



Instituto de Química

REAÇÃO DE DIFENILCICLOPROPENONA  
COM 2-AMINOPIRIDINAS E  
COMPOSTOS RELACIONADOS

José Augusto Rosário Rodrigues

Tese de Doutorado

Orientador: Prof.Dr. Albert James Kascheres

CAMPINAS

1975

**UNICAMP**  
**BIBLIOTECA CENTRAL**

	Página
RESUMO .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
ABREVIACÕES UTILIZADAS .....	xv
<u>CAPÍTULO I</u>	
INTRODUÇÃO.	
I.1 Difenilciclopropenona: estrutura e propriedades.	1
I.2 2-Aminopiridinas: estrutura e propriedades .....	7
I.3 As 2-Aminopirimidinas .....	11
<u>CAPÍTULO II</u>	
REAÇÃO ENTRE A DIFENILCICLOPROPENONA E AS 2-AMINOPIRIDINAS.	
II.1 Reação processada em éter etílico .....	13
II.1.1 Identificação da parte solúvel em éter etílico .....	13
II.1.2 Identificação da parte insolúvel em éter etílico .....	16
II.2 Isomerização das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-onas (XIV) em metanol	21
II.3 Reação processada em metanol .....	24
II.4 Reações de hidrogenação catalítica .....	28
II.5 Mecanismo da reação .....	30
II.6 Estereoquímica da formação dos cíclicos cis .....	35
II.7 Isolamento da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV) ..	41
II.8 Reação da difenilciclopropenona com 2-aminoquinolina .....	45
II.9 Reação com 3-aminopiridina .....	48
II.10 Reação com 4-aminopiridina .....	52
II.11 Reação com 2-aminopiridinas substituídas com grupos atratores de eletrons .....	55
II.11.1 Reação com 2-amino-5-bromopiridina .....	55
II.11.2 Reação com 2-amino-5-cloropiridina .....	58

II.12	Reação com 2,3-diaminopiridina .....	61
II.12.1	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-amino-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXXI) em metanol .....	64

### CAPÍTULO III

#### REAÇÃO COM AS 2-AMINOPIRIMIDINAS.

III.1	Procedimento geral .....	68
III.2	Identificação da fração C .....	69
III.3	Identificação da fração B .....	71
III.4	Identificação da fração A .....	74
III.4.1	Identificação da fração Rf 0,15 .....	74
III.4.2	Identificação da fração Rf 0,21 .....	77
III.5	Hidrólise ácida dos produtos isolados .....	82
III.5.1	Hidrólise da N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVb) .....	82
III.5.2	Hidrólise da N(4-metil-2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVb) .....	85
III.5.3	Hidrólise da N(cis-2,3-difenilacrilóila) N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIb) .....	88
III.5.4	Hidrólise do composto de adição 2:1 com Rf 0,21 .....	90
III.6	Mecanismo da reação .....	93

### CAPÍTULO IV

#### REAÇÃO DA DIFENILCICLOPROPENONA COM PIRIDINAS, AMINO-TRIAZINAS E AMINOPIRAZINA.

IV.1	Reação com piridinas .....	96
IV.2	Reação com 3-amino-1,2,4-triazina (XLI) .....	100
IV.2.1	Fração insolúvel em diclorometano .....	100
IV.2.2	Fração solúvel em diclorometano .....	102
IV.3	Reação com 3-aminobenzo-1,2,4-triazina (XLIX) ...	105
IV.4	Reação com aminopirazina .....	108

#### PARTE EXPERIMENTAL

V.	Síntese da difenilciclopropenona (VII) .....	114
VI.	Reação da difenilciclopropenona com 2-aminopiridinas .....	116

VI.1	Reação processada em éter etílico .....	116
VI.1.1	Reação com 2-aminopiridina .....	116
VI.1.2	Reação com 2-amino-3-metilpiridina .....	117
VI.1.3	Reação com 2-amino-4-metilpiridina .....	117
VI.1.4	Reação com 2-amino-5-metilpiridina .....	118
VI.1.5	Reação com 2-amino-6-metilpiridina .....	118
VI.2	Reação processada em metanol .....	119
VI.2.1	Reação com 2-aminopiridina .....	120
VI.2.2	Reação com 2-amino-3-metilpiridina .....	121
VI.2.3	Reação com 2-amino-5-metilpiridina .....	121
	VI.2.3.1 Reação com 2-amino-4-metilpiri- dina realizada durante 20 horas	122
VI.2.4	Reação com 2-amino-5-metilpiridina .....	122
VI.2.5	Reação com 2-amino-6-metilpiridina .....	122
VI.3	Reação com 2-aminopiridina em clorofórmio .....	123
VI.4	Isomerização das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H- pirido [1,2-a] pirimidin-2-onas (XIV) .....	123
VI.4.1	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-dife nil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona - (XIVa) em metanol .....	124
VI.4.2	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-dife nil-9-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin- -2-ona (XIVb) em metanol .....	125
VI.4.3	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-dife nil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin- -2-ona (XIVc) em metanol .....	125
VI.4.4	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-dife nil-7-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin- -2-ona (XIVd) em metanol .....	125
VI.4.5	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-dife nil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin- -2-ona (XIVc) em clorofórmio .....	125
VI.4.6	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-dife nil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin- -2-ona (XIVc) em acetonitrila .....	126
VI.5	Reação de hidrogenação catalítica da trans- 3,4- -dihidro-3,4-difenil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin- -2-onas (XIV) .....	126

VI.5.1	Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido  1,2-a  pirimidin-2-ona (XVIa) .....	126
VI.5.2	Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-metil-2H-pirido  1,2-a  pirimidin-2-ona (XVIb) .....	127
VI.5.3	Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido  1,2-a  pirimidin-2-ona (XVIc) .....	127
VI.5.4	Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-7-metil-2H-pirido  1,2-a  pirimidin-2-ona (XVI d) .....	127
VI.5.5	Hidrogenação catalítica da 3,4-dihidro-2H-pirido  1,2-a  pirimidin-2-ona (XXII) .....	127
VI.6	Preparação da 3,4-dihidro-2H-pirido  1,2-a  pirimidin-2-ona (XXII) .....	128
VI.6.1	Preparação da 3,4-dihidro-8-metil-2H-pirido  1,2-a  pirimidin-2-ona (XV) .....	128
VI.7	Reação de competição entre 2-amino-4-metilpiridina e a 2-amino-6-metilpiridina com a difenilciclopropenona .....	129
VI.8	Ciclização das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII) em metanol .....	130
VI.8.1	Ciclização da N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIa) .....	130
VI.8.2	Ciclização da N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb) .....	131
VI.8.3	Ciclização da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc) .....	131
VI.8.4	Ciclização da N(5-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIII d) .....	132
VI.9	Hidrólise das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII) .....	133
VI.9.1	Hidrólise da N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIa) .....	133
VI.9.2	Hidrólise da N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb) .....	133

VI.9.3	Hidrólise da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc) .....	134
VI.9.4	Hidrólise da N(5-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIId) .....	134
VI.9.5	Hidrólise da N(6-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIe) .....	135
VI.10	Reação da difenilciclopropenona com N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb) .....	135
VI.10.1	Hidrólise da N(cis-2,3-difenilacrilato) N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV) .....	135
VI.11	Reação da difenilciclopropenona com 2-amino-quinolina .....	135
VI.12	Preparação de cis-2,3-difenilacrilato de metila.	136
VI.12.1	Refluxo da difenilciclopropenona em metanol .....	136
VI.13	Reação da difenilciclopropenona com 2-amino-5-bromopiridina .....	136
VI.14	Reação da difenilciclopropenona com 2-amino-5-cloropiridina .....	137
VI.15	Reação da difenilciclopropenona com 2,3-diaminopiridina .....	137
VI.15.1	Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-amino-2H-pirido [1,2-a[ pirimidin-2-ona (XXXI) .....	138
VII.	Reação da difenilciclopropenona com 3-aminopiridina em metanol .....	139
VIII.	Reação da difenilciclopropenona com 4-aminopiridina em metanol .....	140
VIII.1	Reação da difenilciclopropenona com 4-aminopiridina em éter etílico .....	140
VIII.2	Reação do ácido cis-2,3-difenilacrílico com 4-aminopiridina .....	140
IX.	Reação da difenilciclopropenona com 2-aminopirimidinas .....	141
IX.1	Reação com 2-aminopirimidina .....	141
IX.2	Reação com 2-amino-4-metil-pirimidina .....	143

IX.3	Isomerização da N(2-pirimidil)trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVa) .....	144
IX.4	Isomerização da N(2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVa) .....	145
IX.5	Isomerização da N(4-metil-2-pirimidil)trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVb) .....	145
IX.6	Preparação da cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII)	146
IX.6.1	Preparação da trans-2,3-difenilacrilamida (XXXIX) .....	146
IX.7	Reações de hidrólise ácida .....	146
IX.7.1	Hidrólise ácida da N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVb) .....	147
IX.7.2	Hidrólise ácida da N(4-metil-2-pirimidil)trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVb) .....	147
IX.7.3	Hidrólise ácida da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIb) .....	148
IX.7.4	Hidrólise ácida da N(trans-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIIb) .....	148
IX.7.5	Hidrólise ácida da cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII) .....	148
IX.7.6	Hidrólise ácida da trans-2,3-difenilacrilamida (XXXIX) .....	149
IX.8	Preparação do ácido cis-2,3-difenilacrilico ....	149
IX.8.1	Preparação do ácido trans-2,3-difenilacrilico .....	149
X.	Reação da difenilciclopropenona com piridina em refluxo de metanol .....	151
X.1	Reação da difenilciclopropenona com piridina em metanol a temperatura ambiente .....	151
X.2	Reação de competição entre piridina e a 2-aminopiridina com a difenilciclopropenona .....	151
XI.	Reação da difenilciclopropenona com 3-amino-1,2,4-triazina .....	153
XII.	Síntese da 3-aminobenzo-1,2,4-triazina (L) .....	154
XII.1	Preparação da cianamida (LIII) .....	154

XII.2	Preparação do 3-aminobenzo-1,2,4-triazina-1-N- <u>ô</u> -xido (LIV) .....	154
XII.3	Preparação do 3-aminobenzo-1,2,4-triazina (L) ...	155
XIII.	Reação da difenilciclopropenona com a 3-aminobenzo-1,2,4-triazina .....	156
XIV.	Reação da difenilciclopropenona com aminopirazina .....	157
 ESPETROS		
Espetro 1:	R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da difenilciclopropenona - (VII) .....	159
Espetro 2:	R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc) .....	160
Espetro 3:	I.V. (CHCl <sub>3</sub> ) da N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc) .....	161
Espetro 4:	R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XIVc) .....	162
Espetro 5:	I.V. (KBr) da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XIVc) .....	163
Espetro 6:	R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> com CH <sub>3</sub> OD) da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIc) .....	164
Espetro 7:	I.V. (KBr) da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIc) .....	165
Espetro 8:	R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da trans-3,4-difenil-8-metil octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXIc) .....	166
Espetro 9:	I.V. (CHCl <sub>3</sub> ) da trans-3,4-difenil-8-metil octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXIc) .....	167
Espetro 10:	R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(cis-2,3-difenilacrilolila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV) .....	168

Espetro 11: I.V. (CHCl <sub>3</sub> ) da N(cis-2,3-difenilacrilóila) N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV) .....	169
Espetro 12: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(2-quinolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXVII) .....	170
Espetro 13: I.V. (KCl <sub>3</sub> ) da N(2-quinolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXVII) .....	171
Espetro 14: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(5-cloro-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXX) .....	172
Espetro 15: I.V. (CHCl <sub>3</sub> ) da N(5-cloro-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXX) .....	173
Espetro 16: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> com CH <sub>3</sub> OD) da cis-2,3-difenilacrilato de 4-aminopiridínio (XXVIII) .....	174
Espetro 17: I.V. (KBr) da cis-2,3-difenilacrilato de 4-aminopiridínio (XXVIII) .....	175
Espetro 18: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(4-metil-2-pirimidil) - cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVb) .....	176
Espetro 19: I.V. (KBr) da N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVb) .....	177
Espetro 20: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(4-metil-2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVb) .....	178
Espetro 21: I.V. (KBr) da N(4-metil-2-pirimidil)trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVb) .....	179
Espetro 22: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIb) .....	180
Espetro 23: I.V. (KBr) da N(cis-2,3-difenilacrilóila) N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIb) .....	181
Espetro 24: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) da N(trans-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIIb) .....	182
Espetro 25: I.V. (KBr) da N(trans-2,3-difenilacrilóila) N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIIb) .....	183
Espetro 26: R.M.P. (CDCl <sub>3</sub> ) do ácido cis-2,3-difenilacrilico .....	184

Espetro 27: R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ ) do ácido trans-2,3-difenil- acrílico .....	185
Espetro 28: R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ ) da cis-2,3-difenilacrilami- da (XXXVIII) .....	186
Espetro 29: R.M.P. ( $\text{CDCl}_3$ ) da trans-2,3-difenilacrila- mida (XXXIX) .....	187
Espetro 30: R.M.P. ( $\text{CF}_3\text{COON}$ ) do composto XLIII .....	188
Espetro 31: I.V. (KBr) do composto XLIII .....	189
Espetro 32: R.M.P. ( $\text{CF}_3\text{COON}$ ) do composto XLVII .....	190
Espetro 33: I.V. (KBr) do composto XLVII .....	191
Espetro 34: R.M.P. ( $\text{CF}_3\text{COON}$ ) do composto LI .....	192
Espetro 35: I.V. (KBr) do composto LI .....	193
Espetro 36: R.M.P. ( $\text{CF}_3\text{COON}$ ) do composto LV .....	194
Espetro 37: I.V. (KBr) do composto LV .....	195

## RESUMO

A difenilciclopropenona reage com 2-aminopiridinas em éter etílico formando cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido [1, 2-a] pirimidin-2-onas e N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas. A reação processada em metanol por sua vez conduz a trans-piridopirimidin-2-onas e às acrilamidas. Constatou-se que as cis-piridopirimidin-2-onas se isomerizavam em metanol, transformando-se em trans-piridopirimidin-2-onas e em acrilamidas. A identificação das pirodopirimidin-2-onas foi efetuada pela comparação de seus dados espectrais com os de compostos conhecidos, e no caso dos isômeros trans, por hidrogenação catalítica. As acrilamidas foram hidrolisadas em KOH/EtOH resultando aminopiridinas e ácido cis-2,3-difenilacrílico. O mecanismo de formação destes compostos foram estudados, sugerindo-se que o centro nucleofílico era o átomo de nitrogênio do anel da 2-aminopiridina, que reage através de um ataque conjugado à difenilciclopropenona. Quando a 2-aminopiridina possui grupos atraentes de elétrons como cloro e bromo, a reatividade diminui e a reação só se processa em refluxo, e não forma compostos cíclicos, apenas as acrilamidas correspondentes. A reação da difenilciclopropenona com 2-aminopirimidinas também só ocorre em refluxo, resultando compostos de adição 1:1 e 2:1. Estes foram hidrolisados em refluxo de ácido clorídrico concentrado, formando amidas com hidrólise no anel. A difenilciclopropenona reage também com 3-amino-1,2,4-triazinas dando compostos cíclicos 1:1 (aminopirrolotriazinas). A reação da difenilciclopropenona com amino-piriazina forneceu um composto de adição 2:1. Para todas as reações realizadas são discutidos os possíveis mecanismos.

## ABSTRACT

Diphenylcyclopropenone reacts with 2-aminopyridines in diethyl ether to give cis-3,4-dihydro-3,4-diphenyl-2H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-2-ones and N(2-pyridil)cis-2,3-diphenylacrylamides. The same reaction in methanol leads to trans-pyridopyrimidin-2-ones and acrylamides. In methanol the cis-pyridopyrimidin-2-ones isomerize to trans-pyridopyrimidin-2-ones and acrylamides. The identification of the pyridopyrimidin-2-ones was achieved by comparison of their spectral data with those of known compounds and, in the case of the trans isomers, by catalytic hydrogenation. The acrylamides were hydrolyzed in KOH/EtOH to produce aminopyridines and cis-2,3-diphenylacrylic acid. The mechanism of formation of these compounds was studied and it became evident that the nucleophilic center was the ring nitrogen of the 2-aminopyridine, which is suggested to react through a conjugate addition to diphenylcyclopropenone. When the 2-aminopyridine has electron attracting substituents such as chlorine and bromine, the reactivity decreases and the reaction proceeds only under reflux giving the corresponding acrylamides. The reaction of diphenylcyclopropenone with 2-aminopyrimidines occurs under reflux yielding 1:1 and 2:1 addition compounds. These were hydrolyzed by heating under reflux with concentrated hydrochloric acid yielding acrylamides and cis-2,3-diphenylacrylic acid. Diphenylcyclopropenone also reacts with 3-amino-1,2,4-triazines, forming 1:1 cyclic compounds (aminopirrolotriazines). The reaction of diphenylcyclopropenone with aminopyrazine resulted in a 2:1 addition compound. For all reactions, possible mechanisms are discussed.

## Abreviações Utilizadas

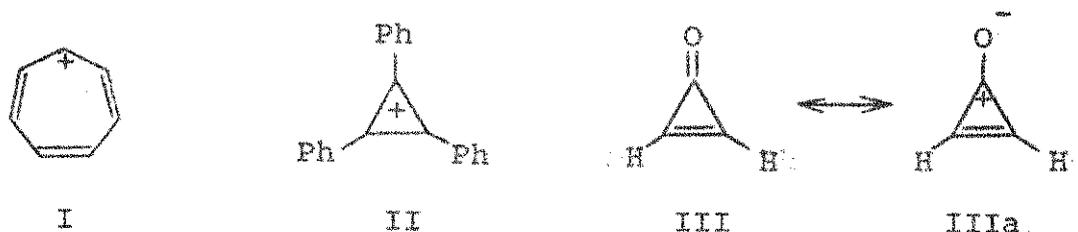
RMP	Ressonância Magnética Protônica
U.V.	Ultra Violeta
I.V.	Infravermelho
E.M	Espectro de Massa
s	Absorção Simples
d	Absorção Dupla
t	Absorção Tripla
l	Absorção Larga
dd	Absorção Dupla Duplamente Desdobrada
dl	Absorção Dupla e Larga
td	Absorção Tripla Duplamente Desdobrada
$\epsilon$	Coefficiente de Extinção (absortividade de molar)
$\lambda$	Comprimento de Onda
$\delta$	Deslocamento Químico em ppm
p.p.m	Partes por Milhão
p.f.	Ponto de Fusão

## I. Introdução

### I.1 Difenilciclopropenona: estrutura e propriedades

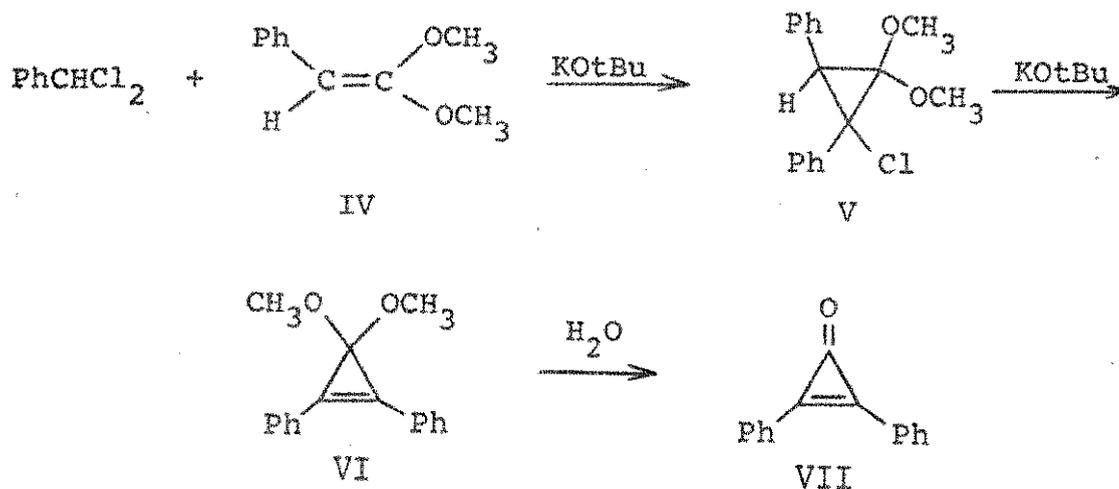
Os cálculos teóricos efetuados por Hückel<sup>1</sup> utilizando orbitais moleculares, explicou com sucesso a estabilidade de moléculas como a do benzeno. O resultado desses estudos ficou conhecido como regra de Hückel ou dos  $4n + 2$  elétrons  $\pi$ , que pode ser resumida: sistemas planares, monocíclicos com átomos trigonalmente hibridizados contendo  $4n + 2$  elétrons  $\pi$ , possuem uma característica estabilidade (aromaticidade) eletrônica.

Além de explicar a estabilidade do benzeno, a teoria previu também a de outros sistemas que possuem  $n = 1$ , mas que ainda não haviam sido sintetizados, como foi o caso do íon tropílio<sup>2</sup> (I). Sistemas tendo  $n = 0$  eram igualmente desconhecidos, mas pôde-se prever a estabilidade de moléculas como o cátion trifenilciclopropenilo (II) e a ciclopropenona (III). A síntese de II por Breslow<sup>3,4</sup> confirmou os cálculos de Hückel e despertou enorme interesse sintético em se obter outras moléculas ainda desconhecidas, como a III.

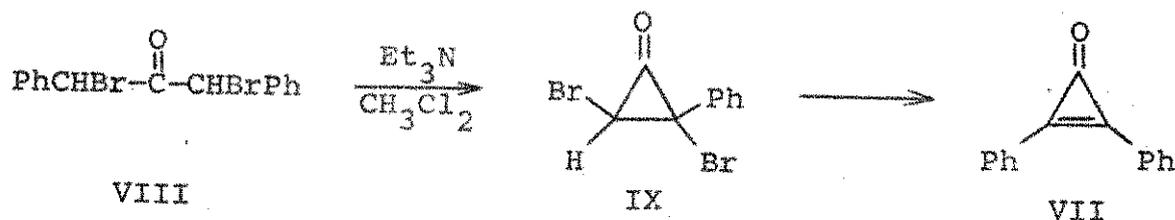


A difenilciclopropenona (VII) foi primeiramente sintetizada<sup>5,6</sup> em 1959, pela adição de fenilclorocarbênio ao fenilcetenodimetilacetal (IV), que provavelmente dá origem ao ciclopropano V como produto inicial. Uma base adicional converte V no cetal ciclopropeno (VI) através de uma eliminação  $\beta$  de HCl, seguido de hidrólise formando a difenilciclopropenona (VII) em um rendimento de 80%. Entretanto a relativa dificuldade de se preparar o fenilce-

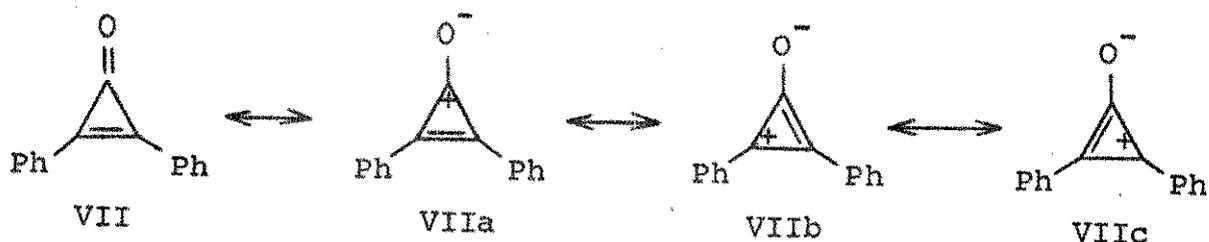
tenodimetilacetal (IV) torna este procedimento pouco atrativo.



A química da difenilciclopropenona (VII) se desenvolveu lentamente, até que em 1965 Breslow<sup>8</sup> apresentou outro método de preparação mais simples, utilizando uma reação de Favorskii modificada. Tratou a  $\alpha,\alpha'$ -dibromobenzilcetona (VIII) com trietilamina, ocorrendo uma eliminação de HBr, passando-se talvez pela ciclopropanona intermediária IX, que com outra eliminação de HBr conduziu à difenilciclopropenona (VII). Baseando-se na dibenzilcetona o rendimento conseguido foi de 45%. A partir desta síntese o conhecimento de suas propriedades tem aumentado sempre<sup>9</sup>.



Uma de suas propriedades físicas que influi no comportamento químico por indicar forte polarização, é o momento dipolar. Seu valor de 5,14 D<sup>3</sup> é bastante alto quando comparado com 3,0 D para a benzofenona<sup>10</sup>, ou com 4,3 D da tropona, ou ainda com 5,03 D para o N-óxido da trietilamina<sup>8</sup>, evidenciando grande contribuição das estruturas dipolares VIIa, VIIb e VIIc.



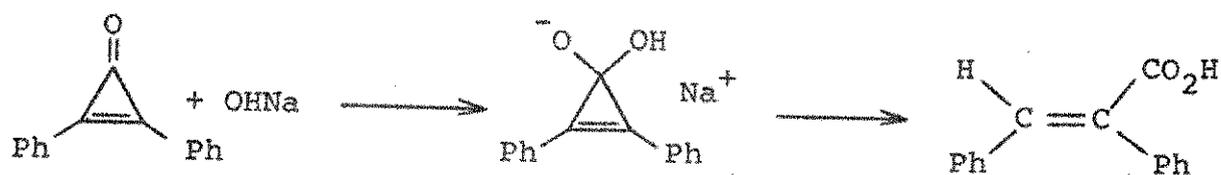
Tobey<sup>11</sup> demonstrou que um momento dipolar de  $2,8 \pm 0,2$  D é uma propriedade própria de um grupo carbonila, e que o aumento observado na difenilciclopropenona (5,14 D) reflete o aumento na distância entre os centros negativo (átomo de oxigênio) e o positivo (centro do anel de três membros).

Calculos efetuados pelo metodo CNDO<sup>12</sup> mostraram um aumento na carga do átomo de oxigênio da difenilciclopropenona ( $q_{\text{O}} = -0,386$ )<sup>13</sup> quando comparado com a carga para o mesmo átomo da ciclopropanona ( $q_{\text{O}} = -0,256$ ). Através destas considerações Ammon<sup>12</sup> concluiu que isto indica que a "separação de cargas na difenilciclopropenona aumentou em virtude da insaturação do anel de três membros e que a magnitude da carga não é somente uma função do grupo carbonila". Este efeito da insaturação do anel de três membros sobre o grupamento carbonila é ilustrado também pela ordem de ligação C = O: estes parâmetros são 1,880 para a ciclopropanona e 1,639 para a difenilciclopropenona<sup>12</sup>.

O estudo de raio-X<sup>14</sup> mostrou que o comprimento da ligação C = O no cristal (1,225 Å) é consideravelmente maior do que o da ciclopropanona (1,191 Å)<sup>15</sup>. Revelou também que a diferença entre a maior e a menor ligação C - C no anel de três membros, é menor do que para as quinonas<sup>16</sup> e troponas<sup>17</sup>. Estas considerações sugerem novamente uma considerável contribuição das formas dipolares iônicas VIIa, VIIb e VIIc<sup>18</sup>. O mesmo estudo para cristais anidros e hidratados<sup>19</sup>, indicou que as distâncias das ligações C - O e C - C no anel variam sistematicamente com o número de ligações hidrogênio

que envolvem o átomo de oxigênio. Isto é, os comprimentos das ligações C = O e C = C tornam-se progressivamente maiores e o da ligação C - C encurta de acordo com o aumento de ligações hidrogênio. Conclui-se portanto que a contribuição das estruturas VIIa, VIIb e VIIc, é aumentada por influências de ligações hidrogênio. Tendo o anel carga predominante positiva, tem capacidade para reagir com nucleófilos.

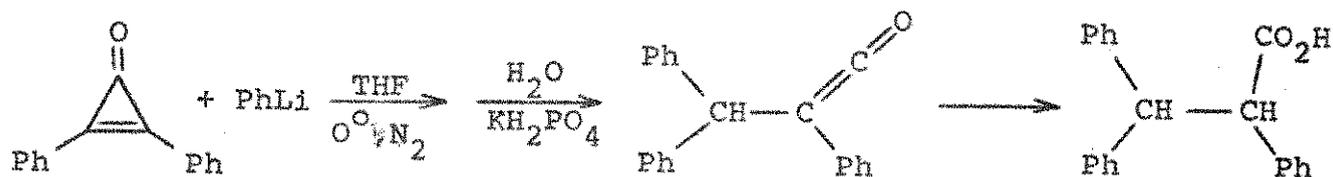
Afim de se ter uma visão das propriedades químicas da difenilciclopropenona, apresenta-se a seguir algumas reações ilustrativas com nucleófilos. Reage com hidróxido de sódio<sup>8</sup> aquoso resultando o ácido cis-2,3-difenilacrílico. Foi postulada um ataque nucleofílico da hidroxila à carbonila, com a conseqüente abertura do anel. A reação é relativamente rápida, t 1/2 em NaOH 0,1 M em etanol a 24° mostrou ser de aproximadamente 5 minutos.



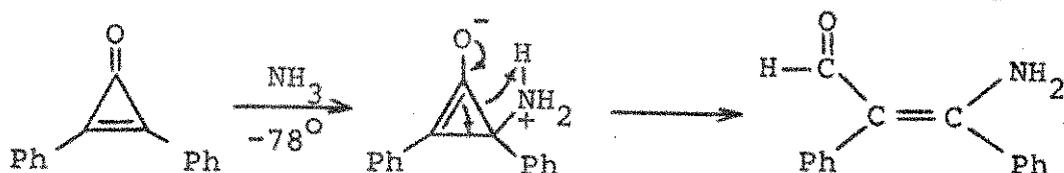
Na reação com a dietilamina<sup>20</sup> indica-se um ataque nucleofílico à carbonila, produzindo uma amida.



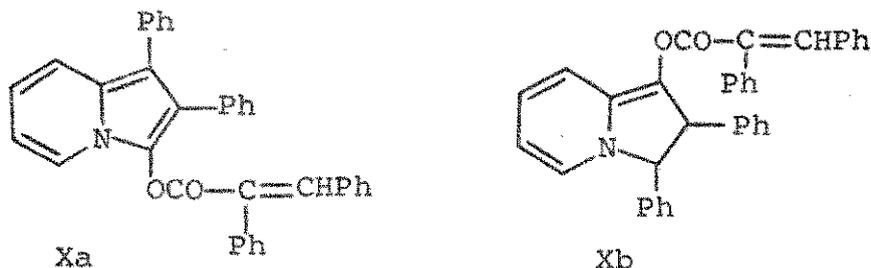
Outra possibilidade de ataque nucleofílico, é através de uma adição conjugada à dupla carbono-carbono. Na reação com fenillítio<sup>21</sup> foi proposto um intermediário ceteno detetado espectroscopicamente a -70°, que é hidrolisado fornecendo um produto com 18% de rendimento.



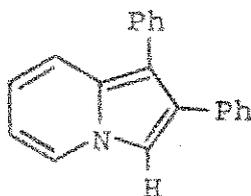
A difenilciclopropenona reage com amônia líquida<sup>22</sup>. Foi postulado um ataque conjugado desta, conforme mostra o esquema abaixo.



Uma das primeiras reações realizadas com a difenilciclopropenona foi com piridina, que reagia na proporção de 2:1. Seus autores<sup>8</sup> entretanto não sugeriram uma estrutura para o produto sólido formado. Indicaram duas possibilidades, Xa e Xb, mas as tentativas que realizaram para decidir entre uma delas, foram infrutíferas. Recentemente outros investigadores<sup>23</sup>, repetiram a reação e através de degradações químicas, concluíram que a estrutura mais provável era a Xa. Postularam um ataque inicial do nitrogênio à carbonila, seguido de ciclização. Esta ciclização na posição 2 da piridina

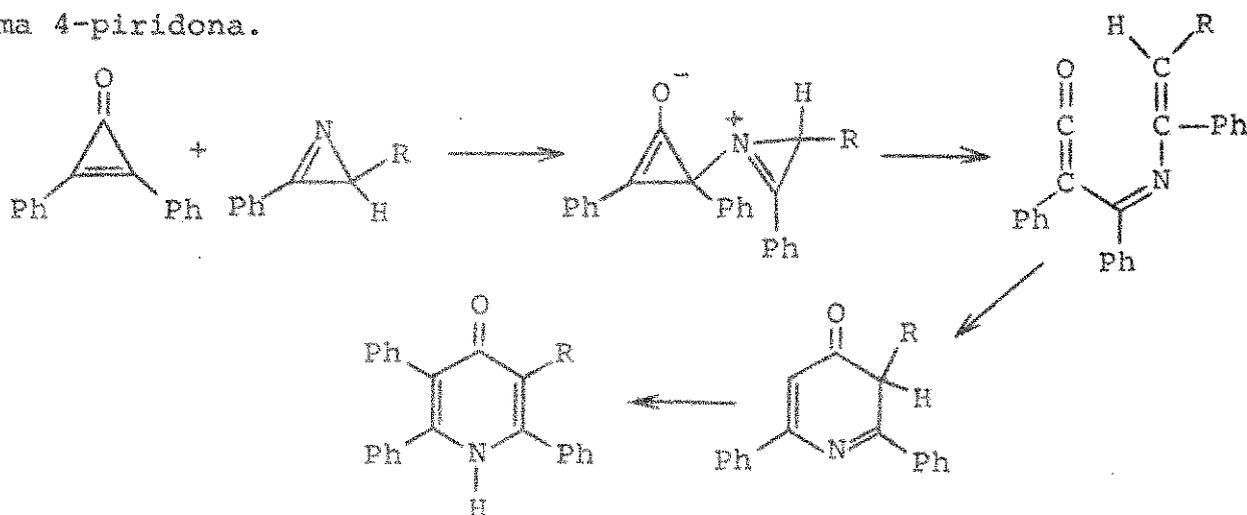


foi confirmada através do correspondente produto obtido com piridina- $d_5$ , que foi analisado pelo seu espectro de massa que mostrou a incorporação de apenas quatro deuterons. Sob hidrólise alcalina moderada o aduto forneceu 1 mol de ácido *cis*-2,3-difenilacrílico. A hidrogenólise do aduto de piridina com uma mistura equimolar de hidreto de lítio e alumínio e cloreto de alumínio produziu a conhecida 1,2-difenilindolizina (XI), isolada sob a forma de picrato devido a sua instabilidade.



XI

O interesse do Prof. A.J. Kascheres pelos anéis heterocíclicos de três membros conduziu ao estudo da reação das 1-azirinas com a difenilciclopropenona<sup>24</sup>. Foi proposto uma adição nucleofílica conjugada, com formação de um intermediário ceteno, que levava a uma 4-piridona.



Pelo que foi discutido até aqui, existem dois mecanismos principais que são postulados para as reações da difenilciclopropenona com reagentes nucleofílicos: ataque à carbonila ou à dupla ligação (ataque conjugado). Quando de um ataque à carbonila, o intermediário formado é um ciclopropeno que é instável devido à ausência de aromaticidade e à tensão do próprio anel. Em um ataque conjugado postula-se também a formação de um ciclopropeno, mas com a dupla ligação vizinha ao átomo de oxigênio. Este intermediário pode se decompor em uma ciclopropanona ou diretamente em um composto de cadeia aberta (reação com amônia líquida). Outra possibilidade é se decompor através da formação de um ceteno (reação com azirina e fenil-lítio).

As reações com piridina, amônia e azirina, proporcionam a hipótese de que se no anel da piridina existisse um outro centro nucleofílico, este teria capacidade de interceptar um intermediário reativo tipo ceteno, formado por um ataque conjugado. Talvez este fator pudesse até dirigir a reação nesse sentido. Os reagentes ambidentes escolhidos, que possuem essas características, foram as 2-aminopiridinas e compostos relacionados, que possuem como centros nucleofílicos o nitrogênio do anel e o amínico. Assim decidiu-se estudar a reação tendo como centro de interesse não somente as estruturas dos produtos, mas também as condições e as implicações mecanísticas envolvidas no processo.

### I.2 2-Aminopiridinas: estrutura e propriedades

Antes de iniciar-se a discussão do trabalho realizado, seria relevante realizar-se uma revisão sobre as propriedades químicas das 2-aminopiridinas.

A complicação que se encontra na química das 2-aminopiridinas<sup>25</sup>, é a presença na molécula de dois átomos de nitrogênio potencialmente reativos, tornando-se difícil a apresentação de um esquema inequívoco para a formação de produtos.

Até a década de cinquenta, admitia-se a existência de equilíbrio entre as formas tautômeras amino e imino<sup>26,27</sup>, da mesma maneira que se aceitava o equilíbrio entre a 2-hidroxipiridina e a 2-piridona<sup>28</sup>, e também entre a mercaptopiridina e a 2-piridotona<sup>29</sup>. Em 1952 Angyal e Angyal<sup>30</sup> constataram que a contribuição da forma imino para o equilíbrio era insignificante. Utilizando medidas potenciométricas, determinaram o valor da constante tautomérica ( $K_{\text{taut}}$ ) dadas pela relação:



A despeito dessa constatação, alguns trabalhos posteriores<sup>31,32</sup>, continuaram atribuindo considerável valor para a contribuição da forma imino no equilíbrio.

A confirmação do trabalho de Angyal e Angyal foi obtida através de estudos comparativos na região do ultravioleta, entre a 2-aminopiridina e a 1,2-dihidro-2-imino-1-metilpiridina em varios solventes<sup>33</sup> como água, etanol, ciclohexano e éter<sup>34</sup>. Os resultados dessas investigações permitiram concluir que a 2-aminopiridina deveria possuir exclusivamente a estrutura amino. A mesma constatação foi revelada pelos estudos no infra-vermelho, utilizando-se como solventes clorofórmio<sup>35</sup> e tetracloreto de carbono<sup>36</sup>.

O acima exposto parece não deixar dúvidas, e como ilustração pode-se citar a frase de Katritzky<sup>36</sup>: "devemos falar 2-aminopiridina (XIIa) em lugar de 2-piridimina (XIIb), desde que a fração do imino no equilíbrio XIIa  $\rightleftharpoons$  XIIb é de apenas um milionésimo", seguindo sua opinião<sup>37</sup> de que se deve "chamar as coisas pelos seus próprios nomes".

Flet<sup>38</sup> mostrou que a introdução de grupos atratores de eletrons no núcleo benzênico da anilina aumenta o valor de ambas as frequências do  $-NH_2$ , e que substituintes repelentes de eletrons diminue. Similarmente, nas aminopiridinas<sup>35</sup>, a atração de eletrons pelo átomo de nitrogênio do anel aumenta a contribuição da estrutura tipo  $=\overset{+}{N}H_2$  com respeito a  $-NH_2$ , conforme pode-se verificar na tabela I.

Estudos através de espectro de transferência de carga intramolecular<sup>39</sup>, mostraram que a ocorrência do aumento da densidade de carga no anel ou no átomo de nitrogênio é causado pela presença do grupo amino. Em adição, existe uma boa correspondência com os valores experimentais de pKa como indica a tabela II, se for possível afirmar que o pKa é proporcional à densidade eletrônica  $\pi$  so-

bre o nitrogênio do anel.

Tabela I<sup>35</sup>. Frequências ( $\text{cm}^{-1}$ ) de algumas bases em  $\text{CCl}_4$

Composto	Frequencia $-\text{NH}_2$
anilina	3480 e 3396
2-aminopiridina	3509 e 3411
3-aminopiridina	3482 e 3396
4-aminopiridina	3508 e 3413
2-aminopirimidina	3541 e 3431
p-nitroanilina	3508 e 3417

Tabela II<sup>39</sup>. pKa de aminopiridinas a  $20^\circ$

2-aminopiridina	6,86
3-aminopiridina	5,98
4-aminopiridina	9,17

Calculos realizados com tratamento SCF<sup>40,41</sup> (self consistent field) permitiram determinar a densidade de eletrons  $\pi$  para a molécula de 2-aminopiridina, conforme mostra a tabela III.

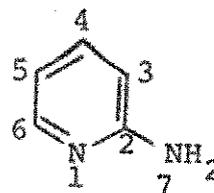
Teoricamente a densidade de carga no  $-\text{NH}_2$  seria 2,0 se não ocorresse o efeito mesomérico +M. O valor inferior calculado indica que deve haver certa doação de eletrons para o anel, e que o átomo que recebeu maior densidade de carga foi o nitrogênio do anel.

Todos estes fatos estão em acordo com a conclusão obtida pela discussão qualitativa da teoria de ressonância, que prevê um aumento da nucleofilicidade do nitrogênio do anel devido ao efeito

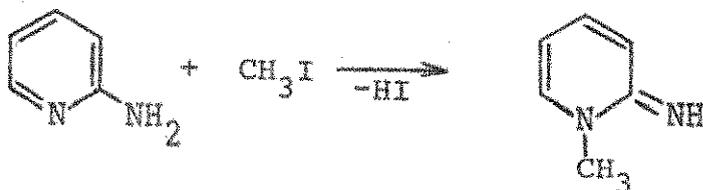
mesomérico +M do grupo  $\text{-NH}_2$ . Este efeito +M no entanto tem seu valor diminuído pelo efeito indutivo -I do mesmo nitrogênio<sup>42</sup>.

Tabela III. Densidade de eletrons  $\pi$  na 2-aminopiridina

Átomo	Valor calculado
1	1,5253
2	0,7181
3	1,2567
4	0,7204
5	1,2387
6	0,6887
7	1,8477

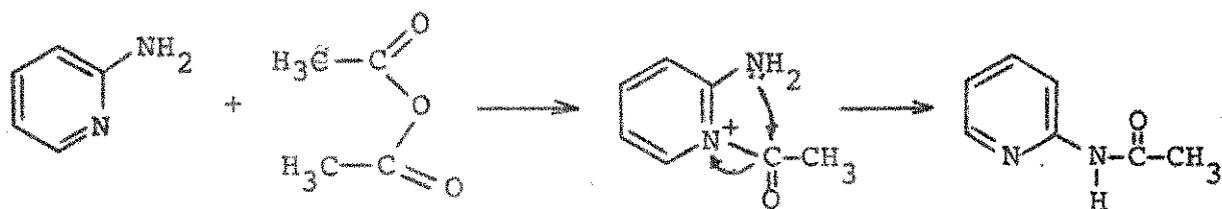


Através de evidências espectroscópicas<sup>42</sup>, verificou-se que na mono protonação da 2-aminopiridina, o centro básico dominante é o átomo de nitrogênio do anel. Na reação com agentes alquilantes como haletos de alquila<sup>43</sup>, sulfatos de alquila<sup>44</sup>, ou diazometano, obtêm-se como produto principal um derivado piridonimina, resultante de uma reação sobre o nitrogênio do anel. Baseando-se nestes fatos, Schofield<sup>42</sup> concluiu que o nitrogênio do anel deve possuir maior nucleofilicidade que o exo.

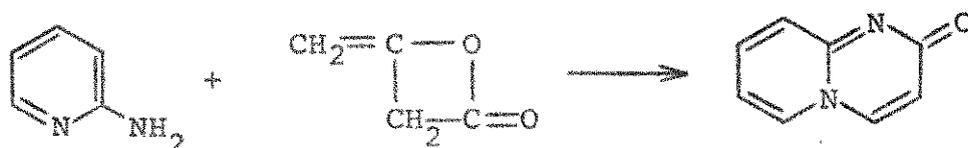


Entretanto a reação de anidrido acético com 2-aminopiridina, resulta em um produto acetilado ligado ao nitrogênio exo. Kartritzky<sup>45,46</sup> sugere que a reação inicialmente ocorra através do nitrogênio do anel, mas o intermediário é também um agente alquilante

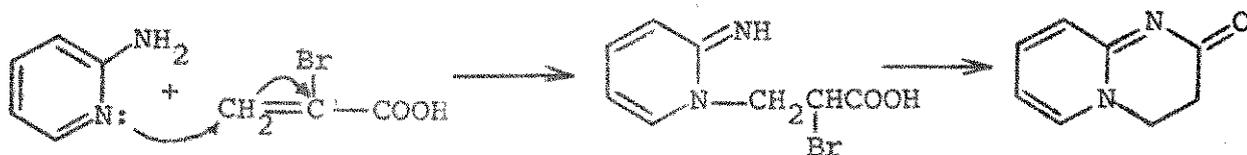
e rearranja intramolecularmente dando 2-acetamidopiridina.



No campo dos heterocíclicos oferecem interesse as reações das 2-aminopiridinas com reagentes que conduzem a uma ciclização. Como exemplo ressalta-se aquela com diceteno que conduz a derivados pirido|1,2-a|pirimidin-2-onas<sup>47</sup>.



Vários outros reagentes conduzem à formação de piridopirimidin-2-onas, como o ácido acrílico<sup>48</sup> e  $\alpha$ -bromoacrílico<sup>49</sup>. Nestas reações foi postulado um ataque do anel ao átomo de carbono  $\beta$  do ácido acrílico.

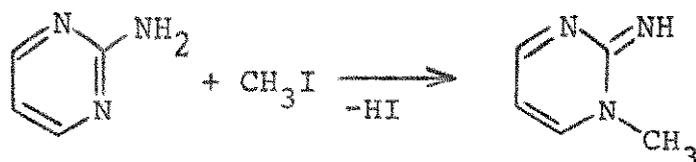


### I.3 As 2-aminopirimidinas

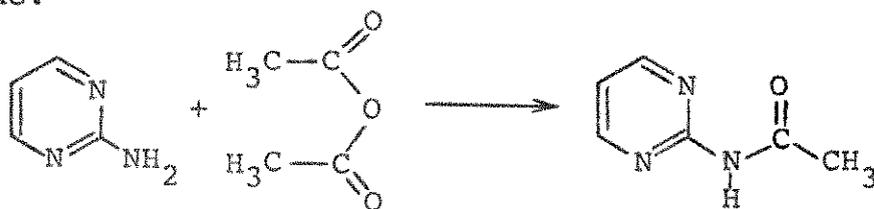
As 2-aminopirimidinas constituem também um modelo interessante para reagir com a difenilciclopropenona. A presença de mais um átomo de nitrogênio no anel, faz com que estes apresentem menor nucleofilicidade do que o da 2-aminopiridina, devido ao efeito mesomérico +M do grupo amino ser compartilhado por dois átomos equivalentes, enquanto no sistema anterior era por um só átomo. A diferença entre os pKa da 2-aminopiridina (6,86)<sup>50</sup> e o da 2-aminopirimidina (3,54)<sup>51</sup> parece confirmar essa previsão. Pretendeu-se com

isso verificar a influência que este efeito terá sobre a reação.

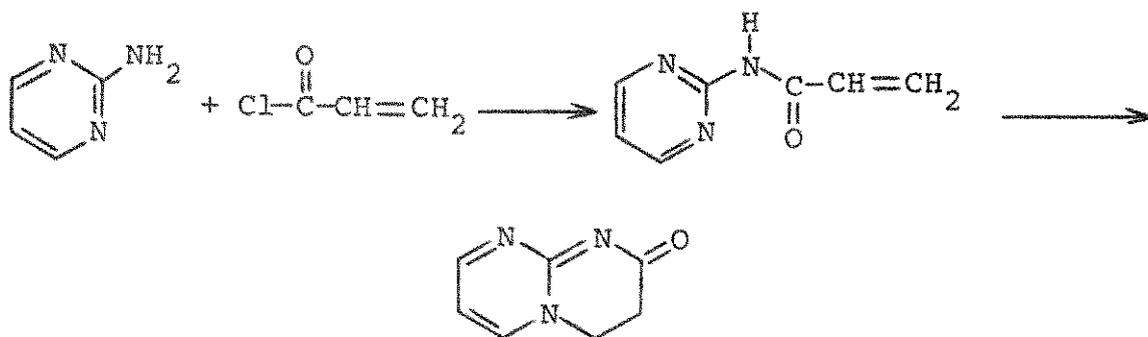
O número de trabalhos que a literatura apresenta com as 2-aminopirimidinas<sup>52</sup>, é bem inferior aos da 2-aminopiridinas. Estes estudos em alguns casos revelam semelhanças de comportamento, como o equilíbrio tautomérico<sup>53</sup>. Na reação de alquilação com iodeto de metila<sup>53</sup> predomina o composto sobre o nitrogênio do anel, indicando possuir maior nucleofilicidade que o exo.



Na reação com anidrido acético<sup>54,55</sup> ocorre acetilação do nitrogênio exo.



Com alguns reagentes a 2-aminopirimidina pode formar compostos cíclicos como com cloreto de acrilóila onde origina uma pirimidopirimidona<sup>56</sup>.



## II. Reação entre a difenilciclopropenona e as 2-aminopiridinas

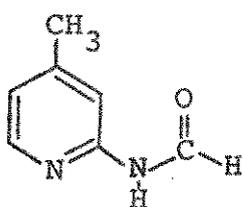
### II.1 Reação processada em éter etílico

O estudo foi iniciado pela reação da difenilciclopropenona (VII) com 2-amino-4-metilpiridina, usando-se como solvente éter etílico. Logo após adição dos reagentes, observou-se precipitação de sólido branco. Após dezessete horas o sólido foi separado, restando a parte solúvel.

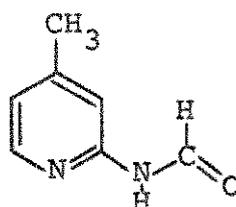
#### II.1.1 Identificação da parte solúvel em éter etílico

A solução etérea foi tratada com hexano, precipitando um sólido branco em forma de agulhas (ponto de fusão 131-131,5°) com rendimento de 62%. O espectro de ressonância magnética protônica (RMP) mostrou tratar-se de um composto de adição 1:1. Uma absorção simples em  $\delta$ 2,37 com integração correspondente a três prótons, foi correlacionada como devida a um grupo metílico ligado a um anel piridíneo. Em  $\delta$ 6,83 observou-se um sinal duplo, um pouco largo ( $J = 5,0$  Hz), com integração indicando um próton. Comparando-o com o espectro da 2-amino-4-metilpiridina, revelou tratar-se de uma absorção do hidrogênio da posição 5. Entre  $\delta$ 7,00 e 7,55 notou-se uma absorção múltipla com a integração correspondendo a dez prótons, que foi associada com a presença de grupos fenílicos. Em  $\delta$ 7,90 com integração correspondendo a um próton, notou-se uma absorção simples e larga, que desapareceu após tratamento com óxido de deutério. Isto sugere que se trata de um próton lábil tipo -NH ou -OH. A integração da absorção simples em  $\delta$ 7,98 sugere um próton. Indicou-se como referente a próton olefínico ligado a um grupamento do ácido cis-2,3-difenilacrílico, cujo espectro já era conhecido e que tem um sinal em  $\delta$ 7,98. Já o próton olefínico do ácido trans-2,3-difenilacrílico absorve em  $\delta$ 7,00. O sinal duplo

em  $\delta 8,05$  com constante de acoplamento de 5,0 Hz, foi referido ao próton da posição 6 do anel da 2-amino-4-metilpiridina. Entretanto a absorção simples um pouco larga em  $\delta 8,25$ , correspondente a um próton, apresentava-se deslocada de 2 p.p.m. em relação ao sinal do próton da posição 3 da 2-amino-4-metilpiridina. Um deslocamento de 1,9 p.p.m. foi encontrado na forma endo da 2-formilamino-4-metilpiridina em relação à 2-amino-4-metilpiridina<sup>57</sup>. Os autores explicam como sendo devida a um deslocamento anisotrópico, em vista da proximidade da carbonila na forma endo. No composto agora estudado não foi notada a forma exo, provavelmente devido a efeitos espaciais dos fenilas da acrilamida com o anel da aminopiridina, conforme demonstrava o modelo montado para a molécula.



forma endo

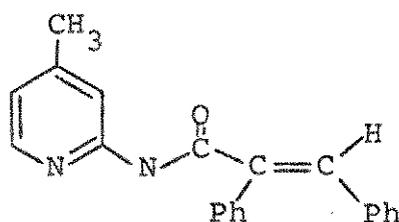


forma exo

O espectro infra-vermelho tirado em solução de clorofórmio, apresentava uma absorção simples e estreita em  $3390\text{ cm}^{-1}$  que foi atribuída a uma amida secundária<sup>58</sup>, eliminando a dúvida deixada pelo espectro RMP. Em  $1675\text{ cm}^{-1}$  uma absorção intensa foi referida como devida à carbonila de uma amida conjugada<sup>58</sup>.

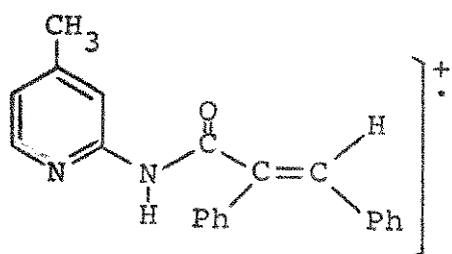
A análise elementar indicou tratar-se de um composto de fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ .

Com estes dados foi possível sugerir a estrutura para o composto como sendo a N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIII).

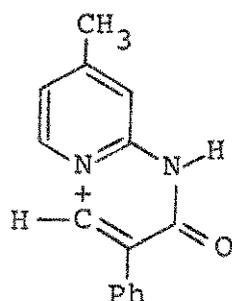


XIII

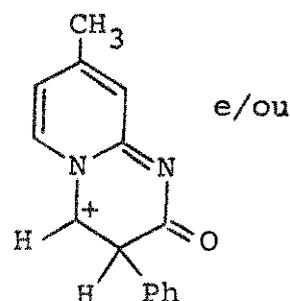
A espectroscopia de massa indicou um íon molecular com massa correspondendo a 314 unidades. As estruturas abaixo são apenas uma sugestão para os fragmentos mais abundantes.



m/e 314 (47%)

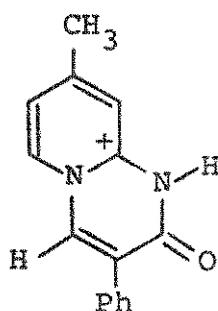


e/ou

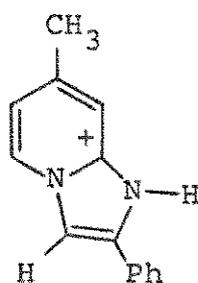


e/ou

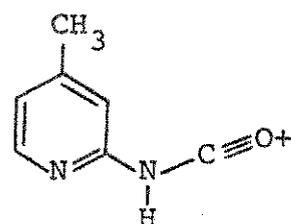
m/e 237 (69%)



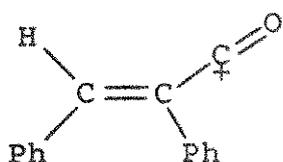
m/e 237 (69%)



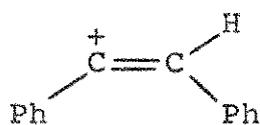
m/e 209 (46%)



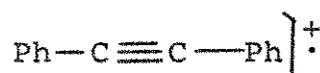
m/e 135 (35%)



m/e 207 (14%)



m/e 179 (100%)



m/e 178 (26%)

A hidrólise de XIII em refluxo de etanol-KOH a 20% durante vinte horas, proporcionou a ruptura da molécula em 2-amino-4-metilpiridina e ácido cis-2,3-difenilacrílico, ambos isolados quantitativamente.

A mesma reação com 2-aminopiridina (a), 2-amino-3-

metilpiridina (b), 2-amino-5-metilpiridina (d) e 2-amino-6-metil-piridina (e) em éter etílico, obteve-se nas frações solúveis em éter, compostos com estrutura semelhante à XIII (Vide tabelas IV e V).

### II.1.2 Identificação da parte insolúvel em éter etílico

O sólido insolúvel em éter resultante da reação da 2-amino-4-metilpiridina mostrou em  $\delta$ 2,34 um sinal simples, com integração correspondente a três prótons, condizente com um grupo metila. Em  $\delta$ 4,35 e 5,33 o espectro apresentou um par de absorção dupla tendo constante de acoplamento de 7,0 Hz, e integração referente a um próton por sinal. Uma absorção dupla duplamente desdobrada em  $\delta$ 6,33, com constantes de acoplamento de 6,5 e 1,8 Hz e integração relativa a um próton, quando comparada com o espectro da 2-amino-4-metilpiridina, revelou tratar-se do hidrogênio da posição 5. Entre  $\delta$ 6,70 e 7,40, o espectro mostrou um sinal múltiplo, com integração correspondente a doze prótons. Destes, dez foram referidos a dois grupos fenilas, e os outros dois restantes quando comparados com o espectro da 2-amino-4-metilpiridina, revelaram tratar-se dos prótons das posições 3 e 6. Estes valores de integração sugerem um aduto 1:1 e também a ausência de ligações do tipo -NH ou -OH. Fato de grande importância foi observado ao tirar-se o espectro da mesma amostra após quinze horas: este apresentou-se aproximadamente idêntico ao do composto XIII. Isto sugeriu uma instabilidade em solução, durante a qual deve sofrer algum tipo de rearranjo, transformando-se em XIII.

O espectro infra-vermelho em KBr não mostrou absorção acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , confirmando a indicação do espectro RMP da provável ausência de ligações -NH ou -OH. Os picos mais significativos foram (em  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660, 1610, 1540 e 1480.

Essas informações sugerem que deve tratar-se de um

Tabela IV. Pontos de fusão, rendimentos, e espectros I.V. das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas.

Composto	Ponto de fusão	Rendimento	I.V. (HCl <sub>3</sub> , cm <sup>-1</sup> )
XIIa	119°	75%	3385, 1674, 1616, 1580, 1505
XIIb	120°	58%	3390, 1676, 1614, 1578, 1490
XIIc	131-131,5°	62%	3390, 1675, 1610, 1565, 1500
XIId	158°	70%	3380, 1672, 1610, 1583, 1500
XIIe	156-157°	25%*	3398, 1673, 1612, 1582, 1495

\* Após 5 dias de reação, sendo o restante constituído de reagentes.

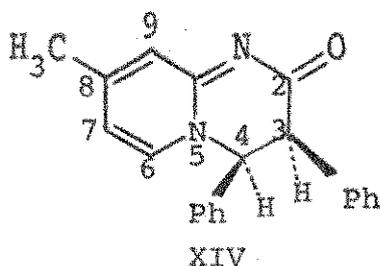
Tabela V. Espectro RMP da N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas em CDCl<sub>3</sub>

Composto	Prótons metílicos	Próton 3	Próton 6	-NH*	Próton olefínico	Prótons 4 e (ou) 5 e fenílicos
XIIa	-	8,40 (dl, J=8,5Hz)	8,18 (dd, J=5,0e1,8Hz)	7,90 (largo)	7,98 (s)	6,90-7,76 (m, 12H)
XIIb	2,25 (s)	-	8,20 (dd, J=5,0e1,8Hz)	7,70 (largo)	7,98 (s)	6,97-7,70 (m, 11H)
XIIc	2,37 (s)	8,25 (s)	8,05 (d, J=5,0Hz)	7,90 (largo)	7,98 (s)	6,83-7,55 (m, 11H)
XIId	2,25 (s)	8,30 (d, J=8,0Hz)	7,98 (s, largo)**	7,83 (largo)	7,98 (s)**	6,90-7,64 (m, 11H)
XIIe	2,34 (s)	8,20 (d, J=8,0Hz)	-	7,93 (largo)	7,96 (s)	6,86-7,60 (m, 12H)

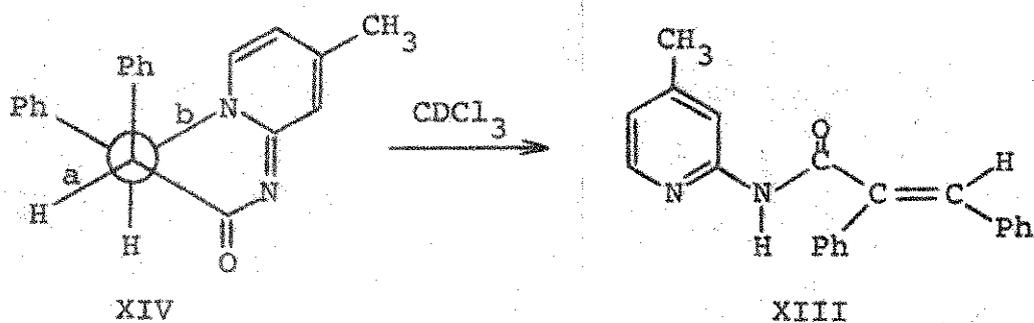
\* A absorção desapareceu após tratamento com D<sub>2</sub>O.

\*\* A Absorção corresponde a dois prótons.

composto bicíclico, com os substituintes fenilas em posição cis uma vez que em solução de  $\text{CDCl}_3$  se rearranja para XIII, que como discutiu-se possui tais grupos em cis. Outra evidência para a estereoquímica apresentada, é fornecida pela constante de acoplamento dos prótons em  $\delta 4,35$  e  $5,33$ . De acordo com Laslo e Stang<sup>59</sup>, para sistemas do tipo do ciclohexano, um valor de 7 Hz é característico de um acoplamento equatorial-axial, ou seja cis. Desta maneira foi possível postular a estrutura XIV.

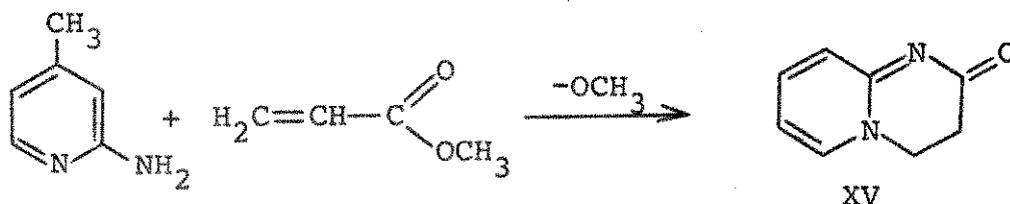


A transformação de XIV para XIII pode ser visualizada através da representação conformacional de XIV, onde as ligações a e b são capazes de realizarem um rearranjo antiperiplanar<sup>60</sup>, o que facilita uma reação de eliminação simultânea. A instabilidade de XIV em solução pode ser decorrente também, da interação entre o volume espacial relativamente grande dos grupos fenilas cis e ainda entre o hidrogênio da posição 6 e o fenila em 4.



O produto XIV pode ser designado como cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-ona, e apresenta uma estrutura cujo núcleo já é conhecido. Entretanto compostos com substituintes nas posições 3 e 4 ainda não tinham sido sintetizados. As substâncias conhecidas<sup>61</sup> contêm somente hidrogênios nestas posições.

Utilizando-se o procedimento de Adams e Pachter<sup>62</sup>, foi preparado o composto XV e verificou-se que seu espectro ultravioleta  $|\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} \text{ nm}(\epsilon)|$ : 260 (12.100) e 340 (9600), era semelhante ao de XIV 260 (10600) e 340 (10200).



O espectro infra-vermelho de XV em KBr apresentou absorções principais em 1665, 1610, 1545 e 1480  $\text{cm}^{-1}$ . Estes resultados sugerem que XIV e XV devem possuir os mesmos núcleos, enfatizando portanto a estrutura proposta.

Aplicando as mesmas técnicas para isolar e identificar XIV, obteve-se produtos de estruturas análogas, fazendo reações da difenilciclopropenona com 2-aminopiridina (a), 2-amino-3-metilpiridina (b) e 2-amino-5-metilpiridina (d) (Vide tabelas VI, VII e VIII). A reação com 2-amino-6-metilpiridina (e) em éter não produziu o composto cíclico depois de cinco dias, mas somente o de cadeia aberta, com estrutura semelhante à XIII.

Tabela VI. Pontos de fusão, rendimentos e espectros I.V. das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-onas (XIV).

Composto	Rendimento	Ponto de fusão	I.V. (KBr) em $\text{cm}^{-1}$
XIVa	16%	115-117 <sup>o</sup>	1660, 1620, 1550, 1490, 1460
XIVb	22%	146-148 <sup>o</sup>	1650, 1612, 1575, 1480, 1460
XIVc	28%	123-125 <sup>o</sup>	1660, 1610, 1540, 1480, 1460
XIVd	17%	132-133 <sup>o</sup>	1660, 1620, 1550, 1490, 1460

Tabela VII. Espectro RMP das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-onas (XIV).

Composto	Prótons metílicos	Prótons 3 e 4 J=7,0Hz	Próton 7	Prótons 6(ou), 8 e(ou) 9 e(ou) fenílicos
XIVa	-	4,33(d,1H) e 5,33(d,1H)	6,43(td, J=6,7 e 1,8Hz)	7,00-7,50 (m, 13H)
XIVb	2,40(s)	4,33(d,1H) e 5,18(d,1H)	6,40(tl, J=7,0Hz)	6,70-7,50 (m, 12H)
XIVc	2,34(s)	4,35(d,1H) e 5,33(d,1H)	6,33(dd, J=6,5 e 1,8Hz)	6,70-7,40 (m, 12H)
XIVd	2,10(s)	4,37(d,1H) e 5,33(d,1H)	-	6,66-7,60 (m, 13H)

Tabela VIII. Espectros ultravioleta das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-onas (XIV) em etanol.

Composto	$\lambda$	$\epsilon$	$\lambda$	$\epsilon$
XIVa	267	15.700	344	7.900
XIVb	267	14.000	340	10.400
XIVc	260	10.600	340	10.200
XIVd	266	15.900	351	7.900
XV	260	12.100	340	9.600

## II.2 Isomerização das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-pirido

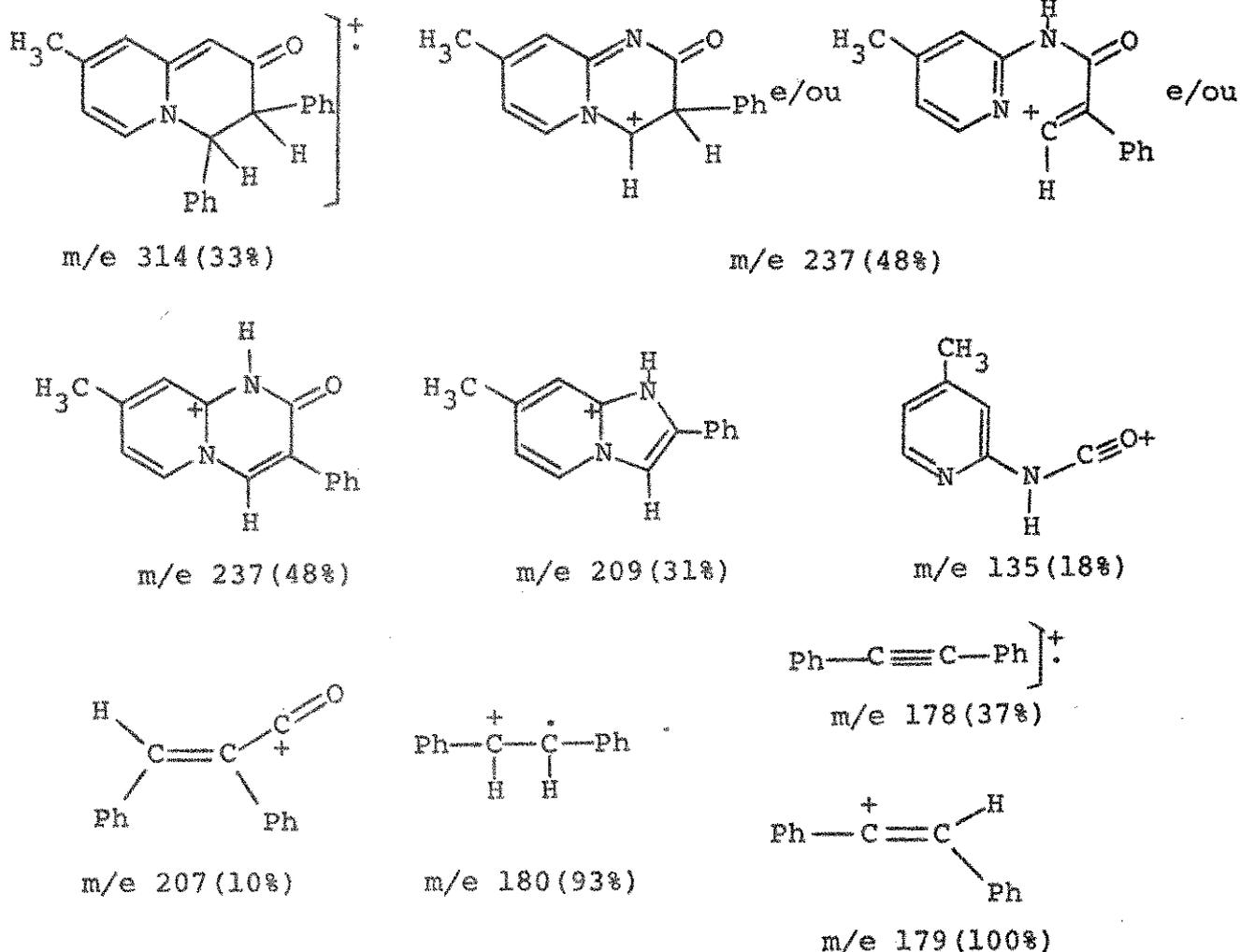
### |1,2-a|pirimidin-2-onas (XIV) em metanol.

A instabilidade de XIVc em clorofórmio fez com que se estudasse seu comportamento em solvente protônico como o metanol. Uma solução de XIVc neste solvente foi deixada em repouso durante cinco dias, após o que removeu-se o solvente, e o resíduo formado tratou-se com éter etílico. Obteve-se na fração solúvel em éter o composto XIIIc com um rendimento de 58%. A parte insolúvel 37%, era um sólido branco com ponto de fusão 220-222<sup>o</sup>. O espectro RMP em CDCl<sub>3</sub> com gotas de CH<sub>3</sub>OD (para aumentar a solubilidade), mostrou um sinal simples em  $\delta$ 2,35 com integração indicando três prótons, que foi atribuído a um grupo metila. Em 4,12 e 5,46 o espectro apresentou um par de absorção dupla tendo constante de acoplamento de 2,5 Hz, e integração referente a um próton por sinal. Uma absorção dupla duplamente desdobrada em  $\delta$ 6,48 com constantes de acoplamento 6,5 e 1,8 Hz, e a integração indicando um único próton, foi comparada com o hidrogênio da posição 5 da 2-amino-4-metilpiridina. Em  $\delta$ 6,93 observou-se uma absorção relativamente larga, com integração referente a um próton, que foi comparada com o hidrogênio da posição 3 da 2-amino-4-metilpiridina. Entre 7,10 e 7,50 uma absorção múltipla, com integração indicando onze hidrogênios, sugeriu-se como relativa a dois grupos fenilas e o próton restante comparado com aquele da posição 6 da 2-amino-4-metilpiridina. Este espectro mostrou-se consistente com um produto de adição 1:1, e sugeria que devia tratar-se de um cíclico semelhante ao XIV, talvez um isômero.

O espectro infra-vermelho obtido em KBr, era bem similar ao do composto XIV: 1660, 1625, 1538, 1483 cm<sup>-1</sup>.

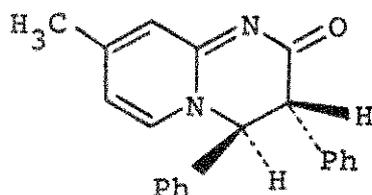
O espectro ultravioleta veio reforçar a sugestão:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$   
 nm(e): 260 (11.200) e 339 (10.150); ou seja, deveria-se ter um núcleo pirido|1,2-a|pirimidin-2-ona.

O espectro de massa confirmou tratar-se de produto de adição 1:1, apresentando um íon molecular em 314 unidades de massa, com a fragmentação bastante parecida com aquela apresentada pelo composto de cadeia aberta XIII. Os fragmentos mais abundantes foram:



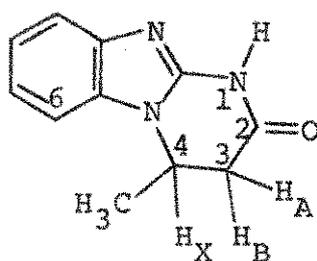
Estes dados espectrais reforçam a hipótese que trata-se de um isômero de XIV, e os sinais dos prótons de RMP em  $\delta 4,12$  e  $5,46$  com constante de acoplamento de 2,5 Hz confirmam. Os autores Laszlo e Stang<sup>59</sup> indicam para sistemas do tipo ciclohexano, que hidrogênios vizinhos com constante de acoplamento entre zero e cinco, devem ter estereoquímica equatorial-equatorial. Imaginando que no composto em estudo existiria uma situação semelhante ao do ciclohexano, pode-se postular que os hidrogênios devem ser di-equatoriais e portanto possuem configuração trans. Estas evidências possibili-

taram sugerir a estrutura XVI, ou seja trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-ona.



XVI

Um reforço à estrutura proposta foi encontrado na reação entre 2-aminobenzimidazol e o cloreto de crotonoila<sup>63</sup>. Seus autores indicaram como produto a 4-metil-3,4-dihidropirido|1,2-a|benzimidazol-2(1H)ona (XVII), cujo espectro RMP em ácido trifluoracético apresentava as seguintes constantes de acoplamento, para os hi-



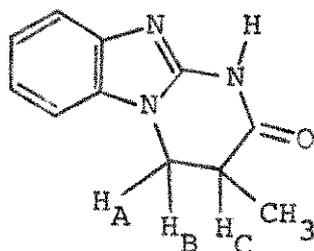
XVII

drogênios da posição 3 e 4 (com acoplamento tipo ABX):  $J_{AB} \sim 17$  Hz,  $J_{AX} \sim 2$  Hz e  $J_{BX} \sim 7$  Hz. Aqueles pesquisadores consideraram uma posição quase axial para o grupo metila em 4, a fim de evitar interação espacial com o hidrogênio em 6. Em consequência o próton em 4 deve ser quase equatorial e portanto, com um acoplamento equatorial-equatorial de aproximadamente 2 Hz, e acoplamento axial-equatorial em torno de 7 Hz. Estes resultados estão de acordo com a estereoquímica trans, sugerida para os hidrogênios do composto XVI e conformação cis para o composto XIV, discutido anteriormente.

Fato relevante foi encontrado ao obter-se o espectro RMP de XVI em ácido trifluoracético. As constantes de acoplamentos para os hidrogênios 3 e 4 foram de 10 Hz, um valor bem superior ao constatado em  $CDCl_3$ . Uma explicação para esta observação seria de que no processo da solvatação, o ácido teria preferência pelos centros

básicos, que no caso são os átomos de nitrogênio. Isto seria facilitado se os fenilas que possuem um volume espacial maior do que os hidrogênios, adquiríssem configuração trans di-equatorial, deixando mais espaço livre para o ácido trifluoracético se aproximar dos nitrogênios da molécula a ser solvatada. O valor de  $J$  encontrado deve então se referir a uma estereoquímica trans di-axial para os hidrogênios das posições 3 e 4, que está também em acordo com os valores citados por Laszlo e Stang<sup>59</sup>.

Uma constante de acoplamento trans di-axial tendo o mesmo valor de 10 Hz foi encontrada no composto XVIII<sup>63</sup>. Neste o substi-



XVIII

tuinte metila em 3 deve possuir orientação quase-equatorial, e consequentemente o hidrogênio teria que ser axial. Os valores correspondentes de  $J$  foram:  $J_{AC} \sim 10$  Hz e  $J_{BC} \sim 8$  Hz. Em analogia ao composto XVII o valor de 8 Hz deve se referir a um acoplamento cis axial-equatorial, e consequente o valor de 10 Hz a um acoplamento trans di-axial. Estes valores reforçam também a estrutura proposta para a piridopirimidin-2-ona XIV, que havia sido sugerido possuir os hidrogênios com a orientação cis.

A mesma reação de isomerização em metanol foi executada com os compostos cíclicos cis XIVA, XIVb e XIVc, cujos resultados encontram-se resumidos nas tabelas IX, X e XI.

### II.3 Reação processada em metanol.

Desde que o cíclico cis XIV obtido na reação em éter se isomeriza para cíclico trans XVI e composto de cadeia aberta XIII em

Tabela IX. Rendimentos, pontos de fusão e I.V. das trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-onas (XVI) e rendimentos de XIII.

Composto	Tempo de reação	Rendimento	Ponto de fusão	I.V. (KBr) em $\text{cm}^{-1}$	Rendimento de XIII
XVIa	10 dias	22%	200-202°	1659, 1615, 1550, 1488	71%
XVIb	24 dias	55%	209-210°	1650, 1620, 1570, 1483	35%
XVIc	5 dias	37%	222-222°	1660, 1625, 1538, 1483	58%
XVI d	10 dias	16%	222-223°	1662, 1628, 1550, 1480	75%

Tabela X. Espectro RMP das trans -3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-onas (XVI).

Composto	Prótons metílicos	Prótons 3 e 4 J = 2,5Hz	Próton 7	Prótons 6, (ou)8, e(ou)9 e fenílicos
XVIa	-	4,08 (d, 1H) e 5,45 (d, 1H)	6,50 (td, J=7,0 e 1,8Hz)	7,00-7,50 (m, 13H)
XVIb	2,36 (s)	4,16 (d, 1H) e 5,44 (d, 1H)	6,52 (t, J=7,0Hz)	7,00-7,53 (m, 12H)
XVIc	2,35 (s)	4,12 (d, 1H) e 5,46 (d, 1H)	6,48 (dd, J=6,5 e 1,8Hz)	6,93 (sl, 1H, H9), 7,10-7,50 (m, 11H)
XVI d	2,17 (s)	4,13 (d, 1H) e 5,52 (d, 1H)	-	7,00-7,62 (m, 13H)

Tabela XI. Espetros ultravioletas dans trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-onas (XVI) em etanol.

Composto	$\lambda$	$\epsilon$	$\lambda$	$\epsilon$
XVIa	263	13.900	345	9.200
XVIb	265	13.400	346	10.600
XVIc	260	11.200	339	10.150
XVI d	260	17.700	351	9.800

metanol, pareceu que seria valioso realizar a reação da difenilciclopropenona com a 2-amino-4-metilpiridina em metanol. Após cinco dias de reação, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, e o resíduo sólido formado foi tratado com éter etílico. O sólido insolúvel obtido (30%) foi isolado e seus dados espectrais sugeriram tratar-se do ciclo trans XVI. A parte solúvel em éter rendeu um sólido (52%) com propriedades espectrais idênticas às do composto de cadeia aberta XIII. Das águas mães desta fração isolou-se um óleo amarelado (12%). Este foi tratado com ácido clorídrico a 10%. Extraiu-se com diclorometano um sólido branco (8%) com ponto de fusão 75-76°, que mostrou ser idêntico ao cis-2,3-difenilacrilato de metila (XIX), preparado independentemente pela esterificação do ácido cis-2,3-difenilacrílico com metanol<sup>64</sup>. O espectro infra-vermelho e ponto de fusão de ambos mostraram serem coincidentes. A fração ácida foi neutralizada com hidróxido de sódio, formando-se um sólido que foi extraído com diclorometano, fornecendo 4% de 2-amino-4-metilpiridina.

A mesma reação em metanol da difenilciclopropenona foi realizada com 2-aminopiridina, 2-amino-3-metilpiridina, 2-amino-5-metilpiridina e 2-amino-6-metilpiridina. Os resultados obtidos encontram-se resumidos na tabela XII.

Tabela XII. Rendimentos dos produtos obtidos nas reações processadas em metanol.

Amino- piridina	Tempo de reação	Rendimento cíclico trans (XVI)	Rendimento cadeia aberta (XIII)	Rendimento metílico (XIX)	Ester	Amino piridina recuperada
a	10 dias	9%	67%	7%		4%
b	24 dias	38%	36%	6%		4%
c	5 dias	30%	52%	8%		4%
d	10 dias	13%	66%	5%		5%
e	20 dias	-	13%	4%		

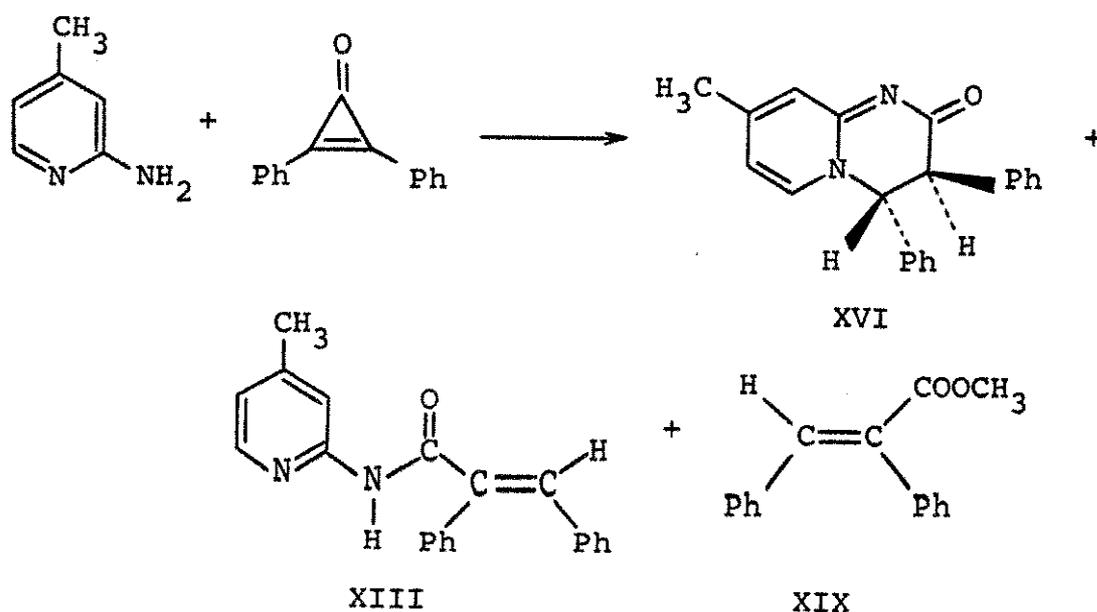
Tabela XIII. Espetros RMP em  $\text{CDCl}_3$  das octahidro-2H-pirido-2H-pirido  
|1,2-a|pirimidin-2-onas (XXI).

Composto	Prótons metílicos	Prótons 6, 7, 8 e 9	Prótons 3 e 4	Próton 10	Prótons benzênicos	Prótons -NH <sup>**</sup>
XXIa	-	1,16-2,80 (m,8H)	3,38 e 3,78 (d,J=10,0Hz)	3,78 (largo)	6,60-7,23 (m,10H)	7,30 (largo)
XXIb	1,10 (d,J=7,0Hz)	1,00-3,00 (m,7H)	3,43 e 3,78 (d,J=11,0Hz)	4,02 (d,J=3,0Hz)	6,70-7,33 (m,10H)	7,33-8,00 (largo)
XXIc	0,90 (d,J=4,5Hz)	0,80-2,90 (m,7H)	3,38 e 3,78* (d,J=10,0Hz)	3,78* (largo)	6,70-7,33 (m,10H)	7,73 (largo)
XXId	1,00 (d,J=7,0Hz)	0,80-2,50 (m,7H)	3,38 e 3,80 (d,J=10,0Hz)	4,00 (largo)	6,63-7,30 (m,11H) <sup>***</sup>	-

\* A absorção corresponde a dois prótons.

\*\* A absorção desaparece após tratamento com  $\text{D}_2\text{O}$ .

\*\*\* O próton do grupo -NH absorve também nesta faixa.

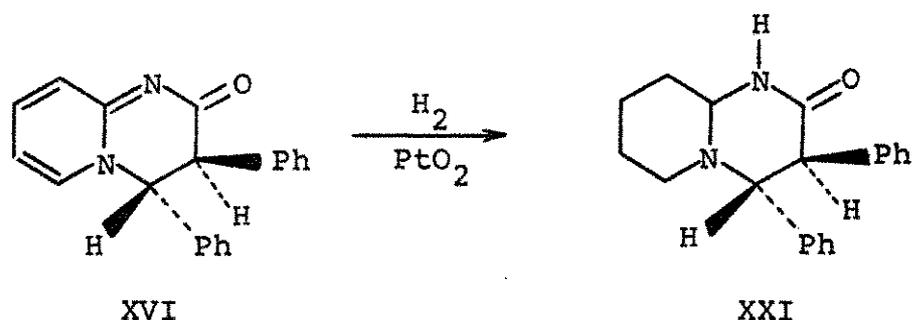


A reação da difenilciclopropenona com 2-amino-6-metilpiridina, mostrou ser mais lenta que as demais. Após 20 dias isolou-se apenas o composto de cadeia aberta XIIIe, em 13% e o restante era constituído de reagentes e éster metílico.

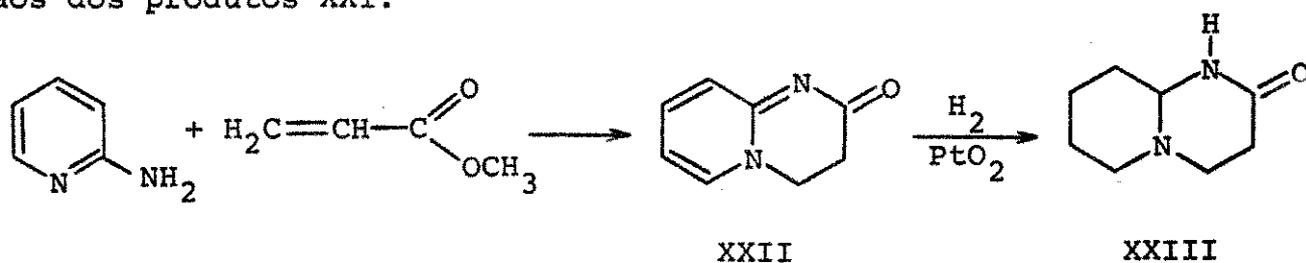
#### II.4 Reações de hidrogenação catalítica

Com a finalidade de serem comparados com compostos conhecidos, as *trans*-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-onas (XVI) foram submetidas à hidrogenação sob catálise de óxido de platina em etanol absoluto. Obteve-se produtos em altos rendimentos cujos espectros de massa sugeriam a absorção de três equivalentes de hidrogênio. Os espectros infra-vermelhos mostravam absorção -NH e carbonila em frequências de 3390 e 1665  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Os espectros RMP não mostravam os sinais dos prótons aromáticos do núcleo piridopirimidin-2-ona, que em geral absorvem em valores de  $\delta$  maiores que 6,3. Os produtos apresentavam absorções em campo mais alto, entre  $\delta$  0,8 e 4,0 sugerindo terem sofrido redução.

Conforme se mencionou anteriormente, Adams e Pachter<sup>62</sup> também sintetizaram compostos piridopirimidin-2-onas. A fim de comprovarem as insaturações dos produtos, procederam à hidrogenação cata-



lítica. Parte do trabalho destes pesquisadores foram reproduzidos, preparando-se a 3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XXII). Este composto foi então submetido à hidrogenação sob catálise de óxido de platina em etanol, obtendo-se o produto reduzido XXIII. Seu ponto de fusão ocorreu em 142-143°, e o picrato correspondente em 147-148°, coincidentes com os relatados pelos autores: 140-142° e 149-150° para o picrato. O espectro infra-vermelho de XXIII, apresentou absorções em 3398, 1665 e 1480  $\text{cm}^{-1}$ , bastante semelhantes aos dos produtos XXI.



A absorção de três equivalentes de hidrogênio para um de piridopirimidin-2-ona, vem indicar a existência de três duplas ligações na molécula. As propriedades espectrais dos produtos reduzidos são semelhantes a de compostos já conhecidos. Todos os fatos abordados, vêm em reforço à estrutura anteriormente proposta para os compostos XVI.

O valor da constante de acoplamento dos protons 3 e 4, de aproximadamente 10 Hz, permitem sugerir a estereoquímica que possam apresentar. Para isso é necessário supor que os cíclicos possam conformação semelhante à do ciclohexano. Conforme já foi apresentado durante a discussão da estereoquímica destes mesmos hidrogênios nos compostos cíclicos XIV e XVI<sup>59,63</sup>, um valor de J próximo

Tabela XIV. Rendimentos, pontos de fusão e espectros I.V. para as octahidro-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-onas (XXI).

Produto	Rendimento	Ponto de fusão	I.V. (CHCl <sub>3</sub> ) em cm <sup>-1</sup>
XXIa	90%	231-232°	3394, 1665, 1460
XXIb	93%	207-209°	3390, 1665, 1455
XXIc	91%	258-259°	3390, 1665, 1460
XXId	87%	241-243°	3390, 1665, 1460
XXIII	95%	142-143°	3398, 1665, 1480

de 10 Hz, deve se referir a uma configuração trans di-axial. Desta maneira estes prótons dos compostos reduzidos XXI devem possuir uma estereoquímica trans di-axial. Esta é a conformação esperada para sistemas similares ao do ciclohexano, pois os fenilas di-equatoriais proporcionam menor interação com os substituintes dos carbonos próximos (interação 1-3), do que se estivessem em posições di-axiais<sup>66</sup>. Entretanto nas trans piridopirimidin-2-onas (XVI) os fenilas são di-axiais. Isto talvez seja devido de que deixando de existir as interações com os hidrogênios dos carbonos vizinhos, a conformação preferida seja com os fenilas di-axiais, desde que sempre pode existir interação entre os fenilas numa conformação di-equatorial.

### II.5 Mecanismo da reação

Conforme foi discutido na introdução, a estrutura das 2-aminopiridinas sugere que o nitrogênio do anel seja mais nucleofílico que o nitrogênio exo, em virtude do efeito mesomérico +M do par de elétrons não compartilhado do grupo amino. Entretanto este efeito é diminuído pelo efeito indutivo -I do mesmo nitrogênio<sup>42</sup>. As reações de alquilação e de acilação sugerem também (vide introdução) que o nitrogênio do anel deve possuir maior caráter nucleofílico que o nitrogênio exo. Desta maneira acredita-se que o nitrogênio

do anel das 2-aminopiridinas é quem deve atacar o anel da difenilciclopropenona.

Este fato é corroborado pela ausência de reação entre anilina e difenilciclopropenona, à temperatura ambiente ou sob refluxo em solventes orgânicos comuns. Esta constatação sugere que o nitrogênio da anilina não possui suficiente caráter nucleofílico para reagir com o composto em estudo. Se o nitrogênio da anilina não reage, o correspondente das 2-aminopiridinas, muito menos, uma vez que o nitrogênio do anel desta deve diminuir seu caráter nucleofílico.

Outra evidência relevante é fornecida pela reação entre difenilciclopropenona e 2-amino-6-metilpiridina, que é mais lenta que as outras aminopiridinas (após 20 horas só havia reagentes) e não forma compostos cíclicos. Este resultado sugere um efeito espacial do reagente dificultando a aproximação do eletrófilo. Uma justificativa semelhante foi utilizada por Quiguk e Oksanich<sup>65</sup> para explicar a ausência de reação entre a 2-amino-6-metilpiridina e aldeídos  $\beta$ -clorovinílicos, enquanto que as 2-aminopiridinas com substituintes em outras posições reagiam. Este efeito espacial só é consistente se o nitrogênio atacante for o do anel. Procedendo-se uma reação competitiva entre a 2-amino-6-metilpiridina e a 4-metilpiridina com a difenilciclopropenona em éter durante 20 horas, somente a 2-amino-4-metilpiridina reagiu, recuperando-se a 2-amino-6-metilpiridina intacta. Nesta reação obteve-se 27% de cíclico cis (XIV) e 63% da cis-2,3-difenilacrilamida (XIII).

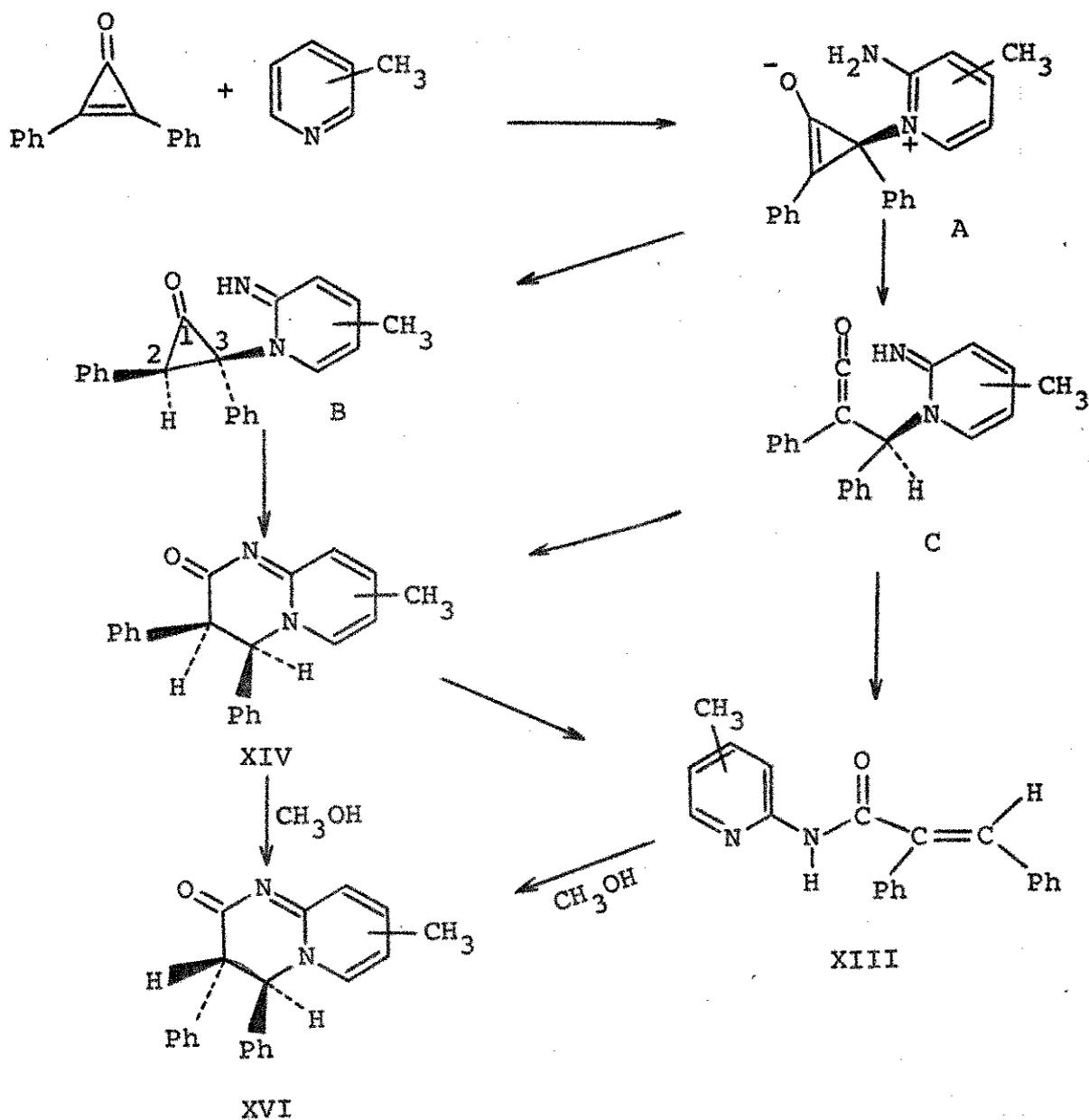
De um ataque nucleofílico conjugado à difenilciclopropenona resulta o intermediário A, que pode originar B por um processo estereoespecífico<sup>66</sup> ou C. Todos os intermediários A, B e C não foram isolados. Prosseguindo no esquema, B pode se decompor resultando o composto cíclico cis XIV, não se desprezando a possibilidade

de provir também de C (vide o esquema). Entretanto C deve conduzir também à formação do composto de cadeia aberta XIII. Até este estágio o mecanismo discutido é válido tanto para a reação processada em éter etílico como em metanol. A evidência para a ocorrência do cíclico cis XIV em metanol, provém da reação da difenilciclopropenona com 2-amino-3-metilpiridina, que forneceu após 48 horas apenas o cíclico cis em 15% (ainda havia reagentes, - além do composto de cadeia aberta XIII). Normalmente esta reação foi executada durante 24 dias e forneceu como produtos principais o cíclico trans XVI e o composto de cadeia aberta XIII.

Os fatos acima discutidos sugerem que o cíclico cis XIV possa ser o produto primário da reação. Seu isolamento reveste-se de grande importância, pois permite descartar mais uma vez, um ataque não conjugado por parte do nitrogênio exo da 2-aminopiridina à carbonila da difenilciclopropenona. Caso ocorresse obteríamos o composto de cadeia aberta XIII diretamente. Entretanto isto não é consistente com a observação de que em éter etílico XIII não forma o cíclico cis XIV, mas o que se notou foi exatamente o inverso, XIV conduz a XIII quando dissolvido em metanol ou clorofórmio.

Uma ciclização foi observada colocando-se a N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (estrutura XIII) em um tubo de RMP e usando-se metanol como solvente. Através do espectro notou-se a gradativa formação do cíclico trans XVI, não encontrando-se evidências para o isômero cis XIV.

A ciclização dos compostos de cadeia aberta (estrutura XIII) em metanol foi observada em todos os derivados cíclicos, com exceção da 2-amino-6-metilpiridina, cujos motivos já foram apontados. As tabelas XV, XVI, XVII e XVIII, relativas às reações de ciclização dos vários compostos de cadeia aberta, mostram que a ciclização aumenta, tendendo talvez para um equilíbrio. Demonstram também que o



Esquema da reação

processo não depende da presença de base.

Tabela XV. Ciclização da N(2-piridil)cis-2,3-difenilacril-  
amida (XIIIa) em metanol.

Tempo em dias	Cíclico trans (XVIa)
10	6,5%
20	8%
30	10%
60	14%

Tabela XVI. Ciclização da N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb) em metanol.

Tempo em dias	Cíclico trans (XVIb)
8*	27%
8	28%
21	40%
24	46%

\* Reação realizada em presença de 2-amino-3-metilpiridina.

Tabela XVII. Ciclização da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc) em metanol.

Tempo em dias	Cíclico trans (XVIc)
5*	10%
10	23%
28*	29%
45	29%
60	30%

\* Reação realizada em presença de 2-amino-4-metilpiridina.

Tabela XVIII. Ciclização da N(5-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIId) em metanol.

Tempo em dias	Cíclico trans (XVIId)
10*	8%
20	9%
30*	9%
60	11%

\* Reação realizada em presença de 2-amino-5-metilpiridina.

A isomerização dos compostos cíclicos cis(XIV) em metanol, em todas as reações executadas sempre forneceu maior porcentagem de cíclicos trans (XVI), do que a própria reação da difenilcicloprope-

nona com a correspondente 2-aminopiridina, no mesmo solvente (vide tabelas IX e XII). Já se verificou que XIII pode ciclizar formando o composto trans XVI. Entretanto ainda não foram apresentadas evidências de que o cíclico cis XIV pudesse originar diretamente o cíclico trans XVI. No processo de isomerização dos cíclicos cis pode-se pensar na abertura do anel formando o composto de cadeia aberta XIII, que por sua vez pode ciclizar indo para o trans XVI. Se este fosse o único caminho, deveria-se obter pelo menos, a mesma porcentagem de cíclicos trans XVI que as conseguidas através da reação da difenilciclopropenona com as 2-aminopiridinas em metanol. Como a reação de isomerização forneceu sempre uma porcentagem maior de cíclicos trans XVI, supõem-se que XIV possa originar diretamente XVI, talvez por um processo de enolização da carbonila e posterior formação do composto XVI, que é estável em solução.

#### II.6 Estereoquímica da formação dos cíclicos cis

No esquema apresentado para o mecanismo da reação, a etapa C indo para XIV é altamente estereoespecífica, uma vez que conduz ao produto cis. O grande volume espacial dos dois grupos fenilas e interação com hidrogênio em 6, confere a este composto relativa instabilidade em solução, com possibilidades de chegar ao composto cíclico trans XVI.

No transcurso da etapa B para C já ficou estabelecida a estereoquímica do carbono  $\beta$  à carbonila. Resta então se determinar a do carbono  $\alpha$ , que será agora explicado.

Para melhor compreensão do que segue, é necessário que se recorde algumas definições e termos que serão utilizados. Entende-se por um processo suprafacial, aquele onde as ligações que são formadas ou quebradas, estejam na mesma face (lado) do sistema onde ocorre a reação. Por exemplo em um etileno, se a formação de liga-

ções está ocorrendo no sentido indicado pelas setas, é definido como um processo suprafacial<sup>67</sup>. (figura I)

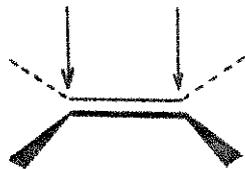


Fig. I. Suprafacial

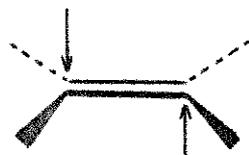


Fig. II. Antarafacial

No processo alternativo, antarafacial (figura II), as ligações formadas ou quebradas se dispõem em lados opostos. Os reagentes se aproximam um perpendicular ao outro, conforme ilustra a figura III para duas moléculas de etileno. Por convenção admite-se como lóbulo positivo do orbital o que está nas figuras em preto, e o lóbulo negativo o que está em branco.

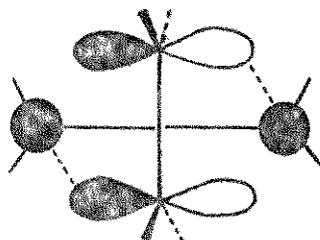


Fig. III. Aproximação antarafacial

Considera-se atualmente dois sistemas distintos e exclusivos de aromaticidade. O mais conhecido é o de Hückel<sup>1</sup> onde orbitais pi se entrelaçam sempre através da parte positiva (em preto) do lóbulo de um com a parte positiva do outro, não havendo inversão de sinais. Deste modo  $6$  elétrons pi ( $4n + 2$ ) constituindo um ciclo, é considerado aromático, e havendo  $4n$  elétrons pi é antiaromático. Mas se no ciclo ocorrer uma inversão (entrelaçamento positivo com negativo) ou um número ímpar de inversões, o sistema de  $4n + 2$  elétrons pi é chamado de antiaromático, e o que possuir  $4n$  elétrons é aromático<sup>68</sup>. Esta nova formulação é vista como pertencente ao conceito de orbitais moleculares de Hückel-Möbius ou Anti-Hückel. No sistema de Hückel é permitido zero ou um número par de inversões. Observando a figura III, que ilustra o estado de transição da rea-

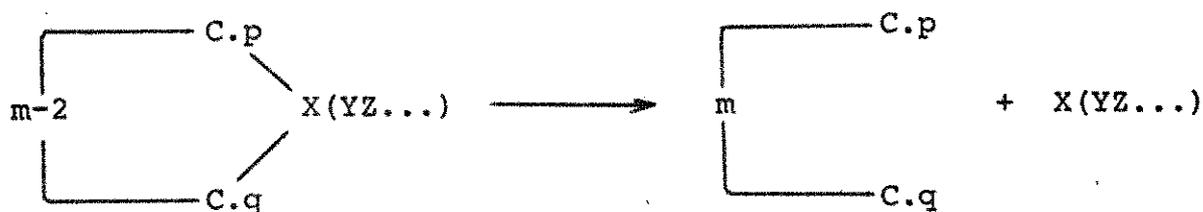
ção entre duas moléculas de etileno formando ciclobutano, vê-se que o ciclo apresenta uma inversão, constituindo portanto um sistema Hückel-Möbius, que possuindo 4 elétrons é aromático. Desta maneira a reação é considerada permitida, uma vez que seu estado de transição é estabilizado.

Para maior simplicidade, diz-se que uma reação  $|2_S + 2_S|$  é aquela onde dois elétrons se aproximam suprafacialmente dos outros dois. Um processo  $|2_S + 2_a|$  está significando que dois elétrons se combinam suprafacialmente, e os outros dois de maneira antarafacial.

Brady e colaboradores estabeleceram que a reação de adição de cetenos a olefinas<sup>69</sup> para dar ciclobutanonas é estereoespecífica. Isto contrasta com a proibitiva dimerização  $|\pi 2_S + \pi 2_S|$  de alquenos, que não ocorre termicamente em sistemas simples, e é um processo de duas etapas quando ocorre<sup>70</sup> (processo não simultâneo). Um tratamento para reações de cetenos é dado por Woodward e Hoffman<sup>70</sup>, e envolve uma reação de cicloadição  $|\pi 2_S + \pi 2_a|$  de quatro centros. Desse modo os reagentes devem se aproximar perpendicularmente para que ocorra a conservação da simetria dos orbitais, durante a reação. O processo conduz a uma cicloadição supra-ântara, sendo que a aproximação ântara deve ocorrer no carbono  $\alpha$  à carbonila.

No esquema proposto o intermediário C contém um ceteno, mas não apresenta uma olefina, e sim um grupamento imino. Portanto não é um caso simples de cicloadição, mas um processo conhecido como quelotrópico. Entende-se por reações quelotrópicas<sup>72</sup>, aqueles processos nos quais duas ligações sigma que terminam num único átomo, são formadas ou quebradas. Considere como exemplo a reação quelotrópica abaixo, na qual uma pequena molécula X(YZ...) e um polieno contendo um sistema de m-elétrons  $\pi$  são produzidos.

Para se aplicar os conceitos até aqui introduzidos, é necessário supor que a formação do composto XIV ocorra através de um



processo simultâneo. Os autores Lillford e Satchell<sup>73</sup> fizeram uma hipótese semelhante para explicar a cinética de uma reação parecida, a reação entre um ceteno e o nitrogênio da anilina (figura IV).

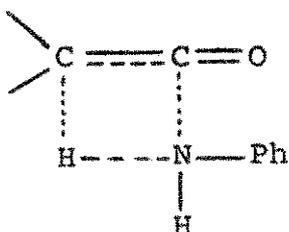


Fig. IV

Supondo ser correta tal interpretação, parece razoável aplicá-la para o presente estudo. Desta maneira tem-se um ataque simultâneo, supra por parte do orbital cheio do nitrogênio imino sobre a carbonila, e ântara por parte do carbono  $\alpha$  à carbonila, na captação do hidrogênio imino, segundo um processo sigmatrópico. Define-se uma troca sigmatrópica<sup>74</sup>, como a migração de uma ligação sigma para uma nova posição situada em um terminal de ligação pi. Desde que o grupo imino se aproxima (figura V) sobre o plano formado pelo ceteno, fica portanto determinada a estereoquímica do carbono  $\alpha$  à carbonila, pois agora o hidrogênio somente pode se formar por baixo de tal plano.

A visualização dada por Woodward e Hoffman para uma reação entre ceteno e olefina para formar ciclobutanona, foi interpretada por Zimmerman<sup>68</sup> através do conceito de Hückel-Mölius<sup>75</sup>, para reações simultâneas. Este autor supõe que no estado de transição  $|\pi^2_s + \pi^2_a|$ , haveria um sinal de inversão dos orbitais, portanto um sistema aromático de Mölius que é permitido para quatro eletrons

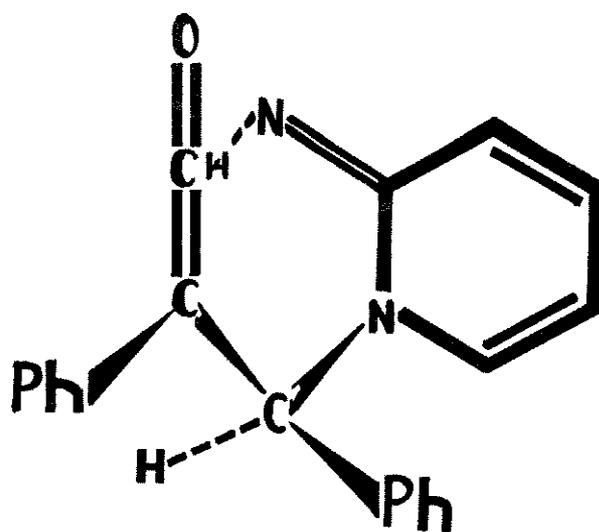


Fig. V

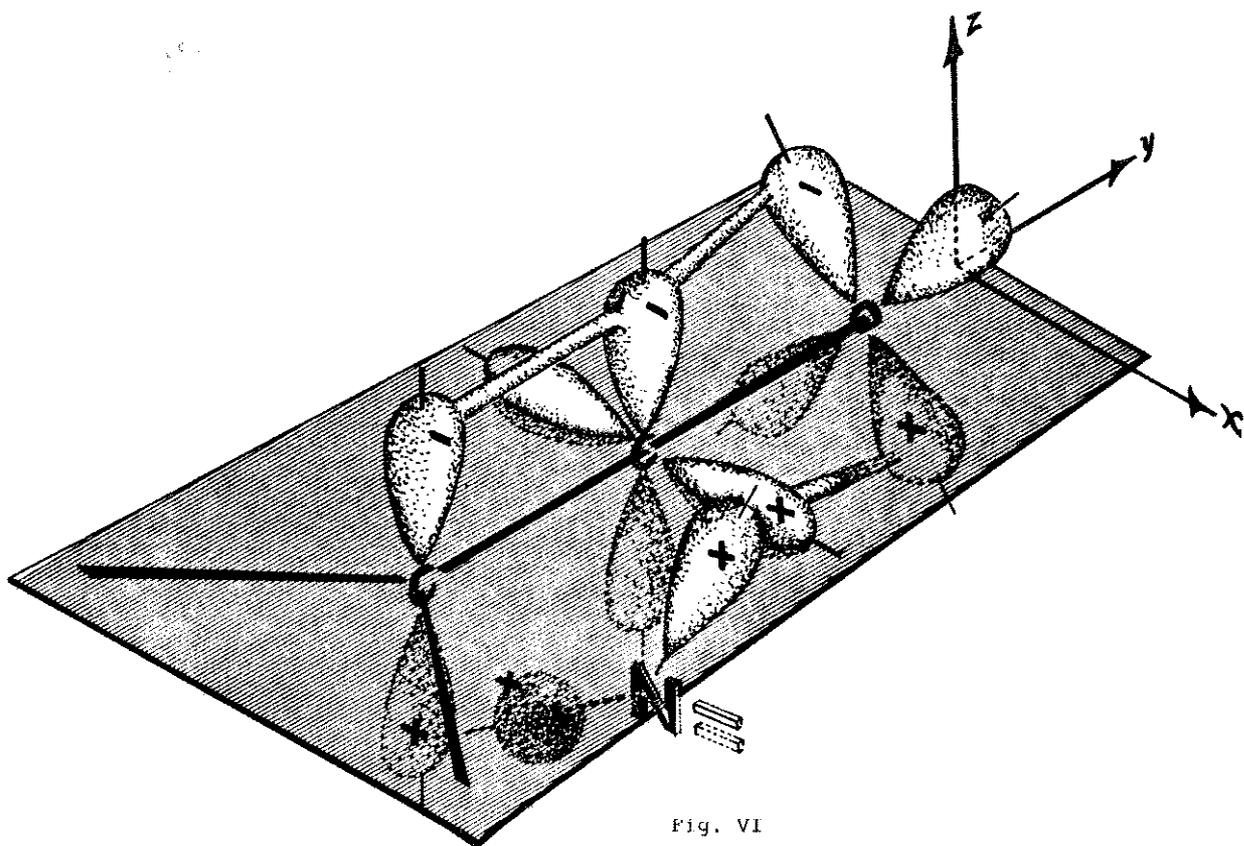


Fig. VI

deslocalizados.

Entretanto Zimmerman utilizou uma outra visão alternativa, que pode ser aplicado para a formação de XIV, que embora simultâneo, envolve dois componentes importantes. O primeiro é um ataque eletrofílico do carbono carbonilo sobre o orbital cheio do nitrogênio; isto deixa um centro catiônico sobre o nitrogênio e um semi-enolato na porção do ceteno durante a formação do estado de transição. O segundo componente do mecanismo é então a ligação entre o enolato com o próton do centro catiônico, através de um processo sigmatrópico. A inspeção da figura VI revela que há seis eletrons deslocalizados, incluindo aquele inicialmente posicionado sobre o oxigênio. Como existem zero inversões entre os sinais dos orbitais relacionados, temos um sistema de Hückel que possuindo seis eletrons, estabiliza o estado de transição, tornando a ciclização termicamente permitida.

Utilizando-se esta aproximação, não se tem necessidade de fazer nenhuma suposição de como as moléculas reagentes se aproximam, já que a estereoquímica fica estabelecida pelos orbitais moleculares participantes. A conclusão no entanto é a mesma obtida pela teoria de Woodward e Hoffman, os hidrogênios das posições 3 e 4 do composto XIV são cis.

Voltando ao esquema proposto para o mecanismo da reação, existe também a possibilidade de se atingir o cíclico cis XIV, através do intermediário B. Nesta sequência a estereoquímica de XIV é determinada na passagem de A para B, conforme demonstra-se a seguir.

A estereoquímica do carbono 2 (vide esquema) da ciclopropanona formada, pode ser explicada utilizando-se o conceito de Zimmerman<sup>76</sup> de que o curso da cetonização do enol A é determinado pelo "ataque prototrópico preferencial do lado menos impedido da dupla ligação do enol". Considera-se para este propósito que o anel

da iminopiridina B, possui um volume espacial maior do que um grupo fenila. Desta maneira o próton deve se aproximar pelo lado em que esteja a fenila do carbono 3, ou seja, pela parte menos impedida, segundo um processo de adição trans.

Zimmermann desenvolveu o postulado baseando-se em estudos da cetonização de um anel exocíclico. Entretanto no presente estudo temos uma cetona cíclica, e a extensão realizada baseia-se em trabalhos de outros pesquisadores<sup>77</sup>, cuja conclusão é análoga.

#### II.7 Isolamento da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida. (XXIV)

Na reação realizada em éter etílico ou em metanol entre a difenilciclopropenona e a 2-amino-3-metilpiridina, foi isolado nas frações solúveis em éter um sólido branco com ponto de fusão 169-170°, com rendimento de 8% (tanto em éter como em metanol). Este produto não foi discutido anteriormente, uma vez que só a 2-amino-3-metilpiridina o produziu. Discutindo agora parece tornar mais fácil sua apresentação, não truncando a sequência do raciocínio anterior. Seu espectro RMP mostrou-se bem simples. Em  $\delta$ 1,75 um pico simples com integração relativa a três prótons, que pode ser referente a um grupo metila. Entre 6,60 e 7,30 uma absorção múltipla com a integração mostrando vinte e dois prótons. Um sinal simples e estreito em  $\delta$ 7,38 condizente com dois prótons. Finalmente em  $\delta$  8,12 uma absorção dupla duplamente desdobrada, tendo como constantes de acoplamento 4,0 e 2,0 Hz, com a integração evidenciando um próton. A integração deste espectro sugere um produto de adição de dois equivalentes de difenilciclopropenona, para um de 2-amino-3-metilpiridina. Desta maneira a absorção múltipla de vinte e dois hidrogênios entre  $\delta$ 6,60 e 7,30 deve ser referente a quatro grupos fenilas e os outros hidrogênios, podem ser comparados com os da po-

sição 4 e 5 da 2-amino-3-metilpiridina. Consequentemente o sinal em  $\delta 8,12$  deve ser proveniente do hidrogênio da posição 6, que por estar próximo do nitrogênio do anel, sofre uma desproteção, em virtude do caráter eletronegativo do hétéro-átomo. Já a absorção simples em  $\delta 7,38$  pode ser referida à presença de dois hidrogênios olefínicos, pertencentes a dois grupamentos derivados do ácido cis-2,3-difenilacrílico. Saliencia-se a ausência de picos largos provenientes de ligações tipo -NH ou -OH.

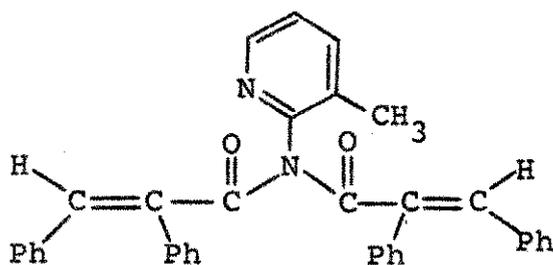
O espectro infra-vermelho em solução de clorofórmio não mostrou também absorções de ligações -NH ou -OH: 1682, 1615, 1600, 1575, 1495 e  $1450 \text{ cm}^{-1}$ .

O espectro de massa forneceu um íon molecular em 520 unidades de massa, evidenciando novamente um produto de adição 2:1.

A hidrólise em etanol com 20% de KOH, forneceu dois equivalentes de ácidos cis-2,3-difenilacrílico e um de 2-amino-3-metilpiridina.

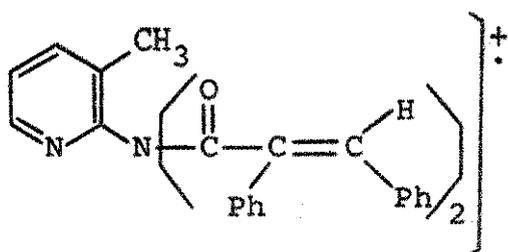
Essas informações sugerem que se trata de um composto derivado da 2-amino-3-metilpiridina, tendo dois substituintes derivados do ácido cis-2,3-difenilacrílico. O que falta saber é se tais substituintes estão sobre o mesmo nitrogênio, ou seja o exo, ou um sobre este e o outro sobre o do anel. Observando a absorção do próton 6 no espectro RMP em  $\delta 8,12$  (dd,  $J = 4,0$  e  $2,0$  Hz), e comparando com o mesmo próton da N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb), que absorve em  $\delta 8,20$  (dd,  $J = 5,0$  e  $2,0$  Hz), pode-se supor que tais prótons possuem vizinhanças semelhantes. Também um único sinal em  $\delta 7,38$  para os hidrogênios olefínicos, e a presença de uma única absorção para a carbonila no infra-vermelho ( $1682 \text{ cm}^{-1}$ ), sugerem que os dois substituintes sejam equivalentes. Isto faz supor que estejam sobre o mesmo nitrogênio exo, e trata-se de uma N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida

(XXIV).

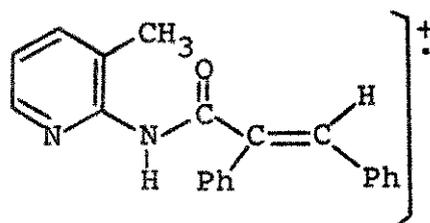


XXIV

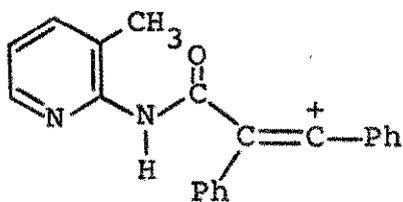
A fragmentação do espectro de massa mostrou-se bem semelhante à de XIIIb. Os fragmentos mais abundantes foram:



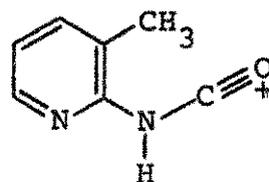
m/e 520 (7%)



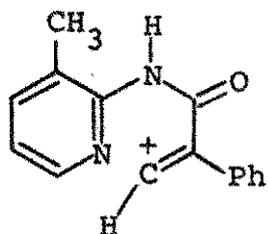
m/e 314 (17%)



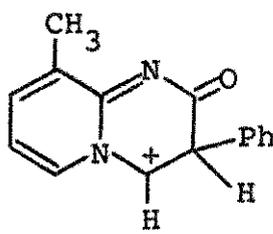
m/e 313 (12%)



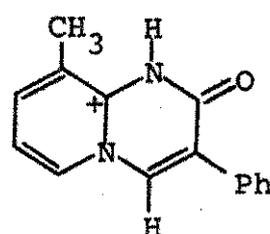
m/e 135 (36%)



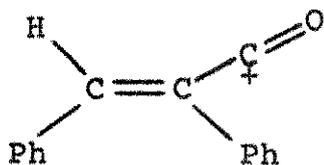
e/ou



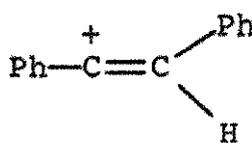
e/ou



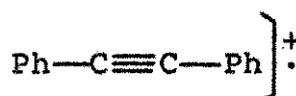
m/e 237 (31%)



m/e 207 (31%)



m/e 179 (100%)



m/e 178 (18%)

A análise elementar também confirmou tratar-se de um produto de adição 2:1, condizente com um produto de fórmula  $C_{36}H_{28}N_2O_2$ .

A formação do composto XXIV pode ser vista seguindo o esquema proposto anteriormente para o mecanismo das 2-aminopiridinas, até se atingir o produto de cadeia aberta XIII. Este agora deve atacar, através do nitrogênio do anel a difenilciclopropenona, do mesmo modo e sequência que as 2-aminopiridinas, ou seja, tem-se um ataque conjugado à carbonila. Formar-se-ia então um intermediário semelhante ao A, que por sua vez pode originar o ceteno C. Este seria bloqueado pelo nitrogênio exo formando o composto XXIV.

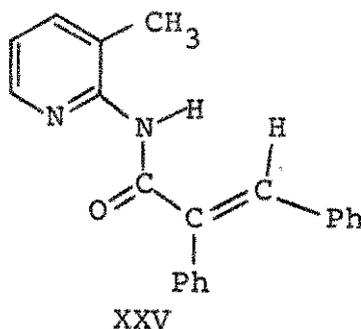
Sugere-se no mecanismo acima a possibilidade de XIII reagir com a difenilciclopropenona. Afim de se comprovar procedeu-se a reação da difenilciclopropenona com XIII em metanol durante cinco dias. O espectro RMP da mistura formada revelou pequena quantidade do produto 2:1, analisado através do sinal em  $\delta 1,75$  referente ao grupo metila. Entretanto essa mistura era constituída quase que exclusivamente de reagentes.

Afim de se tentar obter maior porcentagem de produto 2:1, procedeu-se a reação sob refluxo em benzeno. Após três dias evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado com diclorometano e hexano, fornecendo 81% de sólido branco com ponto de fusão  $169-170^\circ$ , idêntico ao do produto 2:1 anteriormente obtido.

Esta reação foi feita em refluxo de benzeno e não de metanol, afim de se evitar competição deste solvente com a difenilciclopropenona formando o cis-2,3-difenilacrilato de metila, que se formou em todas as reações executadas em metanol.

Através da construção do modelo molecular para a N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb), verificou-se que das quatro possibilidades de existência de estruturas planares, apenas uma não apresentava interações espaciais do grupo metila com a ca-

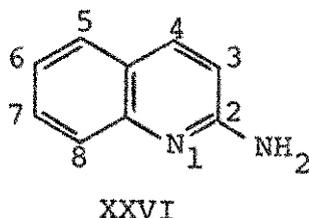
deia lateral. Entretanto esta conformação XXV apresenta uma inte-



ração dipolar entre as ligações (C-N)<sub>anel</sub> com C=O, que talvez a torne mais energética do que uma conformação não planar. Por outro lado, numa possível estrutura não planar, o efeito +M do grupo -NH na direção do anel, pode prevalecer em relação ao mesmo efeito na direção da carbonila. Se for o caso, o nitrogênio do anel torna-se mais nucleofílico, podendo atacar outra molécula de difenilciclopropenona. Esta maior nucleofilicidade talvez seja responsável pela ocorrência do produto de adição 2:1, isolado na reação da 2-amino-3-metilpiridina, e ausente naquelas efetuadas com outras aminopiridinas.

#### II.8 Reação da difenilciclopropenona com 2-aminoquinolina (XXV)

A intenção ao se realizar a experiência em pauta, era de se verificar o efeito que um núcleo benzênico condensado ao anel da 2-aminopiridina, teria sobre a reação com difenilciclopropenona.



A reação foi efetuada a temperatura ambiente durante sete dias em metanol, após o que evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em diclorometano e hexano, fornecendo um sólido branco com ponto de fusão 187-188<sup>o</sup>, e um rendimento de 55%. O espectro RMP das água-mães mostrou ainda haver reagentes, além do inevitável

cis-2,3-difenilacrilato de metila em aproximadamente 6%.

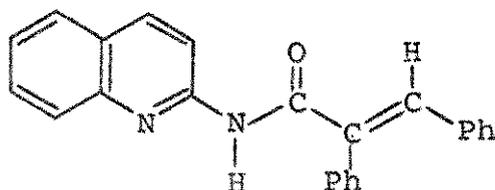
O espectro RMP em  $\text{CDCl}_3$  apresentou uma integração condizente com um produto de adição 1:1. Entre  $\delta 6,86$  e  $7,90$  revelou uma absorção múltipla referente a quatorze prótons, que foi interpretado como tendo dez prótons pertencentes a dois grupos fenilas, e os quatro restantes comparados com os hidrogênios das posições 5, 6, 7 e 8 do anel da 2-aminoquinolina (absorvem entre  $6,93$  e  $7,64$  (m)). O sinal simples e estreito em  $\delta 8,00$  relativo a um próton foi associado ao hidrogênio olefínico de um grupamento derivado do ácido cis-2,3-difenilacrílico, bastante semelhante ao encontrado no espectro das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas XIII. Uma absorção larga em  $\delta 8,10$ , que desapareceu após tratamento com óxido de deutério, foi associada à presença de um próton lábil tipo  $-\text{NH}$ . O pico duplo em  $\delta 8,15$  com constante de acoplamento de  $9,0$  Hz relativo a um próton, foi comparado com o hidrogênio da posição 4 da 2-aminoquinolina ( $\delta 7,75$ , d,  $J=9,0$  Hz). Em  $\delta 8,50$  mostrou um sinal duplo com constante de acoplamento de  $9,0$  Hz, e integração de um próton, foi comparado com o hidrogênio da posição 3 da 2-aminoquinolina ( $\delta 6,57$ , d,  $J=9,0$  Hz). Este sinal apontava um deslocamento de  $1,93$  p.p.m. em relação ao da 2-aminoquinolina, semelhante ao efeito que foi observado nos compostos XIII, que não possuíam substituintes na posição 3. Aqui a explicação é análoga, ou seja, trata-se de um deslocamento anisotrópico em vista da proximidade deste hidrogênio em 3 com a carbonila da cadeia lateral.

O espectro infra-vermelho obtido em clorofórmio era também semelhante aos das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas XIII :  $3388, 1676, 1596, 1577, 1495$  e  $1425 \text{ cm}^{-1}$ .

A análise elementar apresentou um resultado condizente com um produto de adição 1:1, ou seja,  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ .

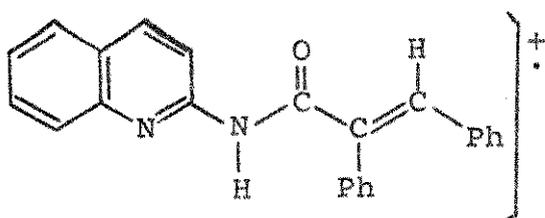
Estes resultados possibilitaram postular para o produto u-

ma estrutura XXVII, ou seja, N(2-quinolil)cis-2,3-difenilacrilamida.

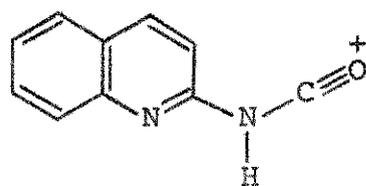


XXVII

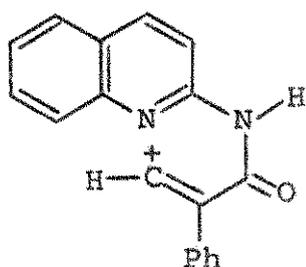
O espectro de massa mostrou um íon molecular em 350 unidades de massa. Os picos mais abundantes foram:



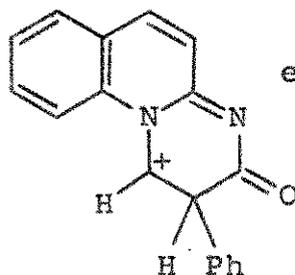
m/e 350 (70%)



m/e 171 (25%)

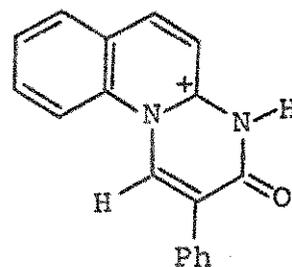


e/ou

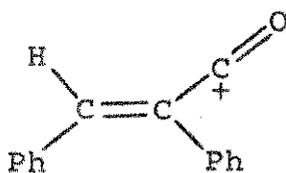


e/ou

m/e 273 (54%)



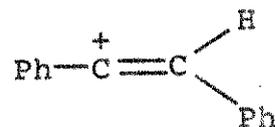
m/e 245 (41%)



m/e 207 (13%)



m/e 178 (30%)



m/e 179 (100%)

Esta reação não forneceu produtos cíclicos, assim como a 2-amino-6-metilpiridina também não. A explicação aqui pode ser a mesma, ou seja, o anel condensado nas posições 5 e 6 da 2-aminopiridina deve exercer algum efeito espacial, mais efeito eletrônico, tornando tais compostos instáveis. O fator eletrônico pode ser visualizado comparando-se a basicidade da piridina ( $pK_a = 5,23$ ) com

a da quinolina ( $pK_a = 4,80$ )<sup>78</sup>. Deste modo o anel condensado à piridina parece que retira eletrons do nitrogênio, uma vez que a piridina é mais básica que a quinolina. O fato de que após sete dias ainda havia reagentes, pode ser interpretado também como devido ao efeito espacial do anel condensado, de dificultar a aproximação do eletrófilo sobre o nitrogênio do anel.

### II.9 Reação com 3-aminopiridina

Já foi comentada a reação da difenilciclopropenona com piridina<sup>23</sup>. As com 2-aminopiridinas foram discutidas neste trabalho. Verificou-se também que anilina não reage. É sabido que as 3-aminopiridinas se assemelham muito a anilinas nas reações com aldeídos e cetonas<sup>79</sup>. Deste modo parece óbvio que seria valioso estudar a reatividade da 3-aminopiridina com a difenilciclopropenona, a fim de se comparar com os compostos mencionados.

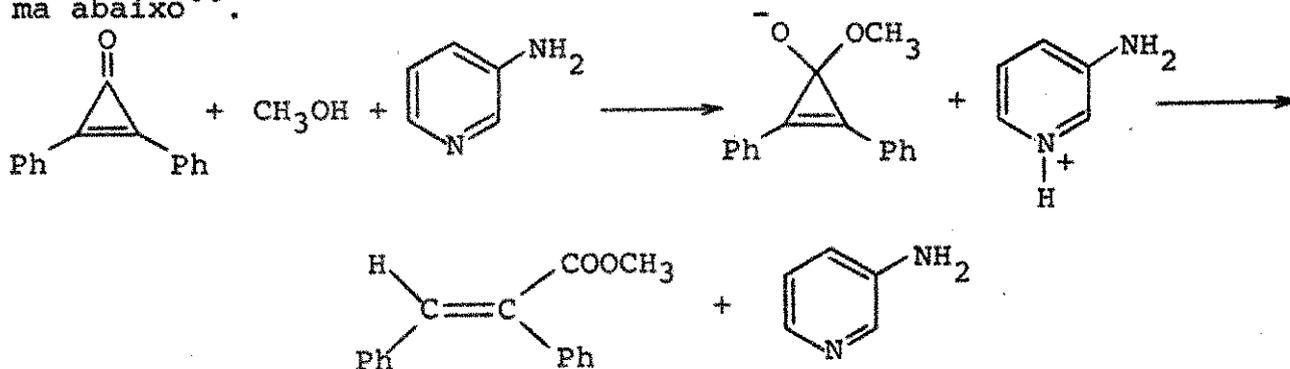
Inicialmente procedeu-se a reação em éter etílico durante um dia, isolando-se um sólido preto insolúvel com 62% de rendimento, que fundia acima de  $220^{\circ}$ , mas num intervalo grande de temperatura. Os espetros RMP e infra-vermelho não forneceram informações capazes de possibilitar sua identificação. O I.V. apresentou poucos picos, e além disso eram largos, sugerindo a possibilidade de tratar-se de material polimérico.

Tentou-se a reação em metanol durante três dias a temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e obteve-se um resíduo branco que foi recristalizado em mistura de éter etílico e hexano, fornecendo um sólido branco com ponto de fusão  $74-76^{\circ}$ , com rendimento de 90%. O espectro infra-vermelho em KBr mostrou ser idêntico ao de uma amostra autêntica de cis-2,3-difenilacrilato de metila, preparada independentemente<sup>64</sup>. Recuperou-se ainda a 3-aminopiridina utilizada. Para verificar se na formação do éster ocorria partici-

pação da 3-aminopiridina, deixou-se uma solução de difenilciclopropenona em metanol, durante cinco dias. Evaporou-se o solvente e o espectro RMP do resíduo, mostrou haver apenas reagentes. Concluiu-se então que a 3-aminopiridina deveria participar da reação agindo como uma base ou como um sistema nucleofílico.

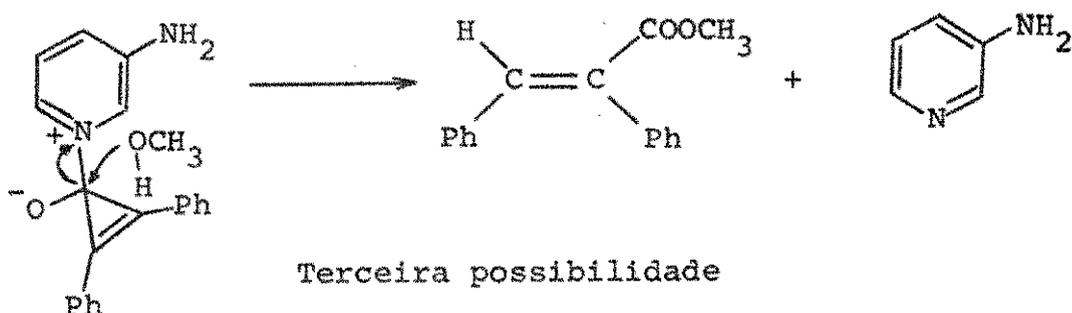
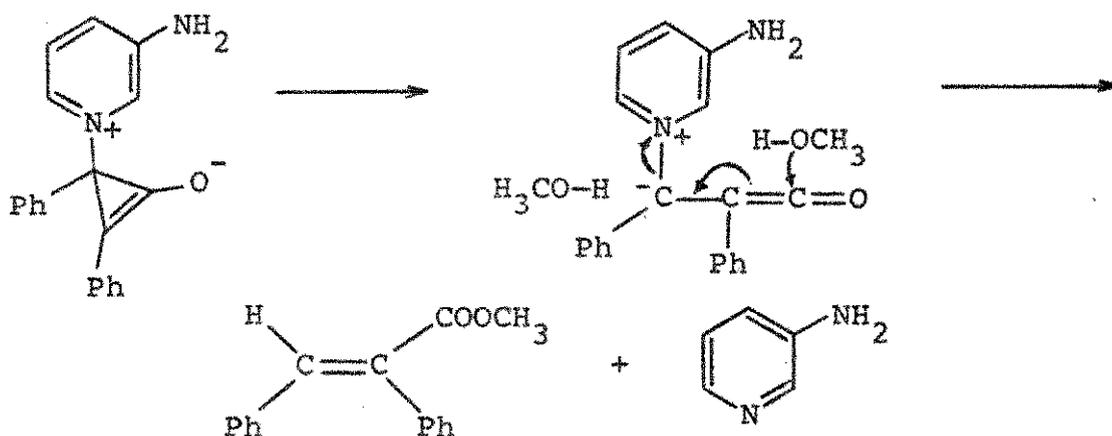
Uma vez que a reação com piridina<sup>23</sup> foi executada em refluxo de metanol, tentou-se a reação da 3-aminopiridina nestas condições. Após duas horas de refluxo (igual tempo foi utilizado na reação com piridina), evaporou-se o solvente e o resíduo foi tratado com éter etílico e hexano, fornecendo um sólido branco com p.f. 74-76°, e rendimento de 70%, que indicou ser o cis-2,3-difenilacrilato de metila. Os 30% restantes eram constituídos de reagentes.

Na formação do éster metílico como foi mencionado, há participação da 3-aminopiridina, talvez da maneira que sugere o esquema abaixo<sup>80</sup>.



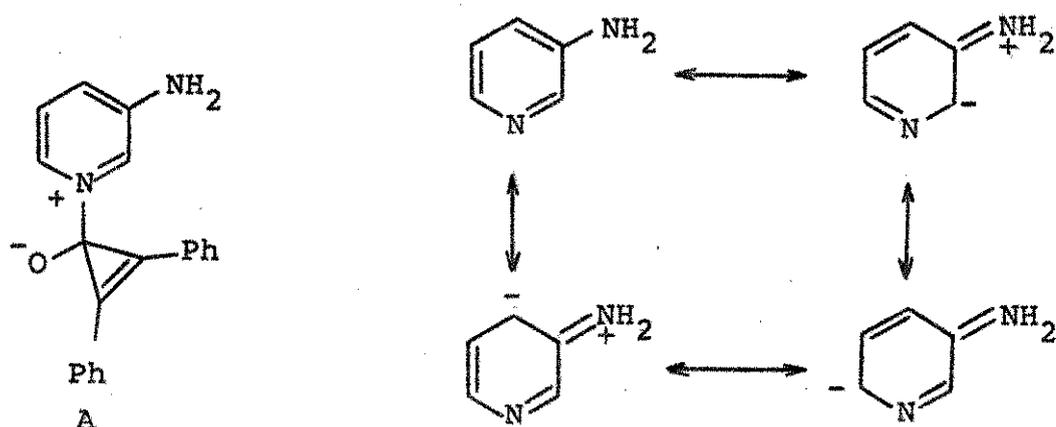
Outra possibilidade de formação do éster seria através de um ataque nucleofílico conjugado do nitrogênio do anel, com formação de um ceteno intermediário que seria bloqueado pelo metanol, eliminando a piridina e formando o éster.

Uma terceira possibilidade consistiria de um ataque nucleofílico do nitrogênio do anel sobre a carbonila da difenilciclopropenona. Formar-se-ia um intermediário que através de um processo simultâneo, seria bloqueado pelo metanol com abertura do anel de três membros e eliminação da piridina.



Conforme foi mencionado na introdução do presente trabalho, Lown e Matsumoto<sup>23</sup> realizaram reações da difenilciclopropenona com piridina e derivados, isolando-se compostos cíclicos, onde era postulado um ataque do nitrogênio do anel à carbonila. No presente trabalho não foi isolado nenhum cíclico na reação da 3-aminopiridina. Se esta atacasse a difenilciclopropenona, poderia formar o intermediário A, que talvez não ciclizasse em virtude das posições 2 e 6 (e também a 4) do anel serem menos eletrofílicas que as correspondentes posições da piridina. Isto é devido ao efeito +M do grupo amino que imprime maior densidade eletrônica a essas posições conforme mostra as formas de ressonância da 3-aminopiridina.

Em todas as reações executadas sob refluxo em metanol, isolou-se alguma quantidade de cis-2,3-difenilacrilato de metila. No entanto na reação com piridinas e derivados, seus autores<sup>23</sup> não mencionaram a formação do éster. A reação com piridina foi então repetida, fazendo-se um refluxo em metanol durante duas horas, iso-



lando-se o sólido verde insolúvel a frio, correspondente ao cíclico Xa (50%). A parte solúvel foi então evaporada e o resíduo recristalizado com éter etílico e hexano, obtendo-se 41% de um sólido branco, p.f. 74-76<sup>o</sup>, cujo espectro I.V. apresentou-se idêntico ao de uma amostra autêntica de cis-2,3-difenilacrilato de metila. Sua formação pode ser explicada da mesma maneira que foi mostrada para a 3-aminopiridina.

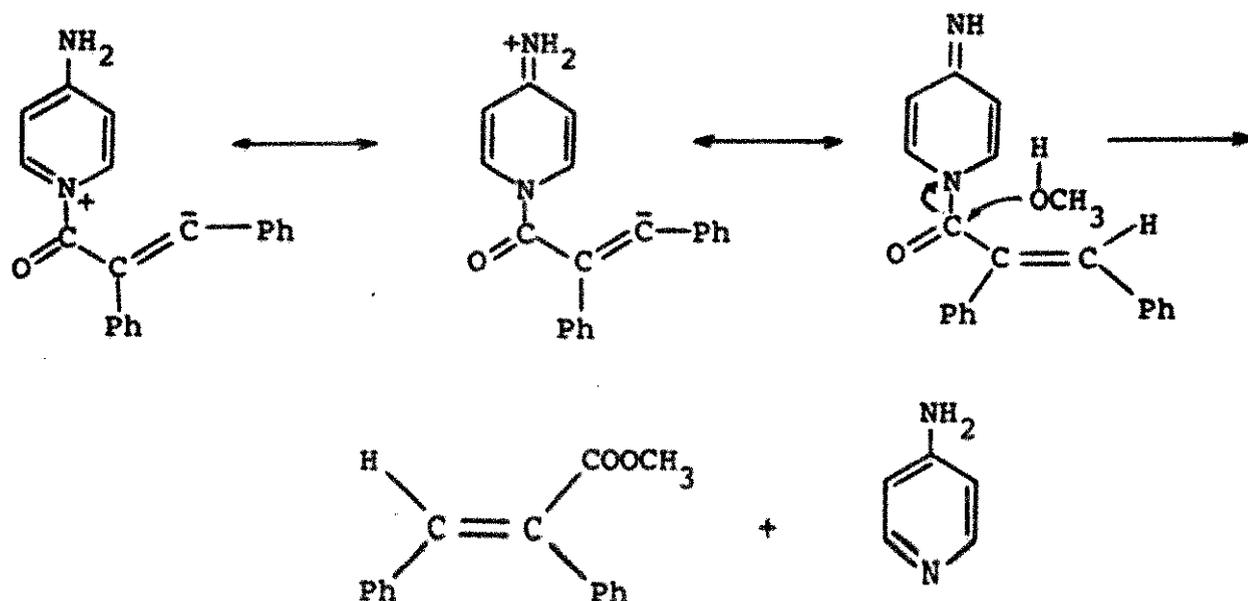
Os mesmos autores mencionaram também que a 2-metilpiridina não reagia com a difenilciclopropenona. Repetiu-se a reação a temperatura ambiente durante dois dias em metanol. O resíduo da reação analisado através do espectro RMP, indicou a presença apenas de reagentes. Realizou-se a seguir a reação em refluxo de metanol durante duas horas, e a mistura obtida mostrou também ser constituída apenas de reagentes, não evidenciando a formação do éster metílico. O fato de não formar produtos cíclicos, foi sugerido ser provocado pelo efeito espacial do grupo metila, dificultando o ataque nucleofílico do nitrogênio sobre a difenilciclopropenona. A ausência do éster, apesar da 2-metilpiridina (pKa 5,97) ser mais básica que a piridina (pKa 5,17)<sup>79</sup>, parece sugerir que o mecanismo proposto para sua formação com a 3-aminopiridina (pKa 5,98) onde esta age como base catalizando a formação do éster, seja prejudicado. Este fato é evidenciado tendo em vista a 2-metilpiridina e a 3-aminopiridina apresentarem valores de pKa praticamente iguais.

Conclui-se portanto que as reações de formação do éster com piridinas, podem ser melhor representadas pelos dois mecanismos nos quais o núcleo piridínio atua como nucleófilo.

### II.10 Reação com 4-aminopiridina

A 3-aminopiridina (pKa 5,98) apresentou uma reatividade diferente da 2-aminopiridina (pKa 6,86) e também da piridina (pKa 5,17), quando reagem com a difenilciclopropenona. Sendo a 4-aminopiridina (pKa 9,17)<sup>79</sup> mais básica que as anteriores, seria interessante comparar sua reatividade com aquelas.

A reação processada em metanol durante dois dias forneceu um sólido branco, ponto de fusão 73-75<sup>o</sup>, com rendimento de 100%. Seu espectro infra-vermelho mostrou-se idêntico ao de uma amostra autêntica de cis-2,3-difenilacrilato de metila. Na reação recuperou-se ainda a 4-aminopiridina utilizada. A formação do éster pode ser explicada da mesma forma sugerida para a 3-aminopiridina. A possibilidade da aminopiridina ajudar a retirada do próton do metanol, para este atacar a difenilciclopropenona, é maior em virtude da basicidade da 4-aminopiridina ser superior. No entanto o mecanismo em que se tem o ataque conjugado desta sobre o nitrogênio do anel, com formação de um intermediário ceteno que é bloqueado pelo metanol, eliminando a aminopiridina e formando o éster, não pode ser desprezada. O outro mecanismo possível onde há um ataque à carbonila da difenilciclopropenona, parece ser mais viável aqui em virtude da conjugação do par de elétrons não compartilhado do grupo amino com os elétrons pi da piridina. O intermediário carbonílico formado apresenta uma carga negativa sobre o carbono terminal da ligação dupla, que através de um rearranjo prototrópico pode originar um composto de cadeia aberta. Este por sua vez pode ser interceptado pelo metanol originando o éster e eliminando a piridina.



A fim de comparar sua reatividade com a da piridina, realizou-se também a reação sob refluxo em metanol durante duas horas, isolando-se o *cis*-2,3-difenilacrilato de metila com 100% de rendimento e recuperando-se a 4-aminopiridina original.

Procedeu-se a seguir a reação com éter etílico durante dois dias. Separou-se a parte insolúvel, que era um sólido branco, ponto de fusão  $160\text{-}162^\circ$ , e rendimento de 70%. Seu espectro RMP em  $\text{CDCl}_3$  contendo gotas de  $\text{CH}_3\text{OD}$  (para ajudar a solubilidade), mostrou tratar-se de um produto de adição 1:1. Em  $\delta 4,51$  uma absorção larga relativa a dois hidrogênios, foi interpretado como devida à presença de um grupo  $-\text{NH}_2$ . Um sinal duplo um pouco largo em  $\delta 6,60$ , com constante de acoplamento de aproximadamente 7,0 Hz, foi comparada com os hidrogênios das posições 3 e 5 da 4-aminopiridina, que absorvem em  $\delta 6,43$  (dd,  $J=5,0$  e  $2,0$  Hz). Entre  $\delta 6,90$  e  $7,40$  uma absorção múltipla relativa a dez prótons foi atribuída à presença de dois grupos fenilas. Em  $\delta 7,75$  um pico triplo (não era uma absorção tripla perfeita) com a integração indicando três prótons. O pico central foi interpretado como relativo a um hidrogênio olefínico, semelhante ao que se observou nas *N*(2-piridil)*cis*-2,3-difenilacrilami

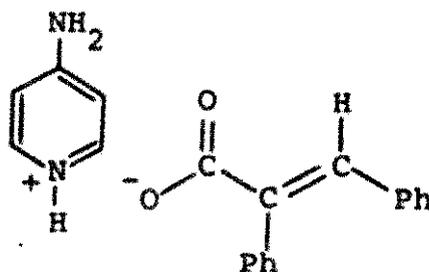
das (XIII). Os dois picos da extremidade, com constante de acoplamento de aproximadamente 7,0 Hz, foram assinalados como correspondentes aos hidrogênios 2 e 6 da 4-aminopiridina que absorvem em  $\delta 8,13$  (dd,  $J=5,0$  e  $2,0$  Hz). Portanto os hidrogênios 2 e 6 da 4-aminopiridina estão um pouco desprotegidos, comparando-os com os do produto isolado. Este não deve ser do mesmo tipo que as acrilamidas XIII, pois não ocorreu nenhum deslocamento para campo baixo, de hidrogênios vizinhos ao grupo  $-NH_2$ , que aliás absorvem como que não tivessem participado da reação. Em conclusão, este produto não deve apresentar o substituinte acrilamida ligado ao grupo amino.

O espectro infra-vermelho obtido em KBr, confirmou não tratar-se de composto tipo XIII, pelas absorções acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$  e pela absorção larga em  $2470\text{ cm}^{-1}$ : 3313 (m), 3080 (m), 2470 (fraca e larga), 1650 (f), 1518 (m e larga), 1452 (fraca), 1390 (f), 1352 (f).

A possibilidade da acrilamida estar ligada diretamente sobre o nitrogênio do anel é remota, pois assim o espectro RMP não deveria apresentar dois prótons ligados ao nitrogênio exo e sim um único. Resta então a hipótese que se trata de um sal que é evidenciado pela absorção larga de  $2470\text{ cm}^{-1}$  no infra-vermelho<sup>81</sup>. Isto foi comprovado ao realizar-se a reação do ácido cis-2,3-difenilacrilico com 4-aminopiridina sob refluxo em clorofórmio durante um dia. Obteve-se um sólido branco com ponto de fusão  $160-162^\circ$  e rendimento de 88%. Seus espectros RMP e infra-vermelhos eram idênticos ao do produto isolado na reação com difenilciclopropenona.

Deste modo pode-se postular a estrutura XXVIII para o produto, ou seja, cis-2,3-difenilacrilato de 4-aminopiridínio.

A formação deste sal pode ser explicada pela presença de água no éter etílico. Isto ficou evidenciado ao realizar-se a reação em éter previamente seco em hidreto de cálcio. Nesta reação isolou-se apenas 40% de sal. O mecanismo provável pode ser visuali-



XXVIII

zado analogamente ao apresentado para a 3-aminopiridina, sendo que a água agora substitui o metanol. A base pode ajudar a retirada do próton da água que ataca a carbonila da difenilciclopropenona, formando o sal. O segundo mecanismo também é possível, ou seja, tem-se um ataque conjugado do nitrogênio do anel, formando um ceteno intermediário que seria interceptado pela água, eliminando a aminopiridina e formando o sal, seguindo o mesmo esquema sugerido para a formação do éster metílico, na reação com 3-aminopiridina. O terceiro mecanismo proposto naquela reação também é viável nesta, ou seja, do ataque do nitrogênio do anel à carbonila resulta um intermediário que é bloqueado pela água formando o sal e eliminando a aminopiridina.

### II.11 Reação com 2-aminopiridinas substituídas com grupos atratores de elétrons

A fim de se verificar o efeito que um grupo atrator de elétrons ligado ao anel da 2-aminopiridina, exercia sobre a combinação com a difenilciclopropenona, procedeu-se a reação desta com a 2-amino-5-bromopiridina e a 2-amino-5-cloropiridina. A desativação provocada por esses grupos é proveniente do efeito indutivo -I que exercem.

#### II.11.1 Reação com 2-amino-5-bromopiridina

Os reagentes foram dissolvidos em metanol e após

vinte dias a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente e o espectro RMP do resíduo indicava haver apenas reagentes. Utilizando-se tetrahidrofurano como solvente, repetiu-se a reação, e após doze dias o espectro RMP do resíduo mostrava não ter havido reação.

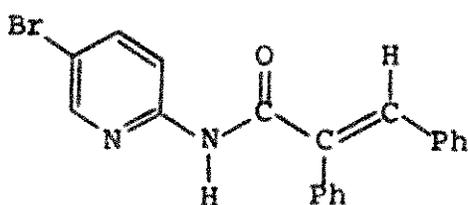
Tentou-se então a reação sob refluxo em benzeno durante cinco dias. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em diclorometano-hexano, fornecendo um sólido branco com ponto de fusão 161-162<sup>o</sup>, em 80% de rendimento. O espectro RMP em CDCl<sub>3</sub> apresentou uma absorção entre  $\delta$ 6,80 e 7,70 referente a onze hidrogênios, que foi postulada como devida a dois grupos fenilas e o próton restante foi comparado com o da posição 4 da 2-amino-5-bromopiridina. Em  $\delta$ 7,80 um sinal largo com integração sugerindo um hidrogênio, foi referido como devido a uma ligação -NH. Um pico simples e estreito em  $\delta$ 7,90, foi associado ao hidrogênio olefínico de um grupamento derivado do ácido cis-2,3-difenilacrílico, bastante semelhante ao encontrado no espectro das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII). A absorção dupla em  $\delta$ 8,17 com constante de acoplamento de 3,0 Hz foi relacionada como equivalente ao hidrogênio da posição 6 da 2-amino-5-bromopiridina. Em  $\delta$ 8,26 um sinal duplo tendo constante de acoplamento de 9,0 Hz, foi comparado com o hidrogênio da posição 3 da aminopiridina utilizada como reagente, que absorve em  $\delta$ 6,37 (d, J=9,0 Hz). Esse deslocamento de 1,89 p.p.m. foi interpretado como devido ao efeito anisotrópico em vista da proximidade de uma carbonila localizada na cadeia lateral. Esta observação já foi notada e comentada na discussão das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII) que possuem hidrogênio na posição 3. A integração deste espectro sugere portanto, tratar-se de um composto de adição 1:1.

O espectro infra-vermelho obtido em solução de clorofórmio era também semelhante às cis-2,3-difenilacrilamidas XIII:

3380, 1675, 1616, 1575, 1498, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

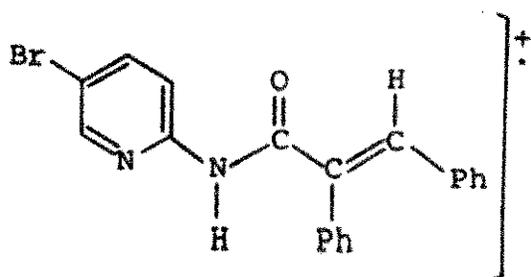
O espectro de massa apresentou um íon molecular em 380 unidades de massa. O átomo de bromo apresenta um isótopo<sup>82</sup> de massa 79 com 50,5% de abundância e outro de massa 81 com 49,4%. Desta maneira o pico de 380 unidades de massa corresponde ao isótopo 81, e observou-se também um pico com intensidade igual em 378 referente ao isótopo 79. A fragmentação se mostrou semelhante às das cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII), com a diferença que todos os fragmentos que continham bromo apresentavam dois picos com uma diferença de duas unidades, com intensidades relativas equivalentes, em virtude da abundância dos isótopos de bromo.

Deste modo pode-se sugerir uma estrutura para o produto, ou seja, trata-se de uma N(5-bromo-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIX).

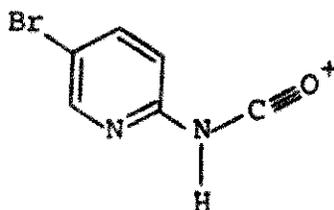


XXIX

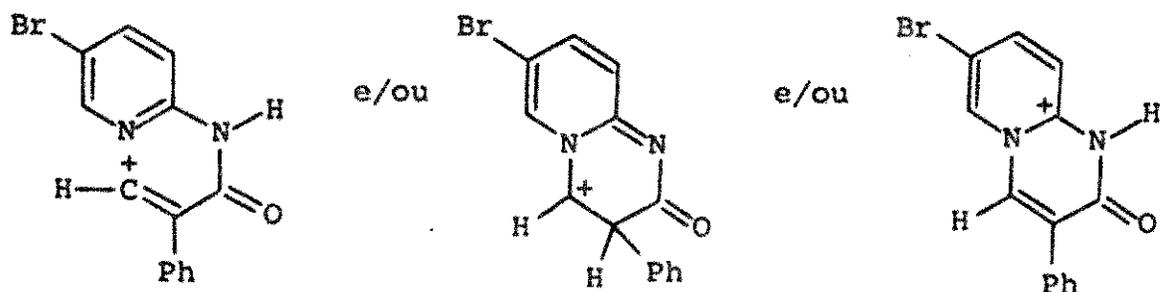
Os fragmentos mais abundantes do espectro de massa foram:



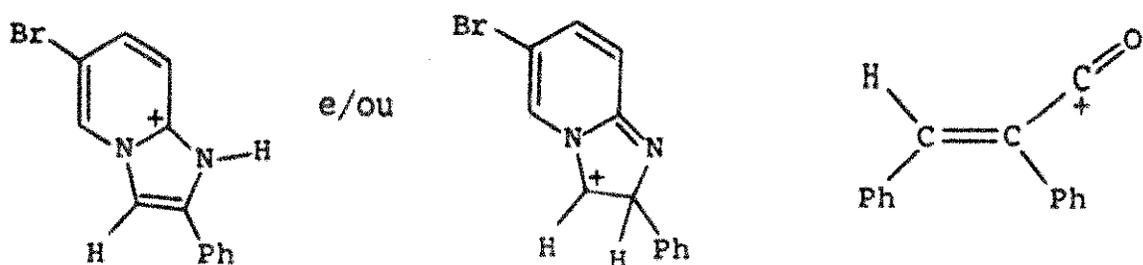
m/e 378 (31%) e m/e 380  
(31%)



m/e 199 (5%) e m/e 201 (5%)

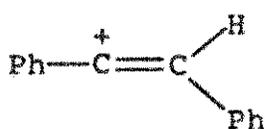


m/e 301(10%) e m/e 303(10%)

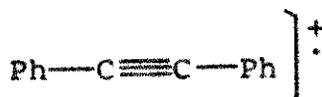


m/e 273(7%) e m/e 275(7%)

m/e 207(43%)



m/e 179(100%)



m/e 178(26%)

O fato da reação ter se realizado apenas quando efetuada sob refluxo, sugere que 2-amino-5-bromopiridina é menos reativa que as 2-aminopiridinas, devido ao efeito indutivo -I do bromo diminuir o poder nucleofílico do anel piridíneo. Este efeito pode ser evidenciado pelos valores de pKa que para a piridina é igual a 5,17 e para 3-bromopiridina 2,84<sup>79</sup>. Portanto o bromo está tornando a piridina menos básica, e seu efeito deve ser equivalente quando ligado ao anel da 2-aminopiridina.

### II.11.2 Reação com 2-amino-5-cloropiridina

A reação executada a temperatura ambiente em metanol, não forneceu produtos após cinco dias. Tentou-se então a reação em refluxo de benzeno durante cinco dias. Evaporou-se en-

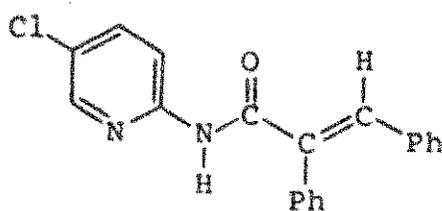
tão o solvente e o resíduo foi recristalizado em mistura de diclorometano e hexano, fornecendo um sólido branco com ponto de fusão 155-156<sup>o</sup>, com 68% de rendimento. O espectro RMP obtido em CDCl<sub>3</sub> apresentou uma absorção múltipla entre  $\delta$ 6,83 e 7,43 referente a dez prótons, que pode ser associada à presença de dois grupos fenilas. O sinal duplo duplamente desdobrado em  $\delta$ 7,55 com constantes de acoplamento 9,0 e 3,0 Hz e integração indicando um próton, foi comparado com o hidrogênio da posição 4 da 2-amino-5-cloropiridina. A absorção larga em  $\delta$ 8,10 correspondente a um próton foi atribuída a um grupo -NH. Em  $\delta$ 7,92 um pico simples e estreito referente a um próton, bem semelhante ao encontrado nas N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII). Um sinal duplo em  $\delta$ 8,04 correspondente a um próton, com constante de acoplamento de 3,0 Hz, foi atribuído como equivalente ao hidrogênio da posição 6 da 2-amino-5-cloropiridina. Em  $\delta$ 8,31 uma absorção dupla tendo constante de acoplamento de 9,0 Hz e integração de 1 próton, foi comparada com o hidrogênio da posição 3 da aminopiridina utilizada como reagente, que absorve em  $\delta$ 6,40. Esse deslocamento de 1,91 p.p.m. foi interpretado como devido ao efeito anisotrópico em vista da proximidade de uma carbonila localizada na cadeia lateral. Esta observação já foi notada e comentada na discussão das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII) que possuem hidrogênio na posição 3. A integração deste espectro sugere tratar-se de um composto de adição 1:1.

O espectro infra-vermelho obtido em solução de clorofórmio era também semelhante às cis-2,3-difenilacrilamidas XIII: 3387, 1689, 1620, 1582, 1506, 1390 cm<sup>-1</sup>.

O espectro de massa apresentou um íon molecular em 334 unidades de massa. O átomo de cloro apresenta um isótopo de massa 35 com 75,5% de abundância e outro de massa 37 com 24,4%<sup>83</sup>. Desta maneira o pico de 334 unidades de massa corresponde ao isóto-

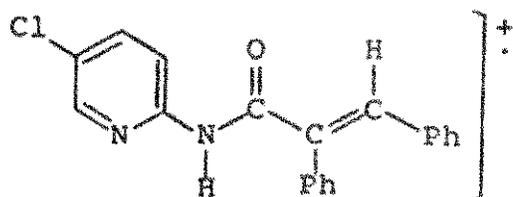
po 35, e observou-se também um pico em 336 com 3% da intensidade do anterior, referente ao isótopo 37. A fragmentação se mostrou semelhante às das *cis*-2,3-difenilacrilamidas (XIII), apesar de que os fragmentos que continham cloro eram pouco abundantes, dificultando a observação do pico referente ao isótopo 37.

Deste modo pode-se sugerir a estrutura XXX para o produto, ou seja, uma *N*(5-cloro-2-piridil)*cis*-2,3-difenilacrilamida.

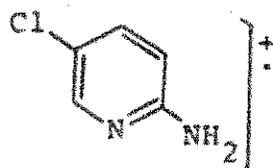


XXX

Os fragmentos mais abundantes do espectro de massa foram:

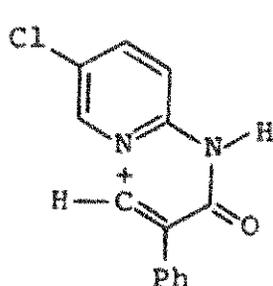


m/e 334 (12%) e m/e 336 (4%)

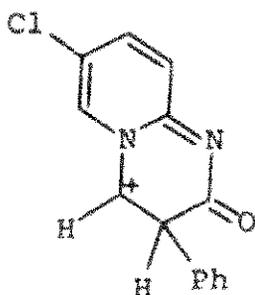


m/e 128 (19%) e

m/e 130 (6%)

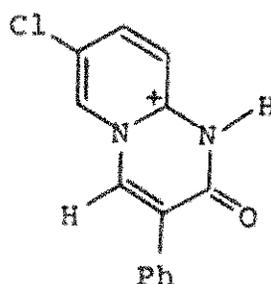


e/ou



e/ou

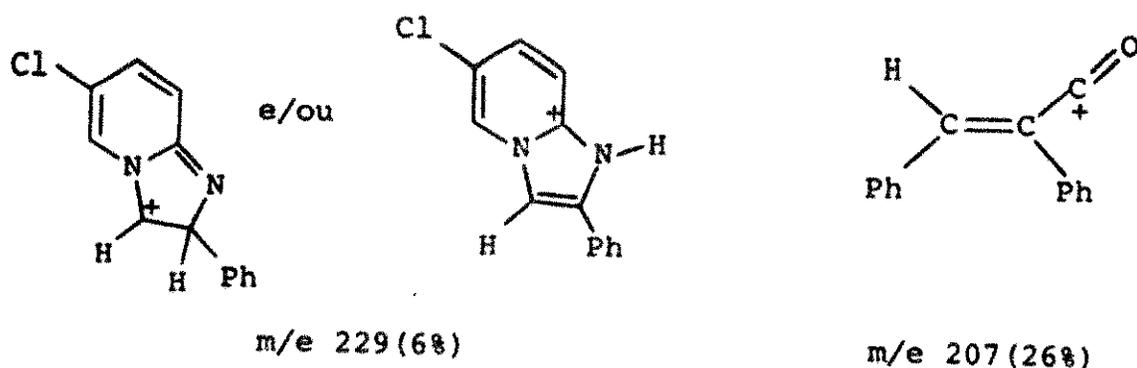
m/e 257 (7%)



m/e 179 (100%)



m/e 178 (40%)



Comparando a reação entre a 2-amino-5-cloropiridina e a 2-amino-5-bromopiridina com a difenilciclopropenona, parece que a diferença de eletronegatividade entre o cloro e o bromo, não exerceu influência sobre a reatividade. Com ambos compostos obteve-se o mesmo tipo de produto com rendimentos semelhantes.

Com a finalidade de se verificar até que grau de desativação do anel ocorria reação com difenilciclopropenona, procedeu-se a reação com 2-amino-3,5-dibromopiridina e 2-amino-3-nitropiridina. Com estes reagentes não se obteve reação, mesmo sob refluxo em benzeno. Portanto com esses compostos o anel está suficientemente desativado para impedir a reação.

### II.12 Reação com 2,3-diaminopiridina

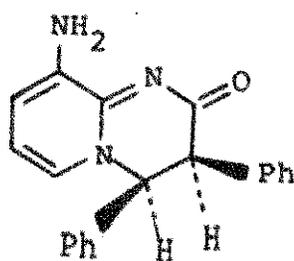
Após o estudo de reações da difenilciclopropenona com contendo substituintes atraentes de elétrons, seria de valor verificar o comportamento com grupos doadores de elétrons. Como um representante dessa classe utilizou-se a 2,3-diaminopiridina.

A reação foi realizada em éter etílico contendo 10% de tetrahydrofurano, para facilitar a dissolução da aminopiridina. Observou-se a precipitação lenta de sólido, e após um dia este foi filtrado e lavado com éter etílico, fornecendo 75% de material. Este foi dissolvido em diclorometano e precipitado com éter, originando um sólido esverdeado com ponto de fusão 177-178° em rendimento de 38%. Seu espectro RMP em  $\text{CDCl}_3$  contendo gotas de  $\text{CH}_3\text{OD}$  para

a dissolução, registrou um sinal duplo em  $\delta 4,43$  e outro em  $\delta 5,36$  com constantes de acoplamento de 7,0 Hz, e integração relativa a um hidrogênio por absorção. Um pico múltiplo entre  $\delta 6,40$  e  $7,33$ , com a integração indicando treze prótons foi relacionado com a presença de dois grupos fenilas e mais três hidrogênios que poderiam corresponder aos presentes na aminopiridina original. Comparando com os compostos cíclicos cis XIV isolados anteriormente, a constante de acoplamento de 7,0 Hz para os sinais duplos em  $\delta 4,43$  e  $5,36$ , parece revelar que se trata de um cíclico cis de estrutura análoga. O espectro entretanto não pode mostrar o sinal dos hidrogênios do grupo  $-NH_2$  da posição 3, que por serem lãbeis são trocados pelo deutério do solvente empregado, e por conseguinte não absorvem.

O espectro infra-vermelho obtido em KBr entretanto apresentou absorções acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , indicativo da presença do grupo  $-NH_2$ . Os picos principais foram: 3444, 3312, 1634 (C=O), 1606, 1592, 1492 (largo), 1458, 1412.

Confrontando os dados espectrais acima com aqueles dos compostos cíclicos cis XIV já discutidos, percebe-se uma grande analogia. Deste modo pode-se sugerir a estrutura XXXI, ou seja cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-amino-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-ona.



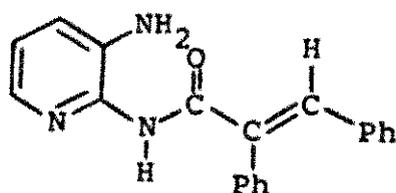
XXXI

Juntando-se mais éter às águas-mães da solução anterior, obteve-se um sólido verde em forma de agulhas, ponto de fusão  $184,5-185,5^\circ$ , com rendimento de 35%. O espectro RMP em  $CDCl_3$  sugere-

ria um produto de adição 1:1. Um pico largo em  $\delta 4,45$  relativo a dois hidrogênios, que desapareceu quando tratado com óxido de deutério, foi relacionado com o grupo  $-NH_2$  da posição 3 da 2,3-diaminopiridina utilizada como reagente. Entre  $\delta 6,90$  e  $7,23$  uma absorção múltipla com a integração sugerindo doze prótons, foi correlacionada com dois substituintes fenilas e mais dois hidrogênios, que foram comparados com aqueles das posições 4 e 5 da 2,3-diaminopiridina (absorvem entre  $\delta 6,60$  e  $7,00$  em sinal múltiplo sendo o solvente  $CDCl_3$  com  $CH_3OD$ ). Um pico múltiplo em  $\delta 7,68$  com a integração indicando dois hidrogênios, sendo que após tratamento com óxido de deutério, a absorção aparentava apenas um próton. Este pode se referir ao hidrogênio da posição 6 da 2,3-diaminopiridina, que absorve em  $\delta 7,46$  (o solvente utilizado foi  $CDCl_3$  contendo  $CH_3OD$ ). O próton lábil que foi trocado pelo deutério, pode corresponder a um grupo  $-NH$ . Em  $7,90$  um sinal simples e estreito com integração referente a um próton, foi interpretado como relativo a um hidrogênio olefínico de um grupamento cis-2,3-difenilacrilamida. Comparando-o com aqueles dos compostos de cadeia aberta XIII, percebe-se uma semelhança significativa.

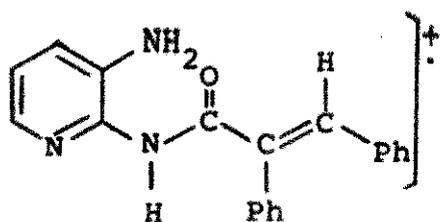
O espectro infra-vermelho obtido em KBr apresentava absorções principais em 3385, 3310, 3185, 1658, 1640, 1610, 1600, 1575, 1505,  $1460\text{ cm}^{-1}$ . O espectro de massa revelou um pico molecular em 315 unidades de massa, confirmando tratar-se de um produto de adição 1:1.

Comparando os dados espectrais com aqueles dos compostos XIII, constata-se uma grande semelhança, indicando possuírem estruturas análogas. Deste modo postulou-se a estrutura XXXII ou seja N(3-amino-2-píridil)cis-2,3-difenilacrilamida.

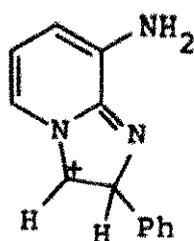


XXXII

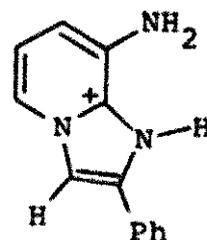
Os fragmentos mais abundantes do espectro de massa também eram equivalentes aos dos compostos de estrutura XIII:



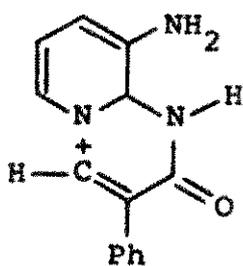
m/e 315 (23%)



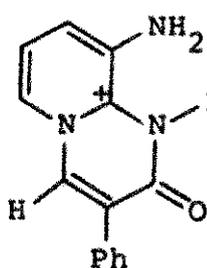
e/ou



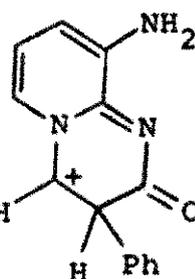
m/e 210 (10%)



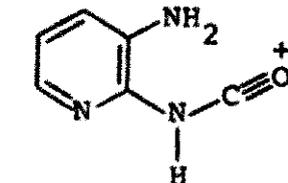
e/ou



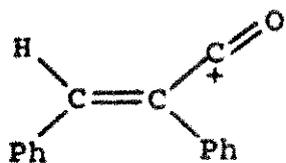
e/ou



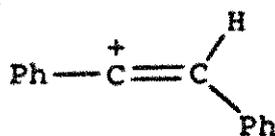
m/e 238 (29%)



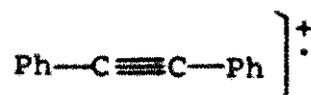
m/e 136 (31%)



m/e 207 (23%)



m/e 179 (100%)



m/e 178 (29%)

Na fração solúvel em éter juntou-se hexano havendo precipitação de sólido verde (5%), com ponto de fusão 184,5-185,5°, que revelou tratar-se do composto XXXII acima descrito.

II.12.1 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-amino-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XXXI) em metanol.

De todos os cíclicos cis preparados este foi o que apresentou maior estabilidade em solução. Enquanto aqueles, em solução de  $\text{CDCl}_3$  após um dia já se isomerizavam, este levou quinze dias. Por este motivo é que pode ser purificado por recristalização.

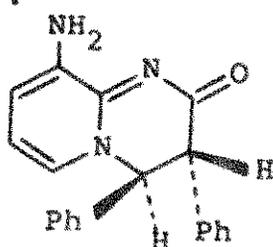
A isomerização de XXXI foi processada em refluxo de metanol durante três dias. O solvente foi evaporado e o resíduo foi tratado com éter etílico e pouco hexano precipitando um sólido verde (17%) com ponto de fusão  $184-185^\circ$ , cujo espectro I.V. em KBr mostrou ser idêntico ao N(3-amino-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXII).

Juntando-se mais hexano às águas-mães precipitou um sólido amarelado, com ponto de fusão  $124-125^\circ$ , e rendimento de 70%. Seu espectro RMP em  $\text{CDCl}_3$  era condizente com um produto de adição 1:1. Um pico duplo em  $\delta 4,12$  e outro em  $\delta 5,39$ , apresentavam constante de acoplamento de 2,5 Hz e integração de um hidrogênio por sinal. Entre estes dois sinais havia outro relativamente largo, centrado em  $\delta 4,83$  com a integração indicando dois prótons. Foi interpretado como referente ao substituinte amino ligado originalmente à posição 3 da 2,3-diaminopiridina. Uma absorção múltipla entre  $\delta 6,38$  e  $6,83$  com integração sugerindo dois prótons, foi comparada com os hidrogênios das posições 4 e 5 da aminopiridina (absorvem entre  $\delta 6,60$  e  $7,00$  também em sinal múltiplo, sendo o solvente empregado  $\text{CDCl}_3$  com  $\text{CH}_3\text{OD}$ ). O sinal múltiplo bastante intenso entre  $\delta 6,96$  e  $7,43$  era proporcional a onze prótons. Destes, dez podem corresponder a dois grupos fenilas e o hidrogênio restante foi referido à aquele da posição 6 da 2,3-diaminopiridina original (absorvia em  $\delta 7,46$ ).

O espectro infra-vermelho obtido em KBr apresentava absorções em: 3434, 3300, 1708 (fraca), 1640 (m), 1610 (m),

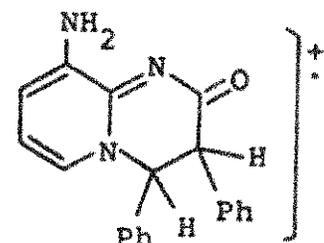
1495 (f), 1450 (m), 1415 (fraca), 1350 (m). O espectro de massa mostrava um íon molecular correspondente a 315 unidades de massa, confirmando portanto tratar-se de produto de adição 1:1.

Comparando os dados espectrais, principalmente o de RMP, com os dos produtos cíclicos trans XVI, provenientes também da isomerização em metanol dos cíclicos cis XIV, constata-se uma flagrante analogia. Trata-se portanto de um cíclico idêntico, ou seja, trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-amino-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XXXIII).

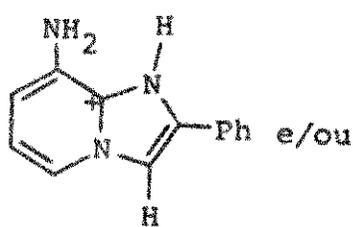


XXXIII

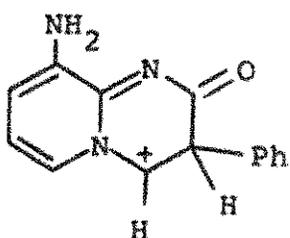
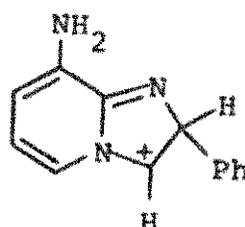
Os fragmentos mais abundantes do espectro de massa também eram análogos aos dos cíclicos trans XVI.



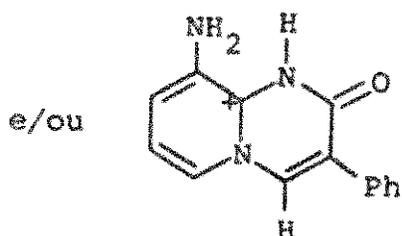
m/e 315 (24%)



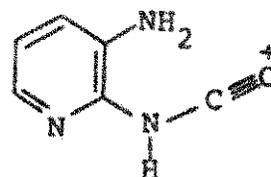
m/e 210 (10%)



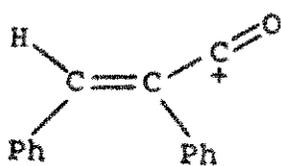
m/e 238 (25%)



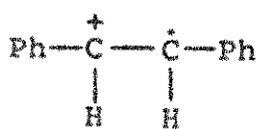
e/ou



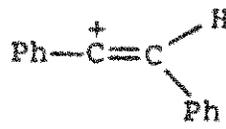
m/e 136 (28%)



m/e 207 (45%)



m/e 180 (68%)



m/e 179 (100%)



m/e 178 (26%)

O mecanismo de formação dos compostos ora isolados a partir da 2,3-diaminopiridina, deve ser idêntico ao das aminopiridinas anteriores, e por este motivo não será discutido.

De todas as reações processadas com 2-aminopiridinas, apenas aquelas em que não se utilizou refluxo, forneceram produtos cíclicos, com excessão da 2-amino-6-metilpiridina e 2-aminoquinolina. O refluxo somente foi utilizado quando a reação não ocorria a temperatura ambiente, e isto foi verificado apenas com as 2-aminopiridinas que possuíam grupos atraentes de eletrons como o cloro e o bromo. Nestas reações podem formar compostos cíclicos, mas não possuem estabilidade nas condições empregadas, decompondo-se para os isômeros de cadeia aberta. Isso foi demonstrado fazendo-se a reação da difenilciclopropenona com 2-amino-4-metilpiridina em refluxo de benzeno durante um dia, do qual isolou-se apenas compostos de cadeia aberta. Conclui-se portanto que para se obter compostos cíclicos, a reação deve se processar a temperatura ambiente, implicando que a 2-aminopiridina utilizada não possua substituintes na posição 6 e nem grupos atraentes de eletrons.

### III. Reação com as 2-aminopirimidinas

As reações entre a difenilciclopropenona e as 2-aminopiridinas propiciaram revelações interessantes tanto do ponto de vista sintético como do mecanístico. A presença no anel da 2-aminopiridina de mais um átomo eletronegativo poderia trazer novas revelações sobre os aspectos mencionados. Este efeito já foi observado por outros autores, que observaram diferenças no comportamento da piridina e piridazina quando reagiam com a difenilciclopropenona<sup>23</sup>. Desde que estudou-se as reações com aminopiridinas, na da mais lógico fazê-lo com as 2-aminopirimidinas.

Para efeito de comparação, procurou-se seguir as mesmas condições utilizadas para com as 2-aminopiridinas. Entretanto constatou-se que em éter etílico como em metanol à temperatura ambiente não ocorria reação em virtude da menor basicidade da 2-aminopirimidina (pKa 3,54)<sup>84</sup> em relação a 2-aminopiridina (pKa 6,86). O passo seguinte seria executar-se a reação sob refluxo. Como já verificou-se na reação da piridina com a difenilciclopropenona em refluxo de metanol, ocorria a formação de grande quantidade de éster metílico do ácido cis-2,3-difenilacrílico. Para tornar esse inconveniente, pois poderia haver competição entre reagentes e solvente, escolheu-se o benzeno como sendo o meio adequado.

#### III.1 Procedimento geral

A reação da difenilciclopropenona com a 2-amino-4-metilpirimidina foi refluxada em benzeno durante 5 dias. A solução marrom-avermelhada formada foi concentrada e colocada em uma coluna cromatográfica de silicagel e eluída com benzeno, coletando-se uma fração com rendimento de 20% (fração A). A seguir utilizou-se

como eluente uma mistura de 10% de éter etílico em benzeno, coletando-se uma fração sólida de 30% (fração B). Finalmente recolheu-se uma fração sólida de 50% (fração C), através de uma mistura eluente constituída de 20% de éter etílico em benzeno. Seguindo o mesmo procedimento, foi executada a reação da difenilciclopropeno na com a 2-aminopiridina, obtendo-se os mesmos rendimentos nas três frações recolhidas. Por motivos de simplicidade discutir-se-á apenas a reação com 2-amino-4-metilpirimidina, sendo que para a 2-aminopirimidina serão apresentados unicamente os resultados.

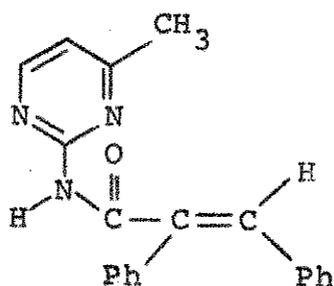
### III.2 Identificação da fração C

A última fração recolhida na coluna cromatográfica forneceu um sólido branco cujo espectro RMP em  $\text{CDCl}_3$  sugeria tratar-se de um produto de adição 1:1. Em  $\delta$  2,43 uma absorção simples correspondente a três prótons foi atribuída como relativa ao grupo metila. Em 6,76 um sinal duplo, tendo constante de acoplamento de 5,0 Hz e integração referente a um próton, foi comparado com o hidrogênio da posição 5 da 2-amino-5-metilpirimidina que absorve em  $\delta$  6,48 ( $d, J = 5,0$  Hz). Entre 6,80 e 7,60 uma absorção múltipla de dez prótons foi relacionada à presença de dois grupamentos fenílicos. Um sinal simples em 7,92 com integração relativa a um próton, bastante característico de um próton olefínico derivado de um grupamento do ácido cis-2,3-difenilacrílico. Em 7,93 uma absorção larga que desapareceu após o tratamento com óxido de deutério, referente a um próton, pode ser devida a presença de grupos -OH ou -NH. Finalmente em 8,38 um sinal duplo, tendo constante de acoplamento de 5,0 Hz e integração referente a um próton, foi referido como correspondente ao hidrogênio da posição 6 do anel da 2-amino-4-metilpirimidina que absorve em  $\delta$  8,15 ( $d, J = 5,0$  Hz).

O espectro I.V. em KBr apresentou uma absorção aguda em  $3398\text{ cm}^{-1}$  que pode ser correspondente a uma ligação -NH livre de uma amida secundária<sup>85</sup>, tirando a dúvida deixada pelo espectro R.M.P.. Em  $1695\text{ cm}^{-1}$  apresentou uma absorção intensa que pode ser atribuída à carbonila de uma amida secundária<sup>86</sup>.

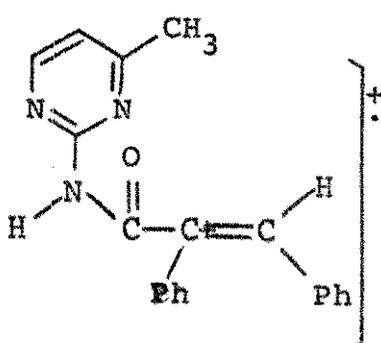
A espectroscopia de massa forneceu um íon molecular com massa correspondente a 315 unidades de massa.

Comparando-se estes dados com os do composto N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIII), vê-se uma grande semelhança o que possibilita postular para o composto uma estrutura a náloga, ou seja N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIV).

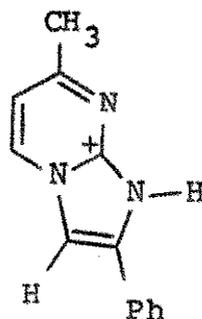


XXXIV

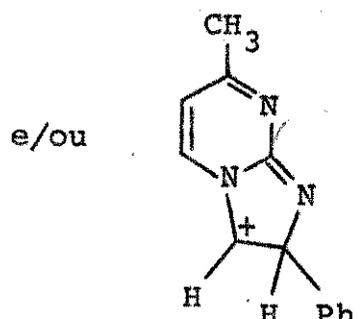
A fragmentação do espectro de massa apresentou-se bem semelhante à obtidas nos compostos análogos das aminopiridinas (XIII). Os fragmentos mais abundantes foram:



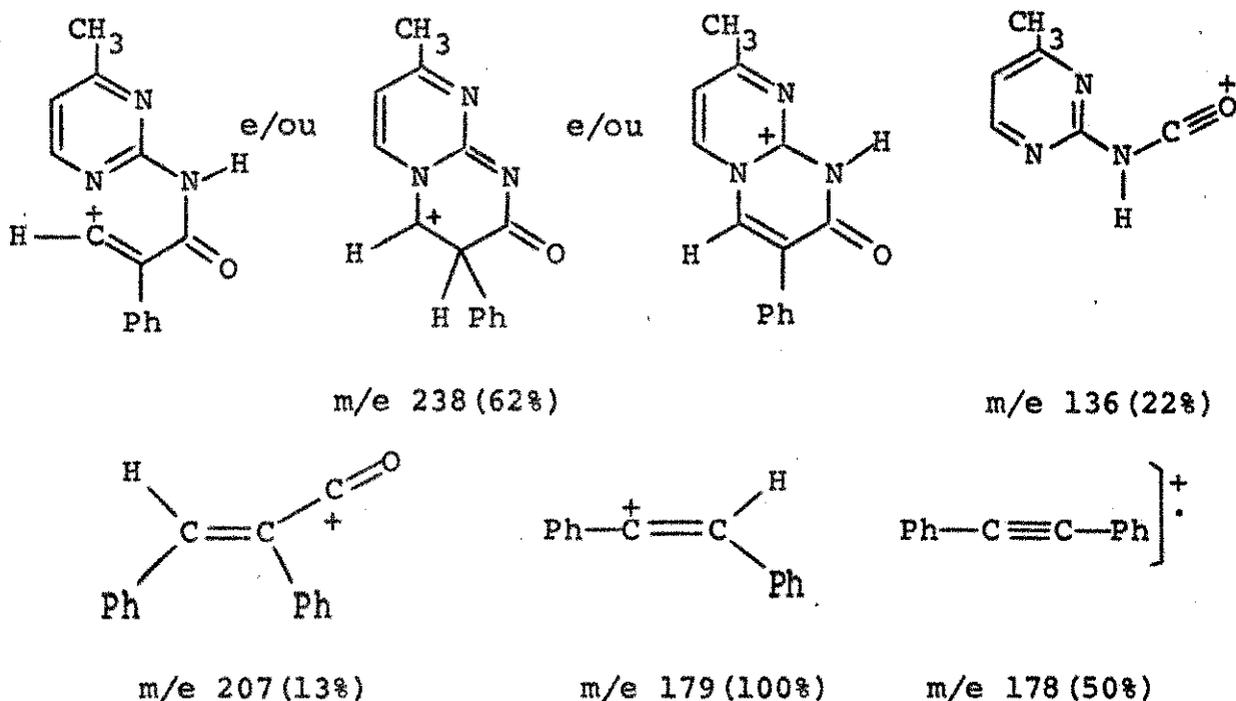
m/e 315 (40%)



m/e 210 (43%)



e/ou



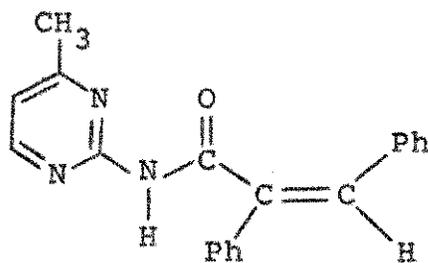
### III.3 Identificação da fração B

A segunda fração recolhida na coluna cromatográfica forneceu um sólido branco com 30% de rendimento. O espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$  sugeria um produto de adição 1:1. Em  $\delta$  2,38 apresentou uma absorção simples correspondente a três prótons que foi atribuída à presença do grupo metila. Em 6,72 um sinal duplo, tendo constante de acoplamento de 5,0 Hz e integração referente a um próton, foi comparado com o hidrogênio da posição 5 da 2-amino-4-metilpirimidina que absorve em 6,48 ( $d, J = 5,0$  Hz). Um pico simples em 6,92 com integração relativa a um próton, bastante característico de um próton olefínico de um grupamento derivado do ácido trans-2,3-difenilacrílico<sup>87</sup>. Entre 7,00 e 7,60 uma absorção múltipla de dez prótons foi relacionada à presença de dois grupos fenílicos. Em 8,32 um sinal duplo tendo constante de acoplamento de 5,0 Hz e integração referente a um próton, foi associado ao hidrogênio da posição 6 da 2-amino-4-metilpirimidina que absorve em  $\delta$  8,15 ( $d, J = 5,0$  Hz). Finalmente em 8,70 uma absorção larga que desapareceu após o tratamento com óxido de deutério, referente a um próton, pode ser devida a um grupo -NH ou -OH.

O espectro I.V. em KBr apresentou absorções em 3188, 3117 e 3088  $\text{cm}^{-1}$  que podem ser atribuídas à presença de grupo  $-\text{NH}$ , associado<sup>85</sup>. Em 1670  $\text{cm}^{-1}$  observou-se um pico intenso que deve ser referente a uma amida secundária.

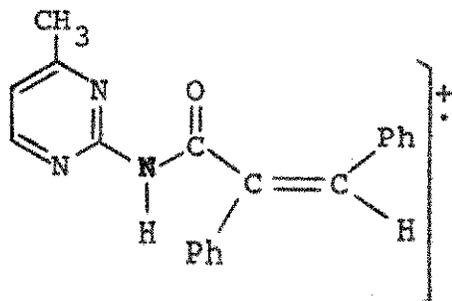
A espectroscopia de massa forneceu um íon molecular correspondente a 315 unidades de massa.

Comparando estes dados com o composto XXXIV anteriormente descrito, ou seja, o N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida, vê-se que a diferença fundamental entre eles é o próton olefínico que absorvia no espectro R.M.P. em  $\delta$  7,92, e neste agora descrito em  $\delta$  6,92. Comparando com o ácido cis e trans-2,3-difenilacrílico que absorvem respectivamente em  $\delta$  7,98 e 6,98, é possível sugerir que trata-se de um isômero de XXXIV, ou seja, N(4-metil-2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXV).

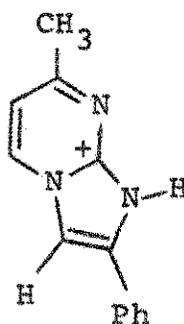


XXXV

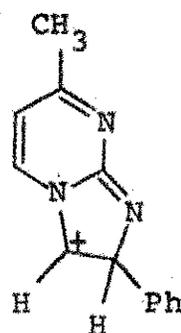
A fragmentação do espectro de massa apresentou-se bem semelhante ao isômero cis XXXIV. Os fragmentos mais abundantes foram:

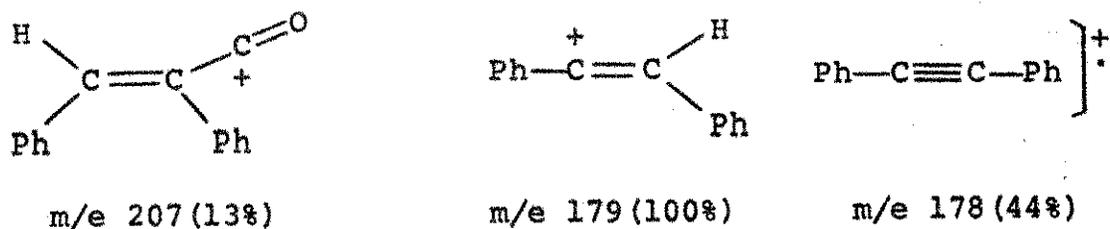
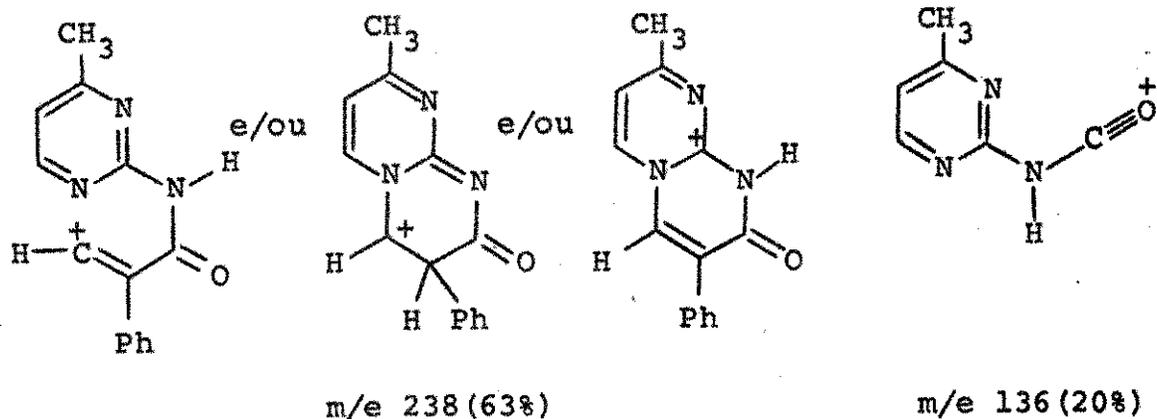


m/e 315 (44%)



m/e 210 (41%)





Uma informação relevante foi conseguida quando se estabeleceu que os compostos de adição 1:1 representavam um equilíbrio entre as estruturas cis e trans. Um equilíbrio similar foi demonstrado existir entre os ácidos cis e trans-2,3-difenilacrilico<sup>88</sup>.



O presente equilíbrio foi obtido ao deixar-se refluxando em benzeno durante dez dias a N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIV), no fim do qual o espectro R.M.P. do resíduo da reação mostrou evidências para a existência do isômero cis na proporção de 62-65% e o trans (XXXV) de 38-35% (baseado na integração do próton olefínico em  $\delta$  7,92 e 6,92). Estabeleceu-se também que tal equilíbrio não dependia da presença de base pois conseguiu-se a mesma proporção entre os isômeros cis e trans, fazendo-se refluxo com e sem 2-amino-4-metilpiridina. O mesmo equilíbrio, tendo idêntica proporção entre os isômeros foi alcançado ao iniciar-se o refluxo com o composto trans, ou seja, com a N(2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXV).

A existência de tal reversibilidade é importante na medida que mostra a origem do isômero trans, ou seja, que pode provir do composto cis.

#### III.4 Identificação da fração A

A primeira fração recolhida na coluna cromatográfica forneceu um sólido com rendimento de 20%. Seu espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$  apresentou um sinal duplo em  $\delta$  2,32 que sugeria a presença de dois grupos metilas, indicando que deveria-se ter uma mistura de compostos, comprovado através de uma placa cromatográfica de camada fina corrida em diclorometano, que apresentou duas manchas intensas. A mistura foi então separada através de placas cromatográficas preparativas de sílica gel desenvolvidas com diclorometano. Desta maneira foram isolados dois produtos tendo a mesma proporção de material.

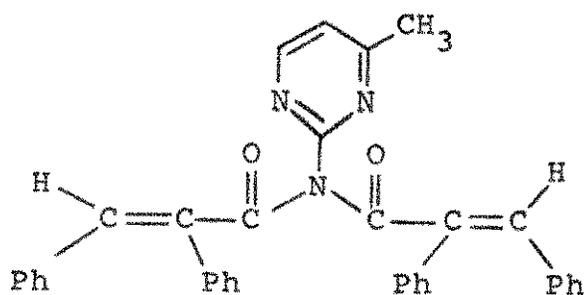
##### 4.1 Identificação da fração de Rf 0,15

A fração de menor Rf se constituiu em um sólido branco, pf. 156,5 - 157,5<sup>o</sup>, cujo espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$  mostrou uma integração condizente com um produto de adição de duas moléculas de difenilciclopropenona para uma de 2-amino-4-metilpirimidina (adição 2:1). Em  $\delta$  2,35 um pico simples correspondendo a três prótons, indicativo da presença de um grupo metila. Um sinal duplo em 6,73, tendo constante de acoplamento de 5,0 Hz e integração referente a um próton, foi referido como correspondente ao hidrogênio da posição 5 da 2-amino-4-metilpirimidina que absorve em  $\delta$  6,48 (d, J = 5,0 Hz). Entre 6,78 e 7,20 uma absorção múltipla de vinte prótons, foi relacionada à presença de quatro grupamentos fenilas. O pico simples, delgado e agudo em 7,23 referente a dois prótons foi interpretado como devido aos prótons olefínicos de dois gru

pos derivados do ácido cis-2,3-difenilacrilico. Comparando com o produto 2:1 isolado na reação com 2-amino-3-metilpiridina (estrutura XXIV), onde os hidrogênios oléfínicos absorvem em  $\delta$  7,38, percebe-se nítida semelhança entre ambos os compostos. Em 8,27 um sinal duplo, tendo constante de acoplamento de 5,0 Hz e integração correspondente a um próton, foi relacionado ao hidrogênio da posição 6 da 2-amino-4-metilpirimidina que absorve em  $\delta$  8,15 (d,  $J = 5,0$  Hz). O espectro I.V. em KBr apresentou absorções em 1712 (f), 1660 (m), 1612 (m), 1590 (f), 1554 (fraca), 1500 (fraca), 1452 (m) e 1400 (f)  $\text{cm}^{-1}$ . Estes dois espectros R.M.P. e I.V. sugerem a ausência de ligações tipo -NH. Outra informação bastante elucidativa que fornece o espectro R.M.P. é que os sinais duplos em 6,73 e 8,27, interpretados como relacionados aos hidrogênios 5 e 6 do anel da 2-amino-4-metilpirimidina, tem a mesma constante de acoplamento (5,0 Hz), e absorvem praticamente na mesma região que os dos compostos de adição 1:1, cis e trans. Isto sugere que as correntes eletrônicas nestes anéis são semelhantes, o que permite supor que os dois grupos derivados do ácido cis-2,3-difenilacrilico estejam sobre o mesmo nitrogênio, e portanto sobre o nitrogênio exo. Outra evidência é fornecida pelo espectro do produto idêntico isolado na reação com 2-aminopiridina (estrutura XXIV), onde os hidrogênios correspondentes a aqueles das posições 4 e 6 absorvem em  $\delta$  8,42 com um pico duplo ( $J = 5,0$  Hz). Conclui-se portanto, que deve ser simétrico o que sô é consistente com um produto tendo os dois substituintes sobre o mesmo nitrogênio.

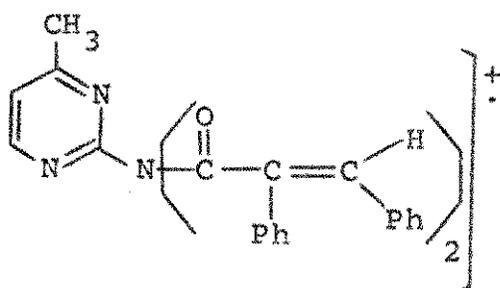
O espectro infravermelho da 2-acetilamino-4-metilpirimidina<sup>86</sup> apresenta a absorção da carbonila (1675) mais baixa do que para o composto diacetilado (1724), e o mesmo é notado quando se compara o composto ora sintetizado com XXXIVb.

A espectroscopia de massa forneceu um íon molecular correspondente a 521 unidades de massa, confirmando tratar-se de produto de adição 2:1. A análise elementar era condicente com um produto de fórmula  $C_{35}H_{27}N_3O_2$ . Os dados espectrais acima discutidos permitem sugerir a estrutura XXXVI para o composto, ou seja, uma N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida.

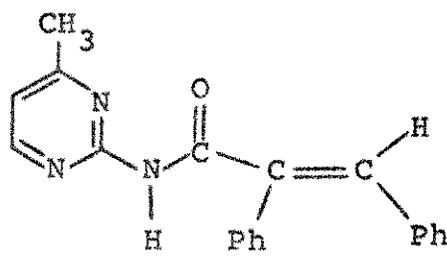


XXXVI

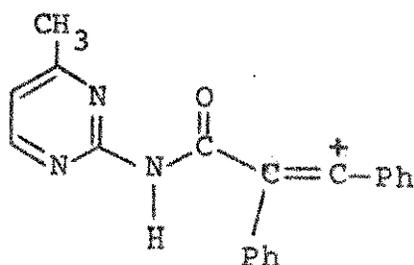
A fragmentação do espectro de massa apresentou alguns fragmentos, principalmente os de massa menor que 315 unidades, semelhantes aos compostos 1:1. A estrutura que se apresenta para os fragmentos, deve ser encarada apenas como uma das possíveis que possam existir.



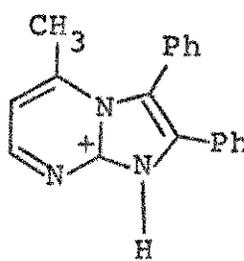
m/e 521 (5%)



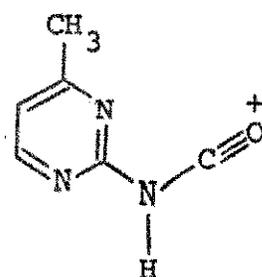
m/e 315 (13%)



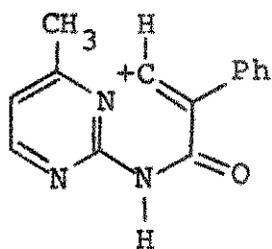
m/e 314 (12%)



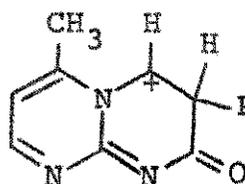
m/e 286 (9%)



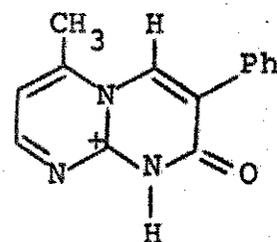
m/e 136 (25%)



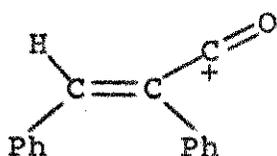
e/ou



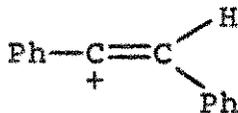
e/ou



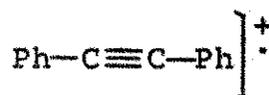
m/e 238(14%)



m/e 207(24%)



m/e 179(100%)



m/e 178(15%)

#### 4.2 Identificação do composto de Rf 0,21

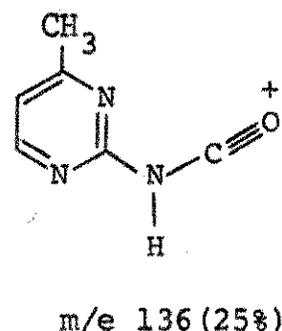
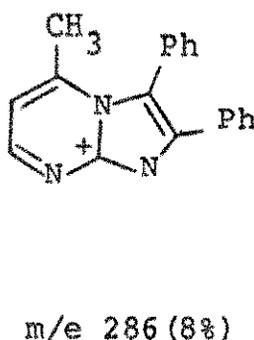
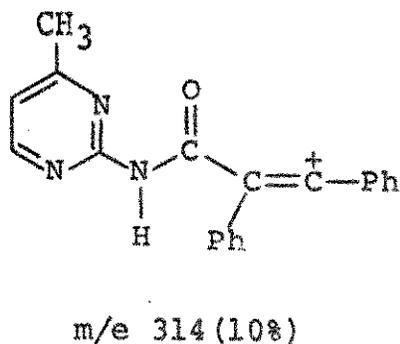
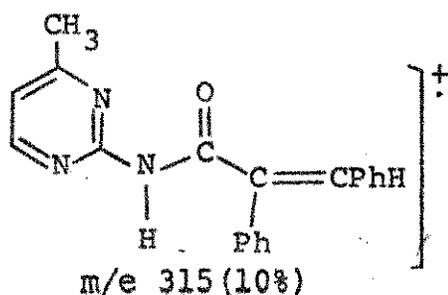
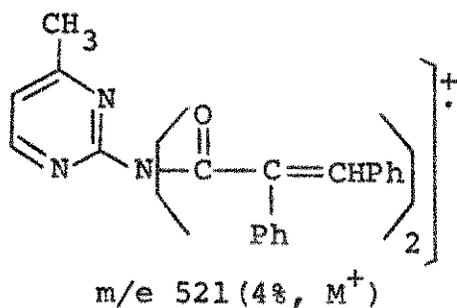
O segundo composto separado pela placa cromatográfica preparativa, que apresentou maior Rf, tratava-se de um sólido branco p.f. 134-135°. A espectroscopia de massa indicou um íon molecular correspondente a 521 unidades de massa, apresentando uma fragmentação quase idêntica à do composto 2:1 descrito anteriormente, sugerindo portanto que trata-se de um isômero. A análise elementar correspondia a um produto de fórmula  $C_{35}H_{27}N_3O_2$ . O espectro R.M.P. em  $CDCl_3$  mostrou uma integração também condizente com um produto de adição de duas moléculas de difenilciclopropeno para uma de 2-amino-4-metilpirimidina (adição 2:1). Em  $\delta$  2,30 um pico simples correspondendo a três prótons, indicativo da presença de um grupo metila. Uma absorção múltipla entre 6,50 e 7,70 de vinte e três prótons, pode estar relacionada com a presença de quatro grupos fenílicos, um hidrogênio relacionado com o da posição 5 da 2-aminopirimidina e dois hidrogênios olefinicos de dois grupos derivados do ácido 2,3-difenilacrilico. Um sinal duplo em 8,24, tendo constante de acoplamento de 5,0 Hz e inte-

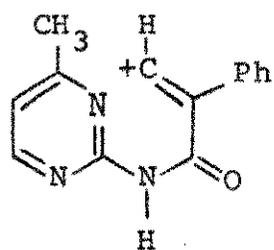
gração referente a um próton, foi comparado com o hidrogênio da posição 6 da 2-amino-4-metilpirimidina, que absorve em  $\delta$  8,15 (d,  $J = 5,0$  Hz).

O espectro I.V. em KBr apresentou absorções em 1700 (f) , 1680 (f), 1612 (m), 1590 (f), 1554 (fraco), 1494 (fraco) e 1448 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . Nota-se a ausência de sinais de vibração -OH e -NH , da mesma maneira que sugeria o espectro R.M.P..

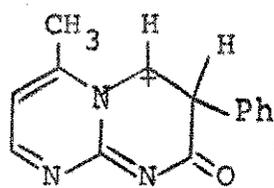
A existência de um composto 2:1 cis-cis, indica que sua formação possa ter ocorrido pela adição de uma molécula de difenilciclopropenona ao aduto 1:1 cis. Isto foi confirmado no caso da reação da N(3-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb) com a difenilciclopropenona originando um produto 2:1 cis-cis. Sabendo-se da existência de um equilíbrio entre os adutos 1:1 cis e 1:1 trans, parece razoável supor que o composto ora descrito possa se constituir em um 2:1 cis-trans, formado pela adição de molécula de difenilciclopropenona ao 1:1 trans.

Apresenta-se a seguir a fragmentação do produto, observando-se a semelhança dos fragmentos e de suas abundâncias relativas com os do 2:1 cis-cis XXXVI. A estrutura dos fragmentos deve ser encarada apenas como uma das possíveis que possam existir.

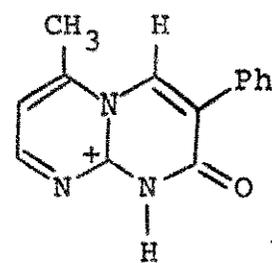




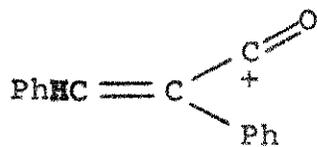
e/ou



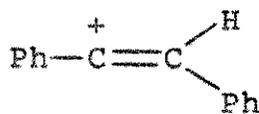
e/ou



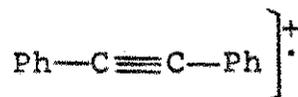
m/e 238 (13%)



m/e 207 (23%)



m/e 179 (100%)



m/e 178 (15%)

Tabela XIX. Espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$  dos compostos obtidos nas reações da 2-aminopirimidina(a) e 2-amino-4-metilpirimidina(b).

Composto	Metila	Prótons 4, 5 e 6 J = 5,0 Hz	Prótons aromáticos	Próton olefínico	-NH
XXXIVa	-	8,50 (d, 2H, H4eH6)	6,90-7,50 (m, 11H)	7,98 (s, 1H)	8,07 (sl, 1H)
XXXIVb	2,43 (s)	6,76 (H5)e8,38 (H6) (d, 2H)	6,80-7,60 (m, 10H)	7,92 (s, 1H)	7,93 (sl, 1H)
XXXVa	-	6,80 (t, 1H, H5) 8,40 (d, 2H, H4 e H6)	6,95-7,60 (m, 10H)	6,90 (s, 1H)	10,03 (sl, 1H)
XXXVb	2,38 (s)	6,72 (H5)e8,32 (H6) (d, 2H)	7,00-7,60 (m, 10H)	6,92 (s, 1H)	8,70 (sl, 1H)
XXXVIa	-	8,42 (d, 2H, H4 e H6)	6,70-7,23 (m, 21H)	7,29 (s, 2H)	-
XXXVIb	2,35 (s)	6,73 (H5)e8,27 (H6) (d, 2H)	6,78-7,20 (m, 20H)	7,23 (s, 2H)	-
XXXVIIa	-	8,33 (d, 2H, H4 e H6)	6,50-7,70 (m, 23H)	*	-
XXXVIIb	2,30 (s)	8,24 (d, 1H, H6)	6,50-7,70 (m, 23H)	*	-

\* Absorvem juntamente com os aromáticos.

Tabela XX. Espectro I.V. (em KBr) e pontos de fusão dos compostos obtidos nas reações com 2-aminopirimidina(a) e 2-amino-4-metilpirimidina(b).

Composto	Ponto de fusão	I.V. (em $\text{cm}^{-1}$ )
XXXIVa	122-123°	3394, 1697, 1620, 1576, 1494, 1436
XXXIVb	116,5-117°	3398, 1695, 1620, 1590, 1504, 1430
XXXVa	149,5-150,5°	3188, 3117, 1660, 1580, 1518, 1452, 1412
XXXVb	164-165,5°	3194, 3130, 1670, 1597, 1566, 1517, 1496, 1448
XXXVIa	161,5-162°	1718, 1662, 1610, 1600, 1568, 1497, 1454, 1422
XXXVIb	156,5-157,5°	1712, 1660, 1612, 1590, 1554, 1500, 1452, 1400
XXXVIIa	179,5-180,5°	1700, 1684, 1602, 1570, 1494, 1552, 1407
XXXVIIb	134-135°	1700, 1680, 1612, 1590, 1554, 1494, 1448

### III.5 Hidrólise ácida dos produtos isolados

Com o objetivo de obter-se evidências químicas para as estruturas postuladas, investigou-se a hidrólise dos produtos da reação.

Da mesma maneira que se procedeu a hidrólise alcalina dos compostos de cadeia aberta obtidos nas reações das 2-aminopiridinas com a difenilciclopropenona, tentou-se a mesma reação com as 2-aminopirimidinas. Entretanto, a existência de equilíbrio entre os compostos de adição 1:1, limita as possibilidades de escolha da reação que melhor se adapta ao sistema. Assim a hidrólise alcalina foi abandonada pois havia necessidade de um refluxo prolongado, onde haveria possibilidades de isomerização dos compostos. No entanto, em sistemas não muito diferentes, as deacilações de acilaminopirimidinas são em geral executadas em condições drásticas<sup>89</sup>. Outros autores não conseguiram uma hidrólise total de derivados de 2-aminopirimidinas, tendo dois grupos acetilas sobre o grupo amino<sup>90</sup>, utilizando refluxo em ácido acético aquoso. Estes fatos sugerem que a hidrólise deverá ser tentada em meio ácido forte, para se conseguir uma hidrólise total. Inicialmente tentou-se em ácido clorídrico 6N, mas a reação se completava após cinco horas de refluxo, tempo suficiente para ocorrer isomerização dos compostos. Finalmente conseguiu-se uma hidrólise total em tempo menor, refluxando-se durante hora e meia em ácido clorídrico concentrado, que forneceu resultados compatíveis com as finalidades que se pretendia.

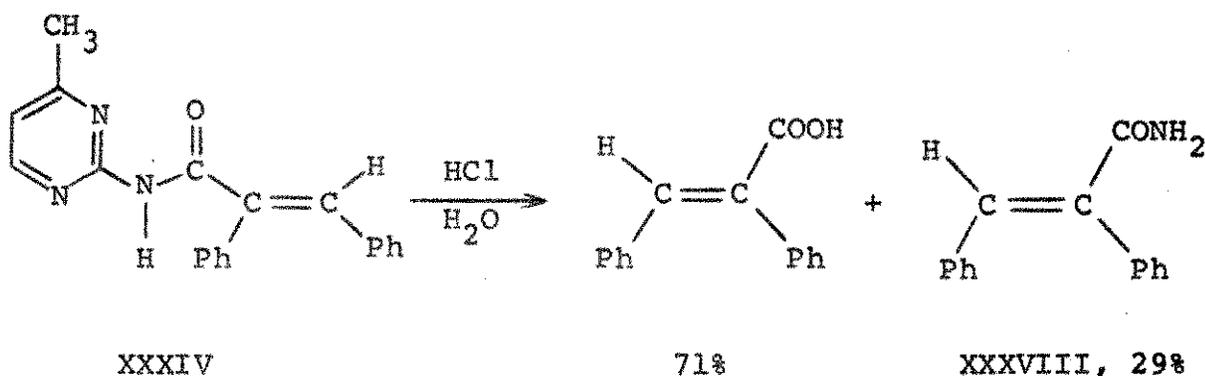
#### 5.1 Hidrólise da N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilá- mida (XXXIVb)

A hidrólise em ácido clorídrico concentrado de XXXIVb pro-

cessada sob refluxo durante uma hora e meia, forneceu um sólido branco cujo espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$ , apresentou uma absorção larga em  $\delta$  5,70 e outra em  $\delta$  10,30. Em  $\delta$  7,80 e 7,84 dois picos simples de intensidade relativa 2,5:1. Esse espectro parecia indicar que tratava-se de uma mistura de compostos, e o sinal em  $\delta$  10,3 sugeria a presença de ácido. Dissolveu-se a seguir a mistura em diclorometano e extraiu-se com solução de hidrogenocarbonato de potássio a 10%, obtendo-se um sólido branco em 29% de rendimento. Seu espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$  apresentou duas absorções largas em  $\delta$  5,50 e 6,30, relativa a dois hidrogênios. Entre  $\delta$  6,78 e 7,40 um sinal múltiplo com integração relativa a dez prótons, que pode ser atribuído a dois grupos fenilas. Em  $\delta$  7,80 um pico simples e estreito com integração sugerindo um próton. O espectro I.V. obtido em KBr apresentou absorções em 3470 (larga), 1683 (f, c = 0), 1628 (m), 1605 (m), 1592 (f), 1495 (f), 1458 (m). Este composto não podia ser ácido, pois teria sido extraído com  $\text{KHCO}_3$ . A única possibilidade que resta, pensando na hidrólise, é que pudesse ser uma amida, que no caso seria a cis-2,3-difenilacrilamida. A literatura menciona para este um ponto de fusão  $127-128^\circ$ <sup>91</sup>, idêntico ao obtido na hidrólise de XXXIVb. Para efeito de comparação esta amida foi preparada a partir do cloreto de cis-2,3-difenilacrilóila (obtido através do ácido cis-2,3-difenilacrílico com cloreto de tionila<sup>92</sup>) dissolvido em benzeno, através do qual passou-se uma corrente de amoníaco<sup>93</sup>. O sólido branco que precipitou foi separado por filtração (rendimento de 36%) e apresentou ponto de fusão  $127-128^\circ$ . Seu espectro I.V. era idêntico ao do composto obtido na hidrólise XXXIVb, indicando que indubitavelmente seria a cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII). O espectro R.M.P. também era idêntico, sugerindo que o próton em  $\delta$  7,80 deve ser atribuído ao

hidrogênio olefínico, e as absorções largas em 5,50 e 6,30 ao grupo  $\text{-NH}_2$ .

A solução obtida na extração com  $\text{KHCO}_3$  foi neutralizada com ácido clorídrico, e o sólido formado foi extraído com diclorometano, secado, evaporado, originando um sólido branco (71%) com ponto de fusão  $176\text{-}177^\circ$ , cujo espectro I.V. em KBr mostrou ser idêntico ao de uma amostra autêntica de ácido *cis*-2,3-difenilacrilico.



A parte solúvel em ácido clorídrico entretanto não proporcionou um composto definido. Verificou-se posteriormente que a 2-amino-4-metilpirimidina não tinha estabilidade nas condições de hidrólise.

O mecanismo de formação da amida pode ser decorrente do ataque nucleofílico da água sobre o anel da pirimidina, eliminando esta (facilitado pela presença do ácido) e formando a amida. A amida pode também se hidrolisar, originando o ácido, o que foi comprovado procedendo-se a hidrólise da amida nas mesmas condições utilizadas na reação, obtendo-se 58% de ácido, sendo o restante constituído de reagentes. Desde que a hidrólise de XXXIVb, forneceu 71% de ácido, e comparando com os 58% obtido a partir da amida, isto está sugerindo que parte do ácido possa ser proveniente do ataque da água sobre a carbonila de XXXIVb. Ou seja, o ácido obtido na reação pode ser proveniente diretamente da hidrólise

(ataque na carbonila) e também da amida (ataque no anel) que se hidrolisa formando o ácido.

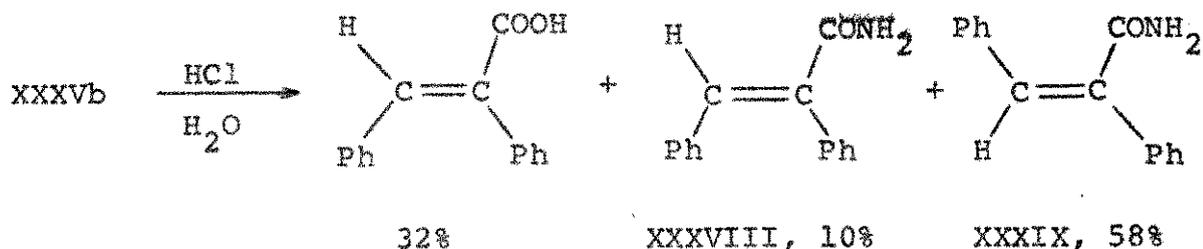
Talvez seja possível estimar a porcentagem dos dois mecanismos que estão operando. Da quantidade de amida que se forma (ataque no anel) cerca de 58% deve se hidrolisar dando o ácido, restando 42%, que corresponde na reação a 29%. Portanto, a proporção de formação de ácido proveniente da amida é dada pela expressão  $42/29 = 58/x$ , ou seja, 40%. Resulta conseqüentemente que a porcentagem máxima de ataque no anel é  $40 + 29$ , que é igual a 69%. Portanto, pelo menos 31% do mecanismo é operado pela hidrólise na carbonila formando o ácido.

A obtenção da amida na hidrólise de XXXIVb foi uma surpresa, pois era esperado apenas ataque na carbonila formando ácido. Isto constitui um fato inédito, pois na hidrólise de compostos semelhantes, como por exemplo a 2-acetilaminopirimidina<sup>94</sup>, quando refluxada em mistura de metanol e ácido clorídrico gasoso, forneceu apenas a 2-aminopirimidina, além do ácido acético.

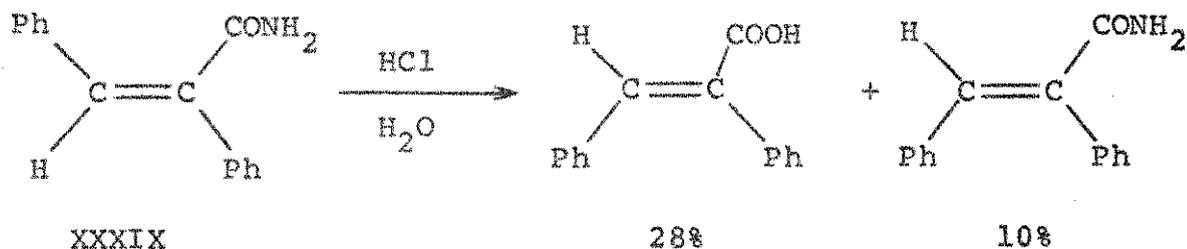
### 5.2 Hidrólise da N(4-metil-2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVb)

Nas mesmas condições anteriormente utilizadas, executou-se a hidrólise de XXXVb sob refluxo de uma hora e meia. O sólido formado foi extraído com diclorometano e este por sua vez com solução a 10% de hidrogenocarbonato de potássio. Esta solução foi neutralizada com ácido clorídrico e o sólido que precipitou foi separado por extração com diclorometano, fornecendo após evaporação do solvente um sólido branco (32%) com ponto de fusão 176-177°. Seu espectro infravermelho em KBr era idêntico ao de uma amostra autêntica do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

A fração não extraída com solução de  $\text{KHCO}_3$ , era um sólido cujo espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$  indicava tratar-se de mistura de compostos, com um sinal simples em  $\delta$  6,85 e outro em  $\delta$  7,80 com intensidades relativas de aproximadamente 6:1. O pico em  $\delta$  7,80 absorvia na mesma região que o obtido anteriormente para a amida cis XXXVIII. Relembrando que o próton olefínico do ácido cis-2,3-difenilacrílico absorve em  $\delta$  7,58 e o trans em  $\delta$  6,98, sugere a possibilidade que o composto com sinal em  $\delta$  6,85 possa corresponder à amida trans XXXIX. Essa mistura foi separada por precipitação fracionada em diclorometano-hexano. A segunda fração que precipitou (10%) era um sólido branco, p.f. 127-128°, idêntico à cis-2,3-difenilacrilamida XXXVIII. A primeira fração precipitada também era sólido branco, p.f. 167-168°, com rendimento de 58%. Seu espectro R.M.P. em  $\text{CDCl}_3$  apresentou duas absorções largas em  $\delta$  5,63 e 6,08, correspondendo cada uma a um hidrogênio. Em  $\delta$  6,85 um sinal simples e estreito relativo a um próton. Entre  $\delta$  7,00 e 7,60 um pico múltiplo com integração proporcional a dez prótons, pode ser atribuído a dois grupos fenilas. O espectro infravermelho em KBr apresentou absorções em 3370, 3180, 1690 (ombro), 1650 (f, c = O), 1580 (fraca), 1500 (m), 1458 (m) e 1430 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . A literatura<sup>93</sup> menciona idêntico ponto de fusão para a trans-2,3-difenilacrilamida XXXIX. Esta foi então preparada a partir do cloreto de trans-2,3-difenilacrilatoila (obtido pela reação do ácido trans-2,3-difenilacrílico com cloreto de tionila) dissolvido em benzeno, através do qual passou-se amoníaco gasoso<sup>93</sup>. Seu ponto de fusão e espectro I.V. eram idênticos ao do obtido na hidrólise de XXXVb, indicando que trata-se realmente da trans-2,3-difenilacrilamida. Deste modo o pico no espectro R.M.P. em  $\delta$  6,85 deve corresponder ao hidrogênio olefínico desta amida.



A fim de se verificar a origem da amida cis e do ácido cis, procedeu-se à hidrólise da trans-2,3-difenilacrilamida XXXIX em refluxo de ácido clorídrico concentrado durante hora e meia. Após este período extraiu-se a mistura com hidrogenocarbonato de potássio, obtendo-se o ácido cis-2,3-difenilacrílico em 28%. A outra parte da mistura foi separada por precipitação fracionada em diclorometano-hexano, isolando-se 62% de amida trans e 10% de amida cis.



Comparando-se o resultado da hidrólise de XXXVb e da trans-2,3-difenilacrilamida, vê-se que os rendimentos dos produtos são quase os mesmos, sugerindo que ambas as reações possam se processar pelo mesmo mecanismo. Se isto for verdadeiro, na hidrólise de XXXVb a amida trans é o único intermediário, que seria formado pelo ataque nucleofílico da água ao anel da pirimidina. Foi curioso constatar-se que esta reação não fornecia o ácido trans-2,3-difenilacrílico, que seria proveniente da hidrólise da amida trans. A ausência do ácido trans seria possível se nas condições da reação se isomerizasse para o ácido cis. Entretanto ao submeter-se uma amostra do ácido trans a um refluxo em HCl por hora e meia, ele foi recuperado intacto. Isto elimina portanto a hipótese de

se formar no decorrer da hidrólise. A outra possibilidade que resta para explicar a origem do ácido cis, é que provém da hidrólise da amida cis, que por sua vez se origina da isomerização da amida trans. Esta isomerização entretanto não ocorre em água pura, só em meio ácido.

Para facilitar a comparação das hidrólises efetuadas, apresenta-se a seguir uma tabela resumida dos resultados (vide tabela XXI).

Tabela XXI. Resumo dos resultados das hidrólises efetuadas em ácido clorídrico concentrado durante hora e meia.

Composto	Isômero	% ácido cis	% ácido trans	% amida cis	% amida trans
XXXIVb	1:1 cis	71	-	29	-
XXXVb	1:1 trans	32	-	10	58
XXXVIb	2:1 cis-cis	80	-	20	-
XXXVIIb	2:1 cis-trans	61	-	10 (6)	29 (33)
XXXVIII	amida cis	58	-	42	-
XXXIX	amida trans	28	-	10	62
-	ácido trans	-	100%	-	-

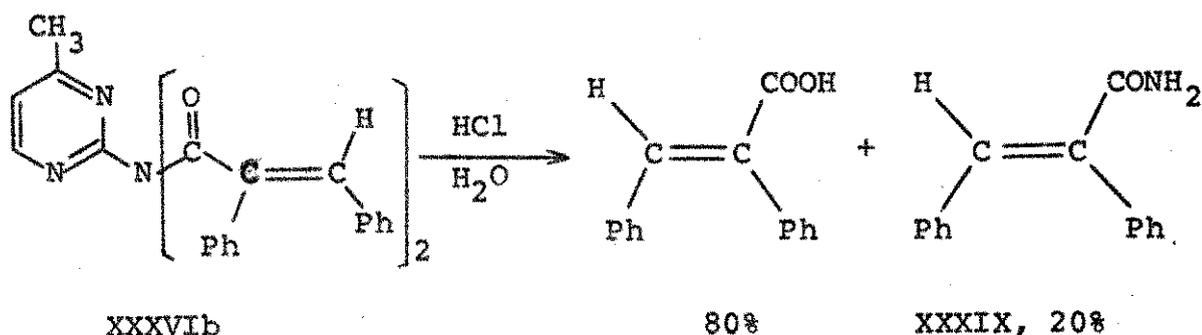
Obs.: a) Os resultados entre parênteses foram calculados através do espectro R.M.P..

b) Os valores correspondem a um valor médio do experimental, e podem apresentar um desvio de 2%.

### 5.3 Hidrólise da N(cis-2,3-difenilacrilóila) N-(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIb)

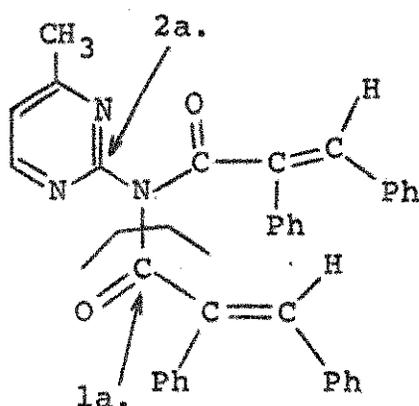
A hidrólise de XXXVIb foi processada nas mesmas condições utilizadas para os dois compostos anteriores, em refluxo de áci-

do clorídrico concentrado durante hora e meia. O sólido formado foi extraído com diclorometano e em seguida com solução de hidrogenocarbonato de potássio a 10%. Esta foi neutralizada com ácido clorídrico e extraída com diclorometano, que após evaporado forneceu um sólido branco em 80% de rendimento. Seu espectro infravermelho era idêntico ao de uma amostra autêntica do ácido cis-2,3-difenilacrílico. A fração não extraída com  $\text{KHCO}_3$ , foi evaporada rendendo um sólido branco em 20%, com ponto de fusão  $127-128^\circ$ . Seu espectro infravermelho era igual ao da cis-2,3-difenilacrilamida XXXVIII.



A formação de produtos somente com fenilas cis, sugere que o produto original deva possuir a mesma estereoquímica, confirmando os dados espectrais anteriormente discutidos. O mecanismo da reação é semelhante ao apresentado para o composto 1:1 cis XXXIVb, ou seja, a amida cis provém do ataque ao anel da pirimidina. Entretanto, a amida cis pode se hidrolisar em parte formando o ácido cis. Este por sua vez pode ser também proveniente da hidrólise na carbonila.

O resultado experimental obtido pode ser testado com aqueles obtidos anteriormente. Para efeito de cálculo deve-se distinguir duas possibilidades distintas de hidrólise. A primeira seria ataque na carbonila de apenas um dos substituintes. A outra seria o ataque direto no anel, conforme ilustra esquema abaixo.



XXXVIb

A 1a. possibilidade fornece o ácido cis que deve corresponder a 50% da reação, e o restante seria o composto 1:1 cis. Conforme pode-se ver na tabela XXI, corresponderia a 35,5% de ácido cis e 14,5% de amida cis. O resultado teórico final seria 85,5% de ácido cis e 14,5% de amida cis, apresentando uma diferença de 5,5% com o resultado experimental.

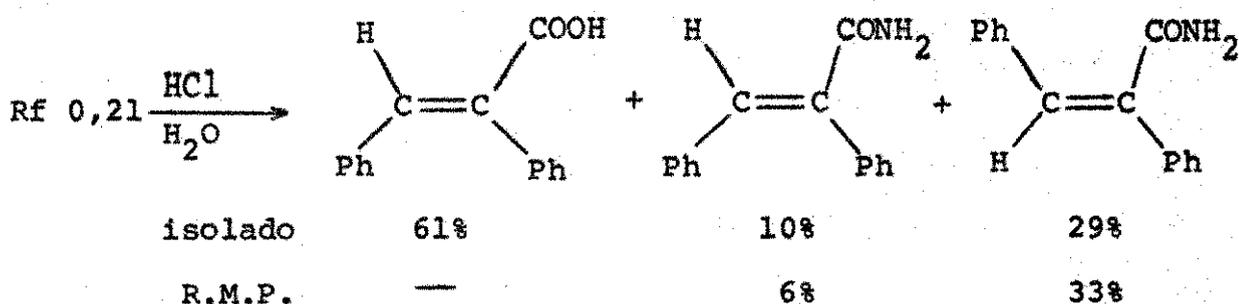
A 2a. possibilidade gera uma imida que se for hidrolisada em uma das carbonilas fornece 50% de ácido cis e o restante é a amida cis. Esta por sua vez pode ser hidrolisada produzindo 29% de ácido cis (consulte a tabela XXI) e permanecendo 21% ainda na forma de amida. Somando tem-se o resultado teórico final, 79% de ácido cis e 21% de amida cis, apresentando uma diferença de 1% com o experimental.

Apesar da última possibilidade ter os valores mais compatíveis com o experimental, assim mesmo é impossível fazer-se uma distinção entre ambas, pois os valores são relativamente próximos.

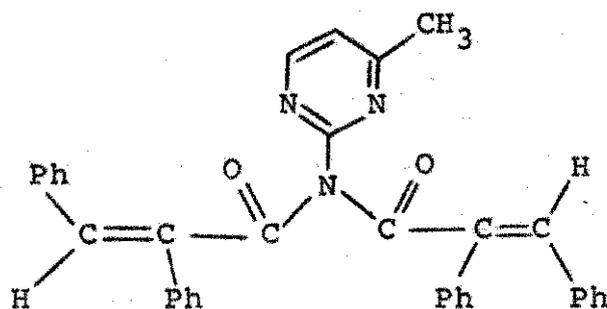
#### 5.4 Hidrólise do composto de adição 2:1 com Rf 0,21

Este composto submetido à hidrólise em ácido clorídrico concentrado em refluxo durante hora e meia, forneceu uma mistura que foi identificada como possuindo 61% de ácido cis-2,3-difenil

acrílico, e o restante era constituído de amida cis XXXVIII e amida trans XXXIX. O espectro R.M.P. indicava que destes 39%, cerca de 33% era trans-2,3-difenilacrilamida e 6% o isômero cis, avaliada pelas intensidades dos picos em  $\delta$  6,85 e 7,80, respectivamente. Essa mistura de amidas foi separada por precipitação fracionada em diclorometano-hexano, fornecendo 29% de amida trans e 10% de amida cis.



Os produtos isolados são consistentes com um produto de adição 2:1 cis-trans, proveniente da reação do composto 1:1 trans com a difenilciclopropenona. Deste modo a hipótese anteriormente efetuada para sua configuração parece confirmada, ou seja, trata-se de uma N(trans-2,3-difenilacrilatoil) N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVII).



XXXVII

A comparação feita entre os resultados experimentais e o calculado através das reações anteriores, para o composto 2:1 cis-cis XXXVI pode ser realizada também para o cis-trans XXXVII. Do mesmo modo temos duas possibilidades de ataque da água: a primeira seria hidrólise na carbonila da acrilamida cis; a segunda se-

ria ataque no anel da pirimidina. Uma hidrólise inicial na carbonila da acrilamida trans deve ser desprezada, pois resultaria um ácido trans não isolado na reação e que se por hipótese se formasse apresentaria estabilidade nas condições de reação, conforme foi verificado.

Analisando a primeira possibilidade, ter-se-ia um ataque nucleofílico pela água sobre a carbonila da acrilamida cis, resultando 50% de ácido cis e o restante seria o composto de adição 1:1 trans. Conforme foi constatado (vide tabela XXI) este se hidrolisa fornecendo 16% de ácido cis, 5% de amida cis e 29% de amida trans. Somando estes valores tem-se 66% de ácido cis, 5% de amida cis e 29% de amida trans.

A segunda possibilidade de hidrólise é aquela que do ataque ao anel da pirimidina resultaria uma imida cis-trans. A hidrólise inicial agora não pode ocorrer na carbonila da acrilamida trans, pois forneceria o ácido trans não isolado. Aconteceria portanto na carbonila cis, que originaria o ácido cis em 50% e a amida trans que se hidrolisa (vide tabela XXI) fornecendo 14% de ácido cis, 5% de amida cis e 31% de amida trans. Computando esses valores tem-se 64% de ácido cis, 5% de amida cis e 31% de amida trans.

Esses valores calculados são bem semelhantes, tornando-se impossível fazer uma distinção. Comparando esses resultados com os experimentais, sobressai a diferença entre os valores para a amida cis, sendo o experimental duas vezes o calculado. Entretanto o valor obtido através do espectro R.M.P. é equivalente. Convém ressaltar que a quantidade de amida cis isolada era muito pequena (7 mg) e um erro de 1 mg, corresponderia a 1,5% de rendimento, e talvez a porcentagem calculada pelo espectro R.M.P. seja

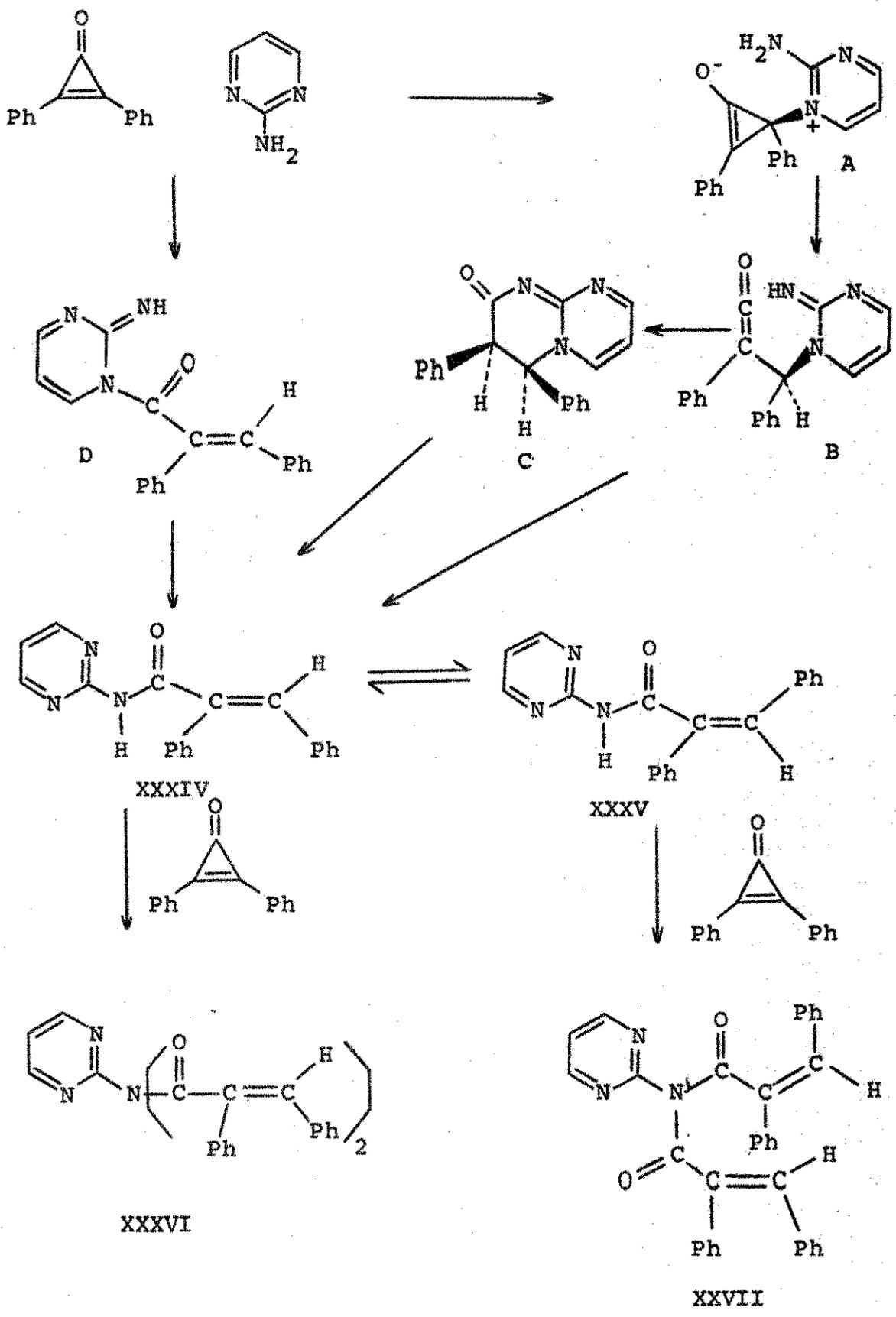
mais representativa.

Existem poucos exemplos de derivados de 2-aminopirimidinas que apresentam dois grupos sobre o mesmo nitrogênio<sup>95</sup>. Como exemplo cita-se os diacetilados<sup>94</sup>. Phillips e Mentha<sup>94</sup> salientam que tais derivados duplos são comuns entre as anilinas, entretanto são raros, mais difíceis de serem preparados e menos estáveis do que os produtos monoacetilados. Tassinari<sup>96</sup> observou que as diacetilaminopirimidinas perdem facilmente um grupo acetila na presença de amônia, anilina, água, álcool ou ácido acético. Então, mesmo quando dois grupos acetilas são forçados a se combinarem com o mesmo átomo de nitrogênio, um deles tende a ser relativamente lábil, e sob muitos dos procedimentos usuais de recristalização, poderiam perder um dos grupos, permanecendo o produto monoacetilado que seria mais estável<sup>94</sup>. Entretanto os compostos 2:1 aqui sintetizados são bastante estáveis e podem ser recristalizados, apesar de possuírem grupos bem mais volumosos que os acetilados.

### III.6 Mecanismo da reação

O esquema do mecanismo que é proposto a seguir, baseia-se fundamentalmente nas evidências discutidas anteriormente para a reação da difenilciclopropenona com as 2-aminopirimidinas. Conforme foi discutido, a difenilciclopropenona não reage com anilina mesmo em refluxo de benzeno. Acrescenta-se ainda que o grupo amino da 2-aminopirimidina é menos reativo que o da anilina, uma vez que é comparável à dinitroanilina<sup>97</sup>. Deste modo o efeito mesomérico +M do substituinte exo da 2-aminopirimidina é relativamente intenso, em decorrência dos dois nitrogênios do anel. Portanto o átomo nucleofílico que vai atacar a difenilciclopropenona deverá ser um nitrogênio do anel. O fato de não

se isolar nenhum intermediário cíclico, implica que se considere dois tipos de reação: um semelhante às 2-aminopiridinas, onde através de um ataque conjugado pode se originar o intermediário A, que conduz ao ceteno B. Este por sua vez ou forma o cíclico cis C, instável nas condições utilizadas, decompondo-se para o composto XXXIV, ou o ceteno vai diretamente ao produto XXXIV. A segunda possibilidade é através de ataque direto, à carbonila da difenilciclopropenona, resultando o intermediário D, que através de um rearranjo pode formar também o composto XXXIV. Este por sua vez se isomeriza parcialmente para o composto XXXV, conforme já foi discutido. A seguir repete-se novamente a reação, ou seja, o composto XXXIV ataca a difenilciclopropenona formando o composto 2:1 cis-cis XXXVI. O mesmo pode ocorrer com XXXV que reagindo com a difenilciclopropenona através de uma sequência idêntica à anterior, fornece o produto 2:1 cis-trans XXXVII.



Esquema da reação

#### IV. Reação da difenilciclopropenona com piridinas, aminotriazinas e aminopirazina

##### IV.1 Reação com piridinas

Na introdução deste trabalho foi comentada a reação da difenilciclopropenona com piridina, estudada inicialmente por Breslow<sup>8</sup> e recentemente por Lown<sup>23</sup>. Este autor postulou uma estrutura para o composto, assim como o mecanismo de sua formação. A reação foi processada em refluxo de metanol durante duas horas, após o que precipitou um sólido verde Xa em 50% de rendimento, durante o processo de resfriamento. Na presente tese em todas as reações realizadas em metanol e principalmente nas efetuadas sob refluxo, sempre se observou a formação de cis-2,3-difenilacrilato de metila, composto não mencionado por Lown. Com o objetivo de verificar se tal éster se formava ou não, a reação com piridina foi repetida utilizando-se as mesmas condições empregadas por aquele pesquisador, ou seja refluxo de duas horas em metanol. Após o resfriamento realmente precipitou da solução o sólido verde em 50%. Seu ponto de fusão, (178°), espectro RMP e I.V. (1728cm<sup>-1</sup>, c=0 de éster) eram coincidentes com os da literatura<sup>23</sup>. A parte solúvel foi evaporada restando um resíduo verde escuro, que foi recristalizado em mistura de éter etílico e hexano, fornecendo um sólido branco (41%) com ponto de fusão 74-76°. O espectro infravermelho apresentou-se idêntico ao de uma mistura autêntica de cis-2,3-difenilacrilato de metila. Portanto os pesquisadores anteriores não isolaram tal éster, ou simplesmente o relegaram a um plano secundário, deixando de mencionar nos trabalhos publicados.

A formação do éster já foi discutida nas reações com 3-aminopiridina e 4-aminopiridina, e a explicação pode ser estendida para a reação com piridina

Para efeito de comparação com as aminopiridinas, efetuou-se também a reação a temperatura ambiente. Após dez dias em metanol isolou-se o sólido verde formado (9%) cujo ponto de fusão e espectro infravermelho, eram idênticos ao do cíclico Xa obtido na reação sob refluxo. A parte solúvel foi evaporada e o resíduo recristalizado em éter etílico-hexano, forneceu um sólido (90%) branco com ponto de fusão 74-76<sup>o</sup> e cujo espectro I.V. correspondia ao do cíclico cis-2,3-difenilacrilato de metila. Desde que a difenilciclopropenona não reage com metanol a temperatura ambiente, vê-se que a piridina participa da reação para a formação do éster, conforme já foi discutido não reação realizada sob refluxo. Portanto a temperatura ambiente a reação da difenilciclopropenona com piridina proporciona maior quantidade de éster do que a reação realizada sob refluxo. Por conseguinte poder-se-ia supor que a maior quantidade de cíclico obtido sob refluxo, seria proveniente da reação do éster com a piridina. Entretanto nada se formou quando uma mistura de cis-2,3-difenilacrilato de metila e piridina foi deixada sob refluxo, eliminando a hipótese do cíclico ser formado a partir do éster, e que provém apenas da reação da piridina com a difenilciclopropenona.

A 2-metilpiridina comporta-se de maneira bem diferente, pois não reage, ou seja não fornece nem produtos cíclicos e nem mesmo o éster metílico. Conforme já foi constatado na seção II.9, a ausência do éster, apesar de 2-metilpiridina (pKa5,97) ser mais básica que a piridina (pKa 5,17)<sup>79</sup>, parece sugerir que o mecanismo proposto para sua formação na reação com piridina, onde esta age como base catalisando o processo, seja prejudicado em relação aos outros. Conclui-se portanto que a formação do éster pode ser melhor representada pelos dois mecanismos nos quais o núcleo piridínio atua

como nucleófilo.

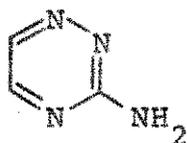
A fim de se comparar a reatividade da piridina com a 2-aminopiridina, efetuou-se a reação de competição sob refluxo em metanol durante duas horas. Após o resfriamento separou-se o sólido insolúvel (30%) verde, cujo ponto de fusão e espectro RMP eram idênticos ao do cíclico Xa. Da parte solúvel isolou-se 60% de cis-2,3-difenilacrilato de metila e recuperou-se a 2-aminopiridina inicialmente utilizada. Nestas condições portanto a 2-aminopiridina não forma nem cíclico trans XVI e nem composto de cadeia aberta XIII, o que indica que seja menos reativa que a piridina. Deady e Zoltewicz<sup>98</sup> constatavam que a 3-aminopiridina é 4,1 vezes mais reativa que a piridina, e 4,9 vezes mais reativa que a 2-aminopiridina, quando reagem com iodeto de metila em DMSO. A partir desses dados pode-se supor que a piridina é mais reativa que a 2-aminopiridina, o que está de acordo com a conclusão que se obteve anteriormente.

A 2-aminopiridina (pKa 6,86) é mais básica que a piridina (pKa 5,17), e essa diferença deve ser resultante do efeito mesomérico + M do  $-NH_2$ , que aumenta a densidade eletrônica do anel e consequentemente do seu nitrogênio. Entretanto a nucleoficidade é inversa a essa ordem de basicidade, conforme foi discutido. Isto deve ser decorrente do efeito espacial do grupo amino, que dificulta a aproximação do reagente eletrofílico do nitrogênio do anel da 2-aminopiridina, o que não acontece com a piridina.

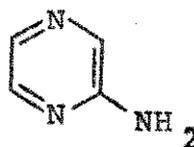
A difenilciclopropenona é um reagente que possui dois centros eletrofílicos: um sobre a carbonila e outro sobre o carbono da ligação dupla. Pode-se portanto ter um ataque direto na carbonila, ou ataque conjugado (tipo Michael) na ligação dupla. A ocorrência de uma ou outra possibilidade vai depender do reagente



tanto interessante verificar o comportamento de uma molécula que potencialmente possuísse dois centros de reatividade distintos: um que fosse semelhante ao da 2-aminopiridina e o outro um daqueles utilizados por Lown. Essas substâncias escolhidas foram a 3-amino-1,2,4-triazina (XLI) e a aminopirazina (XLII).



XLI



XLII

#### IV.2 Reação com 3-amino-1,2,4-triazina (XLI)

A reação foi processada em metanol a temperatura ambiente. Após vinte minutos observou-se a precipitação de sólido amarelo. No fim de seis horas o sólido formado foi separado por filtração, fornecendo 86% de material. Os espectros RMP e I.V. sugeriam que tratava-se de uma mistura. O sólido foi combinado com diclorometano, isolando-se um sólido amarelo insolúvel com rendimento de 21%. Na parte solúvel após evaporação do solvente, obteve-se também um sólido amarelo com 65% de rendimento.

##### 2.1 Fração insolúvel em diclorometano

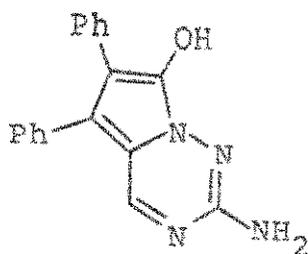
O sólido amarelo isolado apresentou ponto de fusão 259-260° (com decomposição). O espectro de massa proporcionou um pico molecular correspondendo a 302 unidades de massa indicando tratar-se de produto de adição 1:1. Isto foi confirmado pela análise elementar que correspondia a um composto de fórmula  $C_{18}H_{14}N_4O$ .

O espectro RMP em ácido trifluoracético mostrava uma absorção múltipla em  $\delta$ 7,00 e 7,65 referente a dez prótons, que pode ser atribuída a dois grupos fenílicos. Em  $\delta$ 8,56 um sinal simples com integração indicando um próton. Portanto o total de hidrogênios não é condizente com um composto de adição 1:1, pois faltam

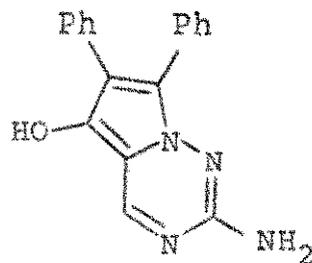
três prótons não revelados pelo espectro RMP. Esses hidrogênios devem ser lâbeis podendo absorver juntamente com o próton carboxílico do ácido trifluoracético. Dois desses prótons devem se referir a um grupo amino, faltando apenas um para ser localizado. A triazina original caracterizava em seu espectro RMP obtido em ácido trifluoracético dois picos duplos, um em  $\delta 8,45$  e outro em  $\delta 8,85$  ( $J=2,0\text{Hz}$ ). O composto ora isolado absorve em  $\delta 8,56$  (1H) mas com uma característica fundamental, pois é apenas um sinal simples. Isto sugere que não existe próton no carbono vizinho, indicando que o produto deve continuar aromático como no reagente, haja visto que absorvem na mesma região do espectro.

O espectro infravermelho em KBr apontava três absorções acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que a 3-amino-1,2,4-triazina apenas duas. As absorções principais foram em 3458, 3290, 3190, 1662 (ombro), 1640 (f), 1612 (f), 1586 (fraca), 1530 (fraca), 1495 (m), 1470 (f), 1440 (f), 1412 (fraca), 1387 (m) em  $\text{cm}^{-1}$ . O produto deu um teste positivo com solução de  $\text{FeCl}_3$ , resultando uma cor verde sugerindo a presença de hidroxila tipo enólica<sup>102</sup>. Por sua vez a 3-amino-1,2,4-triazina não apresentou cor com a solução de  $\text{FeCl}_3$ .

A partir destes dados pode-se postular duas estruturas: uma onde a hidroxila está situada sobre o carbono vizinho ao nitrogênio (XLIII) e outra sobre o carbono ligado a outro carbono do anel da triazina (XLIV). Esta última seria decorrente de um ataque conjugado à difenilciclopropenona. Já a XLII pode ser formada por um ataque do nitrogênio diretamente à carbonila. Conforme já foi comen-



XLIII



XLIV

tado, Lown e Matsumoto<sup>23</sup> indicaram que os compostos que obtiveram seriam formados pelo ataque do nitrogênio à carbonila. Uma vez que o composto isolado possui uma estrutura semelhante, talvez a estrutura mais provável seja a XLIII. Entretanto uma conclusão mais objetiva será apresentada posteriormente, a partir de outros resultados.

O espectro de massa apresentou poucos fragmentos abundantes. Além daquele correspondente ao íon molecular (m/e 302,24%) revelou outro com m/e 178 (100%) referente a  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-Ph}^{\dagger\dagger}$ .

## 2.2 Fração solúvel em diclorometano

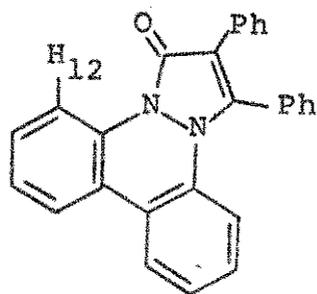
O sólido amarelo formado apresentou ponto de fusão 231-233°. Seu espectro de massa revelou um pico molecular em 302 unidades de massa, concordante com um produto de adição 1:1. Isto foi confirmado pela análise elementar que correspondia a um composto de fórmula  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ .

O espectro RMP em ácido trifluoracético mostrou dois sinais duplos com constante de acoplamento de 6,5Hz em  $\delta 6,37$  e  $\delta 6,90$ , com integração revelando um próton por sinal. Entre  $\delta 7,03$  e  $\delta 7,63$  indicou uma absorção múltipla relativa a dez prótons, condizentes com a presença de dois grupos fenilas. Para satisfazer um produto de adição 1:1 faltavam no entanto dois hidrogênios. Estes podem corresponder a prótons lábeis que devem absorver junto com o hidrogênio carboxílico do ácido trifluoracético. Uma vez que o reagente possui um grupo amino, esses dois hidrogênios ausentes do espectro RMP podem corresponder a tal substituinte. O espectro da triazina original obtido em ácido trifluoracético, evidenciou também dois picos duplos, um em  $\delta 8,45$  e outro em  $\delta 8,85$ , com constante de acoplamento de 2,0Hz. Os sinais duplos observados no espectro do composto isolado, podem corresponder a hidrogênios similares aos da

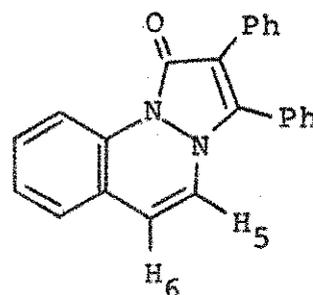
triazina. Entretanto devem estar situados em ambiente diferente, já que absorvem em campo mais alto e com constante de acoplamento maior. O produto não deu a cor característica com solução de  $\text{FeCl}_3$ , sugerindo a ausência de hidroxila enólica.

O espectro I.V. obtido em KBr já apresentava duas absorções largas em  $3420$  e  $3080\text{cm}^{-1}$ , sugerindo a presença do grupo amino. A triazina original também tinha dois picos largos em  $3300$  e  $3100$ , confirmando a sugestão anterior. As demais absorções foram:  $1660$  (f e larga),  $1605$  (m),  $1580$  (f),  $1545$  (m),  $1510$  (fraca),  $1482$  (m),  $1465$  (m),  $1445$  (m),  $1410$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Os pesquisadores Lown e Matsumoto<sup>23</sup> sintetizaram os compostos XLV e XLVI, que possuem algumas semelhanças com o que se discute. O XLV mostra no espectro I.V. uma absorção intensa em  $1660\text{cm}^{-1}$  que os autores atribuem à carbonila de uma amida terciária, e o que se isolou possui também uma vibração na mesma região. Já a



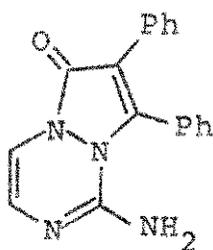
XLV



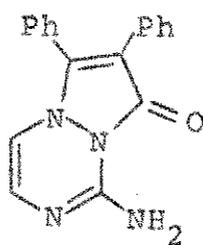
XLVI

substância XLVI tem no seu espectro RMP ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) os hidrogênios 5 e 6 localizados em  $\delta 5,93$  e  $6,86$ , em campo mais alto do que possuíam no reagente, em virtude da perda de aromaticidade. Um deslocamento semelhante foi constatado no composto que se discute.

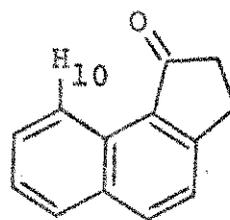
Os fatos aqui discutidos permitem sugerir duas possibilidades de estruturas para o produto, XLVII e XLVIII. Trata-se de uma cetopirrolotriazina.



XLVII



XLVIII



XLIX

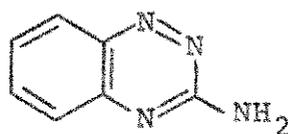
O espectro de massa apresentou poucos fragmentos abundantes.

Além daquele correspondente ao íon molecular ( $m/e$  302,32%) revelou um fragmento em  $m/e$  178 (100%) referente a  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-Ph}$   $\left. \vphantom{\text{Ph-C}\equiv\text{C-Ph}} \right]^{+}$ .

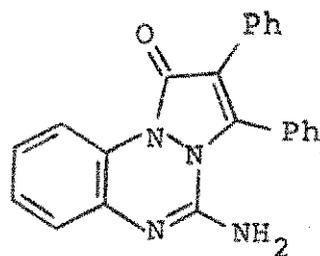
Torna-se fundamental agora fazer-se a distinção entre as estruturas XLVII e XLVIII, ou seja determinar qual a posição da carbonila. Lown e Matsumoto<sup>23</sup> observaram no espectro RMP um deslocamento de -1,4ppm no próton 12 de XLV e -1,6 no próton 10 de XLVI. Martin, Defay e Geerts-Evrard<sup>103,104</sup> notaram uma mudança de -1,26 ppm do hidrogênio 10 de XLIX, e atribuíram esse deslocamento paramagnético como devido ao chamado efeito peri. Esse fato é relacionado à carbonila que está muito próxima e no mesmo plano do hidrogênio causando uma desproteção.

Parece portanto que se sintetizasse um composto análogo ao XLVII, mas que possuísse um grupo fenila conjugado ao anel da triazina, talvez fosse possível uma distinção, desde que eles reajam da mesma maneira. Isto é evidenciado pela reação de oxidação com ácido perbenzônico, uma vez que tanto a 3-amino-1,2,4-triazina<sup>105</sup> como a 3-aminobenzo-1,2,4-triazina<sup>106</sup> formam o N-óxido na posição 2.

Deste modo parece fundamental que se faça a reação entre a 3-aminobenzo-1,2,4-triazina (L) com a difenilciclopropenona, e observar se o espectro RMP do produto mostra ou não deslocamento paramagnético. A hipótese que se faz é que caso se consiga obter o com



L

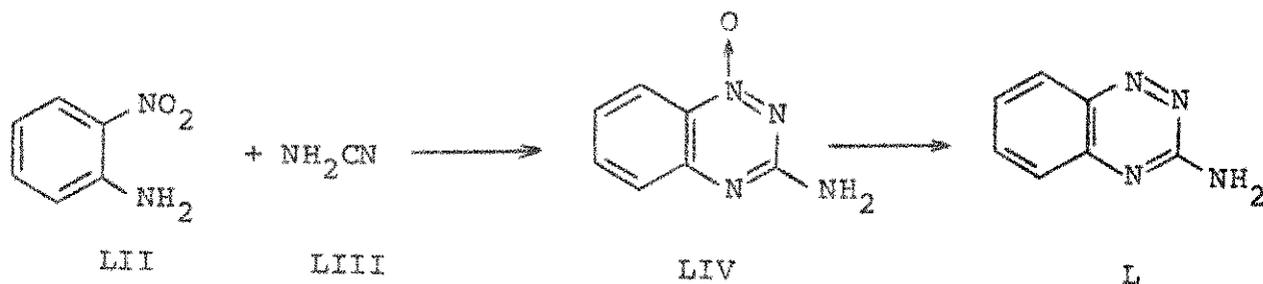
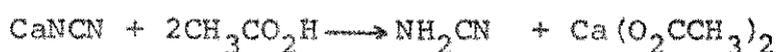


LI

posto LI, este revele uma desproteção do próton 10, em virtude da proximidade da carbonila e de se localizar no mesmo plano. Um resultado negativo, ou seja, o espectro não indicar um deslocamento do tal próton, talvez seja possível postular que a estrutura correta seja a XLVII, aquela em que carbonila esteja do lado oposto, não exercendo efeito sobre o próton 10.

#### IV.3 Reação com 3-aminobenzo-1,2,4-triazina (XLIX)

Este reagente foi sintetizado através do método de Anndt<sup>107,108</sup> modificado pelos pesquisadores Wolf, Pfister, Wilson e Robinson<sup>109</sup>, conforme ilustra as equações abaixo.



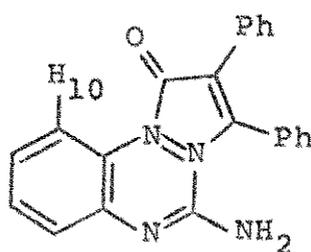
A reação com a difenilciclopropenona foi executada em metanol a temperatura ambiente durante dez dias, precipitando um sólido branco amarelado. Este foi separado por filtração fornecendo 82% de material com ponto de fusão 256-258°. O espectro de massa revelou um íon molecular correspondente a 352 unidades de massa, sugerindo um produto de adição 1:1. A análise elementar foi con-

sistente com uma molécula formada por  $C_{22}H_{16}N_4$ ). Seu espectro RMP em ácido trifluoracético mostrou uma absorção múltipla entre  $\delta 6,36$  e  $7,73$  com integração referente à treze hidrogênios. Destes, dez foram atribuídos a dois grupos fenilas. O espectro apresentou outro sinal múltiplo em  $\delta 8,72$  com integração indicando um próton. Para ser consistente com um produto de adição 1:1, faltam dois hidrogênios que podem ser aqueles do grupo amino que absorvem juntamente do hidrogênio carboxílico do solvente. Desta maneira os três prótons não interpretados do sinal múltiplo entre  $6,36$  e  $7,73$ , podem ser comparados com três dos quatro hidrogênios do anel benzênico da 3-aminobenzotriazina. Lown e Matsumoto<sup>23</sup> observaram no composto XLV que os hidrogênios aromáticos apareciam entre  $6,1$  e  $7,9$  (m, 17H), portanto numa faixa equivalente ao que se obteve para o produto em discussão. O próton assinalado em  $\delta 8,72$  apresenta um deslocamento de aproximadamente  $-1,7$ ppm em relação ao centro do sinal múltiplo ( $6,36-7,73$ ) onde absorvem os demais prótons. Conforme discutiu-se anteriormente quando um hidrogênio está muito próximo de uma carbonila e no mesmo plano, sofre um efeito de desproteção. Seu valor é calculado pela diferença do deslocamento químico dos prótons perturbados (centro da absorção) e aqueles dos prótons não perturbados na mesma molécula (centro da absorção)<sup>103</sup>. Esse efeito somente pode ser exercido pela carbonila sobre aquele hidrogênio que no produto corresponderia ao da posição 8 da 3-aminobenzotriazina. Após essa atribuição pode-se argumentar que os três hidrogênios que pertencem ao sinal múltiplo entre  $6,36$  e  $7,73$  (13H) ainda não identificados, devem ser correspondentes aos das posições 5, 6 e 7 da 3-aminobenzotriazina utilizada como reagente.

O espectro infravermelho foi obtido em KBr e apresentou duas absorções acima de  $3000\text{cm}^{-1}$ , evidenciando a presença de grupo- $\text{NH}_2$ ,

não revelado pelo espectro RMP. Uma vibração em 1660 pode ser decorrente da existência de uma amida terciária, idêntica à observada por Lown no composto XLV. As absorções do espectro foram em 3440, 3260, 1660, 1600, 1555, 1525, 1488, 1425, 1390  $\text{cm}^{-1}$ . Este composto não deu cor com o teste de  $\text{FeCl}_3$ , sugerindo a ausência de ligação hidroxila enólica<sup>102</sup>.

Esses fatos permitem postular a estrutura LI para o composto, que se refere a uma 2,3-difenil-5-aminobenzo-1-cetopirrolotriazina.



LI

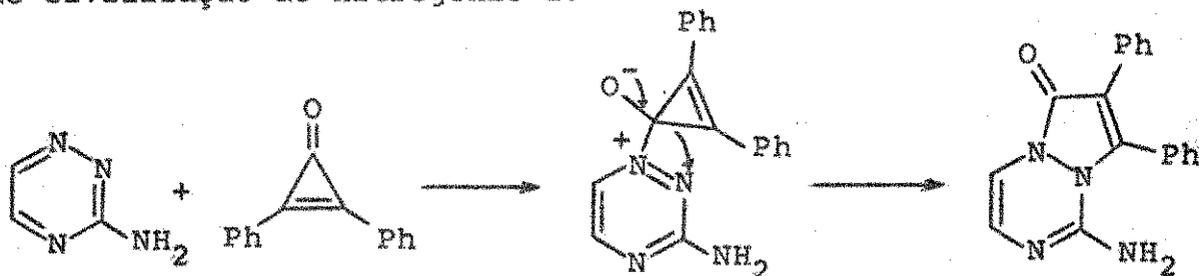
O espectro de massa proporcionou poucos fragmentos abundantes. Além do íon molecular em  $m/e$  352 (45%), mostrou um fragmento em  $m/e$  178 (100%) que deve corresponder a  $\text{Ph-C}\equiv\text{C-Ph}$ †.

A construção de um modelo molecular para o composto LI, evidenciou realmente que carbonila se apresenta bem próxima do hidrogênio 10 e no mesmo plano.

Relembrando que a finalidade de se preparar o composto LI, foi para se tentar distinguir entre as estruturas XLVII e XLVIII, sugeridas para o composto isolado na reação com 3-amino-1,2,4-triazina (parte solúvel em diclorometano), deve-se agora voltar à discussão novamente. O espectro infravermelho e os fragmentos do espectro de massa, que apesar de serem poucos são equivalentes, permitem supor que os compostos em foco sejam semelhantes, podendo-se então sugerir a estrutura XLVII para o composto obtido com a 3-amino-1,2,4-triazina.

O mecanismo de formação dos compostos XLVII e LI deve ser se-

melhante ao proposto por Lown<sup>23</sup>, ou seja tem-se um ataque nucleofílico do nitrogênio 1 à carbonila da difenilciclopropenona seguido de adição ao nitrogênio 2.



XLVII

#### IV.4 Reação com aminopirazina

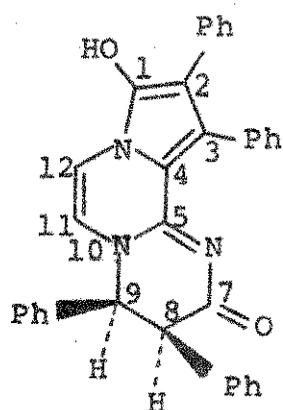
A reação foi processada em éter etílico durante 20 horas ocorrendo precipitação de sólido marron claro. Este foi separado por filtração dando um sólido com ponto de fusão  $215^{\circ}$  (com decomposição), e rendimento de 88%. Na parte solúvel recuperou-se 37% da aminopirazina utilizada. O espectro de massa indicou o fragmento de maior massa em 507 unidades, sugerindo tratar-se de produto de adição de duas moléculas da difenilciclopropenona para uma de aminopirazina, é a recuperação de parte deste reagente está também indicando a possibilidade de composto 2:1. O espectro RMP foi obtido em ácido trifluoracético e apresentou um sinal duplo em  $\delta 5,12$  e outro em  $5,65$ , ambos com integração de um próton e constante de acoplamento de  $7,0\text{Hz}$ . Entre  $\delta 6,60$  e  $7,70$  havia uma absorção múltipla referente a vinte e dois prótons. As extremidades dessa absorção mostravam dois sinais duplos com constante de acoplamento de  $6,0\text{Hz}$ . Suas intensidades eram equivalentes aos sinais em  $5,12$  e  $5,65$ , o que significa que devem corresponder a um hidrogênio por absorção. Portanto a integração indica vinte e quatro prótons, faltando apenas um para ser composto de adição 2:1. O teste positivo que apresentou em solução de  $\text{FeCl}_3$  dando uma cor verde<sup>102</sup>, vem sugerir a presença de uma hidroxila enólica, que por ter um hidrogênio lábil,

este pode absorver no espectro RMP junto com próton carboxílico do ácido trifluoracético.

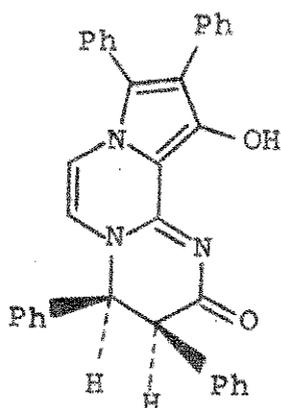
O espectro infravermelho obtido em KBr apresenta duas absorções largas e fracas em 3540 e 3400 e ainda em 1656 (m), 1634 (f) 1592 (fraca), 1560 (fraca), 1535 (f), 1517 (f), 1500 (f), 1475 (f), 1460 (f), 1445 (f), 1395 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

O espectro RMP mostra quatro picos duplos, e como trata-se de produto de adição 2:1, dois desses picos devem se referir a uma adição de difenilciclopropenona e os restantes à adição de uma outra molécula. Considere inicialmente os sinais duplos da absorção múltipla do espectro RMP, correspondentes a um próton por sinal. Estes picos podem corresponder aos dois hidrogênios acoplados do anel da amipirazina original, que agora não são equivalentes, e portanto a molécula não deve apresentar simetria em relação a eles. Deste modo deve ter ocorrido adição de uma molécula de difenilciclopropenona através do nitrogênio meta em relação ao carbono ligado ao amino, e do carbono vizinho a este mesmo grupo. Neste tipo de adição deve formar um anel de cinco membros tendo uma hidroxila, o que foi revelado pelo teste positivo com solução  $\text{FeCl}_3$ . A outra adição de uma molécula de difenilciclopropenona deve ter ocorrido através do nitrogênio orto ao grupo carbonamino, e através do grupo amino. Resultaria portanto um anel de seis membros, e os sinais duplos em  $\delta 5,12$  e  $5,65$  do espectro RMP devem se referir a hidrogênios presentes neste ciclo. A constante de acoplamento que apresentam,  $7,0\text{Hz}$ , sugere um anel semelhante aos obtidos com as 2-aminopiridinas, mais especificamente aos cíclicos cis XIV que apresentam a mesma constante de acoplamento.

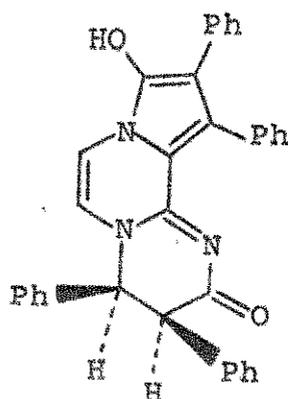
A partir dessa discussão pode-se postular quatro estruturas para o composto ou seja :



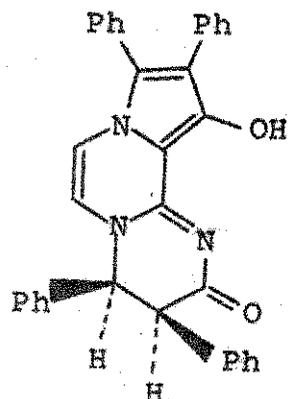
LV



LVI



LVII



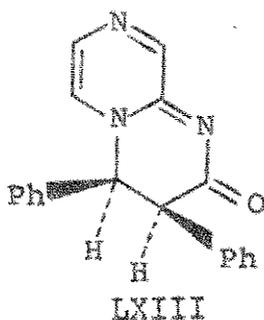
LVIII

Já foi discutido que os cíclicos cis XIV se isomerizavam quando dissolvidos em metanol, para os cíclicos trans e os compostos de cadeia aberta XIII. Entretanto tal não ocorre com o produto ora sintetizado pois se decompõe quando em solução de metanol formando um resíduo oleoso escuro após evaporação do solvente. Seu espectro RMP apresenta picos largos sugerindo que possa ser um composto polimérico. A ausência de um composto aberto semelhante ao XIII, implica que não é possível indicar com precisão a posição da carbonila, que pode se localizar tanto sobre o carbono 7 (LV e LVI) como sobre o carbono 9 (estrutura LVII e LVIII).

Se neste composto a formação do anel cíclico cis ocorrer pelo mesmo mecanismo que foi constatado para as 2-aminopiridinas, pode-se eliminar as possibilidades que possuem carbonila na posição 9, ou seja as estruturas LVII e LVIII. Por outro lado, se a formação do anel cinco membros, se verificar pelo mesmo processo que se observou para a 3-aminotriazina e para os compostos de Lown<sup>23</sup>, pode-se eliminar a estrutura LVI. Portanto se os mecanismos que operam nesta reação forem os mesmos que os verificados para as 2-aminopiridinas e 3-aminotriazina, a estrutura mais provável é a LV. Se esta hipótese for verdadeira, na reação com difenilciclopropenona e aminopirazina comporta-se simultaneamente como



Entretanto não pode-se eliminar a possibilidade de se formar primeiramente o cíclico de seis membros. Se isto ocorrer o intermediário seria LXIII. A adição da segunda molécula de difenilciclo-



propenona agora só pode acontecer através da ligação dupla carbononitrogênio, eliminando a possibilidade de formar um composto do tipo LXII.

O fato de não se poder postular uma única estrutura a partir dos dados espectroscópicos, vem ressaltar a necessidade de se continuar o estudo dessa reação, principalmente procurando evidências químicas. A dificuldade que será encontrada é a sua pouca solubilidade e a instabilidade que possui em solução. O espectro de massa de alta resolução poderá fornecer um esquema para a fragmentação, que possibilitaria a solução da estrutura, ou a eliminação de algumas das que foram propostas. A reação com derivados da aminopirazina tendo grupos metilas no anel, poderá trazer informações que possibilitem maior conhecimento do sistema. Portanto a presente discussão não encerra o assunto, e a continuação deste estudo deverá ser realizada.

## PARTE EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento, segundo Kofler instalada em um microscópio modelo Thermo-pan (C. Reichert Optische Werke A.G.) e aparelho Mettler FP 5 acoplado com FP 52, e não sofreram conexões.

Os espectros de massa foram obtidos em espectrômetros de massa de baixa resolução, tipo quadrupolo, marca Finnigan modelo 1015 S/L.

Os espectros de ressonância magnética protônica foram obtidos em um instrumento Varian T-60, utilizando-se tetrametilsilano como padrão interno, e as posições das linhas em unidades de  $\delta$ .

Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos em um instrumento Perkin-Elmer modelo 337. Os de absorção no ultravioleta através de espectrofotômetro Zeiss modelo PMQ II.

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

## V. Síntese da difenilciclopropenona (VII)<sup>8</sup>

### V.1 Preparação da $\alpha,\alpha'$ -dibromodibenzilcetona

A uma solução de  $\alpha,\alpha'$ -dibenzilcetona (100 g , 0,48 mol) em 380 ml de ácido acético glacial, juntou-se gota a gota, uma solução de bromo (160 g , 2,3 mol) em 700 ml de ácido glacial, sob agitação durante 25 minutos. A mistura resultante foi agitada por mais 10 minutos, acrescentando-se a seguir 1,4 l. de água. Adicionou-se sulfito de sódio sólido até o descoramento do meio, deixando-se em repouso durante 2 (duas) horas. Filtrou-se o sólido branco formado (221 g) e recristalizando-o em hexano (1,5 l.) obteve-se 120 g (p.f. 87-94<sup>o</sup>) de cristais brancos em forma de agulhas  $\alpha,\alpha'$ -dibromodibenzilcetona. Concentrando-se as águas-mães, conseguiu-se mais 10 g de produto (p.f. 85-98<sup>o</sup>). O rendimento total foi de 98%.

### V.2 Preparação da difenilciclopropenona

Em um balão de 2 l. equipado com condensador e funil de separação, juntou-se 150 ml de trietilamina e 400 ml de diclorometano. Sob agitação, gotejou-se durante 1,5 hora uma solução de  $\alpha,\alpha'$ -dibromodibenzilcetona (130 g , 0,48 mol) em 750 ml de diclorometano, agitando-se posteriormente por mais 1 hora. A mistura resultante foi extraída em duas vezes, com 500 ml de ácido clorídrico 3N, resfriando-se em seguida a fase orgânica em banho de gelo. A esta mistura fria juntou-se uma solução resfriada de 75 ml de ácido sulfúrico em 37 ml de água. Separou-se por decantação um sólido avermelhado que foi lavado com 200 ml de diclorometano. O sólido obtido foi tratado com 350 ml de diclorometano, 750 ml de água e 8 g de carbonato de sódio sólido. Separou-se a fase orgânica, e a fase aquosa foi extraída com mais 300 ml de diclorometano. Com-

binou-se as fases orgânica, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo sólido avermelhado de difenilciclopropenona impura foi recristalizado por repetidas extrações em ciclohexano em ebulição. Resfriando-se a solução obteve-se 31 g de cristais brancos em formato de agulhas e mais 8 g através da concentração das águas-mães. O rendimento total foi de 40% baseado na  $\alpha, \alpha'$ -dibrodibenzilcetona. A difenilciclopropenona apresentou p.f. 119-120<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ 7,53 (m, 6H),  $\delta$ 7,90 (m, 4H).

## VI. Reação da difenilciclopropenona com 2-aminopiridinas

### VI.1 Reação processada em éter etílico

Dissolveu-se a 2-aminopiridina (2 mmol) desejada em 15 ml de éter etílico e acrescentou-se a difenilciclopropenona (2 mmol). Procedeu-se a uma agitação magnética e observou-se a formação de um precipitado floculoso após cerca de 15 minutos, deixando-se a reação se processar durante 17 horas.

Isolamento das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-onas (XIV): o sólido insolúvel em éter foi separado por filtração e lavado com 300 ml de éter etílico.

Isolamento das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII): da fração solúvel em éter, removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida, restando um resíduo sólido que recristalizado em mistura de diclorometano e hexano forneceu cristais brancos.

Seguindo este procedimento foram efetuadas as reações com 2-aminopiridina, 2-amino-3-metilpiridina, 2-amino-4-metilpiridina, 2-amino-5-metilpiridina, 2-amino-6-metilpiridina.

#### 1.1 Reação com 2-aminopiridina

Isolamento da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XIVa): obteve-se 0,096 g (16%), p.f. 115-117<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,33 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,43 (t.d, J=6,7 e 1,8 Hz, 1H): I.V. (KBr): 1660, 1620, 1550, 1490, 1460 cm<sup>-1</sup>; U. V.: |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(ε)|: 267 (15700) e 334 (7900).

Isolamento da N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida XIIIa: obteve-se 0,450 g (75%); p.f. 119<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub>): 6,90-7,76 (m, 12H), (7,90 (largo, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (dd, J=5,0 e 1,8 Hz, 1H), 8,40 (dl, J=8,5 Hz, 1H): I.V. (CHCl<sub>3</sub>): 3385, 1674, 1616, 1580, 1505 cm<sup>-1</sup>; E.M.: m/e 300 (M<sup>+</sup>, 60%), 223 (72%), 207 (26%), 195 (38%), 179 (100%), 178 (28%), 121 (18%).

Os resultados da análise elementar encontram-se na página 119, tabela XXII.

### 1.2 Reação com 2-amino-3-metilpiridina

Isolamento da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-metil-2H-pirido [1,2-a]pirimidin-2-ona (XIVb): obteve-se 0,138 g (22%), p.f. 146-148°; RMP (CDCl<sub>3</sub>): 2,40(s,3H), 4,33(d,J=7,0Hz,1H), 5,18 (d,J=7,0Hz,1H), 6,40(tl,J=7,0Hz, 1H), 6,70-7,50(m,12H); I.V.(KBr): 1650,1612, 1575, 1480, 1460 cm<sup>-1</sup>; U.V. |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(ε)| 267(14000) e 340(10400).

Isolamento da N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb): obteve-se 0,364 g (58%), p.f. 120°; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,25(s,3H), 6,97-7,70(m,12H), 7,70(l,1H), 7,98(s,1H), 8,20(dd, J=5,0 e 2,0Hz); I.V. 3390,1676,1614,1578,1490 cm<sup>-1</sup>; EM:m/e 314(M<sup>+</sup>,38%),237(50%), 209(31%), 207(12%), 179(32%), 135(17%). Os resultados da análise elementar encontram-se na página 119, tabela XXII.

Isolamento da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(3-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida(XXIV): obteve-se 0,050 g (8%), de um sólido branco que precipitou na parte solúvel em éter, p.f. 169-170°, RMP(CDCl<sub>3</sub>): δ1,75(s,3H), 6,60-7,3(m,22H), 7,38(s,2H), 8,12(dd,J=4,0 e 2,0Hz,1H); I.V.(CHCl<sub>3</sub>): 1682,1615,1600,1575,1495, 1450 cm<sup>-1</sup> E.M.:m/e 520(M<sup>+</sup>, 7%), 314(17%), 237(31%), 207(31%), 179(100%), 178(18%), 135(36%). Análise elementar calculada para C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : C83,05%, H,5,42, N 5,38%; obtida: C83,03%, H5,55%, N5,43%.

### 1.3 Reação com 2-amino-4-metilpiridina

Isolamento da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a]pirimidin-2-ona (XIVc): obteve-se 0,176 g (28%), p.f. 123-125°; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,34(s,3H), 4,35(d,J=7,0Hz,1H), 5,33(d,J=7,0 Hz,1H), 6,33(dd, J=6,5 e 1,8Hz, 1H), 6,70-7,40(m,12H); I.V.(KBr) : 1660,1610,1540,1480,1460 cm<sup>-1</sup>; U.V. |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm(ε)| 260(10600) e 340(10200).

Isolamento da N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc): obteve-se 0,390 (62%), p.f. 131-131,5<sup>o</sup>; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,37 (s,3H), 6,83-7,55(m,11H), 7,90(1,1H), 8,00 (d,J=5,0Hz, 1H), 8,25 (s,1H); I.V.(CHCl<sub>3</sub>): 3390,1675,1610,1565,1500; E.M.:m/e (M<sup>+</sup>,47%), 237(69%), 209(46%), 207(14%), 179(100%), 178(26%), 135(35%). Os resultados da análise elementar encontram-se na página 119, tabela XXII

#### 1.4 Reação com 2-amino-5-metilpiridina

Isolamento da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-7-metil-2H-pirido [1,2-a]pirimidin-2-ona (XIVd): obteve-se 0,107 g (17%), p.f. 132-133<sup>o</sup>; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,10(s,3H), 4,37(d,J=7,0Hz, 1H), 5,33 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,66-7,60 (m,13H); I.V.(KBr): 1660,1620,1550,1490, 1460 cm<sup>-1</sup>; U.V. |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm (ε)| 266(15900) e 351(7900).

Isolamento da N(5-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIId): obteve-se 0,440 g (70%), p.f. 158<sup>o</sup>; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,25(s, 3H), 6,90-7,64(m,11H), 7,83(1,1H), 7,98(s,2H), 8,30(d,J=8,0Hz, 1H) I.V.(CHCl<sub>3</sub>): 3380,1672,1610,1583,1500; E.M.:m/e 314(M<sup>+</sup>,60%), 237 (80%), 209(47%), 207(22%), 179(100%), 178(25%), 135(14%). A análise elementar encontra-se na página 119, tabela XXII

#### 1.5 Reação com 2-amino-6-metilpiridina

Após 5 dias não apresentou formação de precipitado e ainda havia reagentes. Obteve-se a N(6-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIe), 0,157 g (25%), p.f. 156-157<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub>): 2,34(s,3H), 6,79(d,J=5,0Hz, 1H), 7,00-7,65 (m,11H), 7,93 (1,1H), 7,96(s,1H), 8,20(d,J=8,0Hz, 1H); I.V.(CHCl<sub>3</sub>): 3398,1673,1612, 1582 1495 cm<sup>-1</sup>; E.M.: m/e 314(M<sup>+</sup>,24%), 237(13%), 209(25%), 207(15%), 179 (100%), 178(23%), 135(19%). A análise elementar encontra-se na página 119, tabela XXII.

Tabela XXII. Análise elementar das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII).

Composto	Calculado			Experimental		
	C	H	N	C	H	N
XIIIa	79,98	5,37	9,33	79,81	5,50	9,29
XIIIb	80,23	5,77	8,91	80,11	5,78	8,92
XIIIc	80,23	5,77	8,91	80,08	5,83	8,86
XIIId	80,23	5,77	8,91	79,97	5,82	8,56
XIIIe	80,23	5,77	8,91	80,19	5,71	9,31

#### VI.2 Reação processada em metanol

Dissolveu-se a 2-aminopiridina (2 mmol) desejada em 15 ml de metanol e acrescentou-se a difenilciclopropenona (2 mmol). A solução resultante foi deixada em repouso a temperatura ambiente, durante o tempo necessário para que o cíclico cis, que se forma inicialmente se isomerizasse em cíclico trans mais acrilamida (XIII). Evaporou-se o solvente e o resíduo foi tratado com 100 ml de éter etílico.

Isolamento das trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido [1, 2-a]pirimidin-2-onas (XVI): o sólido resultante foi separado por filtração e lavado com éter etílico.

Isolamento das N(2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII): da fração solúvel em éter removeu-se o solvente por evaporação, restando um resíduo sólido que foi recristalizado em mistura de dicloro metano-hexano, proporcionando cristais brancos.

Evaporando as águas-mães, obteve-se um resíduo, que foi dissolvido em 50 ml de diclorometano e extraído com 150 ml de solução de ácido clorídrico a 10%. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada até um volume de cerca de

20 ml. Juntou-se hexano suficiente para que ocorresse precipitação, isolando-se o composto de estrutura XIII. Nas águas-mães após concentração da solução, juntou-se mais hexano, obtendo-se um sólido branco p.f. 75-76<sup>o</sup>, que apresentou espectro I.V. semelhante ao de uma amostra autêntica de cis-2,3-difenilacrilato de metila: RMP(CDCl<sub>3</sub>): 3,77(s,3H), 6,80-7,40(m,10H), 7,75(s,1H); I.V. (KBr): 1715 e 1635 cm<sup>-1</sup>. A fração ácida foi neutralizada com NaOH a 10%, extraída com diclorometano, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada, resultando um resíduo que apresentou I. V. semelhante ao da 2-aminopiridina utilizada na reação.

Seguindo este procedimento foram efetuadas as reações da di-fenilciclopropenona com 2-aminopiridina, 2-amino-3-metilpiridina, 2-amino-4-metilpiridina, 2-amino-5-metilpiridina e 2-amino-6-metilpiridina.

### 2.1 Reação com 2-aminopiridina

Tempo de reação: 10 dias.

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido |1, 2-a|pirimidin-2-ona (XVIa): obteve-se 0,054 g (9%), p.f. 200-202<sup>o</sup>; RMP(CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD): 4,08 (d,J=2,5Hz, 1H), 5,45 (d,J=2,5Hz, 1H), 6,50 (td,J=7,0 e 1,8Hz, 1H), 7,00-7,50(m,13H); I.V.(KBr): 1659, 1615,1550,1488; U.V. |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm (ε) | 263(13900) e 345(9200); E.M.: m/e 300(M<sup>+</sup>,29%), 223(57%), 195(29%), 180(76%), 179(100%), 178 (33%), 121(13%). A análise elementar encontra-se na página 123 , tabela XXIII.

Isolamento da N(2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida(XIIIa): obteve-se 0,402 g (69%), p.f. 119<sup>o</sup>. Nas águas-mães isolou-se mais 0,024 g (4%), além de 0,042 g (7%) de cis-2,3-difenilacrilato de metila e recuperou-se 0,024 g (4%) de 2-aminopiridina.

## 2.2 Reação com 2-amino-3-metilpiridina

Tempo de reação: 24 dias.

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-metil-2H-piridino[1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIb): obteve-se 0,28 g (38%), p.f. 209-210<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD): 2,36 (s, 3H), 4,16 (d, J=2,5Hz, 1H), 5,44 (d, J=2,5Hz, 1H), 6,52 (t, J=6,5Hz, 1H), 7,00-7,53 (m, 12H); I.V. (KBr): 1650, 1620, 1570, 1483 cm<sup>-1</sup>; U.V. |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm (ε)|: 265 (13400) e 346 (10600); E.M.: m/e 314 (M<sup>+</sup>, 15%), 237 (30%), 209 (18%), 207 (8%), 180 (90%), 179 (100%), 178 (30%), 135 (13%)

A análise elementar encontra-se na página 123, tabela XXIII.

Isolamento da N(3-metil-2-piridil) cis-2,3-difenil-acrilamida (XIIIb): obteve-se 0,226 g (36%), p.f. 120<sup>o</sup>.

Isolamento da N(cis-2,3-difenilacrilatoila)N(3-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV): obteve-se 0,050 g (8%), p.f. 169-170<sup>o</sup>.

Nas águas-mães precipitou um sólido branco 0,038 g (6%) de cis-2,3-difenilacrilato de metila e 0,025 g (4%) de 2-amino-3-metilpiridina.

## 2.3 Reação com 2-amino-4-metilpiridina

Tempo de reação: 5 dias.

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-piridino[1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIc): obteve-se 0,188 g (30%), p. f. 220-222<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD): 2,35 (s, 3H), 4,12 (d, J=2,5Hz, 1H), 5,46 (d, J=2,5Hz, 1H), 6,48 (dd, J=6,5 e 1,8Hz, 1H), 6,93 (l, 1H), 7,10-7,50 (m, 11H); I.V. (KBr): 1660, 1625, 1538, 1483 cm<sup>-1</sup>; U.V. |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm (ε)|: 260 (11200) e 339 (10150); E.M.: m/e 314 (M<sup>+</sup>, 33%), 237 (48%), 209 (31%), 207 (10%), 180 (93%), 179 (100%), 178 (37%) e 135 (18%). A análise elementar encontra-se na página 123, tabela XXIII.

Isolamento da N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenil-acrilamida (XIIIc): obteve-se 0,326 g (52%), p.f. 131-131,5°. Nas águas-mães isolou-se 0,050 g (8%) de cis-2,3-difenilacrilato de metila e recuperou-se 0,025 g (4%) de 2-amino-4-metilpiridina.

#### 2.3.1 Reação com 2-amino-4-metilpiridina realizada durante 20 horas

Isolou-se uma fração insolúvel em éter 0,188 g (30%) cujo espectro RMP sugeria ser constituída de mistura 1:1 de cíclico cis (XIVc) e cíclico trans (XVIc). O espectro RMP da parte solúvel 0,440 g (70%) indicava a presença de XIIIc, mas não foi isolado.

#### 2.4 Reação com 2-amino-5-metilpiridina

Tempo de reação: 10 dias.

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-7-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIIc): obteve-se 0,082 g (13%), p.f. 222-223°; RMP (CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD): 2,17(s,3H), 4,13(d,J=2,5Hz, 1H), 5,52(d,J=2,5Hz, 1H), 7,00-7,62(m, 13H); U.V.  $|\lambda_{\max}^{\text{EtOH}} \text{ nm } (\epsilon)|$ : 265 (17700) e 351(9800); E.M.:m/e 314(M<sup>+</sup>, 34%), 237(59%), 209(36%), 207(16%), 180(63%), 179(100%), 178(22%), 135(12%). A análise elementar encontra-se na página 123, tabela XXIII.

Isolamento da N(5-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIId): obteve-se 0,415 g (66%), p.f. 158°. Nas águas-mães isolou-se 0,050 g (8%) de cis-2,3-difenilacrilato de metila e recuperou-se 0,031 g (5%) de 2-amino-5-metilpiridina.

#### 2.5 Reação com 2-amino-6-metilpiridina

Tempo de reação: 20 dias.

Após evaporação do solvente tratou-se o resíduo com éter etílico não formando nenhum precipitado, indicando não haver ocorrido formação de composto cíclico.

Isolamento da N(6-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIe): obteve-se 0,082 g (13%), p.f. 156-157°.

Tabela XXIII. Análise elementar das trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-onas (XVI).

Composto	Calculado			Experimental		
	C	H	N	C	H	N
XVIa	79,98	5,37	9,33	79,81	5,50	9,29
XVIb	80,23	5,77	8,91	80,11	5,78	8,92
XVIc	80,23	5,77	8,91	80,08	5,83	8,86
XVI d	80,23	5,77	8,91	79,97	5,82	8,56

### VI.3 Reação com 2-amino-4-metilpiridina em clorofórmio

Dissolveu-se a 2-amino-4-metilpiridina (0,216 g, 2 mmol) em 15 ml de clorofórmio e juntou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmol), deixando-se 20 horas a temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi tratado com éter etílico, resultando um sólido branco insolúvel. Este foi separado por filtração elevado com 200 ml de éter, fornecendo 0,060 g (10%) de trans-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido |1,2-a|pirimidin-2-ona (XVIc). Removeu-se o solvente da fração solúvel em éter, e o resíduo recristalizado em mistura de diclorometano-hexano, fornecendo 0,445 g (72%) da N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc).

### VI.4 Isomerização das cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido |1,2-a|pirimidin-2-onas (XIV)

Dissolveu-se o cíclico cis (XIV) (1 mmol) em 15 ml de metanol e acrescentou-se a 2-aminopiridina (1 mmol) correspondente. A solução resultante foi deixada em repouso a temperatura ambiente.

Evaporou-se o solvente e o resíduo foi tratado com 60 ml de éter e tílico.

Isolamento das trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido |1, 2-a|pirimidin-2-onas (XVI): o sólido resultante foi separado por filtração e lavado com éter etílico.

Isolamento das N(2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII): da fração solúvel em éter removeu-se o solvente por evaporação, restando um resíduo que foi recristalizado em mistura de diclorometano-hexano.

Evaporando-se as águas-mães, obteve-se um resíduo que foi dissolvido em 50 ml de diclorometano e extraído com 150 ml de solução de ácido clorídrico a 10%. A parte solúvel em diclorometano foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada até um volume de cerca de 20 ml. Juntou-se hexano suficiente para que ocorresse formação de precipitado correspondente ao composto XIII. A fração ácida foi neutralizada com NaOH a 10%, e xtraída com diclorometano, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada, resultando um resíduo que apresentava I.V. igual ao da 2-aminopiridina utilizada.

Este procedimento foi utilizado na isomerização de todos os cíclicos cis (XIV). Em todas as reações recuperou-se a 2-aminopiridina.

#### 4.1 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido |1, 2-a| pirimidin-2-ona(XIVa) em metanol

A isomerização processou-se durante 10 dias, utilizando-se 0,250 g (0,83 mmol) de XIVa.

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido |1, 2-a| pirimidin-2-ona (XVIa): obteve-se 0,055 g (22%).

#### 4.2 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-metil-2H-pirido [1,2-a] piridin-2-ona (XIVb) em metanol

A isomerização processou-se durante 24 dias, utilizando-se 0,200 g (0,64 mmol).

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIb): obteve-se 0,110 g (55%).

Isolamento da N(3-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb): obteve-se 0,070 g (35%).

#### 4.3 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XIVc) em metanol

A isomerização processou-se durante 5 dias, utilizando-se 0,280 g (0,89 mmol).

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIc): obteve-se 0,104 g (37%).

Isolamento da N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenil-acrilamida (XIIIc): obteve-se 0,162 g (58%).

#### 4.4 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-7-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XIVd) em metanol

A isomerização processou-se durante 10 dias, utilizando-se 0,420 g (1,13 mol) em 180 ml de metanol.

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-7-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIId): obteve-se 0,067 g (16%).

Isolamento da N(5-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIId): obteve-se 0,315 g (75%).

#### 4.5 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XIVc) em clorofórmio

A isomerização processou-se durante 3 dias, utilizando-se

0,440 (1,14 mmol).

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIc): obteve-se 0,034 g (7%).

Isolamento da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc): obteve-se 0,392 (89%).

#### 4.6 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XIVc) em acetonitrila

A isomerização processou-se durante 3 dias, 0,440 (3 mmol).

Isolamento da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIc): obteve-se 0,033 g (7,5%).

Isolamento da N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc): obteve-se 0,375 g (83%).

#### VI.5 Reação de hidrogenação catalítica das trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-onas (XIV)<sup>49</sup>

Dissolveu-se o cíclico trans (XIV, 1 mmol) em 15 ml de etanol absoluto contendo 0,030 g de óxido de platina. A seguir sob agitação magnética introduziu-se hidrogênio até que não mais ocorreu absorção do gás. A mistura resultante foi filtrada e evaporada. O resíduo sólido foi recristalizado em diclorometano-hexano, obtendo-se cristais brancos. As análises elementares encontram-se na página 128, tabela XXIV.

#### 5.1 Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIa)

Utilizou-se 0,200 g (0,67 mmol) em 15 ml de etanol.

Obteve-se 0,180 g (90%) da trans-3,4-difenil-octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXIa): p.f. 231-232<sup>o</sup>; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 1,16-2,80 (m, 8H), 3,38(d, J=10Hz, 1H), 3,78(d, J=10Hz, 2H), 6,60-7,23 (m, 11H), 7,30(l, 1H); I.V.(CHCl<sub>3</sub>): 3394, 1663, 1460 cm<sup>-1</sup>.

5.2 Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIb)

Utilizou-se 0,210 g (0,67 mmol) em 15 ml de etanol.

Obteve-se 0,195 g (93%) da trans-3,4-difenil-9-metil-octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXIb), p.f. 207-209<sup>o</sup>, RMP (CDCl<sub>3</sub>): 1,10(d, J=7,0Hz, 3H), 1,00-3,00(m, 7H), 3,43(d, J=11,0Hz, 1H), 3,78(d, J=11,0Hz, 1H), 4,02(d, J=3,0Hz, 1H), 6,70-7,33 (m, 10H), 7,33-8,00 (largo, 1H); I.V. (CHCl<sub>3</sub>): 3390,1665,1455 cm<sup>-1</sup>.

5.3 Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIc)

Utilizou-se 0,140 g (0,45 mmol) em 10 ml de etanol.

Obteve-se 0,127 g (91%) da trans 3,4-difenil-8-metiloctahidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXIc), p.f. 258-259<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,90(d, J=4,0Hz, 3H), 0,80-2,90 (m, 8H), 3,38(d, J=10,0 Hz, 1H), 3,78(d, J=10,0Hz, 2H), 6,70-7,33 (m, 10H), 7,73(l, 1H); I.V. (CHCl<sub>3</sub>): 3390,1665,1455 cm<sup>-1</sup>.

5.4 Hidrogenação catalítica da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-7-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVIId)

Utilizou-se 0,200 g (0,64 mmol) em 10 ml de etanol.

Obteve-se 0,174 g (87%) da trans-3,4-difenil-7-metiloctahidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXId), p.f. 241-243<sup>o</sup>; RMP (CDCl<sub>3</sub>): 1,00(d, J=7,0Hz, 3H), 0,80-2,50(m, 7H), 3,38(d, J=10Hz, 1H), 3,78(d, J=10,0Hz, 1H), 4,00(l, 1H), 6,60-7,30(m, 11H); I.V. (CHCl<sub>3</sub>): 3390,1665,1460 cm<sup>-1</sup>.

5.5 Hidrogenação catalítica da 3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXII)<sup>49</sup>

Utilizou-se 0,200 mg (1,5 mmol) em 15 ml de etanol.

Obteve-se 0,190 g (95%) da octahidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXIII), p.f. 142-143° e picrato 147-148°; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 1,05-3,95 (m, 13H), 7,80 (sl, 1H, NH); I.V. (CHCl<sub>3</sub>): 3398,1665,1480 cm<sup>-1</sup>.

Tabela XXIV. Análise elementar das trans-3,4-difenil-octahidro-2H-pirido-pirimidin-2-onas (XXI).

Composto	Calculado, %			Experimental, %		
	C	H	N	C	H	N
XXIa	78,40	7,24	9,14	78,34	7,30	9,21
XXIb	78,71	7,55	8,74	78,75	7,54	8,69
XXIc	78,71	7,55	8,74	78,62	7,47	8,90
XXId	78,71	7,55	8,74	78,61	7,65	8,79

#### VI.6 Preparação da 3,4-dihidro-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XXII)

A 0,752 g (8 mmol) de 2-aminopiridina juntou-se 0,72 g (8 mmol) de acrilato de metila. A mistura foi refluxada a 100° durante 8 horas, após resfriar-se juntou-se 100 ml de éter etílico. O sólido insolúvel foi separado por filtração e recristalizado em diclorometano e hexano, fornecendo 0,500 g (35%), p.f. 188,5-189°; I.V. (KBr): 1652,1608,1555,1495,1460 cm<sup>-1</sup>; U.V. |λ<sub>max</sub><sup>EtOH</sup> nm (ε)|: 262 (14900) e 341(9700).

#### 6.1 Preparação da 3,4-dihidro-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XV)<sup>62</sup>

Uma mistura de 2,7 g (25 mmol) de 2-amino-4-metilpiridina, 2 g (28 mmol) de ácido acrílico e 0,05 g de hidroquinona, foi re-

fluxada durante 8 horas. A mistura foi diluída com 100 ml de clorofórmio e deixada no refrigerador durante a noite. O sólido formado foi separado por filtração obtendo-se 3,2 g. Este foi tratado com 20 ml de ácido clorídrico concentrado e refluxado durante 30 minutos. A mistura foi resfriada e adicionou-se lentamente uma solução saturada de carbonato de potássio. Procedeu-se uma extração com diclorometano, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente, restando um resíduo que foi recristalizado com diclorometano-hexano. Separou-se um sólido branco, 1,2g (16%), p.f. 166-167,5<sup>o</sup>; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,31(s, 3H), 2,70(t, J=7,0Hz, 2H, H3), 4,30(t, J=7,0Hz, 2H, H4), 6,43(dd, J=6,4 e 2,0Hz, 1H, H7), 6,73 (s, 1H, H9), 7,40(d, J=6,4Hz, 1H, H6); I.V.(KBr): 1663,1605,1543, 1481; U.V. | $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  nm ( $\epsilon$ )|: 260(12100) e 334(9600).

#### VI.7 Reação de competição entre 2-amino-4-metilpiridina e a 2-amino-6-metilpiridina com a difenilciclopropenona

Dissolveu-se a 2-amino-4-metilpiridina (0,216 g, 2 mmol) e a 2-amino-6-metilpiridina (0,216 g, 2 mmol) em 15 ml de éter etílico e depois juntou-se a difenilciclopropenona (0,412 g, 2 mmol), deixando-se sob agitação a temperatura ambiente durante 17 horas. Formou-se um sólido branco que foi separado por filtração 0,160 g (25%) de cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XIVc), p.f. 121-123<sup>o</sup>, e espectro I.V. idêntico ao de XIVc. A parte solúvel em éter foi recristalizada após evaporação do solvente com diclorometano-hexano, fornecendo 0,380 g (60%), p.f. 131-131,5<sup>o</sup> e espectro I.V. idêntico ao da N(4-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc).

Nas águas-mães restou um sólido que foi dissolvido em diclorometano e extraído com 60 ml de solução de HCl a 10%. Após neutralização com NaOH, o sólido formado foi extraído com diclorometano,

secado sobre sulfato de magnésio anidro, evaporado, restando um sólido cujo espectro I.V. revelou tratar-se de 2-amino-6-metilpiridina 0,216 g (100%). A fração não extraída com HCl, foi secada sobre sulfato de magnésio anidro, concentrada e adicionou-se hexano ocorrendo a precipitação de 0,080 g (12%) de XIIIc, p.f.131-131,5°.

#### VI.8 Ciclização das N(2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII) em metanol

Dissolveu-se o composto XIII em metanol (em algumas reações juntou-se também a 2-aminopiridina de origem) e deixou-se em repouso a temperatura ambiente. Após o período desejado, evaporou-se o solvente e o resíduo foi tratado com éter etílico. Este foi filtrado e lavado com éter, isolando-se a correspondente trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona (XVI). A parte solúvel em éter foi evaporada, obtendo-se um sólido cujo espectro I.V. mostrava ser idêntico ao do reagente. Quando foi executada em presença da 2-aminopiridina, a parte solúvel em éter foi extraída com HCl a 10%, que depois de ser neutralizada com NaOH, foi extraída com diclorometano, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada, fornecendo a 2-aminopiridina original. A fração etérica após evaporação do solvente forneceu o reagente XIII não ciclizado.

#### 8.1 Ciclização da N(2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIa)

a) Dissolveu-se 0,500 g (1,65 mmol) em 18 ml de metanol. Após 10 dias isolou-se 0,032 g (6,5%) de XVIa. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,460 g (92%) de reagente.

b) Dissolveu-se 0,556 g (1,85 mmol) em 24 ml de metanol. Após 20 dias isolou-se 0,045 g (8%) de XVIa. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,490 g (88%) de reagente.

c) Dissolveu-se 0,524 g (1,75 mol) em 23 ml de metanol. A-

pós 30 dias isolou-se 0,052 g (10%) de XVIa. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,460 g (86%) de reagente.

d) Dissolveu-se 0,488 g (1,62 mmol) em 22 ml de metanol. Após 60 dias isolou-se 0,068 g (14%) de XVIa. Na parte solúvel recuperou-se 0,450 g (82%) de reagente.

### 8.2 Ciclização da N(3-metil-2-piridil) cis-2,3-difenil-acrilamida (XIIIb)

a) Dissolveu-se 0,472 g (1,5 mmol) em 15 ml de metanol e juntou-se 0,162 g (1,5 mmol) de 2-amino-3-metilpiridina. Após 8 dias isolou-se 0,127 g (27%) de XVIb. Na parte solúvel recuperou-se 0,290 (61%) de XIIIb e 0,160 g de 2-amino-3-metilpiridina.

b) Dissolveu-se 0,296 g (0,95 mmol) em 10 ml de metanol. Após 8 dias isolou-se 0,083 g (28%) de XVIb. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,195 (66%) de reagente.

c) Dissolveu-se 0,300 g (0,96 mmol) em 8 ml de metanol. Após 21 dias isolou-se 0,120 g (40%) de XVIb. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,165 g (55%) de reagente.

d) Dissolveu-se 0,188 g (0,6 mmol) em 6 ml de metanol. Após 24 dias isolou-se 0,087 g (46%) de XVIb. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,092 g (49%) de reagente.

### 8.3 Ciclização da N(4-metil-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc)

a) Dissolveu-se 0,300 g (0,96 mmol) em 20 ml de metanol e juntou-se 0,103 g (0,96 mmol) de 2-amino-4-metilpiridina. Após 5 dias isolou-se 0,030 g (10%) de XVIc. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,252 g (85%) de XIIIc e 0,100 g de 2-amino-4-metilpiridina.

b) Dissolveu-se 0,300 g (0,96 mmol) em 20 ml de metanol.

Após 5 dias isolou-se 0,027 g (9%) de XVic. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,255 g (85%) de reagente.

c) Dissolveu-se 0,300 g (0,96 mmol) em 20 ml de metanol. Após 10 dias isolou-se 0,069 g (23%) de XVic. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,224 g (75%) de reagente.

d) Dissolveu-se 0,202 g (0,64 mmol) em 18 ml de metanol e juntou-se 0,068 g (0,64 mmol) de 2-amino-4-metilpiridina. Após 28 dias isolou-se 0,059 g (29%) de XVic. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,130 g (65%) de XIIIc e 0,066 g de 2-amino-4-metilpiridina.

e) Dissolveu-se 0,195 g (0,62 mmol) em 20 ml de metanol. Após 45 dias isolou-se 0,056 g (29%) de XVic. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,132 g (68%) de reagente.

f) Dissolveu-se 0,200 g (0,64 mmol) em 25 ml de metanol. Após 45 dias isolou-se 0,060 g (30%) de XVic. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,132 g (66%) de reagente.

#### 8.4 Ciclização da N(5-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIId)

a) Dissolveu-se 0,490 g (1,51 mmol) em 70 ml de metanol e juntou-se 0,170 g (1,51 mmol) de 2-amino-5-metilpiridina. Após 10 dias isolou-se 0,039 g (8%) XVId. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,435 g (89%) de XIIIId e 0,170 g de 2-amino-5-metilpiridina.

b) Dissolveu-se 0,460 g (1,46 mmol) em 75 ml de metanol. Após 10 dias isolou-se 0,037 g (8%) de XVId. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,410 g (89%) de reagente.

c) Dissolveu-se 0,430 g (1,37 mmol) em 70 ml de metanol. Após 20 dias isolou-se 0,039 g (9%) de XVId. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,380 g (88%) de reagente.

d) Dissolveu-se 0,446 g (1,42 mmol) em 70 ml de metanol. Após 30 dias isolou-se 0,041 g (9%) de XVIIId. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,390 g (87%) de reagente.

e) Dissolveu-se 0,555 g (1,77 mmol) em 80 ml de metanol. Após 60 dias isolou-se 0,060 g (11%) de XVIIId. Na parte solúvel em éter recuperou-se 0,470 g (85%) de reagente.

#### VI.9 Hidrólise das N(2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamidas (XIII)<sup>49</sup>

O composto foi refluxado em etanol contendo 20% de KOH durante 1 dia. Acrescentou-se à solução cerca de 60 ml de água e procedeu-se a extração com diclorometano. Este foi secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado, evaporado, obtendo-se a 2-aminopiridina correspondente identificada pelo espectro I.V.. A solução alcalina foi neutralizada com HCl, precipitando um sólido que foi extraído com diclorometano, secado sobre sulfato de magnésio anidro, fornecendo após a evaporação um sólido branco com cheiro característico e cujo espectro I.V. era idêntico ao de uma amostra autêntica do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

##### 9.1 Hidrólise da N(2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIa)

A 0,500 g (1,67 mmol) juntou-se 40 ml de solução de etanol a 20% em KOH. Após refluxo de 1 dia, obteve-se 0,152 g (97% do teórico) de 2-aminopiridina e 0,360 g (96% do teórico) do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

##### 9.2 Hidrólise da N(3-metil-2-piridil) cis-2,3-difenilamida (XIIIb)

A 0,442 g (1,41 mmol) de XIIIb juntou-se 40 ml de solução de etanol a 20% em KOH. Após refluxo de 1 dia obteve-se 0,145 g

(95% do valor teórico) de 2-amino-3-metilpiridina e 0,300 g (96% do valor teórico) do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

9.3 Hidrólise da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIc)

A 0,640 g (2,02 mmol) juntou-se 50 ml de solução de etanol a 20% em KOH. Após o refluxo de 1 dia obteve-se 0,193 g (96% do valor teórico) de 2-amino-4-metilpiridina e 0,445 g (98% do valor teórico) do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

9.4 Hidrólise da N(5-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIId)

A 0,300g(0,95 mmol) juntou-se 40 ml de etanol a 20% em KOH. Após o refluxo de 1 dia obteve-se 0,097 g (98% do valor teórico) de 2-amino-5-metilpiridina e 0,210 g (99% do valor teórico) do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

9.5 Hidrólise da N(6-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrílico (XIIIe)

A 0,300 g (0,95 mmol) juntou-se 40 ml de etanol a 20% em KOH. Após o refluxo de 1 dia obteve-se 0,095 g (97% do valor teórico) de 2-amino-6-metilpiridina e 0,207 g (97% do valor teórico) do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

VI.10 Reação da difenilciclopropenona com N(2-piridil-3-metil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIIIb)

A 0,314 g (1 mmol) de XIIIb juntou-se 0,206 g (1 mmol) de difenilciclopropenona e refluxou-se em 15 ml de benzeno. Após 3 dias evaporou-se o solvente e obteve-se um resíduo que foi recristalizado em mistura de diclorometano-hexano formando 0,420 g (81%) de cristais brancos, p.f. 169-170<sup>o</sup>, cujo espectro I.V. revelou tra

tar-se de N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV).

10.1 Hidrólise da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV)

A 0,151 g (0,29 mmol) de XXIV juntou-se 20 ml de uma solução de etanol a 20% em KOH. Após 5 dias juntou-se 100 ml de água e extraiu-se com diclorometano, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se um resíduo oleoso 0,032 g (0,29 mmol) cujo I.V. indicou tratar-se de 2-amino-3-metilpiridina. A fração alcalina foi neutralizada com HCl e o sólido extraído com diclorometano, secado sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado. Obteve-se um resíduo sólido 0,129 g (0,58 mmol, 100%) cujo espectro I.V. indicou tratar-se do ácido cis-2,3-difenilacrílico.

VI.11 Reação da difenilciclopropenona com 2-aminoquinolina

Dissolveu-se 0,288 g (2 mmol) de 2-aminoquinolina em 15 ml de metanol e juntou-se 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona. Após 7 dias a temperatura ambiente evaporou-se a solução amarelada e o resíduo foi recristalizado com diclorometano-hexano. Formou-se um sólido branco 0,385 g (55%) p.f. 187-188<sup>o</sup>, identificado como N(2-quinolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXVII) RMP (CDCl<sub>3</sub>): 6,86-7,90 (m, 14H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (l, 1H, desapareceu com D<sub>2</sub>O), 8,15 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J=9,0 Hz, 1H); I.V. (CHCl<sub>3</sub>): 3388, 1676, 1596, 1577, 1495 cm<sup>-1</sup>; E.M.: m/e 350 (M<sup>+</sup>, 70%), 273 (54%), 245 (41%), 207 (13%), 179 (100%), 178 (30%), 171 (25%). Análise elementar calculada para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: C 82,26, H 5,18, N 7,99; obtida: C 82,24, H 5,03, N 8,07. Nas águas-mães obteve-se um sólido branco, 0,042 g (6%), p.f. 74-76<sup>o</sup>, cujo espectro I.V. revelou tratar-se de cis-2,3-difenilacrilato de metila. O espectro RMP das águas-mães indicou a

presença de reagentes.

### VI.12 Preparação de cis-2,3-difenilacrilato de metila<sup>64</sup>

Dissolveu-se 1,0 g (4,46 mmol) de ácido cis-2,3-difenilacrilico em 8 ml de metanol e adicionou-se 0,4 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, deixando-se a mistura em refluxo durante a noite. Juntou-se 50 ml de água e extraiu-se com benzeno. Esta solução foi tratada com 500 ml de solução de hidrogenocarbonato de potássio a 10%. Separou-se a fração benzênica que após secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada, proporcionou 0,834 g (60%) de sólido branco, p.f. 74-76°. Espetro RMP (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,77 (s, 3H), 6,80-7,40 (m, 10H), 7,75 (s, 1H); I.V. (KBr): 1715 (f), 1635 (m) cm<sup>-1</sup>.

#### 12.1 Refluxo da difenilciclopropenona em metanol

Dissolveu-se 0,206 g (1 mmol) de difenilciclopropenona em 10 ml de metanol e 0,112 g (1 mmol) de trietilenodiamina e deixou-se sob refluxo durante 1 dia. Evaporou-se e o resíduo foi recristalizado em mistura de éter etílico-hexano fornecendo 0,190 g (80%) de sólido branco, p.f. 74-76°, cujo espectro I.V. revelou tratar-se de cis-2,3-difenilacrilato de metila.

### VI.13 Reação da difenilciclopropenona com 2-amino-5-bromopiridina

Uma mistura de 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona e 0,346 g (2 mmol) de 2-amino-5-bromopiridina foi refluxada em 15 ml de benzeno durante 5 dias. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em diclorometano-hexano, fornecendo um sólido branco 0,605 g (80%), p.f. 161-162°, que foi identificado como N(5-bromo-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida, (XXIX). Espetro

RMP(CDCl<sub>3</sub>): 6,80-7,70 (m, 11H), 7,80(l, 1H), 7,90(s, 1H), 8,17(d, J=3,0Hz, 1H), 8,26(d, J=9,0Hz, 1H); I.V.(CCl<sub>4</sub>): 3380, 1675, 1616, 1575, 1498, 1455 cm<sup>-1</sup>. E.M.:m/e 378 e 380 (M<sup>+</sup>, 31%), 301 e 303 (10%), 273 e 275(7%), 207(43%), 199 e 201(5%), 179(100%), 178 (26%).

#### VI.14 Reação da difenilciclopropenona com 2-amino-5-cloropiridina

Uma mistura de 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona e 0,256 g (2 mmol) de 2-amino-5-cloropiridina foi refluxada em 15 ml de benzeno durante 5 dias. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em diclorometano-hexano, fornecendo um sólido branco 0,446 g (68%), p.f. 155-156<sup>o</sup>, identificado como N(5-cloro-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida(XXX). Espectro RMP (CDCl<sub>3</sub>): 6,83-7,43(m, 10H), 7,55(dd, J=9,0 e 3,0Hz, 1H), 7,92(s, 1H), 8,04(d, J=3,0Hz, 1H), 8,10(l, 1H), 8,31(d, J=9,0Hz, 1H); I.V.(CHCl<sub>3</sub>): 3387, 1689, 1620, 1582, 1506, 1390 cm<sup>-1</sup>. E.M.:m/e 334(M<sup>+</sup>, 12%), 336(M<sup>+</sup>, 4%) 257(7%), 229(6%), 207(26%), 179(100%), 178(40%), 128(19%), 130(6%).

#### VI.15 Reação da difenilciclopropenona com 2,3-diaminopiridina

Uma mistura de 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona e 0,219 g (2 mmol) de 2,3-diaminopiridina foi agitada em mistura de 60 ml de éter etílico e 10 ml de tetrahydrofurano. Após 1 dia o sólido formado foi separado por filtração 0,473 g (75%). Este foi dissolvido em diclorometano e juntando-se éter etílico ocorreu precipitação de um sólido esverdeado 0,239 g (38%), p.f. 177-178<sup>o</sup>, identificado como cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-amino-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona(XXXI). Espectro RMP(CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD): 4,43 (d, J=7,0Hz, 1H), 5,36 (d, J=7,0Hz, 1H), 6,40-7,33(m, 13H); I.V.(KBr): 3444, 3312, 1634, 1606, 1592, 1492, 1458, 1412.

Juntando-se mais éter às águas-mães ocorreu precipitação de um sólido verde em forma de agulhas, 0,220 g (35%), p.f. 184,5-185,5<sup>o</sup>, identificado como N(3-amino-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXII). Espectro RMP (CDCl<sub>3</sub>): 4,45(1, 2H), 6,90-7,23(m, 12H), 7,68(m, 2H), 7,90(s, 1H); I.V.: (KBr): 3385,3310,3185, 1658, 1640,1610,1600,1575,1505,1460 cm<sup>-1</sup>. E.M.:m/e 315(M<sup>+</sup>, 23%), 238 (29%), 210(10%), 207(23%), 179(100%), 178(29%), 136(31%). Na fração solúvel em éter isolou-se mais 0,032 g (5%) de XXXII.

#### 15.1 Isomerização da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-amino-3H-pirido |1,2-a| pirimidin-2-ona (XXXI)

A 0,100 g (0,32 mmol) de XXXI adicionou-se 15 ml de metanol e a mistura foi refluxado durante 3 dias. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em éter etílico com pouco de hexano isolando-se 0,017 g (17%) de N(3-amino-2-piridil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXII). Juntando-se mais hexano às águas-mães obteve-se 0,070 g (70%) de um sólido amarelado, p.f. 124-125<sup>o</sup>, identificado como trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-9-amino-2H-pirido |1,2-a| piridin-2-ona (XXXIII); espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 4,12 (d,J=2,5Hz, 1H), 4,83(1, 2H), 5,39(d,J=2,5Hz, 1H), 6,38-6,83 (m, 2H), 6,96-7,43 (m, 11H); I.V.(KBr): 3434,3300,1708,1640,1610,1495,1450,1415,1350cm<sup>-1</sup>; E.M.:m/e 315(M<sup>+</sup>, 24%), 238(25%), 210(10%), 207(45%), 180(68%), 179(100%), 178(26%), 136(28%).

VII. Reação da difenilciclopropenona com 3-aminopiridina em metanol

Dissolveu-se 0,206 g (1 mmol) de difenilciclopropenona em 10 ml de metanol e adicionou-se 0,094 g (1 mmol) de 3-aminopiridina. Após 3 dias a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em éter etílico-hexano obtendo-se 0,214 g (90%) de sólido branco, p.f. 74-76<sup>o</sup>, cujo espectro I.V. revelou tratar-se de cis-2,3-difenilacrilato de metila.

Numa segunda vez a mistura foi refluxada em metanol durante duas horas. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em mistura de éter etílico-hexano, fornecendo 0,210 g (70%) de cis-2,3-difenilacrilato de metila. O espectro I.V. das águas-mães indicou a presença de reagentes.

VIII. Reação da difenilciclopropenona com 4-aminopiridina em metanol

Dissolveu-se 0,206 g (1 mmol) de difenilciclopropenona em 10 ml de metanol e adicionou-se 0,094 g (1 mmol) de 4-aminopiridina. Após 10 dias evaporou-se o solvente e o resíduo foi recristalizado em mistura de éter etílico-hexano, fornecendo 0,238 g (100%) de sólido branco, p.f. 74-76<sup>o</sup>, cujo espectro I.V. revelou tratar-se de cis-2,3-difenilacrilato de metila. Obteve-se uma fração insolúvel em éter 0,094 g cujo espectro I.V. revelou tratar-se da 4-aminopiridina, que foi separada por filtração.

VIII.1 Reação da difenilciclopropenona com 4-aminopiridina em éter etílico

Dissolveu-se 0,206 g (1 mmol) de difenilciclopropenona em 10 ml de éter etílico e adicionou-se 0,094 g (1 mmol) de 4-aminopiridina. Após 2 dias separou-se o sólido branco por filtração, obtendo-se 0,210 g (70%), p.f. 160-162<sup>o</sup>, identificado como cis-2,3-difenilacrilato de 4-aminopiridínio (XXVIII). Espectro RMP (CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD): δ4,51(l, 2H), 6,60(d, J=7,0Hz, 2H), 6,90-7,40(m, 10H), 7,75(t não bem caracterizado, 3H); I.V.(KBr): 3313,3080, 2470,1650,1518,1452,1390,1352 cm<sup>-1</sup>.

VIII.2 Reação do ácido cis-2,3-difenilacrílico com 4-aminopiridina

Uma mistura de 0,224 g (1 mmol) do ácido e 0,094 g (1 mmol) de 4-aminopiridina foi refluxada em 15 ml de clorofórmio durante 1 dia. O solvente foi evaporado e o resíduo tratado com éter etílico proporcionou 0,280 g (88%) de sólido branco, p.f. 160-162<sup>o</sup>, cujo I.V.(KBr) revelou tratar-se de cis-2,3-difenilacrilato de 4-aminopiridínio (XXVIII).

### IX. Reação da difenilciclopropenona com 2-aminopirimidinas

A 15 ml de benzeno juntou-se 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona e 2 mmol de 2-aminopiridina, e procedeu-se um refluxo durante 5 dias. A solução marron avermelhada resultante foi concentrada e transferida para uma coluna cromatográfica de 2,1 cm de diâmetro contendo 50 g de sílica gel (Merck, 70-325 Mesh) e eluída com benzeno. Coletou-se 20% de material que foi aplicado em 5 placas cromatográficas preparativas de sílica gel (GF254, Merck). Desenvolveu-se com diclorometano, separando-se 3 manchas, sendo a primeira desprezada. A segunda mancha ( $R_f=0,15$ ) revelou tratar-se de N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVI) (10%), e a terceira mancha ( $R_f=0,21$ ) como sendo N(trans-2,3-difenilacrilóila)N(2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVII) (10%). Na continuação da coluna cromatográfica, recolheu-se uma segunda fração eluída com uma mistura de 10% de éter etílico em benzeno com cerca de 30% de N(2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXV). Com uma mistura de 20% de éter etílico em benzeno recolheu-se uma fração de 50% de N(2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIV).

Este procedimento foi utilizado nas reações da difenilciclopropenona com 2-aminopirimidina e 2-amino-4-metil-pirimidina.

#### IX.1 Reação com 2-aminopirimidina

Utilizou-se 0,190 g (2 mmol) de 2-aminopirimidina.

Isomamento da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVI-a). Obteve-se 0,060 g (10%) que após recristalização em mistura de diclorometano e hexano forneceu p.f. 161,5-162<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 6,70-7,23 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 8,42 (d, J=5,0Hz, 2H), espectro I.V. (KBr): 1718 (f), 1662 (m),

1610(m), 1600(m), 1568(f), 1497(fraca), 1454(m), 1422(f); espectro de massa: m/e 520(M<sup>+</sup>, 7%), 301(15%), 300(9%), 224(11%), 207 (27%), 179(100%), 178(15%), 122(15%); análise elementar calculada para C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C80,45%, H4,98%, N8,28%, obtida C80,26%, H4,88%, N8,36%.

Isolamento da N(trans-2,3-difenilacrilóila)N(2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida(XXXVII-a). Obteve-se 0,060 g (10%) que após recristalização em mistura de diclorometano hexano forneceu p.f. 180-181<sup>o</sup>: espectro RMP (CDCl<sub>3</sub>): 6,50-7,70(m, 23H), 8,33 (d, J=5,0Hz, 2H); I.V.(KBr): 1700(f), 1684(f), 1602(m), 1570(f), 1494(fraca), 1452(m), 1407(f); espectro de massa:m/e 507(M<sup>+</sup>, 6%), 301 (14%), 300(8%), 224(11%), 207(29%), 179(100%), 178(17), 122(16%); análise elementar calculada para C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C80,45%, H4,96% , N 8,28%; obtida: C80,59%, H5,07%, N8,33%.

Isolamento da N(2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVa). Obteve-se 0,180 g (30%) de um sólido branco que após re cristalização em mistura de diclorometano forneceu um p.f. de 149,5-150,5<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 6,80(t, J=5,0Hz, 1H), 6,90(s, 1H), 6,95-7,60(m, 11H), 8,40(d, J=5,0Hz, 2H), 10,03(largo, 1H, desapareceu com D<sub>2</sub>O); I.V.(KBr): 3188, 3117, 3088, 3052, 1660(forte), 1580(m), 1452(f), 1412(m); espectro de massa:m/e 301(M<sup>+</sup>, 5%), 224(38%), 207(16%), 179(100%), 178(47%), 122(15%); análise elementar calculada para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C75,73%, H5,02%, N13,95%; obtida: C75,65%, H5,11%, N14,10%.

Isolamento da N(2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVa). Obteve-se 0,300 g (50%) de um sólido branco que após recristalização em mistura de diclorometano-hexano forneceu um p.f. 122,5<sup>o</sup>-123,5<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 6,90-7,50(m, 11H), 7,98 (s, 1H), 8,07(largo, 1H, desapareceu com D<sub>2</sub>O), 8,50(d, J=5,0Hz, 2H);

I.V. (KBr): 3394, 1697(f), 1620(m), 1576(f), 1494(f), 1436(f); espectro de massa: m/e 301(M<sup>+</sup>, 26%), 224(41%), 207(16%), 179(100%), 178(50%), 122(12%); análise elementar calculada para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C75,73%, H5,02%, N13,95%; obtida: C75,79%, H4,96%, N13,81%.

### IX.2 Reação com 2-amino-4-metilpirimidina

Utilizou-se 0,218 g (2 mmol) de 2-amino-4-metilpirimidina.

Isolamento da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida(XXXVIb). Obteve-se 0,063 g (10%) que após recristalização em mistura de diclorometano-hexano forneceu um ponto de fusão 156,5-157,5<sup>o</sup>, espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,35 (s, 3H), 6,73(d, J=5,0Hz, 1H), 6,78-7,20(m, 20H), 7,23(s, 2H), 8,27 (d, J=5,0Hz, 1H); I.V. (KBr): 1712(f), 1660(m), 1612(m), 1590(f), 1554 (fraca), 1500(fraca), 1452(m), 1400(f); espectro de massa: m/e 521 (M<sup>+</sup>, 5%), 315(13%), 314(12%), 238(14%), 207(24%), 179(100%), 178 (16%), 136(25%); análise elementar calculada para C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C80,59%, H5,22%, N8,06% obtida 80,38%, H5,30%, N8,16%.

Isolamento da N(trans-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIIb). Obteve-se 0,063g (10%) que após recristalização em mistura de diclorometano e hexano forneceu um p.f. 130-131<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,30(s, 3H), 6,50-7,70(m, 23H), 8,24(d, J=5,0Hz, 1H); I.V. (KBr): 1700(f), 1680(m), 1554(fraca), 1494(fraca), 1448(m); espectro de massa: m/e 521(M<sup>+</sup>, 5%), 315(10%), 314(10%), 238(13%), 207(23%), 179(100%), 178(15%), 136(25%), análise elementar calculada para C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C80,59%, H5,22%, N8,06%; obtida C80,66%, H5,27%, N8,06%.

Isolamento da N(4-metil-2-piridil)trans-2,3-difenilacrilamida(XXXVb): Obteve-se 0,188 g (30%) de um sólido branco que após recristalização em mistura de diclorometano-hexano forneceu

um p.f. 164-165,5<sup>o</sup> ; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,38 (s,3H), 6,72 (d, J=5,0Hz, 1H), 6,92(s, 1H), 7,00-7,60(m, 10H), 8,32(d,J=5,0Hz,1H), 8,70(largo,1H,desapareceu com D<sub>2</sub>O); I.V.(KBr): 3194, 3130, 3074, 1670(f), 1597(f), 1566(f), 1517(m), 1496(fraca), 1488(m), 1408(f); espectro de massa:m/e 315(44%), 238(63%), 210(41%), 207(13%), 179(100%), 178(44%), 136(20%); análise elementar calculada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C76,30%, H5,47%, N13,24; obtida: C76,17%, H5,43%, N 13,32%.

Isolamento da N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVb). Obteve-se 0,315 g (50%) de um sólido branco que após recristalização em mistura de diclorometano-hexano forneceu um p.f. de 117<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 2,43(s,3H), 6,76(d,J=5,0Hz, 1H), 6,80-7,60(m, 10H), 7,92(s, 1H), 7,93(largo,1H,desapareceu c/ D<sub>2</sub>O), 8,38(d,J=5,0Hz, 1H); I.V.(KBr) 3398,1695(f),1620(m), 1590(f), 1504(f), 1430(f); espectro de massa: m/e 315(M<sup>+</sup>, 40%), 238(62%), 210(43%), 207(13%), 179(100%), 178(50%), 136(22%); análise elementar calculada para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C76,30%, H5,47%,N13,24%,obtida: 76,21%, H5,50%, N13,45%.

### IX.3 Isomerização da N(2-pirimidil)trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVa)

A 10 ml de benzeno juntou-se 0,100 g (0,33 mmol) de XXXVa e 0,050 g (0,54 mmol) de 2-aminopirimidina e deixou-se em refluxo. Após 1 dia evaporou-se o solvente e obteve-se um espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>) cuja integração indicou 50% de XXXVa e 50% de seu isômero cisXXXIVa. O resíduo foi deixado em refluxo por mais 7 dias, evaporou-se o solvente e obteve-se um espectro RMP cuja integração indicou 30% de XXXVa e 70% de seu isômero cis XXXIVa. A mistura anterior foi deixada em refluxo por mais 3 dias, evapo-

rou-se o solvente e o espectro RMP do resíduo indicou 30-32% de XXXVa e 70-68% de XXXIVa.

Numa segunda tentativa juntou-se 0,100 g (0,33 mmol) de XXXVa e 10 ml de benzeno. Após o refluxo de 1 dia o espectro do resíduo indicou uma mistura de 50% de XXXVa e 50% XXXIVa. Após 8 dias de refluxo obteve-se 34% de XXXVa e 66% do isômero XXXIVa. Após 11 dias de refluxo, obteve-se 33% de XXXVa e 67% de XXXIVa.

#### IX.4 Isomerização da N(2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVa)

A 10 ml de benzeno juntou-se 0,100 g (0,33 mmol) de XXXIVa e 0,050 g (0,54 mmol) de 2-aminopirimidina e deixou-se sob refluxo. Após 1 dia evaporou-se o solvente e obteve-se um espectro RMP do resíduo cuja integração sugeria mistura de 95% de XXXIVa e 5% de seu isômero trans XXXVa. O resíduo anterior foi deixado em refluxo por mais 5 dias, evaporou-se o solvente e obteve-se um espectro RMP que indicava 63% de XXXIVa e 37% de XXXVa. A mistura anterior foi deixada em refluxo por mais 3 dias em benzeno, evaporou-se o solvente e o espectro RMP sugeria 62-65% de XXXIVa e 38-35% de seu isômero transXXXVa.

Numa segunda tentativa juntou-se 0,100 g (0,33 mmol) de XXXIVa e 10 ml de benzeno. Após o refluxo de 1 dia o espectro RMP indicou para o resíduo uma mistura de 95% de XXXIVa e 5% de XXXVa. Após 6 dias 64% de XXXIVa e 36% de XXXVa. Após 9 dias 66-63% de XXXIVa e 34-37% do isômero trans XXXVa.

#### IX.5 Isomerização da N(4-metil-2-pirimidil) trans-2,3-difenilacrilamida (XXXVb)

A 10 ml de benzeno juntou-se 0,100 g (0,32 mmol) de XXXVb e deixou-se sob refluxo durante 5 dias. Evaporou-se o sol-

vente e obteve-se o espectro RMP do resíduo que indicou uma mistura de 40-35% de XXXVb e 60-65% de seu isômero cis XXXIVb.

#### IX.6 Preparação da cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII)<sup>93,92</sup>

A 4 g (1,8 mmol) do ácido cis-2,3-difenilacrílico juntou -se 20 ml de cloreto de tionila e deixou-se a temperatura ambiente durante 12 horas. Juntou-se 50 ml de benzeno e evaporou-se sob pressão reduzida até peso constante. Obteve-se 3,7 g do cloreto de cis-2,3-difenilacrilatoila. Este foi dissolvido em 30 ml de benzeno e passou-se um fluxo de gás amoníaco seco, até que não mais observou-se precipitação de sólido branco. Este foi filtrado fornecendo 2,0 g de material que foi recristalizado em mistura de diclorometano-hexano, resultando 1,8 g (49%) de sólido branco, p.f. 127-128<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 5,20-6,60 (duas absorções largas dos protons do grupo - NH<sub>2</sub>), 6,76-7,44(m, 10H), 7,80(s, 1H).

#### 6.1 Preparação da trans-2,3-difenilacrilamida (XXXIX)<sup>93</sup>

Utilizou-se procedimento semelhante ao da cis-2,3-difenilacrilamida. Partindo-se de 1,0 g (4,46 mmol) do ácido trans-2,3-difenilacrílico obteve-se 0,460 g (46%) de XXXIX, p.f. 167-168<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): δ5,63(largo, 1H), 6,08(largo, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,00-7,60(m, 10H); espectro I.V.(KBr): 3770, 3180, 1650, 1580, 1500, 1458, 1430 cm<sup>-1</sup>.

#### IX.7 Reações de hidrólise ácida

Procedimento geral: a 10 ml de ácido clorídrico concentrado e quente, juntou-se cerca de 0,10 g do composto a ser hidrolisado e logo observou-se a precipitação de sólido branco, permanecendo a reação sob refluxo durante 1,5 hora. O sólido formado foi extraído com diclorometano, seco sobre sulfato de magnésio anidro,

filtrado e evaporado, fornecendo um resíduo sólido branco. Este foi dissolvido em diclorometano e extraído com 100 ml de solução de hidrogeno carbonato de potássio a 10%, que após acidulada com ácido clorídrico precipitou um sólido branco que foi extraído com diclorometano, seco, filtrado e evaporado fornecendo um resíduo sólido branco do ácido cis-2,3-difenilacrílico identificado pelo espectro I.V. e RMP, após comparação com uma amostra autêntica. A parte não extraída com  $\text{KHCO}_3$  foi secada em sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado, obtendo-se um resíduo sólido branco, que foi identificado pelo espectro I.V. e RMP. Este procedimento foi utilizado para todas as reações que seguem.

#### 7.1 Hidrólise ácida da N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIVb)

A 10 ml de HCl concentrado e quente juntou-se 0,117 g (0,37 mmol) de XXXIVb e refluxou-se durante 1,5 hora. A extração com  $\text{KHCO}_3$  forneceu 0,059 g (71%) de ácido cis-2,3-difenilacrílico. A fração não extraída com  $\text{KHCO}_3$  forneceu 0,024 g (29%) de sólido branco, p.f. 127-128<sup>o</sup> de cis-2,3-difenilacrilamida, identificada pelo espectro RMP.

#### 7.2 Hidrólise ácida da N(4-metil-2-pirimidil)trans-2,3-difenilacrilamida (XXKVb)

A 10 ml de HCl concentrado e quente juntou-se 0,120 g (0,38 mmol) de XXKVb e procedeu-se a um refluxo por 1,5 hora. O espectro RMP do resíduo indicou uma mistura de 62% de trans-2,3-difenilacrilamida, 10% de cis-2,3-difenilacrilamida e 28% de ácido cis-2,3-difenilacrílico (baseado na integração dos protons olefínicos em 6,86, 7,80 e 7,84). A extração com  $\text{KHCO}_3$  forneceu 0,027g(32%) do ácido cis-2,3-difenilacrílico. A parte não extraída com  $\text{KHCO}_3$  forneceu uma mistura que foi separada por precipi-

tação fracionada. Primeiramente precipitou 0,049 g (58%) de trans-2,3-difenilacrilamida, p.f. 168-169<sup>o</sup> e depois 0,009g (10%) de sólido branco, p.f. 127-128<sup>o</sup>, de cis-difenilacrilamida.

### 7.3 Hidrólise ácida de N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIb)

A 10 ml de HCl concentrado e quente juntou-se 0,084 g (0,16 mmol) de XXXVIb e procedeu-se um refluxo por 1,5 hora. O espectro RMP do resíduo indicou uma mistura de 82% de ácido cis-2,3-difenilacrílico e 18% de cis-2,3-difenilacrilamida (baseado na integração dos prótons olefínicos em 7,80 e 7,84). A extração com KHCO<sub>3</sub> forneceu 0,058 g (80%) de ácido cis-2,3-difenilacrílico. A fração não extraída em KHCO<sub>3</sub>, forneceu 0,015g (20%) de cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII).

### 7.4 Hidrólise ácida da N(trans-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-pirimidil) cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIIb)

A 10 ml de HCl concentrado e quente, juntou-se 0,080 g (0,15 mmol) de XXXVIIb e deixou-se sob refluxo durante 1,5 hora. A fração extraída com KHCO<sub>3</sub> forneceu 0,042 g (61%) de ácido cis-2,3-difenilacrílico. O espectro RMP da fração não extraída com KHCO<sub>3</sub> revelou uma mistura de 33% de trans-2,3-difenilacrilamida e 6% de cis-2,3-difenilacrilamida. Entretanto foi isolado por precipitação fracionada em mistura de diclorometano-hexano 0,020 g(29%) de trans-2,3-difenilacrilamida(XXXIX) e 0,007 g (10%) de cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII).

### 7.5 Hidrólise ácida da cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII)

A 10 ml de HCl concentrado e quente, juntou-se 0,156 g (0,7 mmol) de XXXVIII e deixou-se em refluxo durante 1,5 hora. O espectro RMP do resíduo da hidrólise indicava 40% de XXXVIII e

60% de ácido cis-2,3-difenilacrílico. A fração extraída com  $\text{KHCO}_3$  forneceu 0,088 g (58%) de ácido cis-2,3-difenilacrílico e 0,065 g (42%) de XXXVIII.

#### 7.6 Hidrólise ácida da trans-2,3-difenilacrilamida (XXXIX)

A 10 ml de HCl concentrado e quente, juntou-se 0,118 g (0,53 mmol) de XXXIX e deixou-se em refluxo durante 1,5 hora. A fração extraída com  $\text{KHCO}_3$  forneceu 0,033 g (28%) de cis-2,3-difenilacrílico. O espectro RMP do resíduo da fração não extraída em  $\text{KHCO}_3$  indicou 64% de XXXIX e 8% de XXXVIII. Foi isolado 0,073 g (62%) de XXXIX e 0,012 g (10%) de cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII).

#### IX.8 Preparação do ácido cis-2,3-difenilacrílico<sup>110</sup>

Uma mistura de 25 g (0,18 mol) de ácido fenilacético, 30 ml (0,29 mol) de benzaldeído, 20 ml de trietilamina e 20 ml de ácido acético foi refluxada durante 35 minutos (temperatura do banho 165°). Após o resfriamento adicionou-se lentamente sob agitação 40 ml de ácido clorídrico concentrado, formando uma pasta de cor alaranjada. Adicionou-se éter etílico (400 ml) suficiente para dissolver o sólido, e procedeu-se a uma extração com uma mistura de 250 ml de água e 50 ml de NaOH a 10%. O extrato alcalino foi acidificado com ácido acético até pH6, e o sólido formado foi filtrado resultando 28 g de ácido cis-2,3-difenilacrílico. Este foi recristalizado em mistura de éter etílico-éter de petróleo dando 26,5 g de cristais branco em forma de agulhas: p.f. 173-174°; I.V. (KBr): 1678, 1615, 1580, 1500, 1460, 1425,  $\text{cm}^{-1}$ ; RMP ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,0-7,6(m, 10H), 7,98(s, 1H), 8,16(s largo, 1H).

#### 8.1 Preparação do ácido trans-2,3-difenilacrílico<sup>110</sup>

As águas-mães da preparação do ácido cis, juntou-se 50 ml

de ácido clorídrico concentrado, formando uma emulsão que após 1 hora de repouso precipitou cristais brancos 3,2 g. Este foi re-cristalizado em mistura de diclorometano-hexano, dando 2,7 g de ácido trans: p.f. 138-139<sup>o</sup>; I.V.(KBr): 1714,1640,1620,1570,1500, 1450 cm<sup>-1</sup>; RMP(CDCl<sub>3</sub>): 6,98(s, 1H), 7,10-6,60(m, 10H), 9,30(slargo, 1H).

X. Reação da difenilciclopropenona com piridina em refluxo de metanol<sup>23</sup>

Dissolveu-se 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona em 5 ml de metanol e adicionou-se 0,160 g (0,16 ml, 2 mmol) de piridina, e a mistura foi refluxada durante 2 horas. Deixou-se esfriar e o sólido verde que precipitou foi separado dando 0,286 g (50%) de Xa, p.f. 178<sup>o</sup>; espectro RMP(CDCl<sub>3</sub>): 6,10-6,70 (m, 2H), 7,00-7,48 (m, 21H), 7,78(largo, 1H), 7,93(s, 1H). A parte solúvel foi evaporada e o resíduo verde escuro foi recristalizado em mistura de éter etílico-hexano fornecendo 0,234 g (41%) de cis-2,3-difenilacrilato de metila, que foi identificado por comparação de seu I.V. com o de uma amostra autêntica.

X.1 Reação da difenilciclopropenona com piridina em metanol a temperatura ambiente

Dissolveu-se 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona em 5 ml de metanol e adicionou-se 0,160 g (0,16 ml, 2 mmol) de piridina. Após 5 dias a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o resíduo tratado com éter, forneceu um sólido verde insolúvel 0,52 g (9%) de Xa, p.f. 178<sup>o</sup>. A parte solúvel após adição de hexano, precipitou um sólido branco, 0,520 g (90%), p.f. 74-76<sup>o</sup>, identificado como cis-2,3-difenilacrilato de metila.

X.2 Reação de competição entre a piridina e a 2-aminopiridina com a difenilciclopropenona

Dissolveu-se 0,216 g (2 mmol) de 2-aminopiridina em 10 ml de metanol e adicionou-se 0,160 g (0,16 ml, 2 mmol) de piridina, e 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona. A mistura foi refluxada durante duas horas, e após o resfriamento precipitou um sólido

do verde 0,172 g (30%), p.f. 178<sup>o</sup> e espectro RMP idêntico ao do Xa. A parte solúvel foi evaporada e dissolvida com diclorometano e extraída com solução a 10% de HCl, que foi neutralizada com NaOH e o sólido formado extraído com diclorometano que após a secagem em sulfato de magnésio anidro, foi filtrado, evaporado fornecendo 0,216 g (100%) da 2-aminopiridina que não reagiu. A parte que não foi extraída com HCl, após evaporação do solvente forneceu um resíduo que foi recristalizado em mistura de éter-etílico-hexano, dando 0,343 g (60%) de cis-2,3-difenilacrilato de metila, identificado por comparação de seu espectro I.V. com o de uma amostra autêntica.

XI. Reação da difenilciclopropenona com 3-amino-1,2,4-triazina

Dissolveu-se 0,192 g (2 mmol) de 3-amino-1,2,4-triazina em 25 ml de metanol e adicionou-se 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona. Após 20 minutos de reação notou-se a precipitação de sólido amarelo e no final de 6 horas, o sólido foi separado por filtração dando 0,520 g (86%) de material. Este foi tratado com diclorometano (150 ml) e a parte insolúvel foi filtrada fornecendo 0,127 g (21%) de sólido amarelo (XLIII), p.f. 259-260° (com de composição), espectro RMP (CF<sub>3</sub>COOH): δ7,00-7,65(m, 10H), 8,56 (s, 1H); espectro I.V.(KBr): 3458,3290,3190,1662,1640,1612,1586, 1530, 1495,1470,1440,1412,1387; espectro de massa: m/e 302(M<sup>+</sup>, 24%), 178 (100%); espectro U.V.: |λ<sub>max</sub><sup>CH<sub>3</sub>CN</sup> nm(ε)|: 250(19100), 289(23800) e 350(5800). O teste com FeCl<sub>3</sub> resultou em solução verde indicativo da presença de hidroxila enólica. Foi utilizado o seguinte procedimento: à 0,020 g do composto adicionou-se 2 ml de clorofórmio e a esta mistura acrescentou-se 1 ml de solução de 1 g de FeCl<sub>3</sub> em 100 ml de clorofórmio; agitou-se muito bem a mistura e adicionou-se uma gota de piridina e resultou uma cor verde.

A fração solúvel em diclorometano foi evaporada resultando um sólido amarelo, 0,393 g (65%) de XLVII, p.f. 231-233°; espectro RMP(CF<sub>3</sub>COOH): δ6,37(d, J=6,5Hz, 1H), 6,90(d, J=6,5Hz, 1H), 7,03-7,63(m, 10H); espectro I.V.(KBr): 3300,3100,1660,1605,1580, 1545, 1510,1482,1465,1445,1410 cm<sup>-1</sup>; espectro de massa: m/e 302(M<sup>+</sup>, 32%) 178(100%); espectro U.V. |λ<sub>max</sub><sup>CH<sub>3</sub>CN</sup> nm(ε)|: 241(16700), 300(5000) e 355(12000). Análise elementar calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: C71,51%, H4,67%, N18,53%; obtida: C71,62%, H4,69%, N18,36%. O composto não deu a cor característica com solução de FeCl<sub>3</sub>, sugerindo a ausência de ligação hidroxílica enólica.

## XII. Síntese da 3-aminobenzo-1,2,4-triazina(L)

### XII.1 Preparação da cianamida (LIII)<sup>111,112</sup>

Dosagem da cianamida de cálcio (CaNCN): 1 g de CaNCN comercial foi colocada em 50 ml de água e titulada com HCl 1N, usando-se fenolftaleína como indicador. Juntou-se ácido até que a cor rosa não voltasse durante um intervalo de 2 minutos. Desse modo determinou-se que a CaNCN apresentava 80% de pureza.

Em um almofariz grande juntou-se 54 ml de ácido acético glacial e 100 ml de água. Aos poucos juntou-se 50 g (aproximadamente 0,5 mmol) de CaNCN e ao mesmo tempo triturou-se muito bem. Durante a lenta adição evitou-se que o pH tornasse básico e juntou-se mais 35 ml de ácido acético glacial. Obteve-se uma pasta cinzenta e observou-se desprendimento de gás durante o processo. Secou-se em um dessecador sob vácuo de 8 mm/Hg durante 48 horas. Obteve-se um resíduo sólido preto que foi dividido em duas partes e extraído em um aparelho soxlet com duas vezes 350 ml de éter etílico saturado com água. Os extratos foram combinados e concentrado até um volume de 500 ml, que foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado até peso constante, restando um resíduo oleoso de cianamida, 27 g (68%).

### XII.2 Preparação do 3-aminobenzo-1,2,4-triazina-1-N-óxido(LIV)<sup>109</sup>

Uma solução de 9 g (0,065 mol) de orto-nitroanilina em 30 ml de ácido acético glacial foi aquecida em refluxo e lentamente adicionou-se simultaneamente 21 g (0,5 mol) de cianamida e 30 ml de ácido clorídrico concentrado, em velocidade suficiente para manter o refluxo (gastou-se 10 minutos). A mistura foi então aquecida para manter o refluxo por mais 15 minutos. Após o esfriamento a 50°, a solução foi tornada alcalina com NaOH a 30% e aqueceu

-se a ebulição durante 10 minutos. Durante o esfriamento precipitou um sólido amarelo que foi filtrado e lavado com etanol. O produto foi recristalizado em etanol dando 5 g (55% baseado no O-nitroanilina), p.f. 273-275°.

### XII.3 Preparação da 3-aminobenzo-1,2,4-triazina (L) 106,109

Uma mistura de 4,7 g (0,03 mol) de 3-aminobenzo-1,2,4-triazina-1-N-óxido em 10 ml de ácido acético glacial, 0,5 g de iodo e 1,3 g de fósforo vermelho, foi refluxada com agitação mecânica. Após adição de 2 ml de água o refluxo foi mantido durante 18 horas. A mistura avermelhada foi filtrada para remover o excesso de fósforo, e o filtrado foi concentrado a vácuo até um volume de 30 ml. Acrescentou-se 65 ml de água e deixou-se em repouso mas não ocorreu precipitação. Juntou-se então 3 g de FeCl<sub>3</sub> e filtrou-se o precipitado, extraíndo-se com acetona, que depois de secada em sulfato de magnésio anidro, foi filtrada e evaporada restando um resíduo marron-amarelado, 2,5 g. Este foi sublimado formando cristais amarelos em forma de agulhas 2,2 g (50%), p.f. 209° e ponto de sublimação 161°.

XIII. Reação da difenilciclopropenona com a 3-aminobenzo-1,2,4-triazina

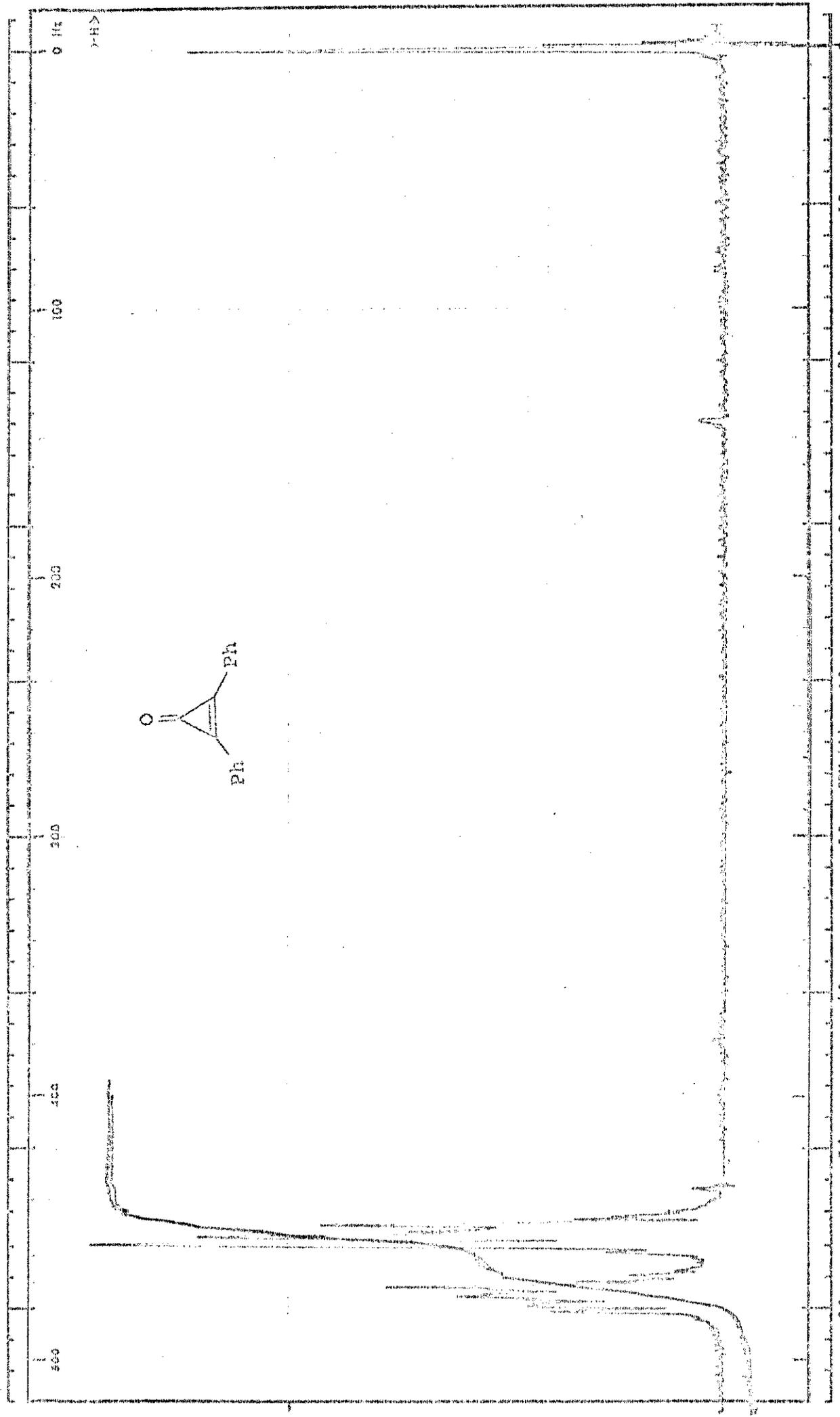
A 0,292 g (2 mmol) de 3-aminobenzo-1,2,4-triazina juntou-se 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona e 15 ml de metanol. Após 10 dias a temperatura ambiente, separou-se o sólido formado, obtendo-se 0,495 g (82%) de 2,3-difenil-5-amino-benzol-1-cetopirrolotriazina (LI), p.f. 256-258<sup>o</sup>; espectro RMP (CF<sub>3</sub>COOH):  $\delta$  6,36-7,73 (m, 13H), 8,72 (m, 1H); I.V. (KBr): 3440, 3260, 1660, 1600, 1555, 1525, 1488, 1425, 1390 cm<sup>-1</sup>; espectro de massa: m/e 352 (M<sup>+</sup>, 45%) e 178 (100%); espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$  nm( $\epsilon$ ): 267 (8500) e 356 (7500).

O teste com FeCl<sub>3</sub>, não apresentou a cor característica de presença de hidroxila enólica. Análise elementar calculada para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O: C 74,98%, H 4,58%, N 15,90%; obtida: C 74,75%, H 4,57%, N 15,76%.

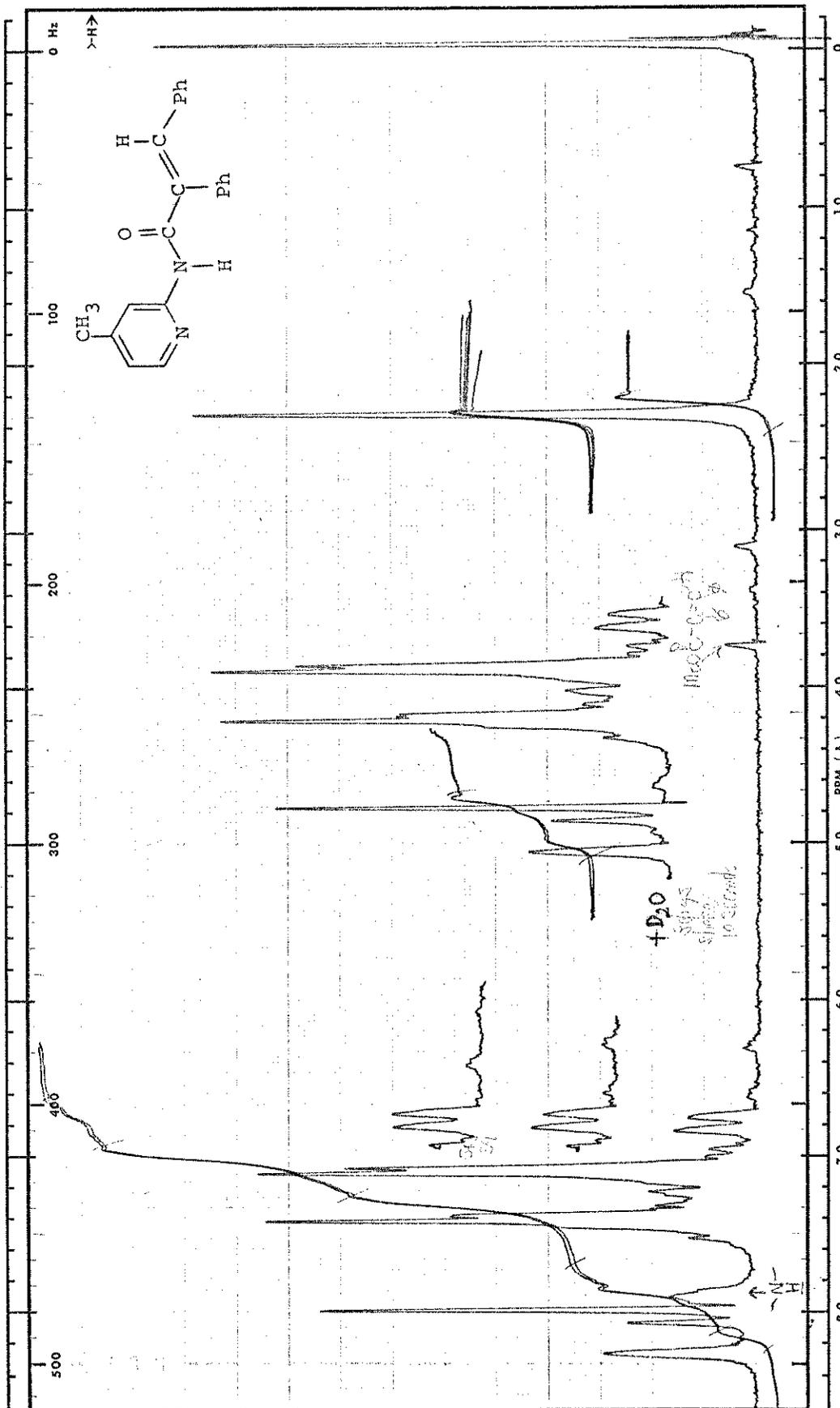
XIV. Reação da difenilciclopropenona com aminopirazina

A 0,190 g (2 mmol) de aminopirazina juntou-se 0,412 g (2 mmol) de difenilciclopropenona e 15 ml de éter etílico. Após 20 horas filtrou-se o sólido avermelhado, obtendo-se 0,467g(88%) de material, p.f.215<sup>o</sup> (com decomposição); espectro RMP (CF<sub>3</sub>COOH):  $\delta$ 5,12(d, J=7,0Hz, 1H), 5,65(d, J=7,0Hz, 1H), 6,60-7,70 (m, 22H) espectro I.V. (KBr): 3540,3400,1656,1634,1592,1560,1535,1517,1500, 1475,1460,1445,1395 cm<sup>-1</sup>; espectro de massa:m/e 507(M<sup>+</sup>,14%), 327 (59%), 315(27%), 301(75%), 300(39%), 207(27%), 179(88%), 178 (100%), 122(25%). O teste com solução de FeCl<sub>3</sub> resultou em solução de cor verde, indicativo da presença de hidroxila enólica. Na parte solúvel em éter após a evaporação do solvente restou um resíduo que foi extraído com água. A fase aquosa foi evaporada, tratada com diclorometano, secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada, evaporada, restando 0,070 g de sólido cujo espectro I. V. indicou tratar-se da aminopirazina.

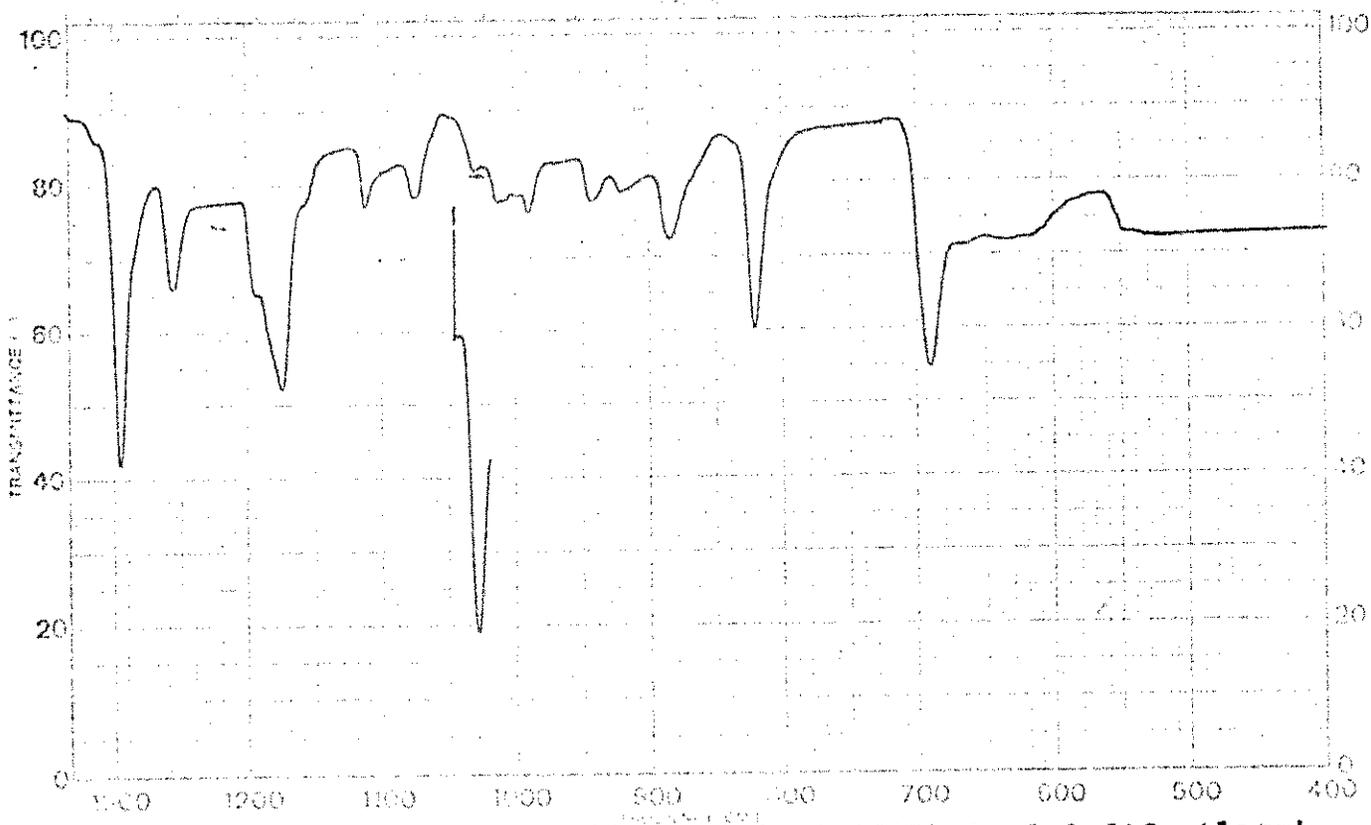
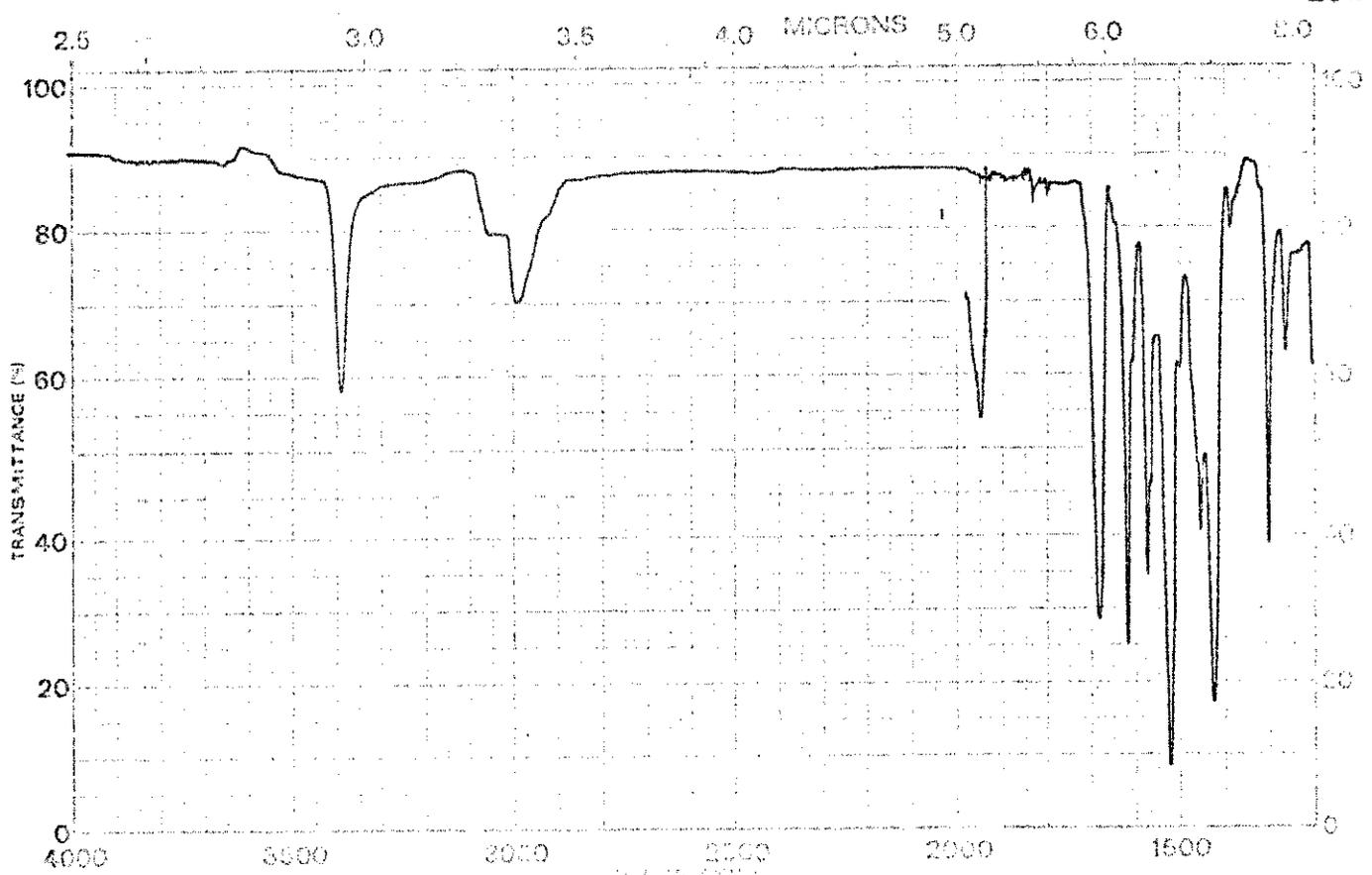
## ESPETROS



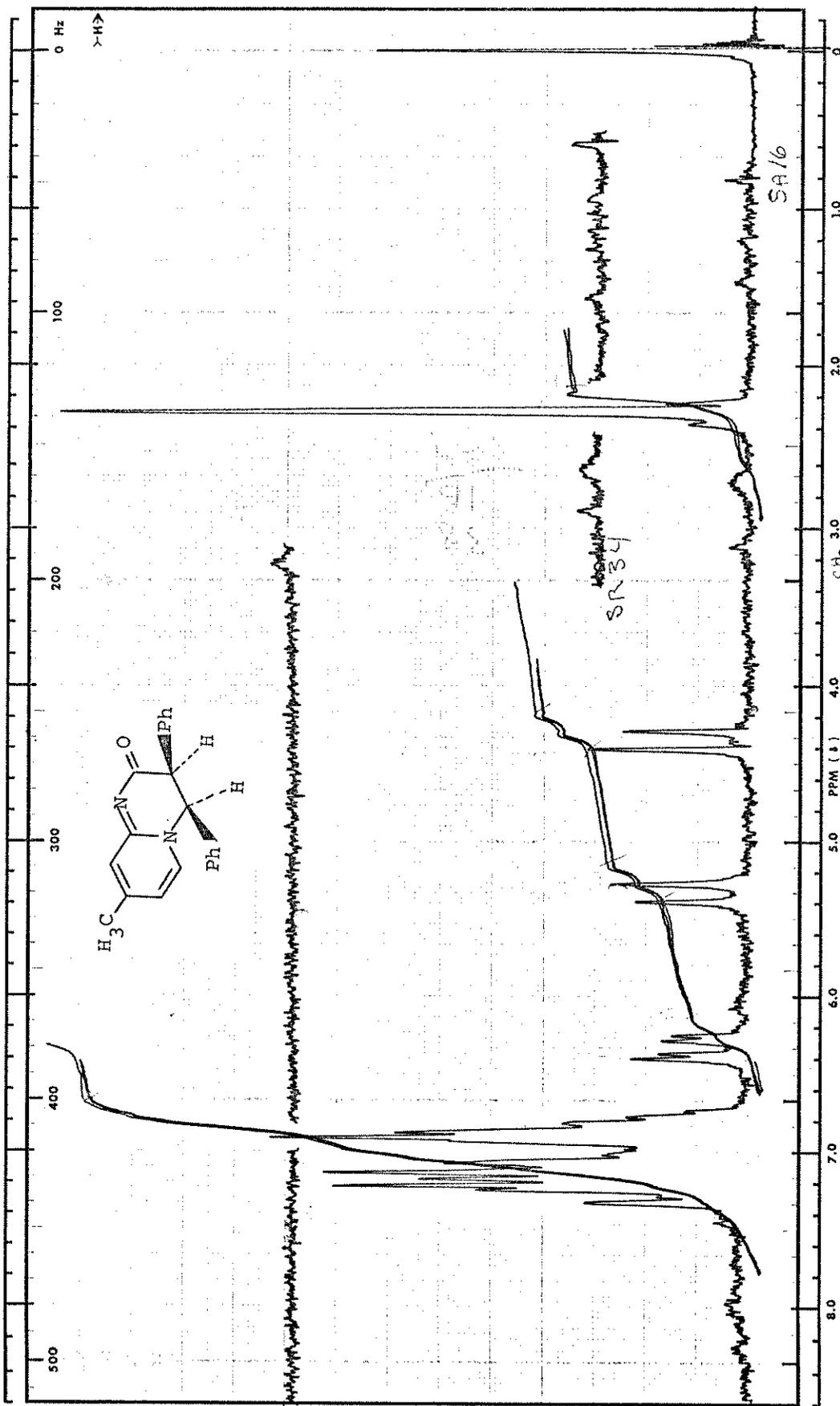
Espetro 1: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da difenilciclopropenona (VII)



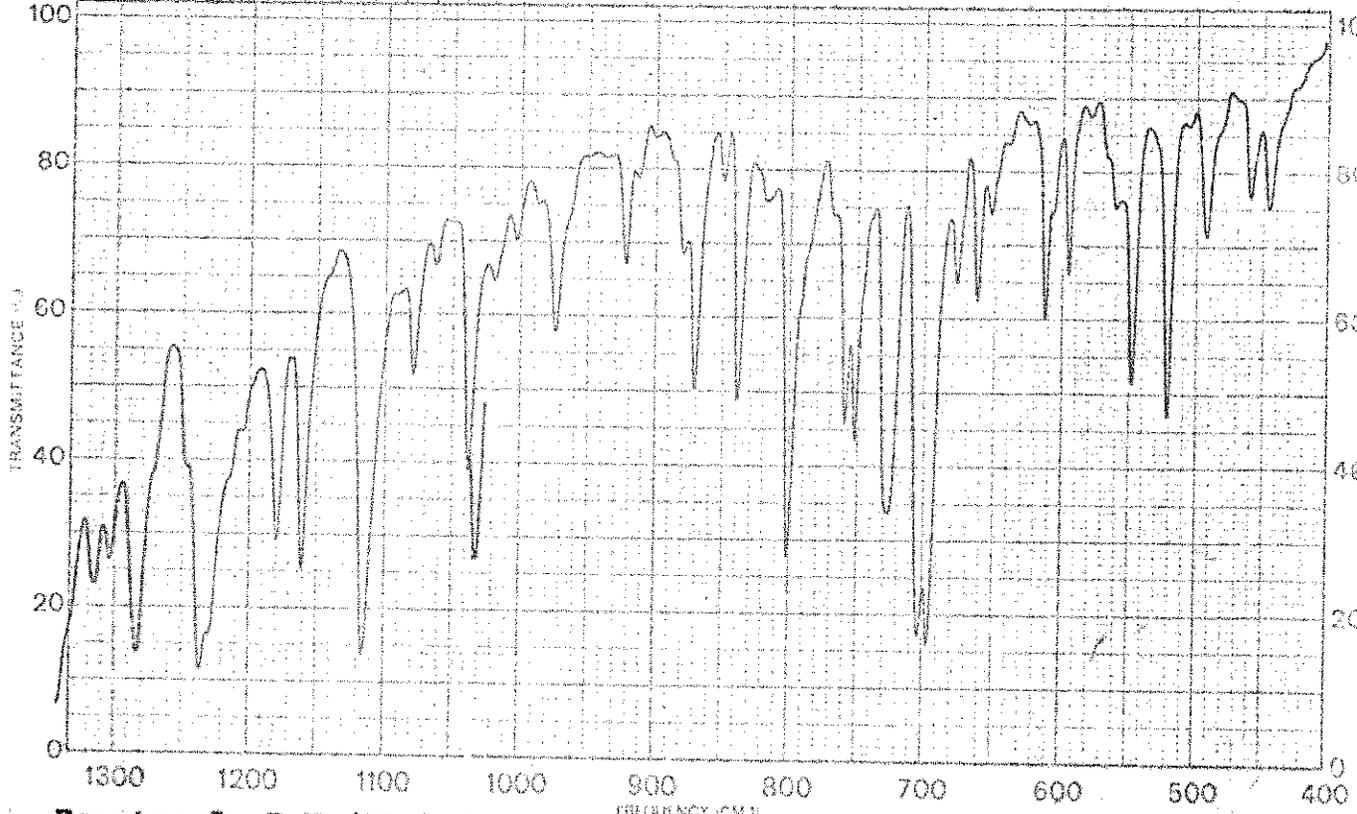
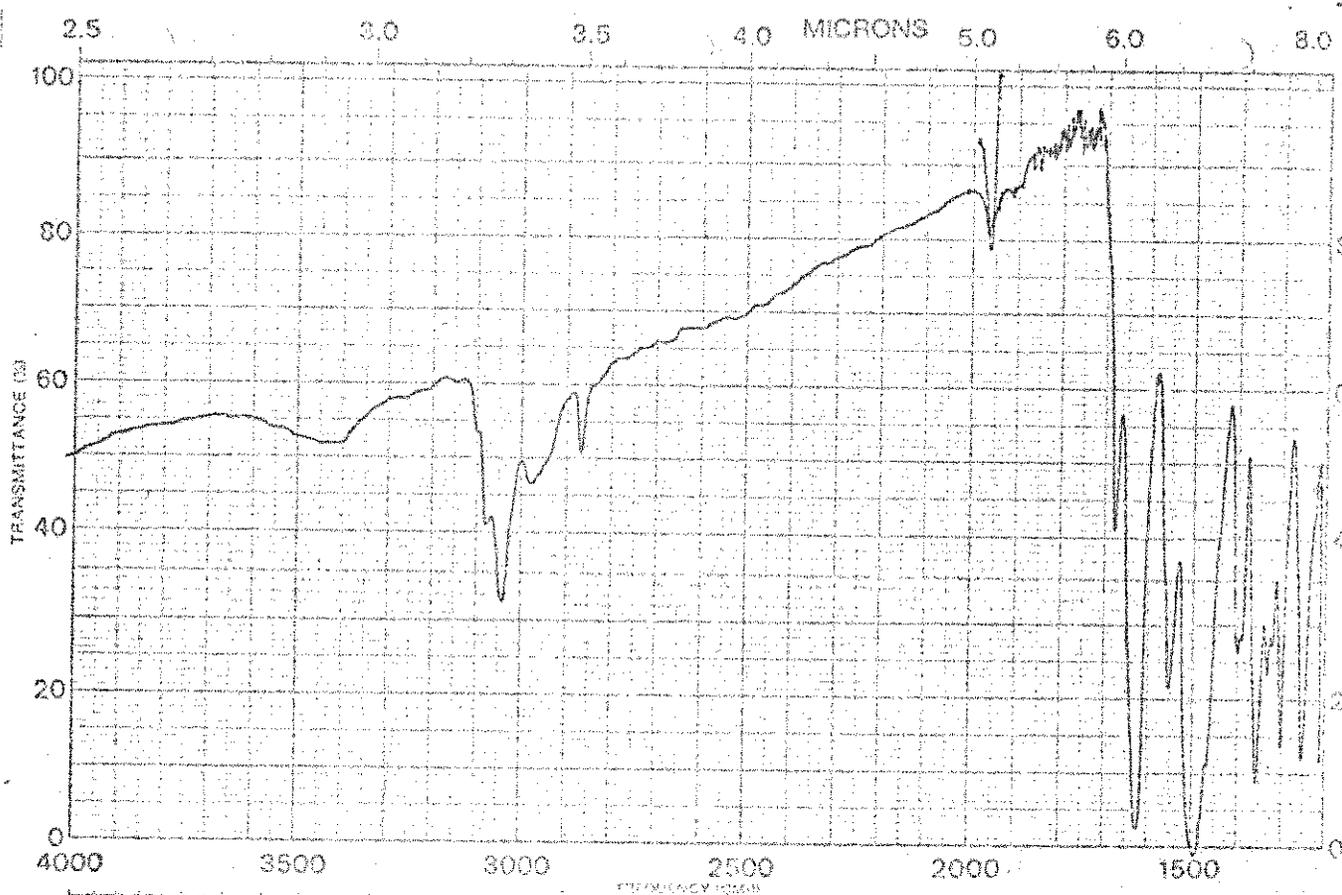
Espetro 2: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3 difenilacrilamida (XIII c)



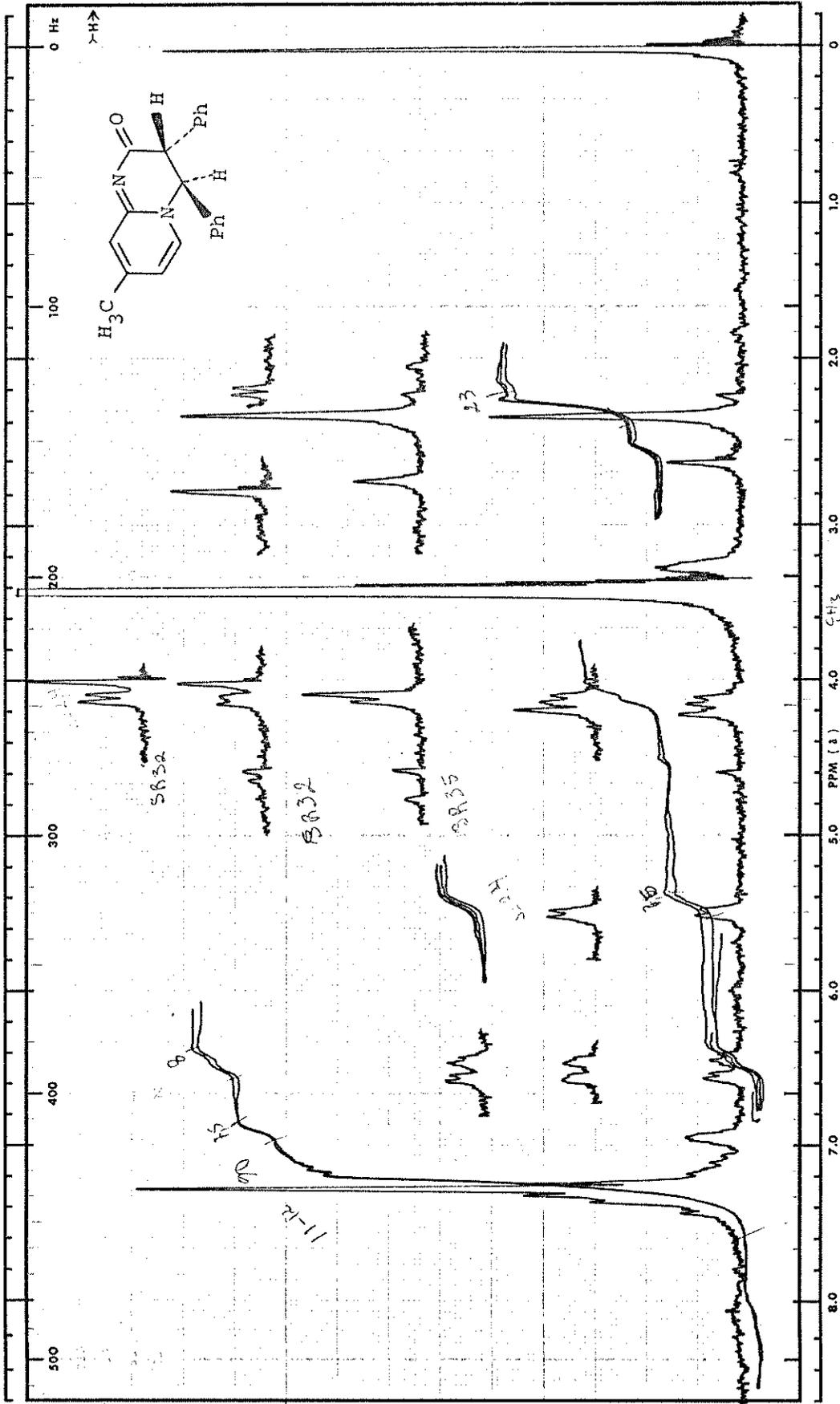
Espetro 3: I.V (CHCl<sub>3</sub>) da N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XIII c)



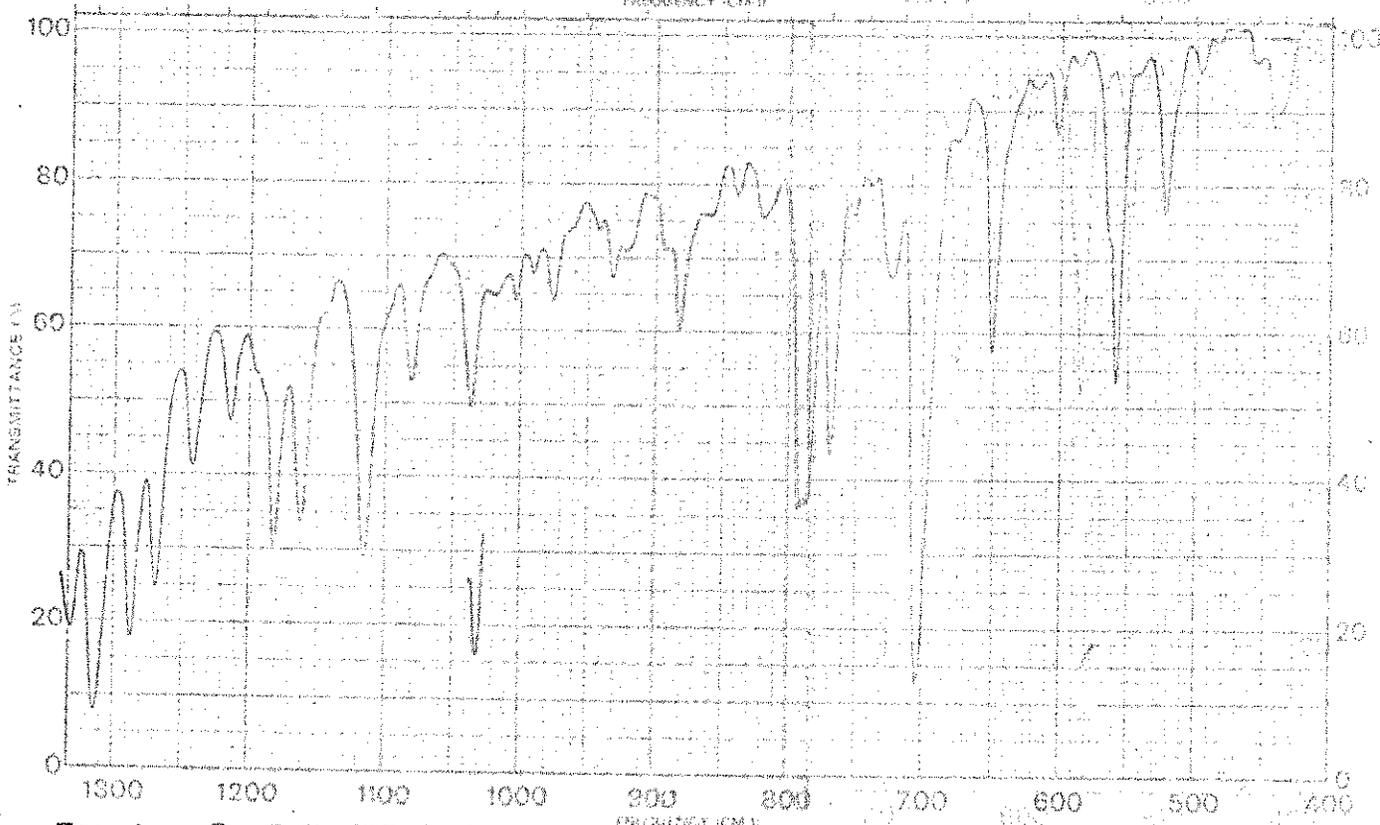
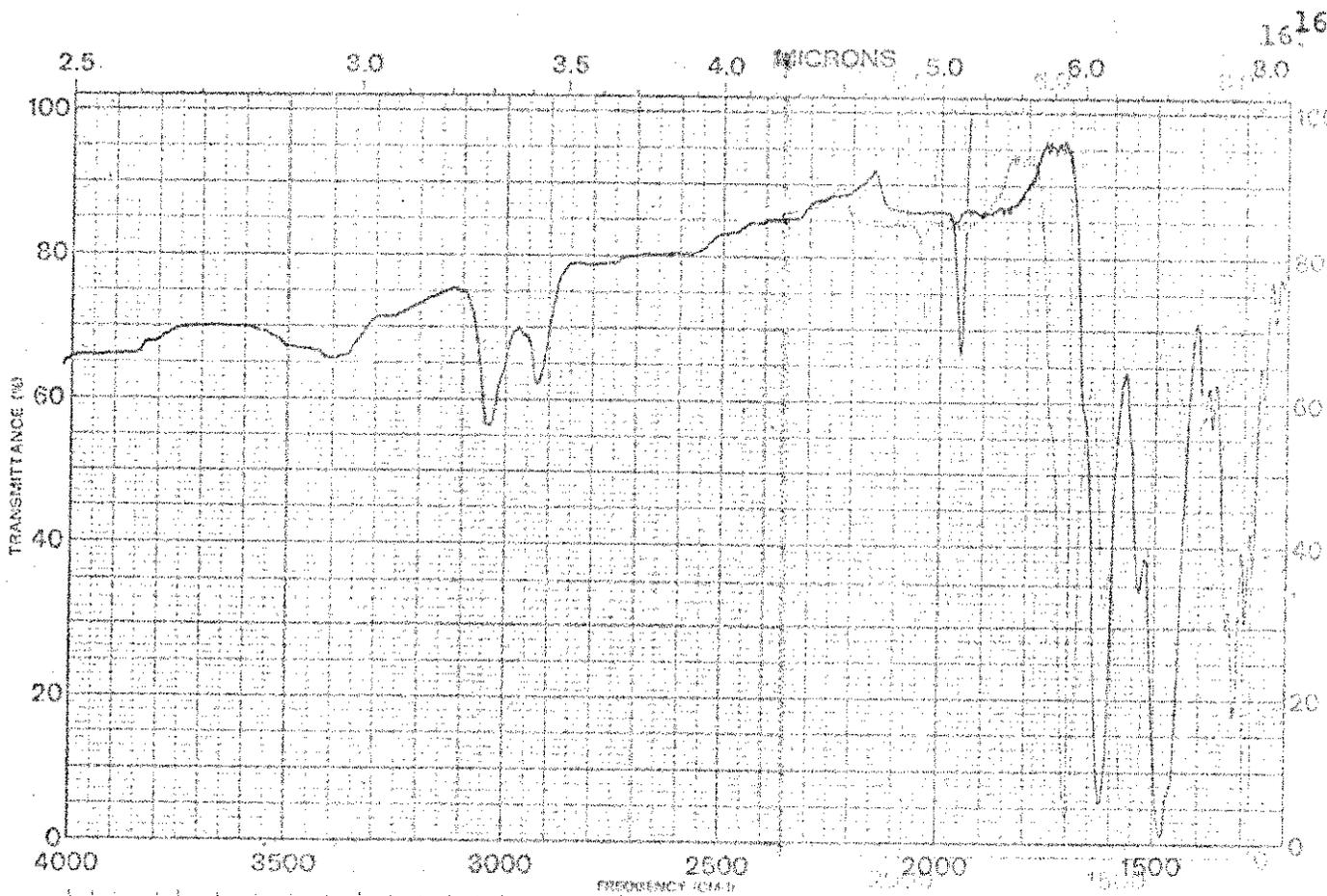
Espetro 4: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XIV c)



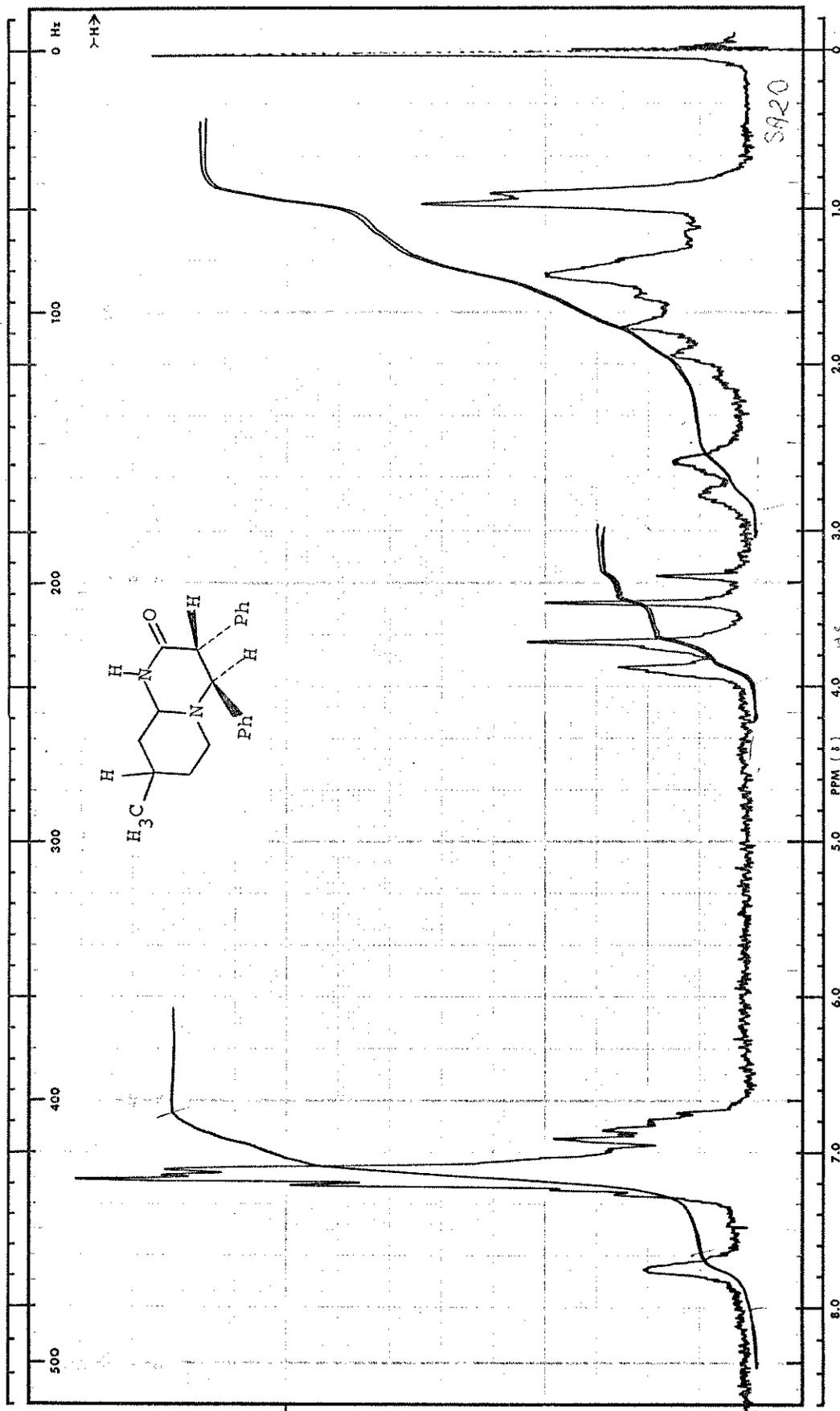
Espetro 5: I.V (KBr) da cis-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido|1,2-a|pirimidin-2-ona (XIV c)



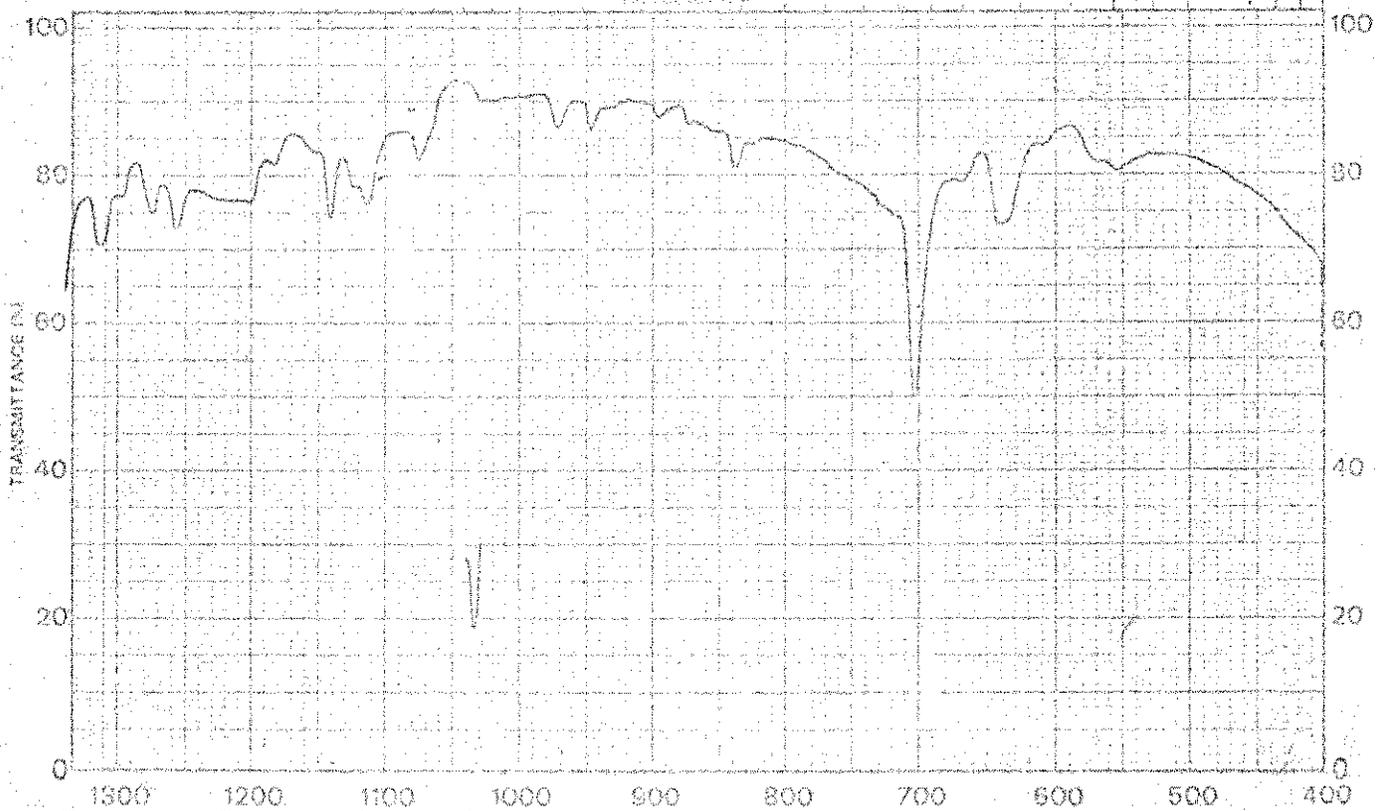
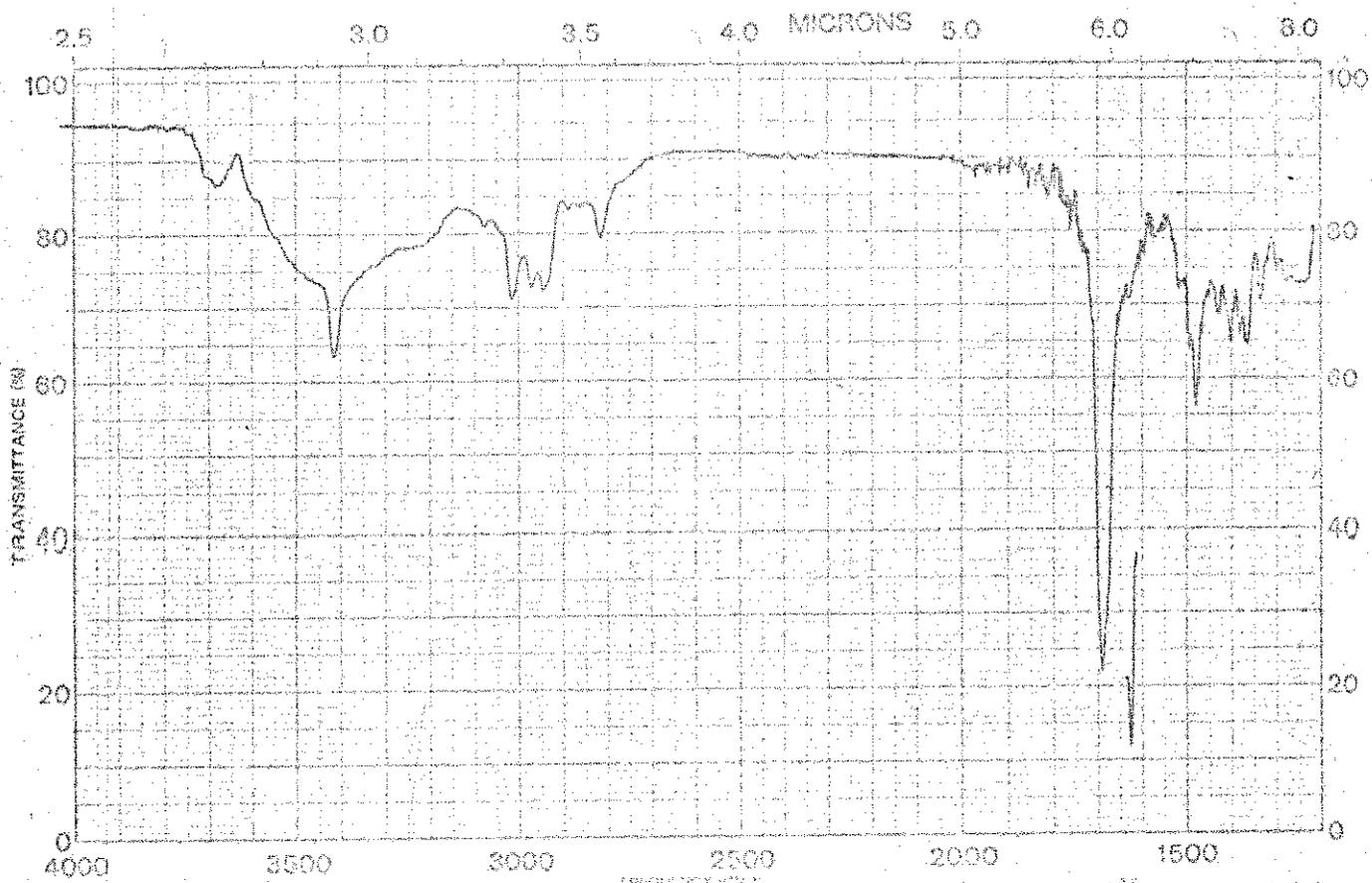
Espetro 6: RMP (CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD) da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XVI c)



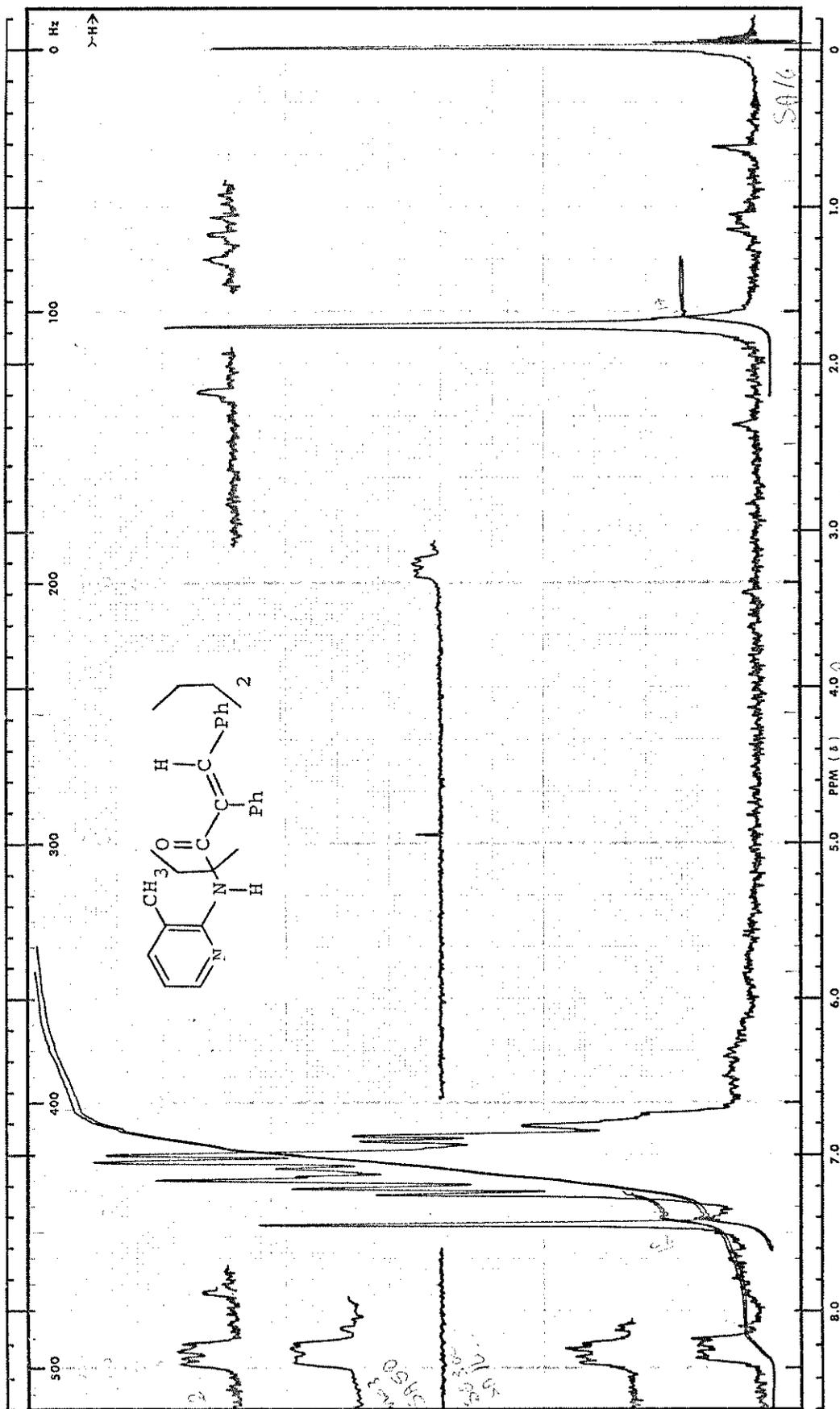
**Espetro 7: I.V (KBr) da trans-3,4-dihidro-3,4-difenil-8-metil-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona, (XVI, c)**



Espetro 8: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da trans-3,4-difenil-8-metiloctahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XXI c)

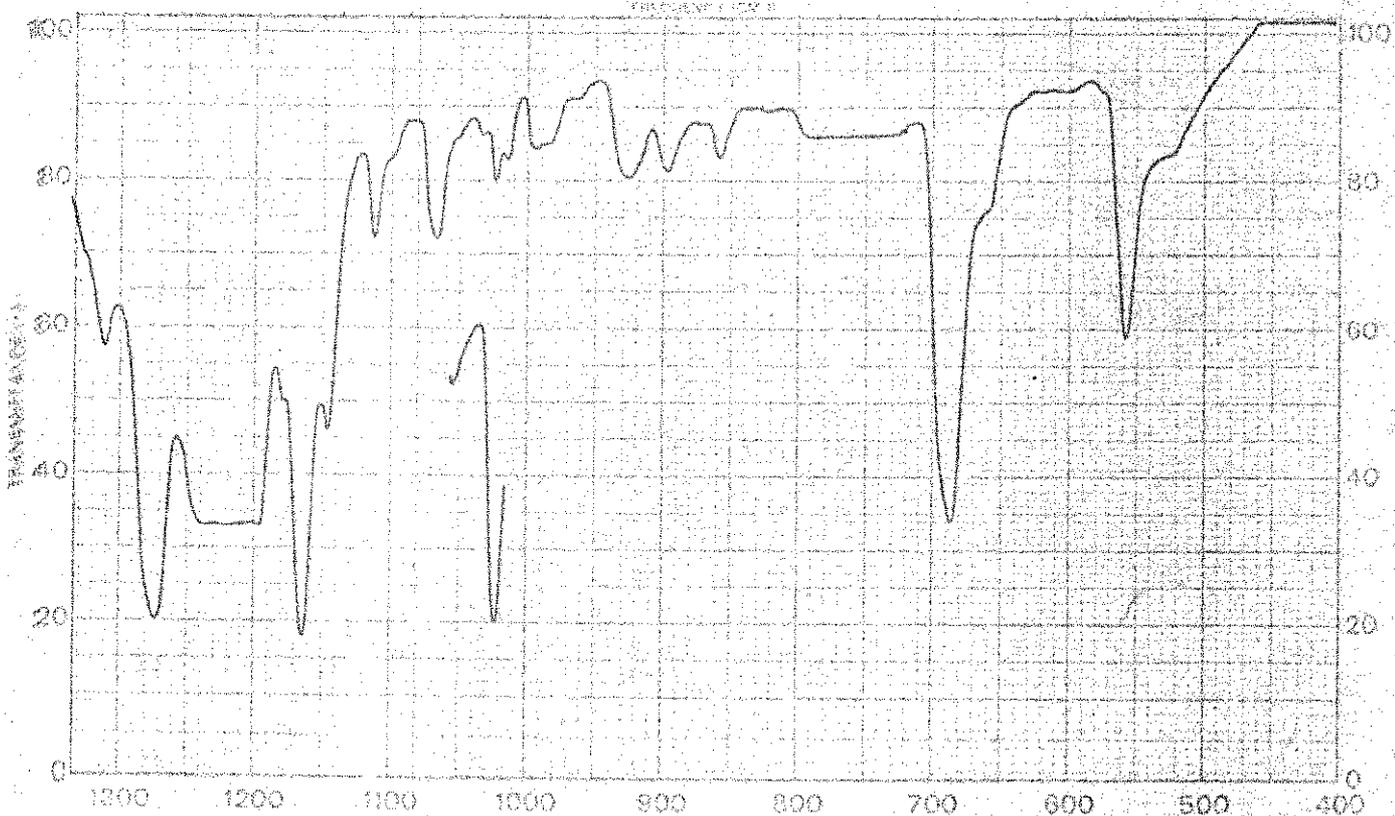
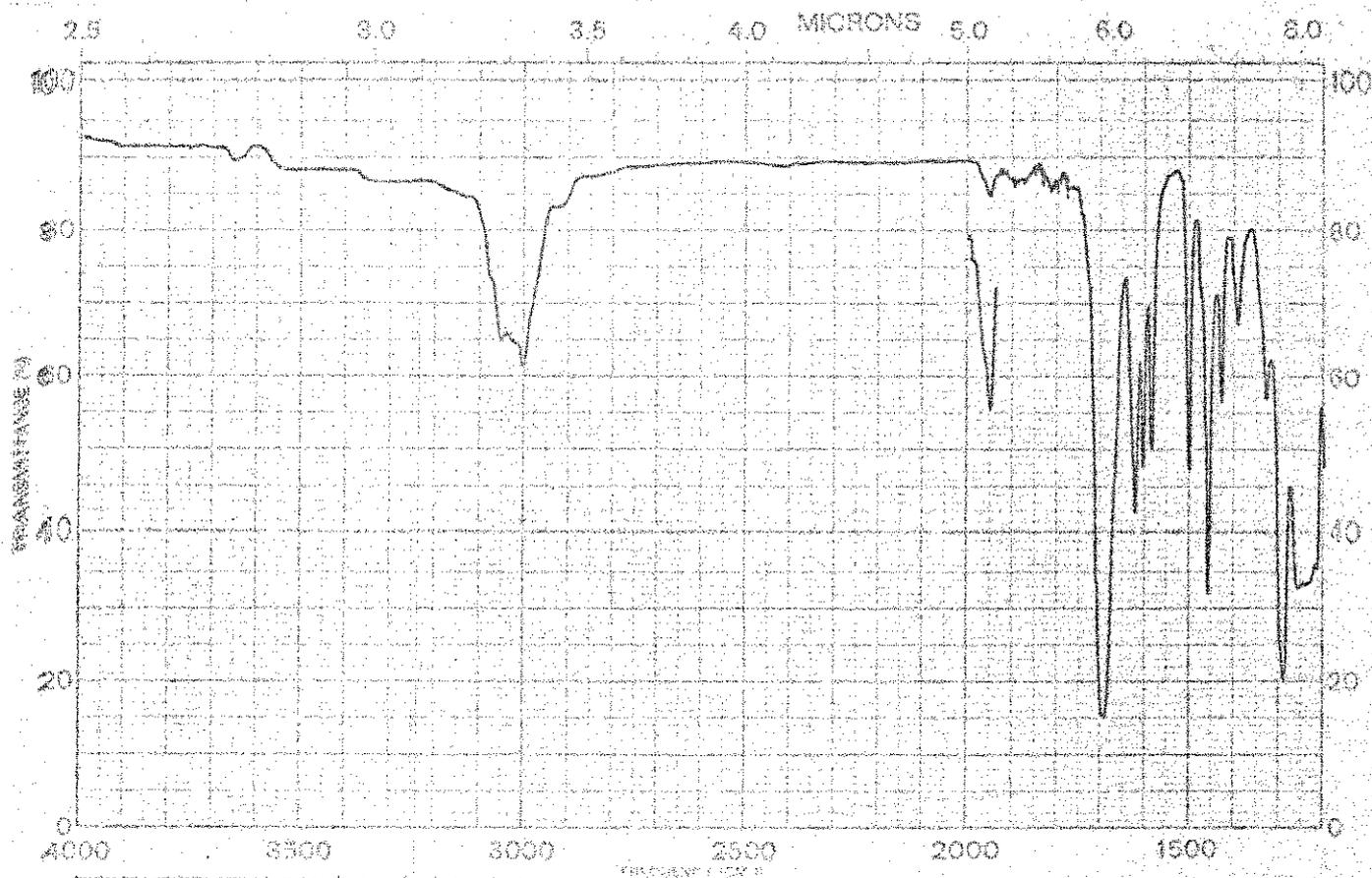


Espetro 9: I.V (CHCl<sub>3</sub>) da trans-3,4-difenil-8-metiloctahidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ona (XXI c)

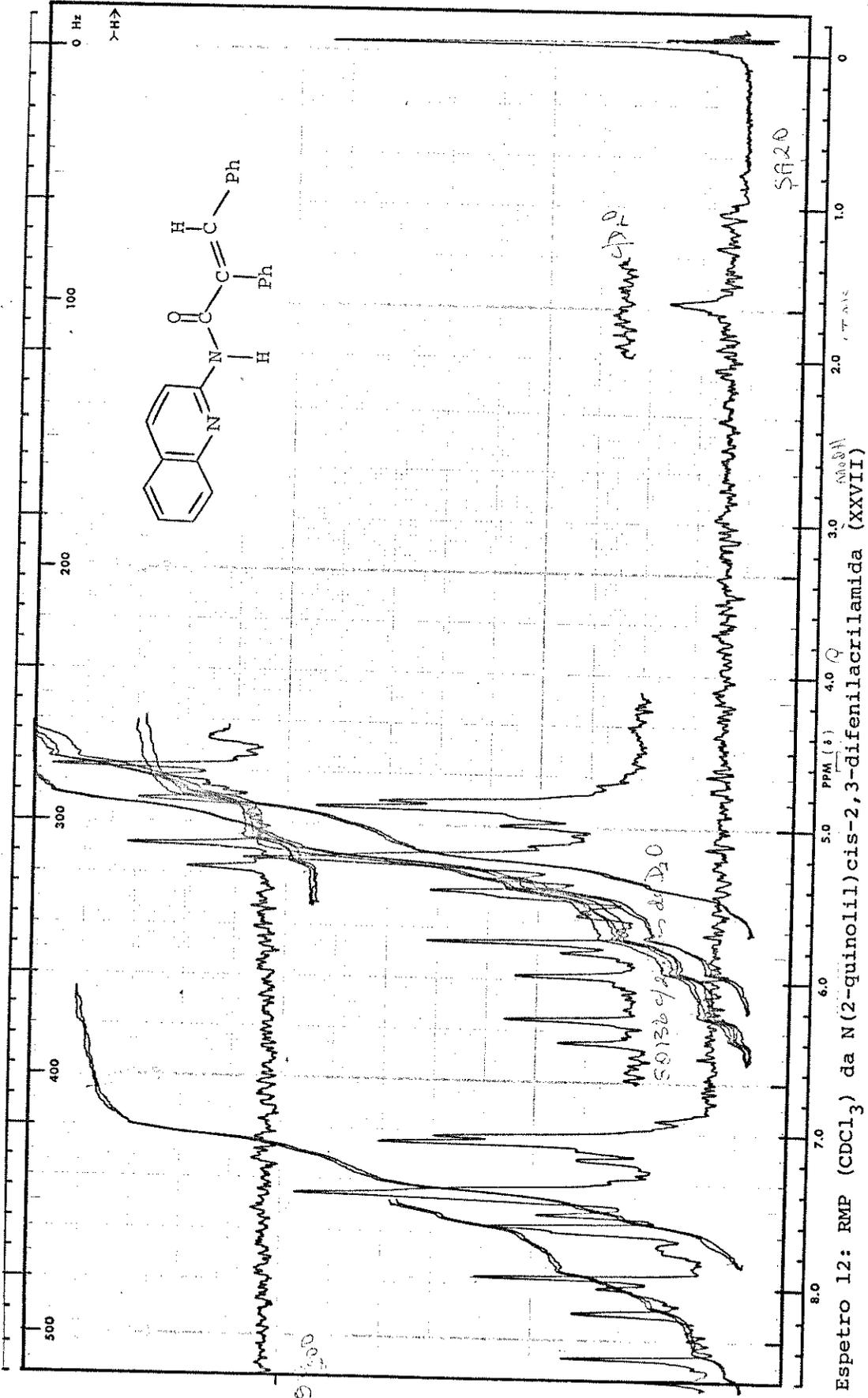


Espetro 10: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da N(cis-2,3-difenilacrililofila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida

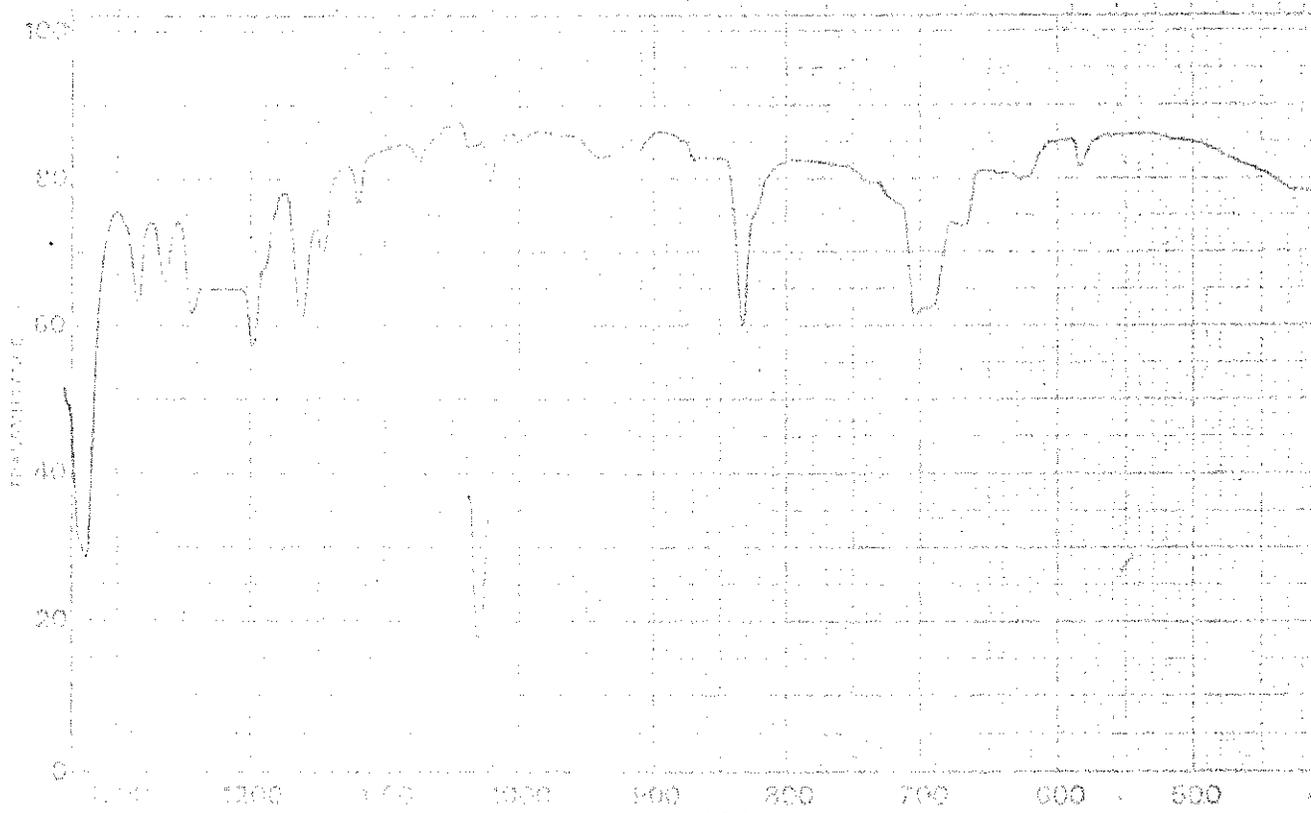
(XXIV)



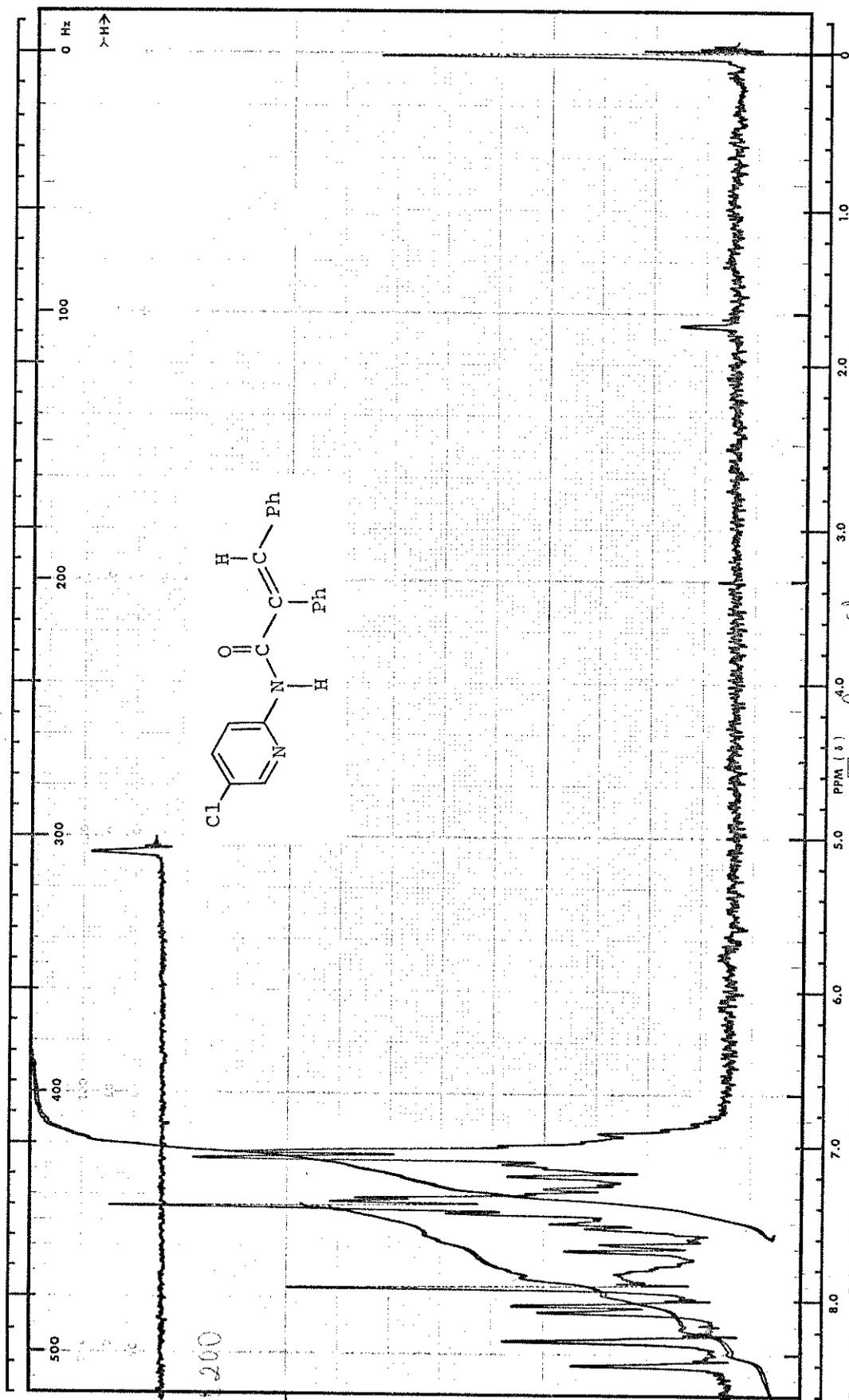
Espetro II: I.V (CHCl<sub>3</sub>) da N(cis-2,3-difenilacrilofila)N(3-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXIV)

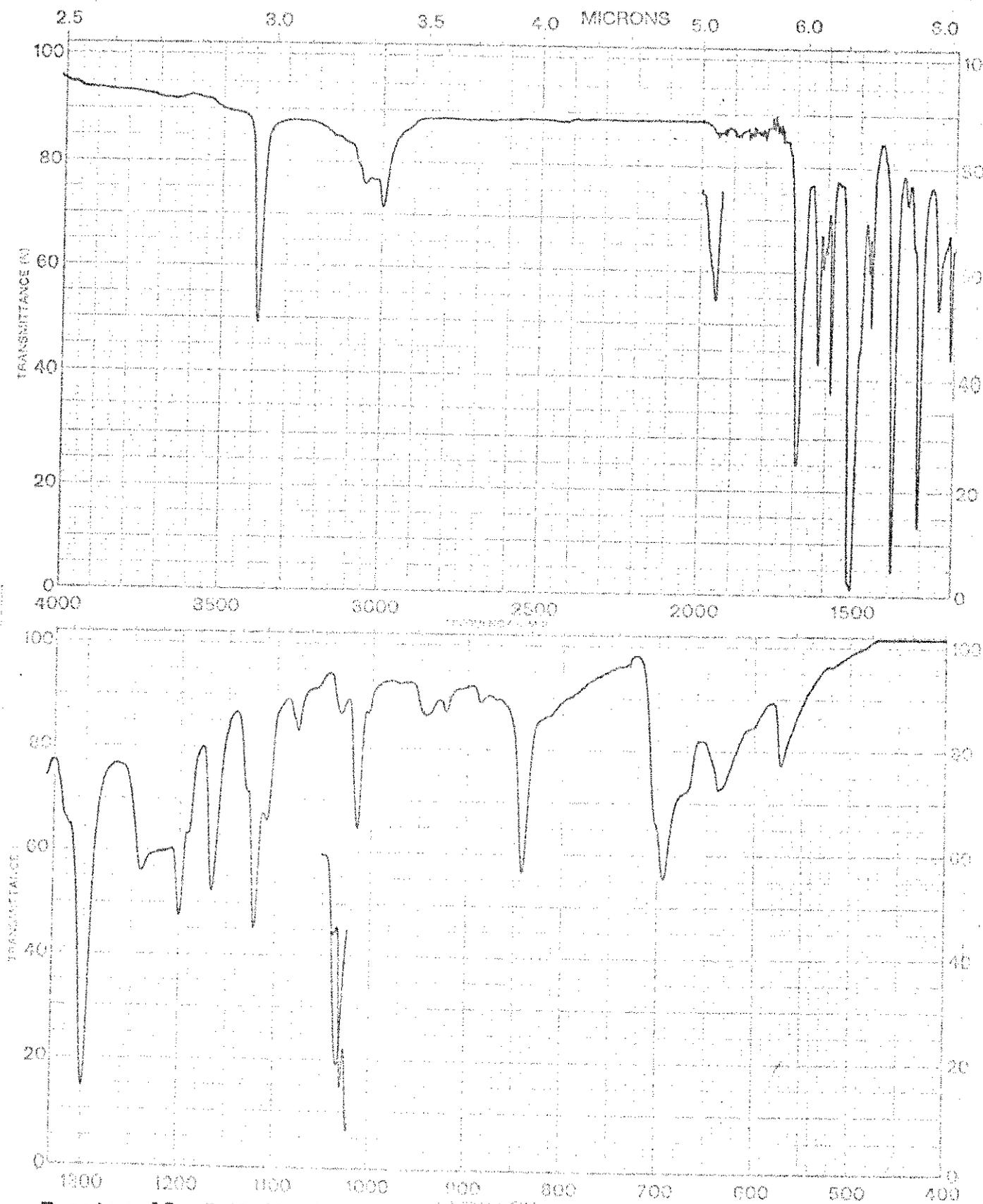


Espetro 12: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da N(2-quinolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXVII)

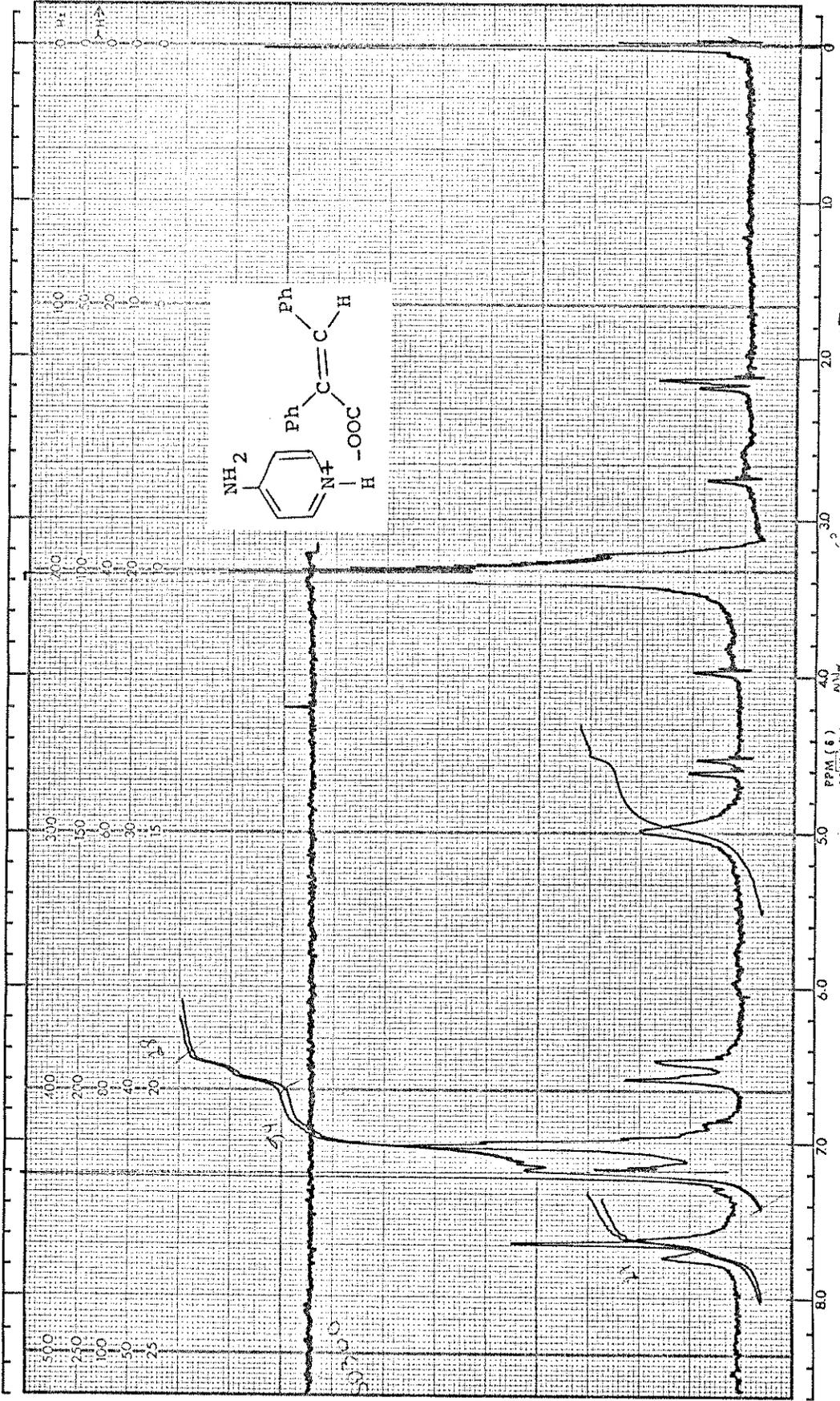


Espetro 13: I.V (CHCl<sub>3</sub>) da N(2-quinolil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXVII)

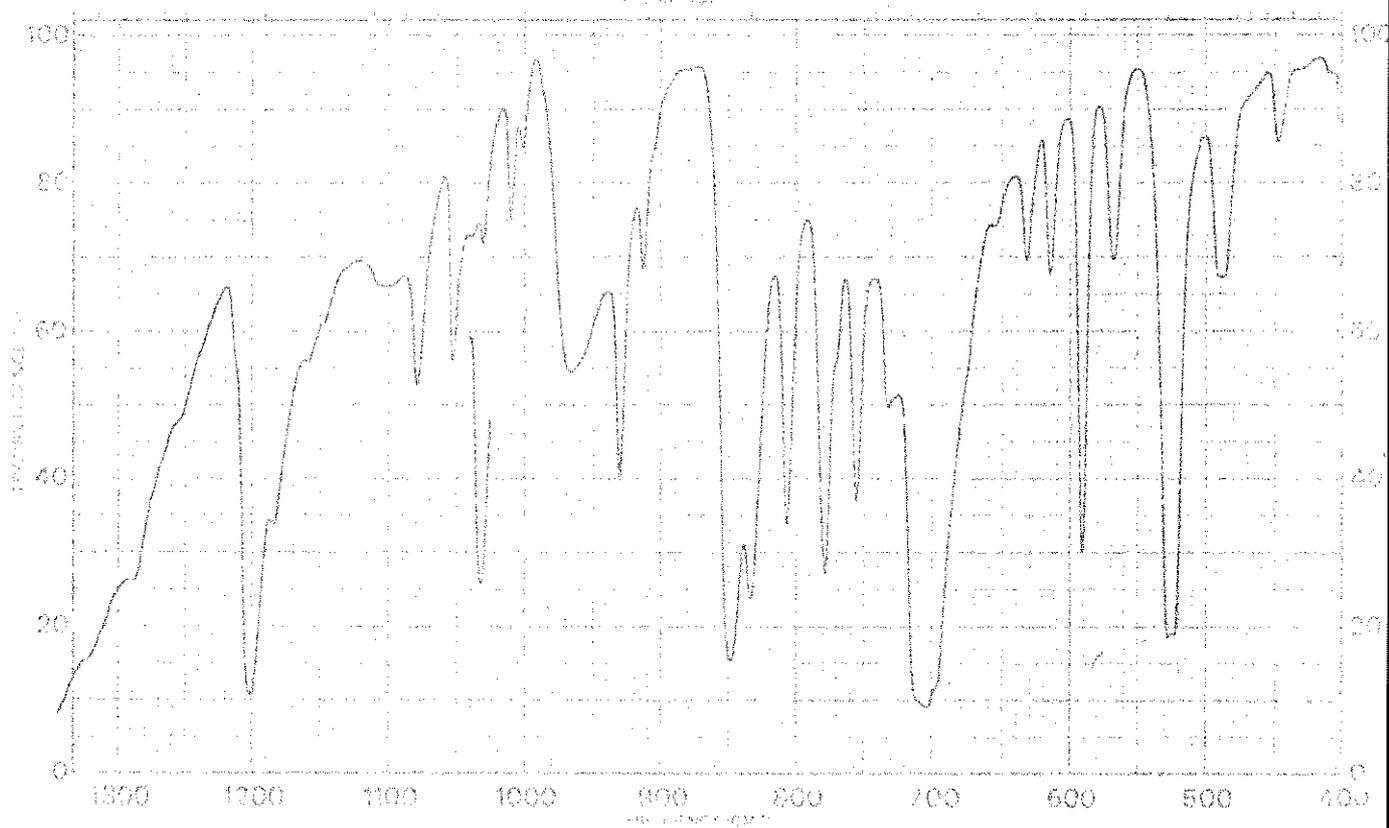
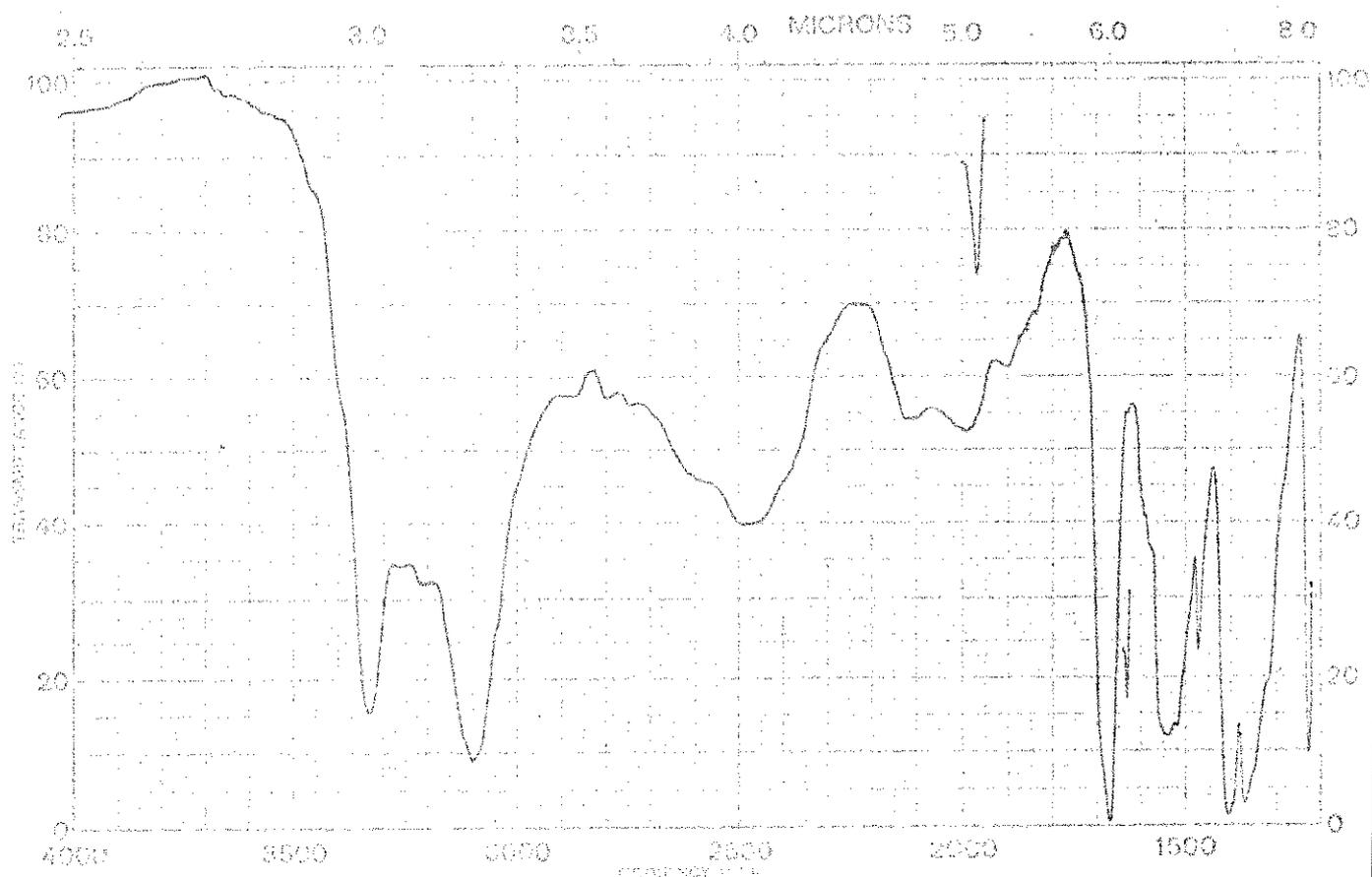




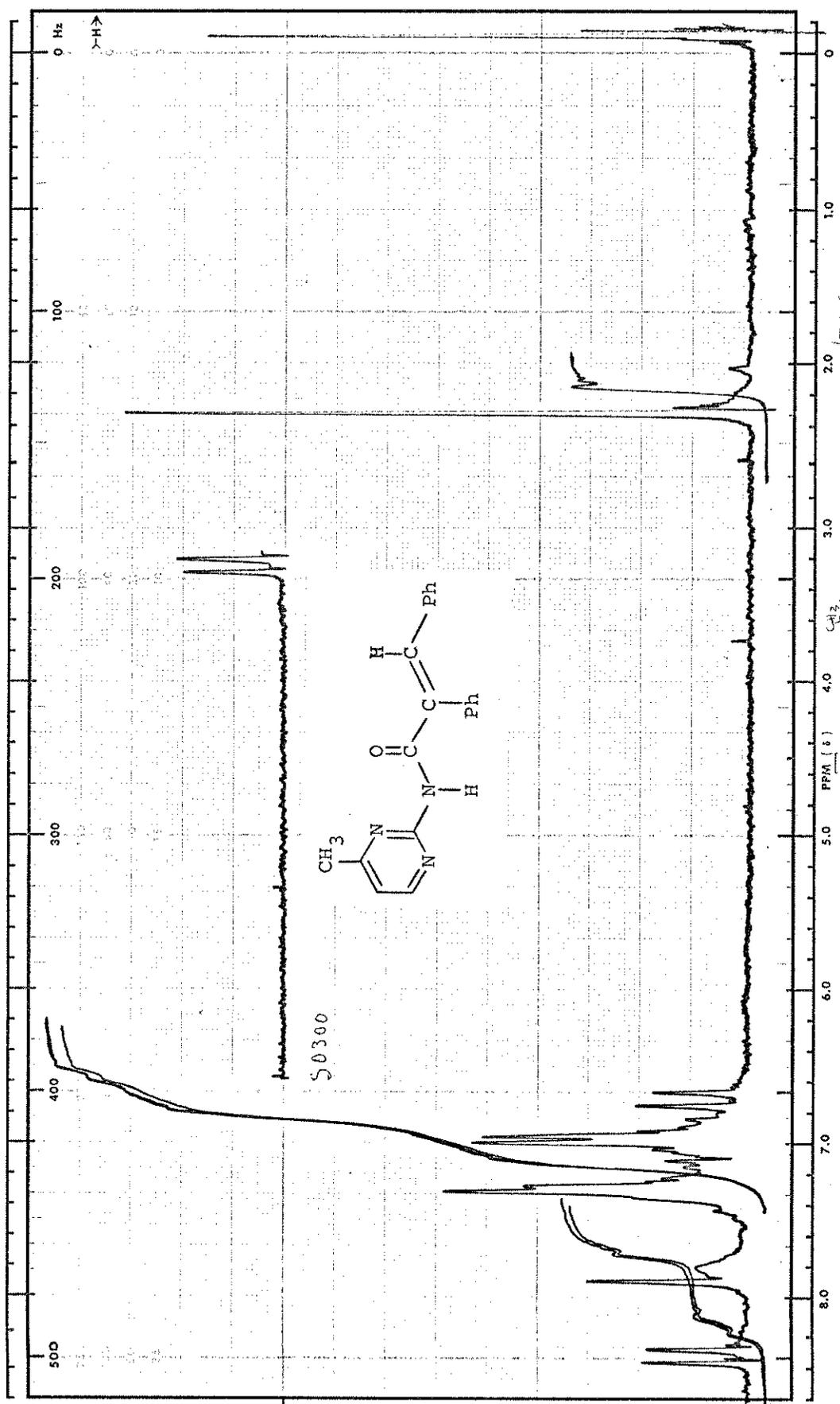
Espectro 15: I.V (CHCl<sub>3</sub>) da N(5-cloro-2-piridil)cis-2,3-difenilacri-  
lamida (XXX)



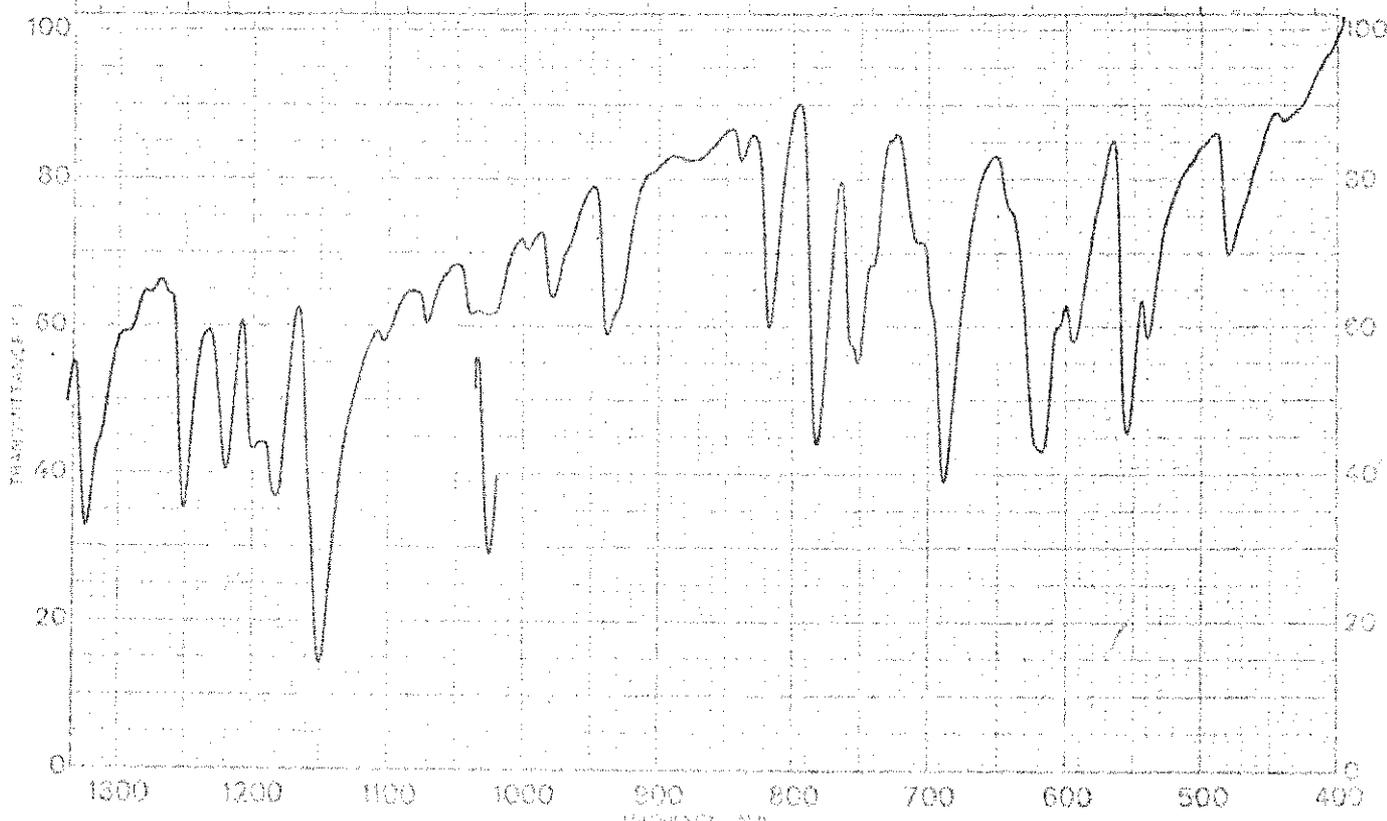
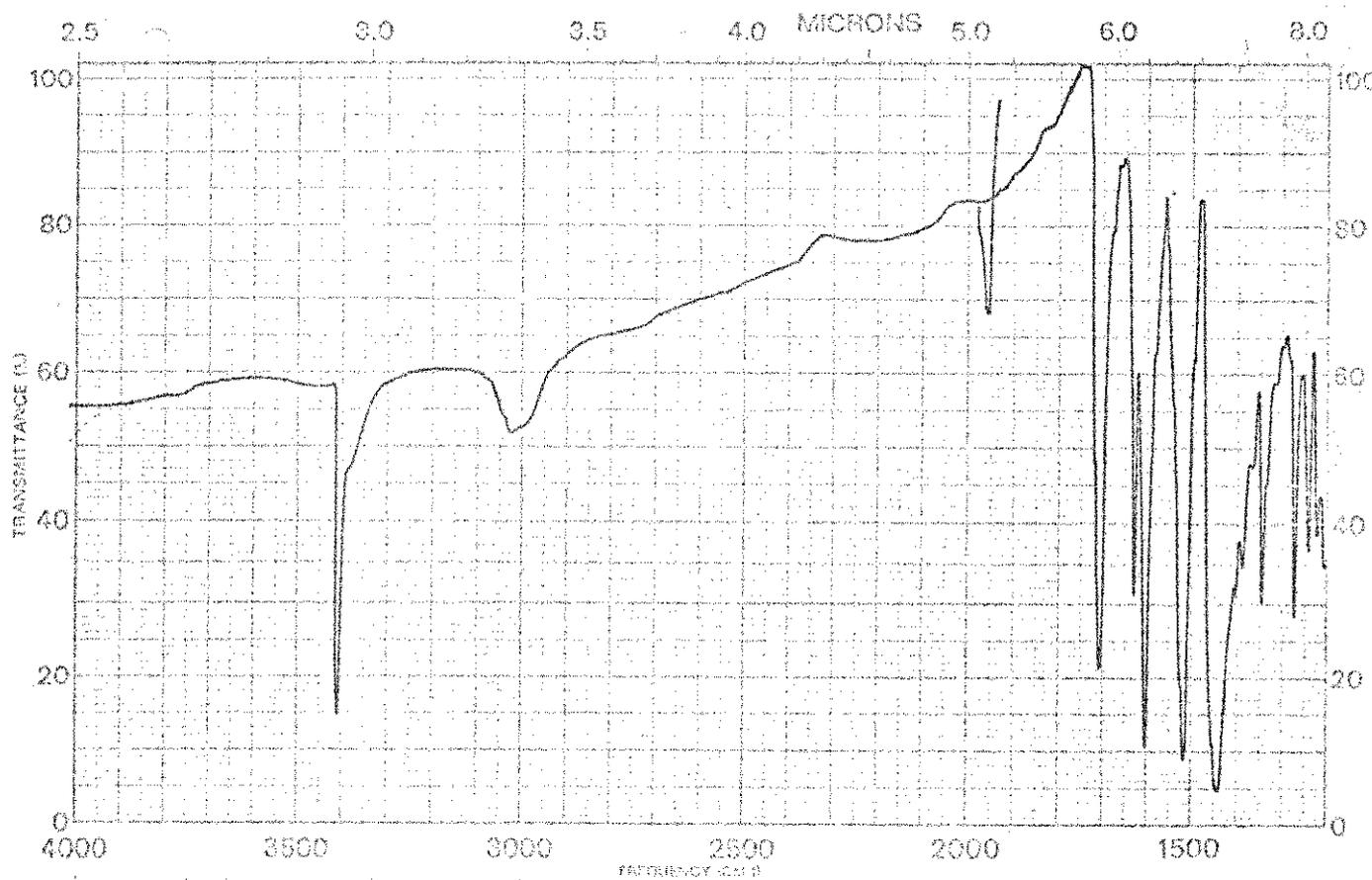
Espetro 16: RMP (CDCl<sub>3</sub> com CH<sub>3</sub>OD) da cis-2,3-difenilacrilato de 4-aminopiridinio (XXVIII)



Espetro 17: I.V (KBr) da cis-2,3-difenilacrilato de 4-aminopiridí-  
nio (XXVIII)

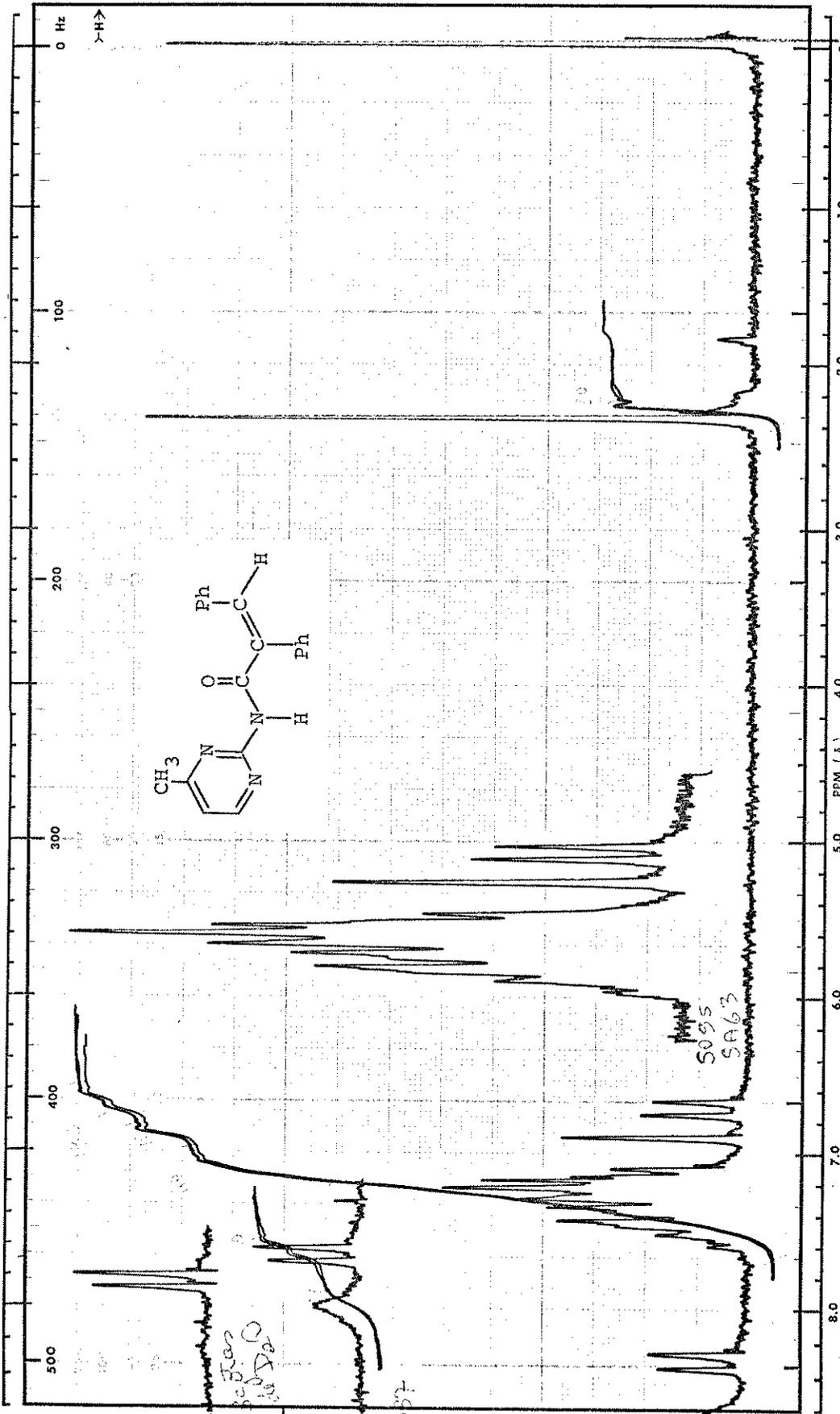


Espetro 18: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIV b)

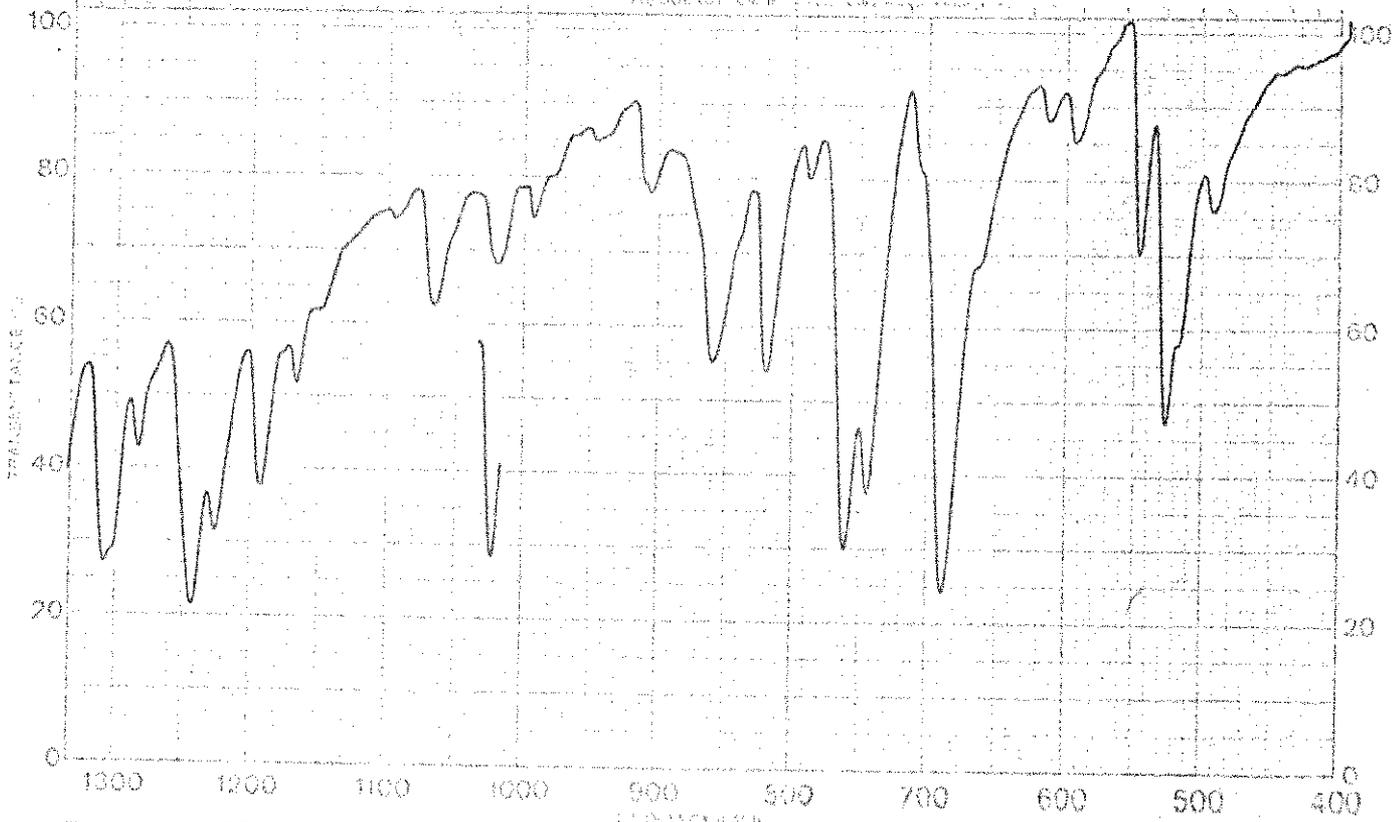
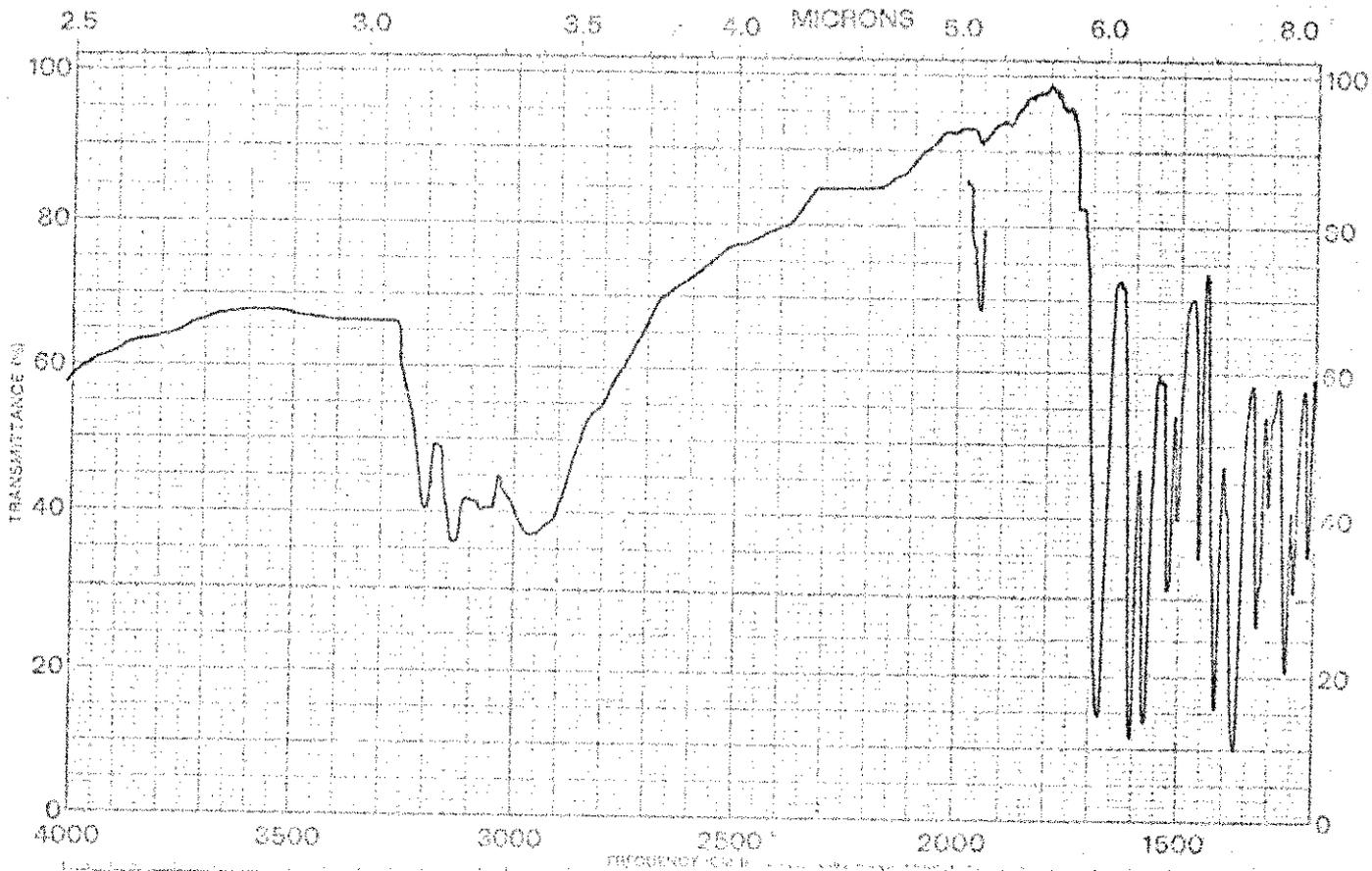


Espetro 19: I.V (KBr) da N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXIV b)

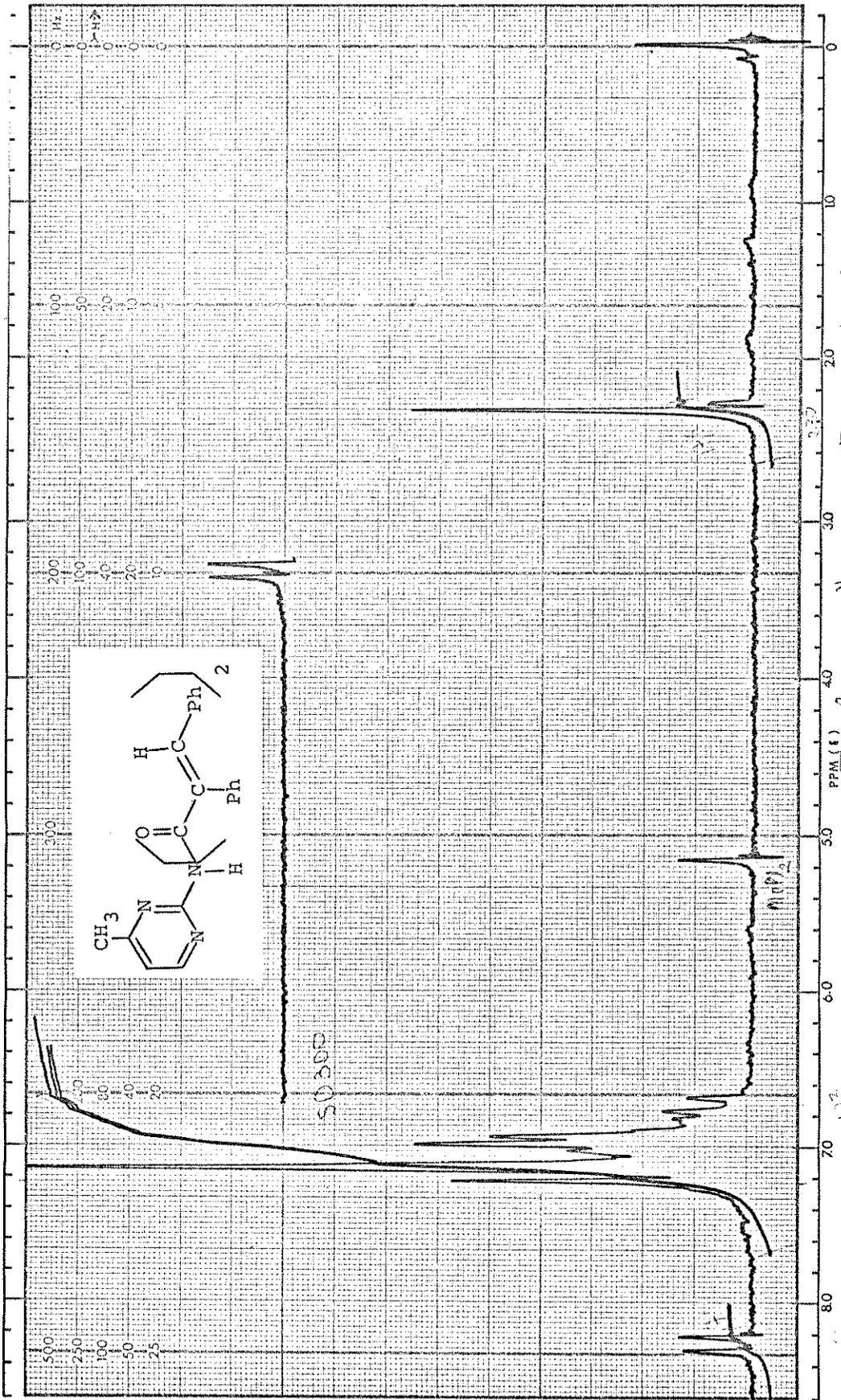
WATERMAK  
MADE IN U.S.A.



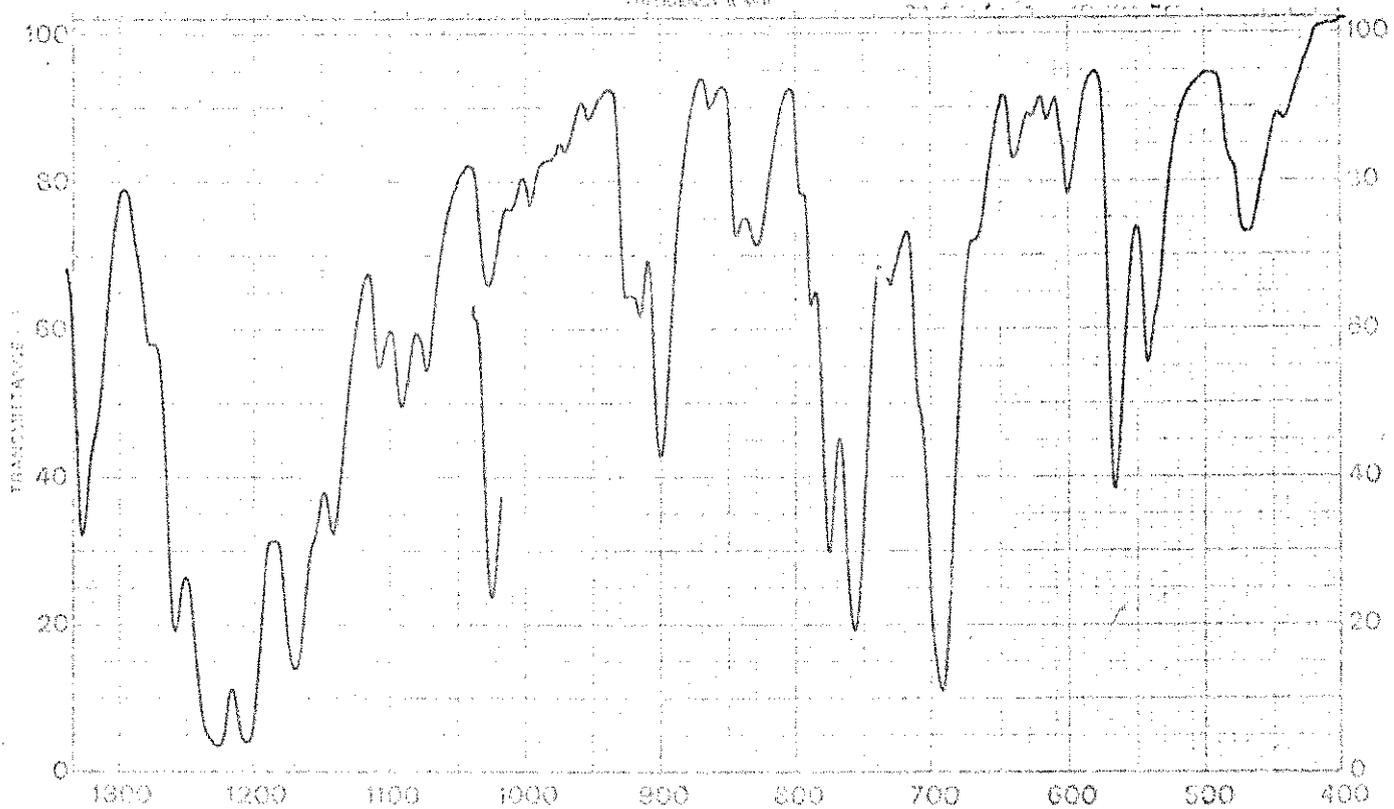
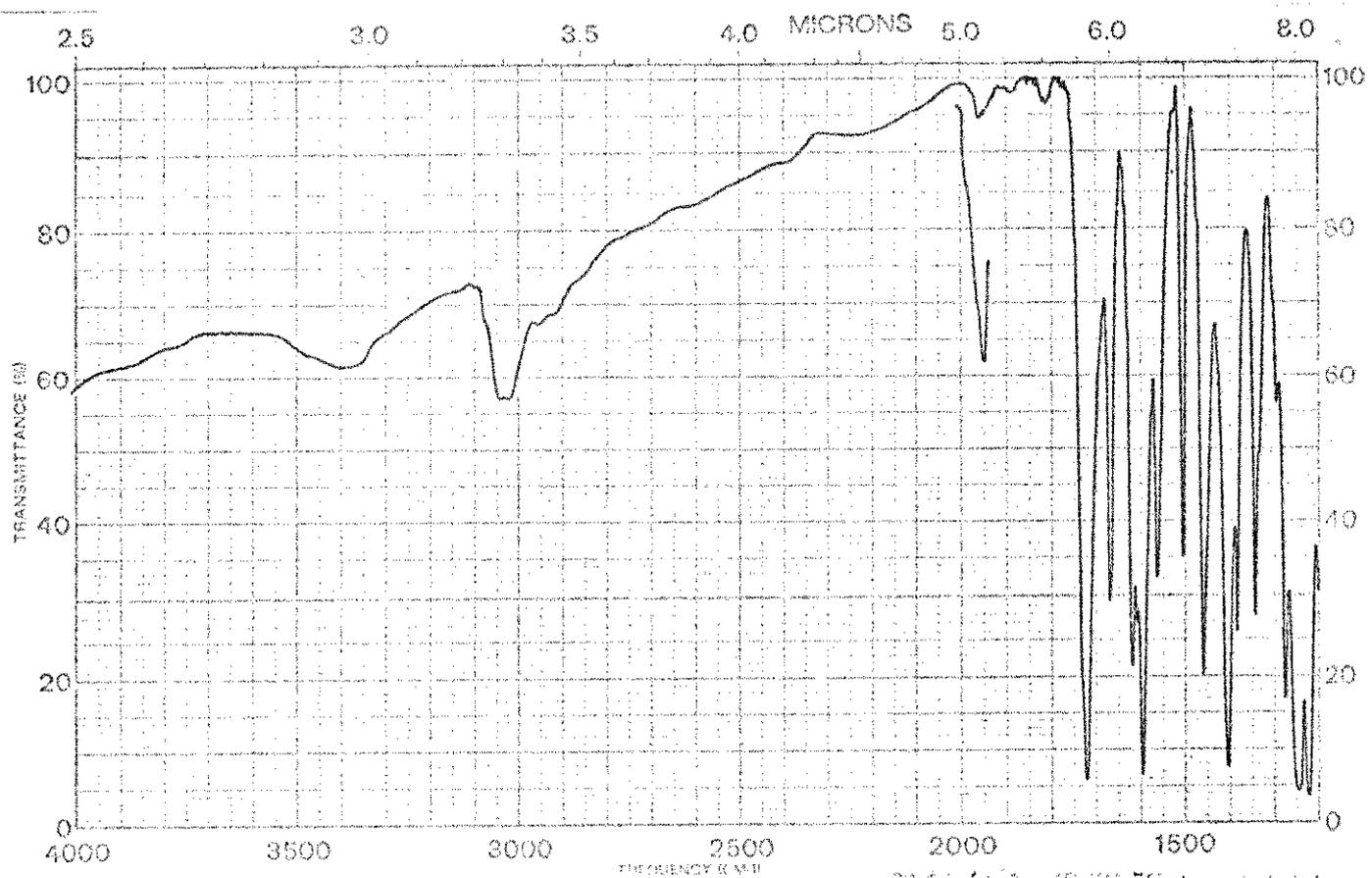
Espetro 20: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da N(4-metil-2-pirimidil)trans-2,3-dienilacrilamida (XXV, D)



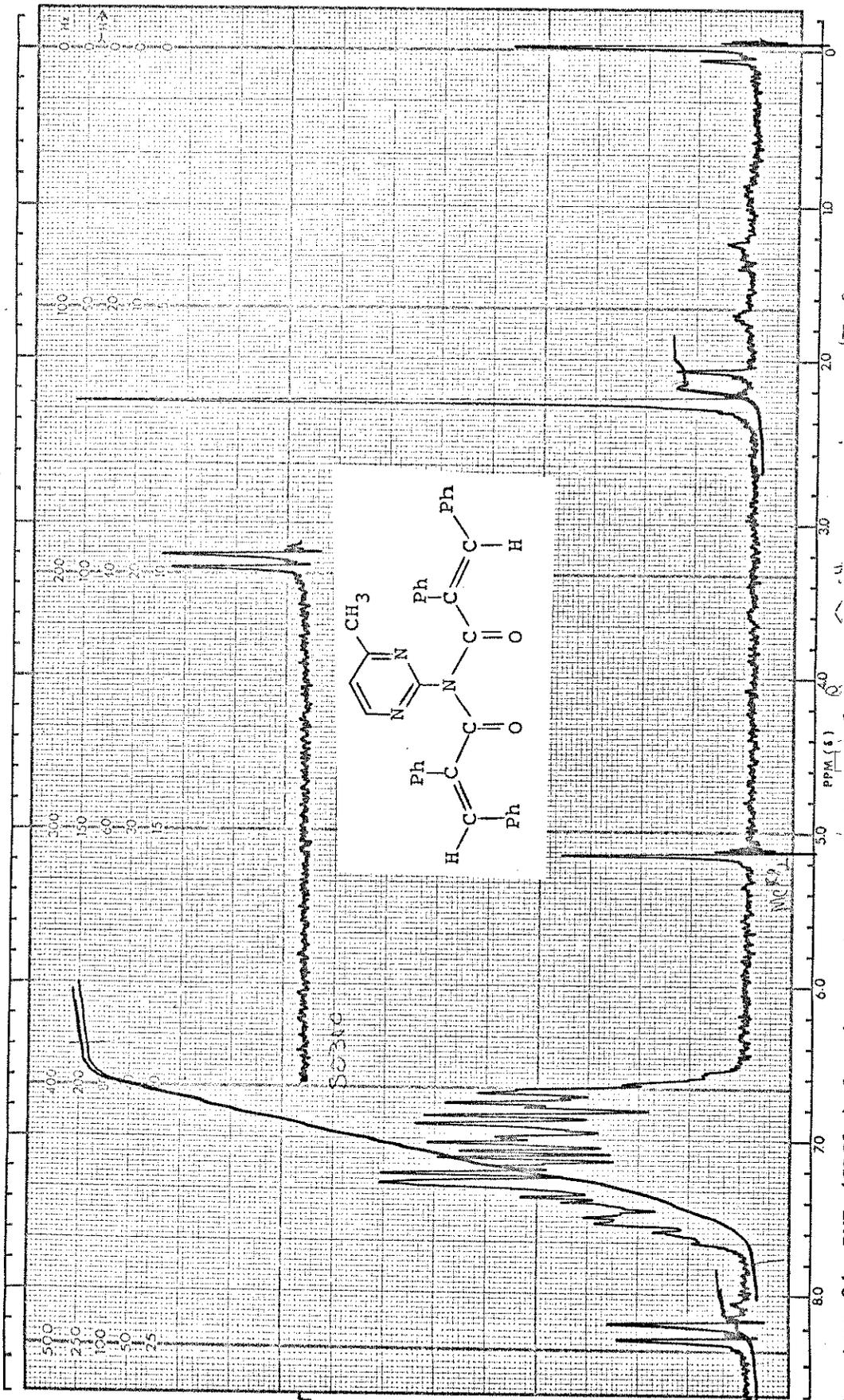
Espectro 21: I.V (KBr) da N(4-metil-2-pirimidil)trans-2,3-difenilacrilamida (XXXV b)

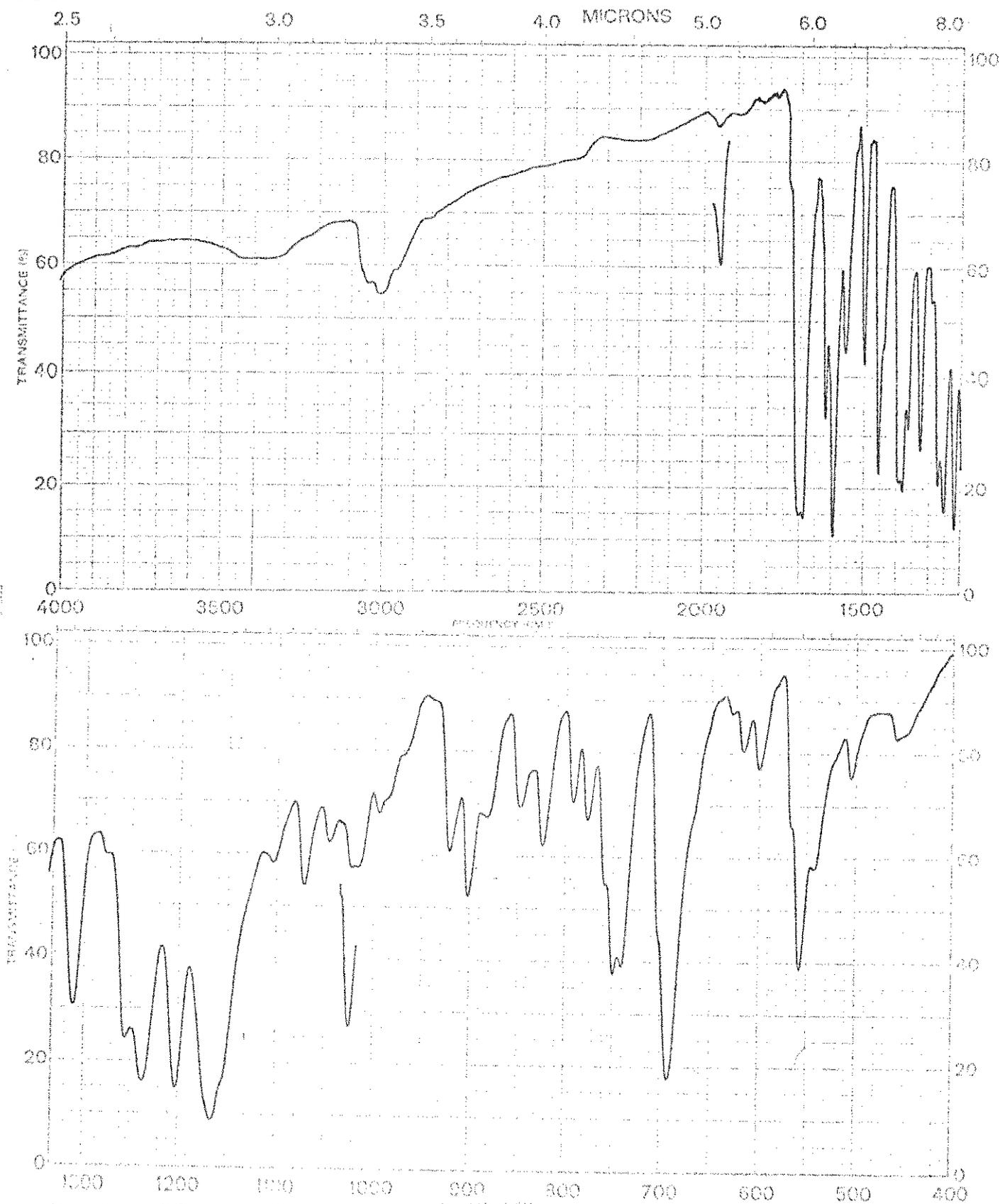


Espetro 22: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da N(cis-2,3-difenilacrilatoila)N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVI b)

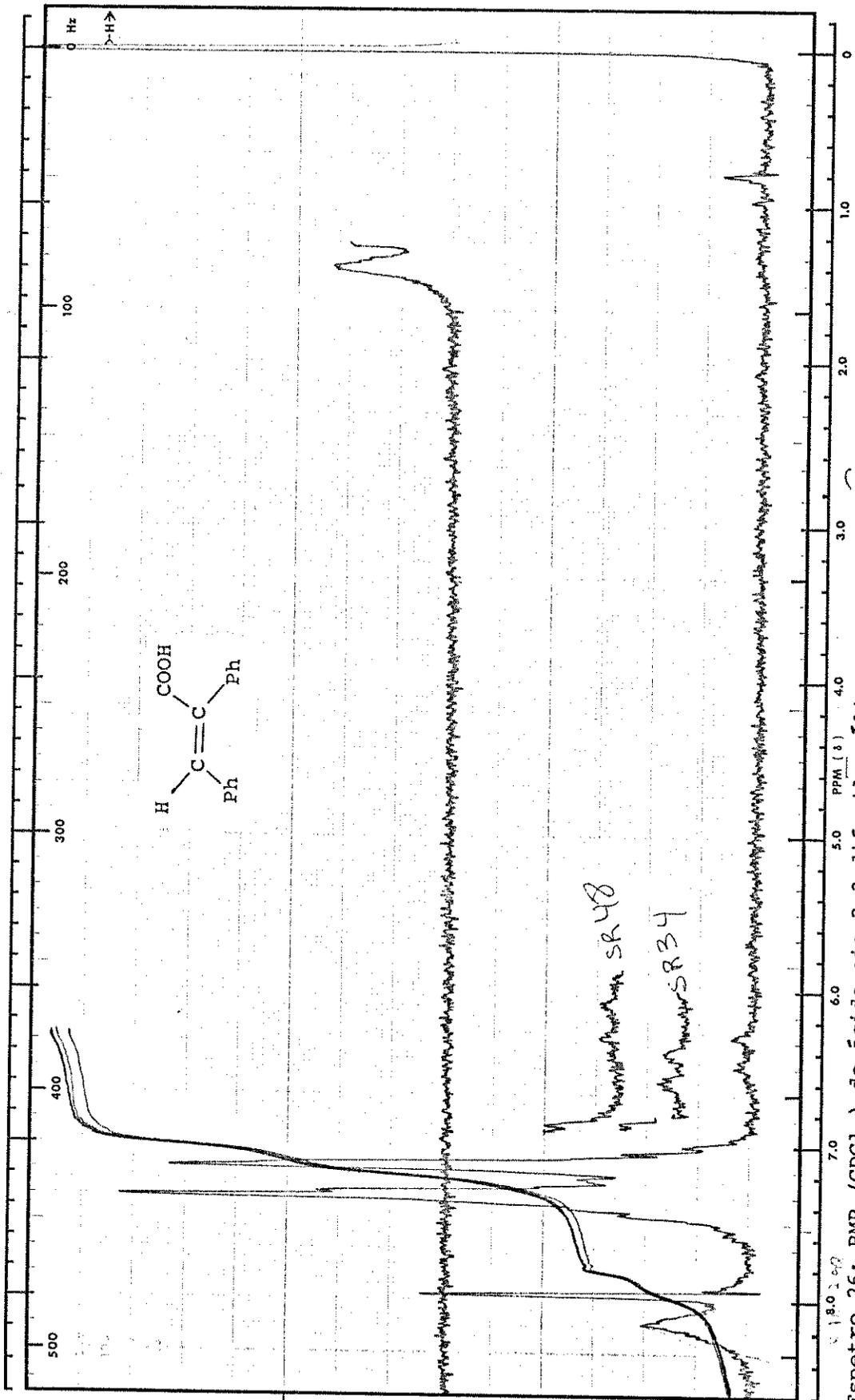


Espetro 23: I.V (KBr) da N(cis-2,3-difenilacrilóila)N(4-metil-2-piridil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVI b)

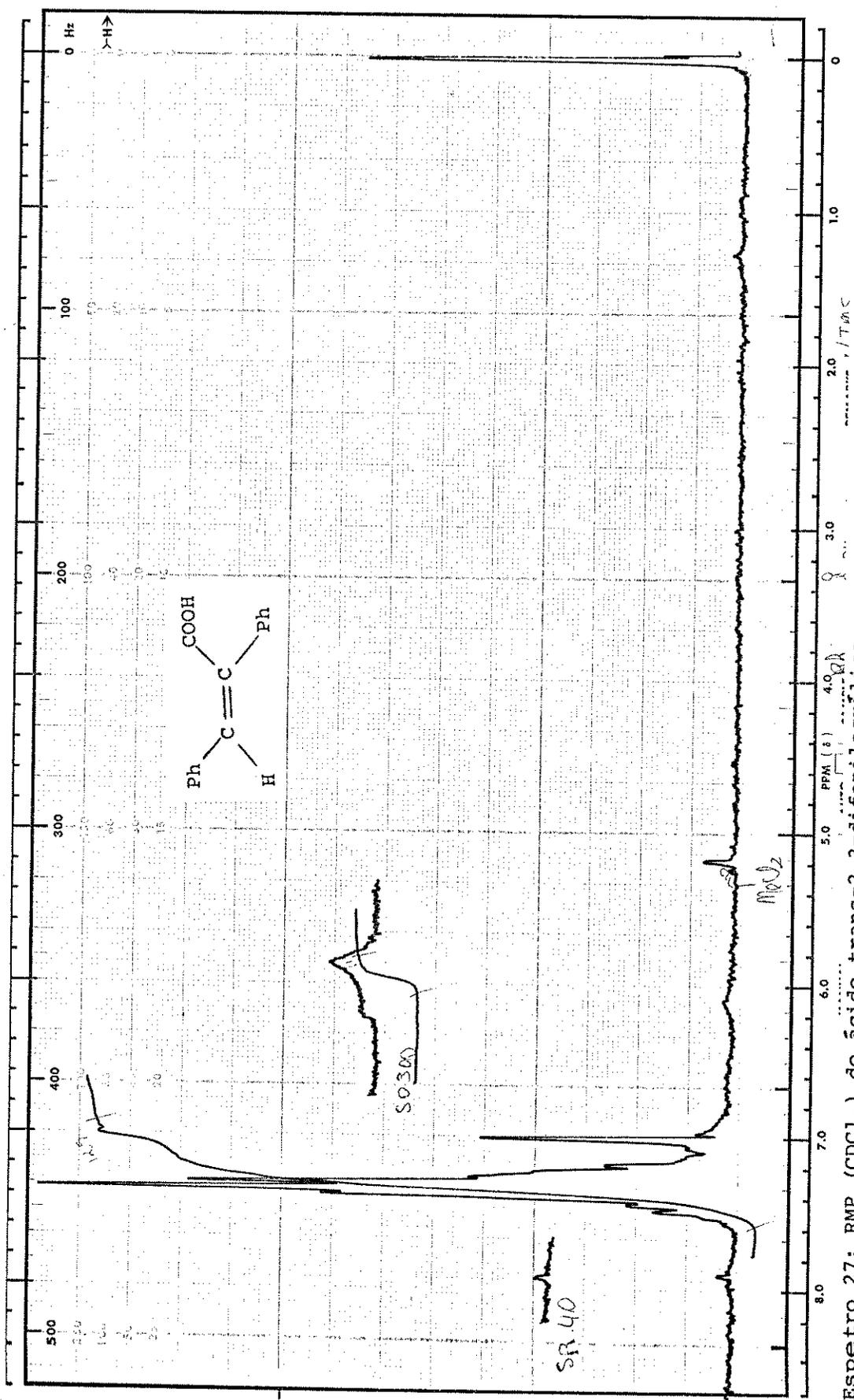




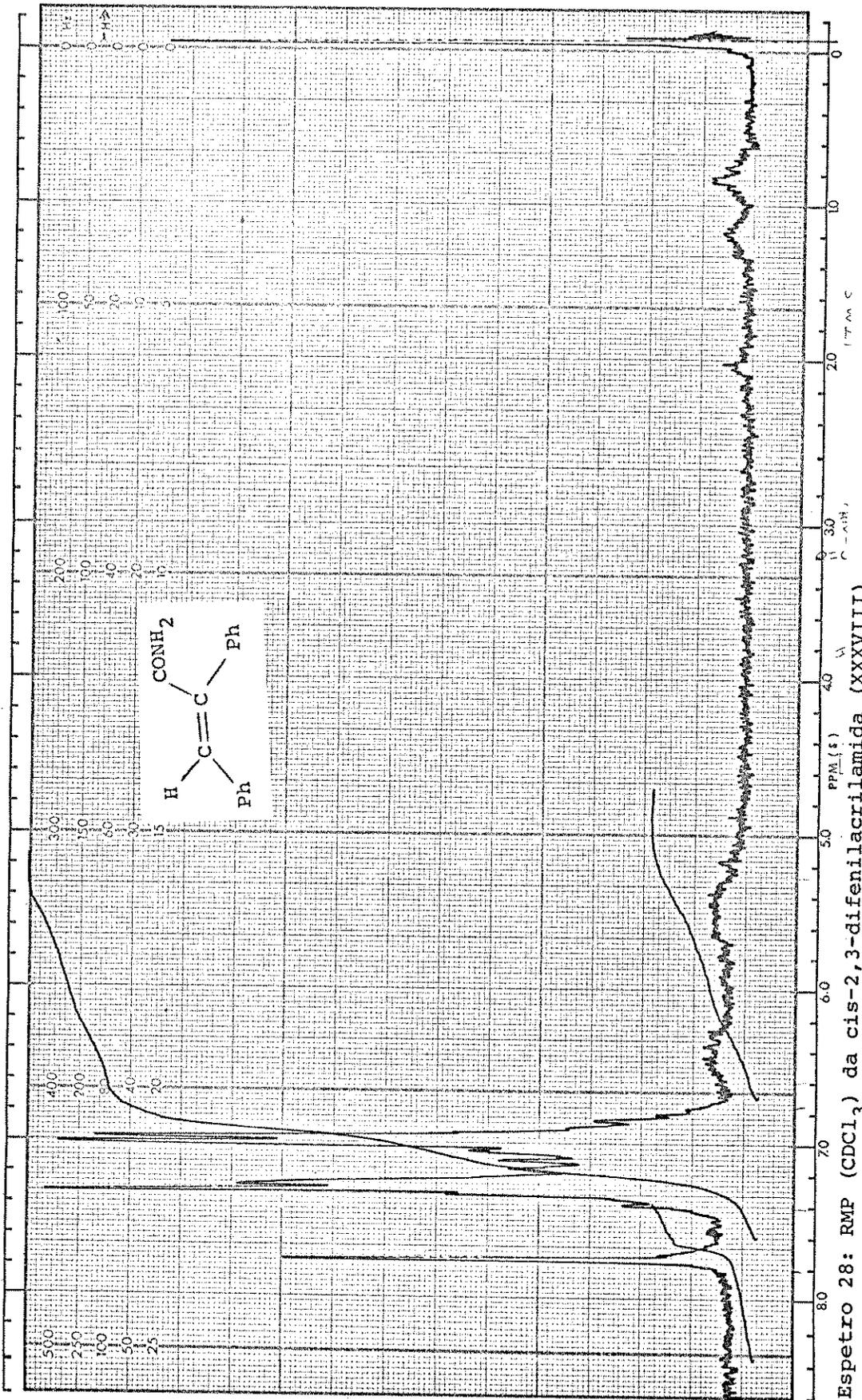
Espetro 25: I.V (KBr) da N(trans-2,3-difenilacriloila)N(4-metil-2-pirimidil)cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVII b)



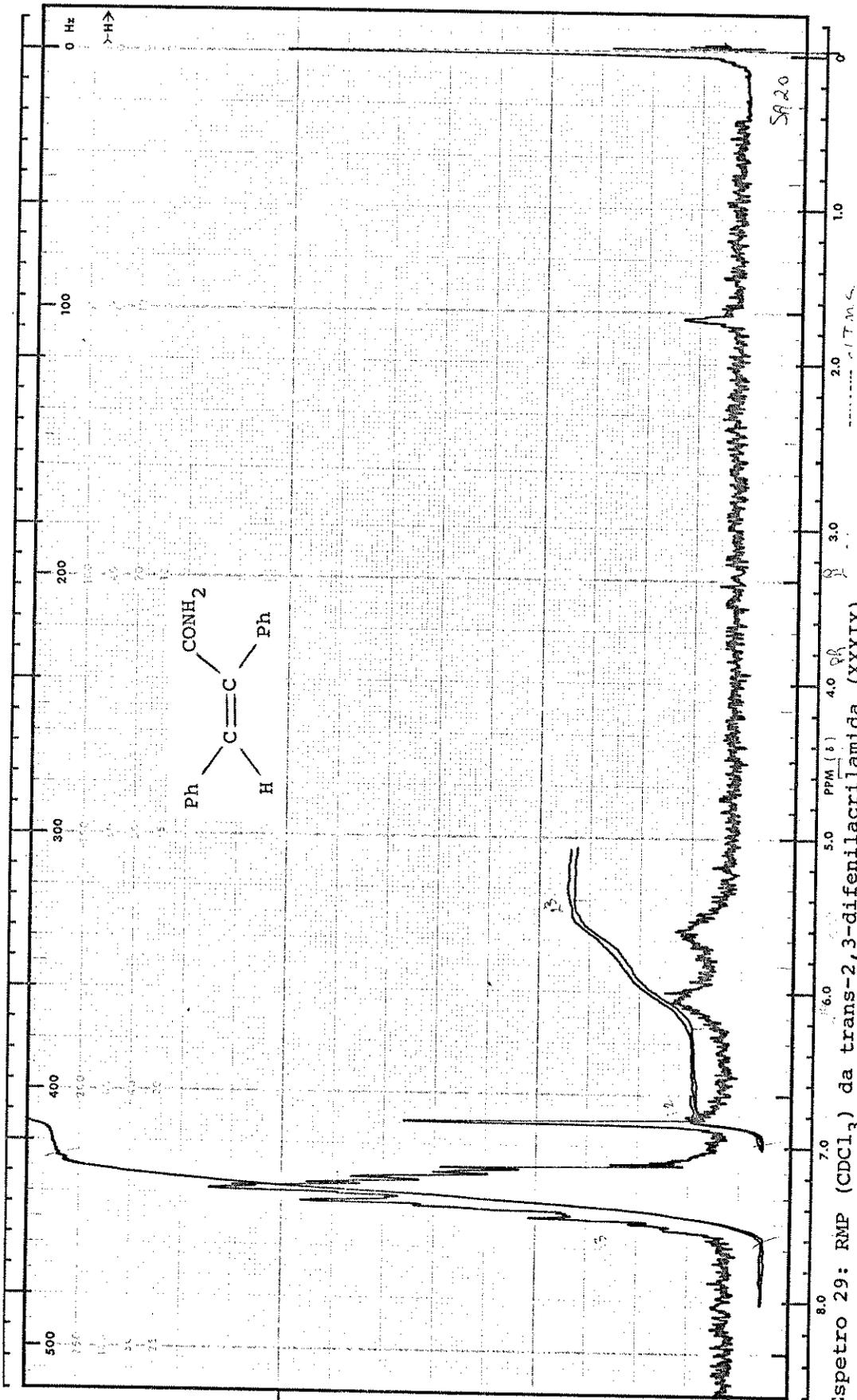
Espetro 26: RMP (CDCl<sub>3</sub>) do ácido cis-2,3-difenilacrilico



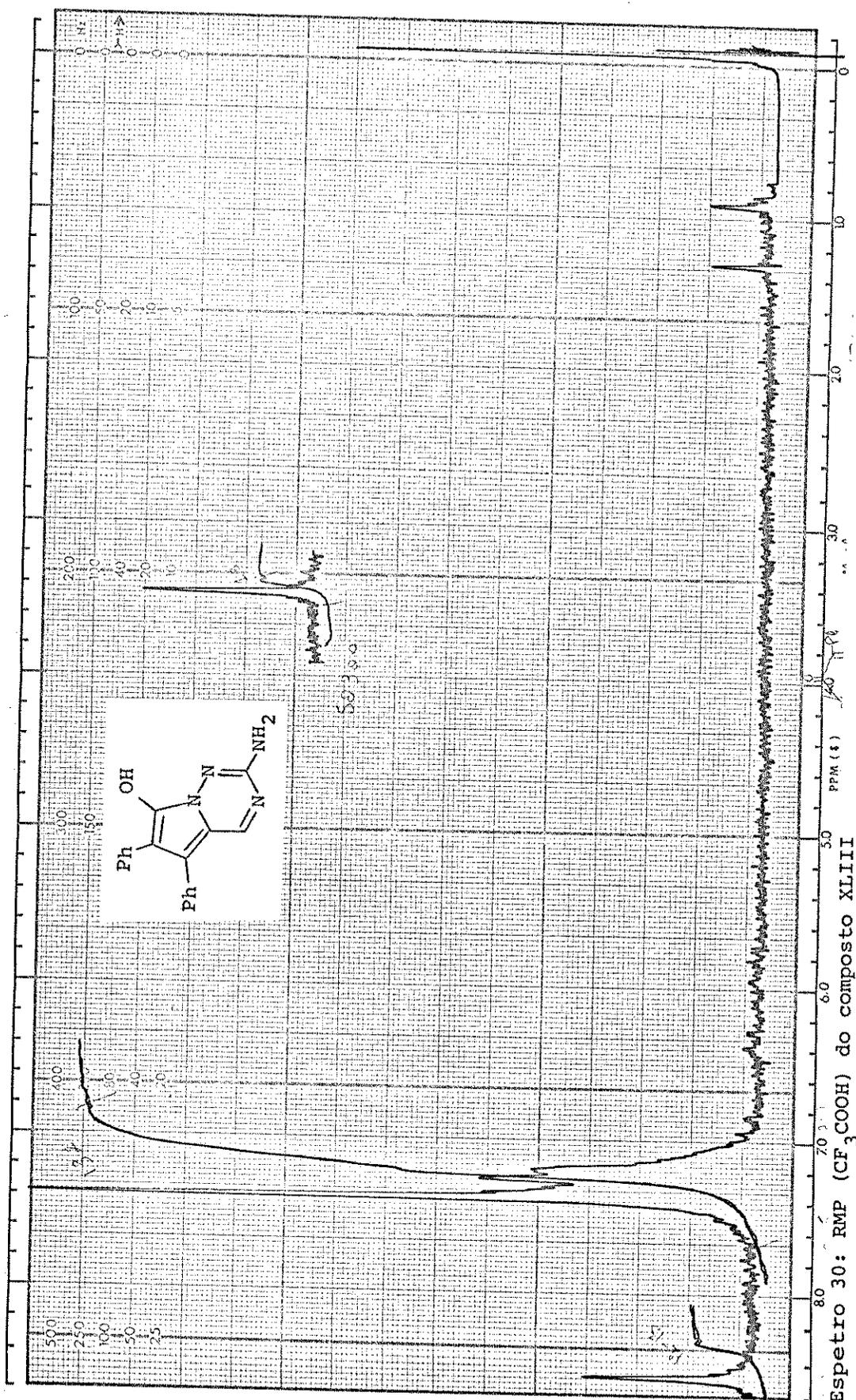
Espetro 27: RMP (CDCl<sub>3</sub>) do ácido trans-2,3-difenilacrilico

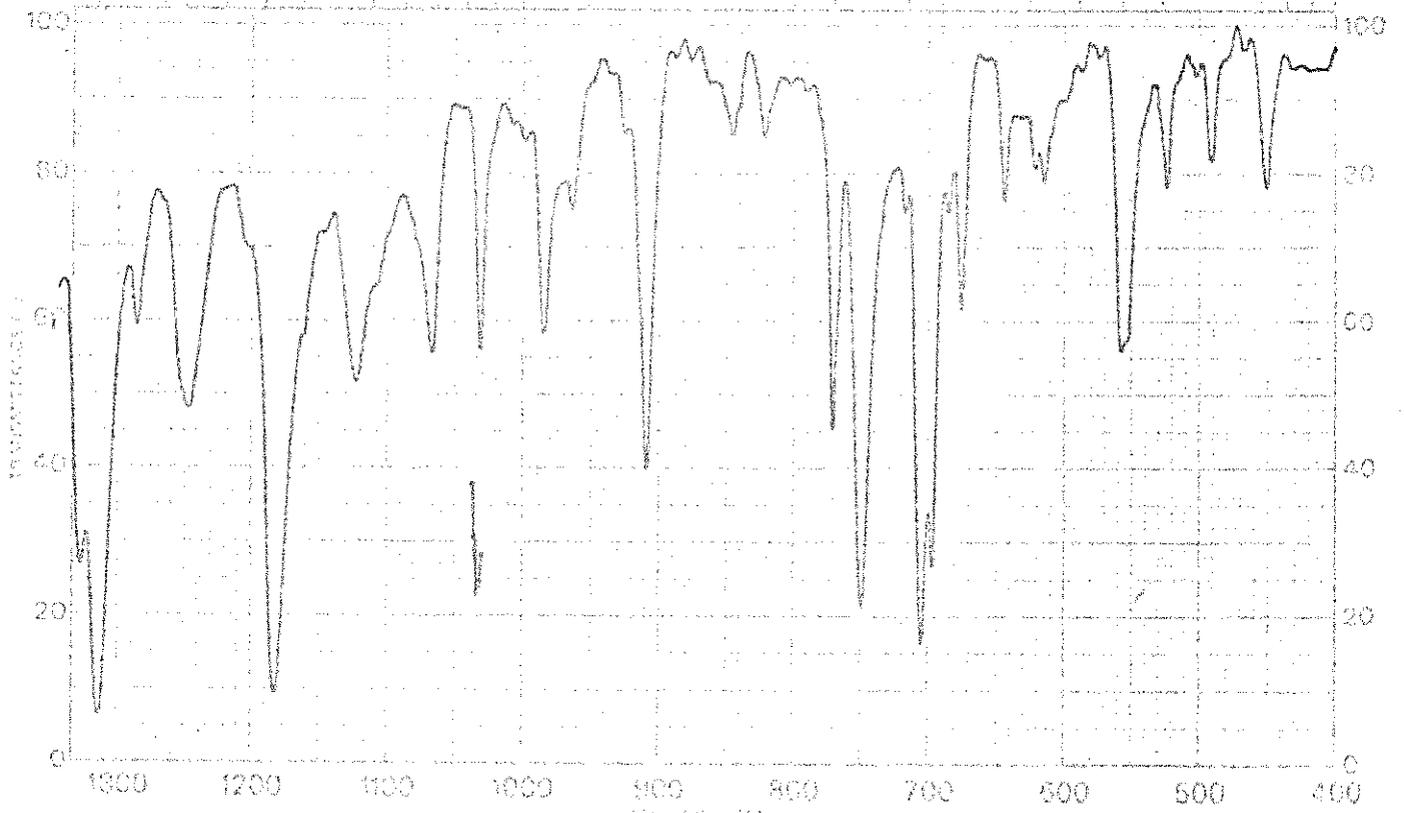
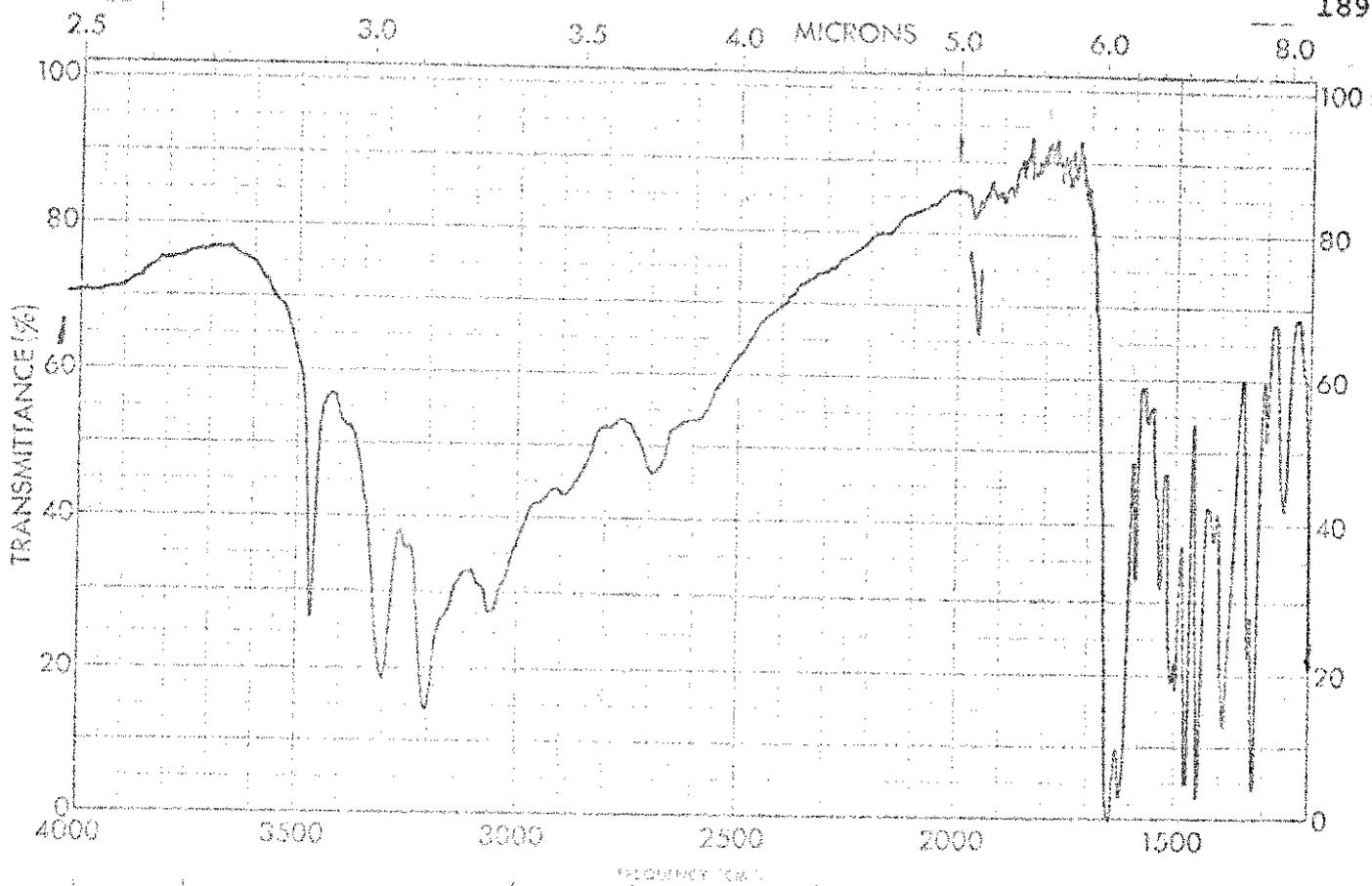


Espetro 28: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da cis-2,3-difenilacrilamida (XXXVIII)

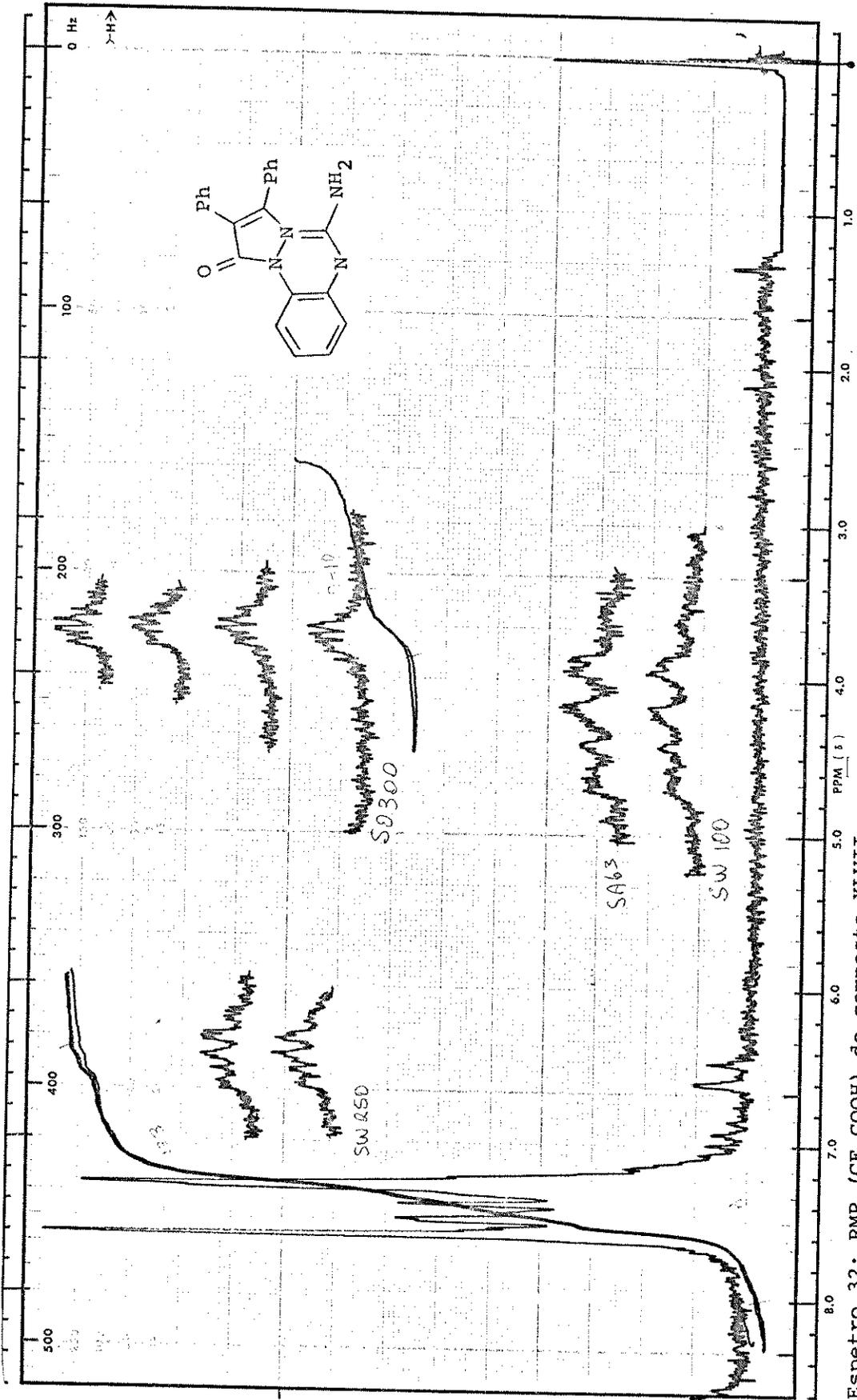


Espetro 29: RMP (CDCl<sub>3</sub>) da trans-2,3-difenilacrilamida (XXXIX)

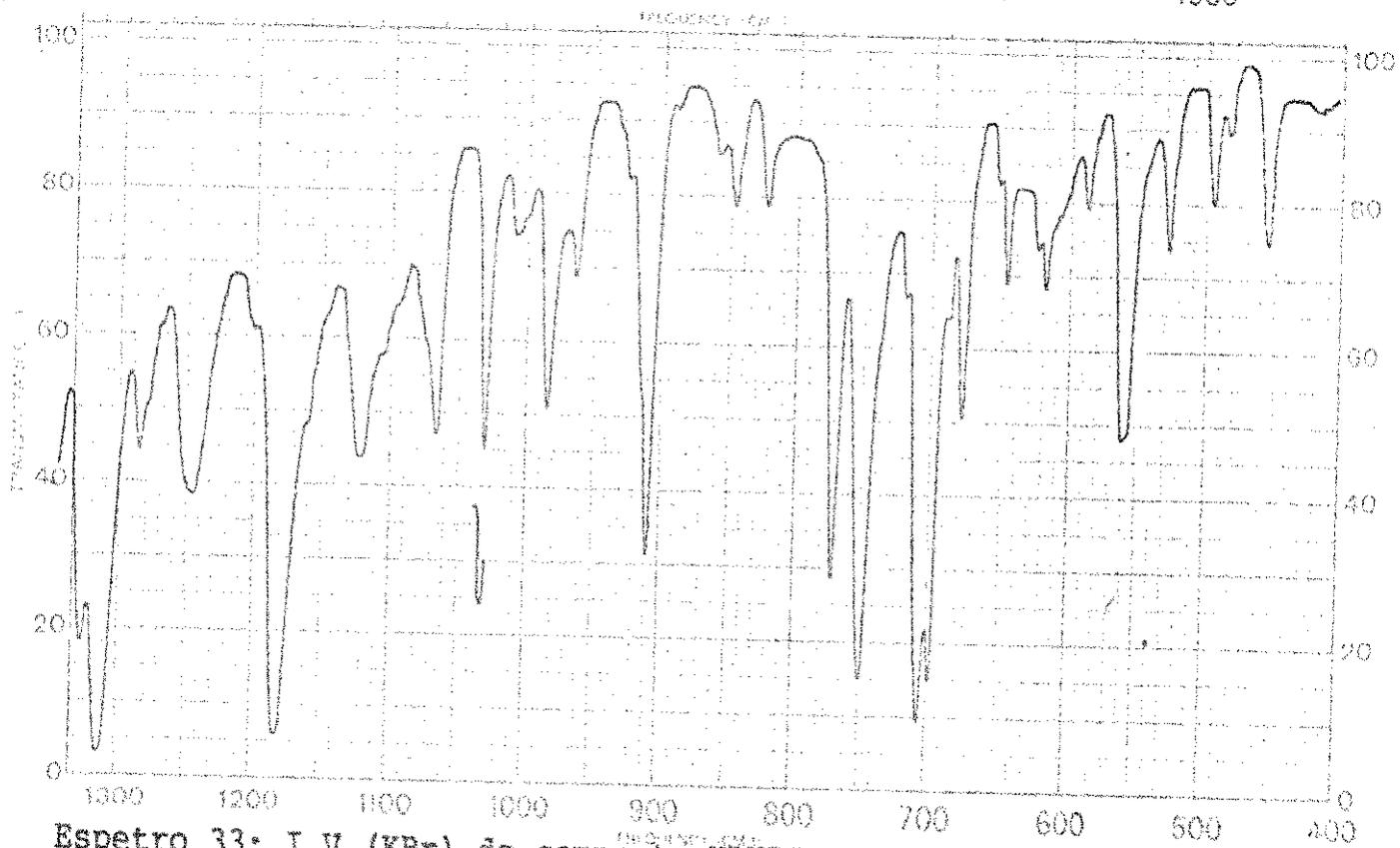
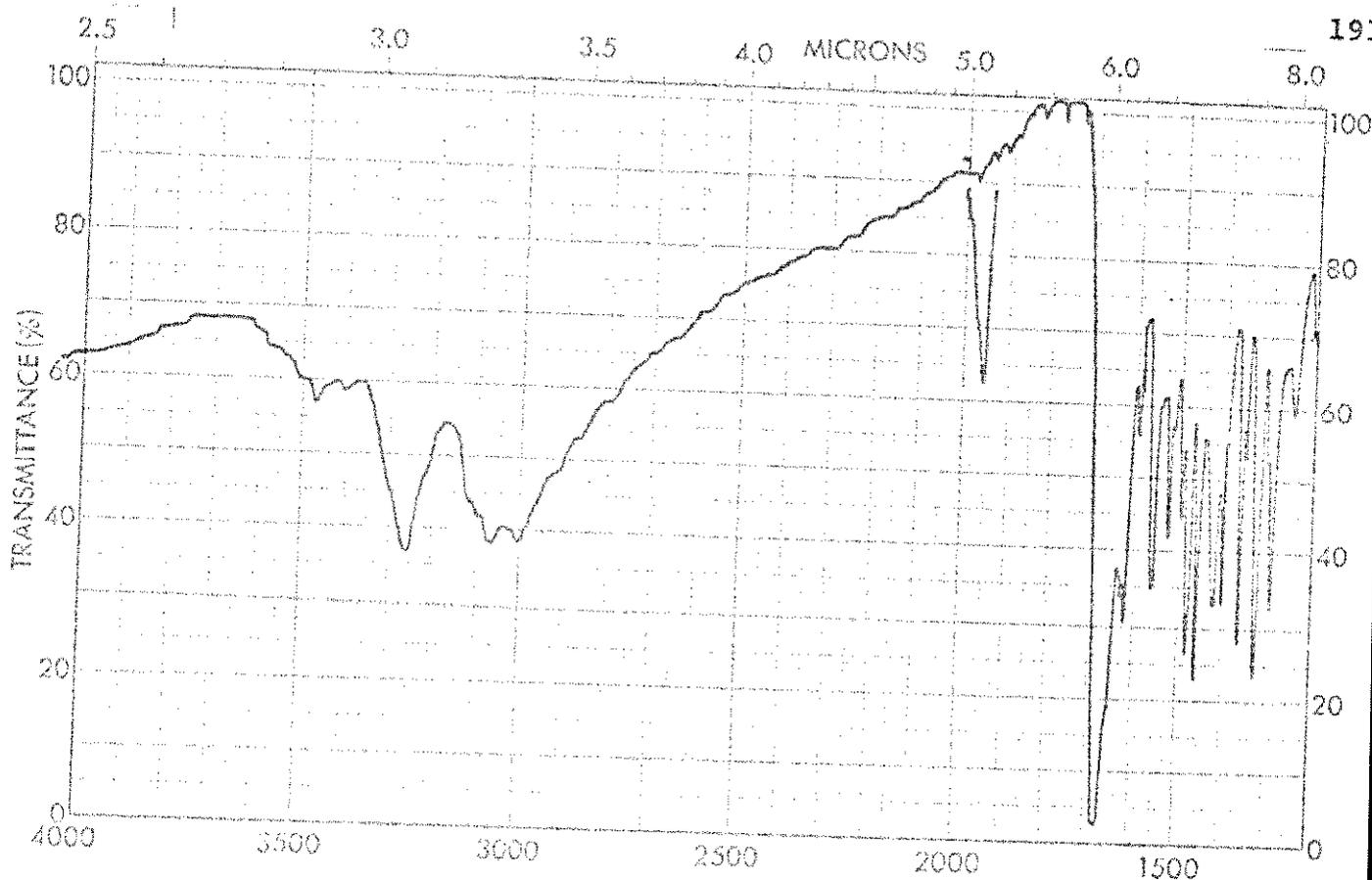




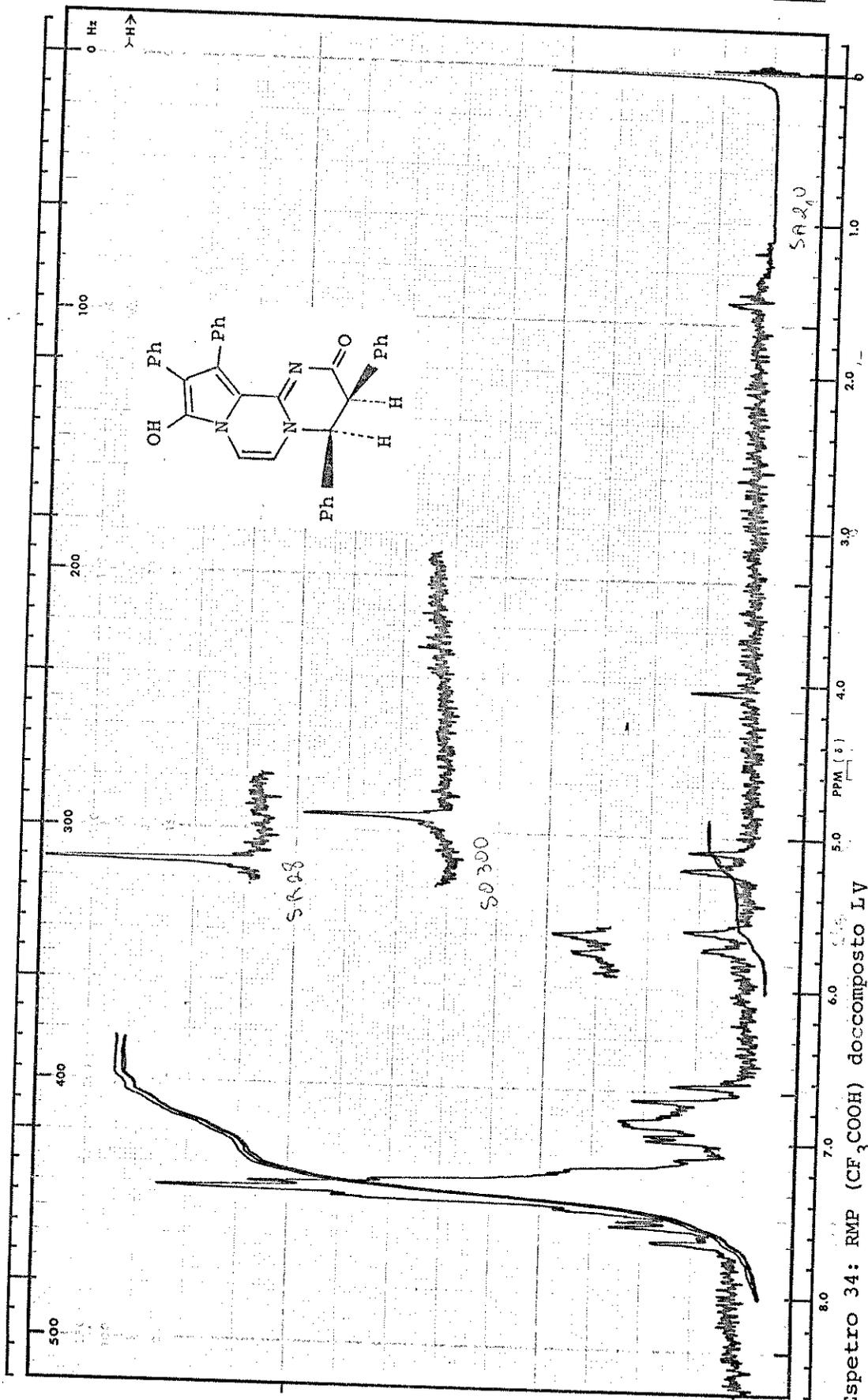
Espetro 31: I.V (KBr) do composto XLIII



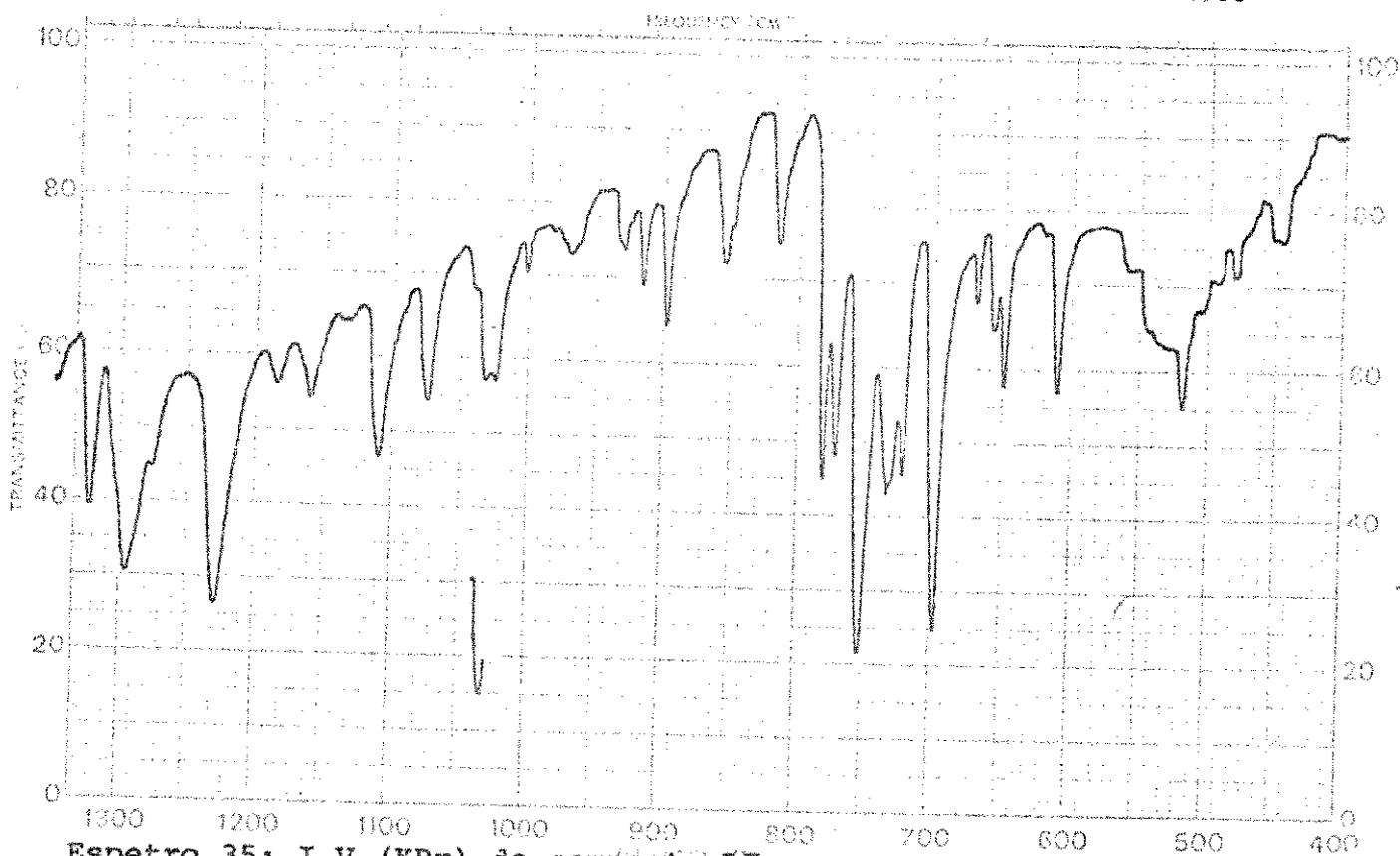
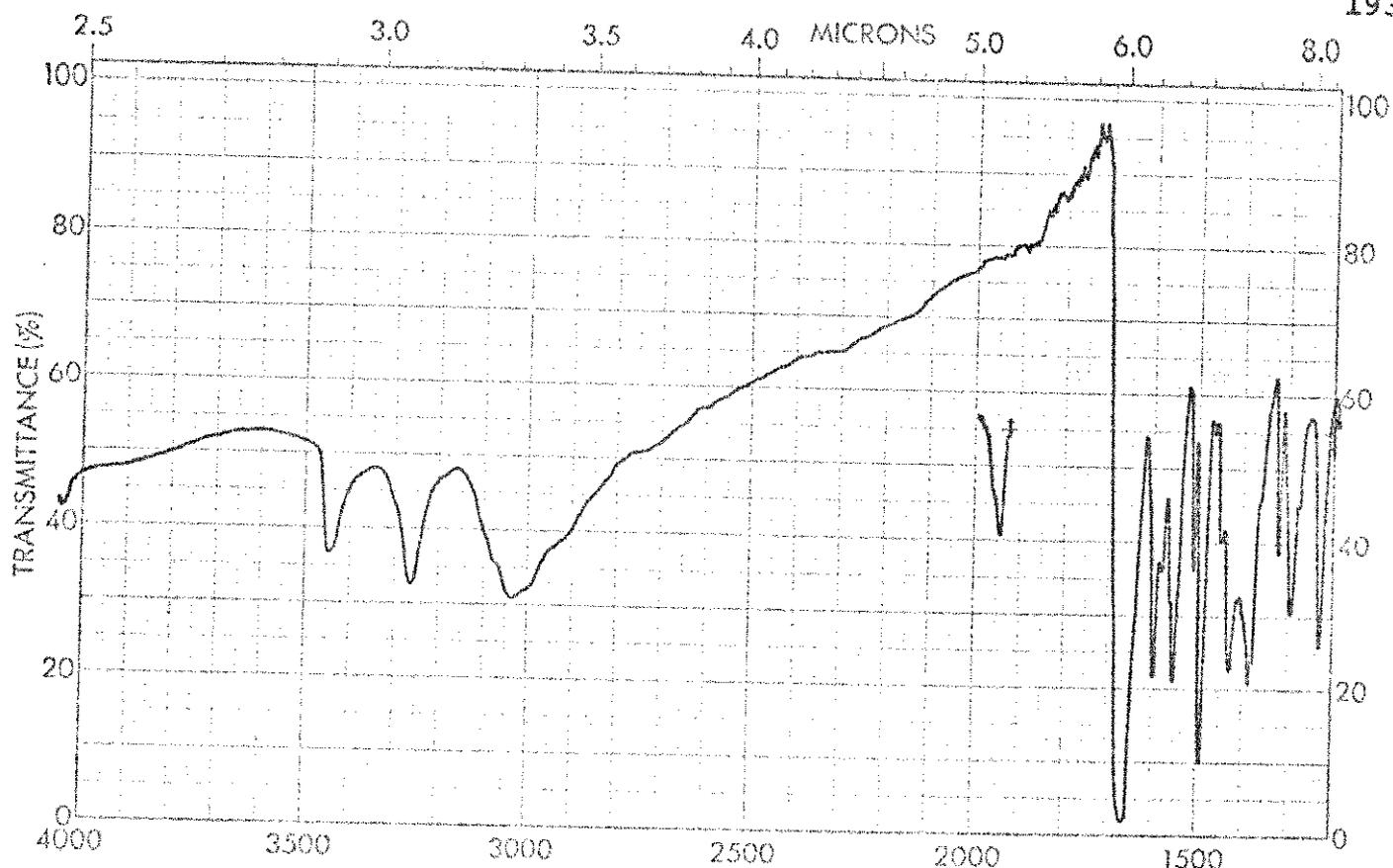
Espetro 32: RMP (CF<sub>3</sub>COOH) do composto XLVII



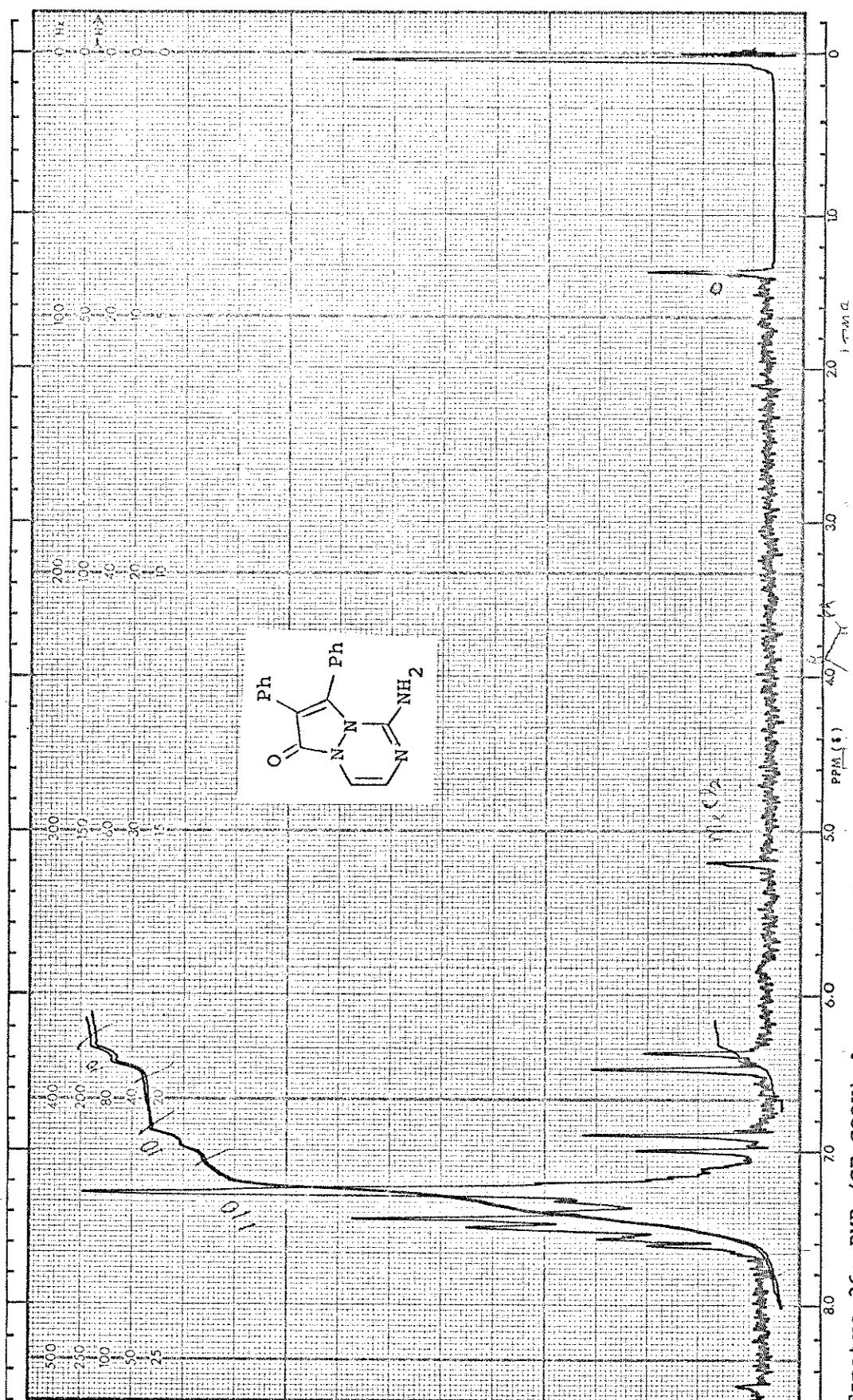
Espetro 33: I.V (KBr) do composto XLVII

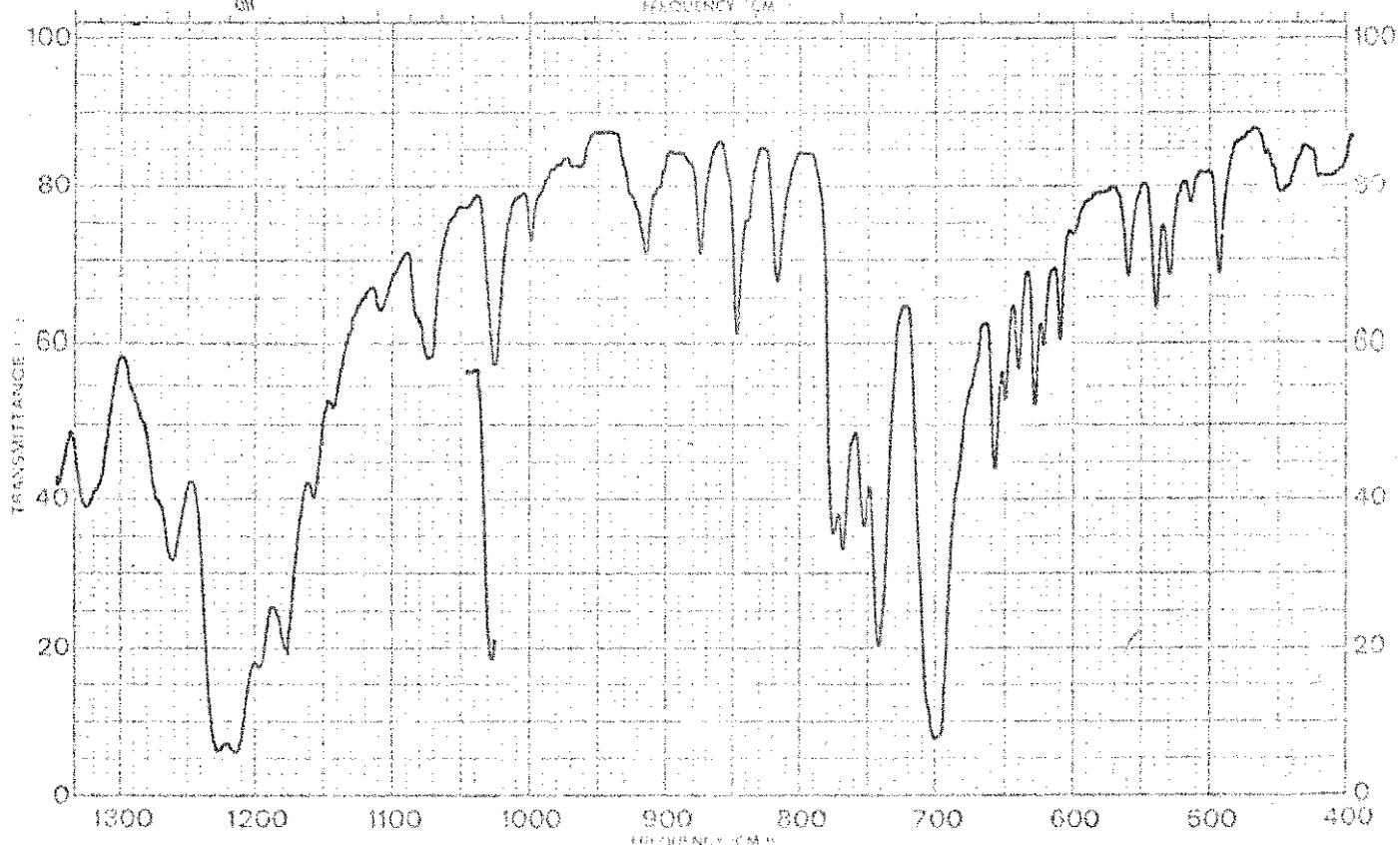
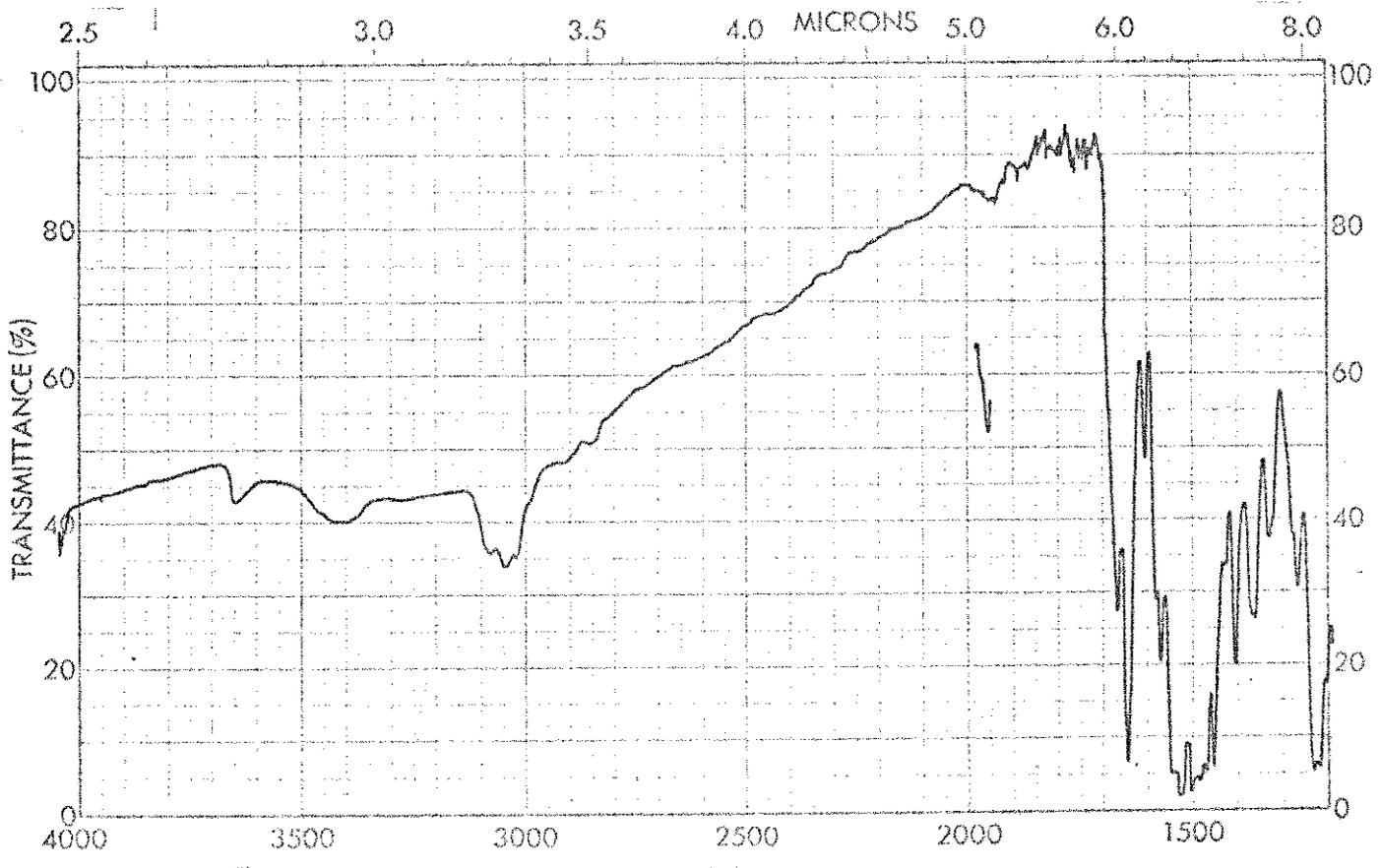


Espetro 34: RMP (CF<sub>3</sub>COOH) do composto LV



Espetro 35: I.V (KBr) do composto LI

Espetro 36: RMP (CF<sub>3</sub>COOH) do composto L.I.



Espetro 37: I.V (KBr) do composto LV

## REFERÊNCIAS E NOTAS

1. E. Huckel, *Z. Phys.*, 70: 204 (1931); 71, 628 (1932).
2. P.L. Paulson, *Chem. Rev.*, 55: 9 (1955).
3. R. Breslow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79: 5318 (1957).
4. R. Breslow e C. Yuan, *Ibid.*, 80: 5991 (1958).
5. R. Breslow, R. Haynie e J. Mirra, *Ibid.*, 81, 247 (1959).
6. M.E. Vol'pin, Yu. D. Koreschkov e D.N. Kursanov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Otd. Khim. Nauk.*, 560 (1959).
7. R. Breslow e M. Oda, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94: 4787 (1972).
8. R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R.A. Peterson e J. Posner, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 1320 (1965).
9. Para uma revisão consulte K.T. Potts e J.S. Baum, *Chem. Rev.*, 74: 189 (1974).
10. A. Streitwieser, Jr. "Molecular Orbital Theory for Organic Chemists", John-Wiley & Sons Inc., New York, N. Y., 1962.
11. S.W. Tobey, "The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry III. Aromaticity, Pseudo-Aromaticity and Anti-Aromaticity", E.D. Bergmann e B. Bullman, Ed. Academic Press, New York, N.Y..
12. H.L. Ammon, *J. Amer. Chem. Soc.*, 95: 7093 (1973).
13. Z. Yoshida e H. Miyahara (*Bull. Chem. Soc. Japan*, 45: 1919 (1972)), calcularam para a difenilciclopropenona uma carga  $-0,667$  para o átomo de oxigênio a partir de cálculos por MO-CI usado para investigar o espectro eletrônico do composto. O valor  $-0,667$  é muito elevado, o que é evidenciado pelo cálculo do momento dipolar que resulta em 6,63D.
14. H. Tsukada, H. Shimanouchi e Y. Sasada, *Tetrahedron Lett.*, 2455 (1973).
15. J.M. Pochan, J.E. Baldwin e W.H. Flyare, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91: 1896 (1969).
16. A.L. MacDonald e J. Trotter, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 476 (1973).
17. H. Shimanouchi, T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, I. Murata e Y. Kitahara, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 40: 779 (1967).
18. A. Krebs e B. Schrader (*Liebigs Ann.*, 709: 46 (1967)) calcularam através de espectros I.V. e Raman, que para a ciclopropenona as formas dipolares contribuem com 30% para o estado fundamental.

19. H. Tsukada, H. Shimanouchi e Y. Sasada, *Chem. Lett.*, 639 (1974).
20. E.V. Dehmbow, *Tetrahedron Lett.*, 51: 5177 (1967).
21. J. Ciabattoni, P.J. Kacienski e G. Melloni, *Tetrahedron Lett.*, 1883 (1969).
22. F. Toda, T. Mitote e K. Akagi, *Chem. Commun.*, 228 (1969).
23. J.W. Lown e K. Matsumoto, *Can. J. Chem.*, 49: 1165 (1971).
24. A. Hassner e A.J. Kascheres, *J. Org. Chem.*, 37: 2328 (1972).
25. Para uma revisão consulte A.S. Tomcufock e L.N. Starker em "Pyridine and its Derivatives", parte I, vol. 16, da série "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", pag. 1, Interscience Publisher, 1962.
26. E.A. Steck e G.W. Ewing, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70: 3397 (1948).
27. L.C. Anderson e N.V. Seeger, *Ibid.*, 71: 340 (1949).
28. C.A. Grob e B. Fisher, *Helv. Chim. Acta*, 38: 1749 (1955).
29. R.A. Jones e A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, 3610 (1958).
30. C.L. Angyal e S.J. Angyal, *Ibid.*, 1461 (1952).
31. G.R. Lappin, *J. Org. Chem.*, 23: 1358 (1958).
32. G.R. Lappin, *Ibid.*, 26, 2350 (1961).
33. S.F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 219 (1961).
34. C.L. Angyal e R.L. Werner, *Ibid.*, 2911 (1962).
35. J.D.S. Goulden, *Ibid.*, 2939 (1952).
36. A.R. Katritzky, *Chem. Heterocy. Comp.*, 8: 917 (1974).
37. A.R. Katritzky e J.M. Lagowisky, *Adv. Heterocy. Chem.*, 1: 331 (1963).
38. M.St.C. Flett, *Trans. Faraday Soc.*, 44: 767 (1948).
39. N. Mataga e S. Mataga, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32: 600 (1959).
40. N.R. Carper e J. Stengl, *Spectrochim. Acta*, 26A: 307 (1970).
41. J.J. Kwiatkowski, *Acta Phys. Polon.*, 30: 963 (1966).
42. K. Schofield, "Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds", página 153 e 196, Plenum Press, New York, N.Y., 1967.
43. A.E. Chichibalin, R.A. Konowalowa e A.A. Konowalowa, *Ber.*, 54: 814 (1921).
44. T. Matsukawa, S. Ban, S. Shirakawa e M. Yoneda, *J. Pharm. Soc. Japan*, 73: 159 (1953).
45. R.A. Jones e A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, 1317 (1959).
46. R.A. Jones e A.R. Katritzky, *Ibid.*, 382 (1961).
47. H.L. Yale, B. Toeplitz, J.Z. Gougoutas e M. Puar, *J. Heterocy. Chem.*, 10: 123 (1973).

48. R. Adams e I.J. Pachter, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74:5491 (1952).
49. R. Adams e I.J. Pachter, *Ibid.*, 74: 4906 (1952).
50. Troposch, *Monatsh*, 35: 777 (1914).
51. A. Albert, R. Goldacre e J. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 2240 (1948).
52. Para uma revisão consulte D.J. Brown e S.F. Mason, "The Pyrimidines", capítulo IX, da série "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers, 1962.
53. D.J. Brown, E. Hoerger e S.F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 4035 (1955).
54. Biltz e Heyn, *Ann.*, 413: 98 (1917).
55. Bruce, *J. Amer. Chem. Soc.*, 26, 449 (1904).
56. C.V. Greco e J.F. Warchol, *J. Org. Chem.*, 36, 604 (1971).
57. N. Enomoto e M. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 45, 2665 (1972).
58. K. Nakanishi, "Infrared Absorption Spectroscopy", pág. 46, Nankod Cia. LDTA, Tokyo, 1962.
59. P. Laszlo e P. Stang, "Organic Spectroscopy", Harper-Row Publisher, New York, 1971, pág. 46.
60. Para uma revisão recente sobre a estereoquímica de formação e de eliminação simultâneas de olefinas consulte J. Sicher, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, 11: 200 (1972).
61. Para uma revisão consulte W.L. Mosby, "Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms", part two, pág. 1141, da série "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Interscience Publishers, New York, N. Y., 1961.
62. R. Adams e I.J. Pachter, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74,5491 (1952).
63. A.W. Chow, D.R. Jakas, B.P. Trotter, N.M. Hall e J.R.E.Hoover, *J. Heterocy. Chem.*, 10: 71 (1973).
64. J.F. Codington e E.Mosettig, *J. Org. Chem.*, 17: 1027 (1952).
65. V.A. Chuiguk e V.V. Oksanich, *Chem. Heterocy. Comp.*, 9: 223 (1975).
66. E.L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", pág.21, McGraw-Hill Inc., New York, N. Y., 1962.
67. R.B. Woodward e R. Hoffman, "The Conservation of Orbital Symmetry", Verlag Chemie, 1970, pág. 62.
68. H.E. Zimmerman, *Accounts Chem. Res.*, 4: 272 (1971).
69. W.T. Brady, E.F. Hoff, R. Roe e F.H. Parry, *J. Amer. Chem. Soc.*, 92: 4618 (1970); W.T. Brady e R.R. Roe, *Ibid.*, 86: 616 (1964).

70. P.D. Bartlett, L.K. Montgomey e B. Seidel, *Ibid.*, 91: 5679 (1969).
71. Referência 67, página 163.
72. Referência 67, página 152.
73. P.S. Lillford e D.P.N. Satchell, *J. Chem. Soc. B*, 360 (1967).
74. Referência 67, página 114.
75. K. Shen, *J. Chem. Ed.*, 50, 238 (1973).
76. H.E. Zimmerman, *J. Org. Chem.*, 20: 549 (1955).
77. R.A. Abramovitch e D.L. Struble, *Tetrahedron*, 24: 357 (1968).
78. "Handbook of Chemistry and Physics", 47 Edition, The Chemical Rubber Co., 1967, página D-85.
79. Referência 42, página 146.
80. A.R. Butler e I.H. Robertson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 660 (1975).
81. Referência 58, página 39.
82. Referência 78, página B22.
83. Referência 78, página B10.
84. Referência 52, página 468.
85. Referência 58, página 43.
86. B.J. Whitlock, J.H. Lipton e F.M. Strong, *J. Org. Chem.*, 30: 115 (1965).
87. R. Ketcham e D. Jambotkar, *J. Org. Chem.*, 28: 1034 (1963).
88. H.E. Zimmerman e L. Ahranjiam, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81: 2086 (1958).
89. Referência 52, página 329.
90. W. Pfeleiderer e G. Straus, *Ann.*, 612: 173 (1958).
91. R. Stoemer e G. Voht, *Ann.*, 409: 36 (1915).
92. H.A. Offe, *Chem. Ber.*, 80: 449 (1947).
93. J.F. Codington e E. Mosettig, *J. Org. Chem.*, 17: 1027 (1952).
94. A.P. Phillips e J. Mentha, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76: 6200 (1954).
95. Referência 52, página 325.
96. G. Tassinari, *Gazz. Chim. Ital.*, 241: 62, 445 (1894).
97. Referência 52, página 322.
98. L.W. Deady e J.A. Zoltewicz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 93: 5475 (1971).
99. C.D. Gutsche, "The Chemistry of Carbonyl Compounds", Prentice-Hall, 1967, página 35.
100. R.A. Peterson, *Diss. Abstr.*, 23: 1517 (1962).

101. F. Toda, T. Mitote e K. Akagi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 42: 1777 (1969).
102. B. Haynes, "Qualitative Organic Analysis", McMillan, London, 1966, 2a. edição, página 56.
103. R.H. Martin, N. Defay e F. Geerts-Evrard, *Tetrahedron*, 20: 1505 (1964).
104. L.M. Jackman e S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1969, 2a. edição, página 207.
105. W.W. Paudler e T.K. Chen, *J. Org. Chem.*, 36: 787 (1971).
106. J.C. Mason e G. Tennant, *J. Chem. Soc. (B)*, 911 (1970).
107. F. Arndt, *Ber.*, 46: 3522 (1913).
108. F. Arndt e B. Rosenau, *Ibid.*, 50: 1248 (1917).
109. F.J. Wolf, K. Pfister, 3rd, R.M. Wilson, Jr., C.A. Robinson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76: 3551 (1954).
110. L.F. Fieser, "Organic Experiments", D.C. Heath and Company, Lexington, U.S.A., 1968, 2a. edição, página 230.
111. N. Rabjohn, *Organic Syntheses*, vol. IV, página 645: in F. Kurzer e A. Lawson, John Wiley e Sons, New York, 1963.
112. L.F. Aurdrieth, *Inorganic Syntheses*, vol. III, página 39: in L.A. Pinck e J.M. Salisbury, McGraw-Hill, New York, 1950, 1a. edição.