

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida por Mariângela de Burgos Martins de Azevedo e aprovada pela Comissão Julgadora  
Campinas, 4 de Setembro de 1987

Albert James Kascheres

"REATIVIDADE DE 6-8-FENIL-2H-AZIRINAS-

-2-ACRILATOS COM AMIDINAS

MARIÂNGELA DE BURGOS MARTINS DE AZEVEDO

Tese de Mestrado

ORIENTADOR: ALBERT JAMES KASCHERES

CAMPINAS - 1987

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao Prof. Antônio Celso Breda e

ao Prof. Dr. Júlio Cesar P. Ferraz

(in memoriam)

À todos que ajudaram a realizar  
este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Em especial ao Prof. Dr.  
ALBERT JAMES KASCHERES,  
pelo aprendizado em Química Orgânica,  
pela dignidade e pela amizade  
demonstradas durante a realização  
deste trabalho.

- À Diretoria do Instituto de Química, pelas facilidades concedidas durante a realização deste trabalho;
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo -FAPESP- e à Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP- pelo apoio financeiro;
- À Profa. Dr. Concetta Kascheres pelos espectros de massa, (MAT-311A);
- À Paula Pilli pelos espectros de RMN, (Bruker-AW-80);
- Aos funcionários: Cida, Célia, Cidão, Fontana e Sr. Toninho, pelos serviços e pela amizade;
- À Ana Maria pelo serviço de datilografia;
- Ao Prof. Dr. Nelson Duran;
- Ao Prof. Dr. Nelson Stradiotto;
- Aos amigos Ângelo, Antonieta, Baldo, Cecília, Denise, Ernani, Eugênia, Fernando, Hélio, Heloísa. Herrera, Hugo, Kim, Mara, Mércia, Reinaldo e Siani, pela convivência amiga;
- Ao Marcão pelo carinho;
- Especialmente para CARLOS EDUARDO, YEDDA, e NANDO pela paciência.

## ÍNDICE

	Página
Resumo	
Summary	
Símbolos e Abreviações	
<b>Capítulo - I</b> -----	1
<i>Introdução</i> -----	1
1. 2H-azirinas -----	1
1.1. Aspectos gerais -----	1
1.2. Síntese de 2H-azirinas -----	2
1.3. Reatividade das 2H-azirinas -----	4
1.4. 2H-azirinas funcionalizadas -----	5
2. Sistemas nucleofílicos a serem utilizados -----	9
3. Objetivos -----	12
<b>Capítulo - II</b>	
<i>Discussão e Conclusão</i>	
<i>Parte-1: Sobre a síntese das 2H-azirinas funcionalizadas</i> ---	13
<i>Parte-2: Sobre as reações realizadas entre 2H-azirinas</i>	
funcionalizadas com amidinas -----	25
2.1 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de- metila (38a) com formamidina (47a) -----	26
2.2 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de- metila (38a) com guanidina (47b) -----	30
2.3 - Reação de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato- de-metila (38b) com guanidina (47b) -----	35

2.4 - Reação de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com formamidina (47a) -----	41
2.5 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com hidrazina em DMSO -----	50
<b>Parte-3: Tentativas de reações com 2H-azirinas funcionalizadas frente a outros sistemas nucleofílicos, como pseudotiouréias, 2-amino-benzimidazol e o ilídeo N-imino-piridíneo e também com agentes redutores --</b>	54
3.1. Pseudotiouréias	
3.1.1. Reação de S-metil-isotiouréia (106) e (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) -----	55
3.1.2. Reação de S-benzil-isotiouréia (107) e (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) -----	59
3.1.3. Reação de S-t-butil-isotiouréia (108) e (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) -----	61
3.1.4. Reação de S-metil-isotiouréia (106) e (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) -----	63
3.2. 2-amino-benzimidazol (111) e 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112) -----	67
3.2.1. Reação de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) e 2-amino-benzimidazol (111) -----	68
3.2.2. Reação de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) e 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112) -----	71
3.2.3. Reação de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) e 2-amino-benzimidazol (111) -----	73
3.3. Ilídeo N-imino-piridíneo (118)	74

3.3.1. Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de- metila (38a) e N-imino-piridíneo (118) -----	77
3.4. Agente redutores -----	82
3.4.1. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2-metil-2H- azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com magnésio metálico -----	82
3.4.2. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2H-azirina- 2-acrilato-de-metila (38a) com magnésio metálico ----	84
3.4.3. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2-metil-2H- azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com borohidreto de sódio -----	85
3.4.4. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2H-azirina- 2-acrilato-de-metila (38a) com borohidreto de sódio -	87
Conclusão -----	90
<b>Capítulo III</b>	
<i>Parte Experimental</i> -----	92
Informações Gerais -----	92
1. Síntese dos Reagentes -----	93
1.1. Síntese de cinamaldeído-dimetilacetal (38a) -----	93
1.2. Síntese de cloreto de iodo -----	93
1.3. Síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-2-fenil- -propano (33a) -----	94
1.4. Síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-2-fenil- propeno (34a) -----	95
1.5. Síntese de 3-fenil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35a)-	96
1.6. Síntese de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) -----	96
1.7. Síntese de $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (38b) -	96

3.4.1. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com magnésio metálico	114
3.4.2. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com magnésio metálico -----	115
3.4.3. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com borohidreto de sódio -----	115
3.4.4. Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com borohidreto de sódio -	116
<i>Referências Bibliográficas</i> -----	118
<i>Espectros</i> -----	121

1.8.	Síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-2- metil-propano (33b) -----	97
1.9.	Síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil- -2-metil-propeno (34b) -----	98
1.10.	Síntese de 3-fenil-2-metil-2-(dimetoximetil)-2H- -azirina (35b) -----	98
1.11.	Síntese de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) -	
1.12.	Síntese de bromo-acetato-de-metila (72) -----	99
1.13.	Síntese de brometo de trifenil fosfônio carboxi- metila (73) -----	100
1.14.	Síntese de carbometoximetilenotrifenilfosforano (37) -	
1.15.	Síntese de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de- -metila (38a) -----	100
1.16.	Síntese de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2- -acrilato-de-metila (38b) -----	101
1.17.	Síntese de acetato de formamidíneo (46) -----	102
1.18.	Síntese de sulfato de S-metil-isotiouréia -----	102
1.19.	Síntese de tosilato de S-benzil-isotiouréia -----	102
2.	Reações entre as 2H-azirinas com amidinas -----	103
2.1.	Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de- -metila (38a) com formamidina (47a) -----	103
2.1.1.	Reação de 2-fenil-4-acrilato-de-metila-1H-imidazol (80) commagnésio metálico -----	104
2.2.	Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de- -metila (38a) com guanidina (47b) -----	104
2.3.	Reação de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acri- lato-de-metila (38b) com guanidina (47b) -----	105

2.3.1.	Reação de acetilação de biciclo <u>90</u> ou <u>90</u> -----	106
2.4.	Reação de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato -de-metila (38b) com formamidina (47a) -----	107
2.5.	Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-me- tilla (38a) frente a hidrazina em DMSO -----	108
3.	Outras reações de 2H-azirinas com pseudotiouréias, 2-amino-benzimidazol, N-imino-piridíneo e agentes redutores -----	108
3.1.	Pseudotiouréias -----	108
3.1.1.	Reação de S-metil-isotiouréia (106) e (E)-3-fenil- -2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metial (38b) -----	109
3.1.2.	Reação de S-benzil-isotiouréia (107) e (E)-3-fenil- -2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metilla (38b) -----	109
3.1.4.	Reação de S-metil-isotiouréia (106) e (E)-3-fenil- -2H-azirina-2-acrilato-de-metilla (38a) -----	110
3.2.	Reações com 2-amino-benzimidazol (111) a 2-amino- 5-cloro-benzimidazol (112) -----	111
3.2.1.	Reação de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) e 2-amino-benzimidazol (111) -----	111
3.2.2.	Reação de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) com 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112) -----	112
3.2.3.	Reação de 3-fenil-2H-azirina-2-formil-2-metil (36b) e 2-amino-benzimidazol (111) -----	113
3.3.	Ílideo N-imino-piridíneo -----	113
3.3.1.	Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-me- tilla (38a) e N-imino-piridíneo (117) -----	113
3.4.	Agentes redutores -----	114

## INDICE DOS ESPECTROS

RMN-1	: $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (38b) -----	121
RMN-2	: mistura dos isômeros (Z) e (E)-1-bromo-3,3-dimetoxi- 3-metil-1-fenil-propeno (62) e (63)-----	122
RMN-3	: 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-2-metil-propano (33b) -----	123
IV-1	: 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-2-metil-propano (33b) -----	124
RMN-4	: 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-2-metil-propeno (34b) -----	125
RMN-5	: 3-fenil-2-metil-2-(dimetoximetil-2H-azirina (35b)-----	126
RMN-6	: 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) -----	127
RMN-7	: (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) -----	128
IV-2	: 2-formil-2-metil-3-fenil-2H-azirina (36b) -----	129
IV-3	: Carboximetilenotrifenilfosforano (37) -----	130
RMN-8	: 2-fenil-1H-imidazol-4-acrilato-de-metila (80) -----	131
IV-4	: 2-fenil-1H-imidazol-4-acrilato-de-metila (80) -----	132
RMN-9	: 2-fenil-1H-imidazol-4-propionato-de-metila (83) -----	133
IV-5	: 2-fenil-1H-imidazol-4-propionato-de-metila (83) -----	134
RMN-10	: 2-amino-4-fenil-s-triazina-6-propionato-de-metila (87) -	135
IV-6	: 2-amino-4-fenil-s-triazina-6-propionato-de-metila (87) -	136
RMN-11	: 2-amino-4-fenil-8a-metil-6,7,8,8a-tetrahidropirrólo [1,2-a]-1,3,5-triazina-6-ona-(90) ou (91) -----	137
IV-7	: 2-amino-4-fenil-8a-metil-6,7,8,8a-tetrahidropirrólo [1,2-a]-1,3,5-triazina-6-ona (90) ou (91)-----	138

RMN-12	: 2-acetamida (92) ou (93) -----	139
IV-8	: 2-acetamida (92) ou (93) -----	140
RMN-13	: 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetato-de-metila (95) ----	141
IV-9	: 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetato-de-metila (95) ----	142
RMN-14	: 2-fenil-4-metil-pirimida-6-acetonitrila (97) -----	143
IV-10	: 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetamida (97) -----	144
RMN-15	: 3-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-propionato-de-metila (105) --	145
RMN-16	: biciclo 110 -----	146
IV-11	: produto da reação de 36a com <u>111</u> , (115) -----	147
IV-12	: isômero de <u>115</u> obtido de metanol -----	148
IV-13	: produto de redução de <u>115</u> -----	149
RMN-17	: 2-fenil-4H-1,2,4-triazolo-[1,5-a]-piridina (132) -----	150
IV-14	: 2-fenil-4H-1,2,4-triazolo [1,5-a]-piridina (132) -----	151

## RESUMO

2H-azirinas vêm destacando-se como importantes intermediários para síntese de novos sistemas heterocíclicos.

Neste trabalho, investigou-se a reatividade dos sistemas (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) e (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) frente a amidinas como formamidina (47a) e guanidina (47b).

Reação entre o sistema dissustituídos 38a com 47a e 47b levou a 2-fenil-1H-imidazol-4-acrilato-de-metila (80) e 2-amino-2-fenil-s-triazina-6-propionato-de-metila (87), respectivamente. O sistema trissustituído 38b reage com 47a e 47b produzindo no primeiro caso 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetamida (97), e no segundo caso observa-se o produto biciclo 2-amino-4-fenil-8a-metil-6,7,8,8a-tetrahidropirrolo-[1,2-a]-6-ona-1,3,5-triazina (90) ou (91).

Observa-se a mudança no caminho reacional conforme a 2H-azirina seja di a trissustituída 38b.

Cabe salientar ainda a importância do solvente DMSO nestas reações, uma vez que é observado da reação de 38a com hidrazina em DMSO a formação de 3-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-propionato-de-metila (105).

Outras tentativas de estudo da reatividade destes sistemas 38a e 38b e ainda 2H-azirinas 2-formil-substituídas 36a e 36b foram realizadas, como por exemplo com nucleófilos como pseudotiouréias 106, 107 e 108; N-imina de piridina (118) e 2-amino-benzimidazol (111).

Realizou-se ainda tentativas de se obter produtos de redução das 2H-azirinas 38a e 38b com magnésio metálico e borohidreto de sódio.

As estruturas dos produtos observados foram elucidadas através da combinação dos dados espectroscópicos e reações químicas e os mecanismos para as reações estudadas foram propostos.

## SUMMARY

2H-azirinas have received attention as important intermediates in order to synthesize new heterocyclic systems.

In the present work, the reactivity of methyl-(E)-3-phenyl-2H-azirine-2-acrylate (38a) and methyl-(E)-3-phenyl-2-methyl-2H-azirine-2-acrylate (38b) systems toward amidines like formamidines (47a) and guanidine (47b) were investigated.

Reactions of the disubstituted systems 38a with 47a and 47b afford 2-phenyl-4-methyl-acrylate-1H-imidazole (80) and 2-amino-4-phenyl-s-triazine-6-methyl-propionate (87), respectively. The leading to 2-phenyl-4-methyl-pyrimidine-5-methyl-acetate (95) and 2-phenyl-4-methyl-pyrimidine-5-acetamide (97) with the former and bicyclic 2-amino-4-phenyl-8a-methyl-6,7,8,8a-tetrahydro-pyrrolo-[1,2-a]-6-one-1,3,5-triazine (90) or (91) with the later.

There is a change in the reaction pathways whether the 2H-azirine is disubstituted 38a or tri substituted 38b.

DMSO as the solvent plays an important role in these reactions, once it is noticed that the formation of 3-phenyl-1H-1,2,4-triazole-3-propionate-methyl (105) is observed, when reacting 38a with hydrazine.

In order to investigate the reactivity of the systems 38a, 38b, 2H-azirines-2-formyl-substituted 36a e 36b, reactions with some specific nucleophiles (pseudothiurea, 106, 107 e 108; pyridine N-imine, (117) and 2-amino-benzimidazole (111) were accomplished.

Moreover it was attempted to obtain reduction products from the reaction between 2H-azirines 38a e 38b with magnesium metal and sodium borohydride.

The structures of all the products were elucidated on the basis of spectroscopia data associated with chemical transformations. Also the mechanisms for the transformations were proposed.

## Símbolos e Abreviações

- d ----- dublete
- DABCO - 1,4-diazobicyclo [2.2.2]-octano
- DBU --- 1,5-diazobicyclo (5,4,0)-undeceno-5
- dd ---- dublete de dubletes
- DMAD -- dimetilacetilenodicarboxilato de metila
- DMSO -- dimetilsulfóxido
- EM ---- espectro de massa
- f ----- absorção de intensidade fraca
- F ----- absorção de intensidade forte
- IV ---- espectro de absorção na região infravermelha
- J ----- constante de acoplamento
- m ----- multiplete em espectro de ressonância magnética nuclear a absorção de intensidade média em espectros de infravermelho
- m/e --- razão massa/carga
- MeOH -- metanol
- p.f. -- ponto de fusão
- ppm --- parte por milhão
- q ----- quarteto
- RMN --- Ressonância magnética nuclear protônica
- s ----- singlete
- t ----- triplete
- $\delta$  ----- deslocamento químico em partes por milhão
- v ----- estiramento no espectro de infravermelho

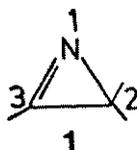
## CAPÍTULO - I

INTRODUÇÃO

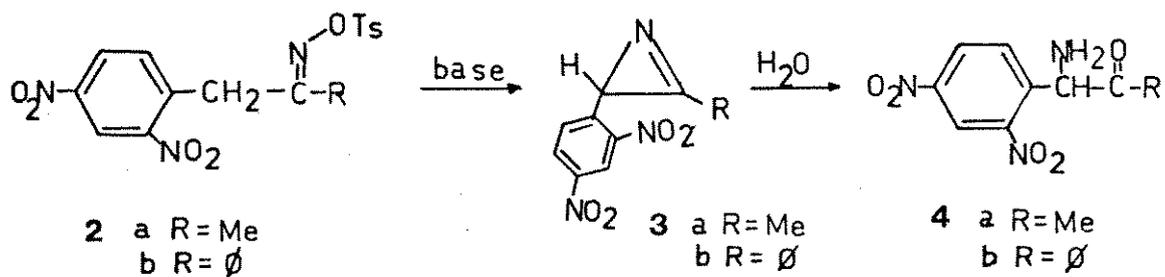
## 1 - 2H-AZIRINAS

## 1.1 - Aspectos Gerais

2H-azirinas (1) são compostos heterocíclicos, contendo uma ligação imino no anel de 3 membros. Devido a estas características o carbono  $sp^2$  do anel (C3), acarreta certa tensão o que reflete na alta reatividade destes sistemas, tanto com nucleófilos como com eletrófilos.



2H-azirinas foram conhecidas através do estudo de Neber<sup>1</sup>. A investigação para produzir  $\alpha$ -amino-cetonas (4) a partir de tosilatos de oximas (2) com base, produziu como intermediário o anel de 2H-azirina (3).

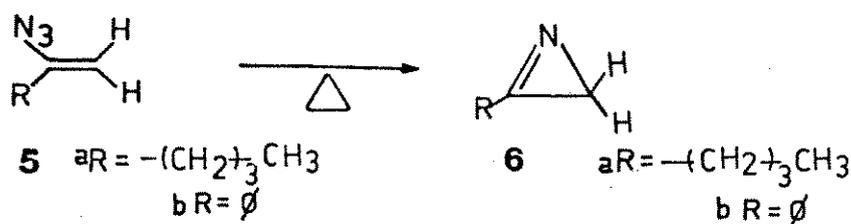


A frequência de estiramento da ligação C=N de 3-alkil substituídas 2H-azirinas na região do infravermelho é observada em  $1775\text{cm}^{-1}$  refletindo uma alta tensão no anel. Porém quando 2H-azirinas são substituídas na posição 3 do anel por fenila, ocorre conjugação e absorvem em  $1740\text{cm}^{-1}$ , frequência mais baixa<sup>2</sup>.

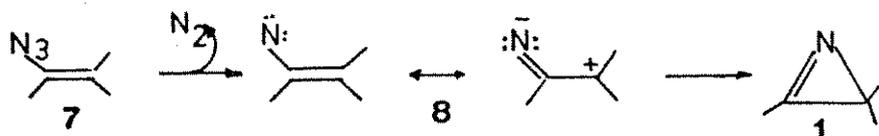
A partir do conhecimento do anel de 2H-azirina, observado primeiramente por Neber e Burgard<sup>1</sup> como um intermediário instável na preparação de  $\alpha$ -amino-cetonas, e investigação para a síntese destes novos heterocíclicos foi estudada por Smolinsky<sup>3</sup>, com o objetivo de aperfeiçoar o método de Neber<sup>1</sup> e obter 2H-azirinas estáveis.

## 1.2 - Síntese de 2H-Azirinas

A síntese de 2H-azirinas foi desenvolvida por Smolinsky<sup>3</sup> a partir da termólise de vinilazidas.

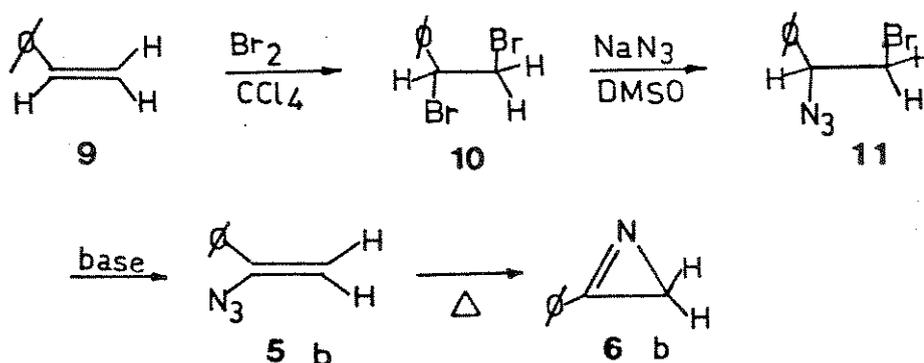


O mecanismo sugerido envolve a perda de nitrogênio com a formação de vinil-nitreno (8).



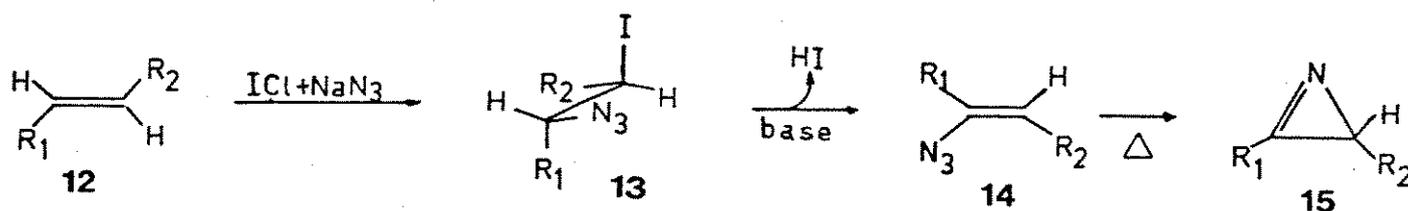
O caminho para a síntese da vinilazida pode variar de acordo com os substituintes da 2H-azirina desejada.

Hortmann e colaboradores<sup>4</sup> utilizaram para a síntese de 3-fenil-2H-azirina (6b) a adição de uma solução de bromo em tetracloreto de carbono ao estireno (9), com posterior reação com azoteto de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO) e solução de 1,2-dibromo-estireno (10).



A vinilazida (5b) é obtida a partir da eliminação de HBr com base e a reação térmica fornece 3-fenil-2H-azirina (6b).

Hossner e Fawler<sup>5</sup> introduziram modificações para a síntese da vinilazida. A partir da olefina, realizaram adição de iodoazida gerada "in situ" a partir de cloreto de iodo e azoteto de sódio em acetonitrila, com posterior eliminação de HI através do emprego de base para a formação da vinilazida. Este resultado mostrou ser excelente caminho sintético para 2H-azirinas dissustituídas.

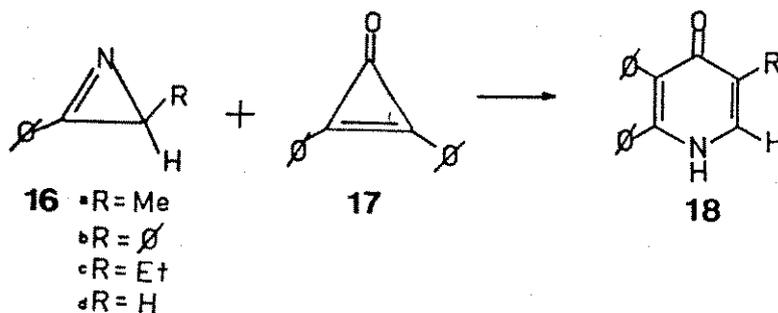


O mecanismo de adição da iodo azida a olefina ocorre através da formação do íon iodônio com a abertura deste íon pela azida com a produção do cátion mais estável. Esta reação é estereoespecífica e estereoseletiva<sup>5</sup>.

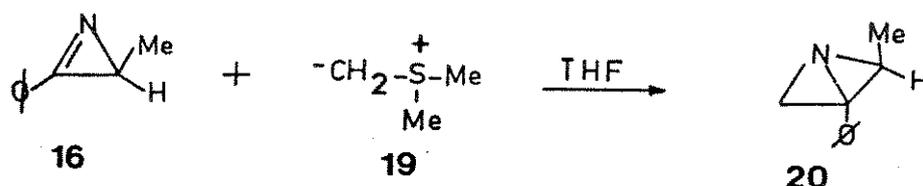
### 1.3 - Reatividade das 2H-Azirinas

A utilização de 2H-azirinas como reagentes para a síntese de novos compostos heterocíclicos vem sendo empregada devido à alta reatividade e versatilidade destes sistemas, reagindo tanto como nucleófilos como eletrófilos.

O átomo de nitrogênio da ligação imino é fracamente nucleofílico, porém em presença de sistemas acentuadamente eletrofílicos como ceteno<sup>6,7</sup> ou como a difenilciclopropenona,<sup>8</sup> o anel da 2H-azirina reage como nucleófilo levando a sistemas inéditos bastante interessantes. No primeiro caso a reação de 2H-azirina (16) frente a cetenos leva a sistemas bicíclicos de aziridinas e no segundo caso a reação de 2H-azirina frente a difenilciclopropenona (17) produz sistemas de 4-piridonas (18).



O comportamento eletrofílico da ligação imino do anel da 2H-azirina é amplamente descrito. Um exemplo é a reatividade de 3-fenil-2-metil-2H-azirina (16) frente ao ílideo dimetilsulfônio metilídeo (19). Ocorre o ataque nucleofílico do ílideo a ligação dupla C=N do anel com a formação do azabicclo-butano (20) conforme ilustrado abaixo<sup>9 e 10</sup>:



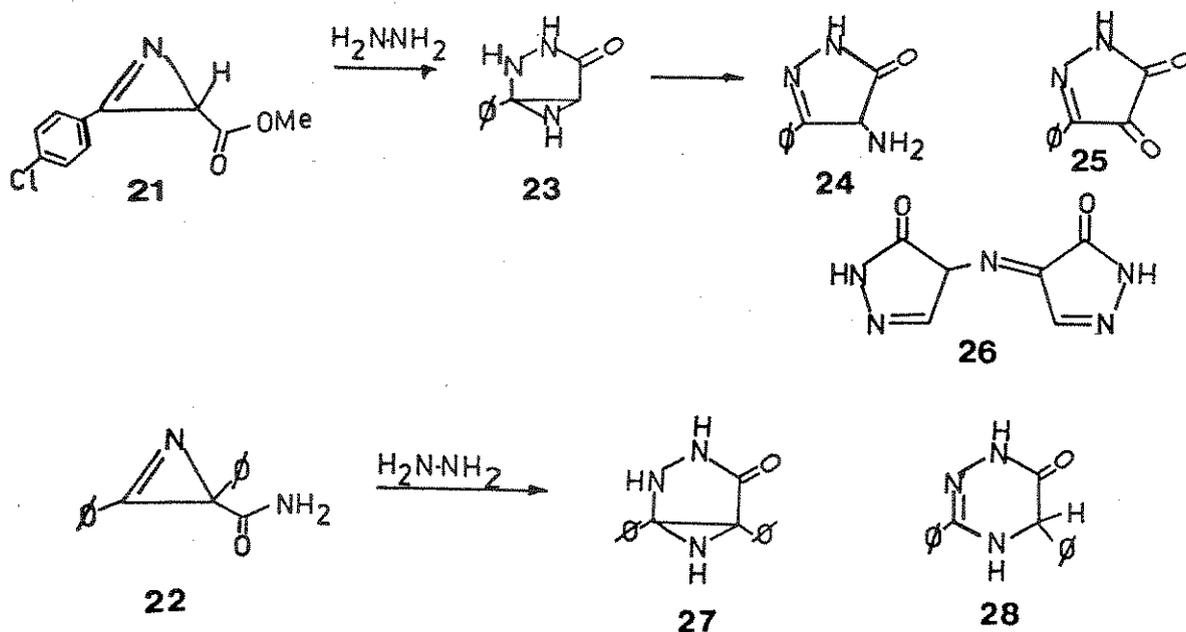
#### 1.4 - 2H-Azirinas Funcionalizadas

O estudo destes anéis pequenos torna-se ainda de maior interesse para a síntese orgânica de compostos heterocíclicos quando estes apresentam-se funcionalizados na posição 2 do anel.

A química destes anéis pequenos tem sido amplamente investigada<sup>11</sup> mas não são conhecidos muitos estudos destes heterocíclicos quando estes são funcionalizados.

Um dos poucos estudos para investigar a reatividade 2H-azirinas funcionalizadas foi realizado por Nishiwaki e colaboradores<sup>12, 13, 14</sup>.

3-p-cloro-fenil-2H-azirina-2-carbo-xilato-de-metila (21) e 2,3-diaril-2H-azirina-2-carboxiamida (22) reagem com hidrazina levando a compostos heterocíclicos<sup>13</sup>. No primeiro caso observa-se a condensação de 2 anéis heterocíclicos formados 24 e 25 com posterior formação de ácido rubazônico (26). No segundo caso observa-se a formação de tetrahydro-1,2,4-triazina (28) como ilustrado a seguir:

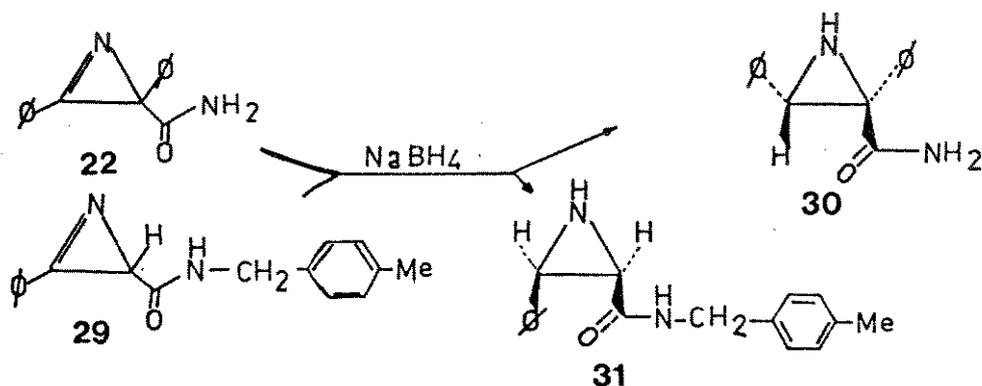


Os sistemas de 2H-azirinas funcionalizadas são importantes porque além do centro eletrofílico do anel, a ligação imino, tem-se a introdução de novos centros eletrofílicos exocíclicos ao anel de três membros os quais reagem com nucleófilos para a produção de novos heterocíclicos. Por exemplo, neste estudo de Nishiwaki<sup>13</sup> a 3-p-cloro-fenil-2H-azirina-2-carboxilato-de-metila (21) apresenta o centro eletrofílico da carbonila do éster além da ligação imino do anel de três membros e a 2,3-diaril-2H-azirina-2-carboxiamida (22) o centro eletrofílico da carbonila do grupo amida exocíclico além do centro eletrofílico do anel (C=N).

O resultado é bastante interessante devido ao anel da 2H-azirina funcionalizada contendo dois centros eletrofílicos, possibilitar o ataque dos dois nitrogênios nucleofílicos da hidrazina, levando a sistemas heterocíclicos que dificilmente seriam obtidos por outros caminhos. Este resultado, chama atenção ainda pela mudança do caminho

reacional observada, levando a diferentes heterocíclicos 26 ou 28, de acordo com a 2H-azirina ser di 21 ou tri 22 substituída.

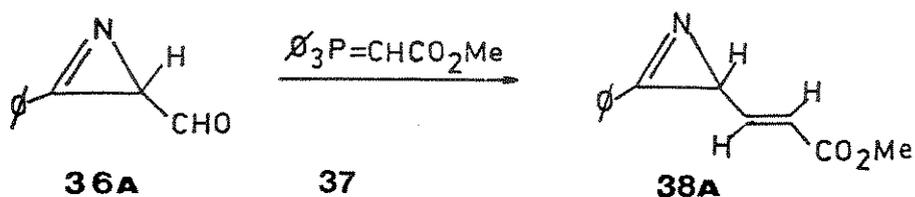
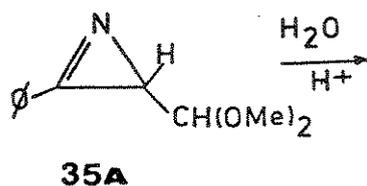
Outro estudo com 2H-azirinas funcionalizadas, realizado por Nishiwaki<sup>14</sup> de interesse para a síntese de novos sistemas heterocíclicos é o estudo da reatividade destes sistemas frente a agentes redutores. O comportamento de 2,3-diaril-2H-azirina-2-carboxamida (22) e 3-aryl-2H-azirina-2-(N-benzilcarboxamida) (29) frente a vários agentes redutores como borohidreto de sódio a potássio, produziu em ambos os casos cis - aziridinas 30 e 31 em bom rendimento.



Este resultado é consistente com o grande ângulo diedral exocíclico do átomo de carbono saturado das azirinas 22 e 29 o que facilita a aproximação do hidreto pelo lado menos impedido do anel, já que a ligação imino é protegida pela fenila<sup>2</sup>.

Outros sistemas de 2H-azirinas funcionalizadas de grande interesse para o estudo da reatividade frente a nucleófilos são 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) e (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) sintetizados por Padwa e colaboradores<sup>15</sup>.

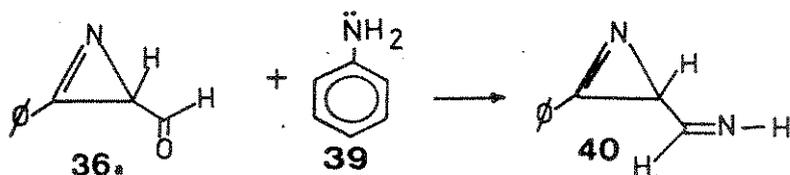
Estes sistemas são sintetizados a partir de azida de iodo ao cinnamaldeído dimetilacetal (32a), seguido de tratamento com base para eliminação de HI com a formação da vinilazida (34a). Posterior reação



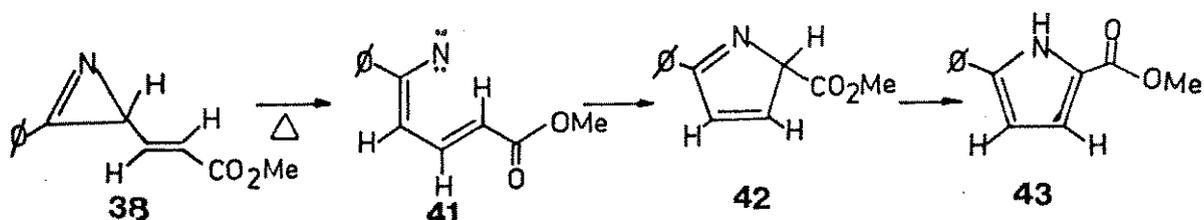
térmica e hidrólise ácida fornece o sistema 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a). Esta 2H-azirina 36a reage com o ídido de fósforo, carbometoximetilenotrifenil-fosforano (37) produzindo quantitativamente (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a).

A introdução do centro eletrofílico exocíclico, o aldeído, é importante para o estudo da reatividade frente a nucleófilos podendo-se comparar a reatividade do carbono eletrofílico da ligação imino do anel, como o carbono eletrofílico do grupo aldeído exocíclico no sistema 36a. Já o sistema (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) apresenta a introdução de mais um carbono eletrofílico, além do carbono da ligação C=N do anel e o carbono da ligação carbonílica do éster, o carbono  $\beta$  a carbonila é altamente eletrofílico devido a conjugação com a ligação C=O do éster.

O sistema 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) mostrou maior reatividade com anilina no centro eletrofílico carbonílico levando a formação de base de Schiff 40.



Os sistema (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) possui um centro eletrofílico adicional, o carbono  $\beta$  a carbonila e são conhecidas reações fotoquímicas e térmicas, as quais através de um rearranjo via o intermediário nitreno 41 levam a pirróis funcionalizados 43.<sup>15</sup>

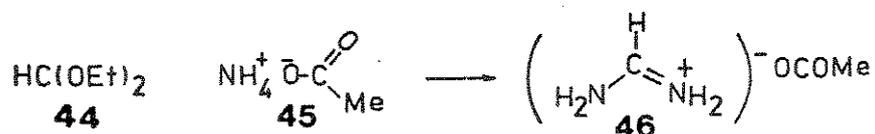


## 2 - SISTEMAS NUCLEOFÍLICOS A SEREM UTILIZADOS

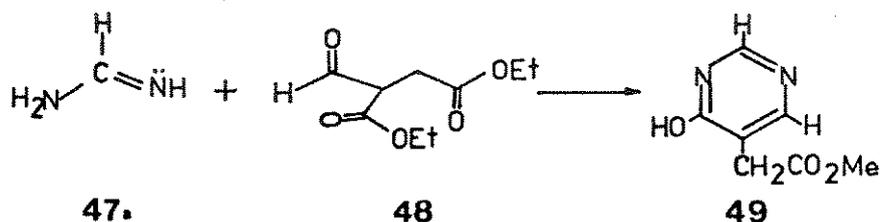
Resultados interessantes foram obtidos do estudo da reatividade de 2H-azirina frente a hidrazina, como foi citado anteriormente<sup>13</sup>. Os sistemas heterocíclicos obtidos, seriam dificilmente sintetizado por outros caminhos. A introdução de um átomo de carbono entre os nitrogênios nucleofílicos, como nas amidinas possibilita uma variação interessante para os compostos heterocíclicos formados.

Amidinas como formamidina, guanidina e pseudo tiouréias são compostos que possuem em comum os dois nitrogênios nucleofílicos, possibilitando uma versátil reatividade.

Um dos métodos utilizados para a síntese de formamidina, é na forma de seu sal acetato 46, a partir de ortoformiato de etila (44) e acetato de amônia (45) sob aquecimento<sup>16</sup>.



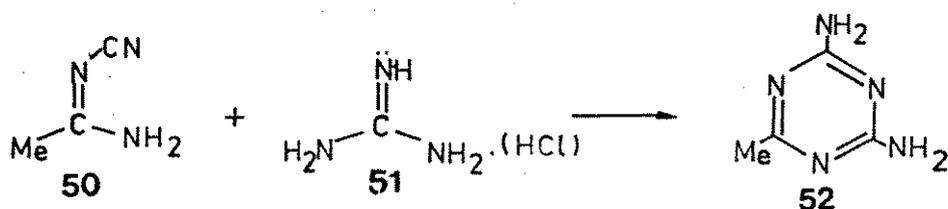
Formamidina tem sido empregada como reagente para a síntese de pirimidinas. Massaroli e Signorelli<sup>17</sup> descrevem um estudo onde a reação entre formamidina (47a) e o aldeído 48 produz em baixo rendimento (25%) 4-hidroxi-5-pirimidina-acetato de etila (49).



Guanidinas são sintetizados a partir de dicianodiamina e tiocianeto de amônia<sup>18</sup>.

Guanidinas vêm sendo empregadas como intermediárias para a síntese de compostos heterocíclicos como por exemplo s-triazinas<sup>19</sup>.

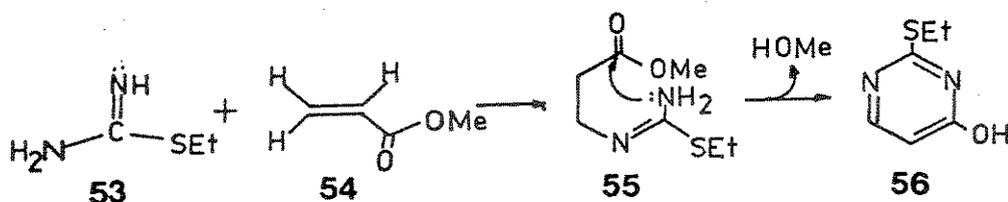
Diamino-s-triazinas (52) foram obtidas convenientemente, a partir de N-ciano-acetamidina (50) com guanidina livre em uma solução alcoólica<sup>19</sup>.



Outro tipo de amidinas de interesse para o estudo de síntese de compostos heterocíclicos, são as pseudotiouréias. São tipos de amidi-

nas ativadas pelo átomo de enxofre adjacente ao carbono possuindo também dois nitrogênios nucleofílicos.

Pseudotiouréias mostraram ser reativas frente a acrilatos com a produção de heterocíclicos como pirimidinas .Yuri<sup>20</sup> e colaboradores descrevem a síntese de 5,6-dihidro-2-etil-tio-4-hidroxipirimidina (56) a partir de s-etil-pseudo-tiouréia (53) frente ao acrilato de metila (54).

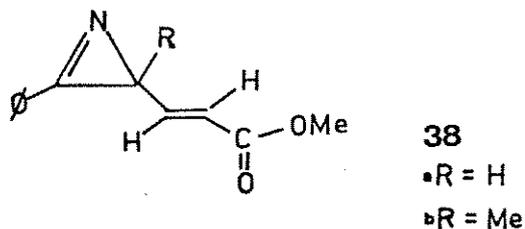
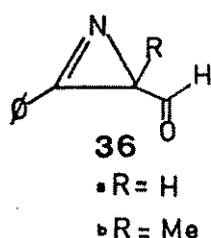


## OBJETIVOS

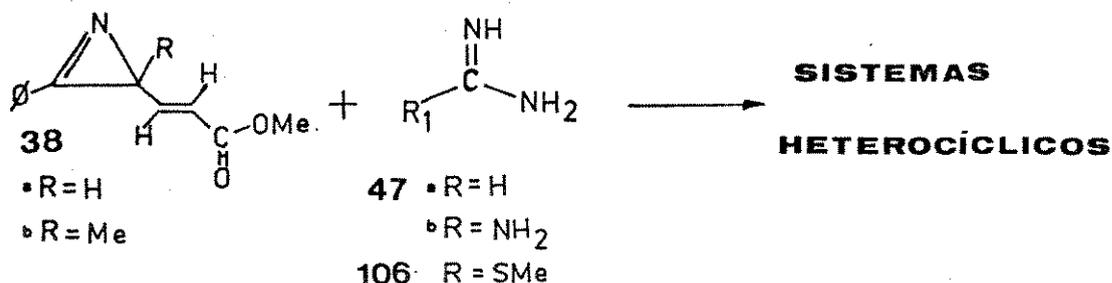
O objetivo desta pesquisa foi o estudo da reatividade de compostos heterocíclicos de anéis pequenos funcionalizados como 2H-azirinas, frente a sistemas nucleofílicos como amidinas.

O estudo da reatividade de 2H-azirinas, baseou-se em sistemas di e trissubstituídos, para investigar como a presença de um substituinte na posição 2 do anel poderia influenciar no caminho reacional.

(E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) e (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) mostraram ser bastante interessante devido à presença de três centros eletrofílicos na molécula: a ligação imino do anel; o carbono exocíclico conjugado à carbonila e à ligação carbonílica do éster.



Amidinas chamaram a atenção para reações frente a 2H-azirinas pela alta nucleofilicidade dos nitrogênios separados por um átomo de carbono o que possibilita a síntese de sistemas heterocíclicos que dificilmente poderiam ser obtidos por outros caminhos.



## CAPÍTULO-II

### DISCUSSÃO

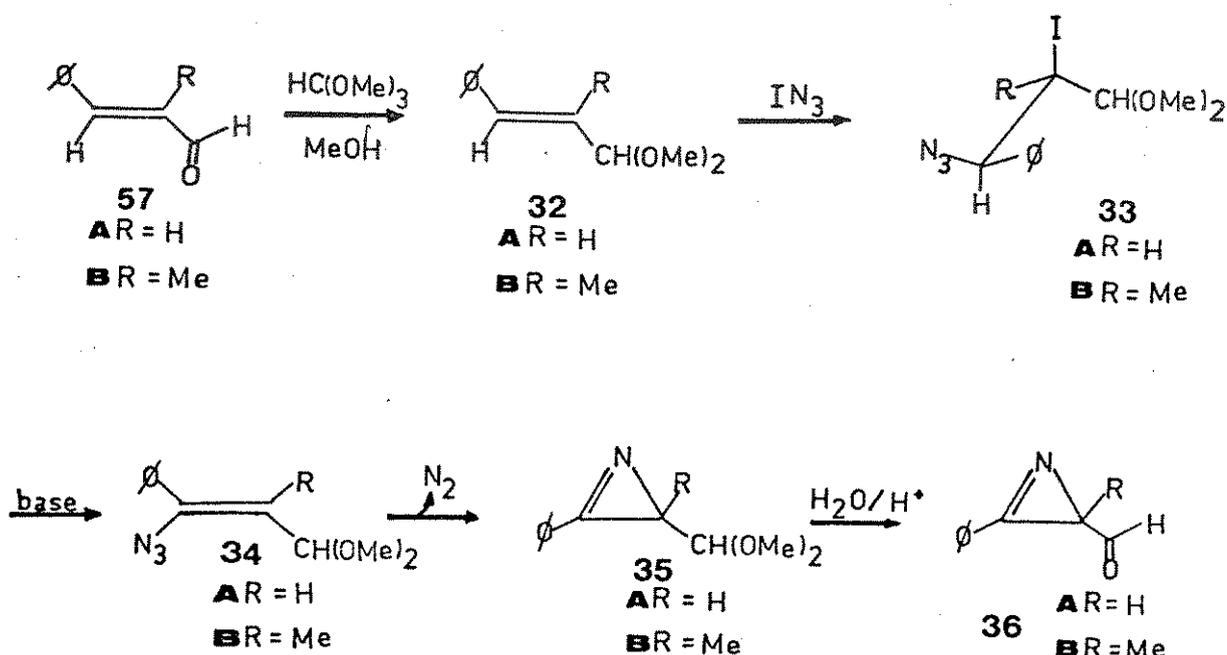
#### PARTE-1: SOBRE A SÍNTESE DAS 2H-AZIRINAS FUNCIONALIZADAS

Em nosso estudo sobre a reatividade de 2H-azirinas funcionalizadas, frente a sistemas nucleofílicos, procuramos estudar 2H-azirinas com grupos eletrofílicos exocíclicos para possibilitar reações não só no grupo imino do anel, mas também reações de nucleófilos ao grupo exocíclico, levando a sistemas heterocíclicos, os quais dificilmente seriam sintetizados por outros caminhos.

Os sistemas de interesse em nossa pesquisa foram as 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) e (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a), sintetizados por Padwa, Smolanoff e Tremper<sup>15</sup>. No primeiro caso (36a) além da ligação imino do anel com um centro eletrofílicos, a molécula apresenta a carbonila do grupo aldeído, que contém o carbono fortemente eletrofílico, podendo levar a reações de ciclização com sistemas nucleófilos. Já o sistema (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) além do átomo de carbono da ligação C=N do anel possui um adicional centro eletrofílico que é o carbono  $\beta$  do grupo acrilato, e o carbono eletrofílico da carbonila de éster.

De maneira análoga a preparação destas 2H-azirinas 36a e 38a sintetizamos pela primeira vez em nosso laboratório os sistemas inéditos, 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) e (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b).

A síntese destas novas 2H-azirinas metiladas na posição 2 do anel é importante no sentido de possibilitar a ampliação do estudo com a investigação da variação no caminho reacional conforme a 2H-azirina estudada seja di 36a e 38a ou tri substituída 36b ou 38b, uma vez que resultados diferentes foram observados, como os descritos por Nishiwaki e Souto<sup>1,2</sup>, além de estudar a reatividade dos diferentes centros reativos da molécula.



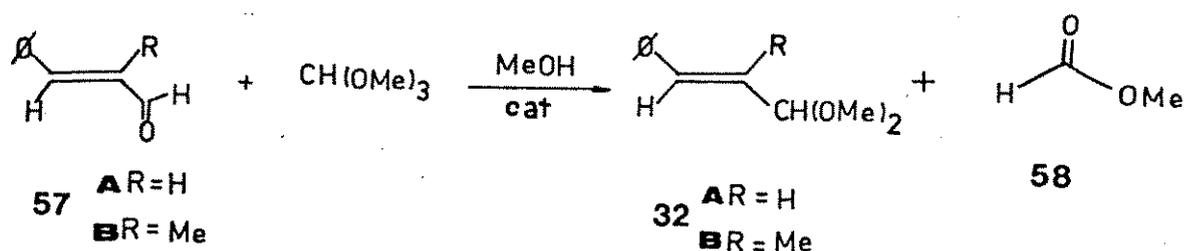
A síntese de 2-formil-3-fenil-2H-azirina (36a) é realizada a partir do cinamaldeído-trans (57a), protegendo-se o grupo carbonil com orto formiato de metila em metanol acidulado, seguindo-se a adição de iodo azida gerada "in situ", ao cinamaldeído dimetil acetal (32a) com a formação de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-1-propano (33a).

A etapa seguinte é o tratamento com base para formação de 1-azido-3-dimetoxi-1-fenil-propeno (34a) produzido pela dehidrohalogenação de (33a). Esta vinil-azida (34a) é refluxada em clorofórmio e ocorre a

ciclização da 2H-azirina (35a) com perda de nitrogênio. 3-fenil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35a) é hidrolizada em dioxano e ácido acético glacial 20% para produzir 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a).

Cinamaldeído-dimetilacetal (32a) e  $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetilacetal (32b) foram preparadas<sup>21</sup> a partir de cinamaldeído (57a) e  $\alpha$ -metil-cinamaldeído (57b), respectivamente, adicionando-se ortoformiato de trimetila em metanol e quantidade catalítica de nitrato de amônio.

O objetivo desta reação é a proteção do grupo carbonil do aldeído para que nas reações posteriores para a síntese da formil azirinas 36, outras reações paralelas não interfiram no processo.



A produção de formiato de metila (58) nesta reação é importante porque é este subproduto que quando produzido consome a água formada durante a reação, evitando desta maneira que os equilíbrios sejam deslocados no sentido indesejado.

Observou-se que o tempo para que a reação seja completa, no caso do sistema metilado 32b é maior do que para o sistema não metilado 32a podendo-se atribuir este fato a menor reatividade do  $\alpha$ -metil-cinamaldeído (57b) devido a presença da metila na dupla ligação ocasionar um impedimento estérico à carbonila do aldeído.

Os dados observados nos espectros de RMN para o sistema não metilado 32a estão de acordo com os anteriormente descritos ; para o

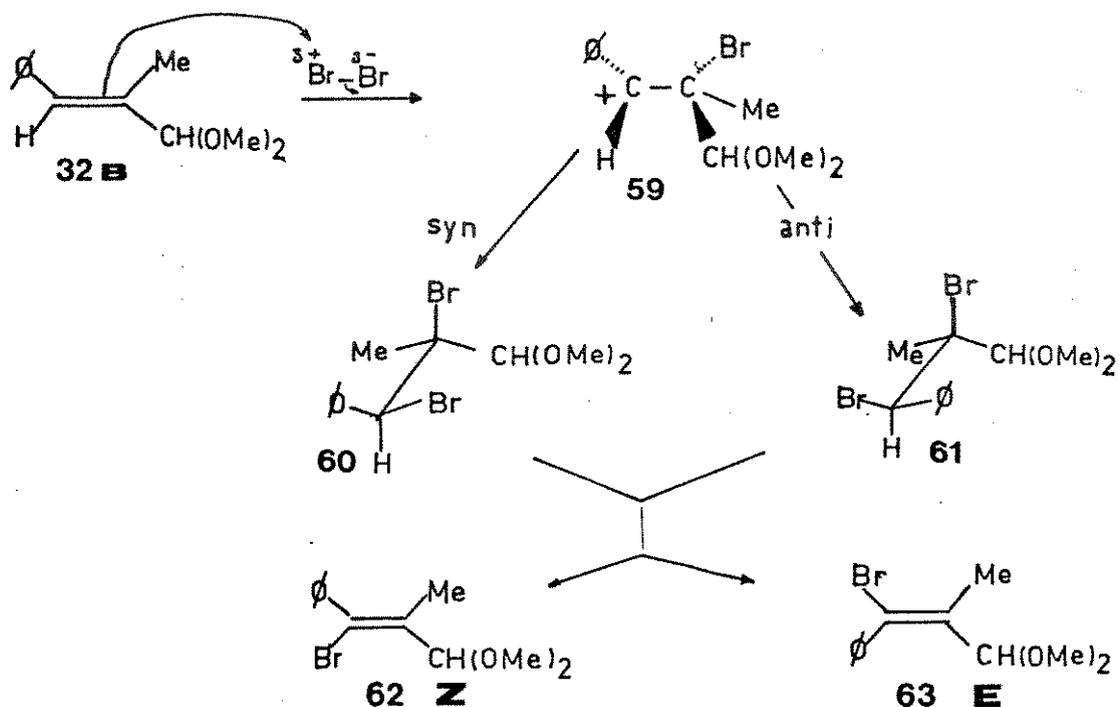
$\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (32b) observa-se em  $\delta = 3,32$  ppm um singlete devido à absorção de 6 prótons atribuídos as metoxilas do grupo acetal e o desaparecimento da absorção do próton do aldeído reagente (RMN-1).

Algumas modificações na rota sintética descritas por Padwa, Smolnoff e Tremper<sup>15</sup>, foram introduzidas. Na segunda etapa da rota sintética, há produção da iodo azida a partir de cloreto de iodo (ICl) e azoteto de sódio, dissolvido em acetonitrila. Cloreto de iodo apesar de ser um reagente comercial é de difícil acesso. Sem cloreto de iodo disponível, optou-se pela síntese através da adição de bromo a olefina. A síntese de 2H-azirinas não funcionalizadas também tem sido descritas, através da adição de bromo em tetracloreto de carbono<sup>2</sup>.

O procedimento empregado<sup>2</sup> segue-se da adição de uma solução de bromo em tetracloreto de carbono, lentamente ao  $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (32b) à baixa temperatura e sob agitação constante. Remove-se o solvente e adiciona-se lentamente azoteto de sódio em DMSO à baixa temperatura sob atmosfera de nitrogênio. A reação seguinte para eliminação de HBr é realizada com hidróxido de sódio à baixa temperatura (+12°C) por 24 horas. Tratamento com bicarbonato de sódio 2% e extração do DMSO, fornece um óleo castanho cujos dados do espectro de RMN-2 mostrou as seguintes absorções : 1,60 (s, 3H); 1,95 (s, 3H); 3,12 (s, 6H); 3,35 (s, 6H) ; 3,40 (s, 1H) ; 4,34 (s, 1H) ; 5,22 (s, 1H) e 7,28 (s, 10H), sugerindo a presença de dois isômeros geométricos (Z) e (E).

Este produto foi colocado em refluxo de clorofórmio por 15 horas e depois de removido o solvente o espectro de RMN deste produto de refluxo mostrou ser idêntico ao anteriormente observado (RMN-2).

Pelo resultado obtido, observa-se que ocorre a adição de bromo ao  $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (32b) com a formação de um íon carbônico estável benzílico 59, e este tendo livre rotação da ligação sigma C-C<sup>22</sup> leva a adição posterior do brometo tanto anti, como syn, produzindo dois diastereoisômeros 60 e 61.



A reação com azoteto de sódio não é efetiva e não há incorporação de azida na molécula, permanecendo os 2 átomos de bromo.

Com o tratamento com base, os diastereoisômeros 60 e 61 sofrem eliminação anti de  $\text{HBr}$  com a formação de duas bromo-olefinas E 62 e Z 63 respectivamente.

Pelo espectro de RMN-2 observa-se a presença de 54,5% do isômero (Z)-1-bromo-3,3-dimetoxi-3-metil-1-fenil-propeno (63) com as absorções em  $\delta$  1,60 (s, 3H), 3,39 (s, 6H) ; 5,22 (s, 1H) e 7,28 (s, 10H) e 45,5% do isômero (E)-1-bromo-3,3-dimetoxi-3-metil-1-fenil-1-propeno (62) com as absorções  $\delta$  1,95 (s, 3H) ; 3,12 (s, 6H) ; 4,34 (s, 1H) e os prótons

aromáticos em 7,28 ppm junto com o isômero (Z) ; concluindo-se que a adição de azoteto não é efetiva permanecendo o bromo nas olefinas produzidas 62 e 63 com o tratamento com base.

A reação análoga com o sistema não metilado, ou seja a adição de bromo ao cinamaldeído-dimetil acetal (32a) com posterior tratamento com base produz uma mistura complexa como pôde ser observada pelo espectro de RMN.

Neste caso como temos duas possibilidades de eliminação de HBr devido a não substituição do bromo pelo azoteto, pode-se supor que há perda de 2HBr, com a formação de uma tripla ligação, uma vez que no espectro de RMN não é observado o próton olefínico.

Com o resultado negativo para o prosseguimento da síntese de 2-formil-3-fenil-2-metil-2H-azirina (36b) por este método optou-se pela síntese através da adição de iodo azida preparando-se o reagente cloreto de iodo.

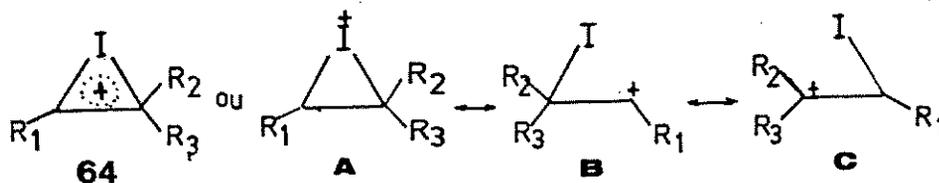
A preparação de cloreto de iodo foi otimizada a partir do procedimento descrito por Cornog e Koeger<sup>23</sup>.

Iodo azida é instável e explosiva no estado sólido mas pode ser gerada "in situ", satisfatoriamente, a partir de cloreto de iodo e azoteto de sódio em acetonitrila à baixa temperatura<sup>5</sup>. A reação foi realizada com estas condições descritas e posterior adição de cinamaldeído-dimetilacetal (32a). O resultado obtido neste caso foi: de acordo o descrito por Padwa e colaboradores<sup>15</sup> obtendo-se como produto 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-propano (33a).

O mesmo procedimento foi realizado para a síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-2-metil-2-fenil-propano (33b). O resultado observado nesta reação mostra ser bastante interessante devido a este

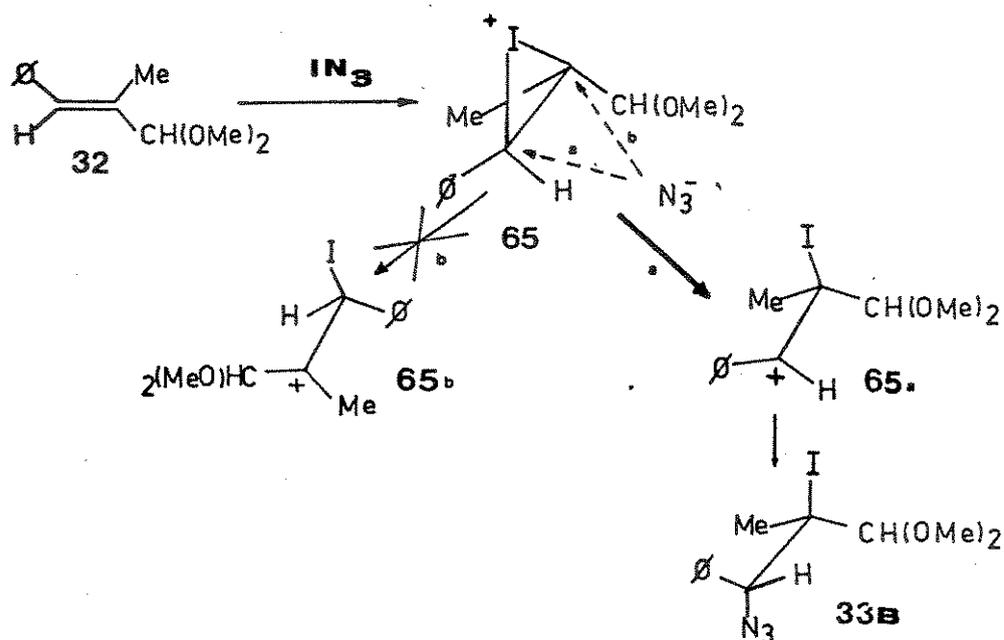
método de adição de iodo azida ser empregado somente para olefinas dissustituídas. Não consta na literatura nenhum estudo relatando a adição de iodo azida a olefinas trissustituídas.

Este fato é explicado devido ao mecanismo pelo qual a reação se processa. Ocorre a adição eletrofílica do iodo formando um intermediário cíclico, o íon iodônio (64) o qual é esquematizado a seguir pelas estruturas de ressonância :



A abertura do íon iodônio (64) ganha considerável estabilidade quando existe a possibilidade de formação de um cátion benzílico e a estrutura preferida deve ser 64b se  $R_1 = \text{Ph}$  e  $R_2 = R_3 = \text{H}$ <sup>5</sup>. O produto obtido é resultado de uma adição antiperiplanar de azoteto de iodo.

No caso da reação para a síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-2-metil-1-fenil-propano (33b), o reagente trata-se de uma olefina trissustituída : o  $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (32b). A alta estereoespecificidade deste tipo de reação é explicada pela formação do íon iodônio e pela abertura do mesmo podendo se dar somente de maneira anti. Nesta reação poderíamos ter abertura do íon iodônio (65) tanto com a formação de um cátion benzílico (65a) com é desejado para síntese, mas por outro lado teríamos a formação de um cátion terciário (65 b) que também apresenta alta estabilidade porém não levaria ao produto desejado 33b.



Como citamos anteriormente a reação de iodo azida é estereoespecífica para uma variedade de olefinas dissustituídas em alto rendimento<sup>5</sup>, porém para olefinas trissustituídas este resultado obtido torna-se bastante interessante.

A abertura do íon iodônio se dá de acordo com a estrutura 65a levando ao produto desejado 33b para a síntese de 2H-azirina.

Os dados obtidos pelo espectro de RMN-3 estão de acordo com a estrutura esperada para 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-2-metil-1-fenilpropano (33b) e o espectro de infravermelho apresenta uma forte absorção em  $2100\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento de  $\text{N}_3$ . (IV-1)

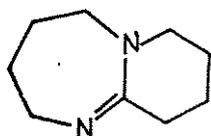
A partir das iodo-azidas sintetizadas 33 a reação seguinte para a síntese das 2H-azirinas 36 é o tratamento com base para eliminação de HI com a formação de vinil-azidas 34a e b.

Segundo o procedimento de Padwa e colaboradores<sup>15</sup> a reação de eliminação é realizada sob condições drásticas, com base forte, t-butoxido à temperatura de  $-10^\circ\text{C}$  por 5 horas.

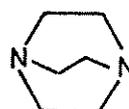
Nesta etapa foram introduzidas modificações com a utilização de outras bases, as quais não exigem condições anidras e nem baixas temperaturas. Também com o objetivo de testar outras bases que vêm se tornando interessantes para a química orgânica sintética como a amidina bicíclica 1,5-diazobiciclo (5,4,0) undeceno-5 (DBU) (66) e 1,4-diazobiciclo [2.2.2] octano (DABCO) (67).

DBU (66) tem mostrado bastante eficiência na introdução de ligações duplas em síntese orgânica pela eliminação de haletos de hidrogênio.<sup>24</sup>

DABCO (67) tem mostrado resultado efetivo para eliminação de HI em iodo azidas. Por exemplo na síntese de 2-carboetoxi-3-fenil-2H-azirina (70) realizada por Hassner e Fowler<sup>5,25</sup>.



66



67

Neste caso como temos a presença do próton ácido  $\alpha$  a carbonila deve-se evitar o uso de bases muito fortes.

A síntese das vinil azidas 34 a e b foi realizada, respectivamente, com quantidade equimolar dos reagentes 33a e b e DBU (66) em benzeno. DBU mostrou ser eficiente para a eliminação de HI porém o problema verificado com o uso desta base é o tratamento final para isolar o produto.

O DBU (66) remanescente na reação não é facilmente removido à pressão reduzida e isso acarreta dificuldades para a purificação dos produtos 34a e b e diminui o rendimento destes.

O uso de DABCO (67) por outro lado, apresentou excelentes rendimentos das vinilazidas 34a 91% e 34b 93% e além disso é de fácil remoção : ao extrair-se o solvente (acetona) a pressão reduzida, o DABCO (67) remanescente sublima e os produtos 34a e b são isolados em alto grau de pureza.

O prosseguimento para a síntese das 2H-azirinas desejadas 36a e b dá-se com as reações térmicas de 1-azido-3,3-dimetoxi-1-fenil-1-propeno (34a) e 1-azido-3,3-dimetoxi-1-fenil-3-metilpropeno (34b). A termólise é realizada em clorofórmio, deixando-se em refluxo por 12h. A perda de  $N_2$  produz o fechamento do anel das 2H-azirinas 35a e b.

A partir das 2H-azirinas sintetizadas 35a e b segue-se com a última etapa, que é a desproteção do grupo aldeído, através da hidrólise com ácido acético glacial 20% em dioxano, produzindo 2-formil-3-fenil-2H-azirina (36a) e 2-formil-2-metil-3-fenil-2H-azirina (36b) com rendimentos de 61,8 e 66,6% respectivamente.

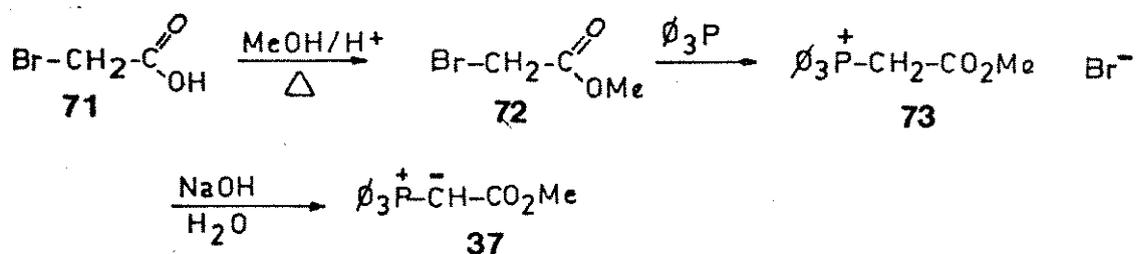
O mecanismo da reação ocorre através da formação do ion carbônion altamente estabilizado pelo par de elétron do oxigênio do grupo metoxi, adição de água e perda de metanol regenerando a carbonila do aldeído 36.

Observa-se que esta reação dentro da rota sintética é a que apresenta o menor rendimento, porém está de acordo com o anteriormente descrito<sup>15</sup>. Pode-se explicar este fato devido a que, paralelamente a reação de hidrólise do grupo acetal, ocorre também a hidrólise do anel da azirina, o que é favorecido pelo meio ácido, levando a  $\alpha$ -amino cetonas<sup>1</sup>. Apesar desta reação paralela de hidrólise obtém-se um bom rendimento das 2H-azirinas 36a e b.

3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) é purificada através de coluna de florizil ao invés de sublimação como descreve Padwa e col<sup>15</sup>. O resultado deste método de purificação para 2H-azirinas mostrou ser bastante satisfatório, visto que, o rendimento obtido (62%) é maior comparando-se com os dados da literatura (55%)<sup>15</sup>.

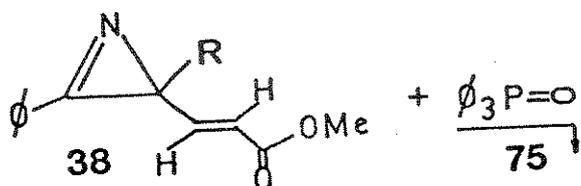
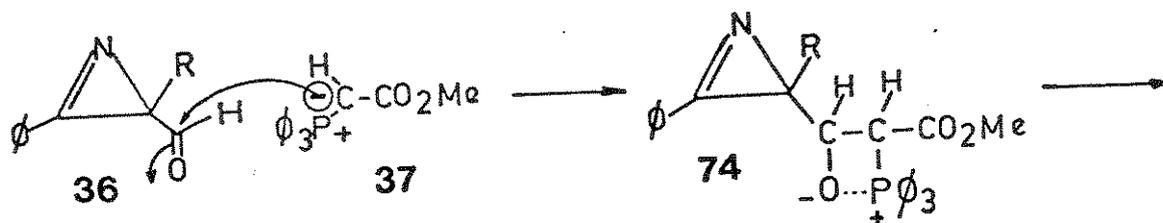
As sínteses de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) e (E) 3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) foram realizadas a partir de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) e 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b), respectivamente, com ílideo de fósforo carbometoximetilenotrifenilfosfônio (37).

A preparação do ílideo de fósforo 37 é realizada a partir do ácido bromo acético (71), produzindo bromoacetato de metila (72)<sup>26</sup>. A partir deste produto realiza-se reação com trifenilfosfina<sup>27</sup> para síntese de sal brometo de trifenilfosfôniocarboximetila (73). O tratamento com base fornece o reagente de Wittig 37. A formação deste produto 37 é confirmada pelo espectro de infravermelho (IV-3) que apresenta as absorções em  $1620\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ),  $1480\text{ cm}^{-1}$ ,  $1430\text{ cm}^{-1}$  (P-C) e  $1350\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{P=C}$ ).



A reação de Wittig entre o aldeído de 2H-azirinas 36 e o ílideo de fósforo 37 foi realizada de maneira diferente da descrita por Padwa<sup>15</sup>. Não utilizou-se atmosfera de nitrogênio e nem aquecimento. a reação é realizada em benzeno à temperatura ambiente. Com a remoção

do solvente há precipitação do óxido de trifenil fosfina (75) e deste as 2H-azirinas 38 e são extraídas com hexano quantitativamente.

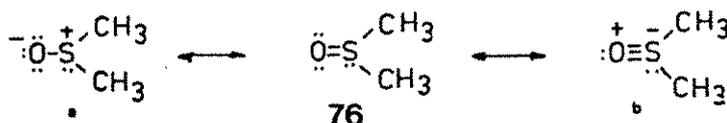


**PARTE-2: SOBRE AS REAÇÕES REALIZADAS ENTRE AS 2H-AZIRINAS FUNCIONALIZADAS COM AMIDINAS**

As reações com as 2H-azirinas funcionalizadas 38a e b frente a amidinas como a formamidina (47a) e guanidina (47b) foram realizadas primeiramente em acetonitrila na presença de carbonato de potássio. O solvente escolhido, a acetonitrila, foi empregada por ser polar suficiente para solubilizar os sais das amidinas, por ser aprótico e de fácil remoção. Os resultados observados neste caso, foram misturas de produtos de polaridade próximas, o que dificultou o isolamento destes através dos métodos frequentemente empregados (cromatografia e cristalização).

Optou-se pela troca de solvente para estas reações, empregando-se o dimetilsulfóxido (DMSO). DMSO é também polar e aprótico porém não é volátil. Este problema pode ser facilmente resolvido através da extração com água destilada.

DMSO mostra ser um solvente bastante útil porque devido às ligações entre o átomo de enxofre e o oxigênio serem do tipo p-d, não são muito fortes e os pares de elétrons pertencem principalmente ao oxigênio 76a, como fica claro pelo fato de os sulfóxidos apresentarem altos momentos de dipolo e agirem como base de Lewis principalmente no átomo de oxigênio <sup>28</sup>.



O efeito de solvatação de cátion de DMSO implica que os ânions formados no meio reacional apresentem uma reatividade muito maior, ao

contrário do que acontece em solventes próticos de comparável constante dielétrica, os quais reduzem a reatividade dos ânions pelas interações com os prótons<sup>29</sup>.

Esta é a propriedade que mais contribui para que o DMSO seja um poderoso solvente para reações que ocorrem através de intermediários carregados.

## REAÇÕES DAS 2H-AZIRINAS 38a e b COM FORMAMIDINA (47a) E GUANIDINA (47b)

### 2.1 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com formamidíneo (47a).

Realiza-se esta reação a partir do sal, acetato de formamidíneo (46). A síntese deste sal é realizada a partir de ortoformiato de trimetila com excesso de acetato de amônia<sup>16</sup>. O óleo obtido quando tratado com etanol produz um sólido branco identificado pelo ponto de fusão como o acetato de formamidíneo (46).

A partir do sal (46), formamidina (47a) é gerada no meio reacional com carbonato de potássio em DMSO para reagir com (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila (38a).

A reação ocorre à temperatura ambiente e depois de cinco dias com o tratamento da mistura reacional obtem-se um óleo amarelo como produto bruto. Este é purificado por cromatografia em coluna de florzil, separando-se um sólido branco, eluído com benzeno de p.f. 163,5 à 165,5°C.

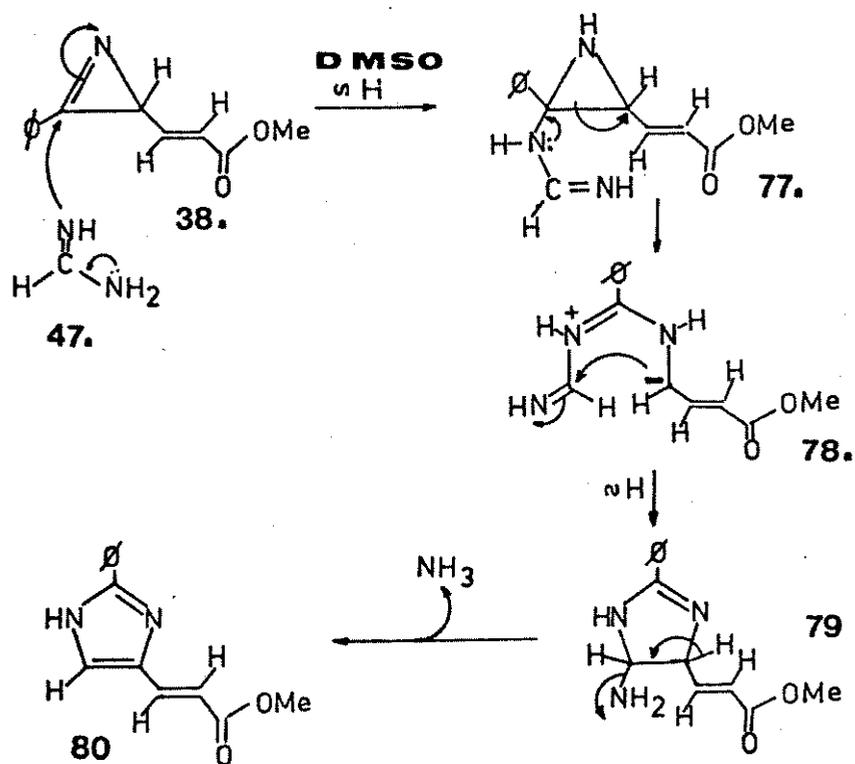
Pelo espectro de infravermelho (IV-4) observa-se bandas de estiramento de ligação N-H em 3135-3040  $\text{cm}^{-1}$ ; a presença da banda de carbonila em 1708  $\text{cm}^{-1}$  e em 1633  $\text{cm}^{-1}$  o estiramento da ligação C=C.

O espectro de RMN-8 mostra um singlete em 3,72 ppm (3H) os quais devem ser atribuídos à metila do éster por estar em campo mais baixo. Os dubletes em 6,42 e 7,59 sugerem a presença de prótons olefínicos *trans* ( $J=16\text{Hz}$ )<sup>30</sup>, o que significa a presença do grupo acrilato de metila no produto obtido. Outra importante evidência no espectro de RMN é o desdobramento dos prótons aromáticos nas regiões de 7,20-7,40 (m, 4H) e em 7,70-7,90 (m, 2H). Este desdobramento ocorre quando o grupo fenila encontra-se sobre um carbono  $\text{sp}^2$  ligado ao nitrogênio ou oxigênio e que implica que os prótons orto estejam sobre o efeito anisotrópico da ligação imino, ficando mais desprotegidos e absorvendo portanto em campo mais baixo<sup>30a</sup>. Cabe salientar ainda a presença de um próton aromático além dos prótons da fenila, na região de 7,20-7,40 ppm.

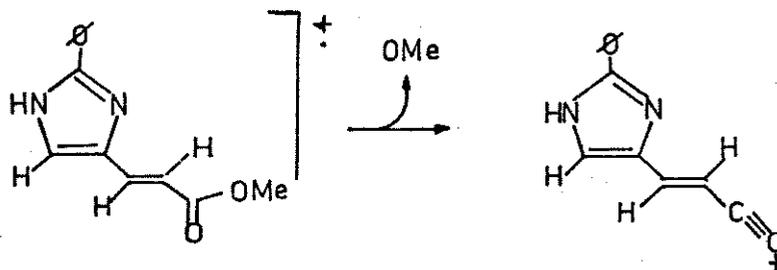
O espectro de massa fornece íon molecular de 228 (100%). Um aduto de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila (38a) e formamida (47a) resultaria um peso molecular de 245. Segundo o espectro de massa com  $M^+=228$  pode-se concluir que houve perda de amônia.

Diante destes dados o produto foi identificado como (E)-4-acrilato-de-metila-2-fenil-1H-imidazol (80) e o mecanismo proposto para a reação segue de um ataque inicial do nitrogênio nucleofílico da formamida (47a) a ligação imino do anel da 2H-azirina (38a), formando a aziridina (77a) seguida da abertura do anel com formação de um carbanion (78a) altamente estabilizado pela deslocalização da carga pelo grupo acrilato, seguindo-se a ciclização 79 pelo ataque do carbono nucleofílico a ligação imino terminal deste intermediário (78a). Uma

vez a ciclização ocorrendo 79 a perda de amônia é favorecida pela aromatização do sistema final obtido, identificado como (E)-4-acrilato-de-metila-2-fenil-1H-imidazol (80). (R=62%).

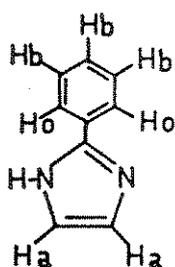


Segundo o espectro de massa pode-se sugerir a fragmentação abaixo que está também de acordo com a estrutura do imidazol 80.

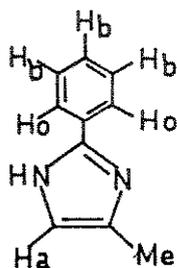


Uma evidência da estrutura do anel imidazol (80) pode ser baseada nos dados da literatura<sup>31 e 32</sup>. O efeito anisotrópico observado para os prótons do grupo fenila adjacente a uma ligação imino é clara-

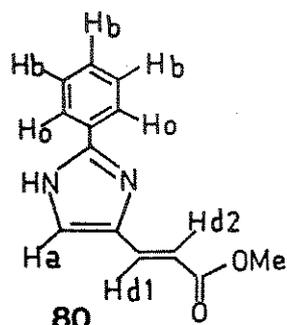
mente observado, como por exemplo nas estruturas de 2-fenil-imidazol (81) e 4 (ou 5)-metil-2-fenilimidazol (82)<sup>31</sup>.



81

RMN  $\text{CDCl}_3$ 

82

RMN  $\text{DMSO } d_6$ 

80

RMN  $\text{CDCl}_3$ 

Ho	7,88 (m)	-----	7,91 (m)	-----	7,70-7,90 (m)
Hb	7,31 (m)	-----	7,38 (m)	-----	7,20-7,40 (m) Ha
Ha	7,12 (s)	-----	6,82 (s)		
N-H	9,57		NH 12,02		Hd <sub>1</sub> = 7,59 (d)
			CH <sub>3</sub> 2,20 (s)		Hd <sub>2</sub> = 6,42 (d)

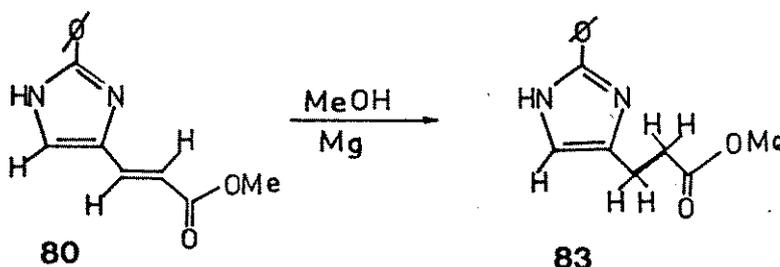
Ainda segundo Novelli e Santis<sup>32</sup>, assinalam que em vários imidazóis estudados o próton do grupo N-H não produz sinal no espectro de RMN, o que também está de acordo com o resultado observado para 80, sendo que o NH fica evidente somente pelo espectro de infravermelho.

Uma interessante reação para caracterização da estrutura de 4-acrilato-de-metila-2-fenil-1H-imidazol (80) é a reação de redução de duplas conjugadas com metais. Magnésio metálico vem sendo empregado na redução de duplas ativadas a nitrilas com excelentes resultados<sup>33,34</sup>.

### 2.1.1 - Reação de Redução de 4-acrilato-de-metila-2-fenil-1H-imidazol (80) com magnésio metálico.

A reação de redução do imidazol 80 foi realizada em metanol com excesso de magnésio metálico. A reação é levemente exotérmica e ocorre à temperatura ambiente. Tratamento da mistura reacional produz um óleo amarelo que quando tratado com éter diisopropílico fornece um sólido branco de p.f. de 116 a 118,5°C.

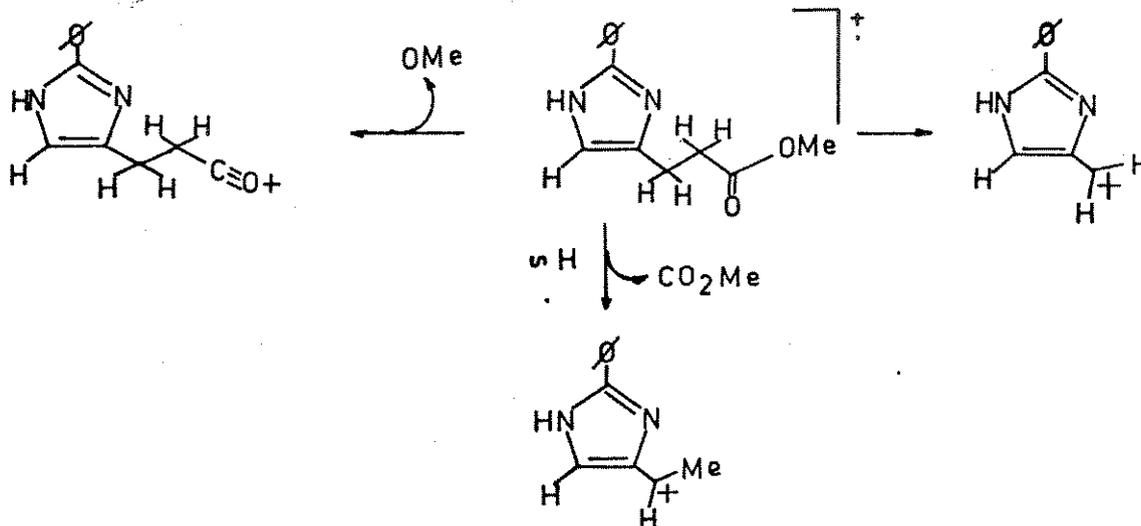
Os dados obtidos através do espectro de RMN-9 mostram absorções em 2,60 a 3,1 um multiplete  $A_2B_2$  atribuído a 4 prótons metilênicos e à ausência dos dubletes em 6,42 e 7,59 devido aos prótons olefínicos. Esta é a evidência de que houve a reação de redução na dupla ligação C=C do grupo acrilato.



Além do sistema  $A_2B_2$  observado, o espectro mostra ainda um singlete em  $\delta$  3,71 atribuído a metila do éster; o próton aromático do anel imidazol aparece  $\delta$  = 6,80 o que está plenamente de acordo com a observação para a estrutura de 4 (ou 5)-metil-2-fenil-imidazol (82)<sup>31</sup>; e em  $\delta$  7,08 a 7,40 um multiplete referente aos 3 prótons da fenila meta e para, e mais uma o efeito anisotrópico é observado para os prótons orto, ficando estes desprotegidos e absorvendo em campo mais baixo : 7,60 a 7,89, (2H) multiplete.

O espectro obtido na região de infravermelho, IV-5 mostrou absorções em  $3060$  e  $2940\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento N-H e em  $1735\text{ cm}^{-1}$  uma forte absorção devido a carbonila do éster agora não conjugada. Observa-se claramente pelo espectro a ausência da banda de absorção da ligação C=C em  $1633\text{ cm}^{-1}$ , mais uma vez evidenciando a redução da dupla conjugada.

O espectro de massa fornece íon molecular em 230 (80%) e os seguintes picos: 199 (82%), 171 (100%) e 157 (15%). Possíveis estruturas para a fragmentação são ilustrados a seguir:



Com este conjunto de dados o produto de redução foi caracterizado como 2-fenil-1H-imidazol-4-propionato-de-metila (83). (R=40%).

## 2.2- Reação entre (E) 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) frente a guanidina (102).

A reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) e guanidina (47b) é realizada a partir do sal HCl de guanidina (51) em DMSO e carbonato de potássio.

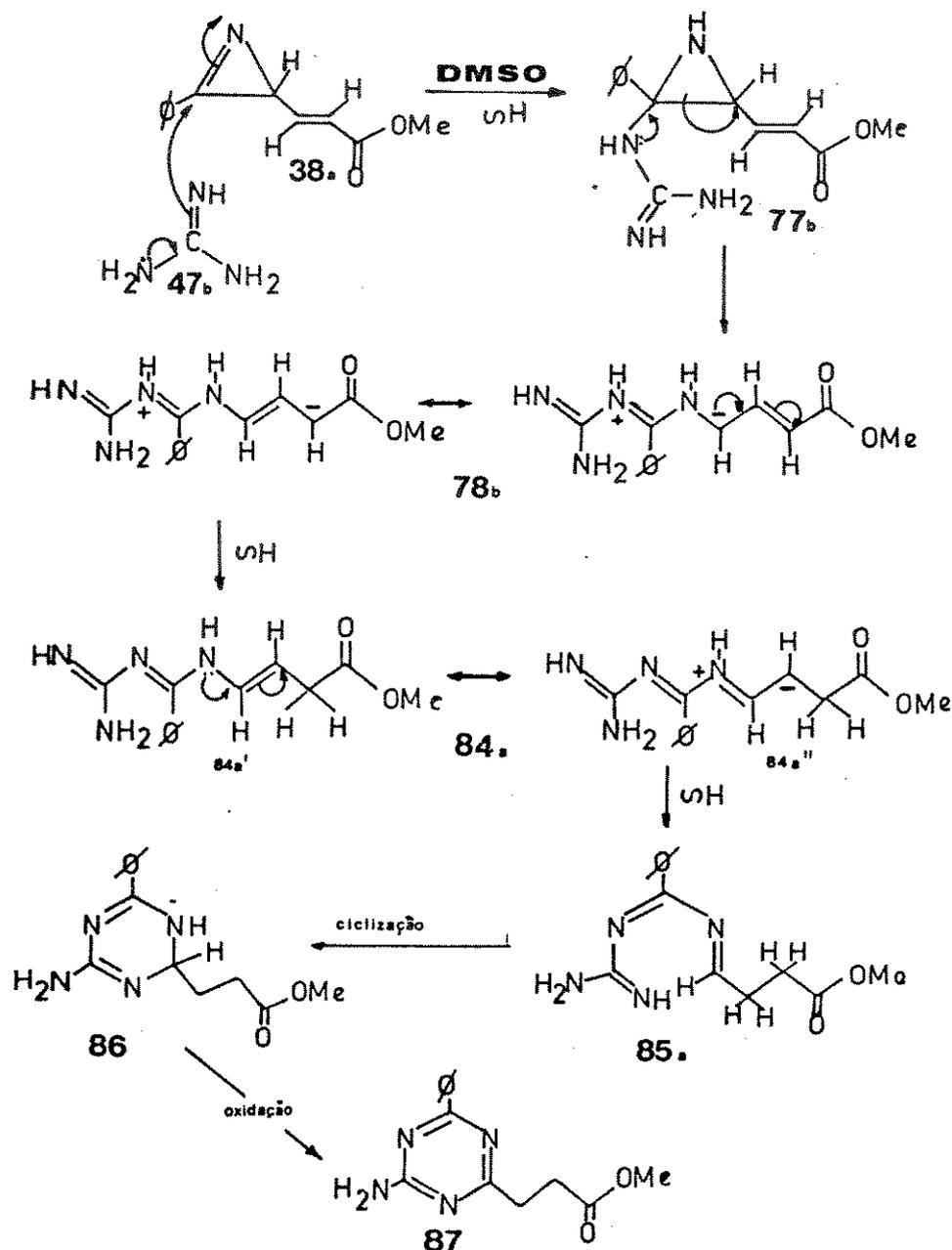
O produto isolado desta reação apresenta-se como um sólido branco, com as seguintes absorções em seus dados espectroscópicos:

O espectro na região infravermelha (IV-6) mostra frequências de absorção em  $3459\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento N-H; em 3320 e  $3170\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento C-H, a presença da banda de carbonila (estiramento C=O) e em  $1658\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=N.

O espectro de RMN mostra um multiplete com a integração referente a quatro prótons, do tipo  $A_2B_2$ <sup>30b</sup> em 2,98ppm, podendo ser atribuído ao sistema de prótons metilênicos do tipo  $X-CH_2-CH_2-Y$ . O singlete em  $\delta$  3,73 ppm, com integração referente a três prótons pode ser atribuído a metoxila do éster, absorvendo em campo mais baixo; o sinal largo observado em  $\delta$  5,70 ppm com integração referente a dois prótons é característico de prótons ligados ao nitrogênio, sendo indicação da presença de  $NH_2$  no produto. Mais uma vez aqui encontra-se o desdobramento dos prótons aromáticos da fenila, que estão sob efeito anisotrópico<sup>30a</sup>, sendo que os prótons meta e para absorvem em  $\delta$  7,22-7,5 como um multiplete e os prótons orto encontram-se ligeiramente deslocados para campo mais baixo devido ao efeito de desblindagem adicional de uma ligação imino adjacente<sup>30</sup>.

O espectro de massa mostra o íon molecular em 258 (52,3%). Com esses dados, chama-se a atenção para a presença do sistema  $A_2B_2$  observado anteriormente quando a dupla ligação do grupo acrilato é reduzida (imidazol 83) e a presença de um número par de nitrogênios na molécula. O produto foi identificado através do conjunto de dados obtidos como 2-amino-4-fenil-6-propionato-de-metila-s-triazina (87) em 24% de rendimento.

O mecanismo proposto para esta reação, segue de um ataque inicial do nitrogênio nucleofílico da guanidina (47b) a ligação imino do anel da (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a), formando



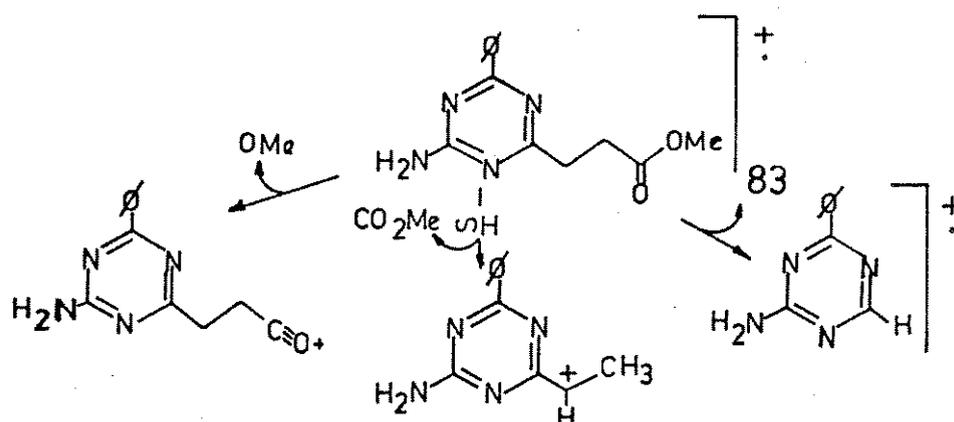
a aziridina 77b. Segue-se a abertura do anel de três 77b com a formação de um carbânion estabilizado 78b pela deslocalização da carga pelo grupo acrilato, análogo ao carbânion 78a formado na reação com formidina. Uma vez formado este intermediário 78b, em DMSO os sistemas de carga são estabilizados e a migração de prótons pode ocorrer 84a. Com a ajuda do par de elétrons do nitrogênio, há migração de próton

através do equilíbrio enamina 84a' imina 84a'', com a formação do sistema  $A_2B_2$  85 observado no produto final.

A ciclização ocorre podendo-se postular como análoga a uma reação electrocíclica de hexatrienos levando a 86 ou segue-se o ataque do nitrogênio terminal a ligação imino formada para a ciclização 86 com migração de prótons e posterior oxidação para o sistema aromático final 87.

Neste caso observa-se que a reação com a guanidina 47b mantém na estrutura intermediária formada o nitrogênio terminal mais nucleofílico 85 do que o observado com a formamidina 78a o que implica no ataque deste nitrogênio terminal a ligação imino e não do carbânion inicialmente formado ao carbono terminal como em 78b. A reação segue o controle termodinâmico levando ao produto estável aromático 87.

A estrutura de *s*-triazina 87 pode ser caracterizada não só pelo sistema  $A_2B_2$  observado para os prótons do grupo propionato de metila como também pela fragmentação observada em seu espectro de massa:



2-amino-*s*-triazina 87 não mostrou reatividade frente ao anidrido acético em piridina. Em estudos relatado por Russel e Hitchinge<sup>35</sup>, citam a síntese de amino-*s*-triazinas a partir de nitrilas aromáticas

com guanidina (47b) e segundo Huffman e Schaefer<sup>19</sup> que utilizam N-cianoamidinas com guanidina para produção de s-triazinas indicam que aparentemente o grupo amino nestes compostos não é básico nem nucleofílico não formando sais com N-cianoamidina nem dando resultado em reações agindo como nucleófilo.

Nos dois estudos realizados<sup>19,35</sup> os rendimentos citados são da ordem de 15-25%. O rendimento desta reação foi de 24%.

Uma outra tentativa de reação com o sistema 2-amino-4-fenil-6-propionato-de-metila-s-triazina (87) foi reação térmica em benzeno, depois em tolueno numa tentativa de ciclização entre o nitrogênio-1 e a carbonila do éster. Mais uma vez o resultado foi negativo podendo-se explicar o fato pelos motivos anteriormente citados<sup>19,35</sup>.

### 2.3- Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e guanidina (47b).

(E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) reage com guanidina (47b) gerada "in situ" a partir do sal (51) em DMSO com carbonato de potássio.

O produto bruto obtido como um óleo amarelo é cromatografado em coluna de florizil isolando-se a fração eluída em benzeno como um sólido branco de p.f. 160-162,5°C.

Os dados espectroscópicos deste sólido apresentaram as seguintes absorções:

O espectro na região infravermelha (IV-7) apresentou bandas em frequências de  $3410\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da ligação N-H; em  $1710\text{cm}^{-1}$ , o estiramento da ligação C=O porém não característica de és-

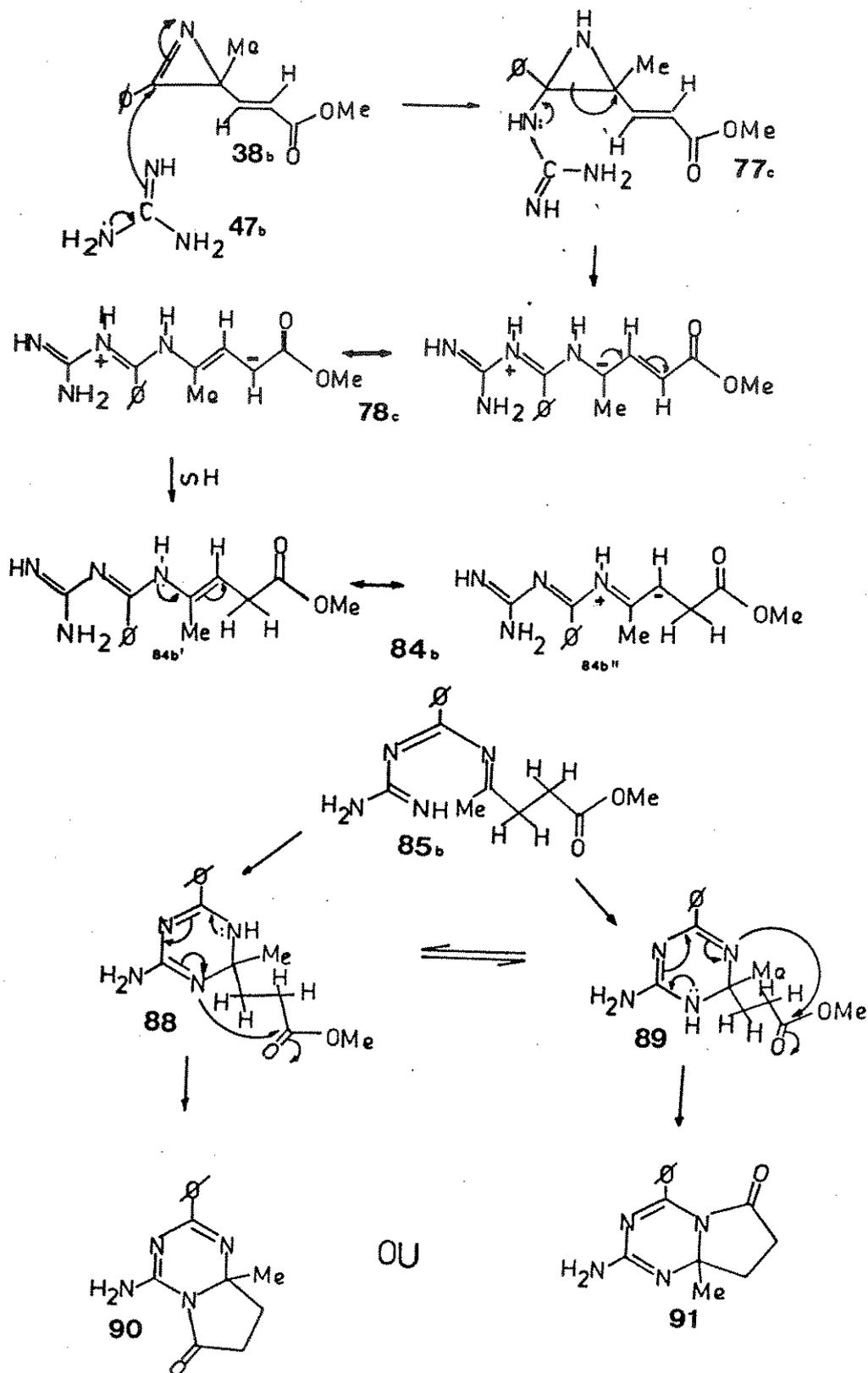
ter e sim de amida<sup>30c</sup> e em 1635 e 1600cm<sup>-1</sup> estiramento da ligação C=N e banda II de amida<sup>30</sup>.

O espectro de RMN-11 mostra em  $\delta$ 1,42 ppm um singlete com a integração referente a três prótons, atribuído a metila sobre um carbono sp<sup>3</sup> (campo alto); em 2,0 a 2,78 observa-se um multiplete do tipo A<sub>2</sub> B<sub>2</sub> com integração referente a 4 prótons, sugerindo como observado nas reações anteriores um sistema de prótons metilênicos do tipo K-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Y e os prótons aromáticos em 7,1-7,35ppm, multipletes dos prótons meta e para e em  $\delta$ 7,8-8,1 um multiplete em campo mais baixo atribuído aos prótons orto sob o efeito anisotrópico da ligação imino (C=N)<sup>30a</sup>. Observa-se ainda a ausência da metoxila do éster indicando a perda de uma molécula de metanol.

O espectro de massa mostra íon molecular em 242 (7,8%) sugerindo a presença de um número par de nitrogênio no produto final sendo este um aduto menos metanol. Diante destes dados o produto foi identificado como um sistema 1,3,5-triazina-pirrolona cuja estrutura depende do átomo de nitrogênio mais nucleofílico para a ciclização final, podendo ser pirrolo-[1,2-a]-1,3,5-triazina-6-ona (90) ou (91). (R=20%)

O mecanismo proposto para esta reação segue o mesmo caminho inicial das reações anteriores. Ocorre o ataque inicial do nitrogênio nucleofílico da guanidina (47b) à ligação imino do anel de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com a formação da aziridina 77c. A abertura do anel de 3 membros 77c ocorre com a participação do par de elétrons do nitrogênio formando o intermediário carbânion 78c, análogo aos anteriormente citados 78a e b estabilizado pelo grupo acrilato. No carbânion formado 78c ocorre a migração de próton ficando a dupla ligação entre o carbono  $\gamma$  e  $\beta$ , com a formação da

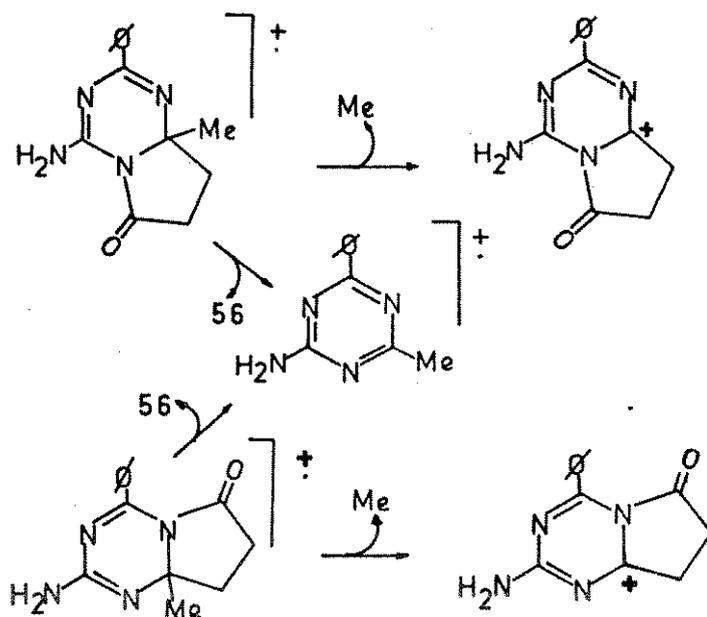
enamina 84b. A enamina 84b pode sofrer tautomerismo levando a estrutura da imina 85b. Segue-se o ataque do nitrogênio terminal a esta



ligação imino formada produzindo o sistema heterocíclico 88. Nesta estrutura formada 88 é importante salientar o papel do grupo metil no anel, o qual impede a formação de uma ligação imino nesta posição. Este fato implica na impossibilidade de aromatização do sistema formado e com isso a nucleofilicidade dos nitrogênios é acentuada não só pelo grupo amino exocíclico como também pelo NH do anel formado 88, levando a uma segunda ciclização pelo ataque do nitrogênio-1 do anel a carbonila do grupo éster. A regeneração da carbonila com perda de metanol produz 2-amino-4-fenil-1,3,5-triazina-1,6-dihidro-6-metil-pirrolona (90).

Por outro lado o tautomerismo da estrutura 88 produz o heterocíclico 89 no qual o nitrogênio 5 torna-se nucleofílico devido a deslocalização eletrônica no anel 89, favorecendo o ataque deste nitrogênio-5 a carbonila do éster para a segunda ciclização 91. A regeneração da carbonila com perda de metanol produz 91.

A estrutura de triazina pirrolona 90 ou 91, pode apresentar a seguinte fragmentação no espectro de massa:



Encontra-se na literatura<sup>36</sup> sistemas heterocíclicos descritos, nos quais o próton aromático quando distante da carbonila por 5 núcleos em sistemas planares absorvem em campo mais baixo ( $\delta$  8,94-9,4ppm) devido ao efeito anisotrópico<sup>30</sup> causado pela ligação C=O. Neste caso, 91, o próton está distante da carbonila por 7 núcleos não sendo possível a observação deste fenômeno.

Diante disto pode-se propor as duas estruturas, tanto 90 como 91 para o sistema biciclo porém a estrutura 90 pode ser a mais favorecida pelo menor impedimento estérico na ciclização 88 e também devido ao fato de apresentar maior estabilização pela deslocalização eletrônica.

Caracterização destas estruturas através de reação química foi realizada pela acetilação com anidrido acético em piridina do grupo  $\text{NH}_2$  da molécula 90 ou 91. O produto isolado desta reação apresenta-se como um sólido branco de p.f. 98-100°C, cujos dados espectroscópicos forneceram as seguintes absorções:

O espectro na região infravermelha (IV-B) mostra frequências de absorção em  $3280\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação NH; em 1720 e  $1700\text{cm}^{-1}$  observa-se a presença do estiramento das ligações C=O de amidas, e em  $1630\text{cm}^{-1}$  o estiramento da ligação C=N.

O espectro de RMN-12 apresenta em  $\delta$  1,49 um singlete com integração referente a três prótons, atribuído ao grupo metila em um carbono  $\text{sp}^3$ ;

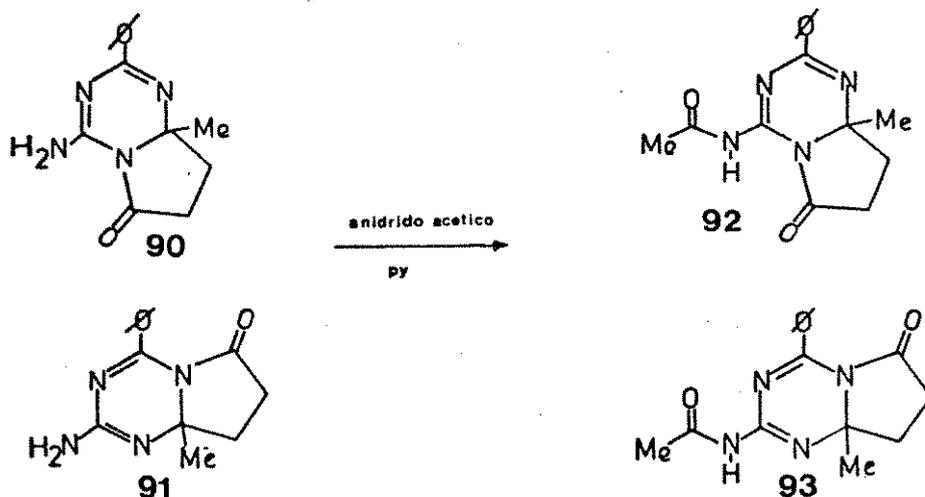
$\delta$  2,33-2,61, um multiplete do tipo  $\text{A}_2\text{B}_2$  com integração referente a quatro prótons atribuído aos prótons metilênicos do tipo  $\text{X-CH}_2-\text{CH}_2-\text{Y}$ .

$\delta$  2,65, um singlete com integração referente a três prótons atribuído a metila sobre o carbono  $\text{sp}^2$  da carbonila do grupo amida;

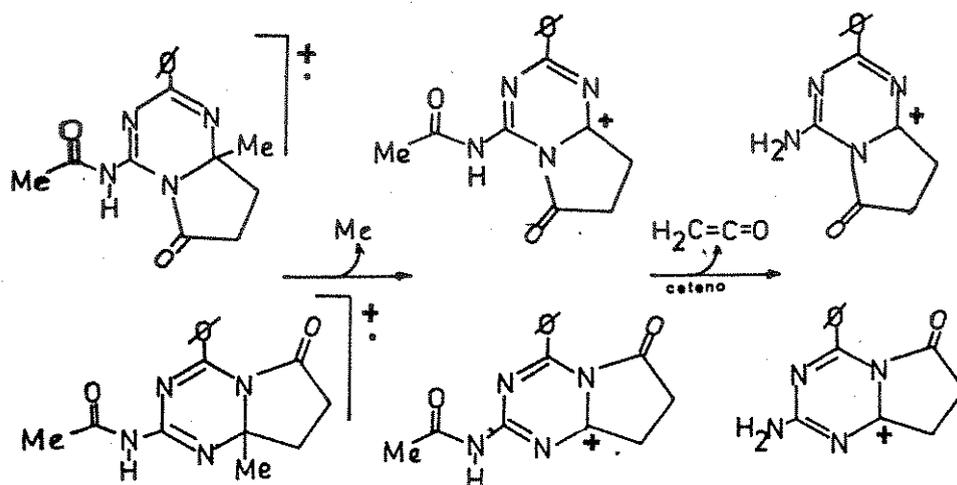
- $\delta$ 7,29-7,52 um multiplete, com integração referente a três prótons aromáticos, meta e para da fenila e em
- $\delta$ 7,98-82 um multiplete, com integração referente aos dois prótons orto do grupo fenila, os quais estão sob o efeito anisotrópico<sup>30</sup>, absorvendo em campo mais baixo.

O espectro de massa mostra íons molecular em 284 (5,4%) e os seguintes picos 269 (62%), 227 (100%) e 187 (5,4%).

Com estes dados pode-se concluir que houve a reação de acetilação do grupo amino exocíclico com a formação do biciclo N-amida 92 ou 93. (R=86%).



As estruturas 92 ou 93 podem ser sugeridas ainda com base na fragmentação observado pelo espectro de massa:



#### 2.4- Reações entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e formamidina (47a)

A reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e acetato de formamidíneo (46) é realizada em DMSO com carbonato de potássio para gerar formamidina (47a) no meio reacional.

O produto bruto obtido quando tratado com tetracloreto de carbono separa uma fração sólida.

A parte solúvel é purificada através de coluna de florizil isolando-se um óleo amarelo claro que apresentou as seguintes absorções em seus dados de espectroscopia :

O espectro na região infravermelha (IV-9) apresenta bandas de absorção em: 3060, 3035, 3000 e 2955 $\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento da ligação C-H;

- 1740 $\text{cm}^{-1}$  uma banda intensa atribuída ao estiramento da ligação C=O da carbonila do éster e
- 1590 $\text{cm}^{-1}$  e 1580 $\text{cm}^{-1}$  uma absorção de média intensidade atribuída ao estiramento da ligação C=N.

Pelo espectro de RMN-13 observa-se:

- $\delta$ 2,48 um singlete com integração correspondente a três prótons, podendo ser atribuído ao grupo metila sobre um carbono  $sp^2$  de um sistema aromático, que pelo efeito de desblindagem absorve em campo mais baixo ;
- $\delta$ 3,52 um singlete referente a dois prótons, atribuído a prótons metilênicos;
- $\delta$ 3,70, um singlete, com integração correspondente a 3 prótons, referente a absorção da metoxila do éster;
- $\delta$ 7,2 a 7,49 um multiplete, referente aos três prótons aromáticos, meta e para, que mais uma vez aparecem desdobrados indicando a presença de um grupo imino adjacente a fenila,
- $\delta$ 8,33 a 8,60 os prótons orto do anel fenila, desprotegidos pelo efeito anisotrópico, absorvendo em campo mais baixo; nesta região observa-se ainda a presença de um próton adicional além dos da fenila, também sobre um sistema aromático.

O espectro de massa forneceu íon molecular em 242 (92,4%) e os seguintes picos: 183 (100%); 171 (15%) e 142 (28%). Um aduto entre 38b e 47a forneceria peso molecular de 259 e a diferença observada pelo espectro de massa é exatamente a perda de uma molécula de amônia.

Diante destes dados o produto foi identificado como 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetato-de-metila (95) obtido em 24% de rendimento.

A parte insolúvel em tetracloreto de carbono, isolada como um sólido cor de areia, foi recristalizada em cloreto de metileno e hexano obtendo-se um sólido branco de ponto de fusão de 191,5-193°C cujos dados de espectroscopia fornecem as seguintes absorções: o espectro na região infravermelho (IV-10) observa-se bandas em 3410 e 3210 $cm^{-1}$

atribuídas ao estiramento da ligação N-H; em frequência de  $1665\text{cm}^{-1}$  uma forte absorção atribuída ao estiramento de uma ligação dupla C=O, porém neste caso não está na região de éster e sim de amida.

O espectro de RMN-14 foi obtido em clorofórmio deuterado onde observa-se pouca solubilidade deste produto, e em ácido trifluoroacético. O espectro obtido em clorofórmio deuterado mostra absorções análogas a pirimidina 95 observada, anteriormente:

- $\delta$  3,53, os prótons metilênicos como um singlete, observa-se a ausência da metoxila do éster;
- $\delta$  7,29-761 um multiplete devido aos prótons meta e para de fenila e
- $\delta$  8,30-8-56, um multiplete dos prótons orto da fenila junto com mais um próton aromático.

Já no espectro de RMN-14 em ácido trifluoroacético, todos os hidrogênios são deslocados para campo mais baixo devido a protonação dos nitrogênios da molécula e uma separação maior é observada para os prótons aromáticos, ficando visível neste espectro em ácido trifluoroacético o próton aromático que não está no anel da fenila, absorvendo em 9,09ppm como um singlete e os prótons orto do anel da fenila em 8,2 a 8,4 ppm como multiplete.

Mais uma vez é observado o efeito anisotrópico<sup>30</sup> da ligação imino sobre os prótons orto do anel fenila.

O espectro de massa fornece íon molecular em 227 (75%). O aduto entre 38b e 47a forneceria peso molecular de 259 sendo a diferença exatamente a perda de uma molécula de metanol.

Diante destes dados o produto foi identificado como 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetamida (97). (R=10%).

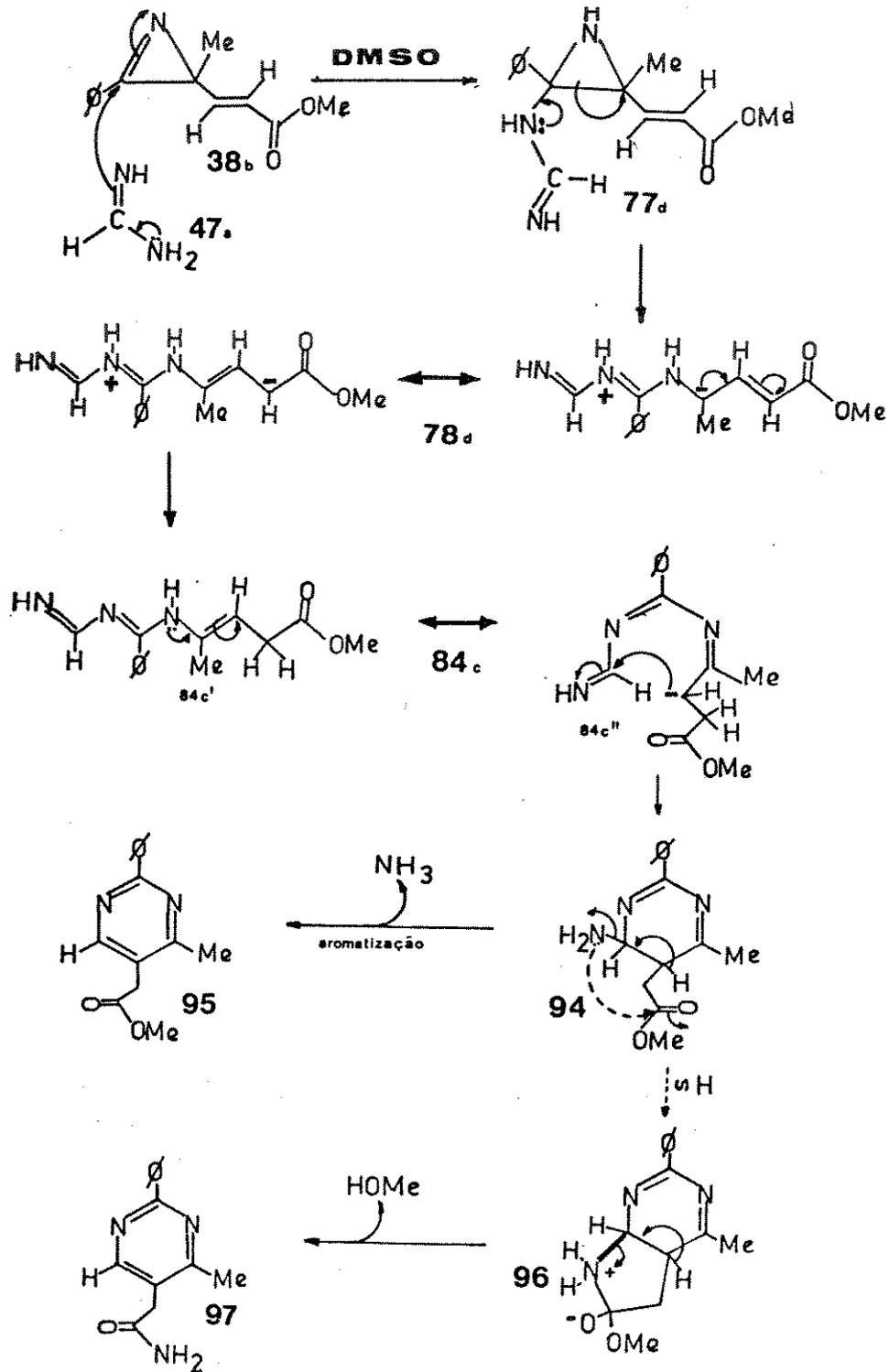
O mecanismo da reação segue de maneira análoga aos outros observados: ocorre inicialmente o ataque do nitrogênio nucleofílico da formamidina (47a) a ligação imino do anel da 2H-azirina 38b com a formação da aziridina 77d. A abertura do anel de 77d é favorecida pela grande estabilidade do carbânion formado 78d por ter deslocalização de carga através da ligação C=C conjugada ao éster.

A migração de próton para o carbono  $\alpha$  formando a enamina 84c é favorecida pela formação do sistema sem carga. O par de elétrons do nitrogênio central, por deslocalização fornece o carbono  $\beta$  como nucleófilo 84c'' e este carbono nucleofílico ataca o carbono eletrofílico da ligação imino terminal e com migração de hidrogênio produz o heterocíclico 94. Uma vez o sistema cíclico formado, pode facilmente perder amônia para a aromatização do sistema final 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetato-de-metila (95).

O segundo produto observado do sólido obtido na reação pode ser explicado mecanisticamente a partir do heterocíclico 94. Não há perda de amônia neste caso e sim o ataque do grupo amino exocíclico à carbonila do éster formando o intermediário bicíclico 96. Ocorre mais uma vez a aromatização do sistema com a abertura do anel de cinco e perda de uma molécula de metanol produzindo o produto final observado 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetamida 97.

As estruturas das pirimidinas obtidas 95 e 97 puderam ser caracterizadas pelos dados da literatura. Murrel e colaboradores<sup>37</sup> relatam em seu estudo sobre RMN das interações em (aza) bifenil como em 2-fenil-pirimidina e 4-fenilpirimidina o efeito anisotrópico observado. Citam a desproteção dos prótons orto do anel fenila quando este encontra-se na posição 2 do anel pirimidina. Shkurko e Mamaev descre-

vem em estudos mais recentes<sup>38,39</sup> sobre a variação da absorção dos prótons do anel de pirimidina de acordo com os substituintes presentes no anel. No caso de 2-fenil-pirimidina, além do efeito de desproteção



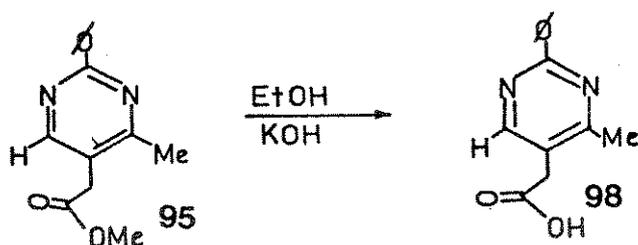
dos prótons orto da fenila mostram que um próton "para" do anel pirimidina (C5) absorve em 7,42 ppm quando o solvente é dimetilsulfóxido e o próton "meta" do anel da pirimidina encontram-se sob efeito anisotrópico da ligação C=N adjacente, encontrando-se desprotegido e portanto absorvendo em campo mais baixo: 8,8 ppm em DMSO.

Mesmo diante dos dados em diferentes solventes, os da literatura em DMSO e os obtidos em tetracloreto de carbono e ácido trifluoroacético pode-se traçar um paralelo devido a absorção do próton aromático da pirimidina no primeiro caso ( $\text{CCl}_4$ ) absorveu junto com os prótons orto em 8,2-8,4 ppm e no segundo caso com a separação observada em ácido trifluoroacético, absorve em 9,09 ppm. Estes dados estão inteiramente de acordo com o valor observado por Shkurko e Mamaev<sup>30</sup> em  $\delta = 8,9$  ppm para um próton "meta" do anel pirimidina.

Para caracterização do grupo éster 95 foi realizada a reação de hidrólise com hidróxido de potássio em etanol. O produto obtido mostrou em seu espectro de RMN em  $\text{CDCl}_3$  absorções em:

- $\delta 2,6$  um singlete, com integração correspondente a três prótons, atribuído a um grupo metila sobre um sistema aromático por estar em campo mais baixo;
- $\delta 3,71$ , um singlete, com integração referente a dois prótons, atribuído aos prótons metilênicos adjacentes a carbonila do éster;
- $\delta 7,3$  a  $7,7$ , um multiplete com integração referente a três prótons aromáticos do grupo fenila;
- $\delta 8,1$  a  $8,6$ , um multiplete com integração correspondente a três prótons aromáticos: os prótons orto do anel fenila que estão sob efeito anisotrópico<sup>30</sup> e o próton "meta" do anel pirimidina e em
- $\delta 8,69$ , um singlete com integração referente a um próton atribuído ao próton do ácido formado.

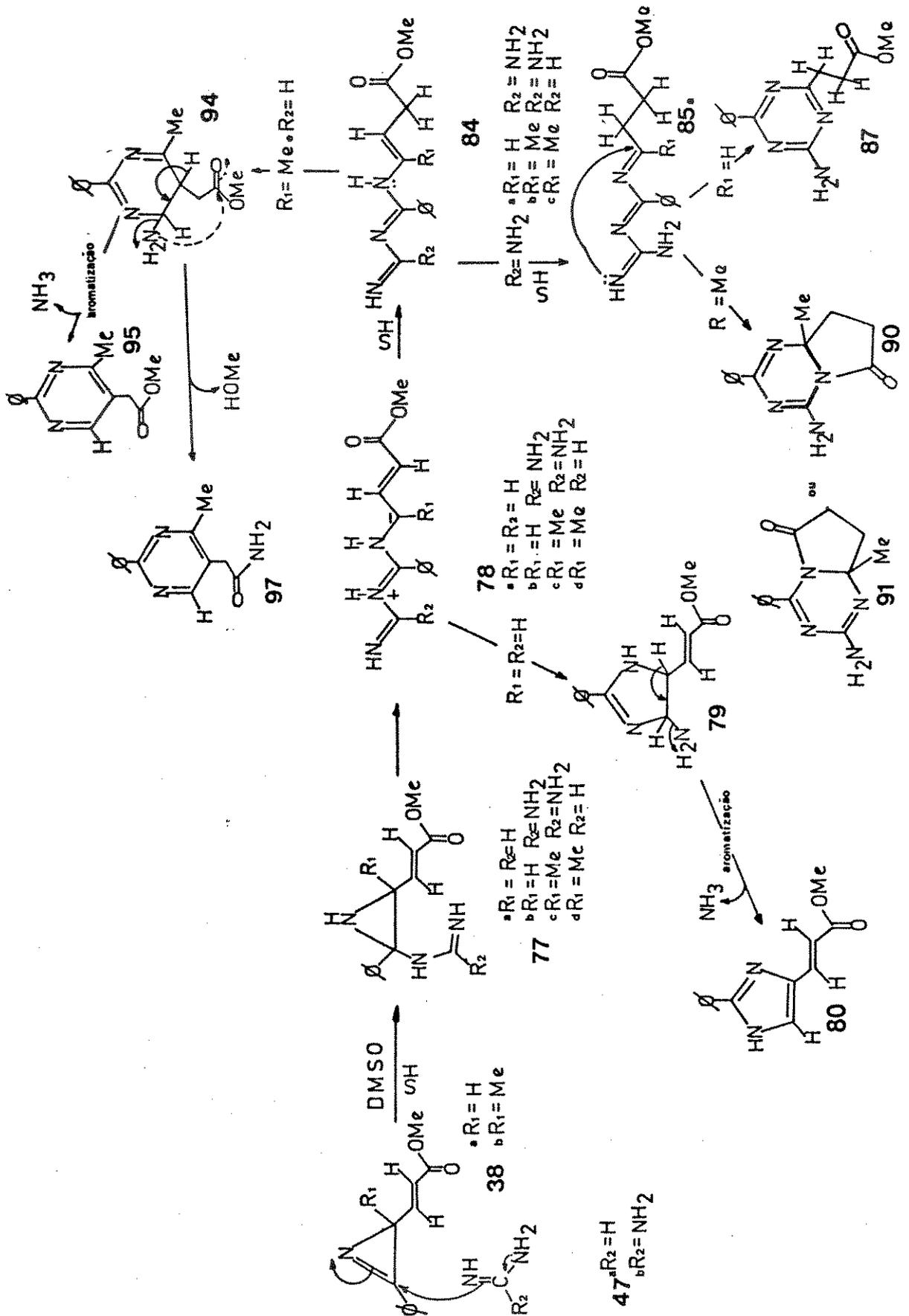
Com esses dados pode-se propor que a reação de hidrólise foi efetiva, ficando evidente principalmente pela ausência do singlete devido a metila do grupo éster e à presença do próton ácido em 8,69 ppm com a formação de pirimidina ácido acético 98.



Neste conjunto de reações estudadas chama a atenção o fato de que o mecanismo pelo qual se procede pode ser generalizada <sup>p=2</sup> por intermediários comuns sendo que a variedade observada dos produtos obtidos deve-se ao efeito do substituinte na posição 2 do anel da azirina, variando se esta for di ( $R_1=H$ ) ou tri ( $R_1=Me$ ) substituída, a amidina empregada ser formamidina ( $R_2=H$ ) ou guanidina ( $R_2=NH_2$ ) e principalmente ao fato de que todas as reações seguem o caminho termodinâmico levando a anéis aromáticos sempre que possível.

A formação da aziridina inicial 77 pelo ataque da amidina ao carbono eletrofílico da ligação imino do anel da 2H-azirina é sugerida em todas as reações.

Ocorre abertura da aziridina 77 sempre com quebra da ligação C-C devido a estabilização da carga formando o intermediário carbânion 78, e a partir daí os caminhos variam de acordo com os substituintes  $R_1$  e  $R_2$  sempre procurando seguir termodinamicamente para a formação do sistema aromático. O imidazol 80 é observado quando  $R_1=R_2=H$ , sendo produzido pela ciclização direta deste intermediário 78a e pela perda de amônia.

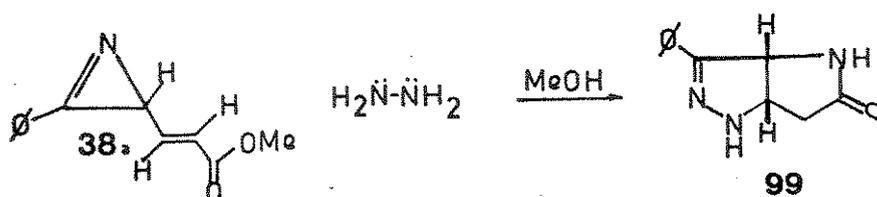


Quando  $R_1 = \text{CH}_3$  e  $R_2 = \text{H}$  ocorre migração de próton para a formação do intermediário enamina 84, favorecida pela formação da ligação dupla mais substituída, mais uma vez termodinâmico 84c e o carbono  $\beta$  age como nucleófilo, ciclizando o sistema pelo ataque ao carbono eletrofílico da ligação imino terminal. Termodinamicamente ocorre a formação dos sistemas aromáticos 95 pela perda de amônia e 97 pela perda de metanol.

A partir do intermediário 84, quando o sistema guanidina é empregado ( $R_2 = \text{NH}_2$ ) sempre é observada a migração de próton com a formação do intermediário imina 85 formando o sistema  $A_2 B_2$  devido aos  $\text{X-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Y}$  observados nos produtos finais. Com a presença do grupo  $\text{NH}$  terminal a nucleofelicidade dos nitrogênio aumenta ( $R_2 = \text{NH}_2$ ) e a ciclização ocorre pelo ataque deste a ligação imino central 85, não sendo mais o carbânion 78 ou 84 que age como nucleófilo. Se  $R_1$  é um hidrogênio ocorre a oxidação do sistema 86 para aromatização levando a s-triazina 87. Porém quando  $R_1$  é o grupo metila, a oxidação torna-se inviável e a aromatização do sistema não pode ocorrer. Por este motivo os nitrogênios do anel são bastante nucleofílicos e podem atacar a carbonila do éster, tanto  $N_1$  como  $N_5$  formando os bicíclios 90 ou 91 com a perda de metanol.

Pode-se salientar aqui a importância do solvente DMSO, como citado anteriormente, como um incremento para a reatividade dos ânions devido ao efeito de solvatação dos cátions.

Em estudos realizados neste laboratório investigou-se a reação do sistema (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila (38a) frente a hidrazina em metanol e observou-se a formação de um sistema biciclo 1,3a,4,5,6,6a-hexahidro-3-fenil-pirrólo [3,2c] pirazol-5-ona (99)<sup>40</sup>.



Uma interessante investigação como parte do estudo de 2H-azirinas funcionalizadas, é a realização desta reação com hidrazina, por exemplo em solvente que estabilize cargas, como no presente estudo o uso de DMSO, para verificar-se se ocorre ou não a formação do biciclo (99) obtido em metanol.

#### 2.5- Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) frente a hidrazina em DMSO.

A reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato de metila (38a) com hidrazina é realizada em DMSO deixando-se reagir por 12 horas à temperatura ambiente. O produto bruto obtido na forma de um óleo amarelo é cromatografado em coluana de florizil, isolando-se um óleo amarelo claro que é cristalizado com éter diisopropílico e hexano fornecendo um sólido amarelo claro de p.f. 98-100°C que apresentou as seguintes absorções em seus dados espectroscópicos:

- O espectro de RMN em tetracloreto de carbono mostrou  $\delta$  2,55 a 3,22 ppm um multiplete do tipo  $A_2B_2$  com integração correspondente a quatro prótons, que pode ser atribuído aos prótons metilênicos adjacentes a carbonila do éster como os anteriormente observados para os sistemas 83, 87 e 90 ou 91.
- $\delta$  3,51 ppm, um singlete referente a três prótons, devido a absorção da metoxila do éster;

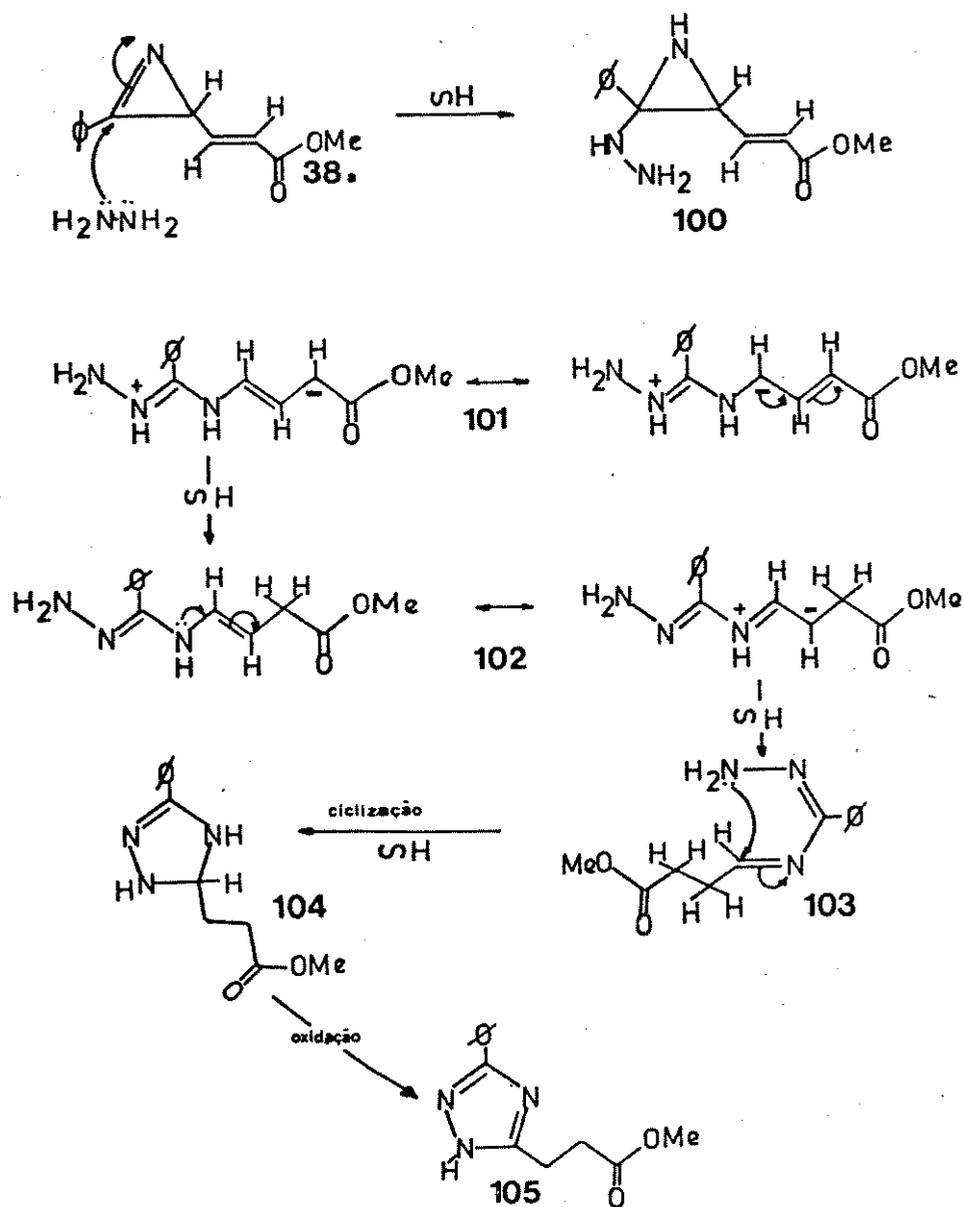
- $\delta$  7,1 a 7,5, um multiplete referente a três prótons aromáticos do grupo fenila, os prótons meta e o para e em:
- $\delta$  7,85 a 8,05, um multiplete correspondente a dois prótons, atribuído aos prótons orto do anel da fenila que mais uma vez como já observado anteriormente encontram-se desdobrados devido ao efeito anisotrópico causado pela ligação imino adjacente<sup>30</sup>.
- O espectro de IV mostra absorções em  $3120\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$ ),  $3000, 2885, 2760$  e  $1730\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ).
- O espectro de massa mostra íon molecular em 231 (24%) e picos em 200 (9,7%) e 172 (100%).

Com este resultado, pode-se imediatamente concluir que o produto obtido desta reação em DMSO não é o mesmo composto observado anteriormente quando a reação é realizada em metanol.

Traçando-se um paralelo do resultado observado aqui com os anteriormente obtidos da reações com amidinas em DMSO pode-se propor para o produto isolado, a estrutura de 3-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-propionato-de-metila (105). (R=25%).

O mecanismo para esta reação, pode ser postulado de maneira análoga aos anteriormente ilustrados:

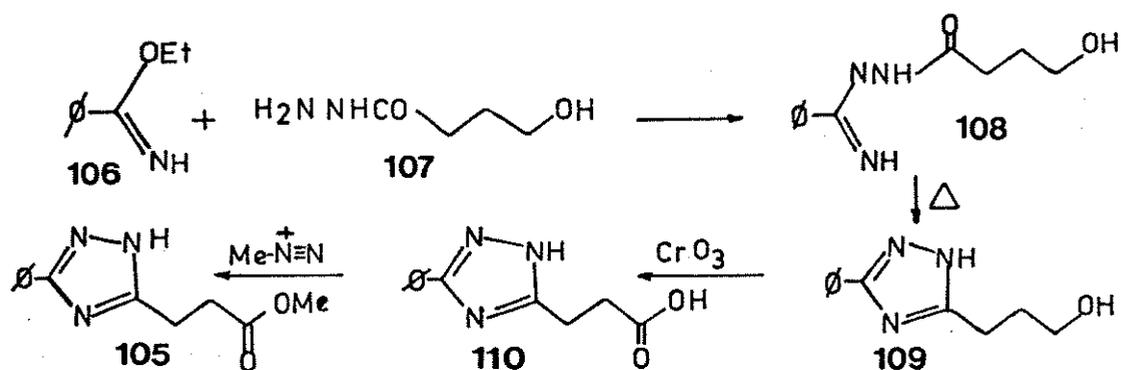
Ocorre o ataque inicial da hidrazina ao centro eletrofílicos do anel da 2H-azirina 38a, o carbono da ligação imino, com a formação da aziridina (100). Segue-se a abertura do anel de três membros através da quebra da ligação C-C, com estabilização da carga no C $\gamma$  de 101. Deslocalização eletrônica e migração de próton leva a formação de enamina 102 que mais uma vez por migração de próton produz a imina 103, com a formação do sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> observado. Ciclização deste intermediário através do ataque nucleofílico do nitrogênio terminal ao carbono da



ligação imino (CY) 103 seguido de tautomerismo leva ao sistema heterocíclico 104, o qual facilmente sofre oxidação para a formação do produto aromático, o triazol 105.

Este heterocíclico aromático, 3-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-propionato-de-metila (105) foi observado primeiramente por Buckler e colaboradores<sup>41</sup> em 1978. A classe de compostos triazóis desta maneira substituídos apresentam atividade biológica como anti-inflamatórios.

A síntese descrita é realizada a partir de etil éter benzimido (106) e 4-hidroxi butirohidrazina (107) para produzir acilamidrazone (108)<sup>42</sup>. O aquecimento deste intermediário 108 produz o tiazol álcool (109) que oxidado com  $\text{CrO}_3$  fornece o ácido 3-[3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-ácido-propiónico (110). O tratamento com diazometano dá o metil éster 105.



Apesar deste triazol 105 já ter sido descrito<sup>42</sup> cabe salientar a importância desta síntese por um caminho inédito, através de 2H-azirina 38a como intermediário.

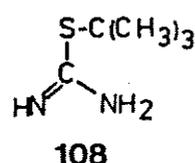
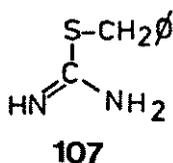
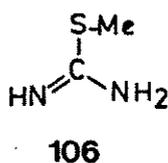
**PARTE-3: TENTATIVAS DE REAÇÕES COM 2-AZIRINAS FUNCIONALIZADAS  
FRENTE A OUTROS SISTEMAS NUCLEOFÍLICOS COMO PSEUDOTIOURÉIAS,  
2-AMINO-BENZIMIDAZOL, N-IMINO-PIRIDÍNEO E AINDA  
FRENTE A AGENTES REDUTORES.**

**3.1 - Pseudotiouréias**

Como foi citado anteriormente as pseudo tiouréias pertencem à classe das amidinas, com os dois nitrogênios nucleofílicos ativados pelo átomo de enxofre. Foi citado um exemplo da reatividade do sistema 5-etil-pseudo tiouréia (53) frente ao acrilato de metila (54) produzindo a piridina 56.

As 2H-azirinas 38a e b com o grupo acrilato na posição-2 do anel mostram ser de bastante interesse para este tipo de reação porque a partir de um ataque inicial a um dos centros eletrofílicos da molécula, por exemplo o carbono da ligação imino do anel, ficam ainda dois centros eletrofílicos remanescentes: o carbono da ligação C=C conjugada e o carbono carbonílico do éster metílico.

As pseudotioureias utilizadas foram s-metil (106), s-benzil (107) e s-terc-butil-iso-tiouréia (108).



### 3.1.1 - Reação entre s-metil-isotiocarbamida (106) frente a (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b).

S-metil-isotiocarbamida (106) é preparada "in situ" a partir de seu sal sulfato de s-metil-isotiocarbamida na presença de base, carbonato de potássio, em acetonitrila.

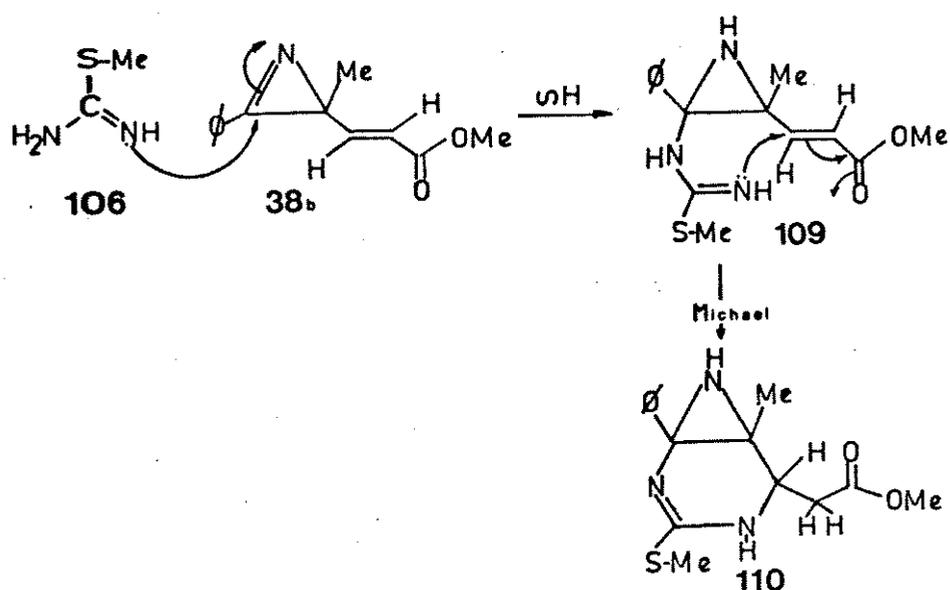
A preparação do sal é realizada a partir da tiocarbamida dissolvida em água, adicionando-se dimetilsulfato à baixa temperatura. Reação vigorosa é observada inicialmente, depois deixa-se em refluxo por uma hora. A mistura reacional é resfriada, tratada com etanol e filtrada. Obtém-se o sal na forma de um sólido branco em 66% de rendimento<sup>45</sup>.

A reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e s-metil-isotiocarbamida (106) é realizada em acetonitrila em presença de base carbonato de potássio. Quando realiza-se esta reação em DMSO o resultado observado é idêntico ao obtido em acetonitrila. O produto bruto quando tratado com tetracloreto de carbono, apresenta-se parcialmente insolúvel. Extração com éter etílico fornece um óleo amarelo o qual é purificado por cromatografia em coluna de florizil. O produto puro é obtido em baixo rendimento (21,6%) e os dados espectroscópicos apresentam as seguintes absorções: O espectro na região infravermelha apresenta bandas em  $3100-1920\text{cm}^{-1}$  de média intensidade atribuídas ao estiramento da ligação N-H e em  $1735\text{cm}^{-1}$  uma banda intensa referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila do éster não conjugada. O espectro de RMN apresenta as absorções em:

- $\delta 1,70$ , um singlete com integração referente a três prótons indicando a presença de grupo metila sobre um carbono  $\text{sp}^3$ ;

- $\delta 2,30$ , um **singlete** também com integração referente a três prótons porém devido a absorção em campo mais baixo pode ser atribuído ao grupo metila sobre o átomo de enxofre;
- $\delta 3,50$ , um **singlete** referente a três prótons atribuído ao grupo metoxila do éster;
- $\delta 2,82$ , um **dublete** com integração correspondente a dois prótons, com um acoplamento  $J=8\text{Hz}$  atribuído aos prótons metilênicos adjacentes a carbonila;
- $\delta 4,60$ , um **triplete**, com integração referente a um próton, com acoplamento  $J=8\text{Hz}$  atribuído a um próton metínico .
- $\delta 7,52$ , um **singlete**, com integração referente aos cinco prótons aromáticos do anel da fenila, indicando que a fenila deve estar sobre um carbono  $sp^3$ , isenta de efeitos anisotrópicos.

Com estes resultados pode-se propor a formação de uma aziridina bicíclica (110) e o mecanismo é ilustrado a seguir:



Ocorre o ataque nucleofílico da *s*-metil-isotiouréia (106) a um centro eletrofílico de 2H-azirina 38b por exemplo ao carbono da ligação C=N do anel e um posterior ataque do outro nitrogênio ao carbono do grupo acrilato numa reação tipo Michael para formar o biciclo 110.

Este resultado é bastante interessante, uma vez que, como foi descrito<sup>20</sup> pseudo tiouréias reagem com acrilatos levando a sistemas aromáticos como pirimidinas 52. Com o objetivo de estudar a reatividade dos vários centros eletrofílicos existentes na molécula de 2H-azirina 38b, observa-se que mesmo se o ataque inicial ocorrer numa reação tipo Michael, tem-se ainda dois centros eletrofílicos remanescentes no aduto inicial formado; a ligação imino do anel da 2H-azirina 38b e a ligação carbonila do éster e neste caso a reação ocorre em caminho diferente do observado para acrilatos simples<sup>20</sup> havendo a ciclização com o ataque do nitrogênio nucleofílico ao carbono eletrofílico da ligação imino do anel da azirina ao invés do ataque ao carbono da ligação C=O do éster observado anteriormente<sup>20</sup>.

É importante ainda salientar o papel do átomo de enxofre nestas amidinas que por ser maior, possuir orbitais *d* e pares de elétrons livres, dirige a reação para caminho totalmente diferente do anteriormente observado com outras amidinas mais simples, como formamidina (47a) e guanidina (47b), tanto em acetonitrila como em DMSO.

Com o objetivo de provar a estrutura do biciclo 110, realiza-se reação de hidrólise ácida, em dioxano com ácido clorídrico diluído, que poderia acarretar a abertura do anel de 3 membros. Não consegue-se obter resultado positivo desta reação.

O rendimento do biciclo 110 é baixo e uma das causas deste fato pode ser atribuída à decomposição da pseudo tiouréia em derivados dif-

meros ou trímeros de cianamida. Esta decomposição foi verificada do sólido obtido pelo tratamento do produto bruto com solvente apolares (hexano, benzeno e tetracloreto de carbono). O espectro de infra-vermelho deste sub-produto mostrou decomposição de s-metil isotiouréia (106) levando a cianamida (dímero ou trímero).

Otimização das condições reacionais foram realizadas. O solvente acetonitrila é empregado por ser polar suficiente para dissolver o sal, ser aprótico e volátil, de fácil extração.

Uma modificação empregada foi o tempo de reação, deixa-se reagir por menos tempo evitando decomposição de s-metil-isotiouréia (106).

A reação foi realizada sob as mesmas condições anteriormente descritas mas em menor tempo: 1 dia e 20 horas. O resultado obtido foi melhor uma vez que o produto de reação 110, depois de cromatografado em florizil foi obtido em 34% de rendimento, (anteriormente 21%).

Outras tentativas para a identificação deste biciclo 110 foram realizadas. Reações de alquilação como por exemplo com iodeto de metila e hidróxido de potássio em DMSO<sup>43</sup>.

O espectro de RMN do produto obtido não mostra sinal de reação de alquilação sobre o nitrogênio.

Outra reação efetuada foi utilizando-se cloreto de benzila como agente alquilante. A reação é realizada em DMSO com hidróxido de potássio, deixando-se reagir à temperatura ambiente, sob agitação magnética por meia hora. O produto é lavado com água destilada para remover o DMSO e extraído com cloreto de metileno<sup>43</sup>. O espectro de RMN obtido mostra a presença dos reagentes. Não há reação química.

### 3.1.2 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila 38b e S-benzil-isotiouréia (107).

S-benzil-isotiouréia é obtida "in situ" da reação de base (carbonato de potássio) com tosilato de s-benzila-isotiouréia. O sal é sintetizado a partir da tiouréia com álcool benzílico e ácido p-tolueno-sulfônico em dioxano<sup>44</sup>.

A reação é realizada sob refluxo por 5 horas e 30 minutos. A solução cor de laranja límpida obtida quando tratada com benzeno produz grande quantidade de sólido branco, o qual é filtrado por sucção. Obtém-se o tosilato de s-benzil-isotiouréia em bom rendimento (64%).

O espectro de infravermelho mostra bandas em frequência 3300-3000cm<sup>-1</sup> (νNH); 1210cm<sup>-1</sup> e 1165cm<sup>-1</sup> (νO=S=O).

Esta reação é interessante para isotiouréia desejada, ocorre via formação do íon carbônio benzílico, com a perda de uma molécula de água do álcool benzílico protonado pelo ácido-p-tolueno-sulfônico, seguido do ataque nucleofílico do átomo de enxofre ao íon carbônio formado. É importante salientar o fato de que o sal formado aqui não apresenta contra-íon nucleofílico, o tosilato, o que poderia interferir no resultado da reação com a 2H-azirina 38b.

A reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) frente a s-benzil-isotiouréia (107) foi realizada em acetonitrila com carbonato de potássio. Deixa-se a mistura reacional sob forte agitação magnética, à temperatura ambiente por 4 dias. Filtra-se com sucção e o solvente é extraído à pressão reduzida. O produto obtido é cromatografado em florizil, usando-se como eluente benzeno.

Desta purificação são isolados dois produtos: o produto separado da sétima fração em benzeno apresentou as seguintes absorções em seu espectro de ressonância magnética nuclear:

- $\delta$ 1,68, um singlete, com integração referente a três prótons atribuído ao grupo metila sobre um carbono  $sp^3$ , da junção dos anéis de 3 e de 6 membros;
- $\delta$ 2,88, um dublete, com integração correspondente a dois prótons com  $J=8\text{Hz}$ , atribuído aos prótons metilênicos adjacentes a carbonila do éster;
- $\delta$ 3,52, um singlete referente a três prótons atribuído a metoxila;
- $\delta$ 4,60, um triplete, com integração referente a um próton com  $J=8\text{Hz}$ , atribuído ao próton metínico do anel de 6 membros;
- $\delta$ 4,10, um singlete, referente aos dois prótons metilênicos do grupo benzila sobre o átomo de enxofre e
- $\delta$ 7,20, um singlete referente a dez prótons aromáticos do anel fenila da junção anéis e do anel fenila do grupo benzila.

Este resultado obtido está de acordo com uma estrutura análoga à reação anterior, onde temos a cicloadição da s-benzil-isotiouréia com a formação do sistema biciclo análogo a estrutura 110.

Este produto depois de 12 dias mostrou decomposição pelo seu espectro de RMN.

A outra fração isolada mostra as seguintes absorções em seu espectro de RMN:

- $\delta$ 1,60, um singlete, com integração correspondente a três prótons, atribuído ao grupo metila;
- $\delta$ 2,75, um dublete, com  $J=7,2\text{Hz}$  correspondente a um próton metínico;
- $\delta$ 3,50, um singlete referente a três prótons os quais devido a absorção em campo mais baixo podem ser atribuídos a uma metoxila;

- $\delta$  3,80, outro singlete referente a três prótons, indicando a presença de incorporação de uma segunda metoxila na molécula deste produto formado;
- $\delta$  4,65, um triplete de  $J=7,2\text{Hz}$  referente a um próton metínico; e
- $\delta$  7,0 a 7,68 e em 8,50 multipletos atribuídos aos dez prótons aromáticos do grupo fenila e do grupo benzila.

Com estes resultados não foi possível elucidar a estrutura deste segundo produto obtido nesta reação podendo-se concluir somente que houve incorporação de uma segunda metoxila na estrutura obtida.

### 3.1.3 - Reação de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) frente a S-t-butil-isotioréia (108)

De maneira análoga a reação anteriormente descrita, s-t-butil-isotioréia (108) é obtida no próprio meio reacional, a partir do sal tosilato de s-t-butil-isotioréia. O sal é preparado a partir da tiouréia, álcool t-butílico e ácido p-tolueno sulfônico em dioxano<sup>44</sup>. A reação é realizada sob refluxo por 5 horas. A solução amarela obtida é resfriada e tratada com éter etílico. Obtém-se tosilato de s-t-butil-isotioréia como um sólido branco em pouca quantidade (15%). O espectro de infravermelho mostra bandas em frequência de 3220 e 3020 $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento N-H 1220 e 1175 $\text{cm}^{-1}$ , aos estiramentos O=S=O.

O mecanismo é via íon carbônio-terciário formado a partir da protonação do álcool t-butílico, seguido do ataque nucleofílico do átomo de enxofre da tiouréia ao íon carbônio formado, numa reação do tipo substituição nucleofílica (S<sub>N</sub>).

A reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e *s-t*-butil-isotiouréia (108) foi realizada de maneira análoga das reações anteriormente descritas: 2H-azirina 38b em acetoni-trila com o sal tosilato-de-*s-t*-butil-iso-tiouréia e carbonato de potássio. Deixa-se a mistura reacional sob agitação magnética por 3 dias à temperatura ambiente. A solução amarela, com sólido branco obtida e filtrada com sucção e o solvente é removido à pressão reduzida. Do óleo obtido extrai-se com benzeno e este quando tratado com éter etílico separa uma pequena quantidade de sólido. A parte solúvel apresenta-se como um óleo amarelo produzindo os seguintes sinais em seu espectro de RMN:

- $\delta$  1,50, um singlete, com integração referente a nove prótons atribuído aos grupos metila do *t*-butil ligado ao átomo de enxofre;
- $\delta$  2,79, um dublete, com  $J=8,3\text{Hz}$ , correspondente a dois prótons, atribuídos aos prótons metilênicos;
- $\delta$  3,50 um singlete, correspondente a três prótons atribuídos a metoxila do éster;
- $\delta$  4,50, um triplete de  $J=8,3\text{Hz}$  atribuído ao próton metínico e
- $\delta$  7,0 a 8,0, várias absorções atribuídas aos prótons aromáticos.

Além destas observa-se ainda outras absorções na região de  $\delta$  3,45 e 3,55 indicando a presença de outros produtos além deste obtido como principal.

Com este resultado pode-se sugerir que a reação ocorre segundo o mesmo caminho anteriormente observado, com a formação do sistema biciclo análogo ao 110.

A purificação destes produtos pelos métodos usualmente empregados não foi efetiva.

### 3.1.4 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com S-metil-isotioréia (106).

Com o objetivo de estudar a variação da reatividade de s-metil-isotioréia (106) frente a 2H-azirina di substituída realiza-se a reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com S-metil isotioréia (106) em acetonitrila na presença de carbonato de potássio. Deixa-se reagir por 3 dias à temperatura ambiente sob agitação magnética. A mistura reacional é filtrada e extrai-se o solvente à pressão reduzida. O produto bruto obtido como um óleo amarelo é cromatografado em coluna de florizil usando-se como eluente cloreto de metileno. Isola-se um óleo amarelo (17% do peso da 2H-azirina) cujo espectro de RMN fornece os seguintes dados:  $\delta$  2,24 um singlete;  $\delta$  3,52 várias absorções entre elas um dublete; em  $\delta$  3,62, um singlete, 3H; em 3,66 um sinal encoberto pelo singlete;  $\delta$  5,25 sinais fracos e  $\delta$  7,40, um singlete. O espectro de infravermelho mostra bandas em  $2950\text{cm}^{-1}$  de média intensidade ( $\nu\text{NH}$ ), e em  $1730\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$  de éster).

Com estes resultados não nos foi possível concluir a estrutura do produto formado. Observa-se que a reação ocorreu no centro eletrofílico do anel da azirina (C=N) devido a ausência do efeito anisotrópico, observado para os prótons aromáticos e aqui apresentam-se como um singlete em 7,40 ppm. Outra observação é a ausência da dupla ligação C=C conjugada ao éster e à presença da carbonila do éster evidenciada tanto pelo IV ( $1735\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{C=O}$ ) como pelo singlete em 3,62 ppm indicando a presença da metoxila no produto final formado.

Com base nos resultados obtidos anteriormente para o sistema trissubstituído 38b + 106 pode-se esperar um produto aqui de estrutu-

ra análoga aos bicíclios observados anteriormente 110, sendo que neste caso as absorções no espectro de RMN tornam-se mais complexas devido ao acoplamento observado do próton metínico do anel de 6 não só com os prótons metilênicos exocíclicos (carbonila), como também com o próton agora presente na junção dos dois anéis.

Com os resultados das reações entre os sistemas (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) frente a S-metil isotiouréia (106) realizou-se também a investigação com outros sistemas de 2H-azirinas funcionalizadas como 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) e 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) frente a esta pseudo-tiouréia 106.

No primeiro caso, 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) frente a S-metil-isotiouréia (106), realiza-se a reação sob as mesmas condições descritas anteriormente: sulfato de S-metil-isotiouréia em acetonitrila e carbonato de potássio. O maior produto observado aqui é a decomposição da S-metil-isotiouréia (106) formando o dímero ou trímero de cianamida.

No segundo caso, a reação de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) frente a S-metil-isotiouréia (106) é realizada por dois dias em acetonitrila e carbonato de potássio à temperatura ambiente. O produto bruto observado mostra ser uma mistura de compostos, evidenciados por várias absorções em seu espectro de RMN: na região de 1,8-2,7 ppm várias absorções e também o sinal do próton do grupo formil permanece no produto obtido.

Com o objetivo de estudar a reatividade de diferentes pseudo-tiouréias frente a 2H-azirinas funcionalizadas, foi sintetizada a S-metil-N-fenil-pseudo tiouréia. A síntese é realizada a partir de fe-

nil-tiouréia em acetonitrila, adicionando-se carbonato de potássio e iodeto de metila<sup>45</sup>. Deixa-se reagir à temperatura ambiente, filtra-se e remove-se o solvente a pressão reduzida. A extração com éter etílico fornece S-metil-N-fenil-iso-tiouréia em 74% de rendimento.

Realiza-se a reação com (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e S-metil-N-fenil-iso-tiouréia em cloreto de metileno. Deixa-se reagir por 17 dias. Da solução amarela obtida é removido o solvente à pressão reduzida. O produto bruto obtido mostra em seu espectro de RMN ser uma mistura complexa de vários compostos. Esta mistura é purificada através de coluna de florizil empregando-se como eluente cloreto de metileno. As frações eluídas mostram vários compostos cujos dados dos espectros de RMN obtidos não foram suficientes para identificação dos produtos formados.

Observa-se neste caso, que a reação ocorre muito mais lentamente e este grande espaço de tempo necessário para que a 2H-azirina 38b seja consumida, pode ser o motivo de estar se observando vários produtos formados.

Realiza-se a reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila 38a frente a S-metil-N-fenil-isotiouréia em cloreto de metileno deixando-se reagir 5 dias à temperatura ambiente. O óleo castanho obtido, mostra ser uma mistura de vários compostos devido as várias absorções observadas para metoxila do éster em seu espectro de RMN.

Reações com S-metil-N-fenil-isotiouréia, frente a sistemas 2-formil-2H-azirina 36a e b foram também investigadas. As reações foram realizadas em cloreto de metileno à temperatura ambiente por 5 dias. A reação com 3-fenil-2-formil-2H-azirina 36a produziu um óleo castanho cujo espectro de RMN apresentou várias absorções de prótons aromáticos

Indicando a presença de mistura de produtos. O produto bruto é purificado em coluna de florizil usando-se como eluente cloreto de metileno. Isola-se várias frações as quais apresentam bandas intensas em  $2100\text{cm}^{-1}$  em seu espectro de IV. Pode-se sugerir que mais uma vez observa-se o produto de decomposição de S-metil-N-fenil-isotiocarbamato, o qual é isolado em maior quantidade. Os espectros dos outros produtos obtidos não fornecem dados suficientes para a determinação da estrutura.

Reação entre 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36a) frente a S-metil-N-fenil-isotiocarbamato foi realizada em cloreto de metileno por 4 dias. O espectro de RMN do produto bruto obtido mostra a ausência dos prótons de aldeído e vários sinais em  $\delta 1,2$  a  $\delta 1,6$  ppm e  $\delta 2,0$  a  $\delta 2,6$  ppm, indicando mais uma vez mistura de vários produtos.

Com estes resultados negativos, optou-se por algumas modificações para realização destas reações como por exemplo a mudança de base. Emprega-se no lugar de carbonato de potássio, trietilamina porque é líquida e o contato desta com os reagentes deve ser maior implicando a produção de S-metil-isotiocarbamato mais rapidamente e evitando desta maneira a decomposição em cianamida porque a reação com a 2H-azirina 38b deve ser mais rápida. Realizou-se a reação nas mesmas condições anteriores exceto a base utilizada, que foi trietilamina. Nenhuma transformação química foi observada, recuperando-se o reagente (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) quantitativamente.

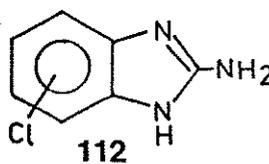
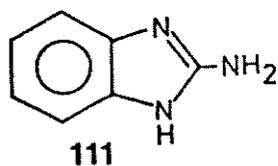
A mudança do solvente empregado, acetonitrila poderia trazer melhores resultados. O solvente empregado deve ser polar e aprótico e se volátil facilita o tratamento posterior da reação.

DMSO preenche os requisitos por serem polares e apróticos porém não é volátil e a extração tem que ser feita com água.

A reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com S-metil-isotiouréia (106) foi realizada com carbonato de potássio em DMSO. O produto observado é o sistema biciclo 110, sendo o resultado idêntico ao da reação realizada em acetonitrila, inclusive o rendimento permanece baixo.

Os resultados obtidos nestas reações com as 2H-azirinas 38a e principalmente 38b frente a S-metil-isotiouréia (106) mostrou ser muito interessante pela novidade dos sistemas biciclos observados (110 e análogos S-benzil e S-terc-butil). Infelizmente estes produtos apresentaram grande instabilidade o que dificultou enormemente a identificação destes pelos métodos usualmente empregados.

### 3.2 - Reações de 2H-Azirinas Funcionalizadas frente a 2-Amino-Benzimidazol (111) e 2-Amino-5-Cloro-Benzimidazol (112)



2-amino-benzimidazol (111) é um sistema aromático contendo 3 nitrogênios nucleofílicos de maneira análoga ao sistema guanidina (47b).

Fez parte desta pesquisa, estudar a reatividade dos sistemas 2H-azirinas funcionalizadas 36 e 38 e frente ao sistema 2-amino-benzimidazol (111) e 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112).

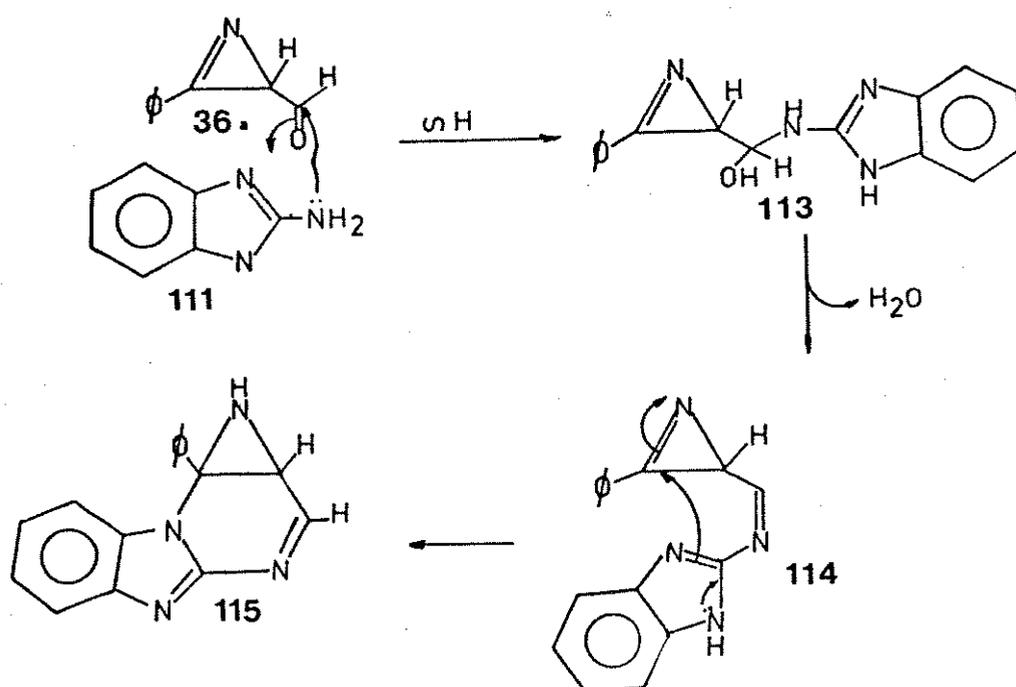
### 3.2.1 - Reação entre 2-Formil-3-Fenil-2H-Azirina (36a) frente a 2-Amino-Benzimidazol (111)

Realiza-se esta reação em THF em mistura equimolar dos reagentes. Deixa-se reagir à temperatura ambiente por duas horas.

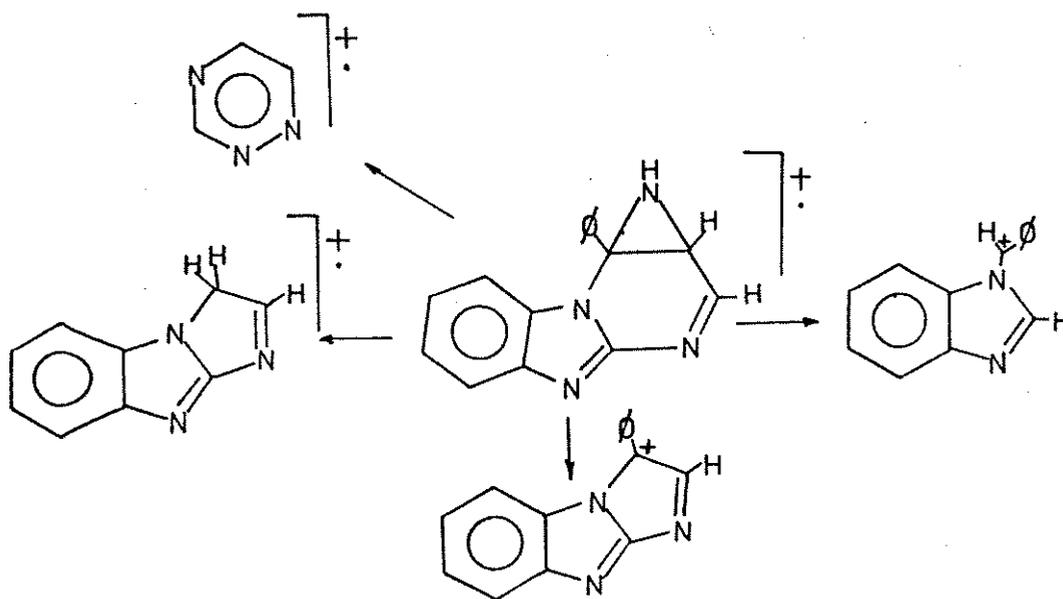
Obtem-se como produto da reação um sólido amarelo claro com ponto de fusão de 158 a 160°C. O espectro de infravermelho (KBr) (IV 11) deste produto apresenta frequência de absorção em 3400 - 3000cm<sup>-1</sup> atribuída ao estiramento da ligação N-H, em 1640cm<sup>-1</sup> e 1600cm<sup>-1</sup> bandas intensas atribuídas ao estiramento da ligação C=N. O espectro de massa apresenta íon molecular em 260 (100%) e os seguintes picos 283 (27%), 207 (16%), 157 (36%) e 103 (27%).

Este sólido não apresenta solubilidade nos solventes orgânicos comumente usados para o espectro de RMN.

Com os dados de infravermelho e massa, pode-se sugerir que temos um produto de adição com a perda de uma molécula de água, formando o sistema heterocíclico (115).



Para a fragmentação do espectro de massa sugere-se as seguintes estruturas:



Tentativa de obter-se o espectro de RMN em metanol, mostrou que depois de oito dias o sólido está totalmente dissolvido. O espectro mostra absorções em 6,40 a 7,50 ppm e em 3,60 a 3,80 ppm. Recristalização deste sólido com éster etílico forneceu um sólido de ponto de fusão de 118-122°C, cujo espectro de IV-12 mostra frequências em 3400 a 3100 $\text{cm}^{-1}$  atribuídas e o estiramento da ligação N-H, em 1630 $\text{cm}^{-1}$  uma banda intensa devido ao estiramento da ligação dupla C=N além de 1600 e 1578 $\text{cm}^{-1}$ . O espectro de massa deste sólido mostrou íon molecular em  $\text{M}^+$  em 260 e os seguintes picos: 232 (46%), 206 (25,7%), 179 (18%) e 133 (26%).

Com este novo resultado, comparando-se as absorções dos dois espectros de infravermelho (IV-11 e IV-12), observa-se diferenças indicando que o produto 115 mostra instabilidade em metanol, sofrendo mo-

dificações, porém pelo espectro de massa verifica-se o mesmo íon molecular tratando-se portanto de um isômero de 115.

Este segundo produto isomérico é cromatografado em coluna de florizil, utilizando-se como eluente, cloreto de metileno. São isoladas duas frações: a primeira do composto inicialmente colocado na coluna e uma segunda fração de um produto de coloração verde fluorescente intensa, cujo espectro de infra-vermelho mostra absorções em  $3300-3200\text{cm}^{-1}$  devido ao estiramento da ligação N-H, uma absorção pouco intensa em  $1630\text{cm}^{-1}$  e outras em 1520, 1485, 1450 e  $1220\text{cm}^{-1}$ . Este terceiro composto mostra ser, pelas frequências observadas pelo espectro de IV, completamente diferente do isômero original colocado na coluna. Recristalização deste produto com éter etílico apresenta p.f. de  $226-229^{\circ}\text{C}$ . O espectro de massa deste terceiro composto observou íon molecular em 262 (50%) e os seguintes picos: 233 (12%), 205 (10,6%), 129 (14%), 102 (33%) e 77 (41,8%).

Pelo resultado obtido do espectro de massa pode-se sugerir que o terceiro composto observado fluorescente é um produto de redução do isômero original. O espectro de ressonância deste terceiro composto tirado em clorofórmio deuterado e metanol deuterado apresentou um singlete de um próton bastante desprotegido com deslocamento químico de 8,70 ppm, além das absorções na região dos prótons aromáticos. Com este conjunto de dados não foi possível a identificação dos produtos observados e a partir desta reação realizou-se o estudo com o derivado clorado 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112).

### 3.2.2 - Reação entre 3-Fenil-2-Formil-2H-Azirina (36a) e 2-Amino-5-Cloro-Benzimidazol (112).

A reação foi realizada em THF com quantidades equimolares de 3-fenil-2-formil-2H-azirinas (36a) e 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112) à temperatura ambiente por duas horas. O sólido branco obtido mostrou decomposição a 134°C e seu espectro de infravermelho apresentou as seguintes bandas: 3400-3000cm<sup>-1</sup> atribuídas ao estiramento da ligação N-H, em 1660 e 1600cm<sup>-1</sup> atribuídas ao estiramento da ligação dupla C=N.

O espectro de massa forneceu íon molecular em 296 (33%) e as seguintes fragmentações: 294 (100%), 269 (8%), 267 (20%), 193 (11%), 191 (31%) e 157 (14%).

Com este resultado pode-se sugerir um produto de adição com perda de uma molécula de água, de maneira análoga ao anteriormente proposto 115.

As possíveis estruturas para a fragmentação do espectro de massa são análogas as observadas para o composto (115) com a diferença que o fragmento de m/e 157 não pode assumir a estrutura proposta na fragmentação anterior porque este espectro de massa mostra que o fragmento 157 não apresenta mais o cloro devido à ausência do pico do isótopo 37 em 159.

Postulando produtos de adição com perda de uma molécula de água verifica-se que o rendimento da reação com 2-amino-benzimidazol (111) foi de 61% e da reação com 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112) foi de 81%.

Este produto clorado também apresenta insolubilidade na maioria dos solventes orgânicos utilizados no laboratório como tetracloreto de carbono, clorofórmio, acetonitrila e dimetilsulfóxido, sendo assim inviável a obtenção de espectro de RMN.

Diante da dificuldade para obter os dados necessários para a identificação destes sistemas heterocíclicos 115 e seu derivado clorado, várias reações químicas foram realizadas.

Realizou-se reação de acetilação do sistema 115 com anidrido acético em piridina à temperatura ambiente por 15 horas. O produto obtido mostrou frequência de absorção em seu espectro de infravermelho em  $3500$  a  $3100\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento da ligação N-H e em  $1690\text{cm}^{-1}$  provavelmente devido a uma carbonila de amida presente neste produto.

Realizou-se também reação de hidrólise básica com KOH alcoólica 20% em metanol à temperatura ambiente por 24 horas. O produto desta reação mostrou frequências de absorção em seu espectro de infravermelho em  $3550-3100\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento da ligação N-H e em  $1680\text{cm}^{-1}$  o estiramento devido a ligação C=O, o que estaria de acordo com o produto esperado uma vez que a estrutura 115 possui o grupo imino que em presença de base deve produzir uma carbonila.

Como derivado clorado realizou-se reações de hidrólise ácida, básica, alquilação e acetilação.

A reação de alquilação foi realizada com iodeto de metila, em dimetilsulfóxido, à temperatura ambiente, por 24 horas<sup>43</sup>. O espectro de massa deste produto mostrou íon molecular do produto em m/e 322 e outros picos em 308 e 294 podendo-se sugerir que houve reação produzindo mistura de produtos de mono e di alquilação.

A reação de acetilação foi realizada com anidrido acético em piridina, à temperatura ambiente, por 14h. O espectro de infravermelho deste produto não mostrou bom resultado mas as absorções características do reagente, o heterocíclico clorado análogo a 115, não estão presentes.

A reação de hidrólise básica foi realizada em condições análogas a anteriormente descrita (KOH alcoólica 20%) e o produto observado mostrou no espectro de infravermelho frequência de absorção em  $1690\text{cm}^{-1}$  indicando a presença de uma ligação C=O.

A reação de hidrólise ácida foi realizada com ácido clorídrico (6N) em água, à temperatura ambiente por 24 horas. O espectro de infravermelho do produto apresenta banda com frequência de  $1694\text{cm}^{-1}$  indicando a presença de um grupo carbonil no produto.

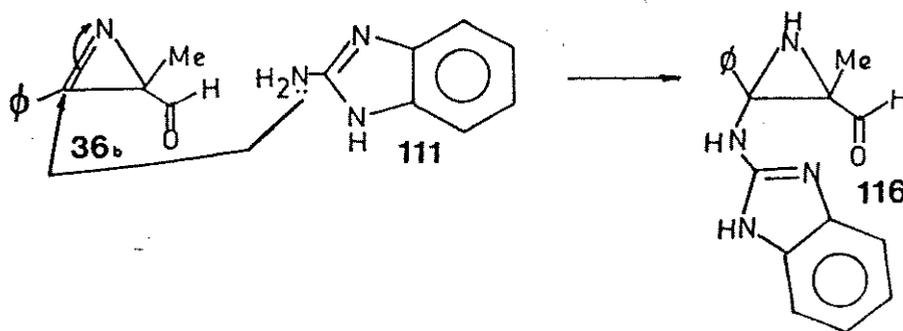
Apesar das investigações para a identificação deste heterocíclicos 115 e seu derivado clorado os resultados obtidos com estes dados não foram suficientes para a caracterização dos produtos.

### 3.2.3 - Reação entre 2-Formil-2-Metil-3-Fenil-2H-Azirina (36b) e 2-Amino-Benzimidazol (111).

A reação foi realizada em THF e depois de 4 horas começou a formação de um sólido fino branco. Deixa-se reagir por 24 horas à temperatura ambiente. Obtém-se 2 frações sólidas. A primeira (33,9%) apresentou bandas no seu espectro de IV em frequências de 3480 e  $3000\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento da ligação N-H, em  $1684\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento de uma ligação carbonílica e em  $1640\text{cm}^{-1}$  o estiramento da ligação C=N. A segunda fração mostrou frequências de absorção em

seu espectro de infravermelho iguais ao reagente 2-amino-benzimidazol (111).

O espectro de massa primeira fração mostrou íon molecular em 292 (7,5%) e os seguintes picos: 274 (40%), 247 (33%), 233 (33%), 170 (24%), 143 (29%) e 133 (100%). Pelo valor do íon molecular pode-se sugerir um produto de adição sem perda de água 116.



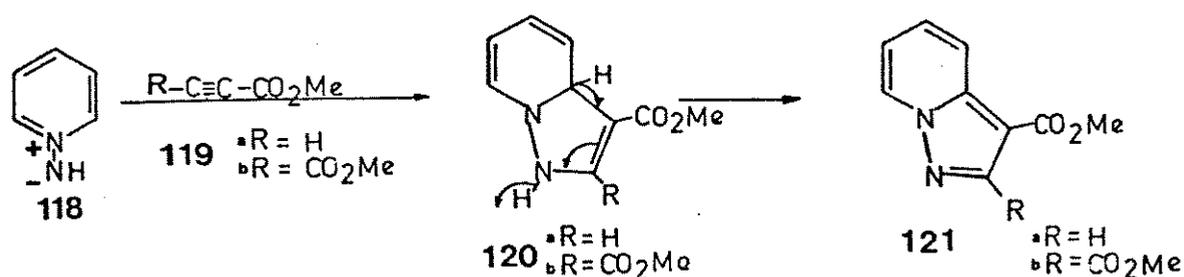
Com os dados obtidos o produto não pode ser identificado.

### 3.3 - Ilídeo N-imino-piridíneo (117)

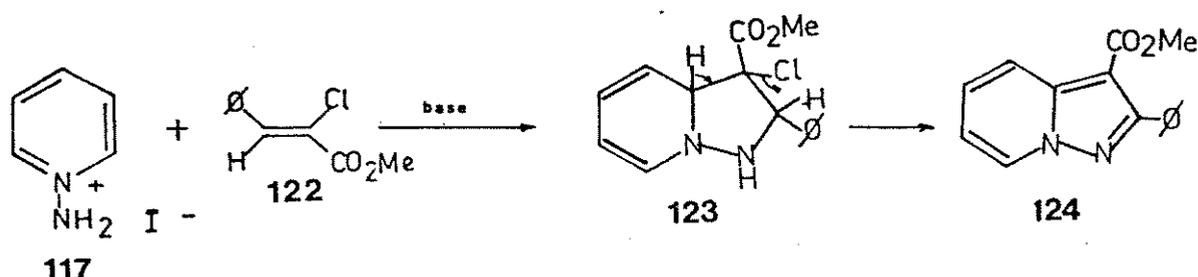
Fez parte da presente pesquisa, sobre a reatividade de 2H-azirinas funcionalizadas frente a compostos nitrogenados, estudar o comportamento do ilídeo N-imino-piridíneo (117).

Com interesse de sintetizar novos sistemas heterocíclicos nitrogenados, este ilídeo 117 mostra ser bastante útil podendo-se citar exemplos de sua reatividade.

Os ilídeos, espécies as quais possuem em átomos adjacentes cargas opostas em uma das estruturas contribuintes, porém todos os átomos estão com o octeto de elétrons<sup>22b</sup>. Este composto apresenta comportamento tanto de nucleófilo como de um sistema 1,3-dipolar. Um exemplo do comportamento 1,3-dipolar deste sistema foi descrito por Huigen<sup>46</sup> onde relata a produção de derivados pirazolo piridina 121a e b através de cicloadição [3 + 2] entre N-imida 118 gerada "in situ" a partir do iodeto de N-imino piridíneo 117 e acetilenos derivados 119a e b<sup>46</sup>.



Pirazolo [1,5a] piridina (124) também é obtida da reação de  $\alpha$ -haloacrilatos, como por exemplo  $\alpha$ -clorocinamato (122) e N-imino-piridíneo (117) na presença de carbonato de potássio.

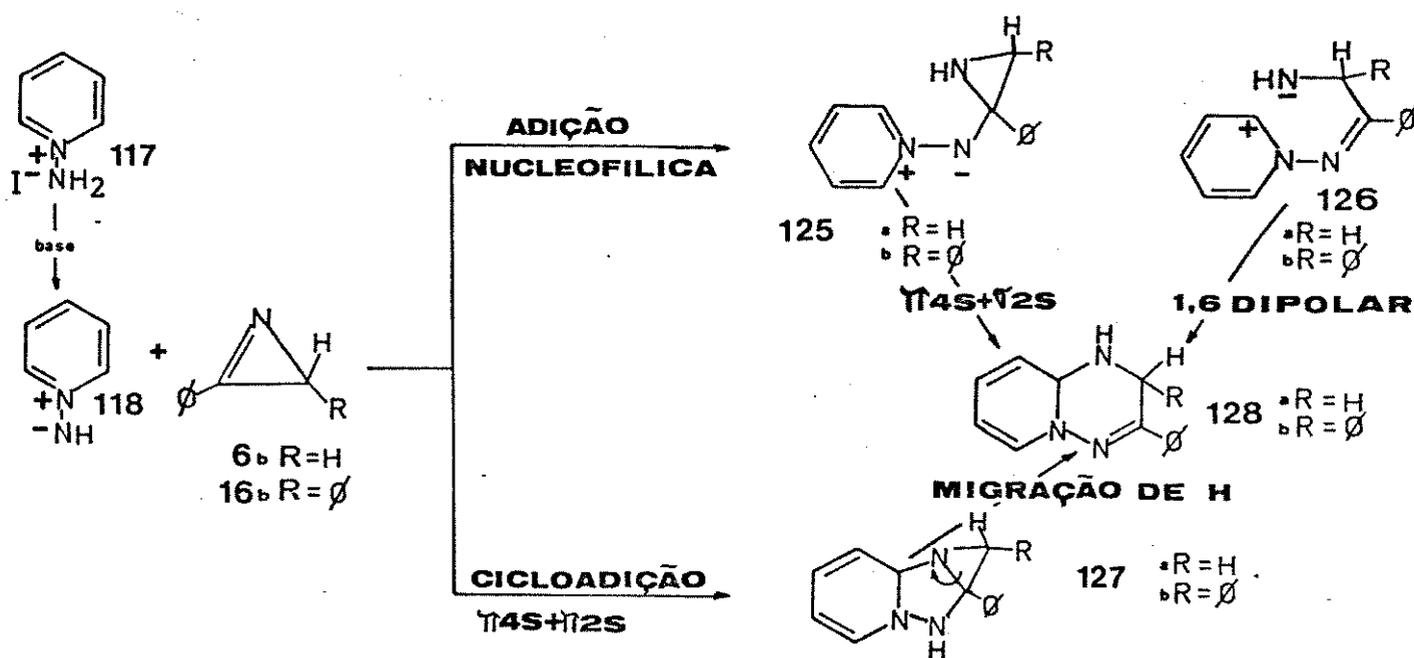


Nesta reação estudada por Kakehi e Ito<sup>47</sup>, o mecanismo é equacionado como sendo uma cicloadição 1,3-dipolar como a anteriormente ilustrada seguida da perda de HCl para aromatização do sistema.

De maneira análoga ao acetileno dicarboxilato de metila (DMAD) (119) e os haloacrilatos (122), os quais reagem como dipolarófilos

frente ao 1,3-dipolar N-imino-piridíneo (117), 2H-azirinas também podem ser fonte de 2 elétrons  $\pi$  através da ligação C=N do anel agindo como dipolarófilo<sup>48</sup>.

Neste estudo Kakehi e col.<sup>48</sup> postularam dois possíveis mecanismos para a reação:



O mecanismo via o caminho (a) ocorre através de uma adição nucleofílica inicial da N-imida (118) ao centro eletrofílico (C=N) do anel das 2H-azirinas 6b e 16b podendo haver ou não abertura do anel das aziridinas 125a e b. Segue-se a ciclização homo-1,5-dipolar ( $\pi 4s + \sigma 2s$ ) para a produção de 128a ou b; ou se houver a formação das espécies 1,6-dipolares 126a ou b a ciclização deste intermediário leva também aos produtos obtidos 128a ou b.

O caminho b para a produção das pirido triazinas 128a e b envolve a cicloadição 1,3-dipolar inicial ( $\pi 4s + \pi 2s$ ) do N-imino (118) como fonte de 4 elétrons  $\pi$  com a ligação dupla C=N do anel das 2H-azirinas

6b e 16b, agindo como dipolarófilos como fonte de 2 elétrons  $\pi$ . Em seguida ocorre a abertura do anel de 3 membros das aziridinas 127a e b com a transferência do prótons-amino, para produzir 3-fenil-1,9a-dihidro-2H-pirido-[1,2-b]-as-triazinas 128a e b.

Cicloadições deste tipo com 2H-azirinas não funcionalizadas têm sido descritas com uma variedade de sistemas 1,3-dipolares e também a migração 1,3 de H sob condições básicas (N-imino-piridíneo é também substância básica). Os dois caminhos ilustrados para o mecanismo da reação são consistentes com o comportamento de N-imino (118) que é um reagente tanto nucleofílico como também fonte de 4 elétrons  $\pi$ , sendo portanto 1,3-dipolar.

Com base nestes resultados sobre a reatividade de N-imino-piridíneo (118) frente a dipolarófilos como DMAD<sup>46</sup>, alfa haloacrilatos e 2H-azirinas não funcionalizadas<sup>48</sup> um estudo interessante é conhecer a reatividade de sistemas mais complexos como (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) porque apresenta em sua estrutura dois centros que podem agir como dipolarófilos: tanto a ligação C=C conjugada ao éster, que devido ao grupo retirador de elétrons, apresenta baixa energia dos orbitais de fronteira<sup>49</sup>, facilitando a reação, como a ligação C=N do anel da 2H-azirina como fonte de 2 elétrons  $\pi$ .

### 3.3.1 - Reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) frente ao ílideo N-imino-piridíneo (118).

A mistura de (E)-3-fenil-2H-azirina (38a), (2 mmoles); N-imino-piridíneo (118), (3 mmoles) e trietil amina, (6 mmoles), em cloreto de

metileno, foi deixada a temperatura ambiente por cinco dias sob agitação magnética. Evaporação do solvente à pressão reduzida, seguida de extração com benzeno forneceu um óleo castanho escuro, cujo espectro de RMN indica sinais correspondentes a prótons aromáticos em  $\delta$  8,50, 8,22, 7,60 a 7,20, 6,80 além de outros sinais em 3,65 e 3,20 ppm. Purificação deste produto pelo tratamento com diversos solventes de diferentes polaridades não foi efetiva. Optou-se por coluna de florisil. A separação cromatográfica utilizando-se benzeno com eluente, permitiu isolar cristais brancos em baixo rendimento. Este sólido recristalizado em cloreto de metileno/hexano forneceu p.f. de 134 e 135° C. O espectro de RMN não mostrou incorporação da dupla ligação conjugada ao éster e nem a metila do éster. RMN-17 em  $CCl_4$  : dublete em  $\delta$  8,53; quarteto em  $\delta$  8,22, multiplete em  $\delta$  7,40 e triplete em  $\delta$  6,78 ppm indicando somente a presença de prótons aromáticos.

Dentre as frequências de absorção do IV-14 destaca-se sinais em 3070-3040 $cm^{-1}$  de intensidade média devido ao estiramento  $=C-H$ <sup>30</sup> e além destas em 1640 $cm^{-1}$  uma banda de média intensidade atribuída ao estiramento  $C=N$ . Não apresenta absorções características de carbonila.

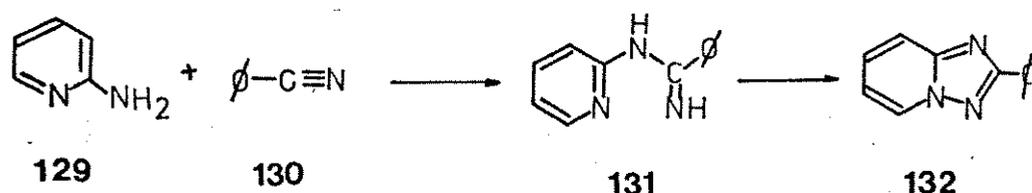
O espectro de massa indica íon molecular em 195 (100%) e os seguintes picos: 169 (6,8%); 103 (19%); 77 (36%); 59 (28%).

Como foi citado anteriormente o estudo realizado por Kakehi e colaboradores<sup>48</sup> mostra a reatividade de 2H-azirinas não funcionalizadas frente ao ílideo N-imino-piridíneo (118) produzindo derivados pirido-triazinas 128a e b.

De acordo com os resultados obtidos e com o curso esperado para a reação concluímos que não houve a formação de pirido-triazina esperada do tipo 128 com  $R=-CH=CHCO_2Me$ . Segundo os dados do espectro de

massa, RMN e IV sugerimos que a estrutura para o produto obtido seja 2-fenil-4H-1,2,4-triazolo [1,5-a]piridina (132).

2-fenil-4H-1,2,4-triazolo [1,5a] piridina (132) foi sintetizada pela primeira vez por Bower e Ramage<sup>50</sup> através da reação entre benzonitrila com 2-amino-piridina (129) na presença de cloreto de alumínio<sup>51</sup> para a formação de N-2-piridinil-benzemidina (131), seguida de dehidrogenação e ciclização para 132<sup>50</sup>.



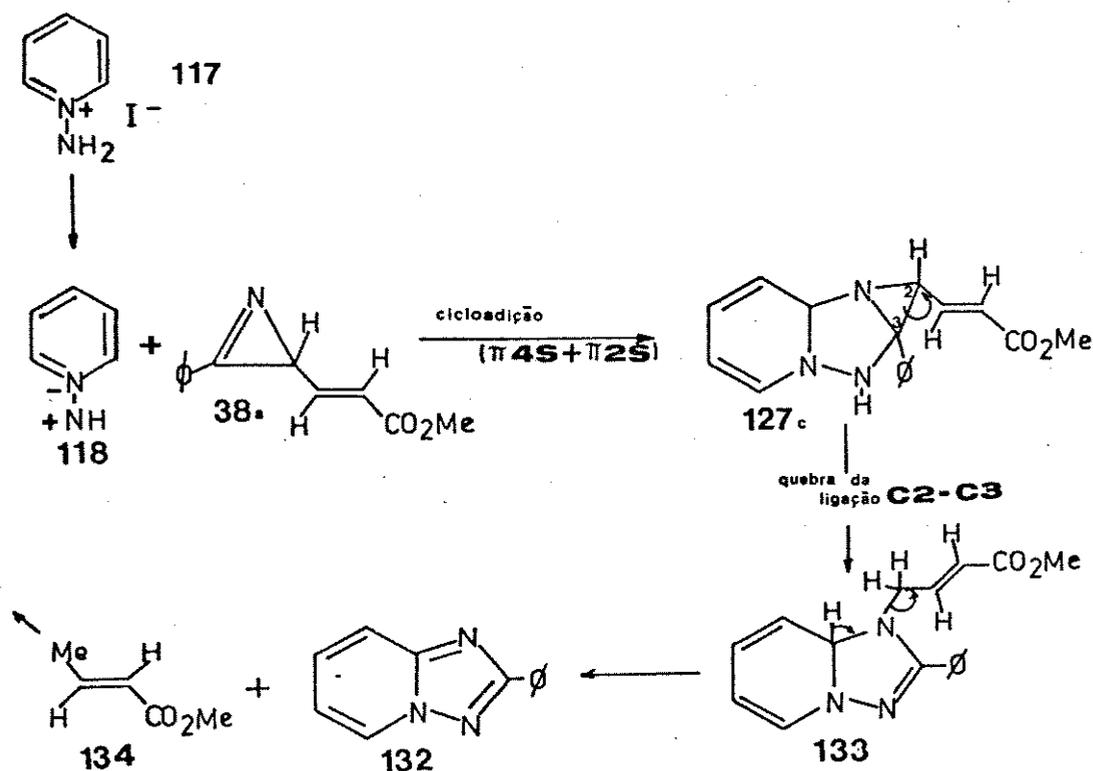
O composto 132 apresenta na literatura p.f. = 138-139°C e os dados de RMN e IV também estão de acordo com os obtidos.

Recentemente 2-fenil-5-triazolo-[1,5a] piridina (132) foi sintetizada<sup>52</sup> a partir de cicloadição 1,3 dipolar de N-imino piridíneo (118) na presença de base e benzonitrila (130).

Este relato vem de encontro ao resultado obtido onde o ílideo N-imino-piridíneo (118) é o reagente usado para a síntese deste triazolo piridina (132) frente a benzonitrila (130).

O mecanismo da reação possivelmente ocorre como ilustrado a seguir:

Para verificar se o mecanismo para a formação de 2-fenil-5-triazolo [1,5a] piridina (132) ocorre de maneira ilustrada anteriormente, realiza-se uma reação de controle porque uma outra possibilidade é a transformação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) em benzonitrila (130) com a perda do grupo crotonato de metila 134, o qual é bastante volátil. A reação de controle seguiu o mesmo procedi-



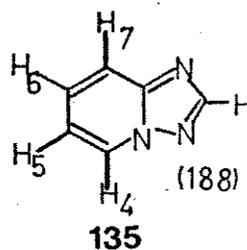
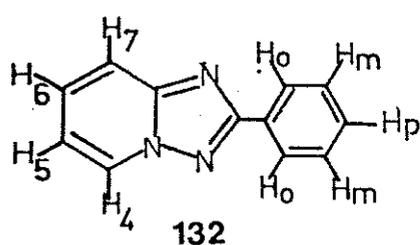
mento da reação descrita colocando-se (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) em cloreto de metileno com trietilamina. As condições foram idênticas as anteriormente descritas.

Os resultados observados segundo os dados do espectro de infravermelho do produto mostra que a 2H-azirinas 38a permanece inalterada, não sendo detectada a benzonitrila (130), sendo portanto o mecanismo da reação aquele ilustrado anteriormente.

Pode-se propor como um primeiro passo que ocorre a cicloadição (3 + 2) entre o N-imino-piridíneo (118) como fonte de 4 elétrons  $\pi$  e a (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) agindo como dipolarófilo sendo fonte de 2 elétrons  $\pi$ . Com a formação destas 2 novas ligações em 127c haveria migração de prótons com a quebra da ligação C-N para a formação de 2-acrilato-3-fenil-1,9a-dihidro-2H-pirido [1,2b]-as-triazina (128) como ocorreu com o estudo realizado om as 2H-azirinas não funcionalizadas<sup>48</sup>. Neste caso a migração de próton quan-

do ocorre favorece a quebra da ligação  $C_3-C_2$  ao invés de  $C_3-N$  devido a alta estabilidade da carga no  $C_3$  decorrente da grande deslocalização com a dupla ligação  $C=C$  conjugada a carbonila do éster 127c. Finalmente em 133 a perda do grupo crotonato de metila (134) é favorecida pela alta volatilidade deste composto e principalmente pela alta estabilidade atingida com a estrutura de 2-fenil-5-triazolo [1,5-a]-piridina (132) devido a ser um sistema aromático.

Para caracterização do produto obtido usa-se como modelo o espectro de 5-triazolo-[1,5-a] piridina (135) cujos valores de  $\delta$  estão ilustrados abaixo:<sup>53</sup>



O resultado do espectro de RMN-17 mostra que em  $\delta$  8,57 temos um dublete de dublete devido ao  $H_7$  que mostra um acoplamento pequeno com  $H_5$  (acoplamento meta) e um acoplamento maior ( $J=6\text{Hz}$ ) com  $H_6$ . Em 8,22 aparece um quarteto complexo atribuído ao  $H_4$  que seria um dublete de dubletes com acoplamento orto com  $H_5$  e meta com  $H_6$ . Nesta mesma região estão presentes os orto da fenila que encontram-se desprotegidos devido ao efeito anisotrópico causado pela ligação imino adjacente a fenila<sup>30</sup>.

Em 7,6 a 7,2 encontram-se várias absorções devido aos prótons H meta e H para de fenila e também  $H_5$  encontra-se nesta região, em 6,78 aparece um sinal triplo de dubletes ( $J=6\text{Hz}$  e  $J=3\text{Hz}$ ) atribuído a  $H_6$  que mostra um acoplamento orto ( $J=6\text{Hz}$ ) com  $H_7$  e  $H_9$  e um pequeno acoplamento com  $H_4$  ( $J=3\text{Hz}$ ).

### 3.4 - Tentativas para se obter produtos de redução de 2H-azirinas-2-vinil-substituídas (38a) e (b).

Com resultados altamente satisfatórios de redução da dupla conjugada do sistema 2-fenil-1H-imidazol-4-acrilato-de-metila (80) com magnésio metálico, o estudo foi ampliado para estudar a reatividade das 2H-azirinas 38a e b frente a agentes redutores como magnésio metálico e borohidreto de sódio.

O objetivo frente às reações de redução destes sistemas é estudar a variação da reatividade das 2H-azirinas di 38a e trissubstituídas 38b. Tanto a ligação do grupo acrilato como a ligação imino do anel podem sofrer este tipo de reação e novas reações entre sistemas nucleofílicos com os produtos de redução poderiam ser realizadas para verificar a reatividade dos centros eletrofílicos remanescentes na molécula.

#### 3.4.1 - Tentativa de redução do sistema (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com magnésio metálico.

A reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com excesso de magnésio é realizada em metanol, sendo a reação exotérmica. A mistura reacional é tratada e o produto isolado como um óleo amarelo, mostra em seu espectro de RMN as seguintes absorções: - em  $\delta$  1,38 um singlete com integração correspondente a três prótons do grupo metila; -  $\delta$  2,9 um dublete referente a dois prótons com  $J = 8\text{Hz}$ ; -  $\delta$  3,55 um singlete correspondente a três prótons atri-

buídos a uma metoxila; - em  $\delta 4,43$  um sinal largo referente a um próton; - em  $\delta 5,70$  um sinal triplo com  $J = 8\text{Hz}$  e a integração correspondente a um próton - em  $\delta 7,10$  um singlete referente a 7 prótons e em  $\delta 7,35$  outro singlete referente a três prótons. Com estes dados pode-se concluir que houve reação de redução tanto da ligação imino do anel da 2H-azirina 38b devido ao singlete observado para os prótons aromáticos  $\delta 7,10$  ppm, como também na ligação dupla C=C conjugada ao éster, como fica evidente pela ausência dos dubletes em 5,90 e 6,60 dos prótons olefínicos da 2H-azirina 38b (RMN-7).

O espectro de infravermelho apresenta frequências de absorções em 3140 em  $1940\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento da ligação N-H e em  $1745\text{cm}^{-1}$  uma banda intensa referente ao estiramento da ligação C=O.

A estrutura do produto não pode ser definida somente com estes dados. O produto obtido é isolado na forma de um óleo amarelo em baixo rendimento (20% da 2H-azirina reagente).

Tentativa de caracterização do produto foi realizada com a reação de acetilação deste composto em piridina e anidrido acético. O produto desta é isolado também na forma de um óleo amarelo cujo espectro de RMN mostra sinais de singletes em  $\delta 1,2$  e  $1,8$  ppm, sugerindo a presença de metilas possivelmente devido a reação de acetilação ao nitrogênio do produto anteriormente obtido. O espectro na região infravermelha mostra absorções fortes em  $1670\text{cm}^{-1}$  e  $1748\text{cm}^{-1}$  podendo-se atribuir esta banda adicional ( $1670\text{cm}^{-1}$ ) à presença da segunda carbonila incorporada na molécula.

Novas tentativas foram realizadas para a identificação do produto e para isso foram efetuadas algumas modificações, também com o objetivo de melhorar o rendimento. Dentre as modificações, realizou-se

a reação com magnésio metálico em quantidade equimolar a de 2H-azirina 38b, ou no tratamento posterior com ácido, realiza-se este depois de separado o sólido obtido (magnésio remanescente), ou ainda a extração do solvente antes do tratamento com ácido, todas as tentativas não apresentaram resultados satisfatórios.

### 3.4.2 - Tentativa de redução do sistema (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com magnésio metálico.

Com o objetivo de observar a variação de reatividade com 2H-azirina dissubstituída 38a realiza-se a tentativa de redução com magnésio metálico em excesso em metanol.

O produto bruto desta reação é obtido na forma de um óleo amarelo o qual é purificado através de coluna de florizil isolando-se uma pequena fração cujos dados dos espectros obtidos na região infravermelha e de RMN são os seguintes:

O espectro na região infravermelha apresenta bandas em:

- $3190\text{cm}^{-1}$  de média intensidade atribuída ao estiramento da ligação N-H e em
- $1640\text{cm}^{-1}$  uma banda intensa atribuída ao estiramento da ligação C=O não conjugada.

O espectro de RMN mostra várias absorções complexas podendo-se salientar as seguintes:

- $\delta$  7,15 ppm um singlete atribuído aos prótons aromáticos do grupo fenila indicando a ausência da ligação C=N adjacente a este grupo e que portanto ocorreu redução no anel da azirina.

- $\delta$ 4,82 e 4,60 observa-se absorções de possíveis prótons olefínicos porém não estão de acordo com as absorções dos prótons olefínicos da azirina reagente e em
- $\delta$ 3,80, um singlete que pode ser atribuído à metoxila do éster presente neste produto formado, além de outras absorções complexas e com integração não definida.

Apesar de que com este conjunto de dados não se pode concluir a estrutura deste produto, fica claro que a ausência do grupo metila na posição 2 do anel causa uma variação no caminho reacional, comparando-se este com o produto anteriormente obtido (Reação 3.4.1.).

Como foi citado anteriormente na introdução deste trabalho, o estudo realizado por Nishiwaki<sup>14</sup> sobre a reatividade de 2H-azirinas funcionalizados 22 e 29 frente a agentes redutores como borohidreto de sódio a potássio, mostrou excelentes resultados produzindo cis-aziridinas 30 e 31.

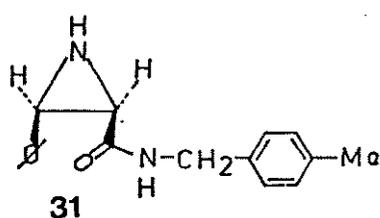
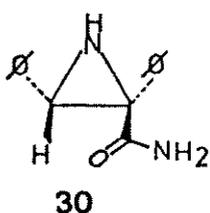
Como parte do estudo da reatividade das 2H-azirinas funcionalizada 38a e b realizou-se reações destes sistemas frente a borohidreto de sódio.

### 3.4.3 - Tentativa de redução de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com borohidreto de sódio.

A reação de redução de 2H-azirina-2-vinil-substituída 38b com borohidreto de sódio foi realizada em metanol à temperatura ambiente.

O produto bruto é purificado por separação cromatográfica utilizando-se florizil e benzeno como eluente. O óleo amarelo claro isolado apresentou as seguintes absorções em seu espectro de RMN:

- $\delta 1,0$ , um singleto com integração referente a três prótons do grupo metila sobre um carbono  $sp^3$ ;
- $\delta 3,52$  um sinal simples correspondente a um próton que estaria de acordo com o sinal de um próton de aziridina como os observados por Nishiwaki<sup>14</sup> e Fujiyama para 30 e 31 respectivamente em  $\delta 3,72$  e  $3,24$ .

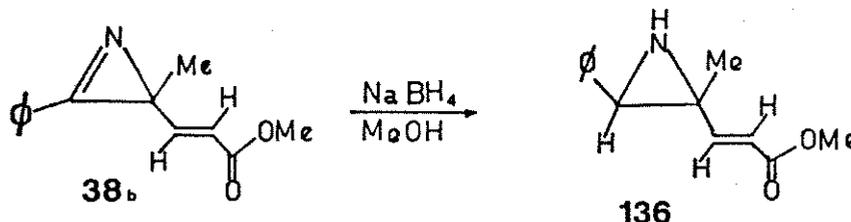


- $\delta 3,73$  um singleto com integração referente a três prótons atribuídos a metoxila do éster;
- $\delta 5,90$  e  $6,60$  dois dubletes com  $J=14\text{Hz}$  e com integração referente a um próton cada um o que é uma evidência da presença dos prótons olefínicos trans indicando que a ligação dupla  $C=C$  do grupo acrilato não sofre redução com boro hidreto de sódio e
- $\delta 7,30$  um singleto com integração de cinco prótons atribuídos aos prótons aromáticos característicos do grupo fenila ligado a um carbono  $sp^3$  e não mais ao carbono  $sp^2$  da ligação imino do anel da 2H-azirina 38b indicando a redução do anel da 2H-azirina.

Dentre as absorções do espectro na região infravermelha destaca-se as bandas em:

- $2960 - 2930\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento da ligação  $N-H$  e
- $1725\text{cm}^{-1}$  uma forte absorção do estiramento da ligação  $C=O$  mostrando a presença da carbonila do éster conjugada.

Diante destes dados e dos observados anteriormente pode-se propor a redução da ligação imino do anel com a formação da aziridina 136.



#### 3.4.4 - Tentativa de redução de 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com borohidreto de sódio

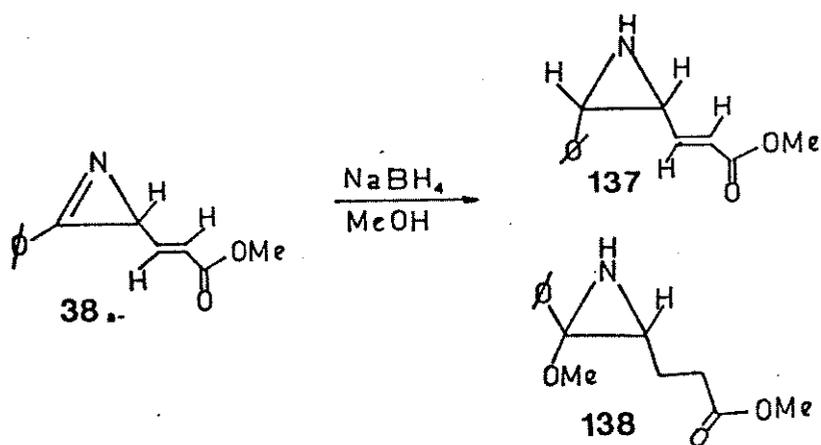
Com o mesmo objetivo de estudar a variação da reatividade para o caso da 2H-azirina ser tri 38b ou dissustituída 38a realiza-se a reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com borohidreto de sódio em metanol.

O tratamento do produto bruto com hexano fornece duas frações. Da fração insolúvel depois de cromatografada em coluna de florizil separa-se um óleo amarelo claro o qual mostra as seguintes absorções em seu espectro de RMN:

- $\delta$ 3,53, um singlete referente a três prótons podendo ser atribuído a metoxila do éster e nesta região outras absorções de menor intensidade podendo conter o próton da aziridina 137,
- $\delta$ 5,85 e 6,30 sinais de dubletes com J de 8Hz atribuídos aos 2 prótons olefínicos indicando que a ligação dupla C=C não sofre redução com borohidreto de sódio e
- $\delta$ 7,21 um singlete com integração referente a 5 prótons aromáticos adjacentes a um carbono  $sp^3$  novamente indicando que a ligação imino do anel da 2H-azirina 38a sofre redução com borohidreto de sódio.

O espectro na região infravermelha apresenta bandas em  $3205\text{cm}^{-1}$  e  $2950\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação N-H e uma banda intensa em  $1720\text{cm}^{-1}$  atribuída a carbonila do éster devido ao estiramento da ligação C=O.

Diante destes dados pode-se propor a estrutura para este produto a aziridina 137 obtido em 67% da 2H azirina reagente:



A parte solúvel em hexano foi purificada por cromatografia em coluna de florizil isolando-se um segundo produto desta reação como um óleo amarelo o qual apresenta as seguintes absorções em seu espectro de RMN:

- $\delta$  3,15 a 3,50 um sistema A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> com integração correspondente a quatro prótons metilênicos;
- $\delta$  3,60 e 3,85 dois singletes referentes a três prótons cada um referentes a metoxila do éster e a presença de uma metoxila adicional indicando que houve reação com o solvente, havendo incorporação de uma metoxila na estrutura isolada.
- $\delta$  5,10 um multiplete que pode ser atribuído ao próton da aziridina formada acoplado com os prótons metilênicos exocíclico possivelmente numa estrutura do tipo 138.

Os resultados observados neste conjunto de reações de redução com borohidreto de sódio, mostraram-se bastante interessante uma vez que de acordo com a 2H-azirina ser di 38a ou tri 38b substituída leva a caminhos diferentes.

O produto de redução somente no anel da 2H-azirina é observado nos dois casos: 38a produz 137 e 38b leva a 136, porém 38a produz ainda um segundo produto 138 com incorporação de metanol em sua estrutura. Este fato pode ser explicado devido ao menor impedimento estérico existente nesta estrutura, em consequência do átomo de hidrogênio na posição 2 do anel da 2H-azirina reagente 38a. Na reação com a 2H-azirina trissubstituída 38b, este segundo produto não é observado, uma vez que a metila na posição 2 do anel impede a reação com o solvente.

## CONCLUSÕES

Os resultados observados deste trabalho, demonstraram a grande versatilidade dos sistemas 2H-azirinas-2-vinil-substituídas, como intermediários para a síntese de compostos heterocíclicos.

Os produtos sintetizados apesar de serem núcleos bastante conhecidos como imidazóis, triazinas, pirrolona-triazidas e pirimidinas, são inéditos e sabe-se que estruturas semelhantes apresentam atividades biológicas como anti-inflamatórios e antibióticos.

É importante salientar que de uma maneira simples, obtém-se os sistemas aromáticos 80, 87, 95, 97 e o biciclo 90 ou 91, os quais dificilmente seriam sintetizados de outra maneira, em uma única etapa de reação.

Um fator relevante, deste estudo é o efeito do solvente empregado. DMSO como estabilizador de cargas leva aos sistemas citados e de maneira espetacular muda o caminho da reação da 2H-azirina 38a com hidrazina, levando ao sistema aromático triazol 105, completamente diferente do biciclo observado anteriormente 99 obtido em metanol<sup>40</sup>.

As outras reações estudadas das 2H-azirinas com pseudo-tiouréias produziram como produtos os biciclos do tipo 110 os quais apresentaram instabilidade o que dificulta a identificação dos mesmos. Apesar deste fato pelos dados observados pode-se mais uma vez constatar a versatilidade dos sistemas estudados levando a estrutura diferentes das anteriormente observadas, tanto em DMSO como em acetonitrila.

A reação com o ílideo N-imino piridíneo (118) também mostrou uma novidade em termos de mecanismo onde observa-se a quebra da ligação C-C e não C-N como anteriormente observado por Kakehi e colaborado-

res<sup>47,48</sup> levando ao sistema já conhecido 2-fenil-4H-1,2,4-triazolo [1,5-a]-piridina (132) com perda de crotonato de metila (134).

As reações com 2-amino-benzimidazol apesar de levarem a um produto em bom rendimento, o problema encontrado foi a pouca solubilidade nos solventes orgânicos comumente utilizados para se obter os dados de RMN. E quando solubilizado mostrou instabilidade passando para um isômero e depois um produto de redução.

Já as reações de redução com magnésio metálico e boro hidreto de sódio abrem caminho para novos estudos dos sistemas reduzidos com outros nucleófilos agindo nos centros eletrofílicos remanescentes na molécula.

## CAPÍTULO-III: PARTE EXPERIMENTAL

### APARELHOS UTILIZADOS

Os espectros de ressonância magnética nuclear protônica foram obtidos nos aparelhos Varian Associates, modelo T-60 ou Bruker, modelo Aw-80. Como padrão interno utilizou-se o tetrametilsileno (TMS). Os deslocamentos químicos foram registrados em unidade  $\delta$  (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz.

Os espectros de absorção na região infravermelha foram obtidos com os espectrômetros Perkin Elmer, modelo 337 ou 399B usando como referências as bandas  $1601\text{cm}^{-1}$  e  $1944\text{cm}^{-1}$  do poliestireno. Foram feitas pastilhas de KBr (Carlo Erba RS) contendo 1% de amostra.

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetro Varian Nat Blemer, modelo MAT-311A, 70eV.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho UNIMELT, Capillary Metting Point Apparatus, Thomas Hoover utilizando-se banho de silicone e tubos capilares para amostras.

### SOLVENTE

Solventes como clorofórmio e éter etílico foram primeiramente lavados com uma solução saturada de cloreto de sódio e secos com cloreto de cálcio anidro. Posteriormente, destilados com coluna fracionada.

Benzeno, hexano, éter de petróleo e cloreto de metileno foram destilados com coluna fracionada sem tratamento prévio.

### III-1 SÍNTESE DOS REAGENTES-2H AZIRINAS

#### 1.1 - Síntese do Cinamaldeído Dimetilacetal (32a)

A 26,2g (0,19 moles; 25,0ml) de cinamaldeído (57a) e 23,3g (0,22 moles; 24,0ml) de ortoformiato de trimetila, adiciona-se 92,0ml de metanol e 0,2g de nitrato de amônio como catalisador. A mistura é colocada sob refluxo por 30 minutos. Deixa-se esfriar à temperatura ambiente. Adiciona-se 0,51g de bicarbonato de sódio e agita-se por 15 minutos 70,0ml de éter etílico e adicionado, filtra-se seca-se com sulfato de magnésio anidro. Novamente a solução é filtrada e o solvente removido à pressão reduzida. O óleo obtido (34,7g) foi identificado como cinamaldeído dimetil acetal (32a). Rendimento: 98,4%

RMN (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$  7,10 (m, 5H); 6,68 (d, 1H, J=16Hz); 6,00 (dd, 1H, J=4Hz e 16Hz); 4,85 (d, 1H, J=4Hz) e 3,20 (s, 6H). IV (filme) : 3020 (m); 2980 (m); 2930 (m); 2820 (m); 1675 (m).

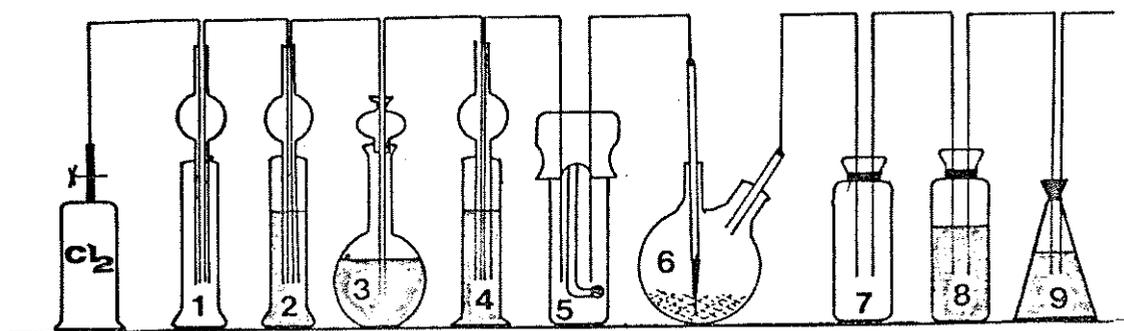
#### 1.2 - Síntese de Cloreto de Iodo

Para a síntese de cloreto de iodo, são conectados cinco "trapps" usando-se tygon até o balão reacional e mais três depois deste. O primeiro "trapp" é conectado vazio como segurança, o segundo contém uma solução saturada de permanganato de potássio, o terceiro contém ácido sulfúrico diluído (20%), o quarto contém ácido sulfúrico concentrado e o quinto é usado vazio contendo uma peneira de vidro sinterizado. O balão reacional utilizado contém duas bocas e neste são colocados 100g

de iodo sólido, com dispositivo para a passagem de gás cloro e saída para os trapps posteriores. O sétimo "trapp" conectado ao balão reacional é utilizado vazio, o sétimo contém uma solução de hidróxido de sódio 50% e o último contém água pura.

A passagem do gás cloro é feita cautelosamente, sendo controlado pela velocidade com que o gás borbulha nas soluções. Deixa-se reagir à temperatura ambiente.

Uma coloração amarela satura todo interior do sistema e em 25 minutos a reação se inicia, havendo formação de um líquido marrom nas paredes do balão. Leve aquecimento do balão é verificado. Depois de uma hora e vinte a reação termina, sendo o final constatado pelo peso de produto formado. Obtém-se 127,9g, 40ml como um líquido denso marrom fumegante. Rendimento 100%.



PREPARAÇÃO DE ICl

### 1.3 - Síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-propano (33a)

A 150,0ml de acetonitrila, adiciona-se 14,5g (0,22 moles) de azoteto de sódio, sendo esta solução colocada em banho de gelo mantida a  $-10^{\circ}\text{C}$ . e sob agitação magnética vigorosa. Lentamente adiciona-se

35,0g de cloreto de iodo (0,22 moles; 11,0ml). Deixa-se reagir por 30 minutos. Adiciona-se então 34,7g de dinamaldeído dimetilacetal e mais 30,0ml de acetonitrila, deixando-se reagir por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante castanha adiciona-se 230,ml de água destilada e extrai-se com éter etílico. A fase orgânica é sucessivamente lavada com 350,0ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio 5% e com 500,0ml de água destilada. Seca-se com sulfato de magnésio anidro sendo o solvente removido à pressão reduzida. Obtém-se 61,2g de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-propano (33a).

Rendimento: 90,3%. RMN (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$ 7,34 (s, 5H); 4,72 (d, 1H, J=8Hz); 4,32 (dd, 1H, J=8Hz e 5Hz); 3,93 (d, 1H), J=5Hz). IV (KBr) : 2100cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ N<sub>3</sub>)

#### 1.4 - Síntese de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-propeno (34a)

Uma solução contendo 61,1g (0,17 moles) de 1-azido-3,3-dimetoxi-iodo-1-fenil-propano (33a) em 200ml de acetona adiciona-se 39,9g (0,35 moles) de 1,4-diazobiciclo [2.2.2] ocatano (DABCO) (67). Deixa-se reagir à temperatura ambiente por 48 horas. Grande quantidade de um sólido branco é produzida. A solução verde com o sólido branco obtida é tratada com água destilada e extrai-se com cloreto de metileno. A fase orgânica seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se, e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se 35,1g de 1-azido-3,3-dimetoxi-1-fenil-1-propeno (34a). Rendimento: 91%.  
RMN (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$ 7,30 (s, 5H); 5,48 (d, 1H, J=8Hz); 4,61 (d, 1H, J=8Hz) e 3,18 (s, 6H).

### 1.5 - Síntese de 3-fenil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35a).

Uma solução com 27,4g (0,13 moles) de 1-azido-3,3-dimetoxi-1-fenil-1-propeno (34a) em 511,0ml de clorofórmio é aquecida sob refluxo por 12 horas. Da solução amarela obtida é removido o solvente à pressão reduzida e o óleo obtido é destilado à vácuo (p.e. 114<sup>o</sup> C/2,0mmHg) para produzir 19,6g de 3-fenil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35a).

Rendimento 82%: RMN (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$  8,2-7,6 (m, 5H); 4,48 (d, 1H, J=3Hz); 3,40 (s, 3H);

### 1.6 - Síntese de 2-formil-3-fenil-2H-azirina (36a)

Dissolve-se 8,0g de 3-fenil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35a) em 105,0ml de dioxano e adiciona-se 147,2ml de ácido acético glacial 20%. Coloca-se sob aquecimento à 90<sup>o</sup> C durante 30 minutos. A mistura reacional é rapidamente resfriada em banho de água e gelo e extrai-se com cloreto de metileno. A fase orgânica é sucessivamente lavada com água destilada e com uma solução de bicarbonato de sódio 5%. Seca-se com sulfato de magnésio anidro e remove-se o solvente à pressão reduzida. Obtém-se 4,0g de 3-fenil-2-formil-2H-azirina (36a) na forma de cristais amarelos, p.f. 45-47<sup>o</sup> C. Rendimento 66,4%. RMN (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$  8,80 (d, 1H, J=7Hz); 8,00-7,50 (m, 5H); 2,78 (d, 1H, J=7Hz).

IV (KBr) : 1790 ( $\nu$ C=N) e 1720 ( $\nu$ C=O)

### 1.7 - Síntese de $\alpha$ -metil-cinamaldefido-dimetilacetal (32b)

A 29,4g (0,20 moles; 27,9ml) de  $\alpha$ -metil-cinamaldeído (57b) e 23,5g (0,20 moles; 24,1ml) de ortoformiato de trimetila, adiciona-se 92,0ml de metanol e 0,20g de nitrato de amônio como catalisador. A mistura é colocada em refluxo por 1,5 horas. Deixa-se esfriar à temperatura ambiente. Adiciona-se 0,53g de bicarbonato de sódio e agita-se por 15 minutos. Adiciona-se éter etílico, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se 36,6g de um óleo amarelo identificado como  $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetilacetal (32b).  
Rendimento 95,3%. RMN-1 (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$  7,21 (s, 5H); 6,50 (s, 1H); 4,57 (s, 1H); 3,32 (s, 6H); 1,82 (s, 3H).

#### 1.8 - Síntese de 1-azido-1-fenil-2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxi-propano (33b).

A 40,0ml de acetonitrila adiciona-se 2,33g (0,036 moles) de azoteto de sódio sendo a solução mantida a  $-10^{\circ}\text{C}$  sob forte agitação magnética. Adiciona-se lentamente 6,0g (0,037 moles; 1,9ml) de cloreto de iodo. Deixa-se reagir por 30 minutos. Adiciona-se 6,79g (0,035 moles) de  $\alpha$ -metil-cinamaldeído-dimetilacetal (32b) com mais 7,0ml de acetonitrila, deixando-se reagir por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura resultante castanha adiciona-se 100,0ml de água destilada e extrai-se com cloreto de metileno. A fase orgânica é sucessivamente lavada com 250,0ml de uma solução de tiosulfato de sódio 5% e com 150,0ml de água destilada. Seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se 8,98g de um sólido amarelo claro identificado como 1-azido-1-fenil-2-iodo-2-metil-3,3-dimetoxi-propano (33b), p.f.  $90-91,5^{\circ}\text{C}$ . Rendimento 70%.

RMN-3 (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$ 7,40-7,20 (m, 5H); 4,40 (s, 1H); 3,68 (s, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 1,97 (s, 3H). IV-1 (KBr) : 2100cm<sup>-1</sup> ( $\nu$ N<sub>3</sub>)

### 1.9 - Síntese de 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxi-propeno (34b)

Uma solução contendo 25,7g (0,071 moles) de 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-2-metil-1-fenil-propano (33b) em 100,0ml de acetona adiciona-se 11,5g (0,103 moles) de 1,4-dizobociclo [2.2.2] octano (DABCO) (67) e mais 30,0ml de acetona. Deixa-se reagir à temperatura ambiente por 48 horas. Grande quantidade de um sólido branco é produzida. A solução verde com o sólido branco obtida é tratada com água destilada extrai-se com cloreto de metileno. Seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se 15,5g de um óleo amarelo identificado como 1-azido-1-fenil-2-metil-3,3-dimetoxi-propeno (34b). Rendimento 93%. RMN-4 (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$ 7,30-7,00 (m, 5H); 4,20 (s, 1H); 3,08 (s, 6H); 1,73 (s, 3H).

### 1.10 - Síntese de 3-fenil-2-metil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35b)

Uma solução contendo 15,5g (0,066 moles) de 1-azido-3,3-dimetoxi-3-metil-1-fenil-propeno (34b) em 200,0ml de clorofórmio é aquecida sob refluxo por 12 horas. Da solução amarela obtida é removido o solvente à pressão reduzida e o óleo amarelo obtido é destilado à vácuo, p.e. 98°C/0,8mmHg) para produzir 9,95g de 3-fenil-2-metil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35b) como um óleo amarelo claro. Rendimento 73%. RMN-5 (CCl<sub>4</sub>) :  $\delta$ 7,82-7,25 (m, 5H); 4,21 (s, 1H); 3,40 (s, 3H); 3,25

(s, 3H); 1,32 (s, 3H).

### 1.11 - Síntese de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b)

Dissolve-se 8,3g de 3-fenil-2-metil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35b) (0,050 moles) em 100,0ml de dioxano e 132,0ml de ácido acético glacial 20%. Coloca-se sob aquecimento à 90°C por 1 hora. A mistura reacional é rapidamente resfriada em banho de água e gelo e extrai-se com cloreto de metileno. A fase orgânica é sucessivamente lavada com água destilada e com uma solução de bicarbonato de sódio 5%. Seca-se com sulfato de magnésio anidro e remove-se o solvente à pressão reduzida. Obtém-se 4,3g de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) na forma de um óleo amarelo. Rendimento 66,6%. RMN-6 (CCl<sub>4</sub>) : δ 8,63 (s, 1H); 7,90-7,40 (m, 5H) 1,41 (s, 3H). IV (filme) : 1760 (νC=N) e 1700 (νC=O).

### Síntese de Carbometoximetileno Trifenil Fosforano (37)

#### 1.12 - Síntese de Bromo Acetato de Metila (72)

A mistura de 15,4g (0,11 moles) de ácido-bromoacético (71) em 285,0ml de metanol e 0,86ml de ácido sulfúrico, é colocada sob refluxo por 7 horas. A solução obtida é neutralizada com bicarbonato de sódio e o metanol destilado. Adiciona-se éter etílico, filtra-se e destila-se o solvente. O óleo incolor obtido em 16,9g apresena vapores fortemente irritantes aos olhos. Rendimento 88,8%. Identificado como bromo acetato de metila (72). RMN (CCl<sub>4</sub>) : δ 3,83 (dois s sobrepostos, 5H).

### 1.13 - Síntese de Brometo de Trifenilfosfônio-carboximetila (73)

A 70,0ml de benzeno dissolve-se 17,4g (0,066 moles) de trifenilfosfina e adiciona-se gota a gota 9,6g (0,063 moles de bromoacetato de metila controlando-se a temperatura da reação em 15°C, sob agitação magnética. Grande quantidade do sal precipita. Filtra-se e o sólido é lavado com benzeno. Obtém-se 10,5g de um sólido branco, de p.f. 159-160°C. Rendimento 78,5%. Identificado como brometo de trifenilfosfônio-carboximetila (73).

### 1.14 - Síntese de Carbometoximetileno-trifenilfosforano (37)

Em 115,0 ml de água destilada gelada dissolve-se 5,0 g (0,012 moles) de brometo de trifenilfosfônio-carboximetila, adicionando-se gota a gota uma solução de hidróxido de sódio 10% na presença de fenolftaleína como indicador. Grande quantidade de sólido branco é formado até a solução tornar-se levemente cor de rosa. Filtra-se lavando-se com água destilada. O sólido é dissolvido em benzeno, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o volume à pressão reduzida. Cristaliza-se adicionando-se hexano. Obtém-se 3,5 g de sólido branco, de p.f. 167-170°C identificado como carbometoximetileno-trifenilfosforano (37). Rendimento 87%. IV-3 (KBr) :  $1620\text{cm}^{-1}$ . ( $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ ) ;  $2485\text{ cm}^{-1}$  ;  $1440\text{ cm}^{-1}$  e  $1350\text{ cm}^{-1}$ .

### 1.15 - Síntese de 3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a)

Dissolve-se 454,8 mg (3,1 mmol) de 2-formil-3-fenil-2H-azirina (36a) em 14,0 ml de benzeno e adiciona-se 1,05 g (3,1 mmol) de carboximetoximetileno-trifenilfosforano (37). Deixa-se reagir à temperatura ambiente por 12 horas. Da solução alaranjada obtida é removido o solvente à pressão reduzida e o sólido amarelo é formado, óxido trifenilfosfina, e tratado com hexano. O produto é extraído com hexano, remove-se o solvente à pressão reduzida obtendo-se um óleo amarelo, 608,4 mg identificado como (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a). Rendimento 96,4%. RMN ( $\text{CCl}_4$ ) :  $\delta$  7,90-7,30 (m, 5H) ; 6,60 (dd, 1H,  $J=16\text{Hz}$ ) ; 5,90 (d, 1H,  $J=16\text{ Hz}$ ) ; 3,62 (s, 3H) ; 2,78 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ). IV (filme) :  $1750\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ) ;  $1720\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ )  $1645\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=C}$ ).

#### 1.16 - Síntese de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b)

Dissolve-se 4,0 g (0,025 moles) de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) em 114,0 ml de benzeno e adiciona-se 8,4 g (0,025 moles) de carboximetoximetileno-trifenilfosforano (37). Deixa-se reagir à temperatura ambiente por 12 horas. Da solução amarela obtida é removido o solvente à pressão reduzida ocorrendo a precipitação de óxido de trifenilfosfina como um sólido amarelado. Extrai-se o produto com éter de petróleo. Obtém-se 4,85 g de um sólido amarelo claro identificado como (E)-2-acrilato-3-fenil-2-metil-2H-azirina-de-metila (38b). p.f.  $43-45^\circ\text{C}$ . Rendimento 89,8%. RMN-7 ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  7,80-7,20 (m, 5H) ; 6,60 (d, 1H,  $J=16\text{Hz}$ ) 5,76 (d, 1H,  $J=16\text{Hz}$ ) ; 3,61 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H).

### 1.17 - Síntese de Acetato de Formamídíneo (46)

Uma mistura contendo 3,64 g (0,047 moles) de acetato de amônio e 2,9 g (0,027 moles) de ortoformiato de trimetila é aquecida a 130-135 °C por 3,5 horas. Da solução amarela obtida o solvente é removido à pressão reduzida e o tratamento com etanol fornece um sólido branco, 1,07 g de p.f. 152-154 °C identificado como acetato de formamídíneo (46). Rendimento 22%.

### 1.18 - Síntese de sulfato de s-metil-isotiocuréia

A uma solução contendo 15,2 g (0,2 moles) de tiouréia em 7,0 ml de água destilada, adiciona-se 13,9 g (0,11 moles ; 12,4 ml) de dimetilsulfato. A mistura é resfriada com banho de água e gelo durante uma hora. Depois da reação vigorosa inicial, coloca-se sob refluxo por uma hora. Trata-se a mistura com etanol. Um sólido branco em grande quantidade é observado. Filtra-se por sucção lavando-se o sólido com etanol. Obtém-se 19,8 g de sulfato de s-metilisotiocuréia. Rendimento 66%. IV (KBr) 3500-3100  $\text{cm}^{-1}$  (banda larga,  $\nu$  NH) 1645  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=N).

### 1.19 - Síntese do Tosilato de S-benzil-isotiocuréia

A uma solução contendo 1,29 g (6,8 mmol) de ácido p-tolueno-sulfônico em 10,0 ml de dioxano, adiciona-se 0,513 g (6,74 mmol) de tiouréia e 728,8 mg (6,74 mmol ; 0,7 ml) de álcool benzílico com mais 5,0 ml de dioxano. A mistura reacional é refluxada por 5 horas e 30

minutos. A solução cor de laranja obtida adiciona-se algumas gotas de benzeno e grande quantidade de sólido branco precipita. Filtra-se por sucção. Obtém-se 1,45 g de tosilato de s-benzil-isotiourea. Rendimento 64%. IV (KBr)  $3300-3000\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1210 e  $1165\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{O=S=O}}$ ) e 1040 e  $1015\text{ cm}^{-1}$ .

### III-2 - Reações entre as 2H-azirinas com Amidinas

#### 2.1- Reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com formamidina (47a)

A uma solução contendo 313,2mg (1,5mmoles) de (E)-2-acrilato-de-metila-3-fenil-2H-azirina (38a) em 7,0ml de DMSO, adiciona-se 153,3mg (1,47mmol) de acetato de formamidíneo (46) e 415,2mg (3,0 mmoles) de carbonato de potássio. Deixa-se reagir à temperatura ambiente sob forte agitação magnética por 5 dias. A solução castanha escura obtida com sólido branco, adiciona-se 15ml de água destilada e o produto é extraído com cloro de metileno. Lava-se cinco vezes a fase orgânica com água destilada para a extração do DMSO. Seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. O óleo amarelo obtido é cromatografado em florizil (massa de florizil 5,1g; altura da coluna 16cm; diâmetro interno da coluna 0,9cm). Separa-se a fração eluída em benzeno (196mg) como um sólido branco de ponto de fusão  $163,5-165,5^{\circ}\text{C}$  cujos dados dos espectros obtidos identificam o produto como o imidazol acrilato de metila (80). (R=62%).

RMN-8 ( $\text{CDCl}_4$ )  $\delta$  (ppm): 3,72 (s, 3H); 6,42 (d, 1H,  $J=16\text{Hz}$ ); 7,20-7,40 (m, 4H); 7,59 (d, 1H,  $J=16\text{Hz}$ ); 7,70-7,90 (m, 2H).

IV-4 (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3135-3040 ( $\nu_{\text{NH}}$ ); 1708 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1633 ( $\nu_{\text{C=N}}$ )

Em m/e 228 ( $\text{M}^+$ , 100%); 197 (60%); 169 (36%).

### 2.1.1 - Reação (E)-2-fenil-4-acrilato-de-metila-1H-imidazol (80) com magnésio metálico

A uma mistura de 30mg 4-acrilato-de-metila-2-fenil-1H-imidazol (80) em 3,0ml de metanol adiciona-se 128mg de magnésio metálico. Deixa-se reagir à temperatura ambiente sob forte agitação magnética por 12 horas. A pasta cinza obtida adiciona-se 10ml de água destilada e neutraliza-se com ácido clorídrico em banho de gelo. O produto é extraído com cloreto de metileno, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se 15mg de um óleo cor de areia o qual é cristalizado com éter isopropílico fornecendo p.f. 116-118,5°C identificado como 2-fenil-4-propionato-de-metila-1H-imidazol (83) cujos dados espectroscópicos fornecem as seguintes absorções: RMN-9 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2,60 - 3,1 (4H, m,  $A_2B_2$ ), 3,71 (s, 3H); 6,80 (s, 1H); 7,08 - 7,40 (m, 3H); 7,60 - 7,89 (m, 2H).  
 IV -  $(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$  3060 e 2940 ( $\nu\text{NH}$ ); 1735 ( $\nu\text{C=O}$ )  
 EM : m/e 230 ( $M^+$ , 80%); 199 (82%); 171 (100%) e 157 (15%)  
 R=40%.

### 2.2 - Reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) com guanidina (47b)

A uma solução contendo 340,0 mg (1,69 mmoles) de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) em 8,0 ml de DMSO, adiciona-se : 169,9 mg (1,78 mmoles) de cloridrato de guanidina e 587,6 mg (4,25 mmoles) de carbonato de potássio. Deixa-se reagir à temperatura ambiente, sob forte agitação magnética por 5 dias. A solução castanha obtida adiciona-se água destilada (15ml) e o produto é extraído com clore-

to de metileno. Lava-se a fase orgânica cinco vezes com água destilada para extrair o DMSO. Seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. O óleo amarelo obtido é cromatografado em florizil (massa de florizil 5,8g, altura da coluna 16cm e diâmetro interno da coluna 1,0cm).

Separa-se a fração eluída em benzeno na forma de um sólido branco (84mg 24%) com p.f. 99,5-101,0 C cujos dados espectroscópicos apresentaram as seguintes absorções sendo identificado como 2-amina-4-fenil-6-propionato-de-metila-5-triazina (87).RMN-10 (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,98 (4H, m, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>), 3,73 (3H, s), 5,70 (2H, s l.); 7,2-7,5 (3H, m) e 8,20-8,42 (2H, m). IV-6 (KBr) 3,450 (ν NH), 3320, 3170 1735 (ν C=O) 1658 (ν C=N) EM m/e : 258 (M<sup>+</sup>, 52,3%), 227 (23%) ; 199 (100%) ; 172 (9,8%). (R=24%)

### 2.3 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com guanidina (47b)

A uma solução contendo 430,0 mg (2,0 mmol) de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) em 10,0 ml de DMSO, adiciona-se 193,0 mg (2,0 mmol) de cloridrato-de-guanidina e 552,8mg (4,0 mmol) de carbonato de potássio. Deixa-se reagir à temperatura ambiente sob forte agitação magnética por 5 dias. A solução castanha obtida adiciona-se 20 ml de água destilada e o produto é extraído com cloreto de metileno. Lava-se cinco vezes a fase orgânica com água destilada para extração de DMSO. Seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. O óleo amarelo obtido como produto bruto é cromatografado em florizil (massa de florizil 7,0g; altura da coluna 18,5cm; diâmetro interno da coluna

1,0 cm). A fração eluída em benzeno (86 mg, 20%) como um sólido branco de p.f. 160-162,5°C mostrou as seguintes absorções dos dados espectrométricos; sendo identificada como o biciclo-triazina (90) ou (91) :  
 RMN-11 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,42 (s, 3H); 2,0-2,78 (m, 4H, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>); 7,1-7,35 (m, 3H); 7,8-8,1 (m, 2H) IV-7 (KBr)cm<sup>-1</sup> : 3410 (νNH); 1710 (νC=O); 1635 (νC=N) e 1600 EM : m/e : 242 (M<sup>+</sup>, 7,8%); 227 (100%); 216 (3,9%); 200 (4,3%); 186 (29%).

### 2.3.1 - Reação de acetilação do biciclo-triazina (90) ou (91)

A uma solução contendo 30 mg do biciclo triazina (90 ou 91) em 1,0 ml de piridina adiciona-se 0,5 ml de anidrido acético. Deixa-se reagir a temperatura ambiente por 12 horas. A solução amarela obtida adiciona-se água destilada (5 ml) e extrai-se o produto com cloreto de metileno. Lava-se sucessivamente a fase orgânica com água destilada para extração da pirimidina. Seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. Tratamento do óleo amarelo obtido com cloreto de metileno e hexano, fornece um sólido branco com p.f. de 98-100°C cujos dados de espectroscopia fornecem as absorções abaixo citadas, identificando-se o produto como o biciclo-triazina-acetilado (92) ou (93). RMN-12 (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,49 (s, 3H) 2,33-261 (m, 4H, A Br); 7,29-7,52 (m, 3H); 7,98-8,2 (m, 2H); IV-8 (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1720-1700 (νC=O); 1630 (νC=N); EM : m/e : 284 (M<sup>+</sup>, 5,4%); 269 (62%); 227 (100%); 187 (5,4%).  
 R=86%.

#### 2.4 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) com formamidina (47a).

A uma solução contendo 438,5 mg (2,04 mmoles) de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) em 10 ml de DMSO, adiciona-se 207,0 mg (2,0 mmoles) de acetato de formamidíneo (46) e 552,1 mg (4,0 mmoles) de carbonato de potássio. Deixa-se reagir a temperatura ambiente sob forte agitação magnética por 5 dias. A solução castanha com sólido branco obtida é tratada com 20 ml de água destilada e o produto é extraído com cloro de metileno. Lava-se cinco vezes a fase orgânica com água destilada para extração do DMSO. Seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e o solvente é removido sob pressão reduzida. Obtém-se 320,0 mg de um óleo amarelo. Este é tratado com tetracloreto de carbono, separa-se um sólido cor de areia. A parte solúvel em tetracloreto de carbono (229 mg) é cromatografada em florizil (massa de florizil 7,5 g: altura da coluna 19 cm e diâmetro interno da coluna 1,0 cm). Separa-se 105 mg da fração eluída em benzeno (24%) como um óleo amarelo identificado com a pirimidina (95) cujos dados espectrométricos apresentaram as seguintes absorções: RMN-13  $\delta$  ppm ( $\text{CCl}_4$ ) : 2,48 (s, 3H); 3,52 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 7,2-7,49 (m, 3H); 8,33; 8,33-8,60 (m, 3H); EM: m/e 242 ( $\text{M}^+$ , 92,4%); 183 (100%); 171 (15%); 142 (28,5%)

IV-9 (filme) $\text{cm}^{-1}$  : 3060; 3035; 3000; 2955 ( $\nu$  C-H) 1740 ( $\nu$  C=O) e 1590-1580 $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C=N).

A parte insolúvel em tetracloreto de carbono, é recristalizada em cloro de metileno/hexano fornecendo 40 mg (10%) de um sólido branco de p.f. 191,5-193,0°C identificado como a pirimidina-amida ( ) pelos seguintes dados de espectroscopia:

RMN-14 ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  (ppm) 2,52 (s, 3H) ; 3,53 (s, 2H) 7,29-7,61 (m, 3H) e 8,30-8,56 (m, 3H) IV-10 (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3410 e 3210 ( $\nu$  NH) ; 1665 ( $\nu$  C = O) EM m/e : 227 ( $\text{M}^+$ , 75%) ; 183 (100%) ; 142 (35,7%) ; 104 (21,4%)

### 2.5 - Reação de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) frente hidrazina em DMSO.

A uma solução contendo 361,8mg (1,8 mmoles) de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) em 10ml de DMSO, adiciona-se 0,11ml de hidrazina 96%. Deixa-se reagir por 12 horas à temperatura ambiente. A solução amarela obtida é tratada com água destilada e extrai-se com cloro de metileno. A fase orgânica é sucessivamente lavada com água para extração do DMSO. Seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. O óleo amarelo obtido é cristalizado com éter isopropílico e hexano fornecendo um sólido amarelo claro de p.f. 99-101 C identificado como 3-fenil-5-propionato-de-metila-1H-triazol (105), cujos dados espectroscópicos apresentaram as seguintes absorções RMN-15 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,6-3,1 (m,  $\text{A}_2\text{B}_2$  4H): 3,51 (s, 3H): 7,1-7,35 (m, 3H): 7,85-8,1 (m, 2H).

R=25%.

### 3.1 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) frente ao sulfato de S-metil-isotiocarbamato (106) .

A uma solução contendo 433,7mg (2,0 mmol) de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) em 15,0ml de acetonitrila adiciona-se 278,4mg (10 mmol) do sulfato de S-metil-isotiocarbamato (106) e 569,5mg de carbonato de potássio (4 mmol) e mais 5ml de acetoni-

1a. Deixa-se reagir por 1 dia e 2 horas à temperatura ambiente sob forte agitação magnética. A solução amarela com sólido amarelado obtida é filtrada por sucção e o solvente é removido à pressão reduzida.

O óleo amarelo obtido (561,0mg) é cromatografado em florizil (massa de florizil 5,0g, altura da coluna 25cm e diâmetro interno da coluna 0,7cm). Isolando-se a primeira fração eluída com cloreto de metileno: forneceu um óleo amarelo (203mg). Espectro de RMN-16 ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1,70 (s, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,82 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H); 3,50 (s, 3H); 4,60 (t,  $J=8\text{Hz}$  1H) e 7,52 (s, 5H). IV - (filme) -  $3100-2910\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH) e  $1735\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ).

### 3.1.2 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) frente a S-benzil-isotiocuréia

A uma solução contendo 508mg (2,36 mmol) de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato de metila (38b) em 10ml de acetonitrila, adiciona-se 803,5mg (2,37 mmol) de carbonato de potássio com mais 4ml de acetonitrila. Deixa-se reagir por 3 dias à temperatura ambiente sob agitação magnética. A solução amarela com sólido branco obtida é filtrada por sucção e o solvente removido à pressão reduzida. O óleo amarelo obtido é tratado com benzeno obtendo-se 508mg da fração solúvel. Esta fração é cromatografada em florizil (massa de florizil 22,6 g; altura da coluna 35,5cm, diâmetro interno da coluna 1,6cm) separando-se: 7a. fração eluída em benzeno forneceu um óleo amarelo (53mg). Espectro de RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,68 (s, 3H); 2,88 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H); 3,52 (s, 3H); 4,10 (s, 2H); 4,60 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H); 7,20 (s, 5H). 5a. fração eluída em benzeno ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  (ppm) : 1,60 (s, 3H); 2,0 (s, 1H); 2,75

(d, 2H, J=7,2 Hz); 3,50 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,65 (t, 1H, J=7,2Hz); 7,0 a 7,68 (m) 8,50 (m.).

### 3.1.3 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (61) frente a S-terc-butil-1 (108)

A uma solução contendo 232,4mg (1,08 mmol) de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) em 5ml de acetonitrila, adiciona-se 271,56mg (1,00 mmol) de tosilato de S-t-butyl-isotiouréia e 300,8mg (2,17 mmol) de carbonato de potássio. Deixa-se reagir por 3 dias à temperatura ambiente, sob agitação magnética. A solução amarela com sólido branco é filtrada por sucção. O solvente é removido à pressão reduzida. O produto é extraído do óleo obtido com benzeno. Extrai-se o solvente à pressão reduzida. Obtendo-se 178,0mg do produto bruto formado. RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  1,5 (s), 9H, 2,0 ( ) ; 2H; 3,40 várias singletes 4,50 (t), 5,9-6,8 várias absorções 2,79 (2H, d); 3,5 várias absorções.

### 3.1.4 - Reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) de sulfato de S-metil-isotiouréia (106)

A uma solução contendo 405,9mg (2,02 mmol) de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) em 10ml de acetonitrila adiciona-se 283,9mg (1,02 mmol de sulfato de S-metil-isotiouréia e 552,8mg (4,00 mmol) de carbonato de potássio. Deixa-se reagir por 3 dias à temperatura ambiente sob agitação magnética. A solução amarela com sólido branco é filtrada e o solvente é removido à pressão reduzida. O óleo

amarelo escuro obtido (397,0mg) e cromatografado em florizil (massa de florizil 25,9g; altura da coluna 31cm e diâmetro interno da coluna: 1,6cm) isolando-se: 1a. fração eluída com cloreto de metileno: forneceu um óleo amarelo (70,4mg) cujo espectro de RMN mostra as seguintes absorções ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  (ppm) 2,24 (s, 3H); 3,52 (dd, J=6Hz); (s, 3H); 7,40 (s, 5H). 2a. fração eluída com cloreto de metileno: forneceu um óleo amarelo (31,5mg) cujo espectro de RMN mostra as absorções acima citadas. Fração eluída cloreto de metileno/metanol 1% forneceu um sólido branco (52mg). Espectro de infravermelho (KBr): 1440 (f), 1175 (f), 760 (m) e 739cm (f) identificando esta fração como óxido de trifenilfosfina remanescente da síntese de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a).

As frações eluídas com cloreto de metileno foram reunidas e novamente cromatografadas em florizil: (massa de florizil: 5g; altura da coluna 19cm e diâmetro interno da coluna 1,0cm) fração eluída com hexano/cloreto de metileno 10% forneceu um óleo amarelo (55mg) cujo espectro de RMN mostra as absorções anteriormente citadas além de outras impurezas.

### 3.2.1 - Reação da 2-formil-3-fenil-2H-azirina (40) com 2-aminobenzimidazol (111)

A uma solução contendo 213,7mg (1,47 mmol) de 2-formil-3-fenil-2H-azirina (36a) em 5,0ml de THF (tetrahydrofurano) adiciona-se 199,0mg (1,49 mmol) de 2-amino-benzimidazol (114) e deixa-se reagir por 2 horas à temperatura ambiente. Um sólido amarelo é formado. Filtra-se (365,0mg - 95%). IV-11 (KBr) : 3300 - 3030 $\text{cm}^{-1}$ , 1690-1680 $\text{cm}^{-1}$

1640 $\text{cm}^{-1}$  e 1600 $\text{cm}^{-1}$ , p.f.158-160 $^{\circ}\text{C}$ , 53mg deste composto são solubilizados em metanol deuterado em 8 dias em solução. A amostra é recristalizada em éter etílico, 43mg cristalizam. IV-12 (KBr): 3400-3100 $\text{cm}^{-1}$ , 1630 $\text{cm}^{-1}$ , 1600 $\text{cm}^{-1}$  e 1578 $\text{cm}^{-1}$ . PF 118 - 122 $^{\circ}\text{C}$ . A segunda fração (10mg) solidifica com a remoção do solvente à pressão reduzida. IV (KBr): 3400 $\text{cm}^{-1}$ , 1630 $\text{cm}^{-1}$ , 1600 $\text{cm}^{-1}$  e 1580 $\text{cm}^{-1}$  p.f.-116-117 $^{\circ}\text{C}$ . EM-1: m/e (intensidade relativa) 260 (100%,  $\text{M}^+$ ) 232 (46%), 206 (26%). 179 (18,6%), 133 (26,8%).

Purificação do composto (IV-11 e IV-12) através de coluna de florizil para 110mg do composto: Eluente: cloreto de metileno. Obtém-se 4 frações: 1a. e 4a. frações 22,0mg do composto original (IV-11 a 12) (éter etílico/metanol 10%) IV-10 2a. e 3a.frações (50,8mg) (éter etílico/metanol 10%) IV- (KBr): 3300, 3200, 1630, 1510, 1485, 1450 $\text{cm}^{-1}$ . As frações 2 e 3 combinadas são recristalizadas com éter etílico (29,0mg) IV-13 (KBr): 3300, 3200, 1630, 1510, 1480 $\text{cm}^{-1}$ . P.f. 226-229 $^{\circ}\text{C}$ . EM: m/e (intensidade relativa) 262 (50%,  $\text{M}^+$ ), 261 (100%), 233 (12%), 205 (10,6%), 179 (7,6%) 129 (14,4%), 102 (33%), 77 (41,8%).

### 3.2.2 - Reação de 2-formil-3-fenil-2H-azirina (36a) com 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112)

A uma solução contendo 295,0mg (2,03 mmol) de 2-formil-3-fenil-2H-azirina (36a) em tetrahydrofurano (THF) (5,0ml) adiciona-se 339,0mg (2,02 mmol) de 2-amino-5-cloro-benzimidazol (112) e deixa-se reagir por 4 horas à temperatura ambiente. Filtra-se. Obtém uma 1a. fração de um sólido amarelo (516,4mg, 80,3%). Op.f. mostra

decomposição em  $134^{\circ}\text{C}$ . O composto obtido mostra pouca solubilidade em solventes orgânicos comuns. EM m/e 294, 270 e 192.

### 3.2.3 - Reação da 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) com 2-amino benzimidazol (111).

A uma solução contendo 210,0mg (1,30 mmol) de 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b) em 5,0ml de tetrahidroturano (THF) adiciona-se 176,0mg (1,3 mmol) de 2-amino-benzimidazol (111) e deixa-se reagir por 24 horas à temperatura ambiente. Filtra-se. Obtém-se uma 1a. fração de sólido branco (116,5mg).

A parte solúvel seca-se e obtém-se uma 2a. fração de um precipitado amarelo (292,9mg 76%). EM m/e 292, 133. O composto é insolúvel nos solventes orgânicos comuns.

### 3.3.1 - Reação reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) e o sal N-imino-piridíneo (118)

A uma solução contendo 417,7mg (2,08 mmol) de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) em 10ml de cloreto de metileno adiciona-se 678,9mg (3,07 mmol) de sal N-imino piridíneo (118) e 606mg (6,0 mmol); 00,83ml) e trietilamina. Deixa-se reagir sob agitação magnética à temperatura ambiente por 5 cinco dias.

Evaporação do solvente à pressão reduzida, fornece um óleo escuro. Extração com benzeno fornece 387,7mg do produto bruto e este é purificado em coluna de florizil, (massa de florizil: 25g; altura da coluna: 30cm; diâmetro interno da coluna: 1,6cm) isolando-se: fração

eluída com benzeno/cloreto de metileno- fornece um sólido branco (51,8 mg) o qual foi recristalizado com cloreto de metileno/hexano, obtendo-se 33,2mg de um sólido branco com ponto de fusão 134-135°C correspondentes a 2-fenil-4H-1,2, 4-triazolo (1,5-aspiridina (132). Espectro de RMN-17 ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  em 6,78 (t, 1H, J=3Hz e 6Hz); 7,40 (m, 6H); 8,22, (q, 1H, J=3Hz) e 8,53 (d, 1H, J=6Hz). Espectro de IV-14 (KBr) 3070-3040 $\text{cm}^{-1}$  (m), 1640; 1510; 1460; 1460, 1438; 1340; 1265 e 1150. Espectro de Massa: EM: m/e 195 ( $\text{M}^+$ , 100%); 169 (6,8%); 103 (18,8%); 77 (35,9%) e 59 (28,5%).

#### 3.4.1 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e magnésio metálico.

A 329,15mg (1,53 mmol) de (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) em 10ml de metanol destilado, adiciona-se 1,04g de magnésio metálico sob forte agitação magnética à temperatura ambiente. Depois de 1:45h observa-se aquecimento da mistura reacional e este é controlado com banho de água e gelo mantendo-se à 0°C e temperatura, deixando-se reagir por mais 2:55h. Obtém-se uma pasta cinza, a qual é tratada com 40ml de uma solução de ácido clorídrico (1:1) diluído, à baixa temperatura e produz uma solução límpida amarela clara.

Segue-se neutralização com carbonato de sódio e extração com éter etílico. A fase orgânica é seca com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se 68mg (20%) de um óleo amarelo cujo de RMN apresenta as seguintes absorções: RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,38 (s); 2,90 (d); 3,55 (s, 3H); 4,33 (s); 5,70 (t) e 7,16 (s, 5H).

### 3.4.2 - Reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) frente a magnésio metálico.

A 405,77mg (2,0 mmol) de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) em 17ml de metanol seco e destilado adiciona-se 1,95g (80 mmol) de magnésio metálico sob forte agitação magnética à temperatura ambiente. Depois de 1:20h observa-se o aquecimento. O aquecimento é controlado com banho de gelo e água, mantendo-se a temperatura à 0 C por 1:40h. Obtém-se uma pasta cinza a qual é tratada com 34ml de solução de ácido clorídrico (1:1) diluído à temperatura de 0 C. A solução límpida amarela clara obtida é neutralizada com carbonato de sódio e o produto extraído com cloreto de metileno. Seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se um óleo amarelo (266mg) cujo espectro de RMN apresenta os seguintes sinais: (CCl<sub>4</sub>) δ 2,0-2,2 sinais largos, 3,1 (s), 4,9-3,5 várias absorções e 7,2 (s). Este produto é purificado em coluna de florizil (massa de florizil 20g; altura da coluna 25cm e diâmetro interno da coluna 1,7cm) isolando-se: 47mg de fração eluída com cloreto de metileno/éter etílico 60% o produto com absorções no RMN (CCl<sub>4</sub>) δ 1,90 e 2,30 sinais largos, 3,80, 4,05, 4,60, 4,82 e 7,15 (s). IV (KBr): 3190cm<sup>-1</sup> (νNH) e 1640cm<sup>-1</sup> (νC=O).

### 3.4.3 - Reação entre (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) e borohidreto de sódio.

A uma mistura de 387,5mg (1,93 mmol) de (E)-2-metil-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b) em 10,0ml de metanol foi adicionada

pequena quantidade de borohidreto de sódio. Deixa-se reagir por 4,30h com agitação magnética à temperatura ambiente. O solvente é removido à pressão reduzida e o óleo amarelo com sólido branco remanescente é tratado com uma solução de cloreto de amônio 10%. Extrai-se com cloreto de metileno, seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se e solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se um óleo amarelo (364,8mg) que é cromatografado em florizil: (massa de florizil 21,0g), altura da coluna 25cm e diâmetro interno da coluna 1,6cm), separando-se: fração eluída com benzeno, fornece um óleo amarelo (43mg). Espectro de RMN ( $CCl_4$ ):  $\delta$  1,05 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,90 (d, 1H,  $J=14Hz$ ), 6,60 (d, 1H,  $J=14Hz$ ) e 7,30 (s, 5H)  
IV (KBr):  $2960-2930cm^{-1}$  ( $\nu_{NH}$ ) e  $1725cm^{-1}$  ( $\nu_{C=O}$ ).

#### 3.4.4 - Reação entre (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) e borohidreto de sódio.

A uma mistura de 460,8mg (2,29 mmol) de (E)-3-fenil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a) em 10ml de metanol adiciona-se pequena quantidade de borohidreto de sódio. Deixa-se reagir por 3:30 horas sob agitação magnética à temperatura ambiente.

Da solução amarela obtida o solvente é removido à pressão reduzida o produto é tratado com solução de cloreto de amônia 10%, extrai-se com cloreto de metileno, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e o solvente é removido à pressão reduzida. Obtém-se 129mg de um óleo amarelo o qual é tratado com hexano e mantido à  $15^{\circ}C$  por dois dias. A purificação por solvente não é efetiva. A parte insolúvel em hexano é purificada em coluna de florizil (massa de florizil 22,7g, altura da

coluna 29cm e diâmetro interno da coluna 1,6cm) isolando-se: fração eluída com benzeno/cloreto de metileno 20% forneceu um óleo amarelo (37,4mg). Espectro de RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  3,40-3,70; 3,53 (s, 3H); 5,85 (d, 1H, 16Hz) 6,30 (dd, 1H, J=16Hz e 7Hz) e 7,21 (s, 5H) IV (filme)  $3205\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$ );  $2950-1$  ( $\nu\text{NH}$ ) e  $1720\text{cm}^{-1}$  (C=O) fração eluída com cloreto de metilenol/metanol 2%: fornece um sólido (47mg). Espectro de infravermelho (KBr): 1140 (f), 1175 (f), 760 (m) e  $730\text{cm}^{-1}$  (f) identificado como óxido de trifenilfosfina. Remanescente da síntese de (E)-fenil-2 H-azirina-2-acrilato-de-metila (38a).

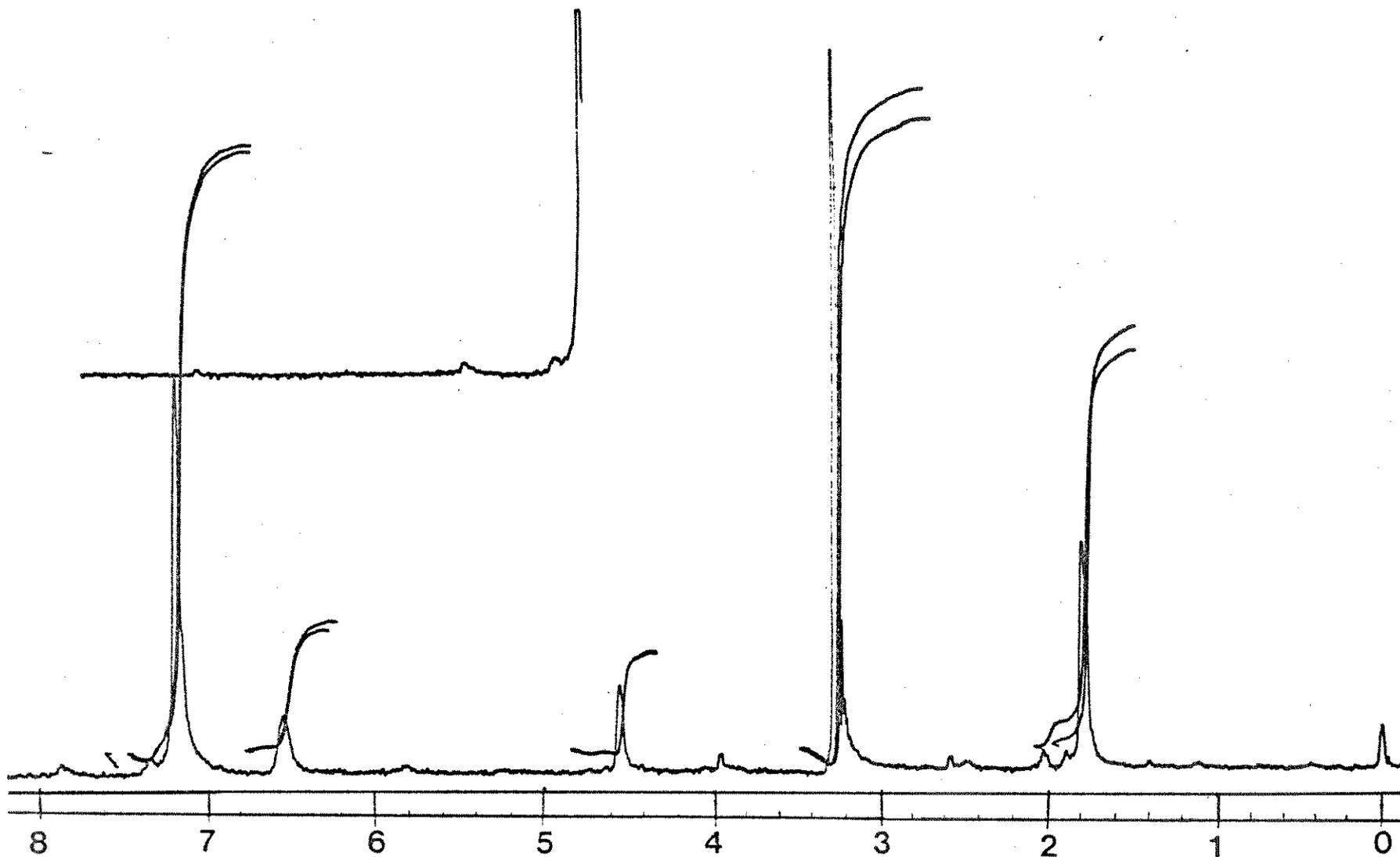
A fração solúvel em hexano, depois de removido o solvente à pressão reduzida forneceu um óleo amarelo (141mg) o qual foi cromatografado em florizil (massa de florizil: 10,0g, altura da coluna: 13cm e diâmetro interno da coluna 1,7cm) isolando-se: fração eluída com benzeno: forneceu um óleo incolor (53mg). Espectro de RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 3,15-3,70, m, 3,60 (s, 3H), 3,85 (3, 3H), 5,10 (q, 1H J=7,2Hz), 6,52 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,36 (s, 5H).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

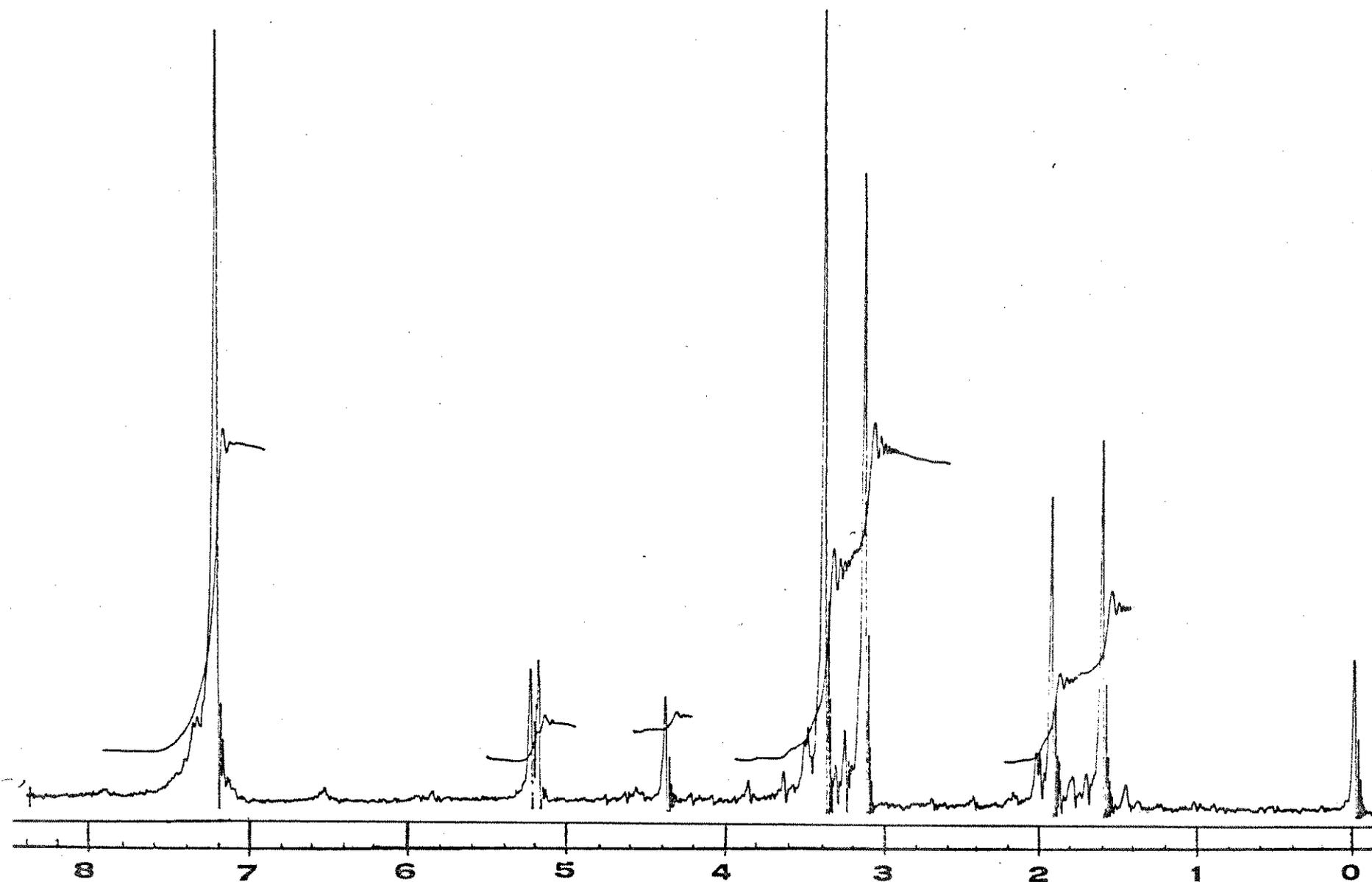
- 1 - P.W. Neber e A. Burgard; Ann.Chem., 493, 281, (1932)
- 2 - A. Hassner e E.F.W. Fowler; J.Am.Chem.Soc., 90, 2869 (1968)
- 3 - G. Smolinsky, J.Org.Chem., 27 3557 (1962)
- 4 - A.G. Hortmann, D.A. Robertson e B.A. Gillard; J.Org.Chem. 37, 322 (1972)
- 5 - F.W. Fowler, A. Hassner e L.A. Lewy; J.Am.Chem.Soc. 89, 2077, (1967)
- 6 - A. Hassner, A.S. Miller, M.J. Haddadin; Tetrahedron Lett, 14, 1353, (1973)
- 7 - F.R. Worrner, H. Reimlinger, R. Merenyi; Chem.Ber; 104 2786 (1971)
- 8 - A. Hassner, A.J. Kascheres; J.Org.Chem. 37, 2328 (1972)
- 9 - A. Hassner, J.O. Currie, A.S. Steinfeld, R.F. Atkinson; J.Amer. Chem.Soc., 95 2982 (1973)
- 10 - A.G. Jortmann, D.A. Robertson; J.Amer.Chem.Soc., 94, 2758 (1972)
- 11 - D.J. Anderson e A. Hassner; Synthesis, 91, 483, (1975)
- 12 - Part VIII, T. Nishiwaki, T. Saito, S. Onomura e K. Kondo; J.Chem. Soc. (C), 2644 (1971)
- 13 - Part IX, T. Nishiwaki e T. Saito; J.Chem. Soc. (C), 2648 (1971).
- 14 - Part XIV, T. Nishiwaki e F. Fujiyama, Synthesis (C), 569 (1972)
- 15 - A. Padwa, J. Smolanoff e A. Tremper; J.Amer.Chem.Soc., 97, 4682, (1975).
- 16 - E.C. Taylor e W.A. Ehahart, J.Amer.Chem.Soc., 82, 3138, (1960).
- 17 - A. Massardi e J. Signorelli; Bull.Chem.Farm., 105 (5), 400, (1966).

- 8 - E.A. Werner e J. Bell; J.Chem.Soc., 117, 1133, (1920).
- 9 - R. Huffman e F.C. Schaefer; J.Org.Chem., 28, 1812, (1963).
- 10 - Y.Yuki, K.In ove; Nippon Kagakv Kaishi; 11, 2140, (1974) C.A. vol.82, 1400061 p. (1975).
- 11 - J. Klein e E.D. Bergman; J.Amer.Chem.Soc., 79, 3452, (1957).
- 12 - A. Carey e R.J. Sundberg; "Advanced Organic Chemistry" Part.A: Structure and Mechanisms Second Edition, a) pag.333; b) pag. 313
- 13 - J. Cornog e R.A. Karger; Inorganic Synthesis, pag. 165.
- 14 - H. Oediger e F. Maller; Angew Chem. Internat. Ed. 6, 76, (1967).
- 15 - A. Hassner e E.F.W. Fowler; J.Org.Chem. 33, 2686, (1968).
- 16 - R.P. Mariela e P.E. Belchar; J.Amer.Chem.Soc. 74, 4049, (1952).
- 17 - O. Isler, H. Gutmann, M. Montavan, R. Ruegg, G. Ryser e P. Zeller; Helv.Chem.Acta, 40, 1242, (1957).
- 18 - N.L. Allinger, M.P. Cava, D.C. Jomgh, C.R. Johnson, N.A. Lebel e C.L. Steves; "Química Orgânica", 2a.edição, Ed. Guanabara dois, pág. 205.
- 19 - L.F. Firser e M. Firser - Reagents for Organic Synthesis, volume 1, pág. 296.
- 20 - R.M - Sieverstein, G. Clayton Bassler e T.C. Morrill; "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", 3a. edição, Ed. Guanabara dois.  
a) página 147; b) página 161 e 162; c) página 132.
- 21 - Sadtler Research Laboratories Inc. no. 4829M e 4830M.
- 22 - A. Novelli e A. Resantis; Tetrahedron Lett , 3, 265, (1967).
- 23 - J.A. Profit e D.S. Watt; J. Org.Chem; 40, 127, (1975).
- 24 - H.O. House; "Modern Synthetic Reactions", 2a.edição, (1972), pág.173.

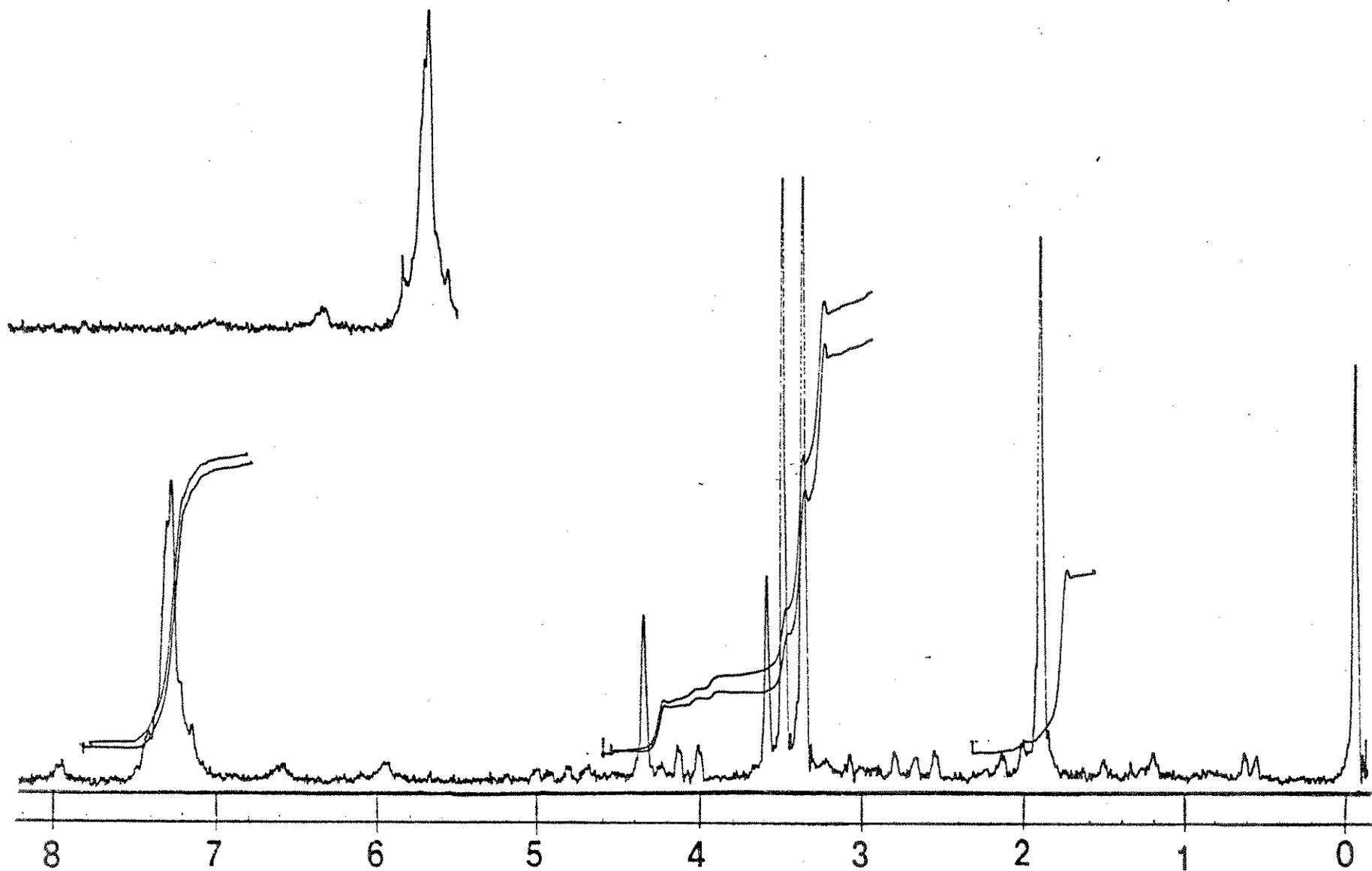
- 35 - P.B. Russel e G.H. Hitchings; J.Amer.Chem.Soc.; 72, 4922, (1950).
- 36 - J.W. Lawn e K. Matsumoto; Can.J.Chem., 49, 1165, (1971).
- 37 - J.N. Murrell; V.M.S. Gil e F.B. Van Duljneveldt; Recureil 84, 1399, (1965).
- 38 - O.P. Shkurko e V.P. Mamaev, Khim Geterotsike Soedin, 4, 526, (1978).
- 39 - O.P. Shkvrko e V.P. Mamaev; Khim. Geterotsike Soedin, 5, 673, (1978).
- 40 - Tese de Mestrado - Cecília Maria Alves Oliveira pág. 24, (1987).
- 41 - R.T. Buckler, H.E. Hartzler, E. Kurchakova, G. Nichols e B.M. Phillips; J.Med.Chem., 21, 1254, (1978).
- 42 - Ya. Postovski e N.N. Vereshchagina, J.Gen.Chem. USSR (trad.ing.) 29, 2105 (1959)
- 43 - C. Kascheres, A.J. Kascheres e P.S.H. Pilli; J. Org.Chem. 45, 5340, (1980).
- 44 - Japan 30 (1), 63-7, (1972); C.A. colet. 1972/1976, 76: 12349h.
- 45 - Organic Synthesis, volume III, pág. 411-412.
- 46 - R. Huisgen, J.Org.Chem., 41, 403-419, (1976).
- 47 - A. Kakehi e S. Ito; J.Org.Chem. 39, 1542, (1974).
- 48 - A. Kakehi, S. Ito, T. Manabe, H. Amano e Y. Shimoaka, J.Org.Chem. 41, 2739, (1976).
- 49 - "Fronteir Orbitais and Organic Chemical Reaction", Ian Fleming
- 50 - J.D. Bower e G.R. Ramage; J.Chem.Soc., 154, 4506, (1957).
- 51 - Oxley, Pactridg e Short; J.Chem.Soc. 144, 1110, (1947).
- 52 - T. Okamoto, M. Hirobe, Y. Tamai e E. Yab, Chem.Pharm.Bull, 14(5), (1961).
- 53 - K.T. Potts e H.R. Burton e E. Bhatta Chayya; J.Org.Chem., 31, 2601, (1966).



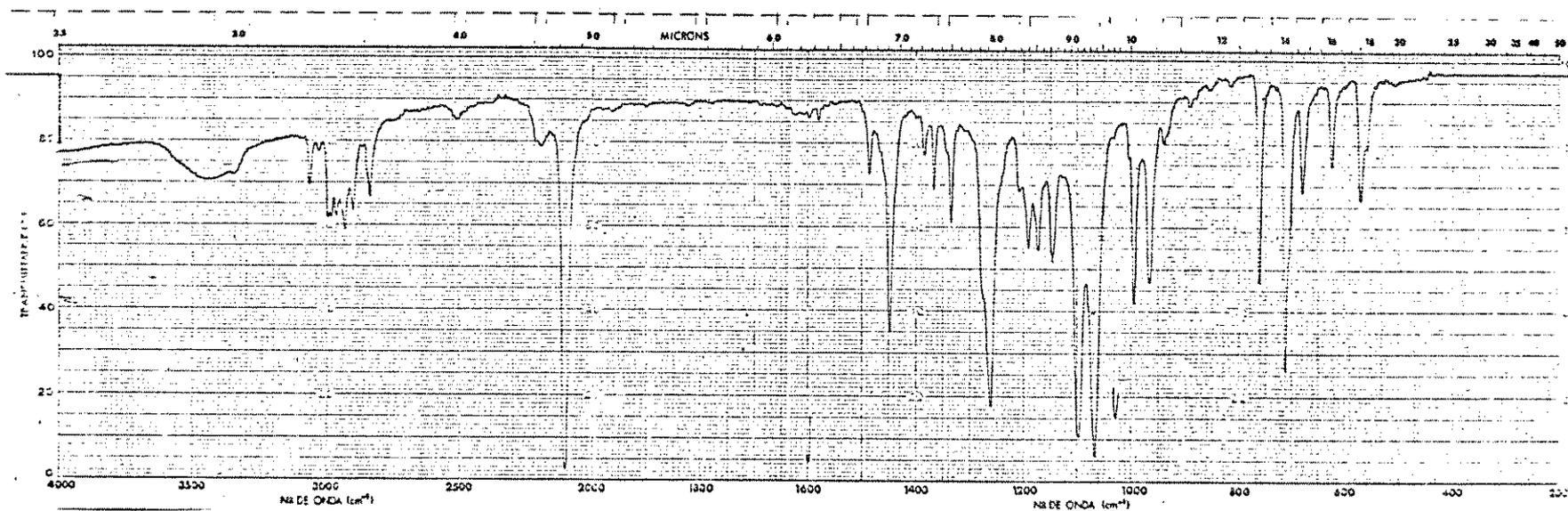
RMN-1: alfa-metil-cinamaldeído-dimetil-acetal (38b)



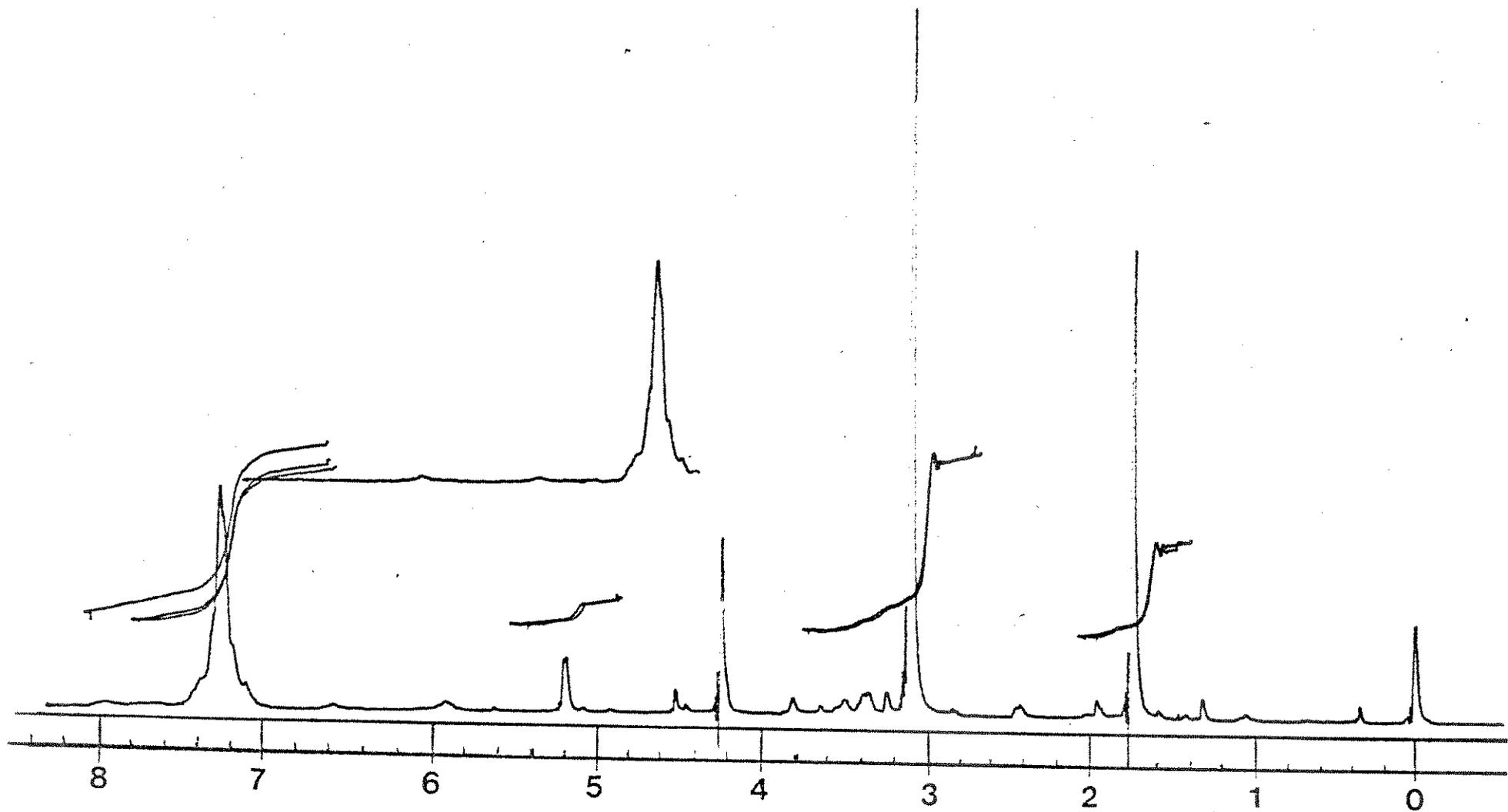
RMN-2 : (Z) e (E):1-bromo-3,3-dimetoxi-3-metil-1-fenil-propeno (63) e (62).



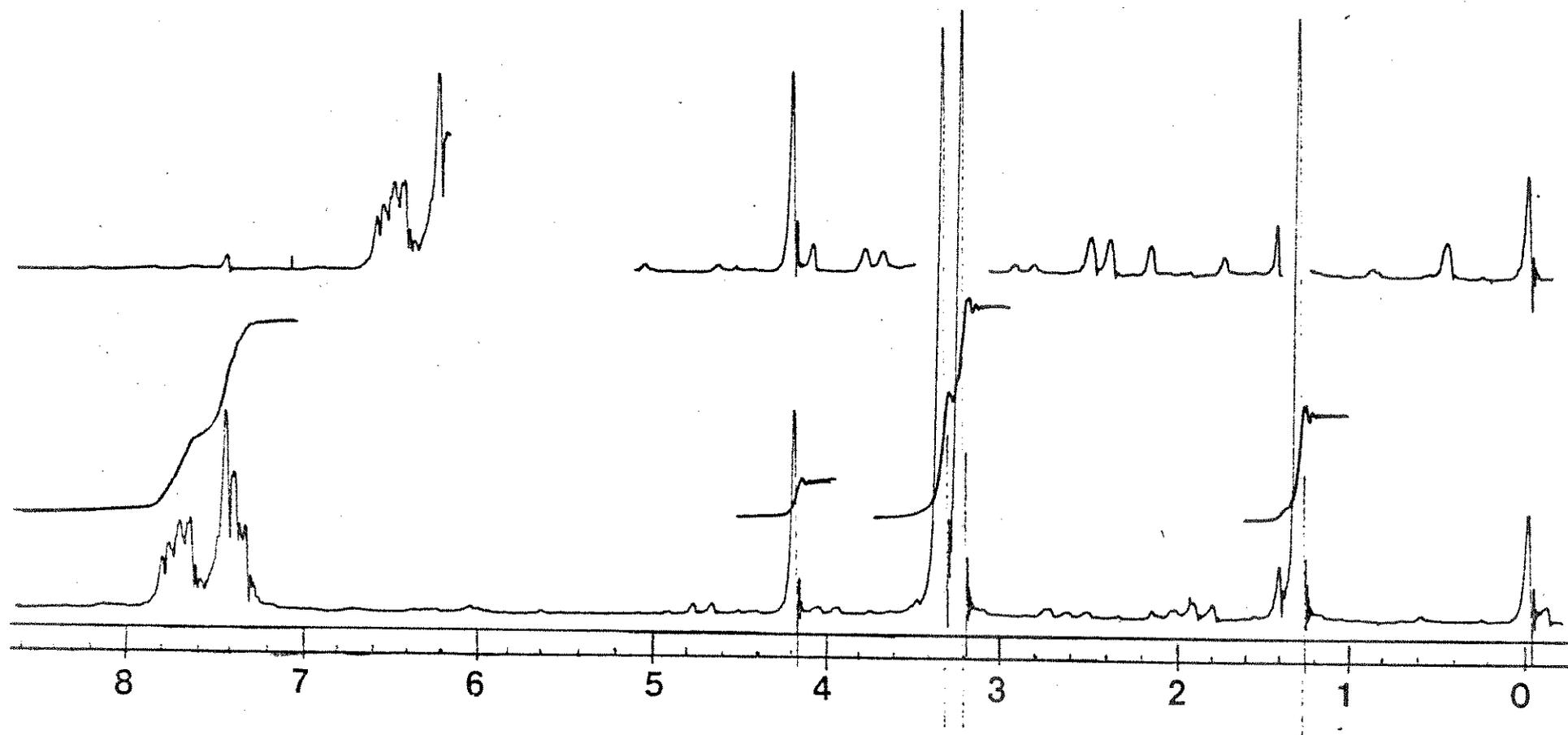
RMN-3: 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-2-metil-propano (33b)



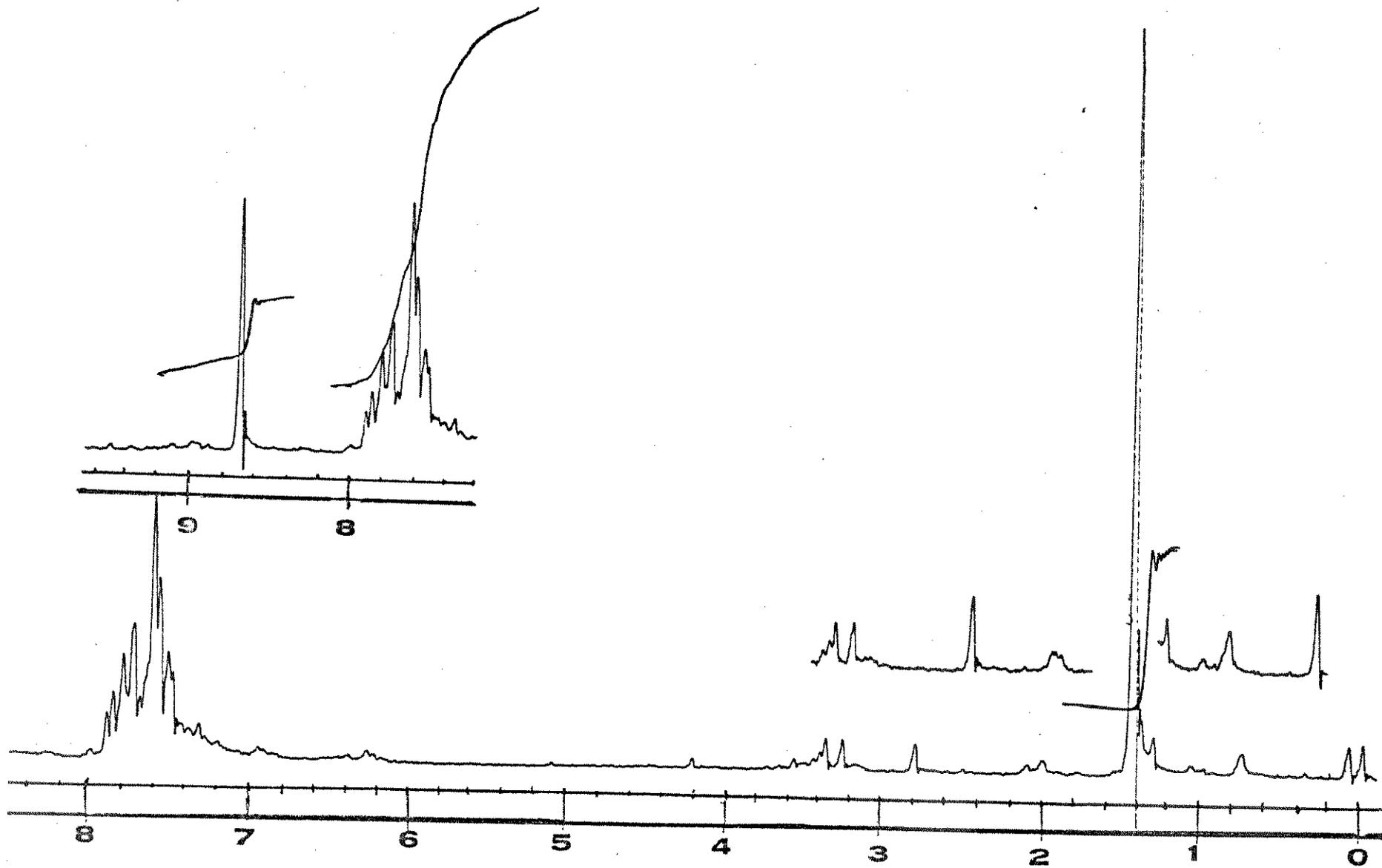
IV - 1 - 1-azido-3,3-dimetoxi-2-iodo-1-fenil-2-metil-propano (33b)



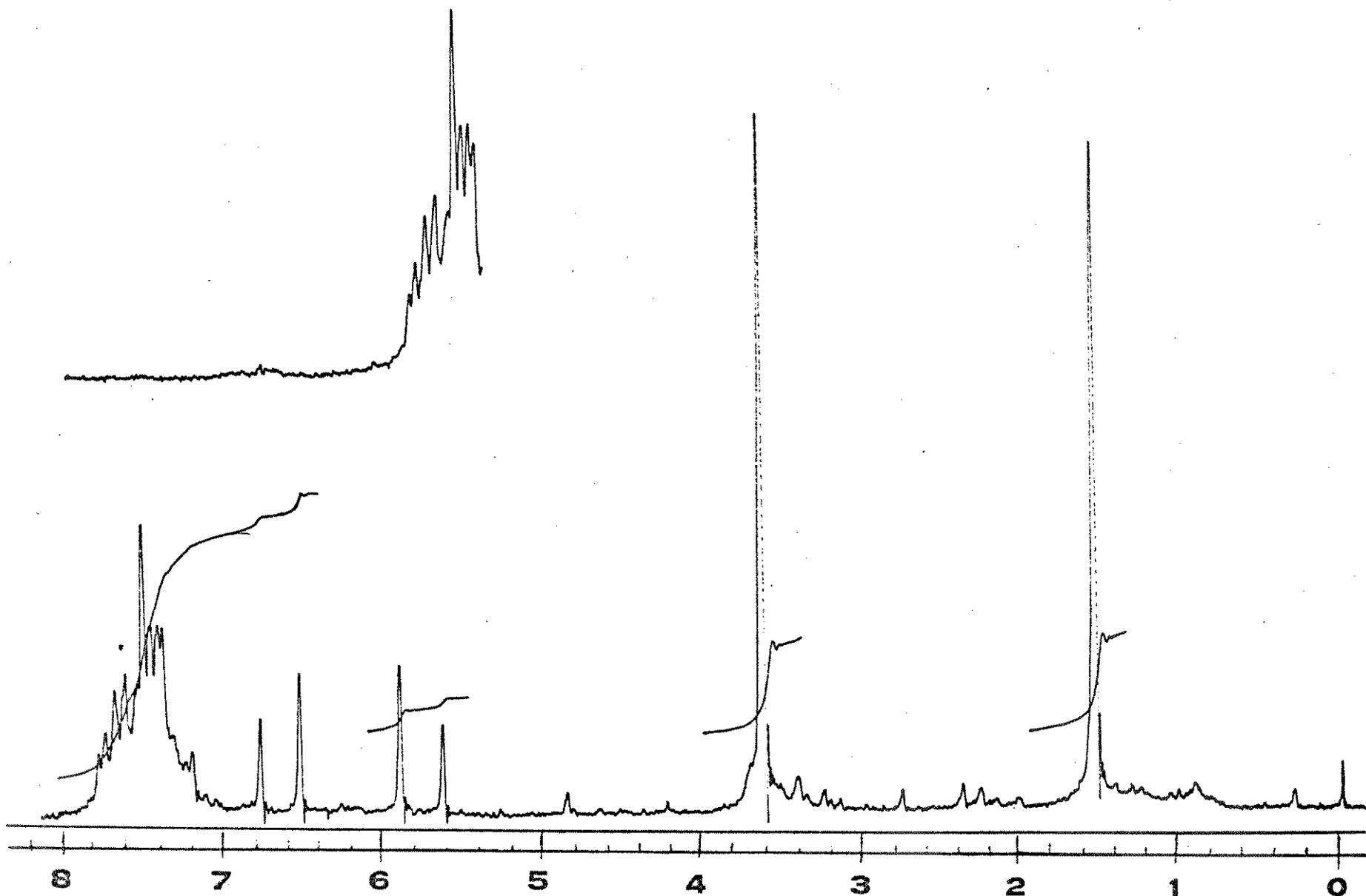
RMN-4: 1-azido-3,3--dimetoxi-2iodo-1-fenil-2-metil-propeno (34b)



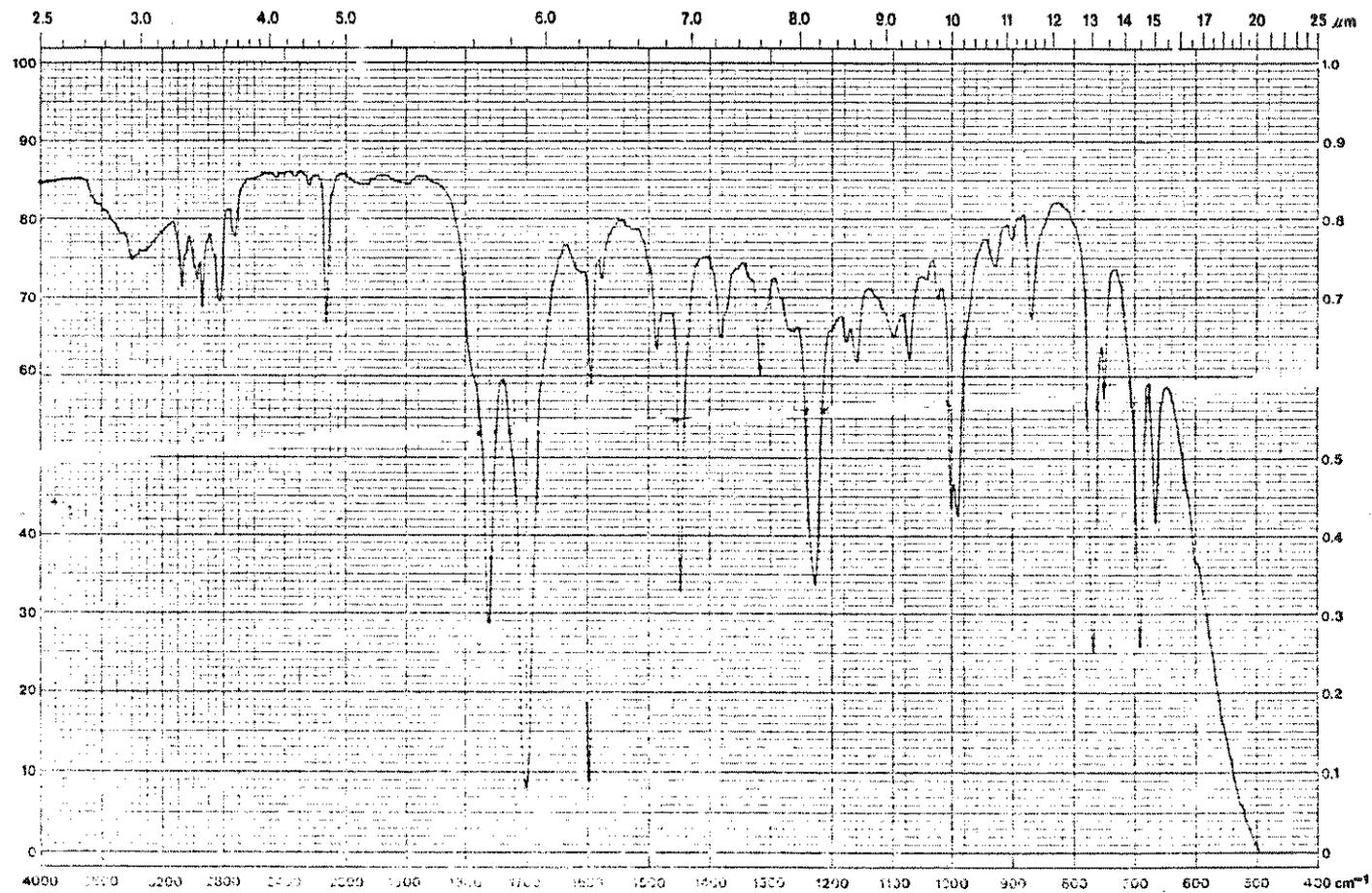
RMN-5: 3-fenil-2metil-2-(dimetoximetil)-2H-azirina (35b)



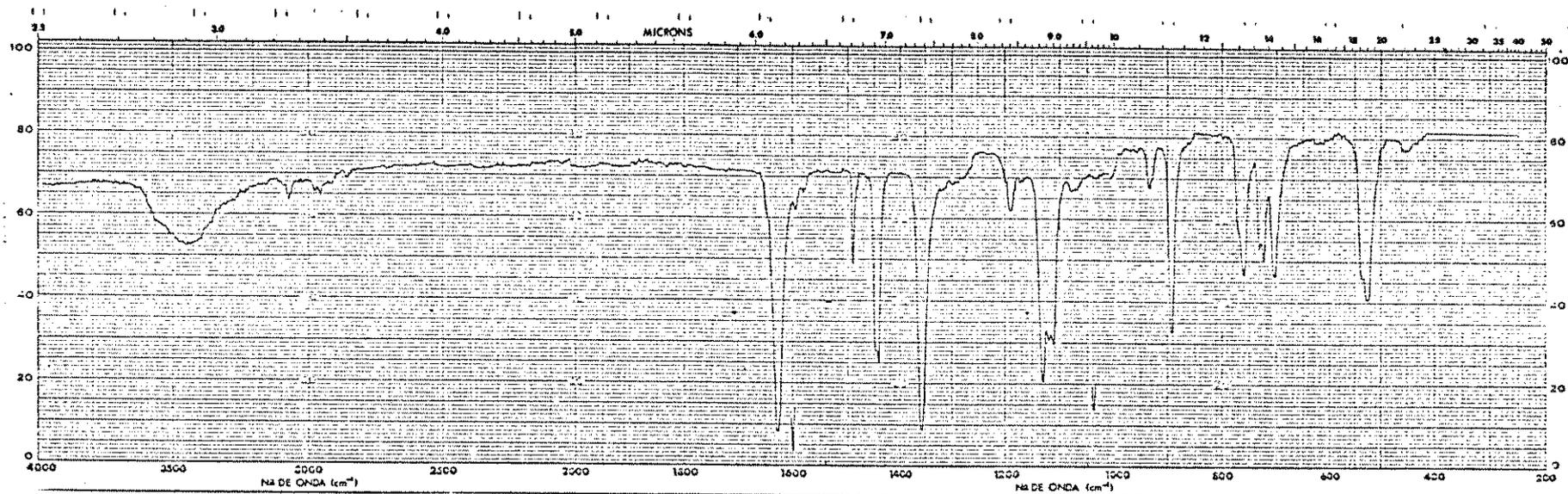
RMN-6: 3-fenil-2-formil-2-metil-2H-azirina (36b)



RMN-7: (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b)



IV - 2 - (E)-3-fenil-2-metil-2H-azirina-2-acrilato-de-metila (38b)



IV - 3 - Carbomethoxy-metileno-trifenilfosforano (37)

DATE 10-30-66

SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC

POWER 10.0 DB

GAIN 9.2 DB

LINE BROAD 0.3 KZ

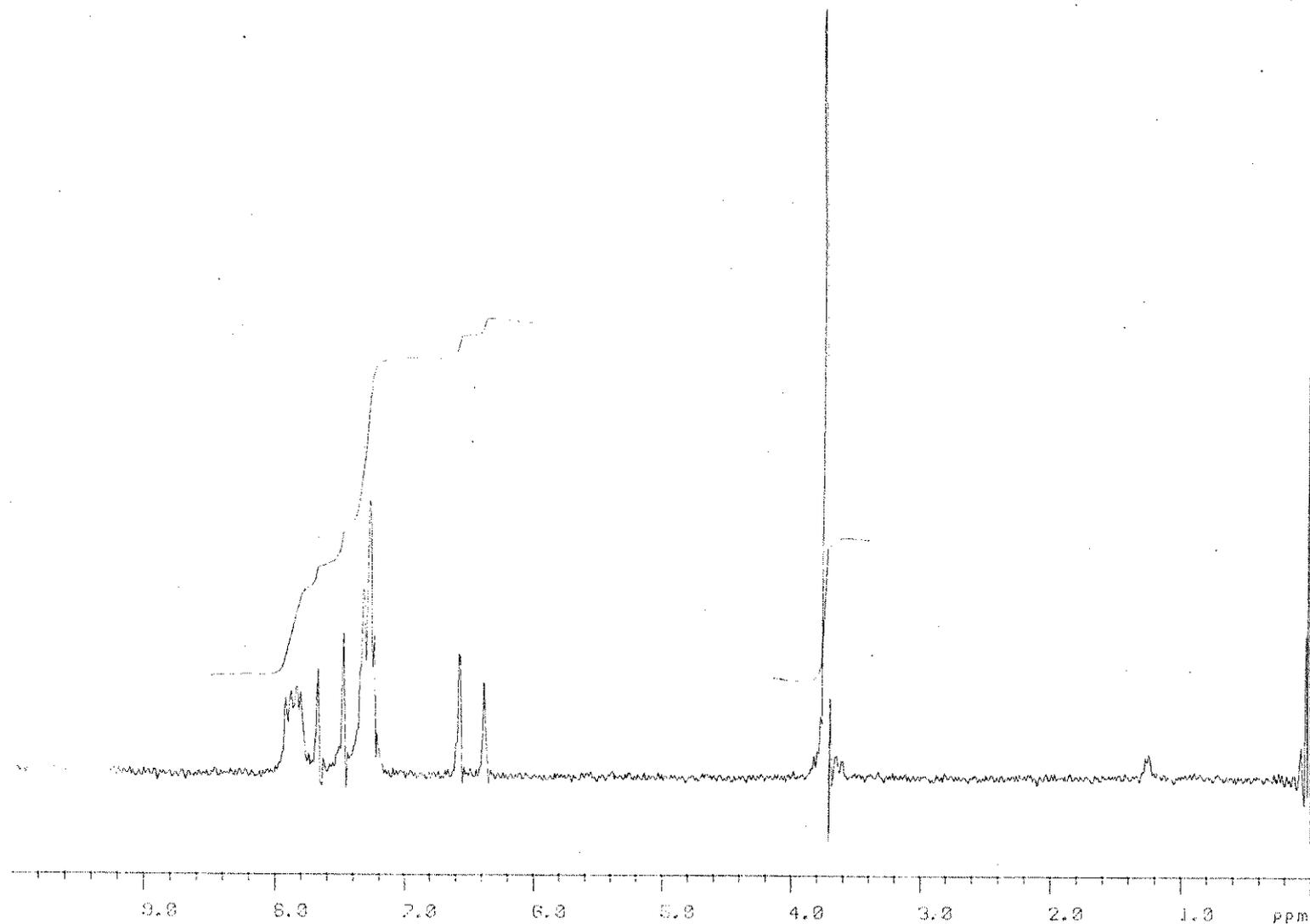
SCANS 1

LOCK:

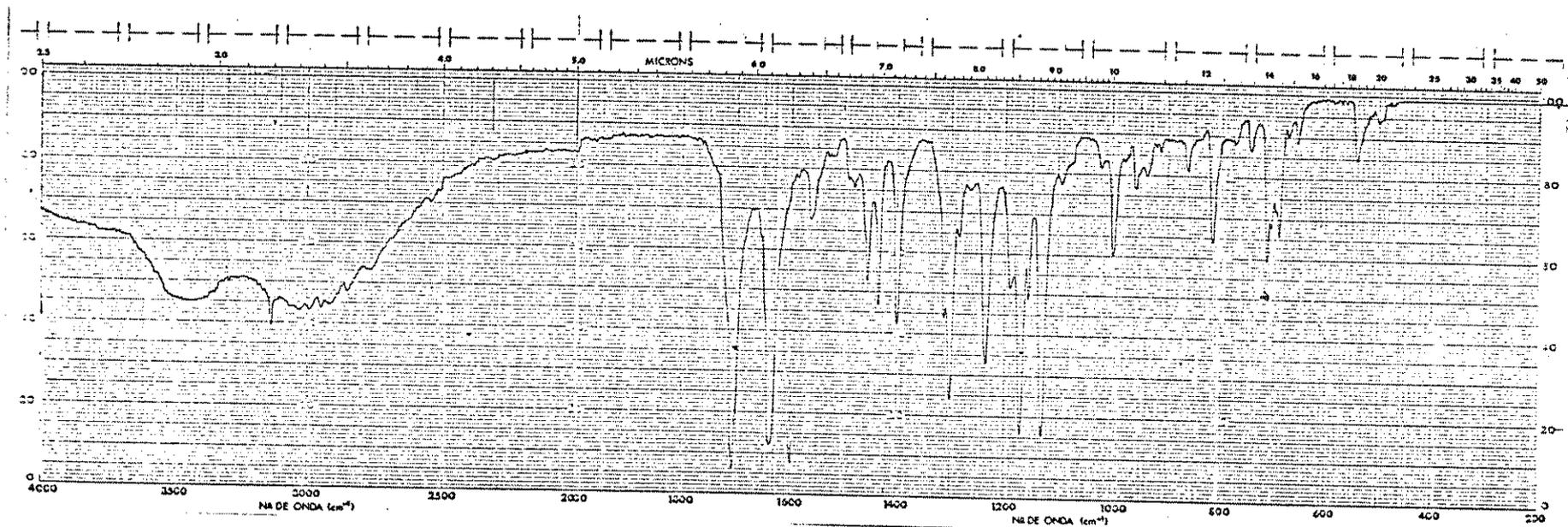
POWER 30.1 DB

GAIN 31.1 DB

40.00 HZ/C11



RMN - 8 - 2-fenil-1H-imidazol-4-acrilato-de-metila (80)



IV - 4 - 2-fenil-1H-imidazol-4-acrolato-de-metila (80)

BRUKER AW-80

DATE 03-05-87

SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC

POWER 20.0 DB

GAIN 11.4 DB

LINE BROAD 0.2 HZ

SCANS 1

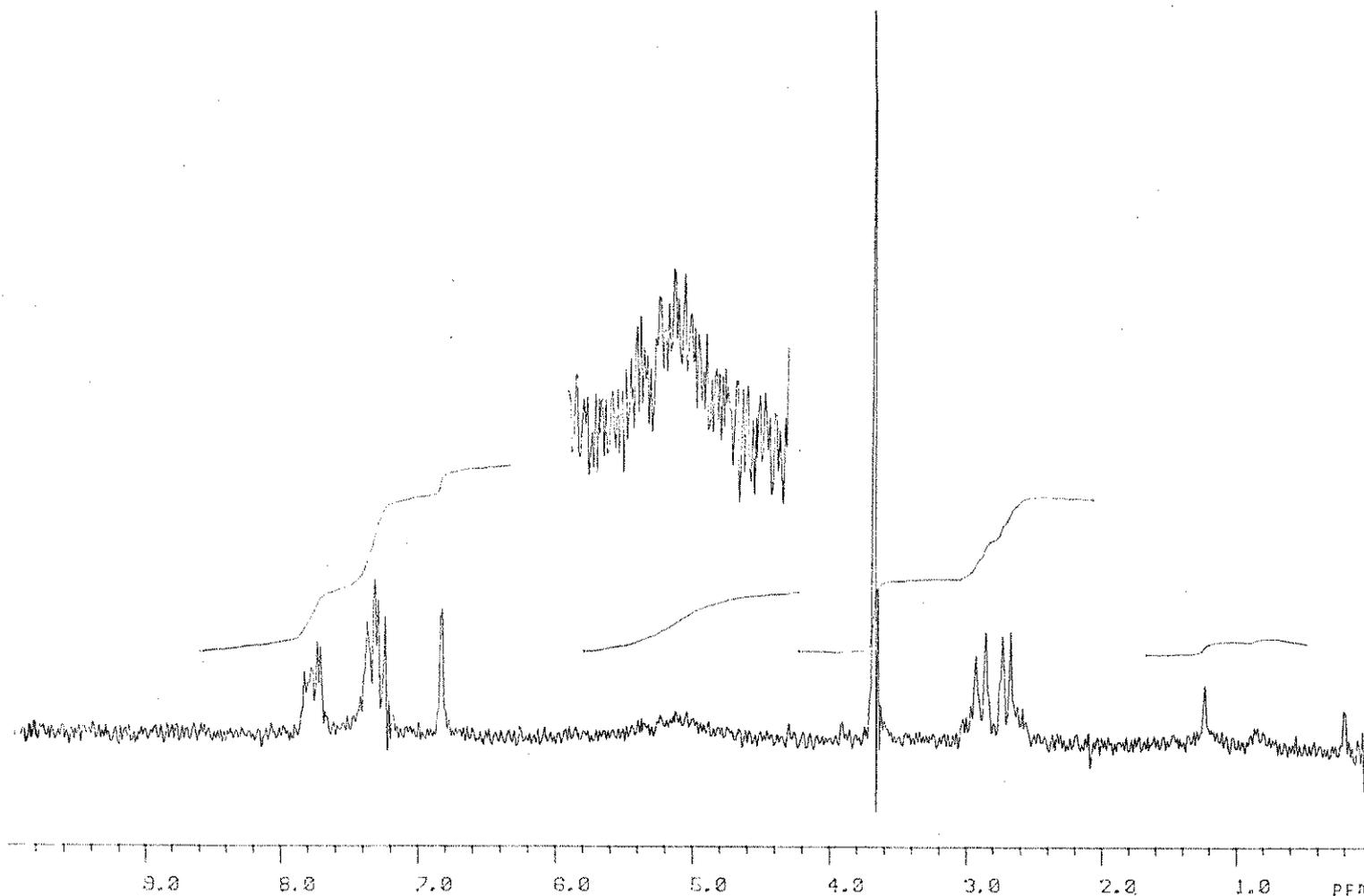
LOCK:

POWER 30.0 DB

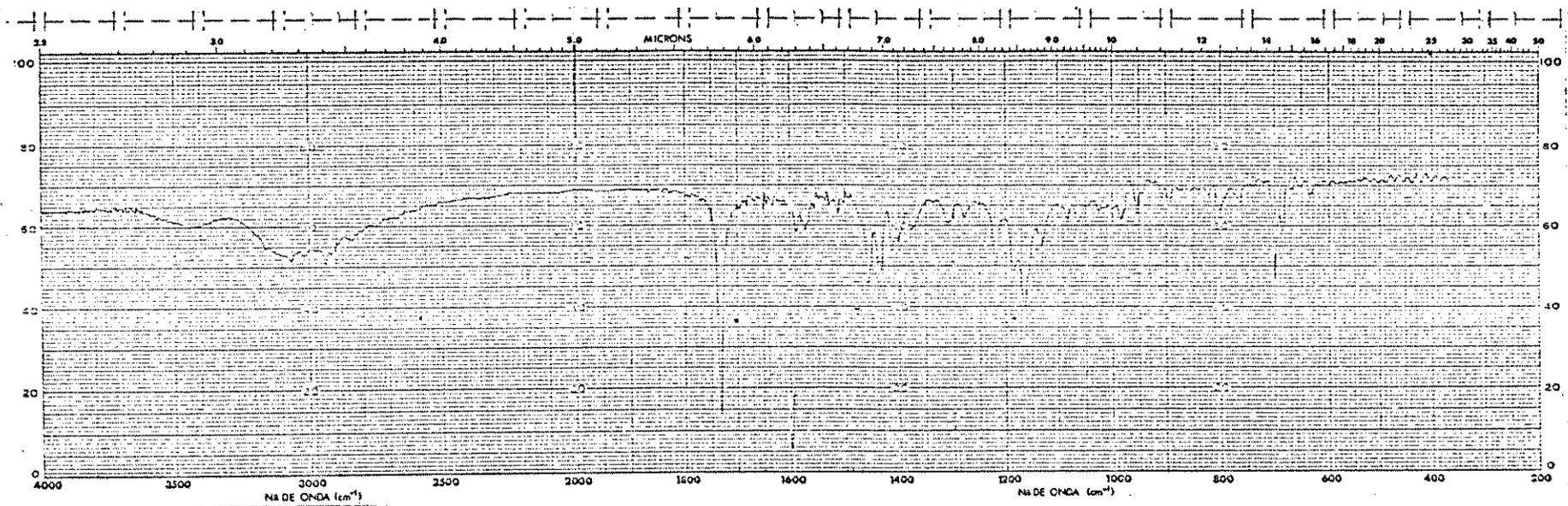
GAIN 32.0 DB

40.00 HZ/CM

( 40.00 HZ/CM)



RMN-9 - 2-fenil-1H-imidazol-4-propionato-de-metila (83)



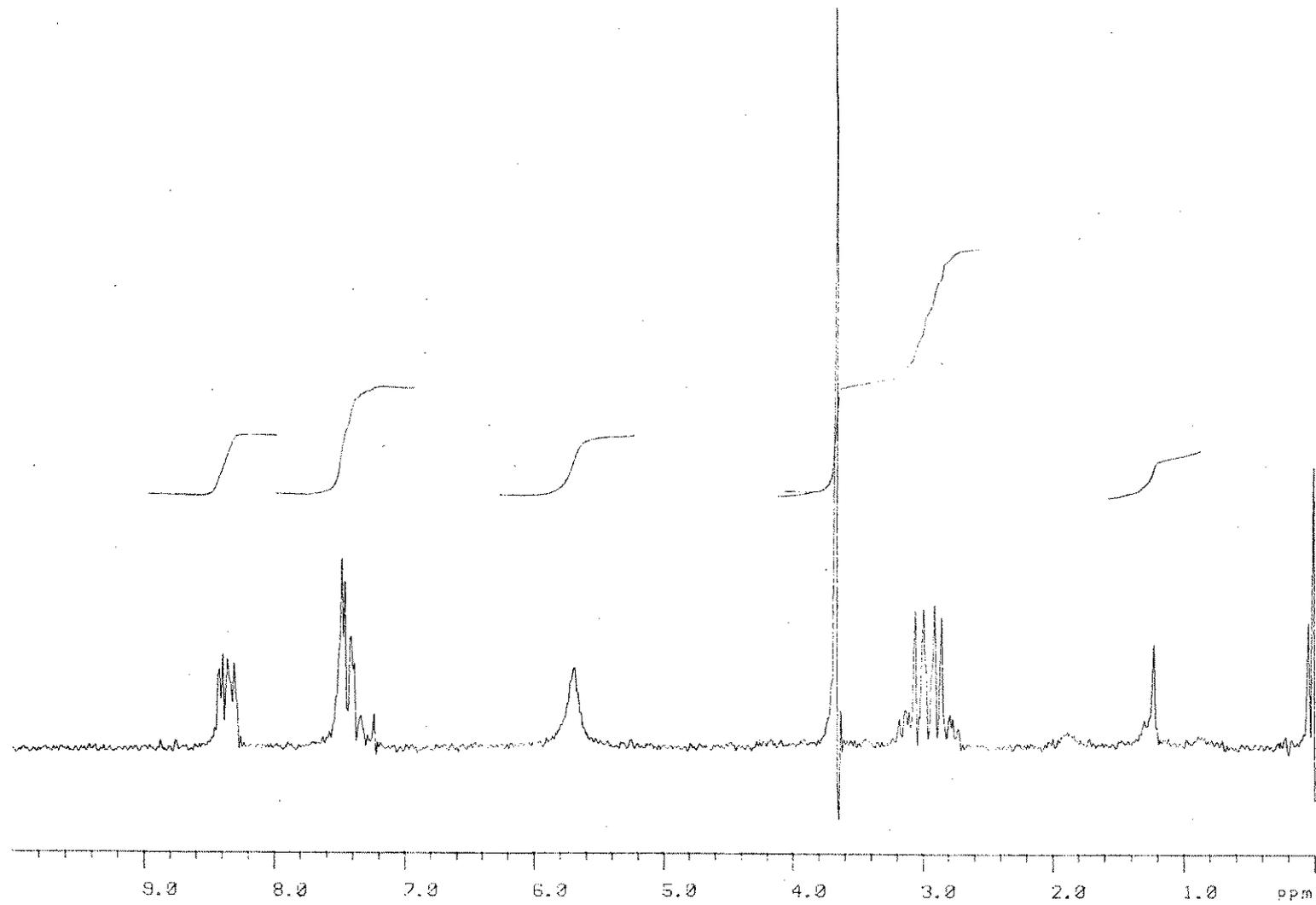
IV - 5 - 2-fenil-1H-imidazol-4-propionato-de-metila (83)

BRUKER AW-80

DATE 11-04-86

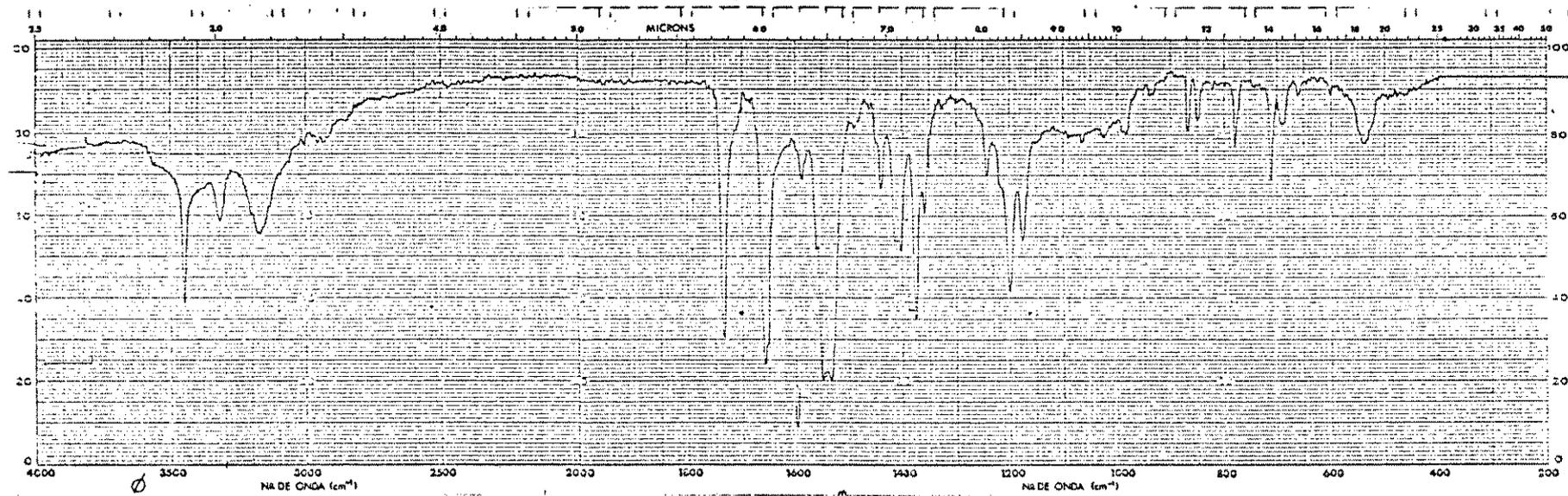
SPECTRUM:  
TIME 250.0 SEC  
POWER 23.5 DB  
GAIN 9.0 DB  
LINE BROAD 0.4 HZ  
SCANS 1

LOCK:  
POWER 30.6 DB  
GAIN 32.8 DB

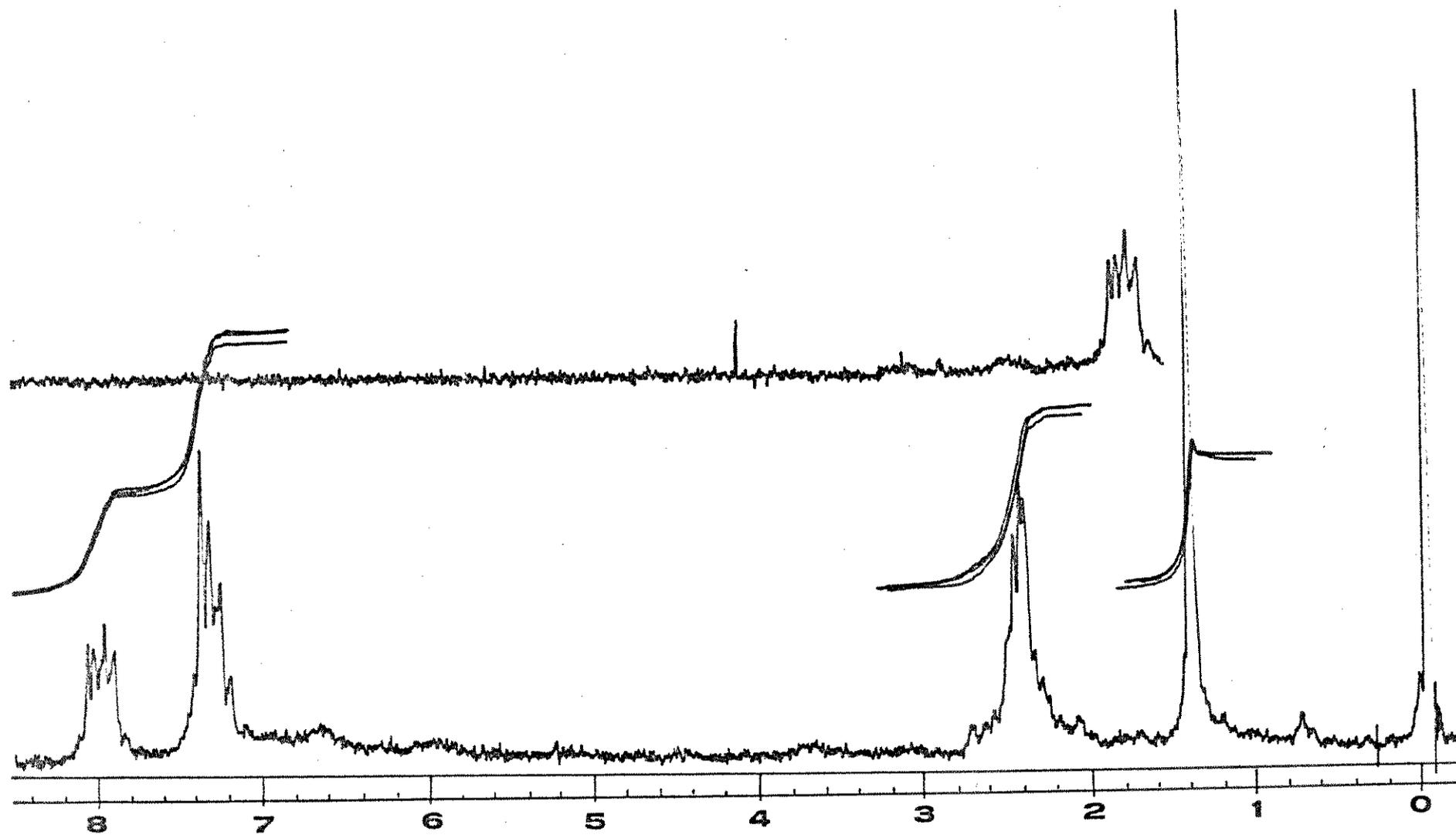


40.00 HZ/CM

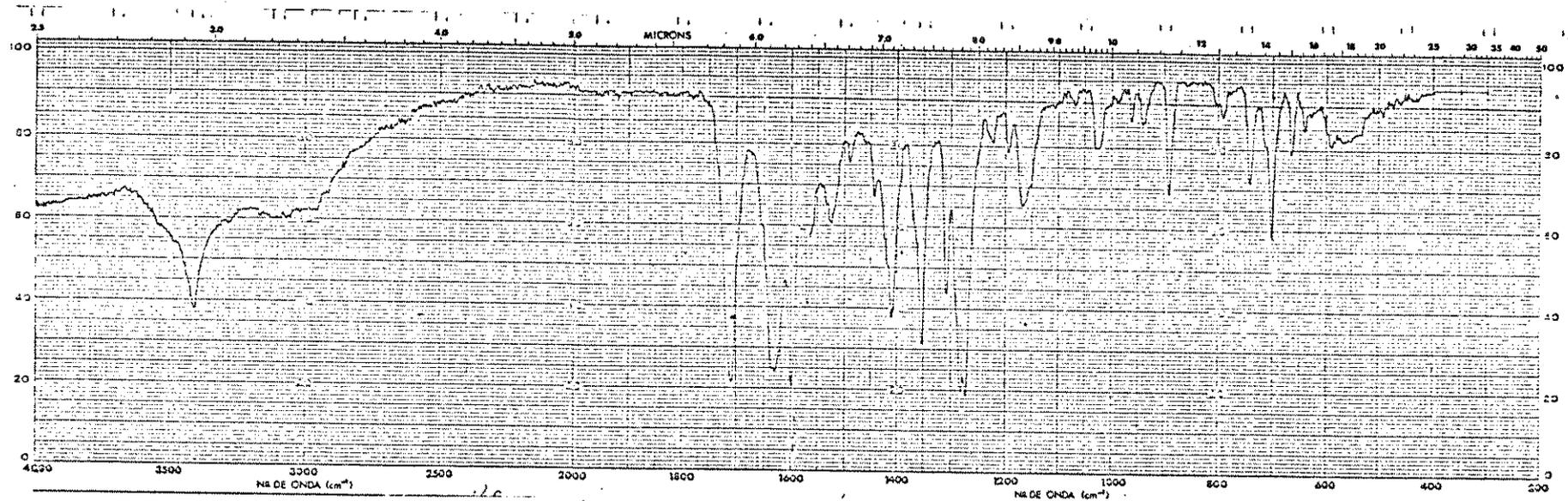
RMN - 10 - 2-amino-4-phenyl-s-triazina-6-propionato-de-metila (87)



IV-6 - 2-amino-4-phenil-s-triazina-6-propionato-de-metila (87)



RMN-11 - Pirrolo[1,2-a]-1,3,5-triazina-6-ona (90) ou (91)



IV - 7 - Pirrolo-[1,2-a] - 1,3,5-trizaina-6-ona (90) ou (91)

DATE 02 20 87

SPECTRUM:

TIME 250.9 SEC

POWER 29.0 DB

GAIN 13.0 DB

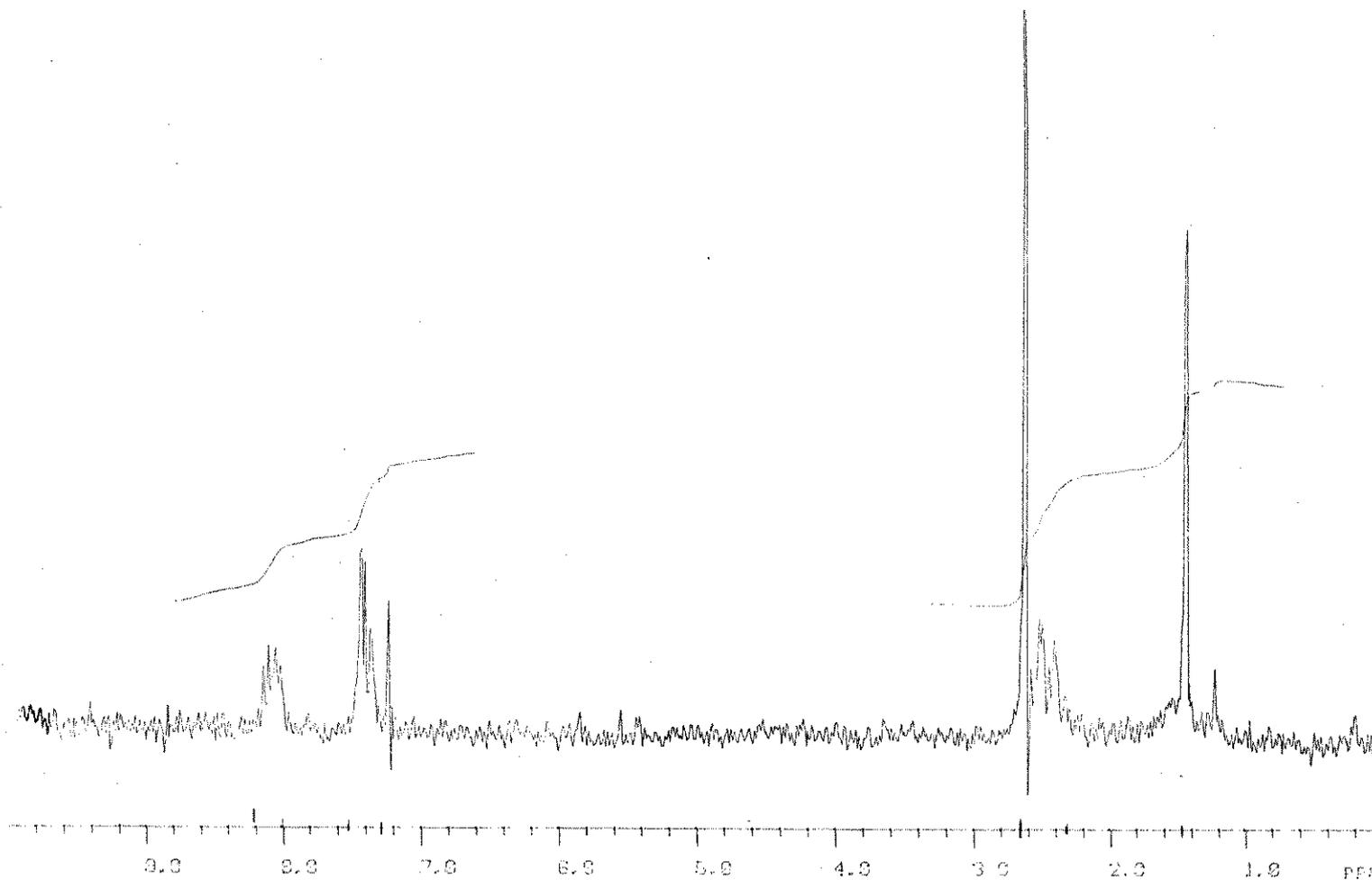
LINE BROAD 0.342

SCANS 1

LOCK:

POWER 23.7 DB

GAIN 34.7 DB

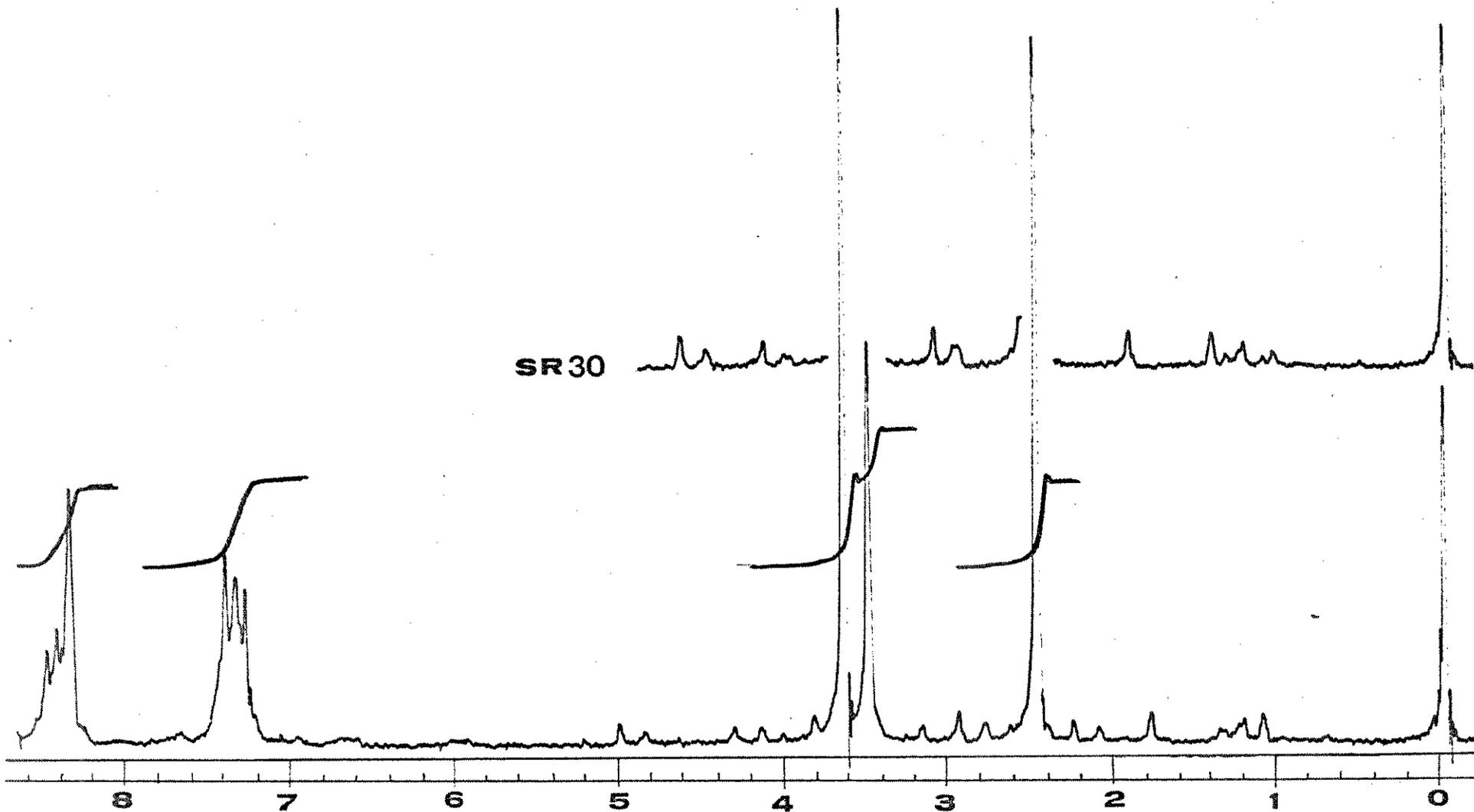


40.00 HZ/CM

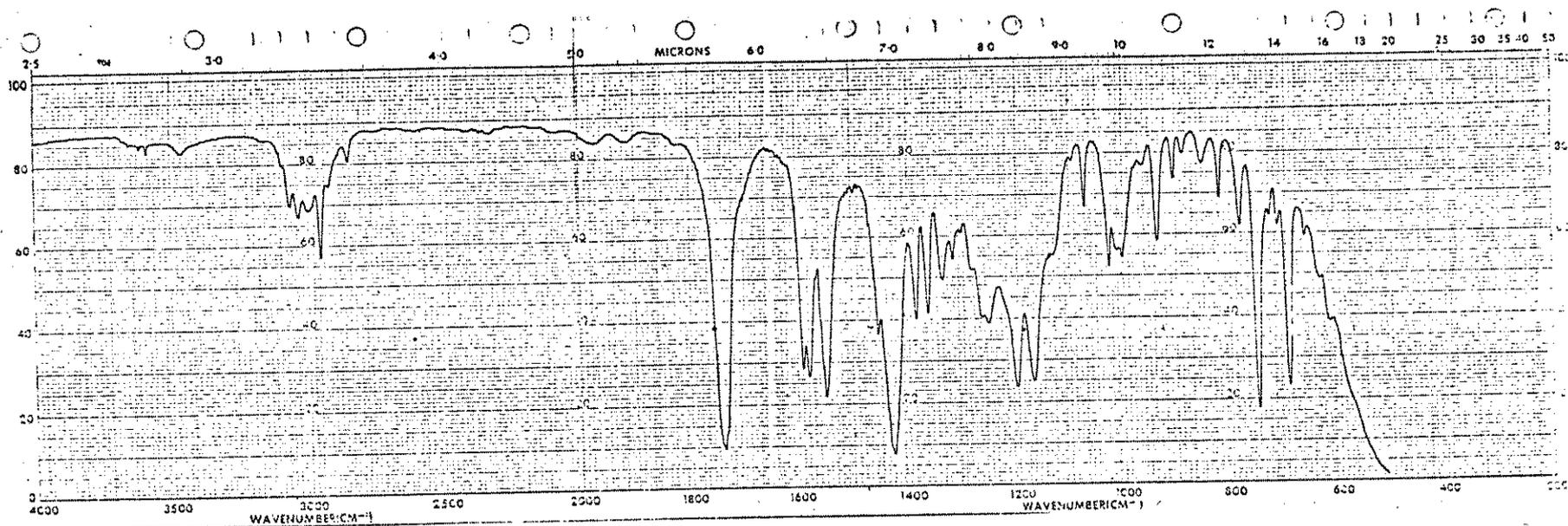
RMN-12 - 2-acetamida (92) ou (93)



IV - 8 - 2-acetamida (92) ou (93)



RMN - 13 - 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetato-de-metila (95)



IV - 9 - 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetato-de-metila (95)

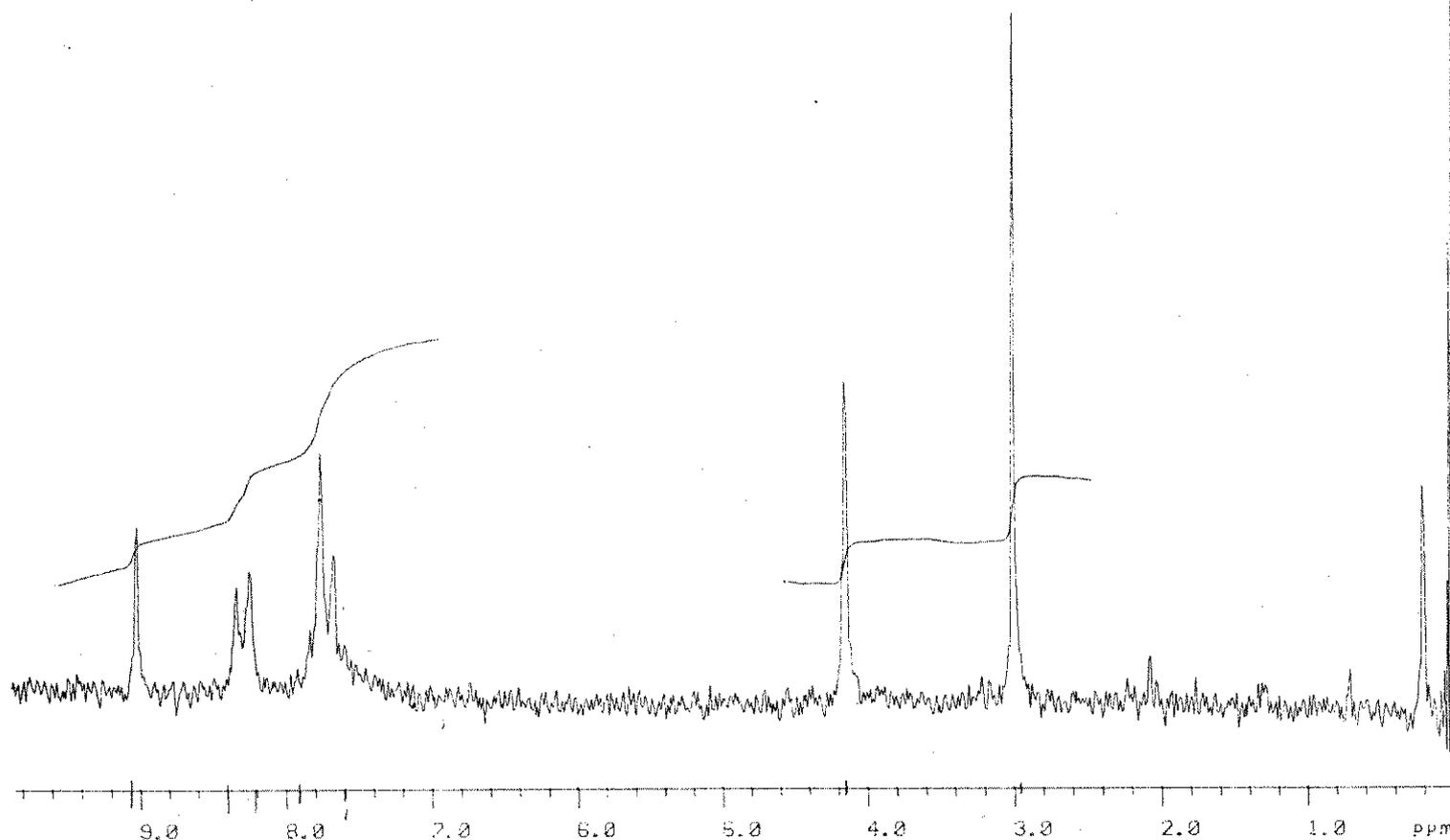
BRUKER AW-80

DATE 03-08-87

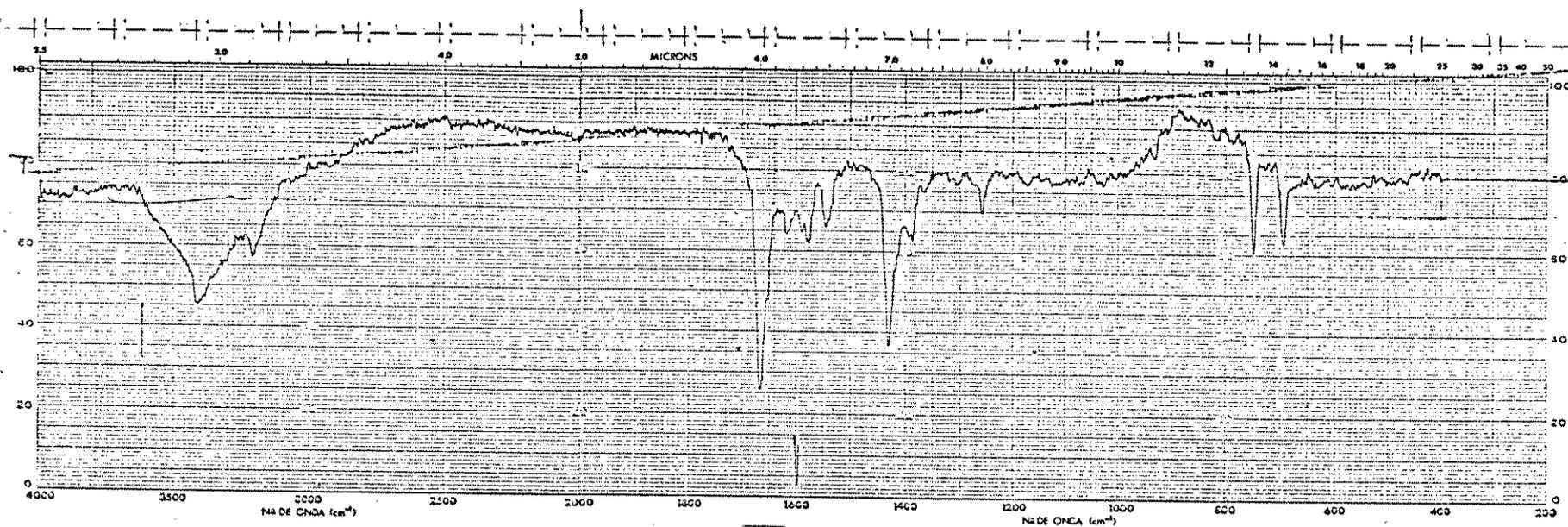
SPECTRUM:  
TIME 250.0 SEC  
POWER 28.0 DB  
GAIN 17.0 DB  
LINE BROAD 0.3 HZ  
SCANS 1

LOCK:  
POWER 29.7 DB  
GAIN 31.1 DB

40.00 HZ/CM



RMN - 14 - 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetamida (97)



IV - 10 - 2-fenil-4-metil-pirimidina-6-acetamida (97)

BRUKER AW-80

DATE 05-26-87

SPECTRUM:

TIME 250.0 SEC

POWER 29.0 DB

GAIN 15.0 DB

LINE BROAD 0.2 HZ

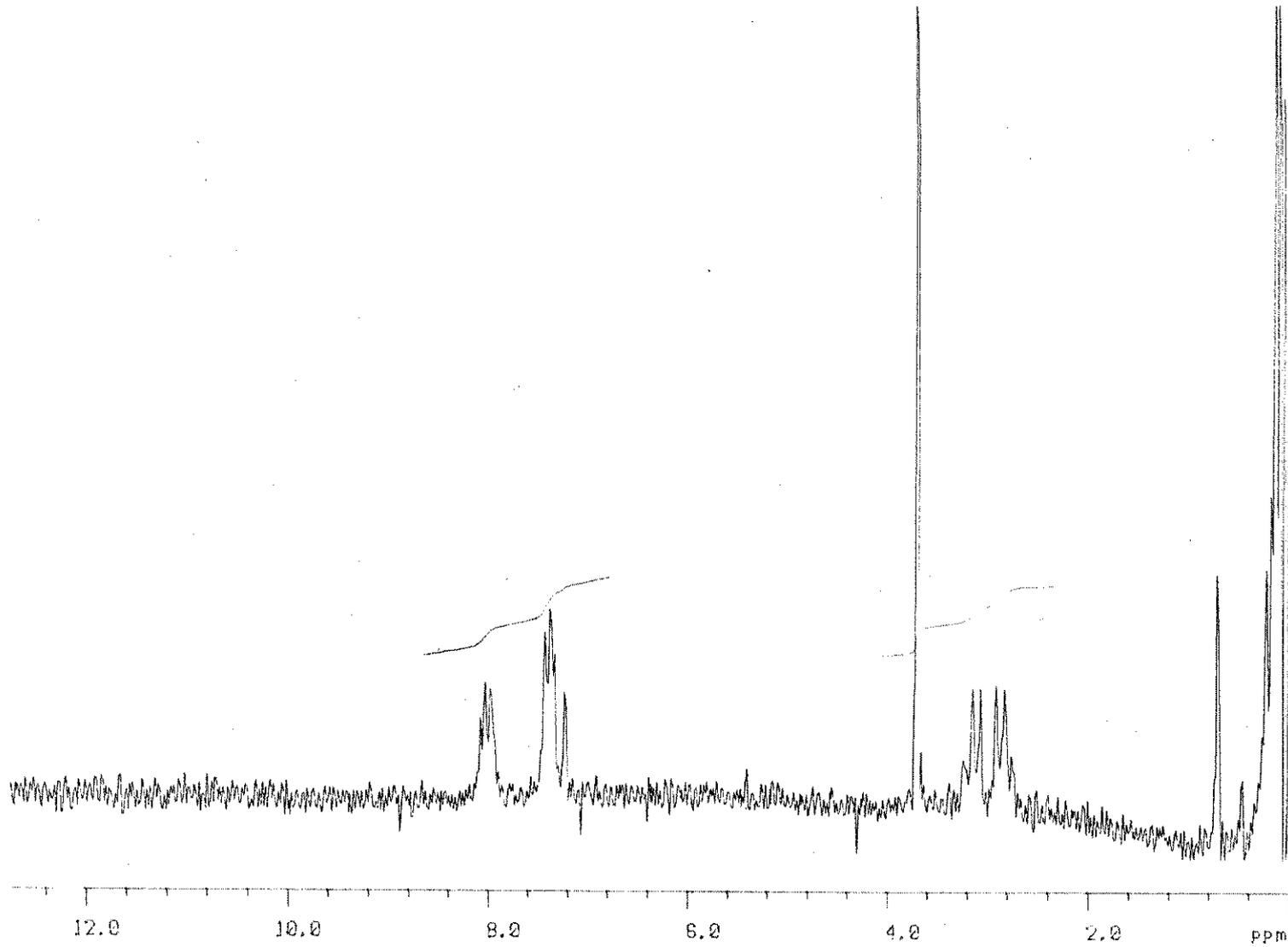
SCANS 1

LOCK:

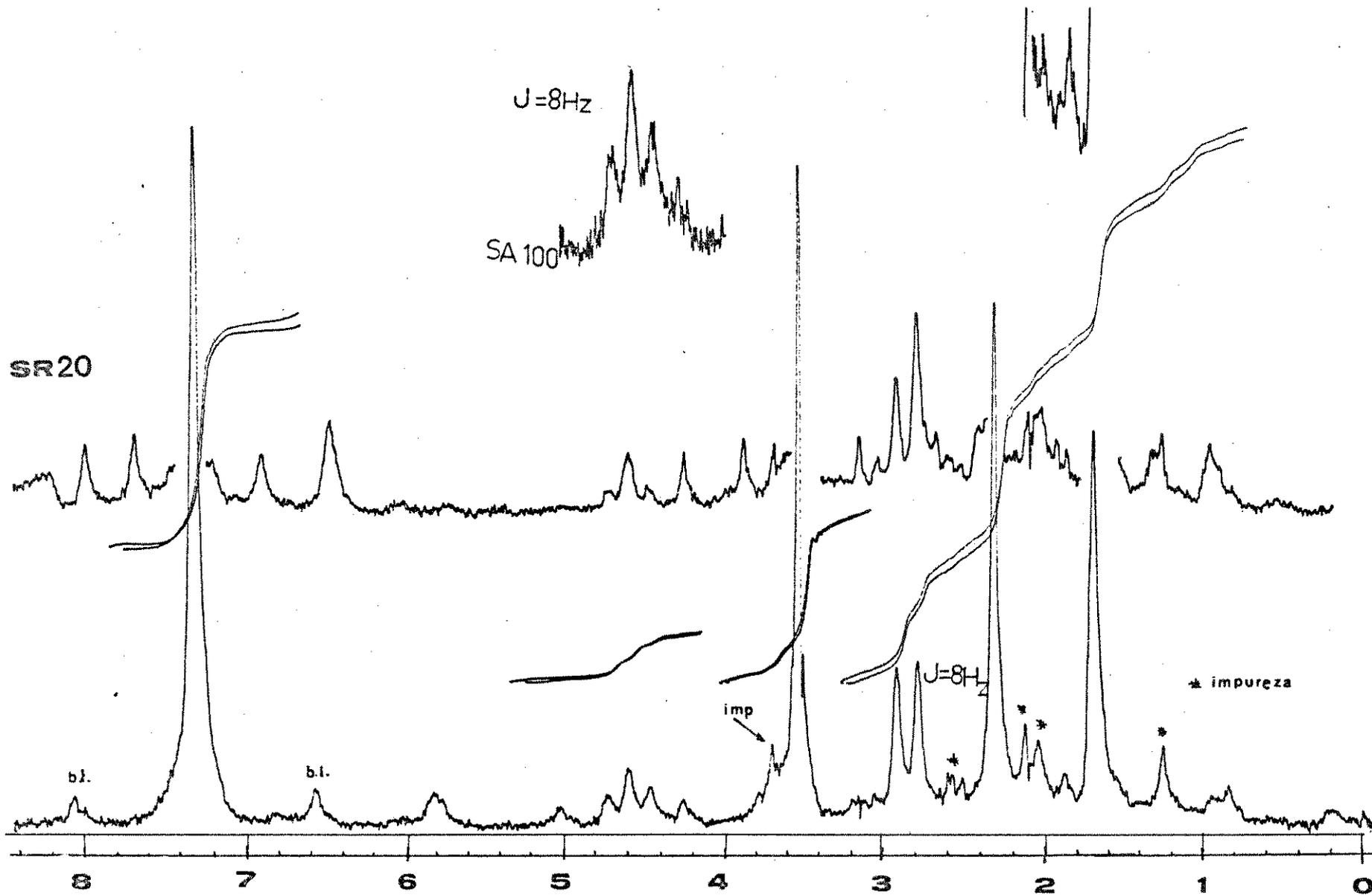
POWER 24.5 DB

GAIN 26.7 DB

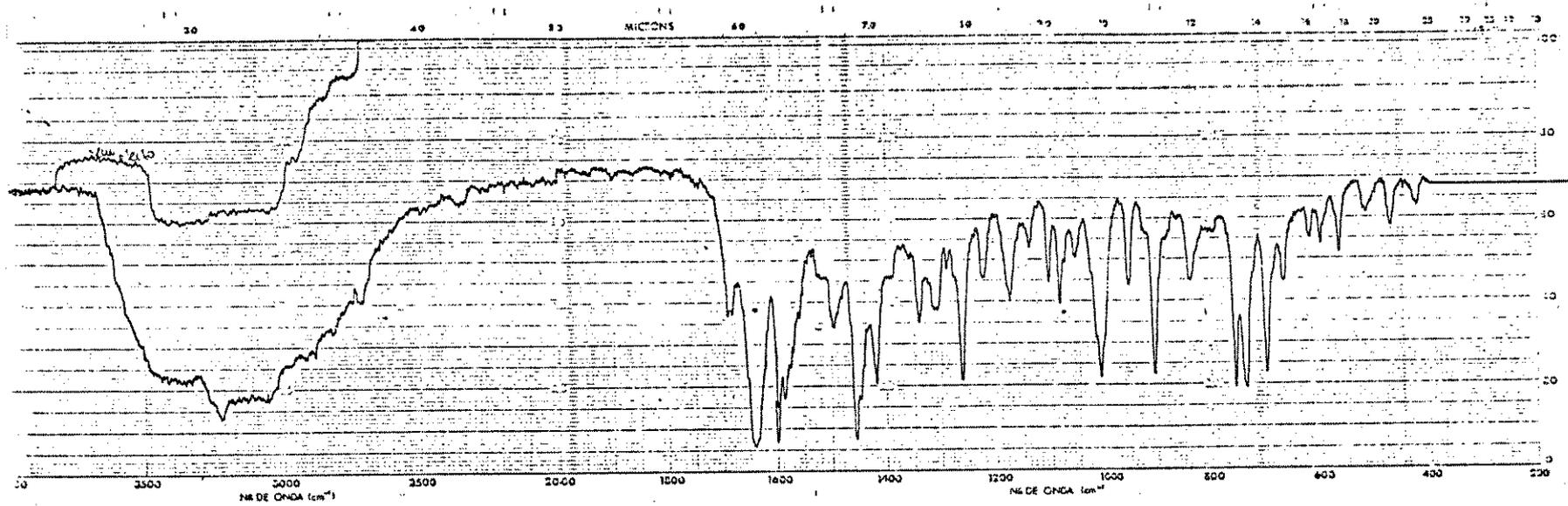
52.00 HZ/CM



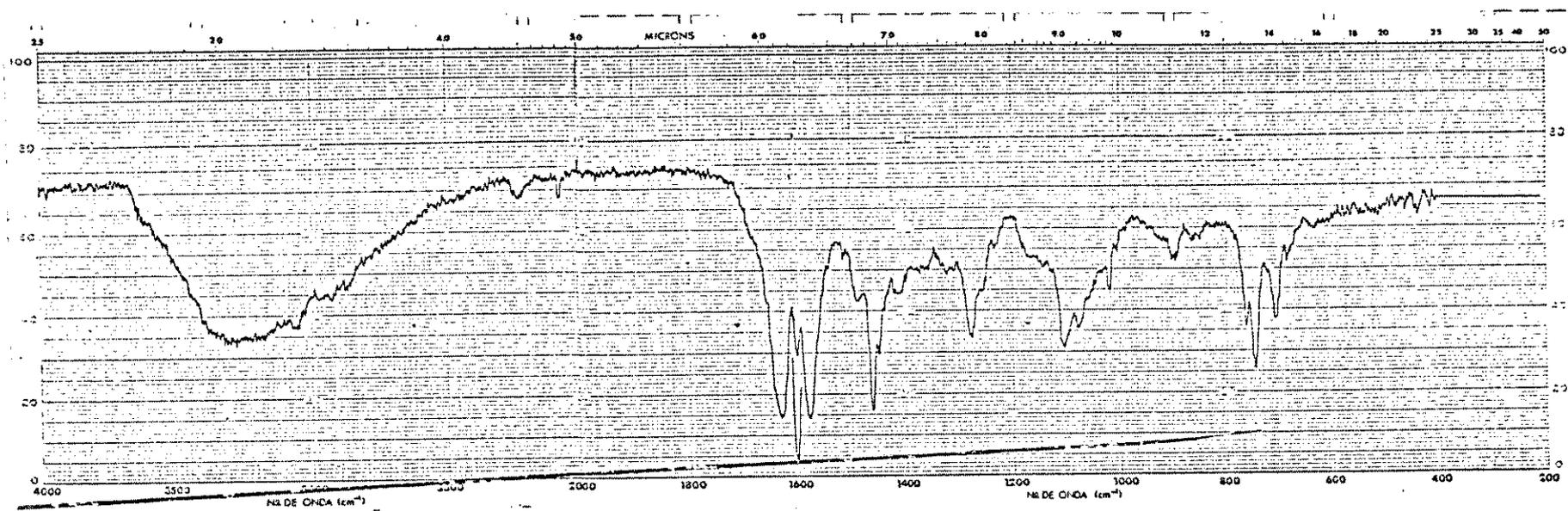
RMN-15 - 3-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-propionato-de-metila (10b)



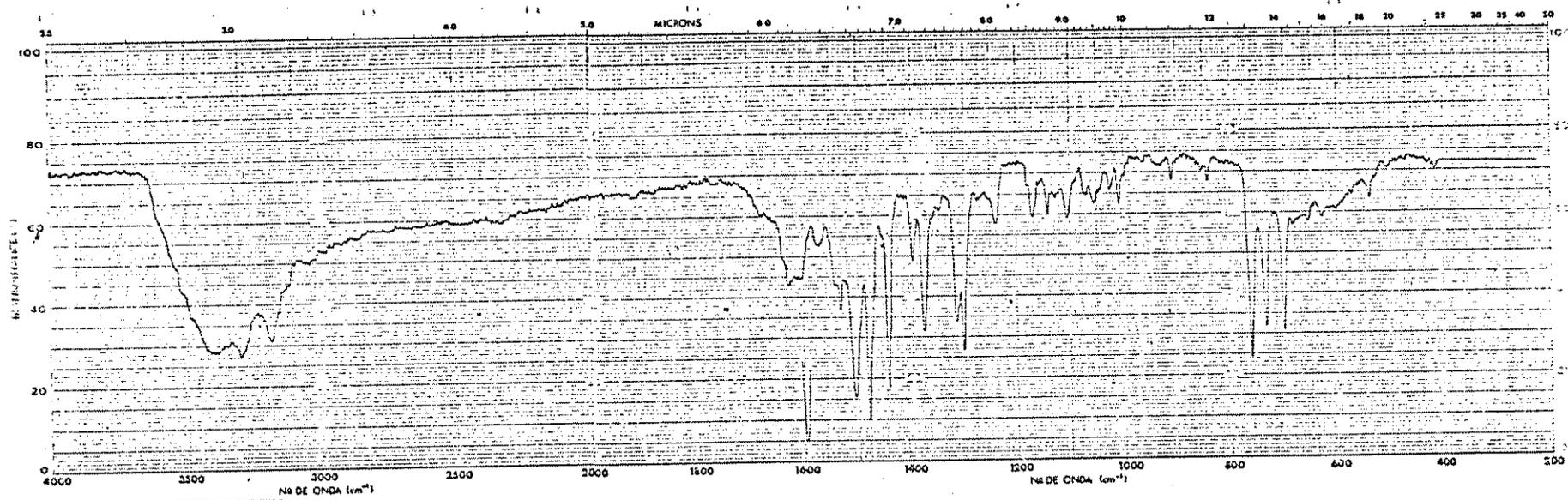
RMN - 16 - Bicyclo 110



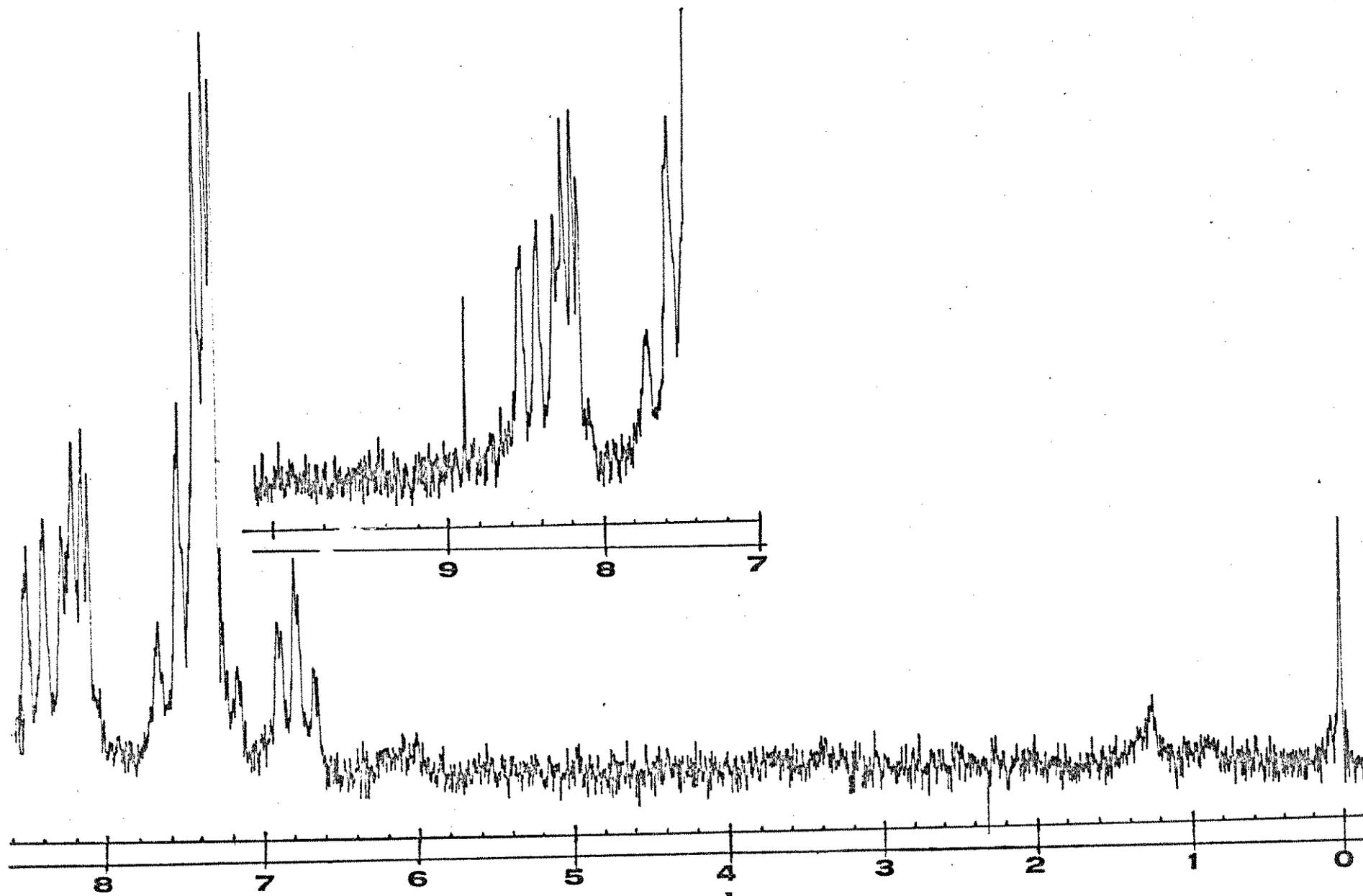
IV - 11 - Produto da reação de 36a com 111:115



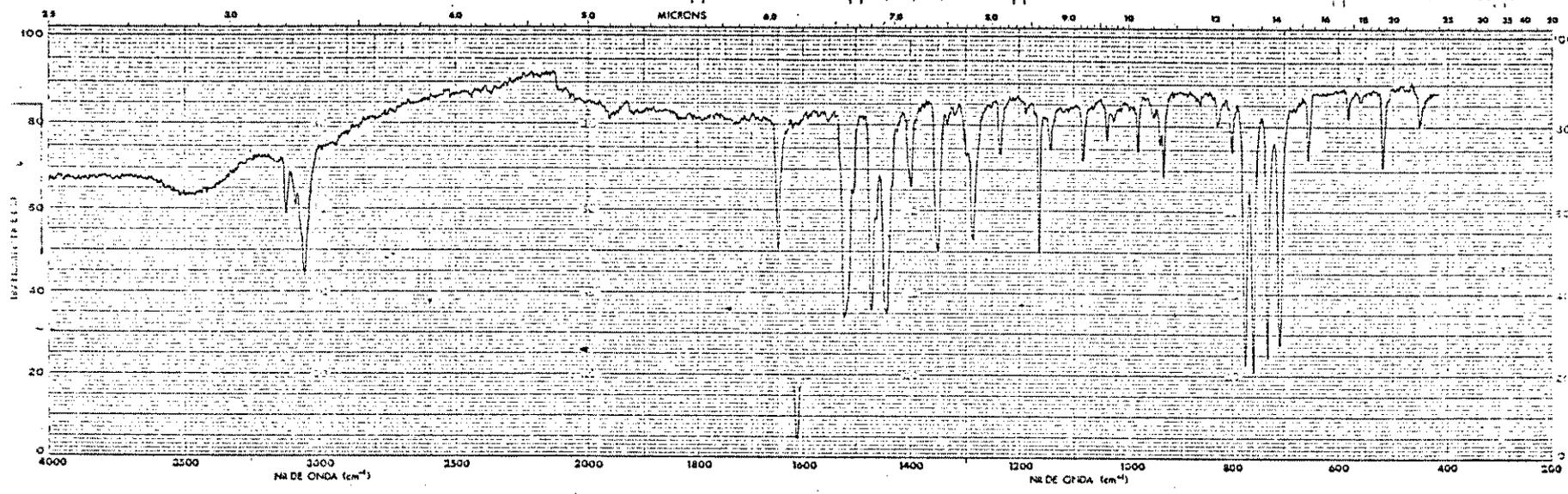
IV - 12 - isômero de 115 obtido em metanol



IV - 13 - produto de redução de 115



RMN - 17 - 2-fenil-4H-1,2,4-triazolo[1,5-a]-piridina (132)



IV - 14 - 2-fenil-4H-1,2,4-triazolo-[1,5-a]-piridina (132)