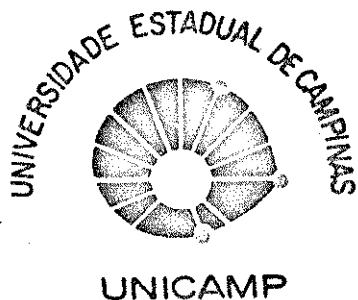
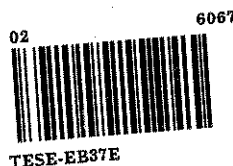


*Este exemplar corresponde a redação final
da tese defendida por Marcos Nogueira
Eberlin e aprovada pela comissão julgadora.
Concetta Kascheres*



Orientadora: Profª Drª Concetta Kascheres



ESTUDO DAS REAÇÕES DE α -DIAZOCETONAS
COM ENAMINONAS

MARCOS NOGUEIRA EBERLIN ✓

TESE DE MESTRADO ✓

CAMPINAS

1984 ✓

*À Lucilene, pelo carinho e estímulo,
e ao encanto de menina, Thaís.*

AGRADECIMENTOS

- À Direção do Instituto de Química, pelas condições materiais fornecidas;
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos auxílios concedidos
- Ao Prof.Dr. Albert James Kascheres, pelas valiosas sugestões e comentários;
- Aos colegas de trabalho, em particular, Denize, Mércia, Mirtes e Aparecido, pela colaboração e amizade;
- À Carmen Silvia Meneghini, pela obtenção dos espectros de absorção no infravermelho;
- À Ana Lúcia Dias, pelo excelente trabalho datilográfico;

Em especial, à Profª Drª Concetta Kascheres, pela dedicada orientação e amizade demonstradas durante a realização deste trabalho.

ÍNDICE

página

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1. Enaminonas.....	1
1.1.1. Considerações Gerais.....	1
1.1.2. Tautomerismo.....	2
1.1.3. Isomeria Geométrica.....	2
1.1.4. Aplicações em sínteses.....	4
1.1.5. Preparação.....	7
1.2. α -Diazocetonas.....	8
1.2.1. Considerações gerais e reatividade.....	8
1.2.2. Preparação.....	11
1.3. Objetivo do trabalho.....	13

CAPÍTULO 2 - PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

2.1. Enaminonas.....	16
2.1.1. Método geral de preparação.....	16
2.1.2. Preparação da enaminona <u>1c</u>	17
2.1.3. Preparação da enaminona <u>1h</u>	18
2.2. α -Diazocetonas	22
2.2.1. Preparação das α -diazocetonas <u>4</u> e <u>5</u>	22
2.2.2. Tentativa de preparação da α -diazocetona <u>7</u>	23

CAPÍTULO 3 - REAÇÕES DA 2-DIAZO-1,2-DIFENIL-ETAMINONA (4)
COM AS ENAMINONAS (1)

3.1. Condições de reação.....	25
3.2. Produtos obtidos.....	26
3.3. Mecanismos propostos.....	44
3.4. Análise dos resultados obtidos.....	46
3.5. Configuração dos compostos <u>10</u>	53

CAPÍTULO 4 - REAÇÕES DAS α -(DIFENIL-ACETIL)-ENAMINONAS 10b
E 10d COM HIDRAZINA

4.1. Produtos obtidos.....	55
4.2. Mecanismo proposto.....	62
4.3. Análise dos Resultados.....	63

CAPÍTULO 5 - REAÇÕES DA 3-DIAZO-1,3-DI-HIDRO-2-INDOLONA (5)
COM A ENAMINONA 1b

5.1. Produto obtido.....	66
5.2. Importância da reação.....	72

CAPÍTULO 6 - PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Informações gerais.....	73
6.2. Obtenção da α -diazocetona <u>4</u>	74

6.2.1. Preparação da monotosil-hidrazina.....	74
6.2.2. Preparação da monotosil-hidrazona de benzila.....	75
6.2.3. Preparação da α -diazocetona <u>4</u>	75
6.3. Preparação das enaminonas <u>1</u>	76
6.3.1. Preparação da enaminona <u>1a</u>	76
6.3.2. Preparação da enaminona <u>1b</u>	77
6.3.3. Preparação da enaminona <u>1c</u>	77
6.3.4. Preparação da enaminona <u>1d</u>	78
6.3.5. Preparação da enaminona <u>1e</u>	79
6.3.6. Preparação da enaminona <u>1f</u>	79
6.3.7. Preparação da enaminona <u>1g</u>	80
6.3.8. Preparação da enaminona <u>1h</u>	81
6.3.9. Preparação da enaminona <u>1i</u>	82
6.3.10. Preparação da enaminona <u>1j</u>	82
6.4. Reação da α -diazocetona <u>4</u> com enaminonas <u>1</u>	83
6.4.1. Procedimento geral.....	83
6.4.2. Reação com a enaminona <u>1a</u>	84
6.4.3. Reação com a enaminona <u>1b</u>	85
6.4.4. Reação com a enaminona <u>1c</u>	86
6.4.5. Reação com a enaminona <u>1d</u>	87
6.4.6. Reação com a enaminona <u>1e</u>	87
6.4.7. Reação com a enaminona <u>1f</u>	88
6.4.8. Reação com a enaminona <u>1g</u>	90
6.4.9. Reação com a enaminona <u>1h</u>	90
6.4.10. Reação com a enaminona <u>1i</u>	92
6.4.11. Reação com a enaminona <u>1j</u>	92

	página
6.5. Reação dos compostos <u>10b</u> e <u>10d</u> com hidrazina.....	93
6.5.1. Reação de <u>10b</u> com hidrazina.....	93
6.5.2. Reação de <u>10d</u> com hidrazina.....	94
6.6. Obtenção da α -Diazocetona <u>5</u>	95
6.6.1. Preparação da 3-monotosil-hidrazona de isatina.....	95
6.6.2. Preparação da α -diazocetona <u>5</u>	95
6.7. Reação da α -diazocetona <u>5</u> com a enaminona <u>1b</u>	96
6.8. Tentativa de preparação da α -diazocetona <u>7</u>	97
6.8.1. Preparação da furoína.....	97
6.8.2. Preparação da furila.....	98
6.8.3. Preparação da monotosil-hidrazona de furila (<u>6</u>).....	98
6.8.4. Reação da monotosil-hidrazona de furila (<u>6</u>) com alu- mina básica.....	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	101

ÍNDICE DAS FIGURAS

	página
Figura 1 - Quatro isômeros geométricos possíveis em enaminonas...	3
Figura 2 - Métodos de obtenção de enaminonas.....	7
Figura 3 - Possíveis espécies reativas (a-d) nas reações de cicloadição de α -diazocetonas com ligações C=C.....	9
Figura 4 - Métodos mais comuns de síntese de α -diazocetonas.....	12
Figura 5 - Tentativa de síntese da α -diazocetona <u>7</u> a partir do furfural.....	24
Figura 6 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>10a</u>	36
Figura 7 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>10b</u>	37
Figura 8 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>10c</u>	38
Figura 9 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>10d</u>	39
Figura 10 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>10e</u>	40
Figura 11 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>10f</u>	41
Figura 12 - Interpretação do espectro de massa das amidas <u>11</u>	42
Figura 13 - Mecanismo de fragmentação para a formação do íon de $m/Z = 168$ nas amidas <u>11a-c</u>	42
Figura 14 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>12</u>	43
Figura 15 - Interpretação do espectro de massa do pirazol <u>15</u>	56
Figura 16 - MIKES do íon molecular do pirazol <u>15</u>	57
Figura 17 - Interpretação do espectro de massa do pirazol <u>16</u>	57
Figura 18 - Interpretação do espectro de massa do pirazol <u>17</u>	61
Figura 19 - Mecanismo de fragmentação para a formação do íon de $m/Z = 291$ no e.m. do pirazol <u>17</u>	62
Figura 20 - Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis <u>15</u> , <u>16</u> e <u>17</u> a partir das α -(difenil-acetil) -enaminonas <u>10</u> e hidrazina.....	63

Figura 21 - Possíveis cicloadições 1,3-dipolares da α -diazocetona <u>5</u> com a enaminona <u>1b</u>	67
Figura 22 - Exemplo de cicloadição 1,3-dipolar com rearranjo sigmatrópico [1,5] em α -diazocetonas.....	68
Figura 23 - MIKES do íon molecular do composto <u>20</u>	70
Figura 24 - Interpretação do espectro de massa do composto <u>20</u>	71

ÍNDICE DAS TABELAS

página

Tabela 1 - Efeito da temperatura na reação de acetoacetato de etila com morfolina	20
Tabela 2 - Espectros de r.m.p. e i.v. das enaminonas <u>1</u>	21
Tabela 3 - Espectros de r.m.p. e i.v. e p.f. das α -(difenil-acetil)-enaminonas <u>10</u>	32
Tabela 4 - Espectros de r.m.p. e i.v. das amidas <u>11</u>	33
Tabela 5 - Espectros de massa (70eV) das amidas <u>11</u>	34
Tabela 6 - Rendimento das reações da α -diazocetona <u>4</u> com as enaminonas <u>1</u>	35
Tabela 7 - Deslocamento químico (δ) dos prótons NH em ligações hidrogênio das enaminonas <u>1</u> primárias e secundárias.....	50
Tabela 8 - Espectros de r.m.p. e i.v. dos pirazóis <u>15</u> , <u>16</u> e <u>17</u>	65

ÍNDICE DOS ESPECTROS

	página
Espectro 1 - i.v. da enaminona <u>1a</u>	105
Espectro 2 - i.v. da enaminona <u>1b</u>	105
Espectro 3 - i.v. da enaminona <u>1c</u>	106
Espectro 4 - i.v. da enaminona <u>1d</u>	106
Espectro 5 - i.v. da enaminona <u>1e</u>	107
Espectro 6 - i.v. da enaminona <u>1f</u>	107
Espectro 7 - i.v. da enaminona <u>1g</u>	108
Espectro 8 - i.v. da enaminona <u>1h</u>	108
Espectro 9 - i.v. da enaminona <u>1i</u>	109
Espectro 10 - i.v. da enaminona <u>1j</u>	109
Espectro 11 - i.v. da α -diazocetona <u>4</u>	110
Espectro 12 - i.v. da α -diazocetona <u>5</u>	110
Espectro 13 - i.v. da monotosil-hidrazona de furila <u>6</u>	111
Espectro 14 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10a</u>	111
Espectro 15 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10b</u>	112
Espectro 16 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10c</u>	112
Espectro 17 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10d</u>	113
Espectro 18 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10e</u>	113
Espectro 19 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10f</u>	114
Espectro 20 - i.v. da N-(difenil-acetil)-enaminona <u>12</u>	114
Espectro 21 - i.v. da α -difenil-acetamida <u>11a</u>	115
Espectro 22 - i.v. da α -difenil-acetamida <u>11b</u>	115
Espectro 23 - i.v. da α -difenil-acetamida <u>11c</u>	116
Espectro 24 - i.v. da α -difenil-acetamida <u>11d</u>	116
Espectro 25 - i.v. da α -difenil-acetamida <u>11e</u>	117
Espectro 26 - i.v. da N-(<u>t</u> -butil)-3-oxo-butanamida <u>3</u>	117

Espectro 27 - i.v. do 1,1-difenil-acetato de etila <u>9</u>	118
Espectro 28 - i.v. do pirazol <u>15</u>	118
Espectro 29 - i.v. do pirazol <u>16</u>	119
Espectro 30 - i.v. do pirazol <u>17</u>	119
Espectro 31 - i.v. da pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-ona(<u>20</u>).....	120
Espectro 32 - r.m.p. da enaminona <u>1a</u>	121
Espectro 33 - r.m.p. da enaminona <u>1b</u>	121
Espectro 34 - r.m.p. da enaminona <u>1c</u>	122
Espectro 35 - r.m.p. da enaminona <u>1d</u>	122
Espectro 36 - r.m.p. da enaminona <u>1e</u>	123
Espectro 37 - r.m.p. da enaminona <u>1f</u>	123
Espectro 38 - r.m.p. da enaminona <u>1g</u>	124
Espectro 39 - r.m.p. da enaminona <u>1h</u>	124
Espectro 40 - r.m.p. da enaminona <u>1i</u>	125
Espectro 41 - r.m.p. da enaminona <u>1j</u>	125
Espectro 42 - r.m.p. da α -diazocetona <u>4</u>	126
Espectro 43 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10a</u>	126
Espectro 44 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10b</u>	127
Espectro 45 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10c</u>	127
Espectro 46 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10d</u>	128
Espectro 47 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10e</u>	128
Espectro 48 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10f</u>	129
Espectro 49 - r.m.p. da N-(difenil-acetil)-enaminona <u>12</u>	129
Espectro 50 - r.m.p. da α -difenil-acetamida <u>11a</u>	130
Espectro 51 - r.m.p. da α -difenil-acetamida <u>11b</u>	130
Espectro 52 - r.m.p. da α -difenil-acetamida <u>11c</u>	131
Espectro 53 - r.m.p. da α -difenil-acetamida <u>11d</u>	131
Espectro 54 - r.m.p. da α -difenil-acetamida <u>11e</u>	132

Espectro 55 - r.m.p. da N-(t-butil)-3-oxo-butanamida <u>3</u>	132
Espectro 56 - r.m.p. do 1,1-difenil-acetato de etila <u>9</u>	133
Espectro 57 - r.m.p. do pirazol <u>15</u>	133
Espectro 58 - r.m.p. do pirazol <u>16</u>	134
Espectro 59 - r.m.p. do pirazol <u>17</u>	134
Espectro 60 - r.m.p. da pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5-(6H)-ona <u>20</u>	135
Espectro 61 - r.m.p. dos compostos <u>14</u>	135
Espectro 62 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10a</u>	136
Espectro 63 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10b</u>	137
Espectro 64 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10c</u>	138
Espectro 65 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10d</u>	139
Espectro 66 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10e</u>	140
Espectro 67 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona <u>10f</u>	141
Espectro 68 - e.m. da N-(difenil-acetil)-enaminona <u>12</u>	142
Espectro 69 - e.m. do pirazol <u>15</u>	143
Espectro 70 - e.m. do pirazol <u>16</u>	144
Espectro 71 - e.m. do pirazol <u>17</u>	145
Espectro 72 - e.m. da pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-ona <u>20</u>	146

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

d	=	sinal duplo
DABCO	=	1,4-Diazobiciclo[2.2.2.]octano
e.m.	=	espectro de massa
i.v.	=	espectro de absorção na região infravermelha
l	=	sinal largo
m	=	sinal múltiplo
M ⁺	=	íon molecular
m/Z	=	razão massa/carga
MIKES	=	espectros de Energia Cinética de íons já analisados por espectrometria de massa
p.e.	=	ponto de ebulição
p.f.	=	ponto de fusão
p.p.m.	=	parte por milhão
q	=	sinal quádruplo
r.m.p.	=	ressonância magnética protônica
s	=	sinal simples
t	=	sinal triplo
TMS	=	tetrametil-silano
THF	=	tetra-hidro-furano
TFA	=	ácido trifluor-acético
Ts	=	grupo p-tolueno-sulfonil
α, β, γ	=	posição relativa à carbonila em enaminonas e α -diazocetonas
δ	=	deslocamento químico em partes por milhão
v	=	estiramento no i.v.

RESUMO

As reações da 2-diazo-1,2-difenil-etanona (4) com as enaminonas $\text{RCOCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^1\text{R}^2$ (1a-j) forneceram as α -(difenil-acetil)-enaminonas $(\text{Ph})_2\text{CHCO}(\text{RCO})\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^1\text{R}^2$ (10a-f) e as α -difenil-acetamidas $(\text{Ph})_2\text{CHCONR}^1\text{R}^2$ (11a-e) através do ataque eletrofílico do difenil-ceteno (8) ao carbono α ou ao nitrogênio das enaminonas. Na reação com a enaminona 1f ($\text{R}=\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$) também foi isolado o 3-(1,1-difenil-acetil-amino)-2-butenato de etila (12). Os rendimentos variaram de acordo com os substituintes ligados ao nitrogênio e a carbonila das enaminonas. Para enaminonas primárias e secundárias ($\text{R}^1=\text{H}$) foi observado que:

- A reatividade e a proporção 10:(11+12) aumentou na ordem $\text{R}^2=\text{H} < \text{R}^2=\text{CH}_3 < \text{R}^2=\text{C}(\text{CH}_3)_3$, tanto para enaminoésteres como enaminocetonas;

- A proporção 10:(11+12), para a mesma substituição no nitrogênio, foi maior para enaminocetonas do que para enaminoésteres.

Para enaminonas terciárias:

- Somente foram isoladas as amidas 11, e o rendimento foi maior na ordem $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3\text{CH}_2 < \text{R}^1, \text{R}^2=(\text{CH}_2)_4$.

Em termos gerais, enaminoésteres apresentaram maior reatividade do que enaminocetonas.

A variação na reatividade e na proporção dos produtos obtidos foi explicada através de argumentos relacionados com efeito indutivo, impedimento estérico, deslocalização eletrônica e formação de ligações hidrogênio.

A reação de 10b ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$) com hidrazina

forneceu os compostos 4-acetil-3-(1,1-difenil-metil)-5-metil-pirazol (15) e 4-(1,1-difenil-acetil)-3,5-dimetil-pirazol (16), em 62 e 33% de rendimento, respectivamente. A reação de 10e ($R=CH_3-CH_2O$, $R^1=R^2=H$) forneceu o composto 3-(1,1-difenil-metil)-4-carboxi-5-metil-pirazol (17) em excelente rendimento (94%).

A reação da 3-diazo-1,3-dihidro-2-indolona (5) com 1b ($R=CH_3$, $R^1=H$, $R^2=CH_3$) forneceu o composto 2-acetil-1-metil-pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-ona (20) em bom rendimento (79%).

A determinação das estruturas foi realizada através da análise dos espectros de absorção no infravermelho, ressonância magnética protônica e massa, sendo sugeridos mecanismos para as reações estudadas.

ABSTRACT

The reactions of 2-diazo-1,2-diphenylethanone (4) with enaminones $\text{RCOCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^1\text{R}^2$ (1a-j) yielded α -(diphenylacetyl)-enaminones $(\text{Ph})_2\text{CHCO}(\text{RCO})\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^1\text{R}^2$ (10a-f) and α -diphenylacetamides $(\text{Ph})_2\text{CHCONR}^1\text{R}^2$ (11a-e) through the electrophilic attack of the diphenylketene (8) on the α -carbon or nitrogen of the enaminones. In the reaction with enaminone 1f ($\text{R}=\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$), 3-(1,1-diphenyl-acetyl-amino)-2-butenic acid ethyl ester (12) was also obtained.

The yields varied depending on the nitrogen or carbon substituents. The following observations were made for primary and secondary enaminones ($\text{R}^1=\text{H}$).

For enaminoesters and enaminoketones the order of reactivity and proportion of 10:(11+12) was $\text{R}^2=\text{H} < \text{R}^2=\text{CH}_3 < \text{R}^2=\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

- The proportion of 10:(11+12) was higher for enaminoketones than enaminoesters having the same nitrogen substituents.

For tertiary enaminones:

- Only the amides 11 was obtained, with an increase in yield in the order $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3\text{CH}_2 < \text{R}^1, \text{R}^2=(\text{CH}_2)_4$.

In general, enaminoesters have higher reactivity than enaminoketones.

Arguments based on inductive effect, steric effect, electronic delocalization and hydrogen bonding were used to explain the variation in the reactivity and the proportions of the products obtained.

The reaction of 10b ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3$) with hydrazine yielded 4-acetyl-3-(1,1-diphenylethyl)-5-methyl-pyrazole

(15) and 4-(1,1-diphenyl-acetyl)-3,5-dimethylpyrazole (16) with yields of 62 e 33%, respectively. The reaction of 10e ($R=CH_3CH_2O$, $R^1=R^2=H$) yielded 4-carboethoxy-3(1,1-diphenylmethyl)-5-methyl-pi razole (17) in excelent yield (94%).

The reaction of 3-diazo-1,3-dihydro-2-indolone (5) with 1b ($R=CH_3$, $R^1=H$, $R^2=CH_3$) yielded 2-acetil-1-methylpirazolo-[1,5-c]-quinazolin-5(6H)-one(20) in good yield (79%).

The structures were determined through analises of the infrared, p.m.r. and mass spectra and mecanisms for the re- actions studied were proposed.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1. ENAMINONAS

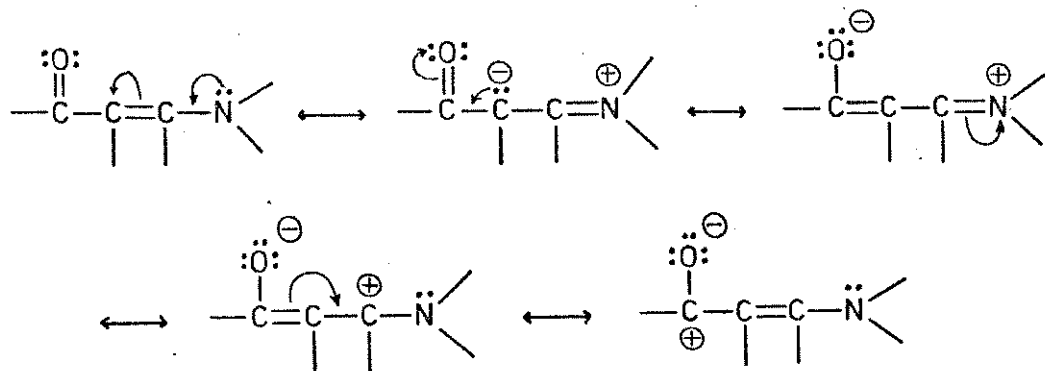
1.1. Considerações Gerais.

Enaminonas constituem uma classe de compostos que contém o sistema conjugado $O=C-C=C-\ddot{N}$. Outras designações algumas vezes utilizadas são β -amino-cetona(éster)- α,β -insaturada, vinil-amidas, vinil-uretanas, β -aminoenonas, ceto-enaminas ou simplesmente enaminas.

O interesse pela química destes compostos vem aumentando a cada ano, em decorrência de suas propriedades físicas e químicas especiais, que diferem tanto de enaminas como de cetonas¹.

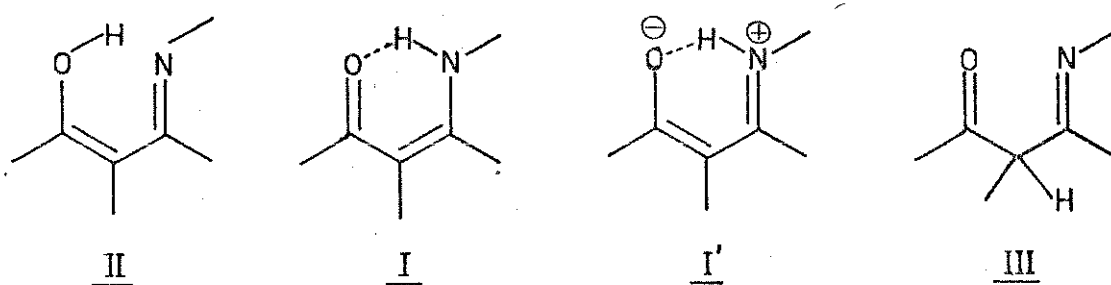
O sistema enaminona é constituído de três grupos funcionais conjugados e possui cinco centros vulneráveis ao ataque eletrofílico e dois ao ataque nucleofílico. Isto confere ao sistema uma reatividade interessante e por vezes complicada².

As estruturas de ressonância mais importantes das enaminonas são apresentadas a seguir, as quais permitem visualizar seus principais centros de concentração de carga.



1.2. Tautomerismo

É bem estabelecido que, em enaminonas de todos os tipos, o tautômero ceto-amina I predomina sobre os tautômeros enolimina II ou cetoimina III.^{2,3-5} O tautômero I é estabilizado pela contribuição da estrutura de ressonância I'. Através dos valores de pKa de uma série de 3-amino-2-ciclo-hexenonas e seu O- e N-metil derivados², foi demonstrado que o tautômero I é favorecido sobre o tautômero II por um fator de 10^8 .



1.3. Isomeria Geométrica

Quatro isômeros são possíveis em enaminonas, trans-s-trans, trans-s-cis, cis-s-trans e cis-s-cis (figura 1). Estes isômeros possuem dados espectroscópicos característicos, tais como as bandas de absorção da carbonila no i.v., os deslocamentos químicos dos prótons NH em r.m.p. e as absorções máximas no u.v. e podem ser por vezes distinguidos.^{2,4}

Um bom número de trabalhos sobre o estudo dos espectros de enaminonas são encontrados na literatura e os resultados mostram que, de uma maneira geral, em enaminonas não necessariamente fixadas em uma das quatro formas citadas, o equilíbrio entre as formas cis-trans depende do número e da natureza dos substi-

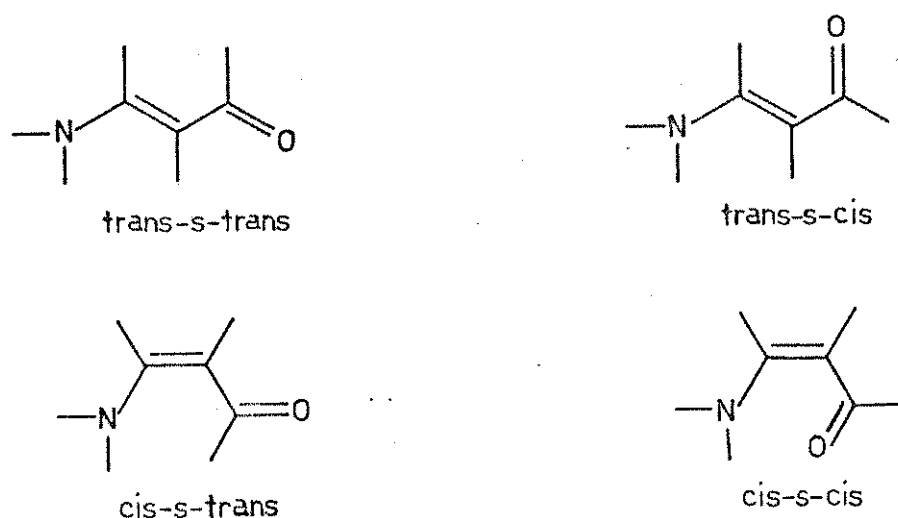
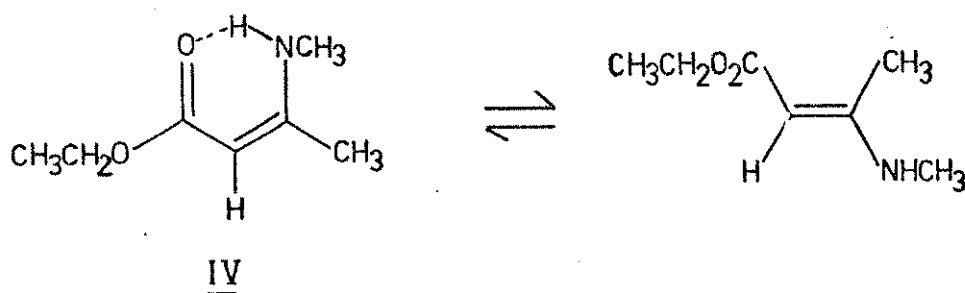


figura 1: Quatro isômeros geométricos possíveis em enaminonas.

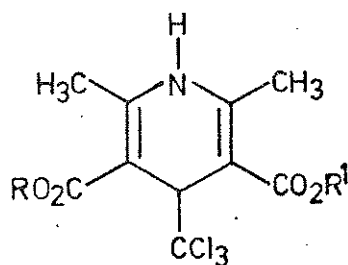
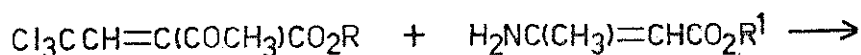
tuintes no nitrogênio e da polaridade do meio.³⁻⁹ Enaminonas primárias estão exclusivamente na forma quelada cis-s-cis I não sendo observada isomerização pela variação da temperatura ou polaridade do meio. Enaminonas terciárias, onde a estabilização por quelação não é possível, tendem a adotar as configurações trans que são estericamente menos impedidas. Já as enaminonas secundárias estão numa situação intermediária, onde a forma quelada cis-s-cis I predomina e o aumento na polaridade do meio contribui para a estabilização das formas trans. Por exemplo, Sánchez e Al-dave⁴ mostraram através do estudo dos espectros de r.p.m. (100 MHz) que a proporção cis:trans na enaminona IV é de 15:1 em CCl_4 e de 7:5 em DMSO.



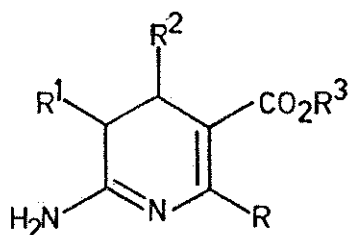
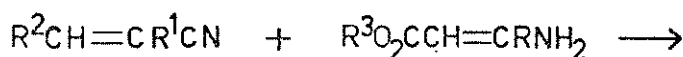
1.4. Aplicações em sínteses.

Enaminonas são importantes intermediários sintéticos, particularmente na química de heterocíclicos.² Nos últimos anos tem se verificado um crescente interesse nesta área e novos exemplos de aplicações sintéticas foram publicados, principalmente na obtenção de heterocíclicos nitrogenados com atividade biológica. Alguns exemplos da utilização de enaminonas em sínteses publicados recentemente são apresentados a seguir:

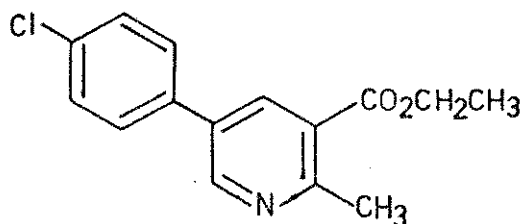
a - obtenção de 1-4-dihidropiridinas¹⁰⁻¹³; utilizadas como agentes vasodilatadores e antihipertensivos; ex¹³:



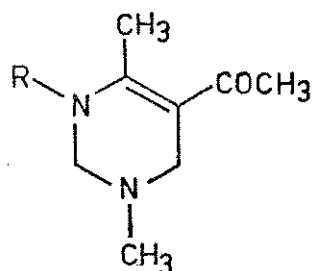
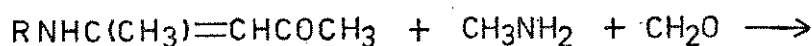
b - obtenção de 4,5-dihidropiridinas¹⁴, as quais apresentaram atividade diurética e cardiotônica, entre outras;



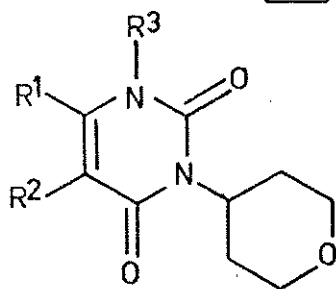
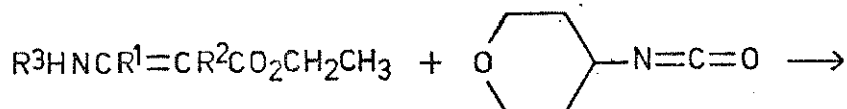
c - obtenção de piridinas¹⁵, utilizadas como defensivos agrícolas;



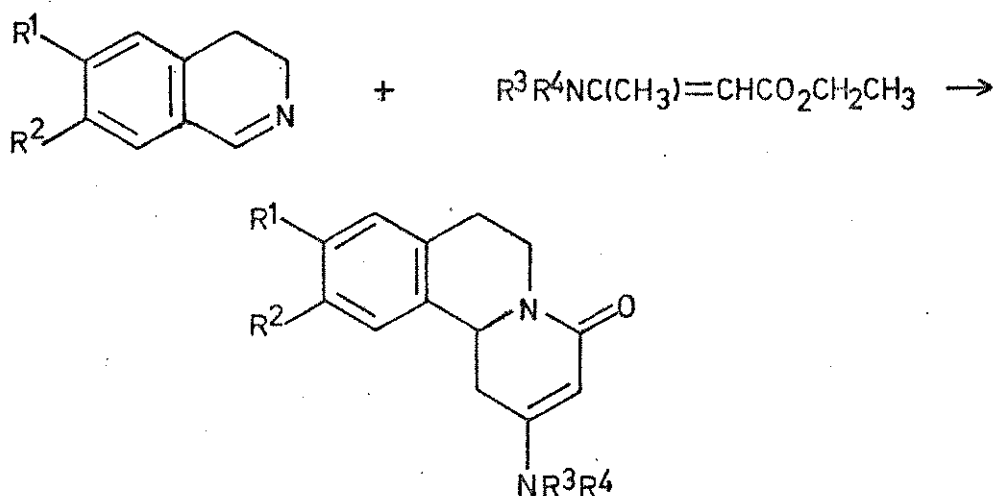
d - obtenção de pirimidinas¹⁶;



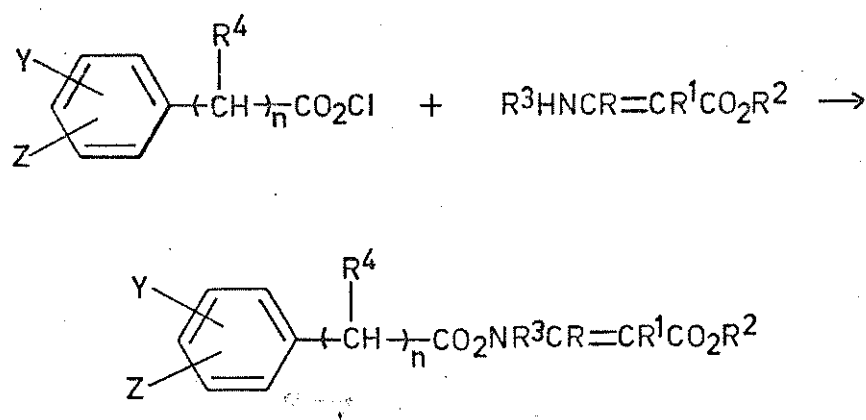
e - obtenção de pirimidinonas, utilizadas como reguladores do crescimento de plantas¹⁷, herbicidas¹⁸ e diuréticos¹⁹; ex¹⁷:



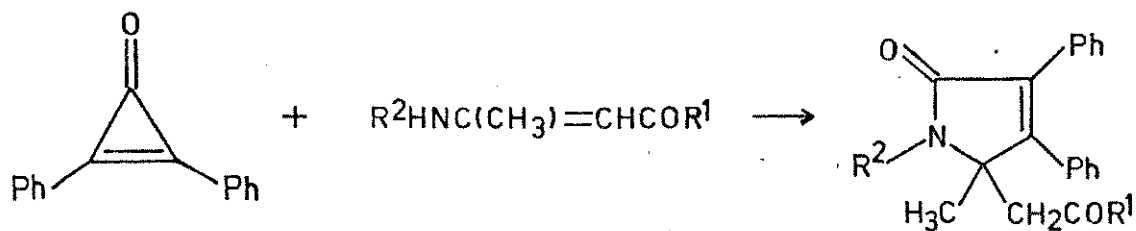
f - obtenção de 4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-benzo-quinolizinas²⁰;



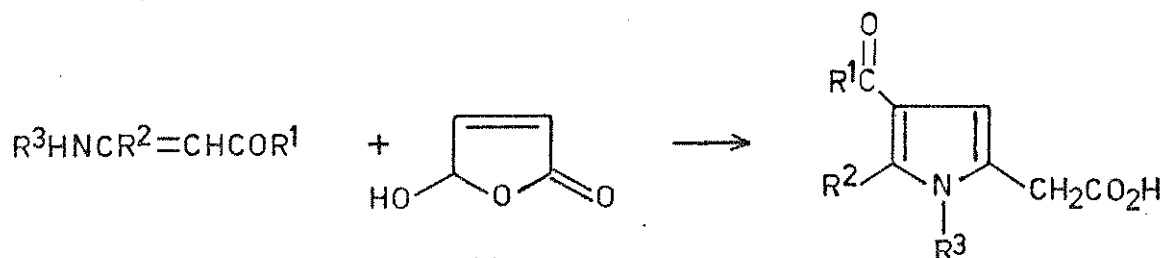
g - obtenção de N-derivados, utilizados como diuréticos²¹
e herbicidas²²⁻²³; ex²²:



h - obtenção de 1,5-dihidro-2H-2-pirrolonas²⁴;



i - obtenção de pirrois²⁵.



1.5. Preparação

O método geral mais utilizado na síntese de enaminonas consiste na reação de amônia ou uma amina primária ou secundária V com 1,3-dicetonas ou 3-ceto-ésteres VI. Outro método empregado utiliza a reação de cetonas ou ésteres acetilênicos VII com V, fornecendo excelentes rendimentos (figura 2). Uma restrição ao segundo método está na disponibilidade dos acetilenos VII².

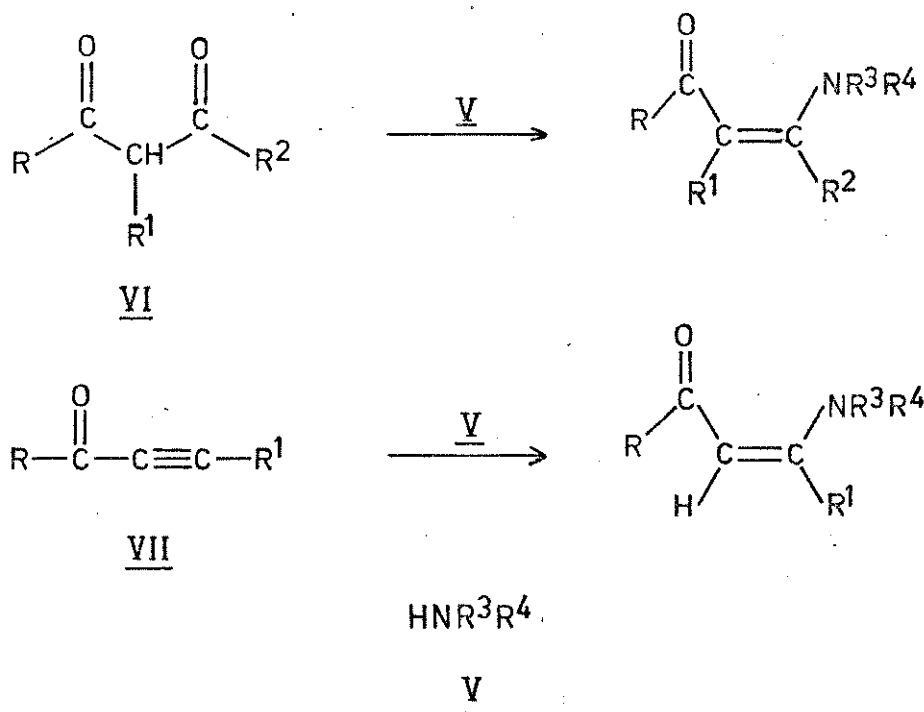
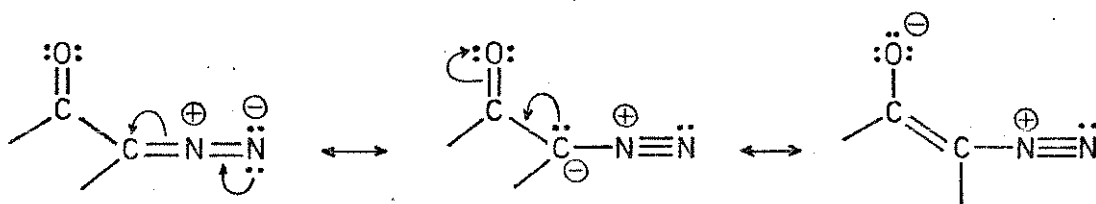


figura 2: Métodos de obtenção de enaminonas.

2. α -Diazocetonas

2.1. Considerações gerais e reatividade

α -Diazocetonas são compostos contendo o sistema conjugado $O=C-C=N=N$. A ligação tripla $N \equiv N$ é a ligação covalente mais forte conhecida (226 kcal/mol), o que faz com que a maioria dos compostos contendo a ligação $N=N$ tendam a se decompor para dar N_2 molecular. Já as α -diazocetonas devido a estabilização conferida pela conjugação com a carbonila, são frequentemente estáveis, podendo ser normalmente isoladas e purificadas.



A facilidade de preparação, a alta reatividade e a variedade de aplicações sintéticas tem despertado um crescente interesse na química destes compostos²⁶. Vários caminhos de reação são possíveis envolvendo diferentes espécies reativas. Como exemplo, α -diazocetonas são capazes de proporcionar numerosas cicloadições intermoleculares ou intramoleculares com ligações duplas ($C=C$, $C=O$, $C=N$, $C=S$, $N=N$) ou ligações triplas ($C \equiv C$, $C \equiv N$)²⁶. As possíveis espécies reativas são (a) o próprio composto, (b) um intermediário carbeno, (c) um intermediário 1,3-dipolar e (d) o ceteno proveniente do rearranjo de Wolff (figura 3).

As condições de reação e/ou a presença de catalisadores podem favorecer uma ou outra espécie reativa, como mostra a reação de α -diazacetato de etila com difenil-acetileno²⁶.

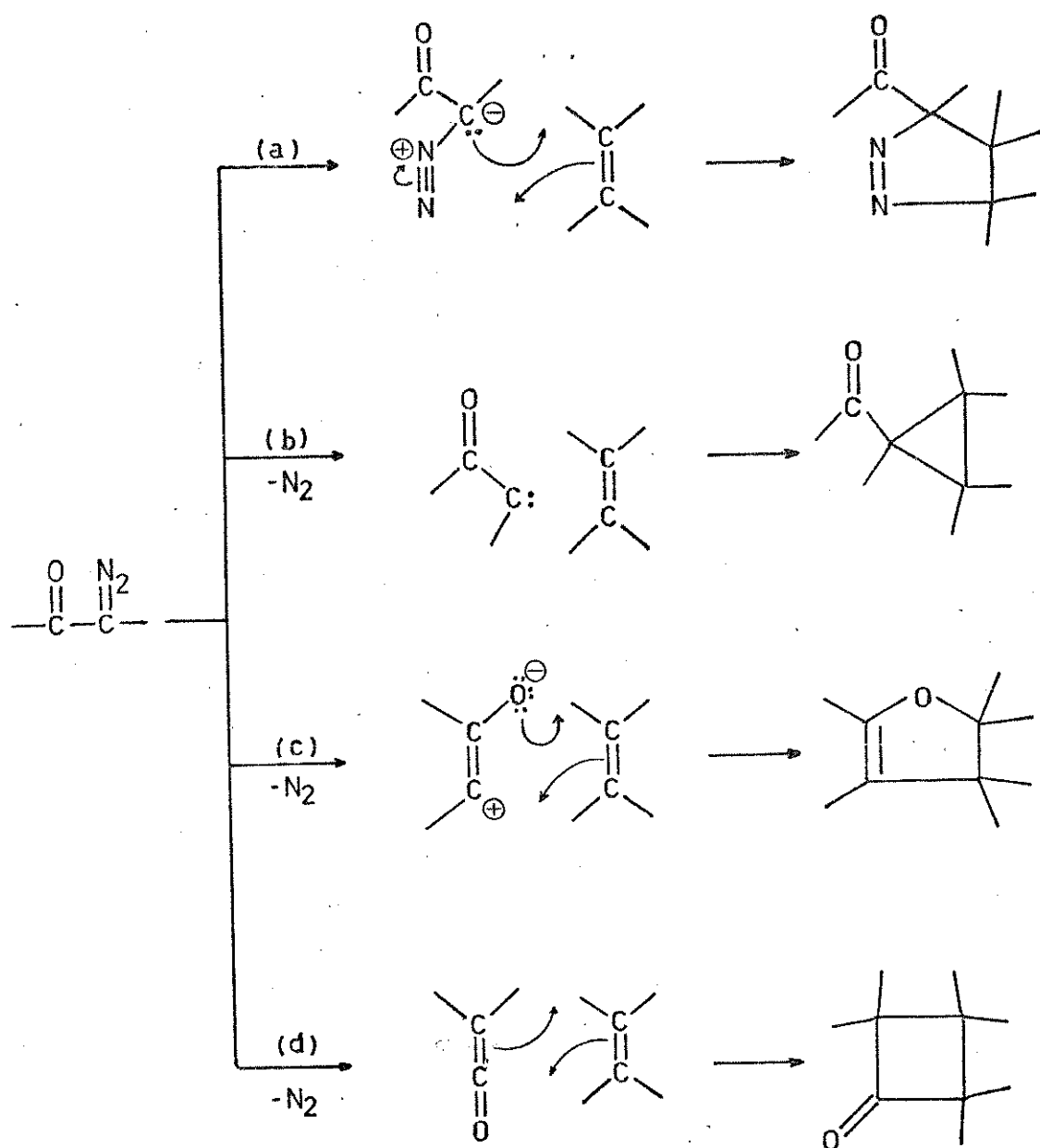
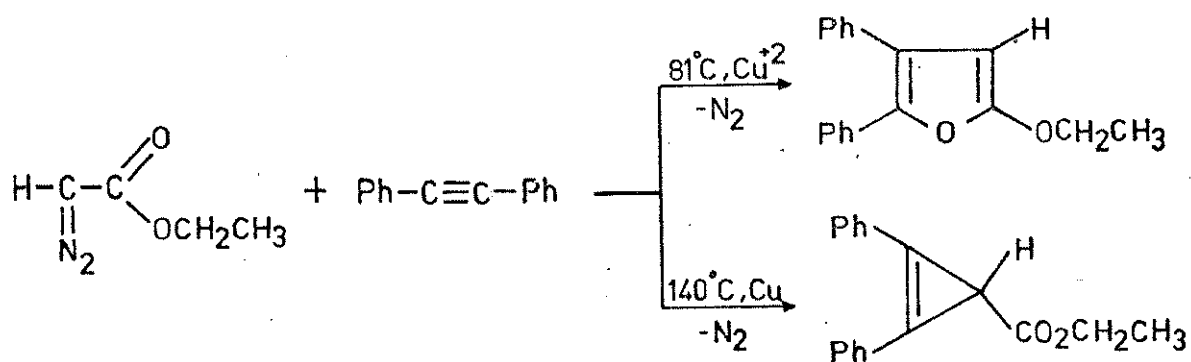
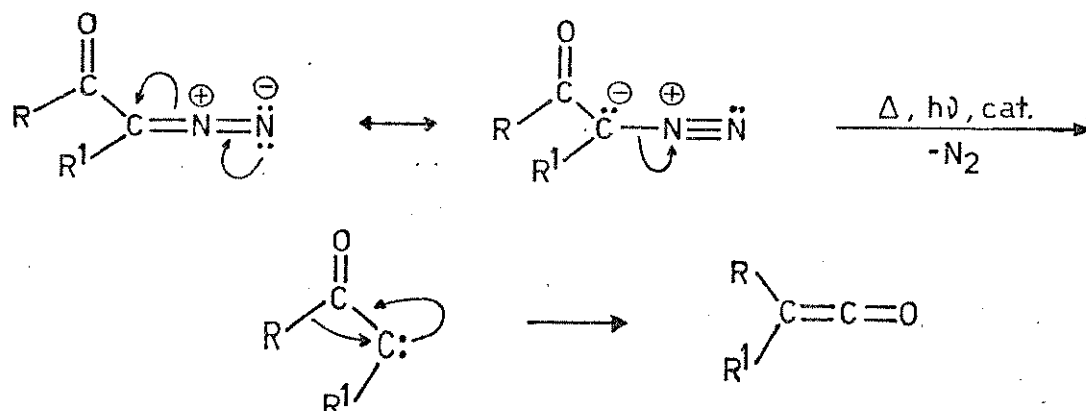


figura 3 - Possíveis espécies reativas(a-d) nas reações de cicloadição de α -diazocetonas com ligações $\text{C}=\text{C}$.

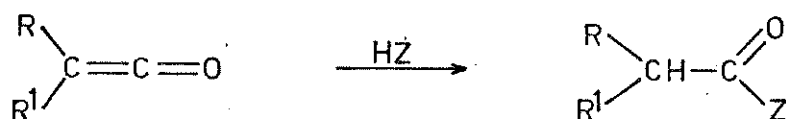


O "rearranjo de Wolff" (caminho d) envolve inicialmente a perda de N_2 para dar um cetocarbeno, que se rearranja posteriormente ao ceteno.



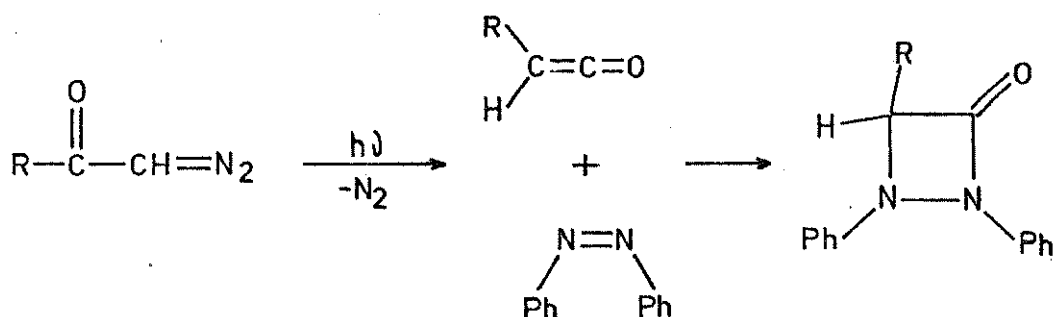
Os cetenos produzidos não são geralmente isolados, sofrendo reações, tais como:

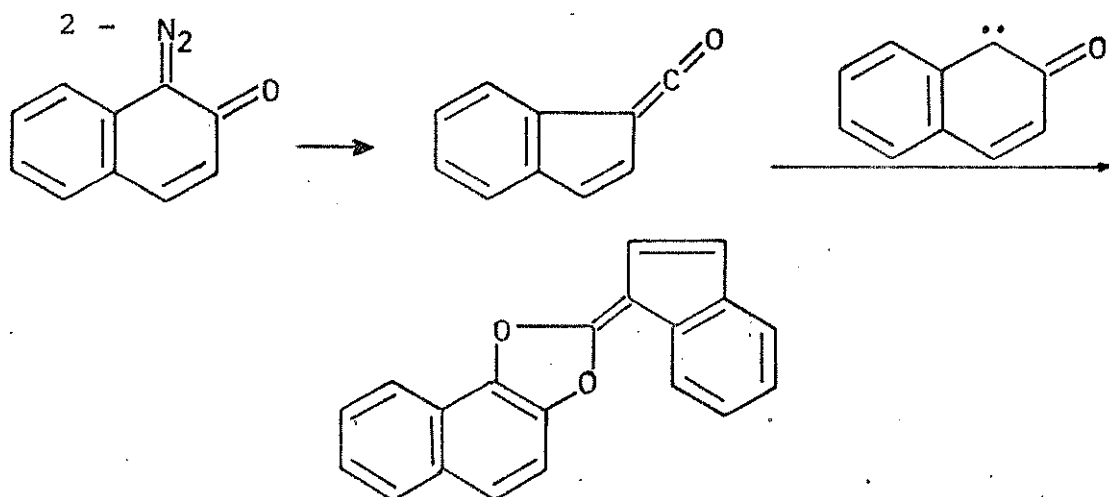
a - adição de nucleófilos²⁶⁻²⁷, produzindo ácidos carboxílicos e seus derivados;



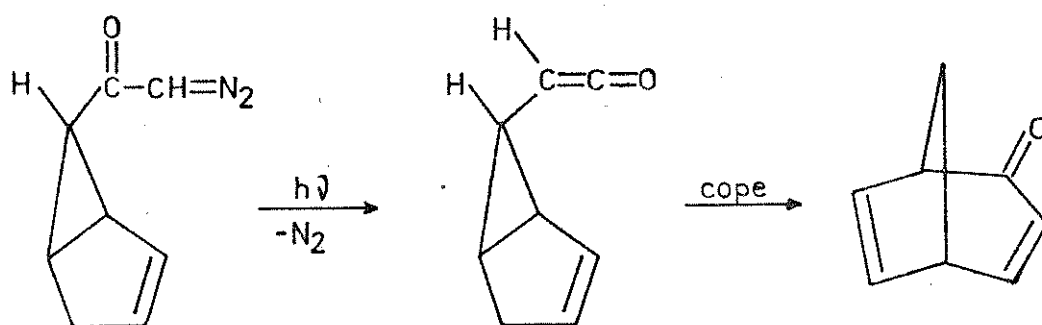
b - cicloadições intermoleculares^{26,28};

ex.1 -





c - cicloadições intramoleculares²⁶.



2.2. Preparação

Os métodos mais comuns de síntese de α -diazocetonas descritos na literatura são apresentados a seguir (figura 4). O método (a) é utilizado na preparação das α -diazocetonas monosubstituídas VIII. O método (b) constitui num caminho geral para a síntese de α -diazocetonas dissubstituídas acíclicas ou cíclicas IX a partir das α -dicetonas correspondentes. A eliminação, via catálise básica, do íon p-tolueno-sulfinato de α -dicarbonil-mono-p-toluenosulfonilhidrazonas é normalmente realizada em solução aquosa diluída de hidróxido de sódio, em um sistema de duas fases.²⁹ Esta solução pode ser substituída com vantagens por uma suspensão de alumina básica em diclorometano ou acetato de etila³⁰.

O método (c)³¹ utiliza a reação de β -dicetonas, cetonas simples ou seus hidroximetileno-derivados com tosil-azida em meio básico. Este método é especialmente útil na preparação de 2-diazo-1,3-dicetonas X.

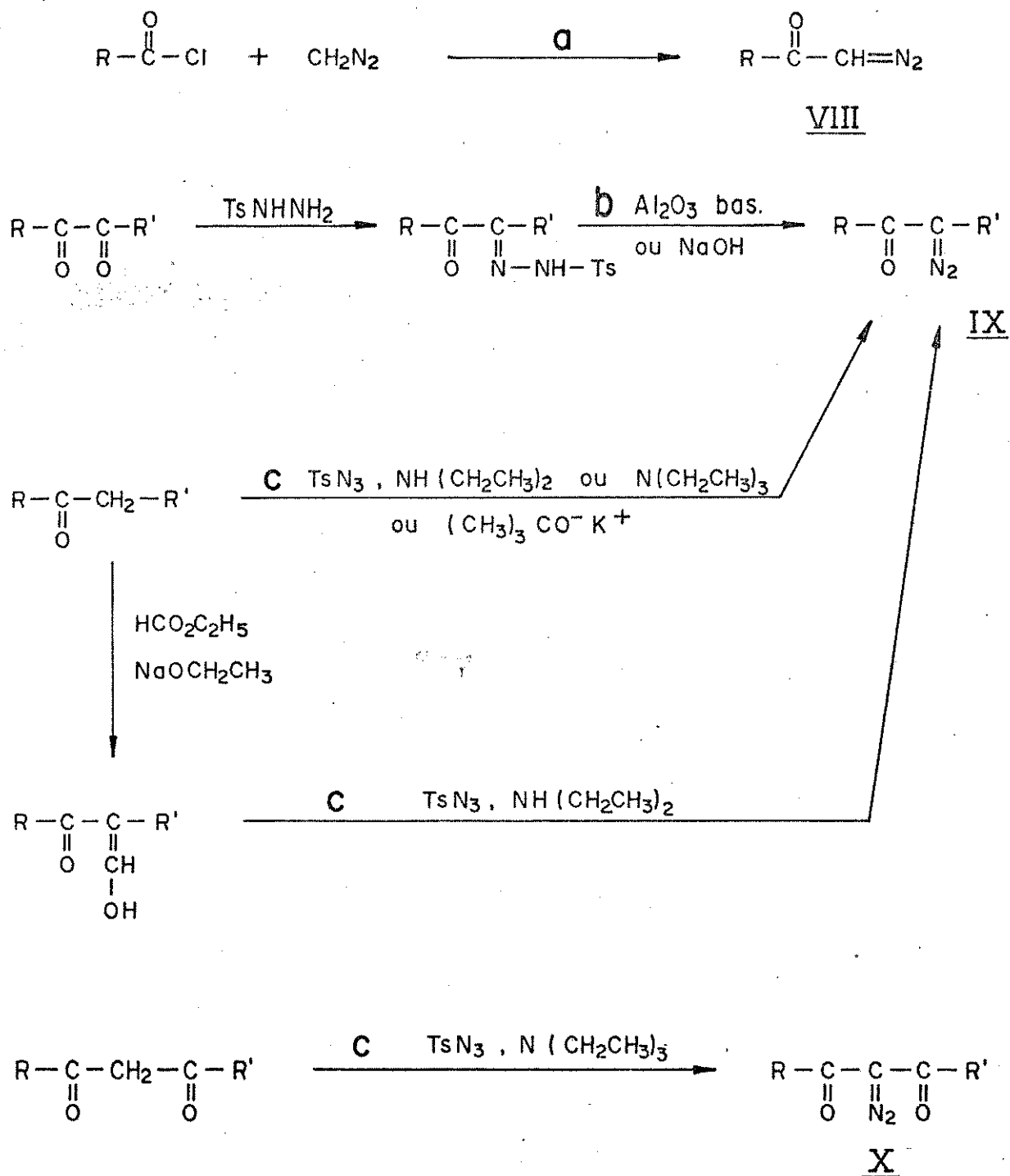
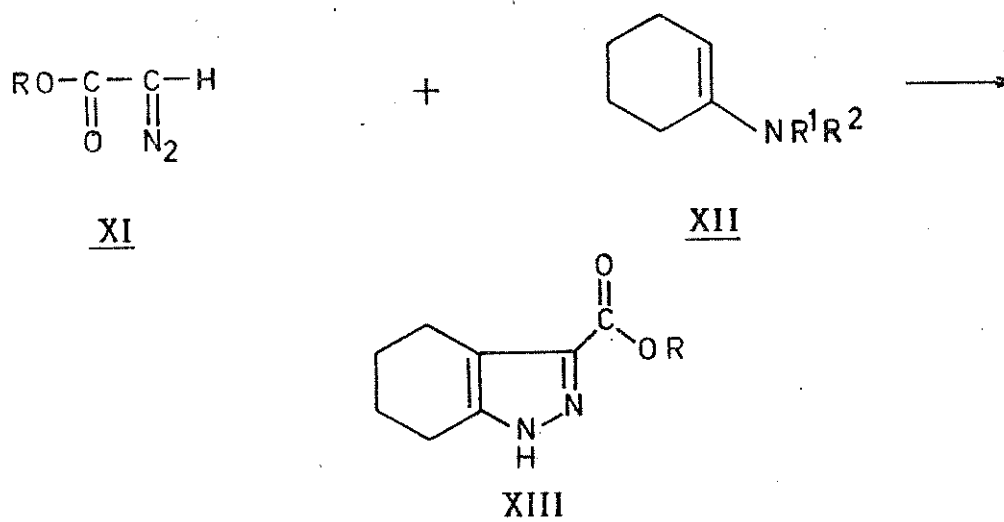


figura 4: Métodos mais comuns de síntese de α -diazocetonas.

3. OBJETIVOS DO TRABALHO

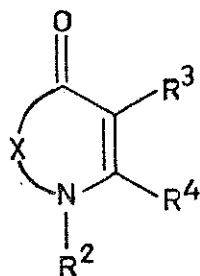
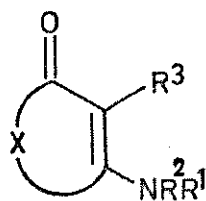
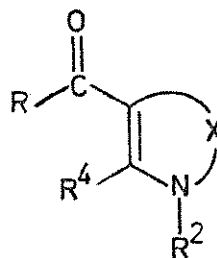
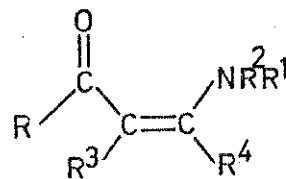
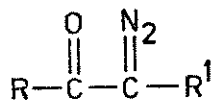
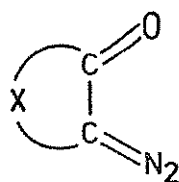
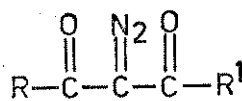
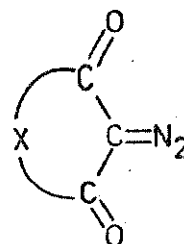
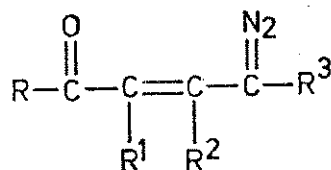
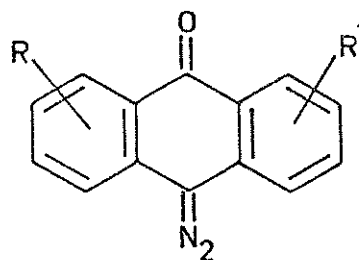
O estudo das reações entre α -diazocetonas e enaminonas nos despertou grande interesse devido aos vários caminhos de reação possíveis para estes compostos, decorrentes das diferentes espécies reativas que α -diazocetonas podem apresentar, as quais podem ainda ser favorecidas de acordo com as condições de reação²⁶ (figura 3); e também pela existência de vários centros, nas enaminonas, sujeitos tanto a ataques nucleofílicos como eletrofílicos².

Exemplos de reações entre estes compostos não foram encontrados na literatura. Um exemplo relacionado³² envolve a reação entre o α -diazocésteres XI com enaminas XII, com formação de pirazóis XIII através de uma cicloadição 1,3-dipolar. Um aspecto importante a ser estudado neste trabalho será, então, a influência causada em reações deste tipo pela participação de uma carbonila no sistema conjugado enamina.



Como plano geral de pesquisa, pretendemos estudar as reações de enaminonas cíclicas XIV-XVI e acíclicas XVII, com vários tipos de diazocetonas XVIII-XXIII, com o objetivo de observar os efeitos estruturais na reatividade destes compostos e a utili-

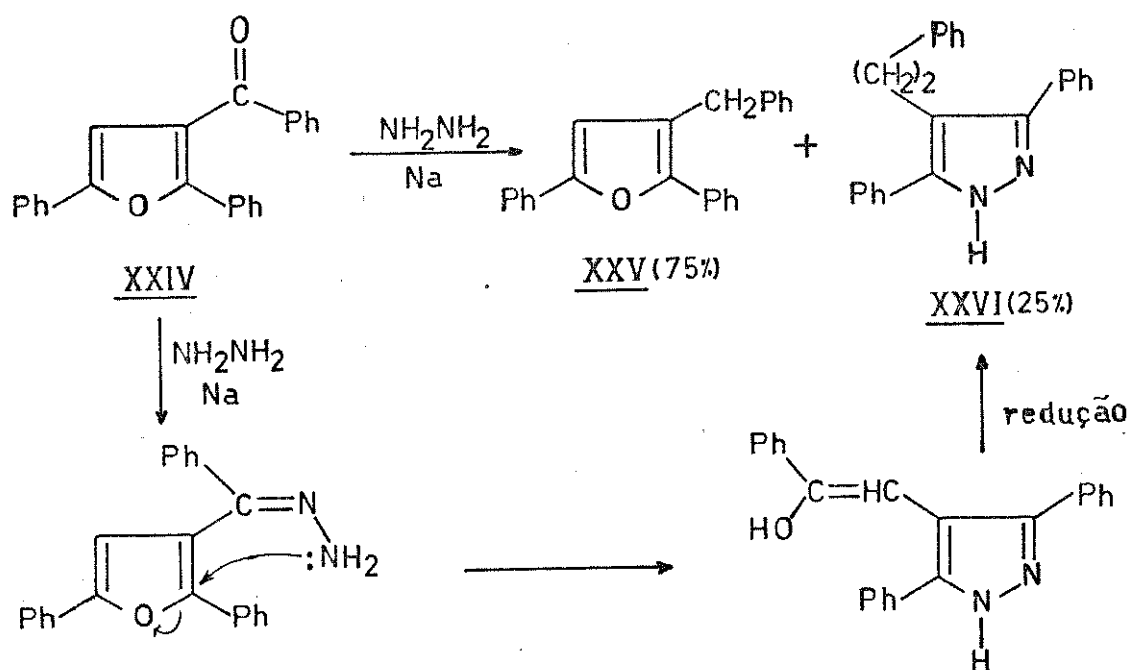
dade destas reações, especialmente na síntese de heterocíclicos.

XIVXVXVIXVIIXVIIIXIXXXXXIXXIIXXIII

Neste trabalho, tendo como objetivo iniciar os estudos nesta área, realizamos as reações de enaminonas acíclicas XVII (1) com uma α -diazocetona do tipo XVIII (4) e uma do tipo XIX (5). Nas reações com a α -diazocetona do tipo XVIII (4) utilizamos enaminonas com diferentes substituintes no nitrogênio (R^1, R^2) e na carbonila (R), com o objetivo de verificarmos o efeito na reatividade e nos rendimentos dos produtos obtidos.

Estávamos também interessados na síntese da α -diazocetona

de Furila (7) devido a labilidade do anel furano, que poderia proporcionar interessante reatividade a esta α -diazocetona, com possibilidades da abertura do anel levar a formação de outros anéis em reações intra e intermoleculares. Como exemplo, a tentativa de reduzir o composto XXIV com hidrazina na reação seguinte mostra, além do composto XXV esperado, a formação do composto XXVI possivelmente pelo caminho sugerido³³.



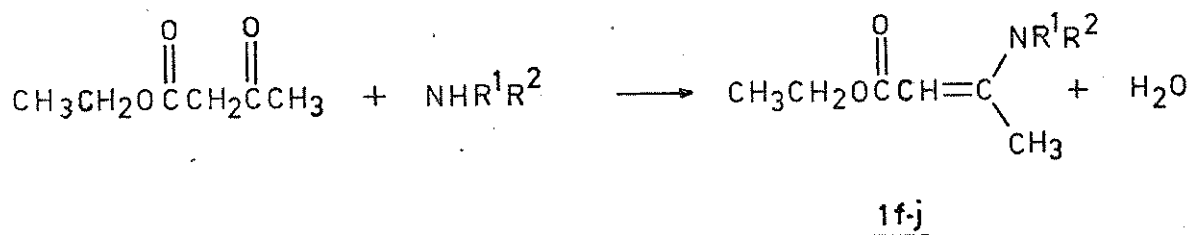
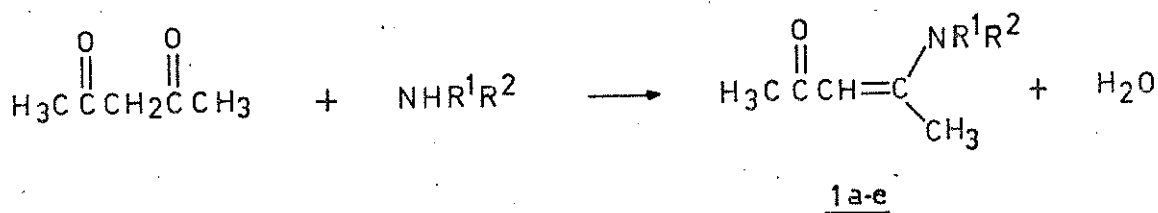
CAPÍTULO 2

PREPARAÇÃO DOS REAGENTES

2.1. Enaminonas

2.1.1. Método geral de preparação

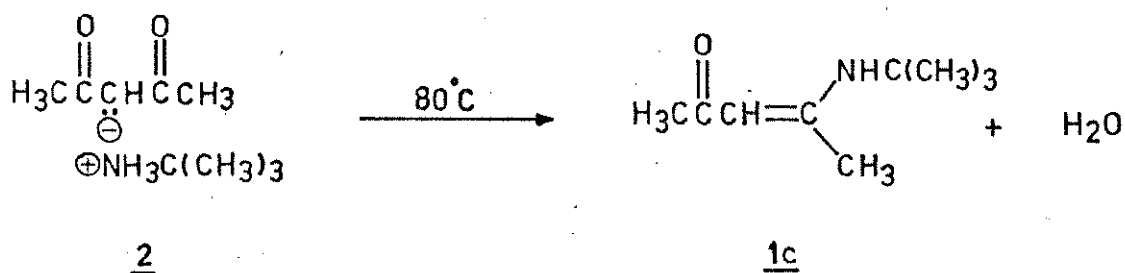
As enaminonas 1 foram preparadas através da reação de acetil-acetona ou acetoacetato de etila com amônia ou com aminas apropriadas^{2,34-38}.



1	R ¹	R ²
a, f	H	H
b, g	H	CH ₃
c, h	H	C(CH ₃) ₃
d, i	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
e, j	(CH ₂) ₄	

2.1.2. Preparação da enaminona 1c

O único método de preparação da enaminona 1c encontrado na literatura³⁴ consiste na reação de acetil-acetona com t-butil-amina em benzeno sob refluxo, sendo que a água formada é retirada azeotropicamente e o solvente evaporado. A tentativa de preparação desta enaminona utilizando estas condições não teve sucesso, pois após evaporação do solvente nenhum resíduo foi obtido. A mesma reação realizada sem solvente mostrou a formação de um sólido branco que sublimou com aquecimento. O espectro de r.m.p. deste sólido em CDCl_3 mostrou um sinal simples em $\delta=1,10$ correspondente aos nove prótons do grupo t-butil, um sinal simples em $\delta=2,05$ correspondente a seis prótons de dois grupos metilas e um sinal simples em $\delta=5,45$ correspondente a um próton. O sólido foi aquecido em ampola fechada a 80°C por 4 dias, sendo obtido um óleo escuro que por destilação a vácuo forneceu um líquido incolor (p.e.= $95-97^\circ\text{C}/4$ mm Hg, lit.³⁴ $127^\circ\text{C}/7,1-7,2$ mm Hg), cujo espectro de r.m.p. (espectro 34, tabela 2) e i.v. (espectro 3, tabela 2) foram coerentes com a enaminona desejada. Com base nas informações obtidas pela análise do espectro de r.m.p. e na formação da enaminona 1c por aquecimento, foi atribuída a estrutura do sal 2 ao sólido branco inicialmente formado.



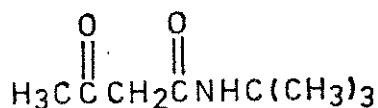
A possível formação de sais análogos a 2 foi também verificada na preparação das enaminonas 1a e 1b. As reações a frio de amônia e metil-amina com acetil-acetona produziram sólidos brancos que com aquecimento forneceram as enaminonas correspondentes, sem evidências de sublimação.

A análise do espectro de r.m.p. do sal 2 mostra que os sinais apresentados podem ser atribuídos aos prótons da enaminona 1c. Isto mostra também que estes sais podem ser confundidos com as respectivas enaminonas. Greenhill², em sua revisão sobre enaminonas, cita um exemplo de um engano deste tipo na reação de benzilamina com dimedona.

2.1.3. Preparação da enaminona 1h

Não foram encontrados detalhes experimentais da preparação da enaminona 1h a partir do acetoacetato de etila. Apenas uma patente³⁷ cita esta preparação, mas evidentemente sem maiores informações. A reação de t-butil-amina com acetoacetato de etila a frio não mostrou evidências da formação da enaminona. A mistura foi aquecida em ampola fechada a 70-80°C por 5 dias. O espectro de r.m.p. do bruto indicou a presença da enaminona desejada e de mais um produto na proporção de 2:3, respectivamente (calculado pelos resultados da integração, após identificação). Por destilação a vácuo foi possível a separação deste outro produto. O espectro de r.m.p. (espectro 55) não apresentou os sinais característicos do grupo etoxi presente no acetoacetato de etila, mostrando apenas um sinal simples em $\delta=1,30$ correspondente a nove prótons do grupo t-butil, um sinal simples em $\delta=2,25$ correspondente aos três prótons de um grupo metila, um sinal simples em

$\delta = 3,25$ correspondente a dois prótons de um grupo CH_2 e um sinal largo em $\delta = 6,90$ correspondente a um próton NH. O espectro de i.v. (espectro 26) apresentou uma absorção em 3330 cm^{-1} correspondente a uma ligação NH, uma absorção em 1720 cm^{-1} correspondente a uma carbonila de cetona e uma absorção em 1650 cm^{-1} correspondente a uma carbonila de amida. O espectro de massa apresentou o íon molecular em $m/z = 157 (12\%)$ e os fragmentos principais em $m/z = 142 [16\%; (\text{M}-\text{CH}_3)^+]$, $m/z = 85 (12\%, \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}^+)$, $m/z = 58 [100\%, \text{CH}_3(\text{OH})\text{C}=\text{CH}_2^+ \text{ e/ou } (\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{NH}_2^+]$ e $m/z = 43 (20\%; \text{CH}_3\text{CO}^+)$. Pelas informações obtidas da análise destes espectros, o produto foi identificado como sendo a amida 3. O p.f. = $42-3^\circ\text{C}$ foi bem próximo ao da literatura³⁹ (42°C).



3

A enaminona 1h foi redestilada (aparelho "spinning band", Perkin-Elmer, modelo 251), mas a separação não foi eficiente devido a presença de 3 em quantidade ainda considerável (15%). Esta impureza foi separada por cromatografia em coluna com alumina neutra, utilizando como eluente uma mistura de hexano - 10% de CH_2Cl_2 . Os espectros de r.m.p. (espectro 39, tabela 2) e i.v. (espectro 8, tabela 2) e o p.e. = $75-8^\circ\text{C}/3 \text{ mmHg}$ (lit.⁴⁰ $114-5^\circ\text{C}/12 \text{ mm Hg}$) foram coerentes com a enaminona desejada.

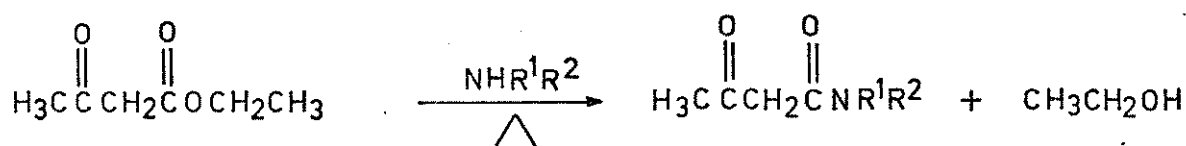
Resultados semelhantes aos obtidos na preparação da enaminona 1h foram encontrados na literatura. Torosyan³⁸ et al. verificaram que em reações das aminas secundárias com acetoacetato

de etila a baixas temperaturas (20°C) somente as enaminonas correspondentes são obtidas em rendimentos quantitativos. Com o aumento da temperatura, a formação das amidas análogas a 3 é verificada até que, acima de 150°C , o produto principal é a amida. Um exemplo é apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Efeito da temperatura na reação de acetoacetato de etila com morfolina.³⁸

Temperatura da reação $^{\circ}\text{C}$	enaminona (%)	amida (%)
20	98	—
70	80	20
100	60	40
150	10	90

A reação envolvida nas formações destas amidas é apresentada a seguir.



Os dados dos espectros de r.m.p. (espectros 32 a 41) e i.v. (espectros de 1 a 10) das enaminonas 1 preparadas são apresentados na tabela 2.

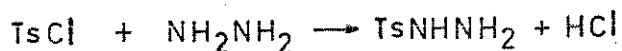
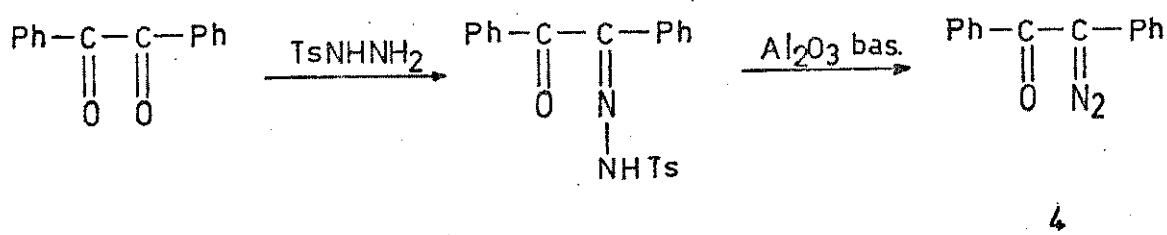
Tabela 2 - Espectros de r.m.p. (CCl_4) e i.v. (a-filme líquido, b-KBr e c-fluorolube) das enaminonas 1 ($\text{RCOCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^1\text{R}^2$).

espectro de r.m.p. δ em p.p.m.							i.v. ν em cm^{-1}	
l	R	R^1	R^2	R, CH_3	CH	R^1	R^2	C=C-O
a		H	H	1,84;3H;s e 1,87;3H;s	4,90;1H;s	10,05;1H;Z	6,50;1H;Z	3300, 3150
b		H	CH_3	1,90;6H;s	4,85;1H;s	10,85;1H;Z	2,95;3H;d	1620, 1530 ^c
c	CH_3	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,85;3H;s e 2,00;3H;s	4,75;1H;s	11,60;1H;Z	1,40;9H;s	1610 ^a
d		CH_2CH_3	CH_2CH_3	1,90;3H;s e 2,40;3H;s	4,95;1H;s	1,15;6H;t e 3,25;4H;q		1630, 1530 ^a
e		$(\text{CH}_2)_4$	$(\text{CH}_2)_4$	1,95;3H;s e 2,45;3H;s	4,85;1H;s	1,90-2,20;4H;m e 3,20-3,40;4H;m		1620, 1540 ^b
f		H	H	1,20;3H;t, 4,05;2H;q e 1,90;3H;s	4,40;1H;s	6,50;2H;Z		3440, 3340
g		H	CH_3	1,20;3H;t, 4,00;2H;q e 1,90;3H;s	4,35;1H;s	8,40;1H;Z	2,90;3H;d	3200
h	OCH_2CH_3	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1,20;3H;t, 4,00;2H;q e 2,05;3H;s	4,25;1H;s	9,05;1H;Z	1,40;9H;s	1650, 1620 ^a
i		CH_2CH_3	CH_2CH_3	1,20;3H;t, 3,95;2H;q e 2,40;3H;s	4,50;1H;s	1,15;6H;t e 3,30;4H;q		1680-1560 ^a
j		$(\text{CH}_2)_4$	$(\text{CH}_2)_4$	1,20;3H;t, 3,95;2H;q e 2,40;3H;s	4,35;1H;s	1,80-2,40;4H;m e 3,10-3,50;4H;m		1680-1570 ^c

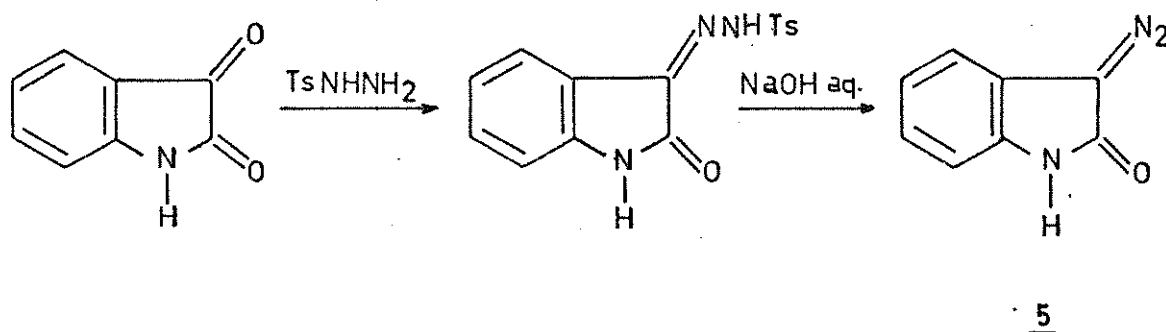
2.2. α -Diazocetonas

2.2.1. Preparação das α -diazocetonas 4 e 5.

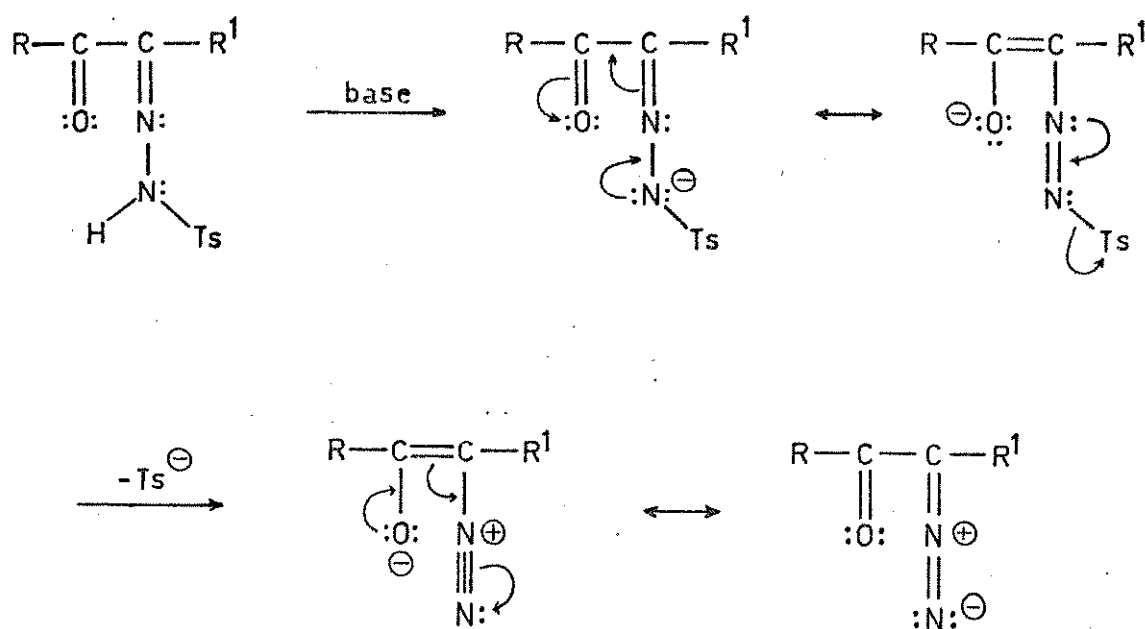
A α -diazocetona 4 foi preparada através da reação da monotosilhidrazona de benzila em alumina básica³⁰. Devido a sua relativa instabilidade, ela foi mantida a baixas temperaturas (freezer).



A α -diazocetona 5 foi preparada através da reação da monotosilhidrazona de isatina com solução diluída de hidróxido de sódio^{29,41}.



Ambas as reações envolvem a captura pela base do próton ligado ao nitrogênio, com subsequente saída do grupo Ts.



base = NaOH, Al_2O_3 básica.

2.2.2. Tentativa de preparação da α -diazocetona 7.

Não foram encontradas referências sobre a α -diazocetona 7 ou a monotosilhidrazona 6.

A preparação do composto 6 foi realizada sem maiores dificuldades⁴² a partir do furfural, como mostra a sequência a seguir (Figura 5). Tentativas anteriores de utilizar a reação de 6 com solução de hidróxido de sódio diluída para a obtenção de 7 levaram a misturas complexas de produtos, sem a evidência de α -diazocetona desejada. Reações realizadas em alumina básica levaram também a obtenção de misturas de produtos não identificados, novamente sem evidências da α -diazocetona 7, pelo fato dos espectros de i.v. destes produtos não apresentarem uma banda em torno de 2100 cm^{-1} característica do grupo diazo e os espectros de r.m.p. não apresentarem sinais na região de prótons aromáticos correspondentes ao anel furano.

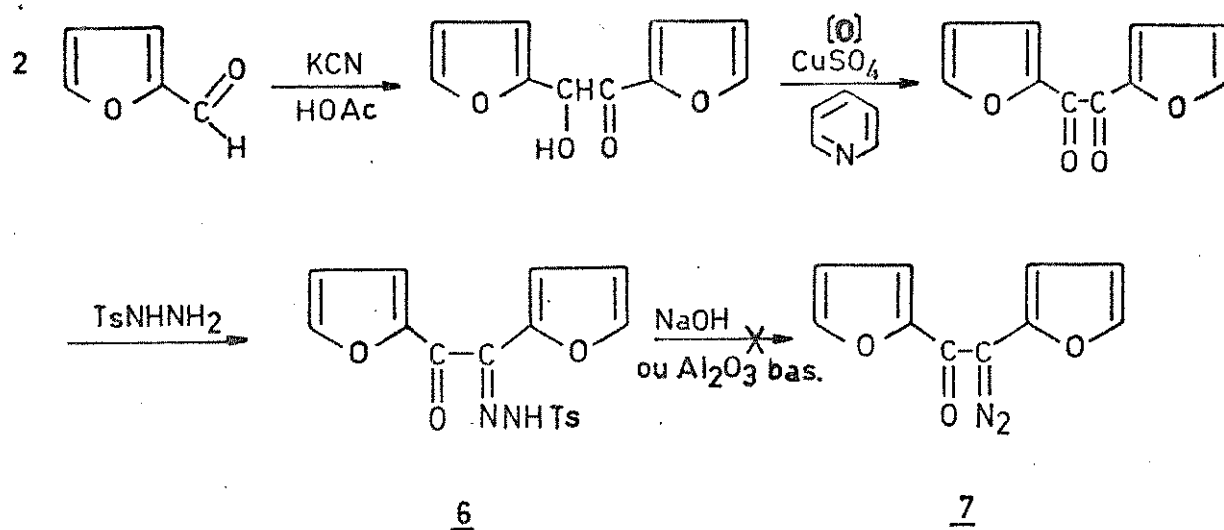


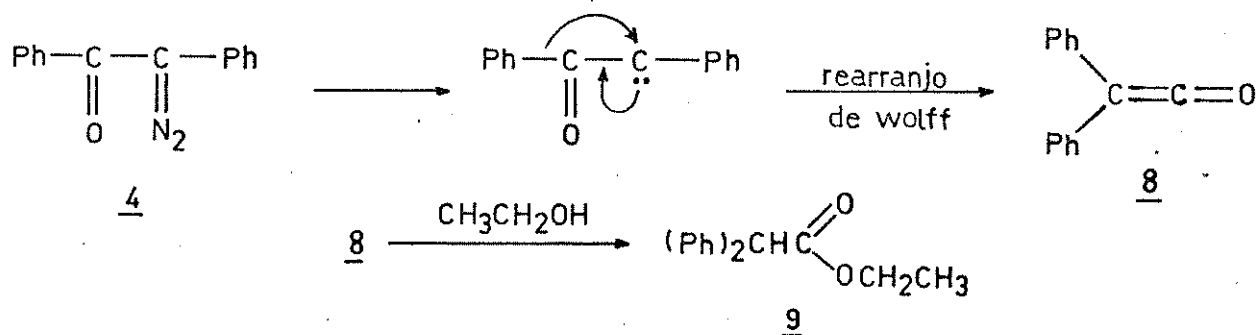
figura 5 - Tentativa de Síntese da α -Diazocetona 7 a partir do Furfural.

CAPÍTULO 3

REAÇÕES DA 2-DIAZO-1,2-DIFENIL-ETANONA (4) COM AS ENAMINONAS 13.1. Condições de reação

As reações da α -diazocetona (4) com as enaminonas 1 foram realizadas em CH_2Cl_2 livre de etanol, temperatura de $22-23^\circ\text{C}$ e repouso por 7 dias na ausência de luz. Os produtos foram separados por cromatografia em coluna.

Foi utilizado CH_2Cl_2 livre de etanol porque na presença de pequenas quantidades deste último, ocorre a formação de um sólido branco, que pelas informações obtidas na análise do espectro de r.m.p. (espectro 56; $\delta = 1,20$; 3H;t; CH_3 , $\delta = 4,15$; 2H;q; CH_2 , $\delta = 4,95$; 1H;s; CH e $\delta = 7,25$; 10H;s; $(\text{Ph})_2$) e espectro de i.v. (espectro 27, absorção de $\text{C}=\text{O}$ em 1730 cm^{-1}) foi identificado como o éster 9, p.f. = $57-8^\circ\text{C}$ (lit.⁴³ 59°C), resultante da reação do ceteno 8, produzido pela decomposição térmica da α -diazocetona 4 com a perda de N_2 e rearranjo de Wolff, com o etanol.



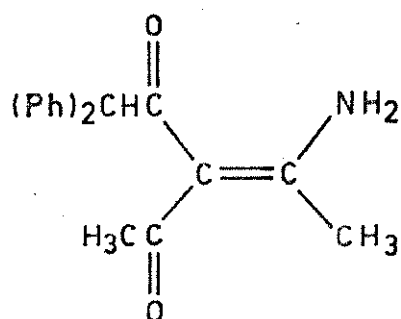
O tempo de reação foi determinado pelo acompanhamento da reação através da banda característica no i.v. da α -diazocetona 4 em 2080 cm^{-1} (absorção característica do grupo diazo) ausente no espectro do produto bruto após 5 a 6 dias de reação à temperatura de $22-23^\circ\text{C}$.

3.2. Produtos obtidos

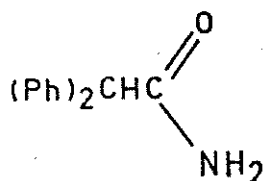
A reação da enaminona 1a com a α -diazocetona 4 forneceu um sólido branco, p.f. = $146-7^{\circ}\text{C}$, cujo espectro de r.m.p. (espectro 43) apresentou dois sinais simples em $\delta=1,85$ e $\delta=2,05$ correspondente, cada um, a três prótons de grupos metilas, um sinal em $\delta=5,45$ correspondente a um próton, um sinal múltiplo em $\delta=7,30$ correspondente a dez prótons aromáticos e um sinal largo em $\delta=11,10$ correspondente a um próton NH. O espectro de i.v. (espectro 14) apresentou duas bandas em 1670 e 1590 cm^{-1} , atribuídas ao sistema conjugado $\text{N}=\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$. O espectro de massa (espectro 62) apresentou o íon molecular em $m/Z=293 (< 1\%)$ correspondente a um aduto 1+1 menos nitrogênio (N_2), um fragmento em $m/Z=126 (75\%)$ correspondente a perda pelo íon molecular do radical $(\text{Ph})_2\text{CH}^{\bullet}$ e fragmentos em $m/Z=167, 166, 165$ e 152 relativos ao íon $(\text{Ph})_2\text{CH}^+$. Estes fragmentos mostraram que o composto foi formado através da reação do ceteno 8 produzido pela decomposição térmica da α -diazocetona 4, com a enaminona 1a.

O sinal apresentado no espectro de r.m.p. em $\delta=5,45$ foi inicialmente atribuído a um próton vinílico análogo a enaminona 1a, mas através da consulta a tabelas e através da análise dos fragmentos presentes no espectro de massa, este sinal foi identificado como correspondente ao próton $(\text{Ph})_2\text{CHCO}$. Através das informações obtidas na análise dos espectros deste composto, foi sugerida a estrutura 10a^a. O rendimento foi de 40%.

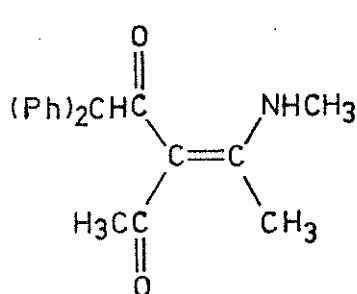
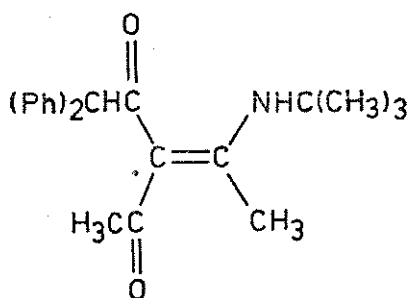
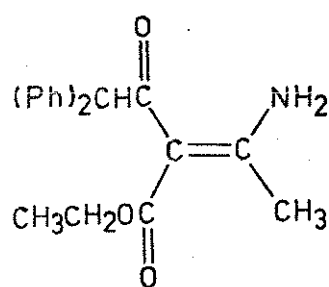
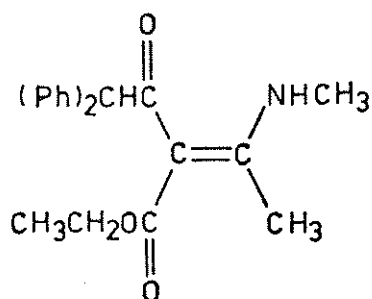
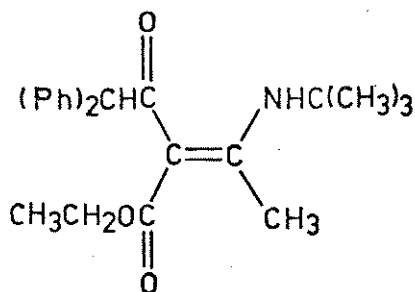
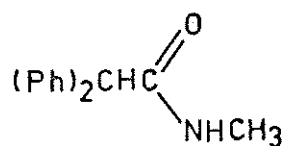
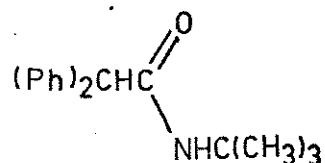
a - A representação das enaminonas 1 ou α -(difenil-acetil)-enaminonas 10 em uma determinada configuração, quando não especificado, foi feita por conveniência, sem a intenção de sugerir a configuração predominante.

10a

A mesma reação produziu também um outro sólido branco, cujo espectro de r.m.p. (espectro 50) apresentou um sinal simples em $\delta = 4,95$ correspondente a um próton, um sinal largo em $\delta = 5,80$ correspondente aos dois prótons de um grupo NH_2 e um sinal simples em $\delta = 7,30$ correspondente a dez prótons aromáticos. O espectro de i.v. (espectro 21) apresentou duas absorções em 3400 e 3190 cm^{-1} , correspondentes as ligações NH_2 e uma absorção em 1655 cm^{-1} , correspondente a uma carbonila de amida. O espectro de massa apresentou o íon molecular em $m/z = 211$ (12%) e fragmentos em $m/z = 167$ (100%), 166, 165 e 152 que mostraram novamente a presença do grupo $(\text{Ph})_2\text{CH}$ e indicaram que a reação também envolveu o ceteno 8. Através das informações obtidas na análise dos espectros deste composto, foi sugerida a estrutura 11a. O p.f. = 166-7°C foi bem próximo ao descrito na literatura⁴⁴ (168-9°C). O rendimento foi de 10%.

11a

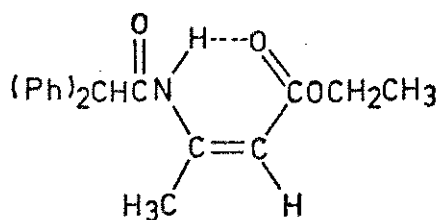
De forma análoga, a reação das outras enaminonas fornece ram produtos similares. A reação da enaminona 1b forneceu dois sólidos brancos identificados como 10b (66%) e 11b(7%); a reação da enaminona 1c forneceu um sólido branco identificado como 10c (88%); a reação da enaminona 1f forneceu dois sólidos brancos identificados como 10d (43%) e 11a (23%), a reação da enaminona 1g forneceu um óleo incolor identificado como 10e (56%) e um sólido branco identificado como 11b(33%) e a reação da enaminona 1h forneceu dois sólidos brancos identificados como 10f (63%) e 11c (28%). Os rendimentos são indicados entre parênteses.

10b10c10d10e10f11b11c

Todas as α -(difenil-acetil)-enaminonas (10a-f) apresentaram os espectros de massa (espectros 62 a 67), espectros de i.v. (espectros 14 a 19) e espectros de r.m.p. (espectros 43 a 48) coerentes com as estruturas propostas. Todas as α -difenil-acetamidas (11a-e) também apresentaram os espectros de massa, espectros de i.v. (espectros 21 a 25) e espectros de r.m.p. (espectros 50 a 54) coerentes com as estruturas propostas. Os pontos de fusão destas amidas foram próximos aos descritos na literatura.

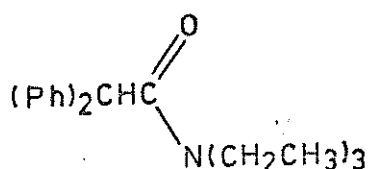
A reação de 1f forneceu também um óleo incolor cujo espectro de r.m.p. (espectro 49) apresentou um sinal triplo em $\delta = 1,20$ e um sinal quádruplo em $\delta = 4,10$ correspondentes aos cinco prótons de um grupo etoxi, um sinal simples em $\delta = 2,40$ correspondente aos três prótons de um grupo metila, dois sinais simples em $\delta = 4,95$ e $\delta = 5,00$ correspondentes a um próton cada, um sinal simples em $\delta = 7,35$ correspondente a dez prótons aromáticos e um sinal largo em $\delta = 11,85$ correspondente a um próton NH. O espectro de i.v. (espectro 20) apresentou três absorções em 1720, 1670 e 1635 cm^{-1} , atribuídas ao sistema conjugado $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$. O espectro de massa (espectro 68) apresentou o íon molecular em $m/Z = 323$ (4%), indicando a formação de um isômero estrutural do composto 10d. A presença do fragmento em $m/Z = 156$ (100%) correspondente a perda do radical $(\text{Ph})_2\text{CH}\cdot$, e dos fragmentos em $m/Z = 167$, 166, 165 e 152, relativos ao íon $(\text{Ph})_2\text{CH}^+$, indicaram que este composto também foi formado pela reação da enaminona 1f com o ceteno 8. Através das informações obtidas na análise dos espectros, foi sugerida a estrutura 12. A configuração quelada foi assumida como predominante devido ao sinal do próton NH em campo relativamente baixo⁶. O rendimento foi de 16%. Uma interpretação do es-

pectro de massa do composto 12 é apresentada na figura 14.

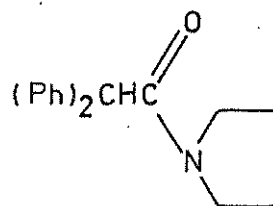


12

Nas reações das enaminonas terciárias 1d, 1i e 1e, 1j somente foram isoladas as amidas 11d (44 e 53%) e 11e (48 e 65 %), respectivamente.



11d



11e

Os pontos de fusão e os dados dos espectros de i.v. e r.m.p. dos compostos obtidos nestas reações são apresentados nas tabelas 3 e 4. Os íons moleculares e principais fragmentos das amidas 11 são apresentados na tabela 5. Os resultados destas reações são detalhados na tabela 6. Uma interpretação para os espectros de massa dos compostos 10a-f é apresentada nas figuras 6 a 12, respectivamente^a.

Os espectros de massa das amidas 11a-c (tabela 5, figura 12) mostram um fragmento de $m/z = 168$ de alta intensidade relativa (62-100%). A formação deste íon é explicada na figura 13.

a - As estruturas sugeridas em todas as interpretações de espectros de massa neste trabalho são especulativas e foram apresentadas para uma melhor visualização do processo.

O único outro exemplo⁴⁵ de reações entre enaminonas e cetenos envolve a reação do dicloro-ceteno com enaminonas terciárias. São obtidos derivados α com enaminoésteres e derivados γ com enaminoacetonas. A realização destas reações em meio básico (DABCO) pode ser o motivo para a mudança de caminho de reação observada em relação às reações com o difenil-ceteno(8), que foram realizadas em meio neutro.

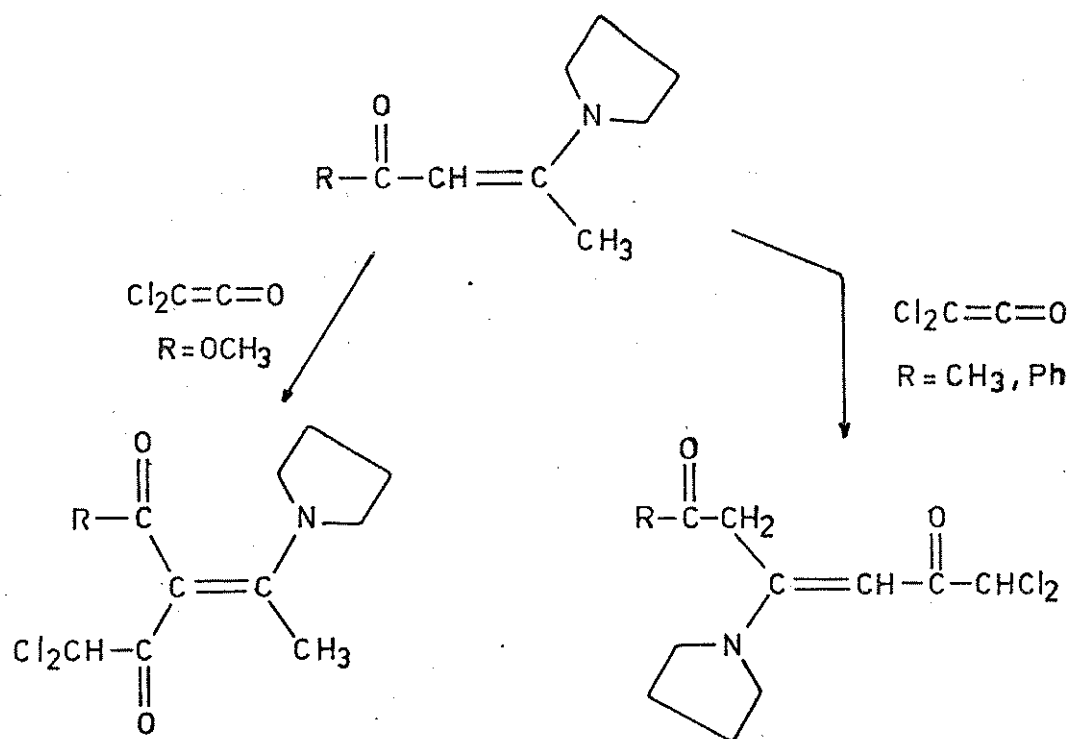


Tabela 3 - Espectros de r.m.p. e i.v. e p.f. dos compostos $10 \text{ (Ph)}_2\text{CHCO(RCO)C=C(CH}_3\text{)NR}^1\text{R}^2$.

10	R	R ¹	R ²	p.f. (°C)	espectros de r.m.p. (CDCl ₃). δ em p.p.m.					espectro de i.v. ν em cm ⁻¹	
					R, CH ₃	R ²	CH	(Ph) ₂	NH(R ¹)	NH	C=C(C=O)C=O
a	CH ₃	H	H	146-7	1,85(3H,s) e 2,05(3H,s)	—	5,45(1H,s)	7,30(10H,m)	11,10(1H,l)	3270 e 3120	1670 e 1590
b		H	CH ₃	120-1	1,85(3H,s) e 2,05(3H,s)	2,95(3H,d)	5,45(1H,s)	7,30(10H,m)	12,40(1H,l)	—	1655 e 1580 - 1600
c		H	C(CH ₃) ₃	145-7	1,90(3H,s) e 2,05(3H,s)	1,40(9H,s)	5,35(1H,s)	7,30(10H,m)	12,60(1H,l)	—	1660, 1600 e 1570
d	CH ₃ CH ₂ O	H	H	116-7	1,15(3H,t); 4,10(2H,q) e 2,05(3H,s)	5,50(1H,l)	5,95(1H,s)	7,30(10H,s)	11,30(1H,l)	3360 e 3170	1690 e 1590
e		H	CH ₃	óleo	1,15(3H,t); 4,10(2H,q) e 2,10(3H,s)	2,95(3H,d)	5,75(1H,s)	7,20(10H,s)	12,70(1H,l)	—	1700 e 1600
f		H	C(CH ₃) ₃	79-80	1,15(3H,t); 4,10(2H,q) e 2,10(3H,s)	1,40(9H,s)	5,60(1H,s)	7,25(10H,s)	12,90(1H,l)	—	1700 e 1590

Tabela 4 - Espectros de r.m.p. e i.v. das amidas $\underline{11}$ (Ph) $_2$ CHCONR 1 R 2

11	R 1	R 2	P.f. (°C)	P.f. lit. (°C)	solvente	espectros de r.m.p. δ em p.p.m.				espectros de i.v. ν em cm $^{-1}$	
						R 1	R 2	CH	Ph $_2$	NH	C=O
a	H	H	168-9	166-7 ⁴⁴	CDCl $_3$	5,80;2H;7		4,95;1H,s	7,30;10H;s	3400 e 3190	1655
b	H	CH $_3$	167-8	166,6 ⁶⁹	CDCl $_3$	6,10;1H;7	2,75;3H;d	4,90;1H;s	7,30;10H;s	3280	1640
c	H	C(CH $_3$) $_3$	207-8	201-2 ⁷²	CDCl $_3$	5,50;1H;7	1,30;9H,s	4,85;1H,s	7,30;10H,s	3300	1645
d	CH $_3$ CH $_2$	CH $_3$ CH $_2$	65-6	67-8 ⁷⁰	CDCl $_4$	1,10;6H;t e 3,35;4H,m	5,05;1H,s	7,25;10H,s		—	1630
e	(CH $_2$) $_4$		165-6	164-5 ⁷¹	CDCl $_3$	1,80;4H;m e 3,50;4H,m	5,10;1H,s	7,25;10H;s		—	1635

Tabela 5 - Espectros de massa (70ev) das amidas 11. (Ph)₂CHCONR¹R²

		(Ph) ₂ CH ⁺									
11	R ¹	R ²	Ion molecular M ⁺ m/z	R ² R ¹ NC=O ⁺ m/z	R ² R ¹ N ⁺ m/z	R ² e/ou R ¹	m/z=168 (+H•)	m/z=167	m/z=166 (-H•)	m/z=165 (-H ₂)	m/z=152 (-CH ₃ •)
a	H	H	211 (12%)	44 (19%)	—	—	75%	100%	25%	66%	28%
b	H	CH ₃	225 (5%)	58 (20%)	—	—	100%	92%	15%	40%	17%
c	H	C(CH ₃) ₃	267 (<1%)	100 (<1%)	—	57 (80%)	62%	100%	18%	47%	17%
d	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	267 (10%)	100 (100%)	72 (32%)	—	2%	10%	4%	10%	4%
e	(CH ₂) ₄		265 (17%)	98 (100%)	—	—	2%	11%	4%	11%	5%

obs: Uma interpretação geral dos espectros de massa das amidas 11 é apresentada na figura 12.

Tabela 6 - Rendimentos das reações da α -diazocetona 4 com enaminonas 1 RCOCH=C(CH₃)NR¹R².

l	R	R ¹	R ²	$\frac{10}{(\%)}$	$\frac{11}{(\%)}$	$\frac{12}{(\%)}$	$\Sigma \frac{10-12}{(\%)}$	$\frac{14^*}{(\%)}$	$\frac{1}{r.m.p.}$	$\frac{1}{(\%)}$ coluna	$\Sigma \frac{10-12}{10: (11+12)}$	Proporção
a	CH ₃	H	H	40	10	0	50	45	40	29	95	100:25
b		H	CH ₃	66	7	0	73	25	25	0	98	100:11
c		H	C(CH ₃) ₃	88	0	0	88	10	10	0	98	100:0
d		CH ₃ CH ₂	CH ₂ CH ₃	0	44	0	44	7	40	28	51	0:100
e		(CH ₂) ₄		0	48	0	48	2	—	0	48	0:100
f	CH ₃ CH ₂ O	H	H	42	23	16	83	17	10	0	100	100:98
g		H	CH ₃	56	33	0	88	11	—	0	100	100:59
h		H	C(CH ₃) ₃	63	28	0	91	7	10	10	98	100:44
i		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	0	53	0	53	3	—	0	53	0:100
j		(CH ₂) ₄		0	65	0	65	1	—	0	65	0:100

* Produtos da decomposição térmica da α -diazocetona 4 (página 46)

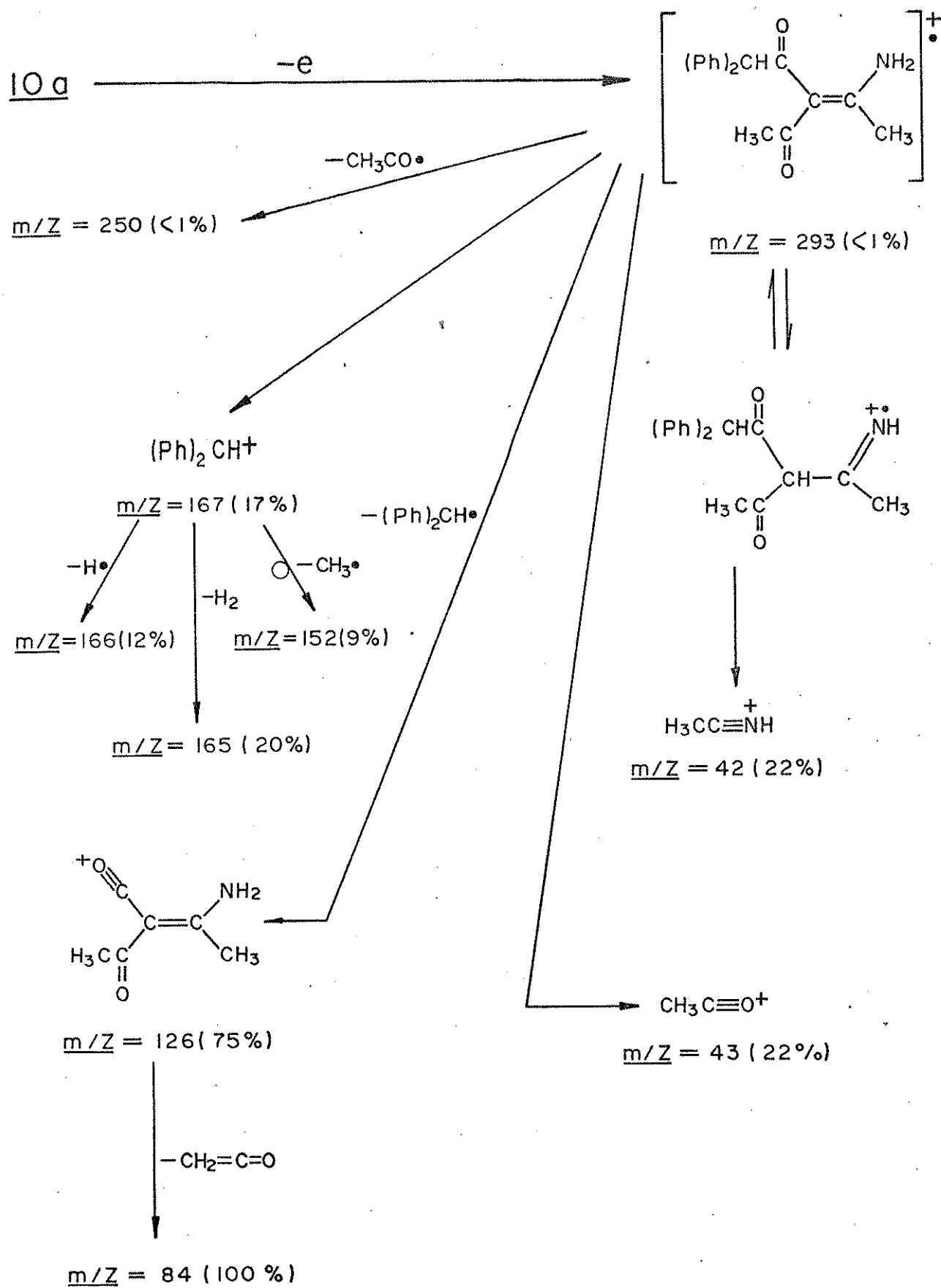


Figura 6 - Interpretação do espectro de massa do composto 10a (espectro 62).

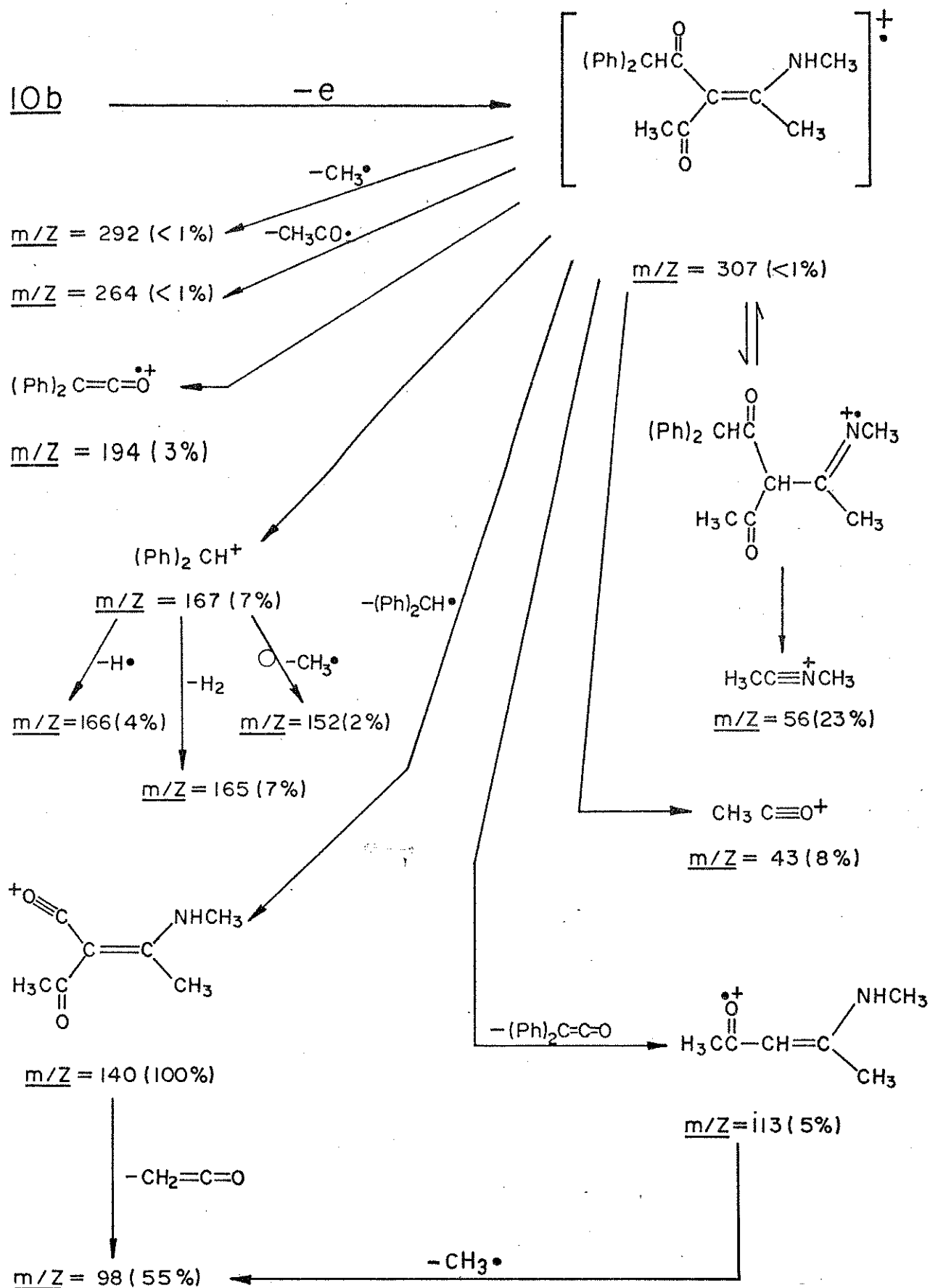


Figura 7 - Interpretação do espectro de massa do composto **10b** (espectro 63).

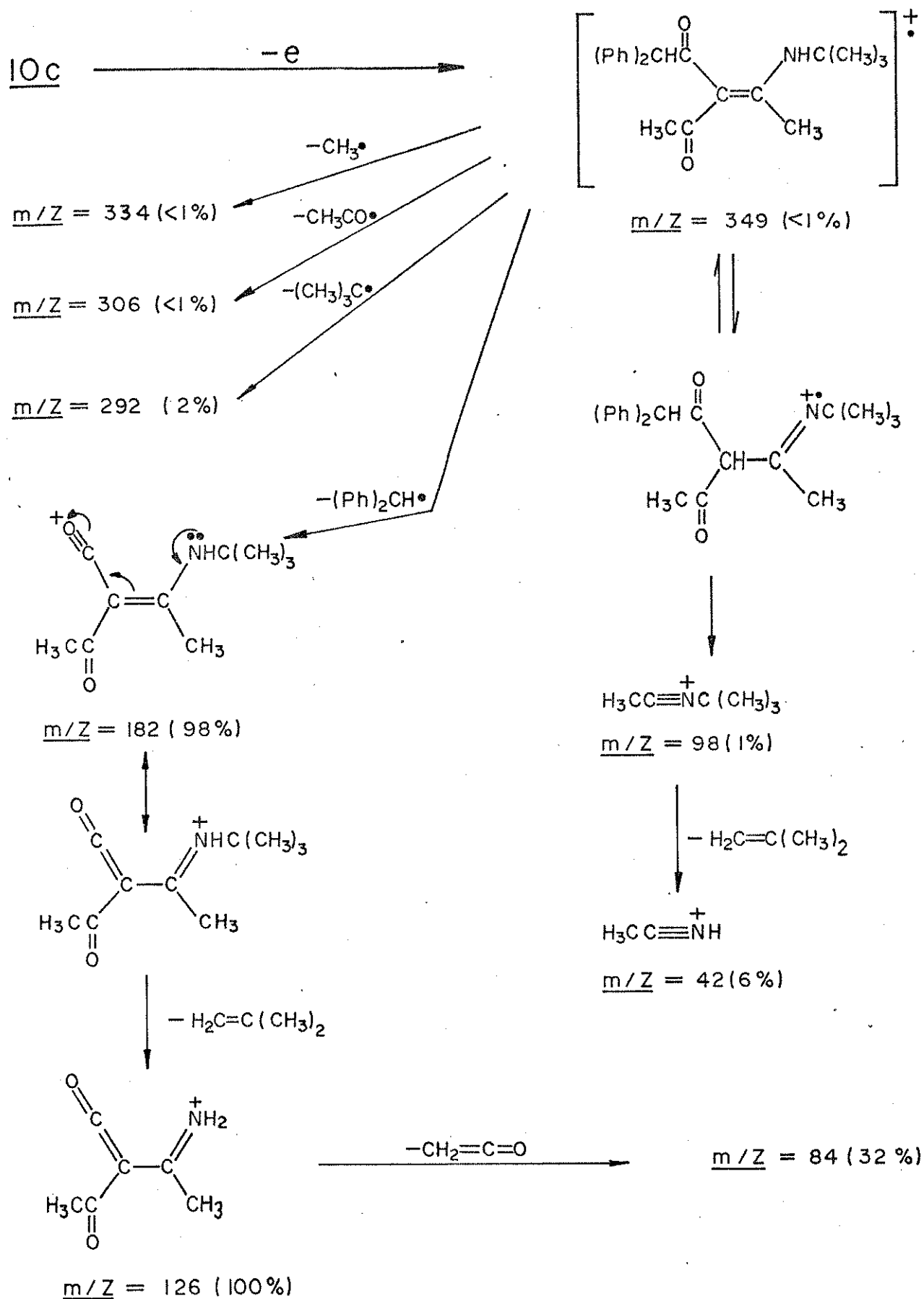


Figura 8 - Interpretação do espectro de massa do composto 10c (espectro 64).

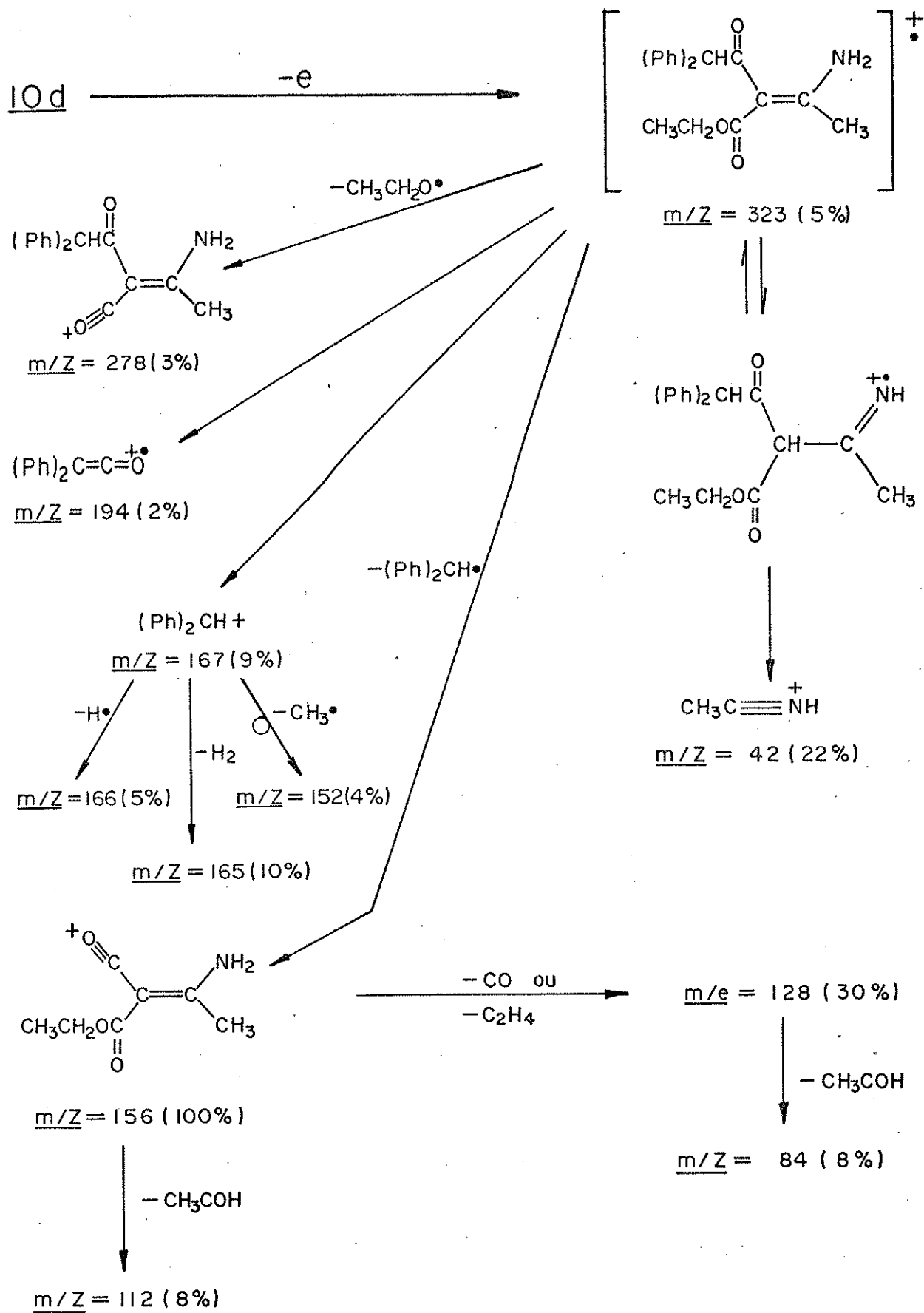


Figura 9 - Interpretação do espectro de massa do composto 10d (espectro 65).

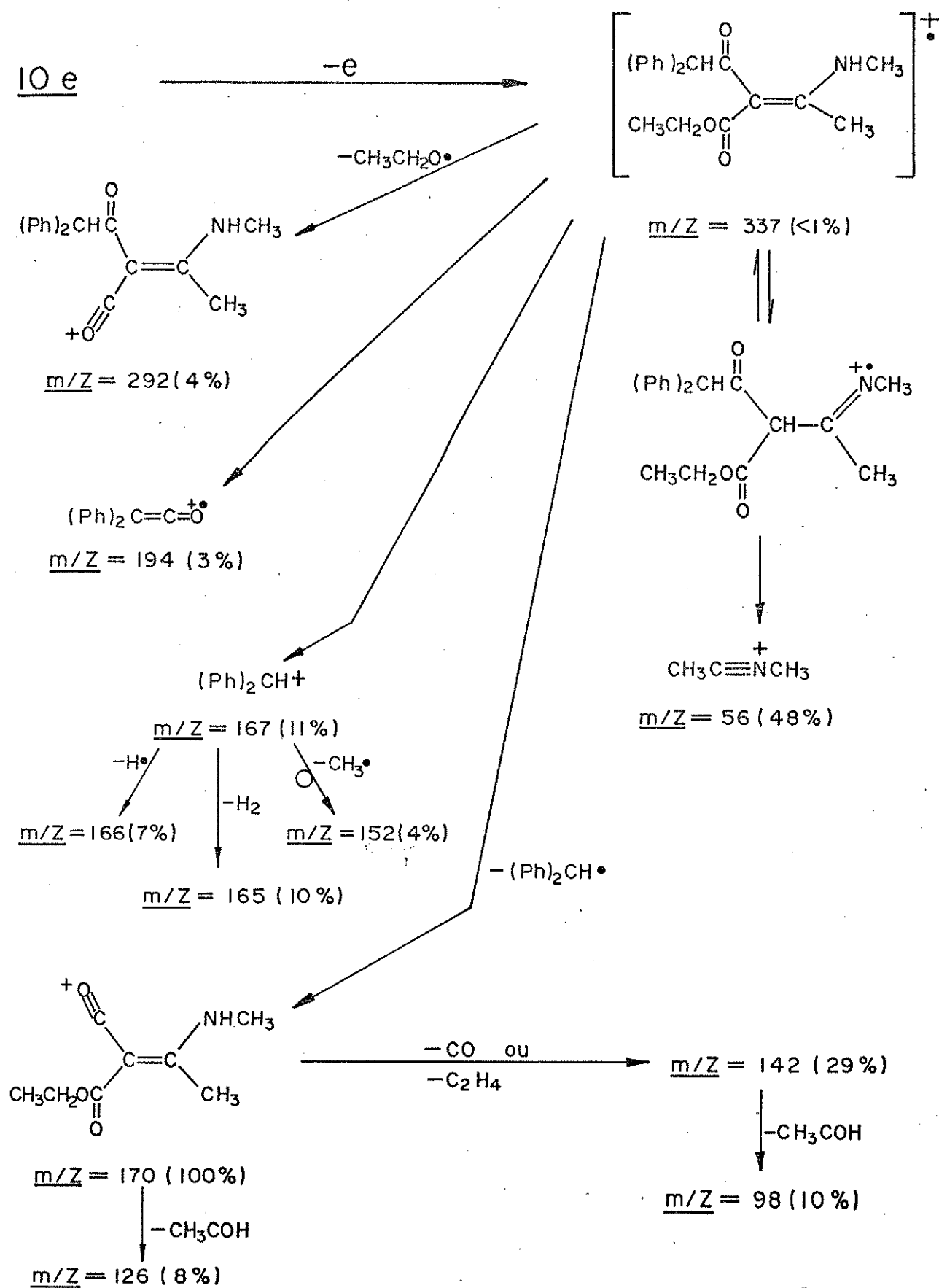


Figura 10 - Interpretação do espectro de massa do composto 10e (espectro 66).

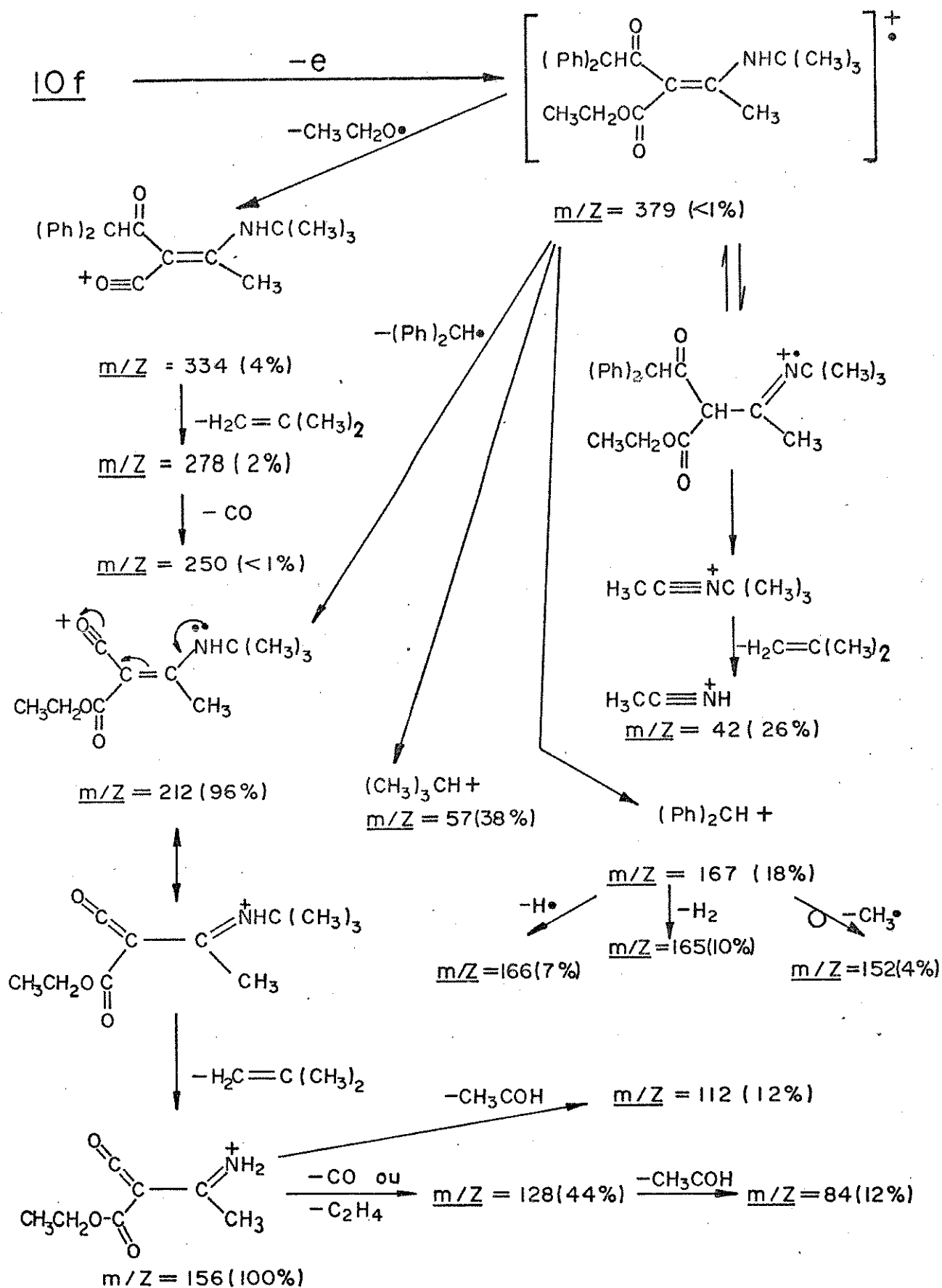


Figura 11 - Interpretação do espectro de massa do composto 10f (espectro 67).

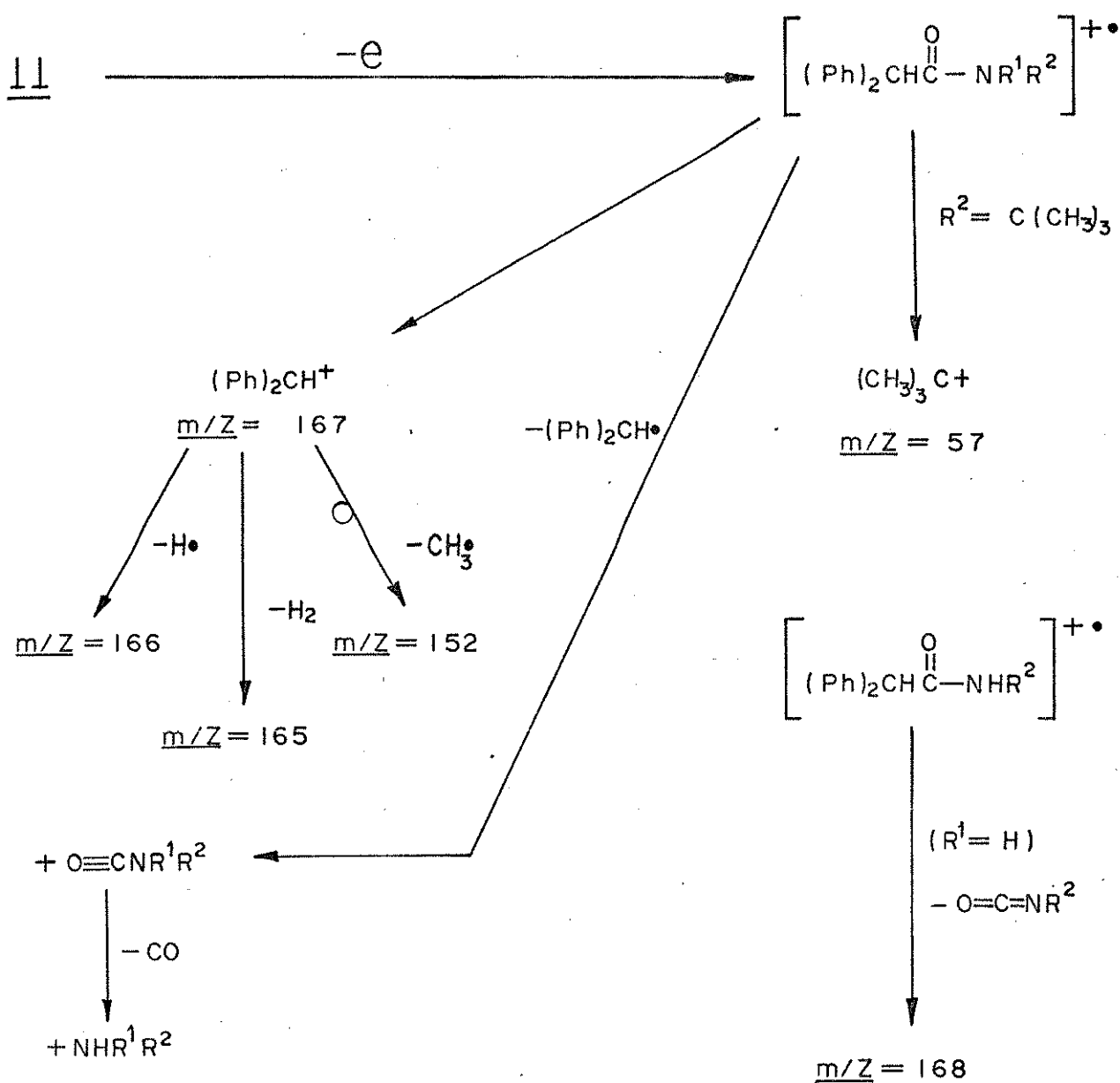


Figura 12: Interpretação dos espectros de massa das amidas 11 (Tabela 5).

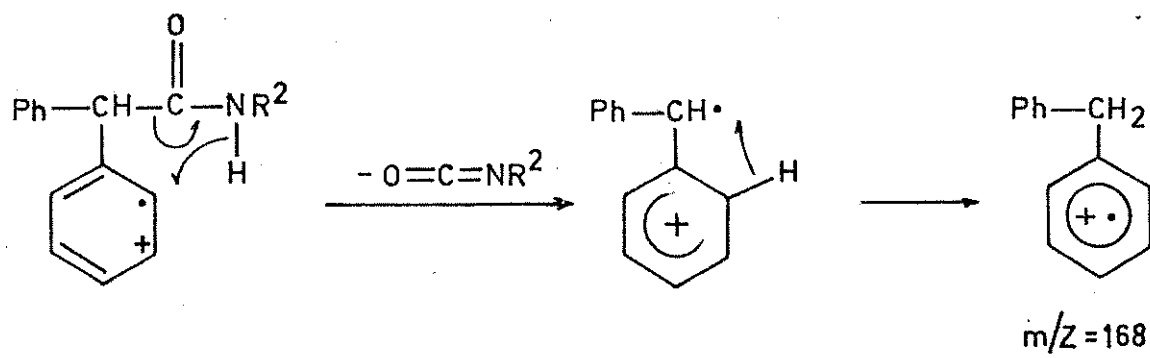


Figura 13 - Mecanismo de fragmentação para a formação do íon de $m/z = 168$ nas amidas 11a, 11b e 11c.

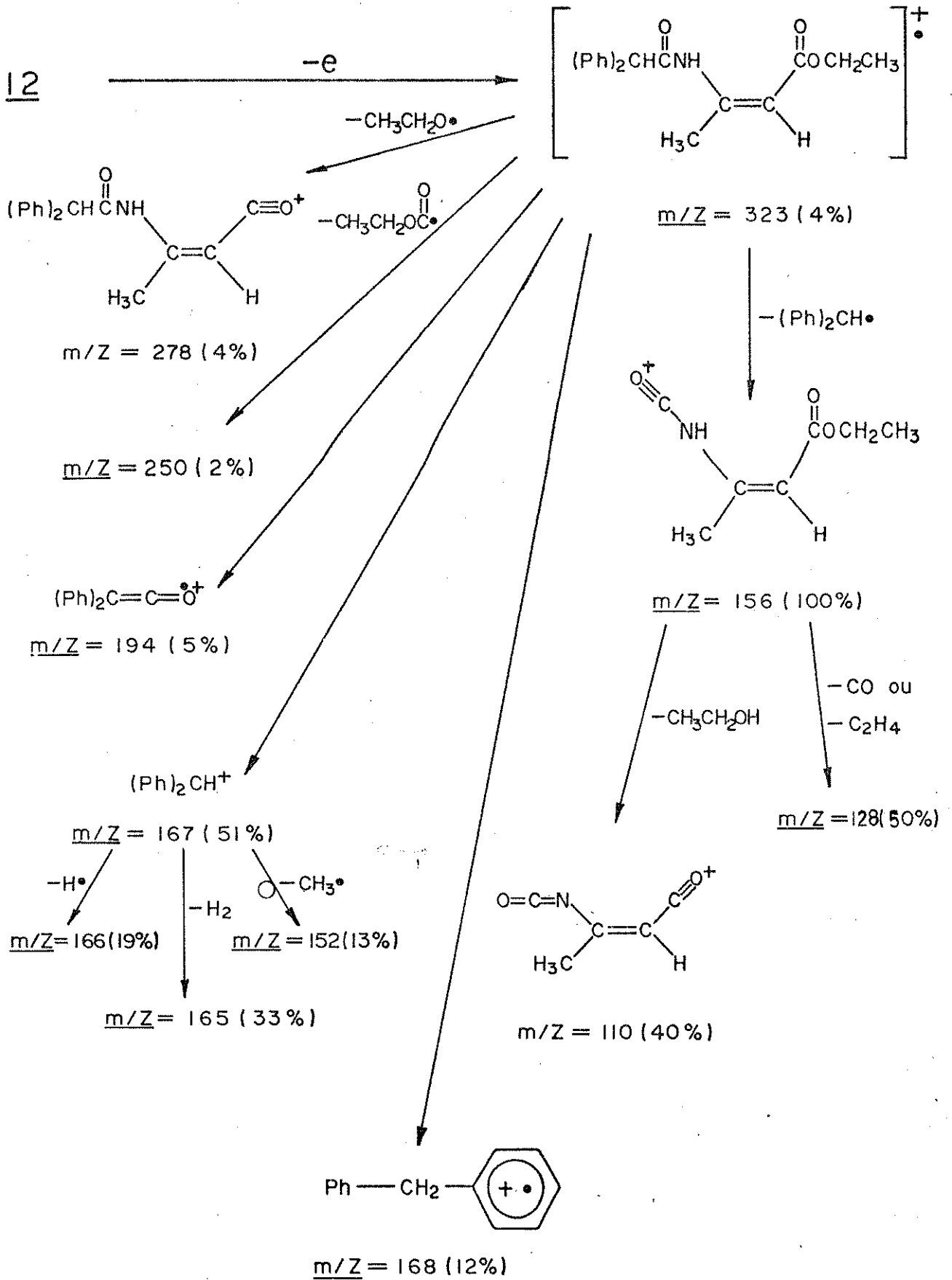
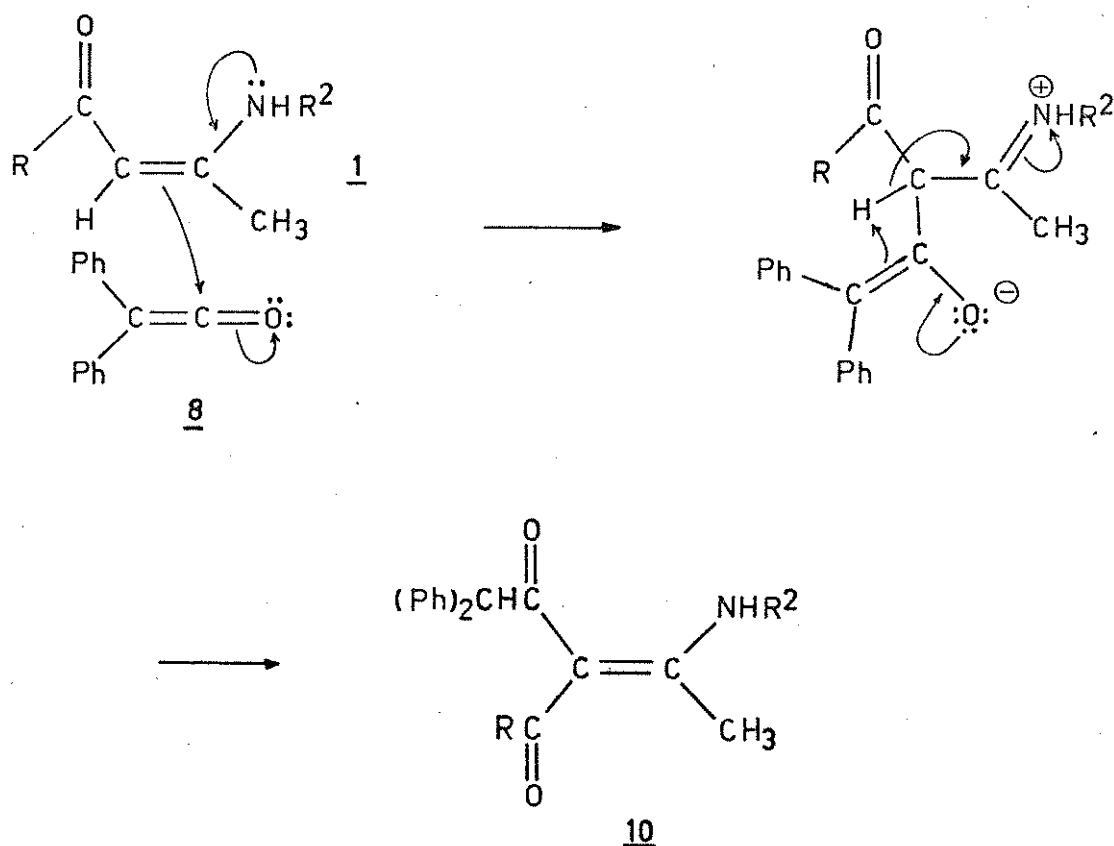
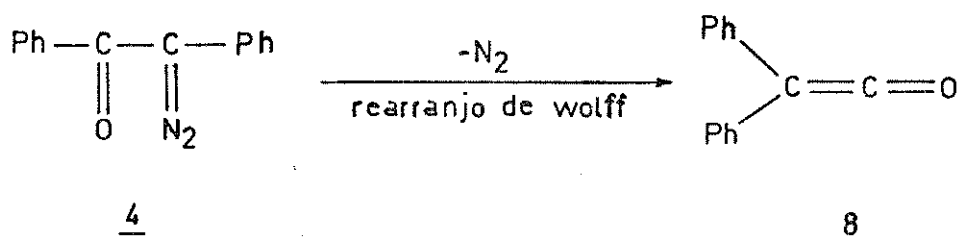


Figura 14 - Interpretação do espectro de massa do composto 12 (espectro 68).

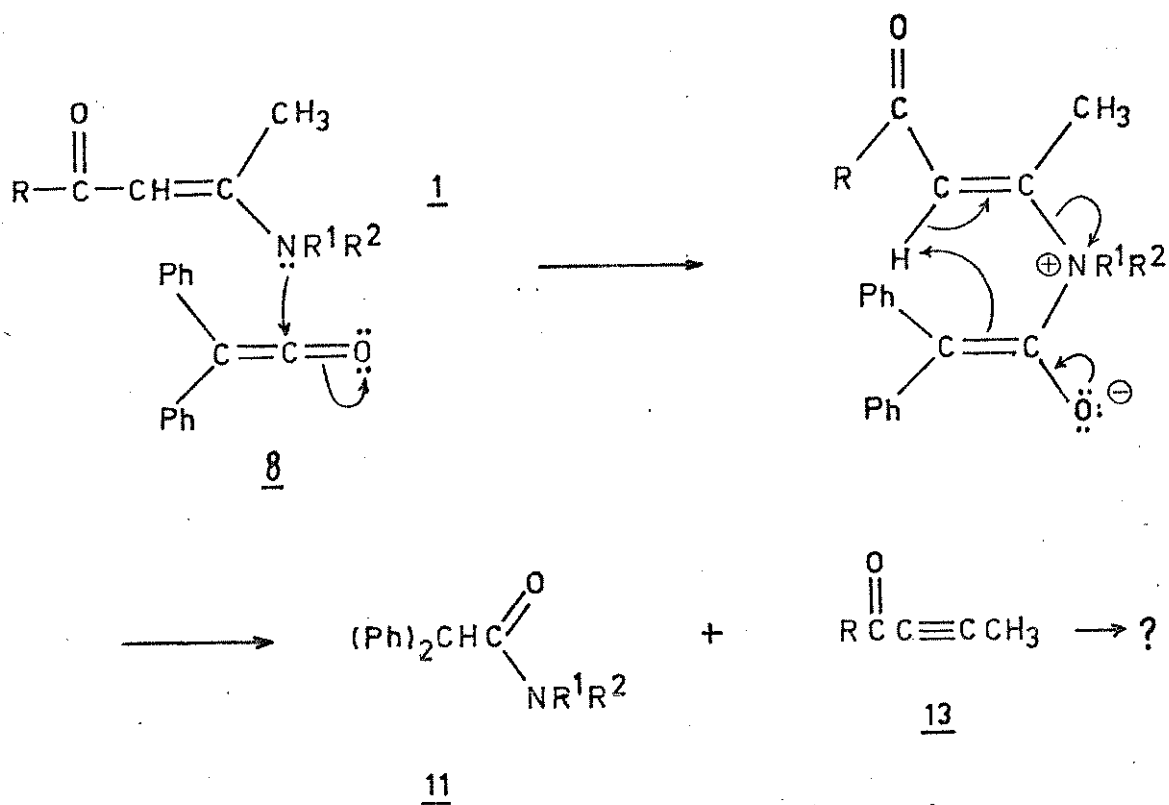
3.3. Mecanismos propostos

Foram propostos os seguintes mecanismos para a formação dos produtos 10, 11 e 12 que sugerem o ataque eletrofílico do ceteno 8, formado pela decomposição térmica da α -diazocetona 4 com perda de N_2 e rearranjo de Wolff, ao carbono α ou ao nitrogênio das enaminoxonas.

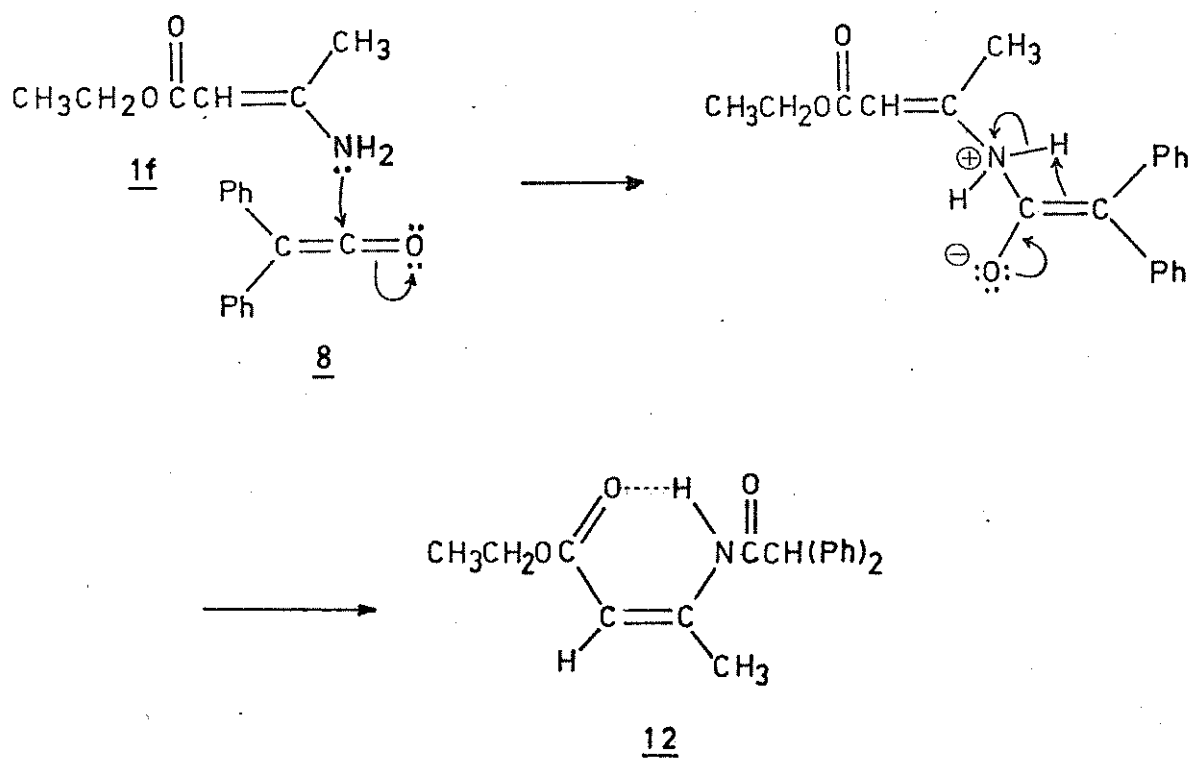
- Formação das α -(difenil-acetil)-enaminonas 10



- Formação das amidas 11



- Formação do N-(difenil-acetil)-enaminoéster 12

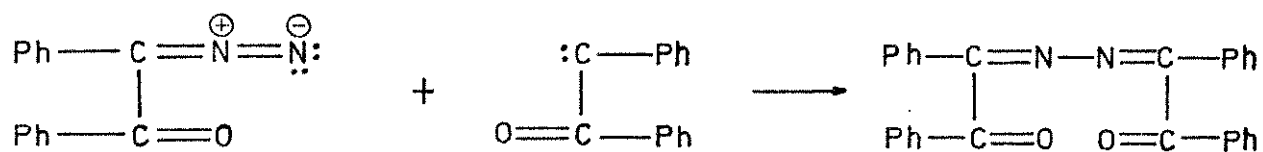
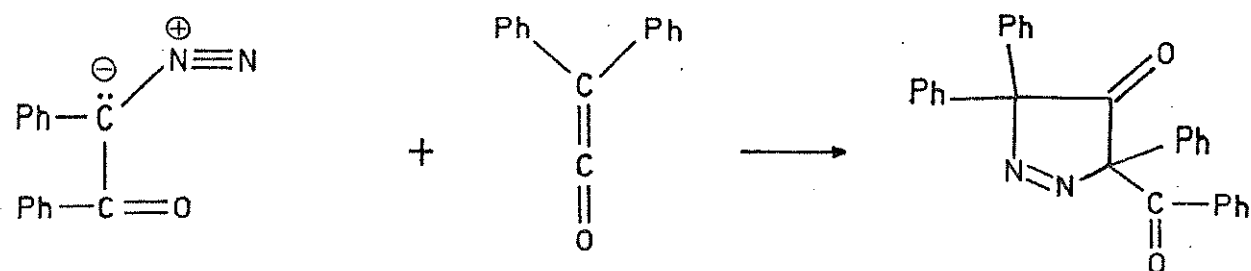
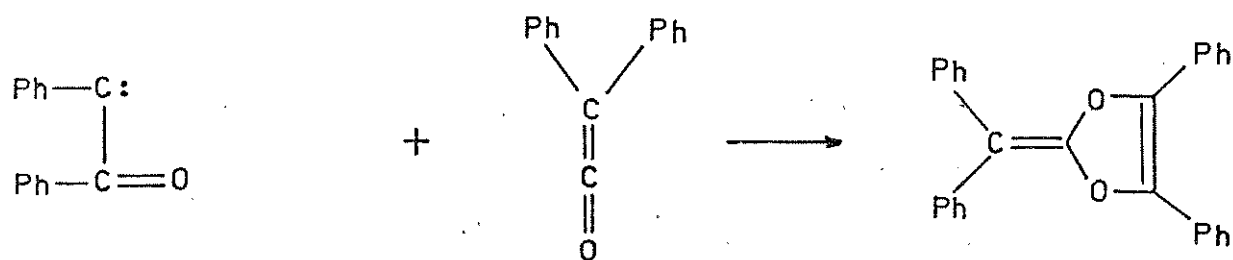
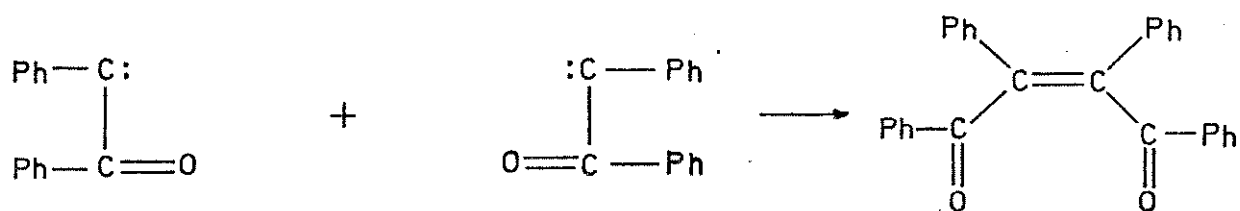
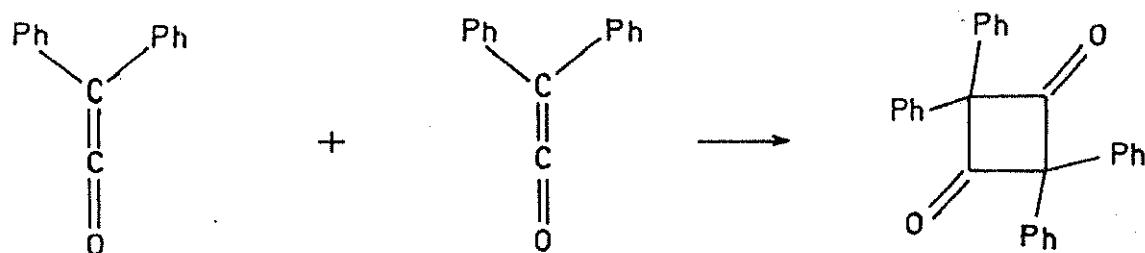


O mecanismo proposto para a formação das amidas 11 envolve o ataque eletrofílico do ceteno 8 ao nitrogênio das enamino-
nas, com eliminação posterior do acetileno 13. Nas separações dos
produtos por cromatografia em coluna com alumina neutra ou flori-
sil, o acetileno não foi isolado. Tentativas de separação por
destilação do produto bruto sob pressão reduzida ou através de
cristalização dos produtos sólidos obtidos também não tiveram
sucesso. Em reações onde ocorreu a formação de amida, foram obti-
das frações oleosas constituídas de misturas de produtos, os quais
poderiam ser produtos de polimerização do acetileno ou da reação
deste com a enaminona e/ou a α -diazocetona.

3.4. Análise dos resultados obtidos.

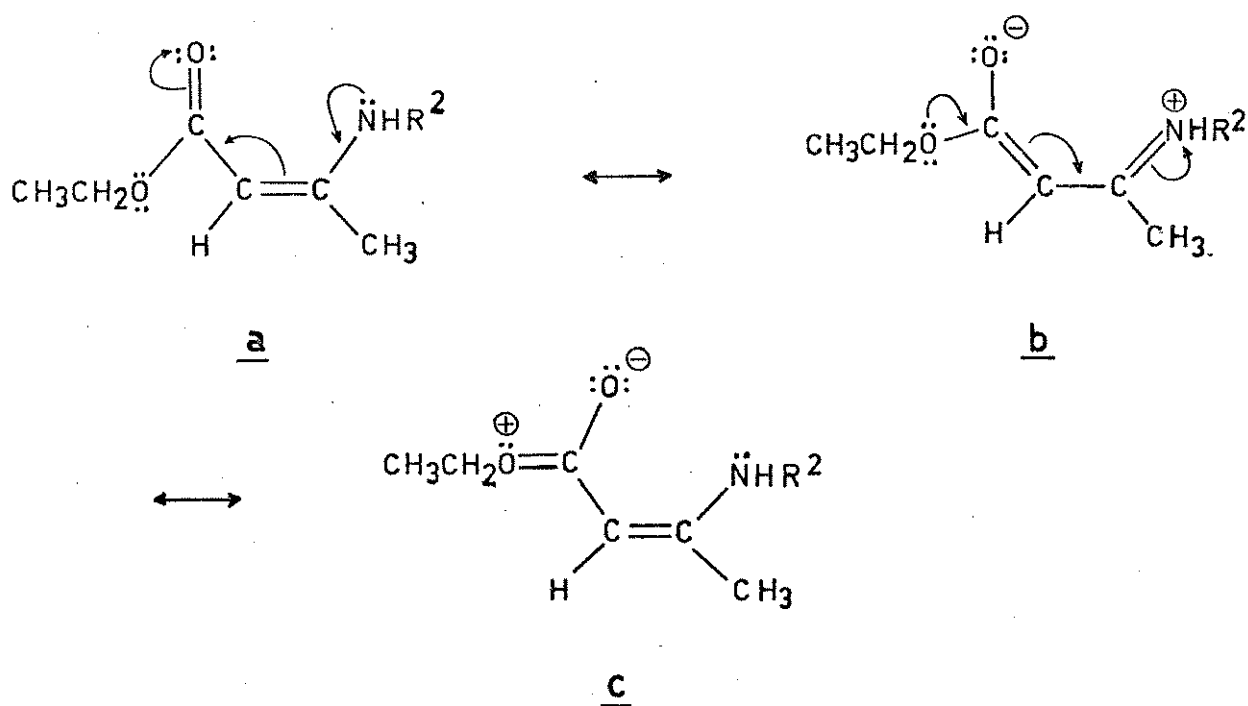
A tabela 6 apresenta os resultados gerais das reações
das enaminonas 1 com a α -diazocetona 4. Os produtos da decomposi-
ção térmica da α -diazocetona 4 (14) apresentaram espectros de
r.m.p. (ex. espectro 61) contendo apenas prótons na região de a-
romáticos e espectros de massa com provável ausência do íon mole-
cular e não foram identificados. Trabalhos detalhados sobre os
produtos da decomposição térmica desta α -diazocetona não foram
encontrados. Singh e Mehrotra⁴⁶, contudo, em reações de 4 com
cetoiminas, isolaram como subproduto a cetazina 14a e sua forma-
ção foi atribuída a reação do benzoil-fenil-carbeno formado pela
perda de nitrogênio de 4 com a própria α -diazocetona 4. Os rendi-
mentos dos produtos 14 foram calculados com base na formação ex-
clusiva de 14a. Pela análise dos produtos de decomposição de ou-
tras α -diazocetonas^{26,47}, produtos tais como 14b-e poderiam tam-
bém ser formados, envolvendo reações entre o cetocarbeno, o ce-

teno e a própria α -diazocetona. Nestes casos os rendimentos seriam iguais ou pouco diferentes.

14a14b14c14d14e

Através da análise dos resultados apresentados na tabela 6, foi possível concluir que em enaminonas primárias e secundárias ($R^1 = H$), a reatividade e a proporção $10:(11+12)$, em relação a substituição no nitrogênio, aumentou na ordem $R^2 = H < R^2 = CH_3 < R^2 = C(CH_3)_3$, e a proporção $10:(11+12)$, para igual substituição no nitrogênio, foi maior para enaminocetonas (1a-c) do que para enaminoésteres (1f-h).

O rendimento relativamente maior em enaminoésteres do que em enaminocetonas de 11 e 12 (ataque eletrofílico no nitrogênio) em comparação a 10 (ataque eletrofílico no carbono α) pode ser explicado através das estruturas de ressonância dos enaminoésteres apresentadas a seguir. A estrutura de ressonância c (ausente em enaminocetonas) contribui para uma maior densidade eletrônica no nitrogênio, que tem assim seu par de elétrons não compartilhados menos deslocalizado pelo sistema conjugado $O=C-C=C-N$. Isto contribui para um aumento nos rendimentos de 11 e 12.



Trabalhos publicados sobre o estudo dos espectros de r.m.p. de enaminonas ⁴⁻⁸ mostram que, em enaminonas primárias, que estão exclusivamente na forma quelada cis-s-cis, são observados dois sinais devido aos prótons NH_2 . O sinal em campo mais alto é atribuído ao próton livre (ou em ligação hidrogênio intermolecular) e o sinal em campo mais baixo ao próton em ligação hidrogênio intramolecular. A posição em campo mais baixo deste sinal é atribuída a desblindagem causada pela forte ligação hidrogênio intramolecular ⁴.

Um exemplo é o espectro de r.m.p. da enaminona 1a (espectro 32) onde o NH livre aparece em $\delta = 6,50$ e o NH em ligação hidrogênio aparece em $\delta = 10,05$. Em enaminonas secundárias, onde a forma quelada predomina, o sinal de NH observado é atribuído ao próton em ligação hidrogênio. Ligações hidrogênio mais fortes deslocam o sinal para campos mais baixos ⁶.

Pela comparação da posição dos sinais dos prótons NH em ligação hidrogênio das enaminonas utilizadas (Tabela 7), podemos verificar que para igual substituição no nitrogênio, estes sinais aparecem em campo mais baixo em enaminocetonas do que em enaminooésteres. Este fato vem fortalecer a suposição de que em enaminooésteres o par de elétrons não compartilhados do nitrogênio se encontra menos deslocalizado pelo sistema conjugado, causando assim a formação de ligações hidrogênio mais fracas.

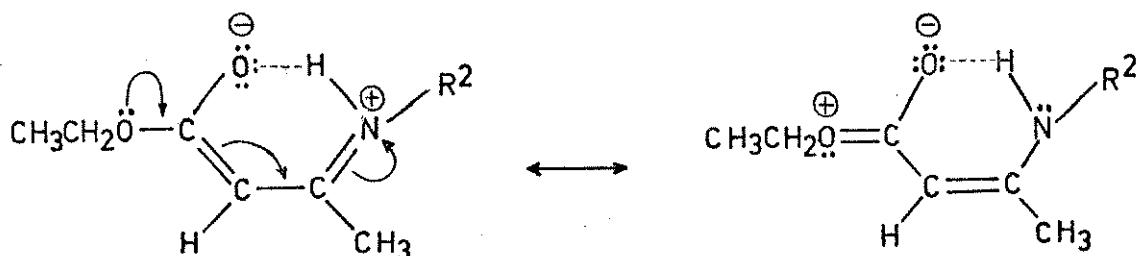


Tabela 7 - Deslocamento químico (δ) dos prótons NH em ligação hidrogênio das enaminonas 1 primárias e secundárias $\text{RCOCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHR}^2(\text{CCl}_4)$.

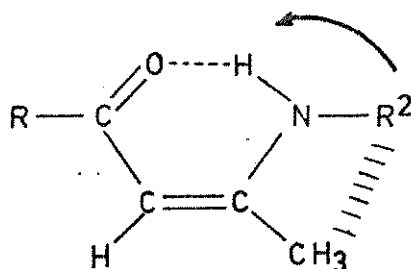
$\begin{matrix} \text{R}^2 \\ \text{R} \end{matrix}$	H	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
CH_3	10,05	10,85	11,60
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	4,40-8,45*	8,40	9,05

* Sinal bastante largo com integração correspondente a dois prótons.

Três fatores devem estar colaborando para um aumento na proporção 10: (11+12) na ordem $\text{R}^2=\text{H}<\text{R}^2=\text{CH}_3<\text{R}^2=\text{C}(\text{CH}_3)_3$, tanto para enaminocetonas quanto enaminoésteres.

1. Grupos mais volumosos aumentam o impedimento estérico no nitrogênio, dificultam o ataque eletrofílico do ceteno e, portanto, favorecem este ataque no carbono α ;
2. O aumento do efeito indutivo doador de elétrons dos grupos R^2 , que ocorre na mesma ordem, proporciona uma maior deslocalização do par de elétrons não compartilhados do nitrogênio pelo sistema conjugado. A densidade eletrônica diminui no nitrogênio e aumenta no carbono α , favorecendo a formação de 10;
3. O aumento do impedimento estérico entre os grupos R^2 e $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ força o grupo amino a se aproximar do grupo COR, fortalecendo a ligação hidrogênio, o que proporciona uma maior deslocalização do par de elétrons não compartilhados do nitrogênio pelo sistema conjugado. De forma análoga, a formação de 10 é favorecida. Mode-

los moleculares mostram a existência de impedimento estérico entre os grupos mencionados.

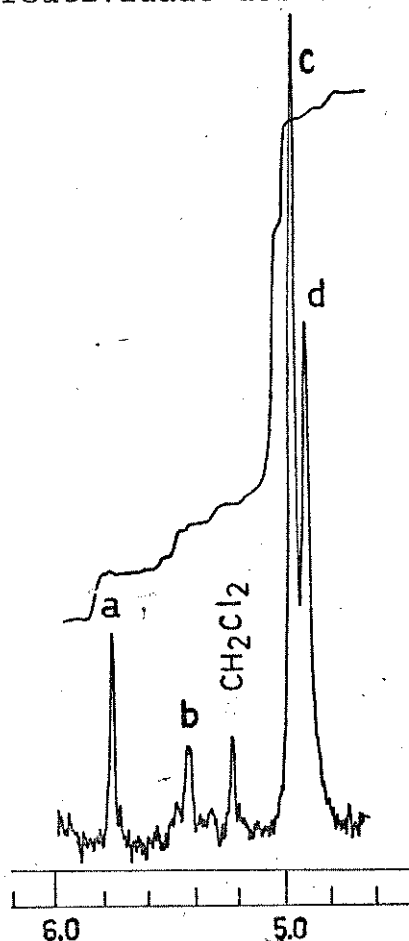


Pela análise dos deslocamentos químicos dos prótons NH das enaminonas fornecidos pela tabela 7, verificamos que a ligação hidrogênio é realmente fortalecida na ordem já descrita ($R^2 = H < R^2 = CH_3 < R^2 = C(CH_3)_3$). O mesmo efeito é observado para as α -difênil-acetil)-enaminonas 10 obtidas (tabela 3). Estes dados e argumentos são coerentes com o estudo de Sánchez e Valle⁷ dos espectros de r.m.p. e i.v. de enaminoésteres primários, onde foi observado que ligações hidrogênio mais fortes ocorrem em N-mono-alquil-derivados do que em derivados sem substituintes no nitrogênio.

Em geral, enaminoésteres apresentam maior reatividade do que enaminocetonas, o que pode ser observado pela soma dos rendimentos do produtos 10, 11 e 12 e também pelos rendimentos dos produtos 14, que diminuem com o aumento da reatividade (tabela 6). Em enaminoésteres, o oxigênio ligado a carbonila também participa do sistema conjugado, aumentando assim a densidade eletrônica deste sistema e, por consequência, a reatividade frente a eletrófilos (estruturas de ressonância a, b e c).

Com o objetivo de confirmar a maior reatividade de enami-

noésteres em relação a enaminocetonas, foi realizada uma reação da α -diazocetona 4 com a enaminocetona 1b e o enaminoéster 1g em quantidades equimolares. A integração dos prótons $(\text{Ph})_2\text{CHCO}$ no espectro de r.m.p. do bruto (espectro 73) mostrou a formação de 10e (a) em quantidade de duas a três vezes maior do que 10b (b). Esta mesma proporção foi verificada na integração dos prótons vinílicos das enaminonas 10b (c) e 10g (d) recuperadas. Os resultados confirmam a maior reatividade dos enaminoésteres.



Espectro 73 - Espectro de r.m.p. parcial do produto bruto da reação equimolar de 4, 1b e 1g.

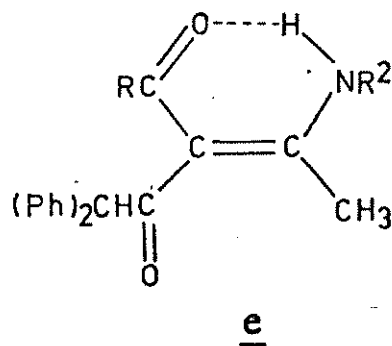
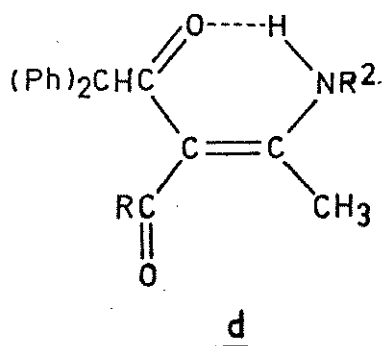
A formação das amidas 11 em bons rendimentos nas reações com enaminonas terciárias pode ser explicada pelo fato da inexistência, nestas enaminonas, de ligação hidrogênio, o que aumenta-

ria a densidade eletrônica no nitrogênio, favorecendo a formação de 11. Como já foi mencionado anteriormente, as ligações hidrogênio em enaminonas primárias e secundárias favorecem a deslocalização do par de elétrons do nitrogênio pelo sistema conjugado $O=C-C=C-\ddot{N}$.

O aumento no rendimento das amidas 11 na ordem $R^1 = R^2 = CH_2CH_3 < R^1, R^2 = (CH_2)_4$, tanto para enaminocetonas como enaminoésteres pode ser explicado pela diminuição, nesta mesma ordem, do impedimento estérico no nitrogênio, facilitando assim o ataque eletrofílico do ceteno 8 ao nitrogênio.

3.5. Configuração dos compostos 10

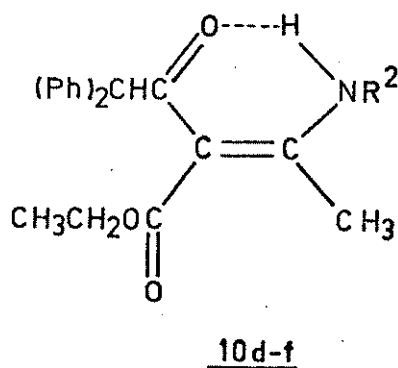
Duas configurações (d, e) são possíveis para as α - (difenil-acetil)-enaminonas 10, em relação a ligação dupla carbono-carbono. Os espectros de r.m.p. (Tabela 3) mostram apenas um sinal para o próton NH, com integração 1(um), o que indica que uma das duas configurações predomina⁴⁸, ou então, que os deslocamentos químicos dos prótons NH nas duas configurações são aproximadamente iguais. A posição deste sinal em campo baixo ($\delta = 11,10-12,90$) indica a formação das ligações hidrogênio.



Para os compostos 10a-c, onde $R=CH_3$, a análise dos espectros de i.v. e r.m.p. aparentemente não fornece informações que permitam a opção por uma das duas configurações. A formação de ligação hidrogênio com as duas carbonilas de cetona poderiam fornecer um deslocamento químico semelhante para o próton NH. A existência de impedimento estérico entre as fenilas e a metila ligada ao carbono β na configuração e poderia contribuir para a predominância da configuração d.

A tabela 7 mostra que o deslocamento químico dos prótons NH em ligação hidrogênio é menor em enaminoésteres ($\delta = (4,40 - 8,45) - 9,05$) do que em enaminocetonas ($\delta = 10,05 - 11,60$). Isto indica que, na hipótese das duas configurações estarem em equilíbrio, os espectros de r.m.p. dos compostos 10d-f deveriam apresentar dois sinais para o próton NH em deslocamentos químicos diferentes, o que permitiria a distinção entre eles.

Os deslocamentos químicos dos prótons NH nestes compostos estão mais próximos aos valores obtidos para enaminocetonas do que enaminoésteres (tabela 7) e também próximos aos valores obtidos para os compostos 10a-c (tabela 3). Com base nestas observações, a configuração d foi tentativamente assumida como predominante nos compostos 10d-f.



CAPÍTULO 4

REAÇÕES DAS α -(DIFENIL-ACETIL)-ENAMINONAS

10b e 10d COM HIDRAZINA

4.1. Produtos obtidos

É conhecido que enaminonas^{49,50} e α -acetil-enaminonas^{51,52} reagem com hidrazina fornecendo pirazóis. A reação da α -(difetil-acetil) enaminocetona 10b com hidrazina forneceu uma mistura de dois produtos facilmente separados por cromatografia preparativa. O produto menos polar, um sólido branco, p.f. = 242-5°C, apresentou um espectro de r.m.p. (espectro 57) contendo dois sinais simples em $\delta = 2,30$ e $\delta = 2,45$ correspondentes, cada um, a três prótons de grupos metilas, um sinal simples em $\delta = 6,15$ correspondente a um próton e um sinal múltiplo em $\delta = 7,15$ correspondente a dez prótons aromáticos. O espectro de i.v. (espectro 28) apresentou uma absorção de 3220 cm^{-1} , correspondente a ligação NH e uma absorção em 1660 cm^{-1} correspondente a absorção de uma carbonila conjugada. O espectro de massa (espectro 69) apresentou o íon molecular em $m/z = 290$ (100%), correspondente a um aduto 1+1, com perda de água e da amina NH_2CH_3 , um fragmento em $m/z = 257$ (31 %) correspondente a perda do radical metil, provavelmente ligado a carbonila, e ausência do íon a $m/z = 123$, que corresponderia a perda do radical $(\text{Ph})_2\text{CH}\cdot$. Estes fragmentos indicaram que a hidrazina reagiu com a carbonila ligada ao grupo $(\text{Ph})_2\text{CH}$. A aparência geral do espectro de massa foi característica de um composto aromático. Pelas informações obtidas na análise destes espectros, foi sugerida a estrutura 15. O rendimento foi de 62%. Uma inter-

pretação para o espectro de massa é apresentada na figura 15.

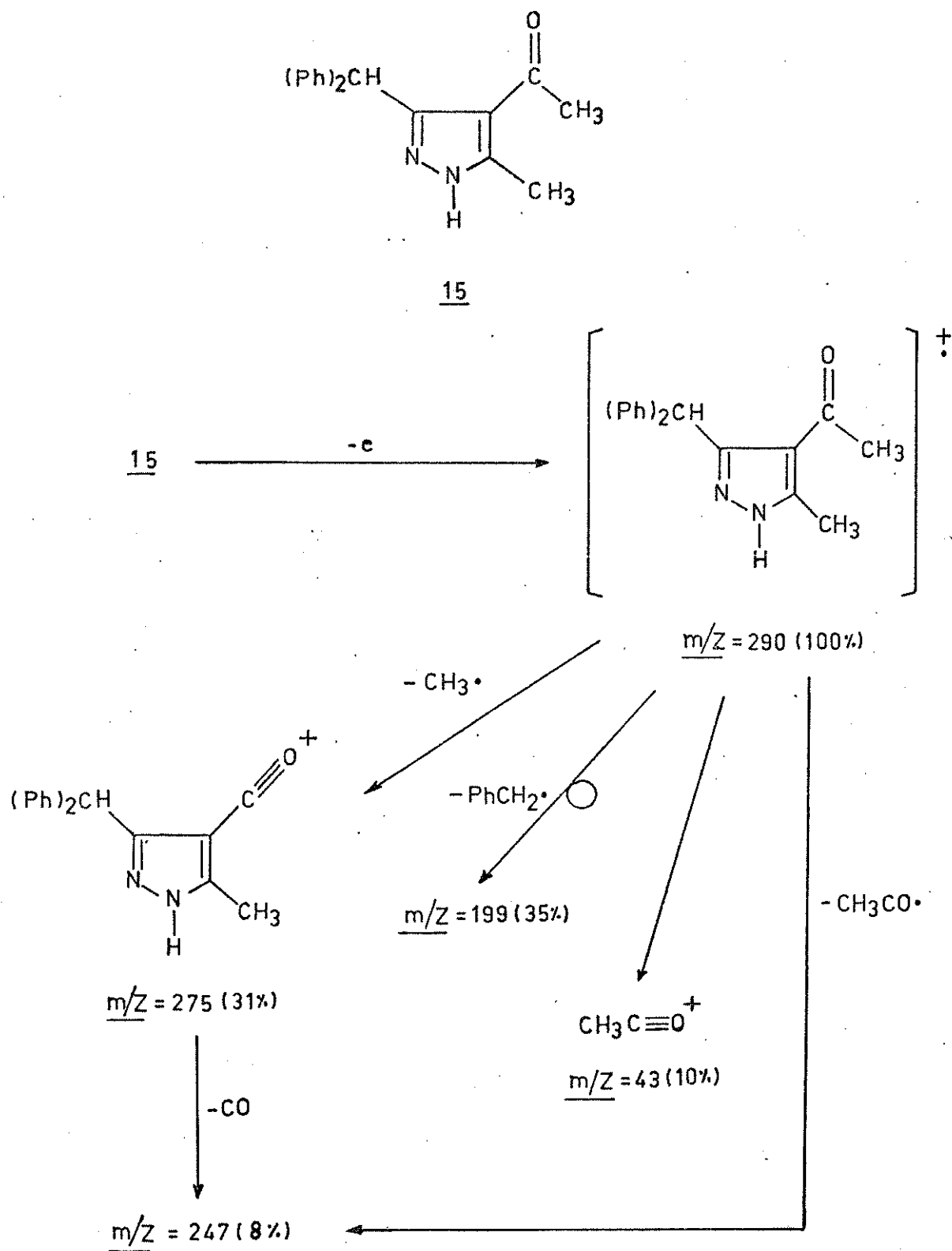


Figura 15 - Interpretação do espectro de massa do pirazol 15 (espectro 69).

O espectro de MIKE do íon molecular do pirazol 15 (figura 16) está de acordo com as fragmentações propostas.

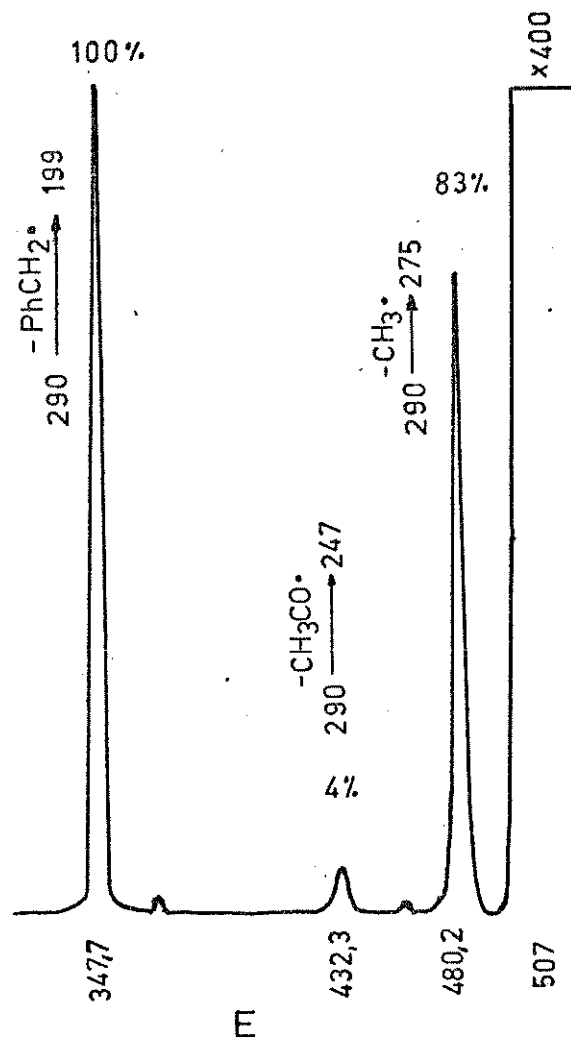
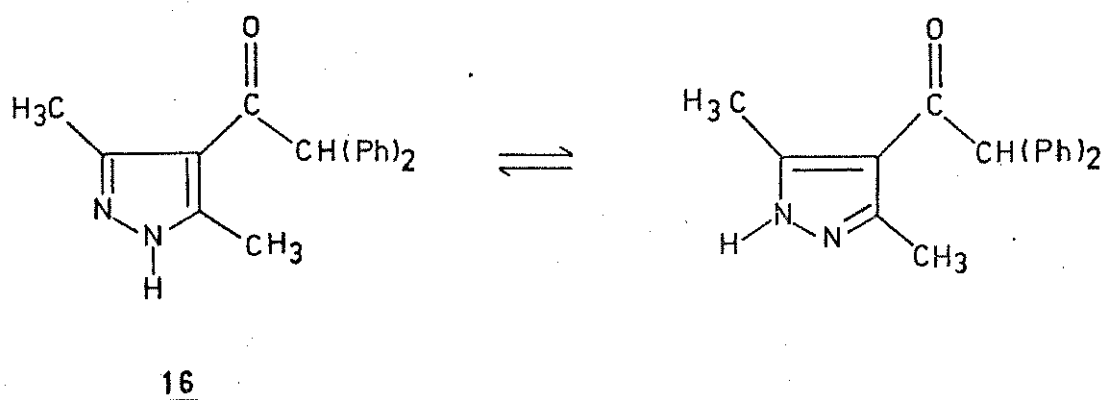


Figura 16 - MIKES do íon molecular do pirazol 15.

O produto mais polar, um sólido branco, p.f. = 164-6°C, apresentou um espectro de r.m.p. (espectro 58) contendo um sinal a $\delta = 2,50$ correspondente aos prótons de dois grupos metilas, um sinal largo em $\delta = 5,00$ correspondente a um próton NH, um sinal simples em $\delta = 5,70$ correspondente a um próton e um sinal simples em $\delta = 7,25$ correspondente a dez prótons aromáticos. O espectro de i.v. (espectro 29) apresentou uma absorção em 1660 cm^{-1} correspondente a uma carbonila conjugada. O espectro de massa (es

pectro 70) também apresentou um íon molecular em m/z 290 (<1%) correspondente a um aduto 1+1 com perda de água e da amina NH_2CH_3 . Isto mostrou que se tratava de um isômero estrutural do pirazol 15. O fragmento em $m/z = 123$, com alta abundância relativa (100%), correspondente a perda do radical $(\text{Ph})_2\text{CH}\cdot$ e a equivalência das duas metilas no espectro de r.m.p. levou a sugestão da estrutura 16 para este composto. A existência de tautomerismo no composto 16 explica a equivalência das metilas e a posição do grupo Ph_2CH , ligado a carbonila, explica a alta abundância relativa do fragmento em $m/z = 123$. O rendimento foi de 32%. Uma interpretação para o espectro de massa é apresentada na figura 17.



A reação do α -(difenil-acetil)-enaminoéster 10d com hidrazina forneceu apenas um produto; um sólido branco, p.f. = $163-4^\circ\text{C}$, cujo espectro de r.m.p. (espectro 59) apresentou um sinal triplo em $\delta = 1,15$ e um sinal quádruplo em $\delta = 4,15$ correspondente aos cinco prótons de um grupo etoxi, um sinal simples em $\delta = 2,40$ correspondente aos três prótons de um grupo metila, uma sinal simples em $\delta = 6,20$ correspondente a um próton e um sinal simples em $\delta = 7,20$ correspondente a dez prótons aromáticos. O espectro de i.v. (espectro 30) apresentou uma absorção em 3220 cm^{-1} correspondente a ligação NH e uma absorção em 1705 cm^{-1} correspondente a uma carbonila de éster conjugada. O espectro de massa (espectro 71)

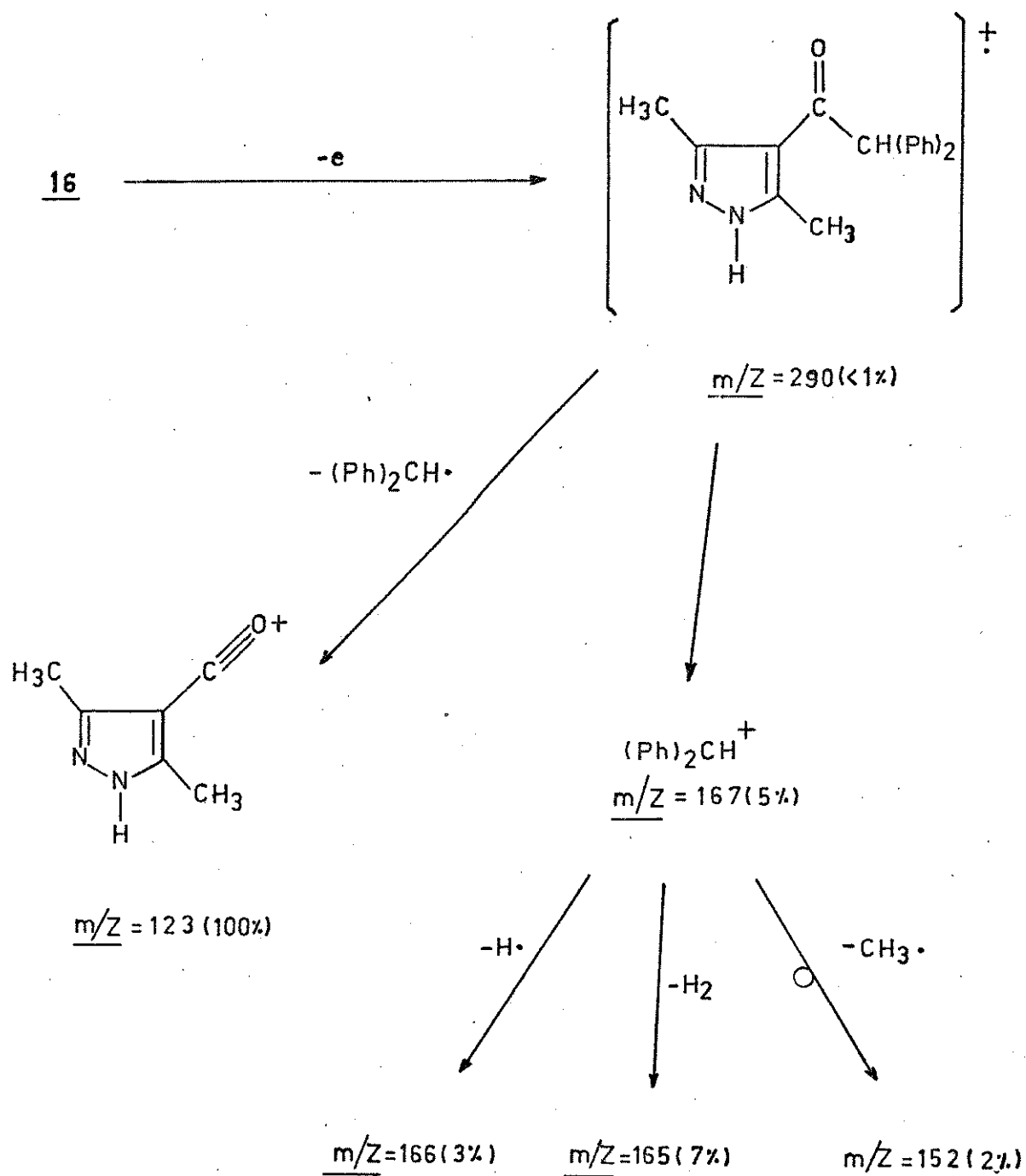
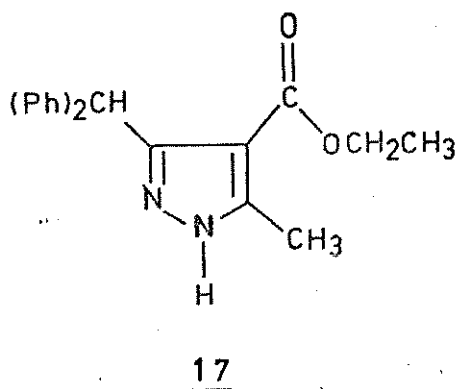


Figura 17 - Interpretação do espectro de massa do pirazol 16 (espectro 70).

apresentou o íon molecular em $m/z = 320$ (52%) correspondente a um aduto 1+1 com perda de água e amônia, um fragmento em $m/z = 275$ (30%) correspondente a perda do radical etoxi; um fragmento em $m/z = 274$ (100%) correspondente a perda de etanol e um fragmento

em $m/Z=153$ de intensidade muito baixa (<1%) correspondente a perda do radical $(Ph)_2CH\cdot$, indicando que este grupo não estava ligado a uma carbonila. Através das informações obtidas na análise destes espectros foi sugerida a estrutura 17. O rendimento foi de 94%. Uma interpretação do espectro de massa é apresentada na figura 18. A posição da metila em relação ao grupo carboetoxi explica a alta abundância relativa do fragmento em $m/Z=274$ (100 %), correspondente a perda de etanol através do "efeito orto".⁵³



O espectro de massa do pirazol 17 apresenta um fragmento em $m/Z= 291$ (23%), correspondente a perda do radical etil. Este tipo de fragmentação não é comum em ésteres⁵³. O mecanismo de fragmentação sugerido (Figura 19) envolve, numa primeira etapa (a) a transferência de um próton do grupo metila para o oxigênio da carbonila e posterior eliminação do radical etil (b), formando um íon estabilizado por ressonância, o que explicaria a formação deste fragmento com intensidade relativa razoável.

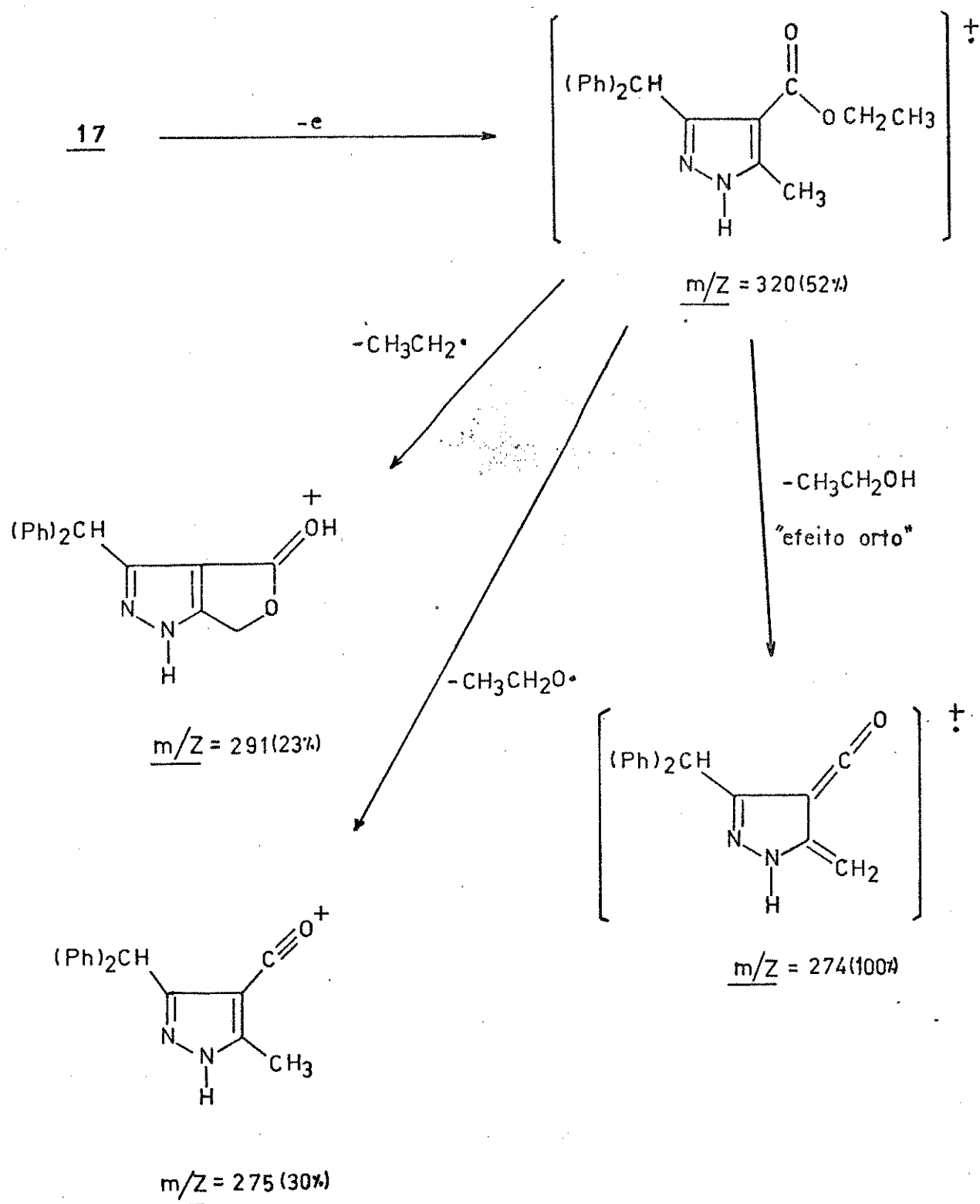


Figura 18 - Interpretação do espectro de massa do pirazol 17 (espectro 71).

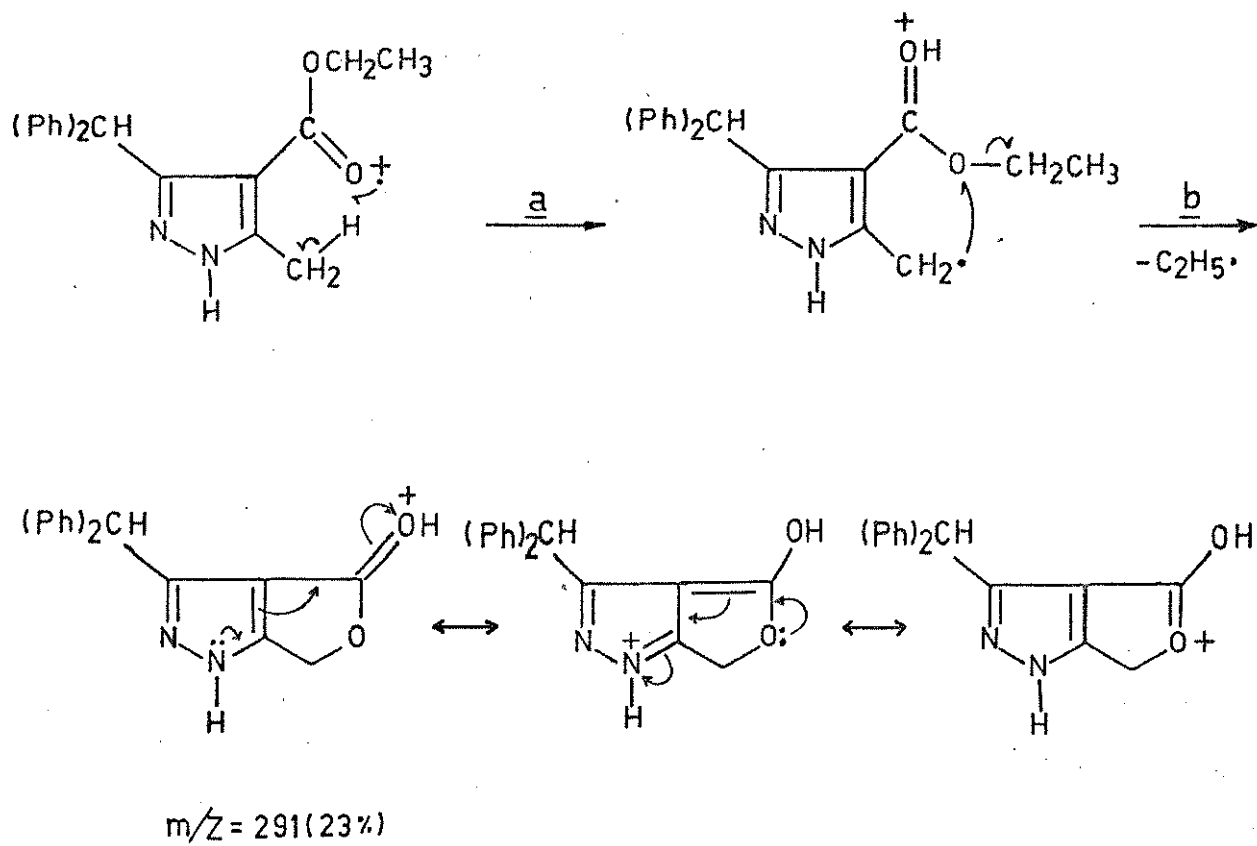


Figura 19 - Mecanismo de fragmentação sugerido para a formação do íon de $m/z=291$ no e.m. do pirazol 17.

4.2. Mecanismo proposto

O mecanismo proposto para esta reação (figura 20) envolve inicialmente o ataque nucleofílico, tipo Michael, do nitrogênio da hidrazina ao carbono ligado ao nitrogênio das enaminonas, seguido da eliminação da amina correspondente e ataque nucleofílico do outro nitrogênio a uma das carbonilas, com aromatização pela perda de água. A ordem dos ataques pode também ser invertida, produzindo no final os mesmos compostos.

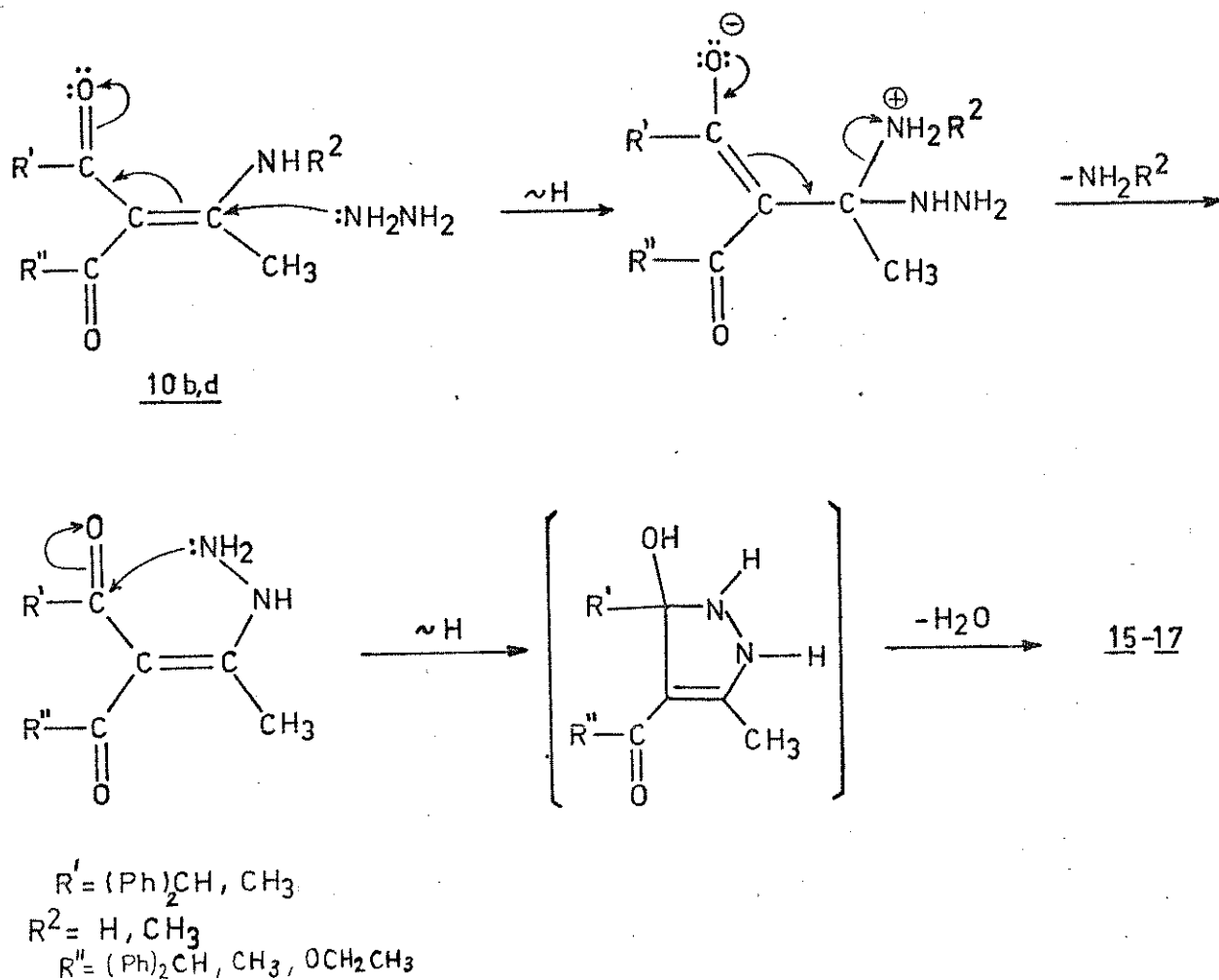


Figura 20 - Mecanismo proposto para a formação dos pirazóis 15, 16 e 17 a partir das α -(difenil-acetil)-enaminonas 10 e hidrazina.

4.3. Análise dos Resultados

Os resultados mostram que, para a α -(difenil-acetil)-enaminocetona 10b, a carbonila ligada ao grupo $(\text{Ph})_2\text{CH}$ é mais reativa do que a ligada ao grupo CH_3 . Isto poderia ser explicado pelo efeito indutivo retirador de elétrons dos grupos fenilas, que ativaria a carbonila em ataques nucleofílicos.

Para o α -(difenil-acetil)-enaminoéster 10d, o produto ob-

tido (17) mostrou que a reação ocorreu predominantemente na carbonila de cetona, resultado que está de acordo com o previsto, considerando a maior reatividade destas carbonilas em comparação às carbonilas de éster.

A formação destes pirazóis servem também para confirmar as estruturas propostas para as α -(difênil-acetil)-enaminonas 10. A tabela 8 apresenta os dados dos espectros de r.m.p. e i.v. dos pirazóis obtidos.

Tabela 8 - Espectros de r.m.p. e i.v. dos pirazóis 15, 16 e 17

	espectros de r.m.p. em CDCl ₃				espectros de i.v. em KBr	
	CH ₃ /CH ₃ CH ₂ O	NH	CH	Ph ₂	NH	C=O
15	2,30;3H;s;CH ₃ e 2,45;3H;s;CH ₃	—	6,15;1H;s	7,15;10H;m	3220	1660
16	2,50;6H;s;2XCH ₃	5,00;1H,l	5,70;1H;s	7,25;10H;s	—	1660
17	1,15;3H;t;CH ₃ ,2,40;3H;s;CH ₃ , 4,15;2H;q;CH ₂	—	6,20;1H;s	7,20;10H;s	3220	1705

CAPÍTULO 5

REAÇÕES DA 3-DIAZO-1,3-DI-HIDRO-2-INDOLONA 5 COM A ENAMINONA 1b5.1. Produto Obtido.

A reação da α -diazocetona 5 com a enaminona 1b foi realizada em benzeno sob refluxo durante sete dias, quando não foi mais verificada a banda em 2100 cm^{-1} , característica do grupo diazo. Ocorreu a precipitação de um sólido escuro, que através de recristalização com CH_2Cl_2 forneceu um sólido branco (p.f. = $320 - 5^\circ\text{C dec.}$). O espectro de massa (espectro 72) apresentou o íon molecular em $m/z = 241$ (84%), correspondente a um aduto 1+1 com perda da amina NH_2CH_3 , e os fragmentos principais em $m/z = 226$ (17%) correspondente a perda do radical $\text{CH}_3\cdot$; em $m/z = 198$ (100%) correspondente a perda do radical $\text{CH}_3\text{CO}\cdot$ e em $m/z = 43$ (32%), correspondente ao íon CH_3CO^+ . A aparência geral do espectro foi característica de um composto aromático.

A massa/carga do íon molecular no e.m. mostrou que a α -diazocetona 5 não reagiu através das espécies reativas formadas pela decomposição térmica com perda de N_2 (cetocarbeno ou ceteno), mas possivelmente através da própria α -diazocetona (5') como mostra o exemplo das reações de cicloadição com duplas e triplas ligações²⁶ (figura 3). Baseado nestas informações, foi primeiramente proposta a formação dos compostos 18 ou 19, como mostra a figura 21.

Entretanto foram encontrados exemplos na literatura⁵⁴⁻⁵⁶ de reações de α -diazocetonas com acetilenos ativados onde também ocorrem reações de cicloadição 1,3-di

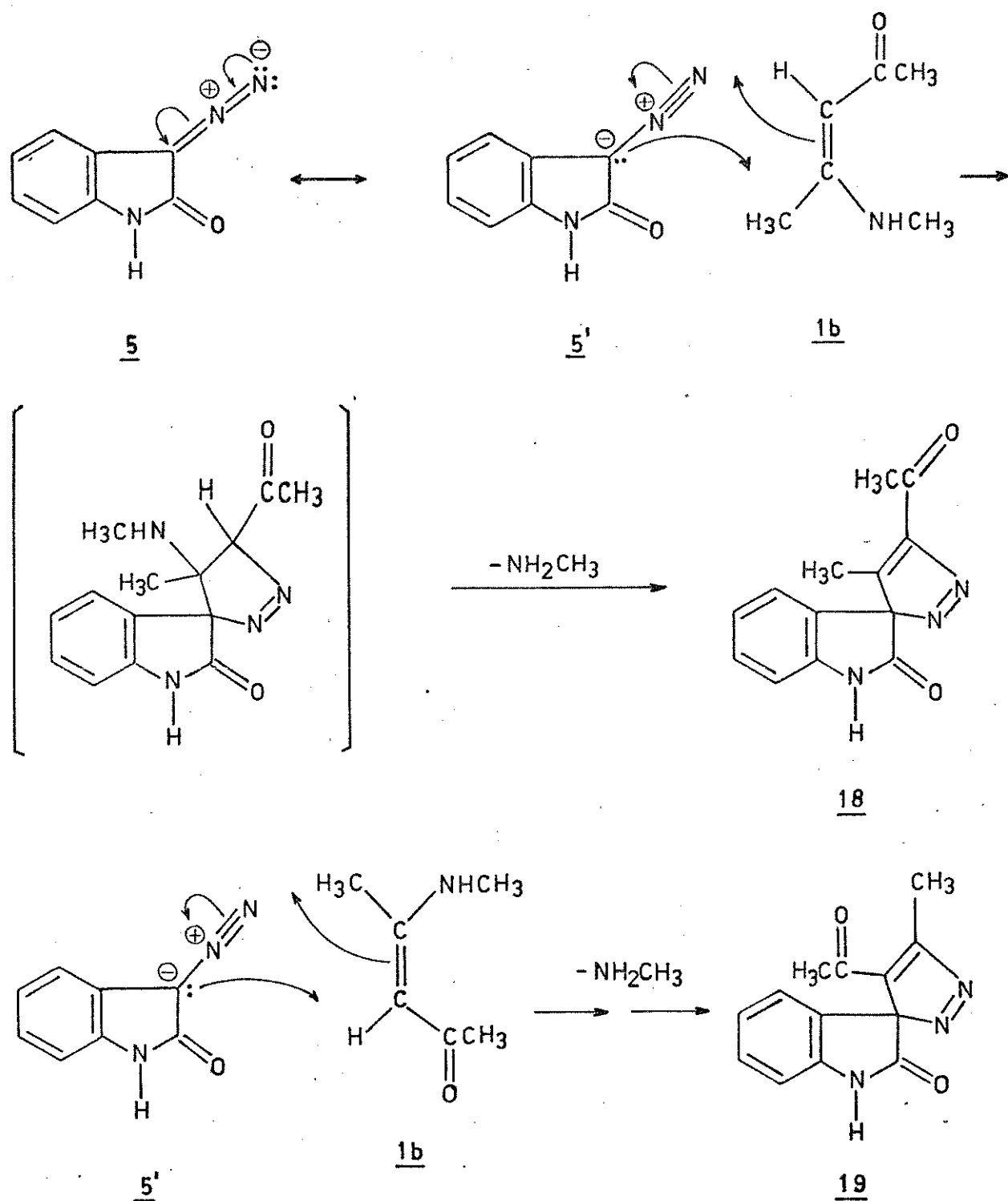


Figura 21 - Possíveis cicloadições 1,3-dipolares da α -dia-zocetona **5** com a enaminona **1b**.

polar. Estas reações dão origem a compostos similares a **18** e **19**, que são normalmente instáveis, produzindo pirazóis através de rearranjos sigmatrópicos [1,5]. Um exemplo⁵⁶ é apresentado na figura **22**.

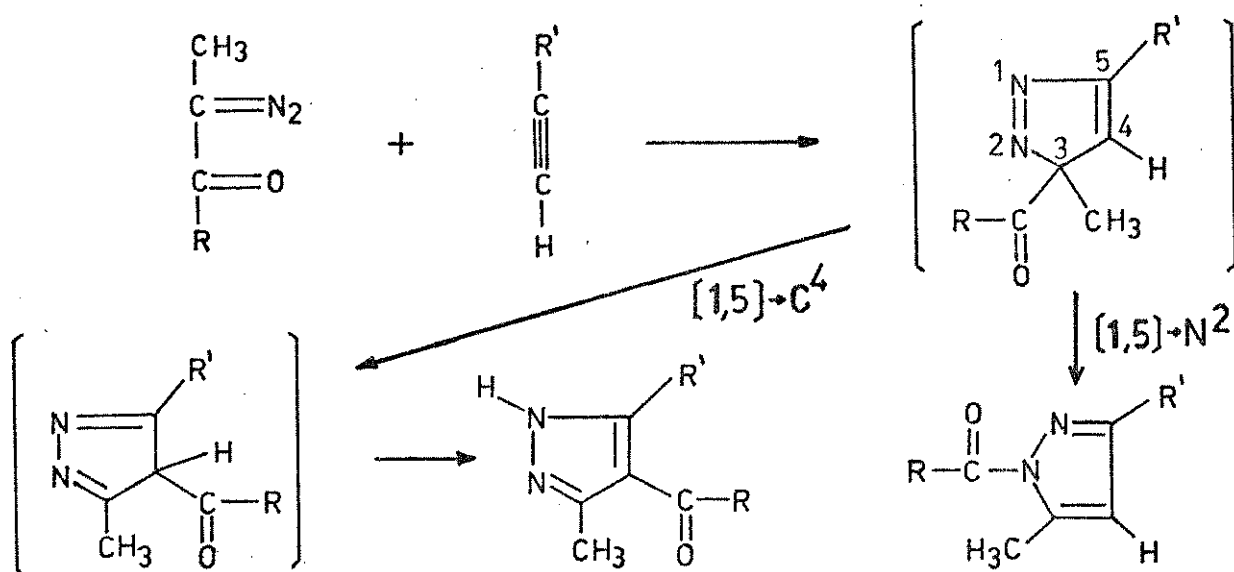
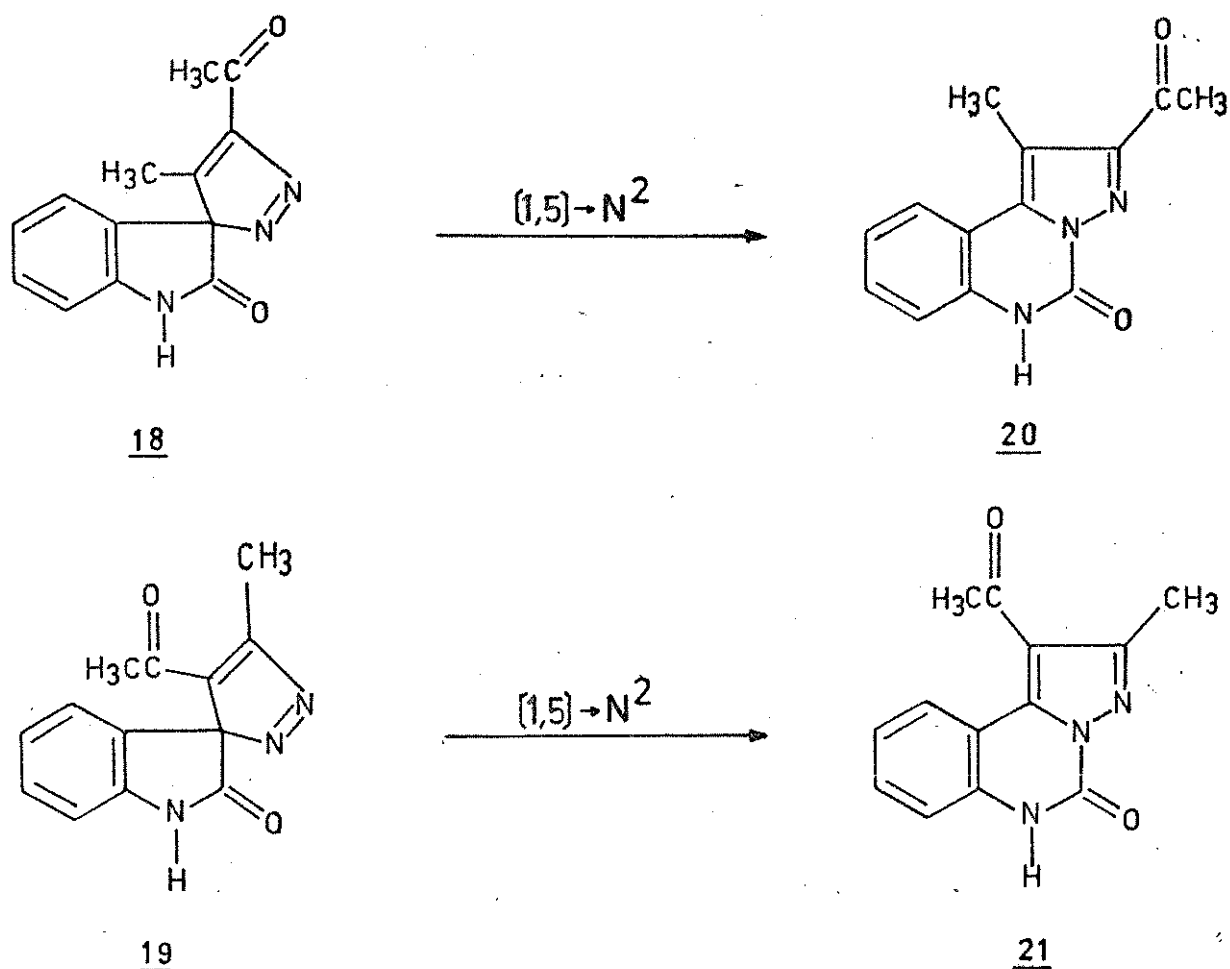


Figura 22 - Exemplo de cicloadição 1,3-dipolar com rearranjo sigmatrópico [1,5] em α -diazocetonas⁵⁶.

A migração pode ser de dois tipos diferentes (N^2 e C^4 , figura 22) dependendo da natureza do grupo migrador. Uma migração do tipo N^2 ocorre com grupos acil ou carboalcoxi e uma migração do tipo C^4 ocorre com grupos fenil ou metil a altas temperaturas. A migração C^4 é particularmente favorecida quando o substituinte na posição 4 é um hidrogênio (H)⁵⁶.

Várias referências (patentes)⁵⁷⁻⁵⁹ foram encontradas sobre a preparação de pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5(6H)-onas a partir da reação da α -diazocetona 5 e seus derivados com acetilenos ativados ($\text{RC}\equiv\text{CR}^1$). A formação destes compostos pode ser também explicada através de uma cicloadição 1,3-dipolar, formando intermediários análogos a 18 ou 19, com posterior migração do grupo carboamino em um rearranjo sigmatrópico $[1,5]\text{-N}^2$. Com base nestas informações, foi sugerida a formação de 20 ou 21 a partir dos compostos 18 ou 19, através do mesmo rearranjo.



O espectro de r.m.p. (espectro 60) apresentou dois sinais simples em $\delta=2,20$ e $\delta=2,25$ correspondentes, cada um, a três prótons de um grupo metila e sinais múltiplos em $\delta=6,8-7,8$ correspondentes a quatro prótons aromáticos. O espectro de i.v. (espectro 31) apresentou duas absorções de carbonilas em 1735 e 1690 cm^{-1} . Os dados obtidos nestes espectros são coerentes com as estruturas 20 e 21.

O espectro de massa apresentou também um fragmento em $m/Z=172$ (7%) que foi atribuído a perda, pelo íon molecular, de uma molécula de CH_3COCN , o que indicou que a estrutura 20 era a mais provável para este composto. O espectro de MIKE (figura 23) do íon molecular também apresenta um fragmento correspondente a

esta perda.

Uma interpretação para o espectro de massa do composto 20 e apresentada na figura 24.

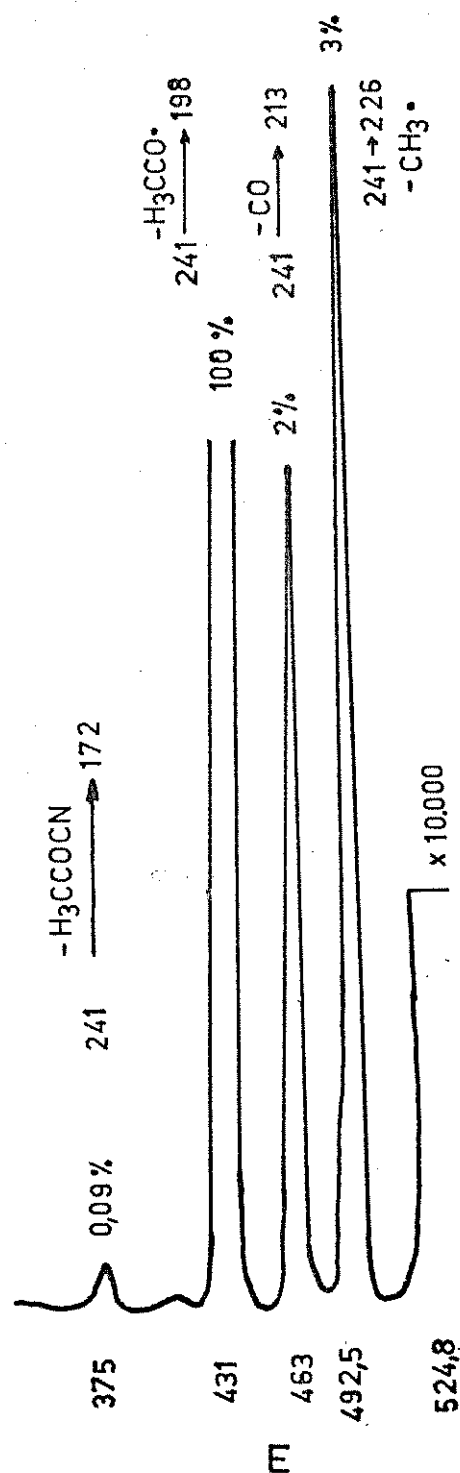


Figura 23 - MIKES do íon molecular do composto 20.

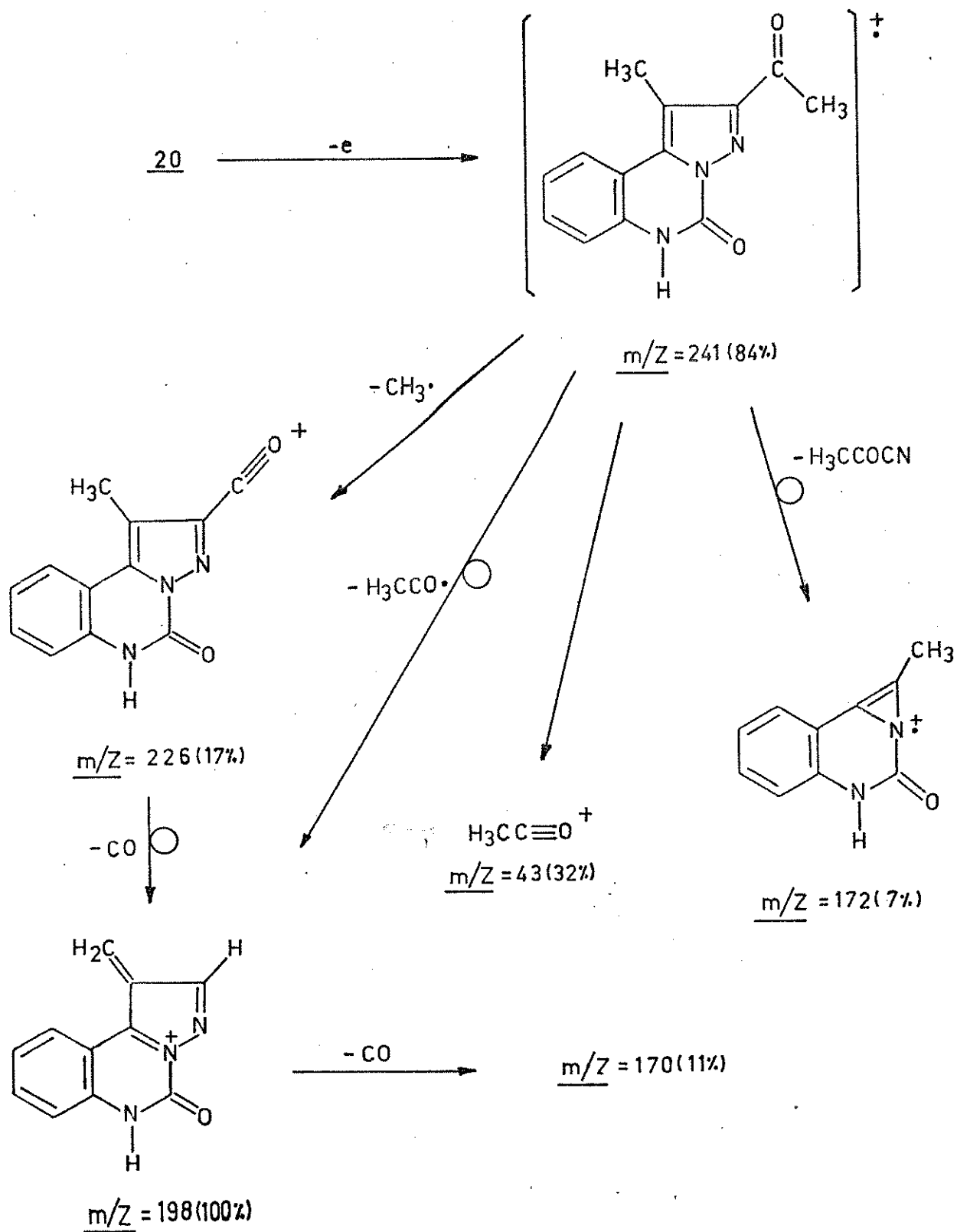
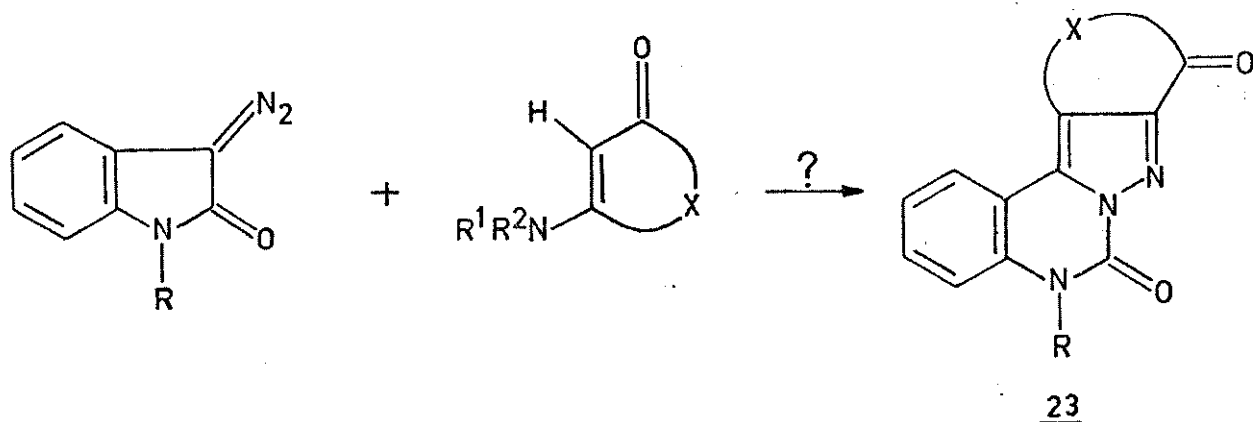


Figura 24 - Interpretação do espectro de massa do composto 20 (espectro 72).

5.2. Importância da Reação.

As pirazol-[1,5-C]-quinazolina-5(6H)-onas apresentam atividade biológica, sendo usadas como anti-inflamatórios, anti-alérgicos, anti-coagulantes, no tratamento de sintomas da asma, entre outros.⁵⁷⁻⁵⁹

A possibilidade da utilização de enaminonas na síntese destes compostos, verificada nesta reação, poderá expandir as possibilidades de preparação de outros derivados em reações onde os acetilenos correspondentes não são acessíveis, ou ainda; as enaminonas poderão substituir com vantagens os acetilenos, em casos onde sua preparação for mais simples. Para tanto, em um trabalho futuro serão realizadas reações da α -diazocetona 5 e seus derivados com vários tipos de enaminonas, com a finalidade de estudar a generalidade desta reação. Um aspecto interessante será a verificação da possibilidade de sintetizar compostos análogos a 23 em reações com enaminonas cíclicas, onde o acetileno correspondente não é disponível.



CAPÍTULO 6

PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Informações Gerais

Para as separações cromatográficas realizadas em coluna foi utilizada alumina neutra (Merck) nas quantidades especificadas. Os solventes utilizados nas separações cromatográficas e nas recristalizações foram produtos analiticamente puros. Nas cromatografias de camada delgada foram utilizadas suspensões de gel de sílica PF₂₅₄ (Merck) em água destilada, distribuídas sobre placa de vidro de 20 X 5 cm e reveladas com lâmpada ultravioleta (254nm) e posteriormente com iodo ou pirólise com solução de H₂SO₄ - metanol 1:1. Nas cromatografias preparativas foram utilizadas suspensões de gel de sílica 60 GF₂₅₄ e 60 G 1:1, distribuídas sobre placa de vidro de 20 X 20 cm e reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm).

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

Os espectros de absorção na região infravermelha foram registrados em instrumento Perkin-Elmer modelo 399 B, sendo utilizada como referência a absorção em 1601 cm⁻¹ de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética protônica foram obtidos em instrumento Varian modelo T-60, sendo utilizado tetrametilsilano como referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (p.p.m.).

Os espectros de massa (70 eV) e de MIKE foram obtidos em instrumento Varian modelo MAT-301A.

As evaporações de solventes foram realizadas em evaporador rotativo, com as temperaturas do banho sempre inferiores ao ponto de ebulição (à pressão normal) do solvente evaporado.

6.2. Obtenção da α -Diazocetona 4

6.2.1. Preparação da Monotosil-hidrazina (p-tolueno-sulfonil-hidrazina).

A tosil-hidrazina foi preparada pelo método de L.Friedman, R.L.Little e W.R.Reichle⁶⁰, porém com a ordem de adição dos reagentes invertida para procurar evitar a formação do produto dissubstituído.

Hidrazina (17,0 ml do hidrato 85%; 0,28 mol) foi colocada em um banho de gelo e sal e adicionado cloreto de p-tolueno-sulfonila (24,2g; 0,127 mol) dissolvido em 45 ml de tetra-hidro-furano lentamente e com agitação, continuando a agitar por mais 15 minutos após o término da adição. A camada inferior aquosa foi desprezada e a camada orgânica colocada num banho de gelo, sendo adicionados 2 volumes de água fria para precipitar o produto. A mistura foi filtrada a vácuo e o produto lavado com 300 ml de água fria e seco em dessecador a vácuo (40°C), sendo obtidos 19,2 g (0,103 mol; 81% de rendimento) de cristais brancos.

p.f.: 109-110^o (lit.⁶⁰ 108-109,5^oC)

i.v.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3390, 3260 (NH), 1310, 1160 (SO₂).

6.2.2. Preparação da Monotosil-hidrazona de Benzila⁴².

Benzila (6,83g; 0,0325 moles) e Tosil-hidrazina (6,05 g ; 0,0325 moles) foram dissolvidas em 120 ml de metanol morno. A mistura foi mantida a 40-50^oC por 24 horas e a seguir deixada na geladeira durante a noite. Os cristais brancos presentes foram filtrados a vácuo e lavados com metanol frio. O volume do sobrenadante foi reduzido a metade por evaporação e a mistura foi deixada novamente na geladeira durante a noite, ocorrendo a formação de mais cristais brancos, que foram filtrados a vácuo e lavados com metanol frio. A massa total obtida foi de 10,46 g (0,0277 mol; 85% de rendimento).

p.f.: 123-125^oC (lit.⁴² 125-129^oC)

i.v.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3200 (NH), 1680 (C=O), 1375 e 1175 (SO₂)

r.m.p.: (CDCl₃-TMS) δ = 2,35 (2H,s), δ = 7,10-8,00 (14H,m) e δ = 8,30 (1H,s)

6.2.3. Preparação da 2-diazo-1,2-difenil-etanona³⁰

Monotosil-hidrazona de benzila (6,00 g; 0,0159 mol) foi dissolvida em 350 ml de CH₂Cl₂ e a esta solução adicionada 160 g de alumina básica. A mistura foi agitada por 6 horas a temperatura de

10-15°C. A agitação foi interrompida e o líquido sobrenadante decantado com filtração. A alumina foi lavada com três porções de 200 ml de CH_2Cl_2 . Os filtrados foram reunidos e o solvente evaporado, sendo obtido um óleo laranja que cristalizou com adição de hexano. O sólido obtido foi recristalizado com CH_2Cl_2 -hexano, ocorrendo inicialmente a formação de um sólido amarelo que foi descartado. Foram obtidos 2,3 g (0,0104 mol; 65% de rendimento) de cristais laranja que foram guardados no freezer.

A recristalização também foi conduzida no freezer.

p.f.: 78-80°C (lit.³⁰ 79°C)

i.v. (espectro 11): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 2080 (C=N₂), 1640 (C=O)

r.m.p. (espectro 42); $(\text{CCl}_4\text{-TMS})\delta = 7,10\text{-}7,70$ (10H, m)

6.3. Preparação das Enaminonas 1.

6.3.1. Preparação da 4-amino-3-Penteno-2-ona 1a⁶¹.

Amônia gasosa foi passada através da acetil-acetona (10,0 ml; 0,097 mol) aquecida a 50-60°C em um balão contendo um condensador a ar. Ocorreu a formação imediata de um sólido branco, que foi se transformando em um óleo amarelo claro, enquanto que a amônia continuou a ser passada sobre a mistura. Depois de não haver mais sólido presente, a amônia foi novamente passada por alguns minutos através do óleo formado. Sólido ainda presente nas paredes do balão e no condensador a ar foi aquecido com ar quente. O óleo foi destilado a vácuo, sendo obtidos 8,0 g (0,081 mol; 83% de

rendimento) de um óleo incolor, que cristalizou à temperatura ambiente.

p.e.: $63-5^{\circ}\text{C}/4\text{ mmHg}$ (lit.⁶² $74-5^{\circ}\text{C}/6\text{ mmHg}$)

r.m.p. (espectro 32): (CCl_4 -TMS) $\delta=1,84(3\text{H},\text{s})$ $\delta=1,87(3\text{H},\text{s})$,
 $\delta=4,90(1\text{H},\text{s})$, $\delta=6,50(1\text{H},\text{l})$, $\delta=10,05$
 $(1\text{H},\text{l})$

i.v. (espectro 1): $\nu_{\text{max}}^{\text{Fluorolube}}(\text{cm}^{-1})$ 3300 e 3150 (NH_2), 1620
 e 1530 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$)

6.3.2. Preparação da 4-(metil-amino)-3-Penteno-2-ona lb⁶³..

Acetil-acetona (7,0 ml; 0,068 mol) foi colocada em um banho de gelo e adicionado 8 ml de metil-amina (40% em água) lentamente e com agitação. Ocorreu a formação de um sólido branco que se transformou em um óleo amarelo com aquecimento a $40-50^{\circ}\text{C}$. A água foi evaporada e o óleo destilado a vácuo, sendo obtidos 6,4 g (0,057 mol; 84% de rendimento) de um líquido incolor, que cristalizou a temperatura ambiente.

p.e.: $117-120^{\circ}\text{C}/17\text{ mmHg}$

i.v. (espectro 2): $\nu_{\text{max}}^{\text{Fluorolube}}(\text{cm}^{-1})$ 1620 e 1580 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$)

r.m.p.⁶³ (espectro 33): (CCl_4 -TMS) $\delta=1,90(6\text{H},\text{s})$, $\delta=2,95(3\text{H},\text{d})$, $\delta=4,85(1\text{H},\text{s})$, $\delta=10,85(1\text{H},\text{l})$.

6.3.3. Preparação da 4-(t-butil-amino)-3-Penteno-2-ona 1c³⁴.

Acetil-acetona (5,0 ml; 0,056 mol) foi colocada em uma ampola em banho de gelo e adicionado lentamente 10 ml de *t*-butil-amina. Ocorreu a formação de um sólido branco. A ampola foi fechada e aquecida a 80°C por 4 dias. Ocorreu a formação de um líquido escuro. O excesso de *t*-butil-amina foi evaporado e o líquido destilado a vácuo, sendo obtidos 3,5 g (0,0226 mol; 40% de rendimento) de um líquido incolor.

p.e.: 95-7°C/4 mmHg (lit.³⁴ 127°C/7,1-7,2 mmHg)

i.v. (espectro 3): $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹) 1610 (C=C-C=O)

r.m.p. (espectro 34): (CCl₄-TMS) δ =1,40 (9H,s), δ =1,85 (3H,s),
 δ =2,00 (3H,s), δ =4,75 (1H,s), δ = 11,60
 (1H, l)

6.3.4. Preparação da 4-(dietil-amino)-3-Penteno-2-ona ³⁴ld.

Acetil-acetona (7,0 ml; 0,068 mol) e 15 ml de dietil-amina foram dissolvidas em 30 ml de benzeno e a mistura foi aquecida sob refluxo por 10 horas. O benzeno foi evaporado e o óleo resultante destilado a vácuo. Foram obtidos 2,2 g (0,0142 mol, 21% de rendimento) de um óleo incolor.

p.e.: 125-127°C/ 6mmHg (lit.⁶⁴ 128-130°C/10 mmHg)

i.v. (espectro 4); $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹) 1630 e 1530 (C=C-C=O)

r.m.p. (espectro 35): (CCl₄-TMS) δ =1,15 (6H,t), δ =1,90 (3H,s),
 δ = 2,40 (3H,s), δ =3,25 (4H,q), δ = 4,95
 (1H,s)

6.3.5. Preparação da 4-(1-pirrolidinil)-3-Penteno-2-ona ⁶⁵le.

Acetil-acetona (10,0 ml; 0,113 mol) foi dissolvida em 20ml de acetato de etila e a esta solução foram adicionados lentamente 9 ml de pirrolidina, ocorrendo a cristalização do produto. A mistura foi colocada em um banho de gelo e em seguida filtrada a vácuo, sendo os cristais lavados com acetato de etila. O produto foi recristalizado com CH_2Cl_2 -hexano, sendo obtidos 9,3 g (0,0608 mol; 54% de rendimento) de cristais brancos..

p.f.: 115-116°C (lit. ⁶⁵114-6°C)

i.v. (espectro 5): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 1620 e 1540 (C=C-C=O)

r.m.p. (espectro 36): (CCl_4 -TMS) $\delta = 1,95$ (3H,s), $\delta = 1,90 - 2,20$ (4H,m), $\delta = 2,45$ (3H,s), $\delta = 3,20 - 3,40$ (4H,m), $\delta = 4,85$ (1H,s).

6.3.6. Preparação do 3-amino-2-butenato de etila ⁶⁶lf.

Amônia gasosa foi borbulhada em acetoacetato de etila (10ml; 0,0788 mol) por 6 horas. O líquido amarelo formado foi destilado a vácuo, sendo obtidos 7,4 g (0,0574 mol, 73% de rendimento) de um líquido incolor.

p.e.: 73-75°C/4 mmHg (lit. ⁶⁶103-8°C/16 mmHg)

i.v. (espectro 6): $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ 3440 e 3340 (NH_2), 1570-1670 (C=C-C=O).

r.m.p. (espectro 37): (CCl_4 -TMS) $\delta = 1,20$ (3H,t), $\delta = 1,90$ (3H,s),
 $\delta = 4,05$ (2H,q), $\delta = 4,40$ (1H,s), $\delta = 6,50$ (2H,
 1).

6.3.7. Preparação do 3-(metil-amino)-2-butenato de etila ⁶⁷lg.

Acetoacetato de etila (10 ml; 0,0788 mol) foi colocado em um banho de gelo e a este adicionado metil-amina (15 ml do hidrato a 40%) lentamente e com agitação. A água foi evaporada e o líquido restante destilado a vácuo, sendo obtidos 7,1 g (0,0497 mol; 63%) de um líquido incolor.

p.e.: $62-65^\circ\text{C}/4 \text{ mmHg}$ (lit. ⁶⁷ $133^\circ\text{C}/50 \text{ mmHg}$)

i.v. (espectro 7): $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ 3200 (NH), 1650 e 1610 (C=C-C=O)

r.m.p. (espectro 38): (CCl_4 -TMS) $\delta = 1,20$ (3H,t), $\delta = 1,90$ (3H,s),
 $\delta = 2,90$ (3H,d), $\delta = 4,00$ (2H,q), $\delta = 4,35$
 (1H,s), $\delta = 8,40$ (1H,1).

6.3.8. Preparação do 3-(t-butil-amino)-2-butenato de etila ^{1h}.

Acetoacetato de etila (20,0 ml; 0,158 mol) e 30 ml de t-butil-amina foram aquecidos em uma ampola fechada por 5 dias a temperatura de $70-80^\circ\text{C}$. A t-butil-amina em excesso foi evaporada e o

óleo escuro restante foi destilado a vácuo, sendo recolhidas frações que destilaram numa faixa de 75 a 85°C (2 mmHg). As primeiras frações eram constituídas de uma mistura do produto desejado e de N-(t-butil)-3-oxo-butanamida (3) e a última fração recolhida continha esta amida praticamente pura, que solidificou a temperatura ambiente fornecendo cristais brancos. A mistura foi separada por cromatografia em coluna com alumina neutra, sendo utilizado como eluente uma mistura hexano-10% CH₂Cl₂. A enaminona desejada eluiu e a amida ficou retida na coluna. Foram obtidos 6,5 g (1h ; 0,0351 mol , 22% de rendimento) de um líquido incolor. Pela análise do espectro de r.m.p. do bruto, os rendimentos foram de aproximadamente 40% do produto desejado e 60% da amida.

enaminona 1h

p.e.: 75-8°C/4 mmHg (lit.⁴⁰ 114-5°C/ 12 mmHg)

i.v.(espectro 8); $\nu_{\max}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹) 1620 e 1650 (C=C-C=O)

r.m.p.(espectro 39): (CCl₄-TMS) δ =1,20(3H,t), δ =1,40(9H,s),
 δ = 2,05(3H,s), δ =4,00(2H,q), δ = 4,25
 (1H,s), δ =9,05(1H,l).

amida 3

p.f.: 42-4°C (lit.³⁹ 42°C)

i.v.(espectro 26): $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3330(NH), 1720(C=O), 1650
 (C=O)

r.m.p. (espectro 55): (CCl_4 -TMS) $\delta = 1,30$ (9H,s), $\delta = 2,25$ (3H,s),
 $\delta = 3,25$ (2H,s), $\delta = 6,90$ (1H,l).

6.3.9. Preparação do 3-(dietil-amino)-2-butenato de etila ^{li.68}

Acetoacetato de etila (10 ml, 0,0788 mol) e 15 ml de dietil-amina foram refluxados por 24 horas. O excesso de amina foi evaporado e o líquido destilado a vácuo, sendo obtidos 6,2g (0,0335 mol; 43% de rendimento) de um líquido incolor.

p.e.: $90-2^\circ\text{C}/2$ mmHg (lit.⁶⁸ $101-3^\circ\text{C}/0,9$ mmHg)

i.v. (espectro 9): $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}) 1560-1680 (C=C-C=O)

r.m.p. (espectro 40): (CCl_4 -TMS) $\delta = 1,15$ (6H,t), $\delta = 1,20$ (3H,t),
 $\delta = 2,40$ (3H,s), $\delta = 3,30$ (4H,q), $\delta = 3,95$ (2H,q), $\delta = 4,50$ (1H,s).

6.3.10. Preparação do 3-(1-pirrolidinil)-2-butenato de etila ^{lj.68}

Acetoacetato de etila (10 ml; 0,0788 mol) foi dissolvido em 20 ml de acetato de etila e a esta solução adicionado 10 ml de pirrolidina lentamente e com agitação. O solvente foi evaporado e o líquido destilado a vácuo, sendo obtido 12,4 g (0,0678 mol; 86% de rendimento) de um líquido incolor.

p.e.: 140-3°C/5 mmHg (lit.⁶⁸ 125-6°C/0,8 mmHg)

i.v.(espectro 10): ν_{max} fluorolube (cm^{-1}) 1680 e 1570 (C=C-C=O)

r.m.p.(espectro 41): (CCl_4 -TMS) δ = 1,20 (3H,t), δ = 1,80 - 2,10 (4H,m), δ = 2,40 (3H,s), δ = 3,10-3,50 (4H,m), δ = 3,95 (2H,q), δ = 4,35 (1H,s).

6.4. Reação da 2-Diazo-1,2-Difenil-Etanona(4) com as Enaminonas 1.

6.4.1. Procedimento Geral

2-Diazo-1,2-difenil-etanona (222 mg, 1,00 mmol) e a enaminona (1,00 mmol) foram dissolvidas em 5 ml de CH_2Cl_2 livre de etanol e a mistura deixada em repouso à temperatura de 22-23°C por 7 dias na ausência de luz. O solvente foi evaporado e os componentes do produtos bruto separados através de cromatografia em coluna com alumina neutra (30g, altura=17 cm, diâmetro=1,7 cm) sendo recolhidas frações de 10 ml e utilizado inicialmente como eluente uma mistura de hexano- CH_2Cl_2 (10%), com aumento sucessivo de polaridade até CH_2Cl_2 -Metanol (10%). As substâncias sólidas obtidas foram recristalizadas em CH_2Cl_2 -hexano.

Os produtos de decomposição da diazocetona (14) eluíram nas primeiras frações da coluna (1 a 8 aproximadamente, 10 a 30% de CH_2Cl_2). As quantidades de produtos de decomposição obtidos em cada reação são mostradas na tabela 6.

CH_2Cl_2 livre de etanol foi obtido através de extração com água (5 vezes o mesmo volume de solvente), sendo em seguida seco com sulfato de magnésio anidro, destilado e guardado com sulfato

de sódio anidro.

6.4.2. Reação com 4-amino-3-penteno-2-ona 1a

Foram utilizadas 99 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 117 mg (10a; 0,399 mmol; 40% de rendimento) de 3-acetil-4-amino-1,1-difenil-3-penteno-2-ona, que eluiu entre as frações 18 a 28 (80 a 100% de CH_2Cl_2) e 21 mg (11a; 0,0995 mmol; 10% de rendimento) de 1,1-difenil-acetamida, que eluiu entre as frações 31 a 38 (100% CH_2Cl_2 a 5% de metanol). Foram recuperadas 29 mg (0,293 mmol, 29% da massa inicial) da enaminona de partida, que eluiu também entre as frações 18 a 28 (80 a 100% de CH_2Cl_2). O composto 10a puro foi obtido por recristalização em CH_2Cl_2 -hexano.

Composto 10a. Sólido branco.

p.f.: 146-7°C

i.v. (espectro 14): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3270 e 3120 (NH_2), 1590 e 1670 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$)

r.m.p. (espectro 43): (CDCl_3 -TMS) δ =1,85 (3H,s), δ =2,05 (3H,s), δ =5,45 (1H,s), δ =7,30 (10H,m), δ =11,10 (1H,l).

e.m. (espectro 62): m/z = 293 (<1%), m/z = 167 (17%), m/z = 166 (12%), m/z =165 (20%), m/z =126 (75%), m/z = 84 (100%), m/z =43 (31%), m/z =42 (22%).

Compostos 11a. Sólido branco.

p.f.: 168-9°C (lit.⁴⁴ 166-7°C)

i.v. (espectro 21): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3400 e 3190 (NH_2), 1655 ($\text{C}=\text{O}$)

r.m.p. (espectro 50); (CDCl_3 -TMS) δ =4,95 (1H,s), δ =5,80 (2H, l), δ =7,30 (10H,s).

6.4.3. Reação com 4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona 1b.

Foram utilizadas 113 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 201 mg (10b; 0,665 mmol; 66% de rendimento) de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino)-3-penteno-2-ona, que eluiu entre as frações 12 a 20 (30 a 60% de CH_2Cl_2) e 14 mg (11b; 0,0667 mmol; 7% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil-acetamida, que eluiu entre as frações 20 a 24 (80% de CH_2Cl_2).

Composto 10b. Sólido branco.

p.f.: 120-1°C

i.v. (espectro 15): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 1580-1600 e 1655 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$).

r.m.p. (espectro 44): (CDCl_3 -TMS) δ =1,85 (3H,s), δ =2,05 (3H,s), δ =2,95 (3H,d), δ =5,45 (1H,s), δ =7,30 (10H,m), δ =12,40 (1H,l).

e.m. (espectro 63): $\underline{m/Z}$ =307 (1%), $\underline{m/Z}$ =167 (7%), $\underline{m/Z}$ =166 (4%),

$\underline{m/Z} = 165 (7\%)$, $\underline{m/Z} = 140 (100\%)$, $\underline{m/Z} = 98$
(55%), $\underline{m/Z} = 56 (23\%)$, $\underline{m/Z} = 43 (8\%)$

Composto 11b. Sólido branco.

p.f.: $167-8^{\circ}\text{C}$ (lit.⁶⁹ $166,6^{\circ}\text{C}$)

i.v. (espectro 22): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3280 (NH), 1640 (C=O)

r.m.p. (espectro 51): (CDCl_3 -TMS) $\delta = 2,75 (3\text{H}, \text{d})$, $\delta = 4,90 (1\text{H}, \text{s})$, $\delta = 6,10 (1\text{H}, \text{l})$, $\delta = 7,30 (10\text{H}, \text{s})$

6.4.4. Reação com 4-(t-butil-amino)-3-penteno-2-ona 1c.

Foram utilizadas 155 mg (1,00mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 306mg (11c, 0,877 mmol; 88% de rendimento) de 3-acetil-4-(t-butil-amino)-1,1-difenil-3-penteno-3-ona que eluiu entre as frações 13 a 29 (20 a 80% de CH_2Cl_2).

Composto 10c. Sólido branco.

p.f.: $145-7^{\circ}\text{C}$

i.v. (espectro 16): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 1570, 1600 e 1660 (C=C(C=O)C=O),

r.m.p. (espectro 45): (CDCl_3 -TMS) $\delta = 1,40 (9\text{H}, \text{s})$, $\delta = 1,90 (3\text{H}, \text{s})$, $\delta = 2,05 (3\text{H}, \text{s})$, $\delta = 5,35 (1\text{H}, \text{s})$, $\delta = 7,30 (10\text{H}, \text{m})$, $\delta = 12,60 (1\text{H}, \text{l})$

e.m. (espectro 64): $\underline{m/Z} = 349 (<1\%)$, $\underline{m/Z} = 182 (98\%)$, $\underline{m/Z} = 167$

(3%), $m/z=166$ (2%), $m/z=165$ (4%), $m/z=126$ (100%), $m/z=84$ (32%), $m/z=57$ (12%), $m/z=43$ (7%).

6.4.5. Reação com 4-(dietil-amino)-3-penteno-2-ona 1d.

Foram utilizadas 155 mg (1,00 mmol) da enaminona sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 118 mg (1ld, 0,443 mmol; 44% de rendimento) de N,N-dietil-1,1-difenil-acetamida, que eluiu entre as frações 7 a 12 (30 a 60% de CH_2Cl_2), e 44 mg (0,284 mmol; 28% da massa inicial) da enaminona de partida, que eluiu as frações 17 a 26 (80 a 100% de CH_2Cl_2). As demais frações forneceram óleos que eluíram principalmente após o início da adição de metanol ao eluente.

Composto 1ld. Sólido branco.

p.f.: 65-6°C (lit.⁷⁰ 62-3°C)

i.v. (espectro 24): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 1630 (C=O).

r.m.p. (espectro 53: (CCl_4 -TMS) $\delta=1,10$ (6H,t), $\delta=3,35$ (4H,m), $\delta=5,05$ (1H,s), $\delta=7,25$ (10H,s).

6.4.6. Reação com 4-(1-pirrolidinil)-3-penteno-2-ona-le.

Foram utilizadas 153 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 128 mg (1le;

44,2 mmol; 44% de rendimento) de N-(1,1-difenil-acetil)-pirrolidina, que eluiu entre as frações 11 a 17 (50 a 80% de CH_2Cl_2). As demais frações forneceram óleos que eluíram principalmente após o início da adição de metanol ao eluente.

Composto 11e. Sólido branco.

p.f.: 165-6°C (lit.⁷¹ 164-5°C)

i.v. (espectro 25): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 1635 (C=O)

r.m.p. (espectro 54): (CDCl_3 -TMS) δ =1,80 (4H,m), δ =3,50 (4H,m), δ =5,10 (1H,s), δ =7,25 (10H,s).

6.4.7. Reação com 3-amino-2-butenato de etila 1f.

Foram utilizadas 129 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 134 mg (10d; 0,415 mmol; 42% de rendimento) de 3-amino-2-(1,1-difenil-acetil)-2-butenato de etila, que eluiu entre as frações 11 a 23 (60 a 100% CH_2Cl_2), 49 mg (11a; 0,232 mmol; 23% de rendimento) de 1,1-difenil-acetamida, que eluiu entre as frações 31 a 36 (5% de metanol) e 51 mg (12; 0,158 mmol; 16% de rendimento) de 3-(1,1-difenil-acetil-amino)-2-butenato de etila, que eluiu entre as frações 3 a 6 (20 a 40% de CH_2Cl_2).

Composto 10d. Sólido branco.

p.f.: 116-7°C

i.v. (espectro 17): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3360 e 3170 (NH₂), 1690 e 1590 (C=C(C=O)C=O).

r.m.p. (espectro 46): (CDCl₃-TMS) δ = 1,20 (3H,t), δ = 2,05 (3H,s), δ = 4,10 (2H,q), δ = 5,50 (1H,l), δ = 5,95 (1H,s), δ = 7,30 (10H,s), δ = 11,30 (1H,l).

e.m. (espectro 65): m/z = 323 (5%), m/z = 167 (9%), m/z = 166 (5%), m/z = 165 (10%), m/z = 156 (100%), m/z = 128 (30%), m/z = 42 (22%).

Composto 12. Óleo incolor.

i.v. (espectro 20): $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm⁻¹) 1635, 1670 e 1720 (O=C-N-C=C-C=O)

r.m.p. (espectro 49): (CDCl₃-TMS) δ = 1,20 (3H,t), δ = 2,40 (3H,s), δ = 4,10 (2H,q), δ = 4,95 (1H,s), δ = 4,95 (1H,s), δ = 5,00 (1H,s), δ = 7,35 (10H,s), δ = 11,85 (1H,l)

e.m. (espectro 68): m/z = 323 (4%), m/z = 167 (51%), m/z = 166 (19%), m/z = 165 (33%), m/z = 156 (100%), m/z = 128 (50%), m/z = 110 (40%).

Composto 11a: Dados físicos idênticos aos descritos no item 6.4.2.

6.4.8. Reação com 3-(metil-amino)-2-butenato de etila lg.

Foram utilizadas 143 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 187 mg (10e ; 0,555 mmol; 56% de rendimento) de 2-(1,1-difenil-acetil)-3-(metil-amino-2-butenato de etila que eluiu entre as frações 10 a 22 (20 a 70% de CH_2Cl_2) e 75 mg (11b; 0,333 mmol; 33% de rendimento) de 1,1-difenil-N-metil-acetamida, que eluiu entre as frações 23 a 28 (70 a 100% de CH_2Cl_2)

Compostos 10e. Óleo incolor.

i.v. (espectro 18): $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}} (\text{cm}^{-1})$ 1700 e 1600 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$).

r.m.p. (espectro 47): (CCl_4 -TMS) $\delta = 1,10$ (3H, t), $\delta = 2,00$ (3H, s), $\delta = 2,80$ (3H, d), $\delta = 4,05$ (2H, q), $\delta = 5,60$ (1H, s), $\delta = 7,15$ (10H, s), $\delta = 12,40$ (1H, l)

e.m. (espectro 66): $m/z = 307$ (<1%), $m/z = 170$ (100%), $m/z = 167$ (11%), $m/z = 166$ (7%), $m/z = 165$ (10%), $m/z = 142$ (29%), $m/z = 56$ (48%).

Compostos 11b: Dados físicos idênticos aos descritos no item 6.4.3.

6.4.9. Reação com 3-(t-butil-amino)-2-butenato de etila lh.

Foram utilizadas 185 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 238mg (10f; 0,628 mmol; 63% de rendimento) de 3-(t-butil-amino)-2-(1,1-difenil-acetil)-2-butenato de etila, que eluiu entre as frações 3 a 6 (10 a 30 % de CH_2Cl_2) e 74 mg (11h; 0,277 mmol, 28% de rendimento) de 1,1-difenil-N-(t-butil)-acetamida que eluiu entre as frações 7 a 14 (30 a 60% de CH_2Cl_2). Foram recuperadas 19 mg (0,102 mmol; 10% da massa inicial) da enaminona de partida, que eluiu entre as frações 2 a 4 (10% de CH_2Cl_2).

Composto 10f. Sólido branco.

p.f.: 78-80°C

i.v. (espectro 19): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 1700 e 1590 ($\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{O}$).

r.m.p. (espectro 48): (CCl_4 -TMS) $\delta = 1,10$ (3H, t), $\delta = 1,40$ (9H, s), $\delta = 2,10$ (3H, s), $\delta = 3,95$ (2H, q), $\delta = 5,50$ (1H, s), $\delta = 7,15$ (10H, s), $\delta = 13,20$ (1H, l).

e.m. (espectro 67): $\underline{m/Z} = 379$ (<1%), $\underline{m/Z} = 212$ (96%), $\underline{m/Z} = 167$ (18%), $\underline{m/Z} = 166$ (7%), $\underline{m/Z} = 165$ (10%), $\underline{m/Z} = 156$ (100%), $\underline{m/Z} = 128$ (44%), $\underline{m/Z} = 57$ (38%), $\underline{m/Z} = 42$ (26%).

Composto 11c. Sólido branco

p.f.: 207-8°C (lit.⁷² 201-2°C)

i.v. (espectro 23): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3300 (NH), 1645 (C=O)

r.m.p. (espectro 52): (CDCl_3 -TMS) $\delta=1,30$ (9H,s), $\delta=4,85$ (1H,s), $\delta=5,50$ (1H,l), $\delta=7,30$ (10H,s).

6.4.10. Reação com 3-(dietil-amino)-2-butenato de etila li.

Foram utilizadas 185 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 142 mg (lld; 0,0532 mmol; 53% de rendimento) de N,N-dietil-1,1-difenil-acetamida, que eluiu entre as frações 8 a 15 (30 a 50% de CH_2Cl_2). As demais frações forneceram óleos que eluíram principalmente após o início da adição de metanol ao eluente.

Composto lld: Dados físicos idênticos aos descritos no item 6.4.5..

6.4.11. Reação com 3-(1-pirrolidinil)-2-butenato de etila lj.

Foram utilizadas 183 mg (1,00 mmol) da enaminona, sendo obtidos após separação por cromatografia em coluna 173 mg (lle; 0,653 mmol; 65% de rendimento) de N - (1,1-difenil-acetil) - pirrolidina, que eluiu entre as frações 7 a 22 (30 a 100 % de CH_2Cl_2). As demais frações forneceram óleos que eluíram principalmente após o início da adição de metanol ao eluente.

Composto 11e: Dados físicos idênticos aos descritos no item 6.4.6.

6.5. Reações dos Compostos 10b e 10d com Hidrazina.

6.5.1. Reação de 3-acetil-1,1-difenil-4-(metil-amino) - 3 - penteno-2-ona (10b) com hidrazina.

Foram dissolvidas 30,7 mg (0,100 mmol) do composto 10b em 0,5 ml de tetra-hidro-furano e a esta solução adicionadas 3 gotas de hidrazina (hidrato a 85%). A mistura foi agitada por 2 dias e adicionados 2,0 ml de água, ocorrendo a formação de cristais brancos, que foram filtrados a vácuo e secos ao ar. Os produtos foram separados por cromatografia preparativa (CH_2Cl_2 -Metanol a 3%), sendo obtidos 18 mg (15; 0,062 mmol; 62% de rendimento; $R_f = 0,64$) de 4-acetil-3-(1,1-difenil-metil)-pirazol e 9,6 mg (16; 0,033 mmol; 33% de rendimento; $R_f = 0,29$) de 4-(1,1-difenil-acetil)-3,5-dimetil-pirazol.

Composto 15. Sólido branco.

p.f.: 242-5°C

i.v. (espectro 28): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 3220 (NH), 1660 (C=O)

r.m.p. (espectro 57): (CDCl_3 -TMS) $\delta = 2,30$ (3H, s), $\delta = 2,45$ (3H, s), $\delta = 6,15$ (1H, s), $\delta = 7,15$ (10H, m)

e.m. (espectro 69): $m/z = 290$ (100%), $m/z = 275$ (31%), $m/z = 199$ (35%), $m/z = 165$ (15%), $m/z = 43$ (10%)

Composto 16. Sólido branco.

p.f.: $164-6^{\circ}\text{C}$

i.v. (espectro 29): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 1660 (C=O)

r.m.p. (espectro 58): (CDCl_3 -TMS) $\delta = 2,50$ (6H,s), $\delta = 5,00$ (1H, l), $\delta = 5,70$ (1H,s), $\delta = 7,25$ (10H,s).

e.m. (espectro 70): $m/z = 290$ (<1%), $m/z = 167$ (5%), $m/z = 166$ (3%), $m/z = 165$ (7%), $m/z = 123$ (100%).

6.5.2. Reação de 3-amino-2-(1,1-difenil-acetil)-2-butenoa- to de etila (10d) com hidrazina.

Foram dissolvidas 32,3 mg (0,100 mmol) do composto 10d em 0,5 ml de tetra-hidro-furano e a esta solução adicionadas 3 gotas de hidrazina (hidrato a 85%). A mistura foi agitada por 2 dias e adicionadas 2,0 ml de água, ocorrendo a formação de cristais brancos, que foram filtrados a vácuo e secos ao ar, sendo em seguida recristalizados com CH_2Cl_2 -hexano, fornecendo 30 mg (17; 0,094 mmol; 94% de rendimento) de 4-carboetoxi-3-(1,1-difenil-metil)-5-metil-pirazol.

Composto 17. Sólido branco.

p.f.: 163-4°C

i.v.(espectro 30): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3220 (NH), 1705 (C=O).

r.m.p.(espectro 59): (CDCl₃-TMS) δ = 1,15 (3H,t), δ = 2,40 (3H,s), δ = 4,15 (2H,q), δ = 6,20 (1H,s); δ = 7,20 (10H,s).

e.m.(espectro 71): m/z = 320 (52%), m/z = 291 (23%), m/z = 275 (30%), m/z = 274 (100%)

6.6. Obtenção da α -Diazocetona 5

6.6.1. Preparação da 3-Monotosil-hidrazona de Isatina²⁹

Tosil-hidrazina (5,569 g; 0,02994 mol) foi adicionada a uma solução morna de isatina (4,354 g; 0,02961 mol) em 110 ml de metanol. A solução foi deixada em repouso por 4 horas à temperatura ambiente, ocorrendo a cristalização de um sólido que foi filtrado a vácuo e recristalizado com metanol, fornecendo 6,72 g (0,0214 mol; 72% de rendimento) de cristais amarelos.

p.f.: 188-200°C dec. (lit.²⁹ 190-200°C dec.)

i.v.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3160 (NH), 1705 (C=O), 1370 e 1165 (SO₂).

6.6.2. Preparação da 3-Diazo-1,3-Dihidro-2-Indolona 5³⁷

3-Monotosil-hidrazona de Isatina (3,00 g; 0,00952 mol) foi

adicionada a uma solução de 1,0 g de NaOH em 80 ml de água. A mistura foi aquecida a 50-55°C, quando ocorreu a dissolução total do reagente, e em seguida mantida em agitação a temperatura ambiente por 24 horas. No final deste período, dióxido de carbono (produzido pela reação de ácido clorídrico concentrado com carbonato de cálcio) foi passado através da solução até pH=7, ocorrendo a formação de um sólido que foi filtrado a vácuo e recristalizado com etanol-água, sendo obtidos 0,83 g (5; 0,00522 mol; 55 % de rendimento) de cristais laranja.

p.f.: 169-173°C dec. (lit.³⁷ 175-6°C dec.)

i.v. (espectro 12): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$ 3150 (NH), 2100 (C=N₂),
1685 (C=O)

6.7. Reação da 3-Diazo-1,3-Dihidro-2-Indolona (5) com 4-(metil-amino)-3-Penteno-2-ona (1b).

A α -diazocetona 5 (159 mg, 1,00 mmol) foi dissolvida em 25 ml de benzeno morno e a esta solução adicionada a enaminona (1b; 113 mg; 1,00 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo com agitação por 7 dias, ocorrendo a formação de cristais, que foram filtrados a vácuo e lavados com benzeno. Os cristais foram dissolvidos em 40 ml de CH₂Cl₂ em ebulição, sendo em seguida evaporados aproximadamente metade do volume do solvente, quando ocorreu a cristalização de 190 mg (20; 0,788 mmol; 79% de rendimento)

de um sólido branco. Foi evaporado o solvente do sobrenadante, sendo obtido um óleo avermelhado. Extração com CCl_4 forneceu aproximadamente 20% da enaminona 1b inicial.

Composto 20. Sólido branco.

p.f.: $320-5^\circ\text{C}$ dec.

r.m.p.(espectro 60): (TFA-TMS) $\delta = 2,20$ (3H,s), $\delta = 2,25$ (3H,s),

$\delta = 6,8-7,8$ (4H,m).

i.v.(espectro 31): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) 1735 (C=O), 1690 (C=O)

e.m.(espectro 72): $m/z = 241$ (84%), $m/z = 226$ (17%), $m/z = 198$ (100%), $m/z = 172$ (7%), $m/z = 43$ (32%).

6.8. Tentativa de Preparação da α -Diazocetona 7³⁸.

6.8.1. Preparação da Furoina⁷³.

Em um balão de um litro foram adicionados furfural recém destilado (200 ml; 2,42mol), 460 ml de água e 170 ml de etanol 95%. A mistura foi aquecida com agitação até refluxo e removida do aquecimento. Enquanto ainda quente, foi adicionada solução de KCN (11,6 g em 35 ml de água) lentamente e com agitação. A mistura foi novamente aquecida até refluxo por mais 30 minutos. Depois de atingir temperatura ambiente, a mistura foi acidificada com ácido acético glacial até pH=5 e mantida na geladeira durante a noite.

Os cristais marrons formados foram filtrados a vácuo, lavados com água fria e com metanol frio e em seguida recristalizados com metanol e carvão ativo. Uma segunda recristalização for-

neceu 64,3 g de cristais laranja (0,335 mol; 28% de rendimento).

p.f.: 134-135°C (lit.⁷³ 135-136°C)

i.v.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3400 (OH), 1690 (C=O), 3130 (CH).

6.8.2. Preparação da Furila⁷⁴.

Em um balão de 500 ml foram adicionados 50 ml de água, 85g do CuSO₄.5H₂O e 120ml de piridina. A mistura foi aquecida com agitação a 50°C até homogenizar. Furoína (32,1g; 0,167 mol) foi adicionada e a mistura aquecida a 75-80°C por duas horas e em seguida vertida sobre 600 ml de água, ocorrendo a formação de cristais escuros. A mistura foi filtrada a vácuo e os cristais lavados com água fria e metanol frio. Recristalização com metanol e carvão ativo forneceu 16,8g (0,0884 mol, 53% de rendimento) de cristais amarelos:

p.f.: 163-164°C (lit.⁷⁴ 165-166°C)

i.v.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3140 (CH), 1660 (C=O)

6.8.3. Preparação da Monotosil-hidrazona de Furila (6)⁴².

Furila (1,255 g; 6,61 mmol) foi dissolvida em 180 ml de benzeno e a esta solução adicionada tosil-hidrazina (1,240g;

6,67 mmol) dissolvida em 10 ml de benzeno morno. A mistura foi aquecida a 70-75°C por 8 horas. Uma C.C.D. (CHCl₃) da mistura mostrou a formação do produto em boa quantidade. As mesmas condições foram mantidas por mais 14 horas, onde nova C.C.D. (CHCl₃) mostrou aumento na quantidade de produto formado, mas o aparecimento de uma nova mancha de intensidade fraca, que foi atribuída a algum produto de decomposição.

O aquecimento foi interrompido e a mistura deixada em repouso, ocorrendo a cristalização de um produto escuro (43mg) que foi descartado. O solvente foi totalmente evaporado e o produto bruto recristalizado com CH₂Cl₂-hexano, sendo obtido 1,18g (3,28 mmol; 48% de rendimento) de cristais laranja.

p.f.: 132-133°C (lit.⁴² 131-135°C)

r.m.p.: (CDCl₃-TMS) δ = 2,40 (3H,s), δ = 6,50 (2H,m), δ = 7,20 - 7,90 (8H,m), δ = 10,50 (1H,s)

e.m.: $\underline{m/z}$ = 195 (9%), $\underline{m/z}$ = 194 (30%), $\underline{m/z}$ = 167 (14%), $\underline{m/z}$ = 166 (42%), $\underline{m/z}$ = 165 (100%), $\underline{m/z}$ = 105 (18%)

i.v. (espectro 13): $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 3200 (NH), 1645 (C=O), 1350 e 1170 (SO₂).

6.8.4. Reação da Monotosil-hidrazona de Furila (6) em Alumina Básica.

Monotosil-hidrazona de Furila (6; 358 mg; 100 mmol) foi dissolvida em 50 ml de CH₂Cl₂ e a esta solução adicionada 10g de alumina básica. A mistura foi agitada por 1 hora a temperatura

ambiente, onde uma C.C.D. (CHCl_3) da mistura indicou o consumo total do reagente. A mistura foi filtrada e a alumina lavada com 3 porções de 25 ml de CH_2Cl_2 . O solvente foi evaporado, sendo obtido apenas 26 mg de produto. A alumina foi em seguida colocada em uma coluna e lavada com 200 ml de metanol, sendo obtido após evaporação do solvente um total de 244 mg (66% da massa inicial) de produto extraído. Uma C.C.D. (CHCl_3) mostrou que o produto extraído era constituído de vários compostos. Reações realizadas a temperatura mais baixas e com menores quantidades de alumina básica forneceram também misturas de vários compostos.

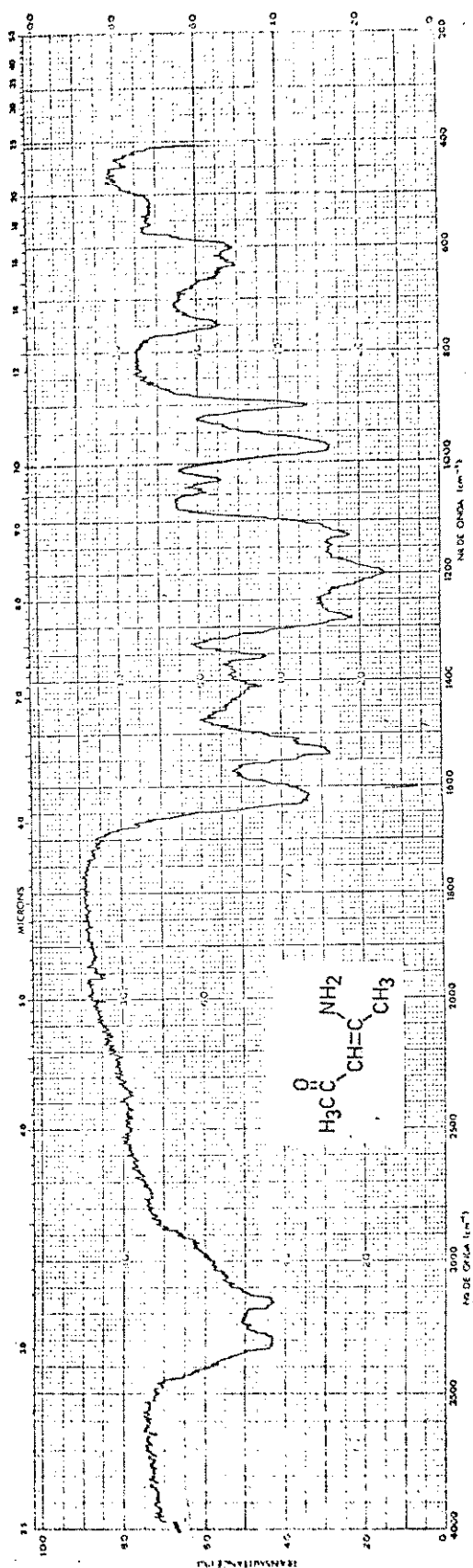
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. H.Iida, Y.Yuasa e C.Kibayashi, J.Org.Chem., 44, 1236 (1979).
2. J.V.Greenhill, Chem.Soc.Reviews, 6, 277 (1977).
3. G.O.Dudek e E.P.Dudek, J.Am.Chem.Soc., 86, 4283 (1964).
4. C.Kashima, H.Aoyama, Y.Yamamoto e T.Nishio, J.Chem.Soc.Perkin II, 665 (1975).
5. A.G.Sánchez e M.T.Aldave, J.Chem.Soc.(c), 2570 (1968).
6. N.M.D.Brown e D.C.Nonhebel, Tethahedron, 24, 5655, (1968).
7. A.G.Sánchez e A.M.Valle, J.Chem.Soc.Perkin II, 15, (1973).
8. G.O.Dudek, J.Org.Chem., 30, 548 (1965).
9. J.V.Greenhill, J.Chem.Soc.(c), 2699 (1971).
10. J.Dixon e A.C.Tinker, Patente Eur.Pat.Appl. EP80,220 , Chem. Abstr., 99, 175596 (1983).
11. S.Goldmann, H.Boeshagen, J.Stoltefus , M.Schramm, G.Thomas e S.Kazda, Patente Ger.Offen. DE 3,207,982 , Chem.Abstr., 99, 212422 (1983).
12. C.Materne, Patente Ger.Offen. DE 3,022,030 , Chem.Abstr., 96, 85553 (1982).
13. J.Koenig, O.Uhlova, J.Weichet, I.Helfert e M.Vanecek, Patente Czech. CS 192,407, Chem.Abstr., 96, 68842(1982).
14. H.Meyer, R.Sitt, G.Thomas e H.P.Krause, Patente Ger.Offen. DE 3,015,219, Chem.Abstr., 96, 6604 (1982).
15. G.J.Stacey, A.F.Hawkins, D.P.J.Pearson e R.L.Sunley, Patente Eur.Pat.Appl. EP 67,511, Chem.Abstr., 98, 198028(1983).
16. H.Moehrle, H.W.Reinhardt, Arch.Pharm., 315, 716-23(1982); Chem. Abstr., 97, 181652 (1982).
17. P.J.McNulty e H.L.Warner, Patente U.S. 4,147,528, Chem.Abstr., 91, 34092 (1979).

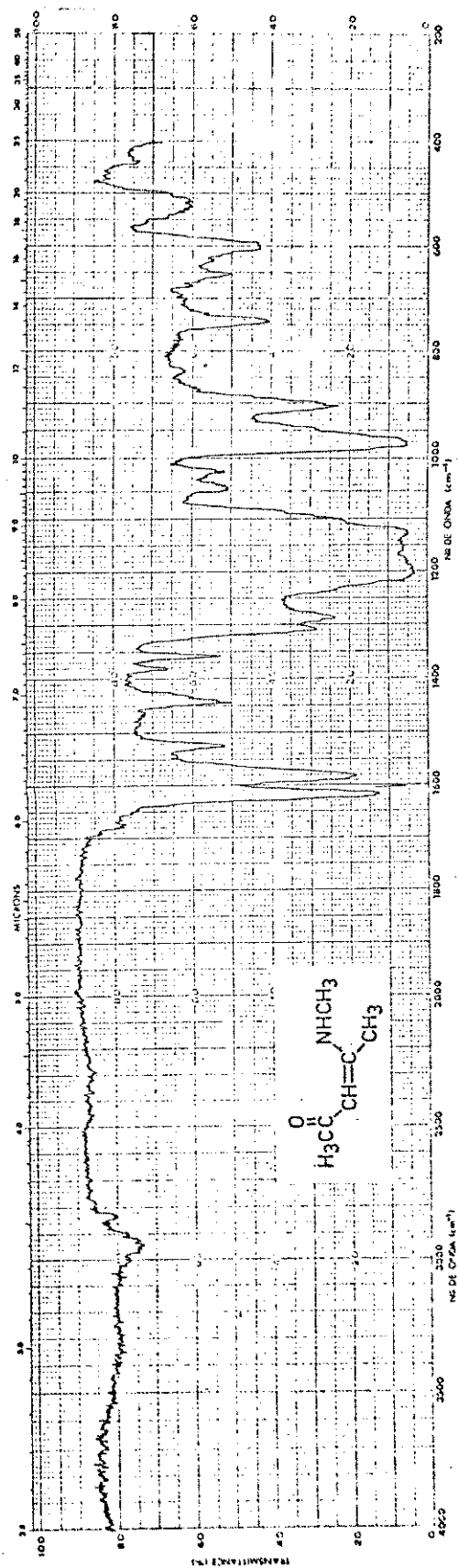
18. Patente Fr.Demande 2,335,511 , Chem.Abstr., 88, 136655 (1978).
19. K.C.Liu, L.C.Lee, B.J.Shih, C.F.Chen e T.M.Tao, Arch.Pharm., 315, 872 (1982), Chem.Abstr., 98, 16643 (1983).
20. A.A.Akhrem e Y.G.Chernov, Synthesis, 12, 996 (1980).
21. L.Bruseghini, J.M.R.Baro e J.I.Pons, Patente Span.ES 492,911, Chem.Abstr., 96, 68615 (1982).
22. S.F.Lee e C.A.Henrich, Patente U.S. US4,358,606, Chem.Abstr., 98, 53426 (1983).
23. F.D.R. Hirtzbach e D.Ambrosi, Patente Eur.Pat.Appl. EP44,262 , Chem.Abstr., 97, 109876 (1982).
24. C.Kascheres, A.J.Kascheres e P.S.H.Pilli, J.Org.Chem., 45, 5340 (1980).
25. F.Yuste e R.S.Obregón, J.Org.Chem., 47, 3665 (1982).
26. H.Meier, K.P.Zeller, Angew.Chem. internat. Edit., 14, 32 (1975).
27. J.Woliński, D.Buza, E.C.Fejgin e W.Zamlyński, Chem.Anal., 4, 989 (1959).
28. W.Fischer e E.Fahr, Tetrahedron Letters, 5245 (1966).
29. M.P.Cava, R.L.Little e D.R.Napier, J.Amer.Chem.Soc., 80, 2257 (1958).
30. J.M.Muchowski, Tetrahedron Letters, 1773 (1966).
31. M.Rosenberger, P.Yates, J.B.Hendrickson e W.Wolf, Tetrahedron Letters, 2285 (1964).
32. R.Huisgen e H.U.Reissig, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 18, 330 (1979).
33. H.C. Van der Plas, "Ring Transformations of Heterocycles vol. 1", Academic Press, London and New York, 165 (1973).
34. R.V.Singh e J.P.Tandon, J.Indian Chem.Soc., 57, 864 (1980).
35. B.J.Compton e W.C.Purdy, Can.J.Chem., 58, 2207 (1980).
36. M.A.Sukari e J.M.Vermon, Tetrahedron, 39, 793 (1983).

37. P.Siegle, K.Sasse e P.Roessler, Patente Ger.Offen. 2,414,546, Chem.Abstr., 84, 30462 (1976).
38. G.O.Torosyan, G.G.Gekchyan, G.A.Panosyan, R.T.Grigoriam e A. T.Babayan, Zhur.Org.Khim., 18, 1413 (1982).
39. J.Goerdeler e C.Lindner, Chem.Ber., 113, 2499 (1980).
40. J.Goerdeler, A.Laqua e C.Lindner, Chem.Ber., 107, 3518(1974).
41. P.L.Creger, J.Org.Chem., 30, 3610 (1965).
42. C.Kascheres, Tese de Mestrado, Unicamp (1975).
43. "CRC Handbook of Chemistry and Physics", CRC Press, Cleveland, 58ª edição (1978).
44. P.Sohár e J.Puskás, Acta.Chim., 58, 295 (1968).
45. M.Yoshimoto, T.Hiraoka e Y.Kishida, Chem. and Pharm. Bull. (Japan), 18, 2469 (1970).
46. S.B.Singh e K.N.Mehrotra, Can.J.Chem., 60, 1901 (1981).
47. L.S.Singer e I.C.Lewis, J.Am.Chem.Soc., 90, 4212 (1968).
48. C.B.Kanner e U.K.Pandit, Tetrahedron, 37, 3513 (1981).
49. V.Virmaní, M.B.Nigam, P.C.Jain e N.Anand, Ind.J.Chem., 17B, 472 (1979).
50. R.Gompper e R.Sobotta, Synthesis, 385 (1979).
51. E.Benary, Ber., 42, 3912 (1909).
52. P.Plath e W.Rohr, Synthesis, 318 (1982).
53. H.Budzikiewicz, C.Djerassi e D.H.Williams, "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, San Francisco, 174 (1967).
54. M.F.Neumann e C.Buchecker, Tetrahedron Letters, 937 (1972).
55. M.Martin e M.Regitz, Liebigs Ann.Chem., 1702 (1974).
56. M.F. Neumann e C.Buchecker, Tetrahedron Letters, 2069 (1976).
57. A.J.Katner, Patente U.S.3,897,434, Chem.Abstr., 84, 44113(1976).
58. B.R.Voght, Patente Ger.Offen.2,726,389, Chem.Abstr., 88, 121240 (1978)

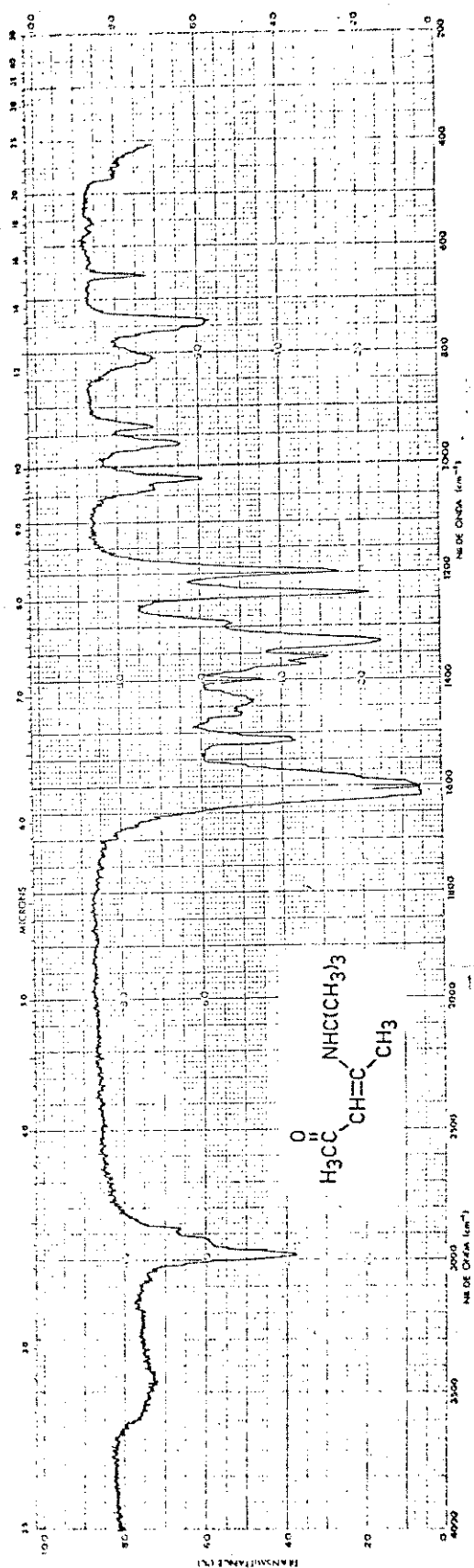
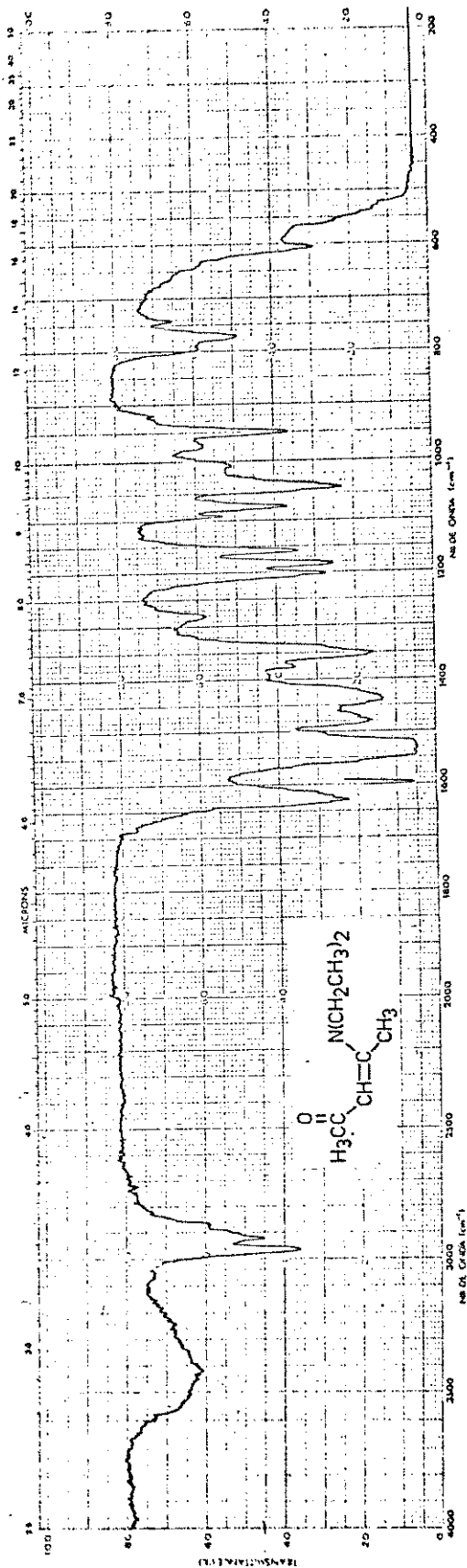
59. G.C.Rovnyak e B.R.Vogt, Patente U.S.4,110,452, Chem.Abstr. ,
90, 87512 (1979).
60. L.Friedman, R.L.Little e W.R.Reichle, Org.Syn.Coll. vol.5,1055
(1973).
61. M.J.Lacey, Aust.J.Chem., 23, 841 (1970).
62. J.Kavalek, S.E.Bahei e V.Sterba, Collect.Czech.Chem.Comm. ,
43, 2732 (1978).
63. G.O.Dudek e R.H.Holm, J.Am.Chem.Soc., 84, 2691 (1962).
64. L.A.Kazitsyma, N.B.Kupletskaya e Y.A.Kolenisk, Zh. Obshch.
Khim., 32, 1586 (1962).
65. P.W.Hickmott e G.Sheppard, J.Chem.Soc.Perkin Trans.1, 1038
(1972).
66. A.D.Josey e E.L.Jenner, J.Org.Chem., 27, 2466 (1962).
67. J.Decombe, Ann.Chim.Paris, 18, 81 (1932), Chem.Abstr.,27, 2135
(1933).
68. R.L.N.Harris, J.L.Hüppatz e J.N.Phillips, Aust.J.Chem., 30,
2213 (1977).
69. C.Plato, Anal.Chem., 44, 1531 (1972).
70. S.N.Singh e M.V.George, Tetrahedron, 31, 2029 (1975).
71. G.Simig, K.Lempert e Z.Váli, Tetrahedron, 34, 2371 (1978).
72. J.J.Ritter e F.X.Murphy, J.Am.Chem.Soc., 74, 763 (1952).
73. A.I.Vogel, "A Text-book of Practical Organic Chemistry", Long
man, London, 835 (1970).
74. A.Bezdrik, P.Friedlander e P.Koeniger, Chem.Ber., 41,227(1908).

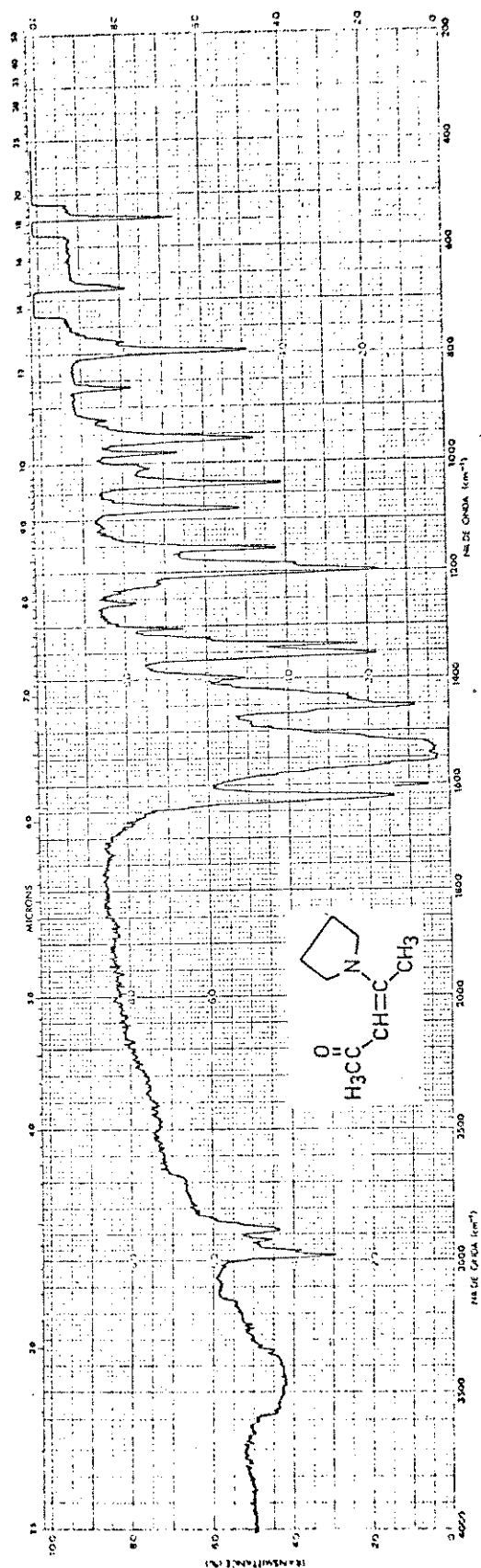


Espectro 1 - i.v. da enaminona 1a (fluorolube)

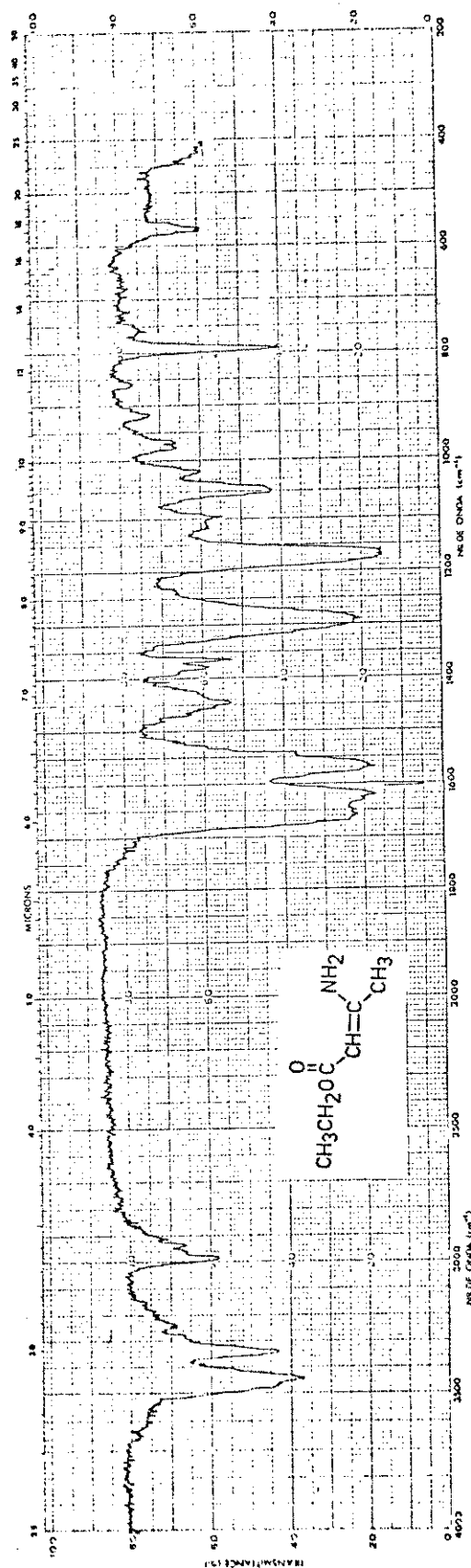


Espectro 2 - i.v. da enaminona 1b (fluorolube)

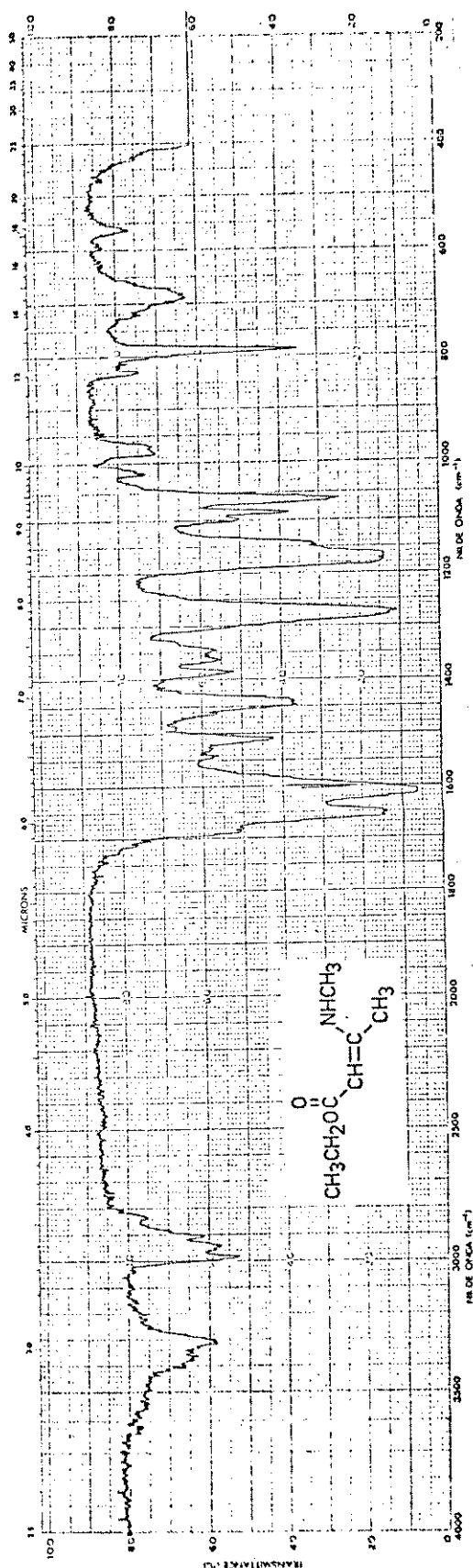
Espectro 3 - i.v. da enaminona 1c (filme)Espectro 4 - i.v. da enaminona 1d (filme)



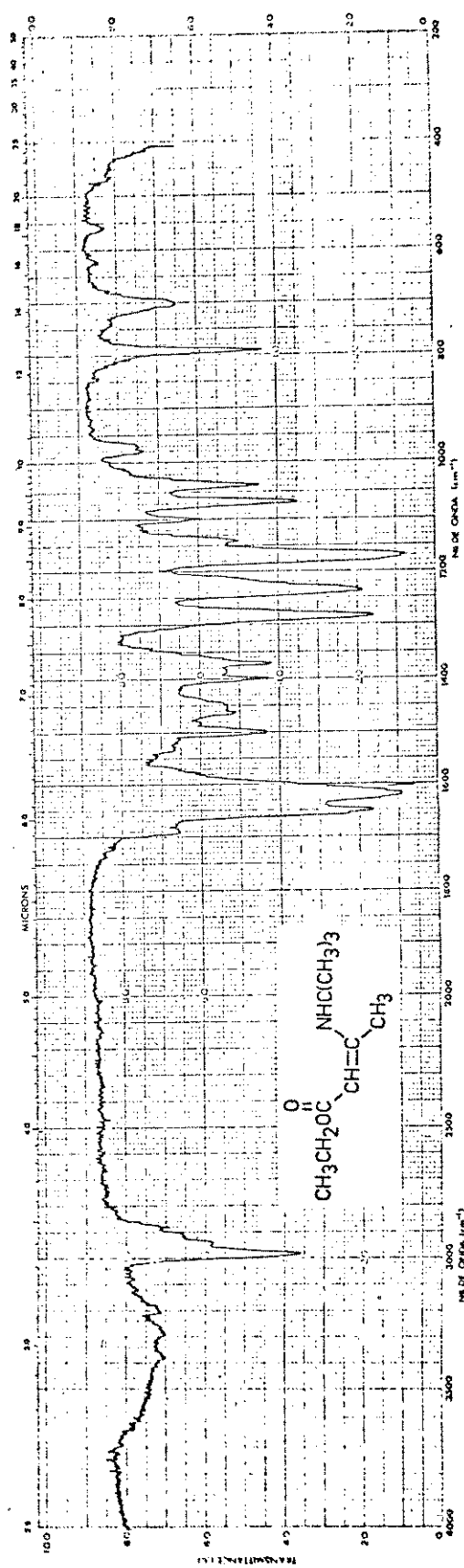
Espectro 5 - i.v. da enaminona 1f (KBr)



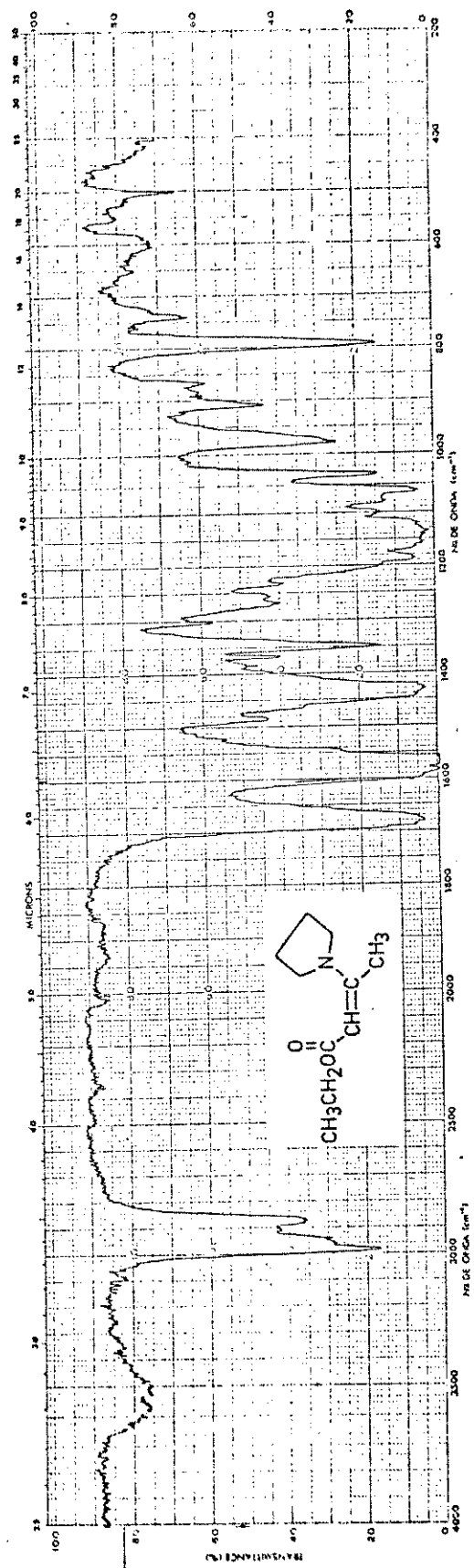
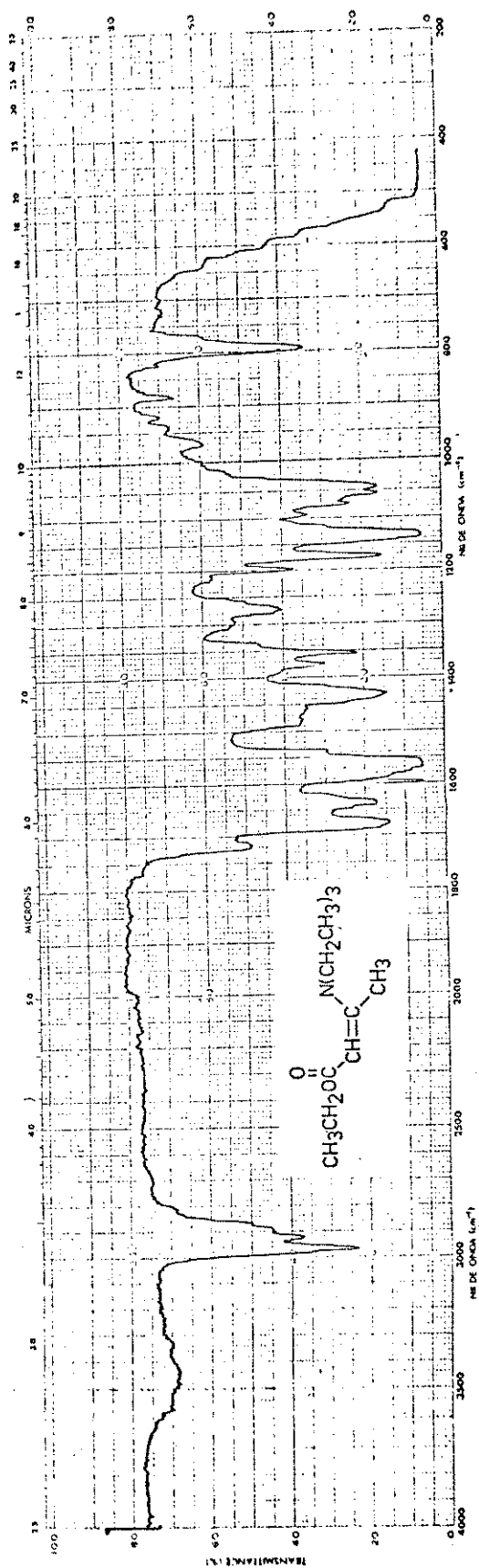
Espectro 6 - i.v. da enaminona 1f (filme)

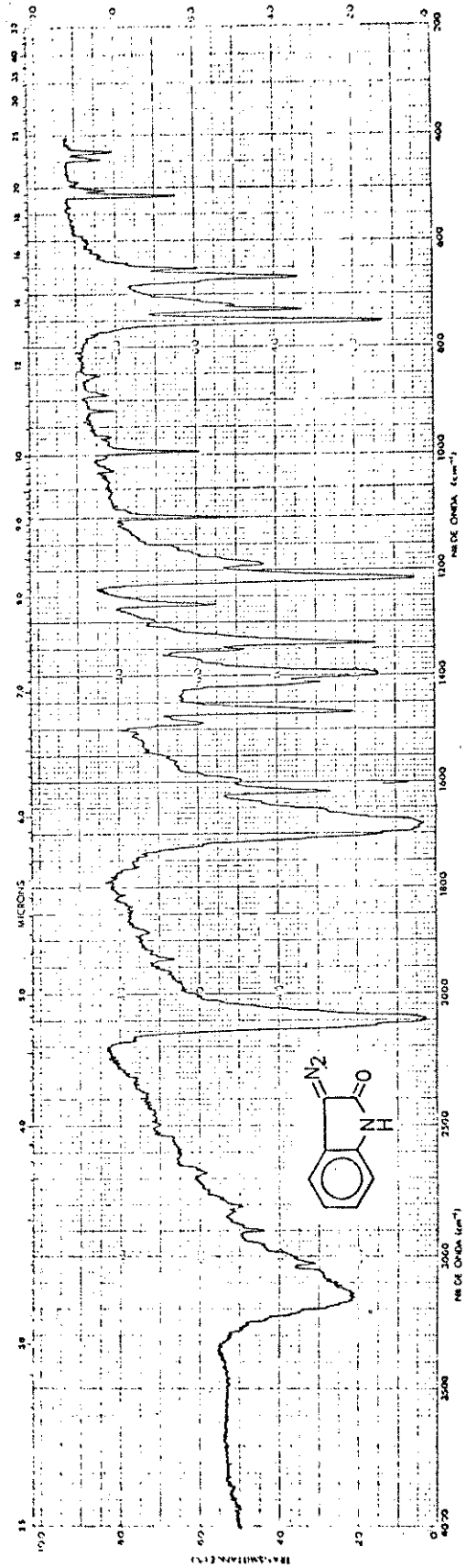
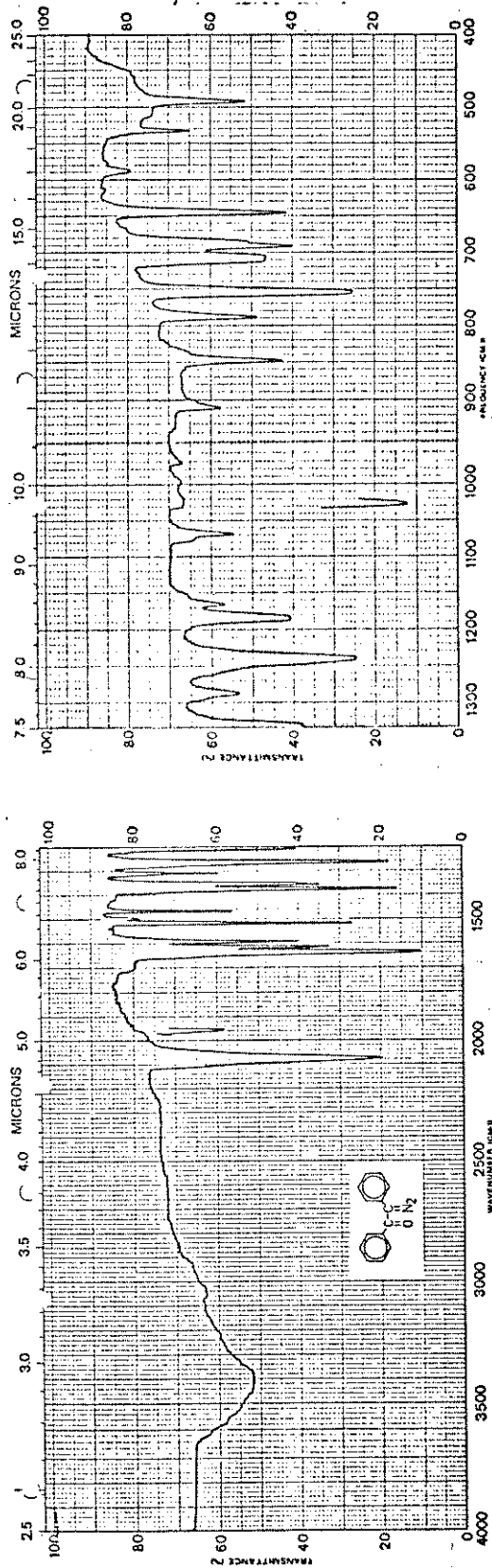


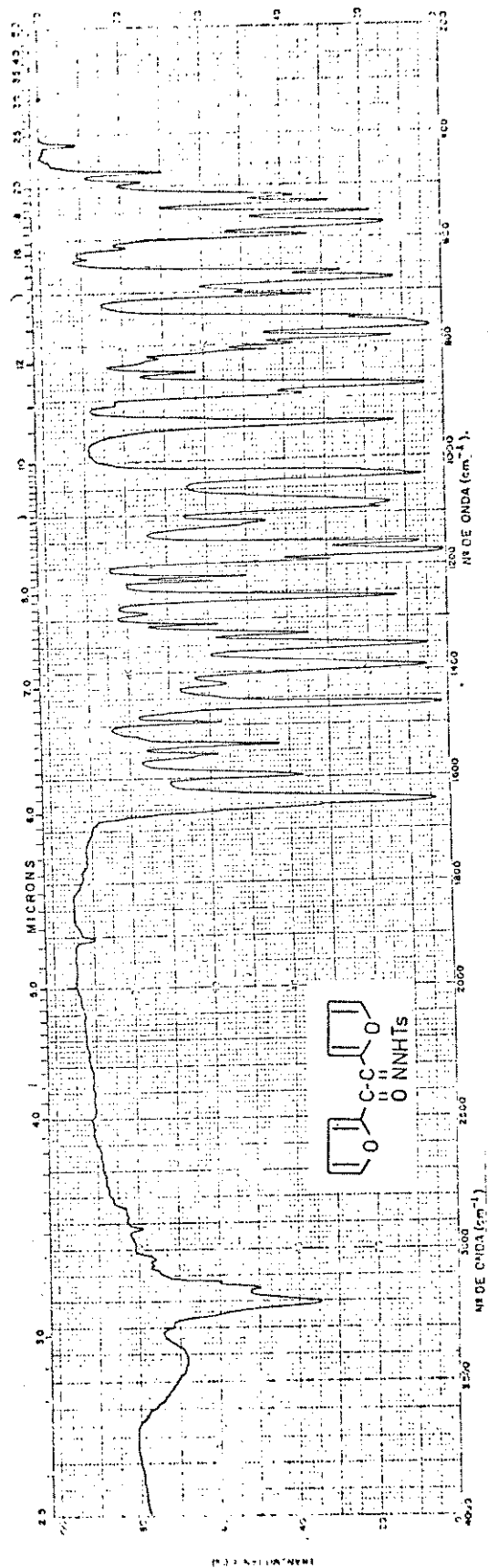
Espectro 7 - i.v. da enaminona 1g (filme)



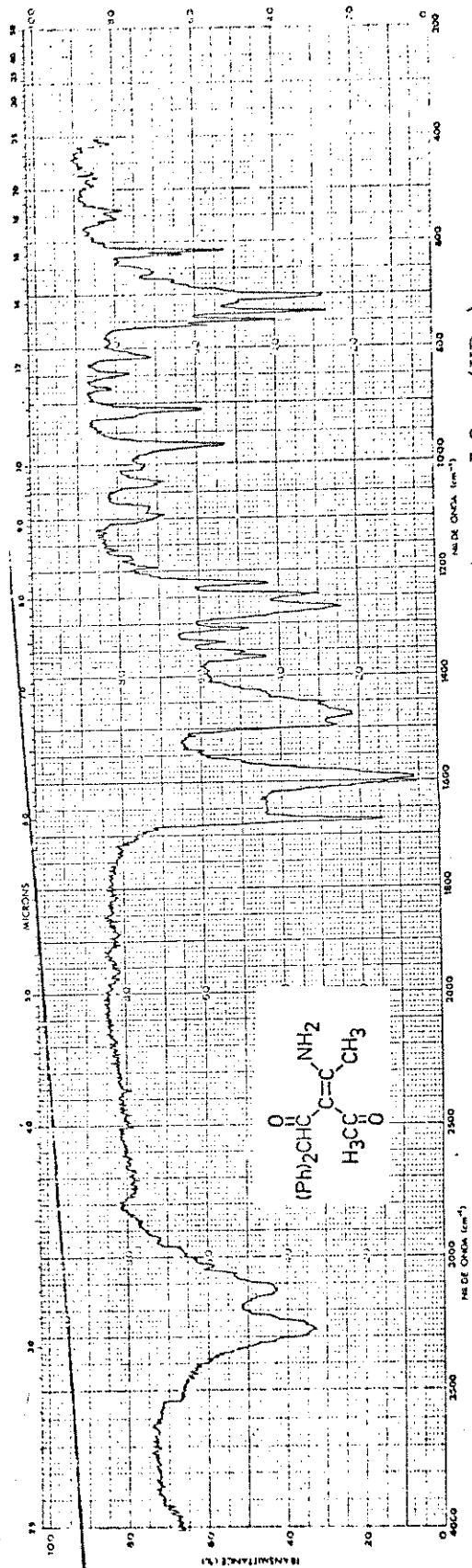
Espectro 8 - i.v. da enaminona 1h (filme)



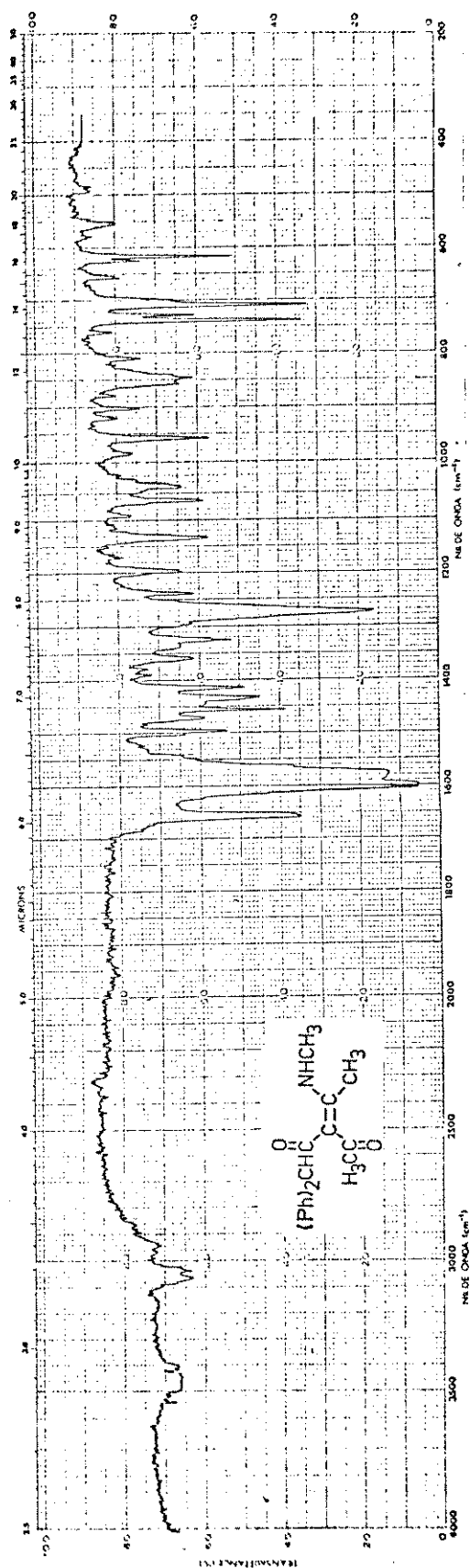




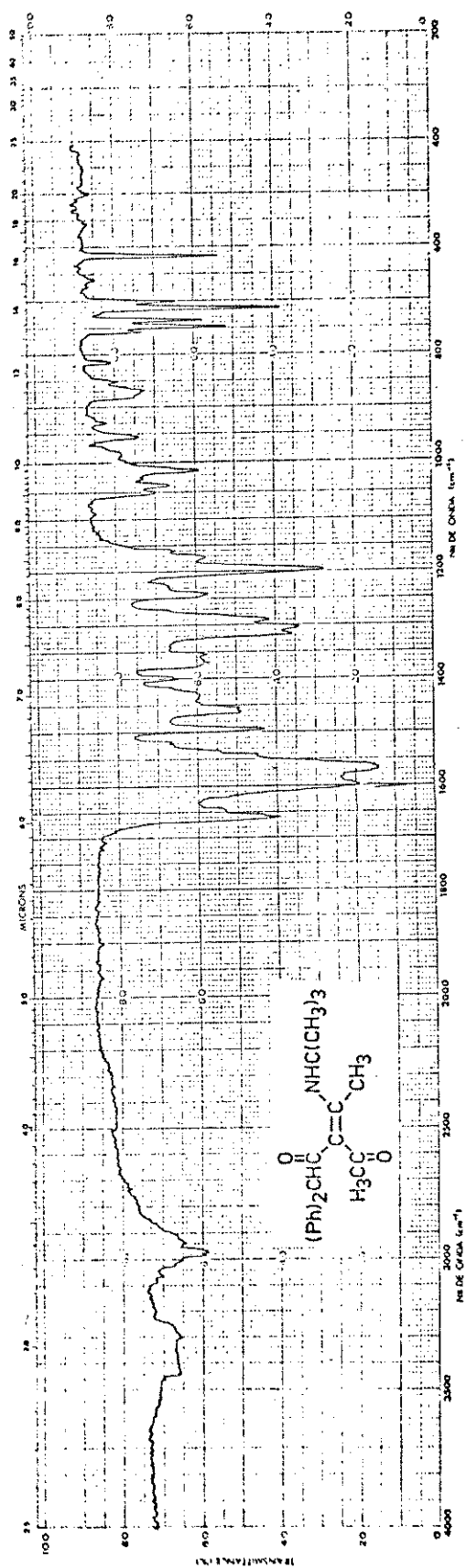
Espectro 13 - i.v. da monotosil-hidrazona de furila 6 (KBr)



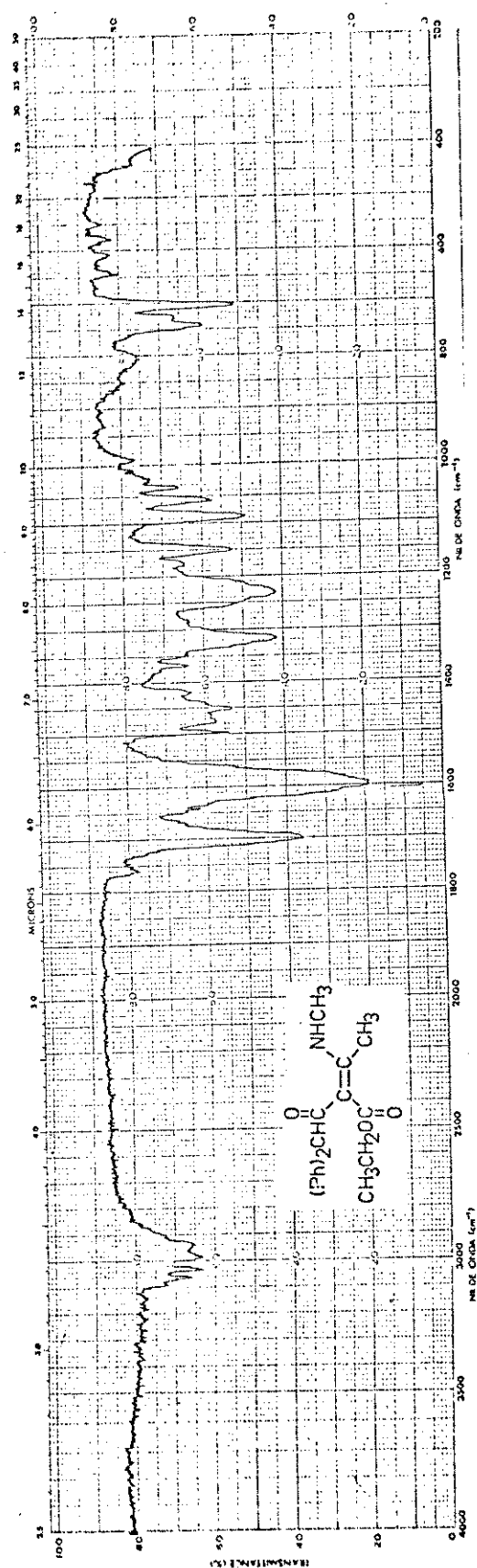
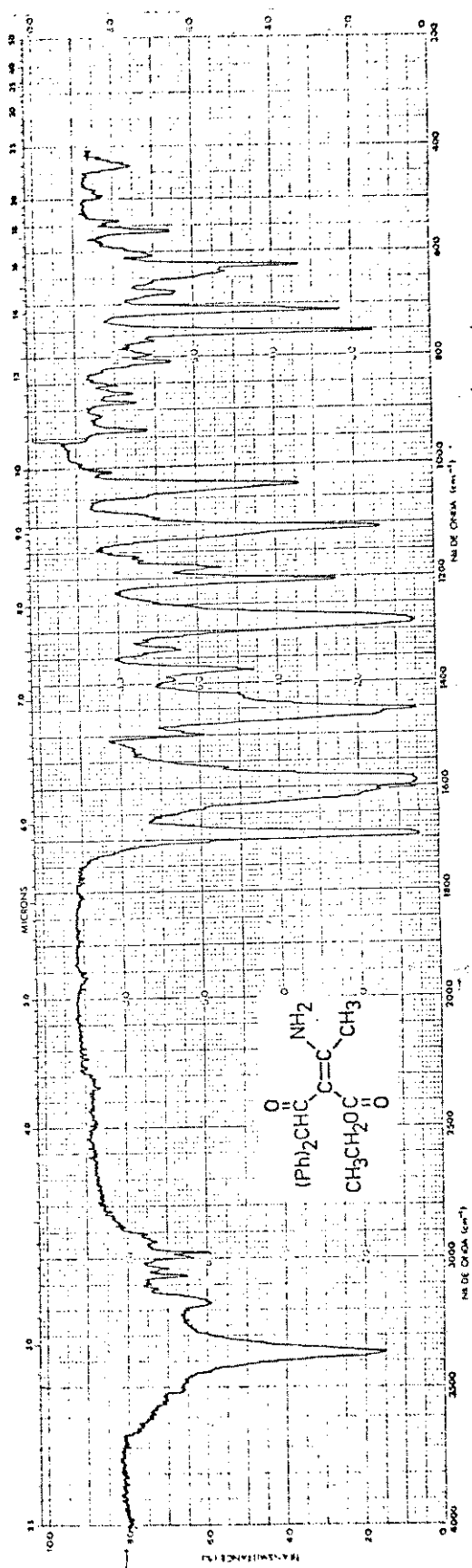
Espectro 14 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10a (KBr)

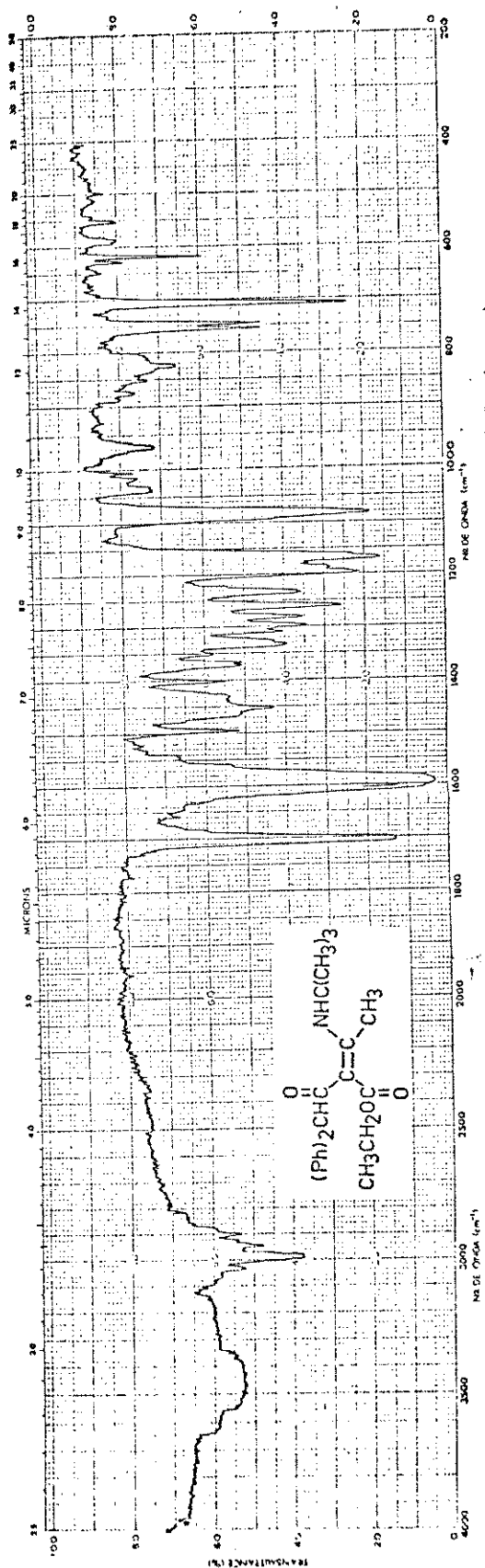


Espectro 15 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10b (KBr)

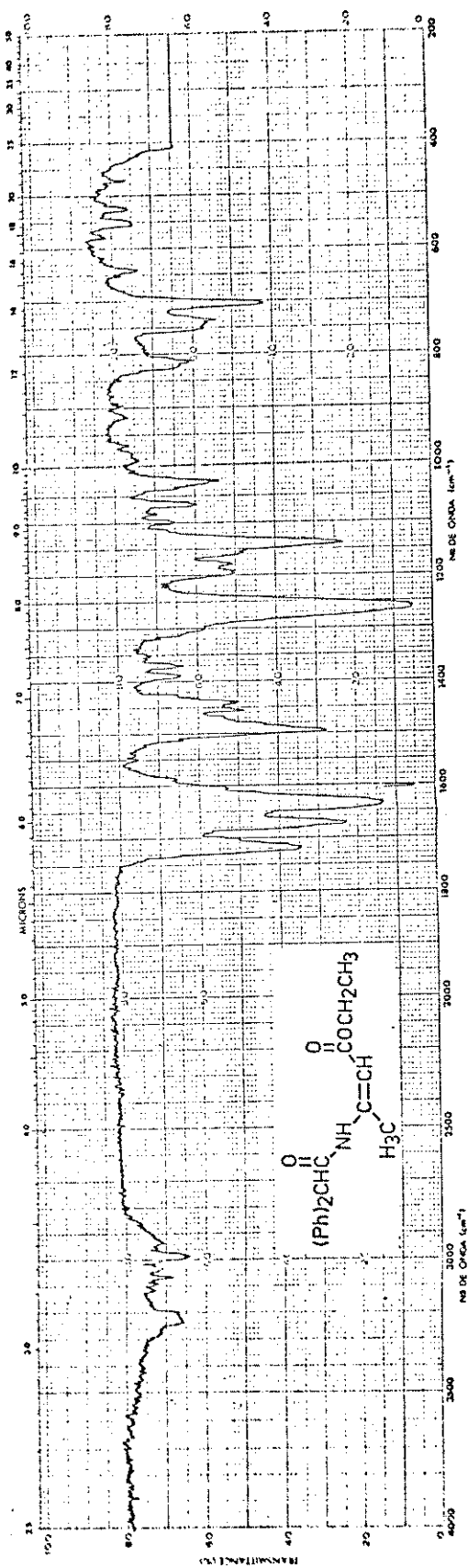


Espectro 16 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10c (KBr)

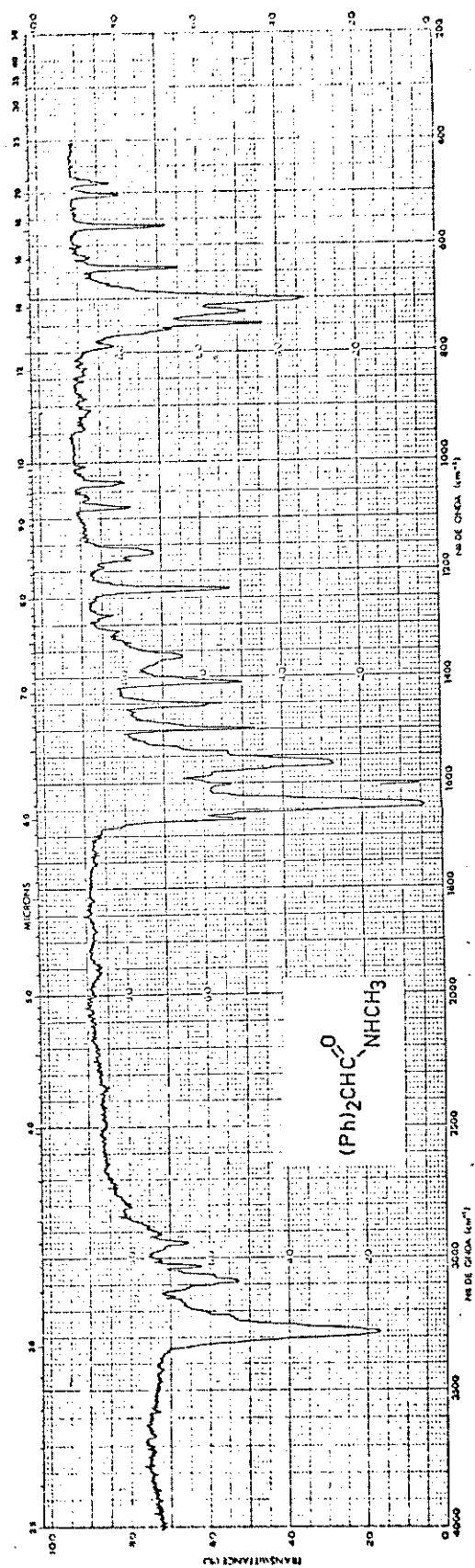
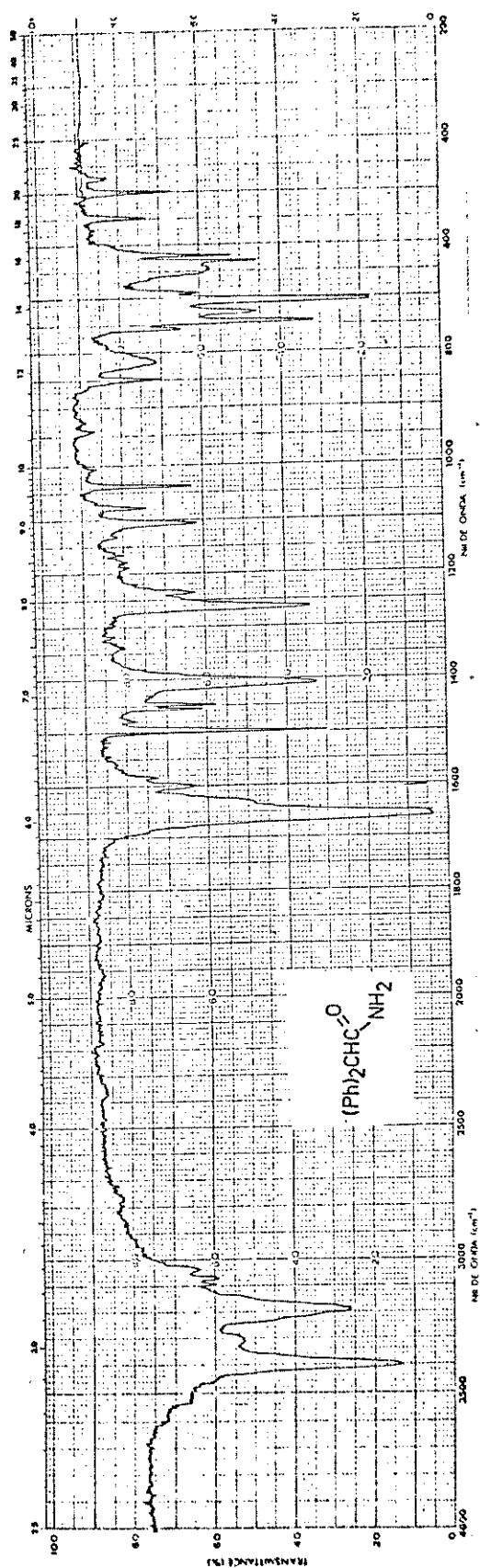


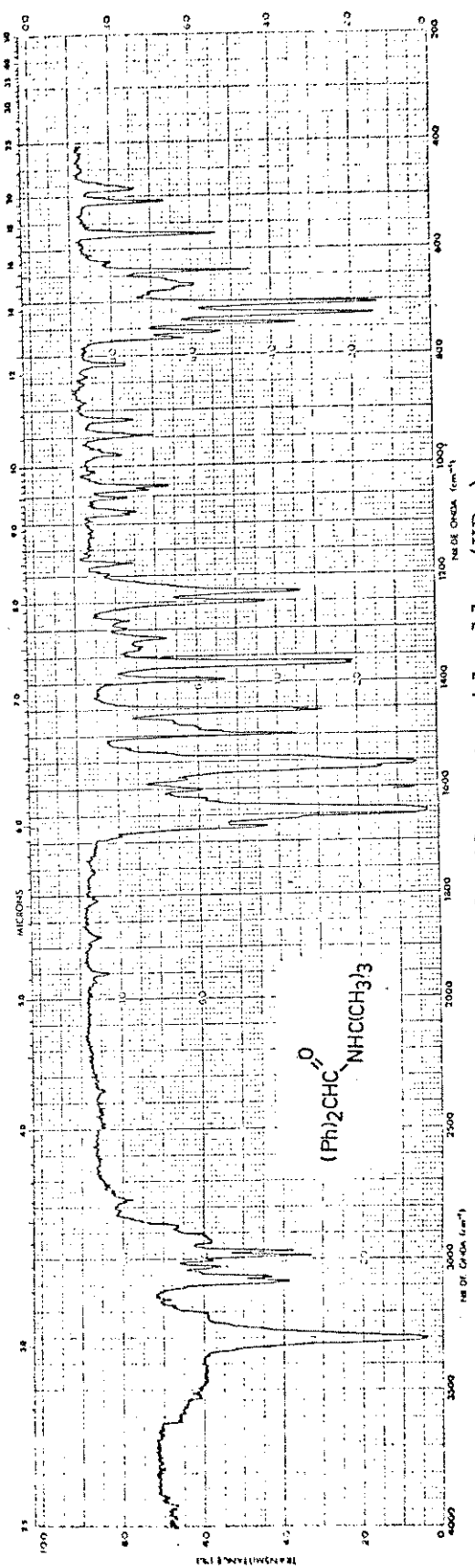


Espectro 19 - i.v. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10f (KBr)

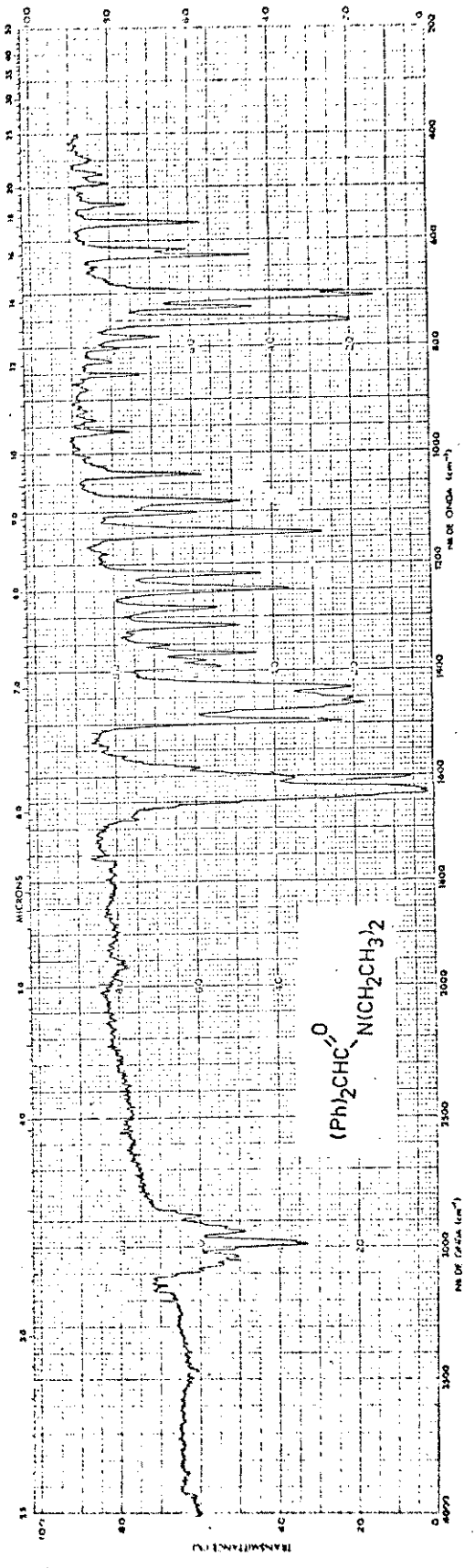


Espectro 20 - i.v. da N-(difenil-acetil)-enaminona 12 (filme)

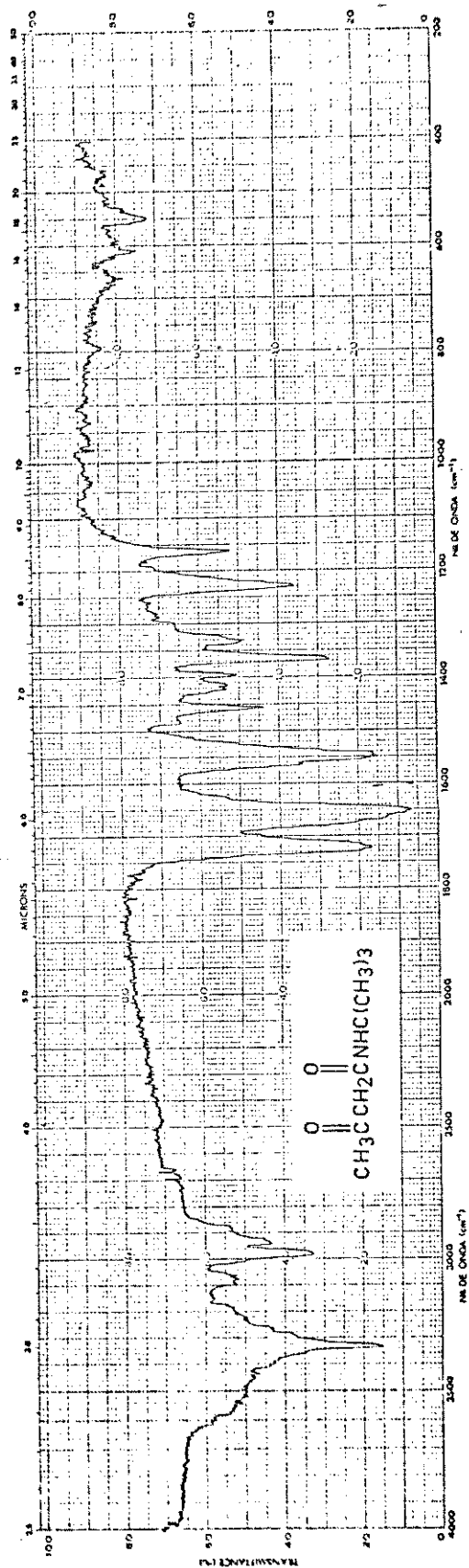
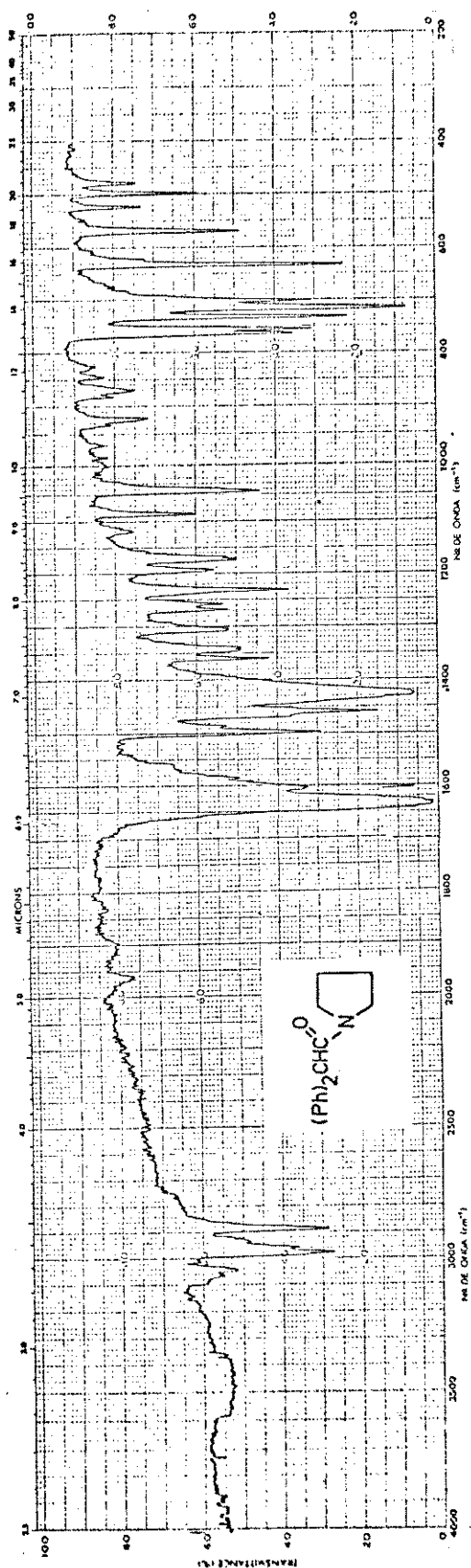


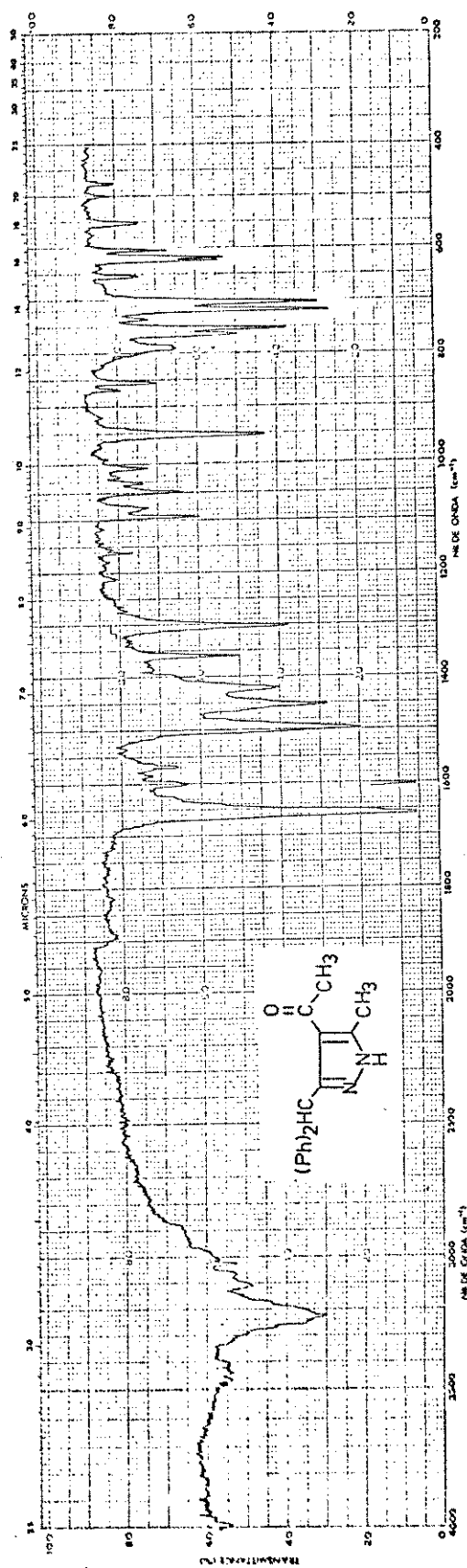
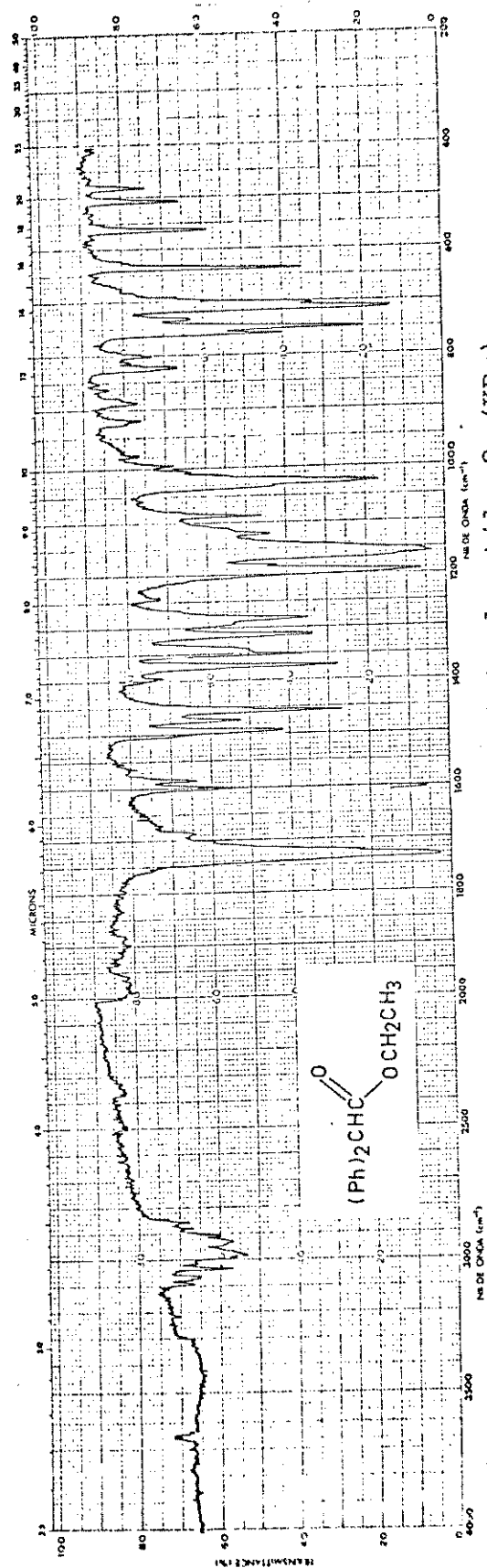


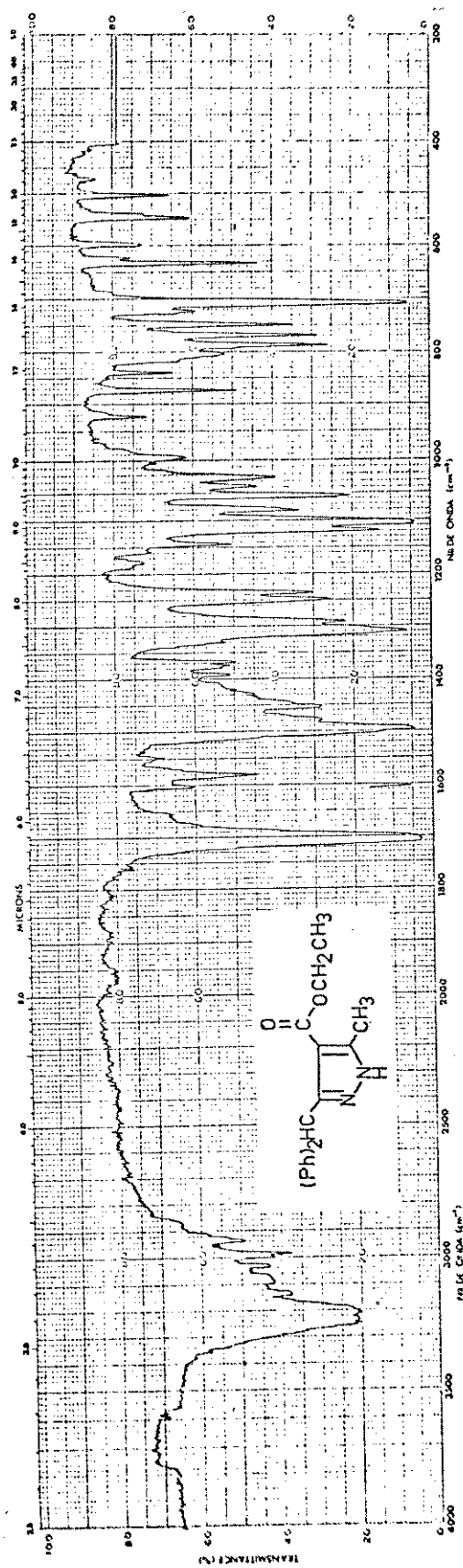
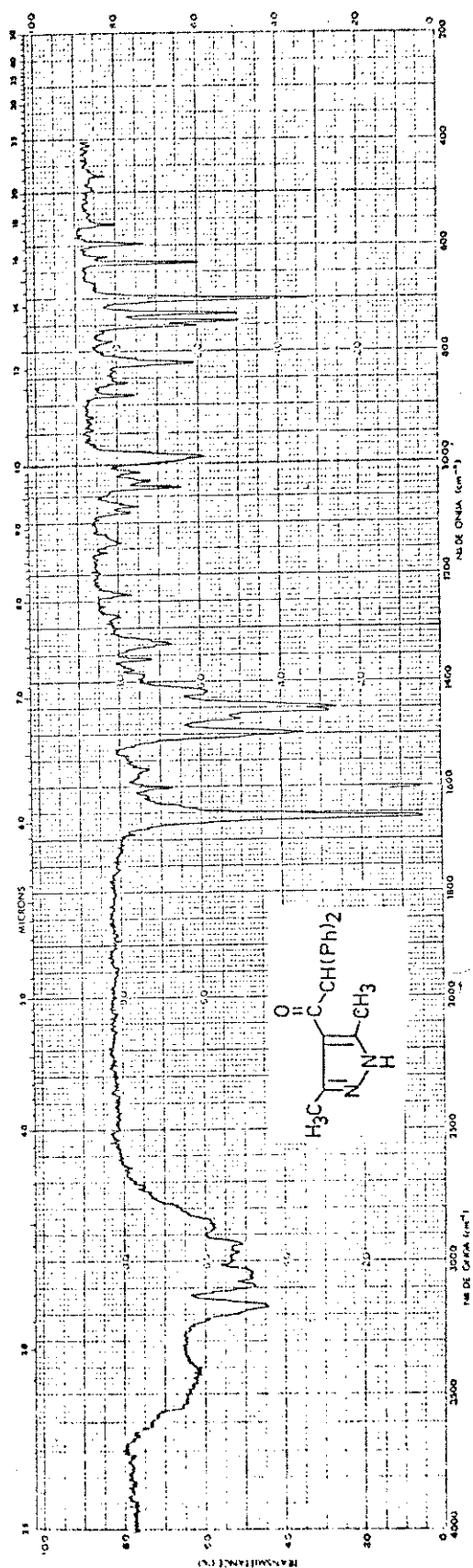
Espectro 23 - i.v. da α-difenil-acetamida lld (KBr)

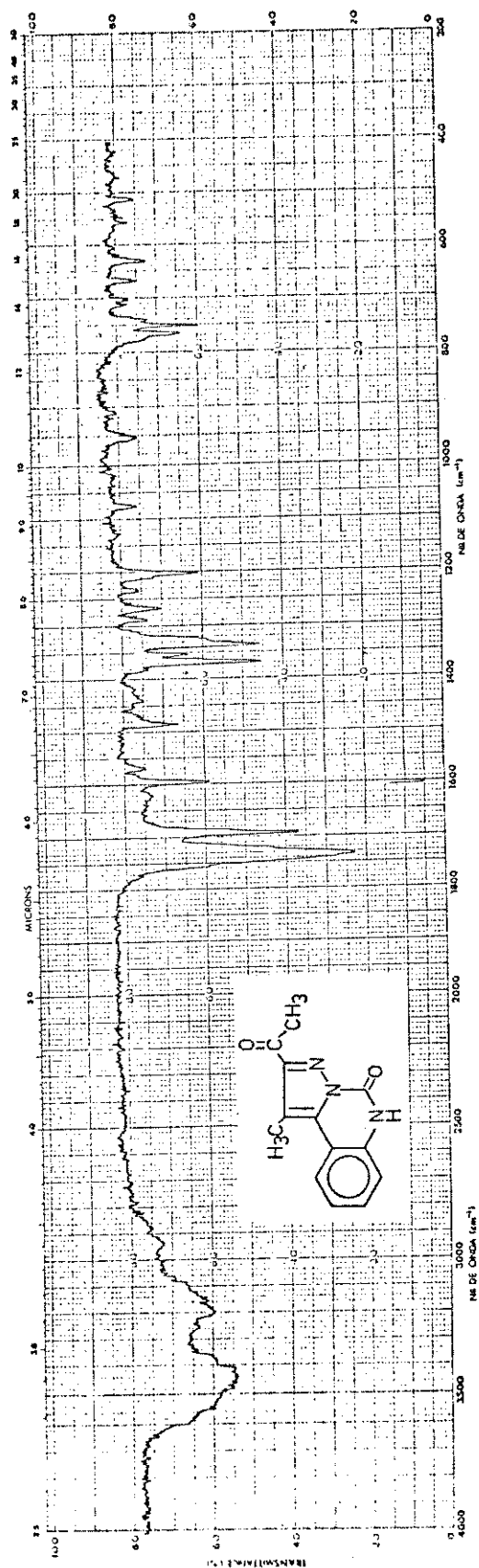


Espectro 24 - i.v. da α-difenil-acetamida lld (KBr)

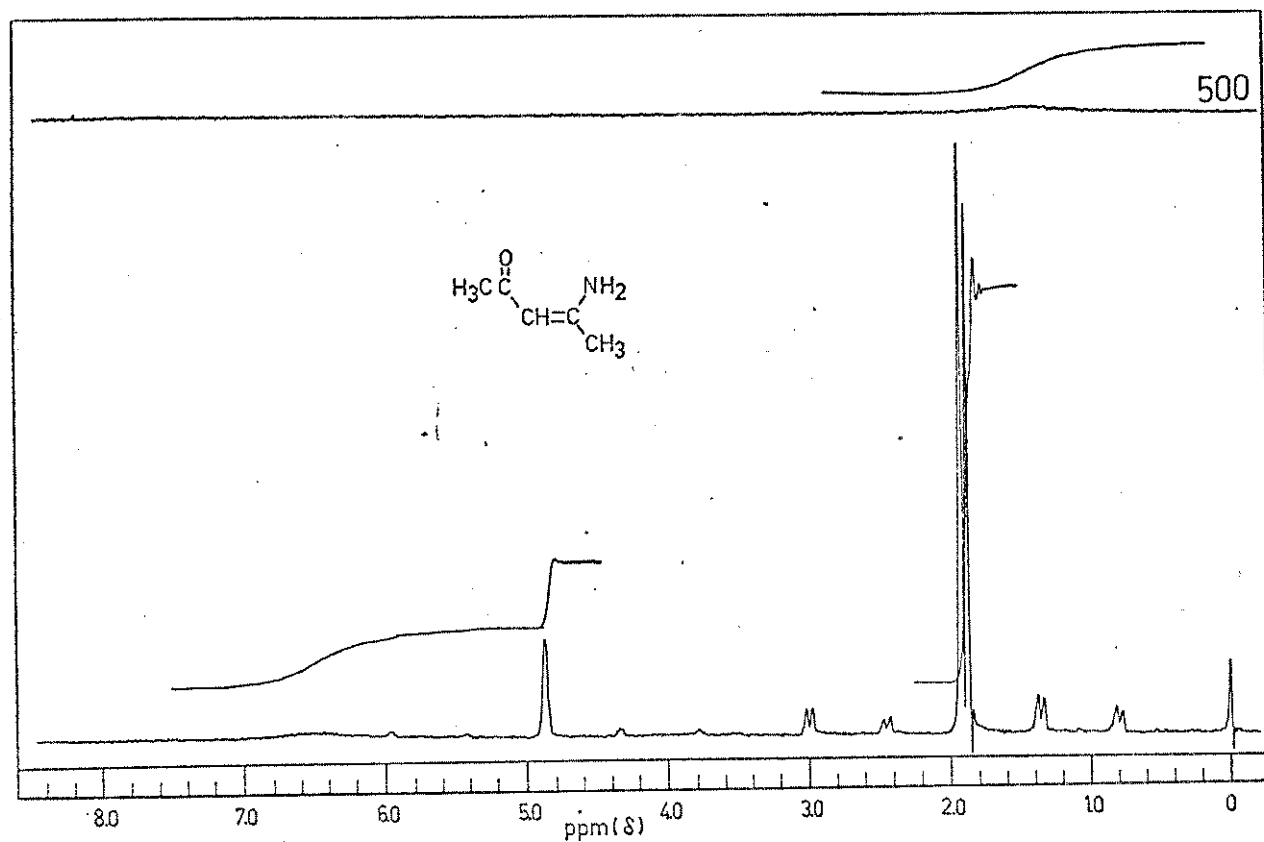
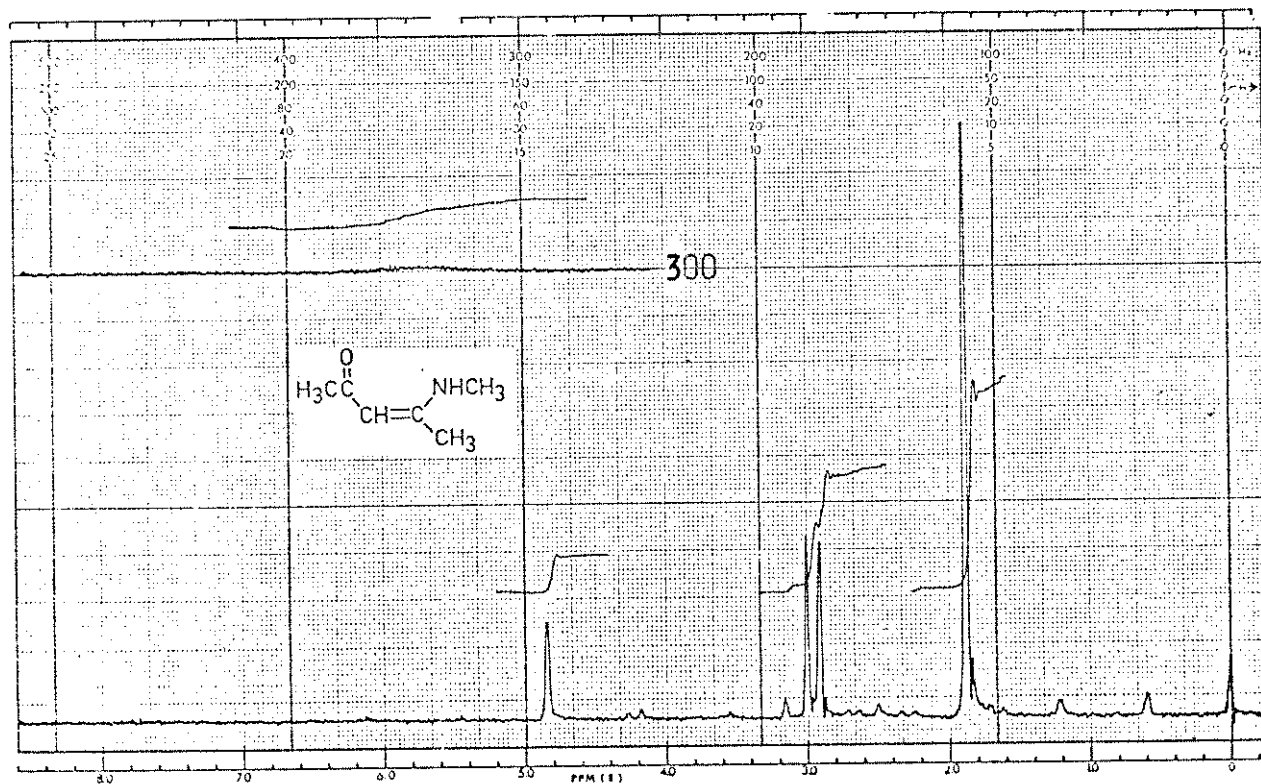


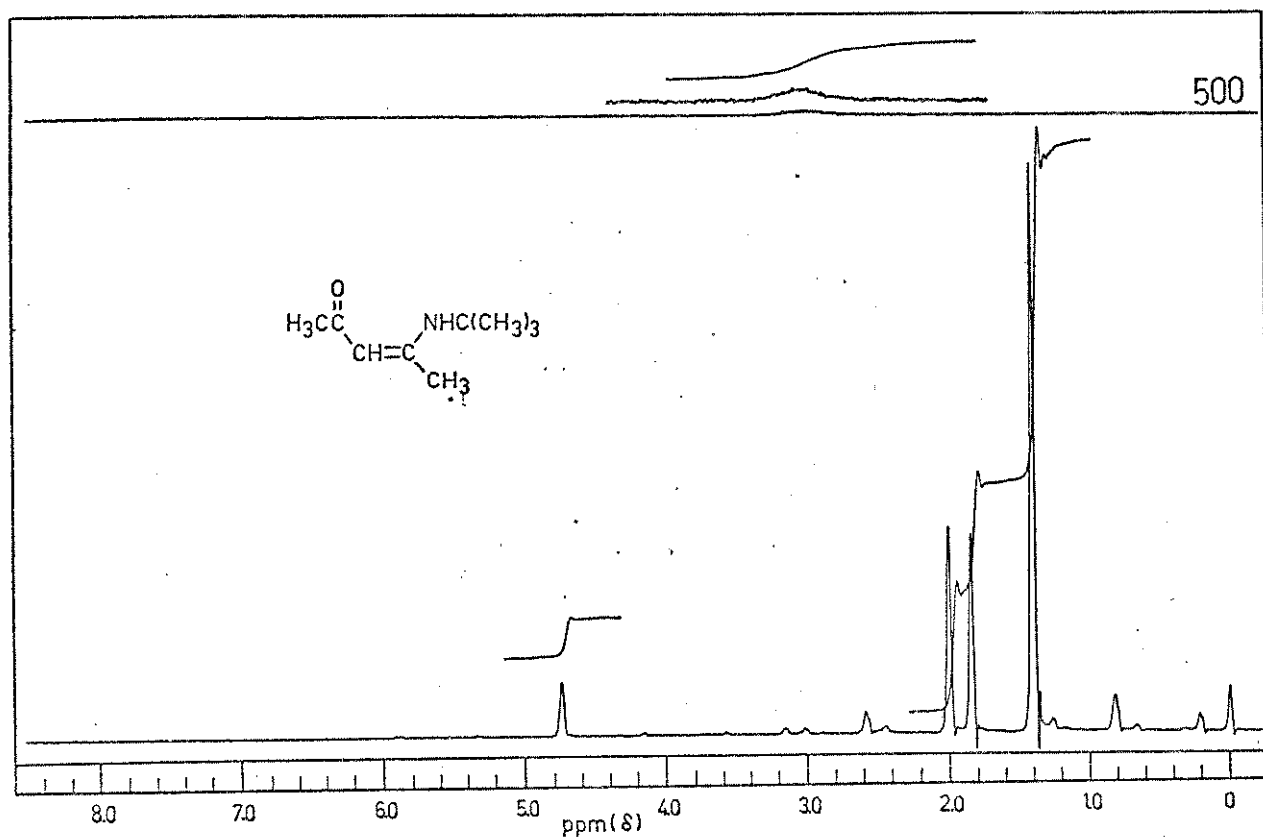
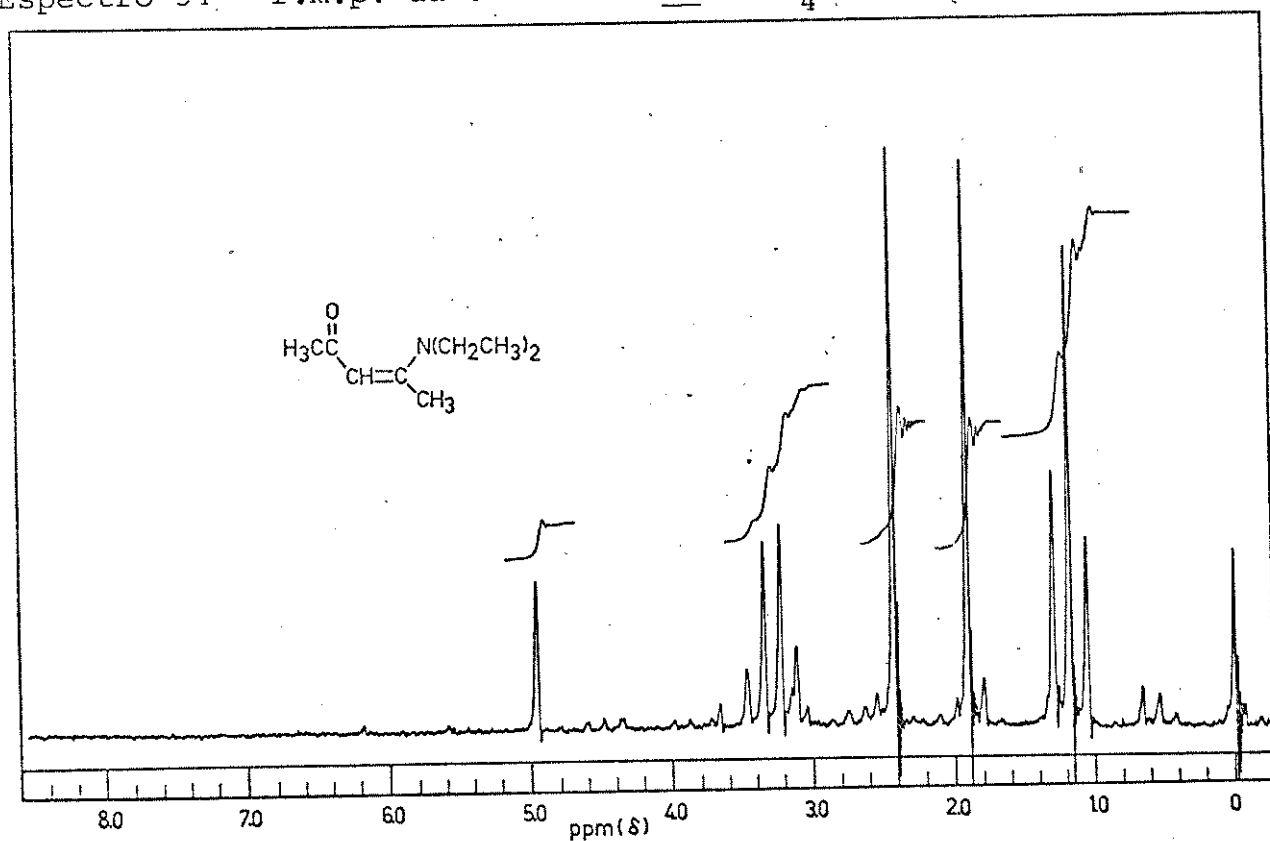


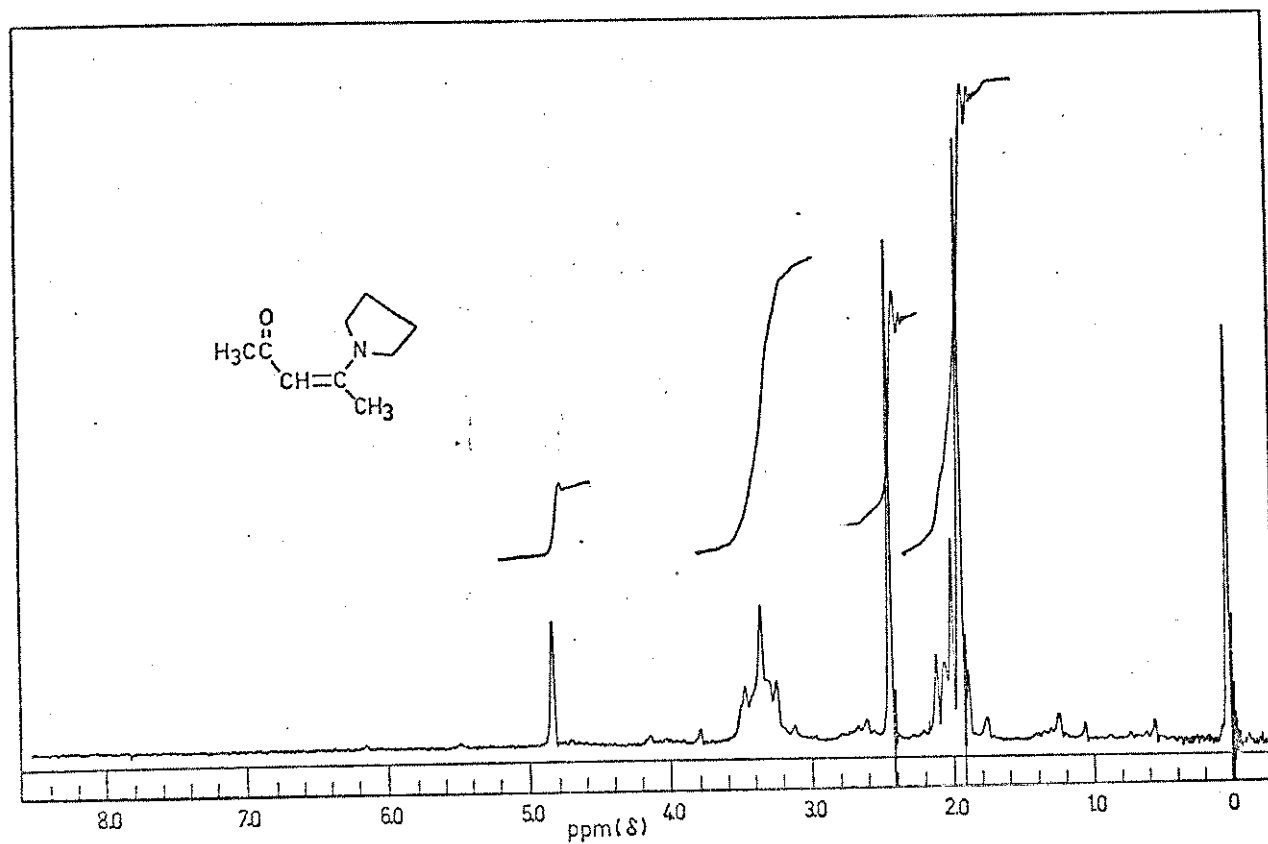
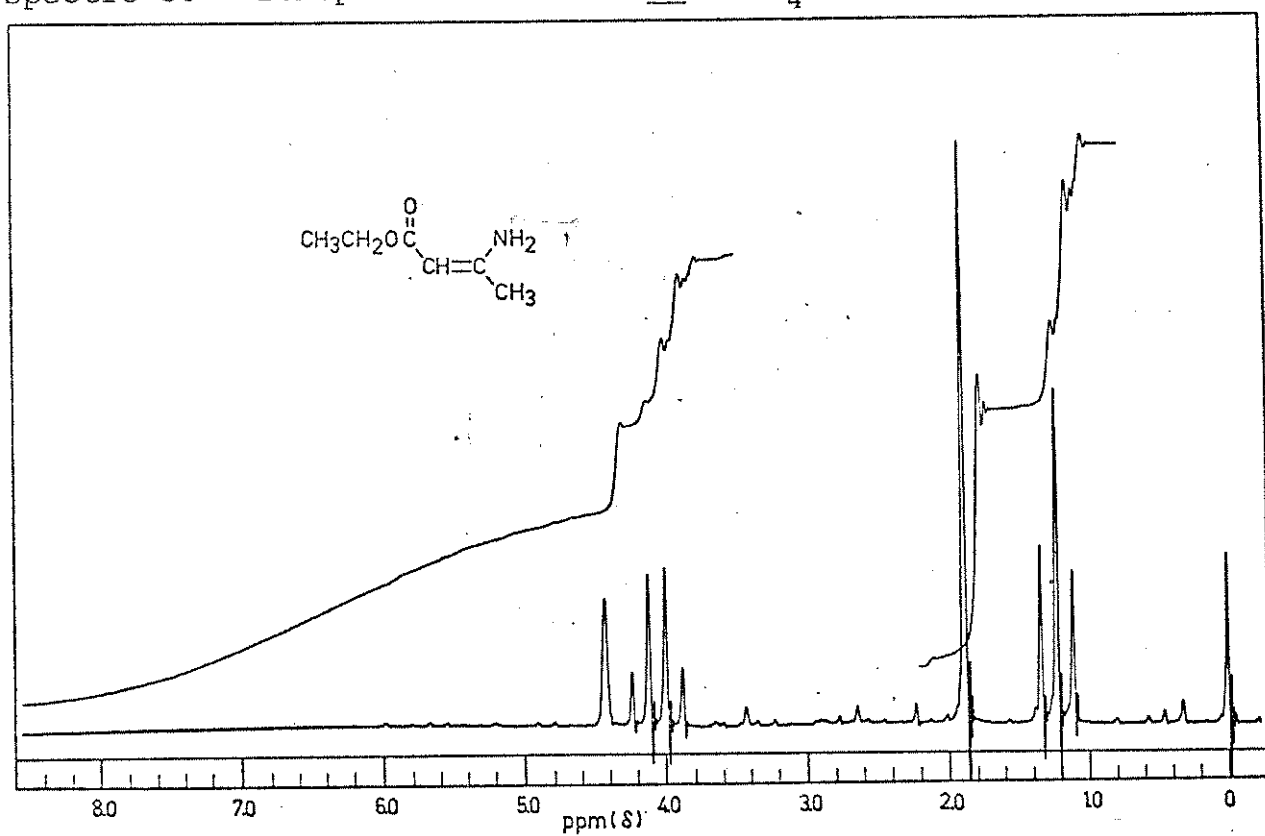


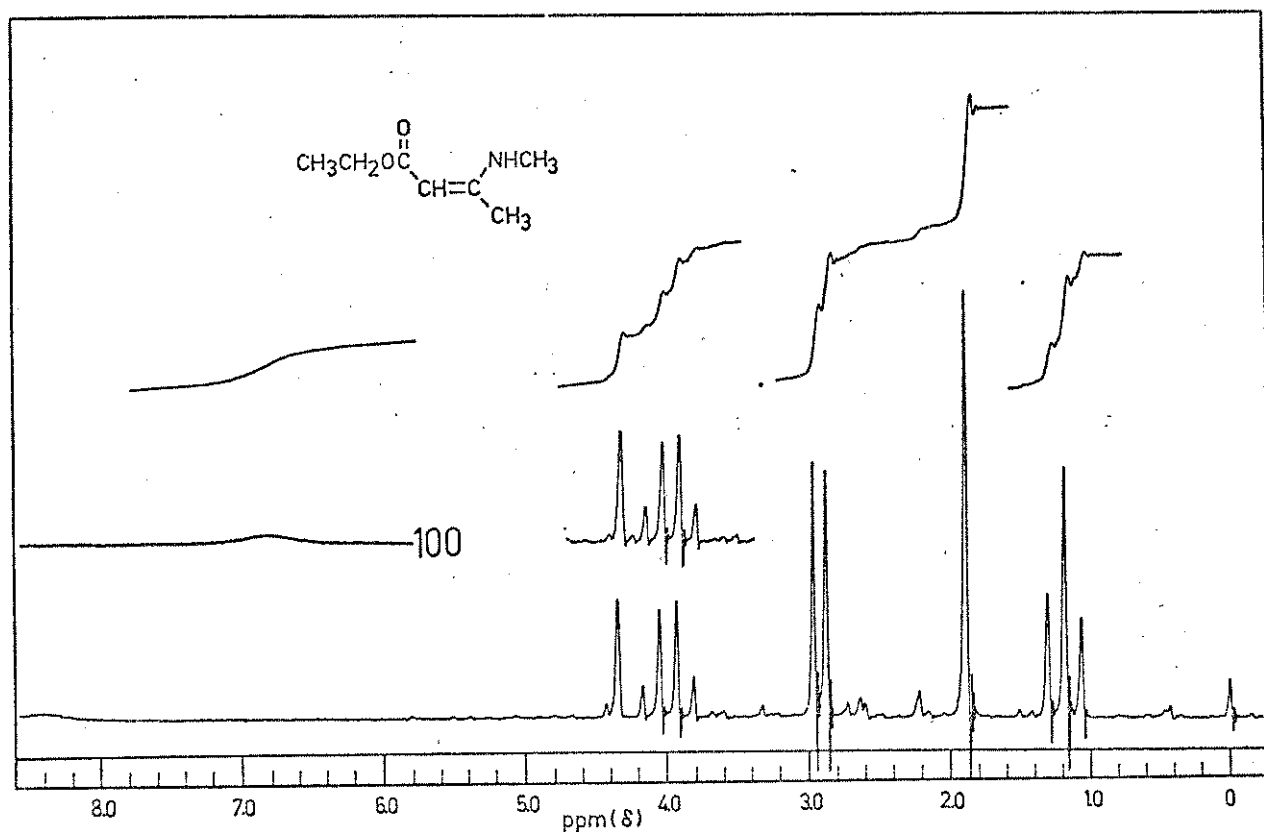
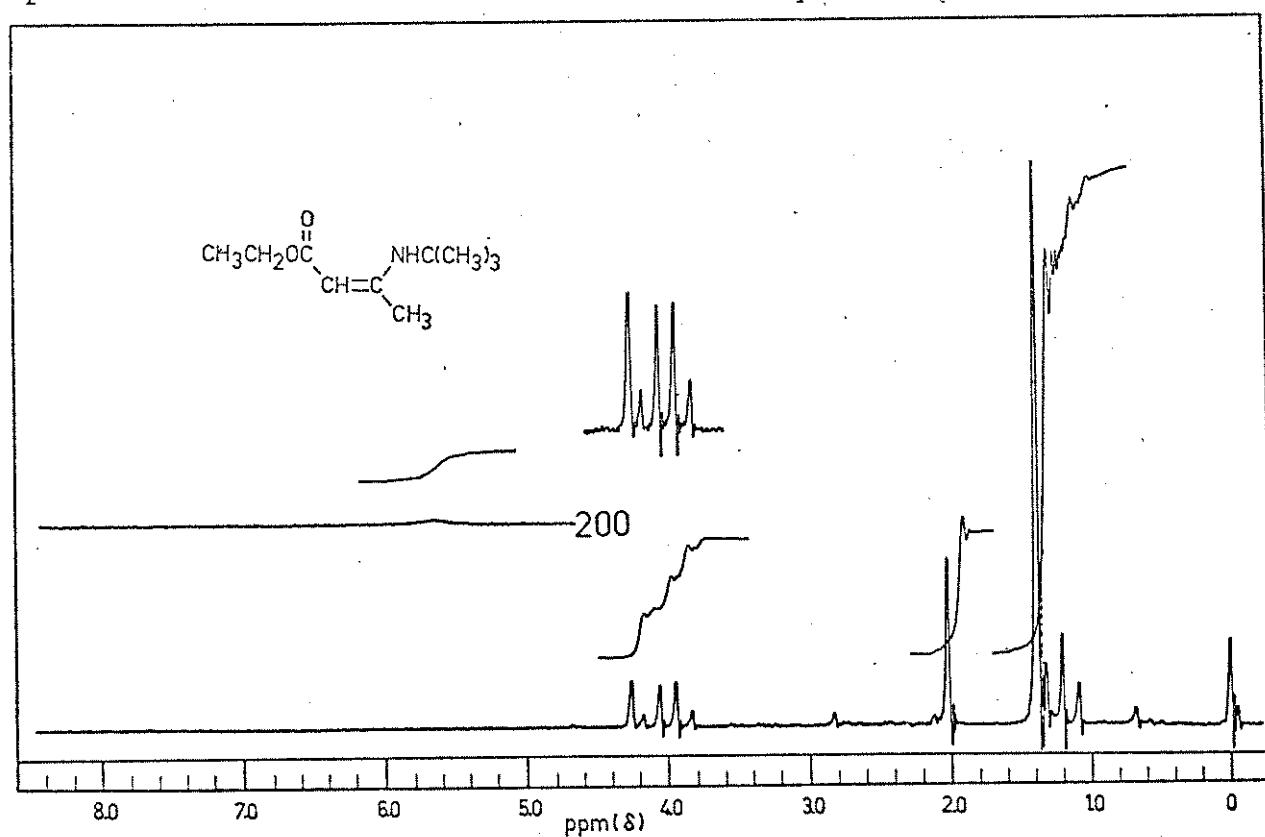


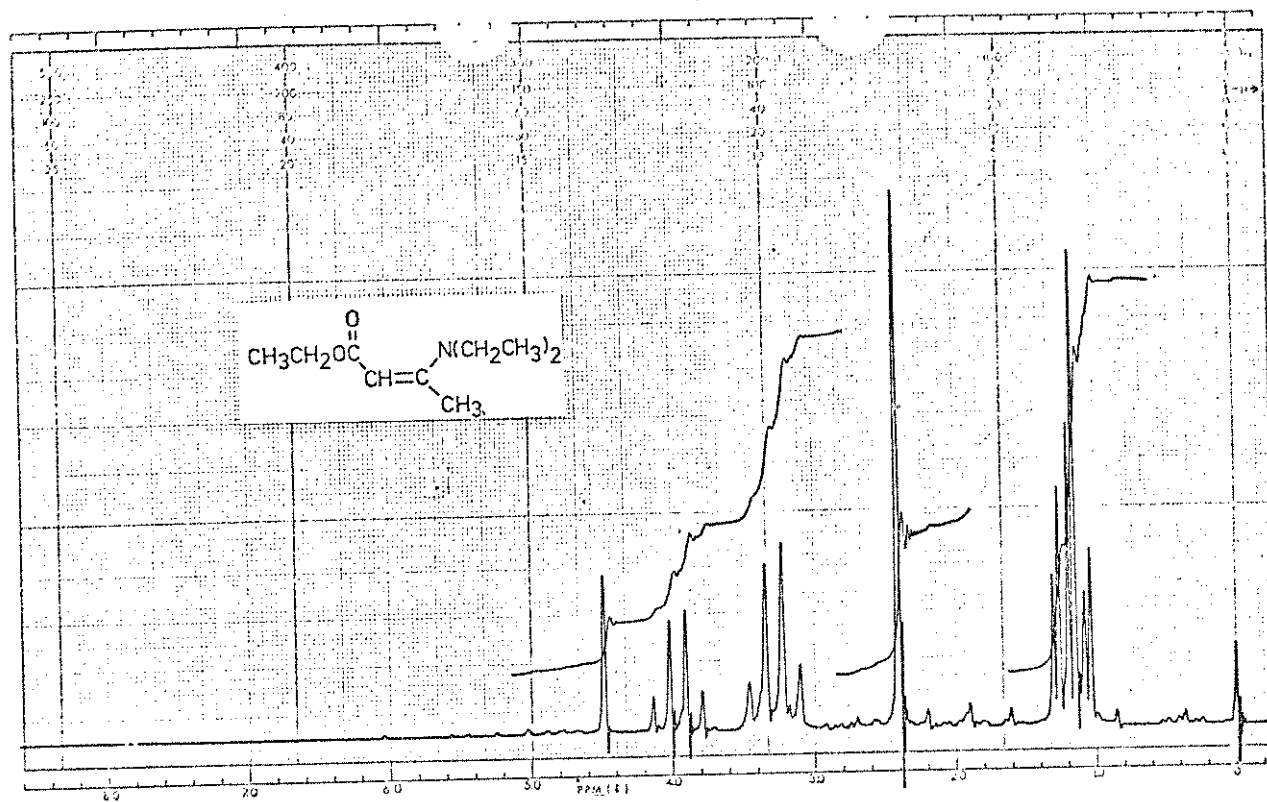
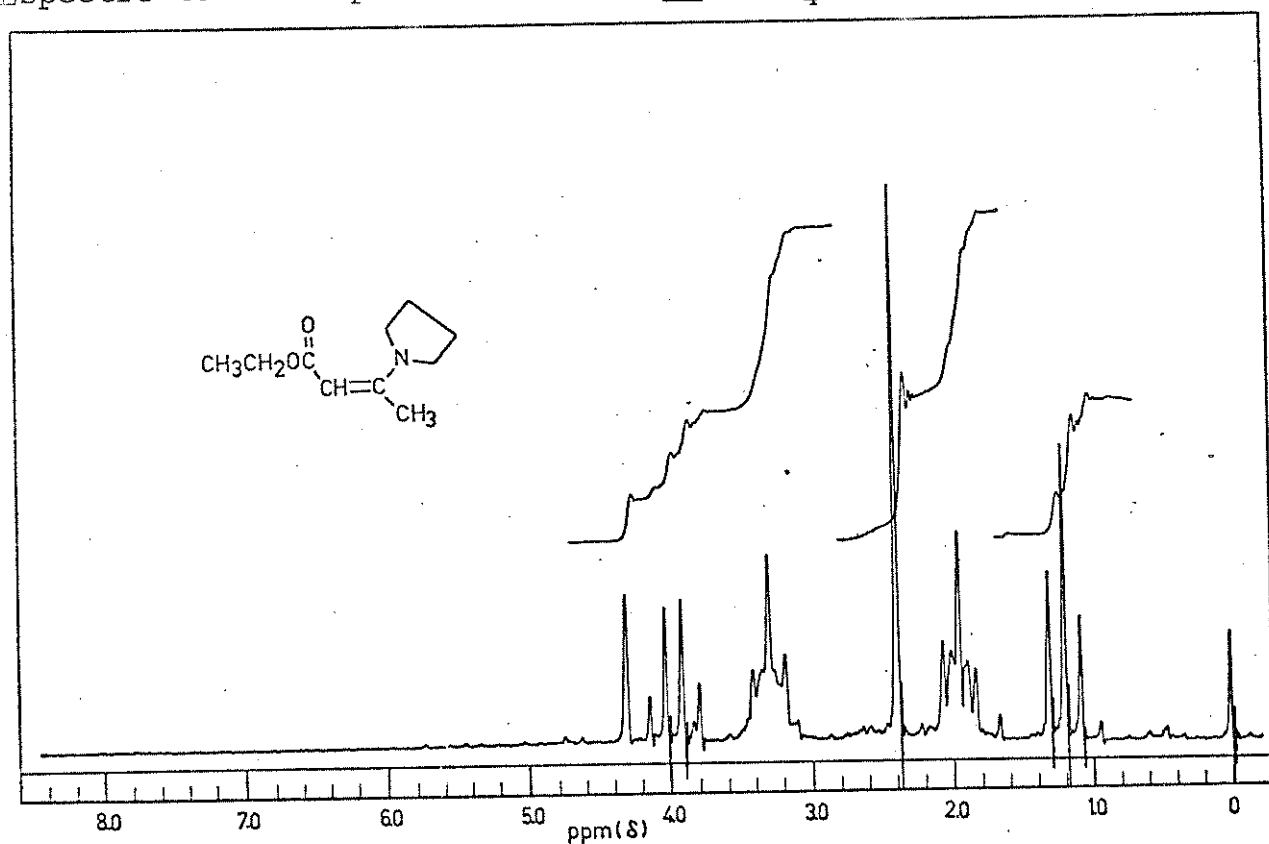
Espectro 31 - i.v. da pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5 (6H)-ona 20 (KBr)

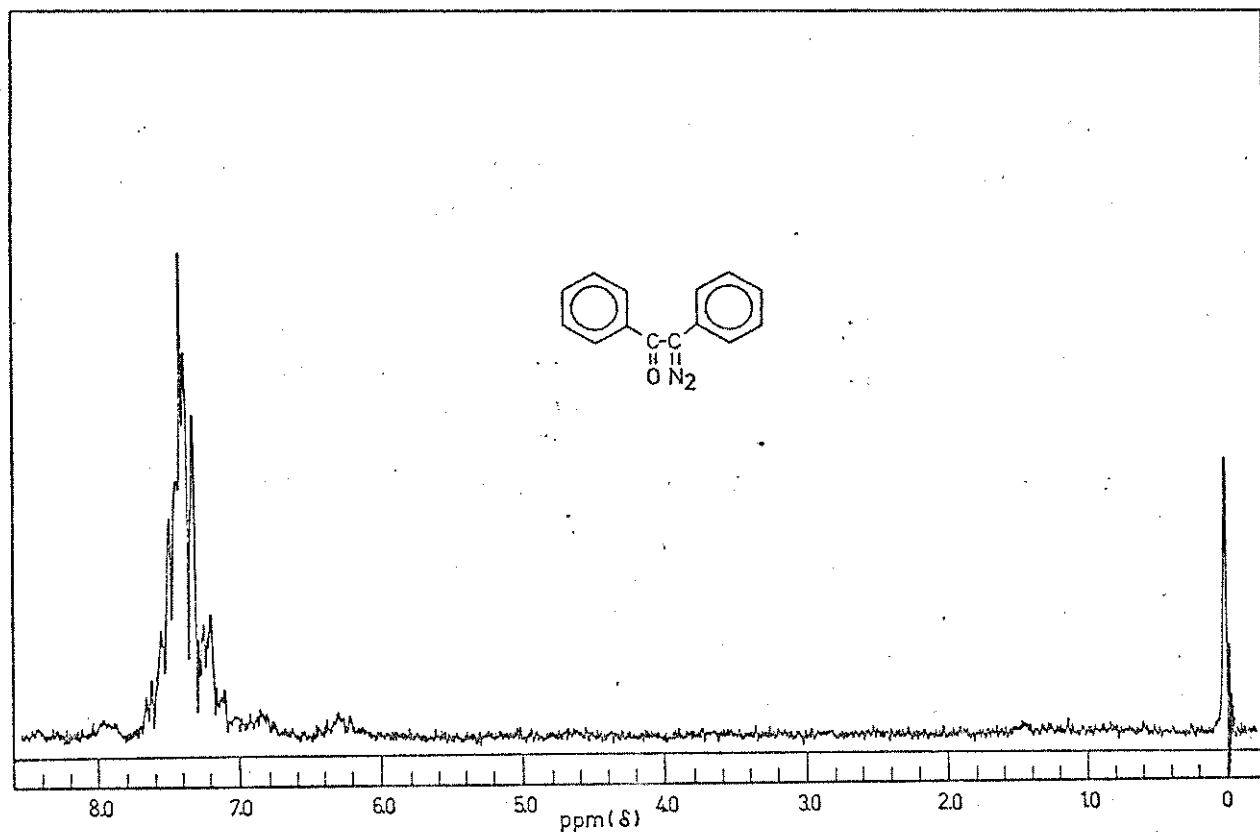
Espectro 32 - r.m.p. da enaminona 1a (CCl₄)Espectro 33 - r.m.p. da enaminona 1b (CCl₄)

Espectro 34 - r.m.p. da enaminona 1c (CCl_4)Espectro 35 - r.m.p. da enaminona 1d (CCl_4)

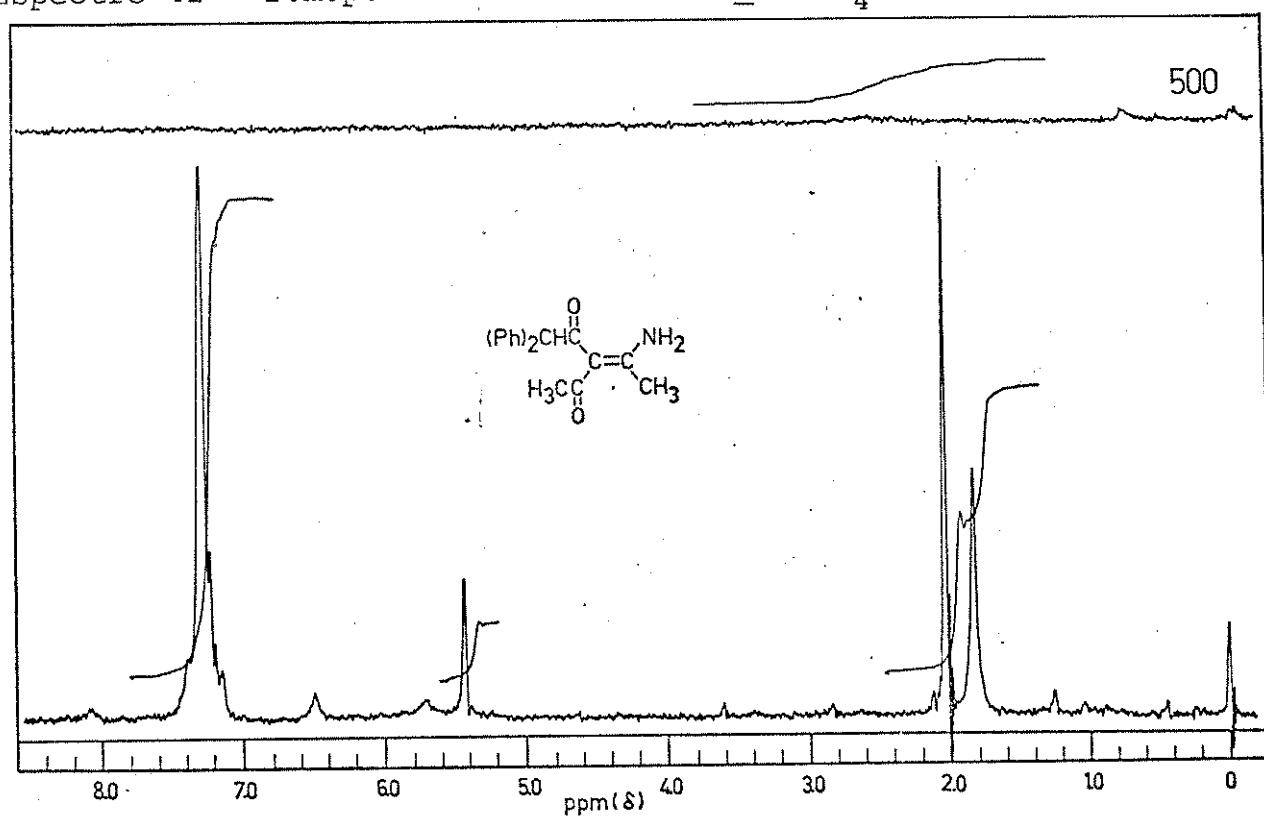
Espectro 36 - r.m.p. da enaminona 1e (CCl_4)Espectro 37 - r.m.p. da enaminona 1f (CCl_4)

Espectro 38 - r.m.p. da enaminona 1g (CCl_4)Espectro 39 - r.m.p. da enaminona 1h (CCl_4)

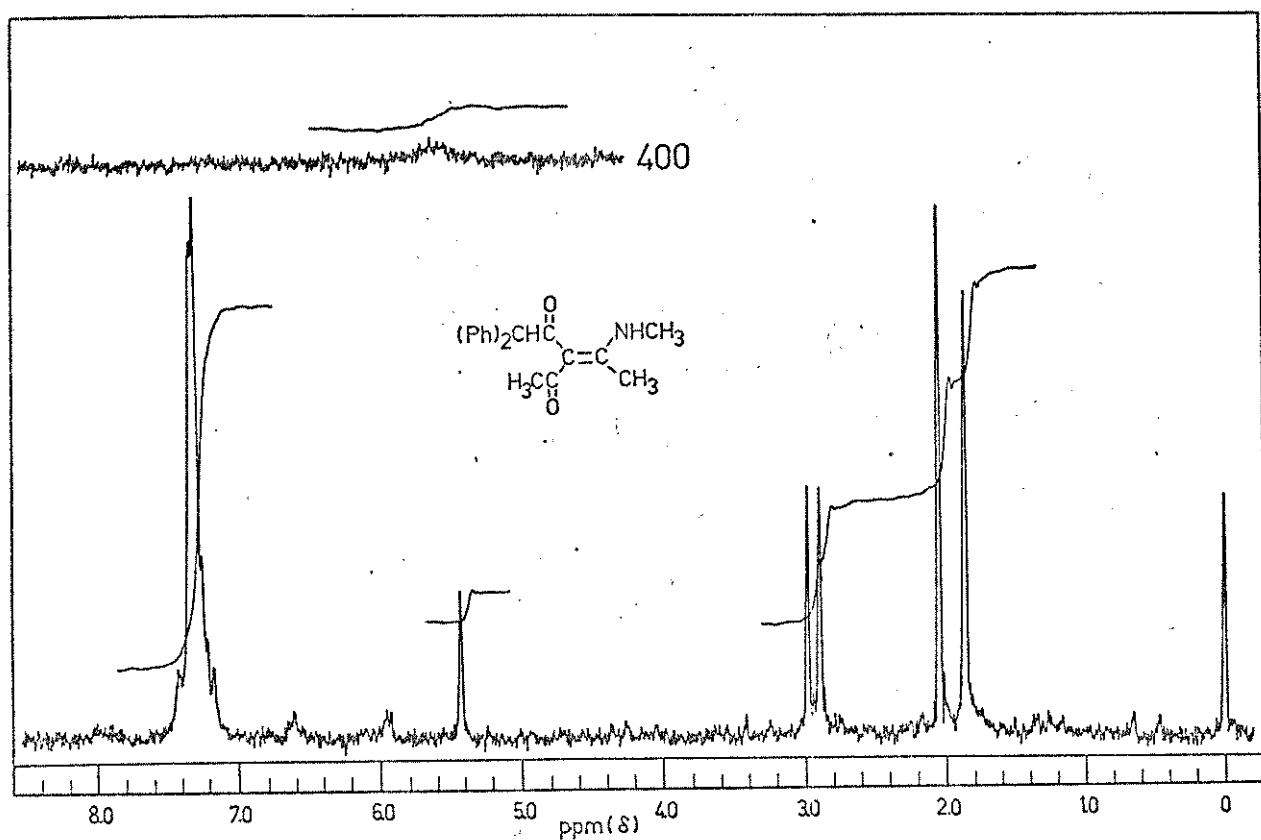
Espectro 40 - r.m.p. da enaminona 1i (CCl_4)Espectro 41 - r.m.p. da enaminona 1j (CCl_4)



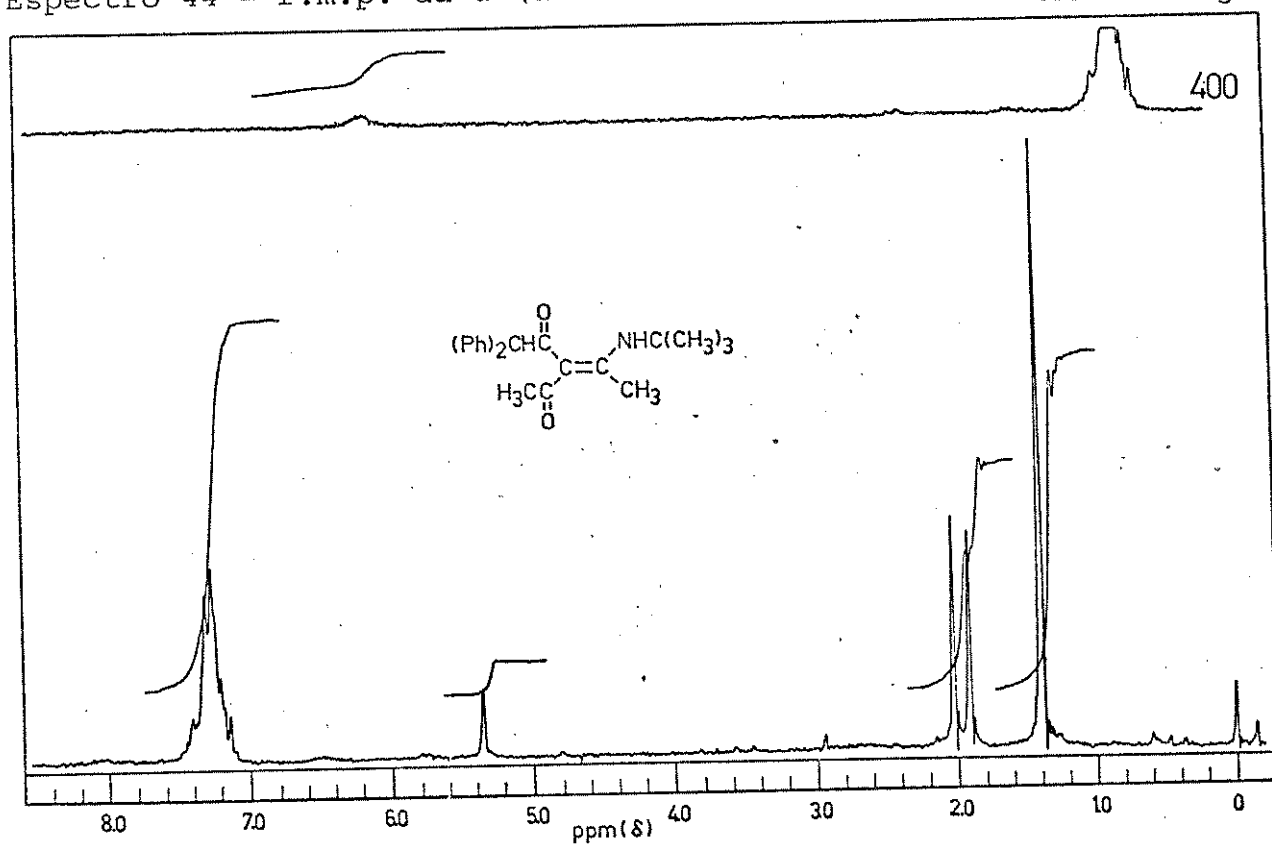
Espectro 42 - r.m.p. da α -diazocetona 4 (CCl_4)



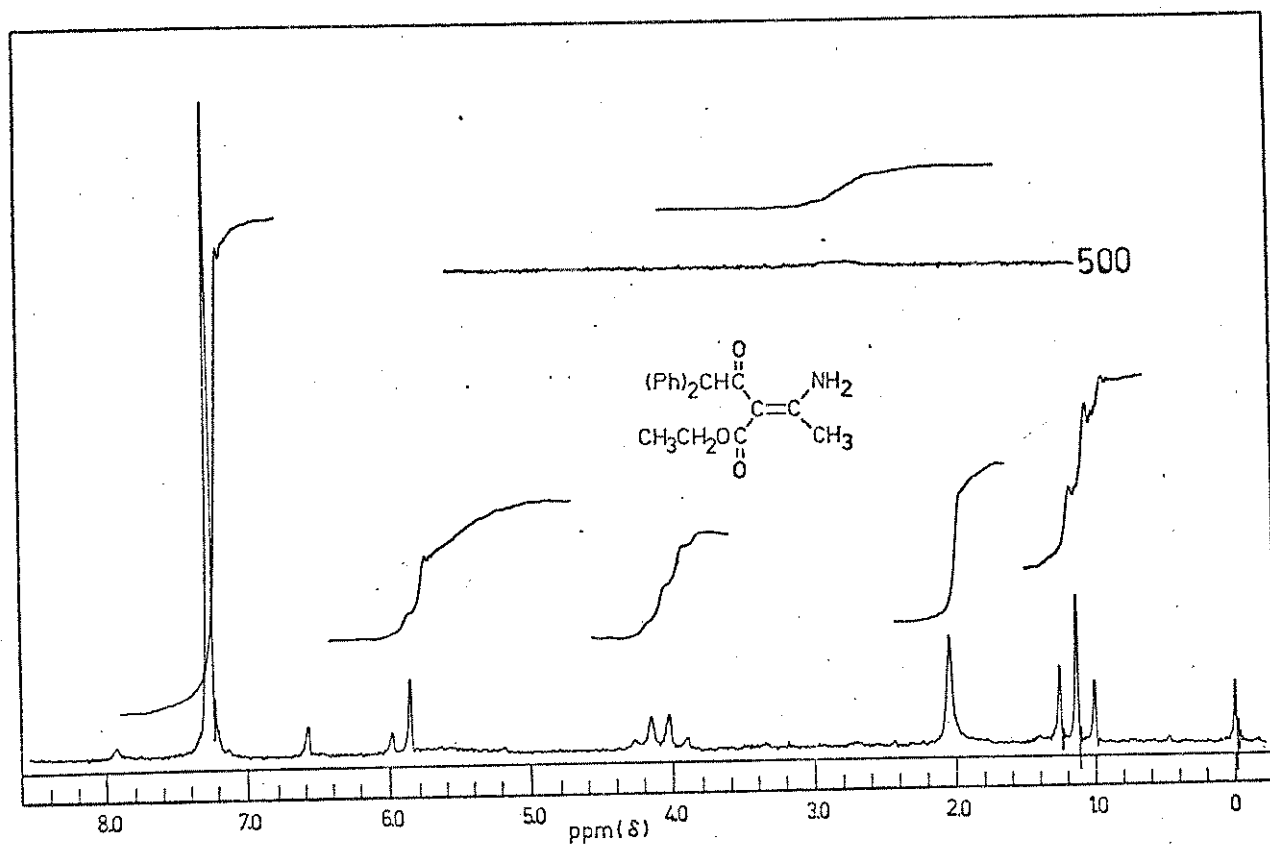
Espectro 43 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10a (CDCl_3)



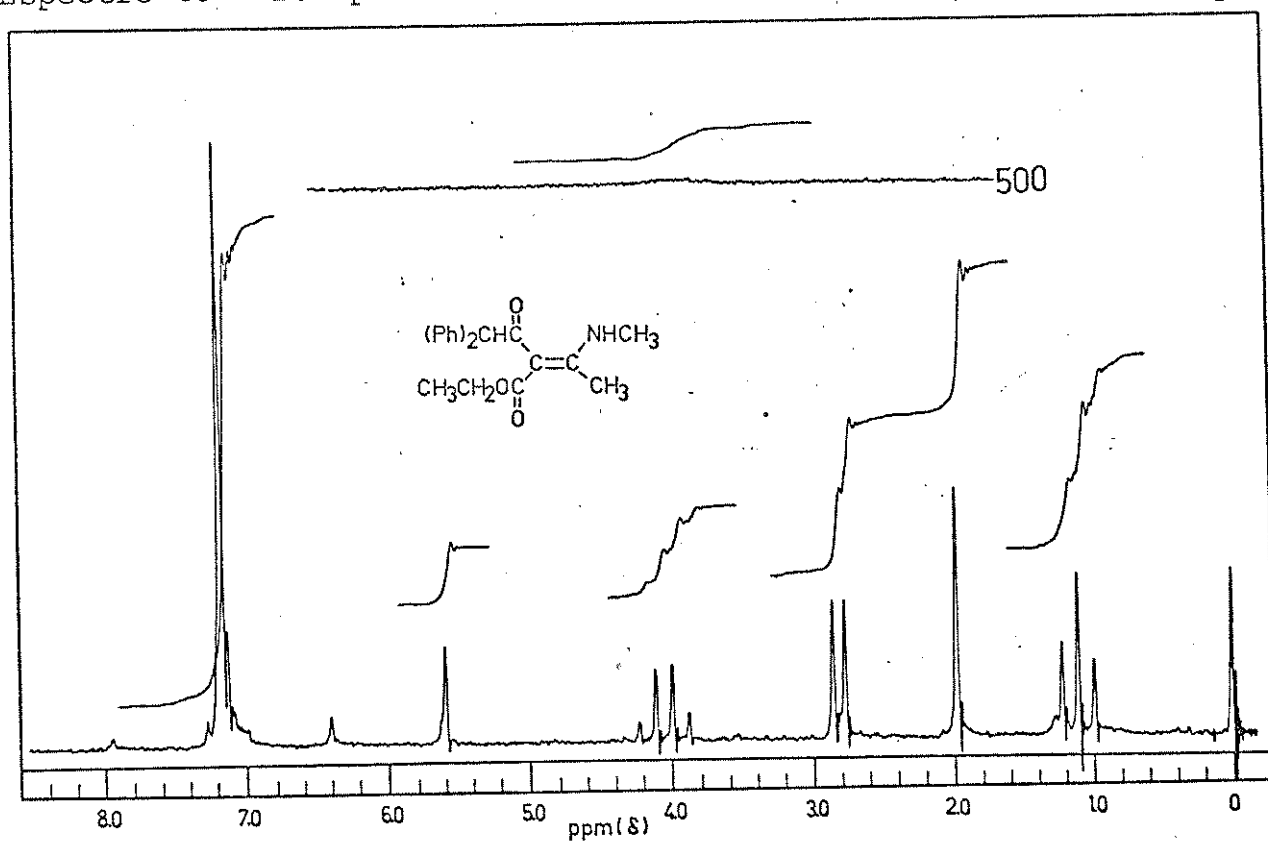
Espectro 44 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona **10b** (CDCl_3)



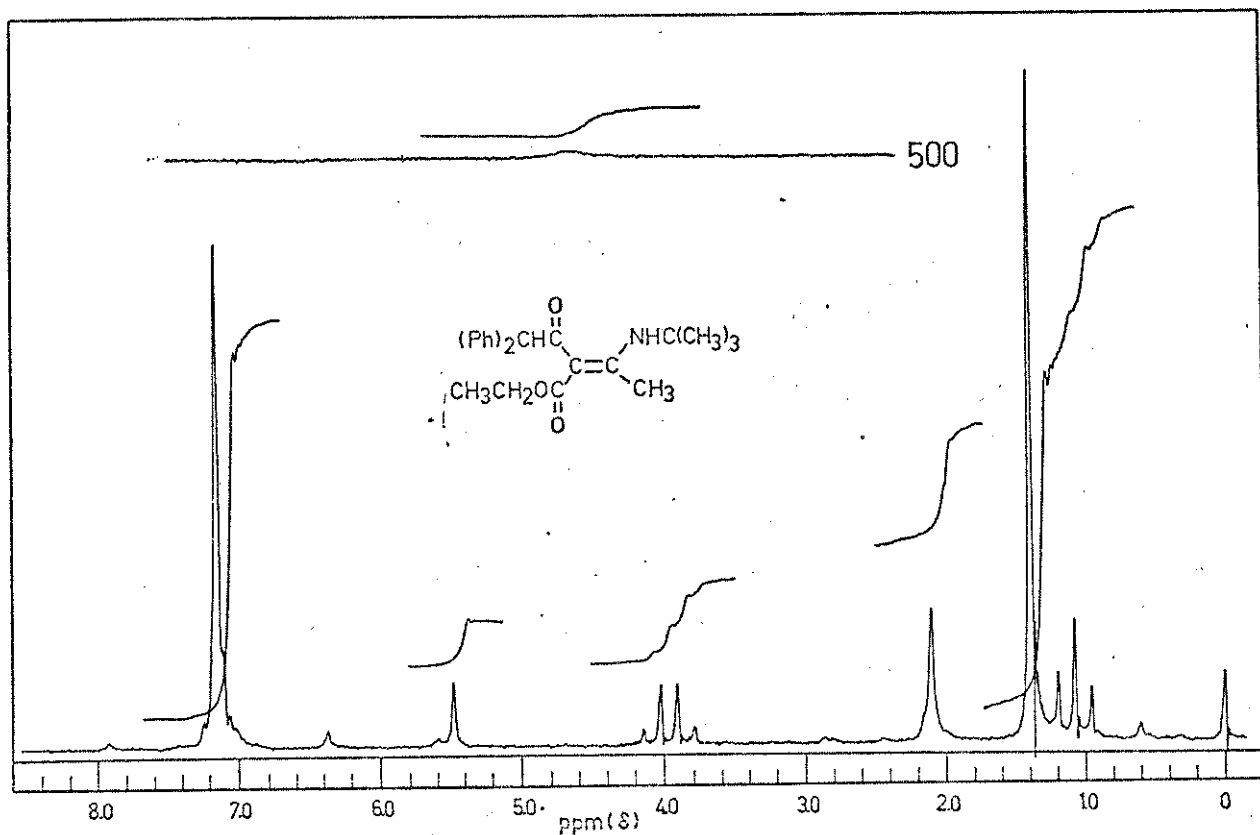
Espectro 45 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona **10c** (CDCl_3)



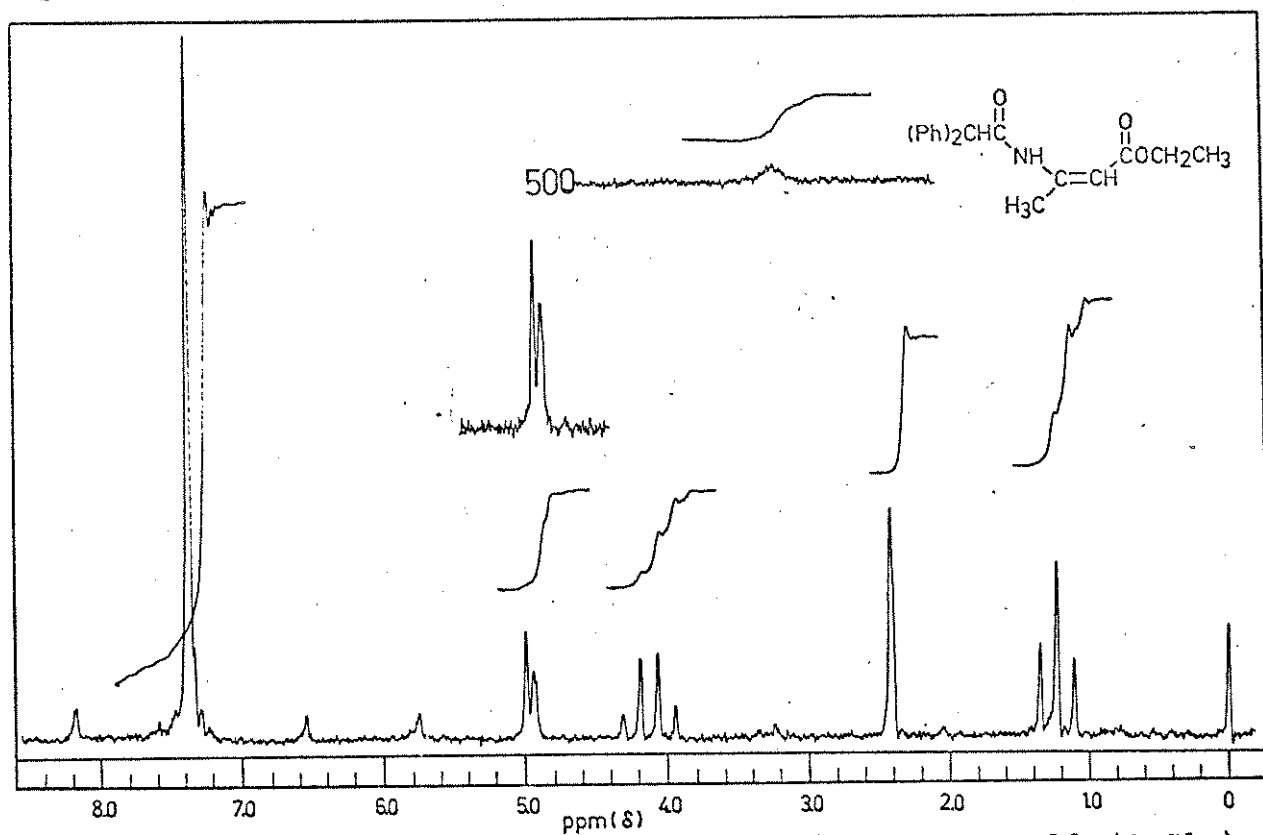
Espectro 46 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10d (CDCl_3)



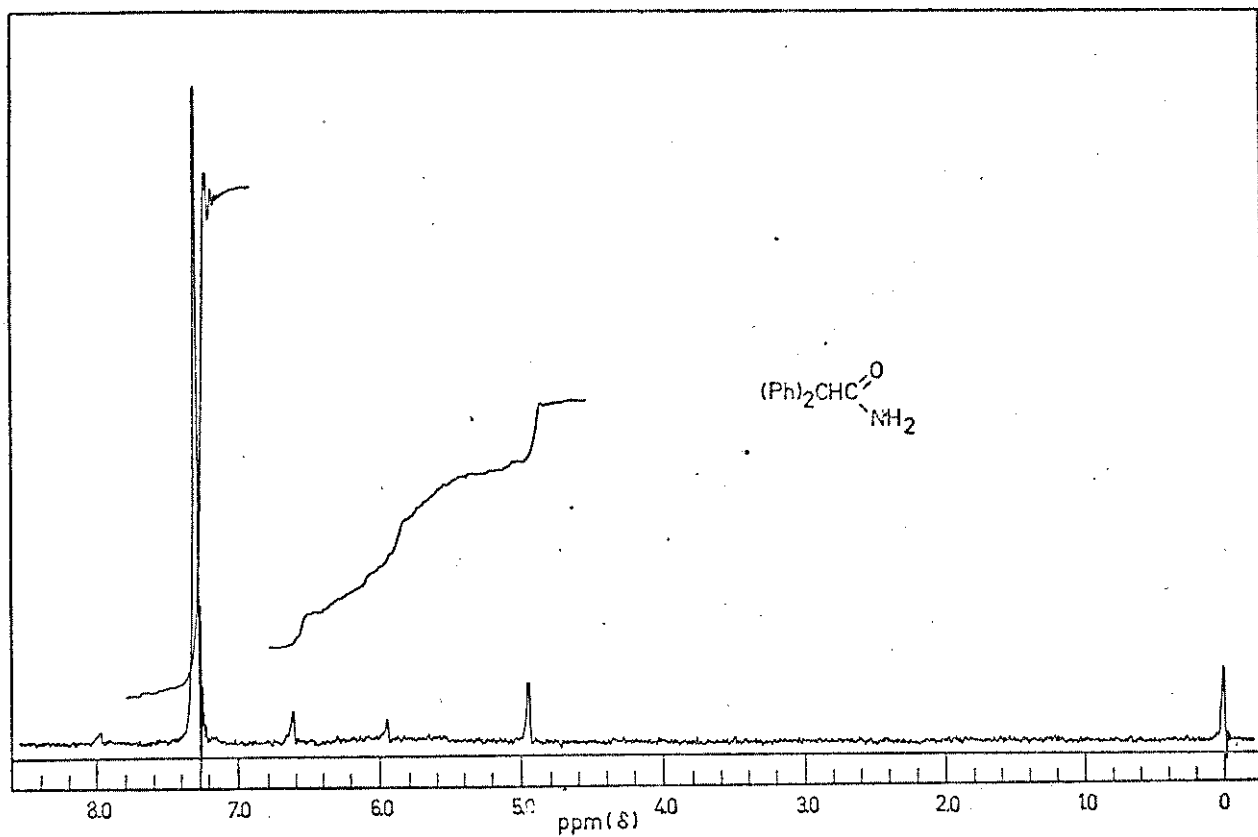
Espectro 47 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10e (CCl_4)



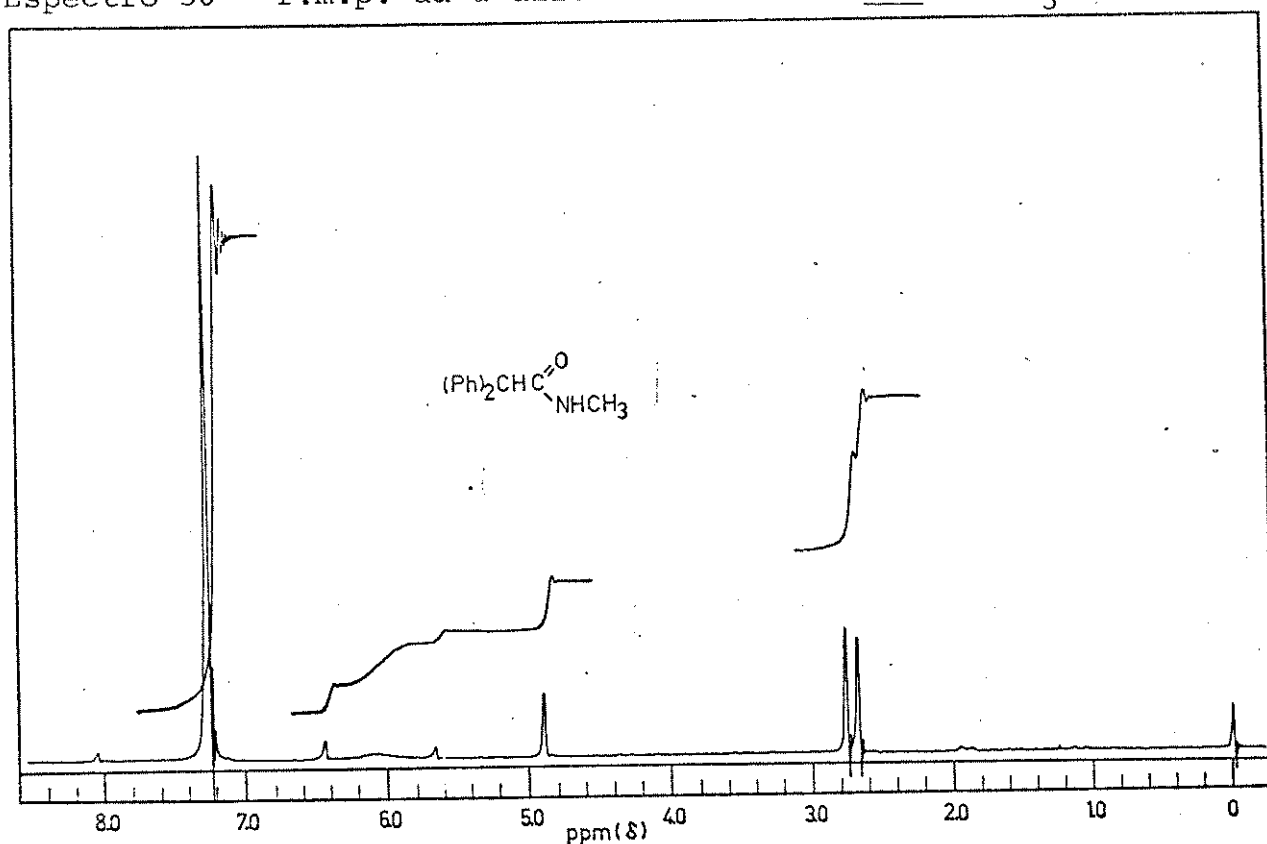
Espectro 48 - r.m.p. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10f (CCl_4)



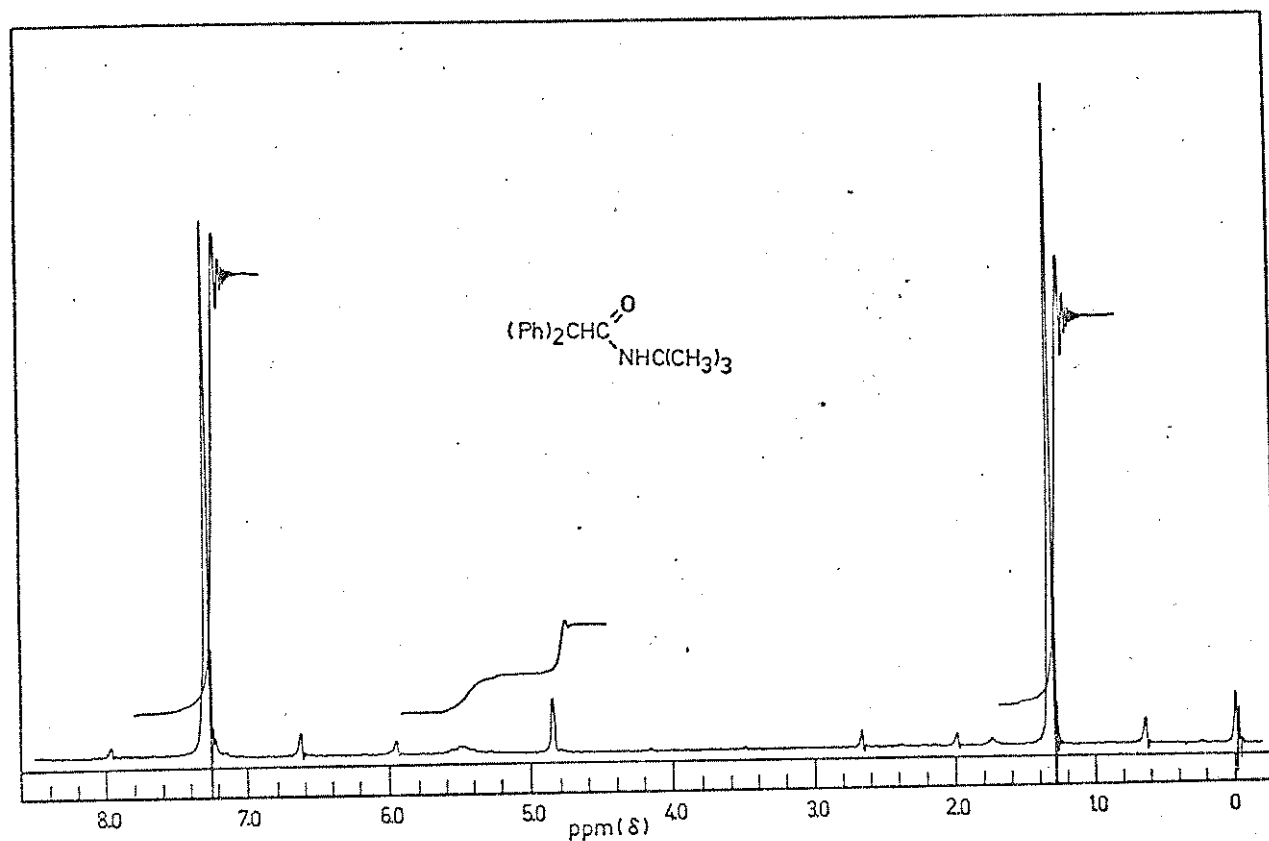
Espectro 49 - r.m.p. da N-(difenil-acetil)-enaminona 12 (CDCl_3)



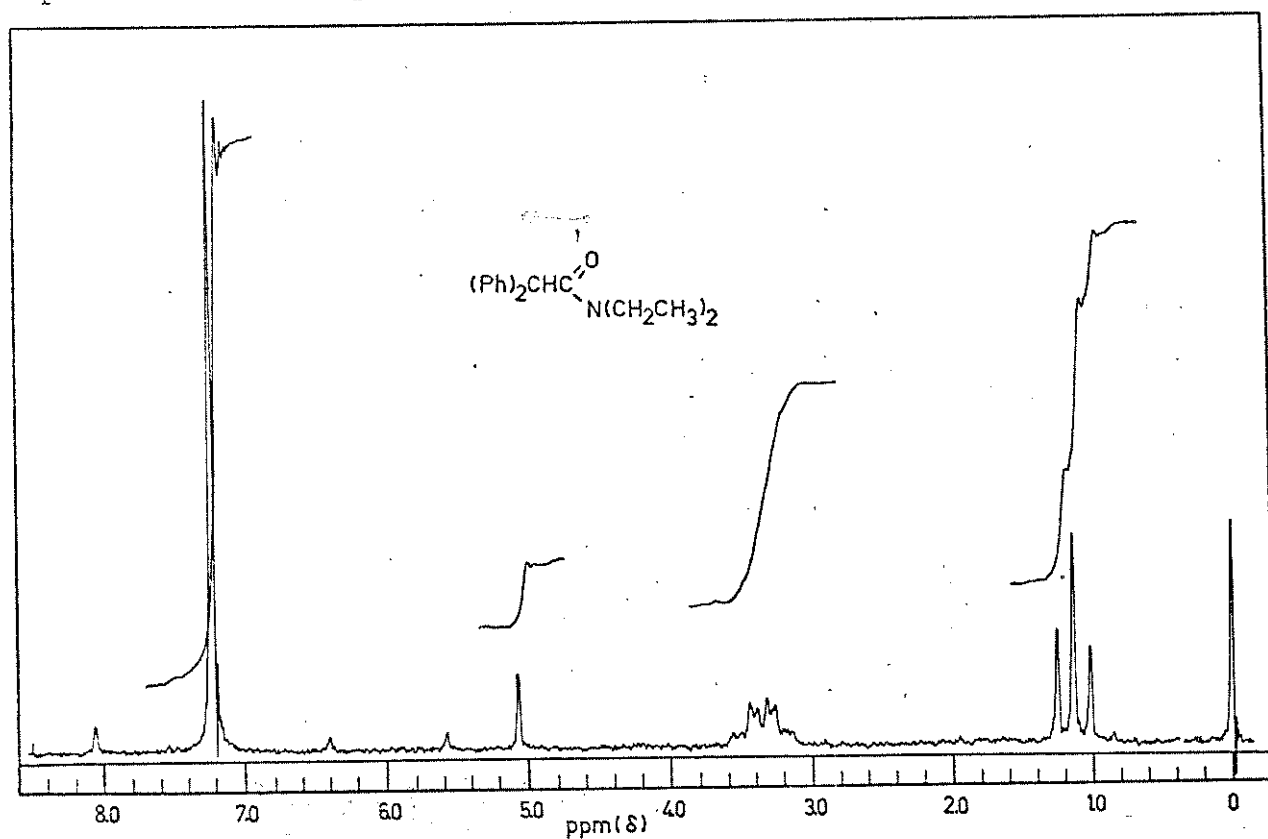
Espectro 50 - r.m.p. da α-difenil-acetamida 11a (CDCl₃)



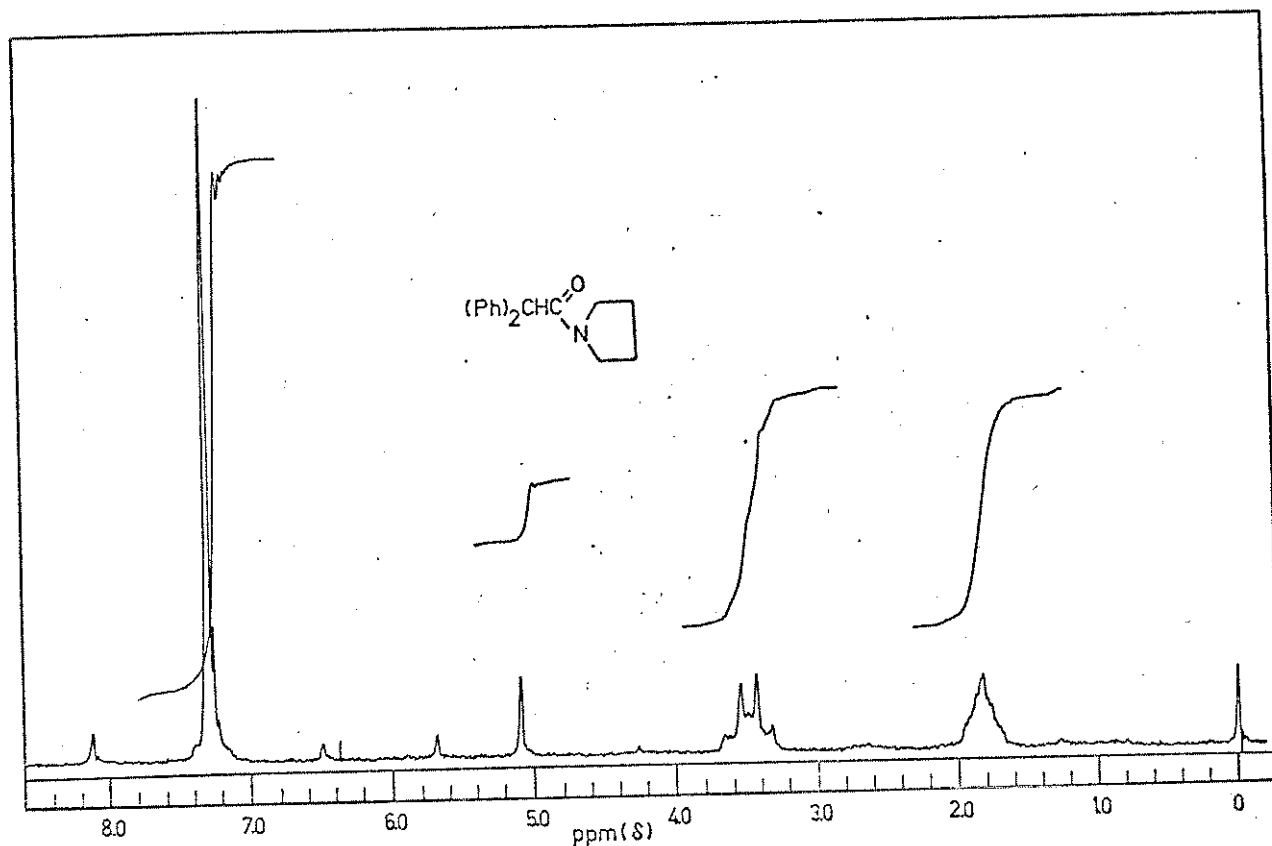
Espectro 51 - r.m.p. da α-difenil-acetamida 11b (CDCl₃)



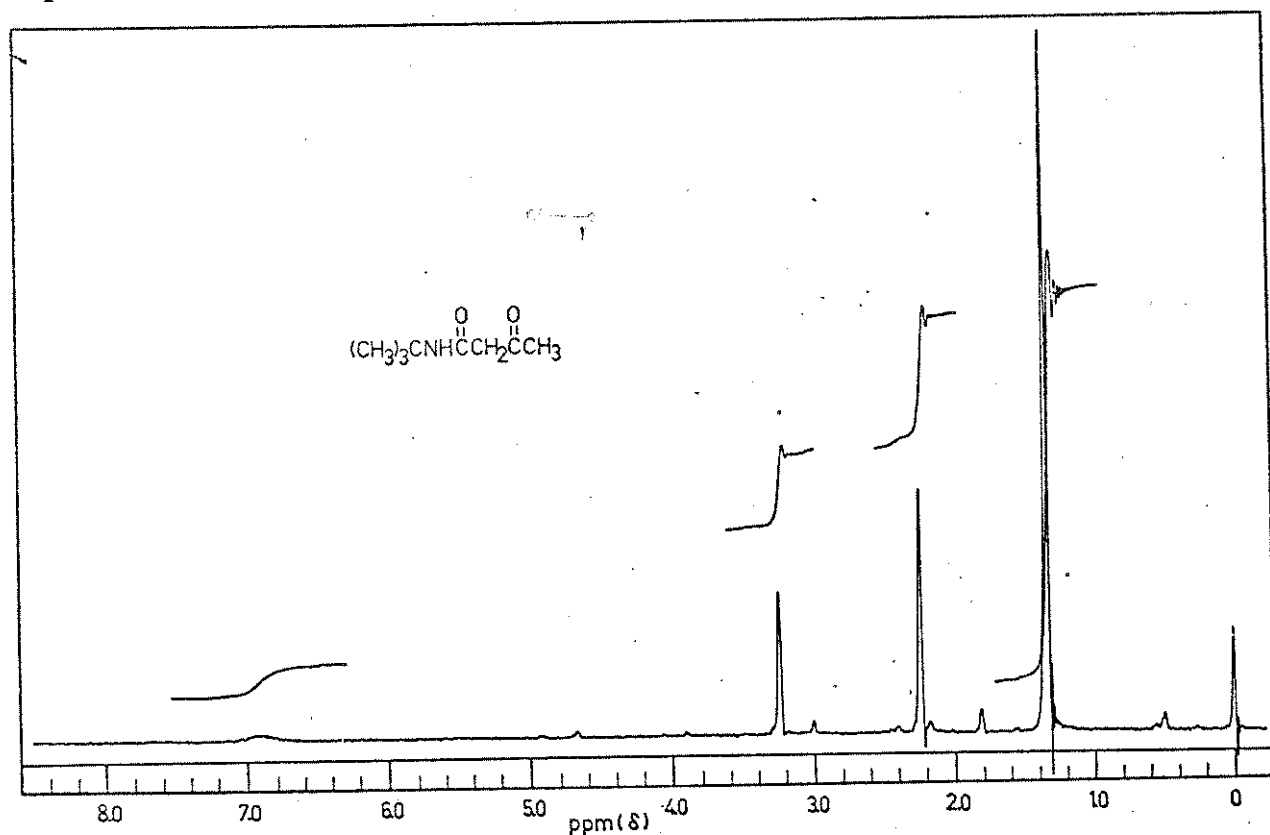
Espectro 52 - r.m.p. da α -difenil-acetamida 11c (CDCl_3)



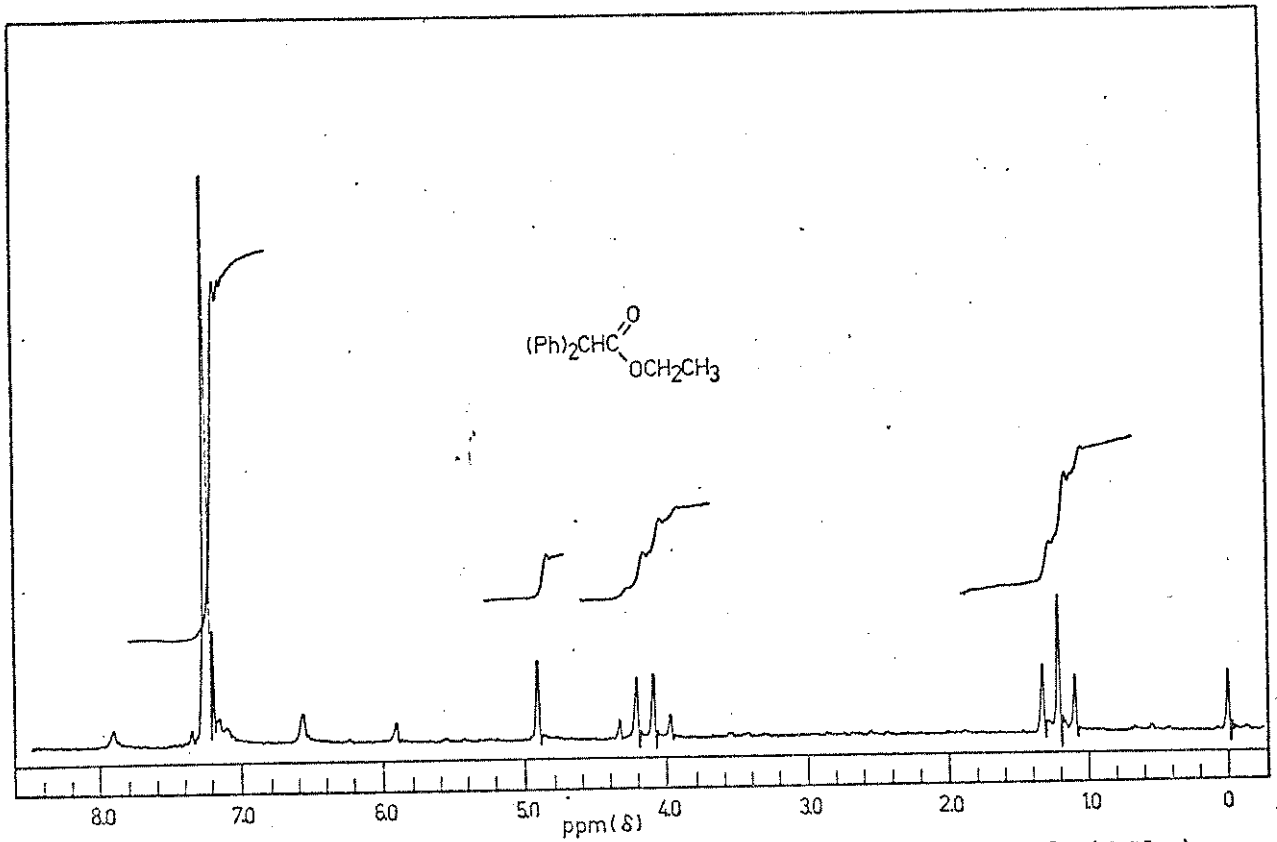
Espectro 53 - r.m.p. da α -difenil-acetamida 11d (CCl_4)



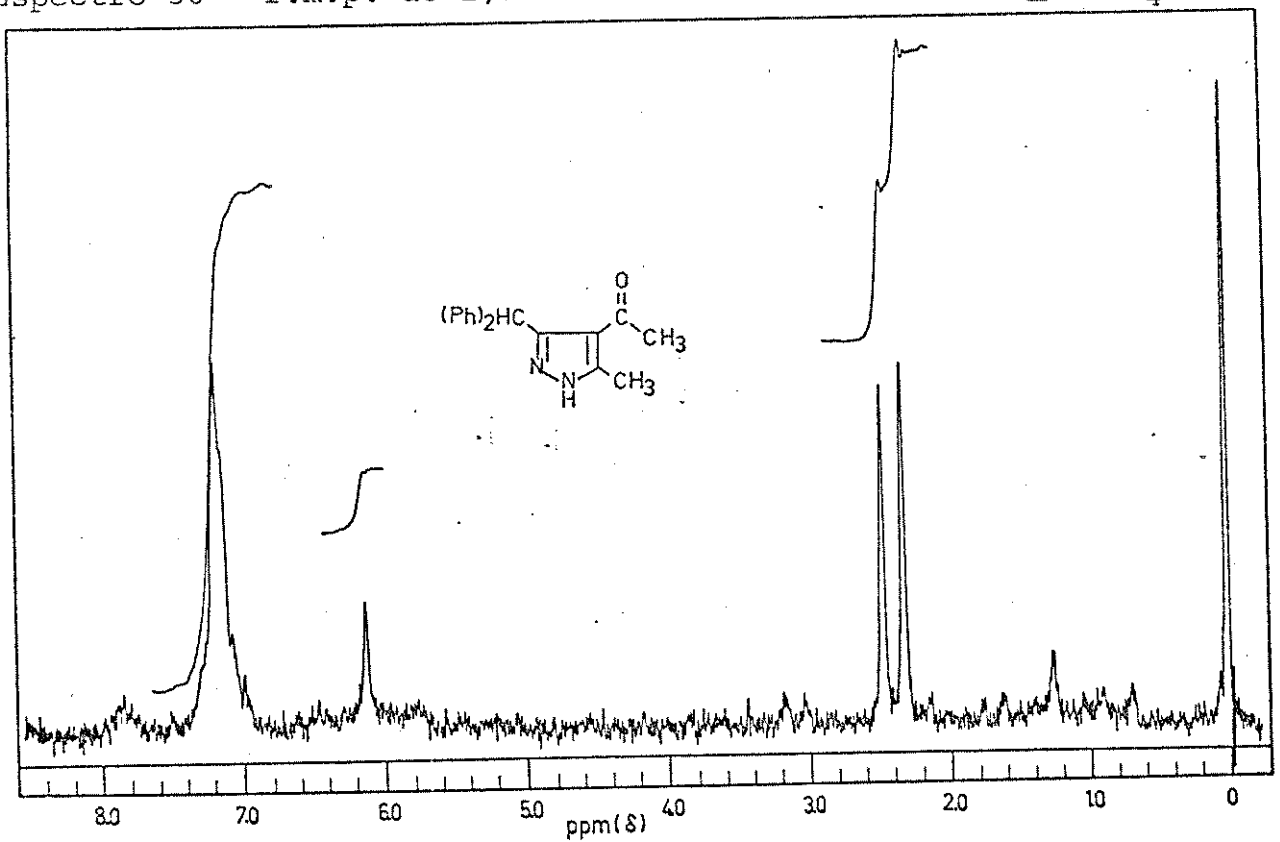
Espectro 54 - r.m.p. da α -difenil-acetamida **11e** (CDCl_3)



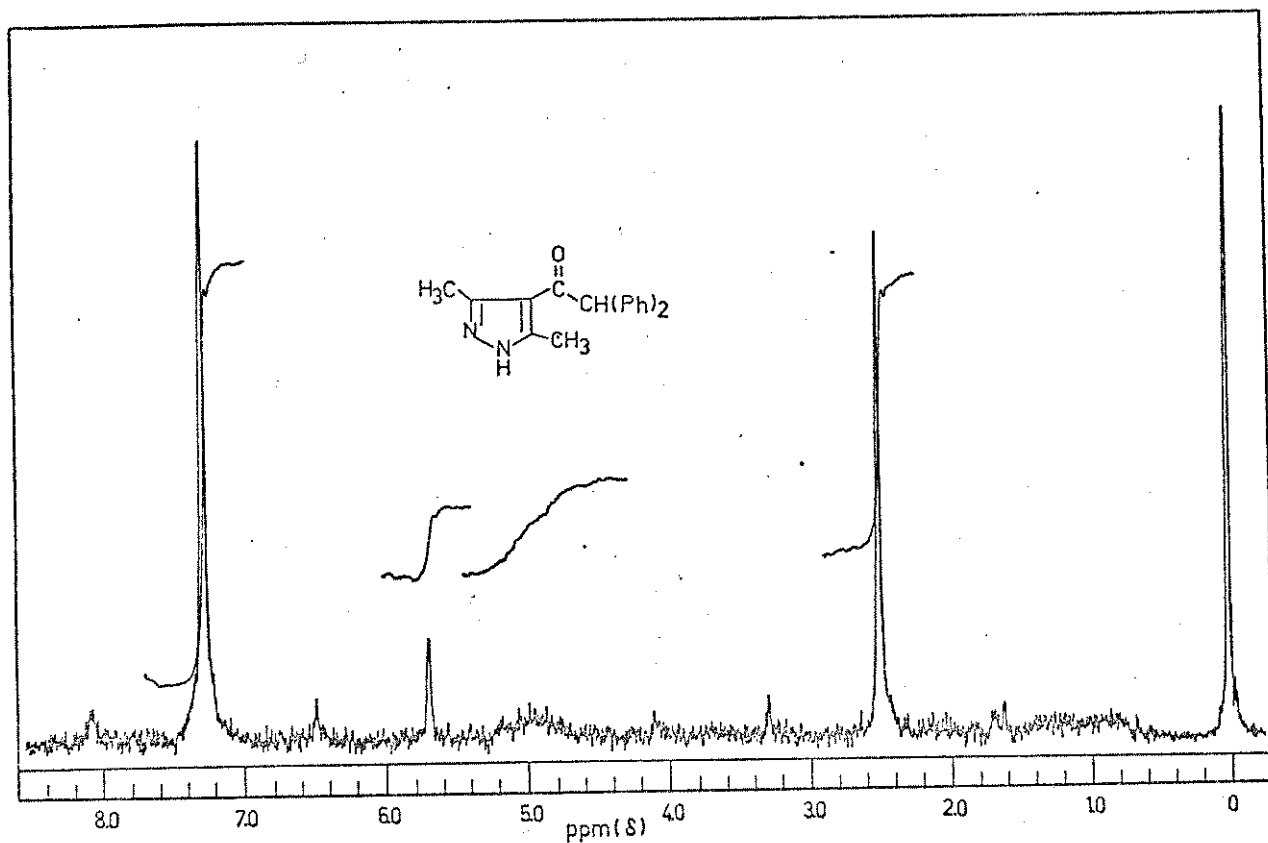
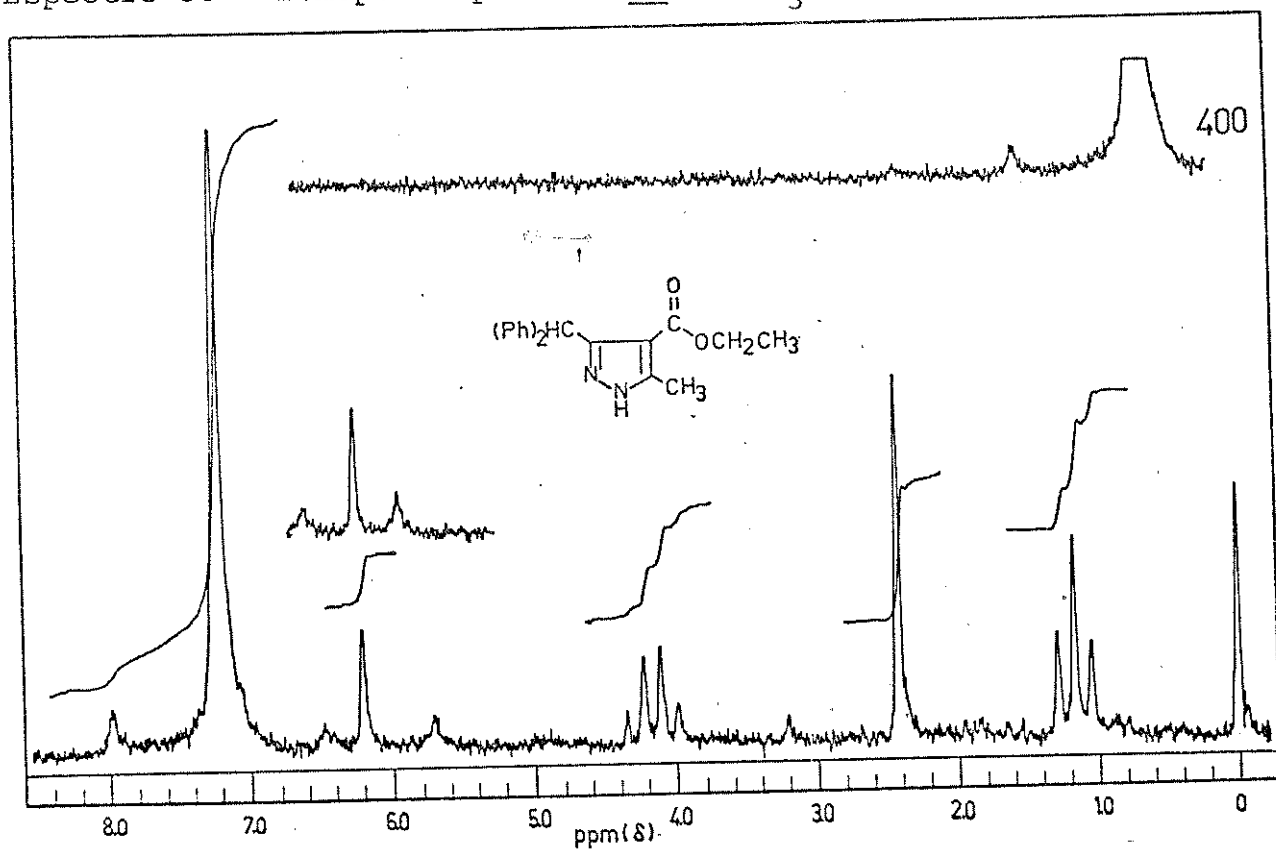
Espectro 55 - r.m.p. da N-(t-butil)-3-oxo-butanamida **3** (CCl_4)

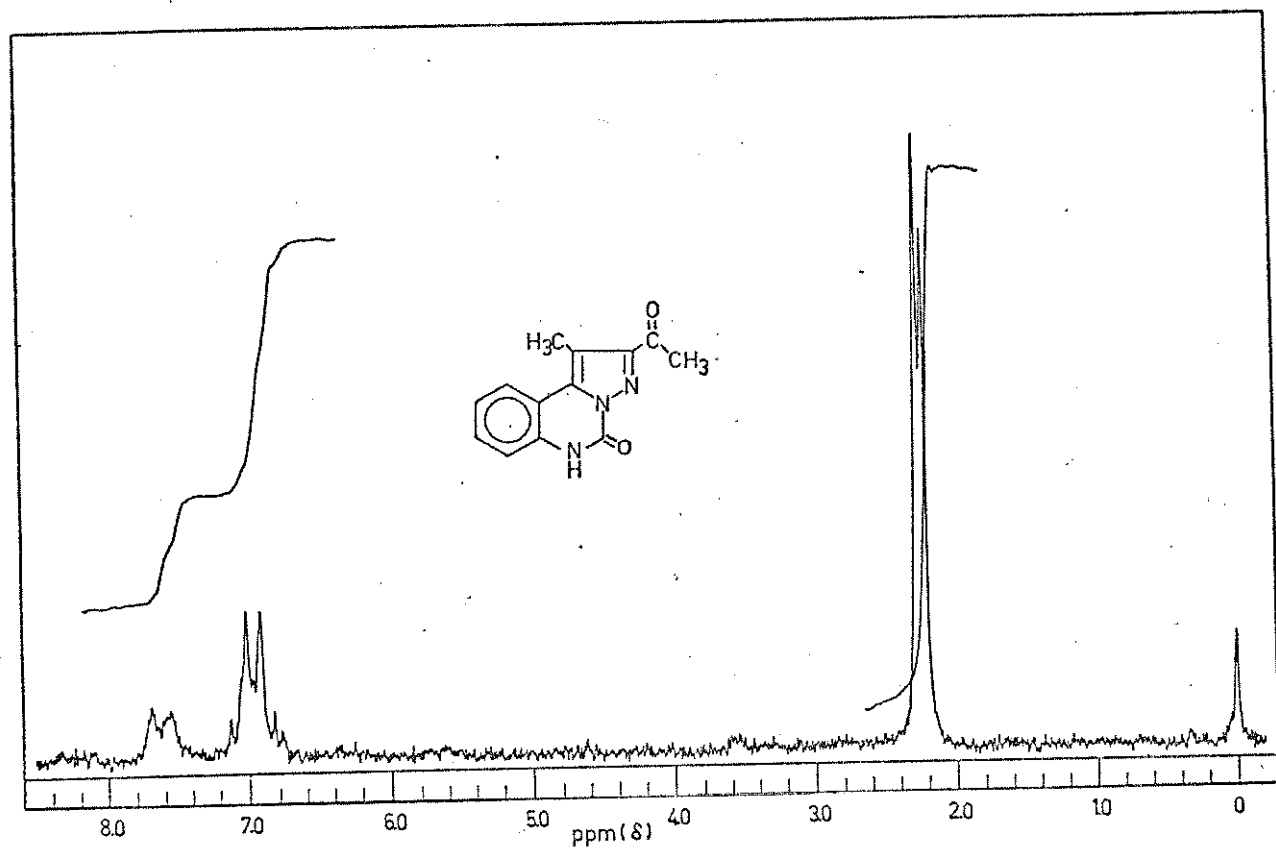


Espectro 56 - r.m.p. do 1,1-difenil-acetato de etila 9 (CCl_4)

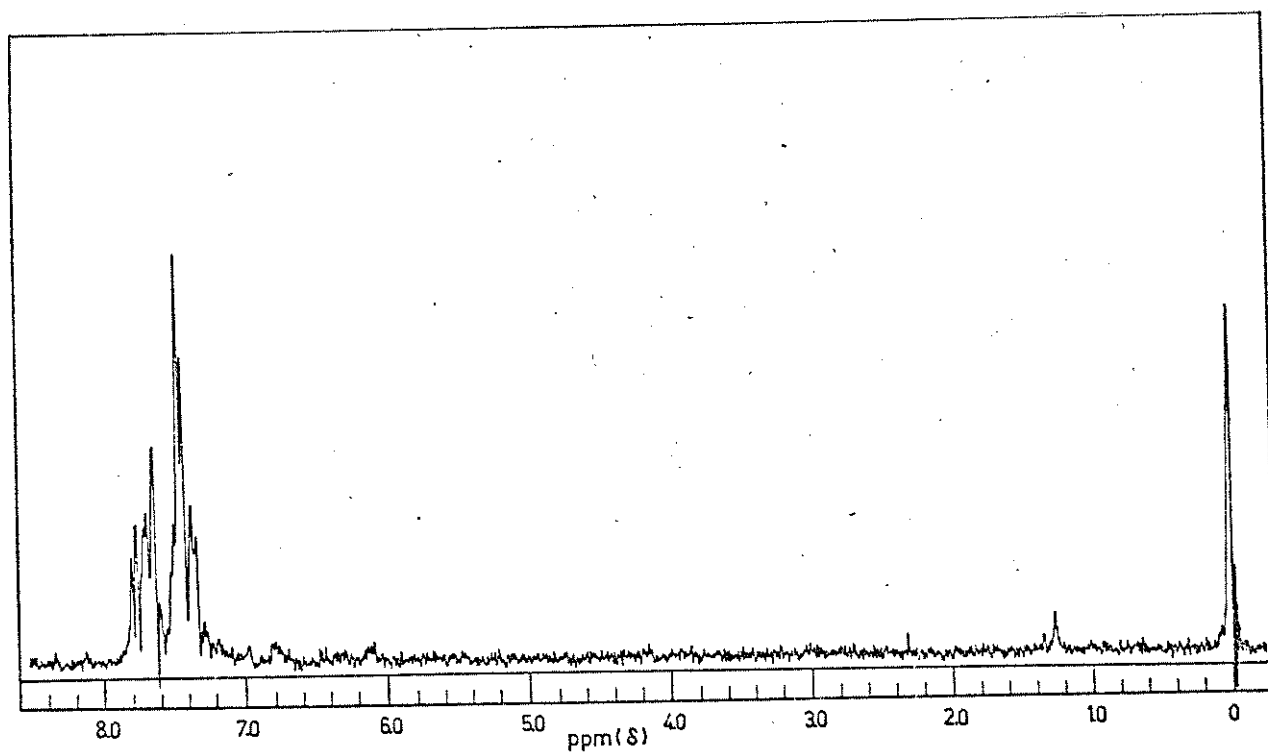


Espectro 57 - r.m.p. do pirazol 15 (CDCl_3)

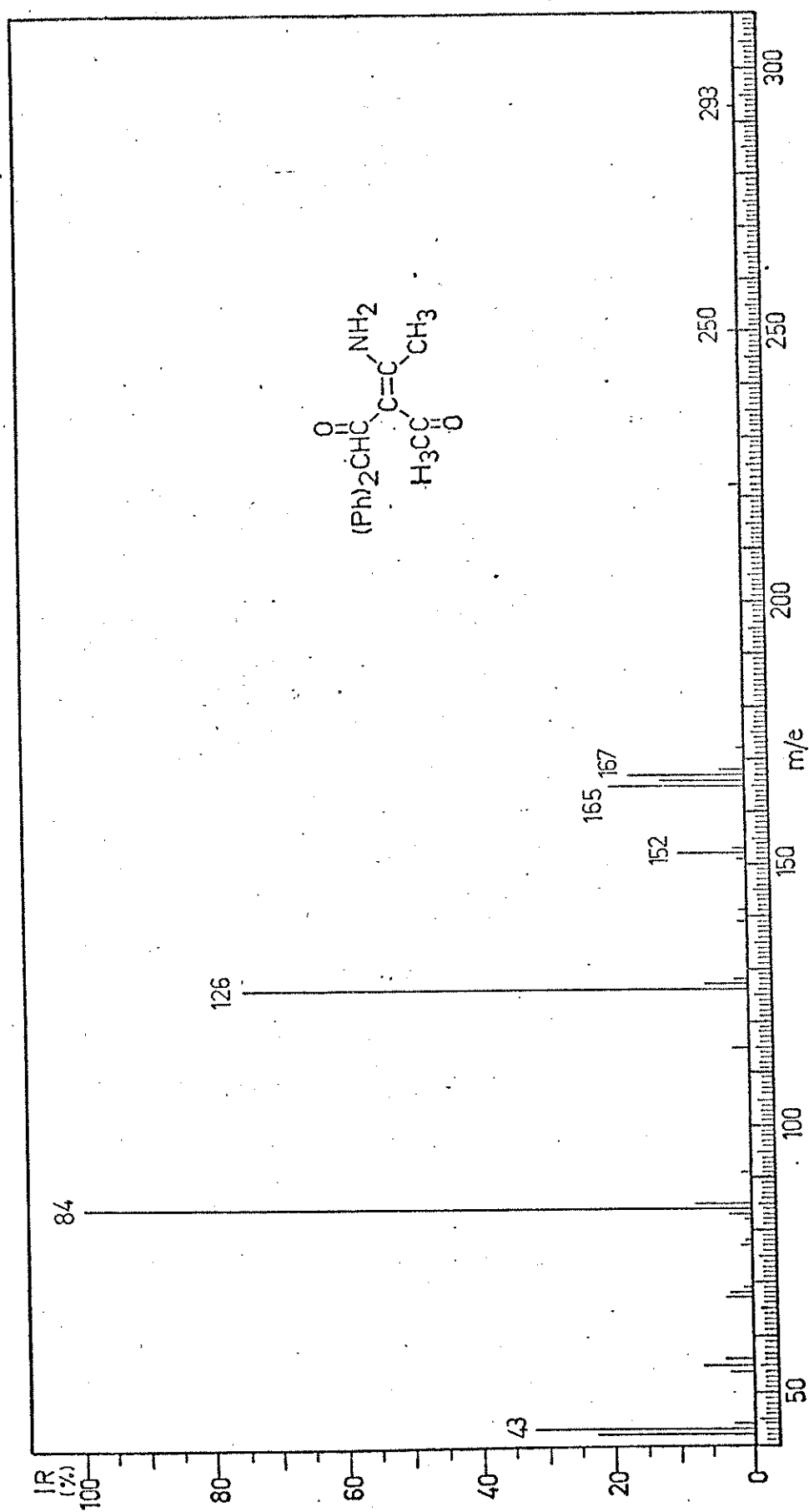
Espectro 58 - r.m.p. do pirazol 16 (CDCl_3)Espectro 59 - r.m.p. do pirazol 17 (CDCl_3)

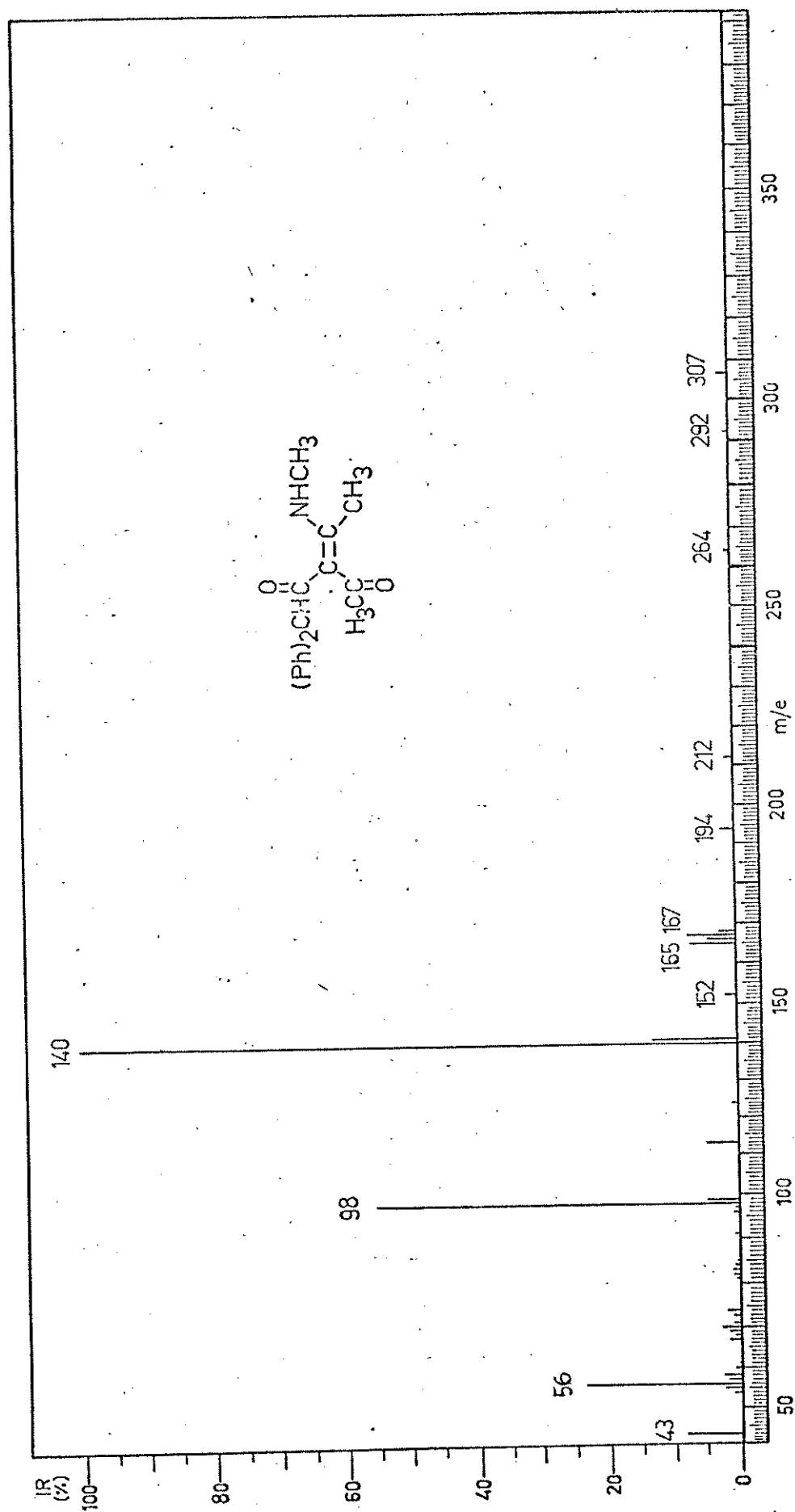


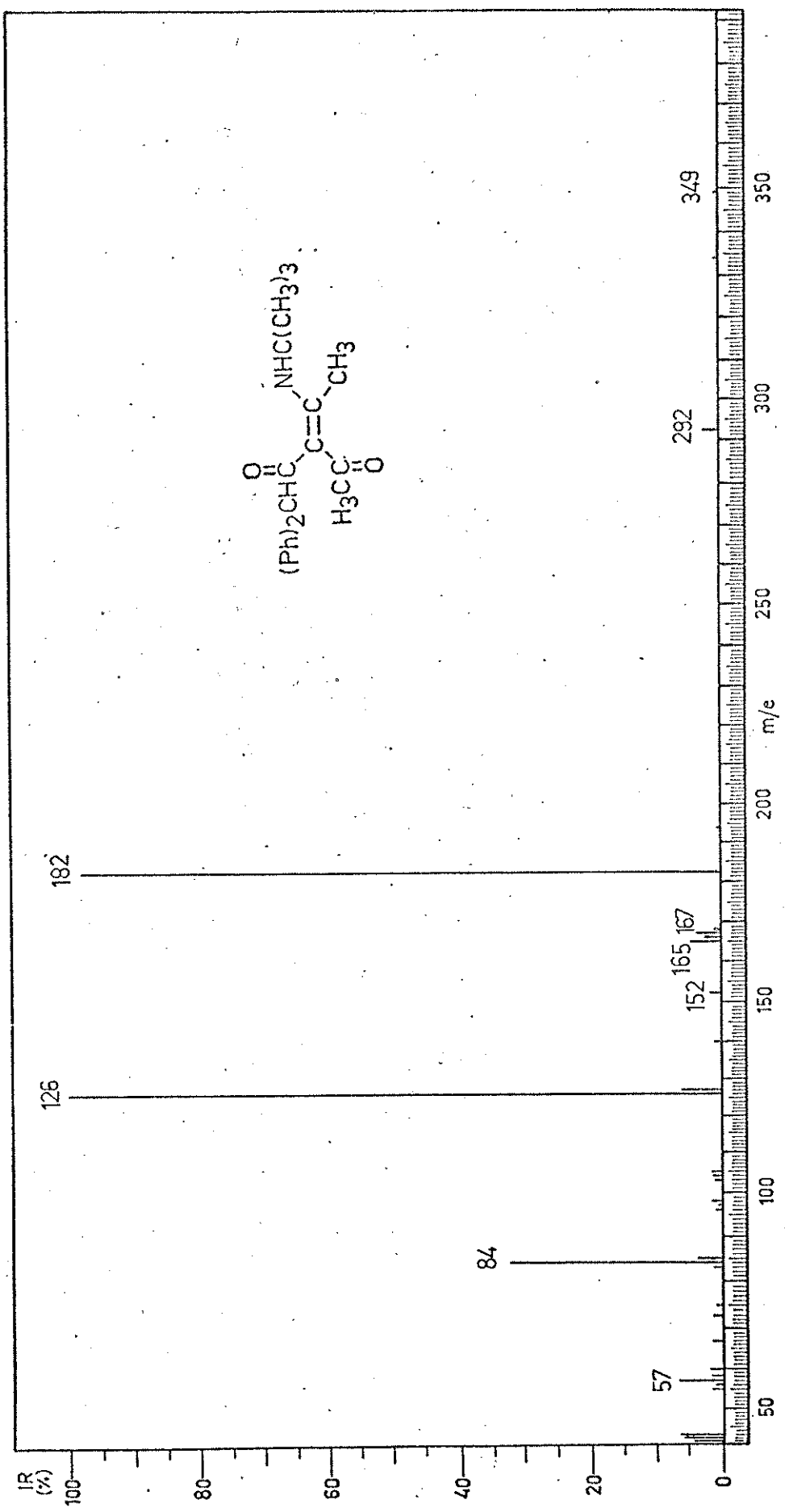
Espectro 60 - r.m.p. da pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5 (6H)-ona 20 (TFA)



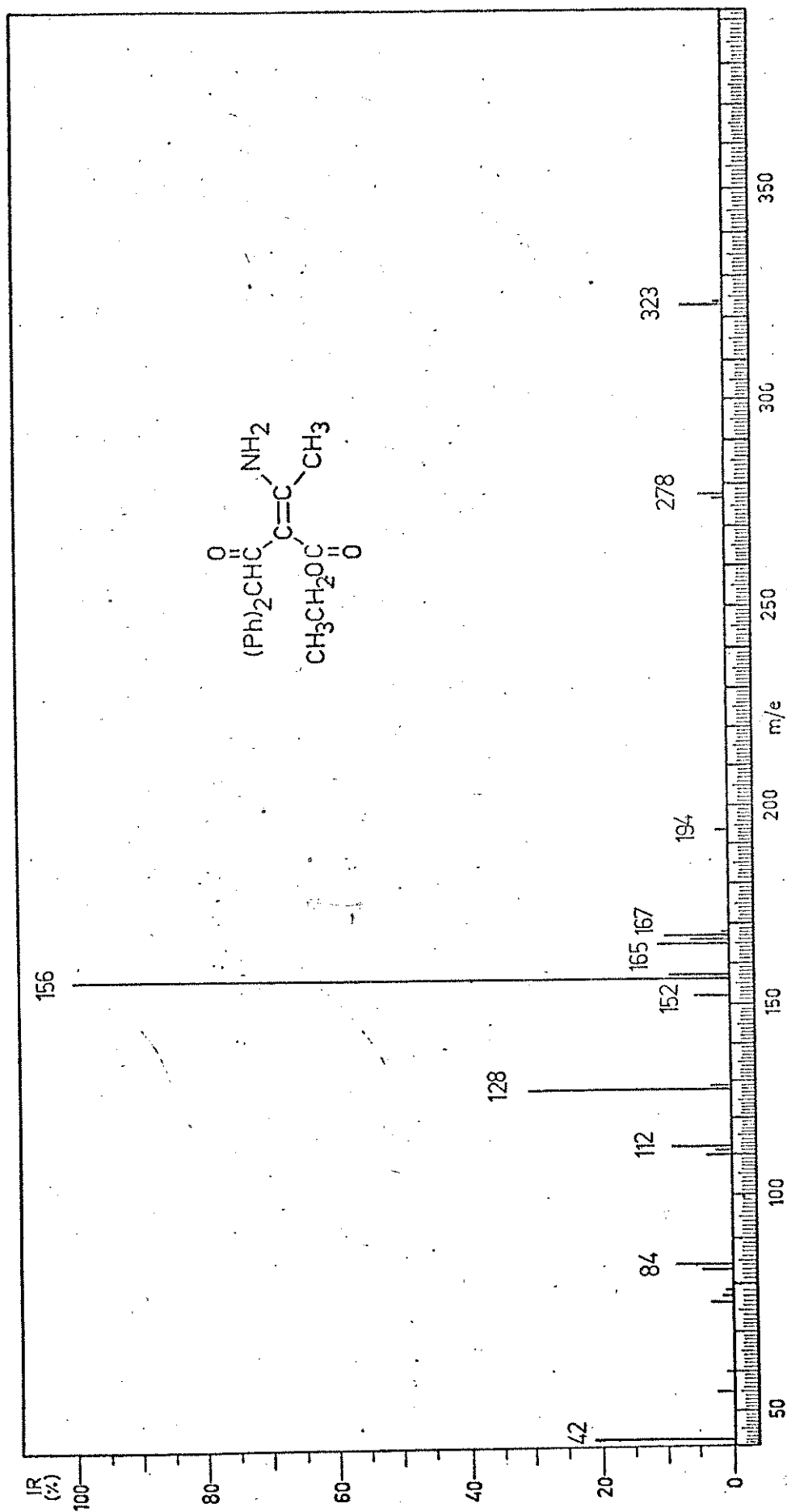
Espectro 61 - r.m.p. dos compostos 14 (CCl₄)

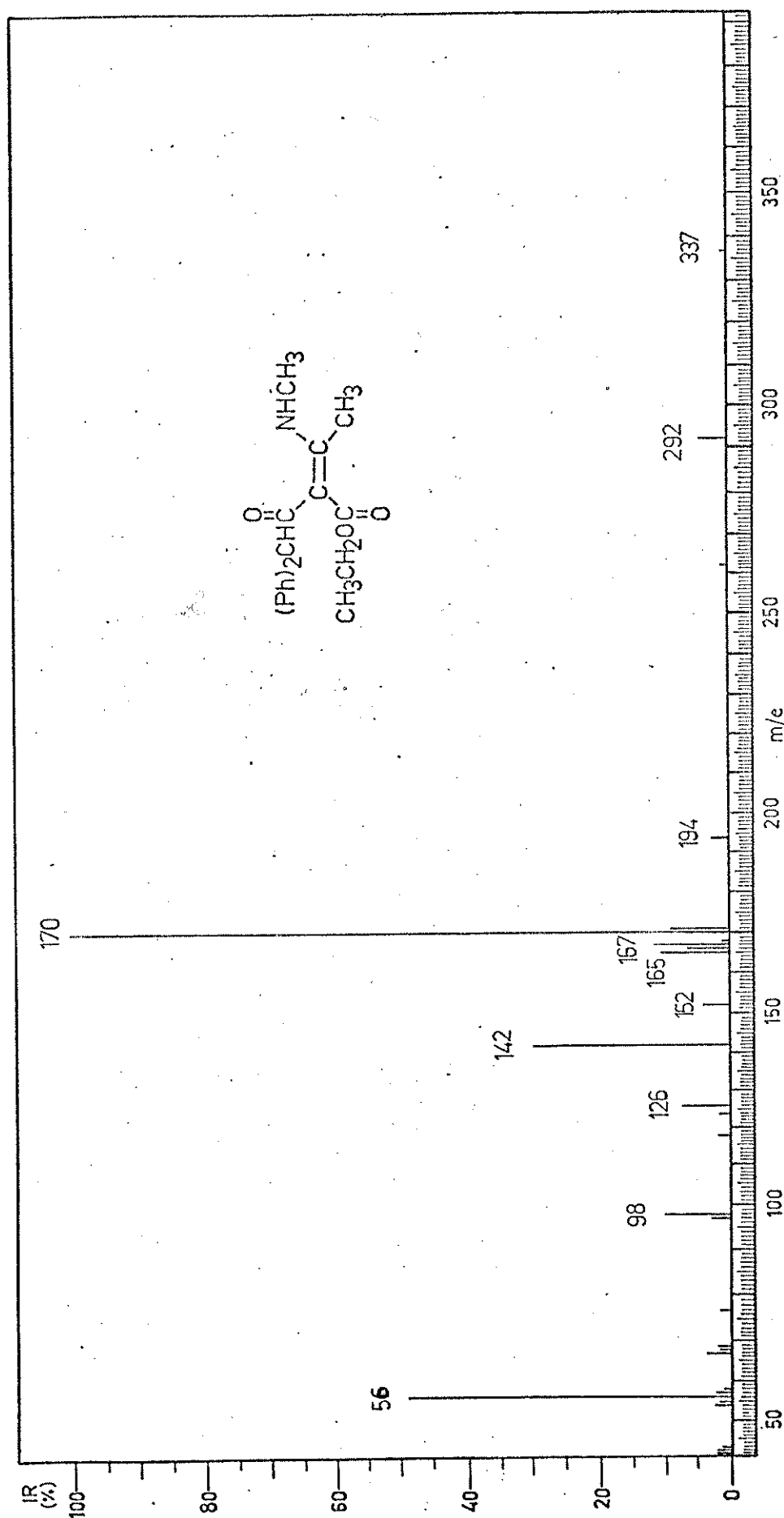
Espectro 62 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10a (70eV)

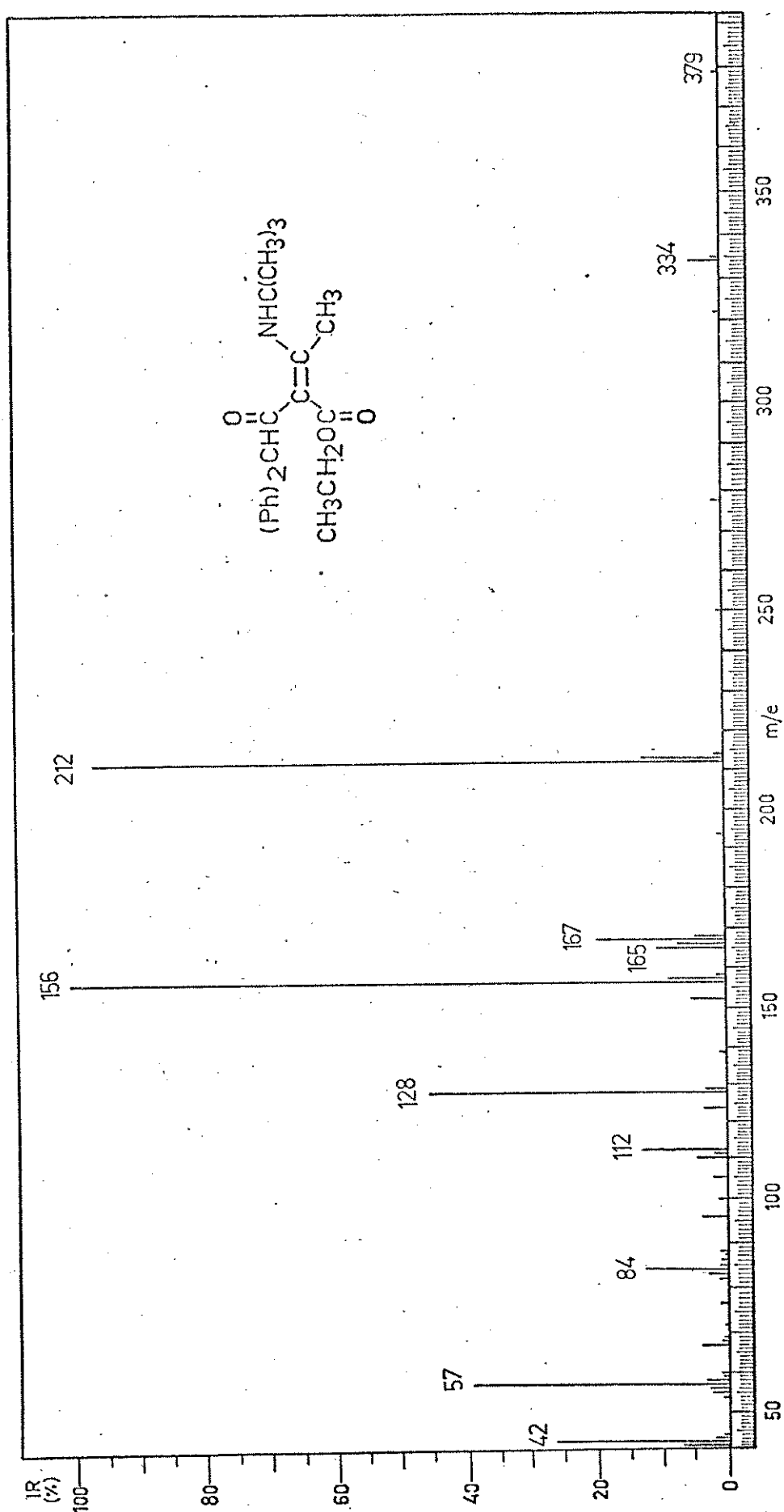
Espectro 63 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10b (70eV)



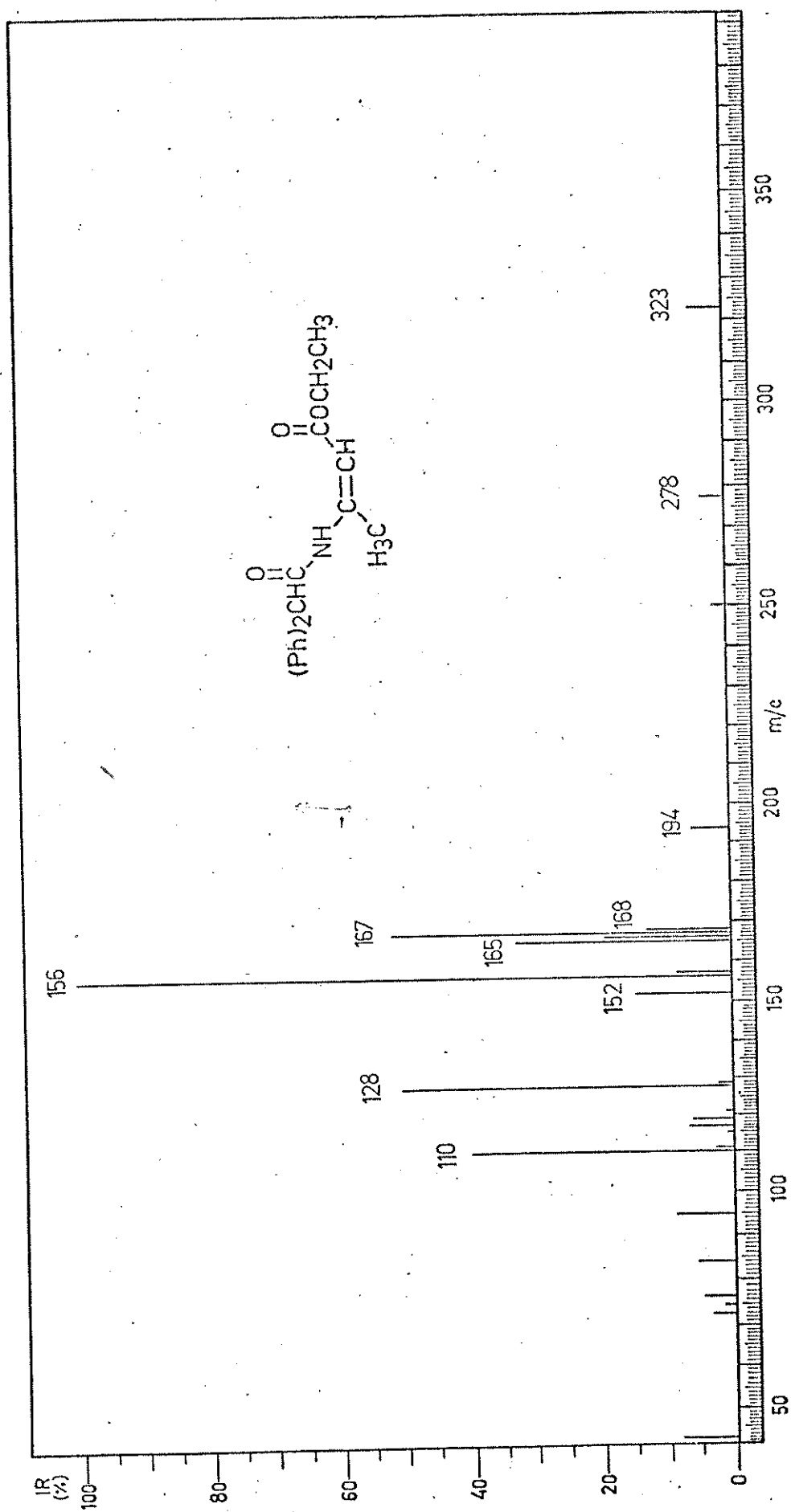
Espectro 64 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10c (70eV)

Espectro 65 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10d (70eV)

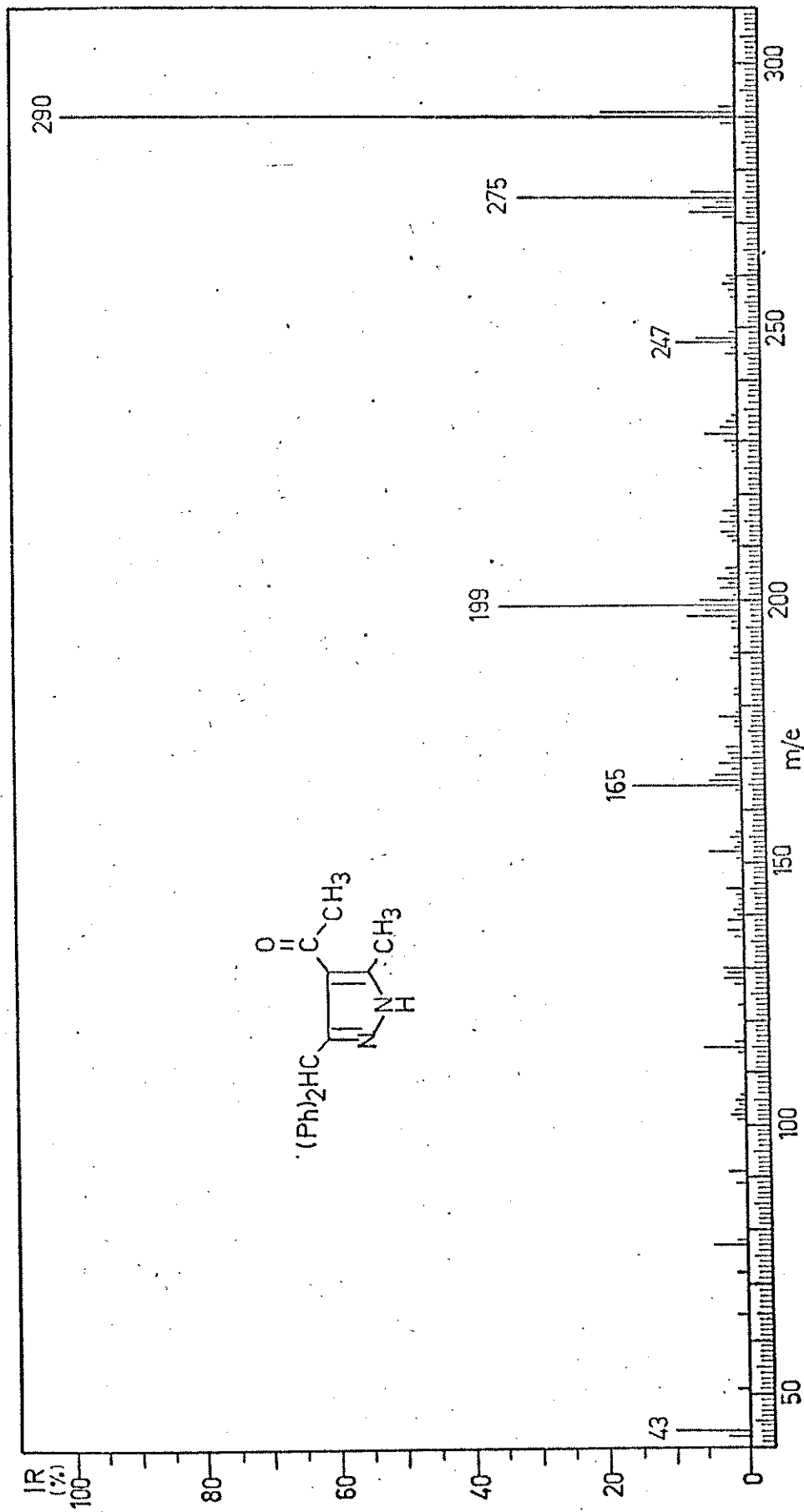
Espectro 66 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10e (70ev)



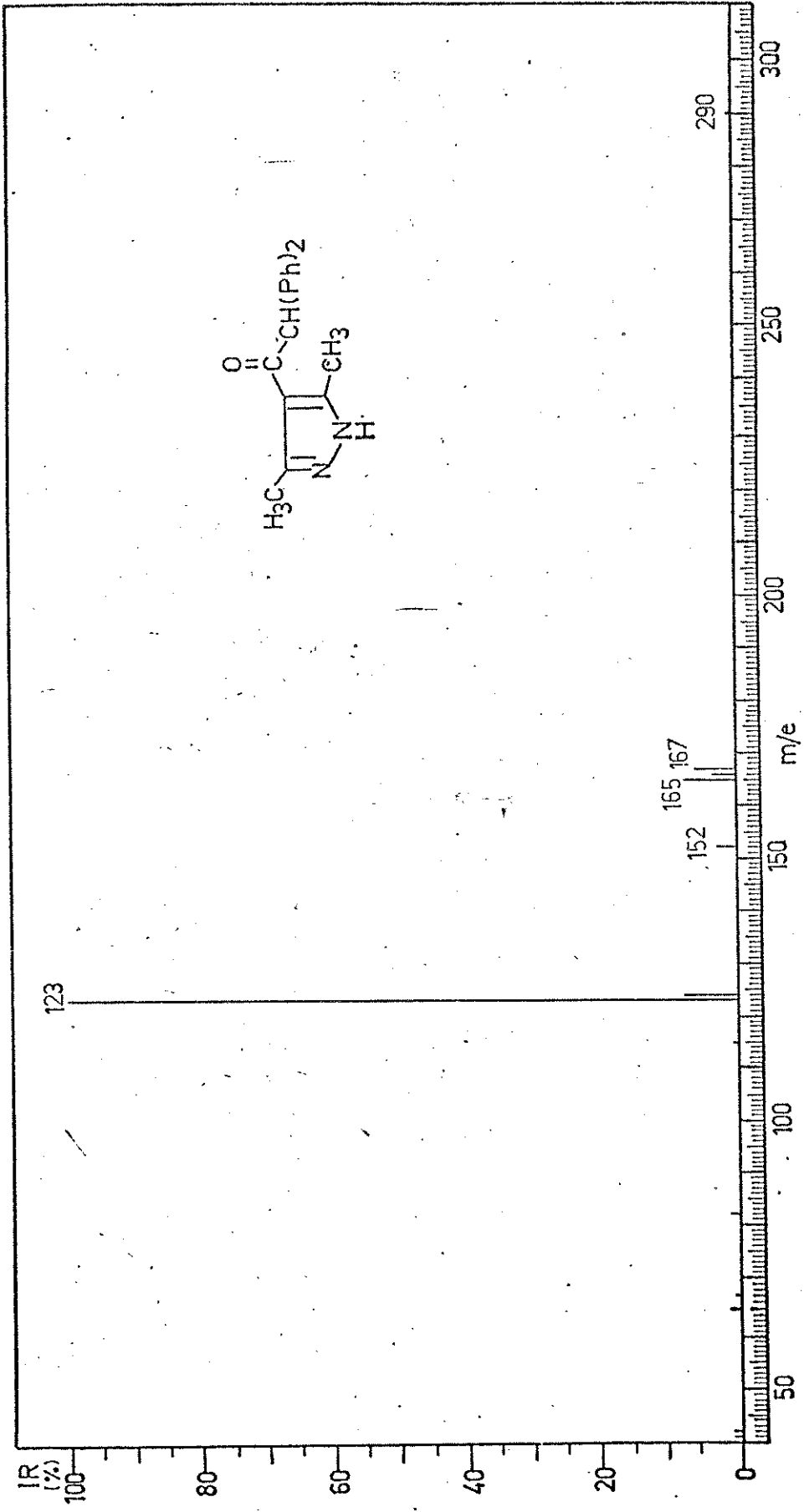
Espectro 67 - e.m. da α -(difenil-acetil)-enaminona 10f (70eV)



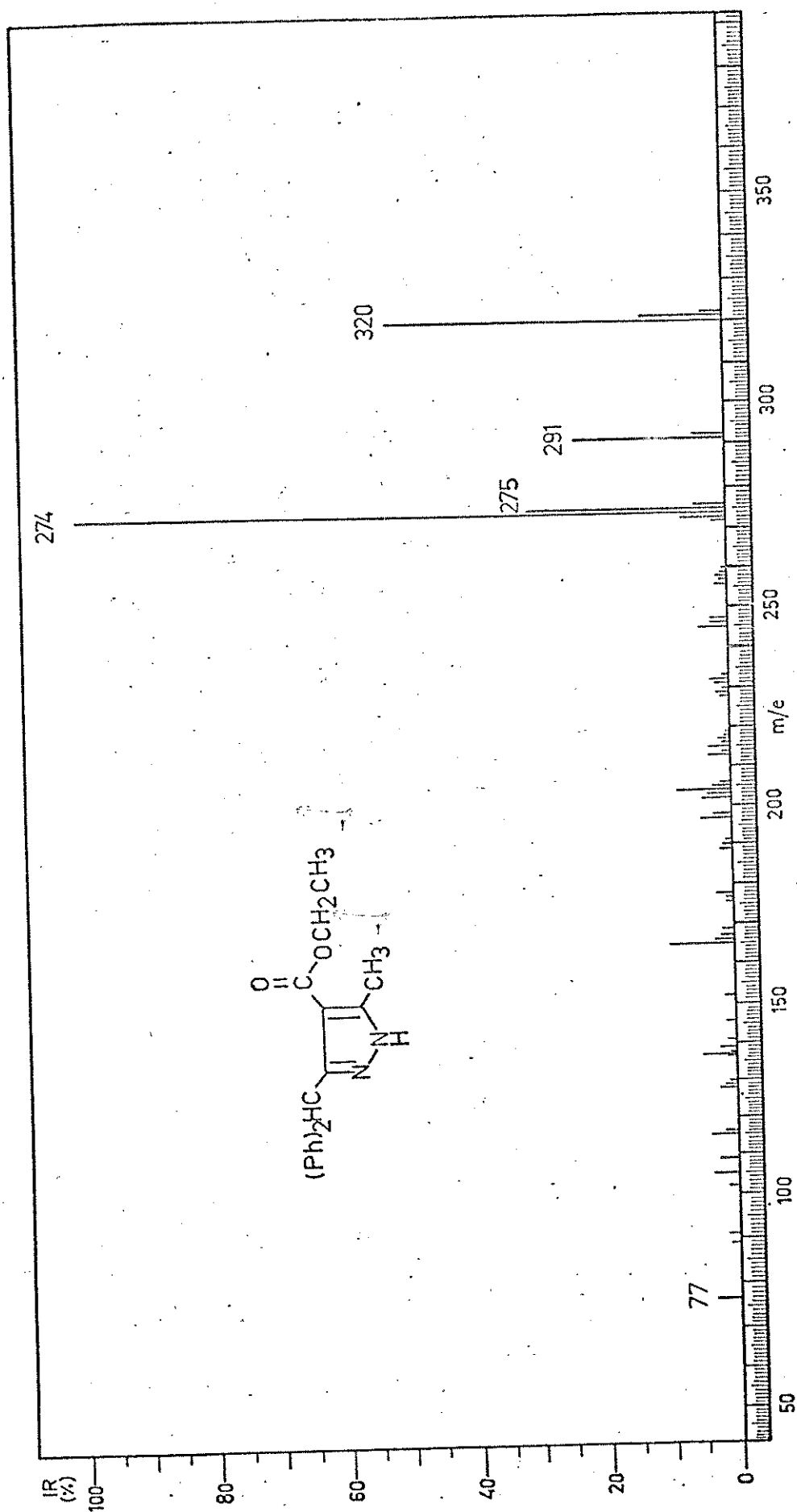
Espectro 68 - e.m. da N-(difenil-acetil)-enaminona 12 (70eV)



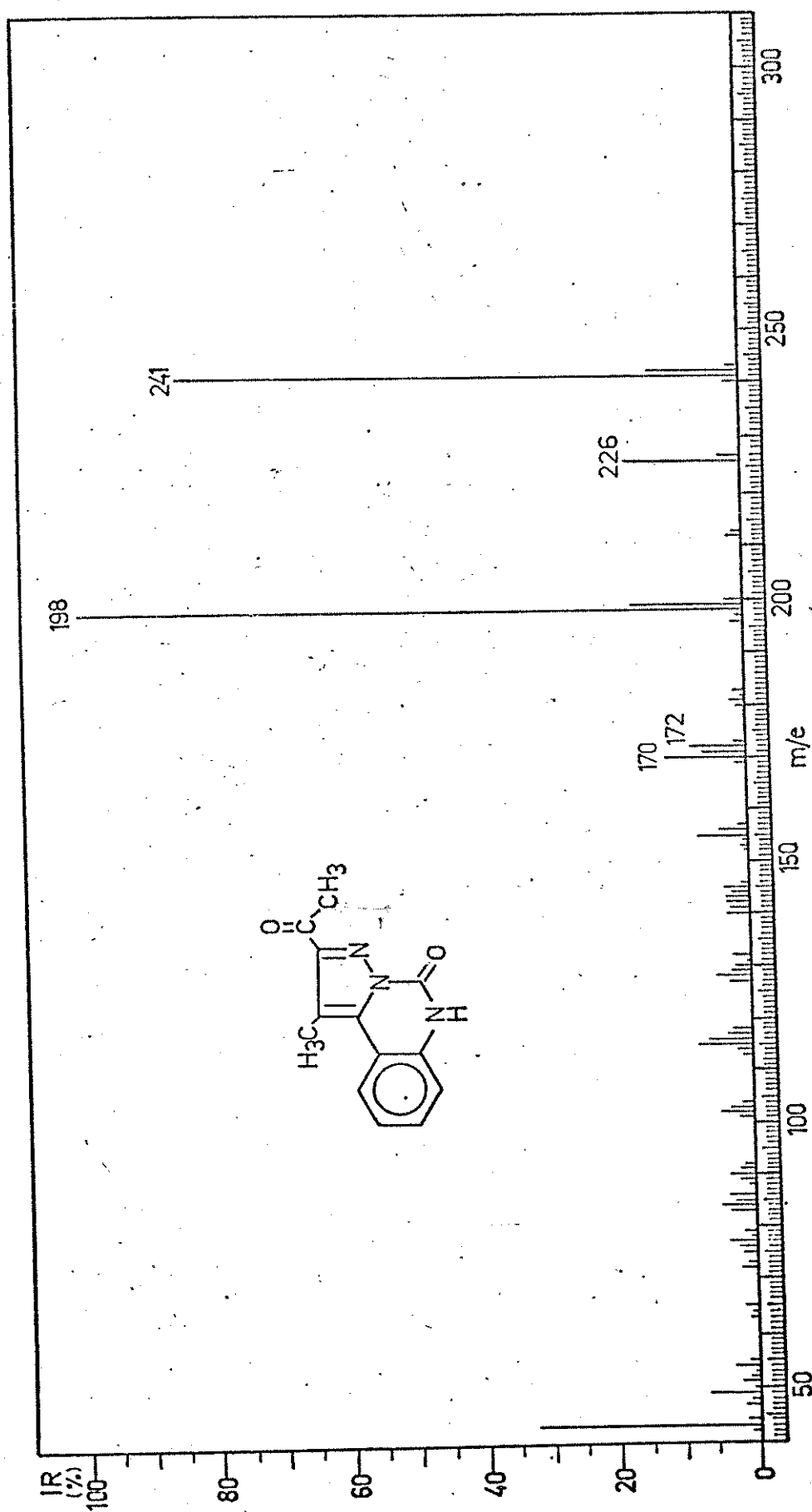
Espectro 69 - e.m. do pirazol 15 (70eV)



Espectro 70 - e.m. do pirazol 16 (70ev)



Espectro 71 - e. m. do pirazol 17 (70ev)



Espectro 72 - e.m. da pirazol-[1,5-c]-quinazolina-5 (6H)-ona 29 (70eV)