

SÍNTESIS DE 5,6-DIIDRO-5,6-DIFENIL-PIR-
IDIN-4-ONAS CONDENSADAS A TIAZÓIS E
SISTEMAS RELACIONADOS

Juan Luis Reyes Rodriguez

Tese de Mestrado



UNICAMP

Instituto de Química

SÍNTESE DE 5,6-DIÍDRO-5,6-DIFENIL

PIRIMIDIN-4-ONAS CONDENSADAS A TIA

ZÓIS E SISTEMAS RELACIONADOS

Juan Luis Reyes Rodriguez

Tese de Mestrado

Orientador: Prof.Dr. Albert James Kascheres

CAMPINAS

1977

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

AGRADECOS

- ao saudoso Prof. Dr. Jayr de Paiva Campello pela confiança depositada;
- ao Prof. Dr. Giuseppe Cilento e ao Prof. Dr. Aécio Pereira Chagas, Diretor e Diretor Associado do Instituto de Química, pelas facilidades concedidas para a realização deste trabalho;
- ao Prof. Dr. José Augusto R. Rodrigues e ao Prof. Dr. Décio Marchi Júnior, pelos esclarecimentos prestados;
- ao Sr. Roberto Siqueira Camargo, pelos espectros de massa;
- aos professores, colegas e amigos do Instituto de Química da UNICAMP, que direta ou indiretamente cooperaram com seu apoio, sugestões e incentivo;
- a FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) pelo auxílio financeiro;

Em especial:

ao Prof. Dr. Albert James Kascheres pela orientação segura e amigável.

A Neuza, Rodrigo e.....

Í N D I C E

R E S U M O	IX
-------------------	----

C A P Í T U L O I C I C L O P R O P E N O N A S

	Páginas
I.1 - Introdução.....	1
I.2 - Estabilidade.....	1
I.3 - Reações.....	2

C A P Í T U L O II T I A Z Ó I S E C O R R E L A T O S

II.1 -2-Aminotiazóis (XI).....	5
II.1.1 - Reações nucleofílicas.....	5
II.2 -2-Amino-1,3,4-tiadiazóis (XIII).....	7
II.2.1 - Reações nucleofílicas.....	8
II.3 -2-Amino-2-tiazolina (XIV).....	8
II.3.1 - Reações das 2-amino-2-tiazolinas.....	8
II.4 -2-Aminobenzotiazol (XXV).....	9
II.4.1 - Reações de 2-aminobenzotiazol.....	10

C A P Í T U L O III REAÇÕES DA DIFENILCICLOPROPENONA COM 2-AMINOTIAZÓIS

III.1 -Solubilidade e separação dos produtos de reação....	11
III.2 -Reação da difenilciclopropenona com 2-aminotiazol (XI, R=R'=H).....	11
III.2.1 - Identificação da parte insolúvel em éter etílico.....	11
III.2.2 - Isomerização da <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XXIX).....	14

III.2.2.1 - Estudo da fração insolúvel clo reto de metileno-éter de petró leo.....	14
III.2.2.2 - Estudo da fração solúvel clo reto de metileno-éter de petró leo.....	17
III.2.3 - Mecanismo de reação.....	20
III.3 - Reação da difenilciclopropenona com 2-amino-4-metil tiazol (XI, R=CH ₃ , R'=H).....	23
III.3.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico	24
III.3.2 - Estudo da fração solúvel em éter etílico..	25
III.3.3 - Isomerização da <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil 3-metil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (X L).....	27
III.3.3.1 - Reação em metanol.....	27
III.3.3.2 - Reação em clorofórmio.....	28
III.3.4 - Mecanismo de Reação.....	32
III.4 - Reação de difenilciclopropenona com 2-amino-4-etil- 5-metiltiazol (XI, R=C ₂ H ₅ , R'=CH ₃).....	35
III.4.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico	35
III.4.2 - Estudo do mecanismo de reação.....	37
III.5 - Reação da difenilciclopropenona com 2-aminobenzotia zol (XV).....	38
III.5.1 - Mecanismo de reação.....	40
III.6 - Reação da difenilciclopropenona com 2-aminotiazoli- na (XIV).....	41
III.6.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico	41
III.6.2 - Isomerização da 2,3,5,6-tetraidro-5,6- <u>cis</u> - difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XLVI).....	43
III.6.3 - Mecanismo de reação.....	46
III.7 - Reação da difenilciclopropenona e 2-amino-5-etil-1, 3,4-tiadiazol (XIII, R=C ₂ H ₅).....	46
III.7.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico	46

III.7.2 -Isomerização de <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil 2-etil-7H 1,3,4 tiadiazolo 3,2-a pirimidin 7-ona (XLIX).....	49
III.7.2.1 -Estudo da fração insolúvel em é ter etílico.....	50
III.7.3 -Mecanismo de reação.....	53

C A P Í T U L O IV

CONCLUSÕES E OBJETIVOS ATÉ AQUI ALCANÇADOS.....	53
---	----

C A P Í T U L O V

REAÇÕES DOS CÍCLICOS OBTIDOS COM ÁCIDO CLORÍDRICO
GASOSO

V.1 - Reação de <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo 3,2 -a pirimidin-7-ona (XXIX) e <u>trans</u> -5,6-diidro-5,6- difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XXXVI) com ácido clorídrico gasoso.....	54
V.2 - Reação de 2,3,5,6-tetraidro-5,6- <u>cis</u> -difenil-7H-tia- zolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XLVI) e 2,3,5,6-tetra- idro-5,6- <u>trans</u> -difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7- ona (XLVIII) com ácido clorídrico gasoso.....	56
V.3 - Reação de <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H 1,3, 4 tiadiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XLIX) e <u>trans</u> -5 ,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H 1,3,4 tiadiazolo 3, 2-a pirimidin-7-ona (L) com ácido clorídrico gasoso	57
V.4 - Resumo dos resultados obtidos.....	64

C A P Í T U L O VI

NITRAÇÃO DA <u>TRANS</u> -5,6-DIIDRO-5,6-DIFENIL-7H-TIAZOLO 3,2-a PIRIMIDIN-7-ONA (XXXVI).....	65
--	----

C A P Í T U L O VII

PARTE EXPERIMENTAL.....	69
-------------------------	----

VII.1 -Reação de 2-aminotiazol (XI, R=R'=H) com difenilciclopropenona (I).....	70
VII.2 -Isomerização da <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XXIX).....	70
VII.3 -Reação de 2-amino-4-metiltiazol (XI, R=CH ₃ , R'=H) com difenilciclopropenona (I).....	71
VII.4 -Isomerização da <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-3-metil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XL).....	72
VII.5 -Síntese de 3-pentanol.....	73
Síntese de 3-pentanona.....	74
Síntese de 2-amino-4-etil-5-metiltiazol.....	74
VII.6 -Reação de 2-amino-4-etil-5-metiltiazol (XI, R=Et, R'=Me) com difenilciclopropenona (I).....	74
VII.7 -Reação de 2-aminobenzotiazol (XV) com difenilciclopropenona (I).....	75
VII.8 -Reação de 2-aminotiazolina (XIV) com difenilciclopropenona (I).....	75
VII.9 -Isomerização de 2,3,5,6-tetraidro-5,6- <u>cis</u> -difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XLVI).....	76
VII.10-Reação de 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (XIII, R=Et) com difenilciclopropenona (I).....	76
VII.11-Isomerização da <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H 1,3,4 tiadiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XLIX)....	77
VII.12-Síntese de 5,6-diidrotiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XXV).....	77
VII.13-Síntese de 2,3,5,6-tetraidrotiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XLVII).....	78
VII.14-Reação de acrilato de metila com 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol.....	78
VII.15-Reação da <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XXIX) e <u>trans</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XXXVI) com ácido clorídrico gasoso.....	79
VII.16-Reação da <u>cis</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H 1,3,	

4 tiadiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XLIX) e <u>trans</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H- 1,3,4 tiadiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (L) com ácido clorídrico gasoso.....	79
VII.17-Nitração da <u>trans</u> -5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo 3,2-a pirimidin-7-ona (XXXVI).....	80
B I B L I O G R A F I A	82

Índice numérico das estruturas apresentadas

Estrutura	Página	Estrutura	Página
I	1	XXXI	13
II	1	XXXII	13
III	2	XXXIII	13
IV	2	XXXIV	13
V	2	XXXV	13
VI	3	XXXVI	15
VII	3	XXXVII	15
VIII	3	XXXVIII	16
IX	3	XXXIX	18
X	3	XL	25
XI	4	XLI	27
XII	4	XLII	28
XIII	4	XLIII	30
XIV	4	XLIV	37
XV	4	XLV	39
XVI	5	XLVI	42
XVII	5	XLVII	42
XVIII	6	XLVIII	44
XIX	6	XLIX	48
XX	6	L	51
XXI	6	LI	55
XXII	7	LII	57
XXIII	8	LIII	57
XXIV	8	LIV	59
XXV	9	LV	59
XXVI	9	LVI	63
XXVII	10	LVII	63
XXVIII	10	LVIII	67
XXIX	12	LIX	67
XXX	12	LX	68

Índice numérico das tabelas apresentadas

Tabela	Página	Tabela	Página
I	19	VII	40
II	19	VIII	40
III	31	IX	45
IV	32	X	45
V	37	XI	52
VI	37	XII	52

Índice numérico das figuras apresentadas

Figura	Página	Figura	Página
1	87	24	110
2	88	25	111
3	89	26	112
4	90	27	113
5	91	28	114
6	92	29	115
7	93	30	116
8	94	31	117
9	95	32	118
10	96	33	119
11	97	34	120
12	98	35	121
13	99	36	122
14	100	37	123
15	101	38	124
16	102	39	125
17	103	40	126
18	104	41	127
19	105	42	128
20	106	43	129
21	107	44	130
22	108	45	131
23	109	46	132

Abreviações e métodos utilizados

rmp	Ressonância magnética protônica
iv	Espectro na região do infravermelho
uv	Espectro na região do ultravioleta
ppm	partes por milhão
δ	deslocamento químico em ppm referente a TMS
TMS	Tetrametilssilano
λ	Comprimento de onda
ϵ	Coefficiente de extinção molar (absortividade molar)
pf	ponto de fusão
pe	ponto de ebulição
A multiplicidade no rmp está representada:	
s	Absorção simples
d	Absorção dupla
t	Absorção tripla
q	Absorção quádrupla
m	Absorção múltipla

Os espectros de rmp foram tirados em CDCl_3 e CF_3COOH , usando-se TMS como referência.

Os Espectros iv quando não especificados, devem ser entendidos como obtidos pelo método da pastilha em KBr.

R E S U M O

Sabe-se que a difenilciclopropenona (I) reage com 2-amino-piridinas (VI) em éter etílico formando piridopirimidin-2-onas (IX) e as correspondentes cis-difenilacrilamidas (X).

Para esta reação foi proposto uma adição nucleofílica conjugada com formação de intermediário ceteno (VIII) (estereoespecífico) que leva aos produtos acima.

Quanto aos compostos piridopirimidin-2-onas quando em solução transformam-se nas correspondentes acrilamidas.

Essa instabilidade em solução foi atribuída a interação espacial entre as fenilas e também a interação entre a fenila e o próton da posição 6 do anel piridínico.

Com o objetivo de mostrar a generalidade deste processo estereoespecífico e reforçar o mecanismo proposto fez-se a reação de difenilciclopropenona (I) com 2-aminotiazol (XI, R=R'=H).

Esta reação se desse um composto análogo a piridopirimidin-2-ona (IX), ele seria bem mais estável pois o impedimento entre a fenila e o próton da posição 4 do tiazol seria bem menor.

O maior caráter aromático da piridina em relação ao tiazol também seria outro fator que contribuiria para a maior estabilidade do derivado do tiazol comparado com o análogo da piridina.

Fez-se também o estudo da reação da difenilciclopropenona com tiazóis substituídos na posição 4.

O que se notou foi que a medida que se aumentava o tamanho do substituinte da posição 4 do tiazol, diminuía-se a quantidade de cis tiazolopirimidin-7-ona (XXIX) obtida.

Quando se fez a reação da difenilciclopropenona (I) com 2-amino-4-etil-5-metiltiazol (XI, R=Et, R'=Me) só se obteve a cis difenilacrilamida correspondente, concluindo-se que o substituinte da posição 4 do tiazol limita a obtenção do bicyclo.

Os bicyclos cis obtidos, quando em solução em acetona e DABCO isomerizaram para trans.

Reagiu-se também a difenilciclopropenona (I) com reagentes análogos ao 2-aminotiazol (XI, $R=R'=H$) ou seja, 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (XIII, $R=Et$), 2-amino-2-tiazolina (XIV) e 2-aminobenzotiazol (XV).

Obteve-se para as duas primeiras reações somente cíclico cis (a posição 4 é pouco impedida) e para a última somente a cis difenilacrilamida, já que o anel aromático condensado ao anel do tiazol além de ser bastante volumoso possui nos intermediários responsáveis pela formação dos produtos, uma deslocatização eletrônica que favorece a formação da cis difenilacrilamida.

O biciclo obtido do tiadiazol representa o primeiro exemplo deste sistema.

Os biciclos obtidos, tanto cis como trans, dissolvidos em etanol anidro reagiram com ácido clorídrico gasoso dando os cloretos cíclicos trans; com exceção feita ao cíclico cis do tiadiazol que deu origem a um composto aberto.

A literatura mostra exemplos de nitroderivados do tiazol com atividade contra esquistossomose e pensando-se nessa possibilidade nitrou-se o cíclico trans do tiazol.

Apesar de se obter mistura de reagente (cíclico trans), conseguiu-se obter o nitroderivado e o espectro de massa mostrou que o grupo nitro foi incorporado em uma das fenilas.

Os resultados deste trabalho sugerem a utilização da combinação ciclopropenona-grupo funcional amidina na síntese de compostos novos que contenham o núcleo pirimidinona.

CAPÍTULO I

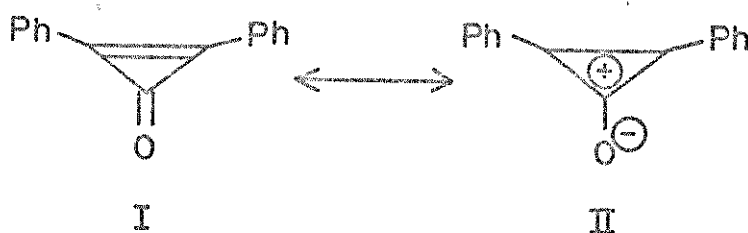
CICLOPROPENONAS^{1,2}

I.1 - Introdução

A química das ciclopropenonas teve início com o sucesso da preparação de derivados estáveis do cátion ciclopropenílio³, que é o primeiro membro da série de carbocátions monocíclicos aromáticos de Huckel, isto é, possui um sistema de $4n+2$ elétrons π deslocalizados.

Esta preparação inédita incentivou os pesquisadores a prepararem outras espécies relacionadas com o cátion ciclopropenílio, daí surgindo a ciclopropenona.

O isolamento da difenilciclopropenona, feito separadamente por Breslow⁴ e Vol'pin⁵, e sua maior estabilidade comparada com outras ciclopropenonas saturadas podem ser atribuídos à contribuição do íon aromático ciclopropenílio (II) ao estado fundamental (I).



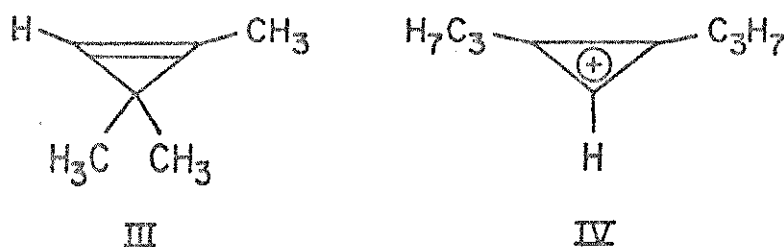
I.2 - Estabilidade⁶

A grande estabilidade das ciclopropenonas pode ser devida à participação do íon dipolar (II), no estado fundamental (I). Tal afirmação pode ser comprovada pelas suas propriedades físicas, ou seja, pelos valores bastante altos de basicidade e momento dipolar e por ressonância magnética prótonica.

O caráter aromático foi comprovado comparando-se o va-

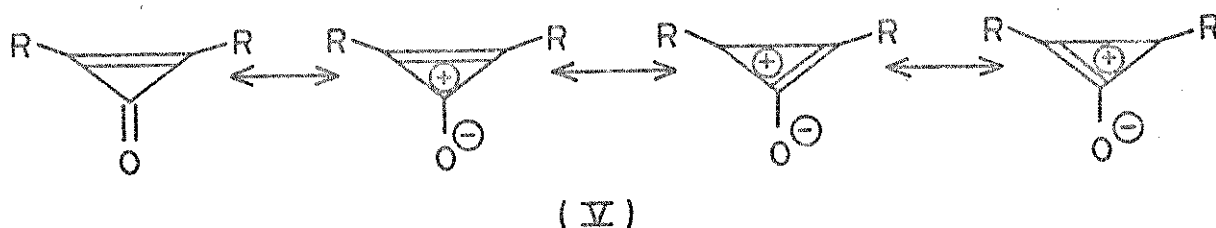
lor do deslocamento químico do próton do anel de uma ciclopropenona monossustituída com os valores dos prótons dos anéis do 1,1,2 trimetilciclopropeno (III) e do cátion dipropilciclopropenílio (IV).

Notou-se que os valores de deslocamento químico do próton do anel das ciclopropenonas monossustituídas são maiores que o valor do 1,1,2 trimetilciclopropeno (δ 6,66) e são menores que o valor do cátion dipropilciclopropenílio (δ 10,42)



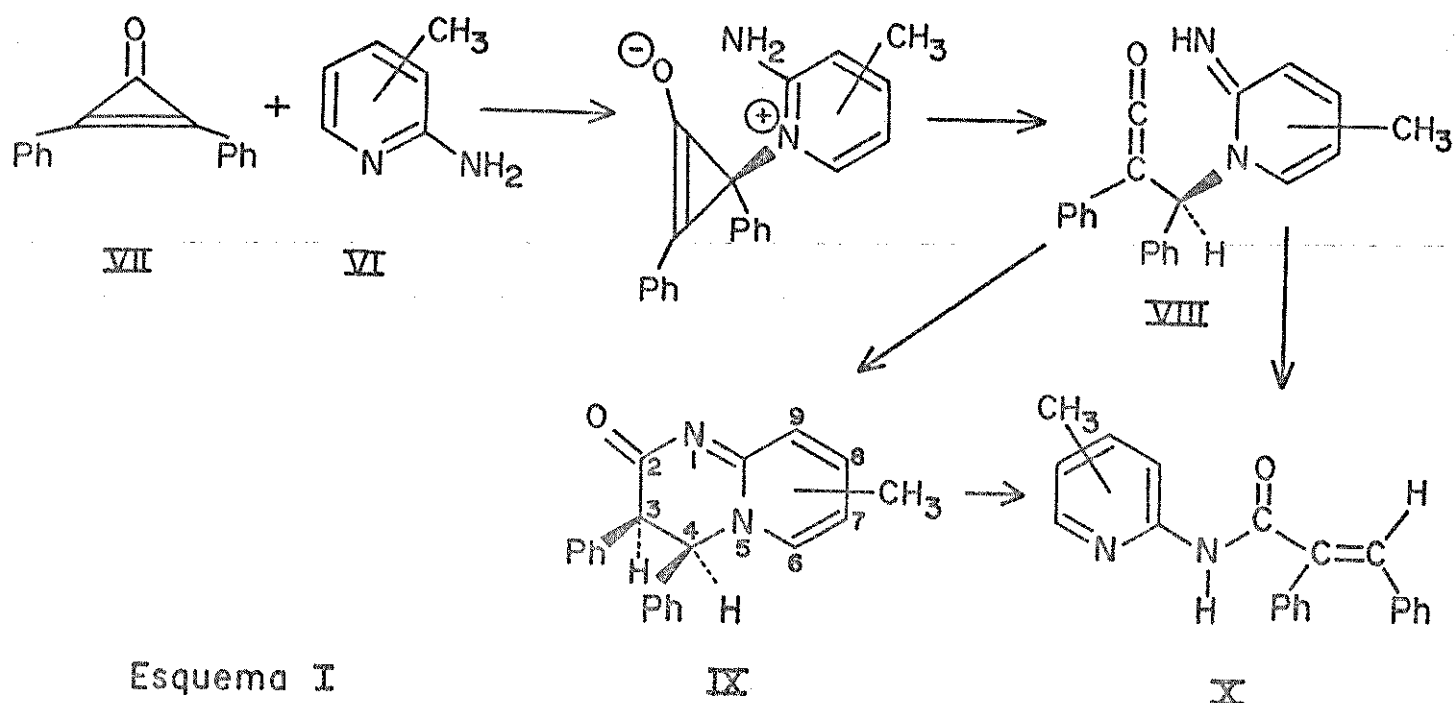
I.3 - Reações

Levando-se em conta as suas propriedades, as ciclopropenonas podem ser consideradas como um híbrido de ressonância (V), e assim sendo elas podem reagir com reagentes nucleofílicos dando reações de adição ao grupo carbonila ou à dupla ligação (ataque conjugado).



Um trabalho realizado em nosso laboratório⁷ foi o de reagir 2-aminopiridinas (VI) com difenilciclopropenona (VII).

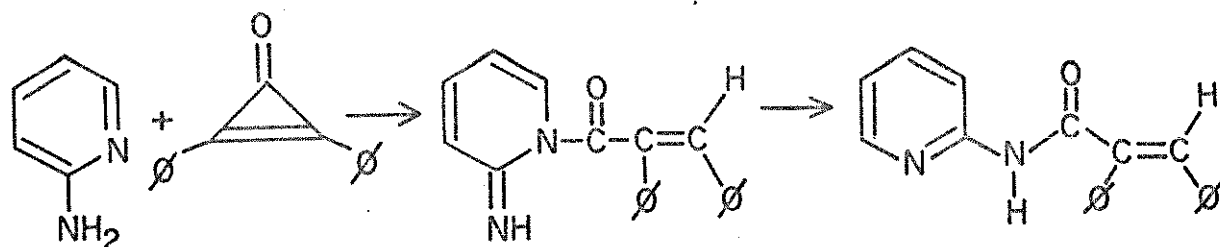
Foi proposto uma adição nucleofílica conjugada com formação de intermediário ceteno (VIII), que originou as piridopirimidin-2-onas (IX) e as correspondentes acrilamidas (X).



Notou-se com relação ao composto IX que ele era instável em solução e que facilmente se transformava em X. Essa instabilidade foi atribuída aos grupos fenilas, bastante volumosos, em cis e à interação fenila-próton da posição 6 do anel piridínico fazendo com que tanto VIII como IX se transformem em X, ganhando com isso estabilidade proveniente da aromatização do anel.

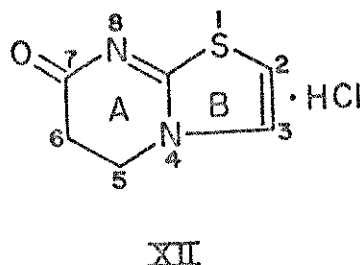
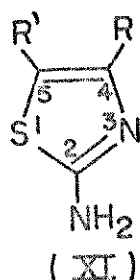
Os baixos rendimentos encontrados na obtenção de IX (16-28%) podem ser atribuídos aos fatores acima mencionados.

O nosso objetivo foi o de sintetizar bicíclicos análogos a IX em alto rendimento para se confirmar a generalidade deste processo altamente estereoespecífico e com isso reforçar o mecanismo proposto no esquema I e desfavorecer a possibilidade de se obter X a partir de um ataque nucleofílico à carbonila da difenilciclopropenona, com abertura do anel e posterior rearranjo. Esquemáticamente teríamos:



O nosso interêsse foi redobrado quando tomamos conhecimento de um trabalho⁸ sobre derivados de 2-aminotiazol (XI) com ação contra esquistossomose.

Um dos compostos desse artigo, instáveis a nitração tinha a estrutura XII.

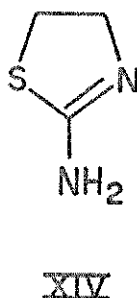
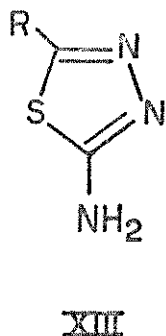


Deve-se notar a semelhança entre este último bicíclico (XII) e aquele (IX) resultante da reação de 2-aminopiridinas (VI) com difenilciclopropenona (VII).

O anel pirimidíneo (A), a menos dos substituintes, é idêntico a IX; enquanto que o anel tiazolo (B) tendo um átomo a menos que o anel piridíneo, faz com que aumente o ângulo do substituinte que provoca interação entre o próton da posição 3 e a fenila da posição 5.

Um estudo interessante seria o de se saber até que ponto o tamanho do radical R da posição 4 dos 2-aminotiazóis (XI) iria interferir na formação do bicíclico análogo a IX.

Como objetivo final pretende-se estudar a reação de compostos correlatos ou seja, reações de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (XIII), 2-amino-2-tiazolina (XIV) e 2-aminobenzotiazol (XV) com difenilciclopropenona (VII).

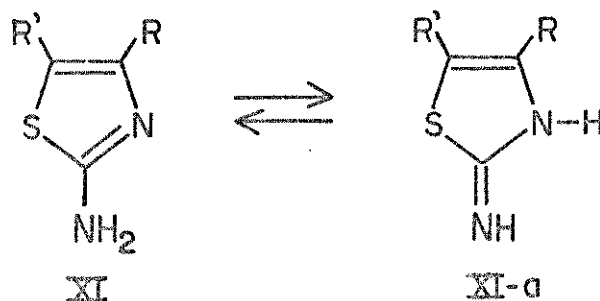


CAPÍTULO II

TIAZÓIS E CORRELATOS

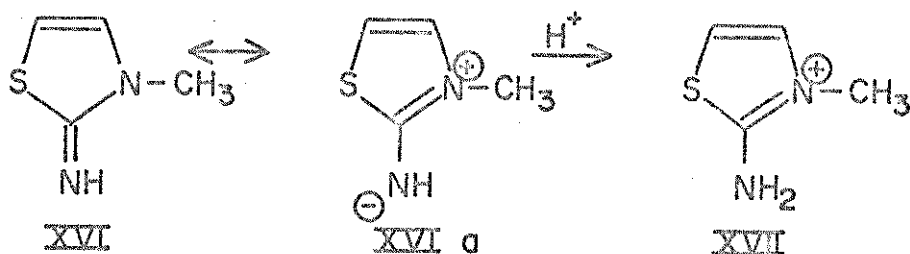
II.1 - 2-Aminotiazóis (XI)

O grupo $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-$ do 2-aminotiazol é teoricamente tautomérico⁹; isto é, esta substância pode ocorrer como 2-iminotiazolina (XI-a).



Os dados de uv, obtidos em solução, de 2-aminotiazol em álcool isopropílico mostram que o comprimento de onda da banda não muda quando se varia o pH de 1,4 a 12,8 (253 nm)⁹.

Por outro lado, a banda de absorção de uma solução, no mesmo solvente, de 3-metil-2-iminotiazolina (XVI) mostra um mesmo valor para soluções neutras e alcalinas (260 nm) e um valor diferente para soluções ácidas (254 nm)⁹.

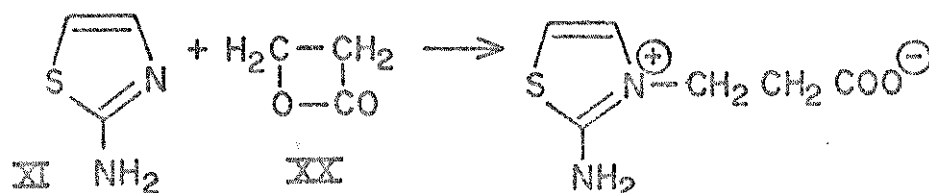
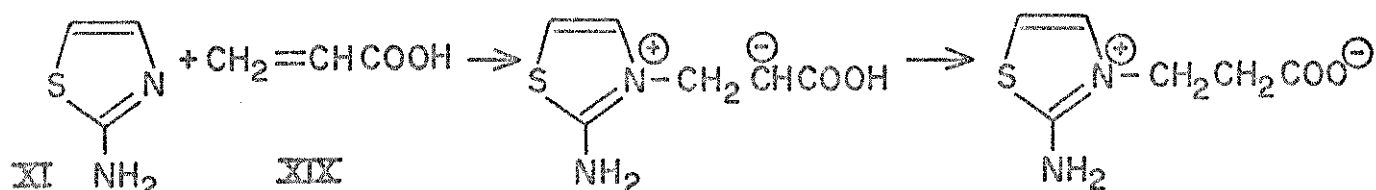
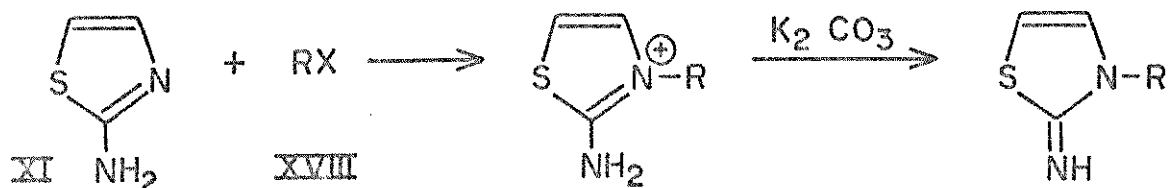


Como espectros análogos sugerem estruturas análogas, podemos assumir que nas condições acima mencionadas, a forma mesomérica XVI-a constitui a contribuição principal dos derivados de 2-iminotiazolina e que o 2-aminotiazol realmente ocorre na forma amino.

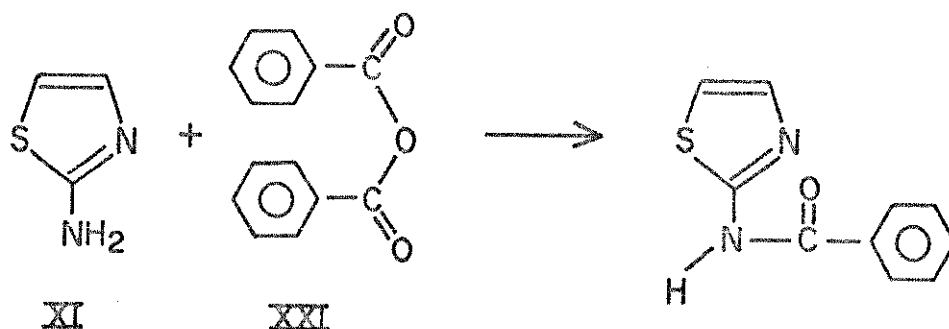
II.1.1 - Reações nucleofílicas

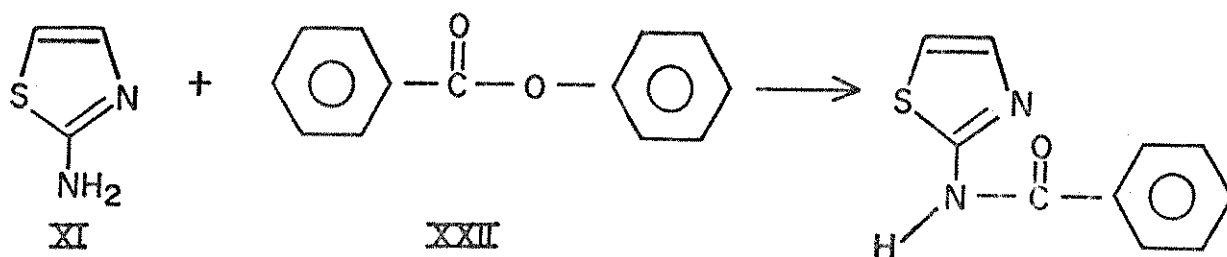
Reações nucleofílicas de N-aminas heterocíclicas são consideradas e interpretadas como reações que ocorrem iniciando-se pelo nitrogênio do anel que é mais nucleofílico.

Como exemplo podemos citar reações de 2-aminotiazóis com haletos de alquila¹⁰ (XVIII), ácido acrílico¹¹ (XIX) ou propiolactona¹¹ (XX).



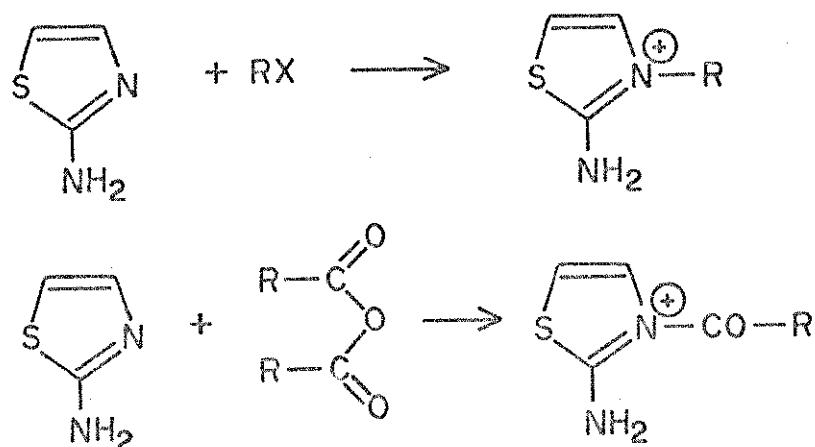
Entretanto, é interessante notar que 2-aminotiazóis reagem com anidrido benzóico¹² (XXI), e a acilação se dá no amino grupo. O mesmo acontece com 2-aminotiazol e benzoato de fenila¹³ (XXII).



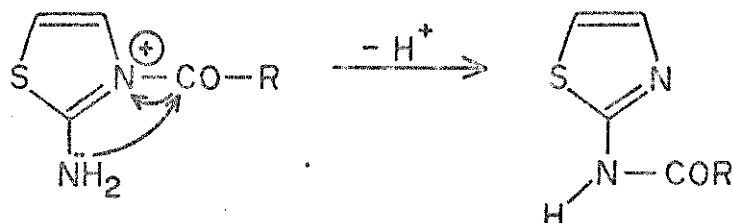


Com as evidências acima citadas fatalmente vem uma pergunta: Por que determinadas reações ocorrem no nitrogênio do anel e outras no nitrogênio do grupo amino?

O que se propõe¹² é que para uma primeira etapa há um ataque inicial do nitrogênio mais nucleofílico sobre o eletrófilo:



Para a reação acima temos que o intermediário formado pode sofrer rearranjo do tipo:



II.2 - 2-Amino-1,3,4-tiadiazóis^{14,15,16} (XIII)

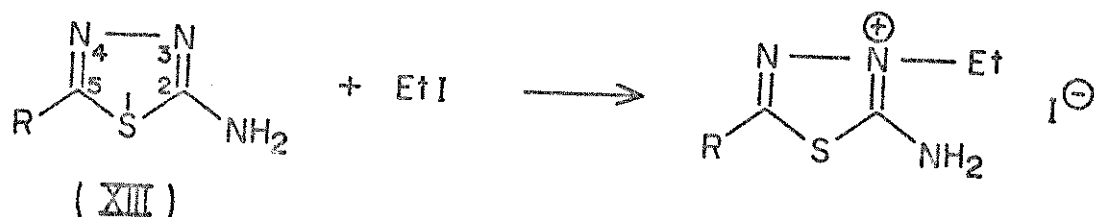
Embora os aminotiadiazóis sejam bases fracas, eles são nucleófilos e assim sendo dão reações como tais.

O nosso objetivo foi de fazer reagir o 2-amino-5-etil-1,3,4

tiadiazol (XIII, R= etil) com difenilciclopropenona (VII) e estudar a reação em si.

II.2.1 - Reações nucleofílicas

Assim como os 2-aminotiazóis, 2-amino-1,3,4-tiadiazóis são alquilados^{17,18} no átomo de nitrogênio do anel da posição 3.



A reação acima mostra que o nitrogênio da posição 3 dos aminotiadiazóis ainda é mais nucleofílico que o nitrogênio exo.

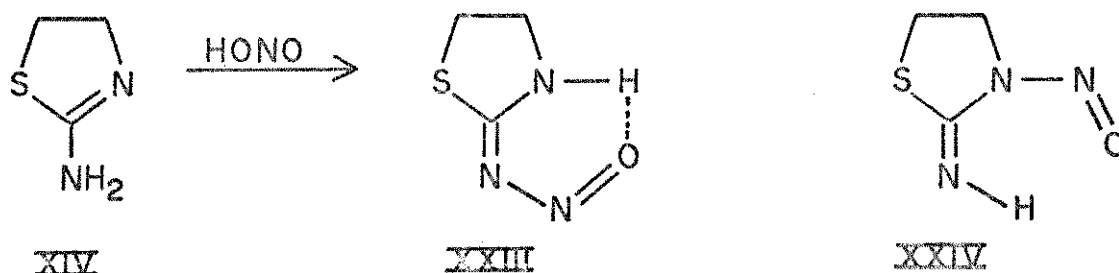
Cálculos de orbitais moleculares¹⁹ referente ao 2-amino-1,3,4-tiadiazol comprovam que a maior carga negativa realmente se localiza no átomo de nitrogênio 3.

II.3 - 2-Amino-2-tiazolina²⁰ (XIV)

A 2-amino-2-tiazolina é mais nucleofílica que o 2-aminotiazol, e o diferente caráter nucleofílico dos átomos de nitrogênio endo e exo nas 2-amino-2-tiazolinas também foi assunto de vários pesquisadores.

II.3.1 - Reações das 2-amino-2-tiazolinas

Reações ao átomo de nitrogênio exo foram observadas com ácido nitroso²¹ e cloretos de acila²², enquanto que reações ao nitrogênio endo foram observadas na alquilação^{21,23} e sulfonilação²⁴.



A obtenção não esperada de XXIII em lugar de XXIV, a partir de XIV, deve ser atribuída a elevada estabilidade proveniente de conjugação. Deve-se notar que em XXIV, o grupo C=N não está em conjugação com o grupo nitroso.

Estas evidências não anulam a possibilidade de se ter XXIV como um intermediário de reação que rearranja a XXIII.

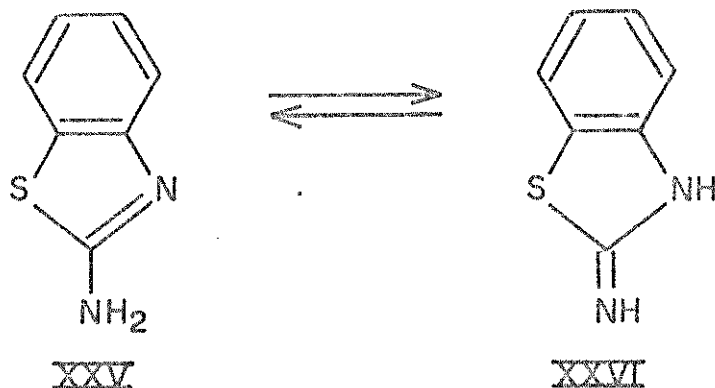
Para a reação de cloreto de acila com 2-amino-2-tiazolina, o que se propõe é um ataque do nitrogênio do anel ao eletrófilo e posterior rearranjo, como no caso da reação de 2-aminotiazol e anidrido benzóico (XXI).

Sendo a 2-amino-2-tiazolina um nucleófilo, tornou-se interessante a reação da difenilciclopropenona com este composto e estudar os produtos obtidos.

II.4 - 2-Aminobenzotiazol²⁵ (XXV)

A química do benzotiazol data de 1879 quando foi publicado o primeiro trabalho²⁶ sobre derivados de tiazóis. Dessa data até hoje o assunto vem sendo pesquisado e problemas de interesse têm sido encontrados.

De acordo com suas propriedades espectrais²⁷, o 2-aminobenzotiazol existe principalmente na forma de enamina. Sua constante de equilíbrio indica que a forma amino (XXV) predomina sobre a imino (XXVI) de fatores da ordem de $2 \text{ a } 3 \times 10^3$.



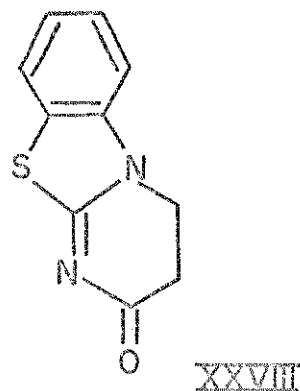
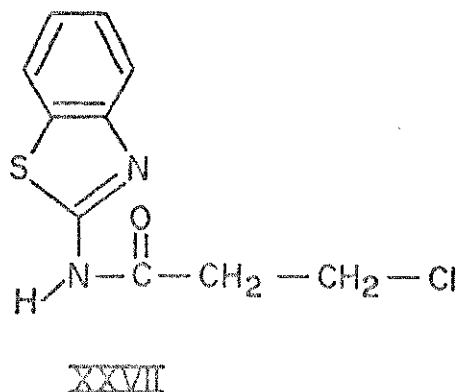
A diferença de energia livre entre os tautômeros é de $4,4 \text{ Kcalmol}^{-1}$, que indica a perda de energia aromática quando se passa da forma amino para a imino. Esta energia perdida é me-

nor que aquela associada com 2-aminopiridina ($7,3 \text{ Kcalmol}^{-1}$) e 2-aminotiazol ($6,0 \text{ Kcalmol}^{-1}$)²⁷.

II.4.1 - Reações de 2-aminobenzotiazol²⁸

Assim como os outros tiazóis anteriormente citados, o 2-aminobenzotiazol reage com reagentes eletrófilos dentre os quais podemos citar o cloreto de β -cloropropionila em meio alcalino.

Os produtos obtidos foram: XXVII com 45-50% de rendimento e XXVIII com 18-20%.



Pretende-se fazer o estudo da reação de 2-aminobenzotiazol (XXV) com difenilciclopropanona (VII) e analisar os seus produtos.

CAPÍTULO III

REAÇÕES DA DIFENILCICLOPROPENONA COM 2-AMINOTIAZÓIS

III.1 - Solubilidade e separação dos produtos de reação

Os produtos de reação da difenilciclopropenona e 2-amino-tiazóis foram separados baseando-se na solubilidade em éter etílico; portanto seria interessante o uso deste solvente como meio de reação. Isto não foi possível devido a pouca solubilidade dos 2-aminotiazóis no solvente citado.

III.2 - Reação da difenilciclopropenona com 2-aminotiazol (XI, $R=R'=H$)

A reação se processou dissolvendo-se os reagentes em tetraidrofurano. Após três dias de reação um sólido branco foi separado e a parte solúvel em tetraidrofurano foi evaporada a vácuo num rotoevaporador.

O sólido obtido da evaporação foi tratado com éter etílico obtendo-se um novo sólido que foi separado da parte solúvel em éter etílico.

Os sólidos insolúveis em tetraidrofurano e éter etílico apresentaram os mesmos dados espectrais e o mesmo ponto de fusão ($167-170^{\circ}\text{C}$).

III.2.1 - Identificação da parte insolúvel em éter etílico

A elucidação de estrutura foi baseada em dados espectrais de rmp, uv e iv.

O espectro de rmp em CDCl_3 mostrou ser o de um composto de adição 1:1 e o seu rendimento foi de 80%.

Em δ 4,3 observou-se um sinal duplo ($J=7,5$ Hz) com integração indicando um próton.

Em δ 5,4 o espectro apresentou um novo sinal duplo com me

ma constante de acoplamento e integração.

Em δ 6,5 observou-se um sinal duplo ($J=4,5$ Hz) com integração indicando um próton e na faixa entre δ 6,6 e 7,4 Hz notou-se um sinal múltiplo com integração correspondente a onze prótons.

Destes onze prótons, dez são atribuídos como sendo prótons de dois grupos fenilas e um como sendo o próton olefínico da posição 5 do anel proveniente do 2-aminotiazol²⁹.

O sinal duplo em δ 6,5 foi atribuído ao próton olefínico da posição 4 do anel proveniente do 2-aminotiazol.

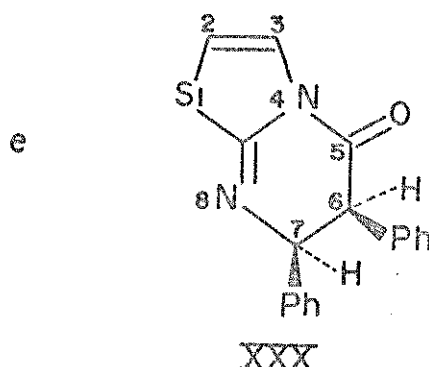
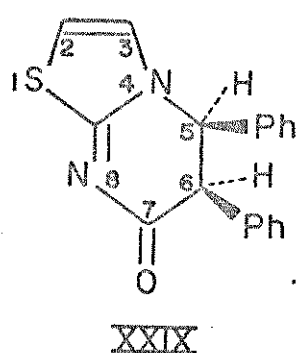
Para os sinais em δ 4,3 e 5,4 podemos sugerir que os prótons estão acoplados e a estereoquímica por eles apresentada deve ser axial-equatorial, a mesma daquela apresentada pelos prótons das posições 3 e 4 do biciclo formado na reação de 2-aminopiridina e difenilciclopropenona³⁰, pois apresentam deslocamentos químicos e constantes de acoplamento quase idênticos.

O espectro iv em KBr não mostrou absorção de próton tipo NH ou OH.

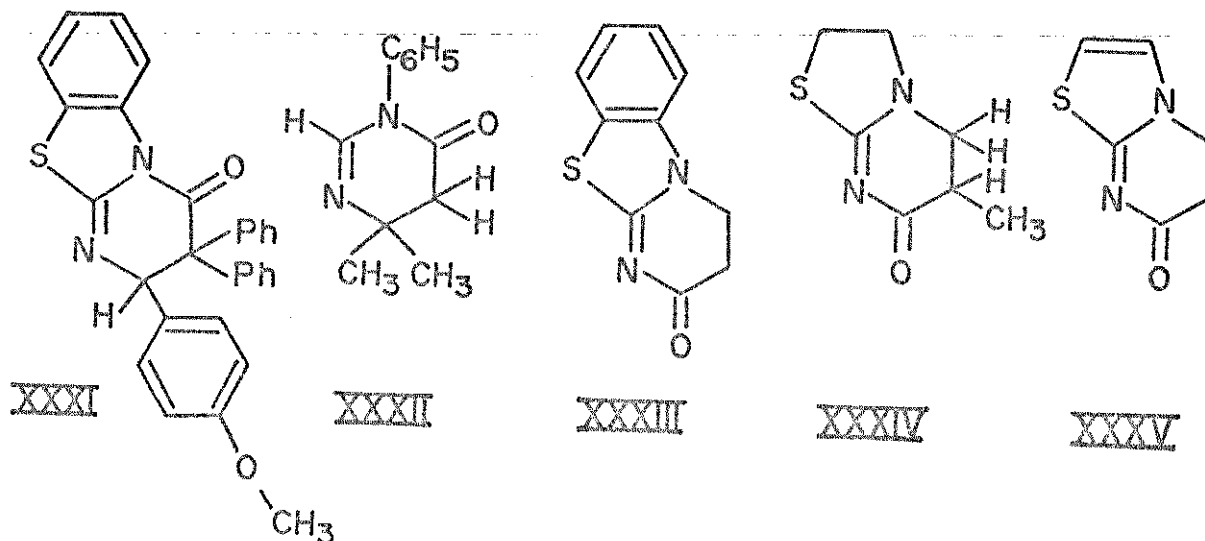
As absorções principais foram: 1650, 1480 e 1455 cm^{-1} .

A análise elementar (tabela II) mostrou tratar-se de um composto de fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$.

Com os dados acima chegou-se a duas possíveis estruturas:



Para eliminarmos uma das possíveis estruturas comparamos os dados de iv do composto obtido com dados da literatura para compostos 7-ona (XXIX) e 5-ona (XXX), já que mostram diferenças significativas entre si.



Assim sendo, o composto XXXI³¹ e o seu análogo XXXII³² apresentam duas absorções na faixa entre 1700 e 1600 cm^{-1} correspondentes a C=O e C=N, enquanto que os compostos XXXIII²⁸, XXXIV³³ e XXXV³⁴ apresentam somente uma banda de absorção acima de 1600 cm^{-1} .

As frequências (cm^{-1}) foram reunidas abaixo:

	C=O	C=N
XXXI	1714	1648
XXXII	1709	1643
XXXIII	1653	—
XXXIV	1696	1525
XXXV	1630	1495

Com as evidências acima apresentadas, sugeriu-se para o composto a estrutura XXIX ou seja: cis - 5,6 - diidro - 5,6 - difenil - 7H - tiazolo [3,2-a] pirimidin - 7 - ona.

III.2.2 - Isomerização da cis-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo [3,2-a] pirimidin-7-ona. (XXIX)

Para se saber a respeito da estabilidade do composto cíclico cis (XXIX), deixou-se uma solução dele sob-refluxo em clorofórmio durante quinze dias, já que a temperatura ambiente o composto permaneceu inalterado.

Após este tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo tratado com uma mistura de cloreto metileno-éter de petróleo.

III.2.2.1 - Estudo da fração insolúvel cloreto de metileno éter de petróleo.

Na fração insolúvel cloreto de metileno-éter de petróleo obteve-se cristais brancos com ponto de fusão entre 209 e 210 °C

O espectro de rmp em ácido trifluoracético mostrou sinais duplos em δ 4,7 e 5,9 com constante de acoplamento igual a 13 Hz e integração correspondendo a um próton.

Na faixa entre δ 6,8 e 7,6 observou-se um multiplete com integração correspondente a doze prótons, sendo que dez dos quais foram atribuídos como sendo os prótons de dois grupos fenilas e os outros dois foram relacionados aos prótons olefínicos do anel do tiazol.

Os sinais em δ 4,7 e 5,9 foram interpretados como correspondentes a dois prótons acoplados das posições 5 e 6 do pirimidíneo e cuja estereoquímica será logo discutida.

O espectro iv em KBr mostrou as seguintes principais absorções: 1665, 1490 e 1455 cm^{-1} ; que são bem próximas às absorções do composto XXIX.

Pelo espectro de uv podemos reforçar a idéia de que XXIX e XXXVI possuem o mesmo núcleo ou seja: $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}(\epsilon) \right| = 307(16300)$ e 305(16200) respectivamente.

A análise elementar (tabela II) mostrou tratar-se de um composto de fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$.

Com os dados espectrais obtidos de XXXVI, comparados com XXIX, podemos afirmar que esses dois compostos são isômeros ; XXXVI tem os prótons da posição 5 e 6 em trans e XXIX tem os mesmos prótons em cis.

Sugeriu-se para XXXVI a estrutura da trans - 5,6 - diidro- 5,6 -difênil - 7H - tiazolo[3,2-a]pirimidin - 7 - ona, de rendimento igual a 74%.

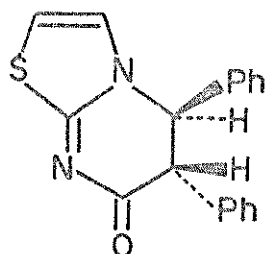
XXXVI também foi obtido a partir de XXIX usando-se água como solvente, sob refluxo e usando-se acetona e DABCO, a temperatura ambiente. Os rendimentos foram 70% e 89% respectivamente.

Baseado em estudos de compostos diidropirimidobenzimidazólicos³⁵ e nos biciclos análogos derivados da 2-aminopiridina e difenilciclopropenona³⁶, podemos supor o anel pirimidínico de XXIX e XXXVI de conformação meia cadeira (o grupamento -N-C=N-CO- é aproximadamente planar).

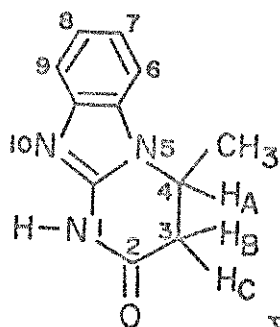
Sendo assim o composto XXXVI pode ter conformação trans diaxial ou trans diequatorial, com ângulos diedros de 180 e 60° respectivamente.

Segundo Karplus³⁷, a constante de acoplamento de dois prótons em núcleos adjacentes depende do cosseno quadrado do ângulo diedro; logo deve-se esperar uma constante de acoplamento maior para o acoplamento trans diaxial do que para o composto trans diequatorial.

Um dos compostos diidropirimidobenzimidazólicos usados para efeito de comparação de constante de acoplamento foi XXXVII.



XXXVI



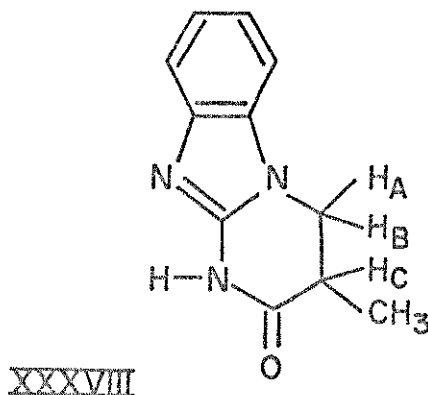
XXXVII

Para o composto em questão, os valores de constante de acoplamento obtidos em ácido trifluoracético foram 2; 7 e 17 Hz.

Desses valores, 17 Hz é atribuído a um acoplamento geminal, 7 Hz a um acoplamento cis axial-equatorial e 2 Hz a um acoplamento trans diequatorial.

Com esses dados, a metila da posição 4 pode ser considerada axial, evitando interação com o próton da posição 6, e o próton da posição 4 pode ser considerado equatorial, possibilitando assim os acoplamentos trans diequatorial e o cis axial-equatorial.

Outro composto usado neste trabalho foi:



Neste caso os valores de constante de acoplamento obtidos também em ácido trifluoracético foram 13; 10 e 8 Hz, sendo que 13 Hz foi atribuído a um acoplamento geminal, 10 Hz a um acoplamento trans diaxial e 8 Hz a um acoplamento cis axial-equatorial.

Para que os acoplamentos acima mencionados sejam possíveis, a metila deve ser equatorial e H_c deve ser axial.

Reunindo os dados temos:

Acoplamento trans diaxial: $J = 10\text{Hz}$

Acoplamento trans diequatorial: $J = 2\text{Hz}$

Acoplamento cis axial-equatorial: $J = 7 - 8\text{Hz}$

XXIX apresentou constante de acoplamento em clorofórmio deuterado, para os prótons 5 e 6 igual a 7,5 Hz, resultado esse concordante com os valores obtidos nos compostos XXXVII e XXXVIII.

A constante de acoplamento de 13 Hz obtida para o composto XXXVI em ácido trifluoracético sugere para os mesmos prótons u-

ma conformação diaxial.

Quando se obteve-se o espectro de rmp de XXXVI em clorofórmio deuterado, a constante de acoplamento dos prótons em questão foi de 5,5 Hz; valor esse bem diferente da conformação trans diaxial ($J=10$ Hz) e da conformação trans diequatorial ($J=2$ Hz). Esse resultado pode ser considerado como resultado normal se se considera um equilíbrio entre as conformações diaxial e diequatorial.

Katritsky³⁸ e colaboradores fizeram um estudo sobre constante de acoplamento de derivados difenílicos de diidrouacilo e solvente utilizado e notaram que a medida que se aumenta a quantidade de ácido trifluoracético em relação a dimetilssulfóxido, a constante de acoplamento também aumenta.

Este fato já tinha sido observado nos bicíclcos derivados da 2-aminopiridina e difenilciclopropenona e sugerido³⁹ que no processo de solvatação, o ácido teria preferência pelos centros básicos (átomos de nitrogênio) e que eles estariam mais disponíveis se as fenilas estivessem diequatoriais; conseqüentemente os hidrogênios estariam diaxiais.

III.2.2.2 - Estudo da fração solúvel cloreto de metileno-éter de petróleo.

Na fração solúvel cloreto de metileno-éter de petróleo, depois de evaporado o solvente e recristalizado em éter etílico-éter de petróleo, houve o aparecimento de cristais de pf na faixa entre 96 e 106°C.

O espectro de rmp em clorofórmio deuterado mostrou tratar-se de um composto de adição 1:1, de rendimento igual a 12% e que apresentou as seguintes absorções: na faixa entre δ 6,8 e 7,6 observou-se um multiplete com integração referente a doze prótons, dez dos quais referentes aos prótons de dois grupos fenilas e dois referentes aos prótons olefínicos do anel do tiazol. Em δ 8,0 observou-se um sinal simples com integração cor-

respondente a um próton, que foi relacionado⁴⁰ com o próton olefínico do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

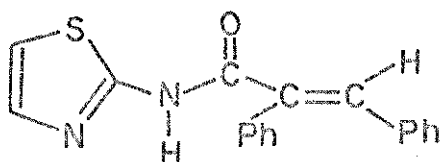
Entre δ 8,0 e 9,0 observou-se uma banda larga com integração referente a um próton, que foi sugerido como se tratando de um próton tipo NH ou OH.

O espectro iv tirado em solução de clorofórmio apresentou uma absorção simples e estreita em 3380 cm^{-1} que foi atribuída⁴¹ a uma amida secundária, confirmando o próton tipo NH encontrado no espectro rmp.

Em 1678 cm^{-1} notou-se uma absorção intensa que foi atribuída como sendo uma carbonila de uma amida conjugada⁴¹.

A análise elementar (tabela II) mostrou que o composto tem a fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$.

Com os resultados obtidos sugeriu-se para o composto a estrutura da N(2-tiazolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIX).



XXXIX

O composto acima permaneceu inalterado em solução durante trinta e três dias, indicando que durante esse período não ocorreu ciclização.

É interessante notar⁴² que os derivados análogos a XXXIX da metilpiridina (exceção feita a 6 metil) ciclizam e dão origem aos correspondentes cíclicos trans.

A importância da não ciclização é que o cíclico trans não é formado via aberto cis, como a princípio poderia ser interpretado, mas sim através de enolização do cíclico cis, como será explicado adiante com maiores detalhes.

Tabela I - DADOS DOS COMPOSTOS XXIX, XXXV, XXXVI e XXXIX

Composto	pf °C	rendimento %	iv(KBr) cm ⁻¹	rmp(CDCl ₃) δ	uv λ ^{EtOH} _{méx} nm(ε)
XXIX	167-170	80	1650	4,3(1H,d,J=7,5Hz)	307(16300)
			1480	5,4(1H,d,J=7,5Hz)	
			1455	6,5(1H,d,J=4,5Hz)	
				6,6-7,4(11H,m)	
XXXV	198-200	79 ^a	1630	2,7(2H,t,J=7,5Hz)	300(17500)
		65 ^b	1495	4,2(2H,t,J=7,5Hz)	
			1455	6,5(1H,d,J=4,5Hz)	
				6,8(1H,d,J=4,5Hz)	
XXXVI	209-210	74	1665	4,7(1H,d,J=13,0Hz)	305(16200)
			1490	5,9(1H,d,J=13,0Hz)	
			1455	6,8-7,6(12H,m)	
XXXIX	96-106	12	3380 ^d	6,8-7,6(12H,m)	
			1678	8,0(1H,s)	
				8,0-9,0(1H,l)	

a - Rendimento obtido usando-se 2-aminotiazol e acrilato de metila como reagentes.

b - Rendimento obtido neutralizando XII com solução de carbonato de sódio.

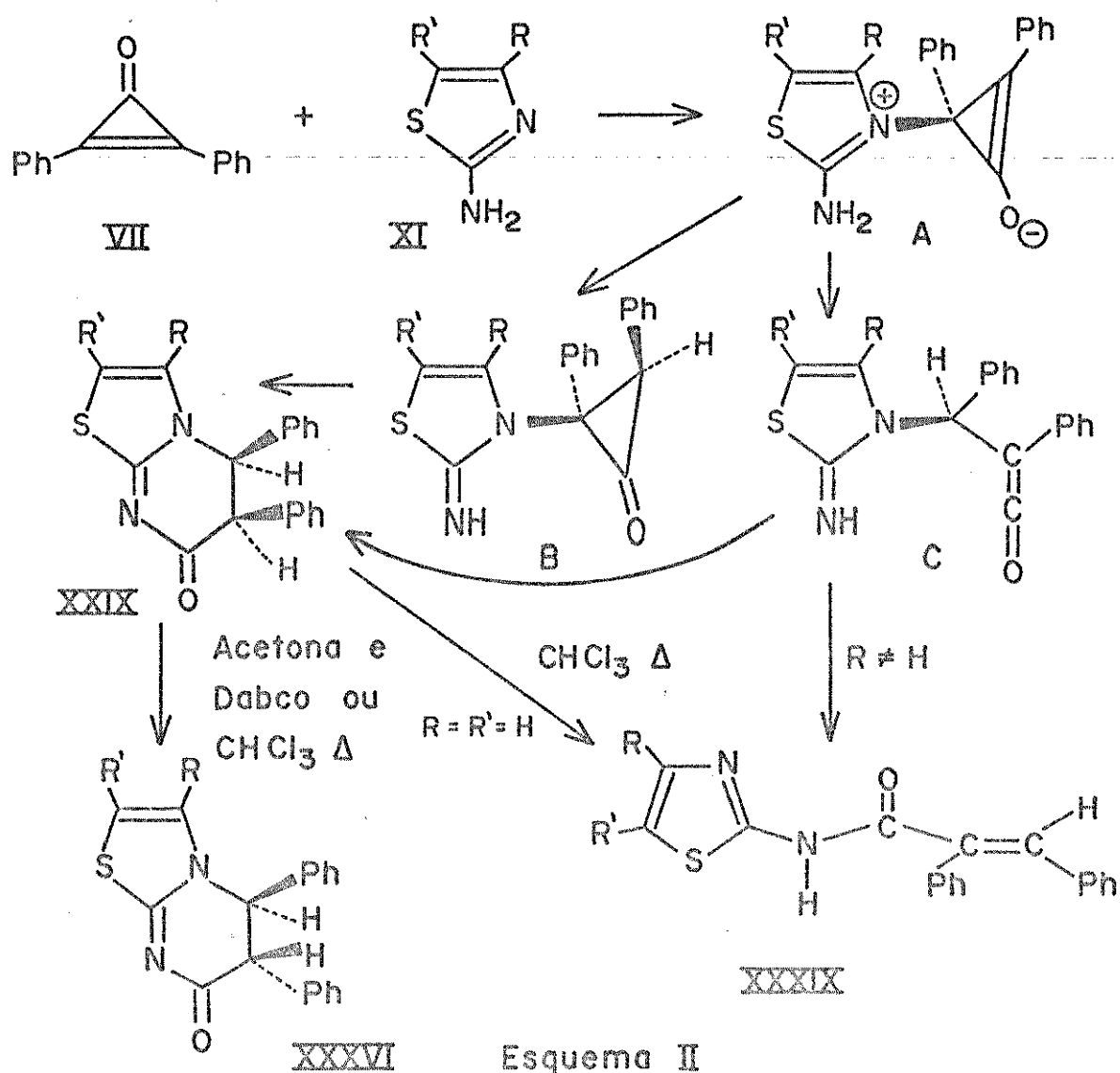
c - Espectro tirado em ácido trifluoracético

d - Espectro tirado em solução de clorofórmio

TABELA II - ANÁLISE ELEMENTAR DOS COMPOSTOS XXIX, XXXVI e XXXIX.

Composto	C	H	N	S
XXIX	70,4	4,6	9,0	
XXXVI	70,7	4,7	9,1	10,3
XXXIX	70,3	4,8	9,0	10,3
Calculado	70,6	4,6	9,1	10,5

III.2.3 - Mecanismo de reação



O mecanismo proposto para a reação da difenilciclopropenona com 2-aminotiazol pode ser considerado análogo aquele da reação de 2-aminopiridina⁴³; ou seja, propõe-se que o nitrogênio mais nucleofílico da amina heterocíclica ataque o eletrófilo⁴⁴ resultando o suposto intermediário A.

Na cetonização de A podemos ter duas possibilidades: B e C que são novos intermediários formados por processos estereoespecíficos⁴⁵.

Na formação de B supõe-se um ataque do próton à dupla ligação do enolato, por baixo do plano do anel proveniente da ciclopropenona, como se fosse um processo de adição trans.

XXIX seria então obtido do ataque nucleofílico em B do grupo imino ao carbono positivo da carbonila, abertura do anel de três membros e migração do próton.

A passagem de A a C é proposta como sendo uma cetonização com abertura do anel e migração de próton do grupo amino.

C pode originar o cíclico cis XXIX supondo-se um ataque nucleofílico do grupo imino ao carbono positivo do ceteno⁴⁶ (conforme esquema II).

O fato de não se encontrar o composto XXXVI e XXXIX no meio de reação de 2-aminotiazol com difenilciclopropenona e o fato de XXXIX não ciclizar em solução, levam a crer que o cíclico cis XXIX seja o produto primário da reação.

Como 2-aminotiazol e 2-aminopiridina são sistemas nucleofílicos bem parecidos e supondo-se comportamentos semelhantes, os resultados obtidos no isolamento de XXIX (80 % de rendimento) podem reforçar o mecanismo proposto para as 2-aminopiridinas.

Pode-se então sugerir que o composto X (aberto cis da piridina) é resultado da abertura do cíclico cis (IX) ou proveniente do ceteno intermediário (VIII) e não de ataque nucleofílico à carbonila da difenilciclopropenona com abertura do anel e posterior rearranjo, que seria também possível conforme se mostra na página 3.

A maior estabilidade de XXIX (cíclico cis do tiazol) em relação a IX (cíclico cis da piridina) pode ser relacionada com valores de aromaticidade, pois na passagem de cíclico cis a aberto cis ocorre aromatização do anel tanto piridíneo como tiazolíneo.

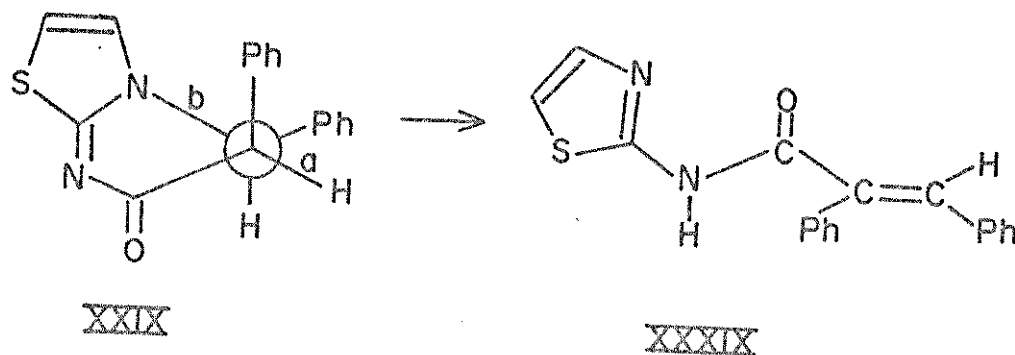
Segundo Dauben e colaboradores⁴⁷, piridina é mais aromática que tiazol e deve-se esperar uma maior instabilidade no cíclico cis de piridina do que no cíclico cis do tiazol.

Deve-se levar em conta que este critério de aromaticidade (exaltação da suscetibilidade diamagnética) é qualitativo e mesmo assim cheio de controvérsias⁴⁸.

Outra explicação para XXIX ser mais estável que IX é que o

tiazol por ser um anel de cinco membros possui os seus substituintes com ângulo maior que aqueles da piridina; logo a interação entre o próton da posição 3 e a fenila da posição 5 no composto XXIX é menor do que aquela que ocorre no composto análogo de piridina.

A formação de XXXIX, proveniente de XXIX, pode ser sugerida, assim como o foi⁴⁹ para o análogo da 2-aminopiridina, como sendo uma eliminação simultânea⁵⁰, já que as ligações a e b no esquema abaixo estão antiperiplanar; requisito necessário para tal.



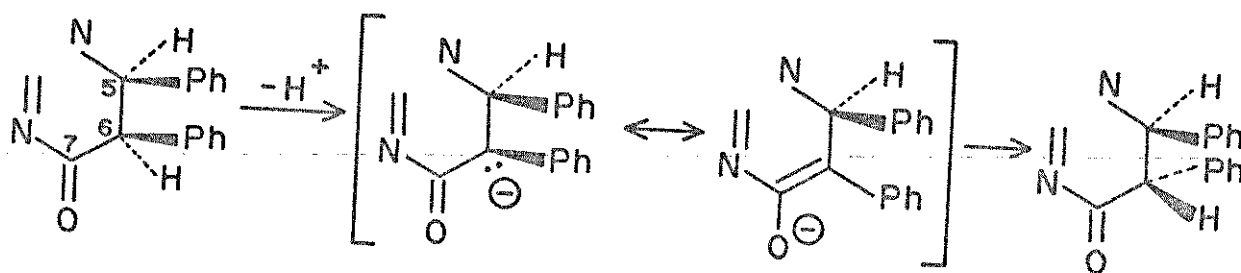
A formação de XXXVI proveniente também de XXIX pode ser atribuída à enolização do composto.

Em princípio, na enolização, tanto o hidrogênio axial quanto o equatorial do carbono α podem ser removidos por bases.

O que se tem notado experimentalmente⁵¹ é que o hidrogênio axial é removido preferencialmente, apesar de seu maior impedimento espacial.

Acredita-se que os fatos observados sejam atribuídos a fatores estereoeletrônicos⁵², ou seja, os elétrons sigma da ligação axial devem estar em posição mais favorável para um entrosamento com os elétrons pi da função carbonila, para que ocorra a formação do enol ou íon enolato.

Esquemáticamente temos:



Depois que o hidrogênio axial é removido pelos nitrogênios básicos de moléculas vizinhas, a fenila do carbono 6 que durante a enolização se situava no plano dupla-ceteno, ao passar ao produto mais estável vai se encontrar em trans com a fenila do carbono 5, conforme foi observado pelas constantes de acoplamento dos prótons dos carbonos 5 e 6.

O valor encontrado para essas constantes em clorofórmio deu terado de 5,5 Hz sugere que haja equilíbrio entre as conformações diaxial ($J=10$ Hz) e diequatorial ($J=2$ Hz).

Esse equilíbrio seria motivado pela pequena interação que existe entre o próton da posição 3 e a fenila da posição 5 dando estabilidade ao composto trans em questão.

III.3 - Reação da difenilciclopropenona com 2-amino-4-metiltiazol (XI, R=Me, R'=H)

Quando se dissolveu 2-amino-4-metiltiazol e difenilciclopropenona em tetraidrofurano e se deixou a solução reagir o mesmo espaço de tempo que para o 2-aminotiazol e difenilciclopropenona, notou-se que ainda havia reagentes em solução.

O tempo mínimo para reação completa foi de quinze dias e conseguiu-se um sólido.

A parte solúvel em tetraidrofurano foi concentrada e o resíduo tratado com éter etílico. Os sólidos insolúveis em éter e

etílico e tetraidrofurano mostraram ter o mesmo pf e os mesmos espectros iv e rmp, logo tratava-se de um só composto de pf 180-182°C.

Comparando-se o tempo e o rendimento desta reação com a reação do 2-aminotiazol-(três dias e 80% respectivamente), chega-se a conclusão que o grupo metila da posição 4 do tiazol é o responsável direto por estas alterações e que o seu volume interfere na aproximação da difenilciclopropenona ao nitrogênio endo do anel do tiazol.

III.3.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico

O espectro de rmp tirado em ácido trifluoracético mostrou ser o de um composto de adição 1:1 e o seu rendimento foi de 34%.

Em δ 2,4 observou-se um sinal com integração correspondente a três prótons; em δ 5,2 o espectro apresentou um sinal duplo com constante de acoplamento igual a 7,5 Hz e integração correspondente a um próton.

Em δ 6,0 um outro sinal duplo com constante de acoplamento de 7,5 Hz e integração correspondente a um próton foi observado.

Na faixa entre δ 6,7 e 7,6 foi encontrado um multiplete com integração correspondente a onze prótons; dez dos quais referentes aos prótons de dois grupos fenilas e um referente a um próton olefínico.

Podemos notar que para as absorções em δ 5,2 e 6,0, as constantes de acoplamento ($J=7,5$ Hz) são iguais aquelas correspondentes aos prótons das posições 5 e 6 do cíclico cis do tiazol (XXIX).

O sinal em δ 2,4 foi atribuído como sendo correspondente ao da metila da posição 4 do tiazol.

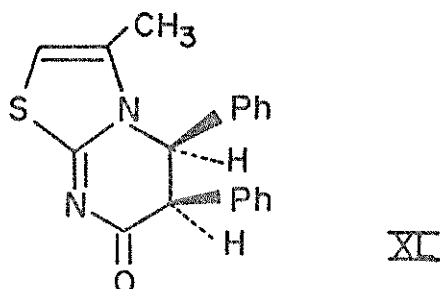
O iv em KBr mostrou as seguintes absorções principais: 1636, 1480 e 1450 cm^{-1} .

Não se notou absorção referente a NH ou OH. O uv mostrou valores bem próximos aos valores de XXIX, XXXV e XXXVI ou seja :

$$|\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} \text{ nm}(\epsilon)| = 310(16800).$$

A análise elementar (tabela IV) indicou tratar-se de um composto de fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$.

Os dados acima sugerem como estrutura a cis-5,6-diidro-5,6-difenil-3-metil-7H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (XL).



III.3.2 - Estudo da fração solúvel em éter etílico

Ao resíduo solúvel em éter etílico foi evaporado o solvente e o sólido obtido dissolvido em benzeno e feito passar em uma coluna cromatográfica de silicagel, eluída com benzeno.

Quando se usou como eluente uma mistura 2% benzeno-éter conseguiu-se isolar um sólido branco de pf 149-150°C, cujo espectro de rmp em clorofórmio deuterado sugeria tratar-se de um produto de adição 1:1 de 54% de rendimento.

Em δ 2,3, uma absorção correspondente a três prótons foi atribuída a um grupo metila; em δ 6,5 um multiplete de constante de acoplamento muito pequena, cuja integração correspondia a um próton, foi atribuído como relativo a um próton olefínico.

Na faixa entre δ 6,9 e 7,5 notou-se um multiplete com integração correspondente a dez prótons que foram atribuídos como sendo pertencentes a dois grupos fenilas.

Em δ 8,0 observou-se um sinal simples com integração correspondente a um próton que foi relacionado⁴⁰ com o próton olefínico do ácido cis 2,3-difenilacrílico.

Em δ 8,7 observou-se uma banda larga com integração referente a um próton tipo NH, que foi confirmada no iv.

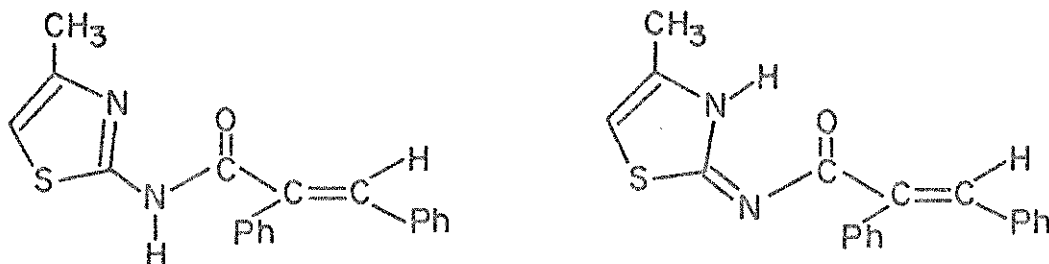
Um fato curioso foi notado quando se obteve os espectros iv em KBr das várias frações da coluna cromatográfica. Algumas fra

ções apresentavam a banda de carbonila em 1670 cm^{-1} , outras apresentavam essa mesma banda em 1660 cm^{-1} e outras apresentavam as duas bandas no mesmo espectro.

Quanto a banda de NH, algumas frações a apresentavam como um pico largo em 3250 cm^{-1} , enquanto outras a apresentavam como um pico fino em 3378 cm^{-1} .

A princípio pensou-se na possibilidade de termos dois compostos envolvidos num equilíbrio tautomérico, pois quando se dissolia "um dos compostos", obtinha-se "o outro".

Esta possibilidade foi abandonada pois se fosse verdadeira as absorções correspondentes às carbonilas no iv teriam diferenças mais significativas do que as encontradas (10 cm^{-1}), já que num dos tautômeros temos possibilidade de conjugação com o nitrogênio exo, conforme ilustrado abaixo:



O fato de se obter um mesmo espectro em solução para as frações anteriormente citadas originou uma outra possibilidade: a de se ter associação intermolecular, com pontes de hidrogênio no estado sólido que seriam quebradas quando em solução.

Neste caso poderíamos sugerir para as duas absorções encontradas como sendo, 1670 cm^{-1} a carbonila de uma espécie não associada e 1660 cm^{-1} a de uma espécie associada.

Bellamy⁵³ mostra dados referentes a N-metilacetamida e salienta que mesmo em soluções de concentração em torno de $0,01\text{M}$, existe a ocorrência de dímeros com frequência de absorção NH em 3366

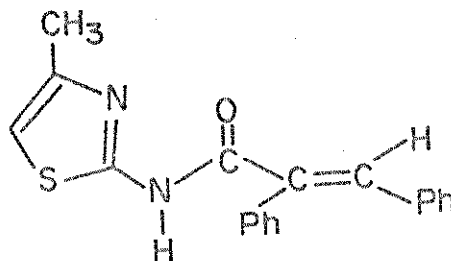
cm^{-1} . A mesma frequência de absorção no cristal é de 3250 cm^{-1} e para uma espécie não associada seria de 3440 cm^{-1} .

Deve-se notar que os dados citados por Bellamy são bastante próximos aos valores 3378 e 3250 cm^{-1} encontrados por nós.

Ainda em relação ao iv sólido de amidas, Nakanishi⁴¹ lembra que sua interpretação é extremamente complicada e que as absorções são sensíveis à orientação do cristal.

Os dados espectrais obtidos e os resultados de análise elementar (tabela IV) indicando fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ sugerem para o composto a estrutura da N(4-metil-2-tiazolil) cis-2,3--difenila crilamida (XLI).

A estabilidade deste composto em solução mostra que se XL (cíclico cis) isomeriza a trans; esta isomerização não é feita a través da ciclização de XLI.



XLI

III.3.3 - Isomerização da cis- 5,6-diidro-5,6-difenil-3-metil-7H-tiazolo [3,2-a] pirimidin-7-ona (XL)

III.3.3.1 - Reação em metanol

Deixou-se uma solução de XL em metanol e DABCO, a temperatura ambiente, durante vinte e oito dias.

Decorrido esse tempo desprezou-se a base e o sólido obtido foi tratado com acetona. A parte insolúvel em acetona mostrou ser 42% da massa inicial e pelo espectro iv chegou-se a conclu-

são que era reagente.

A parte solúvel em acetona, depois de evaporado o solvente, mostrou um sólido de pf 186-188°C. O seu espectro de rmp em clorofórmio deuterado apresentou um sinal duplo em δ 2,0 com constante de acoplamento igual a 1 Hz e integração correspondente a três prótons; em δ 4,0 e 5,3 notou-se dois sinais simples com integração correspondente a um próton cada um.

Em δ 6,1 notou-se novamente um sinal duplo com constante de acoplamento igual a 1 Hz e integração correspondente a um próton.

Na faixa entre δ 6,9 e 7,5 foi encontrado um multiplete com integração correspondente a dez prótons, referentes a dois grupos fenilas.

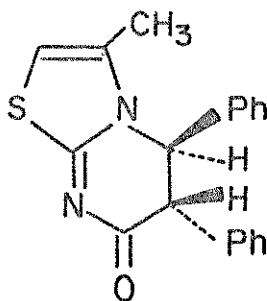
O sinal em δ 6,1 foi atribuído ao próton olefínico do tiazol e para as absorções em δ 4,0 e 5,3 podemos sugerir como sendo referentes aos prótons das posições 5 e 6 do anel pirimidíneo em trans. (equatorial, equatorial).

O sinal em δ 2,0 foi atribuído como sendo ao da metila correspondente a posição 4 do tiazol.

O espectro iv em KBr mostrou as seguintes absorções principais: 1650, 1478, 1450 cm^{-1} . Não se notou absorção acima de 3000 cm^{-1} , referente a NH ou OH.

O espectro uv mostrou valores próximos aqueles obtidos dos cíclicos anteriores ou seja: $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(E) \right| = 309(14100)$.

A estrutura proposta foi a do composto trans-5,6-diidro-5,6 difenil-3-metil-7H-tiazolo [3,2-a] pirimidin-7-ona (XLII) e o rendimento da reação cíclico cis-cíclico trans foi de 100%.



XLII

Um novo composto foi obtido a partir da fração solúvel em éter etílico resultante da reação de XL em clorofórmio sob refluxo durante quinze dias .

Nestas novas condições não se observou a formação de cíclico trans XLII.

O produto de reação, depois de evaporado o solvente, foi tratado com éter etílico e a parte insolúvel mostrou ser reagente (cíclico cis).

O fato de se recuperar 52% de cíclico cis, mostra a grande estabilidade que ele possui em solução, levando-se em conta que se deixou o reagente durante quinze dias sob refluxo.

O resíduo solúvel em éter etílico foi evaporado e o sólido obtido foi dissolvido em benzeno e feito passar por uma coluna cromatográfica de silicagel.

Obteve-se cristais de pf 163-166°C e o seu espectro de rmp em clorofórmio deuterado mostrou tratar-se de um composto de adição 1:1 e 88% de rendimento (baseado em reagente transformado).

Mostrou as seguintes absorções: em δ 2,1, uma absorção com integração correspondente a três prótons foi atribuída ao grupo metila da posição 4 do tiazol; em δ 6,4 observou-se um múltiplo te com constante de acoplamento muito pequena e integração correspondente a um próton, sendo atribuído ao próton olefínico da posição 5 do tiazol.

Em δ 7,0 observou-se um sinal simples com integração correspondente a um próton que foi relacionado⁵⁴ com o próton olefínico do ácido trans 2,3 difenilacrílico.

Em δ 7,2 notou-se um múltiplo te com integração correspondente a dez prótons que foram atribuídos como sendo os prótons de dois grupos fenilas.

Em δ 10,0 observou-se uma banda larga com integração referente a um próton tipo NH ou OH.

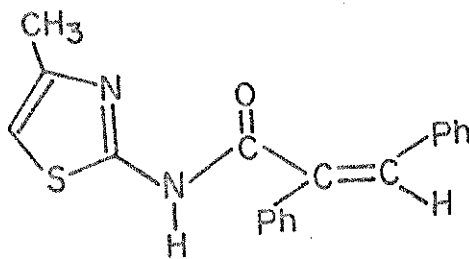
O espectro iv tirado em solução de clorofórmio apresentou uma absorção simples em 3378 cm^{-1} que foi atribuída a uma amida

secundária⁴¹, em 1667 cm^{-1} notou-se uma absorção intensa que foi atribuída como sendo uma carbonila de amida conjugada.

A análise elementar (tabela IV) mostrou que o composto tem a fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$.

Com os resultados obtidos sugeriu-se para o composto a estrutura do N(4-metil-2-tiazolil)trans-2,3-difenilacrilamida (XLIII).

Este composto em metanol e DABCO permaneceu inalterado durante sessenta dias. A não ciclização deste composto reforça a idéia de que a isomerização cíclico cis-cíclico trans ocorre via enolização.



XLIII

Tabela III - DADOS DOS COMPOSTOS XL, XLI, XLII e XLIII

Composto	pf °C	rendimento %	iv(KBr) cm ⁻¹	rmp(CDCl ₃) δ	uv λ _{max} ^{EtOH} nm(ε)
XL	180-182	34	1636	2,4(3H,s)	310(16800)
			1480	5,2(1H,d,J=7,5Hz)	
			1450	6,0(1H,d,J=7,5Hz)	
				6,7-7,6(11H,m)	
XLI	149-150	54	3378 ^a	2,3(3H)	
				6,5(1H)	
				6,9-7,5(10H,m)	
				8,0(1H,s)	
				8,7(1H,l)	
XLII	186-188	29	1650	2,0(3H,d,1Hz)	309(14100)
			1478	4,0(1H)	
			1450	5,3(1H)	
				6,1(1H,d,J=1Hz)	
				6,9-7,5(10H,m)	
XLIII	163-166	88	3378 ^a	2,1(3H)	
			1667	6,4(1H)	
				7,0(1H)	
				7,2(10H,m)	
				10,0(1H,l)	

a - espectro tirado em solução de clorofórmio

Tabela IV - Análise elementar dos produtos desconhecidos

Composto	C	H	N	S
XL	71,0	4,9	8,7	10,3
XLI	71,1	4,9	8,7	10,1
XLII	71,0	5,1	8,6	10,0
XLIII	71,1	5,2	8,7	10,2
calculado	71,2	5,0	8,7	10,0

III.3.4 - Mecanismo de Reação

O mecanismo de reação da difenilciclopropenona com 2-amino 4-metiltiazol em princípio é o mesmo que aquele apresentado para a reação do 2-aminotiazol.

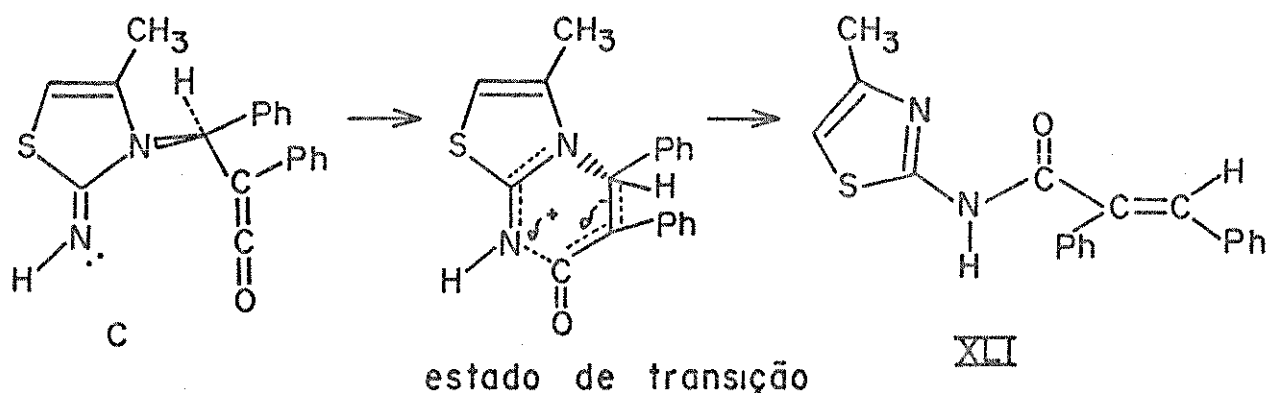
Somente discutiremos as etapas que apresentaram produtos diferentes e os intermediários análogos terão as mesmas letras que aqueles apresentados no esquema II (deve-se levar em conta $R=CH_3$ e $R'=H$).

Como primeira novidade encontrada nesta reação tivemos a obtenção do composto aberto cis (XLI) junto com o cíclico cis (XL). A obtenção deste composto pode ser sugerida como sendo proveniente de C, com ataque nucleofílico do grupo imino ao carbono positivo do ceteno.

No estado de transição, suposto neste caso, ocorre simultaneamente uma quebra de ligação $>N-C^{Ph}H$ e formação de ligação



Esquemáticamente temos:



Deve-se lembrar, baseado nos rendimentos obtidos, que o processo de obtenção do aberto cis é favorecido em relação ao de obtenção do cíclico cis e isto se deve a interação desfavorável metila-fenila em C, beneficiando assim o caminho anteriormente citado.

A abertura do anel dos cíclicos cis proveniente da 2-amino piridina e 2-aminotiazol dá origem às correspondentes acrilamidas com as fenilas em cis.

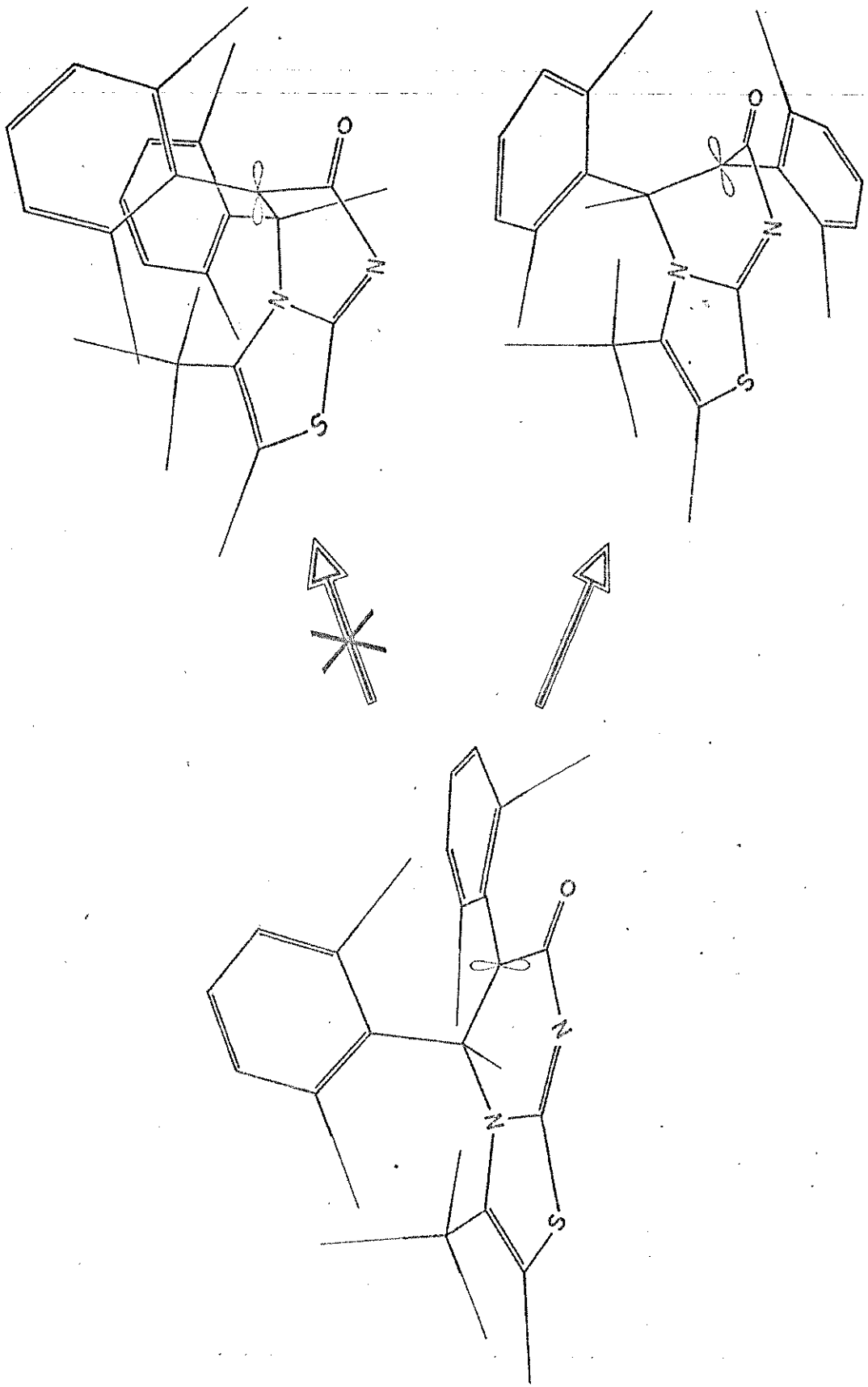
Neste caso XL não poderia dar origem ao aberto cis, pois para que isto acontecesse as ligações envolvidas na abertura do anel deveriam estar antiperiplanar.

Nesta condição, a fenila ligada ao carbono 5 se torna equatorial e entra em impedimento espacial com a metila do anel tiazolo, o que faz desta conformação uma possibilidade pouco provável.

O que realmente se verifica é que XL dá origem a XLIII ou seja, o cíclico cis origina o aberto trans. Esta obtenção é sugerida como sendo uma eliminação em duas etapas.

Como a própria molécula é básica, o carbânion formado pode ter duas conformações com possibilidade de quebra de ligação $\text{N}-\text{C} \begin{array}{c} \nearrow \text{Ph} \\ \searrow \text{H} \end{array}$: a primeira delas daria o composto aberto trans e a segunda daria o composto aberto cis.

Destas duas possibilidades, a primeira é favorecida já que na segunda além de haver a aproximação fenila-fenila, ocorre impedimento espacial entre a metila e a fenila, como é ilustrado a seguir:



Levando-se em conta a maior estabilidade do ácido cis-2,3-difenilacrílico⁵⁵ comparada com o ácido trans, pode-se supor que o composto obtido seja menos estável que o análogo cis.

Comparando-se o mecanismo sugerido para obtenção de XXIX com aqueles propostos para a obtenção de XL e XLI, pode-se notar que aumentando-se o substituinte da posição 4 do 2-amino-tiazol, favorece-se o mecanismo de formação do composto aberto.

A abertura do anel pirimidíneo é devida aos estados de transição cíclicos que são altamente tensos devido a interação metila-fenila.

Apesar do mecanismo de formação do composto aberto ser favorecido deve-se lembrar que a metila da posição 4 ainda permite a obtenção de cíclico cis.

III.4. - Reação de difenilciclopropenona com 2-amino-4-etil-5-metiltiazol (XI, R=Et, R'=Me)

A reação se processou em tetraidrofurano durante cinquenta e três dias, a temperatura ambiente.

Após esse tempo de reação, o solvente foi evaporado a vácuo e o sólido obtido tratado com éter etílico.

III.4.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico.

O sólido insolúvel em éter etílico foi dissolvido em benzeno e transferido para uma coluna cromatográfica de silicagel, e luída em benzeno.

Quando se usou como eluente uma mistura 10% benzeno-éter conseguiu-se uma fração sólida de pf 167-169°C.

O espectro de rmp mostrou ser de um composto de adição 1:1 e rendimento 42%.

Em δ 1,1 observou-se um sinal triplo ($J=7,0$ Hz) com integra

ção correspondente a três prótons; em δ 2,3 o espectro apresentou um sinal simples com integração indicando três prótons.

Em δ 2,5 observou-se um sinal quádruplo com integração correspondente a dois prótons e com a mesma constante de acoplamento que o triplete em δ 1,1, ou seja 7,0 Hz, indicando que estes dois conjuntos de prótons estão acoplados.

Entre δ 6,8 e 7,5 notou-se um sinal múltiplo com integração correspondente a dez prótons que foram relacionados com os prótons de dois grupos fenilas.

Em δ 8,0 observou-se um sinal simples com integração correspondente a um próton, que foi relacionado com o próton olefínico do ácido cis-2,3-difenilacrílico⁴⁰.

Em δ 8,4 observou-se uma banda larga com integração referente a um próton que foi sugerido como se tratando de um próton tipo NH ou OH.

O sinal em δ 1,1 foi atribuído como sendo um grupo metila acoplado a um grupo metileno.

O sinal em δ 2,3 foi sugerido tratar-se de um grupo metila não acoplado e o sinal em δ 2,5 foi atribuído como sendo um grupo metileno ligado a uma metila.

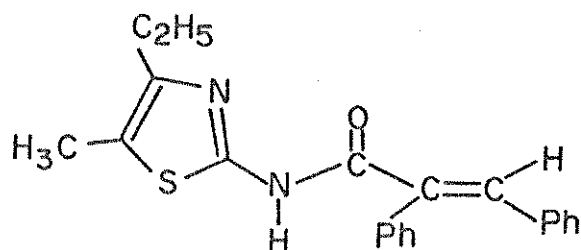
O espectro iv tirado em solução de clorofórmio apresentou uma absorção intensa em 3375 cm^{-1} que foi atribuída a uma amida secundária⁴¹, confirmando o próton tipo NH.

Em 1666 cm^{-1} notou-se uma absorção intensa que foi atribuída como sendo uma carbonila de amida conjugada⁴¹.

A análise elementar (tabela VI) mostrou que o composto tem a fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$.

Com os dados obtidos sugeriu-se para o composto a estrutura da N(4-etil-5-metil-2-tiazolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XLIV).

A estabilidade deste composto não foi verificada levando-se em conta o comportamento dos compostos XXXIX, XLI e XLIII.



XLIV

Tabela V - DADOS DO COMPOSTO XLIV

Composto	pf °C	rendimento %	iv(CHCl ₃) cm ⁻¹	rmp(CDCl ₃) δ
XLIV	167-169	42	3375 1666	1,1(3H,t,J=7,0Hz) 2,3(3H,s) 2,5(2H,q,J=7,0Hz) 6,8-7,5(10H,m) 8,0(1H,s) 8,4(1H,l)

Tabela VI - ANÁLISE ELEMENTAR DO COMPOSTO XLIV

Composto	C	H	N	S
XLIV	72,3	5,7	8,0	9,3
Calculado	72,4	5,8	8,0	9,2

III.4.2 - Mecanismo de reação

O mecanismo proposto para a reação da difenilciclopropeno-na com 2-amino-4-etil-5-metiltiazol é o mesmo que aquele propos-to para os tiazóis anteriormente estudados.

Dos dois possíveis caminhos que se pode seguir partindo-se de A (ver esquema II, R=C₂H₅, R'=CH₃), o que leva a C é enorme-mente favorecido, já que somente se obteve o composto aberto cis.

Se fizermos um resumo dos dados até aqui obtidos poderemos

notar que a medida que se aumentou o tamanho do substituinte da posição 4 do tiazol, o rendimento de cíclico cis diminuiu, indicando que realmente o tamanho do grupo da posição 4 interfere na formação do cíclico cis e no caso da etila chega mesmo a impedir tal formação.

O tamanho de uma metila na posição 4 do tiazol pode ser considerado então como limite para obtenção do cíclico cis.

cíclico cis

2-aminotiazol	80%
2-amino-4-metiltiazol	34%
2-amino-4-etil-5-metiltiazol	-----

III.5 - Reação da difenilciclopropenona com 2-aminobenzotiazol (XV)

A reação foi efetuada em tetraidrofurano, a temperatura ambiente, durante vinte e cinco dias.

Após esse tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo cristalizado em éter etílico-hexano. Os cristais obtidos mostraram pf 204-206°C.

A elucidação da estrutura do composto obtido foi baseada em dados espectrais e o espectro de rmp mostrou tratar-se de um composto de adição 1:1 e 78% de rendimento.

Na faixa entre δ 6,8 e 7,8 foi observado um multiplete com integração correspondente a quatorze prótons, dos quais dez correspondem aos prótons de dois grupos fenilas e quatro correspondem aos prótons do anel ligado ao tiazol.

Em δ 8,0 observou-se um sinal simples com integração corres

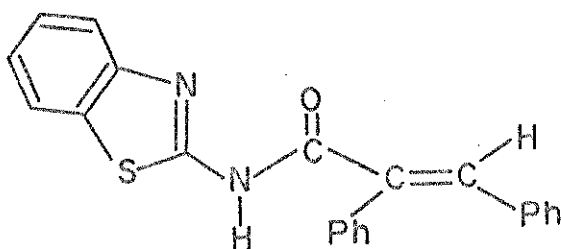
pondente a um próton que foi relacionado⁴⁰ com o próton olefínico do ácido cis-2,3-difenilacrilico.

Em δ 8,8 observou-se uma banda larga com integração correspondente a um próton que foi atribuído como sendo de um próton tipo NH.

O espectro iv tirado em solução de clorofórmio apresentou em 3372 cm^{-1} uma absorção simples e estreita que foi atribuída a uma amida secundária⁴¹, confirmando o próton tipo NH encontrado no espectro de rmp.

Em 1672 cm^{-1} notou-se uma absorção intensa que foi atribuída como sendo uma carbonila de uma amida conjugada⁴¹.

A análise elementar (tabela VIII) comprovou a fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ e sugeriu-se para o composto a estrutura do N(2-benzotiazolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XLV).



XLV

O composto acima permaneceu inalterado durante quinze horas em benzeno sob refluxo, indicando que durante esse período não ocorreu ciclização.

Tabela VII - DADOS DO COMPOSTO XLV

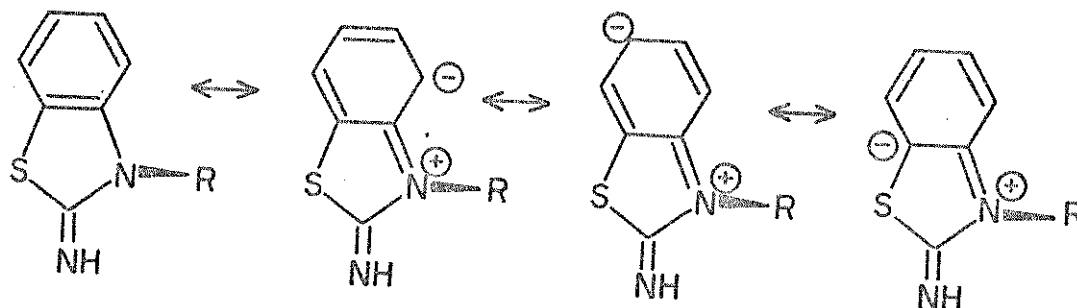
Composto	pf °C	rendimento %	iv(CHCl ₃) cm ⁻¹	rmp(CDCl ₃) δ
XLV	204-206	78	3372 1672	6,8-7,8(14H,m) 8,0(1H,s) 8,8(1H,l)

Tabela VIII - ANÁLISE ELEMENTAR DO COMPOSTO XLV

Composto	C	H	N	S
XLV	74,1	4,6	7,9	8,8
Calculado	74,1	4,5	7,9	9,0

III.5.1 - Mecanismo de reação

Os intermediários responsáveis pela formação do cíclico cis e aberto cis (ver esquema II), possuem estruturas de ressonância com uma carga negativa deslocalizada pelo grupo benzo e uma carga positiva localizada no nitrogênio endo do tiazol, conforme o esquema:



Esta carga positiva localizada no nitrogênio enfraquece a

ligação N-C, favorecendo a formação do composto aberto, ganhando com isso energia de aromatização.

A não formação de cíclico cis neste caso deve ser atribuída a fatores eletrônicos e fatores espaciais.

III.6 - Reação da difenilciclopropenona com 2-aminotiazolina (XIV)

A reação foi iniciada dissolvendo-se os reagentes em tetra hidrofurano e em poucos minutos notou-se a formação de precipitado.

A mistura foi deixada sob agitação durante quatro horas e após esse espaço de tempo o solvente foi evaporado e o resíduo tratado com éter etílico.

III.6.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico

O sólido obtido foi recristalizado em clorofórmio-hexano dando cristais de pf 188-190°C.

A estrutura desse composto foi sugerida baseando-se em dados espectrais.

O espectro de rmp mostrou ser o de um composto de adição 1:1 e o seu rendimento foi de 94%.

As suas absorções foram:

Na faixa entre δ 3,0 e 4,0, um sinal múltiplo com integração correspondente a quatro prótons foi atribuído como sendo os prótons ligados aos carbonos 4 e 5 do anel da tiazolina.

Em δ 4,3 notou-se um sinal duplo ($J=7,0\text{Hz}$) com integração indicando um próton; em δ 4,8 um outro sinal duplo de mesma integração e constante de acoplamento foi notado.

Esses dois sinais duplos foram atribuídos aos prótons acoplados dos carbonos 5 e 6 do anel pirimidíneo e pela sua constante de acoplamento podemos sugerir que eles estão em cis.

Entre δ 6,5 e 7,3 um novo multiplete foi observado com in-

tegração correspondente a dez prótons que foram atribuídos como sendo os prótons de dois grupos fenilas.

Não se observou pico de próton tipo NH.

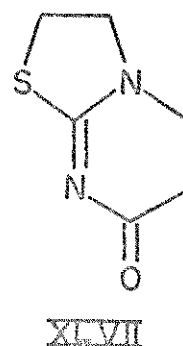
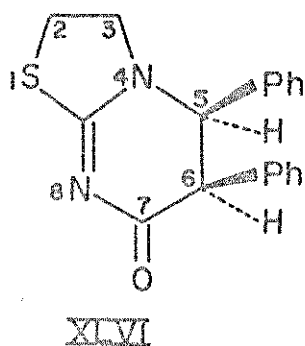
O espectro iv em KBr não mostrou absorção acima de 3000 cm^{-1} , referente a ligação NH, confirmando a ausência desta ligação.

As absorções principais foram: 1672 , 1533 e 1448 cm^{-1} .

A análise elementar (tabela K) mostrou tratar-se de um composto de fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$.

O seu espectro uv $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}(\epsilon) \right| = 251(17800)$ era semelhante aos cíclicos anteriormente obtidos.

Com os dados obtidos sugeriu-se para o composto a estrutura da 2,3,5,6-tetraidro-5,6-cis-difenil-7H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. (XLVI)



Para efeito de comparação dos dados espectrais, sintetizou-se XLVII fazendo-se a reação de 2-aminotiazolina e acrilato de metila³⁴.

O espectro de rmp em clorofórmio deuterado do produto de reação mostrou em δ 2,6 um sinal triplo de constante de acoplamento igual a $7,0\text{ Hz}$ e com integração correspondente a dois prótons.

Entre δ 3,1 e 4,1 observou-se um sinal múltiplo com integração referente a seis prótons sendo que comparando-se o espectro de rmp da 2-aminotiazolina, pode-se atribuir como sendo quatro deles referentes aos prótons dos carbonos 4 e 5 desse anel e dois deles referentes aos carbonos 5 e 6 do anel pirimidíneo.

As absorções principais no espectro iv em KBr foram: 1660 , 1540 , 1472 e 1460 cm^{-1} .

A estrutura proposta para esse composto que apresentou pf 158-160°C e 85% de rendimento foi a do 2,3,5,6-tetraidro-5,6-cis-difênil |3,2-a|pirimidin-7ona (XLVII).

III.6.2 - Isomerização da 2,3,5,6-tetraidro-5,6-cis-difênil 7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XLVI).

A estabilidade de XLVI em solução foi testada deixando-se o composto dissolvido por cinquenta e dois dias em acetona e DABCO sob agitação.

Após esse tempo, desprezou-se a base e o sólido restante a apresentou pf 209-211°C.

O espectro de rmp em δ entre 3,1 e 3,9 mostrou um sinal multiplo com integração correspondente a cinco prótons, dentre os quais quatro deles foram atribuídos como sendo os prótons do anel da tiazolina e um deles como sendo o próton ligado ao carbono 5 do anel pirimidíneo.

Em δ 4,7 notou-se um sinal duplo com constante de acoplamento igual a 6,0 Hz e foi atribuído como sendo ao próton ligado ao carbono 6 do anel pirimidíneo.

Entre δ 6,9 e 7,4 foi notado um novo multiplete com integração correspondente a dez prótons que foram atribuídos como sendo prótons de dois grupos fenilas.

Assim como foi proposto para o cíclico trans do tiazol, es te composto pode possuir um equilíbrio entre as conformações trans diaxial e trans diequatorial e apesar de possuir estrutura diferente podemos notar que a sua constante de acoplamento é ma ior que a do tiazol (5,5 Hz), o que seria de se esperar já que o impedimento espacial entre o próton do carbono 3 e a fenila do carbono 5 neste composto é menor do que no seu análogo.

As absorções principais no espectro iv em KBr foram: 1672, 1522 e 1440 cm^{-1} , não se notando absorção acima de 3000 cm^{-1} re ferente a ligação NH.

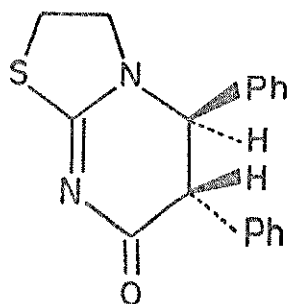
O espectro de uv nos forneceu dados, $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right| = 253(18630)$

que sugeriram o esqueleto da molécula como sendo semelhante aos cíclicos anteriormente obtidos.

A análise elementar (tabela XI) indicou a fórmula $C_{18}H_{16}N_2OS$.

Com esses dados, o composto obtido foi relacionado com a estrutura do 2,3,5,6-tetraidro-5,6-trans-difenil-7H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (XLVIII).

O rendimento da reação foi de 94%.



XLVIII

XLVIII também foi obtido deixando-se XLVI em solução de benzeno sob refluxo durante vinte e quatro horas, e usando-se trietilamina como catalisador.

O rendimento da isomerização foi de 100%.

Tabela IX - DADOS DOS COMPOSTOS XLVI, XLVII E XLVIII

Composto	pf °C	rendimento %	iv(KBr) cm ⁻¹	rmp(CDCl ₃) δ	uv $\left \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{ nm}(\epsilon) \right $
XLVI	188-190	94	1672	3,0-4,0(4H,m)	251(17800)
			1533	4,3(1H,d,J=7,0Hz)	
			1448	4,8(1H,d,J=7,0Hz)	
				6,5-7,3(10H,m)	
XLVII	158-160	85	1660	2,6(2H,t,J=7,0Hz)	
			1540	3,1-4,1(6H,m)	
			1472		
XLVIII	209-211	94 ^a	1672	3,1-3,9(5H,m)	253(18630)
		100 ^b	1522	4,7(1H,d,J=6,0Hz)	
			1440	6,9-7,4(10H,m)	

Tabela X - ANÁLISE ELEMENTAR DOS COMPOSTOS XLVI, XLVII E XLVIII

Composto	C	H	N	S
XLVI	69,9	5,2	9,0	10,5
XLVIII	69,9	5,1	9,1	10,4
Calculado	70,1	5,2	9,0	10,5
XLVII	46,0	5,2	17,9	
Calculado	46,1	5,2	17,9	

a - reação feita em acetona e DABCO a temperatura ambiente

b - reação feita em benzeno e trietilamina sob refluxo

III.6.3 - Mecanismo de reação

A diferença desta reação com as anteriores (ver esquema II) foi de não se isolar o composto aberto cis, a partir do cíclico cis.

Este fato pode ser explicado levando-se em conta que o suposto produto formado (aberto cis) não possui o anel aromático e portanto a reação não é favorecida.

Por outro lado, se pensarmos em fatores espaciais, pode-se verificar através de modelos que o impedimento que ocorre entre o próton do carbono 3 e a fenila do carbono 5, para o composto XLVI, é menor que aquele que ocorre para o composto XLIX; portanto se do cíclico cis do tiazol só se obteve 12% de aberto cis, do cíclico cis da tiazolina se esperaria um rendimento ainda menor.

O que na prática observamos foi que o cíclico cis se transformou totalmente em cíclico trans.

III.7 - Reação da difenilciclopropenona e 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (XIII, $R=C_2H_5$)

O objetivo de se estudar esta reação foi o de sintetizar cíclicos análogos aqueles obtidos até aqui.

Esta reação se tornou interessante por não se conhecer até o momento este tipo de esqueleto, e se o objetivo fosse alcançado teríamos o primeiro exemplo deste sistema.

A reação foi processada em tetraidrofurano e os reagentes foram deixados em solução sob agitação durante cinco dias.

Após esse tempo de reação, o solvente foi evaporado e o resíduo tratado com éter etílico.

III.7.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico

O sólido insolúvel em éter etílico apresentou pf 173-176°C e o seu espectro de rmp em clorofórmio deuterado mostrou ser o de um composto de adição 1:1 e 85% de rendimento.

Em δ 1,3 notou-se um sinal triplo com constante de acoplamento igual a 7,5 Hz e integração referente a três prótons.

Este sinal foi atribuído como sendo correspondente a uma metila ligada a um grupo metileno.

Em δ 2,8 observou-se um sinal quádruplo com mesma constante de acoplamento ($J=7,5\text{Hz}$) e integração correspondente a dois prótons. Este multiplete foi atribuído como sendo o de um grupo metileno ligado a uma metila.

Em δ 4,5 notou-se um sinal duplo com constante de acoplamento igual a 7,5 Hz e integração correspondente a um próton; em δ 5,5 um novo dublete com mesma constante de acoplamento e integração foi notado.

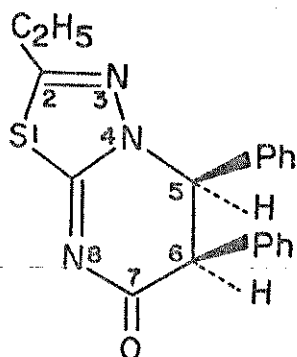
Esses dois últimos sinais foram atribuídos a prótons em cis, ligados aos carbonos 5 e 6 respectivamente do anel pirimidíneo.

Entre δ 6,6 e 7,3, o espectro mostrou um multiplete com integração correspondente a dez prótons que foram atribuídos como sendo os prótons de dois grupos fenilas.

O espectro iv em KBr mostrou as absorções principais em 1660, 1490 e 1455 cm^{-1} .

O espectro uv mostrou $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right| = 292(16300)$ e a análise elementar (tabela XII) indicou como sendo sua fórmula mínima $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$.

Os dados obtidos, principalmente de se obter só uma absorção no iv entre 1600 e 1700 cm^{-1} , sugerem para o composto a estrutura da cis-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H- $\left| 1,3,4 \right|$ tiadiazolo $\left| 3,2\text{-a} \right|$ pirimidin-7-ona (XLIX).



XLIX

Um fato interessante que nos chamou a atenção foi o de apesar do nitrogênio da posição 4 do composto acima ser mais eletronegativo que o correspondente nitrogênio do cíclico cis do tiazol e tiazolina, a constante de acoplamento para os prótons 5 e 6 encontrada ($J=7,5\text{Hz}$) foi a mesma que aquela observa para os mesmos prótons dos análogos do tiazol e tiazolina.

Sabe-se⁵⁶ que para sistemas cíclicos, o efeito de um elemento ou grupo eletronegativo é de diminuir a constante de acoplamento vicinal, principalmente se ele estiver antiperiplanar.

No composto XLIX temos duas possibilidades: a primeira seria do próton da posição 5 ser equatorial e estaria antiperiplanar à carbonila da posição 7. A segunda seria do próton da posição 6 ser equatorial e estaria antiperiplanar ao nitrogênio da posição 4.

Como o valor da constante de acoplamento foi o mesmo, supõe-se que o nitrogênio da posição 4 não esteja antiperiplanar ao próton da posição 6, ou em outras palavras, supõe-se o próton da posição 5 equatorial e a fenila da mesma posição axial, diminuindo também interação espacial entre esta fenila e o par de elétrons do nitrogênio da posição 3.

Assim como foi feito para os cíclicos anteriores, com o objetivo de comparar os dados espectrais, fez-se a reação de 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol com acrilato de metila.

A mistura de reagentes foi deixada durante cinco dias em agitação e sob refluxo em etanol anidro.

Depois de passado esse tempo, o solvente foi evaporado e o

resíduo tratado com benzeno, separando-se o excesso de reagente do produto de reação.

O espectro de rmp em clorofórmio deuterado do produto de reação bruto mostrou em δ 3,6 um singlete que foi atribuído como sendo correspondente a uma metila de um éster.

Com esta evidência já podíamos eliminar a possibilidade de obtenção de um cíclico análogo aqueles obtidos das reações de 2-aminotiazol e 2-aminotiazolina com acrilato de metila.

Na tentativa de purificar o composto obtido, lançou-se mão de cromatografia em coluna e notou-se que as frações apresentavam no espectro iv em solução de clorofórmio uma absorção intensa em 1735 cm^{-1} , o que confirma a não obtenção dos cíclicos, já que esta absorção é característica de carbonila de éster e a carbonila cetônica dos cíclicos aparece em 1660 cm^{-1} .

Outro fato interessante encontrado foi que em algumas frações da coluna cromatográfica notou-se no espectro de rmp em tetracloreto de carbono um pico largo que variava entre δ 7,8 e 8,8 e que é provocado por um próton lábil tipo NH ou OH.

Apesar de não se ter conseguido purificar o produto de reação com auxílio de coluna cromatográfica e de placa separativa, podemos garantir que esta reação deu origem a no mínimo dois compostos e que por falta de dados mais concretos deixamos de sugerir estruturas possíveis.

A não obtenção do biciclo esperado talvez justifique o desconhecimento deste sistema na literatura, já que os compostos XXXIV e XXXV tinham sido sintetizados por processos análogos.

III.7.2 - Isomerização de cis-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H|1,3,4|tiadiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona.
(XLIX)

Deixou-se XLIX em solução de nitrometano sob refluxo durante sessenta e cinco horas. Decorrido esse tempo, o solvente foi evaporado e o sólido obtido tratado com éter etílico.

III.7.2.1 - Estudo da fração insolúvel em éter etílico

A fração insolúvel em éter etílico foi recristalizada em clorofórmio-hexano e os cristais obtidos apresentaram pf 181-182°C.

O espectro de rmp em clorofórmio deuterado mostrou um sinal triplo em δ 1,3 com constante de acoplamento igual a 7,5 Hz e integração correspondente a três prótons.

Este sinal foi atribuído como sendo uma metila acoplada a um grupo metileno, ou seja, a metila do grupo etila da posição 2.

Em δ 2,8 um quadruplete com a mesma constante de acoplamento ($J=7,5\text{Hz}$) e integração correspondente a dois prótons foi notado. Este novo sinal foi atribuído a um grupo metileno ligado a uma metila, ou seja, o metileno do grupo etila da posição 2.

Em δ 4,1 e 5,6 observou-se um dublete com mesma constante de acoplamento ($J=3\text{Hz}$) e mesma integração (1 próton). Esses dois dubletes foram atribuídos aos prótons em trans localizados nos carbonos 5 e 6 respectivamente.

Em δ 7,3 observou-se um multiplete com integração correspondente a dez prótons que foram relacionados com os prótons de dois grupos fenilas.

Em relação a constante de acoplamento dos prótons dos carbonos 5 e 6 deste composto comparada com aquela do composto XXXVII (2,0 Hz para acoplamento trans diequatorial) e a do composto XXXVIII (10,0 Hz para acoplamento trans diaxial) podemos sugerir que os prótons citados possuem conformação diequatorial o que resulta em fenilas diaxiais.

É interessante notar que existe uma relação entre a constante de acoplamento e a interação fenila-grupo substituinte da posição 3 do cíclico trans em questão.

Os cíclicos trans da tiazolina, do tiazol, do tiadiazol e do 4-metiltiazol apresentaram 6,0, 5,5, 3,0 e aproximadamente zero hertz para a constante de acoplamento em questão, sugerin

do uma diminuição na contribuição da conformação que possui os prótons axial-axial.

Com os valores obtidos e comparados, supõe-se que a interação fenila-par de elétrons para o composto L seja maior que a interação fenila-próton no composto XXXVI e menor que a interação fenila-metila no composto XLII.

Deve-se lembrar que se discutiu para o composto XLIX a constante de acoplamento dos prótons das posições 5 e 6 em função do aumento de eletronegatividade do nitrogênio da posição 4 e sugeriu-se que a fenila da posição 5 deve ser axial, diminuindo a interação espacial dela com o par de elétrons do nitrogênio da posição 3.

Este composto trans do tiadiazol apresentou espectro iv em KBr com as principais absorções em 1665, 1480 e 1467 cm^{-1} , que são bem próximas àquelas dos cíclicos anteriormente obtidos.

Pelo espectro uv podemos comprovar o núcleo do composto ou seja $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right| = 292(16300)$.

A análise elementar (tabela XII) mostrou tratar-se de um composto de fórmula $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$.

Com estes dados obtidos podemos fazer uma comparação com o cíclico cis obtido anteriormente e sugerir para este isômero uma estrutura análoga, diferindo apenas nos prótons dos carbonos 5 e 6 que estariam em trans.

A sua estrutura seria L ou trans-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona. (L).

O rendimento desta reação foi de 45% e L foi também obtido deixando-se XLIX em acetona e DABCO, a temperatura ambiente durante trinta dias e o rendimento foi de 100%.

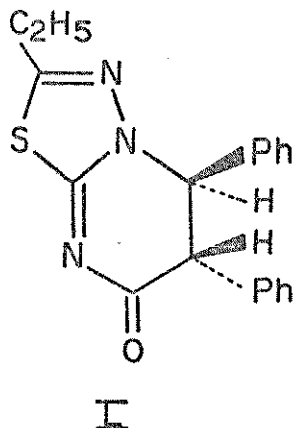


Tabela XI DADOS DOS COMPOSTOS XLIX E L

Composto	pf °C	rendimento %	iv(KBr) cm ⁻¹	rmp(CDCl ₃) δ	uv λ _{max} ^{EtOH} nm(ε)
XLIX	173-176	85	1660	1,3(3H,t,J=7,5Hz)	292(16300)
			1490	2,8(2H,q,J=7,5Hz)	
			1455	4,5(1H,d,J=7,5Hz)	
				5,5(1H,d,J=7,5Hz)	
				6,6-7,3(10H,m)	
L	181-182	45 ^a	1665	1,3(3H,t,J=7,5Hz)	292(16300)
		100 ^b	1480	2,8(2H,q,J=7,5Hz)	
			1467	4,1(1H,d,J=3,0Hz)	
				5,6(1H,d,J=3,0Hz)	
				7,3(10H,m)	

Tabela XII - ANÁLISE ELEMENTAR DOS COMPOSTOS XLIX E L

Composto	C	H	N	S
XLIX	67,9	5,1	12,4	9,6
L	67,9	5,0	12,5	9,8
Calculado	68,0	5,1	12,5	9,6

a - reação feita em nitrometano sob refluxo

b - reação feita em acetona e DABCO a temperatura ambiente

III.7.3 - Mecanismo de reação

Os resultados obtidos nesta reação são bem parecidos com aqueles obtidos na reação de 2-aminotiazol e difenilciclopropeno (ver esquema II).

Deve-se lembrar que naquela reação obtivemos o cíclico cis em alto rendimento e que o cíclico cis originou o cíclico trans também em alto rendimento e o aberto cis em baixo rendimento.

Esses resultados em grande parte foram atribuídos à pouca interação entre o próton da posição 3 e a fenila da posição 5 nos intermediários em questão.

Nestes compostos de diazo, apesar do sistema ser diferente e a interação entre o par de elétrons e a fenila ser maior (evidenciado pela constante de acoplamento dos prótons 5 e 6 no composto cíclico trans), o que se observou foi a obtenção do cíclico cis em alto rendimento e a isomerização do cíclico cis a cíclico trans em acetona e DABCO também em alto rendimento.

Não se conseguiu isolar nesta reação o aberto cis.

IV - CONCLUSÕES E OBJETIVOS ATÉ AQUI ALCANÇADOS

Dos objetivos alcançados, o primeiro a ser citado é o de se conseguir bicíclicos estáveis análogos a IX (cíclico cis da piridina) em alto rendimento, confirmando a generalidade desta reação altamente estereoespecífica entre a difenilciclopropeno e 2-aminoeterocíclicos.

Os resultados obtidos mostram que obtivemos 80% de rendimento na síntese do cíclico cis do tiazol, 94% para a síntese do cíclico cis da tiazolina e 85% para o mesmo composto do tiazol diazol.

Estes resultados realmente reforçam a obtenção de IX através de intermediário ceteno e desfavorecem a possibilidade de X (aberto cis da piridina) ter sido obtido de ataque nucleofílico à carbonila com posterior rearranjo.

Outro objetivo também alcançado foi o de se saber que a metila situada na posição 4 do 2-aminotiazol limita a obtenção de cíclico cis, já que quando se fez reagir 2-amino-4-etiltiazol com difenilciclopropenona não se obteve tal produto.

Outro objetivo ainda por ser alcançado seria o de se verificar a estabilidade dos sais dos cíclicos obtidos, uma vez que XII abriu facilmente em meio protônico, eliminando a possibilidade de estudos de nitração que dariam compostos com possível atividade biológica.

V - REAÇÕES DOS CÍCLICOS OBTIDOS COM ÁCIDO CLORÍDRICO GASOSO

Segundo Werbel e Battaglia⁸, o composto XII por ele sintetizado quando tratado com álcool, abria o anel pirimidíneo formando iminotiazolinas.

Seria interessante reagir os nossos cíclicos obtidos com ácido clorídrico gasoso para se obter compostos análogos a XII e estudar a sua estabilidade em solução.

Se os cloretos cíclicos fossem estáveis em solução, poderíamos tentar nitrá-los, já que a maioria dos compostos com atividade biológica mencionados pelos autores acima são nitroderivados.

V.1 - Reação de cis-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo |3,2-a|pirimidin-7-ona (XXIX) e trans-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo |3,2-a|pirimidin-7-ona (XXXVI) com ácido clorídrico gasoso.

Dissolveu-se XXIX em etanol e fez-se passar ácido clorídrico gasoso durante três horas.

Passado esse tempo, evaporou-se o solvente e o sólido obtido foi recristalizado em etanol a quente apresentando pf entre 202 e 204°C e rendimento de 100%.

Da mesma forma, dissolveu-se XXXVI em clorofórmio e passou

se ácido clorídrico gasoso.

O solvente foi evaporado e o resíduo recristalizado também em etanol a quente.

O pf e o rendimento encontrados foram idênticos aos anteriores e os espectros iv dos cristais das duas reações realizadas foram coincidentes, mostrando que se tratava do mesmo composto.

As principais absorções encontradas no espectro iv em KBr foram: 1729, 1573, 1552, 1498 e 1452 cm^{-1} .

A análise elementar (tabela XIII) mostrou tratar-se de um composto de fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OSCl}$.

Com os dados acima podemos sugerir que se trata de um sal cíclico. Mas qual seria sua estrutura?

Para esclarecer este problema, dissolveu-se o produto obtido em cloreto de metileno e neutralizou-se esta solução com outra saturada de bicarbonato de sódio.

Separou-se a fase orgânica e secou-se com sulfato de magnésio. Depois de evaporado o solvente, o iv em KBr mostrou ser coincidente com o espectro de XXXVI; portanto o produto de reação é trans e o produto da neutralização apresentou 63% de rendimento.

A estrutura sugerida para o sal obtido foi LI, que é um produto análogo a XII e estável durante a recristalização em etanol.

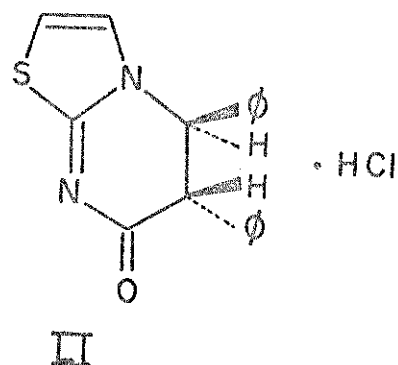
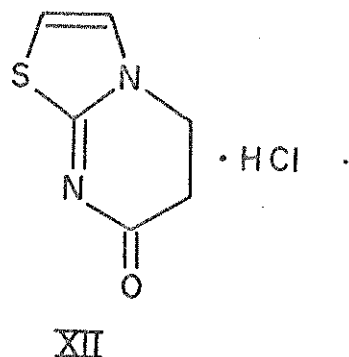


Tabela XIII -ANÁLISE ELEMENTAR DO COMPOSTO LI

Composto	C	H	N	S	Cl
LI	63,0	4,5	8,0	9,1	10,3
Calculado	63,1	4,4	8,2	9,3	10,4

V.2 - Reação de 2,3,5,6-tetraidro-5,6-cis-difênil-7H-tiazolo 1o|3,2-a|pirimidin-7-ona (XLVI) e 2,3,5,6-tetraidro 5,6-trans-difênil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XLVIII) com ácido clorídrico gasoso.

Assim como foi feito com os cíclicos do tiazol, fizemos as reações de XLVI e XLVIII, dissolvidos numa mistura etanol-clorofórmio 10%, com ácido clorídrico gasoso.

Os espectros iv em KBr dos produtos de reação mostraram tratar-se também de um só composto de pf 198-203^oC, cujas principais absorções foram: 1735,1643, 1610 e 1526 cm⁻¹.

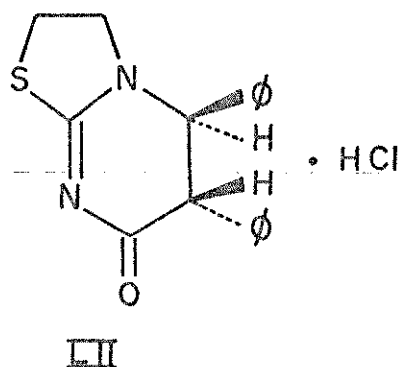
Os rendimentos também foram de 100%.

Uma amostra desse composto foi dissolvida em cloreto de metileno e neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e evaporado o solvente.

O espectro iv desse composto obtido, tirado em KBr, foi idêntico àquele obtido de XLVIII ou seja cíclico trans.

O rendimento da neutralização foi de 68% e foi considerado bom, levando-se em conta que partiu-se de 50 mg no início da neutralização.

A estrutura proposta foi:



V.3 - Reação de cis-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (KLIX) e trans-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (L) com ácido clorídrico gasoso.

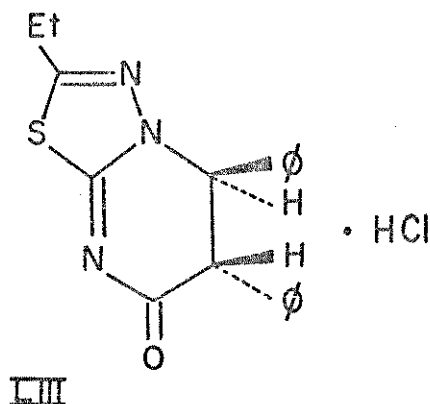
Dissolveu-se o cíclico trans (L) numa mistura etanol-cloro₂ fórmio 10% e passou-se uma corrente de ácido clorídrico gasoso durante três horas.

O solvente da solução foi evaporado e resíduo apresentou no espectro iv absorções em 1730, 1570, 1540 e 1515 cm^{-1} .

O rendimento da reação foi de 100%.

Quando se dissolveu este produto em cloreto de metileno, neutralizou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se a fase orgânica secando-a com sulfato de magnésio, obtivemos novamente o produto original, ou seja, o cíclico trans com 65% de rendimento.

Estes fatos sugerem que a estrutura do composto obtido seja:



Quando se fez a reação do cíclico cis XLIX dissolvido em e tanol com ácido clorídrico gasoso, não obtivemos como produto o mesmo da reação anterior pois os espectros iv eram diferentes.

Este novo produto apresentou p_f 178-180°C e o seu espectro iv apresentou as principais absorções em 1733, 1638, 1588 e 1500 cm^{-1} .

O rendimento da reação foi de 40% e o espectro de rmp em CDCl_3 deste composto mostrou uma novidade que até agora não tinha sido observada: o desdobramento dos sinais.

Assim sendo em δ 1,2 observou-se um sinal múltiplo com cons tante de acoplamento igual a 7,5 Hz e integração correspondente a seis prótons que foram atribuídos como pertencentes a dois grupos metilas.

Em δ 2,8 notou-se um sinal quádruplo com constante de acoplamento igual a 7,5 Hz e integração correspondente a dois prótons que foi atribuído como sendo um grupo metileno pertencente a etila ligada ao anel diazo.

Em δ 3,9 notou-se um novo multiplete com mesma constante de acoplamento de 7,5 Hz e integração correspondente a dois prótons que foi relacionado⁵⁷ com um grupo metileno de uma etila de uma função éster.

Em δ 4,8 houve o aparecimento de um sinal duplo, com constante de acoplamento igual a 11,5 Hz e integração correspondente a um próton.

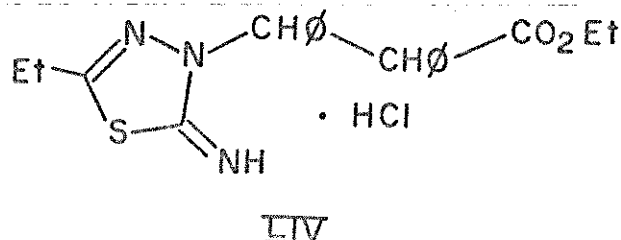
Um novo sinal de mesma multiplicidade, mesma constante de acoplamento e integração foi observado em δ 6,8.

Entre δ 7,0 e 8,2 notou-se um multiplete com integração cor respondente a dez prótons e foi atribuído como pertencente aos prótons de dois grupos fenilas.

Na faixa entre δ 10,7 e 11,2 notou-se um pico largo e mal resolvido cuja integração correspondia a dois prótons.

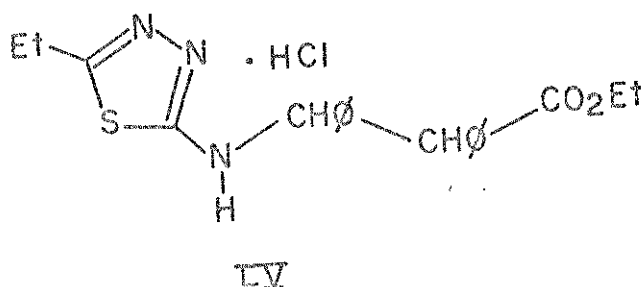
A proporção entre os dois compostos, levando-se em conta a altura dos picos em δ 4,8 foi de 2:1.

Com os dados espectrais obtidos pode-se sugerir para o composto em questão estrutura análoga àquela sugerida na abertura de XII, por Werbel e Battaglia⁸:



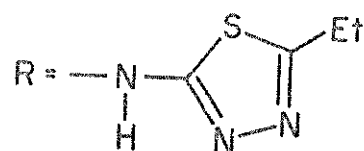
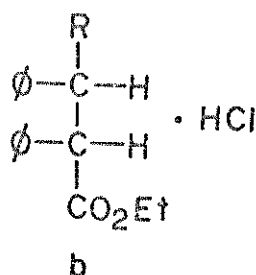
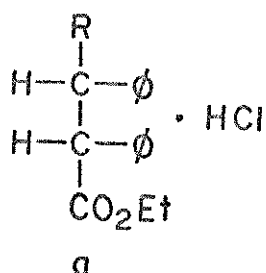
Deve-se lembrar que os autores acima propõem a estrutura baseados simplesmente em pf e análise elementar.

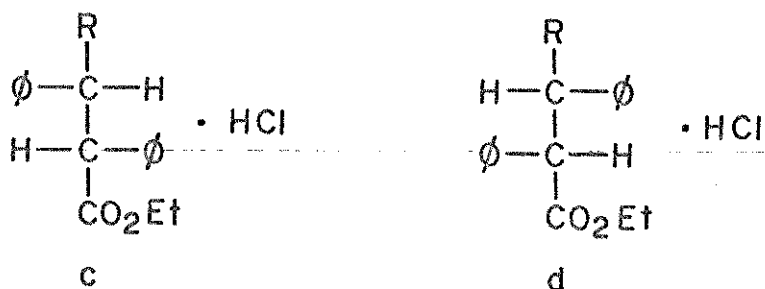
Além de LIV, LV seria também possível com os dados experimentais obtidos.



Qual seria a explicação para o desdobramento dos picos observados nos espectros de rmp?

Baseados nas duas últimas estruturas propostas podemos observar que a molécula apresenta dois átomos de carbono assimétrico; assim sendo, podemos ter quatro isômeros que são representados abaixo para o composto LV tomado como exemplo.





Destes estereoisômeros acima, podemos notar que b é imagem especular de a assim como d também é de c.

Logo a e b assim como c e d são enantiômeros e têm as mesmas propriedades físicas e químicas, exceto na direção em que rodam o plano da luz polarizada.

Por outro lado a e c, b e d que não são imagens especulares são chamados diastereoisômeros e possuem propriedades físicas e químicas diferentes.

Se as propriedades físicas são diferentes, é de se esperar que o comportamento dos diastereoisômeros diante de um campo magnético seja também diferente, o que justifica o desdobramento dos picos no espectro de rmp.

Nos espectros observados, o que realmente se tem é o espectro de dois diastereoisômeros.

Para se tentar explicar a formação de diastereoisômeros pode-se pensar em enolização, já que em meio ácido esta reação é catalisada.

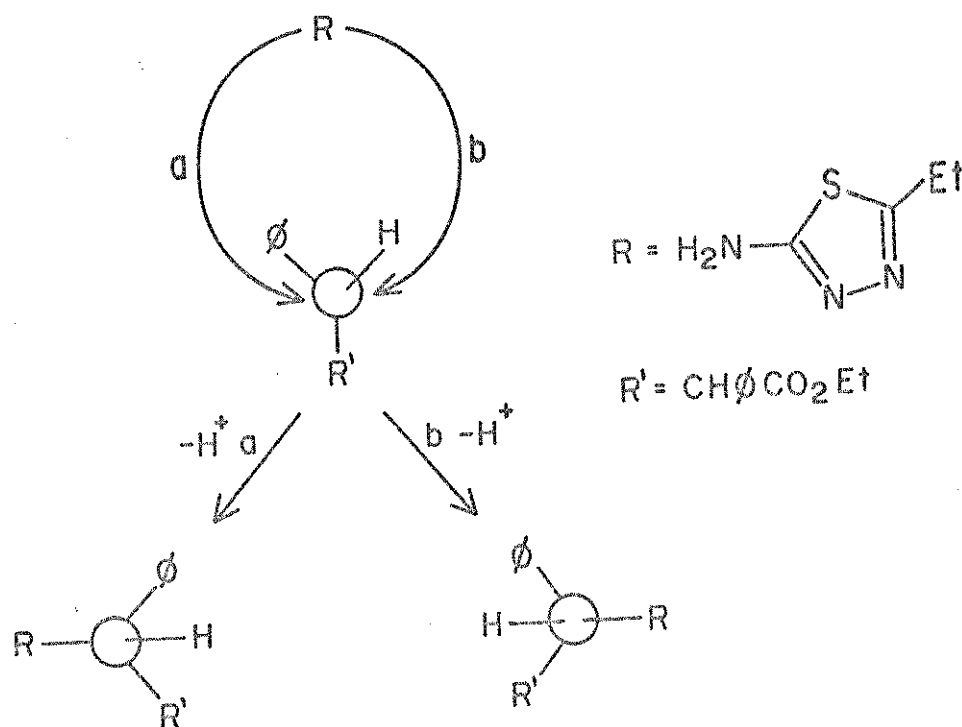
Uma possibilidade seria a do cíclico cis (XLIX) isomerizar a cíclico trans (L) e depois, na reação com ácido clorídrico gasoso, abrir o anel pirimidíneo dando LIV ou LV.

Este fato na verdade não ocorre, pois verificamos durante a reação de L com ácido clorídrico gasoso que o anel pirimidíneo não se abre e que obtivemos o cloreto do cíclico trans (LIII) como produto.

Outra possibilidade seria a de em LIV ou LV ocorrer uma enolização no carbono α catalisada por ácido, aparecendo então a mistura de diastereoisômeros.

A mudança de conformação ainda poderia ocorrer no carbono β , supondo-se uma substituição nucleofílica S_N1 em LIV ou LV.

Especificamente para LIV teríamos:



Os dois produtos acima esquematizados justificariam os diastereoisômeros por nós obtidos.

Um fato que deve ser levado em conta para o mecanismo acima é o efeito do solvente (etanol) que apesar de ser polar e favorecer a formação do cátion benzílico, pode competir com o grupo R na formação de outros produtos.

Então, se realmente este processo ocorresse, teríamos além da formação dos diastereoisômeros, produtos como:



Experimentalmente não conseguimos isolar outros compostos diferentes daqueles derivados do tiadiazol, o que faz o mecanismo S_N1 sugerido pouco provável.

Uma última possibilidade de formação de diastereoisômeros seria a ciclização de LIV, enolização no carbono α e posterior abertura do anel.

A ciclização em questão seria possível e já observado pelos autores Hurd e Hayao¹¹ quando reagiram 2-aminotiazol e ácido acrílico.

A enolização do carbono α também seria possível, pois a reação se processa em meio ácido; obteríamos então o composto cíclico trans que quando reage com ácido clorídrico gasoso dá o correspondente cloreto cíclico trans, não abrindo o anel.

Com estas evidências, este mecanismo para tentar explicar a formação de diastereoisômeros também é pouco provável.

Com as suposições apresentadas, aquela que tem maior possibilidade de ocorrer seria a enolização de LIV ou LV em meio ácido.

Um fato que confirmou a não obtenção do cloreto cíclico trans do tiadiazol, a partir do cíclico cis XLIX, foi a neutralização com solução saturada de bicarbonato de sódio.

O espectro iv em KBr mostrou absorções em 3315, 1735 e 1600 cm^{-1} , sugerindo que temos uma amina secundária e que a função éster continua na molécula.

O rendimento da reação foi de 78% e o espectro de rmp deste novo composto em clorofórmio deuterado mostrou o mesmo desdobramento dos sinais devido a diastereoisômeros verificado anteriormente.

Assim sendo em δ 1,2 observou-se um multiplete onde se po-

dia diferenciar nove picos relativos a três tripletes de constante de acoplamento igual a 7,5 Hz.

Esses sinais corresponderiam a metilas vizinhas a grupos metilenos. Em δ 2,5 um novo multiplete foi observado com oito picos relativo a dois quadrupletes de constante de acoplamento igual a 7,5 Hz, que foram relacionados com grupos metilenos vizinhos a metilas.

Estes grupos metilenos seriam aqueles pertencentes a etilas ligadas aos anéis tiadiazóis.

Em δ 3,9 um multiplete de cinco picos foi interpretado como sendo dois quadrupletes sobrepostos, de constante de acoplamento também de 7,5 Hz.

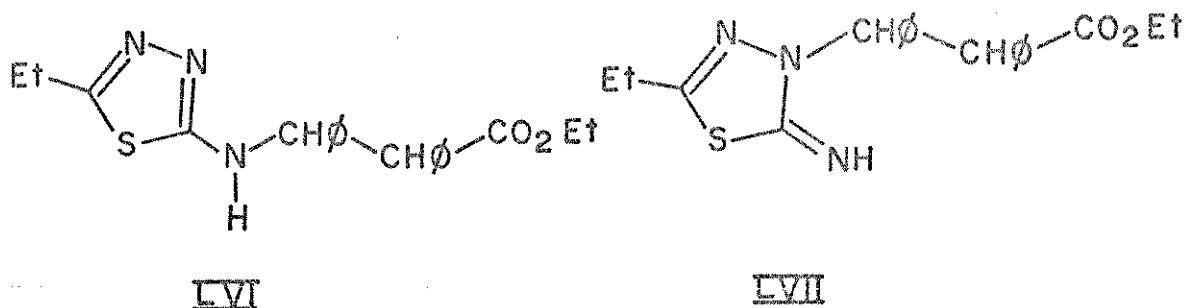
Estes quadrupletes foram atribuídos a grupos metilenos de éster etílico.

Em δ 4,6, 4,7, 5,9 e 6,2 notaram-se dubletes, todos eles com constante de acoplamento igual a 11,5 Hz. Pela altura relativa de dois destes dubletes, por exemplo os de δ 5,9 e 6,2, pode-se avaliar a proporção dos diastereoisômeros e pode-se notar que é próxima de dois para um.

Os quatro dubletes anteriormente citados foram relacionados com aqueles encontrados no espectro de rmp de LIV ou LV e foram atribuídos a um grupo CH vizinho a outro CH.

Na faixa entre δ 7,0 e 7,8, o multiplete observado foi atribuído aos prótons aromáticos pertencentes aos grupos fenilas.

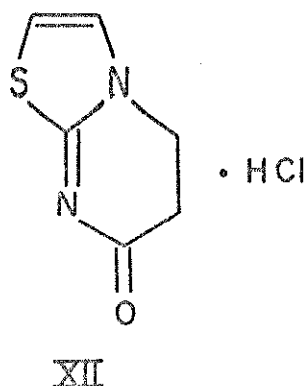
Com os dados obtidos sugeriu-se para o composto as estruturas LVI e LVII.



V.4 - Resumo dos resultados obtidos

Pelas discussões feitas e pelos resultados obtidos, pudemos notar que os cíclicos tanto cis como trans, quando reagem com ácido clorídrico gasoso dão origem aos correspondentes cloretos cíclicos trans (exceção feita ao cíclico cis do tiadiazol XLIX), que são estáveis em solução.

Deve-se lembrar que Werbel e Battaglia⁸ quando sintetizaram XII notaram que ele se decompunha quando tratado com etanol.



O que diferencia aquele composto dos nossos são as fenilas localizadas nos carbonos 5 e 6 do anel pirimidíneo.

Construindo-se modelos moleculares pode-se notar que as fenilas em questão protegem a carbonila da posição 7 de um ataque nucleofílico por parte do etanol.

Deve-se levar em conta que a proteção é muito maior quando as fenilas estão em trans do que em cis; mas mesmo assim os bicíclicos cis do tiazol (XXIX) e da tiazolina (XLVI) não sofreram abertura do anel pirimidíneo quando dissolvidos em etanol e tratados com ácido clorídrico gasoso.

A estabilidade em solução devida às fenilas das posições 5 e 6 dos cloretos bicíclicos cis e trans do tiazol e tiazolina e trans do tiadiazol sugerem possibilidade de nitração destes compostos; reação esta que não foi conseguida pelos autores Werbel e Battaglia⁸ com o composto XII.

Observando-se o trabalho dos autores anteriormente citados pode-se notar que a maioria dos compostos que possuem atividade biológica são compostos nitrados, daí a importância de se conseguir para os nossos compostos nitroderivados.

VI - NITRAÇÃO DA TRANS-5,6-DIIDRO-5,6-DIFENIL-7H-TIAZOLO [3,2-a] PIRIMIDIN-7-ONA (XXXVI).

Analisando-se o composto XXXVI podemos sugerir, em princípio, dois pontos suscetíveis ao ataque pelo íon nitrônio.

Um deles seria a dupla carbono-carbono das posições 2 e 3 e o outro seria a fenila da posição 5 ou 6.

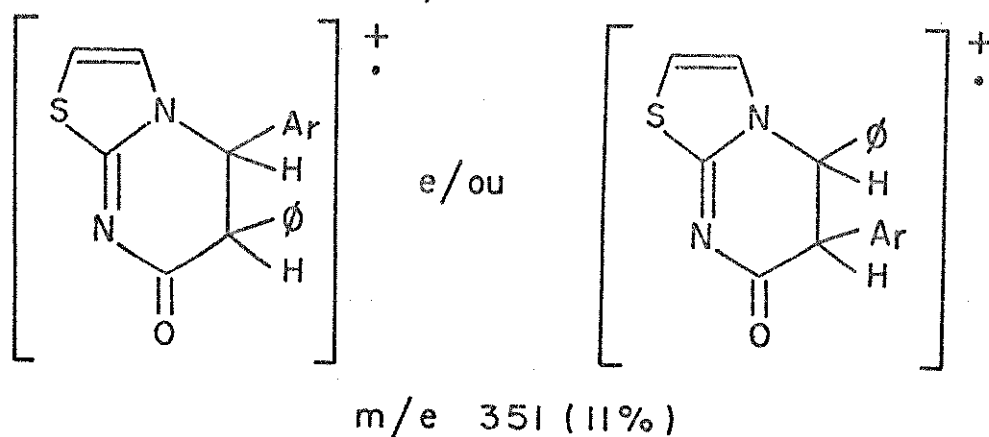
Já que em ambas as posições temos elétrons π deslocalizados, podemos prever o ataque do íon nitrônio na posição que tiver uma maior densidade eletrônica.

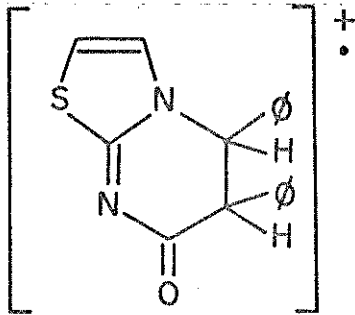
Deve-se levar em conta que se a nitração ocorrer na fenila, ela se dará em orto e/ou para, assim como se dá na nitração dos alquilbenzenos e que tanto pode ser na fenila ligada ao carbono 5, como na fenila ligada ao carbono 6.

O produto de reação, depois de recristalizado em cloreto de metileno-éter de petróleo, mostrou ser 70% da massa inicial e apresentou pf 156-161°C.

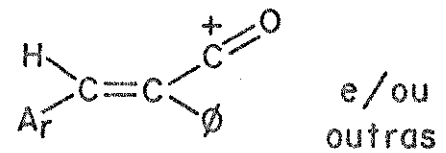
O espectro de massa mostrou que só um grupo nitro foi incorporado ao bicyclo, pois apresentou seu íon molecular em 351 unidades.

Os fragmentos mais importantes foram:

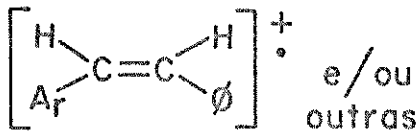




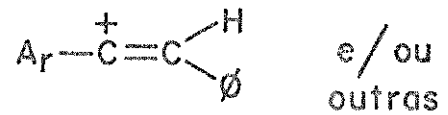
m/e 306 (5%)



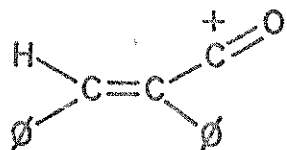
m/e 252 (26%)



m/e 225 (14%)



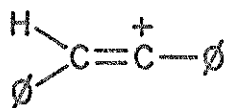
m/e 224 (38%)



m/e 207 (18%)



m/e 180 (100%)



m/e 179 (73%)



m/e 178 (36%)

Ar=O — ou p-nitrofenila

Os dados acima não deixam dúvida quanto a obtenção de um composto mononitrado e que a nitração ocorreu em uma das fenilas, mostrando com isso que a densidade eletrônica (elétrons π) na fenila é maior do que no anel tiazolo.

Quando se tirou o espectro de rmp em ácido trifluoracético notou-se que a amostra era mistura de composto nitrado e reagente (cíclico trans do tiazol) pois apresentava sinais em δ 4,7 e 5,9, característicos do cíclico trans.

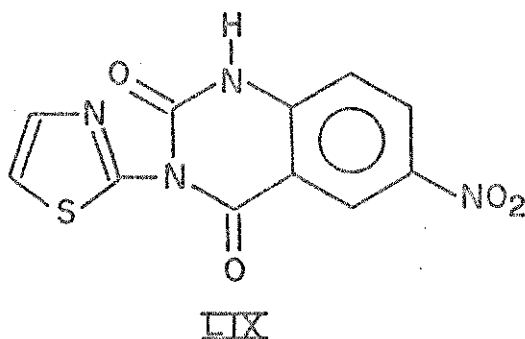
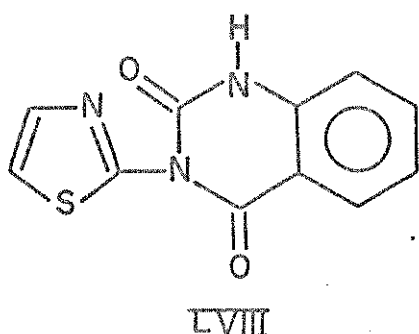
Várias tentativas foram feitas para se obter o composto puro (recristalizações sucessivas, aumento do tempo de reação, etc) mas não se conseguiu o objetivo.

Analisando-se os compostos obtidos por Verbel e Battaglia⁸ pudemos notar que aqueles que possuem atividade contra esquistossomose possuem o grupo nitro no núcleo do tiazol.

Outra evidência encontrada no trabalho dos autores acima e que concorda com os nossos resultados foi a nitração de LVIII.

Neste composto, assim como nos nossos bicíclicos, haveria possibilidade de nitração tanto na dupla do anel do tiazol, como no anel benzênico.

O que realmente se verificou foi a obtenção de LIX, ou seja, a nitração ocorreu no anel benzênico e o composto obtido não possuía atividade contra esquistossomose.



Se realmente a atividade biológica do composto está rela-

cionada com o grupo nitro no anel do tiazol, pensou-se em obter bicíclicos análogos aqueles por nós obtidos, reagindo-se 2-amino-5-nitrotiazol com difenilciclopropenona.

A reação foi realizada usando-se nitrometano como solvente sob refluxo, durante doze dias.

Decorrido esse tempo, evaporou-se o solvente e o sólido obtido mostrou ser reagente.

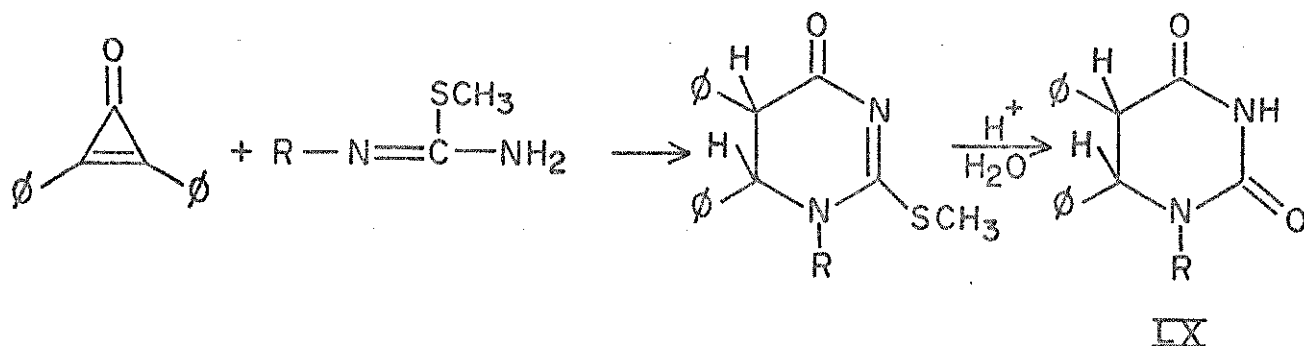
A conclusão que se chega é que o grupo nitro da posição 5 do anel do tiazol diminui a nucleofilicidade do nitrogênio endo a tal ponto que impede a reação com a difenilciclopropenona, não sendo possível se obter nitroderivados por este caminho.

Com estes últimos resultados obtidos, apesar de nosso nitroderivado possivelmente não ter atividade, chegamos ao objetivo final do nosso trabalho, ou seja, o de se obter nitroderivados cíclicos análogos a XII.

Faltaria ainda se tentar nitração nos compostos cíclicos derivados do 4-metiltiazol, tiazolina e tiadiazol; pois o tiazol foi usado como possibilidade de reação e os dados de massa mostram que realmente a reação ocorre.

Baseado nos resultados deste trabalho, sugerimos que a utilização da combinação ciclopropenona-grupo funcional amidina ($-N=C-N<$) em síntese orgânica pode fornecer uma variedade de compostos novos contendo o núcleo pirimidinona, dificilmente obtidos por outros caminhos.

Como exemplo, a preparação de derivados de diidrouracil (IX) está em andamento em nosso laboratório, através do caminho abaixo esquematizado:



CAPÍTULO VII

PARTE EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, segundo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A. G.) e aparelho Mettler FP5 acoplado com FP 52, e não sofreram correções.

Os espectros de rmp foram obtidos em um instrumento Varian T-60, utilizando-se tetrametilssilano como padrão interno, e as posições das linhas em unidades de δ .

Os espectros de iv foram obtidos em um instrumento Perkin-Elmer modelo 337.

Os espectros de uv foram obtidos de um espectrofotômetro Zeiss modelo PMQ II.

As análises elementares foram realizadas por Alfred Bernhardt Mikroanalytisches Laboratorium, Alemanha Ocidental.

VII.1 - Reação de 2-aminotiazol (XI, R=R'=H) com difenilciclopropenona⁵⁸ (I).

Dissolveu-se 2-aminotiazol (0,200 g, 2 mmoles) em 7,5 ml de tetraidrofurano e acrescentou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmoles).

Agitou-se a solução durante três dias notando-se o aparecimento de cristais brancos.

O sólido insolúvel em tetraidrofurano (0,304 g) foi separado e a solução que restou foi concentrada até que todo o solvente tivesse sido retirado.

O sólido resultante foi tratado com éter etílico e a parte solúvel foi separada.

Pelo pf e dados espectrais chegou-se a conclusão que o sólido insolúvel em tetraidrofurano e o insolúvel em éter etílico (0,186 g) são o mesmo composto, obtendo-se 0,490 g (80%) de cis 5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XXIX) de pf 167-170°C; rmp (CDCl₃): δ 4,3 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,4 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,5 (d, J=4,5 Hz, 1H), 6,6-7,4 (m, 11H); iv(KBr): 1650, 1480 e 1455 cm⁻¹; uv: $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right|$: 307(16300).

VII.2 - Isomerização da cis-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XXIX).

Dissolveu-se o cíclico cis (0,306 g, 1 mmol) em 25 ml de clorofórmio e deixou-se a solução sob refluxo durante quinze dias.

Evaporou-se o solvente e o resíduo foi tratado com uma mistura cloreto de metileno-éter de petróleo, havendo o aparecimento de 0,226 g de cristais brancos (74%).

Pelos dados espectrais chegou-se a conclusão de se tratar do composto trans-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XXVI) de pf 200°C; rmp (CF₃COOH): δ 4,7 (d, J=13,0

1H), 5,9 (d, J=13,0Hz, 1H), 6,8-7,6(m, 12H); iv(KBr): 1665, 1490, 1455 cm^{-1} ; uv: $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right|$: 305(16200).

Na parte solúvel em cloreto de metileno-éter de petróleo, depois de evaporado o solvente encontrou-se um sólido que depois de recristalizado em éter etílico-éter de petróleo apresentou 0,037 g ou 12% de rendimento de N(2-tiazolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIX), de propriedades: pf 96-106°C; rmp (CDCl_3): δ 6,8-7,6 (m, 12H), 8,0 (s, 1H), 8,0-9,0 (1, 1H); iv(CHCl_3): 3380, 1678, 1530, 1480 cm^{-1} .

Esta reação de isomerização foi também realizada usando-se água como solvente sob refluxo e a temperatura ambiente usando-se acetona e DABCO. Obteve-se o cíclico trans (XXXVI) e os rendimentos foram 70% e 89% respectivamente.

VII.3 - Reação de 2-amino-4-metiltiazol (XI, R=CH₃, R'=H) com difenilciclopropenona (I).

Dissolveu-se o 2-amino-4-metiltiazol (0,228 g, 2 mmoles) em 7,5 ml de tetraidrofurano e acrescentou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmoles).

Agitou-se a solução durante quinze dias notando-se o aparecimento de cristais brancos.

O sólido (0,155 g) foi separado e a solução que restou foi concentrada até a secura, sendo então tratada com éter etílico.

A parte insolúvel em éter etílico (0,062 g) mostrou as mesmas propriedades que a parte insolúvel em tetraidrofurano correspondendo a 34% de cis-5,6-diidro-5,6-difenil-3-metil-7H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-onã (XL) de propriedades: pf 180-182°C; rmp (CF_3COOH): δ 2,4(s, 3H), 5,2 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,0 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,7-7,6 (m, 11H); iv(KBr): 1636, 1480, 1450 cm^{-1} ; uv: $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right|$: 310(16800).

O éter etílico da parte solúvel foi evaporado e o sólido obtido (0,423 g) dissolvido em benzeno e transferido para uma

coluna cromatográfica de 2,0 cm de diâmetro contendo 80 g de sílica gel (merck, 0,05-0,2 mm).

A eluição foi feita em benzeno-éter (aumentando-se gradativamente a proporção de éter).

Eluindo-se a mistura 2% benzeno-éter conseguiu-se recolher 0,228 g (54%) de N(4-metil-2-tiazolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XLI): pf 149-150°C; rmp(CDCl₃): δ 2,3(s,3H), 6,5(s,1H), 6,9-7,5(m,10H), 8,0(s,1H), 8,7(1,1H); iv(CHCl₃): 3378, 1666, 1611, 1528 e 1450 cm⁻¹.

Este composto (XLI) permaneceu inalterado durante dois meses a temperatura ambiente em metanol e DABCO, sob refluxo durante onze dias e em nitrometano sob refluxo durante quarenta e oito horas.

VII.4 - Isomerização da cis-5,6-diidro-5,6-difenil-3-metil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XL).

Dissolveu-se 0,320 g (1mmol) de XL e 0,5 g de DABCO em 20 ml de metanol.

Deixou-se a solução a temperatura ambiente durante vinte e oito dias; decorrido esse tempo, evaporou-se o solvente e o sólido resultante foi tratado com água e feita extração com cloro de metileno.

A solução foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado.

O sólido obtido foi tratado com acetona.

A parte insolúvel mostrou ser reagente (0,134 g, 42%) e a parte solúvel (0,186 g, 58%) mostrou ser a trans-5,6-diidro-5,6-difenil-3-metil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XLII), de pf 186-188°C; rmp(CDCl₃): δ 2,0(d, J=1Hz, 3H), 4,0(s, 1H), 5,3(s, 1H), 6,1(d, J=1Hz, 1H), 6,9-7,5(m, 10H); iv(KBr): 1650, 1478, 1450 cm⁻¹; uv: $\left| \lambda_{\max}^{\text{EtOH}} \right|$: 309(14100).

Ainda com relação ao cíclico cis, deixamos 0,320 g (1mmol)

do composto dissolvido em 50 ml de clorofórmio, sob refluxo, durante quinze dias.

Depois de evaporado o clorofórmio, acrescentou-se éter etílico, havendo aparecimento de cristais que foram confirmados por espectros de iv tratar-se de reagente; ou seja 0,165 g ou 51,5%.

A parte solúvel em éter etílico foi concentrada e o sólido obtido dissolvido em benzeno.

Transferiu-se a solução para uma coluna cromatográfica de 1,6 cm de diâmetro contendo 16 g de sílica gel (Merck, 0,05-0,2 mm).

A eluição foi feita em benzeno e conseguiu-se separar 0,136 g (88%) de N(4-metil-2-tiazolil)trans-2,3-difenilacrilamida (XLIII) de pf 163-166°C; rmp(CDCl₃): δ 2,1(s,3H), 6,4(s,1H), 7,0(s,1H), 7,2(m,10H), 10,0(1,1H); iv(CHCl₃): 3378, 1667, 1611, 1595.

Este composto permaneceu inalterado a temperatura ambiente em metanol e DABCO durante dois meses.

VII.5 - Síntese de 3-pentanol⁵⁹

Uma solução etérea de brometo de etila (550 g, 5 moles em 900 ml de éter etílico) é gotejada sob agitação sobre magnésio (122 g, 5 moles) em um litro de éter etílico com um cristal de iodo.

A solução é resfriada durante a adição e depois adiciona-se solução de formiato de etila (185 g, 2,5 moles em 400 ml de éter).

Adiciona-se 350 ml de água a mistura reacional e em seguida solução fria de ácido sulfúrico (155 ml de ácido concentrado em 1,35 l de água).

A camada etérea é separada e destilada.

O álcool destilou a 110-115°C.

Síntese de 3-pentanona⁶⁰

A uma solução etérea de 3-pentanol (176 g, 2 moles em 800 ml de éter etílico) adiciona-se sob agitação e a 25°C um litro de solução aquosa formada de 200 g de dicromato de sódio (0,67 moles) e 150 ml de ácido sulfúrico.

Depois de duas horas, separa-se a fase etérea e faz-se extração da fase aquosa com duas porções de 200 ml de éter etílico. As duas frações combinadas são lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio, secas com sulfato de magnésio e destiladas.

O produto obtido destilou a 102,7°C.

Síntese de 2-amino-4-etil-5-metiltiazol⁶¹

Tiuréia (30,6 g, 0,4 moles) foi dissolvida em 3-pentanona (17,2 g, 0,2 moles) e a mistura acrescentou-se iôdo (25,4 g, 0,2 moles), deixando-se a solução sob refluxo (100°C) durante dez horas.

O produto de reação foi dissolvido em água, neutralizado com carbonato de sódio e feita extração com cloreto de metileno.

Evaporou-se o solvente e obtivemos o 2-amino-4-etil-5-metiltiazol (13,9 g, 49%), pf 69-72°C (lit.⁶² 70°C), rmp(CDCl₃): δ 1,2(t, J=7,0Hz, 3H), 2,2(s, 3H), 2,4(q, J=7,0Hz, 2H), 5,3(1,2H).

VII.6 - Reação de 2-amino-4-etil-5-metiltiazol (XI, R=Et, R'=Me) com difenilciclopropenona (I).

Dissolveu-se 2-amino-4-etil-5-metiltiazol (0,284 g, 2 mmol) em 5 ml de tetraidrofurano e acrescentou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmol).

Agitou-se a mistura durante cinquenta e três dias; evaporou-se o solvente e acrescentou-se éter etílico.

O sólido insolúvel em éter etílico foi dissolvido em benzeno e transferido para uma coluna cromatográfica de 2,0 cm de diâmetro contendo 80 g de sílica gel (Kerck 0,05-0,2 mm).

A eluição foi feita em benzeno-éter (aumentando-se gradativamente a proporção de éter).

Eluindo-se a mistura 10% benzeno-éter conseguiu-se recolher 0,293 g (42%) de N(4-etil-5-metil-2-tiazolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XLIV), de pf 167-169°C; rmp(CDCl₃): δ 1,1(t, J=7,0Hz, 3H), 2,3(s, 3H), 2,5(q, J=7,0Hz, 2H), 6,8-7,5(m, 10H), 8,0(s, 1H), 8,4(1, 1H); iv(CHCl₃): 3375, 1666, 1528, 1450 cm⁻¹.

VII.7 - Reação de 2-aminobenzotiazol (XV) com difenilciclopropenona (I).

Dissolveu-se o 2-aminobenzotiazol (0,300 g, 2 mmoles) em 15 ml de benzeno e acrescentou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmoles).

Manteve-se a mistura sob refluxo durante quinze dias, evaporou-se o solvente e o sólido foi recristalizado em éter etílico-hexano apresentando 0,555 g (78%) de N(2-benzotiazolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XLV), de pf 204-206°C; rmp(CDCl₃): δ 6,8 7,8(m, 14H), 8,0(s, 1H), 8,8(1, 1H); iv(CHCl₃): 3372, 1672, 1608, 1595, 1528, 1448.

VII.8 - Reação de 2-aminotiazolina (XIV) com difenilciclopropenona (I).

Dissolveu-se 2-aminotiazolina (0,204 g, 2 mmoles) em 4 ml de tetraidrofurano e acrescentou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmoles).

Deixou-se a mistura sob agitação durante quatro horas, evaporou-se o solvente e o sólido obtido lavado com éter etílico e recristalizado em clorofórmio-hexano apresentando 0,579 g (94%) de 2,3,5,6-tetraidro-5,6-cis-difenil-7H-tiazolo[3,2-a]pirimidin

7-ona (XLVI).

Apresentou as seguintes propriedades físicas: pf 188-190°C
 rmp(CDCl₃): δ 3,0-4,0(m,4H), 4,3(d,J=7,0Hz,1H), 6,5-7,3(m,10H);
 iv(KBr): 1672, 1533, 1448, 1411; uv: $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right|$: 251(17800).

VII.9 - Isomerização da 2,3,5,6-tetraidro-5,6-cis-difenil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XLVI).

Dissolveu-se o cíclico cis (0,100 g, 0,32 mmoles) em 5 ml de acetona, acrescentou-se DABCO (0,200 g, 1,7 mmoles) e deixou-se a mistura sob agitação durante cinquenta e dois dias, notando-se o ^aaprecimento de cristais.

O sólido insolúvel em acetona (0,059 g) foi separado e o solvente evaporado. Ao sólido resultante (0,241 g) acrescentou-se 10 ml de água, agitou-se e fez-se extração com cloreto de metileno.

Evaporou-se o cloreto de metileno e pelo ponto de fusão e dados espectrais do sólido obtido (0,035 g) chegou-se a conclusão que o sólido insolúvel em acetona e o obtido da evaporação do cloreto de metileno são o mesmo composto, obtendo-se 0,094 g (94%) de 2,3,5,6-tetraidro-5,6-trans-difenil-7H-tiazolo|3,2-a|pirimidin-7-ona (XLVIII) de pf 209-211°C; rmp(CDCl₃): δ 3,1-3,9 (m,5H), 4,7(d,J=6,0Hz,1H), 6,9-7,4(m,10H); iv(KBr): 1672, 1522, 1440, 1403 cm⁻¹; uv: $\left| \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon) \right|$: 253(18630).

VII.10 - Reação de 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (XIII, R=Et) com difenilciclopropenona (I).

Dissolveu-se 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (0,258 g, 2 mmoles) em 5 ml de tetraidrofurano e acrescentou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmoles).

Agitou-se a solução durante cinco dias, evaporando-se a seguir o solvente.

O sólido resultante foi lavado com éter etílico.

A cis-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H- $\left[1,3,4\right]$ -tiadiazolo $\left[3,2-a\right]$ pirimidin-7-ona (XLIX), insolúvel em éter etílico (0,570 g, 85%) e recristalizada em metanol, mostrou pf 173-176°C; rmp(CDCl₃): δ 1,3(t, J=7,5Hz, 3H), 2,8(q, J=7,5Hz, 2H), 4,5(d, J=7,5Hz, 1H), 5,5(d, J=7,5Hz, 1H), 6,6-7,3(m, 10H); iv(KBr): 1660, 1490, e 1455 cm⁻¹; uv: $\left|\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon)\right|$: 292(16300).

VII.11 - Isomerização da cis-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H- $\left[1,3,4\right]$ tiadiazolo $\left[3,2-a\right]$ pirimidin-7-ona (XLIX).

Dissolveu-se o cíclico cis (XLIX) (0,335 g, 1 mmol) em 20 ml de nitrometano e a solução foi deixada sob refluxo durante sessenta e cinco horas.

Decorrido esse tempo, o solvente foi evaporado e o sólido obtido lavado com éter etílico e recristalizado com clorofórmio-hexano (0,151 g, 45%).

A trans-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H- $\left[1,3,4\right]$ tiadiazolo $\left[3,2-a\right]$ pirimidin-7-ona (L) mostrou pf 181-182°C; rmp(CDCl₃): δ 1,3 (t, J=7,5Hz, 3H), 2,8(q, J=7,5Hz, 2H), 4,1(d, J=3,0Hz, 1H), 5,6(d, J=3,0Hz, 1H), 7,3(m, 10H); iv(KBr): 1665, 1480, 1467 cm⁻¹; uv: $\left|\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} \text{nm}(\epsilon)\right|$: 292(16300).

Quando se fez a isomerização do cíclico cis (XLIX) (0,336 g, 1 mmol) em 5 ml de acetona com DABCO (0,200 g, 1,7 mmoles), a temperatura ambiente, durante trinta dias, o rendimento foi de 100%.

VII.12 - Síntese de 5,6-diidrotiazolo $\left[3,2-a\right]$ pirimidin-7-ona³⁴ (XXXV).

Dissolveu-se 2-aminotiazol (1,000 g, 10 mmoles) em acrilato de metila (1,340 g, 15,5 mmoles) e 5 ml de etanol anidro.

Deixou-se a mistura sob refluxo durante dezessete horas.

Evaporou-se o solvente e lavou-se o resíduo com éter etí-

lico.

O sólido obtido, 5,6-diidrotiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (XXXV) (0,910 g, 79%) mostrou pf 198-200°C lit³⁴ 195-197°C; rmp(CDCl₃): δ 2,7(t, J=8,0Hz, 2H), 4,2(t, J=8,0Hz, 2H), 6,5(d, J=5,0Hz, 1H), 6,8(d, J=5,0Hz, 1H); iv(KBr): 1628, 1495, 1452 cm⁻¹; uv: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm(ϵ): 300(17500).

VII.13 - Síntese de 2,3,5,6-tetraidrotiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (XLVII)³⁴.

Dissolveu-se 2-aminotiazolina (1,020 g, 10 mmoles) em acrilato de metila (0,860 g, 10 mmoles) e tetraidrofurano (quantidade suficiente para formar solução).

A mistura foi deixada sob refluxo durante uma hora e meia, evaporando-se a seguir o solvente.

O sólido obtido foi lavado com éter etílico e a 2,3,5,6-tetraidrotiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona obtida (1,560 g, 85%) apresentou pf 158-160°C; rmp(CDCl₃): δ 2,6(t, J=7,0Hz, 2H), 3,1-4,1(m, 6H); iv(KBr): 1661, 1545, 1472, 1461, 1440 e 1400 cm⁻¹.

VII.14 - Reação de acrilato de metila com 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol³⁴

Preparou-se uma solução contendo o 2-amino-5-etil-1,3,4-tiadiazol (1,290 g, 10 mmoles) e acrilato de metila (1,340 g, 15 mmoles), usando-se 5 ml de etanol como solvente.

Deixou-se a solução sob refluxo e agitação durante cinco dias, evaporando-se o solvente logo a seguir.

O sólido obtido foi lavado com benzeno e a parte solúvel foi transferida para uma coluna cromatográfica de 2,0 cm de diâmetro contendo 50 g de sílica gel (Merck 0,05-0,2 mm).

A eluição foi feita em benzeno-éter e não se conseguiu isolar nenhum composto puro.

Tentou-se também cromatografia em camada delgada, usando-se

placas preparativas.

Também não se obteve êxito na separação.

Mesmo sabendo que se tratava de misturas as suas propriedades foram: $\text{rmp}(\text{CDCl}_3)$: δ 3,6(s,3H), 7,8-8,8(1,1H); $\text{iv}(\text{CHCl}_3)$: 1735, 1623 cm^{-1} .

VII.15 - Reação da cis-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (XXIX) e trans-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (XXXVI) com ácido clorídrico gasoso.

Dissolveu-se o cíclico cis (XXIX) (0,248 g, 0,81 mmoles) em 5 ml de etanol e passou-se uma corrente de ácido clorídrico gasoso durante três horas.

Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em etanol. Os cristais obtidos (0,145 g, 58%) apresentaram pf 202-204°C; $\text{iv}(\text{KBr})$: 1729, 1573, 1552, 1498 e 1452 cm^{-1} e análise elementar concordante com a estrutura LI.

Dissolveu-se 50 mg de LI em cloreto de metileno e agitou-se a solução em um funil de separação junto com 20 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio.

Extraiu-se a fase orgânica com duas frações de 20 ml de cloreto de metileno, secou-se a solução com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

O produto obtido foi XXXVI (64% de rendimento).

A reação de XXXVI foi análoga a anterior, obtendo-se o mesmo produto de reação (LI) e o mesmo produto na neutralização (XXXVI).

VII.16 - Reação da cis-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (XLIX) e trans-5,6-diidro-5,6-difenil-2-etil-7H[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]pirimidin-7-ona (L) com ácido clorídrico gasoso.

Dissolveu-se o cíclico trans (L) (0,071 g, 0,2 mmoles) em 5 ml de uma mistura etanol-clorofórmio 10% e passou-se uma corrente de ácido clorídrico durante três horas.

Evaporou-se o solvente e o produto de reação LIII apresentou no espectro iv em KBr as absorções: 1730, 1570, 1540 e 1515 cm^{-1} .

Dissolveu-se 50 mg deste produto em cloreto de metileno e neutralizou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio.

Extraiu-se a fase orgânica com duas porções de 20 ml de cloreto de metileno, secou-se a solução com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

O produto obtido foi L(65% de rendimento).

Quando se fez a reação de XLIX (0,538 g, 1,6 mmoles), dissolvendo-se o reagente em 5 ml de etanol e fazendo-se passar ácido clorídrico gasoso durante três horas, o produto de reação obtido (0,244 g, 40%) apresentou pf 188-180°C; rmp(CDCl_3): δ 1,2(m, J=7,5Hz, 6H), 2,8(q, J=7,5Hz, 2H), 3,9(m, J=7,5Hz, 2H), 4,8(d, J=11,5Hz, 1H), 6,8(d, J=11,5Hz, 1H), 7,0-8,2(m, 10H), 10,7-11,2(1, 2H); iv(KBr): 1733, 1638, 1588, 1500 cm^{-1} .

Sugeriu-se a estrutura LIV ou LV para o produto em questão.

Neutralizou-se 50 mg do produto acima, dissolvido em cloreto de metileno, com 20 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio.

Extraiu-se a fase orgânica com duas porções de 20 ml de cloreto de metileno, secou-se a solução com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

Este novo produto apresentou 78% de rendimento rmp(CDCl_3): δ 1,2(m, J=7,5Hz), 2,5(m, J=7,5Hz), 3,9(m, J=7,5Hz), 4,6, 4,7, 5,9 e 6,2(d, J=11,5Hz), 7,0-7,8(m); iv(KBr): 1735, 1600 e 1505 cm^{-1} .

Sugeriu-se para este produto a estrutura LVI ou LVII.

VII.17 - Nitração da trans-5,6-diidro-5,6-difenil-7H-tiazolo
|3,2-a|pirimidin-7-ona (XXXVI).

Dissolveu-se o cíclico trans (0,909 g, 3 mmoles) em 1,58 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0°C.

Mantendo-se a solução em banho de gelo e sob agitação, adicionou-se 0,21 ml de ácido nítrico concentrado.

Terminada a adição, deixou-se a solução durante duas horas nas condições acima.

Passado esse tempo, acrescentou-se gelo a mistura e o precipitado que apareceu foi dissolvido em cloreto de metileno.

A solução foi neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio extraíndo-se a fase orgânica com duas porções de 20 ml de cloreto de metileno.

Secou-se a solução com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente.

O sólido obtido (0,636 g, 70%) foi recristalizado em cloreto de metileno-éter de petróleo e apresentou pf entre 156-161°C.

O espectro de rmp em ácido trifluoracético mostrou que a amostra era mistura de composto nitrado (confirmado por espectro de massa) e reagente (cíclico trans do tiazol).

Repetiu-se a reação deixando-se os reagentes durante quatro horas sob agitação e banho de gelo, mesmo assim obteve-se mistura.

Outra tentativa foi feita para se conseguir isolar o nitro derivado puro; deixou-se os reagentes em contato durante doze horas. Não se obteve resultado.

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

1. T. Eicher e J. L. Weber, "Topics in Current Chemistry" (57), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1975.
2. K. T. Potts e J. S. Baum, Chem. Rev., 74, 189 (1974).
3. R. Breslow, J. Am. Chem. Soc., 79, 5318 (1957).
4. R. Breslow, R. Haynie e J. Mirra, J. Am. Chem. Soc., 81, 247 (1959).
5. M. E. Vol'pin, Yu. D. Koreschkov e D. N. Kursanov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk., 560 (1959).
6. Para uma revisão mais detalhada veja D. Marchi Jr, Tese de Doutorado, Unicamp (1976).
7. a) J. A. R. Rodrigues, Tese de Doutorado, Unicamp (1975).
b) A. Kascheres e J. A. R. Rodrigues, J. Org. Chem., 40, 1440 (1975).
8. L. M. Werbel e J. R. Battaglia, J. Med. Chem., 14, 10 (1971).
9. Jos L. M. Loomans, Bull. Soc. Chim. Belges, 75, 380 (1966).
10. J. Druey, Helv. Chim. Acta, 24, 226 E (1941).
11. C. D. Hurd e S. Hayao, J. Am. Chem. Soc., 77, 117 (1955).
12. M. Gluzman e R. Mil'ner, Chem. Abstr., 54, 24666 (1960).
13. a) K. Takatori e M. Ueda, J. Pharm. Soc. Japan, 71, 1373

- (1951).
- b) K. Takatori, J. Pharm. Soc. Japan, 73, 810 (1953).
14. A. R. Katritzky e A. J. Boulton, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 9, p. 165, Academic Press, New York, 1968.
15. W. R. Sherman, "Heterocyclic Compounds", Vol. 7, p. 587, Wiley, New York (1961).
16. L. L. Bambas, "Five Membered Heterocyclic Compounds", p. 81, Wiley, New York, 1952.
17. E. Testa, G. G. Gallo, F. Fava e G. Weber, Gazz. Chim. Ital. 88, 812 (1958).
18. J. Goerdeler e W. Roth, Chem. Ber., 96, 534 (1963).
19. J. Sandström, Acta Chem. Scand., 18, 871 (1964).
20. D. L. Klayman e T. S. Woods, J. Org. Chem., 40, 2000 (1975).
21. L. C. King e E. W. Stern, J. Org. Chem., 30, 3222 (1965).
22. K. K. Kuz'mina, N. G. Ostroumova, Yu. V. Markova e M. N. Shchukina, Zh. Obshch. Khim., 32, 3390 (1962).
23. a) S. Gabriel, Ber., 22, 1139 (1889)
 b) K. K. Kuz'mina, N. G. Ostroumova, Yu. V. Markova e M. N. Shchukina, Zh. Obshch. Khim., 32, 3215 (1962).
 c) Yu. V. Markova, K. K. Kuz'mina, E. M. Peresleni e M. N. Shchukina, Zh. Org. Khim., 1, 1475 (1965).
24. J. H. Hunter e H. G. Kolloff, J. Am. Chem. Soc., 65, 156

(1943).

25. F. Kurzer, "Organic Compounds of Sulphur, Selenium and Tellurium", Vol. 2, Cap. 14, D. H. Reid (Specialist Periodical Reports), The Chemical Society, London, 1973.
26. A. W. Hofmann, Ber., 12, 1126, 2359 (1879).
27. K. Nagarajan e V. R. Rao, Indian J. Chem., 7, 964 (1969).
28. G. Tsatsas e E. Costakis, Chem. Commun., 19, 991 (1967).
29. "The Sadtler Standard Spectra", p. 10398, Vol. 16, Sadtler Research Laboratories, Philadelphia P. A. 1975.
30. Referência 7-a p. 20.
31. M. Sakamoto, K. Miyazawa, K. Yamamoto, Y. Tomimatsu, Chem. Pharm. Bull., 22, 2201 (1974).
32. D. Bormann, Chem. Ber., 107, 270 (1974).
33. P. Joly, C. Divoine e J. Roggere, C. R. Acad. Sc. Ser. C, 271, 875 (1970).
34. Sintetizado conforme C. D. Hurd e S. Hayao, J. Am. Chem. Soc. 77, 117 (1955). Os dados espectrais citados foram por nós de terminados.
35. A. W. Chow, D. R. Jakas, B. P. Trotter, N. M. Hall e J. R. E. Hoover, J. Heterocy. Chem., 10, 71 (1973).
36. Referência 7-a p. 20 e 25.

37. P. Laslo e P. Stang, "Organic Spectroscopy", p. 42, Harper-Row Publisher, New York, 1971.
38. A. R. Katritzky e M. R. Hesbit, Tetrahedron, 25, 3807 (1969).
39. Referência 7-a p. 23.
40. Referência 7-a p. 13.
41. K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy", p. 46, Nankō Cia. Ltda, Tokyo, 1962.
42. Referência 7-a p. 32.
43. Referência 7-a p. 30.
44. C. D. Hurd, Int. J. Sulphur Chem., A, 1, 97 (1971).
45. H. E. Zimmermann e T. W. Cutshall, J. Am. Chem. Soc., 81, 4305 (1959).
46. P. S. Lillford e D. P. N. Satchell, J. Chem. Soc., B 360 (1967).
47. H. J. Dauben, J. D. Wilson e J. L. Laity, "Non-Benzenoids Aromatics", Vol. 2, p. 167, Academic Press, New York, 1971.
48. J. A. Elvidge, Chem Commun., 160 (1965).
49. Referência 7-a p. 18.
50. J. March "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", p. 728, Mc Graw-Hill Inc., New York, (1962).

51. E. J. Corey e R. A. Snelin, J. Am. Chem. Soc., 78, 6269 (1956)
52. E. L. Eliel "Stereochemistry of Carbon Compounds", p. 241, Mc Graw-Hill Inc., New York, N. Y., 1962.
53. L. J. Bellamy, "Advances in Infrared Group Frequencies", p. 284, Richard Clay Ltd, Great Britain, 1968.
54. R. Ketchan e D. Jambotkar, J. Org. Chem., 28, 1034 (1963).
55. H. E. Zimmerman, L. Ahramjian, J. Am. Chem. Soc., 81, 2086 (1959).
56. I. Fleming e D. H. Williams, "Métodos Espectroscópicos em Química Orgânica", p. 112, Ediciones Urmo, Bilbao, 1968.
57. K. Nukada, O. Yamamoto, T. Suzuki, K. Takeuchi e M. Ohnishi, Anal Chem., 35, 1892 (1963).
58. R. Brelow, Th. Eicher, A. Krebs, R. A. Peterson e J. Posner, J. Am. Chem. Soc., 87, 1320 (1965).
59. Adaptado de A. I. Vogel, "Química Orgânica, Análise Orgânica Qualitativa", p. 278, Ao Livro Técnico S. A., Rio de Janeiro 1971.
60. Adaptado de H. C. Brown, C. P. Garg, J. Am. Chem. Soc., 83, 2952 (1961).
61. Adaptado de Y. Tashika, Yakugaku Zasshi, 81, 1447 (1961).
62. J. Metzger e J. Beraud, Compt. Rend., 242, 2362 (1956).

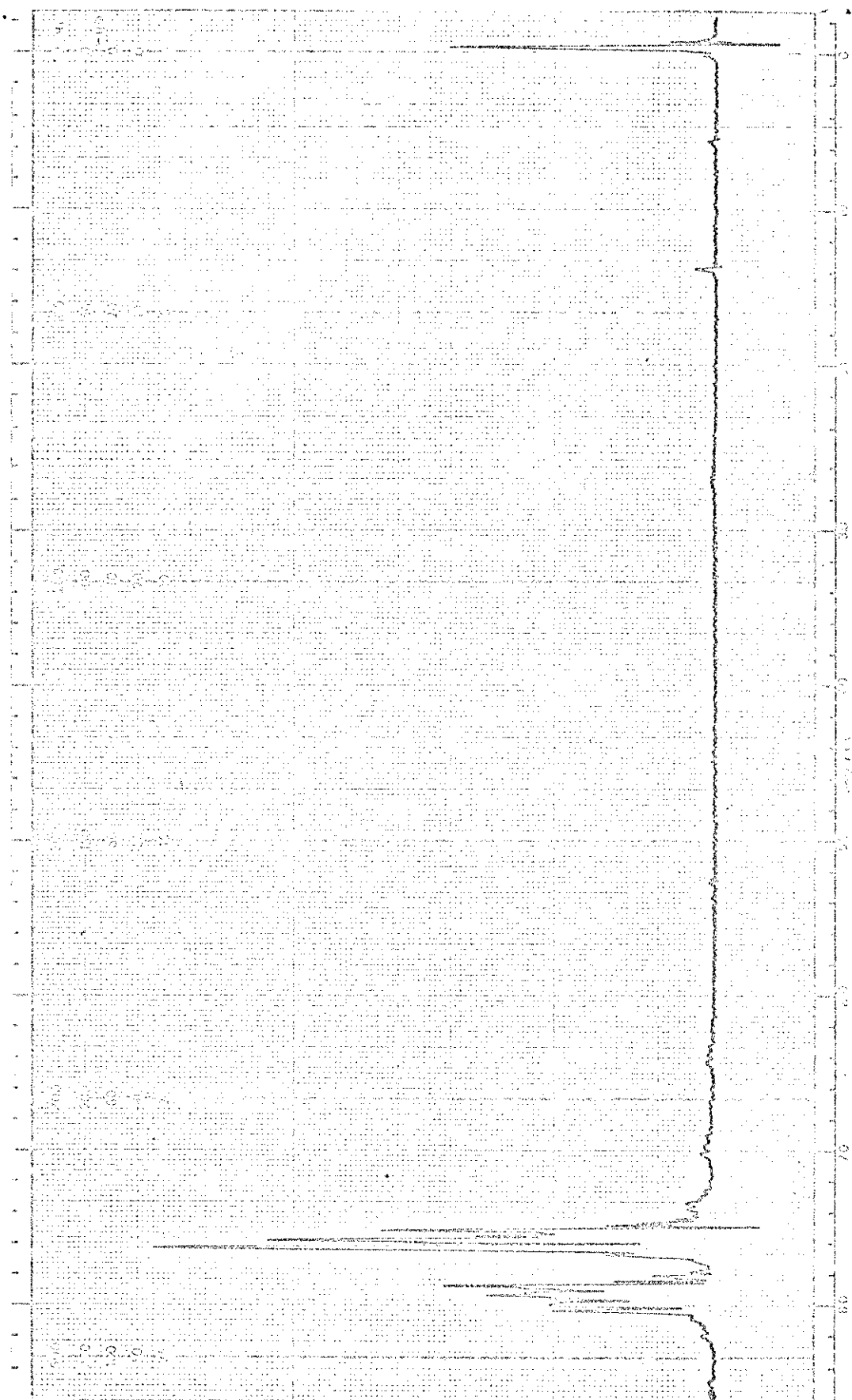


Fig. 1 . Espectro de rmp do composto I



Fig. 2 . Espectro de rmp do composto XXIX



Fig. 3 . Espectro de rmp do composto XXXVI



Fig. 4 . Espectro de rmp do composto XXXIX

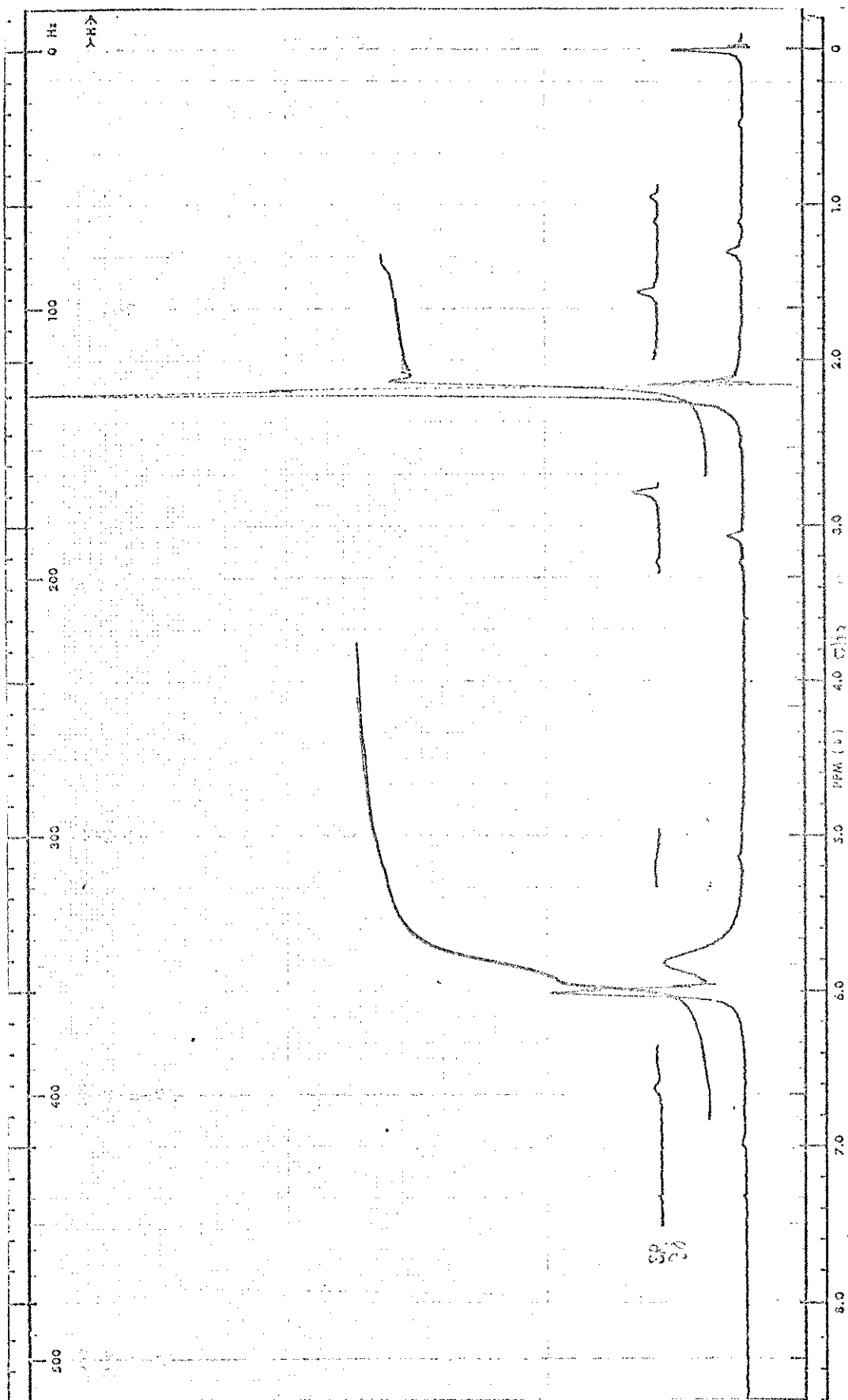


Fig. 5 . Espectro de rmp do composto XI, R=Me, R'=H

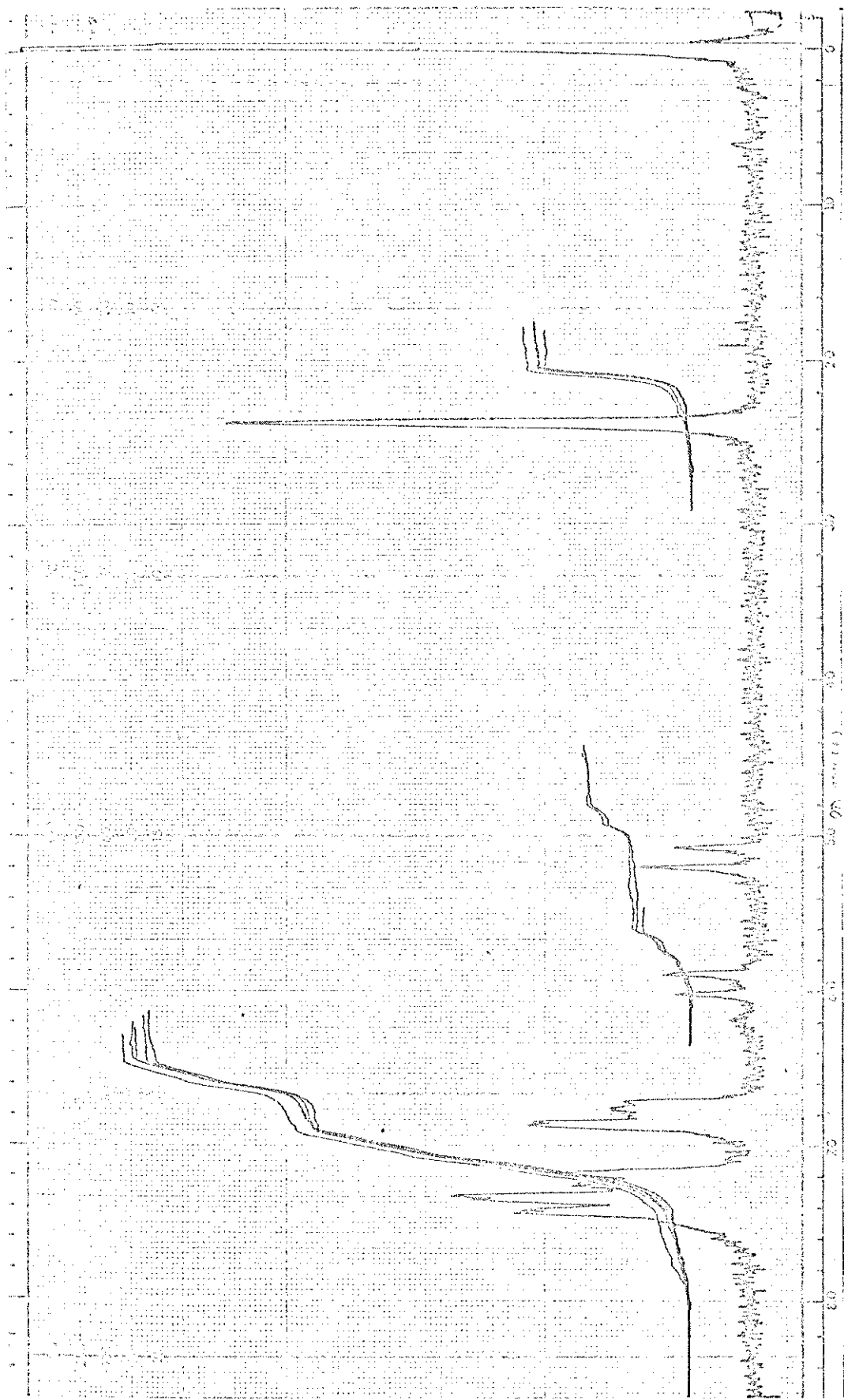


Fig. 6 . Espectro de rmp do composto XL

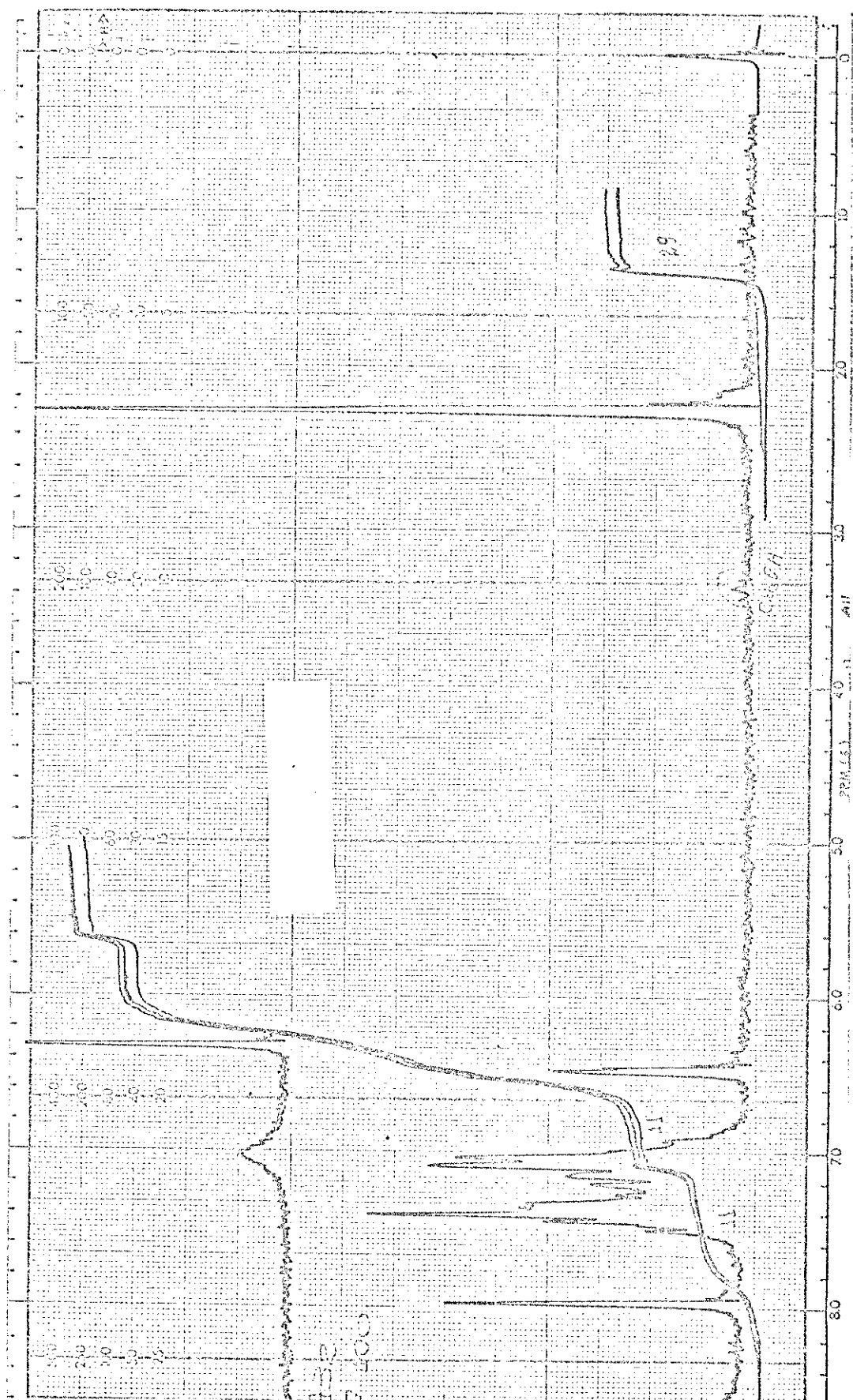


Fig. 7 . Espectro de rmp do composto XII

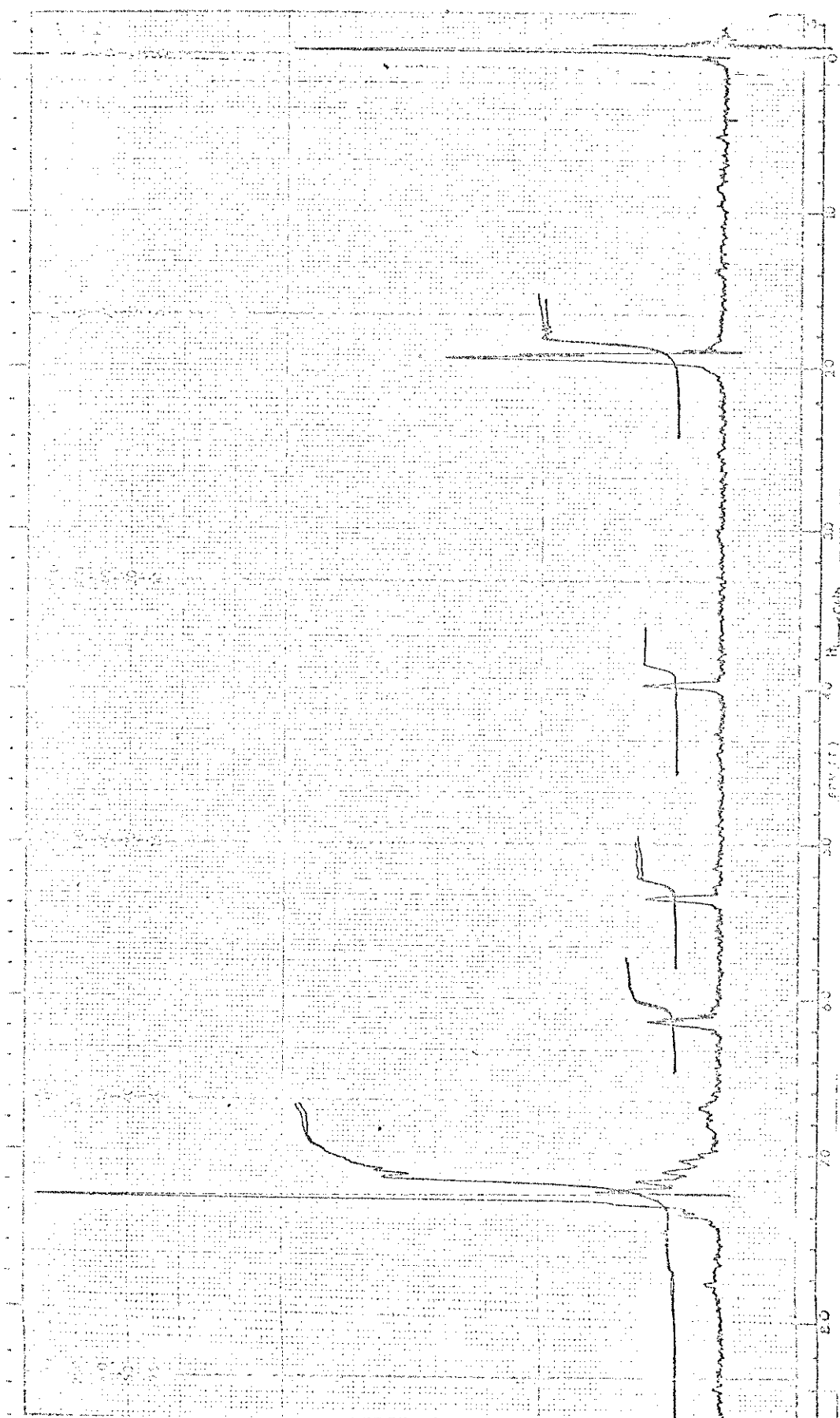


Fig. 8 . Espectro de rmp do composto XLII

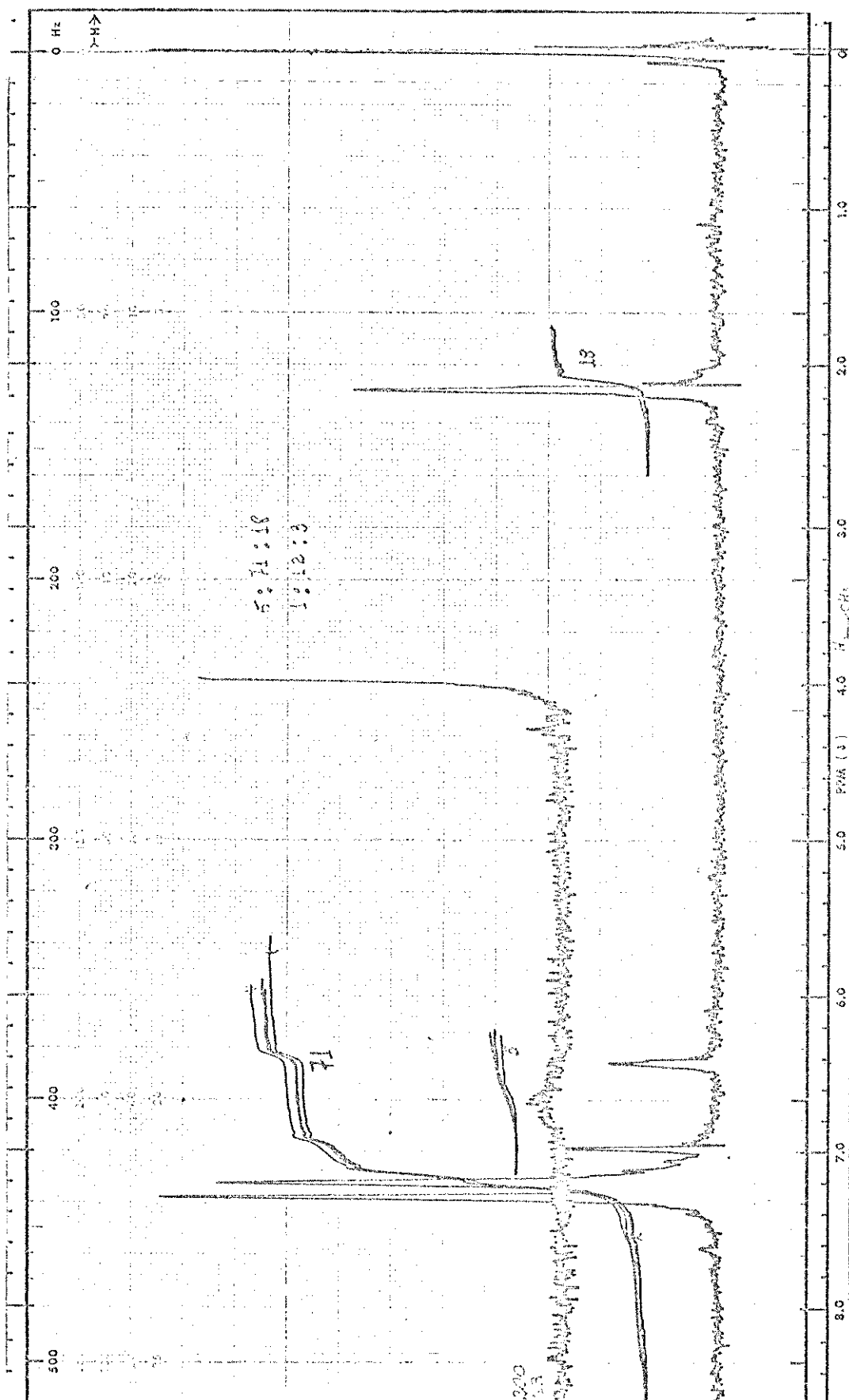


Fig. 9 . Espectro de rmp do composto XLIII

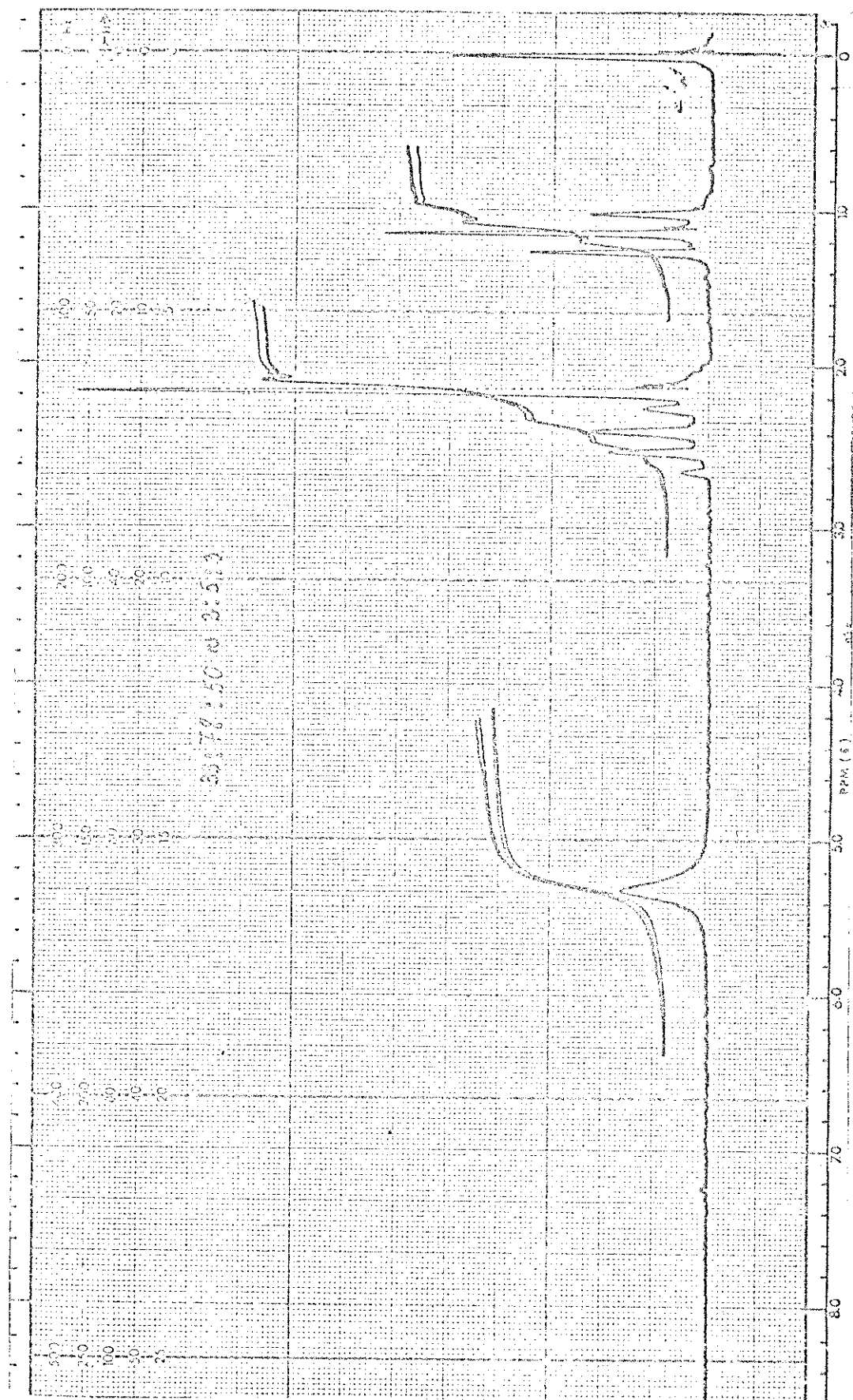


Fig. 10 . Espectro de rmp do composto XI, R=Et, R'=Me

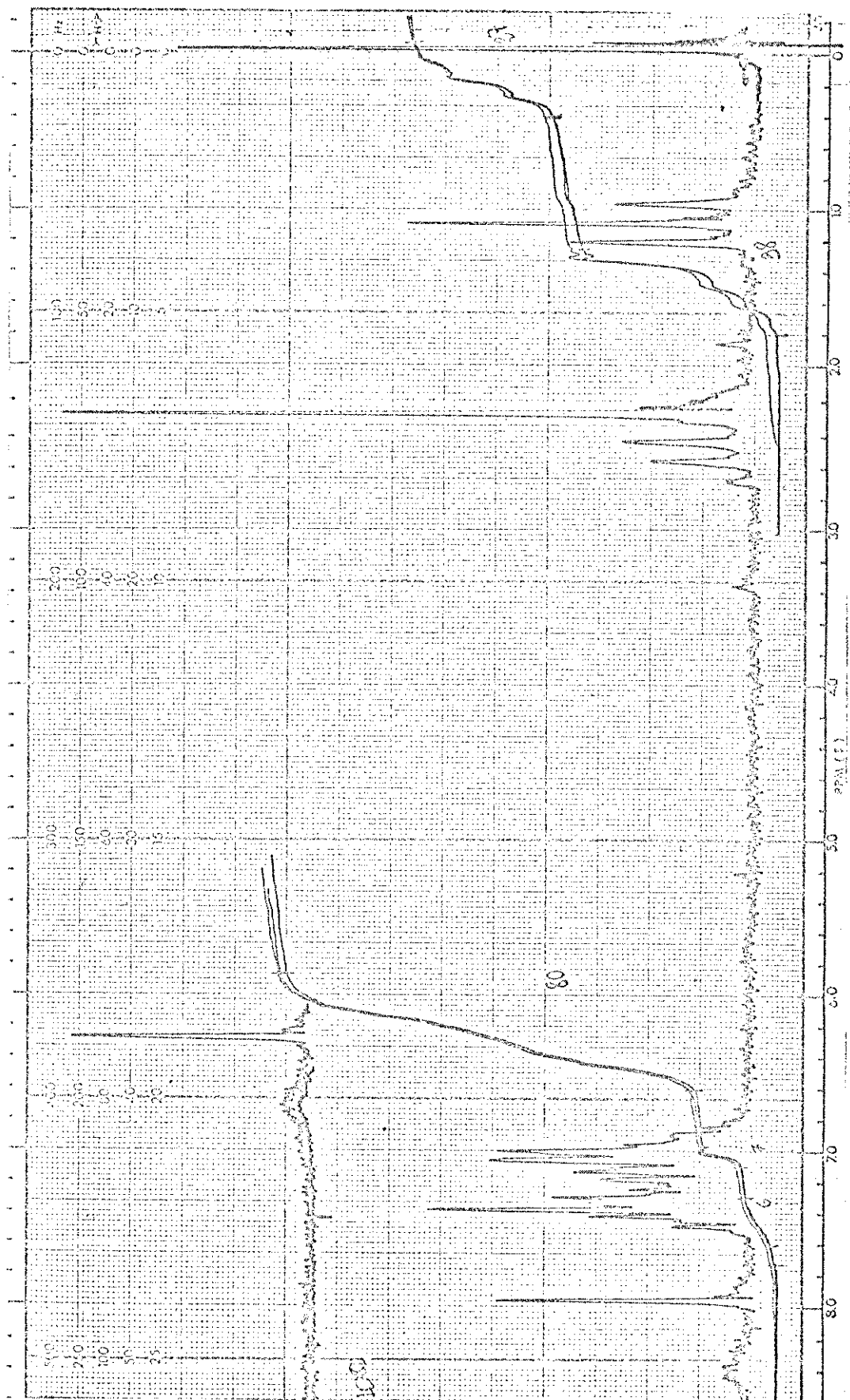


Fig. 11 . Espectro de rmp do composto XLIV

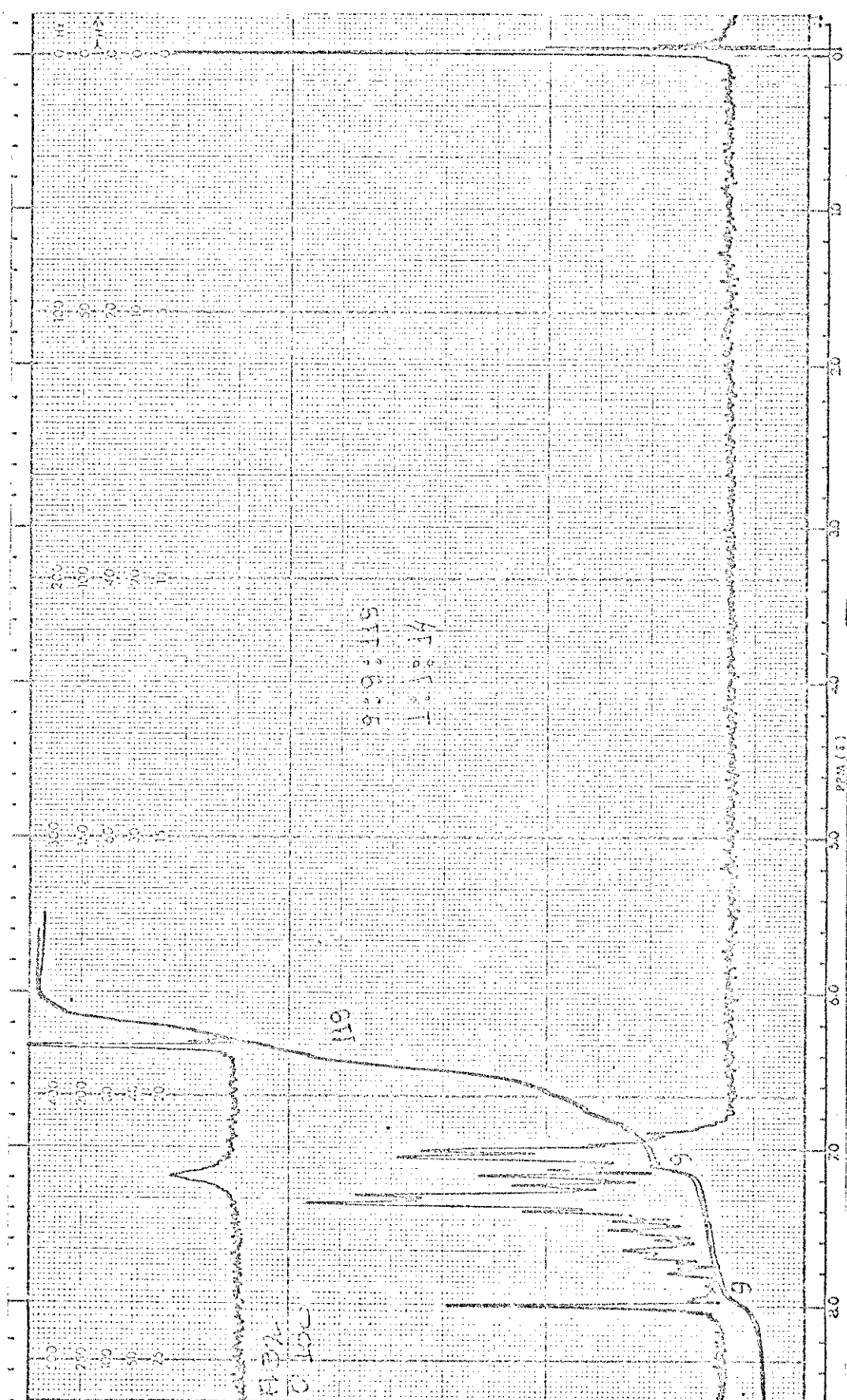


Fig. 12 . Espectro de rmp do composto XLV



Fig. 13 . Espectro de rmp do composto XLVI

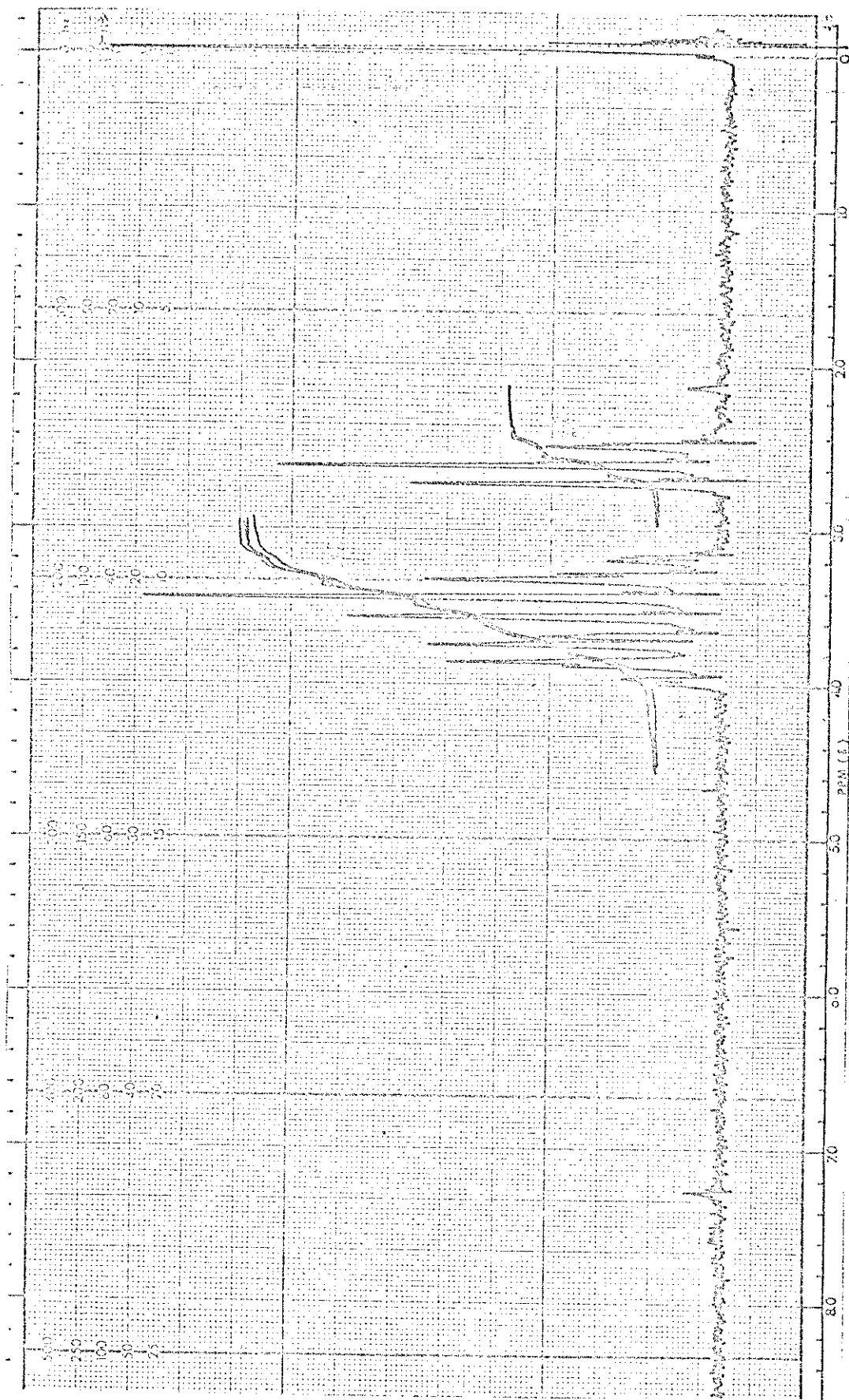


Fig. 14 . Espectro de rmp do composto XLVII

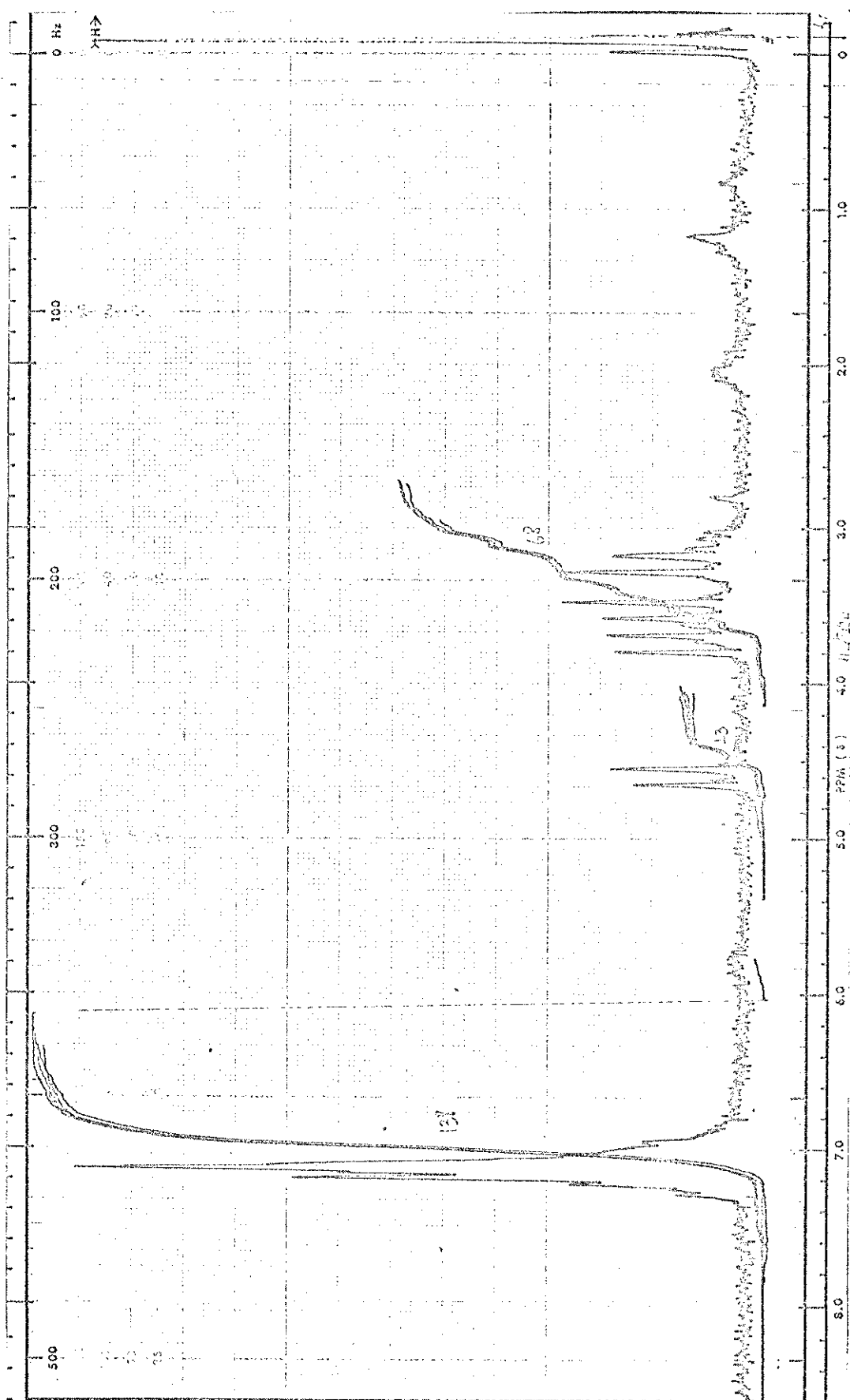


Fig. 15 . Espectro de rmp do composto XLVIII

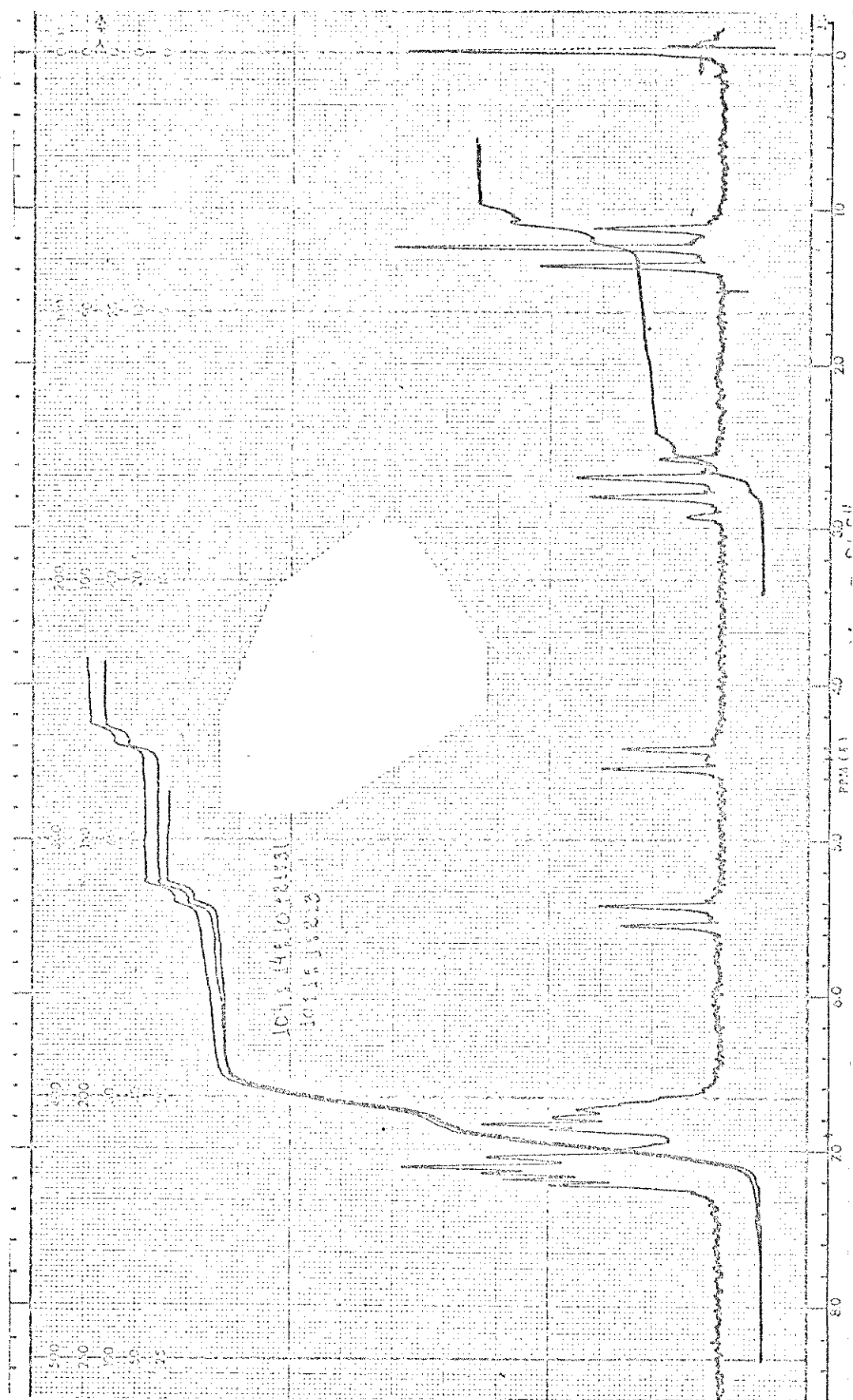


Fig. 16 . Espectro de rmp do composto XLIX

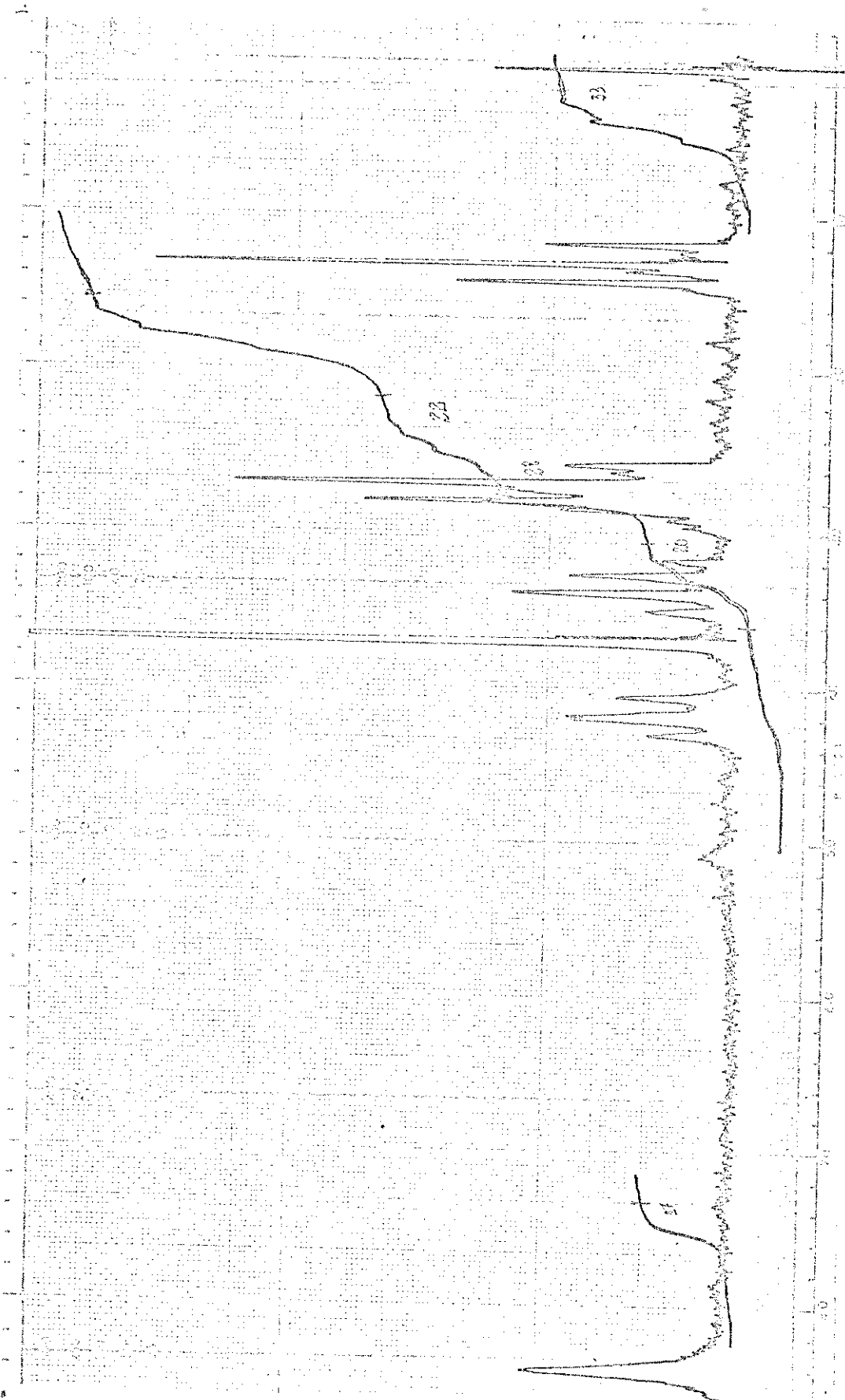


Fig. 18 . Espectro de rmp do produto de reação de
XIII, R=Et com acrilato de metila

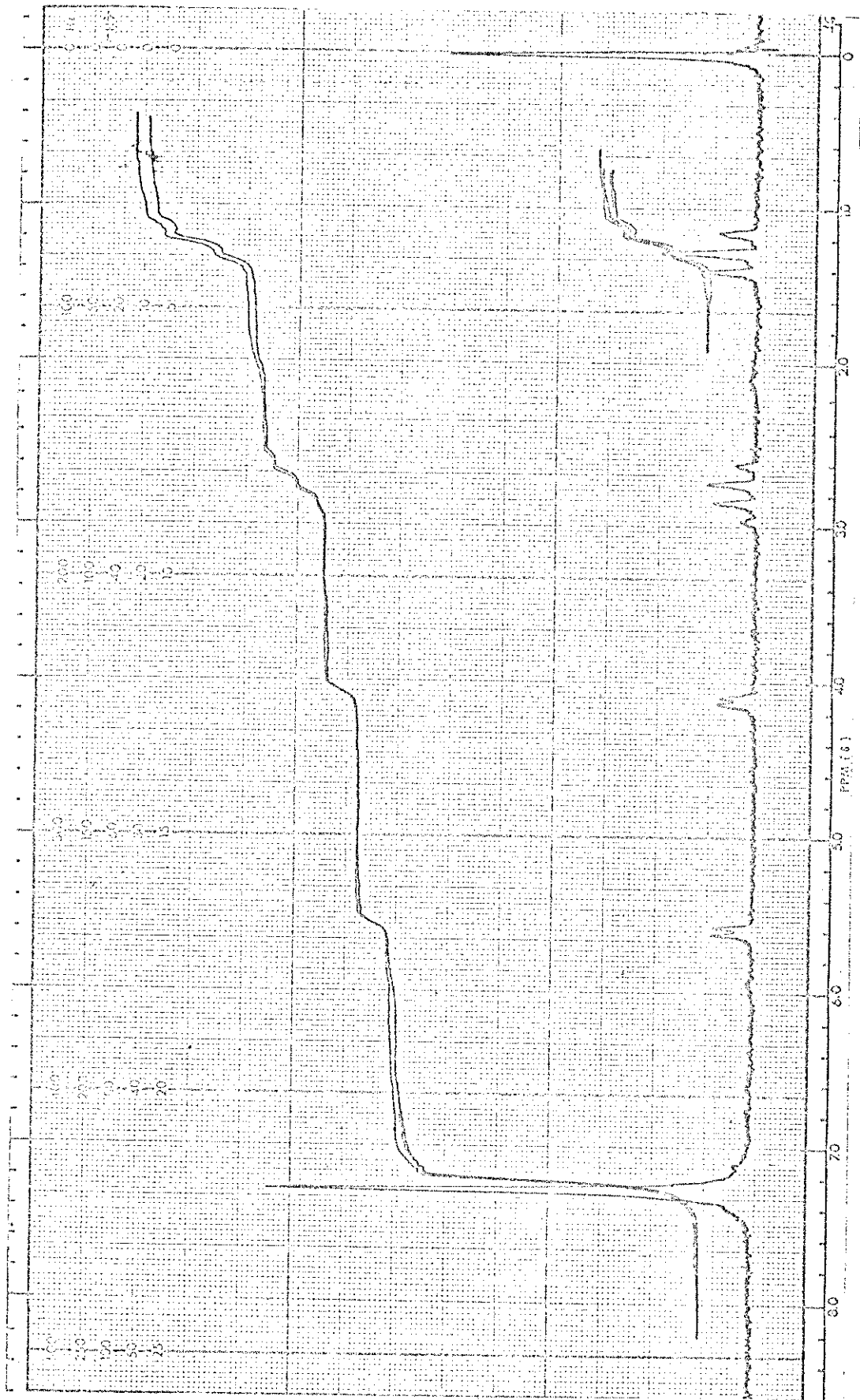


Fig. 19 . Espectro de rmp do composto L

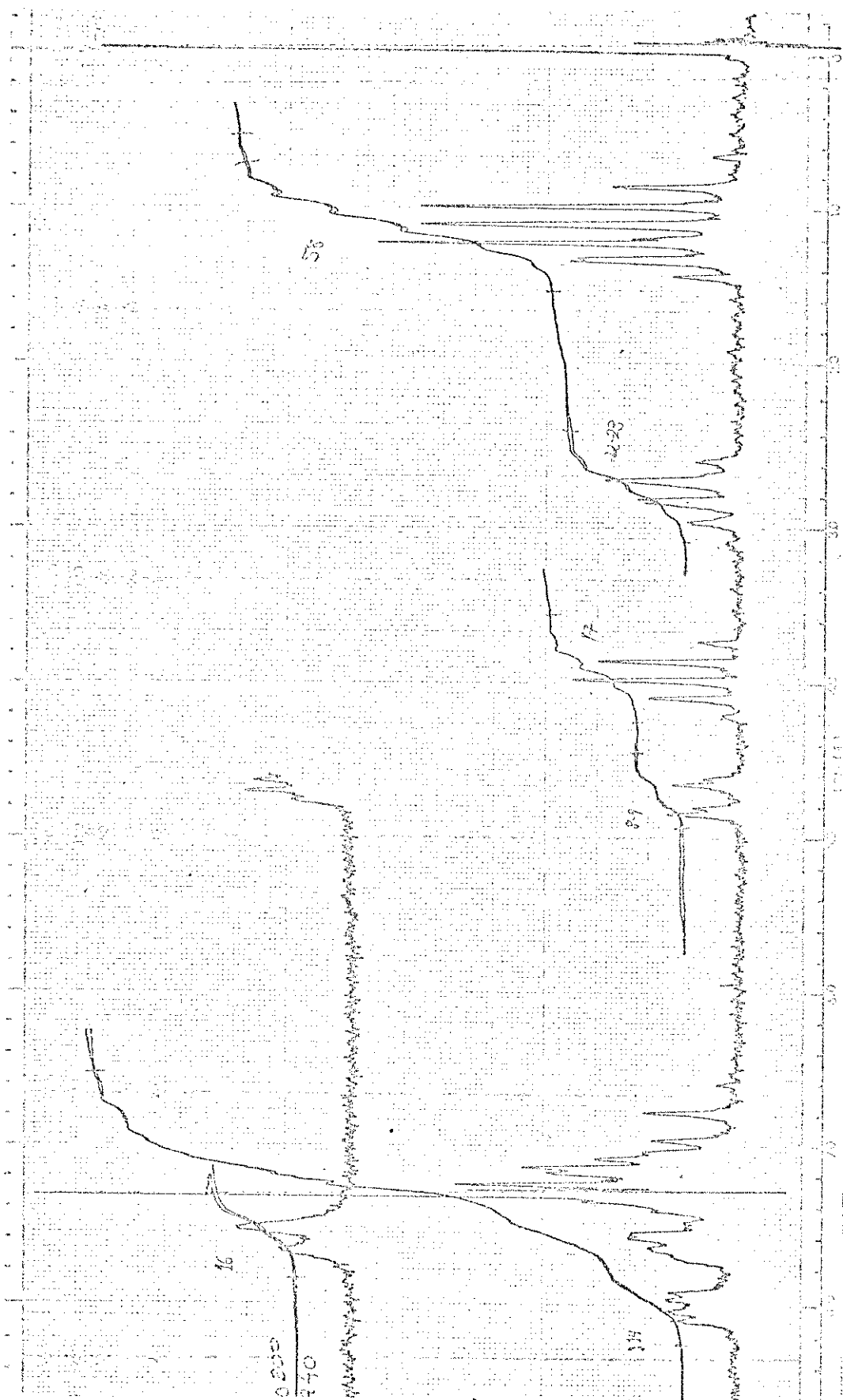


Fig. 20 . Espectro de rmp do composto LIV ou LV

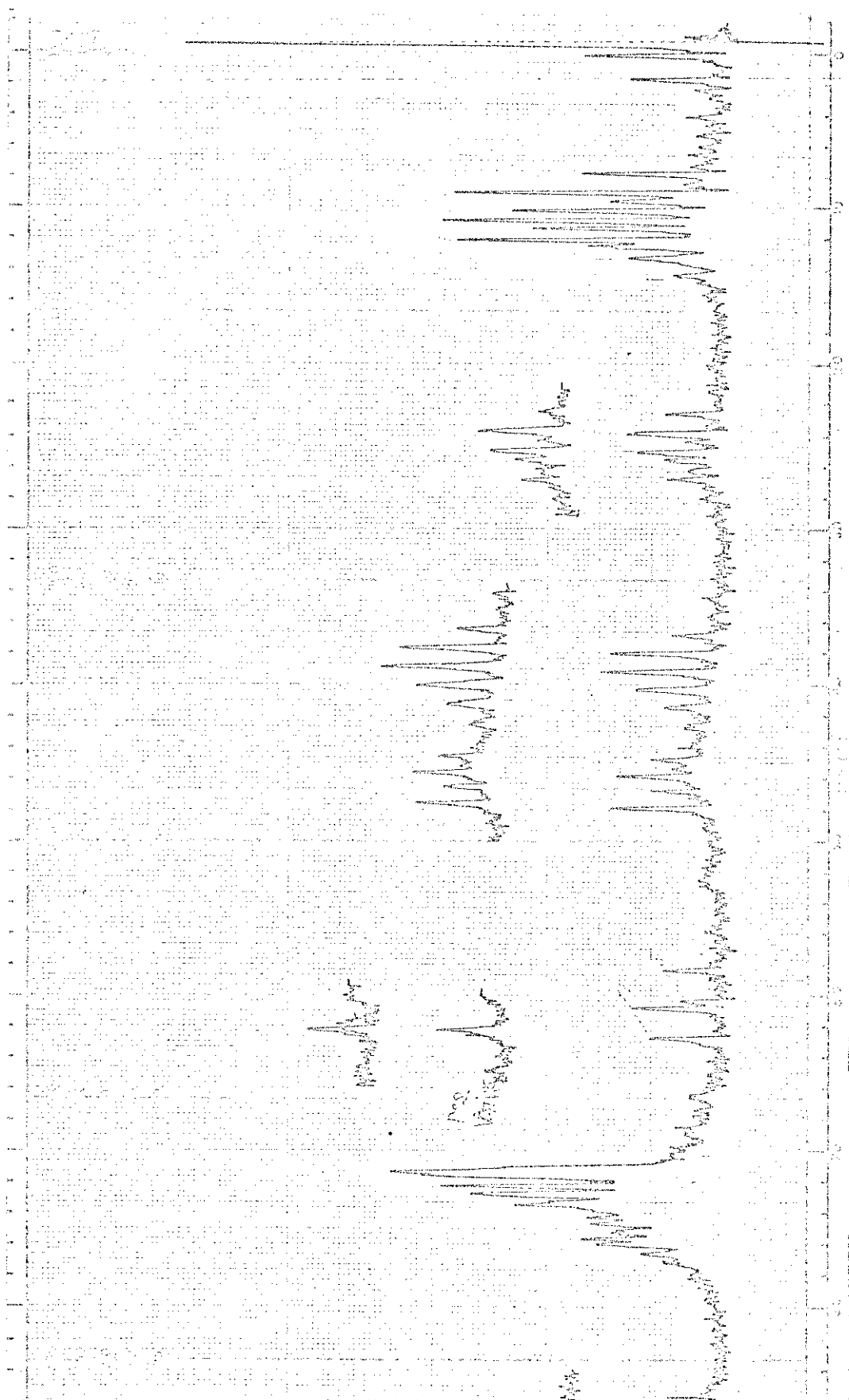


Fig. 21 . Espectro de rmp do composto LVI ou LVII

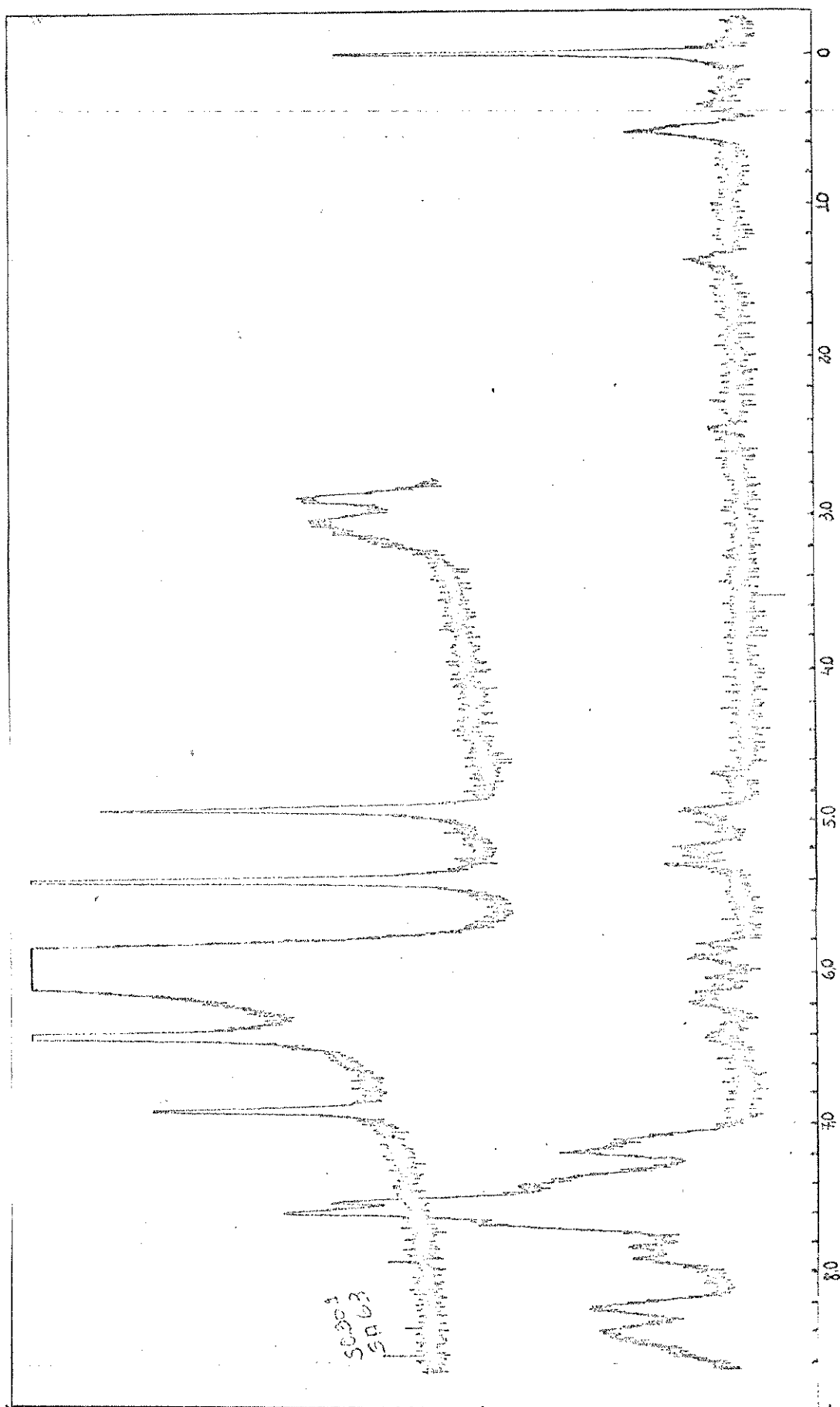


Fig. 22 . Espectro de rmp da mistura do composto
XXXVI e o seu nitroderivado

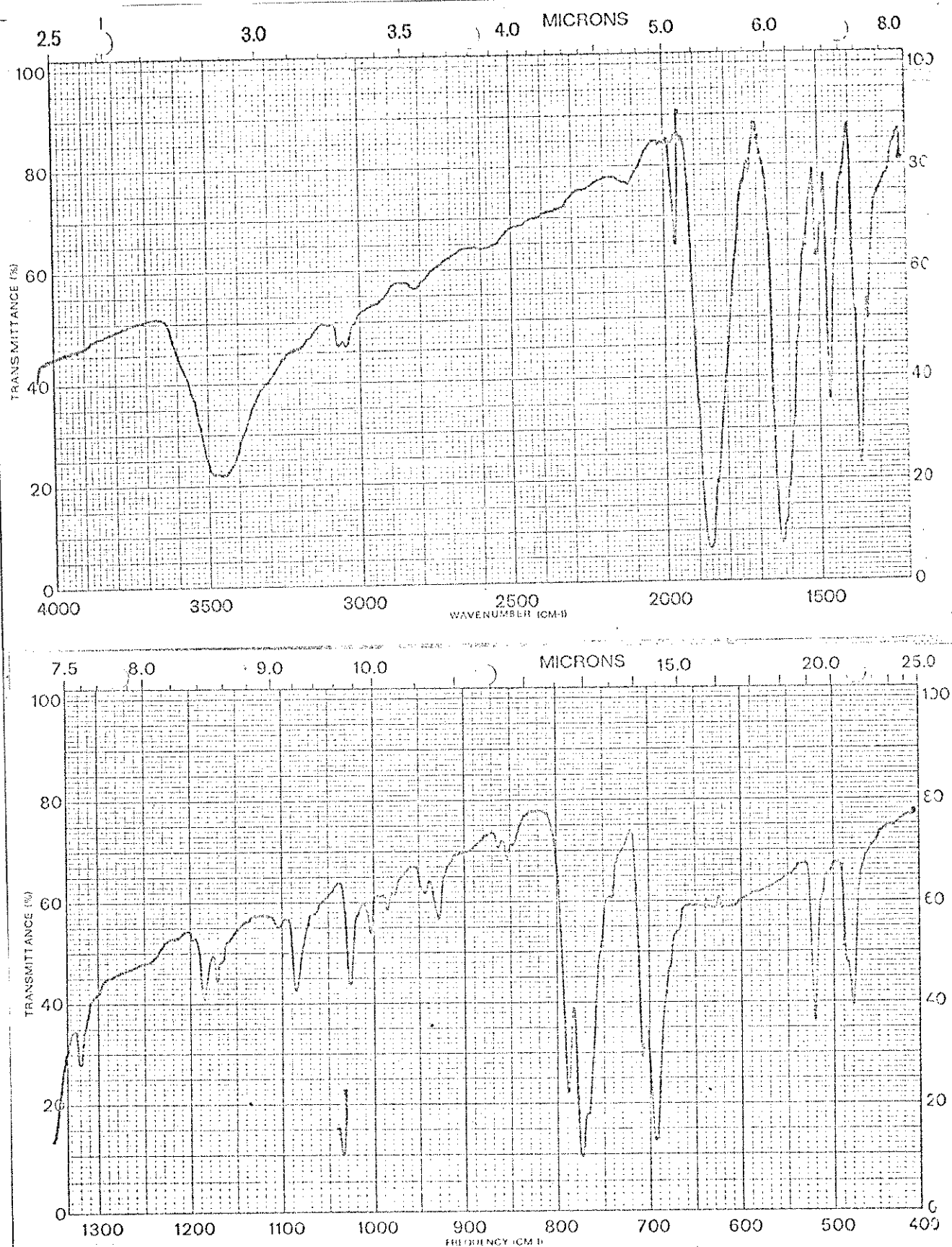


Fig. 23 . Espectro iv (KBr) do composto I

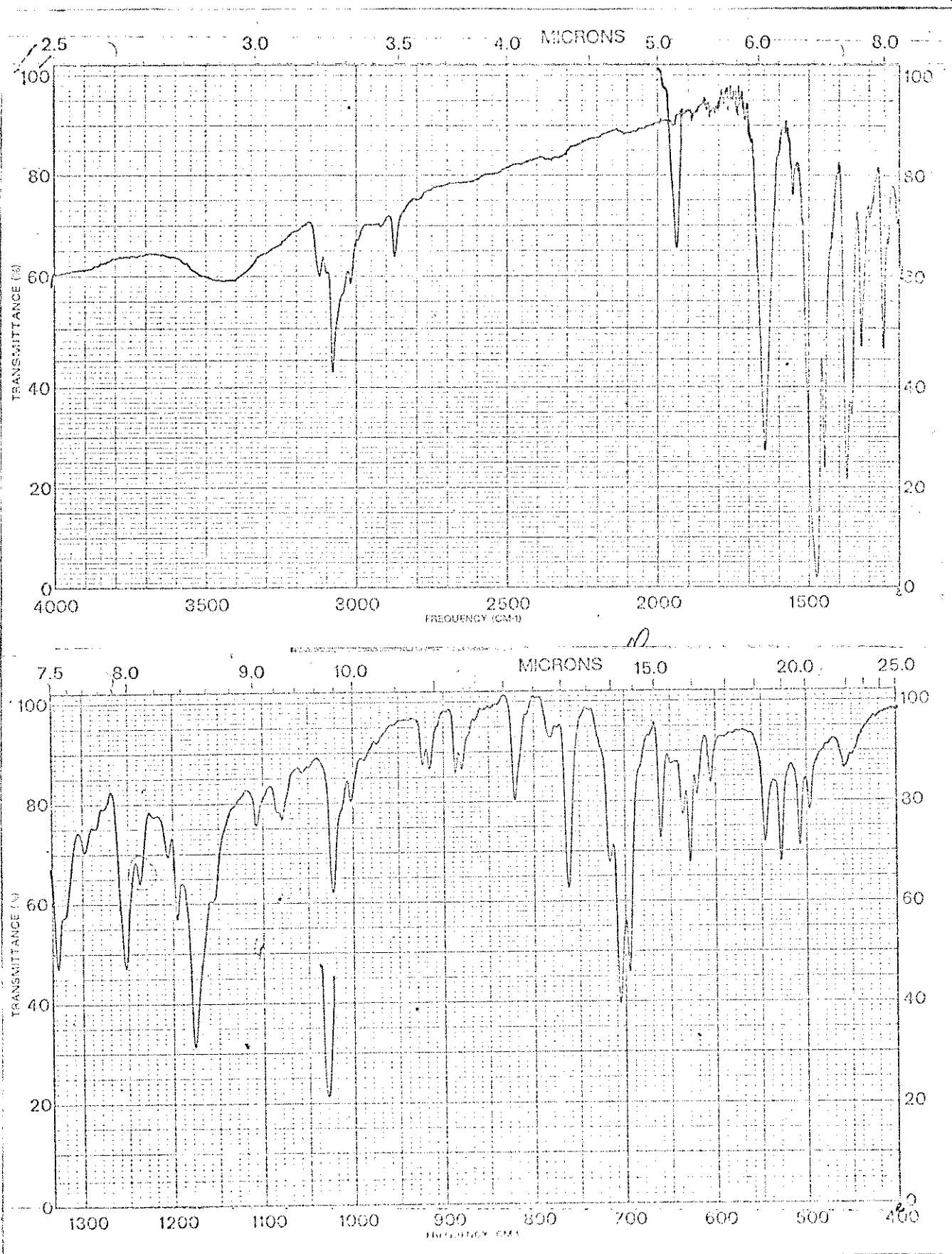


Fig. 24 . Espectro iv (KBr) do composto XXIX

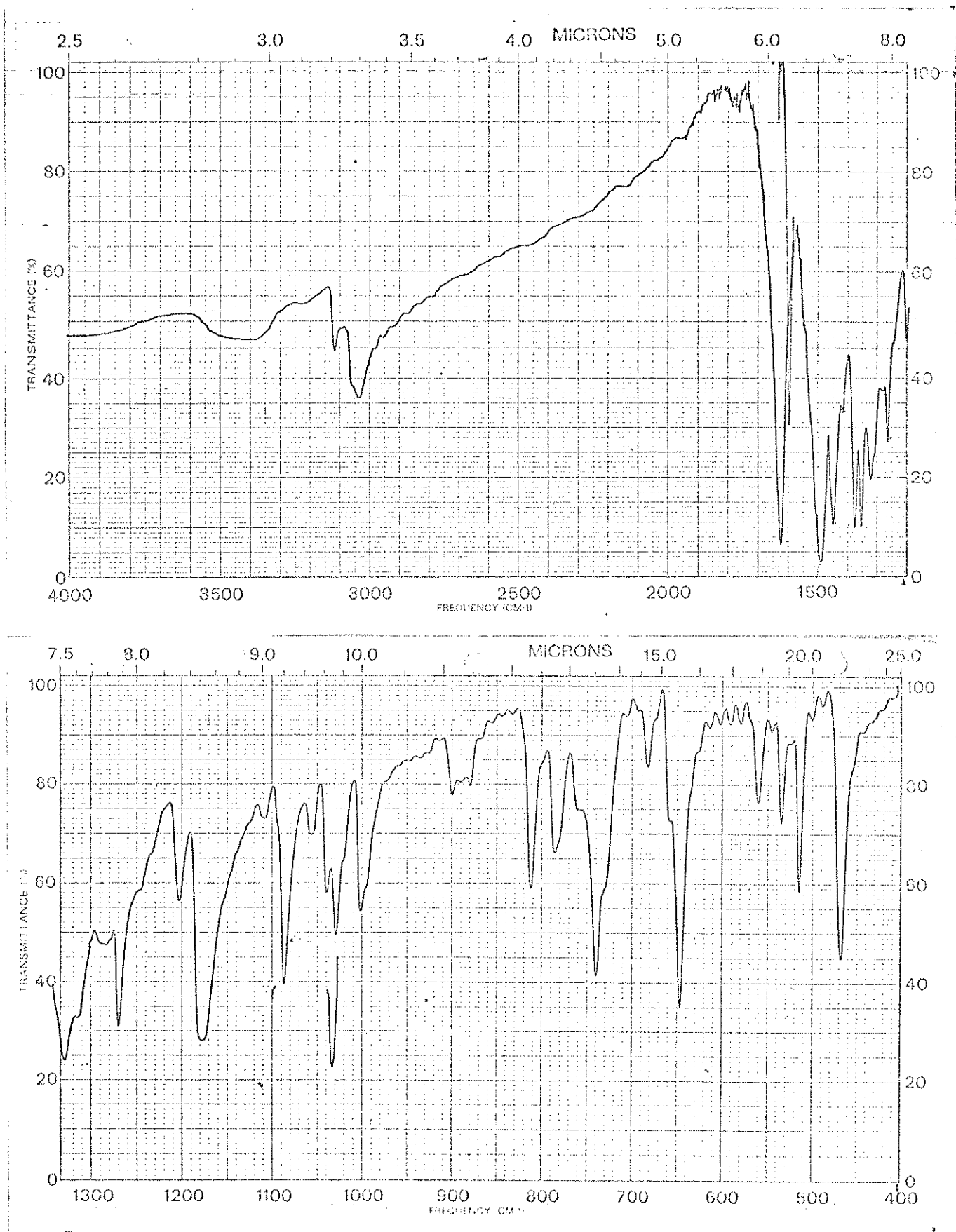


Fig. 25 . Espectro iv (KBr) do composto XXXV

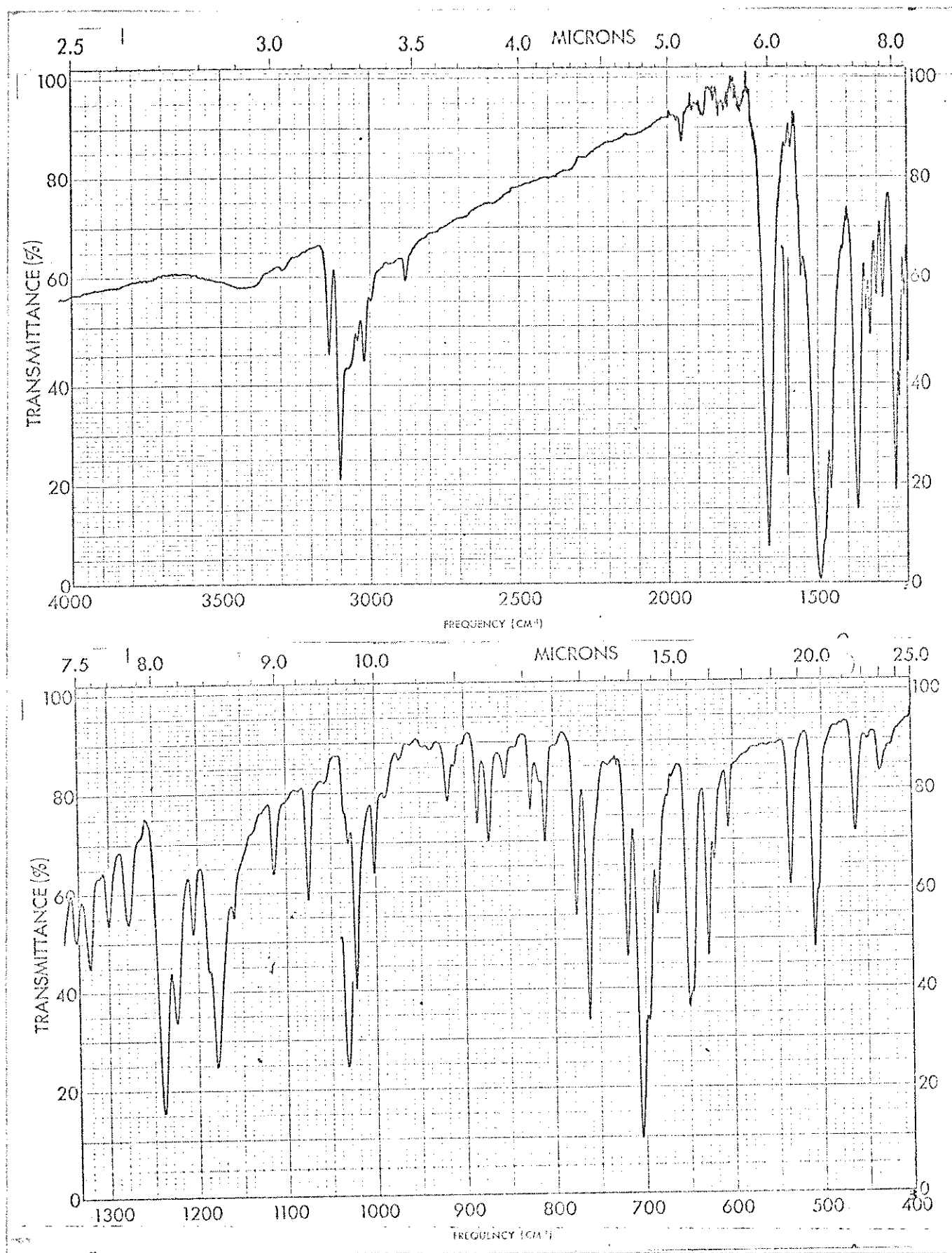


Fig. 26 . Espectro iv (KBr) do composto XXVI

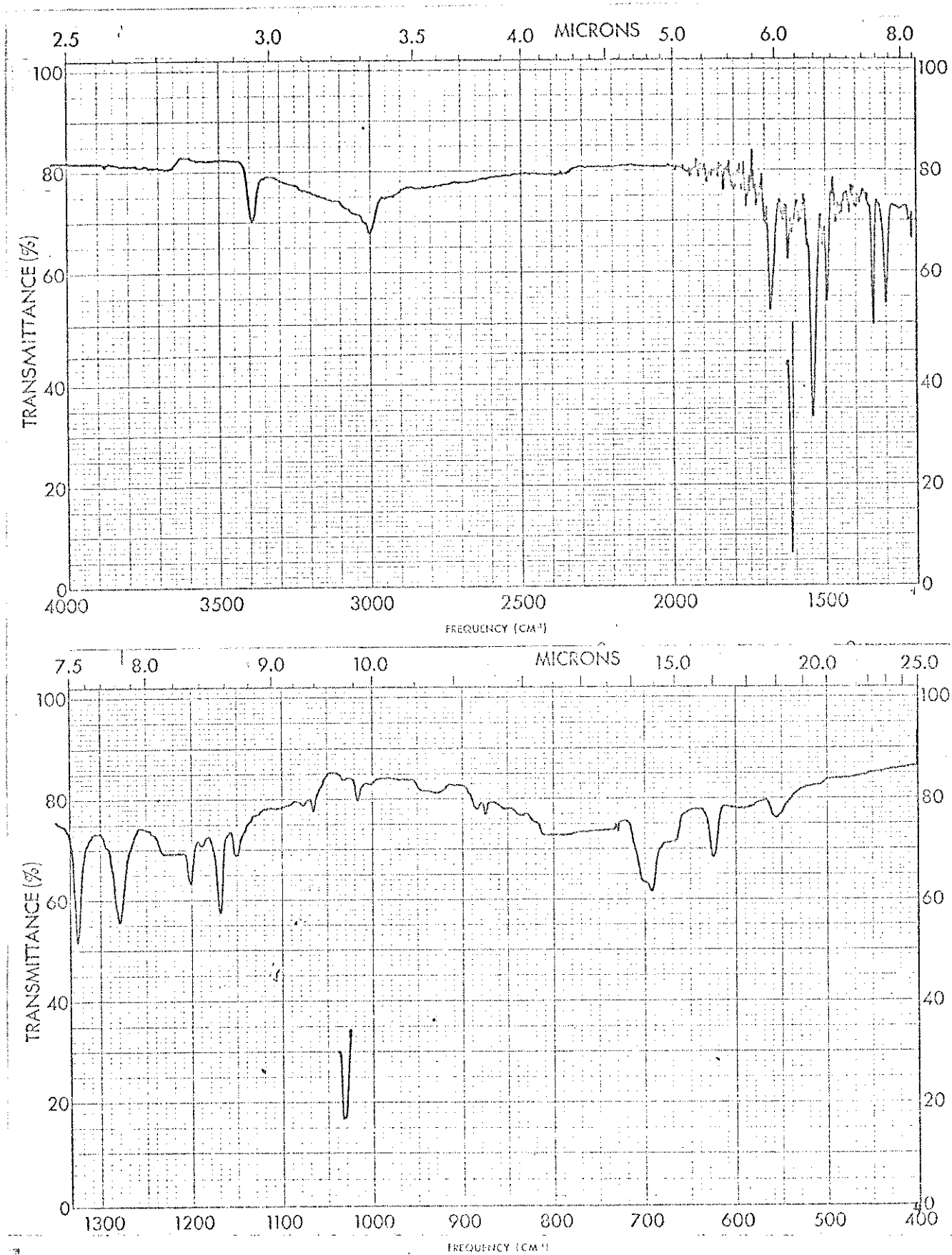


Fig. 27 . Espectro iv (CHCl_3) do composto XXXIX

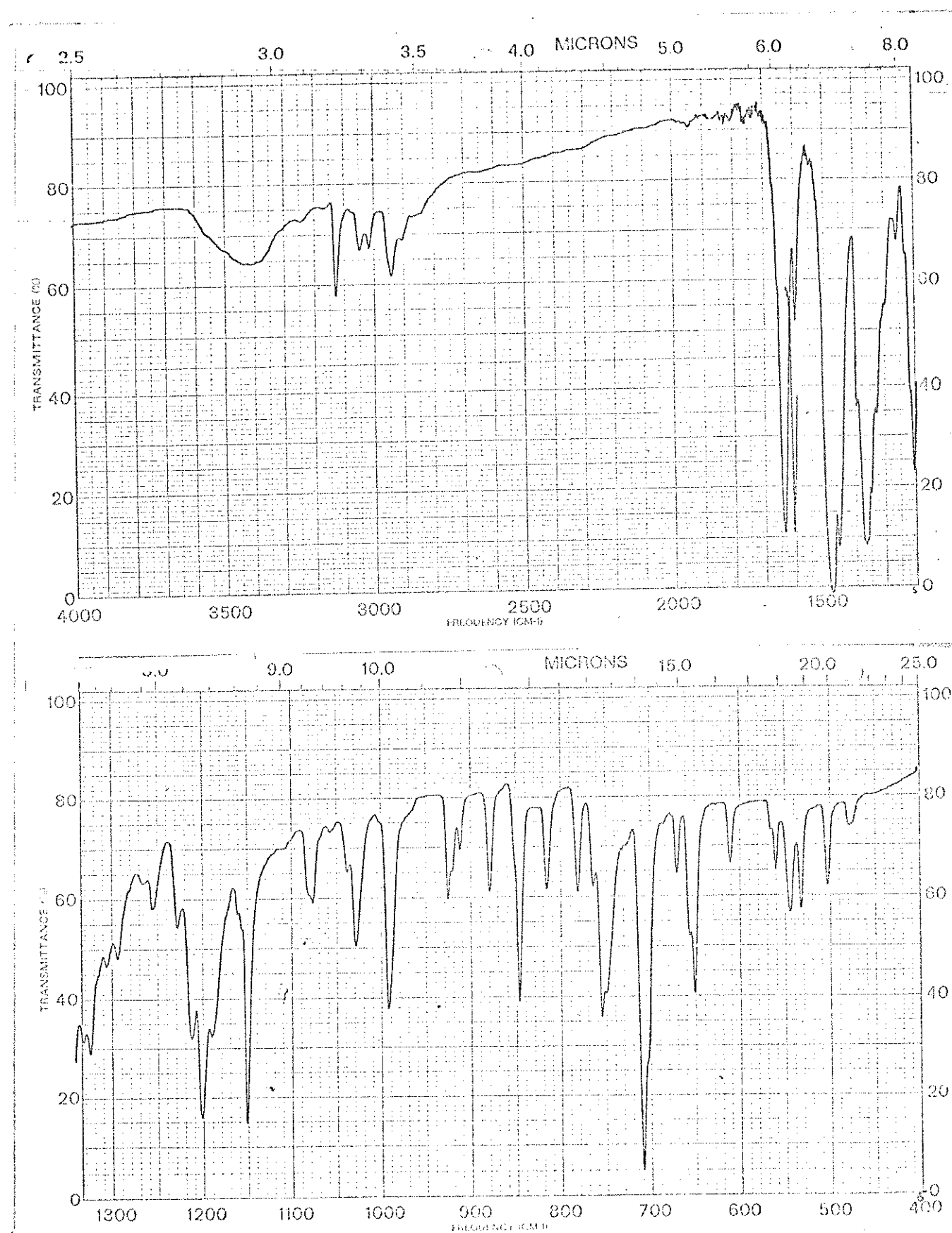


Fig. 28 . Espectro iv (KBr) do composto XL

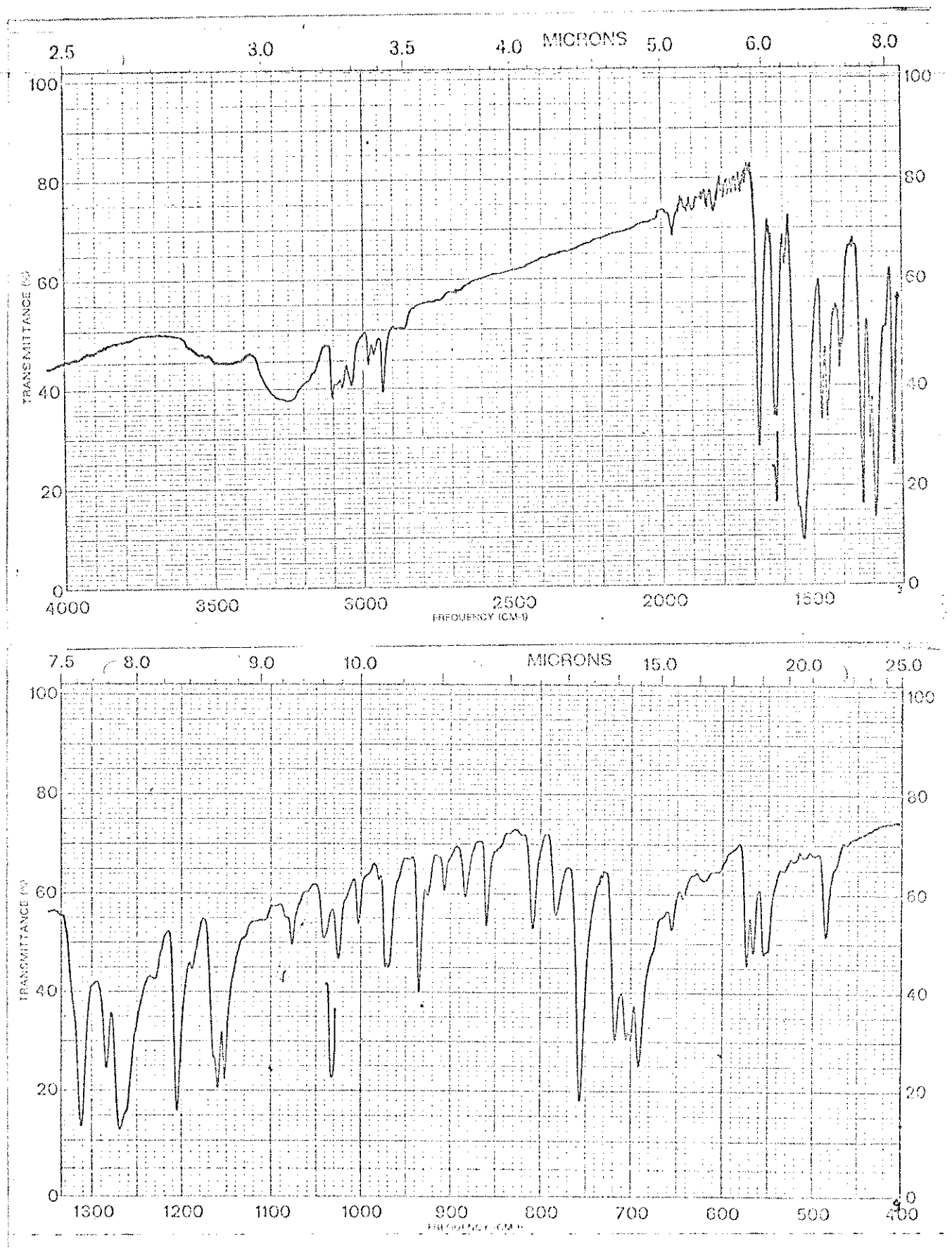


Fig. 29 . Espectro iv (KBr) do composto XLI

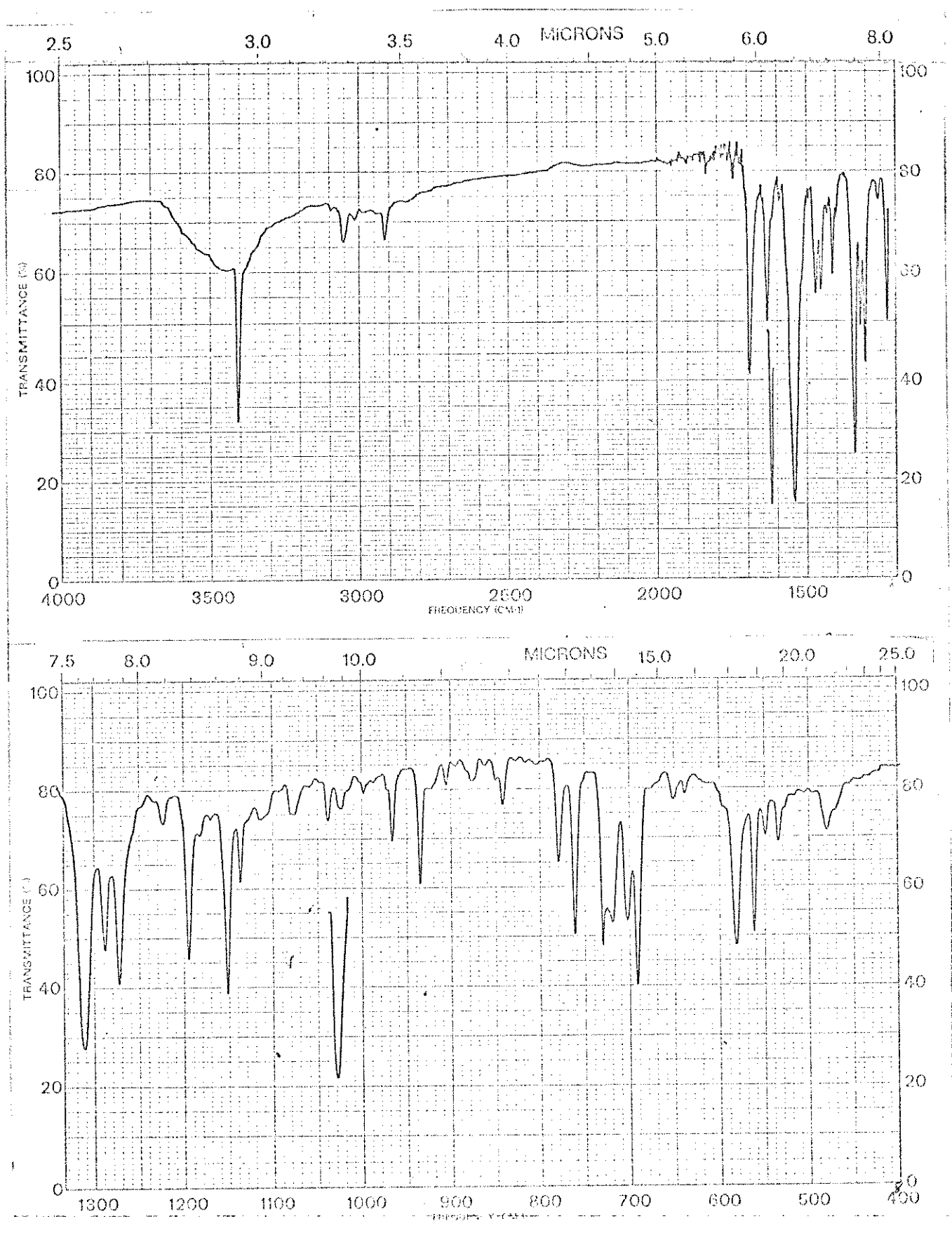


Fig. 30 . Espectro iv (KBr) do composto XLI

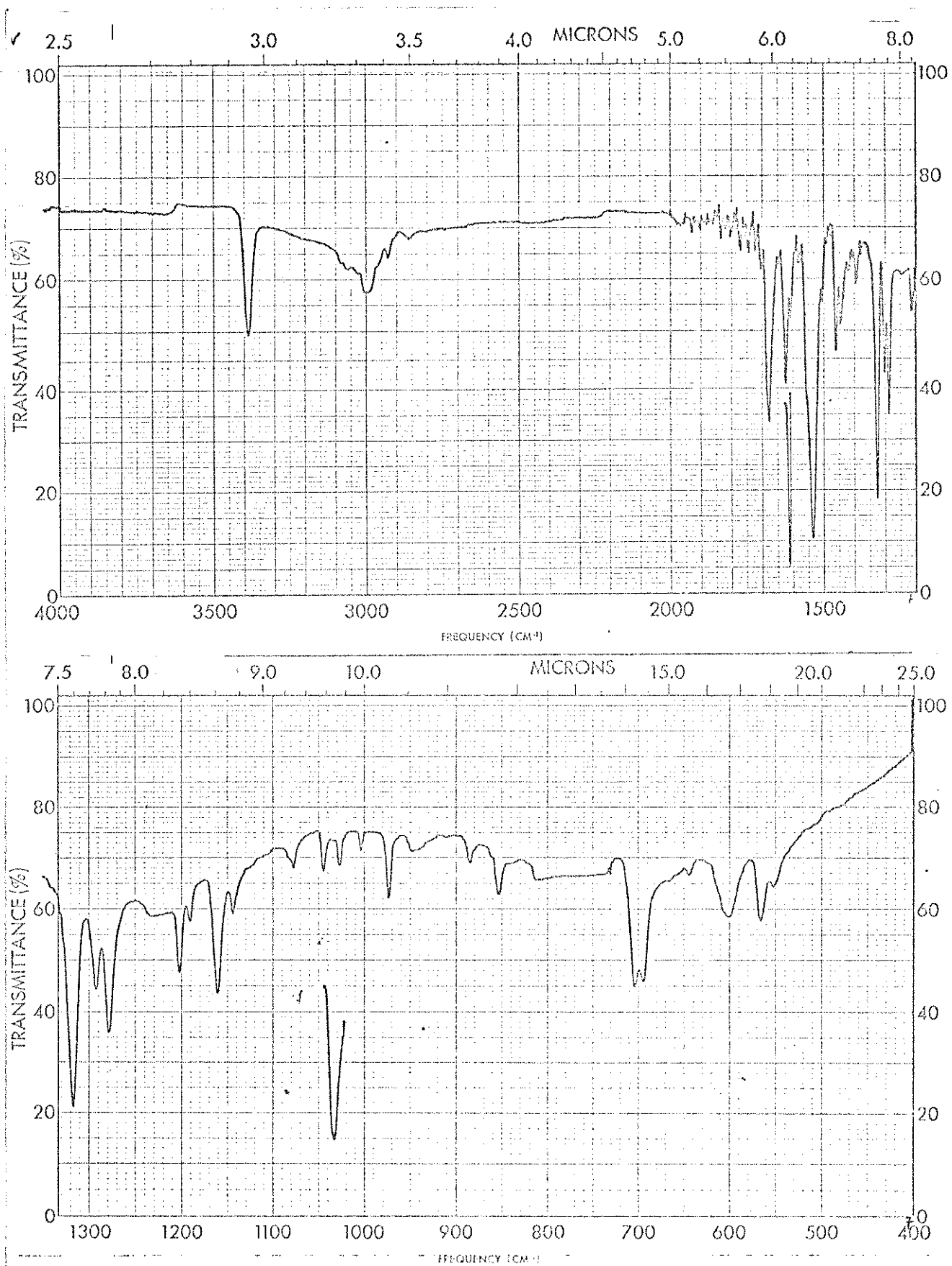


Fig. 31 . Espectro iv (CHCl_3) do composto XLI

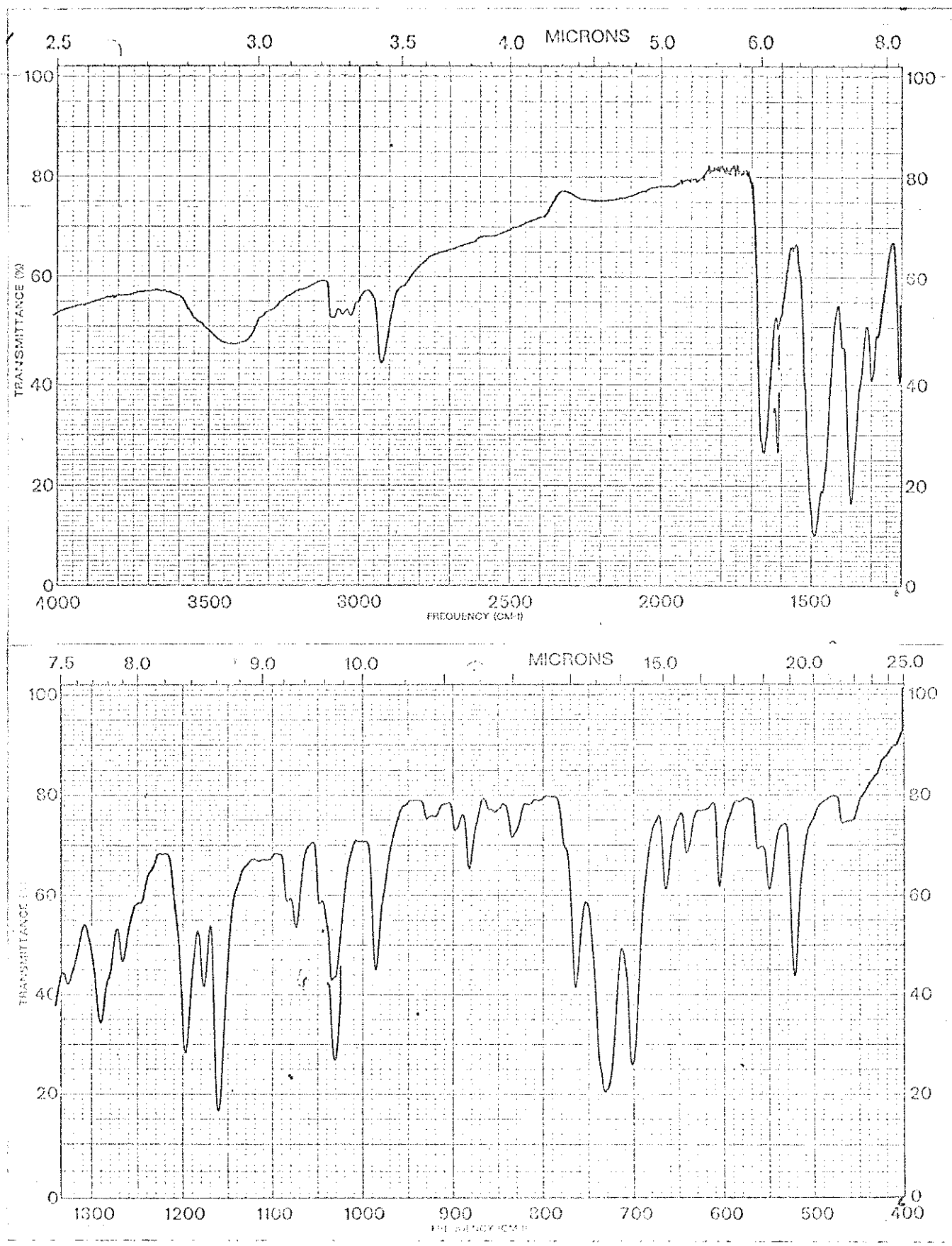


Fig. 32 . Espectro iv (KBr) do composto XLIII

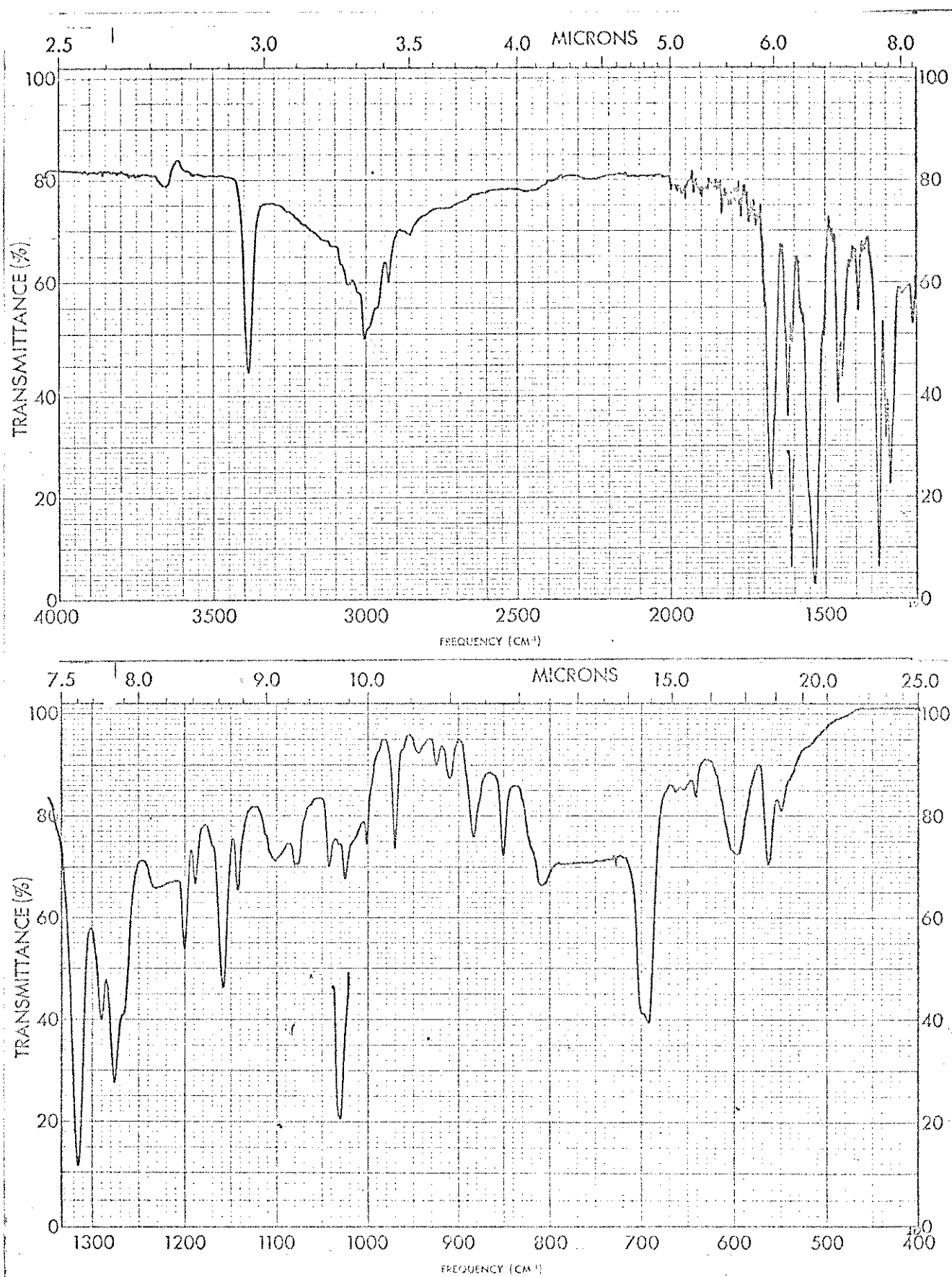


Fig. 33 . Espectro iv (CHCl_3) do composto XLIII

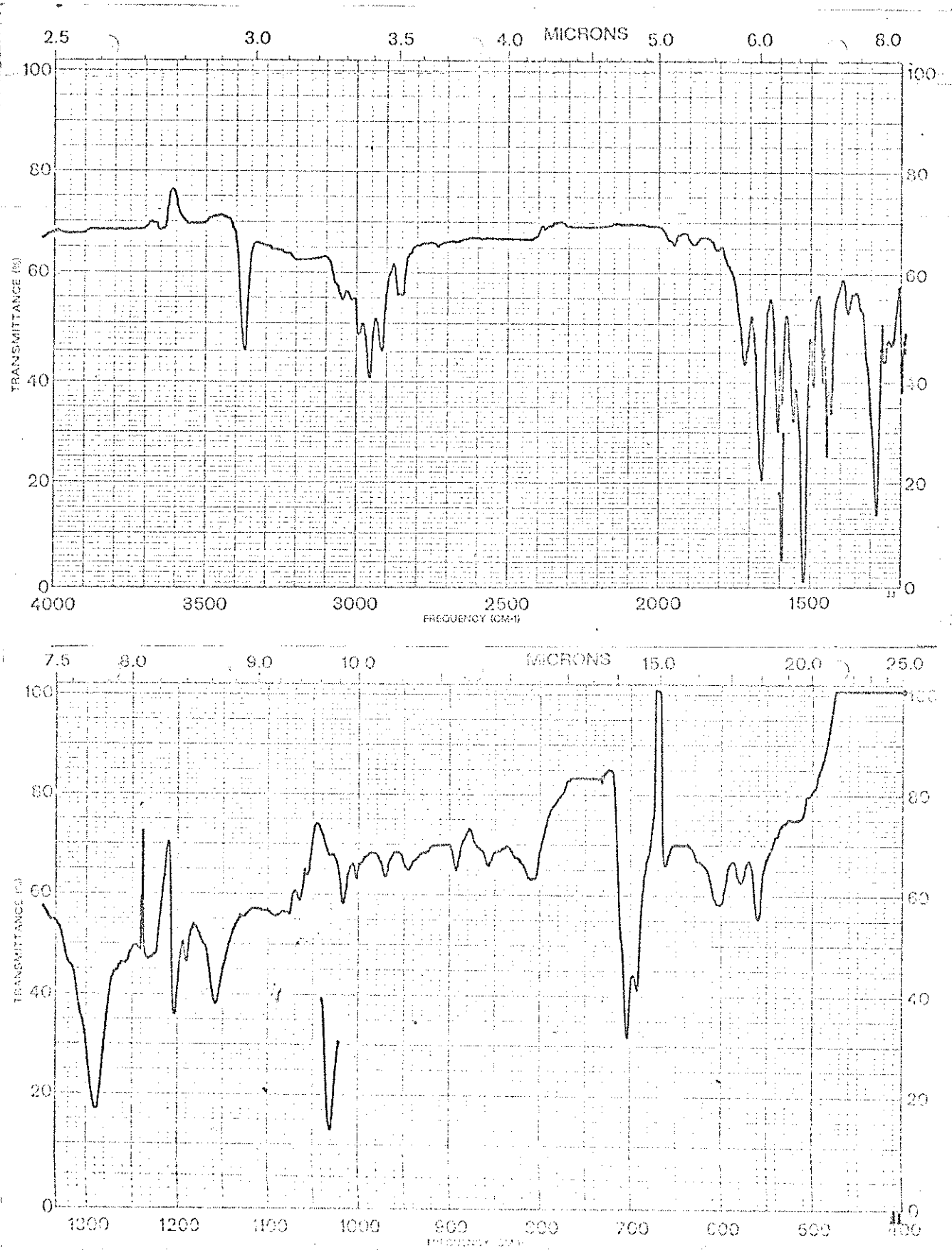


Fig. 34 . Espectro iv (CHCl_3) do composto XLIV

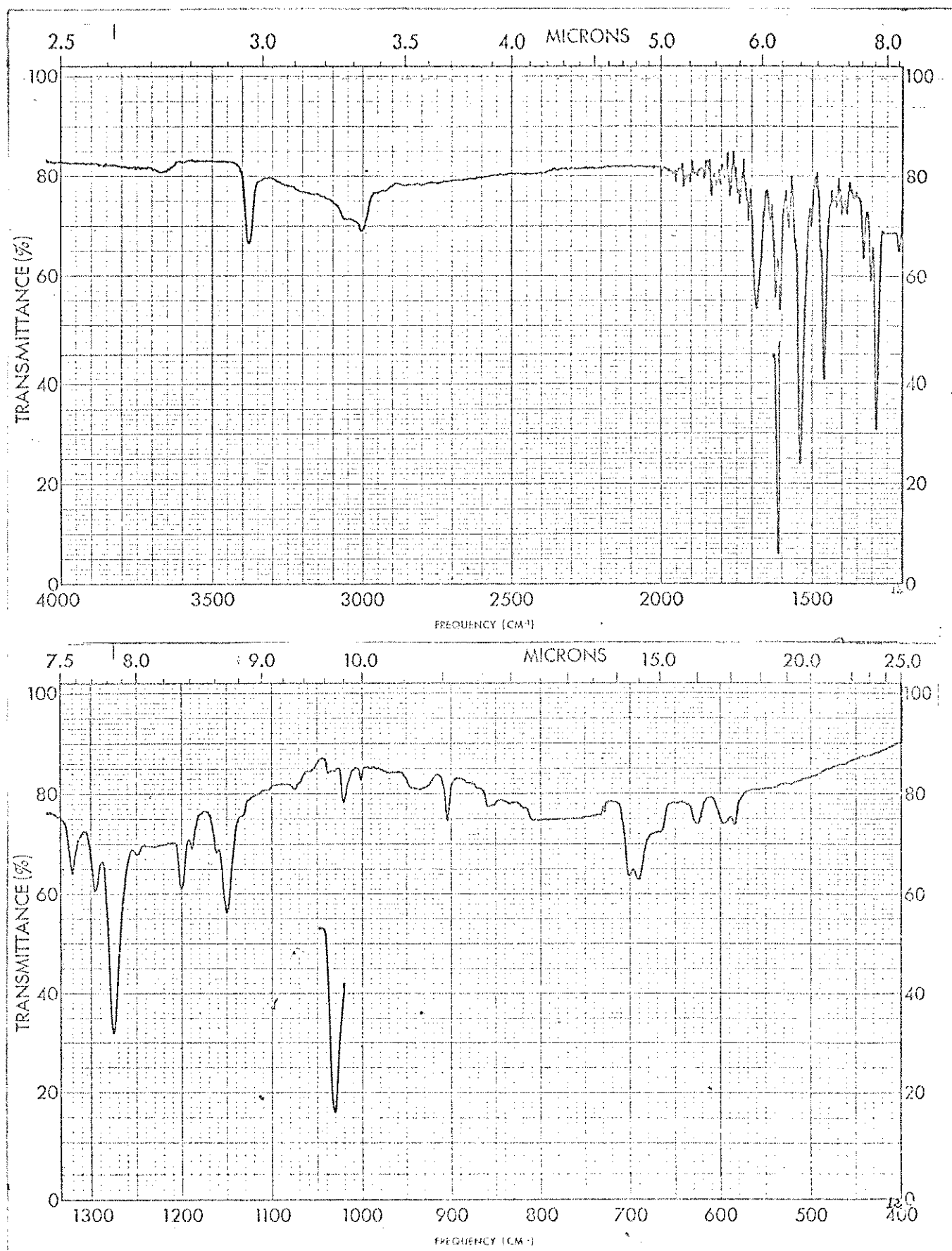


Fig. 35 . Espectro iv (CHCl_3) do composto XLV

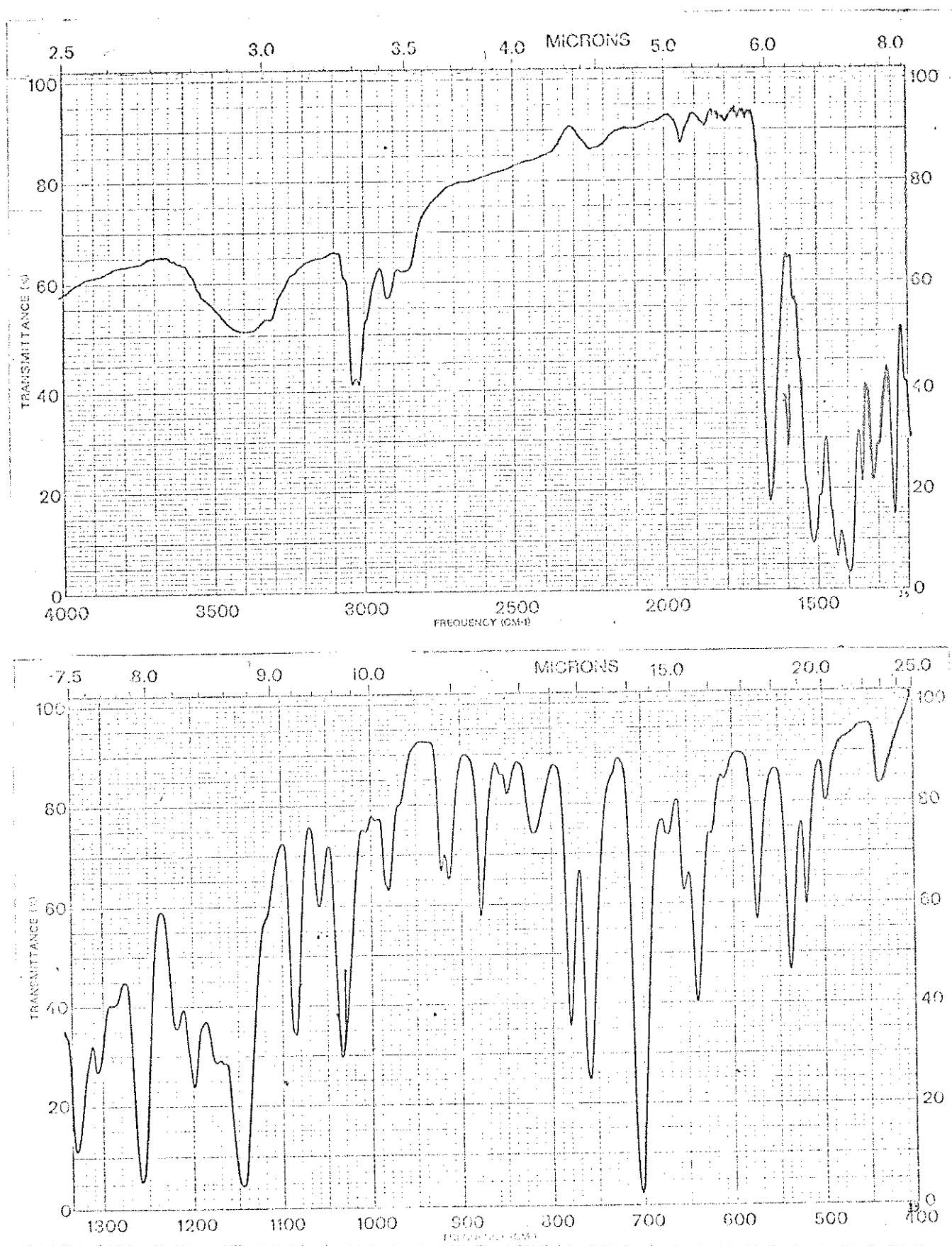


Fig. 36 . Espectro iv (KBr) do composto XLVI

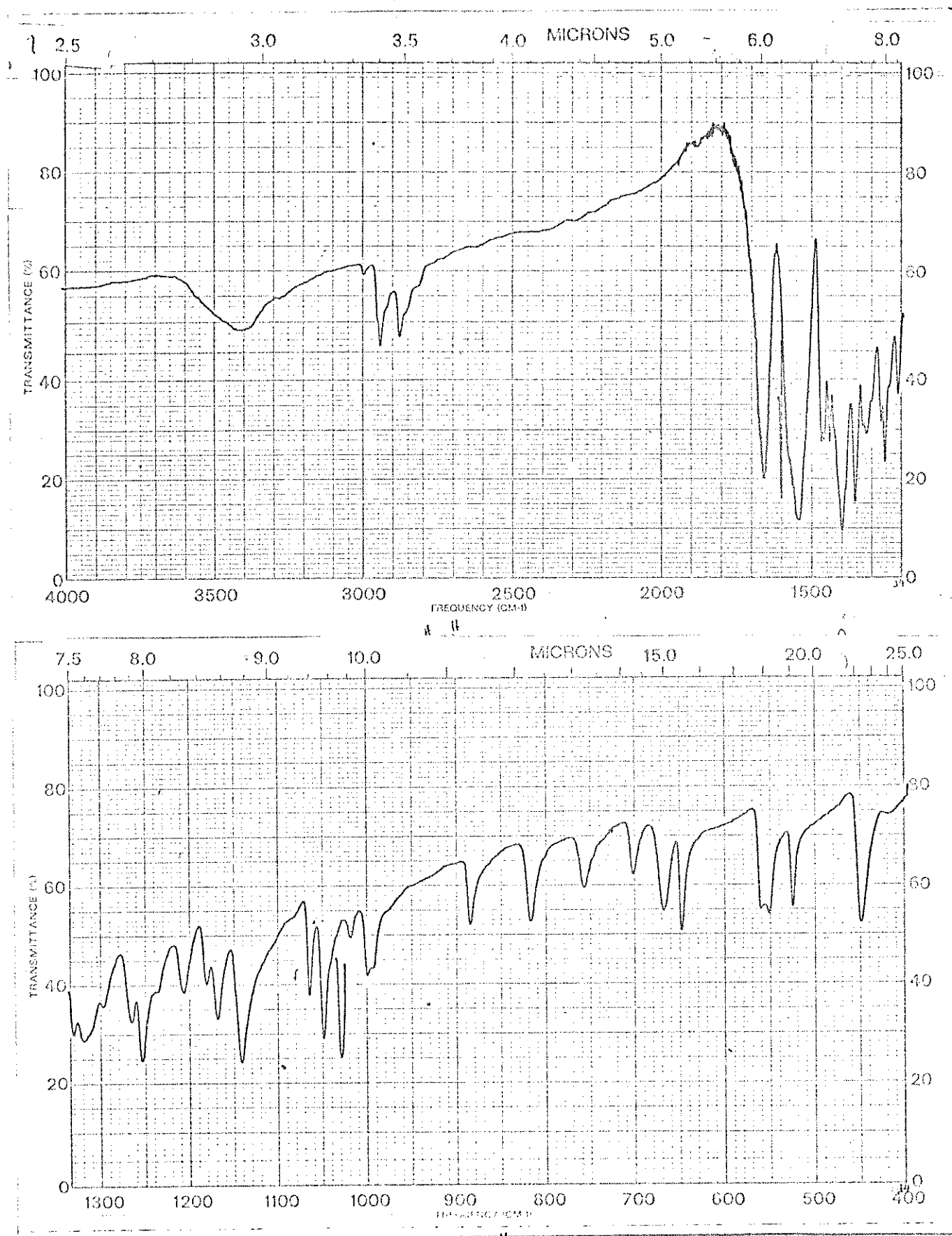


Fig. 37 . Espectro iv (KBr) do composto XLVII

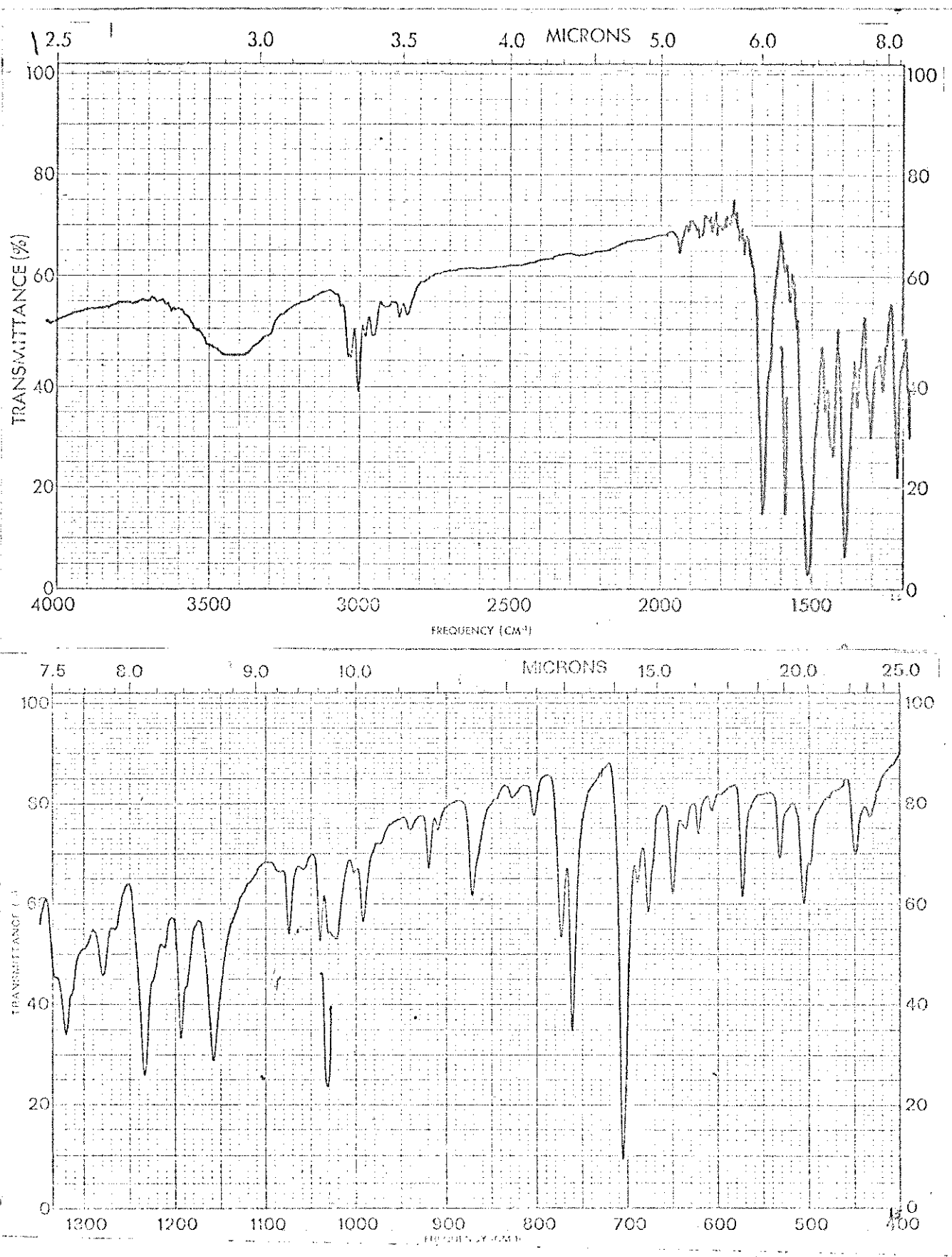


Fig. 38 . Espectro iv (KBr) do composto XLVIII

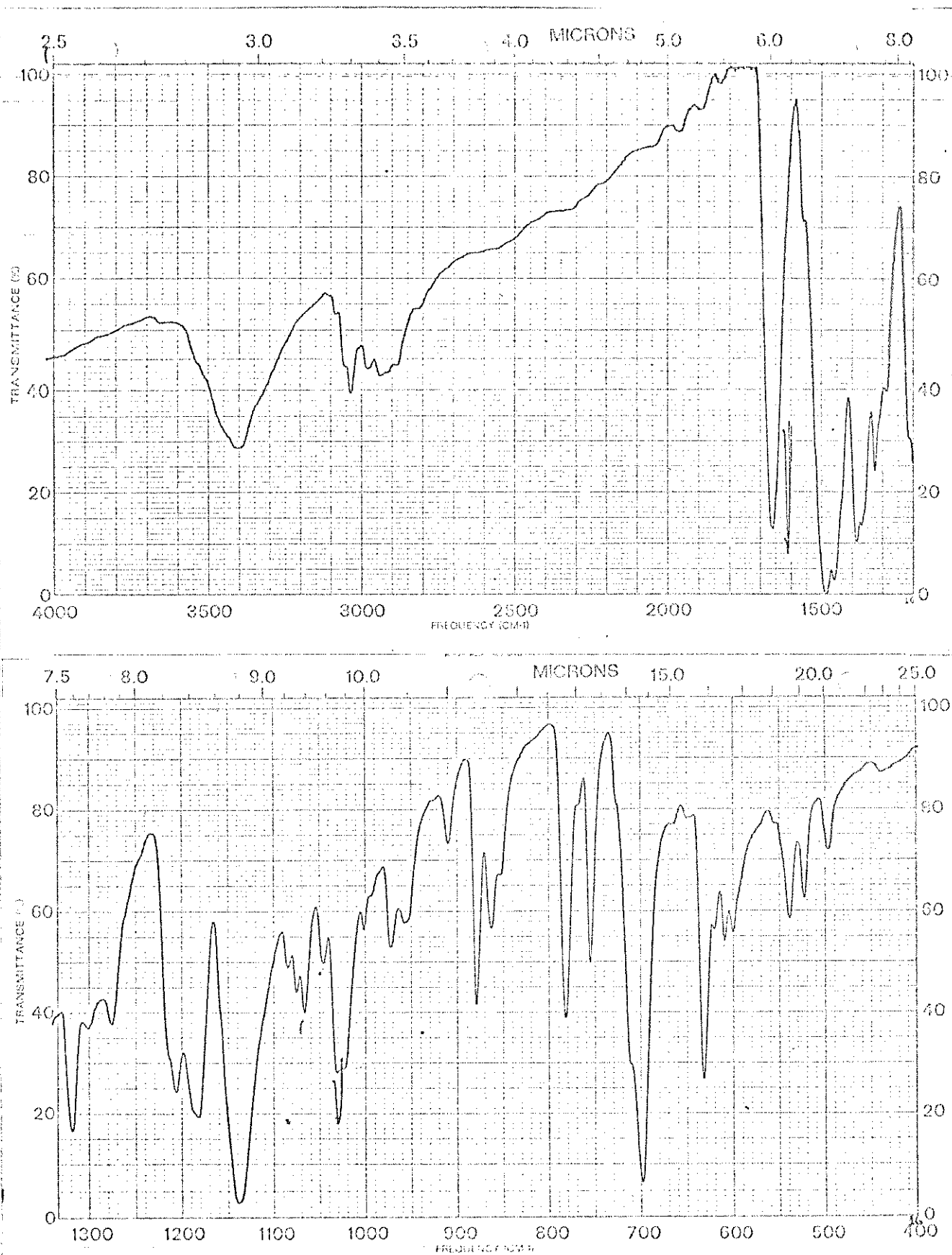


Fig. 39 . Espectro iv (KBr) do composto XLIX

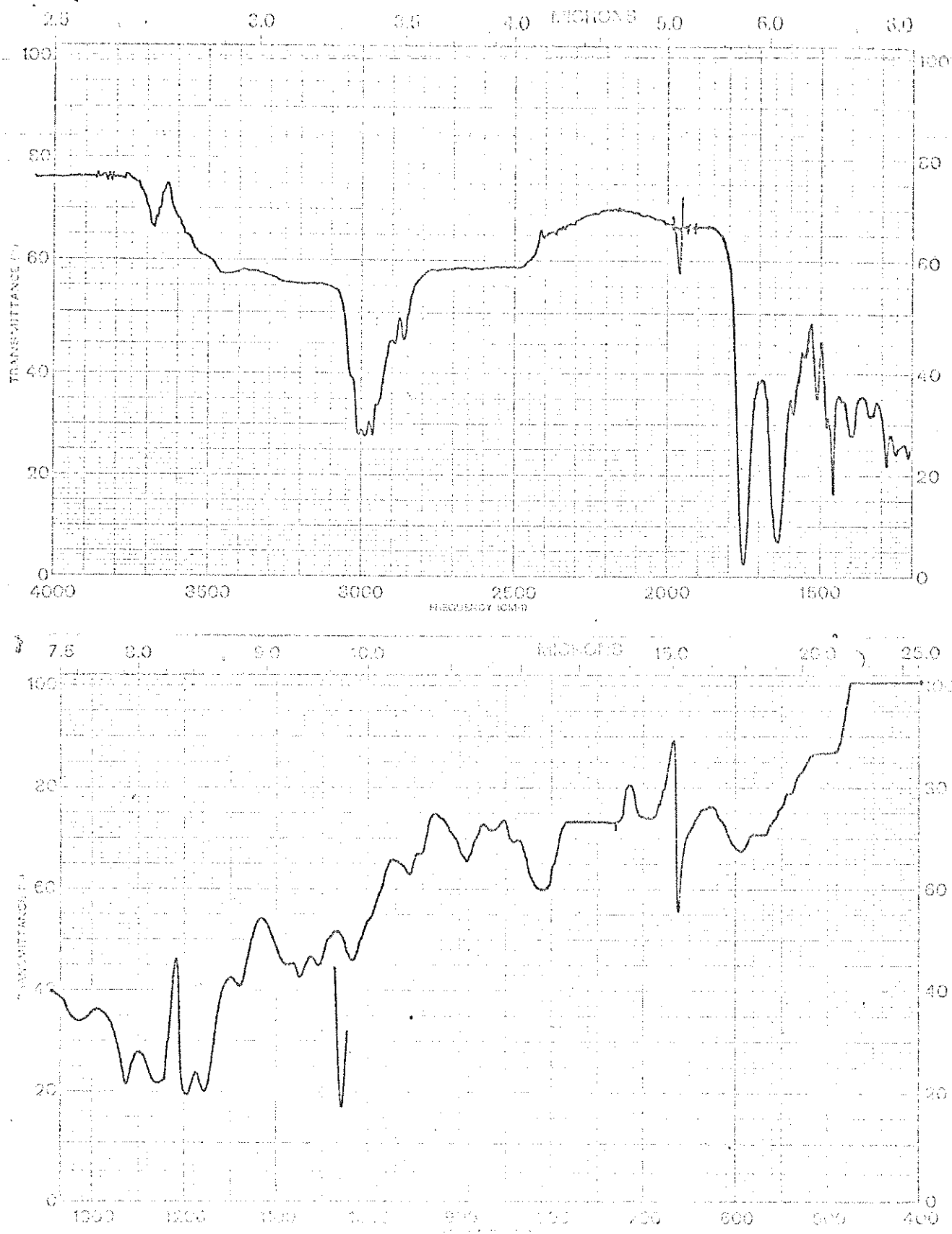


Fig. 40 . Espectro iv (KBr) do produto de reação de XIII,
R=Et com acrilato de metila

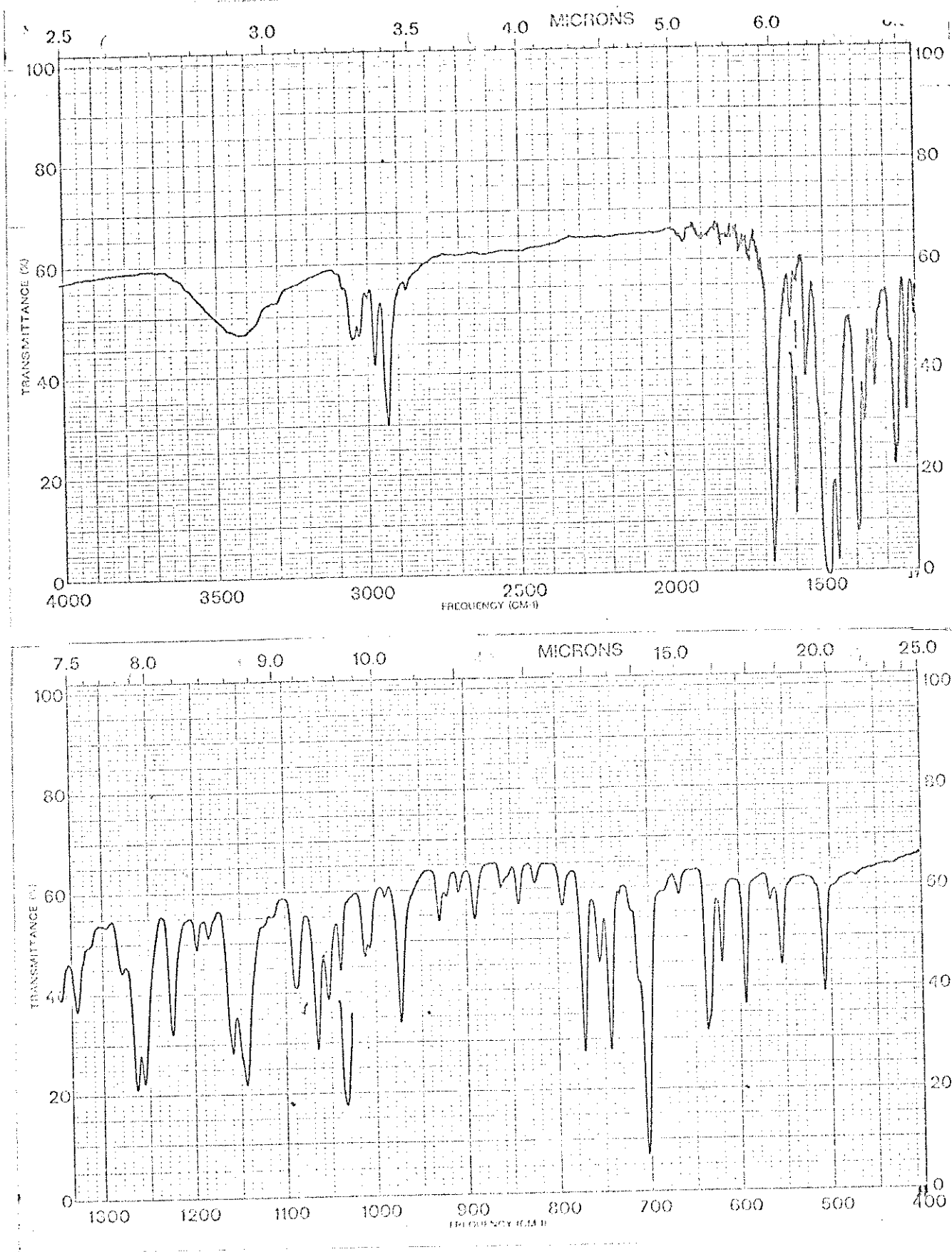


Fig. 41 . Espectro iv (KBr) do composto L

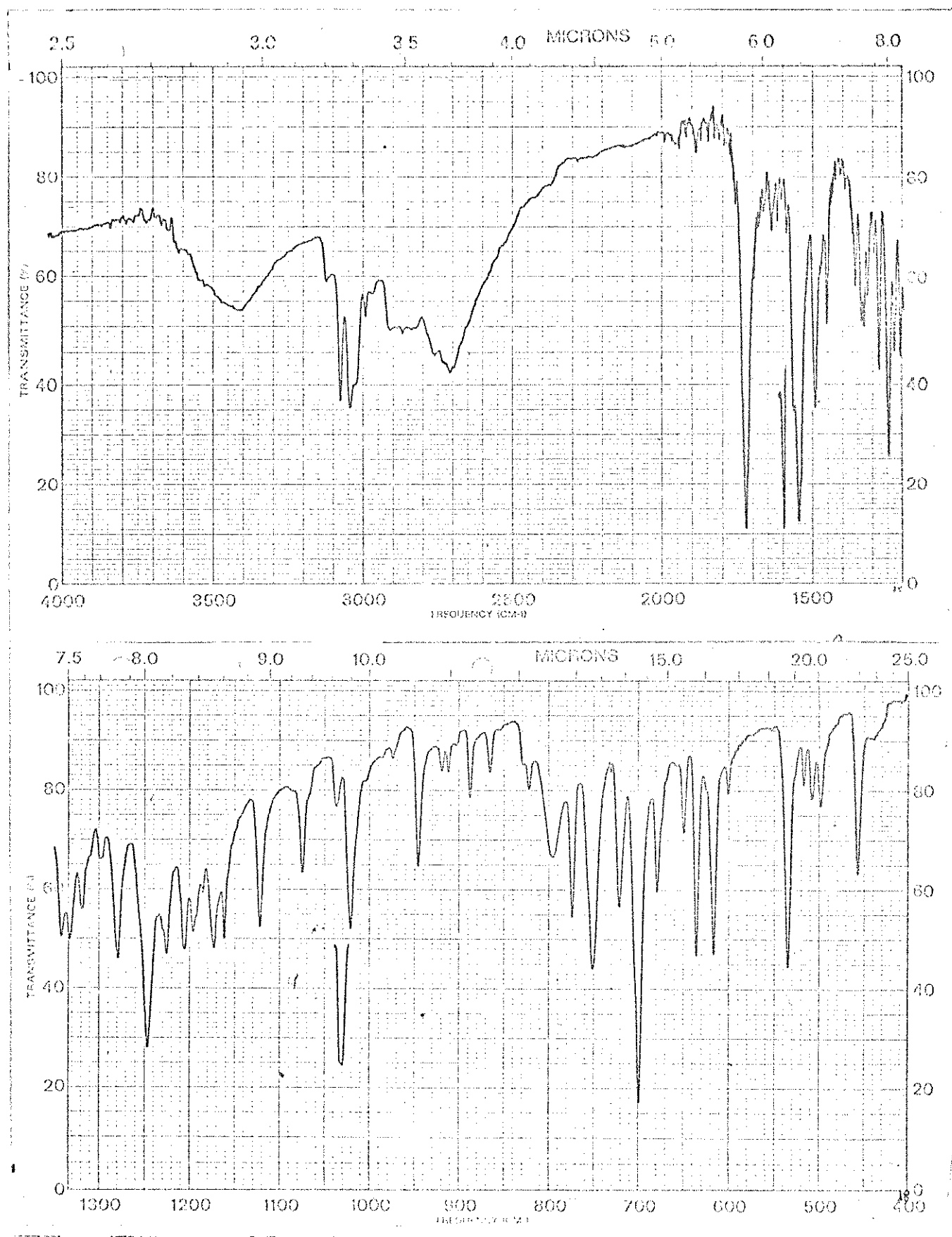


Fig. 42 . Espectro iv (KBr) do composto LiI

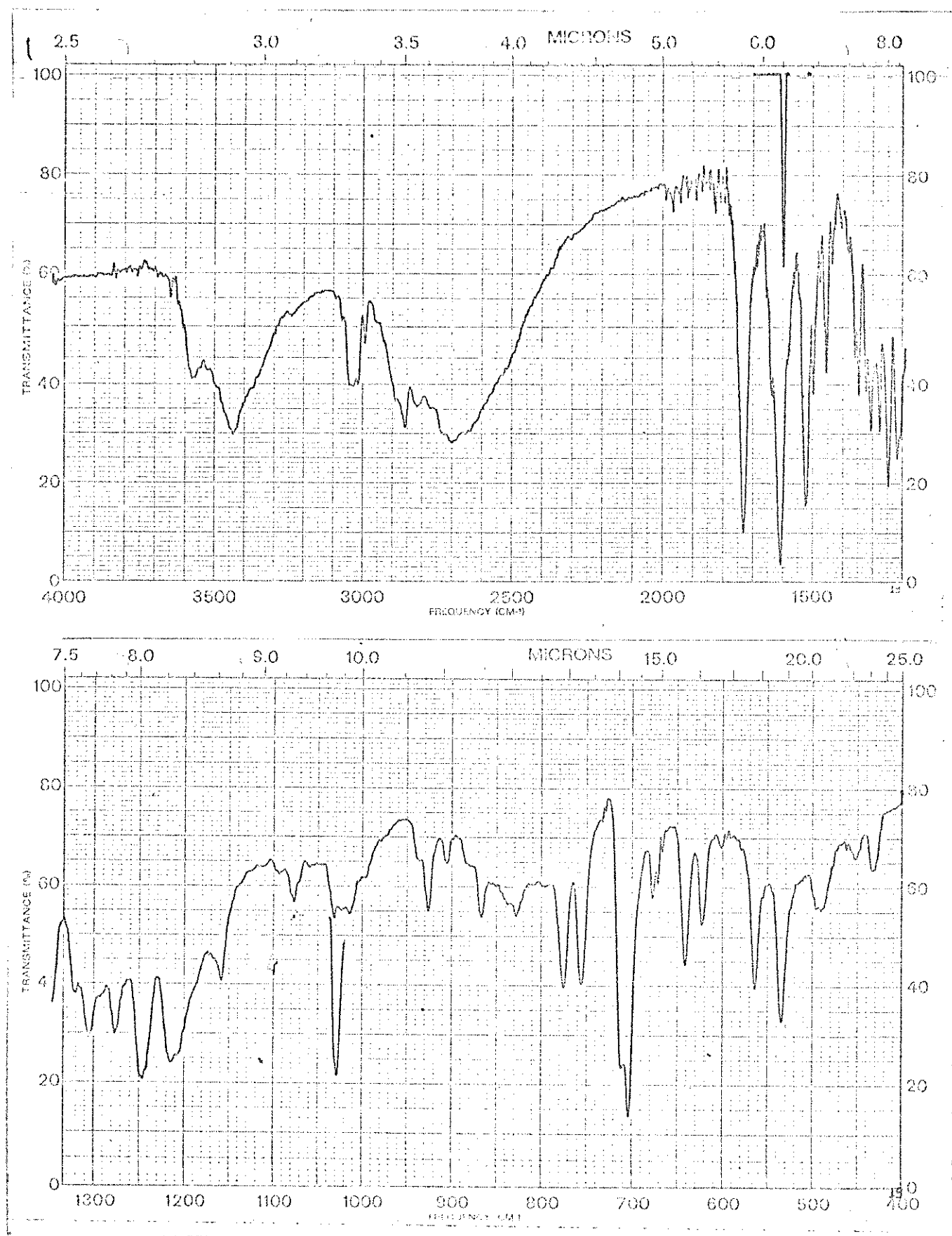


Fig. 43 . Espectro iv (KBr) do composto LII

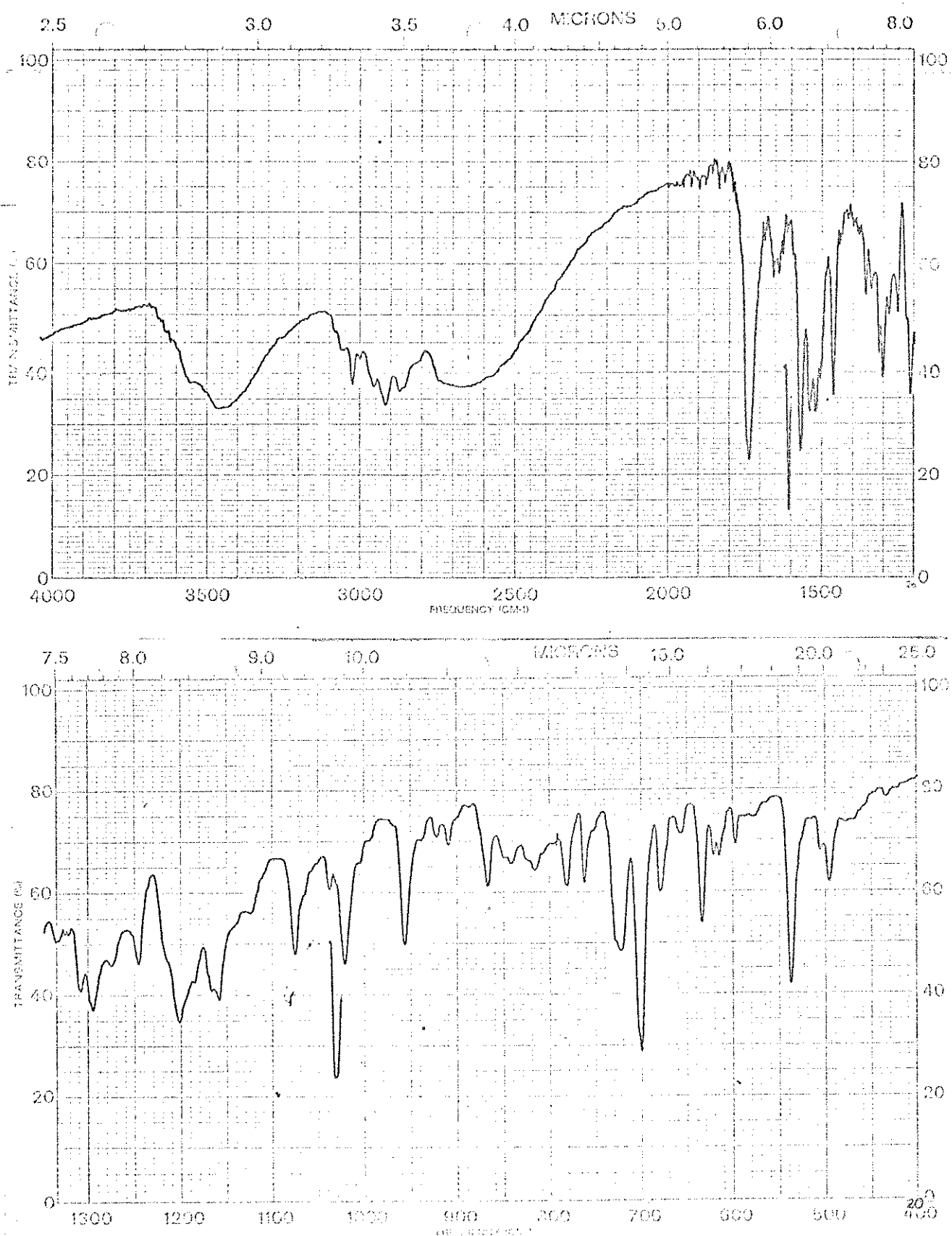


Fig. 44 . Espectro iv (KBr) do composto LIII

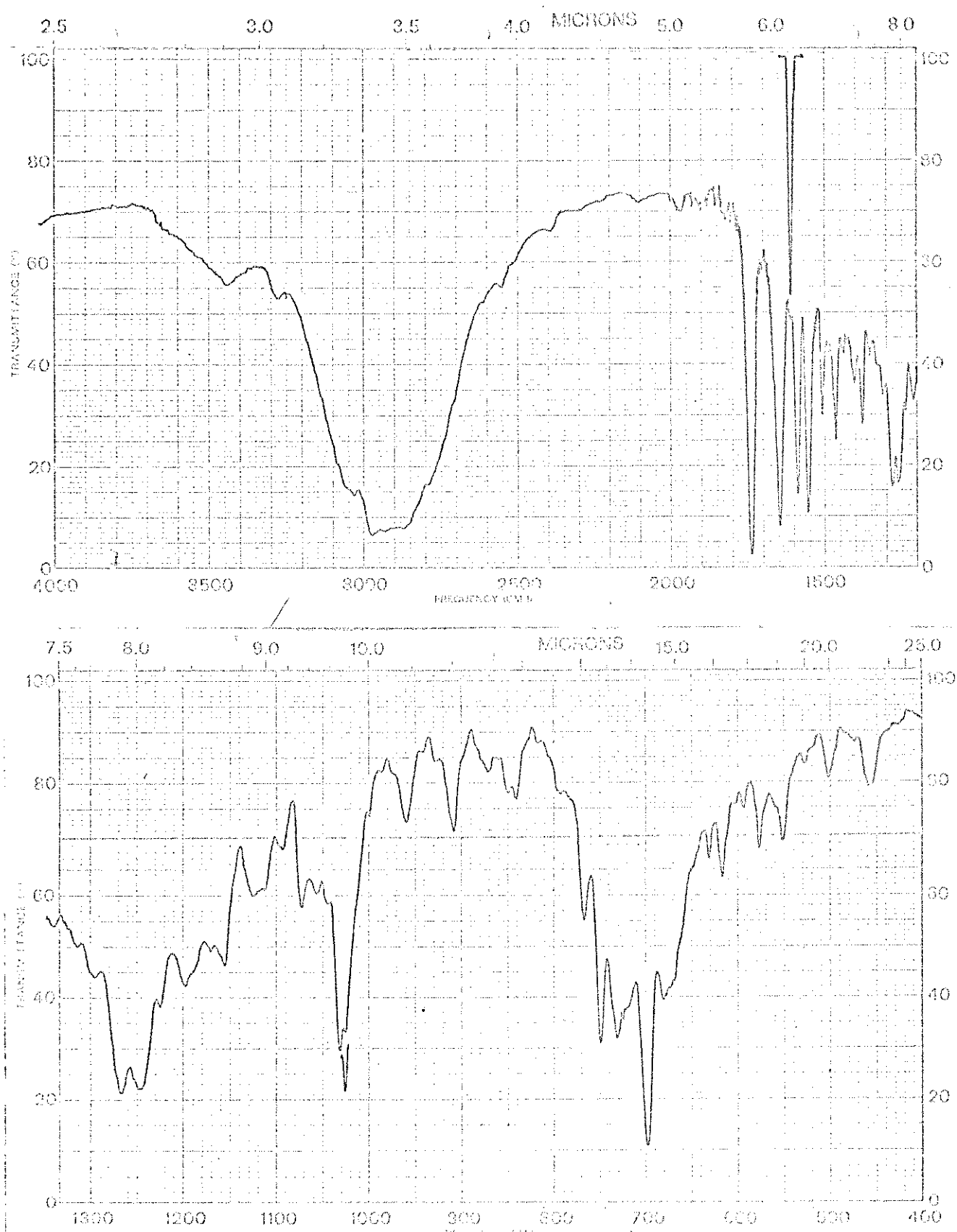


Fig. 45 . Espectro iv (KBr) do composto LIV ou LV

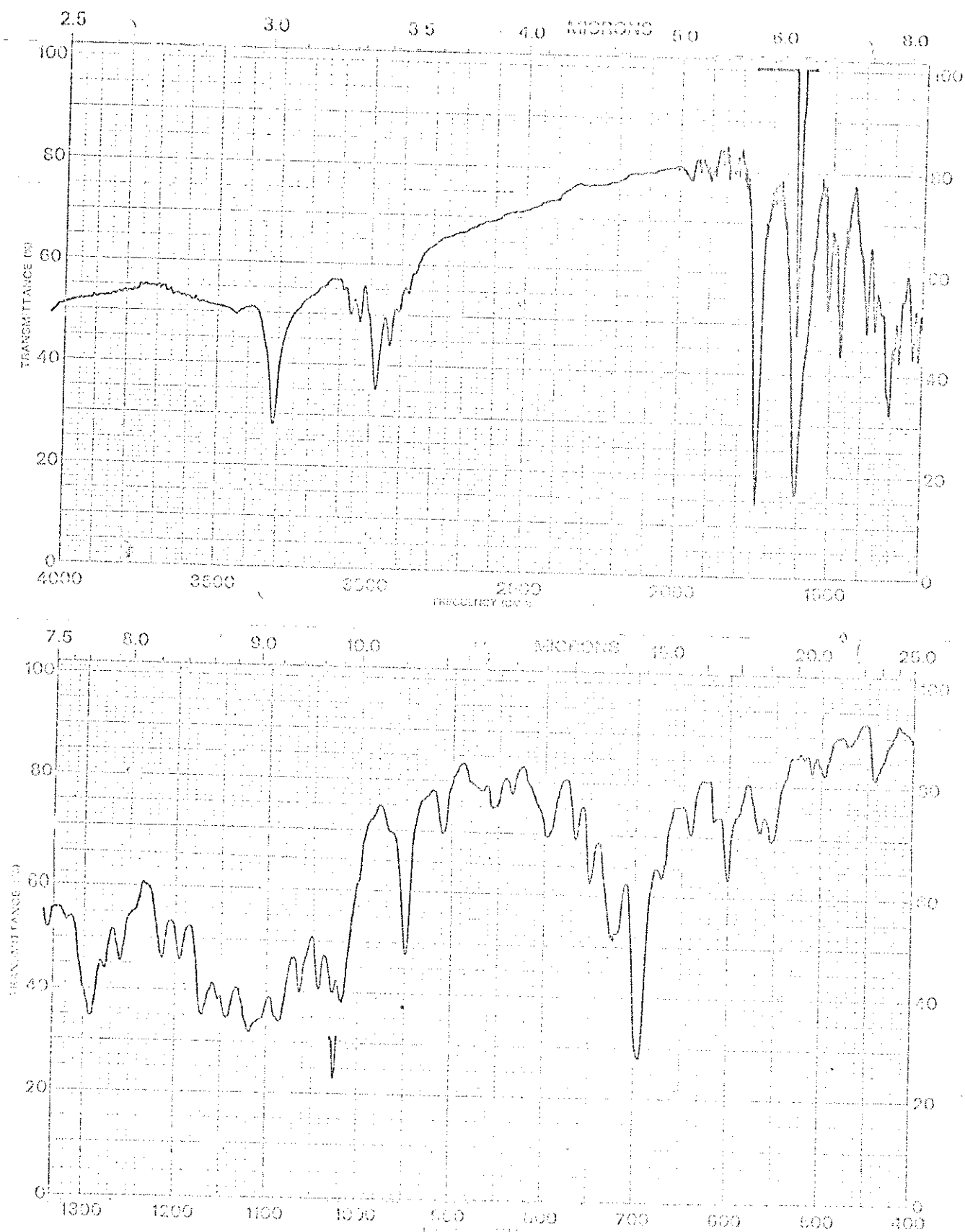


Fig. 46 . Espectro iv (KBr) do composto LVI ou LVII