



INSTITUTO DE QUÍMICA

Orientador: Prof. Dr. Albert James Kascheres

REATIVIDADE DE N-(p-TOLUENOSULFONIL)
DIFENILCICLOPROPENIMINA COM ILÍDEOS
DE PIRIDÍNIO E ISOQUINOLÍNIO. SÍN-
TESE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS.

Ronaldo Aloise Pilli

Tese de Doutorado

CAMPINAS

1981

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

AGRADECIMENTOS

- À Direção do Instituto de Química, pelas facilidades concedidas na realização deste trabalho.
- À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), pelos auxílios concedidos.
- À Profa. Anita J. Marsaioli pelos espectros de RMN- ^{13}C e à Profa. Concetta Kascheres pelos espectros de massa (MAT-311A).
- Aos funcionários do Instituto de Química, pelas valiosas colaborações.
- Em especial, ao Prof. Dr. Albert James Kascheres, pela orientação e amizade demonstradas durante a realização deste trabalho.

ÍNDICE

	Página
RESUMO	xvi
SUMMARY	xviii
SÍMBOLOS E ABREVIACÕES	xx
<u>CAPÍTULO 1</u>	
Introdução	1
1. Ciclopropeniminas	1
1.1. Considerações gerais	1
1.2. Reatividade de ciclopropeniminas e ciclopropeno nas	4
2. Reações de ciclopropenonas com ilídeos de nitrogênio	9
2.1. Considerações gerais	9
2.2. Caráter 1,3-dipolar dos ilídeos de nitrogênio .	15
2.3. Reações de ciclopropenonas com ilídeos de nitro gênio	18
3. Objetivos	20
<u>CAPÍTULO 2</u>	
Reações entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropeni- mina (5) e N-imidas de piridínio	23
2.1. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopro- penimina (5) com N-carboetoximida de piridínio (14)	24
2.1.1. Reação em escala equimolar processada em benzeno	24
2.1.1.1. Fração eluída com benzeno	24
2.1.1.2. Fração eluída com benzeno-cloro fórmio 19:1 (V/V)	28
2.1.1.3. Fração eluída com clorofórmio .	28
2.1.1.4. Fração eluída com clorofórmio- metanol 99:1 (V/V)	31

2.1.2. Reação em escala equimolar processada em acetonitrila	36
2.1.3. Reação processada em benzeno e na presença de excesso de N-imida <u>14</u>	37
2.2. Reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e N-benzoilimida de piridínio (<u>15</u>)	38
2.3. Mecanismo sugerido para reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e N-carboetoximida de piridínio (<u>14</u>)	40

CAPÍTULO 3

Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e difenilciclopropenona (<u>1</u>) com N-imidas de isoquinolínio	45
3.1. Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) com N-imidas de isoquinolínio	47
3.1.1. Reação com N-imida de isoquinolínio (<u>80</u>)	47
3.1.2. Reação com N-benzoilimida de isoquinolínio (<u>131</u>)	50
3.1.3. Reação com a N-carboetoximida de isoquinolínio (<u>135</u>)	52
3.2. Reações entre difenilciclopropenona (<u>1</u>) e N-imidas de isoquinolínio	56
3.2.1. Reação com a N-imida de isoquinolínio (<u>80</u>)	57
3.2.1.1. Fração insolúvel em metanol ...	57
3.2.1.2. Fração solúvel em metanol	60
3.2.1.3. Mecanismo sugerido para a reação entre difenilciclopropenona (<u>1</u>) e N-imida de isoquinolínio (<u>80</u>)	61
3.2.2. Reação com a N-benzoilimida de isoquinolínio (<u>131</u>)	63

	Página
3.2.2.1. Fração eluída com benzeno	63
3.2.2.2. Fração eluída com benzeno-éter etílico 1:1 (V/V)	64
3.2.3. Reação com N-carboetoximida de isoquino- línio (<u>135</u>)	65
3.2.3.1. Fração eluída com benzeno	65
3.2.3.2. Fração eluída com benzeno-clo- rofórmio 1:1 (V/V)	65
3.2.4. Mecanismo sugerido para a reação de N- imidaz substituídas de isoquinolínio com difenilciclopropenona (<u>1</u>)	70
3.3. Correlação estrutural entre os cicloadutos de- rivados de difenilciclopropenona (<u>1</u>) e N-(p-to- luenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>)	72
3.3.1. Hidrólise básica do produto de cicloadi- ção entre N-benzoilimida de isoquinolí- nio (<u>131</u>) e ciclopropenimina <u>5</u>	72
3.3.2. Hidrólise básica do produto de cicloadi- ção entre N-carboetoximida de isoquino- línio (<u>135</u>) e ciclopropenimina <u>5</u>	74
3.4. Mecanismo geral sugerido para as cicloadições envolvendo a ciclopropenimina <u>5</u>	77

CAPÍTULO 4

Reações entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropeni- mina (<u>5</u>) e metilídeos de piridínio, isoquinolínio e qui- nolínio	81
4.1. Reações com cianocarboetoximetilídeos de piri- dínio (<u>59</u>), 4-picolínio (<u>164</u>) e 3,5-lutidínio (<u>165</u>)	82
4.1.1. Hidrólise ácida dos adutos 1:1	84
4.1.2. Amonólise do produto de hidrólise ácida	86
4.1.3. Mecanismo sugerido para a formação dos adutos 1:1	93

Página

4.2. Reação com cianocarboetoximetilídeo de isoquinolínio (<u>189</u>)	94
4.3. Reações com dicarboetoximetilídeos de piridí - nio (<u>91</u>) e de isoquinolínio (<u>191</u>)	97
4.4. Reação com monocarboetoximetilídeo de piridí - nio (<u>203</u>)	102
4.5. Reação com benzoilmetilídeo de isoquinolínio (<u>206</u>) e quinolínio (<u>207</u>)	105

CAPÍTULO 5

Reações de metilfenilciclopropenona (<u>96</u>) com N-imidas de piridínio e isoquinolínio e RMN- ¹³ C de metilídeos disubstituídos de piridínio	107
5.1. Reações da metilfenilciclopropenona (<u>96</u>) com N-imidas de piridínio e isoquinolínio	107
5.1.1. Reação com a N-carboetoximida de piridí nio (<u>14</u>)	108
5.1.2. Reação com a N-imida de isoquinolínio (<u>80</u>)	111
5.1.3. Reação com a N-carboetoximida de isoqui nolínio (<u>135</u>)	114
5.1.4. Reação com a N-benzoilimida de isoquino línio (<u>131</u>)	115
5.2. Estudo de ressonância magnética nuclear de ¹³ C para metilídeos de piridínio	116
5.3. Conclusão	120

CAPÍTULO 6

Parte Experimental	122
6.1. Informações gerais	122
6.2. Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclo - propenimina (<u>5</u>) com N-imidas de piridínio	124

6.2.1.	Preparação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>)	124
6.2.2.	Preparação do iodeto de N-aminopiridí- nio (<u>69</u>)	124
6.2.3.	Preparação da N-carboetoximida de piri- dínio (<u>14</u>)	125
6.2.4.	Reação entre N-(p-toluenosulfonil)dife- nilciclopropenimina (<u>5</u>) e N-carboetoxi- mida de piridínio (<u>14</u>). Reação em es- cala equimolar realizada em benzeno ..	126
6.2.5.	Hidrólise da pirimidin(3H)-4-ona <u>104</u> .	129
6.2.6.	Tosilação da pirimidin(3H)-4-ona <u>107</u> .	130
6.2.7.	Hidrólise ácida do derivado de uracil <u>109</u>	130
6.2.8.	Termólise do ilídeo <u>113</u>	131
6.2.9.	Reação em escala equimolar realizada em acetonitrila	131
6.2.10.	Reação realizada em benzeno e na pre- sença de excesso de N-imida <u>14</u>	132
6.2.11.	Reação entre N-carboetoximida <u>14</u> e ci- clopropenimina <u>5</u> (2:1) realizada em ben- zeno, na presença de piridina	132
6.3.	Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclo- propenimina (<u>5</u>) e difenilciclopropenona (<u>1</u>) com N-imidas de isoquinolínio	133
6.3.1.	Preparação do iodeto de N-aminoisoqui- nolínio (<u>79</u>)	133
6.3.2.	Reação entre N-(p-toluenosulfonil)dife- nilciclopropenimina (<u>5</u>) e N-imida de i- soquinolínio (<u>80</u>)	134
6.3.3.	Preparação da N-benzoilimida de isoqui- nolínio (<u>131</u>)	135
6.3.4.	Reação entre N-(p-toluenosulfonil)dife- nilciclopropenimina (<u>5</u>) e N-benzoilimi- da de isoquinolínio (<u>131</u>)	136

	Página
6.3.5. Hidrólise básica da piridazino 6,1-a isoquinolinio <u>132</u>	137
6.3.6. Preparação da N-carboetoximida de isoquinolínio (<u>135</u>)	138
6.3.7. Reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e N-carboetoximida de isoquinolínio (<u>135</u>)	138
6.3.8. Hidrólise básica da piridazino 6,1-a isoquinolina <u>136</u>	139
6.3.8.1. Refluxo durante 38 horas	139
6.3.8.2. Refluxo durante 6 horas	141
6.3.9. Preparação da 1-benzilisoquinolina (<u>141</u>)	141
6.3.10. Benzoilação da piridazino 6,1-a isoquinolina <u>160</u>	143
6.3.11. Reação entre difenilciclopropenona (<u>1</u>) e N-imida de isoquinolínio (<u>80</u>)	143
6.3.12. Reação entre difenilciclopropenona (<u>1</u>) e N-benzoilimida de isoquinolínio (<u>131</u>)	145
6.3.13. Reação entre difenilciclopropenona (<u>1</u>) e N-carboetoximida de isoquinolínio (<u>135</u>)	146
6.3.14. Tautomerização da piridazino 6,1-a isoquinolin-2-ona <u>153</u> em meio básico	147
6.3.15. Hidrólise alcalina da piridazino 6,1-a isoquinolin-2-ona <u>153</u>	148
6.4. Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e metilídeos de piridínio, isoquinolínio e quinolínio	149
6.4.1. Preparação dos cianocarboetoximetilídeos de piridínio (<u>59</u>), 4-picolínio (<u>164</u>), 3,5-lutidínio (<u>165</u>) e isoquinolínio (<u>189</u>)	149
6.4.1.1. Preparação do bromocianoacetato de etila	150
6.4.1.2. Preparação do cianocarboetoximetilídeo de piridínio (<u>59</u>) .	150

6.4.1.3. Preparação do cianocarboetoxi- metilídeo de 4-picolínio (<u>164</u>)	152
6.4.1.4. Preparação do cianocarboetoxi- metilídeo de 3,5-lutidínio (<u>165</u>)	152
6.4.1.5. Preparação do cianocarboetoxi- metilídeo de isoquinolínio (<u>189</u>)	153
6.4.2. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenil- ciclopropenimina (<u>5</u>) e cianocarboetoxi- metilídeo de piridínio (<u>59</u>)	154
6.4.3. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenil- ciclopropenimina (<u>5</u>) e cianocarboetoxi- metilídeo de 4-picolínio (<u>164</u>)	155
6.4.4. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenil- ciclopropenimina (<u>5</u>) e cianocarboetoxi- metilídeo de 3,5-lutidínio (<u>165</u>)	156
6.4.5. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenil- ciclopropenimina (<u>5</u>) e cianocarboetoxi- metilídeo de piridínio (<u>59</u>), em presen- ça de 3,5-lutidina	156
6.4.6. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenil- ciclopropenimina (<u>5</u>) e cianocarboetoxi- metilídeo de isoquinolínio (<u>189</u>)	157
6.4.7. Hidrólise ácida dos adutos <u>166</u> , <u>167</u> e <u>168</u>	158
6.4.7.1. Hidrólise ácida do aduto <u>166</u> .	158
6.4.7.2. Hidrólise ácida do aduto <u>167</u> .	159
6.4.7.3. Hidrólise ácida do aduto <u>168</u> .	160
6.4.7.4. Hidrólise ácida do aduto <u>190</u> .	160
6.4.8. Amonólise da α -pirona <u>170</u>	160
6.4.9. Hidrólise ácida do derivado de 2,6-dia- minopiridina <u>170</u>	161
6.4.10. Síntese alternativa da 2,6-diaminodife- nilpiridina (<u>177</u>)	162
6.4.10.1. Preparação de 4-ciano-3,4-dife- nilbutirato de etila (<u>179</u>) ...	162

6.4.10.2. Preparação da 2,3-difenilglutarimida (<u>180</u>)	163
6.4.10.3. Preparação da 2,5,6-tricloro-3,4-difenilpiridina (<u>181</u>) ⁸⁶ .	164
6.4.10.4. Síntese da 2,6-diamino-5-cloro-3,4-difenilpiridina (<u>182</u>)	165
6.4.10.5. Síntese da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (<u>177</u>)	166
6.4.11. Tosilação da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (<u>177</u>)	166
6.4.12. Acetilação do derivado de diaminopiridina <u>173</u>	167
6.4.13. Hidrólise básica do derivado de diaminopiridina <u>175</u>	168
6.4.14. Preparação do dicarboetoximetilídeo de piridíneo (<u>91</u>) e isoquinolíneo (<u>191</u>) ..	169
6.4.14.1. Preparação de bromomalonato de etila	169
6.4.14.2. Preparação do dicarboetoximetilídeo de piridíneo (<u>91</u>) ...	170
6.4.14.3. Preparação do dicarboetoximetilídeo de isoquinolíneo (<u>191</u>)	170
6.4.15. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e dicarboetoximetilídeo de piridíneo (<u>91</u>)	171
6.4.16. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e dicarboetoximetilídeo de isoquinolíneo (<u>191</u>)	172
6.4.17. Hidrólise básica de <u>193</u>	173
6.4.18. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e monocarboetoximetilídeo de piridíneo (<u>203</u>)	174
6.4.19. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>) e benzoilmetilídeos de isoquinolíneo (<u>206</u>)	175

	Página
6.4.20. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenil- ciclopropenimina (<u>5</u>) e benzoilmetilídeo de quinolíno (<u>207</u>)	176
6.5. Reações da metilfenilciclopropenona (<u>96</u>) com N- imidaz de piridíno e isoquinolíno	176
6.5.1. Reação entre metilfenilciclopropenona (<u>96</u>) e N-carboetoximida de piridíno (<u>14</u>)	176
6.5.2. Reação entre metilfenilciclopropenona (<u>96</u>) e N-imida de isoquinolíno (<u>80</u>) ..	177
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	179

ÍNDICE DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Densidade de carga calculada (CNDO/2) para al- guns metilídeos disubstituídos de nitrogê- nio ^{43b}	12
Tabela 2. Rendimentos observados para reações entre ci- clopropenimina <u>5</u> e N-carboetoximida <u>14</u>	40
Tabela 3. Dados espectrais para a pirido 1,2-b pirida- zina <u>130</u> ⁷⁹	49
Tabela 4. Espectro de RMP e rendimentos para os produ- tos de reação entre ciclopropenimina <u>5</u> e cia- nocarboetoximetilídeos <u>59</u> , <u>164</u> e <u>165</u>	83
Tabela 5. Deslocamento químico para prótons do anel pi- ridínico em metilídeos disubstituídos (CDCl ₃)	116
Tabela 6. Deslocamento químico (δ , ppm) e multiplicida- de para os átomos de carbono em metilídeos disubstituídos de piridíno (CDCl ₃)	118

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Reações de adição entre ciclopropenonas e nucleófilos (NuH)	5
Esquema 2. Mecanismo sugerido ^{18,19} para reações entre ciclopropenimina <u>5</u> e ciclopropenona <u>1</u> com trifenilfosfina	6
Esquema 3. Mecanismo sugerido ^{59,60} para reações entre difenilciclopropenona (<u>1</u>) e metilídeos (ou N-imidas) de piridínio	19
Esquema 4. Mecanismo sugerido ⁶⁶ para cicloadições entre metilfenilciclopropenona (<u>96</u>) e N-imidas de piridínio	21
Esquema 5. Mecanismo sugerido para a termólise do ilídeo <u>113</u>	35
Esquema 6. Mecanismo análogo ao sugerido por Hamada e Takizawa ¹⁸ para a formação da nitrila <u>23</u> na reação entre ciclopropenimina <u>5</u> e N-imida <u>14</u>	38
Esquema 7. Mecanismo sugerido para reação entre ciclopropenimina <u>5</u> e N-carboetoximida <u>14</u>	44
Esquema 8. Mecanismo sugerido para reação entre difenilciclopropenona (<u>1</u>) e N-imida de isoquinolínio (<u>80</u>)	62
Esquema 9. Mecanismo sugerido para reações N-imidas substituídas de isoquinolínio e difenilciclopropenona (<u>1</u>)	71
Esquema 10. Esquema geral de correlação entre os cicloadutos derivados de ciclopropenimina <u>5</u> e difenilciclopropenona (<u>1</u>)	78
Esquema 11. Mecanismo geral para a reação entre ciclopropenimina <u>5</u> e N-imidas de isoquinolínio.	79

	Página
Esquema 12. Reações observadas para o derivado de diaminopiridina <u>173</u>	89
Esquema 13. Síntese alternativa da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (<u>177</u>)	90
Esquema 14. Mecanismo sugerido para a formação de <u>173</u> a partir da α -pirona <u>170</u>	92
Esquema 15. Mecanismo sugerido para as reações entre ciclopropenimina <u>5</u> e cianocarboetoximetilídeos <u>59</u> , <u>164</u> e <u>165</u>	95
Esquema 16. Mecanismo sugerido para reações entre ciclopropenimina <u>5</u> e metilídeos de piridínio e isoquinolínio	101

ÍNDICE DE ESPECTROS

	Página
Espectro 1. RMP da N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (<u>5</u>)	189
Espectro 2. RMP da 2-etoxi-5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)pirimidin(3H)-4-ona (<u>104</u>)	190
Espectro 3. RMP da 5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)uracil (<u>109</u>)	191
Espectro 4. RMP do ilídeo <u>113</u>	192
Espectro 5. RMN- ¹³ C do ilídeo <u>113</u>	193
Espectro 6. RMP da 1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonilimino)-2H-piridazino 6,1-a isoquinolina (<u>129</u>)	194
Espectro 7. RMP da 1,3-difenil-4-benzoil-2-(p-toluenosulfonamido)-4H-piridazino 6,1-a isoquinolina (<u>132</u>)	195
Espectro 8. RMP da 2-hidroxil-1,3-difenil-4-benzoil-4H-piridazino 6,1-a isoquinolina (<u>150</u>)	196

Espectro 9.	RMP da 4-carboetoxi-1,3-difenil-2-(p-to - luenosulfonamido)-4H-pirido 6,1-a isoqui- nolina (<u>136</u>)	197
Espectro 10.	RMP da 1-benzilisoquinolina (<u>141</u>)	198
Espectro 11.	RMP da mistura dos cicloadutos <u>143</u> e <u>145</u> .	199
Espectro 12.	RMP da 1,3-difenil-2H-piridazino 6,1-a i- soquinolin-2-ona (<u>145</u>)	200
Espectro 13.	RMN- ¹³ C do cianocarboetoximetilídeo de pi- ridíneo (<u>59</u>)	201
Espectro 14.	RMP do aduto 1:1 <u>166</u>	202
Espectro 15.	RMP da 6-amino-3,4-difenil-2-(p-tolueno - sulfonamido)piridina (<u>173</u>)	203
Espectro 16.	RMP da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (<u>177</u>)	204
Espectro 17.	RMN- ¹³ C do dicarboetoximetilídeo de piri- díneo (<u>91</u>)	205
Espectro 18.	RMP do produto <u>193</u>	206
Espectro 19.	RMP do produto de hidrólise básica <u>196</u> ..	207
Espectro 20.	RMP do produto <u>204</u>	208
Espectro 21.	RMP da oxazinona <u>208/209</u>	209
Espectro 22.	RMP do produto de hidrólise <u>212/213</u>	210
Espectro 23.	RMP da 3-metil-1-fenil-2H-piridazino 6,1- a isoquinolin-2-ona (<u>215</u>)	211

RESUMO

A N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) reage com a N-imida de isoquinolínio (80), N-benzoilimida de isoquinolínio (131) e N-carboetoximida de isoquinolínio (135) fornecendo, exclusivamente e em elevados rendimentos, derivados de 1,3-difenil-piridazino[6,1-a]isoquinolina, através de possível reação de cicloadição 1,3-dipolar. Na reação entre difenilciclopropenona (1) e a N-imida de isoquinolínio (80) isolou-se, em rendimento moderado, uma mistura do intermediário diidro 143 e seu respectivo produto de desidrogenação 145 que permitiu definir a regioquímica da cicloadição e identificar os cicloadutos derivados da ciclopropenimina 5 e difenilciclopropenona (1) mediante correlação estrutural entre eles.

A incorporação do anel piridínico foi observada na reação entre a ciclopropenimina 5 e N-carboetoximida de piridínio (14), originando novo ilídeo de piridínio 113 (reação entre 2 e equivalentes de N-imida 14 por equivalente de ciclopropenimina 5) e isolando-se ainda 2-etoxi-5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)pirimidin(3H)-4-ona (104), 5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)uracil (109) e 1-ciano-2-(p-toluenosulfonil)-trans-estilbeno (23).

Em geral, os produtos isolados nas reações entre a ciclopropenimina 5 e metilídeos mono e disubstituídos de piridínio, isoquinolínio e quinolínio não apresentaram incorporação do heterociclo (piridina, isoquinolina ou quinolina), em comportamento análogo ao da difenilciclopropenona (1) frente a metilídeos de piridínio. Em especial, nas reações com cianocarboetoximetilídeos de piridínio (59), 4-picolínio (164), 3,5-lutidínio (165) e isoquinolínio (189) observa-se incorporação do hete

rociclo, isolando-se os adutos 1:1 166c, 167c, 168c e 190 em elevados rendimentos e identificados através de conversão à 6-amino-3,4-difenil-2-(p-toluenosulfonilamido)piridina (173). A desproteção acentuada dos protons α ao nitrogênio nos cianocarboetoximetilídeos de piridínio foi atribuída a um efeito anisotrópico do grupo carboetoxi, através dos deslocamentos químicos dos carbonos do anel piridínico determinados através de RMN- ^{13}C .

A elucidação estrutural dos produtos isolados foi realizada através da combinação de transformações químicas e métodos espectroscópicos, sendo sugeridos mecanismos para as reações investigadas.

SUMMARY

N-(p-toluenesulphonyl)diphenylcyclopropenimine (5) reacts with isoquinolinium N-imide (80), N-benzoylimide (131) and N-carbethoxy (135) producing, exclusively and in very good yields, derivatives of 1,3-diphenyl-pyridazino[6,1-a]isoquinoline through a possible 1,3-dipolar cycloaddition reaction. The regiochemistry of the cycloaddition was defined with the isolation of a mixture of the dihydro intermediate 143 and its dehydrogenation product 145 in the reaction of diphenylcyclopropenone (1) with isoquinolinium N-imide (80). A structural correlation between the cycloadducts from cyclopropenimine 5 and diphenylcyclopropenone (1) allowed their identification.

The incorporation of pyridine was observed in the reaction of cyclopropenimine 5 and pyridinium N-carbethoxyimide (14) resulting in the formation of the new ylide 113 (reaction of 2 equivalents of N-imide 14 and 1 equivalent of cyclopropenimine 5). 2-Ethoxy-5,6-diphenyl-3-(p-toluenesulphonyl)pyrimidin(3H)-4-one (104), 5,6-diphenyl-3-(p-toluenesulphonyl)uracil (109) and 1-cyano-2-(p-toluenesulphonyl)-trans-stilbene (23) were also isolated.

Generally, the heterocycle (pyridine, isoquinoline or quinoline) was not incorporated in the products from the reactions of cyclopropenimine 5 and pyridinium, isoquinolinium and quinolinium methylides, a behaviour analogous to that observed in the reactions with diphenylcyclopropenone (1). However, incorporation of the heterocycle was observed in the reactions with pyridinium, 4-picolinium, 3,5-lutidinium and isoquinolinium cyanocarbethoxy methylides; the 1:1 adducts 166c, 167c,

168c and 190 were obtained in very good yields and identified by conversion to 6-amino-3,4-diphenyl-2-(p-toluenesulphonamido) pyridine (173). The downfield shift of the α -protons in pyridinium cyanocarbethoxymethylide was attributed to an anisotropic effect of the carbethoxy group, from the chemical shifts determined by ^{13}C -NMR.

The structural elucidation of the products was achieved by the combination of chemical transformations and spectral methods. Mechanisms are suggested for the investigated reactions.

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

d	= sinal duplo
dd	= sinal duplo duplamente desdobrado
DMAD	= dimetilacetilenodicarboxilato de metila
DMF	= dimetilformamida
d ₆ DMSO	= dimetilsulfóxido hexadeuterado
E.M.	= espectro de massa
Et ₃ N	= trietilamina
EtOH	= etanol
f	= absorção de intensidade fraca
F	= absorção de intensidade forte
IV	= espectro de absorção na região infravermelha
J	= constante de acoplamento
m	= sinal múltiplo em espectro de ressonância ou absorção de intensidade média no espectro infravermelho
m/e	= razão massa/carga
p.f.	= ponto de fusão
ppm	= parte por milhão
RMN- ¹³ C	= ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMP	= ressonância magnética protônica
s	= sinal simples
SFORD	= desacoplamento fora de faixa
q	= sinal quádruplo
t	= sinal triplo
α, β, γ	= posição relativa ao nitrogênio em anéis piridínicos e relacionados
δ	= deslocamento químico em partes por milhão
ν	= estiramento no espectro infravermelho.

CAPÍTULO 1

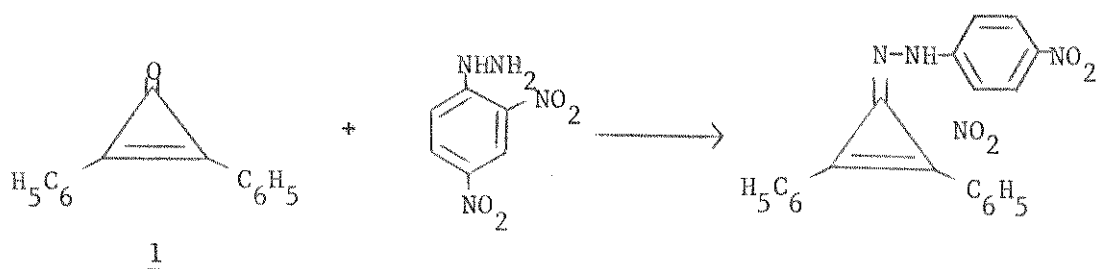
INTRODUÇÃO

1. Ciclopropeniminas

1.1. Considerações gerais

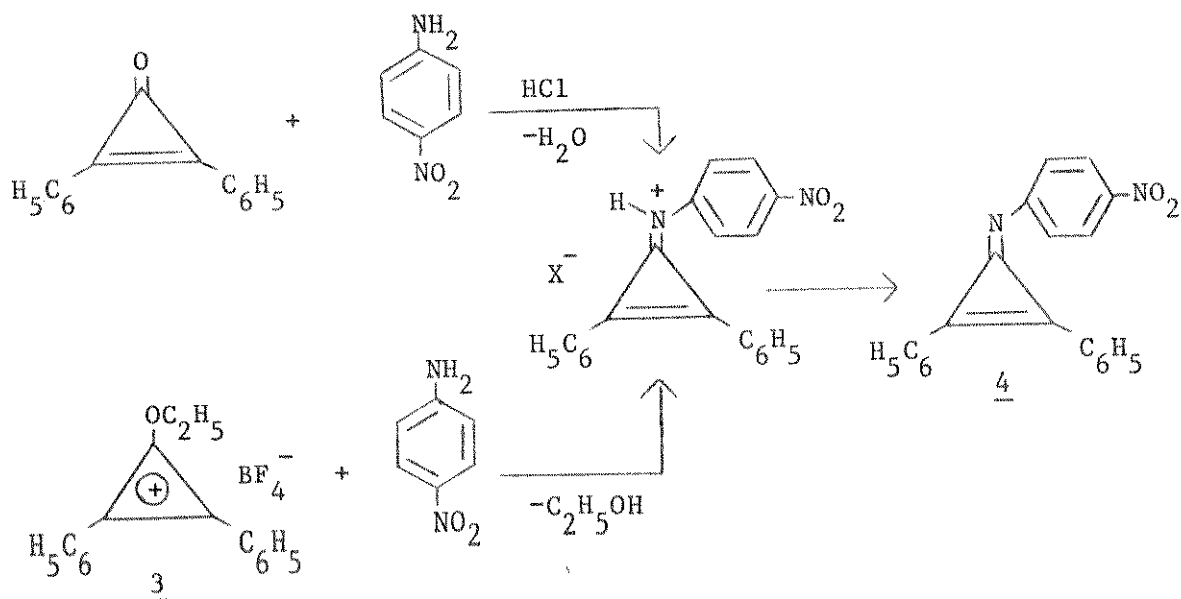
A investigação sobre as propriedades químicas e físicas de compostos cíclicos com anéis pequenos tem atraído considerável interesse, em grande parte, devido ao potencial sintético a apresentado por tais sistemas. Dentre eles, as ciclopropenonas e de modo especial a difenilciclopropenona (1) apresentam-se como as mais intensamente investigadas tendo sido objeto de várias revisões¹.

A partir da síntese da difenilciclopropenona (1)^{2,3}, em 1959, desenvolvem-se esforços para a síntese de derivados funcionais e, nesse mesmo ano, reporta-se a preparação de 2³ que, no entanto, não pode ser reproduzida⁴. Posteriormente, relata-se a formação de 2 através da reação de 1 e 2,4-dinitrofenilidrazina em uma mistura de etanol-ácido sulfúrico ou em diglima⁵:

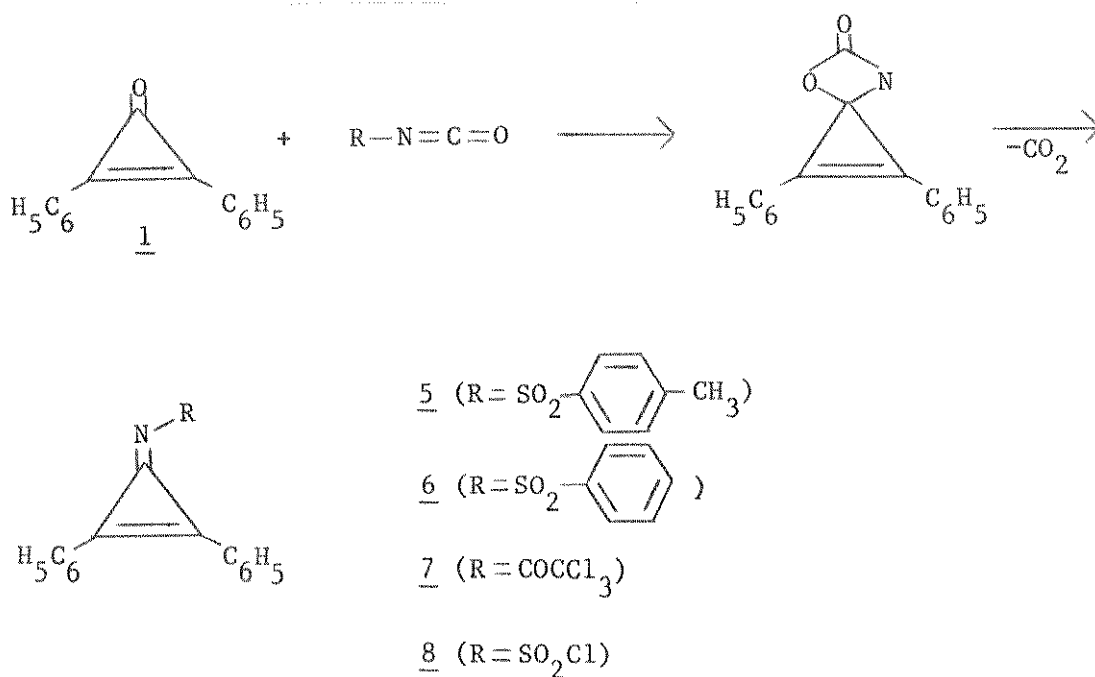


Eicher e colaboradores⁶ prepararam as ciclopropeniminas 4 a partir de 1, utilizando-se condensações com aminas aromáti-

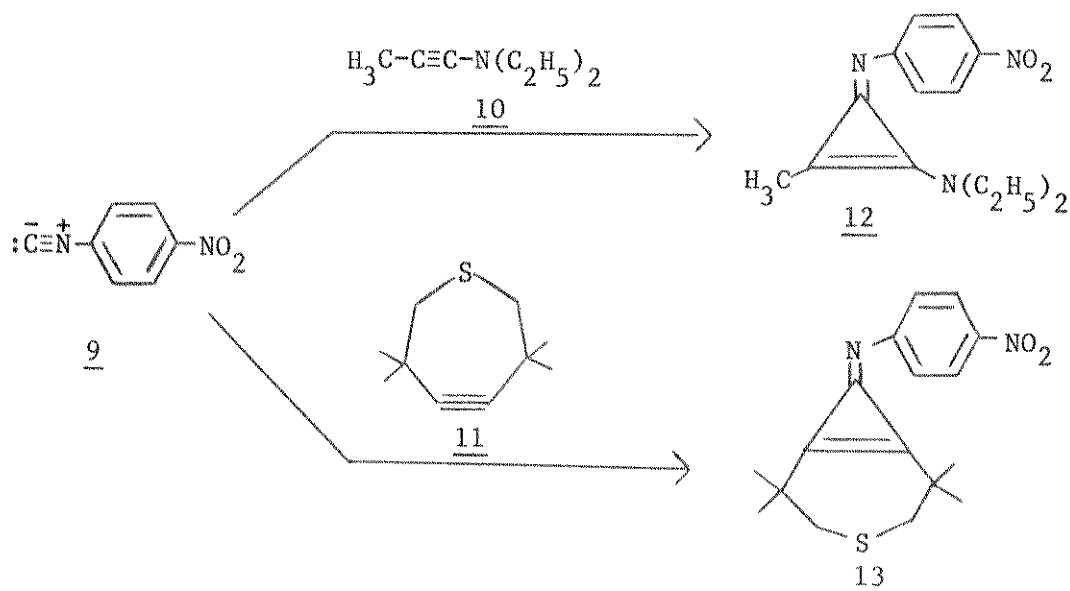
cas ou diretamente a partir do cation 3:



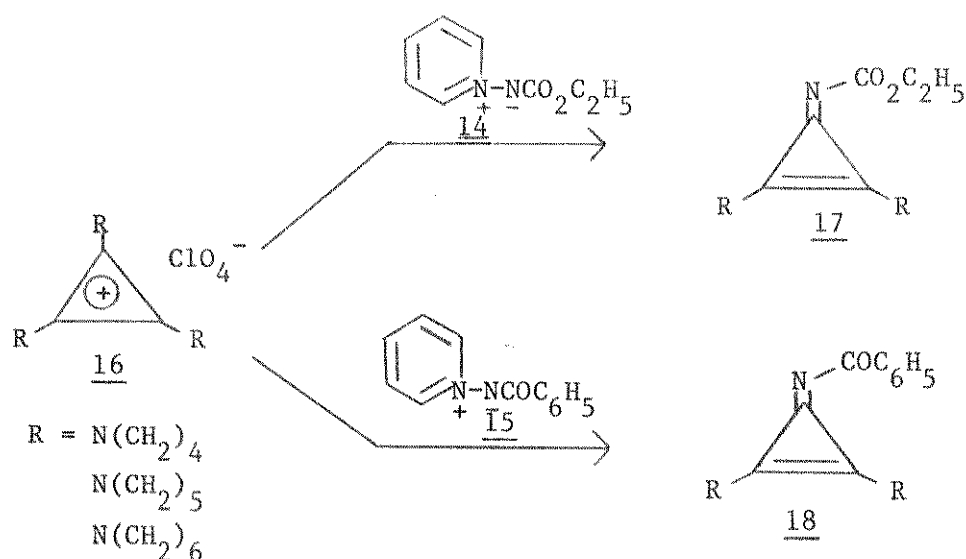
Até então, ressentia-se de um método preparativo eficiente e acessível para esses sistemas que foi finalmente introduzido por Paquette e colaboradores⁷ (e posteriormente, por Gompper e colaboradores⁸) através da conversão, em única etapa, da difenilciclopropenona (1) em ciclopropeneniminas 5-8, mediante reação com isocianatos ativados (rendimentos de 52-88%):



Reações de cicloadição $[1 + 2]$ ⁹ de isonitrilas 9 com iminas 10, ou com alcinos cíclicos 11, também foram utilizadas na preparação das ciclopropenimininas 12 e 13, respectivamente, com bons rendimentos¹⁰:

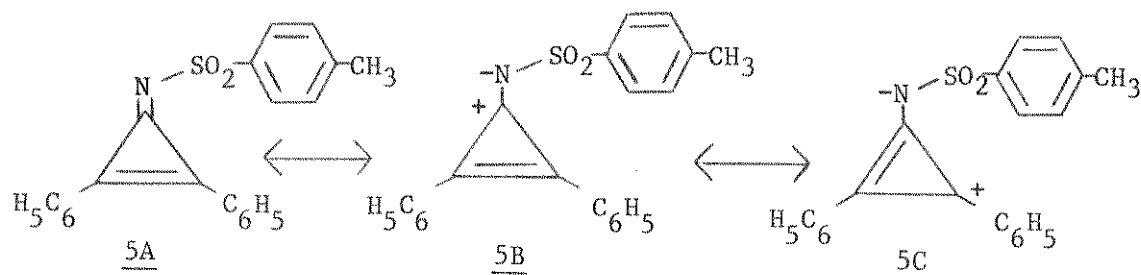


Mais recentemente, a variedade de ciclopropenimininas conhecidas foi ampliada mediante utilização de ilídeos de piridínio 14 e 15 na reação com cations ciclopropenílicos 16, embora 17 e 18 sejam obtidos em baixo rendimento (10-35%)¹¹:



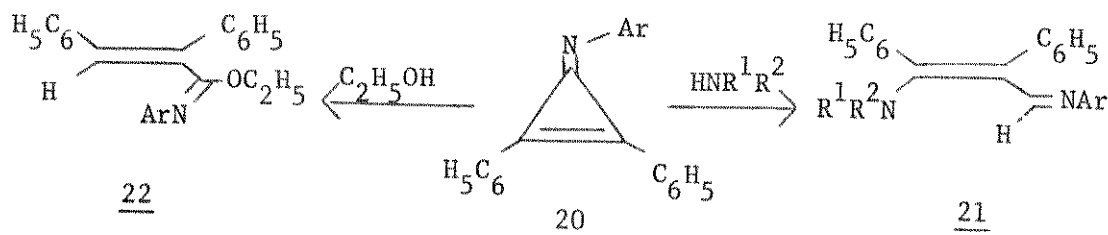
1.2. Reatividade de ciclopropeniminas e ciclopropenonas

Caráter aromático análogo ao atribuído à difenilciclopropenona (1)¹ pode ser postulado para as ciclopropeniminas, especialmente as que apresentam grupos retiradores de densidade eletrônica sobre o átomo de nitrogênio (por exemplo, 5) através da contribuição das estruturas do tipo cátion ciclopropenílico 5B e 5C à estabilização eletrônica do estado fundamental (sistema planar com hibridação sp^2 e contendo dois elétrons π):



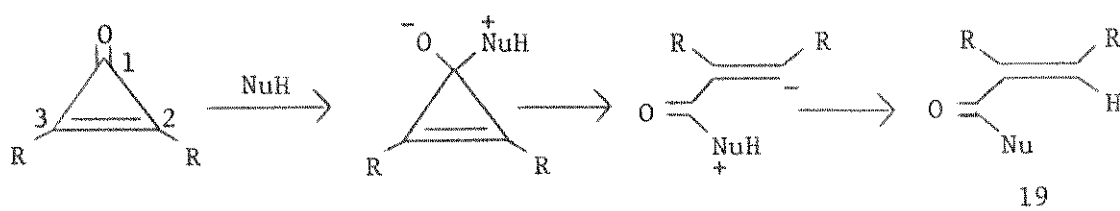
Dentre o escasso número de trabalhos referentes à reatividade de ciclopropeniminas, torna-se de interesse estabelecer uma comparação com as ciclopropenonas que apresentam um esquema de reatividade melhor elaborado. As ciclopropenonas, em geral, reagem com íons hidróxido ou alcóxido^{4,12}, aminas secundárias^{13,14}, hidrazina⁵, carboxilatos¹⁵, amidas¹⁵ e tioamidas¹⁶ através de adição inicial à C^1 seguida de abertura do anel, originando derivados do ácido acrílico 19 (Esquema 1).

Por sua vez, N-arildifenilciclopropeniminas 20 reagem com aminas secundárias através de um ataque à $C^{2(3)}$ fornecendo amidinas vinílogas 21^{1b} enquanto com etanol verifica-se ataque à C^1 ¹⁷:



Esquema 1

Reações de adição entre ciclopropenonas e nucleófilos (NuH).



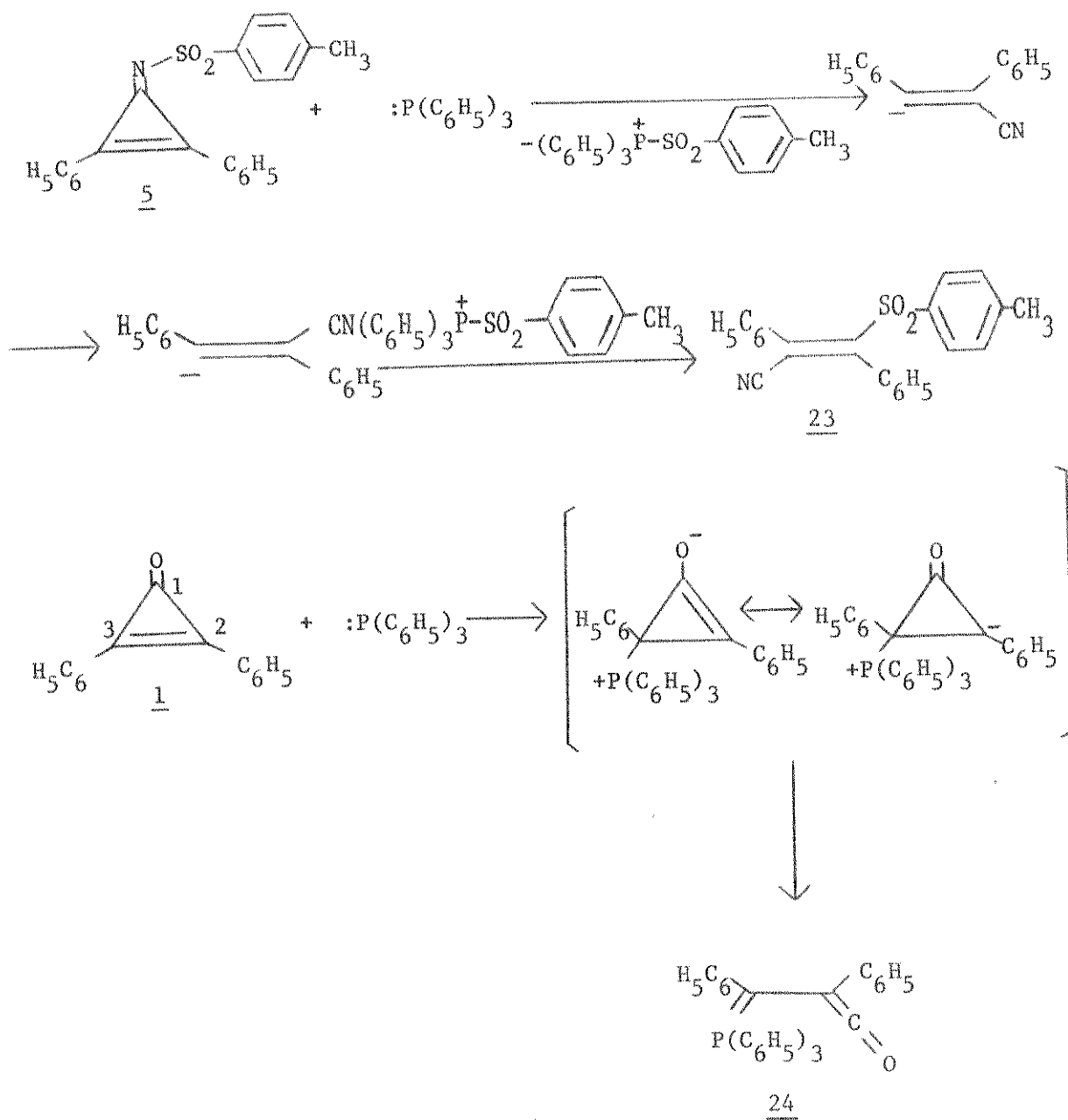
$\text{Nu} = \text{OH}; \text{OR}; \text{OCOR}; \text{NR}_2; \text{NHNHR}; \text{NHCSR}$

Os comportamentos observados para N-(p-toluenosulfonil) difenilciclopropenimina (5) e difenilciclopropenona (1) em presença de compostos de fósforo trivalente^{18,19} revelam diferenças marcantes na reatividade desses anéis relacionados: enquanto 5 sofre uma abertura do anel, catalisada por trifetilfosfina, fornecendo a nitrila 23, a difenilciclopropenona (1) sofre um ataque à $\text{C}^{2(3)}$ originando o ceteno fosforano 24 (Esquema 2).

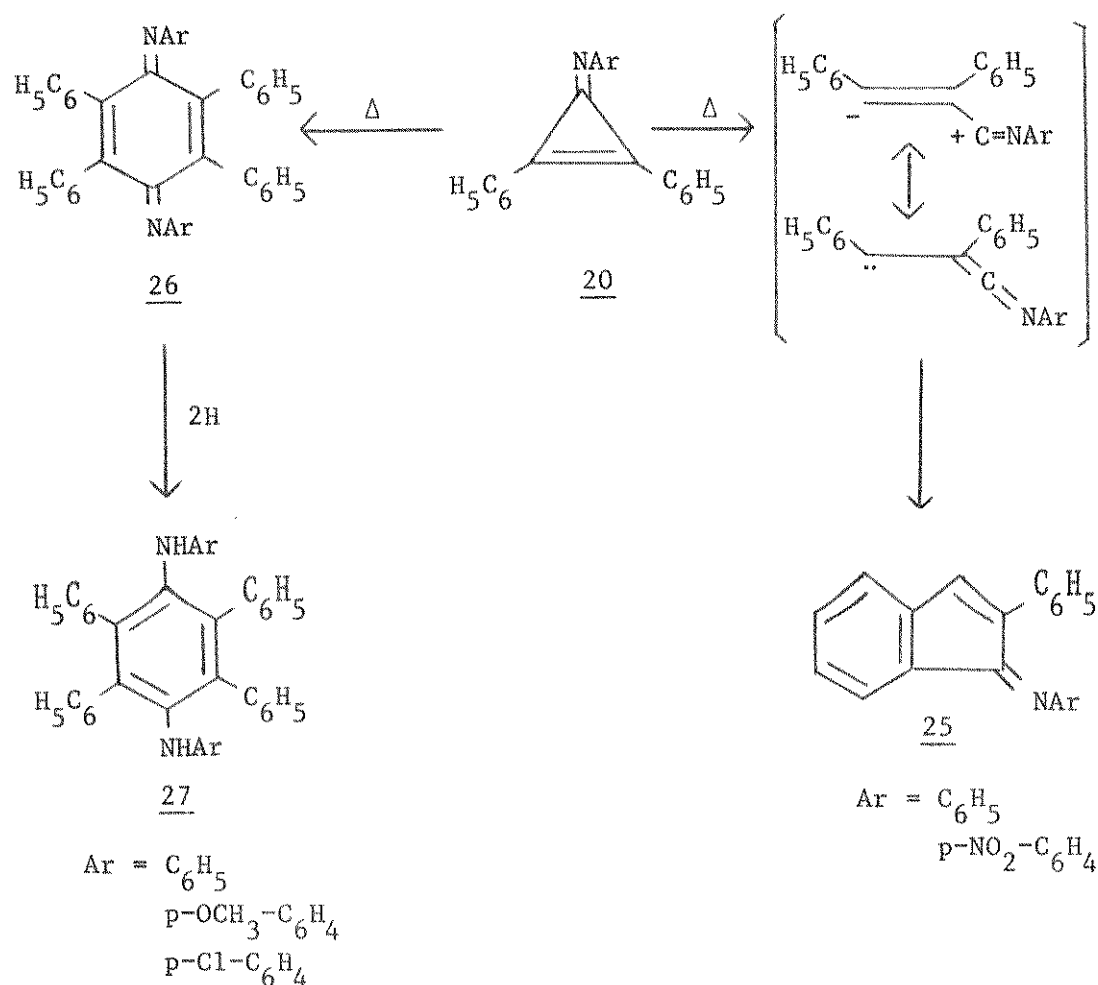
Enquanto a termólise da difenilciclopropenona (1), à temperaturas acima de 150°C , fornece difenilacetileno (28) como produto de descarbonilação⁴, a cicloreversão térmica das ciclopro-

Esquema 2

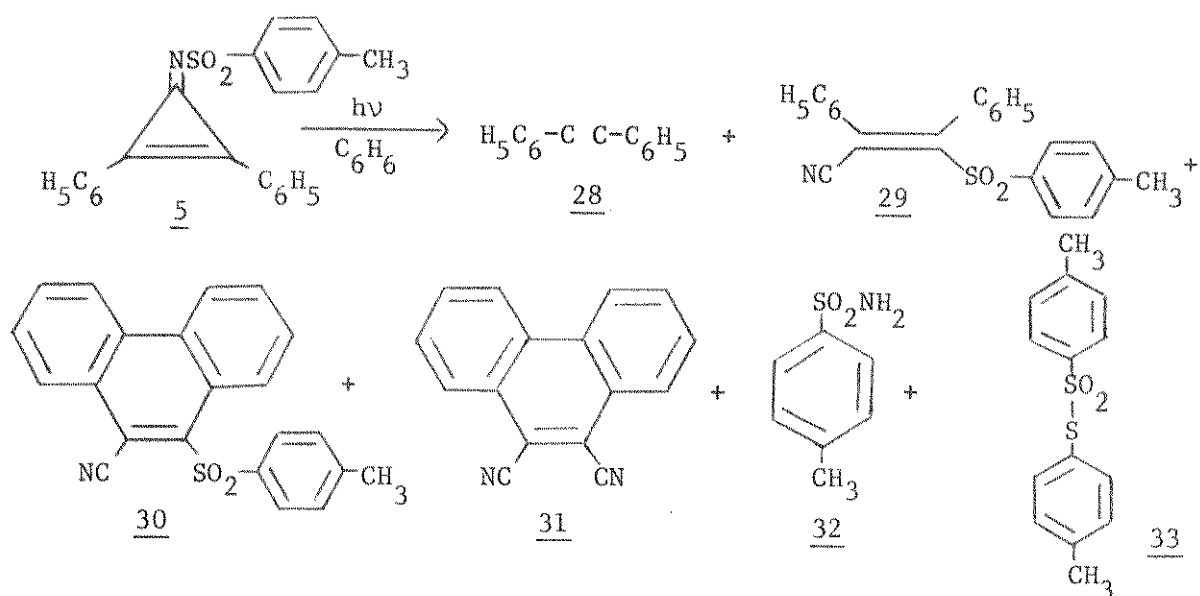
Mecanismo sugerido^{18,19} para reações entre ciclopropenimina 5 e ciclopropenona 1 com trifetilfosfina.



peniminas 20 mostra-se dependente dos grupos N-aril, fornecendo produtos de isomerização 25¹⁷ e/ou de dimerização 26 e 27^{1b}:



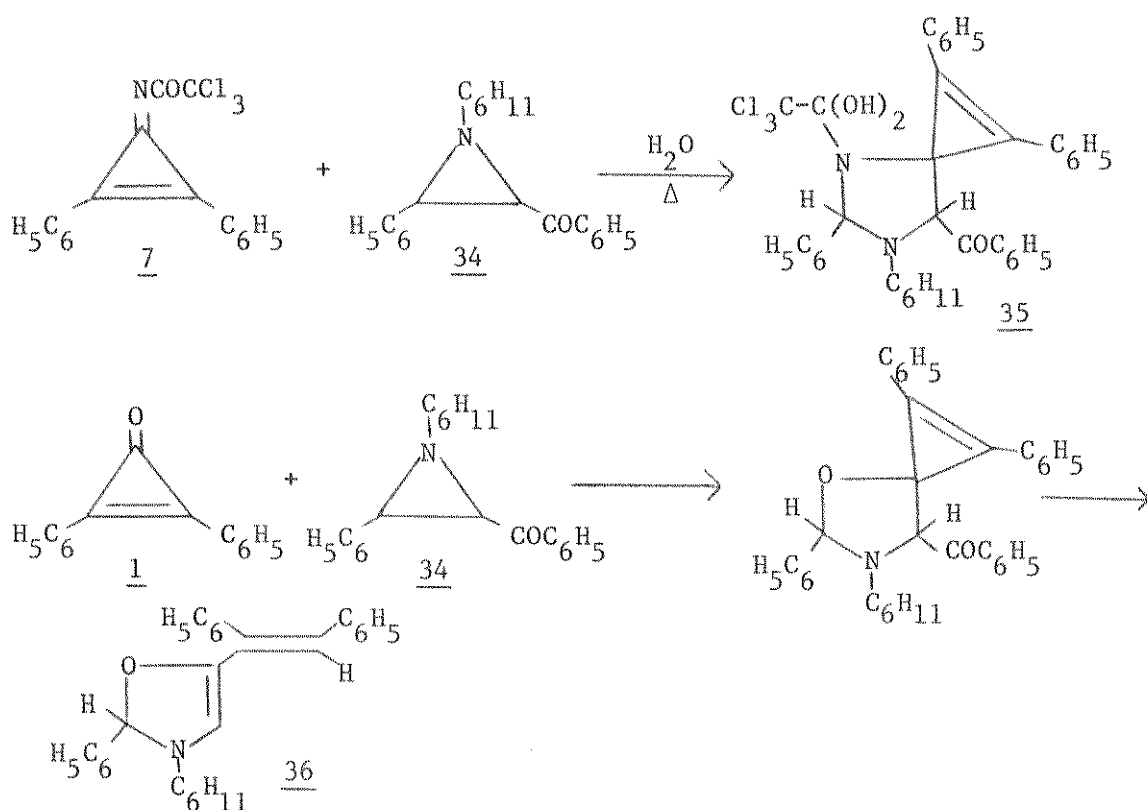
No mesmo sentido, a fotólise da N(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) fornece uma série de produtos 28-33²⁰ enquanto 1 transforma-se em difenilacetileno (28)^{21,22}:



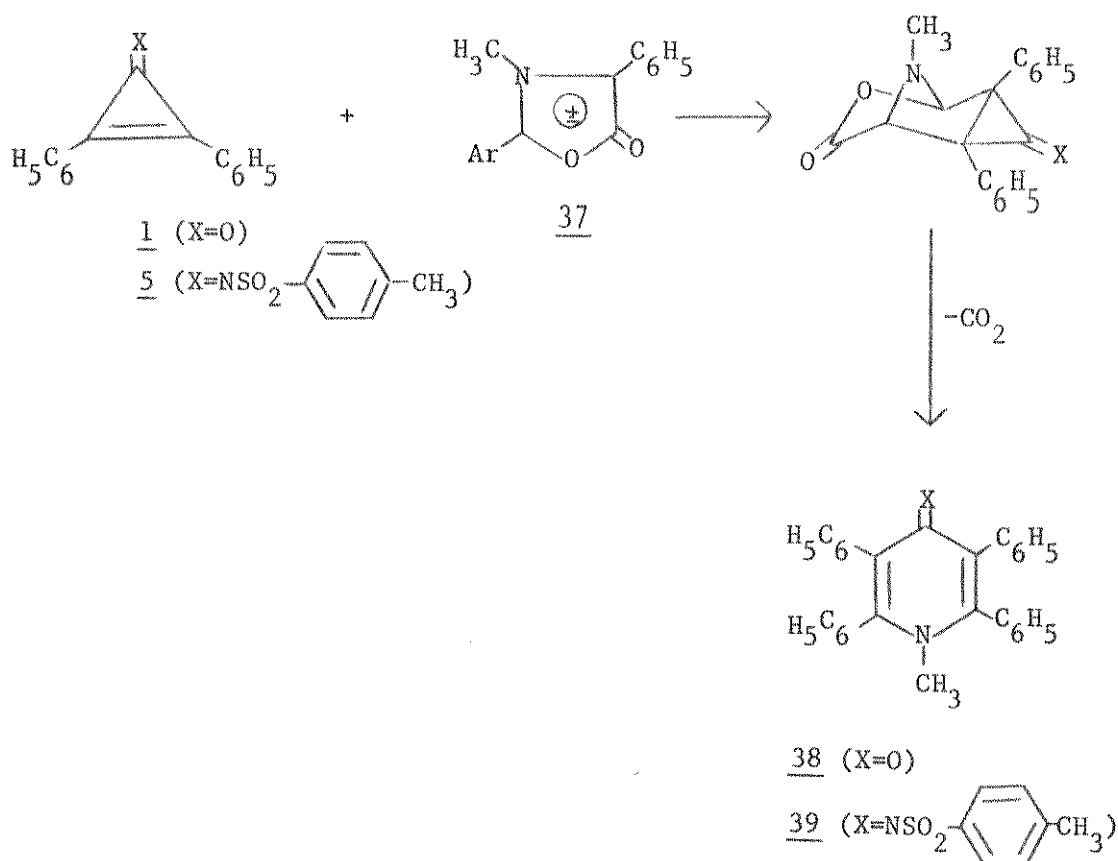
Desde sua síntese inicial, a difenilciclopropenona (1) tem encontrado aplicações em síntese orgânica¹, sendo um substrato de interesse em reações de cicloadição que para efeito de uma classificação formal serão aqui consideradas como "transformações químicas que fornecem pelo menos um produto contendo, no mínimo, duas novas ligações como constituintes de um novo anel"²³, muito embora definições mais restritivas tenham sido sugeridas⁹.

Apesar do número elevado de trabalhos sobre cicloadições de ciclopropenonas e 1,3-dipolos²⁴⁻²⁹, a utilização de ciclopropeniminas tem sido pouco explorada, encontrando-se na literatura apenas dois exemplos de sua utilização:

- Lown e colaboradores³⁰ reportaram para a reação entre N-tricloroacetildifenilciclopropenimina (7) e a 3-aroilaziridina 34 uma cicloadição à C=N, comportamento análogo ao observado para a difenilciclopropenona (1)³¹:



- Matsukubo e Kato³² exploraram as reações de cicloadição da difenilciclopropenona (1) e N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) com os sistemas mesoiônicos 37, verificando-se cicloadição envolvendo a ligação C=C do anel de 3 membros e fornecendo derivados de (1H)-piridona 38 e da imina 39, respectivamente:



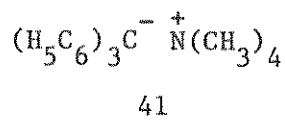
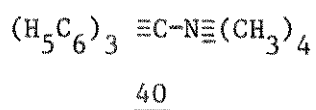
2. Reações de ciclopropenonas com ilídeos de nitrogênio

2.1. Considerações gerais

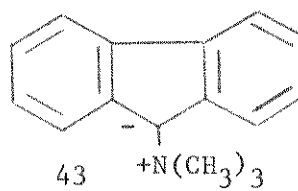
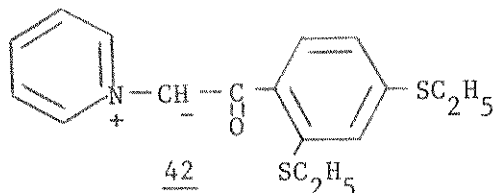
Durante o início deste século, várias investigações foram desenvolvidas com o objetivo de preparar compostos de nitrogênio pentavalente e que do ponto de vista histórico podem ser

consideradas como o ponto de partida da química de ilídeos.

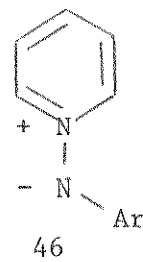
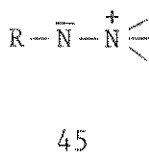
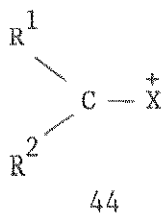
Schlenk e Holtz^{33,34} reportaram, em 1916, o isolamento de 40 (notação original mantida) que teve sua estrutura revisada por Hager e Marvel³⁵ ao concluírem tratar-se do sal de tetrametilamônio 41:



A betaína 42, preparada em 1933 por Krollpfeiffer e Muller^{36,37}, representa o primeiro caso para o qual uma estrutura do tipo ilídeo pode ser indicada mas o isolamento de 43, o primeiro ilídeo estável reportado, foi alcançado por Wittig e Felletschin³⁸ em 1944:

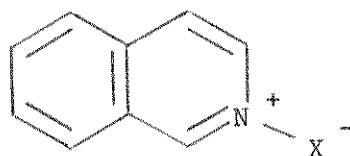
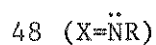
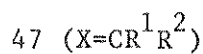


Os ilídeos podem ser considerados como espécies para as quais uma das estruturas contribuintes apresenta cargas opostas em átomos adjacentes e todos os átomos apresentam octetos de elétrons³⁹, abrangendo os metilídeos 44 e N-imidas 45:



Os primeiros representantes das N-imidas 45 foram descritos por Schneider e colaboradores⁴⁰, mas a natureza ilídica de 46 só foi definitivamente estabelecida por Dimroth e colaboradores⁴¹ e o interesse aumentado após o desenvolvimento de métodos de síntese a partir de piridina e derivados^{42,43}.

O isolamento do ilídeo estável 43 abriu caminho para a síntese de outros representantes apresentando nitrogênio, fósforo, enxofre ou arsênio como heteroátomos³⁸. Em particular os metilídeos 44 ($X=N$), contendo nitrogênio como heteroátomo têm sido objeto de várias revisões⁴³ sendo que nosso interesse concentra-se especialmente na utilização em síntese orgânica dos metilídeos de piridínio e isoquinolínio 47 e das N-imidas 48 correspondentes:



A distribuição de carga nos metilídeos pode ser avaliada através dos cálculos efetuados para os metilídeos 49-53^{43b} (Tabela 1).

As pequenas densidades de carga sobre N(quat), C(ilídeo) e C_α , comparadas com os valores relativos à $N(CN)$ e $O(C=O)$, indicam que a deslocalização de carga através dos substituintes ligados ao carbono ilídico representa o critério mais importante de estabilidade nesses compostos. Em decorrência, alguns metilídeos de piridínio, com estrutura geral 47, podem ser isolados

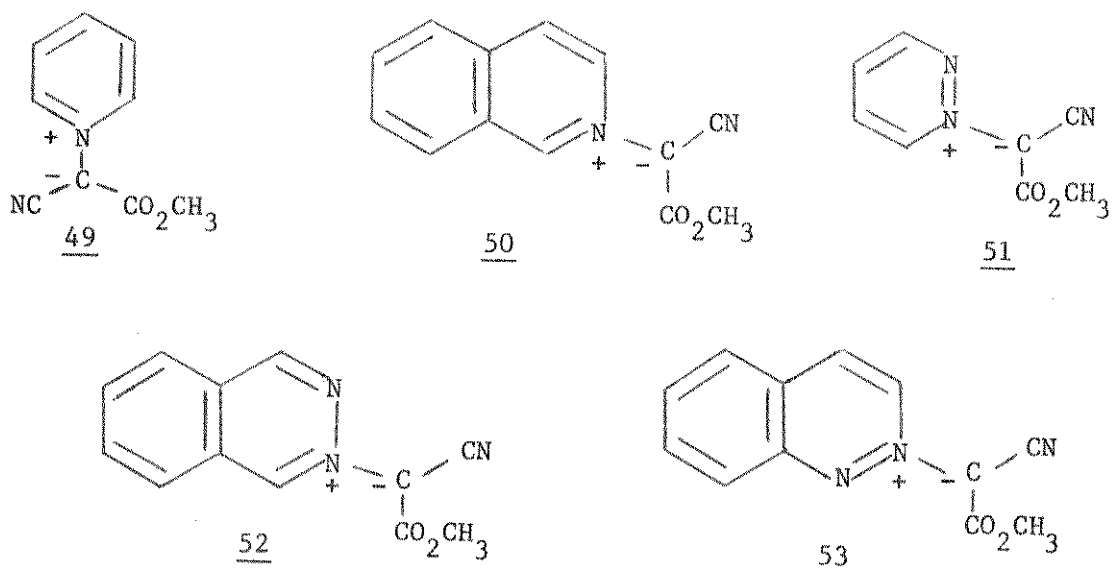


Tabela 1

Densidade de carga calculada (CNDO/2) para alguns metilídeos disubstituídos de nitrogênio^{43b}.

Ilídeo	N(quat.)	N(het.)	N(CN)	C(ilídeo)	O(C=O)	C _α
<u>49</u>	+0,1115	————	-0,1555	-0,2570	-0,4108	+0,0134
<u>50</u>	+0,0978	————	-0,1493	-0,2581	-0,4134	+0,0288
<u>51</u>	+0,1922	-0,089	-0,1537	-0,2133	-0,3757	+0,0020
<u>52</u>	+0,1860	-0,1111	-0,1652	-0,2253	-0,3945	-0,0034
<u>53</u>	+0,2793	-0,1697	-0,2406	-0,1540	-0,4270	-0,0120

N(quat.) - átomo de nitrogênio ligado ao carbono ilídico.

N(het.) - outro átomo de nitrogênio presente no anel heterocíclico.

N(CN) - átomo de nitrogênio do grupo nitrila.

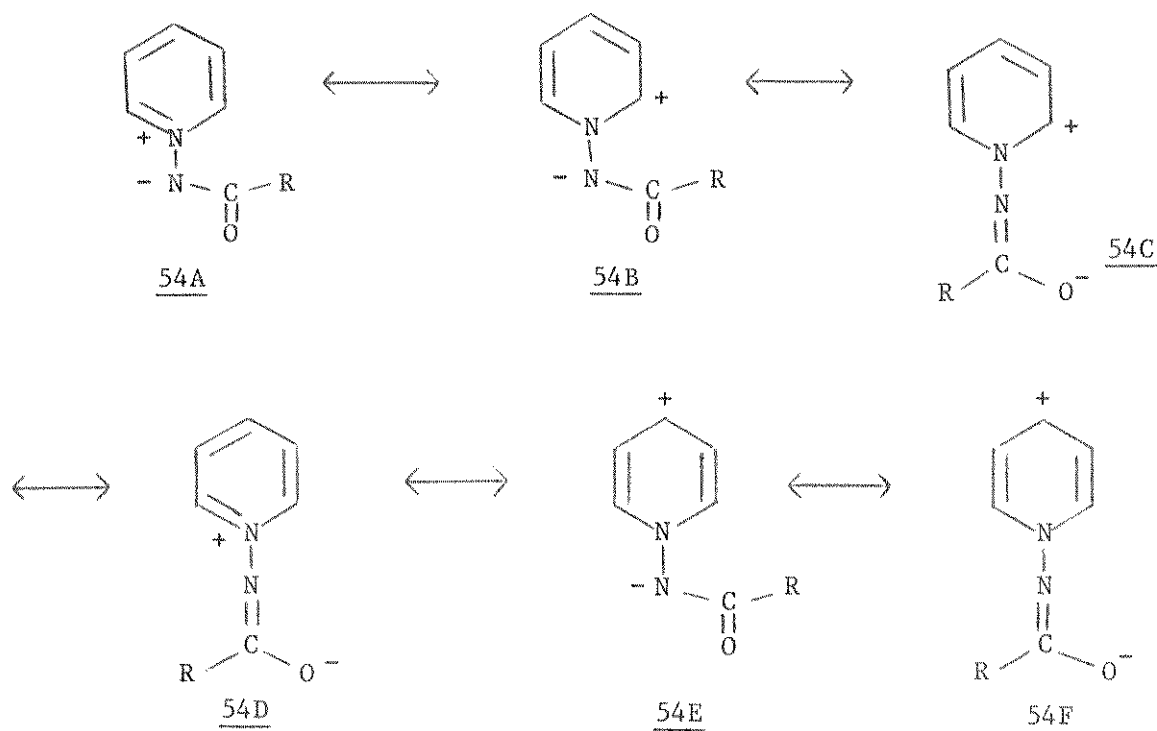
C(ilídeo) - átomo de carbono ilídico.

O(C=O) - átomo de oxigênio do grupo carbonílico.

C_α - átomo de carbono do anel heterocíclico α ao átomo de nitrogênio quaternário.

e caracterizados (por exemplo: $R^1=R^2=C_6H_5CO$ ⁴⁴, $R^1=R^2=CO_2C_2H_5$ ⁴⁵, $R^1=R^2=CN$ ⁴⁶, $R^1=CO_2C_2H_5$, $R^2=CN$ ⁴⁷ e $R^1=H$, $R^2=C_6H_5CO$ ⁴⁴) enquanto a maioria dos metilídeos monosubstituídos (por exemplo: $R^1=H$, $R^2=CO_2C_2H_5$ ⁴⁵) são gerados "in situ", a partir do sal correspondente.

A distribuição de cargas nas N-imidas 48 foi investigada através de medidas de energia de ligação ⁴⁸ para os elétrons 1s do átomo de nitrogênio (ESCA) verificando-se que a natureza do substituinte ($R = COAr$, CO_2R , SO_2Ar) não altera significativamente os valores de energia de ligação. A densidade de carga sobre os átomos de nitrogênio foi obtida por comparação com sistemas conhecidos e relacionados com os valores calculados (método de Pauling) para as diferentes formas mesoméricas 54A-F, verificando-se melhor concordância para a forma 54B:

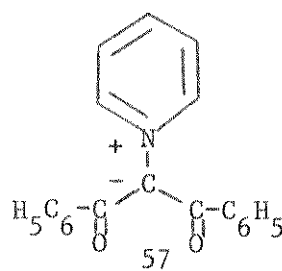
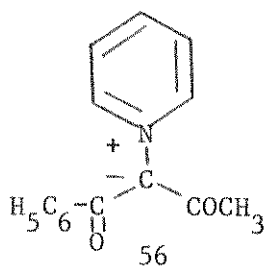
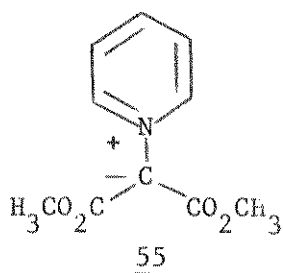


O mesmo estudo realizado para os metilídeos de piridí-
nio 47 ($R^1=R^2=CN$; $R^1=R^2=CO_2C_2H_5$; $R^1=CN$, $R^2=CO_2C_2H_5$) ⁴⁸ mostrou

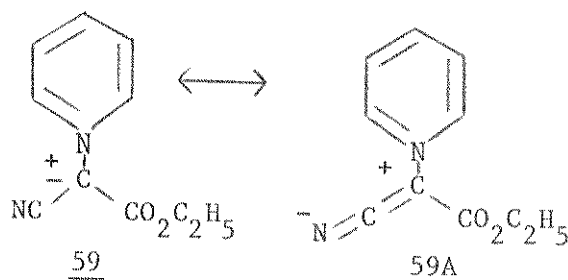
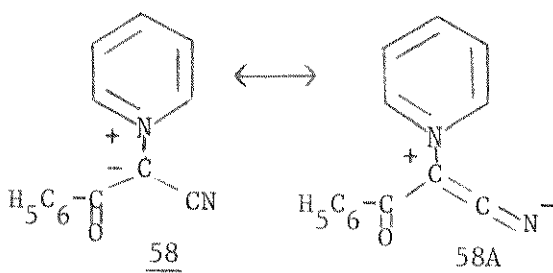
uma deslocalização de carga negativa sobre os substituintes R^1 e R^2 concordante com os resultados obtidos pelo método CNDO/2^{43b}. Esses resultados podem ser considerados indicativos de um maior caráter 1,3-dipolar das N-imidas 48 em relação aos metilídeos dissubstituídos 47.

Para os metilídeos dissubstituídos de piridínio, o deslocamento químico dos prótons do anel piridínico mostra-se sensível à natureza dos substituintes:

- para o metilídeo 55 os deslocamentos químicos apresentados pelos hidrogênios α , β e γ são respectivamente: $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8,61, 8,21 e 7,78⁴⁹; mesmo comportamento verifica-se para os metilídeos 56 e 57^{43b}.



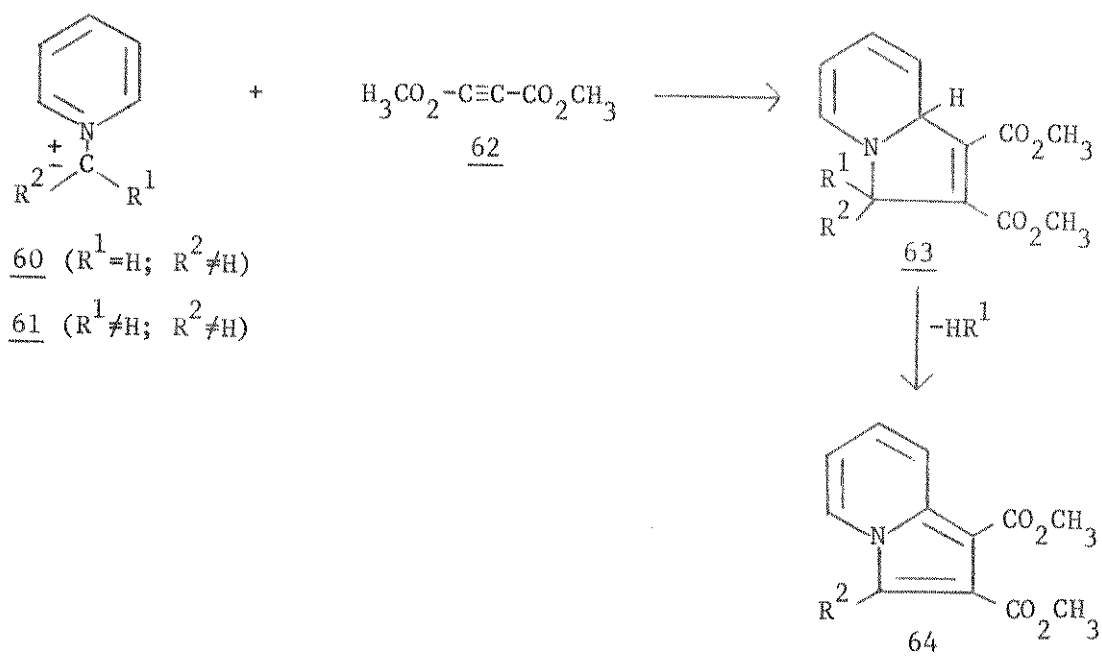
- no entanto, para os metilídeos 58 e 59, muito embora os hidrogênios α apresentem-se em campo baixo (δ 9,23 e 9,21, respectivamente, em CDCl_3), os hidrogênios β e γ não são desprotegidos em mesma extensão. Essa diferença foi explicada tentativamente através da contribuição das formas 58A e 59A, respectivamente^{43b}:



2.2. Caráter 1,3-dipolar dos ilídeos de nitrogênio

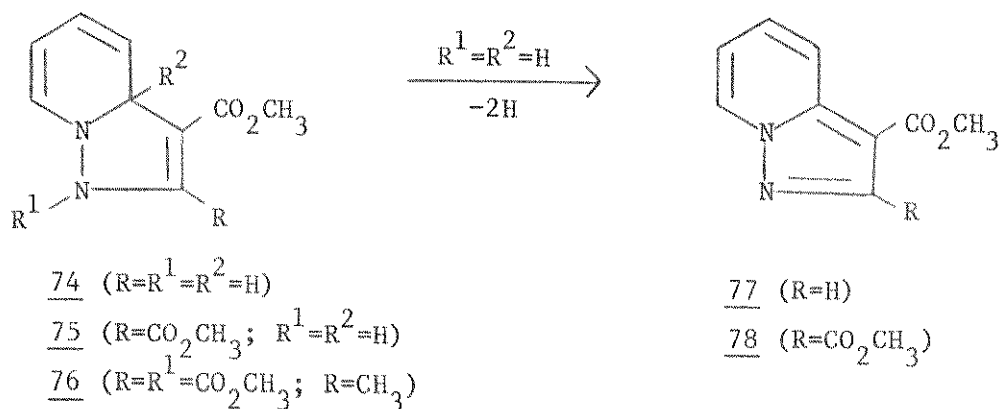
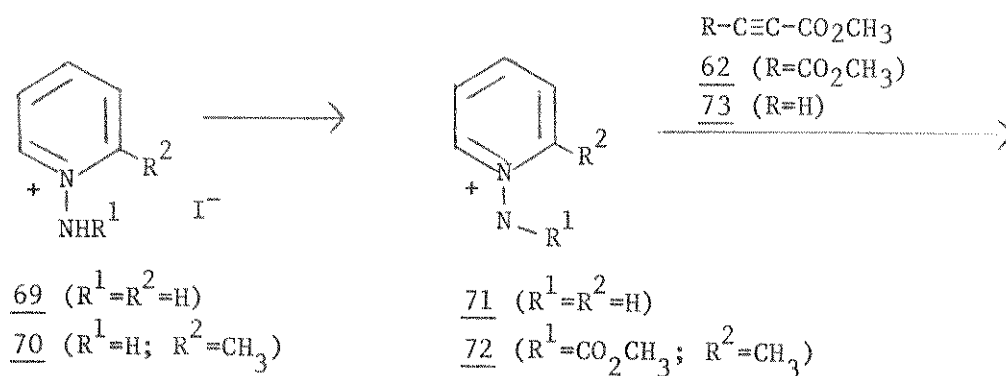
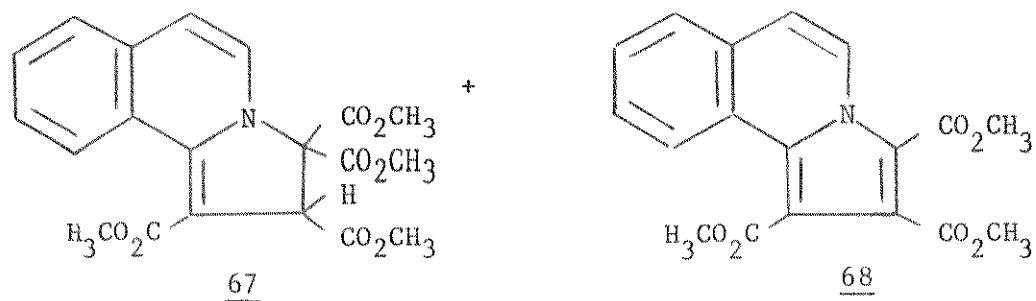
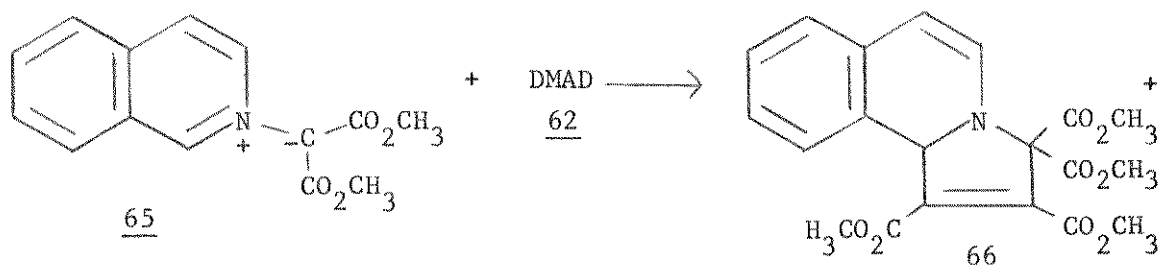
Os ilídeos de nitrogênio, em geral, caracterizam-se não apenas como espécies nucleofílicas^{43b} mas também seu caráter 1,3-dipolar reflete-se em suas reações de cicloadição com sistemas acetilênicos e oleifínicos ativados.

Os metilídeos de piridínio mono e disubstituídos 60 e 61, respectivamente, reagem com acetilenodicarboxilato de metila (62) através de cicloadição $[3 + 2]$ fornecendo derivados de indolizina 64^{50,51}:



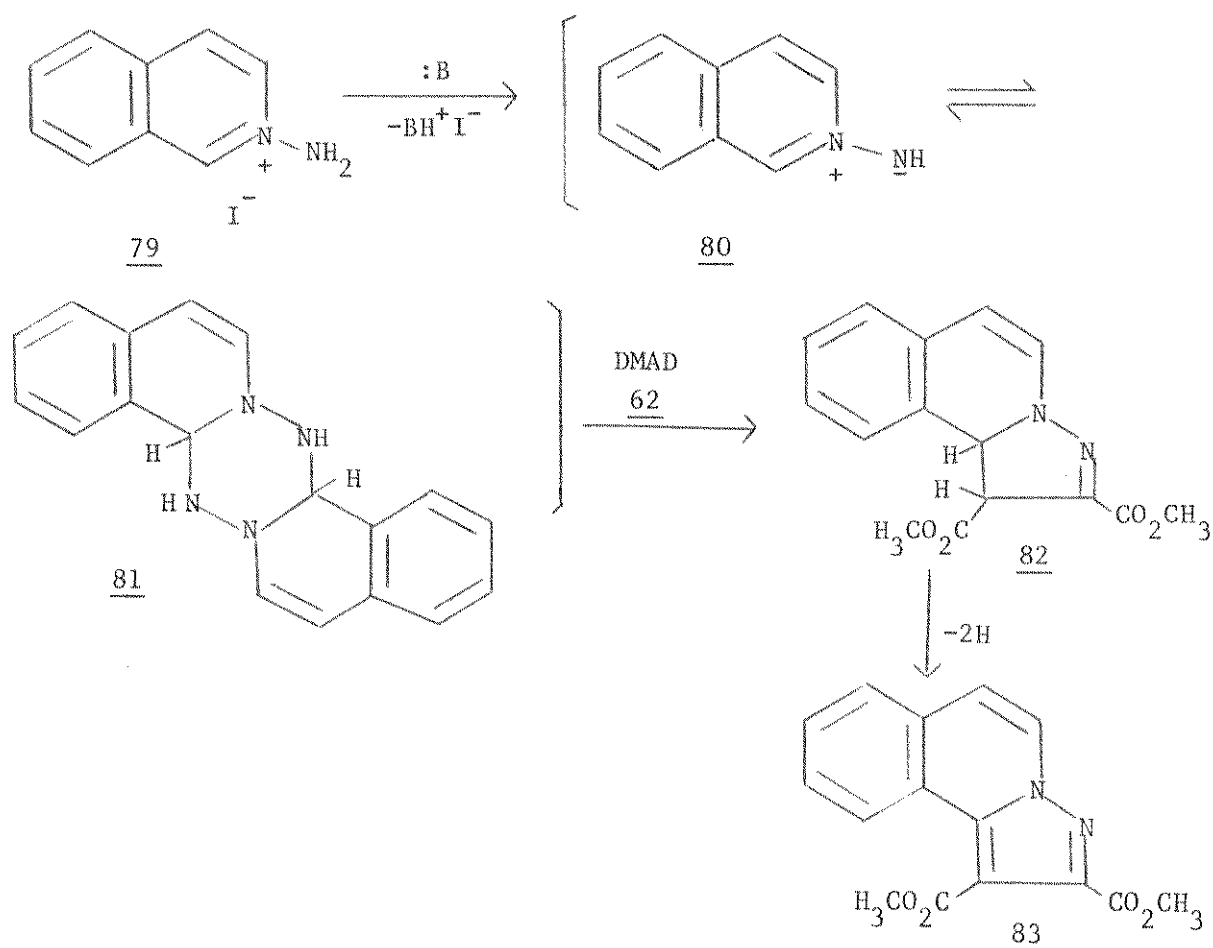
Para os metilídeos monosubstituídos 60, a aromatização do intermediário diidro 63 ocorre através de desidrogenação, enquanto para os disubstituídos 61 requer-se a eliminação de um dos substituintes do ilídeo (R^1 ou R^2) e do hidrogênio α proveniente do anel piridínico, sendo que em casos de substituintes diferentes pode haver eliminação preferencial⁵². O isolamento pioneiro do intermediário diidro 66, análogo a 63, foi reportado⁵³ para o metilídeo de isoquinolínio 65, acompanhado do produ

to diidro isomérico 67 e da benzoindolizina 68:



As N-imidas contendo potencialmente um sistema azometimínico⁵⁴ apresentam comportamento 1,3-dipolar⁵⁵⁻⁵⁸. Huisgen e colaboradores⁵⁵ reportaram a formação de derivados de pirazolo [1,5-a]piridinas 77 e 78 através de cicloadição [3 + 2] entre a N-imida 71 – gerada "in situ" a partir do iodeto de N-aminopiridíno (69) – e acetilenos ativados 62 e 73.

O isolamento do aduto diidro 76 foi reportado por Sasaki e colaboradores⁵⁸ para a N-imida 72, derivada de α -picolina; a reação entre a N-imida de isoquinolínio 80 – gerada "in situ" a partir do iodeto de N-aminoisoquinolínio (79) e em equilíbrio com a hexaidrotetrazina dimérica 81 ⁵⁶ – e DMAD (62) permite isolar o aduto diidro 82, em 75% de rendimento, contendo a estrutura de Δ^3 -pirazolina-isomérica à Δ^2 -pirazolina esperada para o aduto primário – que sofre oxidação fornecendo a pirazolo [1,5-a]isoquinolina 83 ⁵⁶:



2.3. Reações de ciclopropenonas com ilídeos de nitrogênio

Em razão do caráter 1,3-dipolar demonstrado pelos ilídeos de piridínio e isoquinolínio frente a acetilenos ativados, a extensão dessas reações às ciclopropenonas e ciclopropeniminas tornaria, em princípio, possível a síntese de heterociclos nitrogenados com anéis de 5 ou 6 membros, via cicloadições formais do tipo $|3 + 2|$ ou $|3 + 3|$, respectivamente.

Eicher e colaboradores⁵⁹ investigaram o comportamento da difenilciclopropenona (1) frente aos metilídeos de piridínio 84 e 85, verificando-se a formação das 2-pironas 86 e 87, através de eliminação de piridina. Comportamento nucleofílico análogo foi observado para as N-imidas 14 e 15⁶⁰ e mais recentemente para N-imidas derivadas de benzo[c]cinolina⁶¹, com formação de derivados de 1,3-oxazin-6-ona 88 e 89, respectivamente.

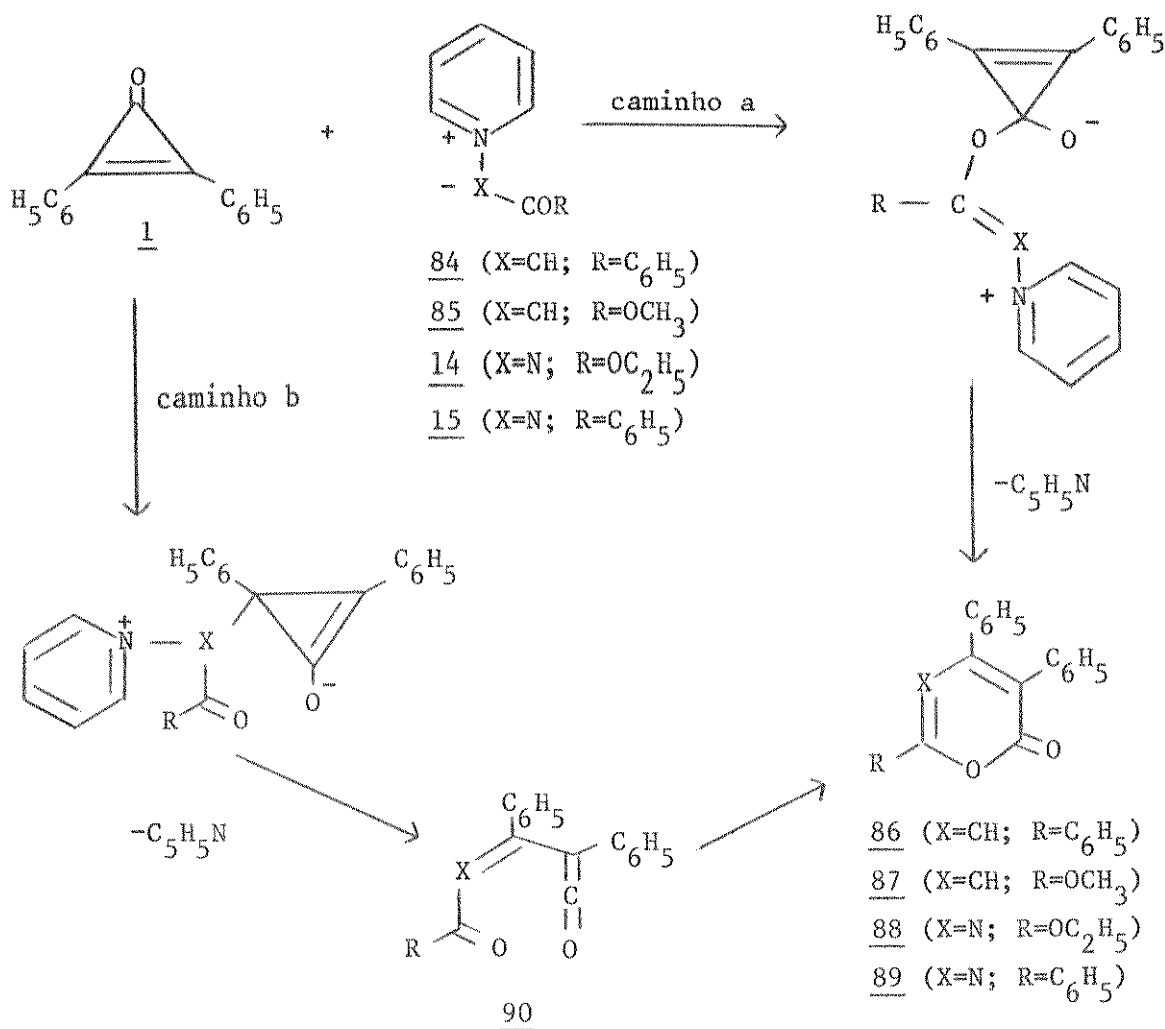
Para as duas classes de ilídeos é possível apresentar um mecanismo comum^{59,60} (Esquema 3) onde sugere-se a participação do intermediário cetênico 90. Tentativas de interceptação do intermediário 90 (X=N) a partir de N-imidas substituídas⁶² não foram satisfatórias, mas Kascheres e Marchi⁶³ lograram interceptá-lo na reação com a N-imida não-substituída 71, em meio protônico.

Enquanto a reatividade de metilídeos monosubstituídos frente à difenilciclopropenona 1 apresenta-se consistente com um comportamento nucleofílico, os resultados até aqui disponíveis para os metilídeos disubstituídos não permitem qualquer sistematização.

Matsumoto e colaboradores⁶⁴ reportaram para a reação entre difenilciclopropenona (1) e dicarboalcoximetilídeos de piri

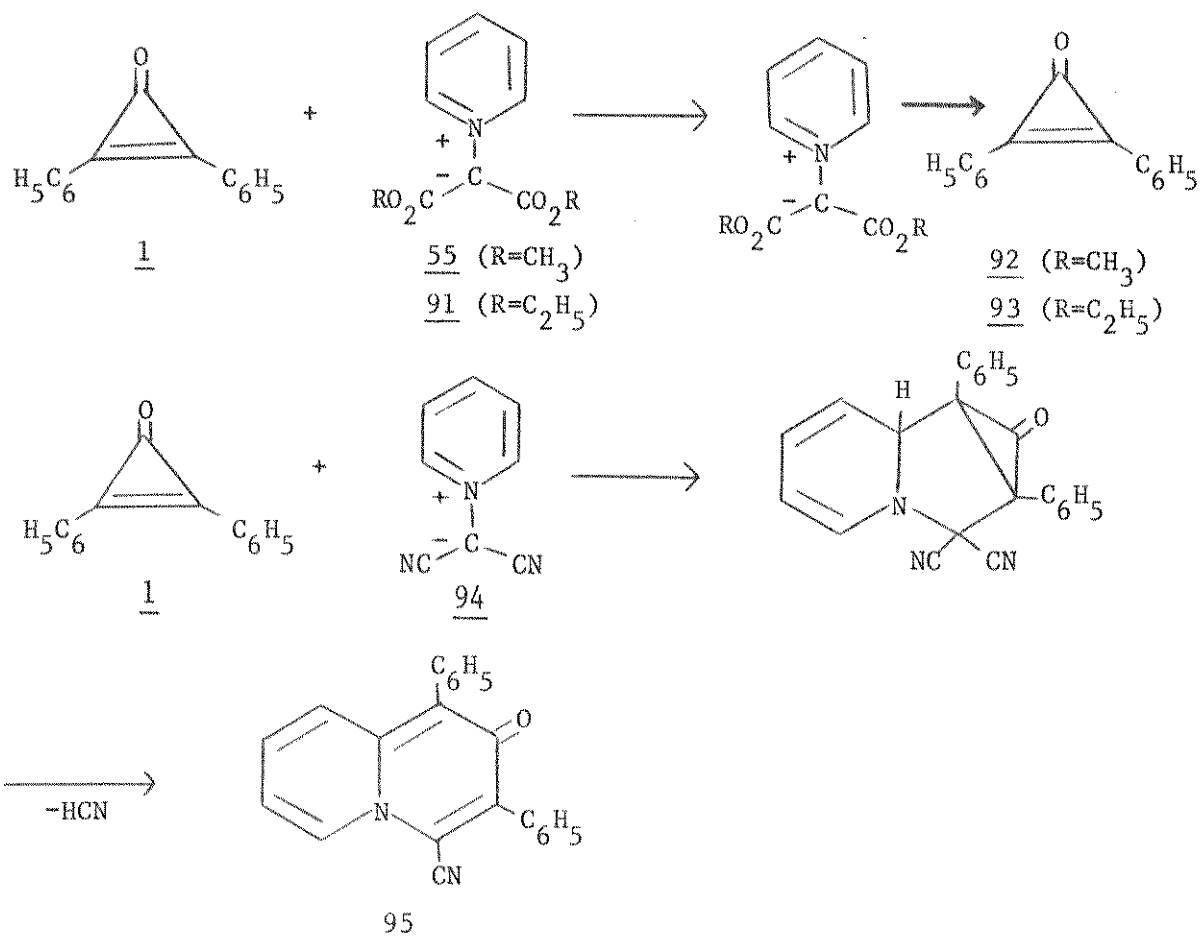
Esquema 3

Mecanismo sugerido^{59,60} para reações entre difenilciclopropenona (1) e metilídeos (ou N-imidas) de piridínio.



dínio 55 e 91, em acetonitrila, a formação dos complexos de transferência de carga 92 e 93, enquanto descrevem como cicloadição a reação entre 1 e dicianometilídeo de piridínio (94) que resulta na 2H-quinolizin-2-ona 95⁶⁵.

A impossibilidade de isolar-se um produto de cicloadição para os dicianometilídeos de 4-metilpiridínio e isoquinolínio⁶⁵ parece sugerir outrossim um comportamento excepcional pa-



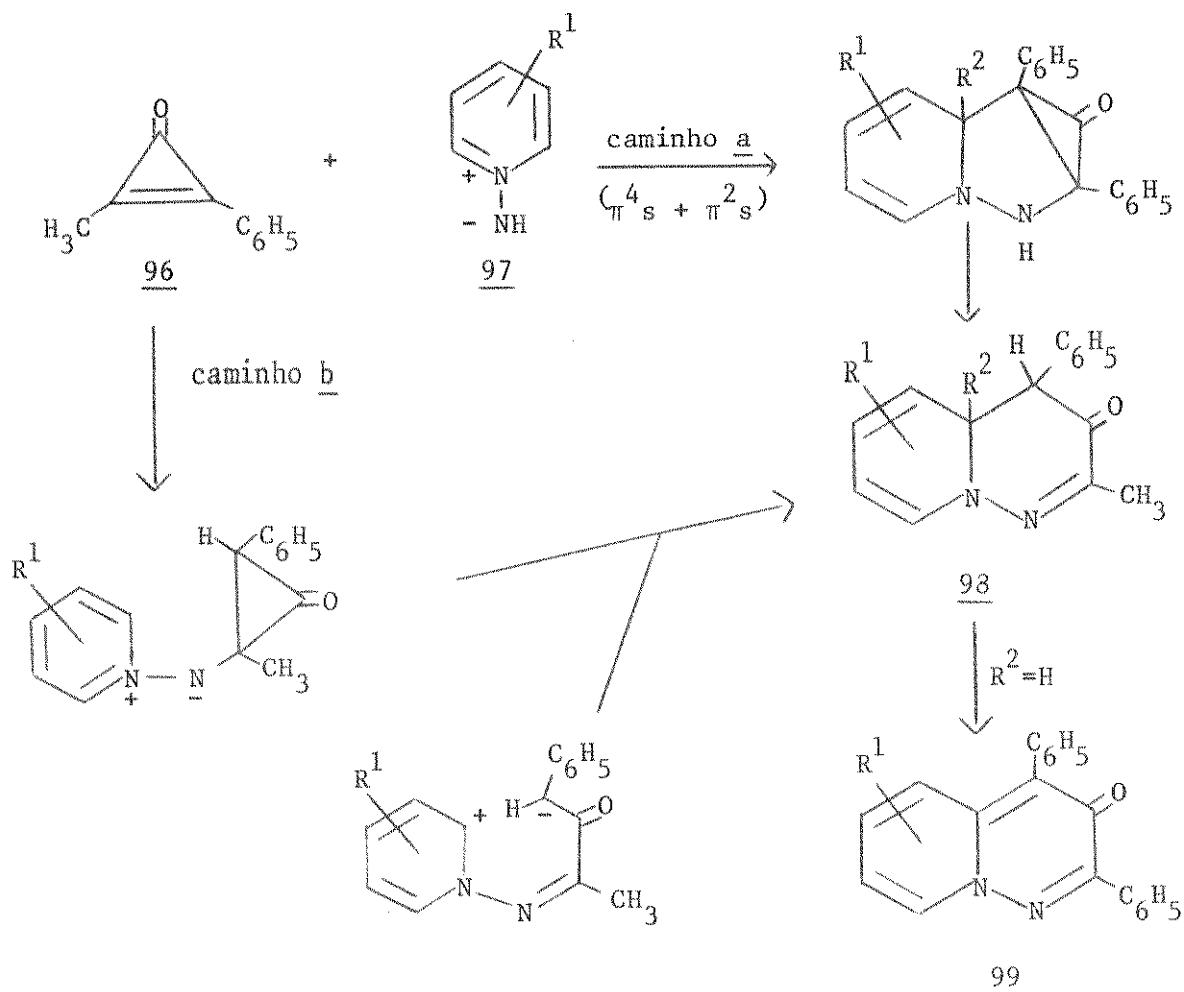
ra o metilídeo 94 que limita os exemplos de possível cicloadição 1,3-dipolar à reação entre metilfenilciclopropenona (96) e as N-imidas de piridínio 97, onde a formação de 3H-pirido[1,2-b]piridazin-3-onas 99 envolve a participação do intermediário diidro 98; isolável em alguns casos⁶⁶ (Esquema 4).

3. Objetivos

De maneira geral, os ilídeos de piridínio (e derivados) apresentam um comportamento nucleofílico quando em presença de difenilciclopropenona (1), observando-se eliminação do anel piridínico nos produtos formados⁵⁹⁻⁶¹. Os dois exemplos reportados onde a incorporação de piridina foi sugerida^{64,65} carecem ainda

Esquema 4

Mecanismo sugerido⁶⁶ para cicloadições entre metil-fenilciclopropenona (96) e N-imidas de piridínio.



de um estudo sistemático para avaliar-se a extensão de tal comportamento.

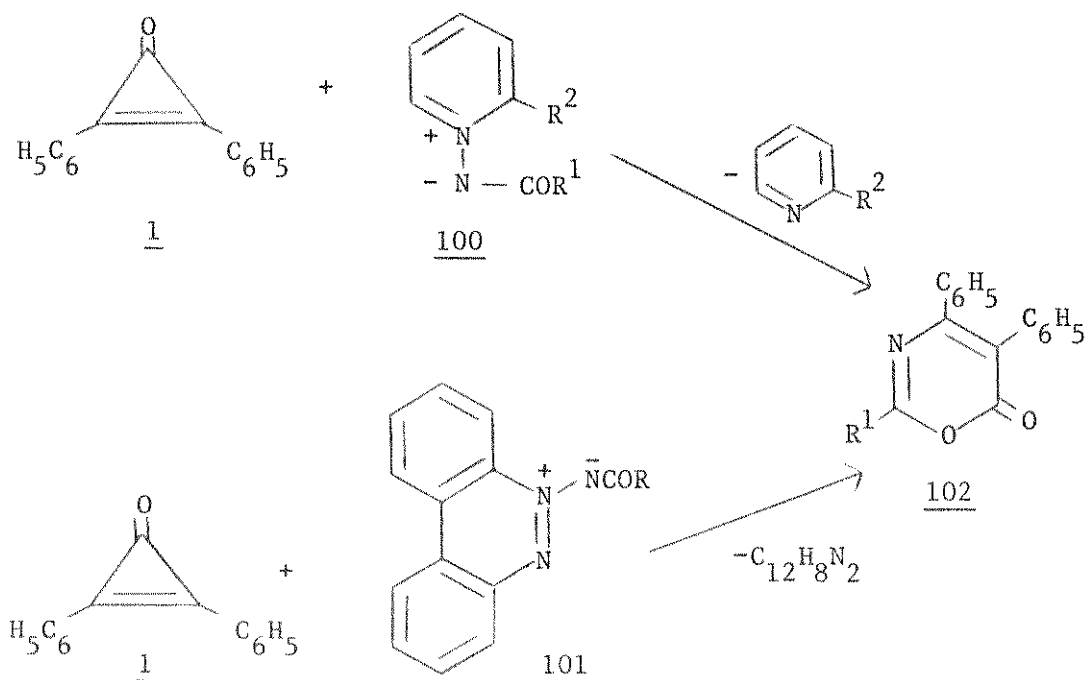
Por outro lado, a utilização de ciclopropeniminas como precursores sintéticos permanece inexplorada mesmo após o desenvolvimento de métodos sintéticos^{7,8} que tornaram-nas disponíveis para estudos em laboratório. Assim, nosso interesse volta-se para a reatividade apresentada por tais sistemas, em particular,

N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e metilídeos de piridí⁺nio e isoquinolínio que se apresentam potencialmente como nucleófilos e/ou 1,3-dipolos. A previsão de um maior caráter 1,3-dipolar para as N-imidas⁴⁸ em relação aos metilídeos disubstituídos, permite estender nosso estudo a esta classe de ilídeos com o objetivo de desenvolver-se novos métodos de síntese de heterociclos nitrogenados e elucidar-se os aspectos mecânicos relacionados.

CAPÍTULO 2

REAÇÕES ENTRE N-(P-TOLUENOSULFONIL)DIFENIL-
CICLOPROPENIMINA (5) E N-IMIDAS DE PIRIDÍNIO.

Para as reações entre difenilciclopropenona (1) e N-imidas de piridínio 100⁶⁰, e mais recentemente N-imidas de benzo[c]cinolínio 101⁶¹, o comportamento geral envolve a formação de oxazinonas 102 através de eliminação de piridina ou benzo[c]cinolina, respectivamente:



Enquanto que as reações de ciclopropenonas com ilídeos de piridínio^{59,60,63,66} apresentam-se largamente investigadas, estudos sobre a reatividade da ciclopropenimina 5 permanecem inexplorados e nosso interesse concentra-se, inicialmente, sobre suas reações com N-imidas de piridínio com o objetivo de comparar seu comportamento em relação à 1.

2.1. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina
(5) com N-carboetoximida de piridínio (14)

2.1.1. Reação em escala equimolar processada em benzeno

Uma mistura equimolar da ciclopropenimina 5 e da N-imida 14 foi refluxada, em benzeno, durante 6 dias com a solução passando de incolor a castanho escuro. Evaporação do solvente, à pressão reduzida, forneceu um óleo castanho escuro com cheiro de piridina e cujo espectro de ressonância magnética prótonica (RMP) indica três sinais na região correspondente ao grupo metila sobre anel aromático (δ 2,2-2,6) e um dubleto duplamente desdobrado (δ 8,27), além dos sinais correspondentes aos hidrogênios α do anel piridínico na N-imida original cuja intensidade não diminui com aumento do tempo de reação.

2.1.1.1. Fração eluída com benzeno

A separação cromatográfica da mistura em gel de sílica, utilizando-se benzeno como eluente, permitiu isolar cristais incolores em baixo rendimento (p.f. 156,8-157,5°C e rendimento de 5% em relação à ciclopropenimina consumida, após recrystalizar de diclorometano - éter de petróleo) que não mostram incorporação do núcleo piridínico, através do espectro de RMP (CDCl_3):

- sinal triplo a δ 1,43, com integração correspondente a três prótons e constante de acoplamento de 7,0 Hz, atribuído aos prótons metílicos de um grupo etoxila (δ 0,98-1,44⁶⁷).
- sinal simples a δ 2,47, referente a três prótons, atribuído a um grupo metila sobre anel aromático (δ 2,12-2,76⁶⁷).

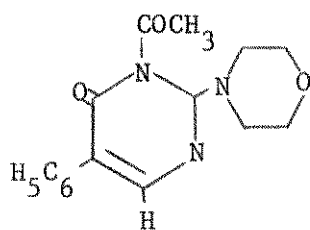
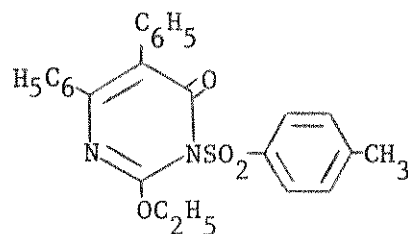
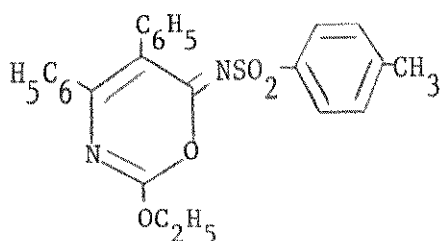
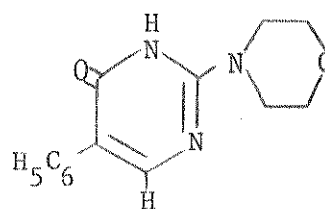
- quarteto a $\delta 4,39$, com integração correspondente a dois protons e constante de acoplamento de 7,0 Hz, atribuído aos protons metilênicos de um grupo etoxila ($\delta 3,36-4,48$ ⁶⁷).
- multiplete na região $\delta 7,0-7,5$ com integração relativa a doze protons aromáticos ($\delta 6,6-8,0$, protons aromáticos benzenoidicos ⁶⁸).
- dubleto a $\delta 7,90$, referente a dois protons e constante de acoplamento de 9,0 Hz, atribuído aos protons orto do grupo p-toluenosulfonila.

O espectro infravermelho apresenta absorção intensa a 1606 cm^{-1} que, a princípio, pode corresponder à presença de um sistema aromático ⁶⁸, a um grupo imínico conjugado ($1660-1480\text{ cm}^{-1}$ ⁶⁸) ou a uma carbonila em sistema com conjugação estendida, como na pirimidona 103 que apresenta estiramento correspondente a 1610 cm^{-1} ⁶⁹.

Ainda com a ausência de íon molecular no espectro de massa, o íon de maior massa (m/e 382) pode ser atribuído a uma perda de SO_2 a partir do íon molecular (m/e 446), consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ confirmada através de análise elementar (C, H, N).

As estruturas 104 e 105, consistentes com os dados apresentados, são sugeridas para o produto presente na fração benzênica sendo sua identidade determinada mediante hidrólise básica fornecendo um produto incolor (p.f. $239,8-241,0^\circ\text{C}$ e 93% de rendimento) que não apresenta absorções características do grupo p-tolueno sulfonila ($1300-1400$ e $1150-1200\text{ cm}^{-1}$) e mostra absorção intensa a 1658 cm^{-1} (ombro a 1668 cm^{-1}) consistente com o aumento de frequência esperado para saída de um grupo retirador de elétrons da posição 3 de uma pirimidin-4-ona, co

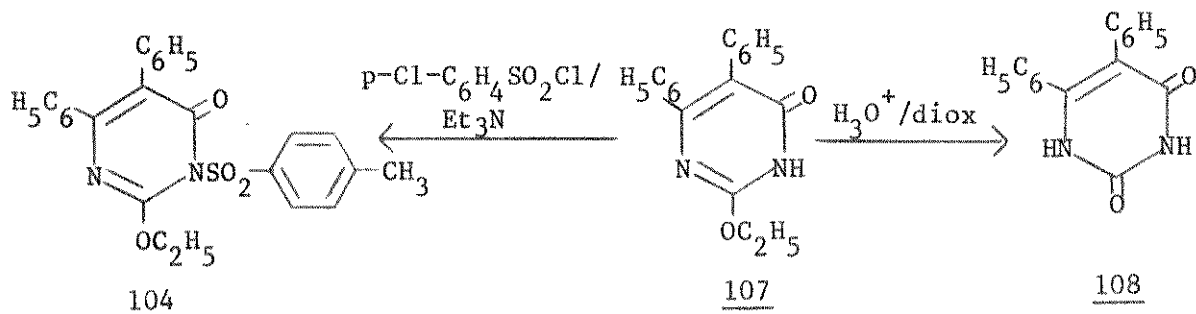
mo se verifica ao comparar as pirimidonas 103 ($\nu_{C=O}$: 1610 cm^{-1}) e 106 ($\nu_{C=O}$: 1640 cm^{-1})⁶⁹.

103104105106

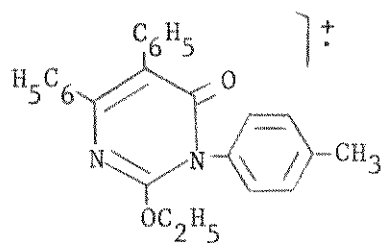
A presença do grupo etoxila, verificada através do espectro de RMP (CDCl_3) pelo tripleto a $1,43$ ($J = 7,0$ Hz; $3H$) e quarteto a $4,58$ ($J = 7,0$ Hz; $2H$) e espectrometria de massa, com íon molecular a m/e 292 , permite sugerir a pirimidin-4-ona 107 como produto de hidrólise básica, sendo sua identidade confirmada através de hidrólise ácida que fornece um produto incolor com ponto de fusão e absorções no infravermelho idênticos aos reportados por Moriconi e Shimakawa⁷⁰, para a 5,6-difeniluracil (108).

Apesar de a formação do produto de hidrólise básica 107 a partir de 105, envolvendo abertura do anel e posterior fechamento através do nitrogênio apresentar-se viável mecanisticamente, o tratamento da pirimidona 107 com cloreto de p-tolueno sulfonila e trietilamina, à temperatura ambiente, regenera o produto originalmente isolado na fração benzênica, defi-

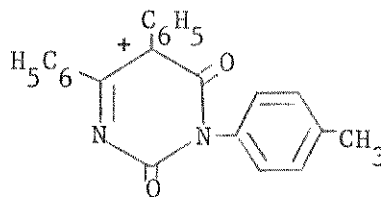
nindo-o como 2-etoxi-5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)pirimidin-4(3H)-ona (104).



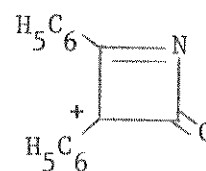
Mesmo não se registrando em espectrometria de massa o íon molecular esperado (m/e 446), os fragmentos observados são consistentes com a pirimidin-4-ona 104, como indicam as estruturas sugeridas abaixo:



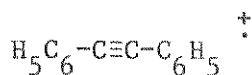
m/e 382 (8,7%)



m/e 353 (2,9%)



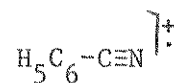
m/e 220 (12,9%)



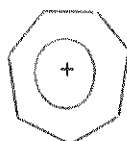
m/e 178 (8,5%)



m/e 155 (8,2%)

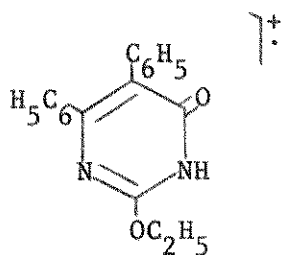


m/e 103 (29%)

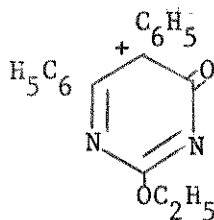


m/e 91 (100%)

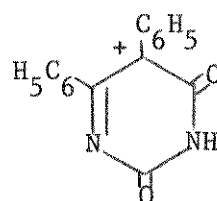
O produto de hidrólise básica 107 apresenta como fragmentos mais abundantes:



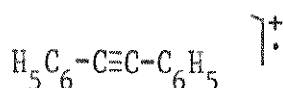
m/e 292 (78%)



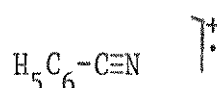
m/e 291 (44%)



m/e 263 (76%)



m/e 178 (18%)



m/e 103 (100%)

2.1.1.2. Fração eluída com benzeno-clorofórmio 19:1 (V/V)

Nas frações eluídas com uma mistura de benzeno-clorofórmio 19:1 (V/V) obteve-se um óleo castanho claro que solidificou com o tempo (p.f. 138,0-139,0°C e rendimento de 35% em relação à ciclopropenimina consumida, após recrystalizar de diclorometano-éter de petróleo), apresentando absorção a 2210 cm^{-1} característica de um grupo nitrila⁶⁸. Análise elementar e comparação com o ponto de fusão e absorções na região infravermelha da nitrila 23, isolada por Hamada e Takizawa¹⁸, estabelece para o produto isolado nestas frações a estrutura de 1-ciano-2-(p-toluenosulfonil)-trans-estilbeno (23).

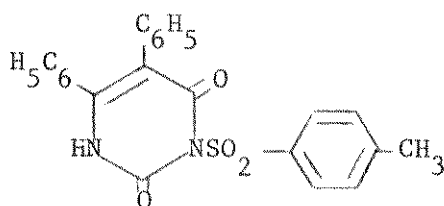
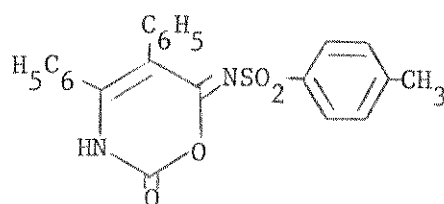
2.1.1.3. Fração eluída com clorofórmio

A eluição com clorofórmio fornece um sólido castanho que, recrystalizado de diclorometano-éter de petró-

leo, apresenta-se incolor (p.f. 239,7-240,3°C e rendimento de 13% em relação à ciclopropenimina consumida) e com espectro de RMP (d_6 -DMSO) indicando:

- singlete a $\delta 2,50$, com integração correspondendo a três prótons e atribuído a uma metila sobre anel aromático ($\delta 2,12-2,76^{67}$).
- sinal múltiplo na região $\delta 7,0-7,8$ relativo a doze prótons aromáticos (prótons aromáticos benzenoidicos: $\delta 6,6-8,0^{68}$).
- dubleto a $\delta 8,13$ com integração referente a dois prótons e constante de acoplamento de 9,0 Hz, atribuído aos hidrogenios orto do grupo p-toluenosulfonila.
- sinal largo a $\delta 11,6$, referente a um próton e que desaparece mediante tratamento com D_2O , sugerindo a presença de um próton lábil do tipo NH ou OH.

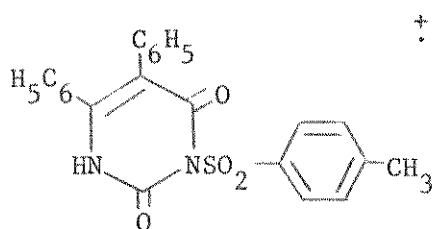
O espectro infravermelho mostra absorções fortes a 1735 e 1685 cm^{-1} , além de absorções intensas a 1396 e 1192 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos simétricos e assimétricos, respectivamente, do grupo p-toluenosulfonila⁷¹. A presença do íon molecular à m/e 418 e análise elementar (C, H, N) consistentes com a formula molecular $C_{23}H_{18}N_2O_4S$ permitem sugerir as estruturas 109 e 110 para o produto isolado na fração clorofórmica:

109110

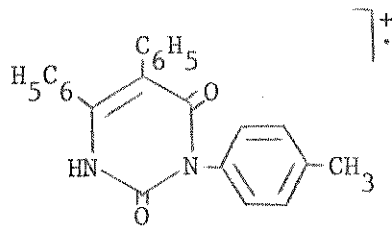
Nenhuma transformação química foi observada em meio ácido diluído, nem mesmo utilizando-se as condições empregadas por Eijk, Nolte e Zwikker⁷² (anidrido acético e piridina, à temperatura ambiente) para clivagem do grupo N-(p-toluenosulfonil) em derivados de imidazóis ou ainda condições mais drásticas (anidrido acético e piridina, à 110°C), recuperando-se o reagente quantitativamente em todas as tentativas.

A hidrólise do grupo p-toluenosulfonila foi alcançada através de tratamento com ácido sulfúrico concentrado, à temperatura ambiente, fornecendo após neutralização um sólido incolor cujo espectro infravermelho não apresenta nenhuma absorção forte nas regiões 1300-1400 cm⁻¹ e 1150-1200 cm⁻¹ (indicativo da ausência do grupo p-toluenosulfonila) e com ponto de fusão e absorções no infravermelho idênticos a 5,6-difeniluracil (108)⁷⁰, definindo como 5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)uracil (109) o produto isolado na fração clorofórmica.

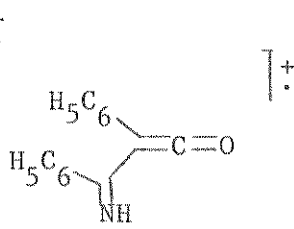
Fragmentos principais observados no espectro de massa de 5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)uracil (109):



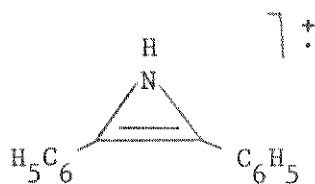
m/e 418 (2%)



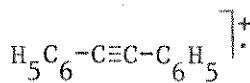
m/e 354 (90%)



m/e 221 (18%)



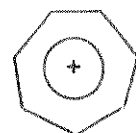
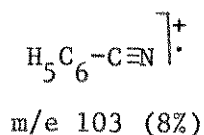
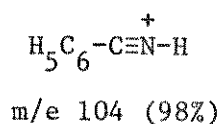
m/e 193 (72%)



m/e 178 (16%)



m/e 155 (22%)



m/e 91 (100%)

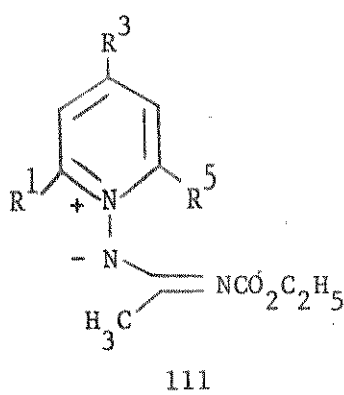
2.1.1.4. Fração eluída com clorofórmio- metanol 99:1 (V/V)

A eluição com uma mistura de clorofórmio-metanol 99:1 (V/V) forneceu um sólido castanho claro que, após recristalização de diclorometano-éter de petróleo, apresenta-se incolor (p.f. 191,5-192,0°C e rendimento de 25% em relação à ciclopropenimina consumida) cujo espectro de RMP (CDCl_3) mostra incorporação do núcleo piridínico, em um resultado não observado nas reações de difenilciclopropenona (1):

- triplete a $\delta 1,17$, relativo a seis prótons e constante de acoplamento de 7,0 Hz, atribuído aos prótons metílicos de grupos e-toxilas ($\delta 0,98-1,44$ ⁶⁷).
- singlete a $\delta 2,28$, referente a três prótons e atribuído aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila ($\delta 2,12-2,76$ ⁶⁷).
- quarteto mal resolvido a $\delta 4,20$, com integração correspondendo a quatro prótons e constante de acoplamento de 7,0 Hz, atribuído aos prótons metilênicos de carboetoxilas ($\delta 3,98-4,29$ ⁶⁸).
- multiplete na região $\delta 6,8-7,5$, com integração correspondente a quatorze prótons, atribuído aos prótons aromáticos ⁶⁸.
- dubleto a $\delta 7,67$, relativo a dois prótons e constante de aco-plamento de 8,0 Hz, atribuído aos prótons orto do grupo p-toluenosulfonila.
- triplete mal resolvido a $\delta 8,1$, com integração relativa a um

próton, atribuído aos prótons γ do anel piridínico (comparar com valores para 111⁷³).

- duplete duplamente desdobrado a $\delta 8,27$ (constantes de acoplamento de 6,0 e 2,0 Hz) com integração correspondente a dois prótons, atribuído aos prótons α do anel piridínico e consistente com o deslocamento químico observado por Kakehi e colaboradores⁷³ para os ilídeos 111:



Deslocamento químico δ (ppm) ^a							
R ¹	R ³	R ⁵	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
H	H	H	8,47	7,62	7,92	7,62	8,47
H	CH ₃	H	8,29	7,39	-	7,39	8,29
CH ₃	H	H	-	7,53	7,83	7,48	8,30
CH ₃	H	CH ₃	-	7,33	7,67	7,33	-

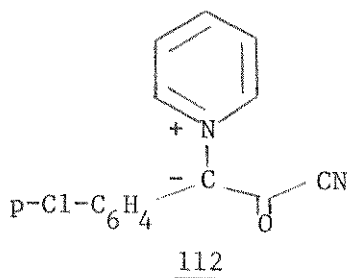
^a Solvente: CDCl₃.

A espectrometria de massa não indica íon molecular para o produto isolado nas frações de clorofórmio-metanol 99:1 (V/V) mas análise elementar indica C₃₃H₃₂N₄O₆S como fórmula mínima, mostrando tratar-se, como já sugeriam as intensidades relativas da etoxila e da metila do grupo p-toluenosulfonila no espectro de RMP, de um produto de reação entre a N-imida 14 e a ciclopropenimina 5 numa razão molar de 2:1 com incorporação do núcleo piridínico.

A presença de dois grupos etoxilas quimicamente equivalentes, sugerida através do espectro de RMP, foi confirmada através do espectro de RMN-¹³C totalmente desacoplado que registra apenas um sinal para o carbono metílico ($\delta 13,82$) e outro para o carbono metilênico ($\delta 63,05$), que se desdobram em um

quarteto e um tripleto, respectivamente, no espectro com desacoplamento fora de faixa (SFORD): $\delta(\text{CDCl}_3)$: 164,56 (C=O); 152,81 (C); 142,96 (CH); 140,22 (C e CH); 137,01 (C); 136,23 (C); 135,66 (C); 134,50 (C); 125,39-130,27 (multiplete); 63,05 (CH_2); 21,27 (CH_3); 13,82 (CH_3).

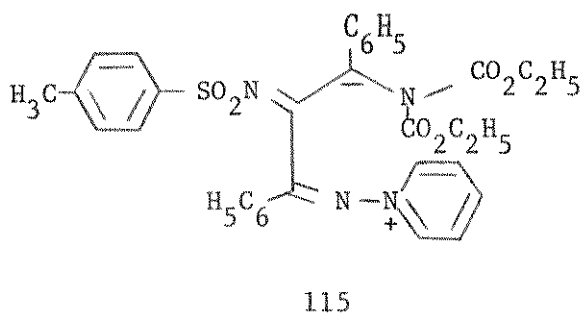
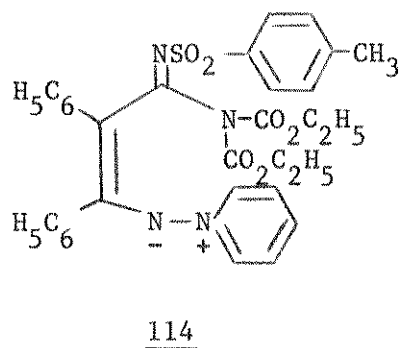
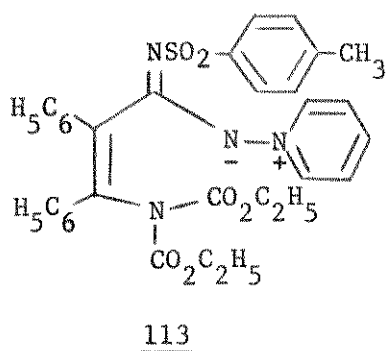
O espectro totalmente desacoplado mostra os sinais para os carbonos do anel piridínico (δ 142,96 e 140,22 ppm), que se apresentam como dubletos no espectro parcialmente desacoplado (SFORD), mais desprotegidos em relação aos demais carbonos aromáticos (sinal múltiplo na região δ 125,39 - 130,27) em concordância com os resultados observados para o metilídeo 112⁷⁶ (carbonos do anel piridínico: δ 150; 147 e 129 e carbonos aromáticos: δ 136; 128; 127 e 122, em d_6 -DMSO):



O espectro infravermelho mostra, na região de estiramento do grupo carbonila, um único sinal intenso (1785 cm^{-1}) com ombro a 1760 cm^{-1} e uma absorção de intensidade média a 1710 cm^{-1} , complementando as informações necessárias que permitem sugerir as estruturas 113-115 para o produto isolado com clorofórmio-metanol 99:1 (V/V).

Nenhum derivado foi obtido através de reação entre o produto isolado e DMAD (62) mas o refluxo em tolueno, durante 4 dias, permitiu isolar através de cromatografia em coluna o derivado de uracil 109, a pirimidona 104 e a N-imida

14 (vide Esquema 5) com rendimentos de 28, 41 e 19%, respectivamente, sugerindo a estrutura 113 para o produto isolado na fração clorofórmio-metanol 99:1 (V/V).

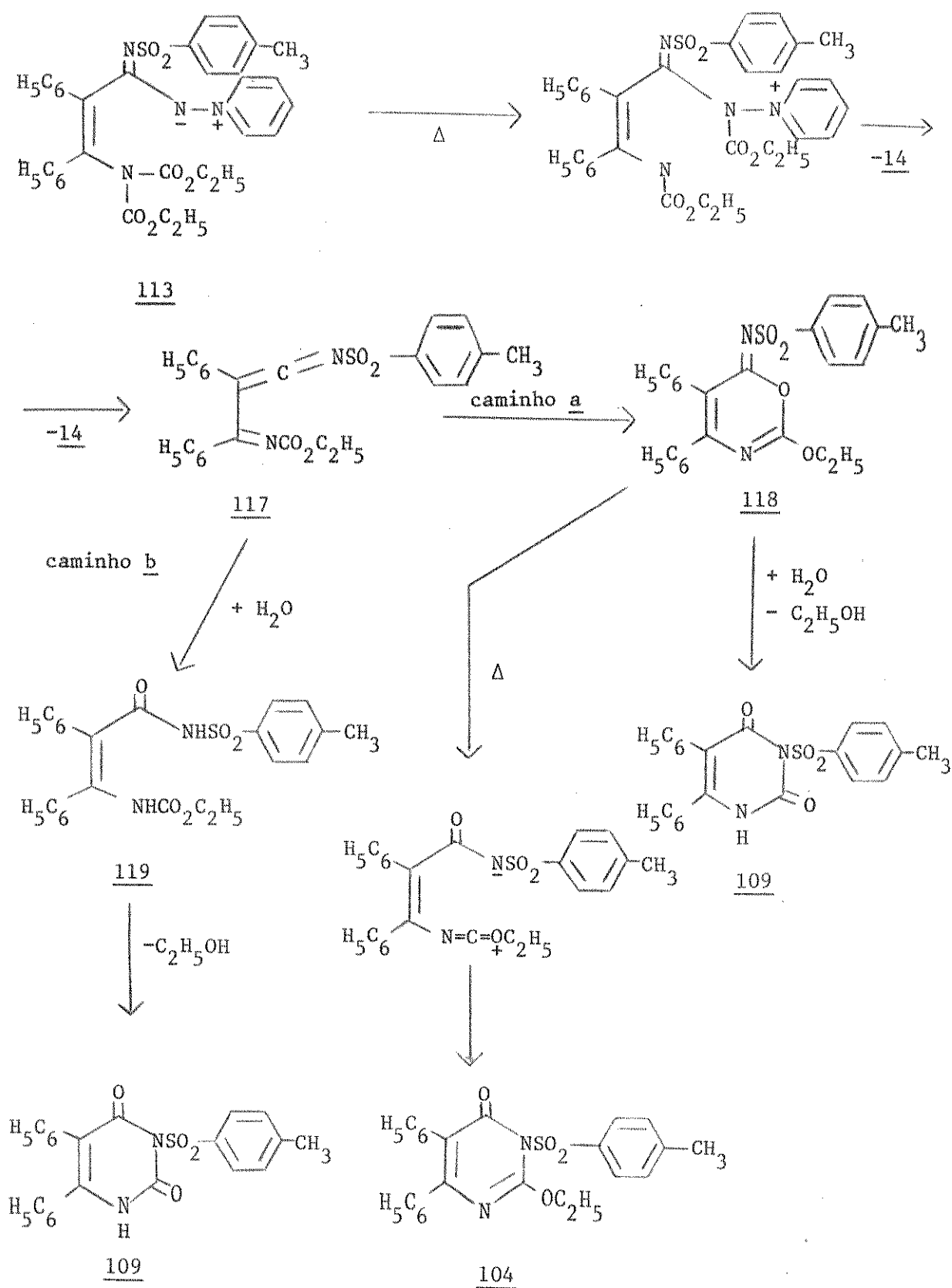


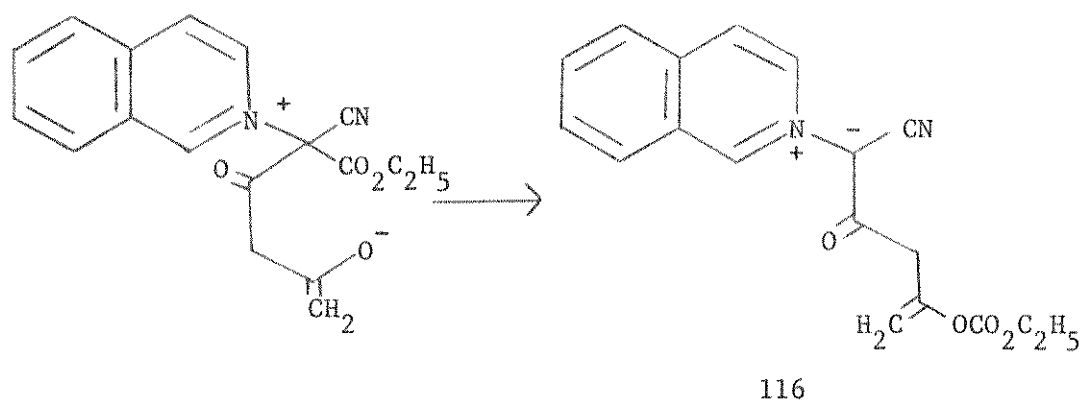
A formação da pirimidona 104 e do derivado de uracil 109 deve envolver a migração intramolecular de um grupo carboetoxila, favorecida pela participação de um intermediário de 6 membros análogo ao postulado por Kato e colaboradores⁷⁴ para a formação do ilídeo 116, seguida de eliminação de N-carboetoximida de piridínio (14) e formação do intermediário cetemínico 117 (Esquema 5).

Para a formação da pirimidona 104 o mecanismo sugerido (caminho a) envolve o fechamento eletrocíclico do cetenimino 117 com formação do derivado de oxazina 118; a abertura do anel permite um ataque nucleofílico do nitrogênio,

Esquema 5

Mecanismo sugerido para a termólise do ilídeo 113.





através do anion correspondente ao grupo p-toluenosulfonamida , ao carbono eletrofílico (de um sistema O-alkylisocianato), muito embora a formação de 104 através da eliminação de água do produto de ciclização da sulfonamida 119 (caminho b) não possa ser descartada.

Por sua vez, a formação do derivado de uracil 109 requer claramente a hidrólise da oxazina 118 (caminho a) ou do cetenimino 117 (caminho b), com formação da sulfonamida 119 e posterior eliminação de etanol.

Vale salientar que a impossibilidade de recuperação quantitativa da N-imida 14 (regenerada durante a termólise de 113), verificada repetidas vezes durante nosso trabalho, pode ser devida a sua instabilidade na coluna cromatográfica uma vez que o exame do espectro de RMP da mistura de reação indica claramente, através de comparação da área relativa dos prótons α do anel piridínico com a dos prótons metílicos, a presença da N-imida 14 em rendimento aproximado de 70%.

2.1.2. Reação em escala equimolar processada em acetonitrila

O aumento na polaridade do solvente é responsável

por um aumento considerável no rendimento da nitrila 23 (44 %) enquanto se observa uma diminuição correspondente no rendimento do ilídeo 113 (16%), muito embora os rendimentos total (75%), da pirimidona 104 (5%) e do derivado de uracil 109 (10%) não tenham se alterado significativamente.

2.1.3. Reação processada em benzeno e na presença de excesso de N-imida 14

A incorporação do anel piridínico no ilídeo 112, envolvendo um consumo de 2 equivalentes da N-imida 14 por equivalente de ciclopropenimina 5, reflete um comportamento não observado nas reações da difenilciclopropenona (1) e permite estender o estudo dessa reação às condições estequiométricas de formação do ilídeo 113.

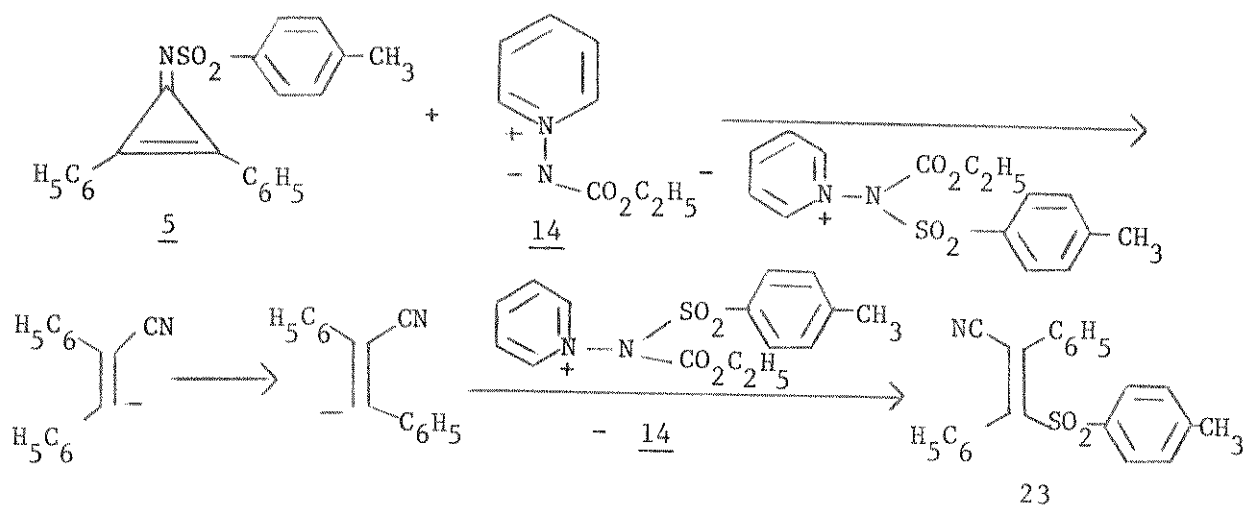
A reação em benzeno, durante 6 dias, utilizando-se excesso de N-imida 14 (2 equivalentes de N-imida 14 por equivalente de ciclopropenimina 5) forneceu, após separação cromatográfica, o ilídeo 113 como produto principal de reação (rendimento de 44%, baseado em ciclopropenimina consumida) enquanto houve uma diminuição significativa no rendimento da nitrila 23 (23%). Os demais produtos isolados (pirimidona 104 e derivado de uracil 109) não mostraram alteração significativa em seus rendimentos (5 e 16%, respectivamente), devendo-se salientar o aumento no rendimento total da reação (88%) em relação à reação processada em benzeno mas em escala equimolar (78%).

Esse resultado não pode ser facilmente interpretado através de um mecanismo análogo (Esquema 6) ao sugerido por Hamada e Takizawa¹⁸ para a formação da nitrila 23 através da rea-

ção entre a ciclopropenimina 5 e trifenilfosfina, uma vez que um excesso de N-imida 14 deveria favorecer também a formação da nitrila 23, não sendo portanto consistente com a inversão observada nos rendimentos de 112 e 23 ao se processar a reação com excesso de N-imida 14.

Esquema 6

Mecanismo análogo ao sugerido por Hamada e Takizawa¹⁸ para a formação da nitrila 23 na reação entre ciclopropenimina 5 e N-imida 14.



O aumento significativo no rendimento do ilídeo 113, acompanhado de uma correspondente diminuição na quantidade de nitrila 23, permite sugerir a presença de intermediários em equilíbrio responsáveis pela formação de 23 e 113 (vide Esquema 7).

2.2. Reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e N-benzoilimida de piridínio (15)

A partir do novo caminho de reação observado para a ciclo-

propenimina 5, onde uma incorporação do anel piridínico leva à síntese de um novo ilídeo de nitrogênio, interessava-nos saber sobre a generalidade de tal comportamento.

A utilização da N-benzoilimida de piridínio (15), cuja reatividade com difenilciclopropenona (1) mostra-se na mesma direção da observada N-carboetoximida 14, poderia ampliar a utilização da ciclopropenimina 5 como precursor sintético de novos ilídeos de nitrogênio.

Uma mistura equimolar da ciclopropenimina 5 e N-benzoilimida 15 foi refluxada em benzeno, durante 10 dias, mas apesar da mudança de coloração observada, o espectro de RMP mostra apenas um sinal para os prótons metílicos (δ 2,40, correspondente aos prótons metílicos da ciclopropenimina 5) e os prótons α do anel piridínico de 15 (δ 8,92) com integração relativa aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila de 2:3.

O consumo nulo de reagentes pode ser atribuído a menor reatividade da N-benzoilimida 15, em relação à N-carboetoximida 14 (observada anteriormente por Sasaki e colaboradores⁶⁰ ao efetuarem a reação da N-imida 14 com a difenilciclopropenona à temperatura ambiente enquanto era necessário um refluxo de 4 dias, em benzeno, para a reação com a N-imida 15), e da ciclopropenimina 5, em relação à difenilciclopropenona (1), traduzida na necessidade de utilizarmos um refluxo em benzeno, durante 6 dias, na reação com a N-imida 14 enquanto a reação com 1 procede à temperatura ambiente.

2.3. Mecanismo sugerido para reação entre N-(p-tolueno-sulfonil)difenilciclopropenimina (5) e N-carboetoximida de piridínio (14).

A inversão observada nos rendimentos do ilídeo 113 e da nitrila 23 ao se processar a reação em presença de excesso de N-imida 14 (vide Tabela 2) pode ser interpretada através da participação do intermediário 120a, em equilíbrio com 120b, formado mediante ataque nucleofílico da N-imida 14 ao C²⁽³⁾ da ciclopropenimina 5 (Esquema 7): em presença de excesso de N-imida 14 a formação de 120b seria desfavorecida, com diminuição no rendimento da nitrila 23 (formada através de rearranjo intramolecular e eliminação de piridina, a partir do intermediário 120b) e aumento no rendimento total da reação, visto que a formação de 120b pode conduzir a produtos laterais não-isolados.

Tabela 2

Rendimentos observados para reações entre ciclopropenimina 5 e N-carboetoximida 14.

Solvente	Condições	<u>113</u>	<u>23</u>	<u>109</u>	<u>104</u>	Total
benzeno	1:1	25%	35%	13%	5%	78%
	2:1	44%	23%	16%	5%	88%
	2:1, com piridina	25%	30%	20%	-	75%
acetonitrila	1:1	16%	44%	10%	5%	75%

A interpretação oferecida para a formação da nitrila 23, baseada nos estudos efetuados, distingue-se assim daquela apresentada por Hamada e Takizawa¹⁸ na qual sugere-se um ataque no nucleófilo ao átomo de enxôfre da ciclopropenimina 5 (vide Esquema 6).

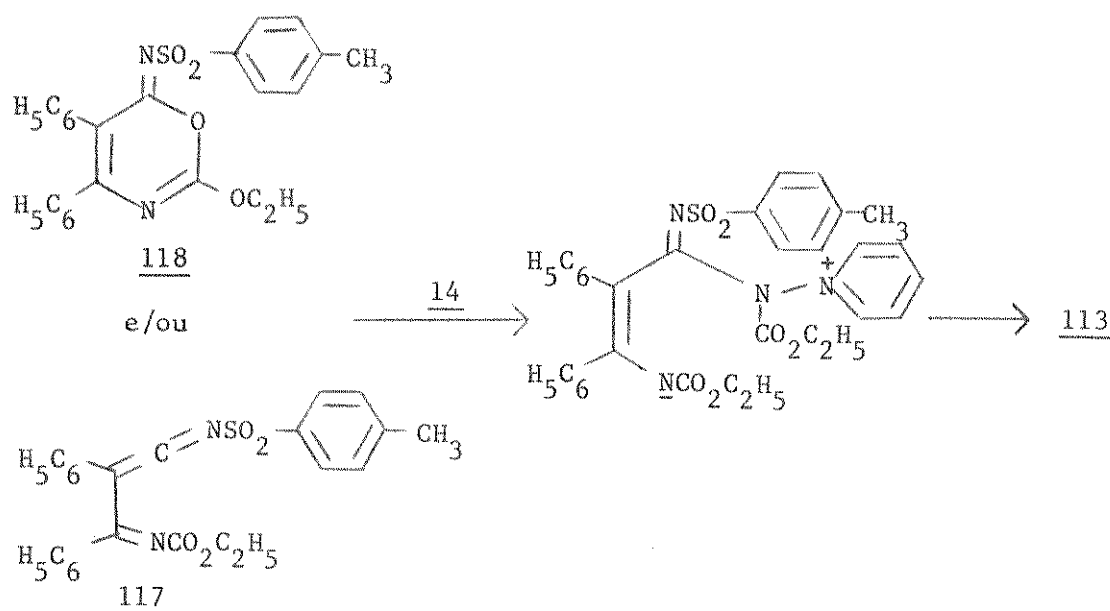
Através do mecanismo sugerido (Esquema 7) é permitido esperar uma diminuição no rendimento do ilídeo 113 e aumento no da nitrila 23, ao efetuarmos a reação em presença de excesso de piridina, uma vez que o equilíbrio $120a \rightleftharpoons 120b$ seria deslocado no sentido de formação da nitrila 23. Uma tentativa experimental (Tabela 2) para verificar o papel da piridina na reação estudada (reação entre 2 equivalentes de N-imida e 1 equivalente de ciclopropenimina, na presença de 2 equivalentes de piridina) revelou uma diminuição acentuada no rendimento do ilídeo 113 (25%) e aumento no rendimento da nitrila 23 (30%), em relação à reação 2:1 sem presença de piridina externa, consistente com o mecanismo sugerido. O rendimento total da reação em presença de piridina externa (75%) aproxima-se bastante do resultado obtido para a reação em escala equimolar (78%), da mesma maneira que a razão 113/23 está muito mais próxima da razão observada para a reação em escala equimolar que a da reação em excesso de N-imida 14 (vide Tabela 2).

Muito embora ao realizarmos a reação em presença de piridina externa as condições de uma reação em escala equimolar não sejam reproduzidas, pois não se conhece a velocidade com que piridina é liberada a partir do intermediário 120a (Esquema 7), em ambos os casos a quantidade de piridina disponível para competir pelo intermediário 120a (uma vez que a ciclopropenimina 5 não reage com piridina, nas condições utilizadas para reação com

a N-imida 14) deve ser superior à existente na reação em que excesso de N-imida 14 foi empregado, que pode explicar os valores relativos observados para os rendimentos do ilídeo 113 e da nitrila 23 na experiência em que se utilizou excesso de piridina no meio de reação.

A formação dos demais produtos isolados pode ser interpretada através de ataque nucleofílico da N-imida sobre $C^{2(3)}$ da ciclopropenimina 5, levando à formação do derivado de oxazina 118.

A formação do ilídeo 113, que do ponto de vista sintético e mecanístico apresenta-se como de maior interesse ao se comparar com o comportamento da difenilciclopropenona (1)⁶², deve envolver a incorporação de um equivalente adicional da N-imida 14 aos intermediários 118 e/ou 117:



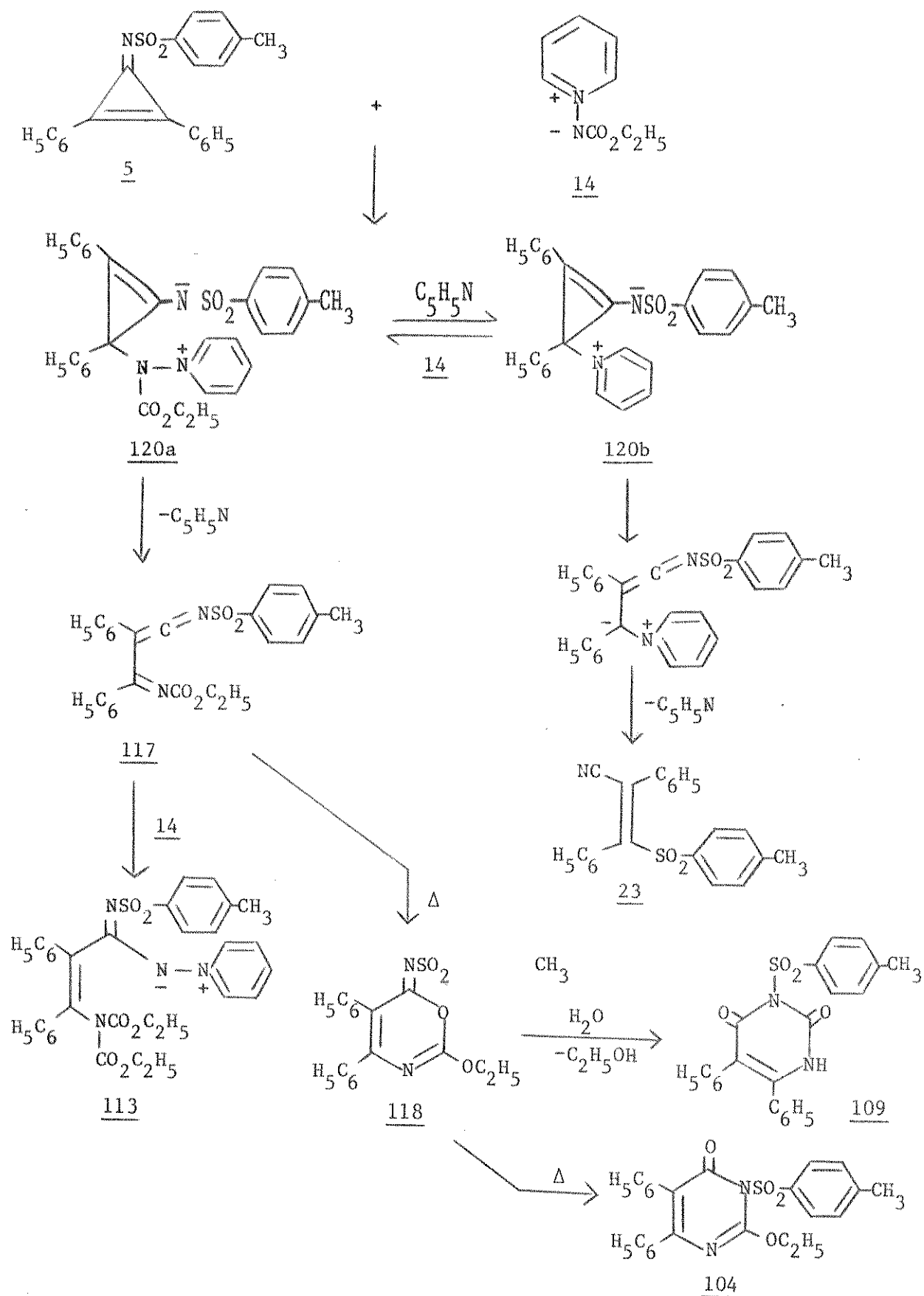
A migração do grupo carboetoxila envolve um estado de transição de 6 membros, resultando no ilídeo 113 altamente estabilizado, em um comportamento análogo ao observado por Kato e colaboradores⁷⁴ na formação do ilídeo 116.

A pirimidona 104, isolada tanto na reação entre ciclopropenimina 5 e N-imida 14 como na termólise de 113, deve provir de

um rearranjo térmico da oxazina intermediária 118 que, através de hidrólise, pode originar o derivado de uracil 109 mediante eliminação de etanol. Apesar de não ser possível afastar a hidrólise de 118 e posterior eliminação de água como caminho alternativo para a formação da pirimidona 104, as alterações observadas nos rendimentos da pirimidona 104 e do derivado de uracil 109 ao passarmos de benzeno (5 e 13%, respectivamente) para tolueno (41 e 28%, respectivamente) não são satisfatoriamente interpretadas ao assumirmos o produto de hidrólise de 118 como precursor comum de 104 e 109. Por outro lado, a participação da oxazina 118 como intermediária em um rearranjo térmico que conduz à pirimidona 104 pode ser favorecida, em relação a sua hidrólise, por um aumento de temperatura e assim conduzir a um rendimento de pirimidona 104 superior ao do derivado de uracil 109.

Esquema 7

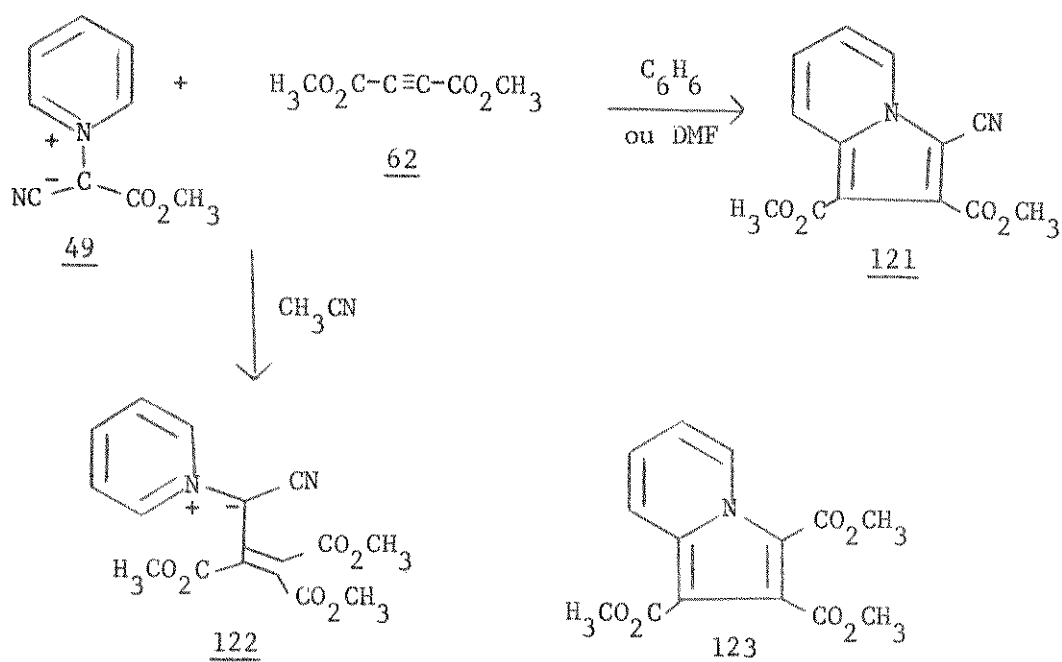
Mecanismo sugerido para reação entre
ciclopropenimina 5 e N-carboetoximida 14.



CAPÍTULO 3

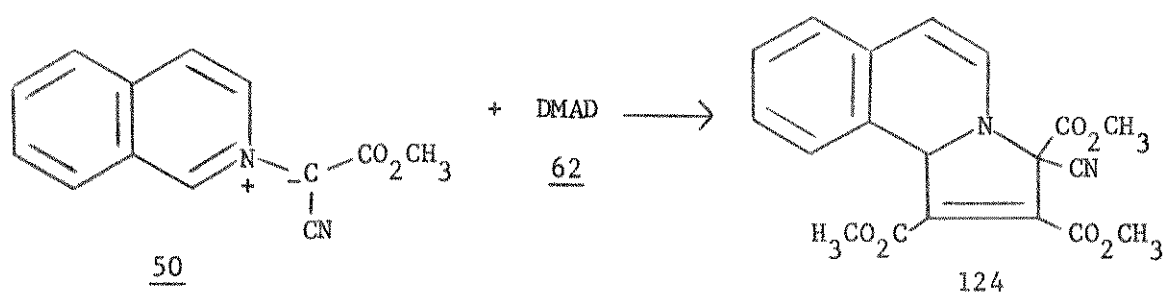
REAÇÕES DE N-(P-TOLUENOSULFONIL)DIFENILCICLOPROPENIMINA (5)
E DIFENILCICLOPROPENONA (1) COM N-IMIDAS DE ISOQUINOLÍCIO

Os resultados reportados por Leonte e Zugravescu⁵² para a reação entre cianocarbometoximetilídeo de piridínio (49) e DMAD (62) mostram-se dependentes da natureza do solvente utilizado: enquanto em benzeno ou dimetilformamida forma-se o cicloaduto 121, para a reação em acetonitrila os autores reportam a formação do ilídeo 122:

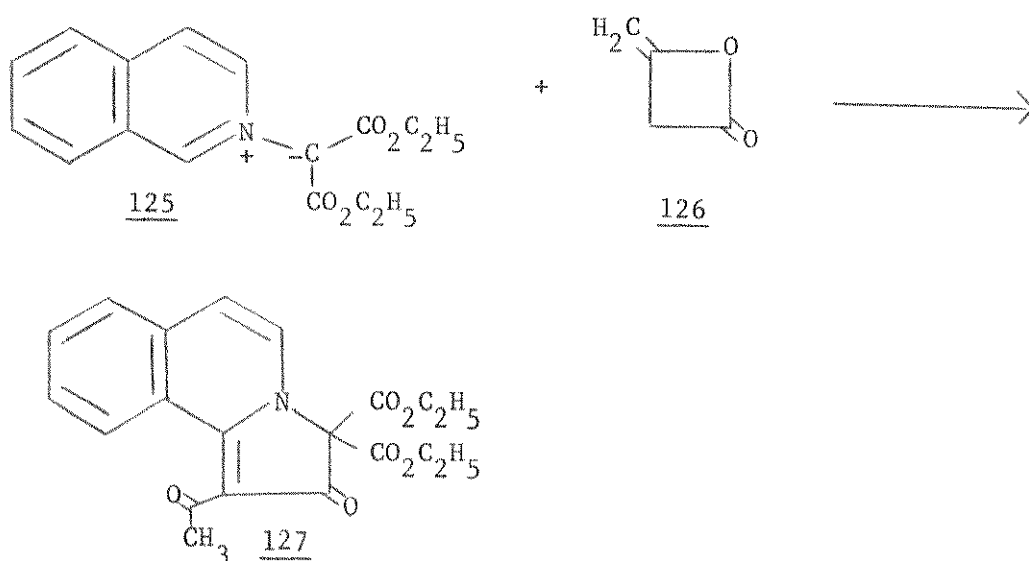


No entanto, Kutsuma e colaboradores⁵³ reportam para a mesma reação em acetonitrila, a formação dos cicloadutos 121 e 123, consistente com o comportamento 1,3-dipolar demonstrado pelo metilídeo de isoquinolínio 50 para o qual o intermediário diidro 124 foi obtido⁷⁷ mas em discordância com os resultados apresen-

tados por Leonte e Zugravescu⁵²:



Ainda que os resultados descritos não permitam uma avaliação segura sobre o efeito do anel isoquinolínico no caráter 1,3-dipolar desses metilídeos, a obtenção do cicloaduto 127 através da reação entre o metilídeo de isoquinolínio 125 como diceteno 126⁷⁴ (enquanto nas mesmas condições o metilídeo de piridínio 91 não reage) e a incorporação do anel piridínico na reação da N-imida 14 com a ciclopropenimina 5, em um comportamento inédito ao se comparar com o produto obtido para a reação com difenilciclopropenona (1)⁶⁰, permitem estender nosso interesse às reações de N-imidas de isoquinolínio com a ciclopropenimina 5 e difenilciclopropenona (1) com o objetivo de avaliarmos o efeito do anel isoquinolínico sobre a reatividade desses ilídeos, visando sua possível utilização na síntese de heterociclos nitrogenados.



3.1. Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) com N-imidas de isoquinolínio

3.1.1. Reação com N-imida de isoquinolínio (80)

Com o tratamento básico de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79), de acordo com Huisgen e colaboradores⁵⁶, isola-se a hexaidrotetrazina dimérica 81; embora a presença da N-imida 80 não tenha sido detectada em solução, o comportamento observado é o esperado para azometiniminas aromáticas funcionando como 1, 3-dipolos, sugerindo a presença em equilíbrio da forma monomérica 80⁵⁶.

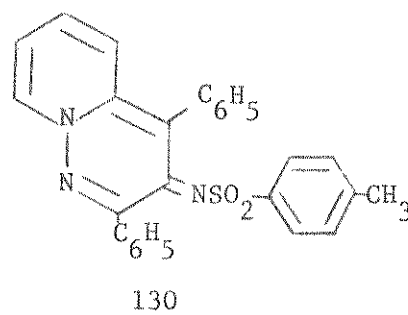
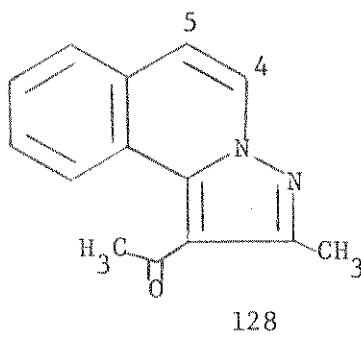
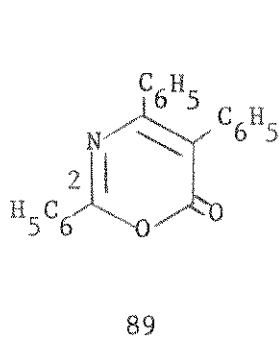
A reação entre a N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e a N-imida de isoquinolínio (80), gerada a partir do sal 79, fornece após 28 horas em diclorometano, à temperatura ambiente, uma solução laranja. Após evaporação do solvente e separação cromatográfica, obteve-se um sólido amarelo (p.f. 210,0-211,5°C e rendimento de 87%, após recrystalizar de diclorometano-éter de petróleo).

A incorporação de isoquinolina no produto isolado, envolvendo C-1 do anel isoquinolínico, pode ser prontamente constatada através do espectro de RMP (CDCl_3) pela ausência de um sinal simples em campo baixo correspondente ao H-1 do núcleo isoquinolínico:

- singleto a $\delta 2,27$, com integração correspondendo a três prótons, atribuído aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila ($\delta 2,12-2,76$ ⁶⁷).
- dubleto a $\delta 6,93$, relativo a dois prótons e constante de acoplamento de 9,0 Hz, atribuído aos prótons meta do grupo p-tolue

nosulfonila.

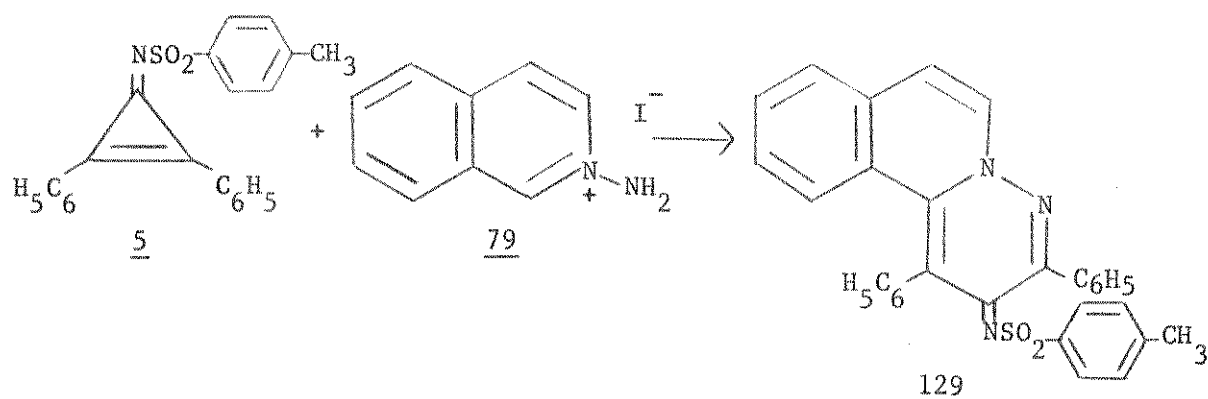
- multiplete na região $\delta 7,0-7,7$ relativo a quinze prótons aromáticos (prótons aromáticos benzenoídicos: $\delta 6,6-8,0$; prótons aromáticos não-benzenoídicos: $\delta 6,2-8,6$ ⁶⁸).
- multiplete na região $\delta 7,8-8,1$, com integração correspondente a dois prótons, referente aos prótons orto de um grupo fenila do tipo $\text{Ar}-\text{C}=\text{N}$, por analogia ao comportamento observado para os prótons orto da fenila em C-2 de 89⁶⁰ ($\delta 8,32$; multiplete, 2H).
- sinal duplo a $\delta 8,15$, relativo a um próton e constante de acoplamento de 8,0 Hz, atribuído ao próton H_A (α de um sistema enâmico) como observado para H-4 ($\delta 8,11$) da pirazolo[5,1-a]isoquinolina 128⁵⁶:



Dentre as absorções apresentadas na região infravermelha, destacam-se um sinal a 1648 cm^{-1} , de intensidade média, atribuído a um estiramento $\text{C}=\text{N}$ ⁷⁸ e duas absorções fortes a 1274 e 1132 cm^{-1} consistentes com estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente, de um grupo p-toluenosulfonila⁷¹. O espectro de massa indica íon molecular a m/e 501 e uma intensidade relativa $(M+1)/M$ de 35% correspondente à abundância isotópica esperada para $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ como fórmula molecular, consistente com os resultados obtidos através de análise elementar (C, H, N).

As evidências acumuladas são consistentes para um

produto de cicloadição e permitem sugerir a estrutura 129 para o cicloaduto isolado:



Bastante satisfatória é a comparação entre os dados espectrais da 1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonilimino)-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (129) e da pirido[1,2-b]piridazina 130 (Tabela 3), preparada por Kascheres e Rodrigues⁷⁹ a partir da N-imida de piridínio (71) e ciclopropenimina 5; especialmente a correspondência na fragmentação observada através de espectrometria de massa:

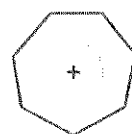
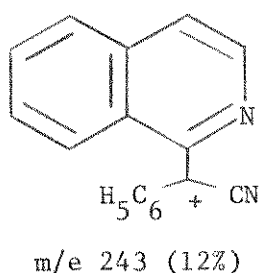
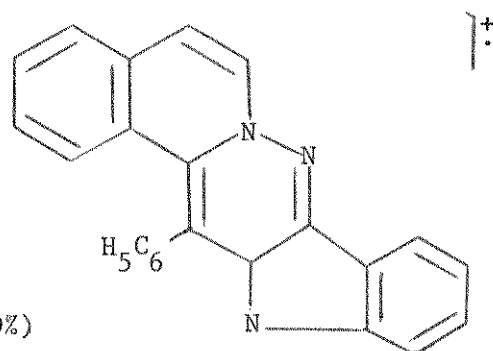
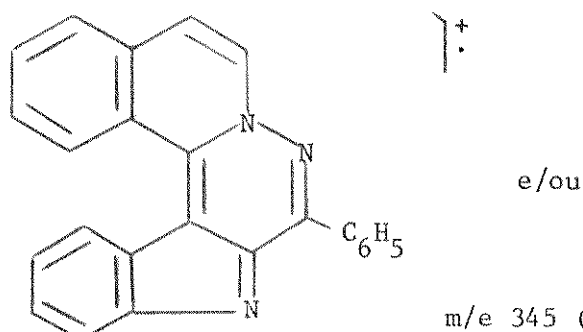
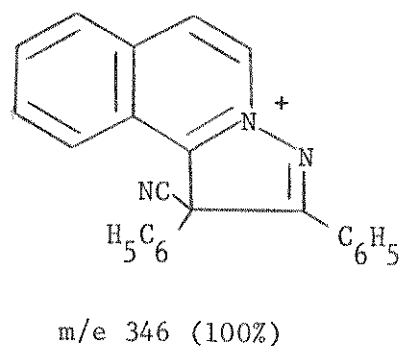
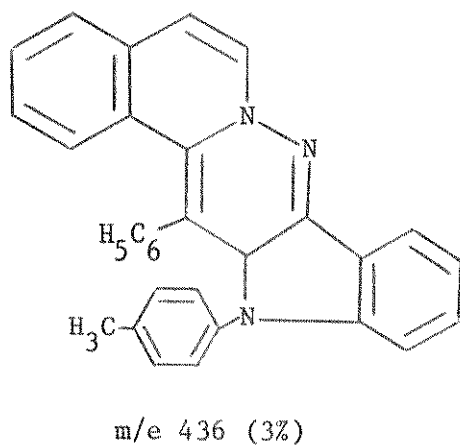
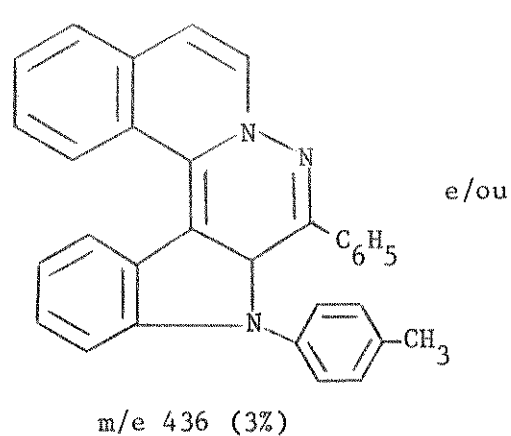
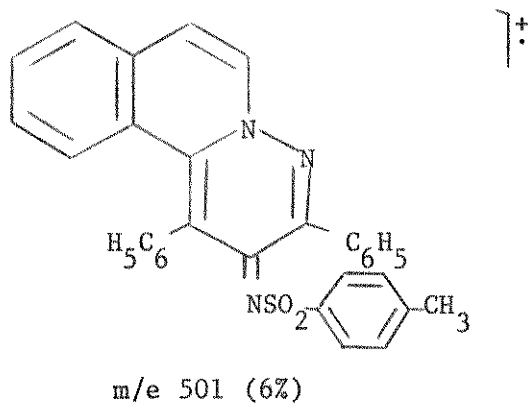
Tabela 3

Dados espectrais para a pirido[1,2-b]piridazina 130⁷⁹.

RMP (CDCl_3): δ 2,28 (s, 3H); 6,90-7,80 (m, 17H); 8,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

IV (KBr): 1638 (m); 1540 (m); 1453 (F); 1430 (F); 1265 (F) e 1128 (F).

E,M,: 451 (12%); 386 (24%); 297 (30%); 296 (100%); 295 (22%); 193 (23%); 91 (27%).



3.1.2. Reação com N-benzoilimida de isoquinolínio (131)

Ainda que a obtenção de um produto de cicloadição para a N-imida 80 não constitua uma reatividade diferenciada em relação à N-imida de piridínio (71), o comportamento de N-imidas substituídas poderia oferecer alguma indicação sobre os efeitos

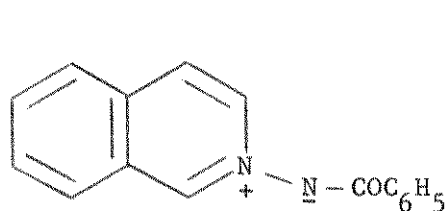
dos anéis isoquinolínicos e piridínicos na reatividade dos respectivos ilídeos.

N-benzoilimida de isoquinolínio (131), preparada a partir do iodeto de N-aminoisoquinolínio (79), e cloreto de benzoila, segundo o método de Agai e Lempert⁸⁰, reage com a ciclopropenimina 5 durante 10 dias, em refluxo com benzeno, fornecendo ao final uma solução vermelha que, após evaporação do solvente, permite isolar um sólido vermelho (p.f. 120,5-122,0°C e rendimento de 98%, após recristalizar de diclorometano-éter de petróleo) cujo espectro de RMP (CDCl_3) mostra tratar-se de um produto de cicloadição 1:1 envolvendo a participação do C-1 do anel isoquinolínico:

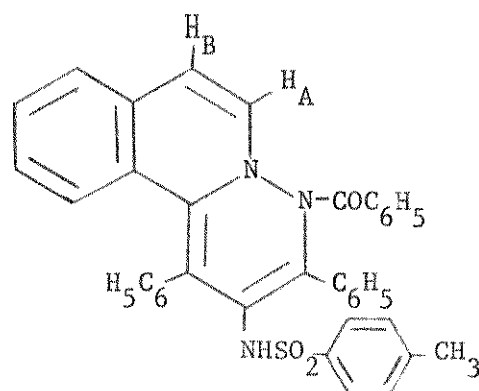
- singlete a $\delta 2,30$, com integração referente a três prótons, atribuído aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila ($\delta 2,12-2,76$ ⁶⁷).
- dubleto a $\delta 6,79$, com integração relativa a um próton e constante de acoplamento de 8,0 Hz atribuído ao H_B (β de um sistema enamínico).
- dubleto a $\delta 6,99$, com integração referente a dois prótons e constante de acoplamento de 9,0 Hz, correspondente aos prótons meta do grupo p-toluenosulfonila.
- multiplete na região $\delta 7,2-7,8$ com integração relativa a dezanove prótons aromáticos (prótons aromáticos benzenoídicos: $\delta 6,6-8,0$; não-benzenoídicos: $\delta 6,2-8,6$ ⁶⁸).
- multiplete na região $\delta 7,7-8,1$, correspondente a três prótons, atribuído aos prótons orto de um grupo benzoila (Ar-C=O : $\delta 7,8-8,2$ ⁸¹) e a próton H_A (α de um sistema enamínico).
- singlete mal resolvido a $\delta 8,52$ correspondente a um próton e que desaparece na presença de D_2O , atribuído a um próton lábil

do tipo NH ou OH.

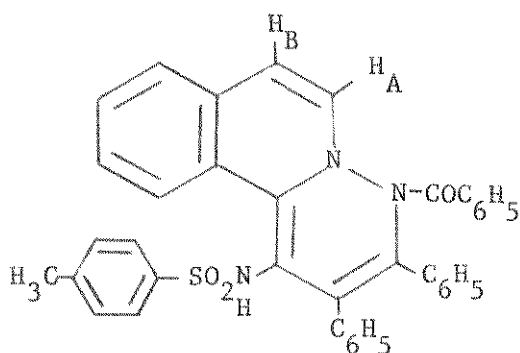
O espectro infravermelho mostra absorção a 1685 cm^{-1} , correspondente ao estiramento de carbonila em amidas⁷⁸, e a espectrometria de massa fornece íon molecular a m/e 607 representativo de um produto de cicloadição 1:1 de fórmula molecular $\text{C}_{38}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, confirmada através dos resultados de análise elementar (C, H, N). Os regioisômeros 132-134 representam as estruturas consistentes para o cicloaduto isolado; sendo que sua designação estrutural será discutida no item 3.3.1. (pg. 72).



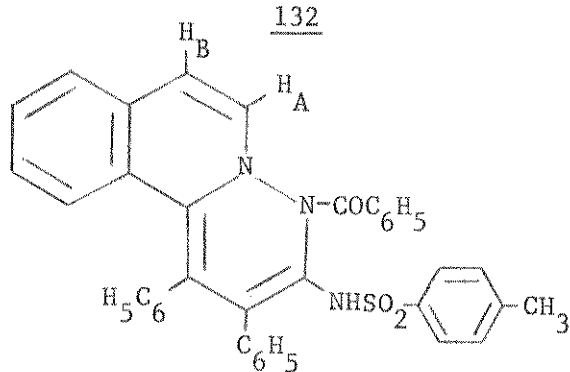
131



132



133



134

3.1.3. Reação com a N-carboetoximida de isoquinolínio (135)

Embora ainda não tenha sido possível definir (vide item 3.3.1., pág. 72) a estrutura do produto de cicloadição isolado para a reação da N-benzoilimida 131, a diferença de reatividade em relação à N-imida de piridínio (vide item 2.2., pág. 38), permite estender o estudo à N-carboetoximida de isoquinolí

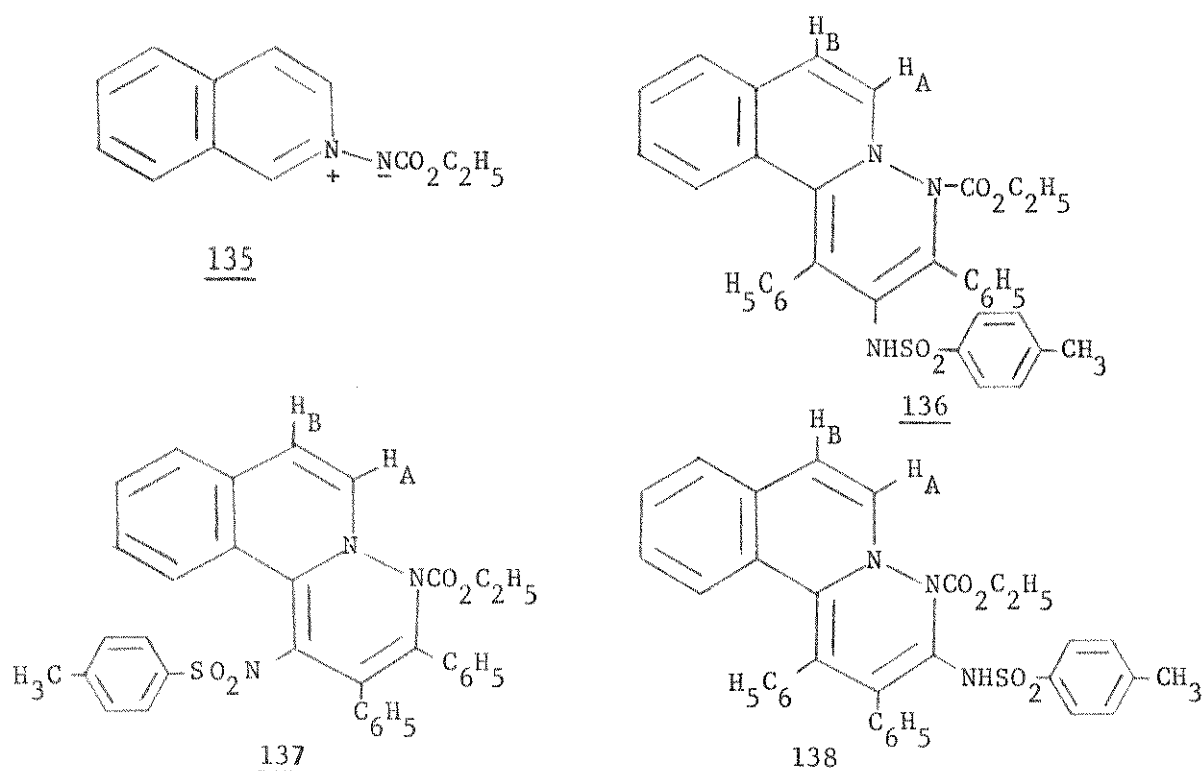
nio (135), preparada por acilação do iodeto de N-aminoisoquinolínio (79) com cloroformiato de etila⁸⁰.

Refluxo em benzeno, durante 24 horas, de uma mistura equimolar da N-imida 135 e ciclopropenimina 5 fornece uma solução vermelha que, após evaporação do solvente, permite isolar um sólido vermelho amorfo; purificação por filtração em gel de sílica fornece um sólido laranja (p.f. 117,0-118,0°C e 95% de rendimento) cujo espectro de RMP (CDCl_3) indica prontamente tratar-se de um produto de cicloadição 1:1 com incorporação de isoquinolina:

- triplete a $\delta 1,20$, com integração correspondente a três prótons e constante de acoplamento de 7,0 Hz, referente aos prótons metílicos de um grupo etoxila ($\delta 0,98-1,44$ ⁶⁷).
- singlete a $\delta 2,33$, referente a três prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila ($\delta 2,12-2,76$ ⁶⁷).
- quarteto a $\delta 4,10$, com integração relativa a dois prótons e constante de acoplamento de 7,0 Hz, atribuído aos prótons metilênicos de uma carboetoxila ($\delta 3,98-4,29$ ⁶⁸).
- dubleto a $\delta 6,80$, referente a um próton e constante de acoplamento de 8,0 Hz, atribuído ao próton H_B (β de um sistema enamínico): $\delta 7,06$ para H-5 em 128 (CDCl_3)⁵⁶.
- dubleto mal resolvido a $\delta 7,12$, com constante de acoplamento de 9,0 Hz e integração referente a três prótons, que mediante tratamento com D_2O passa a corresponder a dois prótons; atribuído a um próton lábil do tipo N-H e a dois prótons meta do grupo p-toluenosulfonila.
- multiplete na região $\delta 7,2-7,7$ correspondente a dezesseis prótons aromáticos⁶⁸.
- dubleto a $\delta 7,75$, com integração correspondente a um próton e

constante de acoplamento de 8,0 Hz, atribuído ao próton H_A (α de um sistema enamínico).

O íon molecular a m/e 575 indica um produto de cicloadição 1:1 consistente com a fórmula molecular $C_{34}H_{29}N_3O_4S$, confirmada através de análise elementar (C, H, N), para a qual as estruturas 136-138 são sugeridas:

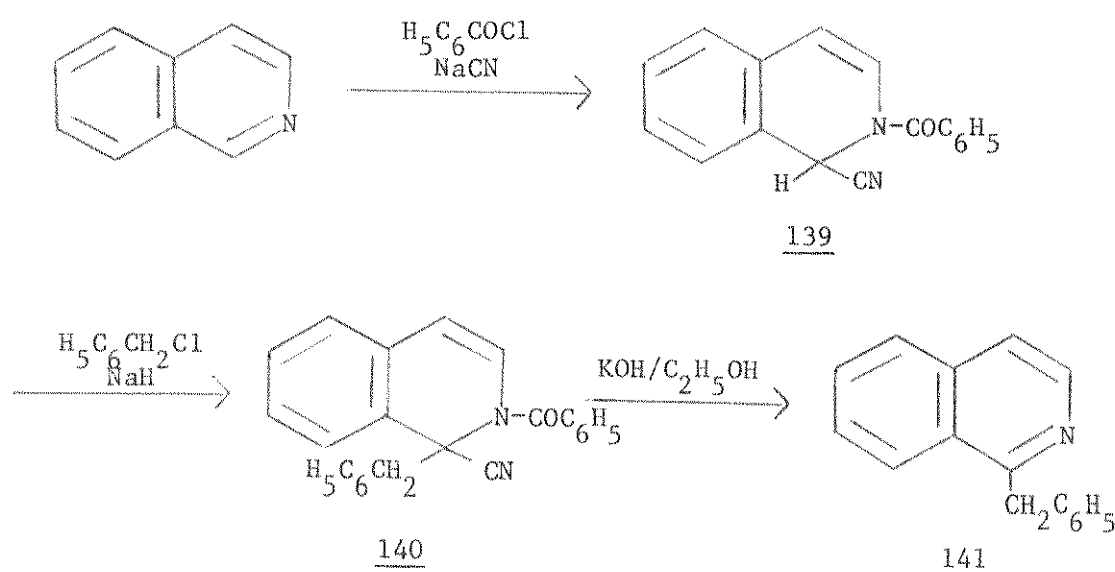


A hidrólise básica, em solução etanólica de KOH (10%) durante 38 horas em refluxo, permitiu isolar através de cristalização fracionada (diclorometano-éter de petróleo), p-toluenosulfonamida (32) em 70% de rendimento (p.f.: 136,5-137,0°C; liter.²⁰: 137°C). A parte solúvel em diclorometano-éter de petróleo foi cromatografada em gel de sílica fornecendo um óleo incolor (45% de rendimento) cujo espectro de RMP (CC_4) mostra saída dos grupos p-toluenosulfonila e carboetoxila:

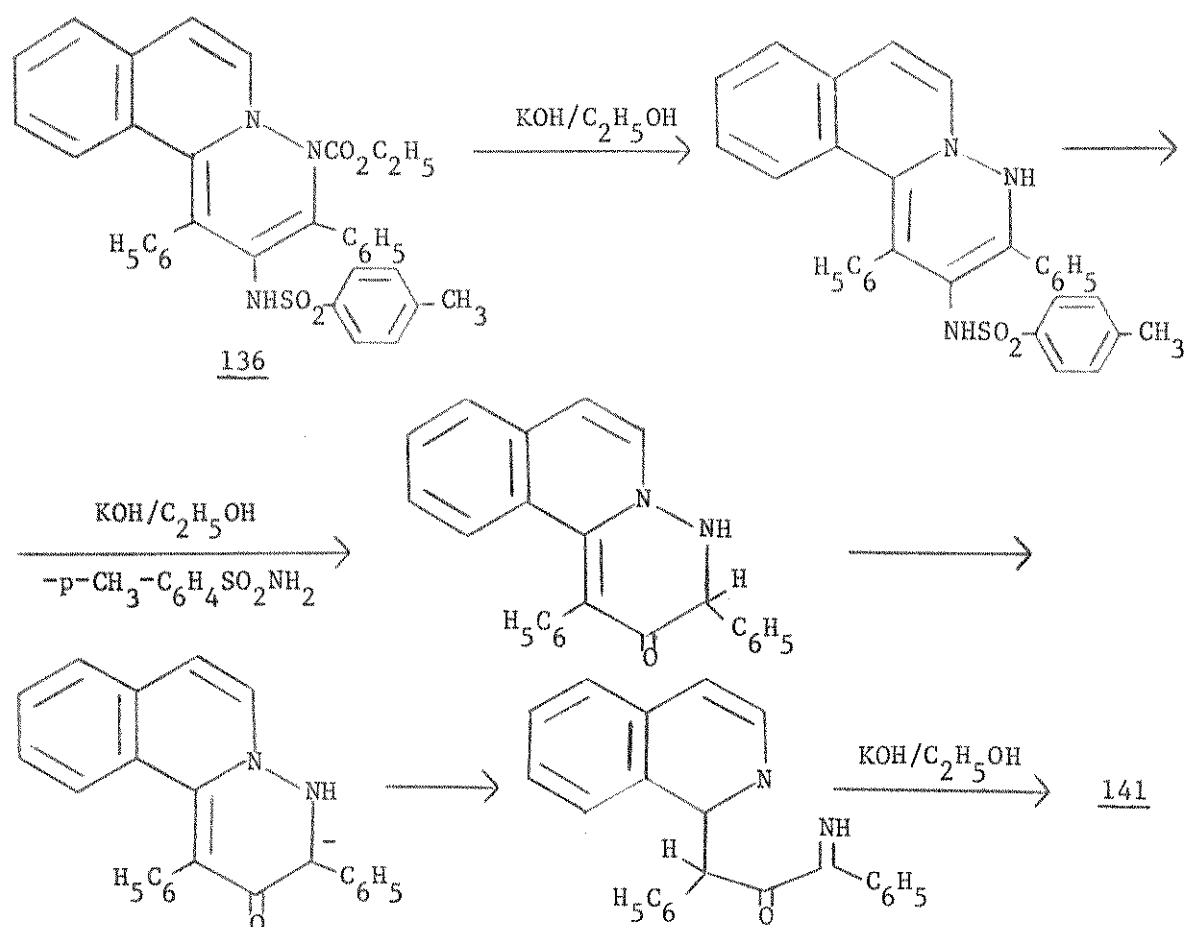
- singlete a δ 4,67, relativo a dois prótons, correspondente aos prótons metilênicos de um grupo benzílico.

- singlete a $\delta 7,28$ com integração relativa a cinco prótons aromáticos (aromáticos benzenoídicos: $\delta 6,6-8,0$ ⁶⁸).
- multiplete na região $\delta 7,4-8,3$, com integração correspondendo a cinco prótons, atribuído aos prótons do anel isoquinolínico.
- dubleto a $\delta 8,53$, com constante de acoplamento de 6,0 Hz e referente a um próton, atribuído ao H-3 (α ao nitrogênio) do anel isoquinolínico.

Absorções nas regiões de estiramento CH ($2900-3100\text{ cm}^{-1}$) e de sistemas aromáticos condensados ($1630-1450\text{ cm}^{-1}$) complementam os dados espectrais que permitem sugerir para o produto de hidrólise básica a estrutura de 1-benzilisoquinolina (141), confirmada através de comparação com o ponto de fusão e do espectro infravermelho de uma amostra de 1-benzilisoquinolina (141) preparada por método alternativo: o tratamento de 1-ciano-2-benzoil-1,2-diidroisoquinolina (139), preparada através de uma modificação do método de Reissert⁸², com hidreto de sódio em dimetilformamida e na presença de cloreto de benzila fornece, mediante hidrólise básica da diidroisoquinolina 140, a 1-benzilisoquinolina (141)⁸³:



A confirmação da 1-benzilisoquinolina (141) como produto de hidrólise básica do cicloaduto original permite eliminar a estrutura 137 sugerida inicialmente, devido à ausência de fenila em C-1 necessária à formação do radical benzílico em 141, da mesma maneira que favorece a estrutura 136 (para a qual é possível postular a formação de uma carbonila em C-2 através de hidrólise do grupo p-toluenosulfonamida e clivagem da ligação C₁-C₂, de acordo com o mecanismo sugerido), sendo que prova definitiva de estrutura será oferecida no item 3.3.2 (pág. 74).



3.2. Reações entre difenilciclopropenona (1) e N-imidas de isoquinolínio

O isolamento de cicloadutos em rendimentos elevados através das reações entre a ciclopropenimina 5 e as N-imidas de iso

quinolínio destaca a importância da presença do anel isoquinolínico para o caráter 1,3-dipolar desses ilídeos, quando apenas comportamento nucleofílico foi observado para a N-carboetoximida de piridínio (14) (vide ítem 2.1., pág. 24). Ainda que a reatividade demonstrada possa ser proveniente de um efeito combinado dos caracteres 1,3-dipolar e dipolarófilo das N-imidas de isoquinolínio e da ciclopropenimina 5, respectivamente, pareceu-nos de interesse investigar o comportamento da difenilciclopropenona (1) frente às N-imidas de isoquinolínio, especialmente quando se conhece o comportamento tipicamente nucleofílico das N-imidas de piridínio ao reagirem com difenilciclopropenona (1) fornecendo derivados de 1,3-oxazin-6-ona 88 e 89⁶⁰.

3.2.1. Reação com a N-imida de isoquinolínio (80)

A uma solução de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79) e difenilciclopropenona (1), em metanol e sob agitação magnética, a adição de trietilamina desenvolve uma coloração vermelha e após 3 horas, à temperatura ambiente, separa-se um sólido vermelho.

3.2.1.1. Fração insolúvel em metanol

O sólido vermelho insolúvel em metanol (p. f. 254-257°C e 33% de rendimento) mostrou íon molecular a m/e 350 (16%) e fragmento correspondente à perda de duas unidades de massa (m/e 348) cuja intensidade relativa ao íon molecular aumenta com a elevação de temperatura. Esse comportamento é consistente com uma mistura de um produto de cicloadição 1:1 (m/e 350) e seu respectivo produto de desidrogenação (m/e 348) e po-

de ser confirmado através do espectro de RMP (CDCl_3) da fração insolúvel em metanol:

- dubleto a $\delta 4,30$ e constante de acoplamento de 16,0 Hz atribuído a um próton metínico (H-1 a $\delta 4,56$, em 142^{56}) .
- dubleto mal resolvido a $\delta 5,85$ e constante de acoplamento de 16,0 Hz, atribuído a um próton metínico α ao nitrogênio (H-9b a $\delta 5,40$, em 142^{56}) .
- dubleto a $\delta 5,87$ e constante de acoplamento de 8,0 Hz atribuído a H_X (β de um sistema enamínico), por analogia à H-5 a $\delta 5,84$, em 142^{56}) .
- dubleto a $\delta 6,97$ e constante de acoplamento de 8,0 Hz atribuído a H_B em sistema heteroaromático (H-5 a $\delta 7,06$, em 128^{56}) .
- multiplete na região $\delta 7,2-7,8$ correspondente a prótons aromáticos ($\delta 6,6-8,0^{68}$) .
- dubleto a $\delta 8,07$ e constante de acoplamento de 8,0 Hz atribuído ao próton H_A de um sistema heteroaromático (H-4 a $\delta 8,11$, em 128^{56}) .
- multiplete na região $\delta 8,37-8,60$ atribuído aos prótons orto de um grupo Ar-C=N , por analogia aos prótons orto da fenila em C-2 de 89 ($\delta 8,32$, multiplete, 2H) 60 .

A presença do intermediário diidro, na fração insolúvel em metanol, foi confirmada ao submeter-se a mistura a refluxo, em benzeno e na presença de ar, durante 72 horas:

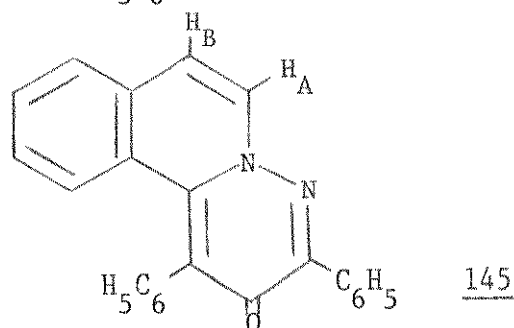
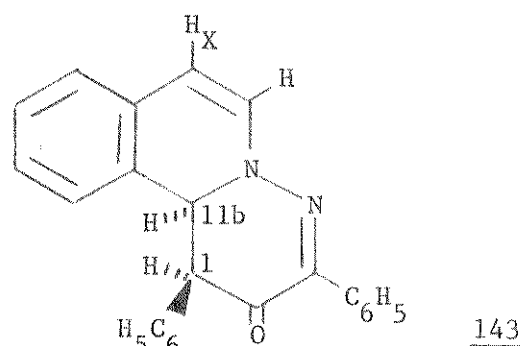
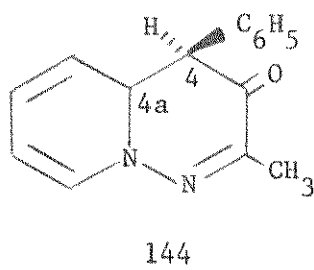
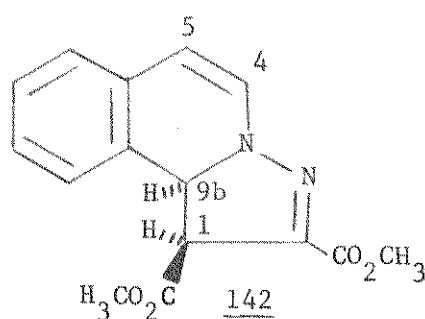
- o sólido incolor obtido (p.f. $270,0-270,8^\circ\text{C}$ e 100% de rendimento, após recristalizar de diclorometano-éter de petróleo) mostra ion molecular a m/e 348 (100%) com a intensidade do sinal a m/e 350 (0,4%) muito próxima à abundância isotópica esperada para as contribuições de ^{14}C e ^{18}O ($\sim 0,37\%$) e fórmula mínima

$C_{24}H_{16}N_2O$, determinada por análise elementar.

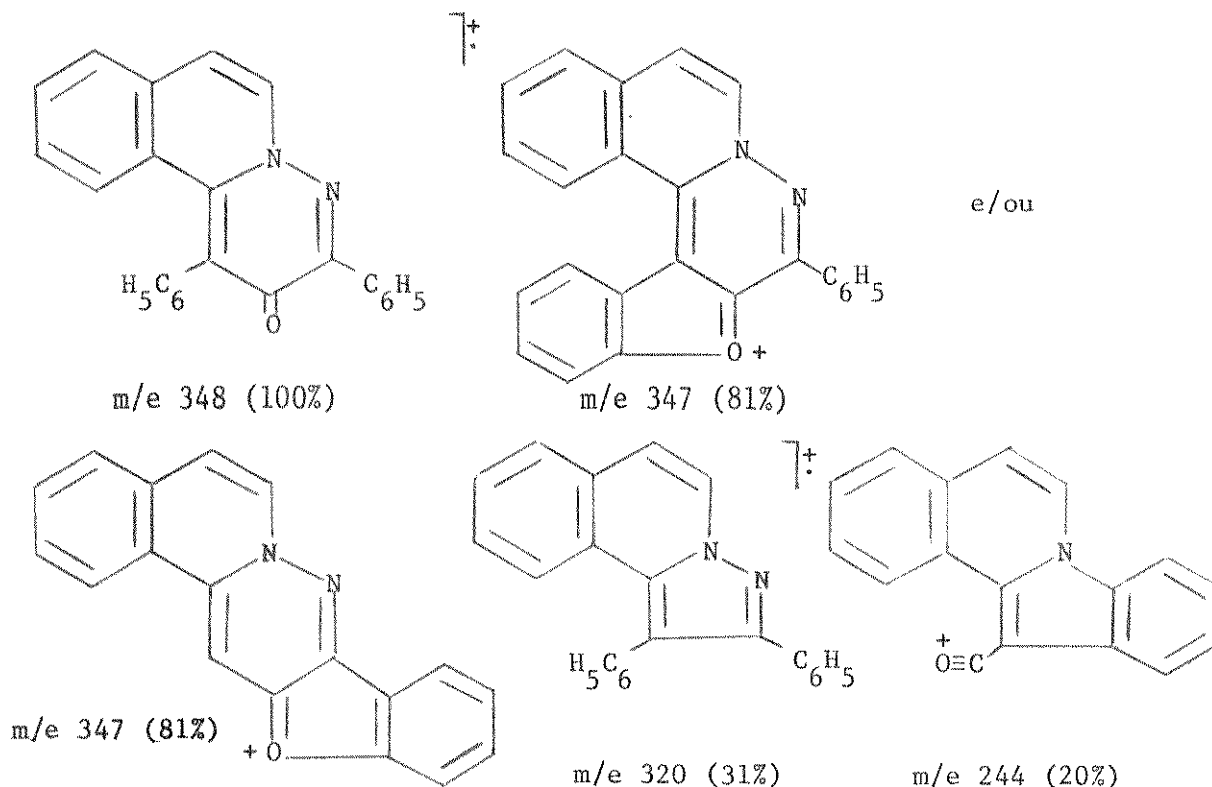
- o espectro de RMP não mostra a presença dos prótons metínicos ($\delta 5,85$ e $4,30$) e do dubleto a $\delta 5,87$ observados na mistura, permanecendo os demais sinais reportados com as intensidades relativas 1:12:1:2, respectivamente.

- desaparecimento da absorção de intensidade média, presente na fração insolúvel em metanol, a 1645 cm^{-1} e diminuição na intensidade relativa da absorção a 1665 cm^{-1} .

As informações acumuladas permitem indicar para o produto de cicloadição 1:1 a estrutura da 1,11b-diidropiridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona 143 e a constante de acoplamento observada ($J = 16,0\text{ Hz}$) para os prótons metínicos no intermediário diidro estabelece uma relação trans-diaxial para H-1 e H-11b por analogia à pirido[1,2-b]piridazinona 144 ($J_{H_4-H_{4a}} = 18,0\text{ Hz}$ ⁶⁶), definindo a regioquímica da cicloadição e o produto de aromatização do intermediário 143 como 1,3-difenil-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona (145).



A perda de hidrogênio a partir do íon molecular, pela sua intensidade relativa elevada, e a perda de benzonitrila a partir de $(M-1)^+$ são os fragmentos, além do íon molecular, mais importantes no espectro de massa de 145:



3.2.1.2. Fração solúvel em metanol

Da fração solúvel em metanol, após separação do sal de trietilamônio, obteve-se um óleo castanho que mediante cristalização em cicloexano fornece um sólido incolor (60 % de rendimento) com ponto de fusão (112,0-113,0°C) e espectro infravermelho idênticos ao β -aminoester 146 isolado por Kascheres e Marchi⁶³ através da reação entre a N-imida de piridínio (71) e difenilciclopropenona (1), em metanol. A formação do β -aminoester 146 em rendimento menor que no caso da N-imida 71 revela a competição exercida pelo caráter 1,3-dipolar da N-imida de isoquinolínio (80), favorecendo a formação do produto de cicloadição 1:1 143 em um comportamento até então não observado

nas reações de difenilciclopropenona (1) e ilídeos de nitrogênio^{60,63}.

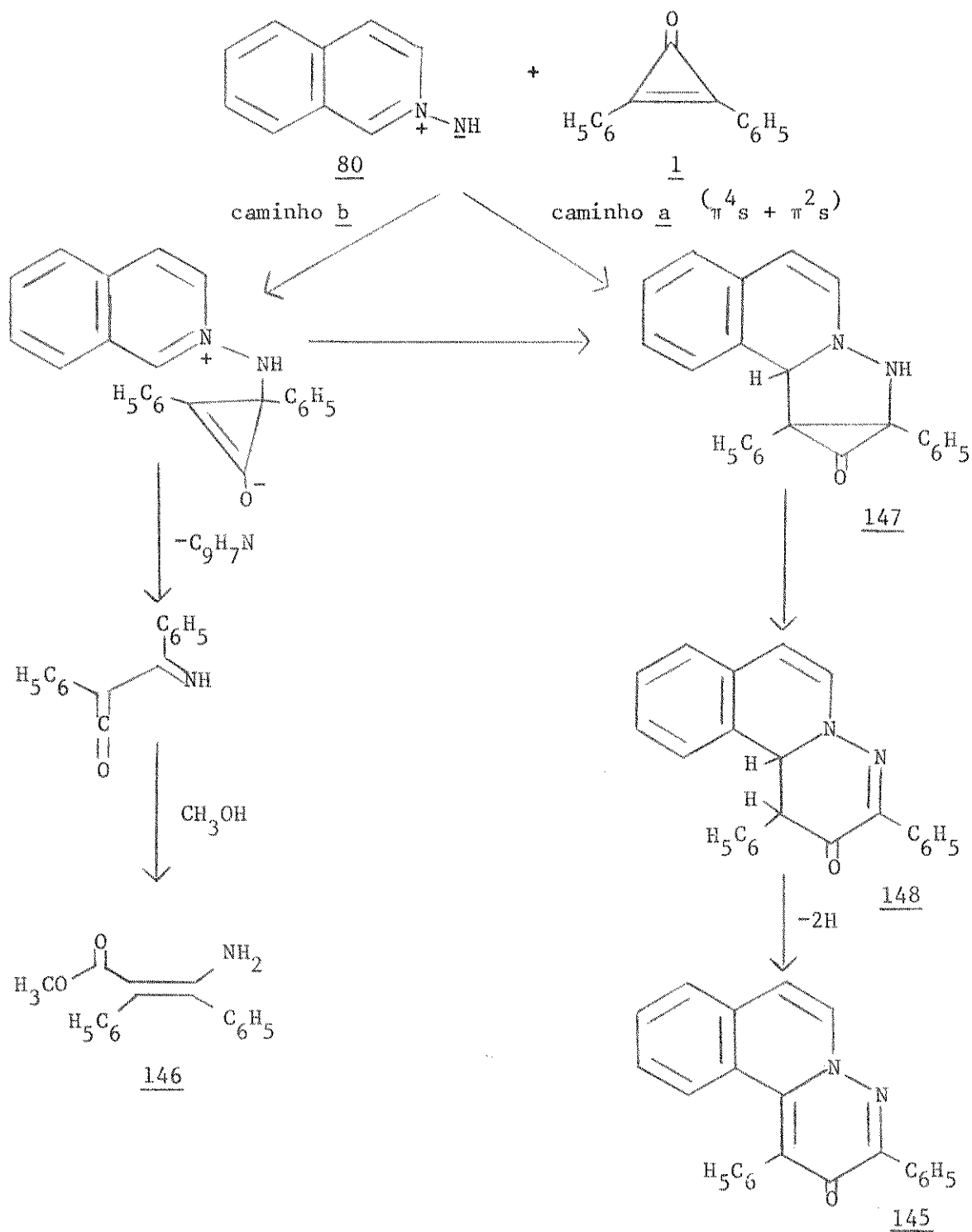
3.2.1.3. Mecanismo sugerido para a reação entre difenilciclopropenona (1) e N-imida de isoquinolínio (80)

A formação regioespecífica do intermediário 148 pode ser interpretada satisfatoriamente através de uma cicloadição 1,3-dipolar da N-imida 80 à ligação C=C da difenilciclopropenona (1), em um processo em única etapa envolvendo (4+2) elétrons π , com posterior abertura do intermediário 147 (caminho a). O intermediário diidro 148 pode sofrer uma fácil desidrogenação, especialmente favorecida pelo caráter aromático do produto 145 formado. Muito embora a configuração trans tenha sido indicada para o intermediário diidro 143 isolado, a formação inicial de um intermediário diidro cis não pode ser afastada visto que uma isomerização pode ser esperada nas condições básicas utilizadas, razão pela qual a estereoquímica de 148 não foi especificada.

O caráter nucleofílico, exclusivo nas reações com N-imidas de piridínio^{60,63}, ainda se mostra presente na N-imida 80 isolando-se o β -aminoéster 146 através de um ataque nucleofílico à C²⁽³⁾ da difenilciclopropenona (1) e posterior solvólise do intermediário cetênico 149 (caminho b). Por outro lado, um processo em etapas a partir do ataque nucleofílico do ilídeo também deve ser considerado como rota alternativa para a formação do cicloaduto 147, precursor das piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-onas 143 e 145 isoladas.

Esquema 8

Mecanismo sugerido para reação entre difenilciclopropenona (1) e N-imida de isoquinolínio (80).



A constatação pioneira de uma reação de cicloadição $[3 + 3]$ entre difenilciclopropenona (1) e ilídeo de isoquinolínio destaca a importante contribuição do núcleo isoquinolínico ao caráter 1,3-dipolar de N-imidas, ao mesmo tempo que permite a síntese de heterociclos com anéis de 6 membros condensados em uma complementação aos métodos de síntese de heterociclos de 5 membros condensados a partir de acetilenos e olefinas ativados^{55,56}.

3.2.2. Reação com a N-benzoilimida de isoquinolínio (131)

Os resultados alcançados com a N-imida 80 incentivaram-nos a investigar o comportamento de N-imidas substituídas de isoquinolínio, com o objetivo de estender as reações de cicloadição anteriormente observadas à síntese de novos heterociclos condensados.

O refluxo em benzeno, durante 96 horas, de uma mistura equimolar de N-benzoilimida de isoquinolínio (131) e difenilciclopropenona (1) fornece um óleo castanho que foi cromatografado em gel de sílica.

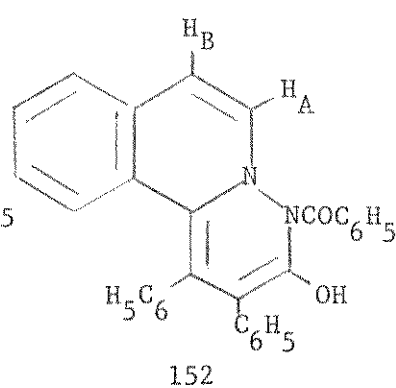
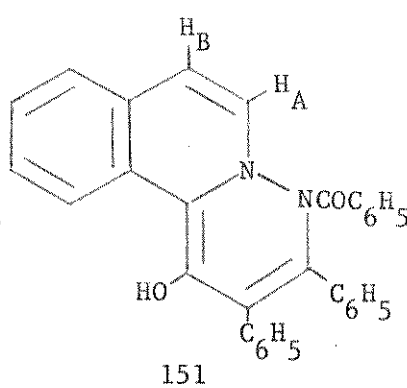
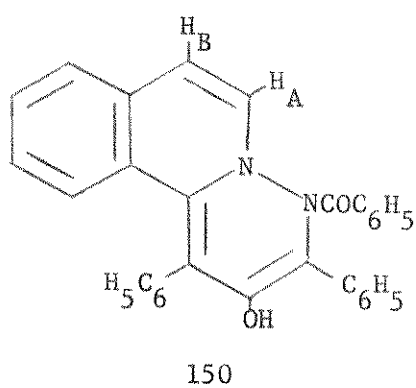
3.2.2.1. Fração eluída com benzeno

Utilizando-se benzeno como eluente isola-se um sólido incolor (41% de rendimento, após recristalizar de diclorometano-éter de petróleo) com ponto de fusão e espectro infravermelho coincidentes com os da 2,4,5-trifenil-1,3-oxazin-6-ona (89), isolada por Sasaki e colaboradores em 80% de rendimento a partir da N-benzoilimida de piridínio (15)⁶⁰.

3.2.2.2. Fração eluída com benzeno-
-éter etílico 1:1 (V/V)

Isola-se um sólido amarelo que, após re-
cristalização de diclorometano-éter de petróleo, apresenta pon-
to de fusão 252,6-254,0°C e rendimento de 28%, cujo espectro de
RMP (CDCl_3) mostra a incorporação do núcleo isoquinolínico em um
produto de cicloadição 1:1, através da participação do C-1 do a
nel isoquinolínico (nenhum sinal simples em campo baixo corres-
pondente a H-1):

- dubleto a $\delta 6,57$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e in-
tegração relativa a um próton, atribuído ao próton H_B (β de um
sistema enamínico).
- multiplete na região $\delta 7,0-7,6$ com integração referente a de-
zesseis prótons aromáticos⁶⁸.
- multiplete na região $\delta 7,6-8,0$ com integração correspondente a
cinco prótons, atribuído aos prótons orto e para de um grupo ben-
zoila⁸¹, ao próton H_A (α de um sistema enamínico) e a um próton
lábil do tipo OH cuja presença é confirmada pela absorção larga
a 3250 cm^{-1} , observada no espectro infravermelho.



O íon molecular a m/e 454 (95%) permite sugerir $C_{31}H_{22}N_2O_2$ para a fórmula molecular do produto de cicloadição, concordante com os resultados de análise elementar (C, H, N), e consistente com as estruturas regioisoméricas 150-152; sendo que a definição estrutural será oferecida no item 3.2.3.2. (pág. 65).

3.2.3. Reação com N-carboetoximida de isoquinolínio (135)

O quadro de reatividade das N-imidas de isoquinolínio, bem como a extensão das reações de cicloadição observadas para a difenilciclopropenona (1), completa-se com a N-carboetoximida de isoquinolínio (135) que fornece, após 16 horas em benzeno à temperatura ambiente, um óleo castanho como produto de reação.

3.2.3.1. Fração eluída com benzeno

A separação cromatográfica do óleo obtido fornece, na fração benzênica, um óleo castanho claro que cristaliza sob repouso fornecendo um sólido incolor (55% de rendimento, após recrystalizar de diclorometano-éter de petróleo) com ponto de fusão e absorções no infravermelho coincidentes com os valores observados, por Sasaki e colaboradores⁶⁰, para a 2-etoxi-4,5-difenil-1,3-oxazin-6-ona (88).

3.2.3.2. Fração eluída com benzeno- -clorofórmio 1:1 (V/V)

Isola-se um sólido amarelo que, recrystalizado de cicloexano, apresentou ponto de fusão 168,5-170,2°C e

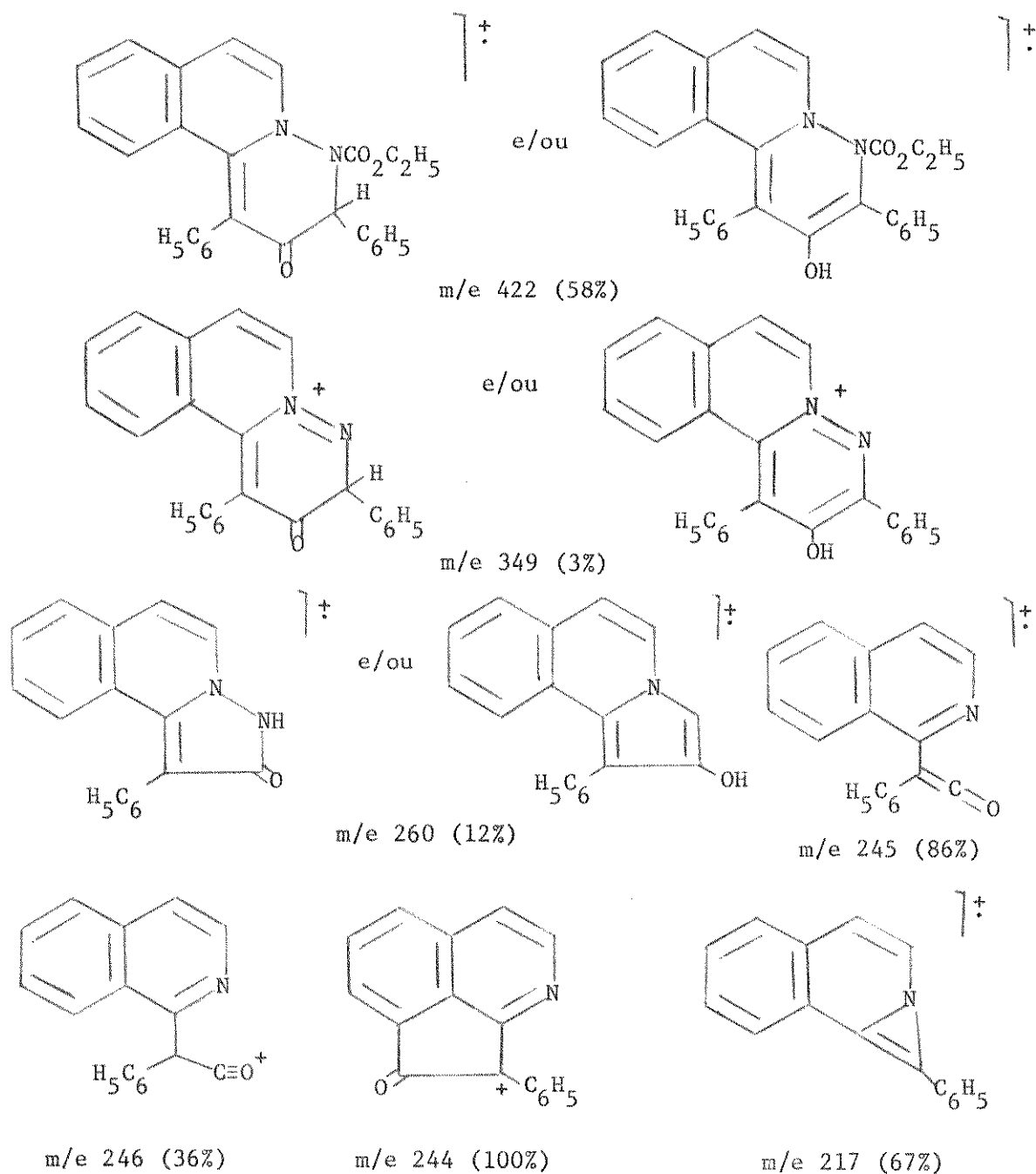
rendimento de 10% cujo espectro de RMP (CDCl_3) mostra tratar-se de um produto de cicloadição 1:1:

- triplete a $\delta 1,32$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e relativo a três prótons, atribuído aos prótons metílicos de um grupo etoxila⁶⁷.
- quarteto a $\delta 4,39$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e com integração referente a dois prótons, atribuído aos prótons metilênicos de um grupo carboetoxila⁶⁸.
- singlete mal resolvido a $\delta 5,92$ referente a um próton, atribuído ao próton metínico H_C α ao nitrogênio ($\delta 5,95$, para H-4a em 144⁶⁶).
- dubleto a $\delta 6,38$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e relativo a um próton, atribuído ao próton H_B (β de um sistema enamínico).
- multiplete na região $\delta 6,8-8,2$ com integração correspondendo a quinze prótons, atribuído aos prótons aromáticos⁶⁸ e ao próton H_A (α de um sistema enamínico).

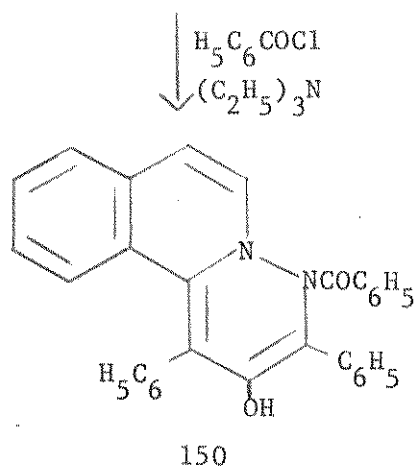
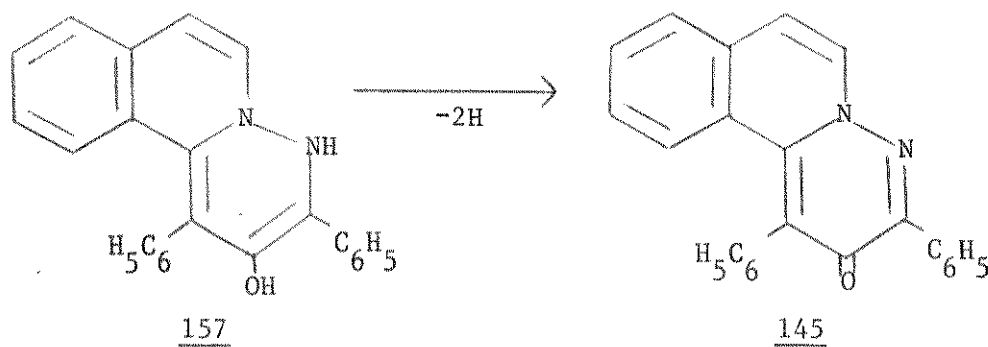
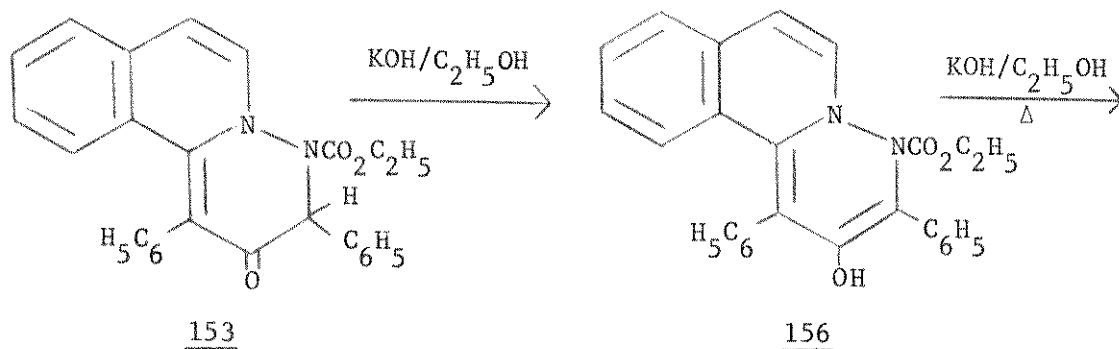
O ion molecular $\tilde{m}/e$ 422 (58%) é consistente com um produto de cicloadição 1:1 com formula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, confirmada através de análise elementar (C, H, N), apresentando uma absorção forte a 1743 cm^{-1} (para o estiramento de carbonila do grupo das uretanais: $1740-1690\text{ cm}^{-1}$ ⁷⁸) e para o qual as estruturas 153-155 são sugeridas.

Em presença de KOH (10%) em etanol, à temperatura ambiente e durante 67 horas, permite isolar por cromatografia em coluna um sólido amarelo (p.f. $114,5-116,0^\circ\text{C}$ e rendimento de 43%) que mostra evidências de tautomerização em meio básico:

cujo espectro de massa apresenta os fragmentos sugeridos a seguir:

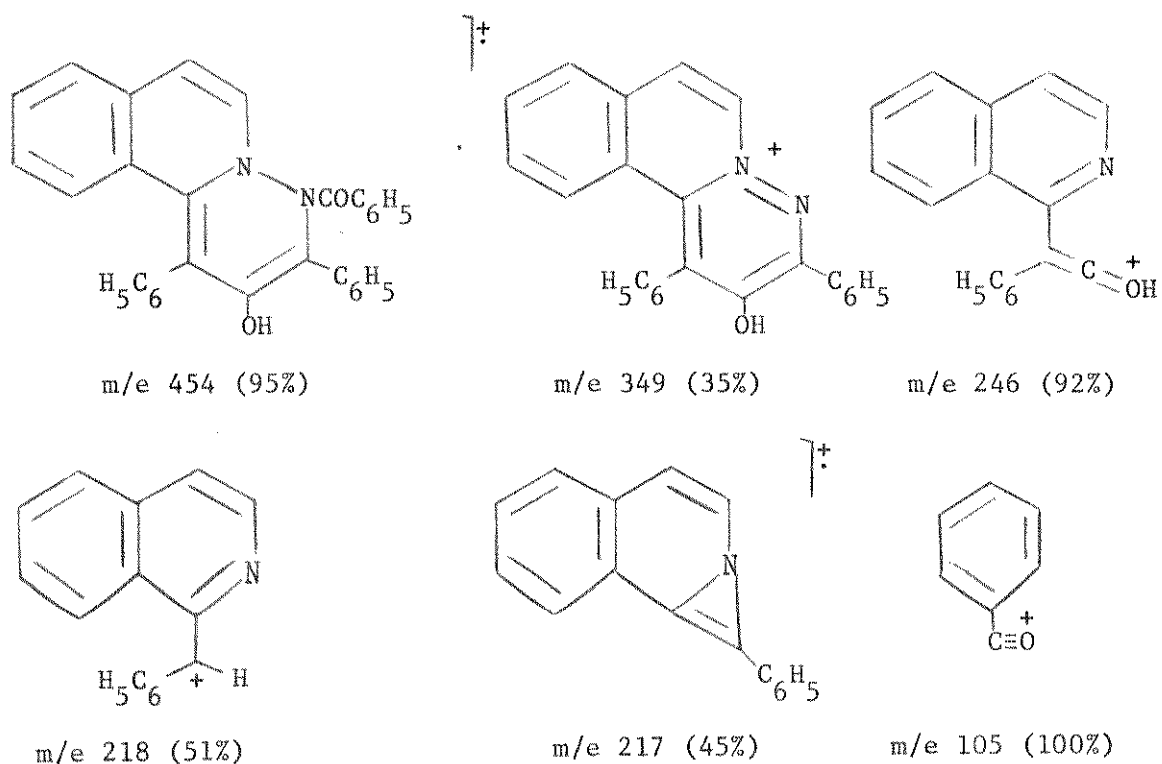


Da mesma maneira, a estrutura para o produto de tautomerização, também isolado na reação em refluxo (17% de rendimento), fica estabelecida como a 2-hidroxi-4-carboeto-xi-1,3-difenil-piridazino[6,1-a]isoquinolina (156):



O óleo amarelo, obtido em 16% de rendimento nas frações eluídas com benzeno-éter etílico 1:1 (V/V), foi caracterizado como produto de hidrólise da 2-hidroxipiridazino[6,1-a]isoquinolina 156 através do N-benzoil derivado 150 que apresentou ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos aos do produto de cicloadição 1:1 isolado na reação entre difenilciclopropeno (1) e N-benzoilimida de isoquinolínio (131), definindo-o como 2-hidroxi-1,3-difenil-4-benzoil-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (150) para o qual as estruturas abaixo são sugeridas para

os fragmentos observados em seu espectro de massa:



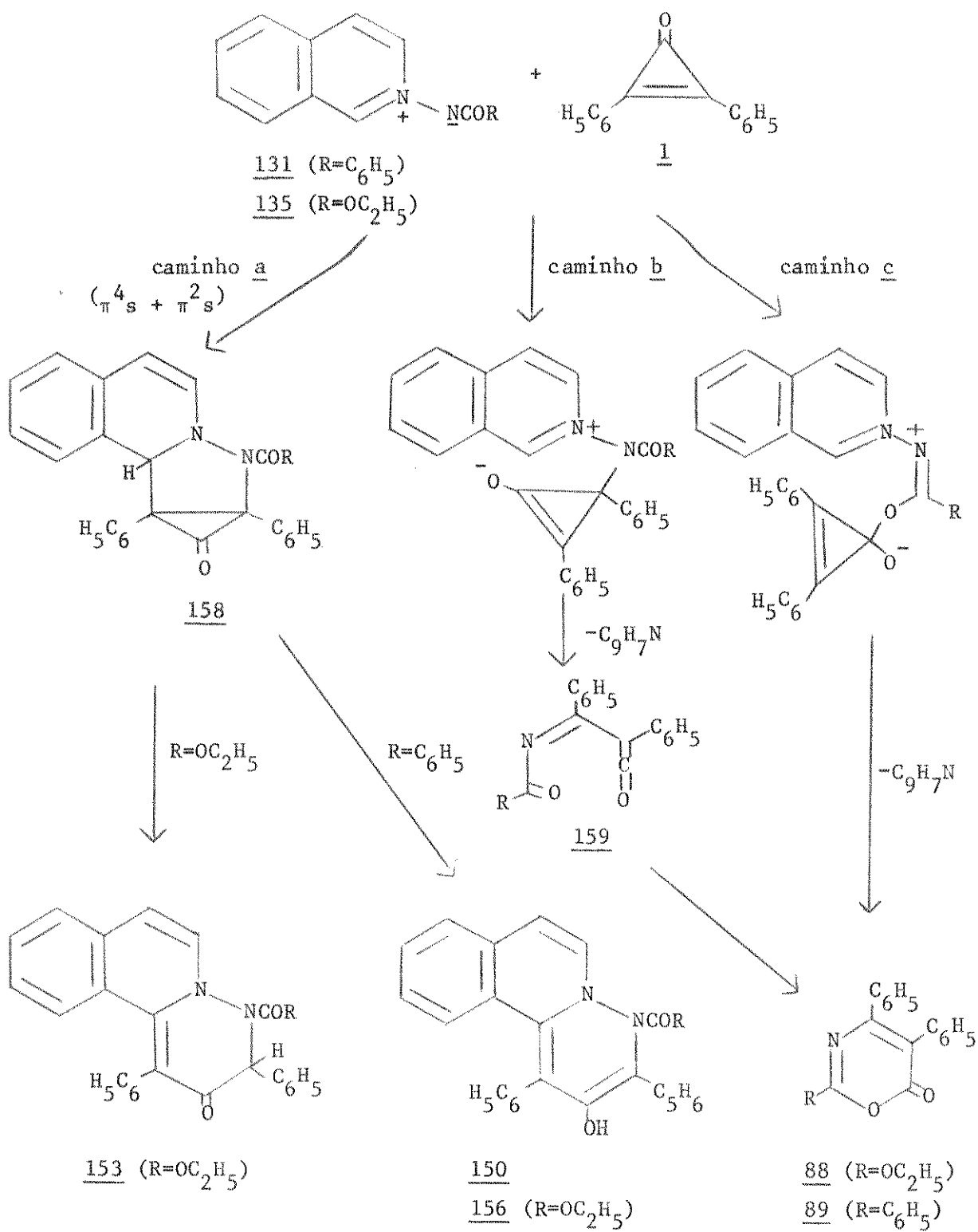
3.2.4. Mecanismo sugerido para a reação de N-imidas substituídas de isoquinolínio com difenilciclopropenona (1)

A utilização de N-imidas de isoquinolínio substituídas com grupos retiradores de densidade eletrônica permite o isolamento dos produtos de cicloadição 1:1 com a difenilciclopropenona (1), ainda que em rendimentos inferiores ao observado para a N-imida 80, enquanto se mantem o caráter nucleofílico, observado exclusivamente nas N-imidas de piridínio⁶⁰, que conduz à formação de 1,3-oxazin-6-onas.

A formação dos produtos de cicloadição 1:1 150 e 153 pode ser interpretada através de um processo em única etapa (caminho a) envolvendo 6 elétrons de um sistema π , de acordo com o mecanismo sugerido por Huisgen para as cicloadições 1,3-dipolares⁸⁴, que conduz inicialmente a um intermediário tetracíclico 158 e sua posterior abertura originando regioespecificamente

Esquema 9

Mecanismo sugerido para reações entre N-imidas substituídas de isoquinolinônio e difenilciclopropenona (1)



os cicloadutos 150 e 153. Alternativamente, o comportamento nucleofílico das N-imidas 131 e 135 pode conduzir também ao intermediário 158, através de ataque do ilídeo à $C^{2(3)}$ da difenilciclopropenona (1) - caminho b.

De acordo com o mecanismo sugerido por Sasaki e colaboradores⁶⁰ para a formação de 1,3-oxazin-6-onas (Esquema 3), o ataque nucleofílico das N-imidas 131 e 135 à $C^{2(3)}$ - caminho b - ou à C^1 - caminho c - conduz, através de eliminação de isoquinolina ao intermediário cetênico 159 que, mediante ciclização envolvendo 6 elétrons de um sistema π , leva às 1,3-oxazin-6-onas 88 e 89.

3.3. Correlação estrutural entre os cicloadutos derivados de difenilciclopropenona (1) e N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5)

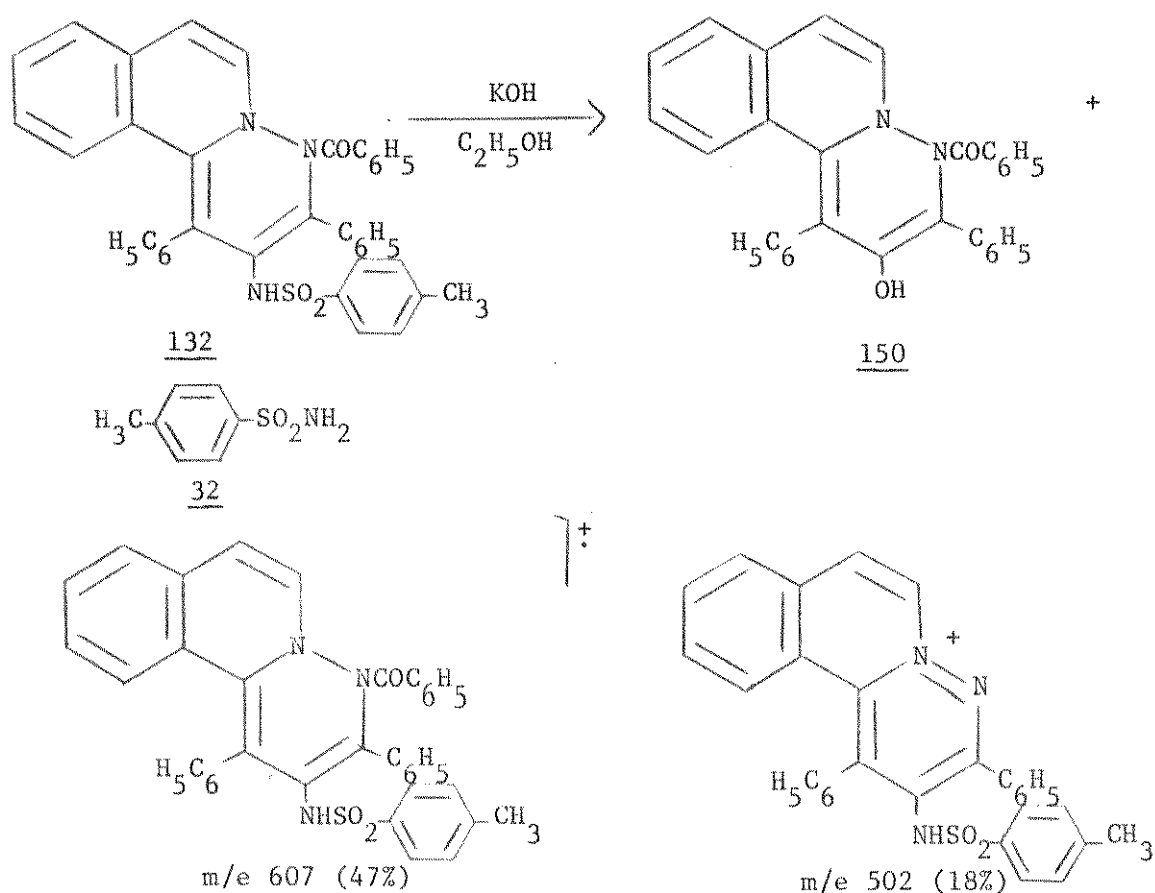
A definição da regioquímica da cicloadição para o intermediário 143 permitiu estabelecer as estruturas dos demais cicloadutos obtidos a partir da difenilciclopropenona (1), além de possibilitar uma via de correlação estrutural (Esquema 10) com os produtos de cicloadição derivados de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5).

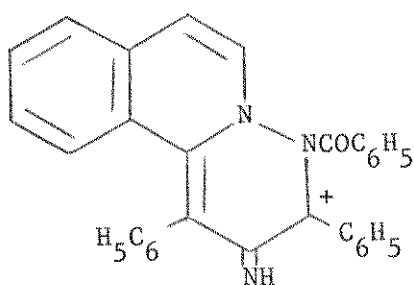
3.3.1. Hidrólise básica do produto de cicloadição entre N-benzoilimida de isoquinolíneo (131) e ciclopropenimina 5

O sólido vermelho isolado em 98% de rendimento na reação entre a ciclopropenimina 5 e N-imida 131, para o qual as estruturas 132-134 foram inicialmente sugeridas (vide item 3.1.2,

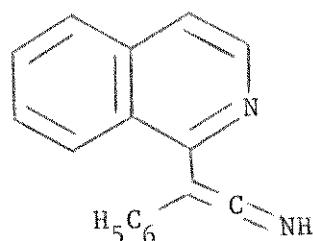
pág. 50), foi refluxado durante 36 horas em uma solução etanólica de KOH (10%). Após evaporar o solvente, o tratamento do resíduo com água destilada precipita um sólido amarelo que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo, fornecendo um sólido amarelo (50% de rendimento) com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos aos da 2-hidroxi-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina 150. A neutralização da fase aquosa permite isolar um sólido incolor com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos à p-toluenosulfonamida (32)²⁰, em 100% de rendimento.

Esse resultado define a regioquímica do produto de cicloadição da ciclopropenimina 5, estabelecendo-o como 1,3-difenil-4-benzoil-2-(p-toluenosulfonamido)-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (132) para a qual são sugeridas as estruturas abaixo para os principais fragmentos observados no espectro de massa:

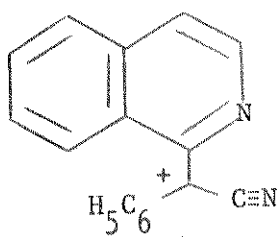




m/e 452 (15%)



m/e 244 (30%)



m/e 243 (16%)



m/e 105 (100%)

3.3.2. Hidrólise básica do produto de cicloadição entre N-carboetoximida de isoquinolínio (135) e ciclopropenimina 5

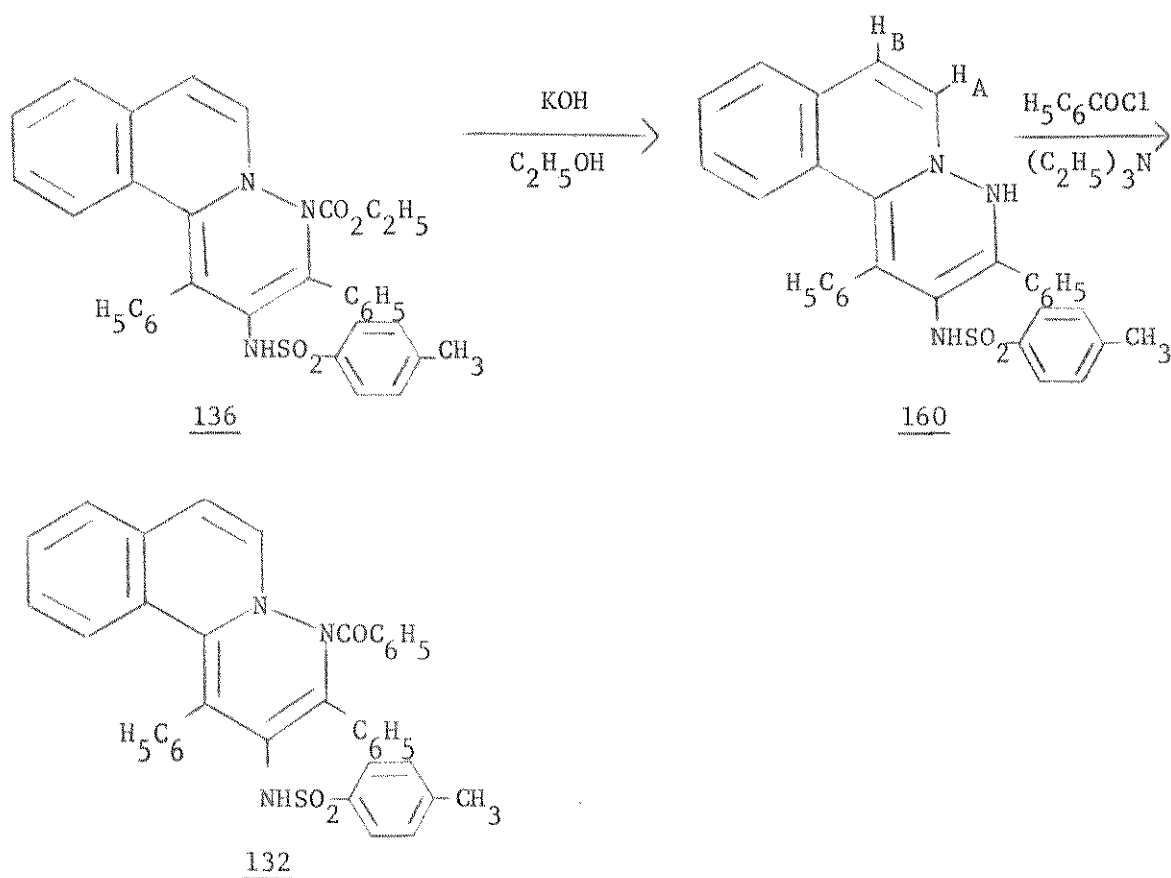
A hidrólise alcalina, em refluxo prolongado, do produto de cicloadição da N-imida 135 já havia fornecido evidências a favor da estrutura 136, dentre os três regioisômeros inicialmente sugeridos (vide item 3.1.3, pág. 54). O refluxo durante 6 horas e na presença de solução etanólica de KOH (10%) fornece, após tratamento do resíduo com água destilada, um sólido laranja insolúvel que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo (p.f. 245,0-246,5°C e rendimento de 60%) cujo espectro de RMP (CDCl_3) indica a saída do grupo carboetoxila:

- singlete a $\delta 2,30$ com integração relativa a três prótons atribuído aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila⁶⁷.
- dubleto a $\delta 6,72$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e relativo a um próton H_B (β de um sistema enamínico).
- dubleto mal resolvido a $\delta 7,03$, com constante de acoplamento de 9,0 Hz e integração correspondente a três prótons, que apre-

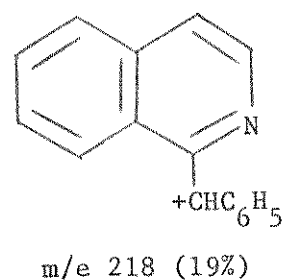
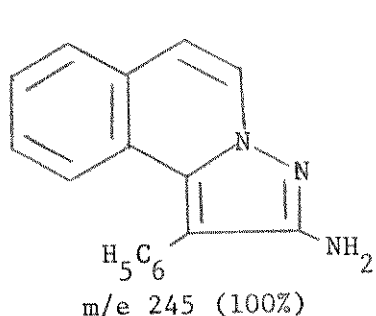
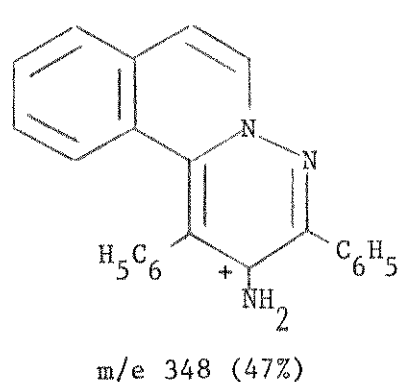
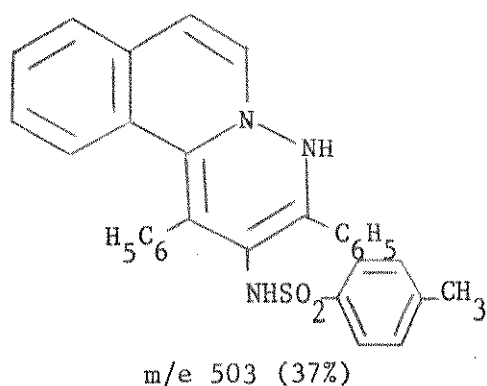
senta melhor resolução e integração correspondente a dois prótons na presença de D_2O ; atribuído aos prótons meta do grupo p-toluenosulfonila e a um próton lábil do tipo NH.

- multiplete na região $\delta 7,2-8,0$, relativo a dezoito prótons, atribuído aos prótons aromáticos⁶⁸, ao próton H_A (α de um sistema enamínico) e a um próton lábil do tipo NH.

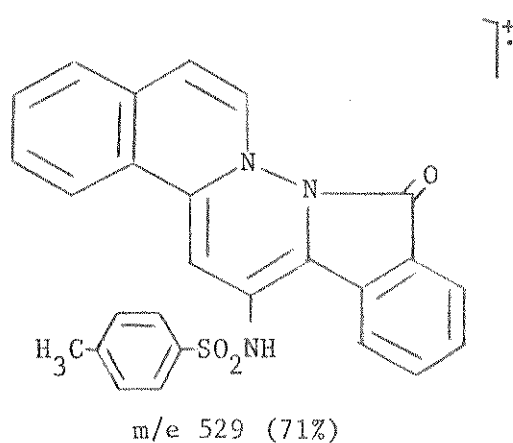
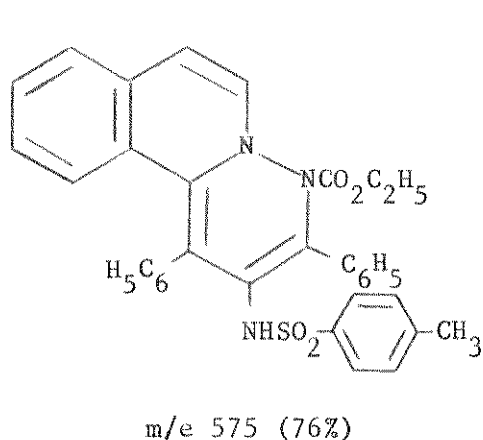
A hidrólise do grupo carboetoxila confirma-se pela ausência de absorção na região $1650-2000\text{ cm}^{-1}$ no espectro infravermelho e o íon molecular a $m/e\ 503$ (36%) permite sugerir a estrutura 160 consistente com os demais dados espectrais e confirmada através do tratamento com cloreto de benzoila, na presença de trietilamina, ao fornecer quantitativamente um sólido vermelho com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos à piridazino[6,1-a]isoquinolina 132:

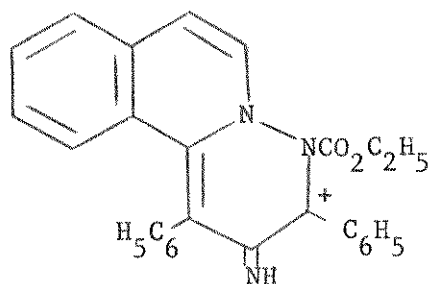


As estruturas indicadas a seguir representam uma sugestão para os principais fragmentos observados no espectro de massa do produto de hidrólise 160 e embora as tentativas de oxidação de 160 para o seu respectivo produto de desidrogenação 129

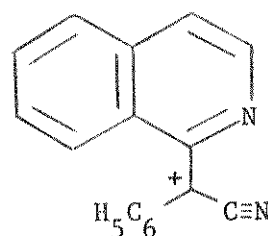


(refluxos em benzeno, tolueno e dimetilformamida em presença de Pd-C (10%) e à temperatura ambiente com tetraacetato de chumbo) não tenham alcançado sucesso, a sua conversão para o derivado N-benzoil 132, permite estabelecer definitivamente a estrutura





m/e 420 (15%)



m/e 243 (100%)

do produto de cicloadição entre ciclopropenimina 5 e N-carboeto-
ximida 135 como 4-carboeto-1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonami-
do)-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (136) para a qual as estru-
turas anteriores são sugeridas para os principais fragmentos ob-
servados no espectro de massa.

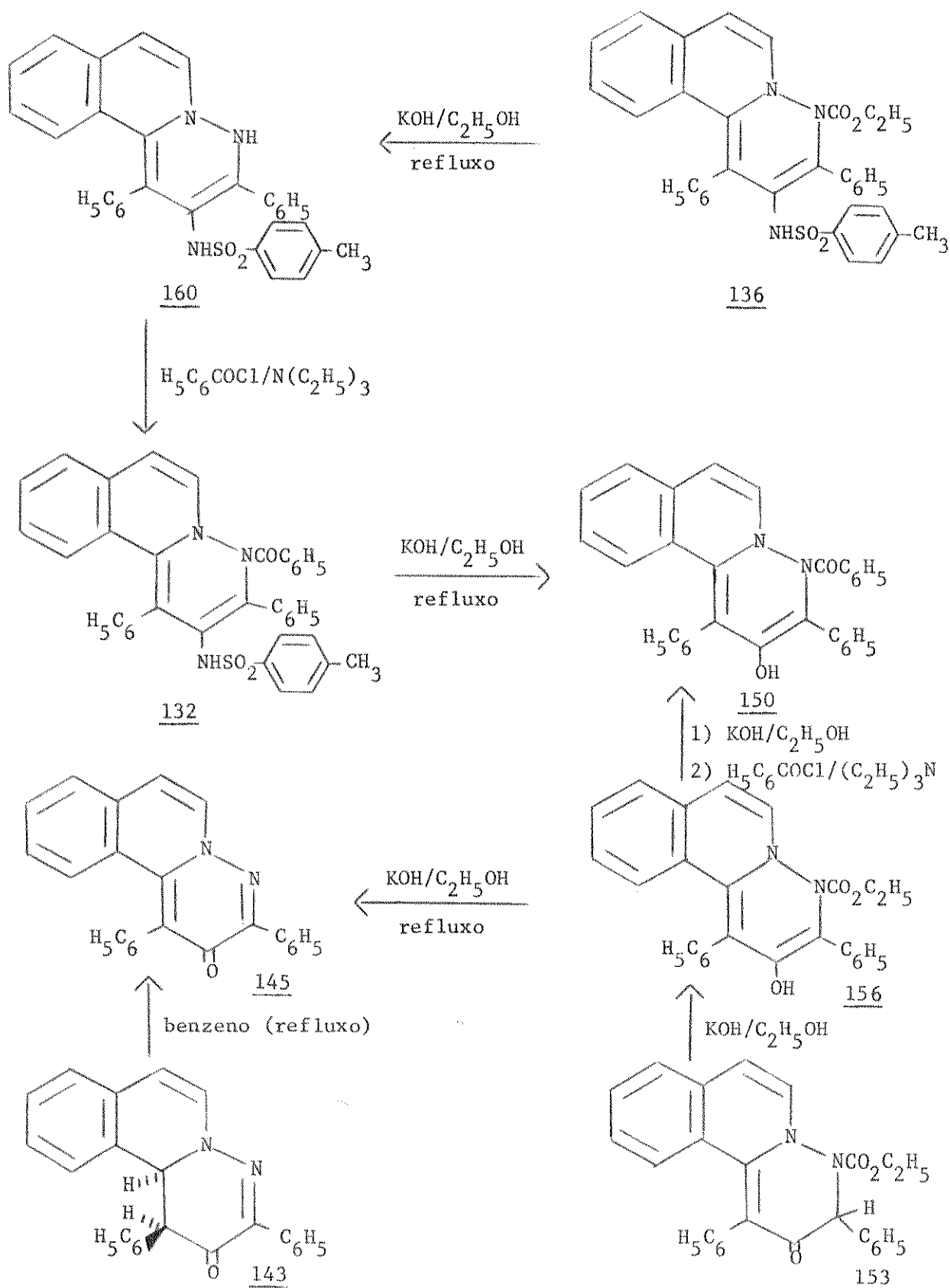
3.4. Mecanismo geral sugerido para as cicloadições envolvendo a ciclopropenimina 5

A diferença mais marcante, ao se comparar as reações com N-
imidaz de isoquinolínio até aqui descritas para a ciclopropeni-
mina 5 e difenilciclopropenona (1), está na formação exclusiva
de produtos de cicloadição 1:1, quando se emprega a cicloprope-
nimina 5, em rendimentos elevados a ponto de se transformar em
um método sintético atrativo para a preparação de derivados de
piridazino[6,1-a]isoquinolina. A mudança do grupo funcional
(carbonila em 1 e N-p-toluenosulfonilimino em 5) ao mesmo tempo
que responde por uma diminuição na reatividade da ciclopropeni-
mina 5 torna predominante o seu caráter dipolarófilo, a ponto de
nenhum produto de eliminação de isoquinolina (predominante nas
reações com difenilciclopropenona) ter sido isolado em suas rea-
ções com N-imidas de isoquinolínio.

Um processo de cicloadição 1,3-dipolar (Esquema 11 — cami-

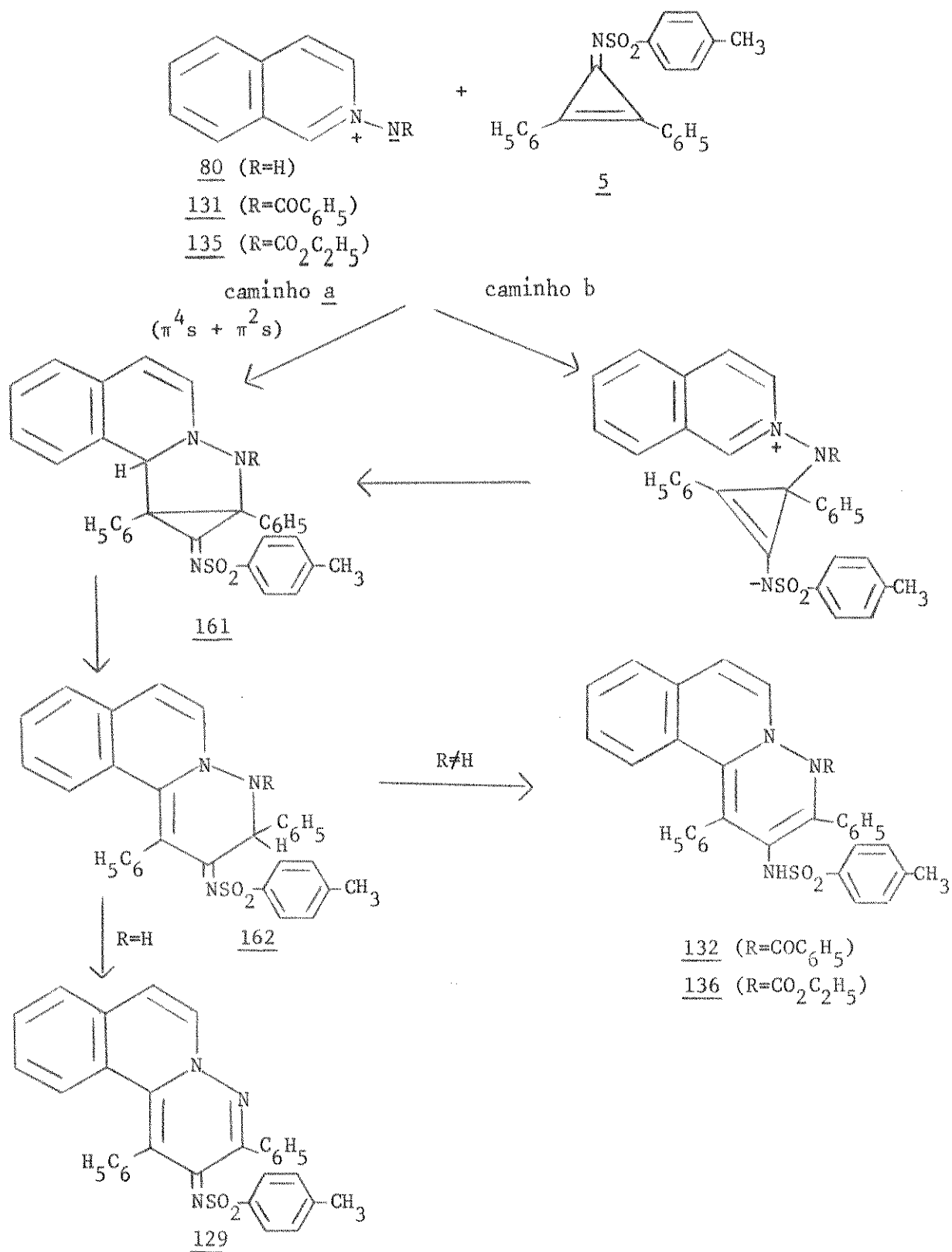
Esquema 10

Esquema geral de correlação entre os cicloadutos derivados de ciclopropenimina 5 e difenilciclopropenona (1).



Esquema 11

Mecanismo geral para reação entre ciclopropenimina 5 e N-imidas de isoquinolínio.



nho a), envolvendo a formação do intermediário tetracíclico 161 em uma única etapa, através da participação de seis elétrons de um sistema π , interpreta satisfatoriamente a formação regioespecífica dos cicloadutos isolados através de um possível intermediário diidro 162 que, por desidrogenação ($R=H$), leva à formação do sistema heteroaromático 129 ou, através de tautomerização ($R\neq H$), aos derivados de piridazino 6,1-a isoquinolina 132 e 136 isolados.

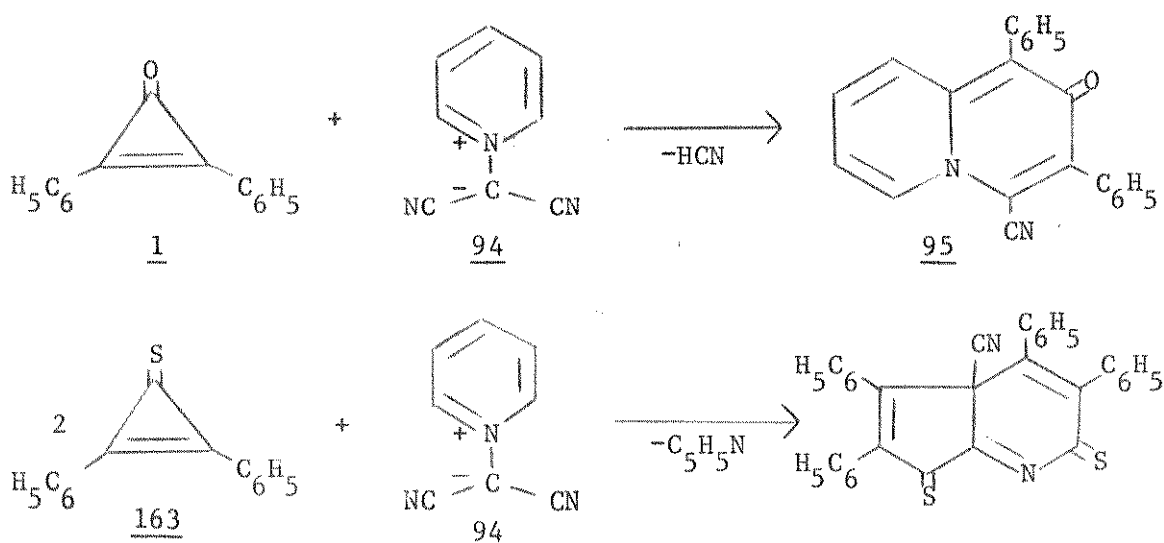
Ainda que nenhum produto proveniente de eliminação de isoquinolina, característico do comportamento nucleofílico desses ilídeos com difenilciclopropenona (1), tenha sido isolado nas reações com a ciclopropenimina 5, não é possível eliminar um ataque nucleofílico da N-imida ao $C^{2(3)}$ da ciclopropenimina (caminho b) como caminho alternativo para a formação do intermediário 161, precursor sugerido (caminho a) para os cicloadutos isolados.

Finalmente, a ciclopropenimina 5 apresenta-se como o primeiro sistema conhecido para o qual é possível constatar experimentalmente o maior caráter 1,3-dipolar dos ilídeos de isoquinolínio, em relação aos ilídeos correspondentes de piridínio.

CAPÍTULO 4

REAÇÕES ENTRE N-(P-TOLUENOSULFONIL)DIFENILCICLOPROPENIMINA
(5) E METILÍDEOS DE PIRIDÍNIO, ISOQUINOLÍNIO E QUINOLÍNIO.

Os resultados alcançados para as N-imidas de piridínio e isoquinolínio investigadas demonstraram diferenças marcantes entre a reatividade de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e difenilciclopropenona (1) que poderiam se estender aos metilídeos correspondentes. Enquanto a reatividade de difenilciclopropenona (1) frente a metilídeos monosubstituídos de piridínio, reportada por Eicher e colaboradores⁵⁹, é consistente com a formação de derivados de 2-pironas através de eliminação de piridina, o comportamento reportado para metilídeos disubstituídos apresenta-se aparentemente dependente da natureza dos substituintes^{64,65} e diferenciado em relação à difenilciclopropenona (163)⁶⁵, motivando o estudo inicial sobre a reatividade da ciclopropenimina 5 frente a metilídeos disubstituídos de pi-

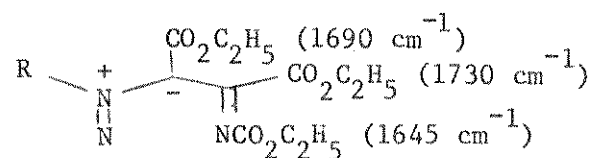


ridínio e isoquinolínio.

4.1. Reações com cianocarboetoximetilídeos de piridínio (59), 4-picolínio (164) e 3,5-lutidínio (165)

Enquanto nenhuma reação foi observada para o refluxo em acetonitrila, durante 7 dias, de uma mistura equimolar da ciclopropenimina 5 e do dicianometilídeo 94⁷⁹, a reação com os cianocarboetoximetilídeos de piridínio (59), 4-picolínio (164) e 3,5-lutidínio (165) forneceu produtos de adição 1:1 em rendimentos elevados, onde a presença do anel piridínico é prontamente determinada pelos sinais no espectro de RMP correspondentes aos prótons α e confirmado através de análise elementar.

O espectro infravermelho dos produtos isolados apresenta absorção média na região $2195\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$, atribuída à presença de nitrila conjugada (para 59, $\nu_{\text{CN}} = 2185\text{ cm}^{-1}$ ^{43b}) e absorção forte na região $1690\text{--}1706\text{ cm}^{-1}$ atribuída a um grupo carboetoxila participando na deslocalização de carga negativa, como em 169⁸⁵:

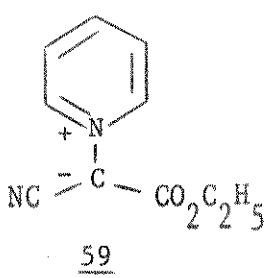
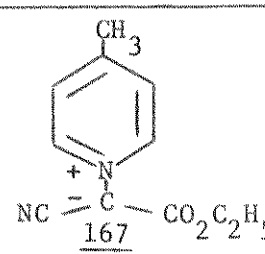
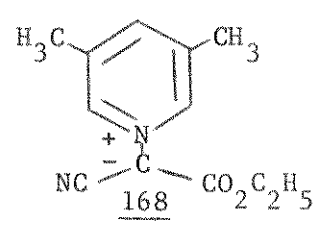


169

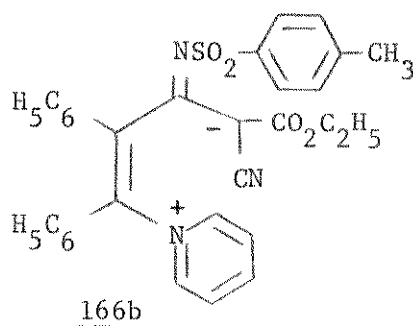
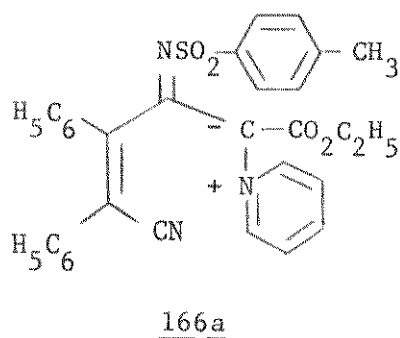
Com os dados espectrais anteriores, uma vez que o espectro de massa não apresenta íon molecular ou fragmentos informativos, as estruturas 166a-e são sugeridas para o produto isolado a partir do metilídeo 59, sendo possível sugerir estruturas análogas como possibilidades para os adutos 167 e 168 em virtude da correspondência entre os dados espectrais (infravermelho e RMP) e comportamento químico (item 4.1.1., pág. 84) dos três adutos

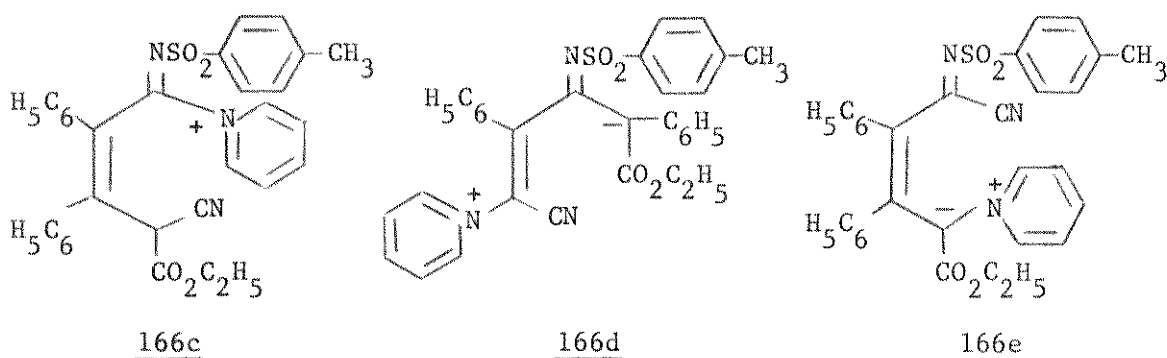
Tabela 4

Espectro de RMP e rendimentos para os produtos de reação entre ciclopropenimina 5 e cianocarboetoximetilídeos 59, 164 e 165.

Metilídeo	Produto isolado	Rendimento	RMP
 <u>59</u>	<u>166</u>	90%	$\delta(\text{CD}_3\text{CN})$: 8,67 (d, largo, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H); 8,44 (t, largo, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 1H); 7,8-8,2 (largo, 2H); 7,77 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H); 6,8-7,4 (m, 12H); 4,53 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H); 2,37 (s, 3H); 1,57 (t, largo, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H).
 <u>167</u>	<u>167</u>	90%	$\delta(\text{CD}_3\text{CN})$: 8,50 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H); 7,5-7,9 (m, 4H); 6,8-7,4 (m, 12H); 4,48 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 1,52 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H).
 <u>168</u>	<u>168</u>	94%	$\delta(\text{CDCl}_3)$: 8,43 (s, 2H); 7,6-7,9 (m, 3H); 6,6-7,3 (m, 12H); 4,40 (q, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 2H); 2,33 (s, largo, 9H); 1,40 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H).

1:1 isolados:





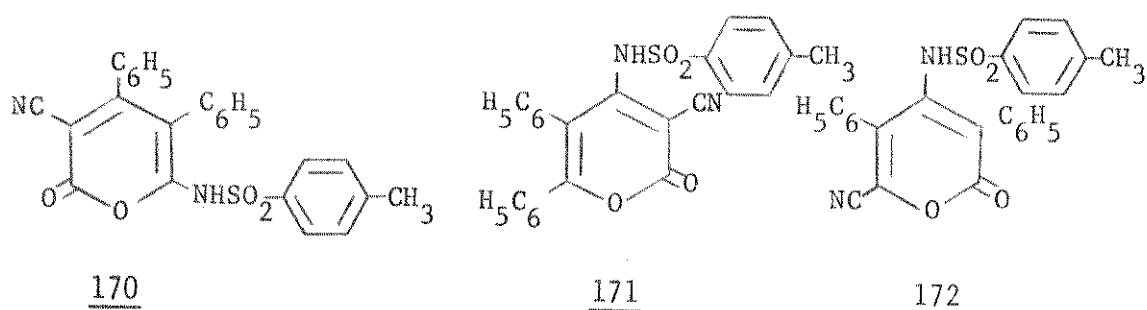
4.1.1. Hidrólise ácida dos adutos 1:1

O tratamento dos adutos 1:1 166-168 com ácido perclórico diluído, em tetraidrofurano à temperatura ambiente, fornece nos três casos o mesmo produto insolúvel em elevado rendimento (p.f. 237,0-237,5°C e rendimento de 95%), com absorções largas na região 3300-3000 cm^{-1} e forte a 1750 cm^{-1} , atribuídas à presença de grupo NH e a uma estrutura de α -pirona⁷⁸, respectivamente, além de uma nitrila a 2225 cm^{-1} (ν_{CN} : 2260-2210 cm^{-1} ⁷⁸).

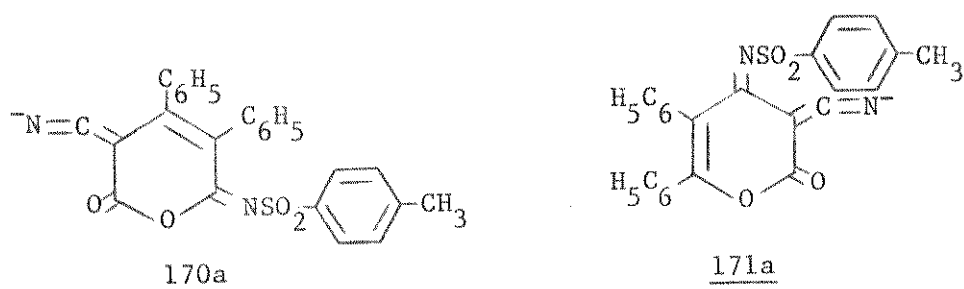
A eliminação do anel piridínico e hidrólise da carboetoxila podem ser constatadas através do espectro de RMP (d_6 -DMSO):

- singlete a δ 2,37, com integração correspondente a três prótons, referente aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila⁶⁷.
- singlete largo a δ 6,33 com integração referente a um próton e que desaparece na presença de D_2O .
- multiplete na região δ 7,0-7,5 com integração relativa a doze prótons e referente aos prótons aromáticos⁶⁸.
- dubleto a δ 7,87, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e referente a dois prótons, atribuído aos prótons orto do grupo p-toluenosulfonila.

O espectro de massa do produto de hidrólise apresenta íon molecular a m/e 442 (3%) e os fragmentos abundantes a m/e 155 (80%) e 91 (100%), característicos do grupo p-toluenosulfonila, permitindo sugerir as α -pironas isoméricas 170-172, com fórmula molecular $C_{25}H_{18}N_2O_4S$ consistente com os resultados obtidos através de análise elementar:

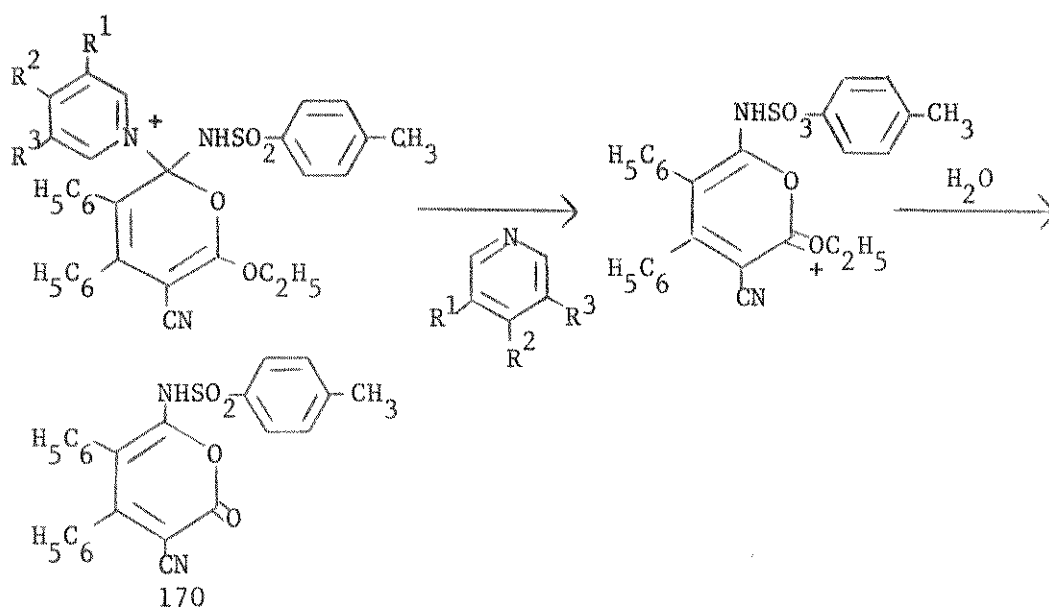
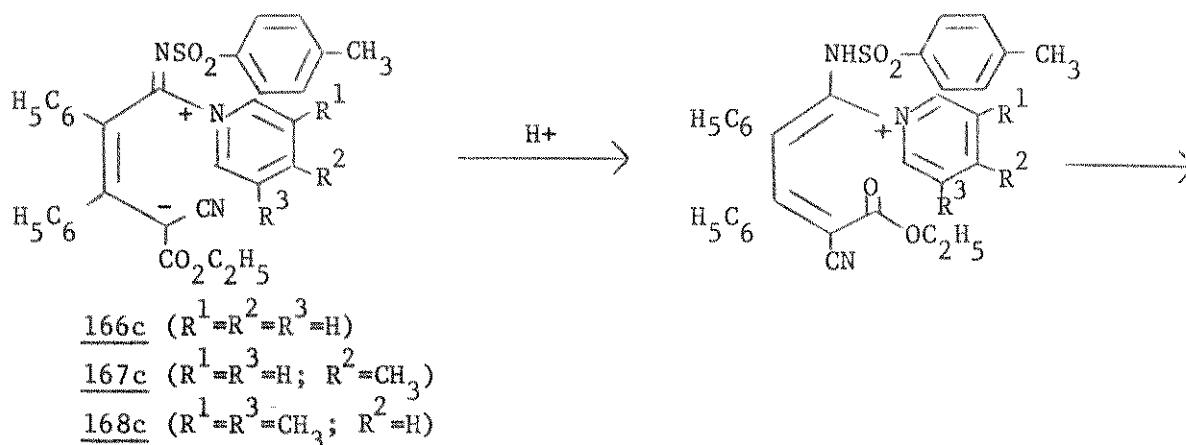


O tratamento de uma solução em diclorometano do produto de hidrólise ácida com solução aquosa de $NaHCO_3$ (5%) fornece um sólido amarelo claro, apresentando absorção para nitrila a 2200 cm^{-1} e que pode ser reconvertido quantitativamente a α -pirona inicial, mediante tratamento com ácido diluído. Esse comportamento revela a formação, em meio básico, do anion correspondente ao grupo p-toluenosulfonamida em conjugação com a nitrila, de acordo com as estruturas 170a e 171a mas inconsistente com a estrutura 172 sugerida inicialmente:



A confirmação da α -pirona 170 como produto de hidrólise ácida dos adutos 166-168, obtida mediante sua conversão ao derivado de 2,6-diaminopiridina 173 (ítem 4.1.2., pág. 86), de

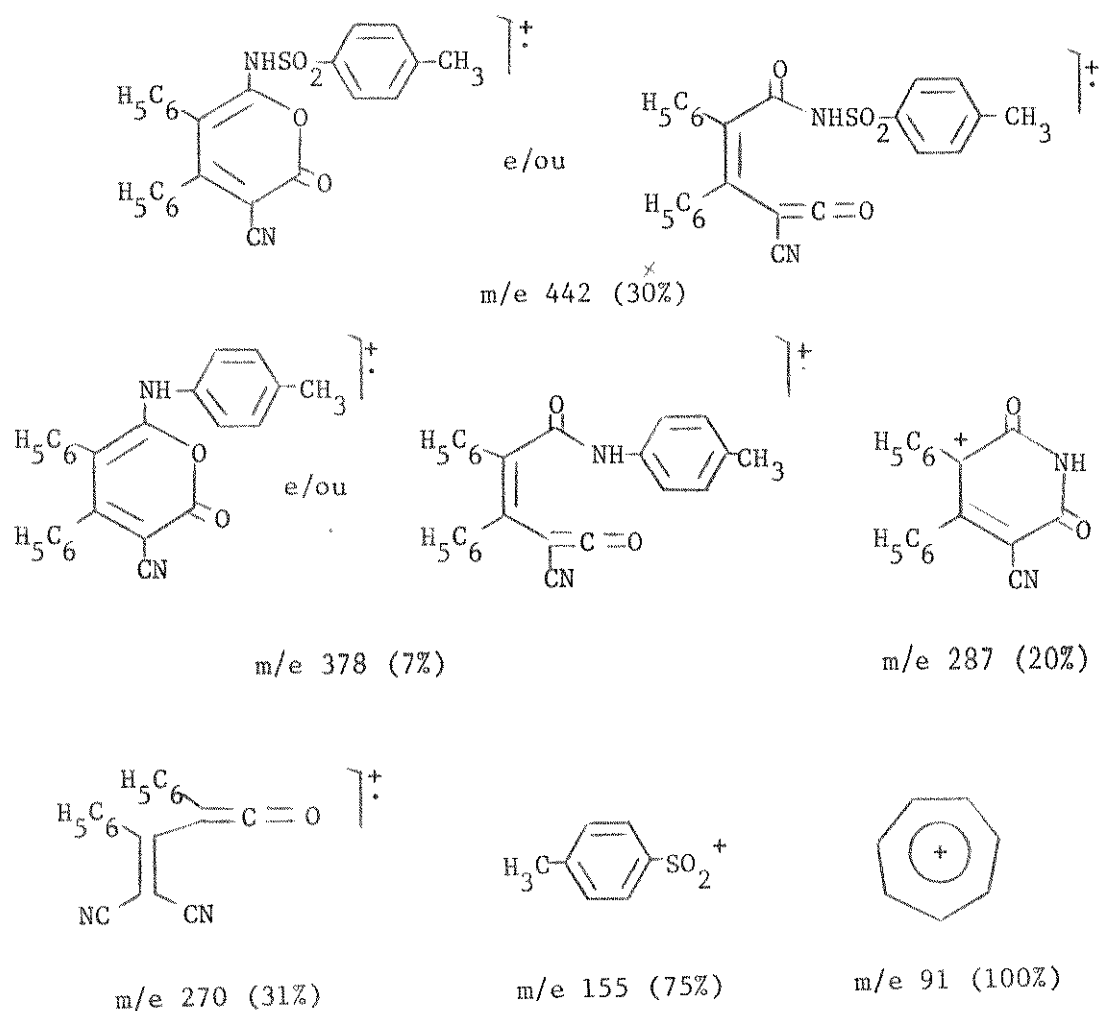
fine para os adutos 1:1 as estruturas do tipo sal interno 166c, 167c e 168c e permite sugerir o mecanismo abaixo para sua hidrôlise:



As estruturas apresentadas a seguir são sugeridas para os principais fragmentos observados no espectro de massa da α -pirona 170.

4.1.2. Amonólise do produto de hidrôlise ácida

A elucidação estrutural do produto de hidrôlise ácida dos adutos 1:1 166-168 foi alcançada através de seu tratamento com uma solução aquosa de amônia. Após 3 horas à temperatura ambiente, precipita um sólido incolor que, após recristaliza



ção de clorofórmio-n-hexano, apresentou ponto de fusão 198,0-198,5°C e rendimento de 75%.

O espectro infravermelho apresenta três sinais de intensidade média a 3480, 3380 e 3250 cm^{-1} , atribuídos à presença de grupos NH ⁷⁸ mas nenhum sinal correspondente à nitrila enquanto o espectro de RMP (CDCl_3) mostra a presença do grupo p-toluenosulfonamida e de um próton olefínico isolado:

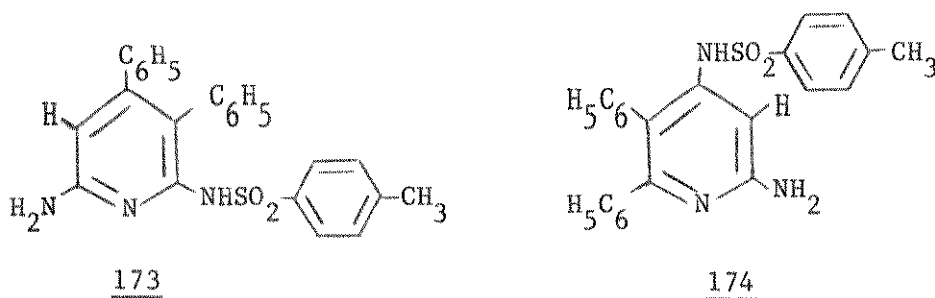
- singlete a δ 2,47 com integração relativa a três prótons, atribuído aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila⁶⁷.
- sinal largo na região δ 4,0-5,0 referente a dois prótons do tipo amino⁶⁸.
- singlete a δ 6,23 correspondente a um próton e atribuído a pró

ton oleifínico conjugado ($\delta 5,5-6,7$ ⁶⁸).

- multiplete na região $\delta 6,7-7,4$ com integração referente a treze prótons aromáticos ⁶⁸.

- dubleto a $\delta 8,07$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e referente a dois prótons orto do grupo p-toluenosulfonila.

O íon molecular à m/e 415 (42%) permite sugerir para o produto de amonólise as estruturas 173 e 174, formadas a partir das α -pironas 170 e 171, respectivamente:



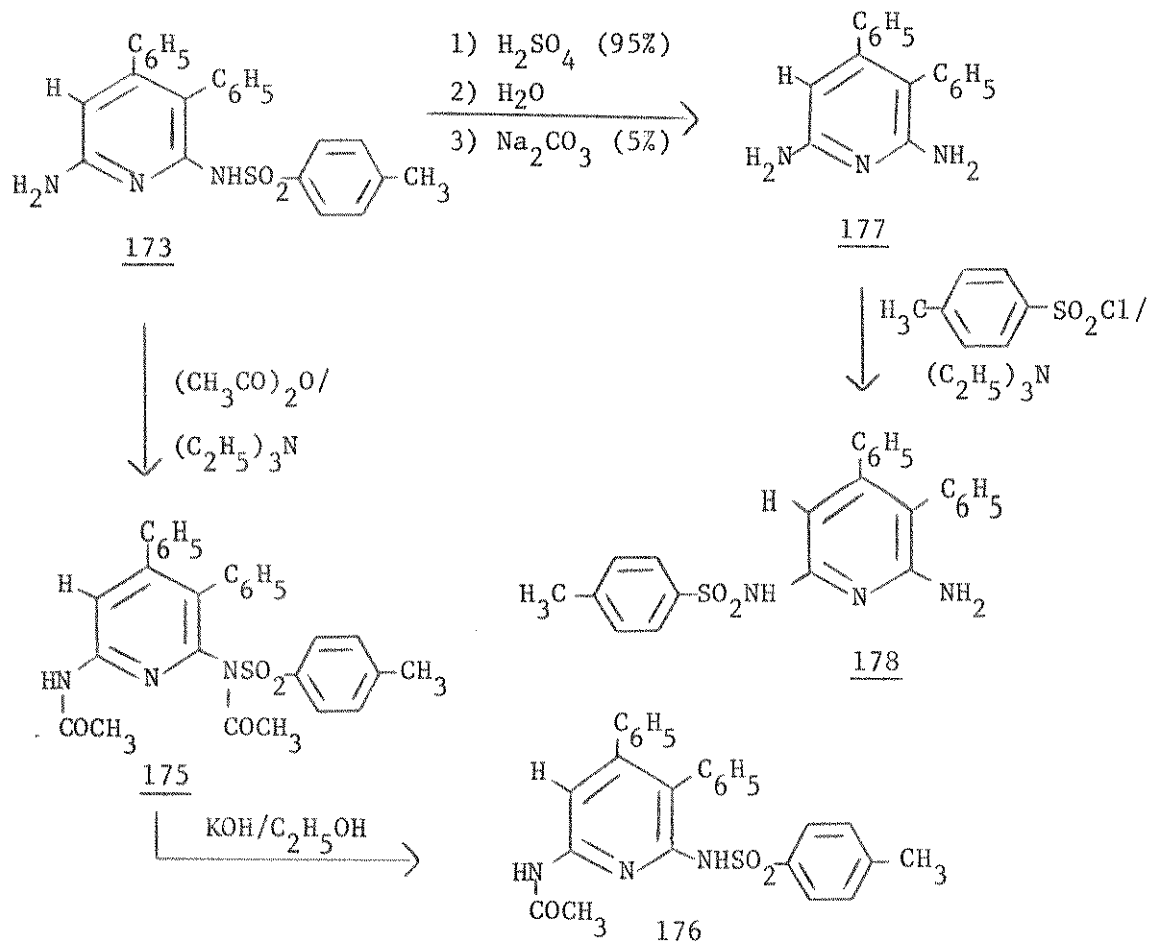
Dentre as reações apresentadas pelo derivado de diaminopiridina 173, sua hidrólise ácida (Esquema 12) fornece um sólido incolor (p.f. 125,0-126,5°C e rendimento de 70%, após recristalizar de diclorometano-éter de petróleo) com íon molecular à m/e 261 (100%) e espectro de RMP (CDCl_3) indicando:

- sinal largo na região $\delta 4,0-4,6$, correspondente a quatro prótons, atribuído aos prótons de grupos aminos ⁶⁸.
- singlete a $\delta 6,07$ com integração relativa a um próton e atribuído ao próton isolado do anel piridínico.
- multiplete na região $\delta 7,0-7,4$ correspondendo a dez prótons aromáticos ⁶⁸.

cujo picrato, com formula molecular $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_7$, apresenta ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos aos do picrato correspondente à 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177) preparada através de método alternativo (Esquema 13).

Esquema 12

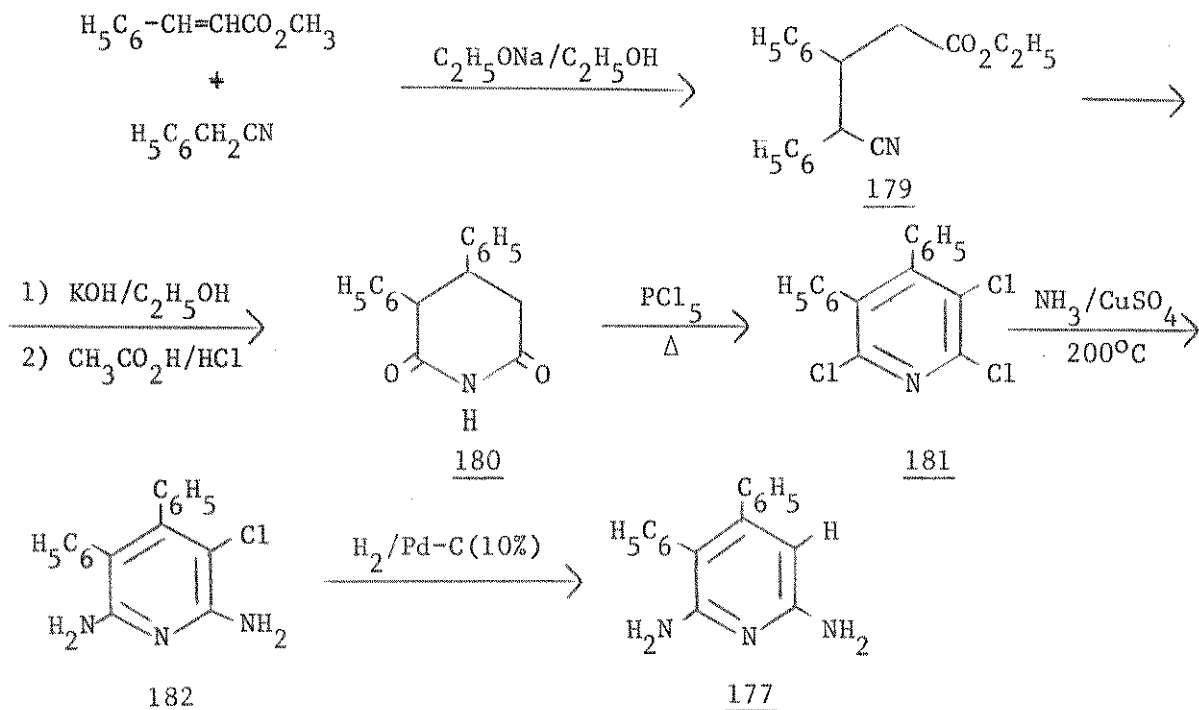
Reações observadas para o derivado de diaminopiridina 173.



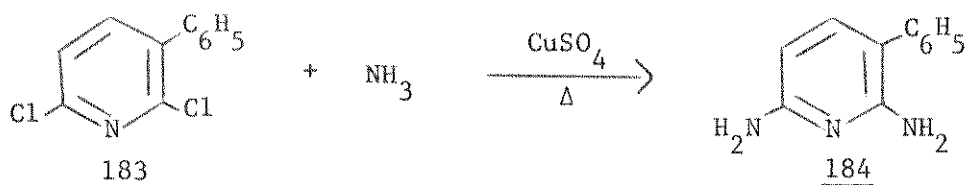
O tratamento da difenilglutarimida 180 (preparada por Mortimer⁸⁶ a partir do éster etílico 179⁸⁷) com excesso de pentacloreto de fósforo e aquecimento prolongado forneceu como principal produto de reação a 2,5,6-tricloro-3,4-difenilpiridina (181)⁸⁶, em 40% de rendimento. Baseado nos resultados satisfatórios obtidos por Chase e Walker⁸⁸ para a conversão da 2,6-dicloro-3-fenilpiridina (183) à 2,6-diamino-3-fenilpiridina (184) e na maior dificuldade de substituição nucleofílica nas posições 3 e 5⁸⁹, submeteu-se a tricloropiridina 181 à amonólise nas condições descritas por Chase e Walker⁸⁸, obtendo-se a 2,6-diamino-5-cloro-3,4-difenilpiridina (182) em 42% de rendimento (p.f. 239,6-241,6°C), com espectro de massa apresentando íon molecular à m/e 295 (100%) e intensidade relativa para M+2 de 32,7%,

Esquema 13

Síntese alternativa da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177).



consistente com a abundância isotópica de ^{37}Cl para o produto 182 noclorado 182:



A preparação da diaminopiridina 177 foi alcançada a través de hidrogenólise da cloropiridina 182 durante 40 horas, à pressão de 2 atm e na presença de Pd-C (10%), obtendo-se um óleo castanho claro cujo picrato apresentou ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos aos do picrato correspondente ao produto de hidrólise ácida do derivado de diaminopiridina 173

(item 4.1.2., pág. 88).

Tratamento da diaminopiridina 177 com cloreto de p-toluenosulfonila, na presença de trietilamina, permitiu isolar um sólido incolor com ponto de fusão 191,0-192,0°C, absorção intensa a 1610 cm^{-1} e espectro de RMP (CDCl_3) correspondente ao produto de monotosilação:

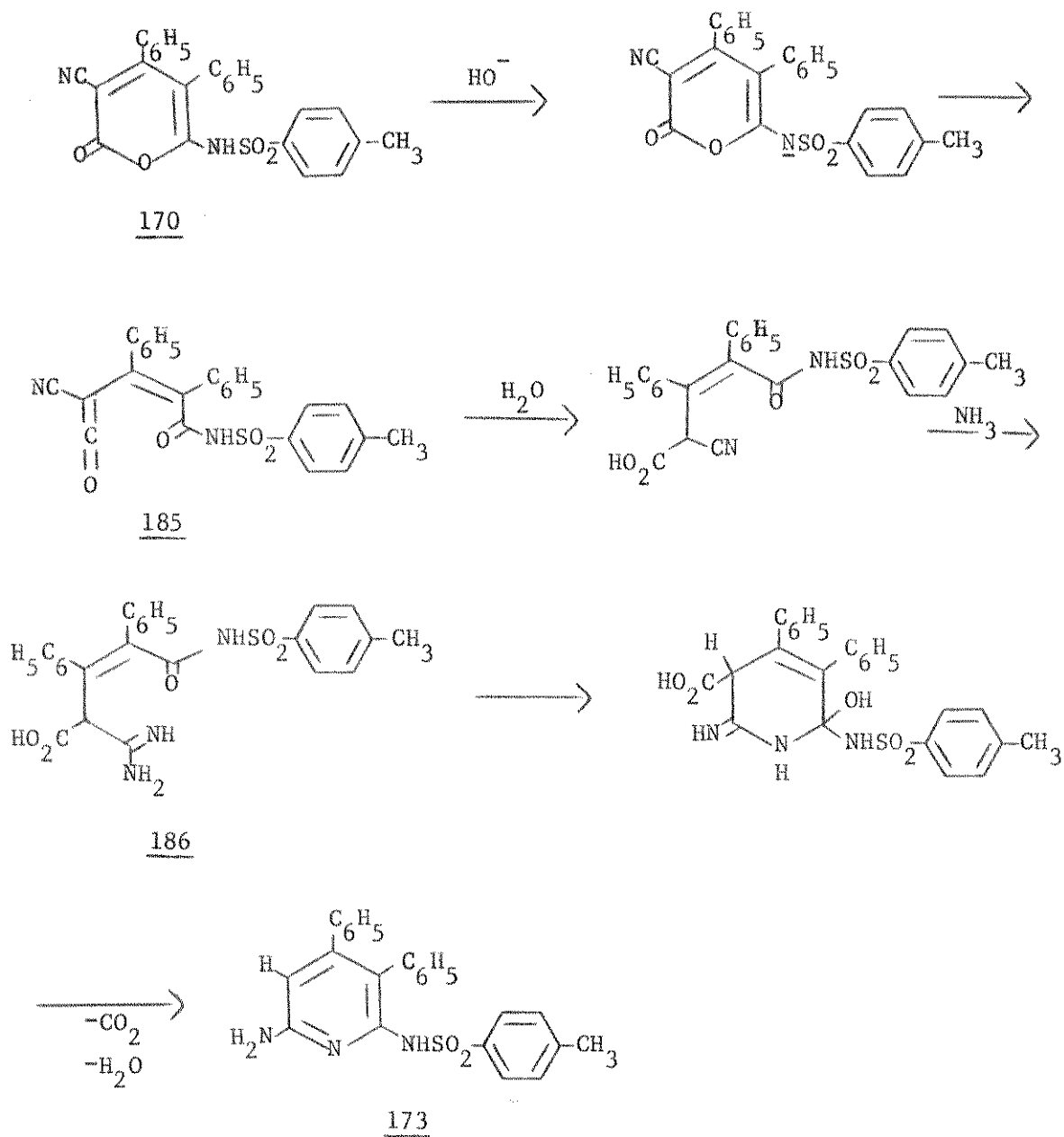
- singleto a δ 2,47 com integração correspondente a três prótons.
- sinal largo a δ 5,87 com integração correspondente a dois prótons e atribuído a prótons do tipo NH_2 (absorções no infravermelho a 3450, 3350, 3290 e 3180 cm^{-1}).
- singleto a δ 6,97 com integração correspondente a um próton.
- multiplete na região δ 7,1-7,6 correspondente a treze prótons.
- dubleto a δ 7,97 com integração correspondente a dois prótons e constante de acoplamento de 8,0 Hz.

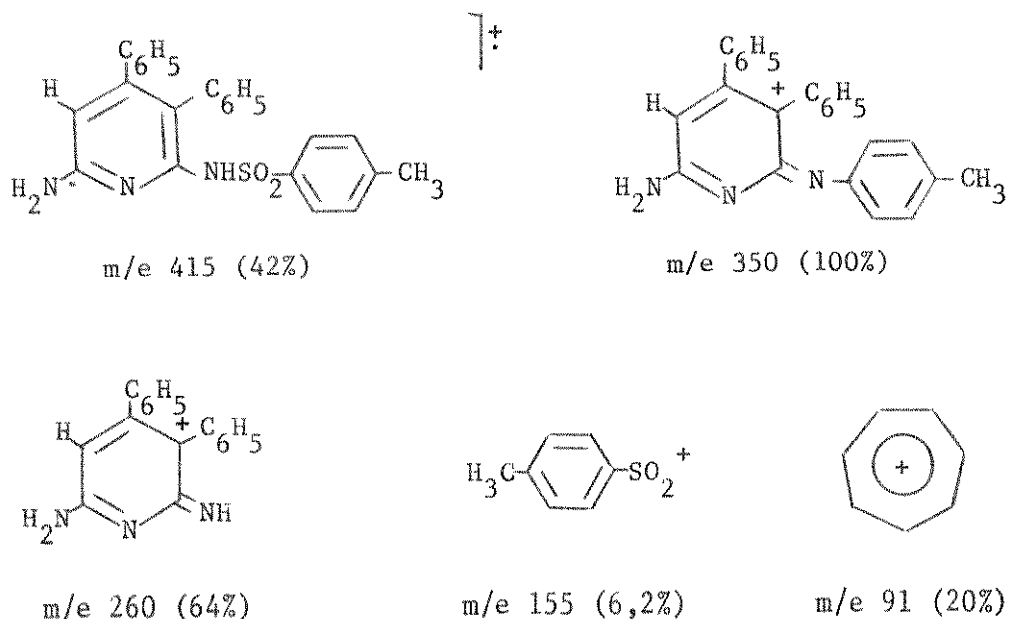
Ao produto de tosilação da diaminopiridina 177 atribui-se a estrutura 178 (Esquema 12, pág. 89) correspondente ao 6-(p-toluenosulfonamido)derivado, que define o produto de amonólise da α -pirona 170 como 6-amino-3,4-difenil-2-(p-toluenosulfonamido)piridina (173) e com o mecanismo sugerido para sua formação (Esquema 14) envolvendo o intermediário cetênico 185 e posterior ciclização intramolecular da amidina 186.

A formação do derivado de 2,6-diaminopiridina 173 elimina a estrutura 171 sugerida inicialmente para a α -pirona formada por hidrólise dos adutos 1:1 (item 4.1.1.), definindo-lhe a estrutura 170 consistente apenas com as estruturas 166c, 167c e 168c para os adutos 1:1 isolados nas reações da ciclopropenimina 5 com os cianocarboetoximetilídeos 59, 164 e 165. As estruturas abaixo são sugeridas para os fragmentos observados no espectro de massa de 173 :

Esquema 14

Mecanismo sugerido para a formação
de 173 a partir da α -pirona 170.





4.1.3. Mecanismo sugerido para a formação dos adutos 1:1

A formação dos adutos 1:1 166c, 167c e 168c demonstram o caráter nucleofílico dos metilídeos dissubstituídos 59, 164 e 165 mas com a marcante diferença, em relação às reações de metilídeos monosubstituídos de piridínio com a difenilciclopropenona (1) ⁵⁹, de incorporação do núcleo piridínico no produto isolado. Admitindo-se a participação do intermediário cetenimínico 187, análogo ao intermediário 90 (X = CH) sugerido para as reações da difenilciclopropenona (1) ^{59,60}, a presença de um grupo retirador de elétrons (CN) pode desfavorecer um processo de ciclização intramolecular, permitindo um ataque nucleofílico da piridina liberada anteriormente e/ou estabilizar a carga negativa gerada no produto formado (Esquema 15). Evidências em favor dessa interpretação foram obtidas ao efetuar-se a reação entre 5 e o metilídeo de piridínio 59 na presença de excesso de 3,5-lutidina. Ao final isolou-se o aduto 168c, correspondente à in

corporação de 3,5-lutidina, em 68% de rendimento sem que qualquer reação tenha sido observada para o aduto 166c, para a ciclopropenimina 5 ou para o metilídeo 59 na presença de 3,5-lutidina e nas condições utilizadas para a reação anterior, que permite sugerir a participação do intermediário cetenimínico 187 formado através de ataque nucleofílico do metilídeo a $C^{2(3)}$ da ciclopropenimina 5 e posterior eliminação de piridina (ou derivado).

No entanto não se deve excluir a possibilidade de um ataque do metilídeo a C^1 da ciclopropenimina 5, conduzindo ao intermediário ciclobutênico 188 que, mediante ataque nucleofílico de piridina (ou derivado) ao carbono imínico, também pode originar os adutos 1:1 isolados.

4.2. Reação com cianocarboetoximetilídeo de isoquinolínio (189)

A contribuição do núcleo isoquinolínico para o caráter 1,3-dipolar das N-imidas investigadas levou-nos a utilizar o cianocarboetoximetilídeo de isoquinolínio (189) nas reações com a ciclopropenimina 5, em refluxo com acetonitrila. Isolou-se um sólido amarelo (p.f. 184,9-185,7°C e rendimento de 80%, após recristalizar de CH_2Cl_2 -éter etílico) com o espectro de RMP (CD_3CN) indicando a incorporação do núcleo isoquinolínico, com sinal simples em campo baixo correspondente a H-1 do anel isoquinolínico:

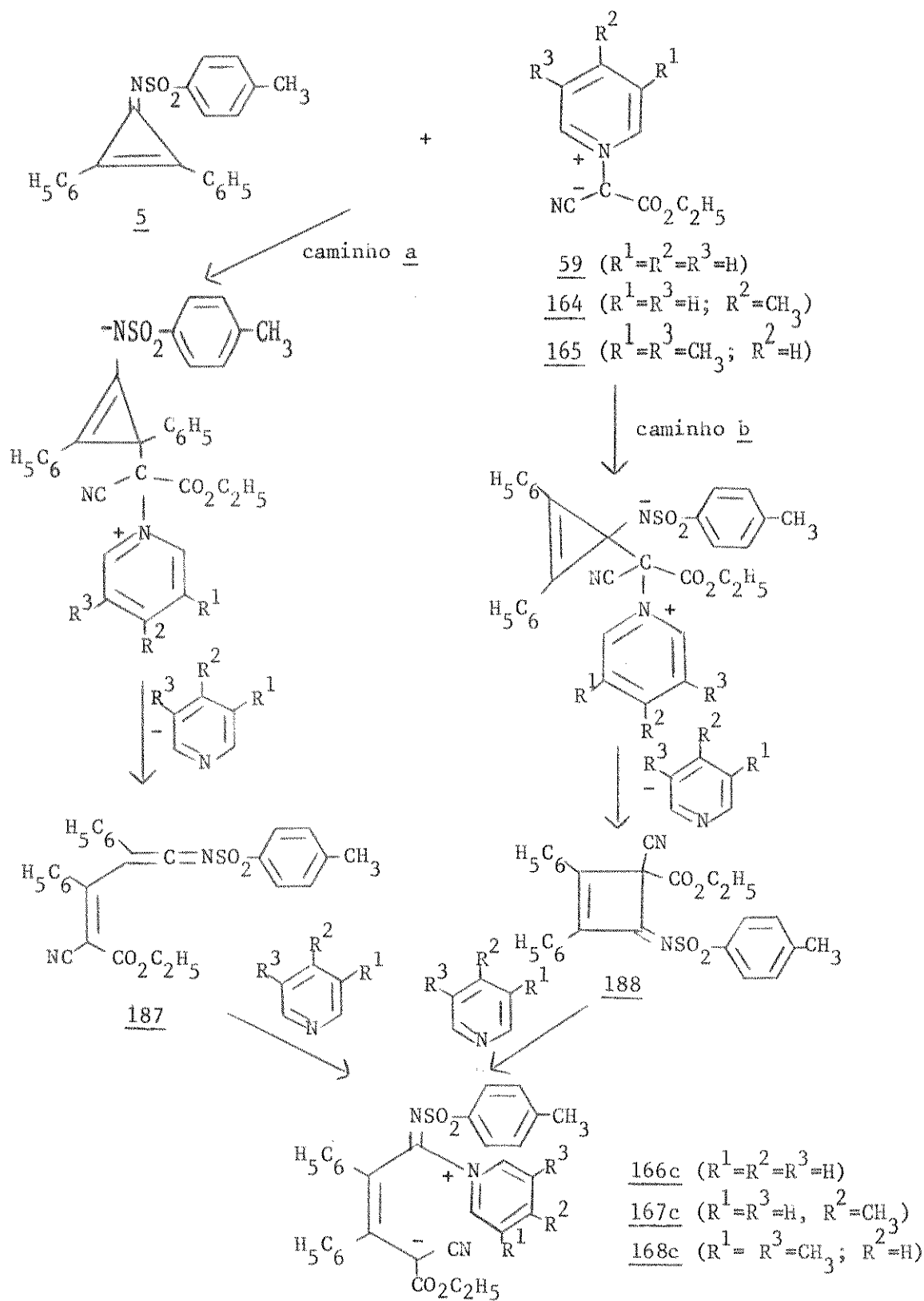
- triplete a $\delta 1,67$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e relativo a três prótons, atribuído aos prótons metílicos de uma etoxila⁶⁷.

- singlete a $\delta 2,40$, relativo a três prótons, atribuídos aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila⁶⁷.

- quarteto a $\delta 4,77$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e re

Esquema 15

Mecanismo sugerido para as reações entre cicloprope-
nimina 5 e cianocarboetoximetilídeos 59, 164 e 165.



lativo a dois prótons, atribuídos aos prótons metilênicos de uma carboetoxila⁶⁸.

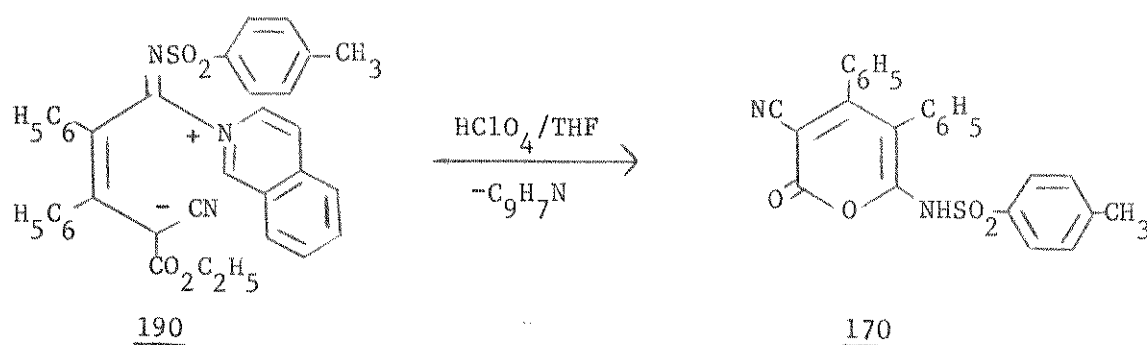
- multiplete na região $\delta 6,8-7,5$, relativo a doze prótons aromáticos⁶⁸.

- dubleto a $\delta 7,90$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e integração relativa a dois prótons, atribuído aos prótons orto do grupo p-toluenosulfonila.

- multiplete na região $\delta 8,0-8,6$, com integração referente a seis prótons, atribuído aos prótons do anel isoquinolínico.

- singlete a $\delta 9,75$ correspondendo a um próton, atribuído a H-1 do anel isoquinolínico.

O espectro infravermelho do produto isolado mostra-se muito semelhante aos dos adutos 167c, 168c e 169c, especialmente na região acima de 1300 cm^{-1} , sugerindo também a presença de uma estrutura análoga à observada anteriormente para os metilídeos de piridínio (e derivados), comprovada através de sua hidrólise ácida à α -pirona 170 (95% de rendimento) e definindo-lhe a estrutura 190:



O comportamento do metilídeo correspondente à quinolina não pode ser investigado devido às dificuldades encontradas em sua preparação a partir do bromocianoacetato de etila, de acordo com o reportado por Kobayashi e colaboradores⁴⁹.

4.3. Reações com dicarboetoximetilídeo de piridínio (91)
e de isoquinolínio (191)

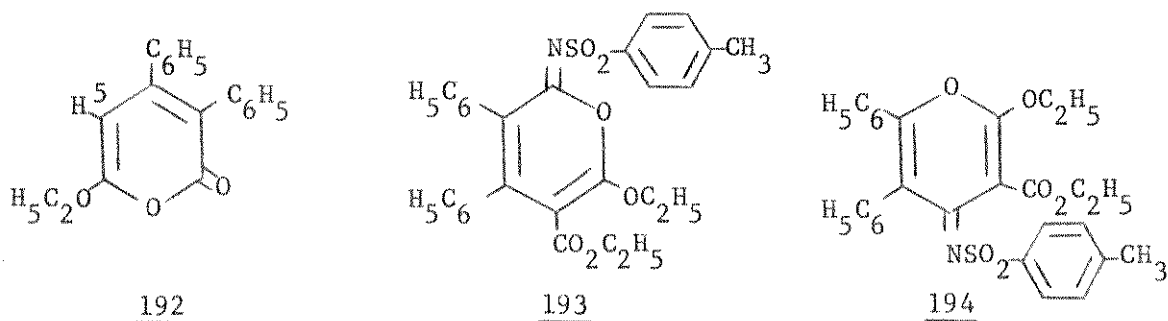
A formação dos adutos 1:1 em elevado rendimento, a partir da reação de metilídeos disubstituídos com a ciclopropenimina 5, levou-nos a investigar o comportamento dos dicarboetoximetilídeos 91 e 191: a reação em diclorometano à temperatura ambiente, durante dez dias, permite isolar por cristalização fracionada, em ambos os casos, o mesmo sólido incolor (p.f. 159,0-160,0 °C) com rendimentos de 30 e 25%, respectivamente, formado através de eliminação de piridina (ou isoquinolina) como pode ser observado através do espectro de RMP (CDCl_3):

- triplete a $\delta 0,83$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e referente a três prótons, atribuído aos prótons metílicos de um grupo etoxila⁶⁸.
- triplete a $\delta 1,53$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração relativa a três prótons, atribuído aos prótons metílicos de uma etoxila conjugada a grupo retirador de elétrons ($\delta 1,45$ em 192⁶⁰).
- singlete a $\delta 2,33$, com integração referente a três prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila⁶⁷.
- quarteto a $\delta 3,90$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e referente a dois prótons, atribuído aos prótons metílicos de um grupo carboetoxila⁶⁸.
- quarteto a $\delta 4,80$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração relativa a dois prótons, atribuído aos prótons metilênicos de uma etoxila conjugada a grupo retirador de elétrons ($\delta 4,30$ em 192⁶⁰).
- multiplete na região $\delta 6,8-7,4$ com integração correspondendo a

doze prótons aromáticos⁶⁸.

- dubleto a $\delta 7,70$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e relativo a dois prótons, atribuído aos prótons orto do grupo p-toluenosulfonila.

As presenças de absorções fortes a 1730 cm^{-1} e 1635 cm^{-1} e do íon molecular $\hat{m}/e$ 517 (2%) permitem sugerir para o produto isolado as estruturas 193 e 194:



A hidrólise básica do produto isolado, à temperatura ambiente durante 1 hora, forneceu mediante cristalização em cicloexano um sólido incolor (p.f. $138,8-139,2^{\circ}\text{C}$ e 66% de rendimento) com formula elementar $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$, consistente com os resultados de análise elementar (C, H, N), cujo espectro de RMP (CDCl_3) mostra a presença de dois grupos carboetoxilas quimicamente equivalentes:

- triplete a $\delta 1,10$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração relativa a seis prótons, atribuído aos prótons metílicos de dois grupos carboetoxilas quimicamente equivalentes⁶⁷.

- singlete a $\delta 2,48$ referente a três prótons, atribuído aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila⁶⁷.

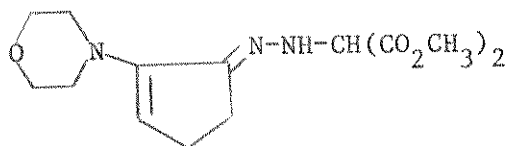
- quarteto a $\delta 4,00$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração correspondente a quatro prótons, atribuído aos prótons metilênicos de dois grupos carboetoxilas quimicamente equivalentes.

tes⁶⁸.

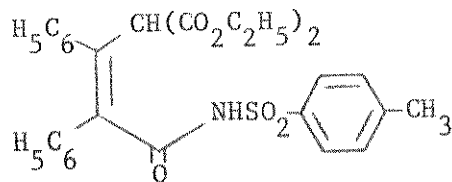
- singlete a $\delta 5,33$ com integração referente a um próton, atribuído ao próton metínico de um grupo malonato ($\delta 5,12$ e $4,98$ para syn- e anti- 195⁹⁰, respectivamente).
- multiplete na região $\delta 6,9-7,5$ com integração referente a treze prótons, atribuído aos prótons aromáticos⁶⁸ e a um próton do tipo NH.
- dubleto a $\delta 7,93$, com constante de acoplamento de $8,0$ Hz e integração relativa a dois prótons, atribuído aos prótons orto do grupo p-toluenosulfonila.

Em diclorometano à temperatura ambiente e durante tempo prolongado observa-se o aparecimento de um singlete a $\delta 4,25$ acompanhado de diminuição na intensidade do sinal a $\delta 5,33$ e desdobramento dos sinais correspondentes ao grupo carboetoxila, atribuído à equilibração do produto cinético 196 com sua forma termodinâmica 197. A configuração cis das fenilas no produto cinético 196, mantida em relação ao produto de partida, é consistente com a maior desproteção apresentada pelo próton metínico ($\delta 5,33$) e atribuída a um efeito anisotrópico da carbonila que não pode ser exercido no produto termodinâmico 197.

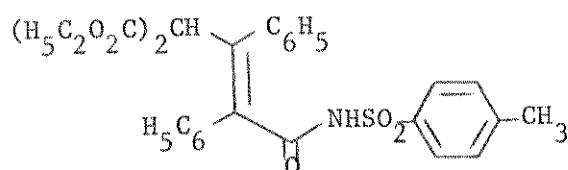
A formação dos produtos de hidrólise 196 e 197 não pode ser satisfatoriamente interpretada a partir da estrutura 194 mas é



195

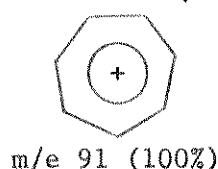
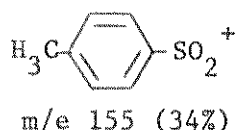
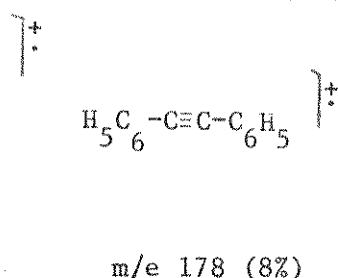
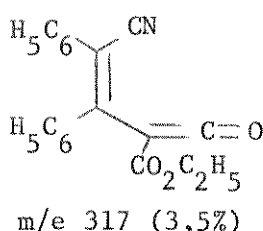
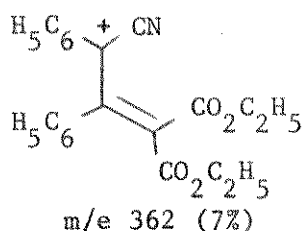
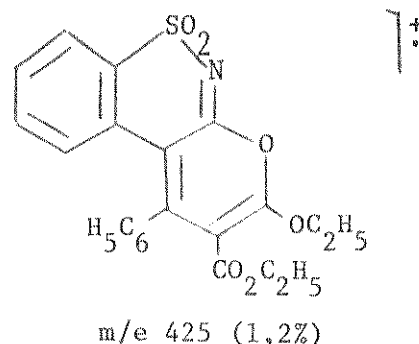
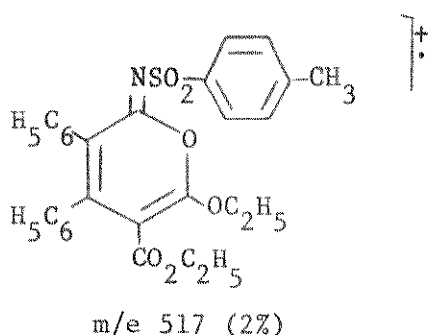


196



197

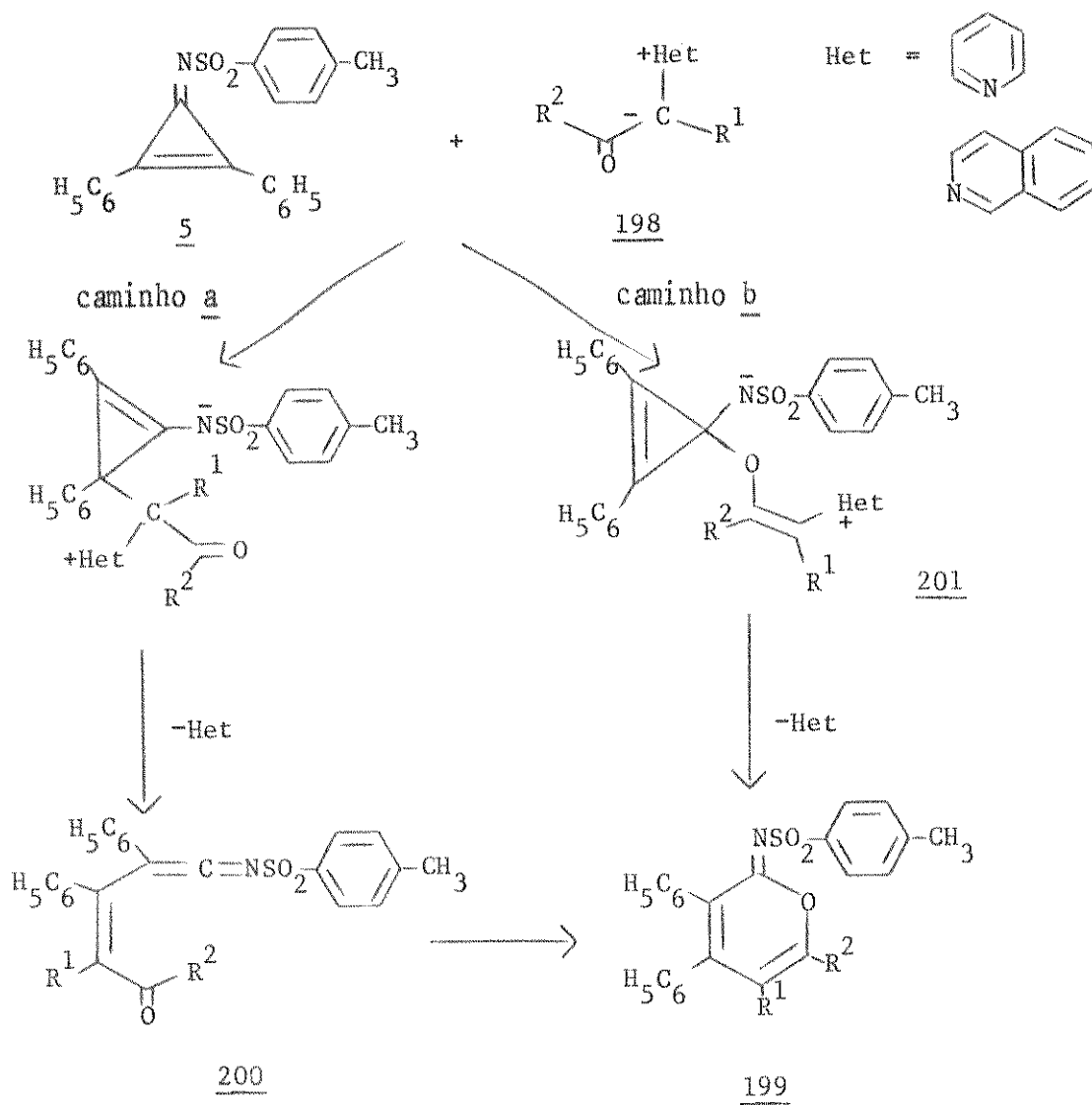
consistente para 193, para a qual os fragmentos abaixo foram observados através de espectrometria de massa:



As evidências apresentadas mostram inequivocamente a formação de um produto (para os metilídeos 91 e 191) sem incorporação do núcleo piridínico ou isoquinolínico, em um comportamento análogo ao observado nas reações de metilídeos monosubstituídos de piridínio com difenilciclopropenona (1)⁵⁹. O mecanismo sugerido (Esquema 16) envolve um ataque do metilídeo 198 à C²⁽³⁾ - caminho a - ou a C¹ - caminho b - da ciclopropenimina 5. Em

Esquema 16

Mecanismo sugerido para reações entre cicloprope-
nimina 5 e metilídeos de piridínio e isoquinolínio.



ambos os casos, a eliminação do heterociclo (piridina ou isoquinolina) é necessária à formação do cicloaduto 199 ($R^1 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$) isolado, envolvendo para o caminho a a participação de um intermediário cetenimínico 200 ($R^1 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$) em uma ciclização intramolecular envolvendo 6 elétrons de um sistema π .

4.4. Reação com monocarboetoximetilídeo de piridínio (203)

O comportamento nucleofílico para os metilídeos 91 e 191 em suas reações com a ciclopropenimina 5 mostra-se essencialmente análogo ao descrito para a difenilciclopropenona (1)⁵⁹, permitindo inferir a formação de produtos de cicloadição, através de eliminação de piridina, também para os metilídeos monosubstituídos.

O tratamento de uma suspensão, em diclorometano, do sal 202 com trietilamina, gera o metilídeo 203 que reage "in situ" com a ciclopropenimina 5. Separação cromatográfica da mistura de reação fornece um sólido amarelo (p.f. 58,0-59,5°C, em 22% de rendimento após recristalizar de tetracloreto de carbono-n-hexano) eluído com benzeno-éter etílico 9:1 (V/V) com espectro de massa — íon molecular à m/e 445 (1,4%) — e espectro de RMP (CCl_4) consistentes com o produto de cicloadição com eliminação de piridina:

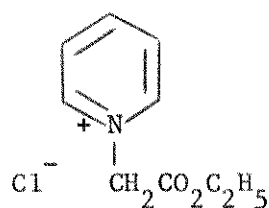
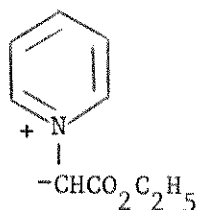
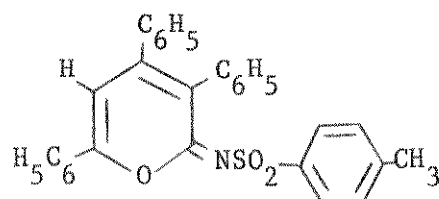
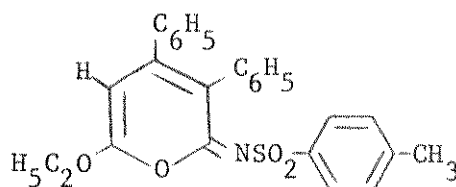
- triplete a $\delta 1,60$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração referente a três prótons, atribuído aos prótons metílicos de um grupo etoxila, análogo ao presente em 192 ($\delta 1,45$, em CDCl_3 ⁶⁰).

- singlete a $\delta 2,40$ correspondendo a três prótons, atribuído aos prótons metílicos do grupo p-toluenosulfonila⁶⁷.

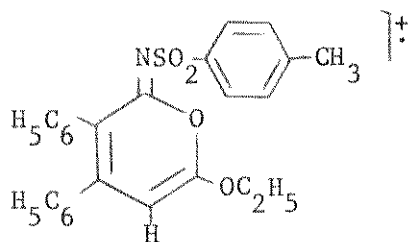
- quarteto a $\delta 4,80$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração relativa a dois prótons, atribuído aos prótons metilênicos de uma etoxila conjugada com grupo retirador de elétrons, por analogia a 192 ($\delta 4,30$, em CDCl_3^{60}).
- singlete a $\delta 5,78$ com integração referente a um próton atribuído ao próton oleifínico isolado análogo à 192 (H-5: $\delta 5,33$, em CDCl_3^{60}).
- multiplete na região $\delta 6,9-7,3$ correspondente a doze prótons aromáticos⁶⁸.
- dubleto a $\delta 7,83$, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e integração relativa a dois prótons, atribuído aos prótons orto do grupo p-toluenosulfonila.

O espectro infravermelho do produto isolado mostra semelhança acentuada na região $1400-1700\text{ cm}^{-1}$ com o cicloaduto 204 preparado por Kascheres e Rodrigues⁷⁹ (que teve sua estrutura confirmada através de hidrólise ácida originando a 2-pirona 86, preparada por Eicher e colaboradores⁵⁹) fortalecendo a presença de um arranjo estrutural análogo e permitindo sugerir-lhe a estrutura 205.

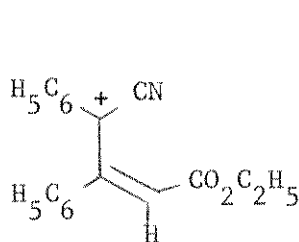
A formação de um produto de cicloadição envolvendo eliminação de piridina para o metilídeo 202 é consistente com um comportamento mais geral dos metilídeos de piridínio frente à ciclopropenimina 5 e pode ser interpretado através de mecanismo análogo ao sugerido para os dicarboetoximetilídeos 91 e 191 (Esquema 16): a ciclização intramolecular do intermediário cetenimínico 200 ($R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$) ou a eliminação de piridina do intermediário 201 ($R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$) levam ao produto 199 ($R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$) isolado.

202203204205

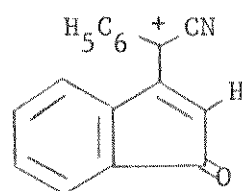
As estruturas a seguir são sugeridas para os principais fragmentos observados no espectro de massa de 205:



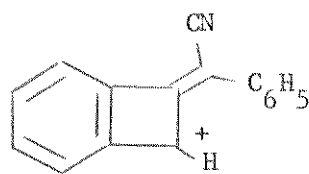
m/e 445 (1,4%)



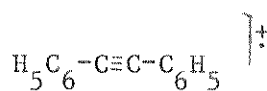
m/e 290 (8,2%)



m/e 244 (8,7%)



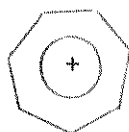
m/e 216 (100%)



m/e 178 (7%)



m/e 155 (14%)

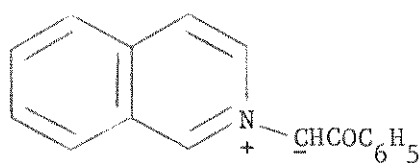
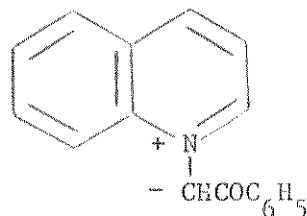


m/e 91 (75%)

4.5. Reação com benzoilmetilídeo de isoquinolínio (206) e quinolínio (207)

A partir da diferença de reatividade observada entre as N-imidas substituídas de piridínio e isoquinolínio, restava-nos investigar a influência do núcleo isoquinolínico na reatividade dos metilídeos monosubstituídos.

A reação dos metilídeos 206 e 207, gerados "in situ" a partir dos respectivos sais, com a ciclopropenimina 5 forneceu o mesmo produto em ambos os casos (p.f. 211,5-212,5°C e rendimentos de 26 e 57%, respectivamente), com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos ao cicloaduto 204 isolado por Kascheres e Rodrigues⁷⁹ a partir do metilídeo de piridínio (84) e caracterizado através de sua hidrólise à pirona 86⁵⁹:

206207

Dessa maneira mesmo os metilídeos monosubstituídos de isoquinolínio enquadram-se no comportamento geral observado para os metilídeos de piridínio, dando origem a produtos de cicloadição através de eliminação do heterociclo (Esquema 16), em concordância com os resultados observados por Catteau e colaboradores⁴⁸ que atribuem um maior caráter 1,3-dipolar para as N-imidas substituídas, em relação aos metilídeos disubstituídos.

Muito embora os comportamentos nucleofílico, para o cianocarboetoximetilídeo de piridínio (59) e 1,3-dipolar, para N-carboetoximida de piridínio (14), observados nas respectivas rea-

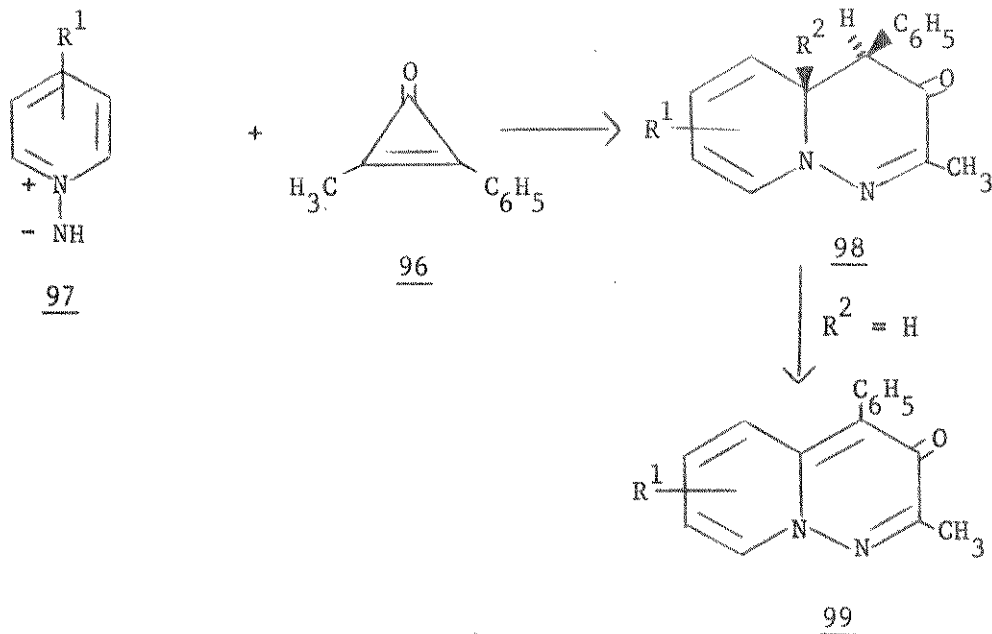
ções com DMAD (62) em acetonitrila^{52,91} ilustrem a diferença de reatividade entre as duas classes de ilídeos, não se constitui em observação a ser generalizada em virtude de sua dependência em relação à natureza do solvente⁵² e dos substituintes presentes no ilídeo^{46,51}. De maneira especial, a ciclopropenimina 5 constitui-se no primeiro sistema que apresenta uma reatividade claramente diferenciada e independente da natureza de solvente e substituintes, permitindo distinguir entre o caráter 1,3-dipolar das N-imidas de isoquinolínio e o comportamento nucleofílico dos metilídeos mono e dissubstituídos de isoquinolínio.

CAPÍTULO 5

REAÇÕES DA METILFENILCICLOPROPENONA (96) COM
N-IMIDAS DE PIRIDÍNIO E ISOQUINOLÍNIO E RMN- ^{13}C
DE METILÍDEOS DISUBSTITUÍDOS DE PIRIDÍNIO.

5.1. Reações da metilfenilciclopropenona (96) com
N-imidas de piridínio e isoquinolínio

As reações da metilfenilciclopropenona (96) com N-imidas não-substituídas de piridínio 97 distinguem-se das observadas para a difenilciclopropenona (1) ^{60,63} constituindo-se, em realidade, no primeiro caso reportado de uma possível adição 1,3-dipolar de ciclopropenonas a ilídeos de piridínio ⁶⁶.



Em virtude da incorporação do anel piridínico apresentada pela N-carboetoximida 14 em sua reação com a ciclopropenimina 5 e das cicloadições observadas para as N-imidas de isoquinolínio tanto com a ciclopropenimina 5 como para a difenilciclopro-

penona (1), decidiu-se ampliar o estudo abrangendo as reações desses ilídeos com a metilfenilciclopropenona (96).

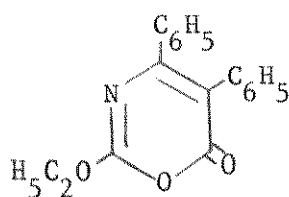
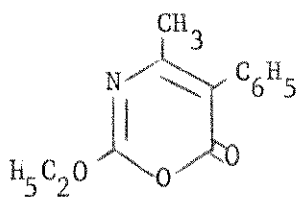
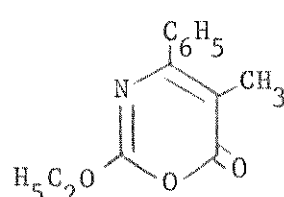
5.1.1. Reação com a N-carboetoximida de piridínio (14)

A reação entre a metilfenilciclopropenona (96) e a N-imida 14, em benzeno à temperatura ambiente e durante 48 horas, forneceu após separação cromatográfica um óleo incolor (20% de rendimento) cujo espectro de RMP (CCl_4) mostra tratar-se de um produto formado por eliminação de piridina:

- triplete a $\delta 1,42$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração relativa a três prótons, atribuído aos prótons metílicos de uma etoxila análoga à presente em 88 ($\delta 1,46$, em CDCl_3 ⁶⁰).
- singlete a $\delta 2,03$, com integração relativa a três prótons, atribuído aos prótons metílicos sobre dupla ligação ($\delta 1,59-2,14$ ⁶⁷).
- quarteto a $\delta 4,44$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração correspondente a dois prótons, atribuído aos prótons metilênicos de uma etoxila análoga à presente em 88 ($\delta 4,47$, em CDCl_3 ⁶⁰).
- multiplete na região $\delta 7,2-7,6$, com integração correspondente a cinco prótons aromáticos⁶⁸.

O óleo isolado, à -15°C durante uma noite, cristalizou parcialmente fornecendo um sólido amorfo com espectro infravermelho apresentando absorções fortes a 1747 e 1620 cm^{-1} , em concordância com os valores de 1732 e 1616 cm^{-1} apresentados pela oxazinona 88⁶⁰, permitindo sugerir-lhe as estruturas regioisoméricas 208 e 209.

Tentativas de cristalizar o óleo obtido de uma mistura de diclorometano-n-hexano à -15°C forneceu após uma semana,

88208209

cristais incolores (rendimento de 85%) com fusão a 129,5-130,0°C acompanhada de liberação de gás, cujo espectro infravermelho indica claramente a transformação ocorrida:

- absorções de intensidade média a 3265 cm^{-1} e larga na região de $3200\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$, atribuídas à presença de um grupo amino e carboxílico, respectivamente⁷⁸.

- absorções fortes a 1760 e 1645 cm^{-1} sugeridas para um grupo carbamato ($\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) e carboxílico conjugado (presente também uma absorção média a 925 cm^{-1} ⁷⁸), respectivamente.

O espectro de RMP (CDCl_3) indica a abertura da oxazinona sugerindo tratar-se de um produto de hidrólise:

- triplete a $\delta 1,17$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e referente a três prótons metílicos de uma carboetoxila⁶⁷.

- singlete a $\delta 1,73$, correspondente a três prótons, atribuído aos prótons metílicos sobre dupla ligação⁶⁸.

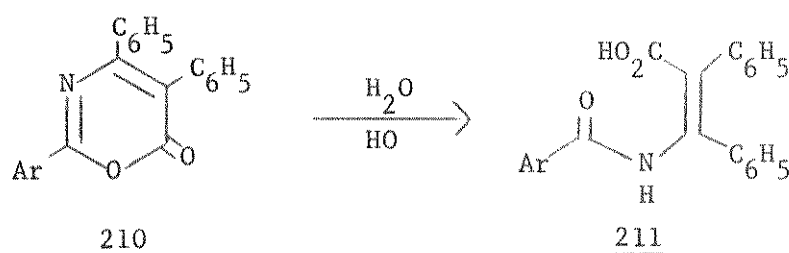
- quarteto a $\delta 4,05$, com constante de acoplamento de 7,0 Hz e integração referente a dois prótons, atribuído aos prótons metilênicos de uma carboetoxila⁶⁸.

- multiplete na região $\delta 7,0\text{-}7,6$ correspondente a cinco prótons aromáticos⁶⁸.

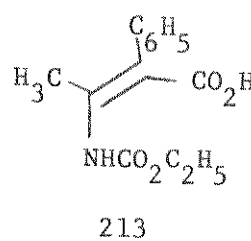
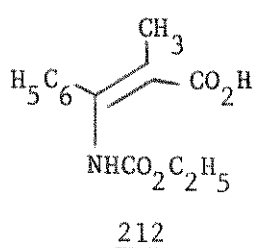
- sinal largo na região $\delta 8,9\text{-}9,6$, com integração referente a um próton e que desaparece com D_2O , atribuído a um próton lábil do tipo carbamato ($\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$).

- sinal largo a $\delta 10,7$, correspondente a um próton e que desaparece na presença de D_2O , atribuído ao próton ácido de um grupo carboxila.

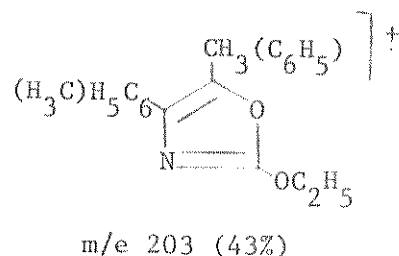
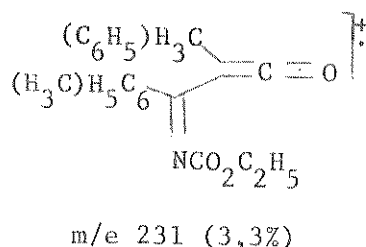
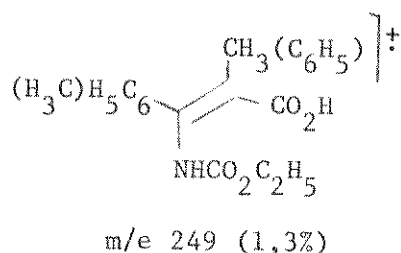
O íon molecular à m/e 249 (1,3%) é consistente com um produto de hidrólise das oxazinonas 208 e 209 sugeridas inicialmente, encontrando precedência na hidrólise básica das oxazinonas 210, reportada por Takahashi e colaboradores⁹² e permi-

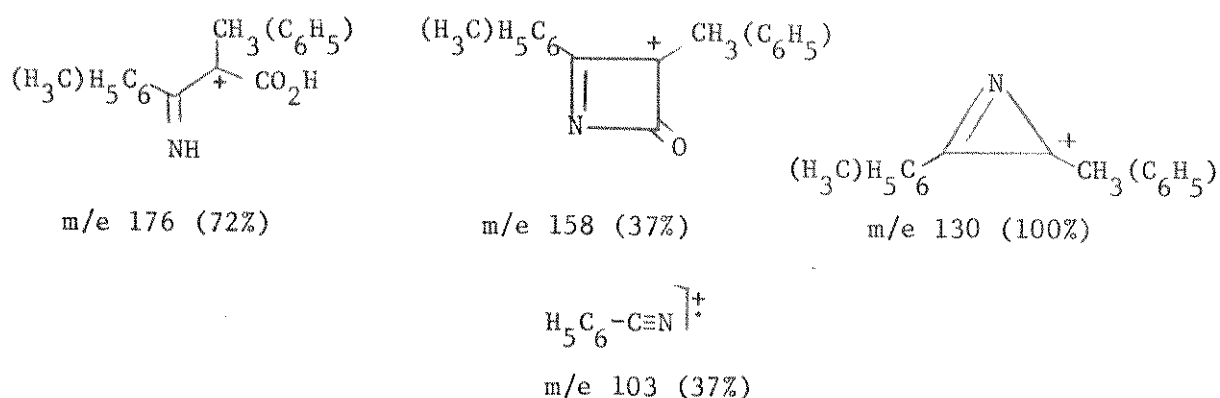


tindo sugerir-lhe as estruturas 212 e 213:



Os fragmentos observados no espectro de massa não permitem uma distinção entre os isômeros 212 e 213, muito embora a presença de um fragmento à m/e 103 (37%) atribuído à benzo nitrila seja mais razoável para a estrutura 212.





Ainda que a elucidação estrutural não seja possível, não fica duvida que o caminho observado para a reação da metilfenilciclopropenona (96) com a N-imida 14 é totalmente consistente com o mecanismo geral sugerido para a reação da difenilciclopropenona (1) com as N-imidas de piridínio, em que estas apresentam um comportamento nucleofílico característico (Esquema 3).

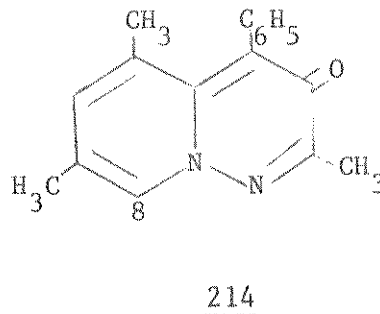
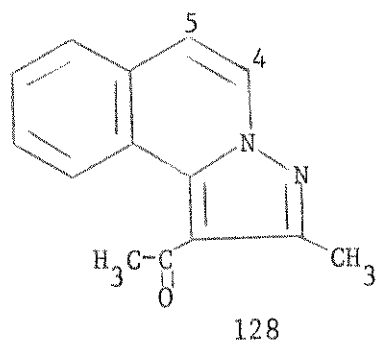
5.1.2. Reação com a N-imida de isoquinolínio (80)

A cicloadição observada para a reação entre difenilciclopropenona (1) e a N-imida 80 constitui-se efetivamente no primeiro caso em que uma possível reação 1,3-dipolar é observada envolvendo difenilciclopropenona (1) e ilídeos do tipo N-imida e a precedência já encontrada para a reação da metilfenilciclopropenona (96) e N-imidas de piridínio⁶⁶ permite esperar um comportamento análogo para as N-imidas de isoquinolínio.

A uma solução de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79) e metilfenilciclopropenona (96) em metanol, adiciona-se trietilamina obtendo-se imediatamente uma solução vermelha. Após 14 horas à temperatura ambiente, evapora-se o solvente e após recristalização fracionada obtendo-se um sólido amarelo (p.f. 218,5-219,5°C e 95% de rendimento, após recristalizar de diclorometa-

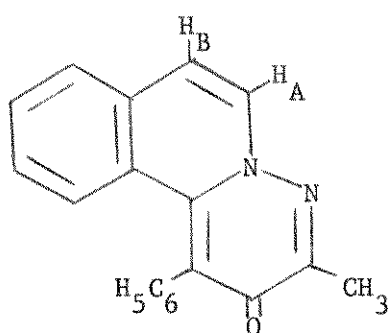
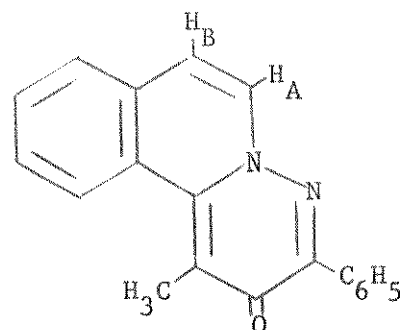
no-éter de petróleo) com íon molecular $\tilde{m}/e$ 286 (64%) e espectro de RMP (CDCl_3) indicando tratar-se de produto de cicloadição com incorporação de isoquinolina:

- singleto a δ 2,53, com integração correspondente a três prótons, atribuído aos prótons metílicos em sistema heteroaromático, por analogia a 214 (δ 2,51, em CDCl_3)⁶⁶.
- dubleto a δ 6,90, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e referente a um próton, atribuído ao H_B por analogia ao H-5 (δ 7,06, em CDCl_3) do sistema heteroaromático 128⁵⁶.
- multiplete na região δ 7,1-7,7 com integração correspondente a nove prótons aromáticos⁶⁸.
- dubleto a δ 7,92, com constante de acoplamento de 8,0 Hz e referente a um próton, atribuído a H_A por analogia a H-8 (δ 7,95, em CDCl_3) em 214⁶⁶ e H-4 (δ 8,11, em CDCl_3) em 128⁵⁶.

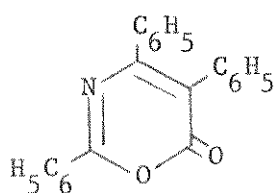
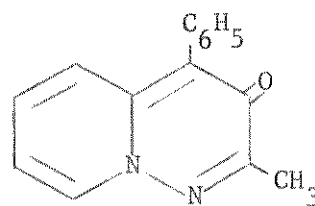


O espectro infravermelho apresenta absorções intensas a 1607, 1587 e 1575 cm^{-1} , além de absorção média a 1647 cm^{-1} , concordantes com os valores observados para 214⁶⁶, permitindo sugerir as estruturas 215 e 216 para o cicloaduto isolado, concordantes com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ obtida através de análise elementar (C, H, N).

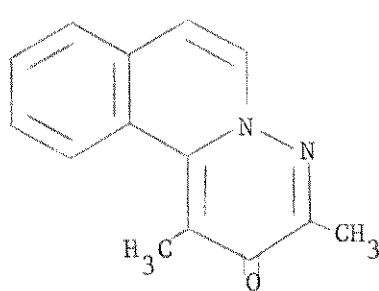
A ausência de um multiplete correspondente aos prótons orto de um grupo $\text{Ar}-\text{C}=\text{N}$ (H -orto da fenila em C-2 de 90: δ 8,32, multiplete, $2H$ ⁶⁰) esperado para o regioisômero 216 e a

215216

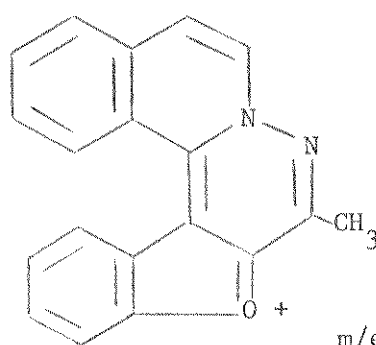
estreita correspondência entre a fragmentação apresentada pelo cicloaduto de isoquinolina e o análogo de piridina 217⁹³ |m/e 236 (M^+ , 86%); 235 ($M-1$, 100%); 208 ($M^+ - CO$, 15%; 194 (26%); 167 (81%); 166 (42%)| permite indicar a estrutura 215 para o produto de cicloadição isolado:

89217

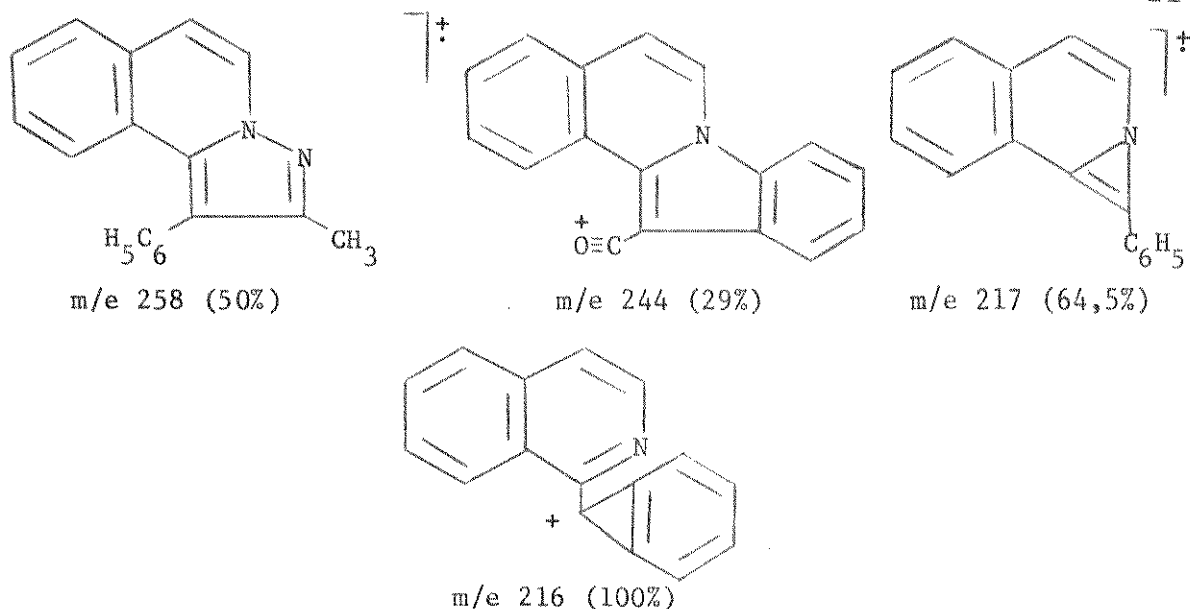
A fragmentação observada através de espectrometria de massa, para a qual as estruturas a seguir são sugeridas, mostra a presença de um fragmento com intensidade significativa correspondente à perda de uma unidade de massa a partir do íon mo-



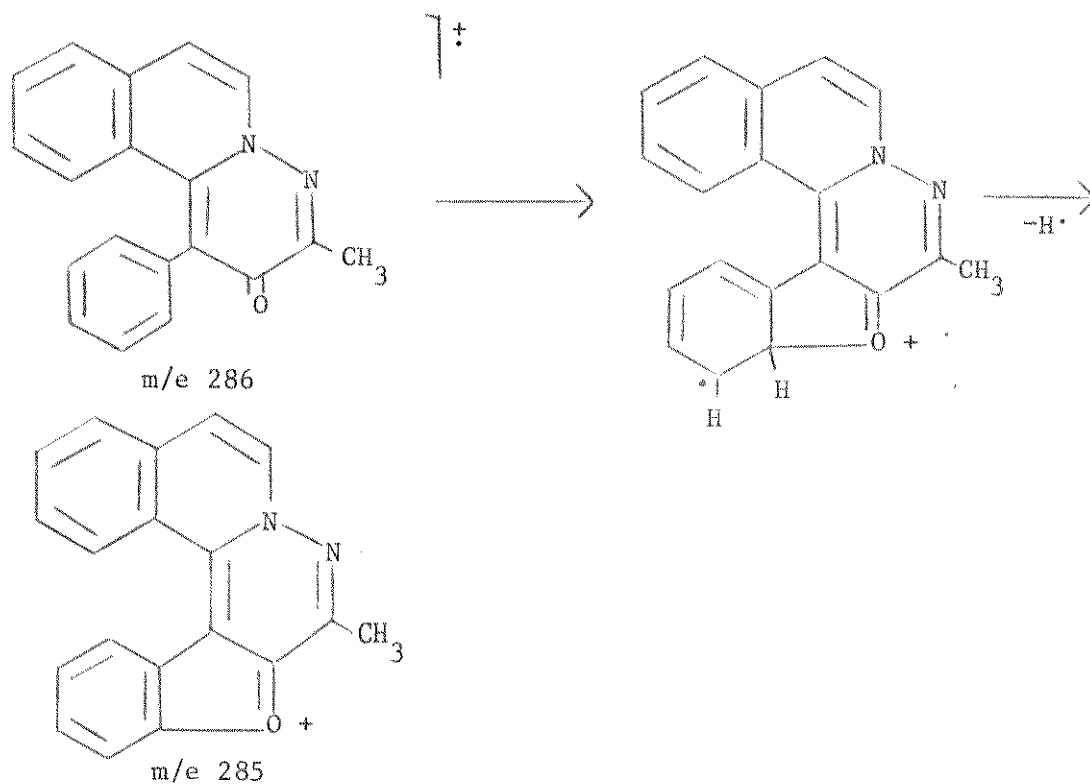
m/e 286 (64%)



m/e 285 (87%)



lecular, observado anteriormente nos cicloadutos aromáticos 129, 145 e também 217⁹³, para o qual o mecanismo de formação a seguir é sugerido:



O mecanismo sugerido para a formação do cicloaduto 215 é análogo ao da reação com N-imidas de piridínio (Esquema 4) envolvendo uma cicloadição 1,3-dipolar (caminho a) ou ataque nucleofílico do ilídeo ao $\text{C}(\text{CH}_3)$ de 96 (caminho b).

5.1.3. Reação com a N-carboetoximida de isoquinolínio (135)

A reação em benzeno, à temperatura ambiente durante

16 horas, entre a metilfenilciclopropenona (96) e a N-imida 135 fornece um óleo amarelo que, após cromatografia em sílica, forneceu nas frações eluídas com benzeno-éter etílico 99:1 (V/V) um sólido amarelo (correspondendo a 45% em peso do material inicial) cujo espectro infravermelho indica absorções fortes à 1732 cm^{-1} e média a 1630 cm^{-1} . O espectro de RMP (CDCl_3) apresenta um dubleto a $\delta 6,33$ e constante de acoplamento de 8,0 Hz, consistente com os valores observados para H-7 em 153 ($\delta 6,38$, $J = 8,0\text{ Hz}$), mas nenhum sinal na região $\delta 1,59\text{--}2,14$ (característica para prótons metílicos sobre dupla ligação ⁶⁷) enquanto os sinais correspondentes ao grupo carboetoxila aparecem desdobrados, indicando tratar-se de mistura de compostos. Tentativas de purificá-la por cristalização fracionada não permitiu identificar os produtos de reação ainda que pareça provável a incorporação de isoquinolina.

5.1.4. Reação com a N-benzoilimida de isoquinolínio (131)

O refluxo em benzeno, durante quatro dias, de uma solução de metilfenilciclopropenona (96) e a N-imida 131 forneceu um óleo castanho escuro que, mesmo após cromatografia em coluna, não permitiu isolar qualquer possível produto de cicloadição ou ainda a oxazinona correspondente à eliminação de isoquinolina.

Os resultados alcançados com as reações de N-imidas substituídas de isoquinolínio e metilfenilciclopropenona (96) apresentam-se inesperados, uma vez que seu maior caráter dipolarófilo em relação à difenilciclopropenona (1) ficara demonstrado através das reações de cicloadição com N-imidas de piridínio ⁶⁶. De qualquer modo, pode-se verificar o comportamento nucleofílico das N-imidas substituídas de piridínio enquanto a N-

imida de isoquinolínio (80) fornece exclusivamente produto de cicloadição com a metilfenilciclopropenona (96).

5.2. Estudo de ressonância magnética nuclear de ^{13}C para metilídeos de piridínio

O espectro de RMP dos metilídeos disubstituídos de piridínio mostra uma diferenciação clara entre os cianometilídeos e di-carboalcoximetilídeos: enquanto o dicarboalcoximetilídeo 91 mostra uma separação clara para os prótons α , β e γ do anel piridínico, a presença de um substituinte ciano desprotege acentuadamente os prótons α , apresentando os prótons β e γ na mesma região de deslocamento químico (Tabela 5):

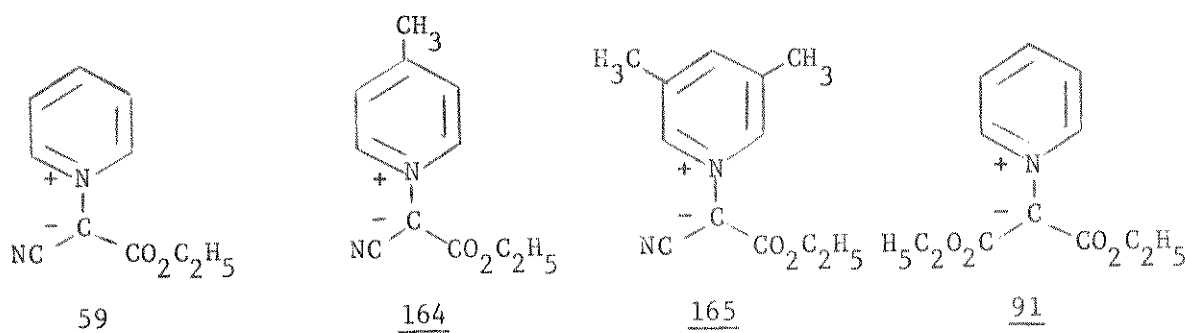
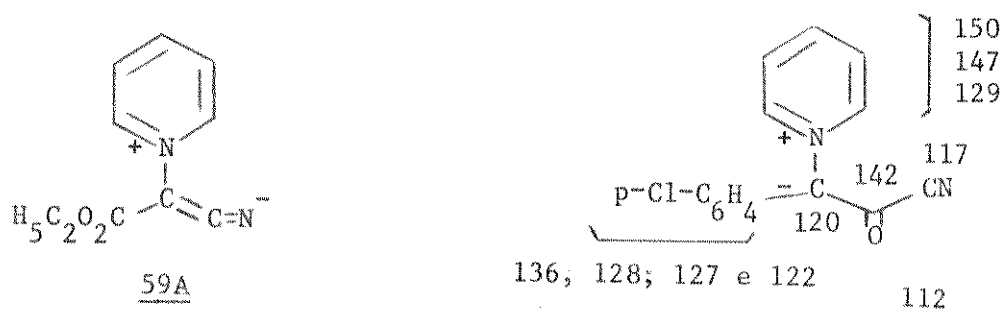


Tabela 5

Deslocamento químico para prótons do anel
piridínico em metilídeos disubstituídos (CDCl_3).

Ilídeo	Deslocamento químico (δ , ppm)		
	H- α	H- β	H- γ
<u>59</u>	9,30 (dd, J=6,0 e 2,0 Hz, 2H)	7,5-7,8 (m, 3H)	
<u>164</u>	9,10 (d, J=6,0 Hz, 2H)	7,43 (d, J=6,0 Hz, 2H)	-
<u>165</u>	8,90 (s, 2H)	-	7,33 (s, 1H)
<u>91</u>	8,60 (dd, J=6,0 e 2,0 Hz, 2H)	7,73 (m, 2H)	8,20 (m, 1H)

Esse efeito foi observado por Surpateanu e colaboradores^{43b} que o atribuíram à contribuição da forma mesomérica 59A; através da explicação oferecida por esses autores, seria esperado um efeito de desproteção análogo para os átomos de carbono nas posições α e γ do metilídeo 59, em relação ao metilídeo 91, que não foi verificada através de RMN-¹³C (Tabela 6):



A atribuição dos sinais referentes ao anel piridínico (Tabela 6) pode ser efetuada através da intensidade relativa dos sinais observadas especialmente através do espectro SFORD e da baixa resolução para C- α do anel piridínico, ainda que estudos indiquem para os cátions piridínicos uma proteção na posição α em relação aos valores observados na piridina (enquanto as posições β e γ são desprotegidas) atribuída à diminuição no comprimento da ligação N-C $_{\alpha}$ ⁹⁴.

De qualquer maneira, o efeito eletrônico sugerido por Surpateanu e colaboradores^{43b} não é consistente com a desproteção observada para os carbonos α e γ , de ambos os metilídeos, em relação aos valores da posição β , permitindo sugerir um efeito anisotrópico da carbonila, que no cianometilídeo 59 pode assumir uma conformação planar ao anel piridínico (desfavorável no dicarboetoximetilídeo 91 devido às interações espaciais entre grupos etoxilas e anel piridínico), como responsável pela desprote

Tabela 6

Deslocamento químico (δ , ppm) e multiplicidade para os átomos de carbono em metilídeos dissubstituídos de piridínio (CDCl_3).

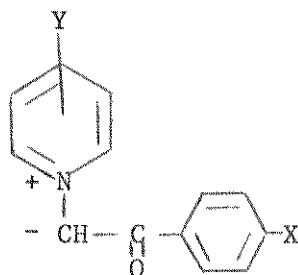
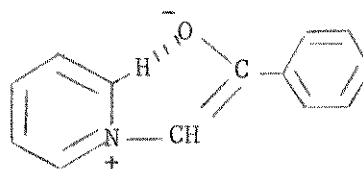
Carbono	Deslocamento químico (δ , ppm) e multiplicidade ^a	
	<u>59</u>	<u>91</u>
C-2, C-6	136,0 (d)	149,4 (d)
C-4	133,2 (d)	140,9 (d)
C-3, C-5	125,9 (d)	125,3 (d)
C(ilídico)	120,2 (s) ^b	97,2 (s)
CN	136,0 (s) ^b	-
OCH ₂	58,8 (t)	58,2 (t)
CH ₃	14,5 (q)	14,4 (q)
C=O	164,5 (s)	164,2 (s)

a - espectro de ressonância com desacoplamento fora de faixa (SFORD).

b - atribuições susceptíveis à interconversão.

ção acentuada dos H- α nos cianometilídeos de piridínio. Como única precedência para espectro de RMN-¹³C de metilídeos de piridínio, os deslocamentos químicos para os carbonos do anel piridínico em 112⁷⁶ (para o qual uma conformação planar bastante favorável entre a carbonila e o anel piridínico pode ser sugerida), ainda que não atribuídos especificamente e em solvente diferente (d_6 -DMSO), permitem observar uma diferença relativa entre os dois valores mais altos (3 ppm) muito próxima à observada (2,8 ppm) para o metilídeo 59, além de um valor para o carbono ilídico muito próximo ao observado para 59.

É necessário ainda acrescentar que desproteção análoga à observada para H- α dos cianometilídeos é apresentada por metilídeos monosubstituídos do tipo 218 e atribuída por Phillips e Ratts⁹⁵ à contribuição da forma 219, através de polarização do H- α pelo átomo de oxigênio:

218219

X = H; OCH₃; Cl; Br; NO₂

Y = H; CH₃; C₂H₅; t-C₄H₉; CH₃CO; CN

Enquanto uma interação intramolecular, como sugerida em 219, parece pouco provável através da distância internuclear envolvida (observada através de modelos espaciais Dreiding), cálculos reportados por Buckingham⁹⁶ mostram que H- α pode ser desprotegido pelo campo elétrico de uma carga negativa, numa situação mais próxima ao efeito anisotrópico sugerido anteriormente para o cianometilídeo 59, em decorrência da planaridade possível entre o anel piridínico e a carbonila nos metilídeos monosubstituídos em geral.

5.3. Conclusão

A formação exclusiva e em rendimentos elevados de produtos de cicloadição $|3 + 3|$ com incorporação do núcleo isoquinolínico, nas reações entre N-imidas de isoquinolínio e N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5), apresenta-se como método sintético de interesse na preparação de heterociclos nitrogenados com anéis de 6 membros condensados do tipo piridazino[6,1-a]isoquinolina. O isolamento de cicloadutos 1:1 com incorporação do núcleo isoquinolínico, ainda que em baixo rendimento, também nas reações das N-imidas de isoquinolínio com difenilciclopropenona (1) constitui-se em constatação pioneira de cicloadição $|3 + 3|$ nas reações entre difenilciclopropenona (1) e ilídeos de nitrogênio do tipo cicloimônio (quando o comportamento geral envolve eliminação do heterociclo nitrogenado formador do ilídeo) e revela o caráter dipolarófilo mais acentuado da ciclopropenimina 5 em relação à difenilciclopropenona (1), tornando atrativa a utilização de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) como substrato de valor em reações de cicloadição com incorporação de um arranjo de três átomos de carbono e permite, mediante hidrólise alcalina, acesso aos cicloadutos derivados da difenilciclopropenona (1).

Comportamento nucleofílico, análogo ao descrito para os metilídeos⁵⁹ e N-imidas de piridínio⁶⁰ frente à difenilciclopropenona (1), foi observado nas reações entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e metilídeos monosubstituídos de piridínio, quinolínio e isoquinolínio originando produtos em que se verifica eliminação do heterociclo formador do ilídeo.

A clara diferenciação entre os comportamentos das N-imidas

de isoquinolínio e demais metilídeos e N-imidas investigadas demonstra a importância do núcleo isoquinolínico para o caráter 1,3-dipolar dos ilídeos de nitrogênio, ao mesmo tempo que destaca a N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) como o primeiro sistema dipolarófilo que possibilita uma distinção clara entre o caráter 1,3-dipolar das N-imidas de isoquinolínio e o comportamento nucleofílico dos metilídeos correspondentes, em concordância com os resultados teóricos descritos por Catteau e colaboradores⁴⁸ que atribuem um caráter 1,3-dipolar mais acentuado às N-imidas substituídas em relação aos metilídeos correspondentes.

CAPÍTULO 6

PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Informações Gerais

Para as separações cromatográficas realizadas em coluna utilizou-se gel de sílica 0,05-0,20 mm (Carlo Erba RS) ou alumina neutra 80-200 Mesh (Brockman Activity 1 - Fisher) nas quantidades especificadas; os solventes utilizados nas separações cromatográficas e nas recristalizações efetuadas foram produtos analíticamente puros previamente destilados. As cromatografias em camada delgada foram realizadas utilizando-se suspensão de gel de sílica PF₂₅₄ (Merck) em água destilada, distribuída sobre placas de vidro de 20 x 20 cm e reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm).

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhagem Mettler FP5 (placa de aquecimento acoplada a microscópio) ou Unimelt (banho de silicone e tubos capilares para amostra) e não sofreram correções.

Os espectros de absorção na região infravermelha foram obtidos em pastilhas de KBr (Carlo Erba RS) contendo 1% de amostra e registrados em instrumento Perkin Elmer modelo 337, sendo utilizadas como referência as absorções a 1944 cm^{-1} e 1028 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética protônica (RMP) foram obtidos em instrumento Varian modelo T-60, utilizando-se tetrametilsilano como referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades $\delta(\text{ppm})$ e as constantes de aco

plamento em Hz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN- ^{13}C) foram obtidos em clorofórmio deuterado, utilizando-se um espectrômetro Varian XL-100 acoplado a um computador Varian de transformada de Fourier 620/L.

Os espectros de massa foram obtidos em aparelho Finnigan modelo 1015/SL ou MAT-311A.

As análises elementares foram gentilmente efetuadas pelo Centro de Pesquisa da Rhodia (Paulínia - SP).

6.2. Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) com N-imidas de piridínio

6.2.1. Preparação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5)

0,820 g (4 mmoles) de difenilciclopropenona (1)², contidos em balão de fundo redondo adaptado com tubo de cloreto de cálcio, são dissolvidos em 2 ml de diclorometano (Matheson) obtendo-se uma solução levemente amarelada. Adiciona-se, a seguir, 0,65 ml ($d = 1,24$ g/ml; 4 mmoles) de p-toluenosulfoniliscianato (Eastman) e mantem-se à temperatura ambiente durante 4 dias.

Evaporação do solvente, à pressão reduzida, fornece um sólido incolor que foi recristalizado de diclorometano-éter isopropílico (1,150 g; 3,2 mmoles) apresentando ponto de fusão 150,5-151,5°C e rendimento de 80% (liter.⁷: p.f. 151,0-152,5°C e 88% de rendimento), correspondente à N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5).

Espectro 1 - RMP (CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H); 7,30 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,4-7,8 (m, 6H); 8,00 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 8,1-8,6 (largo, 4H).

IV (KBr): 3080 (m); 3050 (m); 1850 (m, ombro); 1840 (m); 1600 (m); 1580 (m); 1535 (F); 1490 (F); 1460 (F); 1370 (F); 1315 (F); 1305 (F); 1300 (m).

6.2.2. Preparação do iodeto de N-aminopiridínio (69)⁴²

A uma solução de 6,65 g (50 mmoles) de ácido hidroxilamino-0-sulfônico (Eastman) em 32 ml de água destilada adi-

ciona-se 12 ml (12 g; 150 mmoles) de piridina (Fisher) e a mistura é mantida sob aquecimento à 90°C por 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, junta-se 6,90 g (50 mmoles) de K_2CO_3 (Ecibra, P.A.) e concentra-se até 1/4 do volume inicial em um evaporador rotatório. Ao resíduo junta-se 60 ml de etanol e separa-se o sólido incolor insolúvel; a parte solúvel junta-se 7 ml (50 mmoles) de ácido iodídrico 57% (Carlo Erba) e a solução obtida é mantida à -15°C durante uma noite. Separa-se um sólido incolor que foi recristalizado de etanol fornecendo 5,55 g (25 mmoles; 50% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão 159,0-161,0°C (liter.⁴²: p.f. 160-162°C e rendimento 63-72%) correspondente ao iodeto de N-aminopiridínio (69).

6.2.3. Preparação da N-carboetoximida de piridínio (14)⁷⁵

A uma solução de 1,464 g (6,6 mmoles) de iodeto de N-aminopiridínio (69)⁴² em 45 ml de etanol (Carlo Erba RPE), contida em balão tritubulado de 250 ml e sob agitação magnética, adiciona-se simultaneamente de dois funis de adição 0,730 g (13 mmoles) de KOH (Carlo Erba) dissolvidos em 45 ml de etanol e 1,05 ml ($d = 1,35$ g/ml; 13 mmoles) de cloroformiato de etila (Eastman) dissolvidos em 10 ml de etanol. A adição é feita lentamente (duração aproximada de 45 minutos) e de modo a manter a mistura básica, indicada pela persistência de uma coloração violeta no meio de reação.

Ao final da adição resta uma suspensão amarelo-clara que foi agitada por mais 60 minutos; evaporação do solvente à pressão reduzida fornece um sólido amarelo-claro que foi dissolvido em 20 ml de solução aquosa de Na_2CO_3 (10%) e extraída com diclorometano (5 x 20 ml). Os extratos foram combinados, se

cos com MgSO_4 anidro e evaporados à pressão reduzida, obtendo-se um sólido cinza-claro que, após recristalização de diclorometano-éter de petróleo, fornece 0,383 g (2,3 mmoles) de um sólido incolor com ponto de fusão $107,0-108,5^\circ\text{C}$ e rendimento de 35% (liter.⁷⁵: p.f. $108-109^\circ\text{C}$ e 48% de rendimento) correspondente a N-carboetoximida de piridínio (14).

RMP (CDCl_3): δ 1,33 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 4,20 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,4-7,9 (m, 3H); 8,85 (dd, 2H, $J = 2,0$ e $6,0$ Hz).

IV (KBr): 3090 (m); 3060 (m); 3030 (m); 2976 (m); 2936 (m); 2891 (m); 1645 (F); 1620 (F); 1485 (m); 1455 (f); 1406 (m); 1376 (m); 1296 (F).

6.2.4. Reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e N-carboetoximida de piridínio (14).

Reação em escala equimolar realizada em benzeno.

0,170 g (1,03 mmoles) de N-carboetoximida de piridínio (14) são dissolvidos em 10 ml de benzeno (Fisher) obtendo-se uma solução amarelo clara; a seguir, junta-se 0,365 g (1,02 mmoles) de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e submete-se a refluxo durante 6 dias.

A solução castanho escura obtida é evaporada à pressão reduzida, fornecendo um óleo castanho escuro com cheiro de piridina que foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 30 g; altura na coluna: 35 cm e diâmetro interno da coluna: 1,6 cm) isolando-se (rendimentos baseados em ciclopropenimina 5 consumida):

fração eluída com benzeno - fornece um sólido castanho-claro que

foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo obtendo-se 0,023 g (0,05 mmol; 5% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão 156,8-157,5°C, correspondente a 2-etoxi-5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)pirimidin(3H)-4-ona (104).

Espectro 2 - RMP (CDCl_3): δ 1,43 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,47 (s, 3H); 4,39 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 7,0-7,5 (m, 12 H); 7,90 (d, 2H, J = 9,0 Hz).

IV (KBr): 3048 (m); 2973 (m); 2914 (m); 1606 (F); 1591 (m); 1532 (m); 1508 (m); 1492 (m); 1561 (m, ombro); 1552 (F); 1392 (F); 1472 (m); 1467 (F); 1255 (m); 1225 (m); 1190 (F).

EM: m/e 382 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2$; 8,7%); 353 (2,9%); 263 (3,0%); 235 (4,5%); 220 (13%); 193 (18%); 178 (8,5%); 165 (25%); 155 (8,2%); 104 (29%); 103 (16%); 91 (100%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ -	67,25	6,27	4,97
obtido -	66,46	6,15	4,86

fração eluída com benzeno-clorofórmio 95:5 (V/V) - após evaporação do solvente e recristalização em diclorometano-éter de petróleo, obteve-se 0,130 g de um sólido incolor (0,36 mmol; 35% de rendimento) com ponto de fusão 138,0-139,0°C (liter.¹⁸: 138,5-139,5°C) correspondente a 1-ciano-2-p-toluenosulfonil-trans-estilbeno (23).

IV (KBr): 3060 (m); 3046 (m); 3012 (m); 2916 (m); 2210 (F); 1604 (m); 1574 (m, ombro); 1498 (m); 1453 (m); 1408 (m); 1388 (m); 1333 (F); 1312 (m); 1303 (m); 1263 (m).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ -	73,51	3,90	4,77
obtido -	73,43	3,90	4,74

fração eluída com clorofórmio - após evaporação do solvente fornece um sólido castanho que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo, obtendo-se 0,056 g (0,13 mmol; 3% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão 239,7-240,3°C, correspondente a 5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)uracil (109).

Espectro 3 - RMP (CDCl_3): δ 2,50 (s, 3H); 7,0-7,8 (m, 12H); 8,13 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 11,6 (largo, 1H).

IV (KBr): 3225 (m); 3205 (m); 3090 (m, larga); 3040 (m); 3016 (m); 2956 (m); 1735 (F); 1685 (F); 1640 (m); 1605 (m); 1580 (m); 1520 (m); 1502 (m); 1450 (m); 1411 (m); 1396 (m); 1321 (m); 1276 (m); 1200 (F).

EM: m/e 418 (M^+ ; 2%); 354 (90%); 353 (75%); 221 (18%); 220 (48%); 193 (72%); 178 (16%); 155 (22%); 104 (98%); 103 (8%); 91 (100%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ -	66,01	6,69	4,33
obtido -	66,12	6,62	4,29

fração eluída com clorofórmio-metanol 99:1 (V/V) - evaporação do solvente fornece um sólido castanho-claro que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo obtendo-se 0,156 g (0,26 mmol; 25% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão 191,5-192,0°C, correspondente ao ilídeo 113.

Espectro 4 - RMP (CDCl_3): δ 1,17 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz); 2,28 (s, 3H); 4,20 (q, 4H, $J = 7,0$ Hz); 6,8-7,5 (m, 14 H); 7,67 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 8,1 (t, 1H, mal resolvido); 8,27 (dd, 2H, $J = 6,0$ e $2,0$ Hz).

Espectro 5 - RMN- ^{13}C (CDCl_3): δ 13,82 (CH_3); 21,27 (CH_3); 63,05 (CH_2); 125,39-130,27 (multiplete); 134,50 (C);

135,66 (C); 136,23 (C); 137,01 (C); 140,22 (C e CH); 142,96 (CH); 152,81 (C) e 164,56 (C=O).

IV (KBr): 3105 (m); 3070 (m); 3045 (m); 2971 (m); 2916 (m); 1785 (F); 1760 (m, ombro); 1710 (m); 1625 (m); 1610 (m); 1515 (m, ombro); 1495 (F); 1475 (F); 1455 (m); 1376 (m); 1321 (m, ombro); 1311 (m); 1280 (F).

análise elementar:	% C	% N	% H	% S
calculado para $C_{33}H_{32}N_4O_6S$ -	64,69	9,14	5,26	5,23
obtido -	64,77	9,06	5,15	4,89

6.2.5. Hidrólise básica da pirimidin(3H)-4-ona 104

0,033 g (0,07 mmol) de pirimidin(3H)-4-ona 104 são dissolvidos em 5 ml de solução de KOH (10%) em etanol (Carlo Erba), RPE) e deixados à temperatura ambiente durante 3 horas. Evaporei o solvente à pressão reduzida e diluí o resíduo com 20 ml de água destilada, obtendo-se uma solução castanho clara. Acidulei, sob banho de gelo, com HCl (Carlo Erba, RPE) até pH 4-5 quando precipita um sólido castanho-claro que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo, fornecendo 0,020g (0,068 mmol) de sólido incolor (p.f 239,8-241,0°C) correspondente à pirimidin(3H)-4-ona 107.

RMP ($CDCl_3$): δ 1,43 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 4,58 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 7,0-7,4 (m, 11H).

IV (KBr): 3150 (m, largo); 3090 (m, ombro); 3060 (m); 2978 (m); 2928 (m); 2854 (m); 2813 (m, ombro); 2763 (m, ombro); 1668 (F, ombro); 1658 (F); 1612 (F); 1587 (m); 1562 (m); 1507 (m); 1517 (m); 1380 (m); 1332 (F).

EM: m/e 292 (M^+ ; 78%); 291 (44%); 263 (76%); 220 (53%); 192 (25%); 178 (18%); 103 (100%).

6.2.6. Tosilação da pirimidin(3H)-4-ona 107

0,005 g (0,02 mmol) de pirimidin(3H)-4-ona 107 são dissolvidos em 1 ml de diclorometano (Carlo Erba, RPE) e junta-se 0,1 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE). À solução incolor obtida junta-se uma ponta de espátula de cloreto de p-toluenosulfonila (Carlo Erba) e deixa-se à temperatura ambiente por 1 hora. Diluição em seguida, com 10 ml de diclorometano e adição de éter de petróleo separa o sal de trietilamônio formado e excesso de cloreto de p-toluenosulfonila. Cromatografia em placa preparativa (sílica GF) da fração solúvel em diclorometano-éter de petróleo, utilizando-se benzeno como solvente, permite isolar (R_F 0,20) 0,004 g (0,009 mmol; 45% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos à pirimidin(3H)-4-ona 104.

6.2.7. Hidrólise ácida do derivado de uracil 109

0,0585 g (0,14 mmol) do derivado de uracil 109 são dissolvidos, sob banho de gelo, em 2 ml de H_2SO_4 97% (Merck, P. A.) obtendo-se uma solução castanha que foi deixada à temperatura ambiente durante 16 horas. Sob banho de gelo, dilui com 20 ml de água destilada e neutralizei com K_2CO_3 (Ecibra, P.A.) até pH 7, separando-se um sólido incolor insolúvel). Recristalização de diclorometano-éter de petróleo fornece 0,022 g (0,083 mmol; 60% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão 301,0-302,5°C (liter.⁷⁰: 302-303°C) e absorções no espectro infravermelho idênticos à 5,6-difeniluracil (108).

6.2.8. Termólise do ilídeo 113

0,115 g (0,19 mmol) do ilídeo 113 são dissolvidos em 5 ml de tolueno (Fisher) e levados a refluxo durante 4 dias. Evaporação do solvente, à pressão reduzida, fornece um óleo castanho que foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 30 g; altura na coluna: 35 cm; diâmetro interno da coluna: 1,6 cm) isolando-se na fração eluída com benzeno 0,035 g (0,078 mmol; 41% de rendimento) de sólido incolor com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos à pirimidin(3H)-4-ona 104 e na fração eluída com clorofórmio 0,022 g (0,053 mmol; 28% de rendimento) de sólido incolor com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos ao derivado de uracil 109.

Utilizando-se uma mistura de clorofórmio-metanol 99:1 (V/V) isola-se 0,006 g (0,036 mmol; 19% de rendimento) de N-carboetoximida de piridínio (14).

6.2.9. Reação em escala equimolar realizada em acetonitrila

0,182 (1,1 mmoles) de N-carboetoximida de piridínio 14 são dissolvidos em 11 ml de acetonitrila (Fisher) obtendo-se uma solução amarelada a qual adiciona-se 0,397 g (1,1 mmoles) de ciclopropenimina 5. Após refluxo durante 6 dias, evapora-se o solvente à pressão reduzida e óleo castanho escuro obtido foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 30 g; altura na coluna: 35 cm e diâmetro interno: 1,6 cm) isolando-se (rendimentos baseados em ciclopropenimina 5 consumida) 0,025 g (0,056 mmol; 5% de rendimento) da pirimidin(3H)-4-ona 104 (elução com benzeno), 0,174 g (0,48 mmol; 44% de rendimento) da nitrila 23 (fração eluída com benzeno-clorofórmio 95:5 (V/V), 0,046 g (0,11

mmol; 10% de rendimento) do derivado de uracil 109 (eluição com clorofórmio) e 0,108 g (16% de rendimento) do ilídeo 113 (eluição com clorofórmio-metanol 99:1 (V/V)).

6.2.10. Reação realizada em benzeno e na presença de excesso de N-imida 14

0,197 g (1,2 mmoles) de N-carboetoximida de piridí-
nio (14) são dissolvidos em 12 ml de benzeno (Merck, pro analy-
si) juntando-se em seguida 0,221 g (0,62 mmoles) de cicloprope-
nimina 5. Após refluxo durante 6 dias, evapora-se o solvente
obtendo-se um óleo castanho escuro. Cromatografia em gel de sí-
lica (massa de sílica: 30 g; altura na coluna: 35 cm e diâmetro
interno: 1,6 cm) permitiu isolar (rendimentos baseados na ciclo-
propenimina 5 consumida) 0,014 g (0,031 mmol; 5% de rendimento)
da pirimidin(3H)-4-ona 104 (eluição com benzeno), 0,050 g (0,14
mmol; 23% de rendimento) da nitrila 23 (eluição com benzeno-clo-
rofórmio 95:5 (V/V)), 0,040 g (0,096 mmol; 16% de rendimento) do
derivado de uracil 109 (eluição com clorofórmio) e 0,162 g (0,27
mmol; 44% de rendimento) do ilídeo 113 (eluição com clorofórmio-
metanol 99:1 (V/V)).

Na fração eluída com clorofórmio-metanol 9:1 (V/V)
recupera-se 0,066 g (0,4 mmoles) da N-carboetoximida de piridí-
nio 14).

6.2.11. Reação entre N-carboetoximida 14 e ciclopropenimi-
na 5 (2:1) realizada em benzeno, na presença de pi-
ridina

A 0,212 g (1,3 mmoles) de N-carboetoximida de piri

(Ecibra, P.A.) dissolvidos em 50 ml de água destilada e concentra-se, à pressão reduzida, até 1/4 do volume inicial. A adição de 125 ml de etanol precipita um sólido incolor que foi filtrado à vácuo e ao filtrado junta-se 7,5 ml de ácido iodídrico 57% (Carlo Erba); após uma noite à temperatura de -15°C separa-se um sólido castanho claro que foi recristalizado de etanol, fornecendo 7,40 g (27 mmoles; 54% de rendimento) de cristais incolores com ponto de fusão $175-177^{\circ}\text{C}$ (liter.⁵⁶: p.f. 177°C e 70% de rendimento), correspondente ao iodeto de N-aminoisoquinolínio (79).

6.3.2. Reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e N-imida de isoquinolínio (80)

A 0,353 g (0,98 mmol) de ciclopropenimina 5, dissolvidos em 15 ml de diclorometano (Matheson) junta-se 0,346g (1,27 mmoles) de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79), obtendo-se uma suspensão amarelo clara. Sob agitação magnética e banho de gelo adiciona-se 1 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE) verificando-se imediata dissolução do sólido em suspensão e formação de solução com coloração vermelha.

Após 28 horas à temperatura ambiente, evapora-se o solvente à pressão reduzida e o óleo laranja obtido é cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 35 g; altura na coluna: 35 cm e diâmetro interno: 1,6 cm); utilizando-se clorofórmio como eluente, isola-se um sólido amarelo que após recristalização de diclorometano-éter de petróleo (0,424 g; 0,85 mmol) apresentou ponto de fusão $210,0-211,5^{\circ}\text{C}$ e rendimento de 87%, correspondente a 1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonilimino)-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (129).

Espectro 6 - RMP (CDCl_3): δ 2,27 (s, 3H); 6,93 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,0-7,7 (m, 15H); 7,8-8,1 (m, 2H); 8,15 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3070 (m); 3040 (m, largo); 1648 (m); 1610 (m); 1590 (m); 1540 (m); 1510 (m); 1500 (m, ombro); 1470 (F); 1450 (F); 1420 (F); 1400 (m, ombro); 1350 (m); 1340 (m, ombro); 1320 (m); 1274 (F).

EM: m/e 502 ($M+1$; 2%) 501 (M^+ ; 6%); 500 (2%); 436 (3%); 347 (50%); 346 (100%); 345 (20%); 344 (14%); 243 (12%); 242 (28%); 91 (10%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ -	74,23	8,38	4,62
obtido -	73,80	8,26	4,70

6.3.3. Preparação da N-benzoilimida de isoquinolínio

(131) ⁸⁰

A 0,320 g (1,2 mmoles) de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79) junta-se 1,0 ml (1,21 g; 8,6 mmoles) de cloreto de benzoila (Fisher) e submete-se a aquecimento em banho de óleo (temperatura do banho: 110-120°C) e agitação magnética por 90 minutos.

A mistura obtida é lavada com 4 x 10 ml de éter etílico e ao sólido insolúvel obtido junta-se 10 ml de etanol e leva-se a aquecimento no banho de óleo até completa evaporação. O sólido castanho obtido é tratado com 40 ml de solução aquosa de K_2CO_3 (10%) e extraída com diclorometano (3 x 20 ml). Secagem com MgSO_4 anidro, filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida fornece sólido castanho claro que, após recristalização de diclorometano-éter de petróleo (0,222 g; 0,89 mmol e 75%

de rendimento) apresenta ponto de fusão 186,4-187,2°C (liter.⁸⁰: p.f. 188°C e rendimento de 99%), correspondente à N-benzoilimida de isoquinolínio (131).

6.3.4. Reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e N-benzoilimida de isoquinolínio (131)

A uma solução de 0,234 g (0,65 mmoles) de ciclopropenimina 5 em 6,5 ml de benzeno (Fisher) adiciona-se, sob agitação magnética, 0,163 g (0,65 mmoles) de N-benzoilimida de isoquinolínio (131) e submete-se a refluxo durante 10 dias. Ao final resta uma solução vermelha que, após evaporação do solvente à pressão reduzida, fornece um sólido vermelho em 98% de rendimento e com ponto de fusão 120,5-122,0°C, após recristalização de diclorometano-éter de petróleo (0,387 mmol; 0,64 mmol) correspondente a 1,3-difenil-4-benzoil-2-(p-toluenosulfonamido)-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (132).

Espectro 7 - RMP (CDCl₃): δ2,30 (s, 3H); 6,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,99 (d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,2-7,8 (m, 19H); 7,7-8,1 (m, 3H); 8,52 (s, 1H, desaparece com D₂O).

IV (KBr): 3400 (m, largo); 3076 (m); 3046 (m); 3016 (m); 2965 (m); 2904 (m); 2856 (m); 1685 (m); 1623 (m); 1602 (m); 1583 (m); 1542 (m); 1513 (m, ombro); 1498 (F); 1453 (f, ombro); 1438 (F, ombro); 1383 (m, ombro); 1296 (m).

EM: m/e 607 (M⁺; 47%); 502 (18%); 453 (11%); 452 (15%); 438 (9%); 435 (13%); 351 (9%); 350 (12%); 333 (15%); 244 (30%); 217 (10%); 243 (16%); 155 (5%); 106 (21%); 105 (100%); 104 (19%); 91 (30%); 77 (66%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para C ₃₈ H ₂₉ N ₃ O ₃ S -	75,10	6,91	4,81

obtido - 74,89 6,82 4,69

6.3.5. Hidrólise básica da piridazino|6,1-a|isoquino- lina 132

0,120 g (0,20 mmol) de 1,3-difenil-2-(p-toluenosul-
fonamido)-4-benzoil-4H-piridazino|6,1-a|isoquinolina (132) são
dissolvidos em 10 ml de solução etanólica de KOH (10%) e subme-
tidos a refluxo durante 36 horas. Evapora-se o solvente, a pres-
são reduzida, e junta-se 20 ml de água destilada ao resíduo ob-
tido, precipitando-se um sólido amarelo. Filtração e recrista-
lização de diclorometano-éter de petróleo fornece 0,0462 g (0,10
mmol; 50% de rendimento) de sólido amarelo com ponto de fusão
252,8-254,0°C, correspondente a 2-hidroxi-1,3-difenil-4-benzoil-
-4H-piridazino|6,1-a|isoquinolina (150).

Espectro ^1H - RMP (CDCl_3): δ 6,57 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz);
7,0-7,6 (m, 16H); 7,6-8,0 (m, 5H).

IV (KBr): 3250 (m, largo); 3057 (m); 3021 (m); 1692
(m, ombro); 1682 (m, ombro); 1662 (F); 1631 (F); 1556 (F); 1531
(F); 1511 (m); 1475 (m); 1455 (m); 1435 (m); 1350 (F); 1294 (m).

EM: m/e 454 (M^+ ; 95%); 349 (35%); 246 (92%); 218
(51%); 217 (45%); 174 (22%); 133 (28); 105 (100%); 77 (94%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ -	81,92	6,16	4,88
obtido -	81,68	6,24	4,63

A fração solúvel em água foi neutralizada com ácido
clorídrico concentrado (Carlo Erba) precipitando-se um sólido in-
color que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo,
fornecendo 0,034 g (0,20 mmol; 100% de rendimento) de sólido in

color com ponto de fusão 135-136°C (liter.²⁰: 137°C), correspondente à p-toluenosulfonamida (32).

6.3.6. Preparação da N-carboetoximida de isoquinolínio (135)⁸⁰

A 0,288 g (1,06 mmoles) de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79) junta-se 1,0 ml ($d = 1,35$ g/ml; 12,4 mmoles) de cloformiato de etila (Eastman) e submete-se a aquecimento em banho de óleo (temperatura do banho: 110-120°C) e agitação magnética durante 60 minutos. A suspensão obtida, após resfriar à temperatura ambiente, é lavada com éter etílico (3 x 15 ml) e o sólido castanho claro insolúvel é tratado com 20 ml de solução aquosa de K_2CO_3 (10%). Extração com diclorometano (3 x 15 ml), secagem em $MgSO_4$ anidro, filtração e evaporação do solvente, à pressão reduzida, fornece um sólido castanho claro que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo, obtendo-se 0,205 g (0,95 mmoles; 90% de rendimento) de um sólido incolor com ponto de fusão 128,5-129,5°C (liter.⁸⁰: p.f. 129-130°C e 92% de rendimento), correspondente à N-carboetoximida de isoquinolínio (135).

6.3.7. Reação entre N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e N-carboetoximida de isoquinolínio (135)

A uma solução de 0,330 g (0,92 mmol) de ciclopropenimina 5 em 9,0 ml de benzeno (Fisher) adiciona-se, sob agitação magnética 0,198 g (0,92 mmol) de N-carboetoximida de isoquinolínio (135) e submete-se a refluxo durante 24 horas. Ao final

resta uma solução vermelha que, após evaporação do solvente à pressão reduzida, fornece um sólido vermelho amorfo que foi purificado através de filtração em gel de sílica (massa de sílica: 5,0 g; altura na coluna: 20 cm e diâmetro interno: 0,7 cm), utilizando-se uma mistura de benzeno-éter etílico 9:1 (V/V) como eluente, resultando 0,500 g (0,87 mmol; 95% de rendimento) de um sólido vermelho com ponto de fusão 117,0-118,0°C, correspondente a 4-carboetoxi-1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonamido)-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina 136.

Espectro 9 - RMP (CDCl_3): δ 1,20 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,33 (s, 3H); 4,10 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 6,80 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,12 (d, 3H, $J = 9,0$ Hz $\xrightarrow{\text{D}_2\text{O}}$ d, 2H, $J = 9,0$ Hz); 7,2-7,7 (m, 16H); 7,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3270 (m, largo); 3080 (m, ombro); 3050 (m); 3020 (m, ombro); 2970 (m); 2920 (m); 1745 (m); 1630 (m); 1580 (m); 1550 (m); 1500 (F); 1460 (F, ombro); 1440 (F); 1410 (m, ombro); 1270 (m); 1245 (m); 1130 (m); 1075 (F).

EM: m/e 575 (M^+ ; 76%); 530 (27%); 529 (71%); 420 (15%); 374 (30%); 331 (16%); 333 (22%); 271 (11%); 245 (52%); 244 (62%); 243 (100%); 242 (39%); 155 (4%); 128 (26%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ -	70,94	7,30	5,08
obtido -	71,29	6,97	5,28

6.3.8. Hidrólise básica da piridazino[6,1-a]isoquinolina 136

6.3.8.1. Refluxo durante 38 horas

0,396 g (0,69 mmol) da piridazino[6,1-a]isoquinolina 136 são dissolvidos em 20 ml de solução etanólica de KOH

(10%), obtendo-se uma solução laranja. Submete-se a refluxo durante 38 horas, evapora-se o solvente à pressão reduzida e junta-se 80 ml de água destilada ao resíduo obtido. A suspensão obtida é extraída com diclorometano (4 x 25 ml) obtendo-se um óleo laranja que fornece por cristalização fracionada (diclorometano-éter de petróleo) 0,083 g (0,48 mmol; 70% de rendimento) de um sólido incolor (p.f. 136,5-137,0°C) correspondente à p-toluenosulfonamida (32) (liter.²⁰: 137°C). A fração solúvel em diclorometano-éter de petróleo foi cromatografada em gel de sílica (massa de sílica: 20 g; altura na coluna: 20 cm e diâmetro interno: 1,6 cm) isolando-se, na fração eluída com benzeno, um óleo laranja claro (0,069 g; 0,31 mmol) correspondente à 1-benzilisoquinolina (141), em 45% de rendimento.

Espectro 10 - RMP (CCl₄): δ 4,67 (s, 2H); 7,28 (s, 5H); 7,4-8,3 (m, 5H); 8,53 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

IV (filme): 3074 (m, ombro); 3049 (m); 3018 (m); 3004 (m, ombro); 2913 (m); 1668 (m); 1627 (m); 1607 (m); 1588 (m); 1567 (F); 1506 (F, ombro); 1497 (F); 1467 (m, ombro); 1456 (m); 1436 (m); 1386 (F); 1361 (m); 1346 (m).

O picrato correspondente à 1-benzilisoquinolina (141) apresentou, após recristalização de etanol, ponto de fusão 179,0-180,2°C e absorções no espectro infravermelho (KBr): 3140-2500 (larga); 1663 (m, ombro); 1652 (m, ombro); 1643 (F, ombro); 1638 (F); 1618 (F); 1598 (m, ombro); 1573 (m); 1562 (F); 1543 (m); 1522 (m); 1503 (m); 1498 (m, ombro); 1478 (m); 1463 (m); 1442 (m); 1423 (m); 1393 (m); 1375 (F); 1343 (F); 1322 (F); 1302 (m); 1283 (F); 1245 (m); 1220 (m).

6.3.8.2. Refluxo durante 6 horas

0,143 g (0,25 mmol) da piridazino[6,1-a]isoquinolina 136 são dissolvidos em 10 ml de solução etanólica de KOH (10%) e submetidos a refluxo por 6 horas. Evapora-se o solvente à pressão reduzida, trata-se com 60 ml de água destilada, sob banho de gelo, e precipita-se um sólido laranja que, após recristalização de diclorometano-éter de petróleo, fornece 0,076 g (0,15 mmol) de sólido laranja com ponto de fusão 245,0-246,5°C, correspondente a 1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonamido)-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (160), em 60% de rendimento.

RMP (CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H); 6,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,03 (d, 3H, J = 9,0 Hz $\xrightarrow{\text{D}_2\text{O}}$ d, 2H, J = 9,0 Hz); 7,2-8,0 (m, 18H $\xrightarrow{\text{D}_2\text{O}}$ m, 17H).

IV (KBr): 3343 (m); 3254 (m); 3026 (m); 3006 (m, ombro); 1637 (m); 1612 (m); 1572 (m); 1542 (m); 1503 (F); 1460 (F, ombro); 1438 (F); 1409 (F); 1394 (m, ombro); 1270 (m); 1135 (F); 1080 (F).

EM: m/e 503 (M⁺; 36%); 348 (47%); 245 (100%); 244 (18%); 218 (19%); 217 (15%); 155 (5%); 104 (24%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para C ₃₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ S -	73,93	8,34	5,00
obtido -	74,09	8,11	5,28

6.3.9. Preparação da 1-benzilisoquinolina (141)⁸³

A 0,578 g (12 mmoles) de cianeto de sódio (Fisher) dissolvidos em 5 ml de água destilada, junta-se 0,481 g (3,7 mmoles) de isoquinolina (Aldrich) sob forte agitação magnética. Em seguida, inicia-se a adição gota a gota de 1,1 ml (d = 1,21

g/ml; 9,5 mmoles) de cloreto de benzoila (Fisher) durante 3 horas; ao final da adição resta um óleo castanho que foi agitado por mais 1 hora e diluído com 10 ml de água destilada. Extração com 10 ml de diclorometano, lavagem da fase orgânica com 6 x 15 ml de água destilada, secagem com MgSO_4 anidro e evaporação a pressão reduzida fornece um óleo castanho que foi dissolvido em éter etílico e tratado com n-hexano, obtendo-se 0,398 g (1,52 mmoles) de cristais incolores (p.f. 124,5-125,2°C) correspondente à 1-ciano-2-benzoil-1,2-diidroisoquinolina (139) em 41% de rendimento (liter.⁸²: p.f. 124,0-126°C e 58% de rendimento).

A uma solução de 0,356 g (1,4 mmoles) da diidroisoquinolina 139 em 5 ml de dimetilformamida (Fisher), contida em balão tritubulado de 25 ml, junta-se 0,30 ml ($d = 1,1$ g/ml; 2,6 mmoles) de cloreto de benzila (Aldrich), sob forte agitação magnética. Sob passagem de nitrogênio, agitação magnética e banho de gelo, junta-se rapidamente 0,090 g de uma dispersão a 40% em peso de hidreto de sódio em óleo (Alpha Inorganics; 1,5 mmoles), mantendo-se o sistema à temperatura ambiente durante 2 horas.

A mistura resultante foi vertida sobre gelo moído, com intensa liberação de gás e calor, formando-se um sólido incolor insolúvel. Extração com diclorometano (2 x 20 ml) e lavagem com água destilada (8 x 30 ml) fornece, após secagem com MgSO_4 anidro, um óleo castanho claro que foi tratado com 0,40 g de KOH (Carlo Erba) dissolvidos em 2 ml de água destilada e 1 ml de etanol e refluxado durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura é extraída com diclorometano (2 x 20 ml) e a fase orgânica lavada com água destilada (5 x 20 ml), secada com MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada à pressão reduzida, for-

necendo um óleo amarelo claro. Cromatografia em gel de sílica (massa de sílica: 20 g; altura na coluna: 20 cm e diâmetro interno: 1,6 cm) fornece, na fração eluída com benzeno, um óleo incolor (0,196 g; 0,89 mmol) com espectro infravermelho e ponto de fusão de seu respectivo picrato idênticos aos observados para o picrato correspondente à 1-benzilisoquinolina (141) - vide item 6.3.8.1. - em 65% de rendimento (liter.⁸³: 84% de rendimento) a partir da diidroisoquinolina 139.

6.3.10. Benzoilação da piridazino|6,1-a|isoquinolina 160

A uma solução de 0,044 g (0,087 mmol) de 1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonamido)-4H-piridazino|6,1-a|isoquinolina - (160) em 5 ml de benzeno (Fisher) junta-se 2 gotas de trietilamina (Carlo Erba, PPE) e 2 gotas de cloreto de benzoila (Fisher) e submete-se a refluxo por 2 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, dilui-se com 15 ml de benzeno, filtra-se o sólido insolúvel e evaporação da fração solúvel em benzeno forneceu um óleo vermelho que ainda continha cloreto de benzoila. Filtração em coluna de gel de sílica (massa de sílica: 2,5 g; altura na coluna: 10 cm e diâmetro interno: 0,7 cm) forneceu, na fração eluída com benzeno-éter etílico 19:1 (V/V), 0,052 g (0,087 mmol) de sólido vermelho com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos à 1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonamido)-4-benzoil-4H-piridazino|6,1-a|isoquinolina (132) - vide item 6.3.4. - em 100% de rendimento.

6.3.11. Reação entre difenilciclopropenona (1) e N-imida de isoquinolínio (80)

A uma solução de 0,144 g (0,70 mmol) de difenilci-

clopropenona (1), preparada de acordo com o método descrito por Breslow e colaboradores², e 0,388 g (1,4 mmoles) de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79) em 40 ml de metanol (Fisher), junta-se, gota a gota e sob agitação magnética, 0,4 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE) observando-se imediata formação de uma solução vermelha. Desliga-se a agitação magnética e após 3 horas à temperatura ambiente precipita um sólido vermelho (0,074 g) com fusão à 254-257°C, correspondente a uma mistura do produto de cicloadição 1:1 143 e seu respectivo produto de desidrogenação 145; em 33% de rendimento aproximadamente.

Espectro 11 - RMP (CDCl₃): δ4,30 (d, J = 16,0 Hz); 5,85 (d, J = 16,0 Hz); 5,87 (d, J = 8,0 Hz); 6,97 (d, J = 8,0 Hz); 7,2-7,8 (m); 8,07 (d, J = 8,0 Hz); 8,37-8,60 (m).

IV (KBr): 3114 (m, ombro); 3094 (m); 3055 (m); 3034 (m); 3007 (m); 2975 (m, ombro); 1665 (m); 1645 (m); 1619 (m); 1607 (m); 1587 (F); 1582 (F); 1567 (m); 1546 (m); 1512 (m); 1492 (m); 1478 (m); 1463 (m); 1452 (m); 1418 (m); 1349 (F); 1336 (m, ombro).

EM: m/e 350 (16%); 349 (26); 348 (100%); 347 (92%); 321 (10%); 320 (39%); 244 (25%); 217 (33%); 216 (44%); 189 (16%); 174 (8%); 160 (11%); 159 (10%); 118 (22%).

A fração insolúvel em metanol foi dissolvida em 10 ml de benzeno (Fisher) e submetida a refluxo na presença de ar, durante 72 horas. Evaporação do solvente à pressão reduzida forneceu um sólido castanho claro que, após recristalização de diclorometano-éter de petróleo, apresentou ponto de fusão 270,0-270,8°C, correspondente à 1,3-difenil-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona (145).

Espectro 12 - RMP (CDCl₃): δ6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz);

7,2-7,8 (m, 12H); 8,07 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 8,37-8,60 (m, 2H).

IV (KBr): 3130 (m); 3115 (m, ombro); 3075 (m); 3055 (m, ombro); 3020 (m); 2975 (m, ombro); 1665 (m); 1619 (m); 1607 (m); 1587 (F); 1582 (F); 1567 (m); 1546 (m); 1512 (m); 1495 (m); 1475 (m); 1450 (m); 1425 (m); 1349 (F); 1336 (m, ombro).

EM: m/e 350 ($M+2$; 0,4%); 349 ($M+1$; 26%); 348 (M^+ ; 100%); 347 (81%); 320 (31%); 244 (20%); 217 (26%); 216 (31%); 189 (12%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $C_{24}H_{16}N_2O$ -	82,74	8,04	4,63
obtido -	82,60	8,00	4,85

A fração solúvel em metanol foi evaporada à pressão reduzida, fornecendo um óleo castanho que através de cristalização fracionada permite isolar 0,106 g de sólido incolor com ponto de fusão 112-113°C (após recrystalizar de cicloexano) e espectro infravermelho correspondente ao β -aminoéster 146 (liter. ⁶³: p.f. 113-114°C) em 60% de rendimento.

IV ($CHCl_3$): 3490 (m); 3304 (m); 3070 (m, ombro); 3010 (m); 2955 (m); 1660 (F); 1600 (F); 1580 (m); 1535 (m); 1495 (m); 1450 (m); 1315 (F); 1265 (F).

6.3.12. Reação entre difenilciclopropenona (1) e N-benzoilimida de isoquinolínio (131)

A 0,183 g (0,89 mmol) de difenilciclopropenona (1)² dissolvidos em 54,0 ml de benzeno (Fisher) junta-se 0,269 g (1,1 mmoles) de N-benzoilimida de isoquinolínio (131) e submete-se a refluxo durante 96 horas. Ao final evapora-se a solução castanho escura à pressão reduzida e o óleo obtido foi cromatografa-

do em gel de sílica (massa de sílica: 35 g; altura na coluna: 35 cm; diâmetro interno: 1,6 cm) fornecendo, na fração eluída com benzeno, sólido incolor (0,120 g; 0,37 mmol) com ponto de fusão 206,5-207,5°C e espectro infravermelho correspondente à 2,4,5-trifenil-1,3-oxazin-6-ona (89) em 41% de rendimento (liter.⁶⁰: p.f. 207-208°C; 1727 e 1610 cm⁻¹).

IV (KBr): 3043 (m); 3004 (m); 1727 (F); 1610 (F); 1576 (F); 1552 (F); 1496 (m); 1487 (m); 1457 (m); 1450 (m); 1382 (m); 1332 (m); 1313 (m, ombro); 1292 (m); 1268 (m).

As frações eluídas com uma mistura de benzeno-éter etílico 1:1 (V/V) forneceram um sólido amarelo que após recristalização de diclorometano-éter de petróleo, apresentou ponto de fusão 252,6-254,0°C correspondente a 2-hidroxi-1,3-difenil-4-benzol-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (150), em 28% de rendimento (0,115 g; 0,25 mmol).

6.3.13. Reação entre difenilciclopropenona (1) e N-carboetoximida de isoquinolínio (135)

A 0,588 g (2,8 mmoles) de difenilciclopropenona (1)² dissolvidos em 170 ml de benzeno (Fisher) junta-se 0,726 g (3,4 mmoles) de N-carboetoximida de isoquinolínio (135) e o sistema é mantido à temperatura ambiente por 16 horas. Ao final a solução laranja é evaporada à pressão reduzida e o óleo castanho obtido foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 40 g; altura na coluna: 40 cm e diâmetro interno: 1,6 cm). Fornecendo, na fração eluída com benzeno, um óleo castanho claro cujo espectro de RMP (CDCl₃) apresenta as absorções — δ 1,46 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 4,47 (q, 2H, J = 7,0 Hz) e 7,15 (s, 10H) — reportadas para 2-etoxi-4,5-difenil-1,3-oxazin-6-ona (88)⁶⁰. O óleo cas-

tanho em repouso cristalizou fornecendo um sólido incolor (0,450 g; 1,53 mmoles) com ponto de fusão 93,0-94,5°C (liter.⁶⁰: p.f. 94-95°C), em 55% de rendimento.

A eluição com uma mistura de benzeno-clorofórmio 1:1 (V/V) fornece um sólido amarelo que foi recristalizado de cicloexano, obtendo-se 0,118 g (0,28 mmol) de um sólido amarelo com ponto de fusão 168,5-170,2°C correspondente a 4-carboetoxi-1,3-difenil-2H,3H,4H-piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona (153), em 10% de rendimento.

RMP (CDCl₃): δ 1,32 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 4,39 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 5,92 (s, 1H); 6,38 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,8-8,2 (m, 15H).

IV (KBr): 3080 (m); 3045 (m); 3025 (m); 2985 (m); 2915 (m); 1743 (F); 1620 (F); 1600 (m); 1560 (m); 1520 (m); 1510 (F); 1485 (m); 1450 (m); 1420 (m); 1380 (m); 1350 (m); 1290 (m, ombro); 1270 (F); 1250 (m); 1230 (m).

EM: m/e 422 (M⁺; 58%); 349 (3%); 260 (12%); 246 (36%); 245 (86%); 244 (100%); 218 (17%); 217 (67%); 216 (44%); 105 (81%); 77 (48%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ -	76,76	6,63	5,25
obtido -	76,32	6,24	5,25

6.3.14. Tautomerização da piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona 153 em meio básico

0,084 g (0,20 mmol) da piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona 153 são dissolvidos em 8 ml de solução etanólica de KOH (10%) e mantidos à temperatura ambiente durante 67 horas. Evaporação do solvente à pressão reduzida, diluição com 30 ml de

água destilada, neutralização com HCl concentrado (Carlo Erba, RPE) e extração com diclorometano permite isolar um óleo laranja que através de filtração em gel de sílica (massa de sílica: 3,0 g; altura na coluna: 15 cm; diâmetro interno: 0,7 cm) fornece 0,036 g (0,085 mmol) de um sólido amarelo com ponto de fusão 114,5-116,0°C, correspondente a 2-hidroxi-4-carboetoxi-1,3-difenil-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (156), em 43% de rendimento.

RMP (CDCl_3): δ 1,22 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 4,16 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 6,10 (s, largo, 1H, desaparece com D_2O); 6,62 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 7,2-8,0 (m, 15H).

IV (KBr): 3250 (m, largo); 3050 (m); 2970 (m); 2910 (m); 1730 (m); 1660 (m); 1630 (F); 1550 (m); 1530 (F); 1500 (m); 1465 (m); 1425 (m); 1365 (m); 1250 (m).

EM: m/e 422 (M^+ ; 100%); 349 (13%); 246 (71%); 218 (31%); 217 (34%); 105 (23%); 104 (24%); 77 (23%).

6.3.15. Hidrólise alcalina da piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona 153

0,174 g (0,41 mmol) da piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona 153 são dissolvidos em 10 ml de solução etanólica de KOH (10%) e submetidos a refluxo durante 6 horas. Evaporação do solvente à pressão reduzida, diluição com 40 ml de água destilada e neutralização com ácido clorídrico concentrado precipita um sólido castanho claro. Tratamento do sólido obtido com éter etílico fornece na fração insolúvel, um sólido castanho claro (0,052 g; 0,15 mmol) com ponto de fusão 270-0-271,0°C e propriedades espectrais idênticas à 1,3-difenil-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona (145), em 37% de rendimento.

A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 ml), seca em MgSO_4 , filtrada, evaporada, e o óleo obtido, combinado com a fração solúvel em éter etílico, foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 3 g; altura na coluna: 15 cm e diâmetro interno: 0,7 cm) fornecendo, na fração eluída com uma mistura de benzeno-éter etílico 9:1 (V/V), 0,029 (0,069 mmol) de sólido amarelo com ponto de fusão 114,5-115,8°C e propriedades espectrais correspondente à 2-hidroxi-4-carboetoxi-1,3-difenil-4H-piridazino|6,1-a|isoquinolina (156), em 17% de rendimento. Na fração eluída com benzeno-éter etílico 1:1 (V/V) obteve-se 0,022 g de um óleo amarelo que foram tratados com duas gotas de cloreto de benzoila (Fisher), em presença de 5 ml de benzeno (Fisher) e 1 gota de trietilamina (Carlo Erba, RPE). Após 1 hora à temperatura ambiente, dilui-se com 15 ml de benzeno, filtra-se o sólido insolúvel e evaporação da parte solúvel fornece um óleo laranja: filtração em gel de sílica (massa de sílica: 2,0 g; altura na coluna: 10 cm; diâmetro interno: 0,7 cm) permite isolar, na fração eluída com benzeno-éter etílico 9:1 (V/V), um sólido amarelo (0,029 g; 0,064 mmol) com ponto de fusão 253,0-254,0°C e espectro infravermelho idêntico ao da 2-hidroxi-1,3-difenil-4-benzoil-4H-piridazino|6,1-a|isoquinolina (150), em 16% de rendimento em relação a 153.

6.4. Reações de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e metilídeos de piridínio, isoquinolínio e quinolínio

6.4.1. Preparação dos cianocarboetoximetilídeos de piridínio (59), 4-picolínio (164), 3,5-lutidínio (165) e isoquinolínio (189)

6.4.1.1. Preparação de bromocianoacetato de etila (adaptação da referência 97)

A um balão tritubulado de 250 ml, contendo condensador adaptado com tubo de cloreto de cálcio e funil de adição contendo 11,6 ml ($d = 2,93 \text{ g/ml}$; 210 mmoles) de bromo (Carlo Erba, RPE), junta-se 21,3 ml ($d = 1,06 \text{ g/ml}$; 200 mmoles) de cianoacetato de etila (K and K Labor.) dissolvidos em 140 ml de clorofórmio (Carlo Erba, RPE).

Sob forte agitação magnética, junta-se algumas gotas de bromo e incide-se sobre o balão uma lâmpada de 275 W (a uma distância de 5 cm da solução) até haver completa descoloração da mistura. Após descoramento das primeiras gotas de bromo, desliga-se a lâmpada e continua-se a adição lenta de bromo (durante aproximadamente 3 horas), obtendo-se ao final uma solução laranja avermelhada que foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por uma hora. A solução foi então lavada com água destilada (5 x 50 ml) e a fase orgânica (castanho clara), após secagem em MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada, à pressão reduzida, fornecendo 38,4 g (200 mmoles; 95% de rendimento) de um óleo castanho claro correspondente ao bromocianoacetato de etila que foi utilizado sem purificação posterior para a preparação dos cianocarboetoximetilídeos 59, 164, 165 e 189.

RMP (CCl_4): $\delta 1,38$ (t, 3H, $J = 7,0 \text{ Hz}$) ;
4,40 (q, 2H, $J = 7,0 \text{ Hz}$); 5,05 (s, 1H).

6.4.1.2. Preparação de cianocarboetoximetilídeo de piridínio (59)⁹⁸

A um balão tritubulado de 100 ml junta-se,

sob passagem de nitrogênio, uma solução de 9,5 g (50 mmoles) de bromocianoacetato de etila em 50 ml de clorofórmio (Carlo Erba, RPE) e 7,9 g (100 mmoles) de piridina (Fisher). A mistura desenvolve uma coloração vermelha intensa e foi mantida à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio, por 4 dias. Ao final resta uma solução castanho escura que foi lavada com duas porções de 25 ml de solução aquosa de Na_2CO_3 (5%); a fase orgânica, após secagem em MgSO_4 anidro, foi evaporada à pressão reduzida obtendo-se um óleo castanho escuro que foi cromatografado em alumina neutra (massa de alumina: 200 g; altura na coluna: 75 cm e diâmetro interno: 2,0 cm) fornecendo na fração eluída com uma mistura de benzeno-clorofórmio 1:1 (V/V) um sólido amarelo ouro (4,52 g; 24 mmoles), com ponto de fusão 114,5-115,0°C (liter.⁹⁸: 113,5-114,0°C), correspondente ao cianocarboetoximetilídeo de piridínio (59), em 48% de rendimento (liter.⁹⁸: 51% de rendimento).

Espectro 13 - RMN- ^{13}C (CDCl_3): δ 164,5 (C=O); 136,0 (C-2 e C-6); 133,2 (C-4); 125,9 (C-3 e C-5); 120,2 (C ilídico); 136,0 (CN); 58,8 (CH_2); 14,5 (CH_3).

RMP (CDCl_3): δ 1,30 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 4,27 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 7,5-7,8 (m, 3H); 9,30 (dd, 2H, J = 6,0 e 2,0 Hz).

IV (KBr): 3120 (m); 3060 (m); 2975 (m); 2920 (m, ombro); 2900 (m); 2180 (F); 1690 (m, ombro); 1680 (m, ombro); 1650 (F); 1625 (F); 1565 (m); 1490 (F); 1460 (m); 1405 (m); 1395 (m, ombro); 1380 (F); 1320 (F); 1290 (F); 1240 (m); 1220 (F).

-131,5°C, correspondente ao cianocarboetoximetilídeo de 3,5-lutidínio (165), em 28% de rendimento.

RMP (CDCl_3): δ 1,20 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz) ; 2,30 (s, 6H); 4,07 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,33 (s, 1H); 8,90 (s, 2H).

IV (KBr): 3090 (m); 3063 (m, ombro); 3025 (m); 2956 (m); 2907 (m); 2885 (m); 2963 (F); 1660 (F); 1642 (F, ombro); 1610 (m); 1594 (m); 1482 (m); 1462 (m); 1454 (m); 1408 (m); 1382 (F); 1332 (F); 1318 (F); 1303 (m); 1272 (m); 1250 (m).

6.4.1.5. Preparação de cianocarboetoximetilídeo de isoquinolínio (189)

A um balão tritubulado de 100 ml junta-se, sob passagem de nitrogênio, uma solução de 9,5 g (50 mmoles) de bromocianoacetato de etila em 50 ml de clorofórmio (Carlo Erba, RPE) e 12,90 g (100 mmoles) de isoquinolina (Aldrich). A mistura desenvolve uma coloração vermelha e foi mantida à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio por 4 dias. Ao final a solução castanho escura foi lavada com solução aquosa de Na_2CO_3 (5%) e a fase orgânica, após secagem em MgSO_4 anidro, foi evaporada à pressão reduzida obtendo-se um óleo castanho escuro que foi cromatografado em alumina neutra (massa de alumina: 200 g; altura na coluna: 75 cm e diâmetro interno: 2,0 cm), fornecendo na fração eluída com benzeno-clorofórmio 1:1 (V/V) 5,40 g (22 mmoles) de sólido amarelo com ponto de fusão 137,0-137,5°C, correspondente ao cianocarboetoximetilídeo de isoquinolínio (189) em 45% de rendimento.

RMP (CDCl_3): δ 1,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 4,30 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,6-8,2 (m, 5H); 8,90 (dd, 1H, $J = 6,0$

e 2,0 Hz); 9,85 (s, 1H).

IV (KBr): 3110 (m); 3045 (m); 2975 (m); 2930 (m); 2905 (m); 2165 (m); 1652 (F); 1635 (F); 1610 (F); 1590 (m); 1565 (m); 1515 (m); 1500 (m); 1475 (m); 1452 (m), 1400 (m); 1372 (F); 1352 (m); 1325 (F); 1292 (m); 1240 (m).

6.4.2. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e cianocarboetoximetilídeo de piridínio (59)

Uma mistura de 0,380 g (2 mmoles) de cianocarboetoximetilídeo de piridínio (59) e 0,718 g (2 mmoles) de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) dissolvidos em 20 ml de acetonitrila (Fisher) foi submetida a refluxo durante 24 horas. Ao final resta uma solução verde escura que, após evaporação do solvente à pressão reduzida, deixa um óleo verde escuro que foi tratado com 10 ml de clorofórmio (Carlo Erba, RPE), fornecendo 0,990 g (1,8 mmoles) de um sólido amarelo insolúvel, com ponto de fusão 173,5-174,5°C, correspondente ao aduto 1:1 166 em 90% de rendimento.

Espectro 14 - RMP (CD_3CN): δ 1,57 (t, largo, 3H, J = 7,0 Hz); 2,37 (s, 3H); 4,53 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 6,8-7,4 (m, 12 H); 7,77 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,8-8,2 (largo, 2H); 8,44 (t, largo, 1H, J = 6,0 Hz); 8,67 (d, largo, 2H, J = 6,0 Hz).

IV (KBr): 3120 (m); 3070 (m, ombro); 3050 (m), 3030 (m, ombro); 2955 (m); 2200 (m); 1690 (F); 1640 (m); 1600 (m); 1575 (m); 1525 (m); 1505 (F); 1480 (F, ombro); 1470 (F); 1440 (F, ombro); 1430 (F); 1365 (m); 1305 (m); 1285 (m); 1275 (F); 1235 (m); 1220 (m).

análise elementar:	% C	% N	% H	% S
calculado para $C_{32}H_{27}N_3O_4S$ -	69,93	7,65	4,95	5,83
obtido -	69,69	7,57	4,85	5,60

6.4.3. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e cianocarboetoximetilídeo de 4-picolí
nio (164)

Uma mistura de 0,106 g (0,52 mmol) de cianocarboetoximetilídeo de 4-lutidínio (164) e 0,180 g (0,50 mmol) de ciclopropenimina 5, dissolvidos em 5 ml de acetonitrila (Fisher), foi refluxada durante 24 horas. Ao final resta uma solução castanha que, após evaporação do solvente à pressão reduzida, fornece um óleo castanho que, tratado com 10 ml de clorofórmio (Carlo Erba, RPE) deixa um sólido amarelo insolúvel (0,250 g; 0,44 mmol) com ponto de fusão 192,8-193,6°C, correspondente ao aduto 1:1 167, em 90% de rendimento.

RMP (CD_3CN): δ 1,52 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,38 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 4,48 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 6,8-7,4 (m, 12H); 7,5-7,9 (m, 4H); 8,50 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz).

IV (KBr): 3095 (m, ombro); 3065 (m, ombro); 3038 (m); 2972 (m); 2196 (m); 1700 (F); 1638 (m); 1608 (m); 1580 (m); 1530 (m, ombro); 1525 (F); 1490 (F); 1455 (F); 1405 (m, ombro), 1385 (m); 1325 (m); 1295 (F); 1250 (m); 1230 (m).

análise elementar:	% C	% N	% H	% S
calculado para $C_{33}H_{29}N_3O_4S$ -	70,32	7,45	5,19	5,69
obtido -	69,98	7,57	5,39	5,53

6.4.4. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e cianocarboetoximetilídeo de 3,5-lutidí-nio (165)

Uma mistura de 0,110 g (0,50 mmol) de cianocarboeto_ximetilídeo de 3,5-lutidí-nio (165) e 0,183 g (0,51 mmol) de ci-clopropenimina 5, dissolvidos em 5 ml de acetonitrila (Fisher), foi refluxada durante 24 horas. Ao final resta uma solução cas-tanha que, evaporada à pressão reduzida, deixa um óleo castanho solúvel em clorofórmio. Adição de éter etílico precipita um sô-lido amarelo que foi recristalizado de diclorometano-éter etíli-co fornecendo 0,272 g (0,47 mmol) de sólido amarelo com ponto de fusão 162,5-163,0°C, correspondente ao aduto 1:1 168 em 94% de rendimento.

RMP (CDCl₃): δ1,40 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 2,33 (s, lar-go, 9H); 4,40 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 6,6-7,3 (m, 12H); 7,6-7,9 (m, 3H); 8,43 (s, 2H).

IV (KBr): 3035 (m); 3012 (m, ombro); 2955 (m); 2190 (m); 1705 (F); 1605 (m); 1585 (m); 1560 (m, ombro); 1535 (m, om-bro); 1515 (F); 1502 (F); 1485 (F); 1450 (F); 1370 (m); 1315 (m, ombro); 1290 (m); 1250 (m).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para C ₃₄ H ₃₁ N ₃ O ₄ S -	70,69	7,27	5,41
obtido -	70,31	7,65	5,42

6.4.5. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e cianocarboetoximetilídeo de piridí-nio (59), em presença de 3,5-lutidina

Uma mistura de 0,078 g (0,41 mmol) de cianocarboeto_x

ximetilídeo de piridínio (59) e 0,148 g (0,41 mmol) de ciclopropenimina 5 foi dissolvida em 4 ml de acetonitrila (Fisher), mediante leve aquecimento, obtendo-se uma solução amarela. Em seguida juntou-se 0,17 ml (1,5 mmoles) de 3,5-lutidina (K and K Labor.) verificando-se ligeiro escurecimento da solução e manteve-se em refluxo durante 24 horas.

Ao final evapora-se o solvente, à pressão reduzida, e o óleo castanho obtido foi lavado com éter etílico (6 x 15 ml), deixando um sólido amarelo insolúvel que foi recristalizado de diclorometano-éter etílico, obtendo-se 0,160 g (0,28 mmol) de sólido amarelo com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos ao aduto 1:1 168 (vide item 6.4.4., pág.156), em 68% de rendimento.

Reações de controle entre cianocarboetoximetilídeo de piridínio (59) e 3,5-lutidina, nas mesmas condições descritas para a reação anterior, permitiu recuperar quantitativamente o metilídeo 59. Nenhuma reação foi observada também para os controles efetuados com a ciclopropenimina 5 e o aduto 1:1 166 com 3,5-lutidina, nas condições descritas para a reação entre ciclopropenimina 5 e o metilídeo de piridínio 59, na presença de 3,5-lutidina.

6.4.6. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e cianocarboetoximetilídeo de isoquinolínio (189)

Uma solução de 0,184 g (0,77 mmol) de cianocarboetoximetilídeo de isoquinolínio (189) e 0,276 g (0,77 mmol) de ciclopropenimina 5 em 8 ml de acetonitrila (Fisher) foi refluxada durante 24 horas. Ao final da reação, evapora-se o solvente à

pressão reduzida e óleo castanho obtido foi tratado com éter etílico, deixando um sólido castanho que, recristalizado de diclorometano-éter etílico (0,370 g; 0,62 mmol), apresentou ponto de fusão 185,0-185,5°C correspondente ao aduto 1:1 190 em 80% de rendimento.

RMP (CD_3CN): δ 1,67 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,23 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,77 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 6,8-7,5 (m, 12H); 7,90 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 8,0-8,6 (m, 6H); 9,75 (s, 1H).

IV (KBr): 3120 (m, ombro); 3185 (m, ombro); 3170 (m); 3140 (m); 2975 (m, ombro); 2195 (m); 1710 (F); 1690 (m, ombro); 1660 (m); 1605 (m); 1585 (m); 1540 (m); 1520 (F); 1500 (m, ombro); 1485 (F); 1460 (F); 1450 (F); 1410 (m); 1380 (m); 1285 (m).

6.4.7. Hidrólise ácida dos adutos 166, 167 e 168

6.4.7.1. Hidrólise ácida do aduto 166

A uma suspensão de 0,195 g (0,35 mmol) do aduto 166 em 4 ml de tetraidrofurano (Fisher), mantida sob agitação magnética e banho de gelo, adiciona-se 4 ml de solução aquosa de ácido perclórico (obtida pela dissolução de 2 ml de ácido perclórico 70% em 2 ml de água destilada). A suspensão dissolve-se imediatamente, obtendo-se uma solução amarelo clara e após alguns minutos inicia-se a precipitação de um sólido incolor. Após 2 horas, sob banho de gelo, filtra-se a vácuo o sólido insolúvel e após secagem obteve-se 0,147 g (0,33 mmol) de sólido incolor com ponto de fusão 237,0-237,5°C, correspondente à α -pirona 170 em 95% de rendimento.

RMP [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 2,37 (s, 3H); 6,33 (s, largo, 1H, desaparece com D_2O); 7,0-7,5 (m, 12H); 7,87 (d, 2H, $J =$

8,0 Hz).

IV (KBr): 3240-2980 (m, largo); 2225 (m); 1750 (F); 1600 (m); 1580 (m); 1505 (m); 1480 (F); 1450 (F); 1410 (m); 1360 (m); 1322 (m).

EM: m/e 442 (M^+ ; 3%); 378 (7%); 287 (20%); 270 (31%); 155 (80%); 91 (100%).

Tratamento de 0,097 g (0,22 mmol) da α -pirona 170 com 10 ml de solução aquosa de NaHCO_3 (5%), seguido de extração com 2 x 25 ml de diclorometano, permite isolar 0,072 g (0,15 mmol) de sólido amarelo claro (ponto de fusão 239,0-240,5 °C) correspondente ao sal de sódio da α -pirona 170, em 68% de rendimento.

RMP $|(\text{CD}_3)_2\text{SO}|$: δ 2,33 (s, 3H); 7,0-7,5 (m, 12H); 7,70 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3700-2900 (F, largo); 2200 (m); 1680 (m, largo); 1610 (m); 1585 (m); 1560 (m, ombro); 1550 (m, ombro); 1545 (m, ombro); 1540 (m, ombro); 1525 (m); 1500 (F, ombro); 1490 (F); 1450 (F); 1380 (m); 1280 (m).

A lavagem de uma solução de 0,075 g (0,16 mmol) do sal de sódio da α -pirona 170 em 10 ml de diclorometano com 10 ml de solução aquosa de HCl (5%) fornece 0,070 g (0,16 mmol) de sólido amarelo claro com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos aos da α -pirona 170.

6.4.7.2. Hidrólise ácida do aduto 167

Tratamento de 0,115 g (0,20 mmol) do aduto 167, em suspensão com 4 ml de tetraidrofurano (Fisher), com 4 ml de solução aquosa de ácido perclórico, nas mesmas condições utilizadas para a hidrólise ácida de 166 (vide ítem 6.4.7.1. pág.

158) forneceu 0,085 g (0,19 mmol) da α -pirona 170, em 96% de rendimento.

6.4.7.3. Hidrólise ácida do aduto 168

Tratamento de 0,101 g (0,17 mmol) do aduto 168, em suspensão com 4 ml de tetraidrofurano (Fisher), com 4 ml de solução aquosa de ácido perclórico, nas mesmas condições utilizadas no item 6.4.7.1 (pág. 158), forneceu 0,072 g (0,16 mmol) da α -pirona 170, em 96% de rendimento.

6.4.7.4. Hidrólise ácida do aduto 190

Tratamento de 0,106 g (0,18 mmol) do aduto 1:1 190, em suspensão com 4 ml de tetraidrofurano (Fisher), com 4 ml de solução aquosa de ácido perclórico, nas mesmas condições utilizadas no item 6.4.7.1., pág. 158) forneceu 0,076 g (0,17 mmol) da α -pirona 170, em 95% de rendimento.

6.4.8. Amonólise da α -pirona 170

0,114 g (0,26 mmol) da α -pirona 170 são dissolvidos em 5 ml de solução aquosa de amônia a 30% (Carlo Erba, P.A.), obtendo-se uma solução amarelo clara. Após 3 horas à temperatura ambiente, separa-se um sólido incolor que após filtração à vácuo e recristalização de clorofórmio-n-hexano forneceu 0,081 g (0,19 mmol) de sólido incolor com ponto de fusão 198,0-198,5°C, correspondente ao derivado de 2,6-diaminopiridina 173 em 75% de rendimento.

Espectro 15 - RMP (CDCl_3): δ 2,47 (s, 3H); 4,0-5,0 (largo, 2H); 6,23 (s, 1H); 6,7-7,4 (m, 13H); 8,07 (d, 2H, J =

8,0 Hz).

IV (KBr): 3480 (m); 3380 (m); 3250 (m); 3050 (m); 3010 (m); 1625 (F); 1610 (m); 1585 (m); 1545 (m); 1515 (m); 1504 (m); 1482 (m); 1453 (m); 1430 (m); 1410 (F); 1370 (m); 1345 (F); 1245 (m).

EM: m/e 415 (M^+ ; 42%); 350 (100%); 260 (64%); 155 (6,2%); 91 (20%).

6.4.9. Hidrólise ácida do derivado de 2,6-diamino- piridina 170

A 0,110 g (0,27 mmol) do derivado de 2,6-diaminopiridina 170 adiciona-se 0,5 ml de ácido sulfúrico 95-97% (Merck) e submete-se à aquecimento (temperatura do banho 100-110°C) por 1 hora. A solução castanho obtida, após resfriar à temperatura, foi vertida sobre 10 ml de água destilada, formando-se um sólido castanho claro insolúvel que foi filtrado à vácuo. Tratamento do sólido obtido com 10 ml de solução aquosa de Na_2CO_3 (5%) e extração com diclorometano (3 x 15 ml) forneceu, após secagem com $MgSO_4$ anidro e evaporação à pressão reduzida, um sólido castanho que foi recristalizado de diclorometano-n-hexano obtendo-se 0,049 g (0,19 mmol) de um sólido incolor com ponto de fusão 125,2-126,5°C, correspondente à 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177) em 70% de rendimento.

Espectro 16 - RMP ($CDCl_3$): δ 4,0-4,6 (s, largo, 4H); 6,07 (s, 1H); 7,0-7,4 (m, 10H).

IV (KBr): 3460 (m); 3360 (m); 3310 (m, ombro); 3190 (m, largo); 3040 (m); 3020 (m, ombro); 2940 (m), 2920 (m); 1650 (m, ombro); 1630 (F); 1600 (F); 1590 (m, ombro); 1560 (m); 1520 (m); 1485 (m); 1465 (m); 1425 (F); 1310 (m); 1260 (m).

Tentativas de purificação para análise elementar da diaminopiridina 177, conduziram a um óleo castanho que foi tratado (0,025 g) com 2 ml de solução saturada de ácido pícrico (Reagen, P.A.) em etanol, precipitando-se um sólido amarelo que, após recristalização de etanol, forneceu 0,047 g (0,096 mmol) de sólido amarelo com ponto de fusão 220-222°C, correspondente ao monopicrato da diaminopiridina 177 em 100% de rendimento.

IV (KBr): 3440 (m); 3345 (m); 3270 (m, largo); 3170 (m); 3050 (m, largo); 2900 (m, largo); 1550 (F, largo); 1610 (F); 1560 (F); 1490 (m); 1442 (m); 1372 (F); 1342 (F); 1320 (F); 1310 (m); 1280 (F).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $C_{23}H_{18}N_6O_7$ -	56,33	17,14	3,70
obtido -	56,60	16,94	3,79

6.4.10. Síntese alternativa da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177)

6.4.10.1. Preparação de 4-ciano-3,4-difenilbutirato de etila (179)⁸⁷

Em um balão tritubulado de 100 ml contendo 17,3 ml ($d = 1,016$ g/ml; 150 mmoles) de fenilacetoneitrila (Eastman), adapta-se dois funis de adição contendo, respectivamente, 24,3 g (150 mmoles) de cinamato de metila dissolvidos em 25 ml de etanol (refluxado durante 3 dias com CaH_2 e destilado "in situ") e 2,72 g de etóxido de sódio em 10 ml de etanol (refluxado durante 3 dias em CaH_2 e destilado "in situ").

A adição é feita durante aproximadamente 30 minutos, sob forte agitação magnética e de modo a manter-se

a mistura levemente básica, caracterizada por sua coloração laranja. Ao final da adição, deixa-se a mistura sob agitação magnética por mais duas horas, à temperatura ambiente, filtra-se o sólido insolúvel e o filtrado foi mantido à -15°C , durante uma noite, precipitando um sólido amarelo claro que, após recristalização de etanol, forneceu 29,90 g (110 mmoles) de sólido incolor com ponto de fusão $97-99^{\circ}\text{C}$ (liter.⁸⁷: $98-99^{\circ}\text{C}$) correspondente a 4-ciano-3,4-difenilbutirato de etila (179) em 73% de rendimento (liter.⁸⁷: 80% de rendimento).

IV (KBr): 3075 (m); 3040 (m); 3020 (m); 2980 (m); 2962 (m); 2945 (m, ombro); 2905 (m), 2890 (m); 2235 (m); 1730 (F); 1610 (F); 1595 (f); 1505 (m); 1470 (m); 1450 (m); 1410 (f); 1385 (m); 1330 (m); 1320 (m); 1306 (m); 1275 (m); 1270 (m).

6.4.10.2. Preparação da 2,3-difenilglutarimida (180)⁸⁶

26,34 g (87 mmoles) de 4-ciano-3,4-difenilbutirato de etila foram dissolvidos em 270 ml de solução de hidróxido de potássio (12,0 g de KOH, 20 ml de água destilada e 280 ml de etanol), mantidos em ebulição por 30 minutos e concentrados em um evaporador rotatório, à pressão reduzida, até obter-se uma pasta laranja. Adiciona-se 40 ml de água destilada e concentra-se a solução laranja obtida até cerca de metade do volume inicial, para remoção de etanol. Junta-se 90 ml de ácido acético glacial (Fisher) e 40 ml de ácido clorídrico concentrado (Carlo Erba), refluxa-se a mistura obtida por 1 hora e ao deixar a solução resfriar à temperatura ambiente, separa-se um sólido incolor que foi recristalizado de etanol fornecendo 4,77

g (18 mmoles) de sólido incolor com ponto de fusão 224,0-226,5°C (liter.⁸⁶: 225-227°C), correspondente à 2,3-difenilglutarimida (180). A água-mãe foi concentrada à metade do volume inicial e forneceu, à temperatura ambiente, 3,20 g (12 mmoles) de sólido incolor com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos à fração anterior (35% de rendimento).

IV (KBr): 3180 (m, largo); 3070 (m); 3050 (m, ombro); 3012 (m); 2988 (m); 2868 (m); 1722 (F); 1700 (F); 1614 (m); 1500 (m); 1464 (m); 1382 (m); 1354 (m); 1334 (m); 1320 (m); 1300 (m); 1285 (m); 1250 (m).

6.4.10.3. Preparação da 2,5,6-tricloro-3,4-difenilpiridina (181)⁸⁶

Em balão de 250 ml contendo 2,78 g (10 mmoles) da glutarimida 180, junta-se 14,2 g (68 mmoles) de pentacloreto de fósforo (MCB). Com manta de aquecimento, a mistura é aquecida brandamente sob forte agitação manual até que se inicie a fusão da mistura. Adapta-se condensador com tubo de cloreto de cálcio e continua-se o aquecimento até obter-se uma solução amarelo ouro que foi refluxada por 5 horas. Ao final do refluxo, resfria-se a solução em banho de gelo e junta-se lentamente 100 ml de água destilada gelada, observando-se intensa liberação de gás. A mistura foi extraída com diclorometano (4 x 20 ml), a fase orgânica lavada com 50 ml de solução aquosa de Na₂CO₃ (10%) e após secagem em MgSO₄ anidro e evaporação do solvente, à pressão reduzida, fornece um óleo laranja que foi cromatografado em alumina neutra (massa de alumina: 40 g; altura da coluna: 25 cm e diâmetro interno: 1,6 cm): na fração eluída com benzeno obteve-se um sólido laranja que foi recristalizado de me

tanol, fornecendo 1,33 g (4,0 mmoles; 40% de rendimento) de sólido incolor com ponto de fusão 145,0-146,5°C (liter.⁸⁶: 145-147°C); correspondente a 2,5,6-tricloro-3,4-difenilpiridina (181).

IV (KBr): 3052 (m); 3032 (m); 3000 (m); 1552 (m); 1530 (m); 1506 (m); 1455 (m); 1400 (m); 1367 (m, ombro); 1352 (F); 1332 (m); 1258 (F); 1250 (m).

6.4.10.4. Síntese da 2,6-diamino-5-cloro-3,4-difenilpiridina (182)

Uma mistura de 0,200 g (0,60 mmol) de triclорopiridina 181, 0,200 g (0,8 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Carlo Erba), 8 ml de solução aquosa de amônia a 30% (Carlo Erba, P.A.) e 4 ml de etanol (Carlo Erba, RPE) foi separada em duas frações de 6 ml e colocadas em duas bombas de aço inoxidável do tipo Parr (altura: 13,5 cm; diâmetro interno: 1,3 cm; diâmetro externo: 3,0 cm) e aquecidas em banho de silicone (temperatura do banho: 190-200°C); durante 6 horas. Ao final do aquecimento, deixa-se resfriar à temperatura ambiente dentro do próprio banho de óleo e o conteúdo das duas bombas são combinados e tratados com 50 ml de água destilada. A mistura foi extraída com éter etílico (5 x 50 ml); a fase orgânica lavada com água destilada (5 x 50 ml) e evaporada à pressão reduzida, após secagem em MgSO_4 anidro, obtendo-se um óleo castanho claro que, cromatografado em alumina neutra (massa de alumina: 40 g; altura na coluna: 25 cm e diâmetro interno: 1,6 cm), forneceu, na fração eluída com clorofórmio 0,074 g (após recrystalizar de diclorometano-éter de petróleo) de sólido amarelo claro com ponto de fusão 239,6-241,6°C correspondente a 2,6-diamino-5-cloro-3,4-difenilpiridina (182) em 42% de rendimento.

IV (KBr): 3480 (m); 3375 (F); 3350 (m, largo); 3170 (m, largo); 3010 (m); 1625 (m); 1600 (F); 1575 (m); 1555 (m); 1505 (m); 1465 (m); 1455 (m); 1425 (m); 1300 (m).

EM: 297 (33%); 296 (32%); 295 (100%); 294 (37%); 259 (8%); 242 (12%); 216 (7%); 189 (6%).

6.4.10.5. Síntese da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177)

A 0,200 g (0,68 mmol) de diaminopiridina 182 dissolvidos em 50 ml de etanol (Carlo Erba, RPE), junta-se 0,80 g de Pd-C 10% (K and K Labor.) e 4,0 g de acetato de potássio (Merck) e a mistura foi hidrogenolizada em hidrogenador Paar (pressão inicial de hidrogênio: 42 psi) durante 40 horas. A mistura obtida foi filtrada em celite, lavada com 50 ml de etanol à quente, fornecendo uma solução castanho clara que foi evaporada, à pressão reduzida, fornecendo um óleo castanho claro. A dissolução do óleo obtido em 30 ml de água destilada e neutralização com NaHCO_3 , separa um óleo castanho que foi extraído com diclorometano (5 x 20 ml) e após secagem da fase orgânica com MgSO_4 anidro e evaporação à pressão reduzida, obteve-se 0,098 g (0,38 mmol; 55% de rendimento) de óleo castanho claro com espectro de RMP (CDCl_3) e ponto de fusão do respectivo picrato idênticos aos da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177), obtida por hidrólise ácida do derivado de 2,6-diaminopiridina 170 (vide ítem 6.4.9., pág. 161).

6.4.11. Tosilação da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177)

0,105 g (0,40 mmol) de diaminopiridina 177 são dis

solvidos em 10 ml de benzeno (Fisher) e adiciona-se 0,101g (0,55 mmol) de cloreto de p-toluenosulfonila (Merck) e 0,1 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE). A mistura foi mantida à temperatura ambiente durante 18 horas, filtrou-se o sólido incolor e a fase orgânica foi evaporada à pressão reduzida, fornecendo um óleo castanho que foi cromatografado em alumina neutra (massa de alumina: 12,0 g, altura na coluna: 17,0 cm e diâmetro interno: 0,7 cm) isolando-se, na fração eluída com éter etílico-metanol 19:1 (V/V), 0,100 g (0,24 mmol), de sólido incolor com ponto de fusão 191,0-192,0°C correspondente a 2-amino-3,4-difenil-6-(p-toluenosulfonamido)piridina 178 em 60% de rendimento.

RMP (CDCl_3): δ 2,47 (s, 3H); 5,87 (br, 2H); 6,97 (s, 1H); 7,1-7,6 (m, 13H); 7,97 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3450 (m, ombro); 3350 (m); 3290 (m); 3180 (m); 3040 (m); 3020 (m); 1610 (F); 1560 (m); 1460 (m); 1350 (m); 1280 (m); 1240 (m).

6.4.12. Acetilação do derivado de diaminopiridina 173

A uma solução de 0,061 g (0,15 mmol) de diaminopiridina 173 dissolvidos em 1 ml de piridina (Fisher) junta-se 2 gotas de anidrido acético (Fisher) e submete-se a refluxo por 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, junta-se 40 ml de água destilada sob banho de gelo observando-se a formação de um sólido branco que foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Recristalização de clorofórmio-éter de petróleo forneceu 0,058 g (0,12 mmol) de sólido incolor com ponto de fusão 233,6-234,0°C, correspondente ao derivado de diaminopiridina 175 em 80% de rendimento.

RMP (CDCl_3): δ 1,93 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,40 (s,

3H); 7,0-7,4 (m, 12H); 7,77 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 8,17 (s, largo, 1H, desaparece com D_2O); 8,53 (s, 1H).

IV (KBr): 3400 (m); 3285 (m); 3250 (m, ombro); 3090 (m, ombro); 3040 (m); 2920 (m); 1720 (m, ombro); 1700 (F); 1605 (m); 1565 (F); 1520 (m); 1500 (m); 1460 (m); 1450 (m, ombro); 1400 (F); 1380 (F, ombro); 1365 (F); 1330 (m); 1300 (m); 1280 (m); 1260 (m); 1245 (m).

EM: m/e 499 (M^+ ; 2%); 456 (37%); 455 (36%); 435 (5%); 392 (15%); 350 (11%); 328 (10%); 302 (82%); 260 (77%); 243 (85%); 91 (38%); 43 (100%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $C_{28}H_{25}N_3O_4S$ -	67,32	8,41	5,04
obtido -	66,99	8,27	4,97

6.4.13. Hidrólise básica do derivado de diaminopiridina 175

0,089 g (0,18 mmol) da diaminopiridina 175 são tratados com 30 ml de solução etanólica de KOH (1%) durante 62 horas, à temperatura ambiente. Evapora-se o solvente, à pressão reduzida, junta-se 20 ml de água destilada sob banho de gelo e acidula-se com ácido clorídrico concentrado até pH 5,0 quando precipita um sólido incolor, que foi filtrado, secado e recristalizado de diclorometano-éter de petróleo fornecendo 0,035 g (0,076 mmol) de sólido incolor com ponto de fusão 256,5-257,5°C. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 15 ml), seca em $MgSO_4$ anidro, filtrada e evaporada fornecendo um sólido incolor que, após recristalização de diclorometano-éter de petróleo (0,025 g; 0,055 mmol) apresentou ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos à fração insolúvel em água, correspondente ao derivado monoacetilado de diaminopiridina 176, em 72% de

malonato de etila em 95% de rendimento, que foram utilizados sem purificação posterior para a preparação dos metilídeos 91 e 191.

6.4.14.2. Preparação do dicarboetoximetilídeo de piridínio (91)⁴⁵

A 11,95 g (50 mmoles) de bromomalonato de etila junta-se 10 ml de piridina (Fisher) e a solução adquire uma coloração castanho escura. Ao final de 24 horas junta-se 25 ml de éter etílico, 25 ml de água destilada e 7,5 ml de ácido perclórico a 70%, precipitando-se um sólido incolor que foi filtrado à vácuo e tratado com 50 ml de solução aquosa de Na_2CO_3 (10%). Extração com clorofórmio (3 x 20 ml), secagem em MgSO_4 anidro, evaporação à pressão reduzida e recristalização de diclorometano-éter de petróleo fornece 2,83 g (12 mmoles) de sólido amarelo, com ponto de fusão 172,0-173,0°C (liter.⁴⁵: 172°C), correspondente ao dicarboetoximetilídeo de piridínio (91) em 24% de rendimento.

RMP (CDCl_3): δ 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz); 4,20 (q, 2H, J = 7,0 Hz); 7,73 (m, 2H); 8,20 (m, 1H); 8,60 (dd, J = 6,0 e 2,0 Hz).

Espectro 17 - RMN- ^{13}C (CDCl_3): δ 164,2 (C=O); 149,4 (C-2 e C-6); 140,9 (C-4); 125,3 (C-3 e C-5); 97,2 ($\text{C}_{\text{ilídico}}$); 58,2 (CH_2); 14,4 (CH_3).

6.4.14.3. Preparação do dicarboetoximetilídeo de isoquinolínio (191) (adaptação de ref. 49)

A 3,80 g (16 mmoles) de bromomalonato de etila dissolvidos em 25 ml de acetona (Carlo Erba, RPE) junta-

-se 2,63 g (20 mmoles) de isoquinolina (Aldrich), observando-se imediata formação de uma coloração amarela. Após 24 horas à temperatura ambiente, evaporei o solvente à pressão reduzida e a massa oleosa obtida foi lavada com benzeno (5 x 30 ml) e a fração insolúvel, após tratamento com 50 ml de solução aquosa de K_2CO_3 (10%), foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). Secagem da fase orgânica com $MgSO_4$ anidro, filtração e evaporação à pressão reduzida forneceu um sólido amarelo que, recristalizado de diclorometano-éter de petróleo (2,46 g) apresentou ponto de fusão 196,5-197,0°C (liter.⁴⁵: 195°C) correspondente ao dicarboetoximetilídeo de isoquinolínio (191) em 60% de rendimento.

RMP ($CDCl_3$): δ 1,30 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 4,30 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,8-8,2 (m, 5H); 8,43 (dd, 1H, $J = 6,0$ e 2,0 Hz); 9,43 (s, 1H).

IV (KBr): 3070 (m); 2975 (m); 2930 (m); 2890 (m); 2960 (m); 1665 (F); 1620 (F); 1565 (m); 1505 (m); 1485 (m); 1475 (m); 1420 (F); 1400 (m); 1380 (F); 1340 (F); 1280 (m); 1260 (m).

6.4.15. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e dicarboetoximetilídeo de piridínio (91)

A 0,266 g (1,1 mmoles) de dicarboetoximetilídeo de piridínio (91), dissolvidos em 11,0 ml de diclorometano (Carlo Erba, RS), junta-se 0,398 g (1,1 mmoles) ciclopropenimina 5 obtendo-se uma solução laranja que foi mantida à temperatura ambiente por 10 dias. Tratamento da solução obtida com éter de petróleo fornece, após separação de frações oleosas, um sólido incolor que, recristalizado de diclorometano-éter de petróleo (

(0,170 g) apresentou ponto de fusão 159,0-160,0°C correspondente a 193, em 30% de rendimento.

Espectro 18 - RMP (CDCl_3): δ 0,83 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,53 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,33 (s, 3H); 3,90 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 4,80 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 6,8-7,4 (m, 12H); 7,70 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3050 (m); 2980 (m); 2920 (m); 1730 (F); 1645 (m, ombro); 1635 (F); 1610 (m); 1590 (m); 1580 (m); 1520 (m); 1495 (m); 1480 (m); 1460 (m); 1420 (m); 1395 (m); 1385 (m); 1360 (m); 1300 (m); 1290 (m, ombro); 1270 (m, ombro); 1220 (m).

EM: m/e 517 (M^+ ; 2%); 425 (1,2%); 363 (6%); 362 (7%); 317 (5,3%); 243 (28%); 178 (8%); 155 (34%); 91 (100%).

6.4.16. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e dicarboetoximetilídeo de isoquinolí- nio (191)

A 0,292 g (1,0 mmol) de dicarboetoximetilídeo de isoquinolí-
nio (191), dissolvidos em 10 ml de diclorometano (Carlo Erba, RS), junta-se 0,354 g (1,0 mmol) de diclopropenimina 5 e a solução obtida foi mantida à temperatura ambiente durante 10 dias. Tratamento da solução obtida com éter de petróleo forneceu, após separação de frações oleosas, um sólido incolor que foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo obtendo-se sólido incolor (0,120 g e 25% de rendimento) com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos aos de 193, reportados no ítem 6.4.15. (pág. 171).

As frações oleosas obtidas com a adição de éter de petróleo foram combinadas (0,154 g) e cromatografadas em florisil (massa de florisil: 3,0 g; altura na coluna: 20 cm e diâme-

tro interno: 0,7 cm) sem que tenha sido possível isolar ou identificar qualquer produto de reação entre a ciclopropenimina 5 e o metilídeo 191.

6.4.17. Hidrólise básica de 193

0,196 g (0,38 mmol) de 193 são tratados com 10 ml de solução etanólica de KOH (10%), à temperatura ambiente por 1 hora. Evapora-se o solvente à pressão reduzida e ao óleo obtido junta-se, sob banho de gelo, 20 ml de água destilada. A solução obtida foi acidulada com ácido clorídrico concentrado até pH 6 e extraída com diclorometano (3 x 15 ml), fornecendo um óleo amarelo claro que tratado com cicloexano permitiu isolar 0,135 g (0,25 mmol) de sólido incolor insolúvel com ponto de fusão 138,8-139,2°C, correspondente ao produto de hidrólise 196 em 66% de rendimento.

Espectro 19 - RMP (CDCl_3): δ 1,10 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz); 2,48 (s, 3H); 4,00 (q, 4H; $J = 7,0$ Hz); 5,33 (s, 1H); 6,9-7,5 (m, 13H); 7,93 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3270 (m); 3060 (m); 3020 (m); 2980 (m); 2960 (m); 2935 (m); 2900 (m); 1755 (m); 1730 (F); 1715 (m); 1620 (m); 1605 (m); 1580 (f); 1500 (m); 1480 (m); 1455 (m); 1415 (m); 1380 (m); 1350 (m); 1330 (m); 1320 (m, ombro); 1260 (m).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$ -	65,03	2,61	5,45
obtido -	65,33	2,55	5,54

Uma solução de 0,110 g (0,20 mmol) de 196 foram dissolvidos em 10 ml de diclorometano (Carlo Erba, RS) e mantidos à temperatura ambiente por 45 dias. Evaporação do solvente à

pressão reduzida, deixou um óleo incolor cujo espectro de RMP (CDCl_3) mostra a presença de dois singletos ($\delta 4,25$ e $5,33$ ppm), em proporção de 2:1, além de sinais desdobrados para triplete ($\delta 0,9-1,3$ ppm) e quarteto ($\delta 3,7-4,2$ ppm), atribuído a uma mistura do produto cinético 196 (singlete a $\delta 5,33$) e termodinâmico 197 (singlete a $\delta 4,25$).

6.4.18. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilcicloprope-
nimina (5) e monocarboetoximetilídeo de piridínio
(203)

A uma solução de 0,208 g (0,58 mmol) de cicloprope-
nimina 5 em 10 ml de diclorometano (Carlo Erba, RS), junta-se
0,197 g (1,0 mmol) do sal de piridínio 202 (preparado de acordo
com o método descrito por Kakehi e Ito⁹⁹) e, sob agitação magné-
tica, 1,0 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE). A solução ad-
quire coloração vermelha e após 48 horas à temperatura ambiente,
evapora-se o solvente à pressão reduzida e óleo castanho obtido
foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 20 g; al-
tura na coluna: 20 cm e diâmetro interno: 1,6 cm), fornecendo na
fração eluída com benzeno-éter etílico 9:1 (V/V) um sólido ama-
relo que foi recristalizado de tetracloreto de carbono-n-hexano,
apresentando ponto de fusão $58,0-59,5^\circ\text{C}$ e 22% de rendimento, cor
respondente a 204.

Espectro 20 - RMP (CCl_4): $\delta 1,60$ (t, 3H, $J = 7,0$ Hz);
 $2,40$ (s, 3H); $4,80$ (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); $5,78$ (s, 1H); $6,9-7,3$
(m, 12H); $7,83$ (d, 2H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3065 (m, ombro); 3040 (m); 2905 (m); 2835
(m, ombro); 1645 (F); 1605 (m); 1585 (m); 1555 (m); 1515 (F);
1490 (m); 1470 (m); 1450 (m); 1390 (m); 1365 (m); 1325 (m); 1315

(m); 1295 (m); 1240 (m).

EM: m/e 445 (M^+ ; 1,4%); 290 (8,2%); 244 (8,7%); 216 (100%); 178 (7%); 155 (14%); 91 (75%).

6.4.19. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilcicloprope-
nimina (5) e benzoilmetilídeo de isoquinolínio
(206)

A uma solução de 0,204 g (0,57 mmol) de cicloprope-
nimina 5 em 10 ml de diclorometano (Carlo Erba), RS) junta-se
0,243 g (0,65 mmol) de iodeto de fenacilisoquinolínio (prepara-
do de acordo com o método descrito por King e McWhirler¹⁰⁰). A
suspensão amarelo clara obtida junta-se, sob agitação magnética,
1,0 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE) formando-se uma solu-
ção laranja que foi mantida à temperatura ambiente durante 64 ho-
ras. Evaporação do solvente à pressão reduzida e tratamento do
óleo obtido com éter etílico (50 ml) fornece, mediante concen-
tração da fase solúvel em éter etílico e adição de éter de pe-
tróleo, um sólido amarelo (0,150 g; 0,31 mmol) que apresentou
ponto de fusão (211,5-212,5°C) e espectro infravermelho idênti-
cos ao produto 204⁷⁹, após recristalização de diclorometano-é-
ter de petróleo (57% de rendimento).

RMP ($CDCl_3$): δ 2,28 (s, 3H); 6,90 (s, 1H); 7,0-8,2
(m, 19H).

IV (KBr): 3055 (m); 3015 (m); 2915 (m); 1642 (F);
1607 (m); 1587 (m); 1557 (m); 1525 (F); 1495 (m); 1490 (m); 1455
(m); 1385 (m); 1315 (m, ombro); 1295 (m).

EM: m/e 477 (M^+ ; 2%); 322 (17%); 296 (1%); 216 (2%);
105 (100%); 77 (25%).

6.4.20. Reação de N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5) e benzoilmetilídeo de quinolíno (207)

A uma suspensão de 0,247 g (0,66 mmol) de iodeto de fenacilquinolíno (preparado de acordo com o método descrito por King e McWhirler¹⁰⁰) em uma solução de 0,204 g (0,57 mmol) da ciclopropenimina 5 em 10 ml de diclorometano (Carlo Erba, RS), junta-se 1,0 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE) e a solução vermelha obtida foi mantida à temperatura ambiente por 64 horas. Evaporação do solvente à pressão reduzida fornece um óleo castanho que foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 20 g; altura na coluna: 20 g e diâmetro interno: 1,6 cm), isolando-se na fração eluída com benzeno 0,082 g (0,17 mmol) de sólido amarelo com ponto de fusão e espectro infravermelho idênticos aos de 204⁷⁹, em 26% de rendimento.

6.5. Reações de metilfenilciclopropenona (96) com N-imidas de piridínio e isoquinolíno

6.5.1. Reação entre metilfenilciclopropenona (96) e N-carboetoximida de piridínio (14)

Uma solução de 0,139 g (0,97 mmol) de metilfenilciclopropenona (96)¹⁰¹ e 0,228 g (1,4 mmoles) de N-carboetoximida de piridínio (14), em 60 ml de benzeno (Fisher), foi mantida à temperatura ambiente por 48 horas. Após evaporação do solvente à pressão reduzida, resta um óleo castanho que foi cromatografado em gel de sílica (massa de sílica: 40,0 g; altura na coluna: 40 cm e diâmetro interno: 1,6 cm) fornecendo na fração eluída com benzeno 0,045 g (0,19 mmol) de óleo incolor (cristali

zação parcial após 1 noite à -15°C : sólido incolor com ponto de fusão $50,0-53,5^{\circ}\text{C}$) correspondente à oxazinona 208/209, em 22% de rendimento.

Espectro 21 - RMP (CCl_4): δ 1,42 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 2,03 (s, 3H); 4,44 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,2-7,6 (m, 5H).

IV (KBr): 3080 (m); 3050 (m); 3010 (m, ombro); 2995 (m, ombro); 2980 (m); 2965 (m); 2930 (m); 1747 (F); 1620 (F); 1585 (F); 1565 (F); 1495 (m); 1480 (m); 1440 (m); 1415 (F); 1385 (m); 1355 (m); 1325 (F); 1308 (F); 1280 (m); 1260 (m).

De uma solução de 0,035 g (0,15 mmol) do óleo eluído com benzeno em uma mistura de diclorometano-n-hexano, mantida à -15°C durante 10 dias, forneceu 0,032 g (0,13 mmol) de cristais incolores (ponto de fusão $129,5-130,0^{\circ}\text{C}$) correspondente ao produto de hidrólise 212/213, em 85% de rendimento.

Espectro 22 - RMP (CDCl_3): δ 1,17 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); 1,73 (s, 3H); 4,05 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,0-7,6 (m, 5H); 8,9-9,6 (largo, 1H, desaparece com D_2O); 10,7 (largo, 1H, desaparece com D_2O).

IV (KBr): 3265 (m); 3060 (m, ombro); 3015 (m, ombro); 2970 (m); 2960 (m, ombro); 2925 (m, ombro); 2890 (m); 2840 (m, ombro); 2740 (m, ombro); 2640 (m); 2610 (m); 2520 (m); 1760 (F); 1645 (F); 1615 (F); 1595 (F); 1480 (F, ombro); 1500 (m); 1485 (m); 1455 (m); 1425 (m, ombro); 1415 (m); 1395 (m); 1275 (F); 1200 (F).

EM: m/e 249 (M^+ ; 1,3%); 231 (3,3%); 203 (43%); 176 (72%); 158 (37%); 130 (100%); 129 (80%); 104 (37%); 103 (13%).

6.5.2. Reação entre metilfenilciclopropenona (96)

e N-imida de isoquinolínio (80)

A uma solução de 0,131 g (0,91 mmol) de metilfenilci

clopropenona (96)¹⁰¹ e 0,472 g (1,7 mmoles) de iodeto de N-aminoisoquinolínio (79), em 50 ml de metanol (Fisher), junta-se sob agitação magnética 0,5 ml de trietilamina (Carlo Erba, RPE) observando-se formação de solução vermelha. Após 14 horas à temperatura ambiente, evapora-se o solvente à pressão reduzida e o sólido laranja obtido foi recristalizado de diclorometano-éter de petróleo, fornecendo 0,250 g (0,86 mmol) de sólido amarelo com ponto de fusão 218,5-219,5°C correspondente a 3-metil-1-fenil-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona (215) em 95% de rendimento.

Espectro 23 - RMP (CDCl_3): δ 2,53 (s, 3H); 6,90 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,1-7,7 (m, 9H); 7,92 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz).

IV (KBr): 3110 (m); 3075 (m); 3050 (m); 3030 (m); 2985 (m); 2950 (m); 2910 (m); 1645 (m); 1607 (F); 1587 (F); 1575 (F); 1547 (m); 1512 (F); 1495 (m); 1490 (m); 1470 (m); 1445 (m); 1425 (m); 1405 (m); 1370 (m); 1335 (m); 1275 (m).

EM: m/e 286 (M^+ ; 64%); 285 (87%); 258 (50%); 244 (29%); 217 (64,5%); 216 (100%).

análise elementar:	% C	% N	% H
calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ -	78,81	10,21	5,14
obtido -	78,61	9,95	5,01

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Para uma revisão recente:
 - a) Potts, K.T. e Baum, J.S.; "The Chemistry of Cyclopropenones", Chem. Rev. 74, 189-213 (1974).
 - b) Eicher, T. e Weber, J.L.; "Reactivity of Cyclopropenones and Triafulvenes", Top. Curr. Chem. 57, 1-109 (1975).
2. Breslow, R.; Hayne, R. e Mirra, J.; "The Synthesis of Diphenylcyclopropenone", J. Am. Chem. Soc. 81, 247-248 (1959).
3. Volp'in, M.E.; Koreschkov, Y.D. e Kursanov, D.N.; "Diphenylcyclopropenone - a three membered analog of tropone", Izv. Akad. Nauk. SSR, 560 (1959)/Chem. Abstr. 53, 21 799 (1959).
4. Breslow, R.; Eicher, T., Krebs, A.; Peterson, R.A. e Posner, J.; "Diphenylcyclopropenone", J. Am. Chem. Soc. 87, 1320-1325 (1965).
5. Wolgemuth, L.G.; "Reactions of Diphenylcyclopropenone with Nucleophiles", Diss. Abstr. 25, 3278-9 (1964).
6. Eicher, T. e Frenzel, G.; "Reaction Mechanism of the Cyclopropenone System. I. Functional Derivatives of Diphenylcyclopropenone", Z. Naturforsch. 20b, 274-275 (1964).
7. Paquette, L.A.; Barton, T.J. e Horton, N.; "Reaction of Diphenylcyclopropenone with Activated Isocyanates. A Facile Synthesis of Selected Iminocyclopropenes", Tetrahedron Lett. 5039-5042 (1967).
8. Gompper, R.; Studineer, A. e Elser, W.; "Über Reaktionen des Tropons, Diphenylcyclopropenons und Phenalenons mit Diphenylketen und Benzolsulfonylisocyanat", Tetrahedron Lett. 1019-1024 (1968).
9. Huisgen, R.; "Cycloadditions - Definition, Classification and Characterization", Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 7, 321-328 (1968).
10. Krebs, A. e Kimling, H.; " $1 + 2$ Cycloadditions of Isocyanides to Alkynes", Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 409-410 (1971).

11. Inoue, S.; Yasuda, G. e Hori, T.; "Reactions of Cyclopropenium Ions with Iminopyridinium Ylides", Chem. Lett. 11, 1215-1216 (1976).
12. Breslow, R.; Altman, L.J.; Krebs, A.; Mohacsi, E.; Murata, I.; Peterson, R.A. e Posner, J.; "Substituted Cyclopropenones", J. Am. Chem. Soc. 87, 1326-1331 (1965).
13. Dehmlow, E.V.; "Cyclopropenonchemie III. Die Reaktion zwischen Diphenylcyclopropenon und Aziridin", Tetrahedron Lett. 5177-5179 (1967).
14. Dehmlow, E.V.; "Cyclopropenonchemie IV. Ringöffnungsreaktionen von 2-Äthyl-3-Phenylcyclopropenon", Lieb. Ann. Chem. 729, 64-68 (1969).
15. Toda, F.; Kataoka, T. e Akagi, K.; "Cyclopropenones IV. The Reactions of Diphenylcyclopropenone with Water, Carboxylic Acid, Phenol and Amide", Bull. Chem. Soc. Japan 44, 244-246 (1971).
16. Walter, W. e Krohn, J.; "Über die Umsetzung von Thioamiden mit Diphenylcyclopropenon", Lieb. Ann. Chem. 752, 136-141 (1971).
17. Eicher, T.; Ehrhardt, H. e Pelz, N.; "Die Thermische Isomerisierung von N-Aryl-cyclopropenon-Iminen: Eine neuartige Reaktionsweise des Cyclopropenonsystems", Tetrahedron Lett. 4353-4354 (1973).
18. Hamada, A. e Takizawa, T.; "Reactions of N-(p-Toluenesulfonyl)diphenylcyclopropenimine with Trivalent Phosphorus Compounds", Chem. Pharm. Bull. 23, 2987-2989 (1975).
19. Hamada, A. e Takizawa, T.; "Reactions of Diphenylcyclopropenone with Trivalent Phosphorus Compounds", Chem. Pharm. Bull. 23, 2933-2938 (1975).
20. Obata, N.; Hamada, A. e Takizawa, T.; "Photochemical Transformation of N-(p-Toluenesulfonyl)Diphenylcyclopropenimine", Tetrahedron Lett. 3917-3920 (1969).
21. Quinkert, G.; Opitz, K.; Wiersdorff, W.W. e Weinlich, V.; "Lichtinduzierte Decarbonylierung Gelbster Ketone bei Raumtemperatur", Tetrahedron Lett. 1863-1868 (1963).

22. Toshima, N.; Moritani, I. e Nishida, S.; "Dimerization and Rearrangement of Diphenylcyclopropenone", *Bull. Chem. Soc. Japan* 40, 1245-1248 (1967).
23. Baldwin, J.E.; "Cycloadditions XIII. Kinetics of the Reactions of exo-3-Phenyl-3,4,5-triazatricyclo|5.2.1.0|dec-4-ene with Aryl Isocyanates", *J. Org. Chem.* 32, 2438-2441 (1967).
24. Lown, J.W.; Maloney, T.W. e Dallas, G.; "Reactions of Diphenylcyclopropenone with 1,3-Dipoles", *Can. J. Chem.* 48, 584-592 (1970).
25. Izzo, P.T. e Kende, A.S.; "Reaction of Diazomethane with Cyclopropenones", *Chem. Ind.* 20, 839-840 (1964)/*Chem. Abstr.* 61, 3102 (1964).
26. Eicher, T. e Schäffer, V.; "Zur Reaktionsweise von Triäfulvenen mit Azomethinyliden", *Tetrahedron* 30, 4025-4029 (1974).
27. Lown, J.W. e Matsumoto, K.; "Reaction of Carbonyl Ylides", *Can. J. Chem.* 49, 3443-3455 (1971).
28. Matsumoto, H. e Kato, H.; "Cycloadditions de Nitrones et d'une Nitrilimine sur la Diphenylcyclopropenone", *Chem. Lett.* 767-770 (1975).
29. Potts, K.T.; Baum, J. e Houghton, E.; "Mesoionic Compounds XXXVI. Reaction of Mesoionic Systems with Diphenylcyclopropene Derivatives", *J. Org. Chem.* 41, 818-824 (1976).
30. Lown, J.W.; Westwood, R. e Moser, J.P.; "Thermal|2 + 3|Cycloaddition of N-Trichloroacetyldiphenylcyclopropenimine to 3-Aroylaziridines and 3-Carbomethoxyaziridines", *Can. J. Chem.* 48, 1682-1688 (1970).
31. Lown, J.W.; Smalley, R.K. e Dallas, G.; "The Addition of Azomethine Ylids to Diphenylcyclopropenone: Synthesis of Novel 4-Oxazolines", *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1543-1545 (1968).
32. Matsukubo, H. e Kato, H.; "Heterocycles by Cycloaddition Part I. Cycloaddition-Extrusion-Ring Expansion Reactions of Five-membered Mesoionic Compounds with Diphenylcycloprope-

- none and Related Compounds: Preparation of Six-membered Heterocycles", J. Chem. Soc. Perkin I, 632-635 (1975).
33. Schlenk, W. e Holtz, J.; "Über eine Verbindung des Stickstoffs mit Fünf Kohlenwasserstoff-Resten", Ber. deut. chem. Ges. 49, 603-608 (1916).
 34. ibid, "Über Benzyl-tetramethyl-ammonium", Ber. deut. chem. Ges. 50, 274-275 (1917).
 35. Hager, F.D. e Marvel, C.S.; "The Valence of Nitrogen in Quaternary Ammonium Compounds", J. Am. Chem. Soc. 48, 2689-2698 (1926).
 36. Krollpfeiffer, F. e Müller, A.; "Über Anhydrobasen aus Phenacyl-pyridiniumhalogeniden", Ber. deut. chem. Ges. 66, 739-743 (1933).
 37. ibid, "Über Phenacyl-pyridinium Verbindungen", Ber. deut. chem. Ges. 68, 1169-1177 (1935).
 38. Johnson, A.W.; "Ylid Chemistry", New York, Academic Press, 1966, pag. 1.
 39. Carey, A.F. e Sundberg, R.J.; "Advanced Organic Structure", New York, Plenum Press, 1977, Part A, pag. 313.
 40. a) Schneider, W. e Seebach, F.; "Zur Kenntnis der Methyl-4-diaryl-2,6-pyryliumsalze und der Pyranhydrone", Ber. deut. chem. Ges. 54, 2285-2296 (1921).
 - b) Schneider, W. e Müller, W.; "Reaction of Pyrilium Compounds with Phenylhydrazine", Lieb. Ann. Chem. 438, 147-154 (1924)/Chem. Abstr. 18, 3382 (1924).
 - c) Schneider, W. e Weiss, K.; "Über Pyridinarylimine. II. Abspaltung und Wanderung des Arylstickstoff Komplexes", Ber. deut. chem. Ges. 61, 2445-2451 (1928).
 - d) Schneider, W. e Riedl, W.; "Pyridinearylimines. III. Influence of Substituents and Constitution of the Blue Anhydro Base"; Ber. deut. chem. Ges. 74, 1252-78 (1941)/Chem. Abstr. 36, 4820 (1942).
 41. Dimroth, K.; Arnoldy, G.; Eicken, S.V. e Schiffer, G.; "Untersuchungen Über N^+, N^- -Betaine der Pyridinreihe", Lieb. Ann. Chem. 604, 221-251 (1957).

42. a) Gösl, R. e Meuwesen, A.; "Synthese Substituierter Hydrazine aus Aminen mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure"; Chem. Ber. 92, 2521-2531 (1959).
b) ibid, "1-Aminopyridinium Iodide", Org. Syn., New York, John Wiley and Sons, Inc., 1973, Collective volume V, pag. 43.
43. Para uma revisão recente:
a) Musker, W.K.; "Nitrogen Ylids", Top. Curr. Chem. 14, 295-365 (1970).
b) Surpateanus G.; Catteau, J.P.; Karafiloglou, P. e Lablache-Combier, A., "Structure and Reactivity of Cycloimmonium Ylides", Tetrahedron 32, 2647-2663 (1976).
c) Zugravescu, I. e Petrovanu, M.; "N-Ylid Chemistry", New York, Mc Graw-Hill, 1976.
44. Kröhnke, F.; "Über Enol-Betaine", Ber. deut. chem. Ges. 68, 1177-1195 (1935).
45. ibid, "Über Enol-Betaine. IV Mitteil. Einer neuer Typus von Enolbetainen", Ber. deut. chem. Ges. 70, 543-547 (1937).
46. Linn, W.J.; Webster, O.W. e Benson, R.E.; "Tetracyanoethylene Oxide. I. Preparation and Reaction with Nucleophiles", J. Am. Chem. Soc. 87, 3651-3656 (1965).
47. Kröhnke, F.; "Über Eniminbetaine", Ber. deut. chem. Ges. 72B, 83-89 (1939).
48. Catteau, J.P.; Lablache-Combier, A.; Grimbolt, J.; Nastasi, M. e Streith, J.; "Etude par ESCA de la Repartition des Charges dans les Ylures de Pyridinium", Tetrahedron 31, 2909-2913 (1975).
49. Kobayashi, Y.; Kutsuma, T.; Morinaga, K.; Fujita, M. e Hanzawa, Y.; "Studies on the Reactions of Heterocyclic Compounds. IV. Preparations and Reactions of Heterocyclic N-Ylides", Chem. Pharm. Bull. 18, 2489-2498 (1970).
50. Boekelheide, V. e Fahrenholtz, K.; "The Formation of Pyrrocolines by the Reaction of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with Heterocyclic Zwitterions", J. Am. Chem. Soc. 83, 458-462 (1961).

51. Henrick, C.A.; Ritchie, E. e Taylor, W.C.; "Pyridinium Ylids in Synthesis. III. Synthesis of Indolizines", Aust. J. Chem. 20, 2467-2477 (1967)
52. Leonte, C. e Zugravescu, I.; "The Reaction of Cyano-carbalcoxy-pyridinium-methylids with Dimethyl Acetylendicarboxilate", Tetrahedron Lett. 2029-2032 (1972).
53. Kutsuma, T.; Fujiyama, K.; Sekine, Y. e Kobayashi, V.; "Studies on the Reactions of Heterocyclic Compounds. VI. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Disubstituted Methylids of Isoquinoline and Pyridine with Acetylenic Compounds", Chem. Pharm. Bull. 20, 1558-1566 (1972).
54. Huisgen, R.; "The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates", J. Org. Chem. 41, 403-419 (1976).
55. Huisgen, R.; Grashey, R. e Krischke, R.; "Pyridinium-N-imid als additionsbereites Azomethinimin", Lieb. Ann. Chem. 498-505 (1977).
56. ibid, "Additionen mit Chinolinium - Isochinolinium - und Phenanthridinium-N-Imid", Lieb. Ann. Chem. 506-527 (1977).
57. Boekelheide, V. e Fedoruck, N.A.; "Synthesis of Fused Aromatic Heterocycles by 1,3-Dipolar Reactions. 3-Azapyrrocolines, J. Org. Chem. 33, 2062-2064 (1968).
58. Sasaki, T.; Kanematsu, K. e Kakehi, A.; "The Facile Isomerization in the 1,3-Dipolar Addition Reactions of Substituted 1-Alkoxycarbonyliminopyridinium Ylides with Dimethyl Acetylenedicarboxilate", J. Org. Chem. 36, 2978-2986 (1971).
59. a) Eicher, T. e Hansen, A.; "Zur Reaktionsweise des Cyclopropenon Systems. 4-Mitteilung: "Über eine neuartige Ringöffnungsreaktion von Cyclopropenonen und Methylen-cyclopropenen", Tetrahedron Lett. 1169-1173 (1967).
b) Eicher, T.; Angerer, E. e Hansen, A.; "Reaktionen von Triafulvenen mit N-, S- e P-Yliden. I. Enobetaine und Triafulvene", Lieb. Ann. Chem. 746, 102-119 (1971).
60. Sasaki, T.; Kanematsu, K. e Kakehi, A.; "Formation of 1,3-Oxazine and 2-Pyrone Derivatives from the Reaction of Pyridinium Ylides with Diphenylcyclopropenone", J. Org. Chem.

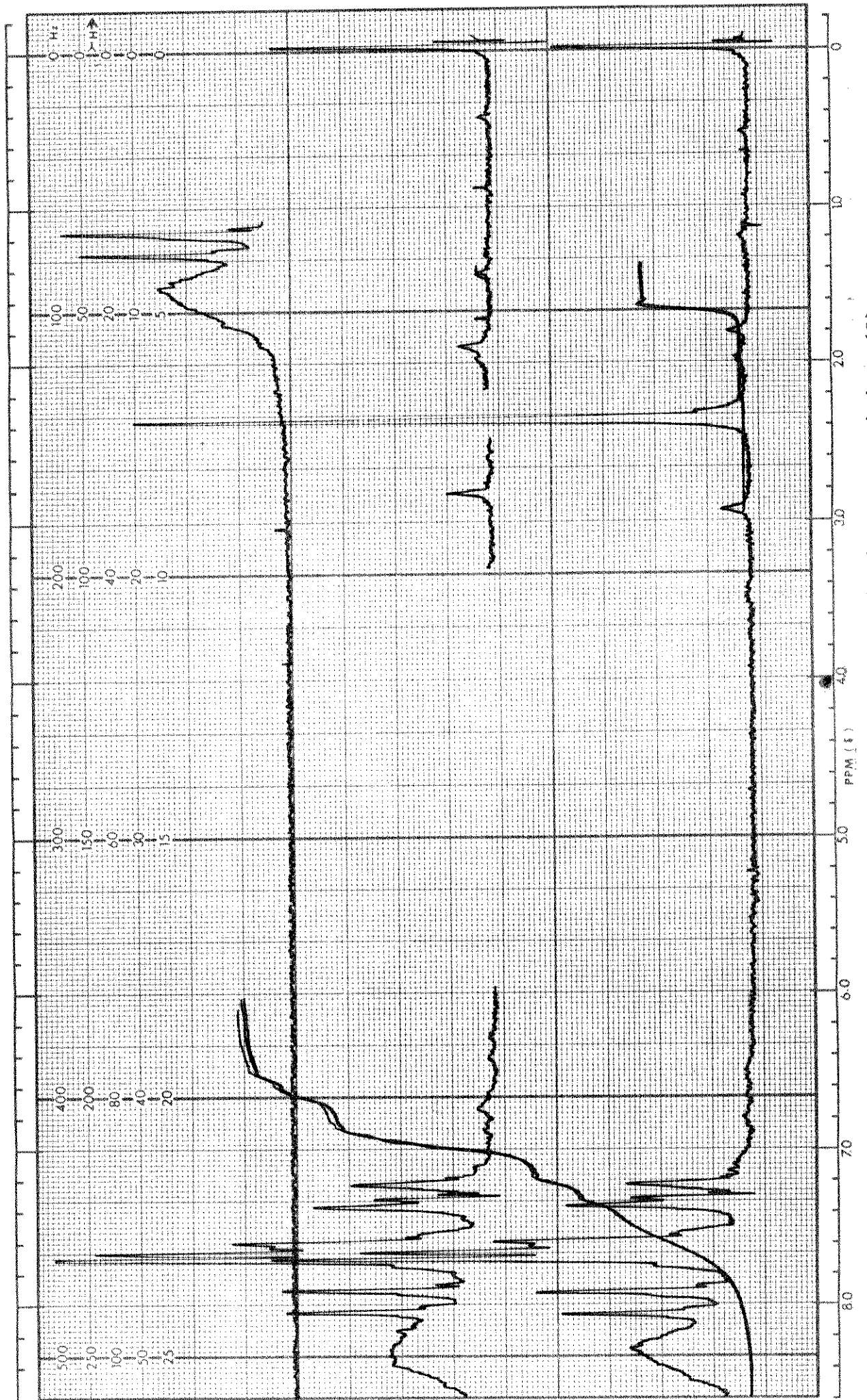
36, 2451-2453 (1971).

61. Barr, J.J.; Storr, R.C. e Tandon, V.K.; "Reaction of Benzo |c|cinnolinium-5-(N-acyl- and N-benzimido-imides) with Diphenylcyclopropenone", J. Chem. Soc. Perkin I 1147-1149 (1980).
62. Lown, J.W. e Matsumoto, K.; "Reaction of Diphenylcyclopropenethione with Pyridinium Imines", Can. J. Chem. 50, 584-590 (1972).
63. Kascheres, A. e Marchi Jr., D.; "Reaction of Diphenylcyclopropenone with Pyridinium N-Imine in Protic Media. The Quenching of a Reactive Intermediate", J. Org. Chem. 40, 2985-2987 (1975).
64. Matsumoto, K.; Fujita, H. e Deguchi, Y.; "Formation of a Novel Complex between Pyridinium Bis(alkoxycarbonyl)methylides and Diphenylcyclopropenone; Trapping of Pyridinium Bis(alkoxycarbonyl)-methylide Cation Radicals", J. Chem. Soc. Chem. Comm. 817-819 (1978).
65. Matsumoto, K. e Kono, Y.; "Reaction of Pyridinium Dicyanomethylide with Diphenylcyclopropenone and Diphenylcyclopropenethione", J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1045-1046 (1976).
66. Kascheres, A.; Marchi Jr., D. e Rodrigues, J.A.R.; "Synthesis of New Nitrogen-bridged Heterocycles. Reaction of Pyridinium N-Imines with Cyclopropenones", J. Org. Chem. 43, 2892-2896 (1978).
67. Nukada, K.; Yamamoto, O.; Suzuki, T.; Takeuchi, M. e Ohnishi, M.; "Graphic Representation of Proton Chemical Shifts. General Consideration and Methyl and Methylene Groups", Anal. Chem. 35, 1892-1898 (1963).
68. Parikh, V.M.; "Absorption Spectroscopy of Organic Compounds", Massachusetts, Addison-Wesley, 1974, pag. 243-268.
69. Ried, W. e Erle, H.; "Tautomerie von Heterocyclen. VII. Synthese und Reaktionen N-vinylsubstituierter Chlorformamidine", Chem. Ber. 112, 640-647 (1979).
70. Moriconi, E.J. e Shimakawa, Y.; "The Reaction of Acetylenes with Chlorsulphonyl Isocyanate", J. Org. Chem. 37, 196-207 (1972).

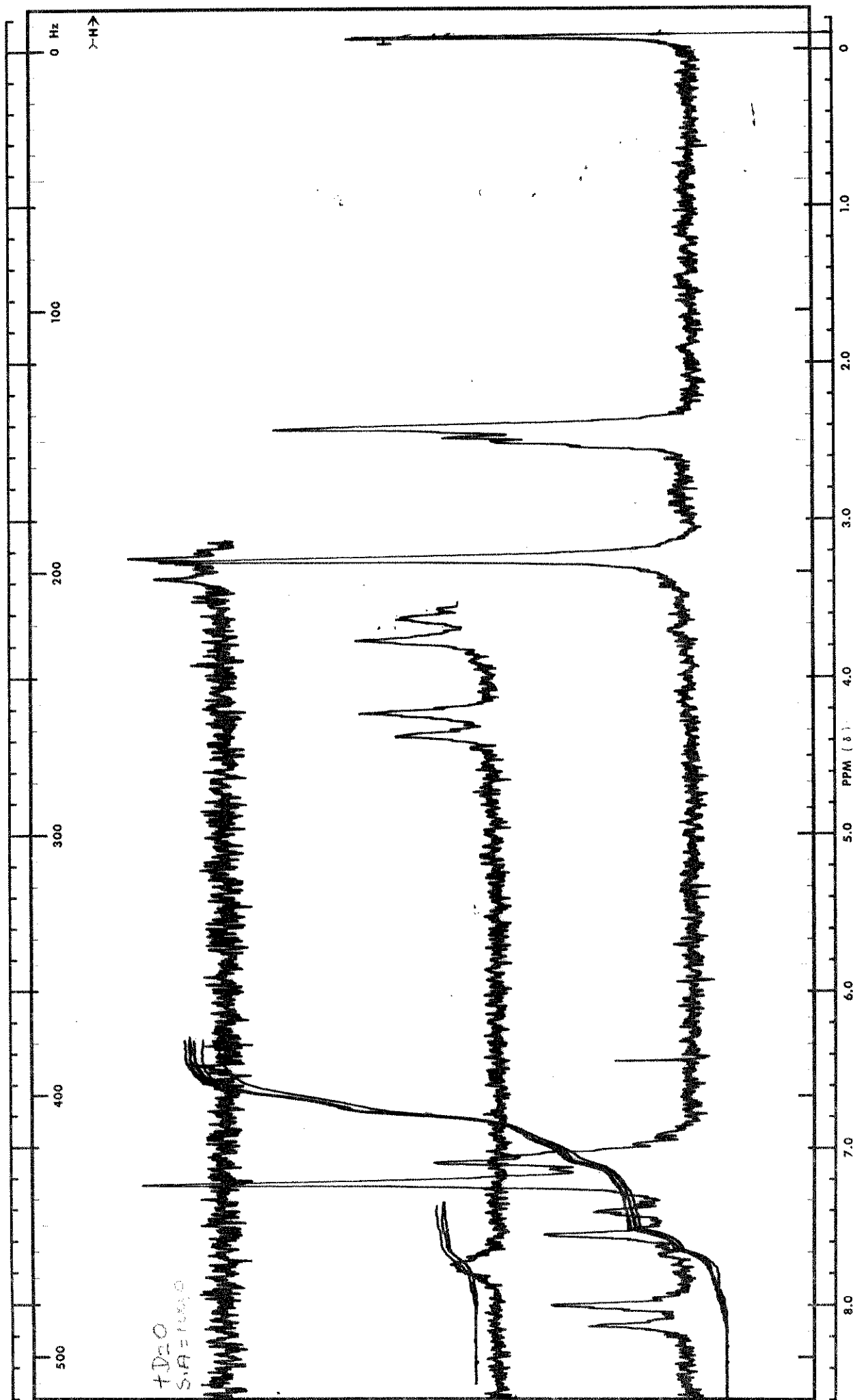
71. Dorn, H.; Hilgetag, G. e Rieche, A.; "Konstitution und Bildung der Arylsulfonyl-Derivate von Aminoheterocyclen", *Angew. Chem.* 73, 560-577 (1961).
72. Eijk, J.M.; Nolte, R.J.M. e Zwikker, J.W.; "A Simple and Mild Method for the Removal of the N^{Im}-Tosyl Protecting Group", *J. Org. Chem.* 45, 547-548 (1980).
73. Kakehi, A.; Ito, S.; Uchiyama, K.; Konno, Y. e Kondo, K.; "Thermolysis and Photolysis of Various N-Imidoylimino-pyridinium Ylides", *J. Org. Chem.* 42, 443-448 (1977).
74. Kato, T.; Chiba, T. e Tanaka, S.; "Reaction of Diketene with Isoquinolinium and Pyridinium Methylide Derivatives", *J. Heter. Chem.* 13, 461-464 (1976).
75. Balasubramanian, A.; McIntosh, J.M. e Snieckus, V.; "The Photoisomerization of 1-Iminopyridinium Ylides to 1(1H), 2-Diazepines", *J. Org. Chem.* 35, 433-438 (1970).
76. Robert, A.; Thomas, M.T. e Foucaud, A.; "New Ylides from gem - Diciano Epoxides", *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1048-1050 (1979).
77. Kobayashi, Y.; Kutsuma, T. e Sekine, Y.; "Formation of 3,10b-Dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolines as Key Compound for 1,3-Dipolar Cycloaddition of Some Isoquinolinium Ylides", *Tetrahedron Lett.* 3325-3328 (1972).
78. Nakanishi, K.; "Infrared Absorption Spectroscopy", San Francisco, Holden-Day Inc., 1966, pag. 20-57.
79. Kascheres, A. e Rodrigues, J.A.R.; comunicação privada de trabalho não-publicado realizado em nosso laboratório.
80. Ágai, B. e Lempert, K.; "Isochinolinio-Amidate. Synthese und Einige Reaktionen von N-Acyl - und N-Sulphonyl - Derivaten", *Tetrahedron* 28, 2069-2084 (1972).
81. Silverstein, R.M. e Bassler, G.C.; "Spectrometric Identification of Organic Compounds", New York, John Wiley and Sons, Inc., 1968, pag. 140.
82. Padbury, J.J. e Lindwall, H.G.; "Syntheses and Certain Reactions of 1-Isoquinolyl and 4-Isoquinolyl Methyl Ketones", *J. Am. Chem. Soc.* 67, 1268-1270 (1945).

83. Keershaw, J.R. e Uff, B.C.; "An Improved 1-Benzylisoquinoline Synthesis using Reissert Compounds as Intermediates", J. Chem. Soc. Chem. Comm. 331 (1966).
84. Huisgen, R.; "On the Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions. A Reply", J. Org. Chem. 33, 2291-2297 (1968).
85. Challand, S.R.; Gait, S.F.; Rance, M.J.; Rees, C.W. e Storr, R.C.; "Azimines as 1,3-Dipoles", J. Chem. Soc. Perkin I 26-31 (1975).
86. Mortimer, P.I.; "The Preparation of 3,4-Diphenyl pyridine and Some of its Derivatives", Aust. J. Chem. 21, 467-476 (1968).
87. Barr, W. e Cook, J.W.; "Synthesis of Piperidine Derivatives. Part I", J. Chem. Soc. 438-441 (1945).
88. Chase, B.H. e Walker, J.; "Synthesis of 2,6-Diamino-3-Arylpyridines", J. Chem. Soc. 3548-3555 (1953).
89. Hertog, H.J.D.; "On the Reactivity of the Bromine Atoms in Brominated Pyridines", Rec. Trav. Chim. 65, 129-140 (1946).
90. Huisgen, R.; Bihlmaier, W. e Reissig, H.; "Azo Coupling of α -Diazo Carbonyl Compounds with N-(1-Cyclopentenyl)amines", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 331-332 (1979).
91. Sasaki, T.; Kanematsu, K. e Kakehi, A.; "The Facile Isomerization in the 1,3-Dipolar Addition Reactions of Substituted 1-Alkoxycarbonyliminopyridinium Ylides with Dimethyl Acetylenedicarboxilate", J. Org. Chem. 36, 2978-2986 (1971).
92. Takahashi, M.; Inaba, N.; Kirihara, H. e Watanabe, S.; Reactions of Azomethine Derivatives. IV. The Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted 2-Pyrrolin-4-ones and their Oxidation to 2,4,5-Trisubstituted 1,3-Oxazin-6-ones", Bull. Chem. Soc. Japan 51, 3312-3315 (1978).
93. Marchi Jr., D.; "Tese de Doutorado", Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, 1976, pag. 69.
94. Pugmire, R.J. e Grant, D.M.; "Carbon-13 Magnetic Resonance. X. The Six-Membered Nitrogen Heterocycles and their Cations", J. Am. Chem. Soc. 90, 697-706 (1968).

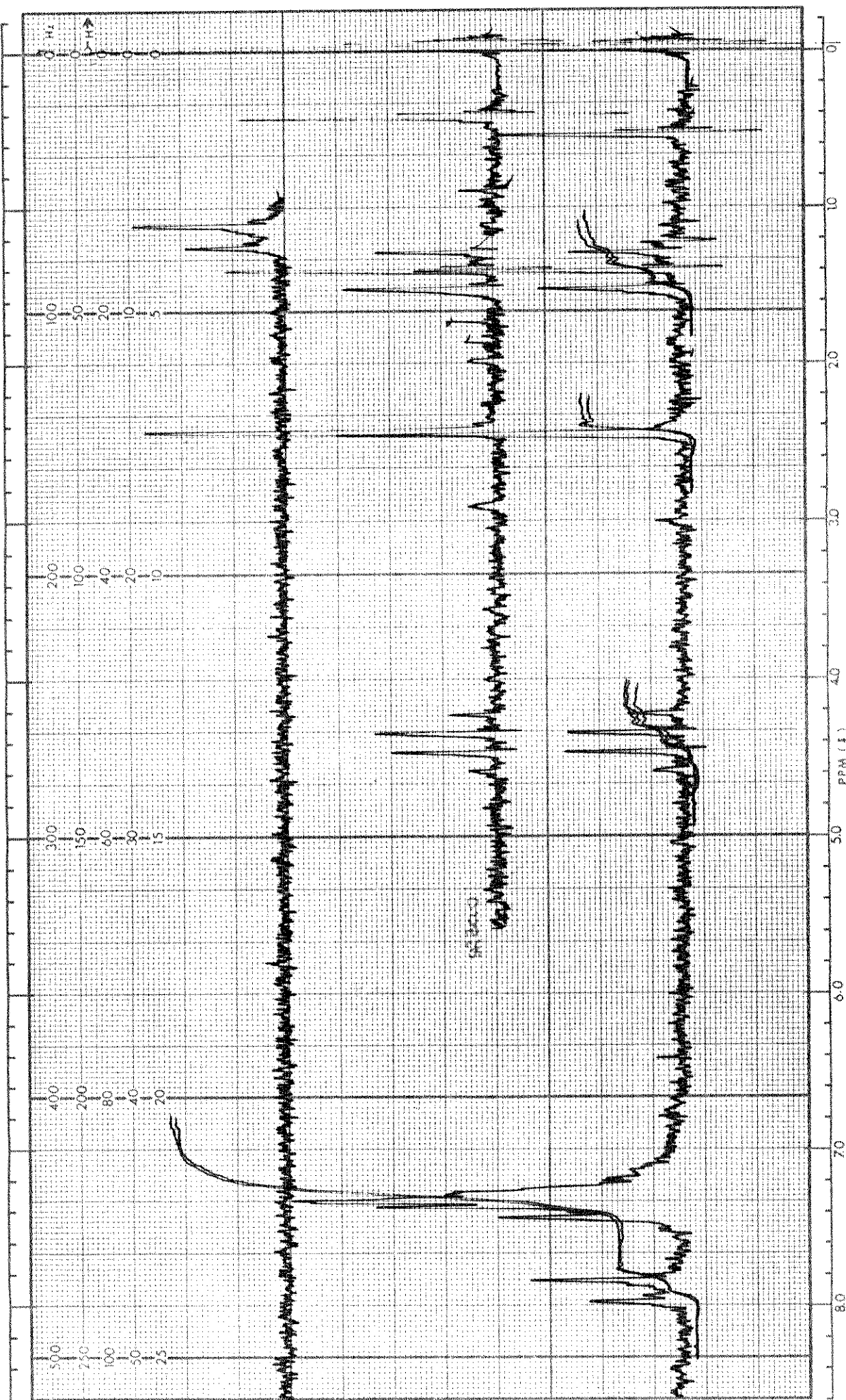
95. Phillips, W.G. e Ratts, K.W.; "Basicity of N-Ylides", J. Org. Chem. 35, 3144-3147 (1970).
96. Buckingham, A.D.; "Chemical Shifts in the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Molecules Containing Polar Groups", Can. J. Chem. 38, 300-307 (1960).
97. Palmer, C.S. e McWherter, P.W.; "Ethyl Bromomalonate", Org. Syn, New York, John Wiley and Sons, Inc., 1967, Collective Volume I, pag. 245-246.
98. Douglas, J.E. e Wesolosky, J.M.; "A Novel 1,3-Dipolar Reaction of Pyridinium Carbethoxycyanomethylide", J. Org. Chem. 36, 1165-1166 (1971).
99. Kakehi, A. e Ito, S.; "Preparation of Stable 2,3-Dihydro-indolizines by the Reactions of Pyridinium (Methylids with Various Acrylates", Bull. Chem. Soc. Japan 47, 938-941 (1974).
100. King, L.C. e McWhirter, M.; "The Reactions of Acetophenone and Iodine with Some Nitrogenous Bases", J. Am. Chem. Soc. 68, 717 (1946).
101. Krebs, A. e Breckwoldt; "Zur Struktur und Reaktivität der Cyclopropenone. IV. Innere Rotation um die C=N-Bildung in Cyclopropenylidenimonium-Salzen", Tetrahedron Lett. 3797-3802 (1969).



Espectro 1. RMP da N-(p-toluenosulfonil)difenilciclopropenimina (5).

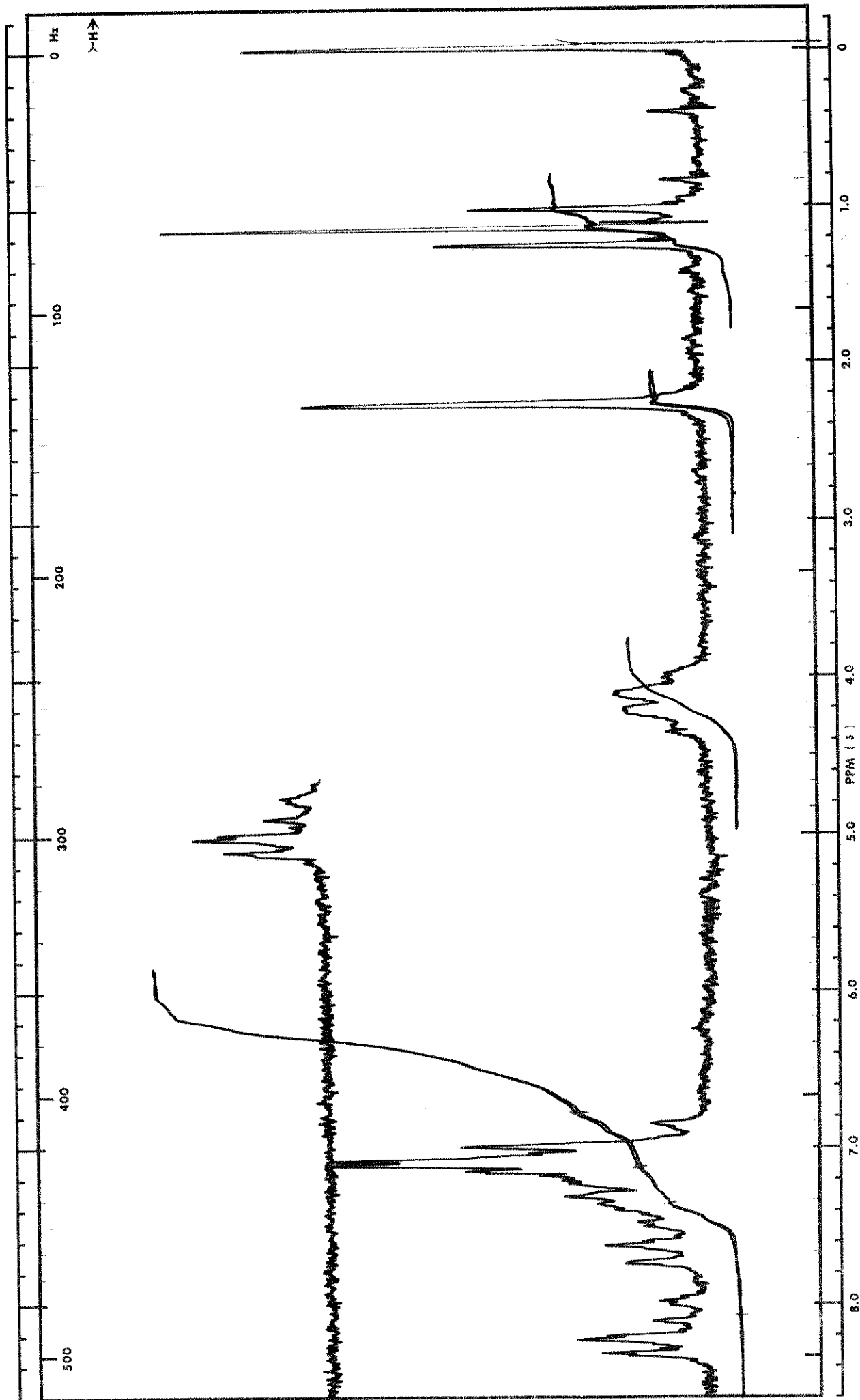
CHART 5-60T
MADE IN U.S.A.

Espectro 2. RMP da 2-etoxi-5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonil)pirimidin(3H)-4-ona (104).



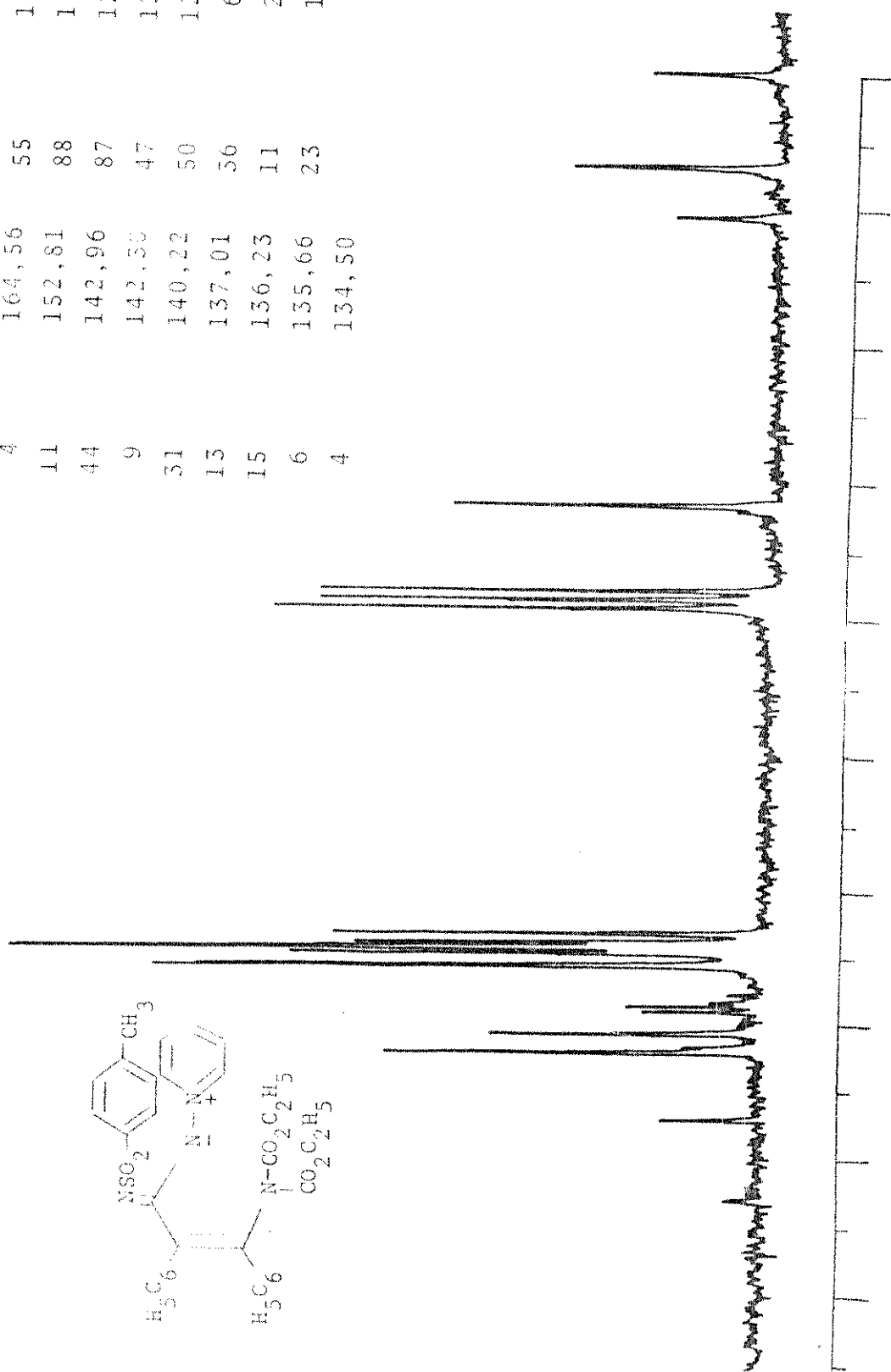
Espectro 3. RMP da 5,6-difenil-3-(p-toluenosulfonyl)uracil (109).

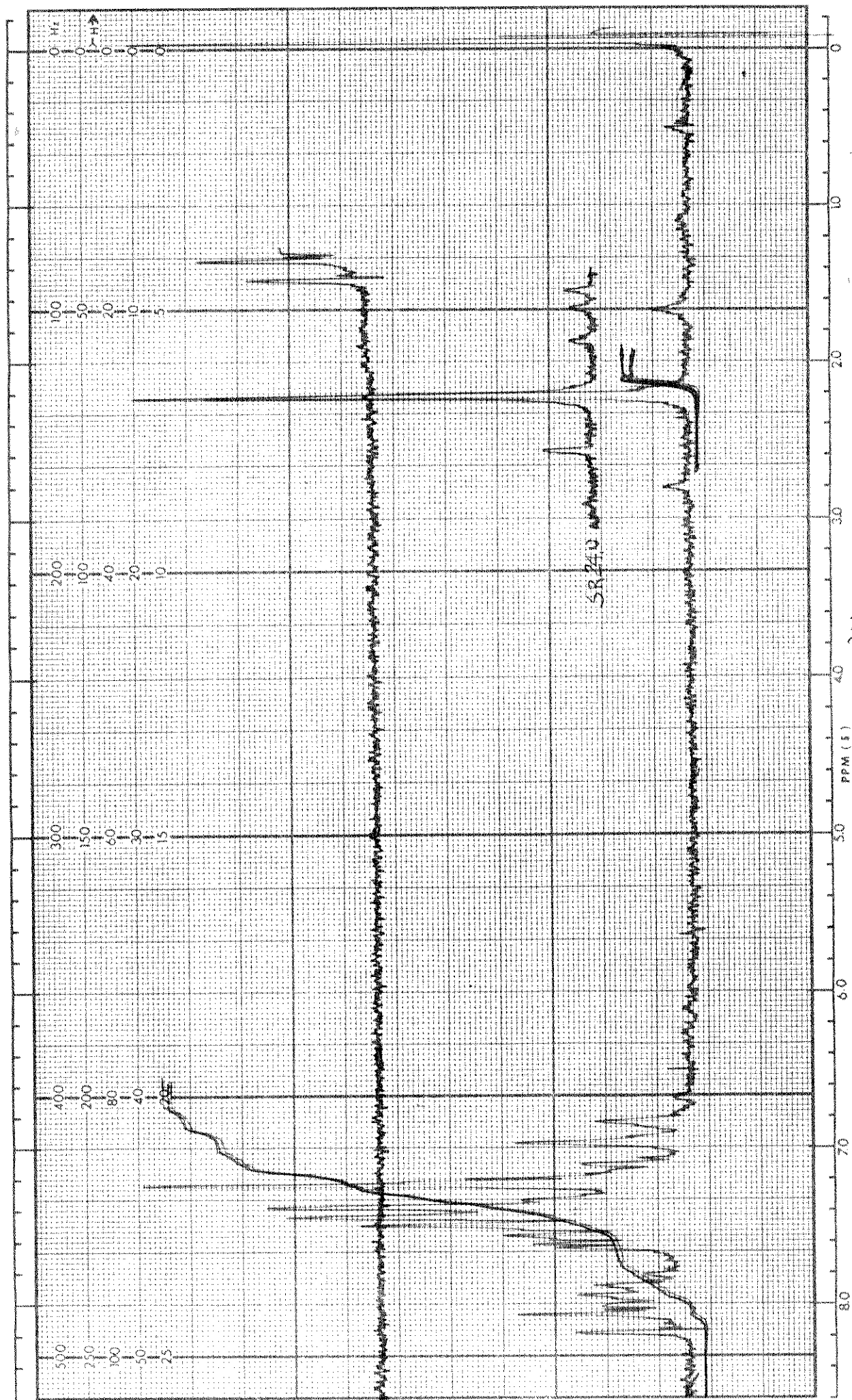
CHART S-60T
MADE IN U.S.A.



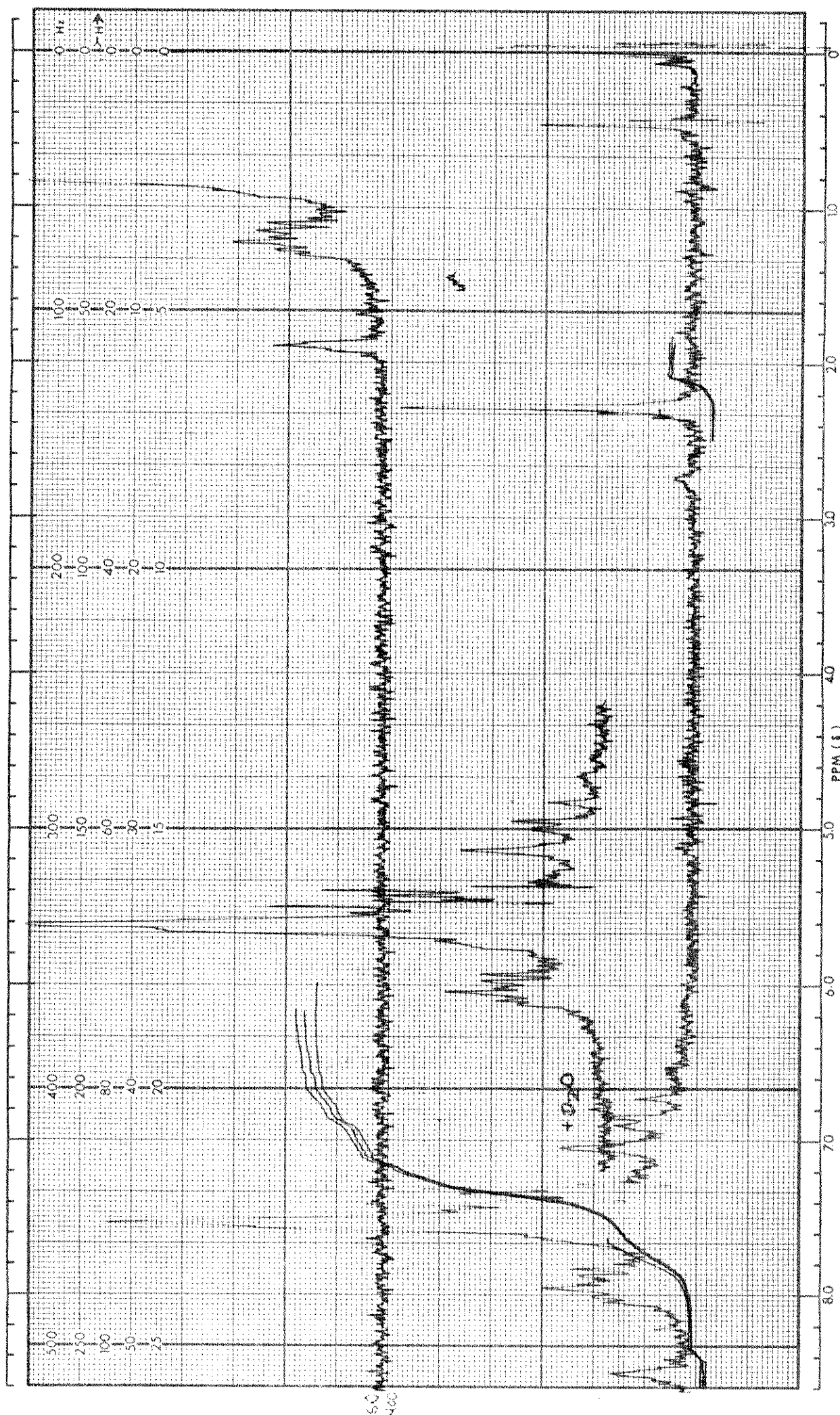
Espectro 4. RMP do ilídeo 113.

INT.	PPM	
4	164,56	130,27
11	152,81	130,14
44	142,96	128,37
9	142,50	127,59
31	140,22	127,47
13	137,01	126,72
15	136,23	125,59
6	135,66	63,05
4	134,50	21,27
		13,82

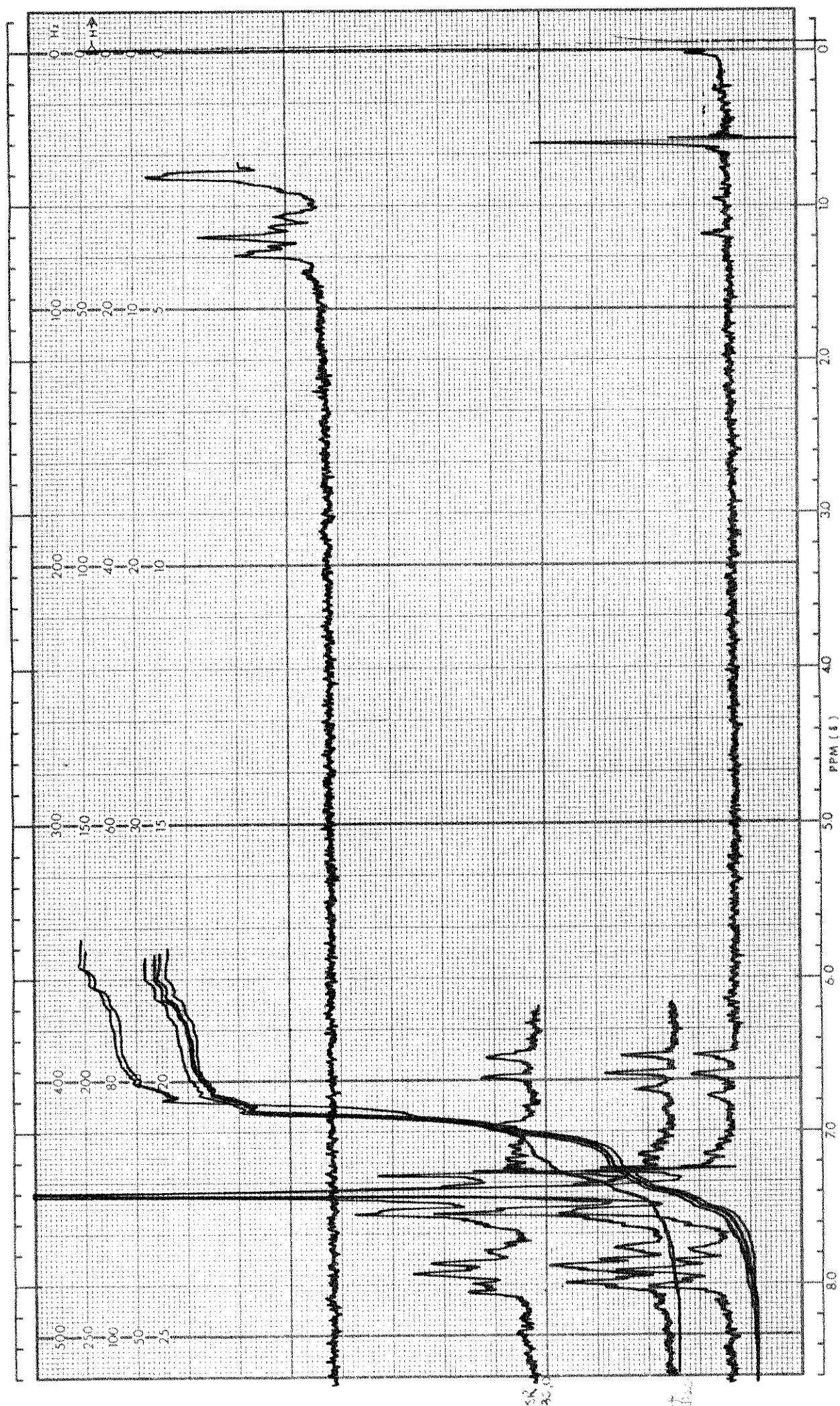
Espectro 5. RMN- ^{13}C do ilídeo 113.



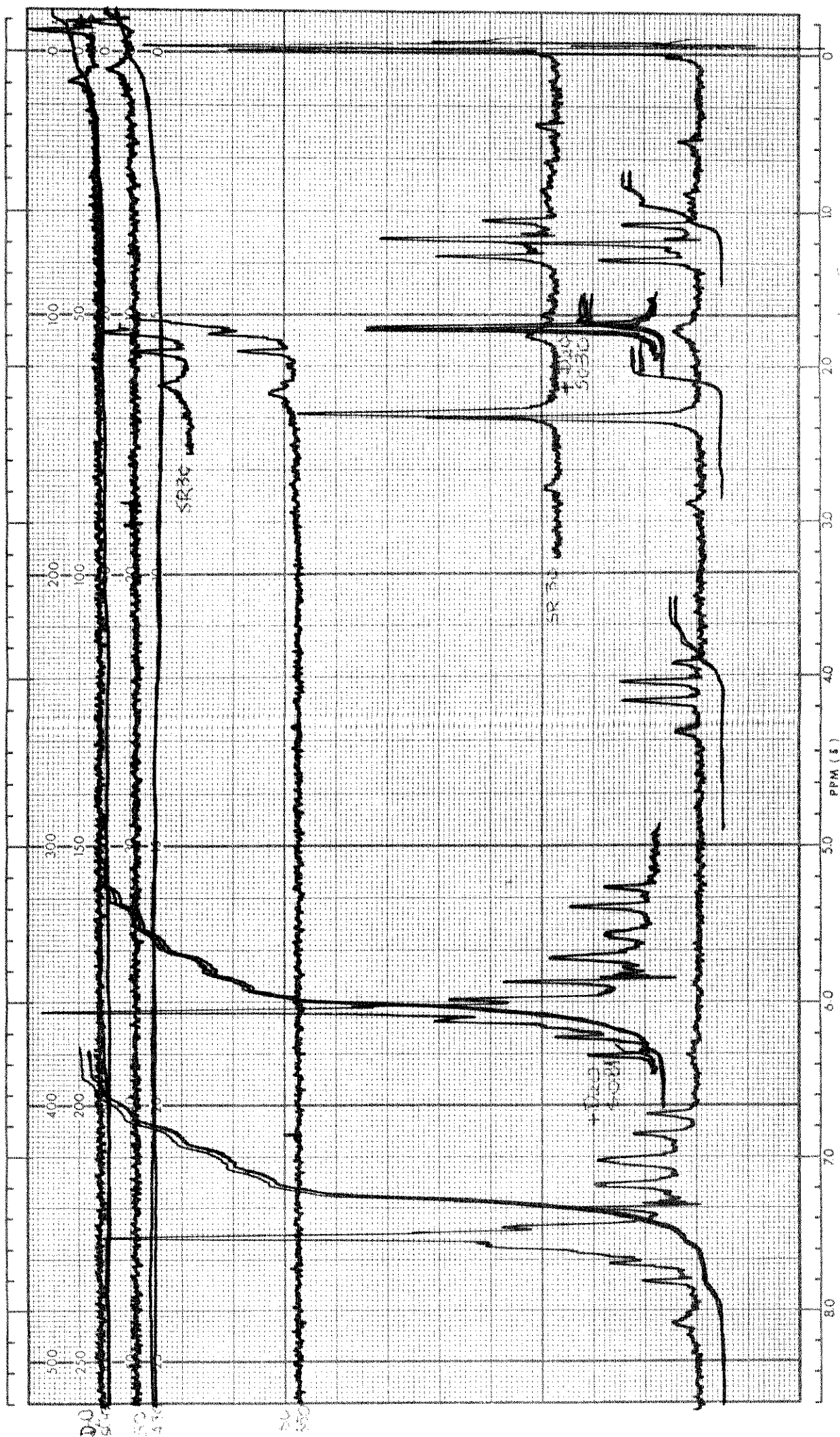
Espectro 6. RMP da 1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonilimino)-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (129).



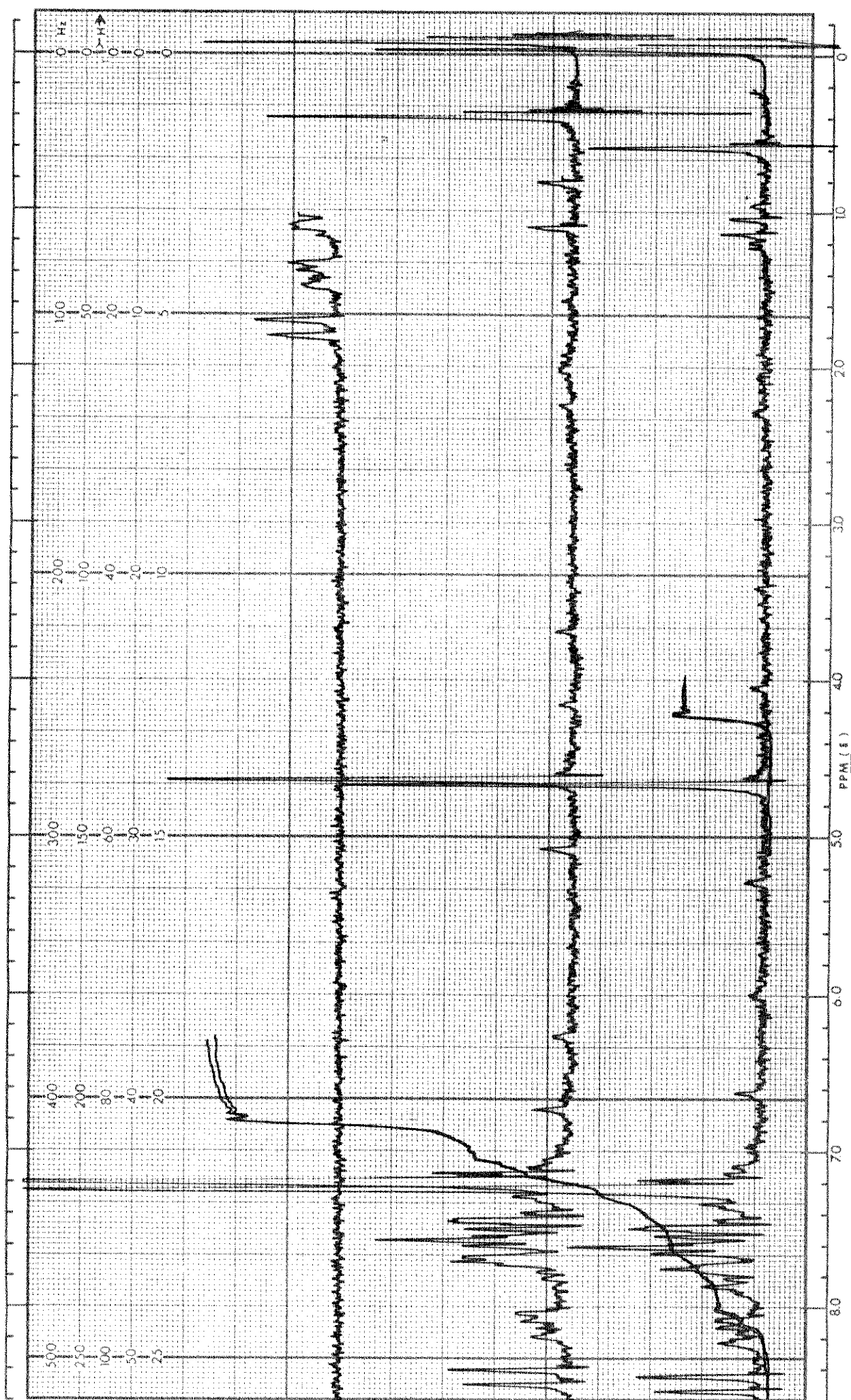
Espectro 7. RMP da 1,3-difenil-4-benzoil-2-(p-toluenosulfonamido)-
-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (132).



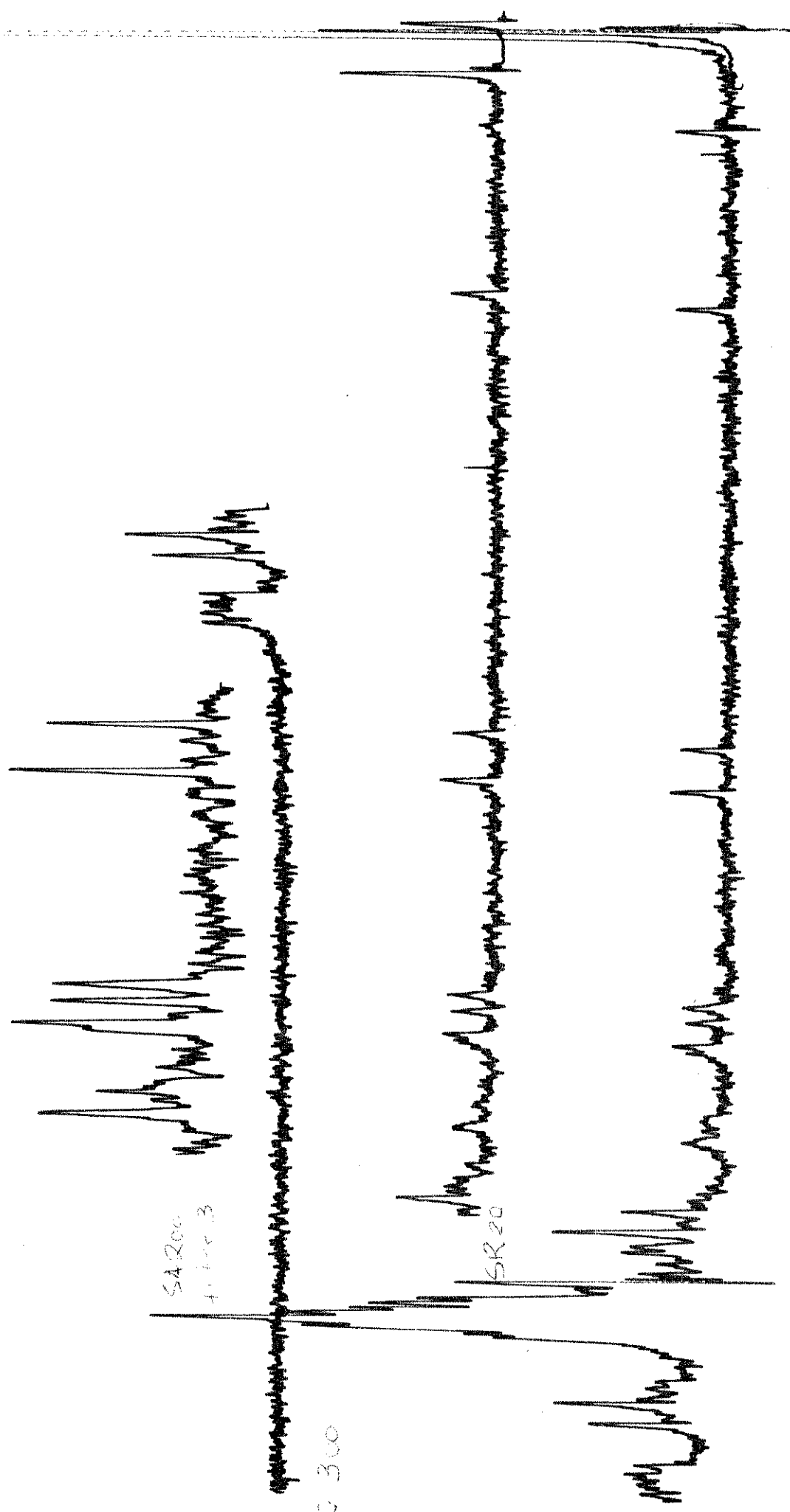
Espectro 8. RMP da 2-hidroxi-1,3-difenil-4-benzoil-4H-piridazino[6,1-a]isoquinolina (150).



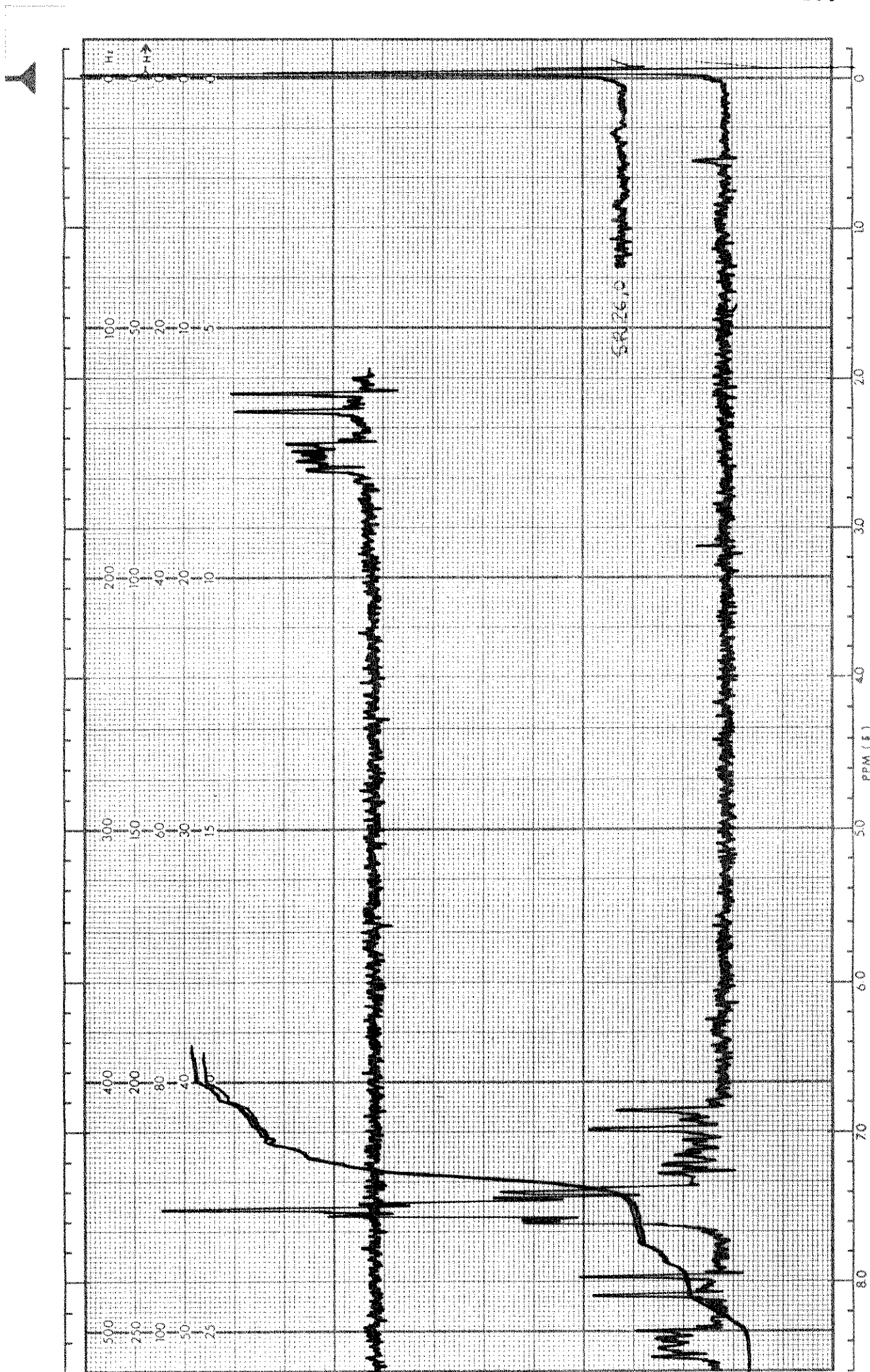
Espectro 9. RMP da 4-carboetoxi-1,3-difenil-2-(p-toluenosulfonamido)-
-4H-pirido[6,1-a]is oquinolina (136).



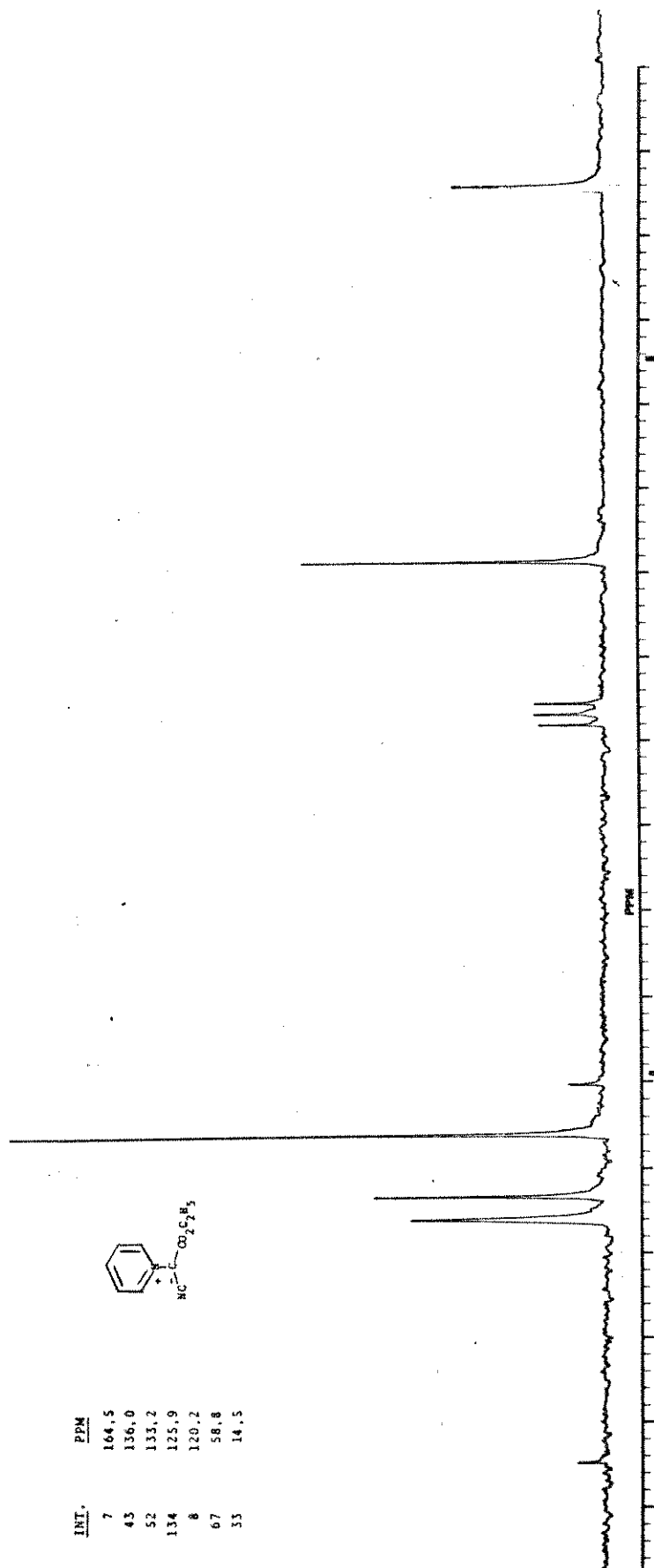
Espectro 10. RMP da 1-benzilisoquinolina (141).



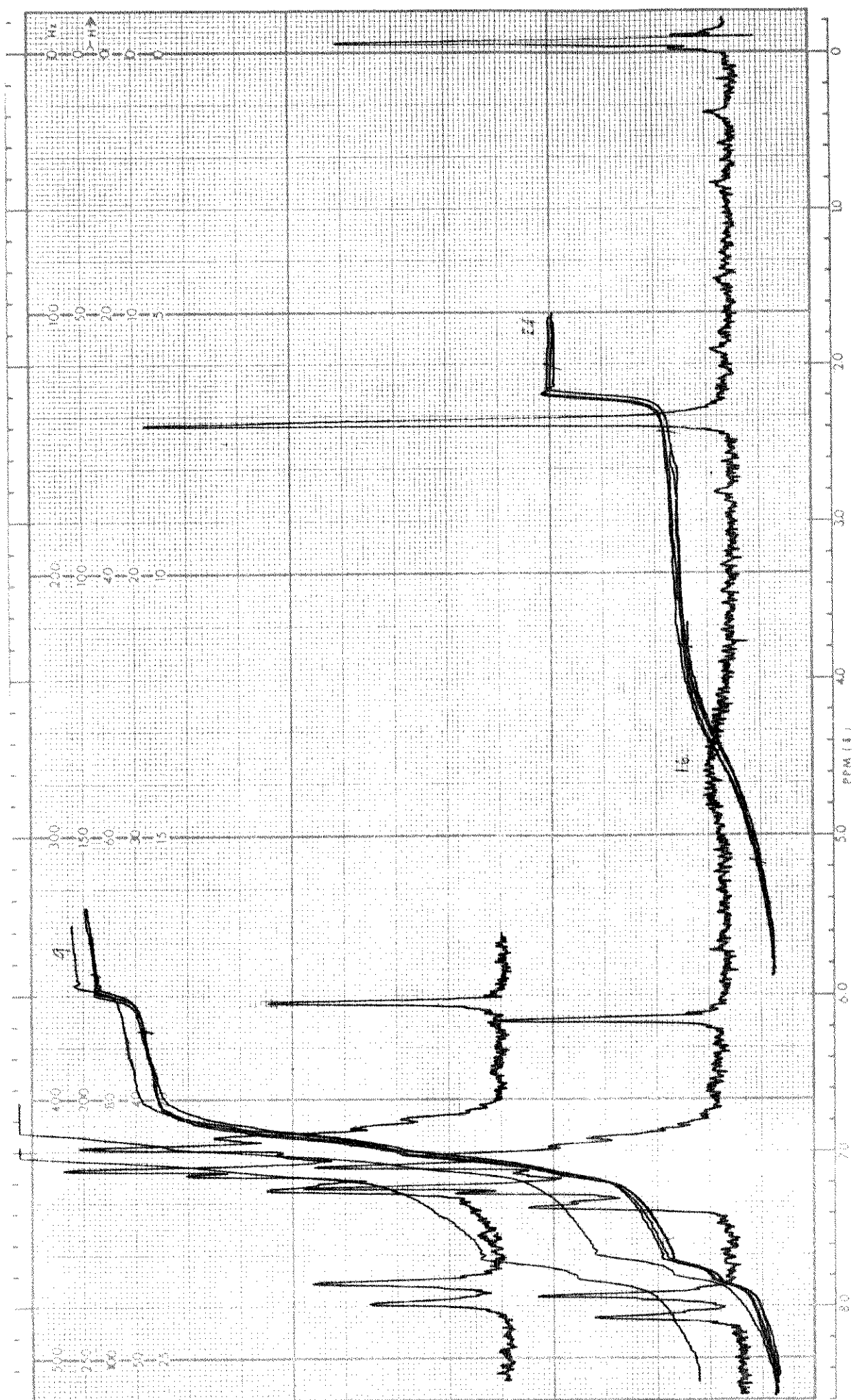
Espectro 11. RMP da mistura dos cicloadutos 143 e 145.



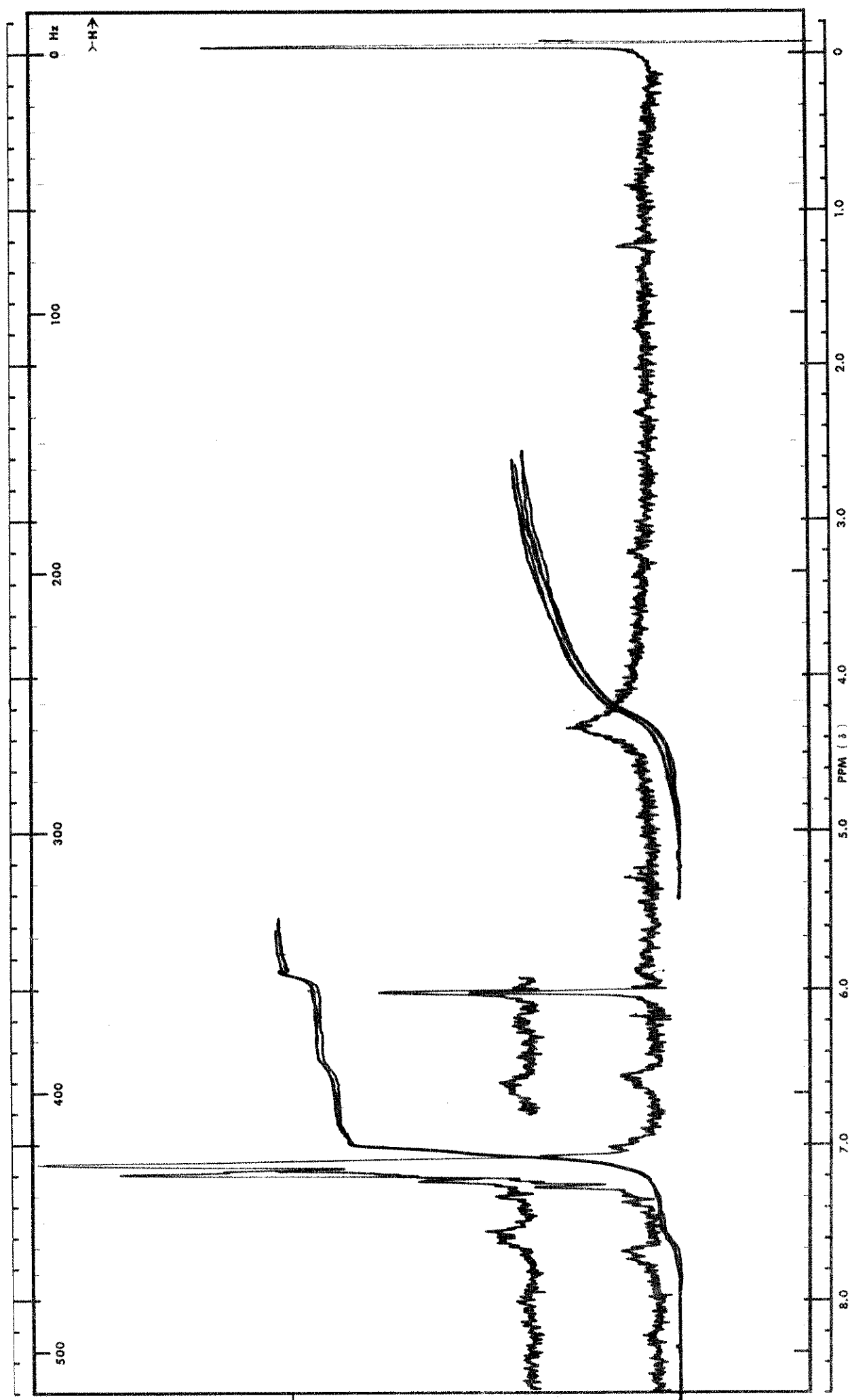
Espectro 12. RMP da 1,3-difenil-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona (145).



Espectro 13. RMN-¹³C do cianocarboximetilídeo de piridínio (59).

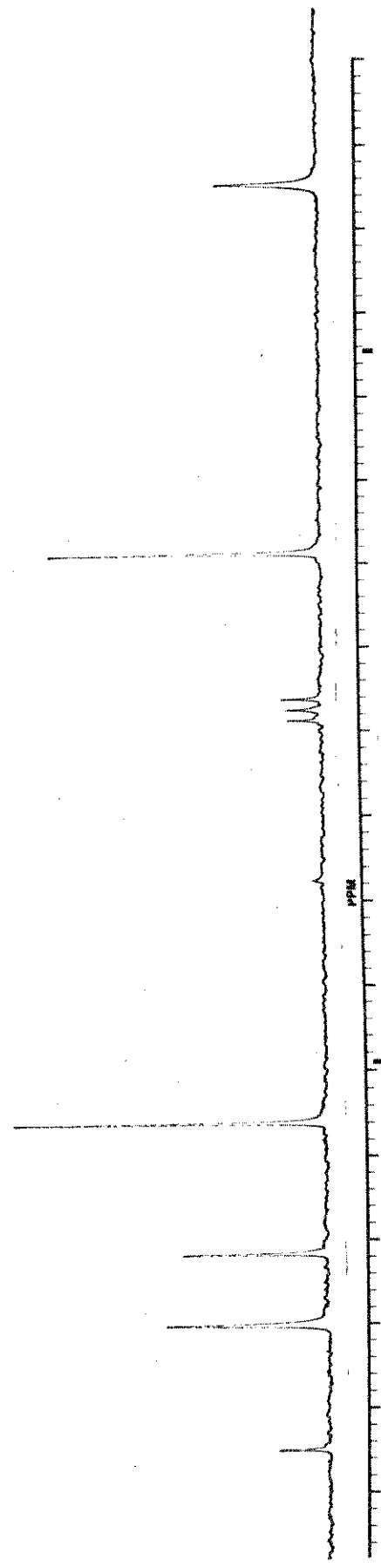
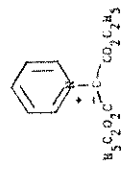


Espectro 15. RMP da 6-amino-3,4-difenil-2-(p-toluenosulfonamido)piridina (173).

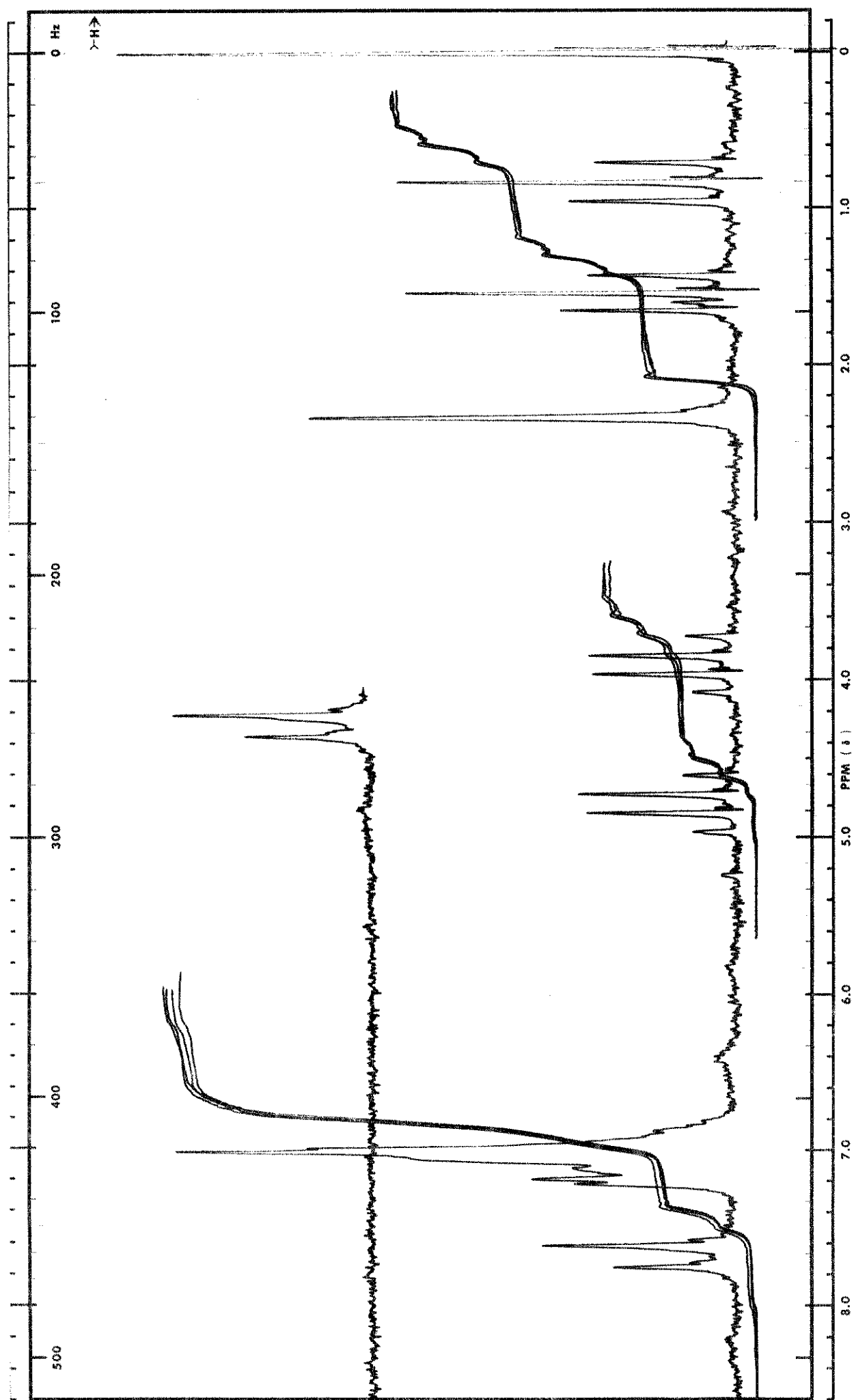


Espectro 16. RMP da 2,6-diamino-3,4-difenilpiridina (177).

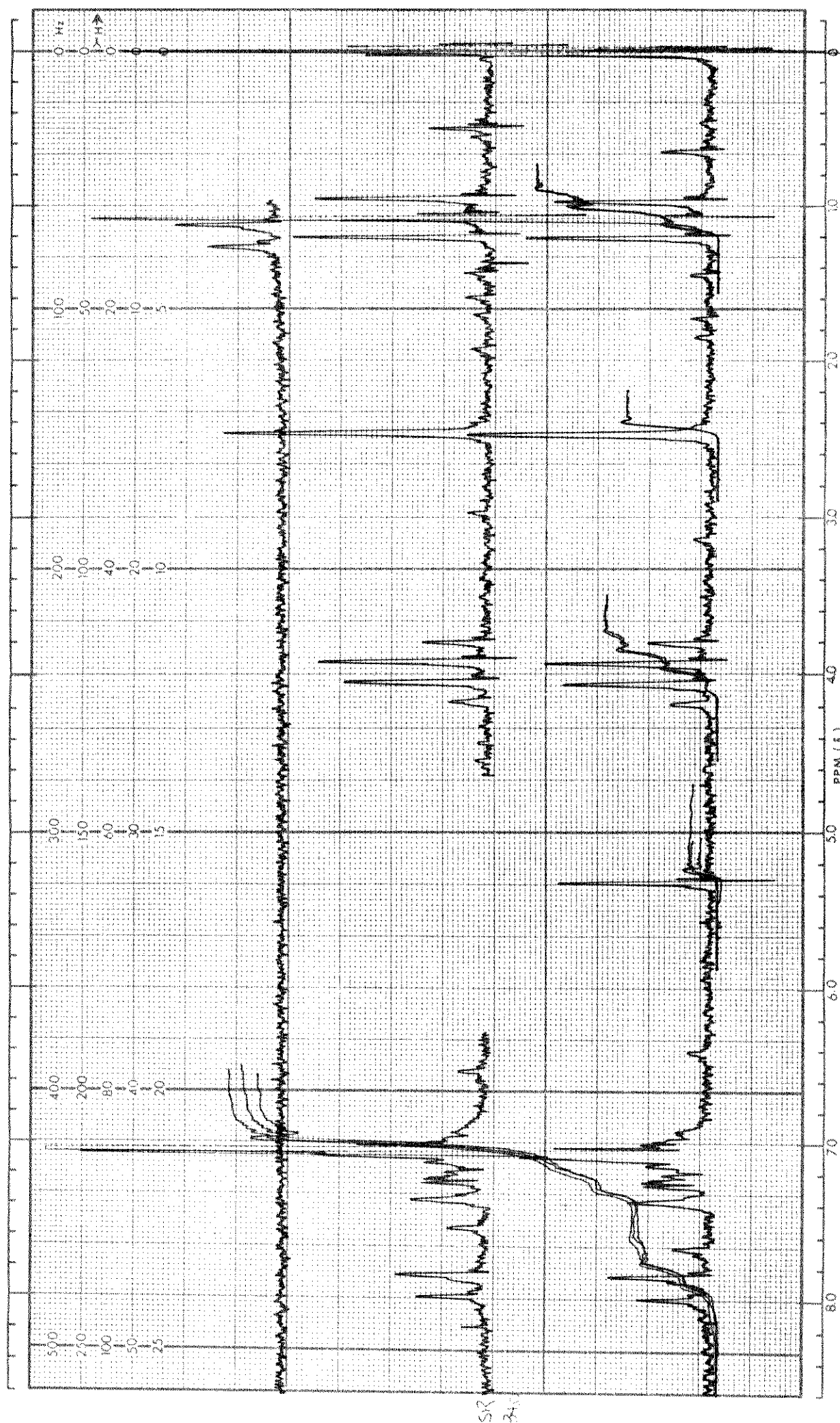
INT.	PPM
11	164,2
36	149,4
32	140,9
71	125,3
2	97,2
62	58,2
23	14,4



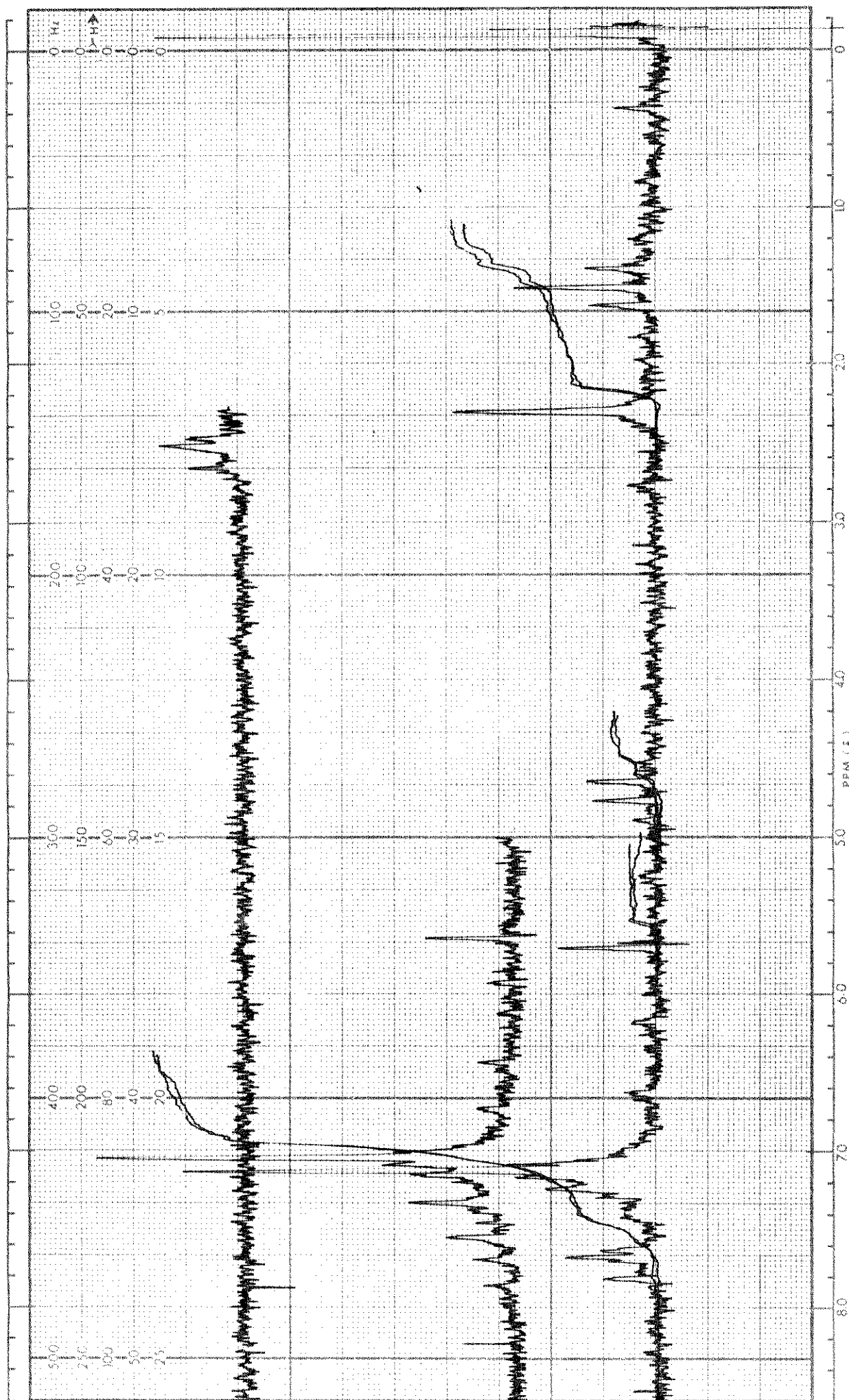
Espectro i7. RMN-¹³C do dicarboetoximetilídeo de piridínio (91).



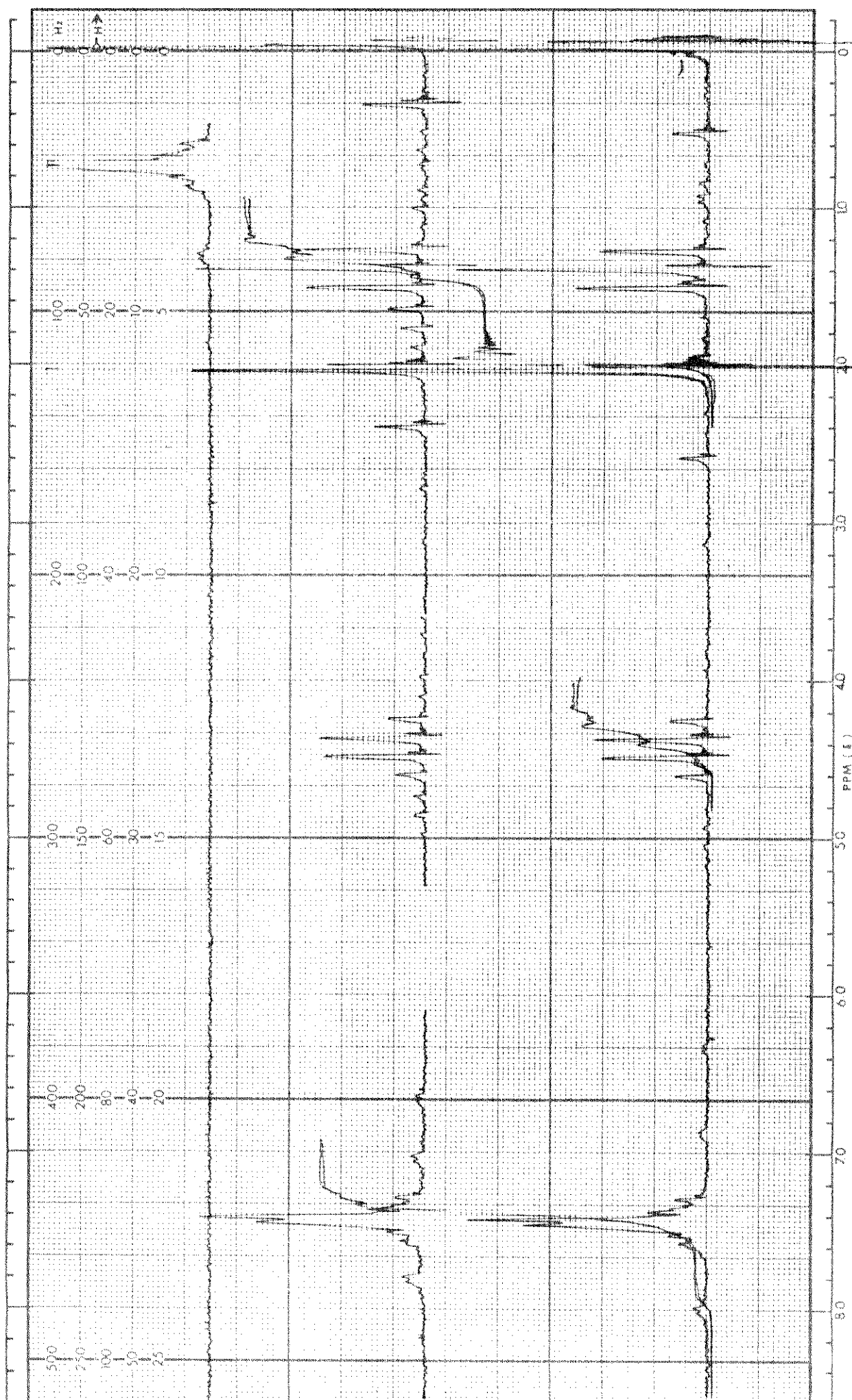
Espectro 18. RMP do produto 193.



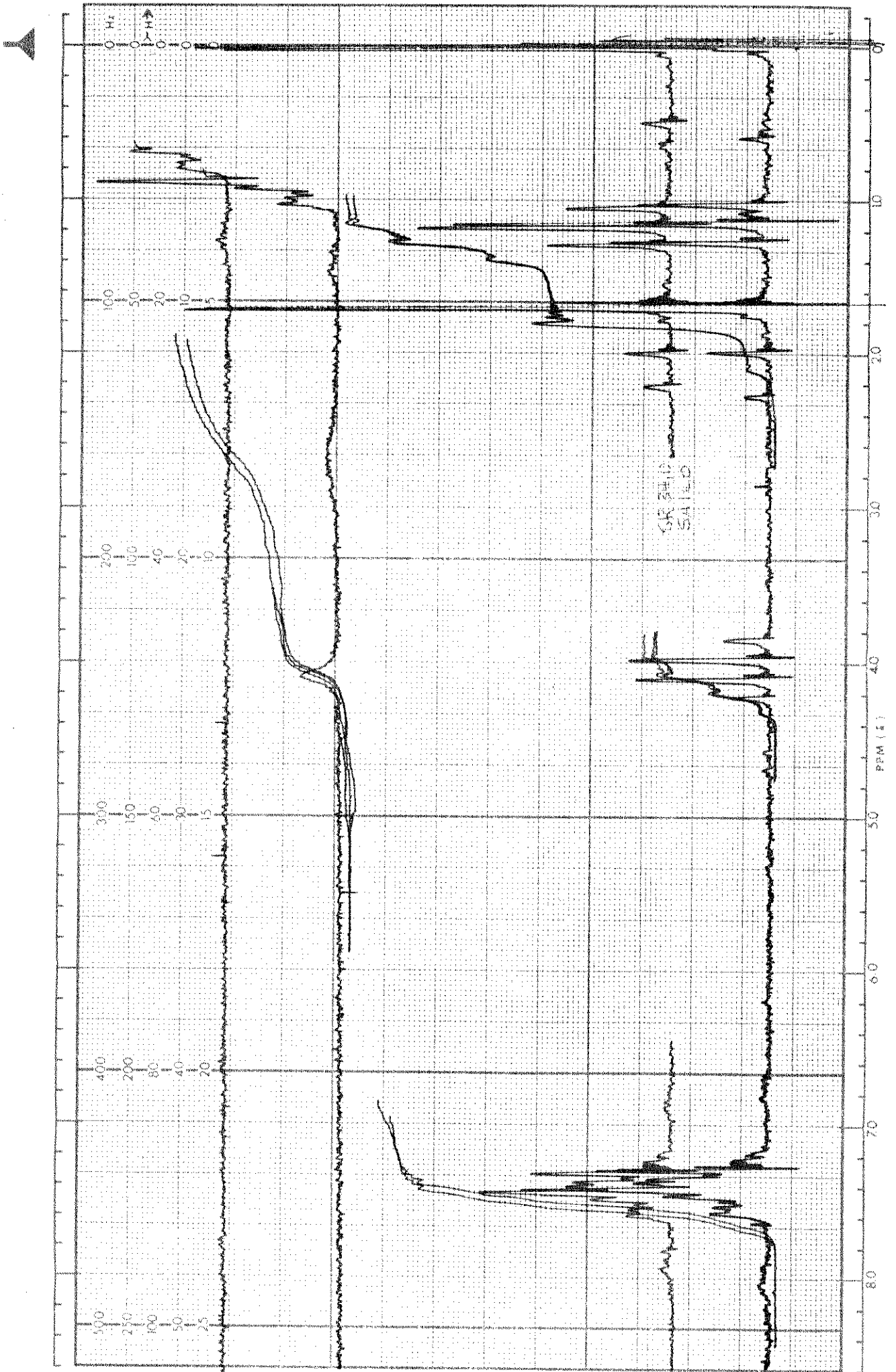
Espectro 19. RMP do produto de hidrólise básica 196.



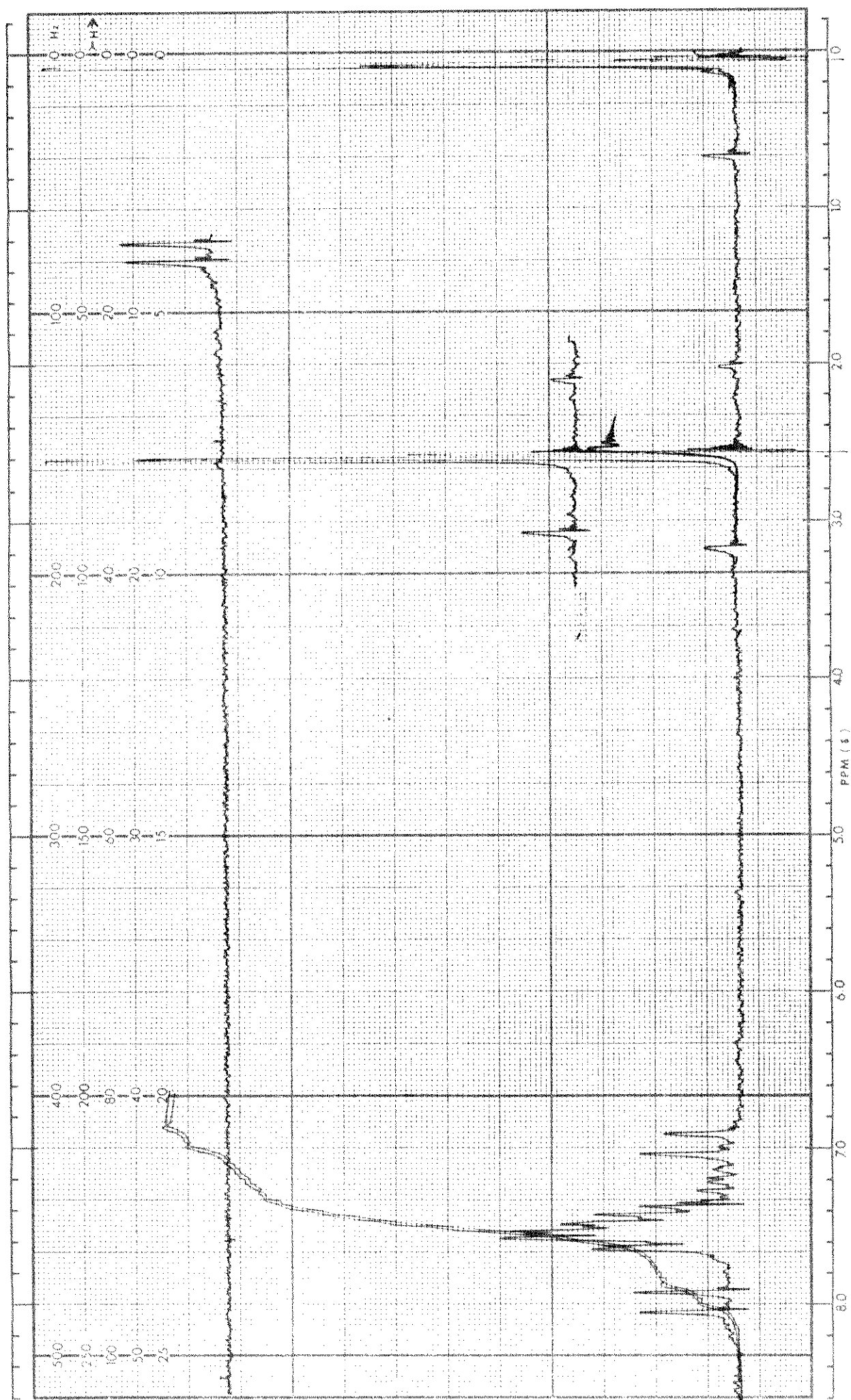
Espectro 20. RMP do produto 204.



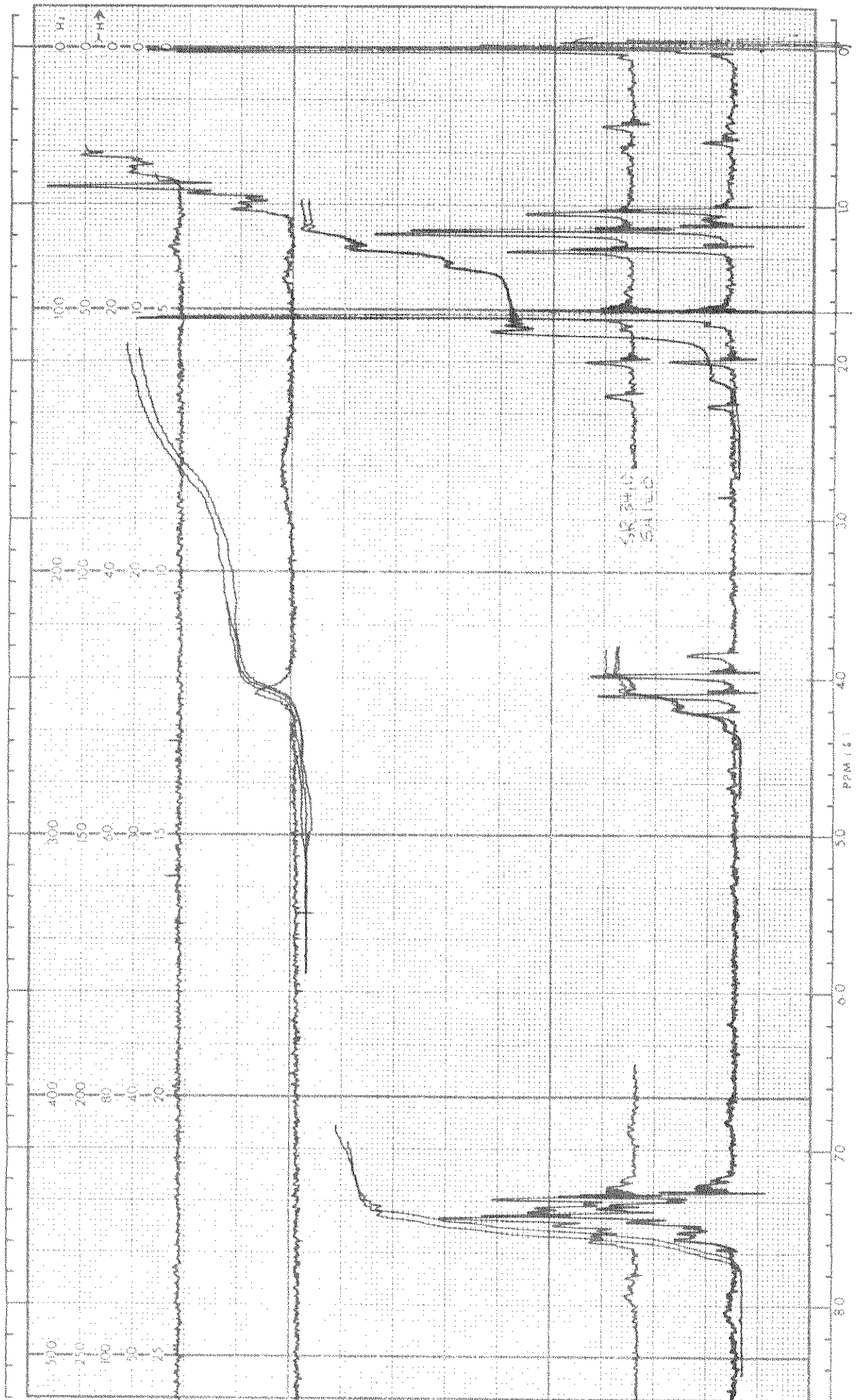
Espectro 21. RMP da oxazinona 208/209.



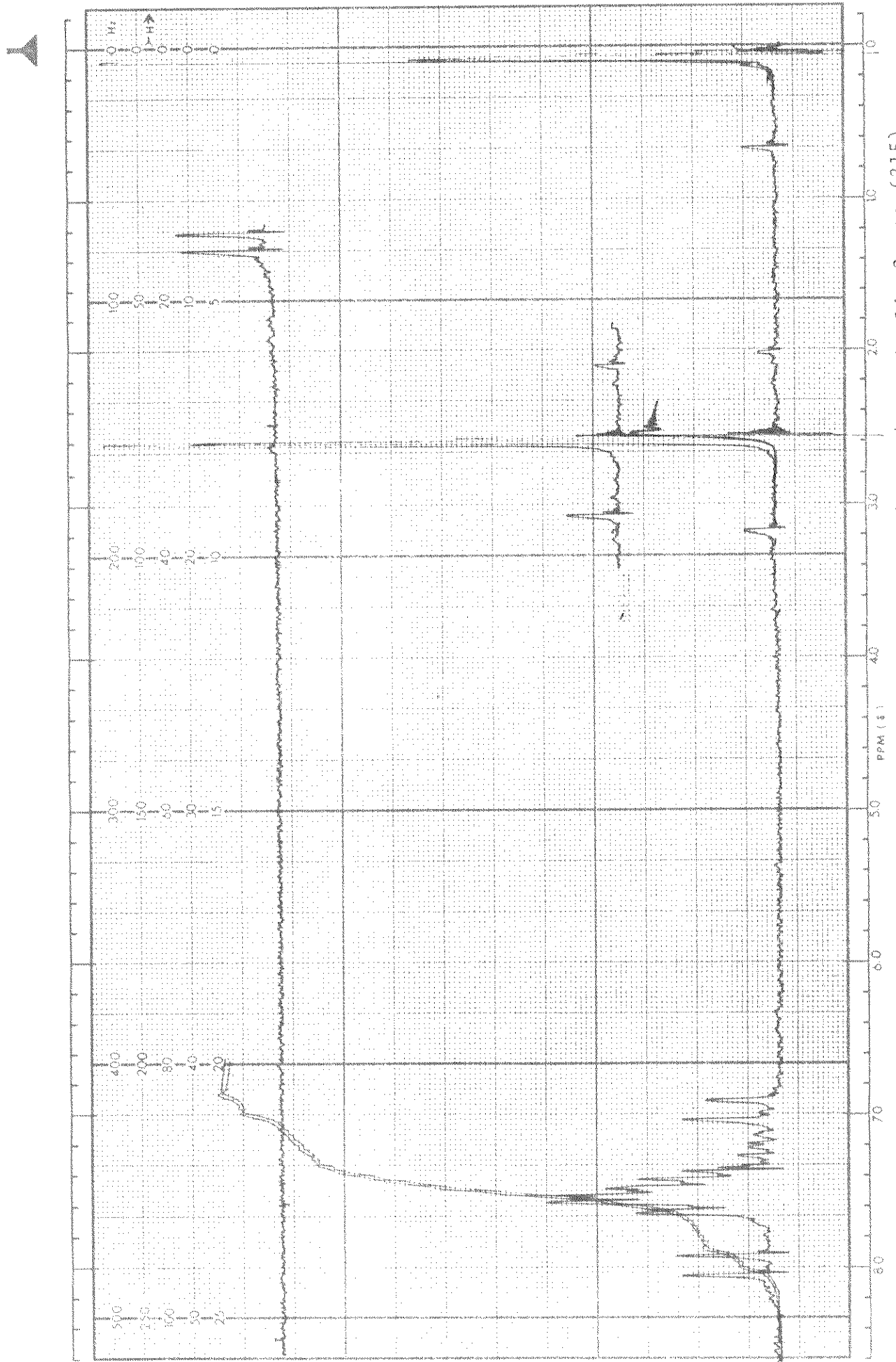
Espectro 22. RMP do produto de hidrólise 212/213.



Espectro 23. RMP da 3-metil-1-fenil-2H-piridazino[6,1-a]isoquinolin-2-ona (215).



Espectro 22. RMP do produto de hidrólise 212/213.



Espectro 23. RMP da 3-metil-1-fenil-2H-piridazino|6,1-a|isoquinolin-2-ona (215).