H_{14}N_2O$)		76,77	5,64	11,19
	CIV a	76,61	5,64	11,25
	CIV b	76,52	5,81	11,05
Encontrado para os compostos	CIV c	76,61	5,67	11,27
	CIV d	76,55	5,76	11,18
Calculado para o derivado dimetílico ($C_{17}H_{16}N_2O$)		77,25	6,10	10,60
Encontrado para o composto	CIV e	77,24	6,36	10,46

T A B E L A I V

Análise elementar dos derivados metílicos do composto (LXXXVI).

IV.15 - DADOS ESPECTRAIS DOS DERIVADOS METÍLICOS DO 2-METIL-
-4-FENIL-3H-PIRIDO [1,2-b] PIRIDAZIN-3-ONA (LXXXVI)

a) R. M. P.

Os padrões espectrais desses compostos são similares uns aos outros como pode ser visto na Tabela V. Examinando os espectros dos derivados é possível estabelecer as posições de todos os hidrogênios do anel A. Entretanto, ocorre uma diferença notável nos deslocamentos químicos dos grupos metilas desse anel.

A diferença entre o C_5-CH_3 de (CIV c) e o C_8-CH_3 de (CIVa) é de 0,93 ppm que é bem maior que a diferença entre os $-CH_3$ das 2- e 3- picolinas, que é de 0,20 ppm (Tabela VI).

Grupos metílicos adjacentes a um heteroátomo de um composto aromático heterocíclico absorvem em campos mais baixos do que os que se encontram em outras posições, devido principalmente a um efeito anisotrópico diamagnético que é maior nas posições orto ao

heteroátomo⁶⁹.

Então, é justificável ter-se um valor de deslocamento químico para C_8-CH_3 de (CIVa) em campo mais baixo do que os- CH_3 dos outros isômeros. O que parece mais notável são as grandes diferenças encontradas.

Os valores de δ 2,23 para os C_7-CH_3 de (CIVb), C_6-CH_3 de (CIVd) e C_7-CH_3 de (CIVe) são próximos dos das picolinas e lutidina correspondentes.

Os deslocamentos químicos para os C_5-CH_3 de (CIVc) e de (CIVe) (1,76 e 1,73 respectivamente), estão então em campo consideravelmente mais alto que os demais.

Isto deve ocorrer devido a algum efeito de proteção, sentido por esses grupos nessas posições.

Construindo-se modelos Dreiding para essas estruturas, verifica-se a proximidade dos grupos fenilas e C_5-CH_3 .

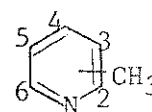
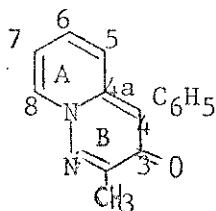
Podemos supor que o grupo fenila está em uma orientação tal que sua nuvem eletrônica ocasiona um efeito de proteção sobre o C_5-CH_3 . Este deve ficar então acima do plano do anel do grupo fenila, protegido devido ao efeito anisotrópico diamagnético deste anel.

T A B E L A V

VALORES DAS ABSORÇÕES NOS ESPECTROS DE RMP DOS DERIVADOS METÍLICOS E DA 2-METIL-4-FENIL-3H-PIRIDO [1,2-b] PIRIDAZIN-3-ONA (LXXXVI).

Composto Substituinte	LXXXVI	CIVa	CIVb	CIVc	CIVd	CIVE
H ₈	8,18(d) J=7,0H _z	-	7,90(s)	8,03(d) J=7,0H _z	8,03(d) J=7,0H _z	7,95(s)
H ₇	6,64(m)	6,60(m)	-	6,56(t) J=7,0H _z	6,50(dd) J=7,0H _z	-
H ₆	7,20(m)	7,10(m)	7,07(m)	7,00(d)* J=7,0H _z	-	6,92(s)
H ₅				-	6,94(m)	-
-CH ₃ (anel A)	-	2,69(s)	2,23(s)	1,76(s)	2,23(s)	R ₂ = 2,23(s) R ₄ = 1,73(s)
C ₂ -CH ₃	2,48(s)	2,57(s)	2,48(s)	2,48(s)	2,48(s)	2,51(s)
C ₆ H ₅	7,42(s)	7,40(s)	7,34(s)	7,34(s)	7,40(s)	7,31(s)

* Acoplamento não-vicinal também aparente.



T A B E L A VI

VALORES DAS ABSORÇÕES NOS ESPECTROS DE RMP (CDCl₃) DE PICOLINAS E LUTIDINAS⁷³

Composto Substituinte	2-picolina	3-picolina	4 picolina	3,5-lutidina	2,6-lutidina
H ₂	-	8,35	8,37	8,12	-
H ₃	6,91	-	6,98	-	6,97
H ₄		7,35	-	7,17	7,45
H ₅	7,40	7,01	6,98	-	6,97
H ₆	8,37	8,35	8,37	8,12	-
-CH ₃	2,47	2,27	2,29	2,24	2,52

b) IV

Os espectros IV dêesses compostos (Tabela VII) não mostram sinais de absorção que possam ser relacionados com os valores correspondentes à frequência de estiramento da carbonila de cetonas α, β insaturadas (1675 cm^{-1})⁶⁰ ou $\alpha, \beta - \alpha, \beta'$ insaturadas (1665 cm^{-1})⁶⁰.

Os valores de absorção medidos aparecem em frequências mais baixas que estas, o que pode ser devido a um aumento da distância da ligação CO, indicando pouco caráter de dupla ligação para o grupo carbonílico (maior caráter de ligação simples), correspondente a uma elevada participação dêste num sistema conjugado.

T A B E L A V I I

VALORES DAS ABSORÇÕES DOS ESPECTROS I.V. (cm^{-1}) DA 2-METIL-4-FENIL-3H-PIRIDO [1,2-b] PIRIDAZIN-3-ONA (LXXXVI) E SEUS DERIVADOS METÍLICOS

Composto						
LXXXVI	1642(m),	1600(s),	1580(s),	1530(s),	1495(s)	
CIVa	1631(m),	1600(s),	1597(s),	1570(s),	1525(s),	1498(s)
CIVb	1647(w),	1601(s),	1581(s),	1529(s),	1508(s),	1496(s)
CIVc	1640(w),	1619(s),	1593(s),	1581(s),	1535(s),	1510(s)
CIVd	1649(m),	1600(s),	1590(s),	1514(s),	1491(s)	
CIVe	1658(w),	1612(s),	1579(s),	1536(s),	1510(s),	1483(s)

c) EM

O espectro de massa de (LXXXVI) apresentou como fragmentos mais abundantes:

m/e (%): 236(86)(M) ; 235(100)(M-1);
208(15)(M-CO); 194 (26);
167(81); 166(42).

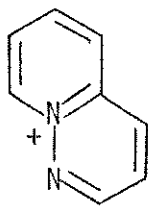
Os E.M. dos derivados metílicos mostram fragmentação semelhante para os íons de alto peso molecular, embora diferindo quanto à abundância relativa dos mesmos.

composto	m/e (%)
CIVa	250(100)(M); 249(82)(M-1); 222(27)(M-CO); 180(55).
CIVb	250(34)(M) ; 249(29)(M-1); 222(15)(M-CO); 180(55); 86(32) ; 84(51); 51(30); 49(95); 32(100).
CIVc	250(51)(M); 249(24)(M-1); 222(67)(M-CO); 208(28); 180(100); 32(75).
CIVd	250(100)(M); 249(98)(M-1); 222(33)(M-CO); 180(47) 105(78); 43(36).
CIVe	264(100)(M); 263(47)(M-1); 236(92)(M-CO); 222(23); 194(48); 180(14); 57(23); 43(16).

d) Os espectros UV $\left[\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} (\text{E} \cdot 10^4) \right]$ apresentaram os resultados (*inflexões):

Composto	
(LXXXVI)	335(1,29); 279*(0,53); 227(2,56)
CIVa	334(0,96); 231*(1,93);
CIVb	337(1,24); 283*(0,59); 230(2,57)
CIVc	342,5(1,44); 277(0,48); 231,5(2,19)
CIVd	336,5(1,07); 283*(0,44); 241*(2,02); 233(2,35)
CIVe	345(1,35); 280*(0,44); 230(2,41)

IV.16 - O sistema pirido [1,2-b] piridazina (CV).

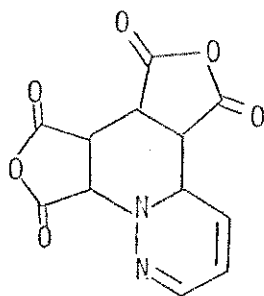


CV

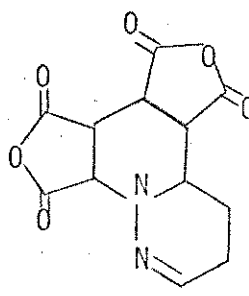
"Representantes d'este sistema heteroaromático, que são capazes de existir somente na forma catiônica e que podem ser vistos como análogos do cátion quinolizínio, são até agora desconhecidos. Conhecidos são compostos, parcial e completamente hidrogenados pertencendo a este sistema"⁷⁴. Uma revisão bibliográfica atualizada é concordante com este comentário.

Os primeiros representantes com este esqueleto foram mencionados inicialmente em 1963, numa comunicação por Cookson e Isaac⁷⁵.

Quando se deixou permanecer a piridazina por 2 dias à temperatura ambiente, na presença de 2 moles de anidrido maleico, em clorofórmio, obteve-se o aduto (CVI) com 85% de rendimento. A redução deste, com 1 mol de hidrogênio incorporado, foi difícil (70°, 80 psi, 12 hr) e conduziu a (CVII).

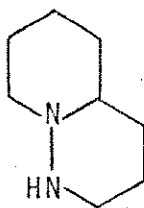


CVI



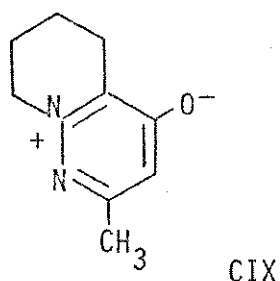
CVII

Yamazaki⁷⁶ e Mikhlin⁷⁷ por diferentes processos de preparação obtiveram o líquido perhidropirido [1,2-b] piridazina (CVIII).



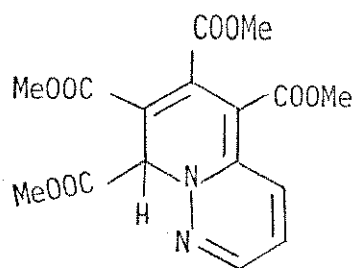
CVIII

Yamazaki⁷⁸ preparou também o composto (CIX), para o qual foi atribuída uma estrutura tendo o oxigênio negativamente carregado e o nitrogênio cabeça de ponte positivamente carregado.

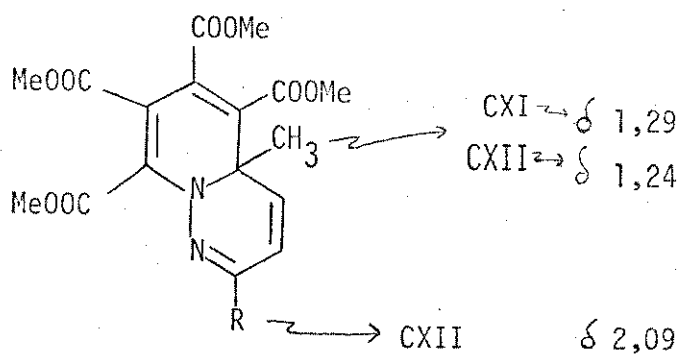


Acheson e Foxton⁷⁹ investigaram a reação entre dimetilacetilenodicarboxilato e piridazinas em acetonitrila, obtendo como produto principal o composto (CX).

De modo similar, adutos molares 1:2, em mistura com outros produtos, foram isolados da reação com a 3-metil e a 3,6-dimetilpiridazina (CXI e CXII), este último em baixo rendimento.



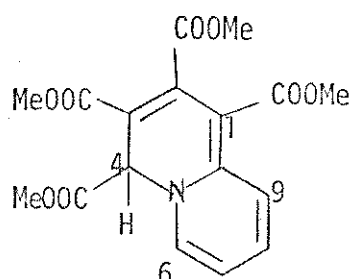
CX



CXI: R=H; CXII: R=Me

A atribuição estrutural foi efetuada baseando-se nos espectros de R.M.P., ultra-violeta e infravermelho.

Verificou-se muita similaridade com os espectros correspondentes da 4H-quinolizina (CXIII)^{80,81}.



CXIII

Os valores dos C_2-CH_3 e do $C_{4a}-CH_3$ em (CXII) (medidos a 60 Mc/seg em $CDCl_3$), se comparados com os respectivos valores desses grupos no composto (LXXXIX), mostram uma coincidência para os deslocamentos químicos dos C_2-CH_3 , mas o valor do $C_{4a}-CH_3$ em (LXXXIX) está em campo levemente mais baixo que o do composto (CXII).

— O composto 2-metil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI), constitui pois o primeiro exemplo deste sistema que pode ser visto melhor na forma zwitteriônica.

IV. 17 - Resumo das observações - possibilidades.

Os nossos estudos de reações do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) com ciclopropenonas, em metanol, mostraram que:

a) com a difenilciclopropenona (VIII), obtém-se um único produto, o α -fenil- β -amino trans cinamato de metila (XXXIX), com incorporação do solvente protônico, devido à reação nucleofílica do N-imino piridíneo;

b) com a metilfenilciclopropenona (LXI), obtém-se uma mistura de dois produtos: um correspondente à reação nucleofílica, o α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII) e um outro com-

posto, o 2-metil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona -
(LXXXVI), resultante de uma cicloadição.

Como procuramos mostrar no Capítulo III, as dialquiciclopropenonas são mais estáveis a sistemas nucleofílicos do que as diariciclopropenonas, sendo que as alquilaril parecem mostrar um comportamento intermediário.

Supondo que essas reações de adição nucleofílica dos imino piridíneos com as ciclopropenonas, seguem uma mesma ordem de reatividade, uma dialquiciclopropenona, sendo menos reativa, deveria conduzir a reação mais na direção do produto de cicloadição.

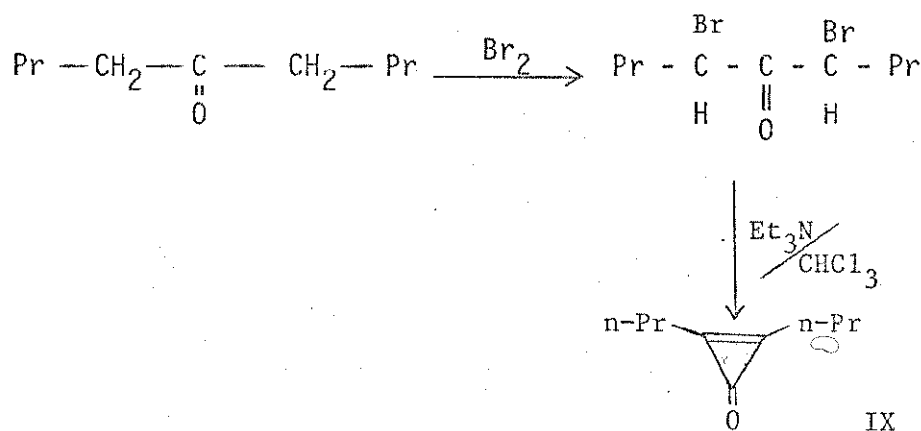
Escolhemos para o estudo, a dipropilciclopropenona (IX), com a intenção de verificar a nossa hipótese.

C A P Í T U L O V

REAÇÕES DA DIPROPILCICLOPROPENONA COM ILÍDEOS N-IMINO
PIRIDÍNEOS

V.1 - Síntese da dipropilciclopropenona (IX)

Sintetizamos a dipropilciclopropenona (IX) a partir da di-n-butilcetona¹⁵, bromação desta e eliminação de HBr da dibromobutilcetona formada, com a trietilamina em clorofórmio (ESQUEMA XLIV).



ESQUEMA XLIV

A dipropilciclopropenona, é um líquido incolor (ponto de ebulição 66-68°C a 0,3 mmHg¹⁵).

V.2 - Reação com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) em Metanol

Investigamos a reação da dipropilciclopropenona (IX) com o iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) em metanol, na presença da trietilamina.

Iniciamos tentando proceder a reação à temperatura ambiente, como nos casos anteriores.

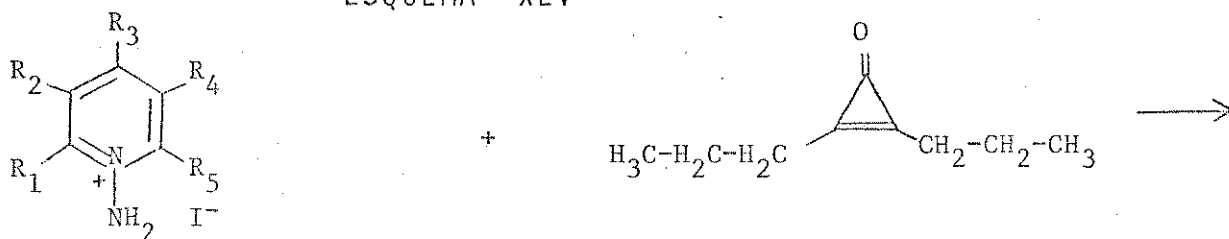
Entretanto, acompanhando-se diversas reações, verificamos que após cinco dias, recuperam-se quantitativamente os reagentes; mesmo depois de algumas semanas quase todo o material de partida não tinha reagido.

Como é conhecido²³ que as dialquilciclopropenonas apresentam uma melhor estabilidade térmica que as diarilciclopropenonas, procedemos as reações em metanol sob refluxo.

Usando-se a proporção de 1,5:1 do iodeto de N-amino piridíneo para a dipropilciclopropenona e deixando-se sob refluxo por 48 horas, isolou-se do meio da reação a 2,4-dipropil-3H-pirido [1, 2-b] piridazin-3-ona (CXIV), um sólido amarelo de ponto de fusão 41-42°C, com 68% de rendimento.

Não foi encontrada nenhuma evidência de formação de éster metílico.

ESQUEMA XLV



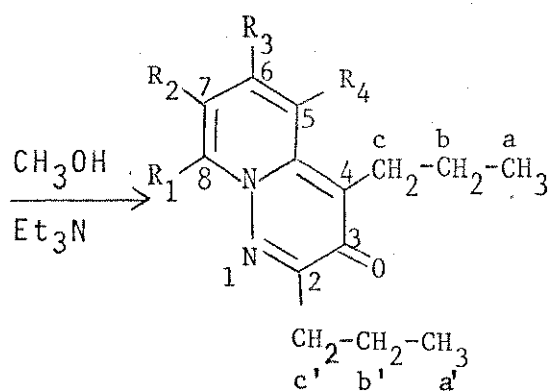
(XXXIV) $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

(LXXXVIIa) $R_1=CH_3; R_2=R_3=R_4=R_5=H$

(LXXXVIIb) $R_2=CH_3; R_1=R_3=R_4=R_5=H$

(LXXXVIIc) $R_3=CH_3; R_1=R_2=R_4=R_5=H$

(IX)



(CXIV)

$R_1=R_2=R_3=R_4=H$

(CXIVa) $R_1=CH_3; R_2=R_3=R_4=H$

(CXIVb) $R_2=CH_3; R_1=R_3=R_4=H$

(CXIVc) $R_3=CH_3; R_1=R_2=R_4=H$

A comprovação da estrutura $\bar{e}$ é fornecida pelos dados espectrais. O espectro de R.M.P. (Fig.16) mostrou os seguintes valores de deslocamentos químicos (δ):

a) 1,00 (2t,6H), correspondentes aos dois grupos $-\text{CH}_3$ dos radicais propilas (a,a'), mostrando $J_{ab}=J_{a'b'} = 7,0 \text{ Hz}$.

b) 1,77 (m,4H), que atribuímos aos grupos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3(\text{bb}')$;

c) 2,78 e 2,89(2t,4H) correspondentes aos grupos $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3(\text{cc}')$, com $J_{bc}=J_{b'c'} = 7,0 \text{ Hz}$; (a absorção em δ 2,6 corresponde a $\bar{a}$ água).

d) 6,66 (m,1H) e 7,33(m,2H), devidos aos prótons ligados nas posições C-5, C-6 e C-7.

e) 8,13(d,1H), atribuída ao próton na posição C-8, com

$$J_{7,8} = 7,0 \text{ Hz}$$

— O espectro I.V. (Fig.46) mostrou as absorções principais: 1643(m), 1574(s) e 1484(s).

— A análise elementar do composto (CXIV) apresentou os resultados mostrados na Tabela (VIII).

As amostras 1 e 2 foram obtidas da mesma reação, efetuando-se a análise elementar de 2, algumas semanas após a análise de 1.

T A B E L A VIII

	% C	% H	% N
Calculado para o composto (CXIV) ($C_{14}H_{18}N_2O$)	73,01	7,88	12,16
Amostra nº 1	70,39	7,55	11,04
Calculado para o composto (CXIV) hidratado com $\frac{1}{2} H_2O$	70,26	8,00	11,71
Amostra nº 2	67,45	7,72	11,11
Calculado para o composto (CXIV) hidratado com $1.H_2O$	67,71	8,12	11,28

Os resultados acima indicam que o composto (CXIV) está hidratado.

— O espectro I.V., em KBr (Fig.46) é coerente com esta suposição, uma vez que na faixa ao redor de 3350 cm^{-1} temos uma banda larga de absorção, sugerindo a existência de água na amostra desde que o espectro de uma pastilha do KBr utilizado, não apresentou uma tal banda.

Também os espectros de R.M.P. de uma amostra de (CXIV) tirado em diferentes tempos, mostraram uma banda simples e larga que se desloca na região de 2,0 a 4,0.

— O espectro de massa de (CXIV) apresentou os fragmentos mais abundantes em:

m/e(%) : 230(87) (M); 229(51)(M-1);
215(100)(M-CH₃); (202)(85)(M-CO);
187(33)(M-C₃H₇); 174(54); 132(31)
118(18).

— O espectro U.V. mostrou absorções em $\left[\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} (\epsilon \cdot 10^4) \right]$:
331(1,32); 275(0,43); 240(1,93)(inflexão);
233(2,39).

V.3 - Reações com derivados metílicos do sistema N-imino piridíneo.

As reações com a dipropilciclopropenona foram efetuadas em metanol, na presença da trietilamina, em tempos diferentes de refluxo, porque procurou-se prolongar as reações até que não houvesse mais indícios da presença da dipropilciclopropenona (examinando-se o espectro na região do infravermelho, da fração solúvel em éter, do resíduo da reação). Não foram encontradas evidências de formação de éster metílico.

Obtivemos os seguintes produtos, todos sólidos amarelos:

Produto	Tempo do refluxo	Rendimento(%)	P.F. (°C)
CXIVa	10 dias	48	80 - 82
CXIVb	12 dias	26	96,5-97,5
CXIVc	5 dias	53	70 - 71

T A B E L A IX

Na reação com o iodeto de N-amino-3-metilpiridíneo(LXXXVIIIb), obteve-se apenas o produto correspondente à cicloadição do lado menos impedido do anel piridínico, o 2,7-dimetil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CXIVb), em baixo rendimento.

Nota-se aqui uma diferença em comparação com a reação de (LXXXVIIIb) com a metilfenilciclopropenona (LXI), onde obtiveram-se os 2 isômeros (CIVb) e (CIVc), respectivamente na proporção de 2:1.

Com a dipropilciclopropenona (IX), o impedimento espacial pode ser, de tal ordem, que orienta a reação apenas numa direção.

T A B E L A X

ANÁLISES ELEMENTARES DOS DERIVADOS METÍLICOS DA 2,4-DIPROPIL-3H-PIRIDO [1,2-b] PIRIDAZIN-3-ONA (CXIV).

Composto	% C	% H	% N
CXIVa	73,26	8,29	11,29
CXIVb	73,65	8,15	11,61
CXIVc	73,60	8,41	11,50
Calculado para C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	73,74	8,25	11,46

V. 4 - Dados espectrais dos derivados metálicos do 2,4 dipropil-
-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CXIV).

a) R.M.P.

Composto Substituente	CXIVa	CXIVb	CXIVc
a a'	1,05 e 1,07(2t,6H) J = 7,0 H _Z	1,00(2t,6H) J = 7,0H _Z	1,00(2t,6H) J = 7,0H _Z
b b'	1,84(m,4H)	1,66(m,4H)	1,68(m,4H)
c c'	2,88 e 3,00(2t,4H) J=7,0 H _Z	2,76 e 2,89(2t,4H) J=7,0 H _Z	2,78 e 2,92(2t,4H) J=7,0 H _Z
H ₅ } H ₆ } H ₇ }	7,33(m,2H) 6,67(m,1H)	7,26(m,2H) -	7,12(s,1H) 6,55(dd,1H) J = 7,0 H _Z
H ₈	-	8,00(s,1H)	8,06(d,1H) J = 7,0 H _Z
CH ₃ (anel A)	2,73(s)	2,30(s)	2,37(s)

T A B E L A XI

b) I.V.

Composto					
CXIVa	1647(m),	1592(s),	1572(s),	1540(s),	1500(s)
CXIVb	1660(w),	1585(s),	1505(s)		
CXIVc	1652(s),	1577(s),	1495(s)		

T A B E L A XII

c) Fragmentação no espectrômetro de massa:

Composto	m/e (%)
CXIVa	244(100)(M); 243(60)(M-1); 229(93) (M-CH ₃); 216(98) (M-CO); 215(50); 188(70); 118(55); 56(45); 43(45).

CXIVb 244(83)(M); 243(16)(M-1); 229(100) (M-CH₃)
216(93)(M-CO); 215(67); 201(42);
188(81); 118(81); 57(42).

CXIVc 244(84)(M); 243(42)(M-1); 229(100) (M-CH₃)
216(93)(M-CO); 215(67); 188(72);
118(61).

d) Os espectros UV $\left[\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} (\epsilon, 10^4) \right]$ apresentaram os resultados(*inflexões):

CXIVa 334(1,61); 270(0,34); 234(2,43)

CXIVb 333(1,56); 276(0,59); 240*(2,64); 234(2,82)

CXIVc 334(1,37); 279(0,38); 242(2,75); 235(2,96)

V.5 - C o n c l u s ã o

Confirmou-se pois que a reação de imino piridíneos com a dipropilciclopropenona, em metanol, conduziu apenas à formação do produto de cicloadição, não se detectando a presença de éster metílico. Entretanto, não podemos excluir a possibilidade do éster metílico ter se formado e decomposto nas condições da reação.

Na reação em que se usou a piridina 3-substituída, o fato de se ter obtido apenas o produto(CXIVb), correspondente à cicloadição do lado menos impedido, em baixo rendimento, não permite afirmar que o impedimento espacial orienta a reação apenas numa direção, uma vez que poderiam ter se formado os dois possíveis adutos intermediários e aquele correspondente à ciclização do lado mais impedido ter se decomposto completamente.

C A P Í T U L O V I

REAÇÕES DO 2,3-DIFENILTIRENO 1,1-DIÓXIDO (CXV) COM
ILÍDEOS N-IMINO PIRIDÍNEOS

VI.1 - Um sistema eletrofílico.

Em nossos estudos de formação de compostos heterocíclicos, os imino piridíneos demonstraram, por suas reações com as ciclopropenonas, descritas anteriormente, ser um substrato reativo de muito valor.

Sistemas análogos às ciclopropenonas constituiriam uma escolha conveniente para a continuidade destes estudos.

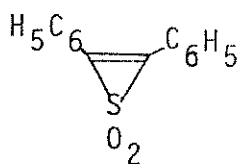
Uma leve analogia entre as ciclopropenonas e os tireno dióxidos, foi considerada na descrição original de sua síntese⁸²; isso nos motivou a estudar esse sistema como intermediário sintético.

VI.2 - Efeitos eletrônicos

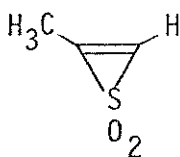
A propriedade mais notável do difeniltireno dióxido (CXV) é a sua grande estabilidade relativa aos seus análogos saturados, apesar da sua adicional tensão angular, uma situação paralela ao caso da ciclopropenona-ciclopropanona^{83,84}.

Os efeitos conjugativos dos fenilas substituintes, por si sô, não podem ser responsáveis, desde que uma diferença de estabilidade similar é observada para os correspondentes mono (CXVI) e dimetil (CXVII) derivados.

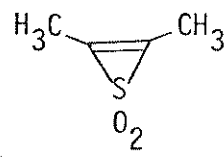
O dimetil derivado (CXVII) é pouco mais estável à fragmentação térmica do que o derivado difenílico (CXV).



CXV



CXVI



CXVII

Um efeito similar, embora mais pronunciado, foi notado num estudo da descarbonilação da dipropil (IX) e da difenilciclopropenona(VIII) que mostrou que a última se decompôs cinco vezes mais rapidamente que a primeira a 190°C .¹⁵

Na série dos tiireno dióxidos, a diferença entre o derivado dimetílico (CXVII) e o difenílico (CXV) é somente ao redor de 1,2 a 75°C .

Não é claro que significado pode estar ligado a esta pequena diferença, que pode representar uma maior influência estabilizadora dos grupos alquilas no tiireno dióxido ou maior estabilização pelos grupos fenilas, no estado de transição para a fragmentação.

O momento dipolar do difeniltiirenodióxido (CXV)(5,63 D) é somente um pouco maior do que aquele descrito para a difenilsulfona (5,12 D)⁸⁵.

Em contraste, o momento dipolar da difenilciclopropenona - (5,14 D)¹⁴ é muito maior do que o da benzofenona (3,00 D).

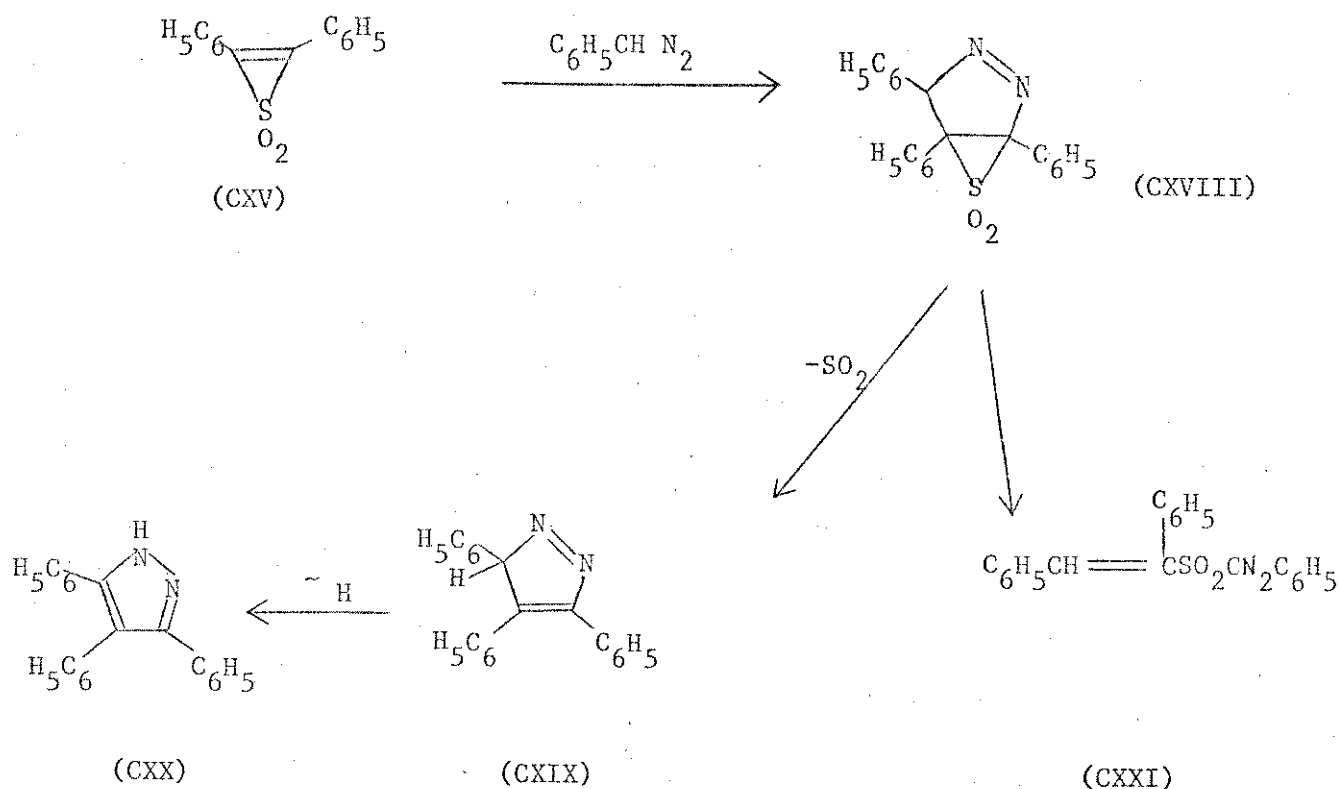
Isto sugere uma interação significativamente menos conjugativa no caso do tiireno dióxido.

De fato, estudos teóricos¹⁰⁶ mostram que as características mais importantes da estrutura eletrônica das ciclopropenonas e dos tiireno dióxidos (os efeitos indutivos de X (X = C=O ou SO₂) sobre a C=C; as interações conjugativas entre a C=C e C=O ou SO₂) são muito similares. O que é aparentemente diferente entre as duas classes de compostos não é provavelmente a natureza das interações entre a dupla ligação e X, mas somente a força dessas interações, levando à predição que os tiireno dióxidos são menos desenvolvidos na

direção de um modelo "aromático" do que as ciclopropenonas.

VI. 3 - Possibilidade de cicloadição 1,3-dipolar.

No trabalho de caracterização do 2,3-difeniltiireno 1,1-dióxido (CXV), usou-se como prova da estrutura uma transformação química deste composto com o fenildiazometano (Esquema XLVI).



ESQUEMA XLVI

Esta reação levou à formação de dois compostos, identificados como o 3,4,5-trifenilpirazol (CXX) e α -diazobenzil 1,2-difenilvinil sulfona (CXXI).

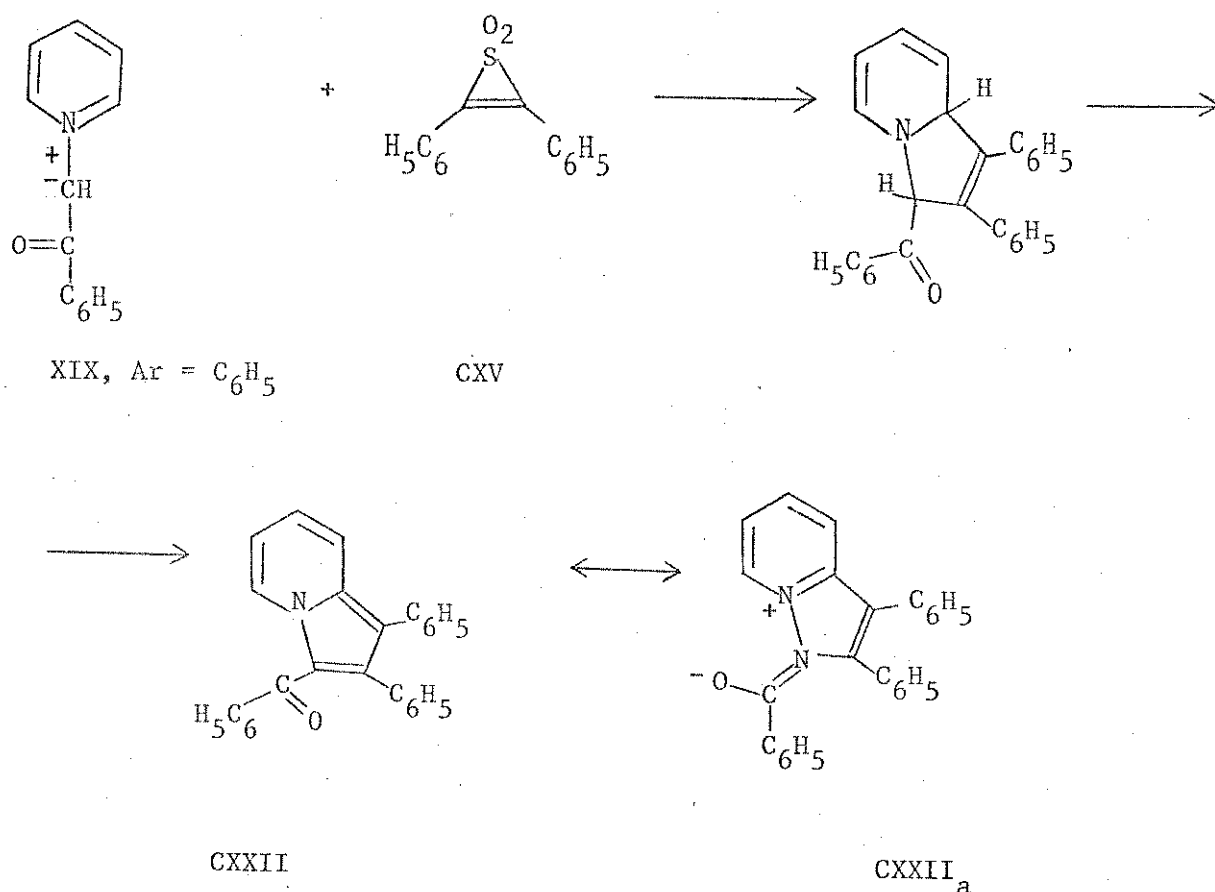
O pirazol, obtido com 6% de rendimento, é admitido como proveniente do produto de cicloadição 1,3-dipolar, formado inicialmente

te (CXVIII) por perda de dióxido de enxôfre.

Em competição, a diazosulfona (CXXI) pode ter sido formada de (CXV), num processo de abertura do anel.

VI. 4 - Reação com ilídeos de piridíneo

O ilídeo fenacil piridíneo (XIX, Ar = C₆H₅) reage⁸⁹ com uma quantidade equimolar de (CXV), em benzeno, à temperatura ambiente, fornecendo um sólido amarelo (CXXII) com 46% de rendimento.



ESQUEMA XLVII

Comparando-se esta reação com aquela apresentada no Esquema VII, entre ilídeos de piridíneo e diarilciclopropenonas, verificamos a diferença que aqui o grupo benzoíla não participa da formação do anel e que o anel piridínico permanece.

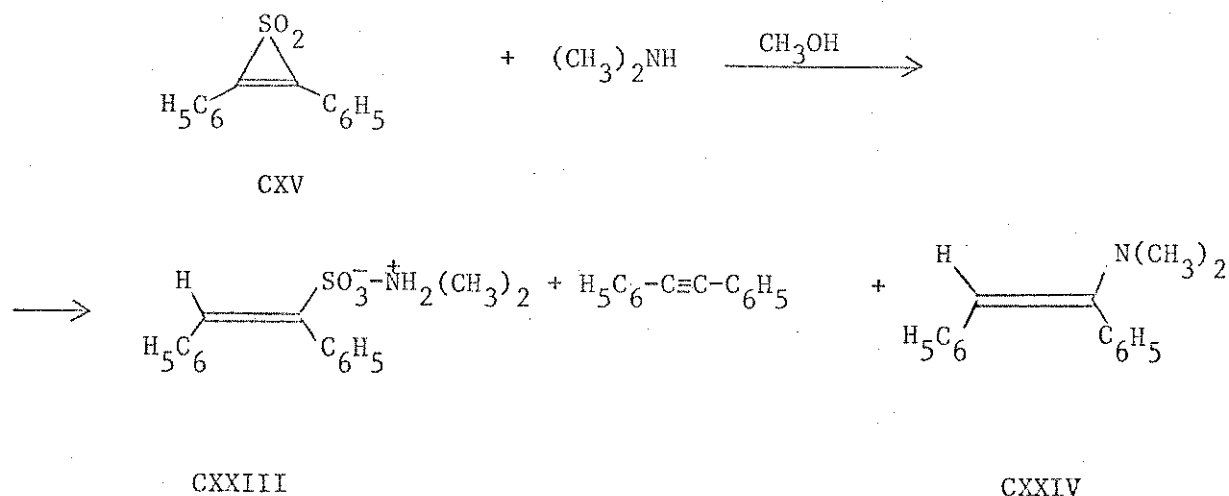
Esta reação é interpretada⁸⁹ como uma cicloadição 1,3-dipolar, enquanto que para as diarilciclopropenonas considerou-se³⁴ - (Esquema VII) um ataque nucleofílico inicial de (XIX) sobre (XX) levando à formação da pirona (XXI), cujo oxigênio do anel é proveniente do oxigênio carbonílico original do ilídeo (XIX).

— Decidimos pois investigar o sistema difeniltiireno dióxido (CXV), com o objetivo de utilizar o reagente N-imino piridíneo (XXXIII) na síntese de pirazol piridinas (CXXVII), se tivermos entre esses sistemas uma reação análoga à de (CXV) com o ilídeo fenacil piridíneo (XIX).

Entretanto, devemos também considerar para esta suposta reação, a possibilidade de um ataque nucleofílico de (XXXIII) sobre (CXV).

VI.5 - Exemplos de reações nucleofílicas

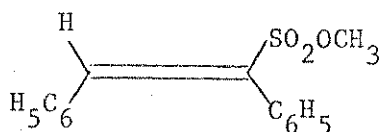
O difeniltiireno dióxido (CXV) reage⁸⁶ com a dimetilamina em metanol fornecendo o dimetilamônio sulfonato (CXXIII), uma pequena quantidade de difenilacetileno e a enamina (CXXIV).



ESQUEMA XLVIII

A proporção obtida de (CXXIII) : (CXXIV) foi de 8:1. Entretanto, sob as mesmas condições mas adicionando-se cloreto de dimetilamônio 1M, a relação de (CXXIII) : (CXXIV) foi de 1:8.

Explicou-se admitindo-se o metilsulfonato (CXXIX) como o possível precursor de (CXXIII).



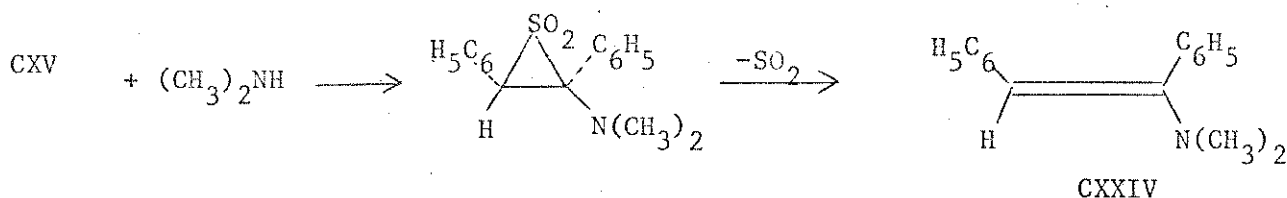
CXXIX

O metilsulfonato (CXXIX) e o difenilacetileno resultam⁸⁷ da rápida reação de (CXV) com o íon metóxido, o qual é produzido pela metanólise da dimetilamina em metanol.

A metanólise da dimetilamina pode ser suprimida executando-se a reação de (CXV) com a dietilamina, na presença de cloreto de dimetilamônio.

A reação de (CXV) com a dimetilamina em benzeno forneceu⁸⁶ (CXXIV) com rendimento elevado e uma pequena quantidade do sal (CXXIII), o qual presumivelmente se origina devido a alguma quantidade de água presente no meio da reação.

A provável maneira da formação de (CXXIV) é mostrada no Esquema XLIX:

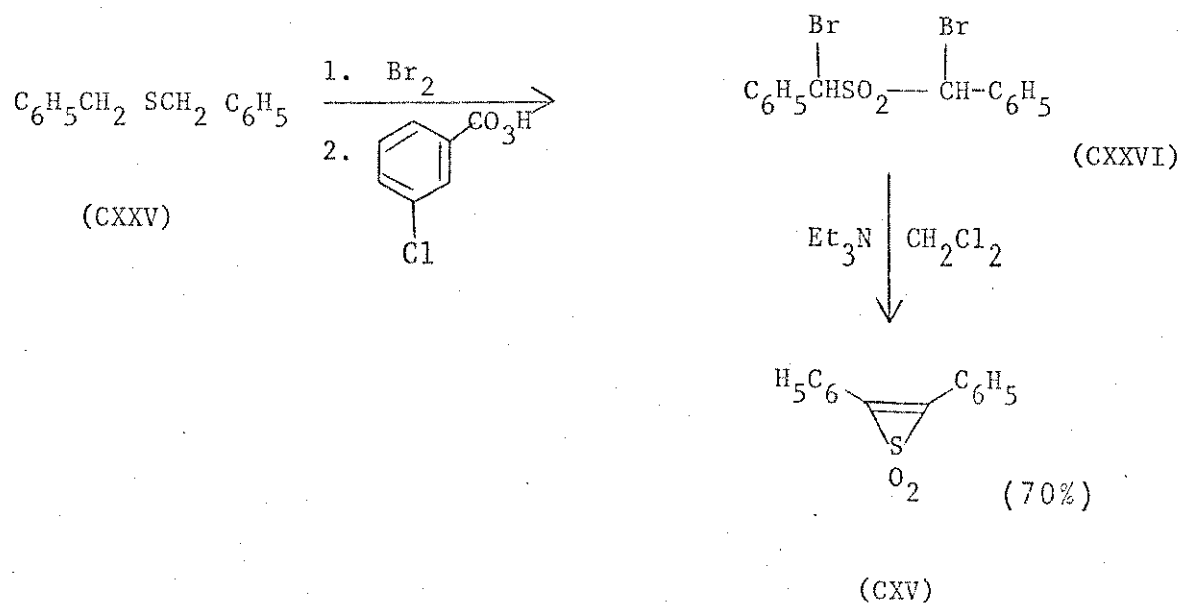


ESQUEMA XLIX

Parece, portanto, que ânions como alcóxidos e hidróxidos⁸⁷ atacam o átomo de enxofre central, enquanto que nucleófilos neutros como as aminas atacam exclusivamente a dupla ligação carbono-carbono do anel de (CXV).

VI. 6 - Síntese do 2,3 difeniltiireno 1,1-dióxido⁸² (CXV)

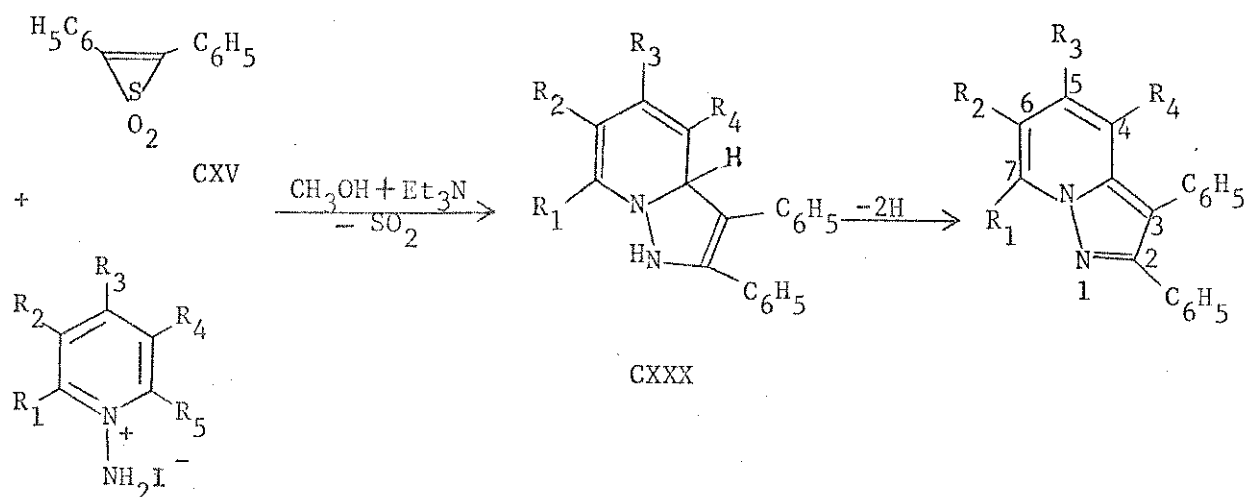
Preparou-se este composto por bromação do dibenzil sulfeto (CXXV), com bromo, seguida de oxidação com ácido m-cloroperbenzôico, do α, α' - dibromo sulfeto intermediário dando a α, α' -dibromodibenzilsulfona (CXXVI), como uma mistura dos meso e racêmico diaestereoisômeros (Esquema L).



ESQUEMA L

VI. 7 - Reação do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV) com o 2,3-difeniltiireno 1,1-dióxido (CXV).

Efetuamos a reação do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV), com o 2,3-difeniltiireno 1,1-dióxido (CXV), em metanol, à temperatura ambiente, durante 17 horas e na presença de trietilamina como base (Esquema LI).



(XXXIV) $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=H$

(LXXXVIIIa) $R_1=CH_3$; $R_2=R_3=R_4=R_5=H$

(LXXXVIIIb) $R_2=CH_3$; $R_1=R_3=R_4=R_5=H$

(LXXXVIIIc) $R_3=CH_3$; $R_1=R_2=R_4=R_5=H$

(LXXXVIId) $R_2=R_4=CH_3$; $R_1=R_3=R_5=H$

(CXXVII) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

(CXXVIIa) $R_1=CH_3$; $R_2=R_3=R_4=H$

(CXXVIIb) $R_2=CH_3$; $R_1=R_3=R_4=H$

(CXXVIIc) $R_4=CH_3$; $R_1=R_2=R_3=H$

(CXXVIId) $R_3=CH_3$; $R_1=R_2=R_4=H$

(CXXVIIe) $R_2=R_4=CH_3$; $R_1=R_3=H$

ESQUEMA LI

Após evaporação do solvente e passagem do resíduo por uma coluna de sílica-gel, obteve-se o 2,3-difenil-pirazol [1,5-a]piridina (CXXVII), com 50% de rendimento.

Este é um sólido amarelo claro (P.F.=156-157°C), cuja análise elementar apresentou os seguintes resultados:

- os valores calculados para $C_{19}H_{14}N_2$ correspondem a C=84,42%, H = 5,22% e N = 10,36%;
- a análise de uma amostra, efetuada 60 dias após ter sido isolada, apresentou os valores: C = 83,08%, H = 5,33% e N = 10,15% ;
- a análise da mesma amostra, após secagem quantitativa mostrou C=84,21% e H = 5,13%; a amostra apresentando uma perda por secagem de 1,13%.

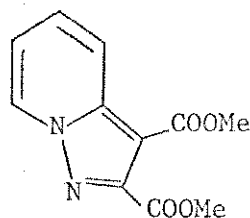
Isto mostra a higroscopicidade deste composto (CXXVII).

O E.M. mostrou os fragmentos mais intensos em $m/e(\%)$: 271(29) (M+1); 270(100)(M); 269(36)(M-1); 179(11); 178(32)($H_5C_6-C\equiv C-C_6H_5^+$); 167(12); 105(15); 91(33).

O pico mais alto corresponde a $C_{19}H_{14}N_2$.

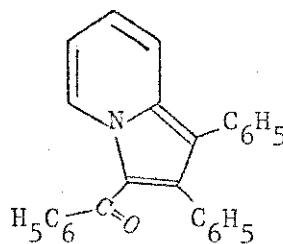
O espectro U.V. em etanol apresentou absorções máximas em: 307 nm (ϵ $0,67 \times 10^4$); 298 nm (inflexão) (ϵ $0,65 \times 10^4$); 254,5 (ϵ $3,64 \times 10^4$).

A comparação com os espectros de sistemas similares mostra uma semelhança nas absorções:



(CXXVIII)⁸⁸

$\lambda_{\max}$	ϵ
300	$0,58 \cdot 10^4$
223	$2,34 \times 10^4$



(CXXII)⁸⁹

$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
286 (inflexão)	4,25
251	4,56

ESQUEMA LII

O espectro de R.M.P. (Fig.21) mostrou integração correspondente a 14 prótons. Em δ 8,47(d, 1H, C_7-H $J_{6,7}=6$ Hz) e na região entre 6,5 a 8,0 (m, 13H).

O espectro I.V. (Fig.51) mostrou absorções em 1641 (m), 1610 (m), 1580 (w) e 1537 (m) cm^{-1} .

VI. 8 - Reações de derivados metílicos do sistema N-imino piridíneo com o difenil tiireno dióxido (CXV).

As reações foram efetuadas em metanol, na presença da

triethylamina, à temperatura ambiente, variando-se o tempo de reação.

O 7-metil-2,3-difenil pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIa), foi obtido como um óleo amarelo, com 20% de rendimento, após 18 horas de reação.

Também o 5-metil-2,3-difenil pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIId) foi obtido em baixo rendimento (20%), embora o tempo de reação tenha sido duplicado (37 horas). Este é um sólido amarelo claro (P.F. = 189 - 191°C), cuja análise elemental apresentou os resultados: calculado ($C_{20}H_{16}N_2$): % C 84,48; % H 5,67; % N 9,85
 encontrado : 83,73; 5,76; 10,14

— Usando-se nestas reações a piridina 3-substituída, existe a possibilidade de se obter tanto o 4- ou o 6-metil-2,3-difenil pirazol [1,5-a] piridinas.

De fato, após 63 horas em reação, obtivemos uma mistura desses compostos com 45% de rendimento, na proporção de 3:1 (4- : 6-) (CXXVIIc : CXXVIIb), determinado por R.M.P. (Fig.23a).

Por sucessivas precipitações isolou-se o 4-metil-2,3-difenil pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIc) com 22% de rendimento.

Este é um sólido branco (P.F. = 107-108°C), cuja análise elemental mostrou os valores:

calculado ($C_{20}H_{16}N_2$) :	84,48 ;	% H =	5,67 ;	% N =	9,85
encontrado :	83,59 ;		5,85 ;		9,86

Atribuímos a diferença no valor da porcentagem de carbono à existência de água no composto, como no caso de CXXVII.

Não se conseguiu isolar o 6-metil isômero (CXXVIIb) mesmo por cromatografia em camada delgada com uma série de solventes.

Além desses compostos, foi isolado dessa reação com a piridina-3-substituída o difenilacetileno, com 17% de rendimento, o produto resultante da eliminação de dióxido de enxofre.

Na reação com o N-imino 3,5-dimetilpiridíneo (LXXXVIIId) após 45 horas, obteve-se o 4,6-dimetil-2,3-difenil pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIe), como um óleo amarelo, com 50% de rendimento.

VI. 9 - Dados espectrais dos pirazol [1,5-a] piridinas (CXXVII).

- a) Os espectros R.M.P. (Tabela XIII) permitem atribuir às posições de absorção dos prótons do anel piridínico.

T A B E L A XIII

composto nº

CXXVIIa	2,78(s, 3H, C ₇ -CH ₃); 6,3 -8,0 (m, 13H)
CXXVIIc	2,02(s, 3H, C ₄ -CH ₃); 6,70(m, 1H, H ₆); 7,1-8,1(m, 11 H) 8,36(d, 1H, H ₇ , J _{6,7} =6H _z)
CXXVIId	2,35(s, 3H, C ₅ -CH ₃) ; 6,58(dd, 1H, H ₆ , J _{6,7} =7H _z); 7,35(s), 7,66(m), 7,2 - 7,9(m) (Total 11H); 8,36 (d*, 1H, H ₇ , J _{6,7} = 7H _z)
CXXVIIe	2,00(s, 3H, C ₄ -CH ₃); 2,26(s, 3H, C ₆ -CH ₃); 6,60(s, 1H, H ₅); 7,0-7,7 (m , 10H); 8,17(s, 1H, H ₇). *acoplamento não-vicinal também aparente.

- b) Os espectros UV $\left[\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} (\xi \times 10^4) \right]$ apresentaram os resultados (*inflexões):

(CXXVIIa) 310*(0,79); 296,5(1,25); 287,5(1,02); 278,5(1,33); 255(3,19)

(CXXVIIc) 305 (0,95); 253,5(3,02); 236,5*(2,72)

(CXXVIId) 305,5(0,92); 255,5(4,12)

(CXXVIIe) 296,5(1,09); 288(0,95); 255,5(2,63); 237*(2,49)

- c) Os espectros I.V. mostraram as absorções (cm⁻¹):

(CXXVIIa)(CHCl₃) 1638(m); 1609(m); 1551(s); 1488(m). (Fig.52)

(CXXVIIc)(KBr) 1625(m); 1601(m); 1539(w); 1495(w) (Fig.53)

(CXXVIId)(KBr) 1641(m); 1601(m); 1546(m); 1495(w). (Fig.54)

(CXXVIIe)(CHCl₃) 1607(m); 1545(m); 1495(m) (Fig.55)

d) Os fragmentos mais abundantes nos espectros de massa foram:

Composto	m/e (%)
CXXVIIa	284(38)(M); 179(38); 178(100)($\text{H}_5\text{C}_6\text{-C}\equiv\text{C-C}_6\text{H}_5^+$); 177(37); 176(54); 152(50); 105(52).
CXXVIIc	284(100)(M); 283(22)(M-1); 181(15); 180(53).
CXXVIIId	284(100)(M); 283(37)(M-1); 180(27); 178(11) ($\text{H}_5\text{C}_6\text{-C}\equiv\text{C-C}_6\text{H}_5^+$); 57(16).
CXXVIIe	298(21)(M); 180(25); (179)(20); 178(100) ($\text{H}_5\text{C-C}\equiv\text{C-C}_6\text{H}_5^+$); 177(8); 176(12); 165(9); 152(9); 105(51); 77(10).

VI.10 - Efeitos de 3-substituintes sôbre a orientação nas reações de cicloadição 1,3-dipolares.

Na reação do 3-metil N-amino piridíneo (LXXXVIIb) com o difeniltiireno dióxido formaram-se o 4-metil-2,3-difenil-pirazol [1, 5-a] piridina (CXXVIIc) e o 6-metil 2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIb), na proporção de 3:1, respectivamente, determinado por R.M.P..

Este resultado está de acôrdo com os dados relacionando os efeitos de uma série de 3-substituintes sôbre a orientação nas reações de cicloadição entre N-imino piridíneos 3-substituídos e o propiolato de etila⁹⁰.

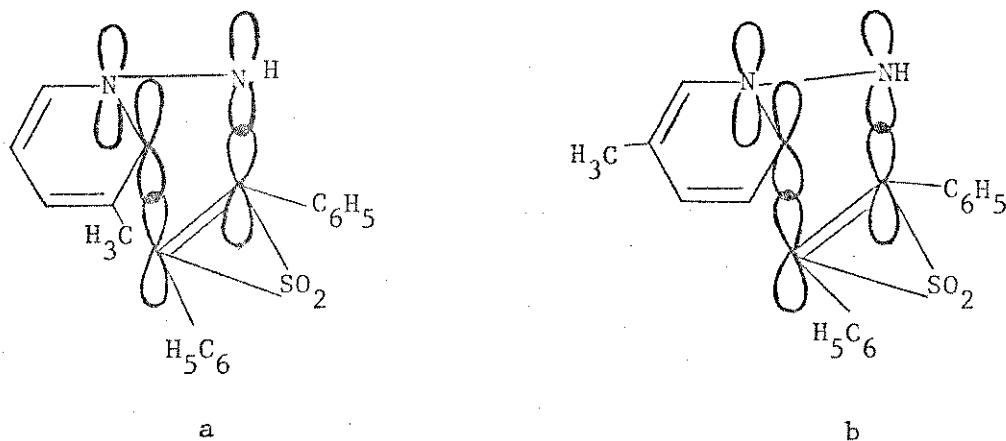
Para o grupo metila como 3-substituinte, os resultados foram racionalizados em têrmos de fatores eletrônicos.

Do mesmo modo que o sugerido por Huisgen^{91,92}, a formação desses pirazol [1,5-a] piridinas, podem se processar em duas etapas: uma cicloadição 1,3-dipolar simultânea entre os N-imino piridíneos (XXXIII) e o difeniltiireno dióxido (CXV), conduzindo ao intermediário dihidropiridina (CXXX), seguido por uma deshidrogenação fornecendo os produtos finais (CXXVII).

Aplicando as racionalizações de Tamura⁹⁰ para o nosso caso, comentamos que como a maioria das cicloadições 1,3-dipolares são conhecidas como sendo estereo-específicas e portanto irreversíveis, é razoável admitir que a primeira etapa (de formação do intermediário dihidropiridina CXXX) é determinante da velocidade e responsável pela determinação da orientação.

Em geral, cicloadições 1,3-dipolares tem sido discutidas em têrmos de um estado de transição de duas fases^{91,92}.

No caso presente, é esperado que o 3-metil N-imino piridíneo produza dois adutos primários (CXXX; $R_4=CH_3$) e (CXXX; $R_2=CH_3$), correspondendo a duas orientações do 1,3-dipolo e difenil tiireno dióxido no complexo ativado que conduz ao estado de transição (Esquema LIII).



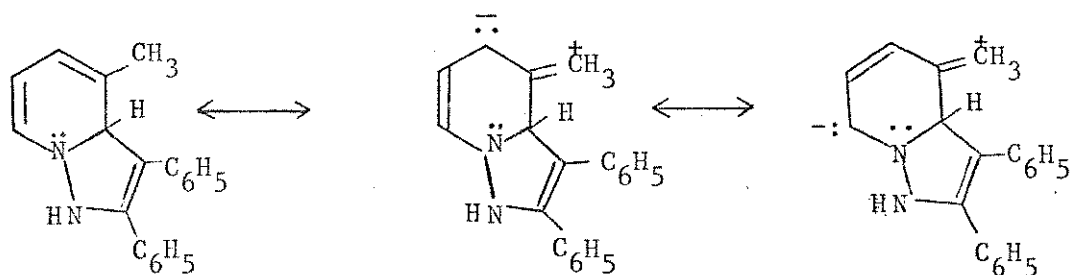
ESQUEMA LIII

Das duas orientações possíveis, a aproximação dos dois componentes como mostrados em (a) irá ser mais favorável, devido à estabilização por ressonância⁹³ (admitindo-se que o estado de transição assemelha-se ao intermediário dihidropiridina (CXXX)).

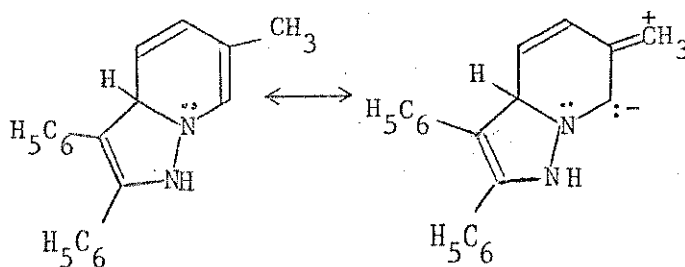
De fato, como resultado da interação de ressonância do 3-metil com as duas duplas ligações do anel, mais estruturas de ressonância podem ser escritas para (CXXX), formado pela cicloadição na posição 2, do que pelo outro isômero formado pela adição na posição 6 (Esquema LIIIa).

Portanto, o efeito do 3-metil, o qual é capaz de ter interação de ressonância com as duplas ligações do anel, deve ser esperado a emprestar uma estabilização adicional de ressonância a (CXXX; $R_4 = \text{CH}_3$), favorecendo, portanto, a formação do composto (CXXVIIc), ou seja, a cicloadição na posição 2.

ESQUEMA LIIIIa



CXXX



VI.11 - Conclusão:

Embora os produtos tenham sido obtidos com rendimentos moderados, estas reações entre os iodetos de N-amino piridíneos e o difenil tiireno dióxido, podem ser utilizadas como uma rota sintética para a obtenção de 2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridinas.

Quanto ao mecanismo da reação, temos que considerar que além do caminho de adição 1,3-dipolar discutido, também devemos considerar a possibilidade de adição nucleofílica e ciclização 1,5-dipolar (Esquema LIA, p.97, caminho b). Sobre o efeito de 3-metil substituintes, já foi relatado exemplo⁴⁵ onde a ciclização 1,5- ocorreu preferencialmente do lado mais impedido.

Assim, por este caminho b teríamos o intermediário dihidro correspondente a (CXXXA), para o qual também podemos considerar uma interação de ressonância do 3-metil com as duas duplas ligações do anel e mais estruturas de ressonância podem ser escritas para o intermediário formado pela ciclização na posição 2, do que pelo outro isômero formado pela adição na posição 6.

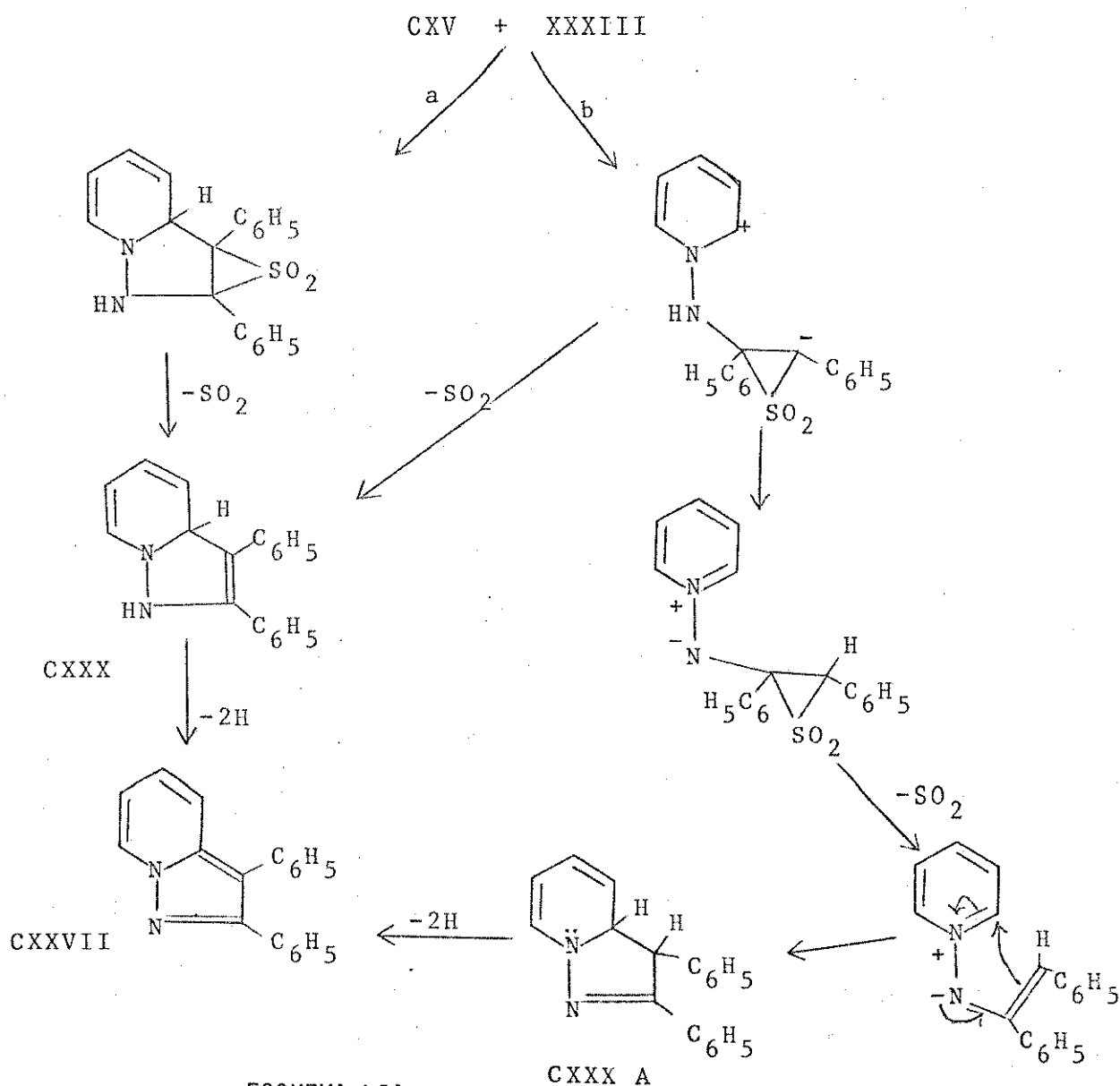
- Correlacionando as observações do efeito de 3-metil substituintes nas reações, com os resultados das reações dos imino piridíneos com as ciclopropenonas, lembramos que com a dipropilciclopropenona obtivemos um único isômero - (CXIVb), correspondente a uma cicloadição no C-6 do anel piridínico, em baixo rendimento.

Com a metilfenilciclopropenona os isômeros correspondentes foram obtidos na proporção de 2:1, predominando o produto de cicloadição no C-6 do anel piridínico (lado menos impedido).

Neste caso temos a comentar que conforme citado por Huisgen⁹² "O estado de transição de adições policêntricas é muito sensível a efeitos espaciais".

Se nas reações consideradas o efeito espacial exercido pelo grupo metílico influi na direção das cicloadições, o mecanismo de adição 1,3-dipolar seria mais adequado para a representação da reação com as ciclopropenonas ao contrário das demais citadas para o imino piridíneo (XXXIII).

A investigação de outros sistemas dipolarofílicos com o imino piridíneo (XXXIII) indicaria se esta é uma situação específica para as ciclopropenonas ou se é parte de um esquema geral.



CAPÍTULO VII

OUTRAS REAÇÕES DA METILFENILCICLOPROPENONA

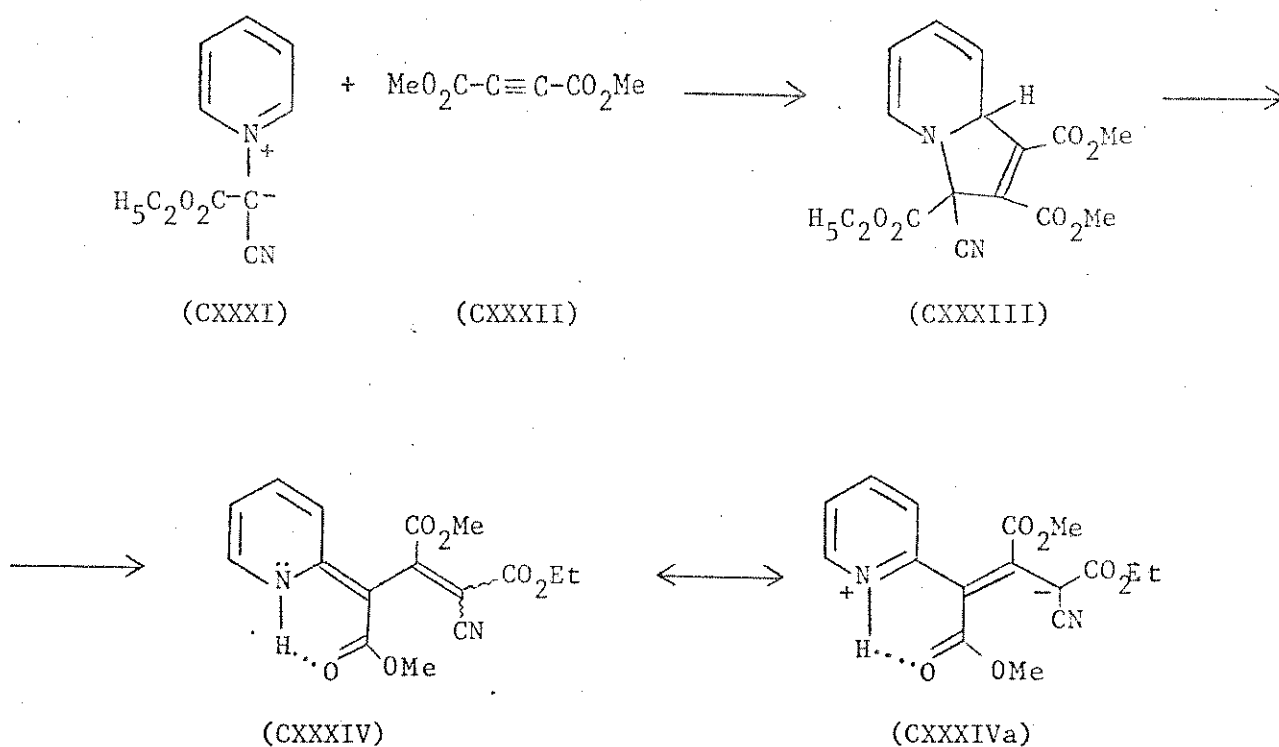
VII.1 - O reagente carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI).

Como parte de nosso interesse na química de ilídeos, pesquisamos as possibilidades de reação do carboetoxicianometilídeo - piridíneo (CXXXI) como substrato reativo.

Foi relatado⁹⁴ que este composto promove uma reação de adição 1,3-dipolar com o dimetil- acetilenodicarboxilato (CXXXII) (Esquema LIV).

Decidimos pois investigar o comportamento deste sistema diante de uma ciclopropenona.

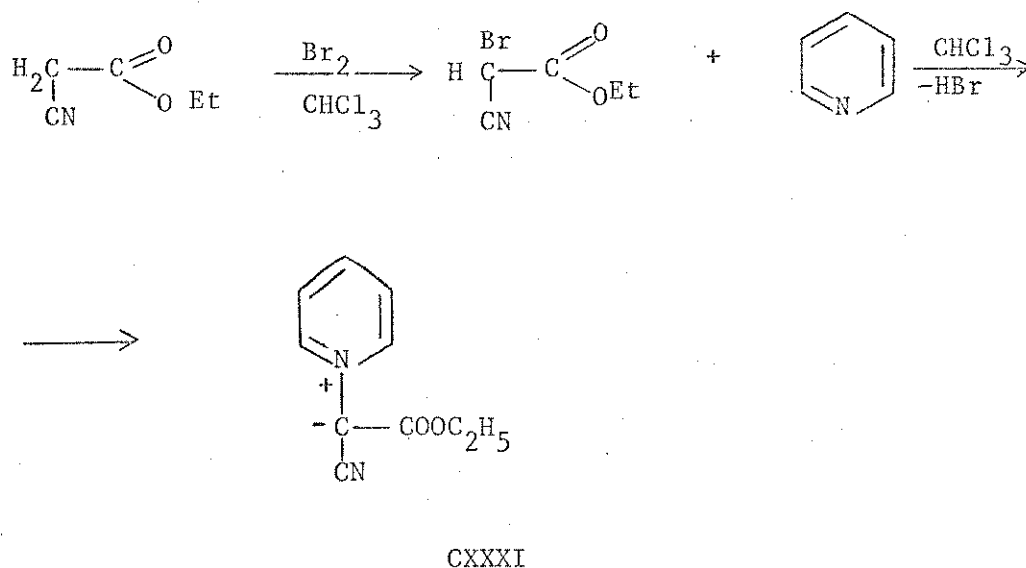
ESQUEMA LIV



VII.2 - Síntese do carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI)

A partir do cianoacetato de etila, por bromação, obteve-se o bromo cianoacetato de etila.

Uma solução deste composto e piridina em clorofórmio, sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente, forneceu o carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI). A purificação por passagem em uma coluna de alumina forneceu o produto, um sólido amarelo (P.F. = 112-113°C), com 45% de rendimento.



ESQUEMA LV

VII.3 - Reação da metilfenilciclopropenona (LXI) com o carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI)

A reação foi efetuada em cloreto de metileno, sob uma atmosfera de nitrogênio, à temperatura ambiente durante sete dias. Por cromatografia em coluna separou-se um sólido branco (P.F. = 192-193°C), com 40% de rendimento.

O espectro de massa mostrou: m/e(%), 255(61)(M), 227(54)(M-CO); 210(21); 209(46); 199(100); 116(59)(H₃C-C≡C-C₆H₅⁺); 66(29).

A análise elementar calculada para $C_{15}H_{13}NO_3$ resultou em:

Teórico: % C 70,58; % H 5,13; % N 5,49

Encontrado: 70,44; 5,19; 5,25

O UV em acetonitrila apresentou bandas em $\lambda_{\max}(\epsilon \times 10^4)$:
353,5 (1,52); 246(1,05); 211(1,77).

O IV (Fig.57) mostrou absorções em: 2213(s)(ν CN); 1790(s); 1752(s)(éster); 1601(s); 1591(cm^{-1}).

Êstes dados indicam que o anel da piridina não foi incorporado ao produto.

O espectro de RMP (Fig.27) mostrou os valores: em δ 1,33 e 1,53 aparecem duas absorções triplas com integração correspondente a 3 prótons e com constante de acoplamento de 7,0 Hz, devida a dois grupos $\underline{CH}_3-CH_2-$; em δ 2,16 e 2,21, duas absorções simples integrando para 3 prótons devida a dois grupos $CH_3-\underset{|}{C}=C-$; em δ 4,50 e δ 4,63 duas absorções quádruplas, integrando para 2 prótons e com $J=7,0$ Hz devida a dois grupos $-\underline{CH}_2-CH_3$; na região entre δ 7,0 a 7,6, u m a absorção múltipla integrando para 5 prótons, de um sistema aromático. Temos duas estruturas coerentes com êsses dados, a do epóxido(CXXXV) e a da ciclobutenona (CXXXVI)(Esquema LVI), embora outras evidências devam ser obtidas para se fazer a atribuição correta, o que pretendemos efetuar em um estudo mais detalhado desta reação.

A amostra era pouco solúvel em $CDCl_3$ e da suspensão resultante começou a precipitar cristais brancos.

Acompanhando-se os espectros dessa amostra com o tempo, verificou-se mudanças nas intensidades relativas dos sinais dos grupos $-CH_3$ do anel ciclopropeno e $-CH_2-CH_3$ do éster.

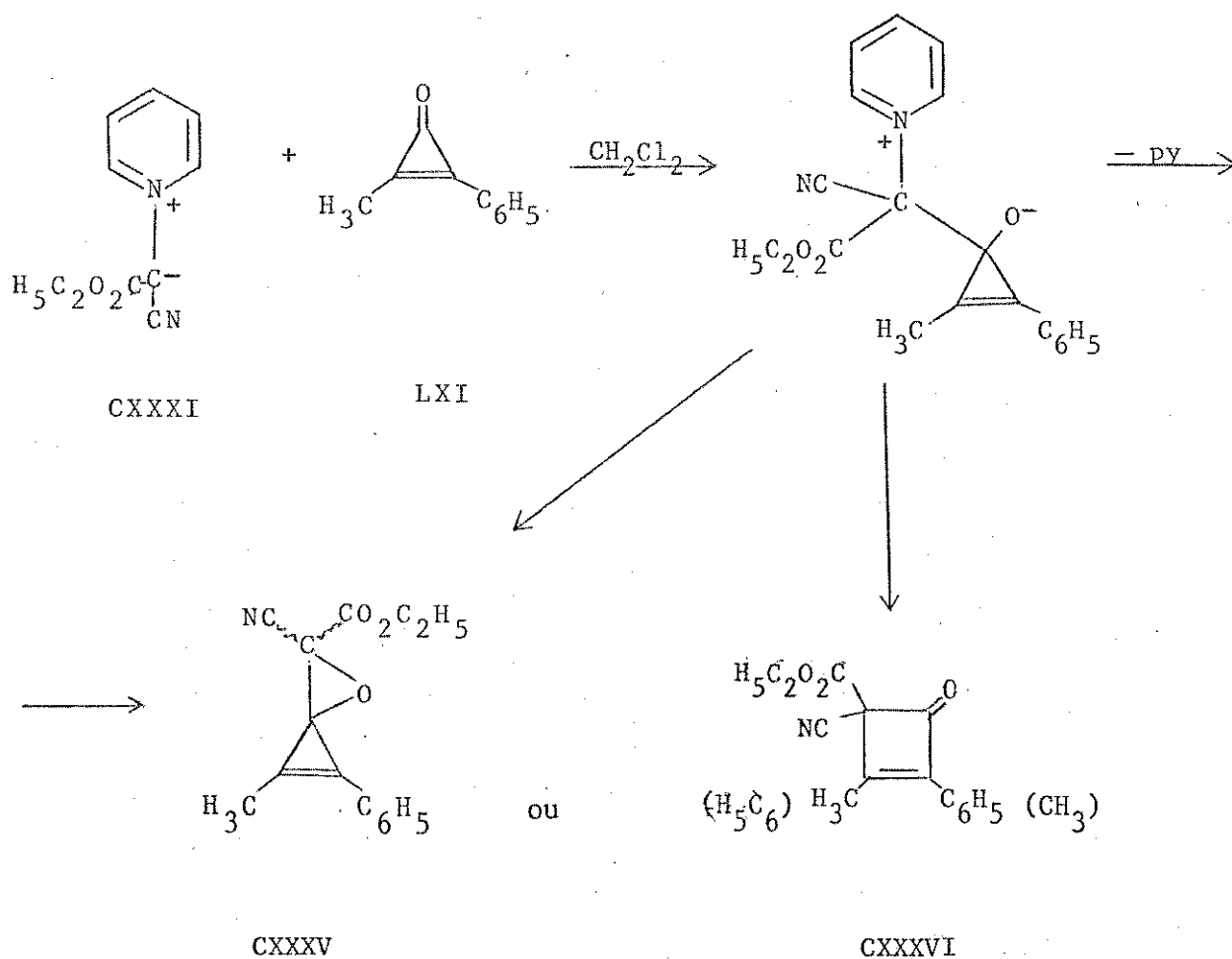
Quando o sinal em δ 2,16 era menos intenso que aquele em δ 2,21, os picos em δ 1,53 e 4,63 também apresentavam menor intensidade que os correspondentes picos em δ 1,33 e 4,50. A mesma relação se observava quando as intensidades relativas se invertiam.

O aparecimento de sinais duplos para a ressonância dos prótons dêsses grupos indicam a existência de dois isômeros cuja concentração relativa na amostra de RMP varia à medida que ocorre precipitação do material.

O que se pode dizer é que os sinais observados em: δ 1,53, 2,16 e 4,63 correspondem a um dos isômeros e os sinais em: δ 1,33, 2,21 e 4,50 ao outro.

Os dados de RPM e IV favorecem igualmente as possibilidades de estrutura (CXXXV) e (CXXXVI), pois para ciclopropenos é indicada⁹⁶ absorção no I.V. próxima de 1820 cm^{-1} e para uma ciclobutenona¹⁵ os valores 1790 e 1610 cm^{-1} .

A indicação do fragmento de massa em m/e 227 correspondente à perda de CO é mais coerente para a estrutura de uma ciclobutenona.



ESQUEMA LVI

VII.4 - Reação da metilfenilciclopropenona (LXI) com o cianoacetato de etila

Como os sistemas de alquilarilciclopropenonas tem sido pouco considerados, achamos conveniente efetuar outras reações com a metilfenilciclopropenona e estudar os produtos formados.

Efetuamos a reação em pauta, adaptando-se o procedimento descrito por Andreads⁹⁶, para a reação da difenilciclopropenona com o cianoacetato de etila.

Refluxou-se uma solução dos reagentes em anidrido acético, contendo quantidades catalíticas de β -alanina como composto anfótero.

A reação foi conduzida durante 3 horas, em uma atmosfera de nitrogênio e resultou na formação do metilenociclopropeno (CXXXVII), um sólido amarelo (P.F. = 150-152°C) com 13,6% de rendimento, e de um dímero (estruturas CXXXVIII ou CXLIII), um sólido branco (P.F. = 173-174°C), com 3,5% de rendimento.

A estrutura do metilenociclopropeno (CXXXVII) está de acordo com os dados espectrais, semelhantes às do produto obtido por Andreads⁹⁶.

No I.V. (Fig.58) aparecem bandas em:

2203(s) ($C\equiv N$ conjugada); 1874(s), 1730(w), 1677(s), 1601(w), 1519(s), 1496(s) cm^{-1} .

O espectro U.V. em acetonitrila mostrou $\lambda_{max.} (\epsilon \times 10^4)$:

313(1,15); 293,5(0,99)(inflexão); 261,5(2,11); 238,5(1,15)(inflexão); 225(1,22).

O E.M. não mostrou o íon molecular, aparecendo o pico mais alto no espectro em m/e 211(2%); os fragmentos mais abundantes foram: $m/e(\%)$, 162(81), 161(35), 144(9), 118(70), 117(67), 116(100), 115(63), 107(10), 105(11), 91(33); 79(14), 56(11), 43(15).

A análise elementar para $C_{15}H_{13}NO_2$ apresentou os resultados:

Calculado:	% C	75,30;	% H	5,48;	% N	5,85
Encontrado:		75,16		5,54		5,23

O espectro RMP (Fig.28) mostra que na região de prótons aromáticos, estes aparecem diferenciados mostrando uma absorção múltipla com centro em δ 7,53 (3H), correspondente aos hidrogênios em meta e para do grupo fenila⁹⁶ e a ressonância dos hidrogênios em orto em δ 8,00 (2H).

As absorções triplas-quádruplas do grupo etila apareceram em δ 1,35 (3H) e 4,28 (2H), respectivamente. O grupo CH₃ do anel mostrou uma absorção simples em δ 2,80 (3H).

Quando um anel fenílico pode ter coplanaridade com um substituinte que atrai eletrons, os hidrogênios ligados ao anel ficam mais desprotegidos e tornam-se diferenciáveis, com os hidrogênios em orto invariavelmente aparecendo em campo mais baixo⁹⁷, em parte este efeito é também o resultado da desproteção devida ao efeito anisotrópico dos substituintes. Para comparação notamos que a absorção múltipla do grupo fenila de (CXXXV) ou (CXXXVI) aparece em δ 7,3, não havendo diferenciação perceptível entre os hidrogênios do anel.

No composto (CXXXVII), o grupo -CH₃ ligado ao anel de três membros aparece em campo mais baixo, quando comparado com o metila de (CXXXV) ou (CXXXVI) (diferença de 0,6 ppm).

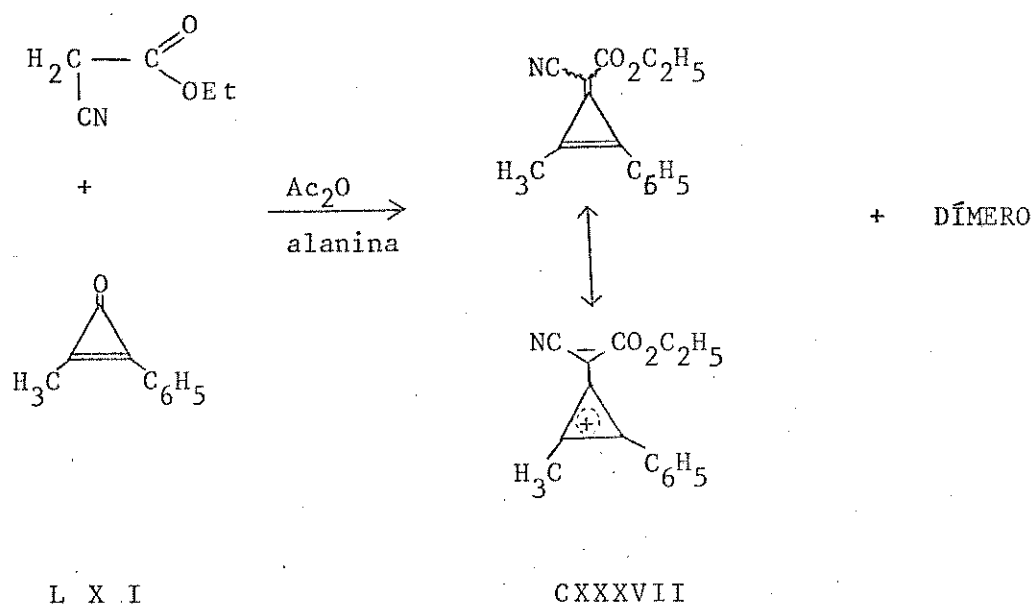
Esses deslocamentos para campos mais baixos no composto (CXXXVII) podem ser considerados como uma função da densidade de carga no anel, indicando uma contribuição da estrutura com cargas separadas para o híbrido de ressonância. Entretanto, outros fatores também devem contribuir para esses deslocamentos.

Desproteção por correntes no anel do grupo fenila planar adjacente, bem como no sistema ciclopropenílio, devem ser significativas neste composto.

Com respeito à liberdade rotacional ao redor da dupla ligação exocíclica em (CXXXVII); conclusões definidas não podem ser ti-

radas pelos dados de R.M.P. assim obtidos.

Em princípio, uma restrição da rotação resultaria em diferentes parâmetros de proteção para os substituintes do anel de três membros.



ESQUEMA LVII

Uma tal restrição de rotação talvez pudesse ser verificada tirando-se os espectros RMP à baixa temperatura.

- Para o dímero obtido na reação (Esquema LVII), tivemos os seguintes valores espectrométricos:

O espectro de RMP (Fig.29) mostrou as absorções (δ): 2,06 (s,3H); 2,26(s,3H); 6,9-7,6(m,10H).

O I.V. (CHCl_3)(Fig.59) indicou: 1737(s)(C=O), 1654(m), 1598(w), 1568(w), 1502(w) cm^{-1} .

O E.M. apresentou os fragmentos: m/e (%); 288(M)(0,2); 163(11); 162(93); 161(42); 145(9); 144(13); 143(13); 117(60); 116(100), 115(53); 107(9); 97(18); 91(24); 79(10); 55(18); 43(10).

A análise elementar apresentou os resultados ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$)

Calculado: % C 83,31 ; % H 5,59

Encontrado: 83,55 5,69

O UV em etanol mostrou absorção máxima em 250 nm($\epsilon=3,49 \times 10^4$).

A estrutura da espirolactona (CXXXVIII) foi atribuída por Dehmlo¹⁰⁰ para o composto por ele obtido e que apresentou os valores:

a) R.M.P. : δ 2,03 e 2,22 para os metilas olefínicos;

b) I.V. : 1735 cm^{-1} (CHCl_3 ou CCl_4).

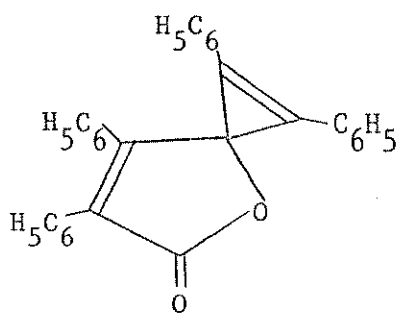
c) U.V. : $\lambda_{\text{max}} = 249 \text{ nm}$ ($\epsilon = 3,05 \times 10^4$)
(solvente não especificado).

d) P.F. = 169°C.

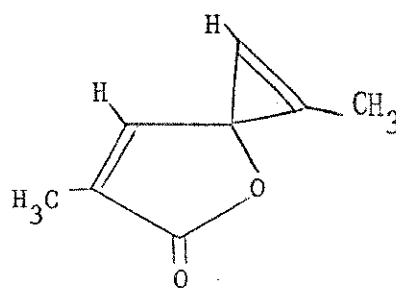
A coincidência desses valores com os nossos, indica que se trata do mesmo composto.

São conhecidos dímeros de vários ciclopropenonas, em geral, obtidos por termólises desses compostos.

Por exemplo, da difenilciclopropenona foi obtido o dímero (CXXXIX)^{14,98,99} e da metilciclopropenona o (CXL)²².

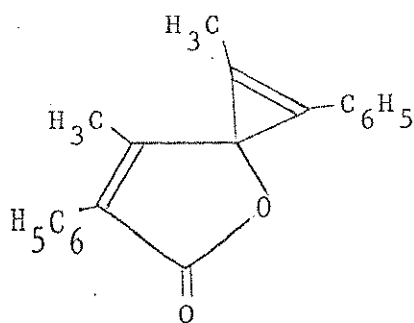


CXXXIX

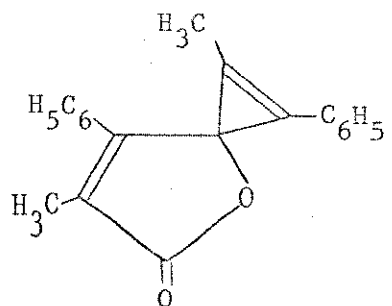


CXL

Para a metilfenilciclopropenona temos duas possibilidades para o dîmero com essa estrutura de espirolactona:



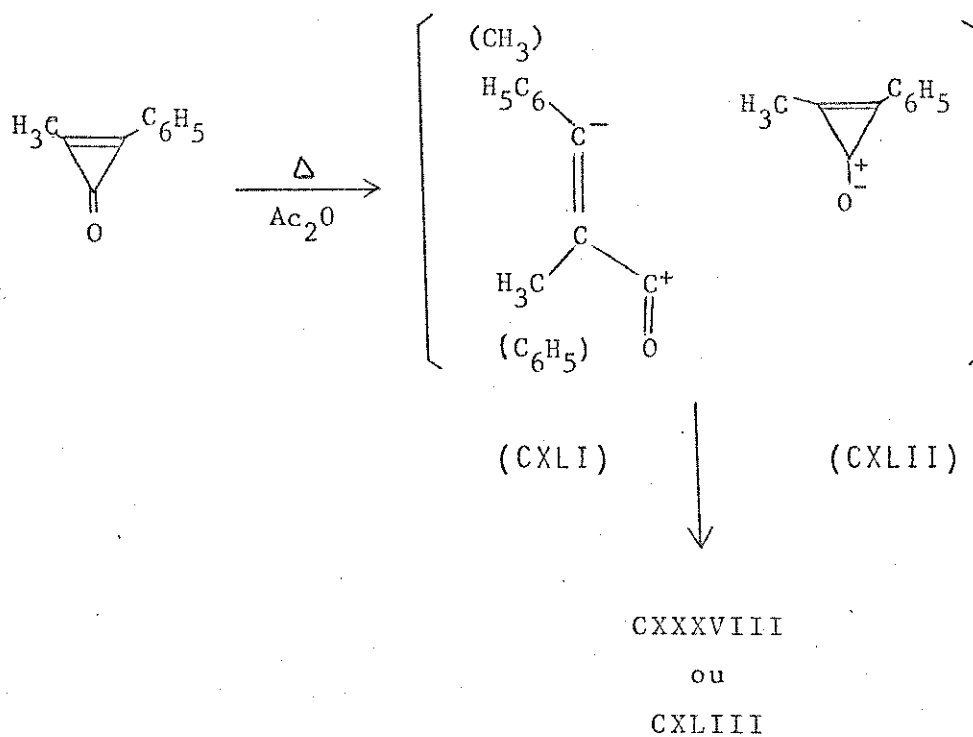
CXXXVIII



CXLIII

A estrutura (CXXXVIII) foi escolhida por Dehmlow, baseando-se na absorção do espectro UV em comparação com crotonolactonas substituídas.

Este produto possivelmente se forma via uma cicloadição $[2 + 3]$ dos intermediários⁸³ (CXLI) e (CXLII).



ESQUEMA LVIII

P A R T E T R È S

E X P E R I M E N T A L

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, segundo Kofler, instalada em um microscópio Reichert e não sofreram correções.

Os espectros na região do infravermelho foram tirados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 337.

Os espectros na região do ultravioleta foram tirados em um espectrofotômetro DMR-21 da Zeiss.

Os espectros de ressonância magnética protônica foram obtidos em um espectrômetro Varian T-60, usando tetrametilsilano como padrão interno.

Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro 1015/SL da Finnigan.

As análises elementares foram efetuadas pela Dra. Riva Moscovici (Instituto de Química da Universidade de São Paulo) e por Alfred Bernhardt Laboratories, West Germany.

SÍNTESE DA METILFENILCICLOPROPENONA (LXI)

(Adaptado das refs.^{14,24,55}).

A uma solução de 28,2 g (0,19 mols) da 1 - fenil - 2 - butenona, em 300 ml de clorofórmio e 10 ml de ácido acético glacial, uma solução de 62 g (0,37 mols) de bromo, em 200 ml de clorofórmio, foi adicionada sob agitação durante 25 min.

Depois de completada a adição, a mistura foi agitada por mais dez minutos e então despejada em 300 ml de H₂O. Adicionou-se sulfato de sódio sólido, em pequenas porções, até que a cor amarela inicial da fase orgânica desapareceu e a mistura foi deixada em repouso por duas horas. Separou-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente a 25°C.

Restaram 70,3 g de um resíduo que foi imediatamente dissolvido em 150 ml de cloreto de metileno e a solução foi adicionada com agitação durante 2 horas a 66 g (0,65 mols) de trietilamina em 100 ml de cloreto de metileno, à temperatura ambiente.

A mistura foi agitada por mais uma hora, lavada com 3 porções de 150 ml de HCl 3N (descartada), e a fase orgânica foi extraída com uma solução fria de 320 ml de H₂SO₄ (1:1 em volume) em 8 vezes.

Os extratos combinados da metilfenilciclopropenona bissulfato foram despejados em 4 litros de água gelada, extraíndo-se esta solução quatro vezes com 100 ml de cloreto de metileno.

As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas à secura a 25°C.

A metilfenilciclopropenona impura foi recristalizada por extrações repetidas com ciclohexano à ebulição (total 800 ml), a solução sendo decantada de uma impureza oleosa avermelhada.

Resfriando-se, a solução depositou cristais brancos (4,6 g) e uma quantidade adicional de 2,4 g foi obtida concentrando-se a solução mãe a 150 ml.

As 7,0 g combinadas da metilfenilciclopropenona (PF.=72-73°C),

(lit.⁵⁷ 72 - 73°C), representam um rendimento total de 25,6% baseado na 1-fenil-2-butanona.

— Numa outra experiência, realizada em nosso laboratório, na etapa de extração da metilfenilciclopropenona com H_2SO_4 1:1, resfriaram-se as duas soluções num banho de gelo, obtendo-se a precipitação de um sólido (metilfenilciclopropenona bissulfato).

Seguindo-se o procedimento, como descrito acima, obteve-se a metilfenilciclopropenona (P.F.=72-73°C) com 47% de rendimento (33 g a partir de 71 g da 1-fenil-2-butanona).

O espectro de R.M.P. (Fig. 1) apresentou os seguintes valores para as absorções:

δ 2,48 (s, 3H);

δ 7,30 - 7,96 (m, 5H).

O espectro I.V. (Fig.31) mostrou as bandas características das ciclopropenonas em 1860 e 1625 cm^{-1} .

SÍNTESE DO IODETO DE N-AMINO PIRIDÍNEO (XXXIV)^{38,39}

A uma solução recentemente preparada de 5,6 g (0,05 moles), do ácido -O- sulfônico da hidroxilamina* (XXXV), em 30 ml de água fria, adicionaram-se 12 ml (11,8 g ; 0,15 moles) de piridina.

A mistura foi aquecida a aproximadamente 90°C, num banho de vapor, por 20 minutos.

Resfriou-se a seguir à temperatura ambiente e com agitação e 6,9 g (0,05 moles) de carbonato de potássio foram adicionados.

A água e o excesso da piridina foram removidos da mistura, aquecendo-se a 30-40°C, num evaporador rotatório em conjunto com uma trompa de água.

O resíduo foi tratado com 60 ml de etanol e o precipitado insolúvel de sulfato de potássio foi removido por filtração.

7 mililitros (11 g ; 0,05 moles) de ácido iodídrico a 57% foram adicionados ao filtrado e a solução resultante foi mantida a -20°C por uma hora.

O sólido que se separou foi coletado e pesado fornecendo 7,2 g.

A recristalização deste sólido em aproximadamente 50 ml de etanol absoluto forneceu 3,0 g (27%) do iodeto de N-amino piridíneo (XXXIV), como cristais branco amarelados, com ponto de fusão 160 - 162°C (lit., 161-162°C)^{38,39}.

OBSERVAÇÃO: *O ácido-O-sulfônico da hidroxilamina decompõe-se com a umidade do ar e a sua pureza diminui com o tempo, o que acarreta uma diminuição do rendimento do iodeto de N-amino piridíneo.

SÍNTESE DO IODETO DE N-AMINO-2-METIL PIRIDÍNEO
(LXXXVIIIa)^{38,39}

A uma solução recentemente preparada de 11,3 g (0,05 moles) do ácido O-sulfônico da hidroxilamina (XXXV) em 64 ml de água fria, adicionaram-se 29 ml (27,9 g; 0,3 mols) da α -picolina.

A mistura foi aquecida a 90°C, num banho de vapor por 20 minutos. Resfriou-se à temperatura ambiente e com agitação 13,8g(0,10 mols) de carbonato de potássio foram adicionados.

A água e o excesso da α -picolina foram removidos da mistura num evaporador rotatório.

Tratou-se o resíduo com 120 ml de etanol e o precipitado insolúvel de sulfato de potássio foi removido por filtração.

14 mililitros (22g ; 0,10 moles) de ácido iodídrico a 57% foram adicionados ao filtrado e a solução resultante foi mantida a -20°C por uma hora.

Separou-se um sólido branco, levemente rosado, que coletado e pesado forneceu 9,4 g. Deixando-se o filtrado por mais uma noite no congelador, obteve-se mais 2,2g de sólido.

A recristalização deste sólido com 100 ml de etanol absoluto forneceu 7,0 g (29,7% rend.) do iodeto de N-amino-2-metil-piridíneo (LXXXVIIIa), como cristais brancos de ponto de fusão 153,5°C - (lit., 154°C³⁹; 155,5°C¹⁰¹).

SÍNTESE DO IODETO DE N-AMINO-3-METIL PIRIDÍNEO
(LXXXVIIIb) . (Adaptado da ref.³⁸).

A uma solução recentemente preparada de 11,3g (0,05 moles) do ácido O-sulfônico da hidroxilamina (XXXV) em 64 ml de água fria, adicionaram-se 29 ml (27,9 g ; 0,3 mols) da β -picolina.

Aqueceu-se a 90°C durante 20 min., resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se 13,8 g (0,10 mols) de carbonato de potássio.

Removeu-se a água e o excesso da β -picolina num evaporador rotatório. Tratou-se o resíduo com 120 ml de etanol e separou-se o precipitado insolúvel de sulfato de potássio por filtração. Adicionaram-se 14 ml (22g ; 0,10 moles) de ácido iodídrico (a 57%), ao filtrado, deixando-se a solução resultante durante a noite num congelador a -20°C.

Não houve precipitação; juntou-se 30 ml de isopropanol e separou-se um sólido amarelo que coletado e pesado forneceu 7,8 g.

Recristalizou-se com 70 ml de etanol obtendo-se 4,4g (18,6%) de um sólido amarelo de ponto de fusão 143 - 146°C (lit.¹⁰¹, 149°C - higroscópico).

SÍNTESE DO IODETO DE N-AMINO-4-METILPIRIDÍNEO
(LXXXVIIIc) (Adaptado da ref.³⁸)

A uma solução recentemente preparada de 11,3g (0,05 mols) - do ácido O-sulfônico da hidroxilamina (XXXV) em 64 ml de água fria, adicionaram-se 29 ml (27,9 g ; 0,3 mols) da γ -picolina.

Aqueceu-se a 90°C durante 20 min., resfriou-se à temperatura ambiente e adicionaram-se 13,8 g (0,10 mols) de carbonato de potássio. Removeu-se a água e o excesso da γ -picolina num evaporador rotatório. Tratou-se o resíduo com 120 ml de etanol e separou-se o precipitado insolúvel de sulfato de potássio por filtração.

Adicionaram-se 14 ml (22g ; 0,10 moles) de ácido iodídrico a 57%, ao filtrado, deixando-se a solução resultante durante a noite num congelador a -20°C.

Não ocorreu precipitação; juntando-se 30 ml de isopropanol separou-se um sólido amarelo que coletado e a seguir recristalizado com 70 ml de etanol, forneceu 5,8g (24,5% rend.) do iodeto de N-amino-4-metil piridíneo (LXXXVIIIc), um sólido amarelo, p.f.=160-163°C (lit.¹⁰¹, 165°C, higroscópico).

SÍNTESE DO IODETO DE N-AMINO - 2,6 - DIMETIL PIRIDÍNEO
(LXXXVIIIe)^{38,39}

Preparou-se uma solução do ácido 0-sulfônico da hidroxilamina (11,3 g - 0,10 moles) em 64 ml de água fria e sobre esta adicionaram-se 38,5 ml (35,3 g ; 0,33 mols) da 2,6-lutidina.

Aqueceu-se a 90°C num banho de vapor durante 1 hora; resfriou-se à temperatura ambiente e com agitação 13,8 g (0,10 moles de carbonato de potássio foram adicionados. Colocou-se durante mais 1 hora num banho de vapor e depois deixou-se essa solução sob agitação, à temperatura ambiente, por uma noite.

Removeu-se a água e o excesso da 2,6-lutidina num evaporador rotatório. Tratou-se o resíduo com 120 ml de etanol e separou-se o precipitado insolúvel de sulfato de potássio por filtração.

Adicionou-se 15,4 ml (24,2 g ; 0,11 moles) de ácido iodídrico a 57%, ao filtrado, deixando-se a solução resultante durante uma noite num congelador a -20°C. Formou-se um precipitado amarelo que coletado e a seguir recristalizado com 70 ml de etanol, forneceu 10,4 g (42%) de um sólido amarelo de ponto de fusão 193,5°C (lit.,³⁹ 193°C).

SÍNTESE DO IODETO DE N-AMINO-3,5-DIMETILPIRIDÍNEO
(LXXXVIIIId) (Adaptado da ref.³⁸)

Preparou-se uma solução do ácido 0-sulfônico da hidroxilamina (11,3 g ; 0,10 moles) em 64 ml de água fria e sobre esta adicionou-se 25,3 ml (23,5 g ; 0,22 moles) da 3,5 - lutidina.

Aqueceu-se num banho de vapor por 20 min., resfriou-se a temperatura ambiente e com agitação adicionaram-se 13,8 g (0,10 moles) de carbonato de potássio.

A água e o excesso da lutidina foram removidos da mistura por aquecimento a 30-40°C, num evaporador rotatório.

Adicionaram-se 120 ml de etanol ao resíduo e filtrou-se do sulfato de potássio insolúvel.

14 ml (22 g ; 0,10 moles) de ácido iodídrico a 57% foram adicionados ao filtrado e a solução resultante foi armazenada a -20°C por uma noite; não ocorreu precipitação. Adicionaram-se 80 ml de éter etílico e precipitou um sólido amarelo que coletado e pesado forneceu 5,8 g (23,2%) com ponto de fusão 133 - 136°C.

Tratando-se este material com mais éter etílico e colocando no congelador obteve-se 4,4 g (17,6%) de um sólido amarelo com ponto de fusão 135-136°C (lit.¹⁰¹ ; 137,5°C).

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO PIRIDÍNEO (XXXIV) COM A
METILFENILCICLOPROPENONA (LXI) EM METANOL, NA PRESENÇA
DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino piridíneo (1,110 g ; 5 m mols) em 80 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (1,5 ml ; 10 m mols) e em seguida a metilfenilciclopropenona (0,576 g ; 4 m mols).

Deixou-se em reação, à temperatura ambiente por 17 horas em um recipiente fechado com tampa esmerilhada. A solução desenvolveu uma coloração vermelho escuro.

Evaporou-se o metanol a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água; restou um resíduo sólido avermelhado.

Extraiu-se 3 vezes com 80 ml de éter etílico, para separação dos sais.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,982 g de um sólido oleoso alaranjado.

O tratamento deste sólido com três porções de 30 ml de éter de petróleo, forneceu na parte solúvel 0,240 g (31% de rendimento), do α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII), um óleo amarelado.

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig.2) ; I.V. (Fig.32)

A parte insolúvel em éter de petróleo foi então refluxada com benzeno durante 17 horas.

Separou-se a seguir, a solução benzênica, de um resíduo marrom escuro que foi desprezado.

Evaporou-se o benzeno e obteve-se 0,644 g (67% de rendimento) do 2-metil-4-fenil-3H - pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI), um sólido amarelo (P.F. = 201 - 203°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 6) ; I.V. (Figs.35 e 36)

HIDRÓLISE ÁCIDA DO α -METIL- β -AMINO TRANS CINAMATO
DE METILA (L X I I).

A 0,120 g (0,47 m mols do α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII), foi adicionada uma mistura de 3 ml de benzeno e 6 ml de ácido sulfúrico a 10%.

Manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 47 horas; não ocorreu formação de nenhum precipitado.

Juntou-se água, extraiu-se com cloreto de metileno, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

Obteve-se 0,095 g de um óleo incolor, que foi passado através de uma coluna de sílica gel (10 g).

Nas frações benzênicas foram coletados 0,079 g (66% de rendimento) do α -benzoil propionato de metila (LXVI), um óleo incolor, idêntico com uma amostra preparada por outro método (ver reação da benzonitrila com o α -bromo propionato de metila).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 3)

I.V. (Fig.33)

SÍNTESE DO α -BROMO PROPIONATO DE METILA
(Adaptado das refs.^{62,63})

A 46,2 g (0,624 mols) do ácido propiônico, num balão de fundo redondo, juntaram-se 11,2 g (0,070 mols) de bromo e adaptou-se um condensador de refluxo. Juntaram-se a seguir, 1,5 ml de PCl_3 pelo condensador; deixou-se em refluxo durante 3 dias.

O material obtido foi então destilado a vácuo, coletando-se 7,3 g (68,2%) de uma fração que destilou a $94^\circ\text{C}/4$ mmHg (lit.¹⁰² 96°C a 10 mmHg para o ácido α -bromo propiônico-(dl)).

Dissolveu-se o produto da destilação em 5 ml de metanol, adicionaram-se 6 gotas de ácido sulfúrico concentrado e deixou-se em refluxo por 45 minutos.

O produto foi colocado num funil de separação com 100 ml de água e extraiu-se com 100 ml de cloreto de metileno.

Evaporou-se o cloreto de metileno num sistema micro de destilação contínua. Destilou-se a seguir, uma fração que forneceu 3,9 g (33,6%); obtida a $81^\circ\text{C} / 85$ mmHg (lit.¹⁰² $143-5^\circ\text{C}$ a 760 mmHg e $51,5^\circ\text{C}$ a 19 mmHg para o α -bromo propionato de metila-(dl)).

O espectro de R.M.N. está indicado na Fig.4.

REAÇÃO DA BENZONITRILA COM O α -BROMO PROPIONATO
DE METILA ⁶¹

Dissolveu-se 2,721 g (16 m mols), do α -bromopropionato de metila em 5 ml de benzeno.

Juntou-se essa solução, gota a gota, durante 1h30', sobre 0,980 g (10 m mols) da benzonitrila, dissolvida em 10 ml de benzeno, sob refluxo e na presença de 1,046 g (0,016 átomos) de zinco e de traços de cloreto mercúrico.

Depois da adição do α -bromoéster, continuou-se o refluxo por uma hora.

Resfriou-se a mistura e adicionaram-se 17 cm³ de uma solução de H₂SO₄ a 10%, deixando-se 3 minutos sob agitação.

Extraíu-se com éter, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

O resíduo obtido foi extraído com éter de petróleo, obtendo-se 0,855 g (47% de rendimento) de uma mistura do α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII) e do α -benzoil propionato de metila (LXVI).

Os espectros desta mistura estão indicados:

R.M.N. (Fig. 5) I.V. (Fig.34)

As 0,855 g da mistura acima foram dissolvidas em 15 ml de benzeno e adicionou-se 15 ml de H₂SO₄ a 10%.

Depois de deixar 2 dias sob agitação, adicionou-se água, extraíu-se com éter etílico, secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

Obteve-se assim 0,673 g (37%) do α -benzoilpropionato de metila (LXVI).

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO PIRIDÍNEO (XXXIV) COM A METILFENILCICLOPROPENONA (LXI), EM CLORETO DE METILENO, NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA.

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino piridíneo (0,999 g ; 4,5 mmols) em 80 ml de cloreto de metileno; adicionou-se a trietilamina (1,5 ml; 10 mmols) e logo em seguida a metilfenilciclopropenona (0,432 g ; 3 mmols).

Deixou-se à temperatura ambiente por 65 horas, em um balão de fundo redondo, fechado com uma tampa esmerilhada.

A solução que era verde inicialmente tornou-se avermelhada.

Evaporou-se o cloreto de metileno a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água. Restou um sólido oleoso avermelhado.

Extraiu-se quatro vezes com 80 ml de éter etílico, para separação dos sais.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,719 g de um sólido oleoso alaranjado, que foi passado através de uma coluna de sílica gel.

altura da coluna : 88 cm

altura da sílica gel: 52 cm ; ϕ mm : 0,05 - 0,20

diâmetro da coluna : 2,2 cm

Usando-se uma solução de benzeno/cloreto de metileno (80 : 20 v/v), como eluente isolou-se 0,124 g (17%) do aduto 1:1 (LXXXVII), um sólido alaranjado, instável, que com exposição ao ambiente transformou-se em alguns dias no 2-metil-4-fenil- 3H - pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI).

Na mesma coluna cromatográfica, usando-se uma mistura de éter etílico / cloreto de metileno (80 : 20 v/v), como eluente isolou-se 0,425 g (60% rendimento) do 2-metil-4-fenil- 3H - pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI), um sólido amarelo (P.F.=201-203°C).

O rendimento total dessa reação correspondeu, portanto, a 0,549g(77%)de (LXXXVI).

— A mesma reação executada à temperatura ambiente por 17 horas e seguindo-se o mesmo procedimento descrito anteriormente, obteve-se o aduto 1:1 com 69% de rendimento e o 2-metil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI) com 27% de rendimento.

Os espectros estão indicados:

aduto 1:1 (LXXXVII)

R.M.P. (Fig. 7)

I.V. (Figs. 37 e 38)

composto (LXXXVI)

R.M.P. (Fig. 6)

I.V. (Figs. 35 e 36)

REFLUXO EM BENZENO DO ADUTO 1:1 (LXXXVII)

Uma solução com 57 mg do aduto 1:1 (LXXXVII) em 50 ml de benzeno, foi posta em refluxo durante 17 horas.

Depois desse tempo evaporou-se o benzeno e obteve-se 57 mg de um óleo amarelo.

Cristalizando, por dissolução em cloreto de metileno e precipitação com éter de petróleo, obteve-se 56 mg (99%) do 2-metil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI).

PROCEDIMENTO DA REDUÇÃO DO 2-METIL-4-FENIL-3H-PIRIDO
[1,2-b] PIRIDAZIN-3-ONA (LXXXVI) COM BOROHIDRETO DE
SÓDIO

Preparou-se uma solução com 0,118 g (0,5 mmols) do composto (LXXXVI) em 15 ml de etanol absoluto e adicionou-se 80 mg (2,1 mmols) de borohidreto de sódio.

Deixou-se em reação, à temperatura ambiente, durante 17 dias. No 6º e no 14º dias foram colocadas outras 80 mg de borohidreto de sódio.

Depois desse tempo evaporou-se o solvente e o sólido branco resultante foi tratado com 30 ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio a 10%.

Extraíu-se o material orgânico com 100 ml de éter etílico, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se 0,127 g de um óleo amarelo, que foi passado através de uma coluna de sílica gel.

altura da coluna : 60 cm
altura da sílica gel: 13 cm ; Ø mm: 0,05-0,20
diâmetro da coluna ; 1,6 cm

Usando-se uma solução de benzeno/cloreto de metileno (80% : 20), como eluente inicial e adicionando-se éter etílico em quantidades crescentes a essa mistura, separou-se um sólido branco (0,073 g ; 61% de rendimento), de ponto de fusão 164-166°C, identificado como o produto de redução (XCII).

Os espectros estão indicados:

R.M.P. (Fig. 9)

I.V. (Fig. 39)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-2,6-DIMETIL-PIRIDÍNEO
(LXXXVIII e) COM A METILFENILCICLOPROPENONA (LXI)
EM CLORETO DE METILENO, NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-2,6-dimetilpiridíneo (1,125 g, 4,5 mmols) em 80 ml de cloreto de metileno; adicionou-se a trietilamina (1,5 ml; 10 mmols) e logo em seguida a metilfenilciclopropenona (0,432 g ; 3 mmols).

O sal não se dissolve completamente, mesmo na presença da base.

Deixou-se, sob agitação, à temperatura ambiente, durante 38 dias.

A solução adquiriu uma cor vermelho escuro.

Evaporou-se o cloreto de metileno a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água.

Restou um sólido oleoso vermelho escuro.

Dissolveu-se novamente em um pequeno volume de cloreto de metileno e adicionou-se éter etílico, para separação dos sais.

Obteve-se na parte solúvel, um óleo vermelho escuro, pesando 0,643 g.

Passou-se este material através de uma coluna de sílica gel:

altura da coluna : 46 cm

altura da sílica gel: 35 cm (50g); ϕ mm=0,05-0,20

diâmetro da coluna : 2,3 cm

Usando-se uma solução de benzeno/cloreto de metileno (80 : 20 v/v), como eluente, separou-se 0,151 g (19% rendimento) do aduto 1:1 (LXXXVII), um óleo laranja avermelhado.

O espectro de R.M.P. está indicado na Fig.8.

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-2-METILPIRIDÍNEO(LXXXVIIIa)
COM A METILFENILCICLOPROPENONA (LXI) EM CLORETO DE ME-
TILENO, NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-2-metilpiridíneo (1,062 g ; 4,5 mmols) em 80 ml de cloreto de metileno; adicionou-se a trietilamina (1,5 ml ; 10 mmols) e logo em seguida a metilfenilciclopropenona (0,432 g ; 3 mmols).

Deixou-se à temperatura ambiente por 19 horas, em um balão de fundo redondo, fechado com uma tampa esmerilhada.

A solução desenvolveu uma coloração vermelho escuro.

Evaporou-se o cloreto de metileno a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água.

Restou um sólido oleoso avermelhado.

Extraiu-se três vezes com 80 ml de éter etílico, para separação dos sais, não se obtendo peso constante.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,522 g de um sólido oleoso alaranjado.

Tratou-se então, a porção insolúvel em éter etílico, com cloreto de metileno, até dissolução do material e adicionou-se éter etílico, obtendo-se, na fração solúvel um sólido oleoso avermelhado, que juntado ao material das extrações em éter etílico, forneceu 0,972 g de um sólido oleoso avermelhado.

Passou-se este material através de uma coluna de silica gel:

altura da coluna : 88 cm

altura da silica gel: 74 cm(100 g) (ϕ mm: 0,05-0,20mm)

diâmetro da coluna : 2,2 cm

Usando-se uma solução de benzeno/cloreto de metileno/ éter etílico (60: 20: 20) como eluente, isolou-se 0,109 g (15% de rendimento) de uma mistura que com exposição ao ambiente, durante alguns dias, forneceu o 2,8-dimetil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CIVA).

Da mesma coluna cromatográfica, usando-se como eluente benzeno/cloreto de metileno/éter etílico (20: 20: 60), isolou-se 0,353g (47% de rendimento) do 2,8-dimetil-4 fenil-3H-pirido [1,2 -b] piridazin-3-ona (CIVA), um sólido amarelo (P.F. = 172 - 173°C).

O rendimento total da reação corresponde, portanto, a 0,462 g (62%) de (CIV A).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 10)

I.V. (Fig. 40)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-3-METIL-PIRIDÍNEO (LXXXVIIIb)
COM A METILFENILCICLOPROPENONA (LXI), EM CLORETO DE
METILENO, NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-3-metil-piridíneo (1,062 g ; 4,5 mmols) em 80 ml de cloretos de metileno, adicionou-se a trietilamina (1,5 ml; 10 mmols) e logo em seguida a metilfenilciclopropenona (0,432 g ; 3 mmols).

Deixou-se à temperatura ambiente por 16 horas, em um balão de fundo redondo, fechado com uma tampa esmerilhada.

A solução desenvolveu uma coloração vermelho escuro.

Evaporou-se o cloreto de metileno a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água.

Restou um sólido oleoso avermelhado.

Extraiu-se quatro vezes com 80 ml de éter etílico, para separação dos sais, não se obtendo peso constante.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,295 g de um sólido oleoso avermelhado.

Tratou-se então a porção insolúvel em éter etílico, com cloreto de metileno até dissolução do material e adicionou-se éter etílico, obtendo-se nas frações solúveis 0,727 g de um óleo avermelhado.

Juntou-se as duas porções solúveis e os 1,012 g do sólido oleoso avermelhado foram passadas através de uma coluna de sílica-gel:

altura da coluna : 88 cm

altura da sílica gel: 74 cm (100g); ϕ mm: 0,05 - 0,20

diâmetro da coluna : 2,2 cm

Usando-se uma solução de benzeno/cloreto de metileno/ éter etílico (60%: 20: 20), como eluente inicial e aumentando-se gradativamente a porcentagem de éter etílico, separou-se 0,142 g (19% de rendimento), do 2,5 dimetil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CIVA), um sólido amarelo (P.F.=160-162°C).

Isolou-se também 0,299 g; (40% de rendimento), do isômero 2,7 dimetil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (C I V b) , sólido amarelo (P.F. = 142 - 144°C).

Os espectros de (CIVc) estão indicados:

R.M.P. (Fig. 11)

I.V. (Fig. 41)

Os espectros de (CIVb) estão indicados:

R.M.P. (Fig. 12)

I.V. (Fig. 42)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-4-METIL-PIRIDÍNEO (LXXXVIIIc)
COM A METILFENILCICLOPROPENONA (LXI) EM CLORETO DE METILENO ,
NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-4-metil-piridíneo (1,062 g ; 4,5 mmols) em 80 ml de cloreto de metileno; adicionou-se a trietilamina (1,5 ml; 10 mmols) e logo em seguida a metilfenilciclopropenona (0,432 g ; 3 mmols).

Deixou-se à temperatura ambiente por 18 horas, em um balão de fundo redondo, fechado com uma tampa esmerilhada.

A solução adquiriu uma cor avermelhada.

Evaporou-se o cloreto de metileno a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água.

Restou um sólido oleoso avermelhado.

Extraiu-se três vezes com 80 ml de éter etílico, para separação dos sais, não se obtendo peso constante.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,604 g de um sólido oleoso marron avermelhado.

Tratou-se a porção insolúvel em éter etílico, com cloreto de metileno até dissolução do material e adicionou-se éter etílico, obtendo-se na fração solúvel um material que juntado à porção solúvel anterior forneceu 0,850 g de um sólido oleoso avermelhado.

Passou-se este material através de uma coluna de sílica gel.

altura da coluna : 88 cm

altura da sílica gel : 61 cm (85g) (Ø mm: 0,05 - 0,20)

diâmetro da coluna : 2,2 cm.

Usando-se uma solução de benzeno/cloreto de metileno/ éter etílico (60 : 20 : 20), como eluente inicial, isolou-se 149 g (20% de rendimento) de uma mistura que com exposição ao ambiente, durante alguns dias, forneceu o 2,6-dimetil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CIVd).

Da mesma coluna cromatográfica, usando-se como eluente benzeno/cloreto de metileno/éter etílico (20:20:60), isolou-se 0,386 g

(51% de rendimento) da 2,6-dimetil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piri-
dazin-3-ona (CIVd), um sólido amarelo (P.F. = 142 - 144°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 13)

I.V. (Fig. 43)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO - 3,5- DIMETIL PIRIDÍNEO
(LXXXVIIIId) COM A METILFENILCICLOPROPENONA (LXI) EM
CLORETO DE METILENO, NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino 3,5-dimetilpiridíneo (1,125 g ; 4,5 mmols) em 80 ml de cloreto de metileno; adicionou-se a trietilamina (1,5 ml; 10 mmols) e logo em seguida a metilfenilciclopropenona (0,432 g ; 3 mmols).

Deixou-se à temperatura ambiente durante 17 horas, em um balão de fundo redondo, fechado com tampa esmerilhada.

A solução desenvolveu uma coloração vermelho escuro.

Evaporou-se o cloreto de metileno a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água.

Restou um óleo avermelhado.

Tratou-se este óleo com cloreto de metileno e adicionou-se éter etílico, para se obter a separação dos sais.

A porção solúvel depois de evaporado o solvente forneceu 0,990 g de um óleo avermelhado.

Passou-se este material através de uma coluna de sílica gel:

altura da coluna : 54 cm

diâmetro da coluna : 1 cm

altura da sílica gel: 27 cm (15g); ϕ mm 0,05-0,20 mm

Nas frações eluídas com solução de benzeno/cloreto de metileno/éter etílico (30 : 20 : 50), separou-se 0,176 g (22% de rendimento) do 2,5,7 - trimetil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CIVe), um sólido amarelo (P.F. = 165 - 167°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 14)

I.V. (Fig. 44)

SÍNTESE DA DIPROPILCICLOPROPENONA(IX) A PARTIR DA DI-N-BUTILCETONA¹⁵

Uma solução de 160 g (1,0 mol) de bromo em clorofórmio, foi adicionada durante $2\frac{1}{2}$ horas, a 71 g (0,5 mols) da di-n-butilcetona em 500 ml de clorofórmio.

Depois de deixar uma noite sob agitação a solução foi seca-da com $Mg SO_4$ e destilada sob pressão reduzida.

Coletou-se todo o material que destilou numa faixa de 136 - 139°C (23 mmHg), correspondente a 124 g (83%).

O valor indicado na lit.¹⁵ para a faixa de destilação da mistura da dibromo cetona é 132 - 135°C (20 mmHg) e rendimento de 71%.

Uma mistura da bromo cetona acima, com 130 ml de trietilami-na em 700 ml de clorofórmio purificado (extraído com H_2SO_4 concen-trado, lavado, seco e destilado), foi refluxada durante 92 horas.

A fase orgânica foi extraída com três porções (descartadas) de 200 ml de HCl -3N, e então, com duas porções de 100 ml de H_2SO_4 - 60%.

Esta última solução foi diluída a 1,3 l., e a ciclopropenona foi ex-traída com CH_2Cl_2 .

A destilação (p.e. 78°C ; 0,4 mmHg) forneceu 7,66g, 10% ren-dimento da dipropilciclopropenona em relação à di-n-butilcetona - (lit.¹⁵: p.e. 66-68°C, 0,3 mmHg, 92% de rendimento).

O espectro R.M.P. (Fig.15) mostrou os valores:

δ 1,03(t, 3H), correspondente ao grupo $\underline{CH_3} - CH_2-$;

δ 1,77(m, 4H), correspondente ao grupo $CH_3-\underline{CH_2}-CH_2-$;

δ 2,63(t, 4H), correspondente ao grupo $CH_3-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-$.

O espectro I.V. (Fig.45) mostrou as absorções 1840 e 1630 cm^{-1} .

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO PIRIDÍNEO (XXXIV) COM A
DIPROPILCICLOPROPENONA (IX), EM METANOL, NA PRESENÇA
DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino piridíneo - (0,555g ; 2,5 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (0,75 ml; 5 mmols) e em seguida a dipropilciclopropenona (0,276g; 2 mmols).

Deixou-se sob refluxo durante 48 horas.

A solução que era amarela inicialmente, apresentou uma coloração vermelho escuro depois do refluxo.

Evaporou-se o metanol sob o vácuo de uma trompa de água, obtendo-se como resíduo um óleo vermelho escuro.

Extraiu-se três vezes com 80 ml de éter etílico (até peso constante), para separação dos sais.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,510g de um óleo avermelhado, que foi passado através de uma coluna de sílica gel:

altura da coluna : 58 cm
diâmetro da coluna : 1,7 cm
altura da sílica gel: 23 cm (20g); ϕ mm = 0,05-0,20.

Usou-se benzeno como solvente inicial e nas frações com benzeno/éter etílico (1:1 V/v) coletou-se 0,340g de um óleo avermelhado impuro.

Passou-se este material, através de outra coluna:

altura da coluna : 30 cm
diâmetro da coluna : 1,7 cm
altura da sílica gel: 23 cm (15g); ϕ mm = 0,05-0,20.

Usou-se uma mistura de benzeno/cloreto de metileno (80:20 V/v) como eluente inicial e nas frações com benzeno/cloreto de metileno/éter etílico (60 : 20 : 20 V/v) como eluente, separaram-se 0,311g (69% de rendimento) do 2,4-dipropil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CXIV), um sólido amarelo (P.F. = 41 - 42°C).

Os espectros deste composto estão indicados: R.M.P. (Fig.16)
I.V. (Fig.46)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-2-METILPIRIDÍNEO(LXXXVIIIa)
COM A DIPROPILCICLOPROPENONA (IX) EM METANOL, NA PRESENÇA
DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-2-metilpiridíneo (0,708 g ; 3 mmols) em 50 ml de metanol, adicionou-se a trietilamina (0,90 ml; 6 mmols) e em seguida a dipropilciclopropenona (0,276g; 2 mmols).

Deixou-se sob refluxo durante 10 dias.

A solução inicialmente amarela adquiriu uma coloração avermelhada depois do refluxo.

Evaporou-se o metanol sob vácuo, obtendo-se um resíduo oleoso avermelhado.

Extraiu-se três vezes com 80 ml de éter etílico (até peso constante), para separação dos sais.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,530g de um óleo avermelhado, que foi passado através de uma coluna de sílica gel:

altura da coluna: 90 cm; diâmetro = 2.3 cm;

altura da sílica gel: 37 cm (54g); ϕ mm = 0,05-0,20.

Usou-se uma solução de benzeno/cloreto de metileno(80:20^{v/v}) como eluente inicial e nas frações com benzeno/cloreto de metileno/éter etílico (50:20:30) como eluente, separaram-se 0,234g (48% de rendimento) do 8-metil-2,4-dipropil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona(CXIVa), um sólido amarelo (P.F. = 80-82°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 17)

I.V. (Fig. 47)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-3-METILPIRIDÍNEO(LXXXVIIIb)
COM A DIPROPILCICLOPROPENONA (IX) EM METANOL, NA PRESENÇA D A
TRIEILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-3-metilpiridíneo (0,708g; 3 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (0,90 ml; 6 mmols) e em seguida a dipropilciclopropenona - (0,276g; 2 mmols).

Deixou-se sob refluxo durante 12 dias.

A solução inicialmente amarela adquiriu uma coloração avermelhada depois do refluxo.

Evaporou-se o metanol sob vácuo, obtendo-se um resíduo oleoso avermelhado.

Extraiu-se quatro vezes com 80 ml de éter etílico (até peso constante), para separação dos sais.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,540g de um óleo avermelhado, que foi passado através de uma coluna de sílica gel:

altura da coluna : 90 cm; diâmetro = 2,3 cm;
altura da sílica gel: 37 cm(54g); ϕ mm = 0,05-0,20.

Usou-se como eluente inicial uma solução de benzeno/cloreto de metileno (80:20 v/v); nas frações com benzeno/cloreto de metileno/éter etílico (60 : 20: 20) como eluente, separaram-se 0,126g (26% de rendimento) do 7-metil-2,4-dipropil-3H-pirido [1, 2-b] piridazin-3-ona (CXIVb), um sólido amarelo (P.F. = 96,5 - 97,5°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 18)

I.V. (Fig. 48)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-4-METILPIRIDÍNEO (LXXXVIIIc)
COM A DIPROPILCICLOPROPENONA (IX) EM METANOL; NA PRESENÇA
DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-4-metilpiridíneo (0,708g; 3 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (0,90 ml; 6 mmols) e em seguida a dipropilciclopropenona (0,276g; 2 mmols).

Deixou-se sob refluxo durante 5 dias.

A solução adquiriu uma cor avermelhada depois do refluxo. Evaporou-se o metanol sob vácuo obtendo-se um resíduo oleoso avermelhado.

Extraiu-se três vezes com 80 ml de éter etílico (até peso constante), para separação dos sais.

A porção solúvel, depois de evaporado o solvente, forneceu 0,546g de um óleo avermelhado, que foi passado através de uma coluna de sílica gel:

altura da coluna : 58 cm; diâmetro: 1,7 cm;
altura da sílica gel: 48 cm (40g); ϕ mm: 0,05 - 0,20mm.

Usou-se como eluente inicial uma solução de benzeno/cloreto de metileno (80:20 v/v) e nas frações com benzeno/cloreto de metileno/éter etílico (40:20:40) com eluente, separaram-se 0,258g (53% de rendimento) do 6-metil-2,4-dipropil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (CXIVc) um sólido amarelo (P.F. 70 - 71°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig.19)

I.V. (Fig.49)

SÍNTESE DO 2,3-DIFENILTIRENO 1,1-DIÓXIDO⁸²(CXV).

A uma solução de 45,4 g (0,20 mols) de dibenzil sulfeto em 600 ml de CCl_4 (destilado sobre P_2O_5), mantida sob suave refluxo, foi adicionado durante 1,5 horas, 70,4 g (0,42 mols) de Br_2 em 200 ml de CCl_4 . Durante este procedimento manteve-se acesa sobre a solução, a uma distância de 10 mm, uma lâmpada de sol de 275 W-GE.

Depois de refluxar por 3 horas, o CCl_4 foi removido num evaporador rotatório, sobre um banho de água (50°C), à pressão reduzida.

O óleo residual foi tratado com 100 ml de éter anidro, a solução resfriada num banho de gelo e 130 g de ácido m-cloroperbenzônico (80%), (0,60 mols) em 600 ml de éter anidro, foi adicionado durante 30 min. A mistura foi então agitada por 2 dias, à temperatura ambiente.

Evaporou-se o éter num evaporador rotatório e o sólido residual foi tratado com uma solução saturada de NaHCO_3 (~500 ml), até que a evolução de gás terminasse.

A filtração do sólido, seguida por lavagem com 300 ml de água e 200 ml de etanol a frio ($10-15^\circ$), forneceu 24,1g (31%)(lit.⁸² 33%), da sulfona bruta, P.F. = $130 - 145^\circ\text{C}$ (lit.⁸² $140 - 155^\circ\text{C}$).

A mistura bruta dos diaestereoisômeros foi usada na próxima etapa, sem purificação.

— A uma solução de 24,1g (0,064 mols) de α, α' -dibromodibenzil sulfona (P.F. = $130 - 145^\circ\text{C}$), em 160 ml de CH_2Cl_2 , foi adicionado 20g (28 ml) (0,18 mols) de trietilamina e a solução foi posta em refluxo suave por 3 horas.

A solução foi lavada com duas porções de 80 ml de HCl (3N) e a seguir com 40 ml de água.

A evaporação do CH_2Cl_2 , em um evaporador rotatório, sobre um banho de água a 30°C , sob o vácuo de uma trompa de água, forneceu um resíduo que lavado com 30 ml de metanol frio (5°C), forneceu 14 g (97%)(lit.⁸² 90%), da sulfona bruta, PF = $116 - 126^\circ$ dec. - varia com

a velocidade de aquecimento).

A recristalização com benzeno forneceu 10,0g (70%) (lit.⁸² 70%), do tãireno dióxido (CXV) como um sólido branco de P.F. = 116 - 126°C (lit.⁸² 116 - 126°C dec.), que varia com a velocidade de aquecimento.

Os espectros deste composto CXV, são mostrados:

R.M.P. (Fig. 20)

I.V. (Fig. 50)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO PIRIDÍNEO (XXXIV) COM O
2,3-DIFENILTIRENO 1,1-DIÓXIDO (CXV), EM METANOL, NA
PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino piridíneo -
(0,444g ; 2 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilami-
na (0,7 ml; 4,7 mmols) e logo em seguida o 2,3-difeniltireno 1,1
dióxido (0,484g ; 2 mmols). A solução adquiriu uma coloração amare-
la.

Deixou-se em reação, à temperatura ambiente, durante 18 ho-
ras. Evaporando-se o metanol, restou um óleo alaranjado.

Passou-se este material através de uma coluna de silica gel :
altura da coluna : 30 cm; diâmetro = 1,7 cm
altura da silica gel: 22,5 cm (20g)(ϕ mm = 0,05 - 0,20).

Usando-se cloreto de metileno como eluente, separaram-se 0,320g
(59% rendimento) do 2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridina (CXXVII),
um sólido amarelo claro (P.F. = 156 - 157°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 21)

I.V. (Fig. 51)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-2-METILPIRIDÍNEO(LXXXVIIIa)
COM O 2,3-DIFENILTIRENO 1,1-DIÓXIDO (CXV), EM METANOL,
NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-2-metilpiridíneo (0,472g ; 2 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (0,7 ml; 4,7 mmols) e logo em seguida o 2,3-difeniltireno 1,1-dióxido (0,484g; 2 mmols).

A solução adquire uma coloração amarela.

Deixou-se em reação, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Evaporando-se o metanol, restou um óleo alaranjado.

Passou-se este material através de uma coluna de sílica gel:
altura da coluna = 58 cm; diâmetro 1,7 cm;
altura da sílica gel: 22,5 cm (20g).

Usando-se cloreto de metileno como eluente, separaram-se -
0,112g (20% rendimento) do 7-metil-2,3-difenil-pirazol [1,5-a]pi-
ridina (CXXVIIa), um óleo amarelo.

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P (Fig. 22)

I.V. (Fig. 52)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-3-METILPIRIDÍNEO(LXXXVIIIb)
COM O 2,3-DIFENILTIRENO 1,1-DIÓXIDO (CXV), EM METANOL,
NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-3-metilpiridíneo (0,472 g ; 2 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (0,7 ml; 4,7 mmols) e logo em seguida o 2,3-difeniltireno 1,1-dióxido (0,484g ; 2 mmols).

A solução adquire uma coloração amarela.

Deixou-se em reação, à temperatura ambiente, durante 63 horas. Evaporando-se o metanol, restou um óleo alaranjado.

Passou-se este material através de uma coluna de sílica gel :

altura da coluna = 90 cm; diâmetro = 2,3 cm;

altura da sílica gel = 36 cm (50g).

Usando-se benzeno como eluente inicial e adicionando-se cloreto de metileno em porcentagens crescentes, separaram-se nas frações com benzeno/cloreto de metileno (9:1 ^{v/v}), 0,256g (45% de rendimento) dos isômeros 4-metil-2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIc) e 6-metil-2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIb).

A proporção destes compostos, determinada por R.M.P., foi de 3:1, respectivamente.

Por dissoluções sucessivas desta mistura com cloreto de metileno e precipitações com éter de petróleo, isolaram-se 0,126g - (22% rendimento) do 4-metil-2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridina - (CXXVIIc), um sólido branco (P.F. = 107 - 108°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 23)

I.V. (Fig. 53)

Na Fig.23a é mostrado um espectro de uma mistura de (CXXVIIc) e (CXXVIIb).

Dessa mesma coluna cromatográfica foram isolados 0,061g (17% rendimento) do difenilacetileno, cujo espectro I.V. é idêntico com o de uma amostra autêntica.

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-4-METIL PIRIDÍNEO(LXXXVIIIc)
COM O 2,3-DIFENILTIRENO 1,1-DIÓXIDO (CXV), EM METANOL,
NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-4-metilpiridíneo (0,472g ; 2 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (0,7 ml; 4,7 mmols) e logo em seguida o 2,3-difeniltireno 1,1-dióxido (0,484g ; 2 mmols). A solução adquire uma coloração amarela.

Deixou-se em reação, à temperatura ambiente, durante 37 horas. Evaporando-se o metanol, restou um óleo alaranjado.

Passou-se este material através de uma coluna de sílica gel :
altura da coluna = 58 cm ; diâmetro = 1,7 cm;
altura da sílica gel: 22,5 cm (20g).

Usando-se cloreto de metileno como eluente, separaram-se 0,116g (20% rendimento) do 5-metil-2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIId), um sólido amarelo claro (P.F. = 189 - 191°C).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 24)

I.V. (Fig. 54)

REAÇÃO DO IODETO DE N-AMINO-3,5-DIMETILPIRIDÍNEO(LXXXVIIIId)
COM O 2,3-DIFENILTIIRENO 1,1-DIÓXIDO (CXV), EM METANOL ,
NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do iodeto de N-amino-3,5-dimetilpiridíneo (0,500 g ; 2 mmols) em 50 ml de metanol; adicionou-se a trietilamina (0,7 ml; 4,7 mmols) e logo em seguida o 2,3-difeniltiireno 1,1-dióxido (0,484 g ; 2 mmols).

A solução adquire uma coloração amarela.

Deixou-se em reação, à temperatura ambiente, durante 45 horas. Evaporando-se o metanol, restou um óleo alaranjado.

Passou-se este material através de uma coluna de silica gel :
altura da coluna: 58 cm; diâmetro = 1,7 cm
altura da silica gel: 22,5 cm (20g)(ϕ mm = 0,05 - 0,20)

Usando-se cloreto de metileno como eluente, separaram-se 0,298g (50% rendimento) do 4,6-dimetil-2,3-difenil-pirazol [1,5-a] piridina (CXXVIIe), como um óleo amarelo.

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 25)

I.V. (Fig. 55)

SÍNTESE DO BROMO CIANO ACETATO DE ETILA^{95,103}

Em um balão de 3 bôcas de 100 ml, adaptaram-se um condensador de refluxo com tubo de CaCl_2 na extremidade, um funil de adição e uma barra de agitação magnética dentro do balão.

Colocou-se no recipiente 11,30g (0,1 mol) do ciano acetato de etila (p.e. = 206°C) em 70 ml de CHCl_3 .

No funil de adição colocou-se 16,5g (0,103 mols) de bromo. Deixou-se a solução sob agitação e algumas gotas de bromo foram gotejadas. Ligou-se o aquecimento do banho de óleo e manteve-se acesa sobre a solução, a uma distância de 10 mm, uma lâmpada de sol de 275 W-GE.

Depois de 15 minutos começou a ocorrer descoloramento da solução. Aqueceu-se a 50°C e continuou-se a adicionar o bromo gota a gota, durante $1\frac{1}{2}$ horas.

Deixou-se mais 2 horas sob refluxo. Resfriando-se, obteve-se uma solução amarela avermelhada a qual foi lavada com 3 porções de 50 ml de água, num funil de separação, ficando incolor a solução de clorofórmio.

Da fase orgânica, sem secar, evaporando-se o clorofórmio, obteve-se 20,7 g de um óleo amarelado, cujo espectro R.M.P. indicou as absorções características do bromo ciano acetato de etila e uma banda intensa provavelmente devido a água.

Este material, sem maior purificação, foi usado para a síntese do carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI).

SÍNTESE DO CARBOETOXICIANOMETILÍDEO PIRIDÍNEO(CXXXI)^{94,95}

Preparou-se uma solução com as 20,7g do óleo amarelo contendo o bromo ciano acetato de etila, 15,8g (0,20 mols) de piridina e 100 ml de clorofórmio. Deixou-se à temperatura ambiente, sob nitrogênio, durante 2 dias.

A solução adquiriu uma coloração vermelha intensa e foi extraída com duas porções de 50 ml de uma solução de K_2CO_3 a 5%.

Secou-se a fase de clorofórmio com $MgSO_4$, decantou-se para um balão de fundo redondo e evaporou-se o clorofórmio sob vácuo.

O resíduo da evaporação foi dissolvido em benzeno e passado através de uma coluna de alumina.

Altura da coluna: 90 cm; diâmetro: 2,2 cm;

Altura da alumina: 82 cm (200g)(80 - 200 mesh).

As primeiras frações eluídas eram constituídas de um óleo com uma cor vermelha intensa.

Nas frações em que se usou como eluente misturas de benzeno/clorofórmio (1:1 v/v), obteve-se após evaporação dos solventes, 8,6g do carboetoxicianometilídeo piridíneo (CXXXI), um sólido amarelo (P.F. = 112 - 113°C ; 45% de rendimento baseados no ciano acetato de etila).

Literatura: (ref.⁹⁵) (P.F. = 112 - 113°C; 45% de rendimento , baseado no ciano acetato de etila).

(ref.⁹⁴) (P.F. = 113,5-114°C; 51% de rendimento , baseado no bromo ciano acetato de etila).

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 26)

I.V. (Fig. 56)

REAÇÃO DO CARBOETOXICIANOMETILÍDEO PIRIDÍNEO (CXXXI)
COM A METILFENILCICLOPROPENONA EM CLORETO DE METILENO,
NA PRESENÇA DA TRIETILAMINA

Preparou-se uma solução do carboetoxicianometilídeo piridíneo (0,570g ; 3 mmols) em 25 ml de cloreto de metileno; a solução desenvolve uma intensa cor vermelha.

A esta adicionou-se uma solução da metilfenilciclopropenona (0,432g ; 3 mmols) em 25 ml de cloreto de metileno.

Deixou-se em reação à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de nitrogênio, durante sete dias.

Depois desse tempo a solução apresentava uma cor verde escura.

Evaporando-se o cloreto de metileno a 25°C, num evaporador rotatório, sob o vácuo de uma trompa de água, obteve-se um resíduo oleoso verde escuro.

Passou-se este material através de uma coluna de sílica gel:
altura da coluna: 30 cm; diâmetro 1,7 cm,
altura da sílica gel: 16 cm (14g); ϕ mm = 0,05 - 0,20

Usando-se cloreto de metileno como eluente, obteve-se 0,304g (40% de rendimento) do composto CXXXV, um sólido branco de
P.F. = 192 - 193°C.

Os espectros deste composto estão indicados:

R.M.P. (Fig. 27)

I.V. (Fig. 57)

REAÇÃO DO CIANO ACETATO DE ETILA COM A METILFENILCICLO-
PROPENONA(LXI) EM ANIDRIDO ACÉTICO (ADAPTADO DA REF.⁹⁶)

Preparou-se uma solução contendo o ciano acetato de etila (1,13g ; 10 mmols), a metilfenilciclopropenona (0,864g ; 6 mmols) e 0,010g da β -alanina em 6 ml de anidrido acético.

Refluxou-se durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

Resfriou-se à temperatura ambiente e juntou-se 100 ml de cloreto de metileno. Lavou-se com porções de 50 ml de H_2O (total 500 ml).

Secou-se com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

Obteve-se um óleo avermelhado que foi passado através de uma coluna de sílica gel:

altura da coluna: 30 cm; diâmetro da coluna 1,7 cm
altura da sílica gel: 16 cm (14g) ϕ mm = 0,05 - 0,20.

Eluindo-se com cloreto de metileno obteve-se nas primeiras frações 0,058g (3,5% de rendimento) do dímero (CXXXVIII), um sólido branco (P.F. = 173 - 174°C).

Nas frações seguintes obteve-se 0,196g (13,6% de rendimento) do 1-(cianocarboetoximetileno)-2-metil-3-fenilciclopropeno (CXXXVII), um sólido amarelo (P.F. = 150 - 152°C).

Os espectros destes compostos estão indicados:

composto CXXXVII R.M.P. (Fig. 28)
 I.V. (Fig. 58)

composto CXXXVIII R.M.P. (Fig. 29)
 I.V. (Fig. 59).

R E S U M O

A reação da metilfenilciclopropenona (LXI) com o N-imino piridíneo (XXXIII) em metanol, forneceu dois produtos: o α -metil- β -amino trans cinamato de metila (LXII) e o 2-metil-4-fenil-3H-pirido [1,2-b] piridazin-3-ona (LXXXVI).

A enamina (LXII) é o produto coerente com a adição do solvente protônico a um imino ceteno intermediário (LXX). A hidrólise ácida de (LXII) produziu o β -ceto éster (LXVI). Os compostos (LXII) e (LXVI) foram também indicados por uma síntese independente.

A piridazinona (LXXXVI) é o produto da cicloadição dos reagentes (LXI) e (XXXIII).

— A reação efetuada em cloreto de metileno possibilitou o isolamento do intermediário (LXXXVII), precursor da piridazinona (LXXXVI) e que permitiu definir uma estrutura para (LXXXVI).

O tratamento de (LXXXVI) com borohidreto de sódio resultou na redução parcial deste composto, fornecendo (XCII). Foram também efetuadas reações com derivados mono e dissubstituídos do sistema N-imino piridíneo.

— As reações da dipropilciclopropenona (IX) com N-imino piridíneos em metanol foram conseguidas em condições mais enérgicas obtendo-se apenas os produtos de cicloadição correspondentes.

As piridazinonas obtidas nessas reações constituem os primeiros representantes do sistema heteroaromático pirido [1,2-b] piridazina (CV), até agora desconhecido.

— Uma rota sintética, para a obtenção de pirazol [1,5-a] piridinas, foi obtida pelas reações de N-imino piridíneos com o difeniltireno dióxido (CXV), um sistema eletrofílico esperado a se comportar de modo semelhante a uma ciclopropenona.

— A reação de outro ilídeo, o carboetóxicianometilídeo piridíneo (CXXXI), com a metilfenilciclopropenona (LXI) produziu um

produto cujos dados espectrométricos são coerentes com a estrutura do epóxido (CXXXV) ou da ciclobutenona (CXXXVI).

Um triafulveno (CXXXVII) e um dímero (CXXXVIII) da metilfenilciclopropenona foram obtidos pela reação desta com o cianoacetato de etila.

São apresentados os dados espectrométricos dos produtos obtidos e sugerem-se caminhos mecanísticos para as reações efetuadas.

B I B L I O G R A F I A

1. K.T.Potts e J.S. Baum, Chem. Rev., 74, 189 (1974).
2. T. Eicher e J. L. Weber, "Topics in Current Chemistry" (57), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1975.
3. E. Hückel, Z. Physik, 70, 204 (1931); 76, 628 (1932).
4. W. V. E. Doering e H. Krauch, Angew. Chem., 68, 661 (1956).
5. P. L. Pauson, Chem. Rev., 55, 9 (1955).
6. T. Nozoe, "Progress in Organic Chemistry", vol. 5, p.132, - Butterworths, London, 1961.
7. J. D. Roberts, A. Streitwieser e C. M. Regan, J. Am. Chem. Soc., 74, 4579 (1952).
8. R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. 79, 5318 (1957).
9. R. Breslow e C. Yuan, J. Am. Chem. Soc., 80, 5991 (1958).
10. R. Breslow, R. Haynie e J. Mirra, J. Am. Chem. Soc., 81, 247 (1959).
11. M.E. Vol'pin, Yu. D. Koreschkov, D.N. Kursanov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim Nauk, 560 (1959).
12. a) W. von E. Doering e D.W. Wiley, Tetrahedron, 11, 183 (1960);
b) H.J. Dauben, J.D. Wilson e J.L. Laity, J. Am. Chem. Soc., 90, 811 (1968);
c) J.A. Elvidge e L.M. Jackman, J. Chem. Soc., 859 (1961);
d) R. Breslow, J. Brown e J.J. Gajewski, J. Am. Chem. Soc., 89, 4383 (1967);
e) L.M. Jackman, F. Sondheimer, Y'Amiel, D.A. Ben - Efraim, Y. Gaoni,

- R.Wolovsky e A.A.Bothnerly, J. Am. Chem. Soc., 84,4307(1962);
f) E.Evleth, J. Berson e S. Manatt, Tetrahedron Lett.,3087(1964).
13. D.J.Bertelli e T.G.Andrews, J.Am.Chem.Soc. 91, 5280(1969).
14. R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R.A.Peterson e J.Possner, J.Am. Chem. Soc., 87, 1320(1965).
15. R.Breslow, L.J.Altman, A.Krebs, E.Mohacsi, I. Murata, R.A.Peterson e J. Posner, J. Am. Chem. Soc., 87, 1326(1965).
16. A. Watanabe, H. Yamaguchi, Y. Amako e H.Azumi, Bull. Chem. Soc. Jap., 41, 2196(1968).
17. R.C.Kerber e C.M.Hsu, J.Am.Chem.Soc., 95, 3239(1973).
18. J.M.Pochan, J.E.Baldwin e W.H.Flygare, J.Am.Chem.Soc., 91, 1896 (1969)
19. C.P.Smith, "Dielectric Behavior and Structure", pp.289-314, Mc Graw-Hill, New York, 1955.
20. S.W.Tobey em: "Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, Anti-Aromaticity" - Proceedings of an International Symposium, p.351, The Israel Academy of Sciences and Humanities, 1971.
21. Ammon H.L., J. Am. Chem. Soc., 95, 7093(1973).
22. R. Breslow e L.J.Altman, J.Am.Chem.Soc., 88, 504(1966).
23. R.Breslow e R.Peterson, J.Am.Chem.Soc., 82, 4426 (1960).
24. R.Breslow, J.Posner e A.Krebs, J.Am.Chem.Soc., 85, 234(1963).
25. E.V.Dehmlow, Chem. Ber., 101, 410(1968).
26. R.Breslow e G.Ryan, J.Am.Chem.Soc., 89, 3073 (1967).

27. R.Breslow, G. Ryan e J.T.Groves, J.Am.Chem.Soc., 92, 988(1970).
28. J.C.Posner, Diss. Abstr., 26, 4246(1966).
29. G.L.Closs e L.E.Closs, J.Am.Chem.Soc., 85, 3796 (1963).
30. R.Breslow, H.Höver e H.Chang, J.Am.Chem.Soc., 84, 3168(1962).
31. A.Krebs, B.Schrader e F.Hoefler, Tetrahedron Lett., 5935(1968).
32. E.Osawa, K.Kitamura e Z.Yoshida, J.Am.Chem.Soc., 89, 3814(1967).
33. E.C.Tuazon, D.H.Finseth e F.A.Miller, Spectrochimica Acta, 31A, 1133(1975).
34. Th.Eicher, A.M.Hansen, Tetrahedron Lett., 13, 1169 (1967).
35. Th.Eicher, E.V.Angerer, A.M.Hansen, Liebigs Ann. Chem., 746, 102 (1971).
36. S.Andreads, J.Am.Chem.Soc., 87, 3941(1965).
37. T.Sasaki, K. Kanematsu e A.Kakehi, J.Org.Chem., 36, 2451(1971).
38. R.Gösl e A.Meuwsen, Org. Syn., 43, 1(1963).
39. R.Gösl e A.Meuwsen, Chem. Ber., 92, 2521 (1959).
40. A.Meuwsen e R.Gösl, Angew.Chem., 69, 754(1957).
41. J.N.Ashley, G.L.Buchanan e A.P.T.Easson, J.Chem.Soc., 60(1947).
42. J.A.Moore, J.Am.Chem.Soc., 77, 3417 (1955).
43. J.A.Moore e J.Binkert, J.Am.Chem.Soc., 81, 6045(1959).
44. R.Huisgen, R.Grasley e R.Krischke, Tetrahedron Lett., 387(1962).

45. T.Sasaki, K.Kanematsu e A.Takehi, J.Org.Chem., 37, 3106(1972).
46. A. Kascheres e D. Marchi Jr., J.Org.Chem., 40, 2985(1975).
47. D.Marchi Jr., Tese de Mestrado, Unicamp (1975)
48. E.P.Kohler, J.Am.Chem.Soc., 46, 1743(1924).
49. E.V.Dehmlow, Chem. Ber., 102, 3863(1969).
50. F.Toda, T.Mitote e K. Akagi, Chem. Comm., 228 (1969).
51. S.D.Work, D.R.Bryant e C.H.Hauser, J.Org.Chem., 29, 722(1964).
52. C.R.Hauser, C.J.Eby, J.Am.Chem.Soc., 79, 725(1957).
53. W. Wislizenus, H.Eichert e M.Marquardt, Ann., 436, 88(1924).
54. C.W.Bird e A.F.Harmer, J.Chem.Soc. C., 959 (1969).
56. E.V.Dehmlow, Tetrahedron Lett, 5177(1967).
55. E.V.Dehmlow, Justus Liebigs Ann. Chem., 729, 64(1969).
57. A.Krebs e J.Breckwoldt, Tetrahedron Lett, 3797 (1969).
58. K.Kukada, O.Yamamoto, T.Suzuki, M.Fakeuchi e M.Ohnishi, Anal.Chem., 35, 1892(1963).
59. R.M.Silverstein, C.Bassler, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", J.Wiley & Sons, Inc., New York, London, 1963.
60. K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy", Holden-Day Inc., San Francisco e Nankodo Company Limited, Tokyo, 1962.
61. H.B.Kagan e Y.-Heng Suen, Bull.Soc.Chim.Fr., 1819(1966).

62. C. S. Marvel, Org. Syn., Coll. Vol. 3, 523 (1967).
63. C. S. Marvel, Org. Syn., Coll. Vol. 3, 848 (1967).
64. Th. Eicher e S. Böhm, Chem. Ber., 107, 2215 (1974).
65. E. P. Kohler e G. R. Barret, J. Am. Chem. Soc., 46, 747(1924).
66. A. Crabtree, L. M. Jackmann e A. W. Johnson, J. Chem. Soc., 4417 (1962).
67. M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 11(1959).
68. M. Karplus, J. Am. Chem. Soc., 85, 2870 (1963).
69. L. M. Jackman e S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, 1969.
70. H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2a. edição, p.74, W. A. Benjamin Inc., California, 1972.
71. P. S. Anderson e R. E. Lyle, Tetrahedron Letters, 13, 153(1964).
72. P. T. Izzo e A. S. Kende, Chem.Ind., 839 (1964).
73. "The Sadtler Standard Spectra", Sadtler Research Laboratories , Philadelphia P.A., 1975.
74. "The Chemisty of Heterocyclic Compounds", Vol. 27, p. 985, R. N. Castle, Interscience, 1973.
75. R. C. Cookson e N.S.Isaacs, Tetrahedron, 19, 1237(1963).
76. T. Yamazaki, M. Nagata, H. Sugano e N. Inoue, Yakugaku Zasshi , 88, 216 (1968); Chem. Abstr, 69, 77 193 (1968).

77. E. E. Mikhlina, N. A. Komarova e M. V. Rubtsov, Chem. Abstr., 64, 19602 (1966); USSR Pat. 170, 506 (1965); Chem. Abstr., 63, 16362 (1965).
78. T. Yamazaki, M. Nagata, F. Nohara e S. Urano, Chem. Pharm. Bull. (Tokio), 19, 159 (1971).
79. R. M. Acheson e M. W. Foxton, J. Chem. Soc. C., 2218 (1966).
80. R. M. Acheson, R. S. Feinberg e J. M. F. Gagan, J. Chem. Soc., 948 (1965).
81. R. M. Acheson e G. A. Taylor, J. Chem. Soc., 1691 (1960).
82. L. Carpino, L. McAdams, R. Rynbrandt e John Spiewak, J. Am. Chem. Soc., 93, 476 (1971).
83. A. Krebs, Angew. Chem. Intern. Ed. Engl., 4, 10 (1965).
84. N. J. Turro, Accounts Chem. Res., 2, 25 (1969).
85. V. Baliah e S. Shanmuganathan, Trans. Faraday Soc., 55, 232 (1959).
86. B. B. Jarvis, W. P. Tong e H. L. Ammon, J. Org. Chem., 40, 3189 (1975).
87. a) F.G. Bordwell e S.C. Crooks, J. Am. Chem. Soc., 91, 2084 (1969);
b) F.G. Bordwell, J.M. Williams e B.B. Jarvis, J. Org. Chem., 33, 2026 (1968).
88. T. Sasaki, K. Kanematsu e A. Kakehi, J. Org. Chem., 36, 2978 (1971).
89. Y. Hayasi, H. Nakamura e H. Nozaki, Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 667 (1973).
90. Y. Tamura, Y. Sumida, Y. Miki e M. Ikeda, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 406 (1975).

92. R. Huisgen, J. Org. Chem., 33, 2291 (1968).
91. R. Huisgen, Angew. Chem. Intern. Ed., 2, 633(1963).
93. H. L. Bradlow e C. A. Vanderwerf, J. Org. Chem., 16, 73 (1971).
94. J. E. Douglass e J. M. Wesolosky, J. Org. Chem., 36, 1165(1971).
95. F. Kröhnke, Chem. Ber., 72B, 83 (1939).
96. S. Andreadis, J. Am. Chem. Soc., 87, 3941(1965).
97. J. A. Pople, W. G. Schneider e H.J. Bernstein, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance", p.258, McGraw-Hill Book Co., - Inc., New York, N.Y., 1959.
98. F. Toda, T. Kataoka e K. Akagi, Bull. Chem. Soc. Jap., 44, 244 (1971).
99. J. Ciabattini e G. A. Berchtold, J. Org. Chem., 31, 1336(1966).
100. S.S. Dehmlof, E.V. Dehmlof, Z. Naturforsch B: Anorg. Chem., Org. Chem., 30b, 404(1975).
101. T. Okamoto, M. Hirobe e A. Osawa, Chem. Pharm. Bull, 14, 518 (1966).
102. "Handbook of Chemistry and Physics", 51^a Edição, The Chemical Rubber Co. - Cleveland Ohio, 1971.
103. C. S. Palmer e P. W. McWherther, Org. Syn., Coll. Vol. I, 245(1967).
104. E. J. Stamhuis e W. Maas, J. Org. Chem., 30, 2156 (1965).
105. C. H. Hauser e D. Lednicher, J. Org. Chem., 24, 46 (1959).
106. C. Müller, A. Schweig e H. Vermeer, J. Am. Chem. Soc., 97, 982 - (1975).

P A R T E Q U A T R O

E S P E C T R O S

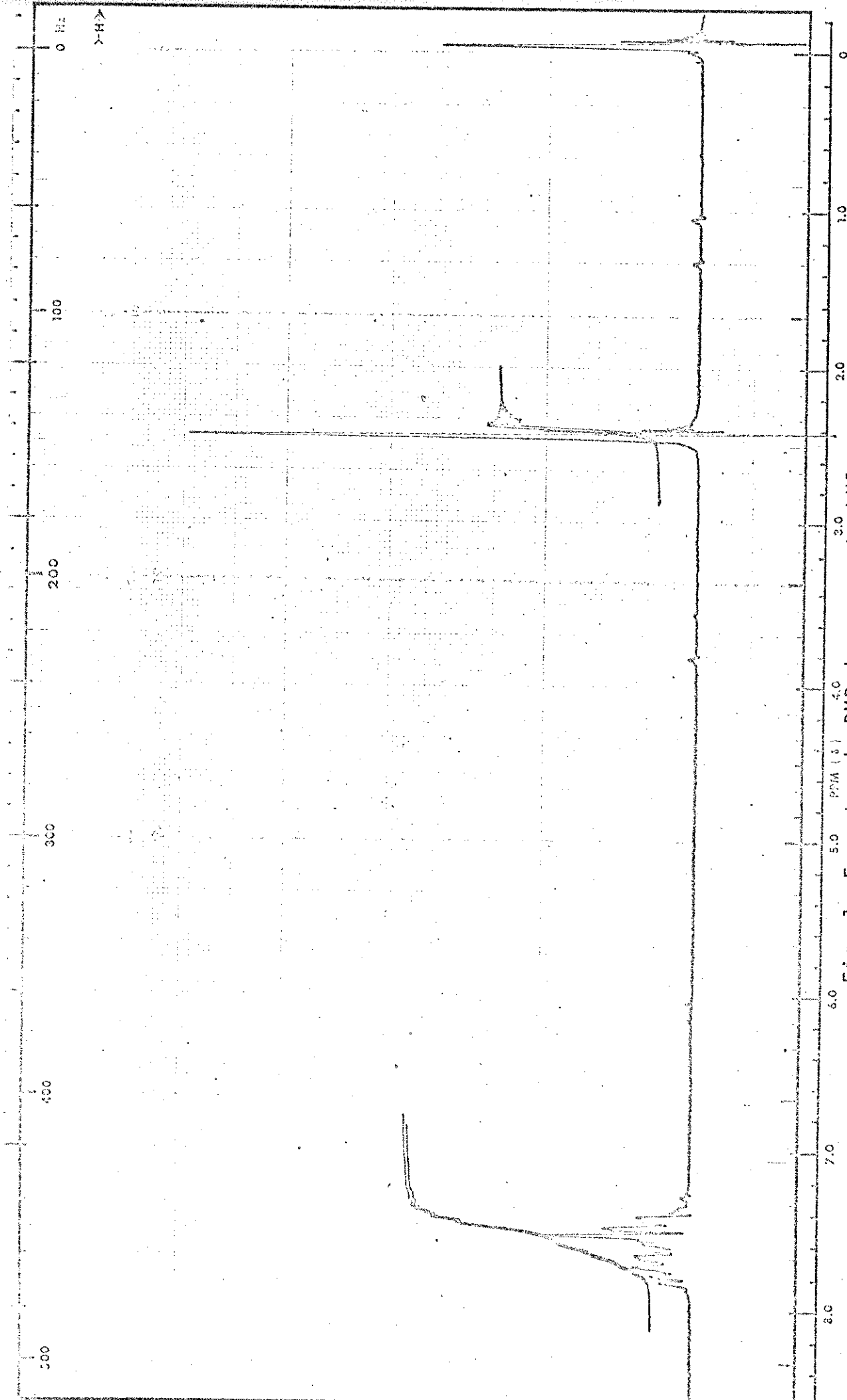


Fig. 1. Espectro de RMP do composto LXI



Fig. 2. Espectro de RMP do composto LXII

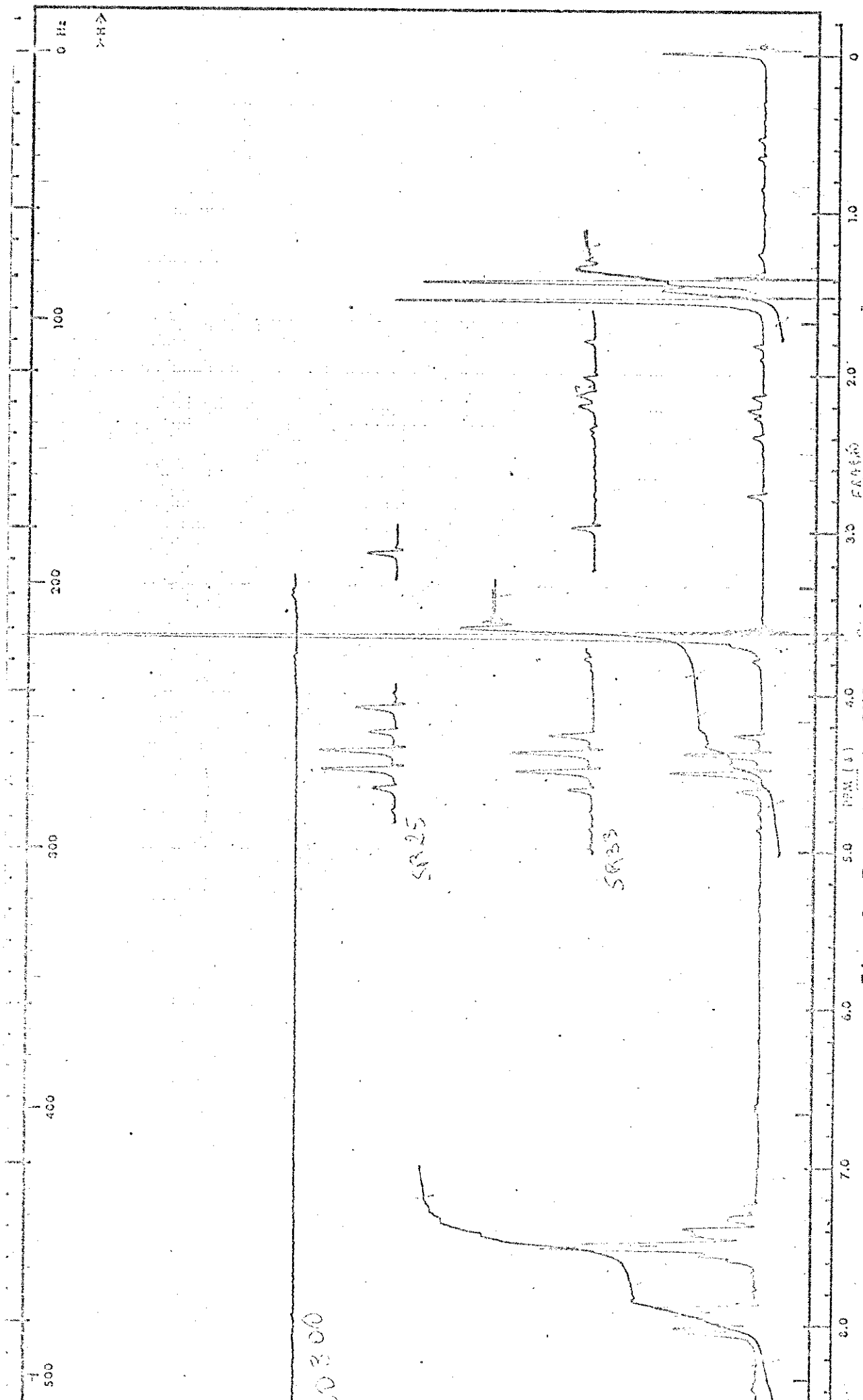


Fig. 3. Espectro de RMP do composto LXVI

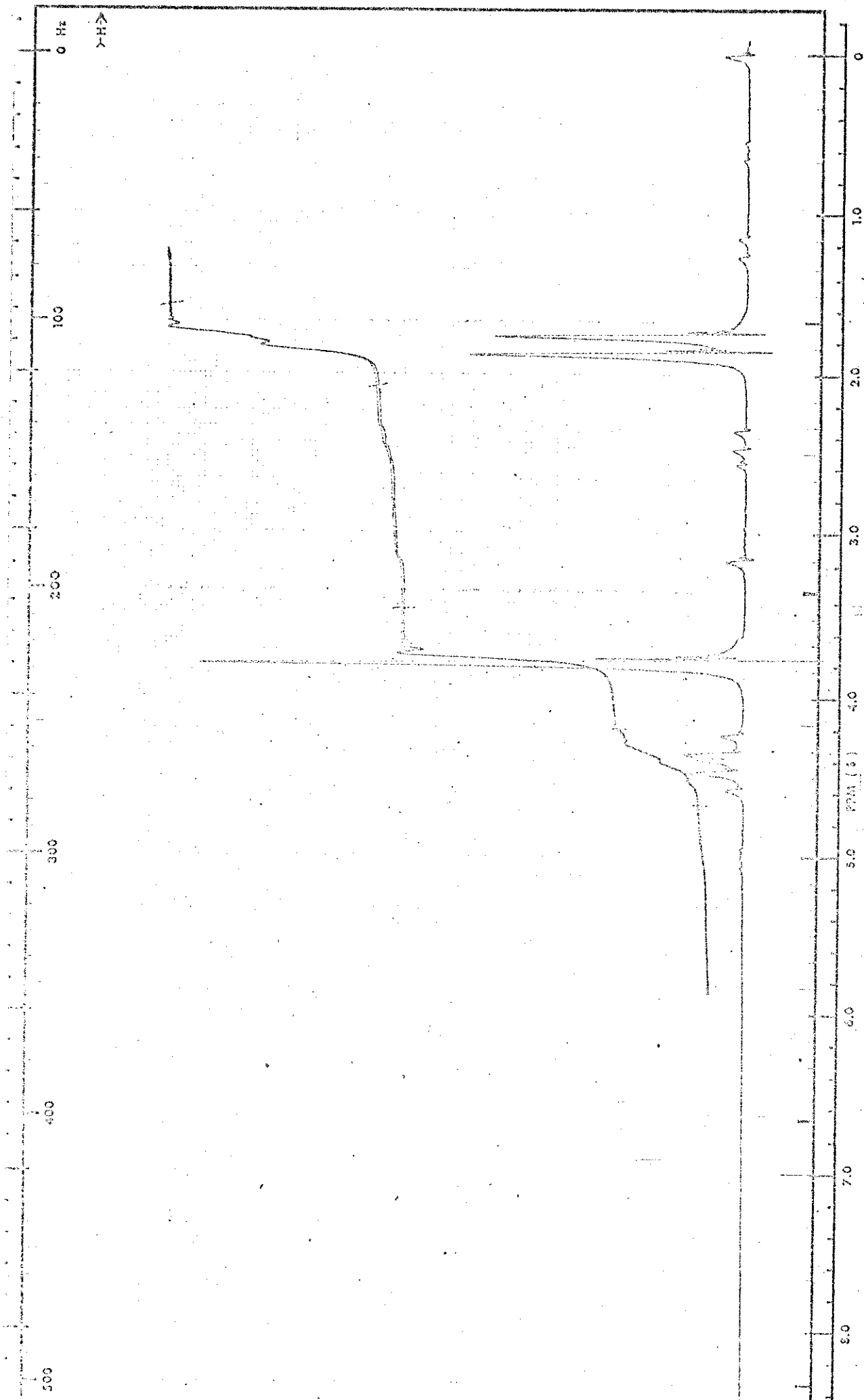


Fig. 4. Espectro de RMP do α - bromopropionato de metila

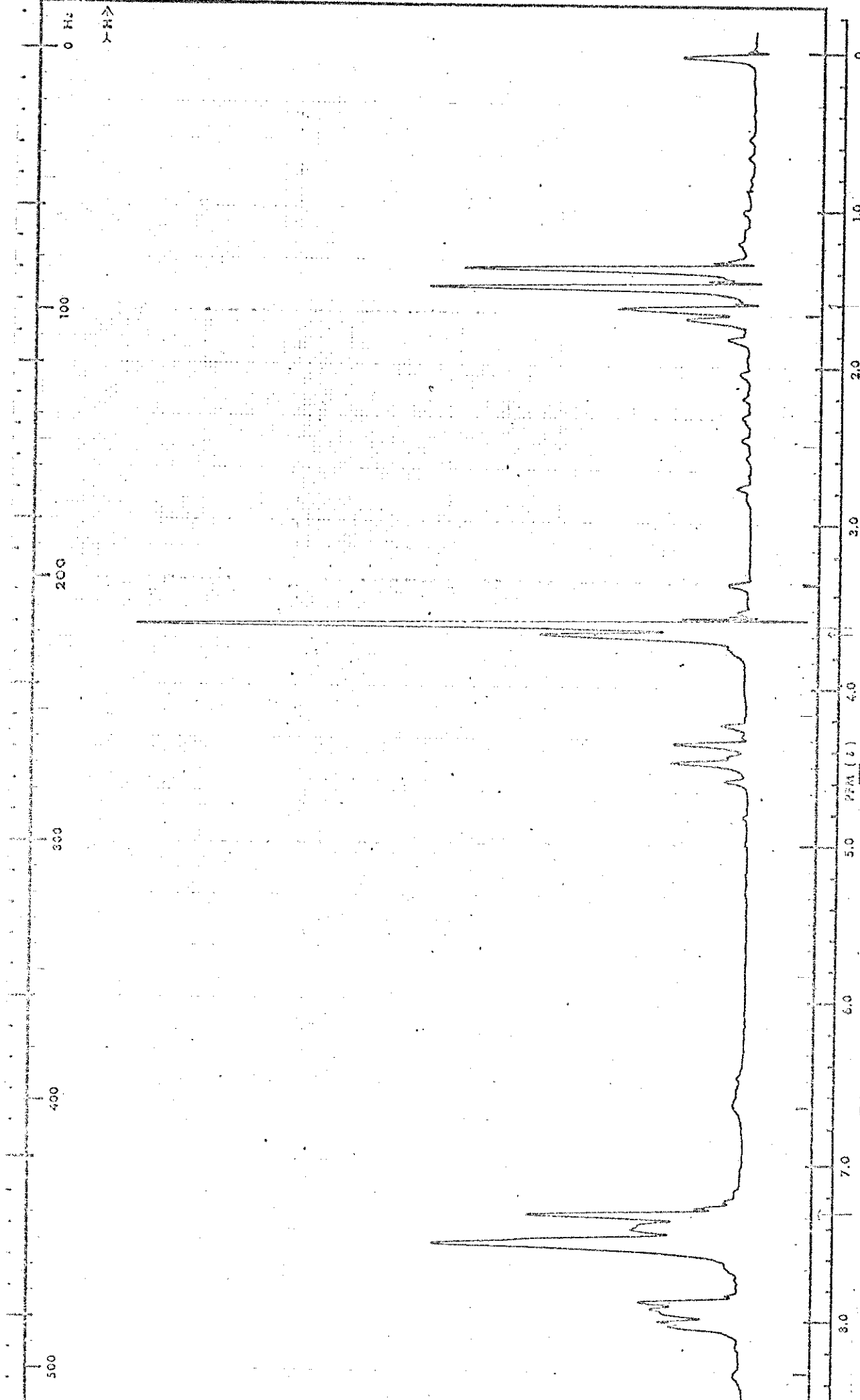


Fig. 5. Espectro de RMP de uma mistura dos compostos LXII e LXVI



Fig. 6. Espectro de RMN do composto LXXXVI

Fig. 7. Espectro de RMPdo composto LXXXVII

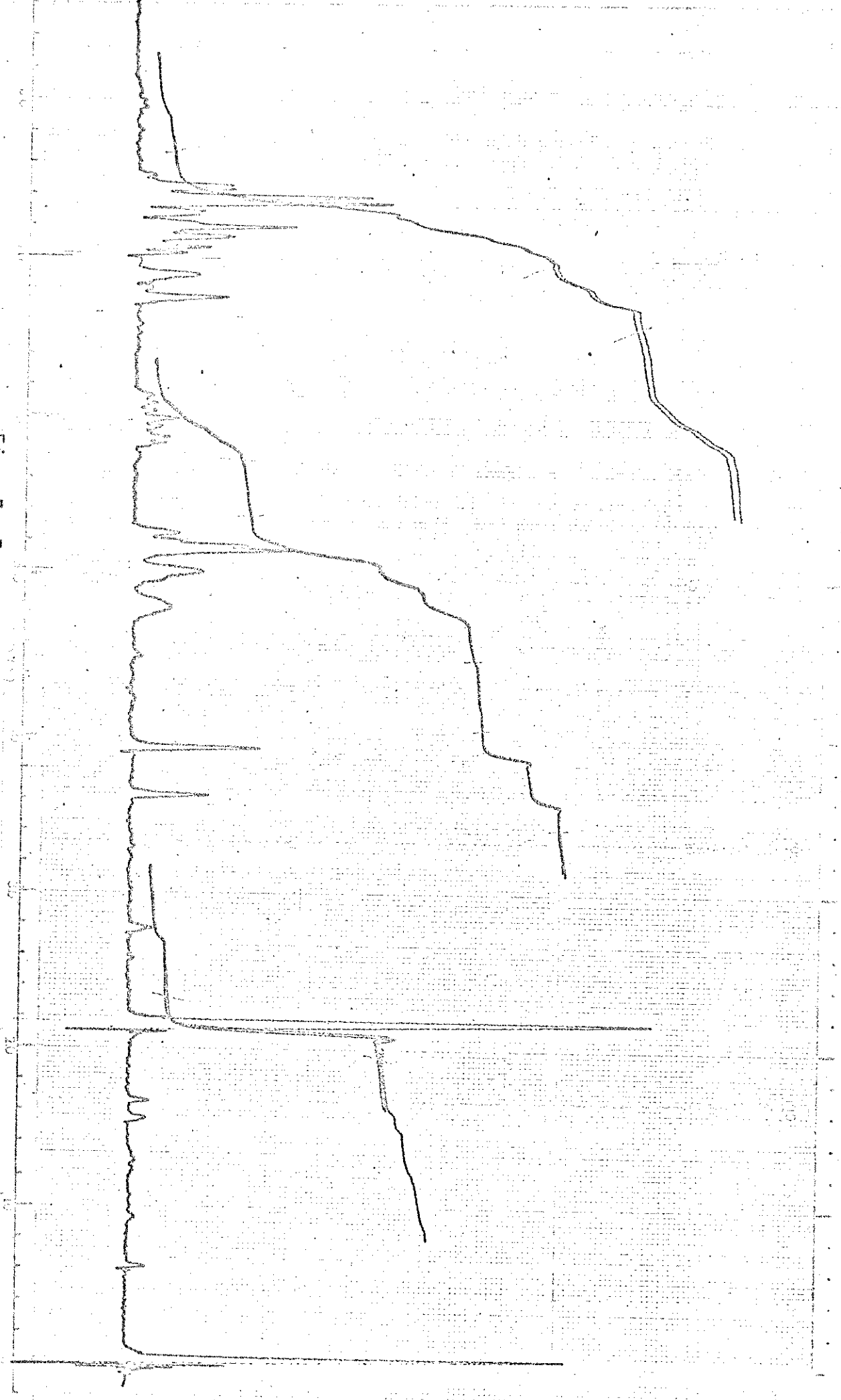


Figura 8 - Espectro de RMP do composto LXXXIX

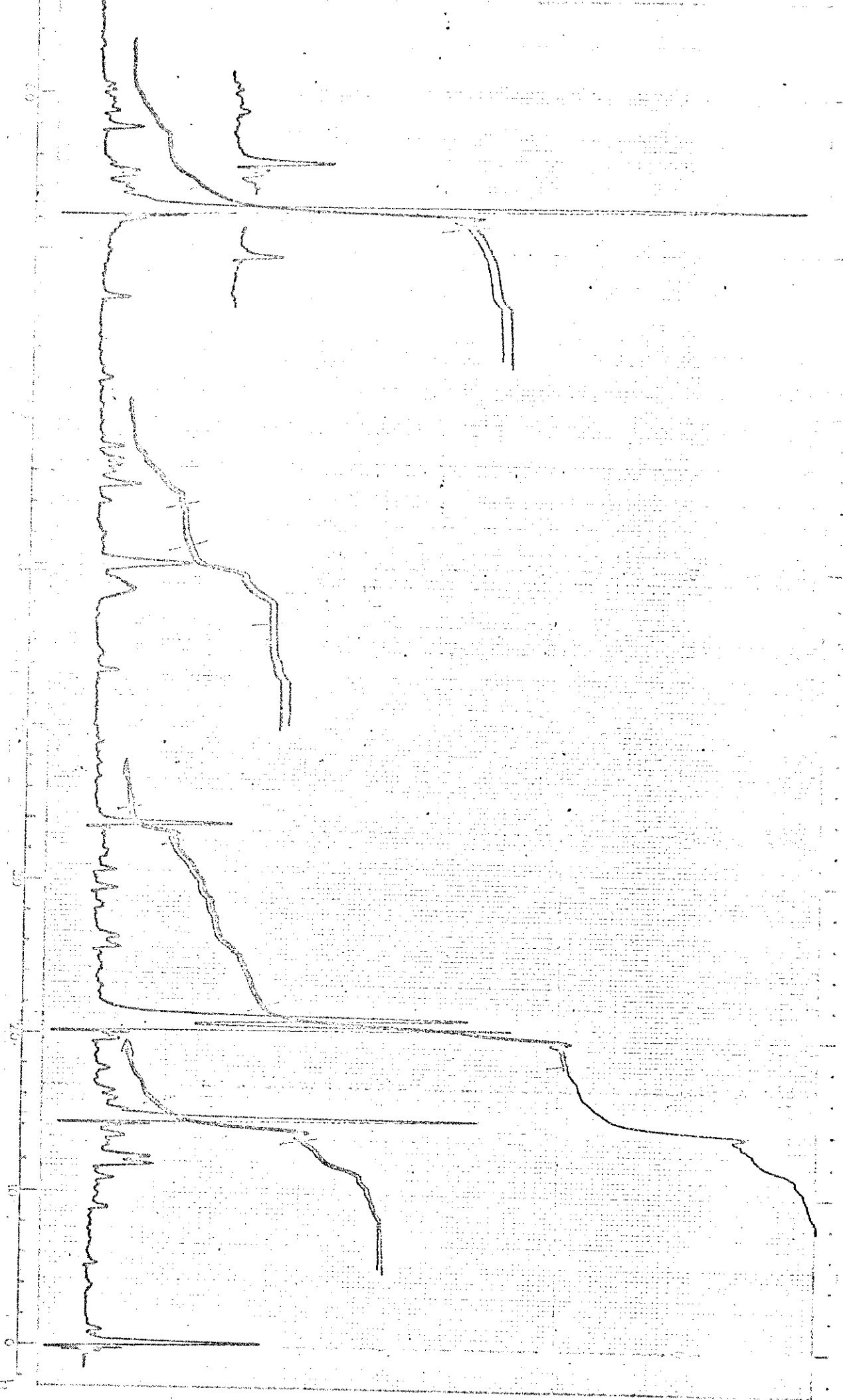


Figura 9 - Espectro de RMP do composto XCII

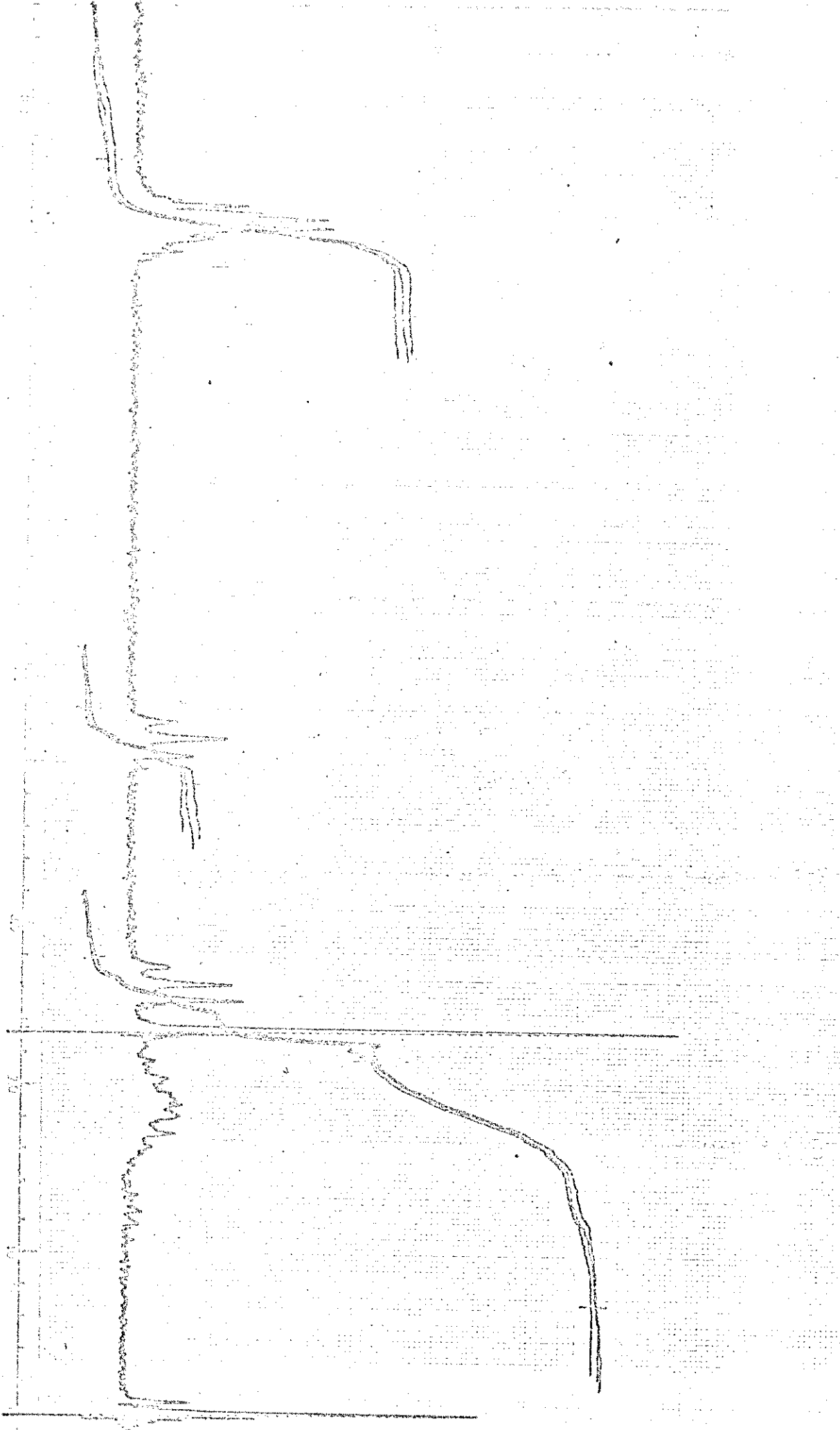


Fig. 10. Espectro de RMP do composto CI Va

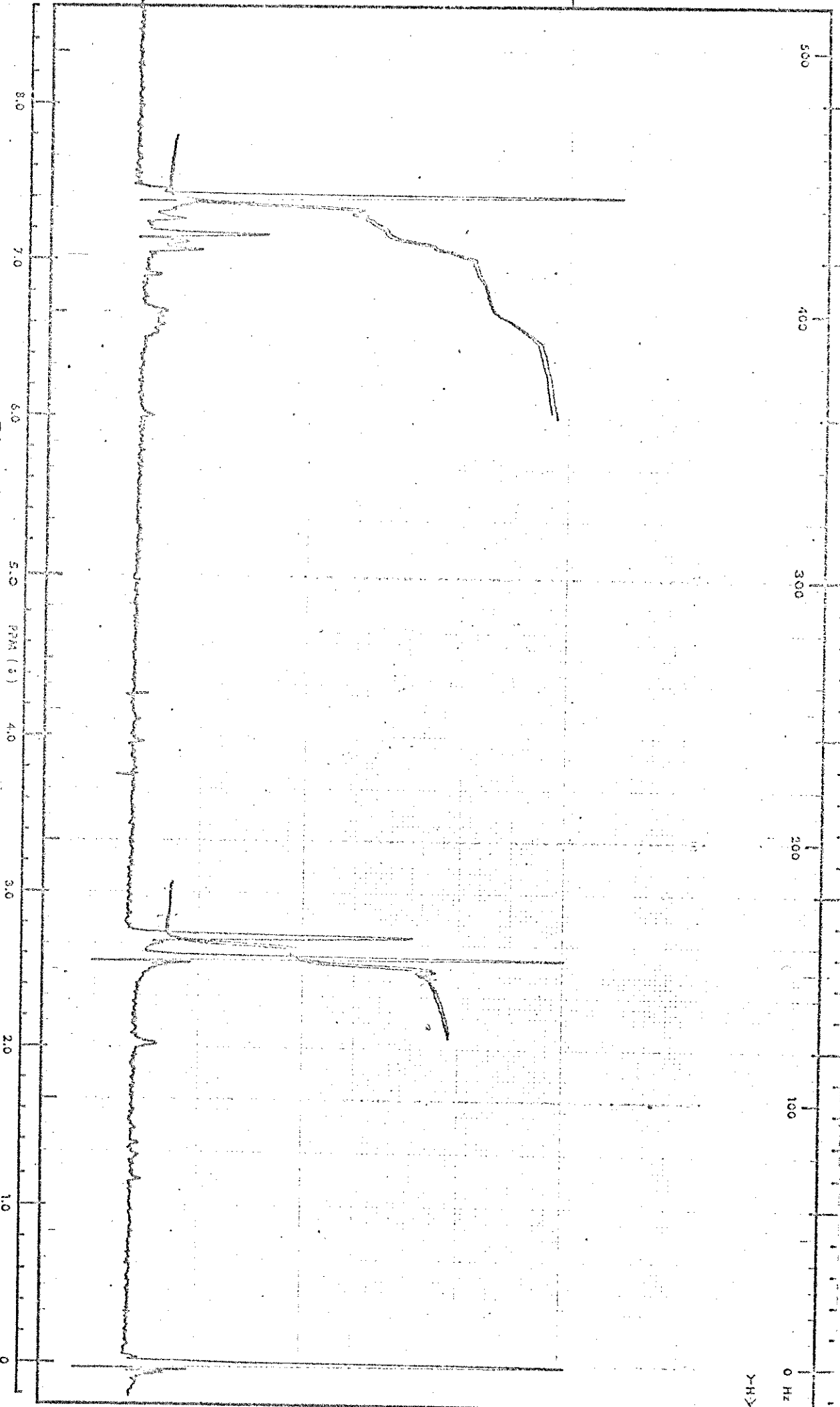


Fig. 11. Espectro de RMP do composto de CIVc

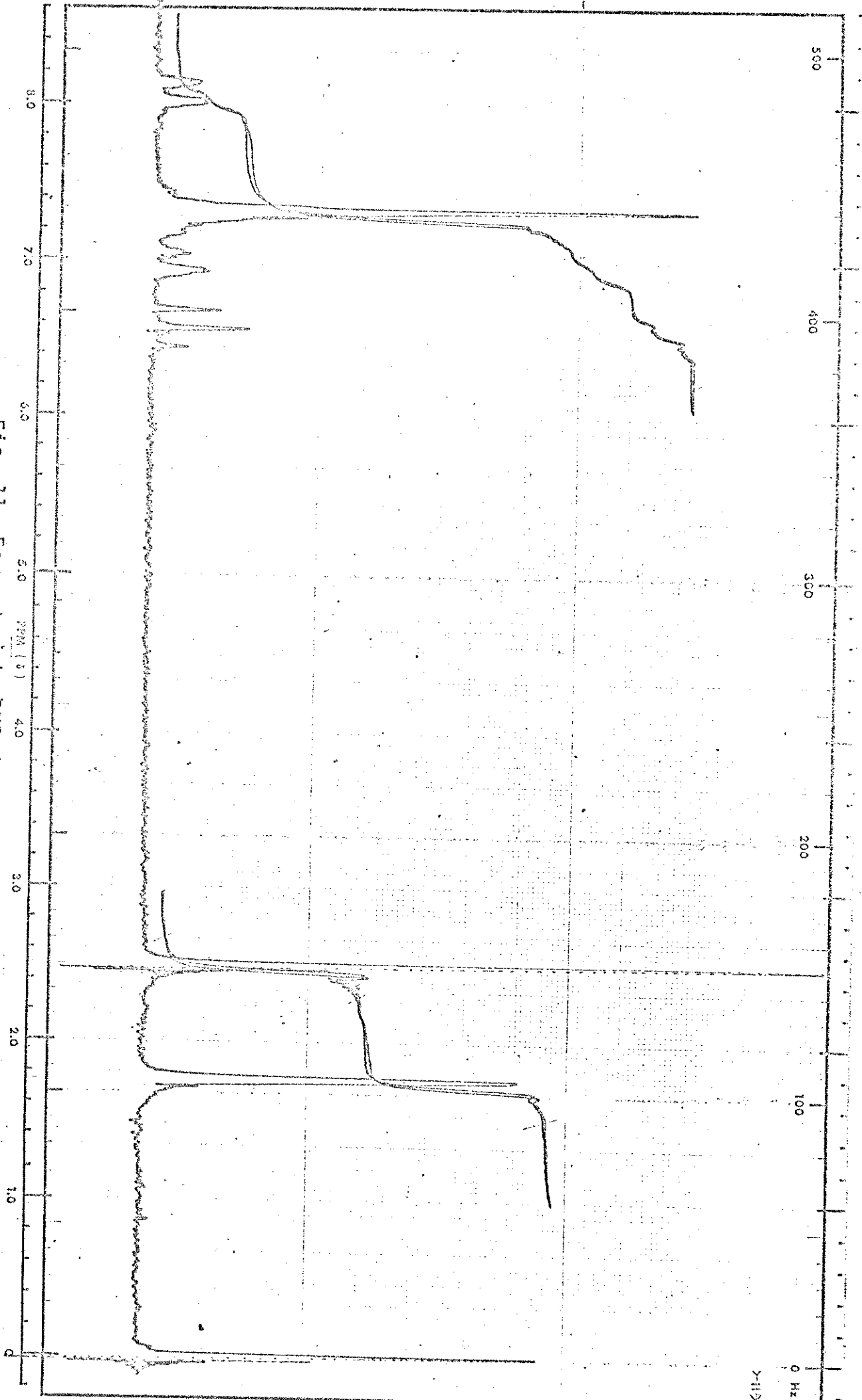


Fig. 12. Espectro de RMP do composto CIVb

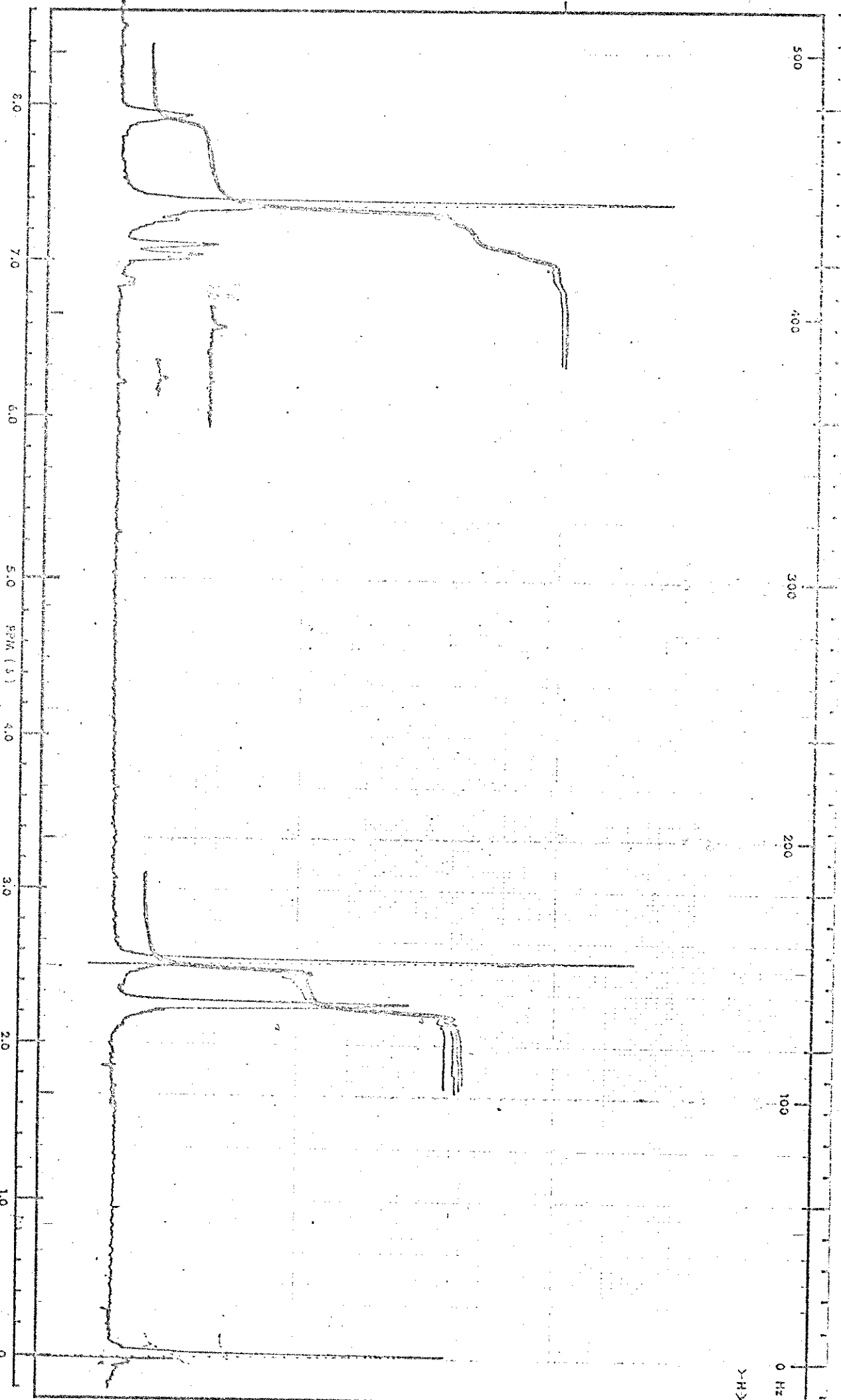


Fig. 13. Espectro de RMP do composto CIV

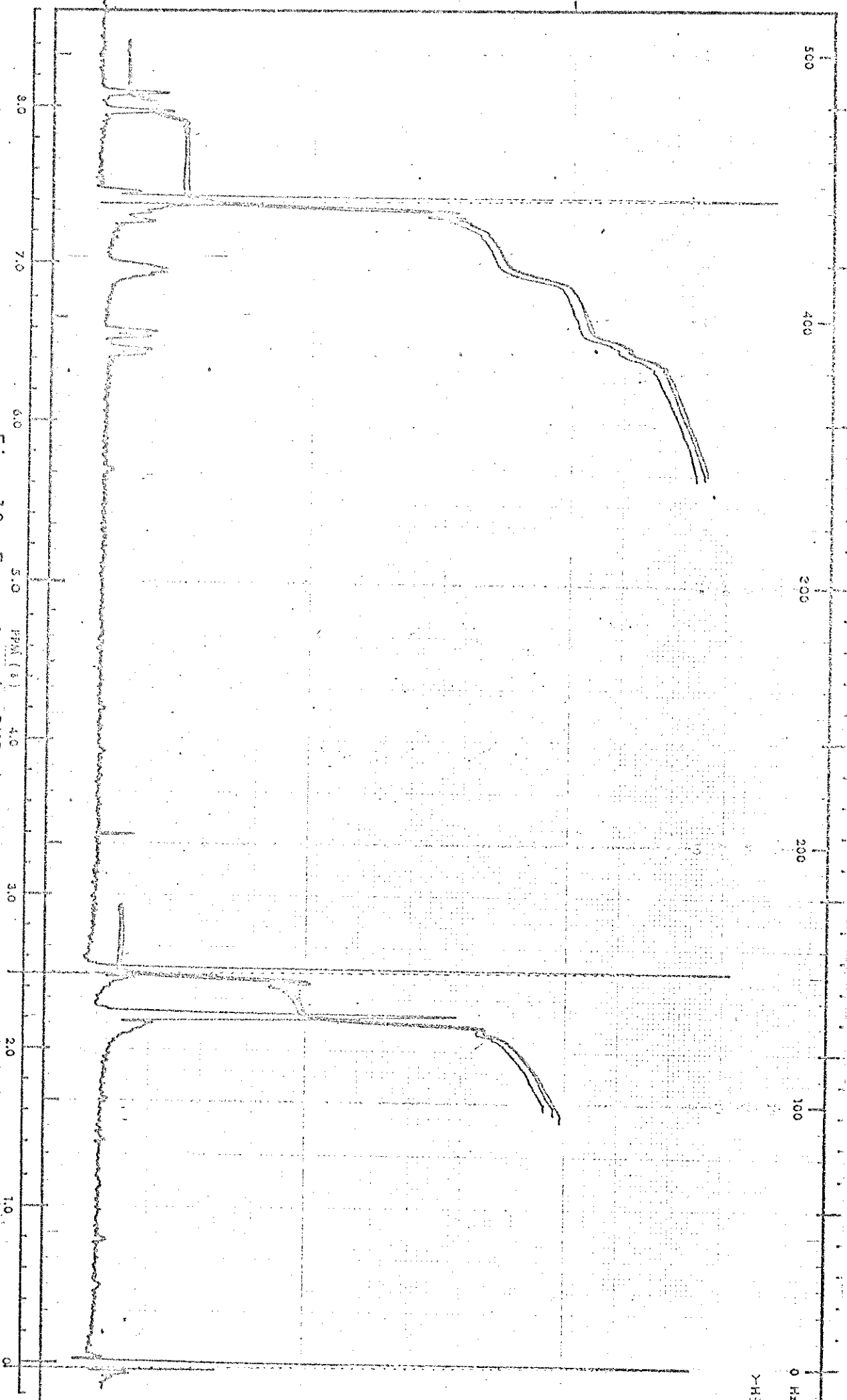


Fig. 14. Espectro RMP do composto CIVE

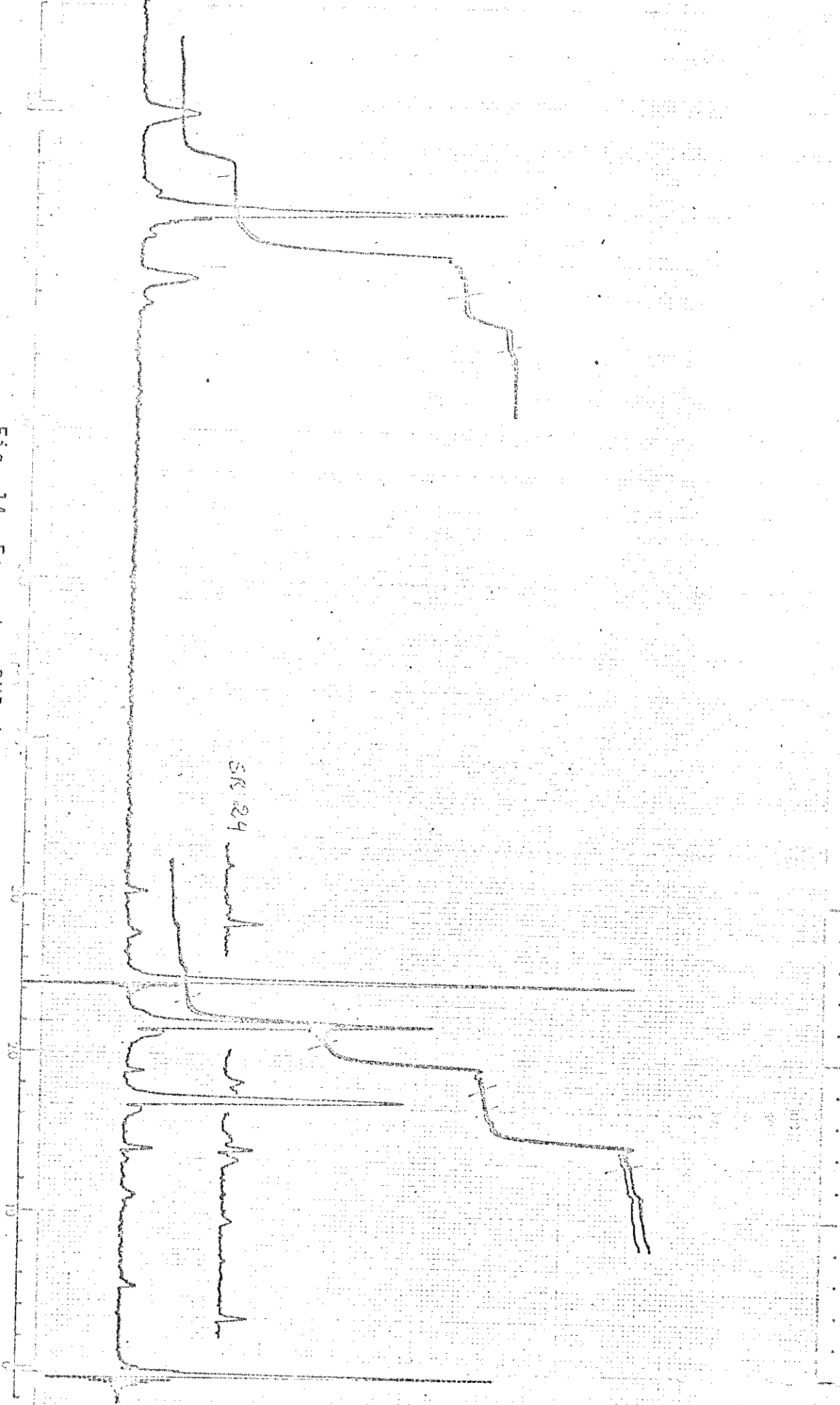


Fig. 15. Espectro de RMP do composto IX

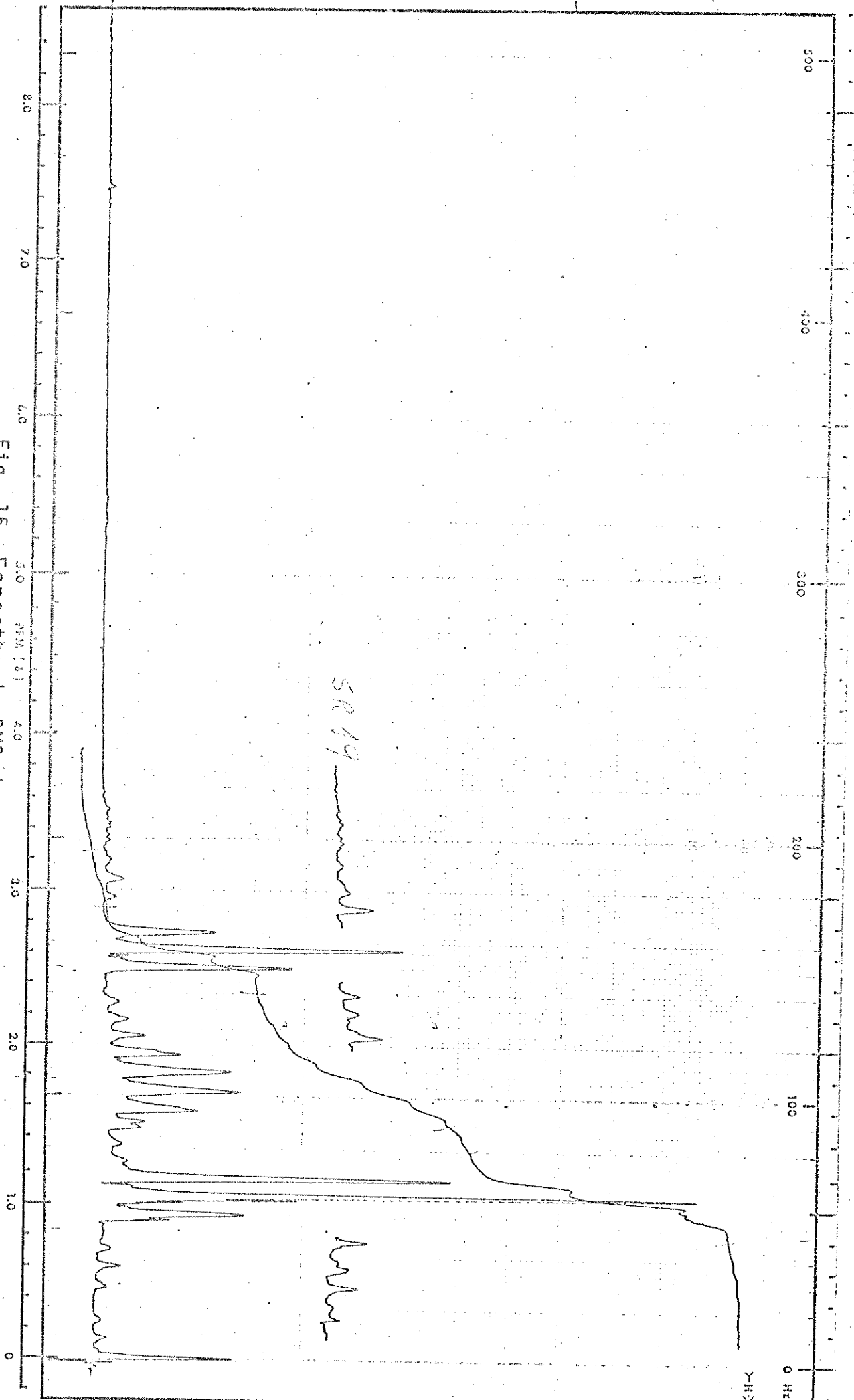


Fig. 16. Espectro de RMP do composto CXIV

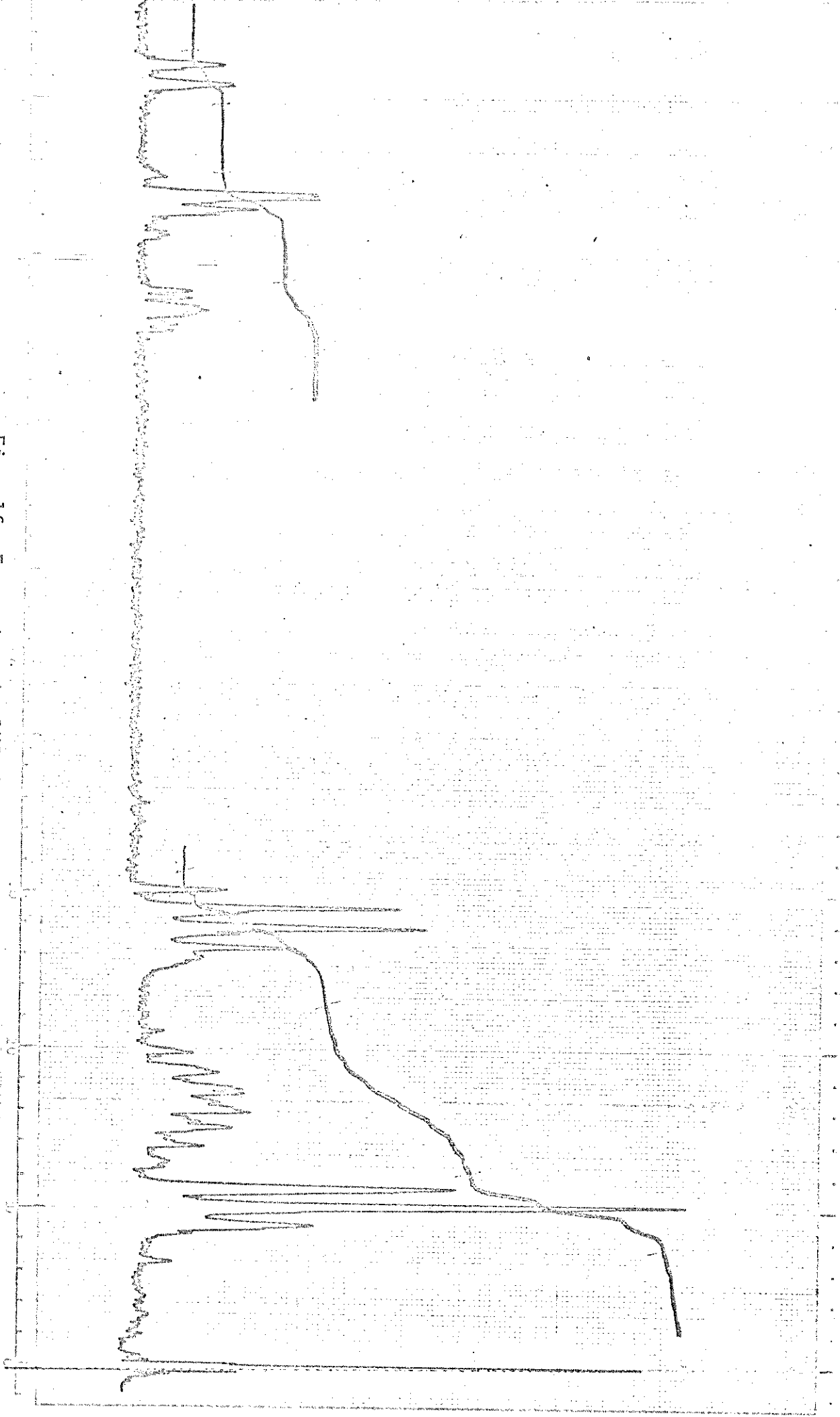
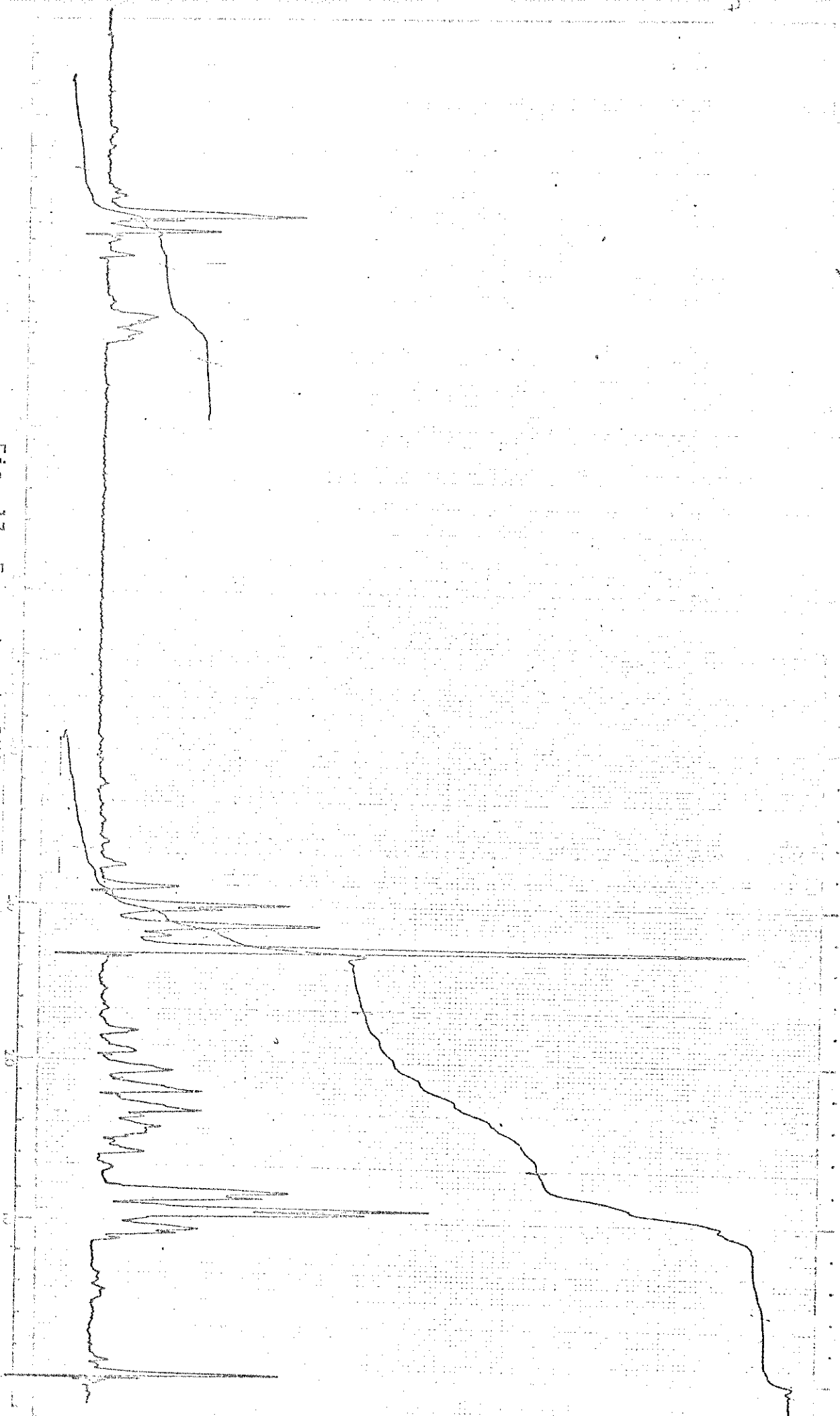


Fig. 17. Espectro de RMP do composto CXIVa



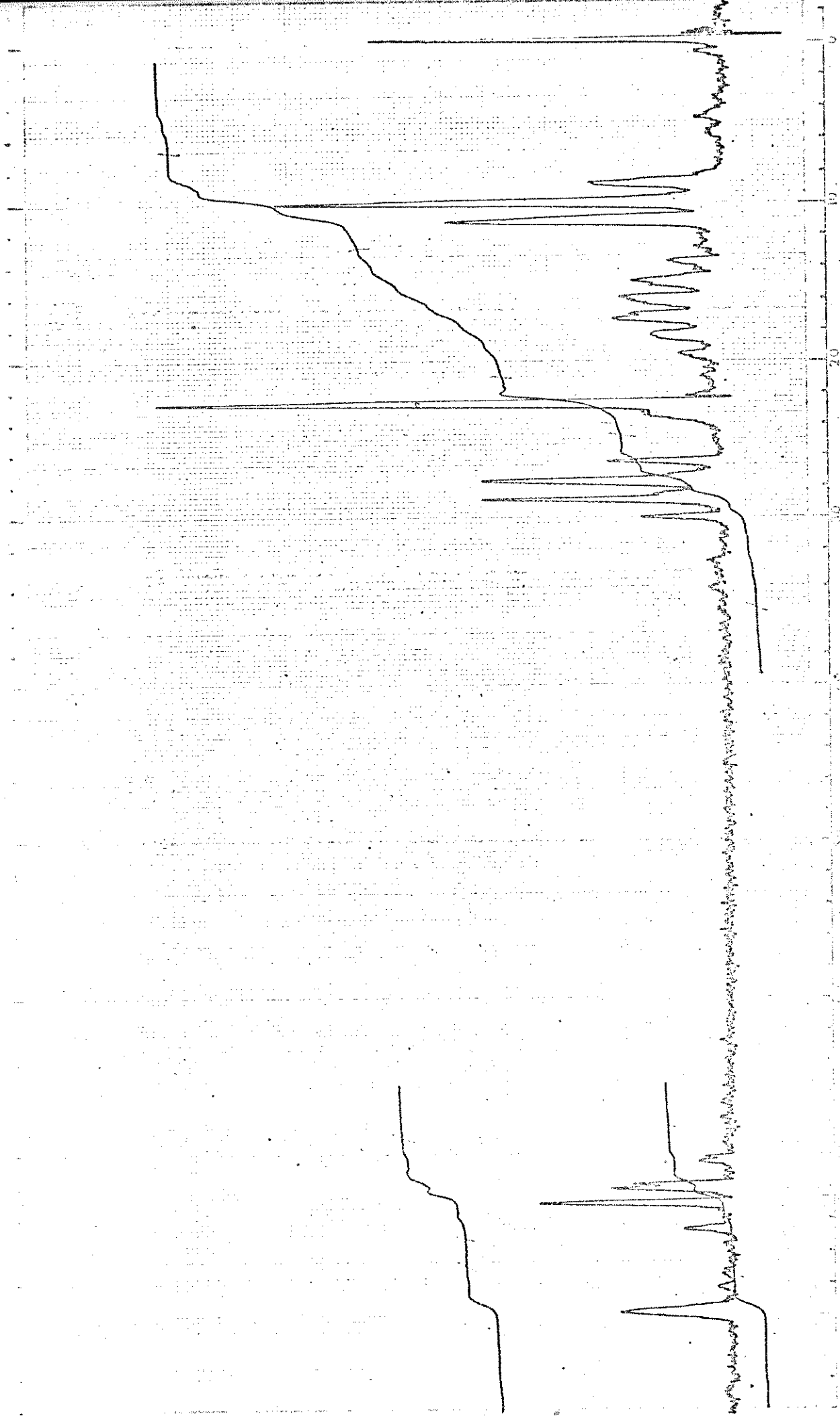


Fig. 18. Espectro de RMP do composto CXIVb

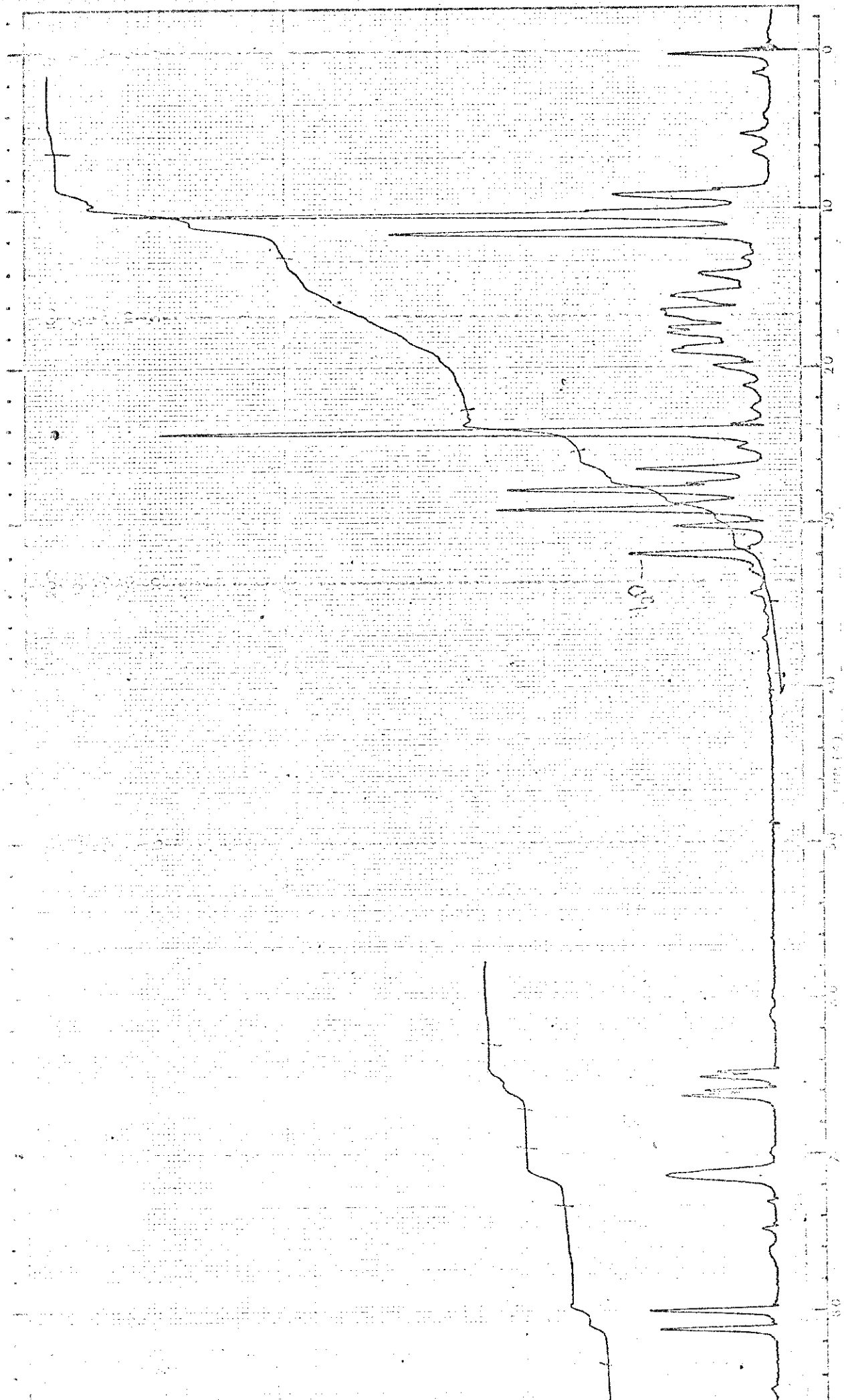


Fig. 19. Espectro de RMP do composto CXIVc

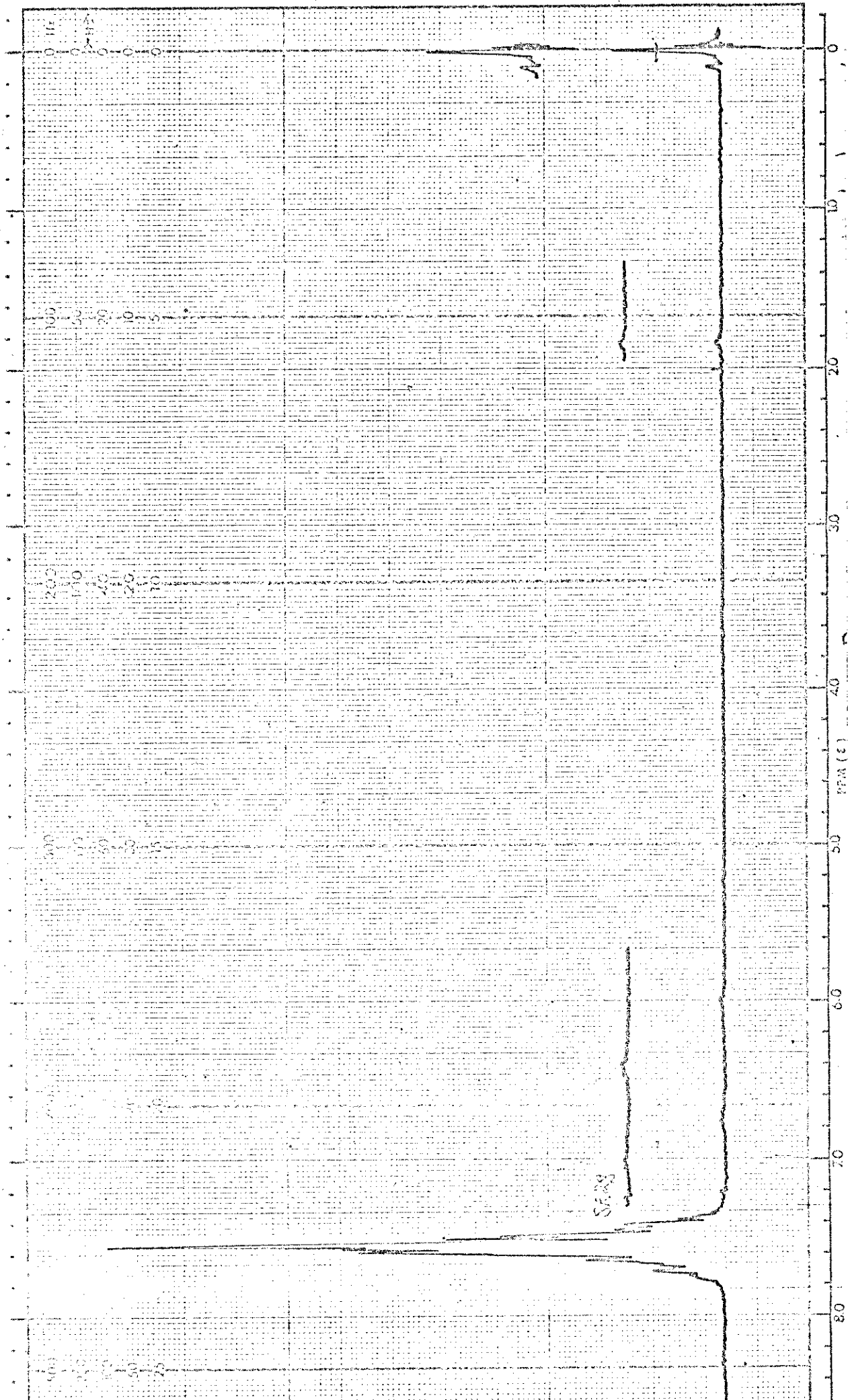


Fig. 20. Espectro de RMP do composto CXV

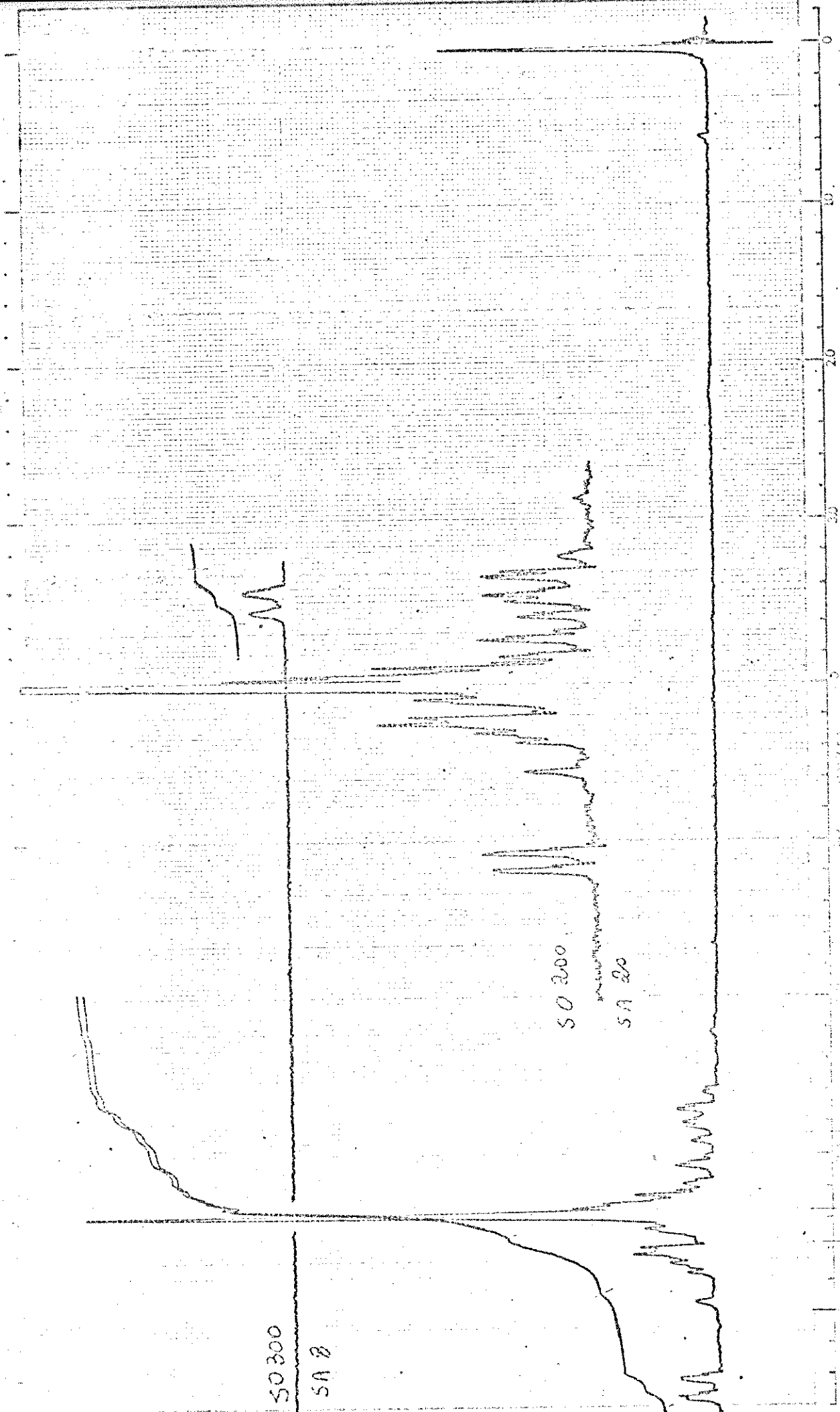


Fig. 21. Espectro de RMP do composto CXXVII

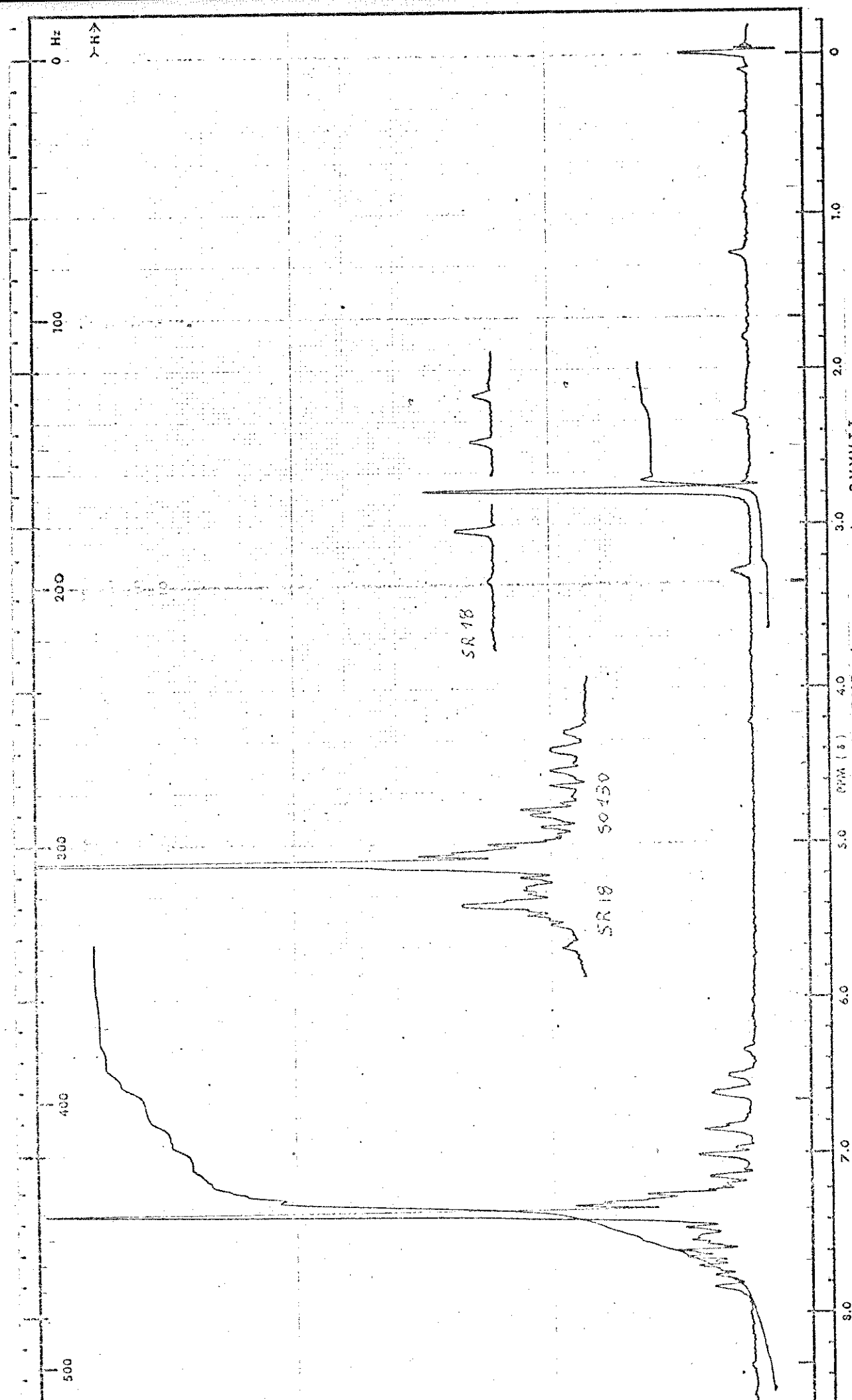


Fig. 22. Espectro de RMP do composto CXXVIIa

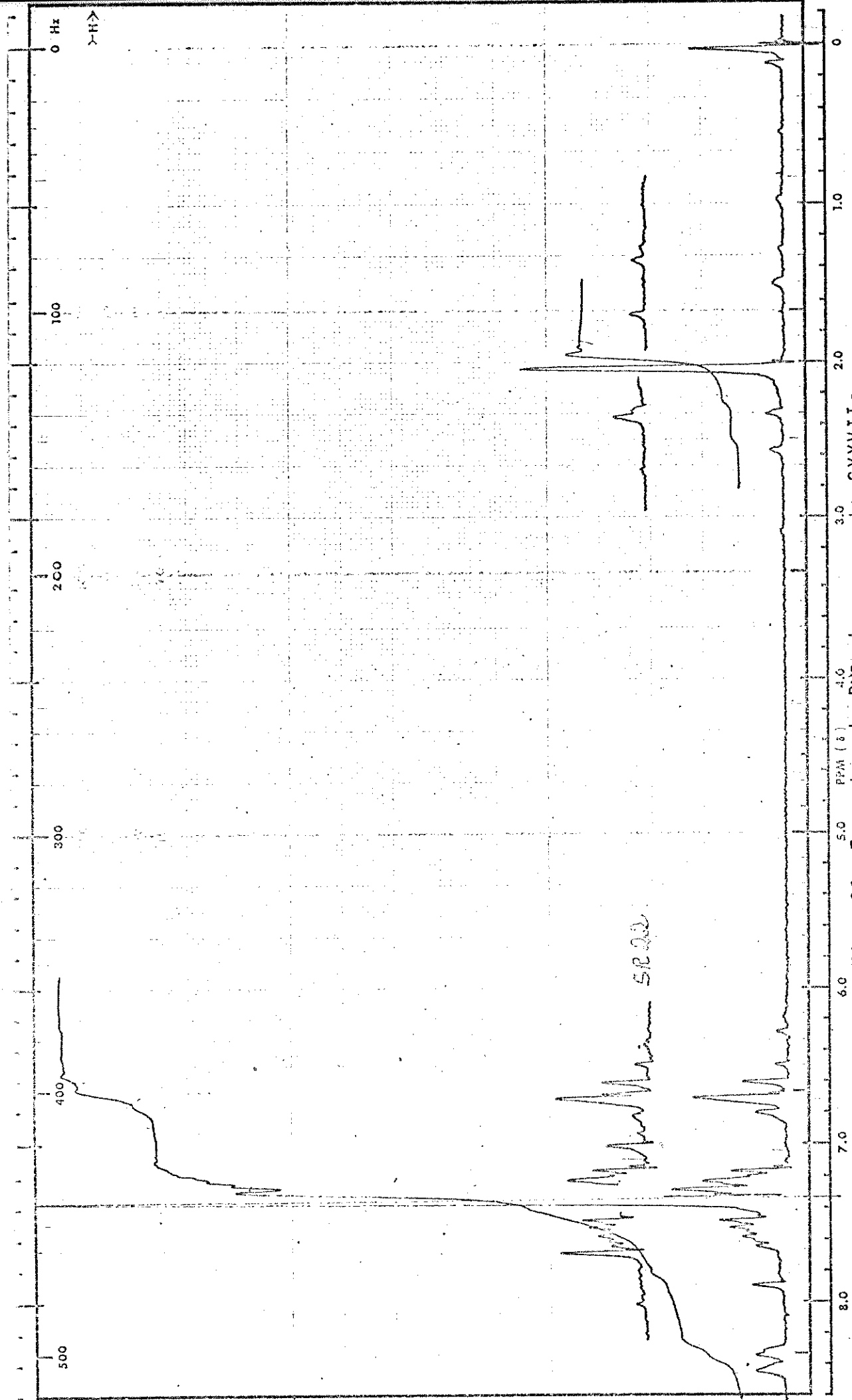


Fig. 23. Espectro de RMP do composto CXXVIc

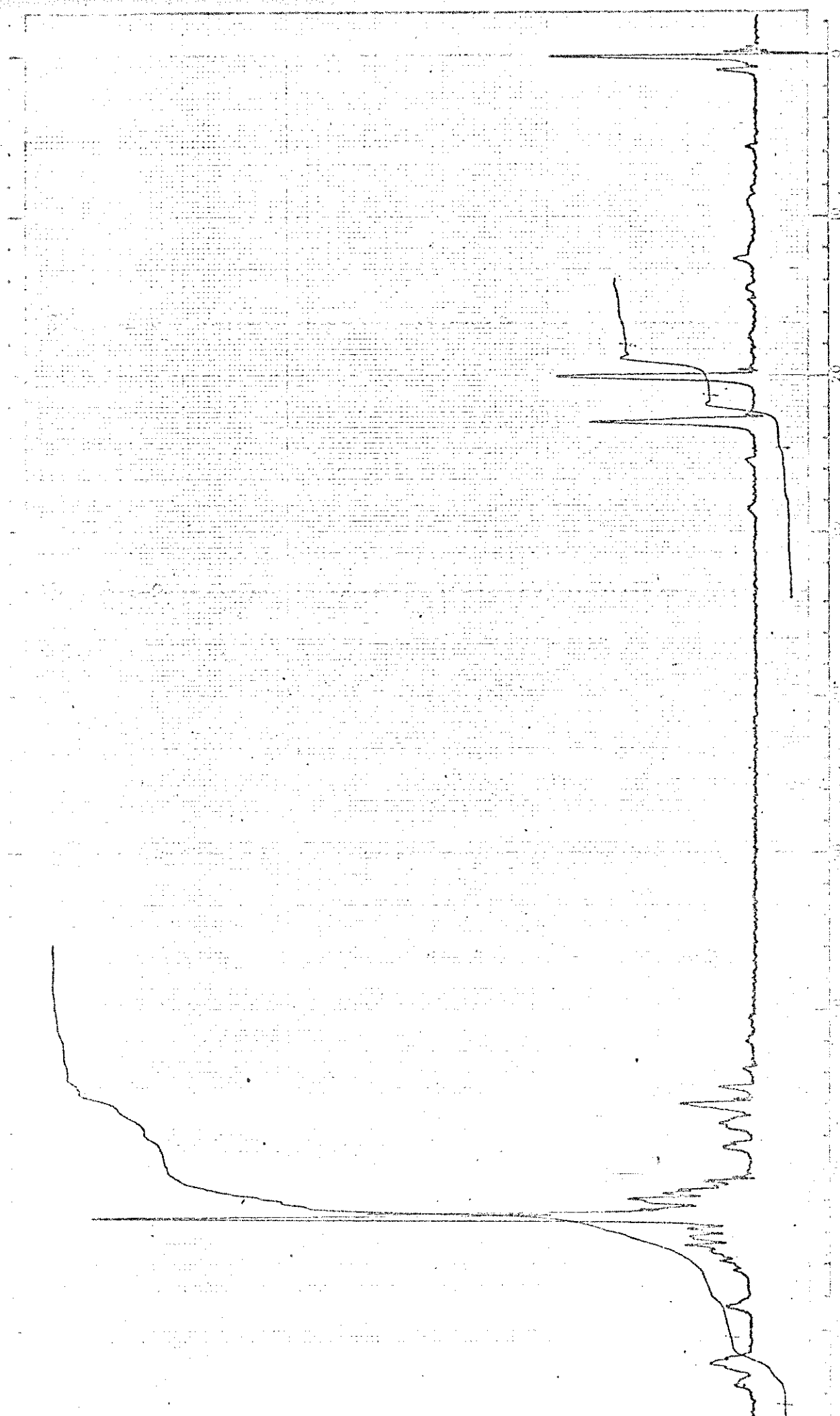


Fig. 23a Espectro de RMP de uma mistura, de CXXVIb e CXXVIc

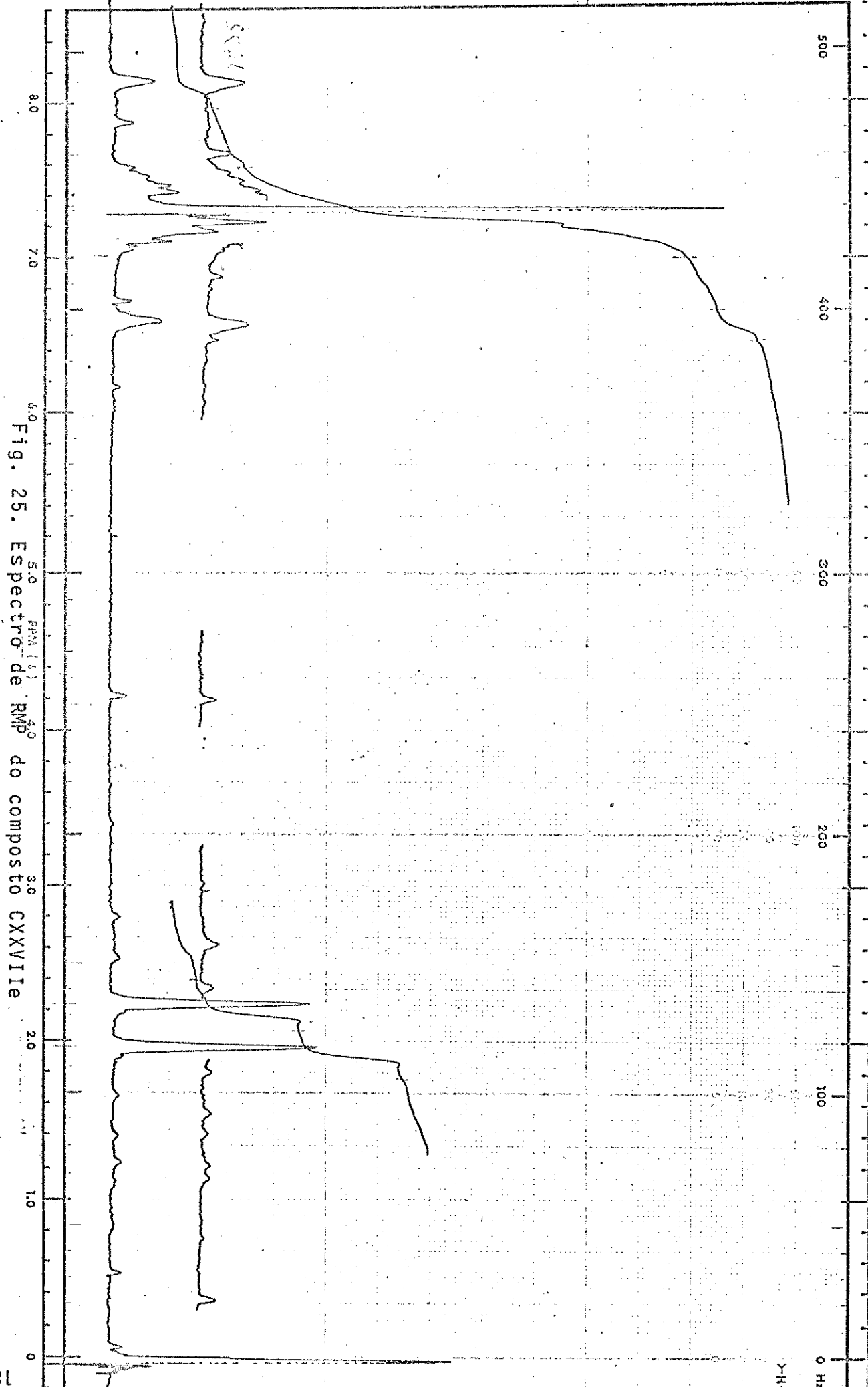


Fig. 25. Espectro de RMN do composto CXVIIe

50300

50200

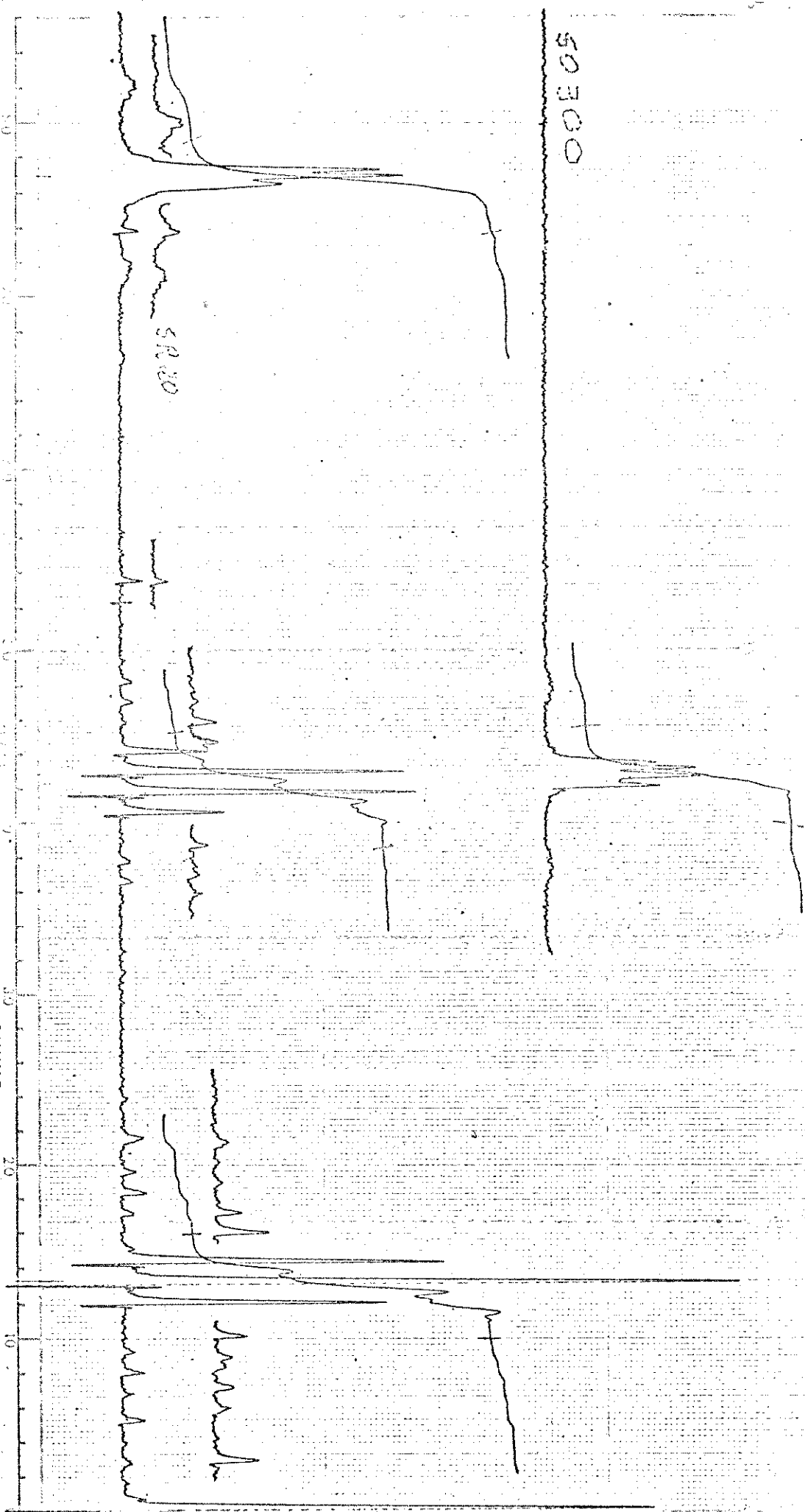
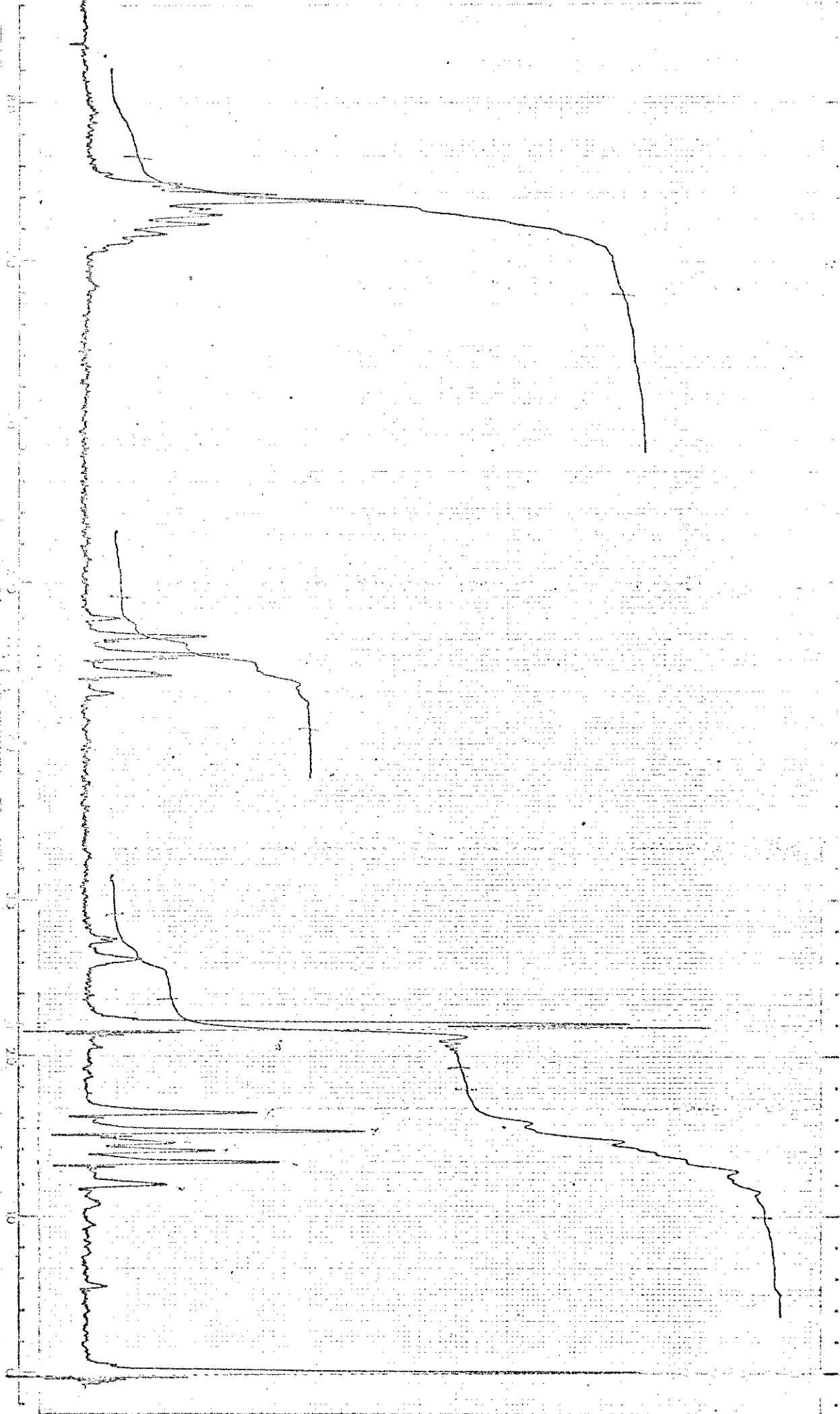


Fig. 26. Espectro de RMP do composto CXXI

Fig. 27. Espectro de RMP dos compostos CXXXV ou CXXXVI



50300

SR 24
SR 28

Fig. 28. Espectro de RMP do composto CXXXVII

Fig. 29. Espectro de RMP do composto CXXVIII

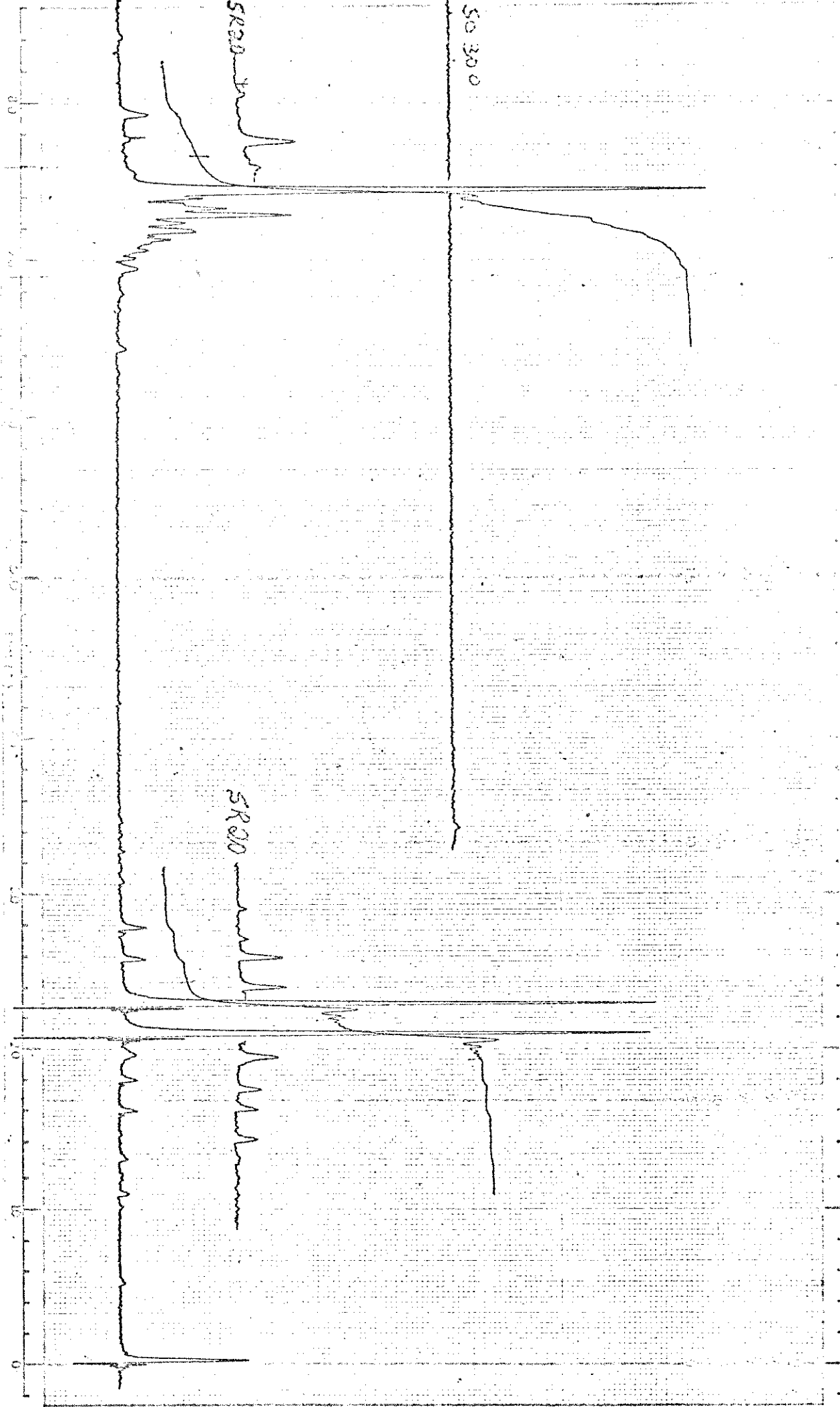


Fig. 31. Espectro IV (KBr) do Composto LXI

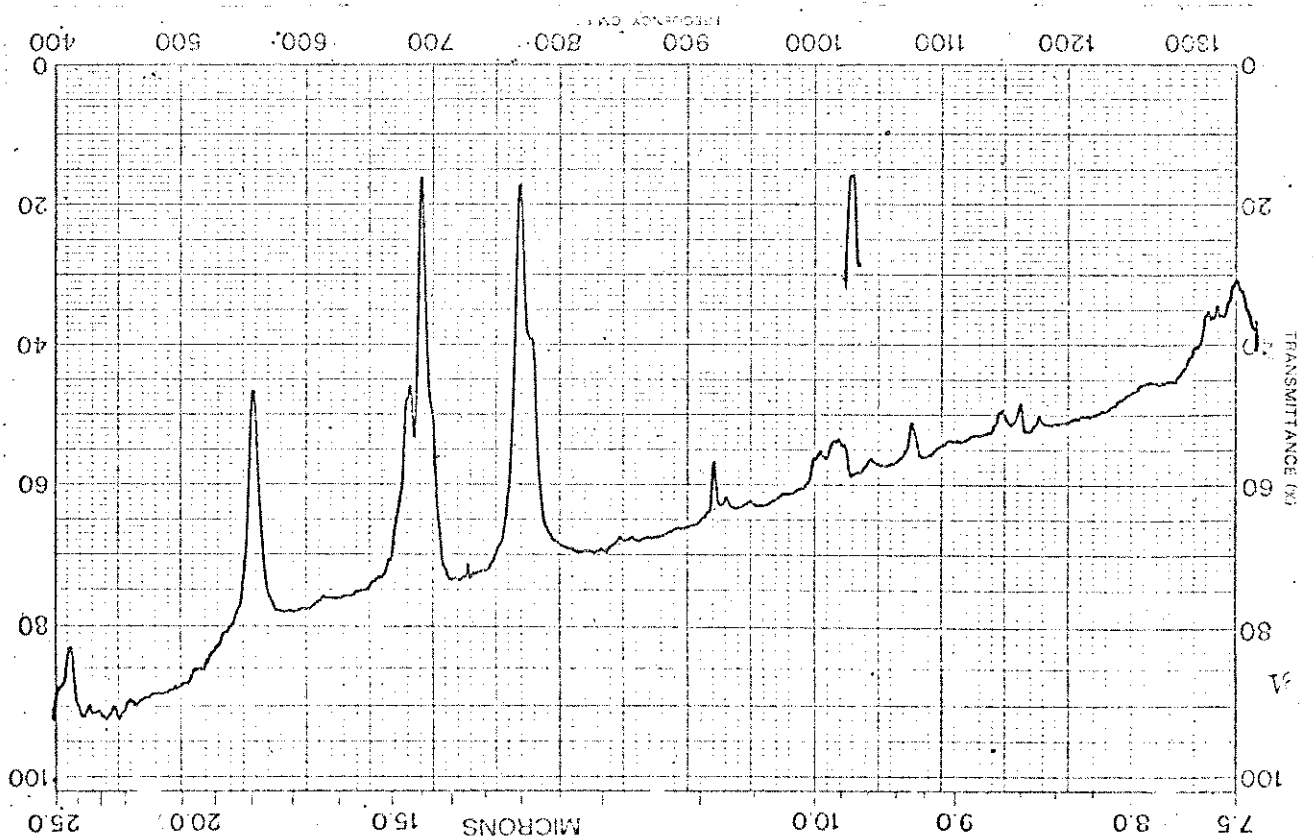
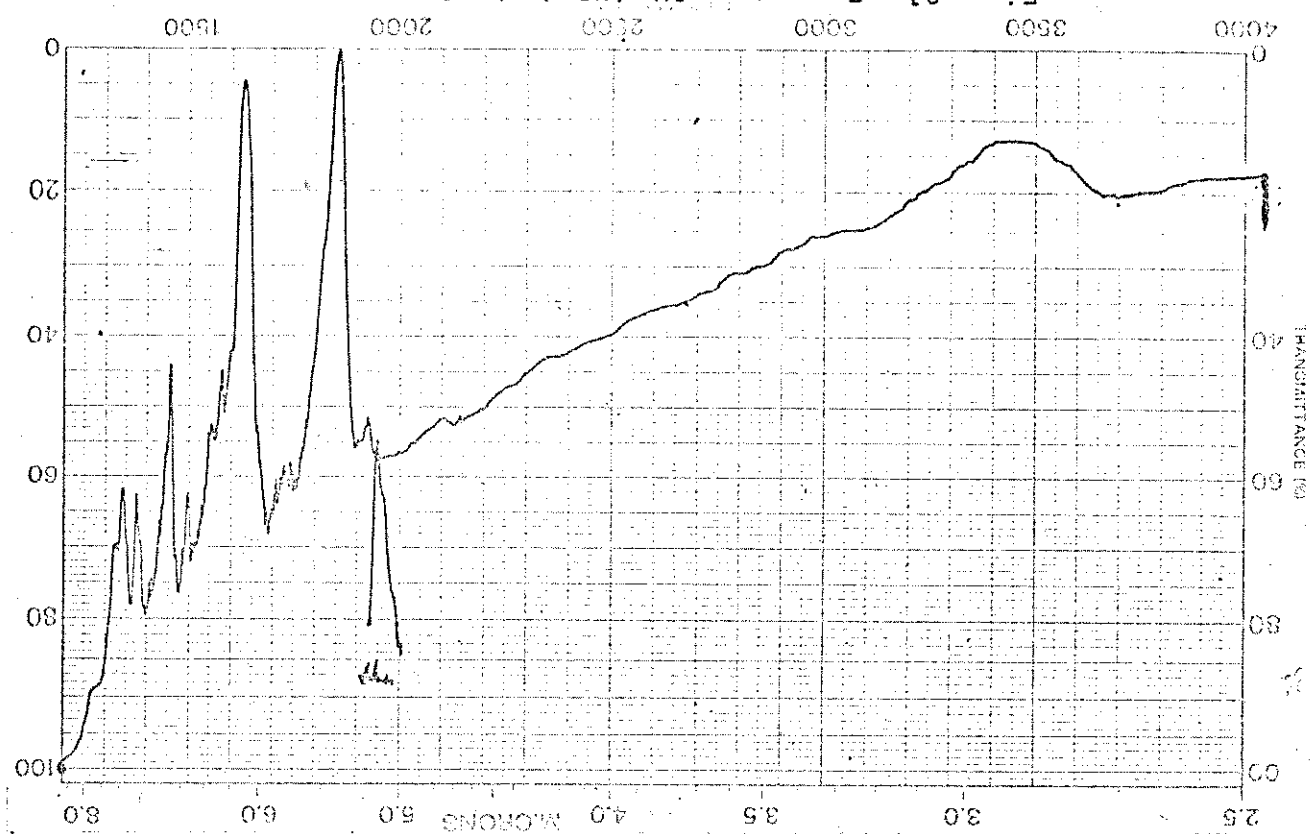


Fig. 32. Espectro IV (CHCl_3) do composto LXII

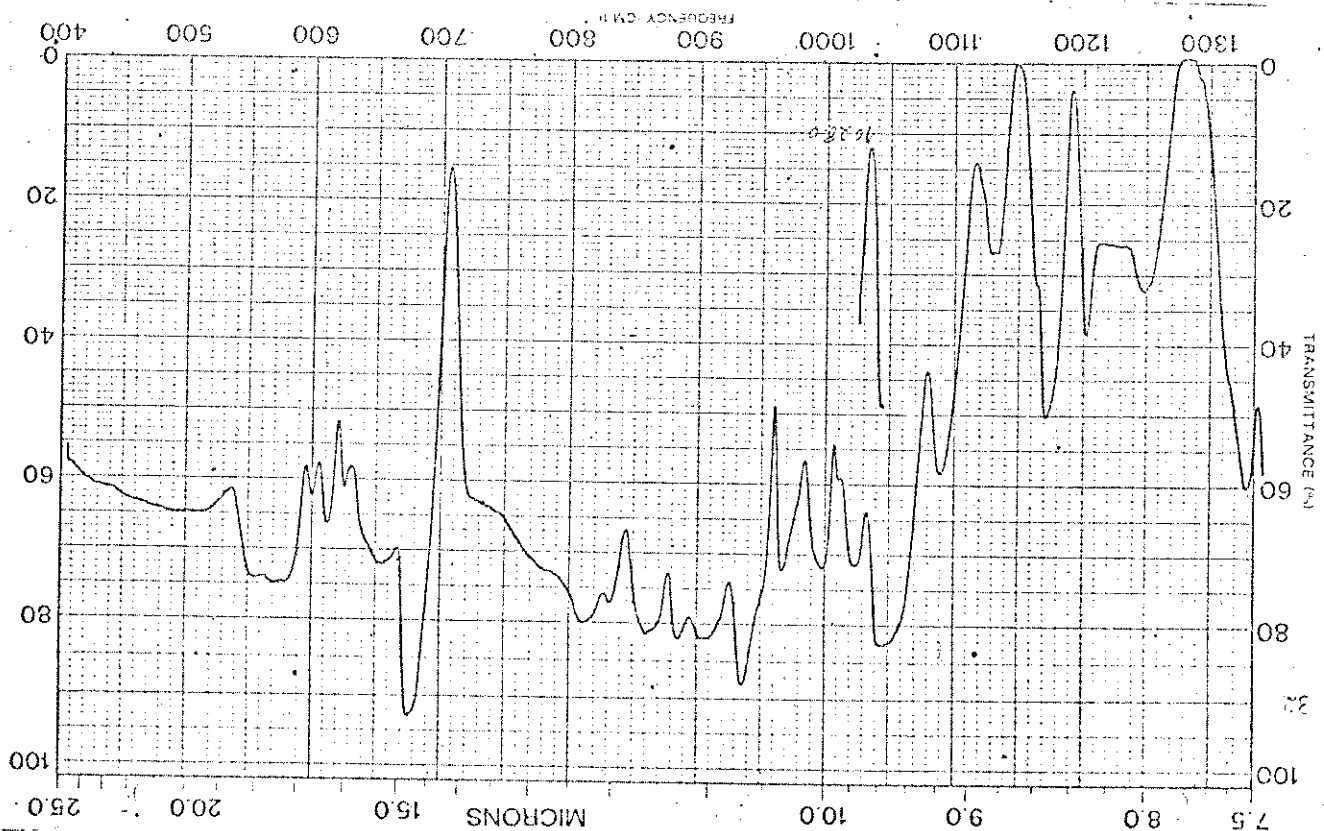
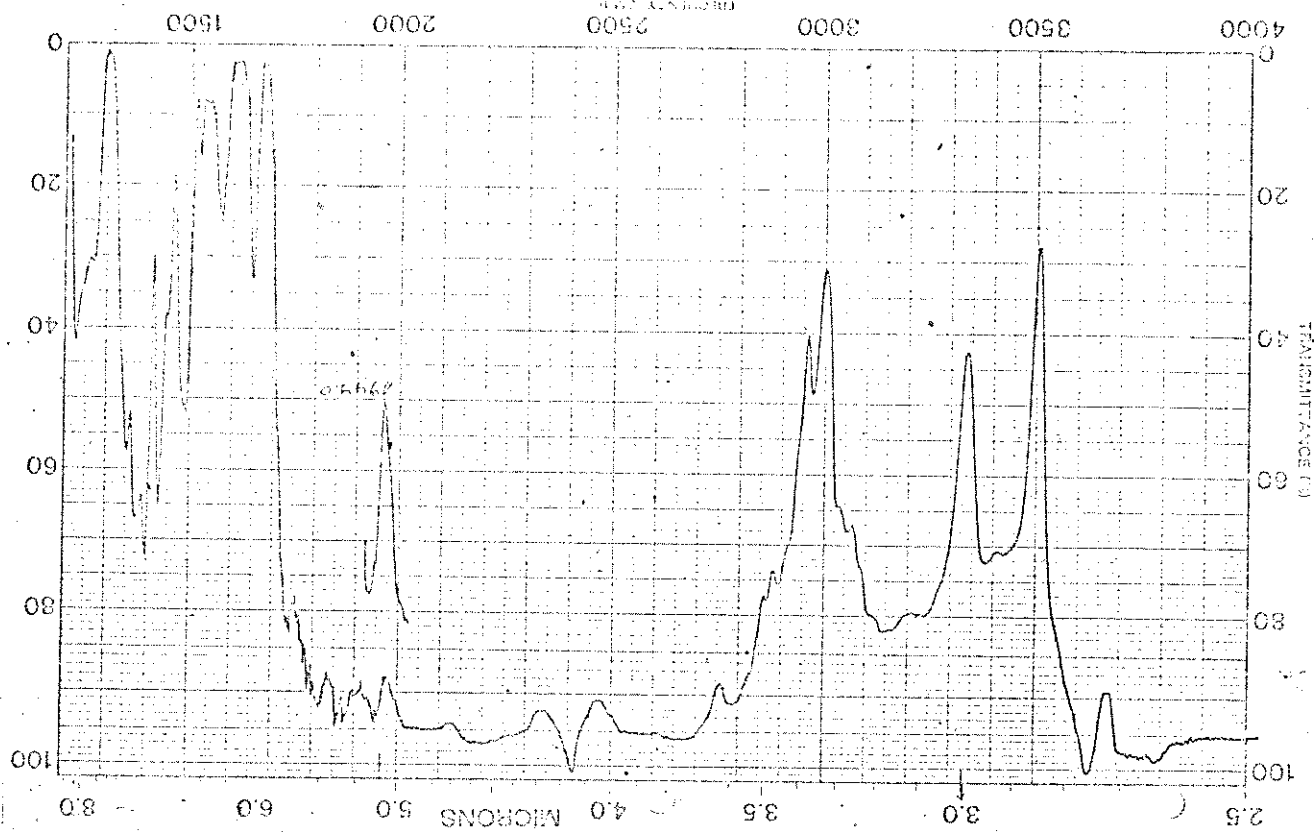


Fig. 33. Espectro IV (CHCl_3) do composto LXVI

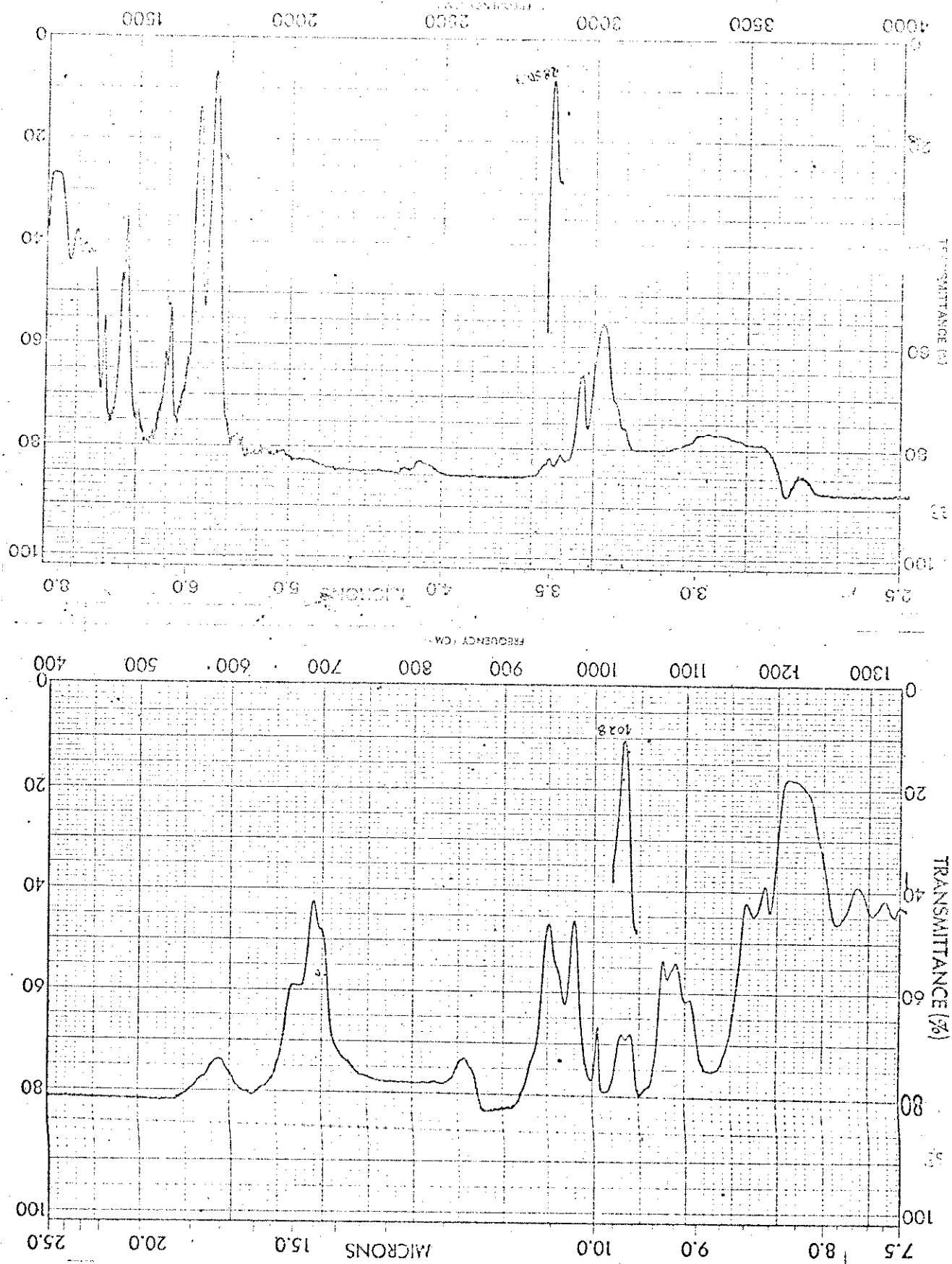


Fig. 34. Espectro IV (filme) de uma mistura dos compostos LXII e LXVI

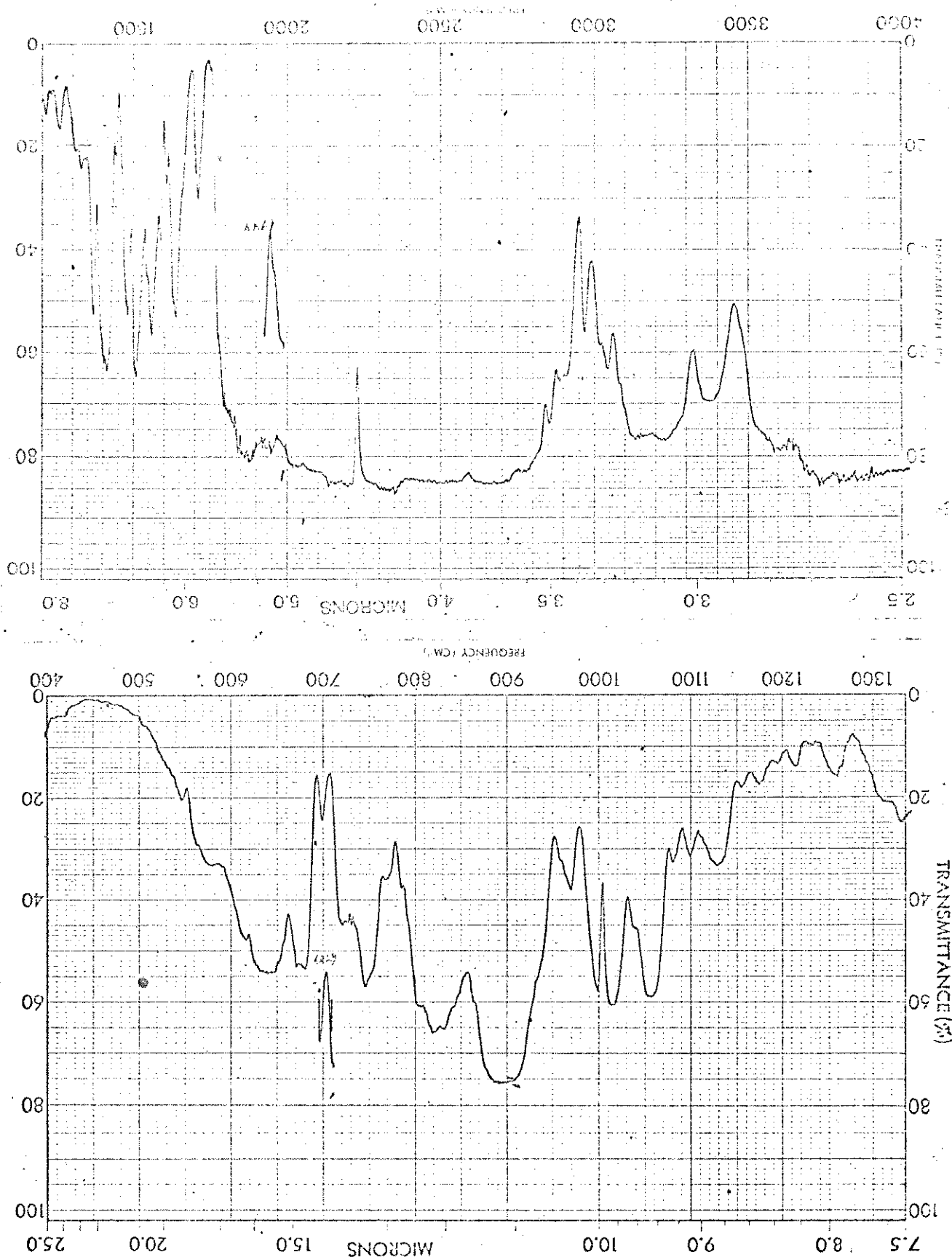


Fig. 35. Espectro IV (KBr) do composto LXXXVI

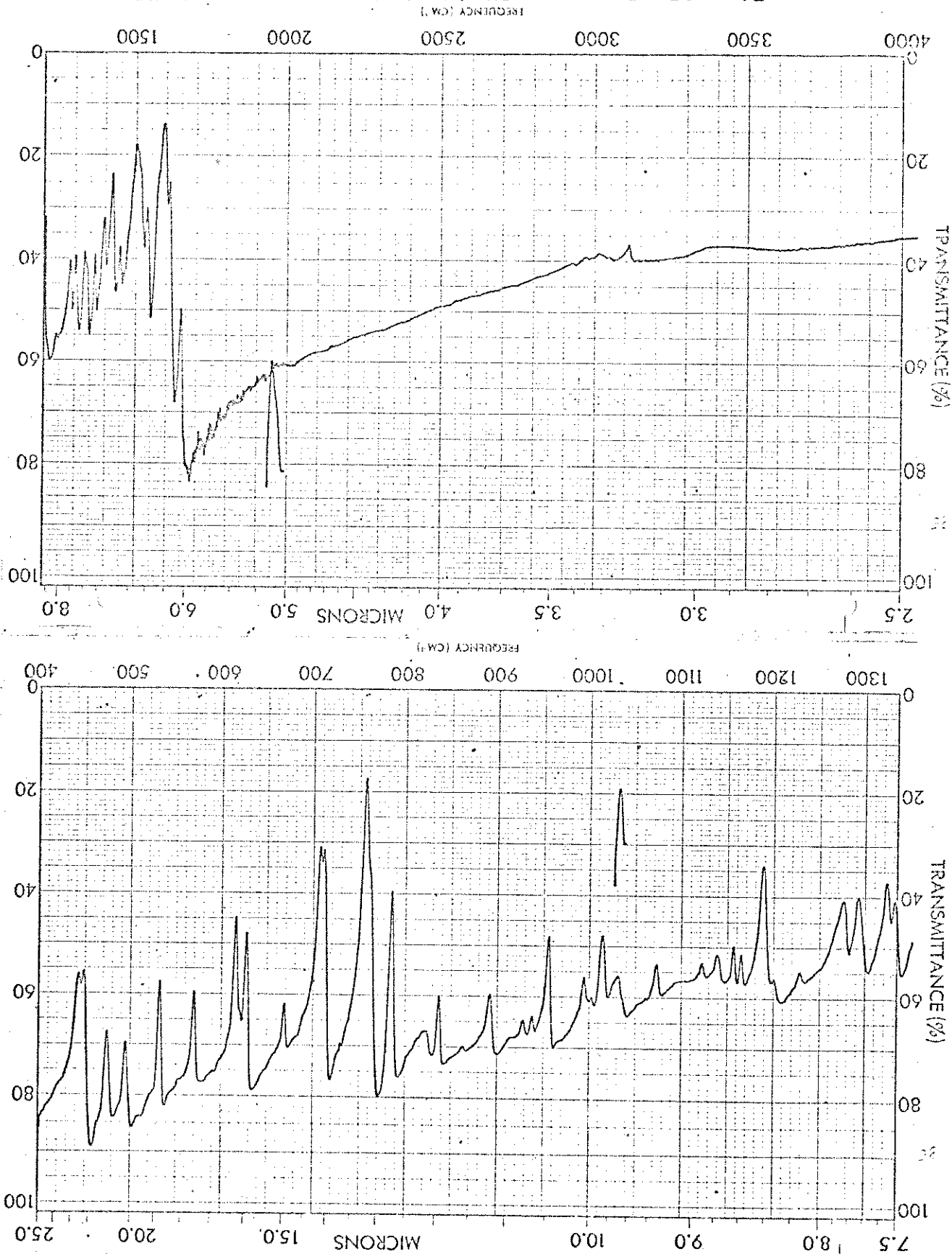


Fig. 36. Espectro IV (CHCl_3) do composto LXXXVI

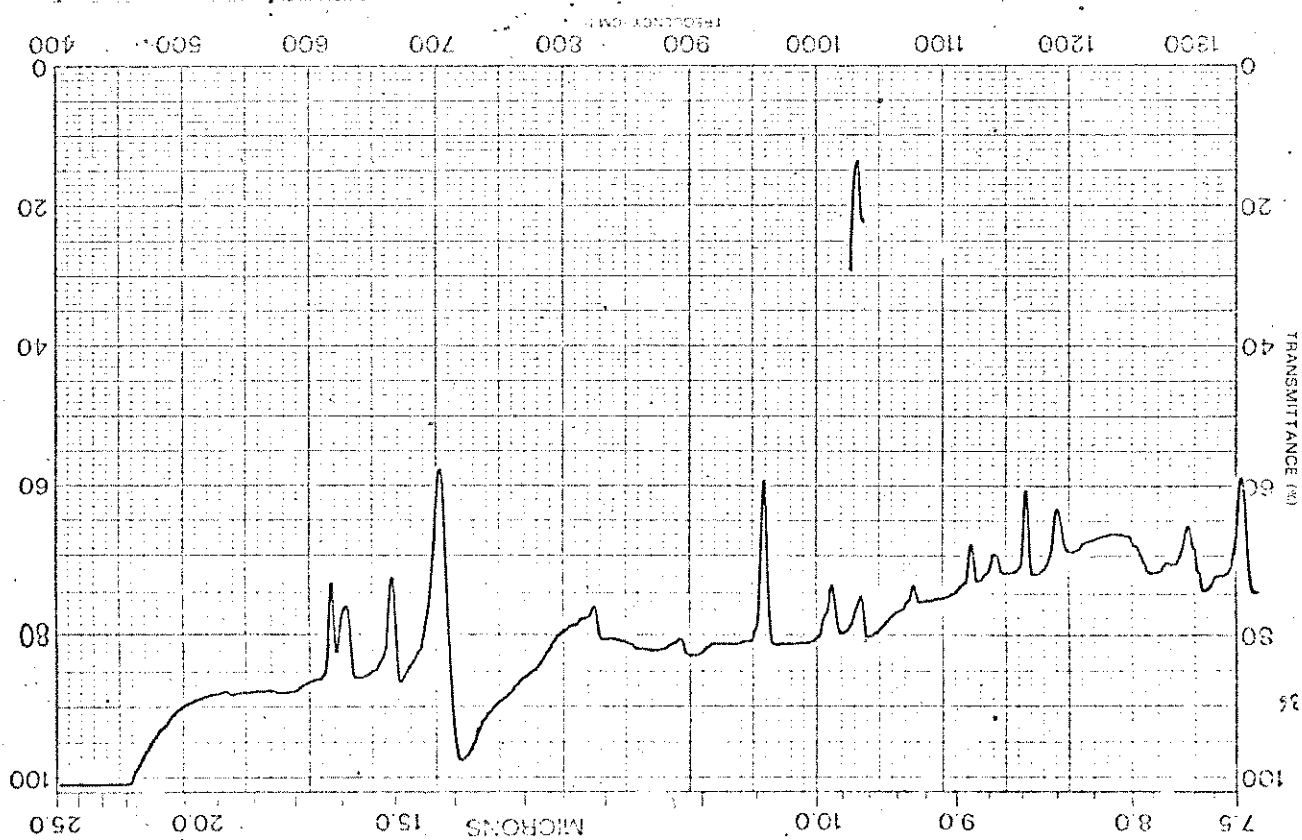
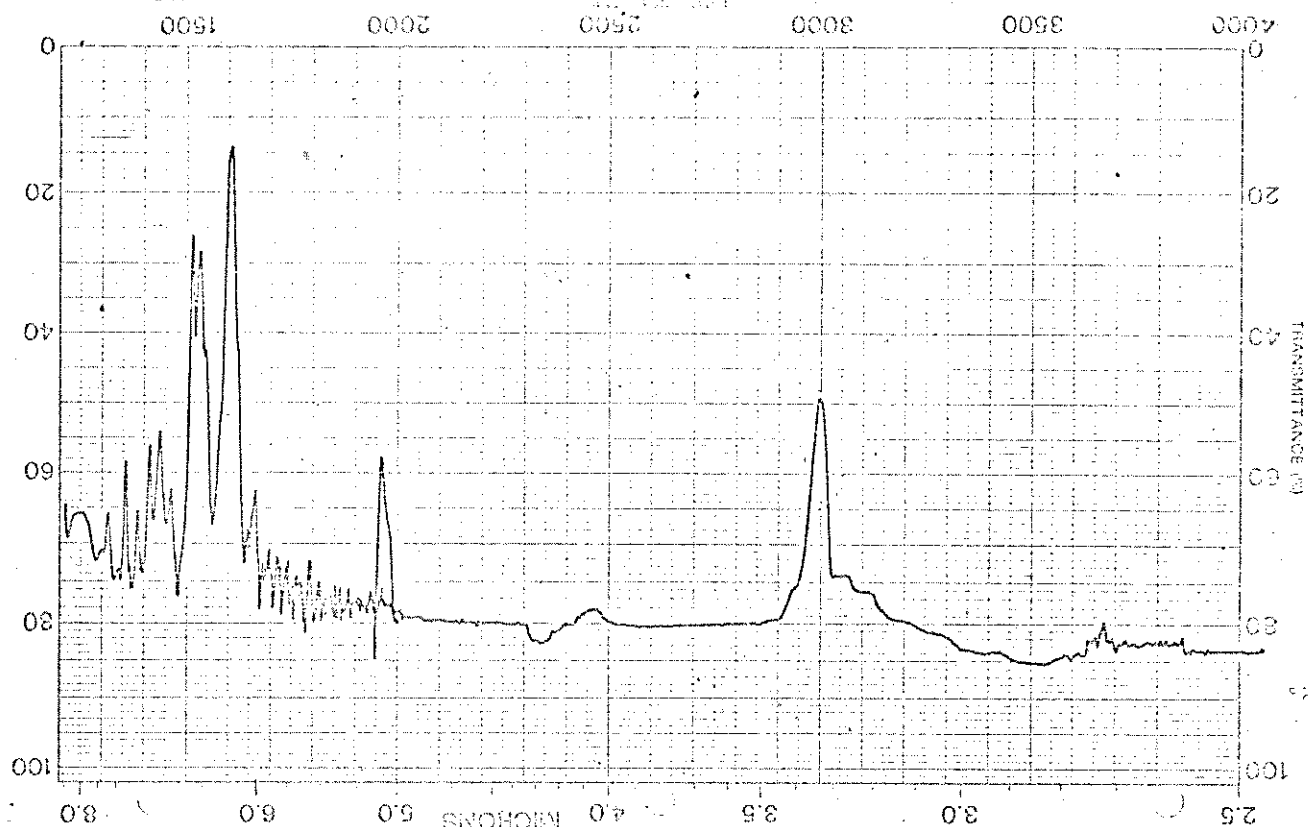


Fig. 37. Espectro IV (KBr) do composto LXXXVII

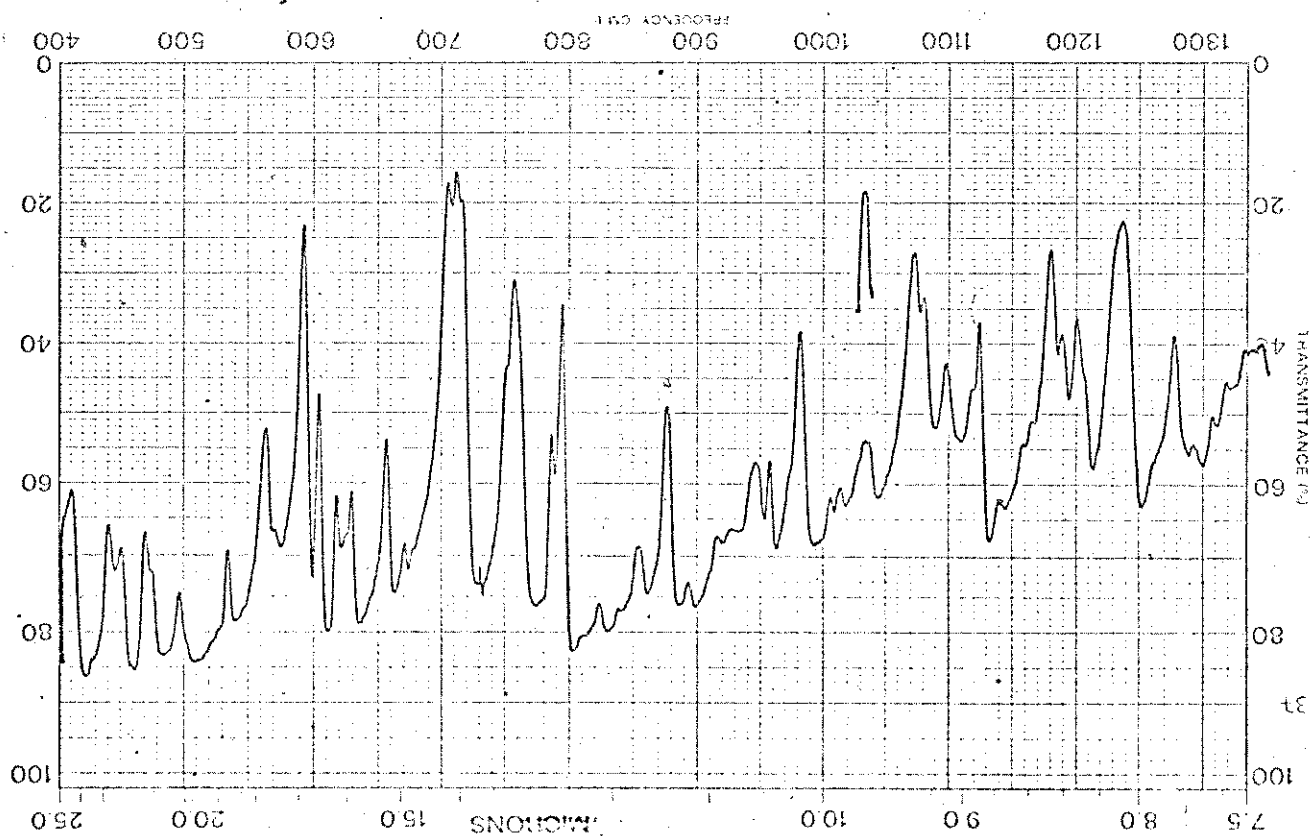
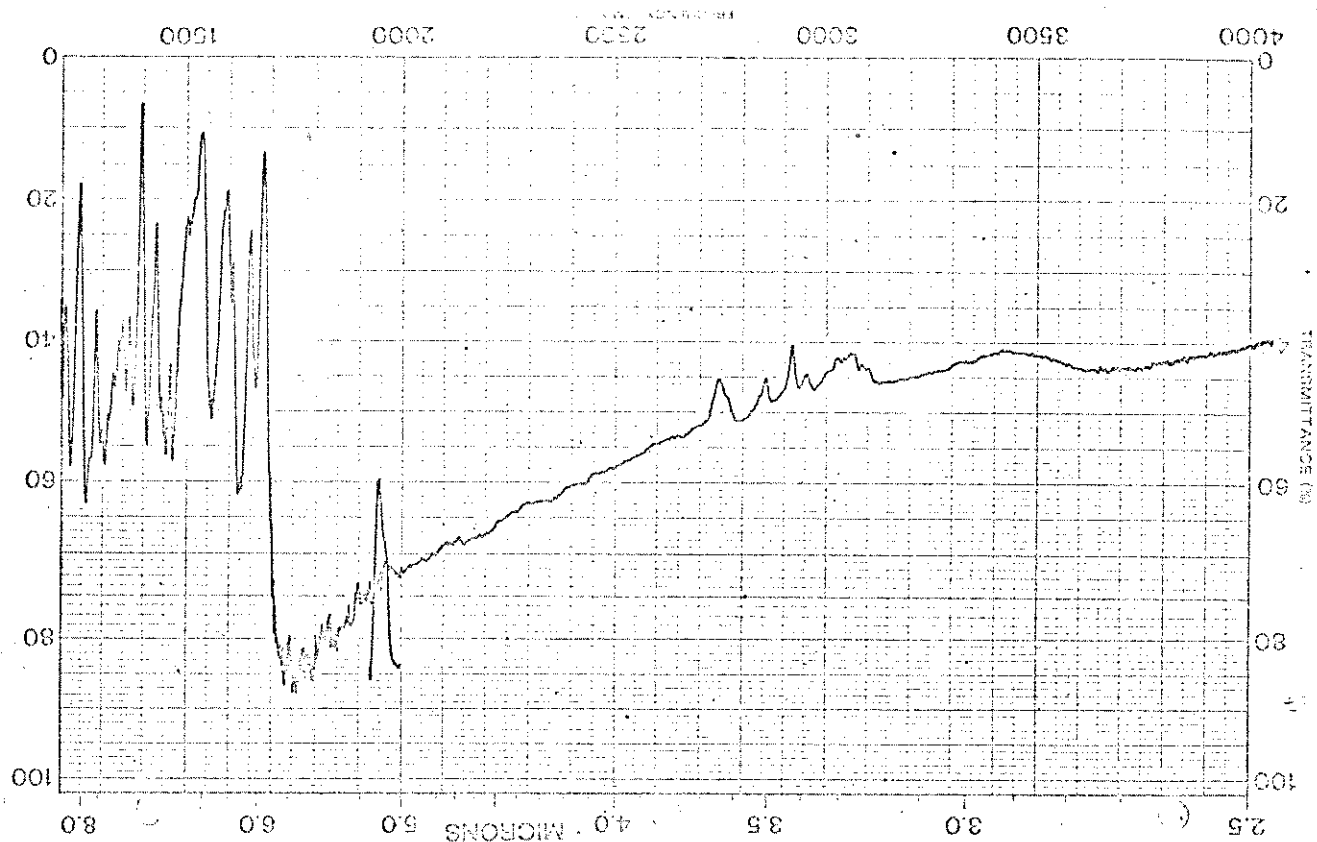


Fig. 38. Espectro IV (CHCl_3) do composto LXXXVIII

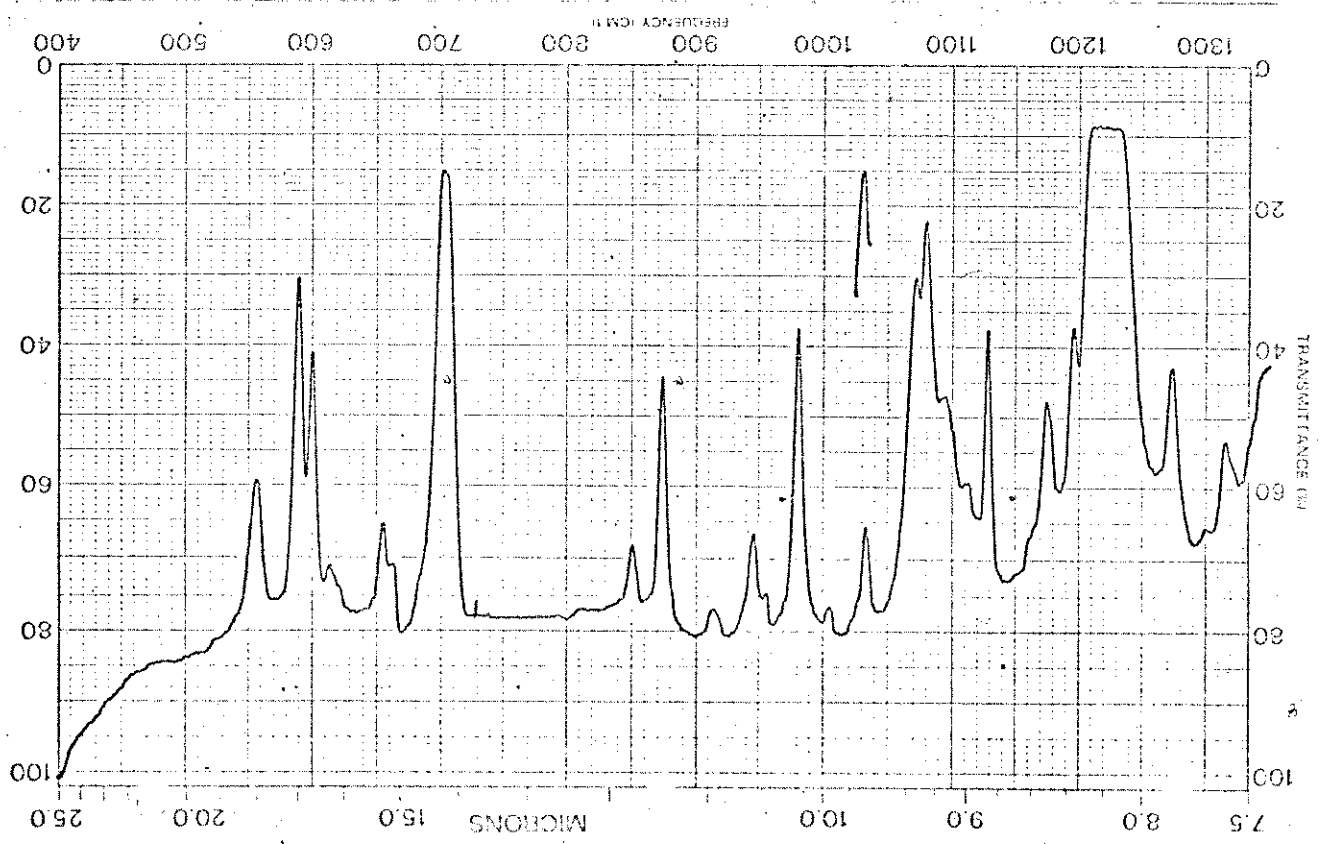
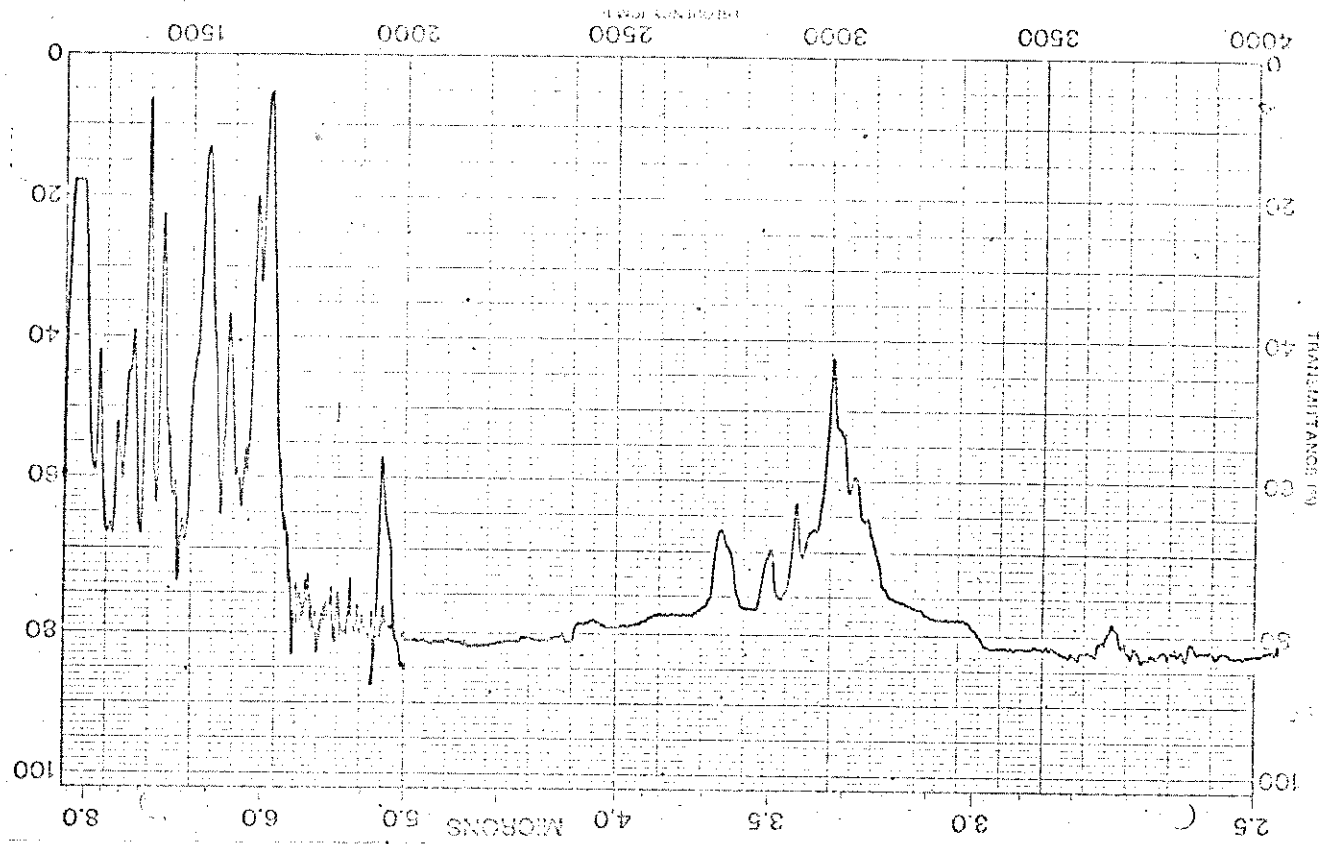


Figura 39 - Espectro IV (KBr) do composto XCII

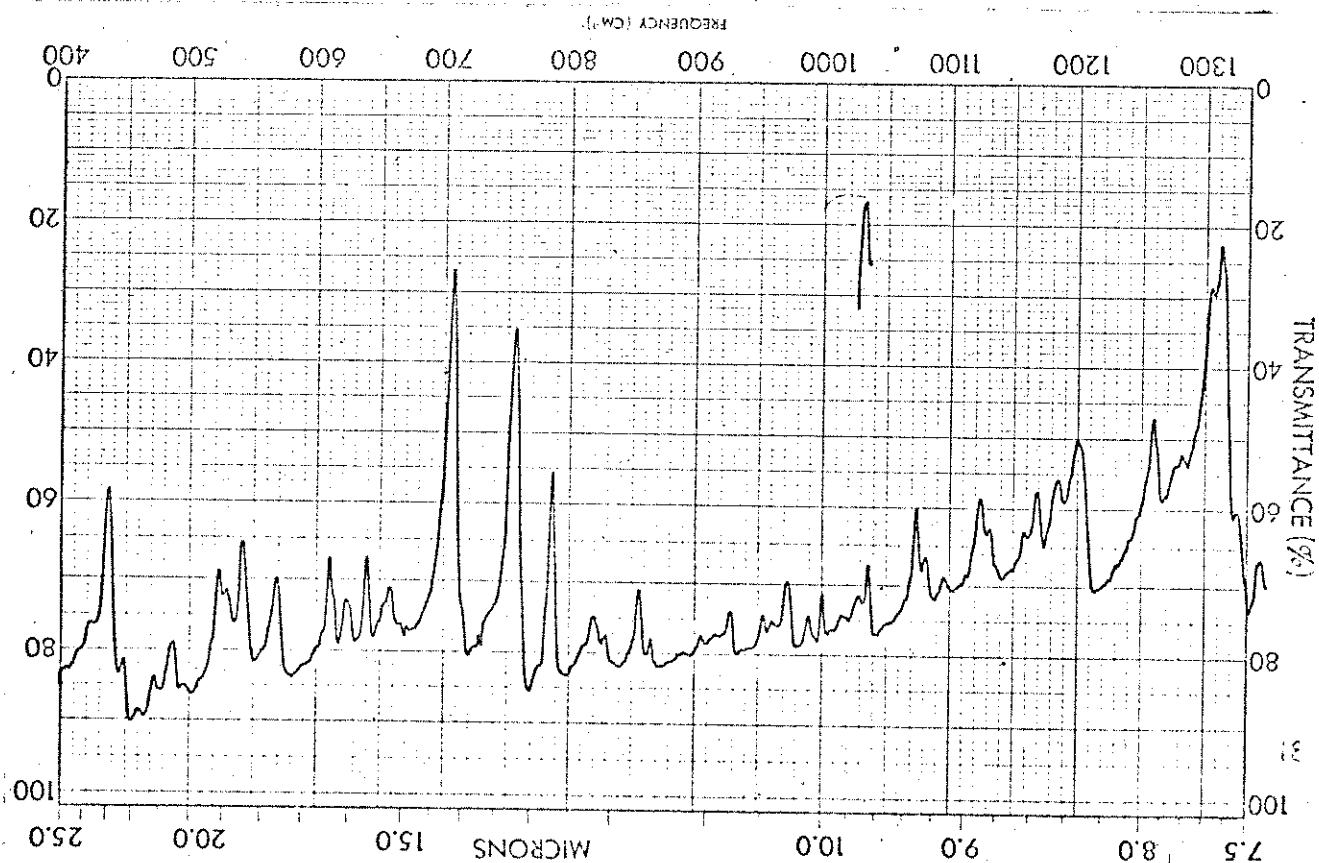
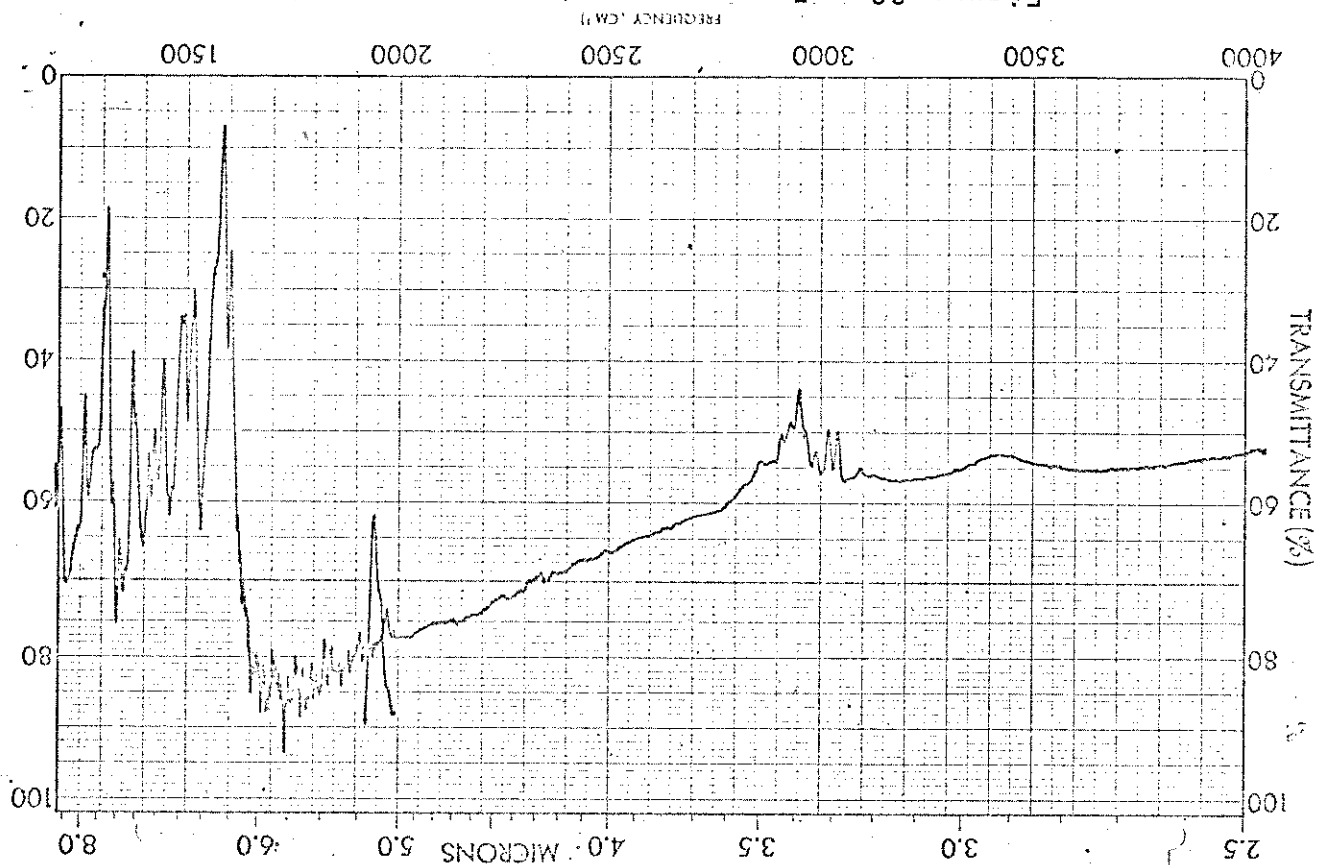
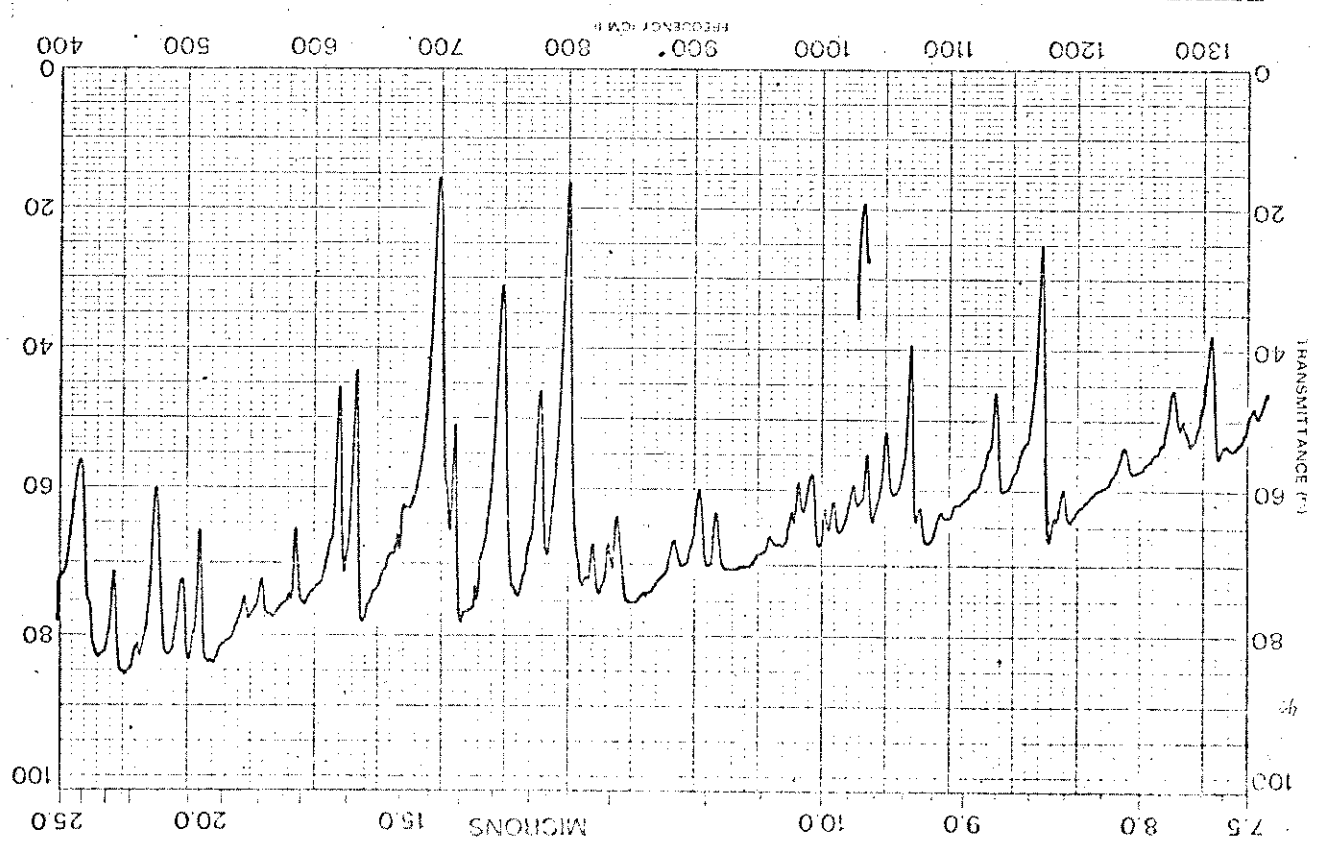
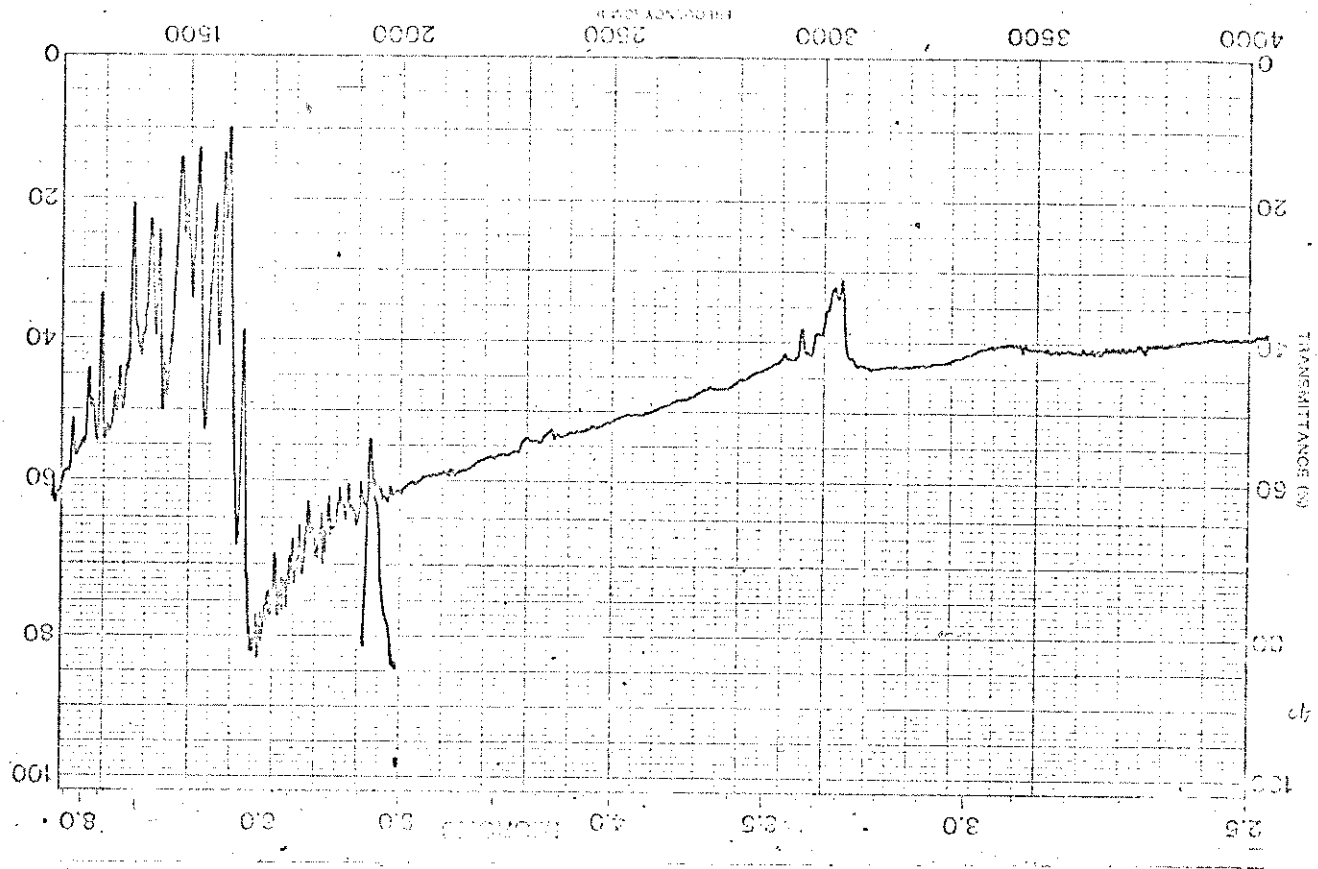


Fig. 40. Espectro IV (KBr) do composto CIVA



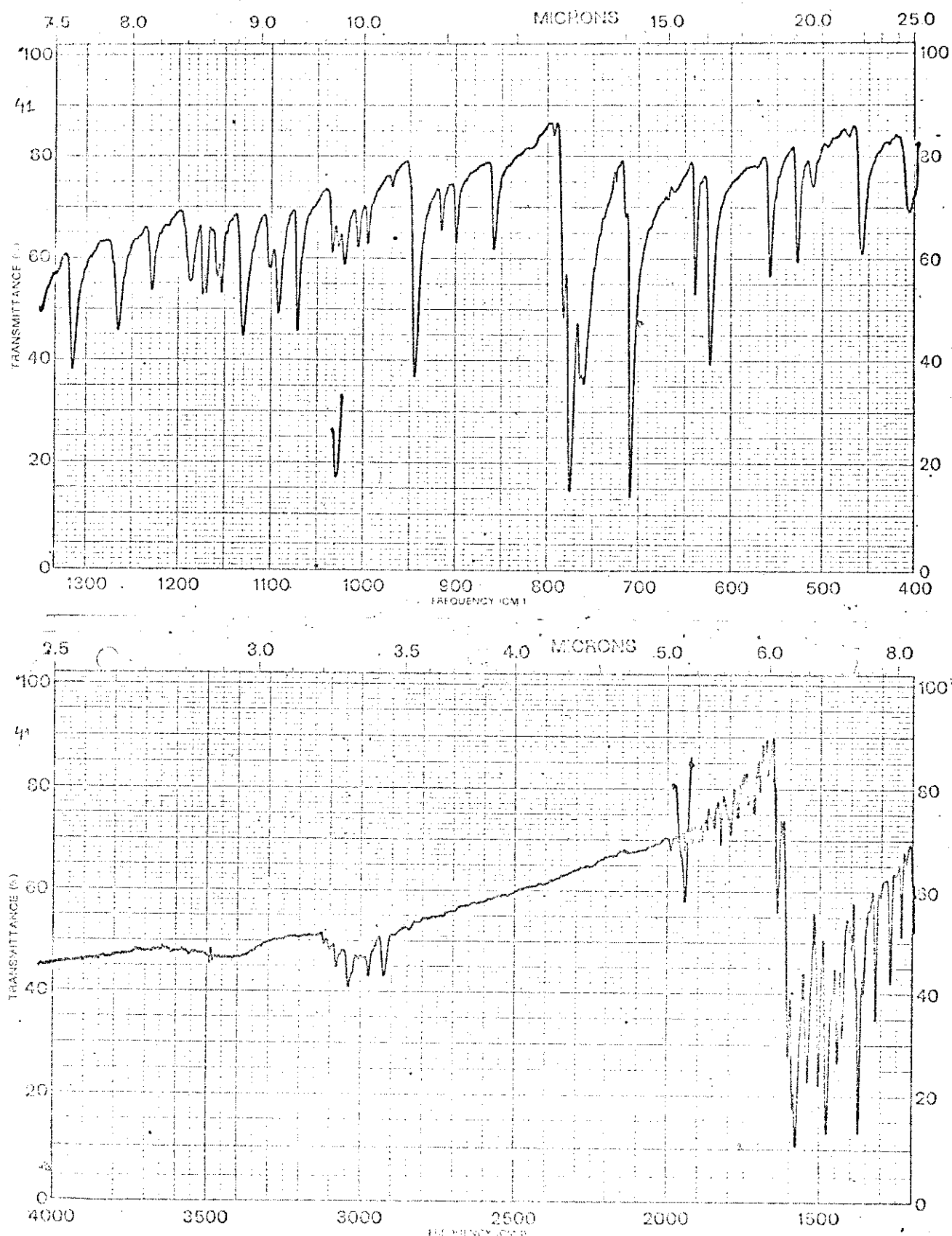


Fig. 41. Espectro IV (KBr) do composto CIVc

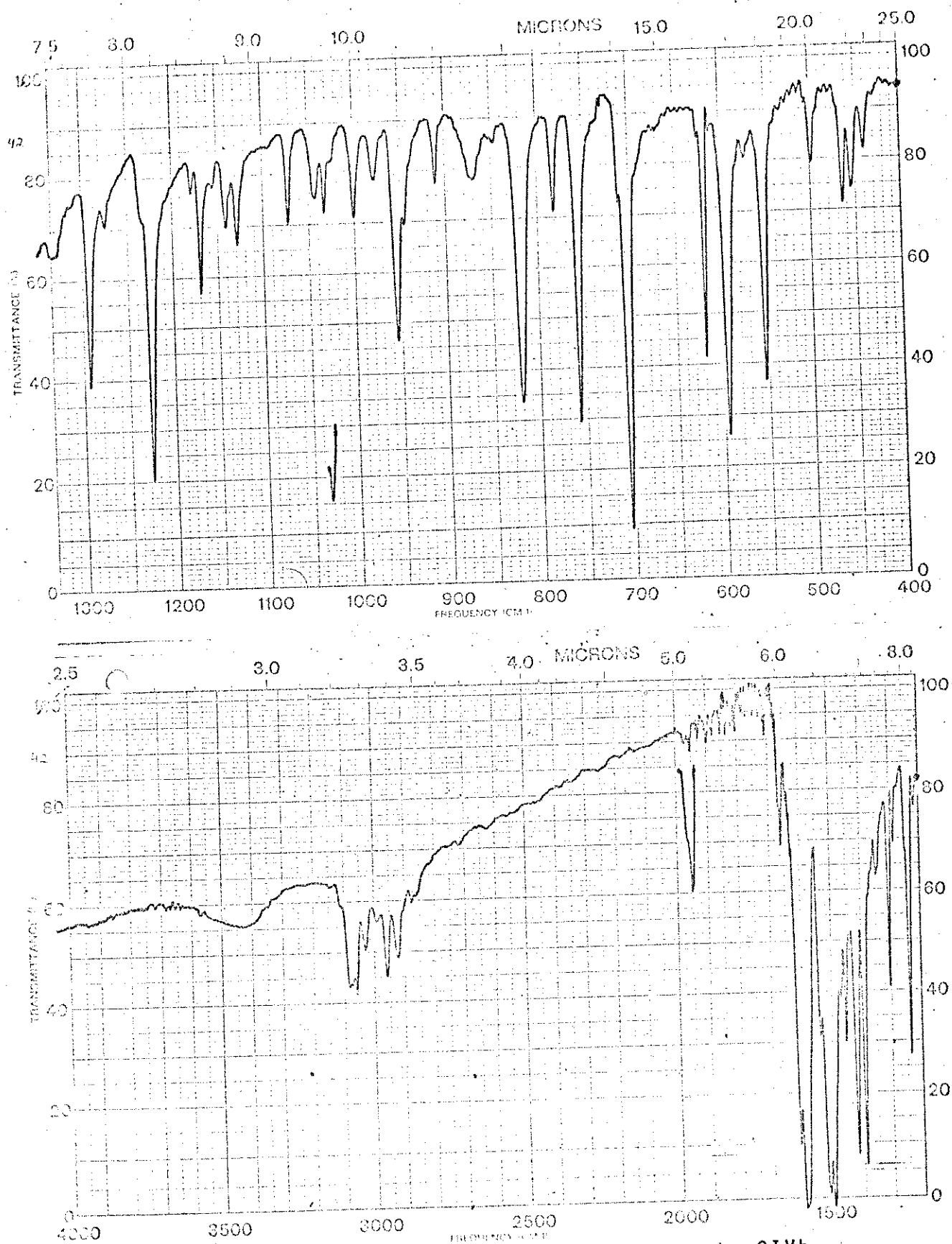


Fig. 42. Espectro IV (KBr) do composto CIVb

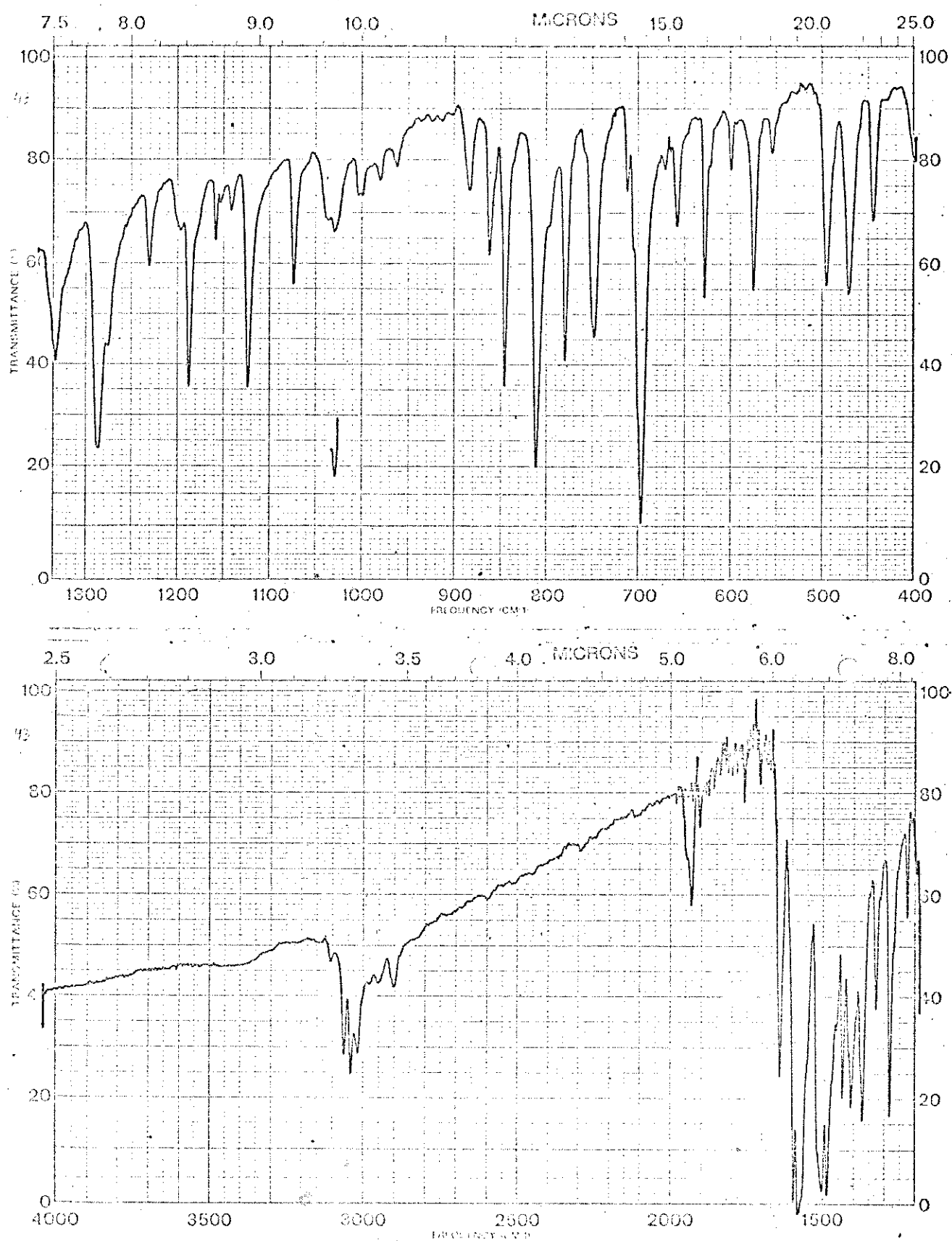


Fig: 43. Espectro IV (KBr) do composto CIVd

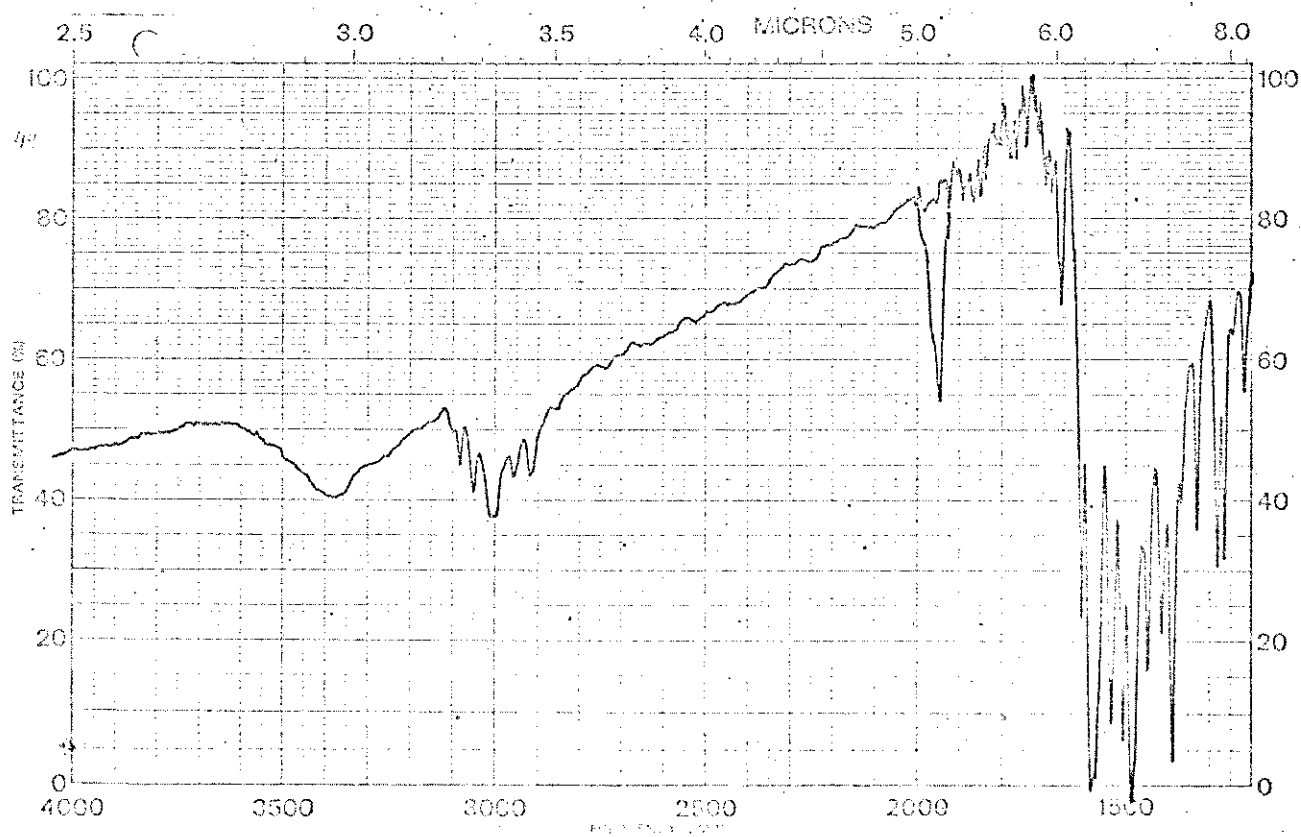
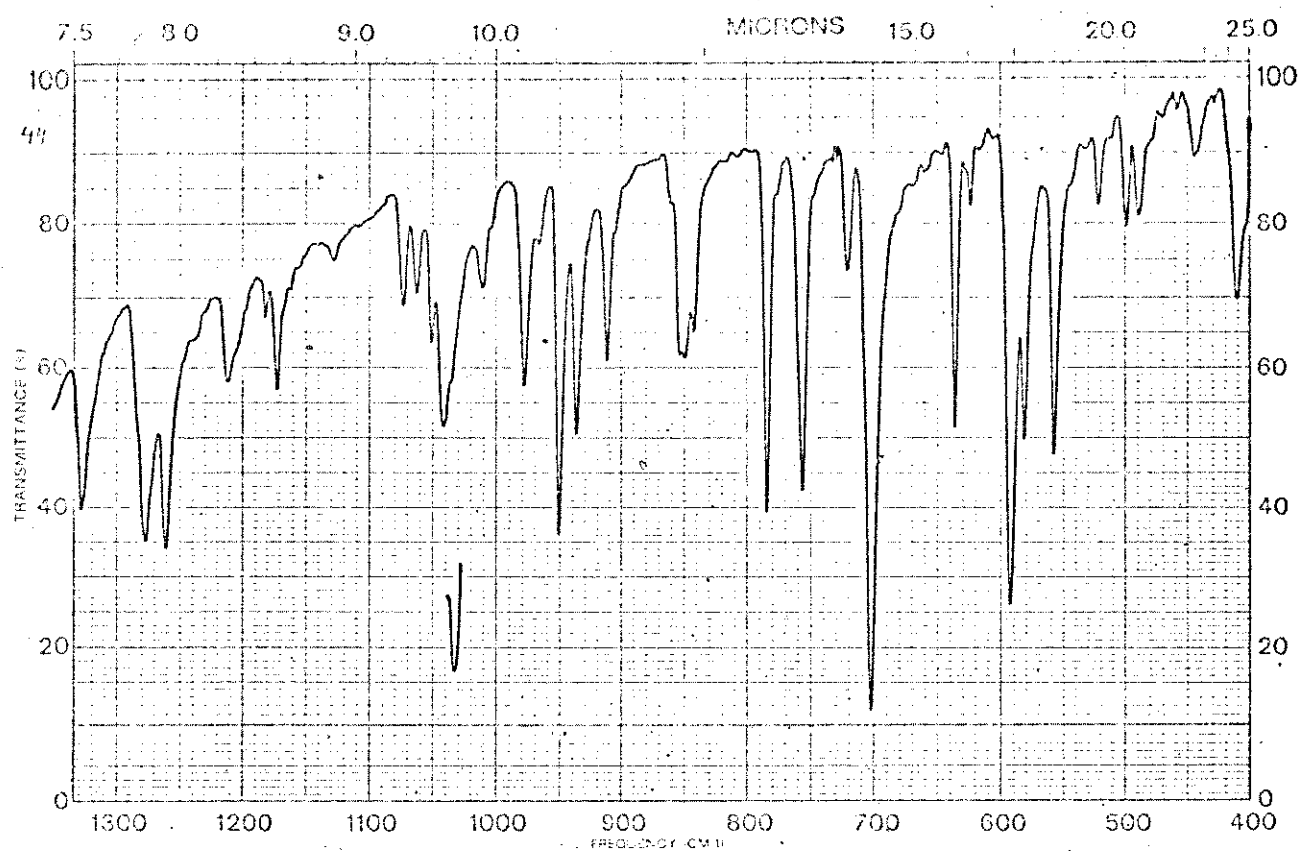


Fig. 44. Espectro IV (KBr) do composto ClVe

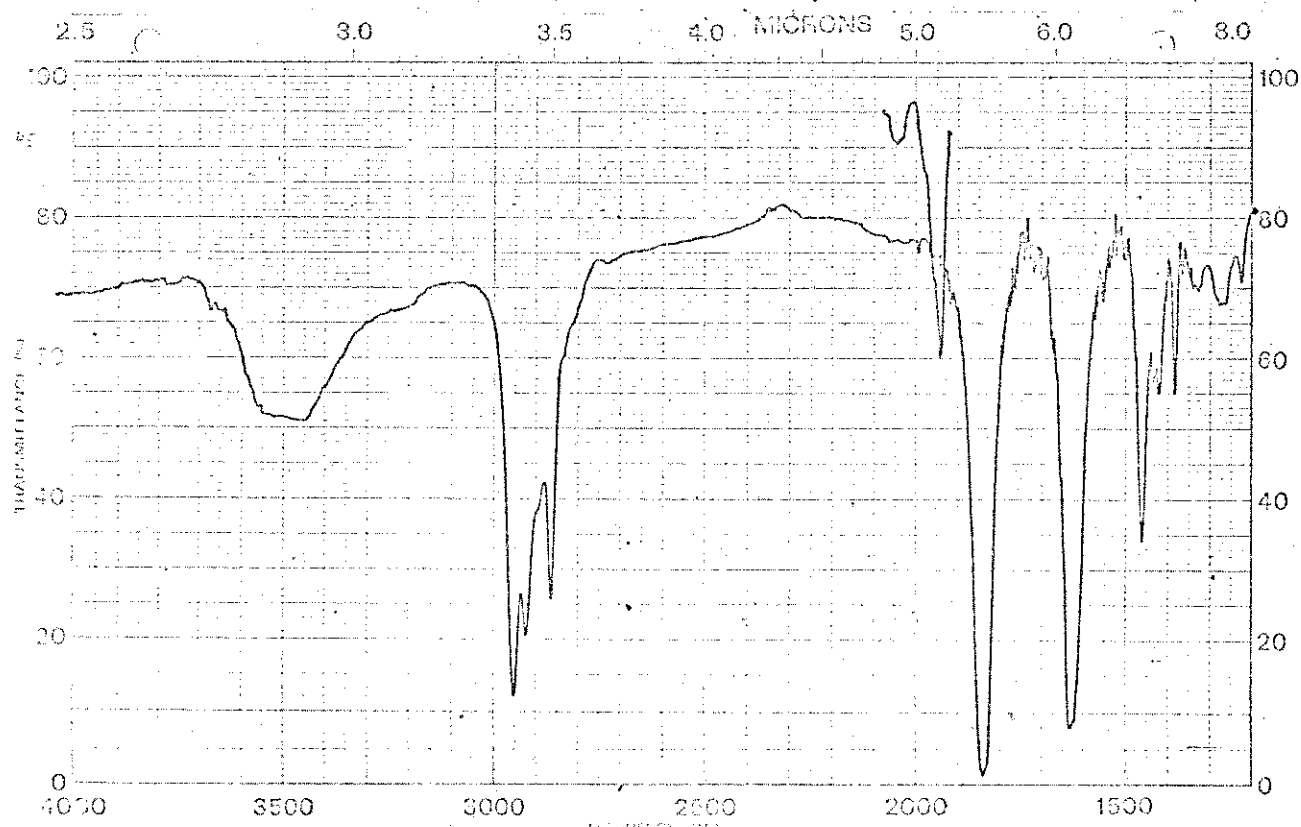
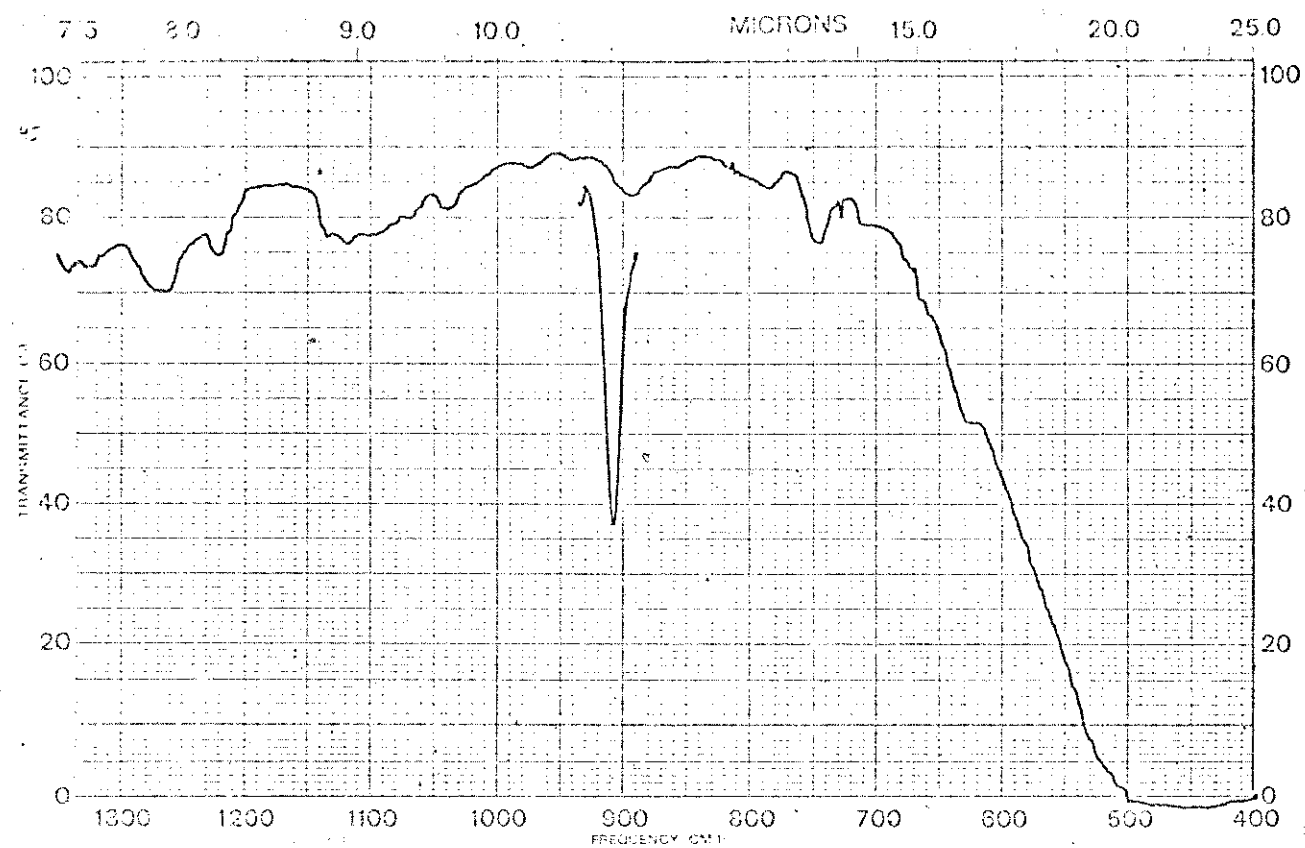


Fig. 45. Espectro IV (filme) do composto .IX

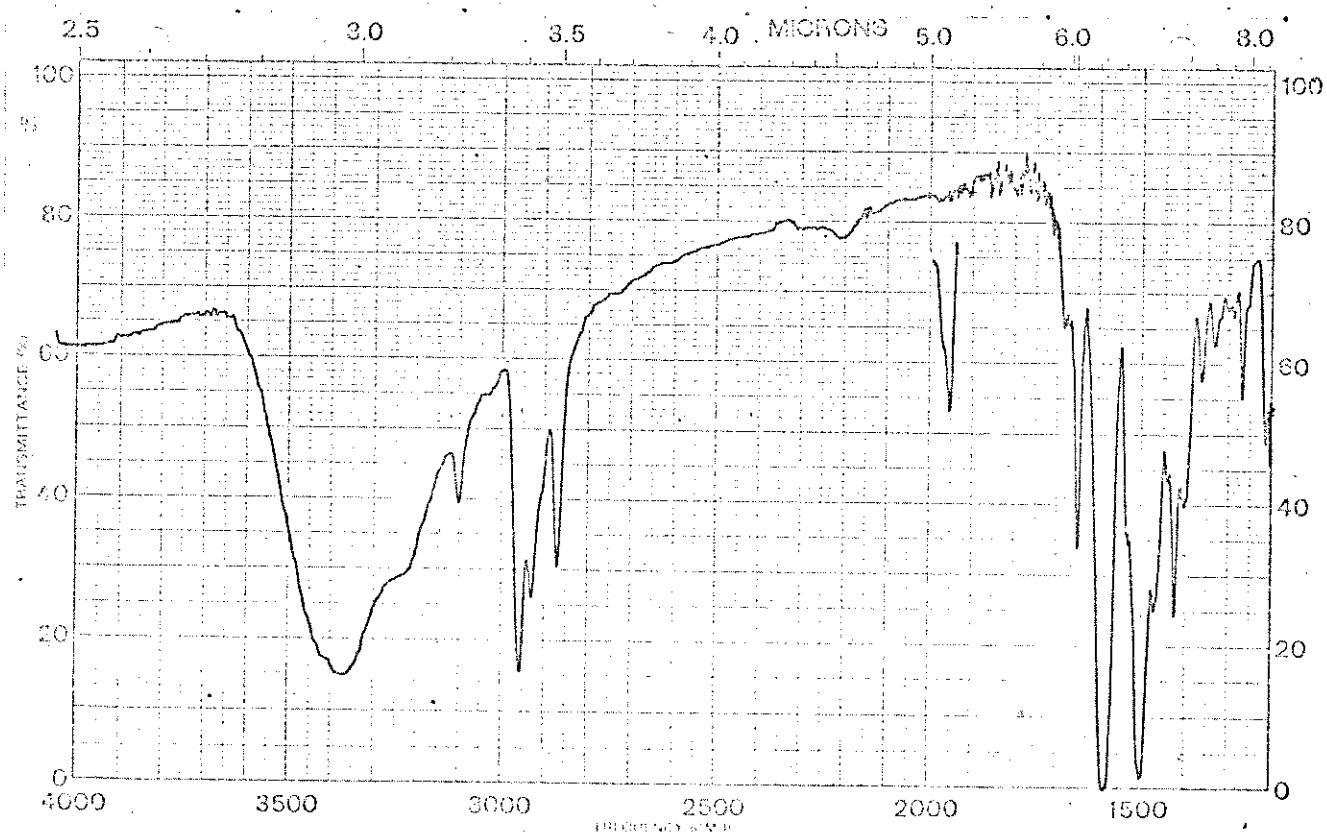
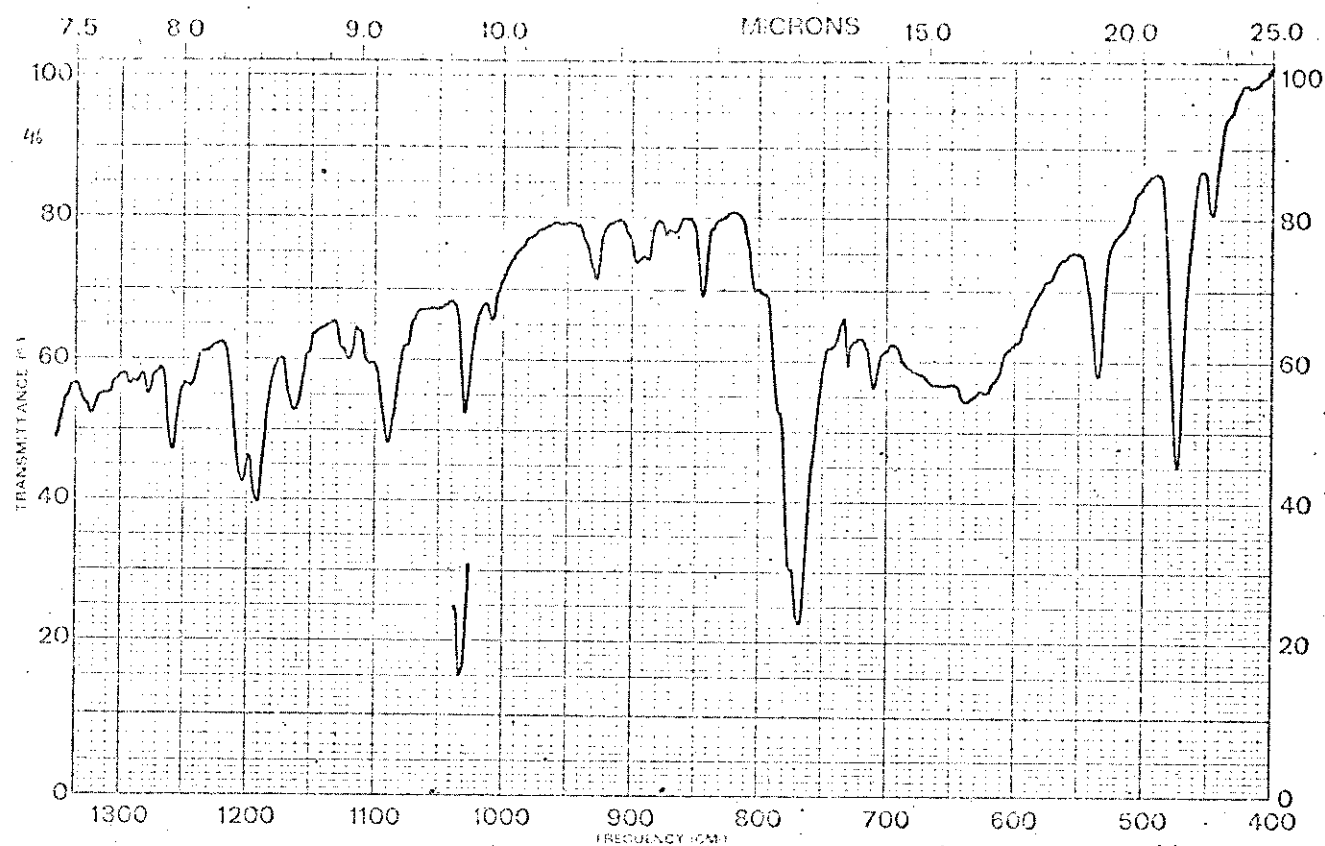


Fig. 46. Espectro IV (KBr) do composto CXIV

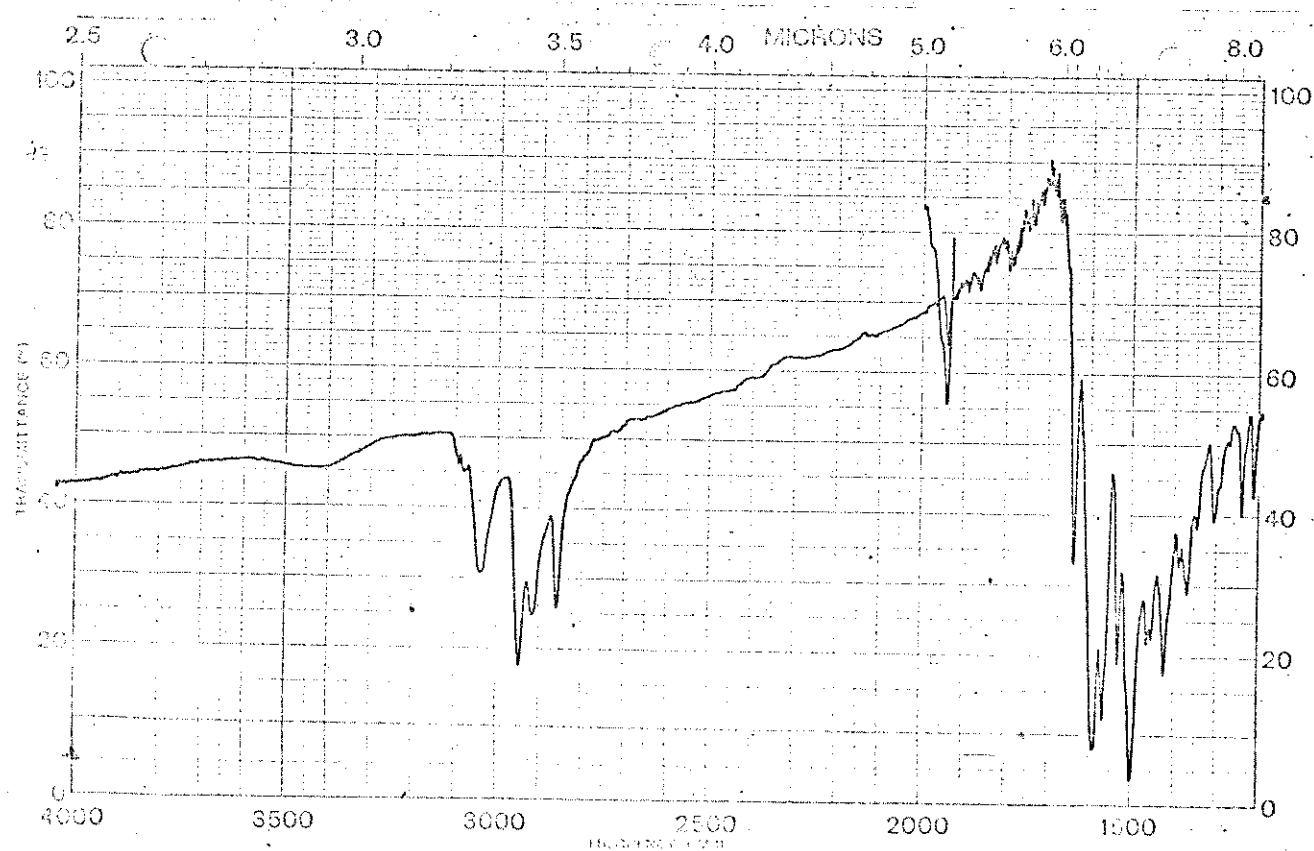
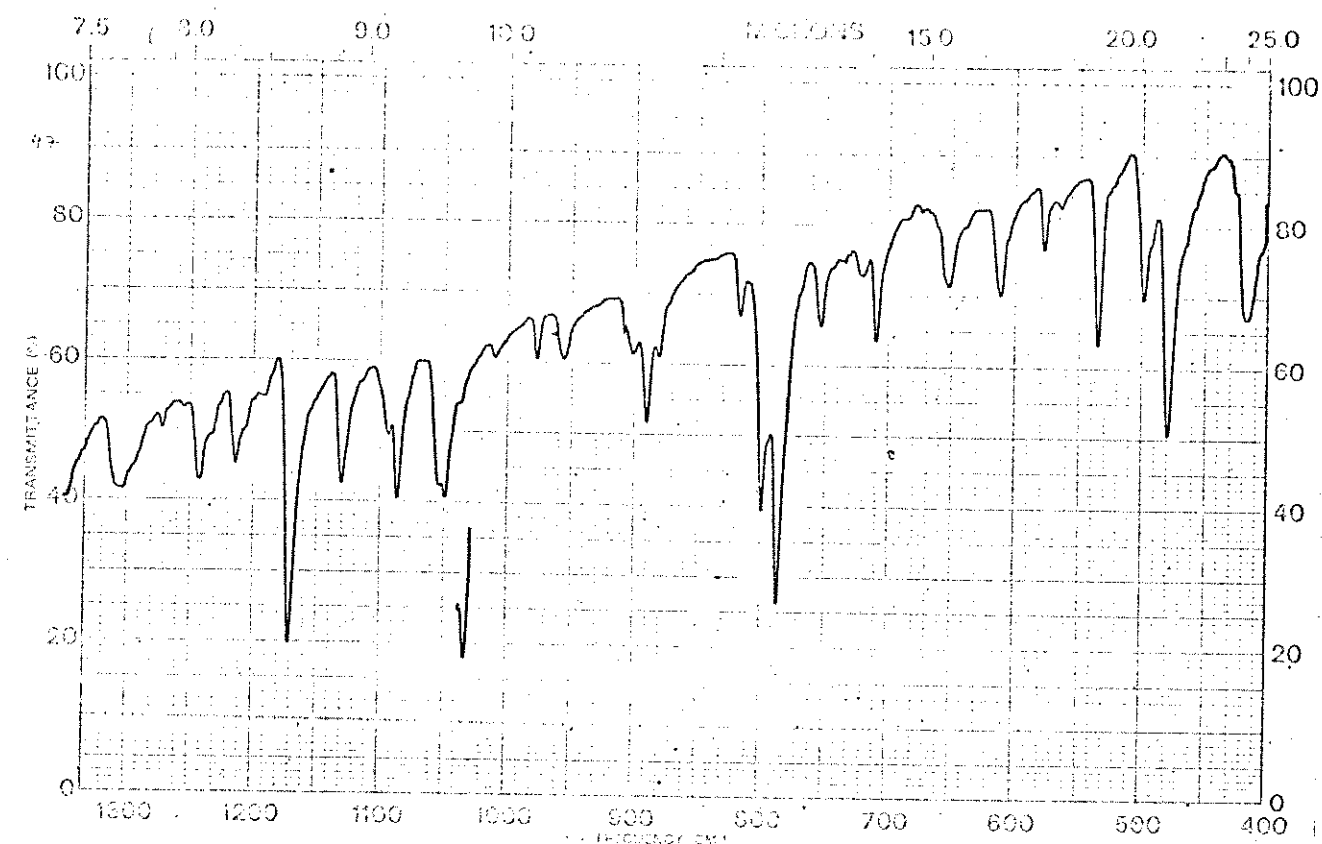


Fig. 47. Espectro IV (KBr) do composto CXIVa

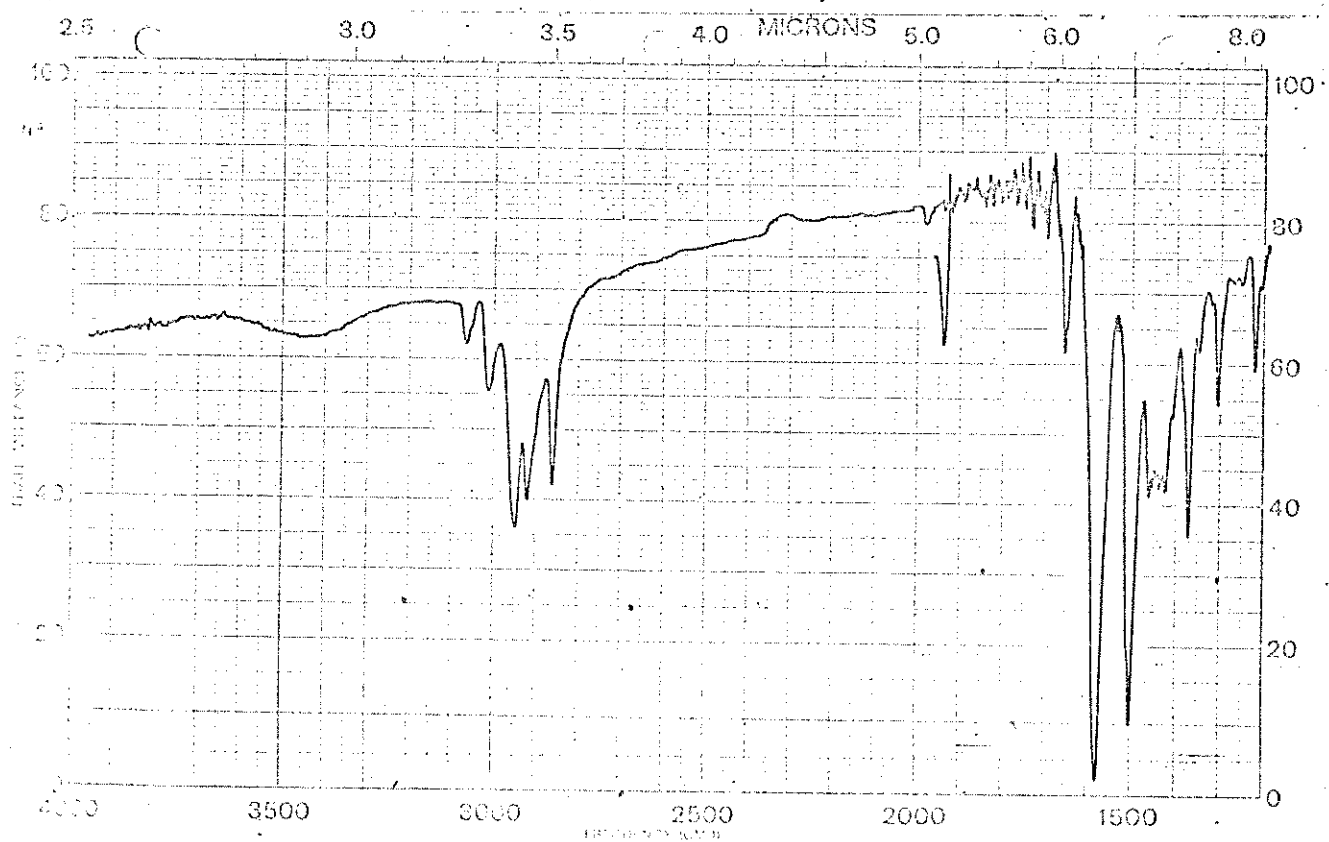
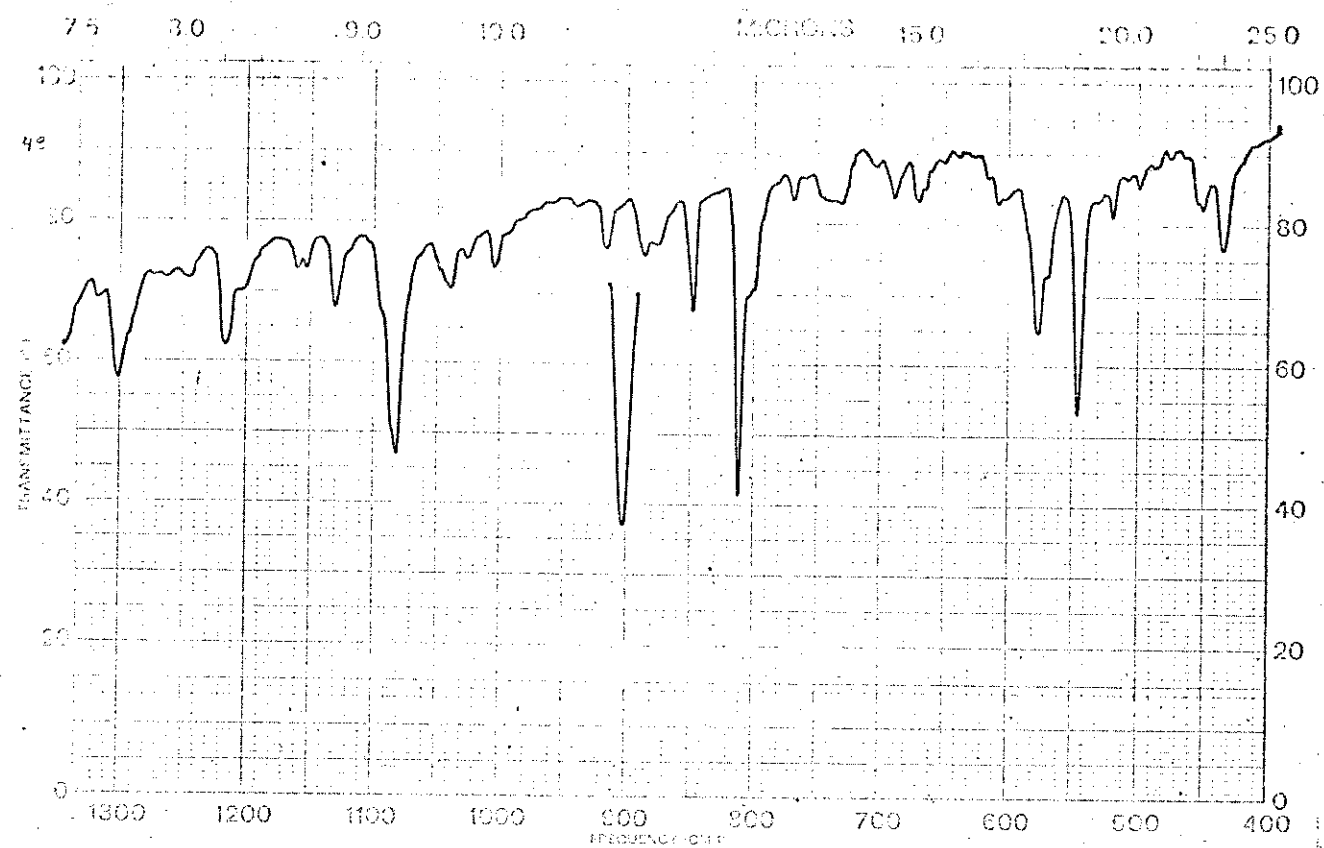


Fig. 48. Espectro IV (KBr) do composto CXIVb

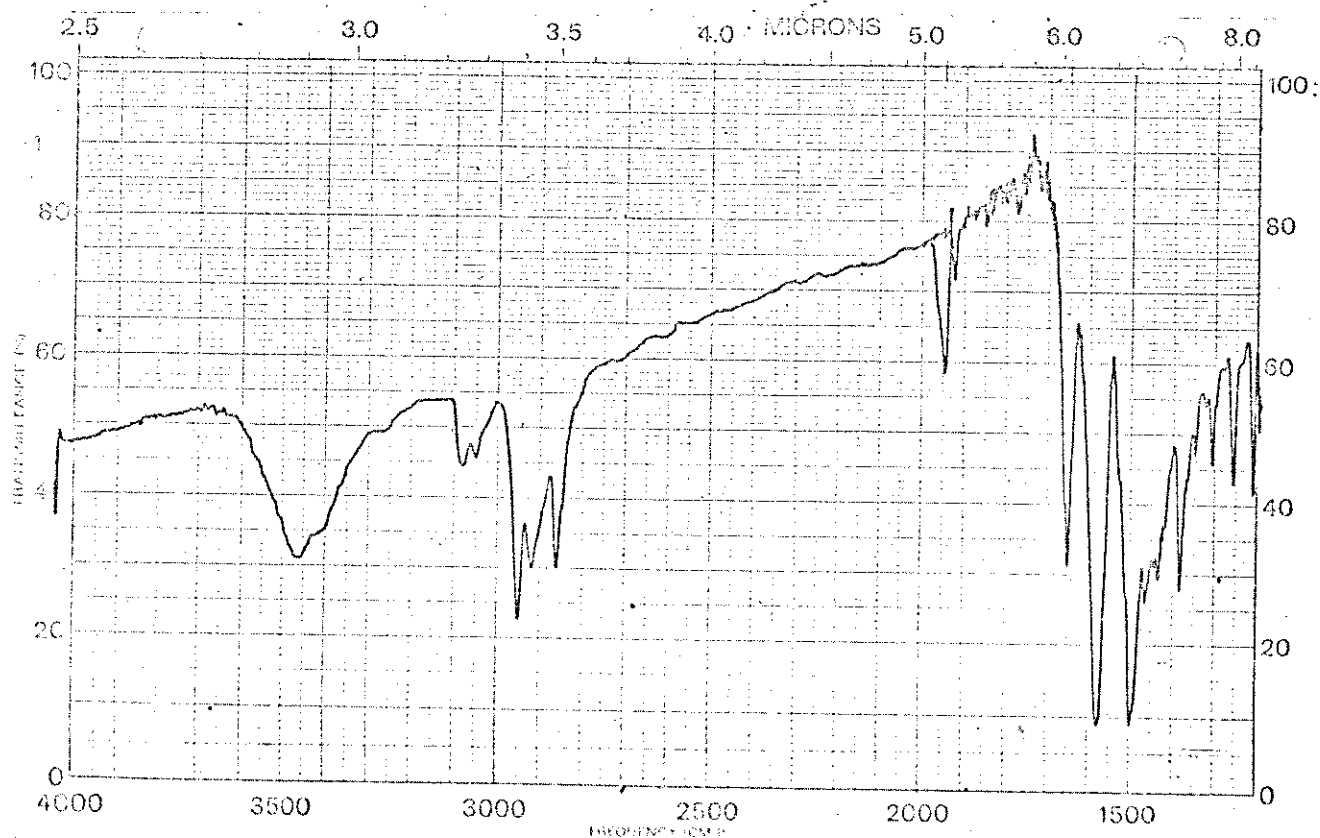
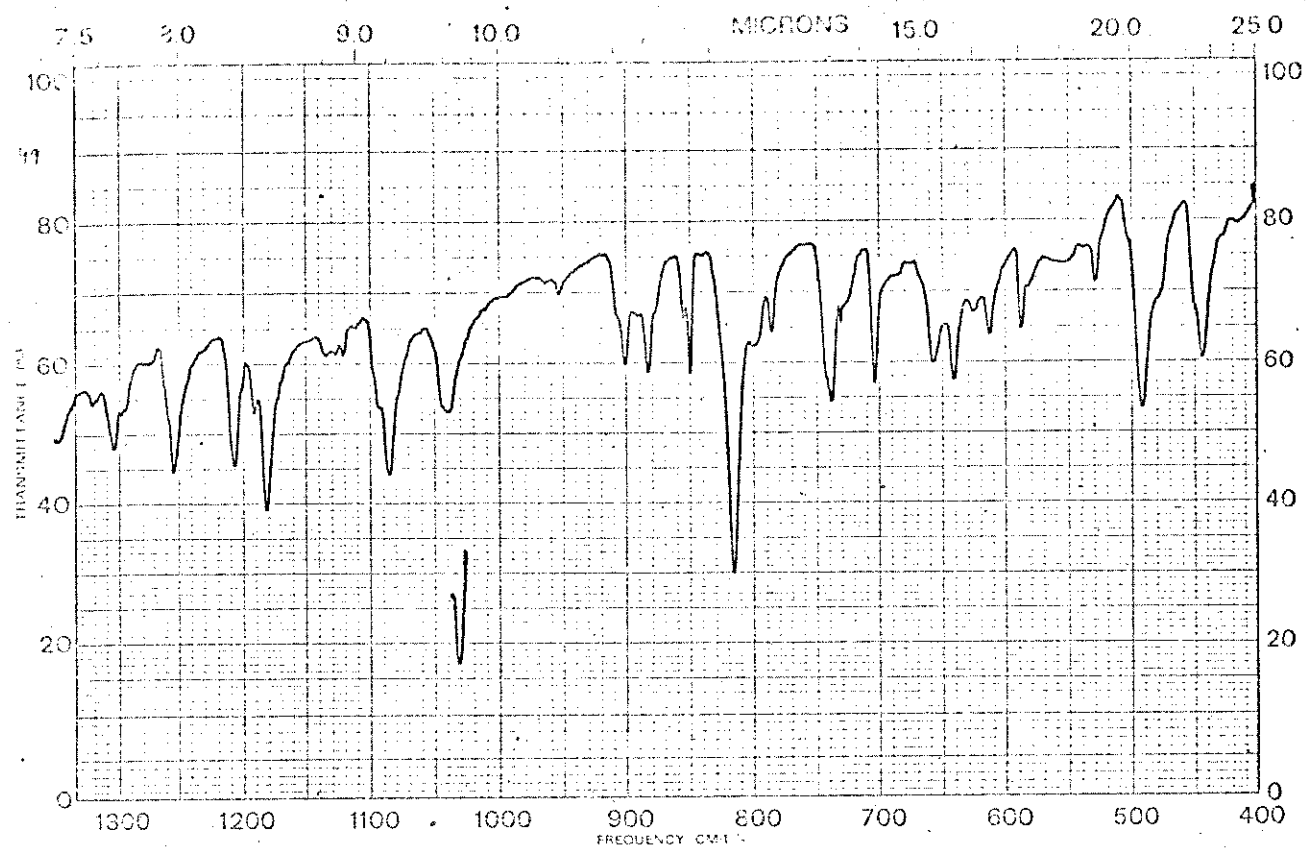


Fig. 49. Espectro IV (KBr) do composto CXIVc

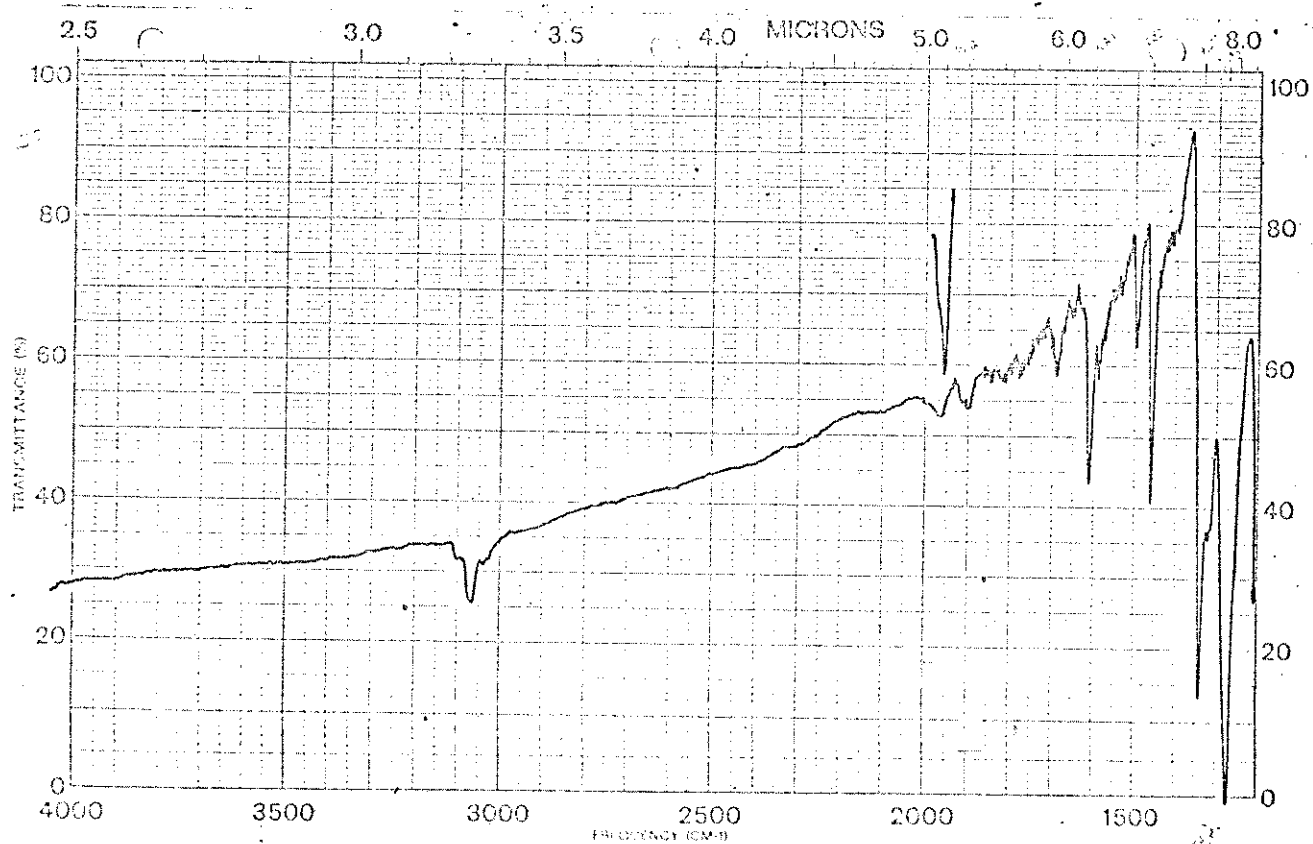
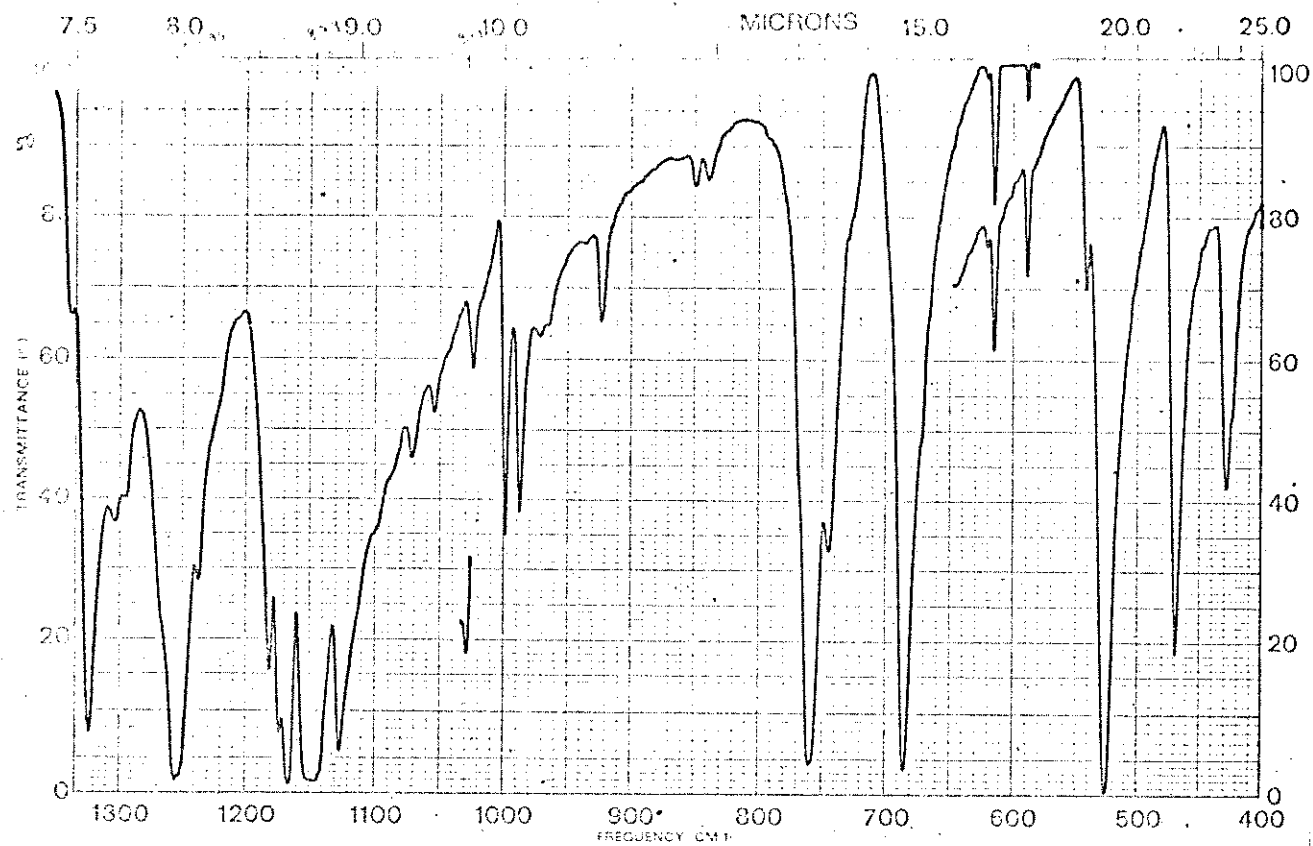


Fig. 50. Espectro-IV (KBr) do composto CXV

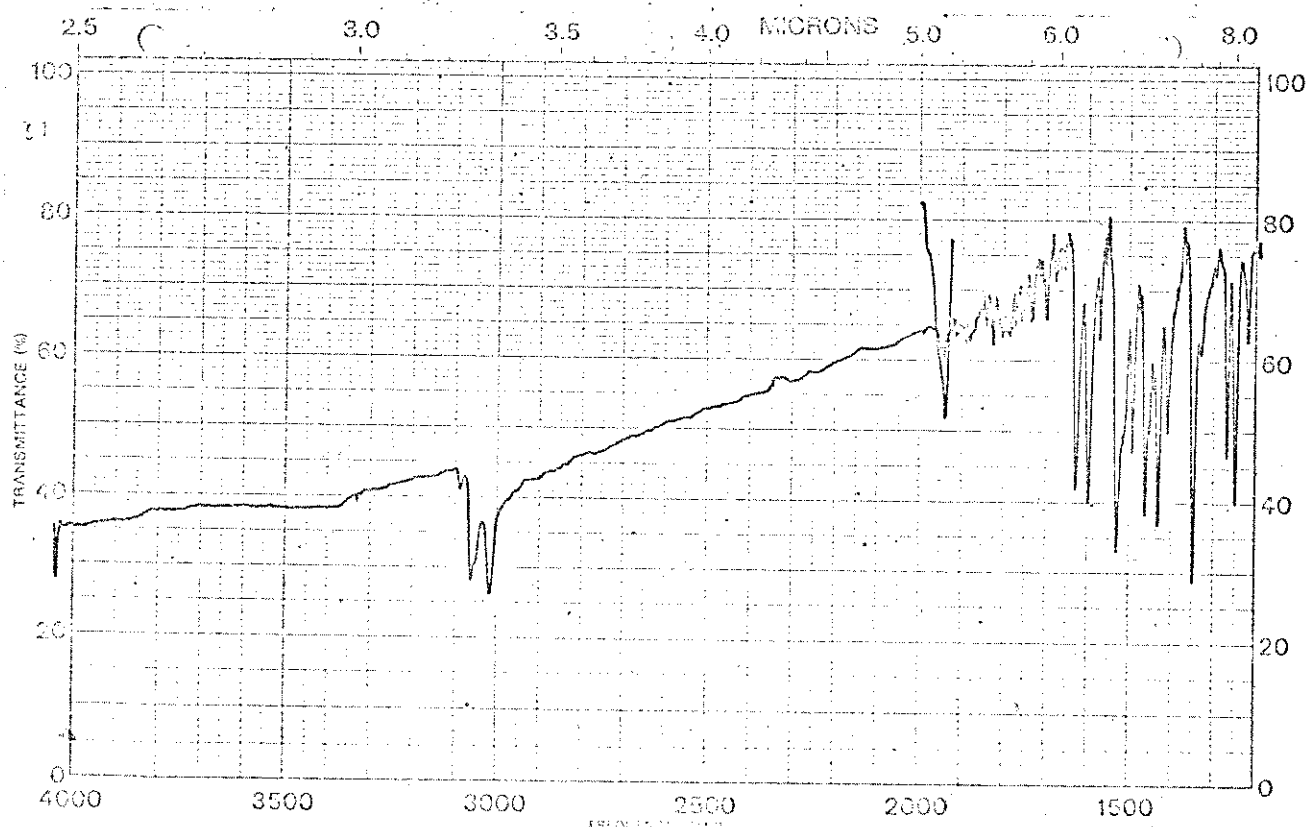
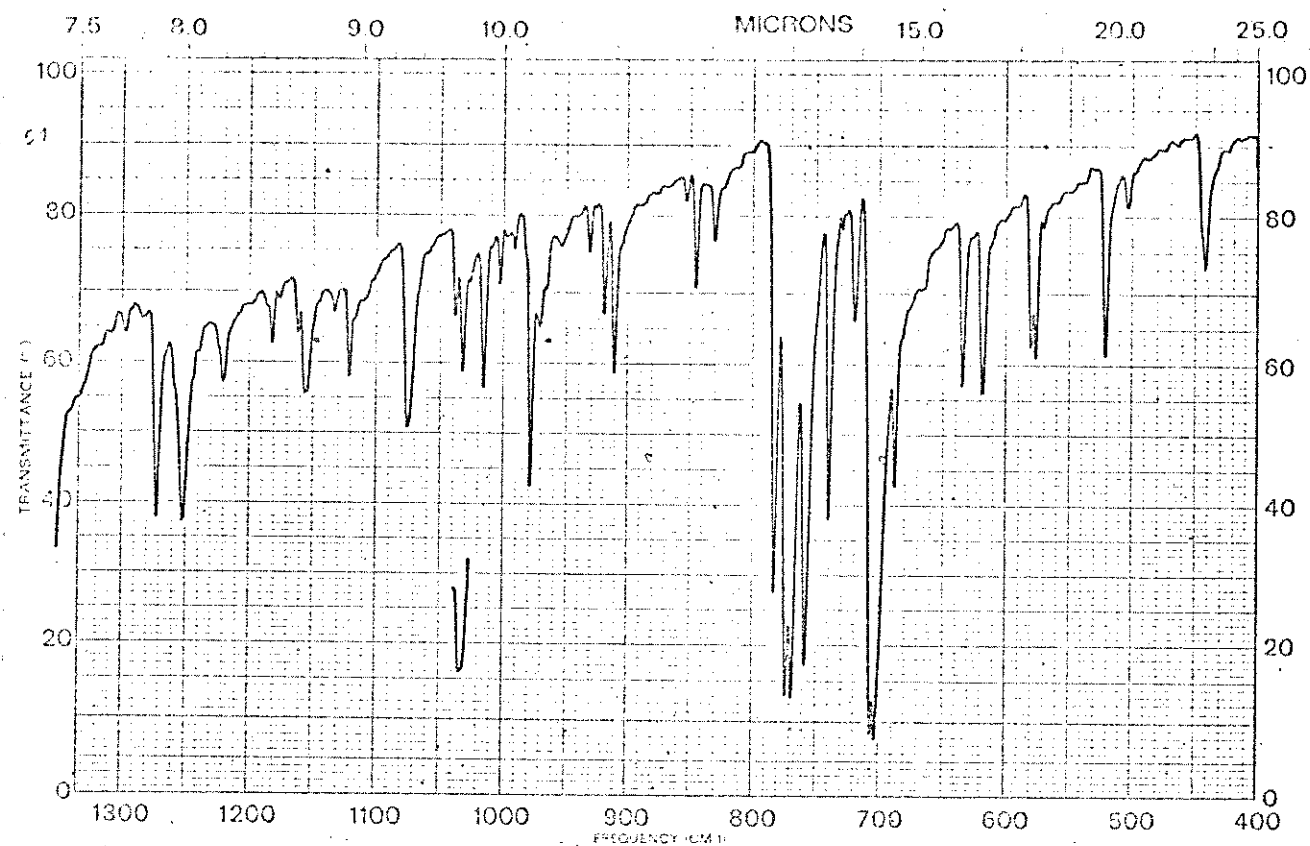


Fig. 51.- Espectro IV (KBr) do composto CXXVII

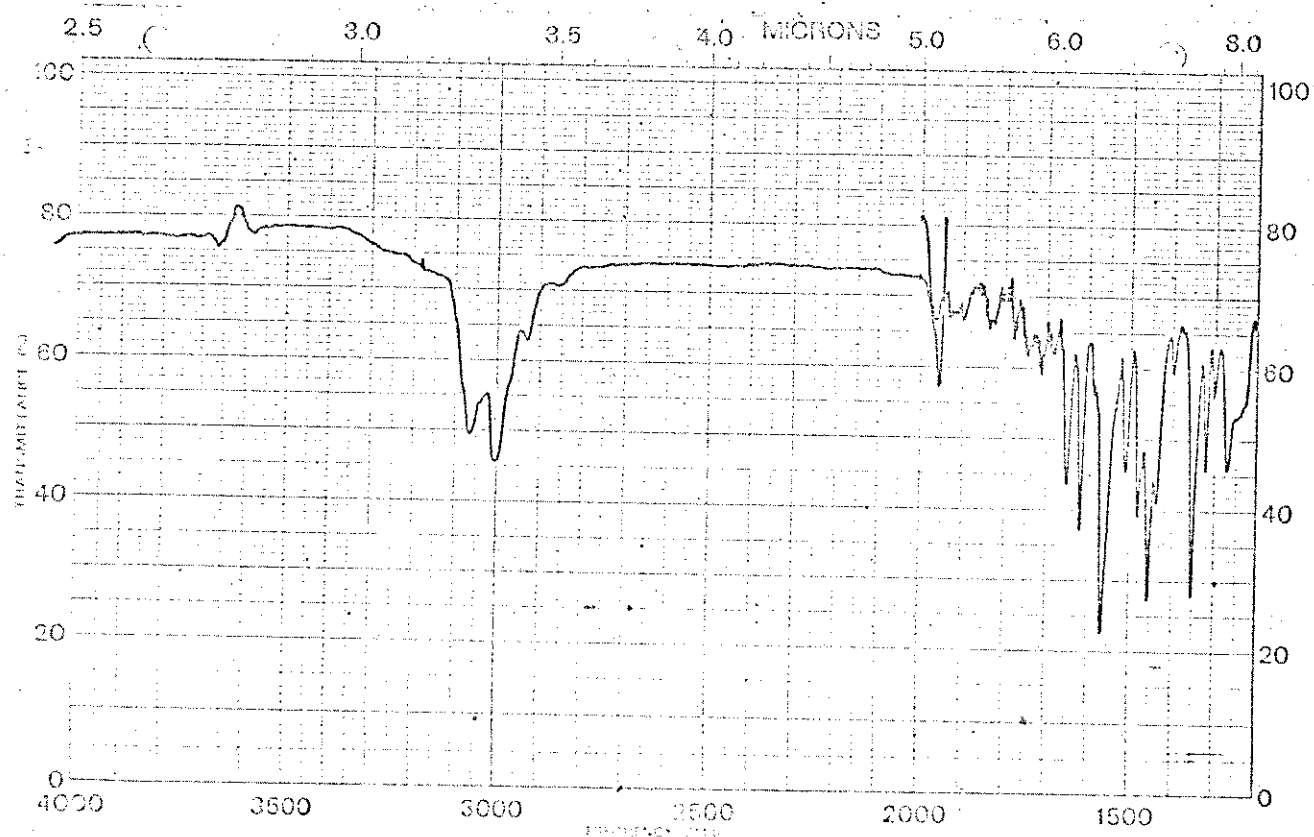
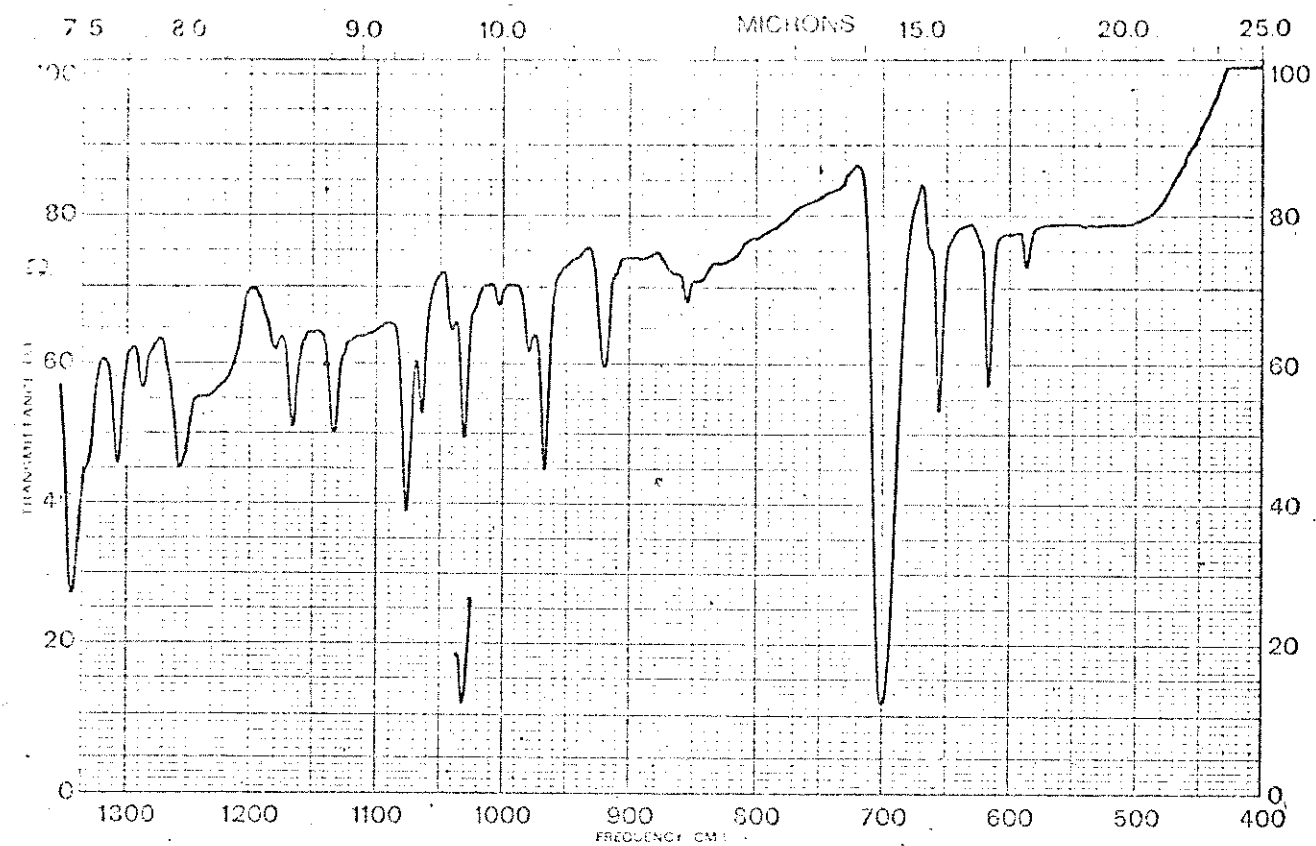


Fig. 52. Espectro IV (CHCl_3) do composto CXXVIIa

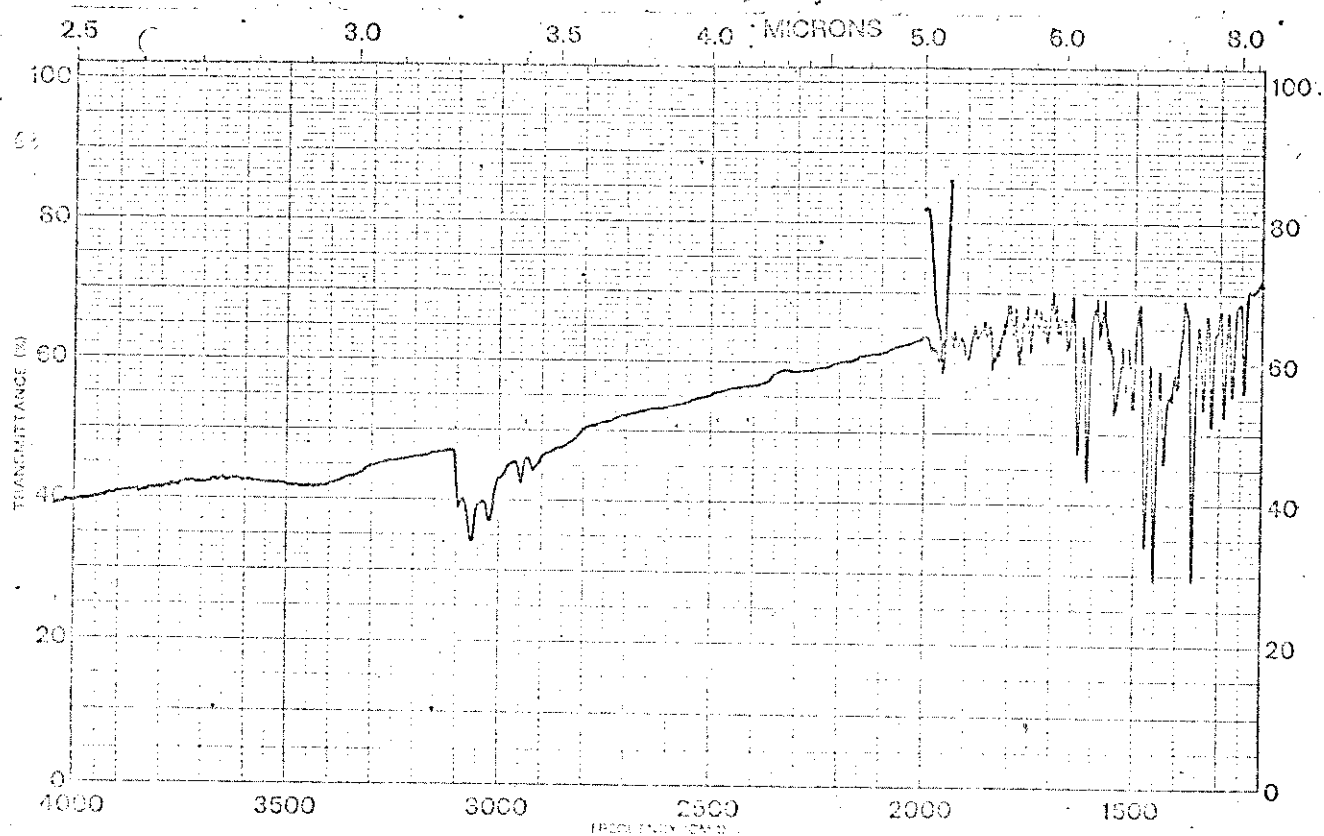
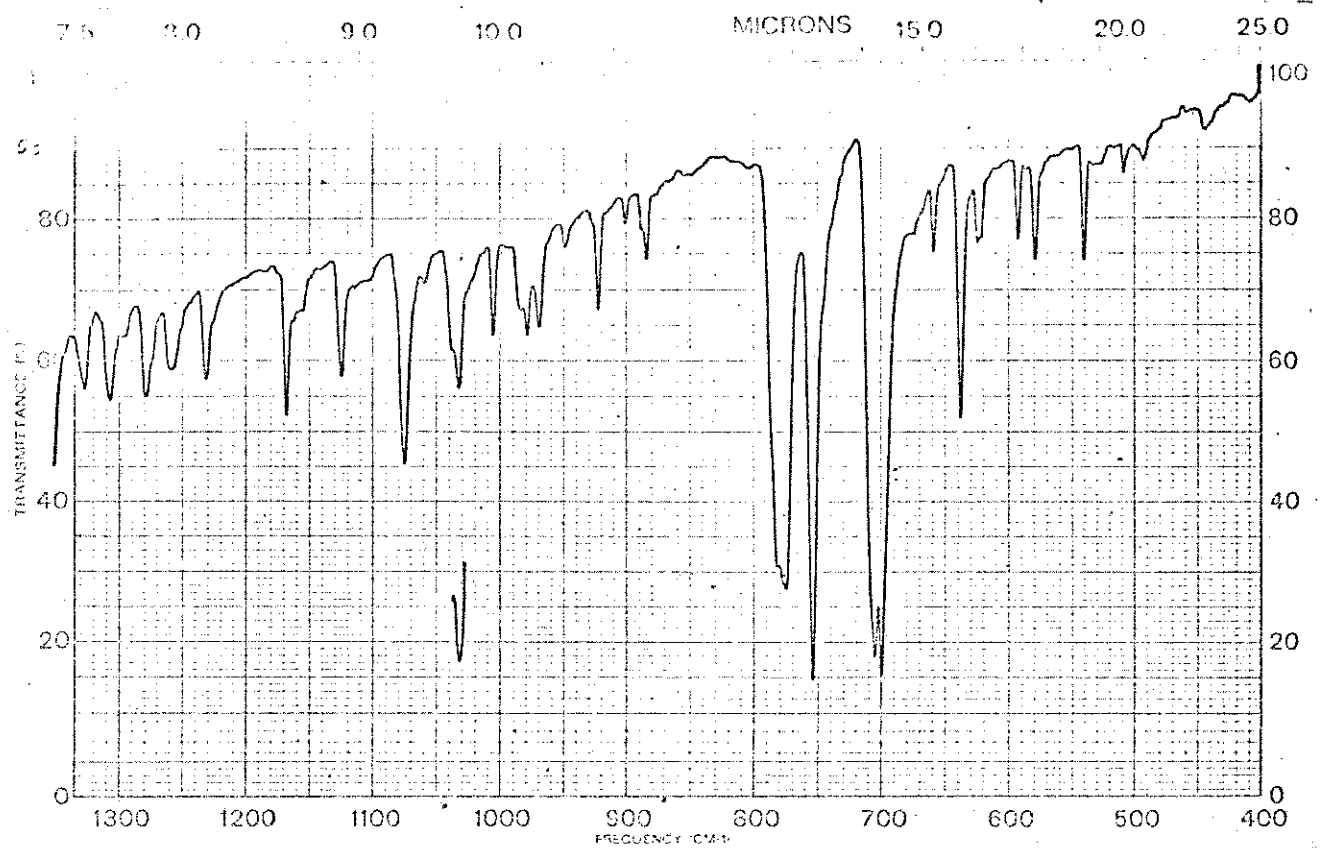


Fig. 53. Espectro-IV (KBr) do composto CXXVIIc

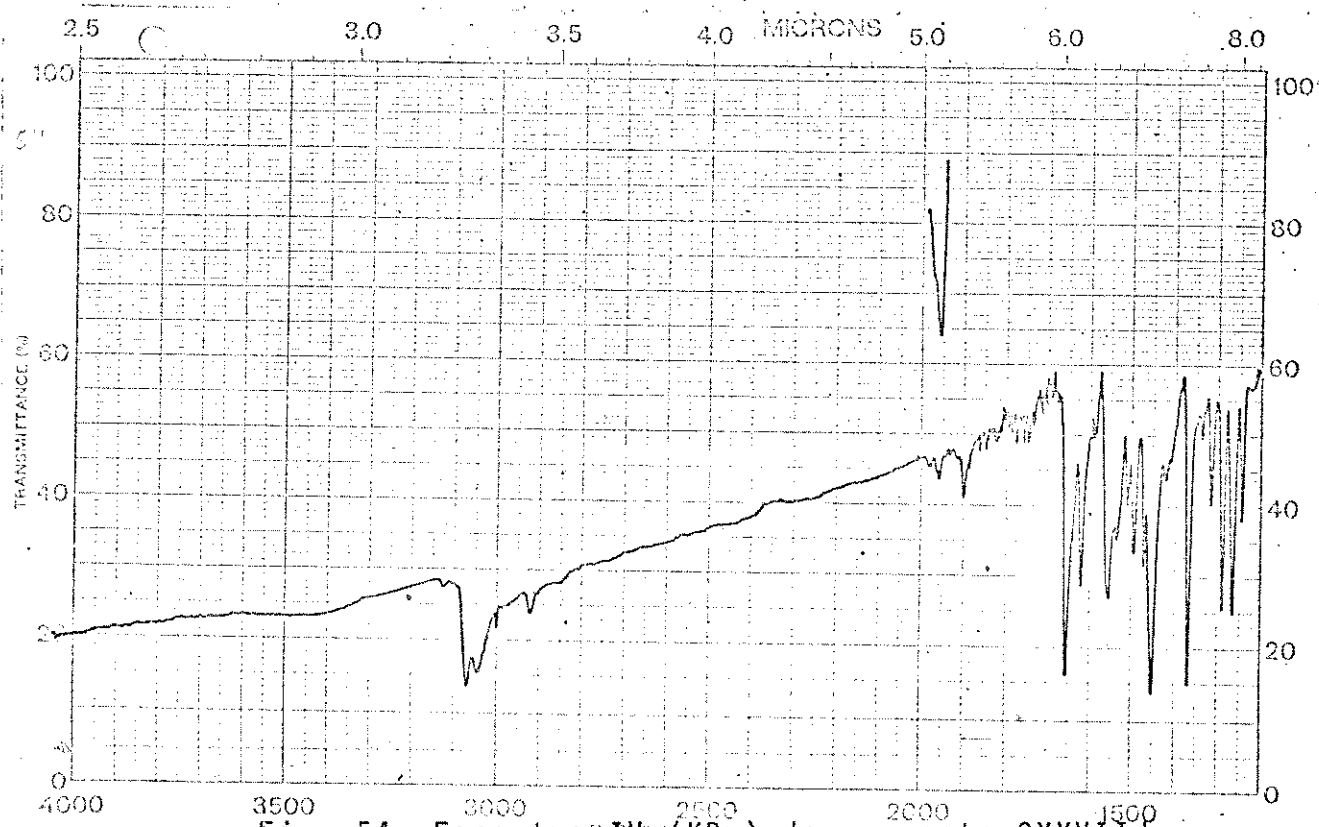
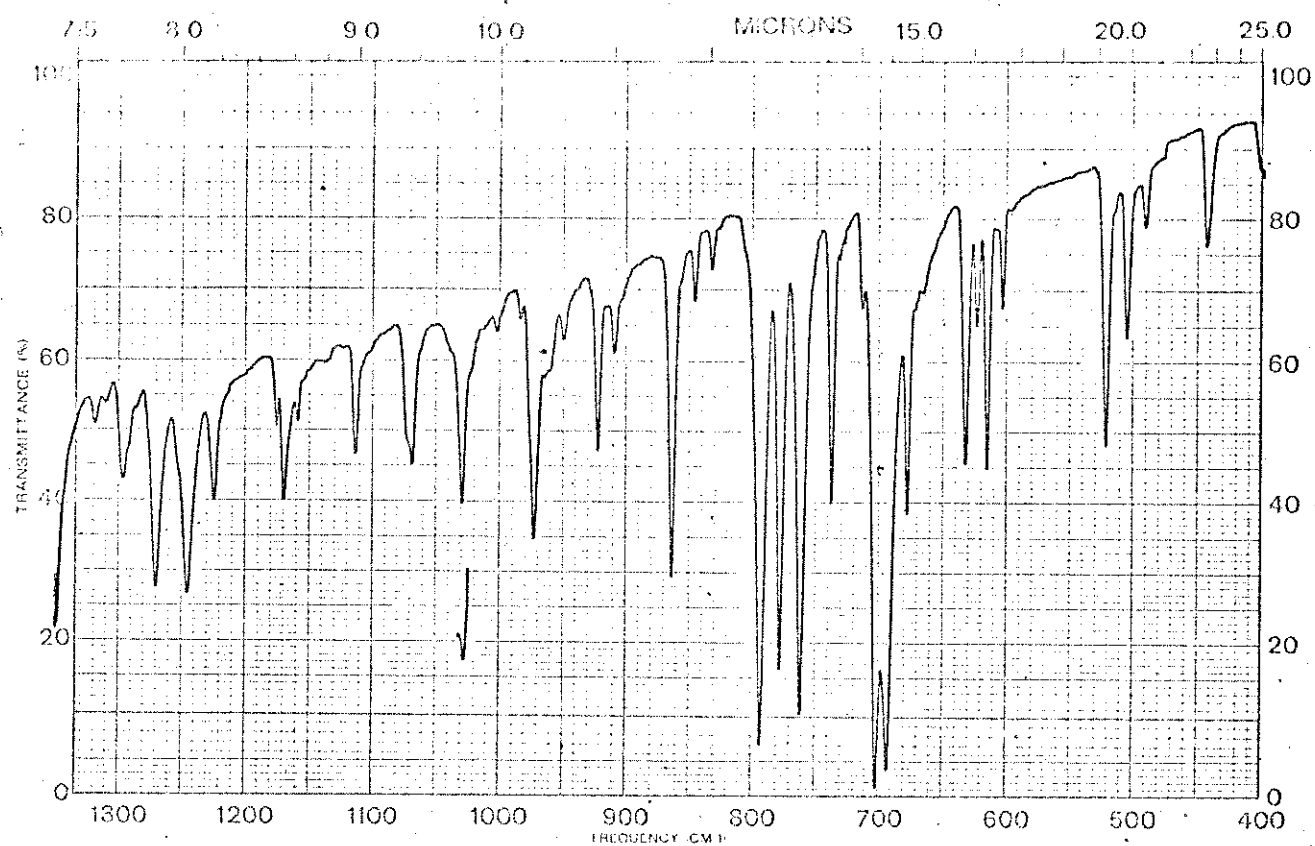


Fig. 54. Espectro IV_{Na} (KBr) do composto CXXVIIId

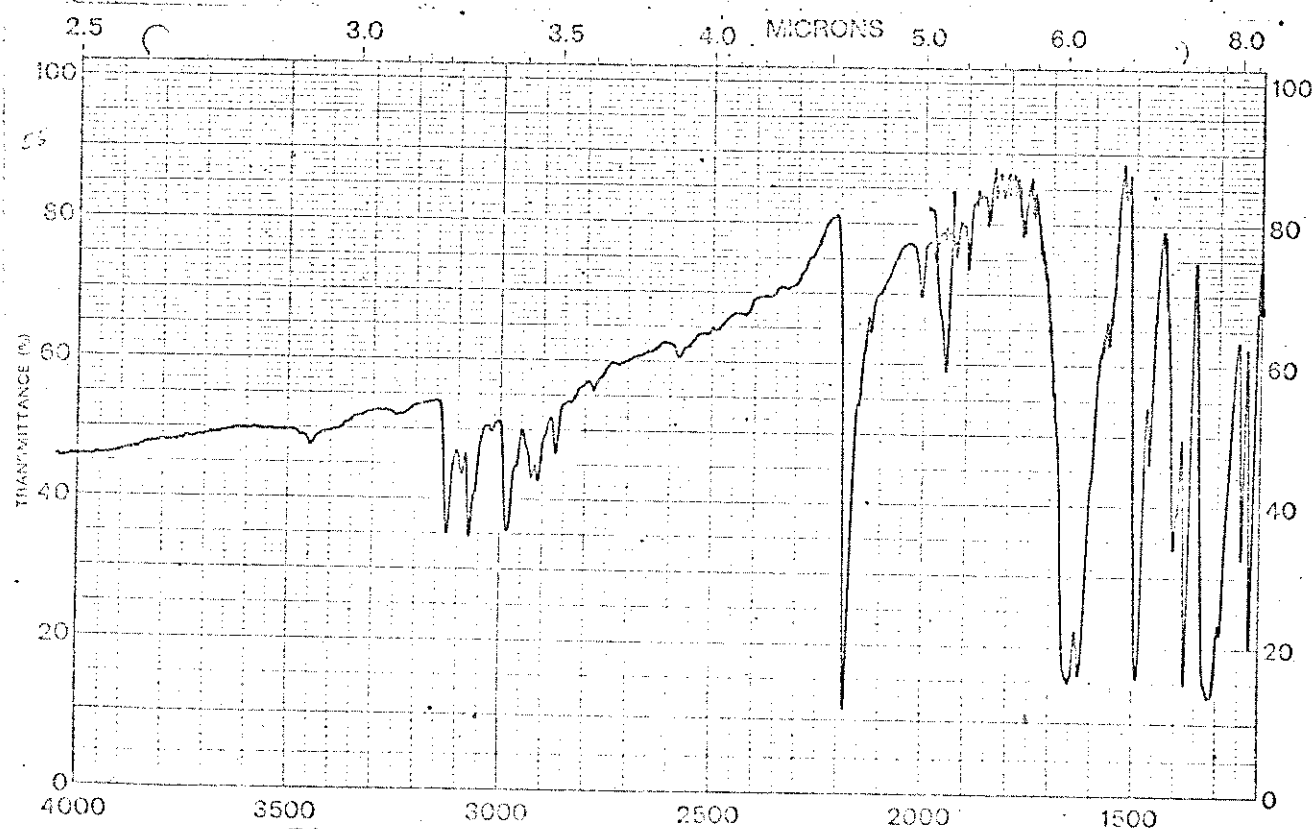
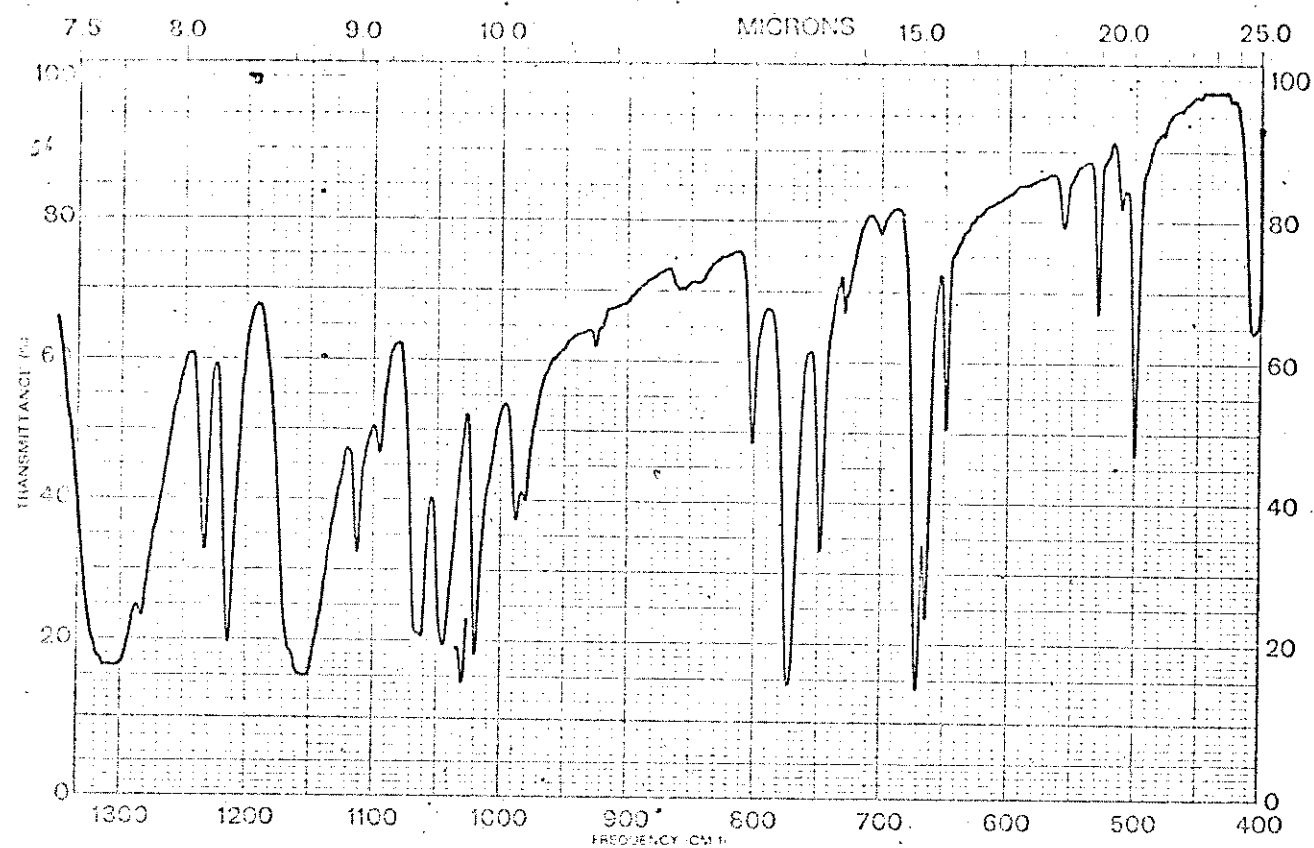


Fig. 56. Espectro IV (KBr) do composto CXXXI

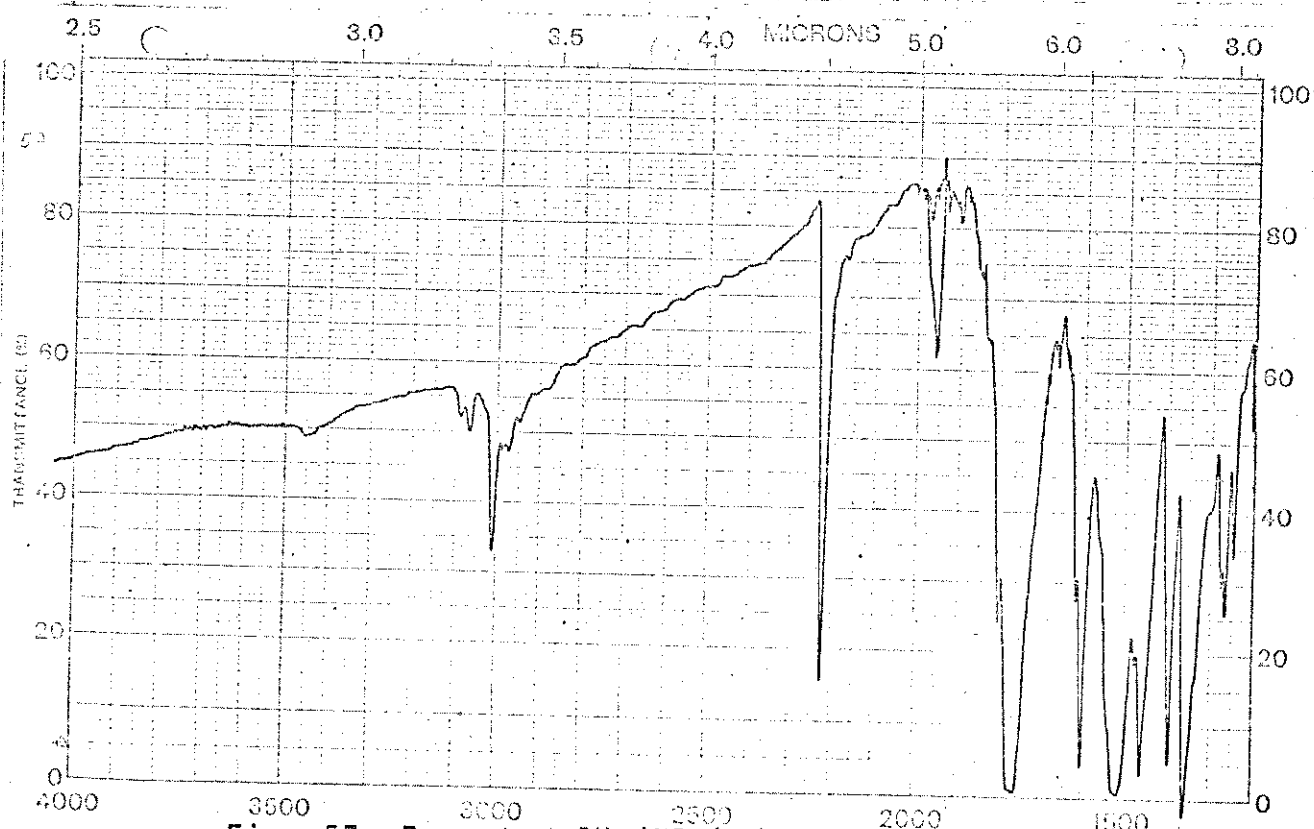
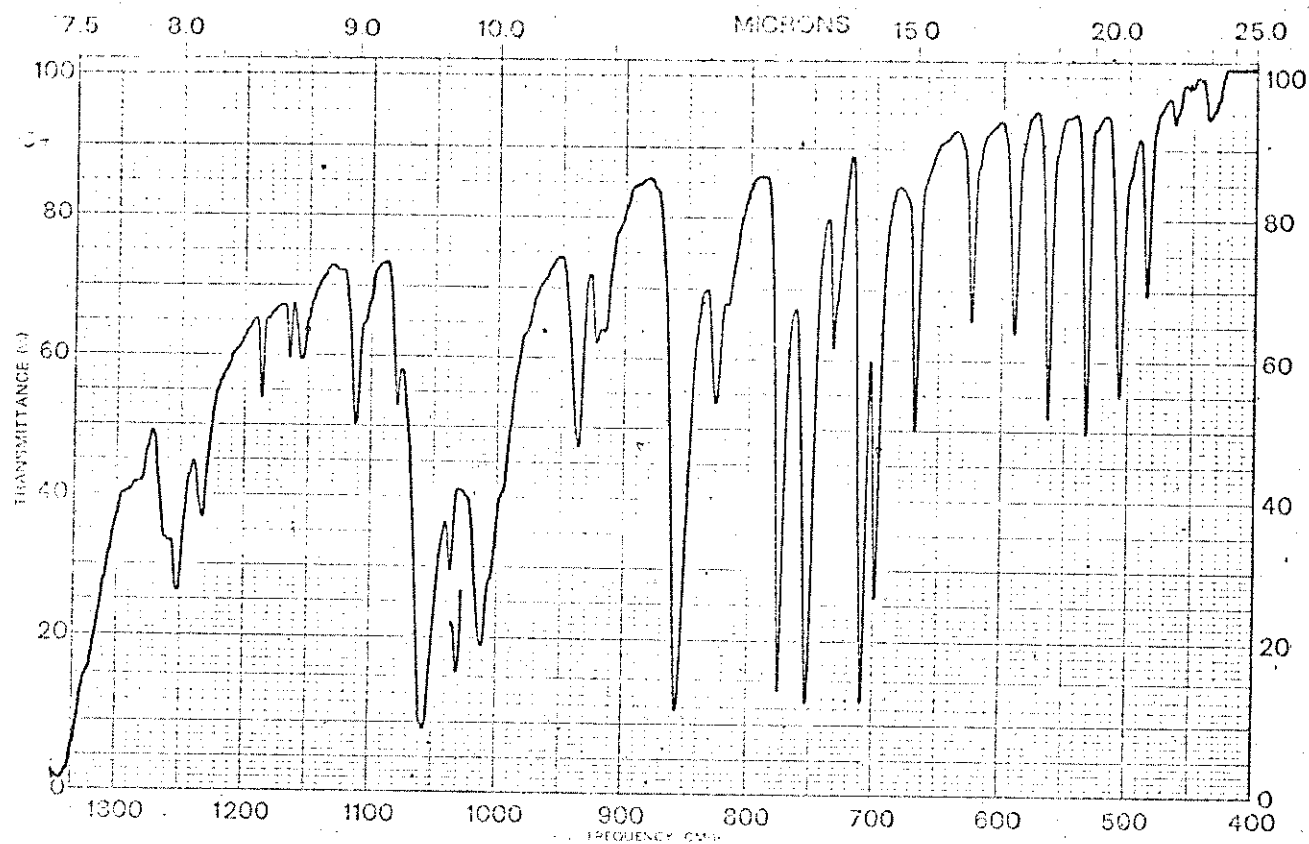


Fig. 57. Espectro IV (KBr) dos compostos CXXXV ou CXXXVI

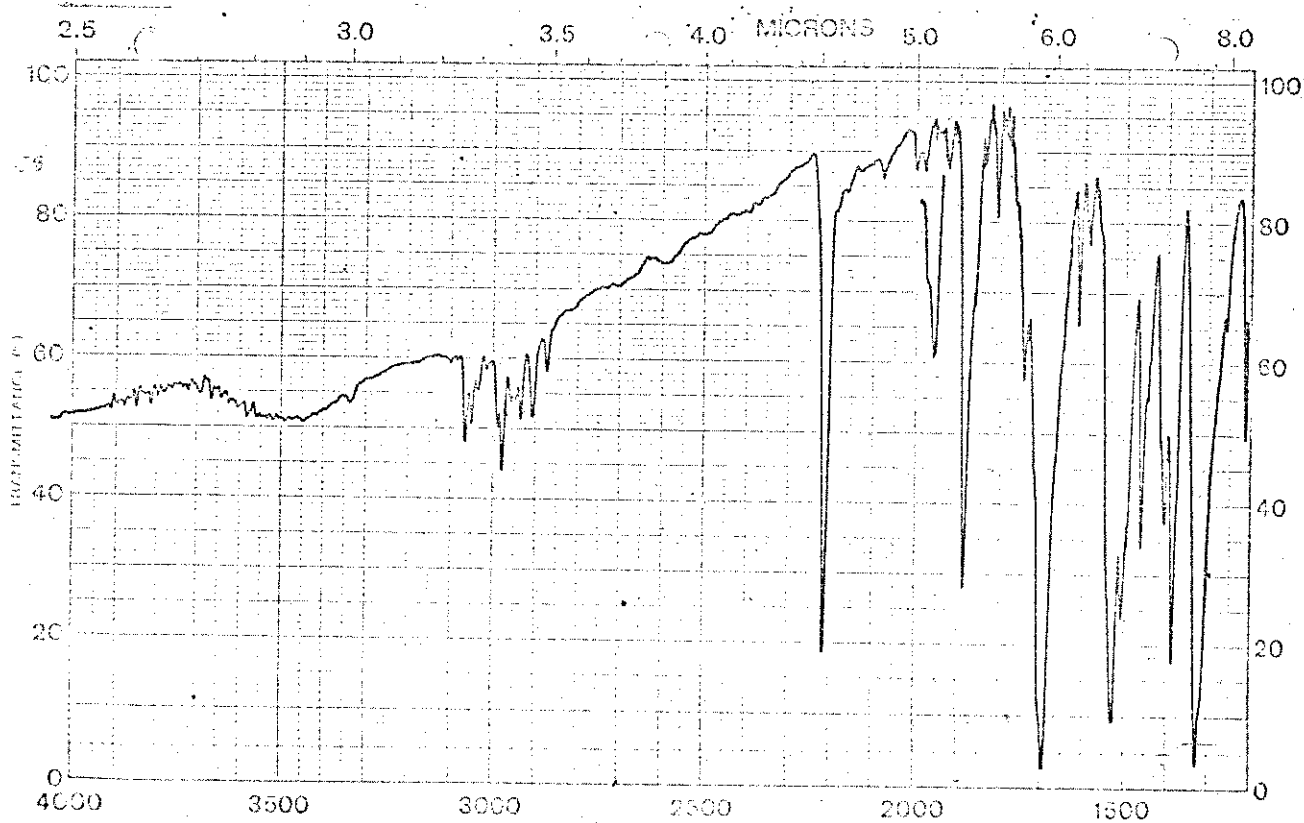
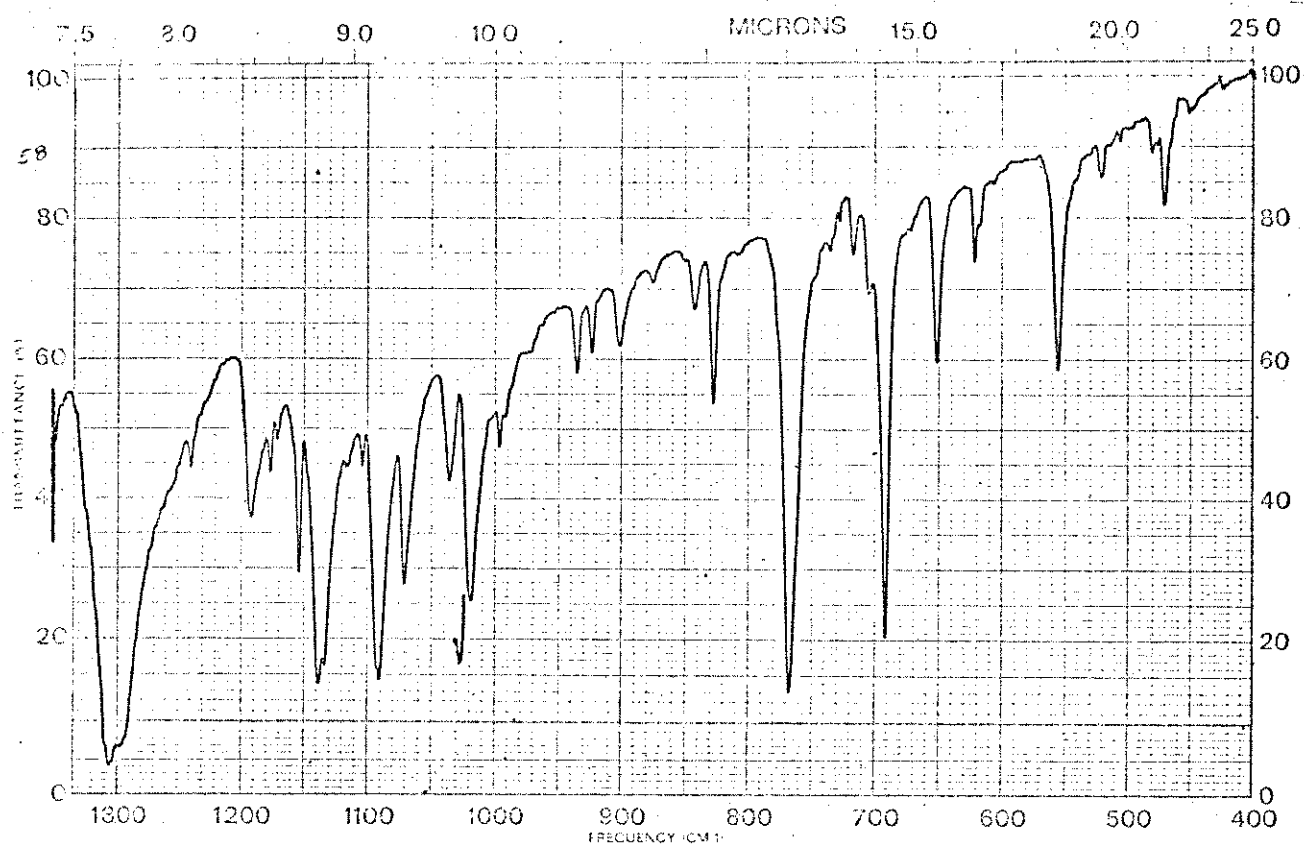


Fig. 58. Espectro IV (KBr) do composto CXXXVII

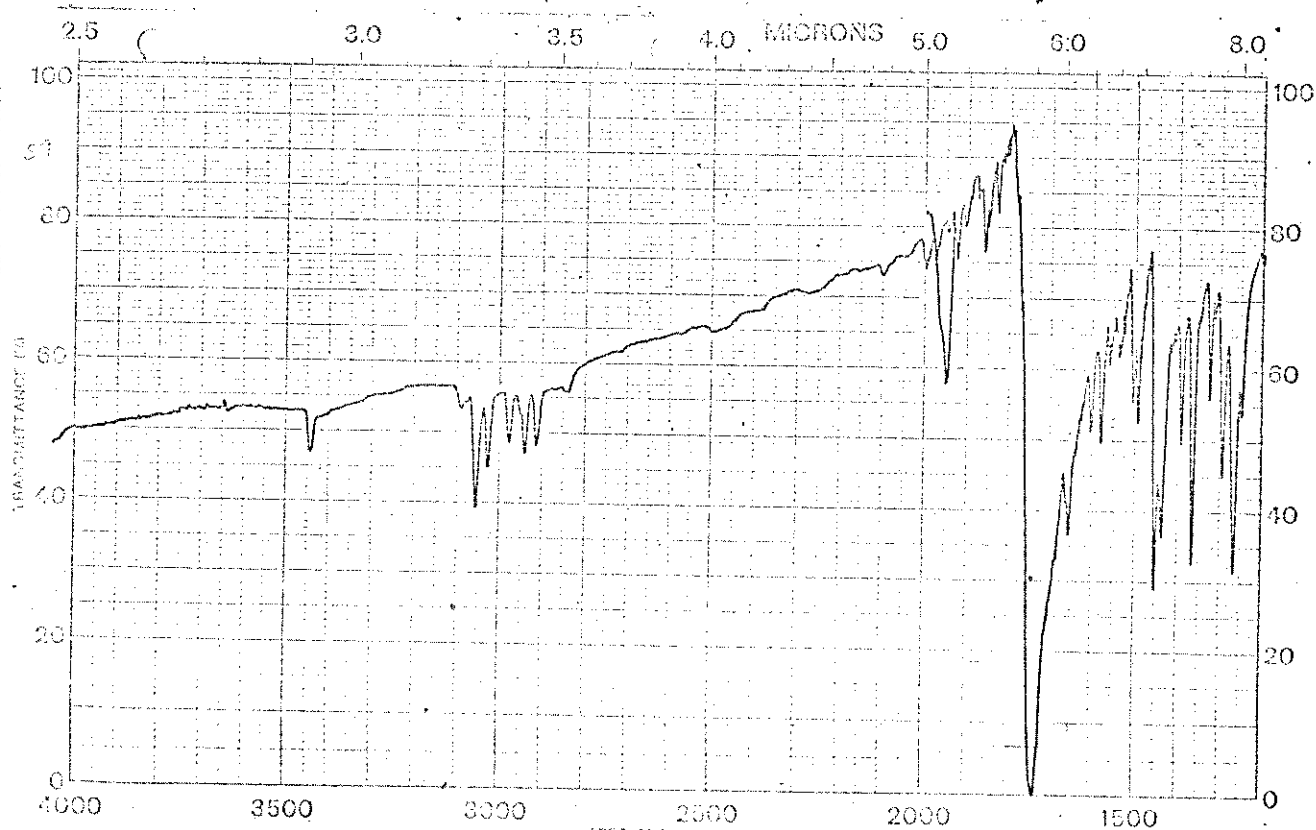
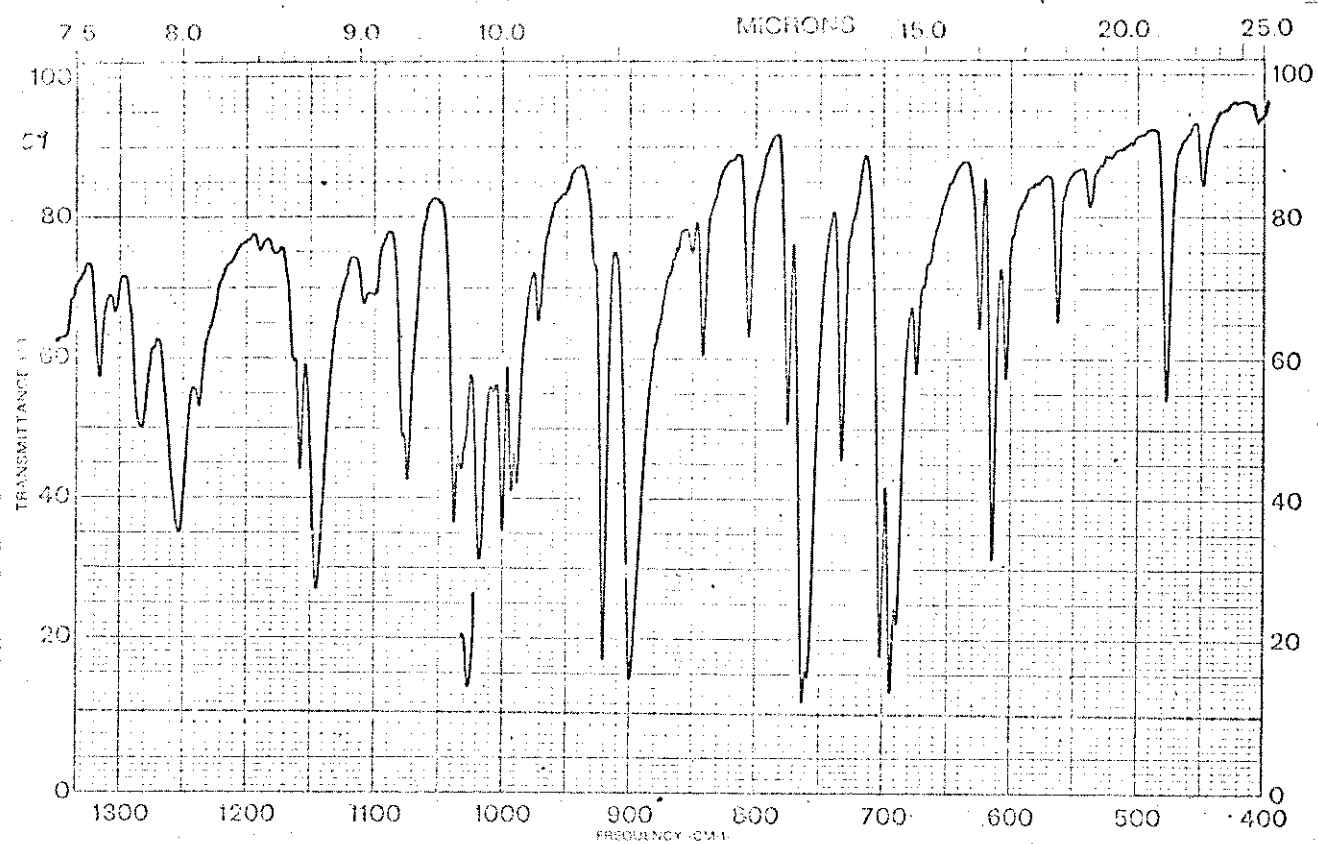


Fig. 59. Espectro IV (KBr) do composto CXXXVIII

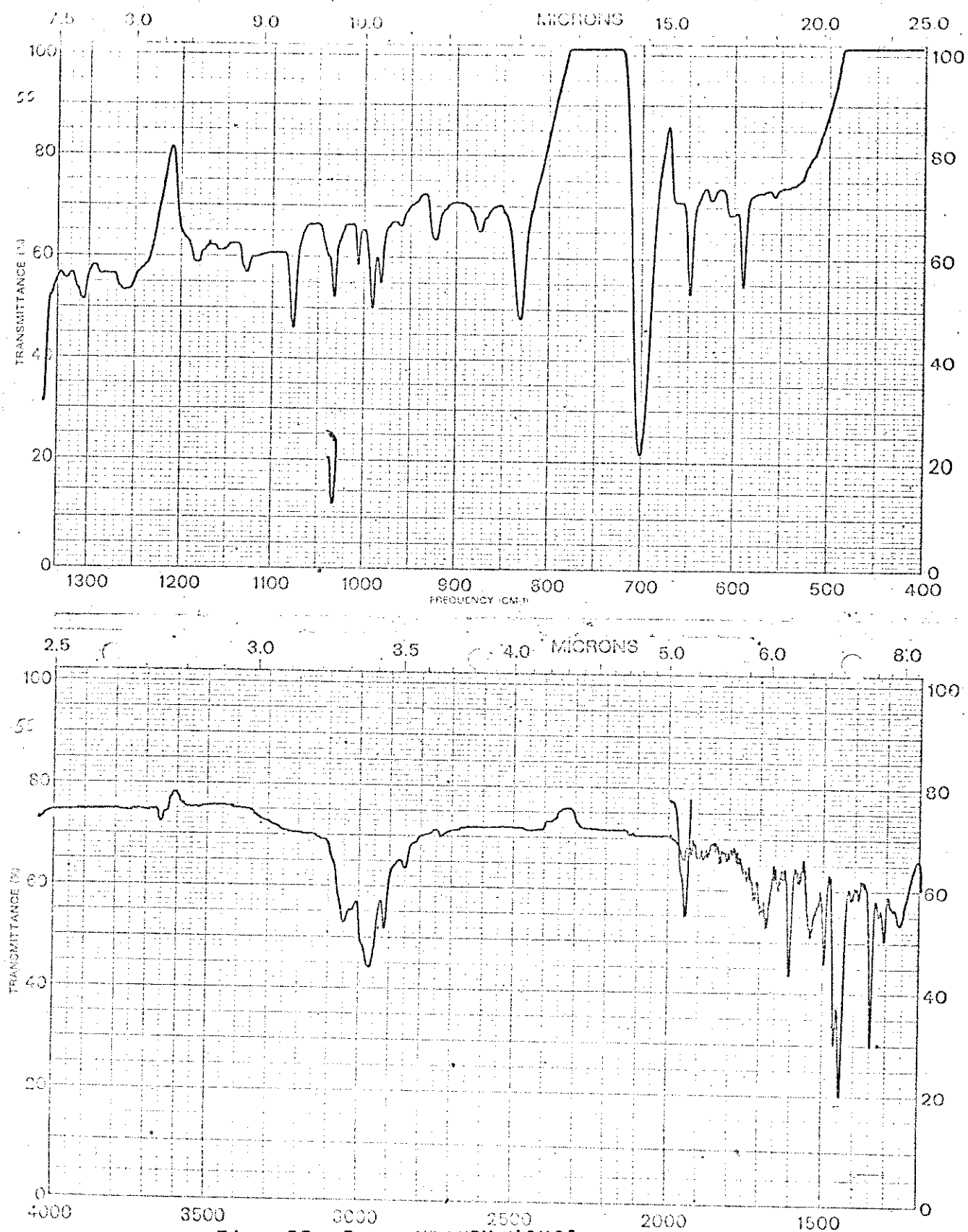


Fig. 55. Espectro IV (CHCl₃) do composto CXXVIIe.